



نقش سلول T در ایمنی کووید ۱۹

ویروس کووید و مقابله با عفونت SARS-CoV-2 بوده است.

امروزه فعال شدن سلول T به عنوان شاخصی برای بروز کووید ۱۹ حاد تلقی می شود. زیرا از روی پاسخ ایمنی سلولی زودهنگام سلول T، می توان به SARS-CoV-2 گمان برد. اگرچه پاسخ زود هنگام سلول های T دارای نقش تعیین کننده ای در کاهش شدت بیماری دارد، اما گزارش هایی نیز گویای وجود یک الگوی فعال سازی نامیزان و مهار نشده ی سلول های T در نمونه های شدید است. در نمونه های شدید بیماری، پویایی سلول T نیز افزایش می یابد که می تواند نشان دهنده افزایش سطح آنتی ژن در سیستم تنفسی باشد، اما آیا در حالاتی هم از عفونت حاد با ویروس پاسخ سلول T به حالت خستگی می رسد، هنوز مشخص نیست. به علاوه، چون کووید ۱۹ بیماری دستگاه تنفسی است، هماهنگی تغییرات فاکتورهای خون واکنش زودهنگام سلول T در خون با رخداد های ویژه بافتی (tissue-specific event) مهم است.

برای نمونه تاخیر در تشخیص سلول های T خاص SARS CoV-2 در خون، آیا منعکس کننده آغاز دیگری از ایمنی سلولی در دستگاه تنفسی است و یا واکنش این دو بخش در این باره مستقل از هم هستند؟ عوامل زمینه ای باعث ناهماهنگی در پاسخ سلول T ایجاد می شود. در این باره، سن و جنس هر دو موثرند. مرد ها بیشتر دچار عوارض می شوند و در بانوان پویایی سلول T پس از عفونت با کووید ۱۹ بیشتر است.

در بیماران مسن مبتلا به کووید ۱۹، رابطه ی میان سلول T و سلول B دچار گسیختگی می شود.

طبق گزارشی، در کودکانی که اندازه $IFN\gamma + CD4+$ و $CD25 + CD4+$ در خونشان کمتر از بزرگسالان بود،

پیشرفت چشمگیری در درک نقش ایمنی سلول T در عفونت حاد و در دوره ی نقاهت کووید ۱۹ بدست آمده است. در این باره مقاله های زیادی منتشر شده است. این نوشته برگردان بخشی از مقاله *The known unknowns of T cell immunity to Covid 19 است که تقدیم خوانندگان می شود.

طیف بالینی گسترده بیماری کووید ۱۹ نشانگر تفاوت های گسترده دفاع ایمنی در برابر SARS-CoV-2 در میزبانان است که می تواند معلول پیش زمینه های گوناگونی باشد. بی گمان پاسخ اولیه و به هنگام سیستم ایمنی برای میزبان حیاتی است و می تواند از گسترش ویروس به دستگاه تنفسی زیرین و آغاز التهاب های سخت آسیب رسان پیشگیری کند. پژوهش های زیادی نشان داده است که سلول های T در پاسخ ایمنی آغازین به SARS-CoV-2 دارای نقش تعیین کننده هستند و می توانند یک حافظه کارآمد برای دراز مدت ایجاد کنند. در این زمینه مقاله های زیادی پر از داده هایی است که نشان می دهد که پاسخ های موثر سلول های T می توانند باعث کنترل زودهنگام شود، اما با توجه به گوناگونی یافته های بالینی، هنوز پرسش های بی پاسخ در این زمینه فراوان است.

سلول T در SARS-COV-2 حاد

پاسخ به هنگام سلول های T برای کنترل و پاکسازی بسیاری از عفونت های ویروسی سیستم تنفسی حیاتی است. بررسی های تازه بر روی موش تراریخته نشان دهنده ی اهمیت سلول های T در پاکسازی

زودتر از بیمارستان مرخص شدند، یعنی افزایش آنها در بیماران با سیر بهبودی رابطه‌ی معکوس دارد. همراه با جنس و سن، فاکتورهای خود ویروس و میزبان نیز در این میان دخالت دارند، برای نمونه این بیماری دارای مکانیسم‌هایی برای رویارویی با سیگنال‌های پیش التهابی همانند سیگنال اینترفرون 1 (IFN-I) است.

پروتئین‌های IFN-I میانجی‌گرهای التهابی کلیدی هستند که دفاع علیه ویروس را آغاز می‌کنند. شاید همین دلیل تاخیر در پاکسازی ویروس در بدن به علت این فاکتورها باشد. این نظر با بررسی افراد مبتلا به کووید ۱۹ شدید که دارای نقص ایمنی مادرزادی و اتوانتی‌بادی‌هایی که باعث کاهش فعالیت IFN-I می‌شود، تقویت شده است. همچنین گسترش و تمایز سلول‌های T ضد ویروس وابسته است به کنش مستقیم IFN-I و چون سلول‌های T فعال شده در افراد مسن پاسخ کمتری در برابر IFN-I نشان می‌دهند، می‌تواند منجر به کاهش پاکسازی ویروس و افزایش شدت کووید ۱۹ شود. با همه‌ی این دستاوردها، بازهم برای دریافتن حقیقت‌هایی در مورد فاکتورهای مفید و مضر میان ویروس و میزبان که بر پاسخ‌های اولیه سلول‌های T موثر است، نیاز بیشتری به پژوهش روی نمونه‌های جانوری و بررسی‌های بیشتری روی مردان و زنان در گروه‌های سنی گوناگونی هست.

سلول حافظه و پایداری آن

سلول‌های T حافظه در طول زندگی، انسان را در برابر عوامل بیماری‌زا محافظت می‌کند. بررسی‌های پیشین نشان داده است که سلول‌های T ویژه‌ی SARS-CoV و MERS-CoV تا سال‌ها پس از عفونت در خون قابل تشخیص بوده است. همچنین سلول‌های T CD4+ و CD8+ ویژه SARS-CoV-2 در خون بیشتر اهدا کنندگان بهبود یافته از کرونا دید می‌شوند. در گزارش بررسی‌های انجام شده با خون محیطی آمده است که در بیشتر نمونه‌ها پاسخ‌های سلول‌های CD4

مخصوص SARS-CoV-2، قوی‌تر از CD8 آن بوده است. همچنین ثابت شده است که سلول‌های T، بیشتر از سلول‌های T CD4+، CD8 در حال گردش بین خون و بافت‌هاست. ولی آیا پاسخ سلول‌های TCD4 خاص SARS-CoV-2 در بافت‌ها همیشگی خواهد بود به ویژه با وجود سایت‌های مانع‌های (barrier sites) نزدیک به سلول‌های پوششی؟ برای تایید این امر نیاز به انجام بررسی‌های بیشتری در دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی است.

سلول‌های T CD4+ ویژه کووید ۱۹ بیشتر دارای فنوتیپ سلولی Th1 یا TFH (سلول فولیکولی کمک کننده در گردش خون) است. به نظر می‌رسد که تمایز TFH در برخی بیماران مبتلا به کووید ۱۹ شدید، مختل است.

برای بررسی این پدیده، غدد لنفاوی و طحال متوفیان را مورد آزمایش قرار داده‌اند. نتیجه آن عدم وجود germinal centers و تمایز TFH Bcl6+ در بافت‌های کووید ۱۹ بوده است. اما هنوز پیامد نتایج بدست آمده از نمونه‌های کالبدگشایی روشن نیست و پژوهش‌های دیگری لازم است تا مشخص شود که آیا SARS-CoV-2 مسؤول اختلال در تشکیل سلول TFH است و می‌تواند باعث کاهش پاسخ آنتی‌بادی در عده‌ای از بهبود یافتگان اهدا کننده باشد.

افزون بر این، نیاز به بررسی‌های سازوکارانه (mechanistic studies) بیشتری است تا دانسته شود که آیا سلول‌های T حافظه وابسته به SARS-CoV-2، همانند مدل‌های پیشین خود به SARS-CoV و MERS-CoV در زمان وجود و یا عدم وجود آنتی‌بادی‌های خنثی کننده با تیترا بالا، دارای توان ایمنی پاینده در برابر چالش کشندگی هست؟ همچنین در پژوهش‌های درازمدت روی انسان می‌توان فهمید که آیا پس از سال‌ها از آلودگی نخستین همچنان کارایی پاسخگویی سلول حافظه پاینده است و توان محافظت در برابر آلودگی دوباره دارد؟

واکنش متقاطع سلول های T

در چندین مطالعه روی افرادی که از پیش با بیماری کووید ۱۹ برخورد نداشته اند، گزارش شده است که سلول های CD4+ و به میزان کمتری سلول های CD8+ پپتیدهای SARS-CoV-2 را شناسایی کرده اند.

نقشه برداری از اپی توپ های SARS-CoV-2 در افراد اهداکننده خون که در معرض ویروس نبودند، ایمنی سلول T را نشان می دهد که به طور بالقوه توسط ویروس های فصلی انسانی (HCoVs) ایجاد می شود و باعث سرماخوردگی می شود. علت این امر، شباهت آمینو اسید نسبتاً بالای بین اپی توپ های SARS-CoV-2 و HCoV های فصلی مانند HCoV-OC43، HCoV-HKU1، HCoV-229E و HCoV-NL63 است. وجود پاسخ های ایمنی سلولی واکنش متقاطع در جمعیت سلولی مانعی برای استفاده از روش های مبتنی بر سلول T برای ردیابی میزان عفونت SARS-CoV-2 در اهداکنندگان شده است. با توجه به این که این آنتی بادی ها درجه واکنش متقاطع به اندازه ی سلول های T ندارند، استفاده از آنها در تنظیم تشخیصی بالینی آسان تر است. تا اینجا چنین به نظر می رسد که سرولوژی بازتاب بهتری در ردیابی میزان عفونت در جامعه نشان می دهد. بهر روی بررسی های بیشتر و دقیق تری برای درک بهتر طیف کامل واکنش های متقاطع مورد نیاز است.

پرسش کلیدی که در این زمینه مطرح می شود این است که آیا پاسخ های ایمنی سلول T از پیش موجود (preexisting T cell responses) شدت کووید ۱۹ را تحت تاثیر قرار می دهد؟ به نظر نمی رسد که سلول های T خاص SARS-CoV-2 باعث پاکسازی و یا ایجاد ایمنی گله ای شود، ولی ممکن است کمک کند که جلوی راه های گریز ویروس از سیستم ایمنی را سد کند، برای مثال جلوی گریز از مکانیسم دفاعی میزبان به واسطه IFN-1 که باعث فشار اولیه بر ویروس می شود را می گیرد. این پدیده با پشتوانه ی

بررسی های انجام شده بر روی موشها بدست آمده، بدین سان که سلول های T CD4+ حافظه ی مجاری هوایی، اپی توپ محفوظ SARS-CoV را شناسایی کرده و باعث پیشگیری از ویروس مربوطه شده است.

SARS-CoV-2-SPECIFIC RESIDENT MEMORY T CELLS

سلول های T حافظه مقیم بافتی (TRM) یک نسل متمایز از سلول های T هستند. این سلول ها در درون بافت ها قرار دارند و در خون محیطی گردش نمی کنند. به عنوان نگهبانان شناخته شده اند که با دخالت سریع خود از عفونت مجدد جلوگیری می کنند. غالب سلول های T در بافت های غیر لنفاوی، مانند دستگاه تنفسی، TRM به شمار می آیند. در مورد عفونت های تنفسی مقاله های روبه افزایشی نشان می دهد که TRM می تواند در برابر بیماری شدید ریوی محافظت کند. به همین ترتیب، سلول های CD4+ راه هوایی می توانند ایمنی متقاطع بین ویروس های کرونا و ویروس انسان و خفاش ایجاد کنند، با تأکید بر اینکه سلول های T واکنش متقاطع در دستگاه تنفسی می توانند از چالش کشنده با کرونا ویروس های بیماریزا پیشگیری کنند. اما این که آیا TRM واکنش متقاطع، ناشی از ویروس های فصلی، می تواند از انتقال SARS-CoV-2 از دستگاه تنفسی فوقانی به ریه جلوگیری کند و در نتیجه از شدت COVID-19 بکاهد، هنوز مشخص نشده است. اما، جایی که TRM مانع از شیوع بیماری ویروسی از دستگاه تنفسی فوقانی به پایین می شود، در عفونت آنفلوآنزای A نشان داده شده است و ممکن است مصونیت جزئی عفونت ثانویه با سویه های ناهمگن را تشکیل دهد.

بعلاوه، اینکه آیا TRM خاص SARS-CoV-2 که از کووید ۱۹ برانگیخته شده باشد، و اینکه آیا این سلول ها در طولانی مدت محافظ هستند، نیز

ناشناخته مانده است. اگرچه مطالعات خاصی روی موش ها نشان داده است که پایداری TRM در ریه کوتاه مدت است، اما شواهدی وجود دارد که همتایان آنها در دستگاه تنفسی فوقانی با کمترین تباهی بیش از یک سال در ریه انسان می مانند. در حال حاضر شواهدی مبنی بر تأمین "sterilizing immunity" توسط TRM وجود ندارد، اما داده ها نشان می دهد که TRM می تواند باعث تسهیل کنترل سریع عفونت SARS-CoV-2 دستگاه تنفسی فوقانی، تکثیر و انتشار شود. در این راستا، کارهای بیشتری روی ر مدل های حیوانی ممکن است شواهدی را در رابطه با اینکه آیا ایمنی محلی با واسطه TRM می تواند به این نوع مصونیت برسد، ارائه دهد.

کووید طولانی

شمار چشم گیری از بیماران مبتلا به کووید ۱۹ نشانگان ناهمگنی را بروز می دهند که بیش از یک ماه ادامه دارد. این پدیده ناهمگن به عنوان "کووید طولانی" شناخته می شود و حدود ۱۰٪ از بیماران مبتلا به کووید ۱۹ را در بر می گیرد.

بسیاری از نشانه ها ممکن است مربوط به آسیب مداوم بافتی در کووید ۱۹ شدید باشد. البته در بسیاری از افراد با علائم کووید ۱۹ خفیف تر نیز درگیر تظاهرات طولانی مدت مزمن در سیستم های قلبی عروقی، عصبی و تنفسی می شوند، که ممکن است در این حالت پویایی مداوم سیستم ایمنی و یا التهاب در COVID طولانی نقش داشته باشد.

مکانیسم های گوناگونی ممکن است زمینه ساز در این فرایند باشد، اما این که سلول T در این میان نقشی دارد، معلوم نیست. COVID طولانی در زنان، مشابه بیماری های خود ایمنی، نسبت به مردان شیوع بیشتری دارد. در این باره این پرسش مطرح می شود که آیا شرایط ایجاد کووید طولانی پیرو مکانیسم ایجاد خود ایمنی است و یا شرایطی التهابی؟

با توجه به اینکه سلول های T مخصوص HCoV می توانند واکنش متقاطع به میلین در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس داشته باشند، یک مکانیزم فرضی در پشت شرایط مربوط به خود ایمنی پس از کووید ۱۹ می تواند باعث تقلید مولکولی (molecular mimicry) باشد. اما باید مشخص شود که آیا سلول های T اختصاصی SARS-CoV-2 توانایی واکنش در برابر آنتی ژن های خودی را دارند؟ در راستای تاثیر احتمالی (HLA) یا سایر ژن های مرتبط با سیستم ایمنی با افزایش خطر ابتلا به COVID طولانی مدت، نیز نیاز به پژوهش های ژنتیکی وسیعی است.

بهرروی در سایه ی تلاش های پژوهشگران، گرچه درک علمی از کشف زوایای تاریک پاسخ سلول های T در برابر SARS-CoV-2 بسیار افزایش یافته است، اما هنوز ناشناخته های بسیاری هست که باید شناخته شود. روشن است که سلول های T نقشی اساسی در ایجاد کنترل زود هنگام و پاکسازی بسیاری از عفونت های ویروسی دارند، اما نقش واقعی آنها در عفونت SARS-CoV-2 در حال آشکار شدن است. سلول های T در این بیماری خاص حتی ممکن است پیامدهای مخرب بالینی داشته و به تظاهرات طولانی مدت COVID بیانجامد.

بهر روی امروزه، برای آشنایی با جنبه های مفید و مخرب سلول های T خاص SARS-CoV-2 در فرایند حاد بیماری، نقاهت و بهبودی و واکسن COVID-19، نیاز به کندو کاوهای ژرف تر، با استفاده از مدل های حیوانی و بررسی های طولانی گروه های بزرگ بیماران دارد.

* منبع:

<https://immunology.sciencemag.org/content/5/53/eabe8063>