

病毒免疫学研究进展

冯思源*, 伍欣妍*, 罗展豪, 涂传佳, 刘晓田, 江幸燕, 刘家俊#

珠海科技学院生命科学学院, 广东 珠海

收稿日期: 2024年4月20日; 录用日期: 2024年5月20日; 发布日期: 2024年5月29日

摘要

病毒免疫学研究在当下占据着重要地位, 对宿主有不可或缺的影响, 病毒的结构简单, 仅由蛋白质和核酸组成, 但是当下大量病原体都属于病毒, 大致可以将病毒分成DNA病毒和RNA病毒两类, 他们会通过七个阶段去复制赖以生存, 经过宿主细胞的识别, 激发宿主的先天性和适应性免疫反应对抗病毒, 然而, 病毒可能被识别后清除或者会通过逃逸机制躲避宿主的免疫系统攻击, 变异后的病毒则会有更强的逃逸功能。目前, 疫苗的研究带来了显著发展, 积极解决疫苗研发的挑战, 同时引用创新的治疗方法控制病毒。通过研究病毒的变异和逃逸机制, 提供了未来的研究方向和重点, 为癌症、传染病等疾病的预防和治疗提供新思路。通过病毒免疫学的研究, 为疫苗开发、保障生物安全、开发新技术都提供了明确的方向。

关键词

病毒, 免疫反应, 疫苗, 逃逸

Progress in Viral Immunology

Siyuan Feng*, Xinyan Wu*, Zhanhao Luo, Chuanjia Tu, Xiaotian Liu, Xingyan Jiang, Jiajun Liu#

School of Life Sciences, Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai Guangdong

Received: Apr. 20th, 2024; accepted: May 20th, 2024; published: May 29th, 2024

Abstract

Viral immunology research occupies an important position in the present and has an indispensable influence on the host. The structure of the virus is simple, only consisting of protein and nucleic acid, but now a large number of pathogens belong to the virus. The virus can be roughly divided into DNA viruses and RNA viruses, which will through seven stages to replicate, after the host cell

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 冯思源, 伍欣妍, 罗展豪, 涂传佳, 刘晓田, 江幸燕, 刘家俊. 病毒免疫学研究进展[J]. 免疫学研究, 2024, 6(2): 15-30. DOI: 10.12677/is.2024.62002

identification, stimulate host innate and adaptive immune response to antiviral. However, the virus may be identified after clear or through an escape mechanism from the host immune system attack, while mutation of the virus will have a stronger escape function. Currently, vaccine research has brought significant development, actively addressing the challenges of vaccine development, while citing innovative treatments to control the virus. By studying the mechanism of virus mutation and escape, it provides future research directions and priorities, and provides new ideas for the prevention and treatment of cancer, infectious diseases and other diseases. Through the research of viral immunology, it provides a clear direction for vaccine development, biosafety guarantee and the development of new technologies.

Keywords

Virus, Immune Response, Vaccines, Escape

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

病毒是地球上最丰富的生物实体, 据估计约有 10^{31} 种病毒[1]。病毒是微小的生物实体[2], 本质上由蛋白质与核酸组成[3], 在活细胞内利用宿主细胞的营养物质来进行自主复制, 从而达到增殖后代的目的[2]。它们可以感染从细菌到动物(包括人类)的各种生物, 存在于世界上所有栖息地[4], 其潜在危害成为人类面临的一大挑战。人类经常暴露于种类繁多的病毒中, 事实上, 超过三分之二的人类病原体属于病毒[5], 如流感、天花、肝炎、狂犬病、疯牛病以及艾滋病等等, 它们可以引起各种感染性疾病, 从而导致器官功能衰竭甚至死亡。18 世纪末, Edward Jenner 率先对疫苗接种进行了科学研究, 并系统地为人接种了毒性较弱的牛痘病毒, 使其免受与之密切相关的天花病毒的侵害[6]。随着科学技术的进步, 人类对抗病毒的手段也在不断加强。COVID-19 疫情的爆发让全球意识到了病毒极强的传染性和不稳定的致命性[7], 而病毒的变异性和适应性也给病毒免疫学研究提出了更大挑战。病毒免疫学研究在当今医学领域扮演着至关重要的角色, 深入研究病毒结构、复制过程及宿主免疫应答, 有助于理解病毒与人类健康之间的互动关系, 为疫苗研发提供科学依据, 开发免疫治疗手段, 揭示病毒逃逸机制和免疫应答之间的博弈, 从而促进全球公共卫生安全, 保障人类健康。目前, 免疫学研究已经成为多国政府、科技和企业界高度关注和大力投入的重要方向, 也是代表国家科技实力与医学研究水平的战略必争之地。因此, 发展病毒免疫学研究对于推动临床医学进步、促进国民健康有着极其重要意义。本文主要对病毒的结构及复制过程、宿主免疫应答、逃逸机制和疫苗研发等方面进行综述, 并探讨了未来病毒免疫研究的发展方向 and 面临的挑战, 希望能为医学界未来研究病毒防控和治疗提供新思路 and 方向。

2. 病毒的结构与复制

2.1. 病毒的基本结构

病毒的基本结构是由核心和衣壳构成的核衣壳, 衣壳由一种或多种不同类型的蛋白质组成, 有些病毒的核衣壳外有包膜和包膜的构成成分刺突。有包膜的病毒称为包膜病毒, 无包膜的病毒体称裸露病毒。每种病毒还拥有嵌入其最外层的病毒附着蛋白。如果是裸露病毒, 则可以在衣壳中找到; 如果是包膜

病毒, 则可以在包膜中找到。

每种病毒都拥有蛋白质衣壳, 以保护其核酸基因组免受恶劣环境的影响[8]。大多数病毒可归类为具有螺旋或二十面体结构, 少部分病毒具有复杂的结构, 并不严格遵循简单的螺旋或二十面体形状[9]。

2.1.1. 螺旋衣壳结构

螺旋衣壳通常是柔性的和棒状的。螺旋衣壳的长度通常由核酸的长度决定, 螺旋衣壳可以是裸露的, 即没有包膜。然而, 尚无已知的具有裸螺旋核衣壳的动物病毒的例子, 迄今为止发现的所有带有螺旋衣壳的动物病毒都是有包膜的, 这种螺旋衣壳可能呈杆状或球形, 表明这些病毒中的螺旋衣壳是柔性的。螺旋衣壳只能包装单链 RNA, 但不能包装双链 DNA 或 RNA, 可能是因为双链核酸的刚性。但一些具有螺旋衣壳的病毒可能仅具有一个含有一种病毒体 RNA 分子的衣壳或多个含有多个 RNA 片段的衣壳[10]。

2.1.2. 二十面体衣壳结构

与螺旋病毒相比, 二十面体病毒的基因组完全包装在充当蛋白质外壳的二十面体衣壳内。最初这些病毒被认为是球形的, 但电子显微镜和 X 射线晶体学的进步表明它们实际上是二十面体结构。组成结构单元的蛋白质可以形成被称为壳粒的三维结构, 其在电子显微照片中可见。在二十面体病毒中, 壳粒通常采取五邻体(包含五个单元)或六邻体(包含六个单元)的形式, 在二十面体表面形成。壳粒是由重复结构单元内的蛋白质相互作用产生的形态单元。

2.1.3. 复杂的病毒结构

少部分病毒具有复杂的结构, 在复杂的病毒体内部, 一个哑铃形的核心包围着病毒 DNA, 并被两个“侧体”包围, 其功能目前尚不清楚。病毒由两个连接在一起的二十面体头部组成。噬菌体, 也称为细菌病毒或原核病毒, 是感染细菌并在细菌内复制的病毒。许多噬菌体也具有复杂的结构, 例如噬菌体 P2, 其具有二十面体头部, 含有核酸, 附有圆柱形尾鞘, 有利于噬菌体与细菌细胞的结合[11]。

2.2. 病毒分类概述

出于多种原因, 病毒的分类很有用, 病毒分类是将具有相似属性的病毒分组, 尽管这取决于对具有分类属性的选择, 但它确实具有某些重要特征。它的目的是给病毒一个结构化的排列, 这样人类的大脑就能更容易地理解它们; 它有助于病毒学家之间以及病毒学家和非病毒学家之间的沟通; 它可以预测新病毒的特性, 并揭示可能的进化关系[12]。根据遗传物质分析, 我们把病毒分为 DNA 病毒、RNA 病毒两大类。

2.3. DNA 病毒

DNA 病毒感染是全世界都在关注的健康问题。DNA 病毒的急性感染可导致危及生命的疾病, 而慢性感染则通过操纵宿主免疫反应导致病毒持续存在。许多 DNA 病毒在宿主体内建立持续或潜伏的感染, 这增加了宿主一生中患严重疾病的可能性。在先天免疫方面研究最多的 DNA 病毒是双链 DNA (dsDNA) 病毒, 这组病毒的成员拥有环状或线性形式的 DNA 基因组。尽管一些较大的 DNA 病毒编码自己的 DNA 聚合酶, 但较小的 DNA 病毒依赖宿主细胞的聚合酶进行基因组复制[13]。DNA 病毒有很多种, 我们举了以下例子。

2.3.1. 腺病毒

腺病毒是具有双链 DNA 基因组的无包膜病毒。它们感染多种脊椎动物宿主, 在人类中, 已发现 50 多种血清型可引起疾病, 从轻微的呼吸道感染到危及生命的多器官疾病。大多数人类腺病毒感染发生在上呼吸道, 引起普通感冒、结膜炎和扁桃腺炎的症状, 并且还作为溶瘤病毒载体进行了深入研究, 因为

它们会刺激抗肿瘤治疗所需的先天性和适应性免疫反应[14]。

2.3.2. 单纯疱疹病毒(HSV)

HSV 是来自疱疹病毒科 Alphaherpesvirinae 亚科的大型线性 dsDNA 病毒, 它们在宿主细胞的粘膜上皮中复制。裂解感染需要细胞核中线性基因组的环化, HSV 基因组进入宿主细胞核并迅速与异染色质结合, 然后被修饰为常染色质, 将基因组整合到常染色质中, 以允许病毒基因在离散的 HSV 复制区室中表达和 DNA 复制[15]。HSV 通过滚环机制复制其 DNA, 从而产生大的线性 dsDNA 多联体, 随后将其加工并包装成新生病毒粒子。潜伏期与 HSV 传播和感觉神经元细胞的感染有关, 因此线性 HSV 基因组在神经节的细胞核中环化, 包装成异染色质并维持游离形式[16]。单纯疱疹病毒感染不仅会导致感染部位(分别为口腔或生殖器)出现疼痛性水疱或溃疡, 还会导致更严重的后果, 包括脑炎。

2.3.3. 核胞质大 DNA 病毒(NCLDV)

NCLDV 是一组 DNA 病毒, 包括囊病毒科、阿斯法病毒科、虹彩病毒科、马赛病毒科、拟病毒科、皮托病毒科、海藻 DNA 病毒科和痘病毒科。它们的宿主范围从单细胞真核生物到节肢动物再到脊椎动物, 甚至是哺乳动物。NCLDV 在受感染细胞的细胞质内复制, 但在某些家族(例如虹彩病毒)中也存在核阶段。因此, NCLDV 编码其自身成功复制所需的许多基因, 但仍然使用宿主的翻译装置[17]。

2.3.4. 多瘤病毒

多瘤病毒(PyV)是具有双链 cca 的无包膜二十面体 DNA 肿瘤病毒, 具有小型环状 dsDNA 基因组。根据 ICTV, 该种可分为四属(α -、 β -、 γ -和德尔塔多瘤病毒)。PyV 的分类学分类是基于大肿瘤抗原的遗传距离。多瘤病毒似乎利用 ATM 途径来实现最佳病毒复制。小鼠细胞的感染会导致 S 和 G2 检查点的激活, 大概是为了合成病毒 DNA [17]。

2.4. RNA 病毒

目前公认的可感染人类的 RNA 病毒有 180 种, 平均每年增加 2 种新的病毒。RNA 病毒利用病毒编码的 RNA 依赖 RNA 聚合酶(RdRp)复制其基因组。RNA 基因组是合成额外 RNA 链的模板(RNA 分子是模板, 并产生 RNA 分子)。在 RNA 病毒的复制过程中, 至少有三种类型的 RNA 必须被合成: 基因组、基因组的副本(复制基因组)和 mRNA [18]。

2.4.1. 双链 RNA 病毒

双链 RNA (dsRNA)与大多数病毒感染有关 - 它要么构成病毒基因组(对于 dsRNA 病毒), 要么在病毒复制过程中在宿主细胞中产生。因此, 几乎所有生物体都具有识别 dsRNA 并发起反应的能力, 其主要目的是减轻潜在的感染。双链 RNA 病毒有呼肠病毒、轮状病毒等等[19]。

2.4.2. 负链 RNA 病毒

人类负链 RNA 病毒(NSV)包括九个病毒科: 副粘病毒科(麻疹病毒、腮腺炎病毒和人类副流感病毒); 肺病毒科(呼吸道合胞病毒和人类偏肺病毒); 弹状病毒科(狂犬病病毒); 丝状病毒科(埃博拉病毒和马尔堡病毒); 博尔纳病毒科(博尔纳病病毒); 正粘病毒科(A、B 和 C 型流感病毒); Bunyaviridae(裂谷热病毒); 汉坦病毒科(例如 Puumala 和 Sin Nombre 病毒)和沙粒病毒科(拉沙病毒和淋巴细胞性脉络膜脑膜炎病毒(LCMV)) [20]。

2.4.3. 正链 RNA 病毒

正链 RNA[(+) RNA]病毒包含属于许多科的一大组病毒。其中包括引起人类流行性疾病的病毒, 包括

脑炎、肝炎、多关节炎、黄热病、登革热、脊髓灰质炎和普通感冒。每年由这些病毒引起的人类疾病病例数量巨大。人类(+)RNA 病毒分为七个科:小核糖核酸病毒科、杯状病毒科、肝炎病毒科、星状病毒科、披膜病毒科、黄病毒科和冠状病毒科[21]。

2.5. 病毒复制的基本过程

为了继续感染链,病毒必须经历复制过程以产生新的传染性病毒粒子,这些病毒粒子能够感染身体的其他细胞或后续宿主。病毒复制的七个阶段分类如下。

2.5.1. 吸附

为了启动感染,病毒粒子必须首先与细胞结合。病毒颗粒表面的配体(病毒附着蛋白)和细胞质膜上的受体之间发生结合[22],这决定了病毒的趋向性。有些病毒需要辅助受体才能进入。病毒附着蛋白与细胞表面受体的结合涉及静电力。病毒附着蛋白将位于病毒粒子的最外层表面,无论是包膜还是衣壳(对于无包膜病毒)。

2.5.2. 渗透

渗透是指表面结合的病毒颗粒进入细胞内,它们要么自由存在于细胞质中,要么存在于宿主细胞囊泡内(通常在核内体内)。在定量上,病毒颗粒的渗透是通过抗病毒抗体在吸附后失去中和细胞结合病毒颗粒的能力来测量的,这种效应的发生是因为病毒颗粒进入细胞后它们受到保护,不再被细胞外的抗体所接近[10]。

2.5.3. 脱壳

脱壳是指病毒衣壳的分解,将基因组释放到细胞中。不同于分裂成两个细胞的细胞,新生病毒粒子是通过将复制的基因组包装到新生的衣壳中来重新组装的。脱壳可以与渗透分离,也可以与渗透紧密相连,病毒实现脱壳的方式有多种不同,有些病毒在将基因组运送到细胞核之前立即在核膜上脱衣。少数病毒足够小,可以穿过核孔并在细胞核中脱壳[23]。

2.5.4. 复制

从病毒的角度来看,病毒复制的目的是让同类产生并生存。通过生成丰富的基因组副本并将这些副本包装到病毒颗粒中,病毒能够继续感染新宿主。因此,所有病毒都必须在感染早期将其基因表达为功能性 mRNA,以便指导细胞翻译机制合成病毒蛋白。不同病毒从基因组到信息的路径各不相同[24]。

2.5.5. 组装

组装过程中,随着形成成熟病毒颗粒所需的所有组件在细胞中的特定位点聚集在一起,病毒颗粒的基本结构就形成了。组装位点取决于病毒复制的模式以及病毒最终从细胞中释放的机制,因此对于不同的病毒来说是不同的。虽然一些 DNA 病毒颗粒在细胞核中形成,但细胞质是颗粒组装最常见的部位。在大多数情况下,细胞膜用于锚定病毒蛋白,从而启动组装过程[25]。

2.5.6. 成熟

成熟是指病毒颗粒内必须发生的最终变化,以产生感染性病毒颗粒而不是惰性颗粒。这可能涉及细胞表面受体的修饰、病毒多蛋白的裂解或病毒衣壳的改变。成熟通常与组装和释放紧密相关。

2.5.7. 释放

病毒复制周期的最后一步是将病毒颗粒释放到细胞外环境中,在那里它可以继续新细胞的感染周期。根据病毒的不同,释放可以通过多种不同的方式进行。从质膜获得包膜的病毒通常在质膜的内层组装,

将其包膜蛋白嵌入质膜中。当病毒衣壳蛋白相互作用时,膜相关病毒蛋白导致质膜开始围绕衣壳弯曲[23]。

组装、成熟和释放的过程密切相关,但所有这些过程都是创造能够继续感染循环的后代感染性病毒粒子所必需的。

病毒复制的关键酶复合物组装在细胞内膜上,由病毒编码的蛋白质组成,例如 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RdRp)和辅助病毒蛋白,以及宿主衍生的蛋白质和病毒 RNA 模板[26]。病毒蛋白之间的相互作用在病毒感染周期的许多过程中发挥着关键作用。病毒复制复合物的形成、不同病毒蛋白之间的协调功能、病毒粒子的组装以及宿主免疫反应的反防御就是这种情况。蛋白质-蛋白质相互作用的分析对于理解蛋白质功能和生物过程的分子机制至关重要。例如冠状病毒拥有已知最大的 RNA 基因组,编码大量蛋白质,这些蛋白质参与病毒复制、组装以及宿主细胞中病毒扩增所必需的其他重要功能。除了一些病毒蛋白可能单独发挥其作用外,大多数病毒蛋白都可以与其他蛋白或自身结合来发挥其功能,这表明这些蛋白之间的相互作用可能在病毒生命周期中发挥着至关重要的作用[27]。

3. 宿主对病毒的免疫应答

3.1. 宿主免疫系统对病毒的识别和清除机制

宿主免疫系统分别由先天免疫和适应性免疫组成。作为第一道防线的先天免疫系统,有快速响应病毒感染的作用。适应性免疫系统包括 B 细胞和 T 细胞,它们产生抗原特异性记忆细胞,通过体液免疫和细胞免疫来中和和清除病毒。宿主先天免疫会触发促炎反应,而适应性免疫有清除病毒的作用[28]。激活先天免疫机制对于启动针对病毒的免疫反应至关重要,可以通过多种途径实现激活,包括核酸、细菌细胞膜成分、受困细胞显示的细胞膜相关分子等。这些途径作为触发因素,可以引发先天性和适应性免疫反应,从而有效清除病毒并防止其进一步传播[29]。先天免疫通过抑制病毒复制和清除感染细胞,为适应性免疫反应的启动和加速提供了支持[30]。在初次感染病毒时,会持续几周的先天性和适应性免疫反应,包括 B 细胞和 T 细胞的活动后,病毒可能会被根除,或者采取不同的方法存活[31]。常驻病毒会对免疫系统有损害或者产生重大作用。如果患有其他疾病的人群,与粘膜组织相关的病毒产生的群落也会发生相应的变化,病毒可能会引起短暂的感染,而这些感染会被免疫系统迅速清除,但是患有囊性纤维化的器官,也可能有免疫力下降的原因,这些病毒会更加持久[32]。除此之外,病毒可能会感染更多类型的细胞,其中包括禽流感病毒,这种病毒能够和人体粘膜下腺细胞及其产生的粘液结合,这种结合可以在病毒接触下呼吸道之前,将病毒有效地抑制和清除[28]。宿主的先天免疫应答通过模式识别受体来感应病毒的成分,特别是模式识别受体 Toll 样受体家族在识别病毒的核酸等成分方面发挥着关键作用。此外,细胞质中的 RNA 解旋酶作为另一种模式识别受体 PRR,能够识别病毒复制过程中产生的双链 RNA。宿主使用 Toll 样受体和 RNA 解旋酶这两种模式识别受体 PRRs 来识别细胞内不同位置的病毒病原体相关分子模式 PAMPs,这些 PRRs 通过不同信号通路激活,但共同促进 I 型干扰素的产生,以帮助消除病毒。宿主细胞具备多种防御策略,能够辨识病毒的特定分子模式,从而触发消除病毒的机制[33]。先天性免疫系统在进化中是保守的,几乎所有多细胞生物都具备这样的防御机制,通过相关分子模式识别受体产物来防止病原体入侵。通过 PRRs 触发一系列信号级联,可以在识别病毒病原体相关分子模式 PAMP 时,引发抗病毒基因和炎症细胞因子的诱导,从而可以达到消除的目的。病毒核酸释放并被识别的原因,是存在可能破坏病毒颗粒高度酸化的内吞体室,它含有丰富的蛋白降解酶。病毒在复制的过程中会产生双链 RNA,这是一种病毒 PAMP,而模式识别受体 TLR3 可以识别具有双链 RNA 基因组的病毒,所以病毒已经被 TLR3 所识别出来[34]。

人体细胞表面或者是先天免疫系统会把病毒识别出来,先天性免疫受体会参加免疫反应[35]。先天免

受体对调节免疫和建立有效适应性免疫起着不可或缺的作用。除此以外, 病毒识别对先天性免疫反应十分重要, 它能够有提前抑制病毒复制, 直到适应性免疫的形成[36]。

宿主被病毒激发的免疫反应组成部分包括先天性免疫反应和适应性免疫反应, 这两者从中还包括了许多反应分支。先天免疫包括身体自然屏障和分泌物, 是首先作为防御系统预防感染和攻击病原体。当遇到新病原体时, 先天免疫首当其冲快速响应, 随后启动适应性免疫, 这是一种针对特定微生物或抗原的免疫反应, 但需要较长时间来发展[37]。

3.2. 先天性免疫反应

先天性免疫反应是宿主防御机制的第一条防线, 是最早形成的防御机制, 它比适应性免疫系统更加原始, 一边进化一边完善, 以保护宿主不被外界有害因素和病原体所侵害。

3.2.1. 屏障防御性

先天免疫反应系统包括身体自然屏障(如皮肤和粘膜)和一系列免疫分子与细胞。皮肤和粘膜不仅作为物理屏障, 还通过表达 PRRs 和产生抗菌肽等产物, 以抵御微生物。此外, 上皮细胞产生的抗菌肽和免疫细胞释放的炎症细胞因子增强了宿主的防御能力[37]。

3.2.2. 快速反应性

先天免疫反应系统可以通过一种检测分子模式 PRR, 这种模式可以识别病原体的相关分子模式 PAMP, 还有感知受损细胞发出的炎症信号, 从而对病原体做出快速反应[37]。

3.2.3. 非特异性

先天免疫反应系统不会因为接触了病原体而改变了自身的功能, 它有许多效应细胞, 通过吞噬作用、炎症、补体系统、细胞因子等来发挥作用[38]。

3.2.4. 炎症反应性

先天免疫反应系统包括吞噬细胞, 让其存有炎症反应的特征。由单核细胞在体内转化而成, 有清除病原体和细胞碎片的作用。该细胞分为三个亚群, 分别是活化巨噬细胞参与免疫反应和炎症, 组织修复巨噬细胞促进组织愈合, 调节巨噬细胞分泌抗炎因子。在炎症中, 巨噬细胞能增强 T 细胞活化和释放促炎因子[38]。

3.2.5. 细胞和分子机制性

先天性免疫系统包括许多不同细胞, 让其存在有细胞和分子机制的特征。自然杀伤细胞(NK)是骨髓起源的免疫细胞, 是先天性免疫反应系统的重要组成部分, 有识别和消除病毒、细菌、肿瘤细胞等有害物质的作用, NK 细胞通过白细胞介素 IL-15 和白细胞介素 IL-12 的刺激而扩增和活化, 释放促炎细胞因子, 并利用酶进行细胞溶解。它们的激活受激活和抑制受体的平衡调控, 其中抑制性受体通常占主导地位。补体系统是由多种血浆蛋白组成, 在肝脏和细胞中结合。补体系统 CS 有三种激活方式: 经典激活、替代激活和甘露糖结合凝集素 MBL 激活, 这些方式支持先天性免疫反应。CS 与病原体直接作用在先天免疫反应系统中[38]。

3.2.6. 关联性

先天性免疫反应系统存在树突状细胞, 让其存在与适应性免疫反应系统互相关联的特征。树突状细胞是连接先天性免疫和适应性免疫的重要免疫细胞, 在身体器官中获得抗原, 并传递出去, T 细胞负责接受传递的信息。这种细胞存在于身体的外周组织中, 能够捕获和激活, 在区域淋巴结处理和展示蛋白质或者是脂质抗原给 T 细胞[38]。

3.2.7. 限制性

宿主虽然有多重的防御机制, 但是病毒会不断进化, 策划出不同的方法去躲避免疫系统的防御, 大多数病毒通过其蛋白质去对抗先天免疫系统[39]。部分病毒会进化出一系列逃避机制, 以应对宿主的先天免疫反应, 从而在宿主体内更有效地复制和传播。可以避免被宿主免疫系统检测和清除, 通过这些复杂的相互作用, 冠状病毒能够在宿主种群中持续存在并引起疾病[30]。

3.3. 适应性免疫反应

适应性免疫依赖 B 细胞和 T 细胞, 原因是这两种细胞有多样化的抗原受体库, 这些受体的激活, 涉及直接抗原识别, 还需要先天免疫系统的初始信号[40]。

3.3.1. 特异性

适应性免疫系统能够从 T 细胞和 B 细胞中选择反应性克隆, 并且不断扩增, 形成了高度特异性和免疫记忆的第二道防线[40]。

3.3.2. 自身和非自身识别性

适应性免疫系统依赖于在细胞发育的过程中, 对自身反应性 T 细胞和 B 细胞的缺失, 以区分自身和非自身, 这种缺失机制并不完善, 正如有各种自身免疫性疾病的存在, 这种机制的缺失, 表明无法阻止自身反应性细胞发展[40]。

3.3.3. 多样性

适应性免疫系统通过基因重排和受体多样化产生大量抗原特异性受体, 它有可以识别不在宿主基因组中的抗原的优势, 突破了特异性的数量限制, 允许识别绝大部分与感染性病原体相关的抗原结构[41]。

3.3.4. 调节性

启动适应性免疫前, T 细胞会识别到与抗原呈递细胞的表达的自身主要组织相容性复合体 MHC 分子结合的外源肽, T 细胞激活不仅需要复合物的识别, 还要共刺激分子的表达, 从而可以看出这种调节性表现在共刺激分子的表达要有精确地调控[42]。

3.3.5. 免疫记忆性

适应性免疫系统具有特异性的同时, 反应虽然比先天免疫慢, 但是有记忆能力, 再次遇到会更快做出反应[43]。

4. 病毒逃逸机制

4.1. 病毒逃避宿主免疫系统的攻击的具体机制

4.1.1. 病毒蛋白酶降解宿主关键蛋白

病毒自身的蛋白酶直接对宿主细胞中信号通路上蛋白信号或细胞分化所需蛋白信号降解, 阻碍这些蛋白信号发挥作用。如肠道病毒 71 型的 2A 蛋白靶向于线粒体抗病毒信号蛋白, 使之从线粒体上切割而释放出来, 最终抑制 I 型干扰素产生[44]; 此外, 内罗毕病毒属和动脉炎病毒属均可编码一种包含有卵巢肿瘤结构域的蛋白酶, 它可直接抑制核因子 kappa B, 从而使该通路受到阻碍[45]; van 等发现, EB 病毒编码的碱性核酸外切酶 BGLF5 可以阻断宿主细胞的 Toll 样受体 2 和脂类抗原呈递分子 CD1d 的表达, 从而最终影响 IFN-I 的表达[46]。

4.1.2. 病毒蛋白挟持宿主抗病毒蛋白

病毒自身的结构蛋白或非结构蛋白质直接对宿主细胞中信号通路上蛋白质或细胞分化所需蛋白进行

挟持而阻碍这些蛋白质发挥作用。有研究表明, EV71-3C 蛋白与维甲酸诱导基因 I 相互作用, 从而无法招募下游接头分子 MAVS, 最终抑制了下游信号分子干扰素调节因子 3 的激活及 IFN-I 反应[47]; Ding 等人发现, 丙型肝炎病毒的非结构蛋白 4B 阻断了干扰素基因刺激因子与 TANK 结合激酶 1 的相互作用, 从而使自身逃逸了宿主的先天性免疫反应[48]; 类似还有牛痘病毒编码的免疫调节蛋白, 如 A52R 蛋白, 可通过结合白细胞介素 1 受体相关激酶 2 而抑制 TLRs 诱导的 NF- κ B 通路的激活, 从而抑制炎症因子的产生[49]; 以及埃博拉病毒的 VP35 蛋白可结合干扰素 β 启动刺激因子 1 而抑制下游 IRF3 的激活, 最终影响 IFN 的产生。

4.1.3. 病毒编码微 RNA 靶向宿主抗病毒 mRNA

病毒自身编码的 micro-RNAs 作用于宿主细胞中的某些 mRNA(涉及到抗病毒的信号通路上相关的基因) [50]。如卡波济肉瘤病毒编码的 miR-K1 靶向宿主细胞中的核因子 κ B 抑制因子 α , 继而抑制 NF- κ B, 从而使 KSHV 能够在宿主细胞内得以复制[51]; 相似的, 人类巨细胞病毒编码的 miR-UL112-1 可靶向抑制宿主细胞的 MHC-I 相关链 B, 参与宿主细胞的免疫调控[52]。

4.1.4. 病毒感染改变宿主微 RNA 表达

病毒感染后刺激宿主细胞中的某些 microRNA 表达谱的改变, 继而作用于宿主细胞中的某些 mRNA(主要是抗病毒的信号通路上相关的基因)。Ho 等研究报道, 肠道病毒诱导 miR-146a 表达上调, 其上调通过靶向作用于 IRAK 和肿瘤坏死因子相关因子 6 而抑制 IFN 的产生, 从而易化了肠道病毒造成的病理损伤[53]; 同样的, EV71 感染促使 miR-526a 下调, 继而促使圆柱瘤抑制基因(cylindromatosis tumor-suppressor gene, CYLD)表达上调, 最终抑制 RIG-I 通路使得 IFN-I 表达下调, 使得病毒得以逃避固有免疫反应[54]。

4.2. 病毒变异对免疫逃逸的影响

4.2.1. 乙型肝炎病毒(HBV)

乙型肝炎病毒再激活是急性肝炎康复者和慢性感染得到控制者免疫抑制治疗的主要并发症。在再激活的 HBV 中, 最常检测到的突变属于 HBsAg 中“a”决定因子的第二环。这些突变被确定为免疫逃逸, 并负责疫苗和诊断逃逸现象, 免疫逃逸突变的存在通常与 HBV 再活化的血清学诊断受损相关, 这些突变改变了 HBsAg 的抗原性, 使得病毒能够在已经发展出的体液免疫反应中生存, 从而改变病毒与宿主免疫系统的相互作用, 导致病毒逃避免疫监视, 影响病毒复制, 在免疫抑制状态下促进病毒的增殖, 逃避中和抗体的识别, 导致疫苗和诊断逃逸现象新突变之间的相互作用可能使梳理它们的影响变得更加困难[55]。

4.2.2. Omicron 变异株

Omicron 变异株是新冠病毒的一个新变种, 其与其他 4 种 VOC 共享一些重要的氨基酸突变位点, 这些位点已被证明与细胞受体亲和力、病毒的复制能力和免疫逃逸能力增强有关。研究发现, Omicron 变异株通过与人类或动物宿主的血管紧张素转化酶 2 受体结合进入细胞。Omicron 变异株存在与 Alpha、Beta 和 Gamma 变异株相同的 N501Y 突变以及与 Delta 变异株相同的 T478K 突变[56], 另外, Omicron 变异株 RBD 还存在 E484A 突变, 其另一种突变形式 E484K 存在于 Beta 和 Gamma 变异株, 已有研究发现, 含 E484K 突变株呈现显著的抗体逃逸能力[57]。Omicron 与 Beta 变异株及部分 Delta 变异株亚分支存在相同的 K417N 突变, 其另一种突变形式 K417T 存在于 Gamma 变异株; Beta 变异株的三重突变明显提高了新冠病毒的免疫逃逸能力和传播力[58] [59]。病毒变异会对其免疫逃逸一般带来正向影响, 能使病毒具有更强的逃逸功能, 甚至部分变异株的逃逸能力来源于突变。

5. 病毒疫苗与治疗

5.1. 病毒疫苗研发的现状和挑战

病毒性疾病一直是全球公共安全与人类健康的重大威胁, 无论是 2003 年的 SARS 还是 2019 年的 COVID-19, 都给人类健康与经济发展带来了重大影响。因此, 病毒疫苗的研发一直是重中之重。

近年来, 病毒疫苗技术取得了显著进展, 下面将介绍几种新型病毒疫苗。

在 COVID-19 大流行中, mRNA 疫苗发挥了重要作用。mRNA 疫苗出自一种新型疫苗技术, 它通过编码病毒的表面蛋白, 诱导人体的免疫系统产生相应的免疫反应, 而无需使用活病毒。例如辉瑞-BioNTech 和 Moderna 疫苗。此技术的优势在于可以使疫苗具有快速响应能力和灵活性, 能够在短时间内针对新出现的病毒变种进行调整, 提供快速有效的免疫保护[60]。

除了 mRNA 疫苗, 腺病毒载体疫苗在 COVID-19 疫苗研发中也发挥了重要作用。这类疫苗使用改造的腺病毒(非复制型)作为载体, 携带目标病毒的基因片段进入人体细胞, 表达病毒蛋白以诱导免疫反应。其优势不仅在于能够激发强烈的免疫反应, 形成长期免疫记忆, 也能保证安全性的同时进行快速开发。例如牛津-阿斯利康(AstraZeneca)和俄罗斯的卫星 V (Sputnik V)疫苗[60] [61]。

纳米颗粒疫苗同样是一种新兴的疫苗技术, 它利用纳米尺度的颗粒作为载体, 用于递送抗原和免疫佐剂, 以增强疫苗的免疫原性和有效性。此疫苗可以被设计成多个病毒抗原副本的疫苗。由于其颗粒小, 可以被设计成多种抗原, 因此能够更好的被识别并增强免疫反应[60]。但关于纳米颗粒疫苗的大规模批量化生产仍是个挑战。

蛋白亚单位疫苗是一种现代疫苗技术, 它基于病原体的特定蛋白质或其片段来激发免疫系统产生免疫反应。这种疫苗包含病毒的特定蛋白质或其片段, 而不是整个病毒, 因此安全性较高, 不会引起相关疾病。这些蛋白质可以是病毒的关键表面蛋白, 例如刺突蛋白, 用于激发免疫反应[60]。

病毒样颗粒(VLPs)疫苗是一种创新的疫苗技术, 它模拟了自然病毒的形态和结构, 但不包含病毒的遗传物质, 因此无法复制或引起疾病。因此它们可以确保对人体没有毒副作用的情况下仍产生强烈的免疫反应。

除了上述几种主要疫苗外, 还有 DNA 疫苗、病毒载体疫苗、重组蛋白疫苗、通用流感疫苗、通用冠状病毒疫苗和基于佐剂的疫苗。其中, 通用冠状病毒疫苗仍在开发之中[60]。

尽管疫苗技术取得了突破, 但疫苗研发仍存在许多挑战。首先, 病毒的高变异性给疫苗的设计和长期保护效果带来不确定性[62]。例如, 流感病毒的高变异性要求每年更新疫苗配方, 以适应流行的病毒株。

其次, 疫苗的安全性和有效性要经过长时间的严格的临床实验, 这个过程不仅耗时长, 而且成本高昂。因此在突发疫情中, 如何在确保疫苗的安全性和有效性的前提下加快研发过程, 也是一个挑战。例如, SARS-CoV-2 的基因组为单链 RNA, 容易发生变异, 这可能会影响药物和疫苗的有效性[61]。此外, 疫苗的分配不均也是全球面临的挑战, 尤其是在低收入国家和偏远地区, 因此如何将这些疫苗和抗病毒产品分发给全球 70 亿人口仍是个巨大的问题。

面对这些挑战, 未来的疫苗研发需要采取多方面的策略。首先, 需要加强对病毒流行病学和免疫学的监测和研究, 以便及时发现新的病毒变种并评估其对现有疫苗的潜在影响。其次, 疫苗研发更应该注重全球合作, 共享数据和资源, 以便快速响应疫情。

此外, 疫苗技术本身也需要不断创新。例如, RNA 疫苗技术的发展为快速响应新病毒提供了可能, 但如何提高其稳定性和降低成本仍需进一步研究。同时, 新型佐剂和递送系统的研究可能有助于提高疫苗的免疫原性和减少剂量需求。

最后, 为了实现全球疫苗的公平分配, 国际社会应建立有效的疫苗共享机制, 确保所有人都能获得

必要的疫苗保护。

5.2. 新型治疗方法在病毒感染中的应用

目前, 在 COVID-19 大流行的背景下, 科学界加强了病毒感染治疗方法的研究, 并取得了一定的进展。下面将介绍几种最新的治疗方法。

5.2.1. 抗疫苗治疗

抗疫苗治疗是指使用药物或疗法来治疗已经发生的病毒感染, 其目的是减轻症状、控制病毒复制、防止病情恶化, 并帮助患者康复。例如抗疫苗治疗在严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 感染中的应用。虽然雷德西韦(Remdesivir)是首个获批用于治疗 SARS-CoV-2 感染的抗病毒药物, 但其疗效有限, 且存在病毒耐药性变异的风险[62]。因此, 目前研究者正在积极探索其他潜在的抗病毒疗法, 包括蛋白酶抑制剂、核苷类似物和基于 RNA 的治疗方法。

5.2.2. 靶向宿主细胞因子治疗法

此治疗法是通过靶向宿主细胞因子来抑制病毒复制。这种方法包括使用布利韦等药物, 这些药物通过阻断病毒进入宿主细胞的途径来发挥作用的。此种方法可用于丙型肝炎病毒(HDV)的治疗[63]。

5.2.3. RNA 基础治疗法

RNA 基础治疗方法在治疗病毒感染中具有潜力。这类治疗方法包括使用小干扰 RNA (siRNA)、微小 RNA (miRNA) 和反义寡核苷酸(ASO)等, 它们可以通过干扰病毒的基因表达或抑制病毒复制来发挥作用。RNA 治疗方法的一个关键优势是它们可以针对病毒生命周期中的多个阶段, 从而提供更广泛的抗病毒活性[60]。

5.2.4. Senolysis 治疗法

病毒诱导的细胞衰老(VIS)在 COVID-19 病理中具有作用, 可通过选择性消除衰老细胞(senolysis)来治疗 SARS-CoV-2 感染。研究发现, 病毒感染可以诱导细胞进入衰老状态, 这些衰老细胞会释放促炎因子, 加剧肺部炎症和组织损伤。通过使用 senolytic 药物, 如 navitoclax 和 dasatinib 联合治疗, 可以减少衰老细胞的数量, 从而减轻 COVID-19 相关的肺病症状[64]。

5.2.5. 纳米颗粒治疗法

纳米颗粒在三个方面可以用于病毒感染的治疗。首先, 纳米颗粒可以阻止病毒进入和复制, 通过阻断病毒与宿主细胞受体的结合、干扰病毒的内吞作用、抑制病毒复制和增殖等机制来抑制病毒感染。其次, 纳米颗粒具有抗病毒活性, 对冠状病毒、流感病毒、HIV 等病毒均有抑制作用。例如, 使用金纳米颗粒(AuNPs)和银纳米颗粒(AgNPs)可以通过与病毒外壳蛋白的相互作用来抑制病毒的感染[65]。此外, 纳米颗粒还可以作为病毒疫苗佐剂, 它可以增强疫苗引起的免疫反应。例如, 使用金纳米颗粒作为载体和佐剂, 可以诱导针对严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)刺突蛋白的强烈免疫反应[65]。

这些研究共同展示了新型治疗方法在病毒感染治疗中的应用场景。尽管这些治疗方法仍处于早期研究阶段, 且需要进一步的临床试验来验证其安全性和有效性, 但它们为未来抗病毒治疗提供了新的方向。特别是在面对不断变异的病毒和全球性疫情时, 这些创新的治疗策略也许能够成为控制病毒感染的关键。

6. 病毒免疫学研究的未来方向

6.1. 病毒免疫学研究的前沿问题和发展

病毒免疫学研究的前沿问题和发展在当前面临着巨大的挑战。其中, 一个关键的前沿问题是病毒的

快速变异和逃逸机制, 这对传统的疫苗设计和免疫治疗提出了新的挑战。有研究表明, 病毒可以通过在其表面表达免疫调节蛋白、分泌或在感染细胞表面表达免疫调节蛋白等方式, 来干扰宿主免疫系统, 从而逃避免疫系统的攻击[66]。以猪繁殖与呼吸综合征病毒(PRRSV)为例, PRRSV 是一种包膜正链 RNA 病毒, 属于 Nidovirales 目动脉病毒科, 包括马动脉炎病毒、小鼠乳酸脱氢酶升高病毒和猴出血热病毒[67], 主要通过直接接触感染猪的呼吸道和生殖道分泌物传播, 导致猪只严重的猪繁殖与呼吸综合征, 包括呼吸道症状、发热、流产等症状。20 世纪 80 年代末, 这种病毒在美国和加拿大首次出现, 并在北美、欧洲和亚洲等地区广泛传播, 对全球养猪行业的健康发展构成了巨大的威胁, 迄今仍未取得实质性控制[68][69]。深入研究发现, PRRSV 具有快速变异和免疫逃逸的特点。这种快速变异性主要是由于其基因组的显著变异, 特别是 GP5 蛋白的超变异性, 这使得病毒之间的序列一致性仅为 50~60%, 同时疫苗株的保护效力也受到了极大的限制; PRRSV 规避宿主免疫系统的策略涵盖了通过病毒蛋白酶 NSP1 α 和 NSP1 β 的自主切割, 以及 NSP4 的主要蛋白酶活性, 还有通过调整病毒表面蛋白结构来规避宿主免疫系统的识别。为此, PRRSV 不仅容易导致持续性的感染, 还可能触发细菌性的二次感染。目前, 尽管有疫苗接种、生物安全措施等防控策略, 但研究人员指出, 病毒的高变异性仍是防控工作面临的挑战之一[70]。

淋巴细胞性脉络膜脑膜炎病毒(LCMV)的研究历史被认为与现代免疫学的发展密切相关。学者研究 LCMV 时提出, 病毒免疫学研究还需要深入探索病毒与宿主免疫系统之间的相互作用机制。在这个过程中, 不仅需要了解病毒的免疫逃逸机制, 还需要研究宿主免疫系统如何调控免疫反应以及如何应对病毒感染。值得一提的是, 文章还指出, 癌症在某种程度上模仿了病毒的持续感染, 均有逃避宿主免疫系统识别和监察的特征。显然, 深入探讨病毒感染的免疫逃逸机制, 我们不仅有望更全面地认识免疫系统对抗病毒的策略, 并且也将为癌症的治疗提供新的思路和可能性[71]。

6.2. 病毒免疫学未来研究的重点和方向

展望未来, 病毒免疫学的研究将主要集中在以下几个核心议题上。首先, 研究病毒如何通过调整其表面蛋白结构和调节关键酶的活性来规避宿主的免疫攻击, 这一逃逸机制的深入研究将有助于我们更全面地理解病毒的行为模式, 并为疫苗开发和治疗方案的创新提供指导。再者, 宿主的免疫系统中的各种复杂调节机制, 如免疫细胞的启动、调控方式和免疫反应的新途径等, 都将是研究的核心内容, 有助研究更深入、全面地了解宿主是如何应对和抵抗病毒感染的[72][73]。

同时, 研究方向还将深入探讨癌症的进展与病毒感染之间可能存在的关联, 特别是病毒感染如何规避宿主免疫系统的识别和清除, 这可能为癌症的治疗开辟新的途径[71]。此外, 跨学科合作将成为推动病毒免疫学发展的关键。结合免疫学、分子生物学、计算科学等领域的知识和技术, 将有助于我们更好地理解病毒免疫学复杂性, 并为疫苗开发和疾病治疗提供新的思路[74]。从整体角度看, 这些研究趋势将促进病毒免疫学的系统发展, 并为预防和治疗如传染病和癌症等疾病提供新的策略和方法。

7. 结论

病毒免疫学研究是当今医学领域中至关重要的一个方向。通过对病毒结构、复制过程及宿主免疫应答的深入研究, 可以更好地理解病毒与人类健康之间的互动关系, 也揭示了病毒逃逸机制和免疫应答之间的复杂博弈。COVID-19 大流行对人口、社会结构和经济增长造成了破坏性影响。全球连通性和地域流动性的不断扩大进一步加剧了这些影响, 从而以无法控制的速度加速了感染的传播, 这也让医学界不得不警惕病毒的爆发[75], 病毒的不断变异和逃逸挑战着现有的防控手段, 均衡的营养有助于维持免疫力, 对于预防和管理病毒感染至关重要[76]。自 COVID-19 大流行以来, 医学界不得不将免疫学基础知识与最新的 SARS-CoV-2 研究成果相结合, 并在最短的时间内将其应用于全世界的人群[77], 因此不断在

研发病毒疫苗和治疗方法的领域深入研究具有迫切性和重要性, 以此来预防未来病毒感染的大爆发。

未来的病毒免疫学研究需要着重关注病毒的新变种和潜在的传播途径, 加强国际合作, 提高疫苗研发的效率和速度。同时, 疫苗接种覆盖率的提升、加强公众健康意识的普及也是防控疫情的重要环节。其次, 开发新型病毒疫苗接种策略也会是未来的热点之一, Mangalakumari Jeyanathan 等人提出在呼吸道粘膜产生适应性和先天免疫记忆的疫苗接种策略, 不仅可以对抗当前的地方性感染, 还可以作为针对未来大流行性呼吸道感染的疫苗开发的基础[78]。只有通过持续不断的病毒免疫学研究和全面的防控措施, 我们才能更有效地预防和控制各类病毒感染, 保障人民健康, 维护社会稳定。我们希望能通过我们的研究, 能够为生物医学科学和工程领域的研究人员提供服务, 并有助于开发有效检测、治疗和预防病毒感染的新技术。

基金项目

珠海科技学院大学生创新创业项目 080/4041931345。

参考文献

- [1] Breitbart, M. and Rohwer, F. (2005) Here a Virus, There a Virus, Everywhere the Same Virus? *Trends in Microbiology*, **13**, 278-284. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2005.04.003>
- [2] Martínez-Acuña, N., Lozano-Sepúlveda, S.A., Del Carmen Martínez-Guzmán, M. and Rivas-Estilla, A.M. (2022) Tiny Regulators in Viral Infection: Carving SARS-CoV-2 by MiRNAs. *Microna*, **11**, 185-189. <https://doi.org/10.2174/2211536611666220816124650>
- [3] Katsarou, K., Bardani, E., Kallemi, P. and Kalantidis, K. (2019) Viral Detection: Past, Present, and Future. *Bioessays*, **41**, E1900049. <https://doi.org/10.1002/bies.201900049>
- [4] Paez-Espino, D., Eloie-Fadros, E.A., Pavlopoulos, G.A., Thomas, A.D., Huntemann, M., Mikhailova, N., Rubin, E., Ivanova, N.N. and Kyrpides, N.C. (2016) Uncovering Earth's Virome. *Nature*, **536**, 425-430. <https://doi.org/10.1038/nature19094>
- [5] Woolhouse, M. and Gaunt, E. (2007) Ecological Origins of Novel Human Pathogens. *Critical Reviews in Microbiology*, **33**, 231-242. <https://doi.org/10.1080/10408410701647560>
- [6] Riedel, S. (2005) Edward Jenner and the History of Smallpox and Vaccination. *Baylor University Medical Center Proceedings*, **18**, 21-25. <https://doi.org/10.1080/08998280.2005.11928028>
- [7] Zahra, A., Hussain, T. and Sherwani, S.K. (2020) Life after COVID-19 Outbreak: Expectations and Thoughts. *Advancements in Life Sciences*, **7**, 208-214.
- [8] Roshal, D., Konevtsova, O., Lošdorfer Božič, A., *et al.* (2019) PH-Induced Morphological Changes of Proteinaceous Viral Shells. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 5341. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41799-6>
- [9] Mateu, M.G. (2013) Introduction: The Structural Basis of Virus Function. In: Mateu, M.G., Ed., *Structure and Physics of Viruses: An Integrated Textbook*, Springer, Berlin, 3-51. https://doi.org/10.1007/978-94-007-6552-8_1
- [10] Nayak, D.P. (2000) Virus Morphology, Replication, and Assembly. In: Hurst, C.J., Ed., *Viral Ecology*, Elsevier, Amsterdam, 63-124. <https://doi.org/10.1016/B978-012362675-2/50004-5>
- [11] Louten, J. (2016) Virus Structure and Classification. In: Louten, J., Ed., *Essential Human Virology*, Elsevier, Amsterdam, 19-29. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800947-5.00002-8>
- [12] Hull, R. and Rima, B. (2020) Virus Taxonomy and Classification: Naming of Virus Species. *Archives of Virology*, **165**, 2733-2736. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04748-7>
- [13] Ma, Z., Ni, G. and Damania, B. (2018) Innate Sensing of DNA Virus Genomes. *Annual Review of Virology*, **5**, 341-362. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092917-043244>
- [14] Chang, J. (2021) Adenovirus Vectors: Excellent Tools for Vaccine Development. *Immune Network*, **21**, E6. <https://doi.org/10.4110/in.2021.21.e6>
- [15] Raja, P., Lee, J.S., Pan, D., Pesola, J.M., Coen, D.M. and Knipe, D.M. (2016) A Herpesviral Lytic Protein Regulates the Structure of Latent Viral Chromatin. *MBio*, **7**, 1. <https://doi.org/10.1128/mBio.00633-16>
- [16] Turnell, A.S. and Grand, R.J. (2012) DNA Viruses and the Cellular DNA-Damage Response. *Journal of General Virology*, **93**, 2076-2097. <https://doi.org/10.1099/vir.0.044412-0>
- [17] Kaján, G.L., Doszpoly, A., Tarján, Z.L., *et al.* (2020) Virus-Host Coevolution with a Focus on Animal and Human DNA Viruses. *Journal of Molecular Evolution*, **88**, 41-56. <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09913-4>

- [18] Payne, S. (2017) Introduction to RNA Viruses. In: Payne, S., Ed., *Viruses*, Elsevier, Amsterdam, 97-105. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803109-4.00010-6>
- [19] Chen, Y.G. and Hur, S. (2022) Cellular Origins of DsRNA, Their Recognition and Consequences. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **23**, 286-301. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00430-1>
- [20] Šantak, M. and Matić, Z. (2022) The Role of Nucleoprotein in Immunity to Human Negative-Stranded RNA Viruses—Not Just Another Brick in the Viral Nucleocapsid. *Viruses*, **14**, Article No. 521. <https://doi.org/10.3390/v14030521>
- [21] Strauss, J.H. and Strauss, E.G. (2008) Plus-Strand RNA Viruses. In: Strauss, J.H. and Strauss, E.G., Eds., *Viruses and Human Disease*, Elsevier, Amsterdam, 63-136. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-373741-0.50006-4>
- [22] Burrell, C.J., Howard, C.R. and Murphy, F.A. (2017) Virus Replication. In: Burrell, C.J., Howard, C.R. and Murphy, F.A., Eds., *Fenner and White's Medical Virology*, Elsevier, Amsterdam, 39-55. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375156-0.00004-7>
- [23] Louten, J. (2016) Virus Replication. In: Louten, J., Ed., *Essential Human Virology*, Elsevier, Amsterdam, 49-70. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800947-5.00004-1>
- [24] Rampersad, S. and Tennant, P. (2018) Replication and Expression Strategies of Viruses. In: Tennant, P., Fermin, G. and Foster, J.E., Eds., *Viruses*, Elsevier, Amsterdam, 55-82. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811257-1.00003-6>
- [25] Cann, A.J. (2008) Replication of Viruses. In: Mahy, B.W.J. and Van Regenmortel, M.H.V., Eds., *Encyclopedia of Virology*, Elsevier, Amsterdam, 406-412. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374410-4.00486-6>
- [26] Serva, S. and Nagy, P.D. (2006) Proteomics Analysis of the Tombusvirus Replicase: Hsp70 Molecular Chaperone Is Associated with the Replicase and Enhances Viral RNA Replication. *Journal of Virology*, **80**, 2162-2169. <https://doi.org/10.1128/JVI.80.5.2162-2169.2006>
- [27] Pan, J.A., Peng, X., Gao, Y., et al. (2008) Genome-Wide Analysis of Protein-Protein Interactions and Involvement of Viral Proteins in SARS-CoV Replication. *PLOS ONE*, **3**, E3299. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003299>
- [28] Chen, X., Liu, S., Goraya, M.U., Maarouf, M., Huang, S. and Chen, J.L. (2018) Host Immune Response to Influenza A Virus Infection. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 320. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00320>
- [29] Frazer, I.H. (2009) Interaction of Human Papillomaviruses with the Host Immune System: A Well Evolved Relationship. *Virology*, **384**, 410-414. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.10.004>
- [30] Diamond, M.S. and Kanneganti, T.D. (2022) Innate Immunity: The First Line of Defense against SARS-CoV-2. *Nature Immunology*, **23**, 165-176. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01091-0>
- [31] Alcami, A., Ghazal, P. and Yewdell, J.W. (2002) Viruses in Control of the Immune System. Workshop on Molecular Mechanisms of Immune Modulation: Lessons from Viruses. *EMBO Reports*, **3**, 927-932. <https://doi.org/10.1093/embo-reports/kvf200>
- [32] Duerkop, B.A. and Hooper, L.V. (2013) Resident Viruses and Their Interactions with the Immune System. *Nature Immunology*, **14**, 654-659. <https://doi.org/10.1038/ni.2614>
- [33] Uematsu, S. and Akira, S. (2006) Innate Immune Recognition of Viral Infection. *Uirusu*, **56**, 1-8. (In Japanese) <https://doi.org/10.2222/jsv.56.1>
- [34] Huang, X. and Yang, Y. (2009) Innate Immune Recognition of Viruses and Viral Vectors. *Human Gene Therapy*, **20**, 293-301. <https://doi.org/10.1089/hum.2008.141>
- [35] Rouse, B.T. and Sehrawat, S. (2010) Immunity and Immunopathology to Viruses: What Decides the Outcome? *Nature Reviews Immunology*, **10**, 514-526. <https://doi.org/10.1038/nri2802>
- [36] Aoshi, T., Koyama, S., Kobiyama, K., Akira, S. and Ishii, K.J. (2011) Innate and Adaptive Immune Responses to Viral Infection and Vaccination. *Current Opinion in Virology*, **1**, 226-232. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.07.002>
- [37] Aristizábal, B. and González, Á. (2013) Innate Immune System. In: Anaya, J.M., Shoenfeld, Y., Rojas-Villarraga, A., et al., Eds., *Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]*, El Rosario University Press, Bogota, 31, 39.
- [38] Cruvinel Wde, M., Mesquita, D., Araújo, J.A., Catelan, T.T., De Souza, A.W., Da Silva, N.P. and Andrade, L.E. (2010) Immune System—Part I. Fundamentals of Innate Immunity with Emphasis on Molecular and Cellular Mechanisms of Inflammatory Response. *Revista Brasileira de Reumatologia*, **50**, 434-461. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000400008>
- [39] Kasuga, Y., Zhu, B., Jang, K.J. and Yoo, J.S. (2021) Innate Immune Sensing of Coronavirus and Viral Evasion Strategies. *Experimental & Molecular Medicine*, **53**, 723-736. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00602-1>
- [40] Schenten, D. and Medzhitov, R. (2011) The Control of Adaptive Immune Responses by the Innate Immune System. *Advances in Immunology*, **109**, 87-124. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387664-5.00003-0>
- [41] Medzhitov, R. and Janeway, C.A. (1998) Innate Immune Recognition and Control of Adaptive Immune Responses. *Seminars in Immunology*, **10**, 351-353. <https://doi.org/10.1006/smim.1998.0136>

- [42] Barton, G.M. and Medzhitov, R. (2002) Control of Adaptive Immune Responses by Toll-Like Receptors. *Current Opinion in Immunology*, **14**, 380-383. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(02\)00343-6](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(02)00343-6)
- [43] Clem, A.S. (2011) Fundamentals of Vaccine Immunology. *Journal of Global Infectious Diseases*, **3**, 73-78. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.77299>
- [44] Wang, B., Xi, X., Lei, X., *et al.* (2013) Enterovirus 71 Protease 2Apro Targets MAVS to Inhibit Anti-Viral Type I Interferon Responses. *PLOS Pathogens*, **9**, E1003231. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003231>
- [45] Rajsbaum, R. and Garcia-Sastre, A. (2013) Viral Evasion Mechanisms of Early Antiviral Responses Involving Regulation of Ubiquitin Pathways. *Trends in Microbiology*, **21**, 421-429. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.06.006>
- [46] Van Gent, M., Gram, A.M., Boer, I.G., *et al.* (2015) Silencing the Shutoff Protein of Epstein-Barr Virus in Productively Infected B Cells Points to (Innate) Targets for Immune Evasion. *Journal of General Virology*, **96**, 858-865. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000021>
- [47] Lei, X., Liu, X., Ma, Y., *et al.* (2010) The 3C Protein of Enterovirus 71 Inhibits Retinoid Acid-Inducible Gene I-Mediated Interferon Regulatory Factor 3 Activation and Type I Interferon Responses. *Journal of Virology*, **84**, 8051-8061. <https://doi.org/10.1128/JVI.02491-09>
- [48] Ding, Q., Cao, X., Lu, J., *et al.* (2013) Hepatitis C Virus NS4B Blocks the Interaction of STING and TBK1 to Evade Host Innate Immunity. *Journal of Hepatology*, **59**, 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.019>
- [49] Keating, S.E., Maloney, G.M., Moran, E.M., *et al.* (2007) IRAK-2 Participates in Multiple Toll-Like Receptor Signaling Pathways to NFkappaB via Activation of TRAF6 Ubiquitination. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 33435-33443. <https://doi.org/10.1074/jbc.M705266200>
- [50] Cardenas, W.B., Loo, Y.M., Gale, M., *et al.* (2006) Ebola Virus VP35 Protein Binds Double-Stranded RNA and Inhibits α/β Interferon Production Induced by RIG-I Signaling. *Journal of Virology*, **80**, 5168-5178. <https://doi.org/10.1128/JVI.02199-05>
- [51] Lei, X., Bai, Z., Ye, F., *et al.* (2010) Regulation of NF- κ B Inhibitor I κ B α and Viral Replication by a KSHV MicroRNA. *Nature Cell Biology*, **12**, 193-199. <https://doi.org/10.1038/ncb2019>
- [52] Huang, Y., Qi, Y., Ma, Y., *et al.* (2013) The Expression of Interleukin-32 Is Activated by Human Cytomegalovirus Infection and Down Regulated by Hcmv-MiR-UL112-1. *Virology Journal*, **10**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-51>
- [53] Ho, B.C., Yu, I.S., Lu, L.F., *et al.* (2014) Inhibition of MiR-146a Prevents Enterovirus-Induced Death by Restoring the Production of Type I Interferon. *Nature Communications*, **5**, Article No. 3344. <https://doi.org/10.1038/ncomms4344>
- [54] Xu, C., He, X., Zheng, Z., *et al.* (2014) Downregulation of MicroRNA MiR-526a by Enterovirus Inhibits RIG-I-Dependent Innate Immune Response. *Journal of Virology*, **88**, 11356-11368. <https://doi.org/10.1128/JVI.01400-14>
- [55] Lazarevic, I., Banko, A., Miljanovic, D., *et al.* (2019) Immune-Escape Hepatitis B Virus Mutations Associated with Viral Reactivation upon Immunosuppression. *Viruses*, **11**, Article No. 778. <https://doi.org/10.3390/v11090778>
- [56] Hoffmann, M., Krüger, N., Schulz, S., *et al.* (2022) The Omicron Variant Is Highly Resistant against Antibody-Mediated Neutralization: Implications for Control of the COVID-19 Pandemic. *Cell*, **185**, 447-456.E11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.032>
- [57] Bayarri-Olmos, R., Jarlhelt, I., Johnsen, L.B., *et al.* (2021) Functional Effects of Receptor-Binding Domain Mutations of SARS-CoV-2 B.1.351 and P.1 Variants. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 757197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.757197>
- [58] Wahid, M., Jawed, A., Mandal, R.K., *et al.* (2021) Variants of SARS-CoV-2, Their Effects on Infection, Transmission and Neutralization by Vaccine-Induced Antibodies. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **25**, 5857-5864.
- [59] Yi, C.Y., Sun, X.Y., Lin, Y.X., *et al.* (2021) Comprehensive Mapping of Binding Hot Spots of SARS-CoV-2 RBD-Specific Neutralizing Antibodies for Tracking Immune Escape Variants. *Genome Medicine*, **13**, Article No. 164. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00985-w>
- [60] Meganck, R.M. and Baric, R.S. (2021) Developing Therapeutic Approaches for Twenty-First-Century Emerging Infectious Viral Diseases. *Nature Medicine*, **27**, 401-410. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01282-0>
- [61] Felsenstein, S., *et al.* (2020) COVID-19: Immunology and Treatment Options. *Clinical Immunology*, **215**, Article ID: 108448. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>
- [62] Vallianou, N.G., *et al.* (2021) Anti-Viral Treatment for SARS-CoV-2 Infection: A Race against Time amidst the Ongoing Pandemic. *Metabolism Open*, **10**, Article ID: 100096. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100096>

- [63] Urban, S., Neumann-Haefelin, C. and Lampertico, P. (2021) Hepatitis D Virus in 2021: Virology, Immunology and New Treatment Approaches for a Difficult-to-Treat Disease. *Gut*, **70**, 1782-1794. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323888>
- [64] Lee, S., *et al.* (2021) Virus-Induced Senescence Is a Driver and Therapeutic Target in COVID-19. *Nature*, **599**, 283-289. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03995-1>
- [65] Medhi, R., *et al.* (2020) Nanoparticle-Based Strategies to Combat COVID-19. *ACS Applied Nano Materials*, **3**, 8557-8580. <https://doi.org/10.1021/acsanm.0c01978>
- [66] Finlay, B.B. and McFadden, G. (2006) Anti-Immunology: Evasion of the Host Immune System by Bacterial and Viral Pathogens. *Cell*, **124**, 767-782. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.034>
- [67] Lunney, J.K., Fang, Y., Ladinig, A., Chen, N., Li, Y., Rowland, B. and Renukaradhya, G.J. (2016) Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV): Pathogenesis and Interaction with the Immune System. *Annual Review of Animal Biosciences*, **4**, 129-154. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-022114-111025>
- [68] Dokland, T. (2010) The Structural Biology of PRRSV. *Virus Research*, **154**, 86-97. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2010.07.029>
- [69] Ruedas-Torres, I., Rodríguez-Gómez, I.M., Sánchez-Carvajal, J.M., Larenas-Muñoz, F., Pallarés, F.J., Carrasco, L. and Gómez-Laguna, J. (2021) The Jigsaw of PRRSV Virulence. *Veterinary Microbiology*, **260**, Article ID: 109168. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2021.109168>
- [70] Murtaugh, M.P., Xiao, Z. and Zuckermann, F. (2002) Immunological Responses of Swine to Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Infection. *Viral Immunology*, **15**, 533-547. <https://doi.org/10.1089/088282402320914485>
- [71] Zhou, X., Ramachandran, S., Mann, M. and Popkin, D.L. (2012) Role of Lymphocytic Choriomeningitis Virus (LCMV) in Understanding Viral Immunology: Past, Present and Future. *Viruses*, **4**, 2650-2669. <https://doi.org/10.3390/v4112650>
- [72] Maes, P., Clement, J., Gavrilovskaya, I. and Van Ranst, M. (2004) Hantaviruses: Immunology, Treatment, and Prevention. *Viral Immunology*, **17**, 481-497. <https://doi.org/10.1089/vim.2004.17.481>
- [73] Rahe, M.C. and Murtaugh, M.P. (2017) Effector Mechanisms of Humoral Immunity to Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **186**, 15-18. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2017.02.002>
- [74] Reid, T., Galanis, E., Abbruzzese, J., Sze, D., Wein, L.M., Andrews, J., Randlev, B., Heise, C., Uprichard, M., Hatfield, M., Rome, L., Rubin, J. and Kirn, D. (2002) Hepatic Arterial Infusion of a Replication-Selective Oncolytic Adenovirus (DI1520): Phase II Viral, Immunologic, and Clinical Endpoints. *Cancer Research*, **62**, 6070-6079.
- [75] Sreepadmanabh, M., Sahu, A.K. and Chande, A. (2020) COVID-19: Advances in Diagnostic Tools, Treatment Strategies, and Vaccine Development. *Journal of Biosciences*, **45**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1007/s12038-020-00114-6>
- [76] Jayawardena, R., Sooriyaarachchi, P., Chourdakis, M., Jeewandara, C. and Ranasinghe, P. (2020) Enhancing Immunity in Viral Infections, with Special Emphasis on COVID-19: A Review. *Diabetology Metabolic Syndrome*, **14**, 367-382. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.015>
- [77] Primorac, D., Vrdoljak, K., Brlek, P., Pavelić, E., Molnar, V., Matišić, V., Erceg Ivkošić, I. and Parčina, M. (2022) Adaptive Immune Responses and Immunity to SARS-CoV-2. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 848582. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.848582>
- [78] Jeyanathan, M., Afkhami, S., Kang, A. and Xing, Z. (2023) Viral-Vectored Respiratory Mucosal Vaccine Strategies. *Current Opinion in Immunology*, **84**, Article ID: 102370. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2023.102370>