جامعة الإسكندرية
ALEXANDRIA UNIVERSITY

المعهد العالي للصحة العامة
High Institute of Public Health

High Institute of Public Health
Department of Microbiology

Single Nucleotide Polymorphism in Two Cytokines and the Antibody Response to Oxford/AstraZeneca COVID-19 Vaccine

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctorate of Public Health Sciences

In

Microbiology

Submitted by

Mennatallah Abdel Fattah Hammouda Abdel Fattah

B.Sc., Faculty of Pharmacy, Pharos University in Alexandria, 2012

M.Sc. in Chemical Pathology, Medical Research Institute, Alexandria University, 2017

2024

P.U.A. Library
Central Medical Library (B)
Faculty of :
Serial No : 872
Classification : 616,079

CamScanner

ABSTRACT

Background: Vaccinomics use immunogenetics for inter-individual differences in vaccine induced immune responses in humans. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in cytokines, such as IL-6 and TNF-α, may regulate the immune response to vaccines, including the Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine. These cytokines are crucial mediators of inflammation and immune regulation, and variations in their genes could potentially influence the magnitude of the vaccine induced anti-spike and neutralizing antibodies. Individuals with different SNPs might show variability in how strongly their immune systems respond to the vaccine, affecting overall protection against COVID-19. This study aimed to assess the effect of SNPs in two cytokines on the antibody response to Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine.

Methods: Sixty-two participants who had received Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine were included in a cross-sectional study. To gather information, a predesigned interview questionnaire had been constructed. Data including sociodemographics, medical history, history of COVID-19 infection, and probable adverse effects of the vaccine were collected. Blood samples were collected for genotyping of SNPs alleles in TNF-α and IL-6 by PCR, while serum samples were assessed for anti-SARS-COV-2 spike protein and neutralizing Abs using a commercial ELISA kit.

Results: After receiving the vaccine, the majority of participants recorded different adverse effects. Sixty-one (98.4%) participants were positive for anti SARS-CoV-2 S protein, while fifty-eight (93.5%) were tested positive for nAbs. Those who had been previously infected with SARS-CoV-2 had significantly greater nAbs levels than those who had not. Anti-spike Abs level was negatively correlated to nAbs levels. However, this correlation was not statistically significant. Regarding SNPs, CC homozygous genotype of IL-6 and CT heterozygous genotype of TNF-α, were the most common. There was a significant association between vaccine adverse effects and IL-6 genotypes, where all participants with CT, 50% with TT and 77.1% with CC genotypes, reported vaccine adverse effects. However, no statistical significance between either IL-6 or TNF-α genotype and alleles with both antibodies' responses following vaccination with Oxford/AstraZeneca.

Conclusion: The majority of participants have developed anti SARS-COV-2 S protein and nAbs after the second dose of vaccination. The correlation between IL-6 genotypes and vaccine related adverse effects was statistically significant. No significant correlation between SNPs in IL-6 and TNF-α and anti-spike and neutralizing antibodies, following vaccination with the Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccine.

CamScanner

المعهد العالي للصحة العامة
High Institute of Public Health

جامعة الإسكندرية
ALEXANDRIA UNIVERSITY

المعهد العالي للصحة العامة
قسم الأحياء الدقيقة

تعدد أشكال النوكليوتيد المفردة في اثنين من السيتوكينات واستجابة الأضداد المناعية للقاح اكسفورد/ استرازينيكا لكوفيد ـ ١٩

رسالة علمية مقدمة

ضمن متطلبات الحصول على درجة الدكتوراة في

علوم الصحة العامة (الأحياء الدقيقة)

مقدمة من

منة الله عبد الفتاح حمودة عبد الفتاح

بكالوريوس الصيدلية ـ كلية الصيدلة ـ جامعة فاروس ـ ٢٠١٢

ماجستير الكيمياء الباثولوجية ـ معهد البحوث الطبية ـ جامعة الإسكندرية ـ ٢٠١٧

٢٠٢٤

CamScanner

المستخلص العربي

الخلفية:

علم اللقاحات الجينية المناعية يهدف إلى فهم التباينات الفردية في الاستجابات المناعية التي يسببها اللقاح. تلعب تعددات النوكليوتيدات المفردة في السيتوكينات، مثل إنترلوكين-6 وعامل نخر الورم-ألفا، دورًا هامًا في تنظيم الاستجابة للقاحات، بما في ذلك لقاح أكسفورد/أسترازينيكا ضد فيروس كورونا المستجد. هذه السيتوكينات تؤثر على الالتهاب وتنظيم المناعة، وقد تؤدي التغيرات الجينية فيها إلى اختلاف في إنتاج الأجسام المضادة للبروتين الشوكي لـفيروس السارس المكلل2 والأجسام المضادة الحيادية، مما يسبب تفاوتًا في استجابات الأفراد للقاح. هدفت الدراسة إلى تقييم تأثير تعددات النوكليوتيدات المفردة على استجابة الأجسام المضادة لهذا اللقاح.

الطرق:

شملت الدراسة المقطعية 62 مشاركًا تلقوا لقاح أكسفورد/أسترازينيكا ضد فيروس كورونا المستجد. تم جمع البيانات من خلال استبيان مسبق حول العوامل الاجتماعية والديموغرافية، التاريخ الطبي، تاريخ الإصابة بفيروس كورونا، والآثار الجانبية للقاح. تم تحليل عينات الدم لتحديد الأنماط الجينية لتعددات النوكليوتيدات المفردة في عامل نخر الورم-ألفا وإنترلوكين-6. كما تم تحليل عينات المصل للكشف عن الأجسام المضادة للبروتين الشوكي للفيروس والأجسام المضادة الحيادية.

النتائج:

بعد تلقي لقاح أكسفورد/أسترازينيكا، أبلغ معظم المشاركين عن آثار جانبية مختلفة. أظهرت النتائج أن 61 مشاركًا كانوا إيجابيين للأجسام المضادة ضد البروتين الشوكي لفيروس كورونا، بينما كانت نتائج 58 منهم إيجابية للأجسام المضادة الحيادية. المشاركون الذين سبق لهم الإصابة بالفيروس كانت لديهم مستويات أعلى بكثير من الأجسام المضادة الحيادية مقارنة بغير المصابين. كما وُجد ارتباط سلبي بين مستويات الأجسام المضادة ضد البروتين الشوكي والأجسام المضادة الحيادية، لكن هذا الارتباط لم يكن ذا دلالة إحصائية. كانت الأنماط الجينية الأكثر شيوعًا هي (CC) المتجانس لإنترلوكين-6 و (CT) المتغاير لعامل نخر الورم-ألفا. وظهر ارتباط ذو دلالة إحصائية بين الآثار الجانبية للقاح والأنماط الجينية لإنترلوكين-6، لكن لم يكن هناك ارتباط إحصائي بين الأنماط الجينية أو الأليلات لكلا السيتوكينين مع استجابات الأجسام المضادة بعد التطعيم.

الاستنتاج:

كون غالبية المشاركين الأجسام المضادة للبروتين الشوكي والأجسام المضادة الحيادية بعد الجرعة الثانية من لقاح أكسفورد/أسترازينيكا. كانت العلاقة بين الأنماط الجينية لإنترلوكين-6 والآثار الجانبية المتعلقة باللقاح ذات دلالة إحصائية. لا يوجد ارتباط كبير بين تعددات النوكليوتيدات المفردة في إنترلوكين-6 وعامل نخر الورم-ألفا على إنتاج هذه الأجسام المضادة.

CamScanner

الملخص العربي

تحول تفشي فيروس كورونا المستجد إلى حالة طوارئ صحية عالمية. ونظرًا لخطورة الوضع، أصبح تطوير اللقاح أولوية قصوى للعلماء حول العالم. تم تطوير منصات لقاحات مختلفة، وكل منها يظهر فعالية ومناعة متنوعة ضد فيروس السارس المكلل - 2، مع تفاوت كبير في استجابات الأفراد. يتم تقييم الاستجابة المناعية من خلال قياس مستويات الأجسام المضادة للبروتين الشوكي والأجسام المضادة الحيادية. تختلف استجابات اللقاحات حسب العوامل البيئية والجينية. يستكشف علم اللقاحات الجينية كيف تؤثر السمات الوراثية على تنوع الاستجابات المناعية التي تسببها اللقاحات، وخاصة كيفية تأثير تعددات النوكليوتيدات المفردة في جينات السيتوكينات على قوة ومدة الاستجابة المناعية للقاحات فيروس كورونا المستجد.

كان هدف الدراسة هو تقييم تأثير تعددات النوكليوتيدات المفردة في سيتوكينين على استجابة الأجسام المضادة للقاح أكسفورد/أسترازينيكا ضد فيروس كورونا المستجد.

أُجريت دراسة مقطعية بين يوليو 2021 وديسمبر 2021، شملت 62 شخصًا تلقوا لقاح أكسفورد/أسترازينيكا ضد فيروس كورونا المستجد بعد 15-30 يومًا من الجرعة الثانية. تم جمع عينات المصل واختبارها للكشف عن الأجسام المضادة للبروتين الشوكي والأجسام المضادة الحيادية. كما تم جمع عينات دم لتحديد الأنماط الجينية لتعددات النوكليوتيدات المفردة جينات إنترلوكين-6 وعامل نخر الورم-ألفا.

وكشفت نتائج هذه الدراسة أن:

1. كان متوسط عمر المشاركين 30 عامًا (يتراوح من 21 إلى 75 عامًا).
2. كانت الغالبية العظمى من المشاركين من الإناث (58.1%)، و(56.5%) كانوا غير متزوجات.
3. سجلت الغالبية العظمى من المشاركين (85.5%) آثارًا جانبية مختلفة بعد التطعيم.
4. تراوحت مستويات الأجسام المضادة للبروتين الشوكي من 0.4 إلى 217.5 وحدة تقريبية/مل بمتوسط قيمته 188 وحدة تقريبية/مل. كانت الغالبية العظمى من المشاركين (88.5%) لديهم مستوى عالٍ من الأجسام المضادة أكثر من 120 وحدة تقريبية/مل، وتم تصنيفهم على أنهم إيجابيون بشكل قوي، بينما كان (11.5%) لديهم مستوى إيجابي يتراوح بين 11 إلى أقل من 120 وحدة تقريبية/مل.

CamScanner

5. كانت الغالبية العظمى من المشاركين (93.5%) إيجابيين للأجسام المضادة الحيادية ، وكان متوسط معدل تثبيط الحيادية (85.66%).

6. من بين المشاركين الذين كانت لديهم استجابة إيجابية للأجسام المضادة الحيادية، كان (55.2%) لديهم تاريخ إصابة بفيروس كورونا المستجد وكانت الفروق ذات دلالة إحصائية.

7. كان مستوى الأجسام المضادة للبروتين الشوكي مرتبطًا بشكل سلبي بمستوى الأجسام المضادة الحيادية، إلا أن هذا الارتباط لم يكن ذا دلالة إحصائية.

8. بالنسبة لإنترلوكين-6، وُجد النمط الجيني المتجانس CC في 56.5%، يليه النمط الجيني المتغاير CT (40.3%)، والنمط الجيني المتجانس TT (3.2%). وكان الأليل C الأكثر شيوعًا بنسبة 76.6%.

9. بالنسبة لنمط جين عامل نخر الورم ألفا، وُجد النمط الجيني المتغاير CT في 88.7%، يليه النمط الجيني المتجانس TT (8.1%)، و النمط الجيني المتجانس CC (3.2%). وكان الأليل T الأكثر شيوعًا بنسبة (52.4%).

10. توافق تعدد النوكليوتيدات المفردة لإنترلوكين-6 مع معادلة هاردي-واينبرغ ومع ذلك، كان هناك انحراف ملحوظ في تعدد النوكليوتيدات المفردة لعامل نخر الورم ألفا.

11. كان هناك ارتباط ذو دلالة إحصائية بين الآثار الجانبية للقاح والأنماط الجينية لإنترلوكين 6، حيث أبلغ جميع المشاركين الذين لديهم أليلات متغايرة CT، و50% من الذين لديهم النمط الجيني لإنترلوكين-6 TT، و77.1% من الذين لديهم النمط الجيني الآخر CC، عن بعض الآثار الجانبية للقاح.

12. كان متوسط الأجسام المضادة للبروتين الشوكي في المشاركين الذين لديهم النمط الجيني لإنترلوكين-6 CC و CT وTT هو 172.6 و169 و209.8 على التوالي، بينما كان متوسط الأجسام المضادة الحيادية في المشاركين مع النمط الجيني CC و CT و TT هو 69.56 و83.52 و83.57 على التوالي.

13. كان متوسط الأجسام المضادة للبروتين الشوكي في المشاركين الذين لديهم النمط الجيني لعامل نخر الورم ألفا CC و CT وTT هو 140.6 و174.3 و163.9 على التوالي. بينما كان متوسط الأجسام المضادة الحيادية في المشاركين مع النمط الجيني هو CC و CT وTT 86.01 و78.03 و45.27 على التوالي.

14. لم يكن هناك دلالة إحصائية بين كل من الأنماط الجينية أو الأليلات لإنترلوكين-6 وعامل نخر الورم ألفا ومستويات الأجسام المضادة للبروتين الشوكي أو مستويات الأجسام المضادة الحيادية.

CamScanner

من هذه الدراسة يمكن استنتاج ما يلي:

1. كونت الغالبية العظمى من المشاركين (98.4%) أجسامًا مضادة إيجابية للبروتين الشوكي ، بينما كانت النسبة (93.5%) إيجابية للأجسام المضادة الحيادية بعد 15 إلى 30 يومًا من الجرعة الثانية من التطعيم.

2. كان هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين المشاركين الذين كان لديهم تاريخ إصابة بفيروس كورونا المستجد وكانوا إيجابيين لاستجابة الأجسام المضادة الحيادية.

3. كان هناك ارتباط سلبي غير ذي دلالة إحصائية بين مستويات الأجسام المضادة للبروتين الشوكي والأجسام المضادة الحيادية.

4. كان هناك ارتباط ذو دلالة إحصائية بين الآثار الجانبية للقاح والأنماط الجينية المختلفة لإنترلوكين 6.

5. لم يكن هناك دلالة إحصائية بين أي من الأنماط الجينية أو الأليلات لإنترلوكين 6 أو عامل نخر الورم ألفا ومستويات الأجسام المضادة للبروتين الشوكي أو مستويات الأجسام المضادة الحيادية بعد التطعيم بلقاح أكسفورد/أسترازينيكا.

6. لم يكن هناك دلالة إحصائية بين أي من الأنماط الجينية أو الأليلات لإنترلوكين-6 أو عامل نخر الورم ألفا واستجابات الأجسام المضادة لكلا النوعين بعد التطعيم بلقاح أكسفورد/أسترازينيكا.

واستنادا الى نتائج هذه الدراسة يوصى بالأتى:

1. يعتبر تقييم الأجسام المضادة للبروتين الشوكي والأجسام المضادة الحيادية عبر مختلف تحورات فيروس كورونا وأنواع اللقاحات المختلفة أمرًا حيويًا لفهم الحماية المناعية وفاعلية اللقاحات.

2. تحتاج الدراسات المستقبلية إلى حجم عينة أكبر لتحديد التغيرات الجينية عبر مختلف السكان.

3. تعتبر تقييم مستويات السيتوكينات الالتهابية في المصل مثل إنترلوكين-6 وعامل نخر الورم ألفا ضروريًا لفهم دور الطفرات الجينية بشكل أفضل في استجابة اللقاح ضد فيروس كورونا المستجد.

4. تعتبر الدراسات الأكثر شمولاً مهمة لفهم العلاقات بين تعدد أشكال الجينات المسؤولة عن الاستجابة المناعية مثل إنترلوكين-6 وعامل نخر الورم ألفا و التغيرات الفردية في الاستجابة المناعية للقاحات فيروس كورونا المستجد.

CamScanner