ردیف	Discipline	شکاف های دانشی در تاریخچه طبیعی ویروس، انتقال و تشخیص معرفی شده توسط سازمان GLOPID-R (وابسته به WHO)	توضیحات	طرح در نیماد
		تشخیص بالینی ویروس		
۱	Virology	بخش‌های تکثیر ویروس در بدن انسان و رابطه آن با سرایت و شدت بیماری چیست؟ (گلو و خلط بخش های شناخته شده برای تکثیر ویروس هستند، اما ما باید تعیین کنیم ویروس درچه جاهای دیگری تکثیر می‌شود. ویروس در خون یا ادرار وجود ندارد اما ممکن است در مدفوع وجود داشته باشد). ترجیحاً استفاده از نمونه‌های مختلف تنفسی (سواب بینی، سواب گلو، خلط، آسپیراسیون آندوتراکیال، BAL) و مقایسه تکثیر ویروس در این نمونه ها توصیه می‌گردد. با توجه به عدم وجود کیت‌های کمی در بازار در این زمان، علاوه بر ارزیابی پاسخ های منفی و یا مثبت، آنالیز Ct (Cycle of threshold) در تست‌های Real Time PCR می‌توانند ملاک ارزیابی قرار گیرند.	عناوینی از این قبیل در دستور کار بسیاری از دانشگاه ها قرار خواهد گرفت.	خیر
۲	Virology	آیا بار ویروسی یا مسیر بار ویروسی (viral load trajectories) با پیش آگهی بیماری ارتباط دارد (دانستن این رابطه برای ایجاد پروفایل در خصوص شدت بیماری لازم است). با توجه به عدم وجود کیت‌های کمی در بازار در این زمان، آنالیز Ct (Cycle of threshold) در تست‌های Real Time PCR ملاک ارزیابی قرار گیرند.	در قالب طرحهای چند مرکزی. زیرا تستهای موجود در کشور کیفی بوده و قادر به اندازه گیری لود ویروس نمیباشند. چنین طرحی بودجه نسبتا بالایی نیاز دارد.	بلی
۳	Immunology	آیا نشانگرهای ایمنی با پیش آگهی بیماری ارتباط دارند؟	فقط در صورت مولتی سنتر بودن و در حجم نمونه بالا	مشروط
۴	Virology	چه نشانگرهای تعیین کننده قابلیت عفونت زایی بیماری می‌باشند (مانند معیارهای مرتبط با ترشحات، به چه میزان بار ویروسی در دستگاه تنفس فوقانی در مقابل دستگاه تنفسی تحتانی می‌تواند به عنوان یک نشانگر جانشین قابل اعتماد به این منظور باشد؟)	در قالب طرحهای چند مرکزی. زیرا تستهای موجود در کشور کیفی بوده و قادر به اندازه گیری لود ویروس نمیباشند. چنین طرحی بودجه نسبتا بالایی نیاز دارد.	بلی
۵	Virology	شناسایی جهش‌های فرار (escape mutants) (در آزمایشگاه) و رویکردهای ژنوتیپی- فنوتیپی (برای نظارت بر درمان). پیشنهاد می‌گردد از نمونه-های بیماران از سنین مختلف در فازهای متفاوت بیماری (خفیف، متوسط، شدید، ARDS و بیماران فوت شده) توالی تهیه گردیده و سعی در بررسی ارتباط احتمالی بین بروز موتاسیون با این فازها و نهایتاً جمع بندی صورت گیرد. معیارهای انتخاب نمونه و ارزیابی آنها در دستورالعمل جداگانه ذکر گردیده است.	فقط در صورت مولتی سنتر بودن و در حجم نمونه بالا	مشروط

۶	Virology	ارتباط میان مارکرهای ژنتیکی با حساسیت فنوتیپی کاهش یافته نسبت به آنتی ویروس های خاص چگونه است (برای پیش بینی صفات ویروس یا شدت بیماری ، اطلاعات بیشتری در مورد ویژگی های ویروس و میزبان نیز لازم است)	در حد پروژه PhD	گرانت پژوهشگر جوان
۷	Virology	شناسایی روش هایی برای تشخیص راندگی تشخیصی(Diagnostic drift)(سازگاری سنجش PCR ممکن است با گذشت زمان به دلیل جهش در سایتهای اتصال کاوشگر یا آغازگر (probe or primer binding sites) تغییر کند)	در حد پروژه PhD	گرانت پژوهشگر جوان
۸	Virology	چگونه میتوان از دست رفتن کارایی سنجش ها به دلیل ایجاد جهش جلوگیری نمود (این امر در مورد کیت های تولیدی تجاری ،که ممکن است به سرعت PCR درون سازمانی سازگار نیابند و احتمالاً توالی های آغازگر/ کاوشگر کمتری منتشر کنند، صادق است. این تهدید با ایجاد روشهای PCR با هدف قرار دادن مناطق حفاظت شده که نسبتاً پایدار هستند به حداقل میرسد	در حد پروژه PhD	گرانت پژوهشگر جوان
		ایمنی زایی و تشخیص ایمنی		
۹	Immunology	تعیین قدرت و مدت زمان مصونیت (بررسی ایمنی هومورال و ایمنی سلولار بیمار)	بدلیل در دسترس قرار گرفتن کیتهای سرولوژی در آینده نزدیک، عناوینی از این قبیل در دستور کار بسیاری از دانشگاه ها قرار خواهد گرفت.	خیر
۱۰	Immunology	آیا وجود ایمنی قبلی به علت واکنش متقابل به ویروسهای کرونای ناهمگن انسانی رخ می دهد؟	بدلیل در دسترس قرار گرفتن کیتهای سرولوژی در آینده نزدیک، عناوینی از این قبیل در دستور کار بسیاری از دانشگاه ها قرار خواهد گرفت.	خیر
۱۱	Immunology	روشهای قابل اعتماد سنجش آنتی بادی کدامند؟	در حد پروژه PhD	گرانت پژوهشگر جوان

۱۲	Immunology	آیا میتوان ایمنی زایی سلولی را با جانشین های سطح- سلولی (ELISpot و غیره) اندازه گیری کرد؟	در حد پروژه PhD	گرانت پژوهشگر جوان
۱۳	Immunology	آیا ایمنی زایی ذاتی در این دسته از ویروس ها وجود دارد؟	فقط در صورت مولتی سنتر بودن و در حجم نمونه بالا	مشروط
۱۴	Immunology	آیا سنجش ایمنی پیشرفته (به عنوان مثال whole proteome arrays) ارزش افزوده دارد؟	میتواند در دستور کار فراخوان کمیته فن آوری نیماد قرار گیرد	مشروط
۱۵	Immunology	آیا اختصاصی بودن سرولوژیک و تحریک پذیری (costimulation) و یا واکنش متقاطع سرولوژیکی میتواند در تشخیص سرولوژیک ارزش افزوده داشته باشد؟	در حد پروژه PhD	گرانت پژوهشگر جوان
۱۶	Immunology	چطور میتوان کمبودهای فنی مانند IFA ساده ، IFA تمایزی ، ELISA ، سنجش های خنثی سازی (Neutralization assay)، جانشین روش های خنثی سازی از جمله نوع های کاذب و ELISA رقابتی را برطرف نمود؟	در حد پروژه PhD	گرانت پژوهشگر جوان
		ابزارهای لازم برای کنترل اپیدمی		
۱۷	Virology	پایداری ویروس (غیرفعال شدن فیزیکی ، شیمیایی) چه میزان می باشد؟(احتمالاً با SARS قابل مقایسه است، اما اولویت با مطالعاتی است که نیازی به اعتبار سنجی ندارد ، یعنی خود Covid-19)		خیر
۱۸	Virology	آیا ویروس های مشابه (ویروس های کورونای حیوانی) برای بررسی پایداری ویروس مفید می باشند؟	در حد پروژه PhD	خیر
۱۹	Virology	سرایت از طریق RNA چگونه است (BCoV، MHV و غیره).	در حد پروژه PhD	خیر

۲۰	Virology	چگونه میتوان کمبود های فنی مانند سنجش عفونت زایی (مدلهای کشت سلول ، مدلهای حیوانی) را مرتفع نمود؟	در حد پروژه PhD	خیر
		راه حل های مهندسی شده برای تشخیص بالینی		
۲۱	Virology	چگونه میتوان به توان بالا و تجزیه و تحلیل خودکار PCR در بیمارستان ها دست یافت؟	-	خیر
۲۲	Immunology	تست های مشخص کننده نقطه مراقبت(point of care testing) کدام ها هستند؟	فقط در صورت مولتی سنتر بودن و در حجم نمونه بالا	مشروط
۲۳	Virology/ Biotechnology	آیا روش هایی برای تشخیص مولتیپلکس پاتوژنهای تنفسی ممکن است؟	میتواند در دستور کار فراخوان کمیته فن آوری نیماد قرار گیرد	مشروط
۲۴	Virology/ Biotechnology	چه تکنولوژیهایی برای شناسایی نشانگرهای پیش آگهی دهنده باید تولید نمود؟	میتواند در دستور کار فراخوان کمیته فن آوری نیماد قرار گیرد	مشروط
۲۵	IT Biotechnology*	راه حل های دیجیتال برای کمک به آزمایشگاه میدانی کدامند؟	فقط در صورت مولتی سنتر بودن و در حجم نمونه بالا	مشروط
۲۶	Virology	رویکردهای توالی (sequencing approaches) بر بالین بیمار و آزمایشگاه کدامند؟	در قالب طرحهای چند مرکزی. چنین طرحهایی بودجه نسبتا بالایی نیاز دارد.	بلی
۲۷	Immunology	شناسایی آنتی بادی های مونوکلونال برای نقشه برداری از ویژگی های آنتی ژن ویروس	در حد پروژه PhD هزینه بالایی نیاز دارد بسیار مهم میباشد	خیر

*: میتواند در قالب پروژه هوش مصنوعی و یا آزمایشگاه هوشمند با کار تیمی فن آوری اطلاعات انجام گیرد.

شبکه تحقیقات بیماری‌های ویروسی ایران

اولویت بندی شکاف‌های دانشی در تاریخچه طبیعی ویروس، انتقال و تشخیص معرفی شده

۳توسط سازمان GLOPID-R (وابسته به WHO)

اظهار نظر کارشناسان اولویت بندی از ۱ (بالاترین) به ۳ (پایین ترین)									عناوین
میانگین تقریبی نظرات	دکتر جزایری	آقای دکتر روانشاد	آقای دکتر قائمی	آقای دکتر ذریه زهرا	خانم دکتر دادار	خانم دکتر یزدان پناه	خانم دکتر حسن تبار	خانم دکتر زیارتی	بخش تشخیص بالینی ویروس
۱	۱	۱		۱	۱	۱	۱	۱	بخش‌های تکثیر ویروس در بدن انسان و رابطه آن با سرایت و شدت بیماری چیست؟ (گلو و خلط بخش های شناخته شده برای تکثیر ویروس هستند، اما ما باید تعیین کنیم ویروس درچه جاهای دیگری تکثیر می‌شود. ویروس در خون یا ادرار وجود ندارد اما ممکن است در مدفوع وجود داشته باشد). ترجیحاً استفاده از نمونه‌های مختلف تنفسی (سواب بینی، سواب گلو، خلط، آسپیراسیون آندوتراکیال، BAL) و مقایسه تکثیر ویروس در این نمونه ها توصیه می‌گردد. با توجه به عدم وجود کیت‌های کمی در بازار در این زمان، علاوه بر ارزیابی پاسخ های منفی و یا مثبت، آنالیز Ct (Cycle of threshold) در تست‌های Real Time PCR می‌توانند ملاک ارزیابی قرار گیرند.
۲	۱	۱	۳	۱	۱	۱	۳	۱	آیا بار ویروسی یا مسیر بار ویروسی (viral load trajectories) با پیش آگهی بیماری ارتباط دارد (دانستن این رابطه برای ایجاد پروفایل در خصوص شدت بیماری لازم است). با توجه به عدم وجود کیت‌های کمی در بازار در این زمان، آنالیز Ct (Cycle of threshold) در تست‌های Real Time PCR ملاک ارزیابی قرار گیرند.
۲	۳	۱	۱	۱	۲	۱	۳	۳	آیا نشانگرهای ایمنی با پیش آگهی بیماری ارتباط دارند؟
۲	۲				۱	۱	۲	۱	چه نشانگرهای تعیین کننده قابلیت عفونت زایی بیماری می‌باشند (مانند معیارهای مرتبط با

		۱	۳	۱					ترشحات، به چه میزان بار ویروسی در دستگاه تنفس فوقانی در مقابل دستگاه تنفسی تحتانی می‌تواند به عنوان یک نشانگر جانشین قابل اعتماد به این منظور باشد؟
۱	۲	۱	-	۱	۱	۲	۲	۱	شناسایی جهش‌های فرار (escape mutants) (در آزمایشگاه) و رویکردهای ژنوتیپی- فنوتیپی (برای نظارت بر درمان). پیشنهاد می‌گردد از نمونه‌های بیماران از سنین مختلف در فازهای متفاوت بیماری (خفیف، متوسط، شدید، ARDS و بیماران فوت شده) توالی تهیه گردیده و سعی در بررسی ارتباط احتمالی بین بروز موتاسیون با این فازها و نهایتاً جمع بندی صورت گیرد. معیارهای انتخاب نمونه و ارزیابی آنها در دستورالعمل جداگانه ذکر گردیده است.
۲	۲	۱	۲	۱	۱	۲	۱	۲	ارتباط میان مارکرهای ژنتیکی میزبان با حساسیت فنوتیپی کاهش یافته نسبت به آنتی ویروس‌های خاص چگونه است؟ (برای پیش بینی صفات ویروس یا شدت بیماری، اطلاعات بیشتری در مورد ویژگی های ویروس و میزبان نیز لازم است)
۱	۱	۱	۲	۱	۱	۲	۱	۱	شناسایی روش‌هایی برای تشخیص راندگی تشخیصی (Diagnostic drift) (سازگاری سنجش PCR ممکن است با گذشت زمان به دلیل جهش در سایت‌های اتصال کاوشگر یا آغازگر (probe or primer binding sites) تغییر کند).
۱	۱	۱	-	۲	۳	۱	۱	۲	چگونه می‌توان از دست رفتن کارایی سنجش ها به دلیل ایجاد جهش جلوگیری نمود (این امر در مورد کیت‌های تولیدی تجاری، که ممکن است به سرعت PCR درون سازمانی سازگار نیابند و احتمالاً توالی‌های آغازگر/ کاوشگر کمتری منتشر کنند، صادق است. این تهدید با ایجاد روش‌های PCR با هدف قرار دادن مناطق حفاظت شده که نسبتاً پایدار هستند به حداقل می‌رسد).
۱	۱	۱	-	۱	۱	۲	۲	۱	آیا روش‌هایی برای تشخیص مولتیپلکس پاتوژن‌های تنفسی ممکن است؟
									بخش ایمنی زایی و تشخیص ایمنی
میانگین تقریبی نظرات	دکتر جزایری	آقای دکتر روانشاد	آقای دکتر قائمی	آقای دکتر ذریه زهرا	خانم دکتر دادار	خانم دکتر یزدان پناه	خانم دکتر حسن تبار	خانم دکتر زیارتی	
۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	تعیین قدرت و مدت زمان مصونیت (بررسی ایمنی هومورال و ایمنی سلولار بیمار)

آیا وجود ایمنی قبلی به علت واکنش متقابل به ویروس‌های کورونای ناهمگن انسانی رخ می دهد؟	۲	۲	۱	۲	۱	-	۱	۱	۱
روش‌های قابل اعتماد سنجش آنتی بادی کدامند؟ (الایزا، IF، فلوسیتومتری، وسترن بلات، غیره...)	۱	۲	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
آیا می‌توان ایمنی زایی سلولی را با جانشین‌های سطح- سلولی (ELISpot و غیره) اندازه گیری کرد؟	۳	۳	۲	۲	۲	-	۱	۳	۳
آیا ایمنی‌زایی ذاتی در این دسته از ویروس‌ها وجود دارد؟	۲	۲	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱
آیا سنجش ایمنی پیشرفته (به عنوان مثال whole proteome arrays) ارزش افزوده دارد؟	۲	۳	۳	۲	۲	-	۱	۲	۲
آیا اختصاصی بودن سرولوژیک و تحریک پذیری (costimulation) و یا واکنش متقاطع سرولوژیکی می‌تواند در تشخیص سرولوژیک ارزش افزوده داشته باشد؟	۳	۳	۳	۳	۳	-	۱	۳	۳
چطور می‌توان کمبودهای فنی مانند IFA ساده، IFA تمایزی، ELISA، سنجش‌های خنثی سازی (Neutralization assay)، جانشین روش‌های خنثی سازی از جمله انواع کاذب و ELISA رقابتی را برطرف نمود؟	۲	۱	۳	۲	۱	-	۱	۲	۳
شناسایی آنتی بادی‌های مونوکلونال برای نقشه برداری از ویژگی‌های آنتی ژن ویروس	۱	۱	۲	۱	۱	۲	۱	۱	۱
بخش ابزارهای لازم برای کنترل اپیدمی									
	خانم دکتر زیارتی	خانم دکتر حسن تبار	خانم دکتر یزدان پناه	خانم دکتر دادار	آقای دکتر ذریه زهرا	آقای دکتر قائمی	آقای دکتر روانشاد	دکتر جزایری	میانگین تقریبی نظرات
پایداری ویروس (غیرفعال شدن فیزیکی، شیمیایی) چه میزان می‌باشد؟ (احتمالاً با SARS قابل مقایسه است، اما اولویت با مطالعاتی است که نیازی به اعتبار سنجی ندارد، یعنی خود Covid-19)	۱	۳	۱	۱	۱	-	۱	۱	۱

آیا ویروس‌های مشابه (ویروس‌های کورونای حیوانی) برای بررسی پایداری ویروس مفید می‌باشند؟	۲	۲	۱	۲	۱	۲	۱	۳	۲
سرایت از طریق RNA چگونه است (MHV ،BCoV و غیره).	۱	۲	۲	۱	۱	-	۱	-	۱
چگونه می‌توان کمبودهای فنی مانند سنجش عفونت‌زایی (مدل‌های کشت سلول، مدل‌های حیوانی) را مرتفع نمود؟	۲	۳	۱	۲	۲	۱	۱	-	۲
راه حل‌های مهندسی شده برای تشخیص بالینی	۲	۲	۱	۱	۱	۲	۱	-	۱
چگونه می‌توان به توان بالا و تجزیه و تحلیل خودکار PCR در بیمارستان‌ها دست یافت؟	۱	۱	۱	۱	۱	-	۱	۱	۱
تست‌های مشخص کننده نقطه مراقبت (point of care testing) کدام‌ها هستند؟	۲	۲	۳	۱	۱	۳	۱	۱	۳
آیا روش‌هایی برای تشخیص مولتیپلکس پاتوژن‌های تنفسی ممکن است؟	۱	۲	۳	۱	۱	-	۱	۱	۱
چه فن آوری‌هایی برای شناسایی نشانگرهای پیش آگهی دهنده باید تولید نمود؟	۳	۱	۱	۲	۲	۱	۱	۱	۱
راه حل‌های دیجیتال برای کمک به آزمایشگاه میدانی کدامند؟	۳	۲	۱	۲	۲	-	۱	۱	۳
رویکردهای توالی (sequencing approaches) بر بالین بیمار و آزمایشگاه کدامند؟	۲	۳	۲	۲	۲	-	۱	۱	۳
شناسایی آنتی بادی‌های مونوکلونال برای نقشه برداری از ویژگی‌های آنتی ژن ویروس	۱	۱	۳	۲	۱	-	۱	۱	۱

پارامترهایی که بر اساس آنها، اولویت بندی عناوین پژوهشی توسط کارشناسان شبکه صورت پذیرفته است.

- نیاز به اطلاعات پروژه جهت management بهتر و صحیح تر بیماران در کشور (ارزیابی ، پیش آگهی،.....)
- استفاده کاربردی اطلاعات در بالین بیماران (تشخیص، درمان، پیشگیری،.....)
- وجود فناوری و تجهیزات مورد نیاز برای انجام پروژه در کشور
- در دسترس بودن و سهولت تهیه و تدارک مواد آزمایشگاهی مورد نظر در آن محور
- در اختیار بودن دانش فنی مورد انتظار برای تحقق آن
- در اختیار بودن نیروی متخصص کافی برای عملیاتی نمودن آن محور در کشور
- قابلیت تفسیر(Interpretation) شایسته و آنالیز و تحلیل کاربردی نتایج حاصله
- امکان ایجاد سیستم الگوسازی و Modeling در کشور
- توانائی مهندسی سازی و بومی نمودن این اولویت و تولید انبوه آن از طریق Reverse Engineering
- امکان تحقق این ایده به عمل جهت کاربردی نمودن و بومی سازی در کشور
- جمع اولویت داده در ستون‌های ۸ گانه، در صورتیکه بین ۱ تا ۱۱ اولویت اول پژوهشی، ۱۲ تا ۱۶ اولویت دوم پژوهشی و ۱۷ تا ۲۴ اولویت سوم پژوهشی در نظر گرفته شده است.

توضیحات مربوط به شکاف های دانشی در تاریخچه طبیعی ویروس، انتقال و تشخیص معرفی شده

توسط سازمان GLOPID-R (وابسته به WHO)

تشخیص بالینی ویروس
بخش های تکثیر ویروس در بدن انسان و رابطه آن با سرایت و شدت بیماری چیست؟ (گلو و خلط بخش های شناخته شده برای تکثیر ویروس هستند ، اما ما باید تعیین کنیم ویروس درچه جاهای دیگری تکثیر می شود. ویروس در خون یا ادرار وجود ندارد اما ممکن است در مدفوع وجود داشته باشد). ترجیحاً استفاده از نمونه‌های مختلف تنفسی (سواب بینی، سواب گلو، خلط، آسپیراسیون آندوتراکیال، BAL) و مقایسه تکثیر ویروس در این نمونه ها توصیه می‌گردد. با توجه به عدم وجود کیت‌های کمی در بازار در این زمان، علاوه بر ارزیابی پاسخ های منفی و یا مثبت، آنالیز Ct (Cycle of threshold) در تست‌های Real Time PCR می-توانند ملاک ارزیابی قرار گیرند. ✓ بهتر است در این رابطه از عنوان بافت های هدف Target tissues استفاده شود، زیرا ممکن است تکثیر ویروس در مکان های مختلف امکان پذیر بوده و باید دقیق مشخص شود. با استفاده از نشانگر های رادیواکتیو (همچون سزیم) یا رادیوایزوتوپ ها در مدل های حیوانی می توان ردیابی و رصد نمود. ✓ در این زمینه تراوش ویروس از مدفوع و سایر مخاطات و تکثیر آن در حامل بدون علامت و بیمار با علایم خفیف و حاد باید همچنین مشخص شود. ✓ انتقال از طریق راههای تنفسی معمولا سریعتر صورت میگیرد، همچنین انتقال از طریق مدفوع شیوع کمتری در مقایسه با سایر راههای انتقالی ویروس دارد. با این حال باید با استفاده از مدل های حیوانی و نشاندار کردن ویروس، مسیر دقیق انتقال، گسترش و تکثیر این گونه از پاتوژن ها شناسایی شود. ✓ بخش بسیار مهم و اساسی مواجه با یک عامل پاتوژن نوظهور، تشخیص مکان های کلونیزه شدن و مکان های تکثیر آن است که بدین طریق روش های پیشگیری و مقابله با گسترش و بروز اپیدمی ناشی از آن مشخص گردد ✓ در ابتدای ورورد از راه تنفسی، ویروس تا مدت زمانی در حلق یا گلو جایگزینی شده که در صورت تشخیص در این مرحله درمان بسیار راحت تر و ساده تر است البته با عطسه و سرفه ویروس به افراد دیگر سرایت میکند.در صورت عدم درمان مناسب، ویروس به قسمت تحتانی دستگاه تنفس رفته و در آنجا تولید خوتریزی و ادماتوز شدن بافت ریه شده و فرد را از پای در می آورد. در صورتیکه از طریق دستگاه گوارش وارد شود از طریق مدفوع قابل انتقال و آلوده کردن افراد دیگر میباشد. چشم نیز در تحقیقات ثابت شده که

یکی از راههای ورود ویروس است زیرا ویروس دنبال مناطق موکوسی و مرطوب جهت جایگزینی است. اشاره به این نکته ضروری است که ویروسهای RNA دار از غشا سیتوپلاسمی سلول میزبان بصورت جوانه زدن خارج میگردند اما کرونا ویروس از شبکه اندوپلاسمی و غشا دستگاه گلژی سلول میزبان جوانه میزند و رها شدن ویروس ها از سلول همزمان با جوانه زدن غشا سیتوپلاسمی انجام میگردد.

آیا بار ویروسی یا مسیر بار ویروسی(viral load trajectories) با پیش آگهی بیماری ارتباط دارد (دانستن این رابطه برای ایجاد پروفایل در خصوص شدت بیماری لازم است)

- ✓ میزان حدت ویروس (ویرولانس) آن تا حد بسیار به این عامل بستگی داشته و فرم های مختلف آن بر این اساس قابل تمایز است. تعیین این ارتباط ضروری است.
- ✓ با توجه به اینکه هر چه بار ویروسی کمتری به بدن وارد شود سیستم ایمنی راحت تر آن را از بین میبرد و مسلما اگر مسیر ویروس از ناحیه دستگاه تنفسی باشد شدت بیماری بسیار بیشتر از زمانی است که از طریق دستگاه گوارش وارد شود.و این پیش آگاهی بسیار میتواند در کنترل ورود ویروس به بدن کمک کننده باشد. این نکته حائز اهمیت است که زمانیکه ویروس در قسمت تحتانی دستگاه تنفسی وارد میشود دسترسی به آن سختتر و درمان بسیار مشکلتر بوده و احتمال مرگ بسیار بالاتر میرود. این پیش آگهی در افراد باید وجود داشته باشد که فاصله را از یکدیگر رعایت کرده تا احتمال ورود ویروس به دستگاه تنفسی کمتر شود . همچنین پیش آگاهی در مورد ورود ویروس از طریق چشم و دستگاه گوارشی نیز کمک کننده است.

آیا نشانگرهای ایمنی با پیش آگهی بیماری ارتباط دارند؟

- ✓ تعیین بیومارکرهای مولکولی در مسیر ایمنی سلولی برای تعیین این ارتباط بسیار مهم است. فقط جهت اطلاع از اینکه در حال حاضر بیمار در چه مرحله ای است؟
- ✓ با توجه به اینکه اینترفرونها گروهی از پروتینها هستند که توسط برخی از سلولهای بدن مانند لنفوسیتها، لکوسیتها یا فیبروبلاستها در برابر عفونتهای ویروسی تولید میشوند و با عملکرد ضد ویروسی خود سبب کاهش یا مهار عفونت ویروسی میشوند لذا با آزمایش خون وبررسی میزان سلولهای ایمنی میتوان از وجود بیماری پیش آگهی پیدا کرد. همچنین ویروس به دنبال اتصال به گیرنده های سطحی سلول افزایش ترکیباتی مانند Ca+2 و CAMP و CGMP را در پی خواهد داشت که با ترشح این مواد تکثیر میتوز را در سلولهای آلوده متوقف و سپس قادر به تکمیل سیکل تکثیری خود خواهد شد.

چه نشانگر های تعیین کننده قابلیت عفونت زایی بیماری می باشند(مانند معیارهای مرتبط با ترشحات، به چه میزان بار ویروسی در دستگاه تنفس فوقانی در مقابل دستگاه تنفسی تحتانی می تواند به عنوان یک نشانگر جانشین قابل اعتماد به این منظور باشد؟)

- ✓ بر اساس بررسی های Animals Model امکان پایش وجود دارد
- ✓ نیاز به کار اپیدمیولوژیک دارد.
- ✓ بسیار ارزشمند و جز اولویت های تشخیصی است
- ✓ باید توجه داشت که ویروس با داشتن آنزیمهای مربوطه به محض ورود به سلول میزبان و همانندسازی با DNA یا RNA میزبان، سریعا تکثیر پیدا میکند و زمانیکه در دستگاه تنفس فوقانی است احتمالا میزان تکثیرش کمتر از زمانی است که به قسمت تحتانی وارد میشود زیرا در قسمت تحتانی شرایط بسیار مساعدتر جهت تکثیر بالاست. لذا با ورود به قسمت تحتانی دستگاه تنفس میزان بار ویروسی بسیار بالاتر می باشد و با کنترل سی تی اسکن ریه ها متوجه شدت تکثیر بالای ویروس خواهند شد.

شناسایی جهش های فرار (escape mutants) (در آزمایشگاه) و رویکردهای ژنوتیپی- فنوتیپی (برای نظارت بر درمان)

- ✓ یکی از پارامتر های مهم در بررسی های امکان سنجی جهت ساخت واکسن ها و کیت های تشخیصی است.
- ✓ این عنوان کنگ است باید مشخص شود این عنوان با تعیین توالی ویروس ها و بررسی ژنوتیپی چه فرقی دارد
- ✓ مهم و تعیین کننده در تشخیص ویروس هایی که می توانند دچار جهش شوند
- ✓ همانطور که میدانیم میزان جهش در ویروسهای RNA دار بسیار بیشتر از DNA دارهاست. ویروسهای RNA دار فاقد عملکرد تعمیر و بازسازی(Proof reading)هستند که کرونا ویروس هم جز RNA دارهاست. در ویروسهای DNA دار میزان اشتباهات 10^{-8} تا 10^{-11} غلط در ژنوم بوده ولی در ویروسهای RNA دار میزان اشباهات 10^{-3} تا 10^{-4} به ازای هر نوکلئوتید افزوده شده به رشته است. لذا باید حتما جهش های پیش بینی شده مد نظر قرار بگیرد.

ارتباط میان مارکرهای ژنتیکی با حساسیت فنوتیپی کاهش یافته نسبت به آنتی ویروس های خاص چگونه است (برای پیش بینی صفات ویروس یا شدت بیماری . اطلاعات بیشتری در مورد ویژگی های ویروس و میزبان نیز لازم است) ✓ میتواند مفید باشد اما مطالعه و بررسی موارد گوناگون و زمان طولانی را می طلبد
شناسایی روش هایی برای تشخیص راندگی تشخیصی(Diagnostic drift)(سازگاری سنجش PCR ممکن است با گذشت زمان به دلیل جهش در سایتهای اتصال کاوشگر یا آغازگر (probe or primer binding sites) تغییر کند) ✓ این موضوع اساس رخداد بروز پاسخ های مثبت و منفی کاذب در برخی نمونه ها در تست های تشخیص مولکولی است، در صورتی که تسب بر اساس شیوه ها و تجهیزات استاندارد صورت گرفته باشد و امکان Contamination وجود نداشته باشد. ✓ برای ویروس هایی با قدرت جهش بالا همچون کروناویروس و یا آنفولانزا مفید است ✓ مدت زمان خواندن نتایج بسیار تعیین کننده است و هر چه این زمان کوتاهتر باشد(بسته به نوع کیت) جواب دقیق تر است کما اینکه در یکی از بیمارستانها شاهد گزارش های منفی کاذب بودیم در حالیکه فرد مبتلا به کووید 19 بود زیرا زمان 2 ساعته خواندن کیت را به 10ساعت بعد موکول کردند و متاسفانه نتایج مثبت ، منفی گزارش گردید .
چگونه میتوان از دست رفتن کارایی سنجش ها به دلیل ایجاد جهش جلوگیری نمود(این امر در مورد کیت های تولیدی تجاری ،که ممکن است به سرعت PCR درون سازمانی سازگار نیابند و احتمالاً توالی های آغازگر/ کاوشگر کمتری منتشر کنند، صادق است. این تهدید با ایجاد روشهای PCR با هدف قرار دادن مناطق حفاظت شده که نسبتاً پایدار هستند به حداقل می رسد). ✓ در حال حاضر تاکید بر مناطق حفاظت شده پایدار در روش های تشخیص مولکولی موجود رعایت می شود. ✓ تهیه و سنجش عیار آنتی بادی به روش های سرولوژی می تواند این شکاف را پر کند ✓ استفاده از مناطق حفاظت شده در ژنوم ویروس، یا استفاده از توالی های غیرساختاری ✓ مفید و ارزشمند است چون نواحی مربوط به بیماری زایی ویروس، پروتئین هایی هستند که دومین های مختلف دارند و برخی دومین های آنها در پدیده تکامل و جهش تغییر می کنند.
ایمنی زایی و تشخیص ایمنی
تعیین قدرت و مدت زمان مصونیت ✓ نقش آن در پایداری و بقای ایمنی در بهبود یافتگان از بیماری و امکان تحلیل آن و رخداد مجدد عفونت (Reinfection) کاملا

محرز می باشد.

- ✓ با تمرکز بر نوع ویروس (بدون علامت، خفیف و حاد)
- ✓ با استفاده از آزمون هایی مانند ELISA می توان مدت زمان مصونیت پس از مواجه با ویروس را تعیین کند.
- ✓ بسیار مهم جهت مواجه مجدد و یا موج دوم ویروس

آیا وجود ایمنی قبلی به علت واکنش متقابل به ویروسهای کرونای ناهمگن انسانی رخ می دهد؟

- ✓ این تئوری در خصوص مبتلایان به SARS و MERS مطرح بوده و در حال بررسی توسط محققین بر روی بیماران باقیمانده و ابتلای احتمالی توسط COVID-19 مطرح می باشد
- ✓ با ایجاد حالت های مشابه در موش با ویروس های تنفسی این امر قابل ارزیابی است.
- ✓ جهت اطلاع از میزان ایمنی هر فرد در مواجه احتمالی با ویروس می تواند موثر باشد.

روشهای قابل اعتماد سنجش آنتی بادی کدامند؟

- ✓ سنجش آنتی بادی های مورد نظر همچون:
- ✓ (IgM, IgC and IgG) - بررسی ایمنی مادری (Maternal Antibody)در نوزادان متولد شده از مادران باردار مبتلا به COVID-19 با روش های سرولوژی مرسوم
- ✓ الایزا غیر مستقیم
- ✓ الایزا، تست وسترن بلات همراه با تست الایزا ضریب اطمینان را افزایش می دهد، آزمون فلورسنت غیر مستقیم، روش آگلونیتاسیون مهاری غیر فعال معکوس، روش Immuno Enzymo Meteric Assay(IEMA)
- ✓ مفید است چون سنجش آنتی بادی به مراتب ارزانتر، دردسترس تر و راحتتر از سنجش مولکولی است

آیا میتوان ایمنی زایی سلولی را با جانشین های سطح- سلولی (ELISpot و غیره) اندازه گیری کرد؟

- ✓ بدون پاسخ.

آیا ایمنی زایی ذاتی در این دسته از ویروس ها وجود دارد؟

✓ با توجه به نوع ویروس باید در بیماران با علایم مختلف در طی زمان های مختلف در سطح ژنومی و پروتئینی ارزیابی شود ✓ اینترفرون ها بویژه نوع گاما نقش اساسی در تحریک ایمنی سلولی در این دسته از ویروس ها دارند
آیا سنجش ایمنی پیشرفته (به عنوان مثال whole proteome arrays) ارزش افزوده دارد؟ ✓ روش مناسبی برای بررسی اپیتوپ ها، آنتی ژن ها و پپتیدهای ویروس های مختلف است
آیا اختصاصی بودن سرولوژیک و تحریک پذیری (costimulation) و یا واکنش متقاطع سرولوژیکی میتواند در تشخیص سرولوژیک ارزش افزوده داشته باشد؟ ✓ اگر تحریک پذیری مد نظر باشد که می توان از واژه (Irritability) استفاده نمود.
چطور میتوان کمبودهای فنی مانند IFA ساده ، IFA تمایزی ، ELISA ، سنجش های خنثی سازی (Neutralization assay)، جانشین روش های خنثی سازی از جمله نوع های کاذب و ELISA رقابتی را برطرف نمود؟ ✓ بهترین جانشین روش های سرولوژیکی، روش های مولکولی هستند
ابزارهای لازم برای کنترل اپیدمی
پایداری ویروس (غیرفعال شدن فیزیکی ، شیمیایی) چه میزان می باشد؟(احتمالاً با SARS قابل مقایسه است، اما اولویت با مطالعاتی است که نیازی به اعتبار سنجی ندارد ، یعنی خود Covid-19) ✓ باید این تحقیق صورت گیرد زیرا عفونت ویروسی گاهی اوقات بصورت مزمن و گاهی بصورت پایدار مخفی در می آیند که در اینحالت ردیابی مشکل است. ولی تجربه این مدت بیماران نشان داده است که با حرارت (آب گرم)و شوری توانسته به التهابات و درد ناشی از وجود ویروس در گلو به آنها کمک کند. اگر جهش این ویروس از نوع جهش یافتگان حساس به حرارت باشد به راحتی میتوان آن را غیر فعال کرد.
آیا ویروس های مشابه (ویروس های کورونای حیوانی) برای بررسی پایداری ویروس مفید می باشند؟ ✓ در طیور نوعی کروناویروس باعث ایجاد بیماری ویروسی برونشیت عفونی طیور (Avian infectious bronchitis virus) می شود که نوعی بیماری ویروسی بسیار مسری تنفسی طیور است که مشخصه آن تراکئیت ، سرفه و عطسه می باشداین بیماری از ابعاد گوناگون بسیار شبیه به COVID-19 بوده و مدل بسیار مناسبی برای این بررسی می باشد.

✓ بررسی آن ارزشمند است زیرا ممکن است ویروس های با حدت کمتر قابلیت تخفیف حدت دادن این ویروس را داشته باشند. ✓ چون همه از یک خانواده ویروسی هستند پایداری آن ها تا حدی مشابه است مگر اینکه ویروس از ژن های دخیل در پایداری خود، دچار جهش شده باشد
سرایت از طریق RNA چگونه است (BCoV، MHV و غیره). ✓ بدون پاسخ
چگونه میتوان کمبود های فنی مانند سنجش عفونت زایی (مدلهای کشت سلول ، مدلهای حیوانی) را مرتفع نمود؟ ✓ با توجه به خطرناک بودن کار با ویروس زنده و کشت سلولی، یافتن روشی برای سنجش عفونت زایی ویروس بسیارکاربردی است مثل ردیلبی برخی ژن ها در بیماران مبتلا
راه حل های مهندسی شده برای تشخیص بالینی ✓ استفاده از کیت های نواری تشخیص سریع بر مبنای روش (Immunochromatoghraphy) ✓ کیت های ایمنوگرافی تشخیص سریع
چگونه میتوان به توان بالا و تجزیه و تحلیل خودکار PCR در بیمارستان ها دست یافت؟ ✓ با تولید کردن و ارزیابی چند ماه یک بار دستگاهها و کیت های تشخیص ✓ اگر عملی شود بسیار ارزشمند است
تست های مشخص کننده نقطه مراقبت(point of care testing) کدام ها هستند؟ ✓ تست های تشخیص سریع مبتنی بر ردیابی آنتی بادی یا آنتی ژن ویروسی می تواند در این زمینه طراحی شود. بررسی دقت و صحت، حساسیت و ویژگی، واکنش متقاطع و ارزش پیشگویی این نوع از تست ها جهت ارزیابی کیف آن ها
آیا روش هایی برای تشخیص مولتیپلکس پاتوژنهای تنفسی ممکن است؟ ✓ امکان ساخت کیت های Multiplex-PCR برای پاتوژن های مزبور وجود دارد و حرکت مناسبی در مقوله تشخیص سریع خواهد

بود.

- ✓ بله با روش مولکولی امکان پذیر است
- ✓ طراحی کیت های مولکولی که بخش حفاظت شده در سویه های مختلف ویروس را شناسایی می کنند یا استفاده از مارکرهای میکروستلایت جهت تشخیص سوش های مختلف
- ✓ از آنجاییکه بسیاری از بیماری های تنفسی علائم تقریبا مشابه دارند، تشخیص همزمان چندعامل در تشخیص سریع و قطعی یک عامل کمک کننده است

چه دستگاه های برای شناسایی نشانگرهای پیش آگهی دهنده باید تولید نمود؟

- ✓ چنین دستگاه هایی برای سنجش نشانگرهای پیش آگهی خوب ولی ممکن است صددرصد قابل اعتماد نباشند

راه حل های دیجیتال برای کمک به آزمایشگاه میدانی کدامند؟

- ✓ استفاده از GPS برای ردیابی مسیر بیماری و انتشار ان در کشور و دنیا
- ✓ استفاده از هوش مصنوعی برای ایجاد "آزمایشگاه هوشمند" و یا Smart Lab
- ✓ ساخت کیت تشخیصی یکی از راههای تشخیص سریع بصورت میدانی است

رویکردهای توالی (sequencing approaches) بر بالین بیمار و آزمایشگاه کدامند؟

- ✓ ایجاد ارتباط بین واکنشهای ویروس- میزبان با استفاده از روشهای Sanger و یا Next Generation Sequencing

شناسایی آنتی بادی های مونوکلونال برای نقشه برداری از ویژگی های آنتی ژن ویروس

- ✓ یکی از اقدامات ارزشمند و استراتژیک در کشور که می تواند زمینه ساخت کیت های تشخیص سریع و واکسن های مناسب و موثر باشد.
- ✓ جهت تشخیص سریع ، ارزان و آسان که در دسترس عموم باشد، ارزشمند است.