مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مهر ۱۴۰۲، دوره ۸۱، شماره ۷، صفحه‌های ۴۷۰ تا ۴۸۵

تقویت بنیه دفاعی در مقابل بیوتروریسم، استفاده از مدل‌های حیوانی برای تولید دارو و واکسن ویروسی: *یک مقاله مروری*

هادی لطفی[۱]، مرتضی ایزدی[۲]، احسان لطفی[۳]، هادی اسمعیلی گورچین قلعه[۳*]

۱- گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۲- مرکز تحقیقات سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله عج، تهران، ایران.
۳- مرکز تحقیقات ویروس شناسی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله عج، تهران، ایران.

نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله عج، مرکز تحقیقات ویروس شناسی کاربردی.
تلفن: ۸۷۵۵۵۲۵۰-۰۲۱
Email: h.smaili69@yahoo.com

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۰۲ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۵/۰۹ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۲۶ آنلاین: ۱۴۰۲/۰۷/۰۱

استفاده تعمدی یا تهدیدآمیز از ویروس‌ها، باکتری‌ها، توکسین‌ها و یا مواد سمی تهیه شده از ارگانیسم‌های زنده برای ایجاد مرگ‌ومیر یا بیماری‌زایی در انسان، حیوانات و گیاهان، بیوتروریسم نام دارد. می‌توان این عوامل را با پاشیدن آنها در هوا یا از طریق ایجاد عفونت در حیوانات و انتقال این عفونت به انسان یا از راه آلوده کردن منابع آب و غذا پخش کرد. اقدامات دفاعی، مانند واکنش اضطراری به این نوع تروریسم، ناآشنا و ناشناخته است. حالت کلی درماندگی ناشی از کمبود آمادگی کامل و راهبردهای ضدآلودگی، موضوع را پیچیده‌تر می‌کند. توانایی و علاقه گسترده پرسنل غیرنظامی برای مشارکت در توسعه سلاح‌های شیمیایی و بیولوژیکی مستقیما با دسترسی آسان به برتری دانشگاهی در سراسر جهان مرتبط است. عامل دیگر سواستفاده وسوسه‌انگیز از داده‌ها و دانش الکترونیکی رایگان در دسترس در مورد تولید آنتی‌بیوتیک‌ها و واکسن‌ها و سلاح‌های متعارف با جزییات مختلف پیچیده آنهاست. استفاده از حیوانات در تحقیقات آزمایشگاهی برای درک بهتر مکانیسم بیماری‌ها، درمان و غلبه بر محدودیت آزمایش‌های بالینی سابقه طولانی دارد. پژوهشگران باید درک و شناخت درستی از انواع مدل‌های حیوانی داشته باشند تا بتوانند با یک انتخاب صحیح و درست، درک بهتری از علایم بالینی بیماری‌های ویروسی و برآیند و گزینه‌های احتمالی برای درمان و ابداع واکسن ارایه‌دهند. هدف از مطالعه پیش رو ارایه مدل‌های حیوانی بیماری‌های ویروسی انسانی برای بررسی کارایی داروها و واکسن‌های ویروسی نوپدید و بازپدید است.

کلمات کلیدی: مدل‌های حیوانی، بیوتروریسم، دارو، واکسن، بیماری‌های ویروسی.

جنگ بیولوژیک را استفاده عمدی از میکروارگانیسم‌ها و سموم، به‌طورکلی با منشا میکروبی، گیاهی یا حیوانی برای ایجاد بیماری و مرگ‌ومیر در انسان، دام و محصولات زراعی تعریف می‌کنند. جذابیت سلاح‌های زیستی در جنگ و استفاده در حملات تروریستی به دسترسی آسان به طیف وسیعی از عوامل بیولوژیکی بیماری‌زا، هزینه‌های تولید پایین، عدم‌شناسایی آنها توسط سیستم‌های امنیتی معمول، حمل‌ونقل آسان از یک مکان‌به‌مکان دیگر آنها نسبت داده می‌شود.[۱] یک بیماری عفونی نوظهور (به‌عنوان مثال، ویروس تنفسی جدید مانند کرونا) نیز ممکن است به‌عنوان یک عامل بیولوژیکی استفاده شود. در سال ۱۹۷۵، همه کشورها به جز ۱۲ کشور در کنوانسیون سلاح‌های بیولوژیکی شرکت کردند، که توسعه، تولید، کسب، استفاده و ذخیره‌سازی عوامل بیولوژیکی را ممنوع کرد اما علیرغم آن، از سال ۲۰۱۸-۱۹۸۱، ۳۷ حمله بیوتروریستی در سراسر جهان رخ داده است.[۲]

دو ویژگی‌های نامریی و بی‌وزنی مجازی آنها، روش‌های تشخیص و تایید را بی‌اثر می‌کند و عدم‌تکثیر چنین سلاح‌هایی را غیرممکن می‌سازد. در نتیجه، متخصصان دفاعی تصمیم گیرندگان امنیت ملی و پرسنل امنیتی به‌طور فزاینده‌ای با جنگ بیولوژیکی که در میدان‌های

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]

نبرد آینده رخ می‌دهد، مواجه خواهند شد.[۳] مطالعه نسبتا جامعی در مورد ویژگی‌های سلاح‌های شیمیایی و بیولوژیکی، انواع عوامل، کسب و تحویل آنها انجام شده است. هر دو نوع سلاح، تا به امروز، در حملات بیولوژیکی و شیمیایی علیه گروه‌های کوچکی از افراد استفاده شده است.

تولید تسلیحات بیولوژیکی دارای شاخص کارایی هزینه بالاتری است زیرا سرمایه‌گذاری‌های مالی به اندازه سرمایه‌گذاری‌های موردنیاز برای ساخت سلاح‌های شیمیایی و هسته‌ای نیست. باز هم تعداد تلفات کمتری با محموله‌های بزرگ‌تر سلاح‌های شیمیایی و هسته‌ای در مقایسه با تعداد بسیار بیشتر کشته‌ها که ناشی از استفاده از محموله‌های نامریی و میکروگرمی از عوامل بیولوژیکی است، مشاهده می‌شود. یکی از مهمترین مضرات استفاده از سلاح‌های بیولوژیکی برای دولت‌های بکارگیرنده این است که احتمال دامن‌گیر شدن سلاح بیولوژیک و درگیرشدن جوامع خود این افراد وجود دارد.

سوابق تاریخی نشان می‌دهد که جنگ بیولوژیکی در طول تاریخ حتی تا قرن ١٤ پیش از میلاد (براساس اسناد موجود) رخ داده است. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) سیاه‌زخم ریوی، بوتولیسم، طاعون، آبله، تولارمی و تب‌های خونریزی‌دهنده ویروسی را به‌عنوان عوامل رده A که بزرگترین خطر برای امنیت ملی دسته‌بندی کرده است.[٤]

طراحی ژنوم، ساخت و انتشار سویه‌های باکتری‌ها و قارچ‌ها و ویروس‌های مقاوم به درمان‌های آنتی‌بیوتیکی، ضدقارچی و آنتی‌ویروسی از دیگر روش‌های تهدید جان انسان‌ها می‌تواند به‌شمار آید که خواسته یا ناخواسته تعداد زیادی از افرادی که دارای محدودیت‌های ایمنی و یا فیزیکی هستند را به‌تدریج به سمت مرگ سوق می‌دهند. ازجمله این موارد می‌توان به انتشار سویه‌های استافیلوکک اورئوس‌ها و قارچ‌های مقاوم به درمان اشاره کرد.[٥و٦] استفاده شرورانه از عوامل بیولوژیکی اغلب با نحوه استفاده از آنها مشخص می‌شود. برای اهداف این مقاله، اصطلاحات را به‌صورت زیر تعریف کرده‌ایم. اگروتروریسم (Agroterrorism) زیرمجموعه‌ای از بیوتروریسم است که به‌عنوان معرفی عمدی آفات حیوانی یا گیاهی (مانند باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها) با هدف ایجاد ترس، ایجاد آسیب اقتصادی و یا تضعیف ثبات اجتماعی تعریف می‌شود. جنگ بیولوژیکی (مترادف با جنگ زیستی)، نوع تخصصی جنگ شامل استفاده از عوامل بیولوژیکی که توسط دولت علیه یک هدف (انسان، کشاورزی یا زیرساخت) انجام می‌شود. بیوتروریسم تهدید یا استفاده از یک عامل بیولوژیکی (یا سم) علیه انسان‌ها، حیوانات یا گیاهان توسط افراد یا گروه‌ها با انگیزه‌های سیاسی، مذهبی، زیست محیطی یا اهداف ایدئولوژیک دیگر. جنایات زیستی، تهدید یا استفاده از یک عامل بیولوژیکی برای قتل، اخاذی یا انتقام.[۷]

بیش از ١٤٠٠ گونه از ارگانیسم‌های عفونی وجود دارد که برای انسان بیماری‌زا هستند. بسیاری از عوامل عفونی نیز زئونوز بوده و مشترک بین انسان و حیوان می‌باشند. بسیاری از موجودات اضافی قادر به ایجاد بیماری در حیوانات و گیاهان هستند.[۸] درواقع، تنها تعداد کمی از این عوامل عفونی مشکلات جدی ایجاد می‌کنند یا می‌توانند سلامت انسان، حیوان یا گیاه را در مقیاس وسیع تحت تاثیر قرار دهند. بااین‌حال، یک حمله آگروتروریسم به تخصص یا فناوری نسبتا کمی نیاز دارد.[۹]

تروریست‌ها می‌توانند با خیال راحت بیشتر عوامل ایجادکننده را بدون خطر آلوده شدن خودشان کنترل کنند.[۱۰] استفاده از ویروس‌ها غیر از واریولا ماژور (Variola major) پدیده‌ای جدیدتر است و نشان‌دهنده افزایش دانش در مورد چگونگی رشد و تثبیت ویروس‌ها برای اهداف است.

ادعاهایی از سوی دولت کوبا مطرح شده‌است که سیا (Central intelligence agency) مسئول شیوع گسترده تب خوکی در سال ۱۹۷۱ و تب دنگی در سال ۱۹۸۰ است که کشور را ویران کرد. با این‌حال، تحقیقات بعدی نتوانستند شواهد قابل‌توجهی مبنی بر دخالت سیا در این شیوع پیدا کنند.[۱۱و۱۲] پیشرفت در کشت ویروسی و تثبیت ویروس در نیمه دوم قرن بیستم، تولید در مقیاس بزرگ عوامل ویروسی برای انتشار آئروسل را تسهیل کرد.[۱۳] عواملی که ممکن است بر اثربخشی انتقال آئروسل ویروس‌ها تاثیر بگذارد عبارتند از نوع اسید نوکلئیک ویروسی، دما، رطوبت نسبی و تابش فرابنفش.[١٤-١٦]

آلفاویروس‌ها ازجمله ویروس‌های نگران‌کننده هستند، زیرا می‌توان آنها را با استفاده از سیستم‌های ارزان و غیرپیچیده در مقادیر زیاد تولید کرد. آنها نسبتا پایدار هستند و ذرات معلق در هوا برای انسان بسیار مسری هستند و سویه‌هایی در دسترس هستند که می‌توانند عفونت‌های ناتوان کننده مانند (Venezuelan equine

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]

(encephalitis, VEE) یا کشنده ایجاد کنند. میزان مرگ‌ومیر موارد (Eastern equine encephalitis virus, EEE) بین ۷۵٪–۵۰ است.[۱۷]

علاوه‌براین، وجود سروتیپ‌های متعدد ویروس‌های VEE و EEE و همچنین مشکلات ذاتی در ایجاد ایمنی کارآمد مخاطی، توسعه واکسن دفاعی را دشوار می‌کند.[۱۸] با این‌حال، درحال‌حاضر هیچ واکسنی برای استفاده عمومی در ایالات‌متحده برای پیشگیری یا درمان عفونت‌های آلفا ویروسی، به‌ویژه واکسنی‌هایی که از طریق آئروسل به‌دست می‌آیند، وجود ندارد.[۱۹]

فیلوویروس‌ها و آرناویروس‌هایی که باعث تب خونریزی‌دهنده می‌شوند نیز به‌عنوان عواملی درنظر گرفته می‌شوند که ممکن است توسط تروریست‌ها مورداستفاده قرار گیرند، زیرا قدرت بیماری‌زایی بالا و ظرفیت ایجاد ترس و اضطراب دارند.[۲۰]

فیلوویروس‌ها، ابولا و ماربورگ (Marburg) نیز می‌توانند از طریق هوا بسیار مسری باشند. پنج گونه آرناویروس (تب لاسا، جونین، ماچوپو، گواناریتو و سابیا) (Lassa fever, Junin, Machupo, Guanarito and Sabia) وجود دارد که می‌توانند باعث تب‌های خونریزی‌دهنده ویروسی با میزان مرگ‌ومیر حدود ۲۰٪ شوند.[۲۱] مقادیر زیادی از این ویروس‌ها را می‌توان با تکثیر در کشت سلولی تولید کرد. عفونت از طریق مسیر تنفسی رخ می‌دهد و نشان می‌دهد که انتشار از طریق آئروسل ممکن است توسط یک تروریست استفاده شود. انتقال انسان‌به‌انسان نیز گزارش شده است که انتقال آئروسل محتمل‌ترین مسیر برای حداقل برخی از موارد ثانویه است.[۲۲]

واریولا ماژور درصورت استفاده به‌عنوان یک سلاح بیولوژیکی به‌عنوان یک عامل تهدید ویروسی برای جمعیت غیرنظامی در نظر گرفته می‌شود.[۲۳] بنابراین، تلاش قابل‌توجهی برای آماده‌سازی جوامع بهداشت عمومی و پزشکی برای احتمال استفاده از این ویروس توسط یک تروریست انجام شده است. این بیماری با عوارض بالا و میزان مرگ‌ومیر ۳۰٪ یا بیشتر در بین افراد واکسینه نشده و عدم‌درمان خاص همراه است. و در ابتدا، تشخیص بیماری که بیش از ۳۰ سال است دیده نشده است دشوار خواهد بود.

به‌منظور مقابله با پیامدهای پزشکی حمله با واریولا ماژور، ایالات‌متحده واکسن کافی برای هرآمریکایی (۳۰۰ میلیون دوز)، اقدامات متقابل پزشکی برای رفع نیازهای افرادی که واکسن برای آنها منع مصرف دارد، حدود دو میلیون دوز ذخیره کرده است.[۲۴]

در بین دسته‌بندی ویروس‌ها از نظر CDC، ویروس‌های نوظهور هم می‌توانند به‌عنوان ابزاری برای بیوتروریسم مورداستفاده قرار بگیرند. ازجمله این ویروس‌ها می‌توان به ویروس‌هانتا، ویروس دنگی (Dengue virus)، ویروس آنسفالیت ژاپنی، ویروس نیل غربی، کرونا ویروس‌ها (Coronoviridae) اشاره کرد. هانتاویروس‌ها (Hantaviruses) یک خانواده ویروس هستند که‌به‌طور عمده توسط جوندگان گسترش می‌یابند و می‌توانند باعث بیماری‌های متنوعی مردم در سراسر جهان شوند.[۲۵]

هانتاویروس‌ها در قاره آمریکا به‌عنوان ویروس "دنیای جدید" شناخته می‌شود و ممکن است باعث سندرم ریوی هانتی‌ویروس (Hantavirus pulmonary syndrome, HPS) شود. ویروس دنگی نیز از ویروس‌های نوظهور منتقله از طریق نوعی پشه به نام آئدس می‌باشد که موارد مرگ آن یک در هزار گزارش شده است. در برخی مبتلایان این ویروس می‌تواند منجر به دو پدیده کشنده تب هموراژیک دنگی و سندروم شوک دنگی گردد. باتوجه به‌اینکه این بیماری واکسن خاصی ندارد و به‌علاوه مسیر انتقال آن از طریق پشه‌ها می‌باشد، می‌توان آن را به‌عنوان یک خطر بالقوه در طراحی سلاح بیوتروریستی قلمداد کرد.[۲۶] ویروس آنسفالیت ژاپنی نیز یک عفونت ویروسی ناشی از پشه است.

اگر پشه‌ای که حامل ویروس است انسان را نیش بزند، انسان به این بیماری مبتلا می‌شود. این ویروس به‌صورت اندمیک تنها در آسیای شرقی وجود دارد و تنها یک نوع واکسن برای آن طراحی شده که افراد درصورت مسافرت به آن مناطق باید به تلقیح واکسن مبادرت کنند. در موارد ابتلا هیچ درمانی وجود ندارد و همین موضوع می‌تواند این ویروس را به هدفی برای طراحی سلاح بیولوژیک تبدیل کند.[۲۷] ویروس نیل غربی از دسته آربو ویروس‌ها است که برای انتقال به انسان از پرندگان از ناقل پشه استفاده می‌کند. بیماری با شکل‌های مختلفی بروز می‌کند و در موارد شدید می‌تواند موجب بروز آسیب به سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system, CNS) گردد.[۲۸] ویروس‌های خانواده کرونا که در چند سال اخیر باعث عفونت‌های هراس برانگیز سارس و مرس و همچنین عفونت جهانی (COVID-19) شده است نیز از دسته ویروس‌های نوظهوری هستند که می‌توانند به‌عنوان اهداف بالقوه طراحی سلاح بیولوژیک استفاده شوند. کما اینکه درمورد منشا عفونت کرونا، هنوز بحث چالشی وجود دارد و

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]

انگشت اتهام اصلی به سمت دو کشور چین و امریکا نشانه رفته است.[۲۹]

به‌منظور بررسی ویروس‌ها، از نظر ژنتیک، علایم بیماری و طراحی دارو و واکسن، کشت سلول در مرحله اول و مطالعات حیوانی بیشترین اطلاعات را فراهم می‌کنند. در طراحی دارو و واکسن شباهت بروز بیماری در حیوان آزمایشگاهی با انسان، شباهت پاسخ ایمونولوژیک آن و همچنین، نتیجه نهایی (دارو و یا واکسن) حایز اهمیت بسیاری می‌باشد. در این قسمت حیوانات مورداستفاده برای مطالعات ویروس‌های هدف احتمالی تولید سلاح‌های بیولوژیک موردبررسی قرار گرفته‌اند و همچنین مطالعات مرتبط با آنها ذکر شده‌اند.

آلفاویروس‌ها ازجمله ویروس آنسفالیت اسب شرقی (Eastern equine encephalitis virus, EEEV) برای اولین بار به‌عنوان یک بیماری اسب در ماساچوست (زمانی که بیش از ۷۵ اسب در سه شهرستان به‌طور متوالی تلف شدند) ثبت شد. این ویروس، اولین بار در سواحل شمال شرقی در طول تابستان ۱۸۳۱ مشاهده شد.[۳۰و۳۱] EEEV تا سال ۱۹۳۳ با موفقیت از مغز اسب‌های آلوده جدا نشد، اما ارتباط بین موارد اسبی و بیماری انسان در سال ۱۹۳۸ با مشاهده ۳۰ مورد آنسفالیت کشنده در کودکانی که در همان منطقه مورد سکونت اسب‌ها زندگی می‌کردند، تایید شد. در طی این شیوع، EEEV از CNS این کودکان و همچنین از کبوترها و قرقاول‌ها جدا شد.[۳۲] EEEV عمدتا برمناطق نزدیک باتلاق‌های شور تاثیر می‌گذارد و می‌تواند باعث شیوع موضعی بیماری در تابستان شود.[۳۳]

پشه‌ها، جوندگان جنگلی، خفاش‌ها و کیسه‌داران اغلب آلوده می‌شوند و ممکن است یک مخزن اضافی در آمریکای مرکزی و آمریکای جنوبی ایجاد کنند. باوجود میزبان‌های طبیعی شناخته‌شده، چرخه‌های انتقال در این حیوانات به‌خوبی مشخص نشده است. گزارش شده است خزندگان و دوزیستان نیز توسط EEEV آلوده می‌شوند. پاتوژنز و بیماری EEEV در چندین حیوان آزمایشگاهی موردمطالعه قرارگرفته است. به‌عنوان یک میزبان طبیعی، پرندگان به‌طورکلی به آنسفالیت مبتلا نمی‌شوند، به‌جز قرقاول‌ها یا میمون‌ها، که در آن EEEV باعث آنسفالیت با مرگ‌ومیر ۷۰٪–۵۰ می‌شود.[۳۴] به‌جز قلب، سایر اندام‌ها مانند پانکراس و کلیه نکروز چند کانونی را نشان می‌دهند. علاوه‌براین، لنفوسیتوپنی در تیموس و طحال پرندگان مشاهده شده است.[۳۵] EEEV باعث آسیب عصبی در موش‌های تازه متولدشده می‌شود و بیماری به‌سرعت پیشرفت می‌کند و منجر به مرگ می‌شود.[۳۶] به‌طور مشابه، EEEV در موش‌های مسن‌تر وقتی از طریق مسیر داخل مغزی تجویز می‌شود، آنسفالیت کشنده ایجاد می‌کند، درحالی‌که تلقیح از طریق مسیر زیرجلدی باعث عفونت پانتروپیک می‌شود که درنهایت منجر به آنسفالیت می‌شود.[۳۷و۳۸] می‌توان ویروس جنین دار (Specified pathogen free, SPF) (در اکثر قسمت‌های تخم مرغ) رشد داد.[۳۹]

خوکچه‌هندی و همستر نیز به‌عنوان مدل حیوانی برای مطالعات EEEV استفاده شده است.[۴۰و۴۱] در خوکچه‌های هندی درگیری عصبی با کاهش فعالیت، لرزش، رفتار چرخشی و کما ایجاد کردند، همچنین نکروز عصبی مشاهده و منجر به ضایعات مغزی در این حیوانات شد.[۴۱] EEEV منجر به بیماری سیستم عصبی و مرگ‌ومیر در میمون‌ها می‌شود.[۴۲] تفاوت‌های موجود در این مدل‌ها نشان می‌دهد که ویرمی (Viremia) اولیه و عفونت سیستم عصبی ثانویه در میمون‌ها زمانی که از طریق مسیر محیطی آلوده می‌شوند، همپوشانی ندارند. تلقیح داخل بینی و داخل زبانی EEEV همچنین علایم سیستم عصبی را در میمون‌ها ایجاد می‌کند، اما نسبت به تزریق داخل مغزی شدیدتر است.[۴۳] مسیر آئروسل عفونت نیز به بیماری کشنده یکنواخت در ماکاک‌های سینومولگوس تبدیل می‌شود.[۴۴] دراین مدل، تب با افزایش شمارش گلبول خون سفید دنبال می‌شود سلول‌ها و آنزیم‌های کبدی علایم عصبی متعاقبا توسعه یافتند و (Non-human primates, NHP) را به سمت مرگ سوق دادند و درنهایت بین ۹–۵ روز پس‌از آلودگی، در معرض مرگ قرار گرفتند. منتژوانسفالومیلیت، پاتولوژی اصلی مشاهده‌شده در مغز این حیوانات بود.[۴۵و۴۶] یک مدل معمولی ماروموست برای مطالعات مقایسه‌ای سویه‌های SA وNA از EEEV استفاده شد.[۴۶]

ویروس آنسفالیت اسب غربی (Western equine encephalitis virus, WEEV) اپیزوتیک آنسفالیت ویروسی در اسب‌ها، قبلا در آرژانتین توصیف شده بود. بیش از ۲۵۰۰۰ اسب ناشی از WEEV در دشت‌های مرکزی ایالات‌متحده در سال ۱۹۱۲ جان باختند.[۴۶و۴۷] گونه WEEV، که باعث اپیدمی آنسفالیت در انسان، اسب و میمون شده اما میزان مرگ‌ومیر آن کمتر از EEEV است.[۳۲] جوجه‌ها و سایر پرندگان اهلی، قرقاول‌ها، جوندگان، خرگوش‌ها، مارپیچ‌ها، لاک‌پشت‌ها و

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]

مارها مخازن طبیعی WEEV هستند.[۴۸و۴۹] گونه‌هایی که برای توسعه مدل‌های حیوانی برای WEEV استفاده می‌شوند موش، همستر، خوکچه‌هندی و پونی هستند. مطالعات با پونی‌ها منجر به ویرمی در ۱۰۰٪ حیوانات به مدت یک تا پنج روز شد. تب در هفت حیوان از ۱۱ حیوان مشاهده شد و شش مورد علایم آنسفالیت را نشان دادند.[۳۲]

پس‌از تلقیح زیرجلدی با WEEV، موش‌های شیرخوار تا ۲۴ ساعت شروع به نشان دادن علایم بیماری کردند و در عرض ۴۸ ساعت مردند.[۵۰] در موش‌های شیرده، قلب تنها عضوی بود که تغییرات پاتولوژی در آن مشاهده شد. برعکس، موش‌های بالغ در روزهای چهارم تا پنجم پس‌از عفونت، علایم بی‌حالی و ژولیدگی را نشان دادند.[۵۱و۵۲]، WEEV برای خوکچه‌هندی بسیار عفونی است.[۱۷] تلقیح داخل صفاقی WEEV بدون‌توجه به تلقیح ویروس در خوکچه‌های هندی کشنده است، حیوانات علایم بیماری را در روزهای سوم تا چهارم نشان می‌دهند و به‌دنبال آن در روزهای پنجم تا نهم می‌میرند.

مطالعات بسیار محدودی با (Non-human primates, NHP) ها انجام‌شده است که نتایج آن نشان می‌دهد مسیر داخل بینی باعث عفونت آنسفالیت شدید و کشنده در ماکاک‌های رزوس می‌شود.[۴۳] Reed و همکارانش، Cynomolgus macaques را در معرض دوزهای کم و زیاد WEEV آئروسل قرار دادند. حیوانات متعاقبا دچار تب، افزایش شمارش گلبول سفید خون و درگیری CNS شدند که نشان می‌دهد مدل cynomolgus macaque برای آزمایش واکسن‌ها و درمان‌ها علیه WEEV مفید است.[۵۳]

ویروس آنسفالیت اسب ونزوئلا (Venezuelan equine encephalitis virus, VEEV) در طبیعت در چرخه‌ای بین جوندگان کوچک و پشه‌ها نگهداری می‌شود.[۳۳] انتشار سویه‌های اپیزوتیک ویروس به اسب‌ها منجر به ویرمی بالا و به‌دنبال آن آنسفالیت کشنده و گسترش مماسی به انسان می‌شود. VEEV می‌تواند به‌راحتی از طریق مسیر آئروسل پخش شود و خطر قابل‌توجهی برای افرادی که در آزمایشگاه در معرض قرار گرفتند، باشد. در انسان، عفونت VEEV باعث شروع ناگهانی کسالت، تب، لرز، سردرد و گلودرد می‌شود.[۳۳و۵۴و۵۵]، عفونت زیرجلدی/درم در مدل موش منجر به بیماری آنسفالیتی می‌شود که بسیار شبیه به آنچه در اسب‌ها و انسان‌ها دیده می‌شود، است.[۵۶]

درنهایت، ویروس عمدتا ازطریق سیستم بویایی وارد مغز می‌شود. علاوه‌براین، قرار گرفتن در معرض آئروسل موش‌ها با VEEV می‌تواند منجر به عفونت گسترده اپیتلیوم عصبی بویایی، اعصاب بویایی و پیازهای بویایی و انتشار ویروس به مغز شود و در نتیجه پان‌آنسفالیت نکروزان ایجاد شود.[۵۷و۵۸]

علایم بالینی بیماری در موش‌های آلوده به آئروسل عبارت‌اند از خز ژولیده، بی‌حالی و قوز کردن که پیشرفت آن به مرگ منجر می‌شود. تیتر ویروسی در مغز، در روز چهارم پس‌از آزمایش به اوج خود می‌رسد و تا زمانی که حیوانات در روز نهم تا دهم پس‌از چالش بمیرند، بالا می‌ماند.[۵۹]

داده‌های حاصل از اَرِی به‌دست‌آمده آزمایش سایتوکاین‌های پروتیینی که بر روی مغز موش‌های آلوده انجام شد، افزایش اینترلوکین‌های IL-1a، IL-1b، IL-6، IL-12، IL-8، پروتیین جذب‌کننده مونوسیت-۱ (Monocyte chemoattractant protein, MCP-1) و (Macrophage inflammatory protein, MIP-1a, IFNg) نشان داد و همچنین نشان داد که سطح بیان و ترشح سلول T تنظیم‌شده، طبیعی است. این مدل با موفقیت برای آزمایش آنتی‌ویروس‌ها استفاده شد.[۶۰]

عفونت VEEV باعث یک پاسخ دو فازی تب معمولی در NHP می‌شود. تب اولیه در ۷۲-۱۲ ساعت پس‌از عفونت مشاهده‌شده و کمتر از ۱۲ ساعت به طول انجامید. تب ثانویه عموما از روز پنجم شروع شد و سه تا چهار روز طول کشید.[۶۱] NHP های آلوده به VEEV علایم خفیفی مانند بی‌اشتهایی، تحریک‌پذیری، اسهال و لرزش را نشان دادند.[۶۲] ضایعات اولیه، کاف دور عروقی لنفوسیتی و تکثیر گلیال بودند و عموما در شش روز پس‌از عفونت در طول دوره تب ثانویه مشاهده شدند. سینومولگوس ماکاک‌ها علایم بالینی مشابهی ازجمله تب، ویرمی، لنفوپنی و آنسفالیت را درمواجهه با آئروسل با VEEV ایجاد می‌کنند.[۶۳]

فیلوویروس‌ها (Filoviridae) از دو جنس به خوبی تثبیت شده، ویروس ابولا و ویروس ماربورگ (Marburg virus, MARV) و یک گروه تازه کشف شده، کووا ویروس (Cova virus) تشکیل شده است.[۶۴] ویروس (Bundibugyo, BDBV) اولین بار در سال ۲۰۰۷ در Bundibugyo، اوگاندا با ۵۶ مورد تایید شده است.[۶۵] این بیماری در انسان با ایمنی ناهنجار ذاتی و تعدادی علایم بالینی مانند تب، تهوع،

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]

استفراغ، آرترالژی/میالژی، سردرد، گلودرد، اسهال، دردشکم، بی‌اشتهایی و بسیاری دیگر مشخص می‌شود.[۶۶] مدل‌های عضلانی، داخل صفاقی و آئروسل در موش‌ها، همسترها، خوکچه‌های هندی و NHP ها برای مطالعه پاتوژنز، همبستگی‌های ایمنی و برای آزمایش اقدامات متقابل ایجادشده‌اند.[۶۷] زیرا فیلوویروس‌ها دارای نرخ مرگ‌ومیر بالایی در انسان هستند. دانشمندان برای آزمایش دقیق اثربخشی واکسن‌ها و داروهای کاندید به دنبال مدل‌هایی هستند که به‌طور یکنواخت کشنده باشند. موش‌های دارای سیستم ایمنی به دلیل کنترل عفونت توسط پاسخ IFN نوع یک، با فیلوویروس‌های نوع وحشی با موفقیت آلوده نشده‌اند.[۶۸] با این‌حال، موش‌های هم‌خون نوع وحشی نسبت به فیلوویروسی که با MA پاساژ داده‌شده‌اند، حساس هستند.[۶۹] موش‌های BALB/c که سویه انتخابی برای تلقیح داخل صفاقی MA-EBOV هستند، از طریق آئروسل حساس نیستند.[۷۰و۷۱]

موش‌ها معمولا برای (نمرات) بیماری بالینی براساس فعالیت و ظاهر، کاهش وزن و وضعیت درحال مرگ (بقا) تحت نظر قرار می‌گیرند. بافت کبد، کلیه، طحال و ریه که از موش‌های درحال مرگ گرفته‌شده است دارای پاتولوژی مشخصه بیماری فیلوویروس در NHP ها هستند. اگرچه اکثر مطالعات موش که از MA-EBOV یا EBOV استفاده کرده‌اند، یک مدل MA MARV داخل صفاقی نیز موجود است.[۷۲] مدل‌های MA MARV و MA-EBOV به‌ویژه برای غربالگری ترکیبات ضدویروسی جدید مفید هستند.[۷۳] همسترها اغلب برای مطالعه بیماری‌های قلبی عروقی و اختلالات انعقادی استفاده می‌شوند، بنابراین به‌عنوان پایه‌ای برای مدل‌های تب خونریزی‌دهنده ویروسی متعددی عمل می‌کنند.[۷۴] یک مدل عفونت داخل صفاقی MA-EBOV در همسترهای سوریه ایجادشده است.[۷۵و۷۶]

مدل‌های خوکچه‌هندی عفونت فیلوویروس برای مسیرهای داخل صفاقی و آئروسل با استفاده از EBOV سازگار با خوکچه‌هندی (GP-EBOV) و (GP-MARV) ساخته‌شده است که در فواصل زمانی مکرر (ساعتی) توسط تله‌متری قابل پایش است.[۷۷-۷۹] نخستی‌های دنیای قدیم عمدتا برای توسعه مدل‌های داخل صفاقی، داخل عضلانی و آئروسل عفونت فیلوویروس استفاده شده‌اند. مدل‌های یکنواخت فیلوویروس کشنده برای اکثر سویه‌های ویروس در ماکاک‌های سینومولگوس (Cynomolgus macaques)، ماکاک‌های رزوس و تا حدی در AGMs و مارموست‌ها ایجاد شده‌اند.[۸۰-۸۴]

خانواده Arenaviridae از دو سرگروه تشکیل شده است Arenavirus دنیای قدیم که شامل ویروس تب لاسا و ویروس کوریومننژیت لنفوسیتی است و همچنین دسته دوم که شامل ویروس‌های دنیای جدید ویروس Pichinde و ویروس Junin است. همه این ویروس‌ها تظاهرات بالینی مشترکی دارند.[۸۵] ویروس تب لاسا در بخش‌هایی از غرب، بومی است. در آفریقا، همه‌گیری‌ها معمولا در فصل خشک بین ژانویه و آوریل مشاهده می‌شوند.[۸۶] این ویروس مسئول ۱۰۰۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰۰ عفونت در سال است که منجر به مرگ حدود ۵۰۰۰ نفر می‌شود.[۸۷و۸۸] انتقال این ویروس معمولا از طریق جوندگان، به‌ویژه مجموعه گونه‌ی موش‌های چند پستان انجام می‌شود.[۸۶] اکثر عفونت‌ها بدون علامت هستند.

با این‌حال، بیماری شدید می‌تواند در ۲۰٪ از افراد رخ دهد. در کسانی که در بیمارستان بستری شده‌اند، بین ۲۵٪-۱۵ است. هیچ واکسن تایید شده‌ای وجود ندارد و علاوه‌بر اقدامات حمایتی، ریباویرین تنها درصورتی مؤثر است که ظرف هفت روز شروع شود.[۸۹و۹۰] مدل حیوانی اولیه مورداستفاده برای مطالعه تب لاسا، ماکاک رزوس بود.[۹۱] هم میمون‌های رزوس و هم سینومولگوس که در معرض ویروس قرار می‌گرفتند، دچار بیماری شدند، اما رزوس بیشتر منعکس‌کننده سیر بیماری و هیستوپاتولوژی مشاهده شده در عفونت انسانی بود.[۹۲] تزریق داخل وریدی یا داخل معدوی ویروس، منجر به کم آبی شدید، اریتماتوز پوست، ادم زیرمخاطی، نکروز در حفره باکال و دیسترس تنفسی شد. همان‌طور که با اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی AST و ALT نشان داده شد، کبد به‌شدت تحت تاثیر ویروس قرار گرفت.[۹۳] درصورت وجود بیماری‌های زمینه‌ای کبد خصوصا سیروز کبد در انسان و حیوان، علایم التهاب و عفونت شدیدتر و غیرقابل‌کنترل می‌گردد که منجر به مرگ سریعتر می‌شود.[۹۴]

بیماری با تزریق داخل وریدی، داخل عضلانی و زیرجلدی، وابسته به دوز بود که به کمترین مقدار ویروس برای ایجاد بیماری نیاز داشت. همچنین می‌توان از عفونت با قطره‌های آئروسل و خوردن غذای آلوده استفاده کرد و مسیر طبیعی‌تری از عفونت را به‌وجود آورد. دراین مدل، NHP ها پس‌از چهار تا شش روز ویرمی می‌شدند. تظاهرات بالینی در روز هفتم وجود داشت و مرگ معمولا طی ۱۴-۱۰ روز رخ می‌داد.[۹۵و۹۶] تزریق داخل عضلانی ویروس لاسا به میمون‌های سینومولگوس نیز باعث ایجاد یک بیماری عصبی به‌دلیل

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]

ضایعات در CNS شد.[۹۷] این مدل بیماری‌زایی در موارد منتخب تب لاسا انسانی دیده می‌شود.[۹۸و۹۹] یک مدل مارموست اخیرا با استفاده از تزریق زیرجلدی ویروس تب لاسا تعریف شده است.

ویروس در ابتدا در روز هشتم شناسایی شد و ویرمی در روز ۱۴ به‌دست آمد.[۱۰۰] موش‌ها پس‌از تزریق داخل مغزی با لاسا دچار یک اختلال عصبی کشنده شدند، اگرچه نتیجه عفونت کاملا به پیشینه و سن حیوان به‌همراه مسیر تزریق بستگی دارد.[۱۰۱] سویه هارتلی همزاد کمتر حساس بود، بنابراین، سویه ۱۳ خوکچه‌هندی باتوجه به کشندگی مطمئن آن، مدل ارجح بوده است. تظاهرات بالینی منعکس‌کننده آنهایی است که در انسان و رزوس دیده می‌شود.[۱۰۲] عفونت با ویروس Pichinde که در خوکچه‌هندی منتقل شده است نیز مورداستفاده قرار گرفته است. علایم بیماری شامل تب، کاهش وزن، فروپاشی عروقی و در نهایت مرگ است.[۱۰۳و۱۰۴] خوکچه‌هندی یک مدل عالی است زیرا نه‌تنها منجر به الگوی بیماری مشابه انسان می‌شود، بلکه توزیع ویروسی نیز به‌همراه هیستوپاتولوژی و پاسخ ایمنی آن مشابه است.[۱۰۵و۱۰۶] عفونت همسترها با رت پنبه‌ای ایزوله شده، ویروس پیریتال Pirital مشابه آنچه در انسان و مدل NHP و خوکچه‌هندی مشخص می‌شود، است. علایم عصبی در همان زمان ظاهر شد و همه حیوانات تا روز نهم مردند. پنومونیت، خونریزی ریوی و ادم نیز وجود داشت.[۱۰۷] این نتایج با یک ویروس Pichinde سازگار نشده تکرار شد. [۱۱۰-۱۰۸]

پاکس‌ویروس‌ها (Poxviridae) ازجمله ویروس آبله میمون (Monkeypox virus, MPXV) هم در حیوانات و هم در انسان ایجاد بیماری می‌کند. آبله میمون، که ازنظر بالینی تقریبا مشابه آبله معمولی است، بیشتر در جنگل‌های بارانی مرکز و غرب آفریقا رخ می‌دهد. این ویروس در طبیعت در مخازن جوندگان ازجمله سنجاب‌ها نگهداری می‌شود.[۱۱۱و۱۱۲] MPXV درطی شیوع بیماری مانند آبله در میان ماکاک‌های آزمایشگاهی جاوا در دانمارک درسال ۱۹۵۸ کشف شد. در تابستان ۲۰۰۳، یک شیوع شناخته‌شده، اولین رخداد بیماری آبله میمون در ایالات‌متحده و نیمکره غربی بود. از میان ۷۲ مورد گزارش شده، ۳۷ مورد انسانی در طی یک شیوع بیماری تایید شد.[۱۱۳و۱۱۴] مشخص شد که سگ‌های چمنزار بومی (Cynomys sp) نگهداری شده با جوندگان وارداتی از غنا در غرب آفریقا منبع اصلی شیوع هستند. این ویروس عمدتا در حین کار با حیوانات آلوده یا از طریق تماس مستقیم با مایعات بدن حیوان آلوده یا ضایعات به انسان منتقل می‌شود. انتقال از فردبه‌فرد از طریق قطرات تنفسی بزرگ یا تماس مستقیم صورت می‌گیرد.[۱۱۵و۱۱۶]

پس‌از یک دوره کمون ۲۱-۷ روزه، بیماری با تب، ضعف، سردرد، گلودرد و سرفه شروع می‌شود. علامت اصلی بیماری که آبله میمون را از آبله متمایز می‌کند، تورم غدد لنفاوی (لنفادنیت) است که دراکثر بیماران قبل از ایجاد راش مشاهده می‌شود.[۱۱۵و۱۱۷] MPXV برای انواع حیوانات آزمایشگاهی، عامل بسیاری از بیماری‌ها است و تاکنون مدل‌های حیوانی زیادی با استفاده از گونه‌های مختلف و مسیرهای مختلف مواجهه، ایجاد شده است.

به‌طور مشابه موش C57BL/6 STAT1 به‌صورت داخل بینی با MPXV آلوده شد و عفونت منجر به کاهش وزن و مرگ، ۱۰ روز پس‌از مواجهه شد. مدل‌های موش‌های ذکرشده در اینجا برای غربالگری درمان‌ها در برابر ویروس‌های آبله بسیار امیدوارکننده هستند. دوزهای بالای MPXV ازطریق داخل صفاقی یا داخل بینی باعث مرگ ۱۰۰٪ به‌ترتیب در شش روز پس‌از مواجهه و هشت روز پس‌از مواجهه در سنجاب‌های زمینی شد.[۱۱۷] ازآنجایی‌که در ایالات‌متحده شیوع ویروس توسط سگ‌های چمنزار آلوده منتقل می‌شد، این مدل حیوانی اخیرا بسیار بیشتر موردمطالعه قرار گرفت و در مقایسه با سایر مدل‌های حیوانی کوچک برای آزمایش درمان‌ها و واکسن‌ها استفاده شده است. با استفاده از سویه MPXV آفریقای غربی، مسیر داخل صفاقی باعث بیماری شدیدتر و مرگ‌ومیر ۱۰۰٪ نسبت به‌چالش ازطریق مسیر داخل بینی شد.

بی‌اشتهایی و بی‌حالی علایم شایع بیماری برای هر دو مسیر قرار گرفتن در معرض بود. در مطالعات اخیر، Hutson و همکاران از عفونت‌های داخل بینی و داخل پوستی با سویه‌های غرب آفریقا و کنگو استفاده کردند و نشان دادند که هر دو سویه و مسیر، باعث ایجاد بیماری آبله مانند، با دوره کمون طولانی‌تر و ضایعات آبله عمومی می‌شوند.[۱۱۹و۱۱۸] در طول مطالعات انجام شده با استفاده از یک مسیر قرار گرفتن در معرض آئروسل، مشاهده شد که ماکاکوها در روز ششم پس‌از قرار گرفتن در معرض بی‌اشتهایی خفیف، افسردگی، تب و لنفادنوپاتی داشتند.[۱۲۰]

مشکل اصلی این مدل، نبود ضایعات آبله بود. با آزمایش دوز کم، ضایعات آبله مشاهده شد، اما آنها در مقایسه با مدل IV ، مقدار کمی

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]

بودند MPXV هنگامی‌که ازطریق مسیر IV داده می‌شود باعث بیماری وابسته به دوز در NHP ها می‌شود. اگرچه دوز چالشی مشابه عفونت MPXV داخل نایی منجر به ویرمی مشابهی در NHP ها نسبت به مسیر آئروسل عفونت شد، اما زمان اولین پیک در ماکاک‌هایی که در معرض تلقیح داخل نایی قرارگرفته بودند در مقایسه با عفونت آئروسل پنج روز به تعویق افتاد و میزان ویروس توسط (Quantitative polymerase chain reaction, QPCR) شناسایی شد که تقریبا ۱۰۰ برابر کمتر بود.[۱۲۱]یک مدل عفونت داخل تراشه‌ای، ویروس در داخل نای رسوب می‌کند و بدون‌توجه به اندازه ذرات و رسوب فیزیولوژیکی که در طی فرآیند استنشاق با پرش از سیستم تنفسی فوقانی رخ می‌دهد، مستقیما به راه‌های هوایی تحتانی منتقل می‌شود. برونش پنومونی فیبرینونکروتیک در حیواناتی که PFU از MPXV را به‌صورت داخل تراشه دریافت کردند، ایجاد شد.[۱۲۲]

ویروس‌های نوظهور ازجمله هانتاویروس در میان خانواده Bunyaviridae منحصربه‌فرد است زیرا توسط بندپایان ناقل منتقل نمی‌شود، بلکه توسط جوندگان منتقل می‌شود.[۱۲۳] حیوانات میزبان آلوده دچار عفونت مداوم می‌شوند که معمولا بدون علامت است. انتقال از طریق استنشاق، بزاق، مدفوع و ادرار جوندگان آلوده رخ می‌دهد. کنترل جوندگان، راه اصلی پیشگیری است.[۱۲۴] این ویروس‌ها در سلول‌های اندوتلیال در عروق کوچک ریه‌ها حرکت می‌کنند.[۱۲۵] دو بیماری بالینی مجزا وجود دارد که عفونت می‌تواند منجر شود. تب هموراژیک همراه با سندرم کلیوی (HFRS) به‌دلیل عفونت با هانتاویروس‌های دنیای قدیم (Orthohantavirus) با سندرم ریوی هانتاویروس (HPS) ناشی از هانتاویروس‌های دنیای جدید.[۱۲۶] عمدتا در خارج از قاره آمریکا دیده می‌شود و با هانتاویروس‌های Dobrava–Belgrade (همچنین به‌عنوان Dobrava شناخته می‌شود)، Hantaan، Puumala و Seoul مرتبط است.[۱۲۷] HPS برای اولین بار در سال ۱۹۹۳ در جنوب غربی ایالات‌متحده تشخیص داده شد، زمانی که بزرگ‌سالان سالم به‌طور ناگهانی بیمار شدند و دچار دیسترس تنفسی شدید و شوک پیشرفته شدند. عامل ایجادکننده این شیوع به‌عنوان ویروس Sin Nombre شناسایی شد.[۱۲۸] HPS ناشی از سایر هانتاویروس‌ها در آرژانتین، بولیوی، برزیل، کانادا، شیلی، فرانسه، پاناما، پاراگوئه و اروگوئه گزارش‌شده است.[۱۲۹] شیوع در شیلی و آرژانتین این هانتاویروس از این جهت متمایز است که می‌تواند بین انسان‌ها منتقل شود.[۱۳۰] این بیماری برق‌آسا (کشنده‌تر ازآنچه برای HFRS مشاهده‌شده) با نرخ مرگ‌ومیر ۴۰٪ است. چهار مرحله بیماری شامل پرودرومال، ریوی، درگیری قلبی و تظاهرات هماتولوژیک است.[۱۳۱] همستر سوری پرمصرف‌ترین مدل حیوانی کوچک برای عفونت هانتاویروس است. عفونت همسترها با ویروس آندس باعث پیشرفت بیماری بالینی مشابهی شد که در HPS انسان مشاهده می‌شود، ازجمله پیشرفت سریع به سمت مرگ، مایع در حفره جنب و تغییرات هیستوپاتولوژیک قابل‌توجهی در ریه‌ها و طحال.

یک انحراف عمده در مدل همستر، تشخیص ویروس عفونی در کبد است.[۱۳۲] بیماری کشنده را می‌توان در موش‌های تازه متولدشده ایجاد کرد اما علایم بالینی مشاهده‌شده در بیماری انسانی را نشان نمی‌دهد.[۱۳۳] موش بالغ در معرض ویروس‌هانتا، مبتلا به یک بیماری کشنده می‌شود که وابسته به سویه ویروسی و مسیر عفونت است. پیشرفت بیماری با تظاهرات عصبی یا ریوی مشخص می‌شود که منعکس‌کننده بیماری انسانی نیست.[۱۳۴] موش‌هایی که IFN-a/b آنها ناک اوت شده بود به عفونت ویروس‌هانتا بسیار حساس بودند.[۱۵۴و۱۵۵] NHP ها با هانتاویروس‌های دنیای جدید به چالش کشیده شده‌اند. بااین‌حال، هیچ علامت بالینی گزارش نشد.[۱۳۵] میمون‌های سینومولگوس که با ایزوله بالینی ویروس Puumala به چالش کشیده شده بودند، یک بیماری خفیف ایجاد کردند.[۱۳۶]

ویروس دنگی (Dengue virus) ازطریق ناقل‌های پشه Aedes aegypti و Aedes albopictus منتقل می‌شود.[۱۳۷] باتوجه به بومی بودن ناقلین، تخمین زده می‌شود که نیمی از جمعیت جهان در معرض خطر ویروس دنگی قرار دارند که این منجر به تقریبا ۵۰ میلیون مورد دنگی در هر سال می‌شود که بار بیماری در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری آمریکای لاتین، آسیای جنوبی و آسیای جنوب شرقی منجر به تب هموراژیک (Dengue hemorrhagic fever, DHF) می‌شود.[۱۳۸] چهار سروتیپ از ویروس دنگی با شماره یک تا چهار وجود دارد که می‌توانند طیف وسیعی از بیماری را ایجاد کنند که هفت روز از بدون علامت تا شدت بالا با ایجاد DHF، متغیر است.[۱۳۹] این ویروس پس‌از نیش پشه، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها را هدف قرار می‌دهد.[۱۴۰] عفونت معمولی منجر به تب دنگی کلاسیک (Dengue fever, DF) می‌شود که خود محدود شونده است. در شدیدترین موارد، سندرم شوک دنگی (Dengue shock syndrome, DSS) ایجاد

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]

می‌شود که با فشارخون پایین، شوک و نارسایی گردش خون مشخص می‌شود.[۱۴۱] دو سیستم کشت بافت برای سنجش، جداسازی، شناسایی و رشد ویروس‌های دنگی موردمطالعه قرار گرفته‌اند، که عبارتند از چالش مقاومت ویروسی CVR و تکنیک پلاک ویروس دنگی. بیماری شدید تمایل بیشتری به‌بروز عفونت ثانویه با یک نوع سروتیپ ویروس دنگی متفاوت دارد.[۱۴۲] هیچ واکسن یا داروی تایید شده‌ای وجود ندارد و بیماران بستری در بیمارستان مراقبت‌های حمایتی ازجمله جایگزینی مایع را دریافت می‌کنند. در توسعه یک مدل حیوانی، توجه به‌این نکته مهم است که پشه‌ها معمولا - pfu106 104 را رسوب می‌کنند و بنابراین محدوده بهینه برای استفاده در هنگام آزمایش است. مروری جامع نسبت به مدل‌های حیوانی مرتبط با عفونت دنگی اخیرا توسط زومپی و همکاران منتشرشده است.[۱۴۳]

چندین سویه موش آزمایشگاهی ازجمله A/J، BALB/c و C57BL/6 برای عفونت دنگی مجاز هستند. بااین‌حال، بیماری ایجادشده شباهت کمی به علایم بالینی انسان دارد و مرگ ناشی از فلج است.[۱۴۴] دوز بالاتری از سویه ویروس دنگی تطبیق یافته، علایم DHF را در BALB/c و C57BL/6 القا کرد و همچنین باعث عفونت‌های بدون علامت شد.[۱۴۵] یک سویه اقتباس شده با موش (MA) از ویروس دنگی که به موش‌های AG129 وارد شد، دچار سندرم نشت عروقی (Vascular leak syndrome) مشابه بیماری شدیدی شد که در انسان مشاهده می‌شود.[۱۴۶]

انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌های مونوکلونال دنگی در موش منجر به ADE می‌شود. در طول دوره عفونت، ویرمی افزایش یافت و حیوانات به‌دلیل سندرم نشت عروقی جان خود را از دست دادند. سویه MA دیگری که به BALB/c تزریق شد باعث آسیب کبدی، تظاهرات هموراژیک و نفوذپذیری عروقی شد.[۱۴۷] تزریق داخل جمجمه‌ای به موش‌های شیرخوار با ویروس دنگی منجر به مرگ می‌شود و برای آزمایش اثربخشی درمان استفاده می‌شود.[۱۴۸]

موش‌های SCID پیوند شده با سلول‌های تومور انسانی پس‌از عفونت دچار فلج می‌شوند و بنابراین برای مطالعات پاتوژنز مفید نیستند.[۱۴۹] علایم DF پس‌از عفونت در موش‌های NOD/SCID/IL2RgKO پیوند شده با سلول‌های پیش ساز CD34þ انسان ایجاد شد. موش‌های RAG-hu تب داشتند، اما هیچ علامت دیگری در هنگام عفونت با یک ایزوله بالینی کشت داده شده و سویه سازگار آزمایشگاهی ویروس دنگی نوع دو وجود نداشت.[۱۵۰] یک نمونه بالینی پاساژ داده شده از ویروس دنگی نوع سه اخیرا برای ایجاد مدلی در موش‌های بالغ دارای قابلیت ایمنی استفاده شد. این مدل علایم مشخصه مشاهده‌شده در موارد DHF/DSS انسانی را تقلید کرد.[۱۵۱] یک مدل جدید ایجاد شد که از پشه‌های آلوده به‌عنوان مسیر انتقال به موش‌های HU-NSG استفاده می‌کرد.

این مدل باتوجه به‌اینکه بیماری با انتقال ویروس به پشه در مقایسه با تزریق ویروس افزایش یافته بود، جالب است. در مدل‌های NHP، از تلقیح زیرجلدی برای القای بیماری استفاده شد. اگرچه حیوانات برای تکثیر ویروسی مجاز هستند، اما این میزان کمتر از میزانی است که در عفونت انسان مشاهده می‌شود. داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، سیکلوفسفامید، با اجازه دادن به ویروس برای حمله به مونوسیت‌ها، عفونت را در ماکاک‌های رزوس افزایش می‌دهد.

در سراسر این مطالعات اولیه، هیچ بیماری بالینی تشخیص داده نشد. برای دور زدن این موضوع، دوز بالاتری از ویروس دنگی در چالش IV ماکاک‌های رزوس استفاده شد. تظاهرات هموراژیک در روز سوم ظاهر شد و منجر به پتشی (خونریزی زیرپوستی)، هماتوم و انعقاد شد. بااین‌حال، هیچ علامت دیگری ایجاد نشد.

توسعه بیشتر به‌این مدل اجازه می‌دهد تا برای آزمایش درمان‌ها و واکسن‌های جدید استفاده شود. اگرچه پستانداران پس‌از عفونت با دنگی به بیماری مبتلا نمی‌شوند، اما سیستم ایمنی آنها آنتی‌بادی‌هایی مشابه آنچه در طول عفونت انسان مشاهده می‌شود تولید می‌کند. این در مطالعه (Antibody dependent enhancement, ADE) سودمند بوده است. این پدیده همچنین می‌تواند با انتقال غیرفعال یک آنتی‌بادی مونوکلونال به دنگی و عفونت بعدی با ویروس مشاهده شود.[۱۵۲]

سندرم حاد تنفسی شدید کرونا عامل اتیولوژیک سندرم حاد تنفسی شدید (Severe acute respiratory syndrome, SARS-Coronavirus(CoV),SARS) در سال ۲۰۰۲ ظهور کرد. در یک دوره شش ماهه در ۳۲ کشور گسترش یافت و بیش از ۸۰۰۰ نفر را آلوده کرد و باعث مرگ نزدیک به ۸۰۰ نفر شد.[۱۵۳] مکانیسم اصلی انتقال SARS-CoV ازطریق انتشار قطرات است، اما همچنین به‌صورت خشک روی سطوح تا شش روز زنده است و در مدفوع

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]

قابل‌تشخیص است، که نشان می‌دهد روش‌های دیگر انتقال نیز ممکن است. اگرچه سایر اعضای این خانواده ویروسی معمولا باعث بیماری خفیف می‌شوند، اما عفونت SARS-CoV، ۱۰٪ مرگ‌ومیر بالاتری دارد و اکثر موارد در افراد بالای ۱۵ سال با علایمی شامل کسالت عمومی، تب، لرز، اسهال، تنگی نفس و سرفه است.

پس‌از یک دوره کمون ۱۰-۲ روزه، علایم بالینی سارس شامل ضعف عمومی، تب، لرز، اسهال، تنگی‌نفس و سرفه است. در برخی موارد سارس، پنومونی ممکن است ایجاد شود و به سندرم زجر تنفسی حاد (Adult respiratory distress syndrome, ARDS) تبدیل شود. تب معمولا در عرض دو هفته از بین می‌رود و همزمان با القای سطوح بالای آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده توام می‌شود.[۱۵۴] چهار رده سلولی کلیه‌ی میمون سبز آفریقایی از تکثیر SARS-CoV-2 (سلول‌های VERO 81، VERO SLAM، MA104 و BGM) پشتیبانی کردند و ۴۸ ساعت پس‌از SARS-CoV-2، اثرات خاص سیتوپاتیک (CPE) تولید کردند. در انسان، تکثیر SARS-CoV اپیتلیوم تنفسی را از بین می‌برد و بخش عمده‌ای از پاتوژنز ناشی از پاسخ‌های ایمنی بعدی است.[۱۵۵] نفوذهای باقی‌مانده در ریه و آسیب آلوئولی منتشر (Diffuse alveolar damage, DAD)، عواقب شایع عفونت SARS-CoV هستند. ویروس را می‌توان از ترشحات راه‌های هوایی فوقانی در مراحل اولیه (اما نه پس‌از عفونت) و همچنین ازسایر بافت‌ها جدا کرد. SARS-CoV می‌تواند در بسیاری از گونه‌ها، ازجمله سگ، گربه، خوک، موش، موش‌صحرایی، موش‌خرما، روباه و NHP ها تکثیر شود. هیچ مدلی تمام جنبه‌های بیماری بالینی انسان (تب و علایم تنفسی)، مرگ‌ومیر (۱۰٪)، تکثیر ویروسی و آسیب‌شناسی را نشان نمی‌دهد. به‌بهترین مدل‌های مشخص‌شده از موش‌ها، همسترها، موش‌های دریایی (Aquatic rat) وNHP ها هستند.[۱۵۶]

مدل‌های موشی با نقص ایمنی در عفونت SARS-CoV داخل بینی ایجاد شده‌اند. موش‌های SVEV 129 که از راه داخل بینی به SARS-CoV آلوده شده‌اند، دچار برونشیولیت، با التهاب اطراف برونشیولار و التهاب بینابینی در سپتوم‌های آلوئولی مجاور شدند. تکثیر ویروسی و بیماری در این موش‌ها ۱۴ روز پس‌از قرار گرفتن در معرض ویروس از بین می‌رود موش‌های CD1 و RAG1 آلوده به SARS-CoV نتایج مشابهی با موش‌های BALB/c آلوده ازنظر تکثیر ویروسی، زمان پاک‌سازی ویروس نشان می‌دهند.

پس‌از تجویز TCID50 (دوز عفونی کشت بافت)، همراه با یک دوره ویرمی گذرا، SARS-CoV در شاخک‌های بینی و ریه‌ها تکثیر می‌شود و منجر به پنومونی می‌شود. هیچ نشانه بارزی از بیماری وجود ندارد، اما می‌توان از چرخ‌های ورزشی برای نظارت برکاهش فعالیت شبانه استفاده کرد. تعدادی از موش‌ها دچار مرگ‌ومیر شدند، اما مرگ آنها وابسته به دوز نبوده و می‌تواند بیشتر به تفاوت‌های ژنتیکی بین حیوانات مربوط باشد، زیرا این سویه‌ها از نظر ژنتیک خالص نبوده‌اند.[۱۵۷] علیرغم شناسایی ویروس در این بافت‌های کبد و طحال، آسیبی در این بافت‌ها مشاهده نمی‌شود SARS-CoV در سوآپ‌های حلقی، نای، غدد لنفاوی تراکئوبرونشیال و تیترهای بالا در ریه‌ها شناسایی می‌شود.

مرگ‌ومیر در حدود روز چهارم پس‌از قرار گرفتن در معرض و همچنین آسیب خفیف آلوئولی در۱۰٪-۵ از ریه‌ها مشاهده شده است که گاهی با آسیب‌شناسی شدید در ریه‌ها همراه است. مدل عفونت SARS-CoV در داخل تراشه‌ی سرخابی شاید بیشتر شبیه سارس انسانی باشد، البته با دوره زمانی کوتاه‌تر عفونت SARS-CoV، NHP ها ازطریق مسیرهای داخل بینی یا داخل نایی معمولا منجر به عفونت بسیار خفیف می‌شود که به‌سرعت حل می‌شود. عفونت SARS-CoV میمون‌های دنیای قدیم، مانند ماکاک‌های رزوس، ماکاک‌های سینومولگوس (سینوس) و میمون‌های سبز آفریقایی (AGMs) با نتایج متفاوتی موردمطالعه قرارگرفته‌اند که احتمالا به دلیل ماهیت دور از نژاد گروه‌های موردمطالعه یا قرار گرفتن قبلی در معرض پاتوژن‌های مرتبط است. بیماری بالینی و بارهای ویروسی سازگار نبوده است.[۱۵۸]

واکسن‌هایی برای کوویدهای ویروسی حیوانی مرتبط در جوجه‌ها، گاوها، سگ‌ها، گربه‌ها و خوک‌ها از استراتژی‌های واکسن تضعیف‌شده، کشته‌شده، DNA و ناقل ویروسی استفاده کرده‌اند. موضوع مهمی که باید از کار روی این واکسن‌ها برجسته شود این است که واکسن‌های CoV مانند آنهایی که برای گربه‌ها ایجاد شده‌اند، ممکن است باعث ایجاد بیماری شدیدتر شوند. به‌این ترتیب، موش‌های ایمن در اثر چالش پاتولوژی SARS-CoV ایمنی نوع Th2 داشتند.[۱۵۹] هپاتیت شدید در موش‌های واکسینه شده با افزایش آنتی‌بادی در کبد گزارش شده است. علاوه‌براین، چالش مجدد AGMs تکثیر ویروسی محدود اما التهاب ریه قابل‌توجهی ازجمله آلوئولیت و پنومونی بینابینی را نشان داد که برای مدت طولانی پس‌از

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]

پاک‌سازی ویروس ادامه داشت. مدل‌های موش و NHP با افزایش حدت، ممکن است با تطبیق ویروس، با عبور مکرر در درون گونه‌های موردعلاقه ایجاد شوندMA SARS و موش‌های تراریخته انسانی ACE2 در دسترس هستند. [۱۶۰]

نتیجه‌گیری، استفاده از الگوی مدیریت خطر مبتنی بر سناریو در مواجهه با حملات بیولوژیک اثرات بلایای بیوتروریستی را کاهش داده و موجب کاهش اثرات نتایج استفاده از عوامل بیولوژیک ویروسی، به‌عنوان سلاح می‌شوند. برخلاف بیماری‌های باکتریایی، که بسیاری از آنها با داروهای ضدمیکروبی قابل درمان هستند، اقدامات متقابل پزشکی کمتری برای مقابله با عفونت‌های ویروسی وجود دارد. بسیاری از این پاتوژن‌ها کشنده هستند یا باعث بیماری‌های ناتوان کننده‌ای در انسان می‌شوند که ازنظر اخلاقی آزمایش اثربخشی این اقدامات متقابل در داوطلبان انسانی نامناسب است. به‌جای شرکت‌کنندگان انسانی، این محصولات ممکن است بر روی حیوانات آزمایش شوند و طبق مقررات سازمان غذا و دارو (FDA) در سال ۲۰۰۲ برای حیوانات موردآزمایش قرار گیرند. اتکا به مدل‌های حیوانی برای توسعه و صدور مجوز اقدامات متقابل پزشکی علیه تهدیدات زیستی به‌دلایل متعددی چالش برانگیز است.

برای بسیاری از ویروس‌ها، روش‌ها و معرف‌های تشخیصی آزمایشگاهی باید به‌طور مداوم اصلاح شوند تا تغییرات و انواع ژنتیک را درنظر بگیرند. بنابراین، چالش توسعه اقدامات متقابل بیوتروریسم قابل‌توجه است. خوشبختانه، این تلاش به مبارزه موثرتر با رویدادهای بیماری‌های طبیعی کمک می‌کند که مزایای جهانی دارد. پژوهشگران باید درک و شناخت درستی از انواع مدل‌های حیوانی داشته باشند تا بتوانند با یک انتخاب صحیح و درست، درک بهتری از علایم بالینی بیماری‌های ویروسی، برآیند و گزینه‌های احتمالی برای درمان و ابداع واکسن ارایه دهند.

تصمیم‌گیری در زمانی که با یک حمله بیولوژیک مواجه می‌شویم باید به دور از ترس زیاد صورت بگیرد و این امر مستلزم آگاهی‌های قبلی محققین نسبت به‌مواجهه با این تهدیدات است.

با وجود تمام این بررسی‌ها و اقدامات از پیش انجام‌شده، آمادگی بین‌المللی در برابر این حملات ضعیف است که ازجمله دلایل آن می‌توان به نبودن برنامه‌های جهانی برای رسیدگی به اپیدمی، چالش‌های لجستیکی در تامین اقدامات تامینی برای کمک به واکنش همه‌گیر و همچنین تاخیر و دیر انجام شدن ارزیابی واکسن و مداخلات درمانی اشاره کرد.

References

1. Burke D, Wissel J, Donnan GA. Pathophysiology of spasticity in stroke. Neurology. 2013;80(Atlas RM. Biological weapons pose challenge for microbiology community. *ASM News-American Society for Microbiology* 1998;64(7):383-9.
2. DaSilva EJ. Biological warfare, bioterrorism, biodefence and the biological and toxin weapons convention. *Electronic Journal of Biotechnology* 1999;2(3):0.
3. Schneider BR, Grinter LE. Battlefield of the future: 21st century warfare issues: *Air University Press Washington, DC* 1995.
4. Purver RG. Chemical and biological terrorism: the threat according to the open literature. *Canadian security intelligence* 1995.
5. Rahimkhani M, Mordadi AR .Survey of the Lethal Effect of Ciprofloxacin and Supernatant Isolated from Staphylococcus Aureus under the Stress of Ciprofloxacin on Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Strains Isolated from Clinical Specimens. *Payavard Salamat* 2022;15(6):578-84.
6. Rahimkhani M, Saberian M, Mordadi A, Varmazyar S, Tavakoli A. Urinary tract infection with Candida glabrata in a patient with spinal cord injury. *Acta Medica Iranica* 2015:516-7.
7. Keremidis H, Appel B, Menrath A, Tomuzia K, Normark M, Roffey R, Knutsson R. Historical perspective on agroterrorism: lessons learned from 1945 to 2012. *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice, and science* 2013;11(S1):S17-24.
8. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse ME. Risk factors for human disease emergence. Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: *Biological Sciences* 2001;356(1411) :983-9.
9. Wheelis M, Casagrande R, Madden LV. Biological attack on agriculture: low-tech, high-impact bioterrorism: because bioterrorist attack requires relatively little specialized expertise and tec-hnology, it is a serious threat to US agriculture and can have very large economic repercussions. *BioScience* 2002;52 (7): 569-76.
10. Elbers A, Knutsson R .Agroterrorism targeting livestock: a review with a focus on early detection systems. Biosecurity and Bioterrorism: *biodefense strategy, practice, and science* 2013;11 (S1):S25-S35.
11. Zilinskas RA. Cuban allegations of biological warfare by the United States: assessing the evidence. *Critical Reviews in Microbiology* 1999;25(3):173-227.
12. Leitenberg M. Biological weapons in the twentieth century: a review and analysis. *Critical reviews in microbiology* 2001;27 (4):267-320.
13. Organization WH. Health aspects of chemical and biological weapons: *report of a WHO group of consultants* 1970.
14. Tseng C-C, Li C-S. Inactivation of virus-containing aerosols by ultraviolet germicidal irradiation. *Aerosol Science and Technology* 2005;39(12):1136-42.
15. Lowen AC ,Mubareka S, Steel J, Palese P. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS pathogens* 2007;3(10):e151.
16. Tang JW. The effect of environmental parameters on the survival of airborne infectious agents. *Journal of the Royal Society Interface* 2009;6(suppl_6):S737-S46.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]

17. Sidwell RW, Smee DF. Viruses of the Bunya-and Togaviridae families: potential as bioterrorism agents and means of control. *Antiviral research* 2003;57(1-2):101-11.
18. Barber T, Walton T, Lewis K .Efficacy of trivalent inactivated encephalomyelitis virus vaccine in horses. *American Journal of Veterinary Research* 1978;39(4):621-5.
19. Spurgers K, Glass P. Vaccine development for biothreat alphaviruses. *J Bioterr Biodef S* 2011;1:2.
20. Rotz LD, Khan AS, Lillibridge SR, Ostroff SM, Hughes JM. Public health assessment of potential biological terrorism agents. *Emerging infectious diseases* 2002;8(2):225.
21. Charrel RN, de Lamballerie X. Arenaviruses other than Lassa virus. *Antiviral research* 2003;57.100_89:(2_1)
22. Meyer R, Morse S. Viruses and bioterrorism. *Encyclopedia of Virology* 2008:406.
23. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Jahrling PB, et al. Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. *Jama* 1999;281(22):2127-37.
24. Smith SK, Olson VA, Karem KL, Jordan R, Hruby DE, Damon IK. In vitro efficacy of ST246 against smallpox and monkeypox. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2009;53(3):1007-12.
25. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clinical Microbiology and Infection* 2019;21:e6-e16.
26. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;496(7446):504-7.
27. Izadi M, Pourazizi M, Babaei M, Saffaei A, Alemzadeh-Ansari M-H. Ocular parasitosis caused by protozoan infection during travel: focus on prevention and treatment. *International Journal of Preventive Medicine* 2018;9.
28. Rossi SL, Ross TM, Evans JD. West nile virus. *Clinics in laboratory medicine* 2010;30(1):47-65.
29. Ahmadi MH, Ahmadi A. An overview of bioterrorism and its association with the emerging coronavirus.(46)12;2022
30. Mehdipour M, Shahidi M, Anbari F, Mirzaei H, Jafari S, Kholghi A, Lotfi E, Manifar S, Mashhadiabbas F. Salivary level of microRNA-146a and microRNA-155 biomarkers in patients with oral lichen planus versus oral squamous cell carcinoma. *BMC Oral Health* 2023;23(1):433.
31. Nalca A, Fellows PF, Whitehouse CA. Vaccines and animal models for arboviral encephalitides. *Antiviral research* 2003;60 (3):153-74.
32. Fields BN. Fields' virology: *Lippincott Williams & Wilkins* 2007.
33. FW S, EL J. Studies on avian encephalomyelitis. II. Flock survey for embryo susceptibility to the virus. *American Journal of Veterinary Research* 1957;18(69):720-3.
34. Tyzzer EE, Sellards AW, Bennett BL. The occurrence in nature of" equine encephalomyelitis" in the ring-necked pheasant .*Science* 1938;88(2291):505-6.
35. Murphy FA, Whitfield SG. Eastern equine encephalitis virus infection: electron microscopic studies of mouse central nervous system. *Experimental and Molecular Pathology* 1970;13(2):131-46.
36. Liu C, Voth DW, Rodina P, Shauf LR, Gonzalez G. A comparative study of the pathogenesis of western equine and eastern equine encephalomyelitis viral infections in mice by intracerebral and subcutaneous inoculations. *The Journal of infectious diseases* 1970:53-63.
37. Morgan IM. Influence of age on susceptibility and on immune response of mice to eastern equine encephalomyelitis virus. *The Journal of Experimental Medicine* 1941;74(2):115.
38. Pittman PR, Plotkin SA. Biodefense and special pathogen vaccines. *Plotkin's Vaccines* 2018:1.49
39. Paessler S, Aguilar P, Anishchenko M, Wang H-Q, Aronson J, Campbell G, et al. The hamster as an animal model for eastern equine encephalitis and its use in studies of virus entrance into the brain. *The Journal of infectious diseases* 2004;189.6_2072 :(11).
40. Roy CJ, Reed DS, Wilhelmsen CL, Hartings J, Norris S, Steele KE. Pathogenesis of aerosolized Eastern Equine Encephalitis virus infection in guinea pigs. *Virology journal* 2009;6(1):1-13.
41. Nathanson N, Stolley P, Boolukos P. Eastern equine encephalitis: distribution of central nervous system lesions in man and rhesus monkey. Journal of Comparative Pathology. 1969;79(1):109-15.
42. Wyckoff RW. Encephalomyelitis in monkeys. *Science* 1939;89 (2319):542-3.
43. Reed DS, Lackemeyer MG, Garza NL, Norris S, Gamble S, Sullivan LJ, et al. Severe encephalitis in cynomolgus macaques exposed to aerosolized eastern equine encephalitis virus. *The Journal of infectious diseases* 2007;196(3):441-50.
44. Steele K, Twenhafel N. Pathology of animal models of alphavirus encephalitis. *Veterinary pathology* 2010;47(5):790-805.
45. Adams AP, Aronson JF, Tardif SD, Patterson JL, Brasky KM, Geiger R, et al. Common marmosets (Callithrix jacchus) as a nonhuman primate model to assess the virulence of eastern equine encephalitis virus strains. *Journal of virology* 2008;82(18) :9035-42.
46. Doby P, Schnurrenberger P, Martin R, Hanson L, Sherrick G, Schoenholz W. Western encephalitis in Illinois horses and ponies. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1966; 7_422:(4)148.
47. Calisher CH. Medically important arboviruses of the United States and Canada. *Clinical microbiology reviews* 1994;7(1):89-116.
48. Hardy JL. The ecology of western equine encephalomyelitis virus in the Central Valley of California, 1945-1985. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1987;37(3 Suppl):18S-32S.
49. Aguilar MJ. Pathological changes in brain and other target organs of infant and weanling mice after infection with non-neuroadapted Western equine encephalitis virus. *Infection and immunity* 1970;2(5):533-42.
50. Monath TP, Kemp GE, Cropp CB, Chandler FW. Necrotizing myocarditis in mice infected with Western equine encephalitis virus: Clinical, electrocardiographic, and histopathologic correlations. *Journal of Infectious Diseases* 1978;138(1):59-66.
51. Zlotnik I, Peacock S, Grant D, Batter-Hatton D. The pathogenesis of western equine encephalitis virus (WEE) in adult hamsters with special reference to the long and short term effects on the CNS of the attenuated clone 15 variant. *British Journal of Experimental Pathology* 1972;53(1):59.
52. Reed DS, Larsen T, Sullivan LJ, Lind CM, Lackemeyer MG, Pratt WD, et al. Aerosol exposure to western equine encephalitis virus causes fever and encephalitis in cynomolgus macaques. *The Journal of infectious diseases* 2005;192(7):1173-82.
53. Johnson KM, Martin DH. Venezuelan equine encephalitis. *Adv Vet Sci Comp Med* 1974;18(0):79-116.
54. Johnson K, Shelokov A, Peralta P, Dammin G, Young N. Recovery of Venezuelan equine encephalomyelitis virus in Panama. A fatal case in man. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1968;17(3):432-40.
55. MacDonald GH, Johnston RE. Role of dendritic cell targeting in Venezuelan equine encephalitis virus pathogenesis. *Journal of virology* 2000;74(2):914-22.
56. Charles PC, Walters E, Margolis F, Johnston RE. Mechanism of neuroinvasion of Venezuelan equine encephalitis virus in the mouse. *Virology* 1995;208(2):662-71.
57. Steele K, Davis K, Stephan K, Kell W, Vogel P, Hart M. Comparative neurovirulence and tissue tropism of wild-type and attenuated strains of Venezuelan equine encephalitis virus administered by aerosol in C3H/HeN and BALB/c mice. *Veterinary pathology* 1998;35(5):386-97.
58. Julander JG, Skirpstunas R, Siddharthan V, Shafer K, Hoopes JD, Smee DF, et al. C3H/HeN mouse model for the evaluation of antiviral agents for the treatment of Venezuelan equine encephalitis virus infection. *Antiviral research* 2008;78(3):230-41.
59. Julander JG, Bowen RA, Rao JR, Day C, Shafer K, Smee DF, et al. Treatment of Venezuelan equine encephalitis virus infection with (−)-carbodine. *Antiviral research* 2008;80(3):309-15.
60. Gleiser CA, Gochenour Jr WS, Berge TO, Tigertt WD. Studies on the virus of Venezuelan equine encephalomyelitis: I. Modification by cortisone of the response of the central nervous

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]

system of Macaca mulatta. *The Journal of Immunology* 1961;87 (5):504-8.

61. Monath T, Calisher C, Davis M, Bowen G, White J. Experimental studies of rhesus monkeys infected with epizootic and enzootic subtypes of Venezuelan equine encephalitis virus. *Journal of Infectious Diseases* 1974;129(2):194-200.
62. Reed DS, Lind CM, Sullivan LJ, Pratt WD, Parker MD. Aerosol infection of cynomolgus macaques with enzootic strains of Venezuelan equine encephalitis viruses. *The Journal of infectious diseases* 2004;189(6):1013-7.
63. Kuhn J. Filoviruses: a compendium of 40 years of epidemiological, clinical, and laboratory studies. 2008.
64. MacNeil A, Farnon EC, Wamala J, Okware S, Cannon DL, Reed Z, et al. Proportion of deaths and clinical features in Bundibugyo Ebola virus infection, Uganda. *Emerging infectious diseases* 2010 ;16(12):1969.
65. Mehedi M, Groseth A, Feldmann H, Ebihara H. Clinical aspects of Marburg hemorrhagic fever. *Future virology* 2011;6(9):1091-106.
66. Ruiz SI, Zumbrun EE, Nalca A. Animal Models for the Study of Human Disease: Chapter 38. Animal Models of Human Viral Diseases: *Elsevier Inc. Chapters* 2013.
67. Bray M. The role of the Type I interferon response in the resistance of mice to filovirus infection. *Journal of General Virology* 2001;82(6):1365-73.
68. Bray M, Davis K, Geisbert T, Schmaljohn C, Huggins J. A mouse model for evaluation of prophylaxis and therapy of Ebola hemorrhagic fever. *The Journal of infectious diseases* 1999;179 (Supplement_1):S248-S58.
69. Zumbrun EE, Abdeltawab NF, Bloomfield HA, Chance TB, Nichols DK, Harrison PE, et al. Development of a murine model for aerosolized ebolavirus infection using a panel of recombinant inbred mice. *Viruses* 2012;4(12):3468-93.
70. Lever MS, Piercy TJ, Steward JA, Eastaugh L, Smither SJ, Taylor C, et al. Lethality and pathogenesis of airborne infection with filoviruses in A129 α/β−/− interferon receptor-deficient mice. *Journal of medical microbiology* 2012;61(1):8-15.
71. Warfield KL, Bradfute SB, Wells J, Lofts L, Cooper MT, Alves DA, et al. Development and characterization of a mouse model for Marburg hemorrhagic fever. *Journal of virology* 2009;83 (13):6404-15.
72. Panchal RG, Tran JP, Bergeron AA, Wells J, Kota KP, Aman J, et al. Identification of an antioxidant small-molecule with broadspectrum antiviral activity. *Antiviral research* 2012;93 (1): 23-9.
73. Gowen BB, Holbrook MR. Animal models of highly pathogenic RNA viral infections: hemorrhagic fever viruses. *Antiviral research* 2008;78(1):79-90.
74. Tsuda Y, Safronetz D, Brown K, LaCasse R, Marzi A, Ebihara H, Feldmann H. Protective efficacy of a bivalent recombinant vesicular stomatitis virus vaccine in the Syrian hamster model of lethal Ebola virus infection. *The Journal of infectious diseases* 2011;204(suppl_3):S1090-7.
75. Ebihara H, Kawaoka Y, Feldmann H, editors. Pathogenesis of filoviruses in small animal models [abstract 2S-7]. Program and abstracts of the 5th International Symposium of Filoviruses Tokyo; 2010.
76. Connolly BM, Steele KE, Davis KJ, Geisbert TW, Kell WM, Jaax NK, et al. Pathogenesis of experimental Ebola virus infection in guinea pigs. *The Journal of infectious diseases* 1999 ;179(Supplement_1):S203-S17.
77. Twenhafel N, Shaia C, Bunton T, Shamblin J, Wollen S, Pitt L, et al. Experimental aerosolized guinea pig–adapted Zaire Ebolavirus (variant: Mayinga) causes lethal pneumonia in guinea pigs. *Veterinary pathology* 2015;52(1):21-5.
78. Dye JM, Herbert AS, Kuehne AI, Barth JF, Muhammad MA, Zak SE, et al. Postexposure antibody prophylaxis protects nonhuman primates from filovirus disease. *Proceedings of the National Academy of Science*s 2012;109(13):5034-9.
79. Alves D, Glynn A, Steele K, Lackemeyer M, Garza N, Buck J, et al. Aerosol exposure to the Angola strain of Marburg virus causes lethal viral hemorrhagic fever in cynomolgus macaques. *Veterinary pathology* 2010;47(5):831-51.
80. Zumbrun EE, Bloomfield HA, Dye JM, Hunter TC, Dabisch PA, Garza NL, et al. A characterization of aerosolized Sudan virus infection in African green monkeys, cynomolgus macaques, and rhesus macaques. *Viruses* 2012;4(10):2115-36.
81. Carrion Jr R, Ro Y, Hoosien K, Ticer A, Brasky K, de la Garza M, et al. A small nonhuman primate model for filovirus-induced disease. *Virology* 2011;420(2):117-24.
82. Gomari MM, Abkhiz S, Pour TG, Lotfi E, Rostami N, Monfared FN, et al. Peptidomimetics in cancer targeting. *Molecular Medicine* 2022;28(1):1-17.
83. Hensley LE, Alves DA, Geisbert JB, Fritz EA, Reed C, Larsen T, et al. Pathogenesis of Marburg hemorrhagic fever in cynomolgus macaques. *The Journal of infectious diseases* 2011;204(suppl_3) :S1021-S31.
84. McCormick J, Fisher-Hoch S. Lassa fever. *Arenaviruses* i 2002: 75-109.
85. Curtis N. Viral haemorrhagic fevers caused by Lassa, Ebola and Marburg viruses. *Hot Topics in Infection and Immunity in Children III* 2006:35-44.
86. Khan SH, Goba A, Chu M, Roth C, Healing T, Marx A, Fair J, Guttieri MC, Ferro P, Imes T, Monagin C. New opportunities for field research on the pathogenesis and treatment of Lassa fever. *Antiviral research* 2008;78(1):103-15.
87. Amorosa V, MacNeil A, McConnell R, Patel A, Dillon KE, Hamilton K, et al. Imported lassa fever, Pennsylvania, USA, 2010. *Emerging infectious diseases* 2010;16(10):1598.
88. McCormick JB, King IJ, Webb PA, Scribner CL, Craven RB, Johnson KM, et al. Lassa fever. *New England Journal of Medicine* 1986;314(1):20-6.
89. McCormick JB, Walker DH, King IJ, Webb PA, Elliott LH, Whitfield SG, et al. Lassa virus hepatitis: a study of fatal Lassa fever in humans. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1986;35(2):401-7.
90. Jahrling P, Hesse R, Eddy G, Johnson K, Callis R, Stephen E. Lassa virus infection of rhesus monkeys: pathogenesis and treatment with ribavirin. *Journal of Infectious Diseases* 1980; 141(5):580-9.
91. Danes L ,Benda R, Fuchsova M. Experimental inhalation infection of monkeys of the Macacus cynomolgus and Macacus rhesus species with the virus of lymphocytic choriomeningitis (We). *Bratislavske lekarske listy* 1963;2:71-9.
92. Lukashevich IS, Tikhonov I, Rodas JD ,Zapata JC, Yang Y, Djavani M, et al. Arenavirus-mediated liver pathology: acute lymphocytic choriomeningitis virus infection of rhesus macaques is characterized by high-level interleukin-6 expression and hepatocyte proliferation. *Journal of virology* 2003.
93. Rahimkhani M, Ghofrani H. Helicobacter pylori and peptic ulcer in cirrhotic patients. Age. 2008;20(6):10.Lukashevich I, Rodas J, Tikhonov I, Zapata J, Yang Y, Djavani M, et al .LCMV-mediated hepatitis in rhesus macaques: WE but not ARM strain activates hepatocytes and induces liver regeneration. *Archives of virology* 2004;149(12):2319-36.
94. Rodas JD, Lukashevich IS, Zapata JC, Cairo C, Tikhonov I, Djavani M, et al. Mucosal arenavirus infection of primates can protect them from lethal hemorrhagic fever. *Journal of medical virology* 2004;72(3):424-35.
95. Hensley LE, Smith MA, Geisbert JB, Fritz EA, Daddario-DiCaprio KM, Larsen T, et al. Pathogenesis of Lassa fever in cynomolgus macaques. *Virology journal* 2011;8(1):1-15.
96. Cummins D, Bennett D, Fisher-Hoch S, Farrar B, Machin S, McCormick J. Lassa fever encephalopathy: clinical and laboratory findings. *The Journal of tropical medicine and hygiene* 1992;95(3):197-201.
97. Günther S, Weisner B, Roth A, Grewing T, Asper M, Drosten C, et al. Lassa fever encephalopathy: Lassa virus in cerebrospinal fluid but not in serum. *The Journal of infectious diseases* 2001; 184(3):345-9.
98. Carrion Jr R, Brasky K, Mansfield K, Johnson C, Gonzales M, Ticer A, et al. Lassa virus infection in experimentally infected

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]

marmosets: liver pathology and immunophenotypic alterations in target tissues. *Journal of virology* 2007;81(12):6482-90.
99. Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA. Virus taxonomy: VIIIth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses: *Academic Press* 2005.
100. Jahrling PB, Smith S, Hesse RA, Rhoderick JB. Pathogenesis of Lassa virus infection in guinea pigs. *Infection and immunity* 1982 ;37(2):771-8.
101. Lucia HL, Coppenhaver DH, Harrison RL, Baron S. The effect of an arenavirus infection on liver morphology and function. *The American journal of tropical medicine and hygien*e 1990;43(1): 93-8.
102. Qian C, Jahrling PB, Peters CJ, Liu C-T. Cardiovascular and pulmonary responses to Pichinde virus infection in strain 13 guinea pigs. *Laboratory animal science* 1994;44(6):600-7.
103. Connolly BM, Jenson AB, Peters C, Geyer SJ, McPherson RA. Pathogenesis of Pichinde virus infection in strain 13 guinea pigs: an immunocytochemical, virologic, and clinical chemistry study. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1993;49 (1):10-24.
104. Katz MA, Starr JF. Pichinde virus infection in strain 13 guinea pigs reduces intestinal protein reflection coefficient with compensation. *Journal of Infectious Diseases* 1990; 162 (6):1304-8.
105. Sbrana E, Mateo RI, Xiao S-Y, Popov VL, Newman PC, Tesh RB. Clinical laboratory, virologic, and pathologic changes in hamsters experimentally infected with Pirital virus (Arenaviridae): a rodent model of Lassa fever. *The American journal of tropical medicine and hygien*e 2006;74(6):1096-102.
106. Buchmeier MJ, Rawls WE. Variation between strains of hamsters in the lethality of Pichinde virus infections. *Infection and immunity* 1977;16(2):413-21.
107. Gowen BB, Barnard DL, Smee DF, Wong M-H, Pace AM, Jung K-H, et al. Interferon alfacon-1 protects hamsters from lethal pichinde virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005;49(6):2378-86.
108. Smee DF, Gilbert J, Leonhardt JA, Barnett BB, Huggins JH, Sidwell RW. Treatment of lethal Pichinde virus infections in weanling LVG/Lak hamsters with ribavirin, ribamidine, selenazofurin, and ampligen. *Antiviral research* 1993;20(1):57-70.
109. Charatan F. US doctors investigate more than 50 possible cases of monkeypox. *BMJ: British Medical Journal* 2003;326(7403): 1350.
110. Khodakevich L, Ježek Z, Kinzanzka K. Isolation of monkeypox virus from wild squirrel infected in nature. Isolation of monkeypox virus from wild squirrel infected in nature. *Lancet* 1986: 989.
111. Ghalavand M, Lutfi E, Yazdi NS, Ghaleh HEG. Oncolytic bacterial and viral therapies as cancer prevention and treatment options: a comprehensive review. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2022;24(8).
112. Sejvar JJ, Chowdary Y, Schomogyi M, Stevens J, Patel J, Karem K, et al. Human monkeypox infection: a family cluster in the midwestern United States. *The Journal of infectious diseases* 2004;190(10):1833-40.
113. Fenner F, Henderson D, Arita I, Jezek Z, Ladnyi I. Human monkeypox and other poxvirus infections of man. Smallpox and its Eradication Geneva, Switzerland: *World Health Organization* 1988:1287-320.
114. Breman JG, Arita I, Unit SE, Organization WH. The confirmation and maintenance of smallpox eradication. *World Health Organization* 1980.
115. Di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox. *The Lancet Infectious Diseases* 2004;4(10):605.
116. Americo JL, Moss B, Earl PL. Identification of wild-derived inbred mouse strains highly susceptible to monkeypox virus infection for use as small animal models. *Journal of virology* 2010;84(16):8172-80.
117. Hutson CL, Olson VA, Carroll DS, Abel JA, Hughes CM, Braden ZH, et al. A prairie dog animal model of systemic orthopoxvirus disease using West African and Congo Basin strains of monkeypox virus. *Journal of General Virology* 2009;90(2):323-33.
118. Osorio JE, Iams KP, Meteyer CU, Rocke TE. Comparison of monkeypox viruses pathogenesis in mice by in vivo imaging. *PLoS One* 2009;4(8):e6592.
119. Sbrana E, Xiao S-Y, Newman PC, Tesh RB. Comparative pathology of North American and central African strains of monkeypox virus in a ground squirrel model of the disease. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2007;76(1): 155-64.
120. Schultz DA, Sagartz JE, Huso DL, Buller RML .Experimental infection of an African dormouse (Graphiurus kelleni) with monkeypox virus. *Virology* 2009;383(1):86-92.
121. Stabenow J, Buller RM, Schriewer J, West C, Sagartz JE, Parker S. A mouse model of lethal infection for evaluating prophylactics and therapeutics against Monkeypox virus. *Journal of virology* 2010;84(8):3909-20.
122. Smith SK, Self J ,Weiss S, Carroll D, Braden Z, Regnery RL, et al. Effective antiviral treatment of systemic orthopoxvirus disease: ST-246 treatment of prairie dogs infected with monkeypox virus. *Journal of virology* 2011;85(17):9176-87.
123. Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, Graham MB, Sejvar J, Likos A, et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clinical infectious diseases* 2005;41 (12):1742-51.
124. CS S. Nichol ST. Bunyaviridae. Fields Virology fifth Philadelphia: *Lippincott Williams and Wilkins* 2007:1741-89.
125. Xu Z-Y, Guo C-S, Wu Y-L, Zhang X-W, Liu K. Epidemiological studies of hemorrhagic fever with renal syndrome: analysis of risk factors and mode of transmission. *Journal of Infectious Diseases* 1985;152(1):137-44.
126. Lednicky JA. Hantaviruses: a short review. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2003;127(1):30-5.
127. Zaki SR, Coffield LM, Goldsmith CS, Nolte KB, Foucar K, Feddersen RM, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: pathogenesis of an emerging infectious disease. *The American journal of pathology* 1995;146(3):552.
128. Nichol S. Bunyaviruses. Knipe DM, Howley PM (eds) Fields Virology. *Lippincott Raven, Philadelphia* 2001.
129. Control CfD, Prevention. Outbreak of acute illness--southwestern United States, 1993. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 1993;42(22):421-4.
130. Padula PJ, Colavecchia SB, Martinez VP, Gonzalez Della Valle M, Edelstein A, Miguel S, et al. Genetic diversity, distribution, and serological features of hantavirus infection in five countries in South America. *Journal of Clinical Microbiology* 2000;38(8): 3029-35.
131. Stephen C, Johnson M, Bell A. First reported cases of hantavirus pulmonary syndrome in Canada. *Canada Communicable Disease Report Releve des Maladies Transmissibles au Canada* 1994;20 (15):121-5.
132. Wells RM, Estani SS, Yadon ZE, Enria D, Padula P, Pini N, et al. An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? Hantavirus Pulmonary Syndrome Study Group for Patagonia. *Emerging infectious diseases* 1997;3(2): 171.
133. Peters C, Khan AS. Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever. *Clinical infectious diseases* 2002;34(9):1224-31.
134. Young JC, Hansen GR, Graves TK, Deasy MP, Humphreys JG, Fritz CL, et al .The incubation period of hantavirus pulmonary syndrome. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2000;62(6):714-7.
135. Hallin GW, Simpson SQ, Crowell RE, James DS, Koster FT, Mertz GJ, et al. Cardiopulmonary manifestations of hantavirus pulmonary syndrome. *Critical care medicine* 1996;24(2):252-8.
136. Spiropoulou CF, Srikiatkhachorn A. The role of endothelial activation in dengue hemorrhagic fever and hantavirus pulmonary syndrome. *Virulence* 2013;4(6):525-36.
137. Hooper J, Larsen T, Custer D, Schmaljohn C. A lethal disease model for hantavirus pulmonary syndrome. *Virology* 2001; 289(1):6-14.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]

138. Kim G-R, Mckee Jr KT, Lee H-W. Pathogenesis of Hantaan Virus Infection in Suckling Mice-Clinical, Virologic and Serologic Observations. *The Journal of the Korean Society for Microbiology* 1985;20(1):115-25.
139. Seto T, Nagata N, Yoshikawa K, Ichii O, Sanada T, Saasa N, et al. Infection of Hantaan virus strain AA57 leading to pulmonary disease in laboratory mice. *Virus research* 2012;163(1):284.٩٠-
140. Wichmann D, Gröne H-J, Frese M, Pavlovic J, Anheier Br, Haller O, et al. Hantaan virus infection causes an acute neurological disease that is fatal in adult laboratory mice. *Journal of Virology* 2002;76(17):8890-9.
141. Müller U, Steinhoff U, Reis LF, Hemmi S, Pavlovic J, Zinkernagel RM, et al. Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. *Science* 1994;264(5167):1918-21.
142. Hooper JW, Custer DM, Smith J, Wahl-Jensen V. Hantaan/Andes virus DNA vaccine elicits a broadly cross-reactive neutralizing antibody response in nonhuman primates. *Virology* 2006; 347(1):208-16.
143. McElroy AK, Bray M, Reed DS, Schmaljohn CS. Andes virus infection of cynomolgus macaques. *The Journal of infectious diseases* 2002;186(12):1706-12.
144. Klingstrom J, Plyusnin A, Vaheri A, Lundkvist A. Wild-type Puumala hantavirus infection induces cytokines, C-reactive protein, creatinine, and nitric oxide in cynomolgus macaques. *Journal of virology* 2002;76(1):444-9.
145. Sironen T, Klingström J, Vaheri A, Andersson LC, Lundkvist Å, Plyusnin A. Pathology of Puumala hantavirus infection in macaques. *PloS one* 2008;3(8):e3035.
146. Moore CG, Mitchell CJ. Aedes albopictus in the United States: ten-year presence and public health implications. *Emerging infectious diseases* 1997;3(3):329.
147. Gubler DJ. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends in microbiology* 2002;10(2):100-3.
148. MG GKG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:33-42.
149. Organization WH. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control: *World Health Organization* 1997.
150. Balsitis SJ, Coloma J, Castro G, Alava A, Flores D, McKerrow JH, et al. Tropism of dengue virus in mice and humans defined by viral nonstructural protein 3-specific immunostaining. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2009;80(3):416-24.
151. Gregory CJ, Santiago LM, Argüello DF, Hunsperger E, Tomashek KM. Clinical and laboratory features that differentiate dengue from other febrile illnesses in an endemic area—Puerto Rico, 2007–2008. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2010;82(5):922.
152. Thein S, Aung MM, Shwe TN, Aye M, Zaw A, Aye K, et al. Risk factors in dengue shock syndrome. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1997;56(5):566-72.
153. Zompi S, Harris E. Animal models of dengue virus infection. *Viruses* 2012;4(1):62-82.
154. Huang K-J, Li S-YJ, Chen S-C, Liu H-S, Lin Y-S, Yeh T-M, et al. Manifestation of thrombocytopenia in dengue-2-virus-infected mice. *Journal of General Virology* 2000;81(9):2177-82.
155. Paes MV, Pinhão AT, Barreto D, Costa SMd, Oliveira M, Nogueira A, et al. Liver injury and viremia in mice infected with dengue-2 virus. *Virology* 2005;338(2):236-46.
156. Shresta S, Kyle JL, Beatty PR, Harris E. Early activation of natural killer and B cells in response to primary dengue virus infection in A/J mice. *Virology* 2004;319(2):262-73.
157. Chen S, Yu M, Jiang T, Deng Y, Qin C, Qin E. Induction of tetravalent protective immunity against four dengue serotypes by the tandem domain III of the envelope protein. *DNA and cell biology* 2007;26(6):361-7.
158. Souza DG, Fagundes CT, Sousa LP, Amaral FA, Souza RS, Souza AL, et al. Essential role of platelet-activating factor receptor in the pathogenesis of Dengue virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009;106(33):14138-43.
159. Shresta S, Sharar KL, Prigozhin DM, Beatty PR, Harris E. Murine Model for Dengue Virus-Induced Lethal Disease with IncreasedVascular Permeability. *Journal of virology* 2006;80(20):10208-17.
160. Roberts A, Subbarao K. Animal models for SARS. *The Nido-viruses* 2006:463-71.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]

TUMJ Tehran University Medical Journal, October 2023; Vol. 81, No. 7: 470-485 Review Article

Enhancing bioterrorism defense, leveraging animal models for viral drug and vaccine development: *a review article*

Hadi Lotfi Ph.D.[1]
Morteza Izadi M.D.[2]
Ehsan Lutfi M.Sc.[3]
Hadi Esmaeili Gouvarchin Ghaleh Ph.D.[3]*

1- Department of Medical Microbiology, sabzevar University of Medical Science, Sabzevar, Iran.
2- Health Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Applied Virology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Applied Virology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-87555250
Email: h.smaili69@yahoo.com

Abstract

Received: 24 July. 2023 Revised: 31 July. 2023 Accepted: 17 Sep. 2023 Available online: 23 Sep. 2023

Deliberate or threatening use of viruses, bacteria, toxins, or poisonous substances prepared from living organisms to cause death or disease in humans, animals, and plants is called bioterrorism. These agents can be spread by spraying them in the air, causing infection in animals, transferring this infection to humans, or contaminating water and food sources. Defense measures, such as emergency responses to this type of terrorism, are unfamiliar and unknown. The general state of helplessness caused by the lack of complete preparation and the lack of anti-pollution strategies complicates the issue. The ability and widespread interest of civilian personnel to participate in the development of chemical and biological weapons is directly related to easy access to academic excellence around the world. Another factor is the tempting misuse of freely available electronic data and knowledge about the production of antibiotics, vaccines, and conventional weapons with their various complex details. The use of animals in laboratory research to better understand the mechanisms of disease and treatment and to overcome the limitations of clinical trials has a long history. For many viruses, laboratory diagnostic methods and reagents must be continuously modified to account for genetic variations and variants. Unlike bacterial diseases, many of which can be treated with antimicrobial drugs, there are fewer medical countermeasures to combat viral infections. Many of these pathogens are lethal or cause debilitating diseases in humans, making it ethically inappropriate to test the effectiveness of these countermeasures on human volunteers. Researchers must have a correct understanding of various animal models so that they can make the correct choice, gain a better understanding of the clinical symptoms of viral diseases, and provide possible options for treatment and vaccine development. It should be noted that decision-making when faced with a biological attack should be done away from too much fear, and this requires researchers to have prior knowledge of facing these threats. Despite all these checks and measures taken in advance, the international preparedness against these attacks is weak, which can be attributed to the lack of global plans to deal with the epidemic.

Keywords: animal models, bioterrorism, drug, vaccine, viral diseases.

Copyright © 2023 Lotfi et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-08-16]