หัวข้อดุษฎีนิพนธ์ การตอบสนองของภูมิคุ้มกันระบบเซลล์ต่อวัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ 2009 เอช1เอ็น1 และไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

ผู้เขียน นาย เกรียงไกร ชวาลสันตติ

ปริญญา วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (วิทยาศาสตร์ชีวการแพทย์)

คณะกรรมการที่ปรึกษา

	ดร. จิรประภา วิภาษา	อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
	ศ.ดร. วัชระ กสิณฤกษ์	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
	ดร. สุพรรษา ปาต๊ะ	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

องค์ความรู้ของการตอบสนองของแอนติบอดีต่อวัคซีนไข้หวัดใหญ่ เอช1เอ็น1 และไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้มีการศึกษาอย่างกว้างขว้าง ในขณะที่ความรู้ทางด้านการตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์ต่อวัคซีนยังไม่เป็นที่เข้าใจมากนัก พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีนั้นมีความบกพร่องต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันทั้งต่อการติดเชื้อหรือการฉีดวัคซีนเนื่องจากประสิทธิภาพในการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่ทีเซลล์ลดลง ดังนั้น วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือ เพื่อศึกษา 1) การตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์หลังจากได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 เอช1เอ็น1ในผู้ใหญ่ 2) การตอบสนองต่อแอนติเจนบริเวณที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีแปดทีเซลล์ หลังได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 เอช1เอ็น1ในเด็กติดเชื้อเอชไอวี 3) การตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์หลังจากได้รับวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีตามหลักเกณฑ์ที่ต่างกันในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี

ในการศึกษาแรก ได้ทำการศึกษาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์หลังจากได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 เอช1เอ็น1 ในกลุ่มผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 61 ราย และกลุ่มคนที่ไม่ติดเชื้อ 20 ราย ในระยะเวลาเริ่มต้นของการศึกษา กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีค่าเฉลี่ยอายุอยู่ที่ 42.1 ± 6.1 ปี และกลุ่มคนไม่ติดเชื้อมีค่าอยู่ที่ 32.4 ± 6.3 ปี 98%ของกลุ่มผู้ติดเชื้อได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ค่าเฉลี่ยของค่าสัมบูรณ์เม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่ของกลุ่มผู้ติดเชื้ออยู่ที่ 466±206 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรเทียบกับ 762±283 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรในกลุ่มผู้ไม่ติดเชื้อ โดยผู้เข้าร่วมโครงการทุกคนจะได้รับวัคซีนที่จดทะเบียนชนิดไวรัสที่ถูกแยกส่วนจากไวรัสที่คล้ายกับไข้หวัดใหญ่ชนิดเอสายพันธุ์แคลิฟอเนีย/7/2009 (เอช1เอ็น1) คนละ 1 ครั้ง ค่าซีโรคอนเวอร์ชั่นและซีโรโพรเทคชั่นหลังจากได้รับ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

วัคซีนอยู่ที่ 32% และ 33% ตามลำดับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี และ35% ทั้งสองค่าในกลุ่มผู้ไม่ติดเชื้อ เซลล์ที่ถูกเก็บก่อนจะได้รับวัคซีนและหนึ่งและสามเดือนหลังจากได้รับวัคซีนถูกนำมากระตุ้นในหลอดทดลองด้วยแอนติเจนจากวัคซีน หลังจากนั้นทำการศึกษาการสร้างสารไซโตไคน์ชนิด ทูเมอร์เนครอซิส (ทีเอ็นเอฟ)-แอลฟ่า อินเตอร์ฟีรอน (ไอเอฟเอ็น)-แกมม่า อินเตอร์ลิวคิน-2 อินเตอร์ลิวคิน-10 และ สัญลักษณ์ของการปล่อยแกรนูล (ซีดี107เอ) รวมถึงลักษณะทางกายภาพของ เม็ดเลือดขาวทีเซลล์แบบเมมโมรี่รูปแบบต่างๆ การศึกษาพบว่า มีการเพิ่มขึ้นแบบที่เปรียบเทียบกันได้ของการสร้างสารไซโตไคน์และการแสดงออกของซีดี107บนผิวเซลล์ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่และซีดีแปดทีเซลล์แบบเมมโมรี่ จากทั้งกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีและกลุ่มผู้ที่ไม่ติดเชื้อ อย่างไรก็ตาม หลังได้รับวัคซีน 3 เดือนพบว่า การกระตุ้นเซลล์จากกลุ่มผู้ไม่ติดเชื้อด้วยแอนติเจนในหลอดทดลองมีการเพิ่มจำนวนของทั้งเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่และซีดีแปดทีเซลล์ แบบเซ็นทรัลเมมโมรี่และเอฟเฟคเตอร์เมมโมรี่ รวมถึงการแสดงออกของสัญลักษณ์การถูกกระตุ้น(ซีดี69) และตัวรับเคโมไคน์ชนิดซีซีอาร์5 และซีเอ็กซ์ซีอาร์3 มากกว่าเซลล์ที่ได้จากกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี จากการศึกษาสรุปได้ว่า การสร้างสารไซโตไคน์ของเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่และซีดีแปดทีเซลล์ของทั้งสองกลุ่มศึกษามีระดับที่เทียบกันได้ แต่การแสดงออกของโมเลกุลที่มีความสำคัญในการเคลื่อนที่ไปยังบริเวณที่มีการติดเชื้อบนผิวเซลล์หลังการกระตุ้นในหลอดทดลองของเซลล์จากกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี มีระดับต่ำกว่าเซลล์จากกลุ่มผู้ที่ไม่ติดเชื้อ ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าการที่กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีความสามารถในการควบคุมบริเวณการติดเชื้อที่ลดลง อาจเนื่องมาจากการด้อยความสามารถในการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวทีเซลล์แบบเอฟเฟคเตอร์

ในการศึกษาที่สอง ได้ทำการศึกษาระบบภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์ต่อแอนติเจนบริเวณที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่จำเพาะกับเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดซีดีแปดทีเซลล์ ในกลุ่มของเด็กติดเชื้อเอชไอวีหลังได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 เอช1เอ็น1 เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 60 รายได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 เอช1เอ็น1จำนวน 2 ครั้ง ในวันเริ่มต้นการศึกษา กลุ่มอาสาสมัครมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 10.9±3.5% และมีค่าเฉลี่ยของค่าสัมบูรณ์เม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่อยู่ที่ 779.7±397.9 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร อาสาสมัคร 48 คน (80.0%) มีระดับอาร์เอ็นเอของไวรัสเอชไอวีน้อยกว่า 40 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร และ53 คน (88.3%) มีระดับอาร์เอ็นเอของไวรัสเอชไอวีน้อยกว่า 1000 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ผู้เข้าร่วมโครงการได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ค่าซีโรคอนเวอร์ชั่นต่อเชื้อไข้หวัดใหญ่ 2009 เอช1เอ็น1 อยู่ที่ 51.7% และ 70.0% หลังจากได้รับวัคซีนหนึ่งและสองครั้งตามลำดับ จากการศึกษาการตอบสนองของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดซีดีแปดทีเซลล์ต่อการกระตุ้นด้วยเพปไทด์รวมที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงบนแอนติเจนพบว่าไม่มีความแตกต่างของการสร้างสารไซโตไคน์และการแสดงออกของซีดี107 บนผิวเซลล์ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดซีดีแปดทีเซลล์ทั้งหมดและแบบเมมโมรี่หลังจากกระตุ้นในหลอดทดลอง

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ระหว่างเด็กที่มีการตอบสนองของแอนติบอดีต่อวัคซีนที่แตกต่างกัน ผลการทดลองชี้ให้เห็นว่าวัคซีนไข้หวัดใหญ่2009 เอช1เอ็น1 อาจไม่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันที่จำเพาะกับบริเวณที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงบนแอนติเจนในกลุ่มของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี อย่างไรก็ตาม การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์ในระดับต่ำนี้ อาจเกิดจากวัคซีนที่ไม่มีประสิทธิภาพ ซึ่งสะท้อนได้จากการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของซีรั่มในระดับที่ต่ำหลังจากที่ได้รับวัคซีนจำนวน 2 ครั้ง การศึกษาเพิ่มเติมอาจมีความจำเป็นในการพัฒนาประสิทธิภาพของวัคซีนต่อเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี

ในการศึกษาที่สาม ได้ทำการศึกษาการสร้างสารไซโตไคน์และการแสดงออกของซีดี 107 บนผิวของเซลล์เม็ดเลือดขาวทั้งชนิดซีดีสี่และซีดีแปดทีเซลล์ต่อการตอบสนองการกระตุ้นในหลอดทดลองด้วยโปรตีนเอสของไวรัสตับอักเสบบี หลังได้รับวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีตามหลักเกณฑ์ที่แตกต่างกันในกลุ่มผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวี เทียบกับกลุ่มผู้ใหญ่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับวัคซีนตามหลักเกณฑ์มาตรฐาน ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุมากกว่า 18 ปีจำนวน 132 ราย ซึ่งไม่เคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีและไม่เคยได้รับวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี รวมถึงมีค่าสัมบูรณ์เม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีระดับอาร์เอ็นเอของไวรัสเอชไอวีน้อยกว่า 50 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร และได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ถูกกำหนดแบบสุ่มให้ได้รับวัคซีน 1ใน 3 หลักเกณฑ์นี้ 1) วัคซีน 20 ไมโครกรัมจำนวน 3 ครั้งคือที่วันเริ่มต้น 1 เดือนและ 6 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มแรก (กลุ่มได้รับวัคซีนตามหลักเกณฑ์มาตรฐาน) 2) วัคซีน 20 ไมโครกรัมจำนวน 4 ครั้งคือที่วันเริ่มต้น 1 เดือน 2 เดือนและ 6 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มแรก (กลุ่มได้รับวัคซีนสี่ครั้ง) 3) วัคซีน 40 ไมโครกรัมจำนวน 4 ครั้งคือที่วันเริ่มต้น 1 เดือน 2 เดือนและ 6 เดือน หลังจากได้รับวัคซีนเข็มแรก (กลุ่มได้รับวัคซีนสองเท่าสี่ครั้ง) ส่วนกลุ่มผู้ไม่ติดเชื้อจำนวน 40 รายได้รับวัคซีนหลักเกณฑ์มาตรฐาน จากการศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างของการสร้างสารไซโตไคน์และการแสดงออกของซีดี107 บนผิวเซลล์ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่และซีดีแปดทีเซลล์ทั้งหมดและแบบเมมโมรี่ตลอดระยะเวลา 12 เดือนในผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งสามกลุ่ม อย่างไรก็ตามผลการศึกษาแสดงให้เห็นถึงการเพิ่มขึ้นของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่ทั้งหมดและแบบเมมโมรี่ที่สร้างไซโตไคน์ชนิดทีเอ็นเอเอฟ-แอลฟ่าที่เดือนที่ 7 หลังได้รับวัคซีนครั้งแรกของกลุ่มคนไม่ติดเชื้อเอชไอวี สูงกว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับวัคซีนตามหลักเกณฑ์มาตรฐานเหมือนกัน นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มขึ้นของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่แบบเมมโมรี่ที่สร้างอินเตอร์ลิวคิน-2 หลังการกระตุ้นด้วยโปรตีนเอสของไวรัสตับอักเสบบีในหลอดทดลองที่เดือนที่ 7 หลังได้รับวัคซีนครั้งแรกในกลุ่มของคนที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างของการสร้างสารไซโตไคน์และการแสดงออกของซีดี107 บนผิวเซลล์ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่และซีดีแปดทีเซลล์ทั้งหมดและแบบเมมโมรี่ระหว่างกลุ่มผู้ไม่ติดเชื้อเอชไอวี กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับวัคซีนสี่ครั้งและกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับวัคซีนสองเท่าสี่ครั้งตลอด

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ระยะเวลาของการศึกษา ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่า การฉีดวัคซีนตามหลักเกณฑ์มาตรฐานอาจกระตุ้นการสร้างไซโตไคน์ทีเอ็นเอฟ-แอลฟ่าและอินเตอร์ลิวคิน-2 ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่ได้ดีกว่าในกลุ่มคนที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี การปรับเปลี่ยนหลักเกณฑ์การฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีโดยการเพิ่มความถี่ในการฉีดและ/หรือปริมาณของวัคซีนอาจจะช่วยให้การตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์ดีขึ้นในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี

ถึงแม้ว่าการศึกษาเพิ่มเติมมีความจำเป็นเพื่อที่จะสำรวจขบวนการที่อาจเกี่ยวข้องต่อการป้องกันของระบบภูมิคุ้มกันชนิดเซลล์ แต่ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้อาจให้แนวคิดความเข้าใจที่มีคุณค่าต่อการพัฒนาวัคซีนและหลักเกณฑ์ในการฉีดวัคซีน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองชนิดเซลล์ของของการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่และไวรัสตับอักเสบบีให้ดีขึ้นในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

Dissertation Title	Cellular Immune Responses to 2009 H1N1 Influenza A and Hepatitis B Vaccines in HIV-Infected Individuals	
Author	Mr. Kriangkrai Chawansuntati	
Degree	Doctor of Philosophy (Biomedical Science)	
Advisory Committee	Dr. Jiraprapa Wipasa	Advisor
	Professor Dr. Watchara Kasinrerk	Co-advisor
	Dr. Supansa Pata	Co-advisor

ABSTRACT

The knowledge of antibody responses against 2009 H1N1 influenza A and hepatitis B virus (HBV) vaccination in human immunodeficiency virus-infected (HIV+) individuals is well established, whereas the cell-mediated immune responses (CMI) to the vaccines are less well understood. HIV+ individuals often have defective immune responses to infections or vaccinations due to impaired CD4 T cell functions. This study aimed to investigate 1) cellular immune responses after 2009 H1N1 influenza A vaccination in HIV+ adults, 2) conserved epitopes-specific memory CD8 T cells responses in HIV+ children after 2009 H1N1 influenza A vaccination, and 3) cellular immune responses after different hepatitis B vaccination regimen in HIV+ adults.

For the first study, we investigated 2009 H1N1 influenza A-specific CMI responses in 61 HIV+ adults and in 20 HIV-negative (HIV−) healthy controls. At baseline, the mean age of the HIV+ subjects was 42.1 ± 6.1, and of the HIV− controls was 32.4 ± 6.3 years. Ninety-eight percent of the HIV+ participants were on combination antiretroviral therapy (cART). Their mean absolute CD4+ cell counts was 466 ± 206 cells/mm^3, compared to 762 ± 283 cells/mm^3 among those 20 HIV− healthy volunteers. Each participant was vaccinated with a single dose of licensed inactivated,

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

split-virion vaccine comprised of the influenza A/California/7/2009 (H1N1) virus-like strain. The seroconversion and seroprotection rates after a single influenza vaccination in HIV+ group were 32% and 33%, respectively, and in healthy controls were 35% and 35%, respectively. Cells collected just prior to vaccination and at 1 and 3 months afterwards were stimulated *in vitro* with dialyzed vaccine antigen and assayed by flow cytometry for cytokines tumour necrosis factor (TNF)-α, interferon (IFN)-γ, interleukin (IL)-2, and IL-10, for degranulation marker CD107a, as well as phenotypes of memory T-cell subpopulations. Comparable increases of cytokine-producing and CD107a-expressing CD4 and CD8 memory T cells were observed in both HIV+ subjects and healthy HIV− controls. However, by 3 months post-vaccination, *in vitro* antigen stimulation of peripheral blood mononuclear cells induced greater expansion in healthy controls of both CD4 and CD8 central memory and effector memory T cells, as well as higher expression of the activation marker CD69 and chemokine receptors CCR5 and CXCR3 than in HIV+ subjects. We concluded that CD4+ and CD8+ memory T cells produce cytokines at comparable levels in both groups, whereas the expression after *in vitro* stimulation of molecules critical for cell migration to infection sites are lower in the HIV+ group than in controls. The results suggest that HIV+ group might have less ability to control infection at local sites due to poor migration of effector T cells.

For the second study, we investigated CMI against influenza A conserved CD8 T cell epitopes in HIV+ northern Thai children following 2009 H1N1 influenza A vaccination. Sixty HIV+ children were vaccinated with two doses of the 2009 H1N1 influenza A vaccine. On the day of enrolment, their mean age was 10.9 ± 3.5 years and mean absolute number CD4 cells was 779.7 ± 397.9 cells/mm^3. Forty-eight (80.0%) had HIV RNA level < 40 copies/mL, and 53 (88.3%) had < 1000 copies/mL. All participants were on cART. The seroconversions to 2009 H1N1 influenza A were 51.7% and 70.0% after first and second doses, respectively. CD8 T cell responses against conserved epitopes stimulation at baseline before vaccination and at 28 days after each dose vaccination were assessed. We found no significant differences in the increase of cytokines-producing and CD107a-expressing CD8+ T cells or CD8+ memory T cells in response to pooled conserved epitopes stimulation *in vitro* between children with different serologic responses to the vaccine at all time points of the study. Our results suggest that the 2009 H1N1 influenza A vaccine did not induce conserved

Copyright by Chiang Mai University
All rights reserved

epitope-specific immune responses in HIV+ children. Nevertheless, low CMI responses in this study could be due to poor immunogenicity of the vaccine as reflected by low seroconversion after two doses vaccinations reported in a previous study. Further studies may be needed to achieve effective vaccination in HIV+ children.

For the third study, we investigated cytokine production and expression of CD107a of CD4 and CD8 T cells in response to *in vitro* recombinant HBsAg stimulation after different strategies of HBV vaccination in HIV+ individuals compared to standard dose vaccination in healthy controls. Over eighteen years old of 132 HIV+ who never exposed to HBV or HCV infection nor vaccinated with HBV vaccine and had absolute number of CD4+ T cells more than 200 cells/mm^3 (531.9±215.3 cells/mm^3), HIV viral load less than 50 copies/mL and received ART were randomly assigned to receive one of three recombinant vaccine (Hepavax-Gene® Berna, Korea) regimens: 20 μg at months 0, 1, and 6 (Standard doses group, n=44), 20 μg at months 0, 1, 2, 6 (four doses group, n=44), or 40 μg at months 0, 1, 2, and 6 (four double doses group, n=44) and 40 healthy individuals received standard doses vaccination. We found no statistical differences in the frequencies of cytokine-producing and CD107a-expressing of total or memory CD4+ or CD8+ T cells during the 12 months of study among the three HIV+ groups. However, the results showed the increase of TNF-α-producing total and memory CD4+ T cells at 7m after vaccination in healthy controls compared to HIV+ group whom received the same standard vaccination regimen. In the healthy control group, increased IL-2-producing memory CD4+ T cells in response to recombinant HBV stimulation *in vitro* at 7m after vaccination was also observed when compared to other time points of study. No differences of cytokine production or expression of CD107a were observed between heathy controls and the four doses group, or the four double doses group at any time point of study. These results suggest that the standard HBV vaccination schedule might induce better production of TNF-α and IL-2 from CD4+ T cells in healthy individuals. Modification of HBV vaccination schedule by increasing frequency and/or dosage may improve CMI responses in HIV-infected individuals.

Although further investigations are needed in order to explore the mechanisms that may contribute to protective CMI, the information from this study may provide

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

valuable perception for future vaccine design and vaccination strategy to improve cellular immune responses to both 2009 H1N1 A influenza and HBV vaccination for HIV+ populations.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved