

مروری بر کووید-۱۹ از دیدگاه ایمونولوژی

محمدحسین نیک‌نام^{۱،۲،۳*}، سارا اسدی‌اصل^۱، یوسف فتاحی^۴

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به نبود درمان یا واکسن تأیید شده ضد ویروس کرونا تا بدین لحظه، شناخت و استفاده از ابزار طبیعی سیستم ایمنی بدن انسان برای مقابله با این ویروس ضروری است.

روش: از روش مطالعه کتابخانه‌ای و پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی شامل PubMed، Scopus، Google Scholar استفاده شده است.

یافته‌ها: سیستم ایمنی ذاتی اغلب شامل سلول‌های نوتروفیل و ماکروفاژها و ترشح‌های آن‌ها در دفاع اولیه در برابر حمله ویروس نقش مثبتی ایفا می‌کند ولی با تداوم پاسخ‌ها و ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های التهابی منجر به تخریب بافت‌های درگیر و از دست رفتن کارکرد آن‌ها می‌شوند. سیستم ایمنی اکتسابی شامل لنفوسیت‌های T و B با از بین بردن مستقیم سلول‌های آلوده، ترشح سایتوکاین‌های تقویت‌کننده پاسخ‌ها و ترشح آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در جهت ریشه‌کن کردن ویروس در بدن فعالیت می‌کنند ولی انحراف این پاسخ‌ها به سمت T Helper 1 نیز می‌تواند زمینه‌ساز التهاب غیرقابل کنترل و آسیب بافتی شود. درمان‌های ضدالتهابی، ضد ویروسی، سرم درمانی و حمایتی برای بیماران بدحال مورد استفاده‌اند ولی هیچ‌یک تأثیر قطعی در درمان ندارند. روش‌های تشخیصی مولکولی و سرولوژی به سرعت در حال پیشرفت و تکامل هستند و چند ایده برای طراحی واکسن ضد کرونا در حال بررسی‌های پیش‌بالینی و بالینی می‌باشند.

نتیجه‌گیری: شناخت کامل و دقیق از کیفیت و کمیت پاسخ‌های ایمنی و دستکاری آن‌ها در جهت صحیح ممکن است راهکار مناسبی در مقابله با بیماری COVID-19 باشد. علم ایمونولوژی هم در زمینه پیشگیری (واکسن)، هم در درمان (داروهای ضدالتهابی و تقویت دفاعی) و هم در زمینه تشخیص (روش‌های مولکولی و سرولوژی) در کنترل و مقابله با همه‌گیری کرونا نقش دارد.

کلیدواژه‌ها: آنتی‌بادی‌ها، ایمنی، ایمنی اکتسابی، ایمنی ذاتی، کرونا ویروس، کووید-۱۹

مقدمه

میلیون مرگ در اثر کرونا در سراسر جهان گزارش شده است. با توجه به اینکه هنوز هیچ درمان یا واکسن تأیید شده‌ای ضد این ویروس در دسترس نیست نیاز هست که با تکیه بر داشته‌های طبیعی سیستم ایمنی راهی برای مدیریت این بیماری به‌خصوص در مبتلایان بدحال پیدا کنیم و این امر ممکن نیست مگر با شناخت کافی از ابعاد پاسخ‌های ایمنی به ویروس کرونا و به‌ویژه مقایسه کیفیت و کمیت این پاسخ‌ها در افرادی که بیماری را بدون عارضه و به راحتی پشت سر گذاشته‌اند با افرادی که به نوع شدید آن مبتلا شده و حتی جان خود را از دست داده‌اند. بدین ترتیب شاید بتوان با هدایت پاسخ‌های ایمنی به سمت نوع مطلوب و ممانعت از ایجاد پاسخ‌های نامطلوب از ظرفیت درونی بیماران برای درمان ایشان بهره جست. تلاش‌های اخیر برای استفاده از پلاسمای افراد بهبود یافته برای

کرونا ویروس ایجادکننده سندرم حاد تنفسی تیپ ۲^۵ (SARS-CoV-2) که از اواخر سال ۲۰۱۹ میلادی شناخته و در اوایل سال ۲۰۲۰ به عنوان پاندمی به رسمیت شناخته شد مسئول ایجاد بیماری مرموز و هزار چهره‌ای به نام بیماری کرونا^۶ (COVID-19) می‌باشد که تاکنون با علایم درگیری ارگان‌های مختلف توانسته انسان‌ها را از هر نژاد و سنی و در هر منطقه جغرافیایی و آب و هوایی مبتلا کرده و پیامدهای بهداشتی، اقتصادی و اجتماعی قابل توجهی برجا گذارد. با وجود تمام تلاش‌های به‌کار رفته برای محدود کردن، درمان، پیشگیری یا تولید واکسن علیه این ویروس، تعداد مبتلایان و موارد فوت شده به سرعت رو به افزایش است و تا امروز بیش از ۳۸ میلیون مورد ابتلا اثبات شده و همچنین حدود ۱

۲. گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴. گروه نانو فناوری دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

5. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2

6. Coronavirus Disease-2019

۱. *نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳. فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران

اختلالات انعقادی در بیماران بدحال مصرف شده باشد)، عوامل التهابی از جمله پروتئین واکنشی C⁺ (CRP) و میزان رسوب گلبول‌های قرمز^۷ (ESR) همانند سایر عفونت‌ها تا حدودی افزایش یافته‌اند. آنزیم‌های کبدی آلانین آمینوترانسفراز^۸ (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز^۹ (AST)، همچنین کراتین فسفوکیناز^{۱۰} (CPK) و لاکتات دهیدروژناز^{۱۱} (LDH) با پیشرفت روند التهابی در بدن ممکن است افزایش یابند^۴). یافته‌های رادیولوژیک عکس ساده قفسه‌سینه و CT-scan در مراحل ابتدایی بیماری به‌طور عموم طبیعی هستند ولی با پیشرفت علائم، ارتشاحات التهابی و کدورت‌های خرده شیشه‌ای^{۱۲} در بافت ریه مشاهده می‌شوند که در تشخیص بیماری COVID-19 بسیار تعیین‌کننده‌اند^۵).

درحال حاضر آزمایش‌های مولکولی و سرولوژی تنها روش‌های تشخیص قطعی عفونت کرونا و ویروس محسوب می‌شوند. منظور از آزمایش‌های مولکولی به‌طور عمده آزمایش تکثیر و ردیابی اسید نوکلئیک ویروسی با استفاده از روش^{۱۳} RT-PCR است. آزمایش‌های سرولوژی آزمایش‌هایی هستند که در آن‌ها حضور آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد پروتئین‌های ساختاری SARS-CoV-2 در خون افراد مورد بررسی قرار می‌گیرد. در هر حالت اولین و مهم‌ترین قدم نمونه‌گیری صحیح است. نمونه موبوط به آزمایش‌های سرولوژی از خون افراد گرفته می‌شود و با دشواری کمتری همراه است ولی جمع‌آوری نمونه آزمایش‌های تکثیر نوکلئیک اسید که از راه‌های هوایی آلوده به‌دست می‌آیند مشکلات خاصی را به همراه دارد. مسئله اول فاصله زمانی نمونه‌گیری از لحظه مواجهه با منبع عفونت و یا شروع علائم است. یک مطالعه نشان داده است که حساسیت آزمایش تکثیر اسید نوکلئیک چهار روز پس از مواجهه حدود ۳۳ درصد است درحالی‌که این میزان در روز شروع علائم به ۶۲ درصد و سه روز پس از شروع علائم بیماری تا ۸۰ درصد افزایش پیدا می‌کند^۶). محل نمونه‌گیری نیز از موانع دیگر آزمایش‌های تکثیر نوکلئیک اسید است. به عنوان مثال حساسیت این آزمایش‌ها در صورت نمونه‌گیری از مایع برونکوالوئولار^{۱۴} ۹۳ درصد است درصورتیکه حساسیت آزمایش از نمونه بزاق حدود ۷۲ درصد و در صورت استفاده از سوآب‌های نازوفارنکس^{۱۵} که بیشترین کاربرد را دارند این مقدار به ۳۲ درصد کاهش پیدا می‌کند^۷). علاوه بر آمار بالای نتایج منفی کاذب، پیچیدگی‌های تکنیکی و قیمت به‌طور نسبی بالای مواد مصرفی در آزمایش‌های تکثیر RNA از دیگر معایب این نوع آزمایش‌ها است.

در انجام آزمایش‌های سرولوژی که اساس آن‌ها تشخیص و اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد آنتی‌ژن‌های کرونا ویروس است از

درمان بیماران بدحال و استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضدسایتوکاین‌های التهابی برای درمان طوفان سایتوکاینی، از دستاوردهای شناخت صحیح پاسخ‌های مطلوب و نامطلوب ایمنی محسوب می‌شوند. درحال حاضر کارآزمایی‌های بالینی برای استفاده از بخش‌های دیگر سیستم ایمنی مانند سلول‌های کشنده ذاتی، لنفوسیت‌های T، اینترفرون‌ها، و عناصر دیگر در جریان است که نتایج آن‌ها هنوز منتشر نشده است.

ویروس کرونا

کروناویروس‌ها جزو دسته RNA ویروس‌های تک‌رشته‌ای هستند که با طول RNA ۲۶ تا ۳۲ کیلوبایتی دارای بزرگ‌ترین RNA ویروسی می‌باشند. این RNA بزرگ پوشیده از پروتئین نوکلئوکپسید^۱ (N) است که مجموعاً در یک غشا دو لایه فسفولیپیدی و مجموعه‌ای از پروتئین‌ها از جمله گلیکوپروتئین spike^۲ (S)، هم‌اگلوتنین استراز^۳ (HE)، پروتئین غشایی^۴ (M)، و پروتئین پوششی^۵ (E) قرار می‌گیرند. (شکل ۱)(۱). چهار تیپ مختلف کرونا ویروس یعنی آلفا، بتا، گاما و دلتا در طبیعت وجود دارند که از میان آن‌ها دو تیپ آلفا و بتا قادر به ایجاد عفونت‌های تنفسی در انسان هستند و دو تیپ دیگر به‌طور کلی حیوانات را آلوده می‌کنند. کرونا ویروس مربوط به سندرم شدید حاد تنفسی -۲ یا SARS-CoV-2 از دسته بتا ویروس‌ها است که بیماری تنفسی، گوارشی، عصبی به نام بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ یا COVID-19 را در انسان به وجود می‌آورد^۲).

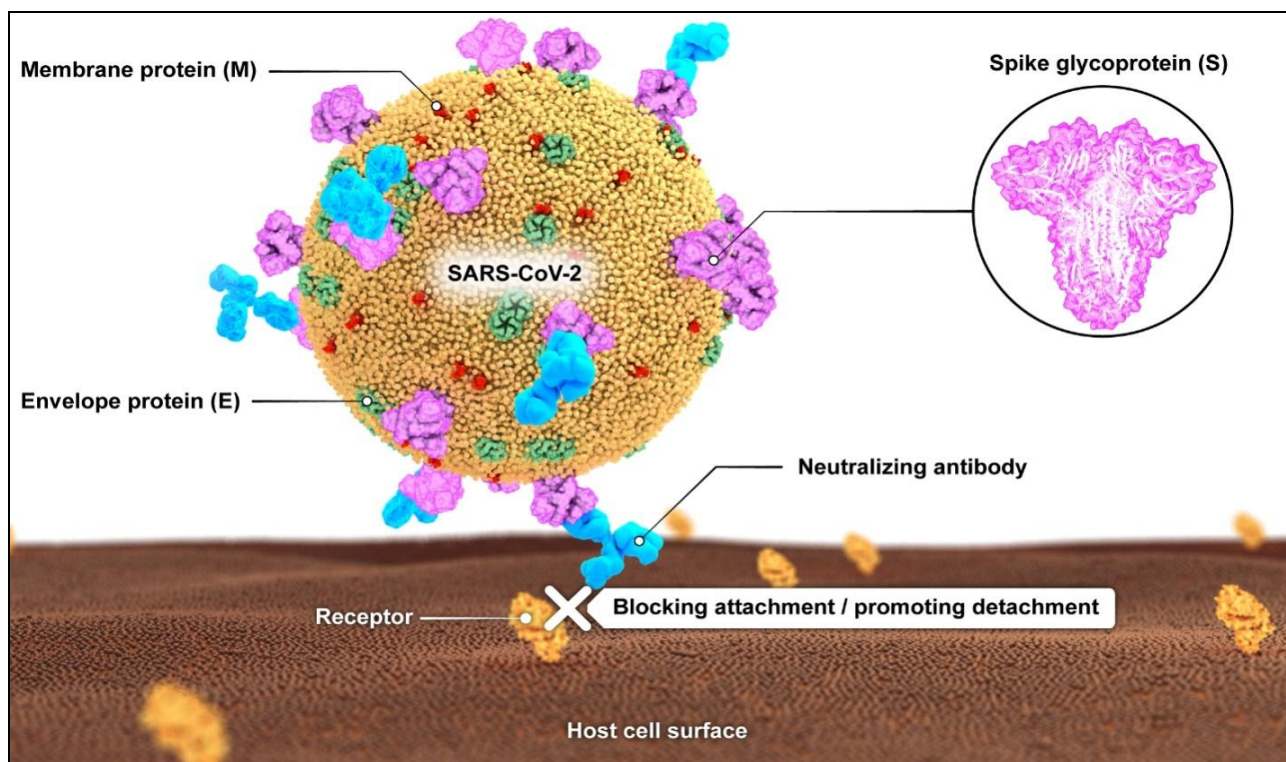
تشخیص

ظن بالینی بیماری COVID-19 اغلب بر پایه سابقه تماس با فرد آلوده و علائم بالینی استوار است. علائم عمومی این بیماری شامل تب، سرفه، خستگی و تنگی نفس است ولی شواهد بسیاری دال بر علائمی همچون تهوع، استفراغ، اسهال، درد عضلانی، از دست رفتن حس بویایی و چشایی در بیماران وجود دارد. به علاوه در موارد شدید بیماری علائم دیسترس حاد تنفسی، ترومبوز، میوکاردیت، آریتمی، انسفالیت و افت عملکرد کبد و کلیه مشاهده می‌شود^۳). یافته‌های آزمایشگاهی که معمولاً برای تشخیص عفونت‌های ویروسی و باکتریایی به کار می‌روند برای تشخیص COVID-19 به‌طور تقریب بی‌ارزشند. چرا که تعداد لنفوسیت‌های این بیماران طبیعی یا کاهش یافته است (که در ادامه بحث خواهد شد)، تعداد پلاکت‌ها در حد نرمال است (مگر اینکه در اثر

1. Nucleocapsid
4. Membrane
7. Erythrocyte sedimentation rate
10. Creatine phosphokinase
13. Real-time PCR

2. Spike glycoprotein
5. Envelope
8. Alanine aminotransferase
11. Lactate dehydrogenase
14. Broncho alveolar lavage

3. Hemagglutinin-esterase
6. C reactive protein
9. Aspartate aminotransferase
12. ground glass opacity
15. Nasopharynx



شکل ۱- ویروس کرونا با پروتیین‌های ساختاری غشا آن آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در حال مانعیت از ورود ویروس به سلول هدف (DOI:10.3233/HAB-200429; Assadiasl.S. et al. COVID-19: significance of antibodies)

شهرهای دورافتاده‌تر و با امکانات محدودتر نیز قابل اجراست. ولی در این میان باید به یک نکته توجه داشت و آن احتمال واکنش متقاطع آنتی‌ژن‌های مورد استفاده در آزمایش‌های سرولوژی با آنتی‌بادی علیه گونه‌های دیگر کرونا ویروس است. چنانکه قبلاً ذکر شد کرونا ویروس‌های تیپ آلفا و بتا قادر به بیماری‌زایی در انسان بوده و مسئول سرماخوردگی‌های فصلی می‌باشند. بنابراین در صورت ابتلای قبلی افراد به این ویروس‌ها و تشابه ساختاری بین آن‌ها و SARS-CoV-2 احتمال به‌دست آمدن پاسخ‌های مثبت کاذب در آزمایش‌های سرولوژی وجود دارد (۸). انتقال نمونه‌ها به آزمایشگاه باید با سرعت انجام گیرد تا نتایج منفی کاذب کمتری به دست آید. در عین حال همه نمونه‌ها تا زمان معلوم شدن نتایج آلوده و عفونی فرض می‌شوند.

علاوه بر این دو روش تشخیص، روش‌های دیگری نیز وجود دارند که به دلایل مختلف در بررسی‌های عمومی قابل استفاده نیستند. به عنوان مثال کشت ویروس کرونا از نمونه‌های بیماران روش بسیار دقیقی برای تشخیص است ولی هزینه تهیه محیط کشت‌های اختصاصی این ویروس (مانند سلول‌های میمونی) و فراهم کردن آزمایشگاه‌های با درجه ایمنی زیستی^۵ بالا (در حد ۲ یا ۳) بسیار بالا بوده و نیاز به نیروی متخصص وجود دارد (۹).

تکنیک‌های مختلفی استفاده می‌شوند که از جمله آن‌ها می‌توان به الایزا^۱، کمی لومینسانس^۲، ایمونوفلورسانس^۳ و تکنیک‌های ایمونوکروماتوگرافی^۴ مانند lateral flow immunoassay اشاره کرد. در اکثر این آزمایش‌ها آنتی‌ژن هدف یا پروتیین S و یا N و گاه پروتیین E می‌باشند که در کیت تعبیه شده و با اتصال به آنتی‌بادی اختصاصی خود تشخیص را ممکن می‌سازند. این آزمایش‌ها نیز مانند آزمایش‌های تکثیر نوکلئیک اسید مزایا و معایبی دارند. یکی از مهم‌ترین معایب آن‌ها این است که طی روزهای نخست پس از شروع علائم قادر به تشخیص بیماری نیستند. در واقع باید در ابتدا پاسخ‌های ایمنی ایجاد شوند، آنتی‌بادی‌ها ترشح و در گردش خون وارد شوند و سپس با آزمایش‌های سرولوژی قابل تشخیص باشند. ولی نکته مثبت اینجاست که پس از پایان دوره بیماری و قطع تکثیر ویروس تا مدت‌ها قادر به تشخیص افراد مبتلا شده از افراد غیرمبتلا می‌باشند. به‌طوری‌که می‌توان از این آزمایش‌ها برای بررسی‌های گسترده اپیدمیولوژی استفاده کرد و درصد افراد مبتلا شده در جمعیت‌های مختلف را تعیین کرد. مزیت دیگر این آزمایش‌ها سادگی و سرعت روش‌های انجام آن‌ها نسبت به آزمایش‌های مولکولی است که از نیاز به افراد متخصص در آزمایشگاه می‌کاهد و از آنجا که در فضاهای کوچک‌تر و با وسایل ارزان‌تری قابل انجام است، در

1. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)

2. Chemiluminescence

3. Immunofluorescence

4. Immunochromatography

5. Biosafety

درمان

متأسفانه در حال حاضر رژیم درمانی مشخصی برای COVID-19 وجود ندارد و بیماران به طور کلی تحت درمان‌های حمایتی شامل داروهای ضدالتهابی، اکسیژن درمانی، مواد ضدانعقادی، آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف و درمان‌های ضد ویروسی مختلف می‌باشند. از داروی ضدالتهابی پرمصرف در بالین بیماران کرونا می‌توان به دگزامتازون^۱ اشاره کرد که از دسته کورتیکواستروئیدها^۲ بوده و در کاهش التهاب ریه بیماران مؤثر می‌باشد. آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف در واقع به منظور پیشگیری یا درمان عفونت‌های باکتریایی همزمان کاربرد دارند و به‌خودی‌خود در درمان COVID-19 هیچ تأثیری ندارند (۱۰).

داروهای مهارکننده آنزیم نورامینیداز^۳ از جمله اسلتامیویر^۴، پرامیویر^۵ و گانسیکلوویر^۶ که برای درمان آنفلوآنزا استفاده می‌شدند در درمان کروناویروس بی‌اثر بوده و توصیه نمی‌شوند. بالین حال داروهای مهارکننده RNA پلیمراز^۷ مانند ریباویرین^۸، فاپیپیراویر^۹ و به‌ویژه رمدسیویر^{۱۰} (G-5734) اثرات درمانی نسبتاً امیدوارکننده‌ای در برخی بیماران نشان داده‌اند. آنالوگ خوراکی ریبونوکلوئیدی EIDD-2801 که برپایه نسخه قبلی آن یعنی EIDD-1931 طراحی شده دآوری جدیدی از نسل این دسته دارویی است که در حال ورود به مرحله کارآزمایی بالینی می‌باشد (۱۱). داروهای ضد ویروسی که برای درمان ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) استفاده می‌شوند در ابتدا گزینه‌های مناسبی برای درمان کروناویروس فرض می‌شدند ولی با اینکه از مقدار ویروس در بدن می‌کاهند قادر به درمان کامل بیماران نیستند. از جمله این داروها می‌توان به مهارکننده‌های پروتئاز^{۱۱} مانند لوپیناویر^{۱۲} و ریتوناویر^{۱۳} اشاره کرد. داروی لوپیناویر بیشترین اثربخشی خود را در همراهی با ریتوناویر نشان می‌دهد (۱۲). به نظر می‌رسد داروی هیدروکسی کلروکین^{۱۴} که در درمان مالاریا به کار می‌رود در درمان یا پیشگیری از ابتلا به کرونا کارایی داشته باشد ولی نتایج مطالعات نشان می‌دهد که این امر نه به خاطر از بین بردن ویروس بلکه به دلیل آثار ضدالتهابی کلروکین به‌خصوص ممانعت از تولید و ترشح سایتوکاین‌های التهابی^{۱۵} TNF-α و اینترلوکین ۶ می‌باشد. همچنین مطالعات نشان داده که داروی کلروکین مانع از گلیکوزیلاسیون ACE2 که گیرنده اصلی ورود SARS-CoV2 به سلول است می‌شود و این امر به مهار این گیرنده می‌انجامد. امروزه در مراکز درمانی متعددی از ترکیب آزیترامایسین و کلروکین برای درمان بیماران بدحال استفاده می‌شود

داروی دیگر ضدانگل که اخیراً در کنترل عفونت SARS-CoV19 مطرح شده ایورمکتین می‌باشد که تا کنون در درمان عفونت‌های انگلی انسان و حیوان استفاده می‌شد. جدیداً نشان داده شده که این دارو در محیط آزمایشگاهی جلوی تکثیر RNA ویروس کرونا را می‌گیرد. استفاده از این دارو برای درمان بیماران در حال کارآزمایی بالینی است. با توجه به نقش تعیین‌کننده گیرنده ویروس در سطح سلول یعنی ACE2، مهارکننده‌های متعددی برای جلوگیری از ورود ویروس به سلول‌ها طراحی شده‌اند. مولکول ACE2 انسانی نو ترکیب که به عنوان تله ذرات ویروسی را درگیر کرده مانع از ورود آن‌ها می‌شود از دسته این داروهاست. نکته مهم درباره این دارو این است که فقط در مراحل نخستین عفونت کارساز است و پس از ورود ویروس به سلول‌های هدف کارایی خاصی نخواهد داشت (۱۳).

دسته دیگر دارویی که امروزه برای کنترل بیماری COVID-19 مورد استفاده است شامل داروهایی است که برای مهار اختصاصی و هدفمند عوامل التهابی ایمنی به کار می‌روند. از مهم‌ترین این داروها توسیلیزوماب^{۱۶} و ساریلوماب^{۱۷} هستند که به ترتیب با مهار اینترلوکین ۶ و گیرنده آن از اثرات التهابی این سایتوکاین جلوگیری می‌کنند. داروی دیگر این دسته آناکینرا^{۱۸} است که با خنثی کردن اثر اینترلوکین ۱ به کاهش التهاب ریه بیماران کمک می‌کند (۱۴، ۱۵). مهارکننده‌های تیروزین کیناز^{۱۹} مانند ایماتینیب^{۲۰} و روکسولیتینیب^{۲۱} نیز در درمان بیماران بدحال استفاده شده و در بهبود التهاب ریه اثر مثبتی داشته‌اند. آنتی‌بادی مونوکلونال ضد JAK یعنی باریسیتینیب^{۲۲} نیز در درمان بیماران کرونا اثرات مثبتی نشان داده است چرا که علاوه بر مهار مسیرهای التهابی، باعث مهار عامل AAK1 که در اندوسیتوز ذرات ویروسی مؤثر است نیز می‌شود (۱۶).

تجویز ایمونوگلوبولین داخل وریدی^{۲۳} (IVIG) و استفاده از سرم بیماران بهبود یافته از کرونا^{۲۴} گزینه درمانی دیگری است که به‌تازگی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. به نظر می‌رسد آنتی‌بادی‌های موجود در گردش خون افراد نجات یافته از راه‌های مختلفی در درمان بیماران مؤثر باشد. مکانیسم اول خاصیت خنثی‌کنندگی این آنتی‌بادی‌هاست. به‌طوری‌که با اتصال به آنتی‌ژن S ویروس که مسئول اتصال به گیرنده‌های سطحی سلول هدف و ورود ویروس می‌باشد، مانع از رسیدن آن به غشا سلول شده و سلول‌های سالم را از دسترس ویروس حفظ می‌کنند (شکل ۱). مکانیسم دیگر فعال کردن سلول‌های کشنده ذاتی برای نابود

- | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------------|
| 1. Dexamethasone | 2. Corticosteroids | 3. Neuraminidaseinhibitors |
| 4. Oseltamivir | 5. Peramivir | 6. Ganciclovir |
| 7. RNA polymerase inhibitors including | 8. Ribavirin | 9. Favipiravir |
| 10. Remdesivir | 11. Protease inhibitors | 12. Lopinavir |
| 13. Ritonavir | 14. Hydroxychloroquine | 15. Tumor necrosis factor alpha |
| 16. Tocilizumab | 17. Sarilumab | 18. Anakinra |
| 19. Tyrosine kinase inhibitors | 20. Imatinib | 21. Ruxolitinib |
| 22. Baricitinib | 23. Intravenous immunoglobulin | 24. Convalescent plasma |

می‌باشند (۱۹). در حال حاضر مطالعات مختلف نشان می‌دهد که آنتی‌ژن S و ویروس SARS-CoV-2 بهترین کاندید در تولید واکسن است ولی اینکه آیا باید کل رشته پروتئینی به عنوان واکسن استفاده شود یا فقط بخش متصل‌شونده به گیرنده استخراج شود و اینکه آیا این پروتئین به صورت مولکول اصلی وارد بدن افراد شود یا RNA پیام‌رسان آن تزریق شود و سؤالات بسیاری درباره پایداری آن در بدن هنوز مورد تحقیق و بررسی است.

پاسخ‌های ایمنی به SARS-CoV-2 ایمنی ذاتی

چنانکه پیشتر گفته شد ویروس کرونا از طریق پروتئین S موجود در غشا خود به آنزیم مبدل آنژیوتانسین^۲ (ACE2) متصل شده و وارد سلول هدف می‌شود (۲۱). ایمنی ذاتی بعنوان سد دفاعی اولیه در برابر ویروس کرونا حضور این ویروس را با استفاده از گیرنده‌های شناسایی گر الگو دریافت می‌کند. گیرنده‌های اصلی شناسایی‌کننده این ویروس در بدن گیرنده‌های شبه تول^۳ (TLRs) هستند که عمدتاً RNA دورشته‌ای کرونا و یا محصولات ناشی از تجزیه آن را شناسایی می‌کنند. TLRهای ۳، ۴، ۷ و ۸ مسئول شناسایی اجزا ویروس کرونا در سطح سلول و در اندوزوم‌های داخلی می‌باشند که پس از اتصال به مولکول‌های هدف خود سیگنال‌های پیام‌رسانی را فعال می‌کنند که در نهایت منجر به تولید و ترشح سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF- α و اینترلوکین^۴ می‌شود. این دو سایتوکاین شدیدا التهابی بوده و باعث فراخوانی سلول‌های ایمنی به موضع عفونت و ادامه پاسخ‌ها خواهند شد (۲۲، ۲۳). نتیجه دیگر فعال شدن مسیر سیگنالینگ TLR تولید اینترفرون^۵ است. اینترفرون‌های تیپ یک شامل اینترفرون‌های آلفا و بتا از سه طریق دفاع ضدویروسی خود را اعمال می‌کنند. مکانیسم اول مقاومت‌سازی سلول‌های سالم در برابر عفونت بواسطه مهار سنتز و تکثیر RNA ویروس کروناست. مکانیسم دوم القا آپوپتوز در سلول‌های آلوده به ویروس و مکانیسم آخر فعال کردن سلول‌های ایمنی از جمله سلول‌های کشنده ذاتی (NK) ست (۲۴). نظر به تأثیر مثبت اینترفرون‌ها در دفاع ضدویروسی به‌تازگی کارآزمایی‌های بالینی در رابطه با استفاده درمانی از آن‌ها انجام گرفته است ولی نتایج این مطالعات هنوز مشخص نشده است. مطالعه‌ای در سال‌های گذشته نشان داده بود که تجویز داخل بینی اینترفرون آلفا در پیشگیری از ابتلا افراد به ویروس کرونا مؤثر بوده است (۲۵). با این حال نتایج پژوهش‌های دیگری نشان می‌دهد که ویروس کرونا با پروتئین‌های غیرساختاری^۶ شماره ۱ و ۳ و ۱۶ خود همچنین پروتئین‌های دیگری از جمله پروتئین‌های غشایی M از نسخه‌برداری اینترفرون‌ها جلوگیری کرده یا در مسیر عملکرد آن‌ها اختلال به‌وجود می‌آورد (۲۶).

کردن سلول‌های آلوده به ویروس و بالاخره فعال‌سازی سیستم کمپلمان برای از بین بردن این سلول‌هاست. البته باید به این نکته توجه داشت که اثر بخشی این سرم‌ها بستگی به تیتراژ آنتی‌بادی اختصاصی در آن‌ها دارد و در صورتی که تیتراژ آنتی‌بادی ناکافی باشد نتایج مورد نظر به دست نخواهد آمد. متأسفانه با توجه به افت شدید مقدار آنتی‌بادی IgM پس از گذشت حدود یک ماه از بهبودی و کاهش تدریجی IgG، با گذشت زمان کارآمدی سرم افراد بهبود یافته در درمان بیماران بدحال کاهش خواهد یافت و بهتر است سرم این‌ها طی هفته‌های نخست پس از بهبودی جمع‌آوری و استفاده یا ذخیره شود. نیتریک اکسید استنشاقی درمان دیگری است که به‌طور عمده برای اصلاح نارسای تنفسی بیماران استفاده می‌شود و از آسیب بیشتر بافت ریه جلوگیری به عمل می‌آورد. ویتامین‌های C و D که در کمک به پیشگیری و درمان بیماری COVID-19 توصیه شده اند اثرات مختلفی از خود نشان داده‌اند. به عنوان مثال ویتامین C باعث تحریک ترشح IFN α ، سرکوب تکثیر لنفوسیت‌ها و تقویت فاگوسیتوز نوتروفیلی می‌شود. مطالعات نشان داده که دوزهای بالای این ویتامین در بیماران بدحال باعث کمتر شدن احتمال نارسای اعضا می‌شود. ویتامین D در کنار آثار تعدیل‌کننده ایمنی منجر به القا تولید پپتیدهای ضد میکروبی مانند کاتلیسیدین‌ها و دفن‌سین‌ها می‌شود. و نهایتاً داروهای سنتی که به‌خصوص در کشور چین مورد استفاده گسترده‌ای قرار دارند و درباره اثربخشی آن‌ها مطالعات متعددی صورت گرفته است. از جمله این داروها می‌توان به LHQW یا لیان هواکینگ ون (داروی ضد آنفلوآنزا) و زیجینگ (داروی ضد التهاب و ضد انعقاد) اشاره کرد (۱۷، ۱۸).

واکسن

با وجود اینکه تا امروز هیچ واکسن تأیید شده‌ای برای پیشگیری از بیماری COVID-19 در بازار موجود نیست، حدود ۱۲۰ واکسن در سراسر جهان در مراحل مختلف کارآزمایی بالینی قرار دارند. این واکسن‌ها شامل ویروس‌های ضعیف شده یا غیرفعال شده، وکتورهای ویروسی^۱، پروتئین‌های ویروسی نوترکیب، ذرات ویروسی یا DNA واکسن‌ها و RNA واکسن‌ها می‌باشند. موانع اصلی بر سر راه تولید واکسن ضد کرونا عمدتاً دو دسته موانع فنی و موانع اجتماعی هستند. موانع فنی شامل انتخاب آنتی‌ژن مناسب، انتخاب ادجوانت مناسب، امکان تولید انبوه، تعیین دوز کارآمد واکسن، تعیین نیاز به دوز یادآور و در صورت نیاز تعیین فاصله بین دوزهای واکسن، احتمال جهش‌های جدید بی‌اثرکننده واکسن و ایمنی قبلی به کرونا ویروس‌های سرماخوردگی می‌باشند. چالش‌های اجتماعی در رابطه با تولید واکسن نیز شامل مسائل جدی اخلاقی در کارآزمایی‌های بالینی انسانی، تضمین ایمنی محصول، تضمین کارایی آن، امتیازات قانونی انتقال تکنولوژی تولید و مسائل دیگر

1. Viral vectors
4. Interferon

2. Angiotensin converting enzyme 2
5. Non-structural proteins (nsps)

3. Toll like receptors

(NK) و لنفوسیت‌ها به محل فراخوانده می‌شوند. سلول‌های NK با ترشح اینترفرون گاما به گسترش التهاب توسط ماکروفاژها دامن می‌زنند ولی از سوی دیگر با از بین بردن انتخابی سلول‌های آلوده به ویروس در ریشه‌کنی عفونت نقش ایفا می‌کنند، بدین ترتیب مانند یک شمشیر دولبه عمل می‌نمایند (۳۳). سلول‌های دیگری که در نابود کردن انتخابی سلول‌های آلوده به ویروس مؤثرند لنفوسیت‌های TCD8⁺ یا لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک^۱ می‌باشند. گفته می‌شود که حضور قوی‌تر این سلول‌ها در موضع عفونت، امید به درمان کامل را افزایش می‌دهد (۳۴). سلول‌های دیگری که پس از عرضه پپتیدهای ویروسی و فعال شدن وارد بافت می‌شوند لنفوسیت‌های TCD4⁺ هستند که شامل انواع گسترده‌ای از سلول‌ها با قابلیت هدایت پاسخ‌های ایمنی و تقویت آن‌ها می‌باشند. در این میان رده T helper1 با ترشح بیشترین اینترفرون گاما و اینترلوکین ۲، زمینه را برای تجمع بیشتر ماکروفاژها و لنفوسیت‌های دیگر فراهم می‌نماید که متأسفانه در بیشتر موارد باعث تشدید التهاب و در صورت تداوم زمینه‌ساز ایجاد طوفان سایتوکاینی خواهد شد. با این حال مقادیر اندکی از سایتوکاینهای مربوط به T helper2 و T helper17 مانند اینترلوکین ۴، ۵، ۱۳ و ۱۷ در محل التهاب یافت شده‌اند (۳۵). نکته قابل توجه در عفونت با SARS-CoV-2 گزارش موارد متعدد لنفوپنی^۲ یا کاهش لنفوسیت‌ها در گردش خون بیماران به‌ویژه بیماران بدحال است. با وجود اینکه در عفونت‌های ویروسی انتظار افزایش درصد لنفوسیت‌ها را در گردش خون محیطی داریم این یافته (لنفوپنی) غیرمعمول به نظر می‌رسد. در توجیه این پدیده چنین فرض می‌شود که التهاب شدید تولید لنفوسیت‌ها (لنفوپوئز)^۳ را در ارگانهای اولیه و ثانویه لنفاوی مختل می‌کند، به‌علاوه این ویروس با آلوده کردن لنفوسیت‌ها و القا آپوپتوز در آن‌ها باعث کاهش تعداد آن‌ها می‌شود (۳۶، ۳۷). در مطالعات اخیر تولید واکسن، بر جداسازی لنفوسیت‌های T اختصاصی کرونا از گردش خون مبتلایان و کشف اپی‌توپ‌های قابل شناسایی ویروس توسط این سلول‌ها تأکید ویژه‌ای وجود دارد تا بدین وسیله کارایی واکسن‌ها افزایش یافته و ایمنی‌زایی طولانی‌تری داشته باشند (۳۸).

آنتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌ها به عنوان عوامل اجرایی بازوی هومورال سیستم ایمنی نقش مهمی را در دفاع بدن در برابر ویروس کرونا ایفا می‌کنند. آنتی‌بادی‌های نوع IgM به‌طور متوسط در روز چهارم پس از شروع علائم بیماری COVID-19 در گردش خون قابل شناسایی هستند، آنتی‌بادی‌های IgA نیز به‌طور عمده در هفته اول قابل ردیابی هستند ولی آنتی‌بادی‌های IgG که برای تولید آن‌ها نیاز به کمک سلول‌های T و تغییر ایزوتایپ وجود دارد در اوایل هفته دوم بیماری در گردش خون ظاهر می‌شوند. میزان IgM در حدود روز نهم به اوج خود

نوتروفیل و ماکروفاژها سلول‌های اصلی درگیر در پاسخ‌های ایمنی ذاتی علیه ویروس کرونا می‌باشند. تعداد بالای نوتروفیل‌ها در گردش خون و ارتشاح نوتروفیلی و ماکروفاژی در ضایعات بافتی بیماران مبتلا به کرونا مشاهده شده است. علاوه بر گیرنده‌های شناسایی گر الگو مانند گیرنده‌های شبه تول، ویروس‌های SARS-CoV و SARS-CoV-2 دارای پروتیین کمکی با نام ORF-8^۴ هستند که در سیتوپلاسم ماکروفاژها^۵ با NLRP3 مجتمع شده و اینفلیموزوم^۶ تشکیل می‌دهد. اینفلیموزوم‌ها کانون فراخوانی کاسپازها^۷ و در نتیجه فعال‌سازی پیش‌سازهای مولکول‌های سایتوکاینی همچون اینترلوکین ۸ می‌باشند. با فعال شدن این سایتوکاین اینترفرون گاما تولید شده و پاسخ‌های ایمنی به سمت T helper1 منحرف می‌شوند که منجر به تشدید روند التهاب و آسیب بافتی خواهد شد. سایتوکاین دیگری که از اینفلیموزوم فعال و ترشح می‌شود اینترلوکین ۱ است که در کنار اینترلوکین ۶ و TNF-a مسئول ایجاد التهاب گسترده و حتی طوفان سایتوکاینی^۸ در بیماران می‌باشد (۲۷). طوفان سایتوکاینی عارضه مهلکی است که در اثر ترشح سیستمیک و غیرقابل کنترل فاکتورهای التهابی در بدن بیماران بدحال ایجاد می‌شود و با نارسایی ارگان‌های مختلف و آمار بالای مرگ همراه است (۲۸). در کنار این آثار التهابی مخرب مطالعات دیگری نیز هستند که بر نقش نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در ترمیم ضایعات بافتی بیماری COVID-19 به‌ویژه پس از بهبودی بیماران تأکید دارند (۲۹). کموکاین‌ها دیگر مواد ترشح شده از سلول‌های ایمنی ذاتی هستند که در فراخوانی همدیگر و همچنین تجمع رده‌های سلول‌های ایمنی اکتسابی در محل عفونت نقش دارند. مطالعات مختلف تأثیر کموکاین‌های CXCL1، CXCL5، CXCL10، CCL2 در ایمونوپاتوژنز COVID-19 نشان داده‌اند و حتی دیده شده که سطوح بالای CXCL10 با پیش‌آگهی بدتر بیماری و ایجاد عوارض عصبی همراه است (۳۰).

نقش سیستم کمپلمان در دفاع علیه ویروس کرونا به‌طور کامل مشخص نشده است ولی رسوب کمپلمان در ضایعات بافتی در جفت بانوان باردار مبتلا به کرونا مشاهده شده که با عدم تشکیل پرزهای جفتی و انعقاد عروق جنینی مرتبط بوده است (۳۱). همچنین تجویز داروی اکولیزوماب^۹ که یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضد جزء ۵ کمپلمان (C5) است اثرات امیدوارکننده‌ای در درمان بیماران بدحال COVID-19 داشته است (۳۲). در مجموع به نظر می‌رسد که نقش مثبت فعال‌سازی سیستم کمپلمان کمتر از نقش تخریبی آن باشد.

ایمنی اکتسابی

پس از فعال شدن ایمنی ذاتی و ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها در موضع التهاب سلول‌های ایمنی اکتسابی شامل سلول‌های کشنده طبیعی^{۱۰}

1. Open reading frame-8

2. NLR family pyrin domain containing 3

3. Inflammasome

4. Caspase

5. Cytokine storm

6. Eculizumab

7. Natural killer

8. Cytotoxic T lymphocytes (CTL)

9. Lymphopenia

10. Lymphopoiesis

نتیجه‌گیری

شناخت و بهره‌گیری از ظرفیت‌های سیستم ایمنی برای کنترل بیماری COVID-19 ضرورتی است که ما در این مقاله به آن پرداختیم. با توجه به نقش منفی التهاب در روند این بیماری نیاز به سرکوب اختصاصی عواملی همچون سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و اجزای سیستم کمپلمان احساس می‌شود که در حال حاضر با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی ضد این اجزا در حال انجام و ارزیابی است. از سوی دیگر به علت نقش مثبت اینترفرون‌ها و سلول‌هایی همچون لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک پیشنهاد می‌شود که یا تولید آن‌ها در بدن بیماران تقویت شود یا از منابع خارجی برای آنان تأمین شود که کارآزمایی‌هایی در این زمینه در نقاط مختلف جهان در حال اجراست. در این میان آنتی‌بادی‌ها با توجه به ارزش تشخیصی و درمانی ویژه‌ای که در بیماری COVID-19 دارند باید مورد توجه بیشتری قرار گیرند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی SARS-CoV-2 در طراحی آزمایش‌های سرولوژی تشخیصی قابل استفاده بوده و آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در درمان بیماران بدحال مؤثرند. با وجود تمام این یافته‌ها همچنان نیاز به انجام پژوهش‌های بیشتر در زمینه شناسایی عوامل کلیدی دخیل در پاسخ‌های ایمنی به این ویروس نوظهور و مداخله در جهت بهبود این پاسخ‌ها در بدن بیماران وجود دارد.

می‌رسد و سپس تا پایان ماه رو به کاهش می‌گذارد، این در حالی است که میزان IgG و IgA تا هفته‌ها یا ماه‌ها بالا باقی می‌ماند (هنوز داده قطعی در این زمینه موجود نیست). این آنتی‌بادی‌ها علاوه بر نقش دفاعی، در تشخیص بیماری نیز ارزشمند هستند. چنان که پیشتر ذکر شد آزمایش‌های سرولوژی بر مبنای شناسایی و اندازه‌گیری این آنتی‌بادی‌ها در خون افراد استوارند. با توجه به اینکه اکثر آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه آنتی‌ژن‌های S و N تولید شده‌اند در طراحی بیشتر کیت‌ها از این دو آنتی‌ژن استفاده می‌شود (۳۹). آنتی‌بادی‌های تولید شده در بدن افراد بهبودیافته منبع درمانی قابل توجهی در مدیریت بیماران بدحال به شمار می‌رود و آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده^۱ موجود در این سرم‌ها در صورت لزوم حتی در پیشگیری از ابتلا افراد مستعد مانند بیماران سرطانی، پیوندی و نقص ایمنی مؤثر است (۴۰) با این حال تأکید بر بررسی تیتراژ آنتی‌بادی خنثی‌کننده پیش از اهدا و تزریق وجود دارد. نکته جالب توجه دیگر در زمینه آنتی‌بادی‌ها، بررسی IgA ترشحی^۲ اختصاصی کرونا در مخاطات افراد بیمار است. نظر به اینکه این ویروس در ابتدا به مخاطات دستگاه تنفسی یا گوارشی حمله می‌کند برخی پژوهش‌ها در زمینه تولید واکسن بر تجویز واکسن به صورت مخاطی (به‌طور ترجیح از طریق بینی) تأکید می‌کنند و مطالعات حیوانی روی گونه‌های قبلی این ویروس نشان‌دهنده افزایش تیتراژ IgA ترشحی و اثر حفاظتی آن پس از استعمال مخاطی واکسن ضد کرونا بوده است (۴۱).

Review Article

An Immunologic Overview of COVID-19

Mohammad Hossein Niknam^{3,4,5*}, Sara Assadiasl³, Yousef Fatahi⁶

Abstract

Background: Due to the lack of approved treatment or vaccine against coronavirus, discovering and utilization of natural potentials of the human immunity system is essential in order to combat this virus.

Methods: Library studies and international databases including PubMed, Scopus, Google scholar were searched.

Results: The innate immune system, mainly neutrophils and macrophages play a positive role in the initial defense against virus attack, but sustained responses and over expression of inflammatory cytokines and chemokines could lead to the destruction of involved tissues and their loss of function. Acquired immune systems, including T and B lymphocytes by eradicating infected cells, secreting response-boosting cytokines, and producing neutralizing antibodies try to eradicate the infection; however, in many patients this results in exaggerated Th1 responses, uncontrollable inflammation and tissue damage. Anti-inflammatory, anti-viral, convalescent serum and supportive therapies are currently used for treating the critical patients but none of them show satisfying effects. Molecular and serological diagnostic techniques are rapidly evolving, and several ideas for designing anti-corona vaccines are under preclinical and clinical trials.

Conclusion: Precise understanding of the quality and quantity of immune responses against corona virus and manipulating them in the right direction may be a good solution for COVID-19 problem. Immunology is involved in prevention (vaccine), treatment (anti-inflammatory drugs and enhanced defense) and diagnosis (molecular and serological methods) of COVID-19.

Keywords: Adaptive Immunity, Antibodies, Coronavirus, COVID-19 Immunity, Innate Immunity

1. Neutralising antibodies

2. Secretory IgA

3. * Corresponding Author: Molecular Immunology Research Center, Tehran University of Medical Sciences

4. Department of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences

5. Academy of Medical Sciences, Islamic Republic of Iran

6. Department of Pharmaceutical Nanotechnology, Faculty of Pharmacology, Tehran University of Medical Sciences

- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology* 2020; 92(4): 424-32.
- Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020; 12(2): 135.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
- Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics* 2020; 6-1.
- Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology* 2020; 295(1): 22-3.
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 323(22): 2249-51.
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323(18): 1843-4.
- Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus research* 2014; 194: 175-83.
- Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections-the state of the art. *Emerging microbes & infections* 2020; 26-1.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020; 323(18): 1824-36.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19-preliminary report. *New England* 2020; 383(19): 1813-1826.
- Lim J, Jeon S, Shin H-Y, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *Journal of Korean medical science* 2020; 35(6).
- Aguiar AC, Murce E, Cortopassi WA, Pimentel AS, Almeida MM, Barros DC, et al. Chloroquine analogs as antimalarial candidates with potent in vitro and in vivo activity 2018; 8(3): 459-64.
- Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study; 2020.
- Alzghari SK, Acuña VSJJoCV. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. *Jclin Virol* 2020; 127: 104380.
- Bagca BG, Avci CBJC, reviews gf. The Potential of JAK/STAT Pathway Inhibition by Ruxolitinib in the Treatment of COVID-19 2020; 54: 51-62.
- Casadevall A, Pirofski L-aJTJoci. The convalescent sera option for containing COVID-19. *JCC* 2020; 130(4): 1545-8.
- Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19 2020 81(2):318-356.
- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton JJNEJoM. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *New England* 2020; 382(21): 1969-73.
- Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, Roman RG, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape 2020; 19(5): 305-6.
- Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cellular&Molecular Immunology*. 2020.
- Nelemans T, Kikkert M. Viral Innate Immune Evasion and the Pathogenesis of Emerging RNA Virus Infections. *Viruses* 2019; 11(10): 961.
- Li Y, Chen M, Cao H, Zhu Y, Zheng J, Zhou HJM, et al. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. *microbs Infect* 2013; 15(2): 88-95.
- González-Navajas JM, Lee J, David M, Raz EJRNI. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol* 2012; 12(2): 125-35.
- Higgins P, Phillips R, Scott G, Wallace J, Bernhardt L, Tyrrell DJAA, et al. Intranasal interferon as protection against experimental respiratory coronavirus infection in volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24(5): 713-5.
- Volk A, Hackbart M, Deng X, Cruz-Pulido Y, O'Brien A, Baker SCJJoV. Coronavirus endoribonuclease and deubiquitinating interferon antagonists differentially modulate the host response during replication in macrophages. *JVirol* 2020; 94(11).
- Shi C-S, Nabar NR, Huang N-N, Kehrl JHJCdd. SARS-Coronavirus Open Reading Frame-8b triggers intracellular stress pathways and activates NLRP3 inflammasomes 2019; 5(1): 1-12.
- Chen C, Zhang X, Ju Z, He WJZsszzZszCjob. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *chincsc Journal of burns* 2020; 36: E005-E.
- Funk CJ, Manzer R, Miura TA, Groshong SD, Ito Y, Travanty EA, et al. Rat respiratory coronavirus infection: replication in airway and alveolar epithelial cells and the innate immune response. *J Gen virol* 2009; 90(Pt 12): 2956.
- Skinner D, Marro BS, Lane TEJVI. Chemokine CXCL10 and coronavirus-induced neurologic disease. *virol Immunol* 2019; 32(1): 25-37.
- Mulvey JJ, Magro CM, Ma LX, Nuovo GJ, Baergen RNJAodp. Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Ann Diagn Pathol* 2020; 151529.
- Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, Angelillo P, Yancopoulou D, Mastellos DC, et al. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. 2020:108450.
- Masselli E, Vaccarezza M, Carubbi C, Pozzi G, Presta V, Mirandola P, et al. NK cells: A double edge sword against SARS-CoV-2. *advances in biological Regulation* 2020:100737.
- Yewdell JW, Del Val M. Immunodominance in TCD8+ Responses to Viruses: Cell Biology, Cellular Immunology, and Mathematical Models. *Immunity* 2004; 21(2): 149-53.
- Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, Grifoni A, Okba NM, Endeman H, et al. Phenotype of SARS-CoV-2-specific T-cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol* 2020.
- Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez LJC, Reviews GF. SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease. *cytokine Growth Factor Rev* 2020; 54: 62-75.
- Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care* 2020; 8(1): 36.
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *cell* 2020; 25;181(7):1489-1501.e15.
- La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SMJRbo. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Annals of oncology* 2020; 41(3):483-499.
- Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020; 117(17): 9490-6.
- Lu B, Huang Y, Huang L, Li B, Zheng Z, Chen Z, et al. Effect of mucosal and systemic immunization with virus-like particles of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mice. *Immunology*. 2010; 130(2): 254-61.