نشریه فرهنگ و ارتقای سلامت فرهنگستان علوم پزشکی
سال چهارم، شماره دوم، تابستان ۹۹ صفحات ۲۰۲ تا ۲۰۹

مطالعه مروری

مروری بر کووید-۱۹ از دیدگاه ایمونولوژی

محمدحسین نیک‌نام*[۱,۲,۳]، سارا اسدی‌اصل[۱]، یوسف فتاحی[۴]

Downloaded from ijhp.ir at 2:48 +0430 on Thursday May 6th 2021

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به نبود درمان یا واکسن تأیید شده ضدویروس 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، ضدویروسی، 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 ضدکرونا 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.

کلید واژه‌ها: آنتی‌بادی‌ها، ایمنی، ایمنی اکتسابی، ایمنی ذاتی، کرونا ویروس، کووید-۱۹

مقدمه

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 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 سرگذاشته‌اند 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

۱. *نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران
۴. گروه نانو فناوری دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

5. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2
6. Coronavirus Disease-2019

Downloaded from ijhp.ir at 2:48 +0430 on Thursday May 6th 2021

درمـان بیمـاران بـدحال و اسـتفاده از آنتـی‌بـادی‌هـای مونوکلونـال ضدسایتوکاین‌های التهابی برای درمان طوفان سایتوکاینی، از دستاوردهای شناخت صحیح پاسخ‌های مطلوب و نامطلوب ایمنی محسوب مـی‌شـوند. درحال‌حاضر کارآزمایی‌های بـالینی بـرای اسـتفاده از بخـش‌هـای دیگـر سیسـتم ایمنـی ماننـد سـلول‌هـای کشـنده ذاتـی، لنفوسـیت‌هـای T، اینترفرون‌ها، و عناصر دیگر در جریان است که نتایج آن‌هـا هنـوز منتشـر نشده است.

ویروس کرونا

کروناویروس‌ها جزو دسته RNA ویروس‌های تک‌رشته‌ای هستند که با طول RNA ۲۶ تـا ۳۲ کیلوبـایتی دارای بـزرگ‌تـرین RNA ویروسـی می‌باشند. این RNA بزرگ پوشیده از پروتیین نوکلئوکپسید[1] (N) اسـت کـه مجموعـاً در یـک غشـا دو لایـه فسـفولیپیدی و مجموعـه‌ای از پروتیین‌هـا از جملـه گلیکـوپروتیین spike[2] (S)، همـاگلوتینین اسـتراز[3] (HE)، پروتیین غشایی[4] (M)، و پروتیین پوششـی[5] (E) قـرار مـی‌گیرنـد. (شکل۱)(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 انسـان هسـتند و دو تیـپ دیگـر بـه‌طـور کلـی حیوانات را آلوده می‌کنند. کرونا ویروس مربوط به سـندرم شـدید حـاد تنفسی -۲ یا SARS-CoV-2 از دسته بتا ویـروس‌هـا اسـت کـه بیمـاری تنفسی، گوارشی، عصبی به نام بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ یـا COVID-19 را در انسان به وجود می‌آورد(۲).

تشخیص

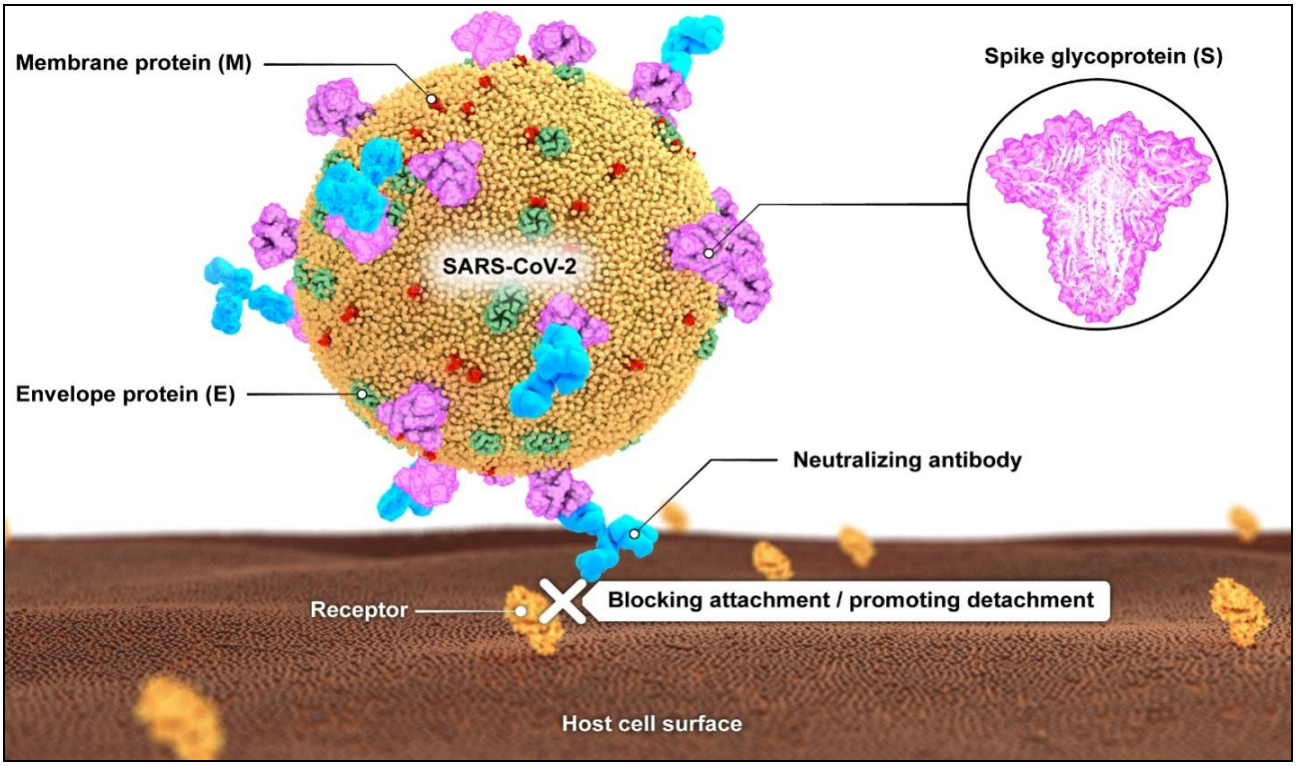
ظن بالینی بیماری COVID-19 اغلب بر پایه سـابقه تمـاس بـا فـرد آلوده و علایم بالینی استوار است. علایم عمومی این بیماری شامل تب، سرفه، خستگی و تنگی نفس است ولی شواهد بسیاری دال بر علایمـی همچون تهوع، اسـتفراغ، اسـهال، درد عضـلانی، از دسـت رفـتن حـس بویایی و چشایی در بیماران وجود دارد. به علاوه در موارد شدید بیماری علایم 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 مـی‌رونـد برای تشخیص COVID-19 به‌طور تقریـب بـی‌ارزشـند. چـرا کـه تعـداد لنفوسیت‌های این بیماران طبیعی یا کاهش یافته اسـت (کـه در ادامـه بحث خواهد شد)، تعداد پلاکت‌ها در حد نرمال است (مگر اینکه در اثر اختلالات انعقادی در بیماران بدحال مصرف شده باشد)، عوامل التهابی از جمله پروتیین واکنشی C[6] (CRP) و میزان رسوب گلبول‌هـای قرمـز[7] (ESR) همانند سایر عفونت‌ها تا حدودی افزایش یافتـه‌انـد. آنـزیم‌هـای کبدی آلانین آمینوترنسفراز[8] (ALT) و آسپارتات آمینوترانسفراز[9] (AST)، همچنین کراتین فسفوکیناز[10] (CPK) و لاکتات دهیدروژناز[11] (LDH) بـا پیشرفت روند التهابی در بدن ممکن است افزایش یابند(۴). یافتـه‌هـای رادیولوژیک عکـس سـاده قفسـه‌سـینه و CT-scan در مراحـل ابتـدایی بیماری به‌طور عموم طبیعی هستند ولی با پیشرفت علایـم، ارتشـاحات التهابی و کدورت‌های خرده شیشه‌ای[12] در بافت ریه مشاهده می‌شـوند که در تشخیص بیماری COVID-19 بسیار تعیین‌کننده‌اند(۵).

درحال‌حاضـر آزمـایش‌هـای مولکـولی و سـرولوژی تنهـا روش‌هـای تشخیص قطعـی عفونـت کرونـا ویـروس محسـوب مـی‌شـوند. منظـور از آزمایش‌های مولکولی به‌طور عمده آزمایش تکثیر و ردیابی اسید نوکلئیک ویروسی بـا اسـتفاده از روش[13] RT-PCR اسـت. آزمـایش‌هـای سـرولوژی آزمایش‌هایی هسـتند کـه در آن‌هـا حضـور آنتـی‌بـادی‌هـای اختصاصـی ضدپروتیین‌های ساختاری SARS-CoV-2 در خون افراد مورد بررسی قـرار می‌گیرد. در هر حالت اولین و مهم‌ترین قدم نمونـه‌گیـری صـحیح اسـت. نمونه موبوط به آزمایش‌های سرولوژی از خون افراد گرفته مـی‌شـود و بـا دشواری کمتری همراه است ولی جمع‌آوری نمونـه آزمـایش‌هـای تکثیـر نوکلئیک اسید که از راه‌های هوایی آلوده به‌دست می‌آیند مشکلات خاصی را به همراه دارد. مسئله اول فاصله زمانی نمونه‌گیری از لحظـه مواجـه بـا منبع عفونت و یا شروع علایم اسـت. یـک مطالعـه نشـان داده اسـت کـه حساسیت آزمایش تکثیر اسید نوکلئیک چهار روز پس از مواجهـه حـدود ۳۳ درصد است درحالیکه این میزان در روز شروع علایم بـه ۶۲ درصـد و سه روز پس از شروع علایم بیماری تا ۸۰ درصد افزایش پیدا می‌کنـد(۶). محل نمونه‌گیری نیز از موانع دیگر آزمایش‌هـای تکثیـر نوکلئیـک اسـید است. به عنوان مثال حساسیت این آزمایش‌ها در صـورت نمونـه‌گیـری از مایع برونکوآلوئولار[14] ۹۳ درصد است درصورتیکه حساسـیت آزمـایش در نمونـه بـزاق حـدود ۷۲ درصـد و در صـورت اسـتفاده از سـوآب‌هـای نازوفارنکس[15] که بیشترین کاربرد را دارند این مقدار به ۳۲ درصد کـاهش پیدا می‌کند(۷). علاوه بر آمار بالای نتایج منفـی کـاذب، پیچیـدگی‌هـای تکنیکی و قیمت به‌طور نسبی بالای مواد مصرفی در آزمایش‌هـای تکثیـر RNA از دیگر معایب این نوع آزمایش‌ها است.

در انجـام آزمـایش‌هـای سـرولوژی کـه اسـاس آن‌هـا تشـخیص و اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضدآنتی‌ژن‌های کرونا ویروس است از

1. Nucleocapsid
2. Spike glycoprotein
3. Hemagglutinin-esterase
4. Membrane
5. Envelope
6. C reactive protein
7. Erythrocyte sedimentation rate
8. Alanine aminotransferase
9. Aspartate aminotransferase
10. Creatine phosphokinase
11. Lactate dehydogenase
12. ground glass opacity
13. Real-time PCR
14. Broncho alveolar lavage
15. Nasopharynx

Downloaded from ijhp.ir at 2:48 +0430 on Thursday May 6th 2021



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

تکنیک‌های مختلفی استفاده می‌شوند که از جمله آن‌ها می‌توان به الایزا[1]، کمی لومینسانس[2]، ایمونوفلورسانس[3] و تکنیک‌های ایمونوکروماتوگرافی[4] 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 علایم 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 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 قبلا ذکر شد کرونا ویروس‌های تیپ آلفا و بتا قادر به بیماری‌زایی در انسان بوده و مسئول سرماخورگی‌های فصلی می‌باشند. بنابراین درصورت 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[5] بالا (در حد ۲ یا ۳) بسیار بالا بوده و نیاز به نیروی متخصص وجود دارد(۹).

1. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)
2. Chemiluminescence
3. Immunofluorescence
4. Immunochromatography
5. Biosafety

Downloaded from ijhp.ir at 2:48 +0430 on Thursday May 6th 2021

درمان

متأسفانه درحال‌حاضر رژیم درمانی مشخصی برای COVID-19 وجود ندارد و بیماران به‌طورکلی 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[1] اشاره کرد که از دسته کورتیکواستروییدها[2] 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[3] از جمله اسلتامیویر[4]، پرامیویر[5] و گانسیکلوویر[6] که برای درمان آنفلوانزا استفاده می‌شدند در درمان کروناویروس بی‌اثر بوده و توصیه نمی‌شوند. بااین‌حال داروهای مهارکننده RNA پلیمراز[7] مانند ریباویرین[8]، فاویپیراویر[9] و به‌ویژه رمدسیویر[10] (G-5734) اثرات درمانی نسبتاً امیدوارکننده‌ای در برخی بیماران نشان داده‌اند. آنالوگ خوراکی ریبونوکلئوتیدی EIDD-2801 که برپایه نسخه قبلی آن یعنی EIDD-1931 طراحی شده داوری 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[11] مانند لوپیناویر[12] و ریتوناویر[13] اشاره کرد. داروی لوپیناویر بیشترین اثربخشی خود را در همراهی با ریتوناویر نشان می‌دهد(۱۲). به نظر می‌رسد داروی هیدروکسی کلروکین[14] 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[15] TNF-a 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 آزیترومایسین 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. جدیدا 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 نوترکیب 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[16] و ساریلوماب[17] هستند که به ترتیب با مهار اینترلوکین۶ و گیرنده آن از اثرات التهابی این سایتوکاین جلوگیری می‌کنند. داروی دیگر این دسته آناکینرا[18] است که با خنثی کردن اثر اینترلوکین ۱ به کاهش التهاب ریه بیماران کمک می‌کند (۱۴، ۱۵). مهارکننده‌های تیروزین کیناز[19] مانند ایماتینیب[20] و روکسولیتینیب[21] نیز در درمان بیماران بدحال استفاده شده و در بهبود التهاب ریه اثار مثبتی داشته‌اند. آنتی‌بادی مونوکلونال ضد JAK یعنی باریسیتینیب[22] 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[23] (IVIG) و استفاده از سرم بیماران بهبود یافته از کرونا[24] 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 (شکل۱). 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

Downloaded from ijhp.ir at 2:48 +0430 on Thursday May 6th 2021

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 تیتر آنتی‌بادی اختصاصی در آن‌ها دارد و درصورتی‌که تیتر 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 کارامدی سرم افراد بهبود یافته در درمان بیماران بدحال کاهش خواهد یافت و بهتر است سرم این ایشان طی هفته‌های نخست پس از بهبودی جمع‌آوری و استفاده یا ذخیره شود. نیتریک اکسید استنشاقی درمان دیگری است که به‌طور عمده برای اصلاح نارسایی 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 IFNها، سرکوب تکثیر لنفوسیت‌ها و تقویت فاگوسیتوز نوتروفیلی می‌شود. مطالعات نشان داده که دوزهای بالای این ویتامین در بیماران بدحال باعث کمتر شدن احتمال نارسایی اعضا می‌شود. ویتامین D در کنار آثار تعدیل‌کننده ایمنی منجر به القا تولید پپتیدهای ضدمیکروبی 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 ضدآنفلوانزا) و زبیجینگ (داروی ضدالتهاب و ضدانعقاد) 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[1]، پروتیین‌های ویروسی نوترکیب، ذرات ویروسی یا DNA واکسن‌ها و RNA واکسن‌ها می‌باشند. موانع اصلی بر سر راه تولید واکسن ضدکرونا عمدتاً دو دسته موانع فنی و موانع اجتماعی هستند. موانع فنی شامل انتخاب آنتی‌ژن مناسب، انتخاب ادجوانت مناسب، امکان تولید انبوه، تعیین دوز کارامد 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 درکارآزمایی‌های بالینی انسانی، تضمین ایمنی محصول، تضمین کارایی آن، امتیازات قانونی انتقال تکنولوژی تولید و مسائل دیگر می‌باشند(۱۹). در حال حاضر مطالعات مختلف نشان می‌دهد که آنتی‌ژن S ویروس SARS-CoV-2 بهترین کاندید در تولید واکسن است ولی اینکه آیا باید کل رشته پروتیینی به عنوان واکسن استفاده شود یا فقط بخش متصل‌شونده به گیرنده استخراج شود و اینکه آیا این پروتیین 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 پروتیین S موجود در غشا خود به آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲[2] (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[3] (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-a و اینترلوکین۶ 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[4]هاست. اینترفرون‌های تیپ یک شامل اینترفرون‌های آلفا و بتا از سه طریق دفاع ضدویروسی خود را اعمال می‌کنند. مکانیسم اول مقاوم‌سازی 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 پروتیین‌های غیرساختاری[5] شماره ۱ و ۳ و ۱۶ خود همچنین پروتیین‌های دیگری از جمله پروتیین‌های غشایی M از نسخه‌برداری اینترفرون‌ها جلوگیری کرده یا در مسیر عملکرد آن‌ها اختلال به‌وجود می‌آورد(۲۶).

1. Viral vectors
2. Angiotensin converting enzyme 2
3. Toll like receptors
4. Interferon
5. Non-structural proteins (nsps)

Downloaded from ijhp.ir at 2:48 +0430 on Thursday May 6th 2021

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[1] هستند که در سیتوپلاسم ماکروفاژها[2] با NLRP3 مجتمع شده و اینفلیموزوم[3] تشکیل می‌دهد. اینفلیموزوم‌ها کانون فراخوانی کاسپازها[4] 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[5] در بیماران می‌باشند(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 CXCL10, CCL2, CXCL1, CXCL5 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[6] 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[7] (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[8] 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 می‌نمایند 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،۱۳و ۱۷ در محل التهاب یافت شده‌اند (۳۵). نکته قابل توجه در عفونت با SARS-CoV-2 گزارش موارد متعدد لنفوپنی[9] 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)[10] 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 علایم بیماری COVID-19 در گردش خون قابل شناسایی هستند، آنتی‌بادی‌های IgA نیز به‌طور عمده در هفته اول قابل ردیابی هستند ولی آنتی‌بادی‌ها 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

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. Lymphopoesis

می‌رسد و سپس تا پایان ماه رو به کاهش می‌گذارد، این در حالی است که میزان IgA و IgG 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 قابل‌توجهی در مدیریت بیماران بدحال به شمار می‌رود و آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده[1] 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 تیتر آنتی‌بادی خنثی‌کننده پیش از اهدا و تزریق وجود دارد. نکته جالب توجه دیگر در زمینه آنتی‌بادی‌ها، بررسی IgA ترشحی[2] 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 به‌صورت مخاطی (به‌طور ترجیح از طریق بینی) تأکید می‌کنند و مطالعات حیوانی روی گونه‌های قبلی این ویروس نشان‌دهنده افزایش تیتر IgA ترشحی و اثر حفاظتی آن پس از استعمال مخاطی واکسن ضدکرونا بوده است(۴۱).

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.

Review Article

An Immunologic Overview of COVID-19

Mohammad Hossein Niknam[3,4,5*], Sara Assadiasl[3], Yousef Fatahi[6]

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 exaggeratedTh1 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: Preciseunderstanding 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

Downloaded from ijhp.ir at 2:48 +0430 on Thursday May 6th 2021

Downloaded from ijhp.ir at 2:48 +0430 on Thursday May 6th 2021

منابع

1. 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.
2. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. Viruses. 2020;12(2):135.
3. 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.
4. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). The Indian Journal of Pediatrics. 2020: 6-1.
5. 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.
6. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020; 323(22): 2249-51.
7. 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.
8. Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. Virus research. 2014;194:175-83.
9. Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections-the state of the art. Emerging microbes & infections. 2020: 26-1
10. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020;323(18):1824-36.
11. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir forthe treatment of Covid-19-preliminary report. New England 2020.
12. 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).
13. 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.
14. 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.
15. Alzghari SK, Acuña VSJJoCV. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. Jclin Virol 2020;127:104380.
16. Bagca BG, Avci CBJC, reviews gf. The Potential of JAK/STAT Pathway Inhibition by Ruxolitinib in the Treatment of COVID-19.S1359-6101 (20) 30158-1.
17. Casadevall A, Pirofski L-aJTJoci. The convalescent sera option for containing COVID-19. JCC 2020; 130(4): 1545-8.
18. 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.
19. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton JJNEJoM. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. New England 2020; 382(21): 1969-73.
20. 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.
21. 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.
22. Nelemans T, Kikkert M. Viral Innate Immune Evasion and the Pathogenesis of Emerging RNA Virus Infections. Viruses. 2019;11(10):961.
23. 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.
24. González-Navajas JM, Lee J, David M, Raz EJNRI. Immunomodulatory functions of type I interferons. Nat Rev Immonol 2012; 12(2): 125-35.
25. Higgins P, Phillpotts R, Scott G, Wallace J, Bernhardt L, Tyrrell DJAa, et al. Intranasal interferon as protection against experimental respiratory coronavirus infection in volunteers. Antimicrob Agents Chemoder 1983; 24(5): 713-5.
26. 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).
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Skinner D, Marro BS, Lane TEJVI. Chemokine CXCL10 and coronavirus-induced neurologic disease. virol Immonol 2019; 32(1): 25-37.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Yewdell JW, Del Val M. Immunodominance in TCD8+ Responses to Viruses: Cell Biology, Cellular Immunology, and Mathematical Models. Immunity. 2004;21(2):149-53.
35. 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 Immonol 2020.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.