Archive of SID

Journal of
Inflammatory Diseases
(Previous Title: The Journal of Qazvin University of Medical Sciences)

February & March 2021. Vol 24. Num 6

Review Paper

Immunological and Clinical Aspects of Immune Responses to SARS-CoV-2

*Ali Reza Andalib[1], Maedeh Radandish[1]

1. Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Andalib AR, Radandish M. Immunological and Clinical Aspects of Immune Responses to SARS-CoV-2. Journal of Inflammatory Diseases. 2021; 24(6):592-613. https://doi.org/10.32598/JQUMS.24.6.10

https://doi.org/10.32598/JQUMS.24.6.10

CC BY NC

Received: 29 Sep 2020
Accepted: 04 Jan 2021
Available Online: 01 Feb 2021

Keywords:
SARS-CoV-2, Immunopathology, Cytokine, Coronavirus

ABSTRACT

The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused by a coronavirus named SARS-CoV-2 from the family Coronaviridae, was first reported in December 2019 in China. The disease have mild or severe symptoms such as fever, chills, cough, shortness of breath, body aches, and gastrointestinal symptoms, followed by severe inflammation, cytokine storm, acute respiratory distress syndrome, and dysfunction of other organs. In this narrative review study, the search was conducted on related studies published during January- October 2020 in Google Scholar, PubMed, Embase, and Scopus databases using the keywords Covid-19, Immunology, and Immunopathogenesis. Among abundant and mostly repetitive information, the immunological aspects were selected. The SARS-CoV-2 can enter the cell by binding to the Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) receptor and Trans-Membrane Protease Serine 2 (TMPRSS2) on the surface of lung epithelial cells. The main pathogenic mechanism of infection with SARS-CoV-2 is the stimulation of inflammatory response followed by damage to the alveoli of lung tissue. In uncontrolled immune responses, the infiltration of macrophages, monocytes, neutrophils, and inflammatory T cells into the alveoli increases which leads to tissue damage in the lungs and other organs by overproduction of inflammatory cytokines such as Interleukin 6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-α), Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF), Interleukin 6 (IL-8), Interferon gamma (IFNγ), etc. The Natural Killer (NK) and T cell dysfunction, lymphopenia, and infection of immune cells such as monocytes with ADE mechanism are factors causing the body's failure in resistance to SARS-CoV-2 virus. Diagnosis of COVID-19 is based on the clinical symptoms and the results of molecular tests (e.g. Polymerase Chain Reaction test), or computerized tomography scan followed by serological tests and measuring biochemical factors in the blood (e.g. lymphocyte count, C-reactive protein, dimerized plasmin fragment D, etc.). Due to the association of the severity of COVID-19 with the uncontrolled immune response of the host, targeting any of the immunopathological pathways to inhibit inflammatory responses can be considered as potential therapeutic goals. The use of immune system regulators such as chloroquine, corticosteroids, inflammatory cytokine blockers such as anti-IL-6, anti-IL-1, and cell therapy at the right time have an enhanced effect on the recovery of the disease or inhibit the disease progression.

*Corresponding Author:
Ali Reza Andalib, PhD.
Address: Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
Tel: +98 (31) 37929097
E-Mail: andalib@med.mui.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

Journal of
Inflammatory Diseases
(Previous Title: The Journal of Qazvin University of Medical Sciences)

Extended Abstract

1. Introduction

The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused by a coronavirus named SARS-CoV-2 from the family Coronaviridae, was first reported in December 2019 in China [1]. The disease have mild or severe symptoms such as fever, chills, cough, shortness of breath, body aches, and gastrointestinal symptoms, followed by severe inflammation, cytokine storm, acute respiratory distress syndrome, and dysfunction of other organs. Most people infected with this virus return to normal life, although tissue damage caused by the virus may remain in their body [4]. In this study, we hypothesize that innate and acquired immune responses play an important role in resistance to SARS-CoV-2.

2. Materials and Methods

This is a narrative review study. The search was conducted on related studies published during January- October 2020 in Google Scholar, PubMed, Embase, and Scopus databases using the keywords Covid-19, Immunology, and Immunopathogenesis. Among abundant and mostly repetitive information, the immunological aspects were selected. Having knowledge of the immunopathogenesis and progression of COVID-19 can help the medical staff develop appropriate interventions for the patients. Therefore, the content is designed by describing clinical cases and immunological aspects involved in the disease process and the use of intervention facilities based on immunological findings.

3. Results

The SARS-CoV-2 can enter the cell by binding to the Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) receptor and Trans-Membrane Protease Serine 2 (TMPRSS2) on the surface of lung epithelial cells [18]. The main pathogenic mechanism of infection with SARS-CoV-2 is the stimulation of inflammatory response followed by damage to the alveoli of lung tissue. In uncontrolled immune responses, the infiltration of macrophages, monocytes, neutrophils, and inflammatory T cells into the alveoli increases which leads to tissue damage in the lungs and other organs by overproduction of inflammatory cytokines such as Interleukin 6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-α), Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF), interleukin 6 (IL-8), Interferon gamma (IFNγ), etc. [7, 17]. Therefore, the severity of the disease in individuals is correlated to the host's uncontrolled inflammatory/immune response.

Immunological aspects

As shown in Figure 1, SARS-COV-2 stimulates the pyroptosis of alveolar cells, leads to immune cells infiltration into the infection site. Then, 7-14 days after infection, the amount of antibodies in the blood can be detected. The increased IgM, IgG, IgA antibodies can be detected by laboratory methods [41]. B cells first make antibodies in response to N antigen and then against S antigen of SARS-CoV-2 [42]. Specific antibody against S protein Receptor-Binding Domain (RBD) inhibit the virus from binding to the ACE2 receptor which is called neutralizing antibody [43]. Following pyroptosis of the infected cells, the NOD Like Receptor family Pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome activation can enhance the production of inflammatory cytokines. Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) are detected by Pattern Recognition Receptors (PRRs) of alveolar macrophages which causes the production of cytokines and chemokines [13], and the migration of monocytes, macrophages, and T cells from the peripheral blood into the alveoli, leading to disruption in lung function. Lack of control of this process challenges the patient's health by causing damage to the lung tissue [24]. Due to the association of the severity of COVID-19 with the host's immune response, targeting any of the immunopathological pathways to inhibit inflammatory responses can cause patient survival. With an appropriate immune response, alveolar macrophages can prevent ectopic immune responses by phagocytosis of apoptotic cells and the viruses neutralized by antibodies [19]. However, in some cases, following the production of CXCL9/10/11 chemokines by active monocytes in the lung, Natural Killer (NK) cells traffic to the site of infection which leads to lysis of virus-infected cells. When antibodies are produced, the NK cell is activated in response to antibody-coated cells, cause Antibody Dependent Cell Cytotoxicity (ADCC) and Antibody Dependent Enhancement (ADE), and produces perforin, granzymes, and pro-inflammatory cytokines and chemokines [29, 30]. The NK and T cell dysfunction, lymphopenia, and infection of immune cells such as monocytes with ADE mechanism are factors causing the body's failure in resistance to SARS-CoV-2 [13].

The increased lymphocyte cytokines of Th1, Th2, and Th17 cells in COVID-19 patients are involved in activating Cytotoxic T lymphocytes (CTLs) for the lysis of virus-infected cells including the cytokines of Th1 cell such as IL-12, IFNγ, TNFα and etc. Th2 cells also induce antibody production by delivering viral antigens to B cells [38]. Although the number of Th17 cells is lower than that of other cells, their number in COVID-19 patients is higher; the uncontrolled increase of their IL-17 cytokine can result in increased inflammation [39]. The increase in GM-CSF-producing TCD4+ T cells play an essential role in polar-

www.SID.ir

Archive of SID

Journal of
Inflammatory Diseases
(Previous Title: The Journal of Qazvin University of Medical Sciences)
February & March 2021. Vol 24. Num 6

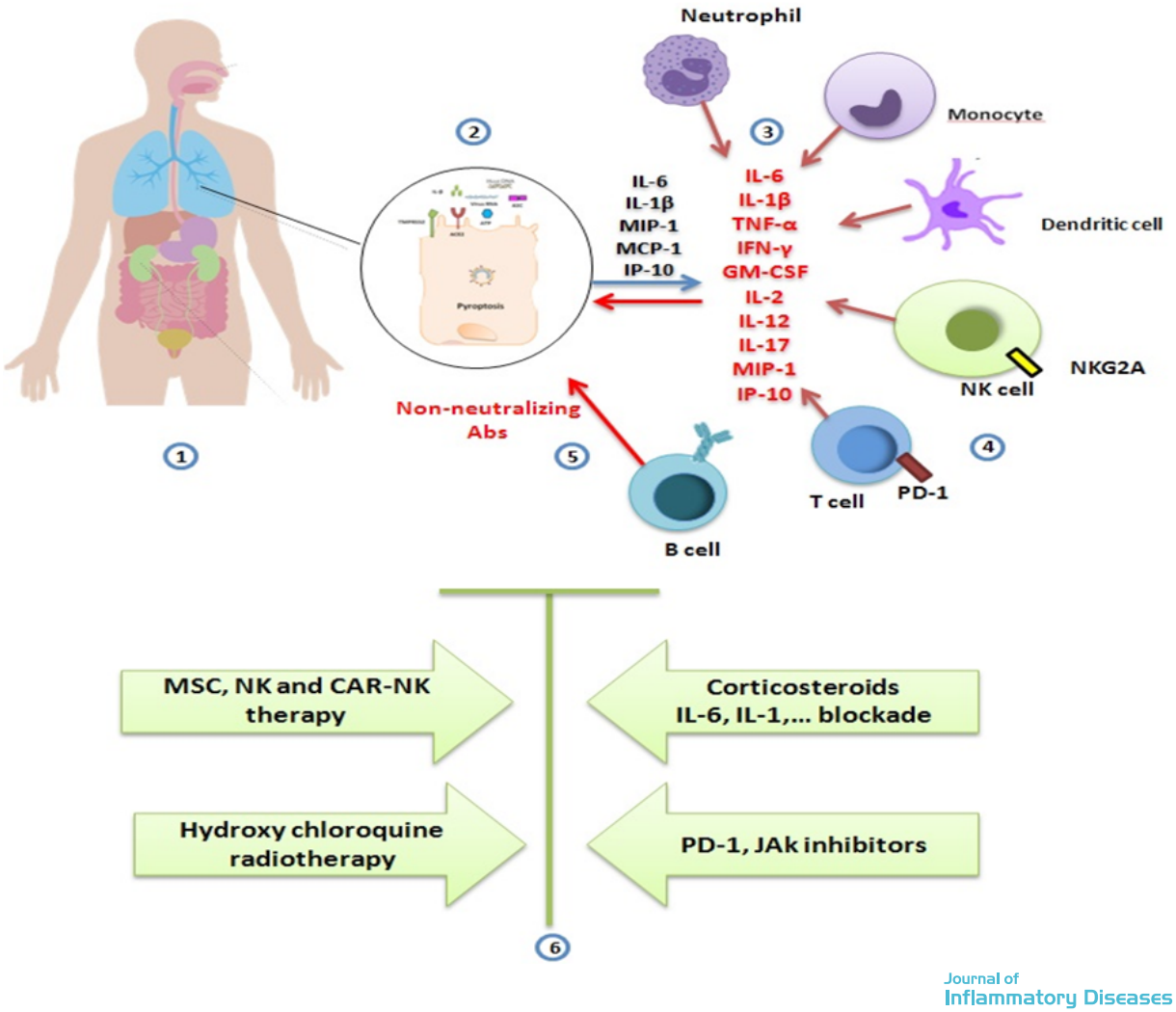


Figure 1. Immunological aspects of covid-19

1: Tissues with a clear expression of ACE2 infected by SARS-CoV-2; 2: Pyroptosis of alveolar cells following infection by SARS-CoV-2 leading to the release of IL-1β, DAMPs, and pathogen-associated molecular patterns, which causes the production of pro-inflammatory cytokines/chemokines and recruitment of immune cells to the site of infection; 3: Recruited immune cells produce a high amount of inflammatory cytokines, enhancing inflammation in a positive loop; 4: T and NK cells achieve exhausted phenotype; 5: Non-neutralizing antibodies exacerbates the disease through ADE phenomenon; 6: Candidates for immunomodulatory therapy to manage severe COVID-19.

ization and stimulation of inflammatory macrophages and increased lung damage [37]. Reduced regulatory T cell phenotypes observed in severe stages of the disease have correlation with immunopathogenesis [13].

Clinical aspects

The COVID-19 diagnosis is based on the clinical symptoms and the results of molecular tests (such as Polymerase Chain Reaction test), or computerized tomography scan followed by serological tests and measuring biochemical factors in the blood (e.g. lymphocyte and platelet counts, C-reactive protein, dimerized plasmin fragment D, lactate dehydrogenase, serum amyloid A, procalcitonin, urea, creatinine, and direct bilirubin) can also help monitor the disease. Their abnormal changes have correlation the with disease progress or severity [51, 67, 69]. Furthermore, intervention of IFN types I and III can effectively cause the resistance of healthy cells to the virus and inhibit virus replication and accumulation in the infected cells. The use of immune system regulators such as chloroquine, corticosteroids, inflammatory cytokine blockers such as anti-IL-6, anti-IL-1, and immune or stem-cell therapy at the right time can have an enhanced effect on the recovery of the disease or inhibit the disease progression [85, 90, 102].

www.SID.ir

Archive of SID

Journal of
Inflammatory Diseases
(Previous Title: The Journal of Qazvin University of Medical Sciences)

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

Ethical approval was not sought for the present study because this article does not contain any studies with human or animal subjects

Funding

This study was supported by the Deputy of Isfahan Medical School.

Authors' contributions

The authors contributed equally in preparing this article.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the encouragement provided by the Head of School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences.

www.SID.ir

Archive of SID

This Page Intentionally Left Blank

www.SID.ir

Archive of SID

مجله بیماری‌های التهابی
(عنوان پیشین: مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین)
بهمن و اسفند ۱۳۹۹. دوره ۲۴. شماره ۶

مقاله مروری

جنبه‌های واکنش‌های ایمنی‌شناسی به کروناویروس سارس ۲

*علیرضا عندلیب[۱]، مائده راداندیش[۱]

۱. گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۰۸ مهر ۱۳۹۹
تاریخ پذیرش: ۱۵ دی ۱۳۹۹
تاریخ انتشار: ۱۳ بهمن ۱۳۹۹

چکیده

پاندمی کووید ۱۹ توسط ویروس SARS-CoV-2 از خانواده ویروس‌های بتاکرونا ایجاد و برای اولین‌بار در دسامبر ۲۰۱۹ در چین گزارش شد. بیماری با علائمی خفیف تا شدید مانند تب و لرز، سرفه، تنگی نفس، بدن درد و علائم گوارشی بروز می‌یابد و می‌تواند با التهاب شدید، طوفان سایتوکاینی، سندرم زجر تنفسی حاد و نقص در عملکرد ارگان‌های دیگر همراه شود. از افرادی که به ویروس مبتلا می‌شوند جمعیت زیادی به زندگی عادی برمی‌گردند؛ هرچند که آسیب‌های بافتی ناشی از ویروس ممکن است در بافت‌ها باقی بماند. فرض ما بر این است که جنبه‌های دفاع ذاتی و اکتسابی سیستم ایمنی نقش مؤثری در مقاومت در برابر ویروس ایجاد می‌کند. بنابراین در این مطالعه به روش مروری و نقلی از کلیدواژه‌های ایمنوپاتوژنز، کووید ۱۹ و ایمونولوژی استفاده شد و با لحاظ نکته‌های ایمنی‌شناسی از ژانویه لغایت اکتبر ۲۰۲۰ از طریق بررسی مقالات در سایت‌های گوگل‌اسکالر، اسکوپوس، ام‌بیس و پابمد از بین اطلاعات فراوان و عمدتاً تکراری، جنبه‌های ایمنی‌شناسی به صورت انتخابی گزینش و تنظیم شد. در نظر داشتن سیر ایمونوپاتوژنز بیماری برای کادر درمانی موقعیتی را فراهم می‌کند تا مداخلات متناسب به نفع بیمار انجام گیرد؛ بنابراین مطالب به صورت توصیف موارد بالینی و پارامترهای ایمنی‌شناسی درگیر در روند بیماری و با بهره‌گیری از امکانات مداخله‌ای بر پایه یافته‌های ایمنی‌شناسی تنظیم شده است. ویروس SARS-CoV-2از طریق اتصال به پذیرنده ACE2 و سرین پروتئاز TMPRSS2 در سطح سلول‌های آلوئولار ریه، قادر به ورود به سلول اپیتلیال است. مکانیسم اصلی بیماری‌زایی در عفونت با کروناویروس سارس ۲ مانند کروناویروس سارس ۱، برانگیختن پاسخ التهابی شدید ایمنی ذاتی و سپس ایمنی اکتسابی و به دنبال آن ایجاد آسیب در حبابچه‌های هوایی ریه و در مواردی در انتروسیت‌های روده و سایر سلول‌های اپی‌تلیال دستگاه گوارش، سلول‌های میوکارد قلب، سلول‌های پروکسیمال کلیه، اوروتلیال مثانه و غیره است. در پاسخ‌های کنترل‌نشده ایمنی، رسوخ ماکروفاژها، منوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های T التهابی به آلوئول‌های ریه افزایش یافته و با تولید بیش از اندازه سایتوکاین‌های التهابی مانند IFN-γ، IL-8، GM-CSF، TNF-α، IL-6 و غیره منجر به ایجاد آسیب بافتی در ریه و سایر ارگان‌ها می‌شود. همچنین اختلال در عملکرد سلول‌های NK و T، لنفوپنی و آلوده شدن سلول‌های ایمنی مانند منوسیت‌ها با مکانیسم ADE عوامل دیگری در شکست بدن در برابر کروناویروس سارس ۲ محسوب می‌شوند. تشخیص بیماری بر اساس علائم بالینی و تأیید با آزمایشات مولکولی (مانند واکنش زنجیره‌ای پلیمراز)، سی‌تی اسکن و متعاقباً آزمایش‌های سرولوژی و اندازه‌گیری نشانگرهایی در خون (مانند تعداد لنفوسیت‌ها، D-dimer، CRP و غیره) کمک‌کننده است. به علت مرتبط بودن شدت بیماری کووید ۱۹ با پاسخ ایمنی کنترل‌نشده میزبان، هدف قرار دادن هریک از مسیرهای ایمونوپاتولوژیک و یا تقویت پاسخ‌های کارآمد و رفع نواقص پایه‌ای ایمنی‌شناسی می‌توانند به عنوان اهداف احتمالی درمانی و کمک‌کننده مورد بررسی قرار گیرند. بر اساس مطالعات اخیر استفاده از تنظیم‌کننده‌های سیستم ایمنی مانند کلروکین، کورتیکواستروئید، مسدودکننده‌های سایتوکاین‌های التهابی مانند anti-IL-1، anti-IL-6 و سلول درمانی در زمان مناسب، اثر افزایشی در بهبود بیماری و یا کاهش آسیب در بیماری را به همراه خواهد داشت.

کلیدواژه‌ها:
SARS-CoV-2،
ایمنوپاتولوژی،
سایتوکاین، کرونا

مقدمه

بیماری کووید ۱۹ توسط ویروس SARS-CoV-2 از خانواده ویروس‌های بتاکرونا ایجاد می‌شود که با نام‌های کرونا، سندرم حاد تنفسی، SARS-CoV-2، 2019-nCoV، پنومونی کروناویروس جدید و غیره شناخته می‌شود. برای اولین‌بار موارد بیماری در دسامبر سال ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین به عنوان پنومونی با علت ناشناخته گزارش شد که احتمالاً با انتقال زئونوتیک (با احتمال خفاش) همراه بوده است. پس از شناسایی عامل این بیماری در اوایل ژانویه ۲۰۲۰ در چین، سازمان جهانی بهداشت

* **نویسنده مسئول:**
دکتر علیرضا عندلیب
نشانی: اصفهان، دانشگاه علوم‌پزشکی اصفهان، دانشکده پزشکی، گروه ایمنی‌شناسی.
تلفن: ۳۷۹۲۹۰۹۷ (۳۱) ۹۸+
رایانامه: andalib@med.mui.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

مجله بیماری‌های التهابی
(عنوان پیشین: مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین)

بهمن و اسفند ۱۳۹۹. دوره ۲۴. شماره ۶

نام کروناویروس جدید ۲۰۱۹[1] را بر آن گذاشت. کروناویروس سارس ۲ از انسان به انسان قابل سرایت است؛ به شکلی که پس از درگیری نواحی مختلف کشور چین طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت در تاریخ ۱۱ مارس، به یک همه‌گیری جهانی تبدیل شد و تا ۱۲ دسامبر ۲۰۲۰ بیش از ۷۱ میلیون نفر از جمعیت جهان را درگیر کرده بود که بالغ بر ۱/۶ میلیون نفر جان خود را از دست دادند [۳-۱].

تعداد مبتلایان و مرگ‌ومیر از ویروس کرونا در جهان و تمامی کشورها روزانه توسط منابع رسمی اعلام و در اختیار مردم قرار می‌گیرد. علائم بیماری در بیماران، از بدون علائم بالینی تا بیماری خفیف تا متوسط (۸۱ درصد) و نهایتاً در درصد کمی از بیماران درگیری شدید (۱۴ درصد) و بحرانی (۵ درصد) ریه‌ها و ارگان‌های دیگر بروز می‌کند؛ اما به طور کلی شامل تب یا لرز، سرفه، تنگی نفس، خستگی، بدن درد، سردرد، از دست دادن حس بویایی و یا چشایی، گلودرد، گرفتگی یا آبریزش بینی، حالت تهوع، اسهال و یا استفراغ است [۴]. با وجود اینکه اکثر مبتلایان علائم خفیف را بروز می‌دهند، اما در صورت پیشرفت و شدت بیماری خصوصاً در افراد بالای ۷۰-۶۰ سال و افرادی که دارای بیماری‌های زمینه‌ای هستند، سندرم دیسترس تنفسی حاد[2] بروز می‌یابد که با طوفان سایتوکاینی و التهاب شدید، شوک سپتیک، نقص در عملکرد چندین ارگان و ایجاد لخته‌های کوچک و منتشر در خون همراه است که نادیده گرفتن آن آسیب‌های جبران‌ناپذیری در بیمار ایجاد می‌کند. شروع بروز علائم دو تا چهارده روز (به طور میانگین پنج روز) پس از مواجهه با و ابتلا به ویروس است [۵]. در کودکان نیز ممکن است سندرم التهابی چندسیستمی کودکان با علائمی مشابه بیماری کاوازاکی (واسکولیت همراه با تب با عامل نامشخص اغلب در کودکان زیر پنج سال) رخ دهد که ممکن است کشنده باشد [۶]. مطالعات اخیر نشان‌دهنده پاسخ بالقوه سیستم ایمنی در برابر عفونت با کروناویروس سارس ۲ است که بیشتر آن‌ها بیانگر پاسخ ایمنی کنترل‌نشده و افزایش فعالیت ماکروفاژها و منوسیت‌ها در میزبان است. چنین پاسخی با افزایش نوتروفیل، IL-6 و CRP و کاهش تعداد لنفوسیت‌ها همراه است. پاسخ اختصاصی سلول‌های T و B نیز در مبارزه با ویروس نقش بسزایی دارد، اما فعالیت بیش از اندازه سلول‌های TH1 و TH17 و حضور برخی از آنتی‌بادی‌های غیرخنثی‌کننده منجر به تشدید التهاب می‌شود [۷].

این ویروس شباهت زیادی به ویروس سارس و مرس دارد که به ترتیب در سال‌های ۲۰۰۳ و ۲۰۱۲ اپیدمی‌ای با منشأ حیوانی ایجاد کردند [۸]. اما میزان کشندگی آن نسبت به این دو ویروس کمتر است. با وجود این، به دلیل سرعت انتقال بالا، درگیری بیش از ۲۲۰ کشور از جهان، پیچیدگی‌ها و مقاومت در برابر روش‌های درمانی و عدم وجود درمان قطعی، فشارهای زیادی بر بیماران، کادر درمانی، دولت‌ها، اقتصاد جهانی و غیره وارد کرده است. درنتیجه شناخت روند بیماری‌زایی این ویروس و پاسخ سیستم ایمنی به عنوان عامل بازدارنده و یا تشدیدکننده بیماری و تعاملات ویروس با اجزا و سلول‌های مختلف سیستم ایمنی، منجر به کنترل پاندمی و شناخت اهداف درمانی جدید و کمک‌کننده به بیماران خواهد شد.

مواد و روش‌ها

در این مقاله با استفاده از مطالعات اخیر منتشرشده به روش مروری روایتی و نقلی از کلیدواژه‌های ایمنوپاتوژنز، کووید ۱۹ و ایمونولوژی استفاده شد و با لحاظ نکته‌های ایمنی‌شناسی از ژانویه ۲۰۲۰ لغایت اکتبر ۲۰۲۰ از طریق بررسی مقالات در سایت‌های گوگل اسکالر، اسکوپوس، پابمد و امبیس از بین اطلاعات فراوان و عمدتاً تکراری، جنبه‌های ایمنی‌شناسی به صورت انتخابی گزینش و تنظیم شد. در زمینه ایمنی‌شناسی بیماری کووید ۱۹ به مباحث بیماری‌زایی کروناویروس سارس ۲، پاسخ‌های ایمنی متفاوت در برابر آن، آزمایش‌های تشخیصی بیماری و قدرت پیش‌آگهی برخی نشانگرهای تشخیصی پرداخته شده است. همچنین مواردی از تنظیم پاسخ‌های ایمنی به عنوان اهداف درمانی این بیماری بیان شده است.

یافته‌ها

بیماری‌زایی و سرایت

خانواده کروناویروس، عامل بیماری‌های متعددی در انسان و حیوانات هستند و تصویر میکروسکوپ الکترونی ساختاری کروی با برآمدگی شبیه تاج را نشان می‌دهند. از این خانواده ویروس‌های انسانی شامل HKU1, NL63, 229E و OC43قسمت‌های فوقانی سیستم تنفسی را درگیر می‌کنند، اما سه کروناویروس سارس ۱، سارس ۲ و مرس با تکثیر در نواحی تحتانی دستگاه تنفسی (آلوئول‌ها) قادر به ایجاد پنومونی و علائم شدیدتر هستند. ویروس سارس ۲ بیشترین شباهت ژنتیکی را (۹۸ درصد) با کروناویروس خفاش (RaTG139) دارد و با ژن کروناویروس سارس ۱، ۷۹ درصد شباهت دارد [۹، ۱۰]. حدود یک‌سوم ژنوم ویروس مسئول بیان پروتئین‌های ساختاری S1, 2 (Spike)، E (Envelop)، M (Membrane) و N (Nucleocapsid) است و بقیه، پروتئین‌های غیرساختاری ویروس مانند NSPها را تشکیل می‌دهند (شکل شماره ۱). به علاوه پروتئین‌های غیرساختاری تداخل‌های فراوانی در عملکرد فیزیولوژیک سلول آلوده دارند.

بیشترین نحوه انتقال بیماری در تماس نزدیک افراد با یکدیگر، از طریق قطرات تنفسی است که فرد بیمار و یا ناقل بدون علامت به هنگام سرفه، عطسه یا صحبت کردن آن‌ها را در محیط پخش

1. 2019 novel coronavirus
2. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

www.SID.ir

Archive of SID

می‌کند. به همین علت رعایت فاصله دومتری با یکدیگر توسط مرکز جلوگیری و کنترل بیماری[3] آمریکا توصیه شده است. علاوه بر این، لمس سطوح آلوده به قطرات تنفسی و یا مدفوع آلوده و سپس تماس دست آلوده با چشم، دهان و بینی نیز راه دیگر انتقال ویروس از انسان به انسان بیان شده است. با وجود اینکه حضور ویروس در مایعات مختلف بدن مانند شیر مادر به اثبات رسیده است، ولی اینکه آیا از این طریق نیز قابلیت انتقال داشته باشد تحت بررسی است [۱۱، ۱۲].

دوره نهفتگی[4] بیماری به طور میانگین چهار تا پنج روز است که می‌تواند دو تا چهارده روز را دربرگیرد. پنج تا شش روز پس از بروز علائم بالینی مقدار ویروس در بدن به بالاترین میزان می‌رسد. حدوداً هشت تا نُه روز پس از شروع علائم، بیماری شدید می‌تواند به سمت سندرم دیسترس تنفسی حاد پیشرفت کند [۱۳، ۱۴]. بر اساس گزارشات کمیته سلامت ملی چین شدت بیماری در بیماران کووید ۱۹ به چهار نوع تقسیم می‌شود: خفیف، متوسط، شدید و بحرانی یا وخیم. بیشتر افراد مبتلا (حدوداً ۸۰ درصد) بیماری شدید نداشته و بدون نیاز به تداخلات پزشکی بهبود می‌یابند. در مقابل میزان مرگ‌ومیر در موارد شدید و وخیم بیماری به‌ویژه در افراد مسن و یا دارای بیماری زمینه‌ای نسبتاً بالاست [۱۵، ۱۶].

مکانیسم اصلی بیماری‌زایی در عفونت با سارس ۲ نیز مانند سارس ۱، برانگیختن پاسخ التهابی شدید سیستم ایمنی و به دنبال آن آسیب به آلوئول‌های بافت ریه و احتمالاً مجاری هوایی است [۱۷]. به همین علت، شدت بیماری در افراد با پاسخ ایمنی کنترل‌نشده میزبان همبستگی مثبت دارد. ویروس از طریق دومن متصل‌شونده به پذیرنده[5] که در انتهای آمیدی زیرواحد S1 پروتئین ساختاری S است، به آنزیم مبدل‌کننده آنژیوتانسین ۲[6] متصل شده و به کمک زیرواحد S2 در ادغام و فیوژن ویروس در غشای میزبان نقش دارد و از طریق اندوسیتوز به سلول میزبان وارد می‌شود. همچنین سرین پروتئاز TMPRSS2 برای ورود ویروس به سلول میزبان به صورت اختصاصی مورد نیاز است [۱۸، ۱۹]. پذیرنده ACE2 در ریه روی سلول‌های تیپ I و II آلوئولار، سلول‌های اپی‌تلیال مجاری تنفسی، سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها و ماکروفاژها بیان می‌شود که منجر به آسیب‌پذیری آن‌ها به کروناویروس سارس ۲ می‌شود [۲۰]. سپس ویروس واردشده به سلول میزبان می‌تواند محتویات ژنتیکی خود را در سیتوزول میزبان آزاد کند. ماده ژنتیکی ویروس به صورت RNAقابل ترجمه است که از آن پروتئین‌های غیرساختاری ویروس که در مراحل بعدی تکامل ویریون در سیتوزول سلول نقش دارند ترجمه می‌شود. پس از آن رونویسی از ssRNA ویروس با آنزیم RNA پلیمراز وابسته به RNA[7] انجام می‌پذیرد و از نسخه‌های رونویسی‌شده، پروتئین‌های ساختاری ترجمه می‌شوند. در ادامه پروتئین‌های ساختاری از شبکه اندوپلاسمی با وزیکول جدا شده و به سمت بخش میان شبکه اندوپلاسمی و جسم گلژی[8] حرکت می‌کنند. در این حین پروتئین‌های نوکلئوکپسید (N) به ژنوم همانندسازی‌شده متصل می‌شوند و به ERGIC منتقل می‌شوند. سپس پروتئین‌های ساختاری دیگر با ژنوم ویروس تجمیع می‌شوند و ویریون را تشکیل می‌دهند که با یک وزیکول کوچک و از طریق اگزوسیتوز از سلول آزاد می‌شود و توانایی دارد که سلول‌های دیگر را آلوده کند [۱۰].

مطالعات نشان می‌دهد که همانند بیماری سارس، در کووید ۱۹ نیز به دنبال ورود ویروس به سلول‌های میزبان فعالیت آنزیم ACE2 کاهش می‌یابد و به طور غیرمستقیم فعال شدن مسیر کالیکرین برادی‌کینین منجر به افزایش التهاب و نفوذپذیری رگ‌ها، تجمع مایعات در مجاری تنفسی و آلوئول‌ها و متعاقباً تشدید بیماری می‌شود [۲۱، ۲۲]. مکانیسم‌های دیگری نیز در افزایش نفوذپذیری رگ‌ها و تجمع مایعات در ریه فرد بیمار دخیل هستند مانند اثر مستقیم کروناویروس سارس ۲ بر اندوتلیال رگ‌ها و ایجاد اندوتلیت و به دنبال آن آسیب سلول‌های اندوتلیال و از دست رفتن سد اندوتلیالی، رسوخ نوتروفیل‌ها به آلوئول‌های ریه و تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن آسیب‌زننده به سلول‌های اندوتلیال، حضور سایتوکاین‌های التهابی و مولکول‌های گشادکننده رگی که منجر به از دست رفتن انسجام و اتصالات بین سلول‌های اندوتلیال می‌شود و درنهایت افزایش بیان آنزیم هیالورونیک اسید سنتاز ۲ در سلول اندوتلیوم در پاسخ به IL-1β و TNF-α که منجر به تجمع هیالورونیک اسید در ماتریکس خارج‌سلولی و به دنبال آن افزایش احتباس مایعات می‌شود [۲۲، ۲۳].

توانایی تهاجم کروناویروس سارس ۲ به سیستم اعصاب مرکزی مانند سایر کروناویروس‌ها و اثرگذاری بر ساقه مغز می‌تواند علت دیگری بر ناتوانی در تنفس در فرد مبتلا باشد. اما مکانیسم چگونگی تهاجم به‌درستی مشخص نیست [۲۴]. علاوه بر ریه و اعصاب محیطی، ACE2 توسط سلول‌های قلب و بخش‌های مختلفی از سیستم گوارش مانند برخی از سلول‌های معده، اپیتلیوم رکتوم و دوازدهه، سلول‌های اندوتلیال و انتروسیت‌های روده کوچک، سلول‌های میوکارد، سلول‌های توبول پروکسیمال کلیه و سلول‌های اوروتلیال مثانه نیز بیان می‌شود؛ درنتیجه علائم گوارشی، آسیب حاد میوکارد (خصوصاً در بیماری شدید) و آسیب‌های کلیوی از علائم بیماری در برخی از افراد خواهد بود [۲۰، ۲۵]. ناتوانی تنفسی، تجمع مایعات در ریه و فیبروز، آسیب مزمن سیستم رگی که منجر به ترومبوز و انعقاد داخلی عروقی منتشر می‌شود، درگیری کلیه و غیره همگی ناشی از

3. Centers for Disease Control and prevention (CDC)
4. Window period
5. Receptor Binding Domain (RBD)
6. Angiotansin_Converting-Enzyme2 (ACE2)
7. RNA dependent RNA polymerase (RdRp)
8. ER-Golgi Intermediate Compartment (ERGIC)

www.SID.ir

Archive of SID

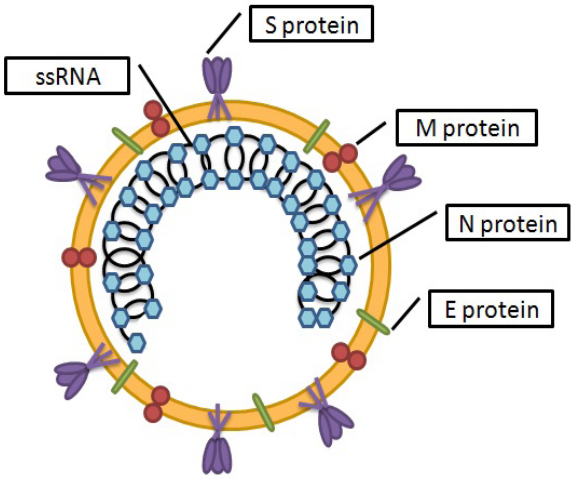
شرایط کنترل‌نشده التهابی مثل مهاجرت زیاد سلول‌های ایمنی و پلاسمای عروق به بافت ریه و نیز و پاسخ نامتعادل و شدید سیستم ایمنی ذاتی و حتی اکتسابی در برابر ویروس است. برای مثال، سایتوکاین‌های پیش‌برنده التهاب، به‌ویژه IL-6 با تحریک فاکتورهای انعقادی مانند فاکتورهای بافتی و مهار فاکتورهای ضدانعقادی منجر به افزایش تولید ترومبین و فیبرین می‌شوند که در ترومبوز داخل‌رگی و ایجاد لخته در اندام‌های دیگر و نهایتاً نقص آن اندام دخیل‌اند [۲۶]. همچنین IL-1 با اثر بر بیان ترومبوکسان A2 در افزایش فعالیت و تجمع پلاکت‌ها و ایجاد ترومبوز نقش دارد [۲۷].

عملکرد دوگانه سیستم ایمنی

ورود ویروس به سلول اپی‌تلیال آلوئول‌های ریه و همانندسازی در آن، منجر به پیروپتوز سلول میزبان می‌شود؛ نوعی مرگ برنامه‌ریزی‌شده که آغازکننده یک پاسخ التهابی است. پیروپتوز سلول آلوده به ویروس، باعث آزادسازی سایتوکاین التهابی مانند IL-1β و الگوهای مولکولی وابسته به آسیب[9] مانند ATP، اسیدهای نوکلئیک و الیگومرهای ASC (پروتئین‌های آداپتور در مسیر فعال‌سازی اینفلامازوم[10]) از سلول‌های آلوده می‌شود. DAMPها توسط پذیرنده‌های شناساگر الگوی[11] ماکروفاژهای آلوئولار و سلول‌های اپی‌تلیال و اندوتلیال مجاور شناخته شده و در پاسخ به آن سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش‌برنده التهاب، مانند MCP-1، IP-10، IL-6 تولید می‌شوند که باعث مهاجرت مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های T از خون محیطی به درون آلوئول‌های ریه می‌شوند [۱۳]. این سلول‌ها نیز به نوبه خود با تولید سایتوکاین‌های التهابی دیگر مانند IFN-γ روند التهاب را به صورت خودتنظیمی مثبت شدت می‌دهند. در این زمان، پاسخ سیستم ایمنی می‌تواند عامل بهبود بیماری باشد که عوامل فیزیولوژی و ایمنولوژی این روند نیاز به مباحث گسترده‌ای دارد. عملکرد کنترل‌نشده و افزایش تجمع سلول‌های ایمنی در آلوئول‌های ریه و تولید سایتوکاین‌های التهابی متعاقب آن، منجر به ایجاد طوفان سایتوکاینی، آسیب به بافت ریه و درگیری ارگان‌های دیگر بدن شده و سلامتی میزبان را به چالش می‌کشد [۲۸] (اشکال شماره ۲، ۳ و ۴).

در یک پاسخ ایمنی مناسب، ماکروفاژهای آلوئولار با فاگوسیتوز سلول‌های آپوپتوزشده و ویروس‌های خنثی‌شده با آنتی‌بادی، از ایجاد پاسخ ایمنی نابجا جلوگیری می‌کنند. همچنین به واسطه بیان پذیرنده‌های ایمنی ذاتی مانند TLR[12] (TLR7، TLR3) پذیرنده‌های مشابه NOD[13] و RIG-1[14] در پاسخ ضدویروسی

9. Damage Associated Molecular Patterns (DAMP)
10. NOD Like Receptor family Pyrin domain containing 3 (NLRP3)
11. Pattern Recognition Receptors (PRR)
12. Toll Like Receptors
13. NOD Like Receptors (NLR)
14. RIG Like Receptors (RLR)



مجله بیماری‌های التهابی

شکل ۱. ویروس SARS-COV-2 از خانواده کروناویریده، دارای RNA تک‌رشته‌ای + به اندازه 30 kbp و 80-120 nm اندازه دارد. پروتئین‌های ساختاری ویروس در شکل دیده می‌شود. گلیکوپروتئین S (Spike) پروتئین هموترایمر غشای گذر است که در لایه خارجی ویروس یافت می‌شود. این پروتئین دارای دو زیرواحد S1 و S2 است که در اتصال ویروس به پذیرنده سطح سلول (ACE2) و در اتصال پوشینه ویروس به غشای میزبان نقش دارد. پروتئین Nucleocapsid، به ماده ژنتیکی ویروس متصل می‌شود و در چرخه همانندسازی ویروس و پاسخ سلول میزبان به عفونت ویروسی دخیل است. پروتئین M یا پروتئین Membrane، در تعیین شکل پوشینه ویروس نقش مهمی دارد. اتصال پروتئین N به این پروتئین، در پایداری نوکلئوکپسید RNA و تکمیل تجمیع ویریون نقش دارد. آخرین جزء، پروتئین Envelope است که کوچک‌ترین پروتئین ساختاری ویروس است و در تولید و بلوغ آن نقش دارد.

مؤثرند. پس از اتصال لیگاندها به PRRهای سطح این سلول‌ها، فعال شدن فاکتورهای رونویسی مانند AP-1، NF-kB و IRF منجر به تولید اینترفرون‌های تیپ ۱ و ۳ و کموکاین‌های مختلف می‌شود. این کموکاین‌ها باعث رسوخ سلول‌های ایمنی ذاتی مثل PMN، مونوسیت‌ها، سلول‌های NK و سلول‌های دندریتیک می‌شوند که هریک نقش منحصربه‌فردی در برخورد با ویروس و یا سلول‌های آلوده به ویروس و یا پاک‌سازی سلول‌های آسیب‌دیده دارند. اما چنانچه به طور افسارگسیخته سایتوکاین‌های التهابی تولید شود، مهاجرت و تجمع سلول‌های ایمنی مانند منوسیت‌های التهابی (CD14+HLA-DRlo) و سلول‌های T در آلوئول‌های ریه با افزایش عوامل التهابی و گسترش التهاب همراه خواهد بود [۱۹].

به دنبال تولید کموکاین‌های CXCL9، 10 و 11 توسط مونوسیت‌های فعال در ریه، سلول‌های NK به محل عفونت انتقال می‌یابند. در ابتدای عفونت، سلول NK بدون شناسایی قبلی منجر به لیز سلول آلوده به ویروس شده و پس از تولید آنتی‌بادی، این سلول در برخورد با سلول‌های پوشیده‌شده با آنتی‌بادی و یا کمپلکس ایمنی ویروس آنتی‌بادی فعال شده و هم از طریق تولید سایتوکاین و هم به وسیله لیزسلولی وابسته به آنتی‌بادی[15] با تولید

15. Antibody Dependent Cell Cytotoxicity (ADCC)

www.SID.ir

Archive of SID

گرآنزیم و پرفورین به مبارزه علیه سلول آلوده به ویروس می‌پردازد [۲۹] که در روند بیماری با ایجاد سایتوکاین‌های التهابی و ایجاد سلول‌های کشته‌شده نقش دوگانه‌ای پیدا می‌کنند.

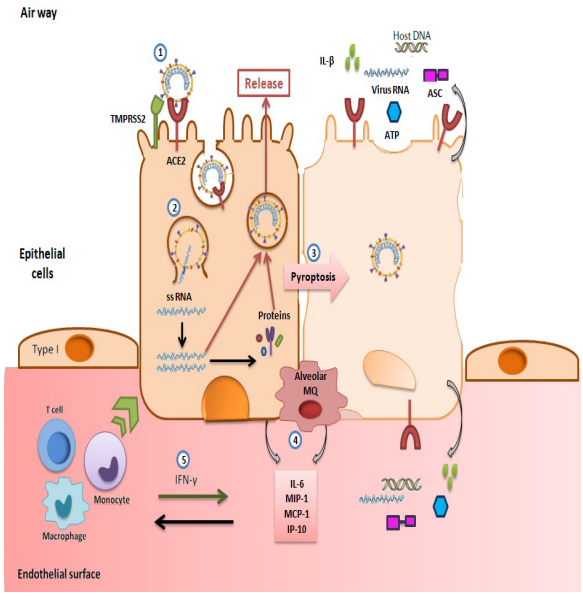
با توجه به مطالعات، در بیماران کووید ۱۹ سلول‌های NK با افزایش بیان پذیرنده مهاری NKG2A همراه هستند که با مکانیسم احتمالی اتصال به HLA-E بیان‌شده بر سطح سلول آلوده به ویروس مانع از فعال شدن سلول NK و پاسخ ضدویروسی این سلول خواهند شد [۳۰]. در بیماران کووید ۱۹، لنفوپنی یک نشانگر تشخیصی محسوب می‌شود که با شدت بیماری و میزان مرگ‌ومیر مرتبط است (بیشتر کاهش سلول‌های +TCD8 قابل توجه است) [۱۳]. مکانیسم‌های احتمالی متعددی در ایجاد لنفوپنی بیان شده است، مانند رسوخ و تجمع لنفوسیت‌ها در ریه و اثر سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6 و TNF-α بر سلول‌ها در گردش خون و اعضای لنفاوی. سایتوکاین‌های TNF-α و IFN-I بازگردش سلول‌های T در خون را از طریق افزایش اتصال آن به اندوتلیوم رگ‌ها و احتباس آن‌ها در ارگان‌های لنفاوی، مهار می‌کنند. IL-6 و همچنین برهم‌کنش FAS, FAS-L نقش مهمی در القای مرگ گسترده لنفوسیت‌ها در گره‌های لنفاوی و طحال دارند [۳۱، ۳۲].

در بیماران با علائم خفیف حضور پاسخ اختصاصی سلول T در برابر پروتئین‌های M، N و S کروناویروس ۲ نشان‌دهنده مشارکت ایمنی سلولی اختصاصی برای مبارزه با ویروس است [۳۳].

در PBMCs بیماران با بیماری متوسط و شدید نیز هر دو جمعیت سلول‌های +TCD4 و +TCD8 اختصاصی ویروس یافت می‌شوند که تعداد محدودی از سلول‌های T فنوتیپ خاطره مرکزی و کارآمد (CD45RA و بیان CCR7) دارند [۳۴]. بدون در نظر گرفتن شدت بیماری، جمعیت سلول‌های T فعال بیان‌کننده CD44, CD25 CD69, D38, HLA-DR, در بیماران کووید ۱۹ با افزایش همراه بوده که در این میان سلول‌های +TCD8 فعال‌تر به نظر می‌رسند. علاوه بر این دیاو[16] و همکارانش نشان دادند که در بیماران کووید ۱۹ علامت‌دار، سلول‌های T فعال‌شده با بیان PD-1 دچار فرسودگی و خستگی می‌شوند [۳۵، ۳۶]. مطالعات دیگر روی بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، نشان‌دهنده کاهش جمعیت سلول‌های +TCD8 و +CD28 است [۷، ۳۷].

در بیماران کووید ۱۹ سایتوکاین‌های سلول TH1 مانند IFN-γ، TNF-α و IL-12 با افزایش همراه است که در فعال کردن سلول‌های T سایتوتوکسیک (CTL) جهت لیز سلول آلوده به ویروس نقش دارند. همچنین سلول‌های TH2 با عرضه آنتی‌ژن‌های ویروسی به سلول‌های B، منجر به القای تولید آنتی‌بادی خواهند شد [۳۸]. سلول‌های TH17 زیرگروه دیگری از سلول‌های +TCD4 هستند که تعداد آن‌ها در بیماری کووید ۱۹

16. Diao



مجله بیماری‌های التهابی

شکل ۲. ۱. کروناویروس سارس ۲ با زیرواحد S1 به ACE2 سطح سلول اپی‌تلیال متصل شده و به کمک TMPRSS2 به صورت اندوسیتوز وارد سلول میزبان می‌شود. ۲. چرخه زندگی ویروس به شکل سیتولیتیک است. ویروس ssRNA خود را برای همانندسازی و ترجمه پروتئین‌هایش در سیتوزول میزبان آزاد می‌کند و پس از ایجاد یک ویریون کامل از سلول آزاد می‌شود. ۳. به دنبال آلوده‌سازی، سلول میزبان دچار پیروپتوز می‌شود که پس از آن IL-1β و DAMPهایی مانند ATP، ASC و ماده ژنتیکی میزبان و ویروس به بیرون از سلول ریخته می‌شود. ۴. DAMPهای آزادشده توسط PRRهای سلول‌های ماکروفاژ آلوئولار، اپی‌تلیال و اندوتلیال شناسایی شده و در پاسخ به آن سایتوکاین و کموکاین‌های التهابی تولید می‌کنند که منجر به افزایش رسوخ سلول T، منوسیت و ماکروفاژ التهابی به آلوئول ریه می‌شود. ۵. ماکروفاژ و سلول T با تولید IFN-γ در افزایش ترشح سایتوکاین‌های التهابی به صورت فیدبک مثبت نقش دارند.

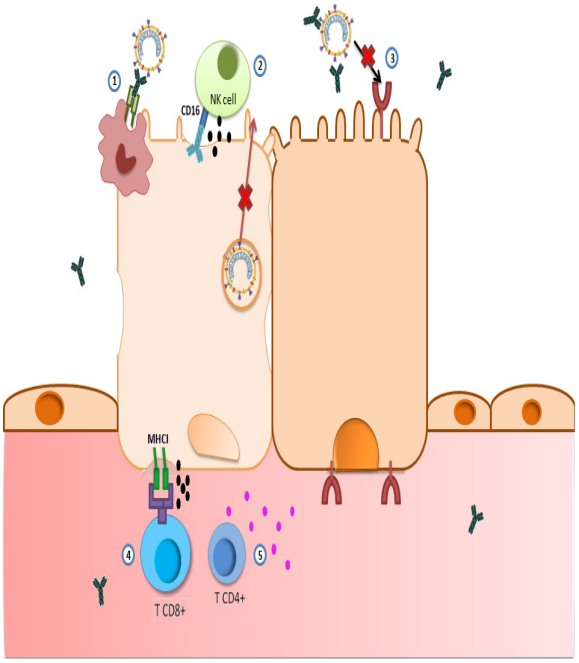
با افزایش همراه است. این سلول‌ها با تولید IL-17 و ایجاد التهاب تا حدی در پاسخ ضد ویروسی مؤثرند، اما افزایش کنترل‌نشده این سایتوکاین که متعاقباً با افزایش التهاب همراه است، آسیب‌زننده به بافت‌های میزبان محسوب می‌شود [۳۹].

همان‌گونه که پاسخ سلول +TCD8 اختصاصی برای لیز سلول آلوده به ویروس و +TCD4 با تولید سایتوکاین، جهت تقویت سایتوتوکسیستی سلول +TCD8 و ایمنی هومورال در حذف ویروس اهمیت دارد، پاسخ تنظیم‌نشده سلول T در طی عفونت با کروناویروس سارس ۲، با شدت یافتن التهاب و بیماری همراه است. در این شرایط سلول‌های +TCD4 تولیدکننده GM-CSF افزایش یافته که خود در پلاریزاسیون و برانگیختن ماکروفاژهای التهابی و افزایش آسیب به ریه نقش دارند [۳۷]. همچنین کاهش فنوتیپ سلول‌های T تنظیمی در مراحل شدید بیماری مشاهده می‌شود که با ایمونوپاتولوژی بیماری همبستگی آماری داشته است [۱۳].

درباره عملکرد سایتوتوکسیک سلول‌های +TCD8 در بیماران کووید ۱۹ نتایج ضد و نقیضی مبنی بر افزایش بیان گرآنزیم

www.SID.ir

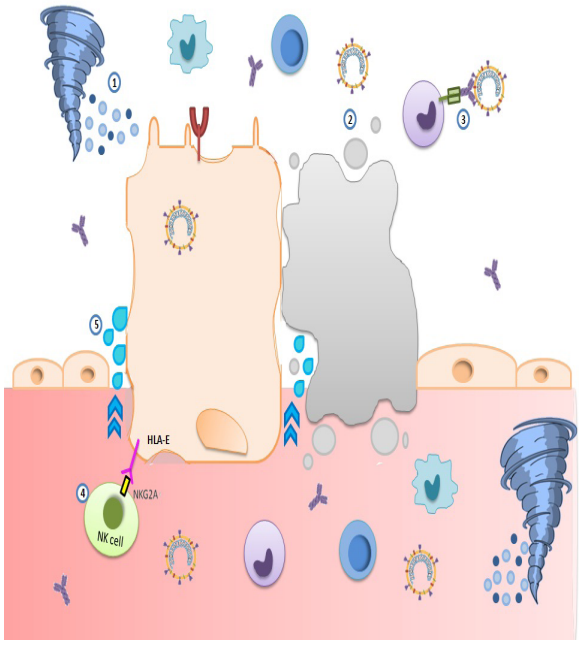
Archive of SID



مجله بیماری‌های التهابی

شکل ۳. ۱. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده اختصاصی ویروس که توسط لنفوسیت B تولید شده‌اند به ویروس متصل می‌شوند و ماکروفاژهای آلوئولار ویروس‌های متصل به آنتی‌بادی را به وسیله FcγR فاگوسیتوز می‌کنند. همچنین با فاگوسیتوز، سلول آلوده پیروپتوزشده از آزادسازی ویروس به فضای بیرون جلوگیری می‌کند. ۲. سلول NK به وسیله CD16 (FCγRIIIA) سلول آلوده به ویروس را که با آنتی‌بادی پوشیده‌شده شناسایی می‌کند و با ADCC منجر به مرگ آن می‌شود. ۳. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده موجود در محیط با اتصال به ویروس از اتصال آن به پذیرنده ACE2 و آلوده شدن سلول جدید جلوگیری می‌کنند. ۴. سلول +TCD8، سلول آلوده به ویروس بیان‌کننده MHC-I را شناسایی کرده و با اتصال به آن و تولید پرفورین و گرانزیم منجر به سیتولیز آن می‌شود. ۵. سلول +TCD4 با تولید سایتوکاین‌ها در القای پاسخ +TCD8 اختصاصی و ایمنی هومورال نقش محوری دارد.

B و پرفورین در سلول‌های +TCD8 بیماران در مرحله شدید بیماری، تا کاهش تولید گرانزیم B و قدرت لیزسلولی، گزارش شده است [۳۰، ۴۰]. کروناویروس سارس ۲، سلول B را تحریک و فعال می‌کند و هفت تا چهارده روز پس از ایجاد عفونت میزان آنتی‌بادی‌ها در خون قابل شناسایی می‌شود و به ترتیب مقادیر آنتی‌بادی‌های IgM، igG و Agiافزایش و با روش‌های آزمایشگاهی قابل شناسایی است [۴۱]. در ابتدا سلول‌های B در پاسخ به آنتی‌ژن N و پس از آن در برابر آنتی‌ژن S کروناویروس سارس ۲ آنتی‌بادی می‌سازند [۴۲]. به علت ایمونوژن بودن ناحیه RBD پروتئین S، آنتی‌بادی اختصاصی این دومن تولید شده و پس از اتصال به آن از اتصال ویروس به پذیرنده ACE2 جلوگیری می‌کند که تحت عنوان خنثی‌سازی ویروس با آنتی‌بادی شناخته می‌شود. این آنتی‌بادی در سرم اکثر بیماران یافت می‌شود [۴۳، ۴۴]. علاوه بر این حضور سلول‌های خاطره تولیدکننده IgG اختصاصی دومن RBD در خون بیماران نشان‌دهنده ایجاد خاطره ایمنی است، اما با توجه به زمان کوتاهی که از شیوع بیماری گذشته



مجله بیماری‌های التهابی

شکل ۴. ۱. در پاسخ ایمنی کنترل‌نشده رسوخ منوسیت، ماکروفاژ و سلول‌های T التهابی به آلوئول، ریه افزایش یافته و با تولید بیش از اندازه سایتوکاین‌های التهابی (GM-CSF، MIP1، IL-2، IFN-γ، IP-10، IL-6 و TNF-α) منجر به ایجاد طوفان سایتوکاینی می‌شود. ۲. با مرگ سلول میزبان، ویروس به فضای بیرون آزاد شده و سایر سلول‌های سالم را آلوده می‌کند. ۳. ویروس متصل شده به آنتی‌بادی‌های غیرخنثی‌کننده از طریق اتصال به FcγR سطح ماکروفاژ و منوسیت، منجر به آلوده‌سازی و تحریک آن‌ها تحت پدیده‌ای با نام افزایش وابسته به آنتی‌بادی(Antibody Dependent Enhancement (ADE)) می‌شوند. ۴. سلول‌های میزبان با بیان HLA-E با اتصال به پذیرنده مهاری NKG2A سلول‌های NK، آن را غیرفعال می‌کنند. ۵. التهاب افسارگسیخته منجر به آسیب به سد اپی‌تلیال و افزایش نفوذپذیری رگ‌های خونی اطراف آلوئول‌های هوایی و تجمع مایعات در آلوئول ریه می‌شود که متعاقباً با گسترش آن ریه خیس را ایجاد می‌کند.

است، طول عمر مصونیت ایجادشده نامشخص است [۴۳].

در بیماران کووید آنتی‌بادی IgG اختصاصی پروتئین S تا شصت روز پس از شروع علائم قابل شناسایی در سرم است، اما پس از هشت هفته تیتر آنتی‌بادی در خون رو به کاهش می‌رود؛ اما ایجاد ایمنی ممکن است با حضور سلول‌های خاطره در عفونت مجدد امکان‌پذیر باشد که نیازمند تحقیقات گسترده‌تری است [۴۵]. نقش مهم آنتی‌بادی‌های تولیدشده توسط سلول B در بی‌اثر کردن ویروس بدین‌گونه است که در بیماران با بیماری شدید تیتر بالاتری از آنتی‌بادی در پلاسمای بیمار یافت می‌شود [۴۶]. این موضوع توجهات را به سمت پدیده افزایش وابسته به آنتی‌بادی (ADE) جلب کرده است. پدیده‌ای که مشابه بیماری سارس و مرس، حضور آنتی‌بادی‌های غیرخنثی‌کننده اختصاصی ویروس منجر به تسهیل و افزایش ورود ویروس به سلول‌های بیان‌کننده پذیرنده Fc (FcR)(عمدتاً ماکروفاژها و منوسیت‌ها) شده و پاسخ التهابی این سلول‌ها نیز به شبکه گسترده تقویت‌کننده التهاب

www.SID.ir

Archive of SID

اضافه می‌شود [۴۷]. اما مدرکی مبنی بر مشاهده چنین شرایطی در بیماران و نمونه‌های آزمایشگاهی جهت تست واکسن دیده نشده است [۴۸]. علاوه بر این، شباهت روند بیماری‌زایی کروناویروس سارس ۲ با سارس ۱ مطالعات مناسب جهت درمان با آنتی‌بادی‌ها یا واکسیناسیون را ضروری می‌کند.

همان‌گونه که پیش‌تر اشاره شد، آزاد شدن موضعی مقادیر بیش از اندازه سایتوکاین‌های التهابی، به علت فعالیت کنترل‌نشده بازوهای سیستم ایمنی مانند مکانیسم‌هایی که ذکر شد، عامل قطعی القای تغییرات پاتولوژیک و تظاهرات بالینی است؛ پدیده‌ای که در بیماران کووید ۱۹ با افزایش مقادیر IL-6، IL-7، IL-2، MIP-1α، MCP-1، IP-10، GM-CSF و TNF-α همراه است و تحت عنوان طوفان سایتوکانی شناخته می‌شود [۴۹]. در این بیماران طوفان سایتوکاینی ارتباط نزدیکی با پیشرفت سندرم زجر تنفسی حاد، نقص عملکرد ارگان‌های دیگر مانند کلیه، کبد، قلب و غیره و میزان مرگ‌ومیر دارد [۵۰]. هدف قرار دادن هریک از مسیرهای درگیر در ایجاد التهاب ایمونوپاتولوژیک و یا تقویت پاسخ‌های کارآمد می‌توانند به عنوان اهداف احتمالی درمانی و کمک‌کننده مورد آزمایش و بررسی قرار گیرند.

جنبه‌های تشخیص آزمایشگاهی

دو راهبرد کلی در جهت تشخیص بیماری وجود دارد: یکی تشخیص حضور ویروس و دیگری بررسی وجود آنتی‌بادی‌های تولیدشده در پاسخ به ویروس [۵۱].

تشخیص حضور ویروس

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز رونویسی معکوس (RT-PCR): واکنش زنجیره‌ای پلیمراز فرایندی است که در آن قطعه خاص و کوچکی از DNA طی چرخه‌های مکرر دمایی چندین‌بار تکثیر می‌شود تا به مقدار قابل اندازه‌گیری برسد. جهت تکثیر DNA در این روش به پرایمر، پلیمراز مقاوم به گرما[17] و نوکلئوتیدهای آزاد نیاز است. ابتدا باید DNA از نمونه استخراج شود. اگر نمونه دارای RNA باشد باید توسط آنزیم نسخه‌برداری معکوس[18] به cDNA تبدیل شود سپس به کمک PCR به مقادیر مناسب برای آنالیز برسد. به این فرایند RT-PCR گفته می‌شود که فرایندی کوتاه است و در عرض چندین ساعت انجام می‌پذیرد. جهت تشخیص حضور ویروس RNA دار سارس ۲ در نمونه بیماران از این روش می‌توان استفاده کرد.

Real Time PCR نوعی PCR کمّی است که در آن هر لحظه مقدار DNA در حال تکثیر قابل مشاهده و ارزیابی است. ترکیب روش Real Time PCR با RT-PCR، qRT-PCR (rRT-PCR) نام دارد که به طور کمّی مقدار ویروس را می‌سنجد [۵۲، ۵۳].

17. Tag Polymerase
18. Reverse transcriptase

در این روش می‌توان از نمونه سواب نازوفارنکس، خلط، سواب حلق، بزاق و مواد به‌دست‌آمده از مجاری هوایی توسط مکش استفاده کرد. زمان و نحوه نمونه‌برداری در نتایج آزمون حائز اهمیت است. بر اساس مطالعه دروستن[19] و همکارانش نمونه‌های سواب حلق تنها در هفته اول بیماری قابل اطمینان است و در هفته دوم نمونه خلط و مواد جمع‌آوری‌شده از نواحی عمیق مجاری تنفسی ترجیح داده می‌شوند [۵۴].

روش تکثیر ایزوترمال[20]: روش تکثیر DNA و یا RNA با استفاده از نشانگرهای فلورسنتی است که می‌تواند به عنوان روش جایگزین PCR در تشخیص کووید ۱۹ استفاده شود. اساس این روش تکنولوژی ویرایش ژن موسوم به کریسپر[21] است. در این روش چرخه‌های مکرر سرد و گرم شدن PCR و نیاز به تبدیل RNA به DNA، وجود ندارد؛ بنابراین در مقایسه با PCR سریع‌تر بوده و با هزینه کمتری قابل اجراست [۵۵].

آزمون تشخیص سریع آنتی‌ژن[22]: این آزمون در مواقعی که تجهیزات و زمان محدود است استفاده می‌شود و به صورت یک کاست کوچک و قابل حملی است که با روش تکثیر ایزوترمال نوکلئیک اسید در مدت‌زمان حدوداً ۱۵ دقیقه، آنتی‌ژن‌های کروناویروس سارس ۲ را شناسایی می‌کند. این آزمون تنها برای تشخیص بیماران با مقدار بار ویروسی بالا (چرخه آستانه (Ct) ۲۵-۳۰ و یا ۱۰ نسخه ژنومی در هر میلی‌لیتر) و حساس است و برای سایر مقادیر حساسیت کافی را ندارد [۵۶، ۵۷].

سی‌تی‌اسکن: در تصاویر تهیه‌شده از ریه بیماران مبتلا، نواحی‌ای با کدورت‌های شیشه‌ای‌مانند[23] که به صورت دوطرفه چندین لوب ریه را درگیر می‌کند یا نواحی محدود، جزو ویژگی‌های واضح تصویر سی‌تی‌اسکن بیماران مبتلا به کووید ۱۹ است و نشان دهنده نشت مایعات به درون آلوئول‌های ریه در آن نواحی است. با پیشرفت بیماری تظاهرات شدیدتری در سی‌تی‌اسکن دیده می‌شود. با وجود این، به علت اختصاصی نبودن یافته‌های رادیولوژی در بیماران کووید ۱۹، سی‌تی اسکن ریه و عکس‌برداری با اشعه ایکس از سینه در تشخیص بیماری توصیه نمی‌شود [۵۸].

تشخیص حضور آنتی‌بادی اختصاصی ویروس (سرولوژی)

آزمایش‌های سرولوژی نقش مهمی در اپیدمیولوژی و تکامل تهیه واکسن دارند و ابزاری برای ارزیابی کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت پاسخ آنتی‌بادی بدن محسوب می‌شوند. IgM ابتدا از چند روز پس از بروز علائم بیماری تا چندین هفته در سرم قابل شناسایی است و پس از آن تولید کلاس آنتی‌بادی به IgG تغییر می‌کند؛ بنابراین

19. Drosten
20. Isothermal Amplification assays
21. CRISPER
22. Antigen Rapid Diagnostic Test (Ag-RDT)
23. Ground-glass opacities

www.SID.ir

Archive of SID

وجود IgM نشانگر مراحل ابتدایی بیماری و IgG بیانگر عفونت جاری یا قبلی است [۵۹،۶۰]. وجود IgG و IgA در پلاسما دارای همبستگی مثبت بوده است و در سیر پیشرفت بیماری تغییرات مقادیر آنتی‌بادی‌ها در نمودارهای آموزشی مشخص شده است.

الایزا: روش الایزا یکی از رایج‌ترین روش‌های شناسایی و سنجش مقادیر آنتی‌بادی در آزمایشگاه است که بر اساس واکنش میان آنتی‌ژن و آنتی‌بادی است. در این روش آنتی‌بادی اختصاصی با آنتی‌ژن خود واکنش داده و سپس با استفاده از یک آنتی‌بادی ثانویه متصل به آنزیم به عنوان سیستم نشانگر و اضافه کردن سوبسترای اختصاصی آنزیم و ایجاد یک واکنش رنگ‌زا و سنجش آن با اسپکتروفوتومتری یا روش رنگ‌سنجی، حضور آنتی‌بادی (یا آنتی‌ژن) تشخیص داده می‌شود [۶۱].

برای تشخیص کووید ۱۹ کف چاهک‌های پلیت با آنتی‌ژن S، M، N ویروس و یا ترکیبی از آن‌ها پوشیده می‌شود. پس از مواجهه با سرم فرد بیمار، در صورت وجود آنتی‌بادی اختصاصی آن به آنتی‌ژن متصل شده و حضور آنتی‌بادی به وسیله آنتی‌بادی ثانویه متصل به آنزیم، پس از اضافه کردن سوبسترا قابل شناسایی و ارزیابی است [۶۲].

آزمون تشخیصی سریع آنتی‌بادی[24]: آزمایش کروماتوگرافی کیفی (به صورت مثبت یا منفی)، کوچک و قابل حملی است که برای شناسایی آنتی‌بادی‌های IgM و IgG ضد کروناویروس سارس ۲ استفاده می‌شود و در زمان ۱۰-۳۰ دقیقه پاسخ می‌دهد. آزمایش روی نوار نیتروسلولزی کوچک که با آنتی‌ژن‌های ویروس نشان‌دارِ پوشانده‌شده و با نمونه‌های خون، بزاق یا مایع جمع‌آوری‌شده از بینی انجام می‌پذیرد. علاوه بر این، بر روی نوار Anti-IgM و Anti-IgG نیز ثابت شده‌اند. در صورت حضور آنتی‌بادی و اتصال به آنتی‌ژن، کمپلکس ایجادشده به سمت آنتی‌بادی ضد IgM و IgG ثابت مهاجرت کرده و پس از برخورد با آن، نوار رنگی ایجاد می‌شود (نتیجه مثبت) [۶۲،۶۳]. حساسیت این آزمایش در ابتدای بیماری نامشخص است و نتایج منفی عفونت حاد ویروسی سارس ۲ را رد نمی‌کند. نتایج مثبت کاذب نیز می‌تواند به علت ایجاد واکنش متقاطع با آنتی‌بادی‌های از پیش موجود ضدآنتی‌ژن‌های نامرتبط و یا هم‌خانواده با کروناویروس سارس ۲ اتفاق افتد [۶۴].

خنثی‌سازی: اساس این روش اتصال آنتی‌بادی خنثی‌کننده به ویروس و جلوگیری از آلوده‌سازی سلول‌های محیط کشت اختصاصی (مانند سلول‌های ورو ۶) است. در این آزمایش نمونه‌ی خون، سرم و یا پلاسمای بیمار رقیق شده و به غلظت‌های رو به کاهش محیط کشت سلولی دارای ویروس اضافه می‌شود. در صورت حضور آنتی‌بادی، عدم همانندسازی ویروس در یکی از غلظت‌های محیط کشت سلول دیده می‌شود. زمان پاسخ‌دهی آزمایش معمولا سه تا پنج روز است و نیازمند تجهیزات کشت سلولی و سطح ایمنی III و بالاتر است [۶۵].

سنجش ایمنی به وسیله کمی لومینسانس[25]: کمی لومینسانس جزء روش‌های اندازه‌گیری کمی آنالیت‌ها در آزمایشگاه است و محصول نهایی به صورت سنجش نوری قابل اندازه‌گیری است. در تشخیص بیماری کووید ۱۹ نمونه بیمار (خون، سرم یا پلاسما) با محلولی از آنتی‌ژن مخلوط شده و در صورت وجود آنتی‌بادی در نمونه، با آنتی‌ژن کمپلکس ایمنی ایجاد می‌کند. در مرحله بعد این کمپلکس ایمنی به آنتی‌بادی نشان‌دار ضد آنتی‌بادی انسانی متصل شده و سپس همگی به استرپتوآویدین پوشیده شده در سطح میکروپلیت‌ها متصل می‌شوند. پس از انتقال مخلوط واکنش به بخش اندازه‌گیری دستگاه، کمپلکس ایمنی روی الکترودهای مغناطیسی متصل شده و سایر مواد اضافی شسته می‌شوند. سپس در سطح الکترود، واکنش منجر به ایجاد نور می‌شود که با مقدار آنتی‌بادی متصل‌شده به آنتی‌ژن رابطه مستقیم دارد. غلظت آنتی‌بادی نیز به وسیله مقایسه با غلظت استانداردها و منحنی کالیبراسیون مشخص می‌شود. در این روش مقدار آنتی‌بادی‌های IgG، IgM و IgA قابل اندازه‌گیری است [۶۲،۶۶].

اندازه‌گیری فاکتورهای دیگری در خون نیز می‌تواند جهت تشخیص کووید ۱۹ کمک کننده باشد.

- اندازه‌گیری پروتئین فاز حاد CRP: افزایش CRP در بیماری کووید ۱۹ در مقایسه با سایر بیماری‌های ویروسی منحصربه‌فرد است [۶۷].
- تعداد لنفوسیت‌ها (بررسی لنفوپنی) و پلاکت‌ها.
- اندازه‌گیری لاکتات دهیدروژناز (LDH).
- D-Dimer [۶۸].
- اندازه‌گیری سایر پروتئین‌های فاز حاد مانند پروتئین آمیلوئید سرم[26] [۶۷] پروکلسیتونین[27]، اوره سرم، کراتینین و بیلی‌روبین مستقیم که همگی با افزایش مقادیر در سرم بیمار همراه‌اند [۶۹].
- همچنین اندازه‌گیری نشانگرهای ایمونولوژی مانند IL-6، IL-1ra، MCP-3، IFN-γ، GM-CSF، IL-10، IL-8، IL-2R که با افزایش مقادیر در سرم همراه‌اند [۷۰،۷۱].

اعتبار نشانگرهای تشخیصی کووید ۱۹ در پیش‌بینی شدت و نتیجه بیماری

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که برخی از عوامل خطر با پیش‌آگهی بیماری کووید ۱۹ همبستگی آماری دارند؛ مانند ابتلای هم‌زمان به کووید ۱۹ در عین ابتلا به بیماری‌های قلبی‌عروقی و دیابت که

24. Antibody Rapid Diagnostic Test (Ab-RDT)

25. Chemiluminescent immunoassay
26. Serum Amyloid A1 (SAA)
27. Procalcitonin (PCT)

www.SID.ir

Archive of SID

منجر به سندرم زجر تنفسی حاد و طوفان سایتوکاینی می‌شود. این بیماران معمولاً پیش‌آگهی بدتری دارند با این حال بیماری در برخی از بیماران با علائم متوسط و بدون بیماری زمینه‌ای نیز می‌تواند به فرم‌های شدید و وخیم پیشرفت کند [۷۲، ۷۳].

چندین نشانگر تشخیصی بیماری کووید ۱۹ مانند مقدار ویروس، درصد لنفوسیت‌ها، IL-6، CRP و پروکلسیتونین به عنوان شاخص‌های هشداردهنده در بیماران کووید ۱۹ مطرح می‌شوند.

بر این اساس وانگ[۲۸] و همکارانش جهت بررسی اعتبار این نشانگرها در پیش‌آگهی بیماری، مطالعه توصیفی و گذشته‌نگر روی دو گروه زنده و غیرزنده مبتلا به کووید ۱۹ انجام دادند. آنالیز مقادیر سرمی بار ویروس، درصد لنفوسیت‌ها، مقادیر IL-6، CRP و پروکلسیتونین در بیماران افزایش قابل توجه نشان داد، ولی در نجات‌یافتگان از کووید ۱۹ این مقادیر دچار تغییرات کمتری بوده است. اما در نمونه‌های گروه غیرزنده این مقادیر نسبت به حالت طبیعی بسیار تغییر افزایشی داشته است. سطح IL-6 و CRP در این گروه از بیماران پس از شروع بروز علائم به سرعت افزایش یافته و به مقادیر بالاتری نسبت به گروه زنده رسیده است. الگوی مشابه برای پروکلسیتونین و میزان بار ویروس تکرار می‌شود. پس از شروع بیماری درصد لنفوسیت‌ها در گروه غیرزنده سریع‌تر از گروه دیگر کاهش داشته است و در ادامه بیماری نیز در همان سطح پایین باقی مانده بوده است.

برای بررسی پتانسیل هریک از این نشانگرها به عنوان پیش‌بینی‌کننده شدت بیماری، دو شاخص ارزیابی تعریف می‌شود: روز شروع تفاوت مقادیر[۲۹] که بیان‌کننده زمان شروع تغییر مقادیر نشانگرهاست و برای نشان دادن حساسیت این نشانگرها در ایجاد تمایز میان گروه‌های بیماری است و دیگری طول دوره تفاوت مقادیر[۳۰] که بیانگر طول مدتی است که نشانگرها مقادیر غیرطبیعی دارند و نشان‌دهنده قابل اطمینان بودن تمایز میان گروه‌هاست. در تفسیر این شاخص‌ها هرچه برای نشانگری IDD زودتر و DDطولانی‌تر باشد نشان‌دهنده تمایز بهتر میان گروه‌هاست.

در این میان درصد لنفوسیت‌ها زودترین IDD و طولانی‌ترین DD را داشته است که احتمالاً حساس‌ترین و مورد اطمینان‌ترین نشانگر جهت پیش‌آگهی بیماری کووید ۱۹ است. در بیماران زن درصد لنفوسیت‌ها نسبت به مردان بالاتر است که پیش‌آگهی بهتری را در آنان به همراه دارد. همچنین بر اساس آنالیز داده‌ها، درصد لنفوسیت‌ها در بیماران با علائم متوسط، شدید و وخیم بسیار متفاوت است و این نشانگرها می‌توانند تمییزدهنده این سه گروه باشند. علاوه بر این IL-6، CRP و پروکلسیتونین قابلیت ایجاد تمایز میان بیماران با علائم وخیم و بیماران با علائم شدید

28. Wang
29. The Initial Day with Difference (IDD)
30. The Duration with Difference (DD)

مجله بیماری‌های التهابی

شکل ۵. روش‌های مداخله برای تنظیم سیستم ایمنی جهت کاهش و کنترل پاسخ ایمنی شدید در برابر کروناویروس سارس ۲

/ متوسط را دارند. این نتایج نشان می‌دهند وضعیت ایمنی بیمار، پیش‌آگهی کووید ۱۹ را تعیین می‌کند [۷۴].

تنظیم سیستم ایمنی جهت درمان کووید ۱۹

در کنار داروهای ضدویروسی مانند رمدسیویر، لوپیناویر /ریتوناویر و ترکیب این دو دارو در کنار سایتوکاین IFN-β و IFN-λ که مراحل مختلف کارآزمایی بالینی را پشت سر می‌گذارند و درمان‌های حمایتی مانند اکسیژن‌رسانی، داروهای ضدانعقاد، تب‌برها و غیره استفاده از داروهای تنظیم‌کننده عملکرد سیستم ایمنی در درمان این بیماری حائز اهمیت است (شکل شماره ۵). بسیاری از این داروها برای اثبات مؤثر بودن خود وارد کارآزمایی‌های بالینی شده‌اند.

تنظیم و کنترل آزادسازی سایتوکاین‌های التهابی

استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی

– کورتیکواستروئیدها: این دسته از داروها اثرات مهاری‌روی طیف گسترده‌ای از سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی دارند. با وجود موفقیت‌های متعدد کورتیکواستروئیدها در کنترل شرایط التهابی بیماری‌هایی مانند سپسیس، بیماری‌های خودایمن، سندرم زجر تنفسی حاد و غیره نتایج ضد و نقیضی در بیماران کووید ۱۹ گزارش شده است. به همین علت استفاده از کورتیکواسروئیدها در بیماران با علائم شدید کووید ۱۹ باید طبق دستورالعمل‌ها و راهنمایی‌های سازمان جهانی بهداشت انجام پذیرد که مبنی بر استفاده با احتیاط زیاد در بیماران با بیماری حاد، بستری در بخش ویژه و دارای بیماری زمینه‌ای و التهاب مزمن است. همچنین تجویز دارو با دُز کم تا متوسط (۱ تا ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم روزانه متیل پردنیزولون یا مشابه) و در دوره زمانی کوتاه کمتر از هفت روز است. به طور کلی از کورتیکواستروئیدها نباید به طور گسترده در بیماران کووید استفاده شود و تنها باید بر اساس دستورالعمل‌های ذکرشده در شرایطی که بیماری تهدیدکننده

www.SID.ir

Archive of SID

حیات فرد است به روند درمان اضافه شود [۷۵].

مسدود کننده‌های سایتوکاین‌ها و پذیرنده‌های آن‌ها

مسدود کردن IL-6 (anti-IL-6): به علت افزایش مقادیر سایتوکاین IL-6 در سرم بیماران کووید و مرتبط بودن آن با التهاب و شدت بیماری، استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال که به پذیرنده IL-6R متصل می‌شوند، مانند توسیلیزومب و ساریلومب و یا آنتی‌بادی بر ضد IL-6 مانند سیلتوکسیمب می‌تواند کاندیدای درمان کووید ۱۹ و توقف یا کاهش شدت طوفان سایتوکاینی باشد. در مطالعه‌ای استفاده از توسیلیزومب در بیماران با علائم شدید، با کاهش تب، کاهش آسیب‌دیدگی ریه، کاهش CRP و افزایش تعداد لنفوسیت‌ها همراه بوده است [۷۶]. با وجود این، به علت امکان ابتلای بیماران به عفونت‌های ثانویه و همچنین با توجه به گزارشات شرکت داروسازی روش سوئیس مبنی بر بی‌اثر بودن این دارو در میزان مرگ‌ومیر بیماران و نتایج کارآزمایی‌های بالینی، تحقیقات گسترده‌تری برای تأیید این دارو به عنوان درمان کووید ۱۹ مورد نیاز است [۷۷، ۷۸].

– مسدود کردن IL-1: این سایتوکاین التهابی که در طی بیماری کووید ۱۹ عمدتاً توسط ماکروفاژها تولید می‌شود، نقش مهمی در القای تب، التهاب، ترومبوز و واکنش‌های تخریبی بافت ریه دارد. افزایش مقادیر IL-1β با شدت بیماری رابطه مستقیم دارد، درنتیجه مهار آن نقش مهمی در جلوگیری از تشدید طوفان سایتوکاینی و پیشرفت بیماری دارد [۷۹]. مطالعاتی در مورد تأثیرگذاری آناکینرا که یک آنتاگونیست پذیرنده IL-1 است و آنتی‌بادی منوکلونال کاناکینومب[31] که بر ضد IL-1β است، بر بهبود بیماران کووید ۱۹ در کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام است [۸۰، ۸۱].

مهار سایر عوامل درگیر در ایجاد التهاب مانند IL-2 و TNF-α توسط سایکلوسپورین A، مهار IFN-γ با آنتی‌بادی اماپالومب[32]، مهار GM-CSF با آنتی‌بادی‌های منوکلونال لنزیلومب[33]، اوتیلیماب[34]، جیمسیلومب[35] و غیره می‌تواند در درمان کووید ۱۹ امیدبخش و کمک‌کننده باشد [۸۲-۸۶].

مهار چک‌پوینت‌های ایمنی

یکی از علت‌های اصلی کاهش پاسخ ضدویروسی لنفوسیت‌ها، خستگی سلول‌های T و NK به علت بیان شاخص‌های PD-1، NKG2A، Tim3، و غیره است؛ درنتیجه مهار این نقاط کنترل سلولی در افزایش فعالیت لنفوسیت‌ها و مهار زودهنگام ویروس جهت جلوگیری از ایجاد طوفان سایتوکاینی، می‌تواند نتایج مثبتی در روند بهبودی بیماران مبتلا به کووید ۱۹ به همراه داشته باشد.

مهار PD-1: همان‌گونه که پیش‌تر ذکر شد، با افزایش شدت بیماری کووید ۱۹، بیان شاخص مهاری PD-1 نیز روی سلول‌های T افزایش یافته و مانع از عملکرد آن می‌شود. هدف قرار دادن PD-1 با آنتی‌بادی منوکلونال نیولوماب[36]، جهت کمک به درمان بیماران کووید ۱۹ وارد مطالعه کارآزمایی بالینی شده تا اثرپذیری آن اثبات شود [۳۶، ۸۷].

مهار پروتئین JAK: مهار این پروتئین که در مسیر انتقال سیگنال تولید بسیاری از سایتوکاین‌های التهابی (مانند IL-6) نقش دارد در مراحل پیشرفته بیماری با استفاده از باریسیتینیب[37] در فاز سوم مطالعه کارآزمایی بالینی قرار دارد و اثرات بالقوه آن در درمان پنومونی کروناویروس سارس ۲ اثبات شده است. این مهارکننده، علاوه بر کاهش التهاب، با مهار پذیرنده پروتئین کیناز مرتبط با آداپتور ۱ که در اندوسیتوز نقش دارد، از ورود ویروس به سلول میزبان جلوگیری می‌کند [۸۲].

سلول‌درمانی

استم‌سل‌های مزانشیمی[38]: استم‌سل‌های مزانشیمی سلول‌هایی با توانایی خودبازسازی و ویژگی‌های ضدالتهابی هستند که به علت در دسترس بودن و جداسازی آسان از منابعی مانند مغز استخوان، بافت چربی، بند ناف، پالپ دندان و غیره و همچنین عدم ایجاد عوارض جانبی پس از پیوند آلوژنیک، نسبت به سایر روش‌های سلول‌درمانی استفاده از آن‌ها برتری دارد. این سلول‌ها قادر به مهار فعال‌سازی غیرطبیعی سلول‌های T و ماکروفاژها و افزایش تمایز آن‌ها به فنوتیپ تنظیمی و ضدالتهابی هستند. همچنین تولید سایتوکاین‌های التهابی را مهار می‌کنند [۸۸]؛ بنابراین استم‌سل‌های مزانشیمی از طریق مقابله با طوفان سایتوکاینی و افزایش بازسازی بافت آسیب‌دیده از مرگ و نابودی بافت ریه جلوگیری می‌کنند و اخیراً نتایج مشابهی در درمان بالینی عفونت ویروسی H5N1 مشاهده شده است [۸۹]. در این راستا کارآزمایی‌های بالینی گسترده‌ای در جهت استفاده از این سلول‌ها در درمان کووید ۱۹ در حال انجام است. برای مثال در چین، تزریق استم‌سل‌های مزانشیمی در سه نوبت به بیمار ۶۵ساله مبتلا به نوع وخیم کووید ۱۹، با کاهش مقادیر CRP، آنزم‌های کبدی و سایتوکاین‌های التهابی، افزایش تعداد لنفوسیت‌ها و به طور کلی بهبود بیماری همراه بوده است [۹۰]. در مطالعه دیگر مشترک میان چین و ایالات متحده آمریکا که بر گروهی از بیماران با علائم شدید و خفیف کووید ۱۹ انجام گرفت، نتایج حاکی از افزایش سلول‌های CXCR3+ TCD4++ CXCR3+ TCD8+، و سلول‌های DC تنطیمی CD14+ CD11c+

31. Canakinumab
32. Emapalumab
33. Lenzilumab
34. Otilimab
35. Gimsilumab

36. Nivolumab
37. Baricitinib
38. Mesenchymal Stem Cell (MSC)

www.SID.ir

Archive of SID

CD11b mid و IL-10 بود. درنتیجه در این مطالعه بی‌خطر بودن استم‌سل‌های مزانشیمی و کارآمد بودن آن‌ها در درمان پنومونی ناشی از کووید ۱۹ به خصوص در شرایط حاد بیماری نشان داده شده است [۹۱]. هم‌اکنون چندین مرکز دانشگاهی و صنعتی در جهان در حال انجام تحقیقات روی توانایی MSC در درمان این بیماری هستند که نتایج مطالعات آن‌ها به‌زودی منتشر خواهد شد.

روش درمانی دیگر، استفاده از سکرتوم[39]های مشتق از استم‌سل‌های مزانشیمی است. سکرتوم‌ها، سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد استم‌سل‌های مزانشیمی هستند که از طریق وزیکول و اگزوزوم در محیط کشت ترشح شده‌اند و اثراتی مشابه استم‌سل‌های مزانشیمی بر سیستم ایمنی دارند [۹۲]؛ بنابراین مشابه پیوند استم‌سل‌های مزانشیمی، استفاده از سکرتوم‌های مشتق از این سلول‌ها به دو روش استنشاقی و درون وریدی، گزینه مناسبی در جهت درمان بیماری کووید ۱۹ محسوب می‌شود. بر این اساس مطالعات کارآزمایی بالینی برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی سکرتوم‌های استم‌سل‌های مزانشیمی بر بهبودی بیماری کووید ۱۹ آغاز شده است [۹۳].

سلول‌های کشنده طبیعی[40]: همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، حضور سلول‌های NK کارآمد در مبارزه با سلول آلوده به ویروس اهمیت دارد. حذف سلول آلوده به ویروس توسط سلول NK با جلوگیری از آزاد شدن ویروس، آلوده شدن و مرگ سایر سلول‌هایی که منجر به التهاب می‌شوند را متوقف می‌کند. علاوه بر این سلول NK قادر است به مقدار قابل توجهی فعال شدن سیستم ایمنی در ریه را محدود کند که از آسیب ریه توسط سایر سلول‌های ایمنی جلوگیری می‌کند [۹۴، ۹۵]. مطالعات انجام‌شده روی بیماران آلوده به کروناویروس سارس ۲ نشان‌دهنده کاهش تعداد سلول‌های NK در خون محیطی بیماران و افزایش بیان پذیرنده‌های مهاری در این جمعیت سلولی است. چنین یافته‌هایی توجه جامعه پزشکی را به استفاده از سلول‌های NK در مبارزه در برابر بیماری کووید ۱۹ جلب کرده است. در فرایند درمان با سلول‌های NK، می‌توان این سلول‌ها را از خون محیطی، پیش‌سازهای سلول‌های بنیادی و یا رده سلولی NK انسانی که به صورت تجاری در دسترس است، تهیه کرد. معمولاً سلول‌های NK جهت تکثیر، پیش از تزریق به بیماران، در آزمایشگاه در مجاورت سایتوکاین‌ها یا سلول‌های هدف خود قرار می‌گیرند. علاوه بر این می‌توان بیمار را با محرک‌های ایمنی مانند IL-2 و IL-15 مواجه کرد [۹۶، ۹۷].

اولین کارآزمایی بالینی، تجویز سلول‌های NK مشتق از سلول‌های CD34+ جفت در بیماران کووید ۱۹ با علائم شدید و وخیم در دو فاز بود. استفاده از سلول‌های NK تغییریافته از نظر ژنتیکی با پذیرنده کایمریک (CAR-NK) نیز با وجود مدارک پیشین دال بر مؤثر بودن و بی‌خطر بودن استفاده این سلول‌ها در درمان سرطان، در درمان بیماران کووید ۱۹ در مراحل ابتدایی بیماری و با علائم خفیف مورد توجه قرار گرفته است. در چین، کارآزمایی بالینی در فاز ۱ و ۲ با استفاده از سلول CAR-NK بیان‌کننده پذیرنده کایمریک NK-G2D و ACE-2 مشتق از بند ناف انسان، در مراحل ابتدایی بیماری در بیماران کووید ۱۹ در حال انجام است. این سلول‌ها قادر به هدف قرار دادن سلول آلوده به ویروس هستند و همچنین به عنوان طعمه عمل کرده و از آلوده شدن سلول‌های اپی‌تلیال جلوگیری می‌کنند [۹۸]. نکته قابل توجه در مورد این سلول‌ها توانایی آن‌ها در تولید آنتی‌بادی‌های scFv خنثی‌کننده GM-CSF است که منجر به کاهش رسوخ سلول‌های التهابی به موضع عفونت و تنظیم التهاب می‌شود [۸۳]. با وجود مزیت‌های متعدد استفاده از سلول‌های NK در درمان کووید ۱۹، به دلیل زمان و هزینه زیاد فرایند آماده‌سازی و انتقال سلول‌ها به بیمار، مطالعات گسترده‌تری در جهت استفاده از سلول‌های NK خود بیمار و انتخاب زمان مناسب در درمان سلولی مورد نیاز است.

سایر روش‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی

کلروکین[41] و هیدروکسی کلروکین[42]: این دارو که به عنوان داروی ضدمالاریا و ضد ویروس شناخته شده‌است، به علت داشتن ویژگی‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی در درمان بیماری‌های خودایمن روماتولوژیک مانند RA و SLE استفاده می‌شود. CQ و HCQ توانایی تجمع در ارگانل‌های سلول مانند لیزوزوم‌ها را دارند و با افزایش pH لیزوزوم از تکثیر ویروس که درون اندولیزوزوم است جلوگیری می‌کنند. علاوه بر این قادر هستند بیان MHC-II و عرضه آنتی‌ژن را کاهش دهند، عملکرد فسفولیپازها را مهار کنند، مستقیماً TLR7 و TLR9 را مهار کنند، عملکرد Treg را افزایش دهند و مانع از تولید سایتوکاین‌های پیش‌برنده التهاب مانند IFN-α، IL-6، IL-1 و TNF-α شوند [۹۹-۱۰۱].

نتایج مختلفی از کارآزمایی‌های بالینی متفاوت درباره تأثیر CQ و HCQ بر روی کروناویروس سارس ۲ موجود است. در ابتدایی‌ترین کارآزمایی‌های بالینی انجام‌شده، تجویز HCQ به‌تنهایی و در ترکیب با آزیترومایسین کاهش بار ویروسی را پس از گذشت شش روز نشان داده است [۱۰۲]. همچنین در مطالعه‌ای دیگر درمان ۶۲ بیمار با علائم خفیف با HCQ، با بهبودی سریع‌تر نسبت به گروه شاهد و عدم پیشرفت بیماری در بیماران با فرم شدید، همراه بوده است [۱۰۳]. در دیگر ارزیابی‌ها که روی بیماران با علائم خفیف و شدید انجام شده نتایج واضحی از مؤثر بودن این دارو حاصل نشده است [۱۰۴، ۱۰۵]. با وجود

39. Secretome
40. Natural Killer Cell (NK cell)

41. Chloroquine
42. Hydroxy Chloroquine (CQ, HCQ)

www.SID.ir

Archive of SID

این، تاکنون کارآزمایی‌های بالینی زیادی در جهت به دست آوردن نتایج مشخص از اثرات این دارو بر بیماران کووید ۱۹ در حال انجام است.

اشعه‌درمانی: اشعه‌درمانی با دُز کم دارای اثرات ضدالتهابی است و برای درمان اختلالات التهابی مزمن متعددی استفاده می‌شود. اشعه یونیزان با اثر بر سلول‌های اندوتلیال و افزایش اتصال منوسیت‌ها به دیواره رگ‌ها از شدت التهاب می‌کاهد [۱۰۶]. درنتیجه مطالعات کارآزمایی بالینی برای بررسی اثرگذاری این روش بر روند بهبودی بیماران کووید ۱۹ آغاز شده است [۱۰۷].

بحث و نتیجه‌گیری

در این مقاله مروری، مکانیسم بیماری‌زایی کروناویروس سارس ۲ و ایمونوپاتوژنز کووید ۱۹ ارائه شد. با توجه به پاسخ‌های کنترل‌نشده سیستم ایمنی که منجر به ایجاد التهاب شدید و طوفان سایتوکاینی تهدیدکننده حیات بیماران می‌شود، کنترل پاسخ‌های التهابی نقش مهمی در هدف قرار دادن این بیماری دارد. در کنار درمان‌های مهارکننده عفونت ویروسی، با توجه به پاسخ‌های آسیب‌زای التهابی سیستم ایمنی میزبان، استفاده از درمان‌های تنظیم‌کننده یا مهارکننده‌های التهاب در زمان مناسب مانند CQ و HCQ، کورتیکواستروئید، مسدود کننده‌های IL-6 و غیره اثر افزایشی در بهبودی بیماری به همراه دارد. بنا بر همبستگی میان شدت پاسخ‌های ایمنی و شدت بیماری، بررسی برخی از شاخص‌های مربوط به سیستم ایمنی مانند درصد لنفوسیت‌ها در پیش‌بینی پروگنوز و پیش‌آگهی بیماری و وضعیت آینده بیمار قابل توجه است. همچنین توجه به این همبستگی در ابداع روش‌های درمانی و پیشگیری مثل واکسیناسیون حائز اهمیت است. با توجه به اینکه افراد مبتلا با علائم بالینی خفیف و یا بدون علامت، غالب جمعیت انسانی‌ای که با ویروس تماس داشته‌اند را تشکیل می‌دهند، بررسی ساختارهای مقاومت در برابر ویروس از جنبه‌های کاربردی پزشکی پیشگیری و ایجاد مقاومت می‌تواند باشد. به علاوه با وجود مطالعات پیشین، جهت شناسایی جزئیات پاسخ ایمنی میزبان به کروناویروس سارس ۲ و اهمیت آن در بهبودی یا تشدید بیماری به تحقیقات گسترده‌تری در این زمینه نیاز است. علاوه بر این، این‌گونه مطالعات در یافتن نشانگرهای تشخیصی و درمانی جدید کمک‌کننده خواهند بود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

رعایت اصول اخلاق پژوهش شامل این مقاله نمی‌شود.

حامی مالی

این مطالعه با حمایت معاونت تحصیلات تکمیلی و مدیریت دانشکده پزشکی اصفهان به عنوان بخشی از بررسی ایمنی‌شناسی بیماری کووید ۱۹ (طرح شماره ۳۹۹۸۹۷) انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی، تحقیق و بررسی و نگارش پیش‌نویس: علیرضا عندلیب و مائده راداندیش؛ روش‌شناسی، اعتبارسنجی، تحلیل و نظارت و مدیریت پروژه: علیرضا عندلیب؛ منابع و بصری‌سازی: مائده راداندیش؛ ویراستاری و نهایی‌سازی نوشته: علیرضا عندلیب.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

سپاس و قدردانی از ریاست دانشکده پزشکی دانشگاه علوم‌پزشکی اصفهان جهت حمایت های انگیزشی و اداری از گروه‌های علمی.

www.SID.ir

Archive of SID

Journal of
Inflammatory Diseases
(Previous Title: The Journal of Qazvin University of Medical Sciences)

References

[1] Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Int J Infect Dis. 2020; 91:264-6. [DOI:10.1016/j.ijid.2020.01.009] [PMID] [PMCID]

[2] World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [Internet]. 2020 [Updated 2020 March 11]. Available from: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020

[3] Johns Hopkins University & Medicine. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University [Internet]. 2020 [Updated 2020]. Available from: https://coronavirus.jhu.edu/map.html

[4] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptoms of COVID-19 [Internet]. 2020 [Updated 2020]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html

[5] Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically Ill patients with COVID-19. JAMA. 2020; 323(15):1499-500. [DOI:10.1001/jama.2020.3633] [PMID]

[6] World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19: Scientific brief [Internet]. 2020 [Updated 2020 May 15]. Available from: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19

[7] Qin Ch, Zhou L, Hu Z, Zhang Sh, Yang Sh, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020; 71(15):762-8. [DOI:10.1093/cid/ciaa248] [PMID] [PMCID]

[8] de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016; 14(8):523-34. [DOI:10.1038/nrmicro.2016.81] [PMID] [PMCID]

[9] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020; 5(4):536-44. [DOI:10.1038/s41564-020-0695-z] [PMID] [PMCID]

[10] Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In: Maier H, Bickerton E, Britton P, editors. Coronaviruses. Methods in Molecular Biology. Vol. 1282. New York, NY: Humana Press. [DOI:10.1007/978-1-4939-2438-7_1] [PMID] [PMCID]

[11] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How COVID-19 spreads [Internet]. 2020 [Updated 2020]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html

[12] World Health Organization. Q & A on coronaviruses (COVID-19) [Internet]. 2020 [Updated 2020 April 22]. Available from: Not Found Link.

[13] Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020; 130(5):2620-9. [DOI:10.1172/JCI137244] [PMID] [PMCID]

[14] Wang D, Hu B, Hu Ch, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 323(11):1061-9. [DOI:10.1001/jama.2020.1585] [PMID] [PMCID]

[15] Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A perspective from China. Radiology. 2020; 296(2):E15-25. [DOI:10.1148/radiol.2020200490] [PMID] [PMCID]

[16] Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. J Med Virol. 2020; 92(6):577-83. [DOI:10.1002/jmv.25757] [PMID] [PMCID]

[17] Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. Clin Exp Immunol. 2004; 136(1):95-103. [DOI:10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x] [PMID] [PMCID]

[18] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020; 579(7798):270-3. [DOI:10.1038/s41586-020-2012-7] [PMID] [PMCID]

[19] Huang Ch, 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. [DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5]

[20] Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci. 2020; 12(1):8. [DOI:10.1038/s41368-020-0074-x] [PMID] [PMCID]

[21] Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. Eur J Intern Med. 2020; 76:14-20. [DOI:10.1016/j.ejim.2020.04.037] [PMID] [PMCID]

[22] Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. Nat Rev Immunol. 2007; 7(10):803-15. [DOI:10.1038/nri2171] [PMID]

[23] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181(2):271-80.E8. [DOI:10.1016/j.cell.2020.02.052] [PMID] [PMCID]

[24] Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol. 2020; 92(6):552-5. [DOI:10.1002/jmv.25728] [PMID] [PMCID]

[25] Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. Gastroenterology. 2020; 158(6):1518-9. [DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.054] [PMID] [PMCID]

www.SID.ir

Archive of SID

[26] Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. Crit Care Med. 2010; 38(2 Suppl):S26-34. [DOI:10.1097/CCM.0b013e3181c98d21] [PMID]

[27] Conti P, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Kritas SK, Frydas I, et al. IL-1 induces throboxane-A2 (TxA2) in COVID-19 causing inflammation and micro-thrombi: Inhibitory effect of the IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra). J Biol Regul Homeost Agents. 2020; 34(5):1623-7. [DOI:10.23812/20-34-4EDIT-65] [PMID]

[28] Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. J Infect. 2020; 81(1):e6-12. [DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.002] [PMID] [PMCID]

[29] Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier Sh, Nguyen THO, Chromikova V, McMahon M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. Nat Med. 2020; 26:1033-6. [DOI:10.1038/s41591-020-0913-5]

[30] Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. 2020; 17(5):533-5. [DOI:10.1038/s41423-020-0402-2] [PMID] [PMCID]

[31] Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang Ch, Tan Y, et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. medRxiv. 2020; March. [DOI:10.1101/2020.03.27.20045427]

[32] Wan S, Yi Q, Fan Sh, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus Pneumonia (NCP). medRxiv. 2020; February. [DOI:10.1101/2020.02.10.20021832]

[33] Ni L, Ye F, Cheng ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H, et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. Immunity. 2020; 52(6):971-7.E3. [DOI:10.1016/j.immuni.2020.04.023] [PMID] [PMCID]

[34] Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, Grifoni A, Okba NMA, Endeman H, et al. Phenotype of SARS-CoV-2-specific T-cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. medRxiv. 2020; May. [DOI:10.1101/2020.04.11.20062349]

[35] Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. Presence of SARS-CoV-2 reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors. medRxiv. 2020; April. [DOI:10.1101/2020.04.17.20061440]

[36] Diao B, Wang Ch, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Front Immunol. 2020; 11:827. [DOI:10.3389/fimmu.2020.00827] [PMID] [PMCID]

[37] Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao Ch, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. Natl Sci Rev. 2020; 7(6):998-1002. [DOI:10.1093/nsr/nwaa041] [PMCID]

[38] Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu Sh. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharm Anal. 2020; 10(2):102-8. [DOI:10.1016/j.jpha.2020.03.001] [PMID] [PMCID]

[39] Prompetchara E, Ketloy Ch, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. 2020; 38(1):1-9. [DOI:10.12932/AP-200220-0772] [PMID]

[40] Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, Yang XP, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. 2020; 17(5):541-3. [DOI:10.1038/s41423-020-0401-3] [PMID] [PMCID]

[41] Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: Antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. medRxiv. 2020; April. [DOI:10.1101/2020.04.14.20065771]

[42] Totura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: Host innate immune responses and viral antagonism of interferon. Curr Opin Virol. 2012; 2(3):264-75. [DOI:10.1016/j.coviro.2012.04.004] [PMID] [PMCID]

[43] Ju B, Zhang Q, Ge X, Wang R, Yu J, Shan S, et al. Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. bioRxiv. 2020; March. [DOI:10.1101/2020.03.21.990770]

[44] Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia Sh, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv. 2020; April. [DOI:10.1101/2020.03.30.20047365]

[45] Adams E, Ainsworth M, Anand R, Andersson MI, Auckland K, Kenneth Baillie J, et al. Evaluation of antibody testing for SARS-Cov-2 using ELISA and lateral flow immunoassays. medRxiv. 2020; April. [DOI:10.1101/2020.04.15.20066407]

[46] Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang Ch, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. medRxiv. 2020; March. [DOI:10.1101/2020.03.18.20038059]

[47] Taylor A, Foo SS, Bruzzone R, Vu Dinh L, King NJC, Mahalingam S. Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections. Immunol Rev. 2015; 268(1):340-64. [DOI:10.1111/imr.12367] [PMID] [PMCID]

[48] Quinlan BD, Mou H, Zhang L, Guo Y, He W, Ojha A, et al. The SARS-CoV-2 receptor-binding domain elicits a potent neutralizing response without antibody-dependent enhancement. bioRxiv. 2020; April. [DOI:10.1101/2020.04.10.036418]

[49] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020; 8(5):475-81. [DOI:10.1016/S2213-2600(20)30079-5]

[50] Parsons PE, Eisner MD, Taylor Thompson B, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. Crit Care Med. 2005; 33(1):1-6. [DOI:10.1097/01.CCM.0000149854.61192.DC] [PMID]

[51] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020 [Updated 2020]. Available from: https://www.cdc.gov/dotw/covid-19/index.html

www.SID.ir

Archive of SID

Journal of
Inflammatory Diseases
(Previous Title: The Journal of Qazvin University of Medical Sciences)

[52] Jawerth N. How is the COVID-19 virus detected using Real Time RT-PCR? [Internet]. 2020 [Updated 2020]. Available from: https://www.iaea.org/newscenter/news/how-is-the-covid-19-virus-detected-using-real-time-rt-pcr

[53] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Real-Time RT-PCR panel for detection 2019-nCoV [Internet]. 2020 [Updated 2020 April 25]. Available from: Not Found Link.

[54] Martina A, Drosten Ch. Coronavirus-update: Folge 22 [Internet]. 2020 [Updated 2020 March 26]. Available from: https://www.ndr.de/nachrichten/info/coronaskript146.pdf [In German]

[55] Broughton JP, Deng X, Yu G, Fasching CL, Servellita V, Singh J, et al. CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2. Nat Biotechnol. 2020; 38(7):870-4. [DOI:10.1038/s41587-020-0513-4] [PMID]

[56] Smithgall MC, Scherberkova I, Whittier S, Green DA. Comparison of Cepheid Xpert Xpress and Abbott ID now to Roche cobas for the rapid detection of SARS-CoV-2. J Clin Virol. 2020; 128:104428. [DOI:10.1016/j.jcv.2020.104428] [PMID] [PMCID]

[57] World Health Organization. SARS-CoV-2 Antigen detecting rapid diagnostic test implementation projects [Internet]. 2020 [Updated 2020 November 17]. Available from: https://www.who.int/news-room/articles-detail/sars-cov-2-antigen-detecting-rapid-diagnostic-test-implementation-projects

[58] Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. AJR Am J Roentgenol. 2020; 215(1):87-93. [DOI:10.2214/AJR.20.23034] [PMID]

[59] Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. Emerg Microbes Infect. 2020; 9(1):747-56. [DOI:10.1080/22221751.2020.1745095] [PMID] [PMCID]

[60] Johns Hopkins Center for Health Security. Serology-basedtests for COVID-19 [Internet]. 2020 [Updated 2020 April 18]. Available from: Not Found Link

[61] Lequin RM. Enzyme Immunoassay (EIA)/Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Clin Chem. 2005; 51(12):2415-8. [DOI:10.1373/clinchem.2005.051532] [PMID]

[62] Johns Hopkins Center for Health Security. Serology tests for COVID-19. COVID-19 testing toolkit [Internet]. 2021 [Updated 2021 April 26]. Available from: Not Found Link

[63] Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ, et al. Assay techniques and test development for COVID-19 diagnosis. ACS Cent Sci. 2020; 6(5):591-605. [DOI:10.1021/acscentsci.0c00501] [PMID] [PMCID]

[64] Healagen. COVID-19 IgG/IgM rapid test cassette [Internet]. 2020 [Updated 2020]. Available from: https://www.fda.gov/media/138438/download

[65] Postnikova EN, Pettitt J, Van Ryn CJ, Holbrook MR, Bollinger L, Yú Sh, et al. Scalable, semi-automated fluorescence reduction neutralization assay for qualitative assessment of Ebola virus-neutralizing antibodies in human clinical samples. PloS One. 2019; 14(8):e0221407. [DOI:10.1371/journal.pone.0221407] [PMID] [PMCID]

[66] Richter MM. Electrochemiluminescence (ECL). Chem Rev. 2004; 104(6):3003-36. [DOI:10.1021/cr020373d] [PMID]

[67] Huang Y, Yang R, Xu Y, Gong P. Clinical characteristics of 36 non-survivors with COVID-19 in Wuhan, China. medRxiv. 2020; March. [DOI:10.1101/2020.02.27.20029009]

[68] Yan L, Zhang HT, Xiao Y, Wang M, Sun C, Liang J, et al. Prediction of criticality in patients with severe Covid-19 infection using three clinical features: A machine learning-based prognostic model with clinical data in Wuhan. medRxiv. 2020; March. [DOI:10.1101/2020.02.27.20028027]

[69] Xiang J, Wen J, Yuan X, Xiong Sh, Zhou X, Liu Ch, et al. Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients. medRxiv. 2020; March. [DOI:10.1101/2020.03.19.20034447]

[70] Yang Y, Shen Ch, Li J, Yuan J, Wei J, Huang F, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2020; 146(1):119-27.E4. [DOI:10.1016/j.jaci.2020.04.027] [PMID] [PMCID]

[71] Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically Ill patients with coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2020; 71(8):1937-42. https://academic.oup.com/cid/article/71/8/1937/5821311

[72] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Zh, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10229):1054-62. [DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3]

[73] Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. J Infect. 2020; 80(6):e14-e8. [DOI:10.1016/j.jinf.2020.03.005] [PMID] [PMCID]

[74] Tan L, Kang X, Ji X, Li G, Wang Q, Li Y, et al. Validation of predictors of disease severity and outcomes in COVID-19 patients: A descriptive and retrospective study. Med. 2020; 1(1):128-38.E3. [DOI:10.1016/j.medj.2020.05.002] [PMID] [PMCID]

[75] Brody B. Prednisone and coronavirus: Do corticosteroids make you immunosuppressed and higher risk for COVID-19? [Internet]. 2020 [Updated 2020]. Available from: https://creakyjoints.org/living-with-arthritis/coronavirus/treatments/prednisone-steroids-immunosuppressing-coronavirus/

[76] Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020; 117(20):10970-5. [DOI:10.1073/pnas.2005615117] [PMID] [PMCID]

[77] Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. 2018; 77(6):905-10. [DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212825] [PMID]

[78] Menon A, Rajendran NK, Chandrachud A, Setlur G. Modelling and simulation of COVID-19 propagation in a large population with specific reference to India. medRxiv. 2020; May. [DOI:10.1101/2020.04.30.20086306]

www.SID.ir

Archive of SID

[79] Price KN, Frew JW, Hsiao JL, Shi VY. COVID-19 and immunomodulator/immunosuppressant use in dermatology. J Am Acad Dermatol. 2020; 82(5):E173-5. [DOI:10.1016/j.jaad.2020.03.046] [PMID] [PMCID]

[80] King A, Vail A, O'Leary C, Hannan C, Brough D, Patel H, et al. Anakinra in COVID-19: Important considerations for clinical trials. Lancet Rheumatol. 2020; 2(7):E379-81. [DOI:10.1016/S2665-9913(20)30160-0]

[81] Sheng CC, Sahoo D, Dugar S, Prada RA, Wang TKM, Abou Hassan OK, et al. Canakinumab to reduce deterioration of cardiac and respiratory function in SARS-CoV-2 associated myocardial injury with heightened inflammation (canakinumab in Covid-19 cardiac injury: The three C study). Clin Cardiol. 2020; 43(10):1055-63. [DOI:10.1002/clc.23451] [PMID] [PMCID]

[82] Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet. 2020; 395(10223):E30-1. [DOI:10.1016/S0140-6736(20)30304-4]

[83] Sterner RM, Sakemura R, Cox MJ, Yang N, Khadka RH, Forsman CL, et al. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts. Blood. 2019; 133(7):697-709. [DOI:10.1182/blood-2018-10-881722] [PMID] [PMCID]

[84] Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. Clin Exp Rheumatol. 2003; 21(2):241-8. [PMID]

[85] Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmaco-immunomodulatory therapy in COVID-19. Drugs. 2020; 80(13):1267-92. [DOI:10.1007/s40265-020-01367-z] [PMID] [PMCID]

[86] Pulido JD, Ahmed O, Rasool R, Chappell G, Durrant C, Chappell D. COVID-19 associated chronic ARDS successfully treated with lenzilumab [Internet]. 2020 [Updated 2020 October 1]. Available from: https://osf.io/xusr9/ [DOI:10.31219/osf.io/xusr9]

[87] Borcherding N, Jethava Y, Vikas P. Repurposing anti-cancer drugs for COVID-19 treatment. Drug Des Devel Ther. 2020; 14:5045-58. [DOI:10.2147/DDDT.S282252] [PMID] [PMCID]

[88] Uccelli A, de Rosbo NK. The immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: Mode of action and pathways. Ann N Y Acad Sci. 2015; 1351:114-26. [DOI:10.1111/nyas.12815] [PMID]

[89] Chen J, Hu Ch, Chen L, Tang L, Zhu Y, Xu X, et al. Clinical study of mesenchymal stem cell treating acute respiratory distress syndrome induced by epidemic influenza A (H7N9) infection: A hint for COVID-19 treatment. Engineering. 2020; 6(10):1153-61. [DOI:10.1016/j.eng.2020.02.006] [PMID] [PMCID]

[90] Liang B, Chen J, Li T, Wu H, Yang W, Li Y, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. Medicine. 2020; 99(31):e21429. [DOI:10.1097/MD.0000000000021429] [PMID] [PMCID]

[91] Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2$^-$ mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. Aging Dis. 2020; 11(2):216-28. [DOI:10.14336/AD.2020.0228] [PMID] [PMCID]

[92] Bari E, Ferrarotti I, Saracino L, Perteghella S, Torre ML, Corsico AG. Mesenchymal stromal cell secretome for severe COVID-19 infections: Premises for the therapeutic use. Cells. 2020; 9(4):924. [DOI:10.3390/cells9040924] [PMID] [PMCID]

[93] Raza SS, Khan MA. Mesenchymal Stem Cells: A new front emerge in COVID19 treatment: Mesenchymal Stem Cells therapy for SARS-CoV2 viral infection. Cytotherapy. 2020; July. [DOI:10.1016/j.jcyt.2020.07.002] [PMCID]

[94] Jewett A, Kos J, Kaur K, Safaei T, Sutanto Ch, Chen W, et al. Natural killer cells: Diverse functions in tumor immunity and defects in pre-neoplastic and neoplastic stages of tumorigenesis. Mol Ther Oncolytics. 2020; 16:41-52. [DOI:10.1016/j.omto.2019.11.002] [PMID] [PMCID]

[95] Kaur K, Nanut MP, Ko MW, Safaie T, Kos J, Jewett A. Natural killer cells target and differentiate cancer stem-like cells/undifferentiated tumors: Strategies to optimize their growth and expansion for effective cancer immunotherapy. Curr Opin Immunol. 2018; 51:170-80. [DOI:10.1016/j.coi.2018.03.022] [PMID]

[96] Shimasaki N, Jain A, Campana D. NK cells for cancer immunotherapy. Nat Rev Drug Discov. 2020; 19(3):200-18. [DOI:10.1038/s41573-019-0052-1] [PMID]

[97] Fujisaki H, Kakuda H, Shimasaki N, Imai Ch, Ma J, Lockey T, et al. Expansion of highly cytotoxic human natural killer cells for cancer cell therapy. Cancer Res. 2009; 69(9):4010-7. [DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-3712] [PMID] [PMCID]

[98] Seay K, Church C, Zheng JH, Deneroff K, Ochsenbauer Ch, Kappes JC, et al. In vivo activation of human NK cells by treatment with an interleukin-15 superagonist potently inhibits acute in vivo HIV-1 infection in humanized mice. J Virol. 2015; 89(12):6264-74. [DOI:10.1128/JVI.00563-15] [PMID] [PMCID]

[99] Thomé R, Moraes AS, Bombeiro AL, dos Santos Farias A, Francelin C, da Costa TA, et al. Chloroquine treatment enhances regulatory T cells and reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis. PloS One. 2013; 8(6):e65913. [DOI:10.1371/journal.pone.0065913] [PMID] [PMCID]

[100] Wozniacka A, Lesiak A, Narbutt J, McCauliffe DP, Sysa-Jedrzejowska A. Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus erythematosus patients. Lupus. 2006; 15(5):268-75. [DOI:10.1191/0961203306lu2299oa] [PMID]

[101] Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: Implications for rheumatology. Nat Rev Rheumatol. 2020; 16(3):155-66. [DOI:10.1038/s41584-020-0372-x] [PMID]

[102] Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020; 56(1):105949. [DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949] [PMID] [PMCID]

[103] Chen Zh, Hu J, Zhang Z, Jiang Sh, Han Sh, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: Results of a randomized clinical trial. medRxiv. 2020; March. [DOI:10.1101/2020.03.22.20040758]

www.SID.ir

Archive of SID

Journal of
Inflammatory Diseases
(Previous Title: The Journal of Qazvin University of Medical Sciences)

[104] Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: A randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2020; 3(4):e208857. [DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857] [PMID]

[105] Shamshirian A, Hessami AH, Heydari K, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, Yip GW, et al. Hydroxychloroquine versus COVID-19: A periodic systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2020; May. [DOI:10.1101/2020.04.14.20065276]

[106] Rödel F, Frey B, Gaipl U, Keilholz L, Fournier C, Manda K, et al. Modulation of inflammatory immune reactions by low-dose ionizing radiation: Molecular mechanisms and clinical application. Curr Med Chem. 2012; 19(12):1741-50. [DOI:10.2174/092986712800099866] [PMID]

[107] Algara M, Arenas M, Marin J, Vallverdu I, Fernandez-Letón P, Villar J, et al. Low dose anti-inflammatory radiotherapy for the treatment of pneumonia by covid-19: A proposal for a multicentric prospective trial. Clin Transl Radiat Oncol. 2020; 24:29-33. [DOI:10.1016/j.ctro.2020.06.005] [PMID] [PMCID]

www.SID.ir