Archive of SID

نقش سیستم ایمنی میزبان در عفونت ویروس SARS-CoV-2

اسرا ملکشاهی[1]، صیاد خانی زاده*[2]

۱-کارشناسی ارشد ویروس شناسی پزشکی، گروه ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۲-دکترای تخصصی ویروس شناسی پزشکی، استادیار گروه ویروسشناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

یافته / دوره ۲۳ / شماره ۲ / بهار ۱۴۰۰ / مسلسل ۸۷

چکیده

دریافت مقاله: ۹۹/۱۲/۲۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱/۲۱

مقدمه: بیماری (**COVID-2019**) ناشی از (**SARS-CoV-2**) به سرعت در سراسر جهان انتشار پیدا کرد. این ویروس جدید یکی از اعضای خانواده کروناویریده است و در پرندگان و پستانداران مختلف شناسایی شده است. طیف بیماری با **SARS-CoV-2** از عفونت بدون علامت تا بیماری شدید و اغلب کشنده متغیر است. گفته شده است که یک تعامل نزدیک بین ویروس **SARS-CoV-2** و سیستم ایمنی بدن یک فرد وجود دارد که منجر به بروز تظاهرات بالینی متنوعی از بیماری می شود. پاسخ های ایمنی علیه این ویروس توسط سیستم ایمنی ذاتی و با تولید سیتوکین های پیش التهابی و کموکاین ها آغازمی شود. پس ازآن، پاسخ های ایمنی اکتسابی آغاز می شود که شامل ایمنی سلولی و هومورال است. طول عمر پاسخ آنتی بادی به **SARS-CoV-2** به طور دقیق مشخص نشده است. قابل توجه است که یک ارتباط قوی بین تیتر آنتی بادی خنثی سازی و تعداد سلولهای **T** اختصاصی ویروس وجود دارد. همچنین یافته ها نشان می دهد هر دو سلول **B** و **T** در محافظت با واسطه ایمنی از عفونت ویروسی شرکت می کنند. درک رفتار **SARS-CoV-2** در سلول های میزبان بدن انسان و تأثیر آن بر سیستم ایمنی بدن می تواند به درک بهترماهیت و بیماری زایی ناشی از این ویروس کمک کند. همچنین درک پیچیدگی عملکرد سیستم ایمنی در برابر ویروس برای توسعه پروتکل های درمانی جدید ضروری است. اما در هر حال بحث و جدل های زیادی در زمینه پاسخهای ایمنی به این عفونت ویروسی و چالش های آن مطرح است. زیرا که پاسخ های ایمنی علیه ویروس **SARS-CoV-2** از بسیاری جهات با دیگر عفونت های کرونا ویروس متفاوت است. با توجه به اهمیت این موضوع در این مقاله ضمن بیان ویژگی های ساختاری، ویروس شناسی **SARS-CoV-2** و بیماری زایی ناشی از آن، پاسخ های ایمونولوژیکی در برابر این ویروس و چالش های موجود در این زمینه بررسی می شوند. برای این کار مقالات مروری و اصلی با استفاده از کلید واژگانی ازجمله **COVID-19**، **Coronavirus**، **SARS-CoV-2**، **Pathogenesis**، **Clinical features** ، **Immune system**، **Antibody responses**، **B cell**، **T cell** از پایگا ه های داده ای **PubMed**، **Scopus**، **Google Scholar**، و دیگر پایگا ه های داده ای معتبر گردآوری شد.

واژه‌های کلیدی: سارس-کروناویروس-۲، پاسخ ایمنی، ایمنی هومورال، ایمنی سلولی، کووید-۱۹.

*آدرس مکاتبه: خرم‌آباد، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه ویروس شناسی.

پست الکترونیک: khanizadeh.s@lums.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-2019) ناشی از ویروس جدیدی به نام سندرم شدید تنفسی حاد-۲ (SARS-CoV-2) است که توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) در ۱۱ مارس سال ۲۰۲۰ به عنوان یک بیماری همه گیر(پاندمیک) شناخته شد (۱). این ویروس اولین بار در دستگاه تنفسی بیماران مبتلا به ذات الریه در ووهان ، هوبی چین در دسامبر سال ۲۰۱۹ شناسایی شد که بعداً به عنوان یک بتاکرونا ویروس تازه شناسایی شده new Coronavirus (nCoV) معرفی شد (۲،۳). SARS-CoV-2 که به سرعت به بیماری همه گیر جهانی تبدیل شده، نه تنها سیستم مراقبت های بهداشتی جهانی بلکه اقتصاد جهانی را نیز در معرض خطر قرار داد (۴). کرونا ویروس یکی از پاتوژن های اصلی است که در درجه اول سیستم تنفسی انسان را هدف قرار می دهد (۵). ویروس جدید یکی از اعضای خانواده کروناویریده است و در هر دو میزبان پرندگان و پستانداران مختلف شناسایی شده است (۶). بیماری همه گیر SARS-CoV-2 بر خلاف بیماریهای مرتبط با کروناویروس قبلی ، بطور قابل توجهی منجر به عوارض و مرگ و میر بیشتری شده است (۷،۸). این ویروس می تواند از طریق گیرنده های آن،آنزیم مبدل آنژیوتانسین-۲ (ACE2)، که در اندام های مختلفی از جمله قلب، ریه ها، کلیه ها و دستگاه گوارش وجود دارد، وارد بدن انسان شود، بنابراین ورود ویروس به سلول های هدف را تسهیل می کند (۹). علائم SARS-CoV-2 شامل عفونت در دستگاه تنفسی تحتانی ، ذات الریه از سرفه خفیف تا شدید ، خشکی ، لنفوپنی ، تب و خستگی است (۱۰،۱۱).SARS-CoV-2 همچنین دوره کمون از ۳ تا ۷ روز است، اما در موارد نادر می تواند تا ۲۴ روز باشد (۱۲). با این وجود رایج ترین و پذیرفته شده ترین طول دوره به طور متوسط ۲ تا ۵ روز و گاهی تا ۱۴ روزاست. در صورت عفونت خفیف، بیماران علائم سرفه های خشک، استفراغ، اسهال، خستگی و تب را نشان می دهند در حالی که در صورت عفونت شدید، یک هفته بعد از شروع بیماری ممکن است وضعیت بیمار بدتر شود و منجر به هیپوکسیمی، شوک سپتیک، سندرم پریشانی حاد، Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)، بیماریهای متابولیک و همچنین ممکن است در بعضی موارد منجر به مرگ شود (۱۱).

پاسخ های ایمنی علیه این ویروس توسط سیستم ایمنی ذاتی آغاز می شود، که عوامل بیماری زا را تشخیص می دهد و باعث تولید سیتوکین های پیش التهابی و کموکاین ها می شود (۱۳). پس از فعال شدن ایمنی ذاتی ، پاسخ های ایمنی اکتسابی آغاز می شود که شامل ایمنی سلولی (لنفوسیت های T) و هومورال (لنفوسیت B) است. درک رفتار SARS-CoV-2 در سلول های میزبان بدن انسان و تأثیر آن بر سیستم ایمنی بدن ممکن است نکات مهمی در مورد ماهیت و بیماریزایی ناشی از این ویروس و مبارزه با آن داشته باشد، اما در هر حال بحث و جدل های زیادی بر روی نحوه پاسخ ایمنی به این عفونت ویروسی و چالش های آن مطرح می باشد (۴). دراین مقاله ضمن توصیف SARS-CoV-2 و بیماری زایی ناشی از آن، پاسخ های ایمنی بر علیه این ویروس را مورد بررسی قرار می دهد.

مواد و روش ها

در این مقاله مروری با استفاده ازکلید واژگان COVID-19، Coronavirus، SARS-CoV-2 در ترکیب با دیگر کلیدواژگان از جمله Pathogenesis، Clinical features ، Immune system، Antibody responses، B cell، T cell در موتورهای جستجو PubMed، Scopus، Google Scholar و دیگر پایگا ه های داده ای معتبر، مقالات مروری و اصلی مرتبط جمع آوری شدند. مقالات قدیمی تر مرتبط با SARS-CoV وMERS-CoV نیزبررسی

www.SID.ir

Archive of SID

شد. همچنین مطالب علمی و توصیه های وب سایت های معتبر ازجمله سازمان بهداشت جهانی (WHO) و مرکز کنترل و پیشگیری بیماری (CDC) نیز درنظر گرفته شد. مقالات و مطالب براساس بخش های مختلف ساختارویروس، بیماری زایی، پاسخ های ایمنی سلولی و همورال میزبان به SARS-CoV-2 طبقه بندی شده مورد استفاده قرار گرفتند.

ویروس شناسی و ساختار ویروسی SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 یک ذره ویروسی پاکت دار کروی یا (pleomorphic) است که حاوی RNA تک رشته ای (سنس مثبت) است (۱۴). قطر این ویروس در حدود ۱۲۵-۶۵نانومتر است. این ویروس متعلق به خانواده کرونا ویریده است (۱۵). ژنوم (کروناویروس ها) دارای ساختار ۵' cap و دم ۳' poly-A است (۱۰). SARS-CoV-2 با توجه به روابط فیلوژنتیک و ساختارهای ژنومی خود، به جنس بتاکرونا ویروس تعلق دارد (۱۶). بتاکرونا ویروس سندرم تنفسی حاد شدید (SARS) ویروس (SARS-CoV)، ویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS) (MERS-CoV) را نیز در بردارد (۱۷).SARS-CoV- 2 ارتباط نزدیکی با SARS-CoV-1 و MERS-CoV وجود داشته که به ترتیب باعث همه گیری زئوزونیک و شیوع محلی در سال های ۲۰۰۲ و ۲۰۱۲ شدند (۱۸). همولوژی نزدیکی بین توالی های SARS-CoV-2 با کروناویروس های مرتبط با سندرم تنفسی حاد (SARS-CoV) وجود دارد و این ویروس از ACE2 به عنوان گیرنده ورود استفاده می کند (۱۶). به دلیل این شباهت ها SARSCoV-2 با (SARS-CoVs)، گروه مطالعات کروناویروس کمیته بین المللی تاکسونومی ویروس ها، ویروس را SARS-CoV-2 نامیدند (۱۹). درمقابل احتمالاً به دلیل وقوع نوترکیب ژنتیکی در SARS-CoV-2، این ویروس سرعت انتقال بالاتری نسبت به SARS-CoV دارد (۶). با وجود اینکه SARS-CoV-2 به اندازه SARS-CoV-1 یا MERS-CoV کشنده نیست (۲۰)، گسترش قابل توجه این ویروس عواقب ناگواری را برای سلامت عمومی و سیستم های پزشکی در سراسر جهان به ارمغان آورده است (۲۱). همچنین بر خلاف مواردی که در آنفلوانزا دیده می شود، عوارض و نحوه انتقال SARS-CoV-2 شدیدتر و غیرقابل کنترل به نظر می رسد (۲۲). میزبان اصلی SARS-CoV-2 خفاش ها هستند. با این حال، منابع زئوزوتیک واسطه ای باید شناسایی شوند (۶). به طور کلی ویروس های خانواده کرونا ویروس میزبانان حیوانی گسترده ای دارند و انتقال میان حیوانات بین گونه ای درآنها متداول است (۴). این احتمال وجود دارد که اجداد SARS-CoV-2 با دستیابی به ویژگیهای ژنتیکی از طریق سازگاری هایی که منجر به همه گیر فعلی با SARS-CoV-2 می شوند ، بتوانند به انسان منتقل شوند (۲۳). چندین گروه از دانشمندان در چین همگی دریافته اند که SARS-CoV-2، دقیقاً مانند SARS-CoV، به ACE2 به عنوان گیرنده برای ورود به سلول نیاز دارد (۲۴،۲۵). آنزیم مبدل آنژیوتانسین یک واسطه مهم سیستم رنین-آنژیوتانسین است (۲۶). گیرنده ACE2 در دستگاه تنفسی تحتانی مانند سلول های آلوئول نوع۲(AT-2) ریه ها، مری فوقانی و سلول های اپیتلیال طبقه بندی شده و سلولهای دیگر مانند انتروسیت های جذب کننده از ایلئوم و روده بزرگ،کولانژیوسیتها، سلولهای میوکارد، سلولهای توبول پروگزیمال کلیه و سلولهای ادراری مثانه به شدت بیان می شود (۲۷). بنابراین، بیمارانی که به این ویروس آلوده شده اند، نه تنها مشکلات تنفسی مانند ذات الریه را که منجر به سندرم حاد تنفسی حاد (ARDS) می شود، تجربه می کنند بلکه اختلالات قلب، کلیه ها و دستگاه گوارش را نیز تجربه می کنند (۹). از لحاظ ساختاری، SARS-CoV-2 دارای چهار پروتئین ساختاری اصلی از جمله اسپایک (S)،

www.SID.ir

Archive of SID

انولوپ (E)، ممبراین (M) و پروتئین نوکلئوکپسید (N) و همچنین چندین پروتئین اضافی دیگر است (۲۸). بیرونی ترین لایه متشکل از خارهای های گلیکوپروتئین است که به دنبال آن یک پوشینه، پروتئین ماتریکس و یک لایه نوکلئوکپسید به سمت قسمت داخلی قرار دارد (۲۹). تمام پروتئین های ساختاری و فرعی از RNA تحت ژنومیک (sg RNA) ترجمه می شوند (۱۴). لایه نوکلئوکپسیدی، انولوپ و اسپایک ها یک لایه محافظ برای ژنوم ویروسی فراهم می کند (۳۰). پروتئین S کروناویروس ها یک پروتئین بزرگ ترانس ممبران ویروسی کلاس I چند منظوره است (۳۱)، که باعث ایجاد ساختار هموتریمر درسطح خارجی ویروس می شود و اتصال انولوپ ویروسها به سلولهای میزبان را از طریق تمایل به آنزیم ACE2 را تسهیل می کندکه در سلولهای دستگاه تنفسی تحتانی بیان شده است (۹)، و نقش اساسی در شروع عفونت ویروسی ایفا می کند (۳۲،۳۳). S ، پروتئینی تریمر است که در سطح ویریون واقع شده است و نمایی شبیه به تاج را نشان می دهد (۴).SP (پروتئین S) با استفاده از منطقه دومین اتصال گیرنده (RBD) آن برای اتصال به گیرنده های سلول میزبان، ورود ویروس به سلول های میزبان را تسهیل می کند (۳۴). این گلیکوپروتئین توسط پروتئیناز شبیه به فورین سلول میزبان در ۲ زیر واحد یعنی S1 و S2 پردازش می شود (۹). قسمت S1 وظیفه تعیین طیف میزبان و تروپیسم سلولی به همراه دومین اتصال شونده به رسپتور را دارد در حالی که S2 عامل فیوژن ویروس در سلولهای میزبان است (۲، ۳۵، ۳۶). نوکلئوکپسید معروف به پروتئین N بخش ساختاری CoV در ناحیه رتیکولو آندوپلاسمیک شبکه یافت می شود که از لحاظ ساختاری به ماده اسید نوکلئیک ویروس متصل است (۹). از آنجا که پروتئین به RNA متصل است، پروتئین در فرآیندهای مرتبط با ژنوم ویروسی، چرخه تکثیر ویروسی و پاسخ سلولار سلولهای میزبان به عفونتهای ویروسی دخیل است (۳۷،۳۸). نوکلئوکپسیدها از نظر تقارن هلیکالی هستند و توسط پوشش ویریون احاطه می شوند (۳۵). پروتئین N تنها پروتئین ساختاری موجود در نوکلئوکپسید است (۴). بخش مهم دیگر این ویروس پروتئین M است که نقش مهمی در شکل دهی پرتئین ساختاری و در تعیین شکل انولوپ ویروس نقش دارد (۹). پروتئین M فراوان ترین پروتئین ساختاری ویریون کرونا ویروس است (۴، ۱۴، ۲۳). این پروتئین سه بار از غشا می گذارد و یک دومین کوتاه NH2 ترمینال را خارج از ویروس و یک پایانه طولانی COOH را در داخل ویریون ، به عنوان یک دومین سیتوپلاسمی می گذارد (۳۳). این یک پروتئین کوچک (۳۰ تا ۳۰ کیلو دالتون) با سه دومین ترانس ممبرانی وظیفه حفظ شکل ویریون را بر عهده دارد (۳۹). پروتئین های غشایی (M) در ساختار غشای داخل سلولی قرار دارند و به نوکلئوپروتئین های داخلی متصل می شوند تا ساختار هسته را تشکیل دهند (۴۰). پروتئین E کوچکترین پروتئین ساختاری (۸–۱۲ کیلو دالتون) در ویریون است (۴،۳۷)، که در تولید و بلوغ این ویروس نقش دارد (۳۷). پروتئین انولوپ (E) به عنوان یک جزء ساختاری جزئی تشخیص داده شده است و به احتمال زیاد اسپایک های کوچک تری را تشکیل می دهد که در برخی میکروگرافهای الکترونی از کروناویروس ها روی ذرات ویروس مشاهده می شود (۳۲،۴۱). پروتئینهای E از کروناویروس های مختلف در توالی اسیدهای آمینه بسیار متنوع هستند اما با یک ساختار مشترک مشخص می شوند (۴۲). پروتئین E علاوه بر نقش خود در مونتاژ و رهاسازی ویروس ، عملکردهای دیگری نیز دارد ، به عنوان مثال، فعالیت کانال یونی (۴). در برخی از بتاکرونا ویروس ها، وجود پروتئین هموگلوتینین استراز (HE) که از نظر عملکرد با ویروس آنفلوانزا مشابه است ، هموگلوتینین به ویروس اجازه می دهد تا به اسید سیالیک

www.SID.ir

Archive of SID

بر روی گلیکوپروتئینهای سلولهای میزبان متصل شود (۴۳).

بیماری زایی SARS-CoV-2

طیف بیماری با SARS-CoV-2 از عفونت بدون علامت تا بیماری شدید و اغلب کشنده متغیر است (۱۳). ویروس SARS-CoV-2 به گیرنده ACE2 متصل می شود، که واسطه ورود ویروس به سلول های میزبان (۲۴)، از طریق غشای پلاسمایی یا اندوسیتوز از طریق آزادسازی پروتئازها است (۴۴). برای اینکه ویروس بتواند پس از این فرآیند اولیه ورود به سلول را کامل کند، پروتئین S باید توسط آنزیمی به نام پروتئاز فعال شود (۱۴). مشابه SARS-CoV، SARS-CoV-2 از پروتئاز به نام TMPRSS2 برای تکمیل این فرآیند استفاده می کند (۲, ۴۵). سلولهایی که سطوح مخاطی بینی و ریه ها را پوشش می دهند، دارای ACE2 هستند که باعث تسهیل عفونت دستگاه تنفسی می شنود. با این حال، ACE2 بر روی سلولهای بسیاری از بافتهای دیگر از جمله اندوتلیوم، قلب، روده و کلیه بیان شده است و این اندامها را مستعد عفونت توسط ویروس می کند (۱۳). عفونت SARS-CoV-2 سلولهای اپیتلیال تنفسی، مونوسیت ها، ماکروفاژها و سلولهای دندریتیک را فعال می کند و در نتیجه ترشح طیف وسیعی از سیتوکین های التهابی، از جمله اینترلوکین ۶ (IL-6) می شود. گردش مجتمع های گیرنده IL-6 و محلول IL-6 بطور غیرمستقیم بسیاری از انواع سلولها از جمله سلول های اندوتلیال را فعال می کند و در نتیجه تولید طوفانی از سیتوکین های سیستمیک است که به افت فشار خون و سندرم پریشانی حاد تنفسی (ARDS) کمک می کند (۱۳). گزارشی در Lancet نشان می دهد که ARDS عامل اصلی مرگ ناشی از COVID-19 است. از ۴۱ بیمار آلوده به SARS-CoV-2 که در مراحل اولیه شیوع بیماری بستری بودند، شش نفر از ARDS فوت کردند (۱۱). ARDS یک مورد ایمونوپاتولوژیک شایع برای عفونت های SARS-CoV-2، SARS-CoV و MERS-CoV است (۴۶). یکی از مکانیسم های اصلی ARDS طوفان سیتوکین است ، پاسخ التهابی سیستمیک کنترل نشده کشنده ناشی از انتشار مقادیر زیادی سیتوکین های التهابی (IFN-α، IFN-γ، IL-1β، IL-6)، IL-12، IL-18، IL-33، TNF-α، TGF-β و غیره) و کموکاین های (CCL2، CCL3، CCL5، CXCL8، CXCL9، CXCL10 و غیره) توسط سلولهای مؤثر در سیستم ایمنی در عفونت SARS-CoV است (۱۱، ۴۹-۴۷). طوفان سیتوکین مرتبط با التهاب شایع منجر به انتشار سیتوکین های پیش التهابی و کموکین هایی مانند IFN-γ، IL-1β، IP-10 ، MCP-1، TNF-α، G-CSF، MCP-1، IP-10 و MIP-1A می شود که باعث آسیب شدید بافت ریوی شده و منجر به مرگ در بیماران مبتلا به COVID-19 می شود (۵۰). طوفان سیتوکینی باعث حمله شدید سیستم ایمنی به بدن، باعث ARDS و نارسایی اندام های متعدد و در نهایت منجر به مرگ در موارد شدید عفونت SARS-CoV-2 می شود ، دقیقاً مانند آنچه در عفونت SARS-CoV و MERS-CoV رخ می دهد (۴۶). در مقایسه با بیماران عادی، بیمارانی که نیاز به بستری در ICU داشتند، غلظت بالاتری از GCSF، IP10، MCP1، MIP1A و TNFα داشتند (۴). این سیتوکینها ممکن است به قضاوت در مورد وضعیت بیماران کمک کنند (۱۱). لنفوهیستیوسیتوز خونریزی ثانویه (sHLH)، که بیشتر در اثر عفونت ویروس در بزرگسالان ایجاد می شود، شرایطی است که بدن سلول های ایمنی فعال شده را بیش از حد ایجاد می کند (۴). مشخصات سیتوکین sHLH با شدت COVID-19 همراه است، که با افزایش IL-2، IL-7، GCSF، IP10 (CXCL10)، MCF1 (CCL2)، MIP1A

www.SID.ir

Archive of SID

CCL3)) و TNFα مشخص می شود (۱۱, ۵۱). بنابراین، ممکن است که این پدیده در بیماران COVID-19 اتفاق بیفتد (۴). بیمارانی که از COVID-19 بهبود می یابند، احتمال آسیب مزمن ریه را دارند. بیماران بستری در ذات الریه، آسیب در هر دو ریه را نشان می دهد. سی تی اسکن بیماران COVID-19 نشان می دهد که ضایعه ای از بافت موجود در آلوئول ها وجود دارد و می تواند به جای زخم ها توسعه یابد (۲۹). اگرچه این بیماری به طور عمده بر ریه ها تأثیر می گذارد، بیماران COVID-19 با اختلال عملکرد چند اندام، از جمله رگ های خونی، قلب، کبد، کلیه و سایر ارگان ها نیز گزارش شده است (۵۲). ACE2 در روده کوچک و روده بزرگ دستگاه گوارش نیز به شدت بیان می شود . پروتئین S موجود در انولوپ SARS-CoV-2 میل به اتصال بیشتر را تضمین می کند، از این طریق واسطه ورود ویروس به سلول میزبان می شود. حضور SARS-CoV-2 در دستگاه گوارش با رنگ آمیزی نوکلئوکپسید ویروس تأیید شد (۲۹). بررسی مدفوع بیماران نیز حضور RNA مرتبط باSARS-CoV-2 را نشان داده است، که با استفاده از واکنش زنجیره ای معکوس رونویسی پلیمراز (RT-PCR) در روز ۷ عفونت تأیید شده است (۵۳). ویروس در مرحله کمون وارد نورونهای مدولاری می شود. مکانیسم احتمالی توضیح داده شده این است که SARS-CoV-2 ممکن است از طریق اتاق های بینی به هنگام استنشاق وارد لوب بویایی مغز شود و ممکن است منجر به التهاب و از دست رفتن میلین اعصاب شود. بعداً، به دلیل توانایی عبور از سد خونی مغزی، در کل مغز پخش شود. برخی از علائم عصبی مشاهده شده در بیماران مبتلا به عفونت COVID-19 شامل حالت تهوع، استفراغ و سردرد است. از آنجا که SARS-CoV-2 توانایی عبور از سد خونی مغزی را دارد، بنابراین باید داروها را به گونه ای طراحی کرد که بتوانند از سد خونی مغزی عبور کرده و مغز را از عفونت ویروسی ممانعت کند (۲۹). همچنین، توجه به این نکته ضروری است که بیماری تنفسی با تهاجم عصبی به وسیله ویروس همراه است و باید اقدامات درمانی انجام شود تا از ورود ویروسی به سیستم عصبی مرکزی (CNS) جلوگیری شود (۵۴).

ایمونولوژی SARS-CoV-2

پاسخ ایمنی بر علیه ویروس ها

سیستم ایمنی بدن به طور واضح نقش مهمی در دفاع میزبان در برابر عوامل عفونی دارد. به طور طبیعی میزبان قادر است در برابر عفونت ویروسی و سایر میکروب ها پاسخ ایمنی ایجاد کرده و شیوع این پاتوژن ها را در بدن کنترل کند (۵۵). پاسخ ها توسط سیستم ایمنی ذاتی آغاز می شود، که عوامل بیماری زا را تشخیص می دهد و باعث تولید سیتوکین های پیش التهابی و کموکاین ها می شود (۱۳). پس از فعال شدن ایمنی ذاتی ، پاسخ های ایمنی اکتسابی آغاز می شود که شامل ایمنی سلولی (لنفوسیت های T) و هومورال (لنفوسیت B) است. ایمنی ذاتی به عنوان اولین خط دفاع ضد ویروسی و ایمنی بدن در برابر ویروس ها مهم است (۲۱). سلولهای دندریتیک و ماکروفاژها اولین سلول های واکنش دهنده شبکه ایمنی ذاتی هستند که نقش مهمی در راه اندازی هر دو واکنش ایمنی ذاتی و اکتسابی با پاتوژن های ویروسی ایفا می کنند (۵۶). پاسخهای ذاتی هنگامی فعال می شوند که ماکروفاژها با الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs) مانند محتویات داخل سلول که از سلولهای در حال مرگ یا پروتئین های آزاد شده در اثر آسیب بافتی آزاد می شوند یا الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) مانند RNA ویروسی یا فسفولیپیدهای اکسید شده از تهاجم پاتوژن ها فعال می شوند (۱۳). PAMPs توسط PRR های میزبان شناخته می شوند. گیرنده های PRR غالباً توسط سلولهای ارائه دهنده آنتی ژن ازجمله سلولهای دندریتیک (DC) و ماکروفاژها

www.SID.ir

Archive of SID

(MP) بیان می شوند (۵۷). در مورد کروناویروس ها، PAMP ها RNA ژنومی ویروسی هستند که توسط گیرنده های RNA اندوزومی مانند TLR3، TR7، TR8 و TLR7 شناخته می شوند (۵۸). در بین پاسخ ها ی ایمنی ذاتی، اینترفرونها برای دفاع ضد ویروسی مهمترین محسوب می شوند، اما سایر سیتوکین ها مانند فاکتور نکروز تومور پیش التهابی آلفا (TNF-a)، و IL-1 ، IL-6، و IL-18 نیز منتشر می شود (۲۱). اینترفرون نوع I توسط سلولهای آلوده به ویروس و IFN نوع II توسط سلولهای T، سلولهای کشنده طبیعی (NK) و ماکروفاژها ترشح می شود. IFN نوع III در مورد مکانیسم و اثر عملکرد آن بیش از انواع دیگر شناخته شده نیست (۵۷). اینترفرون نوع I شامل IFN-α و IFN-β، IFN-γ است که از طریق مسیر سیگنالینگ JAK STAT و از طریق القای ژنهای تحریک شده با اینترفرون (ISG) در پاسخ ضد ویروسی سلولی نقش دارند (۵۹). فعالیت ضد ویروسی مستقیم IFN نوع I با مکانیسم های مختلف ازجمله انسداد ورود ویروس به سلول هدف، جلوگیری از انتشار ویریون و مهار رونویسی و ترجمه ژنوم ویروس مختلفی صورت می گیرد (۶۰، ۶۱). IFN های نوع I علاوه بر تأثیرات مستقیم ، نقش تنظیم کننده سیستم ایمنی را بازی می کنند و مسئول مکانیسم پل مهم بین پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی برای دفاع در برابر حمله ویروسی هستند (۵۷). به عنوان مثال ،IFN های نوع I باعث سمیت سلولی سلول های NK می شوند و بیان پروتئین MHC I را در بیشتر سلول ها و مولکول های تحریک کننده همزمان سلول های ارائه دهنده آنتی ژن افزایش می دهند (۶۲). IFN نوع I با مهار مستقیم تکثیر ویروس و تعدیل غیر مستقیم پاسخ ایمنی میزبان به عفونت ویروس، واسطه اثرات ضد ویروسی می شود، که هر دو با القای ژن های تحریک شده توسط IFN ایجاد می شوند. سلولهای دندریتیک با جذب ، پردازش و ارائه آنتی ژنهای ویروسی، کلیه واکنشهای ایمنی اکتسابی را برای فعال کردن سلولهای T خاص آنتی ژن ساده شروع می کنند. سلولهای +TCD4 پاسخهای سلولهای +TCD8، ایمنی هومورال و فعالیت ضد ویروسی واسطه ماکروفاژ را تعدیل می کنند و در جذب سلولها به مکانهای عفونت نقش دارند. سلول های +TCD8 با از بین بردن مستقیم سلول های آلوده، ترشح سیتوکین ها و تشکیل حافظه ای که از عفونت مجدد محافظت می کند، عفونت های ویروسی را کنترل می کنند (۵۷). ارائه آنتی ژن ویروس بیشتر به مولکولهای MHC I بستگی دارد، اما MHC II نیز در برخی موارد نقش دارد (۵۵). پاکسازی موثر ویروسی نیاز به کشتار سلولهای آلوده به ویروسی توسط +TCD8 و همچنین تقویت وابسته به سلول +TCD4 و پاسخهای سلول B دارد (۱۳). سلولهای B آنتی بادیهای خاص بیماریزایی را در سرم و سطوح مخاطی تولید می کنند (۶۳). ایمونوگلوبولین سرم (IgG) G آنتی بادی غالب برای محافظت در برابر ویروس های تنفسی در دستگاه تنفسی تحتانی است، در حالی که IgA مخاطی نقش مهمی در ایمنی در دستگاه تنفسی فوقانی دارد. اگرچه پاسخ سلولی و هومورال به پاکسازی عفونت اولیه کمک می کند، اما پاکسازی عفونت ویروس در اثر آنتی بادی ها نقش مهمی در محافظت در برابر عفونت مجدد دارند (۱۳). حافظه ایمونولوژیک توسط زیر مجموعه های سلول T و B حفظ می شود (۶۴).

پاسخ ایمنی به SARS-CoV-2

از بسیاری جهات پاسخ های ایمنی به SARS-CoV-2 با آنچه که با سایر عفونت های کروناو ویروس دیده می شود، متفاوت است (۲۱). اکنون مشخص شده است که یک تعامل نزدیک بین ویروس SARS-CoV-2 و سیستم ایمنی بدن یک فرد وجود دارد که منجر به بروز تظاهرات بالینی متنوعی از بیماری می شود (۶۵). در حالی که در برخی از افراد، بیماری COVID-19 بدون

www.SID.ir

Archive of SID

علامت باقی می ماند، افراد دیگر عوارض شدیدی مانند پنومونی بینابینی و نارسایی تنفسی را نشان می دهند (۶۵, ۶۶). برای توسعه دستورالعمل های درمانی جدید، درک پیچیدگی عملکرد سیستم ایمنی ویروس ضروری است (۶۷). Shi و همکاران (۲۰۲۰) اخیراً نشان داده اند که پاسخهای ایمنی مختلف با مراحل خفیف و شدید COVID-19 مرتبط هستند. این یافته ها نشان دادند که تحریک ایمنی در مراحل غیر شدید (خفیف) بیماری می تواند مفید باشد. با این حال، هنگامی که اختلال شدید عملکرد ریه قبلاً رخ داده بود، آسیب بیشتری توسط سیستم ایمنی بدن تقویت می شود و بنابراین، به جای آن، سرکوب سیستم ایمنی لازم است (۶۸). در زیر پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی (همورال و سلولی) در مقابله با SARS-CoV-2 را به تفکیک مرور می کنیم.

پاسخ ایمنی ذاتی به SARS-CoV-2

ایمنی ذاتی اولین خط مکانیسم دفاعی سیستم ایمنی بدن میزبان در برابر عفونت های ویروسی است (۶۹). فعال سازی پاسخ ایمنی ذاتی اولین گام برای تحریک پاسخ ایمنی اکتسابی و پاسخ ایمنی سیستمیک در برابر عفونت ویروسی است (۵۷). تا حدی، می توان مکانیسم های ذاتی ضد ویروسی عمومی را به SARS-CoV-2 پیش بینی کرد (۶۷). هر دو DAMP و PAMP به احتمال زیاد در طی عفونت اولیه و تحلیل پنوموسیت ها توسط COVID-19 ایجاد می شوند. این مولکول ها مسیرهای ایمنی متعدد ذاتی را از طریق TLR (۷۰)، NLRP3 / فعال سازی التهاب (۷۱) یا تحریک حسگرهای DNA سیتوپلاسمی مانند cGAS-STING و RIG-I-MAVS فعال می کنند (۷۴-۷۲). انتقال سیگنال ناشی از آنها باعث تولید سیتوکین ها با اثرات اتوکرین و پاراکرین می شود، برنامه های بیان ژن ضد ویروسی را در سلول های همسایه فعال می کند و همچنین سلول های ایمنی ذاتی و اکتسابی را با نقش های متمایز در ایمنی ضد ویروسی و هموستاز بافت بکار می گیرند (۷۵). چندین مطالعه در مورد SARS-CoV و MERS نقش TLR3 را در ایجاد پاسخ محافظتی در برابر ویروس های کرونا نشان داد (۷۶). TLR3 در سلولهای دندریتیک بسیار بیان می شود و فعال سازی آن از طریق مسیر TRIF (حاوی دامنه TIR حاوی آداپتور باعث ایجاد اینترفرون-β)، تعیین کننده فعالیت IRF3 (فاکتور تنظیم کننده ۳ اینترفرون) و NF-kB، می باشد (۷۷, ۷۸). پروتئین های اصلی آداپتور درگیر در مسیرهای TLR در عفونت ویروس کرونا، TRIF و MyD-88 هستند (پاسخ اولیه تمایز میلوئیدی ۸۸). TRIF با TLR 3 در ارتباط است و فعال سازی IFR3 و NKkB را تعیین می کند، در حالی که Myd-88 با TLR4 و چندین پروتئین درگیر در عملکرد IL1، مانند گیرنده های IRAK1-2 و اینترلوکین ۱ (IL1) ارتباط برقرار می کند (۷۹). سلولهای دندریتیک، ماکروفاژها و نوتروفیل ها به عنوان اولین خط دفاعی واکنش ایمنی را آغاز می کنند و بر نوع و شدت آن تأثیر می گذارند (۶۷). با کالبد شکافی بیمارانی که به دلیل COVID-19 فوت کردند، نفوذ زیاد ماکروفاژها در ناحیه برونکوپنومونی مشخص شد (۸۰). علاوه بر این، ماکروفاژهای بیان کننده ACE2 حاوی آنتی ژن نوکلئوپروتئین SARS-CoV-2 به شدت در طحال و غدد لنفاوی در بیماران COVID-19 نفوذ کردند (۶۷). این ماکروفاژها تولید قابل توجهی از IL-6 را نشان دادند، که نشان می دهد ممکن است در التهاب بیش از حد در بیماری COVID-19 نقش داشته باشند (۸۱). اکثر سلولهای ایمنی ذاتی در تولید IFN که در جلوگیری از تکثیر سلول، آپوپتوز و مدولاسیون ایمنی نقش دارند، کارآمد هستند (۸۲،۸۳). اینترفرون ها (IFN) خانواده ای از پروتئین های سیگنالینگ هستند که در پاسخ های ایمنی ذاتی و سازگار نقش دارند و از طریق پروتئین های موثر مختلف نقش مهمی در مهار تکثیر

www.SID.ir

Archive of SID

ویروس دارند (۸۴،۸۵). تولید IFN نوع I توسط RNA های ویروسی از طریق دو پروتئین سیتوزولی افزایش می یابد: RIG-1 (ژن I القا شده توسط اسید رتینوئیک) و MDA5 (پروتئین ۵ مربوط به تمایز ملانوم) (۷۹).

SARS-CoV-2دارای چندین پروتئین است، از جمله nsp1، nsp3، nsp16، ORF3b، ORF6 و پروتئین های M و N، مشابه پروتئین های دیگر ویروس های کرونا، که در مسیر IFN نوع I یا با مهار رونویسی یا با تأثیر بر روی مکانیسم های effector عمل می کنند (۸۹-۸۶). تحقیقات جدید نشان داد که عفونت SARS-CoV-2 به دلیل تولید کمتر اینترفرون های نوع I و III با بیان ISG کافی، همراه با افزایش ترشح کموکین، منجر به کاهش کلی رونویسی ژن های ضد ویروسی می شود (۹۰). تولید اینترفرون های نوع I و III باعث دفاع ضد ویروسی داخل سلول در سلول های اپیتلیال همسایه می شود که ممکن است انتشار ویروس را محدود کند، در حالی که انتشار IL-6 و IL-1β باعث جذب نوتروفیل ها و سلول های T سیتوتوکسیک می شود (۷۵). نوتروفیل ها باعث جذب زودرس سلول های التهابی می شوند، از طرف دیگر، زمانی که عملکردشان متعادل بنظرنمی رسد می توانند در آسیب ریوی نقش داشته باشند (۹۱). در داخل پارانشیم ریه، نوتروفیل های فعال شده، لکوترین ها و گونه های اکسیژن واکنشی را آزاد می کنند (۷۵). بیماران آلوده به COVID-19 دارای جمعیت گسترده ای از مونوسیت های در گردش هستند که هم IL-6 و هم IL-1β ترشح می کنند (۹۲،۹۳). در نتیجه، بیماران مبتلا به COVID-19 دارای سطح IL-6 سرمی و همچنین سطح لاکتات دهیدروژناز بالاتری در مقایسه با افراد سالم هستند (۹۴). افزایش سطح سرمی IL-6 در بیش از ۵۰٪ بیماران مشاهده شد (۹۵). افزایش ماکروفاژها، کاهش قابل توجهی از سلولهای NK در موارد شدید COVID-19 مشاهده شد (۹۶). افزایش قابل توجه بیان NKG2A در بیماران COVID-19 نیز مشاهده شد (۶۷). تنظیم مجدد NKG2A با فرسودگی سلولهای T سیتوتوکسیک و سلولهای NK در مراحل اولیه عفونت SARS-CoV-2 همراه بود و بنابراین، با پیشرفت شدید بیماری همراه بود (۹۷). از آنجا که بلوغ و تمایز سلولهای ایمنی ذاتی، از جمله نوتروفیلها، ماکروفاژها، سلولهای کشنده طبیعی و سلولهای دندریتیک، توسط هورمونهای استروژن و تستوسترون تعدیل می شود، می توان یک سوال را مطرح کرد، آیا تفاوت های جنسی در تظاهرات بالینی COVID-19 ممکن است با وابستگی هورمونی پاسخ های ایمنی ذاتی همراه باشد؟ (۹۸). با این حال، تظاهرات بالینی مطمئناً به عوامل مختلفی مانند زمینه ژنتیکی (HLA، چند شکلی ژنی - مانند ACE2) و تنوع فردی در عوامل خطر محیطی / شخصی (سن، سیگار کشیدن، رژیم غذایی، فعالیت بدنی، طرح واکسیناسیون ،تاریخچه تماس با ویروس های مختلف کرونا) بستگی دارد. همچنین گفته می شود که مرگ و میر و شدت COVID-19 نه تنها به جنسیت، بلکه به سن نیز بستگی دارد (۶۷).

پاسخ ایمنی هومورال به SARS-CoV-2

پاسخ های ایمنی هومورال نقش سرنوشت سازی در عفونت های COVID-19 دارند (۹۹). ایمنی هومورال عمدتاً شامل پروتئین های مکمل، پپتیدهای ضد میکروبی و آنتی بادی ها است. در این میان، پاسخ ایمنی با واسطه آنتی بادی نقش اساسی در برابر عفونت ویروس کرونا دارد CoV.(۵۷) باعث اجتماع زیرمجموعه های لنفوسیت B می شود (۱۰۰،۱۰۱). آنتی بادی های خنثی کننده که می توانند از ورود ویروس به سلول های میزبان جلوگیری کنند، برای خنثی کردن عفونت ویروسی بسیار مهم است (۵۷). آنتی بادی های خنثی کننده پس از عفونت با ویروس توسط سلول های B تولید می شوند و می توانند جلوی ورود ویروس به سلول های میزبان را بگیرند.

www.SID.ir

Archive of SID

بنابراین، ایـن آنتـی بـادی هـا نقـش مهمـی در پاکسـازی ویـروس دارنـد. نشـان داده شـده اسـت کـه بیمـاران COVID-19 آنتی بادی هـای خنثـی سـازی مخصـوص SARS-CoV-2 تولید مـی کننـد (۶۷). اکثـر بیمـاران مبتلا به SARS-CoV-2 آنتی بـادی علیـه S و RBD تولید می کنند (۱۰۲). ارتباط تیتر آنتی بادی های خنثـی کننده با سن، تعـداد لنفوسـیت هـا و سـطح CRP خـون حاکی از آن است که یک فعل و انفعال فعال بین ویروس و پاسخ ایمنی میزبان وجود دارد (۱۰۳). مشخص شده است که پاسخ هومورال در برابر SARS-CoV-2 ماننـد سـایر عفونت هـای ویـروس کرونـا، شـامل تولیـد IgG و IgM است (۹۰). آنتی بادی IgM و IgA، 5 روز پس از شروع علائم اولیه تشخیص داده شده است ، در حـالی کـه IgG پس از ۱۴ روز تشخیص داده شد (۹۹). آنتـی بـادی هـای IgM و IgG ضـد SARS-CoV-2 بیشـتر پـروتئین های نوکلئوکپسیدی و اسپایک را مـورد هـدف قـرار مـی دهند (۱۰۴). به نظر می رسد پاسخ خاص IgA قوی تر و ماندگارتر از پاسخ IgM باشد. علاوه بـر ایـن، آنتـی بـادی IgM و IgG پویـایی مشـابهی را در بیمـاری COVID-19 نشان می دهد (۶۷). از آنجا که ورود SARS-CoV-2 به بدن انسان از طریق دستگاه تنفسی، مخـاط دهـان و اپیتلیوم ملتحمه توصیف شده است، IgA مخاطی احتمالاً از این موانع فیزیکـی محافظـت مـی کنـد (۶۶). مشـخص شده است که پاسخ ویژه IgA در ۷۵٪ بیمـاران در هفتـه اول قابل تشخیص است و بـه نظـر مـی رسـد قـوی تـر و پایدارتر از پاسخ IgM باشد (۶۶،۱۰۵). تیتـر آنتـی بـادی های خاص ویروس با شدت بیماری در ارتباط بوده و نشان داده شده است که تیتر بالای آنتـی بـادی هـای SARS-CoV2 به عنوان یک عامل خطر مستقل بـرای تظـاهرات مهم COVID-19 عمل می کند (۱۰۶). مشابه عفونـت SARS-CoV، عفونت SARS-CoV-2 با علائم شدید و همچنین سطح IgM و IgG بالاتر همراه است که باعث ترشح زیاد IFN-γ، IL-6، TNF-α و IL-10 می شود (۱۰۷). عفونت CoV باعث تکثیر سلولهای B حافظه می شود که مـی تواننـد بـه پلاسماسـل متمـایز شـوند (۵۷). بنابراین، هنگامی که انسان دوباره بـا اپـی تـوپ مشـابه یـا مشابه حاوی CoV آلوده می شود پاسخ ایمنی با واسـطه آنتی بادی ممکن است بلافاصله واکـنش نشـان دهـد و در نتیجـه انسـان را از عفونـت CoV محافظـت کنـد (۹۵, ۱۰۱). سلول های Th1 برای کمک به تمایز سـلول هـای B به سلول های ترشح کننده آنتـی بـادی و سـلول هـای پلاسـما بسـیار مهـم هسـتند. در SARS-CoV، پاسـخ سلول B حدود ۷-۱۰ روز پس از شـروع علائـم بـروز مـی کند و در عرض ۳ هفته، اما نه همـه، بیمـاران مـی تواننـد ابتدا در برابر پروتئین N ویروسی، و سپس بـرای پـروتئین S آنتی بادی خنثی کننـده تولیـد کننـد (۱۰۸). بـا ایـن حال، تفاوتهـای قابـل تـوجهی در افـراد وجـود دارد، زیـرا زیرمجموعـه ای از بیمـاران پاسـخ ایمنـی طـولانی مـدت نسبت به SARS-CoV-2 ایجاد نمی کنند و این نشان می دهد که آنها می توانند تحت عفونت مجدد قرار گیرنـد (۱۰۹). در مطالعـه ای مشـاهده شـد کـه بـا کـاهش در سلولهای B حافظه سوئیچ شده و سوئیچ نشـده ، افـزایش قابل توجهی در پلاسمابلاست ها، بیان کننده یـا غیربیـان کننـده IgM رخ داده اسـت. ایـن نتیجـه نشـان دهنـده گسترش سریع زیر مجموعه سلول های B است که توسط طوفان سیتوکین، به ویژه IL-6 ایجـاد مـی شـود (۱۱۰). همچنین تغییرات قابل توجه در جمعیت سلول B مشاهده شده که علاوه بر طوفان سیتوکین و تغییرات عملکـردی و فنوتیپی در جمعیـت سـلول هـای T، بـر تـلاش سیسـتم ایمنی بدن برای جبران لنفوپنی با افزایش سـلول هـای B انتقالی و پلاسمابلاست ها تأکید می کند. TNF-α و IL-6 همانظور که گفته شد از جمله بیشـترین سـیتوکینهای نشـان داده شـده در پلاسـما از بیمـاران COVID-19 هسـتند (۱۱۱). IL-6 و TNF-α در تنظـیم زنـدگی و

www.SID.ir

Archive of SID

فعالیت سلول های B در سطوح مختلف شرکت کرده و به طور متوالی در پاسخ ایمنی سلول های B فعالیت می کنند (۱۱۸-۱۱۲). در نتیجه این سیتوکین ها می توانند تمایز، طول عمر و فعال سازی سلول B را تعدیل (مدوله) کنند. به احتمال زیاد، وجود IgM و IgG مشاهده شده در بیماران COVID-19 می تواند نتیجه آنتی بادی های تولید شده توسط پلاسمابلاست ها باشد، که تا حدی می تواند توسط یک سوئیچ Ig مستقل از سلول T ایجاد شوند، که معمولاً به IgG3 محدود می شود. از آنجا که در حال حاضر هیچ روش سنجشی برای بررسی زیر کلاسهای خاص IgG در دسترس نیست، برای تأیید این جنبه و روشن شدن اهمیت آن، مطالعات بیشتری لازم است (۱۱۰). افزایش حضور پلاسمابلاستها در بیماران نشانگر دخالت سلولهای B ذاتی در تولید آنتی بادی، همراه با یافته هایی است که در چند مورد IgG و نه IgM در پلاسمای بیماران اخیراً آلوده وجود دارد. تولید آنتی بادی های محافظ در طی عفونت SARS-CoV-2 یک مسئله فوری در زمینه بهداشت عمومی و توسعه واکسن است (۱۱۹). نگران کننده ترین شواهد در مورد تولید آنتی بادی این است که هر بیمار دارای سینتیک کاملاً متفاوت از پاسخ های هومورال است (۹۹). زمان، میزان و طول عمر ایمنی هومورال هنوز برای SARS-CoV-2 قابل درک نیست (۱۲۰). همچنین مدت زمان آنتی بادی IgG هنوز ناشناخته مانده است (۶۷). واضح است که بیشتر افراد آلوده به SARS-CoV-2 بین ۱۰ تا ۱۴ روز پس از عفونت پاسخ آنتی بادی نشان می دهند. در برخی موارد خفیف، تشخیص آنتی بادی ها به مدت طولانی پس از شروع علائم نیاز دارد و در تعداد کمی از موارد، حداقل در مقیاس زمانی مطالعات گزارش شده، آنتی بادی ها به هیچ وجه شناسایی نمی شوند (۱۲۰).

پاسخ ایمنی سلولی به SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 از طریق آنزیم مبدل آنژیوتانسین۲ (ACE2) وارد سلول می شود و (اساساً) توسط گیرنده Toll-like (TLR7)-۷، که در اندوزوم ها وجود دارد، شناسایی می شود (۱۲۱). فعال سازی TLR7 منجر به تولید آلفا اینترفرون، TNF-α و ترشح اینترلوکین - IL 12 و IL-6 می شود (۱۲۲). این مسیر منجر به تشکیل سلولهای T سیتوتوکسیک خاص $CD8^+$ می شود و از طریق سلول T کمکی $CD4^+$ منجر به تشکیل سلولهای B خاص آنتی ژن و تولید آنتی بادی می شود (۱۲۳، ۱۲۴). این پاسخ ایمنی اکتسابی عفونت ویروسی را کنترل می کند و بهبودی بالینی را تعیین می کند. اینترلوکین ۶ در کل سیستم ایمنی نقش پلوتروپیک دارد (۱۲۲). طی عفونت هردو سلولهای $TCD8^+$ و $TCD4^+$ بکر تکثیر و تمایز می یابند (۷۵). IL-6 می تواند سلول های $TCD8^+$ سیتوتوکسیک را با مهار ترشح اینترفرون گاما مسدود کند (۱۲۲). علاوه بر این ، IL-6 با القای سرکوب سیگنالینگ سیتوکین (SOCS-3) و افزایش بیان PD-1 می تواند پاسخ ضد ویروسی واسطه سلول را در طی طوفان سیتوکین فلج کند (۱۲۵). در طی عفونت ویروسی، سلول های T آنتی ژن های ویروسی ارائه شده توسط کلاس I MHC را تشخیص می دهند [MHC آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) در انسان]، که به نوبه خود باعث آزاد شدن سیتوکین و فعالیت سیتوتوکسیک سلولهای $TCD8^+$ می شود (۱۲۶). اما در برخی موارد ، MHC کلاس II همچنین پپتیدهای SARS-CoV را به سلولهای $TCD4^+$ ارائه می دهد (۹۰).-SARS-CoV-2، به طور مشابه با ویروس های مختلف کرونا، با کاهش تنظیم مولکول های کلاس I و MHC II، که مانع پاسخ های ایمنی ناشی از سلول T می شود، ارائه آنتی ژن را مهار می کند. گزارش شده است که تعداد سلولهای $TCD8^+$ طی عفونت COVID-19 کاهش یافته و در

www.SID.ir

Archive of SID

موارد شدید ، تعداد سلول های حافظه +TCD4 و T regulatory به طور قابل توجهی کاهش یافته است (۹۷). کاهش سلولهای T در طی عفونت SARS-CoV-2 باعث افزایش فرسودگی سلولهای T افکتور می شود و باعث کاهش پاسخ ایمنی در برابر ویروس می شود (۱۲۷، ۱۲۸). فرسودگی و از دست دادن عملکرد سلولهای Tموثر در اثر افزایش بیان گیرنده های مهاری مانند PD-1، TIM-3 و TIGIT در سطح آن در نتیجه سیتوکین هایی مانند IL-6، IL-10 و TNF-α یا با کاهش جمعیت سلولهای T تنظیمی می باشد (۱۲۹). مشاهدات مشابهی در مورد بیان NKG2A در سلولهای NK نیز مشاهده شد (۹۷). در مراحل خفیف و یا در بیمارانی که فقط علائم خفیف دارند، تعداد لنفوسیت ها در مقایسه با بیماران مبتلا به بیماری شدید به طور قابل توجهی بیشتر است، این مورد همچنین برای جمعیت سلول T (سلولهای CD3+) و سلول TCD8+ (سلول CD3 + / CD8+) دیده شد (۱۰۶). طی مطالعه ای در هر دو مورد خفیف و شدید COVID-19، تعداد سلول های +TCD8 در مقایسه با اهدا کنندگان سالم کاهش یافت (۶۷). علاوه بر این، سلولهای +TCD8 ارائه شده در بیماران COVID-19 کمتر دگرانوله شدند (کاهش خارجی CD107a) و در مقایسه با اهداکنندگان سالم، سطوح کمتری از IL-2، IFN γ و گرانزیم B را تولید کردند (۹۷). در سلولهای T خون محیطی جدا شده از بیماران در بخشهای مراقبت ویژه (ICUs) ، بیان PD-1 در مقایسه با سلولهای T جدا شده از بیماران با بیماری خفیف یا از اهدا کنندگان سالم به طور قابل توجهی بالاتر بود (۱۳۰). به طور کلی، این یافته ها توانایی سرکوب کننده سیستم ایمنی قوی SARS-CoV-2 از پاسخهای ایمنی اکتسابی را برجسته می کند (۶۷). الگوی پیشرفت حاد این احتمال را ایجاد می کند که سرکوب سیستم ایمنی، هم به دلیل تخریب و خستگی سلول T، به تداوم ویروس و مرگ و میر COVID-19 کمک می کند (۷۵). قابل ذکر است، هماهنگی پاسخهای اختصاصی آنتی ژن SARS-CoV-2 در افراد ۶۵ ساله و بیشتر مختل شده است. کمبود سلولهای T بکر نیز با پیری و نتایج ضعیف بیماری همراه بود (۱۳۱). با افزایش سن، جمعیت سلول های T بکرکاهش می یابد، در حالی که سلول های T حافظه با تجربه مقابله با آنتی ژن، بخش مهمی از جمعیت سلول های T را تشکیل می دهند (۱۳۲). این بدان معنی است که توانایی سیستم ایمنی سالمندان برای پاسخگویی به عوامل بیماری زای که قبلاً در معرض آن قرارگرفته اند در مقایسه با عوامل بیماری زا که هرگز در معرض آنها نیست بیشتر حفظ می شود. در مقابل، در کودکان تعداد زیادی از سلولهای T موجود در بدن وجود دارد که آماده آموزش توسط عوامل بیماری زای جدید هستند. این می تواند یکی از توضیحات ارائه خفیف COVID-19 و میزان مرگ و میر در کودکان نسبت به سالمندان به طور قابل توجهی پایین تر باشد (۱۲۲). در پاسخ به عفونت SARS-CoV-2، افزایش قابل توجهی در غلظت های IL1β، IFN-γ، IP10 و پروتئین کموتاکتیک ماکروفاژ ۱ (MCP-1) مشاهده شد، که احتمالاً منجر به پاسخ سلول های Th1 فعال می شود. بر خلاف SARS-CoV و MERS-CoV، عفونت SARS-CoV-2 همچنین باعث افزایش سطح سیتوکین Th2، IL-4 و IL-10 می شود (۵۷). از آنجا که تعادل سلولهای Th1 و Th2 برای ایمنی ضد ویروسی حیاتی است، مطالعات آینده باید نقش Th1 و Th2 را در ایمنی ضد ویروسی در سرتاسر عفونت SARS-CoV-2 روشن کند (۱۱). به نظر می رسد وقتی بدن قادر به ایجاد پاسخ اکتسابی مناسب در برابر ویروس نباشد، التهاب مداوم ذاتی می تواند منجر به طوفان سیتوکین، ARDS و درگیری اندام منتشر شود (۱۳۳).

www.SID.ir

Archive of SID

عفونت مجدد به SARS-CoV-2

اطلاعات کمی در مورد طول عمر پاسخ آنتی بادی به SARS-CoV-2 وجود دارد، اما شناخته شده است که آنتی بادی های دیگر کرونا ویروس های انسانی با گذشت زمان کاهش می یابد و برخی گزارش ها در مورد عفونت مجدد با کرونا ویروس های پس از ۸۰ روز وجود دارد . افرادی که تولید آنتی بادی کم بعد از بیماری خفیف دارند ، باید برای ردیابی عفونت مجدد و بیماری عود کننده با نظارت بالینی منظم و تشخیص ویروس تشخیصی توسط RT-PCR پیگیری شوند. اگر عفونت مجدد شناسایی شود، باید بار ویروسی سریالی و اقدامات مربوط به وضعیت آنتی بادی در زمان عفونت مجدد ایجاد شود. احتمالاً مکانیسم های محافظتی از طریق بازوهای دیگر پاسخ ایمنی (حافظه و سلول های T سیتوتوکسیک) با عفونت مجدد یا با کاهش علائم در غیاب آنتی بادی های محافظتی یا با افزایش عفونت مجاری سلولی، پاسخ ایمنی هومورال با تیترهای آنتی بادی خنثی کننده سیر بیماری COVID-19 را تغییر می دهند (۱۲۰). پاسخهای IgG در بزاق بر اساس ارتباط آنها با پاسخهای IgG سرم ممکن است به عنوان یک مصونیت ایمنی سیستمیک به SARS-CoV-2 عمل کند. آنتی بادی ها نقش مهمی در خنثی سازی ویروس دارند و از میزبان در برابر عفونت مجدد ویروسی محافظت می کنند (۱۳۴). قابل توجه است که یک ارتباط قوی بین تیتر آنتی بادی خنثی کننده و تعداد سلولهای T خاص ویروس وجود دارد. یافته های اخیر نشان می دهند هر دو سلول B و T در محافظت با واسطه ایمنی از عفونت ویروسی شرکت می کنند (۱۳۵). دهه ها کار مکانیکی در ایمونولوژی نشان داده است که یک پاسخ ایمنی سازگار با واسطه سلول T برای پاکسازی و حفظ سرکوب طولانی مدت عفونت های ویروسی ضروری است . این امر با افزایش قابل توجهی خطر فعال سازی مجدد ویروس در بیمارانی که سیستم ایمنی اکتسابی آنها سرکوب شده، همراه است (۱۳۶،۱۳۷). اکثر مطالعات بر این باورند که آنتی بادی IgG بر علیه آنتی ژن های اسپایک و RBD در SARS-CoV-2 در خون بیش از ۹۰٪ افراد تا ۱۰-۱۱ روز پس از بروز علائم PSO در خون تشخیص داده می شود (۱۴۲-۱۳۸). با این حال، اینکه آیا سطح IgG اختصاصی برای آنتی ژن SARS-CoV-2 پایداراست (۱۴۷-۱۴۳) یا رو به زوال می رود (۱۴۸)، همچنان هنوز جای بحث دارد، به همین دلیل نمی تواند به طور قطع در مورد عفونت مجدد به این ویروس اظهار نظر کرد. آنتی بادی ها اجزای اصلی در ایجاد ایمنی محافظتی در برابر عفونت های ویروسی جدید مانند SARS-CoV-2 هستند . در یک مطالعه پاسخ IgA و IgM به آنتی ژن های SARS-CoV-2 در سرم و بزاق کاهش یافت و همچنین نشان داد که یک پاسخ IgG با دوام در برابر آنتی ژن های SARS-CoV-2 در هر دو بزاق و سرم در بیشتر بیماران مبتلا به COVID-19 ایجاد می شود (۱۳۴). در یک مطالعه ای پاسخ IgM و IgA به RBD کوتاه مدت بود و اکثر افراد در عرض دو ماه و نیم پس از شروع بیماری مجدداً برگشت کردند. با این حال، آنتی بادی های IgG بیش از ۹۰ روز پس از بروز علائم، در بیماران قابل تشخیص بودند و تنها در درصد کمی از افراد تغییر سرمی مشاهده شد. بررسی کینتیک و به ویژه زوال پاسخ آنتی بادی در افراد مبتلا به عفونت شدید به چند دلیل مهم است. اول، میزان و مدت پاسخ ها در افراد مبتلا به عفونت شدید احتمالاً تخمینی از مرزهای بالایی پاسخ ایمنی قابل دستیابی و ایجاد حافظه سلول B پس از عفونت طبیعی را فراهم می کند. دوم، انتظار می رود این یافته ها پیامدهای قابل توجهی در ایمنی محافظتی در جمعیتی داشته باشد که به وضوح در معرض نتایج ضعیف قرار دارد. ارتباط بین شدت بیماری و سینتیک پاسخ آنتی بادی همچنین با یافته های ما نشان می دهد که افراد با بیماری شدیدتر، که به مراقبت در

www.SID.ir

Archive of SID

سطح ICU نیاز داشتند، زودتر از افرادی که به پشتیبانی در سطح ICU نیازی ندارند، تغییر سرمی می دهند. در حالی که آنتی بادی های ضد RBD به طور دقیق افراد مبتلا به عفونت اخیر SARS-CoV-2 را شناسایی می کنند، اینکه این پاسخ ها با محافظت در برابر عفونت بعدی ارتباط دارند، هنوز ناشناخته مانده است (۱۴۹).

بحث و نتیجه گیری

بیماری (COVID-2019) ناشی از (SARS-CoV-2) عضو جدیدی از خانواده ویروس کرونا ویریده است که به سرعت در سراسر جهان انتشار پیدا کرد. این ویروس می تواند اندام های مختلفی از جمله قلب، ریه ها، کلیه ها و دستگاه گوارش را درگیرکند. ARDS که یک رویداد ایمونوپاتولوژیک شایع برای عفونت های SARS-CoV-2، SARS-CoV و MERS-CoV است که عامل اصلی مرگ ناشی از COVID-19 است. علاوه بر این بیمارانی که از COVID-19 بهبود می یابند ، همچنان در معرض خطر آسیب های مزمن ریوی خواهند بود. درک رفتار SARS-CoV-2 در سلول های میزبان بدن انسان و تأثیر آن بر سیستم ایمنی بدن ممکن است نکات مهمی در ارتباط با ماهیت و بیماری زایی ناشی از این ویروس و مبارزه با آن داشته باشد، اما در هر حال بحث و جدل های زیادی بر روی نحوه پاسخ ایمنی به این عفونت ویروسی و چالش های آن مطرح می باشد. سیستم ایمنی بدن در مقابله با عوامل عفونی از جمله SARS-CoV-2 نقش مهمی داشته و در صورتی که ایمنی ذاتی عملکرد مناسب و کارآمدی داشته باشد، در بسیاری از موارد قادر به مهار پاتوژن خواهد بود. تولید اینترفرون باعث دفاع ضد ویروسی داخل سلولی در سلول های اپیتلیال همسایه می شود که ممکن است انتشار ویروس را محدود کند. با این وجود عفونت SARS-CoV-2 به دلیل تولید کمتر اینترفرون و بیان ISG، همراه با افزایش ترشح کموکین، به طور کلی منجر به کاهش رونویسی ژن های ضد ویروسی می شود. پاکسازی مؤثر ویروسی نیاز به کشتار سلولهای آلوده به ویروسی توسط +TCD8 و همچنین تقویت وابسته به سلول +TCD4 و پاسخهای سلول B دارد. SARS-CoV-2 ، با کاهش تنظیم مولکول های کلاس I و MHC II و مهار ارائه آنتی ژن، مانع از پاسخ های ایمنی ناشی از سلول T می شود . همچنین گزارش شده است که طی عفونت COVID-19 ، تعداد لنفوسیت های T کاهش یافته که باعث افزایش فرسودگی سلولهای T افکتور و کاهش پاسخ ایمنی در برابر این ویروس می شود. این احتمال وجود داردکه سرکوب سیستم ایمنی به دلیل تخریب و خستگی سلول T ، به تداوم ویروس و مرگ و میر COVID-19 کمک می کند. ایمنی هومورال عمدتاً شامل پروتئین های مکمل، پپتیدهای ضد میکروبی و آنتی بادی ها است. ارتباط تیتر آنتی بادی های خنثی کننده با سن، تعداد لنفوسیت ها و سطح CRP خون حاکی از آن است که یک فعل و انفعال فعال بین ویروس SARS-CoV-2 و پاسخ ایمنی میزبان وجود دارد. نگران کننده ترین شواهد در مورد تولید آنتی بادی این است که هر بیمار سینتیک کاملاً متفاوت از پاسخ های هومورال را از خود نشان می دهد. زمان، میزان و طول عمر ایمنی هومورال هنوز برای SARS-CoV-2 قابل درک نیست. همچنین مدت زمان ماندگاری آنتی بادی IgG هنوز ناشناخته مانده است. پاکسازی عفونت ویروس در اثر آنتی بادی ها نقش مهمی در محافظت در برابر عفونت مجدد دارند. همچنین پاسخ ایمنی اکتسابی با واسطه سلول T برای پاکسازی و حفظ سرکوب طولانی مدت عفونت های ویروسی ضروری است . این امر با افزایش قابل توجهی خطر فعال سازی مجدد ویروس در بیمارانی که سیستم ایمنی اکتسابی آنها سرکوب شده، همراه است. با توجه به این گفته ها می توان گفت که SARS-CoV-2 قادر به ایجاد اختلال درعملکرد سیستم ایمنی و پاسخ های آن بوده ، به طوری

www.SID.ir

Archive of SID

که باعث ناکارآمدی این سیستم در پاکسازی ویروس در افرادی می شود که دارای سیستم ایمنی ضعیف هستند. همچنین مانع از ایجاد پاسخ محافظتی مناسب در برابر عفونت مجدد به SARS-CoV-2 می شود که به هر دو پاسخ ایمنی سلولی و هومورال کارامد و عملکردی بستگی دارد. در چنین شرایطی تولید واکسن مناسب برای مقابله با این ویروس بهترین راه کار بوده که در دست اقدام است. در آخر باید گفت از آنجا که اپیدمیولوژی SARS-CoV-2 هنوز کاملاً مشخص نیست و واکسن و درمان قطعی این ویروس نیز در دسترس نمی باشد رعایت محدودیت ها و اقدامات احتیاطی ایمنی صادر شده از سوی مقامات بهداشتی برای محدود کردن تماس با ویروس و کاهش بیشتر انتشار آن ضروری می باشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از اساتید و دانشجویان دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان که ما را در این تحقیق یاری نمودند تشکر و قدردانی می نماییم.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020;382(13):1199-207.
2. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin , transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Military Medical Research. 2020;7(1):11.
3. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. 2020;9(1):382-5.
4. Liang Y, Wang M-L, Chien C-S, Yarmishyn AA, Yang Y-P, Lai W-Y, et al. Highlight of Immune Pathogenic Response and Hematopathologic Effect in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-Cov-2 Infection. Front Immunol. 2020;11:1022.
5. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Journal of autoimmunity. 2020;109:102433.
6. Allam M, Cai S, Ganesh S, Venkatesan M, Doodhwala S, Song Z, et al. COVID-19 Diagnostics, Tools, and Prevention. Diagnostics (Basel). 2020;10(6):409.
7. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics. 2020;145(6):e20200702.
8. Zhu H, Wei L, Niu P. The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Global Health Research and Policy. 2020;5(1):6.
9. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4.١٢-٤٠٧:(
10. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020;92(4):418-23.
11. 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.
12. Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. Int J Biol Sci. 2020;16(10):1678-85.
13. Subbarao K, Mahanty S. Respiratory Virus Infections: Understanding COVID-19. Immunity. 2020;52(6):905-9.
14. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. J Microbiol Immunol Infect. 2020:S1684-182(20)30082-7.
15. Ouassou H, Kharchoufa L, Bouhrim M, Daoudi NE, Imtara H, Bencheikh N, et al. The Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evaluation

www.SID.ir

Archive of SID

and Prevention. Journal of Immunology Research. 2020;2020:1357983.
16. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. Ocul Immunol Inflamm. 2020;28(3):391-5.
17. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. ACS Cent Sci. 2020;6(3):315-31.
18. 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.
19. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
20. Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
21. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19-Navigating the Uncharted. New England Journal of Medicine. 2020;382(13):1268-9.
22. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. Immunity. 2020;52(6):910-41.
23. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiology. 2020;5(7):831-40.
24. Hussain A, Kaler J, Tabrez E, Tabrez S, Tabrez SSM. Novel COVID-19: A Comprehensive Review of Transmission, Manifestation, and Pathogenesis. Cureus. 2020;12(5):e8184-e.
25. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 2003;426(6965):450-4.
26. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, 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.
27. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. Circulation research. 2000;87(5):E1-9.
28. 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. International Journal of Oral Science. 2020;12(1):8.
29. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. Trends Immunol. 2020;41(5):355-9.
30. Renu K, Prasanna PL, Valsala Gopalakrishnan A. Coronaviruses

www.SID.ir

Archive of SID

pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage - A review. Life Sci. 2020;255:117839.
31. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharm Sin B. 2020;10(5):76. 88-6
32. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. Viruses. 2012;4(6):1011-33.
33. Lai MMC. CORONAVIRUS: ORGANIZATION, REPLICATION AND EXPRESSION OF GENOME. Annual Review of Microbiology. 1990;44(1):303.
34. Voss D, Kern A, Traggiai E, Eickmann M, Stadler K, Lanzavecchia A, et al. Characterization of severe acute respiratory syndrome coronavirus membrane protein. FEBS Lett. 2006;580(3):968-73.
35. Ji T, Liu Z, Wang G, Guo X, Akbar Khan S, Lai C, et al. Detection of COVID-19: A review of the current literature and future perspectives. Biosens Bioelectron. 2020;166:112455.-
36. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol. 2015;1282:1-23.
37. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell. 2020;181(2):281-92.e6.
38. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein :current knowledge. Virol J. 2019;16(1):69.
39. 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. Cell Mol Immunol. 2020;17(6):613-20.
40. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. J Struct Biol. 2011;174(1):11-22.
41. Escors D, Ortego J, Laude H, Enjuanes L. The membrane M protein carboxy terminus binds to transmissible gastroenteritis coronavirus core and contributes to core stability. J Virol. 2001;75(3):1312-24.
42. de Haan CA, Kuo L, Masters PS, Vennema H, Rottier PJ. Coronavirus particle assembly: primary structure requirements of the membrane protein. J Virol. 1998;72(8):6838-50.
43. Godet M, L'Haridon R, Vautherot JF, Laude H. TGEV corona virus ORF4 encodes a membrane protein that is incorporated into virions. Virology. 1992. 75-666: (2) 1880.
44. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human

www.SID.ir

Archive of SID

Coronavirus Outbreaks. Pathogens. 2020;9(3):186.
45. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nat Commun. 2020;11(1):1620.
46. 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.
47. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome .Lancet Respir Med. 2020;8(4):420-2.
48. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). Virus Research. 2008;133(1):13-9.
49. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol. 2017;39(5):529-39.
50. Williams AE, Chambers RC. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol:(٣)٣٠٦;٢٠١٤ .L217-L30.
51. Dhama K, Patel SK, Pathak M, Yatoo MI, Tiwari R, Malik YS, et al. An update on SARS-CoV-2/COVID-19 with particular reference to its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies. Travel Med Infect Dis. 2020;37:101755.-
52. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033-4.
53. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al] .A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology. 2020;49(5):411-7.
54. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. The New England journal of medicine. 2020;382(10):929-36.
55. Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, Narayanasamy A, Govindasamy V, Giridharan B, et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. Sci Total Environ. 725:138277;2020.
56. Chang F-Y, Chen H-C, Chen P-J, Ho M-S, Hsieh S-L, Lin J-C, et al. Immunologic aspects of characteristics, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Biomed Sci. 2020;27(1):72.

www.SID.ir

Archive of SID

57. Ito T, Wang YH, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cell precursors/type I interferon-producing cells sense viral infection by Toll-like receptor (TLR) 7 and TLR9. Springer seminars in immunopathology. 2005;26(3):221-9.
58. Kim KD, Hwang I, Ku KB, Lee S, Kim SJ, Kim C. Progress and Challenges in the Development of COVID-19 Vaccines and Current Understanding of SARS-CoV-2- Specific Immune Responses. Journal of microbiology and biotechnology. 2020;30(8):1109-15.
59. Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. Immunology letters. 2003;85(2):85-95.
60. Liu S-Y, Sanchez DJ, Aliyari R, Lu S, Cheng G. Systematic identification of type I and type II interferon-induced antiviral factors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(11):4239-44.
61. Haller O, Kochs G. Interferon-induced mx proteins: dynamin-like GTPases with antiviral activity. Traffic (Copenhagen, Denmark). 2002;3(10):710-7.
62. Sen GC. Viruses and interferons. Annu Rev Microbiol. 2001;55:255-81.
63. Kurche JS, Haluszczak C, McWilliams JA, Sanchez PJ, Kedl RM. Type I IFN-dependent T cell activation is mediated by IFN-dependent dendritic cell OX40 ligand expression and is independent of T cell IFNR expression. J Immunol. 2012;188(2):585-93.
64. Chen J, Subbarao K. The Immunobiology of SARS*. Annual review of immunology. 2007;25:443-72.
65. Sant AJ, McMichael A. Revealing the role of CD4(+) T cells in viral immunity. J Exp Med. 2012;209(8):1391-5.
66. Dong X, Cao Y-Y, Lu X-X, Zhang J-J, Du H, Yan Y-Q, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019 .Allergy. 2020;75(7):1699-709.
67. Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we "Notch" the inflammatory storm? Basic Res Cardiol. 2020;115(3):31.
68. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. Physiological research. 2020;69(3):379-88.
69. Shi Y, Wang Y, Shao C. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. 2020;27(5):1451-4.
70. Koyama S, Ishii KJ, Coban C, Akira S. Innate immune response to viral infection. Cytokine. 2008;43(3):336-41.
71. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA, Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. Nature. 1997;388(6640):394-7.
72. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. Molecular cell. 2002;10(2):417-26.

www.SID.ir

Archive of SID

73. Hornung V, Ellegast J, Kim S, Brzózka K, Jung A, Kato H, et al. 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. Science (New York, NY). 2006;314(5801):994-7.
74. Pichlmair A, Schulz O, Tan CP, Näslund TI, Liljeström P, Weber F, et al. RIG-I-mediated antiviral responses to single-stranded RNA bearing 5'-phosphates. Science (New York, NY). 2006;314(5801.1001-997)
75. Sun L, Wu J, Du F, Chen X, Chen ZJ. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. Science (New York, NY). 2013;339(6121):786-91.
76. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-CoVID immune response. J Exp Med. 2020;217(6).
77. Totura AL, Whitmore A, Agnihothram S, Schäfer A, Katze MG, Heise MT, et al. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. mBio. 2015;6(3):e00638-15.
78. Uematsu S, Akira S. Toll-like receptors and Type I interferons. The Journal of biological chemistry. 2007;282(21):15319-23.
79. Yamamoto Y, Gaynor RB. Role of the NF-kappaB pathway in the pathogenesis of human disease states. Current molecular medicine. 2001;1(3):287-96.
80. Birra D, Benucci M, Landolfi L, Merchionda A, Loi G, Amato P, et al. COVID 19: a clue from innate immunity. Immunol Res. 2020;68(3):161-8.
81. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S ,Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. American journal of clinical pathology. 2020;153(6):725-33.
82. Park MD. Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? Nat Rev Immunol. 2020;20(6):351.
83. Hertzog PJ, O'Neill LA, Hamilton JA. The interferon in TLR signaling: more than just antiviral. Trends Immunol. 2003;24(10):534-9.
84. Le Bon A, Tough DF. Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. Current opinion in immunology. 2002;14(4):432-6.
85. Negishi H, Taniguchi T, Yanai H .The Interferon (IFN) Class of Cytokines and the IFN Regulatory Factor (IRF) Transcription Factor Family. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2018;10(11).
86. Schoggins JW. Interferon-Stimulated Genes: What Do They All Do? Annual review of virology. 84-567:(1)6;2019.
87. Fensterl V, Chattopadhyay S, Sen GC. No Love Lost Between Viruses and Interferons. Annual review of virology. 2015;2(1):549-72.
88. Higgins PG, Phillpotts RJ, Scott GM, Wallace J, Bernhardt LL, Tyrrell DA. Intranasal interferon as protection against experimental respiratory coronavirus infection in volunteers.

www.SID.ir

Archive of SID

Antimicrob Agents Chemother. 1983;24(5):713-5.
89. Siu KL, Kok KH, Ng MH, Poon VK, Yuen KY, Zheng BJ, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein inhibits type I interferon production by impeding the formation of TRAF3.TANK.TBK1/IKKepsilon complex. The Journal of biological chemistry. 2009;284(24):16202-9.
90. Volk A, Hackbart M, Deng X, Cruz-Pulido Y, O'Brien A, Baker SC. Coronavirus Endoribonuclease and Deubiquitinating Interferon Antagonists Differentially Modulate the Host Response during Replication in Macrophages. J Virol. 2020;94(11):e00178-20.
91. Shah VK, Firmal P, Alam A, Ganguly D, Chattopadhyay S. Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. Front Immunol. 2020;11:1949.
92. 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. The Journal of general virology. 2009;90(Pt 12):2956-64.
93. Wen W, Su W, Tang H, Le W, Zhang X, Zheng Y, et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. Cell discovery. 2020;6:31.
94. Zhang D, Guo R ,Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, et al. COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. J Leukoc Biol. 2020:10.1002/JLB.4HI0720-470R.
95. 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. The Journal of clinical investigation. 2020;130(5):2620-9.
96. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pacific journal of allergy and immunology. 2020;38(1):1-9.
97. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020;214:108393.-
98. 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. 2. 5-533:(5)17;20.
99. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. Clinical reviews in allergy & immunology. 2019;56(3):308-21.
100. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel

www.SID.ir

Archive of SID

Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis. 2020;71(15):778-85.
101. Ababneh M, Alrwashdeh Mm, Khalifeh M. Recombinant adenoviral vaccine encoding the spike 1 subunit of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus elicits strong humoral and cellular immune responses in mice. Vet World. 2019;12(10):1554-62.
102. Li G, Fan Y. Coronavirus infections and immune responses. 2020;92(4):424-32.
103. Lv H, Wu NC, Tsang OT-Y, Yuan M, Perera RAPM, Leung WS, et al. Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. bioRxiv. 2020:2020.03.15.993097.
104. Liu W, Fontanet A, Zhang P-H, Zhan L, Xin Z-T, Baril L, et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome .J Infect Dis. 2006;193(6):792-5.
105. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, Österlund P, Hepojoki J, Ikonen N, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. Euro Surveill. 2020. 2000266:(11)25.
106. Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, Negrini D, Zuin S, Cosma C, et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. Clin Chim Acta. 2020;507:164-6.
107. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nat Rev Immunol. 2020;20(5):269-70.
108. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Song Y, Feng F, Qiu Y, et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19. Front Mol Biosci. 2020;7:157.
109. Nie Y, Wang G, Shi X, Zhang H, Qiu Y, He Z, et al. Neutralizing antibodies in patients with severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. J Infect Dis. 2004;190(6):1119-26.
110. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. The Lancet Infectious diseases. 2020;20(4):411-2.
111. De Biasi S, Tartaro DL, Meschiari M, Gibellini L, Bellinazzi C, Borella R, et al. Expansion of plasmablasts and loss of memory B cells in peripheral blood from COVID-19 patients with pneumonia. 2020;50(9):1283-94.
112. De Biasi S, Meschiari M, Gibellini L, Bellinazzi C, Borella R, Fidanza L, et al. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. Nat Commun. 2020;11(1):3434.
113. Chavele K-M, Merry E, Ehrenstein MR. Cutting edge: circulating plasmablasts induce the differentiation of human T follicular helper cells via IL-

www.SID.ir

Archive of SID

6 production. J Immunol. 201. 5-2482:(6)194;5.
114. Frasca D, Diaz A, Romero M, Landin AM, Blomberg BB. High TNF-α levels in resting B cells negatively correlate with their response. Exp Gerontol. 2014;54:116-22.
115. Frasca D, Romero M, Diaz A, Alter-Wolf S, Ratliff M, Landin AM, et al. A molecular mechanism for TNF-α-mediated downregulation of B cell responses. J Immunol. 2012;188(1):279-86.
116. Friederichs K, Schmitz J, Weissenbach M, Heinrich PC, Schaper F. Interleukin-6-induced proliferation of pre-B cells mediated by receptor complexes lacking the SHP2/SOCS3 recruitment sites revisited. European journal of biochemistry. 2001;268(24):6401-7.
117. Jego G, Bataille R, Pellat-Deceunynck C. Interleukin-6 is a growth factor for nonmalignant human plasmablasts. Blood. 2001;97(6):1817-22.
118. Merluzzi S, Frossi B, Gri G, Parusso S, Tripodo C, Pucillo C. Mast cells enhance proliferation of B lymphocytes and drive their differentiation toward IgA-secreting plasma cells. Blood. 2010;115(14):2810-7.
119. Rieckmann P, D'Alessandro F, Nordan RP, Fauci AS, Kehrl JH. IL-6 and tumor necrosis factor-alpha. Autocrine and paracrine cytokines involved in B cell function. J Immunol. 1991;146(10):3462-8.
120. Melenotte C, Silvin A, Goubet A-G, Lahmar I, Dubuisson A, Zumla A, et al. Immune responses during COVID-19 infection. Oncoimmunology. 2020;9(1):1807836.
121. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. The Journal of general virology. 2020;101(8):791-7.
122. Fung S-Y, Yuen K-S, Ye Z-W, Chan C-P, Jin D-Y. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. Emerging microbes & infections. 2020;9(1):558-70.
123. Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. 2020;33(7):824-5.
124. Zhou Y, He C, Wang L, Ge B. Post-translational regulation of antiviral innate signaling. European journal of immunology. 2017;47(9):1414-26.
125. Zhu J, Mohan C. Toll-like receptor signaling pathways--therapeutic opportunities. Mediators Inflamm. 2010;2010:781235.
126. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. Front Microbiol. 2019;10:1057.
127. Liu J, Wu P, Gao F, Qi J, Kawana-Tachikawa A, Xie J, et al. Novel immunodominant peptide presentation

www.SID.ir

Archive of SID

strategy: a featured HLA-A*2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitope stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. J Virol. 2010;84(22):11849-57.

128. Diao B, Wang C, 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.

129. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, Zhang N, Wang X-C, Yang X-P, 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.

130. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, 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.

131. Moon C. Fighting COVID-19 exhausts T cells. Nat Rev Immunol. 2020;20(5):277.

132. Rydyznski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. Cell .. 1012-996:(4)183;2020 e 19.

133. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. Jama. 2020;323(18):1775-6.

134. Teijaro JR, Walsh KB, Rice S, Rosen H, Oldstone MBA. Mapping the innate signaling cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2014;111(10):3799.

135. Isho B, Abe KT, Zuo M. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients. 2020;5(52).

136. Ni L, Ye F, Cheng M-L, Feng Y, Deng Y-Q, 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.

137. Broers AE, van Der Holt R, van Esser JW, Gratama JW, Henzen-Logmans S, Kuenen-Boumeester V, et al. Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. Blood. 2000;95(7):2240-5.

138. Shah KV, Daniel RW, Zeigel RF, Murphy GP. Search for BK and SV40 virus reactivation in renal transplant recipients. Transplantation. 1974;17(1):131-4.

139. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen THO ,Chromikova V, McMahon M, et al. A serological assay

www.SID.ir

Archive of SID

to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. medRxiv. 2020:2020.03.17.20037713.
140. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nature Medicine. 2020;26(6):845-8.
141. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. Emerg Infect Dis. 2020;26. 88-1478: (7).
142. Premkumar L, Segovia-Chumbez B. The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. 2020;5(480.
143. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis. 2020;71(16):2027-34.
144. Baumgarth N, Nikolich-Žugich J. Antibody Responses to SARS-CoV-2: Let's Stick to Known Knowns. 2020;205(9):2342-50.
145. Crawford KHD, Dingens AS, Eguia R, Wolf CR, Wilcox N, Logue JK, et al. Dynamics of neutralizing antibody titers in the months after SARS-CoV-2 infection. J Infect Dis. 2020:jiaa618.
146. Pepper M, Rodda L, Netland J, Shehata L, Pruner K, Morawski P, et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. Res Sq. 2020:rs.3.rs-57112.
147. Ripperger TJ, Uhrlaub JL, Watanabe M, Wong R, Castaneda Y, Pizzato HA, et al. Detection, prevalence, and duration of humoral responses to SARS-CoV-2 under conditions of limited population exposure. medRxiv. 2020:2020.08.14.20174490.
148. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman D, Bailey M, Mansour M, et al. SARS-CoV-2 infection induces robust, neutralizing antibody responses that are stable for at least three months. medRxiv; 2020.
149. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nature Medicine. 2020;26(8):1200-4.
150. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. 2020;5(52).

www.SID.ir

Archive of SID

The Role of the Host Immune System in SARS-CoV-2 Infection

Malekshahi A [1]**, *Khanizadeh S*** [2*]
1. MSc of Medical Virology, Department of Virology, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
2. PhD in Medical Virology, Assistant Professor, Department of Virology, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

Received: *13 March 2021* Accepted: *10 April 2021*

Abstract

***Background*:** The disease (COVID-2019) caused by (SARS-CoV-2) spread around the world. The new virus is a member of the Coronaviridae family and has been detected in various birds and mammals. The Spectrum of SARS-CoV-2 disease varies from asymptomatic infection to severe and often fatal disease. Immune responses against this SARS-CoV-2 are initiated by the innate immune system by the production of proinflammatory cytokines and chemokines. After that acquired immune responses begin, including cellular and hemoral immunity, are activated. The persistence of the antibody response to SARS-CoV-2 has not been determined precisely. There is a strong correlation between the neutralization antibody titer and the number of virus-specific T cells. The findings also show that both B and T cells participate in Immunological protection against viral infection. Understanding the behavior of SARS-CoV-2 in human host cells and its effect on the immune system can help to better understand the nature and pathogenesis of the virus. Furthermore, understanding the complexity of the function of immune system against the virus is necessary to developing new treatment protocols. However, there is a lot of controversy about the immune responses to this viral infection and its challenges, because the immune response against the SARS-CoV-2 virus is different from other coronavirus infections in many ways. According to the importance of this issue in this paper, while mentioning the structural features, virology of SARS-CoV-2 and its pathogenesis, immunological responses to this virus and the challenges are reviewed. For this purpose, review and original articles were collected from PubMed, Scopus, Google Scholar, and other reputable databases by using keywords such as COVID-19, Coronavirus, SARS-CoV-2, Pathogenesis, clinical features, Immune system, Antibody responses, B cell, T cell.

Keywords: SARS-CoV-2, Immune response, Humoral immunity, Cellular immunity, COVID-19.

Citation: Malekshahi A, Khanizadeh S. The Role of the Host Immune System in SARS-CoV-2 Infection .Yafte. 2021; 23(1):142-168.

www.SID.ir