

مقایسه مروری به بررسی ایمونولوژیکی SARS-CoV-2

مهديه عمادی^۱، جاوید تقی نژاد^{۲*}، آیدا غفارزاده^۳

۱. کارشناس ارشد بیوفیزیک، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
 ۲. کارشناس ارشد میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، واحد ملکان، دانشگاه آزاد اسلامی، ملکان، ایران
 ۳. کارشناس ارشد ژنتیک، گروه ژنتیک مولکولی، دانشکده علوم پایه، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۴/۳۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۱۰

زمینه و هدف بیماری کووید-۱۹ یک بیماری عفونی به شدت مسری می‌باشد که توسط یک کروناویروس جدید ایجاد می‌شود که می‌تواند از انسان به انسان از طریق تماس نزدیک منتقل شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی اطلاعات جدید در زمینه ایمونولوژی کووید-۱۹ می‌باشد.

مواد و روش‌ها در مطالعه مروری حاضر، از موتورهای جستجوی Google و Google Scholar و مقالات نمایه شده در پایگاه‌های علمی معتبر بین‌المللی از جمله Pub Med، MedLine و سایت بهداشت جهانی (WHO) که منتشر شده بودند استفاده گردید. در این مطالعه، مقالات منتشر شده درباره کووید-۱۹ و در حوزه ایمونولوژی بررسی شدند و مقالاتی که امکان دسترسی آزاد (Open Access) نداشتند و تنها به چکیده امکان دسترسی بود از مطالعه حذف شدند.

یافته‌ها در مجموع مطالعات صورت گرفته، میزان سیتوکین‌هایی مانند IL-10, IL-7, IL-2, G-CSF, TNF- α در سطح بالایی در بیماران مبتلا گزارش گردیده است. گیرنده ACE2 به عنوان گیرنده هدف ویروس کووید-۱۹ مطرح است که ویروس پس از ورود به ریه‌ها به آن متصل می‌شود، سپس تکثیر و مهار اولیه ویروس توسط IFN-I مهار می‌گردد. **نتیجه‌گیری** پس از بررسی مطالعات انجام شده مشخص شد تقویت سیستم ایمنی در برابر عفونت‌های ویروسی، حائز اهمیت است. این ویروس با ایجاد اختلال در تولید اینترفرون‌های نوع I و کاهش بیان در تولید MHC-I, II سیستم ایمنی را ضعیف و فرار می‌کند. از جمله راهکارهای مناسب برای مبارزه با کووید-۱۹ ساخت واکسن مناسب در راستای بهبود سیستم ایمنی و تولید سلول‌های T و سایتوکاین‌ها می‌باشد.

کلیدواژه‌ها:

کووید-۱۹، SARS-CoV-2، کروناویروس، ایمنی ذاتی، ایمنی تطبیقی.

۱. مقدمه

بیماری‌های اورژانسی بین‌المللی است که بهداشت جهانی اعلام کرده است [۱].

مطالعات اپیدمیکی کووید-۱۹ نشان‌دهنده شیوع این بیماری در یک بازار غذاهای دریایی در ووهان چین همراه بوده است. کارگری که در بازار غذاهای دریایی کار می‌کرد، به این نوع بیماری مبتلا شد که در ۲۶ دسامبر ۲۰۱۹ با داشتن علائمی همچون تب، سرفه، سرگیجه و سندروم تنفسی شدید در

اختلال‌های در اوایل دسامبر سال ۲۰۱۹ اولین پنومونی با منشأ ناشناخته در ووهان چین شناخته شد. این پاتوژن به‌عنوان یک ویروس RNA دار از جنس beta-coronavirus شناسایی گردید. این نوع کرونا ویروس شباهت‌های فیلوژنتیکی با SARS-CoV-3 دارد. این بیماری جزء

* نویسنده مسئول: جاوید تقی نژاد

نشانی: گروه میکروبیولوژی، واحد ملکان، دانشگاه آزاد اسلامی، ملکان، ایران

تلفن: ۰۹۳۷۴۴۷۱۱۷۲

رایانامه: jataghinejad@gmail.com

شناسه ORCID: 0000-0003-3333-267X

شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0003-4444-3244

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۷، شماره ۵، آذر و بهمن ۱۳۹۹، ص ۶۲۰-۶۱۳

آدرس سایت: http://jsums.medsab.ac.ir رایانامه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

سایت سازمان بهداشت جهانی (WHO) و موتور جستجوی Google انجام شد. در این پایگاه‌ها، از کلمات کلیدی هم‌چون COVID-19، Coronavirus، SARS-Cov-2، disease side-effects، Immunology Coronavirus استفاده شد.

مقالات پیدا شده که از اوایل سال ۲۰۲۰ تا جولای همان سال منتشر شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. در مجموع، ۲۷ مقاله انتخاب و وارد مطالعه حاضر شدند. معیارهای ورود، شامل مقالات با متن کامل و با کیفیت مرتبط با موضوع و معیارهای خروج، شامل مجلاتی بود که برای دریافت متن کامل مقاله، هزینه درخواست کرده بودند.

۳. یافته‌های پژوهش

۱.۳. ایمونوپاتولوژی کووید-۱۹

در ابتدا، میزان مرگ‌ومیر بر اثر کرونا ویروس جدید تقریباً ۲/۴ درصد گزارش شد که این میزان از مرگ، مربوط به سالمندان، افراد دارای بیماری‌های پیش‌زمینه‌ای همچون بیماران قلبی، دیابتی، آسم، فشارخون بالا، بیماران با سیستم ایمنی ضعیف و بیماران سرطانی می‌باشد. در بررسی Huang و همکاران در ووهان چین با مطالعه ۴۱ بیمار بستری مبتلا به کووید-۱۹، میزان سیتوکین‌های پیش‌التهابی از جمله IL-10, IL-2, IL-7, IL-10, IL-2, IL-7, IP-10, G-CSF, MIP-1A, MCP-1, TNF- α در سطح بسیار بالایی مشاهده شدند. یافته‌های مطالعه حاضر با مطالعات قبلی که در زمینه SARS و MERS انجام شده بود تطابق دارد و نشان از وجود سطح بالای سیتوکین‌ها در بیماران است [۹]. این به اصطلاح طوفان سیتوکین می‌تواند ابتدا به عفونت ویروسی و آسیب ریه ناشی از التهاب باشد که منجر به عوارض دیگری از جمله پنومونیت، سندرم حاد تنفسی حاد (ARDS)، نارسایی تنفسی، شوک، نارسایی اندام و مرگ بالقوه می‌شود. کالبدشکافی بیشتر یا بیوپسی برای درک جزئیات بیشتر در مورد این بیماری، ضروری است [۱۰]. بر اساس داده‌های بیمارستانی بستری، اکثر موارد COVID-19 (حدود ۸۰ درصد) بدون علامت یا علائم خفیف ارائه شده‌اند، در حالی که بقیه موارد، شدید یا بحرانی هستند [۶].

به نظر می‌رسد شدت و میزان مرگ‌ومیر COVID-19 خفیف‌تر از SARS و MERS است. با وجود داروهای مشابه بالینی مانند SARS و MERS، شایع‌ترین علائم COVID-19 تب، خستگی و علائم تنفسی از جمله سرفه، گلودرد و تنگی نفس است. اگرچه اسهال در حدود ۲۵-۲۰ درصد از بیماران مبتلا به SARS و MERS مشاهده شد اما علائم روده به‌ندرت

بیمارستان ووهان بستری شد [۲]. نرخ کشندگی کروناویروس SARS در سال ۲۰۰۳، ۱۰ درصد بود. همچنین در سال ۲۰۱۲ سندرم تنفسی MERS شایع شد که میزان مرگ‌ومیر با این ویروس ۳۵ درصد بود [۳].

COVID-19 یک ویروس پوشش‌دار با ژنومی به طول ۲۹/۸ کیلو باز می‌باشد. ژن‌های orf1a و orf1ab در انتهای ۵ ژنوم قرار دارند و پروتئین‌های pP1ab و pP1a به ترتیب کد می‌کنند. در انتهای ۳ ژنوم، چهار پروتئین ساختمانی؛ شامل پروتئین سطحی اسپایک (S)، پروتئین پوششی (E)، پروتئین غشایی (M) و پروتئین نوکلئوکسپید (N) و همچنین هشت پروتئین فرعی شامل ۳a, ۳b, ۶b, ۷a, ۷b, ۸b, ۹b, 14b, orf14 کد می‌شوند [۴-۵].

از آنجایی که از نظر ژنوم کروناویروس-۱۹ با SARS-Cov شباهت‌هایی دارد کمیسیون بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها (ICTV) 2019-nCoV را به‌عنوان سندرم تنفسی شدید (SARS-Cov-2) در ۱۱ فوریه ۲۰۲۰ طبقه‌بندی کرد [۶]. این شباهت‌هایی که بین SARS و COVID-19 وجود دارد وجود پروتئین a8 در هر دو ویروس است که در SARS دارای ۸۴ اسیدآمینو و در COVID-19 دارای ۱۲۱ اسیدآمینو می‌باشد و همچنین پروتئین b3 در کرونا ویروس SARS به طول ۱۵۴ اسیدآمینو و در COVID-19 دارای ۲۲ اسیدآمینو می‌باشد [۴-۵].

مهم‌ترین علائم بالینی این بیماری، شامل تب، سرفه، خلط، سردرد، استفراغ، اسهال، خستگی و درد قفسه سینه است. اطلاع از میزان شیوع این بیماری و غربالگری آن، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. بعد از تب دومین علائم بالینی این بیماری سرفه خشک می‌باشد. منظور از خلط در بیماری‌های ریوی شامل بقایای سلولی کشته‌شده و همچنین سلول‌های باکتریایی از بین رفته است که در بیماری‌های ریوی ویروسی وجود ندارد [۷]. برخی مطالعات نشان از حضور ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های دندریتیک و سیتوکاین‌ها به‌عنوان سلول‌های آسیب‌رسان به بافت ریه شناسایی شده‌اند. مطالعات مختلف ایمونولوژیکی نشان دادند که به دنبال عفونت‌های ویروسی تنفسی مونوسیت‌های بیان‌کننده CCR2 می‌توانند در نقش مخرب، ظاهر گردند و به ریه آسیب جدی برسانند [۸]. هدف از مطالعه مروری حاضر، بررسی تمامی جنبه‌های ایمونولوژیکی SARS-Cov-2 می‌باشد.

۲. مواد و روش‌ها

پژوهش مطالعه مروری حاضر با استفاده از پایگاه‌های علمی بین‌المللی از جمله PubMed، Medline، Google Scholar،

در بیماران مبتلا به COVID-19 گزارش شده است [۱۰]. در یکی دیگر از مشاهدات، شیوع ویروس‌های کرونا به دست آمده در جامعه بزرگسالان، بسیار زیاد (۹۰ تا ۱۰۰ درصد) است [۱۲-۱۱].

یافته‌هایی مشابه یافته اپیدمیولوژیک بیان شده برای MERS-CoV حاصل شده است که در آن، شدت بیماری با افزایش سن افزایش می‌یابد و بیماری شدید در بین کودکان مبتلا، شایع نیست [۱۳]. علاوه بر این، دوره COVID-19 به طور کلی در افراد با شرایط اساسی؛ مانند فشارخون بالا، دیابت قندی کنترل نشده و بیماری‌های قلبی و عروقی شدیدتر است [۱۴].

۲.۳. پاسخ‌های ایمنی ذاتی به عفونت SARS-CoV-2: کسب بینش از راهکارهای استفاده شده توسط SARS-CoV و MERS-CoV

گیرنده فرضی SARS-CoV-2، ACE2، عمدتاً در یک زیرمجموعه کوچک از سلول‌های ریه به نام سلول‌های آلوئول نوع ۲ بیان می‌شود. [۱۵]. گزارش شده است که SARS-CoV به طور مستقیم، سلول‌های ماکروفاژها و سلول‌های T را آلوده می‌کند که این امر، یک ویژگی مهم در پاتوژنز واسطه SARS-CoV است [۱۶]. این که SARS-CoV-2، هر سلول ایمنی را آلوده می‌کند یا خیر، هنوز ناشناخته است. تنها درصد کمی از مونوسیت‌ها / ماکروفاژها در ریه ACE2 را بیان می‌کنند [۱۵]. اگر ACE2 در سلول‌های ایمنی هدف بالقوه حداقل، بیان شود، ممکن است که گیرنده‌های دیگری وجود داشته باشند، یا از حالت‌های دیگر ورود به سلول از جمله تقویت وابسته به آنتی‌بادی استفاده شود. برای بالا بردن پاسخ ضدویروسی، سلول‌های ایمنی ذاتی باید تهاجم ویروس را اغلب با استفاده از الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) تشخیص دهند. برای ویروس RNA مانند کروناویروس، مشخص شده است که PAMPها به شکل RNA ژنومی ویروسی یا واسطه‌ها در حین تکثیر ویروسی از جمله dsRNA، توسط گیرنده‌های RNA اندوزومی، TLR3 و TLR7 و حسگر RNA سیتوزولی، RIG-I / MDA5 / شناسایی می‌شوند. این رویداد شناسایی، منجر به فعال شدن آبشار سیگنالینگ پایین دست، یعنی NF- κ B و IRF3، همراه با انتقال هسته‌ای آن‌ها می‌شود. در هسته، این عوامل رونویسی باعث بیان نوع I-IFN و سایر سایتوکاین‌های التهابی می‌شوند و این پاسخ‌های اولیه شامل خط اول علیه عفونت ویروسی در محل ورود است [۱۷].

عبور موفقیت‌آمیز پاسخ IFN-I می‌تواند در مراحل اولیه تکثیر ویروس و انتشار، آن را سرکوب کند. برای SARS-CoV

و MERS-CoV، پاسخ به عفونت ویروسی بر اساس IFN نوع I سرکوب می‌شود. هر دو کروناویروس، از چندین استراتژی استفاده می‌کنند تا در سیگنالینگ منجر به تولید IFN نوع I یا سیگنالینگ پایین دست IFNAR شوند. این استراتژی میرایی با شدت بیماری، ارتباط نزدیکی دارد [۱۸].

در مرحله الفاء IFN نوع I، SARS-CoV با سیگنالینگ پایین دست حس‌گرهای RNA به طور مستقیم یا غیرمستقیم مانند نشانه‌گذاری (ubiquitination) و تخریب RNA مولکول‌های آداپتور سنسور MAVS و TRAF3/6 و مهار انتقال هسته‌ای IRF3 دخالت می‌کند. MERS-CoV همچنین از بعضی از این استراتژی‌ها با مکانیسم اضافی مانند اصلاح هیستون سرکوب‌گر استفاده می‌کند [۱۹].

هنگامی که IFN نوع I ترشح شود، این دو ویروس، مجهز به مکانیسمی هستند که سیگنالینگ IFN مانند کاهش فسفوریلاسیون STAT1 را مهار می‌کند. پروتئین‌های ویروسی که در تعدیل این پاسخ IFN نوع I میزبان دخیل هستند، شامل پروتئین‌های ساختاری (مانند M، N) و پروتئین‌های غیرساختاری (پروتئین‌های ORF) هستند. بر اساس مقایسه توالی ژنومی، SARS-CoV شباهت کلی ژنومی را با SARS-CoV یا MERS-CoV، به ترتیب تقریباً ۷۹ درصد و ۵۰ درصد به اشتراک می‌گذارد. ژنوم SARS-CoV-2 همچنین حاوی مناطق ژن اضافی است (b، 13، 14، ۱۰). علاوه بر این، توالی اسیدهای آمینه برخی پروتئین‌های قلمداد شده SARS-CoV-2 فقط ۶۸ درصد شباهت را با SARS-CoV نشان می‌دهد؛ بنابراین، مقایسه توالی دقیق هر ناحیه ژن ممکن است پیش‌بینی بهتری را برای چگونگی مداخله SARS-CoV-2 با پاسخ ایمنی ذاتی میزبان انجام دهد [۲۰].

تا حدودی گمانه‌زنی است که SARS-CoV-2 از راهکارهای مشابهی برای تعدیل پاسخ ایمنی ذاتی میزبان استفاده می‌کند؛ به خصوص در تعدیل پاسخ IFN نوع I اما ممکن است مکانیسم‌های جدیدی کشف شود. در موارد شدید یا کشنده عفونت SARS-CoV یا MERS-CoV، افزایش هجوم نوتروفیل و مونوسیت-ماکروفاژها به طور مداوم مشاهده می‌شود [۱۶].

در یک مدل موش از عفونت SARS-CoV، بی‌نظمی I-IFN و مونوسیت-ماکروفاژهای التهابی، عامل اصلی پنومونی کشنده هستند. به همین دلیل، I-IFN بیش از حد با سلول‌های میلوئیدی نفوذیافته، علت اصلی اختلال عملکرد ریه است و بر نتیجه عفونت، تأثیر منفی می‌گذارد. گمانه‌زنی شده است که بر اثر عفونت SARS-CoV یا MERS-CoV، تأخیر در I-IFN کنترل اولیه ویروسی را به خطر می‌اندازد که منجر به هجوم نوتروفیل‌های بیش‌التهابی و مونوسیت-ماکروفاژها می‌شود.

نتیجه شدید، همراه است [۲۱]. جزئیات سرولوژی محدود SARS-CoV-2 گزارش شده است. در یک مطالعه مقدماتی، یک بیمار پیک IgM خاصی را در روز نهم پس از شروع بیماری نشان داد و انتقال آن به IgG در هفته دوم رسید. به طور جالب توجه، سرم ۵ بیمار مبتلا به COVID-19 تأیید واکنش متقاطع با SARS-CoV را نشان داد، اما درباره سایر کرونا ویروس‌ها این‌طور نبود. علاوه بر این، سرم بیماران قادر به خنثی کردن SARS-CoV-2 در یک سنجش پلاک *in-vitro*، نشان‌دهنده تأثیر احتمالی موفقیت‌آمیز پاسخ هومورال بود. این‌که آیا کینتیک/تیتراژ آنتی‌بادی اختصاصی با شدت بیماری در ارتباط است یا خیر هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است [۲۲].

پاسخ سلول T در SARS-CoV به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفت. در یک مطالعه با استفاده از ۱۲۸ نمونه بهبودیافته، گزارش شد که پاسخ‌های سلول $CD8^+$ -T از پاسخ‌های سلول $T-CD4^+$ شایع‌تر بودند. پاسخ سلولی T قوی با آنتی‌بادی خنثی‌کننده بالاتر، ارتباط معنی‌داری داشت؛ در حالی که تعداد بیشتری سیتوکین $Th2$ سرم ($IL-4$ ، $IL-5$ ، $IL-10$) در گروه کشنده مشاهده شد [۲۳]. برای نقشه‌برداری اپی‌توپ، بیشترین پاسخ (۷۰ درصد) در برابر پروتئین‌های ساختاری (اسپایک، پوششی، غشایی و نوکلئوکسید) یافت شد. در عفونت MERS-CoV، ظهور زودرس سلول‌های $CD8^+$ -T با شدت بیماری ارتباط دارد و در مرحله بهبود پس از بیماری، سلول‌های T یاور $Th1$ نوع غالب مشاهده می‌شوند [۲۳]. از آنجایی که نوتروفیل‌ها نقش مخربی در کلیه عفونت‌ها دارند، نقش محافظتی یا مخرب $Th17$ در عفونت کروناویروس انسانی بی‌پاسخ‌مانده است. شواهد فعلی قویاً نشان می‌دهند که پاسخ نوع $Th1$ کلیدی برای کنترل موفقیت‌آمیز SARS-CoV و MERS-CoV است و احتمالاً برای SARS-CoV-2 نیز صادق است. پاسخ سلول $CD8^+$ -T، حتی اگر بسیار مهم باشد، باید به خوبی کنترل شود تا باعث آسیب ریه نشود. از آنجاکه بیشتر اپی‌توپ‌های شناسایی شده برای هر دو ویروس بر پروتئین‌های ساختاری ویروسی متمرکز شده‌اند، نقشه‌برداری از اپی‌توپ‌های مشخص شده با SARS-CoV/MERS-CoV با آن‌هایی که از SARS-CoV-2 مشخص می‌شوند، آموزنده خواهد بود. اگر اپی‌توپ‌ها باهم تداخل داشته باشند در بین سه ویروس قابل‌شناسایی است و برای استفاده در ایمن‌سازی منفعل با استفاده از سرم بیماران بهبودیافته از SARS یا MERS می‌تواند مفید باشد. اپی‌توپ‌های سلول T، در طراحی واکسن واکنشی متقاطع که در آینده از هر سه کرونا ویروس انسانی محافظت کند، کمک خواهد کرد [۲۴ و ۹].

۴. بحث و نتیجه‌گیری

افزایش در این سلول‌های ایمنی ذاتی، عواقب وخیمی را به میزبان آلوده منتقل می‌کند که در سیستم ایمنی ریه، از جمله ذات‌الریه یا سندرم سختی حاد تنفسی بروز می‌کند. در عفونت SARS-CoV-2، سناریوی مشابه با میزان مختلفی از مداخلات ایمنی پیش‌بینی می‌شود. جالب اینجاست که انتقال ویروس حتی در افراد آلوده، بدون علامت، گزارش می‌شود. این ممکن است نشانگر تأخیر زودرس پاسخ ایمنی ذاتی باشد. بر اساس داده‌های جمع‌آوری شده برای عفونت کروناویروس قبلی، پاسخ ایمنی ذاتی، نقش مهمی در پاسخ‌های محافظتی یا مخرب ایفا می‌کند و ممکن است در پیچیدگی برای مداخله ایمنی باز شود. تکثیر ویروس‌های فعال بعداً منجر به تولید بیش‌ازحد I-FN و هجوم نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها شود که منابع اصلی سیتوکین‌های پیش‌التهابی هستند. با تغییرات مشابه در نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌های کل در طول COVID-19، SARS-CoV-2 احتمالاً باعث تأخیر در I-FN و از دست رفتن کنترل ویروسی در مرحله اولیه عفونت می‌شود. افراد مستعد مبتلا به COVID-19 افراد با بیماری‌های زمینه‌ای از جمله دیابت، فشارخون بالا و بیماری‌های قلبی عروقی هستند. علاوه بر این، در کودکان خردسال هنگامی که پاسخ ایمنی ذاتی، بسیار مؤثر است هیچ مورد شدیدی گزارش نشده است. این واقعیت‌ها نشان می‌دهند که پاسخ ایمنی ذاتی، یک عامل مهم برای نتیجه بیماری است. بر اساس این فرض که ایمنی ذاتی نقش اساسی دارد، می‌توان چندین مداخله پیشنهاد کرد. IFN نوع I، آنتاگونیست برخی از سیتوکین‌های التهابی کلیدی و داروهای ضدویروسی، برخی از این مثال‌ها هستند. هنگام استفاده از I-IFN برای معالجه، در مدل موش یا از عفونت SARS-CoV یا MERS-CoV، زمان‌بندی برای عملکرد محافظتی، کلیدی است [۱۶ و ۱۸].

۳.۳. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی: سرنخی برای توسعه واکسن در آینده

در SARS-CoV، هر دو اپی‌توپ سلول T و B به طور گسترده برای پروتئین‌های ساختاری، پروتئین‌های S، N، M و E نقشه‌برداری شدند. عفونت SARS-CoV باعث القای سروکونورسیون در ۴ روز اولیه پس از شروع بیماری می‌شود و تا ۱۴ روز در بیشتر بیماران مشاهده شد. IgG اختصاصی با ماندگاری طولانی و آنتی‌بادی خنثی‌کننده تا ۲ سال پس از عفونت گزارش می‌شود. برای عفونت MERS-CoV، سرولوژی در هفته دوم یا سوم شروع بیماری مشاهده می‌شود. برای هر دو نوع عفونت کروناویروس و پاسخ آنتی‌بادی ضعیف یا معوق با

به منظور استفاده از یک آزمایش سریع قادر به شناسایی IgM و IgG خاص برای SARS-CoV-2، می‌توان در نظر گرفت که مقادیر IgM طی ۲ هفته از ابتدای عفونت، ناپدید می‌شوند؛ بنابراین، با توجه به اینکه علائم عفونت طی ۱۴ روز ممکن است بروز کند، در بیشتر موارد، تشخیص دقیق زمان ابتلا به ویروس، دشوار است. در نتیجه، اگر مقادیر ایمنوگلوبولین به اندازه کافی در زمان آزمایش زیاد نباشد، می‌توان منفی‌های کاذب را ثبت کرد [۲۳].

عفونت SARS-CoV-2 همچنین می‌تواند در بین بیماران بدون علامتی منتقل شود که بار زیادی از ویروس داشته باشند بدون اینکه علائمی نشان دهند. به همین دلیل، مدیریت شیوع ویروس، بسیار دشوار است. به منظور حل این مشکل، استفاده از سریع‌ترین آزمون‌ها برای تشخیص ترکیبی IgG و IgM مطلوب خواهد بود. این آزمون‌های سریع می‌توانند ظرف ۱۵ دقیقه به طور هم‌زمان حضور IgM و IgG در سرم را تشخیص دهند و می‌توانند پیش‌بینی کنند که بیمار در کدام مرحله از عفونت است. حساسیت و ویژگی این آزمون‌ها بر ۳۹۷ نمونه خون از بیمارانی که جواب آزمون آنها به روش سواب‌نازوفارنکس برای عفونت SARS-CoV-2 مثبت شد و روی ۱۲۸ بیمار با نتیجه آزمون منفی و بدون علامت اما بالقوه که در معرض خطر ابتلا به عفونت بر اساس معیارهای اپیدمیولوژیک بودند، ارزیابی شد [۱۶].

نتایج این مطالعه نشان داد که از ۳۹۷ نمونه خون از بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2، ۳۵۲ مورد، مثبت شده‌اند. از طرف دیگر، ۱۲ مورد از ۱۲۸ نمونه خون که دارای سواب نازوفارنکس منفی SARS-CoV-2 بودند نیز مثبت شدند؛ بنابراین، این آزمایش به ترتیب در گروه اول و دوم بیماران با حساسیت ۸۸/۶۶ درصد و ۹۰/۶۳ درصد بود. علاوه بر این، ۶۴/۴۸ درصد از بیماران مثبت (۲۵۶/۳۹۷) به طور هم‌زمان آنتی‌بادی IgM و IgG داشتند؛ بنابراین، آزمایش سریع برای تشخیص ترکیبی IgG و IgM اختصاصی برای SARS-CoV-2 حساس و خاص است. با این حال، ۱۰۰ درصد مطمئن نیستند، از این رو، خطر ثبت موارد مثبت کاذب یا موارد منفی کاذب، وجود دارد. در حال حاضر این آزمایش نشان‌دهنده یک آزمایش ایمنولوژیک مهم با هدف شناسایی مرحله دقیق عفونت به منظور انجام یک درمان دارویی مناسب‌تر است؛ بنابراین، به منظور شناسایی سریع بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 و جلوگیری از انتقال سریع ویروس، مطلوب است که این آزمون‌ها حساس‌تر و خاص‌تر شوند [۲۷].

فعال‌سازی Th1/Th17 توسط لنفوسیت‌های T کمکی می‌تواند به تشدید پاسخ التهابی کمک کند؛ درحالی‌که لنفوسیت‌های B تولید آنتی‌بادی‌های خاص برای SARS-CoV-2 باهدف خنثی‌سازی ویروس را فراهم می‌کنند. به طور گسترده‌ای شناخته شده است که قبل از تولید ایمنوگلوبولین‌های G با وابستگی بالا (IgG) برای ایمنی طولانی‌مدت و حافظه ایمنولوژیکی، ایمنوگلوبولین‌های M (IgM) اولین خط دفاعی را در هنگام عفونت‌های ویروسی فراهم می‌کنند. بر این اساس، تشخیص IgM در سرم در معرض قرار گرفتن اخیر ویروس را نشان می‌دهد، درحالی‌که تشخیص IgG نشان می‌دهد که قرار گرفتن در معرض این بیماری چند روز قبل رخ داده است. با این حال، داده‌های خاص در مورد پاسخ سیستم ایمنی بدن در طول عفونت SARS-CoV-2 هنوز وجود ندارد و بیشتر این‌ها بر اساس دانش به‌دست‌آمده در سال‌های گذشته در طول عفونت‌های SARS-CoV و MERS-CoV است [۹].

گزارش شده است که پس از عفونت SARS-CoV، IgM می‌تواند پس از ۳-۶ روز در خون بیماران تشخیص داده شود، درحالی‌که IgG پس از ۸ روز قابل تشخیص است. به طور مشابه، برای عفونت MERS-CoV، سرولوژی آنتی‌بادی در هفته دوم یا سوم شروع بیماری مشاهده شد. برای هر دو نوع عفونت کروناویروس، پاسخ آنتی‌بادی با تأخیر و ضعیف، با نتایج شدید همراه بود. Thevarajan و همکاران، مکانیسم بالقوه‌ای را که سیستم ایمنی بدن در جریان عفونت SARS-CoV-2 به کار می‌گیرد را تعریف کرده‌اند [۲۶-۲۵ و ۲۲].

این مطالعه با استفاده از نمونه خون از یک بیمار ۴۷ ساله که از ووهان با علائمی که شامل بی‌حسی، گلودرد، سرفه خشک و تب بود انجام شد. نمونه خون در چهار مرحله مختلف بیماری، قبل و بعد از بهبودی گرفته شد. نتایج نشان داد که IgM و IgG به تدریج از روز ۷ به ۲۰ افزایش می‌یابد. به طور خاص، محققان نشان دادند که ۷-۹ روز پس از شروع علائم، غلظت بالای سلول‌های تخصصی یاور T(Th)، سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و سلول‌های B در نمونه خون تشخیص داده شدند. این مطالعه نشان داد که در یک بیمار فاقد بیماری‌های هم‌زمان، عفونت SARS-CoV-2 باعث ایجاد پاسخ ایمنی بسیار شبیه به پاسخ ایمنی مشاهده شده طی عفونت MERS-Cov می‌شود و پاسخ ایمنی سازگار اولیه ممکن است با نتایج بالینی بهتری، مرتبط باشد. به همین ترتیب، ژو پت آل دریافت که یک بیمار، ۹ روز پس از شروع بیماری، پیک اختصاصی ویروس IgM را ایجاد کرده و انتقال به IgG در هفته دوم رخ داده است [۲۳].

تعارض منافع

نویسندگان مقاله، هیچ‌گونه تعارضی در منافع اعلام نکردند.

References

- [1]. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DS, Du B. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020 Apr 30; 382[18]:1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- [2]. Fan W, Su Z, Bin Y, Yan-Mei C, Wen W, Zhi-Gang S, Yi H, Zhao-Wu T, Jun-Hua T, Yuan-Yuan P, Ming-Li Y, Holmes Edward C., Zhang Yong-Zhen. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579[7798]:265-9. doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3
- [3]. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, Wang Q, Xu Y, Li M, Li X, Zheng M. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2020 Feb 27. doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008
- [4]. Tavakoli A, Vahdat K, Keshavarz M. Novel coronavirus disease 2019 [COVID-19]: an emerging infectious disease in the 21st century. *ISMJ*. 2020 Jan 10; 22[6]:432-50. DOI: 10.29252/ismj.22.6.432
- [5]. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, Sheng J. Genome composition and divergence of the novel coronavirus [2019-nCoV] originating in China. *Cell host & microbe*. 2020 Feb 7. DOI: 10.1016/j.chom.2020.02.001
- [6]. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Feb 24. DOI: 10.1016/S0140-6736[20]30183-5
- [7]. Kazemina M, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Khaledi-Paveh B, Salari N, Mohammadi M, Sabbaghchi M. Fever and Cough are Two Important Factors in Identifying Patients with the Covid-19: A Meta-Analysis. *Journal of Military Medicine*. 2020 Feb 1;22[2]:193-202. DOI:10.30491/JMM.22.2.193
- [8]. Karimi M, Bolandian M, Mirzaei Nodoushan M. A Review on the Mechanisms Involved in the Immunopathogenesis of SARS-CoV-2. *Journal Mil Med*. 2020 Apr 10;22[2]:147-60. DOI: 10.30491/JMM.22.2.147
- [9]. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020 Mar 1;38[1]:1-9. DOI: 10.12932/AP-200220-0772
- [10]. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395:507-13. doi.org/10.1016/S0140-6736[20]30211-7
- [11]. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 [COVID-19]: situation report, 82.
- [12]. Gorse GJ, Patel GB, Vitale JN, O'Connor TZ. Prevalence of antibodies to four human coronaviruses is lower in nasal secretions than in serum. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2010 Dec 1;17[12]:1875-80. doi:10.1128/CVI.00278-10.
- [13]. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, Bouchama A, Luke T, Baillie JK, Al-Omari A, Hajeer AH, Senga M, Denison MR, Nguyen-Van-Tam JS. Middle East respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017 Feb 9;376[6]:584-94. DOI: 10.1056/nejmsr1408795
- [14]. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020 Mar 11. doi.org/10.1016/S0140-6736[20]30566-3
- [15]. Zhu N, Zhang D, Wang W. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 [published January 24, 2020]. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- [16]. Dandekar AA, Perlman S. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nature reviews immunology*. 2005 Dec;5[12]:917-27. doi: 10.1038/nri1732
- [17]. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2016 Aug;14[8]:523. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81
- [18]. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *In Seminars in Immunopathology 2017 Jul [Vol. 39, No. 5, pp. 529-539]*. Springer Berlin Heidelberg. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x
- [19]. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS coronaviruses with the antiviral interferon response. *In Advances in virus research 2016 Jan 1 [Vol. 96, pp. 219-243]*. Academic Press. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.08.006
- [20]. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb 22; 395[10224]:565-74. Doi: 10.1016/S0140-6736[20]30251-8.
- [21]. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, Gao GF. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral research*. 2017 Jan 1; 137:82-92. DOI: 10.1016/j.antiviral.2016.11.006
- [22]. Zhou P, YANG X, wANG XG, HU B, ZHANG w. Si Hr, zHu v, li B, HuanG cl, cHen HD, cHen J, luo v, Guo H, JianG rD, liu MQ, cHen v, SHen Xr, WanG X, zHenG XS, zHao K, cHen QJ, DenG F, liu ll, van B, zHan FX, WanG vy, Xiao GF, SHI zl. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579:270-3. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- [23]. Li CK, Wu H, Yan H, Ma S, Wang L, Zhang M, Tang X, Temperton NJ, Weiss RA, Brechlev JM, Douek DC. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *The Journal of Immunology*. 2008 Oct 15; 181[8]:5490-500. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.8.5490>
- [24]. Shin HS, Kim Y, Kim G, Lee JY, Jeong I, Joh JS, Kim H, Chang E, Sim SY, Park JS, Lim DG. Immune responses to Middle East respiratory syndrome coronavirus during the acute and convalescent phases of human infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Mar 5;68[6]:984-92. DOI: 10.1093/cid/ciy595
- [25]. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, Sun R, Wang Y, Hu B, Chen W, Zhang Y. Development and clinical application of a rapid IgM - IgG combined antibody test for SARS - CoV - 2 infection diagnosis. *Journal of medical virology*. 2020 Feb 27.
- [26]. Thevarajan J, Nguyen TH, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, Jia X, Nicholson S, Catton M, Cowie B, Tong SY. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature medicine*. 2020 Apr;26[4]:453-5. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2
- [27]. Cristina S, Concetta R, Francesco R, Annalisa C. SARS-Cov-2 infection: Response of human immune system and possible implications for the rapid test and treatment. *International Immunopharmacology*. 2020 Apr 16:106519.

A review of the SARS-Cov-2 immunological study

Mahdieh Emadi¹, Javid Taghinejad*², Ayda Ghaffarzadeh³

1. MSc Biophisic, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. MSc Microbiology, Department of Microbiology, Malekan Branch, Islamic Azad University, Malekan, Iran
3. MSc Genetic, Department Molecular Genetics, Faculty of Basic Sciences, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

Abstract

Introduction: COVID-19 is a highly contagious infectious disease caused by a new coronavirus that can be transmitted from person to person through close contact. The aim of the present study is to investigate new information in the field of COVID-19 immunology.

Materials and Methods: The present study uses Google and Google Scholar search engines and articles indexed by reputable international scientific databases including Pub Med, MedLine, and the World Health Organization (WHO). In this study, published articles about COVID-19 and field of immunology were reviewed, and articles that did not have free access (Open Access) and only access to abstracts were excluded from the study.

Results: In total, studies have been suggested that the amount of cytokines such as IL-10, IL-7, IL-2, G-CSF, and TNF- α has been reported at high levels in patients. The ACE2 receptor is the target receptor for the Covid-19 virus, which binds to it after entering the lungs then IFN-I inhibit the primary replication and inhibition of the virus.

Conclusion: After reviewing the articles, it was found that strengthening the immune system against viral infections is very important. The virus weakens the immune system by disrupting the production of type I interferon and reducing expression in the production of MHC-I, II. One of the best ways to fight COVID-19 is to get the right vaccine to boost immune system and produce T cells and cytokines.

Received: 2020/07/21

Accepted: 2020/08/31

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, innate immunity, adaptive immunity.