

## ایمونوپاتوژنز، تشخیص و درمان COVID-19

مبینا جلالوند<sup>۱،۲</sup>، مریم اختری<sup>۱،۲</sup>، الهام فرهادی<sup>۱،۲\*</sup> و مهدی محمودی<sup>۱،۲\*</sup><sup>۱</sup>تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شریعی، مرکز تحقیقات روماتولوژی<sup>۲</sup>تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات التهاب

## چکیده

ویروس SARS-CoV-2 عضوی از خانواده‌ی کروناویروسها است که در اواخر سال ۲۰۱۹ در کشور چین باعث پدید آمدن اپیدمی بیماری تنفسی کووید-۱۹ و در نهایت همه‌گیری جهانی این بیماری شد. ژنگان (genome) این ویروس شباهت ۷۹ درصدی به ویروس SARS-CoV دارد و برای ورود به سلول، مشابه ویروس SARS-CoV از رسپتور ACE2 استفاده می‌کند. شایع‌ترین علائم این بیماری شامل تب، سرفه و درگیری ریوی است که گاهی با علائم دستگاه گوارش نیز همراه است. کاهش تعداد و عملکرد لنفوسیت‌ها و افزایش شدید فعالیت التهابی لوکوسیت‌ها از عوارض ایمنی شناسی این بیماری است. اگر پاسخ‌های سیستم ایمنی در برابر ویروس کافی و مناسب نباشد بیماری وارد حالت حاد و شدید خود می‌شود. در این حالت فعالیت سلول‌های ایمنی سبب افزایش بیش از حد میزان سایتوکاین‌ها در خون و القای طوفان سایتوکاینی شده و سبب آسیب‌های سیستمی قلبی، ریوی و کلیوی و در نهایت مرگ می‌شود. همچنین آسیب ریوی سبب فیبروزی شدن بافت ریه، سخت شدن تنفس، کاهش سطح اکسیژن خون شریانی می‌شود. تا کنون هیچ داروی اختصاصی برای درمان بیماران کووید-۱۹ شناسایی نشده است اما داروها و روش‌هایی که در کنترل و بهبود بیماری SARS مانند کلروکین، هیدروکسی کلروکین و پلاسما تراپی موثر بوده‌اند از جمله مواردی هستند که نیاز به بررسی بیشتری دارند. در این مقاله مروری به بررسی روند ایمونوپاتوژنز بیماری کووید-۱۹ و درمان‌های ممکن اثربخش در بهبود این بیماری می‌پردازیم.

کلیدواژگان: کووید-۱۹، ایمونوپاتوژنز، کروناویروس، التهاب

\* نویسنندگان مسئول، تلفن: ۰۲۱۸۸۲۲۰۰۶۷، پست الکترونیکی: [farhadie@tums.ac.ir](mailto:farhadie@tums.ac.ir) و [mahmoudim@tums.ac.ir](mailto:mahmoudim@tums.ac.ir)

## مقدمه

civets به عنوان میزبان واسط برای انتقال ویروس SARS-CoV از خفاش‌های horseshoe bats به انسان شناخته شدند (۵). همچنین در سال ۲۰۱۲ اپیدمی دیگری توسط کروناویروس سندروم تنفسی خاورمیانه، مرس (Middle East Respiratory Syndrome-related Coronavirus) MERS-CoV برای اولین بار در عربستان سعودی مشاهده و باعث ابتلای ۱۰۱۲ نفر و مرگ ۳۷۶ نفر مورد شد (۶). مخزن طبیعی ویروس MERS-CoV، گونه‌های مختلفی از خفاش‌ها مانند *Taphozous perforatus*، *Rhinopoma hardwickii* و *Pipistrellus kuhlii* معرفی شد و میزبان واسط آن شترهای *Dromedary camels* بود (۷، ۸). در بیماران که مبتلا به مرس، کووید-۱۹ و سارس هستند آسیب ریوی وسیع دیده می‌شود که در برخی از بیماران به سندروم زجر تنفسی حاد (Acute Respiratory Distress Syndrome) ARDS منجر می‌شود. تغییر در تعادل سلول‌های ایمنی و تولید غیر قابل کنترل سایتوکاین‌های مختلف از علل ایجاد ARDS است. بنابراین آنچه در پاتوژنز این بیماری بسیار اهمیت دارد واکنش‌های دفاعی سیستم ایمنی فرد در مقابل ویروس است (۹).

کروناویروس سندروم تنفسی حاد ۲ یا سارس (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) SARS-CoV-2 باعث بروز بیماری کووید-۱۹ (Coronavirus disease-2019) می‌شود، به عنوان عامل همه‌گیری جهانی یا پاندمی این بیماری در سال ۲۰۲۰ توسط سازمان جهانی بهداشت شناخته شده است (۱). شروع اپیدمی ویروس SARS-CoV-2 در دسامبر سال ۲۰۱۹ و در شهر ووهان، استان هوبی، کشور چین بود که بیماران با پنومونی همراه با علائمی چون تب، سرفه‌ی خشک، تنگی نفس و درد عضلانی مشاهده شدند (۲). این بیماری باعث مبتلا شدن ۸۶۰۱۸۱ نفر و مرگ ۴۲۳۴۵ نفر تا تاریخ اول آوریل ۲۰۲۰ در ۱۹۵ کشور شده است و بیش از ۴۴ هزار مورد ابتلا به بیماری و ۲۸۰۰ مورد مرگ ناشی از آن در ایران گزارش شده است (۳). در سال‌های گذشته دو اپیدمی دیگر توسط دو کروناویروس دیگر ایجاد شده است. در سال ۲۰۰۲ اپیدمی کروناویروس سندروم تنفسی حاد SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus) که منشا آن از خفاش‌ها بود در چین شروع شد و به طور کلی در ۲۸ کشور، ۸۰۹۶ مبتلا و ۷۷۴ مورد مرگ ایجاد کرد (۴). پستانداران Palm

## ویروس شناسی SARS-CoV-2

## نحوه ی ورود به سلول و تکثیر ویروس

کروناویروسها دارای پوشش و RNA تک رشته‌ای مثبت (positive[sense] single-stranded RNA, +ssRNA) حاوی کلاهک 5' و دم پلی A هستند که اندازه‌ی آنها حدود ۱۲۰-۸۰ نانومتر است و عمدتاً بیماری‌های روده‌ای یا تنفسی ایجاد می‌کنند (۱۰ و ۱۱). ویروس‌های SARS-CoV-2، SARS-CoV و MERS-CoV جزء جنس بتاکروناویروسها هستند. ژنگان ویروس SARS-CoV-2 به میزان ۷۹٪ با SARS-CoV و ۵۰٪ با MERS-CoV یکسان است (۱۲). ژنگان کروناویروسها دارای تعدادی (معمولاً ۶ یا ۱۰ عدد) توالی چارچوب خوانش باز، ORFs (Open Reading Frames) است. چارچوب اول که شامل ORF1a و ORF1b است، حدود دو سوم ژنگان ویروس را تشکیل می‌دهد، به یک مجموعه بزرگ چند پروتئینی ترجمه می‌شود و مسئول رمزگذاری پروتئین‌های غیرساختاری nsp (Nonstructural protein) تشکیل دهنده‌ی مجموعه‌ی رپلیکاز - ترنسکریپتاز ویروس (nsp1-nsp16) است. چهار ORF دیگر که یک سوم ژنگان را تشکیل می‌دهند به ترتیب پروتئین‌های اسپایک (Spike, S)، پوشش ویروس (Envelope, E)، غشاء (Membrane, M) و نوکلئوکسپید (Nucleocapsid, N) را رمزگذاری می‌کنند. در اطراف نوکلئوکسپید کروناویروسها یک غشاء دو لایه وجود دارد که پروتئین‌های زائده روی آن وجود دارند (۱۳-۱۶).

**ایمونوپاتوژنز**

ویروس SARS-CoV-2 از طریق تماس مستقیم و یا قطرات تنفسی از انسان به انسان منتقل می‌شود (۱۷). دوره کمون بیماری بین ۲/۱ تا ۱۱/۱ روز است و احتمالاً می‌تواند بدون علائم نیز منتقل شود (۱۸). درحالی که میزان مرگ و میر ناشی از آنفولانزا در جهان کمتر از ۱ درصد است میزان مرگ در مبتلایان به این ویروس در کل جهان بیش از ۳/۷ درصد برآورد شده است (۱۹). اگرچه روند پاتوژنز بیماری هنوز به خوبی شناخته نشده است اما مطالعات انجام شده تاکنون نشان داده است که مشابه با بیماری‌های SARS و MERS، در بیماران مبتلا به این ویروس نیز تعداد لوکوسیت‌های رده لنفوئیدی کاهش و میزان سایتوکاین‌های التهابی افزایش می‌یابد و احتمالاً پاسخ‌های التهابی بیش از اندازه‌ی سیستم ایمنی ذاتی به ویروس، پنومونی و آسیب به بافت ریه عامل اصلی مرگ و میر بالای این ویروس است (۲۰). تب، سرفه، دردعضلانی، پنومونی و درگیری ریه با تظاهرات غیر طبیعی در سی تی اسکن (GGO ground glass opacity) به ترتیب شایع‌ترین علائم بیماری هستند که درگیری‌های ریه در ۲۹٪ افراد منجر به سندروم ARDS می‌شود (۲۱).

## نحوه‌ی عرضه‌ی آنتی‌ژن ویروسی به سلول‌های ایمنی

از آنجایی که تکثیر ویروس‌ها در داخل سلول‌ها انجام می‌گیرد آنتی‌ژن‌های ویروسی پس از قطعه قطعه شدن توسط

و پاسخ‌های التهابی حاد در منطقه آسیب آغاز می‌شود که منجر به افزایش جریان خون و فراخوانی سایر لوکوسیت‌ها به منطقه آسیب می‌گردد (۲۹، ۳۰).

با فعال شدن گیرنده‌های PRRs، همچون گیرنده‌های اندوزومی TLR3 و TLR7 (Toll Like Receptor) و سنسورهای سیتوزولی RIG-1 (Retinoic acid-Inducible Gene 1) و MDA5 (Melanoma Differentiation-Associated protein 5) توسط RNA ویروسی، رونویسی از ژن‌های درگیر در پاسخ‌های التهابی القا می‌شود. این ژن‌ها سایتوکاین‌های التهابی همچون اینترفرون تیپ یک (IFN-I) (Interferons) شامل اینترفرون آلفا و بتا (IFN- $\alpha$  و IFN- $\beta$ ) و پروتئین‌های ضد میکروبی را در بر می‌گیرند. اینترفرون‌های تیپ یک نقش اصلی را در دفاع علیه عفونت‌های ویروسی بازی می‌کنند. این سایتوکاین‌های التهابی باعث بلوغ سلول‌های DC، افزایش فعالیت سایتوتوکسیک سلول‌های کشنده طبیعی NK (Natural Killer) و تمایز لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک اختصاصی ویروس می‌شوند و بنابراین نقش مهمی در ارتباط میان ایمنی ذاتی و اکتسابی ایفا می‌کنند (۳۱). کروناویروس‌ها با مهار مسیر پیام‌رسانی IFN مرحله اولیه پاسخ سیستم ایمنی به ویروس را دچار اختلال می‌کنند و منجر به حاد شدن روند بیماری می‌شوند.

پپتیدهای ویروسی عرضه شده توسط مولکول‌های MHC-I, II باعث فعال شدن سیستم ایمنی اکتسابی از طریق فعال شدن لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک و کمکی و همچنین ایمنی هومورال اختصاص ویروس می‌شوند. همانند سایر عفونت‌های ویروسی، آنتی‌بادی‌هایی از نوع ایمونوگلوبولین (Immunoglobulin) IgG و IgM علیه ویروس توسط سیستم ایمنی هومورال ساخته می‌شوند. آنتی‌بادی‌های IgM در انتهای هفته دوم بیماری از بین می‌روند، در حالی که آنتی‌بادی‌های IgG می‌توانند برای مدت طولانی باقی بمانند و بنابراین احتمالاً باعث حفاظت در برابر ویروس می‌شوند (۳۲).

تفاوت‌های ژنتیکی در افراد مختلف با پاسخ‌های متفاوت آنها نسبت به ویروس همراه است. بنابراین حذف مناسب ویروس از بدن، به سلامت و ویژگی‌های ژنتیکی از جمله هاپلوتایپ‌های HLA بیمار وابسته است. اگر پاسخ‌های سیستم ایمنی اکتسابی در برابر ویروس کافی و مناسب نباشد بیمار وارد حالت دوم یعنی حالت حاد و شدید بیماری می‌شود. در این حالت عملکرد سیستم ایمنی در برابر ویروس مختل می‌شود که با لنفوپنی یا کاهش تعداد لنفوسیت‌های خون  $T_{CD4}^{+}$  و  $T_{CD8}^{+}$ ، افزایش تعداد نوتروفیل‌ها و هجوم مونوسیت‌ها- ماکروفاژها به بافت ریه همراه است که منبع تولید بیش از حد واسطه‌های التهابی هستند. مطالعات نشان داده است که در مرحله حاد این بیماری

مولکول‌های کمپلکس سازگاری بافتی کلاس یک MHC-I (Major Histocompatibility Complex-I) یا (Human Leukocyte Antigen-I) HLA-I در سطح سلول‌ها قرار می‌گیرند. سپس مجموعه MHC همراه با پپتیدهای ویروسی توسط گیرنده‌های TCR (T Cell Receptor) در سطح لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک  $T_{CD8}^{+}$  شناسایی می‌شوند و بعد مکانسیم‌های cell-cytotoxicity باعث القای مرگ سلولی و از بین رفتن سلول آلوده به ویروس می‌شوند. همچنین اگر پروتئین‌های ویروسی توسط سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن، APCs (Antigen Presenting Cells) همچون ماکروفاژها، لنفوسیت‌های B و سلول‌های دندریتی (Dendritic Cells) DCs پردازش و عرضه شود، این سلول‌ها با عرضه آنتی‌ژن توسط مولکول‌های MHC-II سبب فعال شدن سلول‌های T کمکی  $T_{CD4}^{+}$  می‌شوند. با توجه به اینکه گیرنده‌های سطح سلول‌های T، مولکول‌های HLA به همراه پپتیدهای متصل به آنها را شناسایی می‌کنند، مطالعات مختلف نشان داده است که بعضی از انواع HLA با ریسک ابتلای افراد و شدت بیماری در اثر SARS-CoV و MERS-CoV در ارتباط هستند. برای مثال *HLA-B\*4601* و *HLA-B\*5401* احتمال ابتلای افراد به ویروس SARS-CoV را افزایش می‌دهند و همچنین در افراد دارای *HLA-B\*4601* بیماری با شدت بیشتر بروز پیدا می‌کند (۲۷). همچنین *HLA-DRB1\*11:01* و *HLA-DQB1\*02:02* در ارتباط با احتمال ابتلای افراد به MERS-CoV هستند (۲۸). در مورد ارتباط پلی‌مورفسم‌های ژن‌های HLA با بروز بیماری COVID-19 هنوز تحقیقاتی انجام نگرفته است.

#### پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی برای مقابله با ویروس و القای طوفان سایتوکینی

با توجه به شباهت ژنگان ویروس SARS-CoV و SARS-CoV-2 انتظار می‌رود پاتوژن این دو ویروس نیز شباهت‌هایی با هم داشته باشد. پاسخ‌های ایمنی به ویروس SARS-CoV-2 را می‌توان در دو حالت دسته‌بندی کرد. در حالت اول، پاسخ‌های اختصاصی سیستم ایمنی باعث حذف ویروس از بدن می‌شود و بنابراین از ورود بیمار به مرحله حاد بیماری جلوگیری به عمل می‌آید.

ویروس‌هایی که بافت پوششی را هدف قرار می‌دهند در سلول‌های این بافت تکثیر می‌یابند. پس از مرگ سلول‌های آلوده به ویروس، الگوهای مولکولی پاتوژنی (Pathogen Associated Molecular Pattern) PAMPs همچون گلیکوپروتئین‌ها، لیپو پلی‌ساکاریدها و موتیف‌های نوکلئیک اسیدی ویروس‌ها توسط گیرنده‌های شناسایی کننده پاتوژن (Pathogen Recognition Receptors) PRRs در سلول‌های ایمنی ذاتی شناسایی می‌شوند

عملکرد سلول‌های  $T_{CD4}^+$  مختل می‌شود و میزان تولید اینترفرون گاما  $IFN-\gamma$  و فاکتور نکروزدهنده آلفا،  $TNF-\alpha$  (Tumor Necrosis Factor-alpha) در این سلول‌ها کاهش می‌یابد. همچنین سلول‌های  $T_{CD8}^+$  دچار خستگی (Exhaustion) و کاهش فعالیت می‌شوند و میزان عوامل خستگی این سلول‌ها همچون پرفورین (Perforin)، گرانزیم B (Granzyme B) و پروتئین مرگ سلولی ۱ (PD-1 Programmed Cell Death-1) افزایش می‌یابد. بنابراین به نظر می‌آید که درهم ریختن تعادل و هموستازی بین سلول‌های ایمنی نقش مهمی را در روند بیماری‌زایی این ویروس ایفا می‌کند (۳۳-۳۵). با اختلال در عملکرد سیستم ایمنی، تکثیر ویروس ادامه می‌یابد، سلول‌های آسیب دیده ریه باعث القای پاسخ‌های التهابی بیش از حد و تولید بیش از اندازه سایتوکاین‌های التهابی همچون  $TNF-\alpha$ ، اینترلوکین (Interleukin) یک بتا  $IL-1\beta$  و  $IL-6$  از سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی، ماکروفاژها و گرانولوسیت‌ها و موجب القای طوفان سایتوکاینی (Cytokine Storm) می‌شوند (۳۳).

طوفان سایتوکاینی ایجاد شده و پاسخ سیستم ایمنی ذاتی به آسیب‌های بافتی ناشی از ویروس می‌تواند با فراخوانی نوتروفیل‌ها سبب آسیب حاد ریوی ALI (Acute Lung Injury) و القای سندروم زجر تنفسی ARDS در بیماران شود، که با اختلال در عملکرد ریه، کاهش اکسیژن خون و سخت شدن تنفس در آنها همراه است. طوفان سایتوکاینی باعث القای تولید مولکول هیالورانان HA (Hyaluronan) در بافت ریه، فیبروز و سفت شدن بافت و مختل شدن عملکرد ریه می‌شود (۳۳، ۳۶). نمونه‌های بافتی گرفته شده از بیماران حاد نشان از وجود لوکوسیت‌های التهابی در بافت ریه دارد و همچنین آسیب‌های ریوی منتشر در بافت ریه را به صورت دو طرفه نشان می‌دهد (۳۷، ۳۸). سایتوکاین‌های التهابی در طوفان سایتوکاینی می‌توانند وارد جریان خون شده و آسیب‌های سیستمیک بافتی در سایر ارگان‌ها را نیز القا کنند (۲۹). نتایج مطالعات اخیر نشان می‌دهد که بیماری کووید-۱۹ در گروهی از بیماران با تظاهرات گوارشی همراه است. وجود ویروس‌های زنده در نمونه‌ی مدفوع بیماران احتمال انتقال این ویروس از مکانیسم مدفوعی-دهانی را نیز مطرح کرده است. نحوه‌ی برهمکنش این ویروس با دستگاه گوارش هنوز به طور کامل مشخص نشده است ولی احتمالاً ویروس از گیرنده‌های ACE2 در سطح سلول‌های اپیتلیال روده، که به فراوانی در این سلول‌ها بیان می‌شود، استفاده می‌کند (۳۹).

طبق نتایج به دست آمده از مطالعات، میزان سایتوکاین‌های التهابی همچون  $IL-1\beta$ ، پروتئین مونوسیتی MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1)،  $IL-6$  و  $IL-10$  در بیماران بیشتر از افراد سالم بوده است و میزان سایتوکاین‌هایی نظیر عامل محرک گرانولوسیتی GCSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) نیز افزایش یافته است. همچنین سطح لاکتات (Lactate Dehydrogenase) LD نیز افزایش یافته است. در بیماران حاد، سطح لاکتات به عنوان نشانگر آسیب بافتی در بافت ریه استفاده می‌شود. در بیماران حاد، سطح لاکتات به عنوان نشانگر آسیب بافتی در بافت ریه استفاده می‌شود. در بیماران حاد، سطح لاکتات به عنوان نشانگر آسیب بافتی در بافت ریه استفاده می‌شود. در بیماران حاد، سطح لاکتات به عنوان نشانگر آسیب بافتی در بافت ریه استفاده می‌شود.

سن، عوامل ژنتیکی و بیماری‌های زمینه‌ای نقش مهمی را در تعیین پاسخ ایمنی به ویروس ایفا می‌کنند. در مطالعاتی که بر روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در چین انجام شده، مشخص شده است که حدود نیمی از افراد مبتلا دارای بیماری‌های زمینه‌ای مزمن مانند بیماری‌های قلبی-عروقی و مغزی-عروقی، فشارخون، دیابت و بیماری‌های گوارشی بوده‌اند (۲) و میزان ARDS، شوک، آسیب‌های حاد قلبی و کلیوی و عفونت‌های ثانویه در افراد بستری در ICU بیشتر از دیگر بیماران بوده است و لکوپنی و لنفوپنی به ترتیب در ۲۵٪ و ۶۳٪ از بیماران مشاهده شده است (۴۱). همچنین مشخص شده که تب بالای ۳۹ درجه، افزایش نوتروفیل‌ها در خون (Neutrophilia)، سن بالاتر و آسیب به اندام‌ها از عوامل خطر ابتلا به ARDS هستند (۴۲). افزایش تعداد پلاکت خون و نسبت پلاکت‌ها به لنفوسیت‌ها در بیمارانی که وضعیت وخیم دارند بیشتر از بیماران غیر وخیم گزارش شده است (۴۳). به علاوه نتایج مطالعات نشان می‌دهند که سطح لاکتات دهیدروژناز LD (Lactate Dehydrogenase)، پروتئین ذخیره کننده آهن فریتین (Ferritin)،  $IL-6$ ، سطح تروپونین قلبی I (Troponin I) به عنوان فاکتور نشان دهنده آسیب قلبی و همچنین سطح فاکتور پیش‌بینی کننده‌ی لخته خونی یا d-dimer در بیمارانی که فوت کرده‌اند نسبت به بیمارانی که بهبود یافته‌اند، بیشتر بوده است (۴۴).

#### فرار ویروس از سیستم ایمنی

RNA دو رشته‌ای (dsRNA) از اصلی‌ترین عوامل القا کننده‌ی تولید و ترشح  $IFN$  در سلول‌های پستانداران است. ویروس‌های دارای ژنگان RNA تک‌رشته‌ی مثبت (sense) برای جلوگیری از تحریک سیستم ایمنی ذاتی توسط مولکول‌هایی مانند dsRNA که از روی RNA الگو ساخته می‌شود تمام مراحل همانندسازی و رونویسی را درون وزیکول‌ها انجام می‌دهند و یا اینکه با استفاده از پروتئین‌های کمپلکس همانندسازی خود، RNA را از شناسایی توسط سلول میزبان حفظ می‌کنند. در نتیجه کاهش برخورد ایمنی ذاتی با مولکول‌های تحریک کننده‌ی این ویروس‌ها در همان مراحل ابتدایی بیماری باعث تولید کمتر اینترفرون نوع I توسط سلول‌های آلوده و طولانی شدن دوره کمون بیماری می‌شود (۴۵-۴۷).

یکی دیگر از راه‌های غلبه ویروس‌ها بر سیستم ایمنی تولید پروتئین‌هایی است که پاسخ‌های سیستم ایمنی را متوقف می‌کنند. مطالعات نشان داده است که کروناویروس‌ها دارای

همچنین برای روش RT-qPCR دو نوع نمونه‌گیری از حلق و دهان (Oropharyngeal) و از حلق و بینی (Nasopharyngeal) انجام می‌شود که میزان کارآمدی سوآپ‌هایی که از حلق و بینی گرفته می‌شود، در تشخیص RNA ویروسی بیشتر است (۶۳٪) در مقابل ۳۲٪ در نمونه‌های گرفته شده از حلق و دهان (۵۱). در روش RT-qPCR نشانگرها برای دو قسمت از ژنگان ویروس (ORF1ab و ژن کد کننده نوکلئوکپسید) طراحی می‌شوند و اگر هر دو آن‌ها مثبت شوند فرد مبتلا در نظر گرفته می‌شود.

همچنین RNA ویروس SARS-CoV و MERS-CoV در نمونه‌گیری مدفوع، خون و ادرار یافت می‌شود که البته کارآمدی این نمونه‌ها کمتر از نمونه‌های دستگاه تنفسی است (۵۲). در یک مطالعه از ۴۸۸۰ فرد که مشکوک به کووید-۱۹ یا در تماس نزدیک با بیماران بودند نمونه‌گیری‌های مختلف انجام شد تا حساسیت آن‌ها نسبت به هم سنجیده شود. از پنج نمونه‌ی مایع ریوی (Bronchoalveolar Lavage Fluid) BLF چهار نمونه در هر دو ژن مثبت شدند. هم چنین از بین ۴۸۱۸ نمونه‌ی سوآپ بینی یا حلقی ۳۲٪ در هر دو ژن مثبت شدند که در مقایسه با نسبت ۴۹٪ نتیجه‌ی مثبت در نمونه‌های خلط (n=۵۷) کمتر بود (۵۳).

در کنار تشخیص وجود ویروس و عفونت‌های فعال، انجام آزمایش‌های سرولوژیک برای تشخیص افرادی که با این ویروس در ارتباط بوده‌اند از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. سیستم ایمنی در تمام افرادی که با عفونت ویروسی در تماس بوده‌اند علیه آنتی‌ژن‌های ویروسی آنتی‌بادی‌هایی از نوع IgM و IgG ترشح می‌کند. آنتی‌بادی‌های تولید شده در بیماران کووید-۱۹ عمدتاً علیه پروتئین‌های زائده و نوکلئوکپسید ویروسی است که از روز ۷-۱۴ پس از شروع علائم بیماری در خون و سایر بافت‌ها قابل تشخیص است. با استفاده از کیت‌های تشخیص آنتی‌بادی علیه SARS-CoV-2 امکان شناسایی افرادی که با این ویروس در تماس بوده‌اند (هم آنهایی که عفونت آنها همراه با علائم بالینی بوده است و هم آنهایی که عفونت بدون علائم بالینی داشته‌اند) فراهم می‌شود (۵۴ و ۵۵).

#### تشخیص عفونت

تشخیص بالینی ابتلا به ویروس SARS-CoV-2 با توجه به علائم فرد بیمار و روش‌هایی مانند عکس‌برداری سی تی اسکن (Computed Tomography, CT Scan) انجام می‌شود. در میان بیماران مبتلا به پنومونی ناشی از این ویروس تب شایع‌ترین علامت و همراه با سرفه است. همچنین درگیری یک یا دوطرفه ریه همراه با نمای شیشه مات (ground-glass) از جمله شایع‌ترین یافته‌های به دست آمده از عکس‌های سی تی اسکن ریه بیماران است (۵۶ و ۵۷).

حداقل یک ژن رمزگذار آنتاگونیست IFN هستند که از این طریق مسیر القای IFN را مهار می‌کنند. برای مثال پروتئین ORF3a باعث تخریب گیرنده‌ی اینترفرون IFNAR (Interferon-Alpha/beta Receptor) می‌شود (۴۸). همچنین این ویروس‌ها فعال شدن عامل رونویسی (Signal transducer and activator of transcription 1) STAT1 را که در پی فعال شدن گیرنده‌ی اینترفرون IFNAR القا می‌شود، مهار می‌کنند و در نتیجه مسیر پیام‌رسانی اینترفرون را مختل می‌کنند. علاوه بر این پروتئین‌های M غشا و همچنین پروتئین‌های غیرساختاری ویروس از اصلی‌ترین سرکوب کنندگان سیستم ایمنی هستند. به عنوان مثال پروتئین غیر ساختاری nsp1 در ویروس SARS-CoV باعث اختلال در روند پروتئین‌سازی و جلوگیری از ساخت پروتئین‌های سلول میزبان می‌شود (۴۹).

با اختلال در عملکرد اینترفرون، دوره نهفتگی بیماری افزایش می‌یابد و تکثیر ویروس ادامه پیدا می‌کند. این امر باعث القای خستگی در سلول‌های سیستم ایمنی و تغییر مسیر ایمنی اکتسابی از Th1 به سمت Th2 و افزایش پاسخ‌های التهابی می‌گردد. همچنین مشخص شده است که وقتی ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک به ویروس MERS-CoV آلوده می‌شوند، عرضه آنتی‌ژن‌ها توسط مولکول‌های MHC-I و II در این سلول‌ها کاهش می‌یابد و در نتیجه ویروس از فعال شدن سلول‌های T و ایمنی اختصاصی در امان می‌ماند (۴۷). ACE2 که به عنوان گیرنده توسط ویروس مورد استفاده قرار می‌گیرد، یکی از مولکول‌های درگیر در فرایند ترمیم بافتی است. با اتصال کروناویروس‌ها به این گیرنده و وارد شدن (Internalization) گیرنده به داخل سلول میزان این مولکول در سطح سلول‌های اپیتلیال ریه کاهش پیدا می‌کند و فرایند ترمیم بافتی با تأخیر انجام خواهد شد (۵۰).

#### تشخیص

تشخیص بیماری می‌تواند بر اساس وجود ویروس و آنتی‌بادی‌های ضد ویروسی همراه با یافته‌های بالینی صورت گیرد.

#### تشخیص ویروس

تشخیص ژنگان ویروس SARS-CoV-2 توسط دو روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز کمی (RT-qPCR Reverse transcription quantitative polymerase chain reaction) و توالی‌یابی‌های نسل جدید (High Throughput Sequencing) انجام می‌شود. نمونه‌ی مورد نیاز برای روش HTS خون است. به دلیل گران بودن و نیاز به وسایل خاص آزمایشگاهی استفاده از روش HTS بسیار کمتر است (۱۵).

ویروسی گسترده‌ای دارد و در برابر کروناویروس‌ها نیز مؤثر واقع شده است. این دارو به عنوان یک مهارکننده‌ی آنزیم RNA پلیمرز وابسته به RNA (RNA-dependent RNA polymerases) عمل می‌کند و با ورود به رشته‌ی در حال ساخت از ژنگان ویروس باعث خاتمه همانندسازی می‌شود. مطالعات *In vitro* تأثیرات مثبت این دارو را بر روی ویروس‌های SARS-CoV و MERS-CoV نشان داده‌اند (۶۴-۶۶). این دارو برای درمان کووید-۱۹ در چین، آمریکا و کشورهای اروپایی مورد استفاده قرار گرفته است ولی نتایج به دست آمده از آنها هنوز مشخص نشده است (۶۷).

#### کلروکین و هیدروکسی کلروکین (Chloroquine/Hydroxychloroquine)

کلروکین و هیدروکسی کلروکین، دو داروی ضد مالاریا هستند که در مطالعات *In vitro* تأثیرات مناسبی بر روی ویروس SARS-CoV-2 نشان داده‌اند و دارای تأثیرات سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی نیز هستند. کلروکین از راه تداخل در همانندسازی ویروس SARS-CoV و مهار آنزیم‌های پلیمرز ویروسی، به وسیله‌ی افزایش PH اندوزوم گلیکولیزه کردن گیرنده‌ی ویروس و تداخل در ورود ویروس به سلول‌ها اثرات ضد ویروسی خود را اعمال می‌کند (۶۸-۷۰). مطالعات *In vitro* نشان داده‌اند که استفاده از کلروکین به صورت پروفیلاکسی درصد سلول‌های Vero E6 که به ویروس آلوده شدند را کاهش داده و باعث کاهش گسترش ویروس بین سلول‌ها شده است (۷۱). همچنین مشاهده شده است که این دارو باعث مهار ترشح سایتوکاین‌های التهابی نیز می‌شود. کاهش تولید IL-6 و TNF- $\alpha$  از مکانیسم‌های کلروکین برای مقابله با طوفان سایتوکاینی هستند (۷۲). به نظر می‌آید که هیدروکسی کلروکین قوی‌تر از کلروکین عمل می‌کند و دارای اثرات ضد ویروسی شدیدتری نسبت به کلروکین است (۷۳). در مطالعه‌ای که بر روی ۳۶ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ انجام شده است، مشخص شده است که پس از شش روز مصرف این دارو، تعداد بیماران بهبود یافته در گروه مداخله به نسبت به گروه کنترل طور معنی‌داری بیشتر است (۷۴).

#### اینترفرون‌ها

اینترفرون‌ها از عوامل بسیار مهم در شکل‌دهی پاسخ‌های سیستم ایمنی علیه ویروس‌ها هستند و مانع از ورود ویروس به سلول‌های سالم می‌شوند و همچنین در تکثیر ویروس اختلال ایجاد می‌کنند. با توجه به مهار مسیر پیام‌رسانی اینترفرون توسط ویروس SARS-CoV-2، به نظر می‌آید استفاده از این دارو می‌تواند بر بهبود بیماران مؤثر باشد. مطالعات نشان داده‌اند که از روش‌هایی مانند Pegylated interferon (polyethylene glycol)

در مطالعه‌ای که به منظور مقایسه‌ی حساسیت سی تی اسکن و RT-PCR بر روی ۱۰۱۴ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ انجام شد، مشخص شد که روش سی تی اسکن حساسیت بالاتری (۸۸٪) نسبت به روش RT-PCR (۵۹٪) دارد (۵۸). همچنین روند بهبود بیماران توسط روش سی تی اسکن بهتر بررسی می‌شود (۵۸). در مطالعه‌ی دیگری که در ارتباط با تشخیص قطعی بیماری کووید-۱۹ بر روی ۵۱ بیمار انجام شده است، مشخص شد که از این تعداد، ۵۰ نفر (۹۸٪) علائم ابتلا به بیماری را در سی تی اسکن ریه نشان داده‌اند، در حالی که تست RT-PCR مربوط به SARS-CoV-2 فقط در ۷۱٪ بیماران مثبت شده است که خود نشان دهنده‌ی اهمیت تکرار یک تا چهار مرتبه‌ای تست RT-PCR در افراد مشکوک است (۵۹). علاوه بر این معاینه و بررسی داخل نای و نایژه‌ها یا برونکوسکپی (Bronchoscopy) روش بسیار مطمئنی برای تشخیص ویروس‌های SARS-CoV-2، SARS-CoV و MERS-CoV است که به دلیل سختی انجام دادن آن خیلی کم استفاده می‌شود.

#### درمان

با توجه به روند بیماری‌زایی ویروس، دو نوع درمان برای بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای مراحل اولیه بیماری درمان‌هایی که پاسخ‌های سیستم ایمنی را تقویت کنند برای حذف ویروس از بدن بیمار مورد استفاده قرار می‌گیرند. اما برای بیماران حاد که با طوفان سایتوکاینی و درگیری شدید ریه مواجه هستند استفاده از داروهای تعدیل‌کننده‌ی سیستم ایمنی و کاهش دهنده‌ی التهاب می‌تواند در جهت بهبود تنفس بیماران مؤثر باشد.

#### درمان‌های اخیر بیماری کووید-۱۹

##### لوپیناویر/ریتوناویر (Lopinavir/Ritonavir)

لوپیناویر/ریتوناویر که نام تجاری آن کالترا است و نوعی داروی ضد ویروسی با مکانیسم مهار پروتئازهای ویروسی است، در کنترل ویروس HIV استفاده می‌شود (۶۰). این دارو با اتصال به پروتئین M باعث مهار همانندسازی و فعالیت کروناویروس‌ها می‌گردد. نقش این دارو در درمان بیماری کووید-۱۹ هنوز کاملاً مشخص نشده است. مطالعات *In vitro* و مطالعات بر روی حیوانات تأثیر مثبت این دارو را بر روی کروناویروس‌ها نشان داده‌اند (۶۱ و ۶۲)، اما نتایج به دست آمده بر روی بیماران نشان دهنده‌ی اثر مثبتی از این دارو بر روند درمان نبوده است و میزان بهبود بیماران، مرگ، و تعداد ویروس‌ها بین گروه‌های مداخله و کنترل تفاوت معنی‌داری نداشته است (۶۳).

##### رمدیسویر (Remdesivir)

رمدیسویر یک آنالوگ نوکلئوزیدی است که فعالیت ضد

رادیكال‌های آزاد اكسيژن و همچنين افزايش آپوپتوز در نوتروفيل‌ها اثرات ضد التهابی خود را ایفا می‌کند (۸۰، ۸۱). مطالعات نشان داده است که استفاده از آن به همراه هیدروکسی کلروکین می‌تواند در درمان بهتر بیماران مؤثر باشد و احتمال شوک عفونی را کاهش دهد (۸۲).

#### کورتیکواستروئیدها (Corticosteroids)

کورتیکواستروئیدها هورمون‌های استروئیدی هستند که باعث کاهش التهاب و پاسخ‌های سیستم ایمنی می‌گردند. اگرچه استفاده از این داروها در درمان عفونت‌های ویروسی پیشنهاد نمی‌شود، اما استفاده از آنها برای درمان درگیری‌های شدید ریوی و کاهش پاسخ‌های التهابی در ARDS می‌تواند مؤثر باشد (۷۹).

با توجه به اینکه داروی قطعی برای این بیماری هنوز شناسایی نشده است و با توجه به روند بیماری‌زایی ویروس، استفاده از ترکیب داروهای ضد ویروسی و تعدیل‌کننده‌ی پاسخ‌های التهابی سیستم ایمنی داروهایمانند پردنیزولون و متیل پردنیزولون با در نظر گرفتن مرحله‌ی بیماری می‌تواند در درمان بهتر بیماران مفید باشد.

#### پلازما تراپی

پلازمای بیماران کووید-۱۹ بهبود یافته می‌تواند حاوی آنتی‌بادی‌های ضد ویروس SARS-CoV-2 باشد و به بهبود بیماران کمک کند. یکی از روش‌های استفاده شده در درمان بیماران مبتلا به ویروس SARS-CoV پلازما تراپی یا همان انتقال پلازمای خون افراد بهبود یافته به بیماران بوده است. در مطالعه‌ای بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به ویروس SARS-CoV که ۱۹ نفر آن‌ها پلازما تراپی و ۲۱ نفر متیل‌پردنیزولون دریافت می‌کردند. کاهش معنی‌دار میزان مرگ و میر و مدت بستری در بیمارستان در بیماران گروه پلازما تراپی دیده شد. همچنین در مورد بیماری‌های ویروسی دیگر نیز این روش اثربخش بوده است و می‌تواند در درمان کووید-۱۹ استفاده شود (۸۳).

و سرم حاوی آنتی‌بادی ضد ویروس SARS-CoV-2 می‌تواند برای تقویت پاسخ ایمنی علیه ویروس استفاده کرد (۳۳، ۷۵). طبق نتایج به دست آمده، استفاده از اینترفرون بتا-1a (IFN-β) در جلوگیری از آلوده شدن سلول‌های محیط کشت به ویروس SARS-CoV مؤثر بوده است (۷۶). همچنین مشخص شده است که استفاده از Pegylated interferon همراه با داروی ضد ویروسی لویپیناویر/ریتوناویر با پاکسازی کامل ویروس در بیماران مبتلا به MERS همراه بوده است (۲). در حال حاضر نیز، استفاده از انواع متفاوت اینترفرون‌ها در مطالعات مختلف برای درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در حال انجام است (۷۷).

#### توسیلیزومب (Tocilizumab)

توسیلیزومب که نوعی آنتی‌بادی مونوکلونال علیه گیرنده‌ی IL-6 است که توسط مرکز کنترل بیماری‌ها در چین برای بیماران کووید-۱۹ تایید شده است (۷۸). این دارو به طور معمول در سرکوب سیستم ایمنی در بیماران آرتریت روماتوئید RA (Rheumatoid Arthritis) استفاده می‌شود. توسیلیزومب با اتصال به گیرنده‌ی محللول و متصل به غشای IL-6 باعث مهار پیام‌رسانی این سایتوکاین می‌گردد. این دارو در جهت مهار طوفان سایتوکاینی در بیماران با درگیری ریه شدید و بیماران مبتلا به ARDS و برای بهبود عملکرد ریه و افزایش تعداد لنفوسیت‌ها تأثیرات امیدوار کننده‌ای داشته است (۷۹).

#### آزیترومایسین (Azithromycin)

آزیترومایسین یک آنتی‌بیوتیک از خانواده ماکرولیدها (Macrolides) است که برای درمان شوک عفونی باکتریایی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این آنتی‌بیوتیک دارای اثرات ضد التهابی در بیماری‌های التهابی ریه است و می‌تواند باعث کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی در عفونت‌های ویروسی ریوی نیز بشود. مکانیزم اثر آن به طور کامل شناخته نشده است اما احتمالاً از طریق کاهش فراخوانی نوتروفیل‌ها، کاهش ترشح موکوس و

#### منابع

- 1- *Coronavirus latest: WHO describes outbreak as pandemic*. Nature, 2020.
- 2- Chen, N., et al., *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. Lancet, 2020. **395**(10223): p. 5۵۱۳-۷
- 3- *Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE)* Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- 4- Cherry, J.D., *The chronology of the 2002-2003 SARS mini pandemic*. Paediatr Respir Rev, 2004. **5**(4): p. 262-9.
- 5- Wang, L.F. and B.T. Eaton, *Bats, civets and the emergence of SARS*. Curr Top Microbiol Immunol, 2007. **315**: p. 325-44.
- 6- world health organization. 2015; Available from: <https://www.who.int/csr/don/23-february-2015-mers-saudi-arabia/en/>.
- 7- Banerjee, A., et al., *Bats and Coronaviruses*. Viruses, 2019. **11**(1).
- 8- Reusken, C.B., et al., *Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study*. Lancet Infect Dis, 2013. **13**(10): p. 859-66.
- 9- Liu, J., et al., *Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV*. J Med Virol, 2020. **92**(5): p. 491-494.
- 10- Fehr, A.R. and S. Perlman, *Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis*. Methods Mol Biol, 2015. **1282**: p. 1-23.
- 11- Masters, P.S., *The molecular biology of coronaviruses*. Adv Virus Res, 2006. **66**: p. 193-292.

- 12- Lu, R., et al., *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*. Lancet, 2020. **395**(10224): p. 565-574.
- 13- Rota, P.A., et al., *Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome*. Science, 2003. **300** (5633): p. 1394-9.
- 14- Snijder, E.J., et al., *Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage*. J Mol Biol, 2003. **331**(5): p. 991-1004.
- 15- Li, X., et al., *Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19*. Journal of Pharmaceutical Analysis, 2020.
- 16- Belouzard, S., et al., *Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein*. Viruses, 2012. **4**(6): p. 1011-33.
- 17- Li, Q., et al., *Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia*. N Engl J Med, 2020.
- 18- Backer, J.A., D. Klinkenberg, and J. Wallinga, *Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020*. Euro Surveill, 2020. **25**(5).
- 19- Mehta, P., et al., *COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression*. The Lancet Journal, 2020.
- 20- Ramos-Casals, M., et al., *Adult haemophagocytic syndrome*. Lancet, 2014. **383**(9927): p. 1503-1516.
- 21- Wang, Z., et al., *Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China*. Clinical Infectious Diseases, 2020.
- 22- Zhao, Y. and C. Xu, *Structure and Function of Angiotensin Converting Enzyme and Its Inhibitors*. Chinese Journal of Biotechnology, 2008. **24**(2): p. 171-176.
- 23- Qu, X.X., et al., *Identification of two critical amino acid residues of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for its variation in zoonotic tropism transition via a double substitution strategy*. J Biol Chem, 2005. **280**(33): p. 29588-95.
- 24- Wang, H., et al., *SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway*. Cell Res, 2008. **18**(2): p. 290-301.
- 25- Chen, Y., et al., *Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020.
- 26- Raj, V.S., et al., *Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC*. Nature, 2013. **495**(7440): p. 251-254.
- 27- Lin, M., et al., *Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection*. BMC Med Genet, 2003. **4**: p. 9.
- 28- Hajeer, A.H., et al., *Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe Middle East respiratory syndrome-coronavirus infection*. Ann Thorac Med, 2016. **11**(3): p. 211-3.
- 29- Liu, Q., Y.H. Zhou, and Z.Q. Yang, *The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy*. (2042-0226 (Electronic)).
- 30- Barton, G.M., *A calculated response: control of inflammation by the innate immune system*. J Clin Invest, 2008. **118**(2): p. 413-20.
- 31- Jensen, S. and A.R. Thomsen, *Sensing of RNA Viruses: a Review of Innate Immune Receptors Involved in Recognizing RNA Virus Invasion*. Journal of Virology, 2012. **86** (7): p. 2900-2910.
- 32- Li, G., X. Chen, and A. Xu, *Profile of Specific Antibodies to the SARS-Associated Coronavirus*. New England Journal of Medicine, 2003. **349**(5): p. 508-509.
- 33- Shi, Y., et al., *COVID-19 infection: the perspectives on immune responses*. Cell Death & Differentiation, 2020.
- 34- Zheng, H.-Y., et al., *Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients*. Cellular & Molecular Immunology, 2020.
- 35- Diao, B., et al., *Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. medRxiv, 2020: p. 2020.02.18.20024364.
- 36- Huang, K.J., et al., *An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients*. J Med Virol, 2005 (7): p. 185-94.
- 37- Xu, Z., et al., *Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome*. LID - S2213-2600(20)30076-X [pii] LID - 10.1016/S2213-2600(20)30076-X [doi] FAU - Xu, Zhe. (2213-2619 (Electronic)).
- 38- Nicholls, J.M., et al., *Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome*. Lancet, 2003. **361**(9371): p. 1773-8.
- 39- Hindson, J., *COVID-19: faecal-oral transmission?* Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2020.
- 40- Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. Lancet, 2020. **395**(10223): p. 497-506.
- 41- Wang, Z., et al., *Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China*. Clin Infect Dis, 2020.
- 42- Wu, C., et al., *Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China*. JAMA Intern Med, 2020.
- 43- Qu, R., et al., *Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with Corona Virus Disease-19*. J Med Virol, 2020.
- 44- Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. Lancet, 2020.
- 45- Kindler, E., V. Thiel, and F. Weber, *Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response*. Adv Virus Res, 2016. **96**: p. 219-243.
- 46- Kikkert, M., *Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses*. J Innate Immun, 2020. **12**(1): p. 4-20.
- 47- Prompetchara, E., C. Ketloy, and T. Palaga, *Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic*. Asian Pac J Allergy Immunol, 2020. **38**(1): p. 1-9.
- 48- Minakshi, R., et al., *The SARS Coronavirus 3a protein causes endoplasmic reticulum stress and induces ligand-independent downregulation of the type 1 interferon receptor*. PLoS One, 2009. **4**(12): p. e8342.
- 49- Kamitani, W., et al., *A two-pronged strategy to suppress host protein synthesis by SARS coronavirus Nsp1 protein*. Nat Struct Mol Biol, 2009. **16**(11): p. 1134-40.
- 50- Frieman, M. and R. Baric, *Mechanisms of severe acute respiratory syndrome pathogenesis and innate immunomodulation*. Microbiology and molecular biology reviews : MMBR, 2008. **72**(4): p. 672-685.
- 51- Wang, W., et al., *Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens*. Jama, 2020.
- 52- Loeffelholz, M.J. and Y.W. Tang, *Laboratory Diagnosis of Emerging Human Coronavirus Infections - The State of the Art*. Emerg Microbes Infect, 2020: p. 1-26.
- 53- Liu, R., et al., *Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020*. Clin Chim Acta, 2020. **505**: p. 172-175.
- 54- Zhao, J., et al., *Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019*. Clinical Infectious Diseases, 2020.
- 55- Haveri, A., et al., *Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020*. Euro Surveill, 2020. **25**(11).
- 56- Lai, C.C., et al., *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges*. Int J Antimicrob Agents, 2020: p. 105924.
- 57- Zu, Z.Y., et al., *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China*. Radiology, 2020: p. 200490.
- 58- Ai, T., et al., *Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases*. Radiology, 2020: p. 200642.
- 59- Fang, Y., et al., *Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR*. Radiology, 2020: p. 200432.
- 60- Chandwani, A. and J. Shuter, *Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review*. Ther Clin Risk Manag, 2008. **4**(5): p. 1023-33.
- 61- Yao, T.T., et al., *A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option*. J Med Virol, 2020.
- 62- Liu, X. and X.-J. Wang, *Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines*. bioRxiv, 2020: p. 2020.01.29.924100.
- 63- Cao, B., et al., *A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19*. New England Journal of Medicine, 2020.
- 64- Brown, A.J., et al., *Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase*. Antiviral Res, 2019. **169**: p. 104541.
- 65- de Wit, E., et al., *Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV*



- infection*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2020. **117**(12): p. 6771-6776.
- 66- Agostini, M.L., et al., *Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease*. mBio, 2019. **10**(12): p. e00221-18.
- 67- [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Coronavirus&term=&type=&rank=&age_v=&gender=&intr=remdesivir&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfd_s=&rfd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=) Available from: [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Coronavirus&term=&type=&rank=&age\\_v=&gender=&intr=remdesivir&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd\\_s=&strd\\_e=&prcd\\_s=&prcd\\_e=&sfpd\\_s=&sfpd\\_e=&rfd\\_s=&rfd\\_e=&lupd\\_s=&lupd\\_e=&sort=](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Coronavirus&term=&type=&rank=&age_v=&gender=&intr=remdesivir&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfd_s=&rfd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=)
- 68- Savarino, A., et al., *New insights into the antiviral effects of chloroquine*. Lancet Infect Dis, 2006. **6**(2): p. 67-9.
- 69- Keyaerts, E., et al., *In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine*. Biochem Biophys Res Commun, 2004. **323**(1): p. 264-8.
- 70- Savarino, A., et al., *Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?* Lancet Infect Dis, 2003. **3**(11): p. 722-7.
- 71- Vincent, M.J., et al., *Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread*. Virol J, 2005. **2**: p. 69.
- 72- Golden, E.B., et al., *Quinoline-based antimalarial drugs: a novel class of autophagy inhibitors*. Neurosurg Focus, 2015. **38**(3): p. E12.
- 73- Yao, X., et al., *In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. Clin Infect Dis, 2020.
- 74- Gautret, P., et al., *Hydroxychloroquine and Azithromycin as a treatment of COVID-19: preliminary results of an open-label non-randomized clinical trial*. medRxiv, 2020: p. 2020.03.16.20037135.
- 75- Randall, R.E. and S. Goodbourn, *Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures*. J Gen Virol, 2008. **89**(Pt 1): p. 1-47.
- 76- Hensley, L.E., et al., *Interferon-beta 1a and SARS coronavirus replication*. Emerg Infect Dis, 2004. **10**(2): p. 317-9.
- 77- Liu, C., et al., *Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases*. ACS Central Science, 2020. **6**(3): p. 315-331.
- 78- Reuters. 2020; Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-roche-hldg/china-approves-use-of-roche-drug-in-battle-against-coronavirus-complications-idUSKBN20R0LF>.
- 79- Tim Smith, P., BCPS; Jennifer Bushek, PharmD; Tony Prosser, PharmD, *COVID-19 Drug Therapy – Potential Options*. Clinical Drug Information | Clinical Solutions, 2020.
- 80- Beigelman, A., et al., *Azithromycin attenuates airway inflammation in a mouse model of viral bronchiolitis*. Respiratory Research, 2010. **11**(1): p. 90.
- 81- Kanoh, S. and B.K. Rubin, *Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications*. Clin Microbiol Rev, 2010. **23**(3): p. 590-615.
- 82- Gautret, P., et al., *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2020: p. 105949.
- 83- Soo, Y.O., et al., *Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients*. Clin Microbiol Infect, 2004. **10**(7): p. 676-8.

## Coronavirus disease 2019 (COVID-19)

### Immunopathogenesis, Diagnosis, and Treatment

Jalalvand M.<sup>1,2</sup>, Akhtari M.<sup>1,2</sup>, Farhadi E.<sup>1,2</sup> and Mahmoudi M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Rheumatology Research Center, Shariati Hospital, Tehran Medical Science University, Tehran, Iran IR

<sup>2</sup> Inflammation Research Center, Tehran Medical Science University, Tehran, Iran IR

#### Abstract

SARS-CoV-2 is a member of the coronaviruses family that causes the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China in late 2019 which has exploded to a global pandemic. The reference genome of the SARS-CoV-2 is considered to be very closely related to SARS-CoV and the virus uses the ACE-2 receptor for cellular entry similar to SARS-CoV. The most common symptoms of COVID-19 are fever, cough, and respiratory symptoms. Although gastrointestinal involvements are also presented in some patients. Reduced number and functional exhaustion of lymphocytes and increased inflammatory responses of leukocytes are the most immunological characteristics of the disease. If the infection was not eliminated by the proper and strong immune responses, the disease enters the severe stage when cytokine storm and elevated inflammatory responses induced pulmonary fibrosis, shortness of breath, reduced O<sub>2</sub> saturation, and systemic injuries resulted in patient's death. There are no specific therapies, however, several agents such as Chloroquine, Hydroxychloroquine, and convalescent plasma are being used for COVID-19 treatment. In the current study, we summarized recent findings on COVID-19 pathogenesis and drug therapy.

**Keywords:** COVID-19, Immunopathogenesis, Coronavirus, Inflammation

