

دانشگاه الزهرا (س)

معاونت آموزشی و تحصیلات تکمیلی

گزارش علمی وضعیت بیماری کووید ۱۹

عوامل موثر بر تقویت سیستم ایمنی در بیماری COVID-19

نگار خلیلی (دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی)

نگین اسلامی بیدگلی (دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی)

بهاره عطاران (استادیار گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی)

دانشگاه الزهرا (س)

www.alzahra.ac.ir

بیماری COVID-19، شکل جدیدی از عفونت دستگاه تنفسی است که سبب ایجاد پنومونی شدید می‌شود و در پی آن در افراد مبتلا، سندرم پریشانی حاد تنفسی (ARDS) رخ می‌دهد. این بیماری که توسط یک پاتوژن ویروسی که به‌تازگی شناسایی شده است و در تاریخ ۱۱ فوریه ۲۰۲۰ به‌عنوان سندرم حاد تنفسی حاد (SARS-CoV-2) نامیده شد. در زمان نگارش این گزارش، ۷,۷۳۲,۹۵۲ نفر به COVID-19 مبتلا شده‌اند و ۴۲۸,۲۴۸ نفر در اثر ابتلا جان خود را از دست داده‌اند و باعث تعطیل شدن اقتصادی جهانی شده است.

تلاش برای یافتن راه‌های تقویت سیستم ایمنی در یک جامعه می‌تواند به کاهش ابتلا و مرگ‌ومیر منجر شود و به خصوص در گروه‌های حساس بسیار حائز اهمیت است.

بیماری زایی ویروس

مکانیسم بیماری زایی ویروس SARS-CoV-2 مانند سایر کرونا ویروس‌ها دارای ارتباطاتی با پروتئین‌های ساختاری و غیرساختاری ویروس هست. به‌طور مثال تحقیقات نشان داده‌اند که پروتئین‌های غیرساختاری این ویروس قادرند مانع بروز پاسخ ایمنی ذاتی در میزبان شوند. ویروس در هنگام ورود به بدن احتمالاً از غشاءهای مخاطی، به ویژه مخاط بینی و حلق، عبور می‌کند و سپس از طریق مسیرهای هوایی وارد شش‌ها می‌شود. مشابه SARS-CoV، ویروس SARS-CoV-2 هم از آنزیم ACE2¹ که به‌طور وسیعی در اندوتلیوم رگ‌ها، اندوتلیوم دستگاه تنفسی، مونوسیت‌های کیسه‌های هوایی و ماکروفاژها حضور دارد، به‌عنوان گیرنده اصلی‌اش استفاده می‌کند. ویروس پس از حمله به اندام‌های هدفی که ACE2 را بیان می‌کنند، حمله‌ی دومی را آغاز می‌کند که باعث بدتر شدن وضعیت بیمار در حدود ۷ تا ۱۴ روز پس از شروع بیماری می‌شود. اما نکته‌ی مهم آن است که بحرانی شدن وضعیت بیمار در مراحل آخر بیماری تنها حاصل تخریب مستقیم ویروسی نیست؛ بلکه یکی از پیامدهای فعالیت غیرعادی و آسیب‌های وابسته به سیستم ایمنی که توسط ویروس القاء شده‌اند نیز هست.

مراحل بیماری COVID-19

۱) **فاز اول یا فاز ملایم (عفونت اولیه)** این مرحله‌ی اولیه در زمان ورود ویروس به بدن و وقوع اولیه‌ی بیماری رخ می‌دهد. برای بیشتر افراد این مرحله شامل یک دوره‌ی نهفتگی می‌شود که همراه است با علائم ملایم و اغلب غیراختصاصی مثل احساس ناراحتی و بی‌قراری، تب و سرفه‌ی خشک. در این دوره، SARS-CoV-2 تکثیر پیدا می‌کند و در میزبان مقاومت ایجاد می‌کند در حالی که تمرکز اصلی آن بر سیستم تنفسی است. در بیمارانی که ویروس را در همین فاز محدود می‌کنند، درمان و بهبودی به بهترین شکل انجام می‌شود.

۲) **فاز دوم یا فاز متوسط** در مرحله‌ی دوم، به‌طور نرمال تکثیر بیشتر ویروس و عفونت موضعی رخ می‌دهد. در طی این فاز در بیمار پنومونی ویروسی به همراه سرفه، تب و احتمالاً هیپوکسی بروز می‌کند. در این مرحله از بیماری است که اکثر بیماران مبتلا به COVID-19 نیاز به بستری شدن در بیمارستان به منظور رصد شدن و مدیریت شرایطشان نیازمندند.

۳) **فاز سوم یا فاز حاد (التهاب سیستمیک بیش از حد^۲)** جمعیت کمی از مبتلایان به COVID-19 وارد مرحله‌ی سوم و فاز حاد بیماری می‌شوند. در این فاز از بیماری به نظر می‌رسد که فاکتورهای التهابی سیستم ایمنی افزایش پیدا کرده باشند. عفونت COVID-19 کاهش تعداد سلول‌های T کمکی، مهار و تنظیمی را باعث می‌شود. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که نشانگرهای زیستی و سایتوکاین‌های

angiotensin converting enzyme 2¹
Systemic hyperinflammation²

التهابی مثل IL-2، IL-6، IL-7، فاکتور تحریک کلونی گرانولوسیت ها^۳، پروتئین التهابی ماکروفاژ α^4 ، TNF- α ، پروتئین C-reactive، فریتین و D-dimer در بیماران حاد به طرز قابل توجهی افزایش پیدا کرده اند.

آیا مس میتواند نقشی در بهبودی بیماران COVID-19 داشته باشد؟

در طی یک عفونت ویروسی، مس یک ماده ی مغزی بسیار مهم هم برای عامل بیماری زا و هم برای میزبان میباشد. مس نقش مهمی در عملکرد و بقاء سیستم ایمنی انسان دارد؛ چراکه در عملکرد لنفوسیت های T کمکی، لنفوسیت های B، نوتروفیل ها، سلول های کشنده ی طبیعی و ماکروفاژ ها دخیل هستند. سلول های نام برده شده، بخشی از سیستم ایمنی انسان هستند که در کشتن میکروب های ایجاد کننده ی عفونت، ایمنی وابسته به سلول و ساخته شدن آنتی بادی ها نقش دارند. افرادی که دچار کمبود مس هستند، استعداد قابل توجهی در ابتلا به عفونت ها از خود نشان می دهند؛ چراکه کمبود مس و یا حتی ازدیاد آن در بدن انسان باعث اختلال در عملکرد سلول و یا حتی تخریب آن می شود.

مس قابلیت از بین بردن تعدادی از ویروس های عفونت زا مثل ویروس برونشیت، پولیوویروس، HIV نوع یک، و مواردی دیگر را دارد. همچنین تحقیقات نشان می دهند که مس در صورت برقراری تماس با پاتوژن، قابلیت کشتن SARS-CoV-2 را هم دارد. از مکانیسم های مختلفی که مس برای از بین بردن میکروب ها استفاده میکند در ادامه به چند مورد اشاره میکنیم:

۱) برای از بین بردن کرونا ویروس انسانی 229E، مس ژنوم ویروسی را تخریب می کند و مورفولوژی ویروس را به طور برگشت ناپذیری تغییر می دهد به طوری که در عملکرد آن اختلال ایجاد شود. ۲- در یک مطالعه ی کشت سلول، از کوپریک کلرید هیدرات برای از بین بردن ویروس DENV-2 به وسیله ی مهار کردن همانندسازی آن استفاده شده است. ۳- یون های مس +۲ و ویروس تب خال را با تخریب اکسیداتیو ژنومش، غیر فعال می کنند.

ویروس جدید SARS-CoV-2 که عامل همه گیری کنونی بیماری COVID-19 می باشد، نسبت به سطوح مس بسیار حساس است. در یک مطالعه ی سلولی، یون مس +۲ توانست پروتئینی به نام papain-like protease-2 را که یکی از پروتئین های مورد نیاز SARS-CoV-2 برای همانندسازی می باشد را بلاک کند. به منظور کاهش هرچه بیشتر عملکرد ویروس در مطالعات مربوط به درمان با مس، از نانوذرات CuO به صورت گسترده به عنوان کاتالیزگر استفاده می شود. این نانوذرات و یون های مس +۲ در مهار ورود ویروس به سلول میزبان و تجزیه ی mRNA و پروتئین های کپسید که در چرخه ی زندگی ویروس دخیل هستند، مشارکت می کنند.

گزارش های متعددی مبنی بر اینکه کمبود مس در خون افراد، باعث تضعیف سیستم ایمنی می شود. از طرف دیگر افراد با سیستم ایمنی ضعیف، همواره ریسک بالاتری برای ابتلا به بیماری های عفونی از جمله COVID-19 را دارند. اکثر افراد مقادیر مورد نیاز مس را از طریق رژیم غذایی خود دریافت می کنند؛ اما کمبود مس همیشه به علت نداشتن مس در خون نیست، بلکه عدم تعادل مقدار مس و سایر مواد معدنی موجود در رژیم غذایی که برای تولید مس مورد نیاز بدن لازم هستند، ممکن است تولید مس را در بدن مهار کند و در نتیجه ریسک ابتلا به بیماری های عفونی را در بدن فرد افزایش دهد. به طور مثال، از آنجایی که عناصر مس و روی به صورت رقابتی از طریق روده جذب می شوند، دوز های بالای روی ممکن است در بدن فرد سالم باعث ایجاد کمبود مس شود. با توجه به این مسئله، این احتمال وجود دارد که افرادی که به صورت منظم از قرص های روی استفاده میکنند، ریسک بالاتری برای ابتلا به عفونت حاد SARS-CoV-2 داشته باشند.

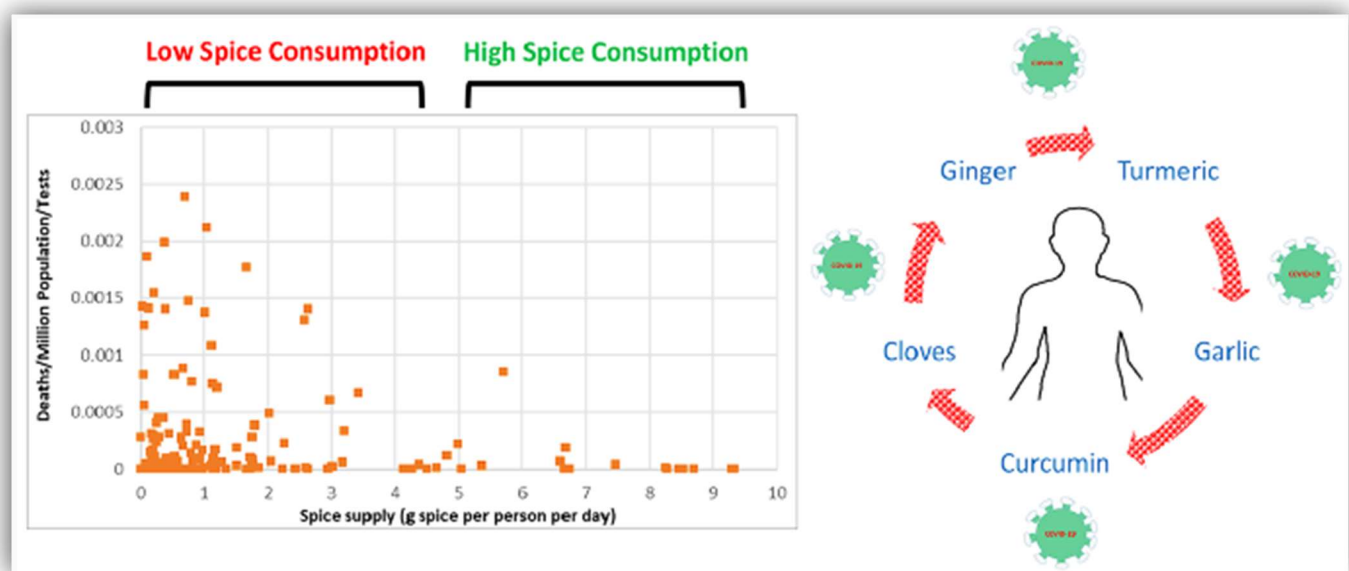
Granulocyte colony-stimulating factor³
Macrophage inflammatory protein 1- α^4

اثر مصرف ادویه‌ها :

اگرچه هیچ گزارشی در مورد ارتباط پیشینه ی ژنتیکی با بیماری (COVID-19) گزارش نشده است. اما میزان مرگ و میر در بین اقوام مختلف متفاوت است. به طور مثال، آمار فوتی های COVID-19 در شهر نیویورک در میان مردم آسیای جنوبی در مقایسه با سایر قومیت ها به طور قابل توجهی کمتر بود.

تفکیک تعداد افراد فوتی COVID-19 در بین سفید پوستان ، اسپانیایی ها ، سیاهپوستان و آسیایی ها در مقایسه با جمعیت آنها که از مبتلایان را شامل می شدند ۰.۲۷٪ ، ۰.۳۴٪ ، ۰.۲۸٪ و ۰.۰۷٪ بودند به ترتیب برابر با ۰.۳۲٪ ، ۰.۲۹٪ ، ۰.۲۲٪ و ۰.۱۴٪ بود. جالب اینجاست که تنها ۷ درصد مرگ و میر COVID-19 را آسیایی ها تشکیل می دهند. با وجود این که ۱۴٪ جمعیت شهر را تشکیل می دهند. با توجه به این موضوع، درصد مرگ و میر در آسیایی ها ۵۰ درصد پایین تر از میزان تلفات پیش بینی شده بود. مجموعه ای مختف از عوامل مانند عوامل منطقه ای، زیست محیطی و فرهنگی و تغییرات و عوامل مستعد مانند سن، در پژوهشی با داده های مختلف بررسی شد. هم بستگی معناداری، بین مصرف ادویه ها و COVID-19 وجود دارد.

یافته ها همچنین حاکی از آن بود که در کشورهایی با مصرف ادویه جات پایین تر سرانه تعداد مرگ و میر در هر یک میلیون نفره علت COVID-19 بیشتر بود. و میزان بهبودی در کشورهایی که ادویه جات بیشتری مصرف می کردند بیشتر بود. این امر تعجب آور نیست زیرا تاثیر گیاهان و ادویه ها برای تقویت ایمنی شناخته شده اند. به عنوان مثال ، زنجبیل (که معمولاً در آسیا استفاده می شود) دارای خواص ضد باکتریایی است و می تواند فعالیت ویروسی را مهار کند. به طور مشابه، آلسین موجود در سیر دارای خواص ضد باکتریایی، ضد ویروسی و ضد قارچی است. زردچوبه سرشار از کورکومین، آنتی اکسیدانی است که به دلیل داشتن اثرات ضد التهابی و ضد ویروسی در عفونت هایی مانند آنفلوآنزا و هیپاتیت C شناخته شده است. روغن ادویه میخک حاوی آنتی اکسیدان های قوی و ضد باکتریایی است و می تواند علائم مرتبط با شرایط تنفسی مانند آسم و سرفه را تسکین بدهد. اگرچه مکانیسم مولکولی دقیق مرتبط با ادویه ها و ایمنی به طور کامل شناخته نشده است، و مطالعات بیشتری لازم است اما داده ها ارتباط قابل قبولی از اثر بخشی مصرف ادویه ها و مقابله با کووید ۱۹ نشان می دهند.



مصونیت آموخته شده:

مطالعات فراوانی نشان می دهد که سلول های ایمنی ذاتی نیز می توانند ویژگی های ایمنی اکتسابی را بروز دهند. عفونت ها یا واکسن ها، منجر به عملکردی شبیه به ساخت حافظه ایمنولوژیکی می شود. این روند مصونیت آموزش دیده خوانده شده است. ایمنی آموزش دیده اصطلاحاً نسبتاً جدیدی است حافظه ایمنولوژیکی همیشه بخشی از ایمنی اکتسابی در نظر گرفته شده است، اما شواهد جدیدی در مورد حافظه ایمنولوژیکی در قسمت ذاتی سیستم ایمنی وجود دارد. به آن حافظه ایمنی ذاتی نیز گفته می شود. پژوهش بر روی واکسن (BCG) انجام شده است نتایج جالبی را ارائه داده است. واکسیناسیون باسیلوس کالمت-گورین (BCG) گزارش شده است که باعث کاهش حساسیت به عفونت های دستگاه تنفسی می شود، نوعی اثر پیشنهادی که با تقویت طولانی مدت مکانیسم های ایمنی ذاتی انجام می شود، ایمنی ناشی از این مسئله نوعی مصونیت آموزش دیده است. بر اساس این داده ها فرضیه ای ارائه شده است که واکسیناسیون BCG ممکن است یک پیش گیرنده قوی در برابر عفونت SARS-CoV-2 باشد و یا ممکن است شدت بیماری COVID-19 را کاهش دهد. مطالعات زیست محیطی (اکولوژیکی) پیشنهاد کرده اند که کشورها و مناطقی که واکسیناسیون BCG در آن ها اجباری است جمعیت کمتری مبتلا می شوند و مرگ و میر ناشی از COVID-19 در آن ها کمتر است.

منابع

- Netea, M.G., et al., Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 2020: p. 1-14.
- Pradeu, T. and L. Du Pasquier, Immunological memory: What's in a name? *Immunological reviews*, 2018. 283(1): p. 7-20.
- Raha, Syamal, Rahul Mallick, Sanjay Basak, and Asim K. Duttaroy. Is copper beneficial for COVID-19 patients? *Medical Hypotheses*, 2020: 109814.
- O'Neill, L.A. and M.G. Netea, BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nature Reviews Immunology*, 2020. 20(6): p. 335-337.
- Gursel, M. and I. Gursel, Is global BCG vaccination-induced trained immunity relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Allergy*, 2020.
- Elsayed, Y. and N.A. Khan, Immunity-Boosting Spices and the Novel Coronavirus. *ACS Chemical Neuroscience*, 2020.
- El-Saber Batiha, G., et al., Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. *Nutrients*, 2020. 12(3): p. 872.
- Zorofchian Moghadamtousi, S., et al., A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *BioMed research international*, 2014. 2014.
- Cascella, Marco, Michael Rajnik, Arturo Cuomo, Scott C. Dulebohn, and Raffaella Di Napoli. "Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In *Statpearls* [internet]. StatPearls Publishing, 2020.
- Cao, Wei, and Taisheng Li. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Research*, 2020: 1-3.
- Siddiqi, Hasan K., and Mandeep R. Mehra. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2020.
- Qin, C., L. Zhou, Z. Hu, S. Zhang, S. Yang, and Y. Tao. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan. China. *Clin Infect Dis*, 2020.
- Wang, Dawei, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 323, no. 11, 2020: 1061-1069.