

دانشگاه الزهرا (س)

معاونت آموزشی و تحصیلات تکمیلی

گزارش علمی وضعیت بیماری کووید ۱۹

ارتباط کرونا ویروس با سیستم ایمنی

طاهره آقا مطلبی خوبانی (دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی)

بهاره عطاران (استادیار گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی)

دانشگاه الزهرا (س)

www.alzahra.ac.ir

ارتباط کرونا ویروس با سیستم ایمنی

کرونا ویروسها پاتوژن های مهمی برای انسانها، دامها، پرندگان، خفاش، موش و بسیاری دیگر از حیوانات وحشی هستند که می توانند سیستم های تنفسی، دستگاه گوارش، کبدی و عصبی مرکزی این مهره داران را آلوده کنند.

در ۱۲ ژانویه سال ۲۰۲۰، سازمان بهداشت جهانی (WHO) آخرین ویروس را با نام SARS-CoV-2 به عنوان علت بیماری عفونی جدید کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) معرفی کرد.

در اواخر سال ۲۰۱۹، اولین مورد COVID-19 در ووهان، شهر بزرگی در چین گزارش شد و سپس در فوریه ۲۰۲۰، COVID-19 در ایران و سایر کشورها گزارش شد. در ایران در ۱۹ مارس ۲۰۲۰، در مجموع ۱۸۴۰۷ مورد تایید شده با میزان مرگ و میر ۶.۹۸ درصد گزارش شده است. در نتیجه، تقریباً ۰.۰۲ درصد از جمعیت ایران مبتلا به بیماری کرونا ویروس هستند. این شاخص در حال حاضر برای چین حدود ۰.۰۱ درصد و برای ژاپن کمتر از ۰.۰۱ درصد است. با این حال، براساس داده های رسمی WHO، ایران نسبت به اسپانیا و ایتالیا کمتر تحت تاثیر واقع شده است.

درخت فیلوژنتیک نشان می دهد که ویروس تحت فشار سیستم ایمنی قرار گرفته و می تواند فراوانی جهش ها را در توالی ژنتیکی کرونا ویروس در بین افراد کشورهای مختلف افزایش دهد. این فرایند می تواند باعث افزایش (واگیر) شدت ویروس و انتقال آن شود.

ایمونوپاتولوژی COVID-19

محل عفونت اولیه با SARS-CoV-2 مشخص نشده است و پاتوژنز COVID-19 هنوز در دست بررسی است. برای اکثر بیماران، COVID-19 ممکن است فقط روی ریه ها تأثیر بگذارد، زیرا این بیماری عمدتاً یک بیماری تنفسی است. حالت اصلی عفونت انتقال انسان به انسان از طریق تماس نزدیک است که از طریق پاشیدن قطرات فرد آلوده از طریق سرفه یا عطسه آنها اتفاق می افتد.

COVID-19 یک دوره نهفتگی بدون علامت احتمالی بین ۲ تا ۱۴ روز دارد که طی آن ویروس قابل انتقال است. به همین دلیل، گسترش سریع SARS-CoV-2 با R_0 اصلی ۲.۲-۲.۶ رخ داده است، بدین معنی که به طور متوسط هر فرد پتانسیل گسترش عفونت را به ۲.۲ نفر دیگر دارد. تقریباً ۸۰ درصد از عفونت ها خفیف یا بدون علامت هستند، ۱۵٪ شدید هستند، به اکسیژن نیاز دارند و ۵٪ نیز عفونت های وخیم هستند، که به تهویه مکانیکی نیاز دارند. تب، خستگی و علائم تنفسی از جمله سرفه، گلودرد و تنگی نفس شایع ترین علائم هستند. SARS-CoV-2 ممکن است از آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) به عنوان گیرنده سلول میزبان برای عفونت در اپیتلیال مجاری هوایی انسان که شایع ترین عضو آسیب دیده است،

استفاده کند. هنوز مشخص نشده است که آیا SARS-CoV-2 همه سلولهای ایمنی بدن را آلوده می کند زیرا تنها درصد کمی از مونوسیت ها / ماکروفاژهای ساکن ریه بیانگر گیرنده ACE2 هستند. این امکان وجود دارد که گیرنده های دیگری نیز وجود داشته باشند، یا از حالت ورود سلولی دیگری استفاده کند.

بسیاری از مطالعات مربوط به COVID-19 نقش محافظتی هر دو پاسخ ایمنی واسطه سلولی و هومورال را در انسان نشان می دهد. پروتئین S و پروتئین N از SARS-CoV-2 به وفور در طول عفونت بیان می شوند.

نتیجه یک مطالعه در بیماران بستری با سطح بالای سایتوکاین های پیش التهابی از جمله IL-2، IL-7، IL-10، G-CSF، IP-10، MCP-1، MIP-1A و TNF α در عفونت شدید به نام "طوفان سایتوکاین" یا سندرم ترشح سایتوکاین (CRS) به عنوان یک عامل اصلی در پاتوژنز COVID-19 تشخیص داده شده است. این به اصطلاح "طوفان سایتوکاین" می تواند عفونت ویروسی را آغاز کند و آسیب ریوی ناشی از التهاب که منجر به سایر عوارض می شود. از جمله سندرم درد حاد تنفسی (ARDS)، نارسایی تنفسی، شوک، نارسایی اندام و در نهایت مرگ .

نقش پاسخ های ایمنی ذاتی به عفونت SARS-COV-2

در حال حاضر، فقط اطلاعات محدودی در مورد وضعیت ایمنی ذاتی میزبان بیماران آلوده SARS-CoV-2 در دسترس است. در یک گزارش که ۹۹ مورد در ووهان مورد بررسی قرار گرفت، افزایش نوتروفیل های کل (۳۸٪)، کاهش لنفوسیت های کل (۳۵٪)، افزایش IL-6 سرمی (۵۲٪) و افزایش پروتئین واکنشی c (84%) مشاهده شد. افزایش نوتروفیل ها و کاهش لنفوسیت ها نیز با شدت بیماری و مرگ ارتباط دارد.

برای افزایش پاسخ ضد ویروسی، سیستم ایمنی ذاتی ساختارهای مولکولی را تولید می کند که با حمله ویروس ایجاد می شود، به نام الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs). برای ویروس هایی با ژنوم RNA مانند coronavirus، مشخص شده است که PAMP ها به شکل RNA ژنومی ویروسی یا واسطه ها در طول تکثیر ویروسی از جمله dsRNA، توسط گیرنده های RNA اندوزومی، TLR3 و TLR7 و حسگر RNA سیتوزولی، RIG-I / MDA5 شناسایی می شوند. این رویداد شناسایی منجر به فعال شدن آبشار سیگنالینگ پایین دست، یعنی NF- κ B و IRF3، همراه با انتقال هسته ای آنها می شود. در هسته، این عوامل رونویسی باعث بیان (اینترفرون) IFN نوع I و سایر سایتوکاین های التهابی می شوند و این پاسخ های اولیه شامل خط اول دفاعی در برابر عفونت ویروسی در محل ورود است. پاسخ IFN نوع I می تواند در مراحل اولیه، تکثیر ویروس و انتشار آن را سرکوب کند.

پاسخ ایمنی ذاتی مؤثر در برابر عفونت ویروسی به شدت به پاسخهای IFN نوع I و آبشار پایین دست آن وابسته است که در کنترل تکثیر ویروسی و القای پاسخ ایمنی تطبیقی مؤثر به اوج می رسد.

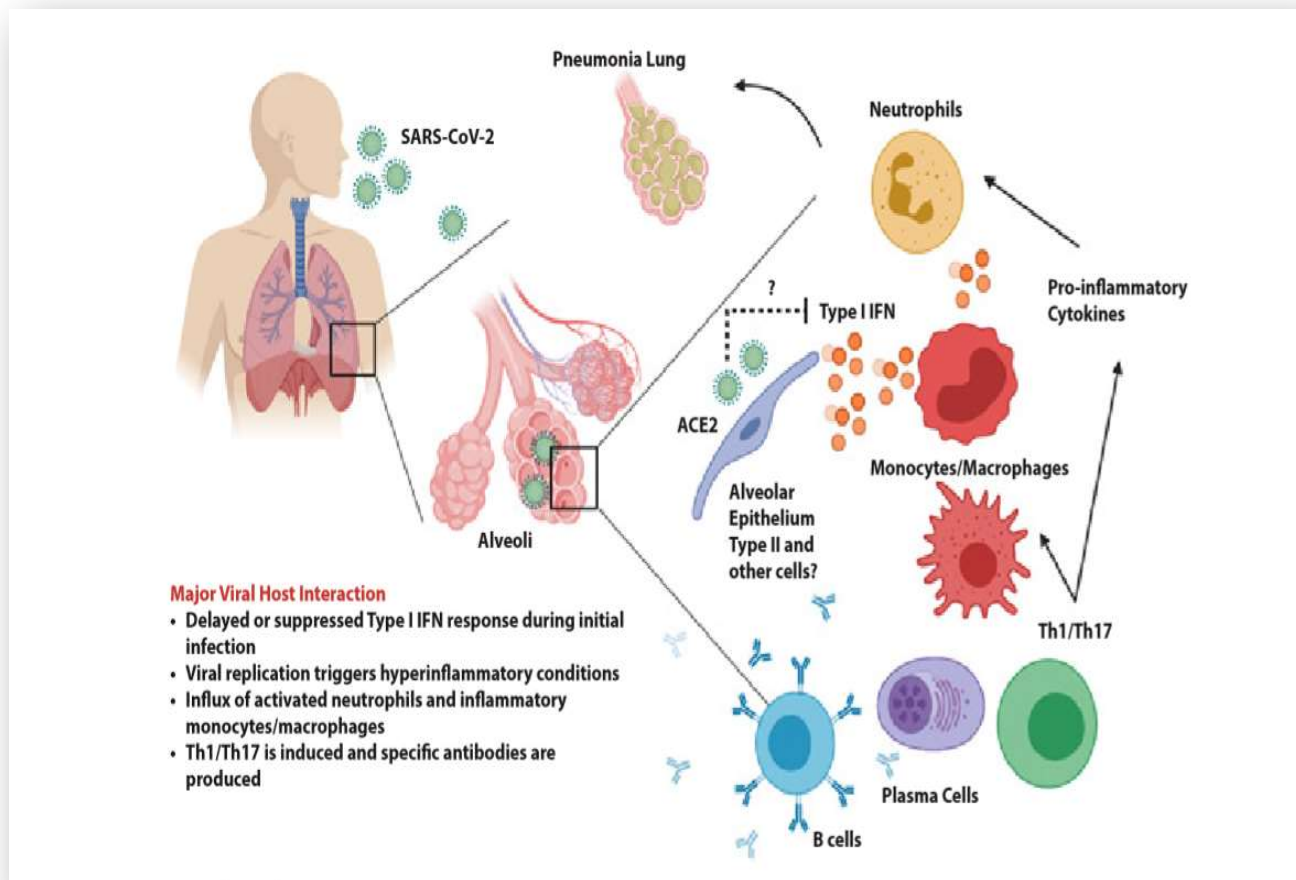
جالب اینجاست که انتقال ویروس حتی در افراد آلوده بدون علامت گزارش می شود. این ممکن است نشانگر تأخیر پاسخ ایمنی ذاتی زودرس باشد. بر اساس داده های جمع آوری شده برای عفونت کروناویروس قبلی، پاسخ ایمنی ذاتی نقش مهمی در پاسخ های محافظتی یا مخرب ایفا می کند. تکثیر ویروسی فعال بعداً منجر به تولید بیش از حد IFN نوع I و هجوم نوتروفیل ها و ماکروفاژها می شود که منابع اصلی سایتوکاتین های التهابی هستند. افراد مستعد ابتلا به COVID19 افراد مبتلا به بیماریهای زمینه ای از جمله دیابت، فشار خون بالا و بیماریهای قلبی عروقی هستند. علاوه بر این، هیچ مورد جدی در کودکان خردسال گزارش نشده است، هنگامی که پاسخ ایمنی ذاتی بسیار مؤثر است. این واقعیت ها نشان می دهد که پاسخ ایمنی ذاتی یک عامل مهم برای نتیجه بیماری است.

ایمنی هومورال در عفونت SARS-COV-2

پاسخ ایمنی هومورال، به ویژه تولید آنتی بادی خنثی کننده، با محدود کردن عفونت در مرحله بعدی، نقش محافظتی را ایفا می کند و از بروز عفونت مجدد در آینده جلوگیری می کند. عفونت SARS-CoV-2 باعث تولید IgG در برابر پروتئین N می شود که می تواند توسط سرم در اوایل روز چهارم پس از شروع بیماری و در اکثر بیماران به صورت انتقال دهنده تا روز چهاردهم شناسایی شود.

مکانیسم های احتمالی فرار ایمنی

مشاهدات کنونی نشان می دهد که کرونا ویروس ها به ویژه برای جلوگیری از تشخیص ایمنی و کاهش پاسخ های ایمنی بدن سازگار هستند. این تا حدودی توضیح می دهد که چرا آنها تمایل به دوره نهفتگی طولانی تر دارند، به طور متوسط ۲ تا ۱۱ روز در مقایسه با آنفولانزا، ۱-۴ روز. دوره نهفتگی طولانی تر احتمالاً به دلیل خاصیت فرار از سیستم ایمنی بدن است که با تشخیص مؤثر سیستم ایمنی میزبان در مرحله اولیه عفونت فرار می کند. به عنوان یکی از اعضای جنس Betacoronavirus، مکانیسم فرار سیستم ایمنی به طور بالقوه شبیه به SARS-CoV و MERS-CoV است. به طور خلاصه، بیشتر سازوکارها به مهار پاسخهای ایمنی ذاتی، به ویژه تشخیص و سیگنالینگ اینترفرون نوع I متکی هستند. پروتئین های ویروسی شامل پروتئین های غشایی (M) یا غیر سازنده (NS) مانند (NS15، NS4b، NS4a) مولکول های اصلی در نوسان (مدولاسیون) ایمنی میزبان هستند.



جذب ذرات معلق حاوی SARS-CoV-2 منجر به عفونت سلول های هدفی مانند سلول های آلوئول نوع ۲ (ACE2) یا سایر سلول های هدف ناشناخته می شود. ویروس ممکن است پاسخهای ضد ویروسی IFN را ضعیف کند و باعث تکثیر ویروس کنترل نشده شود. هجوم نوتروفیل ها و مونوسیت ها / ماکروفاژها منجر به تولید بیش از حد سایتوکاین های التهابی می شود. ایمنوپاتولوژی ریه ممکن است نتیجه "طوفان سیاتوکاین" باشد. Th1 / Th17 خاص ممکن است فعال شود و به تشدید پاسخ التهابی کمک کند. سلولهای B / سلولهای پلاسما، آنتی بادی های اختصاصی SARS-CoV-2 تولید می کنند که ممکن است به خنثی سازی ویروس ها کمک کند.

منابع

- 1 Prompetchara, E., C. Ketloy, and T.J.A.P.J.A.I. Palaga, *Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic*. 2020. **38**(1): p. 1-9.
- 2 Rokni, M., V. Ghasemi, and Z.J.R.i.M.V. Tavakoli, *Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS*. 2020. **30**(3): p. e2107.