

A Review of the Mechanisms Involved in the Immunopathogenesis of SARS-CoV-2

Mahdieh Farzanehpour^{1,2}, Mohammad Reza Karimi², Parisa Rezayat², Masomeh Bolandian¹, Majid Mirzaei Nodoushan¹, Hadi Esmaeili Gouvarchin Ghaleh^{1*}

¹ Applied Virology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Research Center for Clinical Virology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 28 March 2020 Accepted: 4 April 2020

Abstract

Coronaviruses belong to the Coronaviridae family and three SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 pathogens are found in this family, all of which cause respiratory disorders in human beings. SARS-CoV-2 is a RNA virus of approximately 80-160 nm in size and genomic size of approximately 27-35 kb which causes COVID-19. Symptoms of COVID-19 include fever, dry cough, fatigue and muscle weakness, shortness of breath, sputum, headache, diarrhea and muscle inflammation. It causes death in the elderly, people with hypertension, a history of cardiovascular diseases, people with diabetes, cancer, impaired immune system, transplanted, and all people with immunocompromised weakness. Various studies have shown that three major events are respiratory disorders, lymphocytopenia, and cytokine storm as SARS-CoV-2 is transmitted through the ACE-2 receptor on the surface of alveolar type 2 lung cells; in which case, pneumonia, loss of lung function, acute respiratory distress syndrome (ARDS), shock and even death occur because of the failure in the adjustment of inflammatory responses from immune system and proliferation of cytokines. As the virus enters the cells, receptors of intrinsic immune system-TLR3, TLR7 (endosomal receptors) and RIG-I and MDA-5 (cytosolic receptors) detect the RNA of the virus. Involvement of the receptors ends up with the production of different types of cytokines such as type I interferons and inflammation. In respect of acquired cellular immune system of Th1, Th2, and Th17 lymphocytes with cytokine production, the lymphocytes T CD8+ (CTL) play their part by producing perforin, granzyme and cytokine. Humoral-acquired immune activity can be determined in most patients by producing IgM (9 days after disease onset) and IgG (two weeks after disease onset). SARS-CoV-2 makes use of mechanisms such as disruption in the production of type I interferons, reduction of MHC-I, MHC-II expression, and increase of Tim-3 and PD-1 expression on the surface of CTL cells (T cell exhaustion) in order to evade the immune system. In this paper, we present a review of the most recent data on the immunopathogenic mechanisms of the infection with respiratory viruses, especially SARS-CoV-2.

Keywords: SARS-COV-2, COVID-19, Immunopathogenesis, Inate and Acquired Immunity, Antiviral Immune Response.

*Corresponding author: Hadi Esmaeili Gouvarchin Ghaleh, Email: h.smali69@yahoo.com

مروری بر مکانیسم‌های دخیل در ایمونوپاتوژنز ویروس SARS-CoV-2

مهديه فرزانه پور^{۱،۲}، محمدرضا کریمی^۲، پریسا رضایت^۲، معصومه بلندیان^۱، مجید میرزایی ندوشن^۱،
هادی اسمعیلی گورچین قلعه^{۱*}

^۱ مرکز تحقیقات ویروس شناسی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۲ مرکز تحقیقات ویروس شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

کروناویروس‌ها به خانواده کرونا ویریده تعلق داشته و سه ویروس بیماری زای SARS-CoV، MERS-CoV و SARS-CoV-2 جزء این خانواده محسوب می‌شوند. هر سه ویروس باعث ایجاد اختلالات تنفسی در انسان می‌گردند. SARS-CoV-2 یک RNA ویروس با اندازه حدود ۸۰-۱۶۰ nm و سایز ژنومی حدود ۲۷-۳۵ kb می‌باشد که بیماری COVID-19 را ایجاد می‌کند. علائم ابتلا به این بیماری شامل تب، سرفه خشک، خستگی، ضعف عضلانی، تنگی نفس، خلط، سردرد و اسهال می‌باشد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند با انتقال ویروس SARS-CoV-2 از طریق گیرنده ACE2 سطح سلول‌های آلوئولار نوع دو و CD147 سلول‌های ریوی، سه اتفاق اصلی شامل اختلالات تنفسی، لنفوپنی و طوفان سایتوکاینی رخ می‌دهد که به دلیل عدم تنظیم پاسخ‌های التهابی سیستم ایمنی و افزایش ناگهانی تولید سایتوکاین‌ها موارد پنومونی، از دست رفتن عملکرد ریه، سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS)، شوک و حتی مرگ اتفاق می‌افتد. گیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی شامل TLR3 و TLR7 (گیرنده‌های اندوزومال) و RIG-I و MDA-5 (گیرنده‌های سیتوزولی) نقش مهمی در شناسایی RNA، ویروس SARS-CoV-2 دارند. درگیر شدن این گیرنده‌ها موجب تولید انواع مختلف سایتوکاین‌ها، اینترفرون‌های تیپ ۱ و مدیاتورهای التهابی می‌شوند. در ارتباط با سیستم ایمنی اکتسابی-سلولی لنفوسیت‌های Th1، Th2، Th17 و با تولید سایتوکاین، لنفوسیت‌های CD8+ T (CTL) با تولید پرفورین، گرانزیم و سایتوکاین نقش دفاعی خود را علیه ویروس SARS-CoV-2 ایفا می‌کنند. فعالیت ایمنی اکتسابی-هومورال در اغلب بیماران با تولید IgM (حدود ۹ روز بعد از شروع بیماری) و IgG (حدود ۲ هفته بعد از شروع بیماری) مشخص می‌شود. ویروس SARS-CoV-2 از مکانیسم‌هایی شامل ایجاد اختلال در تولید اینترفرون‌های نوع I، کاهش بیان MHC-I، MHC-II و افزایش بیان Tim-3 و PD-1 و القای خستگی در لنفوسیت‌های T (T cell exhaustion) برای فرار از پاسخ‌های سیستم ایمنی استفاده می‌کند. در این مطالعه مروری، جدیدترین اطلاعات مرتبط با مکانیسم‌های دخیل در ایمونوپاتوژنز ویروس‌های تنفسی به ویژه SARS-COV-2 نگارش شده است.

کلیدواژه‌ها: SARS-CoV-2، کووید-۱۹، ایمونوپاتوژنز، ایمنی ذاتی و اکتسابی، پاسخ ایمنی ضد ویروسی.

*نویسنده مسئول: هادی اسمعیلی گورچین قلعه. پست الکترونیک: h.smali69@yahoo.com

مقدمه

جمله پروتئین های ساختاری آن هستند (۱۳). پوشش این ویروس جزء سخت ترین پوشش ها در خانواده کروناویروس بوده و به نظر می آید که SARS-CoV-2 بیشتر از سایر ویروس های هم خانواده خود، از جمله SARS-CoV و MERS-CoV در مایعات بدن و محیط مقاوم می باشد و زمان بیشتری نسبت به SARS-CoV احتمالاً MERS-CoV در محیط بیرون باقی می ماند و برای عفونت زایی به تعداد ذرات ویروسی کمتری نیاز دارد (۱۴).

تصور می شود که SARS-CoV-2 از طریق قطرات، تماس نزدیک، آئروسول و شاید انتقال مدفوع-دهان منتقل شود و بیماران در دوره انکوبه می توانند ویروس را به افراد دیگر منتقل نمایند. علاوه بر این یک فرد آلوده می تواند ذرات ویروسی فعال بیشتری را پخش نماید (۱۷-۱۵). تحقیقات انجام شده روی اپیدمیولوژی، ویژگی های بالینی، آزمایشگاهی و رادیولوژی بیماران نشان می دهد که این ویروس نوعی بیماری تنفسی شدید شبیه به سارس ایجاد می نماید. آنالیز توالی ژنوم SARS-CoV-2 که در طی همه گیری از بیماران گرفته شده است نشان دهنده توالی تقریباً مشابه آن با SARS-CoV می باشد (۱۸). با استفاده از ژنوم آن که ارتباط نزدیکی با SARS-CoV و MERS-CoV دارد و داده های بالینی و تجربی جمع آوری شده در مورد ویروس های قبلی، می توان پیش بینی کرد که چگونه سیستم ایمنی بدن میزبان با این ویروس خاص مقابله می کند و چگونه ویروس ممکن است از چنگ پاسخ های سیستم ایمنی میزبان فرار کند (۱۹). در این مقاله مروری، جدیدترین اطلاعات مرتبط با مکانیسم های دخیل در ایمونوپاتوژن ویروس های تنفسی بویژه SARS-CoV-2 نگارش شده است.

پاسخ های ایمنی ضد ویروسی و نقش آنها در

ایمونوپاتوژن ریوی: حضور و نقش پاسخ های حاد التهابی فراوان در موارد مرگ و میر ناشی از عفونت های شدید با ویروس های تنفسی به کمک مطالعات ایمونوپاتولوژیک ثابت شده است. مهاجرت انواع مختلف سلول های ایمنی ذاتی به داخل دستگاه تنفسی و شروع فرآیند طوفان سایتوکاینی باعث به حداکثر رسیدن ایمونوپاتوژن ریوی تهدید کننده حیات می شود (۲۰). مطالعات اخیر نقش ماکروفاژها، نوتروفیل ها، سلول های دندریتیک، گیرنده های سیستم ایمنی ذاتی و سایتوکاین ها را به عنوان عوامل کلیدی آسیب رسان به بافت ریه معرفی کرده اند. ماکروفاژها با تجمع در بافت ریه و تولید سایتوکاین های پیش التهابی موجب کاهش تیترو ویروس در بافت ریه می گردند. این در حالی است که مطالعات مختلف ایمونوپاتولوژی ثابت کرده اند که به دنبال عفونت با ویروس های تنفسی، مونوسیت های بیان کننده CCR2 می توانند در نقش مخرب ظاهر گردند و منجر به آسیب ریوی شوند (۲۱، ۲۲). این سلول ها منبع تولید $TNF-\alpha$ در ریه های آلوده بوده و به عنوان یکی از عوامل اصلی ایمونوپاتوژن، بیماری و مرگ و میر محسوب می گردند و حتی در تیتروهای پایین ویروس، محصولات آنها منجر

شیوع ویروس SARS-CoV-2 از شهر ووهان چین (استان هوبئی) و انتقال سریع آن به ۲۵ کشور جهان باعث شد تا سازمان جهانی بهداشت در ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰ اعلام وضعیت همه گیری نماید. این امر تنها یک ماه بعد از اعلام اولین مورد ابتلا به این بیماری در ۳۱ دسامبر ۲۰۱۹ اتفاق افتاد (۳-۱). طبق آمار رسمی سازمان بهداشت جهانی تعداد مبتلایان، بهبود یافتگان و فوت شدگان ثبت شده تا ۱۵ فروردین سال ۱۳۹۹ به ترتیب ۱,۰۱۸,۹۴۸ و ۲۱۲,۰۷۲ و ۵۳,۱۷۹ نفر بوده که این آمار در کشور ایران به ترتیب ۵۰,۴۶۸ و ۱۶,۷۱۱ و ۳,۱۶۰ نفر بود. کرونا ویروس ها، ویروس هایی با RNA تک رشته ای مثبت هستند که به خانواده کروناویریده تعلق دارند و بر اساس ویژگی های ژنتیکی به چهار جنس آلفا کروناویروس، بتا کروناویروس، گاما کروناویروس و دلتا کروناویروس دسته بندی می شوند (۸-۴) و بر همین اساس SARS-CoV-2 در جنس بتا کرونا ویروس ها قرار گرفته است. این ویروس ها اغلب حیواناتی مانند پرندگان و پستانداران را آلوده می کنند و در انسان معمولاً باعث عفونت تنفسی خفیف می شود. با توجه به RNA دار بودن SARS-CoV-2 و قابلیت بالای نوپدید شدن آن، عفونت های تنفسی ناشی از این ویروس، اخیراً در انسان منجر به آندمی های مرگ آور مانند آندمی سارس (سندرم تنفسی حاد شدید) و مرس (سندرم تنفسی خاورمیانه) شده است. عامل ایجاد کننده این دو نوع بیماری کروناویروسی زئونوتیک بوده و به جنس بتاکروناویروس از خانواده کروناویریده تعلق دارد (۱۱-۹). SARS-CoV و MERS-CoV دو عامل اصلی پنومونی آتیپیک در انسان هستند و برخی ویژگی های مشترکی دارند که به تکثیر ترجیحی ویروس در دستگاه تنفسی تحتانی و ایمونوپاتوژن ویروسی کمک می نماید. منشا SARS-CoV از جنوب چین بوده و در سال ۲۰۰۳-۲۰۰۲ باعث یک نوع آندمی شد که به تبع آن در کل جهان تعداد ۸۰۹۸ مورد مبتلا به سارس و ۷۷۴ مورد مرگ، نرخ مرگ و میر ناشی از آن ثبت گردیده است. اولین مورد مبتلا به بیماری مرس در سال ۲۰۱۲-۲۰۱۱ در عربستان سعودی مشاهده شد که از آن زمان تا به امروز تعداد ۲۴۹۵ مورد ابتلا به آن گزارش شده است که ۸۵۸ مورد ابتلا با مرگ همراه بوده و میزان مرگ و میر ناشی از آن ۳۴/۴٪ تخمین زده شده است. در حالی که بعد از سال ۲۰۰۴ تاکنون هیچ مورد جدیدی برای SARS-CoV و MERS-CoV گزارش نشده بود اما به طور ناگهانی در سال ۲۰۲۰ شیوع SARS-CoV-2 اتفاق افتاد (۱۰، ۱۲). SARS-CoV-2 عضو هفتم خانواده کروناویروس ها است که باعث بیماری تنفسی در انسان می شود که همانند SARS-CoV و MERS-CoV به گونه بتاکروناویروس تعلق دارد. اندازه ژنوم آن ۲۷-۳۵ کیلوباز است و مانند دیگر کروناویروس ها چندین پروتئین ساختاری و غیرساختاری را کدگذاری می نماید. پروتئین اسپایک (S)، پروتئین پوششی (E)، پروتئین غشایی (M) و پروتئین نوکلئوکپسید (N) از

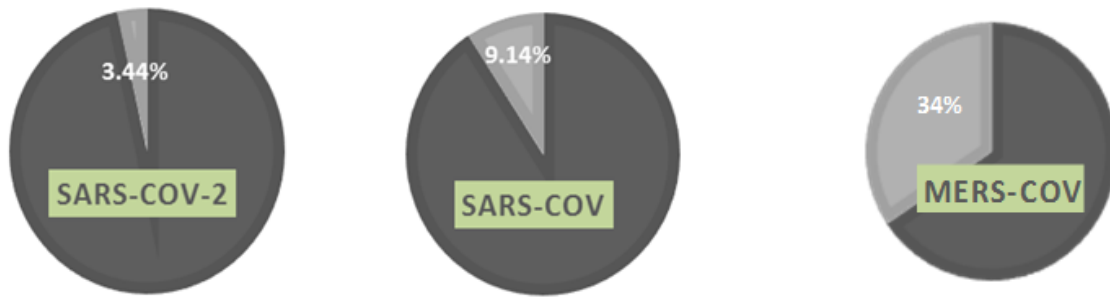
گزارشات اخیر نشان داده‌اند که تحریک بیش از حد این گیرنده‌ها با افزایش تهاجم اولیه نوتروفیل‌ها، آزادسازی الاستاز و میلوپراکسیداز، افزایش سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های التهابی و افزایش تعداد لنفوسیت‌های T فعال در ارتباط می‌باشد (۳۳-۳۴). موجی از پاسخ‌های سایتوکاینی و کموکاین‌های پیش التهابی از جمله اینترفرون گاما، $\text{IL-1-}\alpha$ ، $\text{MIP-}\alpha$ ، MCP-1 و IL-6 در ریه در عفونت با ویروس‌های تنفسی تحت عنوان "طوفان سایتوکاینی" ایجاد می‌شود که از علل مهم ایمونوپاتوژن کشنده می‌باشد به طوری که هم سطوح ناکافی و هم سطوح زیاد بعضی از سایتوکاین‌های خاص، می‌تواند همراه با اثرات نامطلوب باشند (۳۵). پاسخ شدید سایتوکاینی باعث ایجاد التهاب حاد ریه و تخریب ساختار بافت ریه می‌شود (۳۶،۳۷). جمعیت مختلفی از لنفوسیت‌های T از طریق مسیرهای مختلف از جمله تولید سایتوکاین‌هایی با عملکرد اختصاصی و مولکول‌های کمک محرک مورد نیاز جهت فعال کردن لنفوسیت‌های B محافظتی و پاسخ‌های آنتی بادی و مسیرهای دیگر در دفاع میزبانی علیه ویروس‌های تنفسی نقش مهمی ایفا می‌کنند (۳۸). لنفوسیت‌های T، اغلب با مکانیسم پرفورین/گرانزیم و Fas/FasL سلول‌های آلوده به ویروس را لیز می‌کند (۳۹-۴۱).

تعامل میزبان-پاتوژن در عفونت با ویروس SARS-CoV-2

طبق گزارش‌های ثبت شده، شیوع ویروس نوپدید SARS-CoV-2 در سراسر جهان از دسامبر ۲۰۱۹ سیر صعودی داشته و بیشتر بیماران آلوده تایید شده توسط آزمایشگاه (۲۷ مورد از ۴۱ مورد) با بازار غذاهای دریایی ووهان ارتباط داشته‌اند (۴۲). شناسایی میزبان و منبع واسطه SARS-CoV-2، با تمرکز روی حیواناتی از قبیل مارها، پرندگان و سایر پستانداران کوچک که معمولاً در بازار مورد معامله قرار می‌گیرند انجام پذیرفت. تصور می‌شود که محتمل‌ترین میزبان واسطه، مورچه خوار باشد، زیرا توالی‌های ژنتیکی کورونا ویروس جدا شده از حیوانات و انسان‌های آلوده در هنگام شیوع این بیماری، ۹۹٪ مطابقت را نشان می‌دهند که توسط محققان در یک کنفرانس مطبوعاتی در ۷ فوریه سال ۲۰۲۰ گزارش شده است. این در حالی است که برخی خانواده‌های مبتلا شده سابقه برخورد با حیوانات مذکور نداشته‌اند و این مهم می‌تواند ناشی از انتقال انسان به انسان آن ویروس می‌باشد (۴۳،۴۴). نرخ مرگ و میر ویروس SARS-CoV-2 نسبت به دو ویروس هم خانواده خود پایین تر بوده (شکل-۱) اما انتقال آن خیلی سریع‌تر می‌باشد. با توجه به شیوع سریع و نرخ مرگ و میر بالای SARS-CoV-2، سازمان بهداشت جهانی در ۳۰ ژانویه سال ۲۰۲۰ وضعیت اضطراری بهداشت عمومی (Public Health Emergency of International Concern) را صادر کرد (۴۷-۴۵).

به تأخیر در بهبودی التهاب ریه و مرگ شود (۲۳). البته جمعیت و فعالیت ماکروفاژها توسط سلول‌های T تنظیمی و تنظیم کننده منفی به نام CD200 (که بر روی سلول‌های اپی تلیال مجاری تنفسی حضور داشته و به CD200R بیان شده بر روی ماکروفاژها متصل می‌گردد) کنترل می‌شود (۲۴،۲۵). نوتروفیل‌ها نیز همانند مونوسیت‌ها با کنترل تکثیر ویروس و حذف سلول‌های در حال مرگ، در دفاع میزبانی نقش دارند. محققان در نتایج یک کارآزمایی حیوانی گزارش کردند که حذف نوتروفیل‌ها در موش‌های آلوده به ویروس‌های تنفسی، باعث کاهش سریع وزن، افزایش تکثیر ویروس، تشدید التهاب و اختلال در عملکرد ریه می‌شود (۲۶). نوتروفیل‌ها با تولید میلوپراکسیداز در ایمونوپاتوژن ریه شرکت می‌کنند (۲۷). گروه سوم سلول‌ها شامل سلول‌های دندریتیک بوده که به عنوان رابط اصلی سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در دفاع میزبان علیه ویروس‌های تنفسی هستند. مطالعات ایمونوپاتولوژی انجام شده نشان داده‌اند که زیرگروه‌هایی از سلول‌های دندریتیک به نام tipDC ها ($\text{TNF-}\alpha/\text{Inducible}$ Producing DCs) nitric oxide synthase (iNOS) در طی عفونت با ویروس‌های تنفسی جمعیت غالب دندریتیکی بافت ریه را تشکیل می‌دهند (۲۸).

در اغلب عفونت‌های ویروسی سلول‌های NK (سلول‌های کشته طبیعی) پس از گذشت دو روز از عفونت ویروسی قابل ردیابی هستند. سلول‌های NK به طور مستقیم سلول‌های آلوده به ویروس را شناسایی کرده و از بین می‌برند. هم چنین سایتوکاین‌های اینترفرون آلفا و $\text{TNF-}\alpha$ را تولید کرده و تاثیرات تنظیم کننده مهمی بر پاسخ‌های ایمنی اعمال می‌کنند (۲۹). به طوری که به واسطه تولید اینترفرون آلفا موجب فعال شدن ماکروفاژها و تنظیم پاسخ‌های سلول‌های دندریتیک می‌شوند. اغلب ویروس‌ها بیان مولکول MHC-I در سلول‌های آلوده را دچار تنظیم کاهشی می‌کنند تا بدین طریق از شناسایی توسط سلول‌های CD8+ T در امان بمانند (۳۰). حال آنکه این کاهش به برانگیختن سلول‌های NK کمک می‌کند. ویروس‌ها موجب بیان برخی پروتئین‌ها بر روی سلول‌های میزبان می‌شوند که این پروتئین‌ها توسط پذیرنده‌های سلول کشی NK سل‌ها از قبیل NKp44 و NKp46 شناسایی شده و موجبات تحریک و فعال شدن NK سل را فراهم می‌کنند. همچنین NK سل‌ها با گیرنده $\text{FC}\gamma\text{RIII}$ به اهداف پوشیده شده با آنتی بادی متصل شده و جهت فعالیت سیتوتوکسیسته با واسطه آنتی بادی فعال می‌شوند (۳۱). تحریک سیستم ایمنی ذاتی در دفاع علیه ویروس‌های تنفسی توسط گیرنده‌های (Toll Like Receptor) تسهیل می‌شود که مطالعات مختلف استفاده از آگونیست‌های این گیرنده‌ها را در طراحی سیستم‌های نوین درمانی بویژه طراحی واکسن‌ها پیشنهاد کرده‌اند (۳۲).



شکل-۱. مقایسه میزان مرگ و میر ناشی از سه ویروس SARS-CoV، SARS-CoV-2 و MERS-CoV

سرفه یا عطسه فرد آلوده اتفاق می‌افتد. SARS-CoV-2 دوره کمون بدون علامت احتمالی بین ۲ تا ۱۴ روز را دارا می‌باشد که طی آن دوره، ویروس انتقال می‌یابد (۵۶). به همین دلیل، گسترش سریع SARS-CoV-2 با R_0 اصلی ۲/۲-۲/۶ رخ می‌دهد، به این معنی که به طور متوسط هر فرد پتانسیل انتشار عفونت را به حداقل ۲/۲ نفر دیگر را دارا می‌باشد (۵۸، ۵۷).

شایع‌ترین علائم بالینی SARS-CoV-2 در شروع بیماری شامل تب (۸۳-۹۹٪)، خستگی و علائم تنفسی از جمله سرفه خشک (۵۹/۴٪ تا تقریباً ۸۲٪)، گلودرد و تنگی نفس می‌باشد. هرچند یکی از علائم بیماران (۵۵٪) دیسترس تنفسی است (۵۹). بیش از نیمی از بیماران دیسپنه نیاز به مراقبت‌های ویژه (ICU) دارند (در حدود ۴۶٪ تا ۶۵٪ از بیماران نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه دارند). در حدود ۴۶٪ تا ۶۵٪ از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بعد از گذشت مدت زمان کوتاهی بد حال می‌شوند و به دلیل نارسایی تنفسی فوت می‌نمایند. از میان ۳۶ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در ووهان (۶۰)، ۱۱/۱٪ اکسیژن با جریان بالا دریافت می‌کردند، ۴۱/۷٪ تهویه غیرتهاجمی و ۴۷/۲٪ تهویه تهاجمی داشتند. این داده‌ها نشان می‌دهد که بیشتر بیماران (در حدود ۸۹٪) نیازمند مراقبت‌های ویژه و نیاز به کمک تنفسی دارند و خودشان نمی‌توانند به خوبی نفس بکشند. اگرچه اسهال در حدود ۲۰٪-۲۵٪ از بیماران مبتلا به SARS و MERS مشاهده شده است، علائم روده‌ای به ندرت در بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 گزارش شده است (۶۱، ۶۲).

مهمترین بیماری‌زایی SARS-CoV-2 به عنوان یک ویروسی که سیستم تنفسی را درگیر می‌نماید پنومونی شدید به همراه شیوع ضایعات است (۶۳). همچنین بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 به ندرت علائم و نشانه‌های عفونت دستگاه تنفسی فوقانی را نشان می‌دهند و این نشان دهنده این است که سلول‌های هدف ویروس SARS-CoV-2 در قسمت پایین تر مجاری هوایی قرار دارند و آسیب حاد قلبی هم در این بیماران دیده می‌شود. سطح بالایی از سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها از قبیل IL-1، IL-2، IL-7، IL-8، IL-9، IL-10، FGF-2، CSF-G، GM-CSF، IFN- γ ، MCP-1، MIP-1- α ، MIP-1- β ، PDGFB و TNF- α و VEGF-A در بیماران COVID-19 قابل مشاهده

ماهیت بسیار مسری SARS-CoV-2 احتمالاً به دلیل انتشار ویروس از طریق فرد آلوده بدون علامت می‌باشد که در آلمان گزارش شده است (۴۸). علاوه بر این، مدل‌های ریاضی تخمین زده‌اند که انتقال ویروس در دوره بدون علامت SARS-CoV و آنفلوانزا به ترتیب می‌تواند به میزان تقریبی ۵٪ و ۴۰٪ رخ دهد (۴۹). مطالعه ۸۸ مورد مبتلا در طی روزهای ۲۰ تا ۲۸ ژانویه سال ۲۰۲۰ از افراد دارای سابقه سفر به ووهان، نشان داد که میانگین دوره کمون از ۲/۱ تا ۱۱/۱ روز (میانگین ۶/۶ روز) می‌باشد (۵۰) و در دامنه‌ای مشابه با SARS-CoV و MERS-CoV دوره کمون طولانی‌تر تا ۲۴ روز نیز گزارش شده است که مورد بحث می‌باشد (۴۴). کارشناسان سازمان بهداشت جهانی در کنفرانس مطبوعاتی خود در ۱۰ فوریه سال ۲۰۲۰ اظهار کردند که ۲۴ روز دوره کمون گزارش شده می‌تواند یک داده پرت و یا احتمالاً به دلیل مواجهه مضاعف باشد (۵۱).

پس از پذیرش شباهت ژنوم SARS-CoV-2 با SARS-CoV، تجزیه و تحلیل توالی اسید نوکلئیک در دومین باند شونده با گیرنده (RBD) پروتئین Spike پیش بینی گردید که SARS-CoV-2 مانند SARS-CoV از آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ACE2 (به عنوان گیرنده سلولی استفاده می‌کند) (۵۲). مطالعات آزمایشگاهی انجام شده تأیید می‌کنند که SARS-CoV-2 از ACE2 و CD147 بیان شده در سطح سلول‌ها برای ورود به سلول استفاده می‌کند. از آنجا که دامنه گسترده‌ای از گونه‌های جانوری (به جز انواع موش) ACE2 را بیان می‌کنند، در نتیجه می‌توان از انتقال بین گونه‌ای و انسان به انسان پشتیبانی نمود (۵۳-۵۵). از آنجا که SARS-CoV-2 یک پاتوژن آلوده کننده انسان است، مطالعات جدید سعی در تعیین دقیق تر وضعیت عفونت و پیش بینی شیوع بیماری در آینده نزدیک را دارند.

علائم شناسی SARS-CoV-2: محل عفونت اولیه با SARS-CoV-2 ناشناخته است و پاتوژن SARS-CoV-2 همچنان در دست بررسی است. در اکثر بیماران، SARS-CoV-2 ممکن است فقط روی ریه‌ها تأثیر بگذارد زیرا این بیماری عمده‌تاً یک بیماری تنفسی است. حالت اول آلودگی انتقال انسان به انسان از طریق تماس نزدیک است که از طریق پاشیدن قطرات از طریق

نشان داد که هم SARS-CoV و هم MERS-CoV می‌توانند وارد مغز شوند که احتمالاً از طریق عصب بویایی وارد می‌شوند و پس از آن در همه مغز و از جمله در تالاموس و ساقه مغز پخش می‌شوند. لازم به ذکر است که در موش‌هایی که با دوز پایینی از ویروس MERS-CoV آلوده می‌شوند، ذرات ویروسی تنها در مغز دیده می‌شوند و نه در ریه که نشان از این است که عفونت در CNS به دلیل نرخ مرگ و میر بالاتر، مهمتر است (۸۶،۶۸). در میان مناطق آلوده شده به ویروس در مغز، عفونت در ساقه مغز شدیدتر است. مسیر دقیق ورود SARS-CoV و MERS-CoV به CNS هنوز گزارش نشده است. هرچند، به نظر می‌آید که احتمال برای مسیرهای خونی و یا لنفی غیرممکن باشد به ویژه در مراحل اولیه عفونت، زیرا در هنگام عفونت در مغز تقریباً هیچ گونه ذرات ویروسی در سلول‌های غیر عصبی شناسایی نشده است (۹۰-۸۸).

از طرف دیگر، مدارک و شواهد نشان می‌دهند که کروناویروس‌ها ممکن است در ابتدا به پایانه‌های اعصاب محیطی حمله کنند و سپس از طریق مسیر سیناپسی به CNS دست یابند (۹۱). انتقال ترا-سیناپسی برای کروناویروس‌هایی مثل HEV67 (۷۵-۷۲) و ویروس برونشیت پرندگان (۹۲،۹۱) گزارش شده است. HEV 67N اولین کروناویروسی است که مشخص شد به مغز پرندگان تهاجم می‌نماید. این ویروس بیش از ۹۱٪ به HCoV-OC43 شباهت دارد (۹۴،۹۳). تمایل تهاجم ویروس به اعصاب یکی از ویژگی‌های عمومی کروناویروس‌ها می‌باشد.

به دلیل شباهت زیاد SARS-CoV-2 به SARS-CoV، این ویروس هم ممکن است این ویژگی را داشته باشد. بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیکی روی SARS-CoV-2، میانگین زمانی، از شروع علائم تا دیسپنه در حدود ۵ روز است، این میزان با بستری در بیمارستان ۷ روز و با بستری در بخش مراقبت‌های ویژه ۸ روز است (۶۰). بنابراین به تعویق انداختن، فرصت لازم را برای ویروس تامین می‌نماید تا وارد نورون‌های عصبی شود و آنها را تخریب نماید. گزارش شده است که برخی از بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 یک سری علائم نورولوژیک مثل سردرد (در حدود ۸٪)، تهوع و استفراغ (۱٪) را در طی بیماری از خود نشان می‌دهند (۶۶). بنابراین اگر حمله ویروس SARS-CoV-2 در ایجاد نارسایی تنفسی بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 دخیل باشد، استفاده از ماسک می‌تواند اقدامی مناسب برای پیشگیری از ورود احتمالی ویروس به داخل CNS باشد (۹۰). چون SARS-CoV-2 ممکن است خود را در داخل نورون‌ها مخفی نماید و سیستم ایمنی قادر به شناسایی آنها نباشد، بنابراین حتی در بیمارانی که از عفونت حاد بهبود می‌یابند هم نمی‌توان خروج کامل ویروس از بدن را تضمین کرد. برای تایید این گفته مدارکی مبنی بر این وجود دارد که SARS-CoV-2 را می‌توان در بیمارانی که در دوره نقاهت هستند، شناسایی نمود (۹۵).

است. برخی از موارد ابتلای شدید که در بخش مراقبت‌های ویژه بستری بودند سطح بالایی از سایتوکاین‌های پیش التهابی داشتند مثل IL-2، IL-7، IL-10، G-CSF، IP-10، MCP-1، MIP-1- α و TNF- α که به نظر می‌آید باعث شدت بخشیدن به بیماری می‌شوند (۶۳-۶۱). وجود لنفوپنی و طوفان سایتوکاین نقش مهمی در ایمونوپاتوژنز SARS-CoV-2 دارد که منجر به عوارض دیگری از جمله پنومونیت، سندرم تنفسی حاد (ARDS)، نارسایی تنفسی، شوک، نارسایی اندام‌ها و مرگ بالقوه می‌شود (۶۶-۶۴).

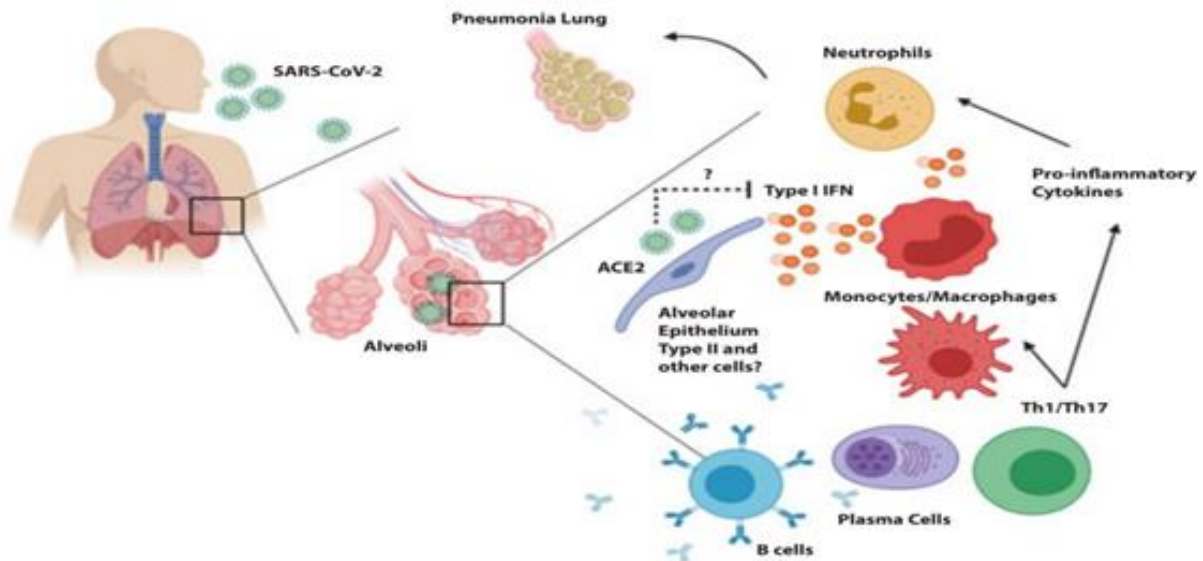
بر اساس یافته‌های بالینی کروناویروس‌ها فقط محدود به سیستم تنفسی نیستند بلکه می‌توانند به CNS حمله کنند و باعث بیماری‌های نورولوژیکی شوند (۷۰-۶۷). این تمایل کروناویروس‌ها برای حمله به سیستم عصبی برای همه بتاکروناویروس‌ها از جمله ویروس سارس، ویروس مرس، HCoV-229E، HCoV-OC43، ویروس هیپاتیت موش (MHV) و ویروس آنسفالومیلیت ماکیان نیز وجود دارد (۷۵-۷۱). به دلیل شباهت SARS-CoV و SARS-CoV-2 می‌توان احتمال داد که تهاجم SARS-CoV-2 به سیستم عصبی نقش مهمی در نارسایی تنفسی حاد بیماران مبتلا به SARS-CoV-2 داشته باشد. بر اساس اظهارات یک دانشجوی ۲۴ ساله پزشکی دانشگاه وهان، وی باید در طی مراقبت‌های ویژه بیدار می‌ماند و به طور آگاهانه و فعال نفس می‌کشید. او بیان می‌دارد که اگر می‌خواهید ممکن بود به دلیل از دست دادن تنفس طبیعی خود بمیرد. این باور وجود دارد که توزیع بافتی گیرنده‌های میزبان عموماً با تمایلات ویروس‌ها همسو هستند (۷۸-۷۶).

ورود SARS-CoV-2 به داخل سلول‌های میزبان عموماً توسط ACE2 انجام می‌شود که در سلول‌های اپیتلیال مجاری هوایی، پارانشیم ریه، اندوتلیال عروق، سلول‌های کلیه و سلول‌های روده کوچک بیان می‌شود (۸۱-۷۹). MERS-CoV بر خلاف SARS-CoV عموماً از طریق دی پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPP4) وارد سلول‌های میزبان انسانی می‌شود. DPP4 در دستگاه تنفسی تحتانی، کلیه، روده کوچک، کبد و سلول‌های سیستم ایمنی وجود دارد (۸۲،۸۳). وجود ACE2 یا DPP4 به تنهایی برای مستعد نمودن فرد برای ابتلای به بیماری کافی نیستند. برای مثال، برخی از سلول‌های اپیتلیال و سلول‌های روده‌ای انسان که ACE2 در آنها بیان می‌شود به عفونت SARS-CoV دچار نمی‌شوند (۸۴،۸۵) در حالی که برخی از سلول‌ها بدون اینکه هیچ گونه بیانی از ACE2 داشته باشند مثل هیپاتوسیت‌ها می‌توانند به SARS-CoV آلوده شوند (۷۶).

به همین روال، عفونت SARS-CoV و MERS-CoV در CNS گزارش شده است یعنی در جایی که سطح ACE2 و DPP4 در شرایط طبیعی خیلی کم است. در طی سال‌های ۲۰۰۲ و ۲۰۰۳ مطالعاتی روی نمونه‌های بیماران مبتلا به سارس نشان از وجود ذرات SARS-CoV در مغز بود و ذرات تقریباً در نورون‌ها قرار داشتند (۹۰-۸۶). مطالعات تجربی روی موش‌های تراریخته

سیتوزولی، RIG-I / MDA5 شناسایی شده و این رویداد شناسایی منجر به فعال شدن آبنشار سیگنالینگ پایین دست، یعنی NF- κ B و IRF3، همراه با جابجایی هسته‌ای آنها می‌شود. در هسته، این عوامل رونویسی باعث بیان اینترفرون‌های نوع یک و سایر سایتوکین‌های پیش التهابی می‌شوند و این پاسخ‌های ابتدایی در برگزیده خط اول دفاع بر علیه عفونت‌های ویروسی در محل ورود می‌باشند (۹۹). IFN I از طریق IFNAR، به نوبه خود مسیر JAK-STAT را فعال می‌کند، کینازهای JAK1 و STAT1، TYK2 و STAT2 را فسفریله می‌کنند. STAT1/2 یک مجموعه با IRF9 تشکیل می‌دهند و با هم به سمت هسته حرکت می‌کنند تا رونویسی از ژن‌های تحریک شده با IFN (ISGs) تحت کنترل عنصر پاسخ تحریک شده توسط IFN (ISRE) حاوی پروموتورها را آغاز کنند و برای شروع موفق این پاسخ، IFN I باید قادر باشند مراحل اولیه تکثیر ویروس و انتشار آن را سرکوب کنند (۹۷). SARS-CoV و MERS-CoV، پاسخ ایمنی به عفونت ویروسی به وسیله IFN I را سرکوب می‌کنند. هر دو Coronaviruses چندین استراتژی را به کار می‌گیرند تا در سیگنالینگ منجر به تولید IFN I نشوند و یا سیگنالینگ را مهار کنند. این استراتژی سرکوب کردن ویروس با شدت بیماری ارتباط نزدیکی دارد (۱۰۰). در مرحله القای IFN I، SARS-CoV در سیگنالینگ پایین دست سنسورهای RNA بطور مستقیم و یا غیرمستقیم مانند یوبی کوئیتیناسیون و تخریب مولکول‌های آداپتور سنسور RNA، MAVS و TRAF3 / 6 و مهار جابجایی هسته‌ای IRF3 مداخله می‌کند (۱۰۱)، MERS-CoV نیز از بعضی از این استراتژی‌ها همراه با مکانیسم دیگری مانند اصلاح هیستون سرکوب‌گر برای فرار از پاسخ‌های سیستم ایمنی استفاده می‌کند (۱۰۱). این دو ویروس مجهز به مکانیسم غیرفعال سازی سیگنالینگ IFN مانند کاهش فسفریلاسیون STAT1 هستند (۹۹). پروتئین‌های ویروسی درگیر در تنظیم پاسخ IFN I میزبان هر دو نوع پروتئین ساختاری (مانند M، N) و پروتئین‌های غیر ساختاری مانند (پروتئین‌های ORF) می‌باشند و بر اساس مقایسه توالی ژنوم SARS-CoV-2 با SARS-CoV و MERS-CoV، به ترتیب تقریباً ۷۹ و ۵۰ درصد شباهت کلی دارند. علاوه بر این، توالی اسیدهای آمینه‌ای برخی پروتئین‌های مفروض در SARS-CoV-2 فقط ۶۸٪ شباهت را با SARS-CoV نشان می‌دهند (۵۳). بنابراین، مقایسه دقیق توالی هر منطقه ژنی ممکن است پیش بینی بهتری از چگونگی مداخله SARS-CoV-2 با پاسخ ایمنی ذاتی میزبان داشته باشد. تا حدودی گمانه زنی شده که SARS-CoV-2 از راهکارهای مشابهی برای تنظیم پاسخ ایمنی ذاتی میزبان استفاده می‌کند، به خصوص در کاهش پاسخ IFN I اما مکانیسم‌های جدید دیگری ممکن است کشف شود (شکل ۲-۱۰۲).

پاسخ‌های ایمنی ذاتی به عفونت SARS-CoV-2 با توجه به اطلاعات به دست آمده از SARS-CoV و MERS-CoV: در حال حاضر، اطلاعات محدودی در مورد وضعیت ایمنی ذاتی بیماران آلوده به SARS-CoV-2 در دسترس است. در یک گزارش که ۹۹ مورد در ووهان مورد بررسی قرار گرفتند، افزایش سیستمیک نوتروفیل‌ها (۳۸٪)، کاهش سیستمیک لنفوسیت‌ها (۳۵٪)، افزایش IL-6 سرم (۵۲٪) و افزایش CRP (۸۴٪) مشاهده شد (۹۶). یک گزارش دیگر از ووهان، در ۴۱ بیمار نشان داد که افزایش نوتروفیل‌ها و کاهش لنفوسیت‌ها در بیماران مراقبت‌های ویژه در مقابل مراقبت‌های غیر ویژه از نظر آماری متفاوت است و افزایش نوتروفیل‌ها و کاهش لنفوسیت‌ها با شدت بیماری و مرگ و میر ناشی از آن در ارتباط هستند (۵۸). علاوه بر این، بیمارانی که به مراقبت‌های ویژه‌ای نیاز دارند، سطح پلاسمایی بالایی از بسیاری از سایتوکاین‌های ذاتی، IP-10، MCP-1، MIP-1A و TNF α داشته‌اند (۳۷). این شدت بالای افزایش اولیه در سطح سرمی سایتوکاین‌های پیش التهابی که در عفونت‌های SARS-CoV و MERS-CoV نیز قابل مشاهده بود، شدت بیماری ناشی از طوفان سایتوکاینی مشابه را نشان می‌دهد (۶۶، ۶۵). پاسخ ایمنی ذاتی مؤثر در برابر عفونت‌های ویروسی به شدت به پاسخ‌های اینترفرون (IFN) نوع I و آبنشار پایین دست آن وابسته است که در کنترل تکثیر ویروسی و القای پاسخ ایمنی اکتسابی مؤثر به اوج می‌رسند. SARS-CoV و SARS-CoV-2 از گیرنده ورودی ACE2 مشترک استفاده می‌کنند و MERS-CoV از دی پپتیدیل پپتیداز (DPP-4) (۹۶) به عنوان یک گیرنده خاص استفاده می‌کند. زیر مجموعه کوچک از سلول‌های موجود در ریه به نام سلول‌های آلوئولار نوع ۲ بیان می‌شود (۹۷). گزارش شده است که SARS-CoV مستقیماً سلول‌های ماکروفاژها و سلول‌های T را آلوده می‌کند و این حالت یک ویژگی مهم در ایمونوپاتوژن ناشی از SARS-CoV می‌باشد (۹۸). با این وجود جواب سوال، SARS-CoV-2 چه سلول‌هایی از سیستم ایمنی را آلوده می‌کند، هنوز مشخص نیست. علاوه بر این تنها درصد کمی از مونوسیت‌ها و ماکروفاژها در ریه ACE2 را بیان می‌کنند (۹۷). اگر ACE2 در سلول‌های ایمنی هدف به صورت حذاقلی بیان شوند، ممکن است که گیرنده‌های دیگری نیز وجود داشته باشند، یا از حالت ورود دیگر به سلول مانند سلول کشی وابسته به آنتی بادی استفاده شود (شکل ۲-۲). برای آغاز پاسخ ضد ویروسی، سلول‌های ایمنی ذاتی باید تهاجم ویروس را تشخیص دهند، که این امر اغلب با استفاده از الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) صورت می‌پذیرد. برای RNA ویروسی مانند Coronavirus، مشخص شده است که PAMPها به شکل RNA ژنومی ویروسی یا به صورت حد واسط در حین تکثیر ویروسی از جمله dsRNA، توسط گیرنده‌های RNA اندوزومی، TLR3 و TLR7 و حسگرهای RNA



شکل-۲. شمایی از پاسخ‌های ایمنی میزبان علیه ویروس SARS-CoV-2

ایفا می‌کند (۹۷).

تکثیر فعال ویروس منجر به تولید بیش از حد IFN I و تهاجم نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها می‌شود که منابع اصلی سایتوکاین‌های پیش التهابی هستند. با تغییرات مشابه در نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها در طول ابتلا به COVID-19 نیز احتمالاً باعث القای IFN I در مرحله اولیه عفونت می‌شود. افراد مستعد ابتلا به SARS-CoV-2 افراد مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای از جمله دیابت، فشار خون بالا و بیماری‌های قلبی عروقی هستند (۵۹). این واقعیت‌ها نشان می‌دهد که پاسخ ایمنی ذاتی یک عامل مهم برای نتیجه بیماری است. بر اساس این فرض که ایمنی ذاتی نقش اساسی دارد، می‌توان چندین مداخله زیر را پیشنهاد نمود. استفاده از آنتاگونیست برخی از سایتوکاین‌های پیش التهابی کلیدی و عوامل ضد ویروسی برخی از این مثال‌ها هستند (۱۰۰).

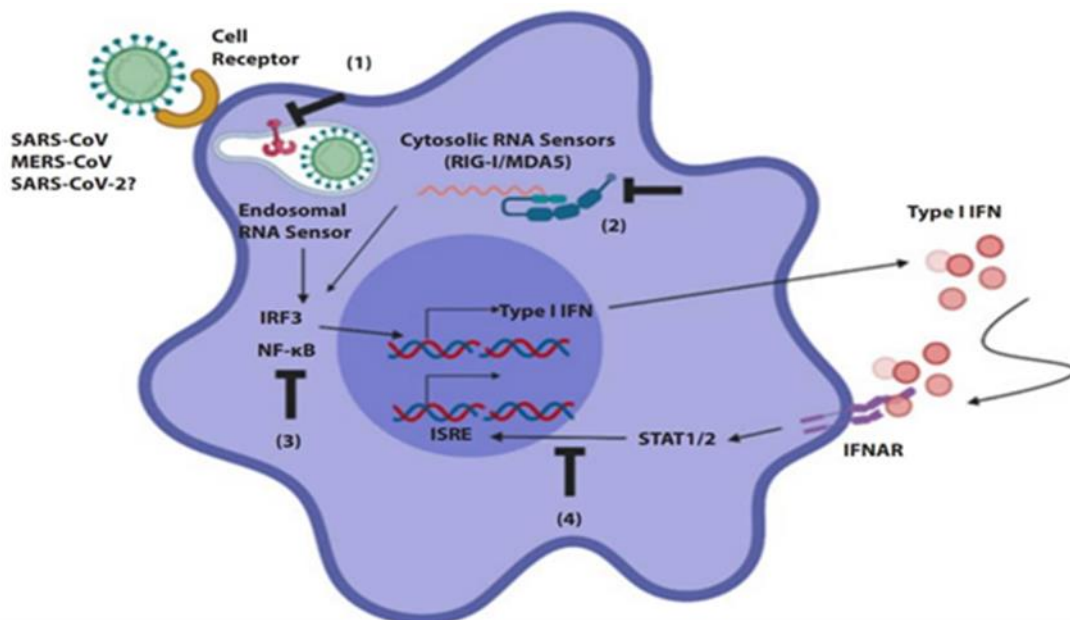
پاسخ احتمالی ایمنی اکتسابی به SARS-CoV-2: به طور کلی، پاسخ‌های ایمنی از نوع Th1 نقش مهمی در ایمنی اکتسابی با عفونت‌های ویروسی ایفا می‌کند. سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن، جهت گیری پاسخ سلول‌های T را تعیین می‌نمایند. سلول‌های T کمکی وظیفه تولید سایتوکاین‌های مختلف و کمک به شروع پاسخ‌های ایمنی هومورال را بر عهده دارند، در حالی که سلول‌های T سایتوتوکسیک برای کشتن مستقیم سلول‌های آلوده به ویروس ضروری هستند. پاسخ ایمنی هومورال، به ویژه تولید آنتی بادی خنثی کننده، با محدود کردن عفونت در مرحله بعدی نقش محافظتی را ایفا می‌کند و از بروز عفونت مجدد در آینده جلوگیری می‌نماید. عفونت SARS-CoV باعث تغییرات سرمی IgM در حدود ۹ روز پس از شروع بیماری می‌شود و در بیشتر بیماران به مدت در حدود ۱۴ روز مشاهده شده است و IgG اختصاصی با

جذب تنفسی SARS-CoV-2 منجر به عفونت سلول‌های هدف بیان کننده ACE2 از قبیل سلول‌های آلوئولار نوع ۲ یا سایر سلول‌های هدف ناشناخته می‌شود. ویروس ممکن است پاسخ‌های ضد ویروسی IFN را کاهش دهد و باعث تکثیر کنترل نشده خود شود. هجوم نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها منجر به تولید بیش از حد سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود. طوفان سایتوکاینی ممکن است به آسیب‌های ریه بینجامد یا موجب فعال شدن لنفوسیت‌های Th1/Th17 شده و به تشدید پاسخ‌های التهابی کمک کند. سلول‌های B و پلاسماسل‌ها، آنتی بادی‌های اختصاصی SARS-CoV-2 را تولید می‌کنند که ممکن است به خنثی سازی ویروس‌ها کمک کنند. در موارد شدید یا کشنده عفونت SARS-CoV و یا MERS-CoV، افزایش هجوم نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها به طور مداوم مشاهده می‌شود (۹۸، ۱۰۲). در مدل عفونت یک موش با SARS-CoV، به هم ریختگی IFN I، مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای التهابی عامل اصلی پنومونی کشنده هستند (۱۰۰). بنابراین تاثیر اینترفرون‌های نوع یک بر روی سلول‌های میلوئیدی می‌تواند عامل اصلی اختلال عملکرد ریه باشد و بر پیامد عفونت تأثیر منفی بگذارد. گمانه زنی شده است که بر اثر عفونت SARS-CoV و یا MERS-CoV، اینترفرون‌های نوع یک منجر به هجوم نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌شوند. افزایش در این سلول‌های ایمنی ذاتی عواقب وخیمی برای میزبان آلوده دارد که در ایمونوپاتوژنز ریه به حالت‌هایی چون ذات الریه، پنومونیت و سندرم حاد تنفسی خود را نشان می‌دهد (۹۵). جالب آنکه گزارش شده است که انتقال ویروس حتی در افراد آلوده بدون علامت نیز رخ می‌دهد و این اتفاق ممکن است نشانگر پاسخ‌های ایمنی ذاتی باشد. بر اساس داده‌های جمع آوری شده برای عفونت با کروناویروس‌های دیگر، پاسخ ایمنی ذاتی نقش مهمی در پاسخ‌های محافظتی یا مخرب

ساختاری ویروس متمرکز می‌باشند، نقشه برداری از اپی توپ‌های مشخص شده در SARS-CoV و MERS-CoV با SARS-CoV-2، در طراحی واکسن احتمالی مفید خواهد بود.

مکانیسم‌های احتمالی فرار از سیستم ایمنی: مشاهدات نشان می‌دهد که کرونا ویروس‌ها با فرار از تشخیص توسط سیستم ایمنی و سرکوب پاسخ‌های ایمنی بدن سازگار هستند. این امر تا حدودی نشان می‌دهد که چرا کرونا ویروس‌ها تمایل به دوره کمون طولانی‌تر به طور متوسط ۲ تا ۱۱ روز در مقایسه با آنفولانزا، ۱ تا ۴ روز را دارا می‌باشند (۱۰۶). دوره کمون طولانی‌تر احتمالاً به دلیل خاصیت فرار از سیستم ایمنی بدن است که ویروس از تشخیص مؤثر به وسیله سیستم ایمنی میزبان در مرحله اولیه عفونت فرار می‌کند. به عنوان یک عضو جنس بتا کرونا ویروس، مکانیسم فرار از سیستم ایمنی این ویروس به طور بالقوه شبیه به SARS-CoV و MERS-CoV است. مکانیسم چگونگی تنظیم پاسخ ایمنی میزبان به SARS-CoV و MERS-CoV در (شکل-۳) بررسی و مورد بحث قرار گرفته است (۱۰۷، ۱۰۸). به طور خلاصه، بیشتر مکانیسم‌ها به مهار پاسخ‌های ایمنی ذاتی، به ویژه تشخیص و سیگنالینگ اینترفرون نوع I متکی می‌باشند.

ماندگاری طولانی و آنتی بادی خنثی کننده تا ۲ سال پس از عفونت نیز گزارش شده است (۱۰۴، ۱۰۳). جزئیات سرولوژی محدودی در ارتباط با SARS-CoV-2 ثبت شده است. در یک کارآزمایی بالینی سطح IgM، ۹ روز پس از شروع بیماری و پیک میزان IgG، ۲ هفته بعد گزارش گردید (۹۶). جالب توجه است که در سرم ۵ بیمار مبتلا به SARS-CoV-2 تا حدودی واکنش متقابل با SARS-CoV دیده شده است و این افراد کرونا ویروس دیگری نداشته‌اند. علاوه بر این، مشاهده شده است که سرم همه بیماران قادر به خنثی کردن SARS-CoV-2 در روش پلاک (Plaque assay) در محیط آزمایشگاهی هستند و این اتفاق شروع موفقیت آمیز احتمالی پاسخ هومورال را نشان می‌دهد (۹۶). از آنجایی که نوتروفیل‌ها نقش مهمی در کلیه عفونت‌ها دارند، نقش محافظتی یا مخرب Th17 در عفونت کرونا ویروس انسانی بی‌پاسخ مانده است. شواهد فعلی به شدت نشان می‌دهد که پاسخ Th1 یک مرحله کلیدی برای کنترل موفقیت آمیز SARS-CoV و MERS-CoV بوده (۱۰۵) و احتمالاً این موضوع برای SARS-CoV-2 نیز صادق است. نکته مهم این است که پاسخ سلول T (CD8+) با اینکه بسیار مهم می‌باشد، باید به خوبی کنترل شود تا باعث آسیب به ریه نشود. از آنجا که بیشتر اپی توپ‌های شناسایی شده برای هر دو ویروس بر روی پروتئین‌های



شکل-۳. مکانیسم‌های احتمالی فرار از سیستم ایمنی، مشترک بین SARS-CoV، MERS-CoV و SARS-CoV-2 (۱۱۰). کرونا ویروس‌ها با چندین گام در طی پاسخ اولیه ایمنی ذاتی تداخل ایجاد می‌کنند، از جمله حسگر RNA (1 و 2) مسیر سیگنالینگ تولید IFN نوع I (3) فعال سازی STAT1 / 2 در پایین دست IFN/IFNAR (4) که توسط علائم سرکوبگر نشان داده شده است. پاسخ‌های سرکوب شده IFN نوع I بر فعال شدن سیستم ایمنی اکتسابی اثرات مخرب دارد. ماندگاری طولانی مدت ویروس باعث افزایش پاسخ‌های التهابی می‌شود که ممکن است منجر به خستگی سیستم ایمنی و سرکوب سیستم ایمنی بدن بشود.

نشان داد که پاسخ اینترفرون نوع I در بیمار دچار مرگ شده به طرز چشم‌گیری نسبت به بیمار بهبود یافته کمتر بوده است (۱۰۹). برای فرار از سیستم ایمنی اکتسابی، عرضه آنتی ژن از طریق MHC-II و MHC-I هنگامی که ماکروفاژها یا سلول‌های

پروتئین‌های ویروسی شامل پروتئین‌های غشایی (M یا غیرساختاری (NS) مانند NS4a، NS4b، NS15) مولکول‌های اصلی در تنظیم ایمنی میزبان هستند. در پذیرش مطالعه فوق، تجزیه و تحلیل دو فرد آلوده به MERS-CoV با شدت متفاوت

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در ارائه ایده و طرح اولیه، جستجوی منابع و بررسی مقالات، نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تشکر و قدردانی: نویسندگان از زحمات همکاران محترم مرکز تحقیقات ویروس شناسی کاربردی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) و مرکز تحقیقات ویروس شناسی بالینی دانشگاه تهران کمال تقدیر و تشکر را دارند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع:

1. Farnoosh G, Alishiri G, Hosseini Zijoud S R, Dorostkar R, Jalali Farahani A. Understanding the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease (COVID-19) Based on Available Evidence - A Narrative Review. *J Mil Med.* 2020; 22 (1) :1-11.
2. World-Health-Organization Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Available online: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (accessed on 31 January 2020).
3. World-Health-Organization Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Available online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed on 31 January 2020).
4. World-Health-Organization Statement on the meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Available online: [https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (accessed on 31 January 2020).
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020.
6. Heymann DL. Data sharing and outbreaks: best practice exemplified. *The Lancet.* 2020; 395(10223): 469-70.
7. Liu X, Wang XJ. Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines. *bioRxiv.* 2020 Jan 1.
8. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated

دندریتیک به MERS-CoV آلوده شدند، سرکوب شده و به طور قابل توجهی از فعال شدن سلول‌های T کاسته می‌شود (۱۰۸).

نتیجه گیری

با توجه به بازنگری متون انجام شده مشخص گردید که یکی از عوامل اصلی مرگ و میر، عوارض ناشی از ایمنوپاتوژن ریوی ویروس است که طی عفونت با ویروس‌های تنفسی بویژه SARS-CoV-2 اتفاق می‌افتد. عوامل اصلی ایمنوپاتوژن ریوی ویروس شامل تمامی مکانیسم‌های دفاعی ضد ویروسی میزبان می‌باشد که علاوه بر حذف عوامل ویروسی موجب آسیب بافت ریه می‌گردند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که هر گونه تغییر در روند فعالیت عوامل ایمنولوژی دخیل در آسیب بافت ریه به ویژه جهت دهی طوفان سایتوکاینی تولید شده می‌تواند به عنوان رهیافت درمانی امیدبخشی مدنظر محققان قرار گیرد.

- with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798):270-3.
9. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. *J Med Virol.* 2020.
 10. World-Health-Organization Update 49 - SARS case fatality ratio, incubation period. Available online: https://www.who.int/csr/sars/archive/2003_05_07a/en/ (accessed on 31 January 2020).
 11. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *The Lancet.* 2015;386(9997): 995-1007.
 12. World-Health-Organization Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Available online <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (accessed on 31 January 2020).
 13. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020.
 14. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet.* 2020; 395(10224):565-74.
 15. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Available online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed on 24 January 2020)
 16. Goh GK, Dunker AK, Foster JA, Uversky VN. HIV Vaccine Mystery and Viral Shell Disorder. *Biomolecules.* 2019;9(5):178.
 17. Goh GK. Viral Shapeshifters: Strange Behaviors of HIV and Other Viruses. *Simplicity Research Institute;* 2017 Aug 31.
 18. 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. *The Lancet.* 2020; 395(10223):497-506.

19. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BioRxiv*. 2020.
20. Li S, Fu B, Meshram CD. Innate Immune and Inflammatory Responses to Respiratory Viruses. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019.
21. McGill J, Heuse JW, Legge KL. Innate immune control and regulation of influenza virus infections. *J Leukoc Biol*. 2009;86(4):803-12.
22. Lin KL, Suzuki Y, Nakano H, Ramsburg E, Gunn MD. CCR2+ monocyte-derived dendritic cells and exudate macrophages produce influenza-induced pulmonary immune pathology and mortality. *J Immunol*. 2008;180(4):2562-72.
23. Damjanovic D, Divangahi M, Kugathasan K, Small CL, Zganiacz A, Brown EG, et al. Negative regulation of lung inflammation and immunopathology by TNF-alpha during acute influenza infection. *Am J Pathol*. 2011;179(6):2963-76.
24. Antunes I, Kassiotis G. Suppression of innate immune pathology by regulatory T cells during Influenza a virus infection of immunodeficient mice. *J Virol* 2010. 84(24):12564-75.
25. Snelgrove RJ, Goulding J, Didierlaurent AM, Lyonga D, Vekaria S, Edwards L, et al. A critical function for CD200 in lung immune homeostasis and the severity of influenza infection. *Nat Immunol* 2008;9(9):1074-83.
26. Garcia CC, Russo RC, Guabiraba R, Fagundes CT, Polidoro RB, Tavares LP, et al. Platelet-activating factor receptor plays a role in lung injury and death caused by Influenza a in mice. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001171.
27. Aldridge JR, Moseley CE, Boltz DA, Negovetich NJ, Reynolds C, Franks J, et al. TNF/iNOS-producing dendritic cells are the necessary evil of lethal influenza virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(13):5306-11.
28. van Erp EA, van Kampen MR, van Kasteren PB, de Wit J. Viral Infection of Human Natural Killer Cells. *Viruses*. 2019; 11(3):243.
29. Wang J, Li F, Zheng M, Sun R, Wei H, Tian Z. Lung natural killer cells in mice: phenotype and response to respiratory infection. *Immunology*. 2012; 137(1):37-47.
30. Li F, Zhu H, Sun R, Wei H, Tian Z. Natural killer cells are involved in acute lung immune injury caused by respiratory syncytial virus infection. *Journal of virology*. 2012;86(4):2251-8.
31. Chivero ET, Bhattarai N, McLinden JH, Xiang J, Stapleton JT. Human Pegivirus (HPgV; formerly known as GBV-C) inhibits IL-12 dependent natural killer cell function. *Virology*. 2015;485: 116-27.
32. Abdul-Careem MF, Firoz Mian M, Gillgrass AE, Chenoweth MJ, Barra NG, Chan T, et al. A TLR4 ligand, induces innate antiviral responses in the lung leading to protection against lethal influenza infection in mice. *Antiviral Res*. 2011;92(2):346-55.
33. Seki M, Kohno S, Newstead MW, Zeng X, Bhan U, Lukacs NW, et al. Critical role of IL-1 receptor-associated kinase-M in regulating chemokine-dependent deleterious inflammation in murine influenza pneumonia. *J Immunol*. 2010;184(3): 1410-8.
34. Seki M, Kohno S, Newstead MW, Zeng X, Bhan U, Lukacs NW, et al. An oligodeoxynucleotide capable of lessening acute lung inflammatory injury in mice infected by influenza virus. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;415(2):342-7.
35. Le Goffic R, Balloy V, Lagranderie M, Alexopoulou L, Escriou N, Flavell R, et al. Detrimental contribution of the Toll-like receptor (TLR) 3 to influenza A virus-induced acute pneumonia. *PLoS Pathog*. 2006; 2(6):e53.
36. Perrone LA, Plowden JK, García-Sastre A, Katz JM, Tumpey TM. H5N1 and 1918 pandemic influenza virus infection results in early and excessive infiltration of macrophages and neutrophils in the lungs of mice. *PLoS Pathog*. 2008; 4(8):e1000115.
37. Li C, Yang P, Sun Y, Li T, Wang C, Wang Z, et al. IL-17 response mediates acute lung injury induced by the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Cell Res*. 2012; 22(3):528-38.
38. Salomon R, Hoffmann E, Webster RG. Inhibition of the cytokine response does not protect against lethal H5N1 influenza infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(30):12479-81.
39. Lin GH, Sedgmen BJ, Moraes TJ, Snell LM, Topham DJ, Watts TH. Endogenous 4-1BB ligand plays a critical role in protection from influenza-induced disease. *J Immunol*. 2009;182(2):934-47.
40. Sun J, Madan R, Karp CL, Braciale TJ. Effector T cells control lung inflammation during acute influenza virus infection by producing IL-10. *Nat Med*. 2009;15(3):277-84.
41. Zhou J, Matsuoka M, Cantor H, Homer R, Enelow RI. Cutting edge: engagement of NKG2A on CD8+ effector T cells limits immunopathology in influenza pneumonia. *J Immunol*. 2008;180(1):25-9.
42. Cyranoski D. Did pangolins spread the China coronavirus to people [Internet]. Heidelberg: Springer Nature; 2020 (cited 2020 Feb 16). Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00364-2>
43. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395: 514-23.
44. 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* [Preprint]. 2020;16:9.
45. Center for Systems Science and Engineering (Internet). Baltimore: Johns Hopkins; c2020 [cited 2020 Feb 16]. Coronavirus COVID-19 Global Cases by Johns Hopkins CSSE 2020; (about 1 screen).
46. World Health Organization (Internet). Geneva; World Health Organization; c2020 (cited 2020 Feb 16). Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003; (about 4 screens).
47. World Health Organization (Internet). Geneva; World Health Organization; c 2020 (cited 2020 Feb

- 16). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) 2019; (about 4 screens).
48. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* (Preprint). 2020; 16: 2.
49. Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(16): 6146-51.
50. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25(5).
51. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv* [Preprint]. 2020;10:30.
52. World Health Organization holds news conference on coronavirus outbreak- 2/11/2020 (Internet). New Jersey: CNBC Television; 2020:11; 2020; 16.
53. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395: 565-74.
54. Bian H, Zheng ZH, Wei D, Zhang Z, Kang WZ, Hao CQ, et al. Mepiluzumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. *medRxiv*. 2020.
55. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* (Preprint). 2020;15:9.
56. Center for Disease Control and Prevention (Internet). Atlanta: CDC; c2020. 2020; 10. Symptoms of Novel Coronavirus (2019-nCoV); (about 1 screen).
57. 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.
58. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* (Preprint). 2020. 2020; 16: 19
59. 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: 497-506.
60. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; In Press.
61. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Journal of medical virology*. 2020; 92(4):441-7.
62. Lei J, Li J, Li X, Qi X. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020:200236.
63. 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. *The Lancet*. 2020; 395(10223):497-506.
64. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;361(9371):1773-8.
65. Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhdom HM, Suliman BA. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine*. 2018;104:8-13.
66. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004;136(1):95-103.
67. Glass WG, Subbarao K, Murphy B, Murphy PM. Mechanisms of host defense following severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) pulmonary infection of mice. *J Immunol* 2004; 173:4030-4039
68. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J Infect Dis*. 2016; 213: 712-722.
69. Talbot PJ, EkanDé S, Cashman NR, Mounir S, Stewart JN. Neurotropism of human coronavirus 229E. *Adv Exp Med Biol*. 1993; 342: 339-346.
70. Dubé M, Le Coupanec A, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J Virol*. 2018;92: 00404-18
71. Zhou X, Huang F, Xu L, Lin Z, de Vriij FMS, Ayo-Martin AC, et al. Hepatitis E Virus Infects Neurons and Brains. *J Infect Dis*. 2017;215(8):1197-1206.
72. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Hashikawa T. Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. *Virus Res*. 2012;16:628-35.
73. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Taniguchi T, Sugita Y, et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol*. 2013;521:203-212.
74. Mengeling WL, Boothe AD, Ritchie AE. Characteristics of a coronavirus (strain 67N) of pigs. *Am J Vet Res*. 1972;33(2):297-308.
75. Andries K, Pensaert MB. Immunofluorescence studies on the pathogenesis of hemagglutinating encephalomyelitis virus infection in pigs after oronasal inoculation. *Am J Vet Res*. 1980;41(9):1372-1378.
76. To KF, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J Pathol*. 2004;203:740-743.
77. Tang JW, To KF, Lo AW, Sung JJ, Ng HK, Chan PK. Quantitative temporal-spatial distribution of

- severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) in post-mortem tissues. *J Med Virol.* 2007;79:1245-1253.
78. Kam YW, Okumura Y, Kido H, Ng LF, Bruzzone R, Altmeyer R. Cleavage of the SARS coronavirus spike glycoprotein by airway proteases enhances virus entry into human bronchial epithelial cells in vitro. *PLoS One.* 2009;4(11):e7870.
79. 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. *Circ Res.* 2000;87(5):E1-E9.
80. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002;532:107-110.
81. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-637.
82. Mattern T, Scholz W, Feller AC, Flad HD, Ulmer AJ. Expression of CD26 (dipeptidyl peptidase IV) on resting and activated human T-lymphocytes. *Scand J Immunol* 1991;33:737-48.
83. Boonacker E, Van Noorden CJ. The multifunctional or moonlighting protein CD26/ DPPIV. *Eur J Cell Biol.* 2003;82:53-73.
84. Chan PK, To KF, Lo AW, Cheung JL, Chu I, Au FW, et al. Persistent infection of SARS coronavirus in colonic cells in vitro. *J Med Virol.* 2004;74:1-7.
85. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* 2003;200:282-289.
86. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008;82:7264-7275.
87. Bernstein HG, Dobrowolny H, Keilhoff G, Steiner J. Dipeptidyl peptidase IV, which probably plays important roles in Alzheimer disease (AD) pathology, is upregulated in AD brain neurons and associates with amyloid plaques. *NeurochemInt* 2018; 114:55-57.
88. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004;203:622-630.
89. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005;202(3):415-424.
90. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1089-1096.
91. Matsuda K, Park CH, Sunden Y, Kimura T, Ochiai K, Kida H, et al. The vagus nerve is one route of transneuronal invasion for intranasally inoculated influenza A virus in mice. *Vet Pathol.* 2004;41:101-107.
92. Chasey D, Alexander DJ. Morphogenesis of avian infectious bronchitis virus in primary chick kidney cells. *Arch Virol.* 1976;52:101-111.
93. González JM, Gomez-Puertas P, Cavanagh D, Gorbalenya AE, Enjuanes L. A comparative sequence analysis to revise the current taxonomy of the family Coronaviridae. *Arch Virol.* 2003;148:2207-2235.
94. Li Z, He W, Lan Y, Zhao K, Lv X, Lu H, et al. The evidence of porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus induced nonsuppurative encephalitis as the cause of death in piglets. *Peer J.* 2016;4:e2443.
95. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020.
96. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature (Preprint).* 2020, 2020; 15: 15.
97. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):727-33.
98. Perlman S, Dandekar AA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(12):917-27.
99. 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.
100. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39 (5): 529-39.
101. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response. *Adv Virus Res.* 2016;96:219-43.
102. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in SARS-COV-2 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020.
103. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res.* 2017;137:82-92.
104. Liu W, Fontanet A, Zhang PH, Zhan L, Xin ZT, 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. Shin HS, Kim Y, Kim G, Lee JY, Jeong I, Joh JS, et al. Immune Response to Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus During the Acute and Convalescent Phases of Human Infection. *Clin Infect Dis.* 2019;68(6):984-92.

106. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(5):291-300.
107. Shokri S, Mahmoudvand S, Taherkhani R, Farshadpour F. Modulation of the immune response by Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Cell Physiol.* 2019;234(3):2143-51.
108. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. *J Innate Immun.* 2020;12(1): 4-20.
109. Faure E, Poissy J, Goffard A, Fournier C, Kipnis E, Titecat M, et al. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? *PLoS One.* 2014;9(2):e88716
110. 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;38:1-9.