خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۹ شماره ۱ بهار ۱۴۰۱ (۹۷-۷۵)

مقاله مروری

ویروس SARS-COV-2؛ پاسخ‌های ایمنی و ایمونوپاتوژنز بیماری

نیلوفر کاظمی بابا احمدی[۱]، مریم خیراندیش[۲]

چکیده

سابقه و هدف

در دسامبر ۲۰۱۹ بیماری کرونا ویروس (COVID-19)که یک عفونت نوظهور دستگاه تنفسی است، توسط ویروس SARS-COV-2 ایجاد و در ووهان چین شیوع پیدا کرد. قدرت بالای سرایت این بیماری سبب شد، در مدت کوتاهی افراد زیادی در سراسر جهان به بیماری مبتلا گردند. ابتلا به این عفونت سبب برهم خوردن تعادل سیستم ایمنی به واسطه ترشح فراوان سایتوکاین‌های پیش التهابی مثل TNF-α، IL-6 و IL-1 شده و منجر به بروز طوفان سایتوکاینی می‌گردد. نظر به اهمیت و نقش ویروس‌های نوظهور در سلامت خون و فرآورده‌های آن، در بخش اول این مقاله به مبحث ویروس شناسی، پاسخ‌های ایمنی و ایمونوپاتوژنز این بیماری پرداخته خواهد شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری واژگان کلیدی در پایگاه‌های Science Direct ، PubMed ، Scopus و سایت ژورنال‌های Nature Science ، Elsevier ، Cell ، BMJ و Lancet جستجو شده و نهایتاً ۱۴۸ مقاله استفاده گردید.

یافته‌ها

ظهور گونه‌های جدید ویروس SARS-CoV-2 که به دنبال جهش بالای این ویروس رخ می‌دهد، ضمن افزایش قابلیت فرار از سیستم ایمنی و قدرت سرایت بیشتر آن، سبب ناکارآمدی واکسن‌های تولیدی می‌شود. سیگنال‌ها و پاسخ‌های سیستم ایمنی در پاسخ به SARS-CoV-2 سبب تولید سونامی سایتوکاینی شده، هم‌زمان با تاثیرات هم‌افزایی آن‌ها سبب القای پانوپتوزیس، نقص چند ارگانی و مرگ می‌گردد.

نتیجه گیری

به علت گسترش و انتشار وسیع ویروس SARS-CoV-2 و ماهیت بی‌سابقه آن در ایجاد بیماری، پرداختن به آن بسیار با اهمیت است. با این حال به دلیل ماهیت ژنومی ویروس، احتمال وقوع بالای موتاسیون‌های مختلف و ظهور گونه‌های جدید، هنوز اطلاعات دقیق و جامعی از توانمندی‌های ویروس در فرار از سیستم ایمنی و مکانیسم‌های بیماری‌زایی آن در دسترس نیست و در این زمینه تناقضات زیادی وجود دارد. با این همه در این مقاله با مرور بر مقالات و منابع چاپ شده تا زمان تهیه آن، تلاش شده است تا از آخرین مطالب علمی در دسترس و موثق استفاده گردد.

کلمات کلیدی: **SARS-CoV-2، پاسخ ایمنی، دستگاه تنفس**

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۱۱
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۴

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد هماتولوژی و بانک خون ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۱- مؤلف مسئول: PhD ایمنی‌شناسی پزشکی ـ دانشیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۴۶۶۵-۱۱۵۷

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

مقدمه

اپیدمی کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) در شهر ووهان چین برای اولین بار در تاریخ ۳۱ ژانویه ۲۰۲۰ توسط سازمان بهداشت جهانی(WHO : World Health Organization) گزارش شد(۱). امروزه این ویروس به یک تهدید بزرگ برای سلامت عمومی در سرتاسر جهان تبدیل شده است. COVID-19 متعاقب عفونت با ویروس سندرم تنفسی حاد(SARS-COV-2 : Server acute respiratory syndrome coronavirus 2) ایجاد می‌شود و اولین بار در دسامبر ۲۰۱۹ در افرادی که در بازارهای فروش مواد غذایی دریایی در ووهان چین کار می‌کردند، یافت شد. ویروس نوظهور مشابه SARS-COV و MERS-COV ها بوده و از دسته β کرونا ویروس‌ها می‌باشد(۲). ویروس از طریق تماس انسان به انسان منتقل می‌شود؛ البته گفته می‌شود احتمال انتقال از حیوان به انسان هم وجود دارد(۳). علایم بالینی در این بیماری شامل تب، سرفه، سردرد، گلو درد، تنگی نفس در فرم‌های خفیف تا متوسط و در فرم‌های شدید علاوه بر موارد ذکر شده سندرم زجر تنفسی حاد(ARDS)، انعقاد منتشره درون عروقی(DIC) و نقص ارگان‌های داخلی هم مشاهده شده است(۵، ۴). پاتوژنز بیماری تا حدودی مشابه SARS است. ویروس از طریق اتصال به گیرنده اصلی خود که ACE2 (و گیرنده کمکی TMPRSS2) است و روی طیف گسترده‌ای از سلول‌ها و بافت‌های بدن بیان می‌شود؛ وارد پنوموسایت‌های ریه، آلوئول‌ها و بافت‌های تنفسی می‌شود. متعاقب آلودگی با ویروس، سلول‌های ایمنی شروع به ترشح سایتوکاین و کموکاین در بافت درگیر کرده و تعداد زیادی از سلول‌های ایمنی به محل فراخوانده شده و تولید سایتوکاین‌های التهابی مثل TNF-α، IL-1 و IL-6 می‌کنند که مشکلات اصلی بیماران به خاطر تولید وسیع همین سایتوکاین‌ها و طوفان سایتوکاینی تولید شده می‌باشد(۸-۶). ظهور گونه‌های جدید ویروسSARS-CoV-2 که به دنبال جهش بالای این ویروس رخ می‌دهد، سبب افزایش قابلیت فرار از سیستم ایمنی و قدرت سرایت و انتشار بیشتر آن می‌گردد. این فرآیند به نوبه خود می‌تواند سبب ناکارآمدی واکسن‌های تولیدی علیه ویروس SARS-COV-2 گشته؛ میزان ابتلا به عفونت، بستری شدن و مرگ را افزایش دهد(۹).

نظر به اهمیت و نقش ویروس‌های نوظهور در سلامت خون و فرآورده‌های سلولی و پلاسمایی آن، در بخش اول این مقاله به مبحث ویروس‌شناسی، پاسخ‌های ایمنی و ایمونوپاتوژنز این بیماری و در بخش دوم به مباحث مرتبط با سلامت خون و فرآورده‌های آن پرداخته خواهد شد(۱۴-۱۰).

تاریخچه:

SARS-CoV-2 یک عضو بسیار بیماری‌زا از خانواده کرونا ویروس‌ها است. با توجه به میزان بالای مرگ و میر ناشی از همه گیری COVID-19 ، درک پاتوژنز مولکولی SARS-CoV-2 و ویژگی‌های ژنوم آن برای ابداع مداخلات بیماری و استراتژی‌های تولید واکسن ضروری است(۱۵). کرونا ویروس‌ها اولین بار در دهه ۱۹۶۰ کشف شدند. این دسته از ویروس‌ها شامل ویروس‌های عامل ایجاد کننده سرماخوردگی(HcoV-229E) و انواع ویروس‌های کرونای حیوانی و پرندگان، مانند ویروس برونشیت عفونی(IBV) است که طیور را آلوده می‌کند(۱۶). بروز SARS-CoV در سال‌های ۲۰۰۲و ۲۰۰۳ و MERS-COV در سال ۲۰۱۲ پتانسیل انتقال این دسته از ویروس‌ها را از حیوان به انسان و از فرد به فرد نشان داد(۱۷). در مجموع، هفت ویروس کرونای انسانی(HcoVs) تاکنون کشف شده است(۱۸). اپیدمی کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) در شهر ووهان چین برای اولین بار در دسامبر ۲۰۱۹ توسط سازمان بهداشت جهانی(WHO) گزارش شد. با توجه به گستردگی و وخامت بیماری، سازمان بهداشت جهانی وضعیت اضطراری جهانی را در رابطه با بیماری اعلام کرد(۱۹). تقریباً یک سال پیش قبل از این که واریانت‌های مختلف مثل دلتا و انواع دیگر ایجاد شوند؛ ویروس شناسان تئودورا هاتزیوآنو و پل بینیاسز، هر دو در دانشگاه راکفلر در شهر نیویورک، تصمیم گرفتند نسخه‌ای از پروتئین کلیدی SARS-CoV-2 را با استفاده از آن بسازند و توانایی گریز ویروس را از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده که باعث حفاظت در برابر عفونت می‌شوند؛ بسنجند. هدف از این کار

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

شناسایی قسمت‌هایی از پروتئین Spike بود که هدف آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده قرار می‌گیرد. با این روش بخش مهمی از پاسخ‌های سیستم ایمنی بدن انسان به ویروس را می‌توان شبیه‌سازی کرد. بنابراین، محققان جهش‌های شناسایی شده در آزمایشگاه را با هم ترکیب کردند و آن‌ها را در ویروس‌های مشابه بی‌ضرر که قادر به ایجاد بیماری نبودند، قرار دادند. نتایج نشان داد که جهش در Spike باعث گریز ویروس از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده تولید شده توسط افراد مورد آزمایش که بهبود یافته و یا واکسینه شده‌اند، می‌شود و می‌تواند مقاومت ویروس را در برابر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده افزایش دهد؛ اما با این وجود برای همه افراد این پاسخ‌ها یکسان نیست(۲۱، ۲۰).

مواد و روش‌ها

این مقاله به مرور ویژگی‌ها، ویروس‌شناسی و ژنتیک SARS-CoV-2 ، ایمونولوژی و ایمونوپاتوژنز آن می‌پردازد. در این مطالعه مروری واژگان کلیدی COVID-19 ، SARS-CoV-2، Viral Infections ، Disease, Virus ، 2019-nCoV Diseases ، Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection در بین حدود ۲۵۰ مقاله مرتبط در پایگاه‌های Science Direct ، PubMed ، Scopus و سایت ژورنال‌های Nature Science ، Elsevier ، Cell ، BMJ و Lancet جستجو شده و نهایتاً ۱۴۸ مقاله استفاده گردید.

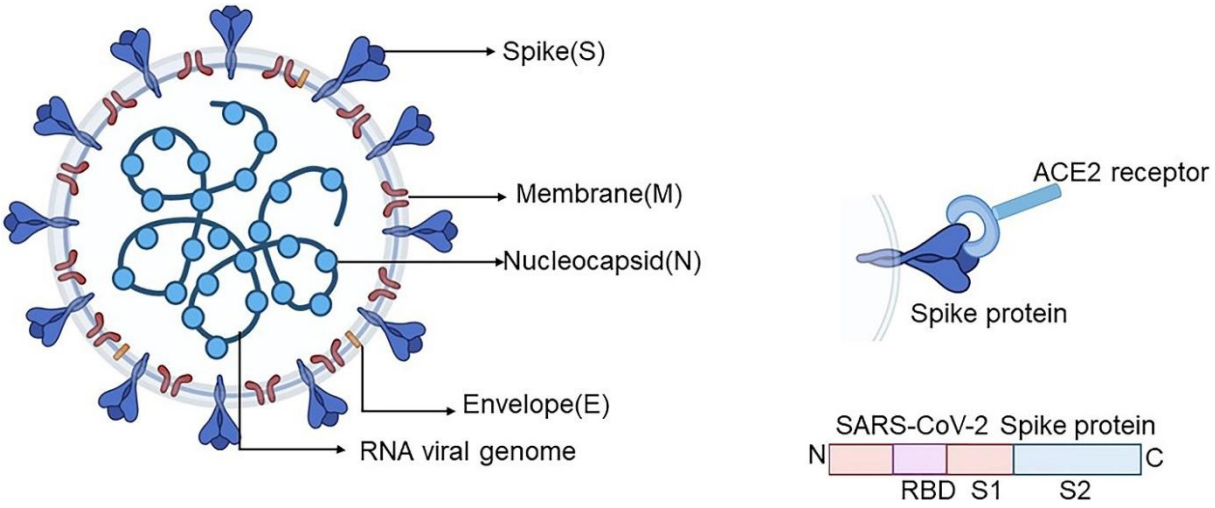
یافته‌ها

ویروس‌شناسی و ژنتیک:

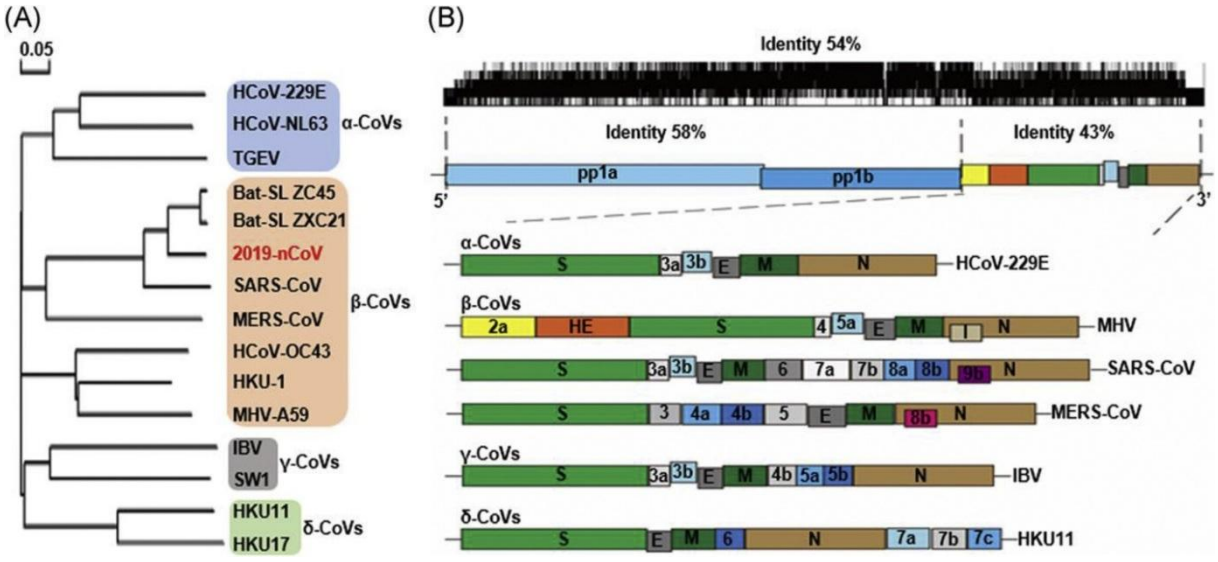
کرونا ویروس‌ها از راسته نیدوویرال‌ها و خانواده کرونا ویریده هستند. زیر خانواده‌های کرونا ویرینه و تورووویرینه از خانواده کرونا ویریده منشأ می‌گیرند. از طرفی زیر خانواده کرونا ویرینه به چهار جنس آلفا، بتا، گاما و دلتا تقسیم می‌شود(۲۲). ویروس‌های جنس آلفا کرونا ویروس و بتا کرونا ویروس بیشتر پستانداران را آلوده می‌کنند؛ در حالی که گاما کرونا ویروس‌ها گونه‌های پرندگان و جنس دلتا کرونا ویروس‌ها را هم در پستانداران و هم در پرندگان می‌توان مشاهده کرد. کرونا ویروس‌ها را می‌توان از گونه‌های مختلف جانوری جدا کرد. این دسته از ویروس‌ها قطری بین ۱۲۰ نانومتر و ژنومی خطی تا ۳۲ کیلوباز دارند و عمدتاً کروی هستند(۲۳، ۱۸). SARS-CoV-2 از دسته بتا کرونا ویروس‌ها و یک ویروس کروی شکل پوشش‌دار است که دارای ۴ پروتئین ساختاری و ۱۶ پروتئین غیر ساختاری است. پروتئین‌های ساختاری، پروتئین نوکلئوکپسید(N)، پروتئین غشاء(M)، پروتئین سنبله (S) و پروتئین پوششی(E) هستند(شکل ۱). RNA ویروس در جهت ۵' به ۳' کد می‌شود؛ که آن را به یک ویروس RNAدار سنس مثبت تبدیل می‌کند و می‌توان RNA را مستقیماً به عنوان یک RNA پیام‌رسان در نظر گرفت. RNA رپلیکاز هم در انتهای ۵' ژنوم کدگذاری می‌شود. RNA رپلیکاز یک کمپلکس پروتئینی بزرگ است که توسط ژن replicase کد می‌شود. اعتقاد بر این است که کمپلکس replicase از حداکثر ۱۶ زیر واحد ویروسی و تعدادی پروتئین سلولی تشکیل شده است که نوع ۱۴(nsp14) دارای فعالیت تصحیح‌کننده می‌باشد که باعث می‌شود میزان جهش‌ها حین تکثیر پایین بماند(۲۵، ۲۴). تعداد متغیری ORFهای(Open Read Frame) کوچک بین ژن‌های حفاظت شده مختلف (ORF1ab، Spike، E، Mو N) و در پایین‌دست ژن نوکلئوکپسید در دودمان‌های مختلف کرونا ویروس وجود دارد. ژنوم ویروس دارای ویژگی‌های متمایزی است، از جمله یک قطعه N ترمینال منحصر به فرد که در پروتئین Spike وجود دارد. ژن‌های پروتئین‌های ساختاری اصلی در همه کرونا ویروس‌ها به ترتیب ۵'-۳' به صورت S، E، M و N وجود دارند(شکل۲)(۲۷، ۲۶). یک ویروس CoV معمولی حداقل شش ORF در ژنوم خود دارد. ORFها(ORF1a/b)، حدود دو سوم کل طول ژنوم را احاطه کرده و nsp۱۶ که شامل nspهای ۱ تا ۱۶ می‌شود را کد می‌کنند. ORF1a و ORF1b دارای یک تغییر در چارچوب خواندن هستند و دو پلی‌پپتید به نام‌های pp1a و pp1ab را کد می‌کنند. به واسطه پروتئاز شبه کیموتریپسین(Clpro۳) یا پروتئاز اصلی(Mpro) و یک یا دو پروتئاز شبه پاپائین، ۲ پلی‌پپتید تولید شده به ۱۶ nsp مختلف پردازش می‌شوند(۲۸). تمام پروتئین‌های ساختاری و غیر ساختاری توسط sgRNAهایCoV ترجمه می‌شوند. ۴ پروتئین ساختاری اصلی که شامل پروتئین‌های

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

اسپایک(S)، غشاء (M)، پوشش(E) و نوکلئوکپسید(N) هستند، توسط ORFهای۱۰ و ۱۱، که یک سوم ژنوم ویروس را به خود اختصاص می‌دهند و در انتهای ′۳ ژنوم قرار دارند، کد می‌شوند(۳۱-۲۹). در کنار این ۴ پروتئین ساختاری اصلی، CoV های مختلف پروتئین‌های ساختاری و غیر ساختاری دیگری مثل HE (Hemagglutinin esterase) ، a/b۳ و a/b۴ را هم کد می‌کنند. این پروتئین‌ها عملکرد مهمی در حفظ ژنوم ویروس و تکثیر آن دارند(۳۲، ۲۹).



شکل ۱: ساختار ویروس SARS-CoV-2 . زیر واحدهای s1 و s2 در شکل نشان داده شده‌اند(۳۳).



شکل۲. ساختار ژنومی و درخت فیلوژنی کروناویروس‌ها: A، درخت فیلوژنتیکی CoVs ، کرونا ویروس جدید COVID-19 با رنگ قرمز نشان داده شده است. B، ساختار ژنوم چهار جنس کرونا ویروس‌ها: دو پلی‌پپتید بلند ۱۶ پروتئین غیرساختاری از pp1a و pp1b نشان داده شده‌اند. S ، E ، M و N از چهار پروتئین ساختاری اسپایک، پوشش، غشاء و نوکلئوکپسید نشان داده شده‌اند(۲۷).

(CoVs, coronavirus; HE, hemagglutinin-esterase. Viral names: HKU, coronaviruses identified by Hong Kong University; HcoV, human coronavirus; IBV, infectious bronchitis virus; MHV, murine hepatitis virus; TGEV, transmissible gastroenteritis virus)

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

گونه‌های مختلف ویروس SARS-CoV-2:

گونه یا واریانت‌های SARS-CoV-2 بر اساس رده و جهش‌های رخ داده، طبقه‌بندی می‌شوند. در نتیجه، ویروس‌های متعلق به جد یکسان، اما حاوی جهش‌های مختلف، می‌توانند در دسته‌های گوناگون طبقه‌بندی شوند. واریانت‌ها سبب افزایش انتقال، شدت بیماری و توانایی فرار از ایمنی هومورال می‌شوند. افزایش قابلیت انتقال با توانایی یک واریانت برای پیشی گرفتن از واریانت‌های دیگر و با افزایش عفونت مجدد در مقایسه با سایر واریانت‌ها نشان داده می‌شود. طی ماه‌های گذشته شاهد ظهور چهار گونه نگران‌کننده SARS-CoV-2 (آلفا، بتا، گاما و دلتا و اخیرا اُ میکرون) بوده‌ایم که با افزایش انتقال، افزایش خطر عفونت مجدد و یا کاهش کارآیی واکسن‌ها مرتبط بودند. گونه‌های مختلف SARS-CoV-2 به دلیل جهش‌های مختلف در ژنوم ایجاد می‌شوند و باعث می‌شوند که ویروس از اثر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده دور بماند(۳۶-۳۴). بسیاری از جهش‌ها و ویژگی‌های بیولوژیکی SARS-CoV-2 به طور فزاینده‌ای شناسایی شده‌اند. اکثر جهش‌های در حال ظهور اثرات محافظتی آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده تولید شده توسط عفونت و یا واکسیناسیون و حتی پاسخ‌های ایمنی ذاتی را کاهش می‌دهند(۳۹-۳۷).

آلفا[(B.1.1.7) Alpha] : اولین گونه‌ای که در اواخر دسامبر ۲۰۲۰ در انگلستان(بریتانیا) یافت شد، گونه آلفا بود. گونه آلفا متحمل ۲۳ موتاسیون مختلف، از جمله ۱۴ جهش غیر مترادف(Nonsynonymous mutation)، ۳ حذف و ۶ جهش مترادف می‌شود. به واسطه جهش‌های رخ داده در spike سرایت و بیماری‌زایی ویروس نسبت به گونه عادی افزایش پیدا می‌کند(۴۰). پروتئین Nsp1 آلفا کرونا ویروس همانند بتا باعث سرکوب سیستم ایمنی میزبان می‌شود و نشان داده شده که با چندین مرحله از مسیر پاسخ‌های ایمنی بدن تداخل دارند(۴۱). گونه‌هایی از این دسته شامل HcoV-229E و NL63 می‌باشند که اغلب عفونت خفیف می‌دهند(۴۳، ۴۲).

بتا[Beta (B.1.351, B.1.351.2, B.1.351.3)] : گونه بتا برای اولین بار در دسامبر ۲۰۲۰ در آفریقای جنوبی گزارش شد. از این دسته می‌توان HcoV-HKU1 ، HCoVOC43 ، SARS-CoV و MERS-CoV را نام برد که در این دسته SARS-CoV و MERS-CoV بسیار بیماری‌زا بوده و عفونت شدید می‌دهند ولی نوع HcoV-HKU1 همانند HcoV-229E و NL63 عفونت خفیف می‌دهد(۴۲). گونه بتا حاوی ۳ جهش در پروتئین Spike می‌باشد که شامل K417N ، E484K ، N501Y هستند. این موتاسیون‌ها باعث می‌شوند که ویروس راحت‌تر به سلول میزبان اتصال پیدا کند در نتیجه راحت‌تر سلول را آلوده کند. موتاسیون‌های N501Y ، E484K در RBD ویروس رخ می‌دهند. در کنار این موارد گونه بتا متحمل ۵ موتاسیون دیگر از جمله L18F ، D80A ، D215G ، R246I ، A701 شده که نسبت به موتاسیون‌های قبلی اهمیت کمتری دارند(۴۵-۴۳).

گاما [(P.1، P.1.1، P.1.2) یا (B.1.1.28.1)] : گونه دیگری که باعث بیماری می‌شود، در ژاپن در ژانویه ۲۰۲۱ شناسایی شد. این گونه دارای۱۷ جایگزینی اسید آمینه است که ۱۰ مورد آن در پروتئین Spike می‌باشد. سه جهش پروتئین Spike شامل N501Y ، E484K و K417T. P.1 ، بسیار نگران‌کننده هستند. هم‌چنین این گونه دارای ۲ زیرگونه مختلف AM -1-۲۸ و AM-2-۲۸ است، که هر دو دارای جهش‌های E484K ، N501Y K417 می‌باشند(۴۷، ۴۶، ۴۳).

دلتا [(B.1.617.2)] : گونه دلتا یا هندی اولین بار در اواخر سال ۲۰۲۰ در هند شناسایی و در ژوئن ۲۰۲۱ به عنوان "گونه نگران‌کننده " (Variant of concern) اعلام شد. علت آن رخداد موج دوم هند و موج سوم در بریتانیا و آفریقای جنوبی بود. تا جولای ۲۰۲۱ تعداد موارد ابتلا در آسیا، ایالات متحده و استرالیا هم به شدت افزایش یافت. ژنوم B.1.617.2 دارای ۱۳ جهش است که چهار مورد از آن‌ها(D614G ، T478K ، L452R ، P681R) در پروتئین Spike بوده و نگران‌کننده می‌باشد. جهش D614G ویروس را بسیار مسری کرده و قابلیت انتقال را افزایش داده است. عدد تولید(Reproductive number : RO) برای SARS-COV-2 به طور متوسط حدود ۱/۵ تا ۳/۵ است که نشان می‌دهد ویروس بسیار عفونی است. بNا این حال، نوع دلتا با میانگین مقدار Ro = ۷ ، حتی عفونی‌تر از نوع عادی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

است. یعنی هر فرد مبتلا می‌تواند هفت نفر دیگر را مبتلا کند. با چنین مقدار R0 بالایی، نوع دلتا SARS-COV-2 را می‌توان به اندازه ویروس آبله مرغان مسری در نظر گرفت(۵۰-۴۸، ۴۳).

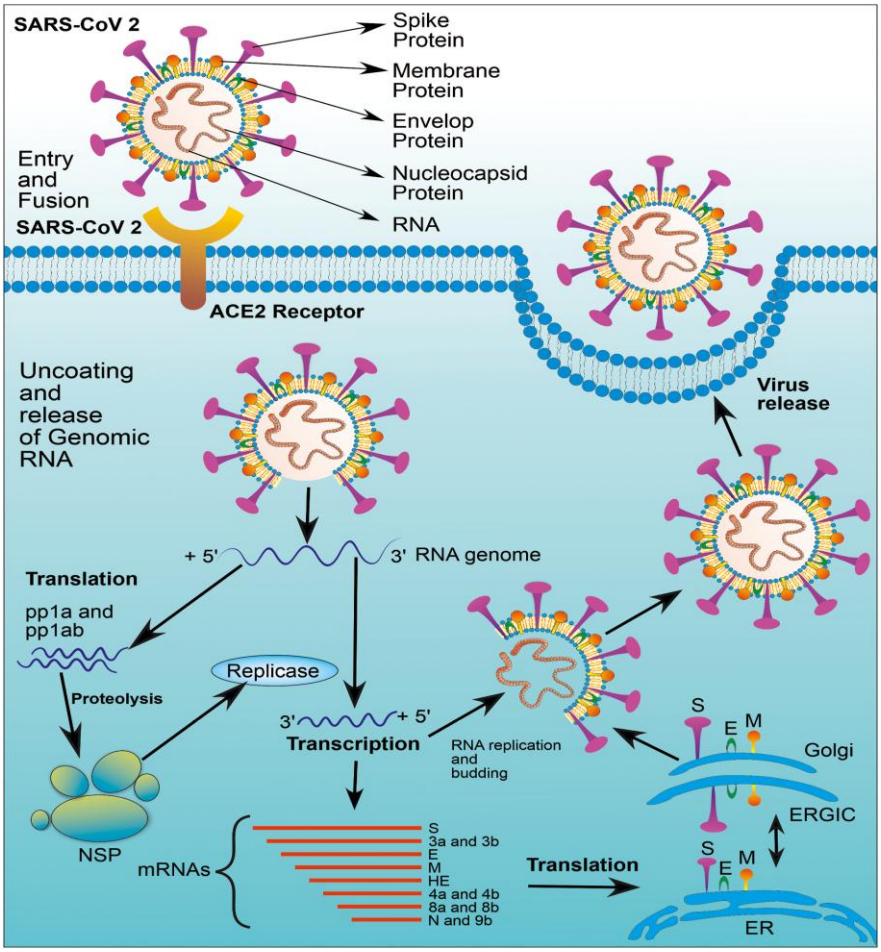
اُ میکرون: Omicron [(B.1.1.529)]: محققان در آفریقای جنوبی گونه جدیدی را ردیابی کردند که باعث عفونت SARS-CoV-2 می‌شود. این گونه دارای تعداد زیادی از جهش‌های موجود در گونه‌های دیگر از جمله دلتا است و به نظر می‌رسد که به سرعت در سراسر آفریقای جنوبی و متعاقب آن در جهان گسترش می‌یابد. محققان B.1.1.529 را در داده‌های توالی ژنوم از بوتسوانا بررسی کردند. این نوع متمایز حاوی بیش از ۳۰ تغییر در پروتئین spike است. بسیاری از تغییرات مشاهده شده مشابه گونه‌های دلتا و آلفا می‌باشند و با افزایش عفونت، انتقال و توانایی فرار از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در افراد واکسینه و بهبود یافته مرتبط هستند(۵۲، ۵۱). بررسی‌ها نشان می‌دهند موتاسیون‌هایی که در ORF S و پروتئین spike رخ می‌دهند، ویروس را برای ورود به سلول‌های موش به واسطه رسپتور ACE2 بر خلاف سایرگونه‌ها توانا می‌سازند و حتی ویروس می‌تواند از موش دوباره به انسان منتقل شود. بررسی‌های ژنومیک نشان می‌دهند که موتاسیون‌های رخ داده در موش با موتاسیون‌های رخ داده در انسان هم پوشانی دارند(۱۷). با این حال هنوز اطلاعات کاملی از این گونه در دسترس نیست و مطالعه‌های بیشتری در این زمینه لازم است.

چرخه ورود و تکثیر ویروس در سلول میزبان:

ویروس با استفاده از دومین متصل شونده به رسپتور (Receptor Binding Domain : RBD) زیر واحد S1 پروتئین spike به رسپتور آنزیم مبدل آنژیوتانسین(ACE2) متصل می‌شود. زیر واحد S2 پروتئین S را به غشاء سلول میزبان متصل می‌کند و نقشی مشابه لنگر ایفا می‌کند. در حالت عادی زیر واحدهای پروتئین Spike به هم متصل‌اند و جدا نیستند. به محض اتصال به سلول میزبان، پروتئین S توسط پروپروتئین‌های کانورتاز مانند فورین در سلول‌های تولید کننده ویروس، شکسته شده و به زیر واحدهای S1 و S2 تبدیل می‌شود(۵۳، ۸). عمده سلول‌هایی که به واسطه ویروس آلوده می‌شوند پنوموسیت‌های تیپ ۲ ریه هستند که در ترشح سورفاکتانت دخالت دارند(۵۴). ویروس به واسطه گیرنده‌های hACE2 (Human Angiotensin-Converting Enzyme2) و CD90L وارد پنوموسیت می‌شود. این اتصال باعث ادغام غشای لیپیدی ویروس با غشای سلولی میزبان می‌شود و در نتیجه ویروس وارد سلول می‌گردد(۵۶، ۵۵). بعد از ورود به سلول، ژنوم RNA ویروس که ۶ تا ۱۰ چارچوب خوانش باز(ORF) دارد؛ ژن رپلیکاز را کد می‌کند. ORF1a و ORF1b حدود دو سوم ژنوم ویروس را به خود اختصاص داده و در نهایت به دو پروتئین pp1a و pp1ab ترجمه می‌شوند. این دو پروتئین انواع مختلف پروتئین‌های غیر ساختاری را ایجاد می‌کنند. پروتئین‌های pp1a و pp1ab در رونویسی و نسخه‌برداری دخالت دارند. یک سوم ژنوم ویروسی باقی مانده سایر ORFها را کد می‌کند و با کمک RNA پلی‌مراز وابسته به RNA ، RNA آنتی‌سنس(۳'به۵') را کد می‌کند. RNA آنتی‌سنس تکثیر شده و با کمک پلی‌مراز وابسته RNA به یک رشته سنس مثبت کامل تبدیل می‌شود. علاوه بر این RNA آنتی‌سنس به دلیل رونویسی ناپیوسته چندین RNA ساب ژنومیک هم تولید می‌کند. این RNAهای ساب ژنومیک پروتئین‌های ساختاری ویروس (E، N، M و S) را تولید می‌کنند. ذرات ویروسی تولید شده در شبکه آندوپلاسمی سلول میزبان و دستگاه گلژی سرهمبندی می‌شوند(۵۷، ۲۶). در طول فرآیند تکثیر، خطاهایی در ژنوم رخ می‌دهد که منجر به ایجاد جهش‌هایی شده که باعث ایجاد انواع گونه‌های مختلف می‌شود. در نهایت ذره ویروسی به واسطه اگزوسیتوز یا فیوز شدن با غشای پلاسمایی آزاد می‌شود(شکل ۳)(۵۹، ۵۸، ۵۶). مطالعه‌ها نشان می‌دهند سه محل متمایز N-گلیکوزیلاسیون در سطح SARS-CoV-2 در بین ۵۷۳۱۱ پروتئین Spike بازیابی شده از پایگاه داده NCBI-Virus ، به شدت حفظ شده‌اند و در تعامل با ACE2 نقش دارند. STT3A یک گلیکوزیل ترانسفراز کلیدی است که گلیکوزیلاسیون Spike را کاتالیز می‌کند و با شدت بیماری رابطه مستقیم دارد. به نظر می‌رسد که مهار STT3A با استفاده از مهارکننده‌های

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

گلیکوزیلاسیون، باعث کاهش میزان گلیکوزیلاسیون گونه‌های آلفا(B.1.1.7) و بتا (B.1.351) شده و ضمن کاهش شدت بیماری، سبب افزایش توانمندی خنثی‌سازی آنتی‌بادی‌ها و حفظ اثر بخشی واکسن‌ها می‌شود. در نتیجه توانایی خنثی‌سازی آنتی‌بادی‌های ساخته شده به دنبال ابتلا طبیعی و تزریق واکسن حفظ شده، و شدت عفونت SARS-CoV-2 کاهش می‌یابد(۵۹، ۹).



شکل ۳: تکثیر ویروس در سلول میزبان. SARS-CoV-2 با اتصال به گیرنده‌های سطح سلولی خاص مانند آنزیم مبدل آنژیوتانسین انسانی (hACE) وارد سلول میزبان می‌شود. زیر واحد S1 و S2 گلیکوپروتئین‌های spike فرآیند ورود و هم‌جوشی بین غشای سلولی میزبان و ویروس را تسهیل می‌کنند. به دنبال جدا شدن ژنوم از ذره ویروسی، mRNA ویروس به سیتوپلاسم سلول میزبان وارد می‌شود. دو سوم RNA ژنومی شامل دو ORF عمدتاً ORF1a و ORF1b است که به دو پلی‌پپتید به نام‌های pp1a و pp1ab ترجمه می‌شوند که از طریق فرآیند پروتئولیز باعث ایجاد NSP۱۶ مختلف می‌شود(۶۰). پروتئین‌های NSP در فرآیند تکثیر و رونویسی نقش دارند. با فعالیت nspها، یک ریز محیط محافظ متشکل از وزیکول‌های دور هسته‌ای دو غشایی(DMVs)، غشاهای پیچ‌خورده(CMs) و دو غشایی‌های باز کوچک کروی(DMSs) برای تکثیر RNA ژنومی ویروسی ایجاد می‌شود(۶۱). یک سوم باقی‌مانده از ژنوم ویروس که به RNA سنس منفی رونویسی شده است(۳۰ تا ۵۰ بار)، با کمک فعالیت RNA رپلیکاز و پلی‌مراز وابسته به RNA ویروس، تکثیر شده و به RNA سنس مثبت تبدیل می‌شود. هم‌چنین RNA سنس منفی قادر است چندین mRNA nested(ساب‌ژنومیک) مختلف مثل sg mRNAs را از طریق رونویسی ناپیوسته تجزیه و تحلیل کند و پروتئین‌های ساختاری مانند پروتئین پوششی، پروتئین غشایی(M)، نوکلئوکپسید(N) و پروتئین‌هایspike را تولید کند. پروتئین‌های ساختاری و پوششی نوکلئوکپسید در شبکه آندوپلاسمی و گلژی(ERGIC) سرهمبندی می‌شوند و به دنبال آن ویروس توسط اگزوسیتوز یا با فیوز شدن با غشای پلاسمایی آزاد می‌شود(۵۹، ۵۶).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

پاتوژنز ویروس:

وقتی ویروس به رسپتور ACE2 متصل می‌شود باعث کاهش بیان ACE2 و افزایش تولید AT2 (Angiotensin2) می‌شود. این رسپتور روی طیف گسترده‌ای از سلول‌های بدن به خصوص پنوموسیت‌های ریه و سلول‌های اپی‌تلیال مجاری هوایی بیان می‌شوند(۶۲). AT2 باعث افزایش نفوذپذیری عروق ریه شده و متعاقب این نفوذپذیری، ریه دچار ادم و آسیب می‌شود(۶۳، ۵۶).

با ورود ویروس به سلول میزبان و تکثیر آن‌ها، پنوموسیت‌ها و آلوئول‌ها، آسیب دیده و متعاقب این آسیب تولید سورفاکتانت و تبادل گاز در ریه با مشکل مواجه می‌شود(۶۴). علاوه بر این، ویروس با آلوده کردن سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و سلول‌های دندریتیک میزبان باعث فعال شدن ماکروفاژها و دیگر سلول‌های سیستم ایمنی شده و یک واکنش شدید ایمنی در بدن ایجاد می‌شود. به تبع آن سایتوکاین‌های پیش التهابی (IFN-α ، IFN-γ ، IL-1ß ، IL-6 ، IL-12 ، IL-8 ، IL-33 ، TNF-α ، TGF-ß) و کموکاین(CCL2 ، CCL3 ، CCL5 ، CXCL8 ، CXCL9 ، CXCL10) در حجم وسیع ترشح می‌شوند و سبب طوفان سایتوکاینی می‌گردد(۶۵، ۸). این مدیاتورهای التهابی باعث فراخوانی سلول‌های سیستم ایمنی به خصوص نوتروفیل به بافت ریه می‌شوند. ماکروفاژهای ریوی، اپیتلیوم مجاری هوایی و سلول‌های دندریتیک عناصر سلولی و کلیدی دفاع ذاتی میزبان در برابر عفونت‌های تنفسی هستند. در حالی که ماکروفاژهای ریوی در سطح اپیتلیال مجرا قرار دارند، سلول‌های دندریتیک به وفور در زیر اپیتلیوم قرار دارند. این مکان‌های استراتژیک سلول‌ها در مجاری هوایی، نقش این سلول‌ها را در پاتوژنز ویروس، مشخص می‌سازد(۶۶).

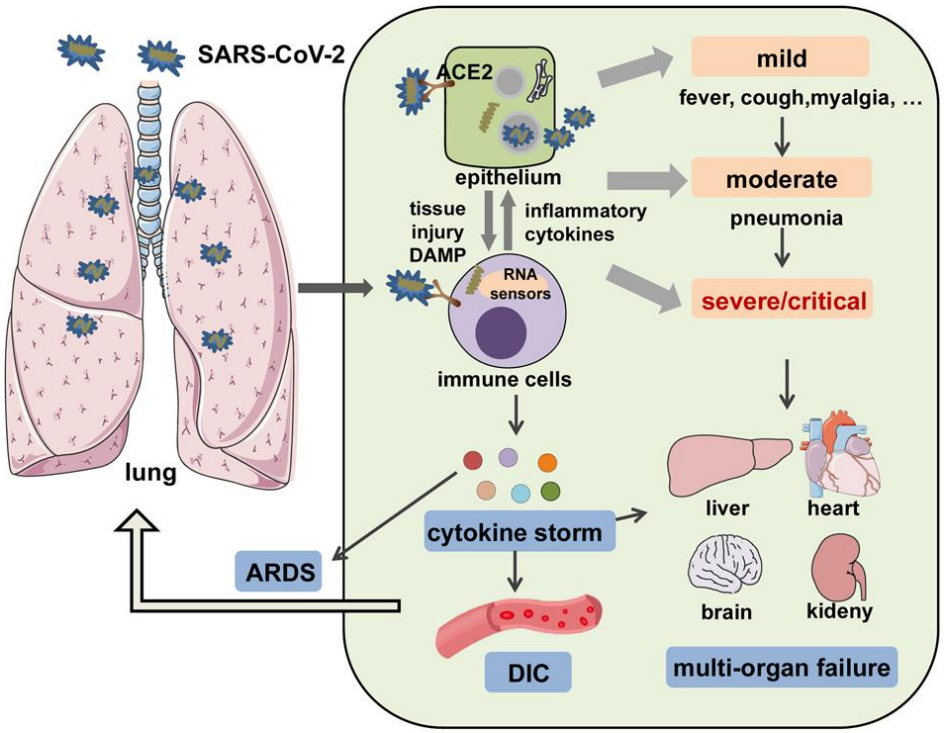
به محض فراخوانی سلول‌هایی مثل نوتروفیل و ماکروفاژ به محل آسیب، این سلول‌ها شروع به تولید آنزیم و مواد ترشحی، کرده، که سبب آسیب لایه‌های زیرین سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های اندوتلیال می‌شود. با آسیب اندوتلیال سیستم‌های انعقادی و پلاکت فعال شده و با مصرف فاکتورهای انعقادی و پلاکت‌ها، واکنش انعقاد منتشره درون عروقی رخ داده و خون رسانی به بافت‌های دورتر مثل کلیه و کبد کاهش می‌یابد. به همین دلیل در فرم‌های شدید بیماری شاهد نقص چند ارگانی مثل اختلال در کلیه، کبد و... هستیم(شکل۴)(۶۹-۶۷). مکانیسم دقیق پاتوژنز بیماری هنوز به طور کامل مشخص نیست. با این حال، بررسی‌های پاتولوژیک نمونه‌های به‌دست آمده از بیمارانی که فوت کرده‌اند، آسیب منتشر آلوئولی و تغییرات مورفولوژیکی را در مراحل و درجات مختلف شدت بیماری، همراه با هیپرپلازی برجسته سلول‌های اپیتلیال ریوی و ماکروفاژهای آلوئولی و بینابینی فعال را نشان می‌دهند. این یافته‌ها نشان می‌دهند پاسخ‌های التهابی موضعی شدید می‌توانند، حداقل تا حدی، مسئول آسیب شدید ریوی باشند. از این احتمال که شدت بیماری از پاسخ‌های التهابی شدید ناشی می‌شود؛ مانند سندرم هموفاگوسیتیک واکنشی (Reactive hemophagocytic Syndrome)، بیماری ناشی از اختلال در تنظیم سایتوکین‌ها، به شدت حمایت می‌شود(۷۰).

ایمونولوژی ویروس:

مروری بر سیستم ایمنی ذاتی:

ورود ویروس به سلول‌هایی مانند اپی‌تلیوم مجاری هوایی، پنوموسیت‌ها و انتروسیت‌های روده منجر به تکثیر ویروسی، تخریب سلول‌های آلوده و تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی می‌شود(۷۵). این فرآیندها در اوایل دوره نهفتگی SARS-CoV-2 تقریباً ۵ روز طول می‌کشد. ژنوم SARS-CoV-2 در ابتدا توسط سلول‌های میزبان از طریق گیرنده‌های شناساگر الگو(PRRs : Pattern recognition receptors) مثل TLRهای(Toll-like receptors)۳، ۷، ۸ و ۹، NLRها(NOD-like receptors) به خصوص NLRP3 (NOD-,LRR-and pyrin domain-containing protein 3)، MDA5 (Melanoma differentiation-associated protein5) و RIG1 (Retinoic acid-inducible gene1) شناسایی می‌شود(۷۷، ۷۶). گیرنده‌های Toll مانند TLR 7 و TLR8 RNA تک رشته‌ای را شناسایی می‌کنند و TLR3 RNA دو رشته‌ای را شناسایی می‌کند(۷۷). TLRها باعث افزایش رونویسی ژن‌های IRF (Interferon-regulatory factors) و NF-kB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]



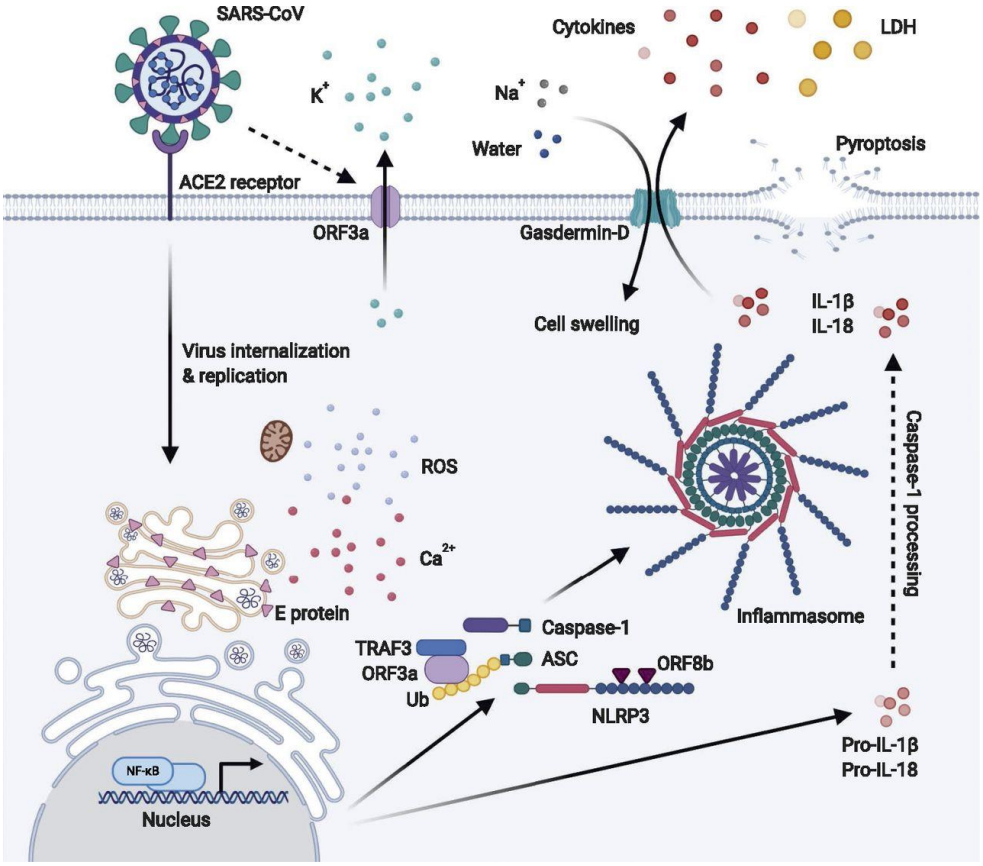
شکل ۴: تظاهرات بالینی سیستمیک SARS-CoV-2 . ویروس سلول‌های اپیتلیال مجاری هوایی یا سلول‌های ایمنی را از طریق اتصال به گیرنده‌های ACE2 آلوده می‌کند و باعث آسیب بافتی و آزاد شدن DAMPs و هم‌چنین تولید سایتوکین‌های التهابی توسط سلول‌های اپیتلیال و سلول‌های ایمنی می‌شود(۷۱). آسیب وارد شده به سلول‌های اپیتلیال و سلول‌های ایمنی منجر به طیف گسترده‌ای از تظاهرات بالینی، از اشکال خفیف(مانند تب، سرفه و میالژی) تا اشکال متوسط که نیاز به بستری شدن در بیمارستان دارند(پنومونی و التهاب موضعی) منجر می‌شود؛ در فرم‌های شدید، بیماری به صورت ذات‌الریه، ARDS ،DIC و نارسایی چند عضوی ظاهر می‌شود(۷۴-۷۲، ۶۹).

activated B cells) و تولید اینترفرون‌های ضد ویروسی می‌شوند. سیگنال رسانی TLRها از طرف دیگر باعث افزایش بیشتر بیان ژن خانواده NLRها به خصوص NLRP3 می‌شود.NLRP3 در نوعی مرگ سلولی که پیروپتوزیس(Pyroptosis) نام دارد؛ دخالت دارد.

NLRP3 به همراه کلسیم داخل سلولی، گونه‌های فعال اکسیژن و سایر پروتئین ها ،کمپلکس اینفلامازوم (Inflammasome) تشکیل داده و کاسپاز۱ را فعال می‌کنند. کاسپاز۱(Caspase-1) با اثر بر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی pro IL-18 و pro IL-1ß باعث فعال شدن آن‌ها و تبدیلشان به IL-18 و IL-1ß می‌شود. این مدیاتورها در نهایت به واسطه منفذ گاسدرمین D به بیرون نشت پیدا می‌کنند(شکل۵)(۸۰-۷۸).

پیروپتوزیس التهاب گسترده‌ای در بدن ایجاد می‌کند و حتی می‌تواند مسیرهای منتهی به DIC و کوآگولاپاتی را تسهیل کند. مسیرهای سیگنالینگ MyD88 و NF-kB ، که منجر به تولید IFN های نوع I و سایتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شوند(IL-6 ، TNF-α و IL-1β) نیز فعال شده و با افزایش سطوح این سایتوکاین‌ها، سلول‌های میزبان آسیب می‌بینند. طی این آسیب‌ها، الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب(DAMPs) مانند ATP ، DNA ، محتویات سلول، سیتوپلاسم و فسفولیپیدهای اکسید شده که برای سیستم ایمنی ناشناخته‌اند، آزاد می‌شوند. این مواد به نوبه خود لوپ التهاب را تقویت می‌کنند(۸۳-۸۱، ۶۸). سلول‌های ایمنی ذاتی از جمله مونوسیت‌ها و DCهای(Dendritic Cells) فعال شده به واسطه آنتی‌ژن‌های ویروس، در نهایت به غدد لنفاوی مهاجرت می‌کنند. با عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های ایمنی اکتسابی و واکنش‌های مراکز زایگر، سلول‌های T و B را برای درگیری با ویروس آماده می‌کنند(۸۴).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

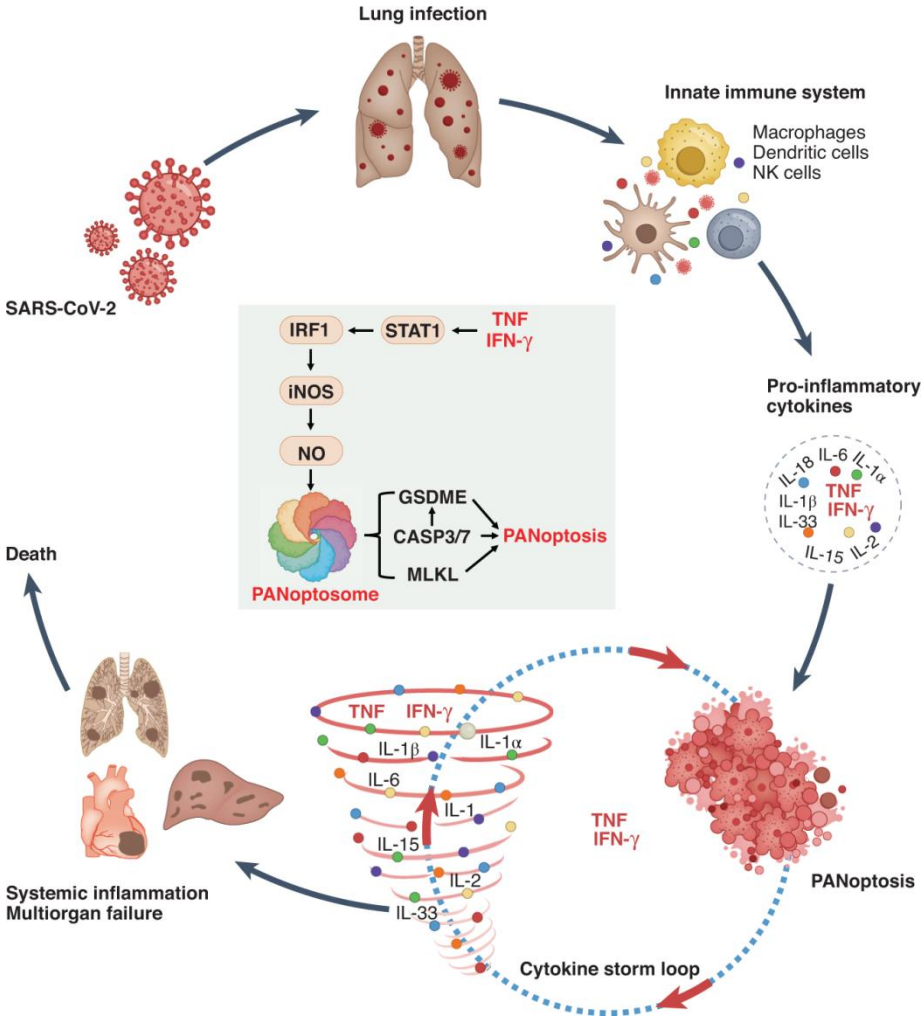


شکل ۵: فعال شدن التهاب NLRP3 توسطSARS-Cov . پروتئین SARS-CoV E باعث نشت یون کلسیم دخیره شده در گلژی به سیتوزول می‌شود؛ در حالی که ORF3a جریان یون پتاسیم را از غشای پلاسمایی به فضاهای خارج سلولی القا می‌کند. این عدم تعادل در غلظت یونی درون سلول‌ها و ROS حاصله که توسط میتوکندری‌های آسیب دیده ایجاد می‌شود، باعث فعال‌سازی التهاب NLRP3 می‌شود. علاوه بر القای جریان یون پتاسیم، ORF3a باعث سرهم‌بندی و یوبی کویتینه شدن ASC به واسطه TRAF3 می‌شود.ORF8b به طور مستقیم برای تحریک و فعال شدن مستقل NLRP3 از کانال یونی عمل می‌کند. فعال شدن این التهاب باعث ایجاد منافذ گاسدرمین D بر روی غشای سلولی می‌شود و باعث ترشح IL-1β و IL-18 و هجوم مولکول‌های آب شده که منجر به تورم و پارگی سلول و در نهایت پیروپتوز می‌شود(۸۹، ۸۸، ۸۱، ۸۰).

نوع دیگری از مرگ سلولی که در عفونت SARS-CoV-2 دخالت دارد پانوپتوزیس می‌باشد. همان طور که گفته شد سیگنال‌ها و پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی در پاسخ به SARS-CoV-2 باعث تولید فراوان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شود. به واسطه اثر سینرژیسم TNF-α و IFN-γ و متعاقب آن فعال شدن سیگنال‌رسانی STAT1 (Signal Transducer and Activator of Trancription 1) و IRF1 (Interferon Regulatory Factor 1)، کاسپاز ۸ فعال شده و باعث القای نوعی مرگ سلولی وابسته به التهاب به نام پانوپتوزیس می‌شوند که این نوع مرگ سلولی به واسطه کمپلکس پروتئینی پانوپتوزوم ایجاد می‌شود. به واسطه این نوع مرگ سلولی لوپ التهاب و تولید سایتوکاین‌های مخرب و اضافی به شدت تقویت شده و در نهایت منجر به التهاب سیستمیک، نقص چند ارگانی و مرگ می‌شود(شکل ۶)(۸۷، ۸۶، ۶۵).

اتفاقی که در کووید می‌افتد این است که اینترفرون‌های تیپ ۱ که ضد ویروس هستند دیر ترشح می‌شوند و یا این که تولیدشان دچار اختلال می‌شود. این موضوع سبب ایجاد فرصت تکثیر و گسترش ویروس و تشدید بیماری می‌گردد(۸۵).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

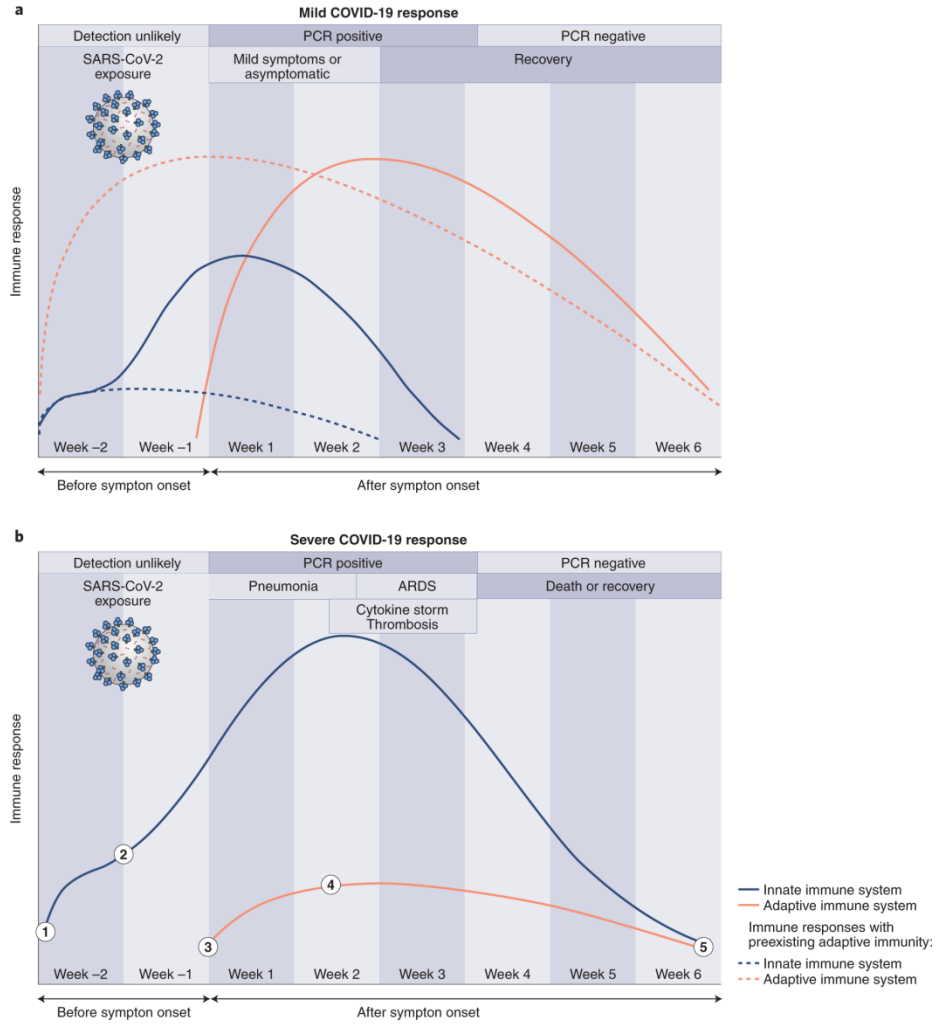


شکل۶ : اثر سینرژیسم TNF و IFNγ و رخداد پانوپتوزیس(۸۶)

اختلال در تنظیم سیستم ایمنی مرتبط با عفونت SARS-CoV-2 شدید(ایمنی ذاتی):

پس از دوره نهفتگی ویروس، در بیشتر موارد، یک فرد جوان سالم با این پاسخ‌های ایمنی هماهنگ، ویروس را پاکسازی می‌کند. با این حال، علائم بیمار می‌تواند بسیار متفاوت باشد، از بدون علامت تا شدید، که فرم‌های شدید در بزرگسالان مسن شایع‌تر است(۹۰، ۸۴). بیماران مبتلا به فرم‌های شدید سطوح بالاتری از سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها را در گردش خون دارند و این مدیاتورها سبب کاهش پروگنوز بیماری می‌شوند؛ که به صورت عارضه‌های پنومونی، طوفان سیتوکاینی، ARDS، سپسیس و کواگولوپاتی خود را نشان می‌دهد(۹۲، ۹۱). ARDS یک عارضه شدید و اغلب کشنده بیماری است. در بررسی‌های بالینی بیماری، نارسایی حاد تنفسی، هیپوکسمی، ارتشاح دو طرفه ریه در تصویربرداری قفسه سینه مشاهده می‌شود. در طول عفونت SARS-CoV-2 ، ARDS به صورت یک الگوی آسیب آلوئولی منتشر ظاهر می‌شود که با ترکیبی از نفوذ سلول‌های ایمنی به ریه، طوفان سایتوکاین و آسیب بافتی ناشی از پروتئازهای ترشح شده و گونه‌های اکسیژن فعال(ROS) همراه است. سایتوکاین‌هایی که باعث بروز تظاهرات ARDS می‌شوند، مانند IL-6 و TNF-α، هم‌چنین می‌توانند نفوذپذیری عروقی، شوک سیستمیک و نارسایی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]



شکل ۷: مقایسه الگوهای پاسخ‌های ایمنی و علایم بالینی در افراد مبتلا به فرم خفیف و شدید SARS-COV-2 . گراف a نشان‌دهنده پاسخ‌های ایمنی در بازه ۶ هفته در افراد مبتلا به فرم خفیف بیماری و گراف b نشان‌دهنده پاسخ‌های ایمنی در بازه ۶ هفته در افراد مبتلا به فرم شدید بیماری می‌باشد(۸۴). از دلایل ابتلا به فرم شدید بیماری در افراد مسن می‌توان به شدت گرفتن التهاب پایه در محل‌های ورود ویروس و پاسخ‌های تشدید شده لوکالیزه در آن نقاط، پاسخ‌های ناکافی و نامتناسب سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی، عدم پاسخ‌های مناسب سیستم ایمنی اکتسابی به دلیل ضعیف شدن و کم تعداد شدن کلون‌های سلول‌های بکر(naive)، عدم فعال‌سازی و پرایمینگ کافی سلول‌های لنفوسیت T و کاهش پاسخ‌های هومورال و آنتی‌بادی به دلیل کاهش سلول‌های خاطره اشاره کرد(۱۰۳).

چند عضوی را تسهیل کنند(۹۶-۹۳، ۶۹). بسیاری از بیماران مبتلا به فرم شدید نیز به پنومونی باکتریایی، که یک عفونت باکتریایی ثانویه ریه است، مبتلا می‌شوند. این عفونت‌های باکتریایی پاسخ‌های پیش التهابی را تقویت می‌کنند که طوفان سایتوکاین، التهاب سیستمیک و ARDS را تشدید می‌کند(۹۸، ۹۷). شکل ۶ پاسخ‌های ایمنی در افراد مبتلا به فرم‌های خفیف و شدید SARS-CoV-2 را با هم مقایسه می‌کند(۸۴). یکی از دلایل تشدید بیماری در بعضی از افرد نقص تولید اینترفرون‌های ضد ویروسی به خصوص اینترفرون‌های تیپI می‌باشد(۹۹). کاهش پاسخ‌های IFN نوع I در انسان تا حدی با کاهش تعداد دندریتیک‌های پلاسماسیتوئیدی(pDCs) که یک سلول تولیدکننده قوی IFN-α است، مرتبط بوده و در موارد شدید بیماری نیز گزارش شده است(۱۰۰). بیماران با علائم شدید دچار نقص عملکرد در ژن‌های متعدد مرتبط با مسیرهای TLR3 و IRF7 که در القا و تقویت IFN نوع I

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

نقش دارند، می‌شوند(۱۰۱). اگر IFNهای نوع I در زمان صحیحی و به میزان کافی در محل عفونت تولید شوند، می‌توانند به طور مؤثری انتشار ویروس را محدود کنند؛ زیرا IFN های نوع I مسئول فعال‌سازی بهینه ماکروفاژها، عرضه آنتی‌ژن توسط DCs و افزایش پاسخ‌های سلول‌های T مؤثر ضد ویروسی باشند(۱۰۲)(شکل ۷).

سیستم ایمنی اکتسابی

مروری بر سیستم ایمنی اکتسابی:

نقش ایمنی اکتسابی در کنترل عفونت SARS-CoV-2 یکی از موضوعات بسیار مهم می‌باشد؛ زیرا ایجاد یک حافظه ایمنی قوی هدف اصلی تولید واکسن‌های فعلی است. ایمنی اکتسابی توسط سه جمعیت وسیع از لنفوسیت ایجاد می‌شود: سلول‌های B ، سلول‌های $CD4^+$ T و سلول‌های $CD8^+$ T. سلول‌های B مسئول تولید آنتی‌بادی‌های ضد ویروسی هستند. سلول‌های $CD4^+$ T به عنوان سلول‌های کمکی عمل می‌کنند و سایتوکاین‌هایی را برای تقویت پاسخ ایمنی ضد ویروسی تولید می‌کنند و به سلول‌های B در تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده کمک می‌کنند. سلول‌های $CD8^+$ T مستقیماً سلول‌های آلوده به ویروس را می‌کشند و در عین حال سایتوکاین‌های ضد ویروسی نیز تولید می‌کنند. در مجموع، این سه بازوی ایمنی اکتسابی، در کنترل عفونت‌های ویروسی، از جمله SARS-CoV-2 ، بسیار حیاتی هستند. با افزایش سن، ایمنی اکتسابی کاهش می‌یابد و سبب فرار SARS CoV-2 از سیستم ایمنی می‌شود. به همین دلیل افراد مسن بیشتر به فرم‌های شدید بیماری مبتلا می‌شوند(۱۰۴).

نقش سلول‌های $CD4^+T$ در عفونت SARS-CoV-2:

سلول‌های $CD4^+T$ توانایی تمایز به انواع مختلفی از سلول‌های کمکی را دارند. سلول‌های $CD4^+T$ اختصاصی ویروس، معمولاً به سلول‌های Th1 و سلول‌های T کمکی فولیکولی(TFH) تمایز پیدا می‌کنند. سلول‌های Th1 از طریق تولید IFN-γ و سایتوکاین‌های مرتبط فعالیت ضد ویروسی دارند. سلول‌های TFH سلول کمکی و عرضه‌کننده تخصصی به سلول‌های B هستند و برای توسعه بیشتر پاسخ‌های آنتی‌بادی خنثی‌کننده و هم‌چنین تولید سلول‌های B خاطره و ایمنی هومورال طولانی مدت حیاتی هستند(۱۰۵). سلول‌های TFH در گردش(C TFH : Criculating Tfh Cells) مخصوص SARS-CoV-2 در طول عفونت حاد SARS-CoV-2 تولید می‌شوند(۱۰۷، ۱۰۶). سلول‌های c TFH خاطره علیه SARS-CoV-2 نیز تولید می‌شوند(۱۰۸). اگر چه تیتر آنتی‌بادی خنثی‌کننده با کاهش شدت بیماری ارتباطی ندارد؛ ولی فراوانی سلول‌های SARS-CoV-2 c TFH با کاهش شدت بیماری مرتبط است(۱۰۹، ۱۰۷). شایان ذکر است، بخش قابل توجهی از SARS CoV-2 c TFH ، CCR6+ (C-C Motif Chemokine Receptor 6) هستند، که در لانه گزینی(Homing) این سلول‌ها در مجاری هوایی و مخاطی دخیل است(۱۰۷). سلول‌های $CD4^+T$ علاوه بر کمک به تولید پاسخ‌های آنتی‌بادی، به فعال شدن سلول‌های $CD8^+T$ نیز کمک می‌کنند. اگر چه مکانیسم دقیق ارتباط این سلول با $CD8^+$ مشخص نیست ولی IL-21 ، سایتوکاین مترشحه از سلول TFH ، می‌تواند مدیاتور مهم دخیل در تعامل بین سلول‌های $CD4^+$ T و سلول‌های $CD8^+$ T باشد(۱۱۱، ۱۱۰).

اگر چه فعال‌سازی پاسخ‌های سلول‌های B و سلول‌های $CD8^+T$ از وظایف مهم سلول‌های $CD4^+T$ است؛ سلول‌های $CD4^+T$ نیز می‌توانند به سلول‌های مؤثرتر با اثر مستقیم ضد پاتوژن مانند سلول‌های Th1 تمایز می‌یابند. تحقیقات نشان داده‌اند که سلول‌های $CD4^+$ تولیدکننده IFN-γ از موش‌ها در برابر عفونت SARS-CoV-2 محافظت می‌کنند(۱۱۲).

نقش سلول‌های $CD8^+T$ در عفونت SARS-CoV-2:

سلول‌های $CD8^+T$ برای مقابله با بسیاری از عفونت‌های ویروسی، به دلیل توانایی آن‌ها در کشتن سلول‌های آلوده، حیاتی هستند. در عفونت‌های SARS-CoV-2، وجود سلول‌های $CD8^+T$ اختصاصی ویروس با پروگنوز بهتر بیماری مرتبط است(۱۱۳، ۱۰۷). به طور کلی، سلول‌های $CD8^+T$ اختصاصی SARS-CoV-2 در گردش نسبت به سلول‌های $CD4^+$ T کمتر مشاهده می‌شوند(۱۱۴).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

سلول‌های SARS-CoV-2 $CD8^+$ T به طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌های SARS-CoV-2 مانند S، N، M و ORF3a به واسطه HLA کلاس I پاسخ می‌دهند(۱۱۵، ۱۱۴).

نقش سلول‌های B و آنتی‌بادی‌ها در عفونت SARS-CoV-2:

آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده به سرعت در اکثر افراد مبتلا به SARS-CoV-2، در همان بازه زمانی تبدیل سرمی (Seroconversion) ایجاد می‌شوند(۱۱۶، ۱۰۹). این آنتی‌بادی‌ها هیپرموتاسیون سوماتیک اندکی را نشان می‌دهند(۱۱۶، ۱۰۹). در مجموع، داده‌ها نشان می‌دهند که تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه SARS CoV-2 نسبتاً آسان است، زیرا طیف وسیعی از سلول‌های B با بلوغ میل ترکیبی(Affinity maturation) اندک یا بدون آن، آنتی‌بادی تولید می‌کنند. داده‌ها هم‌چنین نشان می‌دهند که پاسخ‌های آنتی‌بادی خنثی‌کننده SARS-CoV-2 عموماً از سلول‌های B بکر(Naive) و کمتر از سلول های خاطره‌ای با واکنش متقاطع(Cross-reaction memory Cell) ایجاد می‌شوند (۱۱۹–۱۱۷). به نظر می‌رسد اپی‌توپ‌هایRBD ، به ویژه آن‌هایی که مربوط به گیرنده ACE2 هستند، بسیار ایمنی‌زا هستند و به راحتی توسط آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند. با این حال، هم‌چنین باید توجه داشت که تیتر آنتی‌بادی خنثی‌کننده SARS CoV-2 در حال گردش در بخش قابل توجهی از موارد بهبود یافته COVID-19 نسبتاً پایین است(۱۲۱، ۱۲۰، ۱۰۹). به نظر می‌رسد رابطه بین آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، سلول‌های TFH و شدت بیماری پیچیده باشد. تیتر آنتی‌بادی خنثی‌کننده بالا با بیماری شدید و پاسخ‌های بالقوه سلول‌های B خارج فولیکولی همراه است(۱۲۲).

اختلال در تنظیم سیستم ایمنی مرتبط با عفونت SARS-CoV-2 شدید: ایمنی اکتسابی

شدت بیماری SARS-COV-2 با لنفوپنی مرتبط است و بسیاری از مطالعه‌های ارتباط بین پیامد ضعیف بیماری و کاهش تعداد سلول‌های T در خون را نشان داده‌اند. حتی پیشنهاد شده که درصد لنفوسیت‌های خون بیمار می‌تواند از نظر بالینی به عنوان یک معیار پیش‌آگهی مستقل برای شناسایی فرم‌های خفیف یا شدید بیماری استفاده شود تا پروتوکل‌های درمانی اولیه را مشخص کند. عموماً این لنفوپنی برای افراد مسن خطرناک‌تر از جوانان می‌باشد(۱۲۴، ۱۲۳). هم‌چنین عفونت شدید با تنوع پایین‌تر TCR (T Cell receptor) در برابر اپی‌توپ‌های SARS-CoV-2 مرتبط است. در مقایسه با بیماران مبتلا به فرم‌های خفیف، بیماران مبتلا به فرم‌های شدید، سلول‌های T پاسخ‌های ضعیف‌تری به بخش N ترمینال پروتئین S SARS-CoV-2 ، منطقه‌ای که شامل RBD است، می‌دهند(۱۲۶، ۱۲۵، ۱۱۳، ۱۰۷).

بسیاری از مطالعه‌ها ارتباط بین تیتر آنتی‌بادی IgG بالا و بیماری شدید را گزارش کرده‌اند؛ اما برخی دیگر هیچ ارتباطی بین تولید آنتی‌بادی و شدت بیماری نشان نداده‌اند(۱۰۷). این نتایج به ظاهر متناقض را احتمالاً می‌توان با نقش دوگانه آنتی‌بادی‌ها در طول عفونت‌های ویروسی توضیح داد که اگرچه آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده عموماً برای پاکسازی ویروسی مفید هستند، تولید اولیه یا وجود آنتی‌بادی‌های غیر خنثی‌کننده از قبل در گردش خون می‌تواند منجر به افزایش ورود و ایجاد یک پاسخ التهابی شدید ویروسی با واسطه آنتی‌بادی شود.این حالت افزایش بیماری وابسته به آنتی بادی نامیده می‌شود. با این حال، در حال حاضر هیچ مدرکی وجود ندارد که از نقش افزایش وابسته به آنتی‌بادی در طول عفونت SARS CoV-2 حمایت کند(۱۲۷). جالب توجه است، وجود آنتی‌بادی‌های IgG با دنباله Fc IgG بدون گروه‌های قندی فوکوزیله (Afucosylated IgG FC tail) در طول عفونت حاد SARS CoV-2 نیز با پیامدهای شدید COVID-19 مرتبط است، که شاید به دلیل فعالیت پیش‌التهابی قوی‌تر آن‌ها از طریق FcγRIIIa باشد(۱۲۸).

ایمنی هیبریدی:

اندکی پس از این که کشورها شروع به واکسیناسیون کردند، مشاهده شد که سطوح آنتی‌بادی در افرادی که قبل از واکسیناسیون با SARS-COV-2 مواجهه داشتند نسبت به افرادی که قبل از واکسیناسیون مواجهه قبلی نداشتند خیلی بیشتر است. بررسی‌های بیشتر نشان داد که افراد

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

بهبود یافته و واکسینه شده به علت سطوح بالاتر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، در برابر گونه‌های مختلف مثل بتا و سایر کرونا ویروس‌ها مقاوم‌تر هستند. جدیدترین مطالعه‌ها نشان می‌دهد که ایمنی ترکیبی یا هیبریدی، حداقل تا حدی، به دلیل سلول‌های B خاطره است. بخش عمده‌ای از آنتی‌بادی‌های ساخته شده پس از عفونت یا واکسیناسیون از سلول‌هایی با عمر اندک به نام پلاسما بلاست‌ها تولید می‌شوند و زمانی که این سلول‌ها به طور اجتناب‌ناپذیری پس از بهبودی از بین رفتند، سطح آنتی‌بادی کاهش می‌یابد. پس از کاهش سلول‌های منبع تولید آنتی‌بادی، از نو سلول‌های خاطره با عفونت یا واکسیناسیون تحریک می‌شوند و سطوح آنتی‌بادی افزایش پیدا می‌کند(۱۳۰، ۱۲۹، ۲۰).

علایم بالینی SARS CoV-2 :

علایم بالینی عفونت طی ۲ تا ۱۴ روز پس از تماس با عامل عفونی خود را نشان می‌دهد(۵۶). شایع‌ترین علامت که در بیش از ۸۰ درصد موارد مشاهده می‌شود تب است. علایم دیگر مثل سرفه(بیش از ۶۰ درصد)، ضعف(بیش از ۳۵ درصد) و تنگی نفس(بیش از ۱۵ درصد) مشاهده می‌شود. در کل شایع‌ترین علایم بالینی سرفه‌های شدید، تب، از دست دادن حس بویایی، خستگی، تهوع، اسهال و استفراغ گزارش شده است. علایم کمتر شایع مثل سردرد، درد عضلانی، گلو درد، دردهای پلئوریتیک، بثورات پوستی یا تغییر رنگ انگشتان دست یا پا و سوزش یا قرمزی چشم هم مشاهده شده است(۱۳۱). در فرم‌های شدید و کشنده بیماری ARDS ، DIC ، شوک سپتیک و نقص ارگان‌های داخلی مثل قلب، کلیه و کبد نیز مشاهده می‌شود(۱۳۲، ۵۶). البته در گونه‌های مختلف بعضی از علایم متفاوت می‌باشد ولی در کل علایم بالینی مهم که اغلب در طی بیماری مشاهده می‌شوند به تفکیک آورده شده است:

علایم بالینی در گونه‌های مختلف:

علائم شبه سرماخوردگی شایع‌ترین علائمی است که در افراد مبتلا به نوع جدید اومیکرون(omicron) گزارش شده است. پنج علامت اصلی گزارش شده در عفونت اومیکرون عبارتند از آبریزش بینی، سردرد، خستگی(خفیف یا شدید)، عطسه و گلو درد(۱۳۳).

تب، سرفه، و از دست دادن حس بویایی یا چشایی رایج‌ترین علایم در نوع آلفا بودند که به عنوان علائم کووید باید به آن‌ها توجه داشت(۱۳۴).

میزان بستری شدن در بیماران بزرگسال مبتلا به نوع دلتا SARS-COV-2 نسبت به گونه‌های دیگر بیشتر است که این مورد نشان‌دهنده ویرولانس بیشتر واریان دلتا در مقایسه با سایر گونه‌ها می‌باشد(۱۳۵).

سندرم زجر تنفسی حاد(ARDS) :

ARDS آسیب گسترده و منتشر آلوئول‌ها در ریه است که در فاز حاد، غشای هیالینی در آلوئول‌های ریه ایجاد می‌شود و با از بین رفتن پنوموسیت‌های نوع یک، تبادل گاز و با از بین رفتن پنوموسیت‌های نوع دو، ترشح سورفاکتانت از بین می‌رود. فیبروبلاست‌ها نیز در این شرایط بیشتر فعال شده و تولید مدیاتور می‌کنند. سایتوکاین‌های پیش‌التهابی که از ماکروفاژهای آلوئولار ترشح می‌شوند باعث فراخوانی نوتروفیل، مونوسیت و یا ماکروفاژ و سلول‌های T می‌شوند که همین التهاب آسیب گسترده‌ای را در بافت ریه ایجاد می‌کنند و فیبروز ریه رخ می‌دهد(۱۳۶، ۸۱).

ترومبوز و هموراژی:

ترومبوزهای عروقی هم در فرم‌های شدید بیماری ممکن است رخ دهد. اختلال در سیستم انعقاد و فیبرینولیز باعث تولید لخته در عروق منتهی به ریه و کلیه می‌شود(۱۳۷). پلاکت‌ها نیز در برخورد با اندوتلیال آسیب دیده فعال می‌شوند و به گسترش لخته کمک می‌کنند(۱۳۸). گاهی به دلیل مصرف فراوان پلاکت و فاکتورهای انعقادی در بیماران کووید ۱۹ شاهد هموراژی نیز می‌باشیم(۱۳۹). در مطالعه‌ای نشان داده شد که خطر خونریزی‌های اینتراکرانیال نسبت به همین زمان در سال ۲۰۱۹ افزایش بسیاری پیدا کرده است(۱۴۰). برای بررسی ترومبوزها می‌توان از مارکر D-Dimmer که در DIC افزایش پیدا می‌کند استفاده کرد(۱۴۱).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

تظاهرات بالینی التهاب سیستمیک:

عوارض سیستمیک مربوط به واکنش التهابی ناشی از عفونت SARSCoV2 بسیار گسترده است و می‌تواند مشابه برخی از بیماری‌های خود ایمنی یا التهابی باشد. در کودکان، درگیری سیستمیک هم‌پوشانی قابل توجهی با بیماری کاوازاکی دارد و در بزرگسالان به علایم لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک(HLH)، سندرم آنتی‌فسفولیپید(APS) یا واسکولیت سیستمیک نزدیکتر است. دو سندرم التهابی سیستمیک اصلی مرتبط با COVID-19 ، سندرم التهاب چند سیستمی کودکان(MIS-C : Multisystem inflammatory Syndrome in children) و لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک(HLH) می‌باشد. اولین علامتی که در این بیماری مشخص می‌شود؛ تب مداوم بدون دلیل بالینی خاص همراه با درگیری‌های چند سیستمی ارگان‌ها است. چندین یافته بالینی و ناهنجاری‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهد که درصد قابل توجهی از بیماران مبتلا به COVID-19 دچار التهاب عضلانی هم می‌شوند. میالژی تقریباً در ۲۴ درصد و آرتریت و درد مفاصل نیز در ۳۶ درصد از بیماران مشاهده شده است(۱۴۲). بیماران COVID-19 می‌توانند با شکایت علایم بالینی و آزمایشگاهی مرتبط با لوپوس اریتماتوز سیستمیک(SLE) از جمله سیتوپنی(لنفوپنی، ترومبوسیتوپنی و کم خونی همولیتیک)، آرترالژی، سروزیتیس، ضایعات مشابه chilblain و افزایش آنتی‌بادی‌های aPL مراجعه کنند. تاکنون تنها یک مورد احتمالی SLE ناشی از SARS-CoV-2 که در یک خانم ۱۸ ساله که قبلاً سالم بوده گزارش شده است(۱۴۳، ۱۴۲).

عوارض طولانی مدت SARS-COV-2:

پنومونی:

پنومونی شدید متعاقب SARS-COV-2 به طور قابل توجهی با تعریف بالینی ARDS "کلاسیک" هم‌پوشانی دارد. در نتیجه، کنترل عارضه حول اقدامات حمایتی می‌چرخد و مبتنی بر مدیریت ARDS کلاسیک است. با این حال، فرض بر این است که چندین فرآیند پاتوفیزیولوژیک منحصربه فرد در بروز این پدیده نقش دارند؛ مانند ترومبوز داخل عروقی ناشی از از دست رفتن و آسیب دیدن اندوتلیال، از دست رفتن خاصیت انقباض عروق ریوی هیپوکسیک ناشی از اختلال عملکرد اندوتلیال و جریان خون بیش از حد به بافت ریه آسیب دیده(۱۴۴). برخلاف سایر انواع پنومونی، پنومونی مرتبط با SARS-CoV-2 با مدت زمان طولانی بین شروع علائم و ایجاد نارسایی تنفسی(۶ تا ۱۲ روز) مشخص می‌شود(۱۴۵). متعاقب پنومونی شدید که یکی از عارضه‌های مهم در بیماران مبتلا به کووید است، سیانوز در پاره‌ای از موارد رخ می‌دهد(۱۳۶).

گزارشی از ایتالیا نشان داد که ۸۷ درصد از افرادی که بهبود یافته‌اند، حداقل یک علامت را حتی در ۶۰ روز پس از بهبودی بروز می‌دهند(۱۴۶). با این وجود تب یا علائم حاد بیماری در این افراد مشاهده نشده است. عوارض شایع گزارش شده به ترتیب شیوع عبارت‌اند از: خستگی، افت کیفیت زندگی، تنگی نفس، درد مفاصل و درد قفسه سینه، سرفه، بثورات پوستی، تپش قلب، سردرد، اسهال، احساس سوزن سوزن شدن، ریزش مو، اضطراب و افسردگی از علائم دیگر گزارش شده بودند(۱۴۸، ۱۴۷).

بحث

در حال حاضر آخرین گونه‌های SARS-COV-2 به دلیل جهش‌های ژنتیکی در ژنوم و تغییرات در انواع پروتئین‌های ویروسی از جمله RBD ، پتانسیل بیماری‌زایی و انتشار بیشتری کسب کرده‌اند. همین‌طور تغییرات پس از رونویسی هم‌چون گلیکوزیلاسیون و سایر تغییرات رایج در ساختار ویروس نوظهور و انواع گونه‌های آن می‌توانند سبب افزایش قابلیت گریز و فرار ویروس از سیستم ایمنی میزبان شوند. این، مهم‌ترین آموخته ما از ویروس است که توانایی فوق‌العاده در سازگاری و در عین حال غیر قابل پیش‌بینی بودن دارد.

ویروس SARS-COV-2 هنوز با ماست و در یافتن راه‌های جدید برای دور زدن سیستم ایمنی بسیار ماهرانه و هوشمندانه عمل می‌کند. سیستم ایمنی اکتسابی ناکار آمد در برابر ویروس و پاسخ‌های التهابی کنترل نشده سیستم ایمنی ذاتی سبب رخداد پدیده طوفان سایتوکاینی می‌شود.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

کنترل زود هنگام این عارضه با به کارگیری تعدیل‌کننده‌های سیستم ایمنی و آنتاگونیست‌های سایتوکاینی می‌تواند به بهبود وضعیت این بیماران کمک کند. تا به امروز استراتژی‌های درمانی متنوعی به کار گرفته شده که پاره‌ای از آن‌ها اثرات مثبتی بر روند بهبود بیماری داشته‌اند. با این وجود هنوز درمان قطعی برای ریشه‌کنی کامل ویروس کشف نشده و تنها راه جلوگیری از ابتلا و کاهش شدت بیماری، پیشگیری و واکسیناسیون است. اگر چه ما در این همه‌گیری از منظر تهیه واکسن‌ها و تقویت‌کننده‌ها بسیار خوش شانس بودیم اما هنوز هم میزبان‌های آسیب‌پذیر بسیاری از جمله طیف گسترده‌ای از حیوانات با پتانسیل سرایت به انسان، افراد با نقص ایمنی و از همه مهمتر جمعیت واکسن نزده، وجود دارند تا سبب تکامل بیشتر ویروس شده و راه را برای قابلیت‌های ذاتی ویروس از جمله توان نوترکیبی هموارد کرده مجدداً سبب بروز موج‌های بعدی و ناکارآمدی واکسن‌ها شوند.

نتیجه‌گیری

به علت گسترش سریع SARS-CoV-2 و ماهیت بی‌سابقه آن، هم در علوم پایه و هم در تحقیقات بالینی نیازمند توجه و بررسی‌های ویژه است. طی تقریباً دو سال گذشته مقالات متعددی در مورد خصوصیات ویروسی، ایمونولوژی، ایمونوپاتوژنز چاپ شده است. مطالعه‌های پاندمی‌های قبلی کرونا ویروس‌ها که شامل SARS CoV-1 و MERS-CoV بوده، پایه‌ای برای درک ما از این ویروس نوظهور فراهم کرده است. آشنایی با بیماری‌زایی ویروس، گیرنده‌ها و مسیرهای سیگنال‌رسانی متعاقب ابتلا به ویروس، راه را برای شناسایی درمان‌های قطعی و تولید واکسن‌های مؤثرتر هموار می‌کند. با این حال به دلیل ماهیت ژنومی ویروس، احتمال موتاسیون‌های مختلف در ژنوم آن و ایجاد گونه‌های جدیدی که از مکانیسم‌های سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی فرار می‌کنند، اطلاعات دقیق و جامعی در دسترس نیست و در این زمینه تناقضات زیادی وجود دارد. در این مقاله بامرور بر مقالات و منابع چاپ شده تا زمان تهیه آن، تلاش شده است تا از آخرین مطالب علمی در دسترس و موثق استفاده گردد.

References:

1- Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. Transfus Med Rev 2020; 34(2): 75-80.
2- Whitworth J. COVID-19: a fast evolving pandemic. Trans R Soc Trop Med Hyg 2020; 114(4): 241-8.
3- Chakraborty I, Maity P. COVID-19 outbreak: Migration, effects on society, global environment and prevention. Sci Total Environ 2020; 728: 138882.
4- Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. Clin Imaging 2020; 66: 35-41.
5- Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. Curr Probl Cardiol 2020; 45(8): 100618.
6- Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, *et al*. An overview of COVID-19. J Zhejiang Univ Sci B 2020; 21(5): 343-60.
7- Jamwal S, Gautam A, Elsworth J, Kumar M, Chawla R, Kumar P. An updated insight into the molecular pathogenesis, secondary complications and potential therapeutics of COVID-19 pandemic. Life Sci 2020; 257: 118105.
8- Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. J Med Virol 2021; 93(1): 250-6.
9- Huang HC, Lai YJ, Liao CC, Yang WF, Huang KB, Lee IJ, *et al*. Targeting conserved N-glycosylation blocks SARS-CoV-2 variant infection in vitro. EBioMedicine 2021; 74: 103712.
10- Noroozi-Aghideh A, Kheirandish M. Human cord blood-derived viral pathogens as the potential threats to the hematopoietic stem cell transplantation safety: A mini review. World J Stem Cells 2019; 11(2): 73-83.
11- Golchin N, Kheirandish M, Sharifi Z, Samiee S, Kokhaei P, Pourpak Z. Quantification of viral genome in cord blood donors by real time PCR to investigate human herpesvirus type 8 active infection. Transfus Apher Sci 2015; 53(3): 378-80.
12- Abedi E, Kheirandish M, Sharifi Z, Samiee S, Kokhaei P, Pourpak Z, *et al*. Quantitative polymerase chain reaction for detection of human herpesvirus-7 infection in umbilical cord blood donors. Transpl Infect Dis 2015; 17(1): 21-4.
13- Abedi E, Kheirandish M, Sharifi Z, Samiee S, Kokhaei P, Pourpak Z, *et al*. Quantification of Active and Latent Form of Human Cytomegalovirus Infection in

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

Umbilical Cord Blood Donors by Real-Time PCR. Int J Organ Transplant Med 2017; 8(3): 140-5.
14- Jahangiryan A, Kheirandish M, Samiee Sh, Sharifi Z, Alaie M. Determination of Epstein-Barr virus (EBV) incidence in umbilical cord blood (UCB) and assessment of virus DNA via Real-time PCR. Annals of Cancer Research and Therapy 2021; 29(1): 114-20.
15- de Sousa E, Ligeiro D, Lérias JR, Zhang C, Agrati C, Osman M, *et al*. Mortality in COVID-19 disease patients: Correlating the association of major histocompatibility complex (MHC) with severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2) variants. Int J Infect Dis 2020; 98: 454-9.
16- Ng LFP, Hiscox J. Coronaviruses in animals and humans. BMJ 2020; 368: m634.
17- Wei C, Shan KJ, Wang W, Zhang S, Huan Q, Qian W. Evidence for a mouse origin of the SARS-CoV-2 Omicron variant. J Genet Genomics 2021; 48(12): 1111-21.
18- Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. J Gene Med 2021; 23(2): e3303.
19- Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. Transfus Med Rev 2020; 34(2): 75-80.
20- Callaway E. COVID super-immunity: one of the pandemic's great puzzles. Nature 2021; 598(7881): 393-4.
21- Yoshikawa TT. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases. Clin Infect Dis 2000; 30(6): 931-3.
22- Phan MVT, Ngo Tri T, Hong Anh P, Baker S, Kellam P, Cotten M. Identification and characterization of Coronaviridae genomes from Vietnamese bats and rats based on conserved protein domains. Virus Evol 2018; 4(2): vey035.
23- Vasireddy D, Vanaparthy R, Mohan G, Malayala SV, Atluri P. Review of COVID-19 Variants and COVID-19 Vaccine Efficacy: What the Clinician Should Know? J Clin Med Res 2021; 13(6): 317-25.
24- Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. JACC Basic Transl Sci 2020; 5(5): 518-36.
25- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022 Jan 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32150360.
26- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol 2020; 92(4): 418-23.
27- Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. J Microbiol Immunol Infect 2021; 54(2): 159-63.
28- Yan S, Wu G. Potential 3-chymotrypsin-like cysteine protease cleavage sites in the coronavirus polyproteins pp1a and pp1ab and their possible relevance to COVID-19 vaccine and drug development. FASEB J. 2021; 35(5): e21573.
29- van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, Bestebroer TM, Raj VS, Zaki AM, *et al*. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. mBio 2012; 3(6): e00473-12.
30- Czub M, Weingartl H, Czub S, He R, Cao J. Evaluation of modified vaccinia virus Ankara based recombinant SARS vaccine in ferrets. Vaccine; 23(17-18): 2273-9.
31- El-Nabi SH, Elhiti M, El-Sheekh M. A new approach for COVID-19 treatment by micro-RNA. Med Hypotheses 2020; 143: 110203.
32- Wong LR, Perlman S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses - are we our own worst enemy? Nat Rev Immunol 2022; 22(1): 47-56.
33- Min L, Sun Q. Antibodies and Vaccines Target RBD of SARS-CoV-2. Front Mol Biosci 2021; 8: 671633.
34- Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, *et al*. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 in England. Nature 2021; 593(7858): 266-9.
35- Peng J, Liu J, Mann SA, Mitchell AM, Laurie MT, Sunshine S, *et al*. Estimation of secondary household attack rates for emergent spike L452R SARS-CoV-2 variants detected by genomic surveillance at a community-based testing site in San Francisco. Clin Infect Dis 2022; 74(1): 32-9.
36- Allen H, Vusirikala A, Flannagan J, Twohig KA, Zaidi A, Chudasama D, *et al*. Household transmission of COVID-19 cases associated with SARS-CoV-2 delta variant (B. 1.617. 2): national case-control study. Lancet Reg Health Eur 2022; 12: 100252.
37- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, *et al*. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. Cell 2020; 182(4): 812-27.
38- Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, *et al*. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. Nat Rev Microbiol. 2021; 19(7): 409-24.
39- Chen X, Chen Z, Azman AS, Sun R, Lu W, Zheng N, *et al*. Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 Variants Induced by Natural Infection or Vaccination: A Systematic Review and Individual Data Meta-Analysis. Clin Infect Dis 2021: ciab646.
40- Davies, N.G. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. MedRxiv, 2021: p. 2020.12. 24.20248822.
41- Yuan S, Balaji S, Lomakin IB, Xiong Y. Coronavirus Nsp1: Immune Response Suppression and Protein Expression Inhibition. Front Microbiol 2021; 12: 752214.
42- Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. Malays J Pathol 2020; 42(1): 3-11.
43- Zhou W, Wang W. Fast-spreading SARS-CoV-2 variants: challenges to and new design strategies of COVID-19 vaccines. Signal Transduct Target Ther 2021; 6(1): 226.
44- Gálvez JM, Chaparro-Solano HM, Pinzón-Rondón ÁM, Albornoz LL, Pardo-Oviedo JM, Zapata-Gómez FA, *et al*. Mutation profile of SARS-CoV-2 genome in

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

a sample from the first year of the pandemic in Colombia. Infect Genet Evol 2022; 97: 105192.
45- Peacock SJ. SARS-CoV-2 Variants: Past, Present and Future. In: Yano M., Matsuda F., Sakuntabhai A., Hirota S. (eds) Socio-Life Science and the COVID-19 Outbreak. Economics, Law, and Institutions in Asia Pacific. Springer, Singapore; 2022. p. 3-23.
46- Jain J, Gaur S, Chaudhary Y, Kaul R. The molecular biology of intracellular events during Coronavirus infection cycle. Virusdisease 2020; 31(2): 75-9.
47- Duong D. Alpha, Beta, Delta, Gamma: What's important to know about SARS-CoV-2 variants of concern? CMAJ. 2021; 193(27): E1059-E60.
48- Vlasova AN, Kenney SP, Jung K, Wang Q, Saif LJ. Deltacoronavirus Evolution and Transmission: Current Scenario and Evolutionary Perspectives. Front Vet Sci. 2021; 7: 626785.
49- Dubey A, Choudhary S, Kumar P, Tomar S. Emerging SARS-CoV-2 Variants: Genetic Variability and Clinical Implications. Curr Microbiol. 2021; 79(1): 20.
50- Khateeb J, Li Y, Zhang H. Emerging SARS-CoV-2 variants of concern and potential intervention approaches. Crit Care. 2021; 25(1): 244.
51- Callaway E. Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert. Nature. 2021; 600(7887): 21.
52- Liu L, Iketani S, Guo Y, Chan JF, Wang M, Liu L, *et al*. Striking Antibody Evasion Manifested by the Omicron Variant of SARS-CoV-2. Nature. 2021 Dec 23.
53- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol. 2015;1282:1-23.
54- Huang B. Mucins produced by type II pneumocyte: culprits in SARS-CoV-2 pathogenesis. Cell Mol Immunol. 2021; 18(7): 1823-5.
55- Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, *et al*. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature 2020; 581(7807): 221-4.
56- Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, *et al*. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. Eur J Pharmacol 2020; 883: 173375.
57- J Alsaadi EA, Jones IM. Membrane binding proteins of coronaviruses. Future Virol 2019; 14(4): 275-86.
58- Malone B, Urakova N, Snijder EJ, Campbell EA. Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. Nat Rev Mol Cell Biol 2022; 23(1): 21-39.
59- V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Nat Rev Microbiol 2021; 19(3): 155-70.
60- Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ.. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. Virus Res 2006; 117(1): 17-37.
61- Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. Nat Rev Microbiol 2009; 7(6): 439-50.
62- Bittmann S. COVID-19: The Role of Angiotensin-2 Receptor in Transmission Process. J Regen Biol Med 2020; 2(2): 1-2.
63- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. Nat Med 2005; 11(8): 875-9.
64- Schousboe P, Wiese L, Heiring Ch, Verder H, Poorisrisak P, Verder P, *et al*. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients. Crit Care 2020; 24(1): 1-2.
65- Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zalduondo L, Samir P, *et al*. Synergism of TNF-α and IFN-γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. Cell 2021; 184(1): 149-68.
66- Melms JC, Biermann J, Huang H, Wang Y, Nair A, Tagore S, *et al*. A molecular single-cell lung atlas of lethal COVID-19. Nature 2021; 595(7865): 114-9.
67- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun 2020; 109: 102433.
68- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, *et al*. Immunology of COVID-19: current state of the science. Immunity 2020; 52(6): 910-41.
69- 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.
70- Retamozo S, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Flores-Chávez A, Soto-Cárdenas MJ, Ramos-Casals M. Haemophagocytic syndrome and COVID-19. Clin Rheumatol 2021; 40(4): 1233-44.
71- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. J Virol 2020; 94(7): e00127-20.
72- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant 2020; 39(5): 405-7.
73- 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.
74- 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(10223): 507-13.
75- Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, *et al*. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med 2020; 26(5): 681-7.
76- Onofrio L, Caraglia M, Facchini G, Margherita V, Placido S, Buonerba C. Toll-like receptors and COVID-19: a two-faced story with an exciting ending. Future Sci OA. 2020; 6(8): FSO605.
77- Khanmohammadi S, Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. J Med Virol. 2021; 93(5): 2735-9.
78- Vande Walle L, Lamkanfi M. Pyroptosis. Curr Biol. 2016 Jul 11; 26(13): R568-R572.
79- Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nat Rev Immunol 2020; 20(6): 355-62.
80- McKenzie BA, Dixit VM, Power C. Fiery cell death: pyroptosis in the central nervous system. Trends Neurosci 2020; 43(1): 55-73.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

81- Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. Nat Med 2021; 27(1): 28-33.
82- Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, Shahid MA, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. J Infect Public Health 2020; 13(11): 1619-29.
83- Onofrio L, Caraglia M, Facchini G, Margherita V, Placido S, Buonerba C. Toll-like receptors and COVID-19: a two-faced story with an exciting ending. Future Sci OA. 2020 Jul 30;6(8):FSO605.
84- Bartleson JM. SARS-CoV-2, COVID-19 and the aging immune system. Nature Aging 2021; 1(9): 769-82.
85- Kim YM, Shin EC. Type I and III interferon responses in SARS-CoV-2 infection. Exp Mol Med 2021; 53(5): 750-60.
86- Diamond MS, Kanneganti TD. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. Nat Immunol 2022; 23(2): 165-76.
87- Malireddi RKS, Karki R, Sundaram B, Kancharana B, Lee S, Samir P, *et al*. Inflammatory cell death, PANoptosis, mediated by cytokines in diverse cancer lineages inhibits tumor growth. Immunohorizons 2021; 5(7): 568-80.
88- Yap JKY, Moriyama M, Iwasaki A. Inflammasomes and pyroptosis as therapeutic targets for COVID-19. J Immunol 2020; 205(2): 307-12.
89- Vora SM, Lieberman J, Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. Nat Rev Immunol 2021; 21(11): 694-703.
90- Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Bhattacharya M, Lee SS. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020; 24(7): 4016-26.
91- Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. Am J Pathol 2021; 191(1): 4-17.
92- Gao YM, Xu G, Wang B, Liu BC. Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: A narrative review. J Intern Med 2021; 289(2): 147-61.
93- Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. in Semin Thromb Hemost 2020; 46(1): 89-95.
94- Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. Curr Opin Anaesthesiol 2015; 28(2): 227-36.
95- Papazian L, Calfee CS, Chiumello D, Luyt CE, Meyer NJ, Sekiguchi H, *et al*. Diagnostic workup for ARDS patients. Intensive Care Med 2016; 42(5): 674-85.
96- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al*. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020; 8(4): 420-2.
97- Vaillancourt M, Jorth P. The unrecognized threat of secondary bacterial infections with COVID-19. mBio 2020; 11(4): e01806-20.
98- Wang A, Pope SD, Weinstein JS, Yu S, Zhang C, Booth CJ, *et al*. Specific sequences of infectious challenge lead to secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis-like disease in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2019; 116(6): 2200-9.
99- Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, *et al*. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. Science 2020; 369(6504): 718-24.
100- Zhou R, To KK, Wong YC, Liu L, Zhou B, Li X, *et al*. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. Immunity 2020; 53(4): 864-77.
101- Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, *et al*. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science 2020; 370(6515): eabd4570.
102- Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M, *et al*. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. J Clin Invest 2019; 129(9): 3625-39.
103- Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, *et al*. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. Scand J Immunol 2021; 93(4): e12998.
104- Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell 2021; 184(4): 861-80.
105- Crotty S. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. Immunity 2019; 50(5): 1132-48.
106- Meckiff BJ, Ramírez-Suástegui C, Fajardo V, Chee SJ, Kusnadi A, Simon H, *et al*. Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-reactive CD4+ T cells in COVID-19. Cell 2020; 183(5): 1340-53.
107- Rydyznski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, *et al*. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. Cell 2020; 183(4): 996-1012.
108- Juno JA, Tan HX, Lee WS, Reynaldi A, Kelly HG, Wragg K, *et al*. Humoral and circulating follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19. Nat Med 2020; 26(9): 1428-34.
109- Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, *et al*. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. Nature 2020; 584(7821): 437-42.
110- Buchholz VR, Busch DH. Back to the future: effector fate during T cell exhaustion. Immunity 2019; 51(6): 970-2.
111- Zander R, Schauder D, Xin G, Nguyen C, Wu X, Zajac A, *et al*. CD4+ T cell help is required for the formation of a cytolytic CD8+ T cell subset that protects against chronic infection and cancer. Immunity 2019; 51(6): 1028-42.
112- Zhao J, Zhao J, Mangalam AK, Channappanavar R, Fett C, Meyerholz DK, *et al*. Airway memory CD4+ T cells mediate protective immunity against emerging respiratory coronaviruses. Immunity 2016; 44(6): 1379-91.
113- Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, *et al*. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. Nat Immunol 2020; 21(11): 1336-45.
114- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, *et al*. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Cell 2020; 181(7): 1489-501.
115- Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

K, Gorin JB, Olsson A, *et al*. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. Cell 2020; 183(1): 158-68.
116- Rogers TF, Zhao F, Huang D, Beutler N, Burns A, He WT, *et al*. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. Science 2020; 369(6506): 956-63.
117- Anderson EM, Goodwin EC, Verma A, Arevalo CP, Bolton MJ, Weirick ME, *et al*. Seasonal human coronavirus antibodies are boosted upon SARS-CoV-2 infection but not associated with protection. Cell 2021; 184(7): 1858-64.
118- Ng KW, Faulkner N, Cornish GH, Rosa A, Harvey R, Hussain S, *et al*. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. Science 2020; 370(6522): 1339-43.
119- Nguyen-Contant P, Embong AK, Kanagaiah P, Chaves FA, Yang H, Branche AR, *et al*. S protein-reactive IgG and memory B cell production after human SARS-CoV-2 infection includes broad reactivity to the S2 subunit. MBio 2020; 11(5): e01991-20.
120- EstherDawen Yu, Eric Wang, Emily Garrigan, Benjami n Goodwin, Aaron Sutherland, James Chang, *et al*. Distinguishing COVID-19 infection and vaccination history by T cell reactivity. bioRxiv, 2021. doi: https://doi.org/10.1101/2021.12.15.472874
121- Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, *et al*. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. Science 2020; 370(6521): 1227-30.
122- Piccoli L, Park YJ, Tortorici MA, Czudnochowski N, Walls AC, Beltramello M, *et al*. Mapping neutralizing and immunodominant sites on the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology. Cell 2020; 183(4): 1024-42.
123- Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. J Intensive Care 2020. 8: 36.
124- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, *et al*. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Signal Transduct Target Ther 2020; 5(1): 33.
125- Nelde A, Bilich T, Heitmann JS, Maringer Y, Salih HR, Roerden M, *et al*. SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. Nat Immunol 2021; 22(1): 74-85.
126- Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, *et al*. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. Nature 2020; 587(7833): 270-4.
127- Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, *et al*. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. Nature 2020; 584(7821): 353-63.
128- Larsen MD, de Graaf EL, Sonneveld ME, Plomp HR, Nouta J, Hoepel W, *et al*. Afucosylated IgG characterizes enveloped viral responses and correlates with COVID-19 severity. Science 2021; 371(6532): eabc8378.
129- Andreano E, Paciello I, Piccini G, Manganaro N, Pileri P, Hyseni I, *et al*. Hybrid immunity improves B cells and antibodies against SARS-CoV-2 variants. Nature 2021; 600(7889): 530-35.
130- Shenoy P, Ahmed S, Paul A, Cherian S, Umesh R, Shenoy V, *et al*. Hybrid immunity versus vaccine-induced immunity against SARS-CoV-2 in patients with autoimmune rheumatic diseases. Lancet. Rheumatol. 2022; 4(2): e80-e82.
131- Elibol E. Otolaryngological symptoms in COVID-19. Eur Arch Otorhinolaryngol 2021; 278(4): 1233-6.
132- Ma X, Liu S, Chen L, Zhuang L, Zhang J, Xin Y.. The clinical characteristics of pediatric inpatients with SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis and systematic review. J Med Virol 2021; 93(1): 234-40.
133- Iacobucci G. Covid-19: Runny nose, headache, and fatigue are commonest symptoms of omicron, early data show. BMJ 2021; 375: n3103.
134- Wu T, Kang S, Peng W, Zuo C, Zhu Y, Pan L, *et al*. Original Hosts, clinical features, transmission routes, and vaccine development for coronavirus Disease (COVID-19). Front Med (Lausanne) 2021; 8: 702066.
135- Ryu BH, Hong SI, Lim SJ, Cho Y, Hwang C, Kang H, *et al*. Clinical Features of Adult COVID-19 Patients without Risk Factors before and after the Nationwide SARS-CoV-2 B. 1.617. 2 (Delta)-variant Outbreak in Korea: Experience from Gyeongsangnam-do. J Korean Med Sci 2021; 36(49): e341.
136- Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, *et al*. COVID-19: a multidisciplinary review. Front Public Health. 2020; 8: 383.
137- Asakura H, Ogawa H. Perspective on fibrinolytic therapy in COVID-19: the potential of inhalation therapy against suppressed-fibrinolytic-type DIC. J Intensive Care 2020; 8: 71.
138- Page EM, Ariëns RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. Thromb Res 2021; 200: 1-8.
139- Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. Ann Hematol 2020; 99(6): 1205-8.
140- Mishra S, Choueka M, Wang Q, Hu C, Visone S, Silver M, *et al*. Intracranial Hemorrhage in COVID-19 Patients. J Stroke Cerebrovasc Dis 2021; 30(4): 105603.
141- Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. Med J Aust 2020; 213(2): 54-6.
142- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. Nat Rev Rheumatol 2021; 17(6): 315-32.
143- Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, Oranges T, Argenziano G, Battarra VC, *et al*. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34(7): e291-e3.
144- Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. BMJ 2021; 372 :n436.
145- Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, *et al*. A comparative study on the clinical features of coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias. Clin Infect Dis 2020; 71(15): 756-61.
146- Carfì A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA 2020; 324(6):

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

603-5.
147- Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignen A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, *et al*. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. Clin Microbiol Infect 2021; 27(2): 258-63.
148- Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: an overview. Diabetes Metab Syndr 2021; 15(3): 869-75.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2022;19 (1):75-97

Review Article

SARS-COV-2 Virus; Immune Responses and The Immunopathogenesis

Kazemi Babaahmadi N.[1], Kheirandish M.[1]

[1]Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

Clinical features of SARS-COV-2 virus include fever, headache, cough, sore throat, and shortness of breath, and in severe forms it leads to disseminated intravascular coagulation, septic shock, and ultimately death. Excessive secretion of proinflammatory cytokines such as TNF-α, IL-6, and IL-1 leads to cytokine storms in this disease. The emergence of new variants of the SARS-CoV-2 virus, which occurs following a high mutation of the virus, increases its ability to escape the immune system and improve its transmission power. This process, in turn, can lead to ineffective vaccines against the virus. Due to the effect of the emerging viruses on the safety of blood and its products, in the first part of this article, the topic of virology, immune responses, and immunopathogenesis of this virus were discussed. The second part will discuss the viral-related issues of blood safety and its products.

Materials and Methods

In this review, keywords were searched in Science Direct, PubMed, Scopus databases and the sites of Nature, Science, Elsevier, Cell, BMJ, and Lancet journals, and finally 148 articles were used.

Results

In this article, in addition to a brief review of SARS-CoV-2 and its new variants from a virological point of view, its immunology and immunopathogenesis are also discussed.

Conclusions

Due to the widespread SARS-CoV-2 virus and its unprecedented nature in causing the disease, it is essential to address it. However, based on the genomic nature of the virus, the high probability of various mutations and the emergence of new variants, accurate and comprehensive information on the virus abilities to escape the immune system and its pathogenic mechanisms is not yet available. There are many contradictions in these topics. However, the latest available and reliable scientific materials at the time of the preparation of this article have been tried to be reviewed.

Key words: SARS-CoV-2, Immune Response, Respiratory System

Received: 1 Jan 2022
Accepted: 13 Feb 2022

Correspondence: Kheirandish M., PhD of Immunology. Associate Professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine.
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88602395; Fax: (+9821) 88628741
E-mail: *m.kheirandisah@ibto.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-12]