لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۹، دورهٔ ۱۷، ویژه نامه ۵، صفحات: ۱۰-۶.

مقاله پژوهشی

عملکرد آنتی‌بادی‌های خنثی کننده در مقابل تشدید کنندهٔ بیماری کووید-۱۹

مجید خوش میرصفا [۱]
محسن فاتح [۲]
اعظم صامعی [۳]
منیره کمالی [۴]
فرهاد سیف [۵]

خلاصه

ویروس نوظهور severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-CoV-2) در دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین شناسایی و سبب پاندمی coronavirus disease 2019 (COVID-19) در سراسر جهان شد. با اینکه استاندارد طلایی تشخیص COVID-۱۹ استفاده از روش Real-time PCR است اما، بررسی آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد SARS-CoV-2 (سرولوژیک) می‌تواند به‌عنوان یک روش مکمل برای تشخیص افرادی که تست نوکلئیک‌اسید آن‌ها منفی شده است یا افراد مبتلای بدون علامت مفید باشد. بدین‌منظور در این مطالعه، سیستم ایمنی هومورال (humoral) و انواع آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و تشدیدکنندهٔ اتصال و ورود ویروس (ADE) در این بیماری بررسی می‌شوند. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده که در مقابل نواحی غالب ایمنی ویروس مانند آنتی‌ژن پروتئین‌های S، M و NP ساخته می‌شوند، نقش مهمی در جلوگیری از عفونت-های ویروسی و در پاکسازی ویروس در مرحلهٔ عفونت حاد یا کنترل روند بیماری در طی مزمن فاز بازی می‌کنند. اگرچه ممکن است برخی از این آنتی‌بادی‌ها در پاسخ به عفونت SARS-CoV ساخته شده باشند و به علت اتصال متقاطع با SARS-CoV-2 برهمکنش دهند، اما مطالعات دیگری این موضوع را نقض می‌کنند بنابراین نیاز به بررسی بیشتر دارد. در طی فرآیند ADE، آنتی‌بادی‌ها می‌توانند با فرآیند اپسونیزاسیون (Opsonization) به‌کمک قطعات فعال کمپلمان ذرات ویروسی را بپوشانند و سبب تسهیل برداشت آن‌ها و تشدید عفونت شوند. هرچند بیشتر این آنتی‌بادی‌ها در پاسخ به مناطق غیر غالب ایمنی ساخته می‌شوند. بررسی آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه SARS-CoV-2 (سرولوژیک) می‌تواند به‌عنوان یک روش مکمل برای تشخیص افرادی که تست نوکلئیک‌اسید آن‌ها منفی شده است یا افرادی که مبتلای بدون علامت می‌باشند، مفید باشد. به‌عبارت-دیگر تست‌های سرولوژیک احتمال برخورد افراد با بیماری در نمونه‌گیری‌های متعدد را کاهش می‌دهد و منابع محدود و ارزشمند تست Real-time PCR را برای افرادی که نیاز مبرم به آن دارند، حفظ می‌کند. همچنین برای پلاسمادرمانی توجه به نوع آنتی-بادی تولیدشده در بدن فرد بهبودیافته و تیتر آنتی‌بادی برای انتقال به فرد دیگر به منظور پیشگیری یا درمان COVID-19 از اهمیت بالایی برخوردار است.

واژه‌های کلیدی: ایمنی هومورال، آنتی‌بادی IgG و IgM، کروناویروس، COVID-19، SARS-CoV-2، پلاسمادرمانی

۱. گروه ایمونولوژی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲. گروه پژوهشی سبک زندگی و مدیریت سلامت، سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکدهٔ پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۴. مرکز تحقیقات پزشکی قلب و عروق رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۵. گروه ایمونولوژی و آلرژی، سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

نویسندهٔ مسئول: فرهاد سیف، تلفن: ۰۲۱۶۶۴۶۴۳۶۵
پست الکترونیک: farhad.seif@outlook.com

مقدمه

ویروس نوظهور severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-CoV-2) در دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین با علایم بیماری ریوی شناخته شد و درادامه سبب یک پاندمی در سراسر جهان شد[۱]. SARS- CoV-2 متعلق به تیرهٔ ویروس بتا از خانوادهٔ Coronaviridae است که شامل SARS-CoV و MERS-CoV می‌باشند[۲]. کروناویروس‌ها ویروس‌هایی پوشش‌دار با RNAی تک‌رشته‌ای با پلاریتهٔ مثبت (ssRNA+) هستند و دارای پروتئین‌های S) spike) ، پوشش(E) ، غشاء (M) می‌باشند. افزون‌براین، دارای پروتئین‌های ساختاری نوکلئوکپسید (NP) و ۱۶پروتئین غیر ساختاری (nsp1-16) و نیز ۵ تا ۸ عدد پروتئین کمکی (accessory) می‌باشند[۳]. بیماری عفونی به‌شدت مسری ناشی از این ویروس که novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) نام دارد، دارای علایم متعددی شامل تب، سرفه، سردرد، کاهش یا از دست دادن حس بویایی یا چشایی، ضعف و بی‌حالی و همچنین اختلالات تنفسی مانند respiratory distress syndrome (ARDS) acute و همچنین علایم گوارشی و به‌ندرت اکروسیانوز و نکروز انگشتان در بیماران دیابتی است[۴]. اختلال در بیان سایتوکاین‌های التهابی در COVID-19 یک علامت بارز می‌باشد و با شدت بیماری و پیش‌آگهی ضعیف آن در ارتباط است. به این حالت طوفان سایتوکاینی (Cytokine storm) می‌گویند[۵-۷]. طوفان سایتوکاینی که به‌عنوان انتشار غلظت‌های بالای سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1β، IL-2، IL-6، IL-7، IL-10، TNF-α، عامل تحریک گرانولوسیتی (G-CSF)، اینترفرون گاما (IFN-γ)، پروتئین القایی-10 (IP-10)، پروتئین شیمیایی مونوسیت 1- (MCP-1) و پروتئین التهابی ماکروفاژ 1α- (MIP1-α) توسط سلول‌های ایمنی درنظر گرفته می‌شود، می‌تواند منجر به نارسایی چند عضو و حتی مرگ بیماران مبتلا به COVID-19 شدید شود[۸]. یکی از راهکارهای درمانی در این زمینه استفاده از مهارکننده‌های سایتوکاینی است که مانع از طوفان سایتوکاینی و درنتیجه مرگ بیمار می‌شود[۷و۹].

هرچند شکل‌های مختلفی از بیماری را در جامعه می‌توان مشاهده نمود که شامل فرم‌های بدون علامت و متوسط تا شدید بیماری است. فرم شدید بیماری می‌تواند منجر به مرگ بیماران شود. بیش از ۸۰ درصد موارد COVID-19 بدون علامت می‌باشند و یا با علایم خفیف همراه است درحالی‌که بقیهٔ موارد شدید یا بحرانی هستند[۷]. همین افراد بدون علامت، مخزن مهمی برای انتشار بیماری می‌باشند زیرا تعداد ویروس (Viral load) در نمونهٔ گرفته‌شده از آن‌ها در حدی نیست که حتی با روش استاندارد آن را تشخیص داد. هرچند روش استاندارد طلایی تشخیص این بیماری تست Real-time PCR است اما، سایر روش‌های تشخیصی مانند تست‌های روتین بررسی التهاب مانند اندازه‌گیری CRP، شمارش سلول‌های خونی و ... و همچنین تست‌های سرولوژی بررسی آنتی‌بادی‌های اختصاصی نیز می‌توانند در تشخیص بیماری سودمند باشند. افزون‌براین، یافته‌های CT scan می‌توانند در تشخیص پنومونی ناشی از کووید-۱۹ نقش مهمی داشته باشد[۳]. به‌نظر می‌رسد افزایش سن مهم‌ترین ریسک‌فاکتور در ابتلا به فرم‌های شدید و بحرانی باشد. همچنین مردان در معرض خطر بیشتری برای ایجاد علایم شدیدتر باشند، همین‌طور افراد مبتلا به بیماری‌های همزمان مانند قلب و عروق و بیماری عروق مغزی، دیابت و سرطان[۱۰] در معرض خطر بالایی هستند. ازآن‌جا که هنوز درمان کامل و واکسنی برای این بیماری پیشنهاد نشده است، بهترین راه برای مقابله با ویروس مراقبت‌های پیشگیرانه مانند قرنطینه، زدن ماسک، شستشو و ضدعفونی کردن دست‌ها و سطوح آلوده است. در این میان نقش سیستم ایمنی در مقابله با این بیماری بسیار پررنگ و از سویی متناقض است زیرا در برخی افراد سبب ریشه‌کنی بیماری و نجات جان بیمار می‌شود اما، در برخی دیگر سبب مرگ بیمار می‌شود. در این مطالعه به نقش سیستم ایمنی هومورال (humoral) و انواع آنتی‌بادی‌های ساخته‌شده در این بیماری پرداخته می‌شود.

ایمنی هومورال

ایمنی هومورال توسط لنفوسیت‌های B و تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی شکل می‌گیرد. پاسخ‌های آنتی‌بادی علیه SARS-CoV-2 در حال حاضر تحت بررسی و بحث است، بنابراین آنتی‌بادی‌ها می‌توانند ابزارهای تشخیصی قوی برای تکمیل تشخیص مبتنی‌بر RT-PCR باشند. تولید IgM در پاسخ به پروتئین‌های S و N مربوط به SARS-CoV-2 طی ۴ هفته به اوج خود می‌رسد و ۳ ماه پس از شروع علایم دیگر قابل تشخیص نیست. تغییر کلاس به آنتی‌بادی IgG به‌طورمعمول ۱۰ روز تا دو هفته پس از شروع علایم ایجاد می‌شود و گزارش‌ها نشان داده‌اند که تا چند ماه قابل اندازه‌گیری هستند[۱۱]. Xiao و همکاران[۱۲] نشان دادند که همهٔ ۳۴ مورد تأییدشدهٔ مبتلا به SARS-CoV-2 در هفتهٔ سوم دارای هر دو آنتی‌بادی IgM و IgG بودند اما، در هفتهٔ چهارم به بعد مقادیر آنتی‌بادی اختصاصی کاهش چشمگیری داشت یا منفی شد. بنابراین در اکثر این بیماران، مرحلهٔ حاد عفونت بیش از ۱ ماه ادامه داشت. آن‌ها نشان دادند که همزمان با کاهش میزان IgM، سطح IgG به‌تدریج از هفتهٔ ۳ به هفتهٔ ۷ افزایش یافته است که این امر فعال شدن پاسخ ایمنی هومورال در برابر ویروس را نشان می‌دهد. در پاسخ به کروناویروس، آنتی‌بادی‌های مختلفی ساخته می‌شوند که ممکن است قادر به خنثی کردن ویروس باشند یا اینکه آلودگی به ویروس را شدت بخشند. به‌طور مختصر به این

دودسته آنتی‌بادی پرداخته می‌شود. آنتی‌بادی‌های تام (total) به‌کمک double recombinant antigen sandwich immunoassay (علیه اپتوپ RBD مربوط به پروتئین S1) بررسی می‌شوند اما IgM به روش IgM μ-chain capture اندازه‌گیری می‌شود، درحالی‌که IgG با روش الایزای غیر مستقیم براساس آنتی‌ژن NP اندازه‌گیری می‌شود. در یک مطالعه میزان seroconversion برای آنتی‌بادی‌های تام، IgM و IgG به‌ترتیب ۹۳/۱، ۸۲/۷ و ۶۴/۷ درصد بود و تفاوت معنی‌داری بین بیماران در شرایط بحرانی و غیر بحرانی دیده نشد. اگرچه حساسیت تست آنتی‌بادی نسبت به تست RNA در ۷ روز آغازین بیماری بسیار پایین‌تر است (۳۸/۳ درصد در مقابل ۶۶/۷ درصد) اما، از روز هشتم به بعد حساسیت آن بالا می‌رود[۱۳]. Guo و همکاران پاسخ اولیهٔ آنتی‌بادی‌ها را نسبت به آنتی‌ژن NP بررسی کردند و مشاهده کردند که ۹۰/۴ درصد از بیماران دارای IgM و ۹۳/۳ درصد دارای IgA بودند درحالی‌که ۹/۷۷ درصد برای IgG مثبت بودند. بنابراین میانگین زمانی که برای تشکیل IgA و IgM نیاز است حدود ۵ روز پس از شروع عفونت است اما، برای IgG حدود ۱۴ روز مورد نیاز است. هرچند در این زمینه نیز تناقض‌هایی در مطالعات مختلف گزارش شده است[۱۴]. Krammar و همکاران نشان دادند که آنتی‌بادی‌های Anti-S حدود ۳ روز پس از شروع علایم افزایش می‌یابند[۱۵]. Long و همکاران ۲۸۵ بیمار مبتلا به COVID-19 را بررسی کردند که ۱۰۰ درصد بیماران IgG مثبت بودند. آن‌ها نشان دادند که سطح IgM و IgG بعد از شش روز به فاز پلاتو رسید[۱۶]. درمورد خاطرهٔ لنفوسیت‌ها و مدت بالا بودن دقیق آنتی‌بادی‌ها اطلاعات جامعی در دست نیست.

اگرچه تعویض کلاس آنتی‌بادی‌های IgM به IgG یا IgA نیاز به کمک سلول‌های T-helper دارد اما، دیده شده است که پاسخ‌های آنتی‌بادی‌های مستقل از T cell می‌تواند نوعی از سلول B را برای تولید هردو IgM و IgG فعال کند. هرچند پاسخ‌های مستقل از T cell متناقض است اما، برخی ویروس‌ها در شرایط in vivo قادر به فعال کردن پاسخ‌های مستقل از T cell و درنتیجه تعویض کلاس آنتی‌بادی می‌باشند. افزون‌براین، ذرات غیر فعال‌شدهٔ ویروس یا شبه‌ویروس می‌توانند IgM را تولید کنند اما برای ساخت IgG و IgA ضروری می‌باشند. Li و همکاران[۱۷] یک تست را با نام LFIA (Lateral Flow Immunoassay) طراحی کردند که براساس تشخیص آنتی‌ژن RBD مربوط به SARS-CoV-2 عمل می‌کند و می‌تواند همزمان IgM و IgG را در خون بیمار در حدود ۱۵ دقیقه اندازه‌گیری کند که حساسیت آن از هرکدام از آنتی‌بادی‌های جداگانه بیشتر است. جالب توجه است که آنتی‌بادی‌های اختصاصی SARS-CoV-2 در سرم ۶ نوزاد یافت شده است که مادران آن‌ها به COVID-19 مبتلا بودند. ۵ فرد از این نوزادان و مادرانشان دارای IgG بالا بودند که با توجه به قابلیت عبور IgG از جفت یا ترشح شیری آن قابل توجیه است اما ۲ تن از ان نوزادان دارای IgM بالا بودند. اینکه چگونه یک نوزاد IgM می‌سازد جای سؤال است زیرا IgM به علت ساختار و وزن مولکولی بالا از جفت عبور نمی‌کند. بنابراین نوزاد ممکن است به بیماری مبتلا شده باشد. اگرچه به کمک Real-time PCR هیچ‌گونه ویروسی یافت نشد. آنتی‌بادی‌ها براساس توانایی مهار یا تقویت عفونت به‌ترتیب به آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و آنتی‌بادی‌های تقویت‌کنندهٔ اتصال و ورود ویروس (ADE) تقسیم‌بندی می‌شوند که درادامه شرح داده می‌شوند.

آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده (Neutralizing antibodies)

آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده نقش مهمی در جلوگیری از انتشار عفونت‌های ویروسی دارند، این آنتی‌بادی‌ها در پاک‌سازی ویروس در مرحلهٔ عفونت حاد یا کنترل روند بیماری درطی مزمن فاز نقش ویژه‌ای ایفا می‌کنند. بنابراین این آنتی‌بادی‌ها برای محافظت در برابر عفونت ویروسی و نیز برای ایجاد درمان‌های مؤثر ابزار مفیدی می‌باشند. تاکنون آنتی‌بادی‌های خنثی‌کنندهٔ استخراج‌شده از پلاسمای بیماران بهبودیافته برای درمان بیماری‌هایی نظیر سارس، آنفلوانزا و ابولا با موفقیت استفاده شده‌اند[۱۱]. پروتئین S1 زیرواحد پروتئین S به‌ویژه ۱۹۳ آمینواسید دمین RBD (N318-V510) مهم‌ترین هدف آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده است، زیرا نقشی اساسی را در مراحل ابتدایی بیماری بازی می‌کند. نشان داده شده است که چندین مورد از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه این آنتی‌ژن می‌توانند به‌طور مؤثری گیرندهٔ ACE2 را در شرایط in vitro یا مطالعات حیوانی مهار کنند[۱۸]. ازآنجاکه این آنتی‌بادی‌ها، اپیتوپ‌های مختلفی را شناسایی می‌کنند، بنابراین توانایی آن‌ها در اتصال به ویروس و خنثی کردن آن‌ها متفاوت است. سؤال جالب آن است که آیا آنتی‌بادی‌های علیه SARS-CoV می‌توانند SARS-CoV-2 را نیز مهار کنند؟ در این رابطه Hoffman و همکاران اعلام کرده‌اند که سرم فرد بهبودیافته از SARS-CoV می‌تواند در شرایط in vitro مانع ورود ویروس به سلول شود اما، برخی مطالعات دیگر هیچ‌گونه اتصالی را گزارش نکرده‌اند با این وجود بسته به دمین یا اپیتوپی که علیه آن می‌تواند آنتی‌بادی ساخته شود، احتمال اتصال متقاطع (Cross-reaction) وجود دارد. هرچند ممکن است اتصال متقاطع نیز وجود داشته باشد اما، تضمینی برای خنثی کردن ذرات ویروس و انتشار آن‌ها نیست[۱۹].

یافتهٔ بسیار جالب در این زمینه آن است که تیتر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کنندهٔ SARS-CoV-2 ارتباط بسیار زیادی با سن بیمار دارد. در یک مطالعهٔ کوهورت نشان داده شد که افراد مسن یا میانسال دارای تیتر بالاتری نسبت به افراد جوان بودند. در این مطالعه از ۱۷۵ بیمار بررسی‌شده ۹۴ درصد از افراد میانسال و مسن دارای آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده بعد دو هفته بودند اما، تیتر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در

ده جوان بهبودیافته از COVID-19 کمتر از محدودهٔ قابل اندازه‌گیری بود. مطالعهٔ Wang و همکاران نیز نشان داد که ۱۰۰ درصد بیماران پس از بیست روز از آغاز بیماری seropositive شدند و این میزان تا روزهای ۵۳-۴۱ باقی ماند. آن‌ها نشان دادند که هرچه‌قدر شدت علایم کلینیکی بالاتر باشد، تیتر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده نیز بالاتر است. درنتیجه سن و شدت بیماری فاکتورهای مؤثری در پاسخ‌های آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده هستند[۱۰]. پروتئین NP به‌شدت ایمنی‌زا است اما، از پروتئین S کوچک‌تر است و نیز فاقد نواحی گلیکوزیلاسیون است و آنتی‌بادی‌ها را زودتر از پروتئین S القاء می‌کند. بنابراین آنتی‌بادی‌های Anti-NP ممکن است نقش مهمی را در مراحل اولیهٔ عفونت حاد بازی کنند. با کشف اپیتوپ‌های ایمونوژن می‌توان پاسخ‌های ایمنی هومورال را به‌منظور ساخت آنتی‌بادی‌های درمانی یا پیشگیری‌کننده تحریک کرد[۲۰]. از لحاظ مطالعات بیوانفورماتیک، پروتئین S بیشترین تعداد اپیتوپ‌های پیش‌بینی‌شدهٔ قابل شناسایی توسط سلول B را دارا است، اگرچه در کنار پروتئین S، پروتئین‌های M و NP نیز دارای نواحی غالب ایمنی (Immunodominant) برای سلول‌های B هستند. خوشبختانه نواحی غالب ایمنی در SARS-CoV و SARS-CoV-2 کاملاً حفاظت‌شده (Conserved) باقی مانده‌اند[۲۱].

آنتی‌بادی‌های تشدیدکنندهٔ اتصال و ورود ویروس (Antibody- dependent Enhancement: ADE)

Tetro معتقد است افرادی که شدیدترین فرم بیماری را تجربه کرده‌اند با یک یا بیشتر از کروناویروس‌ها برخورد داشته‌اند که سبب ADE در آن‌ها شده است. برخی از آنتی‌بادی‌ها ممکن است به‌طور کامل ویروس را خنثی نکنند و برعکس با تشکیل کمپلکس‌های ایمن یا پوشاندن آنتی‌ژن‌های ویروسی با آنتی‌بادی‌ها یا قطعات کمپلمان می‌توانند به‌ترتیب به‌کمک گیرنده‌های آنتی‌بادی (FcR) و کمپلمان (CR) ورود ویروس را به درون سلول‌های هدف، تسهیل و تشدید کند. این سازوکار که در بیماری dengue، ایدز و ویروس زیکا به‌خوبی نشان داده شده است، به‌نظر می‌رسد یکی از راهکارهای فرار ویروس‌ها از تولید آنتی‌بادی اختصاصی است. البته میزان افینیتی و اویدیتی آنتی‌بادی‌های تولیدشده و مقادیر آن‌ها نیز در ایجاد این فرآیند نقش به‌سزایی دارند[۲۲]. Liu و همکاران[۲۳] نشان دادند که Anti-S-IgG عملکرد ترمیم زخم ماکروفاژها را ازطریق FcγR ها مختل می‌کند. همزمان Anti-S-IgG تولید سایتوکاین‌های ضد التهابی را مانند TGF-β کاهش می‌دهد درعوض ساخت سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را مانند IL-8 و MCP-1 افزایش می‌دهد، در نتیجه ماکروفاژها سبب آسیب حاد ریوی می‌شوند. بیشتر آنتی‌بادی‌هایی که سبب ADE می‌شوند، مناطق non-RBD را شناسایی می‌کنند. هنوز اطلاعات اندکی در مورد این سازوکار تشدید بیماری وجود دارد که با رشد یافته‌های پژوهشگران در این زمینه دانش ما نیز نسبت به آن افزون می‌شود.

نتیجه‌گیری

نقش ایمنی هومورال در پیشگیری یا درمان بیماری COVID-19 متناقض است و نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد، زیرا بسته به نوع آنتی‌بادی تولیدشده در مقابل اپیتوپ‌های غالب ایمنی در هر بیمار، نتایج مختلفی را می‌توان مشاهده نمود. ازآنجاکه لنفوسیت‌های B و T در هر فرد پیش از تولد دچار بازآرایی ژنومی تصادفی شد و لنفوسیت‌های مختلفی براساس شانس ساخته می‌شوند که بسیاری از آن‌ها در مرحلهٔ گزینش مثبت یا منفی در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی می‌میرند، بنابراین هر فرد خزانه‌ای از لنفوسیت‌های منحصربه‌فرد خود را دارا است که در آینده براساس تطابق با آنتی‌ژن‌های احتمالی مواجه‌شده (چه خودی، چه غیر خودی) در زندگی خویش می‌تواند پاسخ‌های مناسب یا غیر مناسبی را ایجاد کند. بر همین اساس آنتی‌بادی‌های تولیدشده در مقابل SARS-CoV-2 را می‌توان به آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و آنتی‌بادی‌های تشدیدکنندهٔ اتصال و ورود ویروس (ADE) دسته‌بندی نمود. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده که در مقابل نواحی غالب ایمنی ویروس مانند آنتی‌ژن پروتئین S، M و NP ساخته می‌شوند، نقش مهمی در جلوگیری از عفونت‌های ویروسی و در پاکسازی ویروس در مرحلهٔ عفونت حاد یا کنترل روند بیماری در طی فاز مزمن بازی می‌کنند. اگرچه ممکن است برخی از این آنتی‌بادی‌ها در پاسخ به عفونت SARS-CoV ساخته شده باشند و به علت اتصال متقاطع با SARS-CoV-2 برهمکنش دهند، اما مطالعات دیگری این موضوع را نقض می‌کنند بنابراین نیاز به بررسی بیشتر دارد. آنتی‌بادی‌های تشدیدکنندهٔ اتصال و ورود ویروس (ADE) می‌توانند با فرآیند اپسونیزاسیون (Opsonization) به‌کمک قطعات فعال کمپلمان ذرات ویروسی را بپوشانند و سبب تسهیل برداشت آن‌ها و تشدید عفونت شوند. اگرچه تست استاندارد طلایی تشخیص COVID-19 روش Real-time PCR است که RNA ویروس را جستجو می‌نماید اما، بررسی آنتی‌بادی‌های اختصاصی SARS-CoV-2 (سرولوژیک) می‌تواند به‌عنوان یک روش مکمل برای تشخیص افرادی که تست نوکلئیک‌اسید آن‌ها منفی شده است یا افرادی که مبتلای بدون علامت می‌باشند، مفید باشد. به عبارت دیگر تست‌های سرولوژیک احتمال برخورد افراد در نمونه‌گیری‌های متعدد را کاهش می‌دهد و منابع محدود و ارزشمند تست Real-time PCR را برای افرادی که نیاز حتمی به آن دارند، حفظ می‌کند. همچنین برای پلاسمادرمانی توجه به نوع آنتی‌بادی تولید-شده در بدن فرد بهبودیافته و تیتر آنتی‌بادی برای انتقال به فرد دیگر به منظور پیشگیری یا درمان از اهمیت بالایی برخوردار است. با تمام تفاسیر بالا هنوز زوایای پنهان زیادی در ایمنی هومورال در پاسخ به COVID-19 وجود دارد که با انجام مطالعات پژوهشی بالینی، مدل‌های in vitro، in vivo و آزمایشگاهی و همچنین پیش‌بینی‌های بیوانفورماتیک می‌توان از آن‌ها پرده برداشت.

References:

1. Dehghanbanadaki H, Seif F, Vahidi Y, Razi F, Hashemi E, Khoshmirsafa M. Bibliometric analysis of global scientific research on Coronavirus (COVID-19). Medical Journal of The Islamic Republic of Iran (MJIRI). 2020; 34(1): 354-62.

2. Emameh RZ, Nosrati H, Eftekhari M, Falak R, Khoshmirsafa M. Expansion of Single Cell Transcriptomics Data of SARS-CoV Infection in Human Bronchial Epithelial Cells to COVID-19. Biological Procedures Online. 2020; 22(1): 1-10.

3. Nezhad MS, Seif F, Darazam IA, Samei A, Kamali M, Aazami H. An overview of the prominence of current diagnostic methods for diagnosis of COVID-19. AIMS Allergy and Immunology. 2020; 4(3): 60.

4. Pourdowlat G, Naderi Z, Seif F, Mansouri D, Raji H. Acrocyanosis and digital necrosis are associated with poor prognosis in COVID-19. Clinical Case Reports. 2020.

5. Roshanravan N, Seif F, Ostadrahimi A, Pouraghaei M, Ghaffari S. Targeting cytokine storm to manage patients with COVID-19: a mini-review. Archives of Medical Research. 2020.

6. Bahrami M, Kamalinejad M, Latifi SA, Seif F, Dadmehr M. Cytokine storm in COVID-19 and parthenolide: preclinical evidence. Phytotherapy Research. 2020.

7. Seif F, Aazami H, Khoshmirsafa M, Kamali M, Mohsenzadegan M, Pornour M. JAK inhibition as a new treatment strategy for patients with COVID-19. International Archives of Allergy and Immunology. 2020; 181(6): 467-75.

8. Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Yang M, Wang F. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. MedRxiv. 2020.

9. Seif F, Pornour M, Mansouri D. Combination of JAKinibs with Methotrexate or Anti-Cytokine Biologics in Patients with Severe COVID-19. International Archives of Allergy and Immunology. 2020; 181(8):648-9.

10. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. 2020.

11. Siracusano G, Pastori C, Lopalco L. Humoral Immune Responses in COVID-19 Patients: A Window on the State of the Art. Frontiers in Immunology. 2020; 11.

12. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report. The Journal of infection. 2020.

13. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clinical Infectious Diseases. 2020.

14. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). Clinical Infectious Diseases. 2020.

15. Krammer F, Simon V. Serology assays to manage COVID-19. Science. 2020; 368(6495): 1060-1.

16. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nature medicine. 2020: 1-4.

17. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. Journal of medical virology. 2020.

18. Wong SK, Li W, Moore MJ, Choe H, Farzan M. A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. Journal of Biological Chemistry. 2004; 279(5): 3197-201.

19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Mueller MA, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. BioRxiv. 2020.

20. Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. Virus research. 2014; 194: 175-83.

21. Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, Scheuermann R, Peters B, Sette A. March 2020, posting date. A sequence homology and bioinformatic approach can predict candidate targets for immune responses to SARS-CoV-2. Cell Host Microbe https://doi org/101016/j chom. 2020;2.

22. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? Microbes and infection. 2020; 22(2): 72-3.

23. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H. Anti–spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. JCI insight. 2019; 4(4) .