

مقاله مروری

بررسی ساختار ویروس کووید-۱۹ و مسیر بیماری‌زایی آن در میزبان: یک مطالعه مروری

بهار مانی^{۱*}^۱ دانشجوی کارشناسی، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهراء، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۱/۰۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۷/۱۶

چکیده

مقدمه: کروناویروس‌ها دارای چهار جنس آلفا، بتا، گاما و دلتا می‌باشند. کروناویروس جدید (۲۰۱۹) از جنس بتا کروناویروس است. این ویروس نخستین ویروسی نیست که جهان را درگیر نموده است؛ بلکه ویروس‌ها در طول تاریخ باعث ایجاد اپیدمی‌ها و پاندمی‌های جدی شده‌اند. در این راستا، در مقاله مروری حاضر به بررسی ساختار ویروس کووید-۱۹، گیرنده‌های میزبان، عملکرد سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون در بدن انسان، پاسخ سیستم ایمنی علیه ویروس و روش‌های درمان پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر یک مطالعه مروری-روایتی می‌باشد که در آن از مقالات نمایه شده در پایگاه‌های بین‌المللی Google Scholar، PubMed، Science Direct و Plos One و پایگاه‌های داخلی SID و Magiran تا سال ۲۰۲۰ استفاده شده است. پس از بررسی چکیده ۱۶۰ مقاله، موارد مشابه و غیر مرتبط کنار گذاشته شدند و در نهایت ۵۲ مقاله مرور گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان دادند که تمایل بالای ویروس کووید-۱۹ برای اتصال به ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2)، احتمال ابتلا به بیماری و قدرت سرایت آن را افزایش داده است. کاهش آنزیم ACE2 باعث کمتر شدن احتمال آلودگی ویروسی می‌شود؛ اما از سوی دیگر وجود آن با ایجاد آنژیوتانسین VII-I، سلول‌های ریوی را از آسیب ناشی از این ویروس محافظت می‌کند.

نتیجه‌گیری: تشکیل وزیکول‌های دولایه توسط کروناویروس‌ها از بیان گیرنده‌های شناسایی‌کننده RNA (Ribonucleic acid) در میزبان ممانعت می‌کند. از آنجایی که بدن انسان پس از شناسایی RNA ویروسی علیه آن به مبارزه می‌پردازد و با توجه به اینکه ویروس کووید-۱۹ از ویروس‌های پاکت‌دار است؛ بنابراین ممکن است از بین بردن پاکت ویروسی، راه‌حلی برای نابودی آن باشد. در هر حال، برای درمان بیماری ناشی از ویروس کووید-۱۹ باید شناخت کاملی از ساختار و عملکرد این ویروس داشت تا بتوان راهی مؤثر برای درمان آن یافت.

کلمات کلیدی: بیماری‌زایی، میزبان، ویروس کووید-۱۹

مقدمه

بتاکروناویروس‌ها می‌باشد. کروناویروس جدید (۲۰۱۹) یا به بیان سازمان جهانی بهداشت، ویروس Covid-19 که موضوعی مهم در جهان امروز است، ویروسی از جنس بتا کروناویروس‌ها است (۳،۵). کووید-۱۹ اولین ویروسی نیست که جهان را درگیر کرده است؛ بلکه ویروس‌ها در طول تاریخ باعث ایجاد اپیدمی‌ها و پاندمی‌های جدی شده‌اند. در مقاله مروری حاضر به بررسی ساختار ویروس کووید-۱۹، گیرنده‌های میزبان، عملکرد سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون در بدن انسان برای درک نقش گیرنده ویروس کووید-۱۹، پاسخ سیستم ایمنی علیه ویروس و همچنین روش‌های درمان آن پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه مروری-روایتی می‌باشد که در آن از مقالات نمایه شده در پایگاه‌های بین‌المللی Science Direct, PubMed, Google Scholar و Plos One و همچنین پایگاه‌های داخلی SID و Magiran بدون محدودیت زمانی تا سال ۲۰۲۰ استفاده شده است. کلیدواژگان انگلیسی مورد جستجو عبارت بودند از: "Novel Coronavirus 2019, SARS-CoV-2, covid-19, life cycle covid-19 و vaccine & covid-19". واژگان کلیدی فارسی نیز شامل: "کروناویروس، بیماری کرونا، ایمونوپاتوژنز و روش‌های درمانی به صورت منفرد و ترکیبی" بودند. پس از بررسی چکیده ۱۶۰ مقاله، موارد مشابه و غیر مرتبط کنار گذاشته شدند. مطالب مرتبط با موضوعات مطرح در مقاله انتخاب شدند و از ۶۸ مقاله فیش‌برداری گردید. در نهایت ۵۲ مقاله مرور شدند.

ساختار SARS-CoV-2

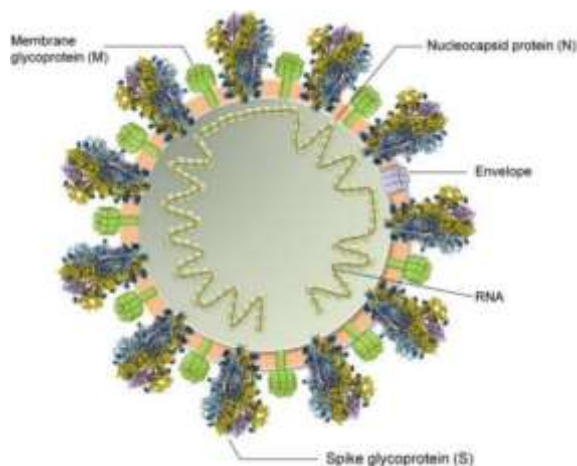
کووید-۱۹ ویروسی پاکت‌دار با ژنوم RNA تک رشته‌ای

ویرونی یا ذره ویروسی بالغ، ساختاری ساده متشکل از DNA (Deoxyribonucleic acid) یا RNA می‌باشد که توسط کپسید احاطه شده است. زیرواحد کپسید، زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به نام کپسومرها هستند. در برخی از ویروس‌ها، پوشش لیپیدی Peplos موسوم به پاکت ویروسی نیز در خارج از کپسید وجود دارد. همچنین وجود گلیکوپروتئین‌ها روی پاکت محتمل می‌باشد. ویژگی‌های ویرونی‌ها از جمله تقارن کپسید، وجود یا عدم وجود پاکت ویروسی و قطر آن‌ها با یکدیگر متفاوت است. ویروس‌ها فقط در سلول زنده تکثیر می‌شوند و نیازمند محیط سلولی هستند؛ زیرا هیچ اندامکی برای تولید انرژی و محصول ندارند. مسیر بیماری‌زایی به مکانیسمی گفته می‌شود که به وسیله آن ویروس در سلول تکثیر می‌شود و به آن آسیب زده و تولید بیماری می‌کند. در واقع ویروس‌ها می‌توانند سلول‌های یوکاریوتی و پروکاریوتی را آلوده کنند و در سلول، بافت و تخم کشت شوند. ویروس‌های DNA دار معمولاً دو رشته‌ای بوده و ویروس‌های RNA دار معمولاً تک رشته‌ای هستند. خانواده ویروس Coronaviridae، ویروس‌های RNA دار تک رشته‌ای می‌باشند (۱). کروناویروس‌ها عضو بزرگی از خانواده این ویروس‌ها هستند. این ویروس‌ها عضو زیرخانواده Coronavirinae می‌باشند که دارای چهار جنس آلفا، بتا، گاما و دلتا می‌باشد (۲،۳). بیماری حاصل از کروناویروس‌ها می‌تواند گستره‌ای از یک سرماخوردگی خفیف تا سندرم حاد تنفسی را شامل شود. کروناویروس‌ها می‌توانند از طریق حد واسط‌های حیوانی به انسان منتقل شوند و سپس به انسان‌های دیگر سرایت کنند؛ همانند MERS (Middle East Respiratory Syndrome) که در سال ۲۰۱۲ کشف شد و دانشمندان پی بردند که از طریق شتر به انسان منتقل شده و بین انسان‌ها سرایت پیدا کرده است (۴). این ویروس از جنس

تعامل با پروتئین پوششی، مسئول خمیدگی پاکت ویروسی می‌باشد. پروتئینی که در سطح پاکت قرار ندارد، نوکلئوپروتئین (N) است. یکی از عملکردهای آن، اتصال به RNA ویروس و محافظت از آن می‌باشد (شکل ۱) (۱۰-۱۲).

گیرنده‌های SARS-CoV-2 در میزبان

همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، SARS-CoV-2 از طریق پروتئین‌های ساختاری spike دیمین S1 در پاکت ویروسی خود می‌تواند به گیرنده‌ای از میزبان متصل شود (شکل ۲). مهم‌ترین و اصلی‌ترین گیرنده‌ای که باعث اتصال و برقراری پیوند بین ویروس و سلول میزبان می‌شود، گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین II (ACE2) است (۱۳-۱۷). این گیرنده به طور گسترده در سلول‌های اپیتلیال آلوئول ریه، میوسیت قلب، اندوتلیال عروق، کلیه‌ها و به ندرت در ماکروفاژها وجود دارد (۱،۵). تمایل بالای ویروس کووید-۱۹ برای اتصال به ACE2، احتمال ابتلا به بیماری و قدرت سرایت آن را افزایش داده است. در آلوئول ریه انسان، سلول‌های نوع I و II گیرنده ACE2 را بیان می‌کنند؛ اما بیشتر بیان مربوط به سلول‌های نوع II (۸۲)



شکل ۱: ساختار ویروس SARS-CoV-2 (۱۳)

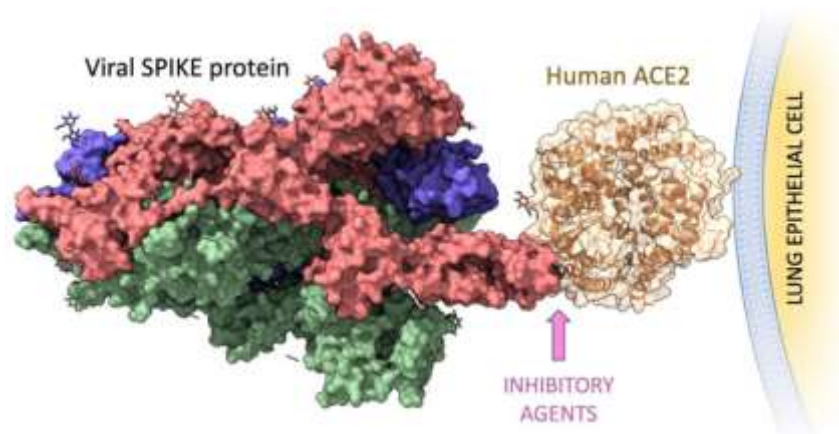
می‌باشد که ۲۷ پروتئین را کد می‌کند (۶). پروتئین‌هایی که در ژنوم کد می‌شوند می‌توانند ساختاری یا غیر ساختاری باشند. در بین ۲۷ پروتئین در ژنوم این ویروس، پروتئین‌های ساختاری وجود دارند که دارای خاصیت آنتی‌ژنی می‌باشند. پروتئین‌های ساختاری، سیستم ایمنی را تحریک می‌کنند. ژنوم ویروس کووید-۱۹، یک RNA مثبت ویروسی است. این RNA معمولاً تک رشته‌ای بوده و روی ssRNA (Positive-strand RNA viruses) نام دارد. روی پاکت ویروسی SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) پروتئین‌های ساختاری آن قرار گرفته‌اند. یکی از مهم‌ترین و اصلی‌ترین پروتئین‌های سطحی در کووید-۱۹، پروتئین سنبله (Spike protein) است. این پروتئین دارای دو دیمین می‌باشد: دیمین S1 و S2 که دیمین S1 باعث شناسایی گیرنده سلول هدف و اتصال به گیرنده میزبان می‌شود که همین مورد باعث اهمیت پروتئین سنبله شده است. دیمین S2 نیز در ادغام شدن ویروس با غشای سلول میزبان و ورود به سلول میزبان نقش دارد (۷،۸). پروتئین سنبله دارای متغیرترین توالی اسید آمینه است. این پروتئین می‌تواند با میزبان خود سازگار شود (۵). روی سطح پروتئین سنبله (S) قندهایی وجود دارد. فراوان‌ترین قند در سطح آن مانوز است که بر مبنای تحقیقات صورت‌گرفته، در اتصال بیشتر به گیرنده میزبان نقش دارد (۹). پروتئین پوششی (E) در مقادیر کم وجود دارد و به احتمال زیاد کانال‌های یونی را تشکیل می‌دهد. پروتئین پوششی علاوه بر تفکر سادگی آن می‌تواند بر عملکردهای مختلفی تأثیر بگذارد. مطالعات نشان داده‌اند ویروس‌هایی که پروتئین پوششی کمتری دارند، کمتر انسان را آلوده می‌کنند. وجود این پروتئین برای تکثیر ویروس الزامی نیست؛ اما برای عفونت ضروری می‌باشد. فراوان‌ترین پروتئین ساختاری نیز پروتئین غشایی (M) است. این پروتئین از طریق

سنبله و ایجاد بیماری در اثر آن باید توجه داشته باشیم که این گیرنده در سلول‌های بدن انسان چه عملیاتی را انجام می‌دهد. سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون (RAS: Renin-angiotensin system) یک سیستم هورمونی است که فشار خون و تعادل مایعات بدن را تنظیم می‌کند. هنگامی که حجم خون کم باشد، ابتدا آنژیوتانسینون از کبد به خون ترشح می‌شود و سپس از سلول‌های کنار گلوبولولی کلیه، آنزیم رنین وارد مدار گردش خون می‌گردد (۲۱). رنین با اثر بر آنژیوتانسینون، ۱۰ اسید آمینه از آن جدا کرده و باعث ایجاد آنژیوتانسین I می‌شود. آنژیوتانسین I می‌تواند عروق را به میزان اندکی منقبض کند؛ اما این مقدار برای ایجاد فشار خون متعادل بدن کافی نمی‌باشد. رنین تا ۳۰ دقیقه در خون باقی می‌ماند تا آنژیوتانسینون به آنژیوتانسین I تبدیل شود. چند ثانیه پس از ایجاد آنژیوتانسین I، دو اسید آمینه دیگر از آن جدا می‌شود و آنژیوتانسین II تولید می‌گردد. آنزیم تبدیل‌کننده این مرحله، ACE است که از گروه کینازها (کیناز II) می‌باشد (۲۲). این آنزیم بیشتر در اندوتلیوم عروق ریوی قرار دارد. البته آنزیم ACE در سایر نقاط بدن نیز یافت می‌شود؛ در نتیجه بافت‌های دیگری مثل کلیه می‌توانند آنژیوتانسین II را تولید کنند. آنژیوتانسین II می‌تواند عروق را به طور

درصد می‌باشد (۱۸). نکته قابل توجه آن است که علاوه بر ACE2، گیرنده‌های دیگری در سلول‌های مختلف بدن برای اتصال پروتئین سنبله وجود دارند. CD147 (Cluster of differentiation 147) در سطح غشا بوده و یک ترانس ممبر است. این پروتئین در متابولیسم سلول، تحرک و غیره نقش دارد و بیشتر در سطح سلول‌های ایمنی و مسیرهای پوشاننده هوایی قرار گرفته است. گیرنده‌های ACE2 و CD147 در افرادی که بیماری‌های قلبی-عروقی، فشار خون بالا و آسم دارند و همچنین در افراد چاق و سیگاری بیشتر وجود داشته و بیان می‌شوند؛ به همین دلیل این افراد در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به بیماری قرار دارند (۱۹). گیرنده دیگر، GRP78 (Glucose-regulated protein 78) است. این گیرنده در شرایط تنش و استرس بیشتر به سطح سلول می‌آید و در سطح سلول‌های پوششی وجود دارد. در نهایت گیرنده CD26 (Cluster of differentiation 26) در سطح لنفوسیت‌های T کمکی و T کشته وجود دارد. هنگامی که این گیرنده به آنتی‌ژن خود متصل شود باعث ایجاد التهاب می‌گردد (۱۹،۲۰).

سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون

به دلیل اهمیت گیرنده ACE2 در اتصال به پروتئین



شکل ۲: اتصال دمین S1 از پروتئین سنبله (spike) ویروس به گیرنده ACE2 از سلول آئولوی ریه (منبع: سایت آزمایشگاه ملی لارنس برکلی)

این رو پاسخ به این سؤال که ویروس زنده یا غیر زنده است، ساده نیست. سلول میزبان دارای ماده ژنتیکی، سیتوپلاسم، اندامک‌هایی مانند شبکه آندوپلاسمی و دستگاه گلژی، ریبوزوم‌ها و غیره می‌باشد؛ بنابراین نیاز ویروس به سلول زنده برای ترجمه ماده ژنتیکی خود و ساخت پروتئین‌های لازم و به طور کلی چرخه زندگی ویروس، امری ضروری و اجتناب‌ناپذیر برای آن است. SARS-CoV-2 از طریق آئروسول (ذرات معلق در هوا)، تماس نزدیک با بیمار و لمس کردن چشم و بینی یا دهان هنگام آلودگی دست‌ها به ویروس به بدن انسان ورود پیدا می‌کند. آغاز بیماری از ریه‌ها بوده و در ادامه می‌تواند سایر اعضا مانند کلیه‌ها و روده‌ها را نیز درگیر کند. هنگامی که پروتئین سنبله به گیرنده خود اتصال یافت، از طریق ادغام غشایی یا اندوسیتوز وارد سلول میزبان می‌شود. سرین پروتئاز TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2) در سلول میزبان، غشای ویروس و میزبان را می‌شکند. ssRNA در سیتوپلاسم آزاد می‌گردد. سر ۵' از ssRNA ویروس، ژنوم لازم را برای سنتز RNA ویروس دارد (۲۹). ریبوزوم‌های میزبان در سیتوپلاسم شروع به ترجمه رشته ssRNA از انتهای ۵' می‌کنند. پروتئین‌های pp1a و pp1ab که ترجمه شده‌اند، از طریق پروتئولیز (واکنش شیمیایی که پیوندهای پپتیدی را حذف می‌کند) تبدیل به کمپلکس رپلیکاز-ترانس کریپتاز (Replicase-transcriptase complex) می‌شوند (۳۰). این کمپلکس، کپی کردن ssRNA را انجام می‌دهد. ابتدا باعث ایجاد پیش‌ژنوم ssRNA(+) می‌شود که سرانجام این فرایند، ایجاد ژنوم ویروس جدید است. کار دیگر این کمپلکس، رونویسی از ژنوم ویروس اولیه می‌باشد که باعث ایجاد زیرژنومی RNA (Subgenomic (+)ssRNA) می‌گردد و سپس این زیرژنومی‌ها ترجمه می‌شوند. پروتئین‌های ترجمه شده شامل: پروتئین‌های ساختاری سنبله، پوششی و غشایی به

مؤثری منقبض نموده و باعث افزایش فشار خون شود.

آنژیوتانسین II می‌تواند باعث تحریک ترشح هورمون آلدوسترون از غدد فوق کلیه شود و مرکز تشنگی را در هیپوتالاموس فعال کند. علاوه بر این، می‌تواند موجب ترشح هورمون ضد ادراری از هیپوفیز پسین شود و بازجذب آب را افزایش دهد. پس از ایجاد آنژیوتانسین II در اثر عملکرد آنزیم مبدل آنژیوتانسین II (ACE2)، آنژیوتانسین VII-I تولید می‌شود (۲۳،۲۴). عملکرد آنزیم ACE2 و ACE مخالف یکدیگر است. ACE باعث ایجاد آنژیوتانسین II می‌شود که تنگ‌کننده رگ‌ها می‌باشد؛ اما ACE2 باعث ایجاد آنژیوتانسین VII-I می‌شود که گشادکننده رگ‌ها است (۲۵،۲۶).

از سوی دیگر، کاهش آنزیم ACE2 باعث کمتر شدن احتمال آلوده شدن ویروسی می‌شود؛ اما وجود آن با ایجاد آنژیوتانسین VII-I، سلول‌های ریوی را از آسیب ناشی از این ویروس محافظت می‌کند (۲۷،۲۸). RAS موجب نگهداری دامنه نرمال فشار خون می‌شود. اگر سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون غیر فعال گردد، فشار خون بیش از حد افزایش می‌یابد. داروهای وجود دارند که این سیستم را تنظیم می‌کنند. این داروها، آنتاگونیست گیرنده AT1 (یک گیرنده برای آنژیوتانسین II) هستند که سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون را تنظیم می‌نمایند. این داروها باعث گشاد شدن رگ‌ها و کاهش ترشح هورمون آلدوسترون در نتیجه کاهش فشار خون می‌شود (۲۲).

چرخه زندگی ویروس کووید-۱۹

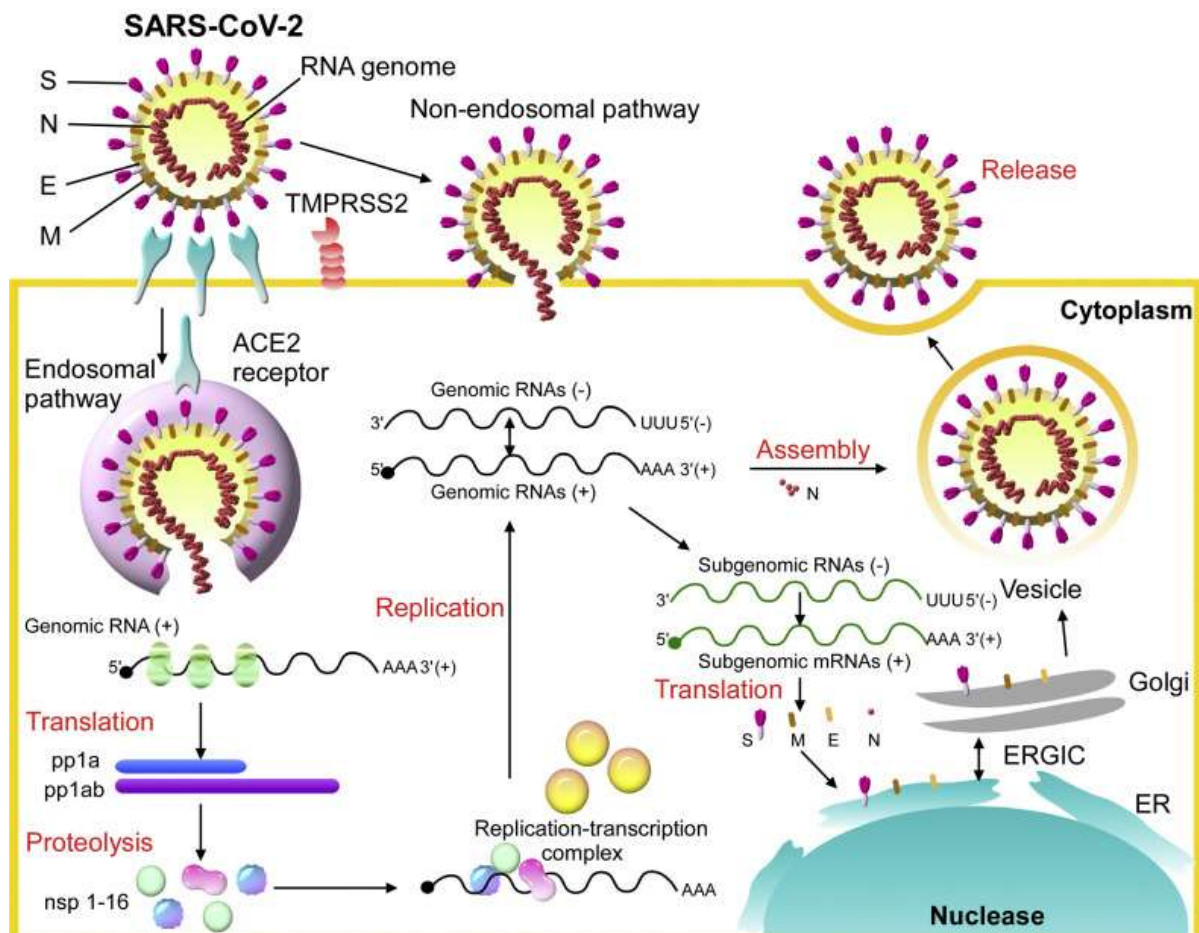
همان‌طور که بیان گردید، ویروس‌ها برای تکثیر خود به سلول زنده احتیاج دارند. از دیدگاه ژنتیک و تکامل، موجود زنده به ساختاری گفته می‌شود که بتواند ماده وراثتی یا DNA خود را به نسل‌های بعد انتقال دهد. ویروس تا زمانی که وارد سلول میزبان خود نشود، نمی‌تواند تکثیر شود؛ از

این سلول میزبان را ترک می‌کند (شکل ۳) (۳۱).

پاسخ سیستم ایمنی علیه ویروس SARS-CoV-2

زمانی که ویروس SARS-CoV-2 وارد دستگاه تنفسی شود، یعنی توانسته است از اولین خط دفاعی بدن عبور کند و به درون بدن راه یابد. در این مرحله، سیستم ایمنی ذاتی (غیر اختصاصی) وارد عمل می‌شود. پس از اتصال پروتئین سنبله به گیرنده ACE2 در سلول‌های آلوئول ریه و ورود ویروس به داخل، سیستم ایمنی نیاز به شناسایی ویروس نسبت به سلول‌های خودی دارد. این کار بر عهده گیرنده‌های سیستم ایمنی می‌باشد. این گیرنده‌ها می‌توانند ماده ژنتیکی ویروس که از جنس RNA است را شناسایی

همراه نوکلئوپروتئین و پروتئین‌های فرعی هستند. پروتئین‌های ترجمه شده، وارد شبکه آندوپلاسمی (ER: Endoplasmic Reticulum) و سپس وزیکول‌های حد واسط دستگاه گلژی و شبکه آندوپلاسمی (ERGIC: ER-Golgi intermediate compartment) و همچنین دستگاه گلژی سلول می‌شوند. این اندامک‌ها در پردازش و آماده‌سازی محصولات سنتز شده سلولی و سنتز و اصلاح پروتئین‌ها نقش دارند. طی فرایند ادغام، نوکلئوپروتئین دور ژنوم جدید می‌پیچد و باعث ایجاد نوکلئوکپسید می‌شود. پروتئین‌های ساختاری ویروس در سطح پاکت قرار می‌گیرند و ویریون ایجاد شده بلوغ می‌یابد و طی فرایند رهایی، ویروس جدید از وزیکول خارج شده و با فرایند آگزوسیتوز،



شکل ۳: ورود ویروس SARS-CoV-2 به سلول میزبان و چرخه زندگی آن در این سلول (۳۱)

استفاده از دستگاه تنفسی ممکن است ناشی از اختلالی باشد که ویروس در گلبول‌های قرمز به وجود آورده است. در مطالعه‌ای نشان داده شده است که گلیکوپروتئین‌های سطحی SARS-CoV-2، امکان اتصال به پورفیرین در هموگلوبین را دارند و این ویروس می‌تواند آهن را از پورفیرین خارج کند (۲). هنگامی که ایمنی غیر اختصاصی نتواند کارآمد باشد و ویروس را مهار کند، ایمنی اکتسابی (اختصاصی) عملیات را برای انهدام ویروس ادامه می‌دهد. در این مرحله لنفوسیت‌های B و T علیه ویروس مبارزه می‌کنند. این لنفوسیت‌ها در سطح خود گیرنده‌های اختصاصی دارند که به آنتی‌ژن خاصی متصل می‌شوند (۳۵). لنفوسیت‌های B پس از شناسایی آنتی‌ژن تکثیر می‌گردند. لنفوسیت‌های T کمکی، وظیفه تولید سیتوکین‌های مختلفی دارند که می‌تواند لنفوسیت B را به پلاسماسل تبدیل نموده و تولید آنتی‌بادی را توسط پلاسماسل‌ها رقم بزند. این آنتی‌بادی پس از تولید در خون، لنف و مایع بین سلولی جریان می‌یابد و هر قسمتی که ویروس وجود داشته باشد، آن را خنثی می‌کند (البته تمام آنتی‌بادی‌ها خنثی‌کننده نیستند). لنفوسیت‌های B علاوه بر اینکه به پلاسماسل تبدیل می‌شوند، سلول‌های خاطره را نیز پدید می‌آورند. لنفوسیت T زمانی که سلول آلوده به ویروس را به وسیله گیرنده اختصاصی شناسایی کرد، تکثیر می‌شود و لنفوسیت T بیشتری را به وجود می‌آورد. لنفوسیت‌های T، تبدیل به T کشنده و T خاطره می‌شوند. لنفوسیت T کشنده، پرفورین و گرانزیم را به درون سلول‌های آلوده‌ی ریه که به ویروس آلوده شده‌اند، آزاد می‌کند و باعث مرگ برنامه‌ریزی شده آن‌ها می‌شود (۳۲). در واقع علت حمله این لنفوسیت، وجود ویروس SARS-CoV-2 می‌باشد؛ اما مشکل آن است که تمام سلول آلوده به ویروس از طریق شناسایی آنتی‌ژن سطحی سلول‌های آلوده ریه که با ورود ویروس تغییر شکل پیدا کرده‌اند، از بین می‌رود. زمانی که

کنند. زمانی که شناسایی انجام شد، مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی فعال می‌شود و سیتوکینی به نام اینترفرون I تولید و ترشح می‌گردد (۳۲). سیتوکین‌ها شبه هورمون هستند. در واقع می‌توان آن‌ها را هورمون‌های سیستم ایمنی و پاسخ التهابی تلقی کرد (۳۳). اینترفرون عامل ضد ویروسی و اثرگذارترین دفاع غیر اختصاصی علیه ویروس‌ها است و می‌تواند ویروس را در مراحل اولیه مهار کند (۳۴). اینترفرون I موجب فراخوانی سلول‌های ایمنی، سلول کشنده طبیعی و ماکروفاژها به محل عفونت ویروسی می‌شود؛ اما ویروس SARS-CoV-2 قادر به سرکوب اینترفرون بوده و با کاهش مقدار آن می‌تواند منجر به تکثیر بیشتر خود شود. نحوه سرکوب کردن بدین‌شکل است که کروناویروس‌ها با ورود به سلول میزبان، وزیکول‌های دولایه ایجاد می‌کنند تا از بیان گیرنده‌های شناسایی‌کننده RNA ممانعت کرده و سیستم ایمنی ذاتی (غیر اختصاصی) آن‌ها را شناسایی نکند (۲). برای جبران کمبود اینترفرون، مقدار بیشتری از آن تولید و آزاد می‌شود. این موضوع باعث فراخوانی حجم بالایی از ماکروفاژ، مونوسیت و نوتروفیل به سلول‌های آلوده ریه می‌گردد. هجوم مقدار زیادی از این سلول‌ها منجر به تولید مقادیر زیادی از سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود که در زمان فاگوسیت آن‌ها برای فعال‌سازی سلول‌های دیگر سیستم ایمنی و لنفوسیت‌ها ترشح می‌گردد (۳۵). این امر باعث به وقوع پیوستن طوفان سیتوکینی (پاسخ ایمنی شدید و تهاجمی) می‌شود که می‌تواند منجر به آسیب ریوی، نارسایی ریه و سندرم زجر تنفسی و یا فعال شدن لنفوسیت‌های کمکی شود و به تشدید پاسخ‌های التهابی کمک کند (۳۲). التهاب به وجود آمده در حبابک‌ها، تجمع مایعات و مواد زائد در آن باعث عدم تبادل مناسب گازهای تنفسی می‌شود و مقدار کافی از اکسیژن به اندام‌ها و بافت‌ها نمی‌رسد. در این وضعیت، بیمار به دستگاه تنفسی نیاز پیدا می‌کند. البته علت

دارو برای درمان ابولا ساخته شده بود؛ اما بعدها مشخص گردید که خاصیت ضد ویروسی علیه ویروس‌هایی با ژنوم RNA تک رشته‌ای مانند کروناویروس‌ها را دارد (۳۹-۴۱). این دارو در عملکرد آنزیم RNA پلیمرز ویروس اختلال ایجاد می‌کند (۴۱،۴۲). رمدسیویر یک داروی مؤثر برای درمان کووید-۱۹ است که می‌تواند احتمال نیاز بیمار به مراقبت‌های ویژه را کاهش دهد (۴۳). این دارو اکنون در لیست دارویی وزارت بهداشت قرار دارد و برای درمان بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرد. از داروهای مورد استفاده دیگر برای کووید-۱۹ می‌توان به آرییدول، ریباویرین، اسلتامیویر و سوفوسبوویر اشاره کرد. تمام این داروها ضد ویروس هستند. آرییدول یک بازدارنده اتصال غشایی بوده و اجازه تماس ویروس با سلول میزبان را نمی‌دهد (۴۴). این دارو می‌تواند تولید اینترفرون و فاگوسیتوز ماکروفاژها را تحریک کند. ریباویرین و سوفوسبوویر داروهایی هستند که برای درمان هپاتیت C به کار می‌روند. داروی مورد استفاده دیگر ناپروکسن است. این دارو خاصیت ضد التهابی دارد و برای درمان بیماران با درجه بیماری خفیف به کار می‌رود. هیدروکسی‌کلروکین و آزیترومايسين داروهای دیگری هستند که در درمان بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند. هیدروکسی‌کلروکین، ضد مالاریا است؛ اما عملکرد ضد التهابی نیز دارد. آزیترومايسين نیز یک آنتی‌بیوتیک است. آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند آزیترومايسين در تجزیه پروتئین‌های ویروسی نقش دارند (۳۷). زمانی که این دو دارو همزمان مورد استفاده قرار گیرند، می‌توانند مؤثر عمل کنند و به بهبود بیمار کمک نمایند (۴۵،۴۶). کوآموکسی‌کلاو نیز در درمان مورد استفاده قرار گرفته و مانند آزیترومايسين یک آنتی‌بیوتیک می‌باشد. یکی دیگر از روش‌های درمان، پلاسما درمانی است. در این روش، پلاسماي خون بیمارانی که بهبود یافته‌اند بررسی می‌شود و در صورتی که سطح بالایی از آنتی‌بادی را داشته باشد، پلاسما از خون جدا شده و پس از

سلول‌های آلوده بیشتر باشند، مرگ سلولی برای بخش بیشتری از سلول‌ها اتفاق می‌افتد و با ادامه این موضوع، ریه از بین رفته و از کار می‌افتد و منجر به مرگ فرد می‌شود. نکته قابل تأمل این است که در درصدی از افراد بیمار، کاهش تعداد لنفوسیت‌ها مشاهده شده است (۳۲،۳۶). این موضوع می‌تواند بیانگر وجود گیرنده در سطح لنفوسیت‌ها برای ویروس SARS-CoV-2 باشد (۳۲). به طور کلی پاسخ اختصاصی به ورود اولیه ویروس، سرعت پایینی داشته و زمانی وارد عمل می‌شود که عفونت درون بدن گسترش یافته و مقابله با آن برای سیستم ایمنی مشکل باشد. یکی از مشکلات مهم دیگر، ایجاد ترومبوز است که می‌تواند با تشکیل شدن در اندام‌های حیاتی باعث مرگ شود (۲).

روش‌های درمانی

در همه‌گیری بیماری‌های نوظهوری مانند کووید-۱۹، تولید داروهای مخصوص و واکسن برای مقابله با آن به زمان احتیاج دارد؛ بنابراین ابتدا اثرات داروهای موجود روی افراد بیمار بررسی می‌شود. داروهایی که به این منظور بررسی می‌شوند در دو دسته قرار می‌گیرند؛ داروهایی که چرخه تکثیر ویروس را هدف قرار می‌دهند و داروهایی که هدف آن‌ها کنترل علائم بیماری است (۳۷). داروهای در آزمایشات و بررسی‌ها وجود داشتند که به علت عوارض، برای استفاده در درمان کنار گذاشته شدند. دگزامتازون یکی از داروهایی بود که در مورد آن تحقیق گردید. این دارو حاوی کورتیکواستروئید مصنوعی است که خاصیت ضد التهابی داشته و باعث تضعیف سیستم ایمنی می‌شود؛ در نتیجه به دلیل عوارضی که دارد از آن استفاده نمی‌شود (۳۸). داروهایی که برای درمان ایدز به کار می‌روند مانند لوپیناویر و ریتوناویر کارآمد نبوده و عوارضی داشتند. رمدسیویر (Remdesiver) یک ضد ویروس است که به عنوان پیش‌دارو وارد بدن می‌شود و درون بدن فعال می‌گردد. این

مقدار انبوه تولید شده و مورد استفاده تمام افراد قرار گیرد. واکسن Sputnik V اولین واکسنی می‌باشد که کشور روسیه آن را تولید و تأیید کرده است. این واکسن شامل نسخه ضعیف آدنووایروس می‌باشد که برای معرفی پروتئین سنبله به بدن انسان استفاده می‌شود. این واکسن به تزریق دوباره نیاز دارد. محققان روسیه ادعا می‌کنند که این واکسن، آنتی‌بادی و پاسخ ایمنی قوی ایجاد کرده است؛ اما سازمان جهانی بهداشت و سایر کشورها در مورد صحت کارآمدی این واکسن اطمینانی نداشتند؛ زیرا زمانی این واکسن مورد تأیید کشور روسیه قرار گرفت که حتی فاز سه بالینی آن انجام نشده و اطلاعاتی از آن منتشر نشده بود (۴۹، ۵۰). از مهم‌ترین واکسن‌های تولید شده، واکسن mRNA-1273 ساخت شرکت بیوتکنولوژی مدرنا آمریکا است. واکسن این شرکت از یک نانوذره لیپیدی برای حمل قالب‌های mRNA استفاده می‌کند. این mRNA آنتی‌ژن‌های رمزگذاری شده پروتئین سنبله هستند (۵۱). در فاز اول و دوم نشان داده شده است که آنتی‌بادی ایجاد شده در اثر این واکسن در افراد، مشابه با افرادی است که مبتلا به بیماری بوده و بهبود یافته‌اند. تحقیقات این واکسن در مرحله سوم بالینی قرار دارد. محققان قصد دارند که آن را به تعداد مشخصی از افراد تزریق نموده و اثرات آن را بررسی کنند تا در نهایت این واکسن بتواند مورد استفاده تمام افراد در هر شرایط و سنی قرار گیرد. این فاز از تحقیقات در ارتباط با ۳۰۰۰۰ نفر انجام خواهد شد (۵۲). واکسن دیگری که به بیان سازمان جهانی بهداشت تفاوت چندانی با واکسن mRNA-1273 ندارد، واکسنی با نام AZD1222 می‌باشد. این واکسن توسط محققان دانشگاه آکسفورد انگلیس و شرکت آسترازنکا ساخته شده است. این واکسن متشکل از یک ویروس سرماخوردگی با نام آدنووایروس chAdOx1 می‌باشد که در شامپانزه‌ها یافت می‌شود. به این ناقل، ژنوم پروتئین سنبله اضافه می‌گردد. از آنجایی که آدنووایروس ایمنی‌زا

بررسی‌های لازم به فرد بیمار تزریق می‌گردد. این پلاسما می‌تواند منجر به بهبود سریع‌تر بیماری از طریق خنثی شدن ویروس و یا پیشگیری از تکثیر آن شود (۲). این روش درمانی توسط FDA (Food and Drug Administration) تأیید گردیده است. این درمان حاصل محصولات بیولوژیکی بوده و یک ایمنی غیر فعال محسوب می‌شود (۴۷). واکسن بهترین راه مقابله با میکروب‌ها و ویروس‌ها است. واکسن توکسین‌های غیر فعال باکتری‌ها، میکروب کشته شده، میکروب زنده ضعیف شده و آنتی‌ژن سطحی پاتوژن است که به فرد تزریق می‌شود. واکسن در فرد بیماری ایجاد نمی‌کند؛ اما سیستم ایمنی را تحریک می‌نماید تا علیه پاتوژن واکنش نشان دهد. پاسخ ایمنی در بدن انسان، سلول‌های خاطره و آنتی‌بادی را ایجاد می‌کند. سلول‌های خاطره در خون باقی می‌مانند. در این صورت اگر شخص به صورت غیر کنترل شده به بیماری مبتلا گردد، دستگاه ایمنی شدیدتر و سریع‌تر می‌تواند پاتوژن را شناسایی نموده و پاسخ ایمنی علیه آن را ایجاد کند. زمان ماندگاری سلول‌های خاطره و آنتی‌بادی درون خون به نوع پاتوژن و واکسن بستگی داشته و متغیر می‌باشد. گاهی اوقات بیش از یک بار واکسیناسیون لازم است. دلیل این مهم آن است که واکسیناسیون اول به مقدار کافی سلول‌های خاطره و آنتی‌بادی را ایجاد نکرده است. البته تمام عوامل عفونت‌زا با واکسن کنترل نمی‌شوند؛ زیرا آنتی‌ژن‌های سطحی آن پاتوژن می‌تواند به میزان جزئی تغییر یابد (۳۵). واکسن‌های تولید شده علیه SARS-CoV-2، ویروس‌های ضعیف و غیر فعال، زیرواحد‌های پروتئینی، ناقل‌های ویروسی بی‌خطر و ذرات شبه ویروس هستند (۴۸). در سراسر جهان واکسن‌های زیادی تولید شده و در مراحل مختلف بررسی می‌باشند (۴۷). زمانی که اثرات واکسن در مرحله سوم بالینی در ارتباط با هزاران نفر بررسی شود و عوارض جانبی در افراد مورد مطالعه ایجاد نکند، می‌تواند به

است، می‌تواند پیشگیری بهتر با دوز کمتری نسبت به واکسن mRNA-1273 داشته باشد (۵۱).

نتیجه‌گیری

SARS-CoV-2 ویروسی پاکت‌دار با ژنومی طولیل است. اصلی‌ترین راه ورود این ویروس از طریق دستگاه تنفسی بوده و علت ورود ویروس کووید-۱۹ به بدن انسان، تکثیر و گسترش نسل آن می‌باشد. بدن انسان پس از شناسایی RNA ویروسی با آن مقابله نموده و علیه آن به مبارزه می‌پردازد. نکته قابل توجه این موضوع می‌باشد که عامل اصلی آسیب به ریه که از عوارض مهم این بیماری است، مکانیسم دفاعی ضد ویروسی اختصاصی و غیر اختصاصی میزبان می‌باشد که علاوه بر حذف ویروس و جلوگیری از تکثیر آن باعث آسیب به بافت ریه انسان می‌شود. داروهای موجود برای بیماری کووید-۱۹ می‌توانند با جلوگیری از رونویسی آنزیم‌های ویروس، تجزیه پروتئین‌های ویروسی و یا کنترل علائم بیماری با دخالت در سیستم ایمنی فرد باعث کمک به بهبود فرد بیمار شوند. اتصال یک آنتی‌بادی به پروتئین سنبله باعث مسدود شدن آن و عدم اتصال به گیرنده ACE2 می‌شود. پلاسما درمانی یکی از روش‌های درمانی است که می‌تواند آنتی‌بادی‌هایی را به فرد بیمار منتقل کند. معرفی ویروس یا بخشی از آن به بدن انسان تحت شرایط کنترل شده‌ای که بدن بتواند علیه آن به طور شدید پاسخ ایمنی بدهد؛ اما ویروس نتواند ایجاد بیماری کند، راه مؤثری برای پیشگیری از ابتلا به بیماری است که این راهکار همان تولید واکسن می‌باشد. تشکیل وزیکول‌های دو لایه توسط کروناویروس‌ها از بیان گیرنده‌های شناسایی‌کننده RNA در میزبان ممانعت می‌کند. از آنجایی که ویروس کووید-۱۹ از ویروس‌های

پاکت‌دار است، شاید از بین بردن پاکت ویروسی راه‌حلی برای نابودی آن باشد؛ زیرا برخی از ویروس‌ها بسیار وابسته به پاکت خود بوده و اگر این پاکت از بین برود، ویروس نیز عملکردی نخواهد داشت. توجه به این نکته ضروری است که برای درمان بیماری ناشی از ویروس کووید-۱۹ باید شناخت کاملی از ساختار و عملکرد آن داشت تا بتوان درمانی مؤثر را برای آن یافت. تقویت سیستم ایمنی می‌تواند احتمال ابتلا به کووید-۱۹ را کاهش دهد. از آنجایی که تهیه و تولید واکسن‌های مختلف در دنیا ادامه دارد و هیچ‌کدام به طور قطعی مورد تأیید تمام محققان قرار نگرفته‌اند، در این شرایط تنها راه مقابله برای عدم ابتلا به بیماری کووید-۱۹، رعایت بهداشت فردی و عمومی می‌باشد. امید است با تلاش محققان، این پاندمی پایان یافته و شرایطی عادی برای ادامه زندگی ایجاد شود.

حمایت مالی

مطالعه حاضر با حمایت مالی نویسنده انجام شده است.

ملاحظات اخلاقی

در این پژوهش تمام اصول اخلاقی رعایت شده است.

تضاد منافع

در این مقاله تعارض منافی با هیچ‌یک از افراد یا سازمان‌ها وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از سرکار خانم دکتر ضرابی و جناب آقای دکتر ساریجلو به دلیل راهنمایی‌های ارزنده ایشان تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

- Kennedy M, Greenacre CB. General concepts of virology. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 2005; 8(1):1-6.
- Ganji A, Mosayebi G, Khaki M, Ghazavi A. A review on immunopathogenesis, molecular biology and clinical aspects of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *J Arak Univ Med Sci.* 2020; 23(1):8-21. [in Persian]
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Si HR, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798):270-3.
- Macky IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virol J.* 2015; 12:222.
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92(4):418-23.
- Farnoosh G, Alishiri G, Hosseini Zijoud SR, Dorostkar R, Jalali Farahani A. Understanding the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease (COVID-19) based on available evidence - a narrative review. *J Mil Med.* 2020; 22(1):1-11. [in Persian]
- He J, Tao H, Yan Y, Huang SY, Xiao Y. Molecular mechanism of evolution and human infection with SARS-CoV-2. *Viruses.* 2020; 12(4):428.
- Segar J, Katler Q, McQueen DB, Kotlyar A, Glenn T, Knight Z, et al. Prior and novel coronaviruses, COVID-19, and human reproduction: what is known? *J Fertil Steril.* 2020; 113(6):1140-9.
- Watanabe Y, Allen JD, Weapp D, McLellan JS, Crispin M. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science.* 2020; 369(6501):330-3.
- 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.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015; 1282:1-23.
- Wu J, Yuan X, Wang B, Gu R, Li W, Xiang X, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: from gene structure to pathogenic mechanisms and potential therapy. *J Front Microbiol.* 2020; 11:1576.
- Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK. Morphology, genome organization, replication, and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* Singapore: Springer; 2020. P. 23-31.
- Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 526(1):165-9.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203(2):631-7.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000; 87(5):E1-9.
- Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10:587269.
- Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. *BioRxiv.* 2020; 26:1-13.
- Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy.* 2020; 75(11):2829-45.
- Vankadari N, Wilce JA. Emerging COVID-19 coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interactions. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1):601-4.
- Pratt RE, Flynn JA, Hobart PM, Paul M, Dzau VJ. Different secretory pathways of renin from mouse cells transfected with the human renin gene. *J Bio Chem.* 1998; 263(7):3137-41.
- Ziai SA, Mahmoudian M, Keshavarz B, Poorhoseini L, Dastpak A, Ebrahimi A, et al. Study of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory effects of main Papaver spp. alkaloids. *J Med Plants.* 2004; 1(9):23-34. [in Persian]
- Reid IA. The renin-angiotensin system: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Adv Physiol Educ.* 1998; 275(6):S236-45.
- Reece JB, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV, Jackson RB. *Campbell biology.* Boston: Pearson; 2014. P. 1241.
- Unger T, Steckelings UM, dos Santos RA. The protective arm of the renin angiotensin system (RAS): functional aspects and therapeutic implications. *Massachusetts: Academic Press; 2015. P. 185-9.*
- Mahmoud IS, Jarrar YB, Alshaer W, Islami S. SARS-CoV-2 entry in host cells – multiple targets for treatment and prevention. *Biochimie.* 2020; 175:93-8.
- Jia H. Pulmonary angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease. *Shock.*

- 2016; 46(3):239-48.
28. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol*. 2008; 93(5):543-8.
 29. Jannesar M, Seyedi SM. Phylogenetic study and genetic diversity of COVID-19 virus generator. *Iran J Culture Health Promot*. 2020; 4(1):31-8. [in Persian]
 30. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020; 46(4):586-90.
 31. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: the first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*. 2020; 43(4):328-33.
 32. Farzanehpour M, Karimi MR, Rezayat P, Bolandian M, Nodoushan MM, Ghaleh HE. A review on the mechanisms involved in the immunopathogenesis of SARS-CoV-2. *J Mil Med*. 2020; 22(2):147-60. [in Persian]
 33. Mahnam K, Payab N. Proactive cytokines and their containment methods. *J Biosaf*. 2016; 9(2):74-87. [in Persian]
 34. Golshani Nasab M, Saghadzadeh A, Rezaei N. SARS-CoV-2—A tough opponent for the immune system, archives of medical research. *Arch Med Res*. 2020; 51(6):589-92.
 35. Reece JB, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV, Jackson RB. *Campbell biology*. 9th ed. Boston: Pearson; 2014. P. 1175-88.
 36. Tavakoli A, Vahdat K, Keshavarz M. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): an emerging infectious disease in the 21st century. *Iran South Med J*. 2020; 22(6):432-50. [in Persian]
 37. Shaffer L. 15 drugs being tested to treat COVID-19 and how they would work. *Nat Med*. 2020; In Press.
 38. Ganjloo J, Ghazanfari M. Report of a rare case of unprescribed long-term use of dexamethasone injection for 20 years. *J Sabzevar Univ Med Sci*. 2009; 16(4):240-3. [in Persian]
 39. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016; 531(7594):381-5.
 40. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017; 9(396):eaal3653.
 41. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio*. 2018; 9(2):e00221.
 42. Lo MK, Jordan R, Arvey A, Sudhamsu J, Shrivastava-Ranjan P, Hotard AL, et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Sci Rep*. 2017; 7:43395.
 43. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent Sci*. 2020; 6(3):315-31.
 44. Leneva IA, Russell RJ, Boriskin YS, Hay AJ. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Res*. 2009; 81(2):132-40.
 45. Kearney J. Chloroquine as a potential treatment and prevention measure for the 2019 novel coronavirus: a review. *Preprints*. 2020; 17:1-24.
 46. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 56(1):105949.
 47. Sheykhasan M, Manoochehri H, Saidijam M. New therapeutic strategies in treating the new Coronavirus 2019: review article. *Tehran Univ Med J*. 2020; 78(5):261-73. [in Persian]
 48. Koirala A, Joo YJ, Khatami A, Chiu C, Britton PN. Vaccines for COVID-19: the current state of play. *Paediatr Respir Rev*. 2020; 35:43-9.
 49. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020; 396(10255):887-97.
 50. Burki TK. The Russian vaccine for COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(11):e85-6.
 51. Mullard A. COVID-19 vaccine development pipeline gears up. *Lancet*. 2020; 395(10239):1751-2.
 52. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. *N Engl J Med*. 2020; 383(20):1920-31.

Review Article

Investigation of the Structure of COVID-19 and its Pathogenesis Pathway in the Host: A Review Study

Bahar Mani^{1*}

¹ Undergraduate Student, Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences, Al-Zahra University, Tehran, Iran

Received: 07 October 2020

Accepted: 28 January 2021

Abstract

Introduction: Coronaviruses have four genera, including alpha, beta, gamma, and delta. The novel coronavirus, coronavirus disease 2019 (COVID-19), is a beta coronavirus type. This is not the first virus that involved the world and viruses have caused serious epidemics and pandemics throughout history. This review study investigated the structure of the COVID-19 virus, host receptors, function of the renin-angiotensin-aldosterone system in the human body, immune system response against the virus, and treatment methods.

Materials and Methods: The present narrative review study used the articles indexed in the international databases, namely Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, and PLOS One, and domestic databases, including SID and Magiran, up to 2020. After reviewing the abstracts of 160 articles, similar and unrelated items were discarded. Finally, 52 papers were reviewed in this study.

Results: The obtained results showed that the high tendency of the COVID-19 virus for binding to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) increased the risk of disease and its transmission. In addition, decreased ACE2 reduced the risk of viral infection; nevertheless, its presence also protected lung cells from damage caused by the virus through the production of angiotensin I-VII.

Conclusion: The formation of bilayer vesicles by coronaviruses prevents the expression of ribonucleic acid (RNA)-recognizing receptors in the host. Because the human body fights viral RNA after its detection and the COVID-19 virus is a packet-type virus, the destruction of the virus pack may be a solution for its eradication. However, for the treatment of the disease caused by the COVID-19 virus, it is necessary to have a thorough perception of the structure and function of the virus in order to find an effective method.

Keywords: COVID-19 virus, Host, Pathogenesis
