

## РЕФЕРАТИ ABSTRACTS

### МОЛЕКУЛЯРНА ИМУНОПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОЗА НА COVID-19

Xiaowei L, Geng M, Pen Y et al. A molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm An*, 2020; in press; <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>

#### АКЦЕНТИ ОТ МАТЕРИАЛА

● Силно патогенният SARS-CoV-2, появил се през декември 2019 г., може да причини заболяването COVID-19, включително смърт при заразените лица.

● Коронавирусните инфекции водят до увреждане на белия дроб, като неконтролираният и прекомерен имунен отговор може да причини пневмония.

● RT-PCR и КТ изследванията са важни за диагностицирането на инфекция със SARS-CoV-2, както и за изработване на специфични лекарства и ваксини срещу вируса.

#### ВИРУСОЛОГИЧНИ ДАННИ ЗА SARS-COV-2

Коронавирусите са вируси, обвити с еднове-рижен РНК геном. Идентифицирани са четири корона-вирусни рода ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ), от които при хора (HCoV) са наблюдавани родовете  $\alpha$  (HCoV-229E и NL63) и  $\beta$  (MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1).

Новият  $\beta$ -CoV показва 88% идентичност с последователността на два, свързани с прилепи, вируса, причиняващи тежък остър респираторен синдром (SARS), и около 50% идентичност с последователността на MERS-CoV. Геномът на вируса кодира полипротеини, които образуват комплекса на вирусната репликационна транскриптаза, както и четири основни структурни протеина: шип (S), обвивка (E), нуклеокапсидни (N) и мембранни (M) протеини, и няколко допълнителни протеина.

Основен фактор на вирулентността е свързването на вируса с рецепторите върху клетките, а именно ангиотензин-конвертиращия ензим 2 (ACE2).

#### ИМУНОПАТОГЕНЕЗА НА COVID-19

Въпреки че патогенезата на COVID-19 е слабо проучена, наблюдават се сходни механизми със SARS-CoV и MERS-CoV.

Смята се, че протеин S е важен фактор за навлизане на вируса в клетките на гостоприемника. След

като вирусът навлезе в клетките, вирусният РНК геном се освобождава в цитоплазмата и се транслира в два полипротеина и структурни протеини, след което вирусният геном започва да се възпроизвежда. Вирусните частици използват ендоплазмения ретикулум и апарата на Голджи, пъпкуват се и се сливат с плазмената мембрана, за да освободят вируса в извънклетъчното пространство.

Представянето на вирусните антигени чрез антиген-представящите клетки е основна стъпка за задействане на антивирусния имунитет на организма. Представянето към вирус-специфични цитотоксични Т-лимфоцити (CTLs) се осъществява главно от молекулите МНС I, но МНС II може също да участва. Различни полиморфизми на HLA гените могат да повлияят възприемчивостта на индивидите, протекцията срещу инфекция и т.н.

Представянето на антигените на вируса стимулира хуморалния и клетъчния имунитет на организма, които са медирирани от вирус-специфични В- и Т-лимфоцити. SARS-специфичните IgM антитела изчезват в края на 12-ата седмица, докато IgG антителата могат да се задържат дълго време, което показва, че IgG антителата вероятно играят защитна роля. Последните данни показват, че броят на CD4+ и CD8+ Т-клетките в периферната кръв на пациенти, инфектирани със SARS-CoV-2, значително намалява, но в същото време са прекомерно активирани, което се доказва от високата едновременна експресия на HLA-DR (върху 3,47% от CD4+) и CD38 (върху 39,4% от CD8+). Дори при отсъствие на антиген, CD4+ и CD8+ паметовите Т-клетки срещу вируса могат да се запазят до четири години при част от излекуваните от SARS-CoV индивиди.

Прието е, че ARDS е основната причина за смъртта при COVID-19, като ARDS е най-често срещаното имунопатологично неблагоприятно събитие при инфекции със SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV. Един от основните механизми за ARDS е цитокиновата буря, или смъртоносната неконтролирана системна възпалителна реакция в ре-

зултат на освобождаването на големи количества провъзпалителни цитокини (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , TGF $\beta$  и др.) и хемокини (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.) от имунни ефекторни клетки при инфекция със SARS-CoV. Цитокиновата буря води още до мулти-/полиорганна недостатъчност и смърт.

За да оцелеят по-добре в приемните клетки, SARS-CoV и MERS-CoV използват множество стратегии, за да избегнат имунните реакции. Чрез повлияване на вродените имунни механизми, свързани с разпознаване на еволюционно консервативните микроорганизмови структури, наречени патоген-асоциирани молекулярни патерни (последователности) (PAMPs, pathogen-associated molecular patterns), от рецептори по повърхността на човешките клетки (PRRs, pattern recognition receptors), блокиране синтеза на интерферони, потискане на антигенното представяне и други механизми, SARS-CoV-2 избягва действието на имунната система. Това се оказва критичен фактор при лечение на текуща инфекция и разработването на специфични лекарства.

### ДИАГНОСТИКА НА COVID-19

Клиничната диагноза на COVID-19 се основава главно на епидемиологична анамнеза, клинични прояви и някои допълнителни изследвания като откриване на нуклеинова киселина на вируса (чрез количествен PCR в реално време, секвениране и др.), компютърна томография (особено с висока разделителна способност), идентификация на антитела чрез „бързи“ тестове за наличие на специфични антитела от класове IgM/IgG „до леглото на болния“ (point of care testing, POCT) или имуноензимни тестове (ELISA), или откриване на антигени на вируса, и кръвна култура. Въпреки това клиничните симптоми и признаци на пациентите, заразени със SARS-CoV-2, са силно неспецифични, включително респираторните симптоми като кашлица, треска, диспнея и вирусната пневмония. Следователно за диагностицирането на COVID-19 са необходими спомагателни изследвания наред с епидемиологичната анамнеза.

Типичните КТ образи показват двустранни изменения в белодробния паренхим тип „матово стъкло“ и консолидационни белодробни изменения, понякога с окръглена морфология и периферно разпределение в белите дробове.

По отношение на тестовете за определяне на антитела, чувствителността на SARS-CoV-N-базирана IgG ELISA (94,7%) е значително по-висока от тази на SARS-CoV-S-базирана IgG ELISA (58,9%), но чувствителността на SARS-CoV-2 IgG/IgM все още не е установена.

### АКТУАЛНИ СТРАТЕГИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА COVID-19

Точно като за SARS-CoV и MERS-CoV, засега няма клинично доказано специфично антивирусно средство за инфекцията със SARS-CoV-2. Поддържащото лечение, включващо кислородна терапия, вливания и използването на широкоспектърни антибиотици за справяне с вторична бактериална инфекция, остава най-важната стратегия за справяне с инфекцията. Според данните за молекулярните механизми на коронавирусната инфекция и геномната организация на SARS-CoV-2, има няколко потенциални терапевтични таргета, които да обяснят използването на съществуващи, но регистрирани за други вируси антивирусни агенти или да разработят ефективни интервенции срещу този нов коронавирус.

Използването на вирусни инхибитори като remdesivir, favipiravir, ribavirin и galidesivir, cinanserin, наред с chloroquine, флавоноиди и други се използват с цел болкиране на вирусната репликация с променлив успех. Освен използването на плазма на преболедували, в която се съдържат вирус-неутрализиращи антитела, в процес на създаване са и рекомбинантни човешки моноклонални антитела като CR3022, m396, CR3014, също целящи неутрализиране на SARS-CoV-2.

Проучвания за ваксини, базирани на жив атенюиран вирус, вирусни вектори, инактивиран вирус, ваксинални субединици, рекомбинантна ДНК и протеинови ваксини, са в ход, но за разработването на ефективни ваксини срещу SARS-CoV-2 са необходими месеци до години.

*(Все повече се застъпва тезата, че инфекцията със SARS-CoV-2 инфекция, както и ходът на болестта зависят от взаимодействието между вируса и имунната система на индивида. Вирусните фактори, като вид на вируса, товар, жизнеспособност, мутагенност и други, са важни за инициране на инфекцията. Факторите на имунната система на индивида обаче, като HLA гени, възраст, пол, хранителен статус, невро-ендокринно-имунна регулация, физическо състояние, наличие на хронични заболявания и други, предопределят възприемчивостта на индивида, продължителността и тежестта на заболяването, изхода от болестта и риска от повторна инфекция. Към момента на преден план в науката е стремежът да се разработят нови, по-точни, по-бързи и по-прости методи за детекция на SARS-CoV-2, както и нови терапевтични стратегии и ваксина. Защото намесата в изброените фактори от страна на организма или вируса може да бъде полезна за възстановяване на пациента, но не винаги води до желания терапевтичен успех – бел. реф.).*

Д-р Цв. Великова