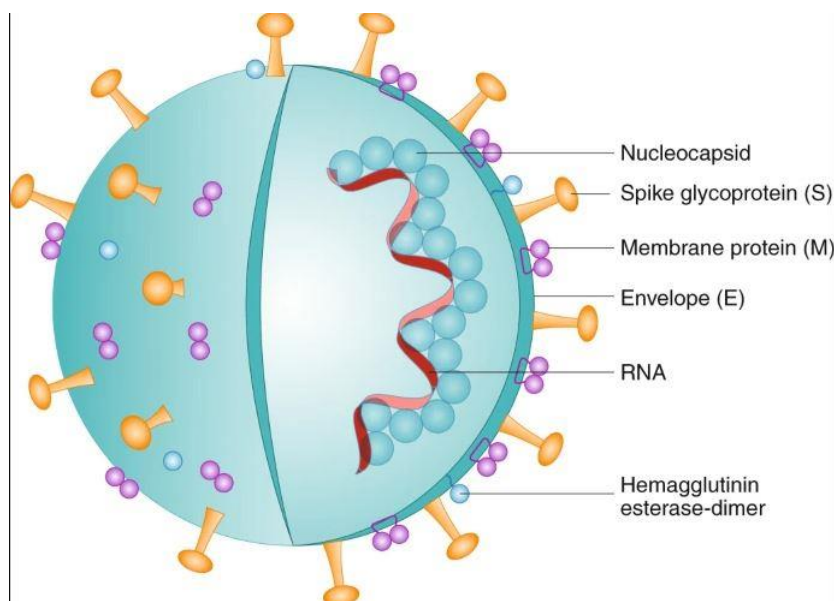


سازمان جهانی بهداشت در ماه ژانویه سال ۲۰۲۰ بروز همه گیری با ویروس SARS-COV-2 را اعلام و نام COVID-19^۱ را برای بیماری ایجاد شده توسط این ویروس تعیین کرد(۱). این بیماری تا کنون منجر به ابتلای صد و بیست و دو میلیون نفر و مرگ و دو میلیون و ششصد و نود هزار نفر در کل دنیا شده است که این بیماری را به یکی از مرگبارترین همه گیری های کل تاریخ تبدیل کرده است. در کشور ما نیز این بیماری تا زمان نگارش این مقاله منجر به ابتلای یک میلیون و هفتصد و هشتاد نفر و مرگ شصت و یک هزار و پانصد و هشتاد و یک نفر شده است(۲).

SARS-CoV-2 دارای یک RNA تک رشته ای است که چهار ناحیه ی اصلی ساختمانی ویروس شامل بخش spike (S)، گلیکوپروتئین غشایی (M)، پوشش خارجی (E) و نوکلئوکپسید (N) را کد می کند(۳). در شکل ۱ ساختار ویروس قابل مشاهده است .

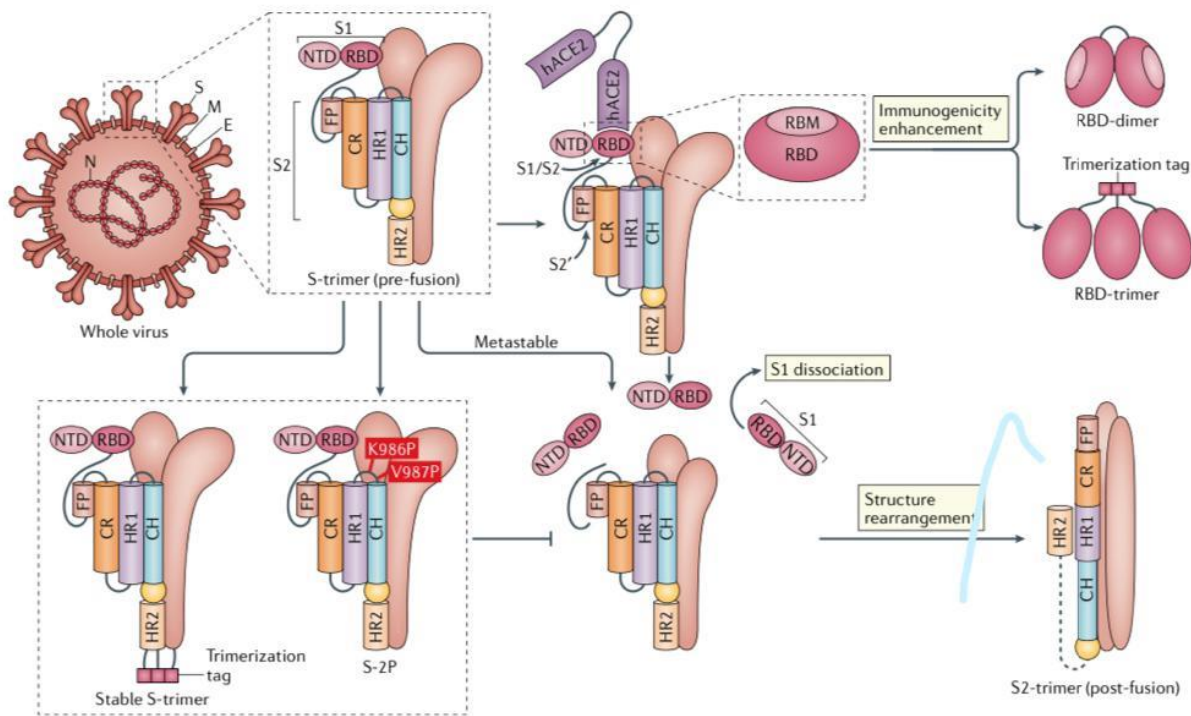


شکل ۱- ساختار SARS-CoV-2 (بر گرفته از رفرنس شماره ۳)

این ویروس با استفاده از پروتئین S به گیرنده ی ACE2 در سلول های میزبان متصل شده و با ورود به سلول، آن را آلوده می کند. سپس ویروس تکثیر شده و آماده ی آزاد شدن و آلوده کردن سایر سلول ها می شود(۴).

¹ coronavirus disease 2019

پروتئین S دارای دو زیرواحد اصلی شامل S1، S2 می باشد که به ترتیب در اتصال به ویروس و ایجاد فیوژن غشایی نقش دارند^(۵). مهم ترین قسمت از زیرواحد S1، ناحیه‌ای به نام RBD^۱ می باشد که مسئول اتصال به گیرنده ACE2 می‌باشد^(۵). در شکل زیر میانکنش ویروس و گیرنده ACE2 را مشاهده می کنید.



شکل ۲- میانکنش SARS-CoV-2 با گیرنده ACE 2

پاسخ ایمنی همورال به SARS-CoV-2 عمدتاً شامل تولید آنتی بادی نسبت به آنتی ژن های N و S-RBD می باشد که آنتی بادی های ضد N علی‌رغم اتصال به ویروس، قابلیت خنثی سازی ویروس را ندارند و به همین دلیل است که در بعضی افراد با وجود بالا بودن تیتراژ آنتی بادی ضد N، فرد در مقابل بیماری مصون نیست و مجدد به بیماری مبتلا می شود. در مقابل آنتی بادی های ضد S-RBD با اتصال به ناحیه‌ی RBD ویروس مانع از اتصال آن به گیرنده ACE2 می شوند و بنابراین دارای خاصیت خنثی‌کنندگی هستند و تحت عنوان آنتی بادی های خنثی‌کننده یا نوترالیزان کووید ۱۹^۲ شناخته می‌شوند^(۶).

¹ receptor-binding domain

² COVID-19-neutralizing antibodies

در این مقاله به نقش تعیین‌کننده‌ی شناسایی آنتی بادی ضد S-RBD در تعیین مصونیت نسبت به این بیماری، کارایی واکسن‌ها، درمان و پیش‌آگهی بیماری کووید ۱۹ می‌پردازیم.

نقش آنتی بادی ضد S-RBD در ایجاد مصونیت و ایمنی زایی علیه SARS-CoV-2

پاسخ آنتی بادی در بدن انسان نسبت به ویروس SARS-CoV-2، عمدتاً شامل ایجاد آنتی بادی علیه بخش‌های S و N (بخش S-RBD) ویروس می‌باشند. آنتی بادی‌های ضد بخش N، مدت کوتاهی پس از ابتلای فرد تولید می‌شوند اما قابلیت خنثی‌کنندگی ویروس و ایجاد مصونیت علیه آن را ندارند و مدت کوتاهی پس از شروع عفونت کاهش می‌یابند (۷-۱۰) و احتمالاً تنها کاربرد شناسایی آنها این است که بتوان از آن‌ها در کنار سایر شاخص‌ها به منظور تعیین ابتلا به ویروس استفاده کرد (۱۰).. در مقابل، آنتی بادی‌های ضد RBD در مدت کوتاهی پس از ابتلا به SARS-CoV-2 (تنها شش روز بعد از مثبت شدن تست PCR) در بیماران تولید می‌شوند (۱۱) و تیتراژ IgG ضد RBD متناسب با قدرت خنثی‌کنندگی ویروس و در نتیجه مصونیت نسبت به ویروس است (۱۱). آنتی بادی‌های IgG ضد RBD به مدت طولانی در بدن فرد باقی می‌ماند که مطالعات مختلف ماندگاری این آنتی بادی را از پنج ماه تا هشت ماه تعیین کرده‌اند (۱۲-۱۵). با این حال به نظر می‌رسد که این زمان، طولانی‌تر از یافته‌های قبلی و بیش از هشت ماه باشد (۱۶). در مطالعه‌ای که اخیراً منتشر شده مشخص شده است که سطح IgG ضد RBD در بیماران علامت‌داری که بهبود یافته‌اند حداقل تا ۶ ماه در سطح بالا باقی می‌ماند و در پایان این مدت هنوز به میزان ۷۰ درصد دارای خاصیت‌کنندگی و ایجاد مصونیت است (۱۷). مطالعه‌ای دیگر که به ارزیابی خاطره‌ی سیستم ایمنی نسبت به SARS-CoV-2 پرداخته، نشان دهنده‌ی این بود که حتی سطح پایین این آنتی بادی نیز دارای خاصیت خنثی‌کنندگی و ایجاد مصونیت بود (۱۲).

از مجموع مطالعات فوق می‌توان اینگونه نتیجه‌گیری کرد که در پی ابتلا به کووید ۱۹، IgG ضد RBD در بدن بسیاری از تولید می‌شود که دارای خاصیت خنثی‌کنندگی ویروس است و به مدت طولانی (بیش از ۸ ماه) در بدن فرد باقی می‌ماند و از ابتلای مجدد فرد به بیماری جلوگیری می‌کند.

شناسایی آنتی بادی های ضد S-RBD به عنوان شاخصی جهت تعیین کارایی واکسن های SARS-CoV-2 و

تعیین استراتژی واکسیناسیون

تست استاندارد طلایی برای ارزیابی ویژگی خنثی کنندگی آنتی بادی ها تست VNT¹¹ است اما این تست نیاز به تجهیزات پیشرفته و آزمایشگاهی های مجهز دارد در نتیجه شرکت های کیت سازی به سمت جایگزینی این تست با تست های با کارایی بالاتر و قابلیت انجام در آزمایشگاه های روتین رفته اند. به دلیل اینکه IgG ضد RBD به عنوان شاخص مصونیت نسبت به SARS-CoV-2 می باشد، شرکت های مختلف واکسن سازی جهت ارزیابی کارایی ایمنی زایی واکسن خود از ارزیابی این آنتی بادی پس از تزریق واکسن استفاده کرده اند (۱۸-۲۰). از سوی دیگر مطالعات نشان داده اند که افرادی که قبلاً به این بیماری مبتلا شده اند و دارای IgG ضد RBD در سرم خود هستند تنها با تزریق یک دوز واکسن به پاسخ ایمنی برابر و یا بیشتر نسبت به تزریق دو دوز واکسن در افراد فاقد این آنتی بادی می رسند (۲۱-۲۳). بنابراین با توجه شیوع بالای این بیماری در کشور و فشار فزاینده به سیستم سلامت کشور و در نتیجه لزوم برنامه ریزی صحیح جهت تعیین اولویت تزریق واکسن در جمعیت عمومی، می توان با غربالگری IgG ضد RBD در سرم افراد، افراد فاقد این آنتی بادی را در اولویت اول تزریق واکسن قرار داد و افراد دارای این آنتی بادی در اولویت بعدی تزریق واکسن قرار بگیرند.

شناسایی آنتی بادی های ضد S-RBD به عنوان شاخصی جهت تعیین اثربخشی پلاسما های اهدایی جهت

پلاسمادرمانی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹

FDA در ماه آگوست ۲۰۲۰ استفاده از پلاسمای بیماران بهبود یافته از کووید ۱۹ را به عنوان یکی از درمان های اثربخش برای این بیماری تایید کرد. با این حال جهت تعیین اهداکننده مناسب برای اهدا پلاسما برای پلاسمادرمانی، نیاز به وجود تیتراژی مناسبی از IgG ضد RBD در پلاسمای اهداکننده می باشد (۲۴-۲۶) باشد. بنابراین با ارزیابی صحیح IgG ضد RBD در پلاسماهای اهدایی می توان بهترین اهداکنندگان را به این منظور انتخاب کرد و نتایج قابل قبولی را در بیماران بدحال و غیرپاسخگو به درمان های روتین به دست آورد.

شناسایی آنتی بادی های ضد S-RBD به عنوان شاخصی جهت تعیین پیش آگهی بیماری کووید ۱۹

مطالعه ای که اخیراً در نشریه ی Cell منتشر شده نشان دهندهی این است که سطح بالای آنتی بادی های ضد RBD نشان دهندهی پاسخ شدید سیستم ایمنی و پیش آگهی ضعیف و بیماری شدید در افراد است (۲۷). بنابراین سنجش سطح این

¹¹ Virus Neutralization Test

آنتی‌بادی مخصوصا در افراد پرخطر می‌تواند به عنوان شاخصی جهت پیش‌آگهی بیمار مورد استفاده قرار بگیرد و در صورت نیاز درمان‌های پیشگیرانه و تهاجمی‌تر برای بیمار اعمال شود.

- .1 Organization WH, Organization WH. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. 2020.
- .۲ World Health O. COVID-19 weekly epidemiological update, 16 March 2021. 2021 2021-03-16. Report No.
- .۳ Florindo HF, Kleiner R, Vaskovich-Koubi D, Acúrcio RC, Carreira B, Yeini E, et al. Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nature nanotechnology*. 2020 Aug;15(8):630-45. PubMed PMID: 32661375. Pubmed Central PMCID: PMC7355525. Epub 2020/07/15. eng.
- .۴ Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta pharmacologica Sinica*. 2020 Sep;41(9):1141-9. PubMed PMID: 32747721. Pubmed Central PMCID: PMC7396720. Epub 2020/08/05. eng.
- .۵ Tang T, Bidon M, Jaimes JA, Whittaker GR, Daniel S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral research*. 2020 Jun;178:104792. PubMed PMID: 32272173. Pubmed Central PMCID: PMC7194977. Epub 2020/04/10. eng.
- .۶ Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Journal of medical virology*. 2020 Sep;92(9):1518-24. PubMed PMID: 32104917. Pubmed Central PMCID: PMC7228300. Epub 2020/02/28. eng.
- .۷ Ripperger TJ, Uhrlaub JL, Watanabe M, Wong R, Castaneda Y, Pizzato HA, et al. Orthogonal SARS-CoV-2 Serological Assays Enable Surveillance of Low-Prevalence Communities and Reveal Durable Humoral Immunity. *Immunity*. 2020 Nov 17;53(5):925-33 e4. PubMed PMID: 33129373. Pubmed Central PMCID: PMC7554472. Epub 2020/11/02. eng.
- .۸ Tan Y, Liu F, Xu X, Ling Y, Huang W, Zhu Z, et al. Durability of neutralizing antibodies and T-cell response post SARS-CoV-2 infection. *Frontiers of medicine*. 2020 Dec;14(6):746-51. PubMed PMID: 33017040. Pubmed Central PMCID: PMC7533664. Epub 2020/10/06. eng.
- .۹ Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang ML, et al. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *Journal of clinical microbiology*. 2020 Oct 21;58(11). PubMed PMID: 32826322. Pubmed Central PMCID: PMC7587101. Epub 2020/08/23. eng.
- .1۰ Henss L, Scholz T, von Rhein C, Wieters I, Borgans F, Eberhardt FJ, et al. Analysis of Humoral Immune Responses in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *The Journal of infectious diseases*. 2021 Jan 4;223(1):56-61. PubMed PMID: 33128369. Pubmed Central PMCID: PMC7665662. Epub 2020/11/01. eng.
- .1۱ Suthar MS, Zimmerman M, Kauffman R, Mantus G, Linderman S, Vanderheiden A, et al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv : the preprint server for health sciences* ۲۰۲۰. May 8. PubMed PMID: 32511565. Pubmed Central PMCID: PMC7274246. Epub 2020/06/09. eng.

- .12 Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science (New York ,NY)*. 2021 Feb 5;371(6529). PubMed PMID: 33408181. Pubmed Central PMCID: PMC7919858. Epub 2021/01/08. eng.
- .13 Wheatley AK, Juno JA, Wang JJ, Selva KJ, Reynaldi A, Tan HX, et al. Evolution of immune responses to SARS-CoV-2 in mild-moderate COVID-19. *Nature communications*. 2021 Feb 19;12(1):1162. PubMed PMID: 33608522. Pubmed Central PMCID: PMC7896046. Epub 2021/02/21. eng.
- .14 Figueiredo-Campos P, Blankenhaus B, Mota C, Gomes A, Serrano M, Ariotti S, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 patients and healthy volunteers up to 6 months post disease onset. *European journal of immunology*. 2020 Dec;50(12):2025-40. PubMed PMID: 33084029. Pubmed Central PMCID: PMC7756220. Epub 2020/10/22. eng.
- .15 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 (New York, NY)*. 2020 Dec 4;370(6521):1227-30. PubMed PMID: 33115920. Pubmed Central PMCID: PMC7810037. Epub 2020/10/30. eng.
- .16 Whitcombe AL, McGregor R, Craigie A, James A, Charlewood R, Lorenz N, et al. Comprehensive analysis of SARS-CoV-2 antibody dynamics in New Zealand. *Clinical & translational immunology*. 2021;10(3):e1261. PubMed PMID: 33747511. Pubmed Central PMCID: PMC7955949. Epub 2021/03/02. eng.
- .17 Wu J, Liang B, Chen C, Wang H, Fang Y, Shen S, et al. SARS-CoV-2 infection induces sustained humoral immune responses in convalescent patients following symptomatic COVID-19. *Nature communications*. 2021 Mar 22;12(1):1813. PubMed PMID: 33753338. Epub 2021/03/24. eng.
- .18 Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet (London, England)*. 2021 Feb 20;397(10275):671-81. PubMed PMID: 33545094. Pubmed Central PMCID: PMC7852454. Epub 2021/02/06. eng.
- .19 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2020 Dec 31;383(27):2603-15. PubMed PMID: 33301246. Pubmed Central PMCID: PMC7745181. Epub 2020/12/11. eng.
- .20 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2021 Feb 4;384(5):403-16. PubMed PMID: 33378609. Pubmed Central PMCID: PMC7787219 collaboration with Crucell/Janssen and Moderna; Dr. Roupael, receiving grant support from Pfizer, Merck, Sanofi–Pasteur, Eli Lilly, and Quidel; Dr. Creech, receiving grant support from Merck, consulting fees from Horizon Pharma and GSK, and fees for serving on a data and safety monitoring board from Astellas; Dr. Neuzil, receiving grant support from Pfizer; Dr. Graham, holding pending patent WO/2018/081318 on prefusion coronavirus spike proteins and their use and pending patent 62/972,886 on 2019-nCoV vaccine; Dr. Bennett,

being employed by and owning stock and stock options in Moderna; Dr. Pajon, being employed by and owning stock in Moderna; Dr. Knightly, being employed by and owning stock and stock options in Moderna; Drs. Leav, Deng, and Zhou being employees of Moderna; Dr. Han, being employed by and owning stock and stock options in Moderna; Dr. Ivarsson, being employed by and owning share options in Moderna; Dr. Miller, being employed by and owning stock and stock options in Moderna; and Dr. Zaks, being employed by and owning stock options in Moderna. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported. Epub 2020/12/31. eng.

.۲۱ Krammer F, Srivastava K, Simon V. Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. medRxiv : the preprint server for health sciences. 2021:2021.01.29.21250653.

.۲۲ Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Figueiredo JC, et al. Prior COVID-19 Infection and Antibody Response to Single Versus Double Dose mRNA SARS-CoV-2 Vaccination. medRxiv : the preprint server for health sciences. 2021 Feb 26. PubMed PMID: 33655279. Pubmed Central PMCID: PMC7924304. Epub 2021/03/04. eng.

.۲۳ Bradley T, Grundberg E, Selvarangan R. Antibody responses boosted in seropositive healthcare workers after single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. medRxiv : the preprint server for health sciences. 2021 Feb 5. PubMed PMID: 33564797. Pubmed Central PMCID: PMC7872392. Epub 2021/02/11. eng.

.۲۴ Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *Jama*. 2020 Apr 28;323(16):1582-9. PubMed PMID: 32219428. Pubmed Central PMCID: PMC7101507. Epub 2020/03/29. eng.

.۲۵ Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020 Apr 28;117(17):9490-6. PubMed PMID: 32253318. Pubmed Central PMCID: PMC7196837. Epub 2020/04/08. eng.

.۲۶ Altuntas F, Ata N, Yigenoglu TN, Basci S, Dal MS, Korkmaz S, et al. Convalescent plasma therapy in patients with COVID-19. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2021 Feb;60(1):102955. PubMed PMID: 33011076. Pubmed Central PMCID: PMC7501849. Epub 2020/10/05. eng.

.۲۷ Garcia-Beltran WF, Lam EC, Astudillo MG, Yang D, Miller TE, Feldman J, et al. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. *Cell*. 2021 Jan 21;184(2):476-88 e11. PubMed PMID: 33412089. Pubmed Central PMCID: PMC7837114. Epub 2021/01/08. eng.