

УДК 616.988:578.834]-036.21-092.19

Пандемія COVID-2019: імунологічні аспекти

Валентина Чоп'як*

*Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького, Львів, Україна*

Вступ. COVID-19 – нове захворювання, яке стало викликом для імунної системи людини. Імунні механізми були не готові для захисту на рівні всіх природжених і набутих механізмів. Лише мобілізація імунної системи, її «навчання» можуть дати бій вірусу SARS Cov-2.

Мета роботи – проаналізувати доказові дослідження щодо імунологічних особливостей на рівні природжених і набутих механізмів, різних типів реагування імунної системи людини на COVID-19.

Методи. Використано аналітичний прийом доказовості оцінювання імунологічних методів щодо функціонального стану імунної системи хворих на COVID-19 порівняно з практично здоровими людьми на підставі доказових наукових пошукових баз PubMed, MedLine, SpringerOpen The Journal of the American Medical Association (JAMA), The Cochrane Librar, Medknow, Google Scholar, BioMed Central, EBSCO – ERIC, а також джерел ВООЗ, euroCDC, CDC (Atlanta, USA), МОЗ України.

Результати. Імунна система відповідає на контакт з SARS-CoV-2 своїм природженим і набутих імунітетом. Відомі порушення природжених механізмів імунної системи: рецепторний апарат (TLR, RIG, NOD, CLR, CDR) антигенпрезентуючих клітин, активності НК-клітин, надмірна продукція хемокіну 10 тощо. Адаптивний імунітет характеризується надмірною активністю Т-хелперів 17, 1 типів з надмірним виділення прозапальних інтерлейкінів IL17, IL6, IL1 тощо та недостатністю функції Т-хелперів 3 типу. Активність В-лімфоцитів проявляється продукцією понад 30 видів моноклональних антитіл. Особливості імунної відповіді на SARS Cov-2 у людській популяції: 30 % – безсимптомні відповідачі (фізіологічна імунна відповідь), 55 % – легкий перебіг (скоординована робота імунної системи), 10 % – середньо-тяжкий перебіг (дефіцит імунної системи, гіперактивність імунної системи), 5 % – тяжкий перебіг (значний дефіцит імунної системи, цитокиновий «шторм», розбалансування імунної відповіді).

Висновок. Необхідне подальше вивчення імунних механізмів для оцінки формування специфічного імунітету, попередження імунозалежних ускладнень, що дасть змогу створити вакцини до SARS-Cov-2, специфічні імуноглобуліни, моноклональні антитіла.

Ключові слова: пандемія, COVID-19, SARS-Cov-2, імунологічний захист.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.05

Для листування:

м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна
Е-пошта: timcodex@ukr.net

Стаття надійшла: 10.04.2020

Прийнята до друку: 12.04.2020

Опублікована онлайн: 15.04.2020



© Валентина Чоп'як,
2020

ORCID ID

Valentyna Chopyak
<https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Конфлікт інтересів: Автор декларує, що немає конфлікту інтересів.

Фінансування. Підготовка цього огляду не потребувала фінансування.

* Оприлюднено під час конференції «Пандемія COVID-2019. Редакційна політика журналів у сучасному науковому просторі та роль асоціацій редакторів», 7 квітня 2020 р., Львів (Україна) з використанням літератури [1-50]

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2020.01.05

For correspondence:

69 Pekarska str., Lviv, Ukraine, 79010
E-пошта: timecodex@ukr.net

Received: Apr, 11, 2020

Accepted: Apr, 12, 2020

Published online: Apr, 15, 2020



© Valentyna Chopyak,
2020

ORCID ID

Valentyna Chopyak
<https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Disclosures. Author states that there is no conflict of interest

Funding. This review did not require funding.

UDC 616.988:578.834]-036.21-092.19

The COVID-2019 pandemic: immunological aspects (lecture)

Valentyna Chopyak**

*Department of Clinical Immunology and Allergology,
Danylo Halytskyi National Medical University, Lviv, Ukraine*

Introduction. COVID-19 is a new disease that has become a challenge for the human immune system. Immune mechanisms were not ready for protection at the level of all innate and acquired mechanisms. Only the mobilization of the immune system, its «training» can give the fight to the virus SARS Cov-2.

The purpose of the study was to analyze the evidence based studies on immunological features at the level of innate and acquired mechanisms, different types of human immune system response to COVID-19.

Methods. Analytical acceptance of evidence of evaluation of immunological methods for the functional state of the immune system of patients with COVID-19 was used in comparison with almost healthy people based on evidence-based scientific search bases PubMed, MedLine, SpringerOpen The Journal of the American Medical Association (JAMA), The Cochrane Librar, Google Scholar, BioMed Central, EBSCO - ERIC as well as WHO sources, euroCDC, CDC (Atlanta, USA), Ministry of Health of Ukraine.

Results. The immune system responds to contact with SARS-CoV-2 by its innate and acquired immunity. Known disorders of the innate mechanisms of the immune system: the receptor apparatus (TLR, RIG, NOD, CLR, CDR) of antigen presenting cells, NK cell activity, excess production of chemokine 10 and the like. Adaptive immunity is characterized by the overactive activity of T-helper 17, type 1 with excessive secretion of the proinflammatory interleukins IL17, IL6, IL1, etc., and insufficient function of T-helper type 3. B-lymphocyte activity is manifested by the production of more than 30 species of monoclonal activites. Features of the immune response to SARS Cov-2 in the human population: 30% – asymptomatic responders (physiological immune response), 55% – mild course (coordinated work of the immune system), 10% – moderate-severe course (immune system deficiency, hyperactivity deficiency, hyperactivity deficiency)), 5% – severe course (significant immune system deficiency, cytokine «storm», imbalance of the immune response).

Conclusion. Further study of the immune mechanisms is needed to evaluate the formation of specific immunity, the prevention of immune-dependent complications, which will allow to create vaccines for SARS-Cov-2, specific immunoglobulins, monoclonal antibodies.

Keywords: Pandemic, COVID-19, SARS-Cov-2, immunological protection.

Cite this article as: Chopyak V. The pandemic COVID-2019: Immunological features. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci 2020;59(1):63-68. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.05>

** Presented as a lecture during the conference "COVID-2019. The editorial policy of journals in the modern scientific space and the role of editors' associations", Lviv, April 7, 2020 (Ukraine) based on references [1-50]

Пандемія COVID-19 – виклик біологічного оточення людству. Ми повинні мобілізуватися, як найрозумніші істоти цієї планети, і діяти в одному ключі – науковці, практики та й увесь соціум нашої планети.

Імунна система людини в цій ситуації беззбройна, бо вона не знає збудника, який працює в людському організмі. Враховуючи свою складну і досить досконалу організацію, імунна система приймає виклик щодо коронавірусної інфекції (за матеріалами доказових наукових пошукових баз PubMed, MedLine, SpringerOpen The Journal of the American Medical Association (JAMA), The Cochrane Librar, Medknow, Google Scholar, BioMed Central, EBSCO – ERIC, а також джерел BOOЗ, euroCDC, CDC (Atlanta, USA), МОЗ України [1-50]). SARS COV 2 – це досить великий за розмірами РНК вірус, у нього змутовув певний шиповий тример S, який значною мірою і визначив особливість цього збудника. Він активно взаємодіє з досить відомими нашими рецепторами, які розкидані по всіх клітинах людського організму. Це рецептори до ангіотензин-перетворюючого ферменту-2. Відомо 4 серологічних штами коронавірусу, теперішній зачисляють до групи Бета. Крім того, відомо ще 4 лінії – А, В, С, D, які також свідчать про високу мутагенність і поліпотентність коронавірусів.

Імунна система мобілізується і відповідає своїм вродженим і набутих імунітетом, намагається захистити та включити свою армію для того, щоб цей збудник був зупинений. Найперше з природженого імунітету активно задіюються 5 основних рецепторів на мембранах епітеліальних клітин, завдання яких активізувати клітини природженого імунітету, забезпечити продукцію інтерферонів та інших прозапальних чинників цитокінового характеру, щоб захистити організм від цього збудника. Не можу не згадати сім'ю TLR-рецепторів, RIG-рецепторів, NOD-рецепторів, CLR-рецепторів, CDR-рецепторів, які мобілізованою армією намагаються розібратися з цим збудником на рівні мембран і цитоплазми. В подальшому через сигнальні системи забезпечать активацію клітин природженої імунної системи, щоб вони спродукували інтерферони та інші прозапальні цитокіни, а також активізували імунні клітини адаптивного імунітету на специфічну боротьбу з цим збудником.

У цій ситуації маємо виклик, коли коронавірус не дає активно включитися природному імунітету, що веде до низької інтерферонпродукції. У зв'язку з цим функція дендритичних клітин, які є прекрасними антигенпрезентуючими клітинами, блокується, що не дає в перші дні активізуватися нашим клітинам адаптивного імунітету і продукувати достатньо відповідних цитокінів, стимулюючих і гальмуючих. Тобто, забезпечити регуляторну відповідь нашої імунної системи на вірусний виклик. В умовах депресії імунна система починає надпотужно активуватися і через певний період настає її значна гіперактивація, що призводить до системного запального процесу.

Є цікаві праці японських, американських, французьких вчених щодо досить потужного вироблення інтерферон-індукуючого протеїн-гама (ІП-гама), який продукується дуже багатьма клітинами природженого імунітету в великій кількості, який є потужним блокатором як природженого імунітету. Рівень цього протеїну в сироватці крові досить високий. ІП-гама – це досить потужний маркер тяжкого варіанту перебігу цієї інфекції.

Звичайно, в природженому імунітеті, крім клітинних і цитокінових механізмів, також включається до противірусного захисту й інші гуморальні чинники: система комплементу, система дефенсинів, система коліцинів тощо.

Противірусний виклик після природжених чинників приймає адаптивний специфічний імунітет, передусім Т-залежні лімфоцити, зокрема їхні субпопуляції. Особливе значення належить цитотоксичним лімфоцитам: вони забезпечують специфічний кілінг і близько 80% сконцентровані в легенях. На початках Т-хелпери не так активно працюють, але надалі їхні функції досить потужні, зокрема, хелперів 1 та хелперів 17 типів, які особливо небезпечні для легень. Водночас функції хелперів 2 і 3 типів відстають, які продукують регуляторні цитокіни, що веде до некерованого запального стану.

Про участь В-лімфоцитів свідчить вироблення специфічних антитіл. Нині виявлено понад 30 видів моноклональних антитіл

до різних видів білків, які сконцентровані на поверхні самого вірусу і всередині. Ідентифіковано дуже потужне антитіло, яке працює з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту. Це моноклональне антитіло 336, яке, в перспективі, може становити терапевтичну серйозну допомогу, бо, блокуючи цей рецептор, вірус не зможе входити в клітини-мішені. Ось так, приблизно, побудована наша адаптивна та гуморальна імунна відповідь. Ми розібрали варіант фізіології та відповіді, яку забезпечує імунна система в умовах роботи коронавірусу SARS COV2.

Щодо клінічних моментів, то маємо приблизно 4 варіанти імунної відповіді на контакт з цим збудником. Маємо 30% носіїв – люди з хорошою імунною системою не дають клініки, але успішно переносять збудник, що створює високу поширеність. У цьому значна небезпечність цього вірусу. Другий варіант – це 55% популяції, коли маємо легкі форми перебігу COVID19. Отже, у підсумку 85% популяції дають адекватну хорошу імунну відповідь, добру організацію імунної системи. Тому такий респіраторний стан часто пацієнти та й лікарі плутають з легкою формою грипу, а насправді – це COVID19. І знову проявляється підступність цього вірусу, бо після одужання легких форм, від 10 до 40 днів є подальше виділення вірусу, що створює моменти зараження навколишніх. Отже, приблизно у 85% людської популяції імунна система має контроль над цим збудником і формує специфічну імунну відповідь та імунну пам'ять. Проте 15% створюють дуже серйозні виклики та роздуми для клініцистів і фахівців з епідеміології, імунології, вірусології, молекулярних генетиків та інших фахівців, які серйозно думають, як можна зупинити агресивний некерований варіант перебігу COVID19, з яким зіткнулось людство.

Щодо середньо-тяжкої та тяжкої форм, то маємо прояви пневмонії, міокардиту і серйозні ушкодження нервової системи. З огляду імунної системи, маємо стадійність: спочатку незначна активація імунної системи (1 доба), швидкий розвиток імунодефіциту (2-7 доба), коли в загальному аналізі крові падає кількість лімфоцитів. Після цієї фази, приблизно на 7-14 добу йде активна мобілізація імунної системи на тлі імуноде-

фіциту і в цей період дуже часто приєднується бактеріальна інфекція, яка активно ушкоджує нижні відділи дихальних шляхів, розвиваючи пневмонію. Водночас надпотужно активована імунна система, дякуючи хелперним мобілізаціям, особливо хелперів 17 типу, які посилюють продукцію інтерлейкіну 6 – ключового цитокіну в формуванні системного запального процесу. За цих умов намагаються включитися регуляторні механізми для того, щоб зупинити таку агресивність імунної системи, але безуспішно. Тому пневмонія набуває не тільки вірусно-бактеріальний характер, а й аутоімунний. Розвиваються тяжкі альвеоліти, інтерстиціальні ушкодження сполучної тканини легень. Четвертий варіант – це незначна активація з вираженим глибоким дефіцитом імунної системи з гіперімунною відповіддю, включенням потужних запальних процесів і розвитком дистрес-синдрому. У клініці маємо панцитопенічний синдром, наростання феритину, гіперактивації системи коагуляції з виявленням димерів, тяжку лімфопенію з гострою дихальною недостатністю. Таких пацієнтів треба підключати до апарату штучного дихання. Високого ефекту від штучної вентиляції легень не можна відмітити, про це повідомляють і у США, Франції та Італії. У тій ситуації використовують моноклональні антитіла, інгібітори інтерлейкіну 6 (Тоцилізумаб), гіперімунну реконвалісцентну плазму, але доказових досліджень про високу ефективність немає, результат коливається від 27 до 35% ефекту від такої потужної імуномодуючої терапії у цих 15% хворих. Доки ми не маємо доказових ефективних специфічних протівірусних ліків і вакцин, які б цільово працювали та врегулювали імунну відповідь цієї ситуації. Цікавим маркером коронавірусної інфекції є інтерфероніндукуючий протеїн гама, який є хемокіном-10. Цей білок, як ключик, перемікає природжену й адаптивну імунну відповідь. Його гіперпродукція створює певний параліч імунної відповіді у цих пацієнтів. Така ситуація потребує серйозніших і глибших генетичних, імунологічних досліджень. Можливо є певна генетична схильність до такої ненормальної імунної відповіді, а також і вікові виклики, бо знаємо, що у старших людей після 65 років імунна відповідь ослаблена. Більш чутливими до цих викликів є також діти та вагітні. Що менше наван-

таження даємо на імунну систему, то чіткіше вона може відповісти на контакт з цим збудником. Це є головне епідемічне правило карантину. Ми повинні пояснювати людям, чому мають бути такі жорсткі правила ка-

рантину. Це пов'язано з тим, що наша імунна система не справляється з таким високим вірусним навантаженням, а потім вона відплачує імунонекерованими процесами – системним запаленням.

Література/References

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536-44.
2. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl).* 2020 Jan 30 [Epub ahead of print].
3. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020 [internet publication].
4. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China. 2020 [internet publication].
5. Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Nat Sci Review.* 2020 Mar 3 [Epub ahead of print].
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-13.
8. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199-207.
9. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, et al. Full-genome evolutionary analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol.* 2020 Jan 29; 79:104212.
10. Ji W, Wang W, Zhao X, et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):433-40.
11. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol.* 2020 Mar 13 [Epub ahead of print].
12. Lam TT, Shum MH, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature.* 2020 Mar 26 [Epub ahead of print].
13. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):514-23.
14. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, et al. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 6;69(9):245-6.
15. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Mar 17 [Epub ahead of print].
16. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. 2020 [internet publication].
17. Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. 2020 [internet publication].
18. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):386-9.
19. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis.* 2020 Feb 12 [Epub ahead of print].
20. Xia J, Tong J, Liu M, et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020 Feb 26 [Epub ahead of print].
21. Centre for Evidence-Based Medicine; Ferner RE, Murray PI, Aronson JK. Spreading SARS-CoV-2 through ocular fluids. 2020 [internet publication].
22. Sun T, Guan J. Novel coronavirus and central nervous system. *Eur J Neurol.* 2020 Mar 26 [Epub ahead of print].
23. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7 [Epub ahead of print].
24. McMichael TM, Clark S, Pogojans S, et al. COVID-19 in a long-term care facility: King County, Washington, February 27 – March 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 27;69(12):339-42.

25. Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. Public health responses to COVID-19 outbreaks on cruise ships: worldwide, February-March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 27;69(12):347-52.
26. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report - 6. 2020 [internet publication].
27. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): symptoms of coronavirus. 2020 [internet publication].
28. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020 Mar 10 [Epub ahead of print].
29. Jiang X, Niu Y, Li X, et al. Is a 14-day quarantine period optimal for effectively controlling coronavirus disease 2019 (COVID-19)? 2020 [internet publication].
30. Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis.* 2020 Feb 18 [Epub ahead of print].
31. Du Z, Xu X, Wu Y, et al. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 19;26(6).
32. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2: Singapore, January 23 – March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 1 [Epub ahead of print].
33. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):970-71.
34. Kupferschmidt K. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. 2020 [internet publication].
35. Tong ZD, Tang A, Li KF, et al. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang province, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 May 17;26(5).
36. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar 4 [Epub ahead of print].
37. 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. *The Lancet Respiratory Medicine.*
38. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2020.
39. Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am* 2019, 33(4): 869-889.
40. Rockx B, Baas T, Zornetzer GA, Haagmans B, Sheahan T, Frieman M, et al. Early upregulation of acute respiratory distress syndrome-associated cytokines promotes lethal disease in an aged-mouse model of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2009, 83(14): 7062-7074.
41. Smits SL, de Lang A, van den Brand JM, Leijten LM, van IWF, Eijkemans MJ, et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog* 2010, 6(2): e1000756.
42. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and molecular biology reviews* : *MMBR* 2012, 76(1): 16-32.
43. Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nature medicine* 2018, 24(6): 731-738.
44. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017, 39(5): 529-539.
45. 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. *Lancet* 2020.
46. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020.
47. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020.
48. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005, 202(3): 415-424.
49. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003, 361(9371): 1773-1778.
50. Cui W, Fan Y, Wu W, Zhang F, Wang JY, Ni AP. Expression of lymphocytes and lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 2003, 37(6): 857-859.