

# Przegląd informacji na temat COVID-19 oraz wywołującego ją SARS-CoV-2

## Review of information on COVID-19 disease and the SARS-CoV-2

Justyna Błach<sup>ORCID</sup>, Jacek Roliński

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

### Streszczenie

W grudniu 2019 roku w Wuhan w prowincji Hubei w Chinach zdiagnozowano zapalenie płuc o nieznanym przyczynie. W styczniu 2020 roku zidentyfikowano nowy koronawirus, który nazwano SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*). Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła chorobę spowodowaną przez SARS-CoV-2 jako COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). Choroba ta rozprzestrzeniła się szeroko na całym świecie; wirusa wykryto już w 185 państwach (stan na 29.04.2020). W niniejszym opracowaniu przeglądowym podsumowano cechy kliniczne, diagnostykę i immunopatologię SARS-CoV-2. Podkreślono potrzebę wykonywania dalszych badań nad terapiami stosowanymi w leczeniu COVID-19. Tylko kompleksowe zrozumienie tych zagadnień pozwoli kontrolować chorobę.

**Słowa kluczowe:** SARS-CoV-2, COVID-19, immunopatologia, diagnostyka

*Hematologia* 2020; 11, 2: 82–94

### Abstract

In December 2019, in Wuhan (Hubei province) in China, an unknown cause of pneumonia was diagnosed. In January 2020, a new coronavirus was identified, which was called SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*). The World Health Organization has declared the disease caused by SARS-CoV-2 as COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). Currently, COVID-19 disease has spread widely throughout the world, the virus has already been detected in 185 countries (as of 29.04.2020). In this review, we summarized the clinical features, diagnosis and immunopathology of the SARS-CoV-2. We emphasize the need for further research into therapies used to treat COVID-19. Only a comprehensive understanding of these issues will help control the disease.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, immunopathology, diagnostics

*Hematologia* 2020; 11, 2: 82–94

### Wprowadzenie

W grudniu 2019 roku w Chinach, w mieście Wuhan, wykryto przypadki zapaleń płuc spowodowane nieznanym patogenem. 7 stycznia 2020 roku chińskie władze ogłosiły informację o wyi-

zolowaniu nowego typu ludzkiego koronawirusa — SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) [1]. Wirus ten należy do rodziny *Coronaviridae*, rzędu *Nidovirales*. Ma pojedynczą nicię RNA o dodatniej polaryzacji [2] i wywołuje chorobę nazwaną COVID-19 (*coronavirus disease*

**Adres do korespondencji:** Justyna Błach, Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, Lublin 20–093, tel. +48 81 448 64 22, e-mail: justynablach91@gmail.com

2019), którą — ze względu na zasięg — Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) 11 marca 2020 roku ogłosiła mianem pandemii [3]. Wirusy z rodziny *Coronaviridae* podzielono na cztery rodzaje: alfa, beta, gamma i delta. Mogą one zakażać różne gatunki zwierząt, w tym wielbłądy, bydło, koty i nietoperze. Zdarzają się sytuacje, w których początkowo zwierzęce wirusy zarażają ludzi i prowadzą do powstania epidemii, takich jak SARS (*severe acute respiratory syndrome*) w latach 2002/2003, MERS (*Middle East respiratory syndrome*) w 2012 roku czy obecnej pandemii COVID-19 [4].

Pierwszy raz ludzki wirus z rodziny koronawirusów (CoV, *coronaviruses*) wyizolowano z próbek pobranej od osoby z cechami infekcji dróg oddechowych w 1962 roku [5]. Obecnie zidentyfikowano siedem gatunków ludzkich CoV — dwa, tj. HCoV NL63 (*human coronavirus NL63*) i HCoV 229E (*human coronavirus 229E*), należą do rodzaju alfa, a pięć, tj. HCoV OC43 (*human coronavirus OC43*), HCoV HKU1 (*Human coronavirus HKU1*), SARS CoV (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*), MERS CoV (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*) i SARS-CoV-2, do rodzaju beta [6, 7].

Pochodzenie CoV pozostaje niejasne, jednakże badania wirusologiczne i genetyczne wskazują, że nietoperze są nosicielami rezerwuarnymi dla SARS-CoV oraz MERS-CoV, które następnie wykorzystują łaskuny palmowe i wielbłądy jako gospodarzy pośrednich do rozprzestrzenienia się wśród ludzi [8, 9]. Podejrzewa się, że SARS-CoV-2 został przeniesiony na ludzi przez pangoliny (łuskowce), które są nielegalnie sprzedawane na chińskich targach [10]. Przeprowadzone badania sugerują również, że nietoperze są źródłem większości genów dla alfa- i beta-CoV, natomiast geny gamma- i delta-CoV pochodzą z wirusów występujących u ptaków. Dodatkowo uważa się, że gryzonie były rezerwuarem dla przodków linii beta-CoV, które obejmują HCoV-HKU1 i HCoV-OC43 [11, 12].

### Objawy kliniczne i laboratoryjne

Choroby wywołane przez CoV mają szeroki zakres cech klinicznych — od przypadków bezobjawowych po konieczność hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. Cztery ludzkie koronawirusy, HCoV-229E, -NL63, -OC43 i -HKU1, najczęściej wywołują łagodne objawy przeziębienia i są endemiczne na całym świecie, natomiast SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2 mogą prowadzić do ciężkich niewydolności oddechowych [13]. Szacuje

się, że około 80% zakażeń SARS-CoV-2 przebiega łagodnie lub bezobjawowo, u 15% pacjentów przebieg zakażenia jest ciężki i wymagają oni tlenoterapii, a około 5% pacjentów w stanie bardzo ciężkim/krytycznym trafia na oddziały intensywnej terapii [14].

Średni okres inkubacji SARS-CoV-2 wynosi 2–14 dni, ale może dochodzić nawet do 24 dni; obserwuje się też bardzo wysoką zakaźność [15]. Wirus przenosi się z człowieka na człowieka poprzez bliski kontakt, przede wszystkim drogą kropelkową od zainfekowanych osób przez kaszel lub kichanie. Wyliczono, że średnio każda zakażona osoba może rozprzestrzenić infekcję na 2,2 innej osoby [16].

Chen i wsp. [16] analizowali przypadki 99 pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 i zaobserwowali u nich wystąpienie następujących objawów: gorączki (83%), kaszlu (82%), duszności (31%), bólów mięśni (11%), zmęczenia (9%), bólów głowy (8%), bólów gardła (5%), kataru (4%), bólu w klatce piersiowej (2%), biegunki (2%) oraz nudności i wymiotów (1%). Dodatkowo u połowy z tych pacjentów były obecne choroby współistniejące. W badaniu przeprowadzonym przez Huang i wsp. [14] wykazano, że spośród 41 pacjentów szpitala w Wuhan z potwierdzoną infekcją SARS-CoV-2 u 32% występowała choroba podstawowa, taka jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i schorzenie układu sercowo-naczyniowego, a dominującymi objawami klinicznymi były gorączka (98%), kaszel (76%), zmęczenie (44%), odkrztuszanie płwociny (28%), a rzadziej ból głowy (8%), krwioplucie (5%) i biegunka (3%).

W badaniu Chen i wsp. [16] obserwowano leukopenię u 9% pacjentów, natomiast u 24% leukocytoza utrzymywała się powyżej normy, u 38% pacjentów stwierdzano podwyższoną liczbę neutrofilów, u 12% osób — obniżoną liczbę płytek krwi; stężenie hemoglobiny i liczba limfocytów były obniżone u większości pacjentów. Stężenie albumin zmniejszyło się u 98% pacjentów, a wartość dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) wzrosła u ponad połowy chorych. Nastąpił także znaczny wzrost biomarkerów związanych z infekcją, takich jak interleukina (IL) 6, ferrytyna czy białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) [16]. W badaniu przeprowadzonym przez Guan i wsp. [17] wykazano, że poniżej normy pozostawały liczba limfocytów — u 83,2% zakażonych pacjentów, liczba płytek krwi u 36,2%, jak również odsetek leukocytów — u 33,7%. Obserwowano również wysokie stężenie CRP, a także podwyższone wartości aminotransferazy alaninowej (AlAT, *alanine aminotransferase*),

**Tabela 1.** Objawy kliniczne i odchylenia w badaniach laboratoryjnych u pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*)

Objawy kliniczne SARS-CoV-2	Badania laboratoryjne	
	Wzrost	Obniżenie
Gorączka	Neutrofile	Limfocyty
Kaszel	CRP	Płytki krwi
Duszność	AlAT	Hemoglobina
Bóle mięśni	AspAT	Albuminy
Zmęczenie	D-dimery	
Ból głowy	LDH	
Ból gardła	Kreatynina	
Katar	Kinaza kreatynowa	
Ból w klatce piersiowej	Bilirubina	
Biegunka	Interleukina 6	
Nudności i wymioty	Ferrytyna	

CRP (C-reactive protein) — białko C-reaktywne; AlAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa

aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*), kinazy kreatynowej i D-dimerów [17]. Podobne wyniki uzyskali Huang i wsp.; u 63% badanych przez nich pacjentów liczba limfocytów była zmniejszona, a stężenia AlAT, AspAT, D-dimerów, bilirubiny, kreatyniny i LDH — zwiększone [14]. W tabeli 1 podsumowano objawy kliniczne i odchylenia w badaniach laboratoryjnych u pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2.

### Diagnostyka zakażenia SARS-CoV-2

Do wykrywania zakażenia SARS-CoV-2 na świecie stosuje się metody genetyczne — reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*) oraz ilościową reakcją łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-qPCR, *reverse transcription quantitative polymerase chain reaction*). Metoda RT-PCR to technika selektywna, dzięki której można wykrywać nawet niewielką ilość materiału genetycznego wirusa. Ze względu na to, że wirus zawiera materiał genetyczny w postaci RNA, wymagana jest odwrotna transkrypcja, aby przepisać informacje na cDNA, które są potrzebne do wykonania PCR [18, 19]. Metoda RT-qPCR, czyli ilościowa PCR, inaczej jest nazywana PCR w czasie rzeczywistym. Uważa się ją za bardziej specyficzną i prostszą od konwencjonalnej metody RT-PCR. Jest również bardziej czuła, dlatego pomaga łatwiej diagnozować wczesne zakażenia [20, 21].

Wirus może być wykrywany w wymazach z gardła, z oddechu, we krwi, w płwocinie i moczu.

Zdarzają się sytuacje, w których wymazy z oddechu lub krwi są dodatnie, natomiast wymazy z gardła pozostają ujemne. W takim przypadku, szczególnie gdy pacjent nie wykazuje objawów, na podstawie ujemnego wyniku wymazu z gardła może zostać uznany za zdrowego i może stanowić zagrożenie epidemiologiczne dla innych osób. Obserwowano również przypadki, w których pacjenci podczas wczesnej infekcji uzyskiwali dodatni wynik wymazu tylko z gardła, a w późniejszym etapie choroby wirus wykrywano u nich tylko w wymazie z oddechu [22]. Według obserwacji miano wirusa w wydzielinach z dróg oddechowych jest najwyższe między 1. a 5. dniem od wystąpienia objawów choroby — może to być optymalny czas dla wykonywania testów w kierunku zakażenia [23].

U pacjentów hospitalizowanych, zakażonych SARS-CoV-2, wykonuje się badania radiologiczne, w tym bardzo często tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej. Najczęściej opisywane zmiany to obraz „mlecznej szyby” z obszarami konsolidacji płucnych lub bez nich. W większości przypadków występują one obustronnie, obwodowo, w dolnych partiach płuc. Obserwuje się również pogrubienie oskrzeli [24].

Należy pamiętać, że obecnie przyjętym standardem w diagnostyce COVID-19 są badania molekularne; nie zaleca się opierania diagnozy tylko na wynikach badań radiologicznych. Zmiany w CT obserwowane w COVID-19 nie są swoiste tylko dla tej jednostki chorobowej — mogą występować również w trakcie grypy, w kryptogennym organizującym się zapaleniu płuc, w chorobach tkanki

łączej i toksycznym uszkodzeniu płuc wywołanym lekami [25, 26].

U osób z wysoce prawdopodobnym zakażeniem SARS-CoV-2 i z ujemnym wynikiem przesiewowego badania RT-qPCR pomocne może być połączenie powtórnych testów RT-qPCR i wykonanie CT klatki piersiowej. Szczególnie tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*) klatki piersiowej może być przydatna we wczesnym diagnozowaniu i ocenie ciężkości choroby u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 [27].

Obecnie nie zaleca się stosowania testów serologicznych do diagnostyki pacjentów podejrzanych o zakażenie SARS-CoV-2.

### Patofizjologia i immunologia

Genom koronawirusowy koduje białka nie-strukturalne (potrzebne do replikacji), białka strukturalne oraz pomocnicze. SARS-CoV-2 zawiera cztery białka strukturalne: białko fuzyjne (S), białko nukleokapsydu (N), białko błonowe (M) i białko płaszczka (E) [28].

Białko S odpowiada za interakcje z receptorami na powierzchni komórek i ułatwienie wejścia CoV do komórki docelowej. Analiza sekwencji genu białka SARS-CoV-2 S wykazała, że jest on tylko w 75% identyczny z białkiem SARS-CoV-1 S. Receptor wejściowy wykorzystywany przez SARS-CoV-1 i SARS-CoV-2 to enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*) [29, 30]. Receptor ten znajduje się w wielu narządach, głównie w sercu (śródbłonek i kardiomiocyty), w nerkach (nabłonek cewkowy) i jądrach (komórki Leydiga), w płucach (pneumocyty typu 2), w wątrobie i jelitach (szczególnie w okrężnicy) [31]. Przed wniknięciem wirusa SARS do komórki gospodarza białko S musi zostać rozszczepione w dwóch miejscach przez proteazy komórkowe, zwane primingiem białka S, aby błony wirusowe i komórkowe mogły ulec fuzji. W szczególności priming białka S przez proteazę serynową 2 (TMPRSS2, *transmembrane serine protease 2*) ma kluczowe znaczenie dla infekcji komórek docelowych przez SARS-CoV-2. Być może inhibitory TMPRSS2 będą pomocne w zapobieganiu infekowaniu komórek gospodarza przez ten wirus [32].

### Odpowiedź wrodzona

Odpowiedź immunologiczna wywoływana przez SARS-CoV-2 niezmiennie pozostaje przedmiotem intensywnych badań, a naukowcy czerpią też informacje z odpowiedzi organizmu na inne zna-

ne CoV. W obronie przeciwwirusowej biorą udział odpowiedzi wrodzona i nabyta. Odpowiedź wrodzona ma charakter nieswoisty i stanowi pierwszą linię obrony przed patogenami. Na komórkach będących częścią wrodzonego układu immunologicznego znajdują się receptory rozpoznające wzorce (PRR, *pattern recognition receptors*), które identyfikują charakterystyczne wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP, *pathogen associated molecular patterns*), czyli struktury specyficzne i niezmiennie dla danego drobnoustroju. W przypadku wirusów RNA postaci PAMP to wirusowe genomowe ssRNA lub produkty pośrednie występujące podczas replikacji wirusa, w tym dsRNA, które są rozpoznawane przez endosomalne receptory RNA, TLR3 (*Toll-like receptor 3*) i TLR7 (*Toll-like receptor 7*) oraz receptory cytoplazmatyczne, takie jak RIG-I-podobne i receptor MDA5 (*melanoma differentiation-associated protein 5*) [33, 34]. Po rozpoznaniu dochodzi do aktywacji ścieżek sygnałowych i czynników transkrypcyjnych, które stymulują ekspresję genów kodujących cząsteczki biorące udział w rozwoju stanu zapalnego, takie jak czynnik martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*), IL-1, chemokiny CCL2 czy CXCL8 oraz interferony typu I (IFN- $\alpha$  i IFN- $\beta$ ). Skuteczna wrodzona odpowiedź immunologiczna przeciwko infekcji wirusowej w dużej mierze zależy od produkcji IFN I, który ma istotny udział w powstrzymaniu replikacji i rozprzestrzenianiu się wirusa na wczesnym etapie, wpływa też na indukcję skutecznej adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej [35].

W przypadku SARS-CoV i MERS-CoV odpowiedź na zakażenie wirusowe przez IFN typu I jest tłumiona. Oba CoV wykorzystują wiele strategii, aby zakłócać sygnalizację prowadzącą do wytwarzania IFN typu I [34]. Dodatkowo w ciężkich lub śmiertelnych przypadkach zakażenia SARS-CoV lub MERS-CoV konsekwentnie obserwuje się zwiększony napływ neutrofilów i monocytów–makrofagów do pęcherzyków płucnych [36]. W zakażeniu SARS-CoV lub MERS-CoV opóźnienie w produkcji IFN typu I zaburza wczesną kontrolę wirusową, prowadząc do napływu hiperzapalnych neutrofilów i monocytów–makrofagów. Nadmierny wzrost liczby wrodzonych komórek odpornościowych powoduje pogorszenie stanu klinicznego zakażonego gospodarza, który objawia się głównie immunopatologią płuc, w tym ciężkim zapaleniem płuc lub zespołem ostrej niewydolności oddechowej. SARS-CoV-2 może stosować podobne strategie do modulowania wrodzonej odpowiedzi immunologicznej gospodarza, szczególnie w tłumieniu odpowiedzi IFN typu I. Wrodzona odpowiedź immunologiczna

odgrywa kluczową rolę w reakcjach ochronnych lub destrukcyjnych. Długi okres inkubacji wirusa może być spowodowany jego właściwościami unikania odpowiedzi immunologicznej na wczesnym etapie infekcji. Długotrwałe utrzymywanie się wirusa w organizmie zaostrza reakcje zapalne, które mogą prowadzić do wyczerpania odporności i supresji immunologicznej — jako mechanizmu regulacyjnego sprzężenia zwrotnego.

### Odpowiedź nabyta — komórkowa i humoralna

Do rozwoju odpowiedzi swoistej niezbędna jest prawidłowa prezentacja antygenów wirusowych przez główny układ zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) u ludzi określanej też mianem układu ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*). Limfocyty T cytotoksyczne — Tc (CD8+) — rozpoznają peptydy związane z HLA-I, limfocyty T pomocnicze — Th (CD4+) — rozpoznają peptydy związane z HLA-II. Należy przypomnieć, że cząsteczki MHC-I znajdują się na wszystkich komórkach jądrzastych, natomiast MHC-II znajdują się na tak zwanych komórkach prezentujących antygen (np. komórki dendrytyczne, monocyty, makrofagi, limfocyty B). Prezentacja antygeny stymuluje odpowiedź humoralną i komórkową organizmu. Limfocyty T CD4+ (Th1) wytwarzają czynniki wzmacniające funkcję i proliferację komórek T CD8+, które stają się kompetentne do zabijania wirusowo zainfekowanych komórek. Limfocyty T CD4+ (Th2) pomagają limfocytom B w produkcji przeciwciał, które odgrywają rolę ochronną, ograniczając infekcję na późniejszym etapie i zapobiegają ponownemu zakażeniu w przyszłości [37]. Stwierdzono, że prezentacja antygeny SARS-CoV zależy głównie od cząsteczek MHC-I, ale MHC-II również przyczynia się do jego prezentacji [38].

W poprzednich badaniach wykazano również, że liczne polimorfizmy HLA korelują z podatnością na SARS-CoV, należą do nich HLA-B\*4601, HLA-B\*0703, HLA-DR B1\*1202 i HLA-Cw\*0801, natomiast allele HLA-DR\*0301, HLA-Cw\*1502 i HLA-A\*0201 są związane z ochroną przed zakażeniem SARS [39–41].

### Odpowiedź komórkowa

W badaniu opublikowanym przez Xu i wsp. pokazano, że liczba komórek T CD4+ i CD8+ we krwi obwodowej pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 jest znacznie zmniejszona, natomiast charakteryzują się one stanem nadmiernej aktywacji, o czym świadczą wysokie odsetki podwójnie

dotadnich subpopulacji HLA-DR (CD4 3,47% i CD38 (CD8 39,4%). Autorzy sugerują również, że nadmierna aktywacja komórek T, objawiająca się wzrostem Th17 i wysoką cytotoksycznością komórek T CD8, częściowo może tłumaczyć ciężkie uszkodzenie płuc u pacjentów z COVID-19 [42]. Stwierdzono, że zwiększona liczba granulocytów obojętnochłonnych i zmniejszona liczba limfocytów korelują z ciężkością choroby [43]. U pacjentów z COVID-19 w ciężkim stanie obserwowano wzrost liczby limfocytów Th1 wydzielających duże ilości czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) i IFN- $\gamma$  oraz wzrost liczby monocytów CD14+CD16+, wydzielających nadmierne ilości IL-6. Komórki te w nadmiarze występowały w krążeniu płucnym i wywoływały „burzę cytokinową” [44].

W pracy opublikowanej w „Lancet” wykazano, że zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) jest główną przyczyną śmierci w przebiegu COVID-19 [14]. Jednym z głównych mechanizmów ARDS jest, już wspomniana, „burza cytokinowa” — niekontrolowana ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna najczęściej prowadząca do zgonu, wynikająca z uwalniania dużych ilości cytokin prozapalnych (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  [TGF- $\beta$ , *transforming growth factor  $\beta$* ] itp.) i chemokin (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 itd.) przez immunologiczne komórki efektorowe występujące w przypadku zakażenia SARS-CoV [14, 34, 45]. „Burza cytokinowa”, oprócz uszkodzenia płuc wywołanego stanem zapalnym, prowadzi do innych powikłań, takich jak wstrząs czy niewydolność wielonarządowa i, potencjalnie, do śmierci. Zbadano, że komórki T pamięci CD4+ i CD8+ mogą utrzymywać się przez 4 lata u pacjentów, którzy przeżyli SARS-CoV, komórki te mogą proliferować, wywoływać odpowiedź typu opóźnionego i produkować IFN- $\gamma$  [46].

### Odpowiedź humoralna

W zakażeniu SARS-CoV serokonwersję wykrywano między 4. a 14. dniem od wystąpienia objawów choroby. U pacjentów badanych 2 lata po przebyciu infekcji tym wirusem wykrywano swoiste i neutralizujące przeciwciała w klasie immunoglobulin (Ig) typu G [47]. Dane dotyczące odpowiedzi przeciwciał w COVID-19 są jeszcze bardzo ograniczone. W jednym z badań zaobserwowano, że serokonwersja występuje między 8. a 21. dniem po wystąpieniu objawów [48, 49].

Podobne wyniki uzyskali Haveri i wsp. [50]; miana IgM i IgG były niskie lub niewykrywalne 4. dnia, natomiast wzrastały w dniach 9.–10. [50]. W innym wykonanym badaniu przeciwciała w klasach IgG i IgM wykrywano u niektórych pacjentów już w 4. dobie od wystąpienia objawów. Skumulowana serokonwersja IgM szybko wzrastała, począwszy od 9. dnia, a IgG — od 11. dnia po wystąpieniu objawów. Oba przeciwciała były seropozytywne u prawie wszystkich pacjentów przez ponad 30 dni [51]. Potrzeba więcej dokładniejszych badań nad kinetyką występowania przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2, ich rolą w przebiegu choroby oraz swoistością i czułością testów.

W przypadku SARS-CoV-1 najsilniej neutralizujące przeciwciała są skierowane na domenę wiążącą receptor (RBD, *receptor-binding domain*) białka S, tym samym konkurencyjnie hamując wejście wirusa do komórek gospodarza [52]. W przypadku białek SARS-CoV-2 stwierdzono, że białko S i białko N wykazują najwyższą ekspresję i są najbardziej immunogenne [53]. Początkowo w badaniach nad szczepionką skupiano się właśnie na białku S, jednak okazało się, że może być to o tyle trudniejsze, że białko to występujące w SARS-CoV-2 ma dużo większe powinowactwo do receptora ACE2 niż w SARS-CoV-1 (nawet > 20 razy) [54, 55]. Tylko przeciwciała o bardzo wysokim powinowactwie są w stanie pokonać tę zależność i związać się z RBD, *receptor-binding domain* należącą do białka S. Siłę neutralizującą przeciwciała określa się przez współzawodnictwo z receptorem ACE2 o wiązanie RBD. Zaobserwowano, że przeciwciała neutralizujące, które reagowały krzyżowo między SARS-CoV-1 i SARS-CoV-2, raczej wiążą rdzeń białka S niż RBD [56, 57]. Wyniki te mogą sugerować, że odpowiedź przeciwciał na RBD jest specyficzna dla gatunku wirusa, natomiast regiony, w których może dochodzić do reakcji krzyżowych przeciwciał między SARS-CoV-2 a SARS-CoV-1 i MERS-CoV, są spoza RBD.

Podsumowując, w przebiegu COVID-19 obserwuje się opóźnioną lub stłumioną odpowiedź IFN typu I podczas początkowej infekcji, nadmierną odpowiedź zapalną, prowadzącą do napływu aktywowanych granulocytów obojętnochłonnych i monocytów–makrofagów oraz silnie indukowane są limfocyty Th1/Th17 i są wytwarzane swoiste przeciwciała.

### Wiek a immunologia

Z wiekiem dochodzi do niekorzystnych zmian w układzie odpornościowym, dlatego osoby starsze są bardziej narażone na pojawiające się nowe choroby zakaźne. Można zaobserwować zaburzenia we

współpracy między odpornością wrodzoną a nabytą, która jest bardzo istotna w walce z wirusem SARS [58]. U osób starszych obserwuje się istotny spadek liczby naiwnych limfocytów T, przez co dochodzi do upośledzenia odpowiedzi immunologicznej na nowe antygeny. Szacuje się, że pod koniec okresu dojrzewania pula nowych naiwnych limfocytów T w grasicy obniża się do około 10%, w porównaniu z okresem dzieciństwa, natomiast kolejne ograniczenie ich powstawania, do około 1%, występuje między 40. a 50. rokiem życia [59, 60]. Z powodu związanej z wiekiem dysfunkcji szpiku kostnego dochodzi też do spadku produkcji naiwnych limfocytów B, chociaż występuje to później niż w przypadku limfocytów T [59]. Zdolność do generowania adaptacyjnej odpowiedzi odpornościowej jest zaburzona przez dysfunkcję komórek prezentujących antygen oraz zaburzoną i zwłókniałą architekturę węzłów chłonnych. Łącznie zmiany te zapobiegają odpowiedniej kontroli początkowej odpowiedzi zapalnej i zmniejszają wytwarzanie skutecznej i silnej adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej, która wymaga wytworzenia dużej liczby funkcjonalnych efektorowych komórek T i komórek B [61].

## Leczenie

Obecnie nie ma jeszcze specyficznie działającego leku przeciw SARS-CoV-2 ani szczepionki. Najważniejszą strategią postępowania pozostaje leczenie wspomagające, w tym tlenoterapia, dożylnie podawanie płynów i stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania w celu leczenia wtórnych zakażeń bakteryjnych [14].

Na całym świecie są testowane różne metody leczenia COVID-19. Do otrzymanych dotychczas wyników należy podchodzić ostrożnie, ponieważ wiele propozycji opiera się na badaniach *in vitro*, badaniach na zwierzętach doświadczalnych lub zakażeniach innymi wirusami. Przykładem mogą być wyniki badań prowadzonych z użyciem chlorochiny i hydroksychlorochiny, które w większości są mało wiarygodne. Aby określić korzyści ze stosowania tych leków potrzeba dalszych badań, które będą randomizowane i przeprowadzane w większych grupach osób, z udziałem grupy kontrolnej. Szczególnie złe dawkowanie może prowadzić do działań niepożądanych, takich jak komorowe zaburzenia rytmu serca czy niewydolność wątroby [62].

### Tocilizumab

Podjęto próby leczenia COVID-19 z użyciem tocilizumabu. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1, które wiąże się z rozpuszczal-

nymi oraz związanymi z błonami komórkowymi receptorami dla IL-6. Skutkiem jest blokowanie działania IL-6, która jest silną cytokiną prozapalną, a zatem efekt to hamowanie „burzy cytokinowej”. Tocilizumab dotychczas stosowano w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [63].

Zaleca się stosowanie tocilizumabu u pacjentów z rozległymi, obustronnymi zmianami zapalnymi w płucach oraz u pacjentów w ciężkim stanie, u których wykryto podwyższone wartości IL-6. Podczas leczenia należy pamiętać, że przez kilka pierwszych dni stosowania tocilizumabu stężenie IL-6 w surowicy będzie podwyższone, ponieważ jej receptory zostały zablokowane [63].

### Osocze i przeciwciała monoklonalne

Trwają również próby terapii pasywnymi przeciwciałami z wykorzystaniem tak zwanego osocza rekonwalescencyjnego pobranego od osób, które przebyły zakażenie SARS-CoV-2, a od ich wyzdrowienia upłynęło co najmniej 14 dni. Nie jest to nowa metoda leczenia, a pozytywne wyniki podawania osocza rekonwalescencyjnego otrzymywano u pacjentów leczonych na SARS w 2002 roku, ptasią grypę (H5N1) czy grypę A (H1N1) [64–66].

W badaniu wykonanym przez Shen i wsp. [67] zastosowano próbę leczenia osoczem rekonwalescencyjnym u 5 pacjentów chorych na COVID-19, pozostających w bardzo ciężkim stanie, u których do czasu podania osocza wykrywano SARS-CoV-2. Miano wirusa zmniejszyło się w ciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia rekonwalescencyjnym osoczem, a stan kliniczny tych pacjentów się poprawił. Czterech pacjentów, u których stosowano wentylację mechaniczną i ciągle pozaustrojowe natlenianie krwi (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*), nie wymagało już wsparcia oddechowego przez 9 dni po transfuzji osocza. Badacze podkreślają, że przeciwciała z rekonwalescencyjnego osocza mogły się przyczynić do usunięcia wirusa, a także do znacznej poprawy stanu klinicznego pacjentów [67].

Na podstawie kilkudziesięciu opisywanych prób przetaczania osocza pacjentom z COVID-19 naukowcy sugerują, że jest to metoda bezpieczna, zmniejszająca obciążenie wirusem i przyczyniająca się do poprawy stanu klinicznego chorych. Osocze wykorzystywane w badaniach różni się od standardowego osocza tym, że zawiera przeciwciała przeciw SARS-CoV-2. Dawcy podlegają wszystkim procedurom bezpieczeństwa oddawania składników krwi, a ryzyko dla biorców potencjalnie nie różni się od ryzyka w przypadku standardowego przetaczania osocza [68].

Są także prowadzone badania nad przeciwciałami monoklonalnymi, które mogłyby neutralizować wirusa. Zaobserwowano, że specyficzne dla SARS-CoV ludzkie przeciwciało monoklonalne CR3022 może się silnie wiązać z RBD SARS-CoV-2 (KD 6,3 nM). Epitop CR3022 nie wykazuje wiązania krzyżowego z ACE2. Należy podkreślić również, że niektóre z najsilniejszych przeciwciał neutralizujących swoistych wobec SARS-CoV (np. M396, CR3014), które celują w miejsce wiązania SARS-CoV z receptorem ACE2, nie związały białka S wirusa. Sugeruje to, że różnica w RBD SARS-CoV i SARS-CoV-2 ma krytyczny wpływ na reaktywność krzyżową przeciwciał neutralizujących i że nadal konieczne są dalsze badania nad przeciwciałami monoklonalnymi, które mogłyby się specyficznie wiązać z RBD SARS-CoV-2, w tym nad CR3022, co może przynieść korzyści w leczeniu infekcji COVID-19 [69].

### Szczepionka

Skuteczna szczepionka przeciwko SARS-CoV-2 pomogłaby zmniejszyć ciężki przebieg choroby oraz transmisję wirusa w populacji. Istnieje kilka strategii szczepień przeciwko SARS-CoV, MERS-CoV badanych na zwierzętach, w tym żywy atenuowany wirus, wektory wirusowe, inaktywowany wirus, szczepionki podjednostkowe, rekombinowane DNA i szczepionki białkowe [70]. Badania te trwają, ale opracowanie szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 wymaga miesięcy, a bardziej prawdopodobny scenariusz nawet lat.

Biorąc pod uwagę szybkość i stopień, w jakim SARS-CoV-2 może powodować immunopatologię w płucach, szczepionki musiałyby być bardzo skuteczne w wytwarzaniu przeciwciał neutralizujących, a także w indukcji miejscowej odporności komórkowej. Wymaga to obecności i wydajnej współpracy komórek prezentujących antygen, komórek T i komórek B w obrębie prawidłowo funkcjonującego mikrośrodowiska [61].

### Szczególne sytuacje kliniczne

#### Leczenie i profilaktyka choroby zakrzepowo-zatorowej

Ostre choroby infekcyjne często wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, w trakcie hospitalizacji natomiast dodatkowym czynnikiem ryzyka jest unieruchomienie bądź znaczne ograniczenie mobilności. U pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 również obserwuje się wysokie ryzyko zakrzepicy, szczególnie u chorych leczonych na oddziałach intensywnej

terapii [71]. Wyniki badań Ayerbe i wsp. [72] wskazują, że w rozwoju niewydolności oddechowej u osób z COVID-19 może mieć znaczenie komponenta zakrzepowa. Zaobserwowano istotnie niższą śmiertelność u pacjentów poddanych leczeniu przeciwzakrzepowemu heparyną [72].

Uszkodzenie śródbłonna na poziomie małych naczyń może odgrywać ważną rolę w patogenezie niewydolności oddechowej. Receptor ACE2 wykorzystywany przez SARS-CoV-2 wykazuje silną ekspresję na komórkach śródbłonna. Podejrzewa się, że zakażenie komórek śródbłonna może wywołać uszkodzenia naczyniowe pęcherzyków płucnych oraz wyzwać aktywację krzepnięcia [73]. Ackermann i wsp. [74] w badaniach patomorfologicznych uwidocznili rozległą zakrzepicę naczyniową z mikroangiopatią i niedrożnością naczyń włosowatych pęcherzyków płucnych oraz znacznym wzrostem nowych naczyń w wyniku mechanizmu angiogenezy wgłębnej. Występujące zapalenie śródbłonna prowadzące do miejscowej zakrzepicy skutkuje ciężkim uszkodzeniem płuc i hipokseją [74].

W badaniu przeprowadzonym w Holandii, wśród 184 pacjentów zakażonych SARS-CoV-2, wykazano 27-procentową częstość występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (przede wszystkim zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej), potwierdzonej za pomocą angiografii CT płuc i/lub ultrasonografii żył kończyn dolnych [75]. W analizach retrospektywnych dokonanych przez Thachil i wsp. [76], ukazano, że tylko 22% spośród hospitalizowanych pacjentów otrzymywało heparynę przez 7 dni lub dłużej. Śmiertelność wśród osób z nieprawidłowymi parametrami układu krzepnięcia oraz z podwyższonym stężeniem D-dimerów była wyższa u osób nieleczonych heparyną niż wśród osób otrzymujących produkty heparynowe. Autorzy podkreślają, że brak leczenia przeciwzakrzepowego, szczególnie w pierwszym okresie pandemii, wynikał ze słabej wiedzy na temat choroby [76].

Obecnie stosowanie profilaktycznych dawek heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low-molecular weight heparin*) zaleca Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) u wszystkich hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, oprócz chorych z aktywnym krwawieniem lub liczbą płytek krwi poniżej 25 G/l [76, 77].

W badaniach przeprowadzonych przez White i wsp. [78] wykazano powstawanie oporności na heparynę u pacjentów otrzymujących terapeutyczne dawki heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*) oraz obniżony poziom aktywno-

ci anty-Xa podczas podawania terapeutycznych dawek LMWH. Wskazane są dalsze badania nad mechanizmem oporności na heparynę, odpowiednią profilaktyką przeciwzakrzepową oraz właściwym postępowaniem w przypadku wystąpienia zakrzepicy tętniczo-żyłnej u pacjentów chorujących na COVID-19.

### Problemy pacjentów z chorobami onkologicznymi

Ze względu na obecną sytuację epidemiologiczną istnieje duże ryzyko niedanej lub opóźnionej diagnozy chorób nowotworowych, które mogą przebiegać z gorączką, takich jak ostra białaczka lub z gorączką i kaszlem, takich jak chłoniak śródpiersia czy rak płuc, ponieważ objawy te mogą być ignorowane po ujemnym teście na obecność SARS-CoV-2. Oprócz opóźnienia w diagnozie większość pacjentów może mieć problemy z powodu odroczonej chemioterapii (brak łóżek izolacyjnych, produktów krwiopochodnych) lub chęci uniknięcia leczenia immunosupresyjnego. Pacjenci z chorobami onkologicznymi powinni być w szczególny sposób chronieni przed COVID-19 poprzez izolację domową i, jeśli to tylko możliwe, rozsądne wydaje się zachęcanie ich do pracy w domu oraz szybkie badanie pod kątem zakażenia SARS-CoV-2 [79]. Warto również wdrażać strategie świadczenia opieki zdrowotnej z wykorzystaniem nowoczesnych platform technologii informatycznych (tzw. teleporady) dla pacjentów, u których w danej chwili nie ma konieczności osobistej wizyty w szpitalu [80].

W badaniu Liang i wsp. [81] przeprowadzonym w 575 chińskich szpitalach z udziałem 1590 osób chorych na COVID-19 wykazano, że pacjenci z chorobą nowotworową byli obciążeni wyższym ryzykiem zakażenia SARS-CoV-2 niż pozostała populacja chińska.

Należy mieć również na uwadze, że wtórna infekcja bakteryjna może skomplikować infekcje wirusowe. Taka sytuacja jest dobrze znana w przypadku grypy i prawdopodobna dla infekcji SARS-CoV-2. Prawdopodobny korzystny wpływ szczepień ochronnych przeciwko *Streptococcus pneumoniae* powinien być oceniony w badaniach klinicznych [79, 82].

### Problemy pacjentów z chorobami hematologicznymi

Pacjenci obciążeni nowotworami hematologicznymi wydają się grupą szczególnie narażoną na zakażenie SARS-CoV-2 oraz wystąpienie poważnych powikłań, ze względu na zaburzenia w funkcjonowaniu układu odpornościowego.



W jednej z publikacji dokonano przeglądu literatury, w której szacowano ocenę ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 i śmiertelności u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. Wskazano, że istotny problem w ocenie stanowią czynniki zakłócające, takie jak wiek, płeć, choroby współistniejące, rodzaj nowotworu, stan zaawansowania choroby, etap leczenia bądź czas od ostatniego leczenia. Podkreślono, że szczególnie narażona wydaje się grupa pacjentów z nowotworami pochodzenia szpikowego, przede wszystkim ostrą białaczką szpikową i zespołem mielodysplastycznym [83].

Wśród osób z chorobami hematologicznymi i po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*), w przypadku sezonowych zakażeń koronawirusami (nie SARS-CoV-2), zidentyfikowano następujące czynniki ryzyka zakażenia i ciężkiego przebiegu: wiek powyżej 50 lat, przyjmowanie kortykosteroidów, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, limfopenia, neutropenia i hipogammaglobulinemia (IgG < 4 g/l) [84, 85].

Badacze z Wielkiej Brytanii, przy użyciu platformy analitycznej OpenSAFELY, przeanalizowali współczynnik ryzyka zgonu w przypadku nowotworów układu krwiotwórczego oraz nowotworów niehematologicznych. Stwierdzono, że wyższe ryzyko zgonu występuje u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, ze współczynnikiem ryzyka (HR, *hazard ratio*) 1,88 (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,55–2,29) u osób zdiagnozowanych ponad 5 lat temu; HR dla zgonu wzrósł do 3,52 (2,41–5,14) u zdiagnozowanych w ostatnim roku. W odniesieniu do nowotworów niehematologicznych ryzyko zgonu z HR 0,97 (0,88–1,06) u osób zdiagnozowanych ponad 5 lat temu wzrosło do HR 1,56 (1,29–1,89) u zdiagnozowanych w ostatnim roku [86].

Ze względu na wystąpienie pandemii na całym świecie odroczone wiele interwencji terapeutycznych, w tym takich metod leczenia, jak HSCT czy terapia limfocytami CAR-T. Przeciwnowotworowa terapia CAR-T jest nową strategią leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną oraz niektórych typów chłoniaków. Terapia ta okazała się bardzo skuteczna, szczególnie u pacjentów ze złym rokowaniem. Niestety, jest związana ze znaczną toksycznością (występowanie cytopenii, zespołu uwalniania cytokin [CRS, *cytokine release syndrome*] oraz neurotoksyczności). Limfocyty CAR-T anty-CD19 mogą powodować przedłużoną aplazję limfocytów B i niezdolność do produkcji przeciwciał niezbędnych w wielu chorobach, co może być istotne w przypadku COVID-19 [87, 88].

Europejskie Towarzystwo ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT, *European Society for Blood and Marrow Transplantation*) wydało zalecenia dotyczące zabiegu HSCT oraz terapii CAR-T w czasie pandemii COVID-19. Przed HSCT należy przeprowadzić analizę korzyści wynikających z leczenia oraz ocenę ryzyka związanego z sytuacją epidemiologiczną. Decyzję należy podejmować indywidualnie w odniesieniu do każdego chorego. Według zaleceń EBMT, osoby pracujące z pacjentami hematologicznymi, u których wystąpiły objawy infekcji, powinny pozostać w domu. Zdecydowanie zaleca się wykonywanie badań w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 personelowi medycznemu, ponieważ objawy mogą być nietypowe i bardzo łagodne. Kluczowe znaczenie mają szkolenie personelu w zakresie odpowiednich procedur, w tym opieki nad osobami z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem, oraz zapewnienie odpowiedniego dostępu do środków ochrony osobistej. Istotnym zagadnieniem jest również planowanie ewentualnego niedoboru personelu oraz rozważenie organizacji pracy zmianowej.

Wizyty ambulatoryjne powinny być w miarę możliwości odraczane lub zastępowane teleporadami, jeśli uzna się to za stosowne i wykonalne.

Osoby odwiedzające nie powinny przebywać na oddziałach transplantologii. Mogą istnieć wyjątki dla rodziców dzieci po HSCT. Przed wejściem na oddział u rodzica należy rozważyć przeprowadzenie testów na obecność SARS-CoV-2.

Pacjentów po zabiegu HSCT lub terapii CAR-T uważa się za osoby o znacznie ograniczonej odporności i powinni maksymalnie ograniczać ryzyko zakażenia i ściśle przestrzegać zachowań profilaktycznych, takich jak higiena rąk i dystans społeczny. Pacjenci powinni powstrzymać się od podróży, a jeśli podróż zostanie uznana za absolutnie konieczną, to zaleca się odbycie jej prywatnym samochodem zamiast środkami transportu publicznego. Pacjenci, u których jest planowane przeszczepienie lub terapia limfocytami CAR-T, powinni się starać zminimalizować ryzyko zakażenia poprzez 14-dniową izolację w domu przed rozpoczęciem procedury kondycjonowania.

Wszyscy pacjenci powinni zostać przebadani w kierunku zakażenia SARS-COV-2 przed udaniem się na oddział transplantologii. Optymalnie miejsce dla pacjentów z objawami choroby oczekujących na wyniki badania w kierunku COVID-19 powinno się znajdować poza oddziałem transplantologii.

Dostęp do komórek macierzystych może być zmniejszony z powodu zakażenia dawcy, z przyczyn logistycznych w ośrodkach pobierania,

przeciążeniem systemu opieki zdrowotnej lub ograniczeniami w podróżowaniu przez granice międzynarodowe. Należy brać również pod uwagę sytuację w lokalnych centrach krwiodawstwa i dostępność preparatów krwi.

Zaleca się zabezpieczenie dostępu do komórek macierzystych poprzez zamrożenie materiału przeszczepianego (produktu z aferezy, szpiku) przed rozpoczęciem kondycjonowania oraz w sytuacjach, w których nie jest możliwe pozyskanie alternatywnego dawcy. Preferuje się stosowanie krwi obwodowej, chyba że istnieją silne wskazania do wykorzystania szpiku kostnego.

W ciągu 28 dni przed donacją dawcy powinni szczególnie przestrzegać zasad higieny i pozostać w takiej izolacji społecznej, jaka tylko jest możliwa w tym okresie. Dawcy powinni pozostawać bez objawów chorobowych przez co najmniej 14 (a najlepiej 21) dni, by donacja mogła nastąpić. Zaleca się przebadanie dawców na obecność COVID-19 przed rozpoczęciem procedury mobilizacji. Dawca, u którego wykryto SARS-CoV-2, nie powinien być dopuszczony do donacji.

W przypadku bliskiego kontaktu z osobą, u której zdiagnozowano SARS-CoV-2, dawcę wyklucza się na co najmniej 28 dni. Jeśli jednak przeszczepienie u pacjenta jest pilne, dawca pozostaje całkowicie zdrowy, wynik testu na SARS-CoV-2 jest ujemny i nie ma odpowiednich alternatywnych dawców, to można rozważyć wcześniejsze pobranie pod warunkiem dokładnej oceny ryzyka [89].

## Podsumowanie

Potencjał pandemiczny dla CoV pozostaje dużym zagrożeniem dla ludzi, szczególnie że nie jest dostępne żadne konkretne leczenie. Długi czas inkubacji i często bezobjawowy przebieg zakażenia pozwalają na łatwe rozprzestrzenianie się tego wirusa wśród ludzi. Ważne są wczesna identyfikacja i izolacja pacjentów.

Na podstawie obecnej wiedzy można wysnuć wnioski, że pobieranie wymazów nie powinno ograniczać się tylko do gardła. Warte rozważenia oprócz stosowania testów molekularnych wydają się testy serologiczne, by potwierdzić nosicielstwo wirusa.

Należy stosować środki kontroli zakażeń w szpitalach i zabezpieczać pracowników ochrony zdrowia przed zakażeniem i zapobiegać epidemiom szpitalnym.

Obecnie większość pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 nie wymaga leczenia.

Unikanie zakażenia jest najważniejszą strategią dla osób starszych, a bardzo duże znaczenie ma zapewnienie odpowiedniego dystansu społecznego w miejscach zgromadzeń tej wrażliwej populacji. Zadaniem wytworzonej szczepionki będzie wywoływanie skutecznej odpowiedzi ochronnej również u osób starszych.

Leczenie przeciwwirusowe i immunomodulujące jest obecnie obszarem intensywnych badań.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Imperial College London. Report 2: estimating the potential total number of novel coronavirus cases in Wuhan City, China. Jan 2020. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-globalinfectious-disease-analysis/news--wuhan-coronavirus>. (April 29, 2020).
2. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(3): 181–192, doi: [10.1038/s41579-018-0118-9](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9), indexed in Pubmed: [30531947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30531947/).
3. WHO. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> (March 18, 2020).
4. Chu H, Zhou J, Wong BHY, et al. Productive replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus in monocyte-derived dendritic cells modulates innate immune response. *Virology*. 2014; 454-455: 197–205, doi: [10.1016/j.virol.2014.02.018](https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.02.018), indexed in Pubmed: [24725946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24725946/).
5. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966; 121(1): 190–193, doi: [10.3181/00379727-121-30734](https://doi.org/10.3181/00379727-121-30734), indexed in Pubmed: [4285768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4285768/).
6. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348(20): 1967–1976, doi: [10.1056/NEJM-0a030747](https://doi.org/10.1056/NEJM-0a030747), indexed in Pubmed: [12690091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12690091/).
7. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012; 367(19): 1814–1820, doi: [10.1056/NEJM-0a1211721](https://doi.org/10.1056/NEJM-0a1211721), indexed in Pubmed: [23075143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23075143/).
8. Ren W, Li W, Yu M, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005; 310(5748): 676–679, doi: [10.1126/science.1118391](https://doi.org/10.1126/science.1118391), indexed in Pubmed: [16195424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16195424/).
9. Ithete NL, Stoffberg S, Corman VM, et al. Close relative of human Middle East respiratory syndrome coronavirus in bat, South Africa. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(10): 1697–1699, doi: [10.3201/eid1910.130946](https://doi.org/10.3201/eid1910.130946), indexed in Pubmed: [24050621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24050621/).
10. Zhang T, Wu Q, Zhang Z, et al. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol*. 2020; 30(7): 1346–1351.e2, doi: [10.1016/j.cub.2020.03.022](https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022), indexed in Pubmed: [32197085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197085/).
11. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol*. 2012;

- 86(7): 3995–4008, doi: [10.1128/JVI.06540-11](https://doi.org/10.1128/JVI.06540-11), indexed in Pubmed: [22278237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22278237/).
12. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, et al. Discovery of a novel coronavirus, China Rattus coronavirus HKU24, from Norway rats supports the murine origin of Betacoronavirus 1 and has implications for the ancestor of Betacoronavirus lineage A. *J Virol.* 2015; 89(6): 3076–3092, doi: [10.1128/JVI.02420-14](https://doi.org/10.1128/JVI.02420-14), indexed in Pubmed: [25552712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25552712/).
  13. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections—more than just the common cold. *JAMA.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1001/jama.2020.0757](https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757), indexed in Pubmed: [31971553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971553/).
  14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5), indexed in Pubmed: [31986264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/).
  15. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199–1207, doi: [10.1056/NEJMoa2001316](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316), indexed in Pubmed: [31995857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31995857/).
  16. 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; 395(10223): 507–513, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7), indexed in Pubmed: [32007143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/).
  17. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1708–1720, doi: [10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032).
  18. Adachi D, Johnson G, Draker R, et al. Comprehensive detection and identification of human coronaviruses, including the SARS-associated coronavirus, with a single RT-PCR assay. *J Virol Methods.* 2004; 122(1): 29–36, doi: [10.1016/j.jviromet.2004.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2004.07.008), indexed in Pubmed: [15488617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15488617/).
  19. Setianingsih TY, Wiyatno A, Hartono TS, et al. Detection of multiple viral sequences in the respiratory tract samples of suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus patients in Jakarta, Indonesia 2015–2016. *Int J Infect Dis.* 2019; 86: 102–107, doi: [10.1016/j.ijid.2019.06.022](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.06.022), indexed in Pubmed: [31238156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31238156/).
  20. Wan Z, Zhang Y, He Z, et al. A melting curve-based multiplex RT-qPCR assay for simultaneous detection of four human coronaviruses. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(11), doi: [10.3390/ijms17111880](https://doi.org/10.3390/ijms17111880), indexed in Pubmed: [27886052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27886052/).
  21. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020; 25(3), doi: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045), indexed in Pubmed: [31992387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992387/).
  22. 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; 9(1): 386–389, doi: [10.1080/22221751.2020.1729071](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071), indexed in Pubmed: [32065057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065057/).
  23. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(5): 565–574, doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1), indexed in Pubmed: [32213337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213337/).
  24. Lomoro P, Verde F, Zerboni F, et al. COVID-19 pneumonia manifestations at the admission on chest ultrasound, radiographs, and CT: single-center study and comprehensive radiologic literature review. *Eur J Radiol Open.* 2020; 7: 100231, doi: [10.1016/j.ejro.2020.100231](https://doi.org/10.1016/j.ejro.2020.100231), indexed in Pubmed: [32289051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289051/).
  25. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from non-COVID-19 viral pneumonia at chest CT. *Radiology.* 2020; 296(2): E46–E54, doi: [10.1148/radiol.2020200823](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823), indexed in Pubmed: [32155105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32155105/).
  26. Hope MD, Raptis CA, Shah A, et al. six signatories. A role for CT in COVID-19? What data really tell us so far. *Lancet.* 2020; 395(10231): 1189–1190, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30728-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30728-5), indexed in Pubmed: [32224299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224299/).
  27. Pan Y, Guan H, Zhou S, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol.* 2020; 30(6): 3306–3309, doi: [10.1007/s00330-020-06731-x](https://doi.org/10.1007/s00330-020-06731-x), indexed in Pubmed: [32055945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32055945/).
  28. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Viol J.* 2019; 16(1): 69, doi: [10.1186/s12985-019-1182-0](https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0), indexed in Pubmed: [31133031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133031/).
  29. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579(7798): 270–273, doi: [10.1038/s41586-020-2012-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7), indexed in Pubmed: [32015507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/).
  30. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224): 565–574, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8), indexed in Pubmed: [32007145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007145/).
  31. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, et al. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther.* 2010; 128(1): 119–128, doi: [10.1016/j.pharmthera.2010.06.003](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.06.003), indexed in Pubmed: [20599443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20599443/).
  32. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2): 271–280. e8, doi: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052), indexed in Pubmed: [32142651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/).
  33. Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 424–432, doi: [10.1002/jmv.25685](https://doi.org/10.1002/jmv.25685), indexed in Pubmed: [31981224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981224/).
  34. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017; 39(5): 529–539, doi: [10.1007/s00281-017-0629-x](https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x), indexed in Pubmed: [28466096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28466096/).
  35. Deng X, van Geelen A, Buckley AC, et al. Coronavirus endoribonuclease activity in porcine epidemic diarrhea virus suppresses type I and type III interferon responses. *J Virol.* 2019; 93(8), doi: [10.1128/JVI.02000-18](https://doi.org/10.1128/JVI.02000-18), indexed in Pubmed: [30728254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30728254/).
  36. Zumla A, Hui D, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *The Lancet.* 2015; 386(9997): 995–1007, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60454-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60454-8), indexed in Pubmed: [26049252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26049252/).
  37. Chen J, Lau YF, Lamirande EW, et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol.* 2010; 84(3): 1289–1301, doi: [10.1128/JVI.01281-09](https://doi.org/10.1128/JVI.01281-09), indexed in Pubmed: [19906920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19906920/).
  38. Liu J, Wu P, Gao F, et al. Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A\*2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitope stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. *J Virol.* 2010; 84(22): 11849–11857, doi: [10.1128/JVI.01464-10](https://doi.org/10.1128/JVI.01464-10), indexed in Pubmed: [20844028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20844028/).
  39. Keicho N, Itoyama S, Kashiwase K, et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe acute respiratory syndrome in the Vietnamese population. *Hum Immunol.* 2009; 70(7): 527–531, doi: [10.1016/j.humimm.2009.05.006](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.05.006), indexed in Pubmed: [19445991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19445991/).
  40. Chen YMA, Liang SY, Shih YP, et al. Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate

- in Taiwan in 2003. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(2): 359–365, doi: [10.1128/JCM.44.2.359-365.2006](https://doi.org/10.1128/JCM.44.2.359-365.2006), indexed in Pubmed: [16455884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16455884/).
41. Wang SF, Chen KH, Chen M, et al. Human-leukocyte antigen class I Cw 1502 and class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to severe acute respiratory syndrome (SARS) infection. *Viral Immunol.* 2011; 24(5): 421–426, doi: [10.1089/vim.2011.0024](https://doi.org/10.1089/vim.2011.0024), indexed in Pubmed: [21958371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21958371/).
  42. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4): 420–422, doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X), indexed in Pubmed: [32085846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085846/).
  43. Wu F, Zhao Su, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020; 579(7798): 265–269, doi: [10.1038/s41586-020-2008-3](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3), indexed in Pubmed: [32015508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015508/).
  44. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Nat Sci Rev.* 2020; 7(6): 998–1002, doi: [10.1093/nsr/nwaa041](https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041).
  45. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, et al. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.* 2008; 133(1): 13–19, doi: [10.1016/j.virusres.2007.02.014](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.014), indexed in Pubmed: [17374415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17374415/).
  46. Fan YY, Huang ZT, Li Li, et al. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Arch Virol.* 2009; 154(7): 1093–1099, doi: [10.1007/s00705-009-0409-6](https://doi.org/10.1007/s00705-009-0409-6), indexed in Pubmed: [19526193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19526193/).
  47. Liu W, Fontanet A, Zhang PH, et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2006; 193(6): 792–795, doi: [10.1086/500469](https://doi.org/10.1086/500469), indexed in Pubmed: [16479513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16479513/).
  48. Okba NMA, Müller MA, Li W, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 — specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(7): 1478–1488, doi: [10.3201/eid2607.200841](https://doi.org/10.3201/eid2607.200841).
  49. Guo Li, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 778–785, doi: [10.1093/cid/ciaa310](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310), indexed in Pubmed: [32198501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198501/).
  50. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(11), doi: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266), indexed in Pubmed: [32209163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209163/).
  51. Xiang F, Wang X, He X, et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/cid/ciaa461](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461), indexed in Pubmed: [32306047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32306047/).
  52. van den Brink EN, Ter Meulen J, Cox F, et al. Molecular and biological characterization of human monoclonal antibodies binding to the spike and nucleocapsid proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2005; 79(3): 1635–1644, doi: [10.1128/JVI.79.3.1635-1644.2005](https://doi.org/10.1128/JVI.79.3.1635-1644.2005), indexed in Pubmed: [15650189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15650189/).
  53. Baruah V, Bose S. Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020; 92(5): 495–500, doi: [10.1002/jmv.25698](https://doi.org/10.1002/jmv.25698), indexed in Pubmed: [32022276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32022276/).
  54. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; 367(6483): 1260–1263, doi: [10.1126/science.abb2507](https://doi.org/10.1126/science.abb2507), indexed in Pubmed: [32075877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32075877/).
  55. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 367(6485): 1444–1448, doi: [10.1126/science.abb2762](https://doi.org/10.1126/science.abb2762), indexed in Pubmed: [32132184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132184/).
  56. Tian X, Li C, Huang A, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 382–385, doi: [10.1080/22221751.2020.1729069](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069), indexed in Pubmed: [32065055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065055/).
  57. Wang C, Li W, Drabek D, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 2251, doi: [10.1038/s41467-020-16256-y](https://doi.org/10.1038/s41467-020-16256-y), indexed in Pubmed: [32366817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366817/).
  58. Li G, Smithey MJ, Rudd BD, et al. Age-associated alterations in CD8 $\alpha$ <sup>+</sup> dendritic cells impair CD8 T-cell expansion in response to an intracellular bacterium. *Aging Cell.* 2012; 11(6): 968–977, doi: [10.1111/j.1474-9726.2012.00867.x](https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00867.x), indexed in Pubmed: [22862959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22862959/).
  59. Chinn IK, Blackburn CC, Manley NR, et al. Changes in primary lymphoid organs with aging. *Semin Immunol.* 2012; 24(5): 309–320, doi: [10.1016/j.smim.2012.04.005](https://doi.org/10.1016/j.smim.2012.04.005), indexed in Pubmed: [22559987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22559987/).
  60. Naylor K, Li G, Vallejo AN, et al. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J Immunol.* 2005; 174(11): 7446–7452, doi: [10.4049/jimmunol.174.11.7446](https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.11.7446), indexed in Pubmed: [15905594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15905594/).
  61. Pawelec G, Weng NP. Can an effective SARS-CoV-2 vaccine be developed for the older population? *Immun Ageing.* 2020; 17: 8, doi: [10.1186/s12979-020-00180-2](https://doi.org/10.1186/s12979-020-00180-2), indexed in Pubmed: [32300370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32300370/).
  62. Ferner RE, Aronson JK, Ferner RE, et al. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ.* 2020; 369: m1313, doi: [10.1136/bmj.m1313](https://doi.org/10.1136/bmj.m1313), indexed in Pubmed: [32241880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32241880/).
  63. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020; 18(1): 164, doi: [10.1186/s12967-020-02339-3](https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3), indexed in Pubmed: [32290839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290839/).
  64. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24(1): 44–46, doi: [10.1007/s10096-004-1271-9](https://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9), indexed in Pubmed: [15616839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15616839/).
  65. Zhou B, Zhong N, Guan Yi. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med.* 2007; 357(14): 1450–1451, doi: [10.1056/NEJMc070359](https://doi.org/10.1056/NEJMc070359), indexed in Pubmed: [17914053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17914053/).
  66. Hung IFN, To KKw, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(4): 447–456, doi: [10.1093/cid/ciq106](https://doi.org/10.1093/cid/ciq106), indexed in Pubmed: [21248066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21248066/).
  67. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1001/jama.2020.4783](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783), indexed in Pubmed: [32219428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219428/).
  68. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest.* 2020; 130(6): 2757–2765, doi: [10.1172/JCI138745](https://doi.org/10.1172/JCI138745), indexed in Pubmed: [32254064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32254064/).
  69. Tian X, Li C, Huang A, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 382–385, doi: [10.1080/22221751.2020.1729069](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069), indexed in Pubmed: [32065055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065055/).
  70. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11(12): 836–848, doi: [10.1038/nrmicro3143](https://doi.org/10.1038/nrmicro3143), indexed in Pubmed: [24217413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24217413/).
  71. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb*

- Haemost. 2020; 18(7): 1738–1742, doi: [10.1111/jth.14850](https://doi.org/10.1111/jth.14850), indexed in Pubmed: [32302438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302438/).
72. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50(2): 298–301, doi: [10.1007/s11239-020-02162-z](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02162-z), indexed in Pubmed: [32476080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32476080/).
  73. Diehl JL, Peron N, Chocron R, et al. Respiratory mechanics and gas exchanges in the early course of COVID-19 ARDS: a hypothesis-generating study. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1): 95, doi: [10.1186/s13613-020-00716-1](https://doi.org/10.1186/s13613-020-00716-1), indexed in Pubmed: [32676824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32676824/).
  74. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(2): 120–128, doi: [10.1056/NEJMoa2015432](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432), indexed in Pubmed: [32437596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437596/).
  75. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 191: 145–147, doi: [10.1016/j.thromres.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013), indexed in Pubmed: [32291094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094/).
  76. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(5): 1023–1026, doi: [10.1111/jth.14810](https://doi.org/10.1111/jth.14810), indexed in Pubmed: [32338827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32338827/).
  77. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(5): 1094–1099, doi: [10.1111/jth.14817](https://doi.org/10.1111/jth.14817), indexed in Pubmed: [32220112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/).
  78. White D, MacDonald S, Bull T, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50(2): 287–291, doi: [10.1007/s11239-020-02145-0](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02145-0), indexed in Pubmed: [32445064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445064/).
  79. Gavillet M, Carr Klappert J, Spertini O, et al. Acute leukemia in the time of COVID-19. *Leuk Res*. 2020 [Epub ahead of print]; 92: 106353, doi: [10.1016/j.leukres.2020.106353](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106353), indexed in Pubmed: [32251934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251934/).
  80. Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, et al. A war on two fronts: cancer care in the time of COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020; 172(11): 756–758, doi: [10.7326/M20-1133](https://doi.org/10.7326/M20-1133), indexed in Pubmed: [32219410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219410/).
  81. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020; 21(3): 335–337, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6), indexed in Pubmed: [32066541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32066541/).
  82. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. Infectious Diseases Society of America, Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(3): e44–100, doi: [10.1093/cid/cit684](https://doi.org/10.1093/cid/cit684), indexed in Pubmed: [24311479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24311479/).
  83. El-Sharkawi D, Iyengar S. Haematological cancers and the risk of severe COVID-19: exploration and critical evaluation of the evidence to date. *Br J Haematol*. 2020; 190(3): 336–345, doi: [10.1111/bjh.16956](https://doi.org/10.1111/bjh.16956), indexed in Pubmed: [32559308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559308/).
  84. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(2): 258–266, doi: [10.1093/cid/cis844](https://doi.org/10.1093/cid/cis844), indexed in Pubmed: [23024295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23024295/).
  85. Hakki M, Rattray RM, Press RD. The clinical impact of coronavirus infection in patients with hematologic malignancies and hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Clin Virol*. 2015; 68: 1–5, doi: [10.1016/j.jcv.2015.04.012](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.04.012), indexed in Pubmed: [26071326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071326/).
  86. Williamson E, Walker A, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients, doi: [10.1101/2020.05.06.20092999](https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999).
  87. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371(16): 1507–1517, doi: [10.1056/NEJMoa1407222](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407222), indexed in Pubmed: [25317870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25317870/).
  88. Bachanova V, Perales MA, Abramson JS. Modern management of relapsed and refractory aggressive B-cell lymphoma: a perspective on the current treatment landscape and patient selection for CAR T-cell therapy. *Blood Rev*. 2020; 40: 100640, doi: [10.1016/j.blre.2019.100640](https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100640), indexed in Pubmed: [31780119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31780119/).
  89. Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1038/s41409-020-0919-0](https://doi.org/10.1038/s41409-020-0919-0), indexed in Pubmed: [32404975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404975/).