ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۲۷، شماره۵، آذر و دی ۱۴۰۱(شماره پی در پی ۱۵۴)

مقاله پژوهشی

مروری بر تغییرات ژنتیکی و فرار ویروس SARS-CoV-2 از پاسخ‌های ایمنی

کوثر مبارکی دیل[۱]، وحیده طهماسبی[۱]، فرزین هادی‌نیا[۲]، ابوالقاسم هادی‌نیا[۳]*

[۱]کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، [۲]گروه میکرب‌شناسی و ویروس شناسی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، [۳]مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران

تاریخ وصول: ۱۴۰۱/۰۲/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۶/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: ویروسSARS-CoV-2 الگوهای خاصی از تنوع ژنتیکی در ژنوم را بیان می‌کند. این تغییرات در ویروس و تنوع ژنتیکی آن در جمعیت‌های انسانی می‌تواند انتقال ویروس و شدت بیماری کووید-۱۹ را تعیین کند. تنوع ژنتیکی و تفاوت‌های ایمنی در جمعیت‌های انسانی می‌تواند، نیروی محرکه در تکامل ویروس و فرار آن از سیستم ایمنی باشد. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات ژنتیکی و راه‌های فرار ویروس SARS-CoV-2 از دست پاسخ‌های ایمنی بود.

روش بررسی: در این مقاله مروری که در سال ۱۴۰۰ در دانشگاه علوم پزشکی یاسوج انجام شد، مطالعات منتشر شده در پایگاه‌های الکترونیکی؛ پاپ مد، ساینس دایرکت، الزویر، اسکوپوس و گوگل اسکولار در خصوص تنوع ژنتیکی ویروسSARS-CoV-2 و راه‌های گریز آن از سیستم ایمنی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد، جهش‌های مختلفی در انواع ویروسSARS-CoV-2 مشاهده شده است، تعدادی از این جهش‌ها بر ویژگی‌های ویروسی مانند عفونت و شدت بیماری کووید-۱۹مؤثر هستند و با توانایی فرار از پاسخ‌های ایمنی مرتبط بوده و می‌توانند منجر به مهار پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی شوند.

نتیجه‌گیری: با شناسایی انواع جهش‌های ویروسSARS-CoV-2 و ارتباط آنها با راه‌های فرار از سیستم ایمنی می‌توان به روش‌های درمانی مؤثر و هم‌چنین دستیابی به واکسن‌هایی با کارایی و اثربخشی بیشتر امیدوار بود.

واژه‌های کلیدی: کووید-۱۹، تنوع ژنتیکی، سیستم ایمنی

***نویسنده مسئول: ابوالقاسم هادی‌نیا،** یاسوج، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی
Email: ahadinia@yahoo.com

مقدمه

بیماری کووید-۱۹ که در حال حاضر یک پاندمی جهانی است، به وسیله کرونا ویروس سندروم حاد تنفسی ۲ (SARS-CoV-2) [1] ایجاد می‌شود. این ویروس اولین بار در دسامبر سال ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین شناسایی شد و سازمان بهداشت جهانی در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ بیماری کووید-۱۹ را همه‌گیری جهانی اعلام کرد. ویروسSARS-CoV-2 نوعی ویروس RNA دار است. ژنوم این ویروس به طور دایم در حال تغییرات ژنتیکی است و می‌تواند جهش‌هایی در پروتئین spike خود ایجاد کند که باعث مقاومت ویروس به آنتی‌بادی‌های ناشی از تزریق واکسن شوند، ولی به طور کلی امکان تغییرات آنتی‌ژنی در کروناویروس‌ها بسیار کم است. این موضوع، شاید به این دلیل باشد که کرونا ویروس‌ها نرخ جهش کمتری نسبت به سایر ویروس‌های RNA دار دارند(۱). این ویروس می‌تواند هر دو نوع پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی را تحریک کند. التهاب کنترل نشده ناشی از ایمنی ذاتی منجر به آسیب بافتی می‌شود(۲). این ویروس به طور کلی بسیاری از استراتژی‌های فرار ایمنی را به دست آورده است. SARS-CoV-2 برای فرار از دست پاسخ‌های ایمنی میزبان از مکانیسم‌های مختل کردن سیگنال INF-I و مهار سیگنال‌های پایین دست، افزایش تولید سیتوکاین‌های التهابی و افزایش بیان گیرنده مهاری PD1 روی سلول‌های T استفاده می‌کند. این ویروس هم‌چنین با بیان کاهشی مولکول‌های MHC کلاس I و II باعث کاهش فعال شدن سلول‌های T می‌شود و شیفت پاسخ‌هایTh1 به سمت Th2 رخ می‌دهد(٤ و ٣).

SARS-CoV-2 یک ویروسRNA دار با سنس مثبت و پوشش دار متعلق به خانواده کرونا ویریده، زیر گروه ارتوکروناویرینه است(۵). دو چارچوب خوانش باز(ORF1a (~13.2 kb[2] و ORF1b(~8.1 kb حدود دو سوم از ژنوم آن را اشغال می‌کنند(٦). ژنوم این ویروس به طور دایم در حال تغییرات ژنتیکی است و می‌تواند جهش‌هایی در پروتئین spike(پروتئین سطحی ویروس که عامل بیماری‌زایی است) ایجاد کند که این جهش‌ها در مقاومت ویروس به آنتی‌بادی‌های ناشی از تزریق واکسن مؤثر هستند(۸ و ۷). با اتصال پروتئین S سطح غشای ویروس، به گیرنده‌های آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین انسانی (hACE2)[3] سلول میزبان، ویروس وارد سلول می‌شود. گیرنده hACE2 روی سلول‌های آلوئولار تیپ ۲ مخاط بینی، دستگاه تنفسی فوقانی و هم‌چنین بر سطح سلول‌های اندوتلیوم، قلب، کلیه و سلول‌های روده وجود دارد. پس از اتصال SARS-CoV-2 به گیرنده، ویروس از طریق اندوسیتوز وارد سلول شده، RNA ویروس وارد سیتوپلاسم شده و از امکانات سلول برای تکثیر خود استفاده می کند(۹).[1] ویروس SARS-CoV-2 می‌تواند به مولکول غیر اینتگرینی چسبندگی دریافت‌گر ۳ اختصاصی سلول‌های دندریتیک(DC-SIGN)[4] موجود در سطح سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها متصل شود(۱۰). گیرنده CD147 نیز در تهاجم ویروس به سلول‌های میزبان نقش دارد(۹). ژن‌های پروتئین‌های ساختاری اصلی در همه کرونا ویروس‌ها به ترتیب ′۳–′۵ به

1-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
2-Open-Reading Frames
3-Human Angiotensin-Converting Enzyme 2
4-Dendritic Cell-Specific Intercellular Adhesion Molecule-3 Grabbing Non-Integrin

صورت؛ M, E, S و N وجود دارند. چهار پروتئین ساختاری اصلی که شامل؛ پروتئین‌های اسپایک(S)، غشاء(M)، پوشش(E) و نوکلئوکپسید(N) هستند به وسیله ORFهای ۱۰ و ۱۱ کد می‌شوند(۱۱).

برخلاف ویروس‌های آنفولانزا، ویروس کرونا با سرعت کمتری تکامل یافته و جهش می‌یابد. اگر سویه‌ای که اکنون افراد را آلوده می‌کند را با نوع اولیه‌ای که در ووهان منتشر شده است، مقایسه کنیم، ۲۵ جهش قابل مشاهده است، این مقدار کمی بیش از دو جهش در ماه است. به منظور مبارزه با همه‌گیری SARS-CoV-2 گروه‌های تحقیقاتی، داده‌های توالی ژنوم ویروس را از طریق سازمان ابتکار جهانی اشتراک‌گذاری داده‌های آنفلوانزا (GISAID)[1] به اشتراک گذاشته‌اند. در حالی که اکثر جهش‌ها تأثیر قابل توجهی ندارند، برخی از جهش‌ها ممکن است یک مزیت انتخابی مانند افزایش قابلیت انتقال به ویروس ارایه دهند. چنین جهش‌هایی باعث نگرانی هستند و نیاز به نظارت دقیق دارند(۱۲).

با توجه تغییرات مکرر ژنتیکی ویروس و در نتیجه فرار آن از دست پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی، هدف از این مطالعه بررسی تغییرات ژنتیکی و راه های فرار ویروس SARS-CoV-2 از دست پاسخ‌های ایمنی بود.

روش بررسی

در این مطالعه مروری که در سال ۱۴۰۰ در دانشگاه علوم پزشکی یاسوج انجام شد، نتایج پژوهش‌های منتشر شده در پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی معتبر ازجمله؛ پاپ مد، ساینس دایرکت، الزویر،اسکوپوس و گوگل اسکولار با استفاده از کلید واژه‌های؛ کووید۱۹ــ، SARS-CoV-2، تنوع ژنتیکی و فرار از دست سیستم ایمنی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این بررسی‌ها در خصوص تنوع ژنتیکی ویروسSARS-CoV-2 و راه‌های گریز آن از پاسخ های سیستم ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی وابسته به سلول و هومورال به صورت مقاله مروری منتشر شد.

یافته‌ها

نتایج مطالعات انجام شده نشان داد، سه نوع جهش نگران کننده که به سرعت در کشورهای مختلف غالب شده‌اند، عبارتند از؛ واریته‌ی B.1.1.7 (VOC-202012/01) یا سویه آلفا با ۲۳ جهش و ۱۷ تغییر اسید آمینه، که اولین بار در ۱۴ دسامبر۲۰۲۰ در بریتانیا گزارش شد، واریته‌ی501Y.V2 (B.1.351) یا سویه بتا با ۲۳ جهش و ۱۷ تغییر اسید آمینه، که ابتدا در آفریقای جنوبی در ۱۸ دسامبر ۲۰۲۰ گزارش شد و واریته‌ی P.1 (B.1.1.28.1) یا سویه گاما با ۳۵ جهش و ۱۷ تغییر اسید آمینه که در ۱۲ ژانویه ۲۰۲۱ در برزیل گزارش شد(۱۳). هشت جهش از واریته B.1.1.7 در گلیکوپروتئین S، از جمله N501Y در ناحیه دومین اتصال گیرنده، حذف، و P681H در محل برش پروتئاز فورین هستند. همه این جهش‌ها می‌توانند به طور قابل توجهی بر پیوند ACE2 و تکثیر ویروس تأثیر

1- Global Initiative on Sharing All Influenza Data

بگذارند(۱٤). این واریته با عفونت‌های شدیدتر همراه نیست، اما مسری‌تر بودن آن در ژانویه ۲۰۲۱ منجر به بالاترین نرخ مرگ و میر در بریتانیا از زمان شروع همه‌گیری شد. واریته B.1.351 (501Y.V2)، حامل ۸ جهش مشخص در پروتئین S است و ممکن است قابلیت انتقال را افزایش داده باشد، اما تا به امروز هیچ تغییری در شدت بیماری نشان داده نشده است و در چندین کشور اروپایی شناسایی شده است. واریته P.1 شامل ۲۰ جهش منحصر به فرد است که برخی از آنها می توانند مسئول فرار از دست آنتی‌بادی‌ها باشند. هر سه واریته دارای جهش N501Y هستند، که اسید آمینه آسپاراژین(N) را به تیروزین(Y) در موقعیت ۵۰۱ در ناحیه دومین اتصال به گیرنده (RBD)[1] پروتئین S تغییر می‌دهد. واریته‌های 501Y.V2 و P.1 هر دو دارای دو جهش اضافی K417N/T و E484K در ناحیه RBD هستند. این جهش ها میل پیوندی RBD را به گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) افزایش می دهند(۱۲).

یکی دیگر از واریانت‌های جدید واریانت اومیکرون می‌باشد که حدود نیمی از جهش‌های این واریانت در پروتئین ترایمری S به خصوص ناحیه RBD رخ می دهد(۱٦ و ۱۵). شبیه‌سازی‌های مولکولی نشان دادند جهش سه گانه K417N-E484K-N501Y باعث تغییرات ساختاری بزرگتر پروتئین اسپایک(spike) نسبت به جهش N501Y و E484K به تنهایی می‌شود. در مقایسه با واریانت‌های آلفا، بتا، گاما و دلتا، اومیکرون دارای بیشترین میزان جهش در پروتئین‌های S ،E،M،N و ناحیه NSP (NSP1، NSP3، NSP4، NSP5، NSP6 و NSP12) است(۱۷).[3] واریانت اومیکرون ۱۵ جهش در ناحیهRBD دارد در حالی که در واریانت دلتا فقط جهش‌های L452R و T478K در ناحیه RBD مشاهده شد. اومیکرون میزان بالاتری اسید آمینه هیدوفوب(مثل لوسین و فنیل آلانین) در پروتئین S دارد. این اسید آمینه‌ها که در مرکز پروتئین قرار گرفته‌اند، برای پایداری ساختار ضروری هستند(۱۸). تعداد ۸ جهش از۱٦ جهش ناحیه RBD شامل؛K417N، G446S، E484A، Q493R، G496S ، N501Y،Q498R و Y505H در نقاطی که احتمالاً برای اتصال ویروس به گیرنده ACE2 میزبان ضروری‌اند، رخ می‌دهند. پژوهش‌ها نشان دادند جهش‌های N501Y و K417N که در واریانت بتا نیز وجود داشتند، در اتصال ویروس به گیرنده ACE2 انسانی مؤثرند(۱۵). چندین جهش جدید مرتبط با عملکرد پروتئینS در واریانت اومیکرون، منجر به افزایش توانایی فرار ویروس از سیستم ایمنی شده‌اند. جهش‌ها در ناحیه RBDمثل R346K می‌توانند منجر به کاهش اثر خنثی‌سازی آنتی‌بادی‌ها شوند. جهش L452R ممکن است منجر به فرار از ایمنی سلولی و افزایش عفونت شود. جهش‌های P681R، F643L و A701V در نزدیکی ناحیه شکاف S1/S2 ممکن است با افزایش پاتوژنز واریانت دلتا همراه باشند. جهش‌های H655Y و N679K

1-Receptor-Binding Domain

اومیکرون می‌توانند شکاف پروتئین S را افزایش داده و ویروس را مسری‌تر کنند. از سوی دیگر، P681H می‌تواند قابلیت انتقال ویروس را چند برابر کند(۱۹). جهش‌های مشاهده شده در واریانت اومیکرون تقریباً ۳ تا ٤ برابر بزرگ‌تر از جهش‌های واریانت‌های قبل است. این واریانت‌ها دارای جهش G614D می‌باشند. پژوهش‌های قبلی نشان دادند این جهش با افزایش بار ویروسی سیستم تنفسی فوقانی و درگیری افراد جوان‌تر همراهی دارد(۱۵). ساب واریانت XE، از نوترکیبی واریانت‌های BA.1 و BA2 اومیکرون ایجاد شده است. این ساب واریانت شامل ۳ جهش جدید است. جهش‌های NSP3 C3241T و NSP 12 C14599T مشابه‌اند. جهش V1069I در NSP3 مسئول شکستن پلی‌پروتئین‌های ویروسی هنگام تکثیر است. تأثیر این جهش‌ها بر فرار ویروس از سیستم ایمنی و بیماری‌زایی باید مورد بررسی قرار گیرد(۲۰).

چهار نگرانی اصلی ناشی از ظهور واریته‌های جدید؛ اثرات آنها بر انتقال ویروسی، شدت بیماری، میزان عفونت مجدد(به عنوان مثال فرار از دست پاسخ‌های سیستم ایمنی طبیعی) و اثربخشی واکسن (به عنوان مثال، فرار از ایمنی ناشی از واکسن) است(۲۱). متداول‌ترین جهش‌ها در پروتئین S از جمله؛ D614G، N439K و S477N قابلیت انتقال آن را افزایش می‌دهند. جهش D614G (واقع در خارج ازRBD) منجر به جایگزینی آسپاراژین با گلیسین در قسمت C ترمینال پروتئین سطحی S شد. پژوهش‌های قبلی نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به جهش نوع D614G دارای بارهای ویروسی بالاتری در دستگاه تنفسی فوقانی بدون بدتر شدن بیماری هستند(۲۲).

با ورود ویروس به بدن گیرنده‌های تشخیص الگو(PRRs) شامل؛ گیرنده‌های شبه تول(TLRs)، گیرنده های شبه نود (NLRs) و گیرنده های شبه ریگ(RLRs) پروتئین‌های درون سلولی حسگر ایمنی، در سلول‌های اپی‌تلیال ریه و ماکروفاژها تحریک می‌شوند که منجر به تولید INFα/β می‌شود(۲۲). RNA تک رشته‌ای ویروس به وسیله TLR-7 و TLR-8 تشخیص داده می‌شوند. حسگرهای سیتوپلاسمی دیگری مثل TLR-3 و RIG-I/MDA5ممکن است ویروس را حین همانندسازی در سلول به صورت RNA دو رشته‌ای شناسایی کنند که منجر به فعال شدن سیگنال‌های پایین دست مثل NF-κB و IRF3/7 می‌شود(۹). TLR7 و TLR9 از مهم‌ترین گیرنده‌های ویروسی ائوزینوفیل هستند که می‌توانند تولید سیتوکاین‌های التهابی را تحریک کنند(۲٤). طوفان سیتوکاینی در نتیجه عدم کنترل سیستم ایمنی میزبان رخ می‌دهد. علامت اصلی طوفان سیتوکاینی التهاب مداوم است. التهاب سیستمیک منجر به افت فشارخون، شوک و آسیب به بافت‌های ریه، قلب و کلیه می‌شود. علت اصلی این طوفان سیتوکاینی، تولید سیتوکاین‌های پیش‌التهابی IL-6 و TNF می‌باشد(۲۵). ماکروفاژهای $FCN\text{-}1^{+}$ که در مایع برونش و آلوئلار غالب‌اند، توانایی تولید مقدار زیادی سیتوکاین‌های التهابی را دارند و در طوفان

سیتوکاینی نقش دارند. بررسی‌ها نشان می‌دهد تعداد مونوسیت‌های CD14 و CD16 مثبت در این عفونت ویروسی افزایش می‌یابد و منجر به افزایش بیان IL-6 وGM-CSF می‌شود که نقش محوری در طوفان سیتوکاینی دارند(۲۶). ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی(NK) فعالیت ضد ویروسی دارند. در سلول‌های NK بیان NKG2A منجر به کاهش تولید INF ،IL-2 وTNF و کاهش سطح گرآنزیم B می‌شود(۲۱). ائوزینوفیل‌ها درگیری سیستم تنفسی ناشی از تولید نیتریک اکسید(NO) به وسیله نیتریک اکسید سنتاز۲(NOS-2) را محدود می کنند(۲۷).

ویروس SARS-CoV-2 با بیان ژن‌هایی مثل Nsp16 که منجر مهار تولید INFα/β و سیگنال‌های ناشی از آن می‌شوند، پاسخ ایمنی میزبان را مهار می‌کند و به ویروس اجازه همانندسازی، رونویسی و انتقال می‌دهد(۲۸). یکی دیگر از راه‌های فرار ویروس، مکانیسم انتهای ۵'RNA است که ویروس به وسیله آن به طور مستقیم RNA خود را بدون نیاز به اندامک‌های میزبان تغییر می‌دهد، تا از شناسایی به وسیله حسگرهایRNA ایمنی ذاتی میزبان فرار کند(۲۹). از جهت دیگر این ویروس باعث تغییر یوبیکوئیتیناسیون و تخریب حسگرهای RNA سلول‌ها می‌شود. در مجموع، سرکوب مکانیسم‌های ایمنی ذاتی در سلول‌های اپی‌تلیال آلوده، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها به کروناویروس‌های جدید اجازه تکثیر می‌دهند(۳۰).

در هفته‌های اولیه پس از عفونت، پلاسمابلاست‌های تولید کننده آنتی‌بادی با تیتر بالا ایجاد می‌شوند که پس از فاز حاد عفونت به پلاسماسل‌های با عمر طولانی تبدیل می‌شوند. میزان این پلاسمابلاست‌ها ۳ تا ٦ ماه بعد از عفونت به سطح اولیه باز می‌گردند. در فاز حاد عفونت، فنوتیپ‌های دیگر B cell مثل B فعال $CD71^{+}$ گزارش شده‌اند(۳۱). سلول‌های B خاطره‌ای علیه پروتئین S ویروس، ۳۰ تا ۹۰ روز بعد از آلودگی مشاهده می‌شوند و طول عمر حدود ٦ ماه دارند(۲٦). پژوهش‌ها نشان دادند، در عفونت SARS-CoV-2 مشابه SARS-CoV، پاسخ‌های آنتی‌بادی شدید شامل؛ IgG، IgA و IgM با بیماری طولانی‌تر و علایم بالینی شدیدتر همبستگی دارند(۳۳ و ۳۲).

آنتی‌بادی‌های خنثی کننده نقش مهمی در پاکسازی عفونت‌های ویروسی دارند. بررسی عفونت‌های SARS-CoV و MERS-CoV نشان داد، تعداد زیادی از اپی‌توپ‌های پروتئین S، شامل S1-NTD، RBD و S2 قدرت ایمنی‌زایی و پتانسیل بالایی برای تولید آنتی‌بادی خنثی کننده دارند. تعدادی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونالی که S1 را هدف می‌گیرند، منجر به مهار موفقیت‌آمیز گیرنده ACE در شرایط آزمایشگاهی و مدل‌های موشی شده‌اند(۳٤). تولید آنتی‌بادی‌های خنثی کننده علیه پروتئینS ویروس SARS-CoV_2 در چندین مطالعه بالینی در حال انجام است. ناحیه RBD پروتئین S ویروس همسانی کمی با سایر گونه‌های کروناویریده(Coronaviridae) دارد. اگرچه ممکن است واریانت‌های این ویروس نگران کننده باشند، اما سرعت تغییرات این ویروس کم است

و واریانت‌ها باعث کاهش توانایی شناسایی ناحیه RBD پروتئین S به وسیله آنتی‌بادی‌ها نشده‌اند(۳٦ و ۳۵). بر اساس برخی پژوهش‌های انجام شده تیتر آنتی‌بادی خنثی کننده با شدت بیماری کووید-۱۹همبستگی ندارد(۳۷). با وجود کاهش تکثیر ویروس به وسیله IgG خنثی کننده پروتئینS، این آنتی‌بادی می‌تواند از طریق تحریک تولید IL-8 و تجمع ماکروفاژهای التهابی با ایجاد آسیب حاد ریه مرتبط باشد(۳۸). بررسی‌ها نشان دادند، آنتی‌بادی علیه پروتئین S علاوه بر خنثی‌سازی مستقیم، می‌توانند مکانیسم کشندگی با واسطه آنتی‌بادی یا ADCC را طریق سلول‌های NK در شرایط آزمایشگاهی القا کنند(۳۹). IgG1 و IgG3 می‌توانند از طریق اتصال به گیرنده‌های Fcγ سطح NK، نوتروفیل و سایر سلول‌ها، در کشندگی وابسته به آنتی‌بادی نقش داشته باشند. هر چند عملکرد سلول‌های NK در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به علت اختلال در تنظیم سیتوکاین‌ها و افزایش پلاسمایی IL-6 و TNFα کاهش یافته است(٤۰).

جهش E484K در ناحیه RBD ویروس در واریانت‌های P.2، B.1.1.7، منجر به کاهش قابل توجه قدرت خنثی‌سازی آنتی‌بادی‌های تولید شده در افراد کاملاً واکسینه شده می‌شود. واریانت P.1 که دارای ۳ جهش در ناحیه RBD می‌باشد، نیز منجر به کاهش خنثی‌سازی ویروس به وسیله آنتی‌بادی‌ها می‌شود(٤۲ و ٤۱). جهش‌های K417N/T و L452R نیز می‌تواند به فرار ویروس از آنتی‌بادی خنثی کننده کمک کند(٤۳).

میزان سلول‌های T کمکی و کشنده در افراد با عفونت شدید کووید به طور چشمگیری نسبت به سایر بیماران مبتلا به کووید کاهش یافته است. تأخیر در پیشرفت پاسخ‌های ایمنی اکتسابی منجر به پاکسازی طولانی مدت ویروس می‌شود که در عفونت شدید کووید شایع است و کاهش زیر گروه‌های سلول T منجر به تشدید شرایط بیماران می‌شود. لنفوپنی یکی از علایم بارز عفونت کووید است که در ۸۰ درصد بیماران دیده می‌شود. تجزیه و تحلیل‌ها نشان می‌دهد تمام انواع لنفوسیت‌ها شامل؛ لنفوسیت‌های B، T کمکی، T کشنده و T تنظیمی و هم‌چنین سلول‌های کشنده طبیعی کاهش یافته‌اند. کاهش سلول‌های T می‌تواند به علت آلودگی به ویروس و مرگ سلولی در نتیجه آپوپتوز، نکروز یا پیروپتوزیس باشد(٤٤). پژوهش‌ها نشان داده‌اند، آلودگی با ویروس کووید-۱۹ منجر به کاهش تعداد سلول‌های NK و $T\ CD8^+$ و بیان فنوتیپ خسته شامل افزایش بیان مولکول‌های مهاری NK مثل NKG2A و بیان PD1 و Tim-3 بر سطح سلول‌های T می‌شود(٤۵).

در عفونت‌های ویروسی معمولاً، سلول‌های T $CD4^+$ به TH1 و THF تمایز می‌یابند. سلول‌هایTHF به تولید آنتی‌بادی علیه ویروس و سلول‌های B خاطره کمک می‌کنند. هم‌چنین سلول‌های$TCD4^+$ با بیان CCL3/4/5 منجر به فراخوانی سایر سلول‌های اجرایی به محل ویروس می‌شوند(٤٦). در این بیماران، پاسخ سلول T گسترده‌تر است، با این حال نسبت CD4/CD8 در بیماران با کووید-۱۹ خفیف افزایش بیشتری داشته

است. این یافته می‌تواند با نقش حفاظتی $CD8^+$ T تولید شده در ریه فرد با کووید-۱۹خفیف مرتبط باشد(٤٧). در سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T تولید شده، بیان مارکرهای CD69، CD38 و CD44 افزایش یافته است. افزایش پذیرنده‌های $Tm3^+$ و $PD\text{-}1^+$ در سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T نشان دهنده خستگی در سلول‌های T است. NKG2A مارکر دیگری برای خستگی است که در سلول‌های $CD8^+$ T افزایش یافته است (٤٨). مطالعه‌ای که بر روی افراد مسن انجام شد نشان داد، عفونت SARS-CoV-2 باعث تحریک سلول‌های $TCD8^+$ و تولید گرآنزیم A و B و پرفورین می‌شود(٤٩).

پاسخ‌های سلول‌های TH2 به ویروس باعث افزایش میزان ائوزینوفیل می‌شود(٢٤). در پژوهش‌های مشاهده شده است که در موارد حاد بیماری کووید-۱۹، میزان سلول های ائوزینوفیل افزایش می‌یابد و در اغلب موارد این ائوزینوفیلی با لنفوپنی همراه است(٥٠). در حالی که در بررسی دیگری مشاهده شد، میزان ائوزینوفیل تام خون در افراد مبتلا به کووید-۱۹ در مقایسه با افراد مبتلا به پنومونی و آنفولانزا تفاوت قابل توجهی نداشت، در اغلب بیماران کاهش ائوزینوفیل‌ها مشاهده شد و در این بیماری نیز مانند سایر عفونت‌های ویروسی لکوپنی و لنفوپنی مشاهده می‌شود(٥١). سلول‌های NK گیرنده‌های مختلفی را برای MHC کلاس ا بیان می‌کنند، که می‌توانند تولید سیتوکاین یا ADCC را مهار یا فعال کنند(١٩). حدود ۹۰ درصد مبتلایان تا حدود ٦ ماه بعد از عفونت، دارای سلول‌های T خاطره $CD4^+$ و ۷۰ درصد آنها، دارای T خاطره $CD8^+$ می‌باشند. نیمه عمر این سلول‌های خاطره حدود ۳ تا ٥ ماه تخمین زده می‌شود و احتمالاً با گذشت زمان سرعت تخریب آنها کاهش می‌یابد(٣٢). مطالعه دیگری نشان می‌دهد سلول‌های T خاطره تا ۱۰ ماه بعد از نقاهت، در بدن وجود دارند(٥٢).

بررسی ها جهش‌هایی در سه اپی‌توپ پروتئین S و یک اپی‌توپ پروتئین NSP2، در واریانت‌های B.1.1.7، B.1.351 و B.1.617.2 را نشان داده است. این جهش‌ها منجر به کاهش قدرت اتصال اپی‌توپ‌های ویروسی به MHC میزبان و در نتیجه فرار ویروس از ایمنی سلولی می‌شوند(٥٣). مطالعه دیگری نشان داد، دو جهش L452R و Y453F در RBM، SARS-CoV-2، منجر به فرار از دست ایمنی سلولی با واسطه MHC و افزایش تمایل اتصالی به گیرنده ویروسی ACE2می‌شود. جهش L452R منجر به افزایش پایداری پروتئینS و تکثیر ویروس نیز می‌شود(٤).

بحث

با توجه به وجود واریته‌های مختلف ویروس SARS-CoV-2 و تنوع ژنتیکی آنها و در نتیجه امکان فرار ویروس از پاسخ‌های ایمنی (١٦-١٢)، هدف از این مطالعه مروری، بررسی تغییرات ژنتیکی و راه های فرار ویروس SARS-CoV-2 از پاسخ‌های ایمنی بود.

پژوهش های انجام شده جهش‌های مختلفی در واریانت‌های ویروس SARS-CoV-2 را نشان دادند. تعدادی از این جهش‌ها با کسب توانایی فرار از دست

پاسخ‌های ایمنی مرتبط هستند و می‌توانند منجر به مهار پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تشخیص ژنوم ویروس در سیتوزول سلول آلوده، مهار تولید اینترفرون‌های ضدویروسی، کاهش بیان مولکول‌های MHC در سطح سلول‌ها و فرار از پاسخ سلول‌های B و T شوند. پاسخ اصلی‌ایمنی علیه کووید-۱۹، با فعال شدن لنفوسیت‌های T کشنده و نابودی سلول‌های آسیب دیده رخ می‌دهد. ویروس با تغییر در آنتی ژن‌های خود می‌تواند مانع تولید آنتی‌بادی و فعال‌سازی لنفوسیت‌های T کشنده شود. با این حال بررسی توالی‌های اسید آمینه‌ای نشان می‌دهد، ۹۳ و ۹۷ درصد از اپی‌توپ‌های سلول‌های T کمکی و کشنده در واریانت‌های مختلف ویروس بدون تغییر بوده‌اند. ویروس به علت پاسخ‌های چند اپی‌توپی سلول‌های Tعلیه پروتئین‌های ساختاری و غیر ساختاری، توانایی کمی برای فرار از پاسخ‌های لنفوسیت T دارد، در حالی که پاسخ‌های آنتی‌بادی علیه پروتئین‌های ساختاری ویروس ایجاد می‌شوند. بر اساس پژوهش‌های انجام شده پروتئین NSP1 کرونا ویروس سویه آلفا باعث سرکوب سیستم ایمنی میزبان می‌شود و این موضوع با چندین مرحله از مسیر پاسخ‌های ایمنی تداخل دارد(٥٤). سویه بتا حاوی ۲ جهش در پروتئین spike می‌باشد که این جهش‌ها باعث می‌شوند ویروس به آسانی به سلول میزبان متصل شده و آن را آلوده کند(٥٥ و ١١). جهش در پروتئین spike ویروس عامل کووید-۱۹ در همه سویه‌ها باعث گریز ویروس از دست پاسخ‌های خنثی کننده تولید شده در افراد بهبود یافته و یا واکسینه شده می‌شود و می‌تواند مقاومت ویروس را در برابر آنتی‌بادی‌های خنثی کننده افزایش دهد، ولی در همه افراد این پاسخ‌ها یکسان نمی‌باشند(٥٦ و ١١). هم‌چنین پژوهش‌ها نشان دادند، پاسخ‌های چند اپی‌توپی سلول T همراه با آنتی‌بادی‌های خنثی کننده و پاسخ ایمنی هومورال منجر به ایمنی قابل قبول علیه ویروس SARS-CoV-2 و جلوگیری از فرار ویروس از پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. با توجه به پژوهش‌های انجام شده، استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال همراه با فعال‌سازی سلول‌های T می‌تواند راه مقابله با جهش‌های متعدد ویروس و ایجاد ایمنی مطلوب باشد(٥٤). در مجموع پاسخ های مختلف سیستم ایمنی در برابر سویه‌های مختلف ویروس عامل کووید-۱۹ تا حدود زیادی الگوی یکسانی داشته و مشابهت دارند و تفاوت چندانی در شیوه پاسخ‌ها وجود ندارد، ولی گزارشی هم از وجود ایمنی متقاطع علیه سویه‌های مختلف به دست نیامد (٥٦ و ٥٤).

نتیجه‌گیری

واریانت‌های مختلف ویروس SARS-CoV-2 می‌توانند شدت و قدرت پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی را تحت تأثیر قرار داده و هر کدام با راه های مخصوص به خود از دست پاسخ‌های ایمنی فرار نمایند. در مجموع نشان داده شد، جهش‌های ژنتیکی

منجر به تغییر در پروتئین spike باعث گریز بیشتر ویروس از دست پاسخ‌های ایمنی می‌شوند و در نتیجه کارایی واکسن‌های مورد استفاده را تحت تأثیر قرار می‌دهند. با استفاده از نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه و شناسایی جهش‌های مختلف و واریانت‌های جدید ویروسSARS-CoV-2 و بررسی چگونگی ارتباط آنها با راه‌های فرار از سیستم ایمنی می‌توان روش‌های درمانی مؤثر و هم چنین واکسن‌هایی با کارایی و اثربخشی بیشتر را طراحی نمود.

تقدیر و تشکر

این مقاله حمایت مالی از هیچ نهادی دریافت نکرده است.

REFERENCES

1.Astuti I, Ysrafil Y. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral *structure and host response.* Diabetes Metab Syndr 2020; 14(4): 407-12.
2.Rahimi A, Mirzazadeh A, Tavakolpour S. *Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection.* Genomics 2021; 113(1): 1221-32.
3.Shibabaw T, Derbew Molla M, Teferi B, Ayelign B. Role of IFN and complements system: Innate immunity in SARS-CoV-2. J Inflamm Res 2020; 13: 507-18.
4.Jacques FH, Apedaile E. Immunopathogenesis of COVID-19: summary and possible interventions. Front Immunol 2020; 11: 564925.
5.Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, Saito A, Nasser H, Tan TS, et al. SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. Cell Host Microbe 2021; 29(7): 1124-36.
6.Wei Huang S, Fan Wang S. SARS-CoV-2 Entry Related Viral and Host Genetic Variations: Implications on COVID-19 Severity, Immune Escape, and Infectivity. Int J Mol Sci 2021; 22(6): 3060.
7.Alenquer M, Ferreira F, Lousa D, Valério M, Medina-Lopes M, Bergman ML, et al. Signatures in SARS-CoV-2 spike protein conferring escape to neutralizing antibodies. PLOS Pathog 2021; 17(8): e1009772.
8.Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human Coronaviruses. Trends Immunol 2020; 41(5): 355-9.
9. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol 2015; 1282: 1-23.
10.Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. Cell 2020; 16: 181(2): 281-92.
11.Kazemi Babaahmadi N, Kheirandish M. SARS-COV-2 Virus; immune responses and the immunopathogenesis. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2022; 19 (1): 75-97.
12.Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virol J 2019; 16: 69.
13.Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. Cell Mol Immunol 2020; 17(6): 613-20.
14. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci 2020; 24; 12(1): 8.
15.Ma W, Yang J, Fu H, Su C, Yu C, Wang Q, et al. Genomic perspectives on the emerging SARS-CoV-2 omicron variant. Genomics Proteomics Bioinformatics 2022; 22: 1672-80.
16.Shao W, Zhang W, Fang X, Yu D, Wang X. Challenges of SARS-CoV-2 Omicron Variant and appropriate countermeasures. J Microbiol Immunol Infect 2022; 26: 54-8.
17.Tian D, Sun Y, Xu H, Ye Q. The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant. J Med Virol 2022; 94(6): 2376-83.
18.Ou J, Lan W, Wu X, Zhao T, Duan B, Yang P, et al. Tracking SARS-CoV-2 Omicron diverse spike gene mutations identifies multiple inter-variant recombination events. Signal Transduct Target Ther 2022; 7(1): 138.
19.Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. J Med Virol 2022; 94(5): 1825-32.
20.Ma K, Chen J. Omicron XE emerges as SARS-CoV-2 keeps evolving. Innovation(N Y) 2022; 3(3): 100248.
21.Eguia RT, Crawford KHD, Stevens-Ayers T, Kelnhofer-Millevolte L, Greninger AL, Englund JA, et al. A human coronavirus evolves antigenically to escape antibody immunity. PLOS Pathog 2021; 17(4): e1009453.
22.Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. Autoimmunity Reviews 2020; 19(7): 102567.
23.Yuki KM, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Clin Immunol 2020; 215: 108427.

24.Weimer LE, Cattari G, Fanales-Belasio E, Binelli A, Poddighe AF, Sensi F. The first year of sars-Cov-2: which mutations spread rapidly around the word? Gen Int Med Clin Innov 2021; 6: 1-3.
25.Abdool Karim SS, Oliveira TD. New SARS-CoV-2 variants-clinical, public health, and vaccine implications. N Eng J Med 2021; 384(19): 1866-8.
26.Lauring AS, Hodcroft EB. Genetic variants of SARS-CoV-2—what do they mean? Jama 2021; 325(6): 529-31.
27.Vilar S, Isom DG. One year of SARS-CoV-2: How much has the virus changed? Biology 2021; 10(2): 91.
28.Banoun H. Evolution of SARS-CoV-2: review of mutations, role of the host immune system. Nephron 2021; 145(4): 392-403.
29.Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell 2006; 124(4): 783-801.
30.Rodrigo-Muñoz JM, Sastre B, Cañas JA, Gil-Martínez M, Redondo N, Del Pozo V. Eosinophil response against classical and emerging respiratory viruses: COVID-19. J Investig Allergol Clin Immunol 2021; 31(2): 94-107.
31.Luisetto M, Ilman A, Ahmad Khan F, Edbey K, Hamid GA, Mashori GR, et al. COVID-19 immunologic and toxicological implication: Innate immune sensor and immune escape. Arch Pharm Pharma Sci 2021; 5: 001-017.
32.Lingeswaran M, Goyal T, Ghosh R, Suri S, Mitra P, Misra S, Sharma P. Inflammation, immunity and immunogenetics in COVID- 19: a narrative review. Ind J Clin Biochem 2020; 35: 260-73.
33.Van Eeden C, Khan L, Osman MS, Cohen Tervaert JW. Natural killer cell dysfunction and its role in COVID-19. Int J Mol Sci 2020; 21(17): 6351.
34.Banerjee AK, Blanco MR, Bruce EA, Honson DD, Chen LM, Chow A, et al. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses. Cell 2020; 25: 183(5): 1325-39.
35.Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. Clin Immunol 2020; 215: 108448.
36.Röltgen K, Boyd SD. Antibody and B cell responses to SARS-CoV-2 infection and vaccination. Cell Host Microbe 2021; 29(7): 1063-75.
37.Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell 2021; 18: 184(4): 861-80.
38.Huergo MAC, Thanh NTK. Current advances in the detection of COVID-19 and evaluation of the humoral response. Analyst 2021; 146(2): 382-402.
39.Siracusano G, Pastori C, Lopalco L. Humoral immune responses in COVID-19 patients: a window on the state of the art. Front Immunol 2020; 11: 1049.
40.Stephens DS, McElrath MJ. COVID-19 and the Path to Immunity. JAMA 2020; 324(13): 1279-81.
41.Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. Int J Biol Sci 2020; 16(10): 1718-23.
42.Tso FY, Lidenge SJ, Poppe LK, Peña PB, Privatt SR, Bennett SJ, et al. Presence of antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) against SARS-CoV-2 in COVID-19 plasma. PloS One 2021; 16(3): 0247640.
43.Geers D, Shamier MC, Bogers S, den Hartog G, Gommers L, Nieuwkoop NN, et al. SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccine recipients. Sci Immunol 2021; 6(59): 1750-55.
44.Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. Cell 2021; 184(9): 2372-83.
45.Chakraborty C, Bhattacharya, Sharma AR. Present variants of concern and variants of interest of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: their significant mutations in S-glycoprotein, infectivity, re-infectivity, immune escape and vaccines activity. Rev Med Virol 2021; 32(2): 1-14.
46.Tian D, Sun YH, Zhou JM, Ye Q. The global epidemic of SARS-CoV-2 variants and their mutational immune escape. J Med Virol 2021; 5; 10: 1002-6.
47.Xie L, Wu Q, Lin Q, Liu X, Lin W, Hao S, et al. Dysfunction of adaptive immunity is related to severity of COVID-19: a retrospective study. Ther Adv Respir Dis 2020; 14: 175-80.
48.Swadling L, Maini MK. T cells in COVID-19-united in diversity. Nat Immunol 2020; 21(11): 1307-8.

49.Westmeier J, Paniskaki K, Karaköse Z, et al. Impaired cytotoxic CD8+ T cell response in elderly COVID-19 patients. M Bio 2020; 11(5): 2243-50.
50.Qian G-Q, Zhang X, Ma AHY, Yang N-B. Response to: Eosinophil count in severe coronavirus disease 2019. QJM 2020; 113(7): 513-4.
51.Xie G, Ding F, Han L, Yin D, Lu H, Zhang M. The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. Allergy 2021; 76(2): 471-82.
52.Jung JH, Rha MS, Sa M, Choi HK, Jeon JH, Seok H, et al. SARS-CoV-2-specific T cell memory is sustained in COVID-19 convalescent patients for 10 months with successful development of stem cell-like memory T cells. Nat Commun 2021; 30; 12(1): 4043.
53.Zhang H, Deng S, Ren L, Zheng P, Hu X, Jin T, Tan X. Profiling $CD8^+$ T cell epitopes of COVID-19 convalescents reveals reduced cellular immune responses to SARS-CoV-2 variants. Cell Rep 2021; 36(11): 109708.
54.Noh JY, Jeong HW, Kim JH, Shin EC. T cell-oriented strategies for controlling the COVID-19 pandemic. Nat Rev Immunol 2021; 21(11): 687-8.
55.Redd AD, Nardin A, Kared H, Bloch EM, Pekosz A, Laeyendecker O, et al. CD8+ T cell responses in COVID-19 convalescent individuals target conserved epitopes from multiple prominent SARS-CoV-2 circulating variants. Open Forum Infect Dis 2021; 30; 8(7): 143.
56.Phan MVT, Ngo Tri T, Hong Anh P, Baker S, Kellam P, Cotten M. Identification and characterization of Coronaviridae genomes from Vietnamese bats and rats based on conserved protein domains. Virus Evol 2018; 4(2): 1-12.

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

A Review of the Genetic Diversity and Immune Escape of SARS-CoV-2

Mobarki Dil K[1], Tahmasebi V[1], Hadinia F[2], Hadinia A[3*]

[1]Student Research Committee, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran,[2]Department of Bacteriology & Virology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, [3]Cellular and Molecular Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

Received: 08 May 2022 Accepted: 12 Sep 2022

Abstract:

Background & aim: SARS-CoV-2 virus expresses specific patterns of genetic diversity in the genome. These changes in the virus and its genetic diversity in human populations can determine the transmission of the virus and the severity of the Covid-19 disease. Genetic diversity and immune differences in human populations can be the driving force in the evolution of the virus and its escape from the immune system. The aim of the present study was to investigate the genetic changes and escape routes of the SARS-CoV-2 virus from immune responses.

Methods: In this review article conducted in 2021 at Yasuj University of Medical Sciences, studies published in electronic databases; Pub-Med, Science Direct, Elsevier, Scopus and Google Scholar were investigated regarding the genetic diversity of the SARS-CoV-2 virus and its ways of escaping the immune system.

Results: The results indicated that various mutations have been observed in SARS-CoV-2 virus types, some of these mutations are effective on viral characteristics such as infection and severity of the covid-19 disease and are related to the ability to escape from immune responses and can lead to inhibition of innate immune responses. and be acquired.

Conclusion: By identifying the types of mutations of SARS-CoV-2 virus and their relationship with the ways of escaping from the immune system, we can hope for effective treatment methods as well as obtaining vaccines with greater efficiency and effectiveness.

Keywords: Covid-19, Genetic diversity, Immune system

***Corresponding author: Hadinia A,** Cellular and Molecular Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran.
Email: ahadinia@yahoo.com

Please cite this article as follows: Mobarki Dil K, Tahmasebi V, Hadinia F, Hadinia A. A Review of the Genetic Diversity and Immune Escape of SARS-CoV-2. Armaghane-danesh 2022; 27(5): 637-650.