

Manuel Rojas, Yhojan Rodriguez, Diana M. Monsalve, Yeny Acosta-Ampudia, Bernardo Camacho, Juan Esteban Gallo, Adriana Rojas-Villarraga, Carolina Ramírez-Santana, Juan C. Díaz-Coronado, Rubén Manrique, Ruben D. Mantilla, Yehuda Shoenfeld, Juan-Manuel Anaya

PII: S1568-9972(20)30116-6

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102554>

Reference: AUTREV 102554

To appear in: *Autoimmunity Reviews*

Received date: 11 April 2020

Accepted date: 12 April 2020

Please cite this article as: M. Rojas, Y. Rodriguez, D.M. Monsalve, et al., Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action, *Autoimmunity Reviews* (2020),

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102554>

Это PDF-файл статьи, которая после принятия подверглась улучшениям, таким как добавление титульной страницы и метаданных, а также форматирование для удобства чтения, но это еще не окончательная версия записи. Эта версия подвергнется дополнительному редактированию, верстке и рецензированию, прежде чем будет опубликована в окончательном виде, но мы предоставляем эту версию, чтобы на ранней стадии ознакомиться со статьей. Обратите внимание, что в процессе производства могут быть обнаружены ошибки, которые могут повлиять на содержимое, и все правовые оговорки, относящиеся к журналу, относятся к этому.

© 2020 Published by Elsevier.

Convalescent Plasma in Covid-19: Possible Mechanisms of Action

Manuel Rojas¹, Yhojan Rodriguez^{1,2}, Diana M. Monsalve¹, Yeny Acosta-Ampudia¹, Bernardo Camacho³, Juan Esteban Gallo⁴, Adriana Rojas-Villarraga⁵, Carolina Ramírez-Santana¹, Juan C. Díaz-Coronado⁶, Rubén Manrique⁷, Ruben D. Mantilla^{1,2}, Yehuda Shoenfeld⁸, Juan-Manuel Anaya^{1,2*}

1 Center for Autoimmune Diseases Research (CREA), School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogota, Colombia.

2 Clínica del Occidente, Bogota, Colombia.

3 Instituto Distrital de Ciencia Biotecnología e Investigación en Salud, IDCBIS, Bogota, Colombia.

4 GenomaCES, Universidad CES, Medellin, Colombia.

5 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogota, Colombia.



6 Internal Medicine Department, Universidad CES, Medellin, Colombia.

7 Epidemiology and Biostatistics Research Group, Universidad CES, Medellin, Colombia.

8 Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, affiliated to Tel-Aviv University, Israel; Laboratory of the Mosaics of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation.

*Corresponding author:

Juan Manuel Anaya, MD, PhD.

Center for Autoimmune Diseases Research (CREA), School of Medicine and

Health Sciences, Universidad del Rosario,

Carrera 26-63-B-51, 110010 Bogota, Colombia.

E-mail address: juan.anaya@urosario.edu.co

Key Words

Coronavirus, COVID-19, SARS-Cov-2, convalescent plasma, cytokines, intravenous immunoglobulins, neutralizing antibodies, ACE-2 receptor.

Highlights

- Coronavirus disease 19 (COVID-19) is an emerging viral threat with major repercussions for public health.
- There is not specific treatment for COVID-19.
- Convalescent plasma (CP) emerges as the first option of management for hospitalized patients with COVID-19.
- Transference of neutralizing antibodies helps to control COVID-19 infection and modulates inflammatory response.
- Other plasma components may enhance the antiviral and anti-inflammatory properties of CP.

Abbreviations

2019-nCoV: 2019 novel coronavirus.

ACE-2: Angiotensin converting enzyme-2.

ADE: Antibody-dependent enhancement.

BAFF: B cell-activating factor.

BCR: B-cell receptor.

COVID-19: Coronavirus disease 2019.

CP: Convalescent plasma.

DCs: Dendritic cells.

HIV: Human immunodeficiency virus.

ICU: Intensive care unit.

IgG: Immunoglobulin G.

IgM: Immunoglobulin M.

IVIg: Intravenous immunoglobulin.

MERS: Middle East respiratory syndrome.

MERS-CoV: MERS coronavirus.

NAbs: Neutralizing antibodies.

NAT: Nucleic acid test.

S1-RBD: Spike1-receptor binding protein

SARS: Severe acute respiratory syndrome coronavirus.

SARS-CoV: SARS coronavirus.

Аннотация

Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом-2 (SARS-CoV-2) является причиной пандемии коронавирусной болезни 2019 (COVID-19). В настоящее время изучаются терапевтические опции, включающие противомаларийные препараты, противовирусные препараты, антибиотики и вакцины.

Между тем нынешняя пандемия привлекла внимание к старым терапевтическим методам для лечения инфекционных заболеваний. Реконвалесцентная плазма (плазма крови выздоровевших пациентов) представляет собой один из вариантов лечения в текущей ситуации, поскольку она успешно использовалась при других вспышках коронавирусов. Здесь мы обсудим возможные механизмы действия реконвалесцентной плазмы и их последствия в патогенезе COVID-19, в том числе прямую нейтрализацию вируса, контроль гиперактивной иммунной системы (т. е. цитокинового шторма, соотношения Th1 / Th17, активации комплемента) и состояния гиперкоагуляции. Все эти преимущества реконвалесцентной плазмы, как ожидается, будут лучше достигнуты при использовании у пациентов, не находящихся в критическом состоянии, в надежде на снижение заболеваемости и смертности.

1. Введение

Вирусы семейства *Coronaviridae* имеют одноцепочечных РНК с положительной полярностью длиной от 26 до 32 килобаз [1]. Хозяевами коронавирусов являются птицы и некоторые виды млекопитающих, такие как летучие мыши, верблюды, крысы, кошки, собаки, чешуйчатые муравьеды (обнаружено недавно) [2–4]. Большинство коронавирусов являются патогенными для человека, но вызывают легкие симптомы или бессимптомные инфекции. Однако за последние два десятилетия в семействе появились два смертельных вируса: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) (SARS-CoV) [5] и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS) (MERS-CoV) [6]. Они характеризуются высокой лихорадкой (85%), сухим кашлем (69%), миалгией (49%) и

одышкой (42%), и высокой частотой поступления в отделения интенсивной терапии (ОИТ) [5,7]. В декабре 2019 года в г. Ухань, Китай, был обнаружен новый штамм семейства *Coronaviridae*, вызывающий тяжелую пневмонию [8]. У пациентов отмечались сходные с SARS-CoV и MERS-CoV клинические симптомы: высокая температура, одышка, на рентгенограмме грудной клетки визуализировались инвазивные множественные поражения. [9,10]. Первоначально вирус был назван новым коронавирусом 2019 года (2019-nCoV) [8], а в настоящее время он известен как SARS-CoV-2 — вирус, вызывающий коронавирусную болезнь 2019 года (COVID-19). Происхождение вируса неизвестно, однако недавнее исследование показало, что вирус на 88% идентичен полученным от летучих мышей атипичным SARS-коронавирусам, которые названы bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21, что позволяет предположить, что летучие мыши являются наиболее вероятным резервуаром. [4]. Интересно, что филогенетический анализ показал, что SARS-CoV и MERS-CoV близки к COVID-19 примерно на 79 % и 50 % , соответственно.

В последнее время обсуждается, что схожесть последовательности вируса с белками человека может быть опасной и ассоциироваться с аутоиммунными явлениями [11, 12]. Несмотря на то, что текущая ситуация требует быстрых стратегий вакцинации, было высказано предположение, что было бы безопаснее проверить перекрестную реактивность различных вирусных антигенов с антигенами у людей, чтобы уменьшить вероятность аутоиммунных реакций (т.е. молекулярной мимикрии), особенно у людей с генетической предрасположенностью к аутоиммунным реакциям [11,13].

В настоящее время лечение заболевания является сложной задачей, и отсутствие клинических доказательств применения противовирусных препаратов является тому подтверждением. В терапевтических схемах с применением лопинавира / ритонавира не удалось выявить снижение общей смертности [14]. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование с гидроксихлорохином показало снижение температуры тела и ремиссию кашля в экспериментальной группе по сравнению с контрольной группой [15]. Однако малый размер выборки и короткий период наблюдения исключают выводы о её эффективности. Другое исследование показало, что азитромицин в комбинации с гидроксихлорохином могут снижать вирусную нагрузку, тем не менее, клинический ответ, связанный с этим подходом, не оценивался и остаётся неопределённым [16]. Прием комбинации имеет связь с плохими исходами заболевания, особенно при высоких дозах гидроксихлорохина (удлинение интервала QTc и более высокие показатели летальности) [17]. Таким образом, не существует эффективных и безопасных препаратов для лечения COVID-19.

Ввиду отсутствия доказательств для лечения COVID-19 и вакцин, классические и исторические предпосылки были рассмотрены в качестве вариантов для борьбы с заболеванием.

Так обстоит дело с реконвалесцентной плазмой — стратегией пассивной иммунизации, которая использовалась для профилактики и лечения инфекционных заболеваний с начала XX-го века [18]. Реконвалесцентную плазму получают с использованием афереза у живых пациентов с предшествующими инфекциями, вызванными интересующими патогенами, против которых вырабатываются антитела.

Основной целью является нейтрализация патогена и его уничтожения [19]. Учитывая быстрое получение, реконвалесцентная плазма рассматривалась как экстренное вмешательство при нескольких пандемиях, включая испанку, SARS-CoV, вирус лихорадки Западного Нила и вирус Эбола [20–24]. Назначение реконвалесцентной плазмы на ранней стадии после появления симптомов показало снижение смертности по сравнению с плацебо или отсутствием терапии при тяжелых острых респираторных инфекциях вирусной этиологии, таких как грипп и SARS-CoV, однако аналогичного ответа при болезни Эбола не наблюдалось [20,25].

Во время афереза, помимо нейтрализующих антител (НАТ), от доноров получают другие белки, такие как противовоспалительные цитокины, факторы свертывания, природные антитела, дефензины, пентраксины и другие белки [26]. В этом смысле переливание реконвалесцентной плазмы инфицированным пациентам может обеспечить дополнительные преимущества, такие как иммуномодуляция посредством ослабления тяжелой воспалительной реакции [27]. В случаях COVID-19 наблюдается чрезмерная активация иммунной системы, которая может сопровождаться системным гипервоспалением или «цитокиновым штормом», вызванным ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-8, ФНО и CCL2. Эта воспалительная реакция может привести к тяжелому повреждению легких, влекущему за собой фиброз и снижение легочной ёмкости [28, 29]. Здесь мы предлагаем вероятные полезные механизмы введения реконвалесцентной плазмы пациентам с COVID-19 и приводим краткое изложение доказательств этой стратегии в текущей пандемии. На момент написания этой статьи на сайте www.clinicaltrials.gov было зарегистрировано 44 клинических испытания, в том числе и наше (NCT04332835, NCT04332380), в котором будет оцениваться роль реконвалесцентной плазмы в COVID-19.

2. Производство и состав

2.1. Историческая перспектива

Принцип инфузии реконвалесцентной плазмы был установлен в 1880 году, когда было показано, что иммунитет против дифтерии зависит от существующих антител в крови животных, преднамеренно иммунизированных нелетальными дозами токсинов, которые могут быть переданы от животных, страдающих активными инфекциями [30,31]. Затем было признано, что иммунная плазма не только нейтрализует возбудителя, но также обеспечивает пассивные иммуномодулирующие свойства, которые позволяют реципиенту контролировать чрезмерный воспалительный каскад, вызванный несколькими инфекционными агентами или сепсисом [26,31]. В начале 1950-х годов очистка и концентрация иммуноглобулинов от здоровых доноров или выздоровевших пациентов позволили лечить серьезные инфекционные заболевания, а также иммунные состояния, включая первичные иммунодефициты, аллергии и аутоиммунные заболевания [30,32,33].

Несколько реконвалесцентных препаратов крови, таких как внутривенные иммуноглобулины (IVIg) и поликлональные или моноклональные антитела было разработано для лечения инфекционных заболеваний [18]. Однако в чрезвычайных ситуациях их сложно и дорого производить, а также для них невозможно обеспечить надлежащий инфекционный контроль.

Таким образом, реконвалесцентная плазма широко использовалась при различных вспышках в качестве первого терапевтического варианта, учитывая отсутствие эффективных лекарств или вакцин, а также часто как последняя возможность или экспериментальное лечение [26].

Начиная с пандемии испанского гриппа и заканчивая нынешней пандемией, вызванной COVID-19, было замечено, что использование реконвалесцентной плазмы значительно снижает уровень летальности. Это относится к гриппу А (H1N1) pdm09, гриппу А (H1N1, «испанка») и SARS-CoV-инфекциям, при которых применение реконвалесцентной плазмы ассоциировалось со снижением уровня летальности и смертности (табл.1) [5,34–45] и умеренными побочными явлениями (табл. 2) [25,46–49]. Кроме того, применение плазмы при других коронавирусах, таких как атипичная пневмония, сокращало дни пребывания в стационаре у тяжелобольных пациентов [42,50].

Что касается использования искусственной вентиляции легких, при гриппе А (H1N1) pdm09 и птичьим гриппе А (H5N1), введение реконвалесцентной плазмы сократило продолжительность инвазивной вентиляции [47,51]. Кроме того, было описано, что использование реконвалесцентной плазмы при SARS-CoV и птичьим гриппе А (H5N1) снижало вирусную нагрузку в дыхательных путях [46,49]. В настоящее время реконвалесцентной плазмы, применяемая у пациентов с COVID-19, продемонстрировала снижение вирусной нагрузки и улучшение клинического состояния [38,39].

Тем не менее, необходимо провести рандомизированные контролируемые исследования, чтобы подтвердить полезность этого вмешательства, включая госпитализированных пациентов с легкими симптомами и пациентов в ОИТ.

Безопасность использования реконвалесцентной плазмы является еще одной задачей, исторически актуальной в эпидемиях. В настоящее время существуют доказательства безопасности реконвалесцентной плазмы в чрезвычайных ситуациях (таблица 2). В эпидемиях гриппа А (H1N1), SARS-CoV и MERS-CoV исследования не обнаружили каких-либо побочных эффектов, связанных с введением реконвалесцентной плазмы. В случае лихорадки Эбола введение реконвалесцентной плазмы было связано с легкими побочными реакциями, такими как тошнота, эритема кожи и лихорадка [25]. Для COVID-19 отчеты показали, что введение реконвалесцентной плазмы безопасно, и оно не было связано с серьезными побочными эффектами. Таким образом, благодаря переносимости и потенциальной эффективности реконвалесцентной плазмы является хорошим кандидатом для оценки в качестве терапевтического подхода борьбы с текущей пандемией.

2.2. Получение плазмы и состав

Доноры плазмы должны пройти стандартное обследование перед донорством, чтобы обеспечить соответствие действующим нормам в отношении донорства плазмы [52]. В настоящее время донорами реконвалесцентной плазмы могут быть субъекты в возрасте от 18 до 65 лет без симптомов инфекционного заболевания и при наличии отрицательного теста на COVID-19 спустя 14 дней после выздоровления. Эти тесты должны быть повторены через 48 часов и в момент донации крови [39,52]. Доноры из эндемичных районов по тропическим болезням (например, малярии) должны быть исключены. В дополнение к молекулярным тестам крайне важно уделять внимание эмоциональному

состоянию пациента, исследовать восприимчивость и гарантировать, что доноров не будут эксплуатировать [53].

Аферез является рекомендуемой процедурой для получения плазмы. Эта процедура основана на непрерывном центрифугировании крови донора, чтобы обеспечить селективный сбор плазмы. Эффективность этой методики составляет от 400 до 800 мл после однократного донорского афереза. Это количество плазмы может храниться в гемокомах по 200 или 250 мл и замораживаться в течение 24 часов после сбора для последующего переливания [54].

Поскольку производство реконвалесцентной плазмы требует высоких стандартов качества, эта плазма не должна содержать никаких инфекций, поэтому тесты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатит В, гепатит С, сифилис, Т-клеточный лимфотропный вирус человека 1 и 2 и на *Trypanosoma cruzi* (при проживании в эндемичной области) следует проводить [52,55]. В этом плане тест на выявление нуклеиновых кислот вирусов ВИЧ и гепатита является обязательным для обеспечения безопасности реципиентов [56]. Другие протоколы предполагают инактивацию патогенов рибофлавином или псораленом в сочетании с воздействием ультрафиолетового света для повышения безопасности реконвалесцентной плазмы [57].

Не существует стандартной дозы при переливании реконвалесцентной плазмы. В различных исследованиях для коронавирусов введение реконвалесцентной плазмы варьировалось от 200 до 500 мл в схемах с однократным и двукратным введением (таблица 1). В настоящее время рекомендуется доза 3 мл / кг в течение двух дней [54]. Эта стратегия облегчает распределение единиц плазмы (250 мл на единицу) и соответствует нормам трансфузиологии, предъявляемым системой здравоохранения. Состав реконвалесцентной плазмы является переменным и включает в себя широкий спектр компонентов производных крови. Плазма представляет собой смесь неорганических солей, органических соединений, воды и более 1000 белков. В ней были обнаружены альбумины, иммуноглобулины, система комплемента, коагуло- и антитромботические факторы [58] (рис. 1А). Интересно, что предполагается, что плазма от здоровых доноров оказывает иммуномодулирующее действие посредством внутривенной инфузии противовоспалительных цитокинов и антител, которые блокируют комплемент, воспалительные цитокины и аутоантитела [27]. Эти факторы могут влиять на иммуномодулирующий эффект реконвалесцентной плазмы у пациентов с COVID-19 (подробности см. ниже).

Таблица 1. Реконвалесцентная плазма у пациентов с респираторной инфекцией

ARDS: острый респираторный дистресс-синдром; CDC: Центры по контролю и профилактике заболеваний; COVID-19: Коронавирусная болезнь 2019; КП: реконвалесцентная плазма; CPAP: постоянное положительное давление в дыхательных путях; ICU: отделение интенсивной терапии; MERS: ближневосточный респираторный синдром, коронавирус; мл: миллилитры; NA: не доступно; RT-PCR: полимеразная цепная реакция в реальном времени; RT-PCR – ПЦР с обратной транскрипцией; SARS-CoV: тяжелый острый респираторный синдром, коронавирус; США: Соединенные Штаты Америки; ВОЗ: Всемирная организация здравоохранения. Взяты и модифицированы

Автор	Страна	Дизайн исследования	Вирусная этиология	Диагностика	Количество включенных в исследование	Лечение без реконвалесцентной плазмы	Предыдущее клиническое состояние до введения реконвалесцентной плазмы	Протокол для дозы реконвалесцентной плазмы	Переливание реконвалесцентной плазмы	Результаты	Смертность
Shen et al. (2020) [38]	Китай	Серия случаев	COVID-19	RT-PCR	Эксперимент:5	Все пациенты получали противовирусное лечение	клиническое ухудшение	Плазма от того же донора	200-250 мл два последовательных переливания плазмы;	Улучшение вирусной нагрузки и увеличение антител	0% в экспериментальной группе
Duan et al. (2020) [39]	Китай	Серия случаев	COVID-19	RT-PCR	Эксперимент:19	Рибавирин, Цефоперазон, Левофлоксацин, Метилпреднизолон, Интерферон, Перамивир, Каспофунгин.	клиническое ухудшение	Плазма от того же донора	200 мл однократная доза	Улучшение вирусной нагрузки и визуализация легких	Снижение вирусной нагрузки и улучшение визуализации легких
Ye et al. (2020) [37]	Китай	Серия случаев	COVID-19	RT-PCR	Эксперимент:6	Не сообщается	клиническое ухудшение	Не известно	200-250 мл, два последовательных переливания	Снижение вирусной нагрузки и увеличение IgG и IgM SARS-CoV-2 антител	0% в экспериментальной группе
Anh et al. (2020) [34]	Южная Корея	Серия случаев	COVID-19	RT-PCR	Эксперимент:2	Лопинавир / ритонавир, гидроксихлорохин и эмпирические антибиотики	клиническое ухудшение	Не известно	Не известно	Снижение вирусной нагрузки и повышение антител IgG и IgM против SARS-CoV-2	0% в экспериментальной группе

Soo et al (2004) [40]	Китай	Ретроспективное сравнение случаев заболевания	SARS-CoV	В соответствии с критериями Центров по контролю и профилактике заболеваний – CDC (США)	Эксперимент: 19, контроль 21	Экспериментальная группа: рибавирин, 3 дозы метилпреднизолона (1-5 г). Контрольная группа: рибавирин, 4 или более доз метилпреднизолона (1-5 г).	клиническое ухудшение	Не известно	200-400 мл на 11 и 42 дни после наступления симптомов	Смертность, длительность госпитализации, побочные явления	Снижение на 23% (p = 0.03)
Cheng et al (2005) [41]	Китай	Серия случаев	SARS-CoV	CDC и серология	Эксперимент: 80	Не известно	клиническое ухудшение	Не известно	279 мл на 14 день	Смертность, длительность времени госпитализации	12,5% в экспериментальной группе
Nie et al. (2003) [5]	Китай	Серия случаев	SARS-CoV	не известно	Эксперимент: 40	Не известно	клиническое ухудшение	Не известно	Не известная доза	Смертность	0% в экспериментальной группе
Yeh et al (2005) [42]	Тайвань	Серия случаев	SARS-CoV	серология	Эксперимент: 3	Рибавирин, моксифлоксацин, метилпреднизолон	клиническое ухудшение	Не известно	Неизвестная доза на 11-й день появления симптомов	Смертность, антитела, вирусная нагрузка, побочные явления	0% в экспериментальной группе
Zhou et al. (2003) [43]	Китай	Серия случаев	SARS-CoV	CDC	Эксперимент: 1, контроль: 28	Все пациенты получали левофлоксацин, стероиды, ИВЛ.	клиническое ухудшение	Не известно	50 мл разовая доза при появлении симптомов	Смертность, госпитализация	7% уменьшение
Kong (2003) [44]	Китай (Гонконг)	Серия случаев	SARS-CoV	клиническая диагностика	Эксперимент: 1	Противовирусные препараты, стероиды, ИВЛ	клиническое ухудшение	Плазма от того же донора	250 мл 2 дозы на 7 день от появления симптомов	Смертность	0% в экспериментальной группе
Wong et al (2003) [45]	Китай (Гонконг)	Серия случаев	SARS-CoV	в соответствии с рекомендациям и ВОЗ	Эксперимент: 1	Рибавирин, Осельтамивир, Цефотаксим, Левофлоксацин	клиническое ухудшение	Плазма от того же донора	200 мл на 14-й день от появления симптомов	Смертность	0% в экспериментальной группе
Ko et al. (2018) [35]	Южная Корея	Серия случаев	MERS-CoV	RT-PCR	Эксперимент: 3	Стероиды	клиническое ухудшение	Не известно	Не специфичная доза	Титры антител	0% в экспериментальной группе

Таблица 2. Связанные с переливанием реконвалесцентной плазмы побочные явления при различных эпидемиях

Автор	Страна	Вирусная этиология	Побочные эффекты
Shen et al. (2020) [38]	Китай	COVID-19	Нет
Duan et al. (2020) [39]	Китай	COVID-19	Не потребовавшая лечения эритема лица у 2/10 пациентов. Никаких серьезных нежелательных явлений.
Ye et al. (2020) [37]	Китай	COVID-19	Нет
Anh et al. (2020) [34]	Южная Корея	COVID-19	Нет
Soo et al (2004) [40]	Китай	SARS-CoV	Нет
Cheng et al (2005) [41]	Китай	SARS-CoV	Нет
Nie et al. (2003) [5]	Китай	SARS-CoV	Нет
Yeh et al (2005) [42]	Тайвань	SARS-CoV	Нет
Zhou et al. (2003) [43]	Китай	SARS-CoV	Нет
Kong (2003) [44]	Китай (Гонконг)	SARS-CoV	Нет
Wong et al (2003) [45]	Китай (Гонконг)	SARS-CoV	Нет
Ko et al. (2018) [35]	Южная Корея	MERS-CoV	Нет
Van Griensven et al. (2016) [25]	Гвинея	Ebola	Тошнота, эритема кожи, лихорадка. Никаких серьезных нежелательных явлений.
Hung et al. (2011) [46]	Китай	Influenza A(H1N1)	Нет
Chan et al. (2010) [47]	Китай	Influenza A(H1N1)	Нет
Yu et al. (2008) [48]	Китай	Influenza A(H1N1)	Нет
Kong et al. (2006) [49]	Китай	Influenza A(H1N1)	Нет

COVID-19: Коронавирусная болезнь 2019; MERS-CoV: ближневосточный респираторный синдром; SARS-CoV: тяжелый острый респираторный синдром.

3. Противовирусные механизмы

Нейтрализующие антитела (НАТ) имеют решающее значение в элиминации вирусов и считаются необходимыми для защиты от вирусных заболеваний. Пассивный иммунитет, вызванный реконвалесцентной плазмой, могут обеспечить сдерживающие инфекцию НАТ, которые сдерживают инфекцию. Эффективность этой терапии была связана с концентрацией НАТ в плазме у доноров [25]. Для SARS-CoV и MERS было обнаружено, что нейтрализующие антитела связываются со спайк1-рецептор-связывающим белком (S1-RBD), S1-N-терминальным доменом и S2, тем самым ингибируя их проникновение, ограничивая размножение вируса [59]. Кроме того, другие пути, опосредованные антителами, такие как активация комплемента, антитело-зависимая клеточная цитотоксичность и / или фагоцитоз, также могут способствовать терапевтическому действию реконвалесцентной плазмы.

Tian et al. [60] с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) и системы анализа молекулярных взаимодействий показали, что одно специфичное к SARS-CoV антитело, CR3022, связывалось с доменом RBD COVID-19. Что более важно, это антитело не проявляло никакой конкуренции с ангиотензин-превращающим ферментом-2 (АПФ-2, мембранным белком) за связывание домена RBD COVID-19. Домен RBD COVID-19 отличается от аминокислотных остатков SARS-CoV на С-конце белка. Хотя это различие не позволяет COVID-19 связывать рецептор АПФ-2, оно влияет на перекрестную реактивность нейтрализующих антител [60].

Анализ нейтрализации на основе псевдотипированного лентивирусного вектора для измерения специфических НАТ в плазме у выздоровевших пациентов с SARS-CoV-2 показал различия в титрах НАТ: примерно у 30% пациентов не было обнаружено высоких титров НАТ после инфекции [61]. Эти изменения связаны с возрастом, количеством лимфоцитов и уровнем С-реактивного белка в крови, что позволяет предположить, что другие компоненты плазмы способствуют выздоровлению этих пациентов.

В плазме, помимо нейтрализующих антител, присутствуют другие защитные антитела, в том числе иммуноглобулин G (IgG) и иммуноглобулин M (IgM). Не-нейтрализующие антитела, которые связываются с вирусом, но не влияют на его способность к репликации, могут способствовать профилактике и / или влиять на процесс восстановления [54].

Инфекция SARS-CoV-2 индуцирует выработку антител IgG против N-белка (связанным с РНК коронавируса – пояснение ред.), которые могут быть обнаружены на 4-й день после начала заболевания и с сероконверсией на 14-й день [62]. При SARS-инфекции 89% выздоровевших пациентов имели специфические IgG и НАТ через 2 года после заражения [63]. Более того, самая высокая концентрация антител IgM была обнаружена на девятый день после начала заболевания, а смена выработки IgM на IgG происходила на второй неделе [64].

Shen et al. [38] показали, что у выздоровевших от инфекции COVID-19 доноров титры антител, специфичных к SARS-CoV-2, находились в диапазоне от 1800 до 16200, а титры НАТ – от 80 до 480. Переливание плазмы реципиентам от переболевших доноров в тот же день может привести к снижению вирусной нагрузки.

После переливания реконвалесцентной плазмы титры IgG и IgM у реципиентов увеличивались в зависимости от времени. Кроме того, присутствие НАТ у реципиентов играло жизненно важную роль в ограничении вирусной инфекции. Другое исследование оценило кинетику SARS-CoV-2-специфической выработки НАТ в течение болезни. Титры НАТ у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, были низкими до 10-го дня после начала заболевания, а затем повышались, достигая максимума через 10–15 дней после начала заболевания, после чего оставались стабильными у всех пациентов [61].

4. Иммуномодуляция

4.1. F(ab')₂ механизмы*

**(F(ab')₂ - двухвалентный антигенсвязывающий фрагмент молекулы иммуноглобулина, примеч. перев.)*

Исторически введение IVIg было одним из важнейших вмешательств у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, а также с аутовоспалительными заболеваниями, трансплантацией (хронической болезнью «трансплантат против хозяина» после трансплантации костного мозга), первичным и вторичным иммунодефицитом, гематологическими злокачественными новообразованиями и других состояниях. Подготовка IVIg включает антиидиотипические антитела, которые блокируют аутореактивные антитела реципиента [36,65]. Эта реакция имеет решающее значение для контроля аутоантител у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. В этом плане недавнее сообщение о пациентах с COVID-19 показало, что у критически больных пациентов была положительная реакция на анти-кардиолипиновые IgA антитела, а также на анти-β₂-гликопротеиновые IgA и IgG антитела [66] [66]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что реконвалесцентная плазма COVID-19 может нейтрализовать этот тип аутоантител, снижая вероятность развития тромботических событий (то есть заболеваний, подобного синдрому антифосфолипидного синдрома), особенно у критически больных пациентов. В этой же связи недавнее сообщение о пациенте с синдромом Шегрена и COVID-19, успешно пролеченного реконвалесцентной плазмой, может свидетельствовать о том, что эта стратегия безопасна и эффективна при аутоиммунных состояниях [37].

Кроме того, некоторые антитела ингибируют каскад комплемента (то есть C3a и C5a) и ограничивают образование иммунных комплексов (Рис. 1С) [67,68]. У мышей с дефицитом комплемента с индуцированной SARS-CoV инфекцией были обнаружены высокие титры вируса, секреция воспалительных цитокинов и хемокинов и инфильтрация иммунных клеток в легких. Эти результаты показывают, что активация комплемента в значительной степени способствует системному воспалению и миграции нейтрофилов в легкие, вызывая необратимое повреждение тканей [69]. Дополнительные исследования показали, что IgG, переносимый плазмой, нейтрализует цитокины, такие как ИЛ-1β и ФНОα [70]. В этом отношении пассивный иммунитет путем инфузии реконвалесцентной плазмы COVID-19 может ограничивать воспалительный каскад, вызываемый патогенными антителами, а также повреждение клеток, вызванное активацией каскада комплемента в чрезмерно воспалительных средах.

Антитело-зависимое усиление инфекции (АЗУИ) представляет собой механизм, при котором интенсивность инфекции увеличивается в присутствии небольшого количества нейтрализующих антител, способствуя репликации вируса в макрофагах и других клетках путем взаимодействия с рецепторами Fc и/или комплемента [71]. Это явление описано для

коронавирусов кошек, ВИЧ и вируса лихорадки Денге, чтобы воспользоваться преимуществами предшествующего противовирусного гуморального иммунного ответа для эффективного заражения клеток-мишеней хозяина [72,73]. Анализы *in vitro* с клеточными линиями промоноцитов человека показали, что АЗУИ SARS-CoV в первую очередь опосредовано антителами против спайк-белков (шиповатых белков – примеч ред.), что значительно увеличивает скорость апоптоза в этих клетках [73]. Это представляет большой интерес в регионах, в которых коронавирусы являются эндемичными. При разработке вакцин следует учитывать это явление у пациентов с COVID-19, и введение реконвалесцентной плазмы COVID-19 в этих областях следует проводить с осторожностью, поскольку АЗУИ может привести к нежелательным реакциям у пациентов с активной инфекцией [74]. Если кто-то заподозрит этот феномен после введения реконвалесцентной плазмы COVID-19, клиницисты должны незамедлительно уведомить органы здравоохранения и оценить безопасность в соответствии с эндемичными коронавирусами в регионе.

4.2. Fc механизмы**

** (Fc - область определенного изотипа антитела, способная связываться с его специфическим Fc – рецептором, примеч.)

FcRn (неонатальный Fc-рецептор, примеч. перев) является критическим регулятором периода полувыведения IgG. Этот рецептор работает, предотвращая деградацию и клиренс IgG посредством механизма пиноцитоза, который обеспечивает циркуляцию антител в клетке для их последующего выведения [65,75]. Для ингибитора FcRn - розаноликсизумаба – было показано снижение концентрации IgG в I фазе исследований [76], что оказалось критичным при катаболизме IVIg у пациентов с распространенным вариабельным иммунодефицитом [77]. Было продемонстрировано, что насыщение этого рецептора IVIg может рассматриваться как наиболее вероятный механизм для элиминации аутоантител в аутоиммунных условиях путем сокращения их времени жизни [78–80].

Вопрос о том, играют ли антитела критическую роль в патогенезе COVID-19, еще предстоит выяснить, однако, насыщение FcRn может обеспечить дополнительный иммуномодулирующий путь у пациентов, получающих реконвалесцентную плазму.

Рецепторы Fcγ обнаруживаются практически во всех иммунных клетках. Эти рецепторы являются критическими факторами в модуляции или ингибировании активности иммунных клеток, в том числе лимфоцитов [75]. Активация Fcγ-рецептора IgG индуцирует активацию Fcγ-RIIB, которая связана с ингибирующими эффектами. Это было продемонстрировано на В-клетках, где активация FcγRIIB была связана с эффективностью лечения острого отторжения после трансплантации почки [81] и была основным фактором ответа на IVIg у пациентов с синдромом Кавасаки [82]. Было высказано предположение, что сialiрирование этого рецептора является критическим для ингибирующих эффектов в иммунных клетках [83]. Однако исследование клеток Th17 на модели аутоиммунного энцефаломиелита показало, что этот процесс не является обязательным для иммуномодулирующего эффекта лечения IVIg [84]. Несмотря на эти результаты, инфузия реконвалесцентной плазмы может помочь модулировать иммунный ответ через Fcγ-рецепторы, и заслуживает внимания в текущей ситуации COVID-19.

4.3. Дендритные клетки

Дендритные клетки (ДК) являются ключевыми регуляторами врожденного иммунитета и работают как специализированные антиген-презентирующие клетки. Исследования *in vitro* показали, что введение IVIg может подавлять созревание ДК, а также снижать выработку ИЛ-12. Интересно, что продукция ИЛ-10 была увеличена [85]. В исследовании, проведенном Sharma et al. [86], обнаружено, что IVIg индуцирует выработку ИЛ-33, который впоследствии увеличивает количество базофилов, продуцирующих ИЛ-4. Также другое исследование показало, что IVIg может способствовать выработке ИЛ-4 и ИЛ-13, что коррелирует с уровнями ИЛ-33 [87]. Предполагается, что Th2-цитокин-опосредованное снижение количества рецепторов Fc γ RIIa и ИФН- γ R2 является наиболее вероятным механизмом этого явления. Недавно было обнаружено, что IVIg активирует β -катенин независимо от сиаилирования IgG, что имеет решающее значение для уменьшения воспаления [88].

После стимуляции IVIg в ДК наблюдались супрессия HLA-II и ко-стимуляция молекул, таких как CD86, CD80 и CD40 [85]. У пациентов с системной красной волчанкой, которые демонстрируют высокую провоспалительную среду, введение IVIg подавляет IFN γ -опосредованное созревание [89,90]. Все эти данные свидетельствуют о том, что инфузия плазмы от выздоровевших доноров COVID-19 может усиливать противовоспалительные свойства ДК, которые могут быть критическими в фазах чрезмерного воспалительного ответа у пациентов с COVID-19.

4.4. Т-клетки

Несмотря на способность стимулирования Th2-клеток посредством ИЛ-33 дендритных клеток [87], было описано, что IVIg регулирует баланс между CD4⁺/CD8⁺ Т-клетками, а также способствует пролиферации и выживанию Tregs (регуляторных Т-клеток, примеч. ред). Терапия с помощью IVIg, по-видимому, уменьшает презентацию антигенов Т-клетками посредством модяции и ингибирования ДК. Этот процесс не зависел от Fc γ RIIB [91]; другие исследования показали, что снижение активации Т-клеток не зависело от сиаилирования IgG, моноцитов или В-клеток [92].

Кроме того, у пациентов, получавших IVIg, наблюдалось снижение числа клеток Th1 и низкие уровни ИФН γ и ФНО γ с увеличением цитокинов Th2-клеток, таких как ИЛ-4 и ИЛ-10 [93]. Было продемонстрировано, что у пациентов с гриппом А (H1N1), получавших реконвалесцентную плазму, наблюдалось снижение уровня ИЛ-6 и ФНО α [94] с увеличением уровня ИЛ-10 [46]. Это подтверждает представление о противовоспалительном действии реконвалесцентной плазмы у субъектов с острыми вирусными инфекциями.

Цитотоксичность также регулируется введением IVIg. В исследовании Klehmet et al. [95], авторы обнаружили, что у пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией, получавших IVIg, наблюдалось снижение CD8⁺ Т-клеток и высокий уровень CD4⁺ Т-эффекторных клеток памяти и центральными Т-клетками памяти. В другом исследовании было доказано, что IVIg снижает активацию CD8⁺ Т-клеток, связанных с блокадой Т-клеточного рецептора, тем самым уменьшая взаимодействие между эффектором и мишенью клетки [96]. У субъектов с болезнью Кавасаки высокая доля CD8⁺ была связана с устойчивостью к IVIg, что позволяет предположить, что эти клетки можно считать прогностическим фактором для ответа на IVIg [97].

Недавние исследования показали, что IVIg уменьшает пролиферацию клеток Th17, а также уменьшает выработку ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21 и CCL20 [98,99].

В другом исследовании IVIg, по-видимому, модулирует соотношение Th17 / Treg, которое связано невынашиванием беременности [100]. Вполне вероятно, что реконвалесцентная плазма может действовать аналогичным образом у пациентов с COVID-19 [28, 29] (Fig. 1C).

4.5. В-клетки

В-клетки имеют решающее значение в адаптивном иммунитете через выработку антител и цитокинов. У пациентов с демиелинизирующей полинейропатией введение IVIg было связано со сверхэкспрессией рецепторов FcγRIIB в В-клетках [101,102].

IVIg подавляли TLR-9-зависимые В-клеточные ответы. Это было связано с ингибированием IVIg сигнального пути NF-κB, снижением экспрессии CD25 и CD40 и снижением продукции ИЛ-6 и ИЛ-10 В-клетками. Этот процесс, по-видимому, регулируется SH2-домен-содержащей фосфатазой 1 [103].

Пролиферация и выживание В-клеток опосредуется фактором, активирующим В-клетки (BAFF). В исследовании, проведенном Le Pottier et al. [104], авторы обнаружили, что IVIg содержит NAbs для BAFF. Это может объяснить снижение пролиферации, а также увеличение скорости апоптоза В-клеток. Что касается последнего процесса, было обнаружено, что анти-Fas (анти-CD95) антитела, присутствующие в препаратах IVIg-индуцируют апоптоз в В-клетках [105].

В дендритных клетках наблюдалось подавление костимулирующих молекул после введения IVIg. Это явление проявляется и у В-клеток, которые демонстрируют снижение активности презентации антигена, вторичное по отношению к интернализации IgG, в соответствии со снижением продукции ИЛ-2 Т-клетками [106]. Более того, введение IVIg модулирует передачу сигналов В-клеточным рецептором (BCR). В исследовании Séité et al. [107], было обнаружено, что взаимодействие между BCR и CD22 приводило к подавлению фосфорилирования тирозина Lyn (тирозинкиназой Lyn, - примеч. перев) и линкерных белков В-клеток, что приводило к длительной активации киназы Erk 1/2 и остановке клеточного цикла в G1/S фазе.

Эти механизмы могут объяснить иммуномодуляцию воспалительного ответа, вторичную по отношению к введению реконвалесцентной плазмы у пациентов с COVID-19. Как показано выше, последние отчеты говорят о том, что выработка антифосфолипидных антител у пациентов с COVID-19 вместе с антифосфолипид-подобным синдромом [66] и регуляция этого каскада может быть критической, чтобы избежать неблагоприятных последствий в этой группе пациентов (т.е. тромбоз, диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия).

4.6. Другие иммунные клетки

Основным иммунологическим фактором, предположительно связанным с воспалением и повреждением легких при COVID-19, является активация макрофагов. Было высказано предположение, что пациенты с COVID-19 могут страдать от синдрома, подобного синдрому активации макрофагов, связанному с миграцией клеток врожденного иммунитета в ткани легкого [28]. В этом контексте ингибирование этого иммунологического пути может помочь контролировать избыточную выработку цитокинов и предотвратить повреждение легких (то

есть фиброз). Это было недавно подтверждено исследованием Blanco-Melo et al. [108], в котором была описана активация хемокинов для клеток врожденного иммунитета у хорьков, а также у пациентов с COVID-19. Интересно, что согласно результатам предполагается, что этот сценарий в основном происходил в первые семь дней после заражения, тогда как на 14-й день другие цитокины, такие как ИЛ-6 и ИЛ-1, сохранялись активированными [108]. Эти данные имеют критические терапевтические последствия.

В исследовании, проведенном Kozicky et al. [109], авторы обнаружили, что макрофаги, обработанные IVIg, показали повышенную выработку ИЛ-10 со снижением ИЛ-12 / 23p40, что позволяет предположить стимулирование противовоспалительного профиля макрофагов. Хотя нет никаких доказательств ингибирования миграции макрофагов в легочной ткани введением IVIg, исследование индуцированной периферической нейротоксичности показало, что это лечение уменьшало инфильтрацию макрофагов нервной ткани у крыс [110]. Эти наблюдения заслуживают внимания у пациентов, получавших реконвалесцентную плазму COVID-19, так как с помощью них можно объяснить положительные результаты, которые встречаются у больных COVID-19 в критическом состоянии [38,39]. В этой публикации мы приводим доводы в пользу введения реконвалесцентной плазмы COVID-19 на ранних стадиях заболевания для предотвращения миграции врожденных иммунных клеток и предотвращения повреждения легких.

5. Выводы

Реконвалесцентная плазма является безопасной и потенциально эффективной стратегией в борьбе с новыми и уже известными патогенами, особенно в тех случаях, когда не доказано наличие противовирусных препаратов или вакцин. IVIg и реконвалесцентная плазма имели сходные механизмы действия. В настоящее время оцениваются потенциальные противовирусные и иммуномодулирующие эффекты реконвалесцентной плазмы в лечении COVID-19. По данным патофизиологии при COVID-19 следует отдавать предпочтение тяжелым пациентам над критическими, что приведет к снижению смертности и улучшит результаты лечения.

Благодарности

Авторы благодарят всех членов CREA и «CP-Covid-19 Group» за вклад и плодотворные обсуждения.

Финансирование

Эту работу поддержали Universidad del Rosario (ABN-011), Богота и Universidad CES (Управление исследований и инноваций), Медельин, Колумбия.

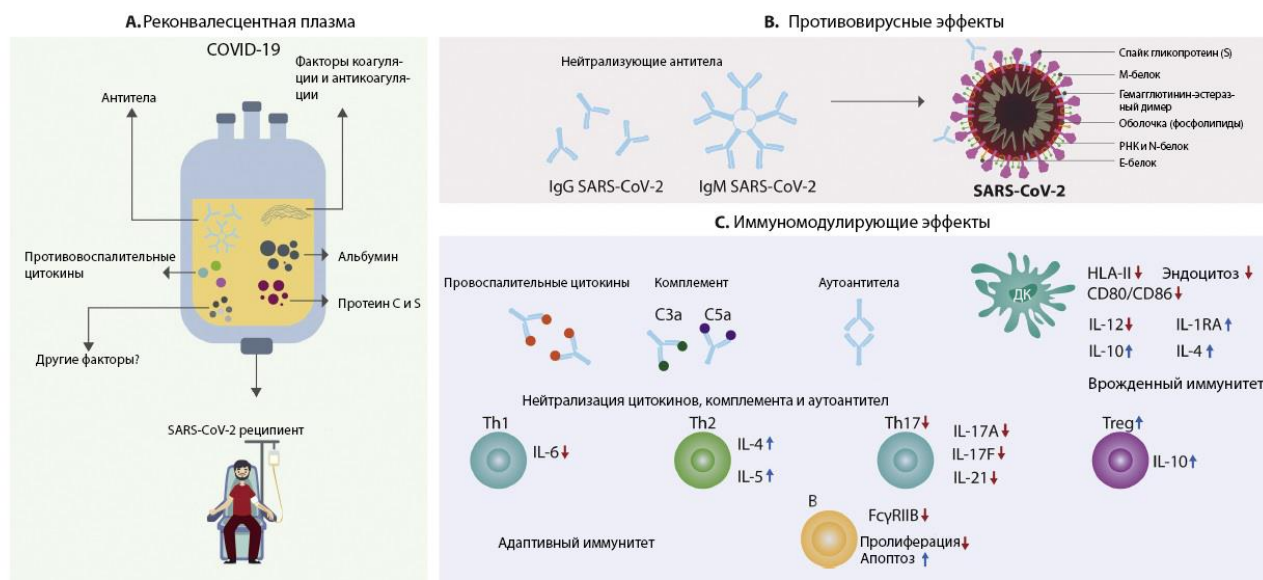
Рис. 1. Схематическое представление компонентов реконвалесцентной плазмы и ее механизмов действия.

А. Основные компоненты реконвалесцентной плазмы.

В. Противовирусное действие НАТ. IgG и IgM являются основными изотипами, хотя IgA также могут быть важны, особенно при вирусных инфекциях слизистой оболочки. Другие

нейтрализующие антитела могут оказывать защитное действие. Гуморальный иммунный ответ в основном направлен на спайк-белок (S) вируса.

С. Противовоспалительные эффекты реконвалесцентной плазмы включают сеть аутоантител и контроль гиперактивной иммунной системы (т. е., цитокиновый шторм, соотношение Th1 / Th17, активация комплемента и регуляция состояния гиперкоагуляции) (подробности см. в тексте).



Ссылки

- [1] Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Trends Microbiol 2016;24:490–502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>.
- [2] Cavanagh D. Coronavirus avian infectious bronchitis virus. Vet Res 2007;38:281–97. <https://doi.org/10.1051/vetres:2006055>.
- [3] Ismail MM, Tang AY, Saif YM. Pathogenicity of turkey coronavirus in turkeys and chickens. Avian Dis 2003;47:515–22. <https://doi.org/10.1637/5917>.
- [4] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020;395:565–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- [5] Nie Q-H, Luo X-D, Hui W-L. Advances in clinical diagnosis and treatment

of severe acute respiratory syndrome. *World J Gastroenterol*

2003;9:1139–43. <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i6.1139>.

[6] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier

RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367:1814–20.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>.

[7] Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, et al. Intensive care

management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020.

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2).

[8] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel

Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*

2020;382:727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.

[9] Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial

cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus

indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.

Lancet 2020;395:514–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).

[10] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of

patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*

2020;395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

[11] Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in

COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning.

Autoimmun Rev 2020:102538.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>.

[12] Kanduc D, Shoenfeld Y. On the molecular determinants and the

mechanism of the SARS-CoV-2 attack 2020;Submitted.

[13] Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-

Ampudia Y, Ramírez-Santana C, et al. Molecular mimicry and

autoimmunity. *J Autoimmun* 2018;95:100–23.

<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.012>.

[14] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;In press. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.

[15] Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.

[16] Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.

[17] Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208857. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>.

[18] Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liunbruno GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus* 2016;14:152–7. <https://doi.org/10.2450/2015.0131-15>.

[19] Burnouf T, Seghatchian J. Ebola virus convalescent blood products: where we are now and where we may need to go. *Transfus Apher Sci* 2014;51:120–5. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2014.10.003>.

[20] Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211:80–90.

<https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>.

[21] Rojas M, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, Ansari AA, et al. Ebola virus disease: An emerging and re-emerging viral threat. *J Autoimmun* 2020;106:102375.

<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102375>.

[22] Planitzer CB, Modrof J, Kreil TR. West Nile virus neutralization by US plasma-derived immunoglobulin products. *J Infect Dis* 2007;196:435–40.

<https://doi.org/10.1086/519392>.

[23] Haley M, Retter AS, Fowler D, Gea-Banacloche J, O’Grady NP. The role for intravenous immunoglobulin in the treatment of West Nile virus encephalitis. *Clin Infect Dis* 2003;37:e88-90.

<https://doi.org/10.1086/377172>.

[24] Shimoni Z, Niven MJ, Pitlick S, Bulvik S. Treatment of West Nile virus encephalitis with intravenous immunoglobulin. *Emerg Infect Dis* 2001;7:759. <https://doi.org/10.3201/eid0704.010432>.

[25] van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med* 2016;374:33–42.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511812>.

[26] Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B, Lefrere F, Girot R, Saillol A, et al. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow. *Transfus Clin Biol* 2016;23:39–44.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tracli.2015.12.003>.

[27] Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 2015;11:80–9. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.253>.

[28] McGonagle D, Sharif K, O’Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and

Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* 2020;In press:102537.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.

[29] Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv* 2020.

<https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>.

[30] Shahani L, Singh S, Khardori NM. Immunotherapy in clinical medicine: historical perspective and current status. *Med Clin North Am*

2012;96:421–31, ix. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.04.001>.

[31] Shakir EM, Cheung DS, Grayson MH. Mechanisms of immunotherapy: a historical perspective. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:340–7; quiz

348, 368. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.09.012>.

[32] Sherer Y, Levy Y, Shoenfeld Y. IVIG in autoimmunity and cancer--efficacy versus safety. *Expert Opin Drug Saf* 2002;1:153–8.

<https://doi.org/10.1517/14740338.1.2.153>.

[33] Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. *Autoimmun Rev* 2007;6:257–9.

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.08.011>.

[34] Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci*

2020;35:e149. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e149>.

[35] Ko J-H, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther*

2018;23:617–22. <https://doi.org/10.3851/IMP3243>.

[36] Spalter SH, Kaveri S, Kazatchkine MD. Anti-Idiotypes to Autoantibodies in

Therapeutic Preparations of Normal Polyspecific Human IgG (Intravenous Immunoglobulin, IVIg). In: Shoenfeld Y, Kennedy RC, Ferrone Infection and Cancer SBT-I in MA, editors. *Idiotypes Med. Autoimmun. Infect. Cancer*, Amsterdam: Elsevier; 1997, p. 217–25.

<https://doi.org/10.1016/B978-044482807-1/50021-1>.

[37] Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25882>.

[38] Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020;In press. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>.

[39] Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>.

[40] Soo YOY, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KKS, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:676–8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x>.

[41] Cheng Y, Wong R, Soo YOY, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:44–6. <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9>.

[42] Yeh K-M, Chiueh T-S, Siu LK, Lin J-C, Chan PKS, Peng M-Y, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:919–22. <https://doi.org/10.1093/jac/dki346>.

[43] Zhou X, Zhao M, Wang F, Jiang T, Li Y, Nie W, et al. [Epidemiologic features, clinical diagnosis and therapy of first cluster of patients with

- severe acute respiratory syndrome in Beijing area]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003;83:1018–22.
- [44] Kong L. Letter to editor. *Transfus Apher Sci* 2003;29:101.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1473-0502\(03\)00109-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1473-0502(03)00109-5).
- [45] Wong VWS, Dai D, Wu AKL, Sung JJY. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 2003;9:199–201.
- [46] Hung IF, To KK, Lee C-K, Lee K-L, Chan K, Yan W-W, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:447–56. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq106>.
- [47] Chan KKC, Lee KL, Lam PKN, Law KI, Joynt GM, Yan WW. Hong Kong's experience on the use of extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of influenza A (H1N1). *Hong Kong Med J* 2010;16:447–54.
- [48] Yu H, Gao Z, Feng Z, Shu Y, Xiang N, Zhou L, et al. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in China. *PLoS One* 2008;3:e2985.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002985>.
- [49] Kong LK, Zhou BP. Successful treatment of avian influenza with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 2006;12:489.
- [50] Wong SSY, Yuen K-Y. The management of coronavirus infections with particular reference to SARS. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:437–41.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkn243>.
- [51] Zhang H, Zeng Y, Lin Z, Chen W, Liang J, Zhang H, et al. [Clinical characteristics and therapeutic experience of case of severe highly pathogenic A/H5N1 avian influenza with bronchopleural fistula]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese J Tuberc Respir Dis* 2009;32:356–9.

- [52] Tiberghien P, de Lambalerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how. *Vox Sang* 2020;n/a. <https://doi.org/10.1111/vox.12926>.
- [53] Tissot J-D, Garraud O. Ethics and blood donation: A marriage of convenience. *Press Medicale* 2016;45:e247-52. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.06.016>.
- [54] Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI138745>.
- [55] Dodd RY, Crowder LA, Haynes JM, Notari EP, Stramer SL, Steele WR. Screening Blood Donors for HIV, HCV, and HBV at the American Red Cross: 10-Year Trends in Prevalence, Incidence, and Residual Risk, 2007 to 2016. *Transfus Med Rev* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.001>.
- [56] Niazi SK, Bhatti FA, Salamat N, Ghani E, Tayyab M. Impact of nucleic acid amplification test on screening of blood donors in Northern Pakistan. *Transfusion* 2015;55:1803–11. <https://doi.org/10.1111/trf.13017>.
- [57] Bello-López JM, Delgado-Balbuena L, Rojas-Huidobro D, Rojo-Medina J. Treatment of platelet concentrates and plasma with riboflavin and UV light: Impact in bacterial reduction. *Transfus Clin Biol* 2018;25:197–203. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2018.03.004>.
- [58] Benjamin RJ, McLaughlin LS. Plasma components: properties, differences, and uses. *Transfusion* 2012;52 Suppl 1:9S-19S. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03622.x>.
- [59] Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:226–36. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2090>.

- [60] Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:382–5.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069>.
- [61] Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *MedRxiv* 2020:2020.03.30.20047365.
<https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.
- [62] Hsueh P-R, Huang L-M, Chen P-J, Kao C-L, Yang P-C. Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:1062–6.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01009.x>.
- [63] Gorse GJ, Donovan MM, Patel GB. Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies in identifying coronavirus-associated illnesses. *J Med Virol* 2020;92:512–7.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25715>.
- [64] Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/rmv.2107>.
- [65] Chaigne B, Mouthon L. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin. *Transfus Apher Sci* 2017;56:45–9.
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.12.017>.
- [66] Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;In press. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
- [67] Lutz HU, Späth PJ. Anti-inflammatory effect of intravenous immunoglobulin mediated through modulation of complement activation.

Clin Rev Allergy Immunol 2005;29:207–12.

<https://doi.org/10.1385/CRIAI:29:3:207>.

[68] Basta M, Van Goor F, Luccioli S, Billings EM, Vortmeyer AO, Baranyi L, et al. F(ab)²-mediated neutralization of C3a and C5a anaphylatoxins: a novel effector function of immunoglobulins. Nat Med 2003;9:431–8.

<https://doi.org/10.1038/nm836>.

[69] Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. MBio 2018;9.

<https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18>.

[70] Abe Y, Horiuchi A, Miyake M, Kimura S. Anti-cytokine nature of natural human immunoglobulin: one possible mechanism of the clinical effect of intravenous immunoglobulin therapy. Immunol Rev 1994;139:5–19.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1994.tb00854.x>.

[71] Kulkarni R. Antibody-Dependent Enhancement of Viral Infections BT - Dynamics of Immune Activation in Viral Diseases. In: Bramhachari PV, editor. Dyn. Immune Act. Viral Dis., Singapore: Springer Singapore; 2020, p. 9–41. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1045-8_2.

[72] Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, Chang C, Anaya J-M, Gershwin ME. Original antigenic sin: A comprehensive review. J Autoimmun 2017;83:12–21. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.04.008>.

[73] Wang S-F, Tseng S-P, Yen C-H, Yang J-Y, Tsao C-H, Shen C-W, et al. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. Biochem Biophys Res Commun 2014;451:208–14. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.090>.

[74] Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest 2020;130:1545–8.

<https://doi.org/10.1172/JCI138003>.

- [75] Nimmerjahn F, Ravetch J V. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol* 2008;26:513–33.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090232>.
- [76] Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, Langdon G, Tran D, Bari M, et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study. *Sci Transl Med* 2017;9.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan1208>.
- [77] Litzman J. Influence of FCRN expression on lung decline and intravenous immunoglobulin catabolism in common variable immunodeficiency patients. *Clin Exp Immunol* 2014;178 Suppl:103–4.
<https://doi.org/10.1111/cei.12529>.
- [78] Akilesh S, Petkova S, Sproule TJ, Shaffer DJ, Christianson GJ, Roopenian D. The MHC class I-like Fc receptor promotes humorally mediated autoimmune disease. *J Clin Invest* 2004;113:1328–33.
<https://doi.org/10.1172/JCI18838>.
- [79] Hansen RJ, Balthasar JP. Effects of intravenous immunoglobulin on platelet count and antiplatelet antibody disposition in a rat model of immune thrombocytopenia. *Blood* 2002;100:2087–93.
- [80] Hansen RJ, Balthasar JP. Intravenous immunoglobulin mediates an increase in anti-platelet antibody clearance via the FcRn receptor. *Thromb Haemost* 2002;88:898–9.
- [81] Jin J, Gong J, Lin B, Li Y, He Q. FcγRIIb expression on B cells is associated with treatment efficacy for acute rejection after kidney transplantation. *Mol Immunol* 2017;85:283–92.
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.03.006>.
- [82] Shrestha S, Wiener H, Shendre A, Kaslow RA, Wu J, Olson A, et al. Role of activating FcγR gene polymorphisms in Kawasaki disease susceptibility and intravenous immunoglobulin response. *Circ Cardiovasc Genet*

- 2012;5:309–16. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.962464>.
- [83] Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch J V. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science* (80-) 2006;313:670–3. <https://doi.org/10.1126/science.1129594>.
- [84] Othy S, Topcu S, Saha C, Kothapalli P, Lacroix-Desmazes S, Kasermann F, et al. Sialylation may be dispensable for reciprocal modulation of helper T cells by intravenous immunoglobulin. *Eur J Immunol* 2014;44:2059–63. <https://doi.org/10.1002/eji.201444440>.
- [85] Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonneil C, Misra N, Donkova V, Pashov A, et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood* 2003;101:758–65. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1447>.
- [86] Sharma M, Schoindre Y, Hegde P, Saha C, Maddur MS, Stephen-Victor E, et al. Intravenous immunoglobulin-induced IL-33 is insufficient to mediate basophil expansion in autoimmune patients. *Sci Rep* 2014;4:5672. <https://doi.org/10.1038/srep05672>.
- [87] Tjon ASW, van Gent R, Jaadar H, Martin van Hagen P, Mancham S, van der Laan LJW, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in humans suppresses dendritic cell function via stimulation of IL-4 and IL-13 production. *J Immunol* 2014;192:5625–34. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301260>.
- [88] Karnam A, Rambabu N, Das M, Bou-Jaoudeh M, Delignat S, Käsermann F, et al. Therapeutic normal IgG intravenous immunoglobulin activates Wnt- β -catenin pathway in dendritic cells. *Commun Biol* 2020;3:96. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0825-4>.
- [89] Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Delignat S, Mouthon L, Weill B, Kazatchkine MD, et al. Intravenous immunoglobulin abrogates dendritic cell differentiation induced by interferon-alpha present in serum from

patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*

2003;48:3497–502. <https://doi.org/10.1002/art.11346>.

[90] Sharma M, Saha C, Schoindre Y, Gilardin L, Benveniste O, Kaveri S V, et al. Interferon- α inhibition by intravenous immunoglobulin is independent of modulation of the plasmacytoid dendritic cell population in the circulation: comment on the article by Wiedeman et al. *Arthritis Rheumatol*

2014;66:2308–9. <https://doi.org/10.1002/art.38683>.

[91] Aubin E, Lemieux R, Bazin R. Indirect inhibition of in vivo and in vitro T-cell responses by intravenous immunoglobulins due to impaired antigen presentation. *Blood* 2010;115:1727–34. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225417>.

[92] Issekutz AC, Rowter D, Miescher S, Käsermann F. Intravenous IgG (IVIg) and subcutaneous IgG (SCIG) preparations have comparable inhibitory effect on T cell activation, which is not dependent on IgG sialylation, monocytes or B cells. *Clin Immunol* 2015;160:123–32. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.05.003>.

[93] Ahmadi M, Abdolmohammadi-Vahid S, Ghaebi M, Aghebati-Maleki L, Afkham A, Danaii S, et al. Effect of Intravenous immunoglobulin on Th1 and Th2 lymphocytes and improvement of pregnancy outcome in recurrent pregnancy loss (RPL). *Biomed Pharmacother* 2017;92:1095–102. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.001>.

[94] Hung IFN, To KKW, Lee C-K, Lee K-L, Yan W-W, Chan K, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2013;144:464–73. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2907>.

[95] Klehmet J, Goehler J, Ulm L, Kohler S, Meisel C, Meisel A, et al. Effective treatment with intravenous immunoglobulins reduces autoreactive T-cell

- response in patients with CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:686–91. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307708>.
- [96] Trépanier P, Chabot D, Bazin R. Intravenous immunoglobulin modulates the expansion and cytotoxicity of CD8+ T cells. *Immunology* 2014;141:233–41. <https://doi.org/10.1111/imm.12189>.
- [97] Ye Q, Gong F-Q, Shang S-Q, Hu J. Intravenous immunoglobulin treatment responsiveness depends on the degree of CD8+ T cell activation in Kawasaki disease. *Clin Immunol* 2016;171:25–31. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.08.012>.
- [98] Maddur MS, Vani J, Hegde P, Lacroix-Desmazes S, Kaveri S V, Bayry J. Inhibition of differentiation, amplification, and function of human TH17 cells by intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:823–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1102>.
- [99] Maddur MS, Kaveri S V, Bayry J. Comparison of different IVIg preparations on IL-17 production by human Th17 cells. *Autoimmun Rev* 2011;10:809–10. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.02.007>.
- [100] Kim DJ, Lee SK, Kim JY, Na BJ, Hur SE, Lee M, et al. Intravenous immunoglobulin G modulates peripheral blood Th17 and Foxp3(+) regulatory T cells in pregnant women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2014;71:441–50. <https://doi.org/10.1111/aji.12208>.
- [101] Tackenberg B, Jelcic I, Baerenwaldt A, Oertel WH, Sommer N, Nimmerjahn F, et al. Impaired inhibitory Fcγ receptor IIB expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:4788–92. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807319106>.
- [102] Nikolova KA, Tchorbanov AI, Djoumerska-Alexieva IK, Nikolova M, Vassilev TL. Intravenous immunoglobulin up-regulates the expression of the inhibitory Fcγ receptor IIB on B cells. *Immunol Cell Biol*

2009;87:529–33. <https://doi.org/10.1038/icb.2009.36>.

[103] Séité J-F, Guerrier T, Cornec D, Jamin C, Youinou P, Hillion S. TLR9 responses of B cells are repressed by intravenous immunoglobulin through the recruitment of phosphatase. *J Autoimmun* 2011;37:190–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.05.014>.

[104] Le Pottier L, Bendaoud B, Dueymes M, Daridon C, Youinou P, Shoenfeld Y, et al. BAFF, a new target for intravenous immunoglobulin in autoimmunity and cancer. *J Clin Immunol* 2007;27:257–65. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9082-2>.

[105] Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, Bonnin E, Kazatchkine MD, Ruberti G, et al. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway. *J Immunol* 1998;161:3781–90.

[106] Paquin Proulx D, Aubin E, Lemieux R, Bazin R. Inhibition of B cell-mediated antigen presentation by intravenous immunoglobulins (IVIg). *Clin Immunol* 2010;135:422–9. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2010.01.001>.

[107] Séité J-F, Cornec D, Renaudineau Y, Youinou P, Mageed RA, Hillion S. IVIg modulates BCR signaling through CD22 and promotes apoptosis in mature human B lymphocytes. *Blood* 2010;116:1698–704. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-261461>.

[108] Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Chun Liu W, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020;In press. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>.

[109] Kozicky LK, Zhao ZY, Menzies SC, Fidanza M, Reid GSD, Wilhelmsen K, et al. Intravenous immunoglobulin skews macrophages to an anti-inflammatory, IL-10-producing activation state. *J Leukoc Biol*

2015;98:983–94. <https://doi.org/10.1189/jlb.3VMA0315-078R>.

[110] Meregalli C, Marjanovic I, Scali C, Monza L, Spinoni N, Galliani C, et al.

High-dose intravenous immunoglobulins reduce nerve macrophage

infiltration and the severity of bortezomib-induced peripheral neurotoxicity

in rats. *J Neuroinflammation* 2018;15:232. <https://doi.org/10.1186/s12974->

018-1270-x