

آیا کروناویروس بومی (endemic) می شود؟

علی فرازمنند*

تهران، دانشگاه تهران، پردیس علوم، دانشکده زیست شناسی

چکیده

یکی از نگرانی های امروزه همه گیری کرونا ویروس، بومی شدن آن است. شاید علت این نگرانی، بومی شدن تعدادی از عفونت های کروناویروس های دیگر باشد. کروناویروسهای NL63، 229E، OC43 از جمله این ویروسها هستند که می توانند عامل عفونت های ملایم تا سخت دستگاه تنفسی شبیه سرماخوردگی های معمولی باشند. بومی شدن یک بیماری ویروسی به امکان عفونت دوباره مبتلایان، رقابت ویروسها و فصلی بودن، یعنی الگوهای انتقال بومی، بستگی دارد. پس از یک سال همه گیری ویروس جدید کرونا هنوز شاید امکان نتیجه گیری کامل از بومی شدن ویروس وجود ندارد. علاوه بر اینکه کروناویروسها با داشتن ژنوم (genome) بزرگتر RNA و امکان بیشتر برای رانش ژنی (genetic drift) وضعیت مساعدی برای تغییرات جدید دارند، وضعیت درمان ضدویروسی و واکسیناسیون موثر بر علیه بیماری در بومی شدن کووید-۱۹ نقش خواهد داشت.

کلیدواژگان: کووید-۱۹، کروناویروس، سارس کووی-۲، بیماری عفونی، عفونت تکراری، بومی، دنیاگیری

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: afarazmand@ut.ac.ir

با این حال در بسیاری از ویروسها، تعدادی از فرایندها، بخصوص واکنش های ایمنی سازشی ناکافی، ایمنی کم رنگ (waning immunity) و گریز از ایمنی می توانند خصوصیت سترون سازی ایمنی را تحلیل بزنند یا آن را دور بزنند و در نتیجه آلودگی های بعدی امکان بروز یابند. در مورد نخست، آلودگی اولیه با یک عامل خاص ممکن است نتواند ایمنی سازشی آنچنان قوی و کافی برای ایجاد ایمنی سترون ساز تولید کند. مطالعات سرولوژیک نشان داده است که بیشتر عفونت های سارس کووی-۲، صرف نظر از شدت آن، تشکیل تعدادی پادتن های ویژه را القا می کنند (۱)؛ اما علی رغم نتایج نویدبخش از واکسینه کردن تجربی نخستین ها، معلوم نیست که این پادتنها برای ایجاد محافظت درازمدت موثر کفایت کنند و یا اینکه سایر اجزای ایمنی سازشی فراهم شده و فعال باشند. در مورد دوم، پاسخ های ایمنی عفونت سارس کووی-۲ ناهمگن اند، که در آن افراد دچار عفونت های بدون علامت در مقایسه با آنهایی که بیماری شدیدتری را تجربه می کنند پاسخ های ایمنی ضعیف تری بروز می دهند (۱). ممکن است برخی افراد به دنبال آلودگی با سارس کووی-۲ هرگز ایمنی سترون ساز پیدا نکنند و یا اینکه برای توسعه رسیدگی موثر (affinity maturation) و محافظت درازمدت چندین بار مواجهه لازم باشد. ایمنی کم رنگ، که در آن پاسخ های ایمنی ابتدایی استوار (robust) و حفاظت بخش ولی در طول زمان کم رنگ شده و میزبان را به عفونت دوباره آسیب پذیر می سازد نیز

آلودگی دوباره ای که فرد در طول زندگی در معرض عفونت های چندگانه متمایز گونه های همان ویروس قرار می گیرد خصوصیت مهم بسیاری از ویروسهای تنفسی است. در واقع ماندگاری و همه جایی بودن ویروسهای تنفسی شایع در جوامع انسانی - شامل ویروسهای انفلونزا، ویروس تنفسی سین سیتیال^۱ (RSV)، رینوویروس، و ویروس اندمیک کروناویروسها - عمدتاً به خاطر توانایی ایجاد عفونت های تکراری است. از زمان ظهور سندروم تنفسی حاد شدید کروناویروس ۲ (SARS-CoV2)، ویروس عامل دنیاگیری بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) نگرانی جدی این است که آیا انسان دستخوش عفونت های دوباره این بیماریزا، که می تواند موجب اندمیک شدن آن شود، خواهد شد؟ نوعاً، به دنبال یک آلودگی اولیه، سیستم ایمنی سازشی انسان یک رشته واکنش های دفاعی را دامن می زند که از جمله عبارتند از تشکیل لئوسیت های خاطره ای B که پادتن های خنثی کننده با توانایی اتصال به ویروس را تولید می کنند و لئوسیت های خاطره ای T که در تنظیم واکنش های ایمنی و القای مرگ سلول های آلوده نقش دارند. این اجزای ایمنی سازشی، بویژه سلول های B، می توانند موجب ایمنی سترون ساز (sterilizing immunity) شوند که در نتیجه اگر بیماریزا دوباره وارد بدن میزبان شود از تکثیر آن در بدن جلوگیری می شود.

¹ Respiratory Syncytial Virus

آمده به امکان آلودگی دوباره با سارس کووی-۲ اشاره دارد. آلودگی‌های طبیعی حاصل از چهار ویروس اندمیک از کروناویروسها (OC43, HKU1, 229E, NL63) نشان می‌دهد که آلودگی دوباره با همان تیپ ویروس کرونا در طول یک سال رایج است (۴)؛ آلودگی‌های پی‌درپی با همان سویه ویروسی انفلونزا طی کمتر از دو سال رخ می‌دهد (۵)؛ و آلودگی دوباره بزرگسالان به RSV نیز طی یک سال گزارش شده است (۶). بعکس ویروس‌های با بیماری‌زایی بیشتر که اثرات سیستمی در بدن میزبان پدید می‌آورند ممکن است پاسخ ایمنی سازشی درازمدت ایجاد کنند. برای مثال پروفایل ایمنی طولی در میان بازماندگان سارس پاسخ‌های ایمنی شدیدتری را، همراه با پادتن‌های خنثی‌کننده که ۲ تا ۵ سال دوام می‌آورد، نشان داد (۷). اما نمی‌شد تعیین کرد که آیا این واکنش می‌توانسته ایمنی و اینکه با چه مدت زمانی ایجاد کند چرا که همه‌گیری سارس فقط یک سال دوام داشت.

علاوه بر طول مدت ایمنی حفاظتی، اثرات درازمدت سارس کووی-۲ بر انسان‌ها به شدت آلودگی دوباره بستگی دارد. آلودگی‌های پیاپی به ویروس انفلونزا با نشانه‌های با شدت کمتر همراه بوده است (۸)، در حالی که هیچ همبستگی بین آلودگی دوباره و شدت نشانه‌های بیماری در برگشت آلودگی‌های اندمیک کروناویروس‌های انسانی دیده نشده است (۴). بعلاوه، در مورد سایر ویروسها (برای مثال ویروس‌های دنگی^۲ و RSV) اتصال کمتر از سطح بهینه پادتن‌های طبیعی و یا تحت القای واکنش می‌تواند شدت آلودگی را در مواجهه‌های بعدی افزایش دهد، چیزی که افزایش وابسته به پادتن^۳ (ADE) نام داده شده است (۹). تا امروز پاسخ‌ها در میان چند بیمار که ابتلای آنها به آلودگی دوباره با سارس کووی-۲ ثابت شده است ناهمگن بوده است که یک مورد از عفونت تکراری نیازمند بستری شدن داشته است. بنابراین، برای تعیین اینکه آیا ADE بیان شده در میان آلودگی‌های سارس کووی-۲، از آلودگی متجانس قبلی و یا به خاطر پادتن‌های با واکنش متقابل از سایر کروناویروس‌های انسانی است، انجام مطالعات سرولوژیک و آینده‌نگرانه ضروری است. بعلاوه این کار برای تولید واکسینا و روش بهبودبخش پلاسما درمانی نیز رابطه خاص خواهد داشت.

می‌تواند ایمنی سترون‌ساز را تحلیل برد. گریز از ایمنی سومین فرایندی است که می‌تواند عفونت دوباره را، بویژه توسط ویروسها، تسهیل سازد. در اینجا، یک ویروس طی عبور و چرخش مکرر دائمی در میان افراد جمعیت، جهش‌های نقطه‌ای را در خود جمع می‌کند. این تجمع که رانش آنتی ژنی (antigenic drift) نام گرفته است می‌تواند با ایجاد تغییرات شکل فضایی پروتئین‌های سطحی ویروس، اتصال پادتن‌های از قبل تشکیل شده در برابر واریانت قبلی ویروس را برهم زند. گریز ایمنی پیامد همین رانش آنتی ژنی است که با طفره از محافظت سازشی، آلودگی دوباره را فراهم می‌سازد.

مقیاس زمانی ایمنی کم‌رنگ و گریز ایمنی، بسته به نوع عامل بیماری‌زا تغییر می‌کند و در مورد سارس کووی-۲ هنوز تعیین نشده است. تاکنون نرخ جهش ژنگان سارس کووی-۲ کندتر از ویروس انفلونزا به نظر می‌رسد. این نرخ پائین تر جهش می‌تواند پیامد ویرایش ضمن همانندسازی باشد که در میان ویروس‌های RNA دار رویدادی منحصر به فرد در کروناویروسهاست. بعکس، کروناویروس انسانی (HCoV) نوع OC43^۱ بخصوص در ژنهای رمزگذار پروتئین‌های سطحی پوشش ویروس، مانند پروتئین اسپایک (spike)، بسیار تغییرپذیر و نشان دهنده آن است که گوناگونی قابل توجهی می‌تواند رخ دهد. تا امروز برخی شواهد از کم‌رنگ شدن پادتن ویژه عفونت سارس کووی-۲ در یک مطالعه طولی (۲) دیده شده و چندین مورد از تکرار مُسَلَم آلودگی سارس-کووی-۲ مستند شده است. گرچه آلودگی مجدد می‌تواند رخ دهد، شمار موارد آلودگی دوباره در حال حاضر آنقدر کافی نیست که بتوان در مورد طول دوره ایمنی در مقیاس جمعیتی و یا شدت عفونت تکراری به یک تعمیم کلی رسید. اینکه آلودگی‌های دوباره رایج شود، و یا چند بار رخ دهد و اینکه مبتلایان به عفونت دوباره چقدر خود عامل گسترش عفونت بشوند و اینکه به دنبال آلودگی‌های بعدی خطر پیامدهای بالینی تغییر خواهد کرد، هنوز شناخته نشده است.

بصیرتهایی که از مطالعه سایر ویروس‌های تنفسی به دست

^۱ کرونا ویروس انسانی نوع OC43 (human coronavirus OC43) عضوی از گونه بتا کروناویروسهاست که انسان و گربه را آلوده می‌سازد و یکی از ۷ کروناویروس شناخته شده‌ای است که انسان را آلوده می‌کند و نوعی سرماخوردگی معمولی را پدید می‌آورد. یادآور می‌شود که بیش از ۲۰۰ سویه ویروسی، که رینوویروسها شایع‌ترین آنهاست، می‌توانند در ایجاد سرماخوردگی معمولی نقش داشته باشند (م).

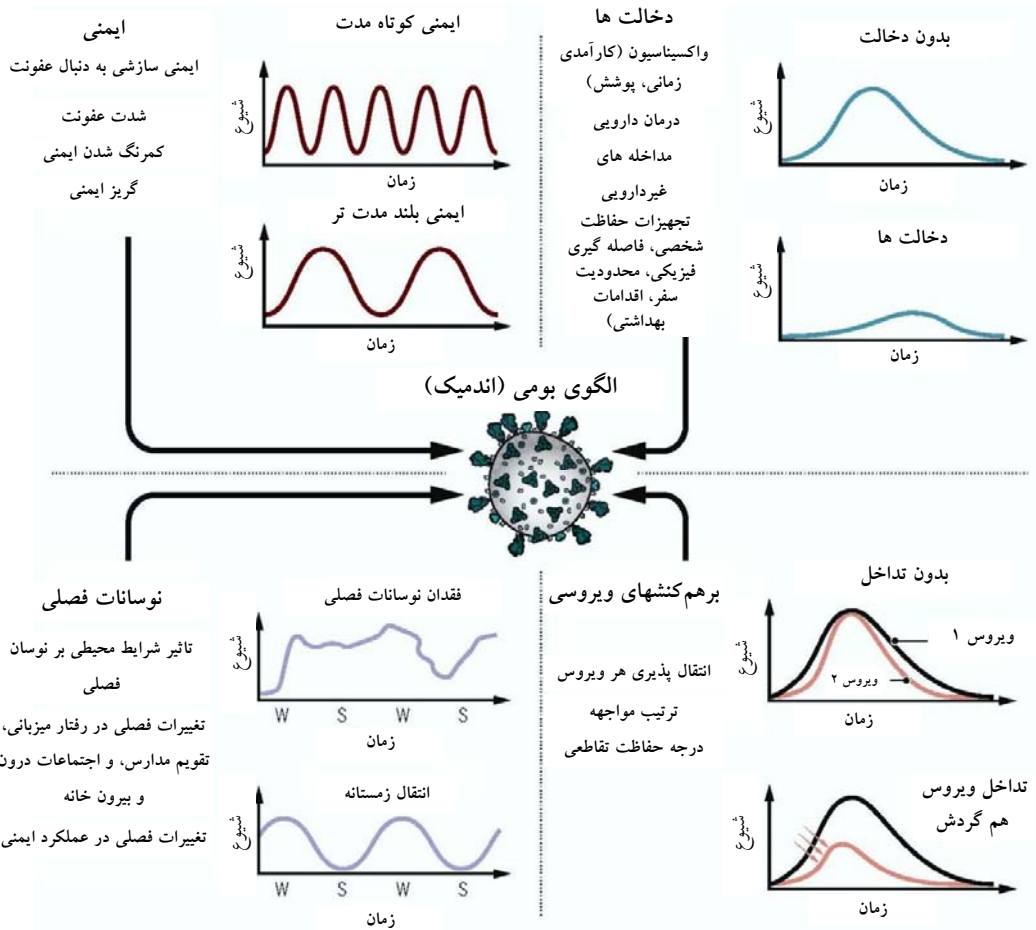
^۲ Dengue
^۳ Antibody-Dependent Enhancement

دوباره، در دسترس بودن واکسن و کارآمدی آن، و عوامل اجتماعی، ایمنی و عوامل ذاتی موثر بر انتقال‌پذیری ویروس، شکل را ببینید) جلوه گر شود. بعلاوه، تداوم چرخه‌ای سارس کووی-۲ در جمعیت‌های انسانی ممکن است با فرصت‌های موجود برای برهمکنش با سایر بیماری‌های تنفسی تحت تاثیر قرار بگیرد.

ویروس‌های با گردش همزمان ممکن است در رقابت برای منابع یکسان با یکدیگر به رقابت بپردازند و برهمکنش‌های آنان در بافتهای انسانی بازسازی شده و حیوانات مدل، در سطوح فردی و جمعیتی مطالعه شده‌اند. پیامدها در افرادی که مواجهه مسلسل از ویروس‌های متفاوت را تجربه کرده‌اند متغیر است و درکل به نظر می‌رسد به ترتیب و زمان مواجهه با اینها بستگی داشته باشد. مطالعات متعدد شواهدی از تداخل منفی بین ویروسها را گردآورده‌اند که بر اثر محافظت کوتاه مدت (چند روزه) ناشی از عفونت اول پدید می‌آید. پاسخ‌های اینترفرونی ضدویروسی میزبان را اغلب به عنوان مکانیسم اصلی در نظر می‌گیرند که تداخل توسط آن جلوه‌گر می‌شود. یعنی در نتیجه یک عفونت اخیر، سلول‌های میزبان سنتز اینترفرون‌ها را بالابرده، و به طور بالقوه یک عفونت ثانویه را به نمایش می‌گذارند. گرچه این کوتاه مدت است، اثرات آن می‌تواند در مقیاس جمعیتی قوی باشد. به طور موقت شیوع ویروس را کاهش دهد و یا زمانبندی گردش آن را تغییر دهد. برای مثال چنین فرضیه‌پردازی شده است که یک همه‌گیری رینوویروسی بزرگ در سال ۲۰۰۹ ظهور یک دنیاگیری ویروس انفلونزا را در اروپا به تاخیر انداخت (۱۳).

برهمکنش‌های بالینی و در سطح جمعیت سارس کووی-۲ با سایر ویروس‌های تنفسی، بویژه ویروس‌های انفلونزا و سایر کروناویروس‌های انسانی را باید در سالهای آتی کنترل کرد. تا امروز برخی از عفونت‌های همزمان سارس کووی-۲ (از جمله انفلونزا و RSV) مستند شده است (۱۴)، اما آزمایش وجود چندین بیماری‌زا به طور معمول انجام نگرفته است و اطلاعات معدود در دسترس بیشتر مربوط به بزرگسالان مسن با نرخ بالای شرایط پزشکی قبلی، ارزیابی دقیقی از عفونت همزمان یا شدت آن به دست نمی‌دهد.

اگر ثابت شد که آلودگی دوباره رایج خواهد بود و نبودن واکسن بسیار موثری که به همه جمعیت دنیا رسانیده شود سارس کووی-۲ احتمالاً بومی خواهد شد (۱۰). مقیاس زمانی تپیک که افراد آلودگی دوباره را تجربه می‌کنند و تفاوت‌های فصلی در انتقال‌پذیری، الگوی بومی شدگی بیماری را تعیین خواهد کرد. بیرون از قلمرو نواحی گرمسیری شیوع بسیاری از عفونت‌های تنفسی شایع ویروسی طی زمان‌های خاصی از سال افزایش می‌یابد. این رفتار قفل شده مرحله‌ای به خاطر حساسیت انباشته به آلودگی دوباره است که به خاطر گریز ایمنی و ایمنی کم‌رنگ شده و دگرگونی فصلی انتقال‌پذیری ویروس بر اثر شرایط محیطی، رفتار چرخشی (مثلاً تداخل هوای داخل بناها در هوای سرد) و یا ایمنی تغییر یافته در طی زمان افزایش می‌یابد. برای مثال در نواحی معتدل شیوع انفلونزا در طول زمستان بیشترین است. همینکه از یک میزبان عفونی پخش شود، در شرایط با رطوبت پائین ویروس انفلونزا پایدارتر به نظر می‌رسد (۱۱)، شرایطی که در زمستان در درون خانه‌ها و بیرون از آن چنین شرایط عمومیت دارد. بعلاوه طی ماه‌های سردتر، مردم زمان بیشتری را در داخل منازل و جلسات مدارس، که انتقال‌زایی را آسانتر می‌کند، سر می‌کنند و طول کوتاه‌تر روزها و مواجهه کمتر با تابش خورشید می‌تواند عملکرد سیستم ایمنی را فرونشاند. انواع بومی شده کروناویروس‌های انسانی (OC43, HKU1, 229E, NL63) در نواحی معتدل همگی، مثل ویروس‌های انفلونزا، فصل‌پذیری را نشان می‌دهند (۱۲). در نتیجه مطالعات متعدد در پی آن هستند که تاثیر شرایطی چون دما، تابش خورشید، رطوبت، اوزون، و هوای آلوده را بر قابلیت زنده ماندن و انتقال سارس کووی-۲ تعیین کنند. درحال حاضر یافته‌ها چندان قاطع نیستند، گرچه به نظر می‌رسد که شرایط محیطی مانند نور خورشید و رطوبت ممکن است در تعدیل انتقال‌پذیری سارس کووی-۲ نقش داشته باشند؛ اما نه آنقدر که بتوانند مانع انتقال ویروس طی اولین امواج همه‌گیری (که ایمنی عموماً پائین است) بشوند اما شاید آنقدر کافی باشد که مثل مورد ویروس‌های انفلونزا به هنگام افزایش ایمنی، انتقال قفل شده مرحله‌ای و در یک فصل را در زمستان‌های مناطق معتدل مطلوب بیابد. مثل همه‌گیری انفلونزای سال ۲۰۰۹، گردش پیوسته توسط سارس کووی-۲ به دنبال این دوره دنیاگیری اولیه به شکل تابعی از نرخ‌های عفونت



عوامل مؤثر در انتقال بعد از دنیاگیری سارس کووی-۲. نرخ آلودگی تکراری، عوامل مؤثر بر نوسانات فصلی، رقابت با سایر ویروس‌های گردشی در دستگاه تنفس، و اقدامات کنترلی بر الگوی بومی شدن سندروم تنفسی حاد شدید سارس کووی-۲ تأثیر خواهد گذاشت.

(تجهیزات حفاظت شخصی، فاصله گیری اجتماعی، افزایش سطح بهداشت، و محدودیت‌های دورهمی‌ها در مکانهای سر بسته) گستردگی شیوع آنفلونزای فصلی را کاهش دهد. این اقدامات غیردارویی و مداخله محتمل ویروسی، می‌تواند کاهش شیوع آنفلونزا را در طول زمستان اخیر در نیمکره جنوبی توجیه کند (۱۵).

دوره‌ها و وسعت همه‌گیریهای متفاوت در یک سیستم شامل چندین بیماریزا با پویایی بین این بیماریزها تعیین می‌شود: از دوره‌های همپوشان زمانی که عوامل بیماریزا انتقال یکدیگر را افزایش می‌دهند، تا منع کامل یک سویه با سویه خنثی کننده دیگر بر اثر واکنش متقابل با یک سویه با قدرت انتقال بیشتر (۹). به کمک مدل‌سازی چندین

مطالعات انجام شده قبل از دنیاگیری نشان می‌دهد که عفونت‌های چندگانه همزمان توسط چندین ویروس تنفسی امری غیرمعمول نیست ولی به نظر می‌رسد با شدت بیشتر بیماری همراه نبوده است.

در مقیاس جمعیتی، همپوشی محتمل بین شیوع آنفلونزا و سارس کووی-۲ می‌تواند تهدیدی جدی برای سیستمهای بهداشتی به حساب آید. آنفلونزای فصلی سالانه میلیونها مورد از عفونت شدید در سرتاسر جهان به بار می‌آورد، و این بار اضافی می‌تواند برای سیستمهایی که هم اینک با شیوع دنیاگیری کووید-۱۹ به چالش کشیده شده اند بسیار فاجعه بار باشد. بعکس، با فرض راههای مشابه انتقال ویروسهای تنفسی متفاوت شاید مداخلات غیر دارویی

بینجامد. سناریوهای دیگری نیز البته امکان بروز دارند چراکه فرایندهای بسیاری در این رویداد نقش دارند و چیزهای حل شده زیادی همچنان باقی مانده است.

این مقاله ترجمه ای است از:

Will SARSCoV-2 become endemic? Reinfection, seasonality, and viral competition will shape endemic transmission patterns, Jeffrey Shaman and Marta Galanti, SCIENCE, OCTOBRE 2020.

سناریوی بعدی دنیاگیری برای سارس کووی-۲ پیش بینی شده است (۱۰)، این مدلها برپایه ایمنی و ایمنی متقاطع بین سارس کووی-۲ و سایر بتاکرونا ویروسها (HKU1 و OC43) پیش بینی شده‌اند. یک دوره از ایمنی مشابه با دوره‌های سایر بتاکروناویروسها (حدود ۴۰ هفته) می‌تواند به همه گیریهای سالانه سارس کووی-۲ بینجامد، درحالی که یک پروفایل ایمنی طولانی‌تر همراه با درجه کوچکی از ایمنی متقابل محافظت بخش از سایر بتاکروناویروسها می‌تواند به حذف آشکار ویروس و بعد از چندسال طغیان دوباره آن

منابع

1. Q.-X. Long *et al.*, *Nat. Med.* 26, 1200 (2020).
2. J. Seow *et al.*, medRxiv 10.1101/2020.07.09.20148429 (2020).
3. K. K.-W. To *et al.*, *Clin. Infect. Dis.* 10.1093/cid/ciaa1275 (2020).
4. M. Galanti, J. Shaman, *J. Infect. Dis.* 10.1093/infdis/jiaa392 (2020).
5. M. J. Memoli *et al.*, *Clin. Infect. Dis.* 70, 748 (2020).
6. C. B. Hall, E. E. Walsh, C. E. Long, K. C. Schnabel, *J. Infect. Dis.* 163, 693 (1991).
7. H. Mo *et al.*, *Respirology* 11, 49 (2006).
8. J. R. Davies, E. A. Grilli, A. J. Smith, *J. Hyg. (Lond.)* 92, 125 (1984).
9. N. Ferguson, R. Anderson, S. Gupta, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96, 790 (1999).
10. S. M. Kissler, C. Tedijanto, E. Goldstein, Y. H. Grad, M. Lipsitch, *Science* 368, 860 (2020).
11. J. Shaman, M. Kohn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 3243 (2009).
12. A. S. Monto *et al.*, *J. Infect. Dis.* 222, 9 (2020).
13. A. Wu *et al.*, *Lancet Microbe* 10.1016/S2666-5247(20)30114-2 (2020).
14. D. Kim, J. Quinn, B. Pinsky, N. H. Shah, I. Brown, *JAMA* 323, 2085 (2020).
15. WHO, [www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2020_08_31_update_GIP_surveillance/en/\(2020\)](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2020_08_31_update_GIP_surveillance/en/(2020)).

Will SARSCoV-2 become endemic?

Translated by: Farazmand A.

College Faculty of Biology, University of Tehran, Tehran, I.R. of Iran

Abstract

In amid of COVID-19 pandemic, one of the concerns is whether it can become an endemic disease. Perhaps the main reason for this concern is that other coronaviruses, OC43, 229E, NL63, are already among endemic cause of moderate to severe respiratory infections similar to that of common cold. Becoming endemic depends on reinfection by the same virus, viral competition, and the seasonality of the infection. Coronaviruses, having larger RNA genomes and potentially prone to genetic drift are capable to becoming endemic, which in the case of new coronavirus all depends on antiviral therapy and effective vaccination against viral infection.

Key words: COVID-19, Coronavirus, SARS, infectious diseases, reinfection, endemic, pandemic