

## کووید-۱۹: چالشی جدید برای نسل بشر

اتا بک روحی امینجان\*

همدان، دانشگاه بوعلی سینا، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی

## چکیده

در دسامبر ۲۰۱۹، درست یک ماه قبل از سال نوی چینی، چندین مورد بیماری سینه‌پهلو در ووهان، استان هوبی، چین مشاهده شد که عامل ایجاد کننده آن ناشناخته بود. بعداً، یک کروناویروس جدید در نمونه‌ای از مایع لاواژ برونکوالوئولار از بازار غذای دریایی ووهان با استفاده از تکنولوژی توالی‌یابی شناسایی شد. در ۱۱ فوریه ۲۰۲۰، این ویروس توسط کمیته بین‌المللی تاکسونومی ویروس‌ها به اسم کروناویروس ۲ سندرم حاد تنفسی نامگذاری شد. تعداد بی‌سابقه موارد ابتلاء به کووید-۱۹ نه تنها در چین بلکه در بسیاری از کشورها زنگ خطر را برای بهداشت عمومی به منظور مقابله با بیماریهای نوظهور به صدا درآورده است. برای پیروزی در نبرد با کووید-۱۹ و سایر بیماری‌های عفونی، باید به سرعت یک استراتژی جامع، شامل پایش، تشخیص، درمان بالینی، پژوهش و ساخت واکسن‌ها و داروها بکار گرفته شود.

**کلیدواژگان:** ووهان، کروناویروس جدید، کروناویروس ۲ سندرم حاد تنفسی، درمان بالینی، ساخت واکسن و دارو.

\* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: a.roohiaminjan@basu.ac.ir

یافته است (۲). براساس قانون جمهوری خلق چین برای پیشگیری و کنترل بیماری‌های عفونی، چین COVID-19 را در بیماری‌های عفونی گروه B قرار داده است و اقدامات پیشگیرانه و کنترل را براساس بیماری‌های عفونی گروه A اجرا کرده است. تعداد بی‌سابقه موارد ابتلاء به COVID-19 نه تنها در چین بلکه در بسیاری از کشورها زنگ خطر را برای بهداشت عمومی به منظور مقابله با بیماریهای نوظهور به صدا درآورده است. برای پیروزی در نبرد با COVID-19 و سایر بیماری‌های عفونی، باید به سرعت یک استراتژی جامع، شامل پایش، تشخیص، درمان بالینی، پژوهش و ساخت واکسن‌ها و داروها بکار گرفته شود.

## منشاء و ساختار SARS-COV-2

کروناویروس‌ها برای جهان عوامل بیماری‌زای عفونی جدید نیستند. اولین کروناویروس توصیف شده، در سال ۱۹۳۷ از مرغ جدا شد. کروناویروس انسانی برای اولین بار در اواسط دهه ۱۹۶۰ شناسایی شد (<https://www.cdc.gov/coronavirus/index.html>). کرونا-ویروس‌ها به خانواده *Coronaviridae* تعلق دارند. ویروس‌های خانواده *Coronaviridae*، ویروس‌هایی پوشش‌دار با RNA تک‌رشته‌ای مثبت هستند؛ [در ویروس‌های با RNA مثبت، RNA خود ویروس می‌تواند به عنوان mRNA برای ترجمه و تولید پروتئین در سلول میزبان مورد استفاده قرار گیرد؛ مترجم]. طول کل ژن‌گان

از دسامبر ۲۰۱۹، درست یک ماه قبل از سال نوی چینی، چندین مورد بیماری سینه‌پهلو در ووهان، استان هوبی، چین مشاهده شد که عامل ایجاد کننده آن ناشناخته بود. بعداً، یک کروناویروس جدید در نمونه‌ای از مایع لاواژ برونکوالوئولار از بازار غذای دریایی ووهان با استفاده از تکنولوژی توالی‌یابی نسل بعد شناسایی شد (۱). در ۱۱ فوریه ۲۰۲۰، این ویروس توسط کمیته بین‌المللی تاکسونومی ویروس‌ها (ICTV)<sup>۱</sup> به اسم کروناویروس ۲ سندرم حاد تنفسی (SARS-CoV-2) نامگذاری شد. ویروس SARS-CoV-2 هفتمین عضو از خانواده کروناویروس‌هاست که می‌تواند انسان را آلوده کند و بعد از کروناویروس سندرم حاد تنفسی (SARS-CoV) و کروناویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) ظاهر شده است. سازمان جهانی بهداشت اعلام کرد که اپیدمی سینه‌پهلوی کروناویروس جدید ناشی از ویروس SARS-CoV-2 در ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰ به عنوان یک نگرانی بین‌المللی درباره بهداشت عمومی در نظر گرفته شده است. بیماری کروناویروس جدید ناشی از ویروس SARS-CoV-2 به اسم بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) نامگذاری شد. از ۹ مارس ۲۰۲۰، در کل ۸۰۹۰۵ مورد COVID-19 تایید شده با ۳۱۲۳ مرگ‌ومیر در سرزمین اصلی چین گزارش شده است، و اپیدمی به بیش از ۱۰۰ کشور جهان گسترش

<sup>1</sup> International Committee on Taxonomy of Viruses

دقیقه غیرفعال می‌شوند (رایج‌ترین روش برای غیرفعال کردن SARS-CoV-2 در آزمایشگاه). علاوه بر این، اتانول ۷۵ درصد، فوداسیب (پراستیک اسید) و ضدعفونی کننده‌های حاوی کلر می‌توانند به طور موثری SARS-CoV-2 را غیرفعال کنند.

### بیماری‌زایی SARS-CoV-2

کروناویروس می‌تواند باعث عفونت دستگاه تنفسی انسان یا عفونت روده حیوانات شود. ویروس در هنگام آلوده‌سازی میزبان نیاز به استفاده از گیرنده‌های سطح غشای سلول میزبان دارد. پروتئین S موجود در سطح کروناویروس می‌تواند گیرنده را شناسایی کند و به آن متصل شود و سپس از طریق آندوسیتوز وابسته به کلاترین وارد سلول میزبان شود (۶). کروناویروس‌های مختلف می‌توانند از گیرنده‌های سلولی متفاوت برای ورود به داخل سلول میزبان استفاده کنند. به عنوان مثال، گیرنده HCoV-229E، آمینوپیتیداز N (یا CD13)؛ گیرنده SARS-CoV، ACE2 (V) و گیرنده MERS-CoV، DPP4 (یا CD26) است (۸). نشان داده شده است که آمینوپیتیداز N و DPP4 گیرنده‌های SARS-CoV-2 نیستند و این ویروس می‌تواند از ACE2 به عنوان گیرنده استفاده کند (۵). قدرت بیماری‌زایی در ویروس‌های HCoV-229E، HCoV-OC43، HCoV-NL63 و HCoV-HKU1 به طور نسبی پایین است، معمولاً فقط باعث ایجاد علائم تنفسی جزئی می‌شوند. ویروس‌های SARS-CoV و MERS-CoV به ترتیب باعث بیماری SARS و MERS می‌شوند. شیوع این دو ویروس با علائم شدید و مرگ‌ومیر زیاد همراه بوده است (۷ و ۸). یافته‌های بیماری‌شناسی درباره COVID-19 نشان داد که بیش فعالی سلول‌های T، به صورت افزایش تعداد سلول‌های Th17 و سمیت بالای سلول‌های CD8 T، تا حدودی ناشی از آسیب شدید به سیستم ایمنی می‌باشد (۹). به طور کلی انسان‌ها نسبت به SARS-CoV-2، با دوره نهفتگی از ۱ تا ۱۴ روز، به طور متوسط ۳-۷ روز، حساس هستند؛ منبع اصلی عفونت، بیماران مبتلا به COVID-19 است و بیماران بدون علامت نیز می‌توانند منبع عفونت باشند (۱۰ و ۱۱). مسیر اصلی انتقال عفونت، قطرات تنفسی است و افراد از طریق تماس با مواد آلوده به قطرات ویروس نیز می‌توانند آلوده شوند. علاوه بر این، یک مطالعه نشان داده است که اسید نوکلئیک SARS-CoV-2 را می‌توان از مدفوع و ادرار بیماران مبتلا به

ویروس kb ۳۰ است و شامل یک ناحیه بدون رمزگذاری در انتهای 5'، چارچوب خوانش باز (ORF) ناحیه رمزگذار 1a/b، ناحیه s رمزگذار گلیکوپروتئین اسپایک (پروتئین S)، ناحیه e رمزگذار پروتئین پوششی (پروتئین E)، ناحیه m رمزگذار پروتئین غشایی (پروتئین M)، ناحیه n رمزگذار پروتئین نوکلئوکسپید (پروتئین N) و ناحیه بدون رمزگذاری در انتهای 3' است. پلی‌پروتئین غیرساختاری رمزگذاری شده در ناحیه ORF1a/b به وسیله 3CLpro و PLpro ویروسی برای تولید RNA پلی‌مرز همانندساز RNA و هلیکاز برش داده می‌شود، از آنزیم‌های تولید شده برای همانندسازی، رونویسی و ترجمه ژنوم ویروس استفاده می‌شود (۳). پروتئین ساختاری S می‌تواند بطور اختصاصی به گیرنده سلول میزبان متصل شود و برای ورود به داخل سلول‌های حساس مهم می‌باشد. پروتئین‌های E و M در ساختار پوشش ویروس بکار می‌روند، در حالیکه پروتئین N برای مونتاژ ویروس استفاده می‌شود.

بر اساس ساختار ژنگان و تحلیل تبارشناختی، خانواده *Coronaviridae* را می‌توان به چهار جنس تقسیم کرد:  $\alpha$ ،  $\beta$ ،  $\gamma$  و  $\delta$ . کروناویروس‌های جنس‌های  $\alpha$  و  $\beta$  معمولاً پستانداران و انسان‌ها را آلوده می‌کنند، در حالی که کروناویروس‌های جنس‌های  $\gamma$  و  $\delta$  به طور عمده پرندگان را آلوده می‌کنند. ویروس SARS-CoV-2 یک کروناویروس جدید از جنس  $\beta$  است؛ گرد یا بیضی شکل است، با قطر حدود ۱۴۰-۶۰ nm و ظاهری شبیه به تاج در زیر میکروسکوپ الکترونی دارد (۴). علاوه بر SARS-CoV-2، شش کروناویروس دیگر نیز، شامل کروناویروس انسانی 229E (HCoV-229E)، OC43 (HCoV-OC43)، NL63 (HCoV-NL63)، HKU1 (HCoV-HKU1) و SARS-CoV و MERS-CoV می‌توانند انسان را آلوده کنند. مطالعه توالی پروتئین نشان داد که توالی اسیدآمینو برای هفت پروتئین غیرساختاری محافظت شده بین SARS-CoV-2 و SARS-CoV به میزان ۹۴/۶ درصد شباهت دارد، بر این اساس شاید آنها یک گونه باشند. ژنگان SARS-CoV-2 با ژنگان کروناویروس شبه SARS خفاش ۹۶ درصد همساختاری دارد (۵).

کروناویروس‌ها به گرما و اشعه ماورای بنفش حساس هستند. این ویروس‌ها را می‌توان برای چند سال در دمای  $30^{\circ}\text{C}$  -۸۰ نگهداری کرد و در دمای  $56^{\circ}\text{C}$  بعد از مدت ۳۰

ویروس SARS-CoV-2 کمک می‌کند. استفاده از واکسن برای محافظت از افراد حساس روشی کارآمد است. تاکنون، واکسنی برای ویروس SARS-CoV-2 ساخته نشده و آزمایش‌های بالینی برای واکسیناسیون انجام نشده است، اما چند موسسه تحقیقاتی داخلی و خارجی از روش‌های مختلفی، مانند فناوری نانو واکسن mRNA، فناوری واکسن نو ترکیب یا غیرفعال شده و فناوری واکسن DNA، به منظور ساخت واکسن برای ویروس SARS-CoV-2 استفاده کرده‌اند. به عنوان مثال، Moderna. یک شرکت زیست‌فناوری، با مؤسسه ملی بهداشت برای ساخت واکسن mRNA علیه COVID-19 همکاری می‌کند. شرکت زیست‌فناوری AbMax اعلام کرده است که یک آنتی‌بادی برای ویروس SARS-CoV-2 ساخته است.

### درمان بالینی COVID-19

درمان‌های علامتی و حمایتی

در حال حاضر، از درمان‌های علامتی و حمایتی برای بیماران مبتلا به COVID-19 استفاده می‌شود که شامل درمان بیماری‌های زمینه‌ای، تسکین علائم، محافظت موثر از اندام‌های داخلی و درمان حمایتی برای آنها، پیشگیری از ایجاد عوارض و درمان عوارض ایجاد شده و در صورت لزوم حمایت تنفسی است. برای حفظ تعادل آب و الکترولیت‌ها و حفظ پایداری محیط داخلی باید توجه بیشتری شود. با توجه به شدت تنگی تنفس و وضعیت عکس‌های قفسه سینه می‌توان از گلوکوکورتیکوئیدها برای مدت کوتاهی استفاده کرد.

درمان با داروهای ضد ویروسی

در حال حاضر، هیچ داروی خاصی برای ویروس SARS-CoV-2 وجود ندارد. کارآمدترین استراتژی پژوهشی "داروی قدیمی، استفاده جدید" است. رمدسیویر (remdesivir) (GS-5734)، دارویی که توسط شرکت گیلید (Gilead Science) در ایالات متحده در حال ساخت است، یک داروی نوکلئوزیدی است که می‌تواند ویروس ابولا را مهار کند و در نتیجه خاصیت ضد ویروسی دارد (۱۴). در آزمایشات در شیشه (in vitro) و در زیوه (in vivo) مشاهده شده است که دوز کم رمدسیویر می‌تواند SARS-CoV و MERS-CoV را مهار کند. این دارو خاصیت مهار خوبی دارد. رمدسیویر، با نتایج داروشناختی کامل و ایمنی

COVID-19 جدا کرد، این موضوع نشان می‌دهد که SARS-CoV-2 ممکن است از طریق دستگاه گوارش از مسیر مدفوع به دهان منتقل شود. علائم اصلی COVID-19 ناشی از SARS-CoV-2 شامل تب، سرفه خشک و خستگی است. تعداد اندکی از بیماران دچار آبریزش بینی، گلودرد و اسهال می‌شوند. ممکن است برخی از بیماران دچار تنگی نفس باشند و افرادی که بیماری COVID-19 در آنها شدید است ممکن است به سرعت به سندرم حاد تنگی نفس، اختلال در انعقاد خون و شوک عفونی مبتلا شوند (۱۱ و ۱۲). در افرادی که بیماری را به صورت خفیف بروز داده‌اند فقط تب ناچیز و خستگی جزئی مشاهده شده است و هیچ نشانه‌ای از سینه‌پهلو در آنها دیده نشده است. بیشتر بیماران پیش‌آگهی خوبی دارند، تعداد اندکی از بیماران ممکن است دارای شرایط وخیمی باشند، سالمندان و افراد دارای بیماری‌های مزمن زمینه‌ای دارای پیش‌آگهی ضعیف هستند.

### تشخیص بیماری COVID-19

با جداسازی موفقیت‌آمیز ویروس و تعیین توالی ژنگان SARS-CoV-2، در حال حاضر شناسایی ویروس به طور عمده با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز رونویسی معکوس کمی برای تشخیص اسید نوکلئیک SARS-CoV-2 انجام می‌شود. هم ساختاری کروناویروس جدید با کروناویروس SARS-CoV-2 شناخته شده برای نمونه‌های تنفسی یا نمونه‌های خونی بسیار زیاد است و می‌توان از آن به عنوان یک استاندارد تشخیصی برای عفونت SARS-CoV-2 استفاده کرد (۱۳). اخیراً، معرف‌های ردیابی آنتی‌بادی ایمونوگلوبولین M (IgM) و ایمونوگلوبولین G (IgG) و معرف‌های ردیابی آنتی‌ژن SARS-CoV-2 با استفاده از طلای کلونیدی تهیه شده‌اند و فناوری‌های الایزا نیز با موفقیت توسعه داده شده‌اند که برای کمک به تشخیص مورد استفاده قرار می‌گیرند.

### پیشگیری از COVID-19 و کنترل آن

اصول بنیادی کنترل و پیشگیری از بیماری‌های عفونی شامل از بین بردن منبع عفونت، قطع مسیر انتقال و محافظت از افراد حساس است. ویروس SARS-CoV-2 بطور عمده از طریق قطرات تنفسی و تماس منتقل می‌شود. روش‌های محافظتی ضروری شخصی به کنترل شیوع

مشاهده‌های و دارویی، شامل پژوهش‌های پزشکی غربی و طب چینی مانند کپسول Lianhua Qingwen (نوعی ترکیب دارویی در طب چینی که برای درمان آنفلوآنزا و سندرم حاد تنفسی استفاده می‌شود؛ مترجم)، کلروکین، داروناور/کوربیستار (darunavir/corbistar) و غیره، در مرکز ملی ثبت کارآزمایی بالینی، ثبت شده است.

در چین ویروس SARS-CoV-2 به چالشی بزرگ تبدیل شده است. شیوع ناگهانی COVID-19 بار دیگر ثابت کرد که ایمنی زیستی بخشی ضروری از امنیت بشر است. خفاش‌ها فقط میزبان‌های طبیعی ویروس SARS-CoV-2 هستند. بین میزبان طبیعی و انسان باید یک یا دو میزبان واسط از حیوانات وحشی وجود داشته باشد. اگر حیوانات وحشی به خوبی درمان نشوند، ممکن است انسان به طور طبیعی مجازات شود. در حال حاضر، تعداد بیماران COVID-19 همچنان در حال افزایش است. برای از بین بردن بیشتر منبع عفونت، قطع مسیر انتقال، محافظت از افراد حساس و دستیابی به تشخیص زودهنگام، قرنطینه زودهنگام و درمان باید با همکاری مشترک مراکز درمانی، بهداشت عمومی و پژوهش‌های بنیادی انجام شود. برای مبارزه با این بیماری، باید در خط مقدم به خوبی آماده بود تا از این بیماری همه‌گیر جلوگیری شود.

این مقاله ترجمه‌ای است از:

**COVID-19: a new challenge, Penghui Yang and Xiliang Wang, Cellular & Molecular Immunology, March 2020.**

مناسب، ممکن است یکی از امیدوارکننده‌ترین داروها برای سینه‌پهلوی ناشی از SARS-CoV-2 باشد. در حال حاضر، با نظارت بیمارستان دوستی چین و ژاپن، مرحله سوم کارآزمایی بالینی رادسیویر (radcivir) برای درمان COVID-19 در ۵ فوریه ۲۰۲۰ به طور رسمی در بیمارستان جینتینان ووهان آغاز شده است و اثر درمانی آن با استفاده از آزمایش بالینی دوسوکور اعتبارسنجی خواهد شد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که رادسیویر و کلروکین اثرات مهاری خوبی بر روی SARS-CoV-2 در شرایط آزمایشگاهی دارند (۱۵). علاوه بر این، براساس طرح تشخیص و درمان سینه‌پهلوی ناشی از کروناویروس جدید (نسخه آزمایشی ششم)، استنشاق آلفا اینترفرون و رالپروویر/ریتوناویر (ralproveravir/ritonavir) یا تزریق داخل وریدی ریباویرین (ribavirin) را نیز می‌توان تجویز کرد (۱۳).

درمان با طب چینی

در طب چینی، بیماری COVID-19 در گروه بیماری‌های واگیردار طبقه‌بندی می‌شود. عامل بیماری، آلودگی ویروسی است. افراد مختلف را می‌توان براساس مرحله بیماری و علائم سندرم درمان کرد: مرحله اولیه (سنگینی سرد [cold dampness] و رکود ریه [stagnant lung])، مرحله میانی (بسته شدن ریه در اثر عفونت و سم)، مرحله شدید (بسیار درونی و برداشت بیرونی) و مرحله بهبودی (ناکارآمدی ریه، طحال و نیروی حیاتی چی [qi]). تاکنون، حداقل ۵۴ پژوهش در رابطه با پیشگیری و مطالعات

## منابع

1. Wu, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* **579**, 265–369 (2020).
2. World Health Organization. *WHO | Novel Coronavirus – China* (WHO, 2020).
3. Zumla, A., Chan, J. F. W., Azhar, E. I., Hui, D. S. & Yuen, K. Y. Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options. *Nat. Rev. Drug Discov.* **15**, 327–347 (2016).
4. Zhu, N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017> (2020).
5. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020).
6. Wang, H. et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res.* **18**, 290–301 (2008).
7. Kuba, K. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* **11**, 875–879 (2005).
8. Lu, G. et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature* **500**, 227–231 (2013).
9. Xu, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) (2020).
10. Chen, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7) (2020).
11. Chang, D. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1623> (2020).
12. Holshue, M. L. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191> (2020).
13. National Health Commission. The novel coronavirus pneumonia diagnosis and treatment plan (trial version sixth). <http://en.nhc.gov.cn/index.html> (2020).

14. Mulangu, S. et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N. Engl. J. Med.* **381**, 2293–2303 (2019).

15. Wang, M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0> (2020).

## COVID-19: a new challenge for human beings

Translated by: Aminjan A.

Bu Ali Sina University, Hamedan, I.R. of Iran

### Abstract

Since December 2019, just a month before the Chinese Spring Festival, multiple cases of pneumonia of unknown etiology appeared in Wuhan, Hubei Province, China. Later, a novel coronavirus was identified in a bronchoalveolar lavage fluid sample from the Wuhan Seafood Market using metagenomic next-generation sequencing technology. On February 11, 2020, the virus was named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). The unprecedented number of COVID-19 cases not only in China but also in many countries has triggered the alarm for public health to respond to emerging and reemerging diseases. A comprehensive strategy, including surveillance, diagnostics, clinical treatment, research, and development of vaccines and drugs, is urgently needed to win the battle against COVID-19 and other infectious diseases.

**Key words:** Wuhan, novel coronavirus, SARS-CoV-2, clinical treatment, development of vaccines and drugs.