

کروناویروس سندرم حاد تنفسی مسری عامل ایجاد اولین بیماری مجهول (Disease X)

Archive of SID

مهدی صادقی*

سمنان، دانشگاه سمنان، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی

چکیده

بیماری مجهول اصطلاحی است که توسط سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۸ توسعه پیدا کرده است که شامل یک پاتوژن مجهول با قابلیت اپیدمی یا پاندمی باشد. با توجه به همه گیری پاندمی ایجاد شده توسط کروناویروس جدید که در واقع یک عامل ویروسی جدید و ناشناخته است، تصور می شود که کروناویروس جدید اولین بیماری مجهولی باشد که توسط سازمان جهانی بهداشت پیش از وقوع درباره آن هشدار داده شده است. بر اساس اعلان سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۸، پنومونی ووهان که توسط یک عامل ناشناخته ایجاد شد، باید به عنوان اولین بیماری مجهول شناخته شود. این عامل بیماری را بعداً با عنوان کروناویروس جدید (2019-nCoV) معرفی شد. تعیین توالی ژنوم این ویروس و بررسی آن نشان دهنده شباهت ۷۹/۵ و ۹۶ درصدی آن به ترتیب به SARS-CoV و کروناویروس های مرتبط با SARS خفاش (SARSr-CoV-RaTG13) است؛ این شباهت پیشنهاد می کند که این ویروس احتمالاً منشأ گرفته از خفاش است. ویروس با نرخ بالای انتقال انسان به انسان (R0)، به سرعت در چین و سایر کشورها منتشر شده است، که تا ۸ فوریه ۲۰۲۰ تعداد ۳۴۹۵۳ مورد تایید شده مبتلا و ۷۲۵ مرگ ناشی از آن گزارش شده است که نشان دهنده نیاز فوری برای توسعه عوامل پیشگیرانه و درمانی در برابر این ویروس است. این مطالعه پیشنهاد می کند نام 2019-nCoV برای ویروس جدید به کروناویروس سندرم حاد تنفسی مسری (TARS-CoV) تغییر یابد و همچنین مروری دارد بر پیشرفت های ایجاد شده در زمینه تحقیق و توسعه آنتی بادی های ایمنی زا (Neutralizing antibody) و واکنش هایی که دومین متصل شونده به گیرنده (RBD) (Receptor-binding domain) را مورد هدف قرار می دهند و مهار کننده های اتصال ویروسی که دومین تکرار شونده هفت تایی ۱ (HR1) (Heptad repeat 1) را در پروتئین اسپایک کروناویروس جدید هدف قرار می دهند.

واژگان کلیدی: کروناویروس، 2019-nCoV، SARS-CoV، پنومونی، سندرم تنفسی حاد، بیماری مجهول

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: mehdiasadeghi@semnan.ac.ir

مقدمه

در ۹ فوریه ۲۰۱۸ سازمان جهانی بهداشت لیستی از بیماری های اولویت دار برای تحقیق و توسعه فوری را ارائه کرد که شامل سندرم تنفسی خاورمیانه^۱ (MERS)، سندرم حاد تنفسی شدید^۲ (SARS) و بیماری مجهول^۳ است.

^۲ Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)
^۳ Disease X

^۱ Middle East respiratory syndrome (MERS)

ناشی از 2019-nCoV توسط سازمان جهانی بهداشت و یا کمیته بین‌المللی تاکسونومی ویروس‌ها^۳ (ICTV) ارائه نشده است. بر همین اساس برخی از محققان تصمیم گرفتند تا این ویروس جدید را (NCIP)^۴ بنامند که به معنی "پنومونی ناشی از آلودگی کروناویروس جدید" است. گروهی دیگر نام متفاوتی برای بیماری ناشی از کروناویروس جدید با عنوان " سندرم تنفسی همراه با پنومونی" (PARS)^۵ انتخاب کردند و ویروس 2019-nCoV را نیز با عنوان PARS coronavirus (PARS-CoV) نامگذاری کردند (به منظور معادل کردن با اصطلاح SARS-CoV که از پیش وجود داشته است). این نامگذاری بر اساس این واقعات بنا نهاده شد: (۱) کروناویروس جدید عامل شیوع پنومونی است، (۲) اغلب بیماران به پنومونی مبتلایند، (۳) پنومونی ایجاد شده توسط 2019-nCoV شدت کمتری از پنومونی ایجاد شده توسط SARS-CoV دارد، (۴) نرخ مرگ و میر بیماران مبتلا به 2019-nCoV بسیار کمتر از بیماران مبتلا به SARS-CoV است. با این حال چندین محقق متخصص در زمینه کروناویروس اظهار کرده‌اند که اصطلاح PARS تناقض‌هایی را با سایر عوامل بیماری‌زای غیر از کروناویروس جدید، که آنها نیز عامل بروز سندرم‌های تنفسی به دلیل پنومونی هستند، ایجاد خواهد کرد. به همین دلیل ما یک اصطلاح جایگزین دیگر با عنوان " سندرم تنفسی حاد مسری" (TARS)^۶ و TARS-CoV را برای ویروس عامل ایجاد بیماری معرفی می‌کنیم که شبیه به SARS-CoV است. به این دلیل که 2019-nCoV یکی از مسری‌ترین کروناویروس‌های شناسایی شده تاکنون است. گرچه نرخ انتقال انسان به انسان (RO) تخمین زده شده برای 2019-nCoV حدود ۲/۶ می‌باشد که تقریباً با نرخ انتقال SARS که حدود ۲ تا ۵ می‌باشد، برابر است ولی از نرخ انتقال MERS که کمتر از ۱ می‌باشد، بسیار بیشتر است. علاوه بر این، تعداد مبتلایان کروناویروس جدید که در اثر انتقال انسان به انسان مبتلا شده‌اند، به ترتیب حداقل ۳ تا ۱۰ برابر بیشتر از بیماران مبتلا به SARS و MERS است. برنامه درمان و شناسایی پنومونی ناشی از کروناویروس جدید^۷ که توسط کمیسیون بهداشت ملی جمهوری خلق چین در تاریخ ۵ فوریه ۲۰۲۰ منتشر شده،

بیماری مجهول یک بیماری جدید با قابلیت اپیدمی یا پاندمی با عامل بیماری‌زای نامعلوم است. در آن زمان ما معتقد بودیم که اولین بیماری مجهول می‌تواند یک بیماری عفونی مسری باشد که توسط کروناویروس منشا گرفته از خفاش ایجاد می‌شود. این تصور بر اساس شناسایی یک کروناویروس زنده مرتبط با SARS (SARSr-CoV) به نام SARSr-CoV-WIV1 که از سلول‌های Vero E6 مدفوع خفاش جدا شده بود، ایجاد شده بود. این ویروس ۹۹/۹ درصد شباهت ژنومی به ویروس‌های SARSr-CoV-Rs3367 و سویه جدید آن یعنی SARSr-CoV-RsSHC014 داشت که در خفاش نعل اسبی چینی شناسایی شده بودند. هر دوی این ویروس‌ها آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتنسیین^۱ ۲ (ACE2) موجود در انسان، گربه زباد و خفاش نعل اسبی را به عنوان گیرنده سلول میزبان برای آلوده کردن سلول‌های هدف در انسان، گربه زباد و خفاش نعل اسبی انتخاب می‌کنند. این شواهد به ما در توسعه مهارکننده‌های اتصال ویروسی و آنتی‌بادی‌های ایمنی‌زا با توان بالای مهار کنندگی در برابر کروناویروس انسانی و خانواده SARS-CoV کمک کرده است.

در ۳۱ دسامبر ۲۰۱۹ کمیسیون بهداشت شهر ووهان گزارش کرد که ۲۷ مورد پنومونی با منشا بیماری نامعلوم که مرتبط با بازار غذاهای دریایی هونان^۲ می‌باشد، شناسایی و بستری شده‌اند. تحقیقات صورت گرفته بعد از آن هیچ نوع شواهدی مبنی بر انتقال انسان به انسان و آلودگی کادر درمانی را نشان نداد. بنابراین و بر اساس اعلان سازمان جهانی بهداشت که قبلاً به آن اشاره شد، پنومونی ووهان که عامل بیماری‌زای نامشخص داشت را باید به عنوان اولین بیماری مجهول شناخت.

مدت کوتاهی پس از شروع بیماری، عامل بیماری‌زای پنومونی ووهان با عنوان کروناویروس جدید شناسایی و معرفی شد و توسط سازمان جهانی بهداشت به نام 2019-nCoV نامگذاری شد. ژنوم این ویروس به ترتیب دارای شباهت ۷۹/۵ و ۹۶ درصدی به SARS-CoV و کروناویروس خفاش (SARSr-CoV-RaTG13) است، که این موضوع پیشنهاد می‌کند که این ویروس احتمالاً منشا خفاشی دارد. با این حال تاکنون هیچ اسمی برای پنومونی

³ International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)

⁴ Novel Coronavirus-Infected Pneumonia (NCIP)

⁵ Pneumonia-associated respiratory syndrome (PARS)

⁶ Transmissible acute respiratory syndrome (TARS)

⁷ New Coronavirus Infection Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan

¹ Angiotensin converting enzyme II (ACE2)

² Huanan

های ناشی از 2019-nCoV، SARS-CoV و احتمالاً سایر کروناویروس‌هایی که احتمالاً در آینده بروز کنند، در نظر گرفته شوند.

این گروه تحقیقاتی همچنین نشان داده‌اند که دومین اتصال به گیرنده (RBD) در پروتئین اسپایک SARS-CoV حداقل دارای ۶ اپی‌توپ ایمنی‌زای وابسته به شکل فضایی (conformation) هست، که می‌تواند پاسخ ایمنی و محافظت به واسطه آنتی بادی را برای حیوانات واکسینه شده القا کند. نکته جالب توجه ایجاد ایمنی مضاعف برای آلودگی با SARS-CoV خفاش (شامل bat-SARSr-CoV-W1V1 و bat-SARSr-CoV-SHC014) به واسطه آنتی بادی‌های القا شده توسط دومین اتصال به گیرنده در پروتئین اسپایک SARS-CoV است. اخیراً نشان داده اند که آنتی بادی مونوکلونال اختصاصی دومین اتصال به گیرنده پروتئین اسپایک SARS-CoV به نام CR3022 می‌تواند به دومین اتصال به گیرنده پروتئین اسپایک در ویروس 2019-nCoV متصل شود. این نتایج پیشنهاد می‌کند که کاندیدهای واکسن بر پایه دومین اتصال به گیرنده در پروتئین اسپایک SARS-CoV باید به منظور بررسی القای پاسخ ایمنی و محافظت به واسطه آنتی بادی در برابر آلودگی به 2019-nCoV در حیوانات مورد بررسی قرار گیرند. در صورت موفقیت آمیز بودن این تحقیقات واکسن‌های ضد SARS توسعه یافته بر پایه دومین اتصال به گیرنده پروتئین اسپایک، پتانسیل کافی برای مطالعات بالینی به منظور بررسی اثر مهارتی در برابر آلودگی با 2019-nCoV را خواهند داشت.

حاکمی از این است که انتقال بیماری از طریق ذرات معلق هوایی و دستگاه گوارش نیز امکان پذیر است، در حالی که تاکنون تصور می‌شد، انتقال بیماری توسط قطرات تنفسی و تماس مستقیم انجام می‌شود. تصمیم گیری درباره نام گذاری 2019-nCoV توسط WHO انجام خواهد شد و ICTV باید تصمیم نهایی را در این باره اتخاذ کند، همانگونه که برای MERS-CoV در سال ۲۰۱۳ انجام شد.

در ۸ فوریه ۲۰۲۰ تعداد ۳۴۹۵۳ مورد مبتلا به کروناویروس جدید و ۷۲۵ مرگ ناشی از بیماری در چین و سایر کشورها گزارش شده است. همه‌گیری کروناویروس جدید یک تهدید جدی برای بهداشت عمومی در کل دنیا تلقی می‌شود و نیازمند توسعه سریع استراتژی‌های پیشگیری و درمان است.

بر اساس تجارب پیشین درباره تحقیق و توسعه مهارکننده‌های اتصال ویروسی برای HIV، SARS-CoV و MERS-CoV اخیراً یک مهار کننده اتصال pan-CoV (پپتید EK1) توسط گروه Jiang توسعه یافته است که پتانسیل مهار کنندگی را در برابر ۵ کروناویروس انسانی شامل SARS-CoV، MERS-CoV و ۳ ویروس کروناوی خفاشی (bat-SARS-CoV) را دارد. اخیراً این گروه تحقیقاتی نشان داده‌اند که پپتید EK1 و پپتیدهای مشتق شده از دومین HR2 پروتئین اسپایک (spike) کروناویروس جدید (2019-nCoV-HR2P) می‌تواند به طور موثری عفونت ناشی از 2019-nCoV و اتصال سلول به سلول به واسطه پروتئین اسپایک را مهار کند. این نتایج نشان می‌دهد که پروتئین‌های EK1 و 2019-nCoV-HR2P می‌توانند به عنوان کاندیدهای بالقوه‌ای برای توسعه داروهای مهار کننده و درمان کننده عفونت-

