

دانشگاه الزهرا (س)

معاونت آموزشی و تحصیلات تکمیلی

گزارش علمی وضعیت بیماری کووید ۱۹

مکانیسم بیماری زایی کووید ۱۹

مریم سادات شهیدی^۱

کیمیا احدی عمندی^۱

فاطمه صفاخواه^۱

سید ابوالقاسم قدمی^۲

دانشگاه الزهرا (س)

www.alzahra.ac.ir

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد رشته زیست فناوری - میکروبی ورودی ۱۳۹۸

^۲ استادیار گروه بیوتکنولوژی - دانشکده علوم زیستی

بیماری همه‌گیر کووید-۱۹ به علت عفونت ایجاد شده توسط سارس-کووید-۲ جدید، به وجود آمده است که بر دستگاه تنفس تحتانی اثر می‌گذارد. طیف علائم بیماری از محدوده‌ی عفونت بدون علامت تا علائم خفیف تنفسی و تا به فرم کشنده کووید-۱۹ شدید که با عفونت دستگاه تنفسی شدید (پنومونی)، ناتوانی حاد تنفسی و مرگ و میر در ارتباط است. در حال حاضر میزان مرگ و میر جهانی این ویروس که از بررسی موارد آزمایشگاهی تایید شده به دست آمده در حدود ۴/۷٪ است، این مقاله‌ی مروری مطالعه‌ی مفهومی از همه‌گیری کووید-۱۹ و هم‌چنین منبع ایجاد آن در اختیار قرار می‌دهد.

در دسامبر سال ۲۰۱۹، چندین مورد از یک بیماری تنفسی جدید در ووهان، استان هوبئی چین گزارش شد. در ژانویه سال ۲۰۲۰، تأیید شد که این عفونتها توسط کرونا ویروس جدید ایجاد شده است که متعاقباً سارس-کووید-۲ نامگذاری شد، در حالی که علت این بیماری کووید-۱۹ بود. این کرونا ویروس جدید تقریباً مرتبط با سارس-کووید است، که قبلاً در شیوع ۲۰۰۲-۲۰۰۳ گزارش شده است. سازمان بهداشت جهانی اخیراً شیوع پیشرونده سارس-کووید-۲ را به عنوان یک بیماری همه‌گیر اعلام کرد. به منظور جلوگیری از انتشار ویروس، شاهد اجرای اقدامات شدید و بی‌سابقه‌ای در دوران مدرن هستیم. شهرهای بزرگ و همه‌ملت‌ها با محدودیت در سفر و اجتماعات، همچنین تعطیلی مدارس و مشاغل تحت قرنطینه قرار گرفته‌اند. این اقدامات به همراه بسته شدن مرزهای بین‌المللی و محدودیت‌های سفر بین‌المللی، تأثیر اقتصادی چشمگیری داشته و منجر به کاهش شدید شاخص‌های اصلی مالی و ترس از رکود اقتصادی جهانی شده است. از آنجا که تعداد عفونت‌ها و تلفات تایید شده روز به روز در حال افزایش است، درک بیشتر ما از الگوهای انتقال و اپیدمیولوژیک ویروسی بسیار حیاتی است. با وجود گذشت تنها ۳ ماه از شیوع، اطلاعات زیادی در مورد آرایش و تکامل ژنومی ویروس و نقشه برداری رونوشتی آن از جمله، میانکنش‌های پروتئین ویروسی-انسانی وجود دارد. اینگونه اطلاعات علاوه بر آگاهی از سیاست‌های پیشگیرانه و تصمیمات مراقبت از بیمار، فوراً جهت شناسایی اهداف درمانی برای مداخلات و ایجاد واکسن مورد نیاز است. هدف اصلی از این بررسی ارائه به روزرسانی در مورد اپیدمیولوژی، حالت‌های انتقال، خلاصه‌ای از ژنومیکس و ترانسکریپتومیکس سارس-کووید-۲، همچنین مداخلات درمانی در صورت عدم وجود واکسن است. ما همچنین یک جدول منبع را گردآوری کرده ایم که به تشریح بانک‌های اطلاعاتی متعدد مربوط به توالی ژنوم کل سارس-کووید-۲، نقشه ترانسکریپتومیکس، ردیابی نژاد، تعامل پروتئین-پروتئین و پروتئین انسانی و سارس-کووید-۲، می‌پردازد.

اپیدمیولوژی و انتقال سارس-کووید-۲

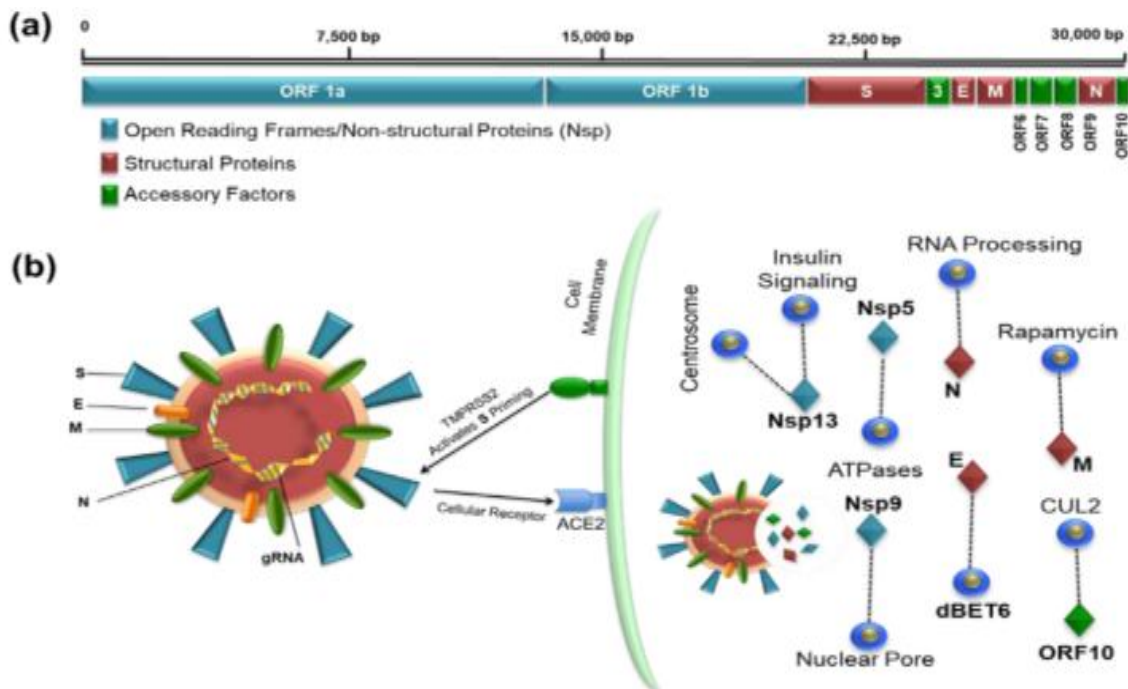
تا به امروز (۲۹ مارس ۲۰۲۰)، بیش از ۷ میلیون مورد آزمایش تایید شده کووید-۱۹ در سراسر جهان با بیش از ۴۰۰ هزار مرگ در بیش از ۱۷۵ کشور گزارش شده است. در بیشتر کشورها، افزایش تعداد موارد تأیید شده، در ادامه مسیر رشد نمایی طی مراحل اولیه و اوج شیوع است. در حال حاضر، میزان مرگ و میر جهانی موارد تایید شده آزمایشگاهی کووید-۱۹، ۴/۷٪ است. تب، سرفه خشک و تنگی نفس شایع‌ترین تظاهرات بالینی هستند. اگرچه شیوع بیماری در حال تحول است، اما داده‌های جهانی کنونی نشان می‌دهد که تعداد موارد در هر چهار روز دو برابر می‌شود، ۲۰٪ از بیماران تأیید شده به کووید-۱۹ نیاز به بستری شدن دارند (۱۲ روز بستری شدن در بیمارستان) و ۲۵٪ از بیماران بستری (۵٪ از کل موارد) نیاز به مراقبت‌های حیاتی ویژه دارند. شدت و نتیجه بیماری به نظر می‌رسد با اواخر سن شروع که اشکال شدیدتری از کووید-۱۹ در بزرگسالان ≤ 55 سال مشاهده شده است، ارتباط زیادی دارد. علاوه بر این، میزان مرگ و میر وابسته به سن با کمترین خطر مشاهده شده در بین افراد زیر ۱۹ سال

(۰-۰/۱٪) و ۲۰-۵۴ سال (۰/۱-۰/۸٪) نشان داده شده است؛ با این حال، خطر مرگ و میر به تدریج افزایش می یابد، و در گروه سنی ۵۵-۷۴ سال، ۱/۴-۴/۹٪، تاثیر می گذارد. در بین افراد ۷۵-۸۴ ساله ۴/۳-۱۰/۵٪، بالاترین میزان مرگ و میر در افراد ۸۵ سال به بالا، ۱۰/۴-۲۷/۳٪ است. به نظر می رسد افراد دارای مشکلات اساسی سلامتی مانند اختلالات قلبی عروقی، دیابت، بیماری کبدی و کلیوی، تومورهای بدخیم یا سیستم ایمنی سرکوب شده، شکل جدی این بیماری و افزایش میزان مرگ و میر را دارند. سارس-کووید-۲ منشأ طبیعی دارد و در درجه اول از طریق استنشاق قطرات خارج شده هنگام سرفه بیمار مبتلا منتقل می شود. انتقال به واسطه وسایل آلوده به ویروس یکی دیگر از منابع مهم انتقال است وقتی دست هایی که سطوح آلوده به قطرات را لمس کرده اند، به منظور لمس صورت، چشم ها یا بینی استفاده می شوند. مدلسازی اخیر سارس-کووید-۲، نشان دهنده پتانسیل انتقال پایدار انسان به انسان در جمعیت است، مگر اینکه مهار شدید و اقدامات بهداشت عمومی اجرا و پایدار شده باشند. به عنوان یک کرونا ویروس جدید، در حال حاضر داده کافی برای دستیابی به اجماع در مورد پتانسیل فصلی بودن انتقال سارس-کووید-۲ وجود ندارد. با این حال، دو عامل اصلی که ممکن است در فصلی بودن تأثیر بگذارند، تغییر در پارامترهای محیطی و رفتار انسان است. به طور خاص، عوامل محیطی فضای باز (به عنوان مثال، دما، رطوبت، نور خورشید / وضعیت ویتامین D) و عوامل محیطی فضای داخل (به عنوان مثال، دما، رطوبت، سرعت تغییر هوا، و غیره) هر دو پارامترهای انتقالی ویروس را تحت تأثیر قرار می دهند (به عنوان مثال زنده مانی ویروس، پراکنش در هوا، ترشح قطرات و تماس مستقیم) و دفاع میزبان (به عنوان مثال، دفاع ایمنی ضد ویروسی راه هوایی و کارآیی پاک کنندگی مخاط بینی و برونشی). اگرچه فصلی بودن برای سارس-کووید-۲ هنوز تأیید نشده است، اما اکنون شواهد در حال جمع آوری وجود دارند که دمای بالا و رطوبت ممکن است نقش مهمی در انتقال داشته باشد. برای ارزیابی پایداری سارس-کووید-۲ در ذرات معلق در هوا و روی سطوح مختلف، یک سری آزمایشات تنظیم شده نشان داد که ویروس در طول مدت آزمایش (۳ ساعت؛ نیمه عمر میانی ۱/۱-۱/۲ ساعت) در ذرات معلق هوا زنده مانده است. سارس-کووید-۲ روی پلاستیک و فولاد ضد زنگ پایدار بوده و ویروس زنده تا ۷۲ ساعت بعد از استفاده شناسایی شده است و پس از ۴ و ۲۴ ساعت هیچ ویروس زنده ای به ترتیب روی مس یا مقوا پیدا نشده است. در این مدل آزمایشی، سارس-کووید-۲ پایداری مشابهی را با سارس-کووید به نمایش گذاشت. بنابراین، تفاوت در روند های اپیدمیولوژیک شیوع سارس-کووید ۲۰۰۲-۲۰۰۳ و بیماری همه گیر سارس-کووید-۲ در حال حاضر به دلیل عوامل دیگری مانند بارهای ویروسی بالا در دستگاه تنفسی فوقانی و پتانسیل پخش و انتقال ویروس از طریق افراد آلوده به سارس-کووید-۲ در حالی که بدون علامت هستند، محتمل تر است. به طور کلی، یافته ها نشان می دهد که ادامه انتقال از طریق ذرات معلق در هوا و اشیا آلوده به ویروس (رجوع کنید به کادر) سارس-کووید-۲ بسیار محتمل است زیرا ویروس در قطرات چند ساعت و روی سطوح تا سه روز زنده و عفونی باقی می ماند. این مسئله اکنون نگرانی را مبنی بر وقوع انتقال هوایی ایجاد کرده است، اگرچه شواهد اپیدمیولوژیکی ارتباط اینچنین انتقال برای گسترش بیماری را رد می کند.

ژنومیکس ویروسی سارس-کووید-۲

سارس-کووید-۲ یک بتا-کرونا ویروس شبیه به ویروس های ایجاد کننده سارس (سندرم حاد تنفسی حاد) و مرس (سندرم تنفسی خاورمیانه) است. کرونا ویروس های انسانی جدید نیستند و از اواخر دهه ۱۹۶۰ در جمعیت شناسایی شده اند و باعث علائم خفیفی مانند سرماخوردگی می شوند. از هفت سویه شناخته شده، چهار سویه دستگاه تنفسی فوقانی را آلوده کرده و علائم خفیفی ایجاد

می کنند، در حالی که سه سویه مرتبط با دستگاه تنفسی تحتانی هستند و باعث بیماری شدید از جمله سارس-کووید، مرس-کووید و اکنون سارس-کووید-۲ می شوند. سارس-کووید-۲ مانند سایر کورونا ویروس ها، یک ویروس پوشش دار، تک رشته و RNA سنس مثبت است که همراه با یک ژنوم غیر قطعه ای به اندازه ۳۰ کیلو جفت باز است (شکل ۱). کد های ژنوم ویروسی برای ۱۶ پروتئین غیر ساختاری (Nsp) برای تکثیر و بیماری زایی ویروس مورد نیاز است، ۴ پروتئین ساختاری شامل پوشش (E)، غشای (M)، نوکلئوکپسید (N) و گلیکوپروتئین مهم اسپایک (S) برای زیرگروه ویروس و پاسخ به واکسن ها و ۹ عامل جانبی دیگر. اولین ژنوم سارس-کووید-۲ در ۲۴ ژانویه سال ۲۰۲۰ منتشر شد، تنها چند هفته پس از شیوع بیماری و شباهت ژنومی و فیلوژنتیکی با سارس-کووید، به ویژه در ژن S و دنباله متصل به گیرنده (RBD)، ارائه شد که قابلیت انتقال مستقیم انسان به انسان را نشان می داد. توالی ژنومی سارس-کووید-۲ نشان می دهد که اگرچه ۷۵-۸۰٪ با سارس-کووید-۲ یکسان است، اما حتی بیشتر با چندین کروناویروس های خفاشی، به ویژه کروناویروس های سارس-کووید-۲RaTG13 مربوط به سارس خفاشی ارتباط داشت. تجزیه و تحلیل فیلوژنتیکی ژنوم های سارس-کووید-۲، خفاشها را به عنوان مخزن اصلی کورونا ویروس های شبیه سارس معرفی کرده است. که نشان دهنده شباهت توالی بالایی (۹۶/۲٪) بین ژنوم های کووید خفاشی و سارس-کووید-۲ است.



شکل ۱) a. تصویر تمام طول ژنوم سارس-کووید-۲ که محل چهارچوب های خوانش باز a1 و b1 را نشان می دهد که پروتئین های غیر ساختاری، NSP (آبی)، پروتئین های ساختاری (قهوه ای) و فاکتورهای جانبی (سبز) را رمزگذاری می کنند. b. تصویر شماتیکی از ذرات ویروس سارس-کووید-۲ و تعامل آن با گیرنده سلولی میزبان ACE2، مسیر عفونت نشان داده شده است که پس از اتصال ذرات ویروس به سطح سلول، پروتئاز سلولی TMPRSS2، پروتئین ویروسی S را فعال می کند و اجازه ورود سارس-کووید-۲ به سلول های انسانی را می دهد. پروتئین کدگذاری شده توسط ژن های ویروسی و برخی از میانکنش های قابل توجه (نقطه چین) با دیگر پروتئین های میزبان نشان داده شده اند که به طور بالقوه می توانند توسط داروها (دایره های آبی) مورد هدف قرار گیرند.

یک تجزیه و تحلیل اخیر از ۱۰۳ ژنوم سارس-کووید-۲، دو زیرگروه اصلی (تعیین شده L و S) را شناسایی کرده است که به خوبی توسط دو پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNPs) متفاوت تعریف شده اند. این تکامل سریع سارس-کووید-۲ تعجب آور نیست زیرا کرونا ویروس های وابسته به خطای RNA پلیمرز وابسته به RNA که باعث وقوع جهش ها و وقایع نوترکیبی نسبتاً مکرر می شوند. در ووهان، چین، نوع L در حدود ۷۰٪ موارد پیدا شده و در مقایسه با نوع S اصلی، تهاجمی تر و مسری تر گزارش شده است. ویروس جهش یافته تر و در سویه های متعدد گسترش یافته تر شده است. تنوع جغرافیایی سویه های مختلف ممکن است به شدت همبستگی مرتبط با کووید-۱۹، میزان مرگ و میر و گزینه های درمانی کمک کند.

نقشه ترنسکریپتومی سارس-کووید-۲ انسانی و تعاملات پروتئین-پروتئین برای شناسایی داروهای هدفمند

مشخصات سارس-کووید-۲ جدا شده از بیماران کووید-۱۹ به تازگی با استفاده از هر دو روش "ترتیب توالی توسط سنتز" و "ترتیب توالی DNA/RNA نانوپور" مورد بررسی قرار گرفته است. امکان تشخیص بیشتر RNA در RNA ژنومی را فراهم کرده است. دانشمندان کره جنوبی با تلفیق داده های توالی و تعدیل RNA^{۴۱}، سایت بالقوه جهش RNA را شناسایی کرده اند که می تواند برای تکثیر ویروس و پاتوژنز مرتبط با آن مهم باشد. بنابراین، بینش ترنسکریپتومیکس باید درک بهتر از چرخه زندگی ویروسی و حدت آن را فراهم کند. پس از ورود سلول، ویروس RNA پروتئین های غیر ساختاری Nsp^۱ از طریق Nsp^{۱۶} را با استفاده از دو قاب خواندن تولید می کند، تجزیه و تحلیل پروتئومیک تعامل قوی ORF^{۱۰} با کمپلکس CUL^۲ را مشخص کرد، یک مجتمع ubiquitin^{۳E} پروتئین لیگاز که واسطه تعدیل پروتئین هدف است. این نشان می دهد که ویروس ممکن است بتواند این مجتمع را واژگون کند و از آن برای تخریب فاکتورهای محدود کننده میزان که تکثیر ویروس را محدود می کند، استفاده کند و آن را به عنوان یک هدف مناسب برای تولید دارو در برابر ویروس تبدیل کند. در انسان، ژن ACE^۲ آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین-۲ را رمزگذاری می کند. شواهد حاصل از مطالعات اخیر نشان می دهد که ACE^۲ گیرنده میزان سارس-کووید-۲ مشابه سارس-کووید است. اتصال سارس-کووید-۲ به گیرنده ACE^۲ از طریق پروتئین (S) در مقایسه با سارس-کووید ده تا بیست برابر بیشتر است، که ممکن است یکی از دلایل انتقال بالاتر انسان به انسان باشد. در دستگاه تنفسی تحتانی انسان بر روی سلولهای اپیتلیال ریه و برونشیولها و همچنین سلولهای اندوتلیال و میوسیت های رگهای خونی ریوی یافت می شود، که تا حدودی سندرم تنفسی شدید مرتبط با این ویروس ها را توضیح می دهد. پروتئین ACE^۲ همچنین در روده کوچک روی آنتروسیت ها یافت می شود که ممکن است علائم گوارشی مرتبط با عفونت ویروسی و همچنین تشخیص آن در مدفوع را توضیح دهد. در یک مطالعه جدید، نشان داده شده است که ژن ACE^۲ پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی را با فراوانی های متفاوت در سراسر جهان نشان می دهد. فراوانی آلل برای ژن میزان نیز بین مردان و زنان متفاوت بود. پروتئین spike ویروس باعث ورود ویروسی به سلولهای مستعد با تعامل با گیرنده ACE^۲ می شود. دانش فعلی در مورد مسیر عفونت سلولی شامل ACE^۲ و TMPRSS^۲ کاندیداهای خوبی برای درمان ها، مانند آنتی بادی هایی است که می توانند با اتصال ویروس و همجوشی با سلولهای هدف (مانند مهار کننده های پروتئاز) تداخل کنند.