

## مروری بر کروناویروسها با تاکید بر SARS-CoV-2 (2019-nCoV) عامل COVID-19

نیما شیخ بیگلو\*

ارومیه، دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی

### چکیده

کرونا ویروس‌ها، ویروس‌های پوشش‌دار با ژن‌گان RNA تک رشته‌ای مثبت (sense strand)، بیماری‌زاهای مهمی در انسان و سایر مهره‌داران پس از دوره شیوع سارس (سندروم تنفسی حاد شدید) در سال ۲۰۰۲ میلادی در چین، محسوب می‌شوند. این ویروس‌ها می‌توانند باعث عفونت مجاری تنفسی انسان و دیگر حیوانات شوند. شیوع سارس و مرس (سندروم تنفسی خاورمیانه) که به نظر منشأ هر دوی آن‌ها خفاش‌ها بودند، حاکی از امکان انتقال این ویروس‌ها از حیوان به انسان و از انسان به انسان است. شیوع سریع و گسترده التهاب ریه‌ی ناشی از SARS-CoV-2 از دسامبر ۲۰۱۹ در سراسر جهان و مرگ و میر ۲ تا ۳ درصدی ناشی از آن، حاکی از جدی بودن تهدید کروناویروس‌ها برای سلامت جهانی است. همچنین بعضی از کروناویروس‌ها با عفونی کردن حیوانات اهلی باعث خسارات اقتصادی شدیدی می‌شوند. با توجه به این که در حال حاضر درمان قطعی یا واکسن مؤثری برای COVID-19، بیماری ناشی SARS-CoV-2، وجود ندارد توسعه‌ی روش‌های درمانی و پیشگیری مؤثر برای مقابله با کروناویروس‌ها ضروری است.

**کلیدواژگان:** کروناویروس، سارس، SARS-CoV-2، التهاب ریه، COVID-19

\* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: n.baygloo@urmia.ac.ir

### مقدمه

به طور مستقیم به انسان منتقل شدند (به نظر منشأ هر دوی این ویروس‌ها خفاش‌ها بودند)، حاکی از امکان انتقال این ویروس‌های نوپدید از حیوان به انسان و از انسان به انسان است (۱). شیوع التهاب ریه‌ی<sup>۴</sup> رمزآلود در ووهان<sup>۵</sup> چین از دسامبر ۲۰۱۹، باعث توجه جهانی به این پدیده شد و تدابیر سریعی از طرف دولت و محققان چینی جهت کنترل شیوع و انجام مطالعات سبب‌شناسی صورت گرفت. مطالعات سبب‌شناسی همراه با تعیین توالی ژرف<sup>۶</sup> ژنگانی توسط حداقل ۵ آزمایشگاه مستقل در چین نشان داد که عامل ایجاد کننده التهاب ریه رمزآلود یک کروناویروس جدید است. در ۱۲ ژانویه ۲۰۲۰ کروناویروس جدید به وسیله‌ی سازمان جهانی بهداشت -2019-nCoV<sup>۷</sup> و در ۱۱ فوریه ۲۰۲۰ بیماری ناشی از آن کووید-۱۹<sup>۸</sup> نامگذاری شد (۶-۸). سپس به وسیله‌ی کمیته بین المللی طبقه بندی ویروس‌ها (ICTV)<sup>۹</sup> و بر اساس ارتباطات تبارزایی و نزدیک بودن این ویروس به پروتوتایپ کروناویروس‌های انسانی و خفاشی عامل سندروم تنفسی حاد شدید (-SARS-CoV<sup>۱۰</sup>)، کروناویروس جدید، SARS-CoV-2 نامگذاری شد (۹). ظهور و شیوع گهگاه انواع جدید کروناویروس‌ها حاکی از

کروناویروس‌ها، بیماری‌زاهای مهمی برای انسان و دیگر مهره‌داران محسوب می‌شوند. اعضای این خانواده‌ی ویروسی در اوایل دهه‌ی ۱۹۳۰ به عنوان عوامل ایجاد کننده برونشیت عفونی در مرغ‌ها، گاستروانتریت قابل انتقال در خوک‌ها و هپاتیت شدید و بیماری‌های عصبی در موش‌ها جدا شدند. در دهه‌ی ۱۹۶۰ تشخیص داده شد که این ویروس‌ها و بعضی از ویروس‌های تنفسی انسانی، به علت داشتن ویژگی‌های مشترک می‌توانند در یک گروه قرار داده شوند. از آن پس، کروناویروس‌ها اساساً به علت ایجاد بیماری‌های تنفسی و گوارشی در حیوانات اهلی و اهمیت اقتصادی مربوطه مورد مطالعه قرار گرفتند. کروناویروس‌ها تا زمان شیوع سارس (سندروم تنفسی حاد شدید)<sup>۱</sup> در سال ۲۰۰۲ میلادی در چین، برای انسان بسیار بیماری‌زا تلقی نمی‌شدند؛ زیرا قبل از آن زمان کروناویروس‌ها بیشتر باعث ایجاد عفونت خفیف در افراد دارای سیستم ایمنی سالم می‌شدند (۱ و ۲). کروناویروس‌ها می‌توانند مجاری تنفسی، مجاری گوارشی، کبد و سیستم عصبی مرکزی انسان، چارپایان، پرندگان، خفاش، موش و بسیاری از حیوانات وحشی را عفونی کنند (۳-۵). شیوع سارس (سندروم تنفسی حاد شدید) در سال ۲۰۰۲ میلادی و مرس (سندروم تنفسی خاورمیانه)<sup>۲</sup> در سال ۲۰۱۲ که به ترتیب از گربه زیاد<sup>۳</sup> و شتر به

<sup>4</sup> Pneumonia

<sup>5</sup> Wuhan

<sup>6</sup> Deep sequencing

<sup>7</sup> 2019 novel coronavirus

<sup>8</sup> Coronavirus disease 2019

<sup>9</sup> International Committee on Taxonomy of Viruses

<sup>10</sup> Severe acute respiratory syndrome coronaviruses

<sup>1</sup> SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

<sup>2</sup> MERS: Middle East Respiratory Syndrome

<sup>3</sup> Civet

پروتئین‌های HE، 3a، 3b، 4a و 4b هستند. همه‌ی پروتئین‌های ساختاری و ضمیمه از sgRNAها ترجمه می‌شوند (۷، ۱۰، ۱۱). ژنگان SARS-CoV-2 شامل پروتئین‌های اصلی ساختاری S، E، M و N و هشت پروتئین ضمیمه (3a، 3b، 3c، 4a، 4b، 4c، 4d، 4e، 4f، 4g، 4h) است. از لحاظ توالی آمینواسیدی، SARS-CoV-2 به SARS-CoV شباهت دارد با این وجود تفاوت‌های قابل توجهی هم وجود دارد. برای مثال SARS-CoV-2 فاقد پروتئین 8a است که در SARS-CoV وجود دارد؛ پروتئین 8b در SARS-CoV دارای ۸۴ آمینواسید ولی در SARS-CoV-2 طولانی‌تر و دارای ۱۲۱ آمینواسید است؛ پروتئین 3b با ۱۵۴ آمینواسید در SARS-CoV، در SARS-CoV-2 کوتاه‌تر و فقط شامل ۲۲ آمینواسید است. مطالعه‌های بیشتر تاثیر این تفاوت‌ها را در عملکرد و بیماری‌زایی این ویروس‌ها آشکار خواهد ساخت (۱۰). ژنگان کروناویروس‌های مختلف دارای ۵۸٪ همانندی در مناطق کد کننده‌ی nspها و ۴۳٪ درصد همانندی در مناطق کد کننده‌ی پروتئین‌های ساختاری و در کل ژنگان دارای ۵۴٪ همانندی هستند که نشان دهنده‌ی محافظت بیشتر nspها و تنوع زیاد پروتئین‌های ساختاری در نیاز به سازگاری در میزبان‌های جدید است (۷). با توجه به این که میزان جهش در همانندسازی ویروس‌های RNA، بسیار بیشتر از میزان جهش در همانندسازی ویروس‌های DNA است، طول ژنگان ویروس‌های RNA دار معمولاً کمتر از ۱۰kb است. به‌رحال ژنگان کروناویروس‌ها بسیار بزرگ‌تر است و با طول تقریبی ۳۰kb، بزرگ‌ترین ژنگان را در بین ویروس‌های RNA دارا هستند. نگهداری چنین ژنگان بزرگ در ویروئید کروناویروس‌ها، ممکن است به ویژگی‌های خاص RTC مربوط باشد که حاوی آنزیم‌های پردازش کننده‌ی RNA نظیر خاصیت اگزونوکلازی 3' به 5' پروتئین nsp14 است. خاصیت اگزونوکلازی 3' به 5' در بین تمام ویروس‌های RNA دار، منحصر به کروناویروس‌ها است که این ممکن است جهت تأمین خاصیت تصحیح اشتباه برای RTC باشد (۷، ۱۳).

#### طبقه بندی

کروناویروس‌ها، ویروس‌های پوشش‌دار و بر اساس گزارش اخیر کمیته بین‌المللی طبقه بندی ویروس‌ها، متعلق به زیرخانواده‌ی ارتوکروناویرینه<sup>۱۰</sup> از خانواده‌ی کروناویرینه<sup>۱۱</sup> و راسته‌ی نیدوویرالس<sup>۱۲</sup> هستند.

این زیرخانواده شامل چهار جنس آلفاکروناویروس، بتاکروناویروس، دلتاکروناویروس و گاماکروناویروس است (talk.ictvonline.org/taxonomy/).

جدی بودن تهدید کروناویروس‌ها برای سلامت جهانی است. به احتمال زیاد شیوع کروناویروس‌های جدید در آینده به دلایلی نظیر افزایش تعاملات انسان با حیوانات اجتناب‌ناپذیر است. بنابراین توسعه‌ی روش‌های درمانی مؤثر و تولید واکسن برای مقابله با کروناویروس‌ها ضروری است (۷).

#### ساختار ژنگان

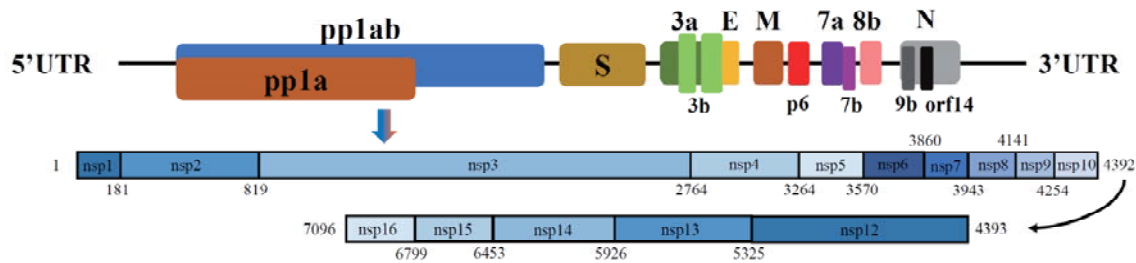
ژنگان کروناویروس‌ها RNA تک رشته‌ای مثبت (+ssRNA) با طول تقریبی ۳۰kb است. ژنگان حاوی 5'-cap و 3'-poly-A است که باعث می‌شود به عنوان mRNA عمل کند. RNA ژنگانی بلافاصله به پلی‌پروتئین 1a و پلی‌پروتئین 1ab (pp1a) و (pp1ab) ترجمه می‌شود که این پلی‌پروتئین‌ها در نهایت به وسیله‌ی پروتئازهای ویروسی به پروتئین‌های غیرساختاری (nspها)<sup>۱</sup> مختلف تبدیل می‌شوند. این پروتئین‌های غیرساختاری در تشکیل کمپلکس همانندسازی-رونویسی (RTC)<sup>۲</sup> در وزیکل‌های دو غشایی (DMVs)<sup>۳</sup> نقش دارند. سپس یک سری RNA زیرژنگانی (sgRNAs)<sup>۴</sup> به صورت رونویسی ناپیوسته به وسیله‌ی RTC، از روی ژنگان سنتز می‌شوند. sgRNAها دارای توالی‌های مشترک در انتهای 5' و 3' هستند. این sgRNAها به عنوان الگو جهت تولید mRNAهای زیرژنگانی عمل می‌کنند (۷ و ۱۰).

ژنگان کروناویروس‌های مختلف حاوی شش تا ۱۱ ORF<sup>۵</sup> است (۱۰). اولین ORFها (ORF1a و ORF1ab) که در حدود ۶۷ درصد کل ژنگان را شامل می‌شوند، ۱۶ nsp (nsp1-16) را کد می‌کنند (گاما کروناویروس‌ها فاقد nsp1 هستند). ترجمه‌ی ORF1a و ORF1ab منجر به تولید پلی‌پپتیدهای pp1a و pp1ab می‌شود. این پلی‌پپتیدها تحت تأثیر پروتئازهای ویروسی به ۱۶ nsp تبدیل می‌شوند (۷، ۱۰-۱۲). ژنگان SARS-CoV-2 حاوی چهارده ORF کد کننده‌ی ۲۷ پروتئین است و حاصل شکسته شدن پلی‌پپتیدهای pp1a و pp1ab منجر به تولید پانزده nsp (nspهای ۱ تا ۱۰ و nspهای ۱۲ تا ۱۶) در این ویروس می‌شود (شکل ۱) (۱۰). دیگر ORFها که یک سوم ژنگان را در انتهای 3' شامل می‌شوند، حداقل ۴ پروتئین اصلی ساختاری را کد می‌کنند که شامل پروتئین‌های S، M، E<sup>۶</sup> و N<sup>۷</sup> هستند (شکل ۲).

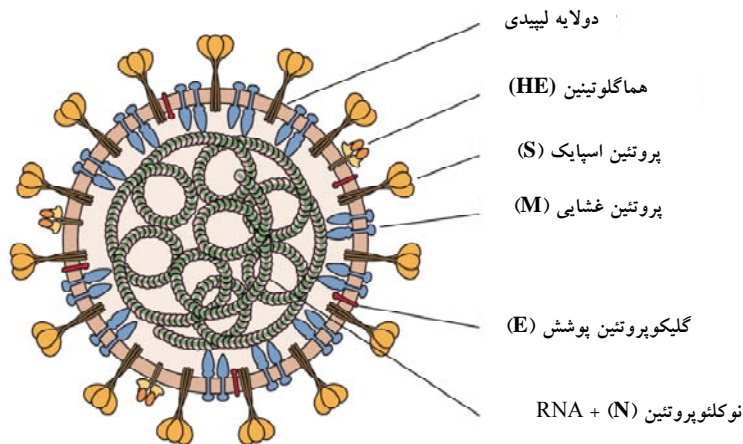
علاوه بر پروتئین‌های اصلی ساختاری، کروناویروس‌های مختلف دارای پروتئین‌های ساختاری و ضمیمه خاصی نظیر

<sup>1</sup> Non-structural proteins  
<sup>2</sup> Replication-transcription complex  
<sup>3</sup> Double-membrane vesicles  
<sup>4</sup> Subgenomic RNAs  
<sup>5</sup> Open reading frames  
<sup>6</sup> Spike  
<sup>7</sup> Membrane  
<sup>8</sup> Envelope  
<sup>9</sup> Nucleocapsid

<sup>10</sup> Orthocoronavirinae  
<sup>11</sup> Coronaviridae  
<sup>12</sup> Nidovirales



شکل ۱- طرح واره ای از سازمان ژنگانی سویه‌ای از SARS-CoV-2 و nsp حاصل از تجزیه‌ی پلی‌پپتیدهای pp1ab و pp1a (۱۰)



شکل ۲- ساختار کلی کروناویروسها (۱۱)

شناخته نشده است. نقش‌های شناخته شده‌ی شانزده nsp کروناویروسها در جدول ۱ آورده شده است.

هر چهار پروتئین اصلی ساختاری برای تشکیل ویریون و ایجاد عفونت ضروری هستند. پروتئین‌های S که به صورت هوموترایمر هستند، باعث ایجاد برآمدگی‌های میخ مانند در سطح ویریون شده و مسئول اتصال ویروس به گیرنده‌های میزبان هستند. همچنین بر خلاف اکثر ویروس‌های پوشش‌دار، تاج ایجاد شده توسط گلیکوپروتئین‌های S به ویروس اجازه می‌دهد شرایط دستگاه گوارش را تحمل کند و از طریق مسیر مدفوعی-دهانی نیز انتشار یابد.

پروتئین M که دارای ۳ دومین غشایی است در شکل دادن به ویریون و خمیدگی غشا نقش دارد و به نوکلئوکسپید متصل می‌شود.

پروتئین E در گردهم‌آبی و راه‌سازی ویروس، همچنین بیماری‌زایی نقش دارد (۷، ۱۰، ۱۴-۱۶). پروتئین N دارای دو دومین است که هر دوی آن‌ها می‌توانند به RNA ژنگانی ویروس از طریق مکانیسم‌های مختلف متصل شوند.

نام کروناویروس‌ها ناشی از برآمدگی‌های میخ مانند در سطح این ویروس‌ها است که با استفاده از میکروسکوپ الکترونی به صورت تاج یا هاله‌ی (corona) خورشید به نظر می‌رسند (شکل ۲) (۱۱ و ۱۴). با استفاده از تجزیه و تحلیل توالی‌های به دست آمده مشخص شده است که SARS-CoV-2 (عامل کووید-۱۹) دارای ساختار ژنگانی معمول کروناویروس‌ها و متعلق به گونه-ی *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* است و مانند کروناویروس‌های bat-SL-CoV ZC45، bat-SL-CoV ZXC21، SARS-CoV و MERS-CoV در جنس بتاکروناویروس قرار دارد. با توجه به درخت تبارزایی کروناویروس‌ها، SARS-CoV-2 به کروناویروس‌های خفاشی bat-SL-CoV ZC45 و bat-SL-CoV ZXC21 نزدیک تر از SARS-CoV انسانی است (شکل ۳) (۷ و ۱۰).

#### نقش پروتئین‌های

#### ساختاری و غیرساختاری در تکثیر کروناویروسها

بیشتر nspها دارای نقش‌های ویژه‌ای در تکثیر کروناویروس‌ها هستند. به هر حال نقش بعضی از nspها ناشناخته یا به خوبی

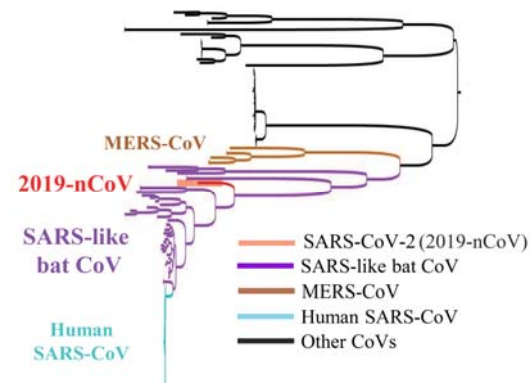
<sup>1</sup> Bat-SARS-Like-Coronavirus ZC45

جدول ۱- پروتئین‌های غیرساختاری (nsps) کروناویروسها و عملکردهایشان (۷)

عملکرد	Nsp
تخریب mRNA سلولی، مهار سیگنالینگ اینترفرون	nsp1
ناشناخته	nsp2
شکستن پلی‌پپتیدها، مهار پاسخ ایمنی ذاتی میزبان، تحریک بیان سایتوکین	nsp3
تشکیل وزیکل دو غشایی (DMV)	nsp4
پروتئاز، شکستن پلی‌پپتیدها، مهار سیگنالینگ اینترفرون	nsp5
محدود کردن گسترش اتوفاجوزوم، تشکیل DMV	nsp6
همراه با nsp8 و nsp12 (کوفاکتوری برای nsp12)	nsp7
همراه با nsp7 و nsp12 (کوفاکتوری برای nsp12)، پریماز	nsp8
اتصال به RNA به صورت دایمریزه و دخالت در همانندسازی	nsp9
داریست برای nsp14 و nsp16	nsp10
ناشناخته	nsp11
RNA پلیمرز وابسته به RNA و وابسته به پرایمر	nsp12
RNA هلیکاز، 5' تری فسفاتاز	nsp13
اگزوریبونوکلئاز، N7 متیل ترانسفراز	nsp14
اندوریبونوکلئاز، فرار از سنسورهای RNA دورشته‌ای	nsp15
2'-O-متیل ترانسفراز، گریز از تشخیص MDA5، تنظیم منفی ایمنی ذاتی	nsp16

## تنوع بیماری‌زایی در کروناویروسها

کروناویروس‌های مختلف دارای طیف متنوعی از میزبان و گرایش بافتی هستند. معمولاً آلفاکروناویروسها و بتاکرونا-ویروسها، پستانداران را عفونی می‌کنند. در مقایسه گاماکروناویروسها و دلتاکروناویروسها، پرندگان و ماهی‌ها را عفونی می‌کنند اما بعضی از آنها می‌توانند پستانداران را نیز عفونی کنند (۱ و ۱۹). قبل از سال ۲۰۱۹ میلادی، تنها ۶ کروناویروس عفونی کننده‌ی انسان شناخته شده بودند که باعث بیماری‌های تنفسی می‌شدند. کروناویروس‌های انسانی HKU1، HCoV-NL63، HCoV-OC43، HCoV-229E باعث بیماری ملایم مجاری فوقانی تنفسی می‌شوند و در موارد نادر بعضی از آنها می‌توانند باعث عفونت شدیدتر در نوزادان، کودکان در سنین پایین و افراد مسن شوند. کروناویروس‌های عامل SARS و MERS می‌توانند مجاری تحتانی تنفسی را عفونی کنند و باعث سندروم تنفسی شدید در انسان شوند (۲۰، ۲۱). SARS-CoV-2 که با توجه به تجزیه و تحلیل توالی ژنگانی متعلق به جنس بتاکروناویروس است نیز می‌تواند مجاری تحتانی تنفسی را عفونی کند و باعث التهاب ریه در انسان شود ولی به نظر می‌رسد علایم بیماری ملایم‌تر از SARS و MERS باشد (۷). بعضی از کروناویروسها می‌توانند حیوانات اهلی



شکل ۳- ارتباطات تبارزایی SARS-CoV-2 با دیگر کروناویروسها بر اساس ژنگان کامل (۱۰)

گزارش شده است که پروتئین N به پروتئین nsp3 متصل می‌شود و به این ترتیب به قلاب شدن ژنگان به RTC و بسته بندی ژنگان کپسیددار شده داخل ویریون کمک می‌کند (۷، ۱۷). پروتئین N همچنین آنتاگونیستی برای اینترفرون و سرکوبگر RNAi<sup>۱</sup> است که به نظر می‌رسد برای تکثیر ویروس سودمند باشد (۱۸).

<sup>۱</sup> RNA interference

(۲۷ درصد موارد) بودند (۳۰). در مطالعه‌های دیگر نیز تظاهرات بالینی مشابهی گزارش گردید. به هر حال تب ممکن است در بعضی از بیماران، خفیف باشد (۳۱-۳۳). تنگی نفس به طور متوسط ۵ تا ۸ روز بعد از شروع بیماری ظاهر می‌شود. سندروم دیسترس تنفسی حاد<sup>۳</sup> یک عارضه مهم است که در ۲۰ تا ۴۰ درصد افراد مبتلا به بیماری شدید مشاهده شده و در حدود ۱۲ درصد از این بیماران نیاز به تنفس مکانیکی<sup>۴</sup> داشتند. سندروم دیسترس تنفسی حاد معمولاً با سن بالای ۶۵ سال، دیابت شیرین و فشار خون بالا در ارتباط بود (۳۰، ۳۴). علائم کمتر شایع دیگر کووید-۱۹ شامل سردرد، گلودرد و رینوره<sup>۵</sup> (پر شدن حفره بینی با مایع مخاطی) هستند. علاوه بر تظاهرات تنفسی، علائم گوارشی نظیر تهوع و اسهال نیز به ندرت در برخی از بیماران گزارش شده است (۳۰، ۳۱). بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت (WHO)، زمان بهبودی برای عفونت‌های ملایم در حدود ۲ هفته و برای بیماری شدید، ۳ تا ۶ هفته است.

### درمان و پیشگیری

رویکرد مدیریت اولیه باید بر شناخت زود هنگام موارد مشکوک، جداسازی فوری (قرنطینه) و اقدامات کنترل عفونت متمرکز شود. در حال حاضر احتمال کووید-۱۹ باید در درجه اول در افرادی که دارای تب یا علائم مجاری تنفسی تحتانی هستند مورد توجه قرار گیرد. بیمارانی که به مراقبت اضطراری نیاز ندارند باید قبل از مراجعه به یک مرکز درمانی، با تماس تلفنی مورد ارزیابی قرار گیرند. بر اساس توصیه‌های CDC<sup>۶</sup>، جهت تشخیص SARS-CoV-2، نمونه گیری باید از مجاری فوقانی تنفسی و در صورت امکان مجاری تحتانی تنفسی انجام گیرد. نمونه‌های مدفوع و ادرار را نیز می‌توان برای آزمایش مورد استفاده قرار داد ([www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) و [www.who.int](http://www.who.int)). تشخیص قطعی SARS-CoV-2 با استفاده از PCR (RT-PCR) جهت شناسایی ژن‌گان RNA ویروس صورت می‌گیرد (۳۵). بر اساس توصیه‌های WHO اگر جواب آزمایش اولیه منفی بود ولی احتمال کووید-۱۹ وجود داشت، نمونه‌گیری و آزمایش باید برای قسمت‌های مختلف مجاری تنفسی انجام گیرد. از لحاظ مدیریت بیماران، افرادی که دچار عفونت خفیف و ملایم هستند باید به منظور جلوگیری از انتقال ویروس به دیگران و حیوانات، در خانه بمانند و از دیگر افراد جدا شوند. شرایط بالینی چنین بیمارانی باید به طور مرتب مورد بررسی قرار گیرد تا در صورت وخامت بالینی سریعاً به بیمارستان منتقل شوند. همچنین این بیماران هنگام مراجعه به مراکز درمانی یا مواجهه با دیگر افراد در خانه یا وسیله نقلیه باید از ماسک صورت استفاده کنند.

(دام)، پرندگان، خفاش‌ها، موش‌ها، وال‌ها و بسیاری دیگر از حیوانات وحشی را عفونی کنند و باعث خسارات اقتصادی شدیدی شوند. برای مثال در سال ۲۰۱۶ میلادی، کروناویروس سندروم اسهال حاد خوکی (SADS-CoV)<sup>۱</sup> که یک کروناویروس با منشأ خفاشی بود باعث شیوع گسترده بیماری کشنده در خوک‌ها در جنوب چین شد و بیش از ۲۴ هزار بچه خوک تلف شدند. این اولین سرایت اثبات شده‌ی کروناویروس از خفاش به دام با ایجاد بیماری شدید بود (۱ و ۲۲).

### علائم بالینی کووید-۱۹

به نظر می‌رسد دوره‌ی نهفتگی کووید-۱۹ در طی ۱۴ روز پس از در معرض ویروس قرار گرفتن باشد؛ هرچند در بیشتر موارد دوره‌ی نهفتگی در حدود ۴ تا ۵ روز بوده است (۲۳-۲۵). از لحاظ شدت بیماری، بیشتر عفونت‌ها شدید نیستند؛ اگرچه بعضی از بیماران دچار بیماری وخیم می‌شوند. در گزارشی که بر اساس عفونت‌های تأیید شده در چین صورت گرفته است، بیماری در ۸۱ درصد موارد ملایم (بدون یا با التهاب ریه ملایم)، در ۱۴ درصد موارد بیماری شدید (همراه با تنگی نفس، هیپوکسی و در بیشتر از ۵۰ درصد موارد درگیری ریه طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت)، در ۵ درصد موارد بیماری وخیم و بحرانی (همراه با نارسایی تنفسی، شوک، یا اختلال در عملکرد چندین اندام) و در ۲/۳ درصد موارد بیماری منجر به مرگ (که از بین افراد دچار بیماری بحرانی بودند) گزارش شده است (۲۶). از لحاظ سنی، افراد در هر سنی می‌توانند دچار عفونت با SARS-CoV-2 شوند اگرچه افراد در سن میانسالی و مسن‌تر به طور معمول بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند و میزان مرگ و میر در مسن‌ترها افزایش می‌یابد. عفونت در کودکان معمولاً بدون بروز علائم بالینی است و در صورت بروز خفیف و ملایم هستند. میزان عفونت‌های بدون علائم در افراد آلوده به SARS-CoV-2 به طور دقیق مشخص نیست اما به نظر می‌رسد درصد زیادی از افراد آلوده، دارای عفونت بدون علائم باشند (۲۶-۲۹). التهاب ریه شایع‌ترین تظاهر بالینی جدی ناشی از عفونت SARS-CoV-2 است که در درجه اول با تب، سرفه، تنگی نفس و انفیلتراسیون دو طرفه<sup>۲</sup> در تصویربرداری از قفسه سینه مشخص می‌شود (۲۴، ۳۰). هیچ تظاهر بالینی اختصاصی جهت تشخیص قطعی کووید-۱۹ از سایر عفونت‌های تنفسی ویروسی وجود ندارد. در مطالعه‌ای روی ۱۳۸ بیمار مبتلا به التهاب ریه کووید-۱۹ در ووهان چین، شایع‌ترین تظاهرات بالینی در شروع بیماری، تب (۹۹ درصد موارد)، خستگی (۷۰ درصد موارد)، سرفه خشک (۵۹ درصد موارد)، بی‌اشتهایی (۴۰ درصد موارد)، درد عضلانی (۳۵ درصد موارد)، تنگی نفس (۳۱ درصد موارد) و تولید خلط

<sup>3</sup> Acute respiratory distress syndrome

<sup>4</sup> Mechanical ventilation

<sup>5</sup> Rhinorrhea

<sup>6</sup> Centers for Disease Control and Prevention

<sup>1</sup> Swine acute diarrhoea syndrome coronavirus

<sup>2</sup> bilateral infiltrates

ویروسی هیدروکسی کلروکوئین بیشتر باشد. تلاش‌های صورت گرفته در چین برای ارزیابی مؤثر بودن کلروکوئین یا هیدروکسی کلروکوئین برای کووید-۱۹ حاکی از آن بود که این داروها باعث کاهش سرعت پیشرفت و کاهش مدت زمان علائم بیماری می‌شوند (۴۰، ۴۱). ترکیب لوپیناویر (Lopinavir) و ریتوناویر (Ritonavir) که یک مانع کننده پروتئاز است و برای عفونت HIV مورد استفاده قرار می‌گرفت در شرایط *in vitro* علیه SARS-CoV و تا حدودی در مطالعات حیوانی علیه MERS-CoV مؤثر است. استفاده از این ترکیب در چندین مطالعه‌ی موردی برای درمان کووید-۱۹ گزارش شده است ولی مؤثر بودن آن برای همه بیماران تأیید نشده است و به نظر می‌رسد تأثیر کمی در درمان عفونت SARS-CoV-2 داشته باشد (۴۲-۴۴). توسیلیزوماب (Tocilizumab) (مانع کننده IL-6) داروی دیگری است که از طرف کمیسیون بهداشت ملی چین برای درمان بیماران مبتلا به COVID-19 شدید همراه با سطوح افزایش یافته‌ی IL-6 مورد استفاده قرار گرفته است. نتایج مطالعه‌ی نشان داد که توسیلیزوماب می‌تواند یک درمان مؤثر برای کووید-۱۹ شدید باشد (۴۵).

اگرچه درمان‌های مختلفی برای بهبود بیماران مبتلا کووید-۱۹ مورد بررسی قرار گرفته‌اند؛ تاکنون هیچ درمان قطعی یا واکسن مؤثری برای این بیماری مورد تأیید و استفاده همگانی قرار نگرفته است. در حال حاضر بهترین اقدامات برای کنترل عفونت، شامل تشخیص زودهنگام بیماری، گزارش مستمر از روند بیماری، جداسازی افراد مبتلا (قرنطینه)، درمان‌های حمایتی و انتشار به موقع اطلاعات مربوط به بیماری جهت جلوگیری از وحشت بی‌مورد، می‌شوند. بهداشت فردی خوب، استفاده از ماسک مناسب و عدم حضور در مکان‌های شلوغ نیز به جلوگیری از عفونت کروناویروس‌ها کمک می‌کند.

افرادی که دچار بیماری شدید هستند باید جهت کنترل عفونت و مراقبت‌های حمایتی در بیمارستان بستری شوند. افراد مبتلا به بیماری شدید نیاز به اکسیژن رسانی دارند. تنفس مکانیکی در بیمارانی که دچار سندروم دیسترس تنفسی حاد می‌شوند ضروری است و در بیمارانی که دچار هیپوکسی رفرکتوری (Refractory hypoxia) هستند، اکسیژن رسانی غشایی خارج بدنی (Extracorporeal membrane oxygenation) ممکن است نیاز باشد ([www.who.int](http://www.who.int) و [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)).

بر اساس توصیه‌های WHO و CDC، کورتیکواستروئیدها (Corticosteroids) به غیر از موارد خاص نظیر تشدید بیماری انسداد مزمن ریوی (Chronic obstructive pulmonary disease) نباید برای التهاب ریوی ناشی از کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گیرند. کورتیکواستروئیدها در ارتباط با افزایش خطر مرگ در بیماران مبتلا به انفلوآنزا و تأخیر در پاکسازی ویروس در بیماران مبتلا به MERS-CoV هستند. اگرچه کورتیکواستروئیدها به طور گسترده در مدیریت SARS مورد استفاده قرار می‌گیرند، شواهدی بر سودمند بودن آن‌ها وجود ندارد؛ در مقایسه شواهد قانع کننده‌ای برای آسیب‌های جدی ناشی از مصرف آن‌ها وجود دارد (۳۶). مؤثر بودن داروی رمدسیویر (Remdesivir) برای درمان کووید-۱۹ ملایم یا شدید در چندین مطالعه مورد آزمایش قرار گرفته است. رمدسیویر آنالوگ نوکلئوتیدی جدیدی برای آدنوزین است که در شرایط *in vitro* علیه SARS-CoV-2 و در شرایط *in vitro* و مطالعات حیوانی علیه SARS-CoV و MERS-CoV مؤثر است (۳۷ و ۳۸). رمدسیویر بدون داشتن عوارض جانبی به صورت داخل وریدی برای درمان اولین فرد مبتلا به کووید-۱۹ در ایالات متحده آمریکا مورد استفاده قرار گرفت (۳۹). کلروکوئین و هیدروکسی کلروکوئین (Chloroquine and hydroxychloroquine) در شرایط *in vitro* باعث ممانعت از SARS-CoV-2 می‌شوند؛ اگرچه به نظر می‌رسد قدرت ضد

## منابع

- Flint SJ, Racaniello VR, Rall GF, Skalka AM. Principles of virology: John Wiley & Sons; 2015.
- Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research*. 2006;66:193-292.
- Smith EC, Blanc H, Vignuzzi M, Denison MR. Coronaviruses lacking exoribonuclease activity are susceptible to lethal mutagenesis: evidence for proofreading and potential therapeutics. *PLoS pathogens*. 2013;9(8):e1003565.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical microbiology*: Elsevier Health Sciences; 2015.
- Nal B, Chan C, Kien F, Siu L, Tse J, Chu K, et al. Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *Journal of general virology* 2005;86(5):1423-34.
- DeDiego ML, Álvarez E, Almazán F, Rejas MT, Lamirande E, Roberts A, et al. A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. *Journal of virology*. 2007;81(4):1701-13.
- Chang C-k, Sue S-C, Yu T-h, Hsieh C-M, Tsai C-K, Chiang Y-C, et al. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *Journal of biomedical science*. 2006;13(1):59-72.
- Cui L, Wang H, Ji Y, Yang J, Xu S, Huang X, et al. The nucleocapsid protein of coronaviruses acts as a viral suppressor of RNA silencing in mammalian cells. *Journal of virology*. 2015;89(17):9029-43.
- Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *Journal of virology*. 2012;86(7):3995-4008.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai AC, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends in microbiology*. 2016;24(6):490-502.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses*: Springer; 2015. p. 1-23.

12. Zhou P, Fan H, Lan T, Yang X-L, Shi W-F, Zhang W, et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature*. 2018;556(7700):255-8.
13. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020.
14. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020.
15. 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. *The Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020.
17. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020.
18. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*. 2020.
19. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z-J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *Jama*. 2020.
20. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020.
21. 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. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
22. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020.
23. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*. 2020:200370.
24. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020.
25. Patel A, Jernigan DB. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak—United States, December 31, 2019–February 4, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(5):140.
26. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*. 2020;395(10223):473-5.
27. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*. 2020;30(3):269-71.
28. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science translational medicine*. 2017;9(396).
29. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2020.
30. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends*. 2020.
31. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105932.
32. 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. *New England Journal of Medicine*. 2020.
33. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-β1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *The Journal of infectious diseases*. 2015;212(12):1904-13.
34. Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, Lode H, Welte T, Zabel P. Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *The Lancet infectious diseases*. 2005;5(3):147-55.
35. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *ChinaXiv*. 2020;202003:v1.

## A review of coronaviruses focusing on SARS-CoV-2 (2019-nCoV) the cause of COVID-19

Shaykh-Baygloo N.

Dept. of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, I.R. of Iran

### Abstract

Coronaviruses, enveloped positive single-stranded RNA viruses, have become significant pathogens for humans and other vertebrates since the outbreak of SARS (severe acute respiratory syndrome) in 2002 in China. These viruses could infect the respiratory tract of humans and other animals. The outbreaks of SARS and MERS (Middle East respiratory syndrome), which Bats are thought to be the origin of both viruses, have demonstrated that these viruses could be transmitted from animal to human and human to human. The rapid and widespread outbreak of pneumonia caused by SARS-CoV-2, since December 2019 worldwide, and its 2 to 3 percent mortality, indicates the serious threat of coronavirus to global health. Some coronaviruses also cause great economic loss by infecting domestic animals. At the current time, there is no definitive treatment or effective vaccine for COVID-19, a disease caused by SARS-CoV-2. So it is necessary to develop effective treatment and prevention methods to combat coronaviruses.

**Key words:** Coronavirus; SARS; SARS-CoV-2; Pneumonia; COVID-19