

کروناویروس‌ها چگونه باعث ایجاد بیماری می‌شوند: از سینه‌پهلوی ضعیف تا کشنده

اتابک روحی امینجان*

همدان، دانشگاه بوعلی سینا

چکیده

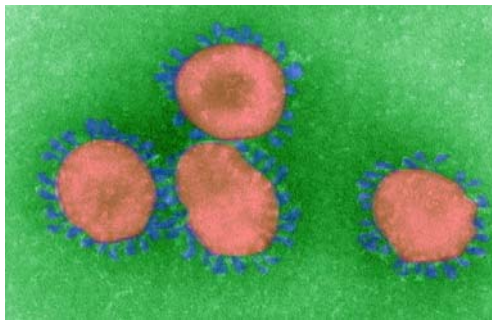
کروناویروس جدید ۲۰۱۹ عامل شیوع در حال پیشرفت کنونی - ویروسی که باعث شده است تا سازمان بهداشت جهانی اعلام نگرانی بین‌المللی درباره سلامت عمومی کند - بر اساس خانواده‌ای که این ویروس به آن تعلق دارد نامگذاری شده است. واژه «کروناویروس» در ابتدا ممکن است برای بسیاری ناآشنا باشد، اما تقریباً همه انسان‌ها بوسیله انواع ضعیف‌تر این ویروس‌ها بیمار شده‌اند، بطوریکه چهار سویه از این ویروس‌ها عامل حدود یک‌پنجم از سرماخوردگی‌های معمولی هستند. اما تا کمتر از دو دهه قبل، همه سویه‌های شناخته شده برای انسان باعث ایجاد بیماری‌های خیلی ضعیف می‌شدند، به همین دلیل پژوهش درباره کروناویروس خیلی جدی نبود. تفاوت اصلی بین کروناویروس‌هایی که باعث ایجاد بیماری خفیف و شدید می‌شوند آن است که انواع ایجاد کننده بیماری خفیف، بخش‌های فوقانی دستگاه تنفس (بینی و گلو) را آلوده می‌کنند در حالیکه انواع ایجاد کننده بیماری شدید، در قسمت‌های تحتانی دستگاه تنفس (ریه‌ها) تکثیر می‌شوند و می‌توانند باعث سینه‌پهلوی شوند.

کلیدواژگان: کروناویروس جدید ۲۰۱۹، سرماخوردگی معمولی، بیماری خفیف، بیماری شدید، سینه‌پهلوی.

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

دانشگاه آیووا بیان کرده است: «این ویروس‌ها برای مدت زمان طولانی در بدن خفاش‌ها وجود داشته‌اند» بدون اینکه باعث بیماری آنها شود. اما هیچ خفاشی در بازار حیوانات ووهان در چین، جایی که شیوع کنونی از آنجا شروع شد، فروخته نشده است بنابراین به نظر می‌رسد که باید یک گونه میزبان حدواسط وجود داشته باشد. این روند انتقال برای همه شیوع‌های ذکر شده مشابه است. در بدن میزبان‌های حدواسط ممکن است تنوع ژنتیکی ویروس‌ها به دلیل آسان شدن جهش یا ایجاد جهش متفاوت افزایش یابد.

اما کروناویروس چیست؟ چه چیزی تعیین می‌کند که آیا به انسان منتقل شود یا نه، چه زمانی و چگونه منتقل شود و چقدر مسری باشد؟ و چه چیزی باعث ایجاد تفاوت بین عامل ایجاد کننده یک بیماری ساده گرفتگی بینی با عامل یک بیماری کشنده می‌شود؟



کروناویروس: عکس از Getty Images

شیوع کروناویروس جدید سوال‌هایی درباره چگونگی تکامل این عوامل بیماری‌زا و دلیل ضعیف یا شدید بودن بیماری حاصل از آنها را مطرح ساخته است.

در سال ۲۰۰۳ همه چیز عوض شد، زمانی که عامل شیوع SARS (سندرم حاد تنفسی) در چین یک کروناویروس تشخیص داده شد.

Susan Weiss میکروبی‌شناس دانشگاه پنسیلوانیا بیان کرده است: «همه متخصصان شوکه شدند». مردم متوجه شدند که باید در برابر این گروه از ویروس‌ها مراقب باشند. تصور می‌شود که شیوع SARS زمانی اتفاق افتاده است که یک کروناویروس از حیوان - به احتمال زیاد گربه‌های زبَاد (civet cats) - به انسان منتقل شده است و باعث ایجاد یک نوع بیماری مشترک بین انسان و حیوان یا زونوز (zoonosis) شده است. توانایی این ویروس‌ها برای انتقال به انسان در سال ۲۰۱۲ مورد توجه قرار گرفت، زمانی که یک ویروس دیگر از شتر به انسان منتقل شد و بیماری MERS (سندرم تنفسی خاورمیانه) را ایجاد کرد. این بیماری تاکنون باعث مرگ ۸۵۸ نفر شده است، بویژه در عربستان سعودی، که در حدود ۳۴ درصد از افراد آلوده شده به ویروس اند.

ویروس‌های SARS, MERS و کروناویروس جدید به احتمال بسیار زیاد از خفاش‌ها منشأ گرفته‌اند. در پژوهشی جدید درباره ژنگان 2019-nCoV مشخص شد که ۹۶ درصد از توالی RNA آن با ژنگان (genome) یک کروناویروس جدا شده از یک گونه خاص از خفاش در چین شباهت دارد. Stanley Perlman از

بعد از پیدایش این ویروس‌های تهدید کننده سلامت جهانی، پژوهشگران برای پاسخ دادن به چنین سوالاتی اقدام به مطالعه آنها از جنبه زیست‌شناسی مولکولی کرده‌اند.

شیوع کروناویروس جدید: دانش کنونی

ساختار کروناویروس

کروناویروس‌ها، ویروس‌های پوشش‌دار و حاوی RNA تک‌ رشته‌ای هستند یعنی ژنگان آنها شامل یک رشته RNA بوده و هر ذره ویروسی با یک پوشش پروتئینی پوشانده می‌شود. همه ویروس‌ها یک روند بنیادی را طی می‌کنند: بعد از ورود به داخل سلول میزبان، با در اختیار گرفتن برخی از اجزای آن، کپی‌های زیادی از خودشان می‌سازند، سپس ویروس‌های جدید سلول‌های دیگر میزبان را آلوده می‌سازند. اما همانندسازی RNA فاقد مکانیسم‌های اصلاح خطایی است که سلول‌های میزبان در هنگام همانندسازی DNA به کار می‌برند، بنابراین ویروس‌های RNA دار در هنگام همانندسازی دچار خطا می‌شوند. کروناویروس‌ها در مقایسه با بقیه ویروس‌های RNA دار طولانی‌ترین ژنگان‌ها را دارند - شامل ۳۰,۰۰۰ حرف یا باز - در یک عامل بیماریزا هر چقدر ماده ژنتیکی بیشتری کپی شود احتمال اشتباه بیشتر خواهد بود. در نتیجه این ویروس‌ها خیلی سریع جهش پیدا می‌کنند. برخی از این جهش‌ها باعث ایجاد ویژگی‌های جدید، مانند بوجود آمدن توانایی برای آلوده کردن انواع جدیدی از سلول‌های میزبان یا حتی گونه جدیدی از میزبان، می‌شوند.

در کروناویروس‌ها چهار پروتئین ساختاری وجود دارد: نوکلئوکسپید، پروتئین پوششی، پروتئین غشائی و اسپایک. نوکلئوکسپید در تشکیل هسته ژنگانی نقش دارد، هسته ژنگانی در داخل توپ متشکل از پروتئین‌های پوششی و غشائی قرار می‌گیرد. پروتئین‌های اسپایک برآمدگی‌های چماقکمانندی هستند که از سراسر سطح ذره ویروسی بیرون زده‌اند و باعث ایجاد ظاهری شبیه به تاج یا هاله خورشید (sun's corona) برای ویروس می‌شوند و به این دلیل کروناویروس نامگذاری شده‌اند. این برآمدگی‌ها به گیرنده‌های سلول میزبان متصل می‌شوند، نوع سلول میزبان - و نوع گونه میزبان - را شناسایی می‌کنند.

تفاوت اصلی بین کروناویروس‌هایی که باعث ایجاد بیماری خفیف و شدید می‌شوند آن است که انواع ایجاد کننده بیماری خفیف بخش‌های بالایی دستگاه تنفس (بینی و گلو) را آلوده می‌کنند در حالی که انواع عامل بیماری شدید در قسمت‌های پایینی دستگاه تنفس (ریه‌ها) تکثیر می‌شوند و می‌توانند باعث سینه‌پهلو شوند. ویروس SARS به گیرنده‌ای به نام ACE2 و ویروس MERS به گیرنده‌ای به نام DPP4 متصل می‌شود - این

گیرنده‌ها در سلول‌های ریه وجود دارند. تفاوت در پراکنش این گیرنده‌ها در بافت‌ها و اندام‌ها می‌تواند توجیهی برای متفاوت بودن این دو بیماری باشد، به عنوان مثال MERS در مقایسه با SARS کشنده‌تر است و علائم گوارشی شدیدتری ایجاد می‌کند. MERS خیلی مسری نیست که احتمالاً مربوط به نوع گیرنده آن است. Christine Tait-Burkard ویروس‌شناس دانشگاه ادینبورگ بیان کرده است: «DPP4 در بخش‌های انتهایی نایزه [مسیرهای هوایی منتهی به داخل ریه‌ها] بیان می‌شود، بنابراین برای آلوده شده به ویروس MERS باید تعداد بسیار زیادی ویروس وارد دستگاه تنفسی شود، چون مسیرهای عبور هوا خیلی خوب ذرات بیماریزا را تصفیه می‌کند. برای آلوده شدن نیاز به تماس زیاد و طولانی مدت [برای رسیدن به ریه‌ها] است، به همین دلیل در افرادی که با شترها سروکار دارند این بیماری دیده می‌شود».

برعکس، ویروس‌هایی که در بخش‌های بالایی دستگاه تنفس تکثیر می‌شوند مسری‌تر هستند چون این عوامل بیماریزا به راحتی به قسمت‌های بالایی دستگاه تنفس وارد و خارج می‌شوند. علاوه بر این، Tait-Burkard بیان کرده است: «توانایی تکثیر در دماهای مختلف باعث ایجاد تفاوت می‌شود، چون بخش‌های بالایی دستگاه تنفس خنک‌تر است اگر ویروس در دمای بخش‌های بالایی دستگاه تنفس پایدارتر باشد به بخش‌های پایین‌تر نخواهد رفت. همچنین، مسیرهای هوایی پایینی از نظر بیوشیمیایی و ایمنی، محیط‌های نامناسب‌تری برای ویروس هستند». با مطالعه ویروس 2019-nCoV مشاهده شد که این ویروس جدید، مانند SARS، برای ورود به سلول از ACE2 استفاده می‌کند. به نظر می‌رسد این موضوع دلیل کشندگی کمتر ویروس جدید، تاکنون، نسبت به ویروس MERS باشد (به نظر می‌رسد نرخ مرگ‌ومیر تخمینی برای کروناویروس جدید در حدود ۲ درصد باشد، اما این عدد ممکن است با گسترده‌تر شدن شیوع ویروس و شناسایی بیماران جدید تغییر کند).

وضعیت به سرعت پیچیده می‌شود وقتی بدانیم که ویروس‌هایی که از یک گیرنده استفاده می‌کنند می‌توانند بیماری‌های به شدت متفاوت ایجاد کنند. یک کروناویروس انسانی به نام NL63 همانند ویروس SARS به گیرنده ACE2 متصل می‌شود اما فقط بخش‌های بالایی دستگاه تنفس را آلوده می‌کند در حالی که SARS بخش‌های پایینی دستگاه تنفس را ترجیح می‌دهد. Perlman بیان کرده است: «دلیل این موضوع چیست، ما نمی‌دانیم». موضوع عجیب دیگر آن است که گیرنده ACE2 در قلب به فراوانی وجود دارد اما ویروس SARS سلول‌های قلبی را آلوده نمی‌کند. Burtram Fielding از دانشگاه وسترن کیپ آفریقای جنوبی بیان نموده است: «این موضوع نشان می‌دهد که گیرنده‌های دیگر، یا هم-گیرنده‌ها (co-receptors)، نیز در فرآیند

پژوهشگران فکر می‌کنند خفاش‌ها به این دلیل ناقل کروناویروس‌ها هستند که همانند انسان‌ها قادر به ایجاد پاسخ ایمنی قوی در برابر این ویروس‌ها نیستند. Tait-Burkard بیان کرده است: «تعداد زیادی از مولکول‌های پیام دهنده به سیستم ایمنی ما در خفاش‌ها بیان نمی‌شود، به همین دلیل آنها بیمار نمی‌شوند». در خفاش‌ها به جای واکنش شدید، یک پاسخ ضعیف دائمی ایجاد می‌شود، که ممکن است باعث تکامل ویروس‌ها شود. Tait-Burkard چنین می‌گوید: «خفاش‌ها به طور دائم ایتترفون ترشح می‌کنند، در نتیجه ویروس‌هایی انتخاب می‌شوند که بتوانند از پاسخ ایمنی فرار کنند. بنابراین خفاش‌ها مخزن‌های بسیار خوبی برای انتخاب ویروس‌هایی هستند که توانایی خیلی خوبی برای مخفی ماندن دارند».

اما تاکنون پروتئین‌های کمکی به طور کامل شناخته نشده‌اند. Perlman بیان کرده است: «می‌توان این پروتئین‌ها را از برخی از ویروس‌ها حذف کرد بدون اینکه تاثیری بر توانایی رشد آنها داشته باشد. ممکن است فکر کنید: اگر پروتئین نقش کلیدی برای مبارزه با پاسخ سیستم ایمنی داشته باشد با حذف سیستم ایمنی برنده خواهد شد - اما این موضوع لزوماً درست نیست». بعضی از پژوهشگران معتقدند که پروتئین‌های کمکی، قدرت کشندگی کروناویروس‌ها را تعیین می‌کنند. مطالعات انجام شده در زمینه حذف پروتئین کمکی در ویروس SARS نشان داده است که کارایی همانندسازی ویروس تغییر نمی‌کند اما قدرت بیماری‌زایی آن کم می‌شود. Fielding بیان نموده است: «می‌توان بسیاری از ویروس‌ها را تغییر داد، و به نظر می‌رسد که ویروس ضعیف‌تر بشود».

Tait-Burkard بیان کرده است: «کروناویروس‌ها تا حدودی توانایی اصلاح خطای ژنتیکی را دارند، اما مناطق خاصی از ژنگان را نادیده می‌گیرند». در نتیجه، در دو قسمت از ژنگان قابلیت جهش وجود دارد: بخش‌هایی که پروتئین اسپایک و پروتئین کمکی را رمزگذاری می‌کنند. Tait-Burkard می‌گوید: «در این دو ناحیه، کروناویروس‌ها اجازه ایجاد تعداد زیادی از اشتباهات را می‌دهند، که نتیجه آن تکامل است، چون این ویروس‌ها اتصال به گیرنده‌های جدید را کنترل می‌کنند و از پاسخ ایمنی میزبان‌های جدید فرار می‌کنند، از این رو کروناویروس‌ها به راحتی از یک گونه میزبان به گونه دیگر منتقل می‌شوند».

این مقاله ترجمه ای است از:

How Coronaviruses Cause Infection—from Colds to Deadly Pneumonia. Scientific American. [Simon Makin](#) on February 5, 2020

آلوده‌سازی باید نقش داشته باشند». اتصال ویروس به گیرنده، اولین مرحله از فرآیند ورود به داخل سلول میزبان است. هنگامی که ویروس به سلول میزبان متصل می‌شود، آنها شروع به الحاق در همدیگر می‌کنند و ممکن است پروتئین‌های دیگری از ویروس به گیرنده‌های دیگری از سلول میزبان متصل شوند. Fielding بیان کرده است: «برای کارایی ورود به داخل سلول میزبان، تنها یک گیرنده اصلی وجود ندارد، گیرنده‌های دیگری نیز می‌تواند وجود داشته باشد».

مسابقه تسلیحاتی سیستم ایمنی

یکی دیگر از ویژگی‌های مهم کروناویروس‌ها وجود پروتئین‌های «کمکی (accessory)» است، که به نظر می‌رسد در فرار از پاسخ ایمنی ذاتی میزبان - خط مقدم دفاع بدن - نقش دارد. پاسخ ایمنی ذاتی در زمان شناسایی مهاجم توسط سلول ایمنی شروع شده و پروتئین‌هایی به نام ایتترفون ترشح می‌شود، این پروتئین‌ها از همانندسازی عوامل بیماری‌زا جلوگیری می‌کنند. ایتترفون‌ها آبخاری از فعالیت‌های ضد ویروسی، از متوقف کردن تولید پروتئین تا القاء مرگ سلولی، را راه‌اندازی می‌کنند. متأسفانه، اکثر این فرآیندها برای میزبان نیز نامناسب اند. Weiss بیان کرده است: «بسیاری از بیماری‌های تولید کننده واکنش ایمنی - التهاب - و پاسخ ایمنی تخریبی به وسیله ویروس‌ها ایجاد می‌شوند. این موضوع تعیین خواهد کرد که یک ویروس چقدر کشنده باشد: زمانی که ویروس با یک سیستم حفاظتی برخورد کند چه میزانی از پاسخ ایمنی تخریبی را القا خواهد کرد؟». بنابراین سابقه پزشکی افراد نیز مهم است. بسیاری از افرادی که تاکنون به دلیل ابتلا به کروناویروس جدید فوت کرده اند، براساس نظر Tait-Burkard «بیماری‌های زمینه‌ای مانند بیماری‌های خودایمنی یا عفونت‌های ثانویه داشته‌اند، چرا که عفونت‌های ثانویه در زمان درگیری سیستم ایمنی ذاتی با ویروس می‌تواند خیلی بیشتر گسترش یابد. از این رو مهم است که بیماران برای بیماری‌های زمینه‌ای تحت درمان قرار گیرند و برای جلوگیری از عفونت باکتریایی به آنها آنتی‌بیوتیک داده شود».

سیستم ایمنی با ایجاد پاسخ، تلاش می‌کند تا مهاجمان را از بدن حذف کند و ویروس‌ها برای ماندن در بدن میزبان با استفاده از ابزارهایی با سیستم ایمنی مبارزه می‌کنند. این توانایی در میان کروناویروس‌های مختلف، متفاوت است. Weiss چنین بیان می‌کند: «این ویروس‌ها خویشاوند نزدیک هم هستند اما پروتئین‌های کمکی متفاوتی دارند. آنها برای غلبه بر جنبه‌های متفاوتی از پاسخ ایمنی ذاتی تکامل یافته‌اند». برخی از

How Coronaviruses Cause Infection—from Colds to Deadly Pneumonia

Translated by Roohi Aminjan A.

Abstract

The 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) behind the ongoing outbreak - which the World Health Organization has declared an international public health emergency - was named after the family of viruses it belongs to. The term “coronavirus” may have initially been unfamiliar to many, but most everyone has encountered milder forms of such viruses, of which four strains cause about a fifth of common cold cases. But until less than two decades ago, all known human varieties caused illness so mild that coronavirus research was something of a backwater. The major difference between coronaviruses that cause a cold and those that cause a severe illness is that the former primarily infect the upper respiratory tract (the nose and throat), whereas the latter thrive in the lower respiratory tract (the lungs) and can lead to pneumonia.

Key words: 2019 novel coronavirus, common cold, mild illness, severe illness, pneumonia.