

## شواهدی از تاثیر ویروس کووید-۱۹ بر سیستم عصبی مرکزی: پراکنش بافتی، برهمکنش

### میزبان-ویروس و مکانیسم‌های فرضی آسیب‌های عصبی

ربابه لطیف\*

دانشگاه خواران سمنان (فرزانگان)

#### چکیده

شیوع بیماری عفونی کروناویروس ۲۰۱۹، کووید-۱۹ (COVID-19) موجب هراس در کل دنیا شده و توانایی اش در پراکنش و آلوده ساختن انسانها در سراسر جهان باعث بروز ترس و وحشت شده است. در حال حاضر که درگیر پاندمی (همه‌گیری جهانی) در حال پیشرفت کووید-۱۹ هستیم، دانشمندان در تلاشند تا بفهمند که در سطح ژنگانی و رونویسی چه شباهتها و تفاوت‌هایی بین این ویروس و کروناویروس سندرم تنفسی حاد (SARS-CoV) وجود دارد. در مدت کوتاهی پس از شیوع، نشان داده شد که، مشابه با SARS-CoV، ویروس کووید-۱۹ از گیرنده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) برای ورود به داخل سلول استفاده می‌کند. این یافته اهمیت پژوهش درباره بیان ACE2 در بافت عصبی و تعیین نقش احتمالی آسیب بافت عصبی در بیماری و مرگ و میر ناشی از COVID-19 را بیشتر می‌کند. ما میزان بیان ACE2 در سیستم عصبی مرکزی، برهمکنش ویروس-میزبان و ارتباط آن با بیماریزایی و عوارض دیده شده در بیمارآنکووید-۱۹ را بررسی می‌کنیم. همچنین، ما در مورد نیاز به یک مدل برای ارزیابی کووید-۱۹ براساس درگیری بافت عصبی بحث می‌کنیم.

**کلیدواژگان:** کروناویروس، SARS-CoV-2، کووید-۱۹، پراکنش بافتی ACE2، برهمکنش ویروس-میزبان، پروتئین اسپایک

(spike)

\* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: Latif@fgusem.ac.ir

#### ویروس کووید-۱۹ جدید

رسمی برای اشاره به این ویروس، با اسم‌های قبلی 2019-nCoV و کروناویروس، استفاده شد. طی چند ساعت در همان روز، سازمان بهداشت جهانی اسم این بیماری را به طور رسمی به COVID-19 تغییر داد.

#### ژنگان ویروس کووید-۱۹

ژنگان کامل SARS-CoV-2 از ووهان چین در تاریخ ۱۷ ژانویه

اولین گزارش‌ها درباره عفونت ویروسی در اواخر دسامبر ۲۰۱۹ از ووهان، مرکز استان هوبی در چین، توجه‌ها را به خود جلب کرد. بعدها مشخص شد که ویروس ایجاد کننده عفونت، بین انسان‌ها مسری است. در اوایل ژانویه، عباراتی مانند "کروناویروس جدید" و "کروناویروس ووهان" استفاده می‌شدند. در ۱۱ فوریه سال ۲۰۲۰، عنوان تاکسونومیک "کروناویروس ۲ سندرم تنفسی حاد" (SARS-CoV-2) به طور

پزشکان را بر آن داشت که بیماران مبتلا به کووید-۱۹ را به دو گروه بیماران با آسیب عصبی و بدون آسیب عصبی تقسیم کنند.

### برهمکنش میزبان-ویروس: چگونگی استفاده ویروس کووید-۱۹ از گیرنده ACE2 برای ورود به سلول میزبان

همراه با mRNA رمزگذار چند پروتئین دیگر (۱)، ویروس کووید-۱۹ مانند SARS-CoV، از یک پروتئین اسپایک S1 استفاده می‌کند تا ذره ویروسی از طریق برهم‌کنش با گیرنده‌های ACE2 به غشای سلول میزبان متصل شود (۳ و ۶) (شکل ۱، C و D).

در مطالعه بعدی (۶)، نشان داده شد که تمایل بخش خارجی پروتئین اسپایک در ویروس 2019-nCoV برای اتصال به ACE2، ۱۰ تا ۲۰ بار بیشتر از پروتئین اسپایک SARS-CoV است. در جستجو به روش BLASTp برای یافتن توالی‌های مشابه با توالی اسید آمینه‌های زیرواحد ۱ (از اسید آمینه ۳۱۹ تا ۵۹۱) از واحد متصل شونده به گیرنده (RBD) برای ویروس کووید-۱۹ (SARS-CoV-2)، یک گلیکوپروتئین اسپایکی [از کروناویروس خفشی RaTG13] و بخشی از پروتئین S1 [در کروناویروس سارس GD322] به عنوان همولوگ شناسایی شد. بررسی هم‌ردیفی دوبه‌دو برای این سه توالی نشان داد که اگرچه پروتئین اسپایک هر سه کروناویروس به میزان زیادی با هم شباهت دارد اما به طور کامل مشابه نیستند (شکل ۲، A؛ فلش‌های افقی)، این تفاوت می‌تواند دلیل تمایل بیشتر پروتئین اسپایک کووید-۱۹ برای اتصال به گیرنده ACE2 انسان باشد. ساخت مدل همولوگ برای زیرواحد RBD ویروس SARS-CoV-2 (از اسید آمینه ۳۱۹ تا ۵۹۱) در سرور (server) خودکار SWISS-MODEL منجر به تولید یک مدل براساس الگوی گلیکوپروتئین اسپایک SARS-CoV-2 با یک واحد متصل شونده به گیرنده (شکل ۲، A1) با شباهت توالی ۱۰۰٪ شد. یکی دیگر از مدل‌های تولید شده براساس الگو، ساختاری از گلیکوپروتئین اسپایک SARS-CoV با شباهت توالی در حدود ۷۴٪ است (شکل ۲، B1)، که نشان دهنده ارتباط ساختاری و تکاملی این دو مدل است.

### مسیرهای متوالی فرضی آلوده شدن مغز به ویروس کووید-۱۹

ویروس کووید-۱۹ از طریق سیستم گردش خون عمومی یا از طریق صفحه غرابالی استخوان پروژینی (شکل ۱) در مراحل ابتدایی یا بعدی بیماری می‌تواند وارد مغز شود چنانکه در گذشته برای بیماران مبتلا به SARS-CoV گزارش شده است (۳).

سال ۲۰۲۰ در پایگاه اطلاعاتی مرکز ملی زیست‌فناوری (NCBI)<sup>۱</sup> (۱) با شناسه NC\_045512 ثبت شد. ژنگان-SARS-CoV-2 یک RNA تک‌رشته‌ای (ss-RNA) با ۲۹۹۰۳ باز است. اکنون نشان داده شده است که ویروس ایجاد کننده کووید-۱۹ یک کروناویروس شبیه به ویروس سارس است که قبلاً در خفاش‌های چین گزارش شده است.

### پراکنش بافتی ACE2 در اندامها و بافت‌های انسانی

به منظور کشف بیماریزایی ویروس SARS-CoV-2 در سیستم عصبی و ارتباط آن با بیان ACE2<sup>۲</sup> در بافت عصبی، داده‌ها از پایگاه‌های اطلاعاتی پروتئین انسان بازایی شدند. بیشتر شواهد مربوط به بیان ACE2 در مغز (شکل ۱) از منابع و پایگاه‌های اطلاعاتی مربوط به بیان ژن در بافت‌های پستانداران (۲) به دست آمد، این شواهد ما را واداشت تا اثرات عصبی-SARS-CoV-2 و سهم آن را در بیماریزایی و مرگ و میر افراد مبتلا به کووید-۱۹ بررسی کنیم.

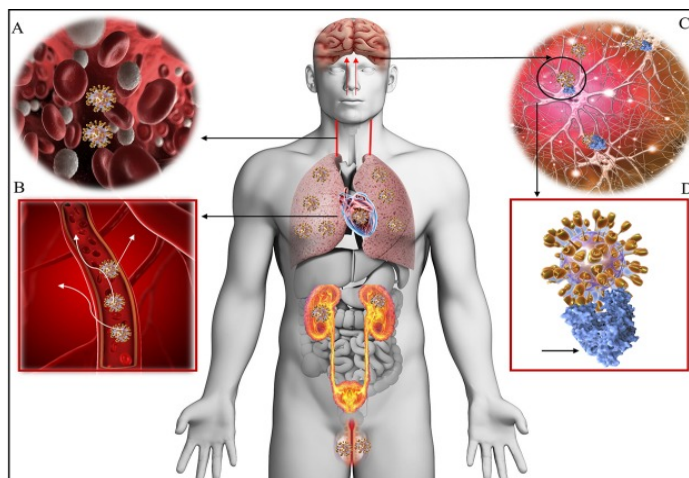
### شواهدی برای وجود ACE2 در مغز انسان

گزارش شده است که در مغز گیرنده‌های ACE2 (شکل ۱، A و C) در سلول‌های گلیال و نورون‌ها بیان می‌شوند، این بیان آنها را به یک هدف بالقوه برای کووید-۱۹ تبدیل می‌کند. مطالعات قبلی توانایی SARS-CoV وارد شده به مغز از طریق اپیتلیوم بویایی را برای ایجاد مرگ عصبی در موش نشان داده‌اند.<sup>۳</sup> توانایی ویروس SARS-CoV-2 برای ایجاد آسیب‌های عصبی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بررسی نشده است.

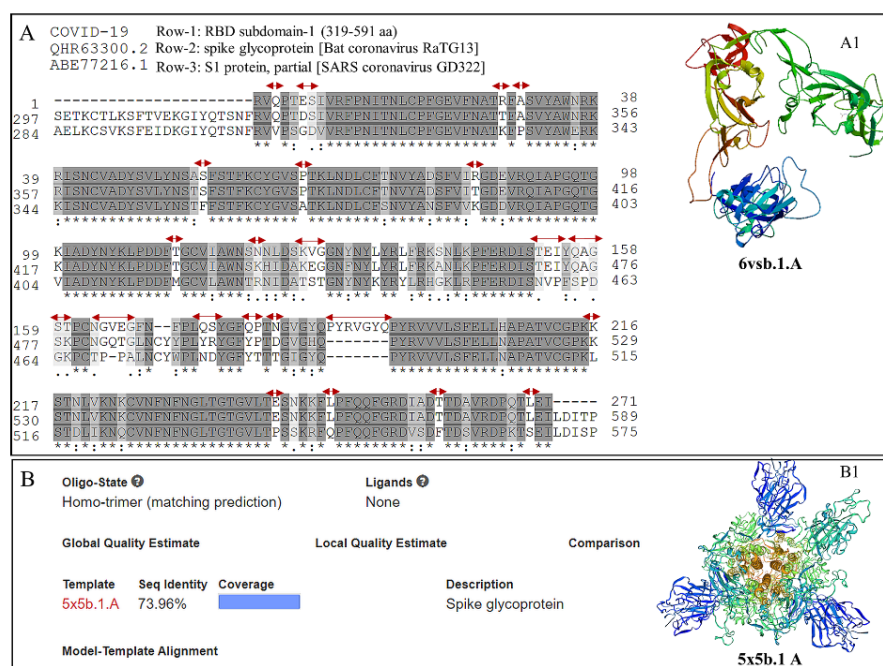
در عفونت‌های SARS-CoV گزارش شده در گذشته، در بررسی نمونه‌های بافتی بیماران با استفاده از میکروسکوپ الکترونی، ایمونوهیستوشیمی و وارونویسی در PCR (reverse transcription PCR)، با شواهد قوی وجود ویروس SARS-CoV را نشان داده‌اند (۳). وجود ویروس در مایع مغزی-نخاعی بیماران مبتلا به بیماری تنفسی حاد ناشی از SARS-CoV ثابت شده است. نقش سد خونی-مغزی در مهار ویروس و جلوگیری از رسیدن آن به بافت‌های عصبی در بیماران کووید-۱۹ نیاز به بررسی بیشتر دارد. اخیراً، در مطالعه ارائه شده در medRxiv (۴) در بیماری کووید-۱۹ نشانه‌های عصبی گزارش شده است، از ۲۱۴ بیمار مطالعه شده، ۷۸ نفر (۳۶/۴٪) دارای نشانه‌های عصبی بوده‌اند که بیانگر توانایی ویروس کووید-۱۹ برای ایجاد آسیب‌های عصبی است. همچنین، در طی شیوع اخیر ویروس، یافته‌های مربوط به یک بیمار ناتوان در کنترل غیرارادی تنفس (۵) و چند بیمار مبتلا به نارسایی حاد تنفسی، متخصصان و

<sup>1</sup> National Center for Biotechnology Information

<sup>2</sup> angiotensin-converting enzyme2



**شکل ۱-** پراکنش بافتی گیرنده‌های ACE2 در انسان. ویروس پس از ورود به داخل خون (A) از طریق جریان خون در سراسر بدن پخش می‌شود (B). ورود به بافت‌های عصبی می‌تواند از طریق گردش خون و/یا از مسیر صفحه غریبالی بینی رخ دهد که کووید-۱۹ را به مغز می‌رساند (C) و پس از اتصال به گیرنده‌های ACE2 آنها را درگیر می‌کند (D، آبی رنگ). ویروس بیماری کووید-۱۹ با پروتئین اسپایک به ACE2 متصل می‌شود (D، اسپایک‌ها به رنگ طلایی). نشان داده شده است که گیرنده ACE2 در ریه‌ها، قلب، کلیه‌ها، روده‌ها، مغز و بنابرین می‌تواند اهداف احتمالی کووید-۱۹ باشند.



**شکل ۲-** (A) هم‌ترازی توالی اسیدآمین‌های زیرواحد ۱ RBD ویروس کووید-۱۹ (از اسیدآمین ۳۱۹ تا ۵۹۱) (ردیف بالا) با توالی پروتئین اسپایک ویروس خفاش و SARS-CoV (ردیف میانی و پایین) که از نتایج BLASTp برای توالی اسیدآمین‌های زیرواحد ۱ RBD ویروس کووید-۱۹ (از اسیدآمین ۳۱۹ تا ۵۹۱) حاصل شد. به فلش‌های افقی توجه داشته باشید که بخش‌های متفاوت بین توالی‌ها را نشان می‌دهد. (A1) ساخت مدل هومولوگ برای توالی اسیدآمین‌های زیرواحد ۱ RBD ویروس کووید-۱۹ (از اسیدآمین ۳۱۹ تا ۵۹۱) منجر به تولید یک مدل براساس الگوی (6vsb.1.A) گلیکوپروتئین اسپایک ویروس کووید-۱۹ شد. (B) ساخت مدل هومولوگ برای توالی اسیدآمین‌های زیرواحد ۱ RBD ویروس کووید-۱۹ (از اسیدآمین ۳۱۹ تا ۵۹۱) منجر به تولید یک مدل با شکل فضایی ۲ (B1) براساس الگوی (5x5b.1.A) گلیکوپروتئین اسپایک SARS-CoV، بعنوان پیش‌بینی کننده، شد. (سرورهای خودکار Uniprot و SWISS-MODEL به ترتیب برای بررسی همدردی توالی‌ها و تولید الگوها و مدل‌ها استفاده شدند).

که اختلال گسترده در تنظیم هموستازی ناشی از آسیب‌های ریوی، کلیوی، قلبی و گردش خون در بیماران مبتلا به COVID-19 کشنده است. به این موضوع باید اشاره شود که درگیری شدید مغزی به تنهایی همراه با احتمال ایجاد ورم (edema) مغزی در بیماری کووید-۱۹ می‌تواند قبل از اختلال در تنظیم هموستازی سیستمی به مرگ منجر شود.

ورود ویروس کووید-۱۹ به مغز از مسیر صفحه غربالی، چنانچه قبلاً برای دیگر پاتوژن‌های CNS توصیف شده است (۷)، می‌تواند در مورد بیمار جدید با نشانه کاهش قدرت بویایی و در مورد بیماران کووید-۱۹ با نارسایی حاد تنفسی (۵) اتفاق افتاده باشد، که باید با جداسازی ویروس SARS-CoV-2 از مناطق مجاور پیاز بویایی اثبات شود. تصور می‌شود که با وجود تفاوت در توالی پروتئین‌های اسپایک ویروس کووید-۱۹ و SARS-CoV (شکل ۲، A) دانشمندان بتوانند با شناسایی جایگاه‌های اتصال مختلف برای آنتی‌بادی در ویروس کووید-۱۹، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه این ویروس بسازند.

با شیوع اخیر کووید-۱۹، به منظور اولویت بندی و تخصصی نمودن روش‌های درمانی براساس شدت بیماری و اندام‌های درگیر، درک میزان اثرگذاری ویروس کووید-۱۹ بر روی سیستم عصبی ضروری است. همچنین، یک سیستم رتبه‌بندی برپایه شدت و میزان درگیری اندام‌های بدن، به منظور رتبه‌بندی بیماران کووید-۱۹ برای استفاده از روش‌های درمانی تهاجمی یا معمولی مورد نیاز است.

این مقاله ترجمه ای است از:

**Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms.** Abdul Mannan Baig, Areeba Khaleeq, Usman Ali, and Hira Syeda ACS Chem. Neurosci. 2020, 11, 995-998

ویروس کووید-۱۹ از طریق گردش خون عمومی وارد گردش خون مغز می‌شود (شکل ۱، A-C)، گردش خون آهسته در مغز می‌تواند برهم‌کنش بین پروتئین اسپایک ویروس کووید-۱۹ با گیرنده‌های ACE2 بیان شده در اندوتلیوم مویرگ را آسان کند (شکل ۱، C و D). سپس با جوانه زدن و خروج ذرات ویروسی از اندوتلیوم مویرگی و آسیب زدن به بافت پوششی آندوتلیومی، دسترسی ویروس به مغز آسان می‌شود (شکل ۱، B). ویروس پس از ورود به بافت‌های عصبی، از طریق برهم‌کنش با گیرنده‌های ACE2 (شکل ۱، C و D) بیان شده در نورون‌ها (۲) می‌تواند چرخه تکثیر را شروع کند که همراه با آسیب عصبی و بدون التهاب قابل توجه باشد، چنانکه در گذشته در ارتباط با SARS-CoV (۳) دیده شده است. بیان این موضوع مهم است که قبل از رخداد آسیب‌های فرض شده عصبی، خونریزی ناشی از پاره شدن آندوتلیوم در مویرگ‌های مغزی می‌تواند منجر به آسیب‌های کشنده در بیماران کووید-۱۹ شود.

حرکت ویروس کووید-۱۹ به سمت مغز از طریق صفحه غربالی در کنار پیاز بویایی می‌تواند مسیر دیگری باشد که باعث دسترسی و اثر ویروس بر مغز می‌شود. علاوه بر این، مواردی مانند تغییر در حس بویایی یا کاهش قدرت بویایی در بیمار مبتلا به COVID-19 در مراحل اولیه، باید به عنوان نشانه‌ای از درگیری CNS مورد مطالعه قرار گیرد.

## نتایج و رهنمودها

کالبدشکافی بیماران مبتلا به کووید-۱۹، بررسی‌های دقیق عصب‌شناختی و تلاش برای جداسازی SARS-CoV-2 از آندوتلیوم مویرگ‌های مغزی، مایع مغزی نخاعی، سلول‌های گلیال و بافت عصبی می‌تواند نقش کروناویروس جدید ایجاد کننده کووید-۱۹ در مرگ‌ومیر در حال پیشرفت ناشی از شیوع ویروس را مشخص کند.

ذکر این نکته در اینجا حائز اهمیت است که گرچه آسیب مغزی ممکن است عفونت کووید-۱۹ را تشدید کند، اما به نظر می‌رسد

## منابع

- 1- Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. Nucleotide, National Center for Biotechnology Information (NCBI), National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/1798174254> (accessed on 2020-02-28).
- 2- Palasca, O., Santos, A., Stolte, C., Gorodkin, J., and Jensen, L. J. (2018) TISSUES 2.0: an integrative web resource on mammalian tissue expression. Database 2018, No. bay003.
- 3- Netland, J., Meyerholz, D. K., Moore, S., Cassell, M., and Perlman, S. (2008) Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J. Virol.* 82 (15), 7264-75.
- 4- Mao, L., Wang, M., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Li, Y., Jin, H., and Hu, B. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. medRxiv. 2020.02.22.20026500 (accessed on 2020-02-28).
- 5- Li, Y. C., Bai, W. Z., and Hashikawa, T. (2020) The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.*, DOI: 10.1002/jmv.25728.
- 6- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., Graham, B. S., and McLellan, J. S. (2020) Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, No. eabb2507.
- 7- Baig, A. M. (2016) Primary Amoebic Meningoencephalitis: Neurochemotaxis and Neurotropic Preferences of *Naegleria fowleri*. *ACS Chem. Neurosci.* 7 (8), 1026-9.

## **Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms**

**Translated by Latif R.**

**Farzanegan University, Semnan, I.R. of Iran**

### **Abstract**

The recent outbreak of coronavirus infectious disease 2019 (COVID- 19) has gripped the world with apprehension and has evoked a scare of epic proportion regarding its potential to spread and infect humans worldwide. Scientists are struggling to understand how it resembles and differs from the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARSCoV) at the genomic and transcriptomic level. Similar to SARS-CoV, COVID-19 virus exploits the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor to gain entry inside the cells. This finding raises the curiosity of investigating the expression of ACE2 in neurological tissue and determining the possible contribution of neurological tissue damage to the morbidity and mortality caused by COVID-19.

**Key words:** Coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, ACE2 tissue distribution, host–virus interaction, spike protein