DOI: 10.22122/jims.v38i567.12889 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و هشتم/شماره‌ی ۵۶۷/هفته‌ی سوم اردیبهشت ۱۳۹۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۲/۱۰ تاریخ چاپ: ۱۳۹۹/۲/۲۱

آخرین یافته‌های کروناویروس: پاتوژنز و درمان آن

رضا باستان[۱]، ندا کثیری[۲]، ناهید اسکندری[۳]

مقاله مروری

چکیده

بیماری ویروس کرونا (Coronavirus diseases-2019 یا COVID-19) یک نوع پنومونی حاد ویروسی است که با شیوع ناگهانی ازشهر ووهان چین شروع شده است. این بیماری، اگر چه شباهت زیادی با سندرم شدید حاد تنفسی (Severe acute respiratory syndrome یا SARS) و سندرم تنفسی خاور میانه (Middle East respiratory syndrome یا MERS) دارد، اما سرعت سرایت بیش از حد این بیماری، آن را از سایر بیماری‌های پنومونی ویروسی متمایز کرده است. عوارض ریوی و عفونت‌های ناشی از این ویروس و نبود درمان‌های اختصاصی، توانسته است یکی از بغرنج‌ترین همه‌گیری‌های قرن اخیر را به وجود آورد. در این مقاله‌ی مروری سعی شده است که آخرین یافته‌های ایمنوپاتوژنز و درمان‌های کاربردی و جدید ویروس کرونا به بحث و تبادل نظر گذاشته شود.

واژگان کلیدی: عفونت ویروس کرونا؛ پنومونی؛ Middle East respiratory syndrome؛ Severe acute respiratory syndrome

ارجاع: باستان رضا، کثیری ندا، اسکندری ناهید. **آخرین یافته‌های کروناویروس: پاتوژنز و درمان آن**. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۶۷): ۱۵۴-۱۶۴

مقدمه

شیوع بیماری کروناویروس، به طور بالقوه می‌تواند یک تهدید جدی و خطرناک برای سلامتی و بهداشت جهانی و همچنین، اقتصادهای منطقه‌ای بشود. بیماری ریوی پنومونی ناشی از کروناویروس، توسط سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization یا WHO) در تاریخ ۱۱ فوریه‌ی سال ۲۰۲۰ میلادی به نام بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (Coronavirus diseases-19 یا COVID-19) نام‌گذاری شد (۱). این بیماری ویروسی، اولین بار در دسامبر سال ۲۰۱۹ میلادی درشهر ووهان کشور چین ظاهر شد و به سرعت، در مقیاس اپیدمی گسترش جهانی یافت. انجمن بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس، کروناویروس جدید را به عنوان سندرم تنفسی کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) نام‌گذاری کرد. از دو دهه‌ی پیش، کروناویروس سه نوع همه‌گیری شامل COVID-19، سندرم شدید حاد تنفسی (Severe acute respiratory syndrome یا SARS) و سندرم تنفسی خاورمیانه‌ای (Middle East respiratory syndrome یا MERS) را ایجاد کرده است (۳-۲).

در حال حاضر، موارد مبتلا به COVID-19 در بیش از ۱۹۹ کشور دنیا پیدا شده است. میزان مبتلایان و مرگ میر ناشی از کروناویروس، ضرورت دست‌یابی به راه‌های درمانی مؤثر و مقرون به صرفه جهت کنترل و ریشه‌کنی اپیدمی حاصل از کروناویروس را طلب می‌کند. پاندمیک شدن این بیماری، موجب شده است که خطرات بسیاری بر کشورهای متعدد تحمیل گردد. از این رو، پاسخ مناسب کشورها بر اساس همکاری‌های بین‌المللی را طلب می‌کند.

ریخت‌شناسی (Morphology) ویروس SARS-CoV-2

کروناویروس‌ها، ویروس‌های دارای ساختمان کپسولی و ژنوم RNA تک‌رشته‌ای مثبت با وزن مولکولی ۳۲-۲۳ کیلوباز می‌باشند. تا کنون، چهار جنس (α، β، γ و δ) کروناویروس تعیین هویت و شناسایی شده‌اند (۴). لازم به ذکر است که کروناویروس‌های انسانی (Human coronaviruses یا HCoVs) در جنس گروه آلفا (HCoV-229E) و ویروس‌های (MERS-CoV و SARS-CoV) در جنس بتا قرار می‌گیرند (۴). در اواخر دسامبر ۲۰۱۹، بیمارانی با علایم

۱- استادیار، بخش واکسن‌های ویروسی انسانی، مؤسسه‌ی سرم و واکسن‌سازی رازی کرج، کرج، ایران

۲- گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: ناهید اسکندری؛ دانشیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: neskandari@med.mui.ac.ir

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

بالینی سرفه، تب و تنگی نفس به همراه سندرم حاد دیسترس تنفسی (Acute respiratory distress syndrome یا ARDS) به واسطه‌ی عفونت میکروبی نامشخص از شهر ووهان چین گزارش گردید. توالی ژنوم ویروسی پنج بیماری که علایم ذات‌الریه را نشان می‌دادند (در تاریخ‌های ۲۹–۱۸ دسامبر ۲۰۱۹) مورد بررسی قرار گرفت. توالی ژنوم ویروس‌های جدا شده از آن‌ها، نشان داد که همه‌ی آن‌ها سویه‌ی بتا کروناویروس می‌باشد. این سویه‌ی جدید جدا شده‌ی بتا کروناویروس، ۸۸ درصد یکسان بودن توالی ژنومی با توالی ژنوم دو جنس بتا ویروسی –که باعث سندرم شدید حاد تنفسی مشابه کروناویروس (SARS) می‌شود– و ۵۰ درصد مشابهت توالی ژنومی با MERSCoV از خود نشان داد (۵). بنابراین، واکاوی توالی ژنوم کامل و شجره‌شناسی کروناویروس، دلالت بر این دارد که کروناویروس ایجاد کننده‌ی بیماری COVID-19، یک بتا کروناویروس است و در همان زیر گروهی قرار گرفته است که بیماری SARS با میزبان خفاش در آن قرار دارد. کمیسیون بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها، نام این ویروس جدید از جنس بتا را به نام «SARS-CoV-2» نام‌گذاری کرد.

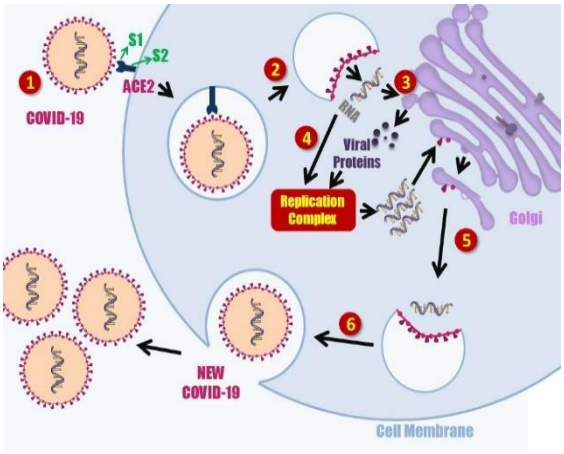
بر اساس شجره‌شناسی ویروس‌های جنس کرونا، ژنوم ویروس «SARS-CoV-2»، شباهت تیپیک با دیگر ویروس‌های خانواده‌ی کرونا دارد و حداقل دارای ده عدد Open reading frames (ORFs) می‌باشد. اولین ORF حدود دوسوم RNA ویروسی را به پلی‌پروتئین‌های بزرگ ترجمه می‌کند. در SARS-CoV و MERS-CoV، دو پلی‌پروتئین pp1a و pp1ab به ۱۶ پروتئین غیرساختاری پردازش می‌شوند که این ها به نوبه‌ی خود، کمپلکس آنزیم‌های ضروری برای تکثیر ویروس را تشکیل می‌دهند (۶). این پروتئین‌های غیر ساختاری، به نوبه‌ی خود پروتئین‌های غشایی دیگر ویروس «SARS-CoV-2» را پردازش می‌کنند و یک سوم دیگر RNA ویروسی چهار پروتئین اصلی دیگر را که شامل پروتئین‌های S، E، N و M است، تشکیل خواهند داد. چندین گروه از دانشمندان چینی کشف کردند که «SARS-CoV-2» به طور دقیق همانند SARS-CoV نیازمند به آنزیم مهار کننده‌ی آنژیوتانسین ۲ (Angiotensin converting enzyme2 یا ACE2) به عنوان گیرنده برای ورود به داخل سلول می‌باشد. اتصال ویروس با گیرنده‌های سلول میزبان، نقش تعیین کننده‌ای در بیماری‌زایی ویروس دارد. به احتمال زیاد، میزبان اولیه‌ی ویروس SARS-CoV خفاش می‌باشد و بعد از تطبیق دادن خود در گونه‌های غیر خفاش که دارای آنزیم ACE2 می‌باشند، در نهایت باعث آلودگی انسان شده است (۷).

ایمنوپاتوژنزبیماری ویروس کرونا

بیماران مبتلا به کرونا یا COVID-19، تظاهرات بالینی نظیر تب، سرفه‌های خشک بدون خلط، تنگی نفس، درد عضلانی، خستگی دارند و کاهش یا تعداد طبیعی در میزان لکوسیت‌ها و علایم پنومونیا در رادیوگرافی از قفسه‌ی سینه، به وضوح دیده می‌شود که البته مشابه با علایم عفونت ریوی در SARS و MERS می‌باشد (۸). از این رو، اگر چه پاتوژنیسیتی بیماری COVID-19 یا همان کرونا، چندان واضح و مشخص نیست، اما مکانیسم‌های بیماری‌زایی SARS و MERS هنوز قادرند اطلاعات زیای به ما در ارتباط با پاتوژنیسیتی COVID-19 بدهند که در تسهیل شناسایی و تشخیص بیماری راه‌گشا باشد (۹).

ورود ویروس کرونا به داخل سلول و تکثیر آن

تا کنون نقش کلیدی پروتئین S ویروس کرونا به عنوان یک بخش قطعی و مهم و تعیین کننده در ورود به سلول‌های میزبان شناسایی شده است (۱). ویروس‌ها از طریق پوشش خارمانند گلیکوپروتئینی به گیرنده‌های خاص خود در سطح سلول میزبان متصل می‌شوند؛ به طوری که آنزیم کونورتایز آنژیوتانسین ۲ برای COVID-19 و SARS COVID-2 و همچنین، CD ۲۰۹ (CD209L a C-type lectin یا L-SIGN) برای ویروس کرونا را می‌توان نام برد (۱۲–۱۰، ۷). قبل از ورود ویروس کرونا (SARS-COV) به داخل سلول‌ها، ابتدا سلول‌ها شناسایی و سپس، با فیوز شدن غشایی میان ویروس و غشای پلاسمایی اتصال مستقیم برقرار می‌گردد و در نتیجه، محتوای ویروس به درون سلول میزبان وارد می‌شود. Belouzard و همکاران، در تحقیقات خود دریافتند در هنگام فیوژن ویروس کرونا به داخل سلول هدف میزبان، یک اتفاق مهم پروتئولیتیکی در پروتئین S ویروس کرونا در قسمت S2 به وقوع می‌پیوندد (۱۳). در هنگام فیوژن غشایی ویروس کرونا به داخل سلول میزبان، مسیر وابسته به کلاترین و اندوسیتوز غیر وابسته، نقش تسهیل کنندگی بازی می‌کند (۱۴). بعد از آن که ویروس وارد سلول هدف میزبان گردید، ژنوم RNA ویروسی به درون سیتوپلاسم سلول میزبان آزاد می‌شود و در نتیجه، به دو نوع پروتئین که یکی پلی‌پروتئین و دیگری پروتئین‌های ساختاری می‌باشد، ترجمه می‌شود. به دنبال این مرحله، ژنوم ویروس کرونا شروع به تکثیر می‌کند. سپس، گلیکوپروتئین‌های تازه تشکیل شده وارد غشای شبکه‌ی رتیکولو اندوپلاسمیک و یا دستگاه گلژی می‌شود و در نهایت، نوکلئوکپسیدهای پروتئینی به وجود می‌آیند. سپس، ذرات ویروس تولید شده در شبکه‌ی رتیکولوم اندوپلاسمیک و گلژی، به صورت بخش‌ها و وزیکول‌هایی مجزا درون سیتوپلاسم سلول قرار می‌گیرند. در مرحله‌ی نهایی، این وزیکول‌ها که دارای ذرات ویروسی می‌باشند، به سطح غشای سلول میزبان فیوز شده و در نهایت، آزاد می‌گردند (۲) (شکل ۱).



شکل ۱. نحوه‌ی ورود ویروس کرونا به سلول هدف (تصاویر اختصاصی می‌باشد و استفاده با ذکرمنبع مجاز است)

نقش سلول‌های عرضه کننده‌ی آنتی‌ژن در عفونت ویروس کرونایی

هنگامی که ویروس وارد سلول‌ها می‌شود، آنتی‌ژن‌های خود را به سلول‌های عرضه کننده‌ی آنتی‌ژن معرفی می‌کند که این بخش اساسی و اصلی نقش ضد ویروسی سیستم ایمنی بدن می‌باشد. پپتیدهای آنتی‌ژن توسط کمپلکس سازگاری بافتی (Major histocompatibility یا MHC) مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرند و به لنفوسیت T سیتوتوکسیک (CD8+) معرفی می‌شوند. پی بردن به چگونگی معرفی آنتی‌ژن ویروس SARS COVID-2، می‌تواند به مکانیسم و درک جامع پاتوژنیسیتی ویروس COVID-19 کمک کند. متأسفانه، هنوز هیچ گونه گزارشی در این رابطه وجود ندارد و تنها مقداری اطلاعات از محققین پیشین که بر روی SARS COVID-2 و MERS انجام شده است، در دسترس می‌باشد. آنتی‌ژن‌های عرضه شده‌ی SARS، به طور اساسی بستگی به ملکول‌های MHCI دارد؛ هر چند که MHCII در این عرضه‌ی آنتی‌ژنی نیز نقش‌آفرینی می‌کند. تحقیقات قبلی نشان می‌دهد پلی‌مورفیسم‌های متعدد HLA ارتباط مستقیم با مستعد بودن به عفونت‌های SARS نظیر HLA-B*4601، HLA-B*0703، HLA-DR B1*1202 و HLA-Cw*0801 در صورتی که آلل‌های HLA-DR0301، HLA-Cw1502 و HLA-A*0201 نقش محافظتی در عفونت‌های ناشی از SARS دارند (۱۷–۱۵). در عفونت‌های ناشی از MERS، مولکول‌های MHCII نظیر HLA-DRB1*11:01 و HLA-DQB1*02:0 ارتباط مستقیمی با مستعد بودن به عفونت MERS بازی می‌کنند (۱۸). علاوه بر این، پلی‌مورفیسم ژنی اتصال مانوزی لکتین (Mannose-binding lectin یا MBL) که در عرضه‌ی آنتی‌ژنی نقش دارد، به نوبه‌ی خود در خطر ابتلا به عفونت‌های ناشی از SARS مؤثر است (۱۹). این تحقیقات، می‌تواند سرنخ‌های ارزشمندی برای پیش‌گیری، درمان و مکانیسم COVID-19 برای محققین فراهم آورد.

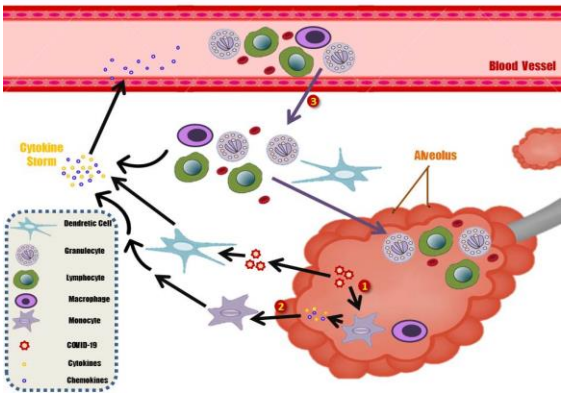
ایمنی سلولی و هومورال در عفونت کرونایی

به دنبال عرضه‌ی آنتی‌ژنی ویروس COVID-19، تحریک ایمنی سلولی و هومورال ایجاد می‌شود که به واسطه‌ی لنفوسیت‌های اختصاصی B و T به مرحله‌ی عملیاتی می‌رسد. مشابه با عفونت‌های ویروسی متعارف، شناسه‌ی آنتی‌بادی‌های تولید شده بر ضد ویروس کرونا دارای یک الگوی تیپیک ازدیاد آنتی‌بادی از جمله ایمونوگلوبولین M و ایمونوگلوبولین G (IgG) می‌باشد. آنتی‌بادی اختصاصی SARS ایمونوگلوبولین M در انتهای هفته‌ی دوازدهم ابتلا به عفونت، ناپدید می‌شود؛ حال آن که آنتی‌بادی IgG قادر است برای مدت مدیدی در بدن باقی بماند و نقش اصلی را در محافظت از بدن بازی کند (۲۰). از طرفی، آنتی‌بادی‌های اختصاصی IgG ابتدا به صورت آنتی‌بادی‌های اختصاصی S و N ظاهر می‌شوند. در مقایسه با پاسخ‌های هومورال، تحقیقات بیشتری در زمینه‌ی نقش پاسخ‌های ایمنی سلولی در رابطه با عفونت ویروس کرونا انجام شده است. آخرین تحقیقات انجام شده، نشان می‌دهد که تعداد سلول‌های CD4+ و CD8+ موجود در خون محیطی بیماران مبتلا به عفونت‌های ناشی از SARS-CoV-2 به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد؛ حال آن که این وضعیت به وجود آمده، ناشی از فعالیت بیش از حد فعالیت سیستم ایمنی می‌باشد. مشابه این وضعیت در پاسخ‌های مرحله‌ی حاد بیماران مبتلا به SARS-CoV، کاهش شدید سلول‌های CD4+ و CD8+ به وضوح مشاهده می‌شود (۲۱). حتی چنانچه آنتی‌ژن در بدن وجود نداشته باشد، سلول‌های حافظه‌ای CD4+ و CD8+ می‌توانند برای چهار سال در افرادی که از بیماری SARS-CoV بهبودی حاصل کرده‌اند، وجود داشته باشد و همچنین، می‌توانند تکثیر سلول‌های T و پاسخ‌های حساسیت تأخیری و تولید اینترفرون گاما را به نمایش بگذارد (۲۱). تا شش سال بعد از ابتلا به عفونت با SARS-CoV پاسخ‌های سلول‌های حافظه‌ای T اختصاصی به پپتیدهای S ویروس SARS-CoV، در بین ۱۴ تن از مبتلایان بهبود یافته از SARS-CoV از میان ۲۳ فرد مبتلا دیده شد. سلول‌های اختصاصی CD8+ رفتار مشابهی در مبتلایان به MERS-CoV در موش از خود نشان داده‌اند (۲۲). این یافته‌ها می‌توانند اطلاعات ارزشمندی برای طراحی منطقی واکسن‌هایی برای عفونت کرونایی فراهم سازد.

طوفان سیتوکینی در عفونت کرونایی

ARDS شایع‌ترین عارضه‌ی ایمونوپاتولوژیک برای عفونت‌های

SARS-CoV-2، SARS-CoV و MERS-CoV می‌باشد (۸). یکی از مکانیسم‌های اصلی برای سندرم حاد دیسترس تنفسی، طوفان سیتوکینی است که در اثر عفونت کرونایی در مبتلایان اتفاق می‌افتد. این پاسخ التهابی مرگ‌آور غیر قابل کنترل سیستمیک، منجر به رهاسازی سیتوکاین‌هایی نظیر Interleukin-33 (IL-33)، Tumor necrosis factor α (TNF-α)، Tumor growth factor β (TGFβ)، γInterferon- (γIFN-)، Interferon-α (IFN-α) و کموکاین‌ها (CCL2، CCL3، CCL5، CXCL8، CXCL9، CXCL10 و...) توسط سلول‌های پیش‌التهابی اجرایی در عفونت‌های SARS-CoV می‌شود (۲۵-۲۳، ۸). مشابه با افرادی که مبتلا به SARS-CoV هستند، افراد مبتلا به MERS-CoV، افزایش سطح سیتوکاینی معنی‌داری از جمله IL-6، IFN-α و کموکاین‌هایی نظیر CCL5، CXCL8 و CXCL-10 را در سرم خون خود در مقایسه با آن‌هایی که به فرم غیر حاد بیماری مبتلا شده‌اند، از خود نشان می‌دهند. این طوفان سیتوکاینی ایجاد شده ناشی از عفونت‌های SARS-CoV، آغازگر تهاجم‌های وحشتناکی به سیستم ایمنی بدن می‌شوند که به نوبه‌ی خود سندرم حاد دیسترس تنفسی و به دنبال آن نارسایی اعضای حیاتی بدن (قلب، کلیه، کبد و...) را ایجاد می‌کند که در نهایت، باعث مرگ مبتلایان به عفونت‌های SARS-CoV-2 خواهد شد؛ درست همانند آن چه در عفونت‌های SARS-CoV و MERS-CoV به وقوع می‌پیوندد (شکل ۲).



شکل ۲. طوفان سیتوکاینی ناشی از ویروس کرونا (تصاویر اختصاصی می‌باشد و استفاده با ذکر منبع مجاز است.)

فرار ویروس کرونا از سیستم ایمنی

ویروس‌های SARS-CoV و MERS-CoV، برای بقا در سلول‌های میزبان، راهبردهای چندگانه‌ای را برای در امان ماندن از پاسخ‌های سیستم ایمنی در پیش می‌گیرند. یکی از راهکارهایی که بدن در مقابله با عوامل بیگانه نظیر میکروب‌ها و ویروس‌ها اجرایی می‌کند، الگوی مولکولی وابسته به پاتوژن (Pathogen associated molecular pattern یا PAMP) است که در مقابل این الگو، پذیرنده‌ی شناسایی الگو (Pattern recognition receptor یا PRR) توسط سیستم ایمنی بدن می‌باشد. ساختارهای میکروبی تکاملی محافظت شده به نام الگوهای مولکولی پاتوژن (PAMPs) می‌توانند توسط گیرنده‌های الگوهای تشخیص (PRR) شناسایی شوند. با این حال، SARS-CoV و MERS-CoV می‌توانند تولید وزیکول‌هایی با غشای دو لایه را که فاقد PRR هستند، القا کنند و سپس، در این وزیکول‌ها تکثیر شوند. به این ترتیب، از تشخیص Double-strand RNA (dsRNA) توسط میزبان آن‌ها جلوگیری می‌شود. اینترفرون‌های گاما و بتا، اثرات محافظتی در مقابل عفونت‌های SARS-CoV و MERS-CoV دارند، اما مسیر اینترفرون ۱ در موش‌های مبتلا به عفونت مهار می‌شود (۲۶). پروتئین فرعی 4a مربوط به MERSCoV می‌تواند مسیر القای تولید اینترفرون در سطحی از فعالیت Melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5) به واسطه‌ی تداخل مستقیم با RNA دو رشته‌ای را بلوک نماید (۲۷-۲۶). همچنین، ORF4a، ORF4b، ORF5 و پروتئین‌های غشایی MERS-CoV باعث مهار عامل تنظیمی انتقال دهنده‌ی اینترفرون گاما و عامل فعال کننده‌ی آغازگر اینترفرون بتا را به دنبال داشته باشد. مکانیسم عرضه‌ی آنتی‌ژن، همچنین می‌تواند توسط ویروس کرونا تحت تأثیر قرار گیرد. به عنوان مثال، بیان ژن مرتبط با عرضه‌ی آنتی‌ژن بعد از عفونت‌های MERS-CoV دچار کاهش فعالیت می‌شود (۲۹-۲۸). بنابراین، نابودی سیستم ایمنی فرار ناشی از SARSCoV-2 به عنوان ضروری‌ترین اصل در درمان و داروهای اختصاصی باید مد نظر محققان قرار گیرد.

تشخیص بیمار ویروسی COVID-19

تشخیص بالینی ویروس COVID-19، به طور اساسی بر تاریخچه‌ی همه‌گیری، تظاهرات بالینی و بعضی از آزمایش‌های محوری نظیر آشکارسازی اسید نوکلئیک، سی‌تی اسکن، روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) بر اساس تعیین ایمونوگلوبولین‌های IgM و IgG و در نهایت، کشت سلولی استوار است. هر چند که علایم و نشانه‌های بالینی بیماران مبتلا به ویروس COVID-19 مانند علایم تنفسی، سرفه، تب، تنگی نفس و پنومونی ویروسی، به شدت تیپیکال می‌باشند. بنابراین، همانند تاریخچه‌ی همه‌گیری، آزمایش‌های محوری برای تشخیص COVID-19 ضروری می‌باشد.

روش Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR)

به طور معمول، دو روش برای آشکارسازی اسید نوکلئیک SARS-CoV-2 استفاده می‌شود که عبارت از

Quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR) و آزمایش‌های آشکارسازی توالی ژنوم ویروس SARS-CoV-2 می‌باشند.

روش شناسایی معتبر برای SARS-CoV-2، کشت خونی برای ویروس و همچنین، تعیین توالی کل ژنوم ویروس می‌باشد. لازم به توضیح است که به کارگیری تکنولوژی جهت تعیین توالی کل ژنوم ویروس برای تشخیص بالینی دارای محدودیت‌هایی می‌باشد؛ چرا که برای انجام چنین روشی، وسایل و تجهیزات و هزینه‌ی بالای انجام آزمایش‌ها، امکان چنین آزمایشی را به سادگی میسر نمی‌سازد.

بنابراین، RT-qPCR کاربردی‌ترین و در دسترس‌ترین شیوه برای آشکارسازی آسیب‌شناسی ویروس‌های موجود در ترشحات تنفسی و خون می‌باشد. بعد از شیوع و همه‌گیری SARS-CoV-2 در کشور چین، شرکت‌های زیادی شروع به راه‌اندازی واحد تولید کیت‌های RT-qPCR برای تشخیص بالینی بیماری ویروسی کرنا کردند. مرکز کنترل و پیش‌گیری بیماری‌های کشور چین، توصیه می‌کند که برای استفاده از پرایمرها و پروب‌های اختصاصی از مناطق ژنومی ORF1ab و N برای آشکارسازی ویروس SARS-CoV-2 توسط RT-qPCR، استفاده شود. بیمار، زمانی مبتلا تلقی می‌شود که عفونت تأیید شده توسط نمونه‌های ترشحات ریوی و خونی مثبت بشوند.

برای اولین بار، یکی از محققین به نام Chu و همکاران، آزمایش یک مرحله‌ای RT-qPCR assays که بر اساس سیگنال‌های فلوئورسنس برای آشکارسازی دو منطقه‌ی ژنومی ORF1b و N کل ژنوم ویروس به صورت جداگانه طراحی شده بود، طراحی و اجرا کردند. در این روش، نمونه‌های کنترل منفی همگی از افرادی گرفته شده بود که آزمایش‌های خلطی و خونی آن‌ها منفی اعلام شده بود و این در حالی بود که نمونه‌ها، کنترل مثبت نیز از دو بیمار مبتلا به SARS-CoV-2 که مثبت بودنشان با استفاده از نمونه‌های خلطی آن‌ها توسط این روش احراز گردیده بود، مورد استفاده قرار گرفت (۳۱-۳۰).

در بیمارانی که خودشان نمونه‌ی بزاق را جمع‌آوری و با استفاده از روش RT-qPCR بدون استفاده از پروب‌های وابسته به سیگنال‌های فلوئوروسنس، بررسی کردند، میزان موارد مثبت SARS-CoV-2 نزدیک به ۹۱/۷ درصد به دست آمد. این روش آزمایش با استفاده از بزاق، یک روش غیر تهاجمی و مطلوب برای تشخیص، غربالگری و کنترل عفونت‌های SARS-CoV-2 است که می‌تواند قابل اعتماد باشد (۳۲). تکنیک آشکارسازی RT-qPCR با حساسیت ویژگی بالا، می‌تواند در عفونت‌های ویروسی SARS-CoV و MERS-CoV کاربرد تشخیصی بالایی داشته باشد.

هر چند که پنج بیمار با نتایج منفی روش RT-qPCR برای SARS-CoV-2، در آزمایش‌های تشخیصی سی‌تی اسکن مثبت و تکرار آزمایش‌های سواب از ترشحات تنفسی و RT-qPCR مجدد، در نهایت ابتلای تمامی آن‌ها به عفونت ویروسی SARS-CoV-2 تأیید گردید. میزان حساسیت روش آشکارسازی RT-qPCR برای عفونت ویروسی SARS-CoV، در حدود ۷۹-۵۰ درصد می‌باشد که البته، ارتباط مستقیم با شیوه‌نامه‌ی مورد استفاده برای شکل نمونه‌گیری و تعداد نمونه‌های جمع‌آوری شده دارد (۳۴-۳۳). به همین خاطر، بهبود و تکامل روش RT-qPCR برای عفونت ویروسی SARS-CoV-2 ضروری است. به علاوه، از نقص‌های این روش، خطرات جمع‌آوری نمونه از بیمار، کار با آن‌ها هنگام آزمایش و طولانی بودن مدت زمان آزمایش تا حصول نتیجه را می‌توان نام برد.

سی‌تی اسکن و روش‌های تشخیصی دیگر

برای تشخیص بیماری ویروسی COVID-19، اگر چه RT-qPCR خیلی اختصاصی است، اما موارد منفی کاذب این روش و عواقب خطرناک ناشی از این نتایج اشتباه را نمی‌توان نادیده گرفت.

خیلی از پزشکان معتقدند که سی‌تی اسکن باید یکی از محوری و ضروری‌ترین روش‌های تشخیصی مد نظر باشد؛ چرا که از میزان حساسیت بالایی برخوردار است. برای اشخاصی که با یک علامت بالینی به شدت مشکوک به SARS-CoV-2 همراه با RT-qPCR منفی، تکرار آزمایش RT-qPCR همراه با سی‌تی اسکن بسیار راه‌گشا و مفید خواهد بود. به خصوص وضوح بالای سی‌تی اسکن قفسه‌ی سینه در مراحل اولیه‌ی تشخیص و ارزیابی شدت بیماری با ویروس SARS-CoV-2 بسیار ضروری خواهد بود.

تجزیه و تحلیل مطالعات متعدد بر روی تصاویر سی‌تی اسکن قفسه‌ی سینه‌ی بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 تا کنون توسط محققین مختلف صورت گرفته است. بنا بر یافته‌های به دست آمده توسط محققین، سی‌تی اسکن، ارزش بالینی بسیار مهمی برای تشخیص بیماری ویروسی COVID-19 به ویژه در مناطقی که عفونت ویروسی SARS-CoV-2 بسیار شایع است، دارا می‌باشد. هر چند که تصاویر سی‌تی اسکن نیز دارای بعضی نقایص از جمله عدم تمایز بین پنومونی‌های ویروسی با پنومونی ناشی از بیماری ویروسی کرونا می‌باشد. در حال حاضر، کیت‌های ELISA بر اساس ردیابی IgM/IgG جهت عفونت‌های ویروسی SARS-CoV-2 در حال رونق تکاملی و اختصاصی‌تر شدن ادامه داشت و آزمایش‌های اولیه‌ی آن توسط شرکت‌های معتبر، حاکی از حساسیت بالای آن نسبت به روش‌های آشکارسازی اسید نوکلئیک است، اما تا به حال، به مرحله‌ی تولید انبوه نرسیده است.

حساسیت کیت ELISA برای SARS-CoV با N-based IgG حدود ۹۴/۷ درصد است؛ حال آن که حساسیت کیت ELISAی SARS-CoV با S based IgG به میزان ۵۸/۹ درصد است (۳۵)، اما

حساسیت کیت‌های احتمالی طراحی شده برای SARS-COV-2 IgG/IgM نیاز به مطالعه‌ی بیشتری دارد.

درمان

متأسفانه تاکنون هیچ داروی اختصاصی یا واکسنی برای درمان یا پیش‌گیری از ویروس کرونای انسانی تأیید نشده است.

درمان‌های پیش رو: راه‌های متعددی برای کنترل یا جلوگیری از بروز عفونت‌های حاصل از از ویروس کرونا یا اپیدمیک شدن آن وجود دارد. از این جمله، می‌توان از واکسن‌ها، آنتی‌بادی‌های منوکلونال، روش‌های درمانی بر اساس الیگونوکلئوتیدها و اینترفرون‌درمانی نام برد. با این وجود، فرایند طولانی مدتی لازم است تا این داروها به تأیید نهایی برسد. در حال حاضر، با توجه به سرعت شیوع این بیماری، به استفاده از داروهای تأیید شده یا در حال مطالعه برای درمان ایدز، هپاتیت، آنفلوانزا، SARS و MERS جهت درمان از ویروس کرونای انسانی تکیه و توصیه می‌شود. از جمله‌ی این داروها، می‌توان Favipiravir و Ribavirin آنالوگ نوکلئوزیدی و همچنین، Galidesvir و Remedsivir آنالوگ نوکلئوزید تجربی نام برد که احتمال می‌رود اثرات ضد ویروس کرونا داشته باشند. این داروها، به صورت مشتقات آدنین یا گوانین، RNA وابسته به RNAپلیمراز را هدف قرار می‌دهند و ساخت RNA ویروس را در طیف گسترده‌ای از ویروس‌های دارای RNA نظیر کروناویروس مسدود می‌کنند. در ادامه، تأثیر داروهای پیش‌گفته بر روی بیماری کرونا، به طورمشروح ارایه می‌گردد:

Favipiravir به طور مؤثری می‌تواند RNA وابسته به پلیمراز ویروس‌های آنفلوانزا، ابولا، تب زرد، نورووویروس و انتروویروس‌ها را مهار کند. به تازگی، مطالعه‌ای فعالیت ضد ویروسی این دارو در برابر کروناویروس را تأیید کرده است (۳۶). در مطالعه‌ی دیگری، اثربخشی Favipiravir به همراه مصرف اینترفرون نیز ثابت شده است. این دارو، بر روی ۳۴۰ بیمار مبتلا به ویروس کرونا در ووهان و شنژن چین نتایج ثمربخشی داشته است و خطری برای انسان ندارد. بیماران تحت درمان با این دارو، پس از ۴ روز علایمی از ویروس را نشان ندادند و در ۹۱ درصد آن‌ها، ریه وضعیت بهبود یافته‌ای داشت (۳۸-۳۶).

اثربخشی Ribavirin در درمان هپاتیت C و Respiratory syncytial virus (RSV) تأیید شده است؛ البته، اثر این دارو در بیماران مبتلا به SARS و MERS نیز دلالت بر این دارد که در دز بالا، باعث ایجاد عوارض شدید کم‌خونی می‌شود. اثربخشی این دارو در برابر کروناویروس هنوز نامشخص است (۳۹-۳۸).

Remedsivir، یک فراورده‌ی فسفورامیدات از مشتقات آدنین است که اولین بار به عنوان درمان دارویی برای ویروس ابولا پیشنهاد شد. این دارو، اثر ضد ویروسی SARS و MERS در کشت سلولی و مدل حیوانی داشته است (۴۰). به تازگی، شرکت‌های دارویی در حال کارآزمایی بالینی تصادفی این دارو در بیماران مبتلا به کروناویروس می‌باشند. محققان در بیمارستان‌های چین و ژاپن، در حال مطالعه‌ی مرحله‌ی ۳ کارآزمایی بالینی بر ۲۷۰ بیمار مبتلا به کروناویروس (خفیف تا شدید) هستند. این مطالعه، از فوریه آغاز شده است و احتمال می‌رود تا آوریل ادامه داشته باشد (۴۲-۴۰). در ضمن، مطالعات تأکید کرد که این دارو، می‌تواند به ویژه برای گروه‌های پرخطر در معرض کروناویروس مانند پرستاران، پزشکان، کارشناسان آزمایشگاه و غیره که بیماران مبتلا را درمان می‌کنند، مفید واقع شود. Remedsivir از سویی به عنوان امیدوار کننده‌ترین داروی احتمالی برای درمان کروناویروس انسانی پیشنهاد شده است.

Galidesvir، آنالوگ آدنوزین است که در ابتدا برای هپاتیت ساخته شد. در مطالعات بالینی، اثر ضد ویروس این دارو بر روی بسیاری از ویروس‌ها نظیر SARS و MERS امیدوار کننده بوده است، اما اثربخشی آن برای کروناویروس، هنوز نامشخص است.

داروهایی مانند دی‌سولفیرام، لوپیناویر و ریتوناویر در برابر ویروس‌های SARS و MERS مؤثر می‌باشند. تحقیقات بالینی بر روی دو داروی لوپیناویر و ریتوناویر در بیماران آلوده به کروناویروس انسانی آغاز شده است که اولی با دز ۴۰۰ میلی‌گرم و دومی با دز ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز در بیماران با بیماری‌های زمینه‌ای مبتلا به کروناویروس، می‌تواند مورد استفاده واقع شود. پس از ظهور SARS در سال ۲۰۰۳، لوپیناویر شناسایی شد که یک مهار کننده‌ی پروتئیناز آسپارتات در ویروس نقص ایمنی انسان (Human immunodeficiency viruses یا HIV) است و باعث فعالیت مهاری در شرایط آزمایشگاهی علیه SARS-CoV (ویروس باعث SARS در انسان) می‌شود. رایتونوویر با لوپیناویر ترکیب می‌شود که از طریق مهار سیتوکروم P450، باعث افزایش نیمه‌عمر پلاسما می‌شود (۴۴-۴۳).

اینترفرون‌ها در درمان ویروس‌های هپاتیت B و C تأیید شده‌اند. گفتنی است که اینترفرون‌ها می‌توانند باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی ضد ویروسی در افراد مبتلا به کروناویروس شوند که در حال حاضر، کارآزمایی بالینی مربوط آغاز شده است (۴۶-۴۵).

کروناویروس، ژنومی دارد که آنزیم معروف Angiotensin-converting enzyme 2 (ACEII) را از کار می‌اندازد. آنزیم ACEII در سلول‌های دارای این آنزیم که اغلب در عروق ریه، قلب و کلیه هستند، از کار می‌افتد، مانند حالتی که اوردز (Overdose) و مسمومیت با مقادیر بسیار بالای داروهایی مثل کاپتوپریل و آنالاپریل ایجاد شده باشد. از کار افتادن این آنزیم با توجه به عملکرد آن، باعث عدم تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II می‌شود و سطح برادی‌کینین افزایش می‌یابد. این ماده، یک

وازودیلاتور قوی و همچنین، محرک سیستم تنفسی و محرک حملات سرفه می‌باشد. شاید برای کم کردن آسیب اعضای حیاتی مانند ریه، قلب و کلیه، استفاده از داروهای تنگ کننده‌ی عروق نظیر وازوپرسین و دوپامین با دز بالا و نوراپی‌نفرین به صورت تزریق مداوم از زمان تشخیص و آغاز علایم درگیری ریوی و سیستمیک در فرد بیمار مؤثر باشد، اما هنوز تأیید علمی در این مورد وجود ندارد.

با توجه به این که کروناویروس از طریق گیرنده‌ی آنژیوتانیسن Inverter آنزیم به سلول بدن متصل می‌شود و این گیرنده در کمبود ویتامین D افزایش بیان می‌یابد، توصیه می‌شود برای پیش‌گیری از ابتلا، حداقل روزانه ۵۰۰۰۰ واحد پرل ویتامین D مصرف شود، اما هنوز تأیید علمی در این مورد وجود ندارد.

پلاسمادرمانی: بیمارانی که از بیماری ویروس کرونا بهبود می‌یابند، آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌کنند که می‌تواند ویروس را از بین ببرد (۴۷). به تازگی، پزشکان در شانگهای چین، از تزریق پلاسمای خون افرادی که از کروناویروس بهبود یافته‌اند، برای درمان مبتلایان به کروناویروس استفاده می‌کنند. به تازگی، شرکت China National Biotech از این نوع پلاسما برای درمان بیش از ۱۰ بیمار حاوی علایم شدید بیماری کرونا استفاده کرده و ادعا نموده است که افراد دریافت کننده‌ی درمان در مدت ۲۴ ساعت بهبود یافته‌اند که همراه با کاهش التهاب و سطح اکسیژن مطلوب در خون بوده است؛ البته لازم است شروع درمان با پلاسما در هنگام اوایل شروع بیماری و به صورت مداوم انجام شود.

کلروکین، مدت مدیدی است که برای درمان مالاریا و آمبیازیس مورد استفاده‌ی مراکز درمانی دنیا قرار گرفته است. هر چند که عامل بیماری مالاریا یا همان پلاسمودیوم فالسی‌پاروم، به شکل گسترده‌ای نسبت به کلروکین مقاومت از خود نشان داده است. از طرفی، با توسعه و تکامل داروهای ضد مالاریا از کلروکین بیشتر به عنوان یک داروی انتخابی برای پیش‌گیری از مالاریا استفاده می‌شود. علاوه بر این، در صورت مصرف بیش از حد مجاز، این دارو می‌تواند مسمومیت و مرگ را به دنبال داشته باشد. سولفات هیدروکسی کلروکین که یکی از مشتقات کلروکین است، برای اولین بار با اضافه کردن گروه هیدروکسی به کلروکین در سال ۱۹۴۶ سنتز و به بازار عرضه شد که در عمل، حدود ۴۰ درصد میزان توکسیک یا سمی بودن آن در مقایسه با کلروکین در حیوانات کمتر بود. در حال حاضر، سولفات هیدروکسی کلروکین، به شکل وسیع و گسترده‌ای تولید می‌گردد و در دسترس می‌باشد که در درمان بیماری‌های خود ایمنی نظیر لوپوس اریتماتوس و روماتوئید آرتریت، کاربرد اساسی دارد. از آن جایی که کلروکین و سولفات هیدروکسی کلروکین ساختمان‌های شیمیایی مشابه و مکانیسم اثربخشی یکسان به عنوان یک باز ضعیف و تعدیل کننده‌ی سیستم ایمنی بدن می‌باشند، از این رو، به راحتی می‌توان این ایده را حدس زد و تقویت کرد که سولفات هیدروکسی کلروکین می‌تواند یک کاندیدای قوی برای درمان عفونت‌های ایجاد شده توسط COVID-19 باشد.

مکانیسم درمانی کلروکین: کلروکین، سلول‌های تنفسی میزبان را از طریق ۳ مکانیسم مورد هدف قرار می‌دهد:

۱- کلروکین، باعث افزایش pH اندوزومال سلول‌های هدف میزبان می‌شود که برای اتصال سلولی لازم می‌باشد.

۲- در بیماری SARS-Coronavirus که یکی از خواهران COVID-19 می‌باشد، کلروکین باعث تداخل در گلیکوزیلاسیون گیرنده‌های سلولی ویروس می‌شود. این تداخل، در نهایت، منجر به قطع ارتباط میان سلول هدف میزبان و ویروس می‌شود.

۳- کلروکین به عنوان عامل ایونوفوریک برای یون‌های روی (Zinc یا Zn) عمل می‌کند؛ به همین خاطر، با افزایش ریزش یون‌های Zn به داخل سیتوپلاسم سلول‌های هدف، میزبان عمل میکند (۴۸).

تمام این سه مکانیسم، در سلول‌های میزبان و COVID-19، نمی‌تواند تغییر کند و باعث مقاومت به این سه نوع مکانیسم بشود. دو مکانیسم اول، مانع از اتحاد ویروس با سلول هدف میزبان می‌شود. کلروکین، منجر به غیر فعال شدن انتهای گلیکوزیلاسیون ACE2 و در نهایت، منجر به تغییرات ساختاری آن می‌شود. ACE2، یک گیرنده‌ی سطحی بر روی سلول‌های هدف میزبان است (۴۸). این تغییرات، منجر به گسیختگی بین اجتماع ویروس COVID-19 و سلول‌های هدف میزبان شده است؛ به طوری که COVID-19، نیازمند گیرنده‌ی ACE2 برای متصل شدن به سلول هدف میزبان می‌باشد. اگر از کلروکین به عنوان یک عامل پیش‌گیری کننده (۵۰۰ میلی‌گرم یک بار در هفته برای بزرگسالان و ۸/۳ میلی‌گرم برای بچه‌ها) بر ضد COVID-19 استفاده شود، می‌تواند به عنوان پیش‌گیری از عفونت و یا بعد از عفونت مورد استفاده قرار گیرد (۴۹-۴۸). اگر شخصی کلروکین را به مدت سه هفته مصرف نموده باشد و سپس تعدادی ویروس وارد بدن چنین فردی شود و ویروس سعی در آلوده کردن سلول‌های هدف میزبان را داشته باشد، کلروکین با استفاده از مکانیسم اول و دوم، از اتصال ویروس با سلول‌های هدف میزبان جلوگیری خواهد کرد. اگر تعدادی از ویروس‌ها وارد سلول‌های هدف میزبان شوند، یون‌های روی منتظرند تا با چسبیدن به آنزیم RNA پلیمراز وابسته به RNA ویروس، مانع از پلیمریزاسیون داخل سلولی ویروس COVID-19 بشوند (۴۹-۴۸).

چنانچه ویروس COVID-19 در داخل سلول چندین بار دچار تغییر شود، یون‌های روی به شکل فعالی بدون در نظر گرفتن این که چه سویه‌ای از کروناویروس باشد، باعث مهار تکثیر ویروس در داخل سلول‌های تنفسی میزبان خواهند شد. حتی اگر ویروس COVID-19

بتواند از دام یون‌های روی فرار کند و از درون سیتوپلاسم سلول میزبان به داخل ماتریکس بین سلولی و فضای بین آن آزاد شود و سعی نماید تا بار دیگر بعضی از سلول‌های سالم هدف میزبان را آلوده کند، کلروکین از اتصال مجدد ژنوم ویروس با سلول‌های هدف میزبان از طریق مکانیسم اول و دوم جلوگیری خواهد کرد. در نتیجه، عفونت در مراحل اولیه‌ی خودش متوقف می‌شود و عوارض پنومونیا COVID-19 اتفاق نخواهد افتاد. نکته‌ی مهم این که مولکول‌های کلروکین، تأثیر خود را در قبل و بعد از عفونت از دست نخواهد داد. در شرایط طبیعی، روی به شکل آزاد در سلول وجود ندارد. افزایش سطح یون‌های روی حالت توکسیک برای سلول ایجاد نمی‌کند؛ چرا که سلول قادر است مقادیر اضافی یون‌های روی را از سلول خارج و به فضای بین سلولی تخلیه نماید. روی، به طور معمول در گوشت قرمز، سبزیجات، مغزها، شیر، پنیر، تخم‌مرغ و غلات به وفور پیدا می‌شود. سیر باعث افزایش جذب و قابل دسترس بودن روی در داخل بدن می‌شود. بنابراین، بعضی از افراد که نمی‌توانند غذاهای سرشار از روی را بخورند توصیه می‌شود که از مکمل‌های روی و یا روزانه سیر مصرف نمایند. حاشیه‌ی امنیتی کلروکین، به خوبی آزمایش شده است؛ چرا که برای پیش‌گیری از مالاریا و بیماری‌های خودایمنی مانند روماتیسم مفصلی و لوپوس اریتماتوز تجویز می‌شود. نشانه‌ها، حاکی از این است که کلروکین، به عنوان یک داروی وسیع‌الطیف ضد ویروسی در عفونت‌های ناشی از SARS استفاده می‌شود. به واسطه‌ی اثرات آیونوفوریک آن در جابه‌جایی روی در سلول‌های مبتلا به ویروس و همچنین، به عنوان داروی ضد سرطان نیز کاربرد فراوان دارد (۴۹-۴۸). استفاده‌ی طولانی مدت از کلروکین (چهار سال) ممکن است باعث تجمع دارو در چشم بشود. البته، نگرانی‌هایی در استفاده از این دارو توسط افرادی که به طور مادرزادی فاقد آنزیم گلوکز فسفات دی‌هیدروژناز هستند نیز وجود دارد. بعضی اشخاص، ممکن است از اسیدیته و تهوع ناشی از کلروکین شاکی باشند که می‌توان با مصرف کلروکین بعد از غذا، این مشکل را بر طرف کرد. دز پیش‌گیری ۵۰۰ میلی‌گرم برای بزرگسالان و ۸/۳ میلی‌گرم برای بچه به ازای یک هفته توصیه شده است. این دزهای دارویی، بر ضد COVID-19 برای پیش‌گیری مؤثر خواهد بود (۴۹-۴۸). دز درمانی کلروکین بر ضد COVID-19 همان‌طور که در چین، امریکا و هندوستان استفاده می‌شود، به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت پنج روز همراه با دیگر داروهای ضد ویروسی از قبیل Oseltamivir، Lopinavir و Ritonavir می‌باشد و چنانچه فرد دچار پنومونی ناشی از COVID-19 شده باشد، می‌توان همان دز درمانی را به مدت ۱۰ روز برای بیمار تجویز کرد (۴۹-۴۸).

در حال حاضر، از کلروکین می‌توان به عنوان پیش‌گیری کننده بر ضد COVID-19 استفاده کرد. در هندوستان، هم اکنون کلروکین یک داروی ارزان، مطمئن و قابل دسترس است که به ویژه در مناطق اندمیک مالاریا، می‌توانب بر ضد مالاریا به عنوان داروی پیش‌گیری در آستانه‌ی تابستان استفاده گردد. هیدروکسی کلروکین، در مقایسه با کلروکین سمیت کمتری دارد. از سوی دیگر، چینی‌ها بر روی فسفات کلروکین کار می‌کنند. لازم به ذکر است که هیدروکسی کلروکین و فسفات کلروکین، اثربخشی یکسانی دارند.

تحقیقات بالینی، حاکی از این است که غلظت زیاد سیتوکاین‌ها در پلاسمای بیمارانی که در وضعیت بحرانی ابتلا به SARS هستند، پیشنهاد می‌کند که طوفان سیتوکاین ایجاد شده، ارتباط مستقیم با شدت بیماری در فرد مبتلا دارد. علاوه بر اثرگذاری فعالیت مستقیم ضد ویروسی سولفات هیدروکسی کلروکین، این دارو حاشیه‌ی امنیتی بالایی دارد و به عنوان یک داروی موفقیت‌آمیز ضد التهابی به شکل گسترده در بیماری‌های خود ایمنی استفاده می‌شود که این امر، به نوبه‌ی خود به طور قابل توجهی تولید سیتوکاین به ویژه عوامل پیش التهابی را کاهش می‌دهد. بنابراین، در بیماران COVID-19، سولفات هیدروکسی کلروکین، می‌تواند با مشارکت در کاهش پاسخ‌های التهابی نقش کلیدی بازی نماید.

شناسایی مداخلات دارویی مؤثر بر کروناویروس، از چالش‌های بزرگ پیش رو است. به نظر می‌رسد با توجه به شیوع بالای این بیماری، هر چه زودتر تلاش‌های گسترده‌ای برای دست‌یابی به داروهای ضد کروناویروس در دستور کار متخصصان قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد ایجاد و پیشرفت بیماری کروناویروس، بستگی به تداخل میان ویروس و سیستم ایمنی افراد دارد. عواملی که به سیستم ایمنی اشخاص بستگی دارد، می‌تواند شامل ژنتیک، سن، جنس، وضعیت تغذیه‌ای، وضعیت فیزیکی و در نهایت، تنظیم سیستم نوروایمنواندوکرین باشد. این عوامل، در نحوه‌ی ابتلای افراد به عفونت ویروسی، مدت و شدت بیماری و عفونت مجدد نقش تعیین کننده دارند. پزشکان و اقدامات درمانی مناسب و به موقع، به طور جدی در تشخیص و جلوگیری از گسترش بیماری مفید و مؤثر می‌باشند.

References

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; 579(7798): 270-3.

2. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2016; 14(8): 523-34.
3. Johnson ER, Matthay MA. Acute lung injury: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23(4): 243-52.
4. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol 2016; 24(6): 490-502.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020; 395(10224): 565-74.
6. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol 2015; 1282: 1-23.
7. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003; 426(6965): 450-4.
8. 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. Lancet 2020; 395(10223): 497-506.
9. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. Nat Med 2004; 10(12 Suppl): S88-S97.
10. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. Nature 2013; 495(7440): 251-4.
11. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature 2020; 579(7798): 265-9.
12. Jeffers SA, Tusell SM, Gillim-Ross L, Hemmila EM, Achenbach JE, Babcock GJ, et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101(44): 15748-53.
13. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(14): 5871-6.
14. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. Nat Rev Microbiol 2009; 7(6): 439-50.
15. Keicho N, Itoyama S, Kashiwase K, Phi NC, Long HT, Ha LD, et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe acute respiratory syndrome in the Vietnamese population. Hum Immunol 2009; 70(7): 527-31.
16. Chen YM, Liang SY, Shih YP, Chen CY, Lee YM, Chang L, et al. Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003. J Clin Microbiol 2006; 44(2): 359-65.
17. Wang SF, Chen KH, Chen M, Li WY, Chen YJ, Tsao CH, et al. Human-leukocyte antigen class I Cw 1502 and class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to severe acute respiratory syndrome (SARS) infection. Viral Immunol 2011; 24(5): 421-6.
18. Hajeer AH, Balkhy H, Johani S, Yousef MZ, Arabi Y. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe Middle East respiratory syndrome-coronavirus infection. Ann Thorac Med 2016; 11(3): 211-3.
19. Tu X, Chong WP, Zhai Y, Zhang H, Zhang F, Wang S, et al. Functional polymorphisms of the CCL2 and MBL genes cumulatively increase susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. J Infect 2015; 71(1): 101-9.
20. Li G, Chen X, Xu A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. N Engl J Med 2003; 349(5): 508-9.
21. Fan YY, Huang ZT, Li L, Wu MH, Yu T, Koup RA, et al. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. Arch Virol 2009; 154(7): 1093-9.
22. Zhao J, Li K, Wohlford-Lenane C, Agnihothram SS, Fett C, Zhao J, et al. Rapid generation of a mouse model for Middle East respiratory syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 2014; 111(13): 4970-5.
23. Williams AE, Chambers RC. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2014; 306(3): L217-L230.
24. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol 2017; 39(5): 529-39.
25. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). Virus Res 2008; 133(1): 13-9.
26. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, Wohlford-Lenane C, Abrahante JE, Mack M, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. J Clin Invest 2019; 130: 3625-39.
27. Niemeyer D, Zillinger T, Muth D, Zielecki F, Horvath G, Suliman T, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus accessory protein 4a is a type I interferon antagonist. J Virol 2013; 87(22): 12489-95.
28. Menachery VD, Schafer A, Burnum-Johnson KE, Mitchell HD, Eisfeld AJ, Walters KB, et al. MERS-CoV and H5N1 influenza virus antagonize antigen presentation by altering the epigenetic landscape. Proc Natl Acad Sci USA 2018; 115(5): E1012-E1021.
29. van DN, Schafer A, Menachery VD, Letko M, Bushmaker T, Fischer RJ, et al. SARS-Like Coronavirus WIV1-CoV Does Not Replicate in Egyptian Fruit Bats (Rousettus aegyptiacus). Viruses 2018; 10(12).
30. Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. Clin Chem 2020; 66(4): 549-55.
31. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill 2020; 25(3). [Epub ahead of print].
32. To KK, Tsang OT, Chik-Yan YC, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis 2020.
33. Yam WC, Chan KH, Poon LL, Guan Y, Yuen KY,

Seto WH, et al. Evaluation of reverse transcription-PCR assays for rapid diagnosis of severe acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus. J Clin Microbiol 2003; 41(10): 4521-4.
34. Poon LL, Chan KH, Wong OK, Yam WC, Yuen KY, Guan Y, et al. Early diagnosis of SARS coronavirus infection by real time RT-PCR. J Clin Virol 2003; 28(3): 233-8.
35. Chan KH, Chan JF, Tse H, Chen H, Lau CC, Cai JP, et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. J Infect 2013; 67(2): 130-40.
36. Momattin H, Al-Ali AY, Al-Tawfiq JA. A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). Travel Med Infect Dis 2019; 30: 9-18.
37. Pruijssers AJ, Denison MR. Nucleoside analogues for the treatment of coronavirus infections. Curr Opin Virol 2019; 35: 57-62.
38. Sarma P, Prajapat M, Avti P, Kaur H, Kumar S, Medhi B. Therapeutic options for the treatment of 2019-novel coronavirus: An evidence-based approach. Indian J Pharmacol 2020; 52(1): 1-5.
39. Zhang T, He Y, Xu W, Ma A, Yang Y, Xu KF. Clinical trials for the treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rapid response to urgent need. Sci China Life Sci 2020; 63(5): 774-6.
40. 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. Sci Transl Med 2017; 9(396).
41. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Tshiani MO, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. N Engl J Med 2019; 381(24): 2293-303.
42. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. Nature 2016; 531(7594): 381-5.
43. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun 2020; 11(1): 222.
44. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. J Med Virol 2020.
45. Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J, Johnson RF, et al. Interferon-beta and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. J Gen Virol 2014; 95(Pt 3): 571-7.
46. Chan JF, Chan KH, Kao RY, To KK, Zheng BJ, Li CP, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Infect 2013; 67(6): 606-16.
47. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. J Infect Dis 2015; 211(1): 80-90.
48. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020; 382(8): 727-33.
49. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends 2020; 14(1): 72-3.

DOI: *10.22122/jims.v38i567.12889* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 38, No. 567, 3rd Week, May 2020**

Received: 29.03.2020 Accepted: 29.04.2020 Published: 19.05.2020

Recent Findings of Coronavirus: The Pathogenesis and Treatment

Reza Bastan[1], Neda Kasiri[2], Nahid Eskandari[3]

Review Article

Abstract

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is a type of acute viral pneumonia, which began with a sudden outbreak in Wuhan, China. Although closely related to severe acute respiratory syndrome, severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS), the disease excessive transmission rate distinguishes it from other viral pneumonia diseases. The pulmonary complications and infections caused by this virus, as well as the lack of specific therapeutic have caused one of the most complicated epidemics of the last century. In this review article, we attempted to discuss and describe the latest findings of immunopathogenesis, as well new and applicable treatments for coronavirus disease.

Keywords: Coronavirus infections; Pneumonia; MERS virus; SARS virus

Citation: Bastan R, Kasiri N, Eskandari N. **Recent Findings of Coronavirus: The Pathogenesis and Treatment.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(567): 154-64.

1- Assistant Professor, Department of Human Vaccines, Razi Serum and Vaccine Research Institute, Karaj, Iran
2- Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Associate Professor, Department of Immunology, School of Medicine AND Applied Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Nahid Eskandari, Associate Professor, Department of Immunology, School of Medicine AND Applied Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: neskandari@med.mui.ac.ir