

واریانتهای (Variants) کووید-۱۹

کووید-۱۹ از ابتدای اپیدمی تاکنون واریانتهای متعددی داشته است. افزایش تعداد واریانتهای نگرانکننده (Variant of Concern or VOC)، ضرورت و فوریت مداخلات مهمی مانند واکسیناسیون سریع و استمرار رعایت دستورالعملهای بهداشتی و فاصلهگذاری اجتماعی را تا رفع کامل این دغدغه جهانی یادآور می‌شود. ایجاد واریانتهای جدید نشان می‌دهد که هر کشور باید به سرعت برای انجام واکسیناسیون اقدام کند و از نظر بین‌المللی اگر همه جوامع و کشورها علیه این بیماری واکنش نشان ندهند، احتمال پیدایش واریانتهایی با خاصیت فرار از واکسیناسیون وجود دارد که می‌تواند منجر به ادامه بحران در دنیا، حتی در کشورهایی که پوشش بالای واکسیناسیون دارند، شود.

پیام اصلی گزاره برگ

آنچه مسلم است ویروس‌ها به صورت طبیعی با گذشت زمان در حال تکامل می‌باشند. گاهی ممکن است هنگام نسخه‌برداری یا کپی ژنوم، ویروس کمی تغییر کند که این تغییرات "جهش" نامیده می‌شوند. ویروس با یک یا چند جهش جدید، به‌عنوان واریانتهای از ویروس اصلی شناخته می‌شود. با این توصیف باید توجه نمود که وقتی یک ویروس به‌طور گسترده در جمعیتی در گردش است و باعث عفونت تعداد زیادی از افراد می‌شود، فرصت بیشتری برای انتشار و تکثیر خواهد داشت و در نتیجه احتمال جهش آن افزایش می‌یابد. در چنین شرایطی، متوقف کردن گسترش ویروس نقش کلیدی دارد. در خصوص ویروس کووید-۱۹ که از راه تنفسی منتقل می‌شود اقداماتی نظیر شستن مکرر دست، استفاده از ماسک، فاصله‌گذاری فیزیکی، تهویه مناسب، جلوگیری از ازدحام و افزایش پوشش واکسیناسیون افراد، می‌تواند با کاهش میزان گردش و انتقال ویروس و همچنین کاهش فرصت ایجاد جهش در ویروس همراه باشد. البته اغلب این جهش‌ها بر خصوصیات فنوتیپی ویروس تأثیر نمی‌گذارند و تأثیر زیاد و قابل توجهی بر توانایی ویروس در ایجاد عفونت و شدت بیماری‌زایی ندارند. بسته به جایی که تغییرات در مواد ژنتیکی ویروس در آن قسمت واقع شده است، ممکن است بر خصوصیات ویروس تأثیر بگذارد. برخی از پیامدهای احتمالی واریانتهای نوظهور تاکنون به شرح ذیل هستند:

- امکان انتشار سریع‌تر در افراد
- توانایی ایجاد بیماری خفیف‌تر یا شدیدتر در افراد
- عدم امکان تشخیص توسط آزمایش‌های تشخیصی معمول ویروس خاص
- کاهش حساسیت به عوامل درمانی مانند آنتی‌بادی‌های مونوکلونال
- توانایی گریز از ایمنی طبیعی یا ایمنی ناشی از واکسن

همچنین لازم به توضیح است که ویروس‌ها نیز همانند دیگر موجودات شامل تکامل همگرا (convergent evolution) نیز می‌باشند که در واقع نوعی تکامل مستقل برای ویژگی‌های مشابه در گونه‌ها در دوره‌های مختلف است. این در حالی است که ویژگی‌های مشابه عملکردی که از طریق تکامل همگرا به وجود می‌آیند، مشابه هستند. به‌طور مثال برای اینکه ایالات متحده تحت تأثیر واریانتهای هند، آفریقای جنوبی یا برزیل قرار بگیرد، نیازی نیست که خود واریانتهای از خارج به کشور منتقل شوند، در عوض، تکامل همگرا اتفاق می‌افتد و واریانتهای مختلف به‌طور هم‌زمان در چندین قسمت از جهان رشد می‌کنند.

مقدمه

عوامل کووید-۱۹ نوعی ویروس از خانواده کروناویروس‌ها محسوب می‌شود. این ویروس معمولاً دارای یک جهش خاص به نام D614G در پروتئین سنبله (spike protein) است. اغلب این واریانتهای، در سلول‌های اپیتلیال مجاری تنفسی اولیه، عفونت و تکثیر مؤثرتری دارند اما در مقایسه با ویروس اجزادی، خصوصیات مورفولوژی و آزمایشگاهی مشابهی را حفظ می‌کنند. باین‌حال، نوع D614G به‌طور قابل توجهی سریع‌تر منتقل شده و جایگزینی D614G باعث افزایش عفونت و انتقال کووید-۱۹ در سلول‌های انسانی می‌شود. علاوه بر این واریانتهای، جهش‌های دیگری نیز در پروتئین‌های سنبله رخ داده که در جداولی که در ادامه می‌آید، ذکر شده است. بر اساس معیارهایی همچون تأثیر بر روی شدت بیماری (بستری و مرگ)، تأثیرگذاری واکسن‌ها و درمان‌های موجود، قدرت تشخیصی تست‌ها و همچنین شواهد موجود برای این موارد، Centers for Disease Control and Prevention: WHO و سه نوع طبقه‌بندی برای واریانتهای کووید-۱۹ اعلام کردند:

۱- قابل توجه (Variant of Interest-VOI)

۲- نگران‌کننده (Variant of Concern-VOC)

۳- همراه با عواقب شدید (Variant of High Consequence-VOHC)

این احتمال نیز وجود دارد که واریانتهای در هر طبقه‌بندی ویژگی گروه‌های دیگر را نیز شامل شوند و وضعیت بر اساس شواهد علمی تغییر کند.

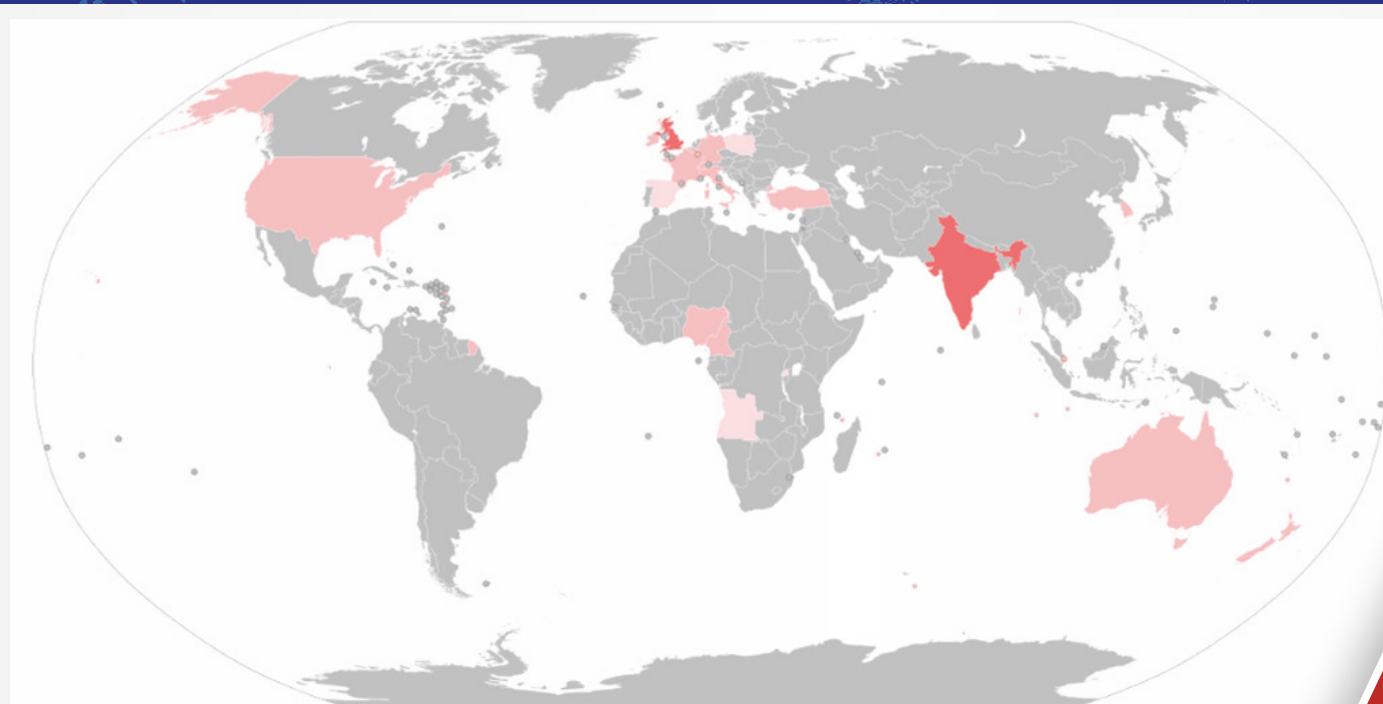
واریانتهای قابل توجه (VOI): این واریانتهای با کمک مارکرهای ژنتیکی خاص، تغییراتی در اتصال گیرنده‌ها ایجاد خواهند کرد که نتیجه آن کاهش خنثی‌سازی توسط آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه عفونت یا واکسیناسیون قبلی، کاهش اثر درمان‌ها، کاهش امکان تشخیص با روش‌های معمول و افزایش قابلیت انتقال بیماری می‌باشد. واریانتهای مهم این گروه در جدول شماره ۱ آمده است.

واریانتهای کووید-۱۹ و انواع آن

ویژگی	مکان و زمان اولین تشخیص	واریانتهای VOI
<ul style="list-style-type: none"> ✓ کاهش حساسیت به ترکیبی از آنتی‌بادی مونوکلونال bamlanivimab و etesevimab، اما پیامدهای بالینی این امر مشخص نیست و درمان‌های جایگزین آنتی‌بادی مونوکلونال در دسترس هستند. ✓ کاهش خنثی‌سازی ناشی از واکسیناسیون و سرم‌های بهبودی 	ایالات متحده (نیویورک) نوامبر ۲۰۲۰	B.1.526
<ul style="list-style-type: none"> ✓ کاهش بالقوه خنثی‌سازی توسط برخی از درمان‌های آنتی‌بادی مونوکلونال EUA ✓ کاهش بالقوه خنثی‌سازی ناشی از واکسیناسیون و سرم‌های بهبودی 	ایالات متحده (نیویورک) اکتبر ۲۰۲۰	B.1.526.1
	انگلستان / نیجریه دسامبر ۲۰۲۰	B.1.525
	برزیل آوریل ۲۰۲۰	P.2
<ul style="list-style-type: none"> ✓ دارای سرعت رشد بالاتری نسبت به سایر واریانتهای در هند است که نشان‌دهنده افزایش قابلیت انتقال می‌باشد. ✓ «اطلاعات جزئی در دسترس نیست و تحت بررسی است (under investigation)» 	هند اکتبر ۲۰۲۰	B.1.617

واریانتهای مهم VOI کووید-۱۹ تاکنون

جدول ۱



نقشه
پراکندگی
واریانت
B.1.617

شکل ۱

تعداد کل توالی B.1.617 بر اساس کشور تا ۲۱ آوریل ۲۰۲۱
 ۱۰۰۰+ توالی ژنوم تأیید شده ۲-۹۹ توالی ژنوم تأیید شده ۱ توالی ژنوم تأیید شده هیچ داده‌ای در دسترس نیست

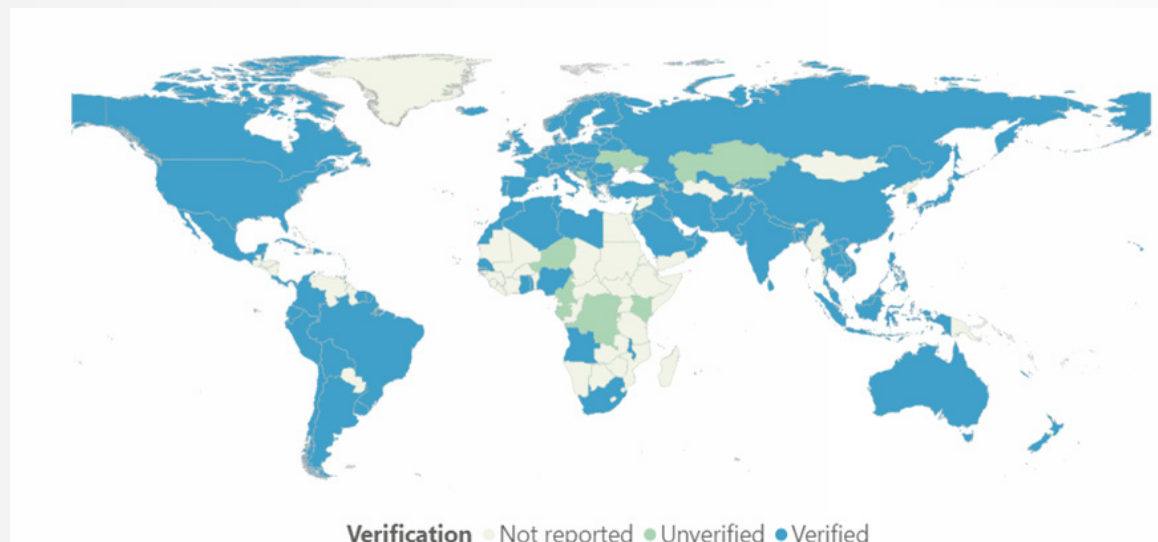
واریانت‌های نگران‌کننده (VOC): طبق شواهد این واریانت‌ها با افزایش قابلیت انتقال، بیماری شدیدتر (افزایش بستری شدن در بیمارستان یا مرگ‌ومیر)، کاهش قابل‌توجه خنثی‌سازی توسط آنتی‌بادی‌های تولیدشده طی عفونت یا واکسیناسیون قبلی، کاهش اثربخشی درمان یا واکسن‌ها و عدم امکان تشخیص همراه می‌باشند. افزایش تعداد موارد باعث فشار بیشتر بر منابع مراقبت‌های بهداشتی، بستری شدن در بیمارستان‌ها و احتمالاً مرگ‌های بیشتر خواهد شد. واریانت‌های مهم VOC در جدول شماره ۲ آمده است.

واریانت‌های
کووید-۱۹ و
انواع آن

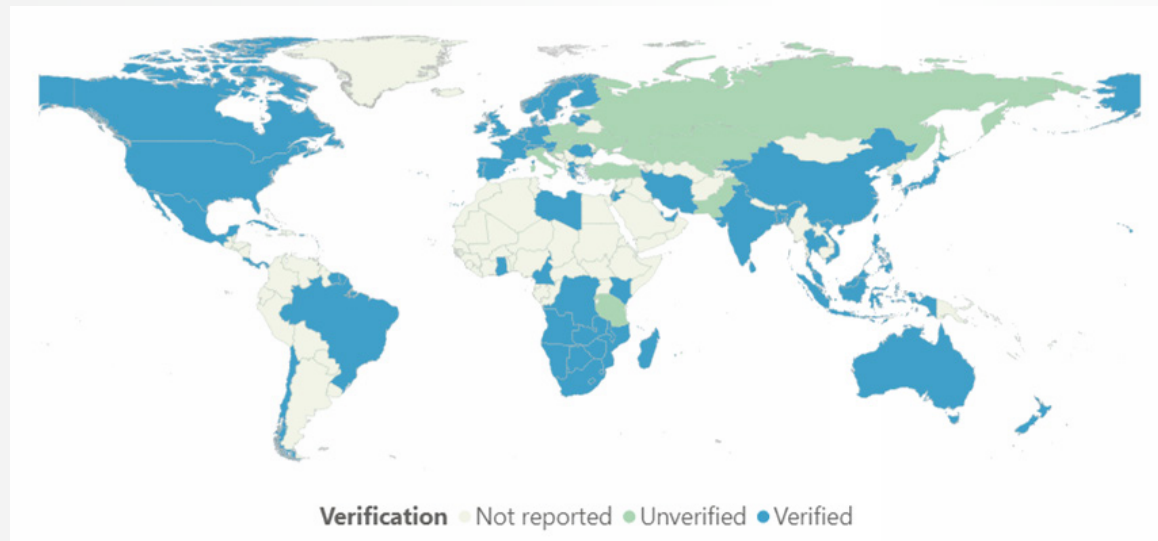
واریانت‌های مهم VOC کووید-۱۹

ویژگی	مکان و زمان اولین تشخیص	واریانت‌های VOC
<ul style="list-style-type: none"> ✓ تقریباً ۵۰ درصد افزایش در قدرت انتقال ✓ شامل تعداد زیادی جهش در پروتئین سنبله است- جهشی به نام "N501Y". ✓ N501Y با افزایش اتصال ویروس به گیرنده ACE2 که در سطح بسیاری از سلول‌های ما وجود دارد می‌تواند وارد سلول‌های انسان شده و به آن‌ها حمله کند. افزایش بالقوه شدت بیماری بر اساس بستری شدن در بیمارستان و میزان مرگ‌ومیر ناشی از آن (خطر مطلق مرگ پایین ولی مرگ در افراد مبتلا ۶۴ درصد بیشتر) ✓ عدم تأثیر بر قابلیت درمان‌های آنتی‌بادی مونوکلونال EUA ✓ حداقل تأثیر در خنثی‌سازی ناشی از واکسیناسیون و سرم‌های بهبودی 	انگلستان اواخر ۲۰۲۰	B.1.1.7
<ul style="list-style-type: none"> ✓ تقریباً ۵۰ درصد افزایش در قدرت انتقال ✓ دارای جهش N501Y در پروتئین سنبله است، که باعث ورود راحت‌تر به سلول انسان و در نتیجه تکثیر و گسترش بیشتر ویروس می‌شود. ✓ شامل چندین جهش دیگر، مانند "E484K" و "K417N" است. ✓ هنوز هیچ مدرکی وجود ندارد که نشان‌دهنده کشنده‌تر بودن نوع آفریقای جنوبی نسبت به نسخه‌های اصلی باشد. ✓ کاهش قابل‌توجه حساسیت به ترکیبی از درمان آنتی‌بادی مونوکلونال bamlanivimab و etesevimab، اما سایر درمان‌های آنتی‌بادی مونوکلونال EUA در دسترس است. ✓ کاهش خنثی‌سازی ناشی از واکسیناسیون و سرم‌های بهبودی 	آفریقای جنوبی دسامبر ۲۰۲۰	B.1.351
<ul style="list-style-type: none"> ✓ دارای جهش‌های پروتئین سنبله N501Y, E484K و K417N و همچنین جهش‌های متعدد دیگر است. ✓ هیچ شواهدی وجود ندارد که نشان دهد این واریانت بیماری شدیدتر ایجاد می‌کند. ✓ کاهش قابل‌توجه حساسیت به ترکیبی از درمان آنتی‌بادی مونوکلونال bamlanivimab و etesevimab، اما سایر درمان‌های آنتی‌بادی مونوکلونال EUA در دسترس است ✓ کاهش خنثی‌سازی ناشی از واکسیناسیون و سرم‌های بهبودی 	برزیل ژانویه ۲۰۲۱ (طی غربالگری در فرودگاه ژاپن)	P.1
<ul style="list-style-type: none"> ✓ تقریباً ۲۰ درصد افزایش در قدرت انتقال ✓ کاهش حساسیت به ترکیبی از آنتی‌بادی مونوکلونال bamlanivimab و etesevimab، اما پیامدهای بالینی این امر مشخص نیست و درمان‌های جایگزین آنتی‌بادی مونوکلونال در دسترس هستند. ✓ کاهش خنثی‌سازی ناشی از واکسیناسیون و سرم‌های بهبودی 	ایالات متحده (کالیفرنیا)	B.1.427 و B.1.429

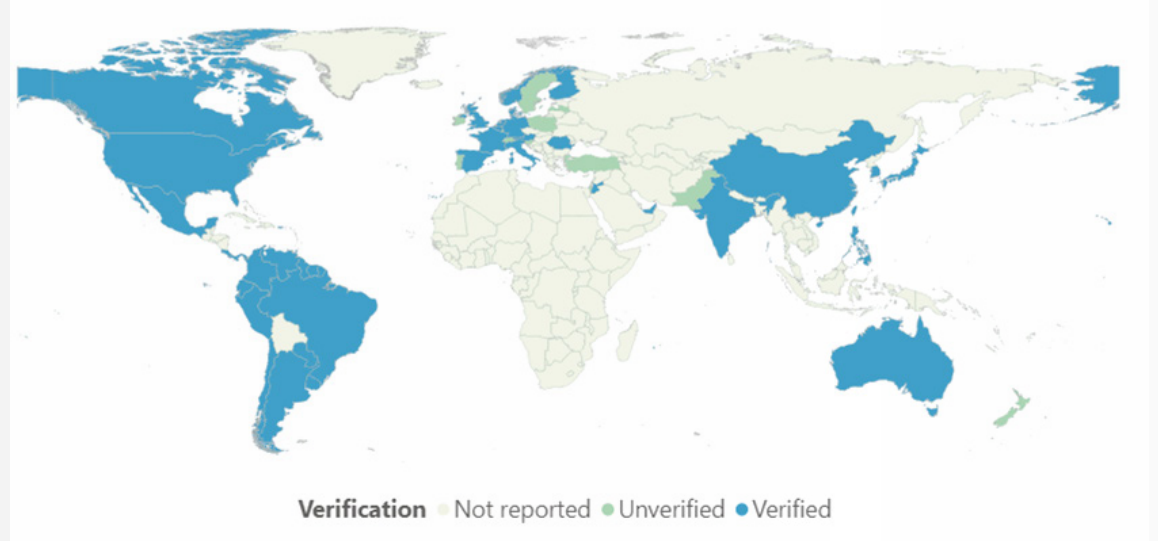
جدول ۲



نقشه پراکندگی
 واریانت B.1.1.7



نقشه پراکندگی
 واریانت B.1.351



نقشه پراکندگی
 واریانت P.1

شکل ۲

واریانتهای همراه با عواقب شدید (VOHC): هنگامی که اثربخشی اقدامات پیشگیری یا پزشکی نسبت به ویروس کاهش معناداری داشته باشد، ویروس در این دسته قرار می گیرد. تا به امروز، هیچ واریانتهی در دسته VOHC طبقه بندی نشده است.

واکسن و واریانتهای

واکسن های کووید-۱۹ که هم اکنون در دست تولید هستند یا مورد تأیید قرار گرفته اند، در برابر انواع غالب ویروس و حداقل مقداری در برابر واریانتهای جدید محافظت می کنند، زیرا این واکسن ها پاسخ ایمنی گسترده ای شامل طیف وسیعی از آنتی بادی ها و سلول ها را ایجاد می کنند و واکسن ها علیه یکی از واریانتهای ویروس، در برابر انواع مشابه نیز محافظت می کنند. بنابراین تغییرات یا جهش در ویروس نباید واکسن ها را کاملاً بی اثر کند. در صورتی که اثبات شود هر کدام از این واکسن ها در برابر یک یا چند نوع از واریانتهای اثربخشی کمتری دارند، می توان برای محافظت در برابر این واریانتهای، ترکیبات واکسن ها را تغییر داد.

واریانتهای
 کووید-۱۹ و
 انواع آن

واکسن ها	B.1.1.7 (انگلیس)	B.1.351 (آفریقای جنوبی)	B.1.617 (هند)
فایزر	مؤثر	مؤثر	در حال حاضر هیچ مدرکی وجود ندارد که نشان دهد واکسن های تأیید شده علیه آن مؤثر نیستند.
مدرنا	مؤثر	تا حدودی مؤثر (۹-۱۴ برابر حساسیت کمتر نسبت به واکسن)	
آسترازنکا	مؤثر	مؤثر (تا ۱۰ درصد)	
اسپوتنیک-وی	مؤثر	بر اساس منابع مختلف، در این مورد اختلاف نظر وجود دارد.	
سینوفارم	مؤثر	تا حدودی مؤثر (۲/۵ تا ۳/۳ برابر مقاوم تر از ویروس اصلی نسبت به واکسن)	
کوواکسین (بهارات)	مؤثر	تحت بررسی است	

اثر واکسن های
 مختلف بر
 واریانتهای

جدول ۳

نتیجه گیری

کووید-۱۹ از ابتدای اپیدمی تاکنون جهش‌های زیادی داشته است. بعضی از تغییرات ژنتیکی منجر به ایجاد واریانت‌های جدیدی شده است که برخی از آن‌ها ویژگی‌های خطرناک‌تری مانند سرایت‌پذیری بیشتر، شدت بیماری‌زایی و مرگ‌ومیر بیشتر، امکان ابتلا در افرادی که بیماری را گرفته‌اند و یا واکسیناسیون انجام داده‌اند، ایجاد کرده است. افزایش تعداد واریانت‌های نگران‌کننده (VOC)، ضرورت و فوریت مداخلات مهمی را در دنیا برای کاهش گردش این ویروس نشان می‌دهد. مهم‌ترین مداخله در شرایط فعلی، واکسیناسیون است. تا زمان افزایش پوشش همگانی واکسیناسیون همه احتیاطات و اقدامات مربوط به کاهش گردش ویروس در جوامع ضروری است. ایجاد واریانت‌های جدید می‌تواند یک هشدار بین‌المللی باشد که اگر همه جوامع و کشورها علیه این بیماری واکسینه نشوند، احتمال پیدایش واریانت‌های با خاصیت فرار از واکسیناسیون را دارند که می‌تواند منجر به ادامه بحران در همه دنیا از جمله کشورهایی که پوشش بالای واکسیناسیون دارند شود. علاوه بر آن مراقبت مستمر و قوی ژنومیک برای رصد توالی این ویروس و شناسایی زود هنگام واریانت‌ها در همه کشورهای دنیا ضروری می‌باشد.

1. https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines?gclid=Cj0KCQjwyZmEBhCpARIsALlzmJfV-fhHQHNxjKcQe53MEx0flbS2W8rj05MVj-HEF1onEwToSX49K8YaAqBMEALw_wcB
2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/variant.html>
3. Fact Sheet for Health Care Providers Emergency Use Authorization (Eua) Of Bamlanivimab and Etesevimab 02092021 (fda.gov) external icon.
4. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>
5. <https://files.emrap.org/download/covid-farsi.pdf>
6. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. MedRxiv 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.24.20248822>
7. Wang P, Nair MS, Liu L, et al. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. BioXRiv 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428137>external icon
8. Wu K, Werner AP, Moliva JI, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. BioRxiv 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.427948>external icon
9. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, et al. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. MedRxiv 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.07.21252647>external icon
10. Annavajhala MK, Mohri H, Zucker JE, et al. A Novel SARS-CoV-2 Variant of Concern, B.1.526, Identified in New York. MedRxiv 2021. DOI: 10.1101/2021.02.23.21252259
11. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. BMJ2021; 372:n579. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n579>
12. Darby A C, Hiscox J A. Covid-19: variants and vaccination BMJ 2021; 372:n771 doi:10.1136/bmj.n771
13. Lustig, Yaniv, et al. "Neutralizing Response against Variants after SARS-CoV-2 Infection and One Dose of BNT162b2." New England Journal of Medicine (2021).
14. Wang, Guo-Lin, et al. "Susceptibility of Circulating SARS-CoV-2 Variants to Neutralization." New England Journal of Medicine (2021).
15. Ikegame, Satoshi, et al. "Qualitatively distinct modes of Sputnik V vaccine-neutralization escape by SARS-CoV-2 Spike variants." medRxiv (2021).
16. Emary, Katherine RW, et al. "Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B. 1.1. 7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial." The Lancet (2021).
17. Yadav, Pragya, et al. "Neutralization of variant under investigation B. 1.617 with sera of BBV152 vaccinees." bioRxiv (2021).
18. Sapkal, Gajanan N., et al. "Neutralization of UK-variant VUI-202012/01 with COVAXIN vaccinated human serum." BioRxiv (2021).
19. https://en.wikipedia.org/wiki/File:B.1.1.617_sequences_by_country_as_of_21_April_2021.svg
20. <https://theconversation.com/uk-south-african-brazilian-a-virologist-explains-each-covid-variant-and-what-they-mean-for-the-pandemic-154547>
21. [https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/sars-cov-2-viral-mutations-impact-covid-19-tests#:~:text=A%20mutation%20\(viral%20mutation%20or,2020%20\(the%20first%20identified%20in](https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/sars-cov-2-viral-mutations-impact-covid-19-tests#:~:text=A%20mutation%20(viral%20mutation%20or,2020%20(the%20first%20identified%20in)
22. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo and transmission in vivo
23. By Yixuan J. Hou, Shiho Chiba, Peter Halfmann, Camille Ehre, et al. Science18 Dec 2020: 1464-1468.

منابع

تهیه کننده: کمیته ساماندهی تحقیقات کووید-۱۹

باتشکر از دکتر محمد مهدی گوید، دکتر بهزاد خوانساری نژاد، دکتر اکبر فتوحی