

تأثير تنوع الجينوم الفيروسي والخلايا المضيفة على كوفيد-19

و تطورات حول لقاح كورونا وكيفية علاجه

تطورات حول لقاح كورونا وكيفية علاجه

• بعد مرور حوالي نصف عام على انتشار جائحة كورونا (كوفيد-19)، لا يزال العالم ينتظر بفرغ الصبر تحقيق تقدم ملحوظ على مستوى التوصل إلى لقاح وعلاج للمرض. ولكن الإنجازات العلمية الشاملة التي تراعى الجوانب الأخلاقية عادة ما تستغرق وقتاً طويلاً. ومع ذلك، فإن السباق لتطوير لقاح يُعد فريداً وغير مسبوق تدعمه استثمارات عالمية تُقدّر بمليارات الدولارات. في دراسة هذا الأسبوع، يتناول خبراء معهد قطر لبحوث الطب الحيوي أحدث التطورات المتعلقة بتجارب اللقاحات الحالية، وعقار ديكساميثازون المعاد استخدامه بغرض علاج كوفيد-19.

ديكساميثازون لعلاج كوفيد-19

• في 16 يونيو 2020، كشف الباحثون في تجربة كوفيد-19 ريكفري (التقييم العشوائي لعلاج كوفيد-19) في بيان صحفي أن 2,104 من المشاركين المصابين بحالات كوفيد-19 الشديدة قد أعطوا 6 ملغم من ديكساميثازون مرة واحدة يوميًا، سجلوا معدل وفيات أقل بنسبة 8 إلى 26٪ من بين 4,321 مشاركًا حصلوا على الرعاية العادية. وحتى منتصف يوليو 2020، كانت النتائج لا تخضع لمراجعة الأقران أو النشر. ومع ذلك، ففي 17 يوليو 2020، نشرت مجلة نيو إنجلند جورنال أوف ميديسن تقريرًا أوليًا عن استخدام الديكساميثازون على المرضى الموجودين في المستشفى المصابين بكوفيد-19. وتجري التجربة بالتنسيق مع قسم نافيلد للصحة السكانية في جامعة أكسفورد بالمملكة المتحدة. وقد أظهر تقييم معدل الوفيات لمدة 28 يومًا كنقطة نهاية أولية، أنه في المرضى الموضوعين على أجهزة التنفس الاصطناعي، أدى العلاج بالديكساميثازون إلى خفض إجمالي الوفيات بنحو الثلث تقريبًا، وبالنسبة للمرضى الذين يحتاجون إلى الأكسجين فقط، انخفض معدل الوفيات بنحو الخمس تقريبًا. ويجب التأكيد على أن هذه النتائج أولية، ونحن الآن في انتظار التقرير النهائي لتجربة ريكفري.

• يتوفر عدد قليل من العلاجات الفعالة للغاية لمرضى كوفيد-19، وغالبًا لا تكون بأسعار في متناول اليد. ولهذا، أثارت تجربة ريكفري لاستخدام الديكساميثازون قدرًا كبيرًا من الحماسة، ولكن أيضًا بعض القلق. فعلى سبيل المثال، أثرت المخاوف الآتية فيما يتعلق بتجربة ديكساميثازون ريكفري:

• كانت الدراسة عشوائية، لكن مفتوحة، مما يعني أن المرضى قسموا على نحو عشوائي في مجموعات علاجية، وكان كل من الطاقم الطبي والمرضى على دراية بالعلاج المقدم. والمدير بالذكور، أن هذا النوع من الدراسات قد يؤدي إلى نتائج متحيزة.

• لم تذكر فعالية للديكساميثازون في المجموعات الفرعية الرئيسية، مثل المرضى

• تضمنت تجربة ريكفري عددًا قليلًا جدًا من مرضى الأطفال أو الحوامل المصابين بكوفيد-19. لذلك، فإن سلامة استخدام ديكساميثازون وفعاليتها مع هؤلاء المرضى غير معروفة.

• الذين يعانون من أمراض مصاحبة.

• اختلف التوزيع العمري للمشاركين حسب الحالة التنفسية عند التوزيع العشوائي. على سبيل المثال، من بين المشاركين الذين تزيد أعمارهم على 80 عامًا، زود 1٪ فقط بنفس الاصطناعي. وبالتالي، فإن فائدة البقاء على قيد الحياة بفضل الديكساميثازون للمرضى الذين يخضعون للتنفس الاصطناعي الذين تزيد أعمارهم على 80 عامًا غير معروفة.

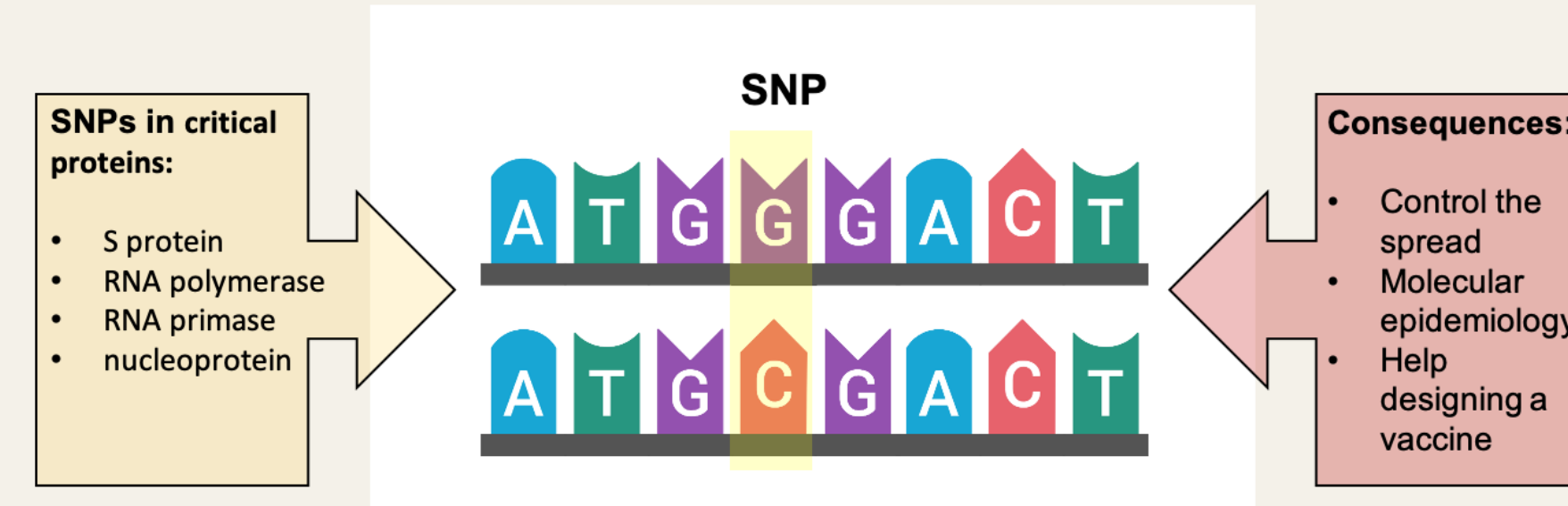
• ومع كل هذه المخاوف، إليك ما نعرفه عن العقار: ديكساميثازون (α-fluoro-16α-9-methylprednisolone) هو هرمون ستيرويد قوي، له في الغالب تأثيرات تتعلق بالتعديل المناعي ومضادة للالتهابات. صُنع لأول مرة في عام 1957، في محاولة للعثور على ستيرويد ذي مدة فاعلية أطول من الستيرويدات الأخرى المتاحة في ذلك الوقت. وقد تم ذلك عن طريق تعديل التركيب الكيميائي للستيرويدات المماثلة، مما جعل ديكساميثازون أكثر قوة (الشكل 2). وبسبب الاختلافات في توافره عن طريق الفم، فإن 1 ملغم من ديكساميثازون عن طريق الفم له نشاط الجلوكونيكورتيكويد حوالي 8 ملغم من بريدنيزولون، أو 25 ملغم من الهيدروكورتيزون.

آلية العمل

• إن الكورتيكوستيرويدات هي إما هرمونات داخلية تنتج في قشرة الغدة الكظرية، أو نظائرها الاصطناعية. وتدخل القشرانيات السكرية الخلايا وترتبط بالمستقبلات داخل الخلايا. تزيد القشرانيات السكرية، في الجرعات المنخفضة والعالية، من إنتاج المركبات المضادة للالتهابات، أما في الجرعات العالية، فإنها تقلل من إنتاج المركبات المسببة للالتهابات، بما في ذلك السيبتوكينات والكيموكينات. كما أنها تنشط هيستون ديستيلاز (HDAC2)، وهي فئة من الإنزيمات يمكنها تعديل بنية الحمض النووي لتنظيم التعبير الجيني. تزيد الجلوكونيكورتيكويدات من موت الخلايا في الخلايا الالتهابية، وبالتالي تقلل من الاستجابات المناعية الخلوية وإنتاج السيبتوكينات. ومع أن آلية عمله غير مفهومة بالكامل في علاج كوفيد-19، يُعتقد أن الآلية المحتملة للديكساميثازون في علاج كوفيد-19 تتم عبر آثاره المضادة للالتهابات. حيث يمنع البروتيناز الشبيه بـ3 الموجود في كوفيد-19 (HDAC2) (p5) من تثبيط HDAC2، وبالتالي يضعف الطريقة التي يتوسط بها التهاب واستجابات السيبتوكينات. لذلك، فإن تنشيط هيستون ديستيلاز بواسطة ديكساميثازون قد يعارض بشكل مباشر عمل سارس-كوف-2.

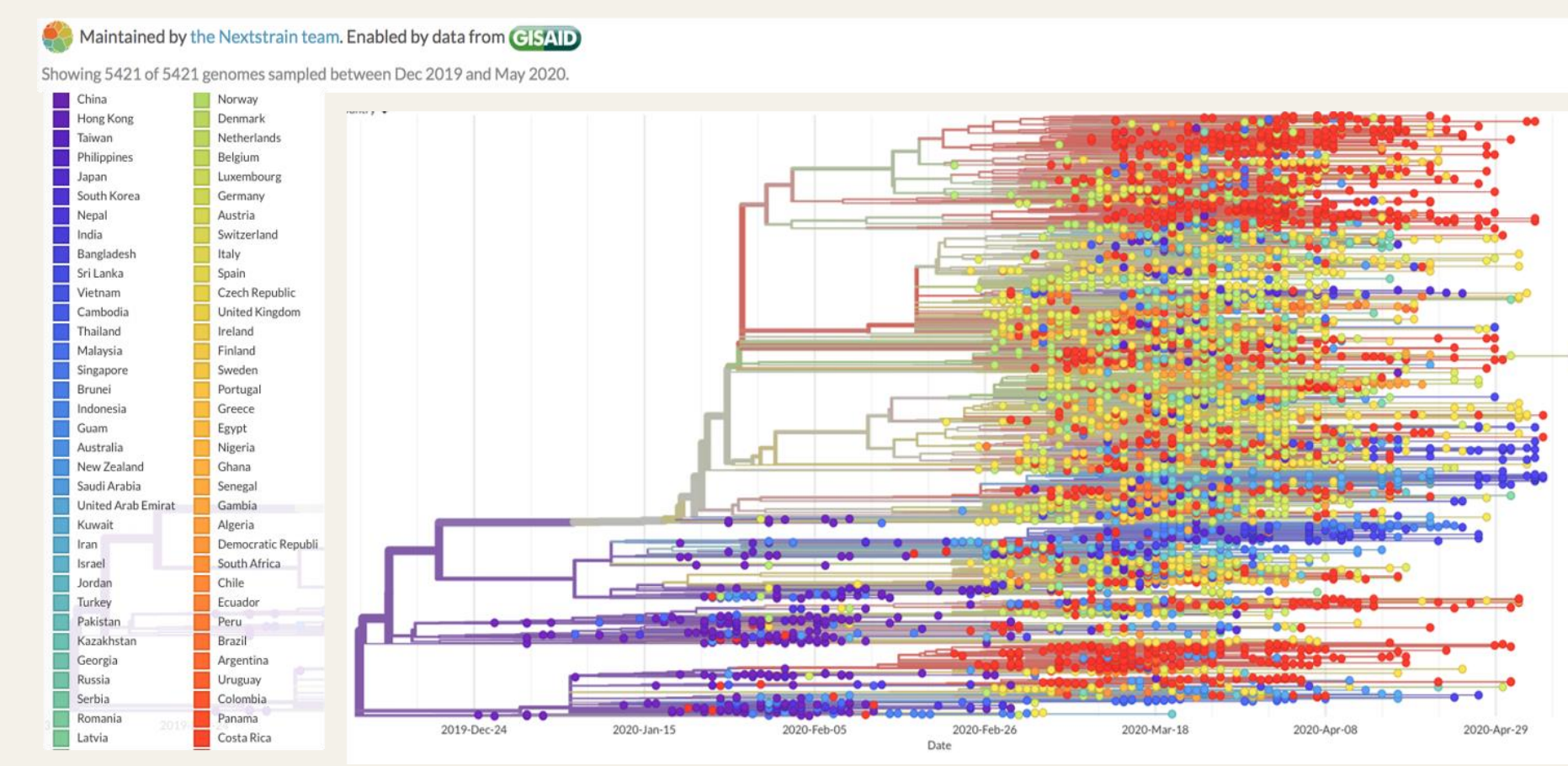
المرجع والمصدر

• معهد قطر لبحوث الطب الحيوي



الشكل 1. الأشكال المتعددة للنوكليوتيدات الأحادية أو التباينات الجينية

تطور شجرة جينوم كوفيد-19



الشكل (2) شجرة التطور الوعوي لسارس-كوف-2. يمثل الفرع الواقع أقصى يسار الشجرة طفرة تحورية شائعة

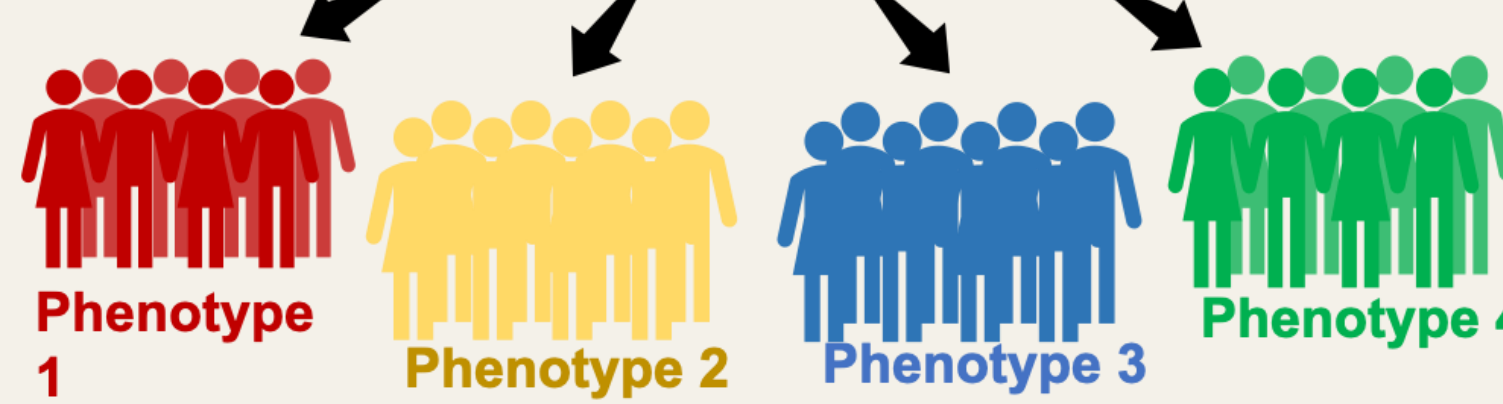
في جميع التسلسلات المقابلة للسلسلة القفدية للفيروس. وتشير الدوائر الملونة إلى الطفرات المتراكمة التي تعرض لها الفيروس مرور الوقت، في حين توضح الفرع المضافة إلى اليمين الطفرات الجديدة. ويشير الخط العمودي إلى تسلسلات متطابقة، بينما تشير الألوان إلى الفرع الإقليمية لشجرة تطور الفيروس.

التميط الجيني كأداة تشخيصية فرعية لكوفيد-19

يُحل التميط الجيني أحد التقنيات التي تبحث الاختلافات المحدودة في التسلسل الجيني، المعروفة باسم الأشكال المتعددة للنوكليوتيدات الأحادية، التي يمكن أن تؤدي إلى تباينات جسدية، من شأنها أن تُحدث لدينا تغييرات فريدة وباثولوجية تؤدي إلى الإصابة بالأمراض (الشكل 3). وقد أدى التميط الجيني للجينوم البشري إلى ظهور مجالات علم الوراثة الدوائي والطب الشخصي، التي تركز على تصميم علاجات فريدة وعقاقير تركيبية محددة بناءً على النمط الجيني لكل فرد. كما يسمح التميط بدراسة الاستعداد الفردي لتطور أمراض معينة، أو درجة شدة المرض، أو مدى الاستجابة للعلاج.



Genotyping
Identification of genome SNP signatures
Variant analysis
Genetic association case-control studies
Genotype-phenotype analysis and classification



الشكل 3. التميط الجيني يمكن أن يحدد صفتنا الجينية*

تتراوح أعراض كوفيد-19 من خفيفة جدًا إلى شديدة. وقد يكون التميط الجيني مفيدًا في الوصول لفهم أفضل لهذا التباين بين الأفراد في درجة الاستجابة لعدوى سارس-كوف-2. ومن المثير للاهتمام أن الأشكال المتعددة أو التباينات الموجودة في مستضد كريات الدم البيضاء لدى الإنسان، وهو بروتين يتمركز على سطح الخلايا البشرية، يستخدمه نظام الدفاع المناعي للتعرف على "نفسه" أو الأجسام "الخارجية"، وثبت أنه يلعب دورًا مهمًا في انتشار فيروس كوفيد-19 وشدته.

بالإضافة إلى ذلك، هناك ارتباط بين متغيرات فصيلة الدم والإصابة بكوفيد-19. وقد نُشرت أول دراسة نفذها باحثون في الصين درسوا متغيرًا معينًا (SNP rs505922) في جين (ABO) الذي يحدد فصيلة الدم، واحتمال إصابة الشخص بكوفيد-19.

من جانب آخر، كشف تقرير ثاني تناول إجراء مراكز إيطالية وأسبانية مختلفة دراسة حول الارتباطات الجينومية عن وجود ارتباط بين فصيلة الدم وشدة الإصابة بكوفيد-19. وكشف التحليل التجميعي لحوالي 8.5 مليون من الأشكال المتعددة للنوكليوتيدات الأحادية أن بعض المتغيرات قد تساعد في تحديد حالات كوفيد-19 الشديدة. والأهم من ذلك، وفقًا لهذه الدراسة، فإن الأشخاص من ذوي فصيلة الدم (O) لديهم تأثير وقائي ضد كوفيد-19. وفي الأونة الأخيرة، أفادت شركة (23andMe) المتخصصة في التكنولوجيا الحيوية التي تقدم خدمة الاختبار الجيني مباشرة للمستهلك، عن نتائج أولية غير منشورة شملت حوالي 750,000 شخص، ما يشير أيضًا إلى أن فصيلة الدم (O) يمكن أن تكون واقية من الإصابة بالفيروس.

من ناحية أخرى، يُعد التميط الجيني أيضًا منهجية فعالة في تحديد المتغيرات والطفرات التحورية في جينوم الفيروسات، كما أوضحنا سابقًا، في السيطرة على انتشار الجائحة وفي تحديد أصل بؤر العدوى. تكمن أهمية هذه التكنولوجيا في البحوث السريرية اللازمة لتوصيف الجينات المرتبطة بالأمراض في أحد مجالات العلوم، التي يشار إليها غالبًا باسم علم الأوبئة الجزيئي أو علم الأحياء الدقيقة الشرعي. ويُعد التميط الجيني للأشكال المتعددة للنوكليوتيدات الأحادية دقيقًا وحساسًا، ومع ذلك، توجد بعض القيود التكنولوجية الحالية، حيث أن جميع اختبارات التميط الجيني تقريبًا جزئية وتستغرق الكثير من الوقت، وتتضمن عملية متعددة الخطوات. وقد تغلب دراسات الارتباط الجينومي وتقنيات التسلسل الجماعي، مثل تسلسل الحمض النووي والمصفوفات الدقيقة، على بعض القيود، مما يوفر التميط الجينومي الكامل وتحديد المتغيرات المستحثة.

تعريف

• يتكوّن الجينوم البشري بأكمله من 6.4 مليار من النوكليوتيدات، وهي وحدات أساسية تشكل بناء الحمض النووي الريبوزي، ويُعرّب عنها بالأحرف "A" و "T" و "C" و "G". بالمقارنة، فإن جينوم فيروس كورونا المرتبط بالملازمة التنفسية الحادة الوخيمة النوع 2 (سارس-كوف-2) يُعتبر أصغر بكثير، حيث يحتوي على 29,000 فقط من النوكليوتيدات. في حلقة هذا الأسبوع، يناقش خبراء من معهد قطر لبحوث الطب الحيوي كيف يمكن أن يحدد التباين في الخلايا البشرية المضيفة، وتسلسل الجينوم الفيروسي، مدى خطورة وشدة الإصابة بفيروس كورونا (كوفيد-19).

تحور فيروس كورونا

• يمثل التحور والتغيرات الحادثة في التسلسل الجيني جزءًا طبيعيًا من دورة حياة الفيروس. وفي حين يحدث التحور بشكل عشوائي، وينتقل هذا التحور وراثيًا لجميع سلالات الجيل التالي من الفيروس، نادرًا ما يؤثر ذلك على نقشي الوباء. وبينما تحدث بعض طفرات هذا التحور بشكل "صامت"، وربما لا تؤثر على علم الأحياء الفيروسي، إلا أن البعض الآخر قد يؤثر بشكل مباشر على بنية الفيروس، وبالتالي، يكون لها تبعات بيولوجية على العدوى الفيروسية أو معدلات تكاثر الفيروس.

• يتطور فيروس سارس-كوف-2، وهو فيروس الحمض النووي الريبوزي المسؤول عن جائحة كوفيد-19، أيضًا من خلال هذه الطفرات التحورية. وتساعدنا معرفة معدل التحور في سارس-كوف-2 على الإجابة عن الأسئلة الرئيسية مثل: ما مدى سرعة حدوث هذه الطفرات التحورية؟ أو أين تحدث في البنية الجينية بالتحديد؟

• تُعد هذه المعلومات مهمة لتصميم عقار فعال يمكن أن يعالج المرضى. على صعيد آخر، شهد العالم مبادرات متعددة لمشاركة تركيبية الجينوم الفيروسي، الذي سيساعد العلماء في جميع أنحاء العالم على استنتاج تاريخ تطور سارس-كوف-2 في الوقت الحقيقي.

• تأتي المبادرة العالمية لمشاركة جميع بيانات الإنفلونزا وبرنامج "نكست ستين" في طليعة جهود تحليل وتتبع تطور كوفيد-19، حيث توفر أنظمة التتبع هذه معلومات واسعة النطاق حول موجات نقشي الفيروس المختلفة التي تجتاح المجتمع، ما يساعد في نهاية المطاف قطاع الرعاية الصحية على احتواء انتشار الفيروس.

• ولفهم وتتبع طفرات سارس-كوف-2، فإن تقييم معدل التحور يعتبر من الأمور غاية في الأهمية. وبشكل عام، يتراوح معدل الطفرات التحورية المقدرة في الفيروسات الناجية ما بين طفرات معتدلة إلى أخرى عالية، مقارنة بفيروسات الحمض النووي الريبوزي الأخرى أحادية السلسلة. واستنادًا إلى البيانات الحالية، يبدو أن سارس-كوف-2 يتحور بمعدل أقل من الإنفلونزا الموسمية، حيث يتميز سارس-كوف-2 بمعدل تحور أقل من 25 طفرة تحورية في السنة مقارنة بعدد 50 طفرة في السنة فيما يتعلق بالإنفلونزا الموسمية.

• يتكوّن الجينوم بأكمله أو المحتوى الجيني لفيروس سارس-كوف-2 من 903,29 من النوكليوتيدات، الفردية أو المجتمعة التي تشكل التكوين الجيني. وقد أوضح تقرير صادر حديثًا مدى انتشار انتقال تحور النوكليوتيدات الفردية كنوع من الطفرات التحورية الرئيسية في جميع أنحاء العالم، وحدد هذا التقرير ثلاثة أفرع حيوية أو مجموعات تطورية على الأقل تتميز بالخصوبة الجغرافية والجينية. تُسمى هذه المجموعات بمجموعة "G" التي تشمل (أوروبا، وأفريقيا، والأمريكتين، وأوقيانوسيا)، ومجموعة "V" (أوروبا)، ومجموعة "S" (آسيا والأمريكتين)، بناءً على الطفرات التحورية (D614G) أي (البروتين الشوكي)، و (ORF3a) (G251V) أو (L84S) (ORF8) التي لوحظت في تسلسل سارس-كوف-2.

• وقد حددت دراسة بحثية أخرى ست مجموعات فرعية كبرى من سلالات سارس-كوف-2 التي تمتاز بسمات جغرافية قوية. وتم تصنيف هذه المجموعات على أنها (1) أوروبا-1 بأغلبية من آسيا، و (2) أوقيانوسيا / آسيا، بما في ذلك أستراليا والصين، و (3) الأمريكتين بأغلبية من الولايات المتحدة، و (4) أوروبا-2، بما في ذلك بريطانيا العظمى وأيسلندا، و (5) آسيا-1 بأغلبية من الصين، و (6) آسيا-2 بما في ذلك الصين واليابان.

• وأشارت دراسة حديثة أخرى حول سارس-كوف-2 إلى أن بعض التغييرات الجينية يمكن أن تؤثر على خطورة الفيروس وإمكانية انتقاله. وكشفت هذه الدراسة أن أربع طفرات مركبة يمكنها المساعدة المعدل المرتفع للطفرات التحورية فيروس الإنفلونزا الموسمية في الهروب من اللقاحات، في حين يمنحنا المعدل الأبطأ وبدرجة كبيرة لهذه الطفرات في فيروس سارس-كوف-2 الأمل في تطوير لقاحات طويلة الأمد ضد الفيروس، والوصول إلى العلاج الفعال للمرضى في جميع أنحاء المناطق الجغرافية المختلفة.

• وفي دراسة حديثة، ارتبط عبء التحور الفيروسي بشكل إيجابي بمعدل الوفيات لدى مرضى كوفيد-19. علاوة على ذلك، ومع استمرار الطفرات الحالية في التتابع في الوقت والتوسع عالميًا (الشكل 2)، سوف تظهر طفرات تحورية جديدة باستمرار لتزيد من تنوع هذه الطفرات. لذلك، يُعد العزل المستمر وتسلسل الجينوم الفيروسي معيارًا مهمًا في مكافحة الفيروس واحتواء الجائحة، ووضع استراتيجية لتطوير لقاحات وعلاجات مضادة له أن تزيد من قدرة انتقال الفيروس. ويات هذه المتغيرات شائعة في أوروبا، حيث بدت عدوى كوفيد-19 أكثر حدة من المناطق الأخرى، وتمركزت في مواقع تشفير للجينوم للبروتينات اللازمة للعدوى الفيروسية وفعالية اللقاح (الشكل 1).

• يساعد المعدل المرتفع للطفرات التحورية فيروس الإنفلونزا الموسمية في الهروب من اللقاحات، في حين يمنحنا المعدل الأبطأ وبدرجة كبيرة لهذه الطفرات في فيروس سارس-كوف-2 الأمل في تطوير لقاحات طويلة الأمد ضد الفيروس، والوصول إلى العلاج الفعال للمرضى في جميع أنحاء المناطق الجغرافية المختلفة.

• وفي دراسة حديثة، ارتبط عبء التحور الفيروسي بشكل إيجابي بمعدل الوفيات لدى مرضى كوفيد-19. علاوة على ذلك، ومع استمرار الطفرات الحالية في التتابع في الوقت والتوسع عالميًا (الشكل 2)، سوف تظهر طفرات تحورية جديدة باستمرار لتزيد من تنوع هذه الطفرات. لذلك، يُعد العزل المستمر وتسلسل الجينوم الفيروسي معيارًا مهمًا في مكافحة الفيروس واحتواء الجائحة، ووضع استراتيجية لتطوير لقاحات وعلاجات مضادة له