

ویروس زیکا

تشخیص، درمان و واکسن

ابراهیم صادقی‌لر، کارشناس ارشد مبارزه با بیماری‌ها



چکیده

اپیدمی انفجاری فعلی ویروس زیکا، علاوه بر نواحی کارائیب در آمریکای جنوبی و مرکزی، برای بهداشت عمومی جهانی وضعیتی اضطراری ایجاد کرده است. در اینجا مسائلی درباره چالش‌های موجود بر سر توسعه تشخیص بهتر و درمان بالقوه و واکسن ویروس زیکا را بررسی می‌نماییم.

مقدمه

اپیدمی انفجاری کنونی ویروس ZIKA در آمریکای جنوبی و مرکزی و همین‌طور در نواحی اطراف دریای کارائیب، بهداشت عمومی جهانی را به وضعیتی بحرانی تبدیل ساخته است. ویروس ZIKV ابتدا در سال ۱۹۴۷ میلادی در جنگل زیکا در کشور اوگاندا شناسایی شد. از زمان کشف، این ویروس عمدتاً در جنگل‌ها، بین حشرات و پستانداران در گردش بوده و موجب آلودگی‌های پراکنده و محدود ژنتیکی، بین ساکنین آسیا و آفریقا گشته است. ویروس ZIKV دارای دو خانواده آفریقایی و آسیایی است؛ نژاد آسیایی آن در سال ۲۰۰۷ میلادی در جزیره یاپ میکرونزی بیماری را به صورت اپیدمی شایع کرد و سپس تا منطقه پلینزی فرانسه و دیگر نواحی اقیانوس آرام جنوبی گسترش یافت و در سال‌های ۲۰۱۳ و ۲۰۱۴ میلادی موجب شیوع گسترده این بیماری گشت. بدنبال آن در سال ۲۰۱۵ میلادی این ویروس به آمریکا رسید و تنها در همین سال، در برزیل، بالغ بر ۱/۵ میلیون نفر را روانه بیمارستان کرد.

ویروس ZIKV به جنس فلاوی‌ویروس از خانواده فلاوی‌ویروسه تعلق دارد. بسیاری از فلاوی‌ویروسه‌ها از قبیل ویروس تب زرد (YFV)، ویروس دانگ (DENV)، آنسفالیت ژاپنی (JEV)، ویروس نیل غربی (WNV) و ویروس آنسفالیت منتقله از راه کنه

(TBEV) می‌توانند بیماری‌های مرگباری ایجاد کنند. فلاوی‌ویریده‌ها دارای یک رشته مثبت ژنوم از نوع RNA هستند که در حدود ۱۱ هزار نوکلئوتید دارد. این ژنوم ویروسی RNA سه پروتئین ساختاری یعنی (کپسید، غشاء اولیه یا غشاء و پوشش) و هفت پروتئین غیرساختاری (NS1، NS2A، NS2B، NS3A، NS4B و NS5) را کد می‌کند. ویروس ZIKV نیز همچون (YFV)، (DENV) و ویروس چکونگونیا که یک آلفاویروس در حال ظهور است، توسط گونه‌های حشرات (آدیس) منتقل می‌گردد. همچنین مطالعات اخیر نشان می‌دهند که ویروس ZIKV ممکن است از طریق روابط جنسی نیز انتقال یابد.

بیماری

ممکن است بیش از ۸۰ درصد مبتلایان به ویروس ZIKV دارای هیچ نشانه‌ای نباشند. افرادی که دارای سیستم ایمنی ضعیف می‌باشند در صورت آلوده شدن به ویروس ZIKV بیشتر از سایرین می‌توانند در معرض ابتلا به این بیماری شدید قرار گیرند. علائم بیماری و نشانه‌های ابتلا به ویروس ZIKV عبارت از تب، بی‌حالی، درد چشم، ورم ملتحمه، تحریکات پوستی، دردهای عضلانی و درد مفاصل است. بسیاری از این علائم مشابه نشانه‌هایی است که در صورت ابتلا به (DENV) یا ویروس چکونگونیا ایجاد می‌گردد؛ این بیماری‌ها دارای نواحی جغرافیایی و بردارهای مشترک با یکدیگر بوده و اغلب متعاقب یکدیگر ایجاد می‌شوند. این تشابه نشانه‌ها، تشخیص بالینی و تمایز بین این آلودگی‌های ویروسی را مشکل می‌کند. در موارد شدید، آلودگی توسط ویروس ZIKV و به میزان کم‌تر در ویروس چکونگونیا با سندرم گیلن‌باره همراه است، سندرم گیلن‌باره یک بیماری خودایمنی است که در آن سیستم ایمنی به اعصاب محیطی حمله کرده و پوشش میلین آن‌ها را دچار آسیب می‌نماید و منجر به ضعف عضلانی و فلج می‌گردد. نگرانی بیشتر در ارتباط با میکروسفالی گزارش شده در برزیل و کلمبیا است؛ از سال ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۵ میلادی، میکروانسفالی به‌طور تقریبی ۲۰ برابر افزایش یافته است. این افزایش از نظر فضایی و زمانی، مصادف با ظهور ویروس ZIKV بوده است. میکروسفالی یک اختلال عصبی مادرزادی بوده که با کوچک بودن غیرعادی اندازه سر نوزادان همراه است. ارتباط بین ابتلا به ویروس ZIKV و میکروسفالی، مبتنی بر شواهد و مطالعات اپیدمیولوژیک است، گرچه یک رابطه علت و معلولی قطعی باقی می‌ماند که باید از طریق کنترل موارد دیگر و مطالعات اپیدمیولوژیک گروهی، تقویت شده و از نظر تجربی، نشان داده شوند. دوره بیماری ویروس ZIKV باید به‌خوبی مشخص گردد. استفاده از مدل‌های حیوانی برای مطالعه جنبه‌های بیماری‌زایی ویروسی و کمک به ایجاد واکسن و درمان بیماری، ضروری است.

تشخیص ویروس

دو نوع روش تشخیص ویروس ZIKV وجود دارد:

۱- تشخیص ویروس یا اجزاء ویروسی

RT-PCR، ایمنواسی و جداسازی ویروس به ترتیب برای تشخیص RNA ویروس، پروتئین‌های ویروسی، (خصوصاً NS1) و ویروس زنده توسعه یافته‌اند. این روش‌ها هم برای مشاهده و تحقیق درباره پشه ناقل و هم برای تشخیص در نمونه بیمار مورد استفاده قرار می‌گیرند. در میان آن‌ها، آزمایش RT-PCR به دلیل حساسیت و ویژگی خود، از اهمیت زیادی برخوردار است. با وجود این که جداسازی ویروس به‌عنوان استاندارد طلایی باقی مانده است، اما مستلزم بکارگیری تجهیزات آزمایشگاهی بیشتری

برای کشت سلول است. از آنجا که بیش از ۸۰ درصد مبتلایان فاقد علامت هستند، اهداکنندگان خون، نمونه‌های بانک خون و ارگان‌های پیوندی باید از نظر ابتلا به ویروس ZIKV یا آلوده بودن توسط آن مورد آزمایش قرار گیرند.

۲- جستجوی آنتی‌بادی:

این روش مبتنی بر ردیابی پادتن‌های ایجادشده از طریق آلودگی با ویروس ZIKV است. محدودیت اصلی سنجش سرولوژی فعلی، واکنش متقاطع پادتن‌هایی است که از عفونت‌های فلاوی ویروس‌ها مشتق شده‌اند، برای مثال ۱۰ نوع فلاوی ویروس، منجمله ویروس ZIKV، در برزیل پیدا شده‌اند. اغلب در مناطق بومی، گونه خاصی از آلودگی با فلاوی ویروس تنها می‌تواند با آزمایش خنثی‌سازی ویروس مشخص گردد که انجام این آزمایش نیازمند کارکنان ماهر آزمایشگاه و واکنشگرهای مرجع است، محدودیت آزمایشگاهی وجود دارد و حداقل یک هفته زمان لازم دارد. در بسیاری موارد، حتی خنثی‌سازی نیز می‌تواند در افرادی که دچار آلودگی‌های متعدد با فلاوی ویروس بوده‌اند موجب واکنش متقاطع گردد، بنابراین نه تنها برای تشخیص بیمار، بلکه برای بررسی شیوع سرمی، یک آزمایش سرولوژی خاص فلاوی ویروس موردنیاز است. سنجش سرولوژی فعلی، براساس تشخیص پادتن‌هایی است که نقش مقابله با پروتئین‌های ساختاری فلاوی‌ویریده‌ها را برعهده دارند. پادتن‌های مقابله‌کننده با پروتئین‌های غیرساختاری به‌صورت سیستماتیک برای سنجش سرولوژیک، بررسی نشده‌اند. قبلاً گزارش شده بود که یک روش ایمونواسی مبتنی بر پروتئین WNV NS5 می‌تواند (الف) بین آلودگی‌های MNV و DENV و (ب) بین واکنش‌سازین فلاوی ویروسی (YFV و JEV) و آلودگی طبیعی WNV تمایز قائل گردد. این در صورتی قابل تشخیص خواهد بود که ایمونواسی مبتنی بر NS5 بتواند برای تشخیص ویروس ZIKV و دیگر فلاوی ویروس‌ها، مورد استفاده قرار گیرد.

درمان

اخیراً هیچ درمان بالینی برای انواع فلاوی ویروس تأیید نشده است. برای توسعه درمان ضدویروس ZIKV دو روش می‌تواند دنبال گردد:

روش اول: اولین روش برای معالجه بالقوه بیماری‌های ناشی از ویروس ZIKV این است که ترکیبات بالینی موجودی که قبلاً برای علائم بیماری دیگری ساخته شده‌اند را با هدف دیگری بکار گیرند. این روش برای ویروس‌های نوظهور دیگری نظیر ابولا نیز به کار رفته است. برخی از ترکیبات با هدفمندی جدید، در کشت سلولی، فعالیت‌های ضدویروسی نشان داده‌اند (مثلاً ویروس ابولا). باید عملیات غربال‌گری مشابهی برای ویروس ZIKV اجرا گردد. زمانی که بازدارنده‌ها شناسایی شدند، بررسی غلظت ترکیب موردنیاز با تأثیر ضدویروس ZIKV که بتواند در اختیار بیماران قرار گیرد، ضروری خواهد بود. معمولاً برای این داروهای بالینی تأییدشده، اطلاعات فارماکوکینتیک انسانی در دسترس هستند.

روش دوم: دومین روش، توسعه بازدارنده‌های واجد شرایط عفونت ویروس ZIKV و تکرار آن‌ها است. هم آلودگی ویروسی و هم سنجش‌های آنزیمی آن از بانک‌های ترکیبات شیمیایی، می‌تواند برای شناسایی بازدارنده‌ها مورد استفاده قرار گیرند. این آزمایش‌ها، به‌طور گسترده برای کشف داروی DENV به کار گرفته شدند. با کمال تعجب، تنها کمپین غربالگری مبتنی بر عفونت، با روش کاهش تعداد ویروس موجود در بافت‌ها، به بازدارنده‌ها دست یافته است، درحالی‌که

تلاش در جهت غربالگری مبتنی بر آنزیم‌های ویروسی به هیچ ترکیبی در فعالیت ضدویروسی داخل بدن دست نیافته است. با توجه به فضای شیمیایی، مهارکننده‌های نوکلئوزید یا نوکلئوتید، پتانسیل زیادی برای توسعه ضدویروس DENV ایجاد کرده‌اند. تجربه به‌دست‌آمده از کشف داروی DENV می‌تواند برای ویروس ZIKV نیز مورداستفاده قرار گیرد، با این حال در مقایسه بین تجربه ضدویروسی DENV با ویروس ZIKV باید جانب احتیاط را نگه داشت زیرا این ویروس‌ها از نظر ژنتیکی متفاوتند و از نظر زیست‌شناسی با یکدیگر تفاوت‌های زیادی دارند (اختلافات بالقوه که باید شناسایی گردند نیز به قدرت خود باقی هستند). علاوه بر بازدارنده‌های کوچک مولکولی، پادتن‌های درمانی نیز برای معالجه عفونت ویروس ZIKV می‌توانند توسعه یابند، با این حال برای به حداقل رساندن اثرات جانبی بالقوه افزایش بیماری، پادتن‌ها در جهت درمان باید با دقت انتخاب شوند. یکی از چالش‌های قابل‌تصور برای توسعه بالینی ضدویروس ZIKV، ریسک بسیار بالای جمعیت زنان باردار بیمار است. این چالش در طول توسعه بالینی درمان ویروس ZIKV، به احتیاط مضاعف و زمان نیاز دارد.

واکسن‌ها

در حال حاضر برای چهار بیماری ناشی از فلاوی ویروس‌ها، واکسن‌های مجاز وجود دارند:

الف- YFV (زنده ضعیف‌شده)

ب- TBEV (غیرفعال)

پ- JEV (هر دو نوع غیرفعال و ضعیف‌شده)

ت- DENV (نو ترکیب شیمیایی زنده ضعیف‌شده)

بنابراین تجربه گسترده‌ای در زمینه توسعه واکسن‌های فلاوی ویروس‌ها موجود است. این موضوع قابل‌تصور است که هر دو واکسن ویروس غیرفعال و زنده ضعیف‌شده بتوانند در مورد ویروس ZIKV به کار گرفته شوند. یکی از روش‌های جذاب دیگر شامل زیرواحد، DNA و ناقل ویروسی پلت‌فرم‌های واکسن است که همه این‌ها شامل پروتئین‌های ساختاری ویروس ZIKV بوده و یا انتقال‌دهنده آن‌ها هستند. هر یک از انواع واکسن‌ها، مزایا و معایب خود را دارا هستند. با توجه به ضرورت فعلی، همه روش‌های ذکر شده به‌طور هم‌زمان به دنبال راهی برای تسریع در دسترسی به واکسن مؤثر هستند، برای مثال استفاده از یک واکسن زیرواحد برای آزمایش بالینی، در مقایسه با واکسن ویروس زنده ضعیف‌شده، می‌تواند ایمن‌تر باشد، با این حال احتمالاً این واکسن زیرواحد، برای تحریک ایمنی حفاظتی بدن باید به‌دفعات مورداستفاده قرار گیرد، در مقابل، یک واکسن ویروس زنده ضعیف‌شده می‌تواند تنها یکبار مورداستفاده قرار گیرد و استخراج آن سریع‌تر و پاسخ ایمنی به آن قوی‌تر خواهد بود و حفاظت طولانی‌مدتی را ایجاد خواهد کرد. جدول توسعه واکسن، اغلب به طبیعت واکسن موردنظر بستگی دارد. با توجه به منابع کافی، تخمین این‌که واکسن انتخابی ویروس ZIKV بتواند برای ارزیابی بالینی در سال ۲۰۱۷ میلادی در دسترس قرار گیرد، منطقی است. تأثیر بیماری واگیردار ویروس ZIKV فراتر از سلامت عمومی است. این ویروس امنیت و اقتصاد جهانی را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد. لازم است که

دولت، مراکز دانشگاهی، صنعت و سازمان‌های مالی درباره بالا بردن کارایی مطالعه این ویروس تلاشی هماهنگ نموده، به توسعه اقداماتی در زمینه رویارویی با آن بپردازند و گسترش این ویروس بالقوه مرگبار را متوقف نمایند.

منبع:

این مقاله ترجمه شده کلی مقاله زیر است:

Chao Shan, Xuping Xie, Alan D. T. Barrett, Mariano A. Garcia-Blanco, Robert B. Tesh, Pedro Fernando da Costa Vasconcelo Nikos Vasilakis, Scott C. Weaver, and Pei-Yong Shi: **Zika Virus: Diagnosis, Therapeutics, and Vaccine. *ACS Infect. Dis*: 170–172: 2016.**