



### عنوان: واریانت‌ها و جهش‌های مهم ویروس عامل کووید-۱۹

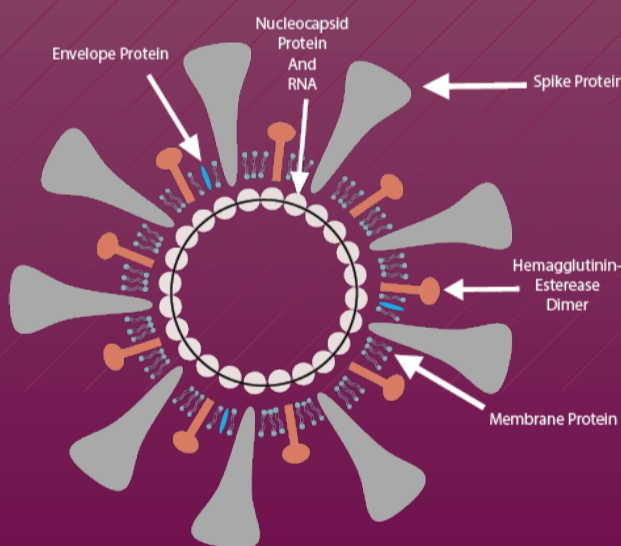
#### پیام اصلی

- ♦ از زمان ایجاد پاندمی کووید-۱۹ تاکنون، واریانت‌های مختلفی از ویروس عامل این بیماری شناسایی شده است که به دلیل رخ دادن جهش‌های ژنتیکی در این ویروس ایجاد شده‌اند؛
- ♦ یکی از مهمترین این واریانت‌ها B.1.1.7 است که برای اولین بار در اکتبر ۲۰۲۰ در کشور انگلستان شناسایی شد. اهمیت این واریانت از این نظر است که جهش ایجاد شده در آن، اتصال ویروس به سلول‌های انسانی را تسهیل می‌کند و تخمین زده شده است که باعث افزایش میزان سرایت این ویروس به میزان حدود ۵۰ درصد می‌شود؛
- ♦ هنوز شواهد کافی وجود ندارد که نشان دهد که واکسن‌های تأیید شده، بر روی این واریانت مؤثر نیستند.

به سفارش معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

گزاره برگ پیش رو، مرور سریع مطالعات موجود است که توسط موسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران تهیه شده است و دستورالعمل تخصصی نیست، لذا در استفاده از مطالب این گزاره برگ این موضوع مدنظر قرار گیرد.

## مقدمه



در قلب هر ویروس کرونا، ژنوم آن که یک رشته پیچیده از تقریباً ۳۰،۰۰۰ "حرف" RNA است، وجود دارد. این دستورالعمل‌های ژنتیکی سلول‌های انسانی آلوده را وادار به تولید حدود ۲۹ نوع پروتئین می‌کنند که به گسترش ویروس کرونا کمک می‌کنند. نقشه شماتیک ژنوم هم‌زمان با تکثیر ویروس‌ها، خطاهای کوچک کپی، معروف به جهش، به طور طبیعی در ژنوم آنها به وجود می‌آید. در یک رده lineage ویروس کرونا، هر ماه یک یا دو جهش تصادفی ایجاد می‌شود. برخی جهش‌ها هیچ تأثیری بر روی پروتئین‌های ویروس کرونا که توسط سلول آلوده تولید می‌شوند، ندارند. جهش‌های دیگر ممکن است با تغییر یا حذف یکی از اسیدهای آمینه پروتئین، شکل پروتئین را تغییر دهند. از طریق فرآیند انتخاب طبیعی، جهش‌های خنثی یا مفید ممکن است از نسلی به نسل دیگر منتقل شوند، در حالی که جهش‌های مضر به احتمال زیاد حذف می‌شوند.

### واریانت‌های مهم کووید-۱۹

#### واریانت B.1.1.207

برای اولین بار در اگوست سال ۲۰۲۰ در نیجریه شناسایی شد. میزان انتقال و شدت آن مشخص نیست اما توسط مرکز کنترل بیماری‌های ایالات متحده آمریکا به عنوان یک واریانت در حال ظهور ذکر شده است. این واریانت یک جهش P681H، مشابه با VOC-202012/01 انگلیس دارد. هیچ جهش مشابه دیگری با VOC-202012/01 ندارد و از اواخر دسامبر سال ۲۰۲۰، این نوع واریانت، ۱ درصد از ژنوم‌های ویروسی در نیجریه را شامل می‌شود، گرچه ممکن است مقدار این نسبت افزایش یابد.

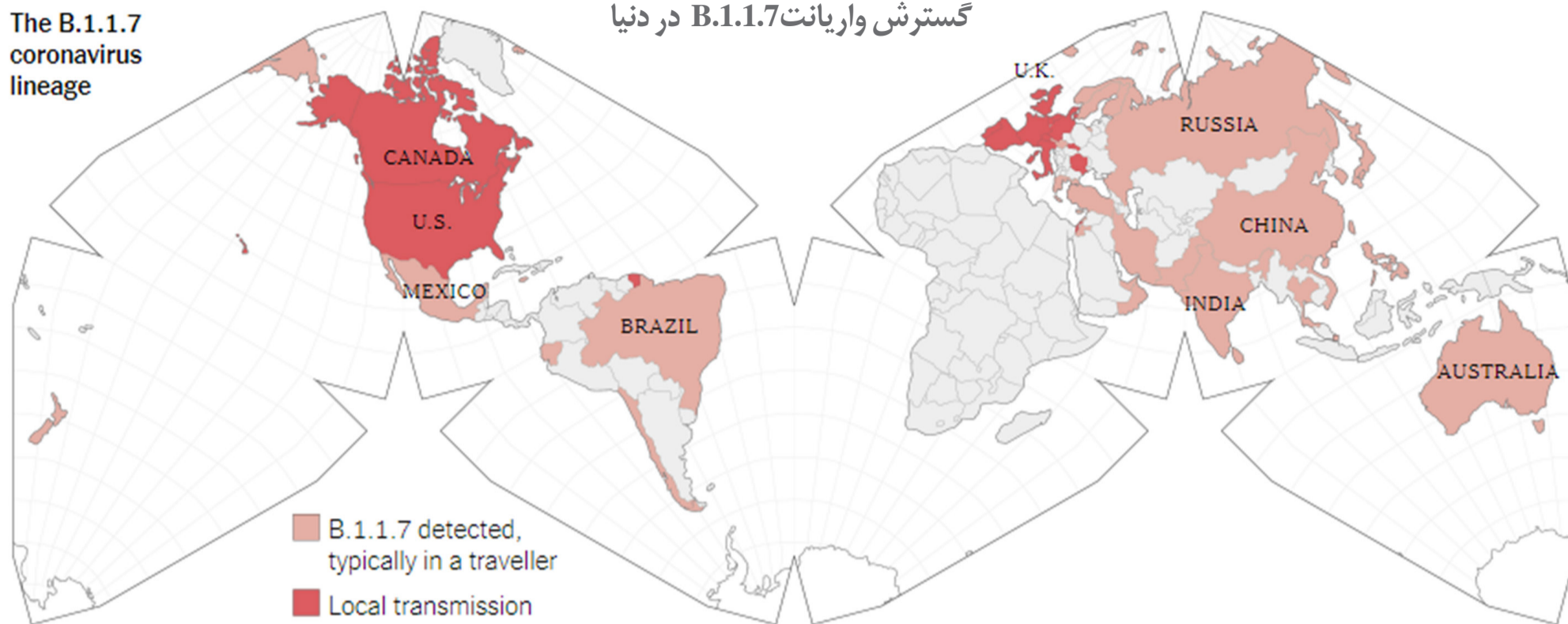
#### واریانت B.1.1.7

اولین بار در اکتبر ۲۰۲۰ در انگلستان از یک نمونه که در ماه قبل گرفته شده بود، کشف شد. از آن زمان به بعد، احتمال شیوع آن هر ۵/۶ روز دو برابر شده است. به عبارتی، شانس شیوع این واریانت با افزایش قابل توجه در میزان عفونت کووید-۱۹ در انگلستان ارتباط دارد. در این واریانت ۸ جهش در قسمت پروتئین اسپایک ویروس شناسایی شده است. این پروتئین مسئول اتصال ویروس به سلول‌های انسانی است. از بین این موتاسیون‌ها، موتاسیون N501Y اهمیت بیشتری دارد. در موتاسیون N501Y، اسیدآمینه اسپاراژین (N) به اسیدآمینه تیروزین (Y) در پوزیشن ۵۰۱ تغییر می‌کند. این موتاسیون، به دلیل قرار گرفتن در receptor-binding domain (RBD) گلیکوپروتئین اسپایک، که ویروس را به ACE2 در سلول‌های انسانی متصل می‌کند، اتصال ویروس را تسهیل می‌کند و تخمین زده شده است که باعث افزایش میزان سرایت این ویروس به میزان حدود ۵۰ درصد می‌شود.

واریانت B.1.1.7 اولین بار، در اواخر ماه نوامبر در انگلستان مشاهده شد. محققان با بررسی نمونه‌های قبلی متوجه شدند که اولین شواهد به ۲۰ سپتامبر در نمونه‌ای که از یک بیمار در نزدیکی لندن گرفته شده بود، بر می‌گردد. انگلیس با اجرای lock down و سایر کشورها با محدودیت سفر، سعی کرده‌اند از گسترش آن جلوگیری کنند. اما این واریانت اکنون در بیش از ۵۰ کشور از جمله ایران شناسایی شده است.

The B.1.1.7 coronavirus lineage

گسترش واریانت B.1.1.7 در دنیا



هنوز شواهد کافی وجود ندارد که نشان دهد که واکسن‌های تأیید شده، بر روی این واریانت مؤثر نیستند.

#### Cluster 5

در اوایل نوامبر سال ۲۰۲۰، Cluster 5، در یوتلند شمالی (Northern Jutland) در کشور دانمارک کشف شد و اعتقاد بر این است که از طریق راسو به انسان منتقل شده است. در ۴ نوامبر سال ۲۰۲۰، اعلام شد که جمعیت راسو در دانمارک معدوم می‌شود تا از گسترش احتمالی این جهش جلوگیری کند و خطر وقوع جهش‌های جدید را کاهش دهد. برای جلوگیری از گسترش جهش، اجرای lock down و محدودیت‌های مسافرتی در هفت شهرداری یوتلند شمالی اعمال شد. تا ۵ نوامبر سال ۲۰۲۰، حدود ۲۱۴ نفر که از طریق راسو مبتلا شده‌اند، کشف شده است.

سازمان جهانی بهداشت<sup>۱</sup> اظهار داشت که Cluster 5 نسبت به آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، حساسیت کمتری دارد. مؤسسه دولتی سرم دانمارک<sup>۲</sup> هشدار داده است که این جهش می‌تواند اثر واکسن‌های کووید-۱۹ را کاهش دهد، اگرچه بعید به نظر می‌رسد که آنها را بی‌فایده کند. پس از اجرای lock down و انجام آزمایش‌های وسیع، SSI در ۱۹ نوامبر ۲۰۲۰ اعلام کرد که Cluster 5 به احتمال زیاد دیگر وجود ندارد.

#### واریانت 501.V2

در روز ۱۸ دسامبر ۲۰۲۰، واریانت 501.V2 که به نام V2, 20C/501Y.V2 و یا lineage B.1.351 نیز شناخته می‌شود، برای اولین بار در آفریقای جنوبی شناسایی شد و توسط وزارت بهداشت این کشور گزارش شد. محققان و مقامات گزارش دادند که شیوع این نوع واریانت در بین جوانان بدون بیماری زمینه‌ای بیشتر است و در مقایسه با سایر واریانت‌های ویروس، بیشتر در این موارد منجر به ایجاد بیماری شدید می‌شود. وزارت بهداشت آفریقای جنوبی همچنین نشان داد که این نوع واریانت ممکن است موج دوم اپیدمی کووید-۱۹ را در این کشور ایجاد کند، زیرا این ویروس با سرعت بیشتری نسبت به سایر ویروس‌های دیگر گسترش پیدا می‌کند.

همچنین نشان داده شده است که این واریانت شامل چندین جهش است که به ویروس اجازه می‌دهد به راحتی به سلول‌های انسانی متصل شود زیرا سه جهش در قسمت receptor-binding domain (RBD) در گلیکوپروتئین اسپایک ویروس وجود دارد: E484K و N501Y، K417N. جهش N501Y در انگلستان نیز شناسایی شده است.

#### Lineage B.1.1.248

این واریانت در ۶ ژانویه ۲۰۲۱ توسط مؤسسه ملی بیماری‌های عفونی<sup>۳</sup> کشور ژاپن در توکیو شناسایی شد. این واریانت جدید در چهار نفری یافت شده است که در ۲ ژانویه ۲۰۲۱ از سفری در منطقه آمازون به توکیو آمده بودند. بنیاد دولتی Oswaldo Cruz Foundation در کشور برزیل تأیید کرده که این واریانت در منطقه جنگل بارانی آمازون در حال گردش است. این واریانت دارای ۱۲ جهش در پروتئین اسپایک از جمله N501Y و E484K است. نشان داده شده است که واریانت جدید B.1.1.248 که در برزیل در گردش است از B.1.1.28 منشأ گرفته است.

#### CAL.20C

این واریانت برای اولین بار توسط محققان در مرکز پزشکی Cedars-Sinai کشور آمریکا در ژوئیه سال ۲۰۲۰ در یکی از ۱۲۳۰ نمونه ویروس جمع‌آوری شده در شهرستان لس‌آنجلس مشاهده شد. این واریانت، که شامل جهش L452R است، تا اکتبر سال ۲۰۲۰ مجدداً در جنوب کالیفرنیا مشاهده نشد. در نوامبر سال ۲۰۲۰، این واریانت، ۳۶ درصد نمونه‌های جمع‌آوری شده در مرکز پزشکی Cedars-Sinai و تا ژانویه ۲۰۲۱، ۵۰ درصد نمونه‌ها را تشکیل می‌داد.

#### Germany

در ۱۹ ژانویه ۲۰۲۱، در ۳۵ بیمار در بیمارستانی در Garmisch-Partenkirchen آلمان، واریانت جدیدی که هنوز سکانس ژنی آن شناسایی نشده، پیدا شد. برای شناسایی شیوع و میزان مرگومیر این واریانت، آزمایشات بیشتری روی نمونه‌های ویروس از بیماران، در حال انجام است.

1. World Health Organization (WHO)  
 2. Statens Serum Institut (SSI)  
 3. National Institute of Infectious Diseases (NIID)

## موتاسیون های مهم کووید-۱۹

## D614G

D614G موتاسیونی است که بر پروتئین اسپایک ویروس تأثیر می‌گذارد. فراوانی این جهش در جمعیت ویروسی در طی پاندمی افزایش یافته است. در نمونه‌های ویروس به‌دست آمده در بسیاری از کشورها در این موتاسیون، اسید آمینه گلیسین (G) جایگزین اسید آمینه اسید اسپارتیک (D) به‌ویژه در اروپا شده است. اگرچه در چین و بقیه آسیای شرقی با سرعت کمتری انجام می‌شود، این فرضیه را تقویت می‌کند که اسید آمینه G سرعت انتقال را افزایش می‌دهد و با مطالعات آزمایشگاهی *in vitro* که نشان دهنده تیترا بالاتر ویروس و عفونت‌زایی بیشتر آن است، سازگار می‌باشد. در ژوئیه سال ۲۰۲۰، گزارش شد که نوع عفونت‌زا تر ویروس با موتاسیون D614G به‌شکل غالب در همه‌گیری تبدیل شده است. Public Health England (PHE) انگلستان تأیید کرده است که جهش D614G "تأثیر متوسطی بر انتقال" داشته و در سطح بین‌المللی ردیابی می‌شود.

شیوع جهانی D614G با شیوع از دست دادن بویایی (آنوسمی)، به‌عنوان علامت ابتلا به کووید-۱۹ ارتباط دارد، احتمالاً با اتصال بیشتر (RBD) receptor-binding domain به گیرنده ACE2 یا پایداری پروتئین بالاتر که باعث درگیری اپیتلیوم بویایی می‌شود.

## E484K

گزارش شده است که E484K یک "موتاسیون فرار" از حداقل یک نوع آنتی‌بادی مونوکلونال علیه ویروس کووید-۱۹ است. دو واریانت B.1.1.248 (برزیل / ژاپن) و 501.V2 (آفریقای جنوبی) هر دو دارای این موتاسیون هستند. در موتاسیون E484K، اسید آمینه اسید گلوتامیک (E) با اسید آمینه لیزین (K) در پوزیشن ۴۸۴ جایگزین می‌شود.

## N501Y

در موتاسیون N501Y، اسید آمینه اسپاراژین (N) به اسید آمینه تیروزین (Y) در پوزیشن ۵۰۱ تغییر می‌کند. براساس Public Health England (PHE) انگلستان، این موتاسیون، به‌دلیل قرار گرفتن در receptor-binding domain (RBD) گلیکوپروتئین اسپایک، که ویروس را به ACE2 در سلول‌های انسانی متصل می‌کند، اتصال ویروس را افزایش می‌دهد. واریانت‌هایی که دارای موتاسیون N501Y هستند، شامل B.1.1.248 (برزیل / ژاپن)، B.1.1.207 (انگلستان)، 501.V2 (آفریقای جنوبی) و COH.20G / 501Y (کلمبوس، ایالت اوهایو آمریکا) است. مورد آخر در اواخر دسامبر سال ۲۰۲۰ و ژانویه به‌شکل غالب ویروس در کلمبوس بدل شد و به‌نظر می‌رسد مستقل از واریانت‌های دیگر ایجاد شده است. واریانت‌ها به‌طور خلاصه در جدول نشان داده شده است.







## 1. Escape mutation

## نتیجه گیری

برخی از جهش‌های ویروس عامل بیماری کووید-۱۹، منجر به ایجاد واریانت‌هایی شده‌اند که میزان انتقال و بیماری‌زایی آنها بیشتر ویروس جهش نیافته می‌باشد. از آنجایی که با مبتلا شدن افراد بیشتر به این بیماری و بیشتر شدن تعداد تکثیر ویروس، احتمال ایجاد جهش نیز بیشتر می‌شود به‌همین دلیل مداخلاتی که برای کاهش میزان انتقال عفونت اجرا می‌شوند، در کنترل ایجاد این جهش‌ها نیز مؤثر هستند. همچنین به‌منظور شناسایی جهش‌های این ویروس در کشور به‌نظر می‌رسد که یک نظام مراقبت ویروسی براساس بررسی شناسایی توالی ژنتیکی ویروس با استفاده از روش پیشنهادی NGS<sup>۱</sup> نیاز می‌باشد.

## 2. Next Generation Sequencing

## واریانت‌های مهم ویروس کووید-۱۹ در یک نگاه

First detection		Rambaut et al. classification	Other names	GISAID clade	Notable mutations	Clinical changes			Spread
Location	Date					Transmissibility	Virulence	Antigenicity	
 Nigeria	August 2020	B.1.1.207		GR	P681H <sup>[18]</sup>	✗ No evidence of change	✗ No evidence of change	✗ No evidence of change	
 United Kingdom	October 2020	B.1.1.7	VOC-202012/01; 20B/501Y.V1	GR	N501Y <sup>[58]</sup> 69–70del <sup>[58]</sup> P681H <sup>[58]</sup>	✓ Evidence of increased transmissibility (PHE)	Potentially 30% more lethal <sup>[59]</sup>	✗ No evidence of change	Global
 Denmark	October 2020		Cluster 5; ΔFVI-spike (SSI) <sup>[26]</sup>		Y453F <sup>[26]</sup> 69–70deltaHV <sup>[26]</sup>	✗ No evidence of change	✗ No evidence of change	✓ "Moderately decreased sensitivity to neutralising antibodies" <sup>[28]</sup>	Likely extinct <sup>[29]</sup>
 South Africa	December 2020	B.1.351	501.V2; 20C/501Y.V2	GH	N501Y; K417N; E484K <sup>[35]</sup>	✓ Evidence of increased transmissibility (SADoH)	✗ No evidence of change	Undergoing investigation (E484K mutant)	Global
 Japan  Brazil	January 2021	B.1.1.248			N501Y; E484K <sup>[40][42]</sup>	Undergoing investigation (N501Y mutant)	✗ No evidence of change	Undergoing investigation (E484K mutant)	Global

## منابع

- <https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/coronavirus-mutations-B117-variant.html>.
- [https://en.wikipedia.org/wiki/Variants\\_of\\_SARS-CoV-2](https://en.wikipedia.org/wiki/Variants_of_SARS-CoV-2).
- <https://www.gov.uk/government/news/phe-investigating-a-novel-variant-of-covid-19>.
- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html>.
- Rambaut A, Holmes EC, O'Toole A, Hill V, McCrone JT, Ruis C, du Plessis L, Pybus OG. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature microbiology*. 2020 Nov; 5(11):1403-7.
- Chand M. Investigation of novel SARS-COV-2 variant: Variant of Concern 202012/01 (PDF). Public Health England. PHE. 2020.
- World Health Organization. SARS-CoV-2 mink-associated variant strain—Denmark. World Health Organization. 2020 Nov; 6.
- Lassaunière R, Fonager J, Rasmussen M. Working paper on SARS-CoV-2 spike mutations arising in Danish mink, their spread to humans and neutralization data. 2020.
- Assessment, Rapid Risk. Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink. *Eur. Cent. Dis. Prev. Control*. 2020 Nov 12.
- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, Hengartner N, Giorgi EE, Bhattacharya T, Foley B, Hastie KM. Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*. 2020 Aug 20; 182(4):812-27.
- Butowt R, Bilinska K, Von Bartheld CS. Chemosensory dysfunction in COVID-19: Integration of genetic and epidemiological data points to D614G spike protein variant as a contributing factor. *ACS chemical neuroscience*. 2020 Sep 30; 11(20):3180-4.
- Voloch CM, Ronaldo da Silva F, de Almeida LG, Cardoso CC, Brustolini OJ, Gerber AL, de C Guimarães AP, Mariani D, da Costa RM, Ferreira OC, Workgroup CU. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2 lineage from Rio de Janeiro, Brazil. *medRxiv*. 2020 Jan 1.

