

آن چه مدیران نظام سلامت باید از سویه دلتا بدانند!

چرا نیازمند اطلاعات جدید برای بازبینی و ارتقا بر نامه های کلان مدیریت پاندمی کووید-۱۹ هستیم؟

کلیاتی از ویروس شناسی سویه دلتا

دانشمندان بیش از ۲۰ جهش را در نوع دلتا شناسایی کرده اند ، اما دو مورد از آنها می توانند در انتقال موثرتر از سویه های قبلی کمک کننده باشند. به همین دلیل گزارش های اولیه از هند آن را "جهش یافته دوگانه" نامیدند ۱۶

سویه جدیدی از SARS-CoV-2 متعلق به رده (ineage) B.1.617 اخیرا باعث افزایش گسترده موارد جدید COVID-19 در هند شده است. این رده به سه زیر رده ، یعنی B.1.617.1، B.1.617.2 و B.1.617.3 تقسیم می شود. اگرچه این ها ابتدا در هند شناسایی شدند ، اما نوع B.1.617.2 به زودی در بسیاری از کشورها ، از جمله انگلستان ، غالب شد.

پروتئین سنبله (Spike) نوع B.1.617.2 دارای ۹ جهش در زیر واحد S1 و یک جهش در زیر واحد S2 است. در زیر واحد S1 ، پنج جهش در حوزه (Domain) N ترمینال حاوی محل های اتصال (اپی توپ ها) برای خنثی سازی آنتی بادی ها می باشد.

علاوه بر این ، دو جهش (موتاسیون) هم در حوزه اتصال گیرنده زیر واحد S1 وجود دارد ، که بر خنثی سازی به واسطه آنتی بادی ومیزان آلوده کنندگی دیگران (عفونی بودن) infectivity تأثیر می گذارد. در بین سه جهش باقی مانده ، دو مورد باعث افزایش اتصال آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) ، تکثیر ویروسی و شکافتگی (cleavage) پروتئین سنبله در محل S1/S2 می شود. ۱۱

یک نکته خوب در مورد سویه دلتا این واقعیت است که محققان می توانند آن را به سرعت ردیابی کنند زیرا ژنوم آن حاوی نشانگری است که سویه آلفا که قبلاً غالب بود فاقد آن است.

این نشانگر - که به عنوان "هدف زن S" شناخته می شود - در جواب آزمایشات PCR مورد استفاده برای تشخیص COVID-19 قابل مشاهده است. بنابراین محققان می توانند از مثبت شدن S-target به عنوان نماینده برای ترسیم سریع نقشه گسترش دلتا، بدون نیاز به توالی کامل نتیکی نمونه ها استفاده کنند.

دوره نهفتگی :

دوره نهفتگی سویه دلتا در مقایسه با ویروس ووهان کوتاه تر به نظر می رسد به طوری که در مطالعات حداقل ۳۰ درصد کمتر باشد. در یک مطالعه در چین مشخص شد دوره کمون سویه دلتا ۴ روز است به عبارتی ۴ روز پس از جای گیری ویروس در مخاط تنفسی آن قدر زیاد تکثیر شده بود که قابل تشخیص و شمارش شده **virus was first detectable** بود (۱)

سرعت تکثیر سویه دلتا

در یک مطالعه مقایسه ای بین سویه دلتا و ویروس ووهان مشخص شد سرعت تکثیر سویه دلتا چنان بالا است که در یک بازه زمانی ۶ روزه بار ویروس (viral loads) در آن ها ۱۲۶۰ برابر افراد آلوده به ویروس ووهان بوده است.

سویه دلتا در افرادی که واکسیناسیون کامل را انجام داده بودند:

مرکز مدیریت بیماری های آمریکا (CDC) اعلام کرد به نظر می رسد سویه دلتا نه تنها افرادی که دو نوبت واکسن خود را تزریق کرده بودند آلوده کرده بود بلکه یافته ها نشان داد بار ویروس (viral loads) در این دو دسته باهم برابر بود برای اندازه گیری آن از شاخص **cycle threshold, or Ct values** استفاده می

شود به عبارت دیگر افرادی که دو نوبت واکسن خود را دریافت کرده بودند همانند دیگر افراد از توانایی آلوده کنندگی دیگران برخوردار بودند. با این تفاوت که این ها نشانه ها و علائم ابتلا به کووید-۱۹ را در خود بروز نداده بودند. ۲

در تجزیه و تحلیل ۴۶۹ مورد ابتلا در طیگان کووید-۱۹ به علت سویه دلتا از ۱۷- ۳ ژولای در ماساچوست مشخص شد ۳۴۶ مورد بیماری (۷۴٪) در افرادی رخ داده بود که سابقه دریافت دو نوبت واکسن را داشتند. میانگین سنی این مبتلایان ۴۲ سال و ۸۷ درصد آن ها مرد بودند. نکته قابل تامل این بود که نشانه ها و علائم ابتلا به کووید-۱۹ در ۷۹٪ آن ها بروز یافته بود.

بنابراین چنان چه در افرادی که هر دو نوبت واکسن کرونا را دریافت کرده باشند نشانه های مشکوک به ابتلا به کووید-۱۹ بروز کرد این دسته افراد هم باید تست پی سی آر تشخیص آنتی ژن کرونا ویروس را انجام دهند و جداسازی هم در مورد آن ها باید اجرا شود چرا که می توانند به اندازه افراد غیر واکسینه بیماری را به دیگران انتقال دهند. ۳ البته بار برابر ویروسی در افراد واکسینه و غیر واکسینه الزاما به معنای احتمال برابر بیماری در این دو دسته نمی باشد.

برآورد شده است که دو دوز واکسن AstraZeneca یا Pfizer به ترتیب ۶۰ و ۸۸ درصد در برابر بیماری علامت دار و نه ناقل بی علامت ناشی از دلتا موثر خواهند بود. به گفته آنتونی فائوچی، مدیر موسسه ملی آلرژی و بیماری های عفونی، شواهد مستقیم و غیرمستقیم وجود دارد که نشان می دهد واکسن تک شبه جانسون و جانسون در برابر سویه دلتا موثر است. با این حال، نویسندگان یک مطالعه دیگر که دیروز در مجله نیچر منتشر شد، اظهار نظر کرده اند که یک دوز واکسن mRNA یا ابتلا قبل به کووید-۱۹ به ندرت مانع از بیماری سویه دلتا شده است. ۱۴

قابلیت انتقال

تحقیقات محققان بریتانیایی نشان داد سویه دلتا حدوداً ۶۰٪ مسری تر از سویه آلفا B.1.1.7، که نخستین بار در انگلستان شناسایی شد می باشد. برآورد

می شد یک بیمار مبتلا به سویه های قبلی ویروس کرونا قادر به انتقال بیماری به ۲-۳ نفر دیگر باشد محاسبات آقای آدام کوچارسکی Adam Kucharski, PhD، ریاضیدان و اپیدمیولوژیست و دانشیار دانشکده بهداشت و پزشکی گرمسیری لندن نشان داد برای سویه دلتا این عدد تا ۶ نفر افزایش پیدا می کند. این عدد را عدد باز تولید پایه **basic reproduction number** هم نامیده شده است.

توانایی تولید اپیدمی های فوق کانونی (Hyperlocal)

توانایی سویه دلتا در شکل دهی طغیان های بزرگ و فراگیر و یا اپیدمی های گسترده (فراگیر) در سطح یک منطقه جغرافیایی خیلی بزرگ چقدر خواهد بود؟

توانایی شکل دهی طغیان های گسترده بستگی به میزان واکسیناسیون کرونا در جامعه آن منطقه جغرافیایی خواهد داشت. به طور کلی و به زبان ساده هرچه پوشش واکسیناسیون پایین تر باشد قدرت این سویه در شکل دهی به اپیدمی گسترده و سریع بیماری بیشتر خواهد بود

ولی اگر در منطقه جغرافیایی مورد نظر جمعیت ها یا گروه های مختلفی با سطوح مختلفی از پوشش واکسیناسیون وجود داشته باشند این سویه از ویروس از توانایی پرش و عبور از یک منطقه با پوشش پایین به دیگر مناطق با پوشش پایین را خواهد داشت و در نتیجه اپیدمی خود را به شکل فوق کانونی و با چند کانون نشان خواهد داد. این پدیده در مناطق با پوشش پایین واکسیناسیون مثل حاشیه شهرها ممکن است چهره اپیدمی را به شدت همراه کننده سازد ۴ این موضوع شاید برای کشور آمریکا با پوشش بالای واکسیناسیون چندان مساله ساز نشود ولی در کشورهای با پوشش پایین واکسیناسیون می تواند با سرعت بالای ابتلا فشار و بار کاری طاقت فرسایی بر نظام سلامت آن کشورها تحمیل کند

در جوامعی با نرخ کمتر واکسیناسیون، به ویژه مناطق روستایی با دسترسی محدود به مراقبت های بهداشتی و درمانی کووید-۱۹، سویه دلتا می تواند آسیب

رسان تر باشد. این امر در حال حاضر در سراسر جهان در کشورهای فقیر تر مشاهده می شود که واکسن کووید -۱۹ آنقدرها در دسترس نیست. این موضوع در سطح یک کشور (با توزیع نابرابر و با ناعادلانه امکانات بهداشتی درمانی و یا مولفه های اجتماعی سلامت SDH) هم قابل مشاهده و پیگیری است. ۷

این موضوع با توجه به تفاوت بارز در پوشش واکسیناسیون کرونا در جنوب کشور امریکا در مقایسه با شمال این کشور نمود و اهمیت بیشتری پیدا می کند به ویژه آن که در جنوب امریکا بیماری ها و ناخوشی های مزمن و همراه مانند دیابت و چاقی از شیوع بیشتری برخوردار می باشند ۱۳

سمیه سوامیناتان Swaminathan، مشاور ارشد علوم در سازمان بهداشت جهانی (WHO) می گوید، در حال حاضر، دلتا تهدیدی ویژه برای فقیرترین کشورهای است که دسترسی کمی به واکسن دارند یا از هیچ دسترسی برخوردار ندارند. او می گوید: "نگرانی فوری من این است که وقتی Delta در آفریقا وارد شده و انتشار یابد شود چه اتفاقی می افتد." چه بسا طغیان انفجار آمیز بیماری نقطه پایان همه چیز باشد. " ۸

پدیده فرار ایمنی

به نظر می رسد مکانیسم های شناخته شده فرار ایمنی که در ویروس ووهان کرونا فعال بود در سویه دلتا با شدت بیشتری عمل می کنند. در ویروس ووهان ارائه آنتی ژن از طریق کلاس های یک و دو MHC کاهش می یافت در حالی که تولید " سن سی شیوم " در این سویه با شدت بیشتری رخ می دهد.

به نظر می رسد سویه دلتا از آنتی بادی های ساخته شده در پاسخ به واکسیناسیون به طور موثرتری از سویه آلفا یا B.1.1.7 فرار کند. چنین تاثیری در سالمندان که به طور کلی از پاسخ ایمنی ضعیف تری نسبت به واکسن ها برخوردار هستند نمود بیشتری پیدا خواهد کرد.

با تولید سن سی شیوم ها ویروس به راحتی برای تکثیر از سلولی به سلول های دیگر خواهد رفت بدون این که در معرض خطر آنتی بادی های سیستم دفاعی بدن و یا مواد ایمنی بدن قرار گیرد.

این فرار از سیستم ایمنی به ویژه برای افرادی که واکسیناسیون کامل نداشته اند مشکل و دردسرهایی بیشتری ایجاد خواهد کرد. داده های بریتانیا نشان می دهد که یک دوز واکسن تنها حدود ۳۱٪ در پیشگیری از بیماری سویه دلتا و ۷۵٪ در جلوگیری از بستری شدن در بیمارستان تاثیر داشته است. ۶.

راه مقابله

تنها راه مقابله انجام واکسیناسیون و عمل به پروتکل های بهداشتی به ویژه استفاده از ماسک و رعایت فاصله گذاری های فیزیکی و اجتماعی است.

سویه دلتا و گروه های سنی

"یک مطالعه اخیر در انگلستان نشان داد که کودکان و بزرگسالان زیر ۵۰ سال ۲٫۵ برابر بیشتر به دلتا مبتلا می شوند. ۵"

کاهش حساسیت در برابر آنتی بادی های مونوکلونال

در بررسی حساسیت سویه دلتا در برابر آنتی بادی های مونوکلونال (mAbs و آنتی بادی های موجود در سرم های افراد در حال نقاهت COVID-19 یا دریافت کنندگان واکسن ، در مقایسه با سایر سویه های ویروسی مشخص شد این سویه در برابر خنثی سازی برخی از (N-terminal domain) anti-NTD mAbs و (receptor binding domain) anti-RBD از جمله Bamlanivimab ، که در اتصال به سنبله Spike ایجاد اختلال می کند، مقاوم بود.

سرم از بیماران دوره نقاهت جمع آوری تا ۱۲ ماه پس از علائم در مورد بیماران آلوده به سویه دلتا ۴ برابر کمتر از سویه آلفا (B.1.1.7 بود).

سرم افرادی که یک دوز واکسن Pfizer یا AstraZeneca دریافت کرده اند به سختی نوع دلتا را مهار کرده است. تجویز دو دوز در ۹۵٪ افراد پاسخ خنثی کننده ایجاد کرد، البته تیتراهای ایجاد شده در مورد سویه دلتا ۳ تا ۵ برابر کمتر نسبت به آلفا بود.

بنابراین، گسترش نوع دلتا می تواند با فرار آنتی بادی هایی که اپیتوپ های غیر RBD Spike و RBD را هدف قرار می دهند، همراه باشد. ۹.

در مطالعه دیگری دانشمندان تاثیر چهار آنتی بادی مونوکلونال درمانی را در خنثی سازی نوع B.1.617.2 آزمایش کردند. از بین آنتی بادی های آزمایش شده، فقط Bamlanivimab نتوانست B.1.617.2 را خنثی کند.

سه آنتی بادی دیگر در خنثی سازی هر دو نوع ویروس وحشی و نوع B.1.617.2 اثر مشابهی نشان دادند. این مشاهدات نشان می دهد که تک درمانی Bamlanivimab ممکن است در درمان عفونت B.1.617.2 موثر نباشد.

در ضمن آنتی بادی های مشتق شده از بیماران مبتلا به COVID-19 بهبود یافته و افراد واکسینه شده با BNT162b2 در مقایسه با ویروس نوع وحشی، به طور قابل توجهی، اثر کم تری در خنثی سازی نوع B.1.617.2 داشتند. در مقابل، نوع B.1.315، که برای اولین بار در آفریقای جنوبی شناسایی شد، توانایی بسیار بالاتری در فرار از ایمنی ناشی از بیماری (متعاقب عفونت) پس از واکسیناسیون نشان داد. ۱۱.

با این حال، فرایند ورود ویروس به سلول ها به واسطه پروتئین سنبله به طور موثری توسط Etesevimab (LY-CoV016) و Imdevimab (REGN10987) مهار شد. این نشان می دهد که اثربخشی درمانهای آنتی بادی مونوکلونال موجود باید به طور جداگانه در برابر نوع مورد ارزیابی قرار گیرد. ۱۵.

افزایش ورود سویه دلتا به سلول های بدن

یافته های مطالعات حیوانی و بافت سلول های انسانی نشان داد که B.1.617.2 می تواند با عملکرد مشابه SARS-CoV-2 نوع وحشی وارد سلولهای کلیه انسان و میمون شود. با این حال ، برای سلولهای کولون و ریه انسان ، B.1.617.2 در مقایسه با ویروس نوع وحشی ، به ترتیب ۱,۵ برابر و ۲ برابر توانایی حمله بیشتری را از خود نشان داد.

این مشاهدات نشان می دهد که ورود سلول میزبان به واسطه پروتئین سنبله ممکن است بین انواع سلول ها متفاوت باشد و B.1.617.2 دارای اثربخشی بالاتری در فرایند ورود به سلول های ریه و روده بزرگ است.

از آنجا که پروتئین سنبله B.1.617.2 افزایش اتصال ACE2 را نشان نمی دهد ، دانشمندان این فرضیه را مطرح ساخته اند که افزایش ورود B.1.617.2 به سلولهای روده بزرگ و ریه با افزایش اتصال ACE2 انجام نمی شود.

پروتئین سنبله علاوه بر القای پوشش ویروسی - غشای سلول میزبان ، باعث همجوشی سلولهای آلوده با سلولهای مجاور شده و سلولهای بزرگ چند هسته ای (سینسیتیا) را ایجاد می کند. با توجه به این واقعیت که تشکیل سینسیتیا ناشی از سنبله به بیماری زایی COVID-19 کمک می کند ، .

دانشمندان بررسی کردند که آیا عفونت B.1.617.2 با افزایش تشکیل سینسیتیا ارتباطی می تواند داشته باشد یا خیر.

با انجام آزمایشات آزمایشگاهی تجربی (و بیرون از بدن موجود زنده) بر روی سلول های ریه انسان که سطح بالایی از ACE2 را تولید و در سطح سلول نمایان می کنند ، نشان داده شد بیان سنبله های وحشی منجر به تشکیل سینسیتیا می شود ، در حالی که بیان سنبله B.1.617.2 منجر به تشکیل ۲,۵ برابری در مقدار و اندازه سینسیتیا می شود. ۱۱

بیماری زایی بیشتر سویه دلتا

نوع B.1.617.2/Delta به شدت فuzوژنیک (fusogenic) است و به ویژه، بیماری زا تر از نمونه اولیه SARS-CoV-2 در همستر های آلوده است. جهش P681R در پروتئین سنبله (spike)، که در این نساب (رده lineage) بسیار محافظت می شود، برش (شکافتگی cleavage) پروتئین سنبله را تسهیل می کند و فuzوژنیک ویروسی را افزایش می دهد. علاوه بر این، نشان داده شد ویروس حامل P681R بیماری زایی بالاتری را نسبت به اعقاب ویروسی خود نشان می دهد. داده ها نشان می دهد جهش P681R ویژگی مشخصه ای است که فنوتیپ ویروسی سویه B.1.617.2/Delta را مشخص و متمایز می سازد و در عین حال با افزایش بیماری زایی ارتباط تنگاتنگی دارد. ۱۲

بیماری زایی (ویرولانسی) یا حدت بیشتر دلتا به این معنی است که افراد واکسینه نشده ای که با این سویه آلوده و بیمار شده اند، بیمار و نحیف و ناتوان تر از سویه های پیشین خواهند بود و در نتیجه بار بیشتری برای مراقبت و درمان به سیستم مراقبت های بهداشتی تحمیل خواهد شد. به عنوان مثال، شواهد نشان می دهد که یک فرد واکسینه نشده مبتلا به عفونت دلتا تقریباً دو برابر بیشتر از افراد آلوده به دیگر سویه های ویروس کرونا نیازمند بستری و درمان در بیمارستان خواهند بود. ۱۳

تهیه و تنظیم: دکتر پیمان پرچی

منابع :

1. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01986-w>
2. <https://www.medscape.com/viewarticle/955701>
3. https://www.medscape.com/viewarticle/955744#vp_3
4. <https://www.yalemedicine.org/news/5-things-to-know-delta-variant-covid>
5. <https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/89629>
6. <https://www.yalemedicine.org/news/5-things-to-know-delta-variant-covid>
7. <https://health.ucdavis.edu/coronavirus/covid-19-information/delta-variant.html>
8. <https://science.sciencemag.org/content/372/6549/1375>
9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237773/>
10. <https://www.news-medical.net/news/20210628/Why-SARS-CoV-2-delta-variant-is-more-infectious.aspx>
11. <https://www.news-medical.net/news/20210628/Why-SARS-CoV-2-delta-variant-is-more-infectious.aspx>
12. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.06.17.448820v2>
13. <https://www.hsph.harvard.edu/news/features/the-danger-of-the-delta-variant/>
14. <https://www.nationalgeographic.com/science/article/the-delta-variant-is-serious-heres-why-its-on-the-rise>
15. <https://gvn.org/impact-of-the-delta-variant-on-transmission-vaccine-and-treatment-efficacy/>
16. <https://theconversation.com/why-is-delta-such-a-worry-its-more-infectious-probably-causes-more-severe-disease-and-challenges-our-vaccines-163579>
- 17.

