ترجمه از: کتاب واکسن پلاتگین
۱- هادی اسمعیلی گورچین قلعه، استادیار ایمنی شناسی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
۲- شبنم بهرامی، دانشجو دکتری سلولی مولکولی

# مروری بر ویروس ابولا—بخش۲

درشماره پیشین بخش اول این مقاله بچاپ رسید که در آن به موضوعات توصیف بالینی، عوارض، ویروس شناسی، پاتوژنزهای پیشگیری و تشخیص و پیشگیری این بیماری پرداخته شد. در این شماره به ادامه این مبحث می پردازد.

## اپیدمیولوژی: وقوع و پیشگیری

در گذشته شیوع عفونت ویروس ابولا به صورت گاه به گاه، بیشتر در کشورهای جنوب صحرای آفریقا رخ داده است که عبارتند از: جمهوری دموکرات کنگو (DRC)، جمهوری کنگو (برازاویل)، سودان و اوگاندا. بسته به میزان نزدیک بودن به مراکز جمعیتی بزرگ تر و ویرولانس واریانت ابولا ویروس درگیر، شیوع بیماری از نظر اندازه از ده ها کشته تا صدها کشته متغیر بوده است که منجر به تعداد مرگ و میر تجمعی کمتر از ۱۲۰۰ مورد در طی ۲ دهه ی گذشته شد. شیوع بیماری بیشتر در مناطق جنگل های بارانی کنگوی شمالی و DRC به طور خاص اما نه به صورت انحصاری، در آغاز جنگل بارانی در اکتبر یا نوامبر متمرکز است. خوش بختانه این شیوع به صورت محلّی باقی ماند و به سرعت محدود گشت. شیوع بیماری در سال ۲۰۱۴ از شیوع قبلی متفاوت است؛ زیرا منطقه ی شیوع چندین کشور مانند گینه، لیبریا و سیرالئون را در طی دوره ای تقریبا ۲ ساله دربرگرفت که از انتشار سریع ویروس در میان مرزها ناشی شد و با مشکل ردیابی تماس و حفظ قرنطینه تشدید شد. به عنوان نتیجه ای از سفر بین المللی از منطقه ی شیوع بیماری، بیماران ابولا ویروس-مثبت برای نخستین بار در کشورهای دورتر مانند نیجریه، مالی و ایالات متحده تشخیص داده شدند و تعداد کل موارد از شیوع سال ۲۰۱۴ تجاوز کرد (تصویر ۳). توالی ایزوله های ویروسی بالینی از شیوع بیماری نشان داد که واریانت در حال گردش که ماکونا نام داشت، clade مجزایی را از واریانت های قبلا تشخیص داده شده ی EBOV تشکیل داد.

تصویر ۳) گزارشات موارد بیماری ویروس ابولا در آفریقا بین سال های ۱۹۷۶ تا ۲۰۱۵. نمای شماتیک جغرافیایی از آفریقا که با کشورهای به رنگ نارنجی که تحت تاثیر شیوع بیماری ویروس ابولا قرار گرفته اند، نشان داده می شود. زیر نام هر کشور، تعداد موارد با قرمز مشخص شده و تاریخ هر شیوع با رنگ آبی گزارش شده است. دایره ی آبی پیرامون آفریقای غربی، مکان های مختص شیوع ۲۰۱۵-۲۰۱۴ را نشان می دهد. (داده ها از مراکز پیشگیری و کنترل بیماری)

## گروه های در معرض خطر

در چندین شیوع آفریقای مرکزی، آزمایش مثبت اجساد میمون ها از نظر EBOV در نزدیکی مناطقی که عفونت EBOV انسانی را تجربه نمودند، کشف شده است. اگرچه هیچ زنجیره ی قطعی از انتقال بین میمون های آلوده و انسان

وجود ندارد، اما تصور می شود که منشا عفونت می تواند در مجاورت نزدیک به میمون های بزرگ قرار داشته باشد و بنابراین شکارچیان و خانواده ی آنها و تماس های روستا، نشان دهنده ی جمعیت به طور بالقوه پرریسک می باشند. این گونه فرض شده است که منشا آن خفاش های میوه خوار نواحی گرمسیری باشد که گروه های در معرض خطر را در میان آنهایی که به محل سکونت آنها نزدیک هستند، ایجاد می کند؛ از جمله معدنچیان که ممکن است با لانه های خفش ها مواجه شوند و جهانگردانی که به کشف غارها می پردازند. فاکتورهای مسبب دیگری که می توانند در آغاز شیوع بیماری نقش داشته باشند، نامشخصند. کارکنان بومی و بین المللی عرصه ی سلامت که تحت عنوان نخستین پاسخ دهندگان به شیوع بیماری در حال فعالیتند، گروه پرریسک قابل ملاحظه ای برای عفونت هستند. تشخیص RESTV در مزارع خوک ها در فیلیپین در سال ۲۰۰۸، خوک ها را به عنوان منشا بالقوه ی دیگر یا میزبان واسطه برای ویروس ابولا بیان کرده است که مزارع خوک ها را تبدیل به گروه دارای ریسک بالقوه ی دیگری برای این بیماری می کند. علاوه بر انتقال طبیعی، کارکنان آزمایشگاه و مربّیان NHPها در ریسک افزایش یافته ی عفونت قرار دارند. علاوه بر این همان موارد نخست تب همراژیک فیلوویروس در ماربورگ، آلمان، شناسایی شد که در آن جا فیلوویروس پروتوتایپ یعنی MARV تشخیص داده شد. در نهایت به دلیل آن که این ویروس هدف توسعه برای بیوتروریسم بوده است و تحت عنوان عامل دسته ی A تقسیم بندی می شود، در رابطه با کاربرد بالقوه ی آن در برابر اهداف شخصی به صورت سلاحی برای گسترش وسیع نابودی انسان نگرانی هایی وجود دارد.

### شیوه ی انتقال و چشمه های آلودگی

در زمان شیوع بیماری، ویروس ابولا می تواند از راه تماس مستقیم با مایعات بدن (خون، ادرار، بزاق، مدفوع، استفراغ، شیر پستان) یا از راه بافت های شخص آلوده منتقل شود؛ همان گونه که در طی مراسم تدفین می تواند اتفاق افتد. آنتی ژن های ویروس ابولا و ذرات ویروسی با بار آنتی ژن در اطراف غدد عرق در پوست افراد آلوده تشخیص داده شده است. شیوع های پیشین فیلوویروس حاکی از آن بوده است که ممکن است ویروس در مکان های خاص ایمنی مانند بیضه ها یا چشم، حتی پس از این که بیماری بالینی و ویرمی محیطی نرمال شده است، ادامه یابد. مشاهدات پس از شیوع سال ۲۰۱۴ نشان داد که نطفه ی بازماندگان می تواند برای دوره هایی به طول ۳ ماه یا حتی بیشتر از نظر ویروس مثبت باقی بماند، که مجددا بر خطر انتقال ویروس از راه تماس جنسی محافظت نشده، تاکید می کند. هم چنین ویروس ابولا در زلالیه چشم های افراد بازمانده از بیماری، هفته ها پس از بهبود تشخیص داده شد؛ اگرچه هیچ ویروسی در ملتحمه ی چشم یا اشک بیمار تشخیص داده نشد. با وجود این که برخی از شواهد نشانگر آنند که ویروس ابولا می تواند از راه مسیر آئروسل نیز منتقل شود و NHPها به طور آزمایشی از راه مسیر آئروسل به ویروس ابولا آلوده شدند؛ اما تصور می شود که سهم این حالت انتقال در یک شیوع پایین باشد. اعتقاد بر این است که انتقال از حیوانات به انسان ها از راه تماس مستقیم با اجساد یا خون حیوان آلوده رخ می دهد. اگرچه منشا طبیعی عفونت ناشناخته است، اما احتمال داده می شود که ویروس زونوتیک (مشترک بین انسان و حیوان) باشد، زیرا موارد شاخص انسانی به تماس مستقیم با گوریل ها، شامپانزه ها، دویکرها (غزال های کوچک آفریقایی)، خوک ها یا تماس های نامعلوم در داخل یا اطراف معادن که پناه گاه گونه های متعدد خفاش گزارش شده است، ارتباط داده شده اند. کاهش جمعیت میمون های آدم نما با شیوع EVD در انسان ها هم زمان گزارش شد. با این وجود از آن جایی که در این میزبان ها ویروس به شدت پاتوژنیک است و گردش طولانی مدت ویروس در منشا خود عفونت غیر کشنده را مسلّم می سازد، تصور نمی شود که NHPها منشا اولیه باشند. گزارش اپیدمیولوژیکی از موارد اولیه منجر به این گمانه زنی می شود که خفاش ها می توانند میزبان طبیعی انتقال دهنده برای ویروس ابولا باشند، حال آن که سایر پستانداران می توانند میزبان های تقویت کننده باشند. بررسی خفاش های field-caught نشان داد که توالی های ویروسی جزئی می توانند از برخی از حیوانات بازیابی شوند؛ حال آن که همان گونه که با سنجش ایمنی جذب مرتبط با آنزیم (EIISA) اندازه گیری شد، others در برابر آنتی ژن های ویروس ابولا یا MARV که بسیار با آن مرتبط

است، سرم مثبت بودند. با آن که ویروس ابولا هنوز به طور کامل از خفاش های سرم مثبت جدا نشده است، اما رهایی از تکثیر MARV از خفاش ها این فرضیه را تقویت می کند که آنها نیز می توانستند منشا طبیعی ویروس ابولا باشند. هم چنین swine به عنوان منشا بالقوه ی دیگری از ابولا مطرح شده است؛ زیرا برخی از مطالعات حاکی از آنند که آلودگی خوک ها با RESTV یا EBOV، غیرمهلک بوده و ویروس با تیتر بالاتر را در ریه های حیوانات آلوده تولید می کند.

### ایمونیزاسیون غیرفعال

ویروس های پوشش دار مانند ویروس ابولا هدف بالقوه ای را برای ایمونیزاسیون غیرفعال نشان می دهند؛ زیرا Igای تیتر بالا در برابر GP ویروسی می تواند به وسیله ی واکسیناسیون یا عفونت طبیعی از یک میزبان مناسب ایجا شود. با این حال تروپیسم گسترده ی ویروس برای تقریبا تمام بافت ها، ویریون بزرگ فیلامنتوس (رشته ای) و کمیت بالای تریمرهای GPی سطح، غلظت بالایی از آنتی بادی را برای غیرفعال سازی ویروس در آزمایشگاه ضروری می سازند. حالت اولیه ی ورود ویروس از راه ماکروپینوستوز با قرار گرفتن در معرض دامنه ی اتصال گیرنده ی GP است که تنها پس از این که ویروس وارد محفظه های اسیدی داخل سلولی می شود، رخ می دهد. از این رو دسترس پذیری اپی توپ های مهم را به آنتی بادی های به صورت غیرفعال منتقل شده کاهش می دهد. مطالعات اولیه، میزانی از موفقیت را با ایمونوتراپی غیرفعال در مدل های خوکچه ی هندی و موش نشان داد که بیماری در آنها در مقایسه با آنچه که در مدل های نخستی سانان دیده شد، کمتر ویرولانت است؛ با این وجود NHPها مدل حیوانی ترجیح داده شده برای مطالعه ی EBOV می باشند؛ زیرا پاسخ های ایمنی و پاتوژنیسیته در NHPها بیماری انسانی را نسبت به پاسخ دیده شده در مدل های جوندگان بهتر بازگو می کند. عفونت جوندگان تنها پس از گذر متوالیِ EBOV انسانی در میزبان جونده رخ می دهد و هنگامی که موفقیت های درمانی یا واکسنی در جوندگان در ترجمه به محافظت NHP با شکست مواجه می شود، تفاوت های ذاتی بین ویروس های تطابق یافته و نوع وحشی و/یا مدل حیوانی آشکار می شود. یکی از نخستین مطالعات موفقیت آمیز انتقال غیرفعال EBOV مربوط به NHPها شامل اِعمال Igای اسبی هایپرایمون به بابون ها پیش از چالش عفونی بود. تزریق سرم اسبی هایپرایمون (۱:۸۱۹۲) ۲ ساعت قبل از چالش از تکثیر ویروس در ۱۰۰٪ از حیوانات درمان شده جلوگیری نمود. در مقابل ۳۰ دقیقه پس از چالش ابولا، تزریق تزریق سرم ۱:۶۵۵۳۶ که دارای تیتر بالاتری بود، نتوانست در تمام حیوانات محافظت ایجاد کند. در مطالعه ی دیگری اِعمال ی اسب به میمون های سیمونولگوس درست پس از عفونت EBOV تنها مرگ را ۱ تا ۲ روز به تاخیر انداخت. در کمال تعجب یک آنتی بادی مونوکلونال بازمانده ی انسانی، KZ52، که در فعالیت خنثی کننده در آزمایشگاه، قوی نشان داده شد، با استفاده از یک برنامه ی زمانی پیش از چالش شبیه به آنچه که برای سرم اسب مورد استفاده قرار گرفت، اِعمال شد؛ اما در محافظت از میمون ها ناموفق بود که نشان دهنده ی آن است که ممکن است یک فرمولاسیون پلی کلونال مورد نیاز باشد. بنابراین ترکیباتی از آنتی بادی های مونوکلونال کایمریک مشتق شده از موش (mAbs) که به صورت ترکیبی از سه آنتی بادی داده شد، ایجا شد و هنگامی که حداکثر ۵ روز پس از چالش EBOV اِعمال گشت، محافظت از مرگ را نشان داد. FDA استفاده از این ترکیبات mAb را به عنوان درمان اورژانسی اجازه داد و آزمون های بالینی در لیبریا و سیرالئون اثربخشی آنها را به عنوان درمان پس از قرارگیری در معرض ویروس ارزیابی خواهند نمود. اخیرا ترکیب ساده شده ای از دو mAb انسانی- mAb100 و mAb114 انسانی که هر دو از بازمانده ای از شیوع Kikwit EBOV سال ۱۹۹۵ جدا شدند- در NHPها با نخستین اِعمالی که ۱ روز پس از چالش عفونی داده شد، مورد آزمایش قرار گرفت. این mAb درمانی از مرگ در تمام حیوانات جلوگیری کرد و برخلاف ترکیبات قبلی در برابر تمام علائم یا نشانه های بالینی عفونت محافظت ایجاد نمود. بعدها mAb114 به صورت مونوتراپی مورد سنجش قرار گرفت و با ویرمی موقت محافظت کامل را از مرگ در NHPها نشان داد؛ اما هیچ علامت بالینی را نشان نداد. این نتایج جدیدتر نشانگر آن هستند که درمان با mAb می تواند بهینه سازی شود و حاکی از پتانسیل درمانی مبتنی بر mAb ساده شده و موثر در انسان هاست.