DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

مروری بر فیلوژنتیک و سیتوپاتوژنز فیلوویروس‌ها، رتروویروس‌ها و کرونا ویروس‌های منتقل شونده از خفاش به انسان

منصور خالدی[۱]، ندا یوسفی نوجوکامبری[۲]، حامد افخمی[۱]، فاطمه ثامنی[۱] و سجاد یزدان‌ستاد[۳]*

[۱] ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شاهد، دانشکده پزشکی، گروه میکروب‌شناسی پزشکی

[۲] ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه میکروب‌شناسی

[۳] ایران، گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، مرکز تحقیقات علوم آزمایشگاهی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۵/۳۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۰/۲۴

چکیده

فیلوویروس‌ها، ویروس‌های رشته‌ای، پوشینه‌دار و دارای RNA تک‌رشته با قطبیت منفی هستند. ویروس‌های این خانواده از جمله ماربوگ و ابولا با خروج از مخزن خود و انتقال به انسان، موجب بروز تب‌های خونریزی‌دهندهٔ حاد و کشنده می‌شوند. از این‌رو این خانواده ویروسی تهدیدهای جدی و خطرناکی برای سلامت جامعه به‌شمار می‌روند. در سال‌های اخیر خفاش‌ها به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان مخازن بالقوه برای این ویروس‌ها و پدیدار شدن عفونت‌های ناشی از آنها شناخته شده‌اند. خفاش‌ها در تمام قاره‌ها به‌جز مناطق قطبی و چند جزیره اقیانوسی یافت می‌شوند. ماهیت رژیم غذایی آنها از گیاهان، حشرات و حیوانات متنوع است. تنوع گونه‌های خفاش و برخی از ویژگی‌های بیولوژیکی و اکولوژیکی منحصر به فرد آنها، موجب شده که به‌عنوان میزبانانی برای انواع بی‌شماری از عوامل عفونی مهم در پزشکی مانند ویروس‌های ماربوگ، ابولا و کرونا مطرح باشند. مطالعه حاضر به بررسی روابط فیلوژنتیک فیلوویروس‌ها و رتروویروس‌های کلاس VI و VII خفاش و انتقال آن‌ها به انسان از جنبه‌های سیتوپاتوژنز آن‌ها می‌پردازد.

واژه‌های کلیدی: ابولا، خفاش، فیلوویروس، کرونا، ماربورگ

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۱۷۳۲۴۵۱۶۵۷، پست الکترونیکی: sajjad.yazdansetad@gmail.com

مقدمه

زئونوز به بیماری‌هایی اطلاق می‌شود که به‌طور طبیعی بین حیوانات مهره‌دار و انسان منتقل می‌شوند. پاتوژن‌های زئونز عامل عمدهٔ عفونت‌های نوپدید و بازپدید در انسان به‌شمار می‌روند بطوری که اغلب این پاتوژن‌های نوظهور را RNA ویروس‌ها تشکیل می‌دهند(۴۸). بیماری‌های شدید اغلب در میزبان‌های حیوانی جدید به‌دلیل عدم سازگاری ژنتیکی عامل عفونی با میزبان جدید رخ می‌دهند. این حیوانات جدید هنگامی که عامل عفونی توانایی انتقال بیشتری را در اپیدمی‌ها نداشته باشد –مانند آنچه در بیماری Severe acute respiratory syndrome (SARS) مشاهده شد– به‌عنوان میزبان نهایی شناخته می‌شود(۳۰). آگاهی از نحوه تکثیر در میزبان، روش‌های انتقال، نوع میزبان انسانی حساس و کانون‌هایی برای انتقال زئونزها در انسان برای کنترل این عوامل عفونی امری بسیار مهم تلقی می‌گردد. خفاش‌ها دومین رده بزرگ در بین پستانداران و نیز پرندگانی هستند که دارای توانایی پرواز می‌باشند. خفاش‌ها اندازه کوچک و عمر نسبتا طولانی دارند که به آرامی رشد می‌کنند. این میزبان با طول عمر بالا تداوم عوامل عفونی در بدن خود را میسر ساخته و در نتیجه احتمال شیوع عوامل عفونی را از طریق پراکندگی طبیعی یا تصادفی به مناطق

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

جغرافیایی جدید افزایش می‌دهند(۲۸). همچنین، خفاش‌های وحشی پتانسیل اکتساب عوامل عفونی را از سایر گونه‌های حیوانی مانند پرندگان و حشرات دارند. جستجو برای منابع غذایی ممکن است خفاش‌های خاصی را در تماس نزدیک با انسان و سایر حیوانات قرار دهد و از این رو انتقال بین گونه‌ها را تسهیل کند. انتقال ویروس‌های حمل شده در خفاش به انسان به چندین روش مختلف از جمله تماس مستقیم، گاز گرفتگی یا خراش و همچنین استنشاق ذرات عفونی توسط انسان صورت می‌پذیرد(۳۹). از طرف دیگر، گوشت خفاش در برخی از مناطق جهان از جمله آفریقا، چین و برخی از مناطق آسیایی مورد استفاده قرار می‌گیرد و به‌عنوان یک مسیر انتقال مهم در بیماری مطرح می‌باشد(۴). خفاش‌ها مخزن حیوانی مهمی برای ویروس‌ها به‌شمار می‌روند بطوری که، بیش از ۶۰ ویروس با توانایی بیماری‌زایی در انسان در آنها شناسایی شده است. از جمله این ویروس‌ها می‌توان به ویروس‌هایی همچون ماربوگ، ابولا، هنیپا و SARS اشاره کرد(۲۸). این مطالعه به بررسی روابط فیلوژنتیک فیلوویروس‌ها، کرونا ویروس‌ها و رتروویروس‌های کلاس VI خفاش و انتقال به انسان از جنبه‌های ایمونوپاتوژنز و سیتوپاتوژنز آن‌ها می‌پردازد.

فیلوویروس‌ها و خفاش‌ها: خانواده *فیلوویریده* شامل ویروس‌های RNA دار تک‌رشته با ژنوم یکپارچه، سنس منفی هستند. این خانواده متعلق به رده ویروس‌های میله‌ای و چندشکلی شامل شش جنس (MARV) *Marburgvirus*، *Ebolavirus*، *Cuevavirus*، *Dianlovirus*، *Striavirus* و *Thamnovirus* است(۲۳). ابولا ویروس شامل پنج گونهٔ (EBOV) *Zaire Ebolavirus*، *Sudan Ebolavirus* (SEBOV)، *Cote d'Ivoire ebolavirus* (CIEBOV)، *Reston ebolavirus* (REBOV) و *Bundibugyo Ebolavirus* (BEBOV) است. REBOV انسان را آلوده کرده اما توانایی ایجاد بیماری را ندارد، اما در برخی از پریمات‌های غیرانسانی منجر به بیماری اولیه می‌شود. جنس MARV متشکل از ویروس ماربورگ (Marburg) و ویروس راون (Ravn) است که تقریباً ٪۲۰ تنوع ژنتیکی دارند. *Lloviu cuevavirus* (*Lloviu* virus) تنها عضوی از این جنس و ویروس عفونی است که تا به حال جداسازی نشده است و این موضوع محققان را وادار می‌کند تا در زمان پژوهش روی عفونت در سلول‌های میزبان از پروتئین‌های Lloviu حامل ویروس سودوتیپ استفاده کنند(۳۲). لیستی از فیلوویروس‌های وابسته به خفاش‌ها در جدول ۱ گزارش شده‌اند(۵).

بیماری‌زایی فیلوویروس‌ها: به‌دنبال یک دوره انکوباسیون ۲-۴۲ روزه، بیماری به‌صورت ناگهانی شروع می‌شود و علائم غیر اختصاصی و شبه آنفولانزا از جمله تب بالا، سردرد، درد مفاصل و ماهیچه‌ها، حالت تهوع، گلو درد، خستگی شدید، اسهال، درد شکم و استفراغ شروع می‌شود. علائم پوستی شامل خون‌مردگی و پوسته‌پوسته شدن به‌دلیل خارش نیز شایع هستند. در اوایل عفونت، مونوسیت‌ها/ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک سیستم ایمنی بدن آلوده می‌شوند. ویروس‌ها متعاقباً از طریق سیستم‌های خونی و لنفاوی به کبد، طحال و سایر اندام‌ها می‌رود. علائم تنفسی شامل سرفه، سکسکه، درد گلو و قفسه سینه و مشکل در تنفس می‌باشد. تظاهرات شدید بیماری شامل نکروز کبد، طحال، کلیه، غدد لنفاوی، بیضه و تخمدان است که ناشی از تکثیر ویروس در سلول‌های پارانشیمی است. آسیب بافت مویرگی منجر به افزایش نفوذپذیری عروقی می‌شود و اختلال در تعادل مایعات بدن موجب شوک هیپوولمیک (کاهش حجم خون در حال گردش) می‌گردد(۱۴). ژنوم فیلوویروس‌ها حاوی ژن‌هایی برای ساخت پروتئین‌هایی است که به‌ترتیب از قسمت '۵ به '۳ عبارتند از: نوکلئوپروتئین (NP)، کوفاکتور پلیمراز (VP35)، پروتئین ماتریکس (VP40)، گلیکوپروتئین (GP)، پروتئین رونویسی (VP30)، پروتئین کوچک ماتریکس (VP24 منحصر به فیلوویروس)، RNA پلیمراز وابسته به RNA (L) و گلیکوپروتئین ترشحی (SGP) که

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

با محافظت از اندوتلیوم دیواره رگ‌ها عملکرد ضد التهابی دارد.

جدول ۱- فیلوویروس‌های مرتبط با خفاش

Bat family	Bat common name	Bat species	Filovirus
Pteropodidae	Golden□capped fruit bat	Acerodon jubatus	REBOV
Pteropodidae	Short□nosed fruit bat	*Cynopterus* species	EBOV
Pteropodidae	Straw□colored fruit bat	*Eidolon helvum*	EBOV
Pteropodidae	Büttikofer's epauletted fruit bat	*Epomops buettikoferi*	EBOV
Pteropodidae	Büttikofer's epauletted fruit bat	*Epomops buettikoferi*	MARV
Pteropodidae	Franquet's epauletted fruit bat	*Epmops franqueti*	ZEBOV
Pteropodidae	Franquet's epauletted fruit bat	*Epomops franqueti*	MARV
Pteropodidae	Hammerhead bat	*Hypsignathus monstrosus*	ZEBOV
Pteropodidae	Hammerhead bat	*Hypsignathus monstrosus*	MARV
Megadermatidae	Greater false vampire bat	*Megaderma lyra*	EBOV
Pteropodidae	Peter's dwarf epauletted fruit bat	*Micropteropus pusillus*	EBOV
Pteropodidae	Peter's dwarf epauletted fruit bat	*Micropteropus pusillus*	MARV
Miniopteridae	Greater long□fingered bat	*Miniopterus inflatus*	MARV
Miniopteridae	Schreiber's long□fingered bat	*Miniopterus schreibersii*	Lloviu virus
Molossidae	Angolan free□tailed bats	*Mops condylurus*	EBOV
Pteropodidae	Little collared fruit bat	*Myonycteris torquata*	ZEBOV
Pteropodidae	Large flying fox	*Pteropus vampyrus*	REBOV
Rhinolophidae	Eloquent horseshoe bat	*Rhinolophus eloquens*	MARV
Pteropodidae	Egyptian rousette	*Rousettus aegyptiacus*	EBOV
Pteropodidae	Egyptian rousette	*Rousettus aegyptiacus*	MARV
Pteropodidae	Geoffroy's rousette	*Rousettus amplexicaudatus*	REBOV
Pteropodidae	Leschenault's rousette	*Rousettus leschenaulti*	Bt- DH04 filovirus
Pteropodidae	Leschenault's rousette	*Rousettus leschenaulti*	EBOV

VP35 و VP24 پروتئین‌های ویروسی هستند که منجر به کاهش پاسخ اینترفرون (INF) میزبان می‌شوند. بیماری شدید به‌دلیل عفونت ویروس‌های ابولا و ماربورگ در انسان با کاهش عملکرد اینترفرون نوع ۱ و ۲ و عناصر ضروری دفاع ضد ویروسی خفاش موجب بهم ریختن ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌گردد. تولید اینترلوکین‌های ۸ و ۱۰ (IL-8, IL-10) ناشی از فعالیت ویروس، سلول‌های ایمنی را به محل عفونت جذب کرده و با تحریک تولید کموکاین‌های اضافی از جمله سایتوکین‌های پیش‌التهابی IL-6 و INF-γ باعث تشدید عفونت می‌شوند. ضمن اینکه منجر به تغییر سطح IP-10 و سایتوکین ضد التهابی TGF-β می‌شود(۳). فیلوویروس‌ها در طیف وسیعی از انواع سلول‌های پریمات‌ها از جمله سلول‌های Vero (رده‌ای از سلول‌های اپیتلیال کلیه میمون سبز آفریقایی) رشد کرده، اما تمایل خاصی به رشد در هپاتوسیت‌ها، سلول‌های کوپفر، سلول‌های قشر فوق کلیه، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های آندوتلیال و از همه مهم‌تر سلول‌های دندریتیک و مونوسیت/ماکروفاژهای سیستم ایمنی ذاتی ندارند(۹). در

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

کبد خفاش‌ها، آنتی‌ژن MARV در یک الگوی پیرامونی اطراف کانونهای کوچک و نسبتاً جدا شده یافت می‌شود که اغلب با تعداد کمی سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای و نکروز کبدی موضعی همراه است. برخلاف آن، آنتی‌ژن‌های متعددی در کبد انسان‌های آلوده و پریمات‌های غیر انسانی مشاهده می‌شود. هنگامی که رده سلولی R06E خفاش‌های مصری در معرض EBOV یا MARV قرار می‌گیرند، سلول‌ها آلوده کینتیک رشد مشابهی را نشان می‌دهند و میزان آلودگی فیلوویروس‌ها مشابه با آلودگی ایجاد شده در سلول‌های Vero (با MARV و EBOV) بود. در حالی که ذرات ویروسی جوانه زده از غشای پلاسمایی و ذرات رشته‌ای در مایع رویی کشت سلول R06E یافت می‌شوند و سیتوپلاسم سلول‌های R06E بیشتر از آنچه در سلول‌های vero یا رده‌های سلولی انسان مشاهده می‌شود، تعداد زیادی از نوکلئوکپسیدهای داخل سلولی را نشان می‌دهد که مشخصهٔ بارز فیلوویروس‌ها هستند. اجزای ویروسی در سلول‌های R06E، نشانگر تجمع نوکلئوکپسیدهای ویروسی هستند که این اجزا نسبت به اجزای ویروسی در سلول‌های vero، بزرگ‌تر هستند. بنابراین سلول‌های R06E مشتق شده از خفاش‌ها، نسبت به سایر رده‌های سلولی ممکن است ذرات ویروسی را با کارآیی کمتری آزاد کنند، این امر نشان می‌دهد که عملکرد جوانه‌های ویروسی و اثرات متقابل بین پروتئین‌های ویروسی و اجزای اندوزومی برای انتقال در کشت اولیه سلول‌های آلوده خفاش‌ها در بدن نیازمند پژوهش‌های بیشتری است. چنین مطالعاتی ممکن است اهمیت نقش تعامل یک پروتئین MARV یا پروتئین EBOV (VP40) با TSG101 سلولی را به تنهایی یا TSG101 همراه با Nedd4 را در طول جوانه‌زنی فیلوویروس روشن کند. این واقعیت که رده سلولی R06E خفاش سطح بالایی از پروتئین‌های ویروسی را بیان می‌کند، نشان می‌دهد که آلودگی خفاش‌های مصری با EBOV منجر به آلودگی پربازده و سطح بالای ویروس می‌شود اما شاید به‌دلیل پاسخ ایمنی سریع در برخی از بافت‌های خفاش، علائم بالینی وجود نداشته باشد(۲۲). جالب است بدانید سودوویریون ها که چندین سویه از MARV GP را بیان می‌کنند، سلول‌های کلیوی خفاش‌های *Pteropus dasymallus yayeyamae* را آلوده نمی‌کنند، با این حال این ویروس ها، ابولا ویروس و Lloviu virus (LLOV) ، رده‌های سلولی کلیه مشتق از گونه‌های دیگر خفاش‌ها (*Rhinolophus ferrumequinum*، *miniopterus Fuliginosus*، *Rousettus leschenaultia*، *Epomophorus gambianus*، *Miniopterus schreibersi*) و همچنین سلول‌های طحال *Pteropus giganteus* را آلوده نمی‌کنند. مطالعات حاکی از وجود گیرنده‌های سلولی است که با EBOV، REBOV و LLOV GP در ارتباط بوده اما با MARV GP مرتبط نیست(۳۲). توانایی استفاده از DS-SIGN و hMGL برای پیشرفت ورود ویروس به سلول با بیماری‌زایی فیلوویروس مرتبط است و به‌طور کلی به‌نظر نمی‌رسد که توالی آمینو اسیدی MLR (mucin□like region) عامل اصلی این اختلافات باشد. جهش در GP ابولاویروس‌ها از طریق افینیتی نسبی GP فیلوویروس برای NPC1 و سطح NPC1 روی سلول‌ها، محدودهٔ گونه و سلول میزبان را تغییر می‌دهد. سلول‌های کشت شده از خفاش‌های میوه‌خوار Büttikofer و Egyption rousette مستعد ابتلا به عفونت توسط ابولاویروس هستند. سلول‌های کشت شده فیبروبلاست، ریه و کلیه خفاش‌های میوه‌خوار straw-colored آفریقا، استعداد ابتلای کمتری دارند. با این حال رده‌های سلولی همه این گونه‌های خفاش مستعد ابتلا به MARV هستند. تفاوت ابتلای آنها نسبت به ابولاویروس ممکن است ناشی از تغییر در NPC1 رده سلول‌های فیبروبلاست *E. helvum* باشد که باعث کاهش سازگاری آنها در ارتباط با گیرنده GP در ویروس‌های EBOV شده و به‌میزان کمتری، باعث بیان GP ویروس‌های Bundibugyo و ابولاویروس cote dlvoire انسانی می‌شود. هنگامی که سلول‌های *E. helvum* برای

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

بیان NPC1 انسان طراحی می‌شوند، حساسیت آنها نسبت به EBOV به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. آنالیزهای مقایسه‌ای توالی NPC1 حاصل از سلول‌های *E. helvum* و شش گونه خفاش (دو pteropodid غیر آفریقایی، دو phyllostomid و دو vespertilionid)، به‌شدت از وجود انتخاب مثبت در یک کدون NPC1 خفاش در موقعیت ۵۰۲ پشتیبانی می‌کند. یک GP نوع V141A ویروسی که در LLOV و SEBOV یافت می‌شود، در ورود ویروس به سلول‌های میزبان اثر منفی دارد. ویروس‌های حامل جهش در V141A، توانایی کاهش آلودگی فیبروبلاست‌های خفاش *R. aegypticus* و *E. helvum* را دارند. روی هم رفته، این داده‌ها از NPC1 سلول میزبان و GP ویروسی که به‌عنوان عوامل تعیین‌کننده حساسیت به ابولاویروس در خفاش‌ها هستند به‌شدت حمایت می‌کند و نشان می‌دهد که تغییرات در این مولکول‌ها ممکن است نمایانگر سازگاری میزبان یا ویروس برای کاهش عفونت توسط برخی از فیلوویروس‌های خاص باشد(۹). فیلوویروس‌ها با استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای ایجاد عفونت سلولی طی مکانیسم‌های شناخته شدهٔ افزایش ویروس وابسته به آنتی‌بادی، سیستم ایمنی بدن را مهار می‌کنند. آنتی‌بادی‌های ضد GP به یکی از گیرنده‌های FC سلولی یا لیگاندهای اجزای C1q ایمنی ذاتی متصل می‌شوند. گیرنده‌های FC به‌طور انحصاری در برخی از سلول‌های سیستم ایمنی بدن از جمله مونوسیت/ماکروفاژ بیان می‌شوند، در حالی که لیگاندهای c1q در بیشتر سلول‌های پستانداران وجود دارند. اجزای ویروسی که توسط آنتی‌بادی‌های اختصاصی GP افزاینده عفونت و آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده تشخیص داده می‌شوند، در درجه اول در MLR قرار دارند، اما با مناطق مختلف واکنش نشان می‌دهند. از آنجا که ساختار MLR بسیار متغیر است و واکنش کمی نسبت به سرم ضد فیلوویروس دارد، افزایش وابسته به آنتی‌بادی ویژه گونه‌های ویروسی است و با بیماری‌زایی آنها در ارتباط است(۹و۲۵).

ویروس ماربورگ در انسان و خفاش: در اولین شیوع شناخته شده MARV در پریمات‌های اروپا در سال ۱۹۶۷، میمون‌های آلوده در سواحل دریاچه ویکتوریا و جزایری کشف شدند که خفاش‌های میوه به‌وفور یافت می‌شد. دومین شیوع ثبت شده در زیمبابوه در سال ۱۹۷۹، گردشگرانی را درگیر کرد که در اتاق‌هایی می‌خوابیدند که دارای خفاش‌های حشره‌خوار بودند. آنها قبلاً از غارهای chinhoyi بازدید کردند، جایی که ممکن است با خفاش‌ها روبه‌رو شده باشند. در سال ۱۹۸۰ و ۱۹۸۷، بازدیدکنندگان غار کیتوم کنیا به MARV آلوده شدند. این غارها پر از خفاش‌های میوه‌خوار و حشره‌خوار بودند(۴۶). در سال ۲۰۰۷، RNA MARV در کبد، طحال و ریه نمونه‌های بالینی سالم و حامل *R. aegyptiacus* از غار کشف شد. این RNA با نمونه‌های یافت شده در کنیا فاصله نسبی داشت و بیشتر شبیه به گونه‌های ci67 و Popp کلنی‌های اروپا در سال ۱۹۶۷ بود(۲۴). شیوع طولانی‌مدت (1998-2000) تب هموراژیک ماربورگ در دوربا، در شمال شرقی جمهوری دموکرات کنگو (DRC)، توسط حوادث متعددی به معدنچیان سوخت منتقل شد. حداقل ۹ ویروس با ژنتیک جداگانه در جمعیت شیوع یافته انسانی، در گردش بودند. تقریبا تمام معدنچیان (٪۹۴) در معدن Goroumbwa تحت تاثیر قرار گرفتند. این معدن دارای حداقل ۱۰۰۰۰ خفاش *R. aegyptiacus* و نیز تعداد قابل توجهی از خفاش‌های *Rhinolophus eloquens* و خفاش‌های حشره‌خوار بود. RNA MARV، در بین ٪۳ تا ٪۳/۶ بافت‌های مختلف خفاش‌های *M. inflatus* (n=۳۳)، *R. eloquens* (n=۱۹۷) و *R. aegyptiacus* (n=۱۲۷) قابل تشخیص بود. علاوه بر این، آنتی‌بادی‌های ضد MARV به‌ترتیب در ٪۹/۷ و ٪۲۰/۵ خفاش‌های حشره‌خوار و میوه‌خوار وجود دارد. جالب است که سندروم هموراژیک de Durba حداقل از سال ۱۹۸۷ با یک معدن در ارتباط بود. وقوع این شیوع در سال‌های ۱۹۹۸–۲۰۰۰ به پایان رسید و این فرضیه مبنی بر تداخل این غارها در انتقال MARV به انسان‌ها پایان

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

یافت(۴۲). طی سال‌های ۲۰۰۵-۲۰۰۶، RNA MARV در کمتر از ۲٪ نمونه طحال و کبد هموژنیزه خفاش‌های *R. aegyptiacus* با استفاده از Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) تشخیص داده شد. این خفاش‌ها در نزدیکی غارها در دو مکان در گابن و حدود ۷۰۰ کیلومتری شمال اویچ آنگولا زندگی می‌کنند. گسترده‌ترین شیوع MARV در انسان، سال ۲۰۰۵ بود. RNA این خفاش ها با ۵٪ از خفاش‌های آنگولا متفاوت بود. جالب است که ۹٪ از این خفاش‌ها دارای سطح پایینی از ایمونوگلوبین G در سرم خود هستند، که این نشان‌دهنده قرار گرفتن قبلی این خفاش در معرض ویروس است. بر خلاف EBOV، هیچ RNA MARV در Micropteropus pusillus (n=۱۴۹)، myonycteris torquata (n=۲۶۴)، epomops franqueti (n=۲۹۶) یا hypsignathus monstrosus (n=۵۷) در گابون یافت نشد(۴۵). در سال ۲۰۰۷ شیوع MARV در معدنچیان معدن کیتاکا در اوگاندا که ارتباط نزدیکی با خفاش‌ها داشتند، رخ داد که برخی از آنها دارای RNA ویروسی قابل تشخیص بودند. در یک کارگر معدن، دو ویروس ماربورگ خفاش دارای ۹۹/۳٪ شباهت در توالی بودند در حالی که توالی سه رده ویروس Ravn جدا شده از خفاش‌ها، شباهت را در حد ۹۹/۲ تا ۹۹/۹ درصد نشان دادند. در سال ۲۰۰۷ ویروس ماربورگ زنده از نمونه‌های کبد و طحال چهار خفاش *R. aegyptiacus* و دیگر خفاش‌های با کلنی مشابه جدا شد و نشان داد که کلنی‌ها ممکن است به‌مدت حداقل ۹ ماه آلوده باشند. در سال‌های ۲۰۰۷ و ۲۰۰۸ دو گردشگر پس از قرار گرفتن در معرض خفاش‌های *R. aegyptiacus* در غار پایتون در ۳۰ مایلی مینه‌کیتاکا، به MARV آلوده شدند. به‌نظر می‌رسد که خفاش‌های موجود در غارها و معادن بخشی از تئوری ابر جمعیت هستند، زیرا بعدها دو حیوان در معدن پیتون یافت شدند که دارای بیش از ۴۰۰۰۰ ویروس نسبت به خفاش‌ها بودند(۴۶). یک پژوهش طی سال‌های ۲۰۰۸-۲۰۰۹ در غار پیتون نشان داد که ۲/۵٪ از این خفاش‌ها در بافت‌های مختلف خود دارای RNA MARV بودند. توالی‌های متعدد RNA MARV این خفاش‌ها با یکی از گردشگران آلوده و همچنین خفاش‌های مناطق دوردست آفریقا مانند گابن و زیمبابوه، همولوژی بسیار نزدیکی داشتند. در آفریقای جنوبی، خفاش‌های *R. aegyptiacus* در فواصل ۳۲ کیلومتری پرندگان دیگر حرکت می‌کنند. این نشان می‌دهد که حرکت خفاش در مسافت‌های طولانی ممکن است از طریق انشعاب کلنی‌ها در سراسر مرکز و جنوب آفریقا، منجر به انتشار ویروس شود(۲). در سال ۲۰۱۲ شیوع MARV در انسان‌ها با اوج آلودگی MARV در خفاش‌ها مطابقت داشت. طول توالی ژنوم MARV این خفاش‌ها با خفاش‌های گیر افتاده در غارهای سال ۲۰۰۸ و ۲۰۰۹ نزدیک به هم بود. به‌نظر می‌رسد فیلوویروس‌ها در طی انتقال از انسان به انسان تکامل ژنتیکی کمی داشته‌اند و اعتقاد بر این است که تنوع در جمعیت میزبان خفاش رخ می‌دهد(۱).

ویروس ابولا در انسان و خفاش‌ها: اولین شیوع شناخته شده تب هموراژیک ابولا در سال ۱۹۷۶ و ناشی از SEBOV است. اولین بیماران کارگران کارخانه پنبه در سودان بودند که تعداد زیادی از خفاش‌ها و جوندگان در آنجا بود. علاوه‌بر این، تنها الودگی انسانی گزارش شده با CIEBOV در سال ۱۹۹۴ توسط یک محقق در ساحل Cote رخ داد که در حال پژوهش گروهی از شامپانزه‌های مرده بود. ۲ هفته قبل از تشخیص بیماری در این حیوانات، این شامپانزه‌ها روی یک درخت انجیر وحشی به همراه خفاش‌های میوه‌خوار تغذیه می‌کردند. این که خفاش‌های کارخانه پنبه یا درخت انجیر آلوده بودند یا نه، مشخص نشد(۴۶). یک مطالعه گسترده از خفاش‌های گابن و جمهوری کنگو در سال‌های ۲۰۰۳-۲۰۰۶ روی تشخیص ایمونوگلوبین G اختصاصی ZEBOV در ۶/۸٪ از خفاش‌های *E. franqueti*، ۲۳/۵٪ از *H. monstrosus* و ۶/۹٪ از *M. torquata* انجام شد. ویروس در کبد و طحال وجود داشت(۲۶). طی این مدت در اکتبر ۲۰۰۳ و مِی

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

۲۰۰۵، دو شیوع انسانی در جمهوری کنگو رخ داد. جالب است که ٪۵ شیوع سرمی از طریق مناطق اپیدمی و غیر اپیدمی این شیوع‌ها مشاهده شده است. به‌دنبال این شیوع‌ها، شیوع سرمی تا ٪۱ کاهش یافت که نشان‌دهنده ارتباط بین شیوع انسان و آلودگی خفاش یا قرار گرفتن خفاش در معرض EBOV است. از آنجا که بسیاری از حیوانات بالغ و ماده‌های باردار *H. monstrosus* دارای شیوع سرمی مثبت بودند، انتقال ویروس از خفاش به خفاش ممکن است ناشی از درگیری یا تماس جنسی باشد(۳۶). یکی دیگر از این شواهد، ارتباط طولانی‌مدت خفاش‌ها با فیلوویروس‌ها است. RNA ویروسی یکپارچه غیر رتروویروسی در ژنوم بسیاری از اشکال زنده حیوانات یافت می‌شود و به‌عنوان یک فسیل زنده عمل می‌کند. خفاش‌ها حاوی نسخه‌هایی از این ویروس‌ها هستند که با ORF خواندن فیلوویروس‌ها یکسان هستند. اعتقاد بر این است که موقعیت ژنومی در خفاش‌های میوتیس در ۱۳/۴ میلیون سال شبیه هم بود، در حالی که قاب باز خواندن دیگر شبه فیلوویروس‌ها، اجداد مشترک Eptesicus و میوتیس را ۲۵ میلیون سال تخمین زده است(۴۴).

ویروس ابولا و خفاش قبل از شیوع سال ۲۰۱۴: پس از شیوع ZEBOV در سال‌های ۲۰۰۱-۲۰۰۳ در گابن و جمهوری کنگو، آنتی‌بادی‌های اختصاصی EBOV در ٪۸ از خفاش‌های *H. monsrosus*، *E. franqueti* و *M. torquata* و RNA EBOV در ٪۵ از نمونه‌های کبد و طحال یافت شد(۲۶). یک پژوهش در سال های ۲۰۰۳-۲۰۰۸ در این دو کشور نشان داد که ایمونوگلوبین G مختص به EBOV در شش گونه از خفاش‌های زیر وجود دارد: *M. pusillus* (٪۲۰)، *M. torquata* (٪۳)، *E. franqueti* (٪۴ مثبت)، *H. monstrosus* (٪۷)، *R. aegyptiacus* (٪۸) و Mops codylurus (٪۱۲). همچنین ایمونوگلوبین g مختص به MARV در *R. aegyptiacus* (٪۷)، *H. monstrocus* (٪۱) و *M. pusillus* و *E. fraqueti* (هر کدام کمتر از ٪۱) وجود داشت. در حالی که از نظر آلودگی سرمی حاصل از هر کدام از فیلوویروس‌ها، هیچ تفاوت معناداری در سن یا جنس مشاهده نشد، میزان بالایی از ایمونوگلوبین G مختص به EBOV در خفاش‌های ماده در مقایسه با خفاش‌های باردار دیگر، مشابه شیوع بالای ویروس هندرا در زنان استرالیا بود. درصد MARV، اما نه EBOV، در خفاش‌های *R. aegyptiacus* با ایمونوگلوبین G مثبت که در غار گیر افتاده بودند، بیشترین میزان را به خود اختصاص داد. در آن زمان گابن تنها کشوری بود که خفاش‌های در معرض EBOV و MARV و همچنین وجود ایمونوگلوبین G در خفاش‌های *R. aegyptiacus* را گزارش داد(۳۷). ایمونوگلوبین G در بسیاری از حیوانات که RNA آنها قابل تشخیص نبود، وجود داشت. نکته قابل توجه این است که در حالی که RNA MARV و ویروس‌های آلوده از خفاش‌ها جدا شده‌اند، هنوز هیچ ابولا ویروس آلوده‌ای از خفاش‌ها جدا نشده و فقط یک پژوهش مبنی بر تشخیص RNA در خفاش‌ها صورت گرفته است(۲۱). بین ماه‌های مِی و نوامبر ۲۰۰۷ در DRC، شیوع بزرگ EBOV انسانی رخ داد که باعث ۲۶۰ مورد ابتلا و مرگ ۱۸۶ فرد شد. ساکنان منطقه از شیوع غیر معمول یا مرگ‌ومیر در میان حیوانات وحشی یا اهلی خبر ندادند. لازم به ذکر است که شامپانزه‌ها و گوریل‌ها در این منطقه DRC یافت نمی‌شوند. مناطق روستایی تعداد زیادی از خفاش‌ها را با استفاده از چاقو، سنگ‌اندازی یا منجنیق، شلیک گلوله یا با دست می‌کشتند. خفاش‌ها به‌عنوان منبع اصلی پروتئین برای ساکنان روستایی به‌ویژه مردان، زنان یائسه و کودکان بودند. در ماه مِی شاخص شیوع افراد تغذیه شده با خفاش‌های کشته شده، از ارتباط شیوع ابولاویروس و قرار گرفتن در معرض خفاش‌های میوه‌خوار حمایت می‌کرد. همچنین این یافته‌ها نشان می‌دهد که هنگام ارزیابی پیش‌بینی‌های خطر ابتلا به ابولا باید مهاجرت‌های فصلی خفاش میوه در نظر گرفته شود. با این حال، ممکن است ثابت شود که ساکنان منطقه از مصرف خفاش‌های میوه جلوگیری کنند، زیرا آنها یک منبع پروتئین

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

هستند که به‌راحتی در دسترس می‌باشند(۲۷). در سال‌های ۲۰۰۸-۲۰۰۹، ایمونوگلوبین G مختص به REBOV در ۳۱٪ از خفاش‌های تست شده Rousettus در فیلیپین تشخیص داده شد. هیچ RNA ویروسی از طحال این حیوانات با Polymerase chain reaction (PCR) تکثیر نشد. این حیوانات از جنگل‌های ۳۰ و ۶۰ کیلومتری یک مزرعه و کلنی اولیه گرفته شده بودند که در آن میمون‌ها و خوک‌های آلوده یافت شده بود(۴۳).

شیوع EBOV در خفاش‌ها: بزرگترین شیوع ابولاویروس در سال ۲۰۱۴ در غرب آفریقا آغاز شد و اعتقاد بر این است که منشا آن از یک خفاش حشره‌خوار *M. condylurus* به یک کودک در گینه است. هیچ شواهدی مبنی بر شیوع هم‌زمان یا اخیر در حیوانات حیات وحش، از جمله شامپانزه که مستعد ابتلا به عفونت کشنده باشند، وجود ندارد. در حالی که قرار گرفتن در معرض خفاش‌های میوه به‌منظور استفاده آنها به‌عنوان یک منبع غذایی در مناطق روستایی رایج است، اعتقاد بر این است که آلودگی این خفاش‌ها ناشی از وجود آن در یک درخت دارای کلنی *M. condylurus* می‌باشد. پس از آتش سوزی این درخت، ساکنین روستا بسیاری از این خفاش‌ها را گرفتار کرده و به توجه به ممنوعیت تحمیل شده آنها را نمی‌خوردند. بسیاری از روستائیان در معرض کلنی‌های خفاش بودند، با این حال، بدون اینکه آلوده شوند منجر به شروع یک شیوع شدند. خفاش‌های حشره‌خوار این منطقه معمولا در زیر سقف خانه‌ها پنهان می‌شدند. اغلب آنها توسط کودکان شکار و در آتش کوچکی کباب می‌شدند. با وجود این واقعیت که سرم خون خفاش‌های *M. condylurus*، *E. helvum* و *H. monstrosus* دارای ابولاویروس مثبت بودند، در زمان شیوع، هیچ RNA EBOV در خفاش‌های این گونه در منطقه مشاهده نشد. شیوع این بیماری در چندین کشور گسترش یافت. زنجیره گسترده‌ای از آلودگی در نزدیکی سیرالئون و لیبریا رخ داد، زنجیره انتقال در نیجریه بسیار کوچک‌تر بود. علاوه بر این، موارد متعددی از مناطق دیگر جهان از جمله اروپا و آمریکا یا بیمارانی که به‌منظور درمان به این کشورها وارد می‌شدند، از جمله عوامل دیگری بودند. شیوع این بیماری در آفریقا با انتقالات مختلف انسان به انسان از جمله از طریق تماس با مایعات بدن در هنگام دفع ادرار-مدفوع در مراسم خاک‌سپاری یا در مراکز بهداشتی، در حال گردش بود. بسیاری از ارائه دهندگان خدمات بهداشتی-درمان، آسیب‌دیده و جان خود را از دست دادند. فیلوویروس مسئول شیوع این گونه جدید EBOV بود، اما محدوده جغرافیایی و زنجیره‌های بسیار بزرگ انتقال انسانی برای این شیوع منحصربه‌فرد بود. خوشبختانه، نرخ مرگ‌ومیر در این شیوع کمتر از مواردی بود که قبلا رخ داده بودند، در برخی از شیوع‌ها نرخ مرگ ۹۰٪ اما در این شیوع نرخ مرگ ۳۰٪-۴۰ بود. ویروس بسیار شبیه به ایزوله‌های EBOV در آفریقای مرکزی است(۴۰).

ارتباط LLOVIU و فیلوویروس‌ها با خفاش‌ها: برخلاف تشخیص مناسب ابولاویروس و ماربورگ ویروس در آفریقا و آسیا، ویروس Lloviu فقط در یک خفاش اروپایی یافت شده است. RNA آن در سال ۲۰۱۱ در اسپانیا، در ریه، کبد، سواب مقعدی و طحال لاشه خفاش *M. schreibersii* گزارش شد. این ویروس در سایر گروه‌های حیوانات مشاهده نشد. مطالعه بر روی اسید نوکلئیک خفاش‌های *R. leschenaultia* سالم در چین، توالی مربوط به فیلوویروس را نشان داد. آنالیز فیلوژنتیکی گونه فیلوویروس Bt-DH04 با LLOV، در یک موقعیت اساسی واقع بین EBOV و MARV قرار می‌گیرد. ژن نسل اول آن دارای ۴۶٪-۴۹ نوکلئوتیدهای تشخیص داده شده در ابولاویروس، ۴۴ درصد LLOV و کمتر از ۴۰ درصد MARV است(۱۹).

فاکتورهای موثر بر بیماری‌زایی فیلوویروس‌ها: پیگوت و همکارانش(۳۵)، مجموعه مناسبی از توزیع نقشه پیش‌بینی‌کننده در انسان، حیوان و خفاش را برای آلودگی

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

ابولاویروس آفریقایی ایجاد کردند. آنها از خفاش‌های *H. monstrosus*، *M. torquatal* و *E. franqueti* به‌عنوان محتمل‌ترین گونه مخزن استفاده کرده و از اطلاعات زیستی جهانی و همچنین نقشه‌های عملکرد گونه‌های خفاش‌های شناخته شده را استفاده کردند. اثرات جزئی این گونه خفاش‌ها به‌شدت تحت تاثیر دمای سطح زمین و همچنین پوشش گیاهی قرار گرفت. همچنین، والش و هازب(۴۹) دریافتند که چگالی پوشش گیاهی عامل مهمی در انتقال ابولا به انسان است. یک رابطه معکوس بین جمعیت و دما و ارتفاع وجود دارد، در حالی که رابطه‌ای مثبت با رطوبت بسیار بالا مشاهده می‌شود. جالب است که ممکن است میزان مثبت بودن به رفتارهای مبارزه و جفت‌گیری مرتبط باشد که در فصول بارانی یا مرطوب بیشترین فراوانی را نشان می‌دهد. از آنجا که ویروس ابولا به شکل عفونی به‌مدت چند ماه در مایع منی انسان وجود دارد(۱۲)، یافته‌های مشابه ممکن است در میزبان خفاش نیز صادق باشد. چندین مطالعه سرولوژیکی که در زامبیا و غنا انجام شد(۱۵و۲۳)، منجر به تشخیص ایمونوگلوبین G مختص به EBOV در *E. helvum* شد. یافتن آنتی‌بادی‌های مختص به EBOV در خفاش میوه بسیار رایج است و در سراسر صحرای آفریقا یافت می‌شود(۱۵). از آنجا که آلودگی سرم خون در این گونه‌ها بسیار کم است (۱ از ۲۶۲ مورد) این مطالعه نشان‌دهنده قرار گرفتن کلنی‌های این خفاش در معرض EBOV است. همان‌طور که انتظار می‌رود، *E. helvum* جمع‌آوری شده در زامبیا، اغلب دارای آنتی‌بادی‌های فیلوویروسی مختص به آفریقا بودند، از جمله آنتی‌بادی ZEBOV، با این حال، برخی از سرم‌ها حاوی ایمونوگلوبین مختص به REBOV بود که قبلا فقط در آسیا یافت می‌شد، دلیل احتمالی این عامل ممکن است واکنش متقاطع آنتی‌بادی یا وجود واقعی REBOV در آفریقا باشد(۲۳). حتی اگر آلودگی سرمی در خفاش‌های مورد آزمایش کمتر از ۰/۵ باشد، این مطالعه نشان می‌دهد که کلنی‌های بسیار بزرگ خفاش در معرض EBOV هستند. این گونه خفاش، یک خفاش مهاجر است و تمایل به سکونت در شهرهای پر جمعیتی دارد که بتواند منجر به پراکندگی EBOV در مسافت طولانی به مناطق جغرافیایی جدید در آفریقا شود. در بنگلادش، در طول فصل تولید مثل، آنتی‌بادی‌های EBOV در ۴/۵٪ از خفاش‌های *R. leschenaultii* که همه خفاش نر بودند، با الایزا و وسترن‌بلات تشخیص داده شدند. سرم خفاش‌های گونه cynopterus و خفاش‌های megaderma lyra مثبت بود و فقط با الایزا آنالیز شدند. جالب است که آنالیز وسترن‌بلات نشان می‌دهد که تقریبا همه نمونه‌ها نسبت به آنتی‌ژن‌های REBOV به آنتی‌ژن‌های EBOV واکنش می‌دهند. تمام نمونه‌های PCR مربوط به آزمایش گلو، ادرار و مدفوع، از نظر RNA فیلوویروس منفی بودند(۳۳). گونه های خفاش با بیشترین احتمال ابتلا به عفونت های انسان و حیوان دارای توزیع پیش‌بینی شده‌ای است که در سراسر غرب و مرکز آفریقا، بخصوص جنگل‌های بارانی بخش شمال شرقی، غربی و مرکزی کنگو؛ گینه و مناطق جنگلی ساحل کنگو گسترش می‌یابند. بیش از ۲۲ میلیون نفر در این مناطق زندگی می‌کنند و پیش‌بینی می‌شود که این مناطق برای انتقال بیماری بین حیوان و انسان مناسب هستند، بیشتر آنها در مناطق روستایی زندگی می‌کنند. افراد ساکن DRC، گینه و اوگاندا در معرض خطر هستند و افراد در نیجریه، کامرون و جمهوری آفریقای مرکزی در معرض خطر کمتری می‌باشند. جالب است که لیبریا و سیرالئون، دو منطقه با بیشترین شیوع EBOV هستند که به‌عنوان مناطق با خطر بالا نشان داده نشده‌اند(۳۳).

ویروس‌های کلاس VI بالتیمور و رتروویروس‌های برون‌زا و چرخه زندگی آنها: مبنای بالتیمور برای گروه‌بندی ویروس‌ها، اسید نوکلئیک و نسخه‌برداری آنها است که بر این اساس ویروس‌ها به ۷ گروه تقسیم می‌شوند. این ۷ گروه شامل ویروس های DNAدار دو رشته‌ایی، DNAدار تک‌رشته‌ای، RNAدار دو رشته‌ایی، RNA سنس مثبت، RNAسنس منفی و آمبی

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

سنس، ویروس‌های RNA سنس مثبت و گروه آخر DNA دو رشته‌ایی سنس مثبت و منفی مثل ویروس HBVاست(۴۱). ویروس‌های کلاس VI بالتیمور مرتبط با خفاش‌ها در جدول ۲ گزارش شده است(۵).

جدول ۲- ویروس‌های کلاس VI بالتیمور

Bat family	Bat common name	Bat species	Virus
Phyllostomidae	Seba's short□tailed bat	*Carollia perspicillata*	Endogenous betaretrovirus
Phyllostomidae	Common vampire bat	*Desmodus rotundus*	*D. rotundus* endogenous
Vespertilionidae	Serotine bat	*Eptesicus serotinus*	Hepesvirus
Vespertilionidae	Serotine bat	*Eptesicus serotinus*	Sers gammaretrovirus
Rhinolophidae	Aba roundleaf bat	*Hipposideros abae*	Hepesvirus
Rhinolophidae	Noack's roundleaf bat	*Hipposideros caffer ruber*	Hepadnavirus
Vespertilionidae	Savi's pipistrelle	*Hypsugo savii*	Picobirnavirus
Megadermatidae	Greater false vampire bat	*Megaderma lyra*	*Megaderma lyra* retrovirus MlRV
Miniopteridae	Japanese long□fingered bat	*Miniopterus fuliginosus*	Bat hepatitis virus
Miniopteridae	Japanese long□fingered bat	*Miniopterus fuliginosus*	Bocavirus
Vespertilionidae	Bechstein's bat	*Myotis bechsteinii*	Hepesvirus
Vespertilionidae	Daubenton's myotis	*Myotis daubentonii*	Hepesvirus
Vespertilionidae	David's myotis	*Mytotis davidii*	Endogenous gammaretrovirus
Vespertilionidae	Little brown bat	*Myotis lucifugus*	Endogenous betaretrovirus
Vespertilionidae	Little brown bat	*Myotis lucifugus*	Endogenous gammaretrovirus
Vespertilionidae	Greater mouse□eared bat	*Myotis myotis*	Bocavirus
Vespertilionidae	Whiskered bat	*Myotis mystacinus*	Ahun nairovirus
Vespertilionidae	Whiskered bat	*Myotis mystacinus*	Picobirnavirus
Vespertilionidae	Whiskered bat	*Myotis mystacinus*	Rotavirus
Vespertilionidae	Natterer's bat	*Myotis natteri*	Bornavirus
Vespertilionidae	Rickett's big□footed myotis	*Myotis ricketti*	Gammaherpesvirus MrGHV- 1
Vespertilionidae	Rickett's big□footed myotis	*Myotis ricketti*	Gammaherpesvirus MrGHV- 2
Vespertilionidae	Rickett's big□footed myotis	*Myotis ricketti*	Gammaretrovirus
Vespertilionidae	Rickett's big□footed myotis	*Myotis ricketti*	Papillomavirus
Mystacinidae	Lesser short□tailed bat	*Mystacina tuberculata*	Calicivirus
Mystacinidae	Lesser short□tailed bat	*Mystacina tuberculata*	Herpesvirus
Vespertilionidae	Common pipistrelle	*Pipistrellus pipistrellus*	Bornavirus
Vespertilionidae	Common pipistrelle	*Pipistrellus pipistrellus*	Ahun nairovirus
Vespertilionidae	Common pipistrelle	*Pipistrellus pipistrellus*	Picobirnavirus
Vespertilionidae	Common pipistrelle	*Pipistrellus pipistrellus*	Picornavirus
Pteropodidae	Black flying fox	*Pteropus alecto*	Endogenous betaretrovirus

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

Pteropodidae	Black flying fox	*Pteropus alecto*	Gammaretrovirus
Pteropodidae	Large flying fox	*Pteropus vampyrus*	Endogenous betaretrovirus
Pteropodidae	Large flying fox	*Pteropus vampyrus*	Endogenous gammaretroviruses
Rhinolophidae	Intermediate horseshoe bat	*Rhinolophus affinis*	Gammaretrovirus
Rhinolophidae	Intermediate horseshoe bat	*Rhinolophus affinis*	*Rhinolophus affinis* foamy virus 1
Rhinolophidae	Intermediate horseshoe bat	*Rhinolophus affinis*	*Rhinolophus affinis* pestivirus 1
Rhinolophidae	Halcyon horseshoe bat	*Rhinolophus alcyone*	Hepadnavirus
Rhinolophidae	Greater horseshoe bat	*Rhinolophus ferrumequinum*	Adeno□associated virus
Rhinolophidae	Greater horseshoe bat	*Rhinolophus ferrumequinum*	Betaherpesvirus RfBHV- 1
Rhinolophidae	Greater horseshoe bat	*Rhinolophus ferrumequinum*	Cirovirus RfCV- 1
Rhinolophidae	Greater horseshoe bat	*Rhinolophus ferrumequinum*	Endogenous betaretrovirus
Rhinolophidae	Greater horseshoe bat	*Rhinolophus ferrumequinum*	Endogenous gammaretrovirus
Rhinolophidae	Greater horseshoe bat	*Rhinolophus ferrumequinum*	*R. ferrumequinum* retrovirus
Rhinolophidae	Lesser horseshoe bat	*Rhinolophus hipposideros*	Rotavirus
Rhinolophidae	Eastern horseshoe bat	*Rhinolophus megaphyllus*	Endogenous betaretrovirus
Rhinolophidae	Eastern horseshoe bat	*Rhinolophus megaphyllus*	Gammaretrovirus
Rhinolophidae	Pearson's horseshoe bat	*Rhinolophus pearsonii*	Gammaretrovirus
Rhinolophidae	Blyth's horseshoe bat	*Rhinolophus pusillus*	Gammaretrovirus
Pteropodidae	Leschenault's rousette	*Rousettus leschenaultii*	*Rousettus leschenaultii* retrovirus RlRV
Vespertilionidae	Greater bamboo bat	*Tylonycteris robustula*	Betaherpesvirus TrBHV- 1
Phyllostomidae	Tent□making bat	*Uroderma bilobatum*	Roundleaf bat hepatitis virus B
Phyllostomidae	Great stripe□faced bat	*Vamipyrodes caraccioli*	Hepesvirus

رتروویروس‌ها از ویروس‌های (خانواده رتروویریده) دارای ژنوم سنس مثبت، RNA تک رشته و پوشش‌دار هستند که ژنوم آنها با دو پایانه تکراری طویل همراه است، بقایای آنها ممکن است برای تشخیص وجود یا نقص رتروویروس‌ها استفاده شود. یکی از مشخصه‌های بارز این ویروس‌ها وجود آنزیم رونویسی معکوس، یک DNA پلیمراز وابسته به RNA است که RNA ویروسی را به‌طور معکوس در بعضی از نقاط چرخه زندگی ویروس به DNA دو رشته رونویسی می‌کند. این DNA دو رشته ویروسی توسط آنزیم اینتگراز ویروسی به کروموزوم میزبان وارد می‌شود. ادغام رتروویروس‌ها ممکن است تکامل میزبان را توسط بازآرایی ژنوم یا تغییر در تنظیم بیان ژن میزبان، تحت تاثیر قرار دهند. ادغام ویروس در DNA میزبان باعث می‌شود که به‌عنوان یک پروویروس شناخته شود و تا زمان فعال‌سازی مجدد رونویسی و ترجمه در کروموزوم‌های میزبان پنهان می‌شود. RNA و پروتئین‌های ویروسی که به‌تازگی ساخته می‌شوند، در غشای پلاسمایی سلول جمع شده و ویروس عفونی را تشکیل می‌دهند.

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

پروویروس ممکن است تا زمان فعال‌سازی مجدد برای سال‌های متعددی در کروموزوم میزبان پنهان بمانند. این دسته از رتروویروس‌ها که به این روش ویروس‌های آلوده را تولید می‌کنند، رتروویروس‌های اگزوژن نامیده می‌شوند و کلاس‌های متعددی از رتروویروس‌ها را تشکیل می‌دهند(۱۳).

رتروویروس‌های درون‌زا و چرخه زندگی آنها: بیشتر رتروویروس‌های درون‌زا Endogenous retroviruses ((ERVs)) به‌عنوان یک بخشی از ژنوم میزبان تبدیل می‌شوند. آنها ممکن است بیان یا خاموش باشند و دارای ژنوم کامل یا جزئی باشند. همچنین این ویروس‌ها ویروس‌های ناقصی هستند. تعداد زیادی از عناصر رتروویروس درون‌زا در سراسر کرموزوم‌های بسیاری از موجودات، از جمله خفاش‌ها و انسان‌ها قرار دارند. ERV ها قادر به انتقال هستند که در نتیجه آن، چندین نسخه از ERV در کروموزوم میزبان به‌صورت سیس یا ترانس ادغام می‌شوند. هنگامی که سلول‌های جنسی آلوده می‌شوند، ممکن است انتقال عمودی رتروویروس‌های درون زا رخ دهد. جالب است که برخی از ERVها در کروموزوم‌های میزبان که هیچ گونه ویروس برون‌زایی در آنها گزارش نشده، یافت شده‌اند. در طی میلیون‌ها سال، جهش‌های متعدد و کدون‌های غیر فعال، ژن‌های این ویروس‌ها را تخریب می‌کند و تقریباً تمام ERVها را معیوب و قادر به فعال‌سازی مجدد به‌عنوان ویروس برون‌زا نیستند. یک ژن رتروویروسی درون‌زا تحت انتخاب مثبت قرار خواهد گرفت، که این به نفع گونه‌های میزبان است. علاوه بر این، یک ERV ممکن است در موارد نادر دوباره فعال شود. چنین مواردی با سرطان یا دیگر بیماری‌های انسان یا حیوان مرتبط هستند. شرایطی که این رویدادهای بسیار نادر را تحریک می‌کند، به‌خوبی تعریف نشده‌اند(۱۶).

جنس‌های رتروویروس: رتروویروس‌ها به شش جنس آلفا رتروویروس، بتا رتروویروس، گاما رتروویروس، دلتا رتروویروس، اپسیلون رتروویروس، لنتی‌ویروس تقسیم می‌شوند. رتروویروس‌های ساده نیز پلی‌پروتئین‌های ساختاری Gag و Env و پلی‌پروتئین عملکردی Pol را کد می‌کنند. ژنوم رتروویروس‌های پیچیده حاوی ژن‌های اضافی هستند که پروتئین‌های تنظیمی و ضروری ویروس را کد می‌کنند که به رونویسی یا به‌عنوان عوامل آلوده‌کننده ویروسی عمل می‌کنند. جالب است که توالی کد شده برخی از این ژن‌های ویروسی با هم همپوشانی دارند و با استفاده از قاب‌های خواندن مختلف رونویسی می‌شوند(۱۳).

رتروویروس‌های گاما درون‌زای خفاش‌های و دیگر پستانداران: مطالعه خفاش میوتیس آمریکای شمالی نشان داد که تقریبا ٪۵ از ژنوم از توالی مشتق از ERV تشکیل شده، یک درصد از آن با سایر پستانداران، از جمله انسان‌ها برابر است که در آنها این توالی‌ها حدود ٪۸ از ژنوم را تشکیل می‌دهند. مطالعات مربوط به ۳۶۲ پروویروس نشان داد که تقریبا همه آن ها ممکن است در ۸۶ زیر خانواده قرار بگیرند. در طول ۲۵ میلیون سال گذشته، اکثر پروویروس‌های با ژنوم *M. lucifugus* ادغام شده‌اند و ٪۶۴ آن در ۱۰ میلیون سال گذشته با هم ادغام شده‌اند. جدیدترین ادغام پروویروس در هر سه کلاس اصلی ERV وجود دارند. یک نسخه از زیر خانواده ERV کلاس I و یک نسخه از اعضای خانواده کلاس II نشان می‌دهد که این ویروس‌ها ممکن است همانندسازی کنند و ذرات ویروسی آلوده را تولید کنند. توالی رتروویروس‌های گاما در *Myotis davidii*، *Myotis brandtii* و *Eptesicus serotinus* که همه از خانواده vespertilionoidae هستند، تشخیص داده شدند(۵۶). RNA رتروویروس گاما در خفاش‌های میوه‌خوار و حشره‌خوار تشخیص داده شد. از آنجا که این رتروویروس‌ها حاوی حذف بزرگی در ژن pol هستند، آنها جز رتروویروس‌های ناقص هستند(۶). آنالیزهای فیلوژنتیکی نشان می‌دهند که رتروویروس *R. leschenaultii* بیشترین ارتباط را با رتروویروس‌های

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

درون‌زای گوشت خوک (٪۷۰ شباهت نوکلئوتیدی) دارد، در حالی که رتروویروس M.lyra بیشترین ارتباط را با ویروس‌های درون‌زای جوندگان، رتروویروس کوآلا و ویروس لوکمی میمون گیبون دارد (٪۷۲ شباهت نوکلئوتیدی). ژنوم *M. lucifugus* و *p. vampyrus* حاوی نسخه‌های متعددی (به‌ترتیب n=۵۷ و n=۵۰) از اشکال ناقص رتروویروس درون‌زا مرتبط با دو رتروویروس موجود در خفاش‌ها (حشره‌خوار و میوه‌خوار) هستند. *M. lucifugus* حامل گاما رتروویروس‌های درون‌زای گروه A، B و C هستند؛ در حالی که رتروویروس‌های گروه C در ژنوم *P. vampyrus* وجود دارند. آنالیز توالی‌های pol در تقریباً ۸۰۰۰ ERV کلاس I و ۶۹ ژنوم کلاس II از پستاندار نشان داد که رتروویروس‌ها در خفاش‌ها و جوندگان ترکیبی از تنوع فیلوژنتیکی را در هر دو کلاس‌های ویروسی ایجاد می‌کنند(۷). ژنوم خفاش‌ها نسبت به جوندگان، در داشتن تعداد نسخه‌های ERV های کلاس I و کلاس II، به‌ترتیب دوبرابر و چهارده برابر نسخه‌های کمتری دارند، اما تنوع فیلوژنتیکی قابل مقایسه یا بیشتری دارند. این مطالعه از این عقیده حمایت می‌کند که به احتمال زیاد، جوندگان به‌عنوان منشا رتروویروس‌های پستانداران هستند در حالی که خفاش‌ها به‌طور مناسبی قادر به دریافت رتروویروس از سایر میزبانان پستانداران هستند. گاما رتروویروس‌های جدید خفاش، رتروویروس *Rhinolophus ferrumwquinum*، مشتق شده از مغز خفاش‌ها ممکن است منشا آن از شاخه‌های درخت باشد زیرا درختان، Gag و pol این ویروس‌ها را در همه گامارتروویروس‌های پستانداران قرار می‌دهند(۶و۷). توالی گاما رتروویروس در گونه‌های خفاشی *Rhinolophus pusillus*، *Rhinolophus pearsoni*، *Rhinolophus megaphyllus*، *Rhinolophus affinis*، *Myotis ricketti* و *Pteropus alecto* تشخیص داده شد(۶). در بررسی انتقال ERV ها به گونه‌ها، ژنوم *M. lucifugus* با آن دسته از گامارتروویروس‌های شناخته شده در سایر گونه‌های پستانداران مقایسه شد(۵۶). در حالی که انتقال اغلب بین گونه‌های نزدیک به هم اتفاق می‌افتد، این مطالعه نشان داد که مهم‌ترین هدف گاما رتروویروس‌ها عبور تصادفی رده پستانداران از جمله در گربه‌های خانگی، ببر آمور و مورچه‌خوار چینی است. این حیوانات به‌ترتیب در دسته پستانداران طناب‌دار، گوشت‌خواران و پستانداران خرطوم‌دار هستند. جالب است که هیچ ارتباط نزدیکی از *M. lucifugus* در هر یک از اعضای چهار خانواده خفاش دیگر یا پنج خانواده دیگر گوشت‌خواران مشاهده نشده است و این نشان می‌دهد که این ویروس توسط گونه‌های مختلف میزبان مانند شکار خفاش توسط گربه یا مورچه‌خوار به‌صورت افقی و مستقل بدست می‌آید. تکثیر تعداد نسخه‌های ERV ممکن است توسط انتقال رتروویروس یا آلودگی مجدد رخ دهد.

بتا رتروویروس‌ها در خفاش‌ها و دیگر پستانداران: مطالعات مربوط به بتا رتروویروس‌های درون‌زا در ژنوم و ترانسکریپتوم‌های مگا و میکرو chiroptera (از راسته خفاش‌ها) استرالیا، منجر به کشف هشت زیر گروه مجزا شد، یکی از آنها مربوط به دستیابی ژن env در عضوی از جنس گاما رتروویروس نوع C بود. mRNA بتا رتروویروس رونوشت‌های *P. alecto*، *R. magaphyllus* و *R. ferrumequinum* یافت شد که شامل ژنوم با طول کامل هستند. از آنجا که همه ژن‌های موجود در این رونوشت‌ها دارای جهش‌هایی هستند که پروتئین‌های حاصل را فاقد عملکرد می‌کنند، احتمالاً به‌عنوان رتروویروس‌های ناقص محسوب می‌شوند. *P. vampyrus* و *M. lucifucus* حاوی طیف گسترده‌ای از رونوشت‌های با طول کامل هستند. مجموعه متنوعی از قاب‌های خواندن باز جدید (ORF) با عملکردهای ناشناخته نیز کشف شده‌اند. به‌نظر می‌رسد که این ویروس‌های خفاشی بیش از ۳۰ میلیون سال در ژنوم خفاش وجود داشته‌اند(۱۷). خفاش Vampire مکزیکی حامل بتا رتروویروس درون‌زای نوع D است. این رتروویروس خفاشی، یک پرویروس با تعداد نسخه‌های

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

کم است. در حالی که عناصر هسته‌ای pol و env این رتروویروس دارای کدون‌های متوقف شده متعددی هستند، ORF های ژن پروتئاز و gag کدگذاری نمی‌شوند، در نتیجه ممکن است پروتئین‌های عملکردی هم کد نشوند. این رتروویروس حاوی توالی مربوط به ژنوم *Carollia perspicillata*، یک خفاش frugivorous phyllostomid، مرتبط با بتا رتروویروس cpERV-5-AC138156 که ٪۷۵ شباهت ژنومی دارند، هستند. جالب است که هیچ توالی از بتا رتروویروس *D. rotundus* در دیگر خفاش vampire، *D. acaudata* یافت نشد. این نشان می‌دهد که ورود این ویروس در گونه‌های خفاش مشابه است(۱۱).

عناصر ژنومی برناویروس‌های درون‌زا در کروموزوم‌های خفاش: برناویروس‌ها، ویروس‌های عصبی هستند که شش پروتئین نوکلئوپروتئین (N)، فسفوپروتئین (P)، پروتئین ماتریکس (M)، گلیکوپروتئین (G)، RNA پلیمراز وابسته به RNA (L) و پروتئین کمکی (X) را کد می‌کنند. آنها عامل ایجادکننده بیماری برنا هستند که یک بیماری عصبی کشنده در اسب، گوسفند و پرندگان می‌باشد. اجزایی از برنا ویروس‌ها در ژنوم چندین گونه پستانداران از جمله نخستی‌ها ادغام شده‌اند که منشا قدیمی برناویروس‌های برون‌زا را نشان می‌دهند. وجود عناصر برناویروس‌های درون‌زا در ژنوم برخی از خفاش‌ها، انسان‌ها و پرندگان گزارش شده است. عناصر ادغامی برناویروس‌ها شامل EBLL ها هستند (عناصر L شبه برناویروس‌های درون‌زا). بخش‌های EBLL ها و عناصر N شبه برناویروس‌های درون‌زا (EBLN) در ژنوم خفاش قهوه‌ای (*M. lucifucus*)، خفاش Natterers (Myotis nattereri)، خفاش *M. davidii*، خفاش قهوه‌ای بزرگ (*Eptesicus fuscus*) و *Pipistrellus pipistrellus* یافت شد(۴۴). جدیدترین بررسی‌های روی ژنوم ده خفاش منجر شواهد بیشتری در مورد رابطه تکاملی بین عناصر برناویروس درون‌زا و خفاش، به‌ویژه خفاش vasper شد(۸). عناصر ویروسی متعددی (EBLL,EBLN, EBLG, EBLM) در ژنوم سایر خفاش‌های یافت شد که می‌توان عناصر EBLN در *Rhinolophus ferrumquinum*، *M. lyra*، *Eidolon helvum*، *M. brandtii* و *Pteronotus parnellii*؛ عناصر EBLL در *P. parnelii* و *M. brandtii*؛ عناصر EBLM در *P. parnelli* و عناصر EBLG در *E. fuscus* را نام برد. در نهایت تعجب ژنوم E.fuscus دارای توالی کاملی از پروتئین L و فاقد کدون‌های خاموش بودند. Megachiropterans حامل هیچ یا تعداد کمی از نسخه‌های EBLL (کمتر از ۲) و ۲-۱ نسخه از EBLN است در حالی که microchipterans حامل تعداد بالایی از نسخه‌های EBLL (۶-۱۷ نسخه) است. LINE-1 (عنصر هسته‌ای طویل پراکنده-۱) در ادغام EBLL نقش دارد. این واقعیت که فعالیت LINE-1 در megschirpterans کمتر از microchiropterans است، ممکن است تا حدودی تعداد نسبتا کم EBLL ها و EBLN ها در زیر رده خفاش‌ها را توضیح دهد. همچنین نفوذ EBLL در خفاش‌ها نسبت به سایر رده‌های مهره‌داران قوی‌تر است(۸).

ارتوهپادناویروس‌ها و خفاش‌ها: یک مطالعه متاژنومی منجر به تشخیص ارتوهپادناویروس‌های کبد خفاش‌های ژاپنی (*Miniopterus fuliginosus*)، ویروس هپاتیت خفاش شد که دسته مستقلی در ارتوهپادناویروس تشکیل می‌دهد(۱۸). شیوع ویروس‌های هپاتیت خفاش ۲/۲-۴/۷ درصد بود (n=۶۴۰). یکسانی ژنوم کامل ویروس‌های خفاش به‌ترتیب در اعضای ارتوهپادناویروس و آوی‌هپادناویروس ۶۳/۱-۶۵/۳ درصد و ۳۳/۹-۳۴/۸ درصد بود. این نشان می‌دهد که آنها یک گونه جدید را تشکیل داده‌اند. در حالی که هیچ مدرکی در مورد ویروس‌های هپاتیت در خفاش‌های حشره‌خوار تست شده از جمله *Hipposideros armiger* (n=۸)، *Rhinolophus ferrumequinum* (n=۱۷۶)، *Myotis chinensis* (n=۱۱)، *M. lyra* (n=۶) و *Hipposideros fulvus* (n=۱۲) وجود ندارد، تعداد حیوانات آزمایش شده در این گونه‌ها بسیار کم هستند؛ بنابراین ممکن است ویروس‌های با شیوع پایین

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

از بین رفته باشند(۱۰). بررسی هپادناویروس‌های خفاش از سال ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۱ با استفاده از PCR با حساسیت بالا برای تست ۳۰۸۰ نمونه سرم از ۵۴ گونه خفاش از ۱۱ خانواده خفاش در پاناما، برزیل، گابن، غنا، آلمان، پاپوآ، گینه نو و استرالیا انجام شد. DNA ویروسی در ده نمونه از جمله سه نوع هپادنا ویروس جدید تشخیص داده شد که هیچ اجداد مشترکی با HBV انسانی نداشتند. نمونه‌های کبدی (n=۵) همگی حاوی میزان بالای ویروس بودند که همین مورد در ریه‌های مورد آزمایش خفاش‌ها مشاهده شد. شیوع عفونت در گونه‌های خفاش حامل DNA هپادناویروس بدین صورت بود: ٪۹/۳ در خفاش frugivorous پانامایی (n=۵۴)، ٪۷/۹ در خفاش حشره‌خوار roundleaf (*Hipposideros* cf.*ruber*) (n=۵۱) و ٪۶/۳ در خفاش حشره‌خوار Halcyon (*Rhinolophus alcyone*) (n=۶) از گابن(۱۰). هپادناویروس‌ها به‌ترتیب TBHBV، RBHBV و HBHBV نامیده شدند. آلودگی خفاش‌ها با این هپادناویروس‌ها شباهت زیادی به آلودگی انسان با HBV دارد، از جمله آن می‌توان به التهاب لکوسیت‌ها در کبد اشاره کرد. بیان پروتئین‌های سطحی هپادناویروس‌های خفاش می‌تواند با استفاده از گیرنده مختص به هپاتیت B انسان، سلول‌های کبدی انسان را در شرایط آزمایشگاهی آلوده کند. ٪۱۸/۴ از سرم آزمایش شده خفاش‌ها حاوی آنتی‌بادی‌هایی علیه هپادناویروس‌های خفاش بودند. همه ویروس‌های خفاش در توالی نوکلئوتیدی خود حداقل در ٪۳۵ از توالی متفاوت بودند. فقط TBHBV قادر است سلول‌های کبدی انسان را در شرایط آزمایشگاه آلوده کند. اگر چه رویداد انتقال بین انسان و حیوان و بالعکس بعید به‌نظر می‌رسد اما TNHBV برای انجام این کار از هپادناویروس‌های خفاش استفاده می‌کند. با توجه به گستردگی تنوع ژنتیکی هپادناویروس‌های خفاش در مقایسه با سایر میزبان‌ها، این ویروس‌ها ممکن است دوره تکامل طولانی در خفاش‌ها داشته باشند.هم چنین جوندگان دنیای جدید حامل گروه بسیار متنوعی از هپادناویروس‌ها هستند، این نشان می‌دهد که ارتوهپادناویروس‌های خفاش‌های دنیای جدید با HBV انسانی و هپادناویروس‌های دیگر نخستی‌ها نیای مشترک دارند(۳۸).

کرونا ویروس در انسان و خفاش: از زمان پیدایش سارس، تعداد زیادی از کروناویروس‌های مرتبط با سندروم حاد تنفسی (SARS coronavirus (SARS-CoV)) در میزبان‌های مخزن طبیعی آنها خفاش‌ها کشف شدند(۲۰و۵۲). مطالعات قبلی نشان می‌دهد که برخی از Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) خفاش، پتانسیل ابتلا به انسان را دارند(۳۱و۵۱). طبق مطالعه‌ای که به شناسایی و توصیف کروناویروس جدیدی (Novel Coronavirus(2019-nCoV) که منجر به بروز همه‌گیری سندروم حاد تنفسی انسان‌ها در ووهان–چین شده است در مرحله اولیه شیوع، توالی کاملی از ژنوم پنج بیمار بدست آمد. آنها تقریبا یکسان هستند و در ٪۷۹/۵ توالی شناسایی شده با SARS-COV مشترک هستند. علاوه بر این، مشخص شد که 2019-ncov در کل سطح ژنوم، ٪۹۶ با کرونا ویروس خفاش همسانی دارد. آنالیز توالی پروتئینی در هفت پروتئین غیر ساختاری نشان می‌دهد که این ویروس متعلق به گونه SARS-COV است. ویروس 2019-Ncov پس از آنکه از مایع سینوسی ریه یک بیمار حاد جدا شد، می‌تواند توسط سرم چندین بیمار خنثی شود. نکته مهم اینکه، اثبات گردید که cov جدید از گیرنده ورودی مشابه، یعنی Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)استفاده می‌کند. این بیماری همه‌گیر که از ۱۲ دسامبر سال ۲۰۱۹ آغاز شده است، تا ۲۶ ژانویه سال ۲۰۲۰ منجر به ایجاد ۲۰۵۰ عفونت اثبات شده آزمایشگاهی با ۵۶ مورد مرگبار شده است(۵۵).

کروناویروس در دو دهه گذشته باعث ایجاد دو بیماری همه‌گیر، SARS و Middle East Respiratory Syndrome (MERS) شده است(۳۴). به‌طور کلی اعتقاد بر این است

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

که SARSr-COV که عمدتاً در خفاش دیده می‌شود، ممکن است منجر به شیوع بیماری در آینده شود. شروع شیوع یک سری بیماری ذات‌الریوی در ووهان از بازارهای مربوط به غذاهای دریایی آغاز شد و شیوع آن تا ۲۶ ژانویه سال ۲۰۲۰ با آلوده شدن ۲۰۵۰ نفر در چین با ۵۶ مرگ‌ومیر و ۳۵ فرد آلوده در ۱۱ کشور دیگر به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است. علائم بالینی معمول این بیماران شامل: تب، سرفه خشک، تنگی نفس، سردرد و ذات‌الریه است. شروع بیماری ممکن است منجر به نارسایی تدریجی تنفسی ناشی از آسیب کیسه هوایی و حتی مرگ شود. این بیماری به‌عنوان ذات‌الریه ناشی از ویروس، توسط پزشکان و مطابق با علائم بالینی و سایر معیارها از جمله افزایش دمای بدن، کاهش لنفوسیت ها و گلبول های سفید خون، عفونت ریوی ناشی از آن در رادیوگرافی سینه تعیین شد و طی سه روز، هیچ بهبود آشکاری از آن مشاهده نشد. به‌نظر می‌رسد که بسیاری از موارد اولیه آن سابقه تماس با بازار غذاهای دریایی داشتند، اما اکنون این بیماری به‌عنوان بیماری انتقال انسان به انسان رواج دارد(۵۰).

طبق بررسی Zhou و همکاران نمونه‌ها از هفت بیمار مبتلا به ذات‌الریه که در ابتدای شیوع در بخش مراقبت های ویژه ثبت شدند و برای تشخیص نوع پاتوژن به آزمایشگاه WIV ارسال شدند(۵۵). آزمایشگاه COV، ابتدا با توجه به شیوع آن در بازار برای آزمایش این نمونه‌ها از پرایمرهای PCR COV استفاده کرد. پنج PCR مثبت گزارش شد. برای تشخیص عوامل احتمالی، نمونه (WIVO4) جمع‌آوری شده از مایع سینوسی ریه (Bronchoalveolar lavage fluid (BALF)) با استفاده از توالی نسل بعدی (Next generation sequencing (NGS)) مورد آنالیز متاژنومیک قرار گرفت. از ۱۰۰۳۸۷۵۸ تعداد قرائت شده، یا ۱۵۸۲ قرائت بدست آمده پس از فیلتر ژنوم انسان، ۱۳۷۸ (۸۷/۱٪) مورد با توالی SARSr-COV مطابقت داشت. با استفاده از مونتاژ و PCR هدف، نیز ژنوم ۲۹۸۹۱ جفت بازی COV را که ۷۹/۵٪ با توالی تشخیص داده شده از SARS-COV BJ01 مشترک بود، بدست آمد. با بازنشانی قرائت‌های کل این ژنوم، پوشش ژنومی بالایی بدست آمد. این توالی به GISAID ارسال شدند. به‌دنبال نام‌گذاری با سازمان وزارت بهداشت، آن را به‌صورت آزمایشی کروناویروس جدید ۲۰۱۹ نامیدند (2019-nCOV). چهار توالی از ژنوم 2019-NCOV با طول کامل (WIV02,WIV05,WIV06,WIV07) حاصل از چهار بیمار که بالاتر از ۹۹٪ با یکدیگر همسانی داشتند با استفاده از NGS و PCR بدست آمدند.

ژنوم ویروس شامل شش قاب باز خواندن (ORF) است که برای کروناویروس‌ها و تعدادی از دیگر ژن‌های فرعی، مشترک است(۵۳). آنالیزهای بیشتر نشان می‌دهند که برخی از ژن‌های 2019-NCOV کمتر از ۸۰٪ توالی را با SARS-COV به اشتراک می‌گذارند(۵۴). با این حال، هفت دامنه رپلیکاز در ORF1ab برای طبقه‌بندی گونه‌های cov مورد استفاده قرار گرفتند، ۹۴/۶٪ توالی aa بین 2019-ncov و SARS-COV یکسان هستند، این همسانی دلالت بر این دارد که این دو متعلق به یک گونه هستند. از این رو Zhou و همکاران(۵۵) یک ناحیه کوتاه RDRP از کروناویروس خفاش، بنام Ra TG13 کروناویروس خفاش را کشف کردند که قبلا آن را در رینولوفوس از یونان تشخیص داده بودند و همسانی بالایی را با توالی 2019-NCOV نشان داد. آنالیز Simplot نشان داد که 2019-ncov شباهت بالایی به ژنوم Ra TG13 دارد و با توالی کلی ژنوم ۹۶/۲٪ همسانی دارد. با استفاده از توالی ژنوم 2019-NCOV، Ra TG13، SARS-COV و SARSr-cov خفاش، هیچ مدرکی برای وقایع نوترکیبی در ژنوم 2019-ncov مشاهده نشد. آنالیز فیلوژنتیکی ژنوم با طول کامل، ژن RNA پلیمراز وابسته به RNA (RDRP) و توالی ژن S نشان می‌دهند که RaTG13 رابطه نزدیکی با 2019-NCOV دارد و از نیای دیگر SARSr-COV ها دور است. ژن گیرنده پروتئین اتصالی S با دیگر COV ها متفاوت بود، کمتر از ۷۵ ٪ از SARS-COV ها با RaGT13 شباهت دارد. ژن‌های S در

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

2019-NCOV و ژن S در RaGT13 نسبت به سایر SARS-COVها طولانی‌تر هستند. تفاوت‌های عمده 2019-NCOV در مقایسه با SARS-COV، سه الحاق کوتاه در دامنه پایانه –N و چهار مورد از پنج مورد تغییرات باقی مانده در موتیف اتصالی–گیرنده است. این که آیا الحاق در دامنه پایانه –N در 2019-NCOV، اتصال اسید سالیک را مانند MERS-COV فعال می‌کند، باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. روابط نزدیک فیلوژنتیک RaGT13، شواهدی در مورد منشا 2019-NCOV در خفاش را ارائه می‌دهد. به‌سرعت یک تشخیص qPCR براساس دامنه اتصالات/گیرنده ژن s، متغیرترین ناحیه در میان ژنوم، ایجاد شد. داده‌ها نشان می‌دهد آغازگرها می‌توانند 2019-ncov را با سایر کروناویروس‌های انسانی از جمله SARSr-COV W1V1 خفاش که ٪۹۵ آن مشابه با SARS-COV است، تمایز دهند. از بین هفت بیمار، شش نمونه BALF و پنج نمونه سواب دهانی در اولین نمونه‌برداری با qPCR و PCR معمولی، 2019-ncov مثبت ثبت شد. با این حال، در طول نمونه‌گیری ثانویه، نتوانستند ویروس مثبتی را در سواب دهانی، سواب مقعدی و خون این بیماران بیابند. باید اشاره کنیم که سایر اهداف qPCR از جمله ژن RdRp یا E ممکن است برای تشخیص روتین پیشنهاد شوند(۴۷). براساس این یافته‌ها تصور می‌شود که این بیماری از طریق راه هوایی منتقل می‌شود، اما تا زمانی که تحقیقات ادامه یابند، بیماران بیشتری را درگیر می‌کند. برای تشخیص سرولوژیکی 2019-ncov، از پروتئین نوکلئوکپسید (NP) SARSr-COV RP3 به‌عنوان آنتی‌ژن در آزمایش ایمونوگلوبین G و ایمونوگلوبین M الایزا استفاده شد. مطالعات پیشین نشان داده که ٪۹۲ آمینواسیدهای نوکلئوکپسیدSARSr-COV RP3 با NP 2019-ncov مشترک بوده و هیچ‌گونه واکنش متقاطعی نسبت به سایر کروناویروس‌های انسانی به جز SARSr-COV مشاهده نشده است. در یک آزمایشگاه تحقیقی، نیز آنها توانستند از هفت بیمار آلوده به ویروس، پنج نمونه سرم دریافت کنند. همچنین ۷، ۸، ۹ و ۱۸ روز پس از شروع بیماری، سطح آنتی‌بادی ویروسی را در یک بیمار (ICU) را کنترل کردند. روند واضحی از افزایش تیتراسیون ایمونوگلوبین M و G مشاهده شد (کاهش در روز گذشته). در تحقیقات ثانویه، حدود ۲۰ روز پس از شروع بیماری، آنتی‌بادی‌های ویروسی پنج نفر از هفت بیمار مثبت ویروسی مورد آزمایش قرار گرفتند. تمام نمونه‌های بیمار، اما نه نمونه‌های افراد سالم، ایمونوگلوبین G ویروسی قوی را نشان دادند. هم چنین سه ایمونوگلوبین M مثبت را مشاهده شد که نشان دهنده عفونت حاد است. در هر دو سلول‌های vero و Huh7 با استفاده از نمونه BALF حاصل از بیمار ICU-06، با موفقیت ویروس (به‌نام 2019-ncov betacov/wuhan/wiv04/2019) را جدا کردند. اثرات سیتوپاتوژنی پس از سه روز انکوباسیون در سلول‌ها مشاهده شد. هویت گونه WIV04 در سلول‌های vero E6 با میکروسکوپ ایمونوفلورسنس و با استفاده از آنتی‌بادی ویروس NP و توالی متاژنومیک بررسی شد، نقشه 2019-ncov و qPCR نشان می‌دهد که بار ویروسی از روز ۱ تا روز ۳ افزایش می‌یابد. ذرات ویروسی در بخش‌های ریز سلول‌های عفونی، مورفولوژی کروناویروس را زیر میکروسکوپ الکترونی نشان دادند. برای اثبات بیشتر فعالیت خنثی‌سازی نمونه‌های مثبت ایمونوگلوبین G ویروسی، با استفاده از پنج سرم بیمار با ایمونوگلوبین G مثبت، آزمایش‌های خنثی‌سازی سرم را در سلول‌های vero E6، انجام شد. نشان داده شد که همه نمونه‌ها در غلظت 1:40-1:80، قادر به خنثی‌سازی 2019-ncov 120 TCID50 هستند. همچنین گزارش شد که این ویروس می‌تواند در رقت 1:80 توسط سرم ضد–SARS-COV اسب خنثی شود اما پتانسیل واکنش متقاطع آنتی‌بادی‌های SARS-COV با سرم آنتی –SARS-COV انسان، نیازمند اثبات است. آنزیم تبدیل آنژیوتانسین II (ACE2) به‌عنوان سلول گیرنده برای SARS-COV شناخته شد(۲۹). برای تعیین اینکه آیا 2019-ncov از ACE2 برای ورود به سلول

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

استفاده می‌کند، مطالعات محققین بر روی ویروس عفونی با استفاده از بیان سلول‌های Hela یا پروتئین‌های بدون بیان ACE2 انسان، خفاش‌های نعل‌اسبی چینی، گربه، خوک و موش انجام شد. مطالعات نشان داده که 2019-ncov در همه سلول‌های با بیان ACE2، قادر به استفاده از ACE2 به‌عنوان یک گیرنده ورودی است اما در سلول‌های بدون ACE2 این توانایی را ندارد، این نشان می‌دهد که ACE2 احتمالا گیرنده سلولی برای 2019-ncov باشد. مطالعه Zhou و همکاران، اولین گزارش خلاصه شده در مورد 2019-ncov، عامل بیماری مسئول بروز همه‌گیر سندروم تنفسی حاد در ووهان–مرکز چین را ارائه داد(۵۵). سرولوژی پروتئین ویروسی و نوکلئوکپسید مثبت ویروس مشاهده شده در همه بیماران تست شده، شواهدی از ارتباط بین بیمار و وجود این ویروس را ارائه می‌دهد. با این حال، هنوز هم بسیاری از سوالات وجود دارد که باید به آنها پاسخ داده شود. با توجه به کمبود یک درمان خاص و با توجه به ارتباط بین SARS-COV و 2019-ncov، احتمالا برخی از داروها و واکسن‌های پیش‌بالینی علیه SARS-COV می‌توانند بر روی این ویروس اعمال شوند. در نهایت، با توجه به گسترش بالای SARSr-COV در مخازن طبیعی، تحقیقات آینده باید از طریق مناطق جغرافیایی گسترده‌تری بر نظارت فعالیت این ویروس متمرکز شود. در دراز مدت باید داروها و واکسن‌های ضد ویروسی با طیف گسترده برای بیماران عفونی در حال ظهور ناشی از این ویروس ایجاد شود. از همه مهم‌تر، مقررات سخت‌گیرانه‌ای در مورد اهلی کردن و مصرف حیوانات وحشی باید اجرا شود.

نتیجه‌گیری

بیماری‌های ویروسی روزبه‌روز در حال افزایش هستند اکثر این بیماری‌ها زئونوز بوده که در حدود ۴۰٪–۳۰ از آنها خفاش‌ها به‌عنوان میزبان هستند. با این حال در حال حاضر خفاش‌ها به‌عنوان غالب‌ترین گروه پستاندارانی در نظر گرفته نمی‌شوند که باعث ظهور یا باز پدید شدن عفونت‌ها در انسان می‌گردند؛ دلیل این موضوع می‌تواند نشانگر کمبود مطالعات صورت گرفته در این گروه مهم از پستانداران باشد. جالب است که بسیاری از پاتوژن‌های مرتبط با خفاش، باعث هیچ‌گونه آسیب کلینیکی برای خفاش‌ها نمی‌شوند بلکه حتی با عمر طولانی و عادات مهاجرتی خفاش‌ها نیز سازگار می‌شوند و آنها را به‌عنوان یک مخزن مهم بالقوه برای خود تبدیل می‌کنند. با آگاهی بخشیدن به عموم مردم در مورد عوامل اصلی مرتبط با انتقال بیماری‌های زئونوز ناشی از خفاش‌ها مانند لمس نکردن خفاش و عدم مصرف گوشت خفاش به آسانی می‌توان تا حد زیادی از بیماری‌های ناشی از خفاش‌ها کنترل و پیشگیری کرد و برای این موضوع باید درک بهتر و جامع‌تری از اکولوژی خفاش‌ها و عوامل عفونی ناشی از آنها بدست آوریم. نظارت بر ویروس‌های مرتبط با خفاش مبتنی بر نظارت غیر مستقیم در بسیاری از کشورهای جهان انجام می‌شود. این نوع نظارت معمولاً به سمت بیماری، آسیب یا مرگ حیوانات منتهی می‌شود که ممکن باعث انحراف در نتایج گردد. از این رو برای درک بهتر پاتوژن‌های شیوع، پاتوژن‌های قدیمی و جدید بدیهی است که نظارت مستقیم به‌منظور پی بردن به اکولوژی پیچیده بین خفاش انسان و سایر حیوانات ترجیح داده شود. چنین مطالعاتی نه تنها برای انسان بلکه برای حفاظت از حیات وحش و تنوع زیستی بسیار سودمند خواهد بود. اقدامات پیشگیرانه اصلی علیه عفونت خفاش‌ها، حفاظت از زیستگاه طبیعی آنهاست. در شرایطی که قرار گرفتن در معرض خفاش امری اجتناب‌ناپذیر است، اقداماتی به‌منظور کاهش تماس بین خفاش و انسان مانند خانه‌های محافظت شده علیه خفاش‌ها در مناطق اندمیک و استفاده از تجهیزات محافظت شخصی برای کارگران و محققینی که در تماس مکرر با خفاش‌ها هستند، باید در نظر گرفته شود. در آمریکای لاتین استفاده از ضد انعقادها برای کنترل جمعیت خفاش‌های خون‌آشام به‌کار برده شده است. با این

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1
مقاله پژوهشی

حال این اقدام موفقیت زیادی در پی نداشت و همچنین ممکن است اثرات نامطلوبی برای اکولوژی خفاش‌ها یا سایر جانوران و گیاهان داشته باشد. استفاده از واکسیناسیون قبل از در معرض گرفتن با خفاش‌ها برای افرادی که به‌طور مداوم با آنها سر و کار دارند مانند زیست‌شناسان خفاش، اقدامی بسیار مهم تلقی می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه، کلیه اصول و معیارهای اخلاقی رایج حاکم بر انتشار نشریات علمی مراعات شده است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان به‌عمل می‌آورند.

مشارکت نویسندگان

ایده‌پردازی و اصلاح مقاله و بازبینی: سجاد یزدان ستاد؛ جمع‌آوری اطلاعات و اصلاح نگارشی: ندا یوسفی نوجوکامبری؛ نگارش پیش‌نویس اولیه و جمع‌آوری اطلاعات و اصلاحات نگارشی: حامد افخمی و فاطمه ثامنی؛ طراحی مطالعه و ایده‌پردازی و نگارش پیش‌نویس اولیه و اصلاح نگارشی متن: منصور خالدی.

همه نویسندگان با تأیید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع

نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1- Albarino, C. G. *et al.* (2013) ‘Genomic analysis of filoviruses associated with four viral hemorrhagic fever outbreaks in Uganda and the Democratic Republic of the Congo in 2012’, *Virology*, 442(2), pp. 97–100.

2- Amman, B. R. *et al.* (2012) ‘Seasonal pulses of Marburg virus circulation in juvenile Rousettus aegyptiacus bats coincide with periods of increased risk of human infection’, *PLoS pathogens*, 8(10).

3- Basler, C. F. and Amarasinghe, G. K. (2009) ‘Evasion of interferon responses by Ebola and Marburg viruses’, *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 29(9), pp. 511–520.

4- Beena, V. and Saikumar, G. (2019) ‘Emerging horizon for bat borne viral zoonoses’, *VirusDisease*, pp. 1–8.

5- Beltz, L. A. (2017) *Bats and Human Health: Ebola, SARS, Rabies and Beyond*. John Wiley & Sons.

6- Cui, J. *et al.* (2012) ‘Identification of diverse groups of endogenous gammaretroviruses in mega-and microbats’, *Journal of general virology*, 93(9), pp. 2037–2045.

7- Cui, J., Tachedjian, G. and Wang, L.-F. (2015) ‘Bats and rodents shape mammalian retroviral phylogeny’, *Scientific reports*, 5(1), pp. 1–7.

8- Cui, J. and Wang, L.-F. (2015) ‘Genomic mining reveals deep evolutionary relationships between bornaviruses and bats’, *Viruses*, 7(11), pp. 5792–5800.

9- Davey, R. A. *et al.* (2017) ‘Mechanisms of filovirus entry’, in *Marburg-and Ebolaviruses*. Springer, pp. 323–352.

10- Drexler, J. F. *et al.* (2013) ‘Bats carry pathogenic hepadnaviruses antigenically related to hepatitis B virus and capable of infecting human hepatocytes’, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(40), pp. 16151–16156.

11- Escalera-Zamudio, M. *et al.* (2015) ‘A novel endogenous betaretrovirus in the common vampire bat (Desmodus rotundus) suggests multiple independent infection and cross-species transmission events’, *Journal of virology*, 89(9), pp. 5180–5184.

12- Fischer, R. J. *et al.* (2016) ‘Ebola Virus Persistence in Semen Ex Vivo.’, *Emerging infectious diseases*, 22(2), pp. 289–91. doi: 10.3201/eid2202.151278.

13- Grandgenett, D. P. and Aihara, H. (2018) ‘Oligomerization of Retrovirus Integrases’, in *Virus Protein and Nucleoprotein Complexes*. Springer, pp. 211–243.

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1

14- Hasan, S. *et al.* (2019) 'Ebola virus: A global public health menace: A narrative review.', *Journal of family medicine and primary care*, 8(7), pp. 2189–2201. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_297_19.

15- Hayman, D. T. S. *et al.* (2010) 'Long-term survival of an urban fruit bat seropositive for Ebola and Lagos bat viruses', *PloS one*, 5(8).

16- Hayward, A. (2017) 'Origin of the retroviruses: when, where, and how?', *Current opinion in virology*, 25, pp. 23–27.

17- Hayward, J. A. *et al.* (2013) 'Identification of diverse full-length endogenous betaretroviruses in megabats and microbats', *Retrovirology*, 10(1), p. 35.

18- He, B. *et al.* (2013) 'Hepatitis virus in long-fingered bats, Myanmar', *Emerging infectious diseases*, 19(4), p. 638.

19- He, B. *et al.* (2015) 'Filovirus RNA in fruit bats, China', *Emerging infectious diseases*, 21(9), p. 1675.

20- Hu, B. *et al.* (2017) 'Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus', *PLoS pathogens*, 13(11).

21- Jones, M. E. B. *et al.* (2015) 'Experimental inoculation of Egyptian rousette bats (Rousettus aegyptiacus) with viruses of the Ebolavirus and Marburgvirus genera', *Viruses*, 7(7), pp. 3420–3442.

22- Krähling, V. *et al.* (2010) 'Establishment of fruit bat cells (Rousettus aegyptiacus) as a model system for the investigation of filoviral infection', *PLoS neglected tropical diseases*, 4(8).

23- Kuhn, J. H. *et al.* (2019) 'ICTV Virus Taxonomy Profile: Filoviridae.', *The Journal of general virology*, 100(6), pp. 911–912. doi: 10.1099/jgv.0.001252.

24- Kuzmin, I. V *et al.* (2010) 'Marburg virus in fruit bat, Kenya', *Emerging infectious diseases*, 16(2), p. 352.

25- Kuzmin, I. V *et al.* (2017) 'Innate immune responses of bat and human cells to filoviruses: commonalities and distinctions', *Journal of virology*, 91(8), pp. e02471-16.

26- Leroy, E. M. *et al.* (2005) 'Fruit bats as reservoirs of Ebola virus', *Nature*, 438(7068), pp. 575–576.

27- Leroy, E. M. *et al.* (2009) 'Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of Congo, 2007', *Vector-borne and zoonotic diseases*, 9(6), pp. 723–728.

28- Letko, M. *et al.* (2020) 'Bat-borne virus diversity, spillover and emergence', *Nature Reviews Microbiology*, 18(8), pp. 461–471. doi: 10.1038/s41579-020-0394-z.

29- Li, W. *et al.* (2003) 'Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus', *Nature*, 426(6965), pp. 450–454.

30- Mandal, B. (2020) 'The global emergence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in human', *VirusDisease*, 31(2), pp. 67–70. doi: 10.1007/s13337-020-00613-y.

31- Menachery, V. D. *et al.* (2016) 'SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(11), pp. 3048–3053.

32- Ogawa, H. *et al.* (2015) 'Seroepidemiological prevalence of multiple species of filoviruses in fruit bats (Eidolon helvum) migrating in Africa', *The Journal of infectious diseases*, 212(suppl_2), pp. S101–S108.

33- Olival, K. J. *et al.* (2013) 'Ebola virus antibodies in fruit bats, Bangladesh', *Emerging infectious diseases*, 19(2), p. 270.

34- Peeri, N. C. *et al.* (2020) 'The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned?', *International journal of epidemiology*.

35- Pigott, D. M. *et al.* (2014) 'Mapping the zoonotic niche of Ebola virus disease in Africa', *Elife*, 3, p. e04395.

36- Pourrut, X. *et al.* (2007) 'Spatial and temporal patterns of Zaire ebolavirus antibody prevalence in the possible reservoir bat species', *The Journal of infectious diseases*, 196(Supplement_2), pp. S176–S183.

37- Pourrut, X. *et al.* (2009) 'Large serological survey showing cocirculation of Ebola and Marburg viruses in Gabonese bat populations, and a high seroprevalence of both viruses in Rousettus aegyptiacus', *BMC infectious diseases*, 9(1), p. 159.

38- Rasche, A., Souza, B. F. de C. D. and Drexler, J. F. (2016) 'Bat hepadnaviruses and the origins of primate hepatitis B viruses', *Current opinion in virology*, 16, pp. 86–94.

39- Ryan, E. *et al.* (2020) *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. 10th edn. Elsevier. Available at:

DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1

https://www.uk.elsevierhealth.com/hunters-tropical-medicine-and-emerging-infectious-diseases-9780323555128.html#description.

40- Saéz, A. M. *et al.* (2015) 'Investigating the zoonotic origin of the West African Ebola epidemic', *EMBO molecular medicine*, 7(1), pp. 17–23.

41- Simmonds, P. and Aiewsakun, P. (2018) 'Virus classification – where do you draw the line?', *Archives of Virology*, 163(8), pp. 2037–2046. doi: 10.1007/s00705-018-3938-z.

42- Swanepoel, R. *et al.* (2007) 'Studies of reservoir hosts for Marburg virus', *Emerging infectious diseases*, 13(12), p. 1847.

43- Taniguchi, S. *et al.* (2011) 'Reston Ebolavirus antibodies in bats, the Philippines', *Emerging infectious diseases*, 17(8), p. 1559.

44- Taylor, D. J. *et al.* (2011) 'Evolutionary maintenance of filovirus-like genes in bat genomes', *BMC Evolutionary Biology*, 11(1), p. 336.

45- Towner, J. S. *et al.* (2007) 'High-throughput molecular detection of hemorrhagic fever virus threats with applications for outbreak settings', *The Journal of infectious diseases*, 196(Supplement_2), pp. S205–S212.

46- Towner, J. S. *et al.* (2009) 'Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats', *PLoS pathogens*, 5(7).

47- Truong, A.-T. *et al.* (2019) 'Rapid detection of Israeli acute paralysis virus using multi-point ultra-rapid real-time PCR (UR-qPCR)', *Journal of Apicultural Research*, 58(5), pp. 746–753.

48- Walker, J. W. *et al.* (2018) 'Transmissibility of emerging viral zoonoses.', *PloS one*, 13(11), p. e0206926. doi: 10.1371/journal.pone.0206926.

49- Walsh, M. G. and Haseeb, M. A. (2015) 'The landscape configuration of zoonotic transmission of Ebola virus disease in West and Central Africa: interaction between population density and vegetation cover', *PeerJ*, 3, p. e735.

50- Wang, C. *et al.* (2020) 'A novel coronavirus outbreak of global health concern', *The Lancet*, 395(10223), pp. 470–473.

51- Wang, N. *et al.* (2018) 'Serological evidence of bat SARS-related coronavirus infection in humans, China', *Virologica Sinica*, 33(1), pp. 104–107.

52- Wang, R. *et al.* (2020) 'Emergence of SARS-like coronavirus poses new challenge in China.', *The Journal of infection*, 80(3), pp. 350–371. doi: 10.1016/j.jinf.2020.01.017.

53- Wrapp, D. *et al.* (2020) 'Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation', *Science*, 367(6483), pp. 1260–1263.

54- Xu, J. *et al.* (2020) 'Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV.', *Viruses*, 12(2), p. 244. doi: 10.3390/v12020244.

55- Zhou, P. *et al.* (2020) 'A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin', *nature*, 579(7798), pp. 270–273.

56- Zhuo, X., Rho, M. and Feschotte, C. (2013) 'Genome-wide characterization of endogenous retroviruses in the bat Myotis lucifugus reveals recent and diverse infections', *Journal of virology*, 87(15), pp. 8493–8501.

مقاله پژوهشی
DOR: 20.1001.1.23832738.1401.35.3.3.1

A review on phylogenetic assessment and cytopathogenesis of filoviruses, retroviruses, and coronaviruses transmitted from bat to human

Khaledi M.[1], Yousefi Nojookambari N.[2], Afkhami H.[1], Sameni F.[1] and Yazdansetad S.[3*]

[1] **Dept. of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Shahed University of Medical Science, Tehran, I.R. of Iran**

[2] **Dept. of Microbiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. of Iran**

[3] **Laboratory Sciences Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, I.R. of Iran**

Abstract

Filoviruses are filamentous and enveloped particles posing a single-stranded negative sense RNA genome. The filoviridae family including Marburgvirus and Ebolavirus cause acute and deadly hemorrhagic fevers since they are transmitted to human. So, filoviruses are considered as a serious and dangerous threat to public health. In recent years, bats have become increasingly known as potential reservoirs for several viral infections. Bats are widely distributed in all continents except the polar regions and a few ocean islands. The nature of their diet is varied from insects and animals, and plants. The diversity of bat species and some of their unique biological and ecological characteristics make it possible for hosts with a number of important viral infectious agents in medicine such as Marburgvirus, Ebolavirus, and Coronavirus. The present review study was focused on phylogenetic assessment and cytopathogenesis of filoviruses and Baltimore's groups VI & VII retroviruses transmitted from bat to human.

Key words: Bat, Coronavirus, Ebolavirus, Filoviruses, Marburgvirus