

ไวรัสโคโรนาในสัตว์ป่าและการกำเนิดโรค COVID-19: การค้นพบในปัจจุบัน

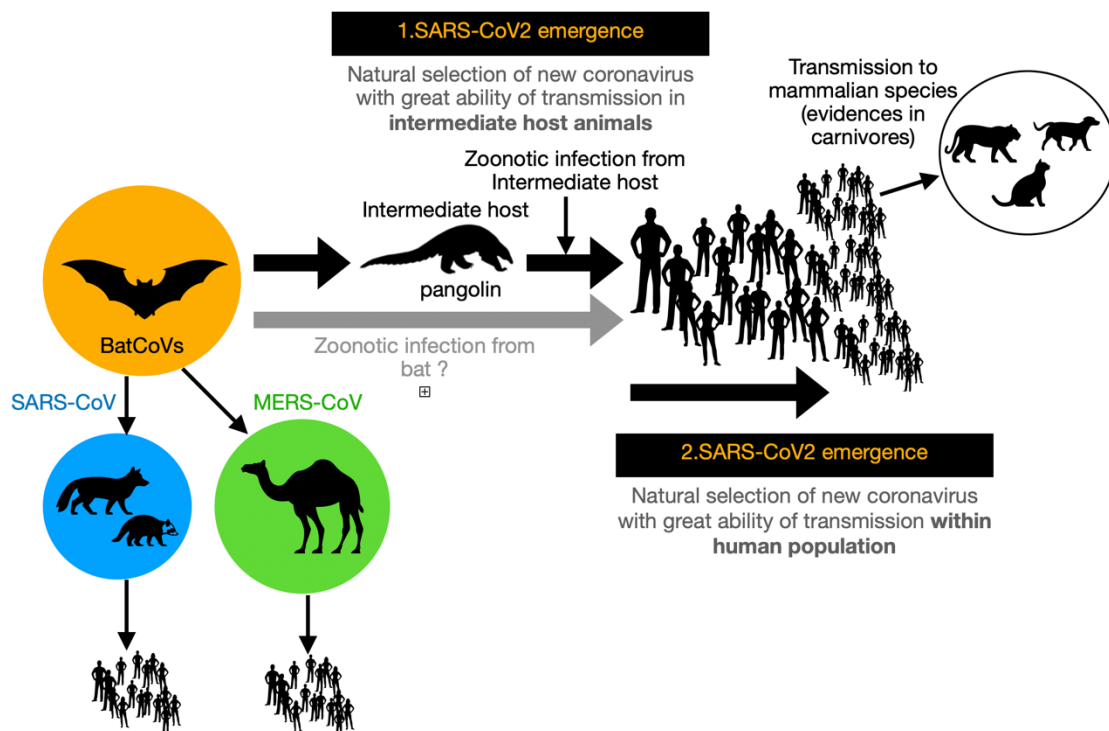
วรนพ สุภารังษี, อัมพิกา ทองภักดี

ไวรัสโคโรนา (coronavirus) มีกี่ชนิด สำคัญอย่างไร ?

ไวรัสโคโรนา มีหลายกลุ่มที่สามารถติดเชื้อได้ทั้งในสัตว์และคน ซึ่งสามารถแบ่งไวรัส โคโรนาออกเป็น 4 ชนิดตาม ICTV 2018 ได้ดังนี้

- 1) Genus Alphacoronavirus ทำให้ติดเชื้อได้ในสัตว์และคน ได้แก่ HCoV-NL63 และ HCoV-229E
- 2) Genus Betacoronavirus ทำให้ติดเชื้อได้ในสัตว์และคน ได้แก่ HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS, MERS และ SARS-CoV2 (human coronavirus) ก่อให้เกิดโรค Coronavirus disease-19 (COVID-19)
- 3) Genus Gammacoronavirus
- 4) Genus Deltacoronavirus ทำให้ติดเชื้อได้ในสัตว์ซึ่งยังไม่มีรายงานการติดเชื้อในคน โดยไวรัสสายพันธุ์ HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 เป็นไวรัสกลุ่มหนึ่งที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคหวัดทั่วไป (common cold)

ไวรัสจาก Genus Alphacoronavirus และ Genus Betacoronavirus มีบรรพบุรุษร่วมกัน (common ancestor) คือ ค้างคาว ส่วนไวรัสใน Genus Gammacoronavirus และ Genus Deltacoronavirus มีบรรพบุรุษร่วมกัน คือ นก (Woo et al., 2012)



(ที่มาองภาพ: ดร.วรนพ สุภารังษี)

ไวรัส SARS-CoV และ MERS-CoV ล้วนเกิดขึ้นมาจากไวรัส BatCoVs รวมถึง SARS-CoV2 ด้วยที่น่าจะมีจุดกำเนิดมาจาก ไวรัสโคโรนาที่พบในค้างคาว (มีการค้นพบไวรัส CoV ในค้างคาวจำนวนมากดังในงานวิจัยของ Lin et al., 2017

ไวรัส SARs-CoV มีการถ่ายทอดสู่โฮสต์ตัวกลางคือ อีเห็นเครือ (Himalayan palm civet หรือ masked palm civet, *Paguma larvata*) และจิ้งจอกแริกคูน (raccoon dog, *Nyctereutes procyonoides*) ก่อนเกิดการถ่ายทอดไวรัสสู่คนซึ่งพบในกลุ่มคนที่ทำงานในตลาดค้าสัตว์ เช่น พ่อค้าสัตว์ คนฆ่าสัตว์ รวมถึงคนขายผัก (Guan et al., 2003) ซึ่งได้กระจายไปใน 32 ประเทศทั่วโลกในปี 2002-2003 และการแพร่ระบาดได้สิ้นสุดแล้ว

ไวรัส MERS-CoV มีโฮสต์ตัวกลาง (intermediate host) คือ อูฐหนอกเดียว (dromedary camels) ก่อนที่เกิดการติดเชื้อในคนจากการสัมผัสโดยตรงหรือทางอ้อมกับอูฐ ไวรัส MERS-CoV นี้มีการแพร่ระบาดในระดับ epidemic ซึ่งผู้ป่วยมีอัตราการตายสูงและมีการแสดงอาการอย่างรวดเร็วซึ่งในปัจจุบันยังคงพบการติดเชื้ออยู่ในบางพื้นที่โดย WHO รายงานพบ 27 ประเทศที่เคยมีการแพร่ระบาดของ MERS-CoV (WHO, 2019)

ส่วนการแพร่ระบาดของไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ล่าสุดนี้คือ SARs-CoV2 ยังเป็นที่ถกเถียงถึงความเป็นไปได้ที่ เกิดขึ้นจากการถ่ายทอดโดยตรงมาจากค้างคาว หรือส่งผ่านโฮสต์ตัวกลางชนิดเดียวหรือหลายชนิดก่อนเข้าสู่คน

ทำไมคิดว่า COVID-19 มาจากค้างคาว และ สิ้นซุนดา ?

SARS-CoV2 มีจุดกำเนิดมาจากค้างคาว

จากรายงานของ Zhou et al., 2020 พบว่า **SARs-CoV2 มีความใกล้เคียงทางพันธุกรรมกับไวรัส CoV ที่พบในค้างคาวในจังหวัด Yunnan ของประเทศจีนถึง 96%** และคล้ายคลึงกับไวรัสในค้างคาวสายพันธุ์ Bat-SARS-CoV, Bat-SL-CoVZC45 และ Bat-SL-CoVZXC21 ที่ 89%

SARS-CoV2 จากค้างคาว สู่สิ้นซุนดา

จากอีกรายงานของ Zhang et al., 2020 วิเคราะห์ส่วนสำคัญของไวรัสที่ทำให้สามารถเข้าสู่เซลล์คนได้ คือ **Spike protein อยู่บนผิวของไวรัสนี้ ทำหน้าที่เหมือนลูกกุญแจ ที่จะไขเข้าไปในเซลล์ของคนที่มีแม่กุญแจ คือ โปรตีน Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)** (เซลล์ปอดของคนมี ACE2 จำนวนมาก และยังมีเซลล์อื่น ๆ ของร่างกายที่มีโปรตีนตัวนี้)

ส่วนของ Spike protein นี้มีบริเวณที่ทำหน้าที่จดจำกับโปรตีน ACE2 คือ **Receptor-binding domain (RBD) site** ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ลำดับของกรดอะมิโนแล้วพบว่า **RBD ของไวรัสที่มาจากค้างคาว มีความแตกต่างไปจากของไวรัส SARs-CoV2 แสดงให้เห็นว่า “ไวรัสจากค้างคาวนี้ไม่น่าจะทำให้เกิดการติดเชื้อโดยตรงสู่คน แต่น่าจะมีโฮสต์ตัวกลางก่อนเกิด zoonotic infection”**

โฮสต์ตัวกลางที่กำลังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ คือ สิ้นซุนดา (Malayan pangolin, *Manis javanica*) ซึ่งได้มีสมมติฐานว่าการนำเข้าอย่างผิดกฎหมายและนำมาขายในตลาดของประเทศจีนนั้นเป็นสาเหตุของการแพร่เชื้อไวรัสชนิดนี้จากสัตว์มาสู่คน ซึ่งได้มีรายงานวิจัยได้วิเคราะห์ไวรัสที่พบในสิ้นซุนดาพบว่ามีความคล้ายคลึงกันทางพันธุกรรมกับ SARS-CoV2 เพียง 85.5%, 92.4%, 90.23% และ 91.02% ซึ่งนักวิจัยหลายสถาบันเห็นว่าความคล้ายคลึงกันของไวรัสในสิ้นซุนดาเทียบกับคนนั้นควรมีมากกว่านี้ถ้าสิ้นซุนดาเป็นโฮสต์ตัวกลางจริง ๆ อย่างที่พบในไวรัส SARS นั้นอีเห็น

เครื่องเป็นโฮสต์ตัวกลางซึ่งพบว่าไวรัสในอู๋เห็นเครื่องและในคนมีความคล้ายคลึงกันมากถึง 99.8% นั้นจึงทำให้เชื่อได้อย่างชัดเจนว่าอู๋เห็นเครื่องเป็นโฮสต์ตัวกลางในการนำไวรัส SARS เข้าสู่คน

อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณารูปแบบความหลากหลายของกรดอะมิโน (amino acid variation pattern) ของ S1 (ส่วนหนึ่งของ spike protein) เปรียบเทียบระหว่างไวรัสโคโรนาในซุนดา (Pangolin-CoV), ไวรัสโคโรนาในคน (SARS-CoV2) และ ไวรัสโคโรนาในค้างคาว (BatCoV-RaTG13) พบว่า S1 ของ pangolin-CoV มีความใกล้เคียงกับ SARs-CoV2 มากกว่า BatCoV โดยในบริเวณ RBD ซึ่งเป็นส่วนของ S1 เปรียบเทียบระหว่าง pangolin-CoV และ SARs-CoV2 มีกรดอะมิโนแตกต่างกันเพียงแค่ 1 ตำแหน่งซึ่งตำแหน่งนี้ไม่ใช่ส่วนสำคัญ 5 ตำแหน่งของ RBD ที่ทำปฏิสัมพันธ์กับ ACE2 ของเซลล์คน แต่ RBD ของ BatCoV กับ SARs-CoV2 มีความแตกต่างกันของกรดอะมิโนถึง 17 ตำแหน่ง และ 4 ตำแหน่งจาก 5 ตำแหน่งที่มีความสำคัญต่อการจับ ACE2 ของเซลล์คนก็มีความแตกต่าง ดังนั้นถ้าจากหลักฐาน amino acid variation นี้ก็ทำให้เชื่อได้ว่าไวรัส SARS-CoV2 นั้นได้รับมาจากลิง เป็น zoonotic transfer หรือ การถ่ายทอดจากสัตว์มาสู่คน (Zhang et al., 2020)

แม่หรือที่ COVID-19 ถ่ายทอดจากลิง สู่คน ?

การถ่ายทอดจากสัตว์สู่คนนี้ **ยังเป็นที่ถกเถียงอยู่** เนื่องจากส่วนสำคัญที่ทำให้ไวรัสเข้าเซลล์ได้ของไวรัส ที่เรียกว่า furin cleavage site/polybasic cleavage site ใน Spike protein ซึ่งใน pangolin CoV มีความแตกต่างไปจาก SARs-CoV2 แสดงให้เห็นว่าน่าจะมีกลไกที่ซับซ้อนมากกว่านั้นที่ทำให้เกิดการถ่ายทอดจากลิงซุนดาไปสู่คนได้

ไวรัสนี้เกิดจากการสร้างของมนุษย์หรือไม่ ?

คณะวิจัยของ Andersen et al., 2020 วิเคราะห์ในระดับจีโนมของไวรัสทำให้เชื่อได้ว่า “ไวรัส SARS-CoV2 นี้ไม่ได้เกิดจากการสร้างในห้องปฏิบัติการดังที่พบในข่าวลวง เนื่องจากไม่พบร่องรอยทางพันธุกรรมของไวรัส Betacoronavirus ที่มีในการทดลองของไวรัสใด ๆ ที่มีอยู่”

สมมติฐานที่มาของ SARS-COV2 จากการคัดเลือกตามธรรมชาติ (Natural selection) ?

คณะวิจัยของ Andersen et al., 2020 ได้ตั้งสมมติฐานที่มาของ SARS-COV2 คือ

1. การคัดเลือกตามธรรมชาติในสัตว์ชนิดหนึ่งก่อนเกิดการถ่ายทอดสู่คน

ผู้ป่วยโรค COVID-19 ในประเทศจีนจำนวนมากเริ่มต้นล้วนมีความสัมพันธ์กับตลาดค้าสัตว์ในเมืองอู๋ฮั่น (Wuhan) ซึ่งทำให้เกิดความเชื่อว่าแหล่งของสัตว์ที่เป็นต้นตอของไวรัส SARS-COV2 นี้่น่ามาจากสัตว์ในพื้นที่นี้ โดยค้างคาวเป็นเป้าหมายแรกที่เชื่อว่าเป็น reservoir host หรือแหล่งที่มีเชื้อไวรัสนี้อยู่จากหลักฐานความคล้ายคลึงกันของไวรัสโคโรนาในคน (SARS-CoV2) กับ SAR2-CoV และ RaTG13 ของค้างคาว แต่ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว RBD ของไวรัสจากค้างคาวนี้ไม่น่าจะจับได้ดีกับ ACE2 ของเซลล์คน และเป้าหมายถัดมาที่เป็นไปได้ คือ ไวรัสโคโรนาในลิงซุนดา (pangolin-CoV) ในลิงซุนดาซึ่งมีความคล้ายคลึงกันของ RBD ของไวรัสมากเมื่อเทียบกับ SARS-CoV2 ซึ่งไวรัสชนิดใหม่ในคนนี้สามารถจับกับ ACE2 ของคนได้ดีนั้นต้องเกิดจากการคัดเลือกตามธรรมชาติให้การจับมีความเหมาะสมกันมากที่สุด (optimization) ดังนั้นจากหลักฐานในขณะนี้จึงยังไม่ชัดเจนว่าสัตว์ชนิดใดเป็นที่มาสายตรงของ SARS-

CoV2 ซึ่งในกรณีที่เกิดการคัดเลือกตามธรรมชาติของไวรัสในสัตว์ให้มีความสามารถในการถ่ายทอดจากสัตว์สู่คนได้นั้นต้องเกิดการเพิ่ม polybasic cleavage site ใน spike protein และมีการกลายเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม หรือเกิดมิวเตชัน (mutation) ทำให้ spike protein มีความเหมาะสมในการจับกับโปรตีน ACE2 ของคนเข้าสู่ไวรัสในสัตว์ตามกระบวนการคัดเลือกตามธรรมชาติ ซึ่งสัตว์ชนิดนี้ควรมีประชากรที่หนาแน่นเพื่อให้การคัดเลือกตามธรรมชาติมีประสิทธิภาพและมีโปรตีน ACE2 ที่คล้ายกับคน (Andersen et al., 2020)

2. การคัดเลือกตามธรรมชาติที่เกิดขึ้นในคนหลังจากการถ่ายทอดสู่คนแล้ว

ในกรณีนี้ การเพิ่ม polybasic cleavage site ของ Spike protein และการเกิดมิวเตชันใน Spike protein ให้เหมาะกับการจับ ACE2 ของคนนั้นเกิดขึ้นระหว่างที่มีการถ่ายทอดโรคจากคนสู่คนในขณะที่ยังตรวจสอบไม่ได้ โดยมีไวรัสที่ได้รับความสามารถในการเข้าสู่เซลล์คนทั้งสองอย่างแล้วก็ทำให้เกิดการแพร่ระบาดอย่างรวดเร็วตามมา โดยเมื่อพิจารณาจากลำดับเบสของไวรัสที่วิวัฒนาการมาจากบรรพบุรุษร่วมของไวรัสที่เป็นไปได้ทำให้คาดคะเนเวลาที่ไวรัสชนิดนี้เกิดขึ้นอยู่ในช่วงประมาณปลายเดือนพฤศจิกายนถึงช่วงต้นของธันวาคม ปี ค.ศ. 2019 และในช่วงนี้ได้เกิดการถ่ายทอดไวรัสจากสัตว์มาสู่คนครั้งแรก (initial zoonotic event) และการเปลี่ยนแปลงในพันธุกรรมของไวรัสให้มี polybasic cleavage site (Andersen et al., 2020)

เอกสารอ้างอิง

- Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I., Holmes, E.C., Garry, R.F., 2020. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Guan, Y., Zheng, B.J., He, Y.Q., Liu, X.L., Zhuang, Z.X., Cheung, C.L., Luo, S.W., Li, P.H., Zhang, L.J., Guan, Y.J., Butt, K.M., Wong, K.L., Chan, K.W., Lim, W., Shortridge, K.F., Yuen, K.Y., Peiris, J.S.M., Poon, L.L.M., 2003. Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China. *Science* 302, 276. <https://doi.org/10.1126/science.1087139>
- Lin, X.-D., Wang, W., Hao, Z.-Y., Wang, Z.-X., Guo, W.-P., Guan, X.-Q., Wang, M.-R., Wang, H.-W., Zhou, R.-H., Li, M.-H., Tang, G.-P., Wu, J., Holmes, E.C., Zhang, Y.-Z., 2017. Extensive diversity of coronaviruses in bats from China. *Virology* 507, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.03.019>
- Woo, P.C.Y., Lau, S.K.P., Lam, C.S.F., Lau, C.C.Y., Tsang, A.K.L., Lau, J.H.N., Bai, R., Teng, J.L.L., Tsang, C.C.C., Wang, M., Zheng, B.-J., Chan, K.-H., Yuen, K.-Y., 2012. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *J. Virol.* 86, 3995. <https://doi.org/10.1128/JVI.06540-11>
- Zhang, T., Wu, Q., Zhang, Z., 2020. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr. Biol. CB.* <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.-R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.-L., Chen, H.-D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.-D., Liu, M.-Q., Chen, Y., Shen, X.-R., Wang, X., Zheng, X.-S., Zhao, K., Chen, Q.-J., Deng, F., Liu, L.-L., Yan, B., Zhan, F.-X., Wang, Y.-Y., Xiao, G.-F., Shi, Z.-L., 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>