

Con đường tiến hóa của SARS-CoV-2 trong tương lai

Đặng Xuân Thắng¹, Phạm Đức Hùng²

¹Trường Y Dược - Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

²Bệnh viện Cincinnati, Ohio, Mỹ

Covid-19 được coi là đại dịch lớn nhất trong 100 năm qua, với hơn nửa tỷ người nhiễm và hàng triệu người đã chết. Virus SARS-CoV-2 liên tục thách thức khả năng miễn dịch của con người bằng những đột biến mới. Mặc dù công nghệ gen đã có những bước tiến kinh ngạc thì chúng ta vẫn còn khá mơ hồ về nguồn gốc thật sự của SARS-CoV-2. Tính đến nay, đã có 7,7 triệu bộ gen SARS-CoV-2 được đăng ký trong cơ sở dữ liệu GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data/Sáng kiến toàn cầu về chia sẻ tất cả dữ liệu của bệnh cúm). Do đó, bất chấp việc SARS-CoV-2 đã làm đảo ngược nhiều dự đoán trước đây về đại dịch, chúng ta vẫn cần hình dung các viễn cảnh trong tương lai về sự tiến hóa của chúng - dựa trên bằng chứng khoa học và thực tiễn.

Cấu trúc bộ gen - nền tảng cho sự tiến hóa như “vũ bão” của SARS-CoV-2

CoV (Coronavirus) được tìm thấy ở nhiều loài động vật, đặc biệt là dơi và chim. Chúng gây ra các rối loạn (nhẹ đến nặng) trên hệ thống hô hấp (phổi), tiêu hóa (ruột, gan) hoặc hệ thần kinh [1]. Cho tới nay, có 4 loại CoV trên người (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 và HCoV-HKU1) gây ra bệnh nhiễm trùng nhẹ theo mùa như cảm lạnh. Ngược lại, 3 chủng CoV trên người khác gồm SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 và MERS-CoV gây ra các tổn thương trên hệ thống hô hấp cũng như đa cơ quan nghiêm trọng [2] với tỷ lệ tử vong rất khác nhau, lần lượt là ~10, <1 và ~ 30% [3].

Giống như các HCoV khác, SARS-CoV-2 có bộ gen RNA mạch đơn gồm 29.882 nucleotide [4]. Bộ gen này được đóng gói

bởi các protein nucleocapsid (N) của virus như một phức hợp ribonucleoprotein (RNP) lớn. Phức hợp này lại được bao bọc bởi một màng khác bao gồm lipid và các protein S (gai), M (màng) và E (vỏ). Bộ gen SARS-CoV-2 phản ánh sự đa dạng di truyền của chúng. Các nhà khoa học đã tìm ra hơn 7.123 đột biến (hoặc sửa đổi) nucleotide đơn trong số 12.754 trình tự gen hoàn chỉnh của SARS-CoV-2 tại Mỹ tính đến thời điểm ngày 11/9/2020. Mặc dù ít hơn so với SARS-CoV-1 về số lượng protein phụ trợ được mã hóa và các HCoV còn lại về gen quy định hemagglutinin esterase (HE) (như HCoV-OC43), bộ gen SARS-CoV-2 vẫn có khả năng mã hóa và quy định đối với các protein không cấu trúc (nsps) và protein cấu trúc như tất cả các coronavirus khác. Bộ gen SARS-CoV-2 mã hóa cho 16 nsps, 4 cấu

trúc và 6 phụ trợ. Trong đó, chức năng của tất cả các protein phụ trợ hiện chưa được hiểu rõ. Nó có thể hỗ trợ điều chỉnh khả năng miễn dịch của vật chủ và sự thích nghi của virus [5]. Điều này cho thấy virus SARS-CoV-2 có tiềm năng to lớn cho sự tiến hóa và thích nghi của chúng.

Ngoài ra, các nghiên cứu tiến hóa và thực nghiệm cho thấy, tổ tiên của SARS-CoV-2 trên dơi đã tiến hóa thành một loại virus tổng hợp có khả năng dễ dàng lây lan sang các loài động vật có vú khác. Khi các chủng virus khác nhau lây nhiễm cho cùng một vật chủ, có thể tái tổ hợp di truyền, tạo ra các bộ gen virus mới. Sự tái tổ hợp SARS-CoV-2 là mối quan tâm lớn đối với các nhà virus học vì các biến thể virus khác nhau có thể kết hợp thành một chủng mới nguy hiểm hơn [6].

Các dự báo về virus trong tương lai

Trở thành đặc hữu

“Bệnh đặc hữu” là sự xuất hiện một cách ổn định của bệnh dịch hoặc tác nhân gây bệnh trong một khu vực địa lý hoặc nhóm quần thể dân số nhất định. Như đã nêu ở trên, con người từ lâu đã và đang cùng tồn tại với 4 loại CoV đặc hữu gồm 229E, OC43, NL63 và HKU1. Hầu hết mọi người trên thế giới đều bị nhiễm cả 4 loại virus này trong thời thơ ấu. Nhóm 4 loại CoV này có xu hướng nhiễm trùng nhẹ, chỉ gây ra các triệu chứng hô hấp thoáng qua, do đó có tên viết tắt là coronavirus gây cảm lạnh thông thường (common cold coronaviruses/CCC). Do khả năng miễn dịch đối với những coronavirus này suy giảm theo thời gian, nên bệnh có thể tái phát trong suốt cuộc đời của con người [7]. Truyền thông đại chúng thường đưa tin rằng SARS-CoV-2 sẽ sớm trở thành một loại bệnh đặc hữu như 4 loại trên. Thật không may, quá trình thích nghi của virus cần rất nhiều thời gian. Xác định niên đại MRCA (tổ tiên chung gần nhất) của CCC cho kết quả từ 150 đến 800 năm về trước. Ví dụ, đại dịch “cúm Nga” giết chết khoảng 1 triệu người từ năm 1889 đến năm 1891 do coronavirus HCoV-OC43 gây ra [4]. Nguồn gốc tổ tiên của OC43 có thể là một loại coronavirus ở bò [5]. Điều đáng nói ở đây là HCoV-OC43 là một Beta Coronavirus, giống như SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 và MERS [4]. Tuy vậy, cũng giống như 4 loại CCC có

thể khởi đầu là những loại virus gây ra những đợt dịch mới sẽ phát triển theo hướng đặc hữu. SARS-CoV-2 cũng có thể đi theo con đường tương tự và trở thành CCC thứ 5.

Thay đổi về triệu chứng bệnh

Trong trường hợp này, SARS-CoV-2 tiến hóa để lây nhiễm sang các loại tế bào mới trong cơ thể người (chuyển từ lây nhiễm chủ yếu và ảnh hưởng đến hệ hô hấp sang lây nhiễm và ảnh hưởng đến các hệ thống cơ quan khác). Kịch bản này có thể dẫn đến một kết quả tốt hơn hoặc xấu hơn, tùy thuộc vào các cơ quan bị tổn thương và mức độ của nó. Hầu hết các coronavirus trên động vật (bao gồm cả SARS-CoV-2) lây nhiễm qua biểu mô đường tiêu hóa cũng như các tế bào hô hấp. Các đột biến có thể chuyển khả năng phát triển của virus trong các tế bào của hệ thống cơ quan này sang tế bào của hệ thống cơ quan khác. Trên động vật đã ghi nhận hiện tượng này vào năm 1984 khi virus gây viêm ruột truyền nhiễm đột biến thành virus hô hấp ở lợn. Ở người, SARS-CoV-2 đã được tìm thấy trong ruột, thận và hệ thần kinh trung ương. Một số biến thể SARS-CoV-2 mới có ái lực đối với các cơ quan mới (organ tropism) có thể tạo ra các triệu chứng Covid-19 mới [5].

Sự xuất hiện của một loại coronavirus tái tổ hợp mới

Trong kịch bản này, nhiều người tiếp tục bị nhiễm bệnh, đặc

biệt là ở các nước đang phát triển - nơi tỷ lệ tiêm chủng rất thấp. Do đó, sự xuất hiện của một chủng SARS-CoV-2 mới có tính biệt hóa và khả năng lây truyền cao, kèm theo đó là độc lực cũng mạnh hơn. Đáng lo hơn là chúng có thể né tránh miễn dịch có được từ tiêm chủng vắc-xin cũng như chống lại được các loại thuốc kháng virus hiện nay. Các biến thể như vậy có thể phát sinh thông qua đột biến điểm hoặc tái tổ hợp với các dòng SARS-CoV-2 khác nhau đang lưu hành. Sự xuất hiện của các biến thể Alpha, Delta và bây giờ là Omicron (với mức độ lây nhiễm tăng theo cấp số nhân) không chỉ đơn giản là sự thay đổi của một vài axit amin đơn lẻ, mà có thể ảnh hưởng lên cả bộ gen của nó. Hơn nữa, có thể tưởng tượng rằng một thể tái tổ hợp Delta-Omicron sẽ phát sinh trong vòng vài tháng tới. Đáng lo ngại hơn là các ổ chứa mới của SARS-CoV-2 hầu hết là vật nuôi hoặc động vật hoang dã [4]. Đã có bằng chứng cho thấy, các chủng SARS-CoV-2 đang tái kết hợp với nhau như CoV ở gà và ở lợn [5]. Điều này có thể dẫn đến sự xuất hiện của các chủng mới với các đặc tính lây lan từ động vật sang người [4]. Với số lượng khổng lồ người bị nhiễm SARS-CoV-2, rất có thể ai đó, ở đâu đó trên trái đất, bị nhiễm đồng thời SARS-CoV-2 và một loại CoV khác từ động vật dẫn đến tái tổ hợp một virus lai. Tương tự, khi số lượng lớn các bộ gen SARS-CoV-2 từ con người được thải ra môi trường thông qua hệ thống nước thải.

Có thể một loài gặm nhấm hoặc chim đã bị nhiễm một chủng CoV nào đó từ trước, khi tiếp xúc với SARS-CoV-2 của người cũng có thể tạo nên một chủng mới [5].

Lợi dụng các kháng thể

Trong trường hợp đáng lo ngại này, SARS-CoV-2 tiến hóa để không chỉ né tránh phản ứng miễn dịch của con người mà còn để chủ động khai thác nó. Các biến thể chính liên tiếp của SARS-CoV-2 cho đến nay, từ Alpha đến Omicron đều cho thấy sự tiến hóa không ngừng của virus giúp né tránh hệ thống miễn dịch. Nhưng một số coronavirus (ví dụ như CoV gây viêm phúc mạc ở mèo) có thể tiến tới cấp độ cao hơn - "lợi dụng". Khi một người mắc virus hoặc tiêm vắc-xin, các tế bào miễn dịch bắt đầu tạo ra kháng thể. Các kháng thể này sẽ nhận biết ra virus khi nó xâm nhập và vô hiệu hóa nó. Nghịch lý thay, các kháng thể chống lại virus gây viêm phúc mạc ở mèo khi được truyền vào những con mèo không có khả năng miễn dịch lại làm cho con vật dễ mắc bệnh nặng hơn những con mèo không được truyền. Một hành vi "lợi dụng" khác tương tự có thể xảy ra khi một người bị nhiễm virus sốt xuất huyết. Lần nhiễm virus sốt xuất huyết đầu tiên thường tạo ra một đợt bệnh tự giới hạn, kéo dài khoảng một tuần với các triệu chứng như sốt cao, đau cơ và khớp. Phản ứng miễn dịch ở lần mắc đầu tiên đó cho họ khả năng miễn dịch với chủng virus sốt xuất huyết đó trong tương lai

(hiện virus Dengue có 4 chủng gây sốt xuất huyết). Nhưng nếu trong tương lai, người đó mắc một chủng khác thì miễn dịch có được ở lần mắc đầu tiên sẽ làm tăng nguy cơ bệnh trở nặng thay vì cung cấp sự bảo vệ. Vì sao? Vì trong cơ thể người, một số tế bào có thụ thể đối với virus trên bề mặt của chúng, trong khi các tế bào khác có thụ thể đối với kháng thể. Các kháng thể khi liên kết với virus sẽ ngăn cản chúng gắn vào các tế bào có thụ thể gây bệnh sốt xuất huyết. Tuy nhiên, những virus này lại lợi dụng kháng thể bằng cách chui vào chính kháng thể để có thể liên kết, xâm nhập và phát triển trong các tế bào có các thụ thể với kháng thể trên bề mặt. Quá trình này được gọi là sự tăng cường phát triển của virus phụ thuộc kháng thể (antibody dependent enhancement of virus growth) và SARS-CoV-2 cũng có thể lợi dụng quá trình này [5].

*
* *

Trải qua 3 năm đại dịch, chúng ta đã thấy không có kịch bản nào về virus là viễn vông. Quá trình tiến hóa của các SARS-CoV-2 nói riêng và CoV nói chung đã và đang diễn ra trong thế giới thực. Một biến thể virus mới có thể xuất hiện ở bất cứ đâu trên Trái đất và có thể lại trở thành đại dịch toàn cầu mới chỉ trong vài tuần, như SAR-CoV-2 đã làm. Tình trạng biến đổi khí hậu và mất cân bằng hệ sinh thái hiện nay khiến con người và động vật hoang dã tiếp

xúc với nhau thường xuyên hơn. Rõ ràng điều này có thể làm gia tăng các đợt bùng phát dịch bệnh truyền từ động vật sang người. Do vậy, chúng ta phải chuẩn bị bằng cách dự đoán để có thể sớm ngăn chặn các đợt bùng phát đại dịch khác trong tương lai

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] G.D. Amoutzias, et al. (2022), "The remarkable evolutionary plasticity of coronaviruses by mutation and recombination: insights for the COVID-19 pandemic and the future evolutionary paths of SARS-CoV-2", *Viruses*, **14**, DOI: 10.3390/v14010078.

[2] Yu Chen, et al. (2020), "Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis", *J. Med. Virol.*, **92**, pp.418-423, DOI: 10.1002/jmv.25681.

[3] J.L. Geoghegan, H.C. Holmes (2018), "The phylogenomics of evolving virus virulence", *Nat. Rev. Genet.*, **19**, pp.756-769, DOI: 10.1038/s41576-018-0055-5.

[4] K. Voskarides (2022), "SARS-CoV-2: tracing the origin, tracking the evolution", *BMC Med. Genomics*, **15**, DOI: 10.1186/s12920-022-01208-w.

[5] <https://www.statnews.com/2022/02/16/coronaviruses-are-clever-evolutionary-scenarios-for-the-future-of-sars-cov-2/>.

[6] J. Harcourt, A. Tamin, X. Lu, S. Kamili, S.K. Sakthivel, J. Murray, K. Queen, Y. Tao, C.R. Paden, J. Zhang, et al. (2020), "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from patient with coronavirus disease, United States", *Emerg. Infect Dis.*, **26(6)**, pp.1266-1273.

[7] A.C. Brant, W. Tian, V. Majerciak, et al. (2021), "SARS-CoV-2: from its discovery to genome structure, transcription, and replication", *Cell Biosci.*, **11(136)**, DOI: 10.1186/s13578-021-00643-z.