

التقنيات النووية ودور مراكز التشعيع العربية في الوقاية من الأوبئة الفتاكة

Abstract

The global Coronavirus pandemic 2019–2020 caused around 76 millions confirmed cases and around 1,700,000 deaths, according to the World Health Organization (WHO) data (Until the publication date of the article). The virus was first transmitted to humans in Wuhan, China, in late (November or December) 2019. In this context, data related to epidemiology indicated that many previous epidemics have completely reshaped the world after wiping out entire generations and caused the extermination of hundreds of millions of people. It is also expected that deadly epidemics will reappear or appear for the first time in the future. That is why it is necessary to be prepared for it and to use all technologies to confront it, including nuclear technologies. This article reviews the role that Arab irradiation centers may play an important role in preventing deadly epidemics in general, taking viruses and the coronavirus disease 2019 (COVID-19) as an example to prove the concept. In the future, developing a vaccine that is safe and effective using ionizing radiation against the SARS-CoV-2 virus represents another approach to valuing nuclear techniques in confronting deadly epidemics.

مقدمة

جائحة فيروس كورونا 2019 – 2020 العالمية تسببت في حوالي 76 مليون حالة مؤكدة وحوالي 1,700,000 حالة وفاة حسب معطيات منظمة الصحة العالمية

(حتى تاريخ نشر المقالة)؛ علماً وأن الفيروس انتقل للمرة الأولى إلى البشر في ووهان في الصين، في أواخر (نوفمبر أو ديسمبر) 2019. في هذا الإطار، تشير البيانات المرتبطة بعلم الوبائيات إلى أن العديد من الأوبئة السابقة قد أعادت صياغة العالم على نحو شامل بعد أن قضت على أجيال بأكملها وتسببت بإبادة مئات الملايين من البشر. كما أنه من المنتظر أن تعاود أوبئة فتاكة الظهور أو تظهر لأول مرة في المستقبل؛ لهذا وجب الاستعداد لها واستخدام جميع التقنيات في مواجهتها، بما في ذلك التقنيات النووية. يستعرض هذا المقال دور مراكز التشيع العربية في الوقاية من الأوبئة الفتاكة بصفة عامة مع أخذ الفيروسات ومرض الفيروس التاجي 2019 (COVID-19) كمثال لإثبات المفهوم. في المستقبل، يمثل تطوير لقاح آمن وفعال باستعمال الأشعة المؤينة ضد فيروس SARS-CoV-2 منهجاً آخر لتثمين التقنيات النووية في مجابهة الأوبئة الفتاكة.

تطور الميكروبات البدائية

تطورت الميكروبات البدائية على كوكب الأرض منذ ما يقرب من ثلاثة مليارات عام. خلال هذا التطور، انفصلت أشكال الحياة الرئيسية الثلاث – العتائق، البكتيريا وحقيقيات النوى – عن سلفها المشترك ("آخر سلف خلوي مشترك" Last Universal Common Ancestor, LUCA).

بعض العلماء يعتبرون أن الفيروسات ليست جزءاً من شجرة الحياة. الحجة الأولى ضد اعتبار الفيروسات كائنات حية هي حقيقة أنها ليست خلايا وإنما هي جسيمات غير قادرة على الاستنساخ بمفردها. وفي هذا الإطار، عرّف بول ديفيس الكائن الحي في كتابه "المعجزة الخامسة (The Fifth Miracle)" من خلال اتصافه بالأفعال الرئيسية التالية: (1) الحياة تستقلب (Life metabolizes)؛ (2) الحياة تتصف بالتعقيد والتنظيم؛ (3) الحياة تتكاثر؛ (4) الحياة تنتمي؛ (5) الحياة تتطور و(6) الحياة مستقلة (Autonomous).

يعتقد جزء آخر من العلماء أن الفيروسات تمثل جزءاً من شجرة الحياة؛ باعتبار أن الحجة القائلة بأن الفيروسات لا تتكاثر أو تتطور بشكل مستقل عن الخلايا،

وبالتالي لا ينبغي اعتبارها كائنات حية، هي حجة لا تستقيم واقعاً لأن كل نوع حي يتكاثر ويتطور في الطبيعة من خلال التعايش مع أشكال الحياة الأخرى - باختصار، هناك حاجة لتوسيع تعريفنا لمفهوم "الحياة".

هناك ثلاث نظريات رئيسية تفسر نشأة الفيروسات. تفترض النظرية الأولى أن الفيروسات (فيروسات DNA كبيرة الحجم) كانت أولى الكائنات التي نشأت في "الحساء البدائي" قبل ما يقرب من أربعة مليارات عام مضت. أما النظرية الثانية فتتبنى فكرة أن الفيروسات نشأت قبل مجيء جزيء DNA إلى الوجود، عندما استعملت خلايا آخر سلف خلوي مشترك، وهي خلايا بدائية، جزيء RNA كمادة وراثية لها؛ كما تشير هذه النظرية إلى أن الفيروسات انحدرت عن شظايا فارة من هذا الـ RNA ثم اكتسبت غلظاً بروتينياً وصارت قادرة على الإصابة بالعدوى. تفترض النظرية الثالثة كالنظرية الثانية أن الفيروسات نشأت قبل مجيء جزيء DNA إلى الوجود؛ ولكنها تتميز بفكرة أن الفيروسات تمثل خلايا RNA أولية اختزلت إلى نمط حياة طفيلي من خلال تعرضها لمنافسة من خلايا أخرى أكثر تعقيداً فاقتها في القدرة والتطور.

في هذا الإطار، من المهم الإشارة إلى أن ما يؤيد طرح العلماء فكرة أن فيروسات DNA تطورت من نظرائها الأقدم، فيروسات RNA، وجود فيروسات قهقرية قادرة على نسخ RNA وتحويله إلى DNA. وهي بعملها هذا، تعكس اتجاه سير المعلومات الوراثية المألوف لدينا؛ والمنتج من DNA إلى RNA إلى البروتين. لم يكن هناك من كان يؤمن بإمكانية هذا الطرح إلى أن اكتشف إنزيم "النسخ العكسي" لدى الفيروسات القهقرية عام 1970. وربما كانت الفيروسات القهقرية تمثل الحلقة المفقودة بين عالمين أحدهما عتيق وهو RNA، وآخر حديث هو DNA.

تطور فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (SARS-CoV-2)

شجرة التطور للبكتيريا مع حقيقيات النوى مع العتائق مع الفيروسات تشير إلى أنّ الفرع الحيوي (كلايد Clade) للفيروسات التاجية (Coronaviridae) متقارب (Sister clade) مع الفرع الحيوي للفيروسات الطخائية (Togaviridae). الإنتاج

الثاني يتمثل في أن فيروسات RNA والفيروسات القهقرية توجد في قاعدة شجرة الحياة (قبل فيروسات DNA). بالإضافة إلى ذلك، تؤكد شجرة التطور لأنواع فيروسات كورونا أن الفرع الحيوي لـ SARS-CoV-2 متقارب مع الفرع الحيوي لفيروسات كورونا التي تصيب الخفافيش (Bootstrap = 100)؛ كما تشير هذه الشجرة إلى أن فيروس SARS-CoV-2 مختلف بشكل كافٍ عن بقية فيروسات كورونا ولهذا يمكن اعتباره فيروساً جديداً (سلالة جديدة) يصيب الإنسان.

اقترح العلماء ثلاث نظريات لتفسير أصل فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (SARS-CoV-2) :

(1) إنتقاء طبيعي داخل مضيف حيواني قبل انتقاله للإنسان

نظراً لارتباط العديد من الحالات المبكرة لكوفيد-19 بسوق هوانان في ووهان، وبالنظر إلى تشابه SARS-CoV-2 مع فيروسات تاجية شبيهة بالسارس لدى الخفافيش؛ فمن المرجح أن الخفافيش عملت كخزان (مضيفات) لسلف SARS-CoV-2، حيث وقع الانتقاء الطبيعي، قبل انتقاله للإنسان.

(2) إنتقاء طبيعي داخل البشر (مرض حيواني المنشأ)

من المحتمل أن سلف SARS-CoV-2 انتقل إلى البشر، حيث تم الانتقاء الطبيعي واكتسب سمات جينومية خاصة (مواقع جديدة لهدم البروتين السكري "سبايك (Spike S)" ("بروتين السنبله") واكتساب أجزاء سكر في ذرات أكسجين (O-linked glycans))، مقارنة بفيروسات تاجية أخرى شبيهة بالسارس، من خلال التكيف أثناء العدوى من إنسان إلى إنسان.

(3) إنتقاء خلال أبحاث مخبرية

مع أن هروب فيروس يعد في الأساس أمراً كابوسياً، فقد وقعت له سابقات من قبل، وتجدر هنا الإشارة إلى فيروس الأنفلونزا الذي هرب من أحد المختبرات الروسية وتسبب في جائحة عام 1977؛ وهروب فيروس الجدري من مختبر الميكروبيولوجيا بجامعة بيرمنغهام، بالمملكة المتحدة، عام 1978؛ إلخ. هناك حالات موثقة لتسريبات مختبرية لـ SARS-CoV؛ مما يجعل هذا الاحتمال قابلاً للنقاش. غير أن مجموعة

من العلماء لا ترجح هذا الاحتمال لسببين أساسيين : أولاً، لم تتم ملاحظة مواقع جديدة لهدم البروتين السُّكري "سبايك (Spike S)" إلا بعد مرور زمن طويل الأمد. ثانياً، تكوين فيروس SARS-CoV-2 عن طريق زراعة الخلايا أو مروراً بالحيوانات يتطلب عزلاً مسبقاً لسلفٍ فيروسي نو تشابه وراثي عالي جداً، وهو ما لم يتم نشره أو وصفه.

تركيب الفيروسات، أحجامها ومادتها الوراثية مقارنة بـ SARS-CoV-2

مع بدايات القرن العشرين عرّفت الفيروسات بأنها فئة من الميكروبات تحتاج إلى خلايا حية حتى تنتشر (ومن هنا أطلق عليها اسم "طفيليات اضطرابية")، تتصف بكونها مسببة للعدوى وتمر من فتحات المرشحات. بعد اختراع المجهر الإلكتروني عام 1939، تم حينئذ التعرف بدقة على تركيبها، فتبين أنها فريدة في نوعها من الميكروبات.

وُضع نظام تصنيف يقوم على المعايير التالية لتقسيم الفيروسات إلى عائلات وأجناس وأنواع : (1) نوع الحمض النووي (هل هو DNA أم RNA)؛ (2) شكل القفيصة الفيروسيّة؛ (3) قطر القفيصة الفيروسيّة و/أو عدد القسيمات القفيصية و(4) وجود "المظروف" من عدمه. بالنسبة لـ SARS-CoV-2، فهو ينتمي إلى نوع بيتا من الفيروسات التاجية (betaCoVs).

تتكون الفيروسات من غطاء بروتيني يحيط بمادتها الوراثية ويحميها. ويطلق على التركيب بأكمله "فيرون"، بينما يطلق على الغلاف الخارجي اسم "كابسيد" أو "القفيصة الفيروسيّة"؛ وتوجد القفيصات الفيروسيّة بأشكال وأحجام متنوعة، كل منها يميز عائلة الفيروسات التي ينتمي إليها. وهي مشيدة من وحدات فرعية من البروتين تسمى "القسيمات القفيصية"، وترتيب تلك الوحدات حول المادة الوراثية الموجودة بالمركز هو الذي يحدد شكل الفيرون (فيروسات الجدري على شكل قوالب الطوب، فيروسات الهيريس (القوباء) على هيئة رصاصة، فيروس موزايك التبغ فهو طويل ورفيع أشبه بالعصا، إلخ). لفيروس SARS-CoV-2 شكل دائري أو بيضاوي أو متعدد الأشكال في كثير من الأحيان. ولبعض الفيروسات طبقة خارجية تحيط بغلافها تسمى "المظروف".

معظم الفيروسات تبلغ من الصغر حدًا يجعل من المستحيل مشاهدتها بالمجهر الضوئي العادي. وبصفة عامة، نجدها أصغر من البكتيريا بمقدار 100 إلى 500 مرة تقريباً. كما تتراوح أقطارها عادة بين 200 إلى 300 نانومتر؛ بينما يتراوح قطر فيروس SARS-CoV-2 ما بين 60 إلى 140 نانومتر تقريباً. الفيروس المحاكي العملاق يمثل استثناءً آخر من القاعدة، إذ يبلغ قطره حوالي 700 نانومتر؛ وهو بذلك أكبر حجماً من بعض فصائل البكتيريا.

المادة الوراثية للفيروسات مقارنة بـ SARS-CoV-2

الفيروسات، ولكونها ليست من الخلايا، تظلّ خاملة إلى أن تصيب خلية حية بالعدوى. وجسيمات الفيروس تشبه البذور التي لا يمكنها التحول إلى نبات حي إلاّ عندما تعثر على التربة الملائمة. غير أن الفيروسات، على العكس من البذور، لا تحمل الجينات التي تنقل شفرة جميع البروتينات التي تحتاج إليها كي "تتبت" وتكمل دورة حياتها. لهذا فإنها تقوم باختطاف عضيات الخلية لتستخدم منها ما تحتاج إليه، وفي الغالب تقتل الخلية نفسها أثناء ذلك.

داخل "قفيصة" الفيروس أو غلافه توجد المادة الوراثية، أو الجينوم، وهو إمّا "RNA" أو "DNA" وهذا يتوقف على نوع الفيروس. ويحتوي الجينوم على جينات الفيروس، التي تحمل شفرة تصنيع الفيروسات الجديدة، وتنقل الخصائص الموروثة إلى الجيل التالي. رغم أن للفيروس المحاكي العملاق ما يقدر بستمائة إلى ألف جين (وهو رقم يزيد على ما تحمله العديد من فصائل البكتيريا)، فعادة ما تحمل الفيروسات ما بين 2 إلى 200 جين. يحمل فيروس SARS-CoV-2 11 قالب قراءة مفتوح (ORF).

إكتشاف الفيروسات كأسباب لأمراض معدية

منذ القدم، تتالى ظهور الأوبئة الفتاكة : طاعون أو وباء جستينيان (542 - 541 ق.م)، الطاعون الأنطوني أو الغالينيسي (الغالينيسي) (180 - 165 ق.م)،

الطاعون الأسود (أو الموت الأسود أو العظيم) (1347 - 1352)، جدري العالم الجديد (1520 - غير معروف)، الطاعون الإيطالي (1629 - 1631)، طاعون لندن العظيم أو الكبير (1665) ثم وباء الكوليرا الأول ويعرف أيضاً باسم وباء الكوليرا الآسيوي الأول أو الكوليرا الآسيوية الأولى (1817 - 1923).

شكلت أبحاث لويس باستور (1822 - 1895) في فرنسا وروبرت كوخ (1843 - 1910) في ألمانيا فتوحات علمية كبرى وأكدت أن الجراثيم هي سبب الأمراض المعدية. عزل كوخ عام 1876 أول فصيل بكتيري ("الجمرة العسوية") وسرعان ما ابتكر وسائل لزراعة الميكروبات في المختبر. وبدأت الأمراض (الجمرة الخبيثة، الدرن، الكوليرا، الدفتيريا، إلخ) التي كانت تصنع الرعب تكشف عن أسرارها واحداً تلو الآخر عندما حدّدت الميكروبات المسببة لها واكتشفت صفاتها. وبالرغم من هذا النجاح في عزل البكتيريا المسببة للأمراض، ظلّت فئة من الأمراض المعدية تقاوم في عناد كافة محاولات عزل الكائنات المسببة لها؛ وكان من بينها حالات عدوى شائعة ومميتة مثل الجدري والحصبة وحمى النكاف والحصبة الألمانية والأنفلونزا. كان من الواضح أن تلك الميكروبات بالغة الصغر، إذ كانت تمر من خلال المرشحات التي كانت تحتجز البكتيريا، ولهذا أطلق عليها اسم "العوامل المارة من المرشحات". في ذلك الوقت، كان معظم العلماء يظنون أنها ليست سوى نوع من البكتيريا دقيقة الحجم.

إستنتج أدولف ماير (1843 - 1942) في عام 1876 أن سبب مرض نباتات التبغ هو فصيل صغير الحجم من البكتيريا أو سم. وبعدها، أجرى دميتري إيفانوفسكي (1864 - 1920) أبحاثه على مرض موزايك التبغ وأطلق عليه اسم "النيران الجامحة" مفترضاً أنه يحدث بسبب سمّ بكتيري تنتجه واحدة من فصائل البكتيريا. تابع مارتينوس بيجيرينك (1851 - 1931) في عام 1898 تجارب المرشحات التي أوضحت وجود عامل بالغ الصغر يستطيع المرور من فتحات المرشح؛ غير أنه بيّن بعد ذلك أنّ هذا العامل ينمو داخل الخلايا المنقسمة، وأنه يستعيد قوّته كاملة في كل مرة يصيب فيها النبات بالعدوى. فاستنتج بذلك أنه لا بدّ أن يكون ميكروباً حياً، وكان أول من صاغ الاسم "فيروس"، المشتقّ من كلمة لاتينية تعني سمّ، أو سمّ الحيوان أو السائل الدبق.

تزامنت هذه الاكتشافات العلمية مع أوبئة فتاكة كما تلتها جوائح أخرى : الوباء الثالث (1885)، الإنفلونزا الروسية (1889 - 1890)، الحمى الصفراء (أواخر 1800)، جائحة إنفلونزا 1918 أو ما عرف بالإنفلونزا الإسبانية (1918 - 1920)، الإنفلونزا الآسيوية (1957 - 1958)، إنفلونزا هونغ كونغ (1968 - 1970)، الإيدز أو السيدا أو التتقُصم (نحت تناذر نقص المناعة المكتسبة) أو متلازمة نقص المناعة المكتسبة (1981 - الآن)، المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة (2002 - 2003)، إنفلونزا الخنازير (2009)، مرض فيروس إيبولا (2014 - 2016) متلازمة الشرق الأوسط التنفسية (2015)، ثم مرض فيروس كورونا 2019 (اختصاراً كوفيد-19)، ويُعرف أيضاً باسم المرض التنفسي الحاد المرتبط بفيروس كورونا المستجد 2019.

التقنيات النووية ودور مراكز التشخيص العربية في التشخيص والعلاج

إن أنماط الالتهاب الرئويّ للمرض التنفسي الحاد المرتبط بفيروس كورونا المستجد 2019 (مرض فيروس كورونا 2019 / كوفيد-19) وقعت ملاحظتها (عرضياً لدى مرضى جاؤوا لأسباب أخرى) إثر أخذ صور باستعمال التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (Positron Emission Tomography, PET) والأشعة المقطعية (CT scan) و 2 - ديوكسي-2- (18F) فلورو -D- غلوكوز (18F-FDG). ولهذا، يمكن القول أن تقنيات الطب النووي ستلعب دوراً مهماً في إدارة الأزمات المتعلقة بكوفيد-19 بشكل خاص والأوبئة الفتاكة بشكل عام. وحالياً، يتلقى المرضى بكوفيد-19 عدة دعوات للمشاركة في دراسات تعتمد على التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني والأشعة المقطعية.

ساهمت وسائل التصوير الطبي المعتمدة على الأشعة السينية، والمُستخدمة في تكوين صور ثلاثية الأبعاد لأعضاء الجسم الداخلية، في تشخيص المرضى بكوفيد-19؛ وقدرت إحدى الدراسات حساسية التصوير المقطعي المحوسب لعدوى كوفيد-19 بنحو 98% متفوقاً على حساسية تفاعل البلمرة التسلسلي للنسخ العكسي البالغة 71%.

ترصد تقنية تفاعل البوليمراز المتسلسل للنسخ العكسي بالزمن الحقيقي (RT-PCR) عملية إكثار الحمض النووي خلال تقدم التفاعل بطريقة لحظية للكشف عن عناصر جينية مُحدّدة في أي مُمرض أو لدراسة التعبير الجيني وتقدير كمية RNA الفيروسي. في الأصل، استخدمت هذه التقنية النظائر المشعة للكشف عن المواد الوراثية المُستهدفة، وتم لاحقاً استبدال النظائر المشعة بـ مواد أخرى كالأصبغ الفلورية مثلاً. ويمكن لهذه التقنية تقديم تشخيص موثوق به في أقل من ثلاث ساعات وهي لا تزال الطريقة الأكثر دقة للكشف عن فيروس SARS-CoV-2 ولكن لا يمكن استخدامها للكشف عن الإصابات السابقة بالفيروس. المخابر التي تستعمل هذه التقنية تقترض أن ما تتيحه من نتائج صحيح وحقيقي وجدير بالثقة ويمكن إعادة إنتاجه. لهذا، على هذه المخابر، قبل استعمال هذه التقنية، التحقق منها وتسجيل عدة المعايير؛ على سبيل المثال : الانتقائية، حدود الكشف وحدود التقدير الكمي، قابلية التكرار، الصحة، إلخ. أيضاً، على سبيل المثال، لتحديد مدى صحة النتائج الصادرة عن المختبر، يتعين عليه المشاركة في مخططات اختبار الكفاءة.

تاريخياً، أول طريقة سجّلها التاريخ للوقاية من الجدري كانت "التلقيح". في هذا الإطار، وخصوصاً بمتابعة العدد التصاعدي للوفيات بكوفيد-19، من المهم جداً الإشارة إلى أن مراكز التشعيع العربية يمكن أن تلعب دوراً محورياً في الوقاية من هذا الوباء بالمساهمة في إنتاج لقاحات معطّلة بالإشعاع. على سبيل الذكر، انطلقت الجمهورية التونسية، بالتعاون مع الوكالة الدولية للطاقة الذرية، في صياغة مشروع وطني لإنتاج لقاحات معطّلة بالإشعاع ضد الفيروسات العقدية (Nodaviridae). من الإشكاليات المطروحة عند إنتاج اللّقاحات باستعمال الإشعاعات (لتعطيل الفيروس) الأضرار التأكسدية للبروتينات السطحية.

لتلافي هذا الإشكال، يتم استعمال مركب مضاد للأكسدة (MnDpPi) أثناء عملية الإشعاع يحمي بشكل انتقائي البروتينات، ولكن ليس الأحماض النووية، من الضرر التأكسدي الناجم عن الإشعاع، كما هو مطلوب لتطوير لقاح آمن وفعال. هذا المركب المضاد للأكسدة (MnDpPi) متكوّن من كلوريد المنغنيز الثنائي مع بيتيد من عشرة أحماض أمينية مع فوسفات البوتاسيوم. يقوم هذا المركب بالحفاظ على استمناع

(Immunogenicity) حواتم (epitopes) الفيروس الذي وقع تشعيه حتى باستعمال جرعات عالية تصل إلى 50 كيلو غراي. تم استخدام هذا النهج لتطوير لقاح بكتيري كما تم تطبيقه بنجاح لحماية الفئران من العدوى الفيروسية في مخابر لدول أخرى.

الفيروسات هي "نبا سيء مغلف بالبروتين" كما عرّفها عالم المناعة السير بيتر ميداوار (1915 - 1987) ولكن ليس لوحدها. عندما نقارن عدد الوفيات، نجد أن أكبر الإبادات حدثت مع الطاعون الأسود (1347) الذي تسببت فيه اليرسينيا الطاعونية (بكتيريا) ثم جائحة الإنفلونزا الإسبانية سنة 1918 وكذلك العدد التراكمي لضحايا فيروس نقص المناعة البشرية فيروس HIV الذي ظهر منذ 1981. للوقاية من الكائنات المجهرية المسببة للأوبئة الفتاكة ومقاومتها، من المأمول أن تضطلع مراكز التشعيع العربية بدور مهم في إنتاج لقاحات معطّلة بالإشعاع مع احترام أساسيات نظام الجودة والسلامة وخصوصاً العناصر الآتي ذكرها : (1) تنظيم ضمان الجودة للعملية الأولية مع وضع الإجراءات الخاصة بعملية التشعيع والمعدّات والسلامة (البيولوجية، إلخ)؛ (2) تأمين العينات، المعدّات وعملية التشعيع؛ (3) تحديد جرعة التعقيم/التشعيع؛ (4) المبادئ التوجيهية لجوانب قياس الجرعات من التطوير والتحقق والتحكم الروتيني؛ (5) التحقق من الأساليب، رصد تنفيذ خطط العمل ووضع نظام إدارة حالات عدم الامتثال و(6) تحقيق الإدارة المثلى لعملية التشعيع ورصدها بأكملها قبل إرسال المنتج لمختبرات التثبيت والإنتاج.

أ. د. م. هيثم الصغير

المركز الوطني للعلوم والتكنولوجيا النووية

الجمهورية التونسية

tn.cnstn.haitham.sghaier@gmail.com

References

- (1) Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020 Apr;26(4):450-452.

doi: 10.1038/s41591-020-0820-9. PMID: 32284615; PMCID: PMC7095063.

- (2) Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 32150360.
- (3) Crawford DH. Viruses: A Very Short Introduction. Oxford University Press, 2011.
- (4) Gayen M, Gupta P, Morazzani EM, Gaidamakova EK, Knollmann-Ritschel B, Daly MJ, Glass PJ, Maheshwari RK. Deinococcus Mn²⁺-peptide complex: A novel approach to alphavirus vaccine development. Vaccine. 2017 Jun 22;35(29):3672–3681. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.016. Epub 2017 May 30. PMID: 28576570.
- (5) Nasir A, Caetano-Anollés G. A phylogenomic data-driven exploration of viral origins and evolution. Sci Adv. 2015 Sep 25;1(8):e1500527. doi: 10.1126/sciadv.1500527. PMID: 26601271; PMCID: PMC4643759.