

به نام خدا

نواربون جلسه ی اول ویروس شناسی

نویسنده : یاسمن خادم

ویروس ها کوچکترین عامل ایجاد کننده ی عفونت هستند. روز به روز به اهمیت آن ها افزوده می شود. از یک سرماخوردگی ساده (rinovirus) تا بیماری های کشنده (HB-HIV) ویروس ها نقش دارند ، به خصوص در معضل هایی که بعد از پیوند ها به وجود می آورند . یکی از عوامل پس زدن پیوند و مرگ و میر بیماران بیشتر ویروس ها هستند.

امروزه ویروس ها معضل بزرگی برای ما هستند زیرا یا داروی موثری ندارند یا واکسنی برای آن ها تهیه نشده است مانند HIV ، هپاتیت C و...

جدا از جنبه ی بیماری زایی ، امروزه در درمان بسیاری از بیماری های ژنتیکی برای انتقال ژن به داخل هسته سلول ها ، از ویروس ها استفاده می کنند . ویروس ها در درمان سرطان ها نیز کاربرد دارند.

«تاریخچه کشف ویروس»

اولین جرقه ی کشف ویروس در سال ۱۸۹۲ توسط فردی به نام دیمیتری ایوانفسکی زده شد . این فرد هنگامی که در مزرعه- ی توتون حرکت می کرد مشاهده کرد که بعضی از برگ های گیاه توتون دزد و پژمرده می شود. علت چه بود؟

در آن زمان باکتری کشف شده بوده و حدس زده بودند که عامل بسیاری از عفونت ها چه در گیاهان و چه در جانوران می- تواند باکتری باشد . ایوانفسکی حدس زده بود که ممکن است این زردی و پژمردگی گیاه توتون به علت یک عامل عفونی باشد . او عصاره ی برگ های زرد را گرفت و از یک فیلتر عبور داد و روی برگ های سالم مالید. پس از مدتی مشاهده کرد که تمام برگ های سالم که عصاره ی برگ های زرد را گرفت و از یک فیلتر عبور داد و روی برگ های زرد بر آن ها قرار داشت ، زرد و پژمرده شدند سپس حدس او به یقین تبدیل شد که حتما باید یک عامل عفونی باشد در سال ۱۸۹۹ محققى به نام بیچرینک عصاره ی برگ های آلوده را از صافی عبور داد و وارد ژل کرد و نشان داد که عوامل آن به صورت ذره نیستند بلکه به صورت محلول اند زیرا به راحتی در ژل (آگار) می تواند نفوذ کنند.

چند سال بعد دو محقق به نام لوفر و فراش که روی بسیاری تب برفکی در حیوانات کار می کردند ، حدس زدند که ممکن همان چیزی که که ایوانفسکی در مورد گیاه های اشاره کرده است ، در مورد جانوران هم صادق باشد.

(نویسنده : با توجه به اینکه در آن زمان می دانستند که صافیها از عبور باکتری ها جلوگیری می کنند، ایوانفسکی توانست تصور کند که قابلیت انتقال بیماری مذکور (در برگ گیاه توتون) به گیاه سالم مربوط به یک نوع سم باشد که از بیمار ترشح می کند) فردی به نام کیتو ساتو در آن زمان فیلتری ساخت و ترشحات بزاق حیوانات آلوده به تب برفکی را از این فیلتر عبور داد سپس از آن مایع صاف شده را بر روی حیوانات سالم استفاده کرد ، مشاهده کرد که آنها به تب برفکی مبتلا نمی شوند سپس متوجه شد که عوامل آن به صورت محلول نیستند بلکه به صورت ذرات جامد (particle) هستند . بعدها میکرو سکوپ

الکترونی کشف شد و بیماری های دیگری در همین رابطه پیدا شدند. و مشخص شد که اینها ذراتی هستند بین ۲۰-۳۰۰ nm که ۱۰۰۰ برابر از باکتری ها کوچکتراند.

((برخی از خصوصیات ویروس ها))

ویروس ها دارای ژنومی هستند از نوع DNA یا RNA و تاکنون ویروسی پیدا نشده که هر دو نوع را داشته باشد.

ژنوم آن به وسیله ی یک پوشش پروتئینی محصور می شود.

بعضی از آن ها به وسیله ی یک غشائی از جنس لیپید احاطه می شوند.

((گوناگون ویروس ها))

ویروس ها از چند جهت با یکدیگر متفاوت اند.

۱- از نظر نوع ژنوم (DNA یا RNA)

۲- از نظر نوع تکثیر بعضی درون هسته هستند و بعضی درون سیتوپلاسم

۳- از نظر نوع انتقال : از طریق دستگاه تنفسی ، دستگاه گوارش ، خوردن غذاهای آلوده ، تماس جنسی ، بند پایان ، خون و فرآورده های خونی ...

همه ویروس ها از یک ماده ژنتیکی تشکیل شدند که در مرکز قرار می گیرد و در اطراف آن پوشش پروتئینی است که به آن کپسید (capsid) می گوئیم . بعضی از ویروس ها یک غشا از جنس لیپید دارند که Envelope می گویند .

روی سطح ویروس ها و روی Envelope یکسری ضائمی از جنس گلیکو پروتئین است که این ضائمی را اصطلاحاً spike یا پیلو مر (peplomer) می گوئیم . این Spike ها نقش مهمی در اتصال ویروس به سلول میزبان ، ورود ویروس به سلول هدف دارند . و هم مهمترین آنتی ژن های سطح ویروس را تشکیل می دهند که می تواند سیستم ایمنی را تحریک کند .

ویروس ها از نظر شکل متنوع هستند . بعضی ها حالت مارپیچی دارند ، بعضی ها ساختار مکعبی یا icosahedral دارند ، بعضی کروی هستند و بعضی از سر و تنه یا دم تشکیل شده اند (دو قسمتی بیشتر باکترئوفاز ها هستند)

هیچ موجود زنده ای در طبیعت از شر ویروس ها در امان نیست حتی باکتریها ، قارچ ها و انگل ها که بیماریزا هستند . خودشان توسط ویروس آلوده می شوند و تخریب می شوند.

مثال : باکترئوفاز ها ویروس هایی هستند که در فاز لیتیک خود باعث تخریب باکتریها می شوند

«اصطلاحات»

-کپسید (capsid) : پوشش پروتئینی که اطراف ژنوم ویروس است

-کپسومر (capsomer) : به واحد های تشکیل دهنده ی کپسید که با میکرو سکوپ الکترونی می توان دید می گویند .

-Structural unit : واحدهای پروتئینی تشکیل دهنده ی کپسومر هستند.

-یک کپسومر ممکن است از چند نوع پروتئین تشکیل شده باشد

-Sub unit : یک زنجیره ی پلی پپتیدی کپسید را sub unit گویند

Sub unit ← structural ← capsomer ← capsid

-ویریون : به یک ذره ی ویروسی می گویند

-پیلومر (spike) : ذرات گلیکو پر و تئینی است که روی envelope قرار می گیرد.

-نوکلئو کپسید : مجموعه ای از ژنوم و پروتئین های ویروس است .

۳

Defective virus (ویروس ناقص) ویروس هایی که به تنهایی قادر به تکثیر نیستند و برای تکثیر خود به یک ویروس کمکی نیاز دارند. مثل ویروس هپاتیت D که ویروس هپاتیت B پروتئین های کپسید آن را می سازند و بعد هپاتیت D کامل می شود و می تواند بیماری ایجاد کند.

به خاطر داشته باشید که بیماری که هپاتیت D دارد حتماً به هپاتیت B هم مبتلا است.

✓ Envelope غشائی از جنس لیپید که در اطراف کپسید قرار گرفته است.

انواع تقارن:

- ۱- تقارن مکعبی (Cubic) در این تقارن ویروس از ۲۰ مثلث متساوی الاضلاع ساخته شده و دارای ۱۲ تا گوشه است.
- ۲- تقارن مارپیچ (Helical) پروتئین به صورت مارپیچ در اطراف ژنوم قرار می گیرند و پروتئین ها به ژنوم متصل اند.
- ۳- تقارن پیچیده (Complex) مانند باکتریوفازها و pox ها

«مواد تشکیل دهنده ویروسها»

۱- پروتئین

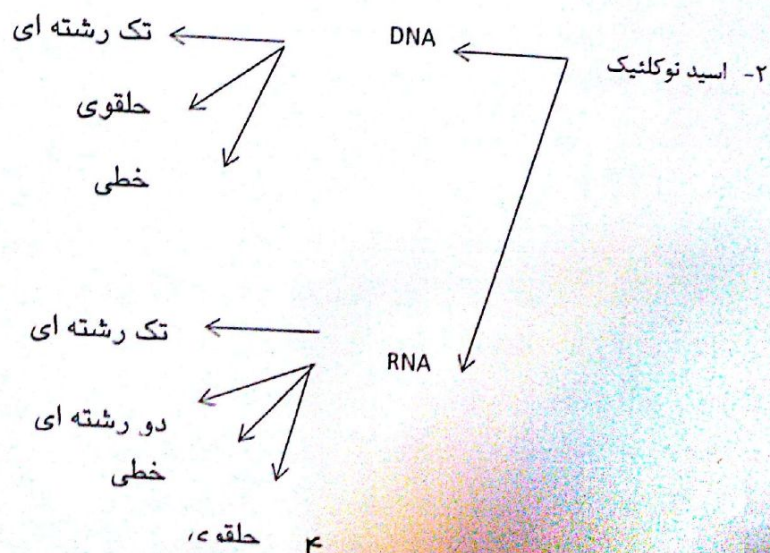
الف) مهم ترین کار پروتئین ها در ساختار کپسید به کار رفته و کپسید از ژنوم ویروس محافظت می کند از طریق حفاظت ژنوم در مقابل نوکلئازها (RNAase, DNAase)

ب) برای اتصال به سلول میزبان

ج) برای تعیین نوع تقارن

د) تعیین خصوصیت آنتی ژنیک

ه) در ساختار آنزیم ها ← بعضی ویروس ها آنزیم دارند. مثل reverse transcriptas و پلی مر از DNA



Positive sense → Picornaviruses

Negative sense → Rabdoviruses

orthomyxoviruses

در مورد ویروس های RNA دار دو تا اصطلاح داریم:

negative positive, positive polarite (SENSE)

وقتی که ویروس وارد سلول میزبان می شود و ژنومس RNA باشد اگر مستقیماً روی ریبوزوم قرار گیرد و در سنتز پروتئین شرکت کند ← positive polarite اما بعضی از ویروس ها وقتی ژنومشان دارد سلول می شود توانایی اتصال به ریبوزوم را ندارند.

(RNA برای اتصال به ریبوزوم حتماً باید cap داشته باشد که بتواند به ریبوزوم متصل شود)

و ویروس هایی که ندارند، با استفاده از آنزیم ها و مواد درون سلول میزبان یک مکمل برای خود می سازد در نتیجه می تواند روی ریبوزوم قرار بگیرد و در سنتز پروتئین شرکت کند ← negative polarite

✓ پس ویروس های پولاریته منفی ابتدا باید به پولاریته مثبت تبدیل شوند.

۳- گلیکو پروتئین ها: نقش آنتی ژنیک، اتصال به میزبان

«طبقه بندی ویروس ها بر اساس»

۲- داشتن یا نداشتن envelope

۱) مورفولوژی یا شکل ظاهری

۴- خصوصیات فیزیکی و شیمیایی: مثل حساسیت نسبت به گرما

۳- نوع ژنوم

و سرما و pH و حرارت و مواد شیمیایی

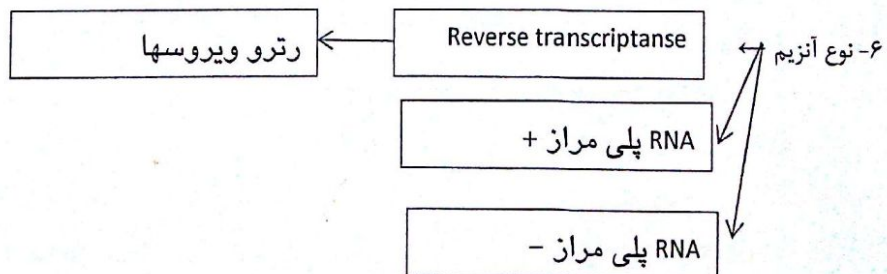
EX) ویروس هپاتیت E, A و پولیو و روتا ویروس ها - مقاوم به اسید.

EX) راینو ویروس ها ← حساس به اسید

EX) هپاتیت B مقاوم به شرایط محیطی

* الکل باعث تخریب envelope می شود ← ویروس هایی که envelope دارند به موادی مانند اتر، الکل، لکروفوروم و استون حساس هستند و ویروس هایی که envelope ندارند به این مواد مقاوم هستند.

۵- نوع پروتئین و تعداد پروتئین ← بعضی از ویروس ها بیش از ۱۰۰ نوع پروتئین دارند مانند



۸- نحوه تکثیر آنها

۱- خصوصیت آنتی ژنیک

۹- خصوصیت پروپاگات

بعضی از ویروس ها فقط در یک میزبان خاص تکثیر می شوند مثل آنفلوآنزا پرندگان و سرطانی

۱۰- تمایل به دقت - ویروس های ایچدی که Hepatitis به دقت کد تمایل دارند

EX مثل ویروس هربسیت B که وقتی دارد خون می شود تمام ارگان ها را درگیر می کند ولی اجزای ویروس فقط در هربسیت ها دارند

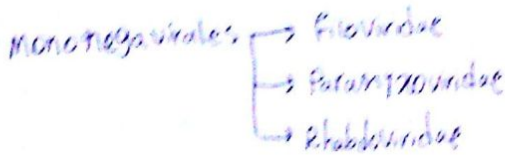
EX ویروس های در بدن هر حیوانی می تواند پروتئین ویلی فقط در دقت عمومی می تواند تکثیر پیدا کند

بر اساس این معیارها ویروس ها را در خانواده های مختلفی قرار می دهند و سرود Viridae را به کل می برند مثل Herpes و Viridae

✓ خانواده - رده - راسته

✓ تا سال ۲۰۰۰ بیش از ۴۰۰۰ ویروس شناخته شده که مهم ترین باتون ها و آن های که اهمیت پزشکی دارند در

۲۶ خانواده قرار می گیرند



«سروری بر خانواده های ویروسی»

✦ خانواده های DNA دار

Parvoviridae

- envelope ندارد

- دارای DNA تک رشته ای خطی

- کوچکترین ویروس ها (۱۸-۲۶ nm)

- مهم ترین ویروس این خانواده - B۱۹

آبازون (Cytoc)

32 کپیومر

داخل سلول آنتی بادی

عامل آنتی آبلازی سرور

بیشتر RBC های موجود در مغز استخوان را مورد تهاجم قرار می د

باعث سقط جنین می شود

40nm
تغاریه
72 کیومر

Polyma Viridae *
- Endelope ندارد

- دارای DNA دو رشته ای حلقوی

- مهمترین ویروس این خانواده ← ویروس JC ← به سلول های مغزی حمله می کند

عامل Progressive multifocal
Leukoencephalopathy (PML)

- ویروس BK: ایجاد نفرو پاتی می کند. و می تواند باعث پس زدن پیوند و مرگ شود به خصوص در پیوند کلیه بنابراین یکی از تست هایی که حتما قبل از پیوند کلیه باید در دهنده و گیرنده انجام شود وجود ویروس BK است.

- ویروس SV40 ← بیشتر در حیوانات و میمون است و در انسان می تواند تومور ایجاد کند

Papilloma viruse* Papyloma Viriduce *

- عامل زیگیل است. Wart

- بعضی از آنها ایجاد سرطان می کنند.

medium size (70-90)nm Adeno Viridae *

- دارای DNA دو رشته ای خطی

- Envelope ندارند.

- ساختمان متقارن مکعبی دارند.

- بعضی از آن ها اسهال ایجاد می کند.

- در مکان هایی که تجمع زیاد است معمولاً شیوع دارند مثلاً سرباز خانه ها و مکان هایی زیارتی

Small (40-48)nm Hepadna Viridae *

- دارای DNA دو رشته ای حلقوی

- دارای envelope

- مانند ویروس هپاتیت B

بیماری حاد تنفسی

conjunctivites

Gastroenterities

تومور در hamster های نا تمسود سینه

252 کیومر

تقسیم زگیل در داخل هسته سلول

Small (40-48)nm

تغاریه مکعبی

هیانت حاد مزمن ایجاد می کند

۱۵۰-۲۰۰ nm
۱۴۲ کیوبد

Herpes Viridae *

- دارای DNA دو رشته ای
- دارای envelope
- عامل تبخال

هرپس سیمپلکس HSV ← HSV1 ← عامل تبخال در صورت

HSV2 عامل تبخال در ناحیه تناسلی و مقعد

ویروس واریسلوزوستر ← عامل آبله مرغان و زونا

- ویروس سیتومگال (CMV)

- ویروس Epstein barr (EBV) ← تب گلو درد و تورم غدد

- هرپس تایپ ۶ و ۷ و ۸ ← HHV7

عامل مونونو کلوئوز عفونی

Poxviridae *

- عامل ایجاد آبله

- دارای DNA دو رشته ای

- دارای ژنوم خطی

- دارای envelope

- ساختمان تقارن complex

- ویروس آبله مهم ترین پاتوژن این گروه که ریشه کن شده ولی در آمریکا و روسیه به عنوان سلاح بیولوژیک استفاده می شود

- ویروس molluscum contagiosum ← انتقال از طریق وسایل آرایشی، استخر،.....

ایجاد ضایعاتی که به مدت ۱-۲ سال می تواند در سطح

بدن و صورت وجود داشته باشد.

❖ ویروس های RNA دار

* Picorna Vidae

- Envelope ندارند.
- ساختمان متقارن مکعبی دارند.
- ویروس پولیو ← عامل فلج اطفال
- ویروس کوکساکسی
- ویروس Rino ← عامل سرماخوردگی

* آستروویروسها

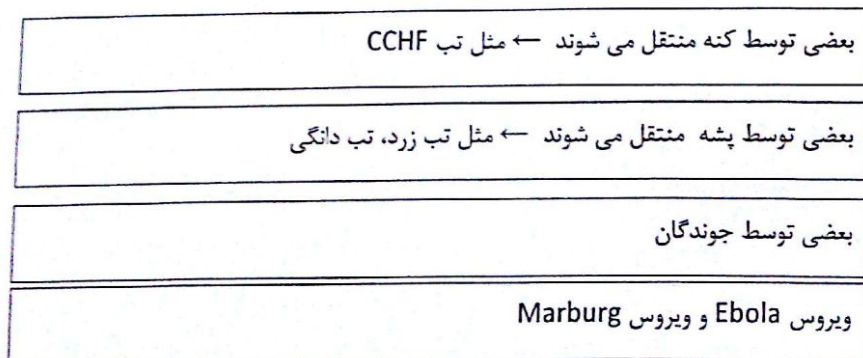
- زیرمیکروسکوپ شبیه ستاره هستند (ستاره ی داوود)
- عامل اسهال
- دارای RNA تک رشته ای با پلاریته مثبت

* Calciviridae

- زیر میکروسکوپ شبیه فنجون هستند
- RNA دار
- ویروس نوروآک ← عامل اسهال

* Reo Viridae

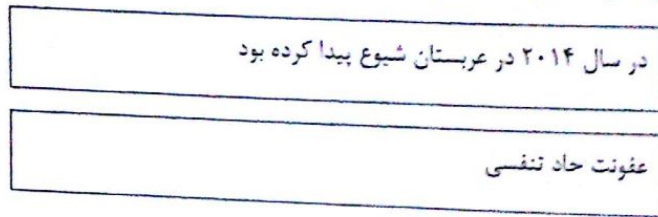
- RNA دو رشته ای
- ویروس Rota ← عامل اسهال شدید در کودکان زیر دو سال به خصوص در فصل زمستان
- Rbo Virus ← به وسیله بند پایان منتقل می شود.



* *Corna Viridae*

- RNA با پلازیده مثبت
- در زیر میکروسکوپ به شکل تاج هست
- عامل عفونت در دستگاه تنفسی
- ویروس سارس - ایجاد عفونت حاد دستگاه تنفسی

- ویروس mers ← از طریق شتر به انسان منتقل می شود.



* *Retro Viridae*

- دارای envelope
- ژنوم آن Diploid است یعنی دو قطعه RNA کاملاً شبیه هم دارد.
- ویروس HDMV ← عامل سرطان خون
- ویروس HIV ← عامل ایدز

* *Paramyyxo Viridae*

- RNA تک رشته ای
- دارای envelope
- ویروس mumps ← عامل اوریون
- ویروس measles ← عامل سرخک
- ویروس پارا آنفولانزا
- ویروس RSV یا Respiratory Syncytial

* *Orthomyxo Viridae*

- دارای envelope
- ۷ تا ۸ قطعه ژنوم دارد.
- ویروس آنفولانزا ← ایجاد عفونت در دستگاه تنفسی

- Rhabdoviridae *
- RNA دار
- دارای envelope
- ویروس هاری

- Filoviridae *
- ویروس های رشته ای که طولشان تا ۱۰۰۰nm هم می رسد.
- ویروس Ebola و Marburg
- ویروس Zica

- * ویروئید ویروس ها
- کوچکترین ویروس هایی که ژنوم آنها RNA حلقوی است.
- بیشتر در گیاهان هستند.
- ویروس هپاتیت D

- * پرایون ها
- پروتئین های تغییر شکل یافته که اولین بار در گینه نو به بیماری هایی که توسط پرایون ها ایجاد می شود، پی برده اند.



ویروس‌شناسی پزشکی

دانشکده پزشکی، گروه باکتری و ویروس‌شناسی

کشت، اثر عوامل فیزیکی و شیمیایی بر ویروس‌ها

**مروری بر چرخه تکثیر، ژنتیک، اکولوژی و راه‌های
انتقال ویروس‌ها**

استاد: دکتر معطری

بحث این جلسه در مورد کشت و تشخیص و ژنتیک ویروسها می باشد.

ویروسها انگل های اجباری داخل سلول هستند یعنی ویروسها در محیط بی جان قابلیت تکثیر ندارند و برای تکثیر به محیط زنده نیازمندند. این محیط های زنده می تواند حیوانات آزمایشگاهی یا تخم مرغ جنین دار یا کشت سلول باشد. در این جا ما میخواهیم بدانیم چطور از سلولی که در آزمایشگاه کشت داده شده برای تکثیر ویروسها استفاده می شود. سلولهای که برای تشخیص ویروسها یا تهیه ی واکسن یا برای مطالعات مولکولی ویروسها استفاده می شوند به ۳ دسته تقسیم می شوند:

۱. Primary culture (سلول اولیه): این نوع سلولها مستقیما از بافت موجود زنده گرفته می شود. به عنوان مثال برای تحقیق روی یک ویروس از کشت primary استفاده می شود در این جا ما میتوانیم از کلیه ی خرگوش، کلیه ی موش (در آزمایشگاه سلولهای مورد نظر را از بافت جدا می کنیم و سلول اولیه یا محیط کشت اولیه درست می کنیم) یا حتی میتوان از سلولهای مختلف جنین انسان به عنوان این نوع کشت استفاده کرد. مشکلی اساسی که در این نوع کشت وجود دارد این است که این سلولها را نمیتوان زیاد زنده نگه داشت و بعد از ۴ الی ۵ passage از بین میروند.

۲. Diploid cell lines : در آزمایشگاه در این سلولها تغییراتی اعمال شده است که می توان اینها را تا ۵۰ passage نیز کشت داد. قابل توجه دوستان عزیز پاساژ دادن یعنی وقتی که یک سلول را در ظرف کشت می دهیم این سلول با تقسیم میتوز رشد می کند و کل سطح ظرف را پر می کند بعد از این از آنجایی که سلولها contact inhibition دارند یعنی به مجرد اینکه سلولها بهم می رسند نه دیگر تقسیم می شوند نه رشد می کنند در این مرحله باید آنها را به ۲ الی ۳ ظرف دیگر منتقل کرد. یعنی تا زمانی که فضا در اختیارشان باشد اینها رشد می کنند و اگر فضا نداشته باشند هر چقدر هم مواد غذایی به محیطشان اضافه کنیم رشد نمی کنند. به طور خلاصه انتقال سلولها را از یک ظرف به ظرف دیگر را پاساژ دادن می گویند. خب برمیگردیم به بحثمون !!!

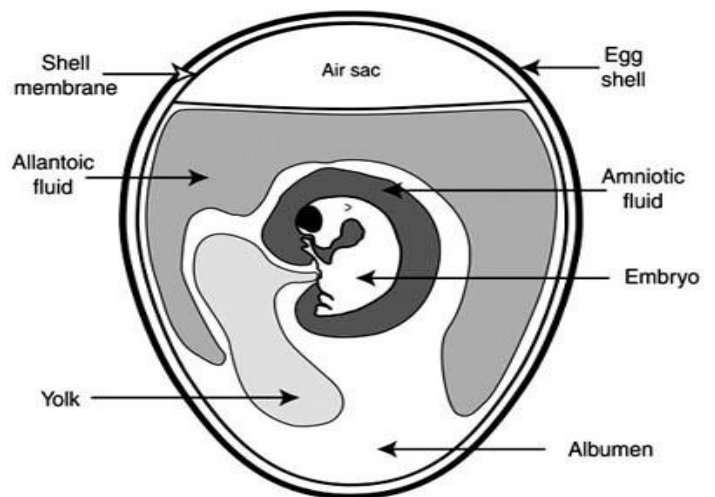
این سلولها کرموزومهای نرمالی دارد و تعداد کرموزومهای این سلولها 2n است یعنی خیلی شبیه سلولهای انسان و حیوانات دیگر هست. از این سلولها برای تهیه ی واکسن استفاده می شود. اکثر واکسنهای که امروزه وجود دارند نظیر سرخک سرخجه پولیو را روی همین محیط کشت دیپلوئیدی تکثیر می دهند و بعد به عنوان واکسن استفاده می کنند.

۳. Continuous cell line : سلولهای دائمی و جاودانه هستند و ما می توانیم در آزمایشگاه آنها را زیاد تکثیر کنیم. این سلولها حالتی سرطانی دارند. از این سلولها برای تشخیص و تکثیر ویروسها استفاده می شود اما برای تهیه واکسن به دلیل داشتن یه سری عوامل ناشناخته کمتر استفاده می شود. با توجه به اسلایدها این سلولها تعدادی کرموزوم غیرعادی دارند.

ما برای رشد سلول در آزمایشگاه چیکار می کنیم؟ ما در آزمایشگاه میکروب شناسی باکتری ها را روی یک پلیت که حالا blood agar یا nutrient agar یا محیط SS بود کشت می دادیم و باکتریها به راحتی روی اینها رشد می کردند و کلنی تشکیل می دادند. اما همان طور که اول بحث گفتیم ویروسها برای رشد نیاز به یک سلول زنده دارند و آنها را در ظرفهای تحت عنوان فلاسک کشت می دهند این محیط کشت دارای تمام مواد مورد نیاز برای رشد یک سلول زنده شامل انواع آمینواسیدها و مینرالها و ویتامینها و قندها به اضافه ی سرم جنین گاو می باشد. برای کشت سلول نیاز به یک آزمایشگاه کاملا مجهز و

استریل داریم . در این آزمایشگاه نباید رفت و آمدی باشد فقط مسئول آزمایشگاه میتواند در آنجا حضور داشته باشد و باید نکات ایمنی از جمله پوشیدن دستکش و گان و ماسک به خوبی رعایت شود . در این آزمایشگاه از یک هود تحت عنوان هود بیولوژیک استفاده می شود هود بیولوژیک برخلاف دیگر هودها که هوا را از داخل به بیرون منتقل می کند ساختاری دارد که هوا را داخل می برد و از چندین لایه فیلتر عبور می دهد و سپس هوای استریل شده را دوباره به داخل فضای عملکرد یا همان بالن عملکرد برمیگرداند. و اما ادامه ی بحث!!! وقتی که سلولها را در ظرف قرار دادند مواد مورد نیاز رشد را به ظرف اضافه میکنند و ظرف را در دمای ۳۷ درجه قرار می دهند بعد از ۴۸ تا ۷۲ ساعت سلولها تقسیم انجام می دهند و ما تعدادی سلول **conFlusted** داریم. این سلولها به راحتی در زیر میکروسکوپ نوری دیده می شوند.

وقتی سلولها به این فرم رسیدند، ویروس را به محیط کشت اضافه می کنیم و ویروس شروع به تکثیر می کند . یکی دیگر از راههای تکثیر ویروس استفاده از تخم مرغ جنین دار است. تخم مرغی که جنین ۱۰ تا ۱۱ روزه داشته باشد برای تکثیر ویروسها مناسب و برای تهیه ی واکسن از آن استفاده می شود مثال واکسن آنفلوانزا و ابله به این طریق تولید می شود.



با توجه به شکل زیر تخم مرغ جنین دار سالم دارای جنین ،کیسه هوا و پوسته ی ضخیم و بعد از آن غشای نازک و بعد سفیده و زرده است اما وقتی که ویروس به تخم مرغ جنین دار اضافه میشود جنین می میرد از آنجایی که جنین قبلا از زرده استفاده کرده حجم باقی مانده زرده زمانی که ویروس اضافه می شود کم است و آن محتویات و نظمی که داخل تخم مرغ است با اضافه کردن ویروس از بین میرود. برای تزریق ویروس با استفاده از دستگاه مخصوصی تخم مرغ را سوراخ می کنند ولی باید توجه داشته باشیم که قبل از این مرحله باید با استفاده از مواد ضدعفونی کننده تخم مرغ را ضدعفونی کنیم تا باکتریها و انگلها از طریق این سوراخ وارد تخم مرغ نشوند و سپس با استفاده از سرنگ نمونه ی ویروس را به قسمتی به نام کوریو آلانتوئیک وارد می کنیم و بعد سوراخ مورد نظر را به وسیله ی پارافین مسدود میکنیم . در این تصویر خانمی در یک موسسه ی واکسن سازی مشغول تهیه ی واکسن است که همان طور که گفتیم و مشاهده میکنیم ویروس را وارد تخم مرغ می کنند و آن را کشت می دهند و سپس آن را خارج و غیرفعال و به عنوان واکسن مورد استفاده قرار می دهند .

همان طور که قبلا گفتیم برای تکثیر ویروسها از کشت سلول و یا تخم مرغ جنین دار استفاده می کنیم و همچنین میدانیم که ویروسها با میکروسکوپ نوری دیده نمیشوند و فقط با میکروسکوپ الکترونی قابل دیدن هستند پس چگونه می توانیم رشد

یا عدم رشد ویروس در سلول را بررسی کنیم؟؟؟؟؟ جواب: یک سری تغییراتی به دنبال تکثیر ویروس در داخل سلول ایجاد میشود که ما از این طریق به تکثیر ویروس پی میبریم.

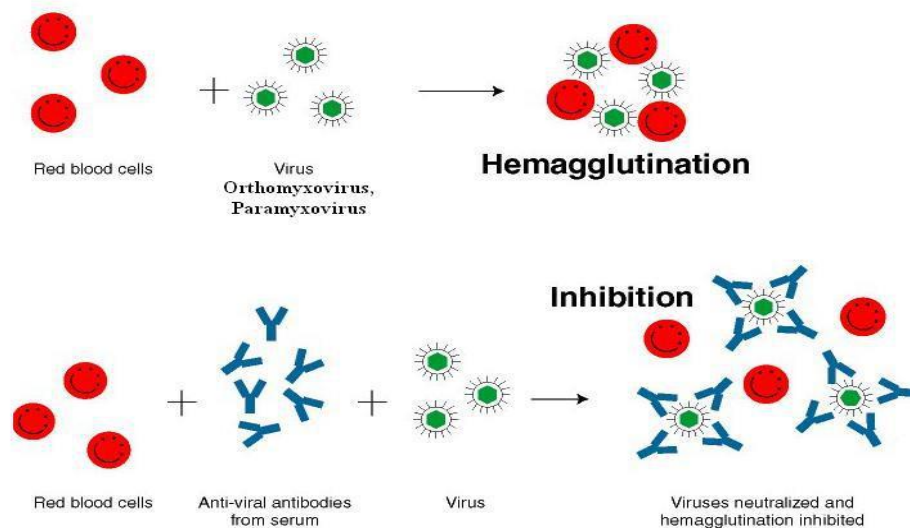
این تغییرات در کشت سلول شامل موارد زیر هستند:

- تولید CPE (cytopathic effect) یعنی وقتی که ویروس وارد سلول شد اگر بعد از ۴۸ ساعت موفق به تکثیر و رشد شود تغییراتی نظیر cell lysis یا necrosis در سلول دیده می شود همه ی این تغییرات با استفاده از میکروسکوپ نوری قابل دیدن هستند. (inclusion body چیه؟؟؟ این اجسام مجموعه ی از خود ویروس و پروتیین های ویروسی که در هسته یا سیتوپلاسم سلول تمرکز یا تجمع پیدا می کنند.) پس دیدن این اجسام اینکلوزیونی در زیر میکروسکوپ نوری نشان دهنده ی تکثیر ویروس می باشد. از دیگر تغییرات ایجاد واکوئل و giant cell است بعضی از ویروسها سلولها را به هم وصل میکنند و یک سلول بزرگ و غول آسا ایجاد می کنند.
- یکی دیگر از راههای تشخیص رشد ویروسها، تولید یه سری از پروتئینهای خاصی است که توسط بعضی از ویروسها تولید می شوند، مثل ویروس آنفلوانزا که یک پروتئینی بنام هماگلوتینین تولید می کند که با استفاده از تست هماگلوتیناسیون که استاد بعدا خدمتون عرض می کنند میتوانیم به تکثیر ویروس پی ببریم.
- روش بعدی تشخیص رشد یا تکثیر ویروس در سلول روش معروف PCR است با استفاده از این روش میتوانیم ژنوم ویروس را Detect کنیم. هم چنین با استفاده از یک دستگاه دقیق تر بنام real time PCR ما تعداد نسخهای ژنوم را میتوانیم شمارش کنیم. بفرض مثال در نمونه ی مریض ما ۱۰۰ یا ۲۰۰ تا ویروس وجود دارد.

اما تغییراتی که ویروس در تخم مرغ جنین دار ایجاد می کند به شرح زیر است:

- یکی از تغییراتی که در تخم مرغ جنین دار به دنبال ورود ویروس به تخم مرغ ایجاد می شود مرگ جنین است بنابراین قبل از تزریق ویروس ما حتما باید مطمئن باشیم که جنین زنده است. برای این کار ما از جعبه ای که دارای یک لامپ پر نور است استفاده میکنیم و در جعبه سوراخی ایجاد میکنیم و تخم مرغ را در مقابل سوراخ مذکور قرار میدهیم وقتی که جنین حرارت را دریافت کرد شروع به حرکت کردن میکند.
 - بعضی از ویروسها میتوانند plaque ایجاد کنند یعنی روی همان غشا نازکی که زیرپوسته ی سخت است، یک برجستگیهای تحت عنوان pock یا plaque ایجاد می کنند که این پلاکها مخصوص ویروسهای هرپس، آبله و با توجه به اسلایدها vaccinia و smaalpox است.
- این برجستگی ها شکل های مختلفی دارد: خوشه انگوری (که در ویروس هرپس دیده میشود یعنی سلولهای که دیپلویید بودند حالت سنگفرشی را از دست می دهند و شکل خوشه ی انگور به خود میگیرند)، گرد گرد یا بالونی شکل، بعضی ها هم حالتی نکروز مانند به خود میگیرند. بعضی از ویروسها هم ایجاد سلولهای سنسشیوم می کنند.

همان طور که در بالا گفتیم بعضی از ویروسها نظیر آنفلوانزا و سرخک و سرخجه پروتیین هم‌گلوتینین ایجاد میکنند حالا ما چطوری باید این هم‌گلوتینین را در ویروسها تشخیص بدهیم؟؟؟؟؟؟ همان طور که از اسمش پیداست این پروتیین توانایی اتصال به گلبولهای قرمز را دارد. همان طور که در تصویر زیر میبینیم وقتی که ما گلبول قرمز را به ویروس حاوی پروتیین های هم‌گلوتینین اضافه میکنیم این پروتیین باعث میشود که گلبولهای قرمز بهم متصل بشوند و به حالت شبکه مانند ایجاد شود که اصطلاحا به آن هم‌گلوتینیشن گفته می شود.

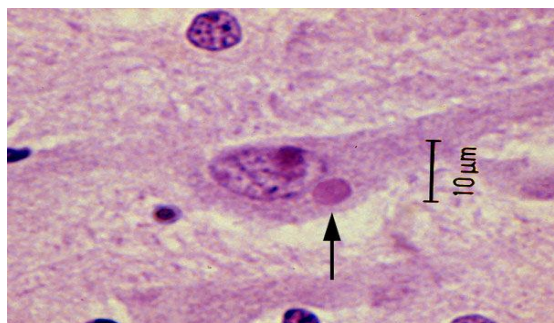


از این خاصیت برای تشخیص آنتی بادی تولیدی بر علیه خیلی از ویروسها که این مولکول را دارند استفاده می شود. برای مثال برای اینکه بدانیم آیا دانشجویان عزیز کلاس ما که در بچگی واکسن سرخک رو زدن، این واکسن واسشون مفید بوده یا نه؟؟؟ و آیا اینکه اینها هم‌گلوتینین را دارند؟؟؟ برای این کار تست HI یا مهار هم‌گلوتیناسیون را انجام میدهیم روند این تست به این طریق است که باید از داوطلبان این کار خون بگیریم و سرم آن را جدا می کنیم سپس به این سرم ویروس سرخک را اضافه می کنیم این نمونه را به مدت ۱ ساعت در دمای ۳۷ درجه نگه میداریم . اگر فرد آنتی بادی داشته باشد این آنتی بادی متصل میشود به اون ویروسی که ما اضافه کردیم بنابراین تمام مولکولهای هم‌گلوتینین به وسیله آنتی بادی پوشیده میشود سپس به این نمونه گلبول قرمز اضافه میکنیم ولی به دلیل اتصال آنتی بادی به هم‌گلوتینین گلبول قرمز نمیتواند به هم‌گلوتینین متصل شود در این حالت گلبولهای قرمز رسوب می کنند و آگلوتینیشن انجام نمیشود . از این روش برای تعیین میزان تولید آنتی بادی بر علیه ویروس نیز استفاده می شود برای مثال در سال ۲۰۰۹ که اپیدمی آنفلوانزا شایع شده بود ما در حدود ۵۰۰۰ نمونه از سنین مختلف از مردم استان فارس گرفتیم و همین تست HI را برایشان انجام دادیم و متوجه شدیم تعداد خیلی زیادی از آنها آنتی بادی بر علیه HN خوکی دارند و تعدادی هم این آنتی بادی را ندارد و بدنشان بسیار حساس می باشد و احتمال گرفتن آنفلوانزا در آنها بسیار بالا است. استاد در این قسمت به دانشجویان پزشکی توصیه می کند که قبلا از ورود به بیمارستان میزان آنتی بادی بدن بر علیه ویروسهای مختلف نظیر سرخک، سرخجه و به میزان کمتر آنفلوانزا و هپاتیت B و C (اینها واکسن ندارد) را چک بکنند چرا که بیماری های ویروسی در سنین بالا عکس العملهای شدیدی را ایجاد می کنند و بیماری زایی آن ها فوق العاده بالاست و مرگ و میر بالایی هم دارند.

Hemadsorption چیه؟؟؟ **adsorption** یعنی جذب . ما اگر گلبولهای قرمز را به سلولهای که ویروسهای دارای هم‌گلوتینین در آنها رشد کرده، اضافه بکنیم چون مولکول هم‌گلوتینین روی سطح سلوهای آلوده هم بیان میشود، گلبولهای

قرمز به سطح سلولها نیز متصل میشود به این پدیده Hemadsorption میگوییم. پس به طور خلاصه hemadsorption یعنی اتصال گلبولهای قرمز به سطح سلولهای آلوده و هماگلوتینیشن اتصال گلبولهای قرمز به هم است.

همان طور که در قسمت های بالاتر گفته بودیم یکی از راههای تشخیص تکثیر ویروسها در سلول دیدن اجسام انکلوژن است. در بعضی از ویروسها مثل هرپس ویروسها اینکلوژن بادی فقط در هسته ی سلول است و در بعضی دیگر مثل هاری (rabies) و پاکس ویروسها فقط در سیتوپلاسم میتوان آنها را دید و در انواعی از ویروسها نظیر سرخک هم در سیتوپلاسم و هم در هسته



قابل دیدن هستند. در تصویر زیر ما یک سلول عصبی را میبینیم که مربوط به حیوانی است که به هاری مبتلا شده و اینها هم اینکلوژن بادی هستن چون اولین بار این اجسام توسط آقای negri پیدا شد به Negri body معروف شد.

شمارش ویروس ها

برای شمارش ویروسها از چندین روش استفاده میشود :

- روش فیزیکی: یکی روش PCR است که با آن میتوان تعداد ژنوم ویروس را شمارش کرد و به عفونت زایی ویروس پی برد. دوم میکروسکوپ الکترونی است.
- روش بیولوژیکی:

۱. با استفاده از بیماری زایی و عفونت زایی ویروس میتوان تعداد ذرات زنده ی ویروس را بررسی کرد. در روش قبلی وقتی ما یک نمونه زیر میکروسکوپ میگذاریم ممکن است ویروس مرده باشد ولی ما آن را جز شمارش حساب کنیم درحالیکه در روش بیولوژیک ما تعداد ذرات ویروس زنده را شمارش میکنیم خب حالا از کجا بفهمیم ویروس زنده است؟؟؟؟ با استفاده از تعداد حیواناتی که می میرند یا عفونت می گیرند و هم چنین وجود تغییرات CPE.

۲. یکی دیگر از روشهای بیولوژیک روش پلاک است وقتی در یک ظرف مخصوص سلول میریزیم بعد ویروس اضافه می کنیم هر کدام از ویروسها وارد یک سلول میشوند و بعد از مدتی تعدادی از سلولهای اطرافش را آلوده میکند سپس به نمونه ی مورد نظر رنگ اضافه میکنیم سلولهای زنده رنگ میگیرند ولی سلولهای مرده بی رنگ باقی می مانند. بعد با شمارش این پلاک ها میتوان به تعداد ذرات ویروسی زنده در نمونه پی ببریم.

۳. تعداد حیواناتی که می میرند.

۴. تغییرات CPE

اثر عوامل فیزیکی بر ویروس ها

- سرما و گرما: ویروسها در ۳۷ درجه تکثیر پیدا میکنند و میتوانند این حرارت را تحمل کنند ولی حرارت ۵۰ تا ۶۰ درجه را بیشتر از نیم ساعت نمیتوانند تحمل کنند اما استثناهای هم داریم بعضی از ویروسها مثل ویروس هپاتیت B نسبت به حرارت مقاوم است. برای مثال اگر یک قطره خون فردی که مبتلا به هپاتیت است بر روی وسایل آزمایشگاه بریزد این ویروس تا یک هفته به صورت فعال و زنده وجود دارد و میتواند به افراد دیگر منتقل شود. Scrapie و polyomaviruses نیز نسبت به حرارت مقاوم هستند. برای نگهداری ویروسها معمولا از فریزر ۹۰- استفاده میکنیم و نمیتوانیم از فریزرهای ۲۰- استفاده کنیم زیرا ویروس در این فریزرها ۱ الی ۲ روز زنده می ماند و زود از بین میروند. در یخچال به شرطی که ویروسها داخل سلول قرار گرفته باشند نیز ۱ تا ۲ روز میتوان آنها را زنده نگه داشت اما زمانیکه از سلول خارج شوند زود از بین میروند. برای نگهداری دائم ویروسها از ات مایع استفاده می شود یعنی آنها را در دمای ۱۲۰- یا ۱۸۰- نگهداری می کنند. همان طور که در بالا گفتیم گروهی از ویروسها به دمای زیاد و حرارت حساس هستند و واکسن های زنده و فعالی که از این ویروسها بوجود می آید اگر در انتقال به مناطق گرمسیری در یخچال نگهداری نشود حتی مدتی در محیط بیرون قرار بگیرد غیر فعال میشود بنابراین برای اینکه واکسن ها در دمای بالا دوام بیاورند و غیرفعال نشوند باید از ترکیباتی نظیر کلرو منیزیم ($MgCl_2$ 1 mol/l) و سولفات سدیم (Na_2SO_4 1 mol/l) و سولفات منیزیم ($MgSO_4$) استفاده شود. در تهیه ی واکسن picornaviruses (عامل فلج اطفال) و reoviruses حتما باید از کلرو منیزیم استفاده کنیم تا مقاومتش نسبت به گرما بالا برود. از سولفات منیزیم در تهیه ی واکسن orthomyxoviruses و paramyxoviruses (عامل آنفلوانزا) و از سولفات سدیم در تهیه ی واکسن از هرپس ویروسها استفاده میشود.
- PH: بعضی از ویروسها نسبت به PH حساس هستند مثل راینو ویروسها (عامل سرماخوردگی) که به اسید حساس هستند برای همین وقتی کسی سرما میخورد بهش میگویند که از آب نارنج و آب لیمو و سرکه استفاده کند زیرا این ها بر روی ویروسها که در ناحیه ی upper trachea تاثیر میگذارند و باعث میشود که بیمار زودتر خوب شود. البته باید به این نکته توجه شود که در سرماخوردگی با راینو ویروس این قضیه درست است چرا که امروزه به همه ی عفونت های دستگاه تنفسی سرماخوردگی میگویند درحالیکه سرما خوردگی تب و سردرد و گلودرد ندارد و علائم آن شامل آبریزش و گرفتگی بینی و عطسه است می باشد که بعد از ۱ الی ۲ روز خوب می شود. بعضی از ویروسها نظیر ویروسهای که از طریق دستگاه گوارش وارد می شوند نسبت به اسید مقاوم هستند پولیو (عامل فلج اطفال) و رتا ویروس (عامل اسهال در بچه ها) و ویروس هپاتیت A و E در این گروه قرار میگیرند و قادر به تحمل اسید معده (با PH ۱ الی ۲) هستند. کلا ویروس ها میتوانند PH ۵ تا ۹ را تحمل کنند ولی وقتی PH بالاتر از ۹ بشود، قلیایی میشود و اینها از بین میروند (همه ی ویروسها در شرایط قلیایی از بین میروند) انترو ویروسها که پولیو هم جز آن ها است، مقاوم به شرایط اسیدی هستند.
- اشعه: اشعه های ایکس و گاما و ماورای بنفش اینها میتواند بر روی ویروس تاثیر بگذارند و آنها را از بین ببرند.

اثر عوامل شیمیایی بر ویروس ها

ترکیبات شیمیایی که باعث از بین بردن ویروسها میشود به ۲ دسته تقسیم میشوند:

- ویروسهای که envelope دارند: ترکیباتی مثل اتر و استر و الکل و دترجنتها به راحتی میتواند اینها را از بین ببرد. دلیل اینکه ویروسهای envelope دار نسبت به این ترکیبات حساس هستند این هست که جنس این پوشش از فسفولپید هست و حلال های آلی به راحتی میتوان میتوانند این ویروسها را غیر فعال بسازند.
- ویروسهای که envelope ندارند: اینها نسبت به این ترکیبات مقاوم هستند مثل ویروسی که عامل سرماخوردگی است فرضا اگر دست کسی به راینو ویروس آلوده باشد نمیتوان با استفاده از الکل آنرا ضدعفونی کرد. پس به طور کلی ویروسهای که envelope ندارند نسبت به اونهای که envelope دارند نسبت به عوامل محیطی مقاوم تر هستند.

برای ضدعفونی کردن و از بین بردن ویروسها با استفاده از ترکیبات شیمیایی به دو نکته توجه شود:

- ضدعفونی کردن سطوح: وقتی ترشحات یک شخص مبتلا به بیماری های ویروسی نظیر خون یا بزاق بر سطوح مختلف در آزمایشگاه یا مطب مثل میز ریخته شود باید از ضدعفونی کننده های قوی نظیر سدیم هیپوکلریت 1% درصد که تازه درست شده باشد) همون وایتکس خودمون) وفرمالدهید و گلوئالدهید و پراستیک اسید استفاده شود. باید توجه شود که از اینها برای ضدعفونی کردن پوست استفاده نمیشود زیرا که پوست رامیسوزاند و تخریب میکند.
- ضدعفونی کردن پوست: از الکل ۷۰ درصد و کلروهگزیدین و ترکیبات یددار (iodo phore) استفاده میشود. برای مثال هنگام تزریق با استفاده از این مواد محل تزریق را ضدعفونی میکنند. اما چرا حتما باید از الکل ۷۰ درصد استفاده شود؟؟؟؟؟؟ استاد گفتن این به عنوان مشق شب است برید دنبالش!!!!!! اسلاید:

vaccine production may involve the use of formaldehde & B-propiolactoe & psoralen + ultraviolet irradiation

مراحل تکثیر ویروس

با توجه به اسلایدها طول چرخه ی ویروسها متفاوت است و از ۶ تا ۸ ساعت در پیکورناویروسها تا بیش از ۴۰ ساعت در بعضی از هرپس ویروسها ممکن است طول بکشد.

۱. اولین مرحله attachment یا اتصال ویروس به سلول است و اگر در این مرحله اختلال ایجاد شود ویروس نمیتواند به سلول وارد شود.

Adsorption: یه سری واکنشهای بین لیگاندهای که بر سطح ویروس و رسپتورهای که در سطح سلول است اتفاق می افتد و ویروس جذب سلول می شود.

۲. Penteration یا نفوذ ویروس به داخل سلول

۳. Uncoating یا پوشش برداری

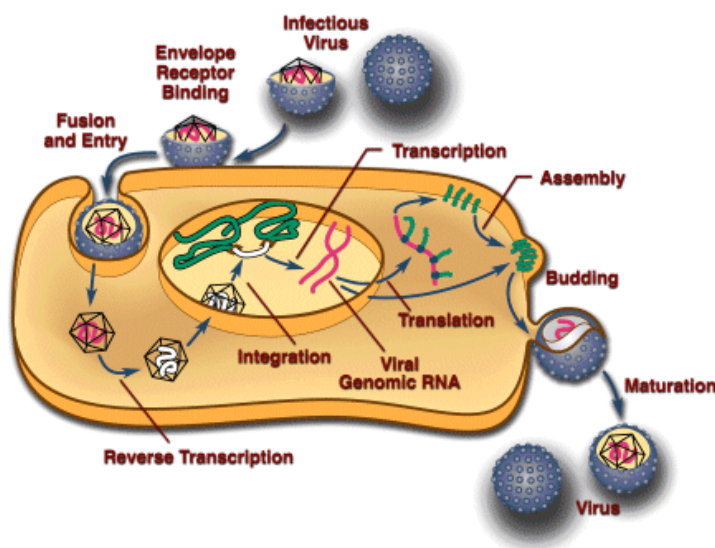
۴. Early viral mRNA synthesis

۵. Early viral protein sunthesis

- ۶. Replication یا تکثیر ژنوم ویروس
- ۷. Late viral mRNA synthesis
- ۸. Late viral Protein synthesis
- ۹. Assembly
- ۱۰. release

همان طور که گفتیم مرحله ی اول اتصال ویروس به سلول است این اتصال از طریق گیرنده های خاصی انجام میشود و این طور نیست که هر ویروسی بتواند به هر سلولی که دوست داشت ، متصل شود و باید به سلولی که گیرنده اش را دارد اتصال پیدا کند

مثال از گیرنده ی ویروسها بر روی سلولهای مختلف : همان طور که در جلسه ی قبل هم گفتیم ویروسی مثل هیپاتیت B وقتی که وارد خون میشود همه ی ارگانهای بدن را درگیر میکند اما فقط میتواند به سلولهای هیپاتوسیت متصل و وارد شود، سپس بیماری ایجاد کند. پس گیرنده ی خاص هیپاتیت B بر روی سلولهای هیپاتوسیت است .گیرنده ی ویروس هاری بر روی سلولهای عصبی است و گیرنده ی ویروس آنفلوانزا بر روی سلولهای مجاری تنفسی است .گیرنده ی ویروس EBV (Epstein barr virus) عامل ایشیتین بار مولکول CD21 بر روی B cell ها است . گیرنده ی ویروس HIV ، CD4 بر روی T cell ها و ماکروفاژ و بعضی از سلولهای که این مولکول را دارند. گیرنده ی راینو ویروس ICAM1 است. گیرنده ی Paramyxoviruses پروتیین و orthomyxoviruses و paramyxoviruses الیگوساکارید موجود بر سطح سلول است. با توجه به شکل بعد از اینکه ویروس به گیرنده اش متصل شد و به عبارتی اکسپتور و رسپتور بهم باند شدند ویروس HIV از طریق gp120 به CD4 روی سطح سلول متصل می شود و سپس ویروس وارد سلول میشود بعضی از ویروس ها پوشش پروتیین شان را بیرون سلول قرار میدهند و وارد سلول میشوند. گروهی هم بدون اینکه پوشش را بیرون بگذارند طی پدیده ی اندوسیتوز وارد سلول میشوند . در هر صورت بعد از ورود به سلول عمل پوشش برداری انجام میشود و ژنوم آزاد می شود و وارد هسته میشود و در آنجا mRNA میسازد و بعد پروتیین سازی میکند و با جوانه زدن از سلول خارج میشود.



البته باید به این نکته توجه شود که همه ی ویروسها از طریق جوانه زدن خارج نمیشوند و بعضی از آنها سلول را تخریب میکنند و خارج میشوند مثل ویروس هرپس و poxviruses ولی ویروسهای نظیر سرخک ، هاری، آنفلوانزا و HIV از طریق جوانه زدن از سلول خارج میشوند.

نکته : ویروس وقتی که وارد سلول میشود تمام امکانات سلول را در اختیار میگیرد هم چنین پروتئینی تولید می کند که تمام فعالیت های حیاتی سلول را خاموش میکند.

ژنتیک ویروس های حیوانی

بعضی از ویروسها از نظر ژنتیکی ثابت هستند مثل ویروس پولیو و سرخک. بنابراین ما واکسن دائم و موثر بر علیه شان داریم. پس داشتن واکسن ثابت نتیجه ی ثابت بودن ژنوم ویروس است. اما بعضی از ویروسها دارای تایپ های مختلفی هستند برای همین تا الان واکسن ثابتی علیه آنها ساخته نشده است. مثل راینو ویروس، این ویروس بیش از ۱۰۵ تایپ دارد. بعضی از ویروسها نظیر آنفلوانزا A واکسن ثابتی ندارند زیرا ژنوم این گونه ویروسها به طور مداوم و مرتب تغییر می کند انواعی دیگر از ویروسها اصلاً ژنتیک ثابتی ندارند و مشکل بزرگی در تهیه ی واکسن محسوب میشود مثل ویروس HIV و هپاتیت C.

همان طور که در جلسه ی گذشته گفتیم ویروسهای ناقص ویروسهای هستند که به تنهایی قادر به تکثیر نیستند و برای تکثیرشان نیاز به یک ویروس کمکی دارند مثل ویروس هپاتیت D که برای تکثیرش به هپاتیت B نیاز دارد . ویروسهای کاذب یا Pseudovirus : ویروسهایی که به جای ژنوم خودشان اشتباها قطعه ای از ژنوم میزبان را به درون کپسید میبرند ویروس کاذب نامیده میشوند.

Transforming retroviruses : رترو ویروسها با کروموزوم های میزبان ادغام میشوند و گاهی اوقات هنگام تکثیر قطعاتی از ژنوم خودشان را از دست میدهند و به جای آنها قطعاتی از ژنوم میزبان را وارد سلول میکنند که متأسفانه اگر این ژنهای که با خودشان می آورند انکوژن (یعنی ژن سرطانی باشد) باشد این ویروسها ناقل ژنهای سرطانی میشوند.

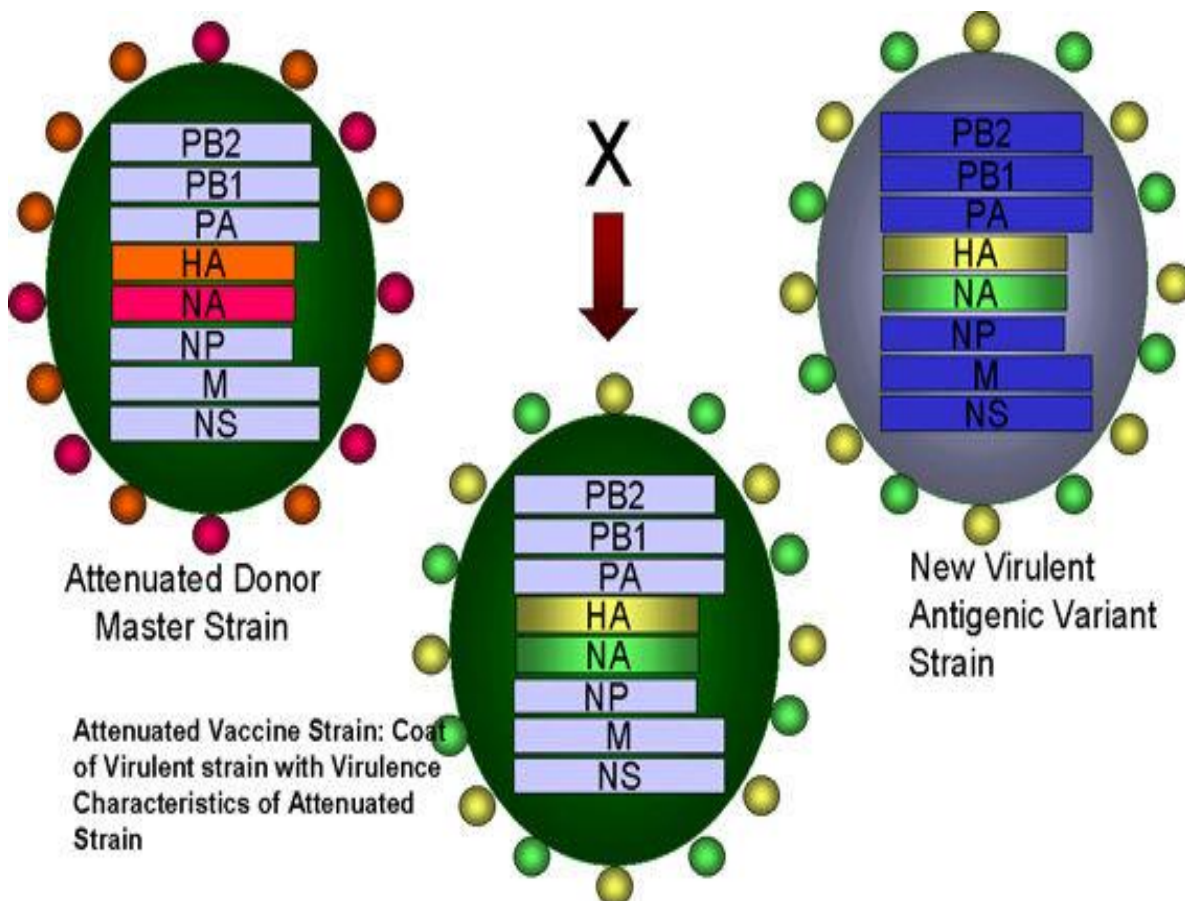
Intracation بین ویروس ها

وقتی که یک سلول هم زمان به ۲ تا ویروس آلوده میشود ممکن است:

۱. پدیده ی Recombination اتفاق بیفتد که یکی از فرمهای recombination پدیده reassortment است. و اما پدیده ی reassortment چیه؟؟؟؟ وقتی که دو تا ویروس هم زمان وارد یک سلول میشوند هر کدام از آنها شروع به ساختن قطعات ژنتیکی میکند و در انتها وقتیکه میخواهند کامل و از سلول خارج بشوند هر یک قطعه ی از دیگری را وارد ژنومش میکند بنابراین ویروسی با ژنتیکی متفاوت نسبت به والدین ایجاد میشود ویروس آنفلوانزا از این طریق دچار تغییر میشود .

اپیدیمی ویروس آنفلوانزای خوکی که در سال ۲۰۰۹ در سراسر جهان باعث مرگ و میر زیادی شد ناشی از همین پدیده ی reassortment در خوگ بود. این آنفلوانزا مجموعه ای از ۳ نوع آنفلوانزای مختلف انسان و پرندگان و خوگ بود یعنی ۳ نوع ژن مختلف وارد یک ویروس شد. از این پدیده برا تهیه ی واکسن استفاده میشود. با توجه به شکل دو تا ویروس که هر کدام ۸ قطعه ژن دارند و یکی non pathogen است و دیگری highly pathogen است. حالا میخواهیم از این یک واکسن غیر

بیماری زا بسازیم طی یک پدیده ی revergentic ۶ قطعه ژن از ویروسی که دارای ژن غیر بیماری زاست میگیریم و در پلازمید باکتری کلون میکنیم و بعد ۲ قطعه از ژن ویروسی که high pathogen و مسئول تولید گلیکو پروتیین سطحی و تحریک سیستم ایمنی است میگیریم. این ویروسی که ساخته شد غیر بیماری زاست ولی بر علیه آن انتی بادی ساخته میشود.



۲. Genetic reactivation

- marker rescue: بعضی وقتها وقتی که 2 تا ویروس وارد یک سلول میشوند ممکن است یکی از ویروسها ناقص باشد در این مواقع ویروس دوم میتواند نقص ویروس اولی رو جبران کند مثلا بعضی از ویروسها نظیر هرپس ویروسها که آنزیم کامپنین کاینیز رو ندارند ویروس دوم وقتی که وارد میشود میتواند اون ژن سازنده رو براشون فراهم کند.
- Multiplicity reaction: وقتی چند تا ویروس ناقص وارد یک سلول میشوند اینها باهم یک ویروس کامل را میسازند یعنی قسمتهای سالمون رو کنار هم میگذارند و یک ویروس کامل میسازند.

۳. Complementation reactivation

یک ویروس محصولی درست میکند و در اختیار ویروس دوم قرار میدهد مثل هیپاتیت D و B. ویروس هیپاتیت D نمیتواند envelope بسازد یعنی به عبارتی گلیکو پروتیین ها و پروتیین های سطحی خود را نمیتواند بسازد. ویروس هیپاتیت B این کار را انجام میدهد.

۴. Phenotyping mensing

یعنی وقتی ظاهر اینها باهم عوض میشود مثال ۲ ویروس وارد سلول شدند و میخواهند که کپسید یا envelope خود را بسازند. ویروس ۱ مقداری از پروتئینهای ویروس ۲ را بر میدارد و همچنین ویروس ۲ مقداری از پروتئینهای ویروس ۱ را. بنابراین اینها ویروسهایی هستند که فقط از نظر ظاهری متفاوت هستند ولی وقتی وارد سلول شدند هر کدام عین خود را میسازد اینها سودوتایپ نامیده میشوند. سودوتایپ را با سودوویروس اشتباه نگیرید. استاد میفرمایند یک بار سوال داده بودم که کدام یک از تایپ های زیر در مورد سودوتایپ درست است بعد تعریف سودوویروس را هم در گزینه ها گذاشتم اکثرا اشتباه جواب دادند پس یادمون باشه که سودوویروس ژنوم میزبان را میگیرد اما سودوتایپ وقتی است که ویروسها پوشش های پروتئینی شان با هم عوض میشود.

گفتیم که وقتی ۲ تا ویروس یا هم وارد یک سلول میشود میتوانند هم مواد ژنتیکی و هم فنوتایپشون را باهم عوض کنند. اما بعضی وقت ها ویروس اولی با ویروس دومی آبشون توی یک جوب نمیرود پس وقتی که ۲ تا ویروس در یک سلول قرار میگیرد یا تغییرات ژنتیکی یا تغییرات فنوتایپی یا هم پدیده

۵. Interferences

پدیده ی Interference چیه؟؟؟ یعنی یک ویروس به روشهای مختلف جلوی تکثیر ویروس دیگر را میگیرد:

- ویروس اول وقتی وارد سلول شده و تمام رسپتورها را بلاک میکند تا ویروس دوم نتواند متصل شود (با توجه به اسلایدها مثل رتروویروسها و انتروویروسها) یا هم با تولید آنزیمهایی رسپتورها را تخریب میکند (نظیر ارتوماویکوسو ویروسها).
- اگر این ویروس توانایی بلاک و تخریب رسپتورها را نداشته باشد اجازه ی ورود به سلول را به ویروس دوم میدهد ولی سر تمام مواد درون سلول که برای تکثیر نیاز هستند نظیر آنزیم شروع به رقابت میکند یعنی به سرعت از آنها استفاده میکند طوری که ویروس دوم با کمبود روبه رو شود. به این پدیده **competation** یا رقابت میگویند.
- مسئله ی دیگر تولید اینترفرون است. همان طور که میدانیم وقتی که یک ویروس اینترفرون تولید میکند از ورود و تکثیر دیگر ویروسها جلوگیری می کند. این تولید اینترفرون اثرات بدی برای خود ویروس تولید کننده هم دارد یعنی این اینترفرون مانع تکثیر خود ویروس تولید کننده هم میشود و نمیتواند وارد سلوهای بعدی شود و در آنها تکثیر شود.

فواید ویروس ها

ما تا به حال گفتیم که ویروسها عوامل پاتوژن هستند و بیماری ایجاد میکنند و خلاصه به عنوان عوامل خطرناک معرفی شون کردیم:

- اما امروزه از ویروسهای نظیر پارمو ویرسها، s40 هرپس ویروسها و ادنوویرسها و وکسینیا و هم چنین ویروسهای RNA دار نظیر پولیو و رتروویروسها و sindbis virus برای تهیه ی واکسن و اینترفرون و هورمون استفاده میشود

- نقش دیگر ویروسها ژن درمانی است. برای برطرف کردن نقص ژنتیکی امروزه از ویروسها خیلی استفاده میشود فرضا کسی که بیماری گالاتوزمیا دارد (همانطور که میدانیم آنزیم گالکتوسیداز را ندارد) در اینجا ژن تولید کننده ی این آنزیم را بوسیله ویروس به سلول وارد میکنند و این نقص ژنتیکی را برطرف میکنیم.
 - از ویروسها برای تخریب و ازبین بردن سلولهای سرطانی استفاده میکنند. شیوه ی این عمل ویروسها به این صورت است که ژنهای تخریب کننده ی سلول های سرطان را به ویروس تزریق میکنند. یه سری از ویروسها خودشون ذاتا انکلازیم هستند و میتوانند باعث تخریب سلولهای سرطانی بشوند.
 - یکی دیگه از استفاده های ویروسها استفاده از آنها در سلاحهای بیولوژیکی است که هم از باکتریها و هم از ویروسها میتوان استفاده کرد مثال ویروس آبله.
- این ویروس ریشه کن شده است ولی در دو مرکز در دنیا یکی در روسیه و دیگری در آمریکا نگهداری میشود. این ویروس باعث کوری و مرگ و میر میشود بشر با استفاده از تغییر ژنتیکی توانسته قدرت بیماریزای آن را به ۱۰۰ درصد برسانند و از آن به عنوان سلاح بیولوژیکی استفاده کند. دیگری تب خال خونریزی دهنده مثل ویروس ابولا و مارگون
- درمورد باکتریها سیاه زخم و بوتولیزم است. طاعون و تعوریمما.

راههای انتقال ویروسها:

۱. مستقیم: یعنی مستقیماً از فردی به فردی منتقل میشود:
 - بوسیله ی aerosol و droplet. فرق دراپلت و ابروسل؟؟ دراپلت قطرات درشت تری دارد. فرضا اگر کسی آنفولانزا داشته باشد با یک سرفه یا عطسه در فضای بسته تا ۲ الی ۳ متر میتواند ابروسل پخش کند و ذرات ویروسی را به راحتی منتقل کند. ذرات ویروسی که میتواند مستقیماً از فردی به فرد دیگری منتقل بشود: influenza, smallpox و measles. البته ویروسهای دیگه هم هست که تو مبحث خودشون گفته میشود.
 - Fecal-oral: از طریق غذا و دستهای آلوده مثل انترو ویروسها و رتا ویروس و هیپاتیت A
 - از طریق تماس جنسی: هرپس سیمپلکس تایپ 2 و 2، HIV، HDV، HCV و HBE
 - از طریق دست به دهان و دست به چشم و دهان به دهان: مثل HSV و راینو ویروس EBV,
۲. غیرمستقیم
 - بوسیله ی خون و فراوردهای خونی: HBV, HIV, HCV
 - از طریق حیوانات: مثل بیماری هاری که از طریق گاز گرفتن حیوانات منتقل میشود. اسلایدها: arenavirus & hantavirus
۳. از طریق بندپایان: بندپایان به این صورت بیماری را منتقل میکنند، از یک مهره دار به مهره دار دیگه با گاز گرفتن و نیش زدن بیماری را منتقل میکنند مثل تب زرد، تب دانگ (dangue) و تب کریمه ی کنگو که از طریق کنه منتقل میشود. (اسلاید: arboviruses)



ویروس‌شناسی پزشکی

دانشکده پزشکی، گروه باکتری و ویروس‌شناسی

**بیماری‌زایی، عفونت‌های پایدار ویروسی، دفاع
میزبان، مروری بر عفونت‌های ویروسی**

**داروهای ضد ویروسی، اینترفرون و واکسن‌های
ویروسی**

استاد: دکتر سروری

دوستان من تا جایی که تونستم سعی کردم از مطالب پاورپوینت استفاده کنم اما یک سری مطلب اضافه توی پاورپوینت ها بود که حتی اشاره ی کوچیکی هم به سرفصلشون نشد. آوردن کامل اون مطالب باعث می شد که نواریون به زیادی کتاب بشه به همین خاطر اونارو ننوشتم.

:Viral Pathogenesis

پاتوژنز ویروس ها و شدت آن به وضعیت سلامتی میزبان (برخورد قبلی ، تغذیه ، سن ، جنس ، وضعیت سیستم ایمنی) ، فاکتورهای خود ویروس (strain ویروس) و تعداد ویروسی که وارد بدن می شود (inoculum size) بستگی دارد.

*عامل دیگری که در پاتوژنز و شدت بیماری نقش دارد نوع سلولی است که درگیر می شود مثلا در HIV سلولی که درگیر می شود سلول های T helper است. این سلول ها نقش مهمی در سیستم ایمنی دارند و هدف قرار گرفتن آن ها موجب ضعف شدید سیستم ایمنی می شود به همین دلیل همه افرادی که به ایدز مبتلا می شوند نهایتا از بین می روند .

*ویروس هایی که وارد سیستم عصبی می شوند پاتوژنیسیته خیلی شدیدی دارند ولی ویروس هایی که سلول های اپیتلیال دستگاه گوارش یا تنفس را آلوده می کنند از پاتوژنیسیته زیادی برخوردار نیستند چون این سلول ها دائما در حال تکثیر و ریزش هستند و بعد از شدت علائم اگر حمایت های کافی انجام شود معمولا موجب آسیب و مرگ و میر افراد نمی شود .

*گاهی اوقات ممکن است یک ویروس در کشت سلولی خیلی پاتوژن باشد یعنی موجب لیز سلول ها شود ولی برای بدن میزبان پاتوژنیسیته زیادی نداشته باشد و بالعکس .

:Viral Spread & Cell Tropism

ویروس ها را از این نظر که در محل ورود باقی بمانند یا در بدن پخش شوند می توانیم به دو دسته تقسیم کنیم:

(۱) ویروس هایی که در محل ورود می مانند و ایجاد عفونت localize و محدود می کنند مثال:

ویروس های تنفسی: راینوویروس ، آنفلوانزا ، پارآنفلوانزا ، RSV ویروس های گوارشی: روتاویروس ، نورواک (Norwalk)

ویروس های پوستی: پاپیلوما ویروس ، molluscum contagiosum

(۲) ویروس هایی که در بدن پخش می شوند و ایجاد عفونت سیستمیک می کنند مثال:

ویروس های تنفسی: سرخک ، سرخجه ، آبله ، آبله مرغان ویروس های گوارشی: هپاتیت آ ، هپاتیت ب

ویروس های پوستی: HIV اگر در اثر needling وارد شود ، arboviruses (در اثر نیش بندپایان وارد بدن می شوند)

مقایسه ویروس های سیستمیک و localize:

محل آسیب: آسیب در ویروس های localize محدود به محل ورود است اما در ویروس های سیستمیک هم در محل ورود و هم در مناطق دورتر مشاهده می شود .

دوره کمون: در ویروس های localize معمولا کوتاه تر از ویروس های سیستمیک است .

*طول دوره ی کمون در ویروس های مختلف متفاوت است (از حدود 1 روز تا 18 سال) .

ویرمی: ویروس های localize برخلاف ویروس های سیستمیک ویرمی ایجاد نمی کنند .

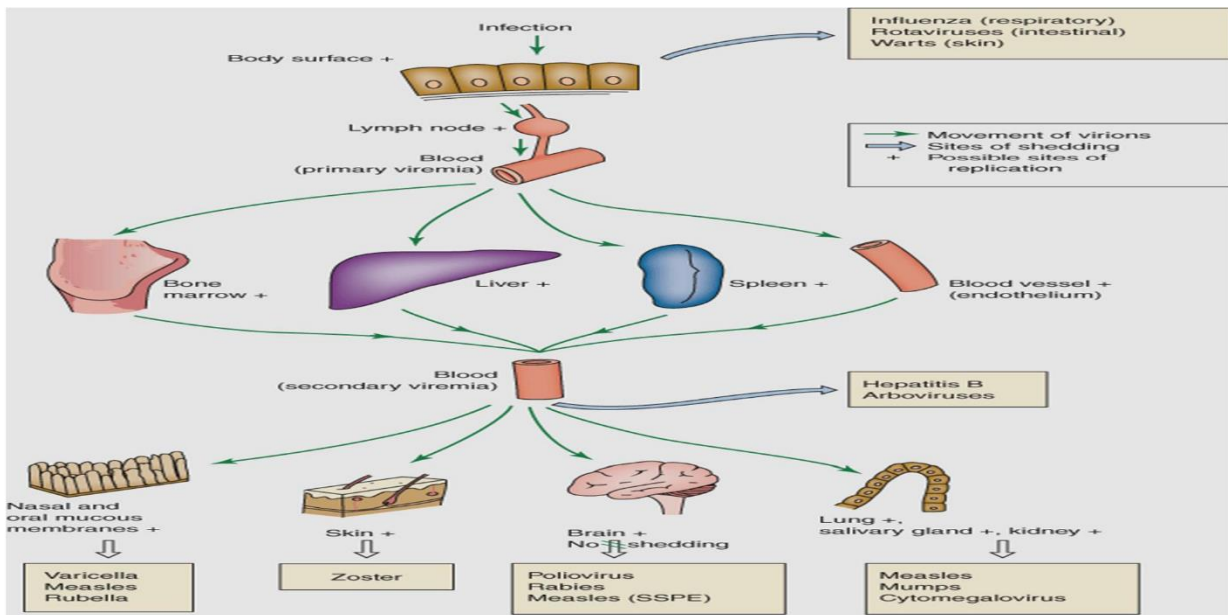
طول دوره ی ایمنی که در اثر عفونت به وجود می آید: در ویروس های localize کوتاه است اما در ویروس های سیستمیک می تواند مادام العمر باشد .

نقش element های سیستم ایمنی: در ویروس های localize, IgA نقش اصلی را ایفا می کند اما در عفونت های سیستمیک IgG موثرتر است .

*ویروس هایی که عفونت سیستمیک ایجاد می کنند وارد خون می شوند. به این ورود اصطلاحا ویرمی گفته می شود. ویروس درون خون ممکن است آزاد باشد مثل (picornaviruses) و یا ممکن است به سلول ها متصل باشد (مثل HIV که درون ماکروفاژها و سلول های T helper است).

*ویروس هایی که در بدن منتشر می شوند بعد از تکثیر به گره های لنفاوی دسترسی پیدا می کنند و در گره های لنفاوی باز تکثیر اتفاق می افتد بعد ویروس ها وارد خون می شوند و یک ویرمی (viremia) اولیه اتفاق می افتد که خیلی هم شدید نیست .

این ویرمی اولیه موجب درگیری ارگان های مختلف (مغز استخوان ، کبد ، طحال ، سلول های اندوتلیال عروق خونی) با ویروس ها و ایجاد آسیب به این ارگان ها می شود بنابراین پاتوژنز ویروس هایی که عفونت سیستمیک ایجاد می کنند نسبت به ویروس هایی که عفونت localize ایجاد می کنند شدیدتر است. تکثیر ویروس ها در این ارگان ها سبب ایجاد ویرمی ثانویه و شدید می شود که این ویرمی ثانویه معمولا همزمان با بروز علائم بیماری است. این ویرمی ثانویه باعث می شود ویروس به ارگان های دیگر نیز دسترسی پیدا کند که این دسترسی علاوه بر این که در پاتوژنز ویروس نقش دارد در انتقال ویروس به سایر افراد هم موثر است مثلا در Varicella Zoster باعث ضایعات پوستی می شود. این ضایعات پوستی علاوه بر این که یک بیماری حاصل از تکثیر ویروس است موجب انتقال ویروس به سایر افراد هم می شود چون در این ضایعات ویروس وجود دارد .



ویروس ها از راه های گوناگون وارد بدن ما می شوند:

(۱)تنفسی (۲)گوارشی (۳)چشم (۴)پوست (۵)دستگاه ادراری تناسلی

عفونت های سیستم تنفسی:

این عفونت ها ممکن است localize (Common cold, Pharyngitis, Bronchiolitis, croup یا همان خروسک) یا سیستمیک باشند.

*معمولا عامل سرماخوردگی ها یا راینوویروس است یا کرونا ویروس .

*pneumonia در بچه ها توسط RSV و در بزرگسالان توسط ویروس آنفلوانزا ایجاد می شود . عفونت های سیستم گوارشی:

ویروس هایی که می خواهند در دستگاه گوارش بیماری به وجود بیاورند باید نسبت به اسید و آنزیم های گوارشی و صفراوی مقاوم باشند .

*هیپاتیت A و E و فلج اطفال ویروس های گوارشی سیستمیک و روتاویروس و نورواک ویروس های گوارشی localize هستند

Rotaviruses, and Norwalk viruses(caliciviruses), are major causes of gastroenteritis.

Note1: Enteroviruses, coronaviruses, adenoviruses and astroviruses also infect the gastrointestinal tract, but those infections are often asymptomatic.

Note2: Polioviruses, and hepatitis A virus are important causes of systemic disease but do not produce intestinal symptoms.

عفونت های پوست:

عوارض پوستی که در بیماری های ویروسی دیده می شود گاهی اوقات ناشی از ورود ویروس از طریق پوست است مثل عامل زگیل و molluscum contagiosum و گاهی اوقات ناشی از عفونت سیستمیکی است که در بدن اتفاق افتاده است مثل آبله مرغان. (ضایعات آبله مرغان ناشی از دسترسی ویروس از داخل به سلول های اپی تلیال است.) ضایعات پوستی نوع دوم گاهی اوقات حاوی ویروس هستند بنابراین در انتقال ویروس نقش دارند مثل زونا ، آبله مرغان ، آبله. گاهی اوقات هم عمدتاً ناشی از واکنش های سیستم ایمنی هستند مثل سرخک ، سرخچه و پاروویروس B19.

عفونت های دستگاه عصبی:

ویروس ها می توانند CNS را هم درگیر کنند. درگیری ویروس ها از دو طریق صورت می گیرد:

۱. از طریق جریان خون (ویرمی): ایجاد مننژیت ، انسفالیت ، مننگوانسفالیت
۲. از طریق انتهای اعصاب: مثل هرپس سیمپلکس و واریسلا زوستر که ویروس بعد از عفونت اولیه وارد سیستم عصبی می شود. و یا در بیماری هاری ویروس بعد از ورود به بدن و تکثیر از طریق گیرنده استیل کولین وارد سیستم عصبی می شود.

Many viruses, including herpes, toga, flavi, entero, rhabdo, paramyxo, and bunyaviruses, can infect the CNS and cause meningitis, encephalitis, or both.

*عفونت سیستم عصبی گاهی اوقات حاد است و گاهی اوقات هم به صورت خیلی کند اتفاق می افتد مثلاً: انسفالیت ناشی از HSV و یا انسفالیت ناشی از فلج اطفال به صورت حاد اتفاق می افتد و یا در هاری بعد از دسترسی ویروس به سیستم عصبی طی یک تا دو ماه فرد از بین می رود. ولی گاهی سیستم عصبی به وسیله ی ویروس ها و یا عوامل شبه ویروسی آلوده می شود که دوره ی انکوباسیون طولانی دارند مثل: ویروس JC که جز پولیوما ویروس ها است و ایجاد PMN می کند و دوره ی کمون خیلی طولانی دارد و یا SSPE که معمولاً بچه هایی که در ابتدای دوران کودکی به ویروس سرخک برخورد می کردند بعد از سن 15 سالگی دچار این ضایعه می شدند .

*علاوه بر این ها یک سری عوامل شبه ویروسی به اسم پریون ها هم می توانند سیستم عصبی را درگیر کنند مثلاً جنون گاوی یا Scraipe (همان جنون گوسفندی). پریون ها در حقیقت پروتئین های تغییر شکل داده شده ای هستند و دوره ی کمون خیلی طولانی دارند و می توانند بعد از دوره ی کمون به سرعت فرد را از پا در بیاورند .

*جنین هم می تواند به دو صورت درگیر شود:

۱. ممکن است در اثر دسترسی ویروس به جفت و ویرمی باشد مثل CMV و سرخچه

۲. گاهی اوقات عفونت های بالارونده ی رحمی است مثل: HSV و CMV

در این حالت ممکن است جنین سقط شود و یا به دنیا بیاید ولی دچار عوارض متعددی باشد مثل: کوری ، کری ، میکروسفالی

*گاهی اوقات مادران بارداری حتی اگر مبتلا به عفونت های ویروسی مثل آنفلوانزا هم بشوند ممکن است برای جنین خطرناک باشد به خصوص اگر تب شدید مشاهده شود.

CMV ، سرخچه ، HSV (به خصوص تایپ 2) ، واریسلا زوستر ، هپاتیت ب ، HIV ، پاروویروس B19 می توانند جنین را درگیر کنند. بعضی ها فقط قبل از تولد مثل : سرخچه بعضی ها قبل حین و پس از تولد مثل : CMV (عمدتا حین تولد)

*معمولا درگیری های قبل از تولد بیش تر مشکل به وجود می آورد مثلا اگر سرخچه در سه ماه اول جنینی ثابت شود به صورت قانونی اجازه سقط داده می شود چون سلول های جنین هنگامی که با ویروس سرخچه درگیر می شوند رشدشان کم می شود و عوارض مختلفی ایجاد می گردد .

*هر ویروسی هر میزبانی را نمی تواند آلوده کند و ویروسی هم که وارد بدن میزبان می شود هر سلولی را نمی تواند آلوده کند. بیماری زایی ویروس ها بستگی به گیرنده های سطح سلول های میزبان دارد .

*همه ی سلول های میزبان برای یک سلول تنها یک نوع گیرنده ندارند. بعضی از ویروس ها علاوه بر رسپتور ، کمک رسپتور هم دارند مثلا تا کنون برای ویروس هپاتیت C ، 6-7 گیرنده شناخته شده است .

*ویروس برای ورود به سلول تنها به گیرنده نیاز ندارد بلکه باید شرایط داخلی سلول هم برای ورودش مهیا باشد مثلا گاهی ویروس برای ورود به سلول به آنزیم های خاصی نیاز دارد که این آنزیم ها در سلول های خاصی وجود دارد و یا ویروس برای تکثیرش به فاکتورهای نسخه برداری خاصی نیاز دارد که در همه ی سلول ها وجود ندارد .

:Iceberg Concept of Infection

معمولا هنگامی که یک ویروس در جامعه گسترش پیدا می کند همه ی افرادی که با آن برخورد می کنند ممکن است آن را به صورت بیماری نشان ندهند. در بسیاری از افراد ویروس وارد بدن می شود حتی ممکن است واد سلول هم بشود تکثیر کمی هم صورت بگیرد ولی هیچ گونه علائمی نشان ندهد اما در سایر افرادی که با ویروس برخورد داشته اند علائم به صورت خفیف یا شدید بروز می کند. این مسئله را به کوه یخ تشبیه کرده اند یعنی یک قسمتی را ما به شکل بیماری میبینیم (قسمتی از کوه یخ که از آب بیرون است) ولی قسمت بیشتر کسانی هستند که با ویروس برخورد کرده اند اما بیماری در آن ها اتفاق نیفتاده است(قسمتی از کوه یخ که در زیر آب است و دیده نمی شود)

*هر چه پاتوژنیسیته ویروس بیشتر باشد نسبت افرادی که با ویروس برخورد می کنند و افرادی که بیمار می شوند به یکدیگر نزدیک تر است .

*در دسترسی ویروس ها به سلول ها ، اگر سلول به ویروس کاملا اجازه تکثیر دهد اصطلاحا به آن permissive می گویند . اگر تکثیر کارآمد نباشد و میزان تولید ویروس کم باشد به آن semi permissive می گویند .

و اگر ویروس نتواند در سلول تکثیر پیدا کند (به علت عدم وجود رسپتور و کمک رسپتور و یا فراهم نبودن شرایط داخلی) به آن non permissive می گویند.

:Immune Response

ویروس پس از ورود به بدن و گذشتن از سدهای ایمنی اولیه با ایمنی ذاتی برخورد می کند و اگر از آن هم عبور کند ایمنی سلولی و هومورال وارد عمل می شوند و چند حالت رخ می دهد:

۱) ویروس از بدن clear می شود که در خیلی از عفونت های ویروسی این اتفاق می افتد مثل:

راینو، روتا، آنفلوانزا، پارآنفلوانزا، RSV، خیلی از موارد هپاتیت B، عمده ی موارد A و E، 10-15 درصد هپاتیت C

۲) ویروس سیستم ایمنی را دور می زند! و باعث ایجاد عفونت مزمن می شود. گاهی ممکن است ویروس در تمام طول عمر در بدن فرد وجود داشته باشد مثل HIV و HBV

۳) ویروس باعث آسیب بدن به خودش می شود!

سیستم ایمنی در پاکسازی بدن از ویروس نقش دارد اما گاهی اوقات در حین این عمل یکسری عوارضی را برای بدن به وجود می آورد که به آن Immunopathology می گویند یعنی آسیبی که در بدن فرد مشاهده می کنیم ناشی از پاسخ های سیستم ایمنی است و اگر این پاسخ ها نبود بیماری هم به وجود نمی آمد. نمونه ی بارز این مطلب ویروس هپاتیت است:

ویروس های هپاتیت A و B و C، cytolytic نیستند یعنی سلول های کبدی در اثر تکثیر ویروس هپاتیت B از بین نمی روند این پاسخ های سلولی سیستم ایمنی است که موجب تخریب هپاتوسیت های کبدی می شود و این تخریب به صورت علائم بالینی مثل زردی و یا بالا رفتن ALT مشاهده می شود. حتی fulminant hepatitis که می تواند موجب مرگ بیمار شود هم در اثر پاسخ های شدید سیستم ایمنی به وجود می آید .

*در خیلی از عفونت های ویروسی ایمنی سلولی نقش خیلی زیادی دارد (مثل: Toxo viruses، هرپس ویروس ها و هپاتیت ها و در بعضی هم ایمنی هومورال نقش زیادی دارد (مثل: فلج اطفال) که معمولا ایمنی هومورال می تواند جلوی reinfection را بگیرد و ایمنی سلولی می تواند موجب پاک شدن بدن و بهبودی فرد شود .

:Latent Infections

گاهی اوقات ویروس ها latent می شوند

مثلا در هرپس ویروس ها: ویروس HSV بعد از این که وارد بدن ما شد به سیستم عصبی دسترسی پیدا می کند و اگر شرایط داخلی سلول عصبی مناسب نباشد به صورت latent در سیستم عصبی مخفی می شود یعنی شکل تکثیری ندارد. بعدا در اثر عوامل محرک مثل: آفتاب، استرس، ضعف سیستم ایمنی و دگرگونی های هورمونی تغییراتی در سیستم عصبی اتفاق می افتد و شرایط برای تکثیر سلول فراهم می شود و ویروس به صورت تبخال ظهور پیدا می کند .

و یا در آبله مرغان: بعد از مخفی شدن ویروس در سیستم عصبی می توانیم تظاهراتش را به صورت زونا مشاهده کنیم .

سرطان زایی:

15-20 درصد سرطان ها در ارتباط با ویروس ها هستند ویروس هایی مثل: EBV، HPV، HBV، HCV، HTLV

ویروس های سرطان زا به طرق مختلفی ایجاد آسیب می کنند. در بدن یکسری عوامل مثل هورمون ها، سایتوکاین ها، پروتوانکوژن ها و فعال کننده های نسخه برداری موجب تحریک رشد و تکثیر سلول می شوند و یکسری عوامل مثل پروتئین های سرکوب کننده تومور (رتینوبلاستوما و P53) جلوی رشد بیش از حد را می گیرند. اگر این عوامل درست کار کنند تعادل در بدن برقرار می شود و مشکلی به وجود نمی آید. ویروس های سرطان زا این تعادل را بر هم می زنند .

۱. پاپیلوما ویروس پروتئین های مثل E7 و E6 دارد که E7 به P53 و E6 به رتینوبلاستوما وصل می شوند و این پروتئین ها را از محیط عمل خارج می کنند در نتیجه سلول ها به سمت تکثیر پیش می روند. تکثیر بیش از حد و غیر قابل کنترل زمینه را برای Transformation و Immortalization و در دراز مدت سرطانی شدن سلول فراهم می کند. در واقع در حالت طبیعی رتینوبلاستوما به E2F (فاکتور نسخه برداری از ژن هایی که در تکثیر سلول نقش دارند) متصل است. وقتی E7 به رتینوبلاستوما وصل می شود E2F آزاد می شود. E2F که آزاد شد مقدار پروتئین هایی که در تکثیر سلول نقش دارند زیاد می شود و سلول به سمت تکثیر پیش می رود. سلولی که به این سمت پیش می رود باید به وسیله ی آپوپتوز از بین برود. این کار وظیفه ی P53 است. وقتی E6 به P53 متصل شد سلول در حال تکثیر دیگر به وسیله ی آپوپتوز هم از بین نمی رود و زمینه برای سرطانی شدن فراهم می شود .

۲. بعضی از ویروس ها با مکانیسم متفاوتی از پاپیلوما باعث ورود ویروس به فاز تکثیر می شوند. این ویروس ها مانع عملکرد عوامل مهاری در سلول نمی شوند بلکه عملکرد عوامل تقویت کننده تکثیر را افزایش می دهند مثلا بعضی از رتروویروس هایی که پرندگان را آلوده می کنند خودشان oncogene دارند. این ویروس ها در 2-3 هفته ایجاد سرطان می کنند و باعث از بین رفتن پرندگان می شوند. و یا بعضی از رتروویروس ها در کنار protoncogene ها integrate می شوند و باعث تبدیل آن protoncogene به oncogene می شوند و سلول را به سمت تکثیر بیش از حد پیش می برند.

۳. بعضی از ویروس ها سایتوکاین خاصی تولید می کنند مثلا HTLV فاکتوری ترشح می کند که موجب رشد لنفوسیت ها می شود.(HTLV در درصد بسیار کمی از افرادی که آلوده می شوند در سن 20-50 سالگی ایجاد لوکمی می کند).

:Effects of host age

سن بیمار در شدت بیماری و پاتوژنیسته ی ویروس نقش اساسی دارد .

*معمولا در کودکان و افراد مسن بیماری های ویروسی شدیدتر است که شاید مهم ترین عامل آن همان بحث سیستم ایمنی باشد . مثلا آنفلوانزا بیشتر در کودکان زیر 3-4 سال و افراد مسن بالای 50-60 سال ایجاد مرگ و میر می کند و یا در RSV در زیر دو ساله ها عفونت شدید مشاهده می شود. و یا Rubella عوارض اصلی خودش را بر روی جنین در 3 ماهه ی اول نشان می دهد و در 3 ماهه ی سوم و بعد از تولد معمولا مشکلی برای میزبان ایجاد نمی کند .

روش های کنترل عفونت های ویروسی:

۱. کشتن ویروس

۲. واکسن : ریشه کنی کامل آبله ، فلج اطفال نزدیک به ریشه کنی ، سرخک کاندید ریشه کنی

۳. داروها

۴. قرنطینه

۵. مبارزه با وکتورهایی مثل بندپایان : تب کریمه کنگو توسط کنه ها و تب دانگ و تب زرد توسط پشه خاکی ها انتقال می یابند.

ویروس ها انگل های اجباری داخل سلولی هستند و از مکانیسم های سلولی برای تکثیر استفاده می کنند پس وقتی می خواهیم تکثیر ویروس ها را بگیریم خود مکانیسم های سلولی هم می توانند آسیب ببینند بنابراین side effect های داروهای ویروسی از side effect های داروهای ضد باکتری بیش تر است حتی گاهی مکن است پزشک مجبور شود یک دارو را قطع کند .

*بعضی از ویروس ها مثل هرپس در سیستم عصبی به صورت نهفته باقی می ماند بنابراین دارو روی این ویروس ها هیچ گونه تاثیری ندارد یا مثلا ژنوم HIV درون ژنوم ماکروفاژها و سلول های T helper.integrate می شود و تا موقعی که این سلول ها در بدن هستند ژنوم ویروس هم وجود دارد و تکثیر پیدا می کند .

*گاهی اوقات در بیماری های ویروسی باید درمان را خیلی زود شروع کنیم. اگر درمان را دیر شروع کنیم درمان و عدم درمان خیلی تفاوتی ندارد مثلا داروهای جدید که تحت عنوان (بوستاگونی؟؟؟؟) برای آنفلوانزا استفاده می کنند اگر زود استفاده شود خیلی موثر است ولی اگر دیر استفاده شود و عمده ی سلول های سیستم تنفسی فرد درگیر شده باشد عملا دیگر فایده ای ندارد .

چرخه ی تکثیر ویروس ها:

۱. اتصال ۲. ورود و fusion 3. uncoating ۴. تکثیر ژنوم 5.integration(در بعضی ویروس ها مثل HIV)

۶. سنتز پروتئین 7.Assembly 8.maturation ۹. جوانه زدن و آزاد شدن از سلول

در هر جایی از این زنجیره که بتوانیم اختلال ایجاد کنیم جلوی تکثیر ویروس را گرفته ایم و به بهبودی فرد کمک کرده ایم . داروهایی که جلوی اتصال را میگیرند:

۱. IVIG (تزریق آنتی بادی): آنتی بادی به لیگاندی که در سطح ویروس وجود دارد و با رسپتور سطح سلول تداخل پیدا می کند متصل می شود در نتیجه ویروس نمی تواند به رسپتورش در سطح سلول وصل شود و عفونت زایی ویروس از بین می رود. (هاری ، هیپاتیت ب ، افرادی که ضعف سیستم ایمنی دارند و واریسلا زوستر گرفته اند).

۲. Maraviroc: به CCR5 در سطح سلول وصل می شود و مانع تداخل GP41 ویروس HIV با CCR5 می شود پس پروسه ی ورود HIV به سلول متوقف می شود .

*HIV به CD4 وصل می شود به عنوان رسپتور و به CCR5 (روی ماکروفاژ) یا CXCR4 (روی لنفوسیت) وصل می شود به عنوان کمک رسپتور

داروهایی که جلوی fusion را می گیرند:

Enfuvirtide (fuzeon): بعد از این که GP120 ویروس HIV به CD4 و CCR5 وصل شد G41.expose می شود. G041 دارای یک fusion peptide است که موجب fuse شدن غشا ویروس به غشا سلول می شود. داروی Enfuvirtide (fuzeon) به GP41 ویروس HIV متصل می شود و مانع از ادغام غشا سلول و غشا ویروس می شود در نتیجه HIV دیگر نمی تواند وارد سلول شود .

داروهایی که جلوی پوشش برداری (uncoating) را می گیرند:

Rimantadine و Amantadine

- 1- Synthetic amines
- 2- Inhibit influenza A but not B by blocking M2 protein function
- 3- Must be administrated prophylactically to have significant protective effect.

Polymerase inhibitor ها:

بعد از پوشش برداری RNA ویروس تبدیل به DNA می شود (به وسیله آنزیم RT یا Reverse transcriptase). دسته ی بزرگی از داروهای ویروسی Polymerase inhibitor ها هستند. این پلی مرز ممکن است DNA پلی مرز ، RNA پلی مرز یا RT باشد .

۱. این داروها از لحاظ ساختاری شبیه نوکلئوتید ها و نوکلئوزید های طبیعی بدن هستند اما تفاوت هایی هم دارند. این تفاوت ها باعث می شوند که اگر این داروها به وسیله آنزیم به جای نوکلئوتیدهای طبیعی در زنجیره قرار بگیرند دیگر آنزیم نتواند کار خودش را انجام دهد و نوکلئوتید بعدی نتواند به نوکلئوتید قبلی متصل شود و chain termination اتفاق بیفتد و آنزیم مربوطه متوقف شود .

Examples:

DNA pol inhibitor: Acyclovir, Gancyclovir

RT inhibitor: Azidotymidine(AZT) and Didanosine(DDI) RT inhibitor: Lamivudine and

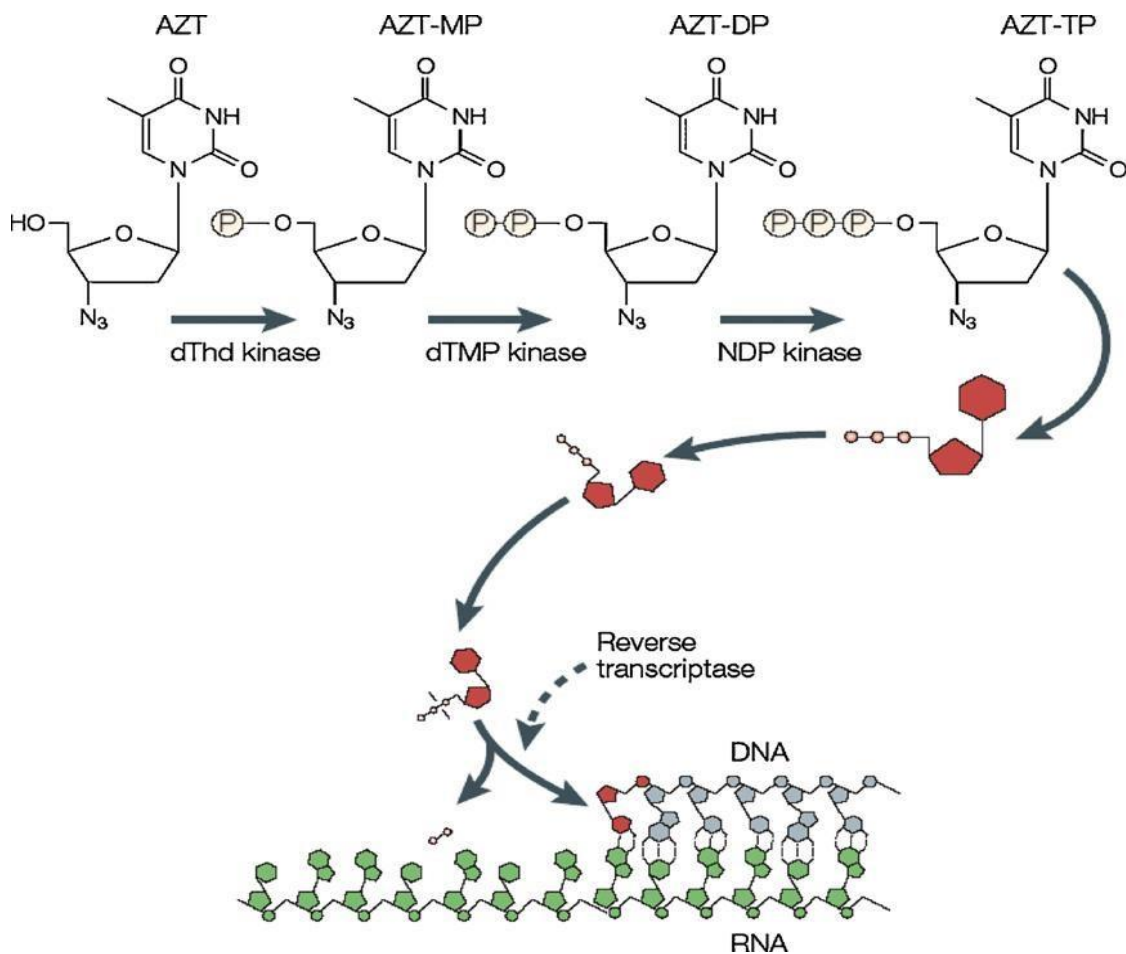
Entacavir RNA pol inhibitor: Sofosbuvir → این دارو تحولی در درمان و ریشه کنی HCV ایجاد کرده است

Cidofovir

*این داروها در ابتدا به صورت نوکلئوزید هستند و بعد توسط کینازهای طبیعی بدن تبدیل به نوکلئوتید تری فسفات می شوند.

*داروی Acyclovir وقتی می خواهد مونوفسفات شود مرحله ی اول فسفریله شدنش به وسیله کیناز های ویروسی اتفاق می افتد ولی مرحله ی دوم و سوم فسفریله شدنش مثل بقیه به وسیله ی کیناز های سلولی انجام می شود .

*وجود 3-OH در نوکلئوتید های طبیعی بدن برای این که نوکلئوتید بعدی به نوکلئوتید قبلی متصل شود ضروری است. داروی Azidotymidine(AZT) که مشابه نوکلئوتید تیمین است به جای 3-OH، N₃ دارد .



*بعضی از داروهای مهار کننده RT هم برای HBV و هم برای HIV استفاده می شوند در نتیجه برای کسانی که CO-infection دارند مفید هستند .

*داروی DNA Acyclovir. پلی مرز HSV را مهار می کند .

*داروی Zidovudine اولین دارویی است که برای مهار ویروس HIV استفاده شد. این دارو RT ویروس HIV را مهار می کند .

*این داروها برای ویروس HIV و HBV آنزیم RT و برای HSV آنزیم RNA پلی مرز و برای خانواده ی هرپس ویروس ها مثل HSV،CMV و وریسلا زوستر DNA پلی مرز را مهار می کنند .

۲. دسته ی دیگری از این داروها chain termination انجام نمی دهند بلکه rate موتاسیون را افزایش می دهند و در نتیجه mRNA تولید شده دیگر طبیعی نیست و به این صورت میزان تکثیر ویروس های عفونی در سلول کاهش پیدا می کند. مثل Ribavirine که همراه اینترفرون و Sofosbuvir در درمان HCV استفاده می شود .

۳. دسته ی دیگر این داروها ساختمان نوکلئوتیدی یا نوکلئوزیدی ندارند و مستقیماً به active site آنزیم متصل می شوند مثل Nevirapine که آنزیم RT ویروس HIV را مهار می کند .

!این داروها مشابه نوکلئوتید ها و نوکلئوزیدها هستند بنابراین ممکن است نسخه برداری ژنوم خود سلول ها هم دچار مشکل شود .

چه خصوصیات و وجود دارد که مشکل هست ولی خیلی نیست؟ یعنی مهار انتخابی پلی مرتز های ویروسی نسبت به پل مرز های سلولی چگونه اتفاق می افتد؟

۱. خاصیت تصحیح کنندگی آنزیم های سلولی خیلی زیاد است و وقتی این داروها وارد ژنوم خود سلول می شوند به عنوان باز اشتباه تشخیص داده می شوند و تصحیح می شوند .

۲. تمایل این داروها به آنزیم های ویروسی نسبت به آنزیم های سلولی بیشتر است .

۳. در بعضی داروها مثل Acyclovir مرحله ی اول فسفریلاسیون توسط کیناز های ویروسی انجام می شود و در نتیجه فقط در سلول های آلوده فعال می شود .

۴. غلظتی که نیاز داریم تا پلی مرز های سلولی را مهار کنیم صد برابر بیشتر از غلظت مورد نیاز برای مهار پلی مرتز های ویروسی است .

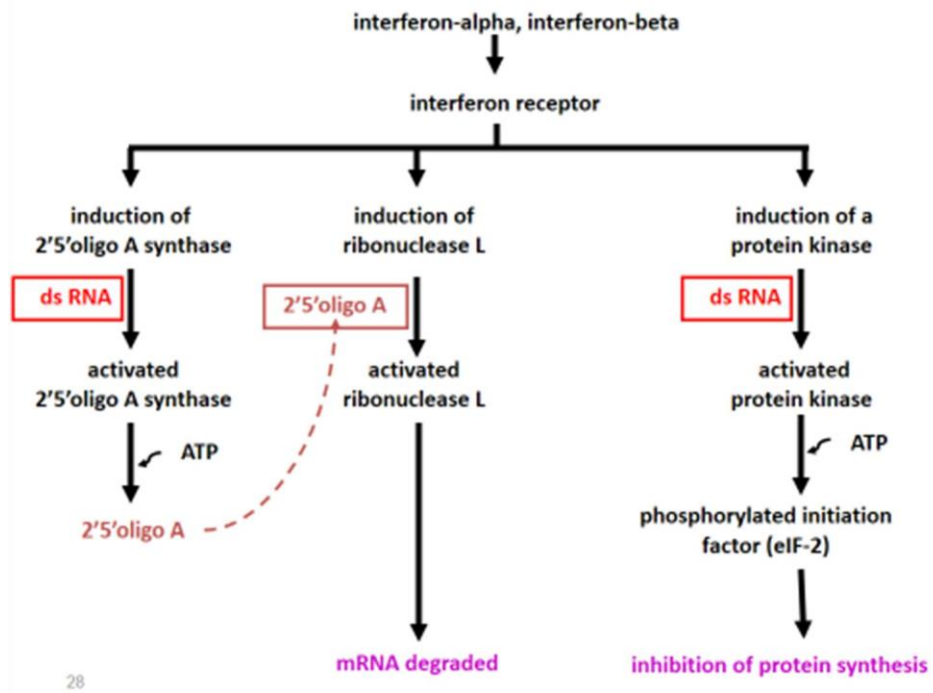
*مثال آنتی بیوتیک ها در داروهای ضد ویروسی هم مقاومت مشاهده می شود که ناشی از موتاسیون در ژن هایی است که دارو علیه آن ها عمل می کند .

اینترفرون:

بعد از این که ژنوم تکثیر پیدا کرد معمولا RNA پلی مرز از ژنوم نسخه برداری انجام می دهد و در نهایت mRNA به پروتئین تبدیل می شود. اینترفرون مکانیسم های ایمنی درون بدن را فعال می کند و نهایتا موجب مهار سنتز پروتئین می شود .

اینترفرون ها دسته ی دیگری از داروها هستند که البته به صورت طبیعی هم در عفونت های ویروسی تولید می شوند. ویروس وقتی وارد سلول می شود پروتئین های ویروسی یا ژنوم ویروسی به عنوان سیگنال هایی که می توانند رسپتورهای داخل سلول را فعال کنند به حساب می آیند. حاصل فعال شدن این رسپتورها ، فعال شدن ژن ها است. در نتیجه مثلا اینترفرون از سلول تولید و آزاد می شود و به رسپتورش متصل می شود و در نتیجه یکسری پروتئین های ویروسی مثل 2'5'oligo A synthase درون سلول تولید می شود. این مولکول L ribonuclease غیر فعال را فعال می کند. این L ribonuclease فعال شده mRNA های ویروسی را degrade می کند. همچنین پروتئین فسفاتازی هم هست که eukaryotic elongation factor 2 را که در تبدیل mRNA به پروتئین نقش دارد را فسفریله و غیر فعال می کند در نتیجه mRNA های ویروسی دیگر نمی توانند به پروتئین تبدیل شوند و به این صورت جلوی تکثیر ویروس HCV گرفته می شود .

*از اینترفرون در درمان هپاتیت C استفاده می شود .



مهارکننده های integration:

در ویروس HIV بعد از این که RT،DNA را به RNA تبدیل کرد ، DNA ویروس توسط آنزیم Integrase درون DNA میزبان جای می گیرد. داروی Raltegravir به active site آنزیم integrase متصل می شود و این آنزیم را در ویروس HIV مهار می کند در نتیجه ژنوم ویروس دیگر قادر به ادغام درون ژنوم سلول نمی باشد .

مهارکننده های maturation:

مرحله ی بعد از assembly،maturation است که protease inhibitor ها وارد عمل می شوند. آنزیم پروتئاز ویروس HIV در مرحله ی آخر پلی پروتئین ها را می شکند در نتیجه ویروس غیر عفونی به ویروس عفونی تبدیل می شود. داروهای saquinavire و Retinavire و Indinavir آنزیم پروتئاز ویروس HIV را مهار می کنند در نتیجه ویروس تولید می شود اما ویروس هایی که تولید می شوند عفونی نیستند و نمی توانند سلول های دیگر را آلوده کنند .

مهارکننده های release:

بعد از این که ویروس ها تولید شدند از سلول جوانه می زنند و آزاد می شوند. ویروس آنفلوانزا بعد از این که تولید شد روی سطح سلول می آید و جوانه می زند و به رسپتور خودش که سیالیک اسید است متصل می شود. این ویروس یک آنزیمی دارد به اسم نورآمیدیناز که ویروس را از رسپتورش جدا می کند و ویروس آزاد می شود و در نتیجه می تواند سلول های دیگر را آلوده کند . داروهای Oseltamivir و Zanamivir مانع از آزاد شدن ویروس آنفلوانزا از سلول های آلوده می شوند .

سوال :

با وجود این همه دارو چرا ما با درمان HIV مشکل داریم؟

ژنوم HIV در ژنوم سلول های ما integrate می شود بنابراین وقتی ما درمان HIV را شروع می کنیم تعداد زیادی از سلول های بدن ما آلوده هستند. خیلی از این سلول ها عمر طولانی دارند. از طرف دیگر ویروس موتاسیون پیدا می کند و GP120، GP41، RT، integrase و پروتئاز های سلول جهش پیدا می کند در نتیجه ویروس مقاوم می شود و دیگر دارو روی آن اثر ندارد .

واکسن های ویروسی

در مقایسه با باکتری ها ، برای داشتن داروهای ضدویروسی ارزان قیمت و بدون side effect با مشکلاتی مواجه هستیم ، اما واکسن های ویروسی (درمقایسه با باکتری ها) پرکاربردتر و موثرتر هستند. برای مثال آبله با واکسن vaccinia ریشه کن شده ، فلج اطفال در حال ریشه کنی است ، سرخک و سرخچه کاندید ریشه کنی اند و برخی دیگر از بیماری های ویروسی نیز واکسن های خیلی خوبی دارند. طبیعتا در صورت امکان تولید واکسن ، بهترین و کارآمدترین و ارزان ترین راه برای کنترل بیماری های عفونی "واکسن ها" هستند. در حقیقت بعد از دهه ۵۰ میلادی قرن گذشته (شروع ورود واکسن های ویروسی به بازار) بروز بیماری های ویروسی به شدت کاهش پیدا کردند و حتی در کشور خودمان در ۲۰ سال اخیر که از واکسن هیپاتیت استفاده شده ، میزان شیوع هیپاتیت B به زیر ۲ درصد کاهش پیدا کرده است و اگر در هیپاتیت B مشکل "مزم بودن" بیماری نبود شاید جزء بیماری هایی بود که زود ریشه کن می شد. همچنین HPV تقریبا ۱۰ سال است که واکسن دارد که در کنترل سرطان دهانه رحم و زگیل های تناسلی بسیار کمک کرده است.

اما با این وجود یک سری بیماری های ویروسی هستند که واکسن موثر ندارند:

۱. ویروس هایی که سروتیپ آنها خیلی زیاد است مثل راینو که حدود ۲۰۰ تا سروتیپ دارد
 ۲. آنهایی که مخازن حیوانی دارند مثل آنفولانزا. (باوجود داشتن واکسن اما افراد high risk باید هر سال حدود شهریور و مهر دوباره واکسن را تزریق کنند)
 ۳. ویروس هایی که سلول هدف آنها سلول های دخیل در ایمنی هومورال و سلولار هستند مثل HIV
 ۴. ویروس هایی که آنتی ژن های سطحی شان به شدت تغییر می کنند مثل آنفولانزا ، HHV ، هیپاتیت C
- واکسن های ویروسی در یک نوع تقسیم بندی در ۳ گروه قرار می گیرند:

- ۱- واکسن های کشته شده
- ۲- واکسن های زنده ی ضعیف شده
- ۳- واکسن های subunit

واکسن های کشته شده

مقدار زیادی ویروس (مثل آنفولانزا) را در سلول یا تخم مرغ جنین دارکشت می دهند سپس آنها را با موادی مثل پروپیولاکتون خنثی می کنند در نتیجه ویروس دیگر قدرت بیماری زایی ندارد اما پروتئین های آنها می توانند سیستم ایمنی فرد را تحریک کنند و به محافظت فرد در برابر ویروس وحشی کمک کنند.

مزایا:

۱- چون کشته شده است در فرد ایجاد مشکل نمی کند

۲- در خانم های باردار و افراد دچار نقص ایمنی مشکلی ایجاد نمی کنند

معایب:

۱- به دلیل وحشی بودن ویروس باید پروسه ی تولید آن به دقت انجام شود و مطمئن شویم که همه ی ویروس های موجود در واکسن غیرفعال شده اند

۲- سیستم ایمنی سلولی به خوبی تحریک نمی شود

۳- ایمنی مخاطی و IGA هم به خوبی تحریک نمی شود و نیاز به دوز های بوستر و یادآور دارند.

مثال ویروس های این گروه ← هاری ، آنفولانزا ، فلج اطفال (البته فلج اطفال واکسن زنده ضعیف شده هم دارد)

واکسن های زنده ضعیف شده

ویروس را چند ده بار در سلول پاساژ می دهند سپس باز آنها را در حیوانات آزمایشگاهی هم پاساژ می دهند. یک سری موتاسیون ها در ژنوم ویروس اتفاق می افتد که موجب می شود بیماری زایی ویروس از بین برود اما همچنان قابلیت تحریک سیستم ایمنی را داشته باشد. پس در مقایسه با واکسن های کشته شده به دوز های یادآور کمتری نیاز دارند ، سیستم ایمنی سلولی و مخاطی هم به خوبی تحریک می شود و می تواند گاهی جلوی ورود ویروس به بدن را بگیرد مثلا واکسن فلج اطفال خوراکی می تواند در دستگاه گوارش که IGA وجود دارد جلوی ورود ویروس را بگیرد.

معایب:

۱- پدیده ی تداخل: وقتی بطور مثال واکسن خوراکی فلج اطفال را به بچه می دهیم ممکن است ویروس هایی در روده ی این فرد وجود داشته باشد که مانع تکثیر ویروس واکسن شود که طبیعتا عدم تکثیر ویروس به معنای عدم کارایی واکسن است .

۲- این نوع واکسن ها را نباید برای خانم های باردار و افراد دچار نقص ایمنی تجویز کنیم.

چون این واکسن ها در اثر جهش ضعیف شده و قابلیت بیماری زایی آنها از بین رفته ، این احتمال وجود دارد که در بعضی افراد (به خصوص افراد دچار نقص ایمنی) در اثر تکثیر های متوالی جهش های معکوس اتفاق بیفتد و این ویروس های زنده ی ضعیف شده دوباره بیماری زایی خودشان را بدست آورند. (تاکنون این پدیده اتفاق افتاده یعنی چندین اپیدمی فلج اطفال در رابطه با تبدیل شدن آن به ویروس وحشی و ایجاد مشکل در جاهای مختلف دنیا گزارش شده است)

- چون زنده ی ضعیف شده هستند باید زنجیره ی سرما در پروسه ی طی شده از محل تولید تا مصرف آنها اعمال شود و در جاهایی با هوای گرم و دچار فقر و کمبود امکانات بهداشتی ، این واکسن ها احتمال خنثی شدنشان وجود دارد در نتیجه ویروس از بین می رود و قابلیت تحریک سیستم ایمنی را از دست می دهد.
مثال این گروه ← MMR (سرخک ، سرخچه ، اوریون) و واکسن خوراکی فلج اطفال

واکسن های subunit

در این واکسن ها تنها قسمتی از ویروس وجود دارد و ویروس کامل نیست. فرض کنید در هیپاتیت B ، HBS آنتی ژن سطحی ویروس را کلون ، بیان ، جمع آوری و خالص کنند و به عنوان واکسن به افراد تزریق کنند. یا در HPV یکی از پروتئین های کپسید ویروس را کلون کنند .

subunit ها در مقایسه با گروه های قبل ، شبیه واکسن های کشته شده هستند از این نظر که نیاز به دوزهای یادآوردارند ، ایمنی مخاطی و سلولی به خوبی القا نمی شود و استفاده ی آن در خانم های باردار و افراد دارای ضعف ایمنی بلامانع است.



ویروس شناسی پزشکی

دانشکده پزشکی، گروه باکتری و ویروس شناسی

پاروویروس ها ، آدنوویروس ها ، پاکس ویروس ها

استاد: دکتر سروری

تا اینجا به مباحث پایه ای ویروس شناسی پرداختیم اما از این به بعد ۳ خانواده ویروس (parvo, adeno, pox) را توضیح می دهیم.

Parvovirus

- (۱) ویروس های خیلی ساده و کوچکی هستند (parvo به معنی کوچک است)
 - (۲) ۲۰ وجهی با اندازه ی حدود ۲۰ نانومتر
 - (۳) غشا (envelope) ندارند. به صورت قاعده ی کلی ویروس هایی که غشا ندارند نسبت به شرایط محیطی فوق العاده مقاوم هستند.
 - (۴) ترکیبات ← Protein (۸۰ درصد) و DNA (۲۰ درصد) (چون غشا ندارند فاقد چربی در ساختمان خود هستند)
 - (۵) ژنوم ← single strand DNA (ssDNA) خطی و ۵,۶ kb (ژنوم آن هم در مقایسه با ویروس های دیگر کوچک است)
 - (۶) تکثیر آنها داخل هسته اتفاق می افتد و بسیار به شرایط داخلی سلول متکی است (برای تکثیر نیاز به تکثیر سلول میزبان دارد)
- نکته: ویروس های دارای ژنوم DNA تکثیرشان در هسته است به جز poxvirus ها. ویروس های دارای ژنوم RNA تکثیرشان در سیتوپلاسم است به جز آنفولانزا و رتروویروس ها (HDLV1)

- پاتوژنز اصلی آن در انسان ← parvovirus B19
- یک دسته از این ویروس ها تکثیرشان وابسته به ویروس های کمکی دیگر مثل آدنوویروس ها و هرپس هاست که به آنها

Dependovirus(Adeno-associated virus) می گویند.

- به ۲ زیر خانواده تقسیم می شوند:

- ۱- Densovirinae ← حشرات را آلوده می کنند
- ۲- Parvovirinae ← یکی از جنس های آن آلوده کننده ی انسان هستند. شامل ۳ جنس Bocavirus ، Erythrovirus(Human parvovirus B19) و Dependovirus ،

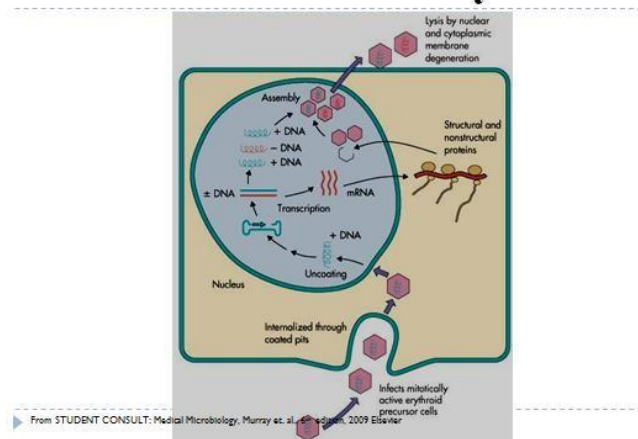
- رسپتور parvovirus B19 آنتی ژن گروه خونی P (globoside) است که در سطح گلبول قرمز بالغ ، پیشساز های گلبول قرمز ، پیشساز های پلاکت ها ، سلول های اندوتلیال، جفت و سلولهای کبد و قلب جنینی وجود دارد. (طبیعتاً گرایش و tropism ویروس به نواحی است که رسپتور آن وجود دارد)

- همانطور که قبلاً گفته شد این ویروس بسیار وابسته به سلول است و فقط در سلول هایی که در حال تکثیر هستند ، تکثیر می شود. (بعضی از ویروس ها این توانایی را دارند که سلول هدف خود را به فاز تکثیر ببرند و سپس خود تکثیر پیدا کنند اما این ها این توانایی را ندارند. بعضی دیگر از ویروس ها که وابستگی شان به سلول کمتر است در سلول هایی که در فاز تکثیر نیستند قابلیت تکثیر دارند زیرا این ها می توانند در سلول مواد مورد نیاز برای تکثیرشان را با استفاده از آنزیم های خودشان کد کنند)

چرخه ی تکثیر parvovirus :

ویروس ۲۰ وجهی بدون پوشش به رسپتورش وصل می شود ، به صورت یک اندوزوم به سلول وارد شده و به درون سلول آزاد می شود ، سپس کپسید برداشته می شود (uncoating) و ژنوم به داخل هسته می رود. ژنوم که تک رشته ای خطی است به وسیله ی آنزیم های سلولی به دو رشته ای تبدیل می شود. این ژنوم دو رشته ای می تواند الگویی برای RNA پلیمراز نوع سلولی باشد که از روی آن نسخه برداری کند و mRNA های ویروسی تولید شود. این mRNA ها در سیتوپلاسم روی ریبوزوم می نشینند ، به پروتئین تبدیل شده و به داخل هسته برمیگردند و پروتئین های کپسید در آنجا selfassemble می شود. از طرف دیگر DNA ویروس هم در حال تکثیر شدن است که با کپسید یکی شده و ویروس کامل داخل هسته تشکیل می شود. معمولا ویروس با لیز سلول های آلوده از آنها خارج می شود.

Parvovirus B19 life-cycle



پاتوژنسیته ی parvovirus B19 :

- (۱) Direct : مربوط به خود ویروس ← یعنی توانایی آن در لیز سلول های آلوده erythroid precursor cell
- (۲) Indirect : ناشی از پاسخ های سیستم ایمنی ← Ab های تولید شده با Ag های ویروسی کمپلکس های ایمنی تشکیل می دهند و رسوب این کمپلکس ها در ایجاد ضایعاتی مثل راش های پوستی و درد مفاصل مشارکت می کند.

بیماری های در ارتباط با parvovirus B19 :

- ۱- Erythema infectiosum (اریتم عفونی) : معمولا در افرادی که ویروس اولین بار وارد بدنشان می شود و مشکلات زمینه ای هم نداشته باشند رخ می دهد. ۲ دسته میزبان دارد:
- Children : به صورت بیماری پنجم (fifth disease) و مهم ترین مشخصه ی بالینی ← راش های پوستی. (دلیل نامگذاری بیماری پنجم ← پنجمین بیماری ویروسی است که به صورت ضایعات پوستی خود را نشان می دهد به ترتیب : ۱- سرخک سرخچه ۳- آبله مرغان ۴- ننگتن! ۶- هرپس ویروسی)
- Adult : مهم ترین مشخصه ی بالینی به خصوص در خانم ها ← درد مفاصل (ایمونوپاتوژنز است و در اثر رسوب کمپلکس های Ag-Ab اتفاق می افتد)

۲- Transient aplastic crisis (TAC): همانطور که می دانید سلول هدف اصلی ویروس پیشساز های گلبول قرمز است و ویروس توانایی لیز این سلول ها را دارد در نتیجه در افراد آلوده ، مکتی در تولید گلبول های قرمز به وجود می آید. در افرادی که مشکل خونی ندارند و Immunodeficient هم نیستند مختل شدن تولید RBC ها گذراست بنابراین علائم بالینی هم دیده نمی شود. اما این بیماری در رابطه با افرادی است که خودشان به مشکلات خونی مبتلا هستند (مثل تالاسمی ، گلبول قرمز داسی شکل) که وقتی مشکل خونی دوم (لیز RBCها توسط ویروس) روی آن سوار می شود موجب بروز آنمی حاد شدید (sever acute anemia) می شود.

۳- Pure red cell aplasia (PRCA) : در افراد دچار نقص ایمنی چون سیستم ایمنی توانایی غلبه بر ویروس را ندارد تکثیر ویروس ، آلودگی پیشساز های گلبول قرمز و لیز آنها طولانی مدت ادامه پیدا می کند و در این افراد یک آنمی مزمن (chronic anemia) را می بینیم .

۴- Hydrops fetalis : جزء ویروس هایی است که توانایی عبور از جفت و درگیر کردن جنین را دارد و موجب سندروم هایدروپس فتالیس می شود (جنین شکل ورم کرده و آب آورده دارد) و در جنین کم خونی (Fetal anemia) ایجاد می کند که در ۱۰ درصد موارد موجب سقط می شود.

ویروس دیگری که در این خانواده وجود دارد بوکاو ویروس است که آن را از نمونه های تنفسی جدا کردند اما چون همراه با این ویروس ، ویروس های دیگری هم از این نمونه ها جدا شده نمی توان به قطعیت گفت که پاتوژن انسانی است .

دوره ی بیماری B19 دو مرحله ای است :

۱- viremia : Lytic infection phase ← در نتیجه ی تکثیر ویروس در پیشساز های گلبول های قرمز.

علائمی شبیه آنفلانزا مثل تب ، سردرد ، لرز و کم خونی (دوره کمون ۶-۷ روزه)

۲- Non-infectious immunologic phase : در نتیجه ی گردش کمپلکس های ایمنی. علائمی شامل

راش های پوستی و درگیری مفاصل (یک هفته بعد از دوره ی اول)

نکته: در بچه ها به دلیل راش های پوستی گونه ها به آن slap cheek disease می گویند

: Epidemiology of B19

- این ویروس انتشار جهانی دارد. ویروس شایعی است که بزرگسالان تا ۶۰ درصد و افراد مسن هم تا ۹۰ درصد سابقه ی برخورد با ویروس را دارند. در بچه ها معمولا اواخر زمستان و اوایل بهار دیده می شود. خیلی پایدار است و می تواند در فراورده های خونی باقی بماند و موجب انتقال شود.
- راه های انتقال ویروس ← تنفسی - خون و فراورده های خونی - vertically (از مادر به جنین)

Diagnosis

- راه های تشخیص : تشخیص خود ویروس یا اجزای آن یا پاسخ های ایمنی در خود افراد نشاندهنده ی عفونت ویروسی می باشد. همچنین حضور DNA ی ویروس در نمونه ها مثل سرم ، خون ، بافت ها و ترشحات تنفسی دال بر عفونت است .

تشخیص سرولوژیک: وجود IgM ← نشاندهنده ی عفونت اخیر(فرد تازه بیمار شده)
وجود IgG ← نشاندهنده ی عفونت در گذشته

افرادی که immunodeficient هستند ممکن است Ab در بدن آنها تولید نشود و باید از PCR برای تشخیص بیماری استفاده کنیم.

Treatment

- راه های درمان : بیماری پنجم در بچه ها خفیف و selflimited است و همان علائم تب ، درد و ... را به صورت علامتی درمان کنیم کفایت می کند. در مواردی که فرد مبتلا به بیماری خونی زمینه ای است، شاید آنمی ایجاد شده به تزریق خون نیاز داشته باشد تا برای فرد مشکلی پیش نیاید. در رابطه با افراد immunodeficient علاوه بر جبران کم خونی از طریق تزریق خون ، شاید به تزریق IVIG نیاز باشد .
- این ویروس واکسن ندارد. داروی ضد ویروسی هم نداریم.

بطور کلی افراد high risk در این بیماری:

- ۱- بچه ها (به خصوص بچه های دبستانی)
- ۲- والدین بچه های آلوده به B19
- ۳- زنان باردار
- ۴- افراد مبتلا به chronic anemia

Adenovirus

- ۱- از نظر کپسید ۲۰ وجهی است. اندازه اش متوسط است (۷۰-۹۰ نانومتر)
 - ۲- غشا ندارد.
 - ۳- ترکیبات ← پروتئین (۸۷ درصد) و DNA (۱۳ درصد)
 - ۴- ژنوم ← خطی، دورشته ای (dsDNA) با اندازه ی ۴۰ kb که پروتئین های زیادی را کد می کند (۴۰ پروتئین) در حالی که ویروس قبلی ۳ پروتئین بیشتر کد نمی کرد. قسمت انتهایی ژنوم terminal protein را میسازد که به عنوان primer عمل کرده و به تکثیر ویروس کمک می کند.
- ژن های ویروسی از نظر زمان بیان (پس از ورود به سلول) :

- ۱- Early ← آنهایی که ابتدا بیان می شوند. معمولاً پروتئین های غیر ساختمانی را کد می کنند. (نکته: اول پروتئین های غیر ساختمانی در سیکل تکثیر ویروس ها بیان می شوند)
 - ۲- Late ← آنهایی که دیرتر بیان می شوند. معمولاً پروتئین های ساختمانی را کد می کنند.
- چند پروتئین ساختمانی مهم دارد که عمده ی کپسید ویروس را تشکیل می دهد: هگزون ، penton base (Group-) reactive Ag و fiber (واسطه ی اتصال ویروس به رسپتور)
- ۵- تکثیر در هسته انجام می شود. بعد از ورود ویروس به سلول ممکن است باعث سیکل تکثیری و عفونت های lytic یا persistent یا latent شوند.
 - در جوندگان بعضی از آدنوویروس ها می توانند به سمت ترنسفورماسیون و نامیرا کردن (immortalize) سلول ها هم پیش بروند اما تا کنون در انسان آدنوویروس های مرتبط با ترنسفورماسیون و نامیرا کردن سلول ها و بالطبع سرطانی کردن آنها گزارش نشده است .

تقسیم بندی ← خانواده ی Adenoviridae ← جنس Mastadenovirus

(آدنوویروس های انسانی که از A-F طبقه بندی می شود و هر کدام از این گروه ها حاوی چند سروتیپ است مثلاً A شامل سروتیپ های ۱۲، ۱۸، ۳۱ و F شامل ۴۰ و ۴۱)

سیکل تکثیر ویروس:

ویروس با استفاده از fiber به رسپتورش که CAR (coxsackie-adenovirus receptor) نام دارد متصل می شود Integrin ها هم به صورت کمک رسپتور در پروسه ی ورود مشارکت می کنند. پس از ورود کپسید برداشته می شود و ژنوم وارد هسته می شود. ابتدا early mRNA ها بیان شده و وارد سیتوپلاسم می شوند و روی ریبوزوم به پروتئین (early protein) تبدیل شده و به هسته بر می گردند .

چند مورد از کارهای early protein ها :

- ۱- تنظیم سیکل سلولی
- ۲- جلوگیری از آپوپتوز سلول های آلوده

۳- جلوگیری از انتقال mRNA های سلولی از هسته به سیتوپلاسم

۴- ایفای نقش در تکثیر ژنوم ویروس

در مرحله ی بعد late mRNA ها تولید شده که به late protein ها (پروتئین های ساختمانی) تبدیل می شوند. این ها همان پروتئین های کپسید هستند که داخل هسته سرهم بندی شده و ژنوم به آنها وارد می شود. اگر آدنوویروس بخواهد در سیکل lytic پیش رود ، سلول ها لیز شده و آدنوویروس های جدید آزاد می شوند. اما اگر بخواهد persistent یا latent باشد معمولا بیان late mRNA ها اتفاق نمی افتد چون اگر این mRNA ها بیان شدند سیکل به تولید ویروس منتهی می شود و تولید ویروس هم معمولا با لیز سلول همراه است. اگر بخواهد transforming باشد هم معمولا early mRNA ها بیان می شوند. (دقت کنید که transforming را در جوندگان داریم و در انسان نداریم)

Pathogenesis

adenovirus ها در انسان می توانند سلول های اپی تلیال چشم ، تنفس ، گوارش و مثانه را آلوده کنند در نتیجه مشکل ایجاد شده در افراد هم محدود به همین نقاط است . معمولا به گره های لنفاوی ناحیه ای هم دسترسی پیدا می کنند(البته تو پاور نوشته !They usually do not spread beyond the regional lymph node) و باعث می شود سیستم ایمنی هم به خوبی تحریک شود. عمده موارد عفونت هایشان self-limited است. در کشت سلول هم معمولا باعث لیز سلول های هدف می شود. اما در افراد immunosuppressive احتمال آلودگی سیستمیک مثل درگیری کبد و هپاتیت وجود دارد.

بیماری های مرتبط با آدنوویروس ها : ۱- بیماری های تنفسی ۲- بیماری های غیرتنفسی

بیماری های تنفسی :

۱- بیماری تب دار دستگاه تنفسی فوقانی با عامل ناشناخته ← عمدتا در نوزادان و کودکان

۲- Pharyngoconjunctival fever : هم گلودرد هم ورم ملتحمه ← در بچه ها و بزرگسالان

۳- Acute respiratory disease : معمولا در سرباز ها و بخصوص سروتیپ ۳ ، ۴ ، ۷ (انقدر بیماری شدید بود که ارتش آمریکا واکسن آن را در دهه ی ۹۰ برای سروتیپ های شایع که ۴ و ۷ بود درست کرد و سربازها را واکسینه کرد اما به هر دلیلی از سال ۱۹۹۹ به بعد استفاده نشد)

۴- Pertussis-like syndrome : سندروم شبیهه سیاه سرفه ← در نوزادان و کودکان

۵- Pneumonia (ذات الریه و سیاه سرفه) : در افراد immunocompromised (و کودکان ، نوزادان و سربازان)

بیماری های غیر تنفسی :

۱- Acute hemorrhagic cystitis : در پسر بچه ها و افراد گیرنده پیوند مغزاستخوان

۲- Epidemic keratoconjunctivitis : در همه ی سنین و افراد گیرنده پیوند کلیه

۳- Gastroenteritis ← در نوزادان و کودکان (سروتیپ های ۴۰ ، ۴۱ و ۵۲)

۴- Hepatitis ← در افراد immunocompromised و افراد گیرنده پیوند کبد

۵- Meningoencephalitis ← در افراد immunocompromised

- در چشم ممکن است فقط ملتحمه درگیر باشد اما گاهی علاوه بر ملتحمه قرنیه هم درگیر می شود .

- منشا عفونت ← استخر های شنا

- Epidemic keratoconjunctivitis : شایع ترین اپیدمی آن در افرادی که در کارخانه های کشتی سازی بندری در آمریکا در جنگ جهانی دوم کار می کردند (این بیماری بیشتر به دلیل پرت شدن اشیای آلوده مثل تراشه های چوب به سمت افراد)

راه های انتقال

قطرات تنفسی - مدفوعی دهانی - اسباب و وسایل آلوده ی پزشکی - تماس نزدیک - ضدعفونی نامناسب و ناکافی استخرهای شنا

Immunity

معمولا ویروس های تنفسی ایمنی طولانی مدت ایجاد نمی کنند اما با توجه به اینکه آدنوویروس ها گسترش پیدا می کنند و گره های لنفاوی ناحیه ای هم درگیر می شود اغلب در افراد ایمنی protective و مادام العمر اختصاصی سروتیپ ایجاد می کنند .

تشخیص آزمایشگاهی

۱- جداسازی ویروس و کشت سلول (مشکلات : پرهزینه ، زمان بر ، نیاز به افراد متخصص وامکانات زیاد)

۲- Immunoassay : شامل ELISA و fluorescent

۳- تشخیص ژنوم (PCR) : به دلیل دقت و تخصص زیاد جایگزین کشت شده است

۴- تست های سرولوژی : کاربرد در مطالعات اپیدمیولوژی و بررسی میزان برخورد در افراد

- در همه جای دنیا وجود دارد . تمام طول سال قابل detect است. بیشتر به صورت sporadic است.
- معمولا بیماری های مرتبط با آنها علائم مشخصه و پاتوگنومیک ندارند در نتیجه به تشخیص پاراکلینیکی نیاز است .
- درمان مشخص نداریم اما با توجه به focal-oral بودن تا حدودی قابل پیشگیری است:
 - ۱- شستن دست ها
 - ۲- ضدعفونی کردن سطوح با استفاده از آب ژاول (سفیدکننده خانگی ۱۰ درصد)
 - ۳- استفاده از وسایل یکبار مصرف در مواردی که افراد در معرض زیاد هستند مثل کمپ های تابستانی که برای دانش آموزان برگزار می شود
 - ۴- کلرزنی مناسب استخرهای شنا
 - ۵- استریل کردن مناسب اسباب و وسایل چشم پزشکی

Poxvirus

- ۱- از نظر ظاهری بیضوی یا آجری شکل هستند. اندازه ی بزرگ دارند (۴۰۰-۳۰۰ نانومتر) در واقع بزرگ ترین ویروس های انسانی هستند که می توان آنها را با میکروسکوپ نوری دید .
- ۲- غشا دارند (ساختار غشایی آنها به گونه ای است که برخلاف سایر ویروس های غشادار، فوق العاده ویروس های مقاومی هستند)
- ۳- ترکیبات ← DNA و پروتئین و لیپید
- ۴- ژنوم ← dsDNA double strand DNA و خطی. بین ویروس های انسانی بزرگ ترین ژنوم را دارند .
- ۵- Virion (همان ذره ی عفونی) ساختمان پیچیده ای دارد و حدود ۱۰۰ تا پلی پروتئین در ساختمان آن دیده می شود از جمله فاکتور ها و عوامل لازم برای نسخه برداری اولیه
- ۶- برخلاف سایر ویروس های دارای DNA تکثیر آنها در سیتوپلاسم است (آنقدر ژنوم آنها بزرگ است که تکثیر آنها نیاز به امکانات هسته ندارد). پروتئین هایی که می کند که باعث فرار ویروس از سیستم ایمنی می شود.
- ۷- عمده ی بیماری های مرتبط با آن یا راش های پوستی است یا ضایعات پوستی proliferative

از نظر تقسیم بندی ۲ زیرخانواده دارد:

- ۱- Entomopoxvirinae ← حشرات را آلوده می کنند
 - ۲- Chordopoxvirinae ← که مهره دارانی مثل انسان را آلوده می کنند. شامل چند جنس است:
- Orthopoxvirus: مثل variola (عامل آبله) – vaccinia (که از شبه عنوان واکسن برای ریشه کنی آبله استفاده می کردند) – Cowpox – Monkeypox – Buffalopox
 - Parapoxvirus: مثل Orf
 - Molluscipoxvirus: مثل Molluscum contagiosum

تکثیر ویروس:

ویروس به رسپتور خودش که از خانواده ی گلیکوزآمینوگلیکان است متصل می شود ، به سلول وارد شده و غشاهای خارجی آن برداشته می شوند (یعنی uncoating کامل اتفاق نمی افتد) و یک core دمبلی شکل باقی می ماند. early transcription انجام می شود(این transcription به وسیله سیستم نسخه برداری خود ویروس است که همراه ویروس وارد سلول شده است). Early mRNA ها بیان می شوند و به early enzyme ها مثل uncoatase تبدیل می شوند که این آنزیم پروتئازی است که سبب برداشتن پوسته ی core شده و ژنوم آن آزاد می شود. یکی دیگر از آنزیم های این گروه DNA polymerase است که موجب تکثیر DNA می شود و سپس ژن های ساختمانی و غیر ساختمانی بیان می شوند. در نهایت ویروس کامل درون غشاهای داخلی سلول مثل گلژی و آندوپلاسمیک رتیкулوم شکل می گیرد و با اگزوسیتوز یا لیز سلول های هدف آزاد می شود.

نکته: دقت کنید که در آدنو و پاروو ما اگزوسیتوز نداشتیم .

نکته: uncoating کامل به وسیله ی پروتئاز ویروسی (uncoatase) اتفاق می افتد. نسخه برداری اولیه هم به وسیله ی RNA polymerase ی است که توسط ویروس وارد سلول شده است. پس در این ویروس برخلاف سایر ویروس های DNA دار ، RNA polymerase را خودش کد می کند.

این ویروس ها یک سری فاکتور های رشد تولید می کنند مثل **EGF** و **TGF-α** . که ممکن است در پاتوژنز این ویروس ها مثلا در ایجاد ضایعات proliferative پوستی **Molluscum contagiosum** نقش داشته باشند .

ویروس ها مثل poxvirus ها فاکتورهایی تولید می کنند که در فرار ویروس از سیستم ایمنی موثرند. مثلا رسپتورهای TNF-α، اینترفرون و IL-1 را تولید می کنند یا پروتئینی تولید می کنند که به اجزای سیستم کمپلمان متصل می شود. همه ی این ها باعث می شود که بازوهای مختلف سیستم ایمنی غیرفعال شوند و کارایی خودشان را از دست بدهند که نتیجه ی نهایی آن زنده ماندن سلول های آلوده به ویروس و تکثیر بیشتر ویروس و گسترش بیماری است .

استاد از روی جدول زیر کامل خوندن که به نظرم مهمه!

Diseases Associated with Poxviruses

Virus	Disease	Source	Location
Variola	Smallpox (now extinct)	Humans	extinct
Vaccinia	Used for smallpox vaccination	Laboratory product	—
Orf	Localized lesion	Zoonosis: sheep, goats	Worldwide
Cowpox	Localized lesion	Zoonosis: rodents, cats, cows	Europe
Pseudocowpox	Milker's nodule	Zoonosis: dairy cows	Worldwide
Monkeypox	Generalized disease	Zoonosis: monkeys, squirrels	Africa
Bovine papular stomatitis virus	Localized lesion	Zoonosis: calves, beef cattle	Worldwide
Tanapox	Localized lesion	Rare zoonosis: monkeys	Africa
Yabapox	Localized lesion	Rare zoonosis: monkeys, baboons	Africa
Molluscum contagiosum	Many skin lesions	Humans	Worldwide

- دوره ی کمون آبله ی ریشه کن شده حدودا ۱۴-۱۰ روز است .
- بیماری یکباره شروع شده و علائم آن شامل : ۵-۱ روز تب ، کسالت شدید و exanthemas (ضایعات پوستی) که ابتدا به صورت macule بعد papule سپس vesicle و در نهایت به صورت pustule بروز می نماید .
- این بیماری به صورت شدید و خفیف وجود داشته که فرم شدید تا ۲۵ درصد و فرم خفیف تا ۱ درصد می توانسته به مرگ و میر منجر شود.
- انتقال آن عمدتا از راه تنفسی بوده اگرچه ضایعات پوستی حاوی ویروس اند و در مواردی ممکن است در انتقال نقش داشته باشند. ویروسی که از راه تنفسی وارد می شود در ناحیه ی تنفسی در ماکروفاژها و گره های لنفاوی تکثیر پیدا می کند که این تکثیر موجب آزاد شدن آن به درون خون و primary viremia می شود و باعث دسترسی ویروس به ارگان هایی مثل طحال ، کبد ، مغز استخوان ، گره های لنفاوی ثانویه می شود . تکثیر ویروس در این ارگان ها باعث secondary viremia و علائم بیماری شده که فوق العاده شدیداست . گزارش شده طی دو قرن ۱۸ و ۱۹ ، ۴۰۰

میلیون نفر را در اروپا از بین برده و گاهی در بچه ها مرگ و میر آن به ۸۰ درصد هم می رسیده است. و آنهایی که زنده می ماندند دچار ضایعات پوستی بسیار وخیمی به خصوص در صورتشان می شدند .

- در آبله ضایعات پوستی در یک مرحله ایجاد شده و عمدتاً انتهایی بوده اما در آبله مرغان ضایعات بیشتر در چند مرحله ایجاد شده و وسط بدن دیده می شود.

Epidemiology

همانطور که می دانید آبله ریشه کن شده است و آخرین مورد آن هم به سال ۱۹۶۷ از بنگلادش یا ۱۹۶۹ از سومالی برمی گردد.

کاری که قبلاً برای ایمن سازی افراد انجام می دادند آبله کوبی بوده است یعنی ضایعات پوستی افراد آلوده را به پوست افراد سالم تلقیح میکردند به عبارت دیگر از ویروس وحشی برای واکسیناسیون استفاده می کردند که ۱ درصد احتمال بیماری شدید و مرگ وجود داشته ولی ۹۹ درصد افراد ایمن می شدند. این کار در ایران ، چین و عثمانی انجام می شده تا اینکه بعداً جنر پزشک انگلیسی که ظاهراً خودش هم آبله گرفته بوده ، متوجه می شود که در اپیدمی های آبله در انگلستان کسانی که شغلشان شیر دوشی است آبله نمی گیرند او حدس می زند که این افراد به آبله گاوی دچار شده اند که آنها را در برابر آبله انسانی مصون کرده است به همین دلیل ضایعات آبله گاوی را به یک پسر بچه تلقیح کرد و دوسه ماه بعد هم ویروس وحشی آبله را به آن بچه تماس داد و دید که ایمن شده است و از آن به بعد هم کلمه ی واکسیناسیون که از واکسا به معنی گاو گرفته شده است شایع شد. سپس در سال ۱۹۶۷ سازمان جهانی بهداشت با استفاده از واکسن vaccinia طی ۱۰ سال با هزینه ی ۳۰۰ میلیون دلار آبله را ریشه کن کرد .علل اینکه آبله با این سرعت ریشه کن شد: ۱- مخزن غیرانسانی نداشت ۲- فقط یک سروتیپ داشته که آن هم پایدار بوده ۳- موارد subclinical هم اتفاق نمی افتاده (به دلیل clinical بودن به راحتی می شد افراد بیمار و افراد در تماس با آنها را پیدا و قرنطینه و درمان کرد در نتیجه گسترش بیماری در جامعه محدود می شد). ۴- Mass vaccination لازم نبود . البته با این وجود باز هم گاهی اوقات در ارتش آمریکا این واکسن به سربازان تلقیح می شود . در آمریکا و روسیه ویروس وحشی آبله نگه داری می شود زیرا به دلیل انتقال سریع (تنفسی) و تکثیر راحت و موارد مرگ و میر زیاد کاندید مناسب برای bioterrorism است.

Immunity

- Orthopoxvirus ها از نظر آنتی ژنی شبیه به همدیگر هستند پس اگر فردی با یکی از این ویروس ها برخورد کند نسبت به ویروس های دیگر هم ایمن می شود. همانطور که گفتیم افرادی که آبله ی گاوی می گرفتند دیگر آبله ی انسانی نمی گرفتند یا از ویروس vaccinia که دقیقاً خود ویروس آبله نیست و شبیه آن است برای واکسیناسیون استفاده می کردند.

- آنتی بادی هم در واکسن آبله خیلی نقش مهمی ندارد. دیده شده افرادی که از نظر سیستم ایمنی همورال deficient هستند به خوبی به واکسن جواب می دهند

Diagnosis

- بیماری هایی که علائم بالینی مشخصی دارند و معمولاً هم به صورت اپیدمی بروز می کنند ، تشخیصشان بالینی است و مشکلی نداریم. اما اگر گاهی در تشخیص مشکل داشتیم :

بررسی پاتولوژی سلول های آلوده و دیدن Guarnieri bodies در سلول ها - تشخیص ژنوم ویروس در ضایعات یا نمونه های افراد مشکوک - سرولوژی

- واکسن vaccinia ظاهرا در آزمایشگاه های تحقیقاتی از آبله ی گاوی بدست آمده است.

معرفی چند ویروس دیگر از همین خانواده :

۱- ویروس آبله گاوی : برخلاف ویروس آبله ی انسانی یک بیماری موضعی در ناحیه ی پستان گاوها به وجود می آورد همچنین در انسان هم پس از ورود به بدن باعث بیماری موضعی معمولا در ناحیه ی انگشتان می شود .

۲- ویروس آبله ی میمونی : کشف آن به سال ۱۹۵۸ در میمون هایی که برای کارهای تحقیقاتی در جنگل های آفریقا به دام می انداختند، برمی گردد. بعد از ریشه کن شدن آبله مواردی مشابه آن در آفریقا گزارش شد که پس از بررسی متوجه شدند آبله انسانی نیست و آبله میمونی است .برخلاف آبله گاوی که در انسان موجب یک بیماری موضعی می شود ، آبله میمونی در انسان بیماری شبیه آبله بوجود می آورد(یک بیمار منتشر با عوارض شدید)

۳-Orf: از خانواده ی Parapoxvirus است (دقت کنید که موارد قبلی جزء Orthopoxvirus بودند) . بیماری مشترک بین انسان و دام است . در تمام دنیا در گوسفندها و بزها موجب ضایعات پوستی می شوند. طبیعتا افرادی که شغلشان دامداری است و با گوسفند و بز سروکار دارند ممکن است بصورت یک بیماری شغلی به آن مبتلا شوند. معمولا بصورت ضایعات منفرد روی انگشتان ، دست و گاهی روی صورت و گردن دیده می شود. ضایعات به شکل ندول های بزرگ با اطراف ملتهب ، قرمز رنگ و دردناک هستند .

۴- Molluscum contagiosum : باعث ایجاد تومورهای پوستی خوش خیم فقط در انسان می شود. ضایعات کوچک ، صورتی رنگ و زگیل مانند(در دسته های ۲۰-۱۰ تایی) روی صورت ، بازو، پشت و باسن مشاهده می شود. بیماری به هر دو صورت sporadic و epidemic (معمولا در بچه ها) دیده می شود. انتقال از طریق تماس مستقیم با افراد یا غیر مستقیم در آرایشگاه ها ، استخرهای شنا ، حوله های آلوده و ... صورت میگیرد. ضایعات ممکن است در نواحی تناسلی دیده شود که با هرپس سیمپلکس ۲ اشتباه می شود که به دلیل شیوع زیاد آن را به عنوان بیماری ویروسی STD به حساب می آورند. دوره کمون بیماری طولانی(۶ ماه) است. ضایعات خارش دارند در نتیجه ممکن است باعث autoinfection شوند. تا ۲ سال ضایعات باقی می ماند اما پس از آن در اثر پاسخ های سیستم ایمنی بصورت خودبه خود regress می شوند. چون از نظر ایمنی و آنتی ژنی ضعیف هستند امکان ابتلای مجدد افراد بعد از یک بار آلودگی هم وجود دارد.

به نام خدا

ویروس جلسه ی ۵ (هرپس ویروس ها)

تهیه کننده: فاطمه نیک نهاد

طبقه بندی:

خانواده ی هرپس ویروس ها یا هرپس ویریده شامل چندین پاتوژن مهم انسانی هستند. یکی از مهمترین خصوصیات این خانواده توانایی مخفی شدن و عود مجدد است. پس تمام ویروس هایی که در این خانواده هستند قدرت مخفی شدن (**latency**) و گهگاهی عود مجدد را دارند.

مهمترین ویروس های این خانواده شامل:

۱) هرپس سیمپلکس ۱ و ۲ (HSV1 و HSV2)

۲) واریسلا زوستر

۳) سیتومگالوویروس ها (CMV)

۴) اپشتین - بار ویروس (EBV)

۵) هرپس تیپ ۶

۶) هرپس تیپ ۷

۷) هرپس تیپ ۸ که عامل کاپوزین سارکوما است (KSHV)

۸) هرپس B ویروس (هرپس ویروس میمون) که میتواند به انسان منتقل شود و مرگ و میر بالایی هم دارد.

ساختار:

دارای envelope هستند. دارای کپسید با ساختمان ایکوزاهدرا ل ۲۰ وجهی هستند. دارای ضمائم گلیکوپروتئینی هستند که با میکروسکوپ الکترونی به راحتی دیده میشوند؛ حدوداً ۱۰ نمونه هستند که مهمترین آنها: GG-GD-GE-GC میباشد.

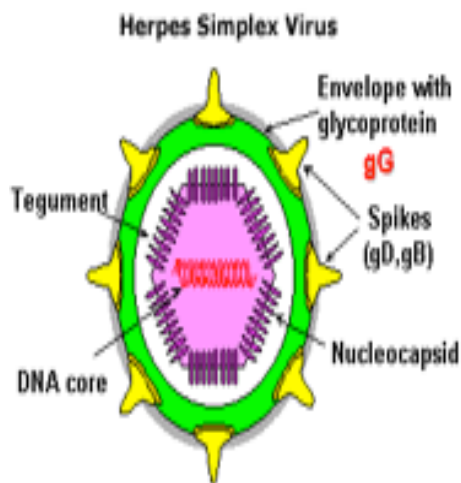
اندازه ی ویروس ۱۵۰ تا ۲۰۰ نانومتر است. دارای DNA دو رشته ای (dsDNA) هستند.

تکثیر ویروس درون هسته ی سلول هدف انجام میشود؛ پس اجسام انکلوژیونی حتما باید درون هسته باشد.

در ساختمان هرپس ویروس ها یک ترکیبی وجود دارد که در سایر ویروس ها نیست و به آن **تگیومنت** میگویند.

تقسیم بندی هرپس ویروس ها:

تعداد نسبتاً زیادی ویروس در این خانواده قرار میگیرند که به ۳



دسته ی کلی تقسیم میشوند:

- (۱) آلفا هرپس ویروس ها: شامل هرپس ویروس ۱ و ۲ - واریسلا زوستر است
- (۲) بتا هرپس ویروس ها: شامل CMV و هرپس ویروس تیپ ۶ و ۷ است
- (۳) گاما هرپس ویروس ها: شامل EBV و هرپس ویروس تیپ ۸ است.

تکثیر (replication):

در کل نحوه ی تکثیر تمام ویروس های این خانواده از یک قاعده ی یکسان پیروی میکند. در مرحله ی اول ویروس به سطح سلول هدف متصل میشود (attachment ویروس به سلول هدف) سپس envelope ویروس با غشا سلول ادغام میشود و نوکلئوکپسید وارد سیتوپلاسم سلول هدف میشود. سپس کپسید ویروس در سیتوپلاسم سلول از بین میرود و ژنوم آزاد میشود. سپس ژنوم وارد هسته ی سلول میشود.

مکانیسم نسخه برداری در ۳ مرحله ی پشت سر هم انجام میشود:

(۱) اولین مرحله نسخه برداری از immediate early gene ها (ژن های اولیه یا آلفا) است. وقتی mRNA از این ژنها ساخته میشود از هسته خارج میشود و در سیتوپلاسم به پروتئین تبدیل میشود.

(۲) سپس این پروتئین های حاصل از ژن های اولیه به هسته باز میگردند و باعث فعال شدن ژن های مرحله ی early (ژن های بتا) میشوند: از روی این ژن ها نسخه برداری انجام میشود و mRNA حاصل به سیتوپلاسم رفته و تبدیل به پروتئین میشوند که پروتئین های این مرحله بیشتر آنزیم های ویروس هستند.

(۳) آنزیم های حاصل از مرحله ی قبل به هسته برمیگردند و باعث فعال شدن ژن های مرحله ی late یا ژن های گاما میشوند. ژن های گاما فعال میشوند که حاصل این ژن ها بیشتر پروتئین های ساختاری ویروس (کپسید و گلیکوپروتئین های سطحی) هستند.

پس از تکثیر ژنوم و ساخته شدن پروتئین های

آنزیمی (حاصل ژن بتا) و پروتئین های

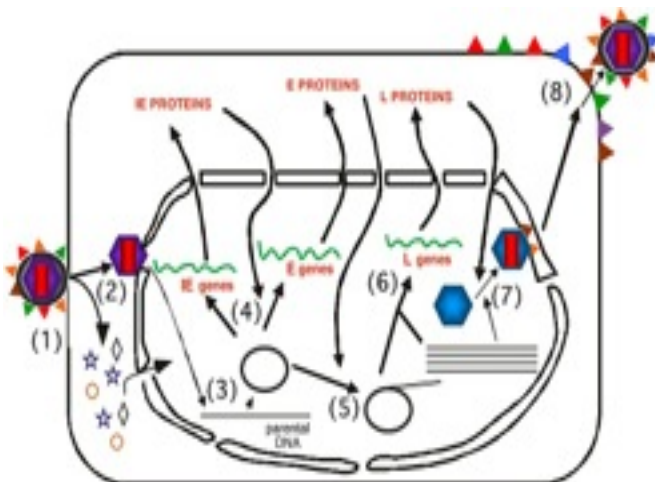
ساختاری (حاصل ژن گاما) مجموعه ی اینها کنار هم جمع میشوند و ویروس های کامل را

میسازند. ظرف مدت ۴۸ ساعت تعداد اینها به میلیون ها میرسد. سپس سلول را لیز میکنند و

ویروس های جدید آزاد میشوند و هر کدام به سراغ سلول سالم دیگری میروند و آن را آلوده

میکند. این روند تکرار میشود تا در نهایت

تخریب یک بافت یا ارگان را داریم.



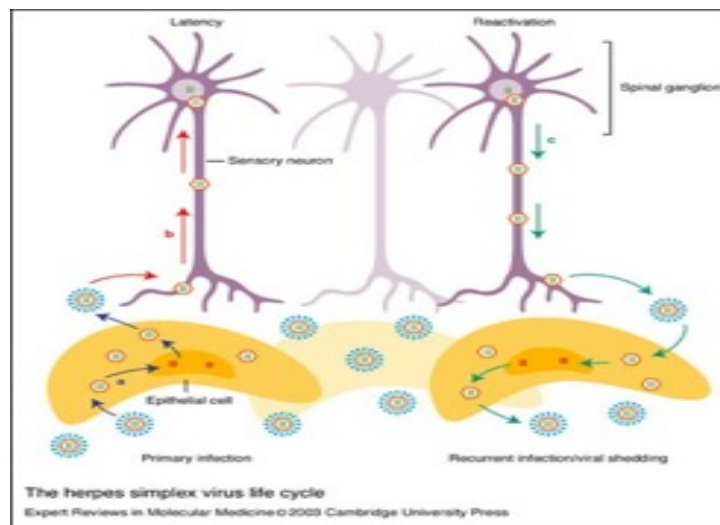
گلیکوپروتئین های سطح ویروس (GP):

- تعدادی GP روی سطح ویروس قرار گرفته اند که مهمترین آنها شامل:
- (۱) GD: این GP باعث تحریک سیستم دفاعی و تولید آنتی بادی (Ab) خنثی کننده میشود. Ab ی خنثی کننده باعث خنثی شدن و تخریب ویروس میشود.
 - (۲) GPC:GC به C3b (جزء سوم کیپمان) متصل میشود.
 - (۳) GE: به بخش Fc ی IgG متصل میشود.
 - (۴) GG: این GP مهمترین GP است که type specific است. تمام اجزای HSV1 و HSV2 مشابه هم است و تنها تفاوت آنها در GG ی آنهاست. که در HSV1 میشود GG1 و در HSV2 میشود GG2.

هرپس سیمپلکس (HSV):

- این ویروس دارای ۲ تیپ است (HSV1 - HSV2). این دو تیپ عامل بیماری های زیر هستند:
- (۱) gingivostomatitis: ایجاد التهاب و تورو و ضایعاتی در دهان بیمار.
 - (۲) keratoconjunctivitis: ویروس به چشم میزند و باعث التهاب مخاط و ملتحمه ی چشم میشود.
 - (۳) encephalitis: هرپس یکی از ویروس هایی است که خیلی راحت وارد مغز میشود و ایجاد انسفالیت میکند. یا به صورت فرم primery (اولیه: ویروس برای بار اول وارد بدن میشود) یا به صورت فرم reactivation (فرم فعال شده ی ویروس که در گانگلیونها است و از همان راه عصب به مغز میرود)
 - (۴) genital diseases: ضایعات هرپسی همانطور که در اطراف لب-بینی-چشم و جاهای دیگر بدن ایجاد میشوند میتوانند در دستگاه تناسلی هم ایجاد شوند. (هم در مردان هم در زنان)
 - (۵) عفونت در نوزادان که باعث مرگ آنها میشود. نوزاد وقتی که متولد میشود اگر مورد حمله و هجوم هرپس ویروس ها قرار بگیرد مشکل عمده ای برایش ایجاد میشود. نوزادان از ۲ طریق میتوانند برای اولین بار ویروس را بگیرند:
 - (۱) ۷۵٪ وقتی که نوزاد از کامال زایمان عبور میکند (اگر مادر آلوده باشد حتما بچه آلوده میشود). در صورت مشاهده ضایعات هرپسی در دستگاه تناسلی مادر باید سزارین انجام شود.
 - (۲) ۲۵٪ توسط اطرافیان به نوزاد منتقل میشود (از طریق بوسیدن و تماس و ...)
- محل مخفی شدن HSV در نورون است.
 - انتقال HSV1: از طریق تماس مستقیم/ بزاق / ظروف آلوده (لیوان و قاشق مشترک) / بوسیدن میتواند منتقل شود.
 - انتقال HSV2: بیشتر از طریق sex و تماس جنسی منتقل میشود.

- در ایجاد ضایعه توسط HSV دو فاکتور کمک کننده است :
- (۱) cytolytic بودن خود ویروس ها: ویروس باعث لیز و از بین رفتن سلولی که در آن تکثیر پیدا میکند میشود. چه آن سلول نوروں باشد چه سلول اپیتلیال.
- (۲) واکنش های دفاعی بدن.
- پس مجموعه ی این ۲ فاکتور باعث ایجاد ضایعه توسط HSV ها میشود.
- محل مخفی شدن HSV1 گانگلیون های تریجمینال است.
- محل مخفی شدن HSV2 گانگلیون های ناحیه ی ساکرال است. پس طبیعی است که HSV2 بیشتر ایجاد ضایعات تناسلی کند.
- نکته: HSV1 هم میتواند ایجاد ضایعات تناسلی کند اما به طور عمده این ضایعات توسط HSV2 ایجاد میشود.
- وقتی کسی برای اولین بار هرپس ویروس میگیرد طبیعتا یک عفونت اولیه ایجاد میشود؛ پس فرد تب میکند و ضایعات در اطراف لب- بینی- چشم یا دستگاه تناسلی ایجاد میشود.
- وقتی برای اولین بار ضایعه ایجاد میشود بعضی از این ویروس ها از طریق آکسون خود را به جسم سلولی نوروں میرسانند و در آنجا ژنوم ویروس به صورت اپیزوم مخفی میماند. (مثلا در HSV1 به گانگلیون های تریجمینال و در HSV2 به گانگلیون های ساکرال میروند). بعد در اثر یکسری عوامل این ویروس ها دوباره از طریق آکسون خود را به محدوده ی ناحیه ی قبلی میرسانند و دوباره ایجاد ضایعه میکنند. مثال آن در افرادی است که تب خال میزنند: بعضی افراد در لب بالا- بعضی در لب پایین- بعضی اطراف بینی یا درون دهان و بعضی در چشم؛ که اگر این ضایعات درون چشم باشند میتوانند بسیار خطرناک باشند مخصوصا اگر همراه با یک عفونت باکتریال باشند که ممکن است منجر به کوری شود.



- پس در واقع ویروس از همانجایی که ضایعه ی اولیه را ایجاد میکند در هموان نواحی عود مجدد دارد.

• در بعضی موارد خاص ممکن است ویروس به مغز برود و نواحی دیگر را هم درگیر کند.

◆ **خب گفتیم که ویروس مخفی میشود . چه عاملی باعث reactivation آن میشود؟**

جواب: بعضی از عواملی که باعث فعال شدن مجدد ویروس میشوند شامل:

(۱) دستکاری عصبی؛ مثلاً شخصی که جراحی داشته یکبارہ پس از آن ضایعات ظاهر میشوند.

(۲) تب : اکثر افراد بعد از تب تبخال میزنند.

(۳) استرس : بعد از یک امتحان سخت یا بعد از یک استرس شدید ضایعات هرپسی ظاهر میشوند.

(۴) در معرض اشعه ی UV قرار گرفتن به مدت طولانی: یکی از عواملی است که میتواند باعث ضایعات تبخالی شود.

(۵) حتی خوردن بعضی از غذا ها و تنقلات (مثلاً شکلات یا آجیل) میتواند در بعضی از افراد ایجاد ضایعات هرپسی کند.

◆ **ولی دقیقاً معلوم نیست علت reactivation اینها چیست!!!!!!**

حتی افرادی هستند که ممکن است به مدت ۴۰-۵۰ سال ضایعات تبخالی نداشته باشند اما به

یکبارہ پس از یک استرس یا فشار شدید این ویروس دوبارہ خود را نشان دهد.

پس این ویروس دنبال یک موقعیت مناسب است که بتواند خود را نشان بدهد.

• ۸۰٪ افراد این ویروس را دارند اما در تعداد کمی این ویروس خود را نشان میدهد.

• **ضایعاتی که توسط HSV1 ایجاد میشوند:**

(۱) ضایعات تبخالی یا cold sore یا fever blister که ساده ترین نوع آن اطراف لبها است.

(۲) گاهی بستگی به سیستم دفاعی دارد. در بعضی از افراد که نقص ایمنی دارند مخصوصاً

کسانی که سرطان دارند - شیمی درمانی میشوند و یا HIV دارند چون سیستم ایمنی آنها ضعیف

است این ضایعات آنقدر پیشرفت میکند که در مورد HIV باعث مرگ هم میشوند. پس بستگی به

سیستم دفاعی دارد که این ضایعات در یک نقطه localize شوند یا باعث پیشرفت آن شوند.

(۳) kratitoconjunctivitis : بعضی ها عادت دارند که این ضایعات هرپسی در چشم آنها ایجاد

شود. در این افراد هر از ۲-۳ ماه به خاطر فعال شدن این ویروس ضایعه ای در چشمشان ایجاد میشود.

(۴) Herpetic vitro (عقریک انگشت دندان پزشکان) : دست دندان پزشکان با بزاق افرادی که

دارای هرپس ویروس هستند در تماس است. ویروس از طریق خراش وارد دست میشود و آنجا

ضایعه ای ایجاد میکند که مانند نیش عقرق بسیار دردناک است به همین دلیل به آن عقرق

میگویند.

۵) تبخال بدن کشتی گیران : در بعضی از افراد تبخال روی بدنشان ایجاد میشود. به خصوص اگر کشتی گیری ضایعه داشته باشد میتواند خیلی راحت به طرف مقابلش منتقل کند. این ضایعات بسیار دردناک است.

: Genital Herpes

ضایعات در دستگاه تناسلی در هر دو جنس ایجاد میشود. توسط HSV1 و HSV2 ایجاد میشود اما عمدتاً توسط HSV2 از طریق تماس جنسی منتقل میشود.

: مصونیت

وقتی کسی برای بار اول هرپس را میگیرد تا پایان عمر مصون است. ابتدا IgM و بعد IgG و IgA علیه این ویروس ساخته میشود. ایمنی سلولی (cell mediated immunity) در بیماریهای ویروسی نسبت به Ab نقش مهمتری دارد.

◆ خب حالا گفتیم Ab های IgM و IgG و IgA علیه این ویروس ساخته میشود. چرا علی رغم وجود Ab عود بیماری داریم؟

جواب: چون ویروس از راه عصب وارد سلول میشود و وارد خون نمیشود که با Ab ها برخورد داشته باشد. نقش Ab ها این است که از انتشار ویروس جلوگیری میکند و آن را در یک منطقه Localize میکند و پس از ۱ هفته ضایعه خوب میشود.

: تشخیص

تشخیص هرپس ویروس ها در آزمایشگاه از طریق:

۱) کشت و جدا کردن ویروس

۲) PCR (ژنوم ویروس را شناسایی میکند)

۳) سرولوژی (Ab را اندازه گیری میکند)

• این موارد تقریباً برای همه ویروس ها یکسان است.

: اپیدمیولوژی

انتقال HSV1 از طریق تماس مستقیم و بزاق

انتقال HSV2 از طریق تماس جنسی

۷۰ تا ۹۰٪ افراد علیه این ویروس ها آنتی بادی دارند.

: Varicella Zoster

عامل آبله مرغان و zona است. در بچه ها ایجاد بیماری خفیف (معمولا بچه های ۲-۶ سال آمادگی گرفتن ویروس را دارند. پس در این سن گرفتن آبله مرغان روتین است.) در بزرگسالان مقداری خطرناک تر است. (هرچه سن بالاتر باشد بیماریهای ویروسی شدیدتر است) اگر شخصی در سن بلوغ یا بالاتر آبله مرغان بگیرد بسیار شدید خواهد بود و در مواردی ممکن است باعث ذات الریه شود که مرگ و میر نسبتا بالایی دارد.

- ویروس آبله مرغان از طریق تنفس و ذرات آيروسل وارد بدن میشوند سپس ویروس وارد خون میشود و سلولهای اندوتلیال مویرگ را درگیر میکند. از سلولهای مویرگ به سلولهای پوششی- اپیتلیال و مخاط میروند و باعث میشوند درون این سلولها مایع جمع شود و ایجاد وزیکول میکند.

◆ ضایعات آبله و ابله مرغان ابتدا به صورت ماکول . بعد پاپول . بعد وزیکول و در نهایت پوسچول بروز میکنند.

◆ تفاوت ضایعات آبله و آبله مرغان:

در آبله بیمار پس از اینکه تب کرد تمام بدنش ماکول میزند و همه ماکولها همزمان به پاپول و بعد وزیکول و بعد پوسچول تبدیل میشود. اما در آبله مرغان هر ۴ مرحله را به طور همزمان میتوان در بیمار دید.

- حتی در مخاط دهان دستگاه تناسلی و GI ضایعات آبله مرغان وجود دارد. گاهی ضایعات به هم متصل میشوند و chrom castet (؟ تو ویس مشخص نبود) ایجاد میشود.

■ زونا:

- فرم reactivation آبله مرغان است. هیچ کس برای اولین بار زونا نمیگیرد. حتما باید قبلا آبله مرغان گرفته باشد و این ویروس مخفی شده باشد و بعد خود را به صورت زونا نشان دهد.
- زونا موضعی است (یک نقطه است) و سراسر بدن را فرا نمیگیرد؛ مثلا گاهی دور تا دور کمر را فرا میگیرد که به آن کمربند آتشین هم میگویند.
 - وزیکول های زونا کاملا شبیه به مال آبله مرغان است. گاهی فقط در یک سمت بدن هستند.
 - چون این ضایعات در مسیر اعصاب حسی هستند بسیار دردناک هستند.
 - تقریبا ضایعات تا یک ماه باقی میمانند.

- این بیماری هم مثل تبخال است. کسی که عادت کرده به زونا (قبلا مبتلا شده) گهگاهی ویروس فعال میشود و ضایعات در ناحیه ی گردن/ صورت / دست / اطراف کمر/ پا ایجاد میشوند.
 - بسته به سیستم دفاعی فرد دوره ی این ضایعات میتواند خیلی کوتاه و زود گذر باشد و ضایعات خیلی کم باشند یا اینکه خیلی گسترده باشند و قسمت اعظم بدن را فرا بگیرند.
 - ◆ اگر کودکی قبلا آبه مرغان گرفته باشد و در تماس با یک فرد مبتلا به زونا قرار بگیرد برای کودک مشکلی پیش نمیاید؛ اما اگر کودکا قبلا آبله مرغان نگرفته باشد و در تماس با یک فرد مبتلا به زونا قرار بگیرد احتمال ابتلای کودک به آبله مرغان زیاد است. اما نکته ای که باید به آن توجه کرد این است که افراد مبتلا به زونا ویروس را در بزاق و ذرات تنفسی خود ندارند و ما گفتیم انتقال ویروس به بدن از طریق ذرات تنفسی است؛ حالا چطور این کودک که با فرد مبتلا به زونا در تماس است به آبله مرغان مبتلا میشود؟
- جواب : ضایعاتی که روی بدن ایجاد میشوند هنگامی که خشک میشوند پر از ویروس هستند . حال اگر کودک در نزدیکی فرد مبتلا به زونا قرار بگیرد و با چیزهایی که به این ضایعات آلوده هستند (مثل لباس یا ملافه ی فرد مبتلا به زونا) تماس پیدا کند این ویروس ها هستند که از طریق ذرات تنفسی وارد بدن کودک میشوند و او را آلوده کرده و بچه آبله مرغان میگید.
- نکته: پس کسی که زونا دارد فقط از طریق سلول عصبی ویروس را بروز میدهد و ویروس را در بزاق خود ندارد.**

تشخیص:

- (۱) PCR
- (۲) تست سرولوژی
- (۳) کشت (culture)

اپیدمیولوژی:

- در کودکان از طریق droplet ها و تماس مستقیم منتقل میشود.
- در ۱۰-۲۰٪ افرادی که قبلا مبتلا به آبله مرغان شدند بیماری زونا بروز پیدا میکند.

درمان:

- (۱) آسیکلوویر و مشتقات آن مثل واروسیکلوویر
- (۲) ویدارابین
- (۳) اخیرا واکسن های واریوواکس (برای آبله مرغان) و زوستاواکس (برای زونا) در سنین ۲ تا ۶ سالگی تزریق میشود.

ویروس اپشتین-بار (EBV): عامل بیماری های زیر است:

- ۱) مونونوکلئاز عفونی: انتقال این بیماری از طریق بزاق است (تماس مستقیم) // دوره ی کمون این بیماری ۳۰ تا ۵۰ روز است و پس از آن علائمی مثل تب-سر درد-بدحالی-خستگی-گلودرد-تورم و بزرگ شدن غدد لنفاوی و طحال را داریم.
 - ۲) nasopharyngeal carcinoma: سرطان حنجره که در همه ی افراد هست اما در مردان چینی شایع تر است.
 - ۳) لنفوم بورکیت: نوعی سرطان فک است که در بچه های آفریقایی بیشتر شایع است.
 - ۴) بیماری هاچکین
 - ۵) oral hairy leukoplakia: ضایعات زگیل مانندی که روی زبان ایجاد میشود. به دنبال بیماری ایدز این مورد خیلی شایع است.
 - ۶) تومور ها
 - ۷) سایر lymphoma ها
- محل مخفی شدن این ویروس در لنفوسیت های B است. گیرنده ی این ویروس مولکول CD21 است که روی سطح لنفوسیت های B قرار دارد.
 - این ویروس در خیلی از افراد وقتی که آلوده میشوند ایجاد عفونت خیلی مختصر میکنند و بعدا کاملا پاک میشوند؛ اما در بعضی از افراد وقتی این ویروس وارد بدن میشود به لنفوسیت های B وارد میشود و در آنها مخفی میشود و بعدا در این افراد منجر به lymphoma میشود.
 - بیش از ۹۵٪ افراد Ab علیه این ویروس دارند
 - راه انتقال این ویروس بزاق است (به این بیماری kissing disease هم میگویند)
- ◆ از کجا بفهمیم که ویروس مخفی شده؟
- جواب: وقتی که ویروس EBV وارد میشود ۳ دسته آنی ژن ایجاد میکند که هر کدام نشان دهنده ی یکی از مرحله های تکثیر ویروس است و ما میتوانیم آنها را detect کنیم.
- ۱) آنتی ژن های latent: این آنتی ژن ها شامل EBNA1-6 (آنتی ژن های نهفته ی هسته ای) LMP1 و LMP2 (آنتی ژن های نهفته ی غشایی) میباشد.
 - ۲) آنتی ن های early: نشان دهنده ی تکثیر ویروس هستند.
 - ۳) آنتی ژن های late: آنتی ژن های مرحله ی آخر که اکثرا ساختمانی ویروس هستند.
- نکته:** اگر Ag های early و late را تشخیص دهیم ویروس در مرحله ی تکثیر قرار دارد و اگر Ag های مرحله ی latent را تشخیص دهیم ویروس مخفی شده است و احتمال ایجاد لنفوما خیلی زیاد است.
- پس این ویروس خیلی ساده است و ممکن است در بعضی افراد هیچ بیماری ایجاد نکنند و افراد خیلی سریع خوب شوند ولی در بعضی افراد ایجاد lymphoma میکنند.

سیتومگالوویروس‌ها (CMV):

این ویروس از ۳ جنبه اهمیت دارد.

(۱) congenital infectionها: عفونت های مادر زادی که در جنین ایجاد میشود. یکی از عفونت هایی است که قابلیت انتقال از طریق جفت را دارد و در ۳ ماهه ی اول حاملگی میتواند روی مغز/چشم/سیستم قلب و عروق و سایر ارگان ها تاثیر بگذارد و ایجاد نقص مادرزادی کند.

- بچه ای که با CMV به دنیا میاید (در ۳ ماهگی ویروس را از طریق جفت از مادر دریافت کرده باشد) ممکن است تا ۲ سالگی هیچ علامتی نداشته باشد اما بعد از ۲ سالگی و حتی در سن بلوغ عوارض شروع میشود که شامل: کری (hearing loss)/مشکلات چشمی مثل آب مروارید و گلوکوما/مشکلات مغزی هستند.

(۲) organ transplantation: در پیوند باید حتما قبل از عمل ارگان فرد دهنده و گیرنده از نظر وجود ویروس CMV مورد بررسی قرار بگیرد. باید تست PCR انجام شود تا اگر ویروسی مخفی است هم مشخص شود و پیوند پس زده نشود. (۹۰٪ پس زدن پیوند مغز استخوان به دلیل این ویروس است)

(۳) infectious mononucleosis: این ویروس هم میتواند مثل EBV علائم ایجاد کند.

- در افراد نرمال نیز این ویروس مثل EBV عمل میکند و ایجاد infectious mononucleosis کند که دقیقا علائم مثل علائم ویروس EBV است مثلا تورم غدد لنفاوی را داریم.
- در افراد با سیستم ایمنی تضعیف شده ویروس CMV خیلی مشکل ایجاد میکند به خصوص در افرادی که پیوند گرفتند-افرادی که تومور دارند یا افراد ایدزی.
- بعد از شیمی درمانی افراد خیلی مستعد گرفتن CMV و مشکلات بعد از آن هستند.
- یکی از مواردی که در افراد ایدزی باعث مرگ میشود CMV است که معمولا ایجاد ذات الریه ی شدید و پس از آن مرگ میکند.

انتقال:

این ویروس از راه های زیر انتقال پیدا میکند:

- (۱) تماس مستقیم و بزاق
- (۲) از مادر به بچه از طریق شیر دادن
- (۳) خون و فراورده های خونی

درمان:

معمولا داروی گان سیکلوویر استفاده میشود.
در افراد با نقص ایمنی داروی فوسکارنت استفاده میشود.

هرپس ویروس تیپ ۶:

این ویروس در T cell ها مخفی میشود. عامل بیماری روزئولا اینفنتوم (بیماری ششم) است. در این بیماری بچه تب میکند و روی پوستش راش هایی ایجاد میشود.

هرپس ویروس تیپ ۷:

در T cell ها مخفی میشود. هنوز بیماری خاصی به آن نسبت داده نشده.

هرپس ویروس B (ویروس هرپس میمون):

مثل تبخال است که در دهان میمون ظاهر میشود؛ پس بزاق میمون پر از ویروس است و اگر میمون آلوده ای شخصی را گاز بگیرد ویروس وارد خون و در نهایت وارد مغز و سلول های عصبی فرد میشود که بعداً به meningoencephalomyolysis (تمام سلول های عصبی را درگیر میکند و باعث التهاب آنها میشود) تبدیل میشود. مرگ و میر در این مورد حدود ۷۰٪ است. ضایعات این ویروس در دهان میمون است.

جلسه ششم - دکتر سروری

هیپاتیت: التهاب کبد که معمولا همراه با بزرگ شدن و تورم کبد و آسیب به سلول های کبدی هست.

علائم بالینی اصلی: ابتدا زردی در سفیدی چشم

پاراکلینیکی: ظهور مارکر های ویروسی خاص هر ویروس (مثلا IgM و IgG ضد ویروس هیپاتیت A در آلودگی با HAV) و بالا رفتن آنزیم های کبدی در سرم به دلیل آسیب سلول های کبدی

هیپاتیت ممکن است self-limited باشد یعنی علائم بالینی دیده شود و خودش بهبود پیدا کند. ممکن هم هست مزمن شود. یعنی ویروس درون سلول های کبدی باقی می ماند و در دراز مدت منجر به فیبروز، سیروز و در نهایت سرطان کبد می شود. ممکن است بیمار chronic carrier باشد یا chronic active carrier. Chronic carrier ها (که بهشون healthy carrier هم گفته میشه)، تعداد ویروس کمی در سرم خود دارند، مشکل بالینی خاصی ندارند معمولا به صورت اتفاقی تشخیص داده می شوند (برای جراحی یا انتقال خون) به جز هیپاتیت B که ممکن است در دراز مدت منجر به HCC بشه، بقیه در دراز مدت مشکلی ایجاد نمیکنند. (استاد جلوتر می فرمایند که HCV هم می تواند باعث سرطان کبد شود!!) در Chronic active ها، دائما سلول های آلوده به ویروس توسط سلول های ایمنی (CTL) از بین میروند و با سلول های سالم جایگزین میشوند که در دراز مدت منجر به فیبروز، سیروز و سرطان کبد می شود. ورود ویروس و تکثیرش در بدن میتواند بدون علامت باشد یا این علائم را داشته باشد: کسالت، بی اشتها، تهوع، درد های شکمی، و زردی. اگر خیلی شدید باشد، ایجاد هیپاتیت برق آسا fulminant میکند که بیشتر از نیمی از سلول های کبدی در اثر پاسخ های شدید سلول های T از بین میروند و می تواند موجب مرگ شود که البته این وضعیت نادر است.

بعد از ورود ویروس به بدن، یک دوره ی کمون داریم که بر اساس نوع ویروس متفاوت هست. علائم اولیه رو می توان در این دوره دید؛ مثل زردی، تب، rash پوستی، آرتريت، تیره شدن ادرار، کم‌رنگ شدن مدفوع، anorexia، malaise، nausea، درد یک چهارم فوقانی و راست شکم (محل کبد) و خارش. ممکن است موجب acute fulminant hepatitis شود که به دلیل آسیب شدید سلول های کبدی در اثر پاسخ های شدید سیستم ایمنی هست. پس ایمونوپاتولوژیک هست.

عوامل مختلفی می توانند باعث آسیب به کبد شوند و باعث هیپاتیت شوند. عوامل غیر عفونی شامل: داروها، الکل، مواد شیمیایی، سم ها و توکسین ها، بعضی از بیماری های خود ایمنی، حتی سنگ های کیسه ی صفرا اگر اختلال در دفع صفرا ایجاد کنند علائم هیپاتیت را بروز می دهد، عوامل عفونی شامل: ویروس ها (عمدتا) و ندرتا باکتری هایی مثل لپتوسپیرا (Leptospira). انگل ها نیز ممکن است کبد را درگیر کرده و علائم هیپاتیت را ایجاد کنند.

ویروس ها را میتوان به دو دسته تقسیم کرد:

1. ویروس هایی که سلول های هدف اصلی آن ها سلول های کبدی هستند: ویروس هیپاتیت A,B,C,D,E

2. ویروس هایی که بافت هدف اصلی آن ها کبد نیست ولی میتوانند سلول های کبدی را هم در بعضی از افراد (در موارد شدید بیماری یا در افراد immunosupressed) درگیر کنند: مثل تب زرد (که البته کبد رو به صورت اختصاصی درگیر میکنه!!!!) ، CMV, EBV, HSV, Rubella virus, Echovirus ها، ویروس هایی مثل Marburg، واریسلا، آدنووایروس ها، Coxsackie و Entervirus ها.

- هپاتیت ویروسی علت عمده ی سرطان کبد و همچنین شایع ترین علت پیوند کبد است.

انواع ویروس های هپاتیت:

روش انتقال:

هپاتیت A,E : مدفوعی-دهانی

هپاتیت B,C,D : blood born هست. از طریق جنسی، مادر به نوزاد، خون و فرآورده های خونی، پوست آسیب دیده و مخاطات

Envelope:

هپاتیت A,E فاقد غشا (envelope) هستند در نتیجه مقاومتشان نسبت به عوامل محیطی بیشتر است.

پایداری:

هپاتیت A,E نسبت به حرارت و اسید مقاوم

هپاتیت B,C,D غشا دارند در نتیجه حساس تر هستند. هپاتیت B,D مقاومتر از C خیلی بیشتره

هپاتیت B به اتر مقاوم هست ولی C حساس هست.

بیماری مزمن:

هپاتیت A,E موجب بیماری مزمن نمی شوند. معمولاً بهبودی حاصل شده و ویروس از بدن پاک میشود. در موارد کمی منجر به مرگ میشود.

هپاتیت B,C,D می توانند بیماری مزمن ایجاد کنند و تا آخر عمر در بدن فرد باقی بمانند. هم برای خود فرد مشکل ایجاد می کنند و هم فرد را به منبعی برای انتقال و پخش ویروس در جامعه تبدیل می کنند.

هپاتیت A :

-هپاتیت عفونی

-از خانواده ی picornaviridae جنس hepatovirus

-بدون غشا

-20 وجهی . جزو ویروس های کوچک هست

-اندازه ی ژنوم 7 تا 8 Kb

- ژنوم RNA خطی تک رشته ی Sense+ (+ssRNA linear). در نتیجه ژنوم عفونی هست. یعنی اگر ژنوم تنها را وارد سلول کنید ایجاد هپاتیت میکند.

-مقاوم به اتر 20٪، PH=1 در دوساعت، حرارت 60 درجه در یک ساعت(که معمولا ویروس ها رو غیر فعال میکنه)، در 20- درجه سانتی گراد سال ها میتواند عفونت زایی خودش را حفظ کند. در فاضلاب چندین ماه عفونی باقی می ماند.

-غیر فعال کردن از طریق اتوکلاو (121 درجه 20 دقیقه)، جوشاندن 5 دقیقه، حرارت خشک (180 درجه یک ساعت)، اشعه ی UV، فرمالین و کلرین . غذا اگر یک دقیقه در 85 درجه قرار بگیرد ویروسش غیرفعال میوه. مایع سفیدکننده ی خانگی برای پاک کردن سطوح

-تروپیسم ویروس به سلول ، عمدتا به وسیله ی رسپتورها مشخص میشود و بیان یک رسپتور بر روی سلول، گرایش آن ویروس و قابلیت تکثیر آن در سلول را مشخص میکند. ساختار این رسپتور در افراد مختلف متفاوت است. احتمالا snpهایی در رسپتور¹ وجود دارند و افراد مختلف با توجه به آن ساختاری از این رسپتور که دارند ممکن است بیماری در بدن آن ها شدید یا ضعیف بروز کند. احتمالا ساختار رسپتور، قابلیت اتصال ویروس به رسپتور را تحت تاثیر قرار میدهد. ساختارهایی که با ویروس به خوبی interact میکنند ، ویروس راحت تر وارد سلول شده و در نتیجه بیماری شدیدتری ایجاد می کند و ساختارهایی از رسپتور که interaction مناسبی با ویروس برقرار نمیکنند، قابلیت ورود ویروس کمتر است و بیماری خفیف تر میشود.

-رسپتور آن HAVCR-1 است (HAV Cell Receptor 1 glycoprotein) که روی سلول های کبدی و سلول های T بیان می شود. نام دیگر آن، TIM-1 (T-cell immunoglobulin and mucin domain protein) است.

-برخلاف سایر picornavirus ها، سایتولیتیک نیست و پس از تکثیر درون سلول، با آگزوسیتوز خارج میشود. در واقع ویروس هپاتیت A در سلول کبدی تکثیر میشود بدون اینکه CPE(cytopathic effect) مشخصی به وجود آورد. لیز سلول های کبدی احتمالا ایمونوپاتوژنز هست و وابسته به پاسخ های سیستم ایمنی. اینترفرون، NK cells و CTL برای

منظورش توی ژن رسپتوره احتمالا دیگه¹

حذف ویروس از بدن لازم هستند. همچنین آنتی بادی، کمپلمان و مکانیزم های وابسته به آنتی بادی (antibody dependent cellular cytotoxicity) نیز حذف ویروس از بدن را تسهیل میکنند.

-زردی ایجاد شده در بیمار، ابتدای ورود ویروس به بیمار و همزمان با تکثیرش اتفاق نمی افتد. بلکه همزمان با پاسخ های ایمنی اتفاق می افتد. آسیب هایی که در کبد افراد آلوده به هپاتیت A دیده میشه بسیار شبیه به آسیب های ناشی از هپاتیت B هست به طوری که از نظر بافت شناسی قابل تمایز نیستند. مشخص شده که آسیب های کبدی در هر دو ایمونوپاتوژنز هست.

-افرادی که به هپاتیت A مبتلا می شوند، اغلب بهبود می یابند و تا آخر عمر نسبت به هپاتیت A مقاوم هستند. چون این ویروس با اینکه ژنوتیپ های متفاوت داهه، یک سروتیپ بیشتر نداهه!!

-دوره ی کمون (incubation period): از زمانی که ویروس وارد بدن میشود تا زمانی که علائم بروز پیدا میکند، 10 تا 50 روز (متوسط 1 ماه) هست.

-سرانجام بیماری(از نظر اینکه بالینی بشه یا نشه) در افراد مختلف متفاوت هست. با توجه به اینکه آسیب سلول های کبدی ناشی از پاسخ های سیستم ایمنی هست، افرادی که پاسخ ایمنی قوی تری دارند، احتمال بالینی شدن بیماری در آن ها بیشتر است. در بزرگسالان پاسخ ایمنی قوی تر و شدید تر از بچه هاست. پس بیماری در بچه های عمدتاً subclinical هست و بالینی شدن بیماری و زردی کمتر دیده می شود. برعکس در بزرگسالان به تعداد کمتری subclinical هست و بالینی شدن بیماری و زردی در آن ها بیشتر است که به دلیل پاسخ های قوی تر سیستم ایمنی هست.

-بیشتر 98٪ افراد بهبودی کامل پیدا میکنند و هیچ مشکلی پیدا نمی کنند. (هپاتیت A و E بیماری مزمن نمی دهند و ویروس کامل از بدن پاک میشه.)

-اگر پاسخ ایمنی شدید باشد، افراد مبتلا به هپاتیت برق آسا میشوند که مرگ و میر زیادی دارد. پس در بچه ها احتمال fulminant hepatitis خیلی کمه (1 در هزار نفر) و در بزرگسالان 0.3 تا 2.1٪ بعد از ابتلا به هپاتیت A ممکن است دچار هپاتیت برق آسا شوند.

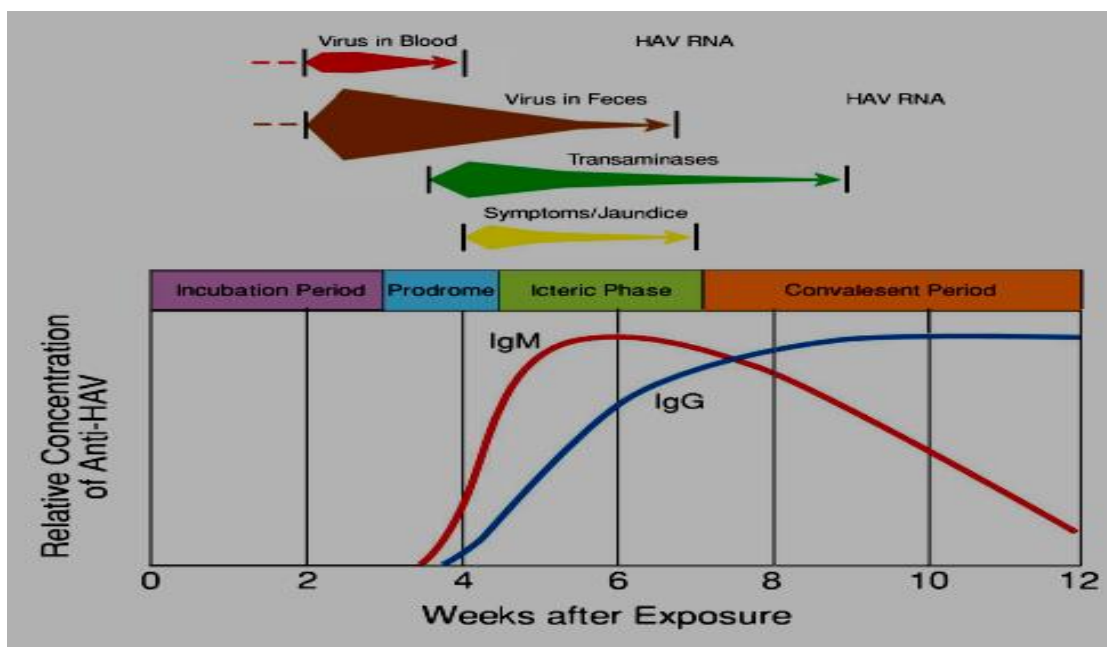
Outcome	Children	Adults
Inapparent (subclinical) infection	80–95%	10–25%
Icteric disease	5–20%	75–90%
Mortality(fulminant hepatitis)	0.1%	0.3–2.1%

-ابتدا IgM تولید می شود و بعد از دو سه ماه تیتزش پایین می آید و قابل detect نیست. IgG با یک تأخیر تولید می شود و آرام آرام زیاد می شود ولی معمولا تا آخر عمر در سرم باقی می ماند و دال بر عفونت گذشته است.

-ابتدا ویروس هم در خون و هم در مدفوع دیده می شود. (ویروس های توی کبد از طریق صفرا وارد مدفوع میشن)

-آنزیم های کبدی با یک تأخیری زیاد می شوند. و همچنین علائم. پس در زمان تکثیر ویروس، علائمی دیده نمی شود. علائم بالینی و افزایش آنزیم های کبدی همزمان با ظهور پاسخ های ایمنی دیده می شود. پس این افراد قبل از بروز علائم بالینی، عفونی هستند و ویروس را در مدفوع خود دفع می کنند. یکی دو هفته قبل از علائم بالینی تا یکی دو هفته بعد از علائم بالینی، ویروس در مدفوع مشاهده می شود.

-تشخیص بر اساس مارکر های سرمی: IgM نشان دهنده ی عفونت اخیر هست و IgG دال بر عفونت گذشته هست. افزایش 4 برابری تیتتر IgG در دو نمونه ی سرم به فاصله ی 4 هفته نیز دال بر عفونت اخیر هست.



-چون ژنوم ویروس RNA هست، با RT-PCR (در نمونه ی مدفوع) میتوانیم ژنوم ویروس را تشخیص دهیم . همچنین برای تشخیص ویروس های گوارشی، می توان از میکروسکوپ الکترونی استفاده کرد(اگر ضروری باشه)

-انتقال: مدفوعی دهانی. میتواند شخص به شخص باشد یا در اثر مصرف آب و غذای آلوده. خیلی جاها آب رودخانه ها و دریاها با فاضلاب آلوده میشه و خیلی از غذاهای دریایی ممکنه آلوده به ویروس های گوارشی مثل هپاتیت A بشن که مصرفشون به صورت نیم پز باعث انتقال ویروس به انسان میشود (ویروس مقاومی هم هست!)

-با اینکه ویرمی اتفاق می افتد اما احتمال انتقال ویروس از طریق خون خیلی کم هست و ویروس blood borne محسوب نمی شود چون در فاز ویرمی، فرد بیمار هست و احتمال اینکه خون بدهد خیلی کم است. اما اگر در فاز ویرمی، انتقال خون یا needle stick اتفاق بیوفتد، احتمال انتقال وجود دارد.

-انسان تنها میزبان ویروس هست.

-کنترل: از آلودگی آب و غذا با فاضلاب باید جلوگیری شود. شستن مناسب دست ها به خصوص در مهد کودک ها و بیمارستان هایی که بیماران روانی دارند یا جاهایی که افراد به بهداشت فردی توجه نکنند بسیار مهم است. کلرینه (chlorine) کردن مناسب آب آشامیدنی ویروس را غیر فعال می کند.

-واکسن دارد. واکسن در واقع ویروس غیر فعال شده با فرمالین است. در برنامه ی واکسیناسیون عمومی کشور ما قرار ندارد. کسانی که میخواهند به مناطق اندمیک سفر کنند میتوانند واکسن بزنند. افرادی که مبتلا به هپاتیت B و C مزمن هستند و با ویروس هپاتیت A برخورد نکرده اند بهشون واکسن میزنیم چون خودشون کبدشون مشکل داره، اگر مشکل دیگه ای هم روش سوار بشه، مشکلات خطیری براشون به وجود میاره.

-ایمونوگلوبولین هم هست. بعد از برخورد، در مواردی که لازم باشد میتوانیم ایمونوگلوبولین تزریق کنیم تا جلوی ایجاد عفونت را بگیرد. مثلا در افراد مبتلا به هپاتیت B یا C که با ویروس هپاتیت A برخورد میکنند نهایتا تا 14 روز بعد از برخورد یا ویروس میتونیم از ایمونوگلوبولین استفاده کنیم.

-در شیراز در بین افراد سالم، 66٪ سابقه ی برخورد با هپاتیت A را داشتند و 13.4٪ با هپاتیت E برخورد داشتند.

-هند، افغانستان و پاکستان شیوع بالا. ایران شیوع متوسط

هپاتیت B :

-هپاتیت سرمی

- خانواده ی hepadnaviridae

جنس Avihepadnavirus : فقط پرندگان را آلوده می کند. شامل گونه های Duck hepatitis B virus(DHBV) و Heron hepatitis B virus(HHBV)

جنس Orthohepadnavirus : پستانداران را آلوده می کند. شامل گونه های Ground squirrel hepatitis virus(GSHV) و Hepatitis B virus(HBV) و Woolly و Woodchuck hepatitis virus (WHV) و monkey hepatitis B virus(WHMBV)

-دومین عامل سرطان زا بعد از تنباکو

-50 درصد افراد seropositive هستند، 5 تا 15 درصد افراد کرونیک هستند (career): یعنی 50٪ افراد سابقه ی برخورد با ویروس رو دارن که 5 تا 15 درصدشون به صورت کرونیک مبتلا هستن، بقیه شون خوب شدن.

-ویروس کروی و غشا دار هست. در غشا HBs antigen و چربی ای که از دستگاه گلژی میگیرد وجود دارد.

-اندازه ویروس 42 نانومتر

-ژنوم DNA حلقوی دو رشته ای ناقص. 3.2 کیلوباز. یکی از رشته ها حلقه ی کامل دارد (رشته ی منفی) و دیگری حلقه ی ناقص (رشته ی مثبت) که تقریباً 50-60٪ کامل شده است. برای شروع تکثیر و رونویسی، ابتدا باید رشته ی ناقص، کامل شود.

-تکثیر از طریق RNA ی حدواسط و به کمک آنزیم RT اتفاق می افتد. چون سلول RT ندارد، ویروس هم این آنزیم را کد میکند و هم همراه خودش دارد و وارد سلول میکند.

-تکثیر HIV به کمک یک DNA ی حدواسط و آنزیم RT هست.

-ایجاد بیماری مزمن میکند که در بعضی از افراد منجر به فیبروز، سیروز و سرطان میشود.

-تروپیسیم اصلیش هپاتوسیت های کبد انسان و دیگر پریمات ها است.

-سلول ها علاوه بر تکثیر ویروس، HBs antigen نیز تولید میکنند که به صورت ذرات کروی و فیلامانی از هپاتوسیت ها خارج شده و وارد سرم میشود و قابل تشخیص هست. شاید در پاتوژنز ویروس و مقابله با سیستم ایمنی نقش داشته باشند.

-با اینکه غشا دارد، نسبت به اتر، PH پایین، فریز کردن و حرارت ملایم مقاوم هست. در نتیجه انتقال، به صورت شخص به شخص و همچنین در اثر آلودگی سطوح اتفاق می افتد.

-غیرفعال کردن ویروس روی سطوح با سفیدکننده های خانگی 5٪ فوق العاده مناسب هست.

-پروتئین های ویروسی: HBs Ag (hepatitis B surface antigen) که به صورت گلیکوپروتئین روی غشای

ویروس مشاهده می شود که به صورت large, medium, small نام گذاری میشه. Core ویروس را HBC Ag

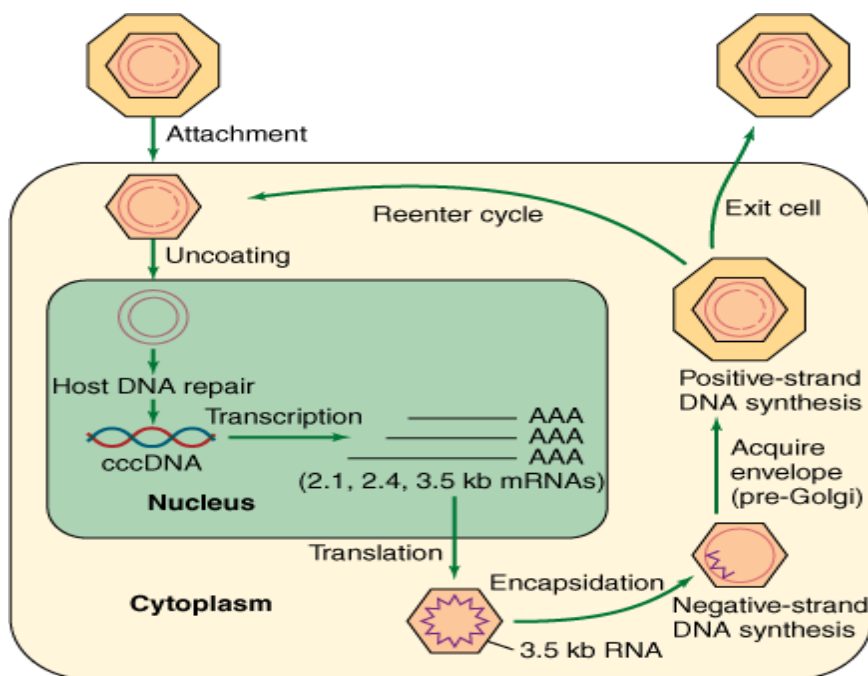
تشکیل می دهد. RT هم DNA polymerase هست هم فعالیت RNase H activity دارد. و primer پروتئین که نقش primer را هنگام تبدیل RNA ویروس به DNA بازی می کند.

-رسپتور: sodium taurocholate cotransporting polypeptide

- تکثیر: HBs Ag به رسپتور متصل میشود و ویروس وارد سلول شده و uncoating اتفاق می افتد. ژنوم کامل شده و درون هسته ی سلول به صورت cccDNA (covalently closed circular DNA) در می آید. این cccDNA به

صورت یک کروموزوم (مینی کروموزوم super coiled) عمل کرده و RNA polymerase 2 سلولی از آن نسخه برداری می کند و mRNA هایی با اندازه های مختلف (2.1 و 2.4 و 3.5 کیلوباز) تولید می شود. این mRNA ها وارد سیتوپلاسم شده و توسط ریبوزوم تبدیل به پروتئین (HBS Ag, HBC Ag, RT, primer protein, X protein) می شوند. کپسید تشکیل می شود. mRNA بزرگتر (3.5 کیلوباز) به عنوان پیش ژنوم (pre-genum) نیز عمل می کند. RT و RNA وارد کپسید شده و RT از روی RNA شروع به سنتز DNA می کند. یک رشته DNA ی کامل sense - تولید می شود و سپس رشته ی دوم (sense +) را سنتز می کند و احتمالاً به دلیل تموم شدن dNTP رشته کامل نمی شود. HBS Ag روی غشای گلژی قرار میگیرد، کپسید وارد دستگاه گلژی شده به صورت Bud از گلژی جوانه میزند و وارد سیتوپلاسم شده و با اگزوسیتوز از سلول خارج می شوند. (سیتولیتیک نیست)

* پاور: ژنوم ویروس میتونه با ژنوم میزبان ادغام بشه*



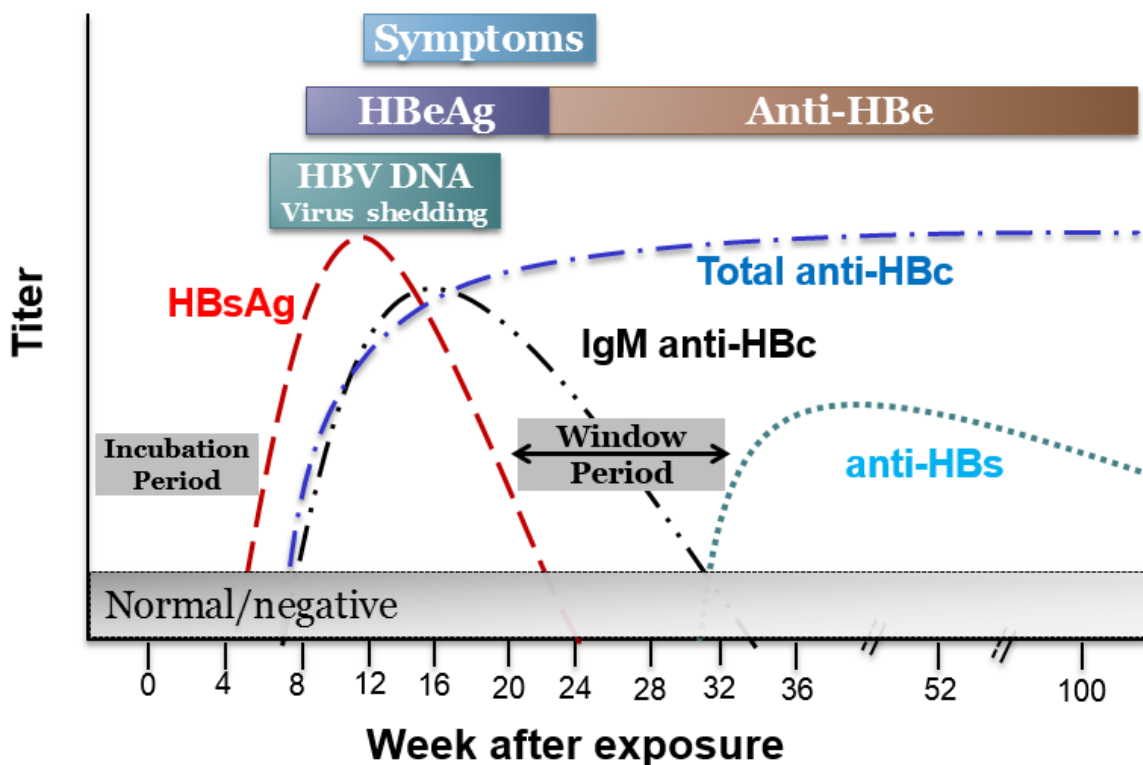
- در 95٪ بزرگسالان و 10-15٪ بچه ها بعد از آلودگی با ویروس HBV، سیستم ایمنی ویروس را از بدن پاک کرده و فرد کاملاً بهبود می یابد و seropositive می شوند و دچار بیماری مزمن نمی شوند. 90٪ بچه ها و 5٪ بزرگسالان دچار بیماری مزمن می شوند. (چون پاسخ ایمنی بزرگسالان شدیدتر است) پس سن نقش مهمی دارد. از بین بیماران مزمن، یک دسته healthy carrier هستند و یک دسته chronic active که دسته ی دوم در طولانی مدت ممکن است دچار سیروز، فیبروز و سرطان شوند. (البته استاد چند دقیقه بعد میگه هر دو گروه میتونن به سمت سیروز برن!!) علت ایجاد سرطان: 1- التهاب مزمن و دراز مدت 2- تخریب زیاد و متعاقب آن، regeneration زیاد سلول های کبدی که احتمال به وجود آمدن سلول هایی که دچار موتاسیون هستند به صورت بالقوه میتوانند باعث سرطان شوند را

زیاد می کند. 3- پروتئین X که با پروتئین های سلولی تداخل ایجاد میکند و با فعال کردن یا از کار انداختن آن ها، در ایجاد سرطان مشارکت میکند.

- دوره ی انکوباسیون: 45 تا 160 روز (گاهاً تا 6 ماه!!)

-بیماری بالینی در بچه های زیر 5 سال 10٪ و در افراد بالای 5 سال 30-50٪ هست که باز هم نشان دهنده ی اهمیت سن و شدت پاسخ ایمنی است. هپاتیت برق آسا نیز در 0.5 تا 1٪ موارد اتفاق می افتد. بیماری مزمن در بچه ها 30-90٪ و در بزرگسالان 2-10٪ اتفاق می افتد. پس هرچه سن بالاتر می رود، احتمال بیماری مزمن کمتر شده و احتمال بیماری بالینی بیشتر می شود. (کشت خودشو از بس اینو گفت!)

-پس از دوره ی کمون، اولین مارکری که در سرم بالا می رود، HBS Ag است. بعد از آن، ژنوم ویروس با PCR قابل detect می شود. سپس HBe Ag در سرم پدیدار می شود. (HBe Ag توسط سلول کد میشه ولی در ساختار سلول وجود نداره و در سرم قابل detect هست.) و بعد علائم را در بیمار میتوان مشاهده کرد. بعد از HBS Ag ، آنتی بادی ضد core ویروس (IgM anti-HBc) بالا می رود و بعد از مدتی کم می شود. بعد از آن Total anti-HBc زیاد می شود که عمدتاً IgG هست. اگر بهبودی و ریکواری حاصل شود، HBS Ag منفی می شود و بعد از یک دوره ی پنجره یا window period ، anti-HBs مثبت می شود. پس اگر بعد از 6 ماه، HBS Ag در سرم وجود داشت، نشانه ی مزمن شدن بیماری است.



- در window period نه HBs Ag در سرم فرد دیده می شود و نه anti-HBs .

- **HBs Ag** مارکری بسیار بسیار کاربردی برای تشخیص مزمن شدن بیماری است. سرم فردی که مبتلا به هیپاتیت B مزمن است، **HBs Ag +** باقی می ماند و هیچگاه **anti-HBs Ab** تولید نمی کند. پس اگر فردی به فاصله ی 6 ماه **HBs Ag+** بود، مبتلا به فرم مزمن بیماری است. ولی اگر **anti-HBs** آنتی بادی **detect** شد، نشان دهنده ی ریکواری یا ایمنی است.

- **IgM anti-HBc** دال بر عفونت اخیر یا حاد است. **IgG anti-HBc** دال بر عفونت گذشته یا مزمن است.

- **HBe Ag** دال بر تکثیر ویروس است. یعنی زمانی که تکثیر ویروس در بدن زیاد است و وضعیت بیمار مساعد نیست، این آنتی ژن از سلول های کبدی ترشح میشود و در سرم قابل **detect** است. اگر **anti-HBE** مثبت شد نشان دهنده ی این است که ویروس در حال تکثیر است ولی به میزان خیلی کم و وضعیت بیمار مناسب است. (البته تو اسلاید نوشته Virus no longer replicating. However, the patient can still be positive for HBsAg which is (made by integrated HBV.

- برای پیگیری روند درمان، **load** ویروس مارکر مناسبی است. همچنین از این مارکر برای تفکیک **healthy carrier** ها از **chronic active** ها استفاده می شود.

Test Result	Interpretation
HBsAg (-) Total anti-HBc (-) anti-HBs (-)	Susceptible
HBsAg (-) Total anti-HBc (+) anti-HBs (+)	Immune due to natural infection
HBsAg (-) Total anti-HBc (-) anti-HBs (+)	Immune due to hepatitis B vaccination
HBsAg (+) Total anti-HBc (+) IgM anti-HBc (+) anti-HBs (-)	Acutely infected
HBsAg (+) Total anti-HBc (+) IgM anti-HBc (-) anti-HBs (-)	Chronically infected
HBsAg (-) Total anti-HBc (+) anti-HBs (-)	Four interpretations possible 1. Recovering from acute HBV infection 2. Distantly immune and test not sensitive enough to detect very low level of serum anti-HBs 3. Susceptible with a false positive anti-HBc 4. Chronic HBV infection with rare circumstance where HBV does not produce detectable HBsAg

-انتقال: جنسی، خون و فرآورده های خونی، needling، مخاطات، پوست آسیب دیده و همچنین از مادر به جنین قبل، حین و بعد از تولد، تماس نزدیک که موجب exchange ترشحات واژینال، semen و بزاق شود.

- دارو: قبلا از INFA و peg INFA استفاده می شد اما الان از مشابهات نوکلئوزیدی مانند Lamivudine، Adefovir، Entecavir، Telbivudine، Tenofovir برای درمان استفاده می شود.

-واکسن دارد که در کشور ما در بدو تولد، یک ماهگی و 6 ماهگی تزریق می کنند. افراد high risk از جمله کادر پزشکی باید تیتراژ آنتی بادی شون رو اندازه بگیرند و اگر کمتر از 10 بود به دز booster بزنند. 5 تا 10٪ افراد non responder هستند یعنی هرچقدر واکسن به فرد بزنید، هیچ وقت anti-HBs Ab در بدنش ساخته نمی شود.

-افرادی که تیتراژ آنتی بادی آن ها منفی است یا پایین است، اگر با وپروس برخورد کنند باید علاوه بر واکسن، ایمونوگلوبولین هم دریافت کنند.

-پیشگیری: اسکرین کردن خون و فرآورده های خونی و کنترل کردن ارگان های پیوندی

هیپاتیت C :

-علت 90٪ هیپاتیت های NANB(non A non B)

- خانواده ی flaviviridae جنس Hepacivirus

- برخلاف سایر ویروس های خانواده ی flaviviridae که ARthropod-Born virus (ARBO virus) هستند، این ویروس ARBO نیست و از طریق خون و فرآورده های خونی و needle stick منتقل می شود.

-غشا دار

-30 تا 50 نانومتر

- ژنوم RNA تک رشته ی مثبت به اندازه ی 10 کیلوباز. وارد سلول که شد روی ریبوزوم نشسته و تبدیل به پلی پروتئین می شود که توسط آنزیم های سلولی یا ویروسی شکسته شده و به پروتئین های مختلف تبدیل می شود. 10 پروتئین کد میکند شامل گلیکوپروتئین های E1 و E2 که روی غشای ویرس قرار دارند و در ورود و اتصال ویروس به رسپتور های سلول نقش دارند. پروتئین دیگر، RNA dependent RNA polymerase هست که میزان fidelity آن کم است و میزان خطای آن زیاد است که باعث می شود پروتئین های ویروس به خصوص E1,E2 به شدت هنگام تکثیر ویروس تغییر پیدا کنند و این اتفاق، ساخت واکسن علیه هیپاتیت C را مشکل کرده است. (antigenic variability)

- 6، 7 تا ژنوتیپ و تعدادی سروتیپ دارد.

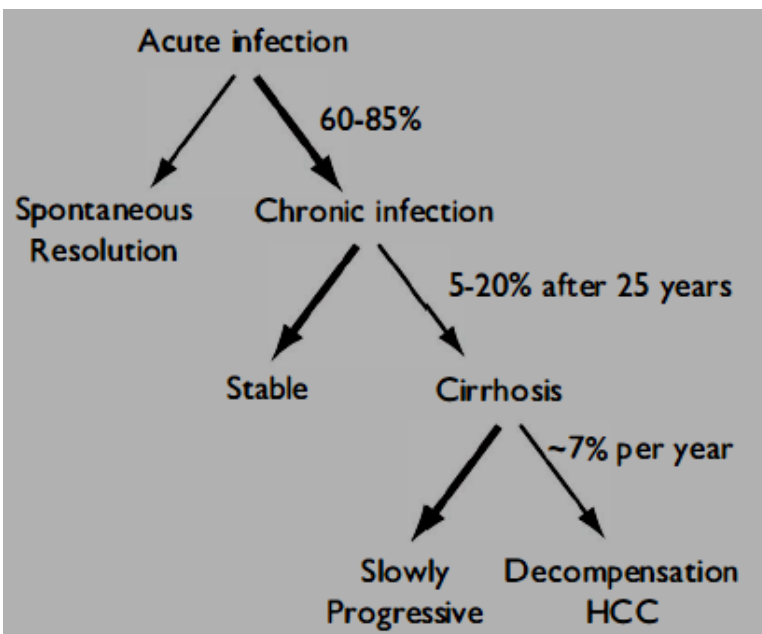
-حدود 6، 7 تا مولکول مختلف در سطح هیپاتوسیت وجود دارد که به عنوان رسپتور، کو رسپتور یا attachment factor برای ورود ویروس هیپاتیت C به سلول های کبدی عمل میکنند. شامل: گلیکوزآمینو گلیکان، LDL receptor، CD81، scavenger receptor BI (SR-BI)، claudin-1 و occludin. پس سلولی مستعد آلودگی به ویروس هیپاتیت C است که این مولکول ها را در سطح خود بیان کند.

-ویروس به صورت اندوزوم وارد سلول میشود، uncoating اتفاق می افتد و ژنوم آزاد می شود. ژنوم + sense است، پس روی ریبوزوم می نشیند و تبدیل به پلی پروتئین می شود که این پلی پروتئین توسط آنزیم های سلولی یا ویروسی به پروتئین های مختلف تبدیل میشود. پس ژنوم تکثیر می شود، پروتئین های ویروسی ساخته می شوند، کپسید تشکیل می شود و در نهایت ویروس از غشای سلول جوانه زده و با اگزوسیتوز خارج می شود.

- هیپاتیت C ایجاد عفونت مزمن میکند که در طولانی مدت میتواند منجر به فیبروز، سیروز و سرطان کبد(به دلیل التهاب طولانی مدت و regeneration زیاد در طولانی مدت) شود.

-هیپاتیت C سیتولیتیک نیست و خود ویروس آسیب کبدی ایجاد نمی کند. پاسخ های ایمنی منجر به آسیب سلول های کبد می شود.

- آنتی بادی های ضد ویروس هیپاتیت C protective نیستند و اگر فردی بهبود یافت، امکان ابتلای مجدد او به بیماری وجود دارد.



- 60 تا 85٪ بیماران دچار فرم مزمن می شوند و حدود 15 تا 40٪ موارد منجر به spontaneous resolution می شود. بیشتر افرادی که دچار هیپاتیت C مزمن هستند، stable هستند و مشکل و علائمی ندارند اما 5 تا 20٪ افراد بعد از 25 سال ممکن است دچار سیروز شوند و 7٪ از افراد مبتلا به سیروز در سال ممکن است به سرطان کبد دچار شوند.

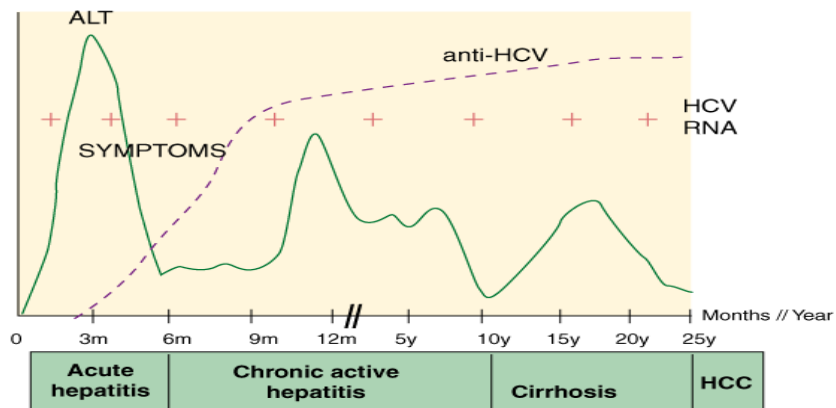
- بیماری بالینی: 30 تا 40٪. پس در بسیاری از موارد عفونت، فرد متوجه بیماری نمی شود.

Incubation period	15–160 days (avg. 50)
Clinical illness	30-40%
Acute case-fatality rate (fulminant hepatitis)	0.5-1%
Chronic hepatitis	70-85%
Spontaneous clearance	15-30%

- معمولا بیشتر از 15 سال و گاهی وقت ها تا 30 40 سال طول می کشد تا هپاتیت C مزمن تبدیل به سیروز و سرطان شود.

- با تکثیر ویروس و پاسخ های سیستم ایمنی و در نتیجه آسیب کبد، آنزیم ALT در سرم زیاد می شود. با فاصله ی 4 هفته، آنتی بادی در سرم فرد ظاهر می شود که از آن برای تشخیص عفونت مزمن استفاده می شود. (چون با تاخیر تولید می شود، کاربردی در تشخیص عفونت حاد ندارد).

- تکثیر ویروس در بدن و میزان ALT در سرم fluctuation دارند. بعضی وقت ها تکثیر ویروس زیاد می شود، آسیب کبد زیاد شده و ALT زیاد می شود و گاهی برعکس، تکثیر ویروس کم شده، آسیب کم می شود و ALT پایین می آید. به همین دلیل در افراد مشکوک، اگر میزان ALT سرم پایین بود و تست RT PCR برای ویروس نیز منفی بود، آزمایش ها را دو ماه بعد تکرار میکنیم چون ممکن است نمونه گیری زمانی انجام شده باشد که تکثیر ویروس و میزان ALT پایین بوده است.



- مثبت شدن تست آنتی بادی نشان دهنده ی ابتلا به عفونت مزمن یا بهبودی است. اگر آنتی بادی مثبت بود، RT-PCR انجام می دهیم؛ اگر مثبت بود دال بر عفونت مزمن است و اگر منفی بود یعنی فرد clear کرده است. افرادی که ضعف سیستم ایمنی دارند ممکن است اصلا آنتی بادی تولید نکنند. در افراد تحت دیالیز نیز ممکن است آنتی بادی قابل detect نباشد.

- **genotyping** هم برای ویروس انجام می شود چون برخی ژنوتیپ ها نسبت به درمان مقاوم ترند مانند ژنوتیپ 1 و 4 که **prognoses** بدتری دارند و برخی دیگر نسبت به درمان حساس ترند مانند 2 و 3. برای ژنوتیپ ها حساس، دوره 6 ماهه ی **peg-INF** کفایت می کند اما افراد مبتلا به ژنوتیپ های مقاوم با یک سال تحت درمان با **peg-INF** و **Ribavirin** قرار بگیرند.

- **Load** ویروس برای پیگیری روند درمان اندازه گیری می شود. **Load** را قبل از شروع درمان و یک ماه بعد از درمان اندازه میگیرند؛ اگر بیشتر از **2 Log** پایین آمده بود نشان دهنده ی پاسخ به درمان است و اگر کمتر از **2 Log** پایین آمده بود یعنی فرد به درمان پاسخ نداده است. (اگر **Load** ویروس قبل از درمان **10** میلیون باشد، بعد از درمان باید به **100** هزار برسد. اگر بعد از درمان **Load** ویروس **5** میلیون یا **1** میلیون شد یعنی درمان موفق نبوده است.)

- جدیداً از داروی **Sofosbuvir** استفاده می شود که مهارکننده ی **RNA Polymerase** ویروس **HCV** است و جزو مشابهات نوکلئوزیدی است و انقلابی در درمان هپاتیت C به وجود آورده است.

- پیشگیری: اسکرین کردن خون و فرآورده های خونی و بافت های پیوندی، انجام ندادن رفتارهای پرخطر، عدم استفاده از سرنگ مشترک در افراد **IDUs (IV drug users)**. (حتی دیده شده مسواک و ناخن گیر هم باعث انتقال **HCV** شده اند!!!)

- افراد **High risk**: کسانی که قبل از سال 1998 پیوند عضو یا بافت گرفتند، معتادین مواد مخدر تزریقی، افراد دیالیزی، افرادی که در معرض **needle stick** هستند، کسانی که همسرشان **HCV** + است، افرادی که ارتباطات جنسی خارج از چارچوب دارند و بچه هایی که از مادران آلوده متولد شده اند.

هپاتیت D :

-دلتا آنتی ژن

-ویروس ناقص. اگر به تنهایی وارد هپاتوسیت ها شود، تکثیر نمی شود، قادر به ایجاد بیماری نیست و نیاز به ویروس کمکی هپاتیت B دارد.

- 35 تا 40 نانومتر

- core ویروس توسط هپاتیت D کد میشود که به آن آنتی ژن D میگویند

-ژنوم RNA تک رشته، 1.7 کیلو باز. کوچکترین ژنوم

-غشای ویروس هپاتیت D همان HBS آنتی ژن هپاتیت B هست

- 15 میلیون نفر آلوده به هپاتیت D هستند؛ یعنی کواینفکشن B و D دارند چون عفونت هپاتیت D به تنهایی نداریم.

-چون کامل شدن تکثیر هپاتیت D نیازمند ویروس هپاتیت B هست که میتواند co-infection یا super

infection باشد، موارد fulminant hepatitis خیلی بیشتر است.

-راه های انتقال (خون، ترشحات واژینال و semen) و گروه های در معرض خطر شبیه هپاتیت B

-برخلاف هپاتیت B که آسیب سلول های کبدی به خاطر پاسخ ایمنی بود، هپاتیت D مستقیماً باعث آسیب به سلول های کبد می شود. پس وقتی هم ویروس هپاتیت B و هم D در بیمار وجود داشته باشد، هم از طریق پاسخ ایمنی و هم مستقیماً از طریق ویروس، سلول های کبد تخریب می شوند و شدت بیماری بسیار بیشتر از زمانی است که شخص تنها آلوده به ویروس هپاتیت B است.

-اسکرین کردن خون ها برای ویروس هپاتیت B علاوه بر اینکه شیوع و انتقال هپاتیت B را کم کرده، در کاهش ابتلا به هپاتیت D نیز نقش داشته است.

-افراد به دو صورت به هپاتیت D آلوده می شوند:

1. co-infection: هر دو ویروس هپاتیت B و D با هم وارد بدن فرد سالم می شوند.

2. super infection: فرد مبتلا به هپاتیت B مزم هست، ویروس هپاتیت D هم وارد بدنش میشود.

-کمترین شدت بیماری وقتی است که فرد تنها هپاتیت B دارد. بعدش وقتی co-infection هپاتیت B و D میگیرد و بدترین prognoses را کسی دارد که super infection گرفته است؛ چون همه ی فاکتور های لازم برای تکثیر هپاتیت D در سلول ها آماده هست، دوره ی انکوباسیون کوتاه هست و ویروس سریعاً تکثیر پیدا میکند و سلول های کبدی را از بین میبرد و احتمال fulminant hepatitis و آسیب کبد بسیار بیشتر هست.

-تشخیص: تست RT PCR - تشخیص آنتی ژن دلتا توسط radioimmunoassay - تشخیص آنتی بادی های ضد آنتی ژن دلتا در سرم توسط الیزا

-کسانی که واکسن هپاتیت B میزنند، در برابر هپاتیت D نیز مقاوم می شوند. پس کسانی که anti-HBsAg positive هستند، مبتلا به هپاتیت D نمی شوند.

- برای جلوگیری از co-infection از واکسیناسون علیه هپاتیت B استفاده میکنیم. اما برای جلوگیری از super infection باید به افراد آلوده به هپاتیت B آموزش لازم در مورد راه های انتقال ویروس هپاتیت D را بدهیم تا افعال high risk را انجام ندهد و احتمال برخوردش با هپاتیت D کم شود.

هپاتیت E :

-مدفوعی-دهانی و گوارشی هست مثل A

- خانواده ی hepeviridae جنس hepevirus

- غشا ندارد

- 20 وجهی (icosahedral)

- اندازه 30 تا 32 نانومتر

- RNA تک رشته ی Sense+ به اندازه ی 7 کیلوباز

- واکسن ندارد.

- انتقال از طریق آب و غذای آلوده به فاضلاب (fecal-oral)

- برخی مطالعات نشان داده اند که ابتلای خانم باردار به هپاتیت E تا 20 درصد احتمال مرگ و میر در اثر fulminant hepatitis دارد که در سایر هپاتیت ها چنین چیزی دیده نمیشود.

-از نظر مورفولوژی، ژنوم، عدم وجود غشا، اپیدمیولوژی، عدم ایجاد هپاتیت مزمن، راه های انتقال، تکثیر درون سیتوپلاسم، شبیه هپاتیت A هست.

Gold standard تشخیص همه ی ویروس های هپاتیت، PCR یا RT-PCR هست

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Family	<i>Picornaviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>	<i>Unclassified</i>	<i>Hepeviridae</i>
Genus	Hepatovirus	Orthohepadnavirus	Hepacivirus	Deltavirus	Hepevirus
Virion	27 nm, icosahedral	42 nm, spherical	60 nm, spherical	35 nm, spherical	30–32 nm, icosahedral
Envelope	No	Yes (HBsAg)	Yes	Yes (HBsAg)	No
Genome	+ssRNA, 7.5 Kb	partial dsDNA, 3.2 Kb	+ssRNA, 9.4 Kb	-ssRNA, 1.7 Kb	+ssRNA, 7.2 Kb
Stability	Heat- and acid-stable	Acid-sensitive	Ether-sensitive, acid-sensitive	Acid-sensitive	Heat-stable
Prevalence	High	High	Moderate	Low, regional	Regional
Fulminant disease	Rare	Rare	Rare	Frequent	In pregnancy
Chronic disease	Never	Often	Often	Often	Never
Oncogenic	No	Yes	Yes	?	No

این جلسه درباره ی پیکورنا ویروس ها، روتا ویروس ها، کالیزی ویروس ها، آسترو ویروس ها و روبو ویروس ها صحبت می کنیم.

پیکورنا ویروس ها Picorna virus:

این ویروس ها به دلیل اندازه ی کوچکشان و به علت داشتن ژنوم RNA پیکورنا نامیده شده اند. ۲۰ وجهی هستند و اندازه شان کوچک و در حدود ۳۰ نانومتر است. ترکیبات آن ها شامل پروتئین و RNA است و ژنومشان از نوع RNA ، single strand، خطی و positive sense است. اندازه ی ژنومشان حدود ۷ کیلوباز است و همان طور که اشاره شد از نظر sense مثبت اند و در نتیجه infectious یا عفونی هستند و پروتئین کوچکی به نام vpg هم در انتهای ۵ پریم ژنومشان وجود دارد.

Envelop ندارند و تکثیرشان از نوع داخل سیتوپلاسمی است. (تقریباً بیشتر ویروس های RNA دار تکثیرشان داخل سیتوپلاسمی است). دامنه ای از بیماری ها را در انسان ایجاد می کنند از جمله فلج اطفال، aseptic meningitis و سرماخوردگی.

از نظر تقسیم بندی:

۱- ویروس پولیو تایپ ۱، ۲، ۳

۲- کوکساکسی ویروس ها که به دو گروه بزرگ A و B تقسیم میشوند.

۳- اکوویروس ها

۴- انتروویروس های ۶۸ تا ۷۱

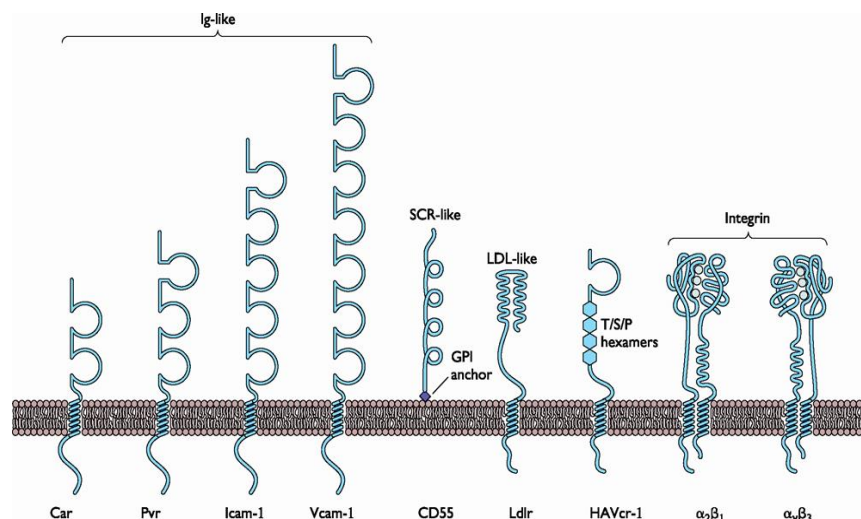
۵- راینو ویروس ها که مهم ترین علت سرماخوردگی است

۶- هپاتو ویروس ها که شامل هپاتیت A هست که در جلسات پیشین توضیح داده شد.

بعضی از ویروس های مهم حیوانی مثل عامل تب برفکی هم در این خانواده (picornaviridae) قرار میگیرد.

همان طور که پیش تر گفتیم ویروس ها برای ورود به سلول از receptor و coreceptor ها استفاده می کنند. مثلاً راینو ویروس ها و کوکساکسی ویروس ها از ICAM-1 (Intracellular adhesion molecule 1) استفاده میکنند. و یا پولیو از pvr (poliovirus receptor) که CD155 نام دارد، استفاده میکنند. کوکساکسی ویروس ها ممکن است از CAR (کوکساکسی آدنو رسپتور) هم استفاده کنند. (پس هم آدنو ویروس ها و هم کوکساکسی ویروس ها از CAR استفاده میکنند).

شکل رسپتورهای مختلف شامل ICAM-1، PVR، CAR



تکثیر: طبیعتاً هر ویروس به رسپتور خودش وصل می شود. این اتصال موجب میشود که ساختمان فضایی کپسید تغییر پیدا کند و بعضی از پروتئین های کپسید شل می شوند و VP4 که یکی از پروتئین های کپسید هست جدا میشود. زمانی که vp4 از کپسید جدا می شود، حفره یا منفذی در داخل کپسید ویروس ایجاد میشود و از همین حفره بدون اینکه ویروس (کپسید ویروس) بخواهد وارد سلول شود، ژنوم وارد سیتوپلاسم سلول می شود. همان طور که گفتیم sense ژنوم مثبت است پس می تواند به عنوان mRNA عمل کند و روی ریبوزوم بنشیند و پروتئین تولید کند. این پروتئین ها کپسید را تشکیل می دهند. از طرف دیگر یکی از پروتئین های ویروسی RNA dependant RNA polymerase است که موجب تکثیر خود ژنوم می شود و ژنوم با assemble می شوند و یک مرحله هم در همین حین هست که vp0 در اثر پروتئاز ها به vp2 و vp4 تبدیل میشود. این مرحله موجب میشود که ویروس کامل و عفونی شود. معمولاً پیکورنا ویروس ها با lyse سلول از سلول خارج میشوند. (مورد استثنا که در جلسه ی پیشین گفتیم ویروس هپاتیت A است که با اگزوسیتوز خارج میشود و سلول lyse نمی شود).

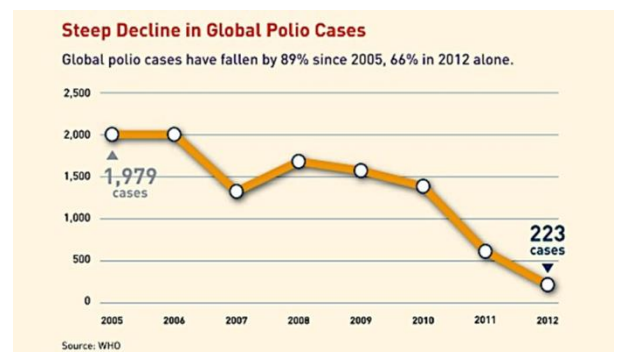
فلج اطفال یا poliomyelitis: یکی از بیماری هایایی است که از قدیم الایام وجود داشته است. به طوری که کتیبه هایی در مصر پیدا شده اند که نشان می دهند در ۵۰۰۰ سال پیش هم این بیماری در مصر باستان وجود داشته است و از اهمیت زیادی هم برخوردار بوده است. دو سه دهه میگذرد که برنامه های ریشه کنی شروع شده اند و این ویروس از خیلی از کشورها از جمله کشور خودمان حذف شده است. (شاید ۱۵ یا ۱۶ سال است که در کشور ما ویروس پولیوی وحشی از case ای جدا نشده است). به همین دلیل زیاد بهش نمی پردازیم. ریشه کن شدن این بیماری مدیون استفاده از واکسن است. این ویروس دو تا واکسن دارد. (۱) واکسن غیر فعال (ویروس کشته شده) که به وسیله ی دانشمندی به نام سالک (salk) تولید شده است و (۲) واکسن ضعیف شده (ویروس زنده ی ضعیف شده) که به وسیله ی دانشمندی به نام sabin درست شده است. عمده ی کشورها از sabin استفاده می کنند ولی کشور های آمریکا و کشورهای اسکاندیناوی از salk استفاده میکنند. salk تزریقی هست اما sabin خوراکی هست. (همان قطره ی خوراکی که به بچه ها داده می شود).

طبیعتاً اگر پروسه ی غیرفعال شدن ویروس در واکسن سالک به درستی طی شود safe تر است و مشکلی به وجود نمی آورد ولی واکسن sabin چون زنده ی ضعیف شده است ، ممکن است در افرادی که ضعف سیستم ایمنی دارند موجب شود که آن جهش هایی که باعث تضعیف ویروس شده اند برگردند و معکوس شوند و تبدیل به ویروس وحشی شود و ایجاد بیماری فلج اطفال کند. یکی دیگر از مزیت های salk هم این است که میتوان آن را با واکسن های دیگر مخلوط کرد. از طرف دیگر sabin ترشح IgA را در دستگاه گوارش القا می کند و از همان مبدا ورود جلوی عفونت را میگیرد.

معمولاً کشورهایایی که در حال ریشه کنی هستند از sabin استفاده می کنند ولی وقتی موارد ریشه کنی پیش می رود ، از هر دو واکسن (هم تزریقی و هم خوراکی) استفاده میکنند. تقریباً تا سال ۹۳ ما در ایران فقط از خوراکی استفاده می کردیم ولی از سال ۹۴ یک دوز تزریقی هم وارد برنامه ی واکسیناسیون شده است. اگر ریشه کنی در تمام کشورهای دنیا اتفاق بیفتد بعد از یک دوره تمام کشور ها به سمت واکسن کشته شده shift میکنند چرا که افرادی هم که ضعف سیستم ایمنی دارند دیگر مشکلی برایشان به وجود نمی آید. پس فعلاً برنامه ی واکسن فلج اطفال در کشور خودمان مخلوطی از زنده ی ضعیف شده و کشته شده است.

تقریباً در ۱۹۸۸ قریب به اتفاق کره ی زمین درگیر پولیو بوده اند ولی در ۲۰۰۴ محدود به کشورهای افغانستان و پاکستان و نیجریه شده است و این نشان میدهد که برنامه های ریشه کنی به خوبی پیش رفته اند. (البته آنچه مدنظر WHO بود ، ریشه کن شدن بیماری تا سال ۲۰۰۰ بود ولی با توجه به مشکلاتی که خود واکسن داشته و هم چنین خود بیماری) که در بعضی موارد subclinical بود، ریشه کنی در سطح کره ی زمین تا همین الان هم اتفاق نیفتاده است.) حال اینکه این اتفاق تا سال ۲۰۲۰ یا ۲۰۲۵ بیفتد تا حدودی منوط به اتفاقات سیاسی و اقتصادی در عرصه ی جهان است! (خیلی از کشورهایی که هنوز ریشه کنی درشان اتفاق نیفتاده است درگیر جنگ های داخلی هستند و این موضوع باعث ایجاد وقفه در برنامه های ریشه کنی میشود و ویروس دوباره به سطح جامعه برمیگردد.)

نمودار: سال ۲۰۰۵ حدود ۲۰۰۰ مورد بیماری در جهان گزارش شده و در ۲۰۱۲ به ۲۲۳ رسیده که دال بر پیشرفت برنامه ی ریشه کنی است.



coxsackiviruses

به دو گروه بزرگ تقسیم می شوند : coxsackivirus A and B

سندروم های بالینی در ارتباط با آنها :

- 1- Aseptic meningitis
- 2- Skin and mucous disease
- a- Herpangina
- b- Hand-foot-mouth disease
- 3- Cardiac and muscular complication
- 4- Respiratory illness

Herpangina : در ارتباط با coxsackivirus A است . علایم در افراد مبتلا شامل : تب، گلودرد، درد هنگام بلع غذا، بی اشتها و استفراغ. اما این علائم self-limited است و بیماری بعد از چند روز فروکش می کند بدون اینکه عوارض خاصی در مریض بوجود آورد. مهم ترین علائم بالینی آن ضایعاتی است که اطراف زبان کوچک و سقف دهان افراد آلوده بوجود می آید که می تواند تشخیص را تا حدود زیادی مسجل کند. درمان آن هم ، درمان علامتی است. ویروس را علاوه بر اینکه از ضایعات مخاطی می شود جدا کرد ، از مدفوع هم می توان جدا کرد.

Hand-foot-mouth disease : باز هم در ارتباط با coxsackivirus A است. علامت اصلی بیماری بصورت یک vesicular exanthema روی دست ، پا و دهان است. (علت نامگذاری بیماری) بیمار تب خفیف دارد. بعد از چند روز علائم فروکش می کند.

Muscular complications : که به آن سندروم Pleurodynia یا Bornholm disease یا devil's grip (گرفتگی شیطان) می گویند. در ارتباط با coxsackivirus B است. یک بیماری حاد که یکباره شروع می شود. درد یک طرفه قفسه سینه وجود دارد. Chest pain به حدی شدید است که از تحمل بیماران خارج است. علائم 3-4 روز طول می کشد. Self-limited است اما ممکن است بعد از بهبودی relapse اتفاق بیفتد.

Cardiac complication: شاید خطرناک ترین و شدیدترین و مهم ترین بیماری مرتبط با coxsackivirus ها موقعی است که عضلات قلب و پرده های اطراف آن درگیر می شوند که در ارتباط با coxsackivirus B است. ایجاد myocarditis و pericarditis می کند. یک بیماری تب دار است. بصورت ناگهانی موجب heart failure می شود. در بچه ها و نوزادان خطرناک تر است و بیشترین مرگ و میر در این گروه است. سیانوز ، tachycardia ، بزرگ شدن قلب و کبد و حتی درگیری CNS هم در این افراد دیده می شود. در بیماران با myocarditis شاهد تغییرات ECG هستیم.

*علاوه بر عضلات و پوست و مخاط ، ممکن است ملتحمه چشم هم به وسیله Coxsackievirus ها(اسلاید: نوع A) درگیر شود.

Enterovirus 70 and a variant of **Coxsackievirus A24** have been associated with an extremely contagious ocular disease, **acute hemorrhagic conjunctivitis**.

The infection causes subconjunctival hemorrhages and conjunctivitis. The disease has a 24-hour incubation period and resolves within 1 or 2 weeks.

*گاهی اوقات Enterovirus ها مثل Echovirus و Coxsackievirus ها(اسلاید: نوع B) می توانند از طریق جفت جنین را درگیر کنند و موجب بیماری منتشر شوند که باز هم ممکن است عوارض شدیدی را برای نوزادان داشته باشد.

*در رابطه با علت به وجود آمدن بیماری دیابت عوامل مختلفی مطرح می شود که یکی از آن عوامل ویروس ها هستند و یکی از مهم ترین ویروس ها ، ویروس های کوکساکسی(اسلاید: نوع B) هستند که شاید با درگیر شدن با سلول های جزایر لانگرهانس لوزالمعده موجب تخریب این سلول ها می شوند (یا به صورت مستقیم یا در اثر پاسخ های سیستم ایمنی و به صورت ایمونوپاتوژنز) و باعث ایجاد بیماری دیابت می شوند.

Echoviruses: (enteric cytopathogenic human orphan viruses)

علاوه بر Coxsackievirus ها ، Echovirus ها هم دسته ای از Picornavirus ها هستند که معمولاً موجب Aseptic meningitis می شوند که فصل شیوع آن اواخر تابستان است.

*در پاورپوینت آمده است که این ویروس باعث Encephalitis و Febrile illnesses with or without rash نیز می شود.

Entroviruses Transmission

انتقال Echovirus ها به صورت مدفوعی-دهانی است بنابراین در جاهایی که سطح بهداشت پایین است انتقال و گسترش آن ها بیشتر است. این ویروس ها به وسیله ی آب و غذای آلوده ، تماس با وسایل آلوده و عدم شست و شوی دست ها به صورت مناسب و حتی قطرات تنفسی انتقال می یابند.

نمونه هایی که در موارد ضروری می توانیم برای جدا کردن ویروس ها بگیریم :

۱.سواب گلو

۲.نمونه مدفوع

۳.نمونه CSF (برای مواردی که مشکوک به مننژیت آسپتیک هستیم)

۴.بررسی IgM (نشان دهنده عفونت حاد) و IgG (نشان دهنده عفونت گذشته)

۵.کشت سلول

۶. RT-PCR (حساسیت و دقت بالا ، سهولت انجام ، فراهم بودن امکان انجام) ← چون ژنوم RNA است.

۷.بررسی CSF برای تشخیص Viral یا bacterial بودن بیماری (در بیماری های bacterial پلی مورف ها در CSF در اکثریت هستند و در Viral infectionها لنفوسیت ها و مونونوکلئار ها در اکثریت هستند)

:Rhinovirus

این ویروس که جنس دیگری در خانواده ی پیکورناویروس ها است شایع ترین علت سرماخوردگی است. البته علاوه بر این ویروس ، کرونا ویروس ، ویروس آنفلوانزا و پارآنفلوانزا ، RSV ، Adenovirus، Metapneumovirus و Enteroviruses هم میتوانند در ایجاد سرماخوردگی نقش داشته باشند اما مهم ترین علت سرماخوردگی اول راینوویروس ها هستند و بعد از آن کروناویروس ها.

راینوویروس ها بیش تر از ۱۶۰ سروتیپ دارند.

علائم : آبریزش (که می تواند منتهی به گرفتگی بینی شود) ، عطسه ، سرفه ، درگیری ملتحمه چشم ، سردرد و گلودرد

*اپتیمم دمای رشد راینوویروس ها ۳۳ درجه سانتی گراد است بنابراین بیماری مرتبط به این ویروس ها به دستگاه تنفس فوقانی محدود می ماند و به دستگاه تنفس تحتانی گسترش پیدا نمی کند. البته اگر این ویروس کنترل نشود ممکن است زمینه برای رشد سایر باکتری ها و ویروس ها فراهم شود و آن ویروس ها و باکتری های دیگر موجب درگیری دستگاه تنفس تحتانی و حتی پنومونی هم بشوند.

انتقال: تماس با وسایل و دستان آلوده ، قطرات تنفسی

*تنها پیکورناویروسی که به اسید حساس است راینوویروس ها هستند.

*در فصل شیوع این ویروس بعضی از کشور ها برای جلوگیری از گسترش راینوویروس ها دستمال کاغذی های آغشته به اسید سیتریک تولید می کنند.

فصل شیوع در نواحی معتدل: پاییز و بهار

*سرماخوردگی فصل زمستان بیش تر در ارتباط با کرونا ویروس ها و سایر عوامل ویروسی است.

راینوویروس درمان و واکسن اختصاصی ندارد. یکی از مشکلات تولید واکسن برای این ویروس ها سروتیپ های زیاد این ویروس است.

روتا ویروس (Rota virus)

- خانواده ی Reoviridae

-دلیل نام گذاری: زیر میکروسکوپ شبیه چرخ درشکه به نظر می آید.

-بدون غشا

-۲۰ وجهی با اندازه ی متوسط (۶۰ تا ۸۰ نانومتر)

-کپسید دو لایه (منحصر به فرد)

-ژنوم : RNA دورشته (dsRNA). که باز هم بین ویروس ها منحصر به فرد است. ژنوم segmented است و ۱۱ قطعه دارد. (ژنوم ویروس آنفلوانزا هم segmented بود و ۷ یا ۸ قطعه داشت).

-تکثیر در سیتوپلاسم سلول صورت می گیرد. Uncoating کامل اتفاق نمی افتد و RNA متصل به پروتئین های کپسید باقی می ماند و RNA dependent RNA polymerase کار نسخه برداری را انجام می دهد. چون ژنوم قطعه قطعه است، بازآرایی و reasortment به وفور در آن ها اتفاق می افتد.

- روتا ویروس مهمترین علت اسهال در نوزادان است.

-VP4 و VP7 در اتصال ویروس به سلول نقش دارند. VP4 نقش spike را بازی می کند و پروتئینی است که خاصیت هماگلوتینین دارد. آنتی بادی های خنثی کننده نیز بر علیه VP4 تولید می شود که این آنتی بادی ها باعث کاهش گسترش بیماری در خود فرد و همچنین پیشگیری از بیماری و کاهش شدت بیماری در افراد می شود.

چرخه ی تکثیر:

VP4 به رسپتور خود (اسید سیالیک) متصل می شود. کمک رسپتور آن، اینتگرین است. بعد از uncoating ناقص، ژنوم در ارتباط با پروتئین های کپسید باقی مانده و RNA dependent RNA polymerase از ژنوم دورشته ای نسخه برداری می کند. بعضی از پروتئین های ساخته شده، کپسید را تشکیل می دهند، بعضی دیگر، پروتئین های غشا که همان VP4 و VP7 هستند را به وجود می آورند. کپسید assemble شده و وارد غشاهای داخل سلولی می شود و لایه ی بیرونی خودش را می گیرد(همون غشا!) و معمولا با لیز سلول آلوده از سلول خارج می شود.

پاتوژنز روتا ویروس ها:

ویروس مدفوعی-دهانی هست و وارد دستگاه گوارش می شود. سلول های اپیتلیال پرزهای روده ی کوچک را آلوده می کند. در طی چرخه ی تکثیر خود، این سلول ها را تخریب کرده و موجب آسیب به روده ی کوچک می شود. در نتیجه در جذب آب اختلال ایجاد می شود. از طرف دیگر، مسیر حرکت مایعات به جای اینکه از طرف روده به سمت بافت ها باشد، برعکس می شود و مواد از بافت ها به طرف روده حرکت می کنند.

ویروس، پروتئین دیگری به نام NSP4(non-structural protein4) دارد که شبیه به انتروتوکسین باکتریایی عمل می کند و موجب ترشح آب و الکترولیت به درون لومن روده می شود. پس علاوه بر عدم جذب آب و الکترولیت، باعث ترشح آب و الکترولیت ها هم می شود که موجب اسهال بسیار شدید، dehydration و در صورت عدم مراقبت (عدم جبران آب و الکترولیت از دست رفته)، به خصوص در کودکان مبتلا به سوءتغذیه، مرگ می شود(در ۳۰٪ موارد).

-دوره کمون ۱ تا ۲ روزه دارد.

-هم قبل از ایجاد علائم و هم بعد از آن، shedding ویروس را در مدفوع افراد آلوده داریم.

علائم شامل: شروع ناگهانی استفراغ، تب خفیف و اسهال است که در نوزادان، به خصوص آنهایی که سوءتغذیه دارند، از دست دادن زیاد آب منجر به بستری شدن می شود.

ایمنی:

-آنتی بادی علیه پروتئین های کپسید (vp7, vp4)، به خصوص IGA در لومن دستگاه گوارش به جلوگیری از ابتلا به بیماری یا خفیف شدن بیماری کمک می کند.

-آنتی بادی هم به صورت active در اثر ابتلا به ویروس یا واکسن و هم به صورت passive از طریق شیر و آغوز می تواند وارد بدن بچه ها شود. ممکن است جلوی عفونت مجدد را نگیرد ولی می تواند شدت بالینی بیماری را به میزان زیادی کاهش دهد. در عدم وجود آنتی بادی، حتی موارد بسیار کم ویروس نیز موجب اسهال شدید در نوزادان می شود. پس یکی از مزیت های شیر مادر، داشتن آنتی بادی است که بچه ها را در سنین پایین در برابر خیلی از باکتری و ویروس ها به خصوص روتا ویروس ایمن می کند.

-عفونت در نوزادان شدید است. در بزرگسالان نیز عفونت اتفاق می افتد اما asymptomatic است یا علائم خیلی خفیف است زیرا در بزرگسالان برخورد با ویروس متناوبا اتفاق افتاده است که موجب آنتی بادی شده و شدت بیماری را بسیار کم می کند.

-۵۰ تا ۸۰٪ gastroenteritis های ویروسی در ارتباط با روتاویروس هاست. پس روتا ویروس ها مهمترین ویروس های گوارشی هستند. ۸۵٪ از بچه ها تا سن ۳ سالگی، آنتی بادی علیه روتا ویروس دارند که دال بر برخورد با ویروس است. تا ۵ سالگی، بالای ۹۵٪ از بچه ها سابقه ی برخورد با روتا ویروس را دارند.

-معمولا به صورت اندمیک است و در نواحی معتدل در فصل سرما دیده می شود. گاهی ممکن است بیماری به صورت outbreak اتفاق بیوفتد که عمدتا در فصل زمستان در نواحی معتدل رخ می دهد. در نواحی گرمسیری در تمام طول سال، اسهال های روتا ویروسی در نوزادان قابل مشاهده است.

-شیوع آن در تمام دنیا وجود دارد اما در کشور های توسعه یافته که امکانات بهداشتی در دسترس هست، روتا ویروس منجر به مرگ نمی شود. اما در کشور های آفریقایی، افغانستان، پاکستان و بنگلادش شیوع زیاد است و کشورهای هند، عراق شیوع متوسط و ایران شیوع کمی دارد (۱۰ تا ۵۰ مورد مرگ در ۱۰۰ هزار نفر).

تشخیص:

- ویروس های گوارشی را می توان با میکروسکوپ الکترونی تشخیص داد.

- در اسهال های روتا ویروسی، خون و WBC در مدفوع دیده نمی شود (در اسهال های باکتریایی لکوسیت در مدفوع دیده می شود و گاهی ممکن است خون نیز وجود داشته باشد).

- تشخیص آنتی ژن های ویروسی در مدفوع به کمک الیزا

- چون ژنوم از نوع RNA هست، RT-PCR نیز می تواند به تشخیص کمک کند.
- سرولوژی و بررسی IgG سرم در ارتباط با روتا ویروس تنها به درد مطالعات سرواپیدمیولوژی می خورد و ارزش بالینی ندارد.

تشخیص بالینی با دیدن خود ویروس با میکروسکوپ الکترونی است یا یافتن آنتی ژن های ویروسی با استفاده از کیت های الایزا یا یافتن ژنوم ویروس با PCR.

ویروس یک ویروس مقاوم به حرارت، PH و حلال های چربی است و نمیتوان ویروس را غیر فعال کرد و به راحتی عفونی باقی میماند.

این ویروس میتواند روی سطوح، اسباب بازی ها ی بچه ها باقی بماند به خصوص در مهدکودک ها باعث انتقال ویروس به سایر بچه ها میشود. پس عفونت با این ویروس زیاد است.

• فنل و مایع های سفید کننده ی خانگی میتواند این ویروس را غیر فعال کند.

• ویروس یک ویروس شایع است/ مقاوم است/ به صورت sub clinical هم اتفاق میافتد/ قبل و بعد از علائم بالینی هم ویروس دفع میشود/ کنترل و جلوگیری از ویروس سخت است؛ ولی جلوگیری از عوارضش آسان است.

• درمان ضد ویروسی نداریم؛ آنچه انجام میشود درمان حمایتی و جبران آب و الکترولیت های از دست رفته از بدن کودک است.

• دو تا واکسن برای جلوگیری از روتا ویروس ها در سال های ۲۰۰۶-۲۰۰۷ ساخته شده :

۱) روتاتک که یک واکسن recombinant است. این واکسن به وسیله ی reassortment ساخته میشود؛ درواقع ویروس را از گاو گرفتند. این ویروس دارای ۱۱ قطعه ی ژنی است که ۲ قطعه از آن (VP4 و VP7) انسانی است و ۹ قطعه ی دیگر آن مربوط به پروتئین های گاو است. این دو قطعه ی انسانی آنتی بادی های خنثی کننده رو به نوعی القا میکنند. پس روتاتک یک واکسن recombinant است.

۲) روتاریکس: یک روتاویروس انسانی ضعیف شده است.

■ کالسی ویروس ها: خیلی شبیه به پیکورنا ویروس ها هستند ۲۰ / وجهی هستند/ اندازه: مثل

پیکورنا ویروس ها حدود ۲۰ nm / یکسری فرورفتگی های فنجان مانند روی این ویروس ها زیر میکروسکوپ الکترونی قابل دیدن است که میتواند در تشخیص به ما کمک کند.

ژنوم: single strand RNA ی خطی مثبت است. / قطعه قطعه نیست/ اندازه هم شبیه به پیکورنا ویروس ها حدود ۷-۸ kb / انتهای 5' آن میتوان ژنوم VPG (?) را دید.

• ویروس بعد از اینکه وارد سلول شد روی ریبوزوم مینشیند و ژنوم تبدیل به یک پلی پروتئین میشود. سپس پلی پروتئین میشکند و سیکل تکثیر ویروس ادامه پیدا میکند.

• تکثیر درون سیتوپلاسم است.

• نوروویروس یک جنس از کالسی ویروس هاست و مهمترین علت گاستروانتریت اپیدمیک غیر باکتریال است. دارای ۲ جنس است: ۱) نورواک ۲) ساپورولاک ویروس ها

(این ها اسم ۲ منطقه در آمریکا و ژاپن است)

- ویروس نورواک مهمترین علت گاستروانتریت اپیدمیک غیر باکتریال است. / دوره ی کومونش معمولا ۱ تا ۲ روز یا حتی کمتر حدود ۱۲ ساعت است/ دوره ی بالینی آن هم کم است، بین ۱۲ تا ۶۰ ساعت است. پس یک باره ظاهر میشود و سریعا هم بهبودی حاصل میشود.
 - علائم آن شامل: اسهال/ تهوع / استفراغ / تب خفیف / کرامپ های شکمی / سردرد/ کسالت.
 - برای تشخیص آن: با PCR ژنوم آن را detect میکنیم. / سمپل هایی که برای تشخیص استفاده میشود یا ۱) باید سمپل های بالینی باشند مثل استفراغ افراد با علائم بالا یا ۲) سمپل های محیطی باشد مثل آب یا غذای آلوده که افراد با استفاده از آنها به این علائم مبتلا شدند.
 - خیلی وقتها که میخواهیم منبع آلودگی را پیدا کنیم از آب یا غذای آلوده ی مشکوک نمونه گیری میشود و تست های تشخیصی را روی غذاهای مشکوک انجام میدهم.
 - در طول سال میتوانیم شیوع این ویروس را ببینیم ولی پیک شیوع آن در ماه های سرد سال میباشد. همه ی سنین هم میتوانند درگیر شوند اما در نوزادان و بچه ها عوارض بیشتر است.
 - انتقال: انتقال از طریق ائروسول های آلوده / اسباب و وسایل آلوده / آب و غذای آلوده میباشد.
- آستروویروس ها: به دلیل شکل ستاره مانندش به این نام نامیده میشوند/ اینها هم مثل کالسی ویروس و پیکورنا ویروس ها هستند/ غشا ندارند/ اندازه حدود ۲۰ nm است.
- ژنوم: single strand RNA ی مثبت است. / اندازه حدود ۷-۸ kb /
 - تکثیر ویروس درون سیتوپلاسم.
 - چرخه ی تکثیر شبیه به پیکورناویروس ها و کالسی ویروس ها است.
 - پاتورژن این ویروس خیلی کمتر از کالسی ویروس ها است.
 - در افراد مسن و نوزادان علائم بیماری را میتوانیم ببینیم و در بقیه ی افراد با توجه به اینکه پاتورژنیزیت ی ویروس کم است معمولا علائم دیده نمیشوند.

آرבוویروس ها، ویروس هایی هستند که به وسیله ی بندپایان منتقل می شوند.

ربوویروس ها، ویروس هایی هستند که چونندگان در انتقال آن ها نقش دارند.

این ویروس ها در خانواده های مختلفی قرار میگیرند مثل؛ توگاوویروس ها، فلاوی ویروس ها، بونیایویروس ها، رئوویروس ها، آرناویروس ها و فیلو ویروس ها. این ویروس ها در ارتباط با بیماری های تب دار خونریزی دهنده و انسفالیت ها و سندرم های ریوی هستند.

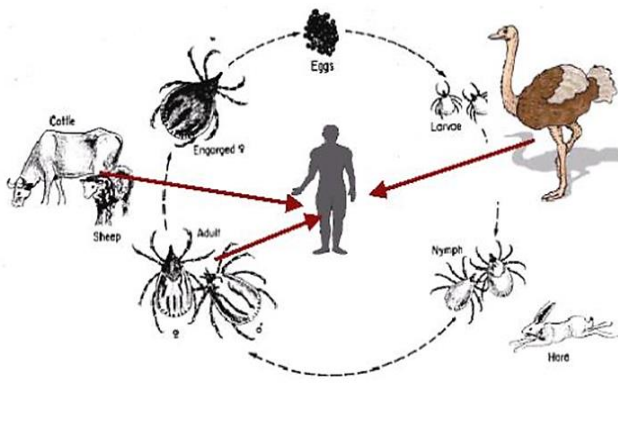
این ویروس ها دو سیکل دارند: شهری که انسان نقش اصلی را ایفا می کند و در واقع انسان میزبان نهایی است مثل تب زرد و تب دانگ. دومین سیکل، جنگلی است که ویروس بین مهره دار و بندپا میچرخد و انسان به صورت تصادفی ممکن است آلوده شود.

Bunyaviridae

دارای غشا و ساختمان کروی هستند. Sense منفی یا ¹ ambisense (دو قطبی) و ssRNA Linear genome دارند. یکی از جنس های آن Orthobunyavirusها هستند (که تو ایران نداریم پس کاریم باهاش نداریم، 😊) جنس دیگر، Nairovirusها هستند مثل تب کریمه کنگو یا CCHF که انتقال آن از طریق کنه هاست و ۱۰ تا ۴۰٪ افراد آلوده از بین می روند. Hantaviruses که باز تو کشور نداریم و توسط چونندگان منتقل میشوند. و جنس آخر Phlebotomus یا Sandfly fever (Phlebotomus) عامل تب پشه خاکی.

سیکل CCHF ، مخازن و ناقلین آن:

کنه هایی که آلوده هستند، آلودگی را به تخم های خود منتقل می کنند و نوزادی که از تخم خارج می شود طی مراحل بلوغ هم چنان ویروس را همراه خودش دارد و می توانند شترمرغ، انسان و حیوانات را آلوده کنند. پس انسان از یک طرف می تواند از طریق گزش کنه ی آلوده و از طرف دیگر از طریق تماس با حیوانات آلوده مثل تماس با گوشت، پوست و خون آن ها آلوده شود. حتی انتقال از طریق انسان به انسان (مثلاً در بیمارستانها) ممکن است صورت بگیرد.



Clinical features

یک دوره کمون ۲ تا ۱۴ روزه دارند. دوره ی قبل از خونریزی ۲ تا ۷ روز طول میکشد و شامل تب، لرز، سردرد شدید، علائم عصبی، درد شکمی و درد پشت هست. بعد از آن علائم خون ریزی شروع می شود که شامل خونریزی های

¹ از نظر عملکردی مثل sense negative ها هستند و حتماً باید RdRp همراه ویروس وارد سلول شود.

کوچک زیر پوست و زیر مخاطی و خونریزی های گسترده مثل پتشی و ecchymosis اتفاق بیفتد. این خونریزی ها به دلیل حجم زیاد سیتوکین های آزاد شده به وجود می آید. در نهایت فرد ممکن است به سمت بهبودی یا مرگ پیش برود. میزان مرگ و میر هم بین ۲ تا ۵۰٪ است.^۲

نکته: در انتقال انسان به انسان که توی بیمارستانی هست (nosocomial)، میزان مرگ و میر بیشتر هست. چون تعداد بیشتری ویروس وارد بدن میشود و بیماری شدید تر هست. ولی وقتی از طریق کتله ها وارد می شوند و از طریق پوست وارد میشود، چون تعداد ویروس کمتر هست، شدت بیماری و مرگ و میر هم کمتر است.

در کشور ما بررسی ها حاکی از آن بوده که تا ۸۰٪ موارد بیماری میتواند تحت بالینی باشد. (پس تب کریمه کنگو همیشه هم بالینی نیست)

چون هم مهم است و هم کم اتفاق می افتد، و مثلا در استان فارس ممکن است سه سال پیش یک اپیدمی اتفاق افتاده باشد، ممکن است دیگر اتفاق نیافتد تا ۳ یا ۴ یا ده سال دیگر و کم کم ممکن است ذهن کادر پزشکی از این بیماری خارج شود و وقتی اتفاق بیافتد، پزشکان به این بیماری شک نکنند. در مواردی که پزشکان باید شک کنند: شروع ناگهانی تب، درد عضلانی، تظاهرات خونریزی دهنده (مثل دفع خون همراه با مدفوع و ادرار، خونریزی از لثه یا دماغ، اسفراغ خونی)، سابقه تماس با حیوان یا کنه ی آلوده.

پس اگر پزشک خوب معاینه کند و خوب تاریخچه بگیرد، می تواند پی به بیماری ببرد. پس از تشخیص، این افراد باید تحت نظر باشند و نباید مرخصشان کنیم.

اگر این علائم با کاهش پلاکت ها و افزایش یا کاهش گلبول های سفید باشد، احتمال تب کریمه کنگو بیشتر می شود و می توان درمان با ریباویرین رو برای این افراد شروع کرد.

از طریق تست های آزمایشگاهی و PCR یا ELISA بیماری ثابت می شود.

پس علائم را به سه دسته می توان تقسیم کرد:

(۱) **مشکوک:** شروع ناگهانی تب، درد عضلانی، تظاهرات خونریزی دهنده مثل پتشی، دفع خون از مدفوع و ادرار، سابقه تماس با کنه یا حیوان آلوده. (تحت نظر)

(۲) **محتمل:** علام مشکوک + کاهش پلاکتها و افزایش و کاهش گلبولهای سفید. (درمان با ریباویرین)

(۳) **حتمی:** تست PCR یا الیزا مثبت.

^۲ در انتقال انسان به انسان میزان مرگ و میر بیشتر هست چون میزان ویروس بیشتری وارد بدن می شود

انتقال می‌تواند از طریق گزش کنه آلوده باشد، یا از طریق تماس با خون و بافت حیوانات آلوده باشد. بررسی‌ها در کشور ما نشان داده است که خیلی از موارد آلودگی از همین مورد آخر (یعنی تماس با چهارپایان آلوده) بوده. انتقال از طریق شخص به شخص و انتقال از بیماران و انتقال بیمارستانی که مواردی از مرگ هم در بین کادر پزشکی مشاهده شده نیز می‌تواند باشد! اخیراً انتقال از طریق تماس جنسی هم مطرح شده است.

در کشور ما تب کریمه کنگو تا سال ۱۳۶۹ نبوده، و به خاطر واردات گاوهای آلوده از افغانستان و پاکستان از مرز زابل وارد کشور شد و از آن به بعد هر سال در استان‌های مختلف اپیدمی‌های مختلف مشاهده شده است. مثلاً در یک دوره ۷ساله، ۳۴۰ مورد تأیید شده و ۵۷ مورد مرگ اتفاق افتاده. از نظر شیوع، استان سیستان و بلوچستان اول است، سپس اصفهان و سپس فارس!

اسلاید زیر در کلاس توضیح داده نشد!!!

Pathogenesis of viral hemorrhagic fever

Basic features of VHF are largely determined by interactions between the agents and macrophages and dendritic cells (DCs). All pathogens are confronted by these ubiquitous 'guardians at the gate' but the HF viruses are able to replicate successfully within them, releasing new virions that seed similar cells throughout the body and could also infect parenchymal cells in various organs.

Infection stimulates macrophages to release cytokines, chemokines and other mediators, causing fever, malaise, alterations in vascular function and a shift in the coagulation system toward a procoagulant state.

Current Opinion in Immunology 2005, 17:399–403



شکل ۱ ضایعات پوستی

تب پشه خاکی یا تب سه روزه یا تب پاپاتاسی

: Sandfly fever or pappataci fever or phlebotomus fever

این بیماری بیشتر در مورد ارتش ها در دنیا به آن اهمیت داده می شود. و تحقیقات نشان داده که از زمان جنگ های ناپلئون، این ویروس ها برای ارتش های دنیا ایجاد مشکل می کرده و یکی از نواحی شیوع آن، نواحی مدیترانه و کشور خودمان هست.

انتقال:

از طریق پشه خاکی های آلوده.

علائم:

شروع ناگهانی تب ۲۴ روز طول می کشد. سر درد، درد چشم، فوتوفوبیا، درد پشت، درد مفاصل بی اشتهاپی و کسالت از علائم sandfly fever هست. ممکن است تهوع و استفراغ، علائم شکمی و عصبی دیگر به آن اضافه شود. هر چند موجب مرگ نمی شود ولی مشکلی که بوجود می آورد این است که سرباز ها را مدت زمان زیادی (دو سه هفته) از کار می اندازد.

• از نظر ایمنی life long است ولی اختصاصی سروتیپ است. مثلا سروتیپ ناپل و سیسیل (Naples) و

Sicilian) داریم. سروتیپ های دیگر این ویروس ها به اسم کریم آباد و صالح آباد(گیلان غرب) در زمان جنگ مشکلات زیادی را ایجاد کرده) هم نام گذاری شده اند.

Falaviviridae

خیلی هاشون از آریو ویروس ها هستند و از طریق بندپایان منتقل می شوند. مثل تب دانگ و تب زرد.

-غشا دارند

-کروی هستند.

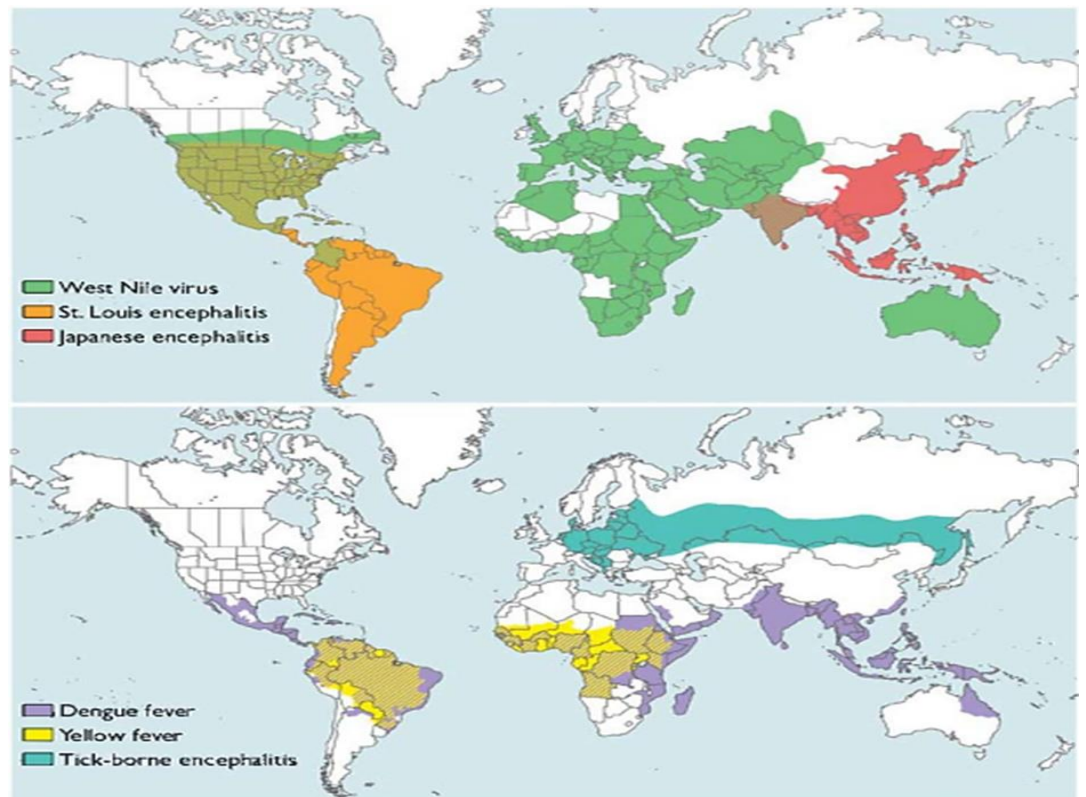
-+ssRNA

-infectious هستند.

*اگر بخاطر داشته باشید گفتیم هپاتیت C هم یک flavivirus است اما از نظر اپیدمیولوژی و چرخه انتقال کاملاً متفاوت است.

شیوع بیماری به شکل زیر است:

اسلاید ۷۱ (به اسم بیماری ها دقت شود).



در کشور ما این ویروس ها گزارش نشده و بصورت بومی دیده نمی شود ولی باتوجه به ارتباطات زیادی که بین کشور ها هست دیده شده افرادی که از سنگاپور یا مالزی برگشتن بعداً تب دانگ دارند.

Togaviridae

-عمدتاً آربو ویروسند و از طریق بندپایان منتقل می شوند.

-غشا دارند

-کروی اند.

-SSRNA+ اندازه ی ژنوم حدود ۱۲ kb می باشد.

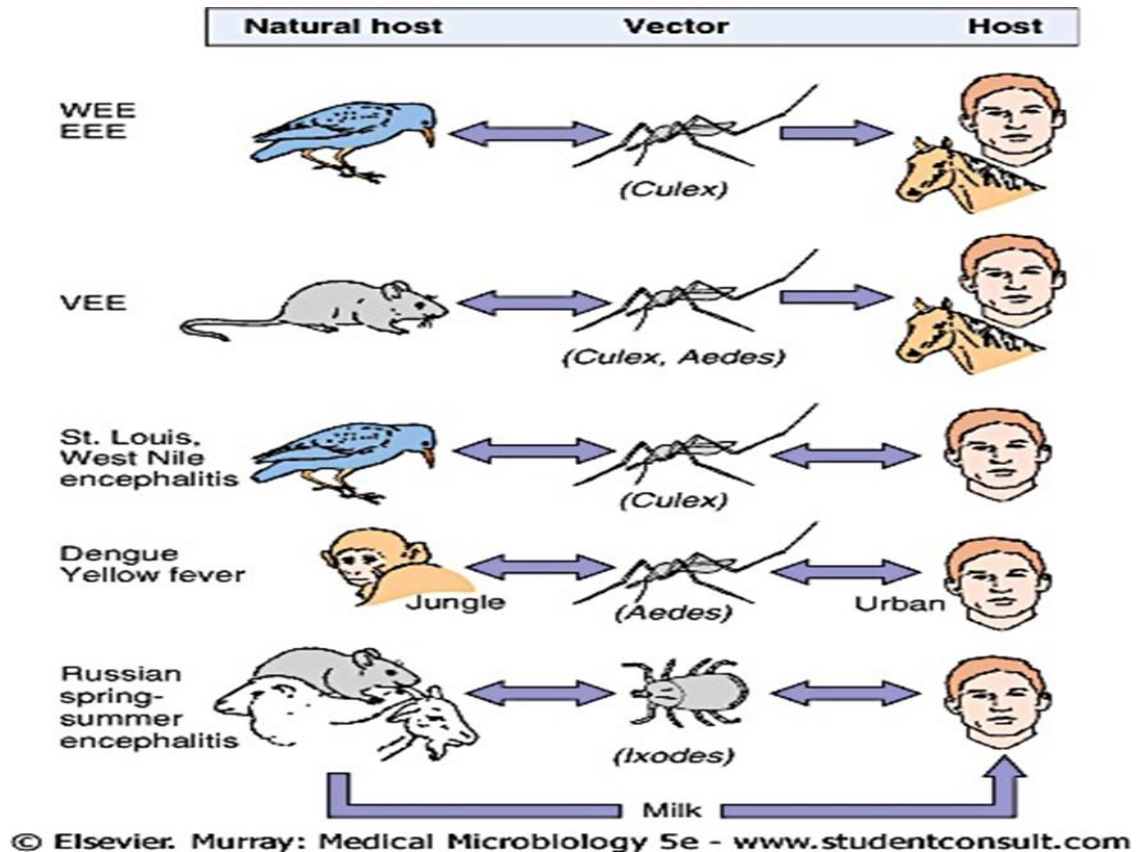
-انسفالیت های اسبی غربی ، شرقی، ونزوئلایی یا ویروس sindbis

-این ها هم بیماریزایی مهمش در کشور ما نیست.

*روبل هم یک توگا ویروس است اما باز هم از نظر اپیدمیولوژی و چرخه انتقال با این ها فرق دارد.

بعضی وقت ها ویروس می تواند از بندپا به حیوان و از حیوان به بندپا منتقل شود.

ممکن است ویروس از طریق بندپا به انسان یا اسب منقل بشود مثل انسفالیت های اسبی شرقی و غربی. ولی ویروس از انسان به بندپا نمی تواند منتقل شود یعنی به اصطلاح انسان dead end host است و انسان میزبان آخر است اما در بعضی از ویروس ها مثل تب دانگ و تب زرد انتقال دو طرفه است : پشه ی آلوده انسان را نیش زده و آلوده می کند. پشه های غیر آلوده با نیش زدن انسان آلوده، آلوده شده و می توانند ایجاد بیماری کنند و طبیعتا گسترش این بیماری ها در جوامع می تواند بیشتر از بیماری هایی باشد که انسان میزبان آخر است.



Rodent-Borne viral disease

-جوندگان در انتقالشان نقش دارند مثل Arena ویروس ها، Lymphocytic choriomeningitis virus (LCM)، تب لاسا در آفریقا، machupo و junin در آمریکای جنوبی به ترتیب در کشورهای bolivi و آرژانتین ایجاد تب های خونریزی دهنده می کنند. بجز LCMV بقیه Arena ویروس ها شیوع منطقه ای دارند. LCMV شیوع جهانی داشته و ممکن است با مشکلات جنین و مشکلات مادرزادی در ارتباط باشد.

Filoviridae

-ممکن است جوندگان در انتقالشان نقش داشته باشند.

-فیلامنت شکل هستند.(علت نامگذاری) رشته ها ممکن است تا ۱ میکرون هم باشند.

-ssRNA منفی

- دارای ویروس های ebola و Marburg

حدود ۲سال پیش در چند کشور آفریقایی ابولا شایع شد و حدود ۱۰۰۰۰ نفر را از بین برد. می توان گفت ویروس ابولا کشنده ترین ویروسی است که ایجاد تب خونریزی دهنده می کند. میزان مرگ و میر آن در اپیدمی ها بالای ۸۰ درصد است. با توجه به اینکه ویروس خیلی بیماریزا ست و درمان یا واکسن ندارد از نظر biosafety level جزء پاتوژن های گروه ۴ طبقه بندی می شوند.

Orthomyxoviruses

بیماری های واگیر مشکل بزرگی در جامعه انسانی است. در بین عفونت های واگیر عفونت های تنفسی رتبه ی اول را دارد و در بین عوامل ایجاد کننده ی عفونت های تنفسی، ویروس آنفولانزا حرف اول را میزند. این ویروس عامل کشتار میلیون ها انسان در هر سال است.

تاریخچه:

کلمه influenza از کلمه ی influenza یعنی تأثیرگذار می آید. در قرن 18م این بیماری شایع شده بود ولی علت آن را نمی دانستند و آن را به هوای بد نسبت می دادند و می گفتند تحت تأثیر هوای بد این بیماری ایجاد شده (influenza).

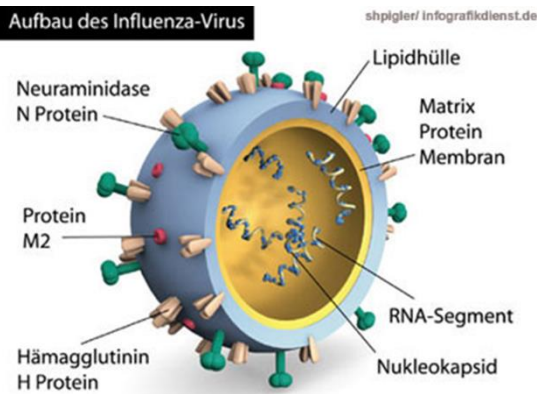
حدود 400 سال قبل از میلاد مسیح، بقراط به علائم این بیماری اشاره می کند و در 412B.C در ترکیه این بیماری شایع شده بود و بقراط علائم بیماری را به طور دقیق در کتابش اشاره می کند.

در ایران به خصوص در فارس، العطیر در کتاب خود به این بیماری اشاره می کند و سه عامل قحطی، وبا و آنفولانزا در آن زمان عامل مرگ و میر بسیاری از مردم میدانند.

(اینجا استاد به داستانی تعریف میکند که به نظر مهم نیست بدونیم ☺)

:INFLUENZA

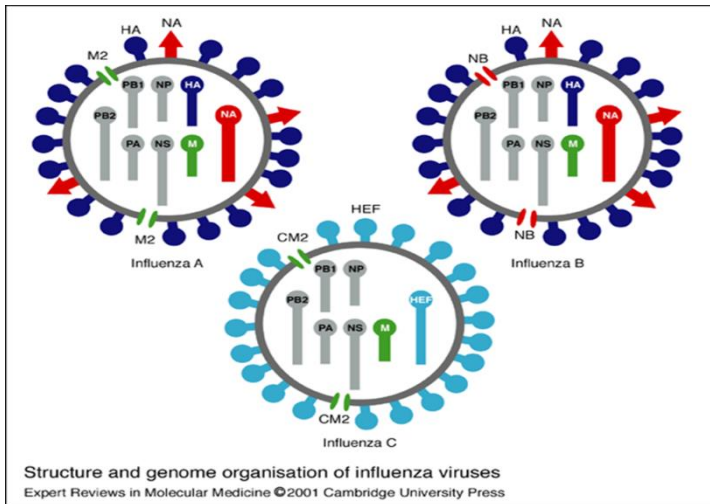
عامل بیماری ویروسی است از خانواده ی اورتومیکسوویروس ها. میکسوویروس به ویروس هایی میگویند که به مخاط دستگاه تنفس متصل می شوند که به دو گروه ortho و para تقسیم می شوند. مهمترین عضو از خانواده اورتو، ویروس آنفولانزا است.



ویروس envelope دارد و ضمامت گلیکوپروتئینی بر روی سطح ویروس قابل دیدن است. ویروس دارای 7 تا 8 قطعه ژنوم است. بر روی envelope دو دسته ضمامت گلیکوپروتئینی که هم در بیماریزایی (ورود ویروس) و هم در تحریک سیستم ایمنی نقش دارند و هم چنین اینها target هستند برای دارو. این ضمامت به نام های

هماگلوتینین (trimmer) و نورآمینیداز (tetramer) نام گذاری میشوند. بعد از غشاء و ضمام GP، ماتریکس را مبینیم (زرد رنگ). پروتئین M1 ماتریکس را تشکیل میدهد. بعد از آن نوکلئوپروتئین را در مرکز ویروس می بینیم که شامل 7 تا 8 قطعه ژنوم از جنس RNA می باشند.

اندازه ویروس بین 80 تا 120 نانومتر است. آنفلوآنزای A و B دارای 8 قطعه ژنوم و C، 7 قطعه ژنوم دارد. 8 قطعه ژنوم



هرکدام یک پروتئین را برای ویروس می سازند و این گونه نیست که یک ژنوم تمام پروتئین های ویروس را بسازد. این پروتئین ها PB1، PB2، PA، HA (هماگلوتینین)، NP (پروتئینی که روی ژنوم هست)، NA (نورآمینیداز)، M (پروتئین ماتریکس که بعد به M1 و M2 شکسته میشود)، NS (nonstructural PR) است.

3 تایپ ویروس آنفلوآنزا داریم: A، B، C. از بین اینها تایپ A اهمیت بیشتری دارد و عامل بسیاری از عفونتهایی است

که سالانه می بینیم چون مشترک بین انسان و حیوانات است. B فقط مختص انسان است و C بیماری جدی ای ایجاد نمیکند.

گفتیم که هر قطعه ژنوم یک پروتئین را کد می کند. پروتئین های PB1، PB2 و PA آنزیم های ویروس هستند که در Replication و Transcription ویروس دخالت می کنند. NP هم به ژنوم وصل می شود برای محافظت از ژنوم و هم چنین مقداری هم در شیفت transcription به سمت replication تأثیر دارد.

تفاوت 3 تایپ ویروس A و B و C در دو مولکول پروتئین NP، M1 است. در مورفوژنز و شکل گیری ویروس دخالت دارد. ویروس آنفلوآنزای A به چند subtype تقسیم میشود. این ساب تایپ ها بر اساس تفاوت در دو مولکول HA و NA تقسیم بندی می شوند؛ مثل H3N2 یا H1N1.

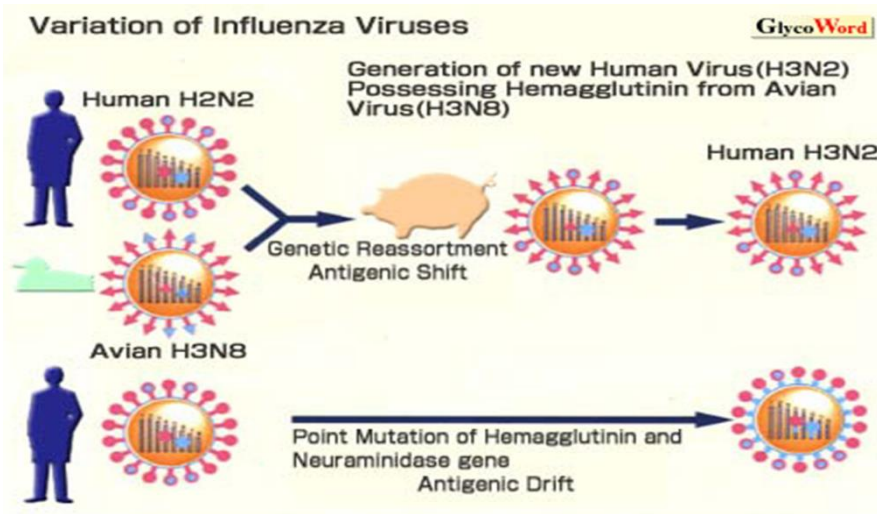
• پس تفاوت در دو مولکول NP و M1 ← Type
تفاوت در دو مولکول HA و NA ← Subtype

تاکنون 16 ساب تایپ ویروس آنفلوآنزا داریم که فقط 2-3 تا از آن ها در انسان ایجاد بیماری می کند و بقیه در پرندگان و حیوانات دیگر ایجاد بیماری می کنند.

❖ پروتئین M2 کانال یونی را در ویروس آنفلوآنزا ایجاد می کند که پروتون یا یون هیدروژن را وارد می کند که در پوشش برداری و uncoating ویروس نقش دارد. M2 هدف داروهای آمانتادین و ریمانتادین است.

Genetic Reassortment

اگر یک انسان یا حیوان همزمان توسط 2 یا 3 ساب تایپ ویروس آنفولانزا آلوده شود، تبادل قطعات ژنتیکی بین ویروس ها ایجاد و ویروس جدیدی به وجود می آید که می تواند عامل پاندمی شود.



تصویر یک انسان را نشان داده که مبتلا به آنفولانزای تایپ A ساب تایپ H2N2 است. هم چنین اردک هم مبتلا به آنفولانزای تایپ A ساب تایپ H3N8 است. خوک می تواند از هر دو بیماری را بگیرد. در مجاری تنفسی خوک این دو ویروس ژن های خود را با هم عوض میکنند و به طور تصادفی منجر به پیدایش ویروس جدیدی تحت عنوان H3N2

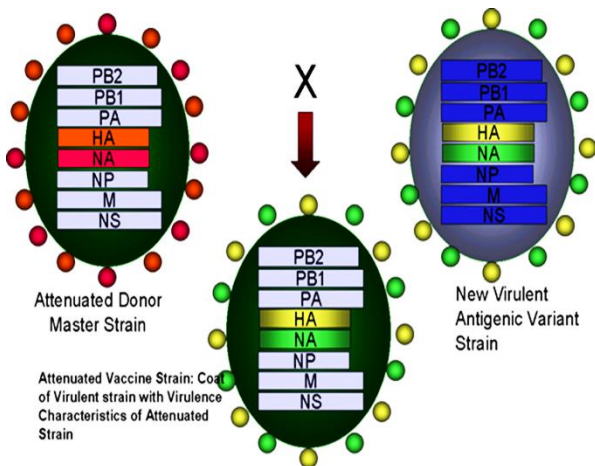
می شوند که H خود را از پرنده و N را از انسان گرفته. این ویروس وقتی وارد جامعه انسانی می شود هیچ کس در برابر آن مصون نیست مثل H1N1 یا آنفولانزای خوکی که سال 2009 اتفاق افتاد. پرنده هیچگاه انسان را درگیر نمیکند مگر در مواردی که ویروس با تغییرات آنتی ژنی در مولکول همگلوتینینش بتواند مستقیماً انسان را درگیر کند. تمام پاندمی های انسانی از خوک گرفته شده.

در خود ویروس آنفولانزا هم به دلیل اینکه RNA polymerase اش خاصیت proof reading ندارد مرتباً تغییرات ژنتیکی (point mutation) اتفاق می افتد. یعنی ممکن است در طی چندین سال این point mutationها منجر به پیدایش یک سویه ی جدید بشوند. در نتیجه point mutation سال ها طول می کشد تا باعث پیدایش سویه ی جدید شود ولی تغییرات shift یک تغییر ناگهانی هست که شبه اتفاق می افتد.

• پس دو نوع تغییر ژنتیکی داریم: 1) تغییر shift که طی پدیده ی reassortment در خوک اتفاق می افتد.

2) تغییر drift که در اثر point mutation در مولکول های HA و NA اتفاق می افتد.

در این شکل مشاهده می کنید که ویروس جدید 2 قطعه اش را از ویروس پاتوژن و 6 قطعه اش را از non pathogen گرفته.



نام گذاری ویروس آنفولانزا:

• A/Hong Kong/ 03/68(H3N2)

یعنی در سال 1968 برای اولین بار در کشور!!! هنگ کنگ یک آنفولانزای تایپ A پیدا شد و در نمونه ی 3 توانستند تغییری را ببینند که در سایر نمونه ها نبود که همان H3N2 بود.

• A/swine/Iowa/15/30(H1N1)

یعنی آنفولانزای تایپ A در خوک در Iowa در نمونه شماره 15 در سال 1930 ساب تایپ H1N1 دیده شد.

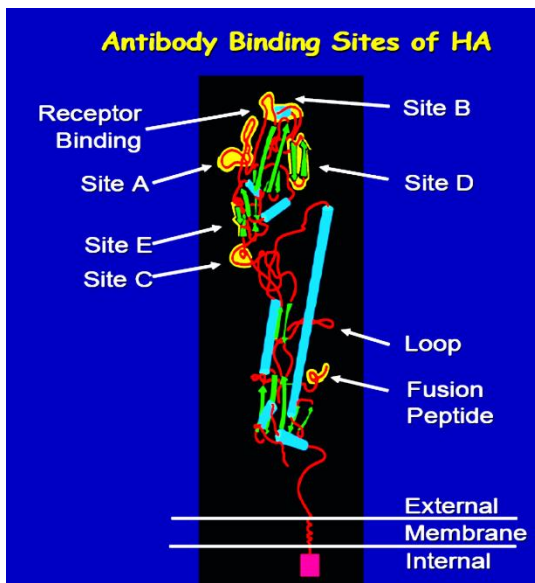
تا به امروز 16 تا ساب تایپ H و 9 ساب تایپ N دیده شده که میتوانند به صورت های مختلف کنار هم قرار بگیرند و ساب تایپ های مختلف را به وجود آورند مثلاً H1N1، H2N2، H3N2 و ...

در آنفولانزای A برای HA، H1 و H3 و H5 و برای NA، N1 و N2 در انسان بیماری ایجاد می کند. ساب تایپ هایی که در انسان داریم H1N1، H2N2 و H3N2 است.

هماگلوتینین (HA):

HA از دو قسمت تشکیل شده: HA1 و HA2 که توسط باندهای دی سولفیدی به هم متصلند. برای اینکه این مولکول بتواند بیماری زایی ایجاد کند حتماً باید شکسته شود. این شکستگی توسط آنزیم پروتئاز مجاری تنفسی انجام می شود.

برای فعالیت مولکول هماگلوتینین pH اسیدی لازم است. HA به صورت ترimer در سطح envelope است.



HA دارای 5 سایت آنتی ژنیک است که دارای دو قسمت گلوبولار یا head هست که 5 سایت آنتی ژنیک A، B، C، D و E روی آن قرار گرفته و مسئول تحریک سیستم ایمنی بدن است. قسمت دیگر ساقه است که fusion peptide هست و می تواند در عمل uncoating و آزاد شدن ژنوم ویروس دخالت کند.

نورآمینیداز (NA):

اسم دیگر آن sialidase است چون سیالیک اسید را تجزیه می کند. جنس آن از گلیکوپروتئین است.

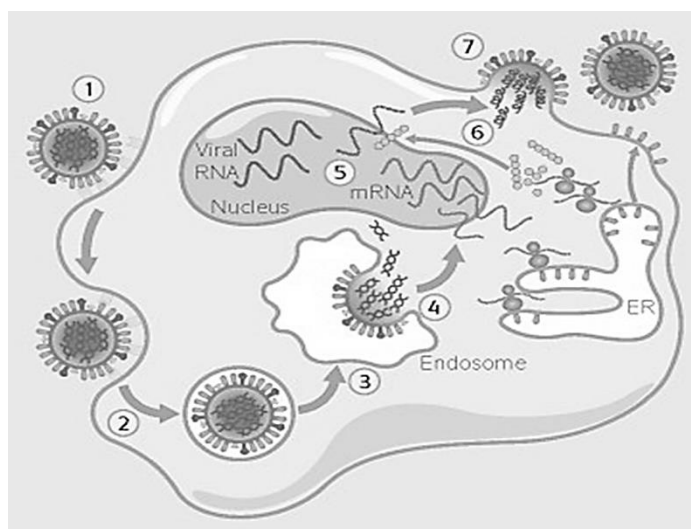
1. NA باعث آزاد شدن ویروس از سطح سلول های آلوده می شود. ویروسی که از سلول های مخاطی تنفس جوانه میزند همینطور متصل می ماند و اگر نورآمینیداز نباشد ویروس نمیتواند از سطح سلول آزاد شود.
2. از aggregation ویروس ها به همدیگر جلوگیری می کند. چون سطح یک ویروس HA است و ویروس دیگر سیالیک اسید دارد (envelope ویروس ها غشای مخاط دستگاه تنفس است.) و گیرنده ی HA مولکول سیالیک اسید است ویروسها می توانند به هم متصل شوند.
3. مواد موکوئیدی درون مجاری تنفسی را تجزیه می کند. این کار برای تسهیل حرکت ویروس برای اتصال به سلول های مخاطی است.

❖ گفتیم که point mutation میتواند منجر به تولید strain های جدید و بعد از مدتی subtype های جدید شود. تفاوت strain و subtype چیست؟

اگر در اثر موتاسیون جهشی در 5 سایت آنتی ژنیک به وجود آید منجر به تولید strain های (سویه) جدید خواهد شد. علت اینکه ما یک واکسن ثابت برای آنفولانزا نداریم همین تغییرات در سایت های آنتی ژنی است که منجر به ایجاد سویه جدید می شود. در حالیکه پدیده reassortment مرتب اتفاق نمی افتد ولی این strain ها ممکن است هر دو یا سه سال یکبار اتفاق بیفتد.

تکثیر ویروس آنفولانزا:

ویروس توسط مولکول همگلوتینین به گیرنده های خود بر روی سلول های مخاط دستگاه تنفس که سیالیک اسید است متصل می شود. بعد توسط اندوسیتوز وارد سلول می شود. مولکول HA هم قبلاً توسط پروتئاز مخاط به HA1 و HA2



شکسته شده. درون اندوزوم pH اسیدی هست. اینجا fusion peptide از HA آزاد میشود و غشای اندوزوم را با envelope ویروس یکی می کند. سپس نوکلئوپروتئین که شامل ژنوم و پروتئین M هست وارد سیتوپلاسم می شود. در داخل سیتوپلاسم مولکول M که روی ژنوم است جدا می شود. ژنوم وارد هسته می شود (برخلاف سایر RNA ویروس ها که در سیتوپلاسم تکثیر می شوند). در هسته اولین کاری که انجام می دهد transcription یا نسخه برداری است. mRNA یی که ساخته می شود برای

سنتز پروتئین ها به کار می رود. معمولاً برای اینکه mRNA ساخته شود حتماً نیاز به cap دارد. خود ویروس نمی تواند

cap را بسازد در نتیجه مجبور است cap snatching انجام دهد یعنی از سلول دزدی کند. ویروس به وسیله اندونوکلاز، cap را از mRNA های میزبان قطع می کند و برای ترانسکریپشن از روی 8 قطعه ژنوم خود از آن استفاده می کند. بعد از اینکه پروتئین از روی mRNA ها ساخته شد تعدادی از آن ها مثل HA، M1 و NA بر روی سطح سلول قرار می گیرند. مقداری از پروتئین M برمیگردد و بر روی ژنومی که تازه تکثیر شده قرار می گیرد. در نهایت نوکلئوکپسید شکل میگیرد و به طریق budding از سلول جدا میشود. ویروس وقتی جوانه زد هم چنان به غشای سلول متصل می ماند تا مولکول نورآمینیداز آن را آزاد کند.

❖ چگونه متوجه شدند ویروس آنفولانزا از cap سلول میزبان استفاده می کند؟

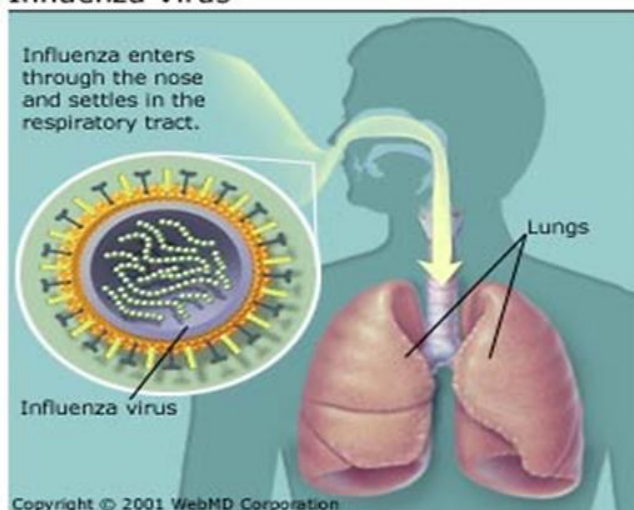
از دو داروی amanitin و dactinomycin استفاده کردند (با آمانتادین اشتباه نگیرید). این دو دارو نسخه برداری را در سلول میزبان مهار می کنند. با استفاده از این ها متوجه شدند ویروس آنفولانزایی که وارد سلول کرده بودند هیچ تکثیری پیدا نکرد. پس متوجه شدند در یک مرحله از تکثیر، ویروس از mRNA سلول استفاده می کند.

بیماری زایی ویروس آنفولانزا:

ویروس از طریق droplet، تماس مستقیم و تماس دست آلوده به چشم، دهان و بینی می تواند منتقل شود. هم چنین از طریق ائروسول در یک فضای بسته امکان انتقال و پخش ویروس وجود دارد.

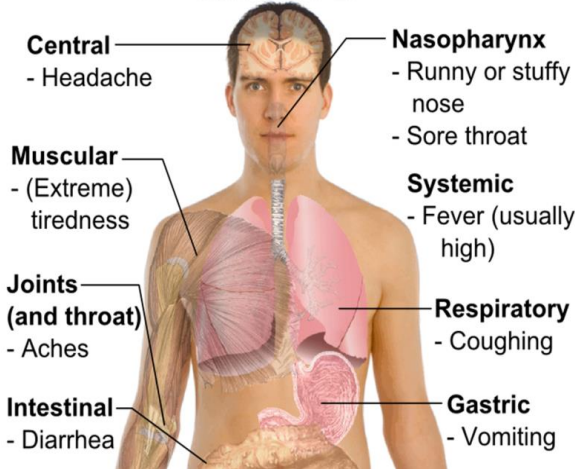
دوره کمون بین 1 تا 4 روز است. ابتدا بیماری با تب و سرفه های خشک شروع می شود و بعد از آن لرز و بدن درد هست. بعد از 3 تا 4 روز تب تمام می شود و سرفه ها شروع می شود که از 3 هفته تا 1 ماه طول می کشد. (در کتاب نوشته که سرفه ها 2 تا 4 هفته ادامه می یابند. یعنی اینجوری نیست که تب تموم بشه بعدش سرفه شروع بشه. با هم شروع میشن ولی سرفه ها بیشتر ادامه پیدا می کنن). علت سرفه ها تخریب سلول های مجاری تنفسی است و حدود 3 هفته طول میکشد تا این سلول های مجاری تنفسی دوباره بازسازی شوند و به حالت اولیه برگردند.

Influenza Virus



همانطور که در تصویر می بینید ویروس از مجاری تنفسی فوقانی وارد می شود و در مجاری تکثیر پیدا می کند که گاهی اوقات (خصوصاً در بچه ها و خانم های حامله و افراد high risk مثل کسانی که مشکلات قلبی-عروقی دارند) به ریه ها کشیده می شود و ایجاد نومونیا یا ذات الریه می کند که بعد از آن هم مرگ هست. ویروس خیلی جاها را درگیر می کند البته بیشتر در nasopharynx هست چون گیرنده های ویروس بیشتر در آنجاست.

Symptoms of
Influenza



گلودرد، تب، سرفه های خشک، بدن درد و سردرد از علائم آنفولانزا هست. در بعضی ها (به خصوص در بچه ها) علائم گوارشی مثل vomiting و diarrhea هم وجود دارد. در بعضی افراد ممکن است با درد مفاصل هم همراه باشد.

:Reye syndrome

یک انسفالوپاتی هست که در بعضی از بچه ها به دنبال عفونت با بعضی از ویروس ها مثل آنفولانزای A و B، هرپس سیمپلکس و وریسلا زوستر اتفاق می افتد. معمولاً در بچه های بین 2 تا 16 سال اتفاق می افتد و mortality rate آن بین 10 تا 40٪ است.

ثابت شده است که رابطه ی مستقیمی بین سندرم Reye و ترکیبات سالیسیلات وجود دارد. بنابراین توصیه می شود به بچه ای که علائم سرما خوردگی و آنفولانزا را دارد به هیچ وجه آسپرین و دیگر دارو های سالیسیلات دار داده نشود.

:Immunity

به دنبال ورود ویروس سیستم ایمنی بدن فعال می شود که بیشترین سهم را cell-mediated immunity دارد ولی آنتی بادی هم نقش مهمی دارد. آنتی بادی علیه مولکول HA و NA ساخته می شود.

:Laboratory Diagnosis

تست هایی که در آزمایشگاه برای تشخیص ویروس آنفولانزا استفاده می کنند: (1) جدا کردن ویروس یا isolation ویروس هست. (2) تست های سرولوژی است که میزان AB را اندازه میگیرد. البته AB معمولاً 14 روز بعد از بیماری بالا می رود و قابل detect کردن هست بنابراین ارزش چندانی در اوایل بیماری ندارد. ولی برای سنجش مصونیت افراد از تست HI یا hemagglutination inhibition که میزان آنتی بادی علیه HA را اندازه می گیرد استفاده می شود و همچنین با استفاده از ELISA هم میتوان اندازه گیری کرد. (3) PCR و Real Time PCR که در همان روز اول میتوان آلودگی به آنفولانزا را تشخیص داد.

Epidemiology

آنفلوانزای تایپ C که بیماری جدی ای در انسان ایجاد نمیکند. B میتواند در انسان ایجاد بیماری کند و A که به صورت H1N1 و H3N2 در سویه واکسن هست!!! (احتمالاً منظور استاد این بوده که برای این سویه ها واکسن داریم).

هر 2 تا 3 سال یک بار یک اپیدمی از ویروس آنفلوانزای A داریم. هر 3 تا 6 سال هم اپیدمی تایپ B را داریم. هر 10 تا 40 سال هم یک پاندمی داریم.

• 1918 (H1N1)

• 1957 (H2N2)

• 1968 (H3N2)

• 1977 (H1N1)

• 1997(H5N1) ← آنفلوانزای پرندگان. تعداد زیادی از پرندگان از بین رفتند ولی فقط 300 انسان مبتلا شدند که آنها هم از بین رفتند. (قبلاً گفتیم که آنفلوانزای پرندگان قابلیت انتقال به انسان را ندارد اینها هم به خاطر یکسری تغییرات آنتی ژنیکی این قابلیت را به دست آورده بودند همچنین وقتی این 300 نفر را بررسی کردند موجه شدند گیرنده های مجاریشان کمی با بقیه متفاوت است.)

• 2009 New (H1N1)

Prevention and treatment

آمانتادین و ریمانتادین که مولکول M2 را بلاک می کند و فقط روی تایپ A تأثیر دارد. ولی الان 100٪ مقاومت علیه این دو دارو از سرتاسر جهان گزارش می شود. داروی جدید زانامی ویر هست که NA را مهار می کند. هم چنین oseltamivir در سال 1990 ایجاد شد که کمترین مقاومت در برابر آن دیده شده و هم روی تایپ A و هم روی B تأثیر دارد.

برای پیشگیری واکسن هست ولی متأسفانه این واکسن، واکسن ثابتی نیست چون هم مقدار AB علیه ویروس پایین می آید و هم ویروس مرتباً در حال تغییر است. پس سالانه افراد high risk حتماً باید واکسینه شوند. واکسن ها را در تخم مرغ جنین دار تولید می کنند در نتیجه ممکن است بعضی از افراد آلرژی داشته باشند و آنافیلاکتیک شوک در آنها اتفاق بیفتد.

Annual influenza vaccination is recommended for high risk group, chronic heart, lung disease, children with asthma, renal disorders

Before rest:

Paramyxovirus

پارامیکسو ویروس ها مهمترین عامل پاتوژن دستگاه تنفسی به خصوص در بچه ها هستند. مهم ترین این نوع ویروس ها : (۱) RSV (respiratory syncytial virus) (۲) parainfluenza (۳) mumps (اوریون) (۴) measles (سرخک) ورود همه ی این ویروس ها از طریق دستگاه تنفس است.

Mumps و measles وارد خون هم میشوند و ارگان های دیگر را درگیر می کنند.

ساختار ژنوم و structure ویروس:

ویروس envelope دارد. یک قطعه ژن بیشتر ندارد. ژنوم از نوع RNA است و پلاریته ی منفی دارد. دارای آنزیم RNA Polymerase است. بر روی envelope ۲ دسته ضمائم گلیکوپروتئینی دارد به نام (۱) HN (هم خاصیت همآگلوتینین و هم خاصیت نورآمینیداز دارد) و (۲) F protein (fusion protein). F protein (۱ : غشاء سلول ها رو با هم ادغام می کند و سلول می تواند با استفاده از آن پروتئین به راحتی از یک سلول به سلول مجاور برود. (۲) سلول ها را ادغام می کند و در نتیجه ایجاد یک syncytium میکند. (۳) خاصیت همولایزین دارد و باعث لیز شدن RBC ها می شود.

Classification

پارامیکسو ویروس ها به ۴ جنس تقسیم می شوند: (۱) paramyxovirus (شامل parainfluenza ی تایپ ۱ و ۳)

(۲) rubulavirus (mumps و parainfluenza ی تایپ ۲ و ۴)

(۳) morbilivirus (measles یا rubeola)

(۴) pneumovirus (RSV)

(۵) metapneumovirus : عوارضی شبیه RSV ایجاد می کند.

نحوه ی تکثیر خانواده ی پارامیکسو ویروس ها

ویروس از طریق ملکول همآگلوتینین به سیالیک اسید سلول های مخاطی دستگاه تنفس متصل می شود و ژنوم خود را به داخل سلول می فرستد، از روی ژنوم ۵ یا ۶ قطعه RNA ساخته می شود که هر کدام از mRNA ها برای ساخت پروتئین به کار می

روند. بعد از اینکه پروتیین ساخته شد ژنوم ساخته می شود؛ از روی رشته ی منفی ژنوم یک رشته ی مثبت ساخته می شود و این رشته ی مثبت به عوان الگو عمل می کند و از روی آن تعدادی ژنوم با پلاریته ی منفی ساخته می شود. با assemble شدن پروتیین و یک قطعه ژنوم، ویروس کامل ساخته شده و با جوانه زدن از سلول خارج می شود.

نحوه ی بیماری زایی ویروس های مختلف

(۱) **پاراآنفلوانزا:** محل ورود آن دستگاه تنفس است. ۴ تایپ از پاراآنفلوانزا داریم (۱،۲،۳،۴). تایپ ۱،۲،۳ در انسان بیماری زایی ایجاد می کند مخصوصا در بچه ها، اما تایپ ۴ مشکل جدی ایجاد نمی کند. تایپ ۱ و ۲ عامل croup یا خروسک است که در واقع upper trachea و larynx را درگیر می کند و ایجاد laryngotracheobronchitis میکند.

علامت: صدای شخص بیرون نمی آید و صحبت کردن متفاوت با حالت طبیعی می شود. تایپ ۳ trachea را درگیر می کند و bronchitis ایجاد می کند و تایپ ۴ هم بیماری جدی ایجاد نمی کند.

Immunity

CMI و ایمنی هومورال فعال می شوند و Ab تولید می شود، این Ab بیشتر از نوع IgA است که متاسفانه خیلی زود از بین می رود. بنابراین reinfection وجود دارد و یک فرد طول عمر خود ممکن است بیش از یک بار به این بیماری مبتلا شود، بنابراین reinfection را حتی در افراد بالغ هم می بینیم. Abهایی که تولید می شوند بر علیه HN و F (همان مولکول های سطحی ویروس) هستند.

از ویروس هایی که مولکول هماگلوتینین دارد علاوه بر آنفلوانزا، پاراآنفلوانزا هستند و در نتیجه با تست HI (hemagglutinin inhibition) قابل تشخیص اند.

Laboratory diagnosis

(A) isolation of virus (cell culture) (B) serology: تست های سرولوژی جهت تشخیص Ab که معمولا ۶ ماه اول IgM است و بعد از آن IgG را تشخیص می دهند. با استفاده از روش های HI ، ELISA ، NT

از بین ۴ تایپ پاراآنفلوانزا تایپ ۳ از همه شایع تر است و به هایی که به سن ۶ سالگی می رسند بیشتر از ۹۵ درصد از آن ها Ab علیه این ویروس (تایپ ۳) دارند.

Treatment

داروی ribavirin واکسن کشته شده هم دارد که خیلی مرسوم نیست و در ایران استفاده نمی شود. واکسن ضعیف شده هم اخیرا تهیه شده اما فقط در برخ کشورها استفاده می شود و هنوز روتین نشده است.

RSV (۲)

عامل ایجاد عفونت در بچه های زیر یک سال است. اگر بچه ی زیر یک سالی در فصل زمستان نومونیا یا برونشیت حاد گرفته است، عامل آن بیشتر RSV است. این ویروس از طریق تماس مستقیم و droplet وارد دستگاه تنفس می شود. این ویروس هماگلوپنین و نورآمینیداز ندارد در نتیجه از تست HI برای تشخیص آن استفاده نمی کنیم. فقط F protein و یک گلیکوپروتیین به نام G دارد.

علائم بیماری: بیماری معمولاً با تب شروع می شود و bronchitis و نومونیا از عوارض بعدی این ویروس است.

Immunity: دقیقاً مانند پارآنفلوانزا است که IgA تولید می شود و IgA زیاد دوام نمی آورد و زود از بین می رود بنابراین reinfection دارد و حتی افراد مسن هم مبتلا می شوند و در مواردی نومونیا به علت RSV در افراد مسن می توان دید. در بچه های زیر یک سال بیشتر دیده می شود (۶ هفته تا ۶ ماه و پیک آن در ۲ ماهگی)

Treatment

نوزاد یا بچه ی زیر یک سال در صورت داشتن نومونیا یا عوارض شدید باید در بیمارستان بستری شود. در بیمارستان ترشحات دستگاه تنفسی را برمی دارند و راه های درمان دیگر: administration of oxygen، داروی ribavirin، در مواردی IgA ضد RSV. واکسن ندارد.

۳) Mumps (اوریون)

هدف این ویروس parotid gland یا غدد بناگوشی است. غیر از parotid gland، پانکراس، testis، ovary، CNS را هم می تواند درگیر کند. ۲۰٪ از بچه ها بعد از سن بلوغ مبتلا به orchitis می شوند که در مواردی منجر به عقیمی می شود. در یک سوم موارد این بیماری asymptomatic است. زیاد به واکسن MMR نمی توان اعتماد داشت و این ویروس در بین کسانی که واکسن آن را زده اند شایع شده است. علت آن این است که در مواردی Abای که علیه واکسن ساخته شده در مواردی کاهش پیدا می کند و انسان را برای mumps مستعد می سازد. انتقال این ویروس از طریق droplet و آبروسل و تماس مستقیم با فرد بیمار صورت می گیرد.

Incubation period آن ۱۸ روز (۷-۲۵) روز است.

Shedding ویروس ۶ روز قبل از بروز علائم تا ۱ هفته بعد از بروز علائم انجام می شود و این ۱۳ روز shedding ویروس باعث می شود که ویروس شدیداً قابلیت انتقال و بیماری زایی را داشته باشد. التهاب غدد بناگوشی ممکن است یک طرفه یا دو طرفه باشد. ممکن است مفاصل را هم درگیر بکند و در مواردی از بچه های مبتلا polyarthritits ایجاد میکند. تورم پانکراس، nephritis، درگیر شدن کلیه، ازدست دادن شنوایی، مننژیت، encephalitis از عوارض دیگر این بیماری است.

در صورت یک بار ابتلا به این بیماری، مصونیت دائمی ایجاد می شود. برخلاف RSV، metapneumovirus و پارآنفلوانزاهای دیگر، مصونیت دائمی دارد. Abهایی که تولید می شوند علیه F، HN و NP است.

جهت پیشگیری از ابتلا به این بیماری از واکسن MMR (measles, mumps, rubella) استفاده می شود.

۴) rubeola یا measles

(توجه کنید که rubeola نام دیگر measles یا سرخک است در حالی که rubella بیماری سرخچه است).

مشخصه ی این بیماری تب و rash است. Rash ها به صورت دانه های قرمز که فقط ماکول و پاپول است دیده می شود. در هسته و سیتوپلاسم سلول ها inclusion body دیده می شود. این ویروس نورآمینیداز ندارد ولی هماگلوتینین دارد. این ویروس از طریق تماس مستقیم، droplet و آيروسول انتقال می یابد و در مجاری تنفسی تکثیر می شود و از طریق غدد لنفاوی وارد خون می شود. سپس از طریق خون به تمام ارگان های بدن می رود و تقریباً تمام مخاط را درگیر می کند که congenitovitis هم یکی از علایم این بیماری است. ایجاد photophobia می کند یعنی بیمار از نور وحشت دارد. Incubation period آن بین ۹ تا ۱۱ روز است. پس بیماری با تب شروع می شود و congenitovitis دارد و coryza و آبریزش از چشم و بینی از علایم این بیماری است. دانه های سفید مایل به آبی در دهان و لثه ی بیمار ایجاد می شود که koplic's spot نام دارد و جهت تشخیص سرخک کمک می کند چرا که بیماری های زیادی هستند که با تب و rash شروع می شوند و حتی در مواردی حساسیت های غذایی و دارویی rash ایجاد می کنند.

تفاوت rash در سرخک و بیماری هایی که همراه با rash است وجود koplic's spot درون دهان است. Rash ها ۱۴ روز بعد از ورود ویروس به بدن ایجاد می شود یعنی زمانی که Ab خا تولید می شوند. ویروس وارد بدن میشود، ۳ روز شخص تب می کند و بعد از اینکه تب فروکش کرد دانه ها ظاهر می شوند. این rash های ایجاد شده در بیماری سرخک (دانه های قرمز رنگ سطح بدن) در اثر interaction بین Tcell ها و سلول های اندوتلیال مویرگ های خونی است. این ویروس به جز پوست، مخاط و ارگان را هم درگیر می کند. این بیماری در سنین بالا شدید تر است، چرا که پاسخ سیستم ایمنی قوی تر و بیشتر است و می تواند منجر به مرگ و نومونیا شود و حتی می تواند چشم را هم درگیر کند (قرمزی چشم). بر این اساس بهتر است قبل از ورود به بیمارستان خصوصاً دانشجویان پزشکی Ab ی ضد سرخک، سرخچه و varicella zoster را چک کنند.

عوارض سرخک: عفونت گوش میانی، نومونیا، ذات الریه، حمله به CNS و خیلی از بچه ها بعد از ابتلا به این بیماری مبتلا به نومونیا و یا encephalitis می شوند.

۳ نوع encephalitis به دنبال بیماری سرخک اتفاق می افتد: (۱) ۷ تا ۱۴ روز بعد از بیماری (۲) ۱ تا ۱۰ ماه بعد (۳) ۵ تا ۱۵ سال بعد (یعنی وقتی شخص به مرحله ی بلوغ رسیده دچار encephalitis می شود، که شیوع آن یک در میلیون است).

سرخک مصونیت دایمی دارد، یعنی کسی که یک بار سرخک بگیرد تا آخر عمر مصون می ماند. Cell mediated immunity در ویروس ها نقش مهم تری دارد حتی بیشتر از ایمنی هومورال.

تشخیص

۱) جدا کردن ویروس در آزمایشگاه (کشت سلول) ۲) دیدن giant cell : به علت دارا بودن F protein، غشاء سلول ها را از بین می برد و سلول بزرگی را ایجاد می کند. ۳) وجود inclusion body در هسته و سیتوپلاسم ۴) hemabsorption
تست سرولوژی : در اوایل بیماری تا ۶ ماه اول (۲-۳ هفته ی اول) IgM و بعد از آن IgG را با روش ELISA اندازه می گیریم.
از تست HI هم چون ویروس دارای هم‌گلوتینین است، می توان جهت تشخیص استفاده کرد. [ویروس های حاوی هم‌گلوتینین شامل: آنفولانزا، پاراآنفولانزا، mumps، سرخک]

اپیدمیولوژی

بیماری شدیداً واگیر دار است. مخزن حیوانی ندارد و تنها مخزن آن انسان است. مصونیت دائمی دارد. انتقال آن از طریق droplet صورت می گیرد.

پیشگیری و کنترل

واکسن آن به صورت monovalent یا تکی است که می تواند با Rubella و Mumps هم همراه باشد (MMR). بچه ها را باید در سن ۱۵ ماهگی واکسینه کرد چرا که اگر قبل از آن واکسینه شود Ab های مادر، ویروس زنده را غیر فعال می کند. هم چنین قبل از سن مدرسه یعنی در ۶ سالگی هم نیاز به بوستر دارد.

Guillan-barre syndrome

از دست رفتن میلین سیستم اعصاب مرکزی در مواردی منجر به سندروم GB می شود. دیده شده است که به دنبال بعضی از بیماری ها مثل آنفولانزا، سرخک، سرخچه و Varicella zoster ، Mumps و حتی بعد از واکسن آنفولانزا، مواردی از GBS دیده شده است.

۵) سرخچه یا Rubella یا سرخک آلمانی یا سرخک ۳ روزه

جزو خانواده ی پارامیکسوویروس ها نیست و به خانواده ی Togaviridae تعلق دارد، اما چون شبیه سرخک است در این مبحث به آن اشاره می شود. از جنس rubivirus است. ۱) بعد از تولد (بعد از ۶ ماهگی) ۲) سرخچه ی مادرزادی

مورد اول (post natal rubella): بعد از ۶ ماهگی یعنی وقتی که نوزاد Ab ی مادر را از دست می دهد رخ می دهد. معمولاً ویروس از طریق دستگاه تنفس (droplet) و تماس مستقیم با بچه هایی که سرخچه دارند منتقل می شود. وقتی ویروس وارد خون شد، تب ایجاد می کند و زمانی که تب فروکش کرد، rash ها پدیدار می شوند. این rash ها نسبت به سرخک خیلی کم تر است و مقداری روی صورت، بدن و دست است و مثل سرخک، تمام بدن را یک دفعه درگیر نمی کند. تب بسیار ملایمی دارد (۳۸/۵-۳۸) [تب سرخک ۴۰ درجه است]. در خانم ها ممکن است ایجاد arthritis و arthralgia کند، که معمولاً شایع و زودگذر است.

مصونیت آن دایمی است و فرد فقط یک بار در عمر خود سرخچه می گیرد و تا پایان عمر مصون می ماند.

یکی از علایم سرخچه به غیر از rash های ملایم، تورم غدد لنفاوی پشت سر است که suboccipital lymphadenopathy نام دارد و در بیماری های دیگر معمولاً نمی بینیم. مصونیت دایمی دارد و ایمنی سلولی در آن دارای نقش مهم تری است.

تشخیص

(۱) جدا کردن ویروس (۲) تست سرولوژی از طریق تست ELISA و HI

در تمامی فصول احتمال ابتلا به سرخچه وجود دارد ولی پیک آن در بهار است.

پیشگیری و کنترل

از واکسن استفاده می شود. ابتدا واکسن به صورت مونو والان بود ولی بعداً به همراه سرخک و MMR، mumps را تهیه کردند که معمولاً از ۶ ماهگی به بعد از آن استفاده می کنند.

(۲) congenital rubella: این ویروس توانایی عبور از جفت را دارد و به خصوص زمانی که سلول ها در حال تقسیم هستند

می تواند تاثیرگذار باشد و منجر به پیدایش سلول ها با ناهنجاری های مختلف می شود. هر چه سن حاملگی کم تر باشد عوارض ناشی از سرخچه بیشتر تر خواهد بود. وقتی نوزاد با سندروم سرخچه ی مادرزادی به دنیا می آید، ممکن است rash یا دانه های قرمز روی سطح بدنش باشد. این نوزادان تا ۱۸ ماه shedding ویروس را دارند یعنی تا ۱۸ ماه می توانند ویروس را پخش کنند و یکی از منابع انتقال ویروس در جامعه هستند. نوزادی که با سندروم سرخچه ی مادرزادی متولد می شود ممکن است عوارض آن در ماه های اول دیده شود، یا اینکه در سال اول یا سال دوم زندگی دیده شود و در مواردی اشکالات حتی بعد از بلوغ دیده می شوند. مهم ترین مکان هایی که ویروس درگیر می کند: CNS که می تواند منجر به میکروسفالی یا هیدروسفالی و mental retardation شود. روی چشم اثر می گذارد و ایجاد آب مروارید، گلوکوم یا آب سیاه می کند. ممکن است بچه نابینا به دنیا بیاید. روی سایر غدد بدن مثل: کبد و طحال تاثیر می گذارد، در سیستم گردش خون ایجاد anemia می کند. عوارض دیگر: مننژیت و Mortality rate. encephalitis آن ۲۰ درصد است. در موارد زیادی منجر به سقط می شود. مشکلات قلبی-عروقی مثل PDA ایجاد می کند که خیلی شایع است و در این موارد بهتر است سقط شود. در همه جای دنیا اگر مادر در ۳ ماهه اول مبتلا به سرخچه شود، دستور به سقط صادر می شود. مصونیت آن در صورت از بین رفتن نوزاد، دایمی است. بعد از مدتی IgM تبدیل به IgG می شود و IgG تا پایان عمر است.

تشخیص

(۱) اندازه گیری مقدار IgM علیه روبلا توسط real time PCR و یا PCR معمولی (۲) تست HI. (۳) جدا کردن ویروس: گفتیم که تا ۱۸ ماه shedding ویروس را دارند.

خانم ها قبل از حاملگی باید از وجود Ab در سرور مطمئن شوند تا حاملگی امنی داشته باشند.

After rest:

Corona virus کرونا ویروس: یکی از ویروس هایی است که مجاری تنفسی، دستگاه تنفس و دستگاه گوارش را درگیر می کند. کلمه ی کرونا از corona به معنی تاج می آید چرا که ضمایم گلیکوپروتئینی که بر روی envelope ویروس وجود دارد منظره ای شبیه تاج ایجاد کرده است. ژنومش از نوع RNA است و طویل ترین ژنوم را در بین RNA ویروس ها دارد.

از نمونه های این ویروس که به تازگی پیدا شده اند ، می توان به ویروس SARS (Severe Acute Respiratory Virus) در سال ۲۰۰۳ و ویروس MERS (Middle east respiratory syndrome) در سال ۲۰۱۳ در عربستان اشاره کرد. ویروس MERS از شتر به انسان منتقل میشود و در سال ۲۰۱۳ با ایجاد عفونت حاد دستگاه تنفس مرگ و میر زیادی در پی داشت.

ساختار: اندازه ی این ویروس ۱۶۰-۱۲۰ نانومتر است و همان طور که اشاره شد ژنومش از نوع RNA و طویل ترین ژنوم در بین RNA ویروس هاست. دو نوع ضمایم گلیکو پروتئینی دارد. ویروس envelope دارد و بر روی آن گلیکوپروتئین gp۱۲۰، پروتئین M و همگلوپروتئین استراز (در بعضی گونه ها مانند OC43 همگلوپروتئین استراز (HE) هم داریم). وجود دارد. تکثیر آن از نوع داخل سیتوپلاسمی است. (به این معنی که جوانه زدن از طریق شبکه ی ER صورت می گیرد و از غشای سلولی جوانه نمی زند).

در این خانواده دوجنس وجود دارد: ۱- جنس Corona virus که شامل 229E و OC43 هستند و انسان را درگیر می کند. ۲- Torovirus که در ارتباط با اسهال است.

نحوه ی تکثیر: ویروس از طریق اندوسیتوز وارد می شود. ژنوم مثبت است ولی نمی تواند روی ریبوزوم قرار بگیرد. ویروس یک آنزیم RNA polymerase می سازد که از روی این رشته ی مثبت یک رشته ی منفی می سازد و از روی رشته ی منفی تعدادی mRNA ساخته می شود که هر کدام از این mRNA ها برای ساخت پروتئین به کار می رود. سپس پروتئین ها که ساخته شدند، ژنوم ساخته می شود و با اگزوسیتوز از سلول خارج می شود. بیماری زایی و انتقال از طریق droplet و ذرات آئروسل صورت می گیرد.

این ویروس گسترش جهانی دارد. دستگاه گوارش و تنفس را درگیر می کند و در مواردی اسهال و عفونت حاد دستگاه تنفس ایجاد می کند. ویروس SARS که در سال ۲۰۰۳ در جنوب چین پیدا شد به علت ارتباط و تماس نزدیک با خوک، اسب ، گاو و پرندگان بود که باعث انتقال این ویروس به انسان هم شد. به طور کلی ارتباط نزدیک با حیوانات می تواند موجب انتقال بسیاری از ویروس ها به انسان شود و بسیاری از بیماری ها خصوصا ویروس های تنفسی منشا حیوانی دارند. دو ویروس در این خانواده پیدا شده که خوک را درگیر می کند ولی قابلیت انتقال به انسان را ندارد. این خانواده ی ویروس در مکان هایی که جمعیت تنگاتنگ هم قرار می گیرند مانند سرباز خانه ها از عوامل بیماری زایی محسوب می شود.

تشخیص: جدا کردن ویروس، تست ELISA (که آنتی بادی را اندازه گیری می کند) و PCR. یکی از سویه های این ویروس به نام OC43 که همگلوپروتئین دارد توسط HI قابل تشخیص است.

خانواده ی Rhabdoviridae رابدوویریدا: مهم ترین ویروس پاتوژن آن از نظر پزشکی ویروس Rabies یا هاری نام دارد. ویروس هاری عامل ایجاد encephalitis و کشنده است. هر موجودی (چه حیوان و چه انسان) اگر هاری بگیرد، تقریباً به طور ۱۰۰ درصد می میرد.

ساختار: ویروس شبیه فشنگ است، Envelope دارد و بر روی envelope اش gpG دارد که به گیرنده های سطح سلول متصل می شود که این گیرنده ها، گیرنده های استیل کولین هستند. (پس گیرنده ی ویروس هاری = گیرنده ی استیل کولین) و بر روی سلول های عضلانی و عصبی وجود دارد. ژنوم آن از نوع RNA با پلاریته ی منفی است و در نتیجه آنزیم RNA پلی مرز دارد. (هر ویروسی که ژنوم آن از نوع پلاریته منفی باشد آنزیم RNA پلی مرز را دارد) RNA dependant RNA polymerase).

دو جنس در این خانواده هست: ۱- rhabdo virus، ۲- lyssa virus (که بهش کاری نداریم!)

ویروس هاری نسبت به عوامل محیطی چه عکس العملی دارد؟ (تاثیر عوامل فیزیکی و شیمیایی)

دمای ۴ درجه را برای هفته ها تحمل می کند در حالی که ویروس های دیگر بیشتر از یکی دو روز نمی توانند ۴ درجه را تحمل کنند. هم چنین تا سال ها می تواند در منفی ۷۰ زندگی کند.

عوامل غیر فعال کننده ی ویروس هاری: ۱- CO2 ، ۲- UV ، ۳- حرارت ۵۰ درجه به مدت یک ساعت، ۴- حلال های آلی مثل اتر، تریپسین، Detergent ها و ۵- PH معادل ۱۳ و ۱۴ (کاملاً قلیایی)

نحوه ی تکثیر: گیرنده های استیل کولین که بیشتر بر روی سلول های عضلانی و به خصوص سلول های عصبی (چون فاکتور رشد ویروس در آن وجود دارد) هستند، مدنظر ویروس هاری است.

ابتدا ویروس متصل می شود (Absorption) و طبق پدیده ی اندوسیتوز داخل می شود. سپس پوشش پروتئینی آن برداشته می شود (uncoating) و ژنوم آزاد می شود. پس از آن ژنوم transcription انجام می دهد و پروتئین های ویروسی نظیر gPG، Matrix M، Nucleocapsid (N) (یا نوکلئوپروتئین؟) و پروتئین p و L را می سازد. سپس خود ژنوم ساخته می شود و محصولات تولید شده با جوانه زدن خارج می شوند.

حساسیت حیوانات به ویروس هاری: درجه ی حساسیت حیوانات به ویروس هاری متفاوت است. تمامی حیوانات خونگرم نسبت به ویروس هاری حساس هستند. بعضی از آن ها نظیر روباه fox، شغال، گاو و انسان highly susceptible هستند و بعضی دیگر چنانچه ویروس وارد بدنشان شود خیلی مشکلی برایشان ایجاد نمی شود مانند راکون و خفاش. (یعنی خفاش هاری می گیرد ولی معضلی برایش پیش نمی آید). پس در واقع حیوانات دسته ی دوم فقط می توانند مخزن یا منبعی برای انتقال ویروس باشند. برای مثال کاوشگرانی که به غارها می روند اگر مورد حمله ی خفاش ها قرار بگیرند یا از طریق گاز گرفته شدن یا استنشاق مدفوع خفاش های آلوده ممکن است به ویروس هاری مبتلا شوند. بیشترین مخزن ویروس معمولاً غدد بزاقی آن است. بنابراین بزاق حیوان پر از ویروس است.

مهم ترین آنتی ژن های ویروس هاری: ۱- آنتی ژن گلیکوپروتئین G که بر روی سطح ویروس است و علیه آن در خون Ab پیدا می شود و جهت کارهای تشخیصی هم مورد استفاده قرار می گیرد. ۲- Ab علیه NP که برای تشخیص به روش ایمونوفلورسنت از آن استفاده می شود. (این یکی به لحاظ تشخیصی مهم تر است).

بیماری هاری چگونه ایجاد می شود؟ هدف اصلی ویروس مغز است. اگر انسان توسط یک حیوان هار گاز گرفته شود، ویروس از طریق پوست خود را به عضلات می رساند. به علت وجود گیرنده های استیل کولین، در سلول های عضلانی شروع به تکثیر می کند و از طریق این سلول ها خود را به اعصاب محیطی peripheral nerve می رساند. از آنجا وارد spinal cord می شود و با پشت سر گذاشتن آن وارد مغز میشود. در آن جا در اثر تکثیر تعداد ویروس زیاد می شود و سلول های مغزی را از بین میبرد. سپس ویروس هایی که در مغز تشکیل شدند مجدداً از طریق اعصاب (spinal cord و peripheral nerve) برمی گردند و خود را به ارگان های دیگر می رسانند. (برای مثال به غدد بزاقی، کلیه و چشم می روند). ویروس معمولاً وارد خون نمی شود و از مسیر عصب رفت و آمد می کند! بیشترین ارگانی که درگیر می شود غدد بزاقی است که به مغز نزدیکتر است. وقتی انسانی به وسیله ی یک حیوان هار گاز گرفته می شود، incubation period اش می تواند از یک هفته تا ۱۹ سال باشد ولی به طور متوسط ۱ تا ۲ ماه است. برای بررسی علایم بیماری، می توان گفت علایم در سه فاز دیده می شوند:

در مرحله ی مقدماتی، علایم مانند سایر عفونت های viral است، دومین مرحله فاز acute یا نورولوژیک است که CNS را درگیر می کند و آخرین مرحله کما است که منجر به مرگ بیمار می شود.

فاز مقدماتی ۱۰-۲ روز طول می کشد و علایم آن شامل بدحالی، بی اشتها، سردرد، photophobia (مانند سرخک)، تهوع، استفراغ، گلودرد و تب است. معمولاً این علایم در بیماری های دیگر نیز دیده می شود و در این مرحله مشخص نیست که فرد مبتلا به هاری است. پس از آن فاز نورولوژیک رخ می دهد که ۷-۲ روز به طول می انجامد و علایم آن شامل حالت های nervous و توهم hallucination است. رفتارهای ناهنجار خصوصاً در مورد سگ هار شامل حالت های پرخاشگرانه برای حمله است. در مورد انسان حالت بی قراری و ناآرامی وجود دارد. و نهایتاً هیدروفوبیا (ترس از آب) به وجود می آید. به گونه ای که به علت انقباض شدید عضلات ناحیه ی حلق، فرد حتی قادر نیست آب بخورد و یا بزاق خود را قورت دهد و آب و براق از دهانش جاری می شود. مرحله آخر هم کما است که نهایتاً فرد می میرد.

تشخیص: جدا کردن ویروس و مشاهده ی Negri body. (از سلول عصبی section می زنند و پس از رنگ آمیزی، negri body را در زیر میکروسکوپ مشاهده می کنند). Negri body در واقع همان inclusion است که در سیتوپلاسم سلول های عصبی دیده می شود و به صورت تجمع ویروس و پروتئین های ویروسی است. (کلاً جدا کردن ویروس خیلی کار سختیست!) / تست سرولوژی و اندازه گیری Ab علیه ویروس هاری / animal observation / PCR که پیش تر زمانی که سگی کسی را گاز می گرفت، سگ را برای مدتی نگه می داشتند و اگر حالت حمله داشت مشخص میشد که هار است / تست ایمونوفلورسنت: از مغز حیوان section می گیرند و Ab کانژوگه با ماده ی فلوروسنت بر روی آن می ریزند و زیر میکروسکوپ فلوروسنت سلول های عصبی پر از ویروس را به رنگ سبز مشاهده می کنند.

پیشگیری: چندین نوع واکسن وجود دارد. برای حیوانات یک مدل واکسن وجود دارد و برای انسان ها واکسن واحدی به نام HDCV (Human Defect Cell Vaccine) است که روی سلول های دیپلوئید انسان تهیه شده است. معمولا برای کسانی که high risk هستند مانند چوپان ها، دامپزشک ها، قصاب ها و کاوشگران غارها، کسانی که به مناطق اندمیک هاری سفر می کنند و کسانی که گاز گرفته شده اند جهت پیشگیری استفاده می شود. واکسن های دیگری هم هستند که در سلول های جنین میمون، جنین مرغ chicken embryo، جنین اردک و یا در مغز گاو و گوسفند و بز و موش تهیه شده اند که البته بیشتر برای حیوانات استفاده می شوند. اخیرا واکسن زنده ی ضعیف شده هم ساخته شده که البته در انسان استفاده نمی شود و برای حیوانات کاربرد دارد. در سال های اخیر به سمت recombinant vaccine ها شیفیت کرده اند که از gp سطحی ویروس برای ساخت واکسن استفاده می کنند.

حال هنگامی که حیوانی گاز می گیرد یا خراش می اندازد چه کار می کنند؟ به مطب مراجعه می کنند و بلافاصله واکسن در یک دست و ایمونوگلوبین را در دست دیگر تزریق میکنند. (ویروس دیگری که واکسن و Ig را همزمان با هم تجویز می کنند هیپاتیت B است. مثلا زمانی که فرد needling شده یا با تیغ و وسایل آلوده به هیپاتیت B، exposure داشته است بلافاصله از واکسن و Ig استفاده می کنند. در باکتری ها هم کزاز چنین شرایطی دارد).

ایمونوگلوبین را چگونه علیه ویروس هاری تهیه می کنند؟ دو نوع ایمونوگلوبین داریم:

۱- Ig ای که در انسان تهیه شده است. یعنی افرادی که واکسینه شده اند، Ab دارند و خونشان را می گیرند و سرم را جدا می کنند و Ig ضد هاری را جدا می کنند و در مراکز درمانی در دسترس می گذارند.

۲- Ig ای که در اسب تهیه می شود. یعنی واکسن را به اسب می زنند و پس از گذشت ۳-۴ ماه و با بوستر، وقتی Ab تولید شد Ig را جدا میکنند.

فرم اول برای استفاده در انسان ها مناسب تر است.

خانواده ی Bornaviridae بورنا ویروس ها: ویروس بورنا عامل encephalitis است و به سلول های عصبی حمله میکند. ژنوم آن از نوع RNA با پلارایته ی منفی است ولی علی رغم این دو ویژگی در هسته ی سلول تکثیر می یابد. (دو نوع ویروس داریم که RNA دار هستند ولی در هسته تکثیر می یابند که یکی آنفولانزا و دیگری بورنا است)

این ویروس در حیوانات هم ایجاد encephalitis می کند. در میان انسان ها در افرادی که مبتلا به neuropsychiatric disorder هستند (مشکلات روحی-روانی دارند) مشاهده شده که Ab علیه این ویروس در خونشان بالاست. به همین دلیل میگویند شاید مشکلات روانی آن ها ناشی از بورنا ویروس است.

یک سری ویروس هایی داریم که بسیار کند اثر هستند و اثرات بیماری زایی خود را دیر نشان می دهند (مثلا چند سال طول می کشد تا نشان دهند). به این ویروس ها slow virus infection می گویند. این ویروس ها شامل:

۱- Visna که در گوسفند می بینیم.

۲- Subacute sclerosing panencephalitis که به دنبال بیماری سرخک مشاهده می شود (مثلا ۱۵ سال بعد از گرفتن سرخک فرد دچار Encephalitis می شود. در واقع زمان زیادی نیاز است تا علایم را نشان دهد.)

۳- JC : عامل progressive multifocal leukoencephalitis که منجر به از بین رفتن میلین و مشکلات CNS می شود.

پریون ها: پروتئین های غیر طبیعی هستند که در اثر موتاسیون در پروتئین های طبیعی تغییر شکل و ماهیت پیدا می کنند و می توانند منجر به اسفنجی شدن سلول های مغز شوند. مانند: (Creutzfeldt-jacob disease)CJD، Scapie در گوسفند، جنون گاوی که در گاوهاست. با اتصال این پروتئین های تغییر شکل یافته به پروتئین های طبیعی و سالم، آنها هم تغییر شکل و ماهیت پیدا می کنند و به صورت پریون در می آیند.

وقتی گاوی مبتلا به جنون گاوی می شود، آیا گوشتش قابل خوردن است؟ از آنجایی که پروتئین ها قابلیت انتقال به انسان را دارند گوشت چنین گاوی قابل مصرف نیست. به طوری که زمانی که این بیماری در میان گاوهای انگلستان شایع شد همه ی گاوها را کشتند و تا سال ها واردات گوشت از کشور انگلستان انجام نمیشد.

پریون ها نسبت به چه عواملی مقاوم هستند؟ ۱- فرمالدهید، ۲- Urea، ۳- حرارت خشک، ۴- جوشاندن، ۵- اتانول ۵۰ درصد، ۶- پروتئاز(اولین پروتئین هایی که نسبت به پروتئاز ها مقاومت دارند.)، ۶- اشعه ی یونیزان(به طور کلی بسیار جون سخت هستند!)

به چه عواملی حساس هستند؟ ۱- فنول، ۲- ماده ی سفیدکننده ی وایتکس(bleach)، ۳- اتر، ۴- NaOH2N(سود ۲ نرمال)، ۵- اتوکلاو به مدت ۱ ساعت در ۱۲۱ درجه ی سانتیگراد(توجه کنید که برای ضد عفونی کردن علیه اسپور باکتری ها هم فقط به ۲۰ دقیقه اتوکلاو ۱۲۱ درجه نیاز هست درحالی که پریون ها با اتوکلاو معمولی از بین نمی روند و باید به مدت یک ساعت اتوکلاو انجام شود.)

پروتئین های طبیعی ساختار آلفا هلیکس دارند ولی زمانی که به پریون تبدیل شوند B-sheet می شوند.

نحوه ی تکثیر: یک پریون به یک پروتئین طبیعی می چسبد و آن را به پریون تبدیل می کند. پریون باعث اسفنجی شدن مغز، ضعف عضلانی، لرزش و از بین رفتن بیمار می شود. این بیماری اولین بار در گینه ی نو در قبیله ای آدم خوار(البته دقیقا آدم خوار نبودند فقط پس از مرگ مغز مرده را به زنان میدادند تا به عقیده ی خودشان خصوصیاتشان به نسل بعد هم منتقل شود) دیده شد.

ویروس HIV: عامل بیماری ایدز که در سال ۱۹۸۱ پیدا شد و تا سال ۱۹۸۳ تمام خصوصیات آن هم کشف شد. از خانواده ی رترو ویریده است. رترو ویروس ها آنزیم reverse transcriptase دارند و می توانند RNA را به DNA تبدیل کنند. ویروس کروی شکل است و envelope دارد. بر روی envelope آن دو دسته ضمایم گلیکوپروتئینی تحت عنوان gp41 و gp120 وجود دارد که مهم ترین پروتئین های ویروس هم هستند. Core ویروس شامل دو قطعه ژنوم از نوع RNA است و تنها ویروس

دیپلوئید است. (بقیه ی ویروس ها از هر ژن فقط یک کپی دارند.) پس فقط رترو ویروس ها هستند که از هر قطعه ژن دو کپی کاملا مشابه به هم دارند. علاوه بر ویژگی های ذکر شده آنزیم *protease* و *integrase* هم دارند.

ساختار ژنوم: سه دسته ژن در این ویروس ها است که شامل: *env*, *pol*, *gag* میشود.

gag: پروتئین های ساختاری که کپسید و ماتریکس سلول را می سازد.

Pol: آنزیم های ویروس را می سازد.

Env: گلیکوپروتئین های روی *envelope* شامل *gp120*; *41*; *60* را می سازد.

یک سری ژن های دیگری هم وجود دارد که در بیماری زایی و آزاد شدن و فعال شدن ویروس همکاری دارند!

۱-ژن *vif*: قدرت بیماری زایی ویروس را افزایش می دهد.

۲-ژن *vpRr*: در فعال شدن سایر ژن ها اثر دارد (که البته هنوز اثرش مشخص نیست).

۳-ژن *rev*: *regulate* کردن و تنظیم بیان ژن ها را بر عهده دارد.

۴-ژن *tat*: *transactivator factor* هسته است و باعث فعال شدن سایر ژن ها می شود.

۵-ژن *vpu*: موجب آزاد شدن ویروس از هسته ی سلول می شود.

۶-ژن *nef*: نقش منفی دارد و زمانی که بعضی ژن ها زیادی فعالیت می کنند این ژن فعال می شود و جلوی فعالیت آن ها را می گیرد.

gp120: گلیکوپروتئینی بر روی *envelope* ویروس است و هدف آن مولکول *CD4* است که بر روی لنفوسیت ها، ماکروفاژها و دندریتیک سل ها و ... وجود دارد. (به طور کلی هر سلولی که مارکر *CD4* داشته باشد می تواند پذیرای ویروس *HIV* باشد).

Gp41: به صورت *transmembrane* است و قسمت اعظم آن در *envelope* فرو رفته و نقش آن بیشتر *fusion* است.

سوال: زمانی که ویروس HIV وارد بدن می شود محل تجمع آن کجاست؟ هدف این ویروس ارگان های لنفاوی است. این ویروس به گره های لنفاوی می رود و آنجا می ماند و مرتب تکثیر می کند و در واقع در جایی قرار می گیرد که به راحتی دسترسی ای به آن نیست و تا زمانی که فرد زنده است در این محل تکثیر و تاخت و تاز می کند. پس علاوه بر *Tcell* ها، ماکروفاژها، الیگودندروسیت ها، آستروسیت ها و گلیال سل ها این محل ها هم می توانند ویروس را در خودشان پرورش دهند و تعدادشان را زیاد کنند.

همان طور که پیش تر اشاره شد این ویروس ها آنزیم *reverse transcriptase* دارند که از روی *DNA*, *RNA* می سازد و علی رغم اینکه این ویروس پلاریته ی مثبت دارد نمی تواند در سنتز پروتئین شرکت کند و حتما باید به *DNA* تبدیل شود و

این DNA در کروموزوم میزبان ادغام شود. این ویروس به جز CD4 ، دو coreceptor دیگر هم دارد که شامل CXCR4 (بیشتر بر روی لنفوسیت های T است.) و CCR5 (ماکروفاژها را درگیر می کند.) است. پس برای ورود ویروس به سلول هدف ابتدا gp120 به CD4 اتصال می یابد ، سپس CCR5 از طریق این اتصال به آنها نزدیک میشود و gp41 را فعال می کند. gp41 باعث ادغام envelope ویروس و غشا سلول می شود و در نتیجه ژنوم به داخل سلول تزریق می شود. پس gp41 نقش fusion را دارد. حال ژنوم وارد می شود ولی چون پلاریته مثبت است، نمی تواند روی ریبوزوم قرار بگیرد در نتیجه از روی RNA به وسیله ی آنزیم reverse transcriptase ، DNA ساخته می شود. DNA داخل هسته می رود و آنزیم integrase آن را درون کروموزوم میزبان ادغام میکند. آنزیم RNA پلیمراز میزبان از روی این DNA ، mRNA می سازد. این mRNA ها از هسته به سیتوپلاسم می آیند و سپس پروتئین های ویروسی ساخته می شوند و پس از آن هم ژنوم ساخته می شود. پیش از اینکه ویروس از سلول جوانه بزند، آنزیم protease ویروس روی آن اثر می گذارد و آن را infective میکند. توجه کنید که محل اثر این آنزیم ها target دارو ها هستند و امروزه داروهایی که برای جلوگیری از فعالیت این ویروس ها استفاده می شوند به چندین شکل اثر میگذارند. از جمله:

۱- آنهایی که آنزیم reverse transcriptase را مهار می کنند. یعنی نمی گذارند RNA به DNA تبدیل شود.

۲- داروهایی که آنزیم integrase را مهار میکنند یعنی نمی گذارند این ژنوم درون کروموزوم میزبان ادغام شود.

۳- نهایتاً داروهایی که آنزیم Protease را مهار می کنند و ویروس های غیر بیماری زا تولید می شوند.

دو نوع ویروس HIV داریم: ۱- HIV1-۲ HIV2. این ویروس سالانه تعداد زیادی از انسان ها را از بین می برد و طبق برآوردی که شده سالانه ۶ میلیون نفر به افراد آلوده افزوده می شود. این ویروس در عین قدرتی که دارد، بسیار ضعیف و ظریف است. ترکیباتی که می توانند این ویروس را بین ببرند ظرف ده دقیقه اثر خود را میگذارند و ویروس را غیر فعال می کنند. از جمله ی این ترکیبات می توان این مواد را نام برد:

۱- آب ژاول (household bleach) این ماده روی پریون ها هم تاثیر دارد ، چه برسد به HIV

۲- اتانول ۵۰ درصد

۳- پارافرمالدهید ۳۵ درصد

۴- آب اکسیژنه ی ۰.۳ درصد

۵- PH معادل یک و سیزده

اگر خون یا مایعی از بدن فرد مبتلا به HIV خارج کنیم و چند قطره سرکه یا آبلیمو (ماده ی اسیدی) روی آن بریزیم، ظرف ۱۰ دقیقه ویروس ها غیر فعال می شوند. این موضوع برای مواد قلیایی و PH سیزده هم صادق است و کار ویروس ها در ده دقیقه تمام است. هم چنین حرارت ۵۶ درجه (به ۱۰۰ درجه نیازی نیست.) به مدت ۱۰ دقیقه ویروس را از پا در می آورد.

وقتی ویروس از طریق خون وارد شود (به طور کلی هر عاملی که پوست را سوراخ کند یا مخاط بدن را درگیر کند می تواند باعث وارد شدن ویروس شود)، ابتدا سراغ lymph node ها میرود و در آنجا تکثیر می کند. مرتب virus shedding داریم و target ویروس هم Tcell ها و سایر سلول های دفاعی بدن هستند. وقتی فرد مبتلا به HIV می شود، معمولا سه stage دیده میشود:

Stage 1: یک سری علائم عفونی که در سایر بیماری های viral هم می بینیم.

clinical latency : Stage 2

Stage 3: Elevated HIV Expansion که انتشار ویروس (فاز نورولوژیک؟) و Clinical disease و نهایتا death است.

Incubation period این ویروس ۱۲ هفته (سه ماه) است. یعنی ویروس از هر طریق که وارد شود تقریبا ۱۲ هفته طول میکشد تا علائم بیماری شروع شود. تا یک ماه این ویروس اصلا قابل تشخیص نیست ولی ظرف دو ماه بعدی (تا زمان بروز علائم) می توان ژنوم را با PCR در خون مریض تشخیص داد. علائم اولیه شامل خستگی، rash، سردرد، تهوع، عرق شبانه، فاز نورولوژیک و cancer است. (بچه ها به نظرم صفحه ی ۲۴۹ و ۲۵۰ کتاب رو تو این قسمت بخونین! هم منحنیش خوبه و هم فکر کنم توضیحش دقیق تره).

در بدو ورود ویروس، تعداد آن در بدن زیاد می شود. با زیاد شدن این ها سلول های دفاعی بدن تعدادشان کم می شود و همزمان Ab هم در خون بالا می رود. به مرحله ای می رسد که اگر ویروس قرار باشد همین طور تعدادش بالا برود ظرف مدت کوتاهی انسان را از بین می برد در حالی که میدانیم تقریبا یک دهه بیماری به طول می انجامد. (از آلوده شدن تا مردن شخص تقریبا ده سال طول میکشد). پس در این مدت چه اتفاقی می افتد؟ مشاهده شده که در بدو ورود ویروس مرتب سلول های دفاعی درگیر می شوند و از بین می روند و تعداد ژنوم ویروس هم افزایش می یابد، به مرور که Ab بالا می رود وهم چنین سایر سلول های دفاعی باعث می شوند که تعداد ویروس کم شود و در نتیجه تعداد سلول تا مدتی ثابت می ماند. (Ab ها مرتب رو به افزایش هستند و سلول های CD4 برای مدتی تعدادشان ثابت میشود و خود ویروس هم کنترل میشود و تعداد زیادی از آن از بین میرود). اما از آنجایی که روزانه میلیون ها ویروس در بدن تولید می شود، نهایتا زمانی فرا می رسد که سلول های دفاعی به طور کامل و Ab کاهش می یابد و بدن آماده میشود برای بیماری های فرصت طلب که شامل یک سرماخوردگی ساده هم می شود و می تواند فرد HIV+ را از پای دریاورد. سایر بیماری های فرصت طلب که می توان نام برد از این قرارند: Toxoplasma، Candida، مایکروباکتیریا، سالمونلا، شیگلا، استافیلوکوک ها و استرپتوکوک ها و از ویروس ها: cytomegalo virus، HSV، HBV، HCV و مثلا یک فرد سالم که سیستم دفاعی خوبی دارد، اگر مبتلا به زگیل کف پا شود، بعد از مدتی خوب میشود در حالی که در فرد HIV+ همین Plantar warts بعد از مدتی تمام بدن را فرا میگیرد و فرد را از بین میبرد. بنابراین وقتی سیستم ایمنی از بین برود بدن آماده است برای گرفتن هر نوع بیماری!

در بیمار مبتلا به ایدز Ab بر علیه gp41، gp120، gp160 و p24 ساخته میشود و در چنین مریضی دگر مرتب Ab ها را چک می کند. خصوصا آنتی بادی gp24 که علیه core ویروس است و چنانچه این آنتی بادی کاهش یابد نشان دهنده ی وخامت اوضاع است و فرد کم کم از پا در می آید.

تشخیص: فردی مشکوک است (needling) شده یا آرایشگاه رفته یا با فرد HIV+ تماس مشکوک داشته) یا علائم را نشان می دهد. چه کار می کنیم؟ جدا کردن ویروس کار هر آزمایشگاهی نیست در نتیجه بلافاصله مریض را برای تست سرولوژی و اندازه گیری با روش ELISA می فرستند و اگر مثبت بود تست PCR یا Western blot انجام می دهند تا پروتئین های ویروسی را تشخیص دهند. پس PCR و Western blot تکمیل کننده ی تست سرولوژی هستند.

اپیدمیولوژی: این بیماری در همه جای دنیا دیده می شود و سالانه ۶ میلیون نفر به آمار مبتلایان به آن اضافه می شود. بیشترین HIV در آفریقا و بعد در آسیا و به ترتیب در آمریکا، اروپا و استرالیا (حداقل آمار HIV+) دیده میشود.

راه های انتقال: خون و فرآورده های خونی، تماس مستقیم (؟ شاید همون تماس جنسی منظور شونه!)، وسایل آزمایشگاهی، تاتو کردن. بیشتر افراد high risk افرادی هستند که در آزمایشگاه ها کار می کنند، هم چنین جراحان در معرض خطر هستند.

متاسفانه تا به حال واکسنی برای آن ساخته نشده است که به علت antigenic variation زیادی است که روی gp120، gp41 وجود دارد. اخیرا بر روی gene therapy تحقیقاتی انجام داده اند که ژن های گیرنده ی این ویروس که همان CD4 هستند را وارد بدن شخص می کنند و این ژن ها مولکول های گیرنده را می سازند و این گیرنده ها در خون به ویروس HIV پیش از آنکه به هدفش برسد، متصل می شوند. هم چنین از ویروس های oncolytic استفاده می کنند. بعضی از ویروس ها مثل HSV یا ویروس آدنو را به بیمار تزریق می کنند و این ها به راحتی ویروس را نابود میکنند.

درمان: برای افراد HIV+ درمان قطعی نیست و فقط موقتا جلوی تکثیر ویروس را می گیرد و کنترلش می کند. این دارو ها نمی توانند ویروس را به طور کامل از بین ببرند چرا که ویروس در lymph node ها هست و به سختی دارو ها می توانند در آنجا اثر بگذارند. داروها چند تا هستند و درمان به صورت combine therapy انجام میشود. این آنتی وایرال ها چند دسته هستند که دسته ی اول آنزیم reverse transcriptase را مهار میکند، دسته ی دوم آنزیم integrase و دسته ی آخر هم آنزیم پروتئاز را مهار میکند.

دسته ی اول شامل Zidovudin(AZT) (املاش رو مطمئن نیستم)، Nevirapin، Stavudin، Zalcitabin(ddc).

دسته ی دوم شامل Raltegravir است که مانع ادغام ژنوم در داخل کروموزوم میزبان می شود

دسته ی سوم هم که با اثر بر روی پروتئاز در مرحله ی آخر ویروس را غیر فعال می کنند شامل saquinavir، Indinavir و ritonavir است.

هم چنین داروهایی هم هستند که receptor هایی مثل CCR5 را مهار میکنند و مانع از ورود ژنوم به سلول می شوند مثل Maraviroc.

بهترین راه پیشگیری Health education و آموزش بهداشت است. یکی از راه های انتقال از طریق تماس جنسی با افراد آلوده است. پس توصیه میشود تماس جنسی خصوصا در کشورهایی که روابط جنسی آزاد دارند، با کاندوم انجام شود و خانم ها هم پیش از بارداری حتما تست HIV بدهند که اگر مادر آلوده بود پس از زایمان به بچه اش شیر ندهد. این ویروس از طریق مخاط ، پوست زخم و خراش دیده و سوزن آلوده می تواند وارد بدن شود. پس ویروس از راه سرنگ و سوزن آلوده هم منتقل می شود.

به نام خدا

Human Cancer Viruses

در این جلسه دو خانواده ای که بعضی از اعضایش در ایجاد سرطان نقش دارند تحت عنوان Papillomaviruses و Polyomaviruses بررسی می شوند.

عامل حداقل ۱۵ درصد سرطانها، ویروس است که درصد کمی نیست.

معمولا وقتی یک ژن سرطانی غیر فعال است به آن proto oncogene و وقتی فعال است به آن oncogene گفته می شود.

ویروس ها با ۳ مکانیسم اثر سرطانی خود را اعمال می کنند:

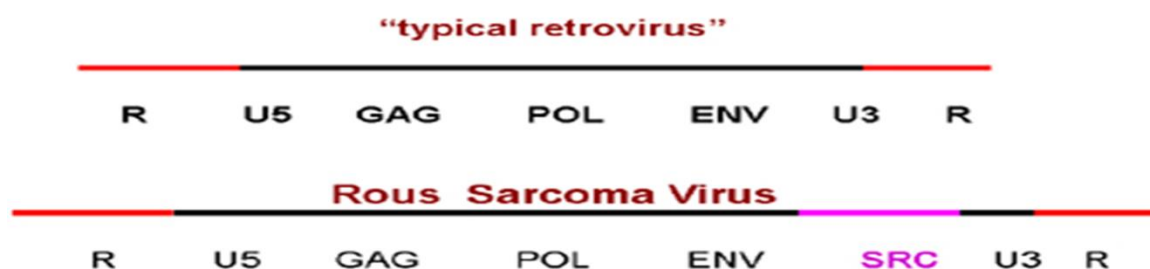
(۱) انتقال یک oncogene توسط ویروس و ادغام آن در کروموزوم میزبان. بیشتر در Retro virusها اتفاق می افتد.

(۲) ادغام خود ویروس در کنار یک oncogene در کروموزوم میزبان. پس ویروس درحین تکثیر، با فاکتورهای موثر بر تکثیر خودش می تواند روی این oncogene اثر گذاشته و آن را فعال کند.

(۳) تولید پروتئین هایی که عمدتا باعث ایجاد سرطان می شوند.

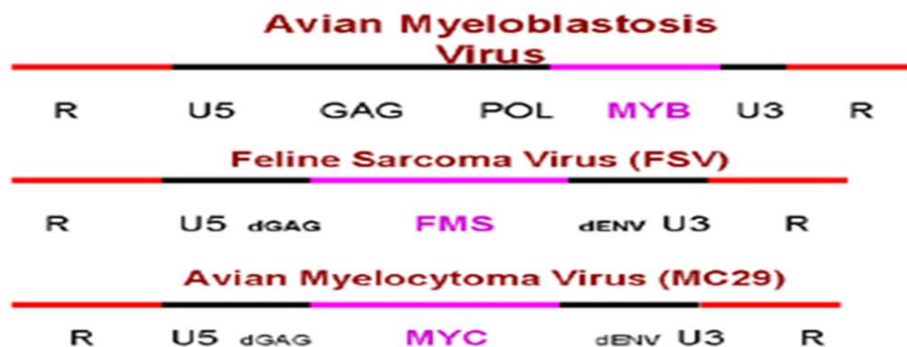
مهم ترین ژن های سرطانی: src، sis، erb-B، ha-ras، myc، jun و... (می فرماید نگرانش نباشید! ما زیاد باهاشون کاری نداریم 😊)

Some retroviruses have an extra gene



همانطور که در شکل بالا می بینید Rous sarcoma virus ژن SARC که یک انکوژن است با خود حمل می کند. به همین ترتیب در شکل زیر ژن های MYB، MYC و FMS انکوژن هایی هستند که توسط رتروویروس های نامبرده حمل شده اند.

Some retroviruses have an oncogene instead of their regular genes



ویروس هایی که در ایجاد سرطان نقش دارند به ۲ گروه تقسیم می شوند:

**گروه اول RNA viruses

از این گروه Retro viruses را داریم با ویژگی های ساختمانی زیر:

- دارای Envelope هستند.

- روی سطحشان گلیکوپروتئین هست.

- دارای کپسید ایکوزوهدرال و دو قطعه ژنوم کاملا شبیه از نوع RNA هستند (دیپلوئید)

- دارای آنزیم reverse transcriptase هستند.

۱) مهم ترین ویروس، HTLV است. این دونوع ۱ و ۲ دارد. که HTLV-1 عامل لوکمیا و لنفوما است. مکانیسم سرطانی این ویروس به شرح زیر است:

Integration ویروس در داخل کروموزوم میزبان ← فعال شدن ژن tax در ویروس ← فعال کردن ژن های دیگر و در نتیجه فعال شدن یک انکوژن در کروموزوم سلول میزبان ← ایجاد سرطان

۲) HIV علی رغم اینکه مربوط به بیماری ایدز است این ویروس با اثر بر سیستم ایمنی و تضعیف آن باعث از بین رفتن فاکتور های مانع سرطان در بدن می شوند و از این طریق می توانند اثر سرطانی خود را اعمال کنند.

۳) خانواده ی **flaviviridae**: مهم ترین ویروس این خانواده ویروس هپاتیت C یا HCV است که ایجاد Hepatocellular carcinoma می کند. این بیماری معمولا در ۷۵ تا ۸۰ درصد مبتلایان مزمن شده و در تعدادی از این افراد مبتلا به هپاتیت مزمن، سرطان کبد ایجاد می شود.

DNA viruses **گروه دوم




(۱) خانواده ی **Polyoma viridae**. با مشخصات زیر:

-envelope ندارد.

-کپسید ۲۰ وجهی از نوع ایکوزاهدرا

-ژنوم dsDNA حلقوی

- replication داخل هسته به طریقه ی زیر:

Attachment ویروس  ورود به هسته ی سلول میزبان  نسخه برداری 

تولید اولین محصول نسخه برداری

۳ دسته ژن هست:

early gene: که تولید اولین محصول نسخه برداری یعنی small & large T early anti gene: را به عهده دارد.

large T Ag) بیشتر نقش آنزیمی برای خود ویروس دارد و باعث تکثیر ویروس می شود اما در میزبان کارش غیر فعال کردن و بلاک کردن p53 و RB است. میدانیم که p53 به هنگام ایجاد جهش ناگهانی و تغییر در سلول باعث آپوپتوز سلول و حذف آن می شود. به این ترتیب large T Ag نقش مهمی در سرطانزایی دارد. (

-ناحیه ی noncoding: که بیشتر، آنزیم ها به آن اتصال می یابند.

Late gene- : بعدا فعال می شوند و late protein ها را که عمدتا پروتئین های کپسید هستند می سازند.

مهم ترین ویروس های این خانواده:

SV40 : بیشتر در میمون هست. عامل سرطان در همستر و موش و بعضی تومورهای انسانی است. در سال های ۱۹۶۳_۱۹۵۵ واکسن پولیو را روی کلیه ی میمون ساختند بعدا متوجه شدند این واکسن حاوی ویروس SV40 است و بلافاصله ساخت واکسن را متوقف کردند الان تکلیف کسانی که در آن تاریخ واکسینه شدند مشخص نیست. امروزه واکسن روی سلول های WI-38 که یک سلول دیپلوئید انسانی است ساخته می شود. ژنوم ویروس SV40 از brain tumor ، bone tumor و lymphoma جدا می شود.

BK: این ویروس عامل hemorrhagic cystitis, nephropathy است و باعث پس زدن پیوند می شود. که یکی از معضلات مهم پیوند کلیه فعال شدن این ویروس و پس زدن پیوند می باشد. مستحضر هستید که پیدا کردن کلیه چقدر مشکل است و یک تیم جراحی باید آماده شود و پس از چند ماه مراقبت و مواظبت یکدفعه با فعال شدن ویروس BK همه ی زحمات کادر پزشکی و خانواده ی بیمار و هزینه ها هدر می رود. پس لازم است قبل از انجام پیوند کلیه فرد دهنده و گیرنده از نظر ویروس BK و سیتومگال بررسی شوند.

JC: عامل progressive multifocal leukoencephalopathy می باشد که یک بیماری کشنده است.

Mercle cell: باعث سرطان پوست می شود.

wu•Ki: باعث ایجاد عفونت های تنفسی می شوند.

۲) خانواده ی Papillomaviruses می باشد که اکثرشان عامل زگیل هستند. (برخلاف تصور عوام که فکر میکنند هرکی روی گربه آب بریزه زگیل در میاره!) که به راحتی از فردی به فرد دیگر قابل انتقال است حتی خود فرد با خراش دادن زگیلی که روی قسمتی از بدنش وجود دارد و دست گذاشتن روی قسمت دیگری از بدن می تواند باعث انتقال ویروس و زگیل به آن قسمت ها بشود. بیش از ۱۰۰ تایپ از پاپیلوما ویروس ها تا امروز کشف شده است.

مشخصات این خانواده:

-کپسید ایکوزاهدراال

-ژنوم dsDNA حلقوی

-در هسته تکثیر پیدا می کنند.

-Replication زگیل زایان در هسته بصورت زیر است:

خراش یا زخم مخاط یا پوست ← ورود ویروس ← ویروس به basal cell می رسد ←

شروع به تکثیر ژنوم می کند ← تقسیم ژنوم ویروس همراه سلول میزبان به هنگام تقسیم میتوز سلول های میزبان ← تغییر فرم سلول ها و تجمع کراتین ← تبدیل شدن به کراتینوسیت ← پروتئین سازی ویروس

توجه به چند نکته ی مهم: ۱. در basal cell پروتئین ویروس ساخته نمی شود بلکه فقط ژنوم آن تکثیر می شود ۲. سلول هایی که از تقسیم سلول های basal بوجود می آیند حاوی ژنوم پاپیلوما هستند ۳. پروتئین سازی ویروس در کراتینوسیت انجام می شود پس ویروس کامل که حاوی ژنوم و کپسید است در کراتینوسیت دیده می شود.

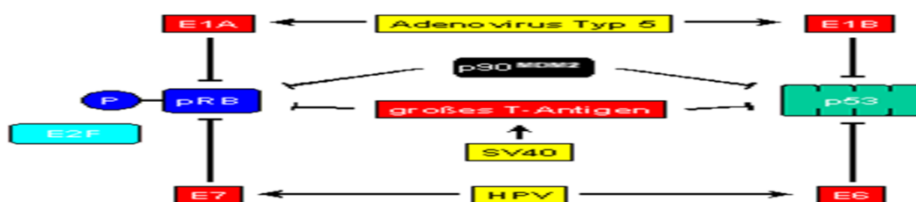
بعضی از این پاپیلوماها در سلول تکثیر می یابند و آن را تخریب می کنند بعضی ها اثر انکوژنیک دارند و نقش سرطانی دارند و باعث تقسیم سلول می شوند و با مکانیسم های مختلف ایجاد یک توده

سرطانی می کنند. بعضی از تایپ های پاپیلوما عامل سرطان هایی چون سرطان سرویکس، حنجره، اوروفارینژیال، مری و... می کنند.

مکانیسم سرطان زایی:

پاپیلوما ویروس ها دو نوع پروتئین E6 و E7 تولید می کنند که به ترتیب ژن های P53 و RB را بلاک می کنند.

وقتی سلولی در دوران جنینی تقسیم شد به مرحله ای می رسد که در فاز G1 نگهداری می شود و دیگر تقسیمی انجام نمی دهد. E2F فاکتوری است که می تواند سلول را از فاز G1 به S ببرد. RB در حالت طبیعی فاکتور E2F را بلاک کرده و مانع تقسیم سلولی می شود. پروتئین E7 پاپیلوما ویروس ها با بلاک کردن RB باعث فعال شدن E2F و در نتیجه تقسیم سلولی و سرطان زایی می شود.



همانطور که می بینید ویروس ها با چند مکانیزم که از جمله پروتئین هایشان است می توانند باعث سرطان زایی بشوند.

Adeno virus ها که دو پروتئین دارند: E1a و E1b که به ترتیب روی RB و P53 اثر می گذارند.

Polyoma virus ها با large T Ag که گفتیم هم روی RB و هم P53 اثر می گذارد.

Papilloma virus ها که با پروتئین E6 و E7 به ترتیب ژن های P53 و RB را بلاک می کنند.

از جنبه ی سرطان زایی پاپیلوما ویروس ها که بگذریم بعضی از این ها پاتوژن های انسانی هستند و ایجاد پاپیلوما یا زگیل می کنند.

مهم ترین نوع زگیل ها :

Skin wart: زگیل پوستی تایپ های ۲ و ۴ و ۶ و ۲۷

Plantar warts: زگیل کف پا تایپ های ۱ و ۴

Flat warts: زگیل مسطح تایپ های ۳ و ۷ و ۱۰ و ۲۸ و ۴۱

این زگیل ها می توانند همه جا را در بر بگیرند حتی کف دست و کف پاف اطراف چشم و بینی. در بعضی مواقع زگیل ها ممکن است یکی دوتا باشند و در بعضی مواقع ممکن است پخش و پراکنده باشند و کل دست و حتی بازوها را هم در بر بگیرند

Genital condylomas: زگیل ناحیه ی تناسلی

Laryngeal papilloma: زگیل ناحیه ی حلق و حنجره

Anogenital condyloma: زگیل ناحیه ی مقعد در female و male تایپ های ۱۱ و ۱۰ و ۴۰ و ۴۲ و ۶۱ و ۵۴ و ۷۲ و ۸۱ (در تقسیم بندی مهم ترین ها نیست ولی معرفی شد.)

(استاد گفت اگه بچه های خوبی باشید اون تایپ های بالا رو نمیخواد ولی پایینی ها بنظر مهم میان!)

*مهم ترین تایپ های سرطانزای پاپیلوما (چه حنجره چه تناسلی): ۱۱'۶'۳۱'۳۰'۳۰'۱۸'۱۶

**تایپ ۱۸ بیشتر سرطان سرویکس و تایپ ۱۶ بیشتر اوروفارینژیال کارسینوما ایجاد می کند.

تصویری که می بینید خانم Henrietta Lacks که سرطان سرویکس می گیرد و اکنون پس از حدود ۱۶۰ سال از مرگ این خانم می گذرد ولی سلول های دهانه ی رحمش را در تمام آزمایشگاه ها تحت عنوان سلول هیلا رشد می دهند. تا قبل از این سلول ها در آزمایشگاه قابل نگهداری نبودند. این سلول ها عمر جاودانه دارند و برای بیولوژی سلولی-مولکولی ، ویروس شناسی ، تهیه ی واکسن ، تشخیص ویروس ها



، ژنتیک و بیوتکنولوژی از این سلول ها استفاده می شود.

درمان

زگیل های پوستی معضل چندانی ایجاد نمی کنند و در فرهنگ های مختلف از قدیم مواد مختلفی استفاده می کرده اند. برای مثال عصاره ی درخت انجیر، کندن زگیل و اضافه کردن نمک، سیر، آب پیاز و... اما امروزه کرایو سرجری انجام می دهند یعنی زگیل را فریز می کنند و سپس آنها را برمی دارند. این عمل بسیار دردناک می باشد. دارویی به نام پودوفیلین هم استفاده می شود.

پیش گیری

بیشتر در مورد آن هایی که سرطان زا هستند اهمیت دارد که تهیه ی واکسن مطرح می شود. یک recombinant vaccine از تایپ های ۶ و ۱۱ و ۱۶ و ۱۸ تقریباً ۴،۵ سال پیش در آمریکا ساخته شد. واکسیناسیون بچه ها از سن ۱۱ سالگی صورت می گیرد.

۳) خانواده ی **Herpes viridae** : یکی از این ویروس ها EBV هست که عامل nasopharyngeal carcinoma و Burkits lymphoma (سرطان فک، بیشتر در بچه های آفریقایی) می باشد که بیشتر B cell ها را درگیر می کند به این طریق که در بعضی از این سلول ها مخفی می شود و آن ها را به سمت و سوی سرطانی شدن پیش می برد.



روزگار به کام!

عاطفه