فصل هفدهم: ویروس های سرطان زای انسانی

ویروس ها، از عوامل ایجاد کننده چندین نوع سرطان در جهان می باشند. در این میان سرطان دهانه رحم و سرطان کبد، از معروفترین سرطان هایی هستند که ویروس ها در آنها نقش دارند. در سراسر جهان، ویروس ها عامل ۲۰-۱۵ درصد کل سرطان های مربوط به انسان می باشند.

ویروس های مهمی که با ایجاد سرطان ارتباط دارند شامل: پاپیلوما ویروس انسانی، اپشتین بار ویروس، هرپس ویروس ۸، ویروس هپاتیت B، ویروس هپاتیت C و رترو ویروس های انسانی می باشند که با انواع مختلف سرطان در ارتباط می باشند.

ویروس های جدید مرتبط با سرطان با تکنیک های مولکولی شناسایی می شوند.

ویروس های سرطان زا در حیوانات نیز می توانند ایجاد تومور کنند و از طریق مطالعه ویروس های سرطانزای حیوانی مشخص شده است که چگونه یک ویروس می تواند رفتارهای رشد سلول را تغییر دهد و سرانجام سلول های نرمال را به سلول های سرطانی تبدیل کند.

همچنین با مطالعه بر روی کشت سلول های جانوری نیز می توان به وقایع ایجاد سرطان در سلول ها توسط ویروس ها پی برد به این صورت که در کشت های سلولی ویروس های تومورزا می توانند باعث ترانسفورماسیون سلول شوند.

ویژگی های عمومی کارسینوژنز ویروسی

اصول سرطان زایی ویروس ها به این صورت می باشد:

۱. ویروس ها قادر به ایجاد سرطان در حیوانات و انسان ها می باشند.
۲. ویروس های تومور زا در میزبان های طبیعی خود اغلب عفونت پایدار ایجاد می کنند.
۳. در سرطان زایی ویروس عوامل میزبانی نقش تعیین کننده ای دارند.
۴. ویروس ها به ندرت کارسینوژن های کامل هستند.
۵. عفونت های ویروسی به نسبت ایجاد تومور توسط ویروس ها شایع تر می باشند.
۶. بین ظهور عفونت ویروسی و آغاز تومور دوره کمون طولانی وجود دارد.
۷. سویه های ویروسی از نظر قابلیت سرطان زایی ممکن است تفاوت داشته باشند.
۸. ویروس ها ممکن است از طریق عوامل کارسینوژنیک با اثر مستقیم یا غیر مستقیم باعث ایجاد تومور گردند.
۹. مسیر های کنترل رشد در سلول ها توسط ویروس های سرطان زا تغییر می کند.
۱۰. مکانیسم های سرطان زایی ممکن است توسط مدل های حیوانی آشکار گردد.
۱۱. در سلول های توموری معمولا شاخص های ویروسی وجود دارند.
۱۲. یک ویروس ممکن است با بیش از یک تومور مرتبط باشد.

www.nokhbegaan.com

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد

ویروس های تومورزا

ویروس های تومورزا در میان خانواده های مختلف ویروسی قرار گرفته اند (جدول۱۷-۱). بیشتر این ویروس های تومورزا، جزء DNA ویروس ها هستند. DNA ویروس های تومورزا شامل: پاپیلوما ویروس ها، پولیوما ویروس ها، آدنو ویروس ها، هرپس ویروس ها، هپادنا ویروس ها و پاکس ویروس ها هستند. مکانیسم سرطانزایی این ویروس ها به این صورت است که این ویروس ها، انکوپروتئین هایی کد می کنند که برای همانندسازی خود ویروس مهم هستند اما روی مسیر کنترل رشد سلولی نیز تأثیر می گذارند (جدول۱۷-۲). در بین RNA ویروس ها نیز ویروس های سرطانزا دیده می شود که بیشتر آنها متعلق به خانواده رترو ویروس می باشند. مکانیسم تومورزایی RNA ویروس ها به این صورت است که این ویروس ها دو مسیر را برای القای تومور دارند: آنهایی که انکوژنیسیته بالا (ترانسفورم مستقیم) دارند که این ویروس ها انکوژن های اصلی سلول را حمل می کنند و یا آنهایی که انکوژنیسیته ضعیف (ترانسفورم کند) دارند که این ویروس ها انکوژن ها را ندارند و سرطان را بعد از دوره طولانی انکوباسیون القا می کنند. ویروس هپاتیت C که جزء RNA ویروس ها محسوب می شود، سرطان را به صورت غیر مستقیم القا می کند.

جدول۱۷-۱. ارتباط ویروس ها با سرطان های انسانی

خانواده ویروسی	ویروس	سرطان انسانی
پاپیلوما ویریده	پاپیلوما ویروس انسانی	تومورهای تناسلی، تومور سلول های سنگفرشی، سرطان اوروفارنکس
هرپس ویریده	ویروس اپشتین بار هرپس ویروس ۸	سرطان نازوفارنژیال، بورکیت، سرطان سلول های B کاپوزی سارکوما
هپادنا ویریده	ویروس هپاتیت B	سرطان کبد
پولیوما ویریده	ویروس مرکل سل	سرطان مرکل سل
رترو ویریده	HTLV HIV	لوسمی سلول T بزرگسالان سرطان های مرتبط با ایدز
فلاوی ویریده	ویروس هپاتیت c	سرطان کبد

مکانیسم سرطانزایی

سرطان زایی یک روند جند مرحله ای است و چندین تغییر ژنتیکی باید رخ دهد که سلول های نرمال به سلول های بدخیم تبدیل شوند. روند توموری شدن سلول ها معمولا معمولا به کندی و در دوره زمانی طولانی اتفاق می افتد. مشاهده شده است که فعال شدن چند مرحله ای انکوژن های سلولی و غیر فعال شدن ژن های

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد

سرکوب گر تومور در تکامل تومور نقش بسزایی دارد که ویروس ها نیز می توانند در این روند درگیر باشند. به نظر می رسد که ویروس های مولد تومور معمولا کوفاکتورها را فعال می کنند.

مکانیسم مولکولی سرطان زایی

انکوژن های سلولی

انکوژن ها در ایجاد سرطان نقش دارند. نوع عادی این ژن ها در سلول های نرمال را تحت عنوان پرتوانکوژن می نامند. انکوژن های سلولی در مطالعاتی که بر روی رترو ویروس های ترانسفورم کننده انجام شد، کشف شد.

انکوژن های سلولی نقش عمده ای در ایجاد سرطان های انسانی دارند. این ژن ها، مسئول هماهنگی مسیر برای تنظیم تکثیر سلولی، تقسیم و تمایز و برای حفظ یکپارچگی ژنوم می باشند. در مقابل بیان هر ترکیبی دیگری ممکن است که این تنظیمات را بهم بزند و در نتیجه رشد کنترل نشده سلول (سرطان) را القا کند.

یکی از مثالی های این انکوژن ها پروتئین کیناز اختصاصی تیروزین (*src*) می باشد که مشابه فاکتور رشد مشتق از پلاکت های انسانی است که پتانسیل میتوژن برای سلول های مشتق از بافت همبند را دارد.

مکانیسم مولکولی مسئول برای شروع فعالیت پروتوانکوژن ها و تبدیل آن به ژن سرطانی (انکوژن) متفاوت است اما این مکانیسم ها باعث آسیب ژنتیکی می شوند به این صورت که این ژن ها ممکن است بیش از حد بیان شوند، در نتیجه در رشد سلول تغییر ایجاد می کنند. علت این بیان بیش از حد برخی ژن ها ممکن است به دلیل از دست رفتن تنظیم نرمال سلول در سیکل سلولی باشد. مثلا وارد شدن پروموتورهای رترو ویروسی ممکن است باعث افزایش بیان این ژن ها شود.

ژن های سرکوب گر تومور

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد

این ژن ها، کلاس دومی از ژن های مربوط به ایجاد تومور های انسانی هستند که تنظیم کننده منفی رشد سلول ها می باشند (مانع از رشد بیش از حد سلول ها می گردند). غیر فعال شدن یا از دست رفتن عملکرد هر دو آلل چنین ژنهایی شرایط مناسبی را برای ایجاد تومور فراهم می کند.

شاخص ترین کلاس این ژن ها، ژن رتینوبلاستوما (*Rb*) است که این ژن ممانعت کننده ورود سلول به فاز S چرخه سلولی می باشد و این کار را به وسیله اتصال به فاکتورهای رونویسی کلیدی که تنظیم بیان ژن های فاز S را بر عهده دارند، انجام می دهد. عملکرد نرمال پروتئین Rb به وسیله فسفوریلاسیون تنظیم می شود. یکی از سرکوب کننده های حیاتی دیگرکه نقش در سرکوب تومور دارد، ژن p53 می باشد. این ژن از پیشرفت سلول ممانعت می کند و فعالیت فاکتورهای رونویسی و تنظم سنتز پروتئین هایی که عمکردکینازهای سیکل سلولی را بر عهده دارند، را مهار می کند. این ژن همچنین سلول های با آسیب DNA را به طرف آپوپتوز سوق می دهد.

جدول۱۷-۲. مثال هایی از انکوپروتئین ویروس های DNA دار و واکنش آنها با پروتئین های سلولی

ویروس	انکوپروتئین ویروسی	سلول های هدف
پولیوما ویروس SV40	LTAg و STAg	p53، pRb و PP2A
پاپیلوما ویروس انسانی	E6 E7	p53، DLG و MUPP1 pRb
پاپیلوما ویروس گاوی	E5	PDGFβ receptor
آدنو ویروس	E1A E1B	pRb p53
آدنو ویروس تیپ ۹	E4ORF1	DLG و MUPP1
اپشتین بار ویروس	LMP1	TRAFs

واکنش میزبان با تومورهای ویروسی

عفونت پایدار

ویروس های تومورزا به صورت طولانی مدت عفونت های پایداری را در انسان را ایجاد می کنند و این موضوع به تفاوت در ژنتیک افراد، پاسخ های ایمنی میزبان، سطح همانندسازی ویروس و تروپیسم بافت بستگی دارد.

پاسخ ایمنی میزبان

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد

این موضوع که برخی از ویروس ها به صورت پایدار عفونت ایجاد می کنند به دلیل این است که این عوامل از شناسایی و حذف به وسیله سیستم ایمنی میزبان فرار می کنند. برای فرار ویروس ها از سیستم ایمنی استراتژی های مختلفی وجود دارد، مانند محدودیت بیان ژن های ویروسی و خارج شدن از دسترس سیستم ایمنی با قرار گرفتن آنها در جاهایی که دور از دسترس سیستم ایمنی(مانند HPV دراپیدرم) است. همچنین ویروس ها با موتاسیون در آنتی ژن های خود می توانند از سیستم ایمنی فرار کنند.

مکانیسم عمل ویروس های سرطان زای انسانی

دو الگوی عمومی برای این مکانیسم وجود دارد :الف- ویروس تومور زا ژن ترانسفورم کننده جدیدی به درون سلول وارد می کند (اثرمستقیم)، ب- ویروس بیان یک یا چند ژن سلولی قبلی را تغییر می دهد

(اثر غیر مستقیم). در هر دو حالت سلول کنترل تنظیم طبیعی فرایندهای رشد سلول از بین می رود.

برای ایجاد یک سرطان توسط ویروس، تنها حضور ویروس کافی نیست بلکه علاوه بر تغییرات ایجاد شده توسط ویروس باید تغییرات دیگری نیز به وجود آید تا مسیر های تنظیمی متعدد سلول طبیعی را ناتوان کند. ویروس های تومورزای انسانی جهت ایجاد تومور ازمکانیسم های متنوعی در سطح مولکولی استفاده می کنند.

حساسیت سلول به عفونت های ویروسی

در سطح سلولی، سلول ها ۲ حالت دارند، یا مجاز و یا غیر مجاز هستند. سلول های مجاز رشد و تولیدات ویروس جدید را حمایت می کنند در حالیکه سلول های غیر مجاز رشد و تولید ویروس جدید را حمایت نمی کنند. سلول های مجاز اغلب به وسیله همانندسازی ویروس کشته می شوند و ترانسفورم

نمی شوند این در حالیست که سلول های غیر مجاز ممکن است ترانسفورم شوند. DNA ویروس های تومورزا معمولا سلول هایی را که در آن تکثیر می یابند، لیز و تخریب می کنند اما ویروس های RNA دار سلول را تخریب نمی کنند. سلول هایی که برای یک ویروس مجاز می باشند ممکن است برای ویروس دیگرغیر مجاز باشند.

فصل هجدهم: ایدز ولنتی ویروس ها

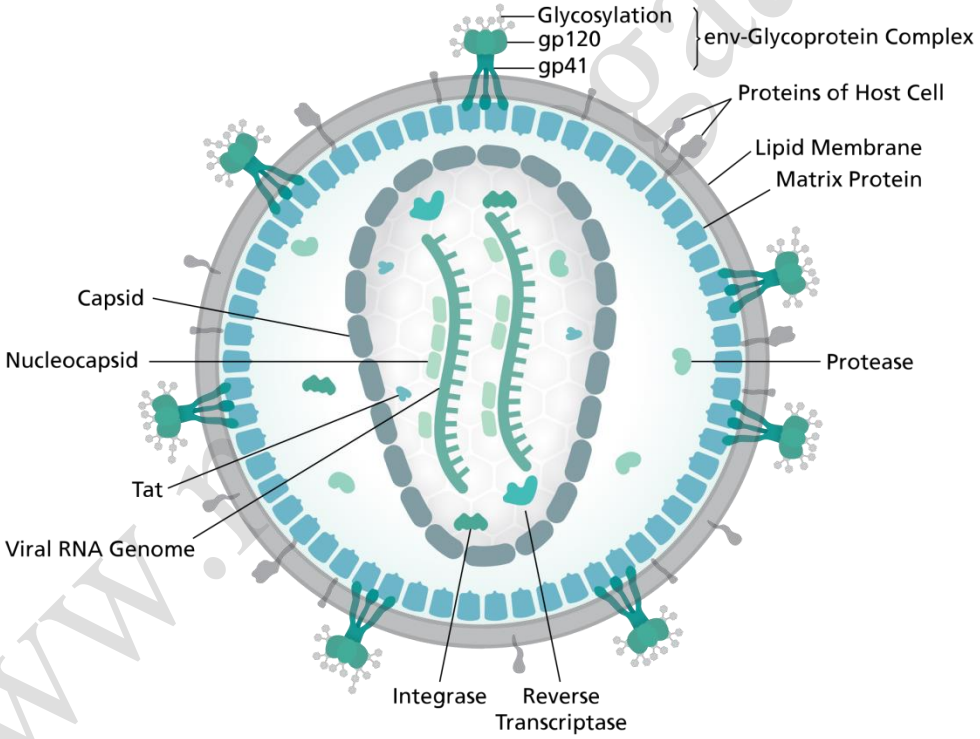
لنتی ویروس ها دارای RNA تک رشته خطی، دیپلوئید، سنس مثبت بوده که دارای ۶ ژن اختصاصی هستند، دارای ترنس کریپتاز معکوس بوده و وجود پروتئاز جهت تولید ویریون عفونی لازم می باشد. دارای انولوپ بوده و DNA پرو ویروس برای RNA به عنوان الگو عمل می کند. ژن env در دسته بندی ویروس به گروه های M,

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد

N, O نقش دارد. ویروس عامل نارسایی ایمنی انسان (HIV) یک رترو ویروس از جنس لنتی ویروس است . دارا بودن نوکلئوئید استوانه ای در ویریون بالغ یک ویژگی خاص HIV می باشد.

خانواده رترو ویریده به علت پیچیدگی ژنتیکی و طیف میزبان، تروپیسم بافتی و مورفولوژی ویریون شامل زیر خانواده بوده که اسپوما ویروس، لنتی ویروس و انکو ویروس به لحاظ بیماری زایی در انسان حائز اهمیت هستند. از جمله لنتی ویروس ها می توان به CAV, BIV, SIV, VISNA اشاره کرد. در لنتی ویروس ها پیچیدگی RNA ژنومی بیشتر است و از ژن های Pol, Pro, gag, env در تکثیر خود استفاده می کنند. $HTLV_1$ در جنس دلتا، زیر خانواده C و مثل رتروویروس از tRNA به عنوان پرایمر استفاده می کند و دارای ژن tax در ژنوم خود است.

پروتئین های ژن env شامل ترنس ممبران gP_{41} (TM) که در فیوژن با غشاء سلول هدف، اینتگراز که در الحاق CDNA به ژنوم میزبان نقش دارد، پروتئین سطحی g_p120 (Su) که به CD_4 وصل می شود.



شکل ۱۸-۱. شماتیک ویریون رتروویروس ها.

Tac: پروتئین همانند سازی فاززودرس که در فعال سازی رونویسی و ترنس اکتیواسیون نقش دارد.

Rev: پروتئینی که در تسهیل خروج mRNA ویروسی برش نخورده از هسته و بیان پروتئین های ساختمانی نقش دارد و در تنظیم Splicing و بیان rRNA ویروسی نقش دارد.

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد

Nef: پروتئینی که در کاهش بیان CD_4 و IL_2 و افزایش عفونت زایی ویروس و فعال سازی سلول های T و کاهش بیان MHCI نقش دارد. این پروتئین محصول ژن P_{27} است.

VPR : در انتقال ژنوم به هسته ، نگه داشتن سلول در فاز G_2 نقش دارد، این پروتئین محصول ژن P_{18} است و فعال کننده رونویسی هم هست.

VPU: این پروتئین محصول ژن P_{15} است که تجزیه CD_4 و آزاد سازی ویروس از سلول میزبان را افزایش می دهد. یکی از پروتئین های ممانعت کننده ضدویروسی $APOBEC_3G$ نوعی سیتیدین دآمیناز بوده که از تکثیر ویروس ممانعت می کند .

VIF: این پروتئین محصول ژن P_{23} بوده که موجب تسهیل و افزایش عفونت زایی ویروس می شود و هم چنین اثر منفی و مهاری روی APOBB (سیتیدین دآمیناز) دارد .

Ab علیه g_p120 و همچنین Ab علیه ناحیه V_3 در گلیکوپروتئین HIV اثر خنثی کنندگی دارد. SIV در میزبان های اصلی خود یعنی میمون سبز آفریقایی، شامپانزه بیماری زا نبوده اما میمون های رزوس در حیات وحش آسیا به این ویروس مبتلا و بیماری را بروز می دهند.

گیرنده های کمکی نیز برای ورود ویروس به سلول علاوه بر CD_4 نیاز است. ccR_5 گیرنده کموکاین هایی مثل MIPو RANTES است اما CXCR4 گیرنده کموکاین SDF_1 است و در سویه های متمایل به لنفوسیت وجود دارد. از دیگر ویژگی های این ویروس توانایی اتصال لکتین در سطح دندرتیک سل ها به نام DC-SIGN بوده اما در ورود ویروس نقشی ندارد.

چرخه تکثیر

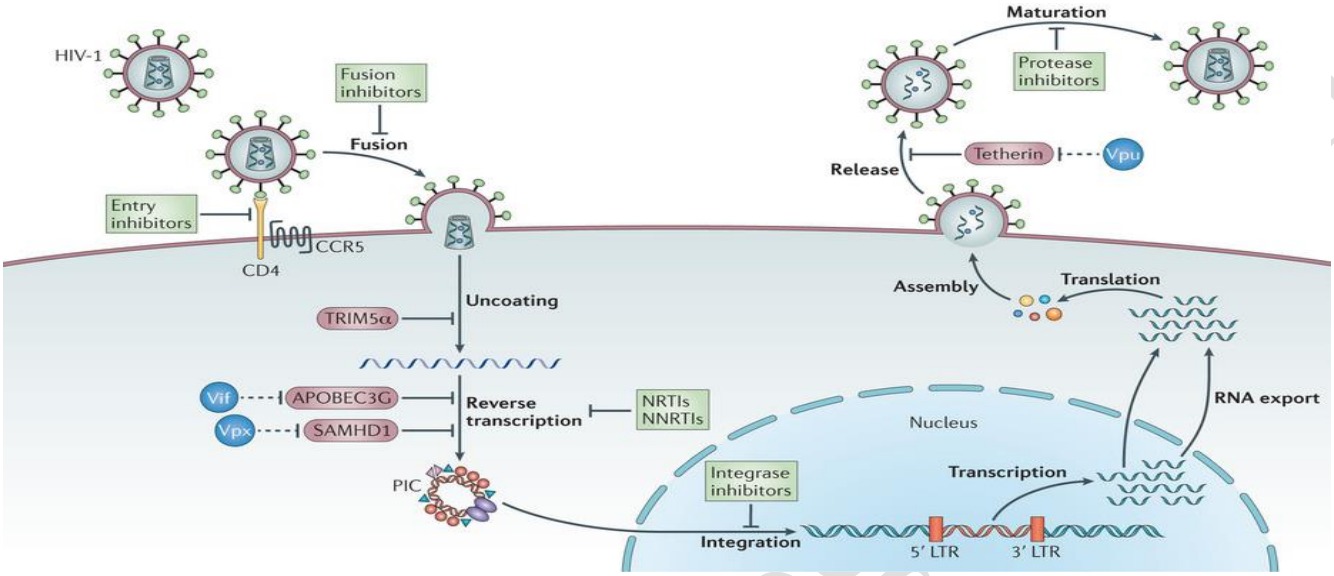
در میکروسکوپ الکترونی این ویروس به شکل دوازده وجهی دیده می شودبا خارهای سطحی متعدددارای دوپوشش پروتئینی و اصلی ورای غشایی می باشد. ویریون از سطح سلولهای آلوده جوانه می زند وبه محیط بیرون آزاد می شود. به همین علت است که ویروس HIV بطور مداوم پوشش خود را عوض می کند و به هنگام جوانه زدن از غشای سلول میزبان انواع متفاوتی پروتئین و گلیکو پروتئین جدا می کند که ترکیب آن منحصر به فرد می باشد. در شکل شماتیک ۱۰-۲ ویروس بطور واضح لایه ها و هسته ی ویروس و روند تکثیر آن قابل مشاهده است.

دو قطعه RNA که بصورت جدا از هم در مرکز ویروس مستقر هستند . این ویروسها حاوی آنزیم ریورس ترانس کریپتاز معکوس هستند و به کمک همین آنزیم است که پس از ورود به داخل سلول می توانند از روی RNA ژنوم دورشتهای DNA را سنتز کنند .

پس از این مرحله DNA سنتز سده به هسته سلول میزبان رفته و توسط آنزیم های خود در DNA سلول میزبان رخنه می کنند و سیستم همانند سازی کننده میزبان را وادار به همانند سازی از ژنوم خود کرده و در مراحل بعدی به شدت زیاد اجزای ویروس HIV به سرعت سنتز می شود وبا پدیده جوانه زدن ازسلول میزبان

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد

سبب آسیبهای جدی به غشای سلول میزبان شده ودر نهایت سلول لیز می شود و به این جهت که سلول های میزبان ویروس گلبولهای سفید می باشد سبب کاهش شدید این سلولها شده ودر اثر برخورد یک بیماری عفونی بدن نمی تواند از خود دفاع کند.



شکل ۱۸-۲. اتصال ویروس به CD4 ، فیوژن و ورود به سلول. تبدیل RNA به DNA توسط ترنس کریپتاز معکوس در سیتوپلاسم و ورود به هسته، رونویسی و ترجمه و مونتاژ ویروسی و در نهایت خروج از سلول.

پاتوژنز

پایداری ویرمی ۱۰ هفته است و این ویرمی ۱۱-۴ روز پس از عفونت اولیه رخ می دهد. ۶-۳ هفته پس از عفونت اولیه یک سندروم شبیه منونوکلئوز عفونی ایجاد می شود که همراه کاهش شدید Th است. در ادامه پاسخ ایمنی ایجاد می شود اما توان پاکسازی عفونت را بطور کامل ندارد. در ابتدای عفونت ویروس به ماکروفاژ تمایل دارد اما با پیشرفت بیماری عمدتاً به لنفوسیت گرایش پیدا می کند.

سلول های خاطره مخزن نهفته ویروس بحساب می آیند. منوسیت ها برخلاف لنفوسیت ها نسبت به اثر سایتوپاتیک ویروس مقاوم هستند. در همه مراحل عفونت، ویروس در بافت های لنفاوی تکثیر می یابد. بعد از ورود به لنفوسیت از روی RNA ، توسط RT ، DNA دو رشته ای که دارای LTR است، ساخته می شود که پرو ویروس نام دارد، بعد از این پرو ویروس به DNA سلول میزبان الحاق می شود. بعد رونویسی انجام وRNA پلیمراز آنرا کامل می کند. این ویروس به هیپوکلریت سدیم ۰/۵ درصد و خشکی حساس بوده و هیچ گونه اثر سایتوپاتیکی ندارد. شایان ذکر است که HIV از غشای سیتوپلاسم Th جوانه می زند نه غشای رتیکلواندوپلاسمیک.

عفونت های توام

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد

طبق گزارش who عفونت های HIV تا حد ۲۰ برابر خطر ابتلا به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس را افزایش می دهد. از دیگر عفونت های شایع می توان CMV را نام برد که شایعترین عارضه آن در ایدزی ها رتینیت است . دیگر عفونت های توام مانند HSV , HBV, EBV در ایجاد بیماری ممکن است به عنوان فاکتورهای کمکی شرکت کنند.

اگر تعداد CD_4^+ کمتر از ۲۰۰ سلول در هر میکرو لیتر بر سد بیمار وارد مرحله ایدز می شود. برای پیش آگهی بیماری مقدار ویروس موجود در خون بسیار اهمیت دارد. بطوریکه میزان ویروس موجود بیانگر تعداد سلول های آلوده به ویروس است. میزان لنفوسیت های Th بهترین پیش بینی کننده برای خطر کوتاه مدت ایجاد عفونت های فرصت طلب است. در ۹۰-۴۰ % بیماران علائم عصبی از جمله نوروپاتی محیطی، میلوپاتی واکوئلی و مننژیت آسپتیک مشاهده می شود.

شایعترین سندروم عصبی کمپلکس دمانس ایدز است که همراه کاهش حافظه و تغییرات رفتاری است. یکی از سرطان های مرتبط با ایدز ساروکوم کاپوسی است که توموری عروقی با منشا اندوتلیال بوده که گره های لنفی و پوست را درگیر می کند و عامل آن HHV-8 است. روش هایی که برای ارزیابی کمی ویروس استفاده می شود شامل: RT-PCR و IF غیرمستقیم و بررسی RT .

مشکل اصلی در تهیه واکسن تنوع در انولوپ و عدم شناسایی ارتباط ایمنی همورال و سلولار است.

تشخیص

شناسایی اسیدنوکلئیک و A_g ویروسی، سرولوژی و جداسازی ویروس

روش های تکثیر مانند RT - PCR , PCR برای دیتکت RNA در نمونه های بالینی استفاده می شود

.تنوع توالی ویروس باعث ایجاد محدود شدن حساسیت این روش ها برای شناسایی عفونت های HIV می شود.

برای انجام نمونه گیری از بافت های مختلف، پلاسما و WBC می توان استفاده کرد. با استفاده از الایزا سطوح پایین P_{24} در پلاسما قابل دیتکت است اما Ab علیه این A_g با گذر زمان کاهش می یابد.

در روش های سرولوژی از وسترن بلات و کیت های EIA استفاده می شود. الگوی Ab با گذر زمان تغییر می کند بطوریکه آنتی بادی های ضد پروتئین های gag (P_{17}, P_{24}, P_{55}) با پیشرفت بیماری کاهش می یابد .

کشت همزمان نمونه به همراه سلول های PMN فعال شده با میتوژن در روش های جداسازی حساس ترین است. روش روتین تشخیص انجام الایزا و تایید آن با وسترن بلات است اما در مرحله بدون علامت جستجوی مستقیم ویروس در خون به روش PCR قابل انجام است.

لازم به ذکر است که پروتئین های مربوط به ژن gag : نوکلئوکپسید(NC)، CA هسته ، MA (ماتریکس) و پروتئین های مربوط به ژن Pol : پروتئاز «PR» و ترنس کریپتاز معکوس «RT» است.

درمان

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد

داروهای مهارکننده نوکلئوزیدی و غیر نوکلئوزیدی، مهارکننده RT و مهارکننده پروتئاز ویروسی. مهارکننده های فیوژن و اینتگراز.

AZT (زایدوویدین) از انتقال هنگام زایمان و انتقال جفتی ویروس جلوگیری می کند. استفاده از یک دوره کوتاه مدت این دارو به همراه نوی راپین خطر انتقال را در مادران آلوده تا حد نصف کاهش می دهد.

فصل نوزدهم: پریون ها (انسفالوپاتی اسفنجی شکل مسری)

برخی از بیماری ها همچون، بیماری کروتز فیلد ژاکوب (CJD)، سندرم Gerstmann-Straussler-Sheinker ، بی خوابی کشنده خانوادگی در انسان ها، اسکراپی گوسفند، انسفالوپاتی مسری راسو، انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی (BSE) و بیماری خستگی مزمن گوزن به عنوان انسفالوپاتی های اسفنجی شکل مسری معروف هستند.

این بیماری ها سیستم عصبی مرکزی را تخریب می کنند و همگی دارای خصوصیات پاتولوژیک مشابه می باشند. عوامل ایجاد کننده این گونه بیماری ها، ویروس های متداول نیستند زیرا در این گونه موارد عفونت زایی با پروتئین ها رخ می دهد و هیچ گونه اسید نوکلوئیکی وجود ندارد. علت به وجود آمدن این بیماری ها، تاخوردگی های غیرطبیعی در پروتئین های پریونی بوده، که منجر به شکل گیری این پروتئین های غیر طبیعی در مغز می شود.

www.nokhbegaan.com

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد

این عوامل به طور غیرمعمولی نسبت به روش های استاندارد غیرفعال سازی مانند فرمالدهید ۳۷ درصد، اوره ۸ مولار، حرارت خشک، اشعه یونیزان، جوشاندن، اتانول ۵۰ درصد، پروتئاز و داکسی کولات ۵ درصد مقاومند. با این حال، این عوامل نسبت به فنول ۹۰ درصد، آب ژاول (سفید کننده های خانگی)، اتر، سود ۲ نرمال، دترجنت های قوی (سدیم دودسیل سولفات ۱۰ درصد) و اتوکلاو (یک ساعت با دمای ۱۲۱ درجه سانتی گراد) حساس می باشند. همچنین برای رفع آلودگی از تجهیزات پزشکی و دستگاه ها از ماده گوانیدین تیوسیانات و هیپوکلریت سدیم استفاده می کنند.

در بیماری ناشی از پریون ها، علائم به سیستم عصبی محدود می شود، اگرچه عامل اتیولوژیک ممکن است از هر عضو دیگری قابل جداسازی باشد. ویژگی اساسی این بیماری تغییرات اسفنجی شکل و تخریب عصبی می باشد. همچنین پلاک های آمیلوئیدی نیز ممکن است وجود داشته باشند. در این بیماری ها دوره کمون طولانی مدت (ماه ها تا دهه ها) است و بعد از آن، آسیب پیشرونده و مزمن (هفته ها تا سال ها) بروز می کند. این بیماری همیشه کشنده بوده و بهبودی یا تسکین موقتی مشاهده نشده است.

در میزبان هیچگونه پاسخ التهابی و ایمنی دیده نمی شود به علت اینکه این عوامل، آنتی ژنیک نیستند و همچنین در این بیماری هیچ اینترفرونی تولید نمی شود. نشان داده شده است که مهار سیستم ایمنی میزبان هیچ تاثیری روی پاتوژنز این بیماری نداشته، گرچه التهاب مزمن القا شده توسط فاکتورهای دیگر (ویروس ها، باکتری ها، اتوایمنی) ممکن است بیماریزایی پریون را تحت تاثیر قرار دهند.

بیماری های مهم ایجاد شده توسط پریون ها

الف- اسکراپی:

حساسیت حیوانات مختلف به این بیماری متفاوت بوده، به طوری که حساسیت در گوسفندان بین در ۸۰-۰ درصد است، در حالی که در بزها تقریبا حساسیت ۱۰۰ درصدی وجود دارد. برای تسهیل مطالعه بیماری اسکراپی، می توان عامل مسبب را به موش و هامستر تلقیح کرد، زیرا دوره انکوباسیون در این حیوانات کم است. بیشترین تیتر این عوامل در مغز، طناب نخاعی و چشم می باشد ولی در مراحل اولیه عفونت می توان این عوامل را از بافت های لنفوئید جدا نمود.

عامل عفونت همچنین در شیر گوسفندانی که به طور طبیعی با اسکراپی انکوبه شده اند، وجود دارد. تشخیص این بیماری بر اساس بیماری بر اساس حضور پلاک های آمیلوئیدی در سیستم عصبی مرکزی می باشد و این پلاک ها توسط رنگ قرمز کنگو رنگ آمیزی می شوند.

در این بیماری می توان پروتئین مقاوم به پروتئاز با وزن ملکولی ۲۷ تا ۳۰ کیلودالتون را از مغز حیوانات آلوده به اسکراپی جدا کرد (که آن را پروتئین پریون PrP^{Sc} نامگذاری کردند). این محصولات فاقد اسید

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد

نوکلئیک قابل شناسایی بوده و عفونی هستند. PrP^{Sc} نوع تغییر یافته از پروتئین پریون سلولی طبیعی (PrP^{C}) می باشد که از آن مشتق می شود (**جدول۱۹-۱**). حساسیت ژنتیکی نسبت به عفونت اسکراپی با جهش نقطه ای ایجاد شده در ژن PrP^{C} همراه می باشد و از نظر ژنتیکی، موش های تغییر یافته فاقد PrP^{C} نسبت به بیماری اسکراپی مقاوم هستند.

ب- بیماری کورو و کروتز فیلد ژاکوب (CJD) کلاسیک:

دو انسفالوپاتی اسفنجی شکل انسانی، بیماری کورو و فرم CJD کلاسیک می باشند. این بیماری ها همچنین به پریمات های غیرانسانی نیز منتقل می شود. بیماری کورو در اثر مصرف گوشت اجساد (رسوم آدمخواری) در گینه نو گسترش یافت و از زمانی که در این مناطق رسوم آدمخواری ممنوع شد، موارد بیماری نیز کاهش یافت. بیماری CJD در انسان ها به تدریج توسعه می یابد که با زوال پیشرونده عقل، عدم تعادل و انقباض ناگهانی ماهیچه (Myoclonus) همراه می باشد و بعد از ۵ تا ۱۲ ماه منجر به مرگ می شود. دو شکل خانوادگی از CJD شامل سندرم Gerstmann-Straussler-Sheinker و بیماری بی خوابی کشنده خانوادگی می باشد.

بیماری CJD به طور تصادفی از طریق تزریق هورمون رشد تهیه شده از غده هیپوفیز اجساد آلوده انسانی، پیوند قرنیه، وسایل جراحی آلوده و از طریق پیوند های سخت شامه جسد منتقل می شود. انتقال بیماری CJD از طریق خون یا فرآورده های خونی گزارش نشده است، اگرچه به صورت بالقوه در آن ها وجود دارد.

ج- انسفالوپاتی اسفنجی شکل گاوی (BSE) و واریانت جدید CJD:

BSE بیماری مشابه اسکراپی بوده که به آن بیماری جنون گاوی هم گفته می شود. این بیماری در گاوها در سال ۱۹۸۶ ظهور یافت و به دنبال مصرف غذای حاوی استخوان های گوسفندان آلوده به اسکراپی و جسد گاوهای آلوده به BSE رخ داد. در سال ۱۹۹۶ یک واریانت جدید از CJD در انگلستان شناسایی شد که در افراد جوان تر با ضایعات مشخص پاتولوژیک و مشابه BSE رخ داد. در حال حاضر نشان داده شده است که فرم های واریانت جدید CJD و BSE می توانند انسان را آلوده کنند.

د- بیماری خستگی مزمن:

یک بیماری مشابه اسکراپی بوده که در گوزن های دو رگه و گوزن الک (Elk) در امریکا و کانادا گزارش شده است. احتمال انتقال این بیماری بسیار بالا است اما شواهدی از انتقال به انسان وجود ندارد. عامل بیماری در خاک باقی مانده (با توجه به اینکه از طریق مدفوع دفع می شود) و می تواند توسط گوزن های دیگر و گوزن الک خورده شود.

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد

و- بیماری آلزایمر:

برخی شباهت های نوروپاتولوژیک بین بیماری CJD و آلزایمر وجود دارد که شامل ظهور پلاک های آمیلوئیدی می باشد. با این وجود، بیماری از طریق آزمایشگاهی به پریمات ها یا جوندگان منتقل نمی شود و ماده آمیلوئیدی در مغز بیماران آلزایمری، حاوی پروتئین PrP^{Sc} نمی باشد. **جدول۱۹-۲** تفاوت های پریون ها را با ویروس ها نشان می دهد.

جدول۱۹-۱: مقایسه پروتئین پریونی اسکراپی PrP^{Sc} و پروتئین طبیعی سلولی PrP^{c}

ویژگی	PrP^{Sc}	PrP^{c}
ساختار	مولتی مریک	مونومریک
مقاومت نسبت به پروتئاز	بله	خیر
حضور فیبر های اسکراپی	بله	خیر
موقعیت در سلول	وزیکول های سیتوپلاسمی و محیط خارج سلولی	غشای پلاسمایی
برگشت	روزها	ساعت ها

جدول۱۹-۱: مقایسه ویروس ها و پریون ها

ویژگی	ویروس	پریون
فیلتر کردن عوامل عفونی	بله	بله
حضور اسید نوکلئیک	بله	خیر
تعریف مورفولوژی (میکروسکوپ الکترونی)	بله	خیر
حضور پروتئین	بله	بله
حساسیت به فرمالدئید	بله	خیر
حساسیت به پروتئاز	تعدادی	خیر
حساسیت به گرما (۸۰ درجه سانتیگراد)	اکثرا	خیر
حساسیت به اشعه یونیزان و UV	بله	خیر
اثرات سایتوپاتولوژیک	بله	خیر
دوره انکوباسیون	بسته به ویروس	طولانی
حضور پاسخ ایمنی	بله	خیر
تولید اینترفرون	بله	خیر
پاسخ های التهابی	بله	خیر

نکات تکمیلی:

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد
www.nokhbegaan.com

- پروتئین پریون بیماری زا از طریق تماس با پروتئین پریون طبیعی سطح سلول منجر به تغییر ساختار فضایی و تبدیل به فرم بیماری زا می گردد. بنابراین می توان گفت پریون های بیماری زا از طریق پریون های طبیعی تکثیر می یابند.
- پروتئین پریون طبیعی PrP^{c} از نظر α-helix غنی است و ساختمان β-helix اندک دارد، در صورتی که پروتئین پریون غیر طبیعی PrP^{sc} ساختمانی غنی از β-helix دارد.
- هیچ گونه درمانی برای بیماری کورو و CJD وجود ندارد.

- هیچ روش مستقیمی برای شناسایی پریون در بافت وجود ندارد و همچنین پاسخ های سرولوژیکی و ایمنی بر علیه آن دیده نمی شود.
- تشخیص عفونت با این عوامل توسط تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، تشخیص سطوح پروتئین ۳-۳-۱۴ یا پروتئین tau در مایع مغزی-نخاعی و یا پروتئیناز –K مقاوم از PrP در وسترن بلات صورت می گیرد.

سوالات بخش RNA ویروس ها

۱- ژنوم کدام یک از ویروس های زیر به یک پلی پپتید واحد ترجمه می گردد؟

الف) توگاویروس ها ب) پیکورناویروس ها ج) بونیاویروس ها د) پارامیکسوویروس ها

۲- ژنوم کدام یک از ویروس های زیر به یک پلی پپتید واحد ترجمه می گردد؟

الف) فلاوی ویروس ها ب) پیکورناویروس ها ج) رابدویروس ها د) گزینه الف و ب

۳- ژنوم کدام یک از ویروس های زیر عفونی است؟

الف) فلاوی ویروس ها ب) پیکورناویروس ها ج) توگاویروس ها د) همه موارد

۴- انکلوزیون های داخل سلولی موسوم به "اجسام نگری" مربوط به کدام یک از ویروس های زیر است؟

الف) آرناویروس ها ب) پیکورناویروس ها ج) رابدویروس ها د) رتروویروس ها

۵- کدام یک از پروتئین های پیکورنا ویروس ها بیشترین نقش را دراستحکام ویریون دارد؟

الف) VP1 ب) VP2 ج) VP4 د) VP3

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد
www.nokhbegaan.com

۶- کدام یک از پروتئین های فیلوویرس ها، پروتئین ماتریکس است؟

الف) VP30 ب) VP35 ج) VP40 د) VP24

۷- ویروس Mayaro مربوط به کدام یک از خانواده های زیر است؟

الف) فلاوی ویروس ها ب) پیکورناویروس ها ج) توگاویروس ها د) بونیاویروس ها

۸- کدام یک از پروتئین های توگاویروس ها پروتئاز ویروسی است؟

الف) E ب) nsp2 ج) C د) 6K

۹- کار با کدام یک از ویروس های زیر نیاز به حداکثر ایمنی زیستی (BSL4) دارد؟

الف) اورتومیکسوویروس ها ب) آرناویروس ها ج) فیلوویروس ها د) گزینه ب و ج

۱۰- کدام یک از ویروس های زیر از SCARB2 و PSGL1 به عنوان گیرنده استفاده می کند؟

الف) آلفاویروس ها ب) فلاوی ویروس ها ج) بعضی از انترویروس ها د) ویروس ابولا

۱۱- کوبوویروس (Aichivirus) مربوط به کدام یک از خانواده های زیر است؟

الف) اورتومیکسوویروس ب) بونیاویروس ج) کالسی ویروس د) پیکورناویروس

۱۲- کدام یک از ویروس های زیر درهسته تکثیر می یابد؟

الف) توگاویروس ها ب) بورناویروس و ویروس آنفلوانزا

ج) فلاوی ویروس ها د) فیلوویروس ها

سوال	پاسخ
۱	ب
۲	د
۳	د
۴	ج
۵	ج
۶	ج
۷	ج

www.nokhbegaan.com

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد

۸	ب
۹	د
۱۰	ج
۱۱	د
۱۲	ب

نکته مهم: داوطلبین محترم توجه فرمایید که با تهیه این جزوات دیگر نیاز به خرید هیچ گونه کتاب مرجع دیگری نخواهید داشت. برای اطلاع از نحوه دریافت جزوات کامل با شماره های زیر تماس حاصل فرمایید.

۰۲۱/۶۶۹۰۲۰۶۱–۶۶۹۰۲۰۳۸-۰۹۳۷۲۲۲۳۷۵۶

۰۱۳/۳۳۳۳۸۰۰۲(رشت)

۰۱۳/۴۲۳۴۲۵۴۳(لاهیجان)

فروشگاه اینترنتی:

Shop.nokhbegaan.ir

www.nokhbegaan.com

استفاده از جزوات مخصوص افراد ثبت نامی نخبگان بوده و هر گونه کپی برداری پیگرد قانونی دارد