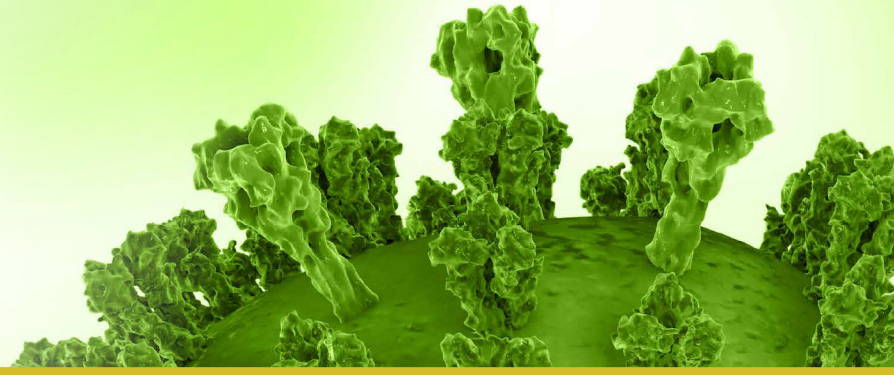
دانشگاه تربیت مدرس
معاونت فرهنگی و اجتماعی
انجمن علمی دانشجویی ویروس شناسی پزشکی



نشریه ویروس شناسی دانشجویی

نوید

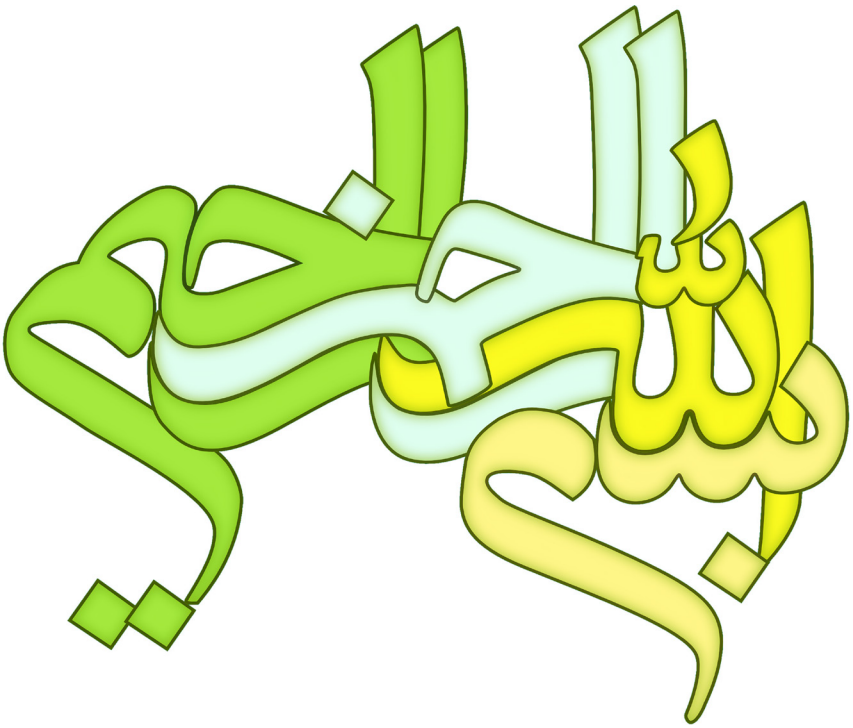
فصلنامه علمی تخصصی انجمن علمی دانشجویی ویروس شناسی پزشکی

در این شماره :

- چالش های تولید واکسن ویروس زیکا
- عناصر و مواد موجود در واکسن ها
- دستورالعمل بالینی مدیریت عفونت هپاتیت ب
- روش های بررسی پروتئومیکس سلولی

و سایر مطالب خواندنی

سال اول، شماره اول، زمستان ۹۷، شماره مجوز ۱۹۳/د/۴۳۸۴۰



فصلنامه علمی تخصصی انجمن ویروس شناسی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

سال اول، شماره اول، زمستان ۹۷، شماره مجوز ۴۳۸۴۰/د ۱۹۳

نـــــویـــــد

نـشـریـه ویـروس شـنـاسـی دانشجویی

هیئت تحریریه

مهسا جوادی
دانشجوی دکتری تخصصی ویروس شناسی پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

کمال فخرالدینی
دانشجوی دکتری تخصصی ویروس شناسی پزشکی
دانشگاه تربیت مدرس

مهشید صالح
دانشجوی دکتری تخصصی علوم سلولی کاربردی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

عاطفه یاری
دانشجوی دکتری تخصصی ویروس شناسی پزشکی
دانشگاه تربیت مدرس

نسرین رستگاروند
دانشجوی دکتری تخصصی ویروس شناسی پزشکی
دانشگاه تربیت مدرس

کیانا کتابی
دانشجوی دکتری تخصصی ویروس شناسی پزشکی
دانشگاه تربیت مدرس

سید محمود سید خرمی
دانشجوی دکتری تخصصی ویروس شناسی پزشکی
دانشگاه تربیت مدرس

رویا کیانفر
دانشجوی کارشناسی ارشد ویروس شناسی پزشکی
دانشگاه تربیت مدرس

منیره حسینی
دانشجوی کارشناسی ارشد ویروس شناسی پزشکی
دانشگاه تربیت مدرس

آلا حبیبیان
دانشجوی دکتری تخصصی ویروس شناسی پزشکی
دانشگاه تربیت مدرس

صاحب امتیاز
انجمن علمی دانشجویی ویروس شناسی پزشکی
دانشگاه تربیت مدرس (معاونت فرهنگی و اجتماعی)

مدیر مسئول
رضوان کاکاوند قلعه نویی

سر دبیر
کمال فخرالدینی

این نشریه دارای مجوز ۱۹۳د/۴۳۸۴۰ در تاریخ ۱۳۹۷/۰۹/۲۵ از معاونت فرهنگی و اجتماعی دانشگاه تربیت مدرس است.

هیئت داوران
دکتر طراوت بامداد
دکتر مهرداد روانشاد
دکتر سمیه شاطی زاده
سید محمود سید خرمی
کمال فخرالدینی
رضوان کاکاوند قلعه نویی

طرح جلد ، صفحه آرایی
کمال فخرالدینی

ویراستار
رضوان کاکاوند قلعه نویی
کمال فخرالدینی

تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۸۴۵۲۵
ایمیل نشریه: navid.tmu@gmail.com
ایمیل انجمن : tmuvsa@gmail.com

تهران، جلال آل احمد، پل نصر، دانشگاه تربیت مدرس،صندوق پستی : ۱۱۱-۱۴۱۱۵

به نام خالق یکتا

منّت خدای را عزّ و جلّ که طاعتش موجب قربتست و به شکر اندرش مزید نعمت هر نفسی که فرو می رود ممدّ حیاتست و چون بر می آید مفرّح ذات پس در هر نفسی دو نعمت موجودست و بر هر نعمتی شکری واجب.

علم ویروس شناسی علمی پویا و بی پایان است که با مطالعه آن به شناخت بیشتری از قدرت خدا می رسیم. در علم ویروس شناسی، آموخته ایم که هر ویروسی برای ادامه حیات و بقاء خود اهداف خاصی را دنبال می کند، هر کدام از این اهداف سبب شکل گیری زمینه های مختلف پژوهشی در علوم پزشکی می باشند. هدف ما در این نشریه گسترش و معرفی هرچه بیشتر ابعاد مختلف ویروس شناسی از جمله مطالعه ساختار ویروس ها، تشخیص و درمان، بررسی های ملکولی و بیوتکنولوژی و همچنین تولید انوع واکسن ها و داروهای ضد ویروسی است.

نشریه ویروس شناسی دانشجویی (نوید) با استعانت از پروردگار و مجوز معاونت محترم فرهنگی و اجتماعی دانشگاه تربیت مدرس، زمستان سال ۱۳۹۷ در زمینه ویروس شناسی و علوم مرتبط فعالیت خود را آغاز کرده است.

در انتـــها، از اعضای محترم هیئت داوران و هیئت تحریریه و همچنین انجمن علمی دانشجویی ویروس شناسی پزشکی که در ارائه این مجموعه ما را یاری رسانده اند کمال تشکر را دارم. امید است با بیان نظرات و پیشنهادات خود ما را در جهت ارتقاء و روزآمد کردن هرچه بیشتر آن یاری رسانید.

باسپاس

کمال فخرالدینی

فهرست مطالب

سایه ویروس تنفسی MERS بر شبه جزیره عربستان و خاورمیانه ۵

عناصر و مواد موجود در واکسن ها ۱۰

سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از جفت انسانی ۱۹

افسردگی ۲۴

به روز رسانی ویروس زیکا: چالش های تولید واکسن ۲۶

دستورالعمل بالینی مدیریت عفونت هپاتیت ب (EASL-2017) ۳۳

روش های بررسی پروتئومیکس سلولی و معرفی روش Mass Cytometry ۴۰

معرفی دکتر احمد فیاض ۴۵

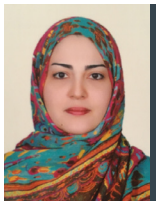
مکانیسم های پروتئین های فیوژن ویروسی ۴۶

گریزی بر بخش ویروس شناسی انستیتو پاستور ایران ۵۰

سرماخوردگی معده و آنچه باید درمورد آن دانست ۵۳

مضراتی برای استخوان ها: برای سلامت استخوان ها چه باید کرد؟ ۵۴

مهسا جوادی (دانشجوی دکتری تخصصی ویروس شناسی پزشکی)



سایه ویروس تنفسی MERS بر شبه جزیره عربستان و خاورمیانه

تاریخچه

در ژوئن سال ۲۰۱۲ ویروس شناس مصری به نام دکتر علی محمد زکی که در بیمارستانی در شهر جده عربستان مشغول به کار بود، به بیماری مبتلا به پنومونی برخورد کرد و نمونه گرفته شده از ریه وی را از نظر ویروسهای آنفلوانزا A و B، آدنوویروس، انتروویروس، ویروس سن سی شیال تنفسی (RSV)، پاراآنفلوانزای ۱ و ۳، هرپس ویروس نوع ۱ و۳ بررسی نمود که همگی منفی بود؛ اما برای کرونا ویروس ها نتیجه مثبت بودند. او پس از تحلیل نتایج فیلوژنتیک، به این نتیجه رسید که با ویروس جدیدی روبرو است (او به دلیل کشف ویروس جدید و اعلام آن در محافل علمی شغل خود را در عربستان از دست داد و به کشور خود بازگشت). دکتر زکی نمونه تهیه شده را به کشور هلند و نزد پژوهشگری در زمینه کروناویروس، دکتر Ron Fouchier ، فرستاد. در ماه سپتامبر همان سال، بیماری اهل قطر در انگلستان نیز با علائمی مشابه بستری شد نمونه این بیمار نیز به همان مرکز هلندی ارسال گردید. در این مرکز، وجود ویروسی با درصد شباهت بالا به بتا کروناویروس مهلک سارس (Severe Acute Respiratory Syndrome: SARS) در هر دو بیمار تایید شد. پژوهشگران ابتدا ویروس جدید را براساس نام این موسسه هلندی HCoV-EMC (Erasmus Medical Center) نامیدند اما کم کم نامش در میان عموم به شبه سارس (SARS-like) تغییر یافت، و به نظر می رسید ویروس جدید از لحاظ بیماریزایی با سارس متفاوت است زیرا در این بیماران، ویروس علاوه بر ایجاد مشکل حاد تنفسی منجر به از کار افتادن کلیه نیز شده بود که همین امر مرگ بیمار عربستانی را نیز در پی داشت.

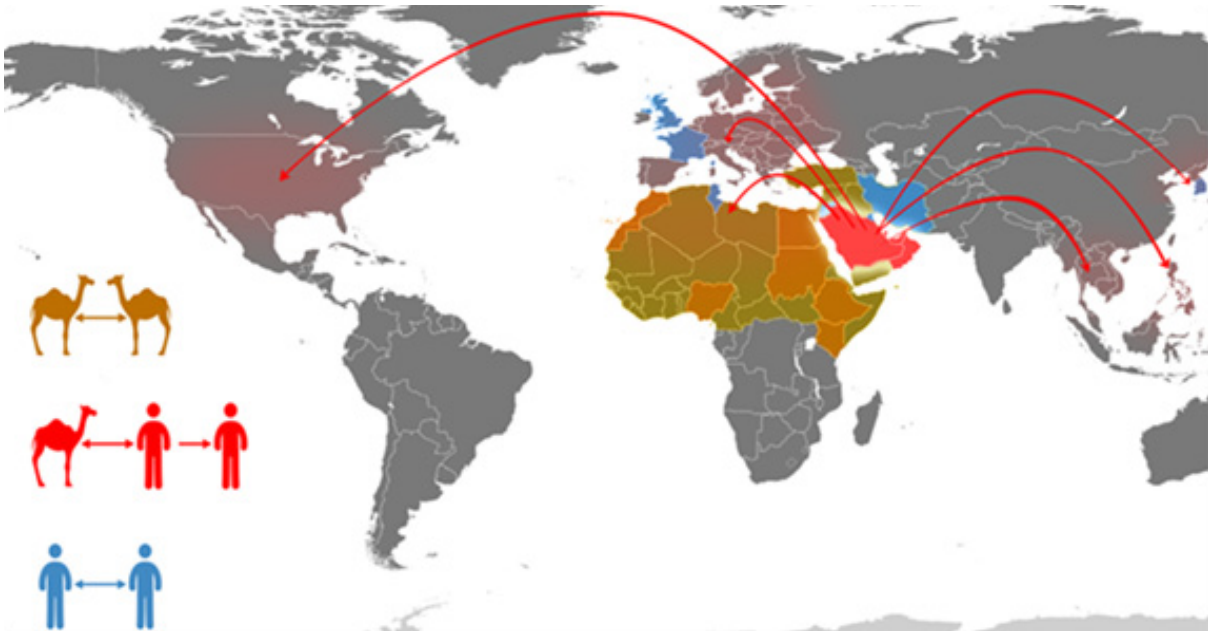
نکته جالب توجه دیگر در تفاوت بیماریزایی این ویروس ها عدم انتقال سریع از طریق تنفس در این ویروس جدید بود (برخلاف آنچه که در اپیدمی سارس در سالهای ۲۰۰۲ و ۲۰۰۳ اتفاق افتاد که کارکنان درمانی و بیماران بستری در بخش مشترک نیز به سرعت مبتلا می شدند، در این مورد بیماری در کارکنان بیمارستانی بروز نکرد). همین مسئله موجب شد تا در ابتدا با وجود شباهت ویروس به ویروس سارس اعلام وضعیت خطر از جانب سازمان جهانی بهداشت انجام نگیرد. تا ماه می ۲۰۱۳ نام شبه سارس بر روی ویروس جدید باقی بود تا اینکه کمیته تخصصی کروناویروس در ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) با توجه به موقعیت جغرافیایی موارد گزارش شده (عربستان و قطر)، نام ویروس را ویروس سندروم تنفسی خاورمیانه یا MERS-CoV (Middle East Respirator Syndrome) گذاشتند.

علائم بالینی

دوره کمون بیماری حدود ۵/۵ روز است. علائم بالینی اولیه مانند بسیاری عفونتهای تنفسی دیگر شامل تب، سرفه، دفع خلط و تنفس کوتاه و سطحی است. سایر علائم شامل درد ماهیچه، درد شکم، اسهال و استفراغ بوده و در مراحل نهایی بیماری، پنومونی، سندروم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)، از کار افتادگی کلیه، انعقاد داخل عروقی منتشره (DIC) و پریکاردیت مشاهده می شود.

انتقال

با پژوهش هایی که طی چند سال بر روی شترها در عربستان انجام شد، مشخص شد خون شترهای یک کوهانه (Dromedary camel) حاوی میزان قابل



شکل۱. ویروس MERS پس از شناسایی در سال ۲۰۱۲ با قابلیت انتقال از شتر به انسان و از انسان به انسان تا کنون در ۲۷ کشور جهان در ۴ قاره (بجز قاره اقیانوسیه) گزارش شده است.

توجهی آنتی بادی خنثی کننده ضد ویروس مرس است و همچنین خود ویروس مرس (با شباهت کامل به ویروس جدا شده از انسان) نیز از سوآپ بینی این شترها جداسازی شد. در سال ۲۰۱۴ نیز از فردی که داروی موضعی به بینی شترهایش زده بود، موردی گزارش شد که پس از ۷ روز به مرس دچار و فوت کرد. همین یافته ها موجب شد تا شتر به عنوان میزبان و مخزن این ویروس تلقی گردد. از طرفی به دلیل هم خانواده بودن این ویروس با ویروس سارس که مخزن اولیه آن خفاش است؛ این مسئله در مورد ویروس مرس نیز مورد بررسی قرار گرفت و ویروس در خفاش نیز یافت شد و طبق مطالعات فیلوژنتیک مشخص شد ویروس طی گذشت حدود ۲۰ سال مثلا از دهه ۱۹۹۰ به تدریج شترها را آلوده کرده و از حدود ۲۰۱۰ به بعد به تدریج به انسان منتقل شده است. راه انتقال ویروس از شتر به انسان و انتقال بین انسان ها هنوز بطور قطع مشخص نشده. در حال حاضر انتقال از طریق قطرات تنفسی محتمل ترین راه انتقال در نظر گرفته می شود (به شرطی که ویروس به بخش های تحتانی دستگاه تنفس راه یابد). در مناطق جغرافیایی که حیوان شتر نگهداری می شود توصیه شده که افراد از تماس مستقیم با شترها بخصوص بوسیدن آنها! بپرهیزند، شیر شتر به صورت پاستوریزه و گوشت شتر هم پس از پخت کامل مصرف شود. انتقال انسان به انسان تعداد موارد محدودتری را شامل می شود و بیشتر مربوط به بیماران بدحال و کارکنان مراقبتی این افراد است و تا کنون موردی از انتقال از فرد بدون علامت به فرد سالم مشاهده نشده است اما به عنوان یک احتمال همیشه باید در نظر گرفته شود.

پیشگیری

جلوگیری از تماس با شتر در مناطقی که شتر بومی آن مناطق است. موارد دیگر پیشگیری که تنها در صورت برخورد با فرد مشکوک به ابتلا به MERS باید مدنظر قرار گیرند شامل استفاده از ماسک، دستکش، محافظ چشم و رعایت بهداشت دست ها است.

نگاهی به همه گیری های مرس از ابتدا تا کنون سال ۲۰۱۲

•**آوریل ۲۰۱۲ اردن**- ۱۱ مورد بیمار مبتلا به پنومونی که همگی در یک بخش از بیمارستان بستری یا کارکنان آن بخش بوده اند و دو نفر از آنها فوت کردند. گزارش این موارد ابتلا و تشخیص نوع ویروس پس

از گزارش های سازمان جهانی بهداشت و در نوامبر ۲۰۱۲ از ویروس کرونای جدید شبه سارس انجام شد!

•**ژوئن ۲۰۱۲ عربستان**- شناسایی نخستین مورد ابتلا به MERS که بیمار در اثر عوارض کلیوی بیماری فوت کرد.

•**سپتامبر ۲۰۱۲ قطر**- دومین بیمار مبتلا به MERS که با مرقبت های بهداشتی در انگلستان بهبود یافت.

•**اکتبر ۲۰۱۲ عربستان**- ۴ نفر مبتلا که از این بین آن ها دو نفر زنده ماندند و ۲ نفر فوت کردند.

سال ۲۰۱۳

•**فوریه ۲۰۱۳ انگستان**- ابتلای یک فرد که به تازگی از سفر به خاورمیانه بازگشته بود و انتقال ویروس به پسرش؛ پسر او به دلیل ابتلا به تومور مغزی سیستم ایمنی ضعیفی داشت و در اثر ورود ویروس به بدنش به سرعت فوت شد (نخستین مورد رسمی از انتقال انسان به انسان ویروس MERS).

•**می ۲۰۱۳ کشورهای فرانسه، ایتالیا و اسپانیا**- ۲ مورد در فرانسه، یک مورد در ایتالیا و یک مورد در اسپانیا همگی افرادی بودند که از سفر به خاورمیانه بازگشته بودند.

•**می تا اکتبر ۲۰۱۳ تونس و عمان**- ۴ مورد گزارش ابتلا و یک مورد مرگ.

•**سال ۲۰۱۳ عربستان**- بیشترین ابتلا و مرگ و میر در سال ۲۰۱۳ مربوط به کشور عربستان بود؛ به طوریکه تا ماه اکتبر تعداد مرگ و میر به ۴۲ نفر رسید.

سال ۲۰۱۴

•**آوریل ۲۰۱۴ یونان و مالزی**- شناسایی ۲ مورد ابتلا در افرادی که به عربستان برای حج مسافرت کرده بودند.

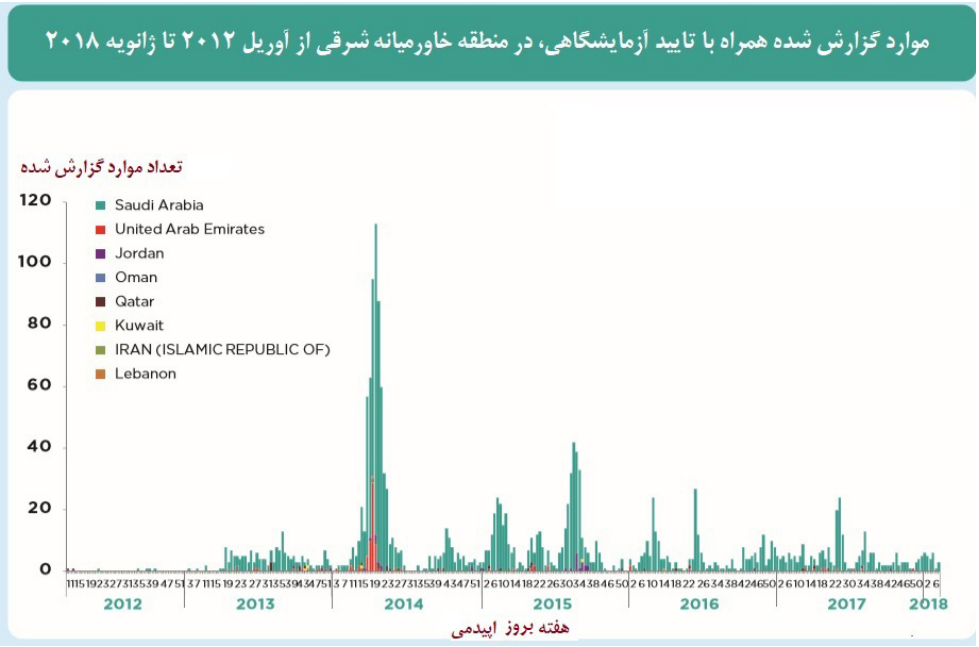
•**آوریل ۲۰۱۴ انگلستان**- گزارش ۴ مورد ابتلا که ۳ مورد از آنها فوت کردند.

•**آوریل ۲۰۱۴ عربستان**- گزارش ابتلای ۲۴ نفر که با موارد سال قبل تعداد موارد ابتلا به ۲۸۵ و موارد فوت به ۸۳ نفر رسید.

•**آوریل ۲۰۱۴ امارات متحده عربی**- گزارش ۲۱ مورد ابتلا

•**می ۲۰۱۴ آمریکا**- دو مورد ابتلا که یکی از آنها فردی از کارکنان درمانی بود که از عربستان بازگشته بود.

•**می تا ژوئن ۲۰۱۴ ایران**- دو مورد ابتلا در شهر کرمان که یکی از آنها به دلیل بیماری های زمینه ای فوت کرد. پس از آن گزارش ابتلای ۳ نفر دیگر که یکی از آنها پزشک، دیگری پرستار و فرد دیگر داماد بیمار فوت شده بودند.



شکل۲. موارد تایید شده MERS

سال ۲۰۱۵

•**فوریه ۲۰۱۵ فیلیپین**- گزارش ابتلای یک پرستار فیلیپینی شاغل در عربستان که به کشورش بازگشته بود و ۲ مورد افرادی که با او در تماس بودند.

•**می تا ژوئن ۲۰۱۵ کره جنوبی**- دومین همه گیری بزرگ پس از عربستان در سال ۲۰۱۵ در کشور کره جنوبی اتفاق افتاد. ابتدا بیماری در یک فرد که به خاورمیانه سفر کرده بود دیده شد و سپس بیماری به سرعت گسترش یافت و تا پایان ماه ژوئن ۱۸۲ نفر مبتلا و ۳۲ نفر کشته شدند.

•**آگوست ۲۰۱۵ عربستان**- تعداد موارد ابتلا تا آگوست ۲۰۱۵ به ۱۱۱۵ نفر و مرگ و میر به ۴۸۰ نفر رسید.

ویروس مرس تا جولای سال ۲۰۱۵ در نزدیک به ۲۱ کشور گزارش شد و سازمان جهانی بهداشت آن را در لیست ویروس های پر خطر در احتمال ایجاد همه گیری های آینده قرار داد.

سال ۲۰۱۶

•**عربستان**- ۲۰۳ مورد ابتلا و ۳۴ نفر مرگ و میر.

•**قطر**- ۳ نفر مبتلا.

•**عمان**- ۲ نفر مبتلا.

•**امارات متحده عربی**- ۳ نفر مبتلا که یکی از آنها فوت کرد.

•**تایلند و اتریش**- هر کدام یک نفر مبتلا.

سال ۲۰۱۷

•**عربستان**- ۲۳۰ نفر مبتلا و ۶۷ نفر مرگ و میر.

•**عمان**- ۲ نفر مبتلا.

•**امارات متحده عربی**- ۷ نفر مبتلا و یک نفر فوت شده.

•**قطر**- ۳ نفر مبتلا.

•**لبنان**- یک نفر مبتلا.

سال ۲۰۱۸

•**عربستان**- ۱۱۹ نفر مبتلا و ۳۵ نفر فوت شده.

•**انگلستان و مالزی**- هر کدام یک نفر مبتلا.

MERS confirmed cases and deaths
From September 2012 to 10 March 2015, and June 2015

	Cases	Deaths	Fatality
Reported confirmed cases per country			
Saudi Arabia	1029	452	44%
South Korea	184	29	16%
United Arab Emirates	74	10	14%
Jordan	19	6	32%
Qatar	10	4	40%
Oman	5	3	60%
Iran	5	2	40%
United Kingdom	4	3	75%
Germany	3	1	33%
Kuwait	3	1	33%
Algeria	2	1	50%
Tunisia	3	1	33%
France	2	1	50%
Spain	2	0	0%
Netherlands	2	0	0%
Philippines	2	0	0%
United States	2	0	0%
Greece	1	1	100%
Malaysia	1	1	100%
Turkey	1	1	100%
Yemen	1	1	100%
Austria	1	0	0%
Egypt	1	0	0%
Italy	1	0	0%
Lebanon	1	0	0%
Thailand	1	0	0%
Serbia	4	1	25%
Reported total	**1342**	**513**	**38%**

جمع بندی

در کل با توجه با داده هایی که تاکنون در رابطه با ویروس مرس و همه گیری های آن در دنیا به دست آمده چند مسئله قابل برداشت است. بطور مثال نخستین بروز ویروس و بیماری به ظاهر از کشور اردن بوده ولی نخستین بیمار شناسایی شده از عربستان گزارش شده است. همه گیری های بزرگ مرس از سال ۲۰۱۲ تا امروز به طور تقریبی به کشور عربستان محدود بوده اند بجز همه گیری سال ۲۰۱۵ در کره جنوبی. آمار نشان می دهد به دلیل اینکه مخزن حیوانی ویروس، شتر بومی مناطق خاورمیانه و شبه جزیره عربستان است، انتقال بیماری به کشورهای غیر حوزه خلیج فارس تنها توسط مسافران انجام شده است. سن اکثر بیمارانی که دچار علائم شدید شده اند بالاتر از ۵۰ سال بوده و یا افرادی را مبتلا نموده است که دچار ضعف ایمنی و بیماری زمینه ای بوده اند. ابتلا بیشتر در مردان دیده شده که به چند طریق قابل توجیه است، نخست اینکه زنان در کشورهای عربی به طور معمول کمتر در بیرون از خانه فعالیت داشته و بسیاری از آنها روبنده می بندند. دوم اینکه مردان بیشتر از زنان در سفر هستند که عامل گسترش ویروس در دنیا شده اند. طبق آخرین آمار مربوط به پایان سال ۲۰۱۸ از سایت سازمان جهانی بهداشت (WHO) میزان موارد ابتلا نسبت به سال های قبل به طور چشمگیری کاهش نشان داده است؛ اما در عربستان هنوز تعداد موارد ابتلا بالاست و سایه این ویروس کشنده بر روی این کشور همچنان سنگینی می کند.

منابع

1.Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012;367(19):1814-20.

2.Drosten C, Meyer B, Muller MA, Corman VM, Al-Masri M, Hossain R, et al. Transmission of MERS-coronavirus in household contacts. N Engl J Med. 2014;371(9):828-35.

3.Corman VM, Ithete NL, Richards LR, Schoeman MC, Preiser W, Drosten C, et al. Rooting the phylogenetic tree of middle East respiratory syndrome coronavirus by characterization of a conspecific virus from an African bat. J Virol. 2014;88(19):11297-303.

4.http://thechart.blogs.cnn.com/2012/09/24/new-sars-like-virus-poses-medical-mystery/

5.https://en.wikipedia.org/wiki/2012_Middle_East_respiratory_syndrome_coronavirus_outbreak/

6.https://www.who.int/csr/don/archive/year/en/

عناصر و مواد موجود در واکسن ها

اطلاعات کلی

عنصر کلیدی در همه واکسن ها، ماده فعال است. ماده فعال بخشی است که سیستم ایمنی را به چالش می کشد تا آنتی بادی هایی تولید کند که می توانند با بیماری مبارزه کنند. عنصر اصلی در واکسن آب است. اکثر واکسن های تزریقی حاوی ۰/۵ میلی لیتر مایع هستند (به عبارت دیگر چند قطره). سایر مواد وزنی را در حدود چند میلی گرم و یا حتی کمتر دارند.

مواد تشکیل دهنده واکسن می توانند غیرخودی باشند. با این حال، مهم است به یاد داشته باشیم که بسیاری از مواد مورد استفاده در واکسن به طور طبیعی در بدن یافت می شوند. به عنوان مثال، بسیاری از واکسن ها حاوی نمک بر پایه سدیم و پتاسیم هستند که برای زندگی ضروری اند. ممکن است مردم از فرمالدئید به عنوان یک ماده شیمیایی ساخته شده توسط بشر نام ببرند، اما در مقادیر کم نیز به طور طبیعی در جریان خون یافت می شود.

همه مواد تشکیل دهنده واکسن در مقادیر بسیار کم هستند و شواهدی وجود ندارد که هیچکدام از آنها در این مقادیر سبب ایجاد آسیب شوند. اگر شما برخی از مواد تشکیل دهنده واکسن را در فضای مجازی جستجو کنید، ممکن است تصور کنید که می توانند مضر باشند، اما اکثر آنها در واکسن در مقادیری وجود دارند که برای بدن ما به طور کامل طبیعی هستند. توجه شود که حتی نمک معمولی (کلرید سدیم)، که برای عملکرد طبیعی بدن ضروری است، در مقادیر زیاد زیان آور است.

6-in-1 vaccine	diphtheria, tetanus, whooping cough (pertussis), polio, Hib disease (*Haemophilus influenzae* type b),hepatitis B	**MMR Vaccine**	Measles, Mumps Rubella Vaccine **(MMRVaxPro)**
PCV	Pneumococcal Conjugate Vaccine(**Prevenar 13**)	**Nasal Flu Vaccine**	**(Fluenz)**
MenB Vaccine	Meningococcal B Vaccine **(Bexsero)**	**Shingles Vaccine**	**(Zostavax)**
Pre-school Booster (4-in-1 DtaP/IPV)	diphtheria, tetanus, whooping cough (pertussis),polio **(Repevax)**	**Chickenpox (Varicella) Vaccine**	**(Varivax)**
HPV Vaccine	Human Papillomavirus Vaccine **(Gardasil)**	**Rotavirus Vaccine**	**(Rotarix)**
Teenage Booster Vaccine	tetanus, diphtheria, polio **(Revaxis)**	**Hepatitis A Vaccine**	
Hepatitis B Vaccine	**(HBVaxPro)**	**Hepatitis B Vaccine**	**(HBVaxPro)**

جدول ۱. اختصارات نام واکسن ها

عناصر فعال

این بخش واکسن از تمام یا بخشی از عامل بیماری زا که عموما ویروس یا باکتری هستند، تشکیل شده است (همچنین "آنتی ژن" نامیده می شوند). عناصر فعال سیستم ایمنی بدن را به چالش می کشند تا آنتی بادی ها برای مبارزه با بیماری تولید شوند. واکسن ها حاوی مقادیر بسیار کمی از مواد فعال (تنها چند میکروگرم) در هر واکسن هستند.

برخی از واکسن ها حاوی باکتری یا ویروس کامل هستند. در این موارد، باکتری یا ویروس ها به شدت تضعیف می شوند، به طوری که نمی توانند بیماری را در افراد سالم ایجاد کنند و یا به طور کامل کشته (غیر فعال) می شوند. بسیاری از واکسن ها دارای تنها بخش هایی از ویروس یا باکتری هستند که به طور معمول پروتئین ها یا قندهای موجود در سطح آن ها را شامل می شوند که سیستم ایمنی را تحریک می کنند اما نمی توانند باعث بیماری شوند.

در مقایسه با تعداد ویروس ها و باکتری های موجود در محیط که بدن ما هر روز با آنها برخورد می کند، مقدار ماده فعال در واکسن بسیار ناچیز است. اکثر واکسن های باکتریایی تنها حاوی چند پروتئین یا قند از باکتری مربوطه هستند. در مقابل برآورد شده است که ۱۰۰ تریلیون باکتری در پوست انسان به طور متوسط زندگی می کنند، هر یک از آنها شامل هزاران پروتئین هستند که به طور مداوم سیستم ایمنی بدن ما را به چالش می کشند.

چند محصول مورد استفاده در تولید واکسن (حتی به مقدار بسیار کم) برای برخی از افراد خطر دارند، زیرا می توانند سبب واکنش های حساسیت زا شوند (به عنوان مثال، پروتئین های تخم مرغ و آنتی بیوتیک ها). این محصولات همیشه بر روی بروشور اطلاعات واکسن بطور واضح اعلام شده است.

ترکیبات اضافه شده

این ترکیبات، محصولاتی مانند نمک های آلومینیوم هستند که باعث بهبود پاسخ ایمنی به واکسن ها می شود و یا محصولاتی که به عنوان نگهدارنده ها و تثبیت کننده ها عمل می کنند (به عنوان مثال ژلاتین یا آلبومین سرم انسان). این ترکیبات در بروشور اطلاعات واکسن به عنوان «مواد افزودنی (Excipients)» (مواد غیر فعال) ذکر شده اند. همانند واکسن ها، اکثر داروهایی که ما استفاده می کنیم حاوی مواد افزودنی است.

آلومینیوم (یک ادجوانت)

بسیاری از واکسن ها حاوی نمک های آلومینیوم مانند هیدروکسید آلومینیوم، آلومینیوم فسفات یا سولفات آلومینیوم پتاسیم هستند. این ادجوانت ها، موجب تقویت و طولانی شدن پاسخ ایمنی به واکسن می شوند. به نظر می رسد که نمک های آلومینیوم آزاد شدن مواد فعال واکسن را پس از تزریق کاهش می دهند و سیستم ایمنی را برای پاسخ به واکسن تحریک می کنند.

آلومینیوم رایج ترین فلز در پوسته زمین است و ما همیشه در معرض آن هستیم. این فلز با عناصر دیگر برای شکل گیری نمک های آلومینیوم واکنش می دهد و مقدار کمی از آن به طور طبیعی در اکثر غذاها، آب آشامیدنی، و همچنین در شیر مادر یافت می شود. نمک های آلومینیومی به عنوان مکمل های غذایی (به عنوان مثال در نان و کیک) ، در داروهایی مانند آنتاسیدها و به طور گسترده در بسته بندی مواد غذایی استفاده می شود.

آلومینیوم توسط بدن استفاده نمی شود. آلومینیوم جذب شده از مواد غذایی یا سایر منابع به تدریج از طریق کلیه ها دفع می شود. نوزادان به احتمال زیاد با آلومینیوم موجود در بدن خود، از مادر متولد می شوند. با گذشت زمان، مقدار کمی از آلومینیوم از مواد غذایی، نوشیدنی ها و منابع دیگر در بدن تجمع پیدا می کند، اما عقیده بر این است که خطر قابل توجهی برای سلامتی وجود ندارد. دیدگاه اکثر کارشناسان این است که در حال حاضر هیچ شواهد قانع کننده ای وجود ندارد که مواجهه سطوح روزمره

آلومینیوم خطر ابتلا به آلزایمر، آسیب ژنتیکی یا سرطان را افزایش دهد. مقدار آلومینیوم موجود در واکسن کمتر از ۲ میلی گرم نمک و کمتر از یک میلی گرم آلومینیوم واقعی است. در انگلستان، بالاترین مقدار آلومینیوم که نوزادان در یک واکسن دریافت می کنند تقریبا کمتر از ۱/۵ میلی گرم (در واکسن های ۶ در ۱، PCV و MenB در ۸ هفته و ۱۶ هفته) است. یک مطالعه از سال ۲۰۱۱ تاثیر آلومینیوم از رژیم غذایی و واکسن در نوزادان را مدلسازی کرد و نتیجه گرفتند که مقدار کل آلومینیوم جذب شده از هر دو منبع به احتمال زیاد کمتر از میزان دریافتی هفتگی است. یک مطالعه در سال ۲۰۰۲ نتایج مشابهی را به دست آورد. در یک مطالعه منتشر شده در مارس ۲۰۱۸ ، سطح آلومینیوم را در نمونه های خون و موی ۸۵ کودک اندازه گیری کردند. این سطوح به طور قابل توجهی متفاوت بود، اما پژوهشگران هیچ ارتباطی بین سطح آلومینیوم در خون یا مو و میزان برآورد شده آلومینیومی که نوزادان از واکسن دریافت کرده بودند، مشاهده نکردند.

واکسن هایی که حاوی آلومینیوم هستند، قرمزی و سفتی بیشتری را در محل تزریق نسبت به سایر واکسن ها ایجاد می کنند. به ندرت ممکن است که ادجوانت های آلومینیوم توده های کوچک خارش دار (گرانولوما) را در محل تزریق ایجاد کنند. در سال ۲۰۱۴ یک مطالعه در سوئد نشان داد که این اتفاق در تعداد کمی از کودکان (کمتر از ۱ در ۱۰۰) پس از واکسیناسیون با واکسن ۵ در ۱ (Infanrix) و واکسن پنوموکوک (Prevenar) رخ داده است. گرانولوماها خطرناک نیستند، اما می توانند برای ماه ها یا حتی سال ها آزار دهنده باشند. این مطالعه نشان داد که کودکان مبتلا به گرانولوما اغلب آلرژی تماسی آلومینیوم را نشان می دهند که با این حال، اکثر کودکان از علائم خود بهبود می یابند.

در انگلستان به طور معمول در این واکسن ها از نمک های آلومینیوم استفاده می شود. مقدار دقیق آلومینیوم در هر دوز برای هر واکسن ذکر شده است:

•واکسن ۶ در ۱ : Infanrix Hexa (۰/ ۸۲ میلی گرم).
•PCV(واکسن کونژوگه پنوموکوک) : Prevenar ۱۳ (۰/۱۲۵ میلی گرم).
•واکسن MenB : Bexsero (۰/۵ میلی گرم).
•واکسن های بوستر پیش از مدرسه: Repevax (۰/ ۳۳ میلی گرم)، Infanrix IPV (۰/ ۵ میلی گرم). و Boostrix-IPV (۰/ ۵ میلی گرم).
•واکسن HPV : Gardasil (۰/ ۲۲۵ میلی گرم).
•واکسن بوستر نوجوانان : Revaxis (۰/۳۵ میلی گرم).
•واکسن HepB: ۰/ ۲۵ تا ۰/۵ میلی گرم ، بسته به اینکه کدام ورژن از HBVaxPro داده شده است).

MF59 (روغن اسکوالن)، یک ادجوانت

MF59 تنها در یک واکسن مجاز در انگلستان استفاده می شود: Fluad، یک واکسن آنفلوانزا است که در فصل سرماخوردگی سال ۱۹-۲۰۱۸ برای بزرگسالان ۶۵ ساله و بالاتر معرفی شده است. Fluad یک واکسن جدید نیست. نخستین بار در سال ۱۹۹۷ به آن مجوز داده شد و میلیون ها دوز از آن در سراسر جهان مصرف شده است. MF59 به واکسن اضافه می شود تا آن را موثرتر کند. این ماده یک ادجوانت است که به تقویت و طولانی شدن پاسخ ایمنی به واکسن کمک می کند.

ماده اصلی در MF59، روغن اسکوالن است که یک روغن طبیعی در انسان، گیاهان و حیوانات است. روغن اسکوالن در MF59 از روغن ماهی تهیه می شود و پیش از مصرف بسیار خالص می شود. Fluad حاوی کمتر از ۱۰میلی گرم اسکوالن (۱میلی گرم یک هزارم گرم است) است.

Thiomersal (یک نگهدارنده)

تیومرسال که در ایالات متحده آمریکا thimerosal نامیده می شود، یک نگهدارنده مبتنی بر جیوه است که در مقادیر بسیار کمی در برخی از واکسن ها استفاده می شود تا از رشد باکتری ها و قارچ ها هنگامی که واکسن ها باز می شوند جلوگیری کند.

اکثر واکسن های تک دوزی حاوی thiomersal نیستند زیرا فقط یک بار استفاده می شوند و بنابراین خطر آلودگی بسیار کم است. با این حال، برخی از واکسن ها در ویال های چند دوزی تولید می شوند. برای این دو دلیل وجود دارد: ارزان تر هستند و در صورت وقوع همه گیری، سریع تر در مقادیر زیاد تولید می شوند. مقادیر بسیار کمی از thiomersal در واکسن های چند دوزی مورد استفاده قرار می گیرند تا از آلوده شدن آنها زمانی که ظرف باز می شود جلوگیری شود. Tiomersal از واکسن های انگلستان بین سال های ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۵ حذف شد و دیگر در هیچ یک از واکسن های دوران کودکی یا بالغین که در انگلستان به طور مرتب استفاده می شد، یافت نشد. پیش از سال ۲۰۰۵، thiomersal در واکسن هاي حاوي ديفتري و كزاز، و همچنين واكسن هپاتيت ب و برخی از واکسن هاي آنفلوانزا وجود داشت. از سال ۲۰۰۵، tiomersal تنها در واكسن هاي كمتر رايج مانند هپاتيت ب و گاهي در برخی از واكسن هاي آنفلوانزا سالانه نيز وجود دارد. tiomersal در واکسن آنفلوانزای خوکی (Pandemix) H1N1 که در سالهای ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۱ در فصل سرماخوردگی در انگلستان استفاده می شد، وجود داشت. با این حال، در حال حاضر در هیچ یک از واکسن های سالانه آنفلوانزای خوکی در انگلستان استفاده نمی شود.

در ایالات متحده، انگلستان و اروپا، thiomersal به جهت احتیاط از واکسن ها حذف شد. این امر به منظور اهداف جهانی کاهش آلودگی زیست محیطی از جیوه از همه منابع بود. با این حال، شواهدی وجود نداشت که thiomersal در واکسن باعث آسیب شده باشد. thiomersal حاوی ترکیباتی به نام "جیوه اتیل " است، اما نگرانی در مورد جیوه در مورد ترکیب متفاوتی به نام "جیوه متیل"، که در زنجیره غذایی و بدن انسان تجمع می یابد وجود داشت. یک مطالعه از سال ۲۰۰۸ نشان داد که به نظر می رسد جیوه اتیل در thiomersal در بدن نوزادان حتی نوزادان خیلی کوچک تجمع نمی یابد و از طریق خون در مدت ۳۰ روز پاکسازی شده و به مدفوع کودک منتقل می شود.

سازمان بهداشت جهانی (WHO) و اداره داروی اروپا (EMA، قبلا EMEA) هر دو اظهار داشتند که هیچ شواهدی از خطر tiomersal در واکسن وجود ندارد. اطلاعات دقیق در مورد ایمنی thiomersal در صفحات اداره غذا و داروی ایالات متحده نیز وجود دارد. سال ۲۰۱۴ در مطالعه بیش از یک میلیون کودک در استرالیا هیچ شواهدی مبنی بر ارتباط بین thiomersal در واکسن و توسعه اوتیسم یافت نشد.

ژلاتین (یک تثبیت کننده)

ژلاتین مشتق شده از خوک در برخی از واکسن های زنده به عنوان یک تثبیت کننده برای محافظت از ویروس های زنده در برابر اثرات دما استفاده می شود. ژلاتین در واکسن بسیار خالص و هیدرولیز شده (شکسته شده توسط آب) است، بنابراین از ژلاتین طبیعی استفاده شده در غذاها تفاوت دارد. به عنوان مثال، آزمایش های بسیار حساس علمی نشان داده اند که هیچ DNA ی از خوک در واکسن آنفلوانزا (Fluenz) شناسایی نمی شود. این آزمایش ها نشان می دهند که ژلاتین به میزان زیادی تجزیه شده و اجزای دیگری از منبع اصلی در آن شناسایی نمی شود.

تعداد کمی از موارد واکنش آلرژیک به واکسن حاوی ژلاتین وجود دارد (حدود یک مورد برای هر ۲ میلیون دوز از واکسن). افرادی که آلرژی شناخته شده به ژلاتین دارند پیش از دریافت این واکسن ها باید مشاوره تخصصی انجام دهند.

ژلاتین در این واکسن های مورد استفاده در انگلستان یافت می شود:

•واکسن MMR (MMR VaxPro)، واکسن دیگر (Priorix) مورد استفاده در انگلستان، حاوی ژلاتین نیست.

•واکسن بینی آنفلوانزا (Fluenz). با این حال، آزمایش های بسیار حساس علمی نشان داده اند که هیچ DNA ی از خوک ها در Fluenz قابل تشخیص نیست. این آزمایش ها نشان می دهند که ژلاتین به میزان زیادی

تجزیه شده که در منبع اصلی قابل تشخیص نیست.
•واکسن زونا (Zostavax)
• واکسن آبله مرغان(Varivax).
Varilrix واکسن آبله مرغان مورد استفاده در انگلستان، فاقد ژلاتین است.

آلبومین سرم انسان (یک تثبیت کننده)

آلبومین سرم انسانی شایع ترین پروتئین موجود در خون انسان است. در حال حاضر در مقادیر بسیار کمی به عنوان یک تثبیت کننده در یکی از واکسن های آبله مرغان مورد استفاده در انگلستان (Varilrix) استفاده می شود. از اهداکنندگان خون که بر روی آنها تست های غربالگری انجام می شود، تهیه می شود و فرآیند تولید، خطر انتقال ویروس از سرم را از بین می برد. هیچ بیماری ویروسی تاکنون با استفاده از آلبومین سرم انسان ارتباط نیافته است.

آلبومین سرم نوترکیب انسانی (یک تثبیت کننده)

یکی از واکسن های MMR که در انگلستان استفاده می شود، MMRVaxPro حاوی مقدار بسیار کمی از آلبومین سرم نوترکیب انسانی (۰/۳ میلی گرم در هر دوز) است. آلبومین توسط سلول هایی (مانند سلول های مخمر) تولید می شود که ژن آلبومین انسانی به آنها وارد شده است. سپس این سلول ها قادر به تولید مقادیر زیادی آلبومین سرم انسان بدون نیاز به استخراج آن از خون انسان هستند.

سوربیتول و دیگر تثبیت کننده ها

سوربیتول به طور طبیعی در بدن انسان تولید می شود و در میوه ها و انواع توت ها یافت می شود، همچنین به عنوان یک شیرین کننده در غذاها و نوشیدنی ها استفاده می شود. در واکسن ها از سوربیتول در مقادیر کم به عنوان یک تثبیت کننده استفاده می شود. ممکن است تا ۱۵ میلی گرم سوربیتول در واکسن های MMR مورد استفاده در انگلستان (MMR VaxPro و Priorix) وجود داشته باشد. سوربیتول ممکن است در یکی از واکسن های آبله مرغان (Varilrix) نیز موجود باشد. سوربیتول به طور معمول بی ضرر است، اما افرادی که آلرژی به سوربیتول و یا مشکلات ناشی از تحمل به فروکتوز ارثی دارند نباید واکسن حاوی سوربیتول را دریافت کنند. سایر محصولات مورد استفاده که در مقادیر بسیار کم به عنوان تثبیت کننده ها در واکسن ها استفاده می شوند عبارتند از:
•قند (ساکارز)
•لاکتوز (قند شیر)
•مانیتول ، شبیه به سوربیتول
•گلیسرول ، یک ماده غیر سمی عمومی است که اغلب به عنوان افزودنی مواد غذایی استفاده می شود.

امولسیفایرها (Emulsifiers)

پلی سوربات ۸۰ یک مکمل غذایی معمولی است که در واکسن به عنوان امولسیفایر استفاده می شود (نگهدارنده سایر مواد با هم). در مقایسه با مصرف آن در غذاها، پلی سوربات ۸۰ در واکسن به مقدار بسیار کم وجود دارد.

بهبود دهنده طعم

واکسن روتا ویروس خوراکی (Rotarix) حاوی حدود یک گرم شکر (ساکارز) است تا به آن طعم بدهد که این حدود یک چهارم قاشق چای خوری است.

آنتی بیوتیک ها

آنتی بیوتیک ها در طول فرایند تولید برخی از واکسن ها برای جلوگیری از رشد باکتری ها و آلوده شدن واکسن ها استفاده می شوند. با این حال، آنتی بیوتیک هایی که به طور معمول باعث واکنش های حساسیت زا می شوند (مانند پنی سیلین، سفالوسپورین ها و سولفونامیدها) در واکسن ها نمی شوند. مقدار ناچیزی از پنج آنتی بیوتیک ممکن است در برخی از واکسن های مورد استفاده در انگلستان

یافت شود که عبارتند از نئومایسین، استرپتومایسین، پلی میکسین ب، جنتامایسین و کانامایسین. افرادی که حساسیت شناخته شده ای نسبت به هر یک از این آنتی بیوتیک ها دارند پیش از دریافت این واکسن ها باید مشاوره تخصصی انجام دهند.

آنتی بیوتیک ها در تولید واکسن های زیر در انگلستان استفاده می شوند:

•واکسن ۶ در ۱ (Infanrix Hexa)- حاوی مقادیر کمی نئومایسین و پلی میکسین ب.

•واکسن MenB- حاوی مقادیر کمی کانامایسین.

•واکسن های (MMRVaxPro و Priorix)- دارای مقادیر کمی نئومایسین.

•واکسن بینی آنفولانزا (Fluenz)- حاوی مقادیر کمی جنتامایسین.

•واکسن های غیرفعال آنفلوانزا- شامل مقادیر کمی نئومایسین ، استرپتومایسین، پلی مکسین ب، جنتامایسین یا کانامایسین.

•یکی از واکسن بوستر پیش از مدرسه (Repevax)- حاوی مقادیر کمی نئومایسین، استرپتومایسین و پلی میکسین ب.

•واکسن زونا (Zostavax)- حاوی مقادیر کمی نئومایسین.

•هر دو واکسن آبله مرغان (Varivax و Varilrix)- حاوی مقادیر کمی نئومایسین.

•برخی از واکسن های هپاتیت A -حاوی مقادیر کمی نئومایسین.

پروتئین های تخم مرغ (Ovalbumin)

حساسیت به تخم مرغ در کودکان زیر ۵ سال شایع و در کودکان بیشتر از بزرگسالان است. حدود ۶۰،۰۰۰ کودک در انگلستان حساسیت به تخم مرغ دارند. در برنامه وکسیناسیون انگلستان، هر دو واکسن آنفلوآنزای بینی (Fluenz Tetra) و واکسن آنفلوانزا غیر فعال، به این دلیل که ویروس آنفلوانزای بر روی تخم مرغ های جنین دار رشد می کند، ممکن است حاوی مقادیر کمی از پروتئین های تخم مرغ باشند. واکسن های آنفلوانزای بدون تخم مرغ هم تولید شده اند، اما تا کنون به طور مداوم در دسترس عموم نیستند. با این حال، کمیته مشترک واکسیناسیون و ایمن سازی در حال حاضر توصیه کرده که اکثر کودکانی که به تخم مرغ حساسیت دارند می توانند با واکسن آنفلوانزای بینی (Fluenz Tetra) واکسینه شوند. این به این دلیل است که محتوای ovalbumin در آنها بسیار کم است. تنها استثناء، کودکانی با سابقه آنافیلاکسی شدید به تخم مرغ هستند که پیش از این نیاز به درمان و مراقبت های ویژه داشتند. این کودکان باید به متخصصان برای ایمن سازی در بیمارستان مراجعه کنند. این توصیه بر اساس یک مطالعه اخیر به نام SNIFFLE است که Fluenza Tetra را در چند صد کودک مبتلا به حساسیت به تخم مرغ آزمایش کرده است.

در گذشته به افرادی که به تخم مرغ حساسیت داشتند، توصیه می شد واکسن MMR را دریافت نکنند. مشاوره در این مورد بیش از ده سال پیش تغییر کرد. ویروس های سرخک و اوریون در محیط کشت حاوی سلول های جنینی جوجه (نه در تخم مرغ) رشد می کنند. این بدان معنی است که پروتئین تخم مرغ به اندازه کافی در واکسن MMR وجود ندارد که باعث واکنش های حساسیت زا شود، بنابراین کودکان مبتلا به حساسیت های شدید تخم مرغ می توانند MMR را دریافت کنند. پزشکان این مسئله را به دقت مورد بررسی قرار داده اند و تأیید کرده اند که خطر واکنش به واکسن MMR در کودکان با حساسیت به تخم مرغ وجود ندارد.

سایر واکسن های غیر رایج مانند واکسن تب زرد نیز ممکن است حاوی پروتئین های تخم مرغ باشند. افرادی با حساسیت به تخم مرغ، پیش از دریافت واکسن باید همیشه درباره وجود پروتئین تخم مرغ در واکسن سوال کنند.

پروتئین های مخمر

مخمر در تولید واکسن پاپیلوماویروس انسان

(Gardasil) مورد استفاده در انگلستان استفاده می شود. توصیه وزارت بهداشت این است که واکسن HPV را می توان برای بیماران با حساسیت به مخمر استفاده کرد، زیرا محصول نهایی حاوی مخمر نیست. مقدار کمی پروتئین مخمر ممکن است در واکسن ۶ در ۱ (Infanrix Hexa) و واکسن های هپاتیت B در انگلستان باقی بماند اما شواهدی وجود ندارد که بتواند باعث واکنش های حساسیت زا شود.

لاتکس

لاتکس (لاستیک طبیعی) در بسته بندی برخی از واکسن ها استفاده می شود. به عنوان مثال، نوک سوزن سرنگ ممکن است با یک درپوش از جنس لاتکس محافظت شود. این خطر برای افرادی است که دارای حساسیت شدید به لاتکس هستند (ایجاد واکنش آنافیلاکتیک)، پیش از دریافت واکسن باید با پزشک صحبت کنند. افرادی که حساسیت های کمتری به لاتکس دارند (به عنوان مثال، سابقه حساسیت در تماس با دستکش های لاتکس) در معرض خطر لاتکس در بسته بندی واکسن نیستند. در انگلستان، در بسته بندی واکسن های هپاتیت ب (HBVaxPro و Engerix B) و واکسن MenB از لاتکس استفاده می شود.

فرمالدئید و گلوتارالدئید

فرمالدئید یک ترکیب ارگانیک است که به طور طبیعی در بسیاری از موجودات زنده یافت می شود. فرمالدئید در تولید برخی از واکسن ها برای غیر فعال کردن سموم باکتری ها و ویروس ها (به عنوان مثال، ویروس پولیو، آنتی ژن هپاتیت ب و دیفتری و سموم کزاز) استفاده می شود. ممکن است که مقادیر کمی در واکسن ۶ در ۱ (Infanrix Hexa)، واکسن هپاتیت ب (HBVaxPro)، یکی از واکسن های بوستر پیش از مدرسه (Repevax) و واکسن بوستر نوجوانان (Revaxis) باقی بماند. با این حال، فرمالدئید به سرعت در آب تجزیه می شود (و بیشتر واکسن آب است).

بدن انسان فرمالدئید را تولید می کند و از آن در بخشی از فرایند متابولیسم استفاده می کند. مقدار فرمالدئید طبیعی در یک نوزاد ۲ ماهه (حدود ۱,۱ میلی گرم در مجموع) ده برابر بیشتر از مقدار موجود در هر واکسن (کمتر از ۰,۱ میلیگرم) است. گلابی حاوی حدود ۵۰ برابر فرمالدئید بیشتری است که در هر واکسن یافت می شود.

گلوتارالدئید نوع مشابهی از ترکیب ارگانیک است که همچنین برای غیر فعال کردن سموم باکتری های مورد استفاده در واکسن به کار برده می شود. مقدار کمی گلوتارالدئید ممکن است در یکی از واکسن های بوستر پیش از مدرسه (Repevax) باقی بماند.

تنظیم کننده های اسیدیته

ویروس ها و باکتری ها مانند سایر موجودات زنده نیاز دارند که در pH مناسب (اسیدی/ قلیایی) نگهداری شوند. تعدادی از محصولات مختلف در مقادیر بسیار کم برای کمک به حفظ تعادل pH در زمانی که واکسن ها در حال تولید هستند استفاده می شوند. این محصولات عبارتند از:

- **نمک ها بر پایه فسفات پتاسیم و فسفات سدیم.** رایج و بی ضرر هستند. تعادل pH را حفظ می کنند، همچنین به حفظ قطعاتی از مواد فعال معلق در آب کمک می کنند. گاهی اوقات از محصولاتی به نام **"نمک هانکس"** که حاوی این نمک ها و سایر است استفاده می شود.
- **Disodium adipate**-به طور معمول به عنوان یک افزودنی مواد غذایی استفاده می شود.
- **هیدروکسید سدیم و اسید هیدروکلریک**-هنگام استفاده از آن ها، آب و نمک های بی ضرر را تشکیل می دهند و بنابراین به شکل اصلی در واکسن نهایی ظاهر نمی شوند.
- **هیستیدین**- اسید آمینه موجود در تقریبا همه پروتئین های بدن انسان است و اسید ساکسینیک که در چندین فرایند شیمیایی در بدن دخیل است.
- **بورات سدیم (بوراکس)**- چند میکروگرم ممکن

است در واکسن هپاتیت ب (HBVaxPro) و واکسن پاپیلوما انسانی (Gardasil) باقی بماند . این مقدار برای اینکه باعث آسیبی شود خیلی کم است.

سویه های سلول انسانی

برای برخی از واکسن ها، مواد فعال در آزمایشگاه ها بر روی کشت های حاوی سلول های انسانی رشد می کنند. برخی از ویروس ها، مانند آبله مرغان (واریسلا)، در سلول های انسانی بسیار بهتر رشد می کنند. پس از رشد آنها ویروس ها چندین بار برای حذف مواد کشت سلولی تخلیص می شوند. این باعث می شود که هیچ ماده انسانی در واکسن نهایی باقی نماند.

برای واکسن های مورد استفاده در انگلستان، سویه های سلول انسان جهت رشد ویروس ها در واکسن های زیر استفاده می شود:

•قسمت سرخجه هر دو واکسن MMR.
•واکسن زونا (Zostavax).
•هر دو واکسن های آبله مرغان (Varivax و Varilrix)

سویه های سلول حیوانی

برای تولید برخی از واکسن ها، ویروس ها را در آزمایشگاه روی سلول های حیوانی کشت می دهند. در برنامه واکسیناسیون انگلستان در این واکسن ها اعمال می شود:

•بخش پولیو در واکسن ۶ در ۱ (Infanrix Hexa)
•بخش پولیو در واکسن های بوستر قبل از مدرسه (Infanrix IPV، Repevax و Boostrix-IPV)
•بخش پولیو در واکسن بوستر نوجوانان (Revaxis)
•واکسن آنفلوانزا بینی (Fluenz)
•واکسن روتاویروس (Rotarix)

ویروس ها در این واکسن ها روی سلول های Vero رشد می کنند. سلول های vero یک سویه سلولی که استفاده از آن ها در دهه ۱۹۶۰ با به کارگیری سلول های کلیه میمون سبز آفریقایی آغاز شده است.

قسمت های سرخک و اوریون از واکسن های MMR بر روی یک کشت سلولی گرفته شده از سلول های جنین جوجه رشد می کنند.

ارگانیسم های اصلاح شده ژنتیکی (GMOs)

تنها واکسن موجود در برنامه انگلستان حاوی GMOs واکسن آنفلوانزای بینی (Fluenz) است. ویروس های واکسن آنفلوانزا به طور معمول با تزریق دو سویه ویروس آنفلوآنزا به یک تخم مرغ و اجازه دادن به آنها جهت نوترکیبی طبیعی برای ایجاد سویه های جدید تولید می شوند.

فن آوری DNA نوترکیب

این روشی است که در آن از سلول های باکتریایی یا مخمری برای تولید واکسن استفاده می شود. قطعه کوچکی از DNA ویروس یا باکتری گرفته شده به سلول های دیگر وارد می شود تا مقدار زیادی مواد فعال برای واکسن تولید کنند (به طور معمول تنها یک پروتئین یا قند).

به عنوان مثال، برای ساختن واکسن هپاتیت ب، بخشی از DNA ویروس هپاتیت ب به DNA سلول های مخمر وارد می شود. سلول های مخمر قادر به تولید یکی از پروتئین های سطحی ویروس هپاتیت ب هستند که عنوان ماده فعال در واکسن خالص شده استفاده می شود. پروتئین ها برای واکسن HPV، بخشی از واکسن MenB و بخش هپاتیت ب از واکسن ۶ در ۱ با استفاده از روش مشابه تولید می شوند.

محصولات گاوی

محصولات گاوی به هر محصولی که از گاو یا گوساله به دست می آید (مثل سرم گاو، که از خون گاو می آید) اشاره می کنند. برخی منابع معتقدند محصولات گاوی ممکن است در محیط کشت های مورد استفاده برای رشد ویروس ها یا باکتری ها به منظور ساختن اجزای برخی از واکسن ها باشند. Repevax، یکی از واکسن های بوستر پیش از مدرسه

موجود در انگلستان است که تولید آن از آلبومین سرم گاو استفاده می شود و میزان کمی از آن ممکن است در واکسن باقی بماند. این به طور بالقوه خطر برای افرادی است که به محصولات گاوی حساسیت دارند.

منابع

1.Momose H, Sasaki E, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Mizukami TJV. Gene expression profiling toward the next generation safety control of influenza vaccines and adjuvants in Japan. 2018;36(43):6449-55.

2.Plotkin SA, Orenstein WA, Orenstein RW, Offit PA, Edwards KM. Vaccines: Elsevier; 2017.

3.Belsey MJ, de Lima B, Pavlou AK, Savopoulos JW. Influenza vaccines. Nature Publishing Group; 2006.

4.Reed SG, Orr MT, Fox CBJNm. Key roles of adjuvants in modern vaccines. 2013;19(12):1597.

5.Krammer F, Palese PJNrDd. Advances in the development of influenza virus vaccines. 2015;14(3):167.

6.Petrova VN, Russell CAJNRM. The evolution of seasonal influenza viruses. 2018;16(1):47.

7.Parmley SJSS-Be. Boosting adjuvants. 2014;7(44).

8.Momose H, Mizukami T, Ochiai M, Hamaguchi I, Yamaguchi KJBRI. A new method for the evaluation of vaccine safety based on comprehensive gene expression analysis. 2010;2010.

9.https://www.fda.gov

10.https://www.cdc.gov

11.http://vk.ovg.ox.ac.uk/

مهشید صالح (دانشجوی دکتری تخصصی علوم سلولی کاربردی)

سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از جفت انسانی
(Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells, PD-MSC)

سلول های بنیادی جنینی از بافت های جنینی به خصوص بافت های وابسته به رویان (Multiple Extra Embryonic tissue)، بافت هایی نظیر مایع آمنیوتیک، ژله وارتون، آمنیون، کوریون، غشای جنینی و جفت که دارای سلول های بنیادی مزانشیمی هستند جدا می شوند. جفت یکی از بزرگترین اندام هایی است که نقش مهمی در رشد جنین دارد و باعث ترشح مواد غذایی براي جنین و حمایت ایمنی (تحمل) آن می شود. به تازگی مشاهده شده است که سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از جفت (PD-MSC) یک منبع جایگزین جدید از سلول های بنیادی مزانشیمی درمان های ترمیمی هستند.

مطالعات نشان دادند که PD-MSC دارای ظرفیت خود نوسازی، قابلیت تمایز چند رده ای، عدم مشکلات اخلاقی ، قابل دسترس بودن، فراوانی و سرکوب کنندگی قوی سیستم ایمنی می باشند. علاوه بر این، بافت جفت مشتق شده از جنین دارای حجم بالایی است و به راحتی می توان به منظور افزایش تعداد سلول های بنیادی مزانشیمی آن ها را دستکاری کرد . همچنین تعداد آنها نسبت به سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان و چربی بیشتر است. از دیگر مزایای سلول های بنیادی جفت این است که برای جداسازی آنها به روش تهاجمی نیاز نیست، در صورتی که جداسازی سلول های بنیادی مزانشیمی بزرگسالان نیازمند روش های تهاجمی است.

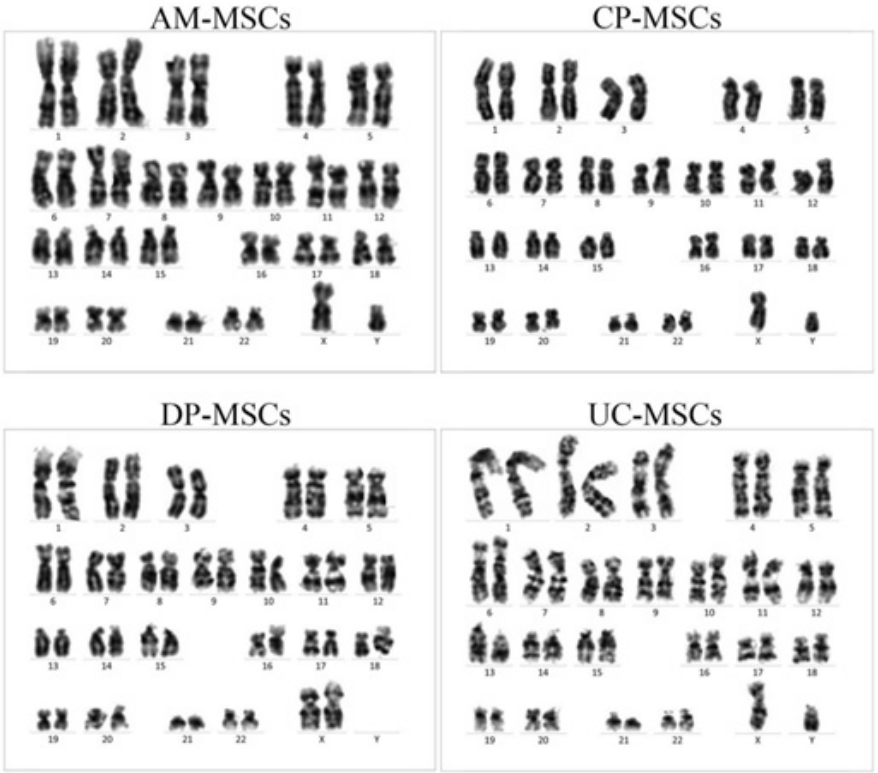
به طور معمول PD-MSC را می توان حداقل براي ۲۰ پاساژ در محیط کشت با توانایی تکثیر بالا نگه داری کرد. در برخی از مطالعات اخیرا، به تمایز PD-MSC ها به سمت سلول های اندودرمال شبه هپاتوسیتی اشاره شده است. جفت دارای نقش محافظتی برای جنین و ایجاد کننده ی محیط امن ایمنی است. براي ایجاد این محیط امن مکانیسم های متفاوتی وجود دارد. این ویژگی یک مزیت قوی برای سلول درمانی با PD-MSC در پیوند آلوژگرافت به شمار می رود که از رد پیوند جلوگیری کرده و باعث پایداری پیوند می شود. سلول های بنیادی مزانشیمی از جمله سلول های مزانشیمی مغز استخوان و مایع آمنیوتیک به محل های آسیب دیده حرکت می کنند. سلول های مشتق از جنین توانایی مهاجرت به جفت و سدهای خونی و مغزی را نیز دارند. لذا بزرگترین مزایای PD-MSC ها توانایی بالای آنها در مهاجرت است.

امروزه بافت جفت به راحتی از ضایعات پزشکی به دست مي آید. با توجه به پیچیدگی جفت، این بافت به دو بخش جنيني (Fetal side) از جمله آمنیون، بندناف، کوریون و بخش مادری (Maternal side) از جمله دسیدوای تقسیم مي شود. مطالعات نشان دادند که بسیاری از منابع پری ناتال از جمله غشای آمنیوتیک (Amniotic Membrane:AM)، صفحه کوریونیک (Chorionic Plate:CP)، دسیدوای پاریتال، بندناف (Umbilical cord :UC) مزایای بیشتری نسبت به منابع بزرگسالان از جمله مغزاستخوان دارند. در این مطلب به مقایسه ۴ جمعیت از سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از جفت از جمله UC، CP، AM و (Decidual plate :DP) پرداخته شده است. در اینجا به چهار مورد اصلی از این ویژگی ها اشاره می شود:

۱-با استفاده از روش های HLA تایپینگ و کاریوتایپ نشان دادند که منشاء سلول های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem cells) مشتق از AM، CP و UC از بخش جنینی و منشاء سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از DP از بخش مادری است (جدول ۱) (شکل۱).

Donor	Genotype	AM-MSCs	CP-MSCs	DP-MSCs	UC-MSCs
1	HLA-A	A24, -	A24, -	A11, A24	A24, -
	HLA-B	B39, B60	B39, B60	B13, B39	B39, B60
	HLA-DRB1	DR12, DR13	DR12, DR13	DR12, DR15	DR12, DR13
2	HLA-A	A2, A24	A2, A24	A24, -	A2, A24
	HLA-B	B75, B61	B75, B61	B8, B61	B75, B61
	HLA-DRB1	DR12, DR15	DR12, DR15	DR17, DR12	DR12, DR15
3	HLA-A	A2, A33	A2, A33	A2, -	A2, A33
	HLA-B	B13, B61	B13, B61	B13, B46	B13, B61
	HLA-DRB1	DR14, DR15	DR14, DR15	DR8, DR15	DR14, DR15

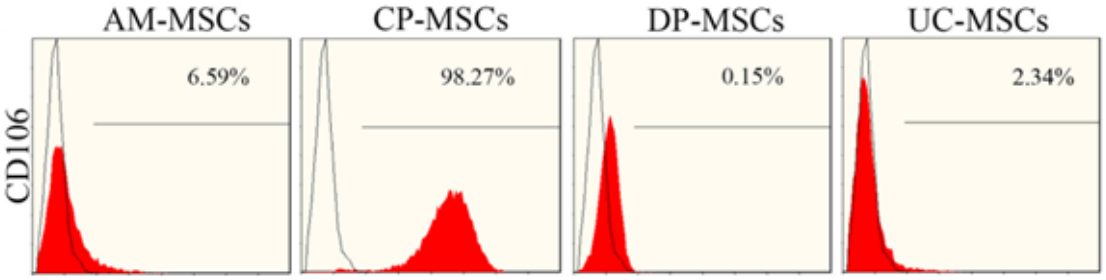
جدول ۱. تعیین HLA سلول های بنیادی مزانشیمی از منبع جفت



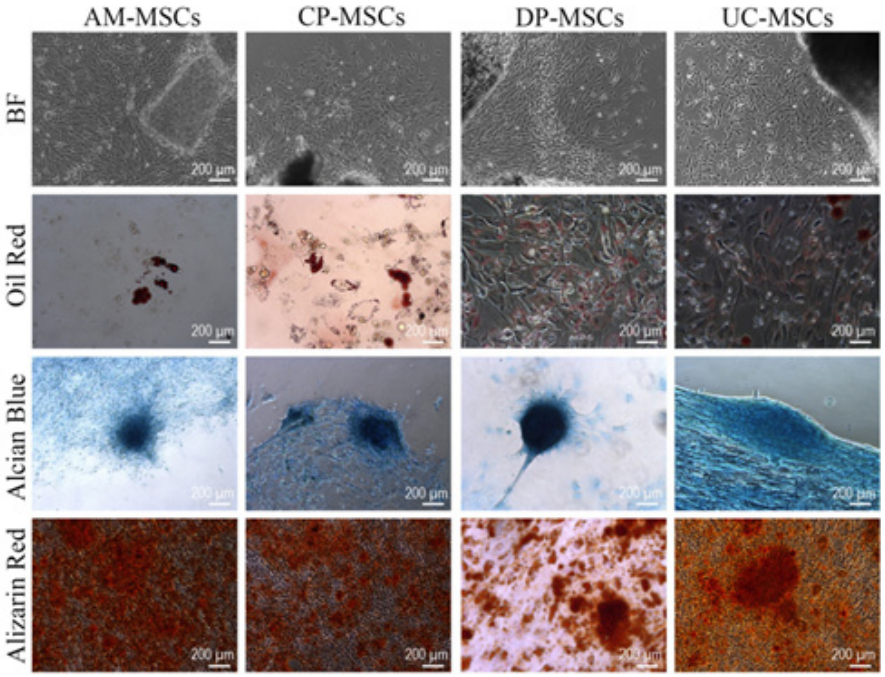
شکل1. تعیین کاریوتایپ سلول های بنیادی مزانشیمی از جفت پسر

در این شکل می توان مشاهده کرد که سلول های بنیادی مشتق از UC, CP و AM دارای مشخصات جنسیتی XY هستند، ولی سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از DP دارای مشخصات جنسیتی XX می باشد که مربوط به مادر می باشد.

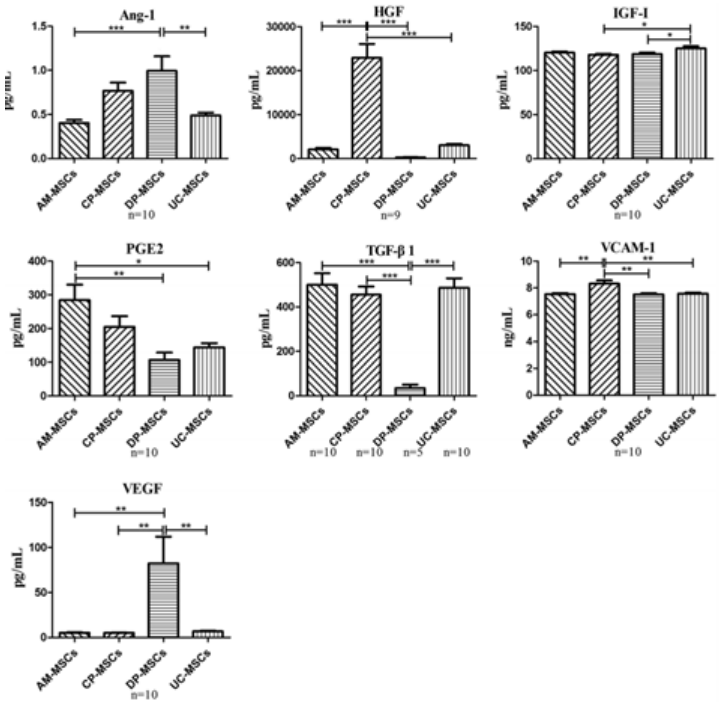
تفاوت های چشمگیری از لحاظ قدرت تکثیر در بین ۴ جمعیت سلول های بنیادی مزانشیمی مشاهده کردند که سرعت تکثیر آنها به ترتیب از بیشترین تا کمترین به شرح زیر می باشد : CP، AM، UC و DP . بر اساس منحنی رشد مشخص شد که ظرفیت تکثیر (Proliferative capacity) سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بخش جنینی به طور قابل توجهی بالاتر از سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از مادری است. **۲**-سلول های بنیادی مزانشیمی از نظر ویژگی های زیست شناختی با هم متفاوت هستند. با وجود اینکه همه ی منابع این سلول ها نشانگر های سطحی مشابه و برخی نشانگر های پر توان مشابهی از جمله SSEA4 و SOX2 را بیان می کنند، اما تفاوت هایی را می توان در آنها مشاهده کرد به عنوان مثال CP-MSC ها دارای بیشترین میزان بیان CD106 را در مقایسه با سه منبع دیگر دارا هستند. CD106 در این سلول ها ارتباط مثبتی با اثرات سرکوبگری ایمنی دارد(شکل ۲). علاوه بر این، نشانگرهای سطحي مختلفي از جمله CD106 و CD54 به عنوان یک تعدیل کننده ایمنی قابل اهمیت در سلول های بنیادی مزانشیمی به شمار می روند. **۳**-سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت های مختلف قابلیت تمایز به رده های مزودرمال از جمله آدیپوسیت ها، استئوبلاست ها و کندروسیت ها را دارند (شکل ۳). در مطالعه روی این ۴ جمعیت سلولی مشاهده شده که AM-MSC ها نسبت به بقیه سلول ها قابلیت تمایز کمتری به سمت این سه رده را دارند، اما در جای دیگر بیان شده است که بخش جنینی (منشأ آمنیون) در مقایسه با بخش مادری (منشأ صفحه دسیدوای) قدرت تکثیری بیشتری دارند. **۴**-الگوی ترشح فاکتور های رشد و سایتوکاین ها،



شکل۲. مارکر CD106 در سلول های بنیادی مزانشیمی با منابع مختلف. در CP-MSC میزان این مارکر بیشتر از بقیه است



شکل۳. تمایز به سه رده آدیپوسیت، کندروسیت و استئوبلاست. با رنگ آمیزی های Oil Red O (تمایز آدیپوسیت)، Alcian blue (تمایز کندروسیت)، Alizarin Red (تمایز استئوسیت)



شکل۴. الگوی ترشحی متفاوت در سلول های بنیادی مزانشیمی از جفت با منابع مختلف.

Ang1:Angiopoietin 1/HGF:Hepatocyte growth factor/IGF-1:Insulin-like growth factor 1/PGE2:Prostaglandin E2/TGF-β1:Transforming growth factor beta 1/VCAM-1:vascular cell adhesion molecule 1/VEGF: Vascular endothelial growth factor

تفاوت های متمایزی را در سطوح فاکتورها نشان دادند، برای مثال مي توان به این موارد اشاره کرد.

فاکتور VCAM1 یک نشانگر زیستی برای صفحه ی کوریونیک با فعالیت سرکوب کننده ایمنی منحصر به فرد به شمار مي رود و نقش مهمی در پاسخ های ایمنی بدن ایفا می کند. سلول های مزانشیمی مشتق از صفحه کوریونیک (CP)، ترشح بالایی از فاکتور های HGF و VCAM1 را دارند.

سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از دسیدوای پاریتال ، ترشح بالایی از Ang1 و VEGF و کمترین ترشح TGFβ1 را دارند. سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بندناف (UC) ترشح بالایی از IGF1 را دارند. سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از غشای آمنیوتیک(AM) ترشح بالایی از PEG2 و TGFβ1 را دارند. با توجه به این موارد به احتمال زیاد سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از غشای آمنیوتیک(AM) به علت بیان بالای فاکتور های PEG2 و TGFβ1 در درمان پیری زودرس تخمدان ها، سلول های مزانشیمی مشتق از صفحه کوریونیک (CP) به علت داشتن فعالیت پرو- آنژیوژنیک براي درمان رگ زایی و سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از دسیدوای پاریتال، برای درمان ایسکمی حیاتی اندام و سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از بندناف (UC) به علت ترشح بسیاری از فاکتورها ممکن است برای دیگر درمان ها به کار برده شوند(شکل ۴).

نتیجه گیری

نتایج به دست آمده از این مطالعات نشان دادند که هر دو نوع سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از بخش های مادری و جنینی، توانایی تمایز به رده های مختلف و فنوتیپ مشابهی را دارند با این تفاوت که سلول های بنیادی مزانشیمی جنینی ظرفیت تکثیری بالاتری را نسبت به بخش مادری از خود نشان می دهند. علاوه بر این موارد MSC های مشتق شده از منابع مختلف، تفاوت های مهمی را در ترشح فاکتورهای پاراکراینی مختلف دارا می باشند که در بالا به آن اشاره شد. باتوجه به موارد گفته شده می توان در آینده از این سلول های ایمن و پرتوان در درمان بیماری های مختلف استفاده کرد.

منابع

•Wu M, Zhang R, Zou Q, Chen Y, Zhou M, Li X, et al. Comparison of the Biological Characteristics of Mesenchymal Stem Cells Derived from the Human Placenta and Umbilical Cord. Scientific Reports. 2018;8:5014.
•Abumaree MH, Abomaray FM, Alshehri NA, Almutairi A, AlAskar AS, Kalionis B, et al. Phenotypic and Functional Characterization of Mesenchymal Stem/Multipotent Stromal Cells From Decidua Parietalis of Human Term Placenta. Reproductive Sciences. 2016;23(9):1193-207.
•Kim GJ. Advanced Research on Stem Cell Therapy for Hepatic Diseases: Potential Implications of a Placenta-derived Mesenchymal Stem Cell-based Strategy. Hanyang Med Rev. 2015;35(4):207-14.
•Schultz KM, Kyburz KA, Anseth KS. Measuring dynamic cell-material interactions and remodeling during 3D human mesenchymal stem cell migration in hydrogels. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2015;112(29):E3757-64.
•Yang ZX, Han Z-B, Ji YR, Wang YW, Liang L, Chi Y, et al. CD106 Identifies a Subpopulation of Mesenchymal Stem Cells with Unique Immunomodulatory Properties. PLOS ONE. 2013;8(3):e59354.
•Lee HJ, Jung J, Cho KJ, Lee CK, Hwang SG, Kim GJ. Comparison of in vitro hepatogenic differentiation potential between various placenta-derived stem cells and other adult stem cells as an alternative source of functional hepatocytes. Differentiation; research in biological diversity. 2012;84(3):223-31.
•Lee H-J, Cha KE, Hwang S-G, Kim JK, Kim GJ. In vitro screening system for hepatotoxicity: Comparison of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and Placenta-derived stem cells. 2011;112(1) 49-58.
•Kim MJ, Shin KS, Jeon JH, Lee DR, Shim SH, Kim JK, et al. Human chorionic-plate-derived mesenchymal stem cells and Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: a comparative analysis of their potential as placenta-derived stem cells. Cell and tissue research. 2011;346(1):53-64.
•Yagi H, Soto-Gutierrez A, Parekkadan B, Kitagawa Y, Tompkins RG, Kobayashi N, et al. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of immunomodulation and homing. Cell transplantation. 2010;19(6):667-79.
•Ilancheran S, Moodley Y, Manuelpillai U. Human fetal membranes: a source of stem cells for tissue regeneration and repair? Placenta. 2009;30(1):2-10.
•Marcus AJ, Woodbury D. Fetal stem cells from extra-embryonic tissues: do not discard. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2008;12(3):730-42.
•Parolini O, Alviano F, Bagnara GP, Bilic G, Buhring HJ, Evangelista M, et al. Concise review: isolation and characterization of cells from human term placenta: outcome of the first international Workshop on Placenta Derived Stem Cells. Stem cells (Dayton, Ohio). 2008;26(2):300-11.

افسردگی

آیا تا کنون به علت افسردگی و اینکه چرا برخی از افراد افسرده می شوند فکر کرده اید؟ هر فردی گاهی در زندگی غمگین می شود که با افسردگی تفاوت دارد. افسردگی بیماری پیچیده ای است و می تواند به دلایل مختلفی رخ دهد. از مهمترین عوامل ایجاد آن می توان موارد زیر را ذکر کرد:

• **برخی از داروها:** مانند ایزوترتینوئین (برای درمان آکنه)، داروهای ضدویروسی اینترفرون-آلفا، کورتیکواستروئیدها، باربیتورات و بنزودیازپین ها، مورفین و آنتی کولینرژیک هایی که برای تسکین درد معده تجویز می شوند.

•**ناسازگاری:** در افراد آسیب پذیر و ناسازگار به علت درگیری های شخصی یا اختلافات با اعضای خانواده یا دوستان، ابتلا به افسردگی بیشتر است.

•**مرگ یا از دست دادن عزیزان.**

•**ژنتیک:** سابقه خانوادگی افسردگی ممکن است ریسک ابتلا به آن را افزایش دهد. احتمال نقش فقط یک ژن در ایجاد افسردگی بعید است. ژنهای بسیاری وجود دارند که هر کدام در اثر تعامل با محیط زیست اثر منفی بر افسردگی دارند.

•**حوادث مهم:** جابجایی، از دست دادن شغل یا درآمد، طلاق گرفتن و یا بازنشستگی حتی حوادثی خوب مانند شروع کار جدید، فارغ التحصیل شدن و یا ازدواج می توانند سبب افسردگی شوند.

•**بیماری ها:** گاهی اوقات افسردگی با ابتلا به یک بیماری عمده یا مزمن ایجاد می شود مانند دیابت، بیماری قلبی، آرتریت، بیماریی های کلیوی، HIV/ ایدز، لوپوس و مولتیپل اسکلروز و هیپوتیروئیدی. پژوهشگران معتقدند که درمان افسردگی گاهی اوقات ممکن است به بهبود روند بیماری های مشترک نیز کمک کند.

•**سوء مصرف مواد مخدر:** نزدیک به ۳۰٪ از افراد مبتلا به سوء مصرف مواد مخدر نیز دارای افسردگی هستند.

افسردگی با تغییر خلق و خوی فرد افسرده در بیشتر اوقات روز، به خصوص در صبح، از دست دادن علاقه برای انجام فعالیت های طبیعی و علائمی

که برای حداقل ۲ هفته وجود دارد، مشخص می شود. این علائم عبارتند از احساس ناتوانی، کم خوابی یا پر خوابی، کاهش انرژی، احساس گناه، احساس سنگینی در بازوها و پاها، حساسیت به انتقاد، لذت نبردن از فعالیت های خود، کاهش یا افزایش وزن، تغییر اشتها، بی قراری و اضطراب، مشکل در تمرکز یا تصمیم گیری، افکار خودکشی یا مرگ. در واقع فرد افسرده ممکن است تمام این علائم را نداشته باشد. اگر فردی حداقل ۵ مورد از این علائم را به مدت دو هفته داشته باشد پزشکان او را "**افسرده**" می نامند. افرادی که افسردگی عمده دارند ممکن است علائم فیزیکی دیگری مانند مشکلات گوارشی، سردرد، بدن درد نیز داشته باشند.

ارتباط بیولوژی با افسردگی

پژوهشگران مغز افراد افسرده و غیر افسرده را با یکدیگر مقایسه نمودند و اختلافات بین این دو گروه را ذکر کردند. هیپوکامپ (hippocampus)، بخش کوچکی از مغز که برای حفظ خاطرات حیاتی است، در برخی از افراد افسرده کوچک تر از افرادی است که هرگز افسرده نبوده اند. هیپوکامپ کوچک تر دارای گیرنده های سروتونین کمتر است. سروتونین یکی از انتقال دهنده های عصبی است که باعث ارتباط بین مناطق مغزی درگیر در پردازش احساسات می شود. علت کوچک بودن هیپوکامپ در افراد افسرده مشخص نیست اما برخی از پژوهشگران دریافتند که هورمون کورتیزول در افراد افسرده بیش از حد تولید

می شود و بر این باورند که کورتیزول اثر سمی بر رشد هیپوکامپ دارد. برخی دیگر معتقدند که افراد افسرده با هیپوکامپ کوچک تر به دنیا می آیند و بنابراین از افسردگی رنج خواهند برد. آخرین اسکن و مطالعات ساختار و عملکرد مغز نشان می دهد که داروهای ضد افسردگی می توانند به حفظ سلول های عصبی، جلوگیری از مرگ و ایجاد ارتباط قوی تر بین آنها برای مقاومت در برابر استرس های بیولوژیکی منجر شوند.

ارتباط میکروب ها با افسردگی

طبق مطالعه ای جدید مشخص شد دو گروه خاص از باکتری های روده به نامهای Coprococcus و Dialister در افرادی که افسردگی دارند، به طور مداوم از بین می روند. اعتقاد بر این است که این میکروب ها از دفاع سیستم ایمنی بدن گرفته تا تولید ویتامین ها، ترکیبات ضد التهابی و حتی مواد شیمیایی که بر مغز اثر می گذارند، دخیل هستند. همین طور مطالعات نشان دادند که وجود سطوح بالاتر Coprococcus و باکتری های Faecalibacterium با کیفیت زندگی بهتر ارتباط دارند. این باکتری ها، فیبر غذایی را از بین می برند تا یک ترکیب ضد التهابی به نام butyrate تولید کنند و از تاثیر مواد زائد متابولیک نیز جلوگیری می کنند. بطور کلی افراد مبتلا به افسردگی به طور قطع دارای رژیم ها و عادت های متفاوتی نسبت به افراد فاقد افسردگی هستند که بر میکروبیوم روده تاثیر می گذارد.

۱۱ راهکار روزمره برای کاهش افسردگی

۱-رژیم غذایی سالم مانند میوه ها، سبزیجات و غلات، فیله ماهی قزل آلا، اسفناج و لیمو آجیل، سویا می تواند بخشی از طرح کلی درمان افسردگی باشد. اسیدهای چرب امگا ۳ و ویتامین B۱۲ بر مواد شیمیایی مغزی که بر خلق و خو و سایر عملکردهای مغز اثر می گذارد، نقش دارند و سطح پایین آنها ممکن است با افسردگی مرتبط باشد. کربوهیدراتها سروتونین را افزایش می دهند که باعث افزایش احساس آرامش می شوند. کربوهیدرات ها را می توان از سبزیجات، میوه ها و دانه های جامد دریافت کرد که فیبر مورد نظر را نیز فراهم می کنند.
۲-نوشیدن کمتر کافئین و قهوه در طول شبانه روز.
۳-درمان درد، هنگام آسیب و صدمه در خلق و خوی خوب باقی ماندن سخت است. در نتیجه برای درمان افسردگی، درد و آسیب را باید درمان کرد.
۴-ورزش کردن، برای برخی افراد تقریبا مانند داروهای ضد افسردگی عمل می کند. پیاده روی با یک دوست، دوچرخه سواری، کار در باغ خود، تنیس، یا شنا بسیار مفید هستند.
۵-ارتباط با دیگران، می تواند در رفع احساس تنهایی و افسردگی کمک کند.
۶-اطمینان از دریافت نور خورشید به اندازه کافی.
۷-کشف خلاقیت مانند نقاشی، عکاسی، موسیقی، بافندگی و یا نگارش در یک مجله همه راه هایی است که فرد می تواند احساسات خود را کشف و آنچه در ذهنش است بیان کند.
۸-اختصاص دادن زمان برای آرامش ذهن، به طور کلی استرس و اضطراب می تواند علائم افسردگی را افزایش داده و بهبودی را دشوارتر کند، بنابراین استراحت، یوگا یا مدیتیشن، گوش کردن به موسیقی آرامش بخش در بازگرداندن آرامش مفید خواهند بود.
۹-مشارکت در جامعه، می توان در یک مؤسسه خیریه داوطلب شد که باعث می شود فرد در مورد خودش احساس خوبی داشته باشد.
۱۰-حفظ دوستان و خانواده در زندگی خود.
۱۱-خوابیدن به اندازه کافی.

منبع
https://www.webmd.com/depression/default.htm

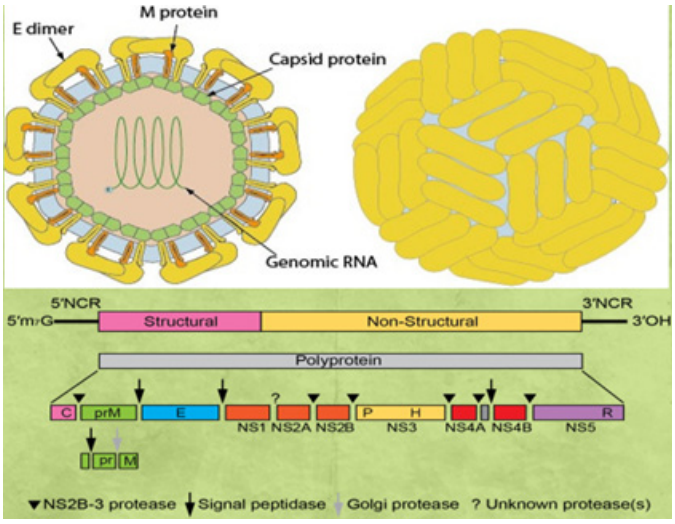
چالش های تولید واکسن ویروس زیکا

مقدمه

ویروس زیکا (ZIKV) یکی از اعضای خانوادهٔ فلاوی ویریده (Flaviviridae) است که انتقال آن از طریق پشه صورت می گیرد. بیماریزایی این ویروس برای نخستین بار در سال ۱۹۴۷ در میمون های کشور اوگاندا شناسایی شد. نخستین مورد ابتلای انسان به ویروس زیکا نیز در سال ۱۹۵۲ در کشورهای اوگاندا و تانزانیا مشاهده و تا به امروز طغیان های متعددی از قارهٔ آفریقا، آمریکا و آسیا گزارش شده است. به علاوه، از سال ۱۹۸۰-۱۹۶۰ مواردی از عفونت های تک گیر انسانی مشاهده شده که بیشتر در قاره های آسیا و آفریقا صورت گرفته و اغلب با بیماری ملایم همراه بوده است. در سال های بعد نیز طغیان هایی از مناطق متعددی گزارش شد تا اینکه در سال ۲۰۱۵ میلادی، گزارشی از کشور برزیل مبنی بر طغیان نوعی عفونت همراه با راش (Rash) مطرح شد که در طی آن توانستند ویروس زیکا را از بیماران جداسازی کنند و در نهایت در جولای سال ۲۰۱۵ میلادی ارتباط این ویروس را با سندرم گیلن باره (Guillain-Barre´ syndrome) نیز مطرح کردند. در اکتبر سال ۲۰۱۵ میلادی نیز ویروس زیکا به عنوان عامل بیماری میکروسفالی (Microcephaly) نامیده شد. در سال های بعد، ویروس در سایر نواحی جهان منتشر شده و امروزه می توان گفت که در مجموع ۸۶ کشور به این ویروس آلوده هستند.

کلیات ویروس زیکا و عفونت زائی آن

ویروس زیکا از خانوادهٔ فلاوی ویریده با ژنوم RNA تک رشته ای (ssRNA) و پوشش پروتئینی (Envelope) است. سایر اعضای این خانواده عبارتند از ویروس دنگی (DENV)، ویروس تب زرد (YFV)، ویروس تب نیل غربی (WNV)، ویروس انسفالیت ژاپنی (JEV) و ویروس انسفالیت منتقله از کنه (TBEV). ژنوم ویروس حاوی توالی کد کنندهٔ پروتئین های ساختاری و غیرساختاری است که از روی آنها یک پلی پروتئین سنتز شده و در نهایت این ساختار توسط پروتئازهای ویروسی و سلولی برش می خورد (شکل ۱).



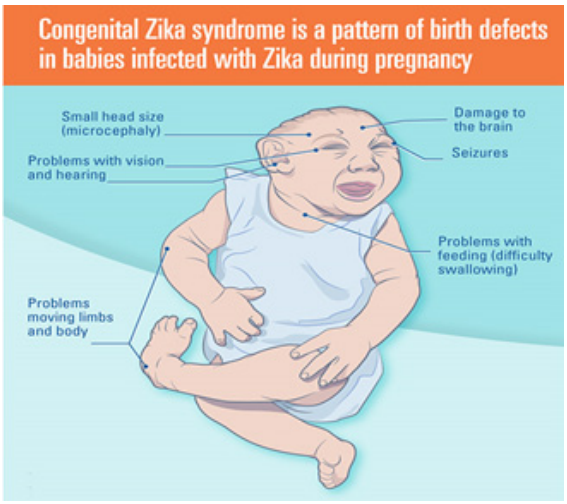
شکل ۱- شکل ظاهری فلاوی ویروس (بالا) و ساختار ژنوم و پروتئین های آن

انتقال اولیهٔ ویروس از طریق نیش پشهٔ آئدس Aegypti و آئدس Albopictus آلوده صورت می گیرد. محل زندگی این پشه ها اغلب در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری بوده و آنها علاوه بر انتقال ویروس زیکا، ناقل ویروس دنگی و تب زرد نیز هستند. از سایر راه های انتقال ویروس می توان به انتقال از مادر به جنین، انتقال جنسی، انتقال از طریق خون و فرآورده های خونی و انتقال از طریق عضو پیوندی اشاره کرد.

دورهٔ انکوباسیون بیماری مرتبط با این ویروس حدود ۱۴-۳ روز است. این بیماری اغلب بدون علامت بوده و در صورت بروز تظاهرات بالینی به صورت علائم ملایمی مانند تب، راش، التهاب ملتحمه، درد عضلات و مفاصل، ضعف و سردرد که ۷-۲ روز طول می کشد، بروز می کند. این ویروس گاهی می تواند فرد را با عوارض شدیدتری نیز مواجه کند. برای مثال عفونت زیکا در حین بارداری منجر به بروز میکروسفالی و برخی از مشکلات مادرزادی جنین از قبیل مرده زایی و زایمان زودرس می شود (شکل ۲).

زیکا باعث ایجاد سندرم گیلن باره، نوروپاتی و التهاب میلین ها نیز می شود (بیشتر در افراد بزرگسال). سندرم گیلن باره، نوعی بیماری خود ایمنی است که در آن اعصاب محیطی بدن فرد دچار آسیب شده و علائم آن به صورت گزگز اندام ها، فلج و غیره می باشد. علائم این بیماری از چند هفته تا چند ماه طول کشیده و در حدود ۲۰٪ افراد بهبودی کامل صورت نمی گیرد.

عفونت زیکا فاقد درمان اختصاصی بوده و اغلب درمان به صورت علامتی (استفاده از مسکن ها، استراحت کافی، نوشیدن مایعات فراوان) صورت می گیرد. بهترین راه مقابله با عفونت، پیشگیری از ابتلا به بیماری و عدم مواجهه با پشهٔ آلوده است که این از طریق پوشیدن لباس های مخصوص، استفاده از توری های محافظ پنجره، استفاده از ترکیبات پوستی دفع کننده حشرات و اسپری های پشه کش، پاکسازی مخازن آب راکد، دفع صحیح زباله ها و غیره صورت می گیرد. از آنجایی که علائم بیماری به صورت غیر اختصاصی



شکل ۲- سندرم زیکای مادرزادی و نقایص آن

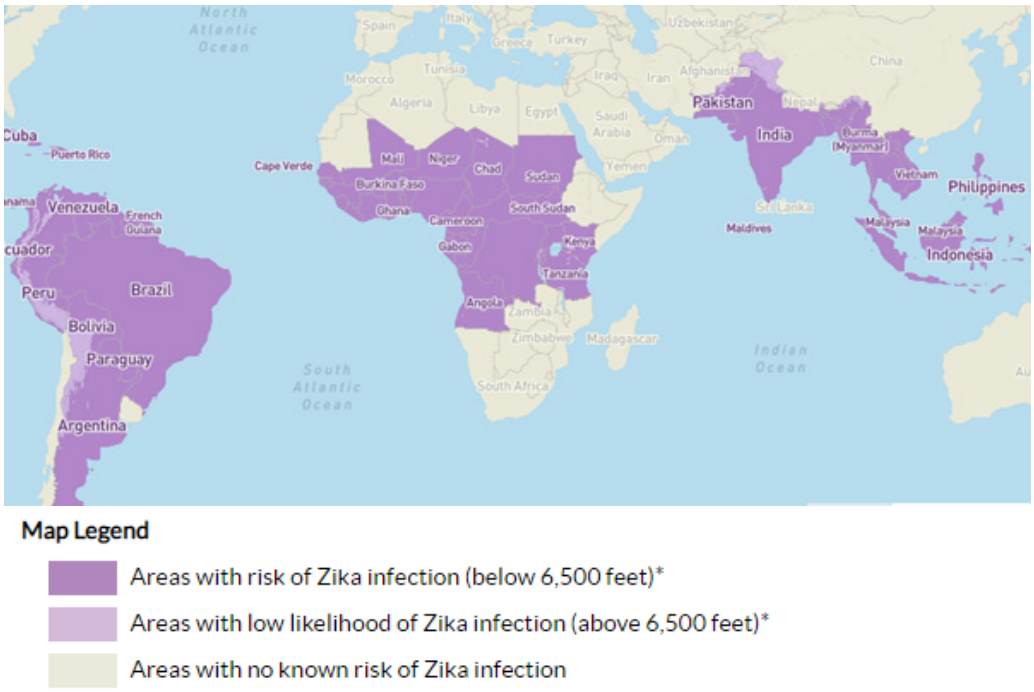
می باشند در نتیجه تشخیص قطعی فقط بر مبنای انجام روش های آزمایشگاهی روی نمونه خون و سایر مایعات بدن بیمار انجام می شود. بدین ترتیب، شناسایی ویروس در فاز حاد بیماری توسط آزمایش PCR و در فاز مزمن توسط آزمایش الایزا به منظور یافتن IgM است. همچنین بیمار در رابطه با سابقهٔ سفر به مناطق جغرافیائی آلوده و داشتن روابط جنسی مشکوک نیز مورد پرسش قرار می گیرد.

در سال ۲۰۱۸ سازمان غذا و دارو (FDA) دستورالعمل هایی را برای بررسی نمونه های خون و فرآورده های خونی به تمام مراکز انتقال خون آمریکا اعلام کرد. بدین منظور، این سازمان دو نوع تست غربالگری را برای آزمایش نمونه های پلاسمای انسانی تائید کرده است که عبارتند از:

۱- Cobas (Roche Molecular Systems, Inc)

۲- Procleix (Grifols Diagnostic Solutions, Inc)

ویروس دارای پراکندگی جغرافیایی گسترده ای است، به طوری که تا به حال در کشورهای مالزی، سنگاپور، هندوستان و نیز کشورهای آمریکای مرکزی، شمالی، جنوبی و غیره مشاهده شده است (شکل ۳). با اینکه تا به حال گزارشی مبنی بر ابتلا به عفونت زیکا در ایران ارائه نشده اما پشهٔ Albopictus در برخی مناطق کشور مانند سیستان و بلوچستان



شکل ۳- پراکندگی جغرافیائی عفونت زیکا

مشاهده شده است. به دلیل شرایط آب و هوایی مناسب و ورود مسافران از کشورهای همسایه مانند پاکستان؛ بروز بیماری دور از نظر نمی باشد.

کمک های سازمان بهداشت جهانی برای مقابله با عفونت زیکا

اصلی ترین عملکرد سازمان بهداشت جهانی(WHO)، کمک به کشورهای مختلف برای کنترل عفونت زیکا است که این تمهیدات به صورت ذیل می باشند:

۱-انجام مطالعات گسترده در زمینهٔ پیشگیری، نظارت و کنترل عفونت ویروس زیکا و عوارض مرتبط با آن

۲-توسعه، تقویت و اجرای سیستم های نظارت یکپارچه برای مقابله با عفونت ویروس و عوارض مرتبط با آن

۳-تقویت ظرفیت آزمایشگاه های تشخیصی ویروس زیکا در سراسر دنیا.

۴-حمایت از تلاش های جهانی به منظور اجرا و نظارت بر راهکارهای کنترل ناقل با هدف کاهش جمعیت پشه های آئدس.

۵-تقویت، مراقبت و حمایت از کودکان و خانواده های مبتلا به عفونت زیکا.

واکسن ویروس زیکا

مطالعات مختلف نشان داده اند که خطر همه گیری های عفونت زیکا بسیار بیشتر از طغیان های بیماری ابولا است، زیرا این همه گیری ها اغلب همراه با میکروسفالی نوزادان و انتشار سریع در جهان می باشند. در واقع، نگرانی ها در رابطه با زیکا از اکتبر سال ۲۰۱۵ میلادی آغاز شد و مشاهده شد که عفونت این ویروس به سرعت در آمریکای لاتین گسترش یافته و موجب تولد حدود ۴۰۰۰ نوزاد با مغز و سر کوچک شده است. همچنین علائم ابتلا به بیماری فقط در ۲۰٪ افراد قابل مشاهده است.

در حال حاضر کشورهای چین، فیلیپین، تایلند و اندونزی آسیب پذیرترین کشورها در برابر انتشار ویروس بوده، به طوریکه اگر کنترل بیماری در این مناطق به سرعت صورت نگیرد بیش از ۲ میلیارد و ۶۰۰ میلیون نفر از جمعیت جهان در معرض تهدید جدی خواهند بود.

تا به امروز تلاش های متعددی به منظور ساخت یک واکسن موثر در درمان عفونت زیکا صورت گرفته است (جدول ۱). از آنجایی که واکسن های کارآمدی در

مقابل سایر فلاوی ویروس ها مثل تب زرد، تب دنگی و آنسفالیت ژاپنی وجود دارد؛ امیدها به ساخت واکسن علیه ویروس زیکا نیز تقویت شدند. در حال حاضر انواع مختلفی از واکسن های زیکا در دست بررسی هستند که به طور کلی در سه گروه اصلی جای می گیرند:

۱-واکسن غیر فعال (کشته شده)

واکسن ZPIV نوعی واکسن کشته شده است که در آن از فرمالین به منظور غیرفعال کردن ویروس استفاده شده است. مطالعات نشان داده اند. که این نوع از واکسن ها باعث ایجاد محافظت در موش و پریمات ها می شوند. به علاوه در فاز نخست یک کار آزمایی بالینی، این واکسن روی افراد داوطلب به صورت دو دوز ۵ میکروگرم به فاصله ۲۹ روز تزریق شده که باعث ایجاد علائم بالینی ملایم مانند سردرد، درد در محل تزریق و ضعف شده است و ۵۷ روز پس از تزریق واکسن، آنتی بادی خنثی کننده در بیش از ۹۰٪ افراد ایجاد شد که انتقال این آنتی بادی به موش سبب ایمن شدن آنها در برابر عفونت زیکا شد.

۲-واکسن تضعیف شده

در تهیه این واکسن ها، دانشمندان از دو مسیر متفاوت استفاده کردند:

A) ایجاد موتاسیون های تضعیف کننده با استفاده از مهندسی ژنتیک.

در این مسیر پژوهشگران با حذف ۱۰ نوکلئوتید (ZIKV-30UTR-D10) و ۲۰ نوکلئوتید (ZIKV-30UTR-D20) در ناحیهٔ UTR‘3 ژنوم ویروس زیکا واکسنی تهیه کردند که پس از تزریق یک دوز به موش و پریمات منجر به تولید آنتی بادی خنثی کننده شده و تیتر این آنتی بادی در واکسن سویهٔ ZIKV-30UTR-D20 بیشتر بود. همچنین این نوع از واکسن ها در موش می توانند مانع انتقال از مادر به جنین و مهار عفونت در دستگاه تناسلی موش نر شوند. بررسی ها نشان داد که ایمنی این واکسن ها بالا بوده و نورو ویرولانس آنها ۱۰۰۰ برابر کمتر از واکسن های تضعیف شدهٔ تب زرد سویهٔ 17D و واکسن آنسفالیت ژاپنی است.

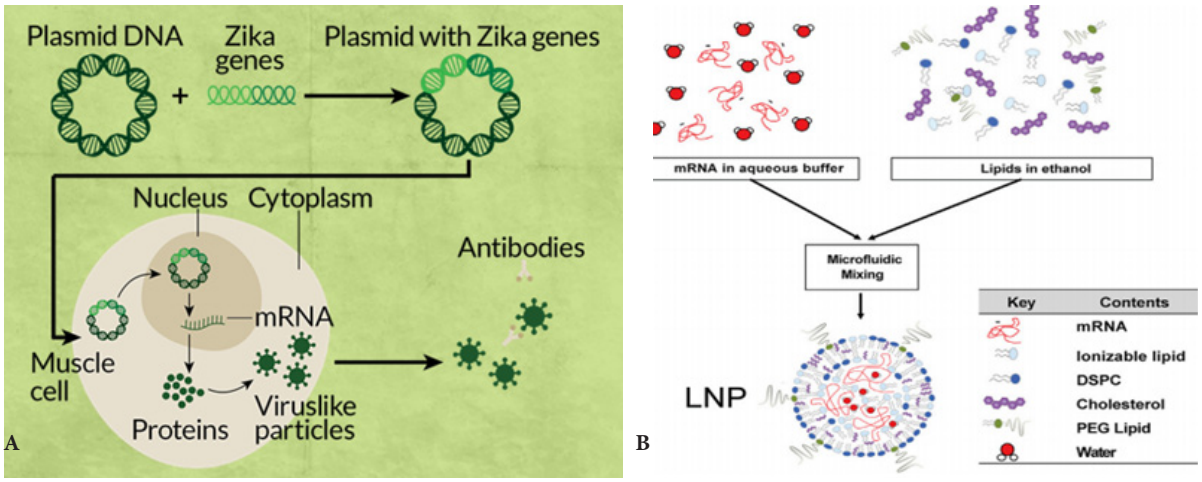
B) تولید واکسن های کایمریک با استفاده از سایر اعضای فلاوی ویروس ها.

در این مسیر نیز واکسن های کایمریک با استفاده از ویروس تب زرد و ویروس آنسفالیت ژاپنی ساخته شد که با بیان پروتئین prM-E ویروس زیکا و تنها با یک دوز تزریق باعث ایجاد محافظت در موش شدند. این واکسن در پریمات ها نیز موثر بوده و در موش ها مانع انتقال از مادر به جنین شوند.

Table 1. Zika Vaccines in Development

Strategy	Antigen Form	Candidate Name	Sponsor	Clinical Trial Dose Regimen	Phase I	Phase II
Whole inactivated virus	formalin-inactivated virus	ZPIV	WRAIR/BIDMC	2 dose (days 1, 29)	NCT02963909, NCT02952833, NCT02937233, NCT03008122	–
		PIZV/TAV-426	TAKEDA	2 dose (days 1, 29)	NCT03343626	–
		Zika virus vaccine (strain MR 766)	Bharat Biotech International	–	–	–
Subunit	DNA	GLS-5700	GeneOne Life Science/ Inovio Pharmaceuticals	3 dose (weeks 0, 4, 12)	NCT02809443, NCT02887482	–
		VRC-ZKADNA085-00-VP (VRC5288)	VRC/NIAID	2–3 dose (weeks 0, 8; 0, 12; 0, 4, 8; or 0, 4, 20)	NCT02840487	–
		VRC-ZKADNA090-00-VP (VRC5283)	VRC/NIAID	3 dose (weeks 0, 4, 8)	NCT02996461	NCT03110770
	mRNA	mRNA-1325	Moderna Therapeutics	–	NCT03014089	–
		mRNA-LNP	University of Pennsylvania	–	–	–
	viral vector	MV-Zika	Themis Bioscience	1–2 dose (day 0 or 0, 28)	NCT02996890	–
		RhAd52-prM-Env	BIDMC	–	–	–
		AdC7-M/E	BILS	–	–	–
	E protein	plant-produced ZIKV E (PzE)	Arizona State University	–	–	–
		E protein from S2 insect cell	University of Hawaii	–	–	–
	peptide	AGS-v	NIH	2 dose (days 0 and 21)	NCT03055000	–
	VLP	Zika virus-like particles	TechnoVax	–	–	–
Live attenuated	attenuated Zika virus	ZIKV-3′UTR-Δ10 and ZIKV-3′UTR-Δ20	UTMB/PAHO/IEC	–	–	–
	chimeric flavivirus	rDEN4Δ30 chimera	NIAID/NIH	–	–	–
		JEV SA14-14-2-chimera (ChinZIKV)	BIME	–	–	–
		YFV 17D chimera	Sanofi	–	–	–

جدول ۱-واکسن های در دست تحقیق زیکا ویروس



شکل ۴- A) واکسن نوترکیب با منشا DNA. B) واکسن نوترکیب با منشا mRNA

۳-واکسن زیر واحد

در این واکسن ها، دو گلیکوپروتئین سطحی ویروس به نام های prM (پروتئین غشایی) و E (پروتئین پوشش) با استفاده از DNA (شکل ۴)، mRNA (شکل ۵) و وکتورهای ویروسی (مثل آدنو، سرخک) بیان می شوند. به علاوه، می توان از پروتئین E نوترکیب و ذرات VLP (ذرات شبه ویروس) خالص شده که از prM و E تشکیل شده اند نیز به طور مستقیم به عنوان واکسن زیر واحد استفاده کرد. مشاهدات نشان می دهند که بسیاری از این واکسن های زیر واحد، کارآیی قابل قبولی در موش ها و پریمات ها دارند. برای مثال تزریق دو دوز از واکسن زیر واحد mRNA در موش ماده مانع انتقال ویروس زیکا از مادر به جنین می شود.

در رابطه با واکسن های DNA نیز دو کار آزمایی بالینی به تازگی انجام شده که در آن از دو نوع واکسن به شرح زیر استفاده می شود:

۱-پلاسمید VRC5288 - نوعی واکسن کایمریک شامل ویروس زیکا و آنسفالیت ژاپنی است و پروتئین prM-E را بیان می کند.

۲-پلاسمید VRC5283 - تنها شامل پروتئین prM-E زیکا ویروس سویه وحشی است.

به داوطلبان انسانی ۳ دوز از واکسن ها به صورت درون عضلانی تزریق شد. بررسی ها نشان دادند که هر دو واکسن پس از تزریق، ایمنی لازم را ایجاد کرده و علائم خفیفی مانند درد موضعی، حساسیت در محل تزریق، سردرد و ضعف را در افراد به دنبال داشتند. در تمام این افراد آنتی بادی خنثی کننده به همراه تحریک تولید سلول های T مشاهده شد.

مطالعهٔ دیگری نیز به بررسی نوعی واکسن زیر واحد با استفاده از DNA به نام GLS-5700 پرداخت که حاوی توالی حفاظت شدهٔ prM-E بود. داوطلبان سه دوز از واکسن را به صورت درون جلدی دریافت کردند که به دنبال تزریق در نیمی از افراد درد، قرمزی، تورم و خارش ایجاد شد. در هفته چهاردهم در ۶۲٪ افراد آنتی بادی خنثی کننده به همراه تحریک تولید سلول های T ایجاد شد.

خلأها و چالش ها

با وجود پیشرفت های قابل ملاحظه ای که در مسیر ساخت واکسن ویروس زیکا صورت گرفته است، خلاء هایی وجود دارد که عبارتند از:

۱-عفونت زیکا موجب بروز سندرم گیلن باره در هر ۱ نفر از هر ۴۰۰۰-۵۰۰۰ نفر بزرگسال می شود. اگر آنتی ژن های ویروس عامل ایجاد این بیماری باشند؛ در نتیجه باید آنتی ژنی که باعث تولید اتو آنتی بادی های حمله کننده به اعصاب محیطی می شود را شناسایی کرد. پس از شناسایی این آنتی ژن ها، گزینه های واکسن باید مهندسی مجدد شده و اپی توپ های دارای واکنش متقاطع را حذف کرد. متأسفانه

به علت عدم دسترسی به مدل های حیوانی مناسب جهت بررسی سندرم گیلن باره، نمی توان جزئیات ملکولی این بیماری را در حیوانات مطالعه کرد.
۲-فرضیهٔ دیگری که مطرح می شود این است که آیا آنتی بادی های تولید شده در عفونت زیکا می توانند باعث تشدید عفونت زایی سایر فلاوی ویروس ها مثل تب دنگی شوند و یا بالعکس. از آنجایی که ویروس زیکا، تب دنگی و سایر فلاوی ویروس ها در بسیاری از مناطق جغرافیایی همزمان در حال گردش هستند فرضیهٔ واکنش متقاطع بین آنها یکی از چالش های بزرگ در مسیر تولید واکسن محسوب می شود. آنتی بادی های ویروس دنگی و نیل غربی نیز می توانند باعث تشدید تکثیر ویروس زیکا در موش و کشت سلولی شوند، اما تا به حال این تشدید در پریمات ها گزارش نشده است. بالعکس، عفونت پیشین میمون رزوس ماکاک با ویروس زیکا منجر به تشدید ویرمی عفونت دنگی می شود که همراه با کاهش نوتروفیل ها (نوتروپنی)، افزایش لنفوسیت (لنفوسیتوز)، افزایش قند خون (هایپر گلایسمی)، افزایش تعداد گلبول های قرمز، فعال شدن منوسیت های پیش التهابی و رهایی واسطه های التهابی است. این نتایج نشان می دهند که عفونت قبلی با ویروس زیکا می تواند موجب تشدید پیامدهای عفونت دنگی شود.
در رابطه با ویروس زیکا نیز سطوح sub-neutralizing آنتی بادی ها علیه ویروس سبب تشدید عفونت مجدد زیکا در پریمات ها نمی شود حتی اگر این آنتی بادی ها باعث تشدید تأثیر در کشت سلولی شوند. علاوه بر واکنش متقاطع آنتی بادی بین ویروس زیکا و دنگی، پاسخ سلول های T ناشی از عفونت قبلی دنگی نیز می تواند در نتیجهٔ عفونت زیکا در موش و انسان موثر باشد که این پدیده نقش ایمنی عفونت قبلی دنگی در شکل گیری پاسخ T به عفونت زیکا را نشان می دهد. به علاوه، تعامل بین سلول های T و آنتی بادی در هنگام بلوغ میل پیوندی حائز اهمیت است چون پاسخ آنتی بادی ها با پایداری طولانی وابسته به TCD4 می باشند. می توان این گونه برداشت کرد که پاسخ ایمنی به واکسن زیکا و تأثیر بالقوه آن؛ در نتیجهٔ عفونت بعدی دنگی بین افرادی که دارا یا فاقد ایمنی قبلی به فلاوی ویروس هستند متفاوت است.
یک واکسن زیکای خوب باید بتواند آنتی بادی های اختصاصی تیپ ویروس با عمر طولانی را تولید کند تا کمترین واکنش متقاطع را با عفونت های بعدی فلاوی ویروس ها داشته باشد. در نتیجه، مطالعات باید در جهتی باشند که اپی توپ های مسئول در تولید آنتی بادی های خنثی کننده اختصاصی ویروس تعیین شوند.
۳-با توجه به کاهش موارد انسانی عفونت زیکا، مطالعهٔ کارآیی واکسن در افراد باردار و غیر باردار با مشکل مواجه شده است. استفاده از یک مدل عفونت انسانی زیکا می تواند در مطالعهٔ جنبه های مختلف عفونت کمک کننده باشد. این مدل همچنین در زمینهٔ مشاهدهٔ اثر بخشی پاسخ ضد ویروسی در درمان هم قابل استفاده است و البته در این زمینه تائیدیه های کمیته اخلاق به منظور بررسی ریسک در داوطلبان انسانی و مزایای عفونت زیکای کنترل شده در انسان نیز مورد نیاز است.
۴-حدود ۸۰٪ افراد مبتلا به زیکا بدون علامت بوده و یا در صورت وجود، علائم بسیار ملایم هستند. بنابراین یک تعریف مناسب از اثر بخشی واکسن به منظور تفکیک اثر واکسن و بیماری بسیار ضروری است.
۵-برای تشخیص قطعی عفونت، تشخیصی مناسب و کارا مورد نیاز است. تعیین وجود عفونت ویروسی پس از واکسیناسیون در بررسی عملکرد واکسن بسیار حائز اهمیت است. در طی دورهٔ ویرمی، RNA ویروسی را می توان با آزمایش های RT-PCR شناسایی کرد. پس از دورهٔ ویرمی نیز یک آزمایش سرولوژی مناسب مورد نیاز است تا بتواند عفونت زیکا را بسنجد. از آنجایی که آنتی بادی علیه prM و E بین فلاوی ویروس ها با هم واکنش متقاطع دارند در نتیجه وجود یک آزمایش سرولوژی تفکیکی الزامی است تا بتواند آنتی بادی قبلی فلاوی ویروس را از آنتی بادی القا شده توسط واکسن و آنتی بادی ناشی از عفونت جدا کند.

۶-تزریق واکسن در موش مانع انتقال ویروس از مادر به جنین می شود. از آنجایی که پاسخ سیستم ایمنی بدن در فرد باردار و غیرباردار باهم متفاوت است، باید تایید شود که آیا تزریق پس از بارداری نیز می تواند مانع انتقال درون رحمی در مدل حیوانی شود.

نتیجه گیری

با وجود تمام مطالعاتی که در زمینهٔ پیشگیری و درمان زیکا انجام شده تا به حال هیچ واکسن و دارویی از سازمان FDA تائیدیه دریافت نکرده است. از بین این مطالعات فقط تعداد اندکی در فازهای آغازین بررسی بر روی انسان هستند و اکثر مطالعات بر روی موش و پریمات ها انجام می شود که قابل استناد روی انسان ها نیستند.

منابع

1-Shan et al., Zika Virus Vaccine: Progress and Challenges, Cell Host & Microbe (2018), https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.021.

2-Shoukat A, Vilches T, Moghadas SM. Cost-effectiveness of a potential Zika vaccine candidate: a case study for Colombia. BMC medicine. 2018 Dec;16(1):100.

3-Dehghani R, Amiri M. Is Iran threatened by Zika virus? International Journal of Epidemiologic Research. 2017 Apr 1;4(2):91-3.

4-Nejati J, Bueno-Marí R, Collantes F, Hanafi-Bojd AA, Vatandoost H, Charrahy Z, Tabatabaei SM, Yaghoobi-Ershadi MR, Hasanzehi A, Shirzadi MR, Moosa-Kazemi SH. Potential Risk Areas of Aedes albopictus in South-Eastern Iran: A Vector of Dengue Fever, Zika, and Chikungunya. Frontiers in microbiology. 2017 Sep 5;8:1660.

5-Barrett AD. Current status of Zika vaccine development: Zika vaccines advance into clinical evaluation. NPJ vaccines. 2018 Jun 11;3(1):24.

6-https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/flaviviridae/360/genus-flavivirus.

7-https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus.

8-https://viralzone.expasy.org/24?outline=all_by_species.

9-Theel ES, Hata DJ. Diagnostic Testing for Zika Virus: A Post-Outbreak Update. Journal of Clinical Microbiology. 2018 Jan 31:JCM-01972.

10-https://www.cdc.gov/vitalsigns/zika-babies/infographic.html.

11-https://www.cdc.gov/zika/index.html.

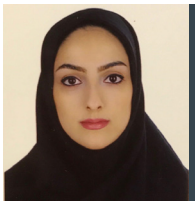
12-Singh RK, Dhama K, Karthik K, Tiwari R, Khandia R, Munjal A, Iqbal H, Malik YS, Bueno-Marí R. Advances in diagnosis, surveillance, and monitoring of Zika virus: an update. Frontiers in microbiology. 2018 Jan 19;8:2677.

13-Abbink P, Stephenson KE, Barouch DH. Zika virus vaccines. Nature Reviews Microbiology. 2018 Jun 19:1.

14-Giel-Moloney M, Goncalvez AP, Catalan J, Lecouturier V, Girerd-Chambaz Y, Diaz F, Maldonado-Arocho F, Gomila RC, Bernard MC, Oomen R, Delagrave S. Chimeric yellow fever 17D-Zika virus (ChimeriVax-Zika) as a live-attenuated Zika virus vaccine. Scientific reports. 2018;8.

15-Richner JM, Himansu S, Dowd KA, Butler SL, Salazar V, Fox JM, Julander JG, Tang WW, Shresta S, Pierson TC, Ciaramella G. Modified mRNA vaccines protect against Zika virus infection. Cell. 2017 Mar 9;168(6):1114-25.

16-https://www.labratgifts.com/blogs/news/dna-may-offer-rapid-road-to-zika-vaccine.



دستورالعمل بالینی مدیریت عفونت هپاتیت ب

European Association for the Study of Liver (EASL)-2017

مقدمه

عفونت با ویروس هپاتیت ب یکی از معضلات بزرگ بهداشتی در جهان به شمار می رود. حدود ۲۴۰ میلیون نفر در دنیا مبتلا به فرم مزمن عفونت هپاتیت ب و حامل HBsAg این ویروس هستند. حتی با وجود برنامه‌های واکسیناسیون جهانی کنترل موارد حاد ابتلا به هپاتیت ب به ویژه در جمعیت‌هایی با خطر بالای ابتلا غیر ممکن به نظر می‌رسد. تعداد مرگ و میر مرتبط با عفونت هپاتیت ب در اثر سیروز یا سرطان کبد بین سالهای ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۳، تا ۳۳ درصد افزایش داشته است. عدم وجود خاصیت تصحیح غلط خوانی در پلیمراز این ویروس منجر به ایجاد جهش‌های متناوب در ژنوم آن می شود.

ایمونوپاتوژنز

در عفونت‌های حاد هپاتیت ب، سیستم ایمنی از طریق ترشح سایتوکاین‌های ضد ویروسی و آنتی بادی های خنثی کننده قادر به کنترل عفونت است. با تبدیل شدن شکل حاد عفونت به فرم مزمن، عملکرد سلول‌های T CD4+ اختصاصی علیه عفونت دچار مشکل می شود. جدیدترین مطالعات نشان می دهند در چینی ها مبتلا به این عفونت، وجود ژن INTS10 در 8P21.3 موجب افزایش استعداد افراد برای ابتلا به فرم مزمن عفونت شده است.

فاکتورهای مرتبط با پیشرفت به سمت سیروز و سرطان کبد

فراوانی ۵ ساله وقوع سیروز کبدی در افراد مبتلا به عفونت هپاتیت ب درمان شده ۸ تا ۲۰ درصد و خطر ابتلا به سرطان کبد بین مبتلایان به سیروز کبدی ۲ تا ۵ درصد گزارش شده است. لازم به ذکر است که خطر ابتلا به سرطان کبد در برخی موارد همچون سن بالا، جنسیت مرد، نژاد آفریقایی، مصرف الکل، عفونت همزمان با سایر ویروسهای هپاتیت و ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسان (HIV)، سابقه خانوادگی، وجود سطوح بالای DNA یا HBsAg ویروس، ابتلا به ژنوتیپ‌های B و C ویروس و همچنین برخی جهش‌های خاص افزایش می یابد. همچنین موارد ذکر شده، ریسک ابتلا به سیروز را در مبتلایان به عفونت مزمن هپاتیت ب درمان نشده افزایش می دهند.

در حال حاضر Risk Score های متعددی برای سنجش احتمال ابتلا به سرطان کبد در افراد مبتلا به فرم مزمن عفونت هپاتیت ب مانند GAG-HCC، CU-HCC و REACH-B ایجاد شده اند که اکثر آن ها پیش بینی درستی در مورد افراد مبتلا و دارای نژاد آسیایی داشته اند. اما پیش بینی آنها در مورد مبتلایان به عفونت مزمن هپاتیت ب و دارای نژاد قفقازی از صحت کمتری برخوردار بوده است. جدیدترین Risk Score مورد تأیید، **PAGE-B** نام دارد، این Risk Score قابلیت پیش بینی سرطان کبد را در ۵ سال نخست مصرف Entacavir یا Tenofovir در افراد با نژاد قفقازی و همچنین اروپایی مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت ب مزمن دارد و می تواند در موارد بالینی استفاده شود. PAGE-B به نظر می‌رسد بتواند سرطان کبد را حتی در افراد مبتلا به فرم مزمن عفونت هپاتیت ب درمان نشده نیز پیش بینی کند.

ارزیابی اولیه بیماران مبتلا به فرم مزمن عفونت هپاتیت ب

این ارزیابی باید شامل تاریخچه و شرح حال کامل بیمار، ارزیابی فیزیکی، بررسی کامل کبد و بررسی میزان نشانگرهای عفونت هپاتیت ب باشد. علاوه بر این، تمام وابستگان درجه یک فرد و همچنین شرکای جنسی وی باید از نظر نشانگرهای سرولوژیک ویروس هپاتیت ب مورد بررسی قرار گیرند و اگر از نظر چنین نشانگرهایی منفی بودند، واکسن علیه این ویروس را دریافت کنند. به طور کلی اقدامات اولیه لازم جهت بیماران مبتلا به فرم مزمن عفونت هپاتیت ب شامل:

۱-ارزیابی شدت بیماری کبدی برای شناسایی بیماران نیازمند به درمان یا در معرض خطر ابتلا به سرطان کبد، این ارزیابی بر اساس معاینات فیزیکی و پارامترهای بیوشیمیایی مانند سنجش میزان ALT، AST، GGT، آلکالین فسفاتاز، بیلی روبین، آلبومین سرمی، گاما گلوبولین، شمارش کامل سلول‌های خونی و پروترومبین انجام می شود. علاوه بر این یک سونوگرافی کبد برای تمام بیماران پیشنهاد می شود.

۲-تشخیص HBeAg و anti-HBe جهت تعیین فاز بیماری.

۳-اندازه گیری میزان DNA ویروسی جهت تشخیص بیماری، تعیین فاز بیماری، تعیین نوع و پیگیری درمان.

۴-سنجش میزان HBsAg سرمی. به خصوص در بیماران HBeAg منفی مبتلا به فرم مزمن عفونت هپاتیت ب و همچنین دریافت کنندگان اینترفرون آلفا جهت درمان.

۵-تعیین ژنوتیپ ویروس در ارزیابی اولیه ضروری نیست. اگرچه ممکن است در انتخاب برای درمان با اینترفرون آلفا و میزان پاسخ دهی آنها به این درمان و همچنین بررسی میزان ریسک ابتلا به سرطان کبد مفید باشد.

۶-بررسی بیماران از نظر مصرف الکل، بیماری‌های خود ایمنی، بیماری‌های متابولیک کبدی، ابتلا به عفونت‌های همزمان هپاتیت د (HDV)، هپاتیت سی (HCV) و یا HIV.

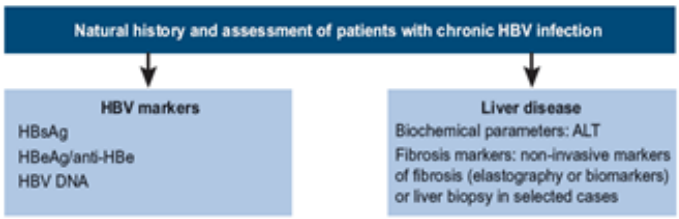
۷-بررسی آنتی بادی علیه ویروس هپاتیت ب و در صورت منفی بودن انجام واکسیناسیون علیه این عفونت.

معیارهای لازم جهت دریافت درمان (چه افرادی کاندیدای درمان هستند؟)

۱-تمامی بیماران مبتلا به فرم مزمن عفونت هپاتیت ب با HBeAg مثبت یا منفی دارای سطوح DNA بالای ۲۰۰۰۰IU/ml و ALT>2 بیشتر از حد طبیعی یا التهاب نکروزی یا فیبروز متوسط کبدی.

۲-بیماران دارای سیروز کبدی با هر سطح DNA ویروسی و بدون در نظر گرفتن میزان ALT.

۳-بیماران با سطوح DNA بالای ۲۰۰۰۰IU/ml و ALT>2 بیشتر از حد طبیعی بدون در نظر گرفتن میزان فیبروز.



	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10^7 IU/ml	10^4-10^7 IU/ml	<2,000 IU/ml"*	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection based upon HBV and liver disease markers. *Persistently or intermittently. "HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/ml in some patients without sings of chronic hepatitis.

۴-بیماران مبتلا به عفونت مزمن هپاتیت ب با HBeAg مثبت که با ALT نرمال پایدار و میزان DNA ویروسی بالا. (سن بالای ۳۰ سال بدون در نظر گرفتن شدت لژیون‌های بافت کبدی).
۵-بیماران مبتلا به فرم مزمن عفونت هپاتیت ب با HBeAg مثبت یا منفی با سابقه خانوادگی سرطان یا سیروز کبدی و دارای تظاهرات خارج کبدی.

درچه صورت افراد بدون نیاز به درمان باید پیگیری شوند

۱-بیماران زیر ۳۰ سال مبتلا به شکل مزمن عفونت هپاتیت ب با HBeAg مثبت که در هیچ یک از موارد نیازمند به درمان نیستند، باید هر ۳ تا ۶ ماه مورد بررسی قرار گیرند.
۲-بیماران مبتلا به شکل مزمن عفونت با HBeAg منفی و سطوح DNA سرمی بالای IU/ml ۲۰۰۰ که در هیچ یک از موارد نیازمند به درمان نمی باشند باید در سال اول هر ۳ ماه و از آن به بعد هر ۶ ماه مورد بررسی قرار گیرند.

پاسخ ویروس به درمان

درمان با آنالوگ‌ها

پاسخ به درمان با آنالوگ ها به معنی عدم تشخیص DNA ویروسی توسط PCR با حد تشخیصی IU/ml ۱۰ است. عدم پاسخ اولیه به معنی کاهش کمتر از یک Log از DNA ویروسی ۳ ماه پس از شروع درمان می‌باشد.

درمان با پگ اینترفرون آلفا

پاسخ به درمان به معنی سطوح DNA سرمی کمتر از IU/ml ۲۰۰۰ است که به طور معمول در ۶ ماه پس از شروع درمان و همچنین در پایان درمان ارزیابی می شود. در این مورد، اگر ۱۲ ماه پس از پایان درمان میزان سطوح DNA ویروسی کمتر از IU/ml ۲۰۰۰ باقی ماند درمان مجدد ضد ویروسی را می توان آغاز کرد.

نتایج دراز مدت در طول درمان با آنالوگ‌ها

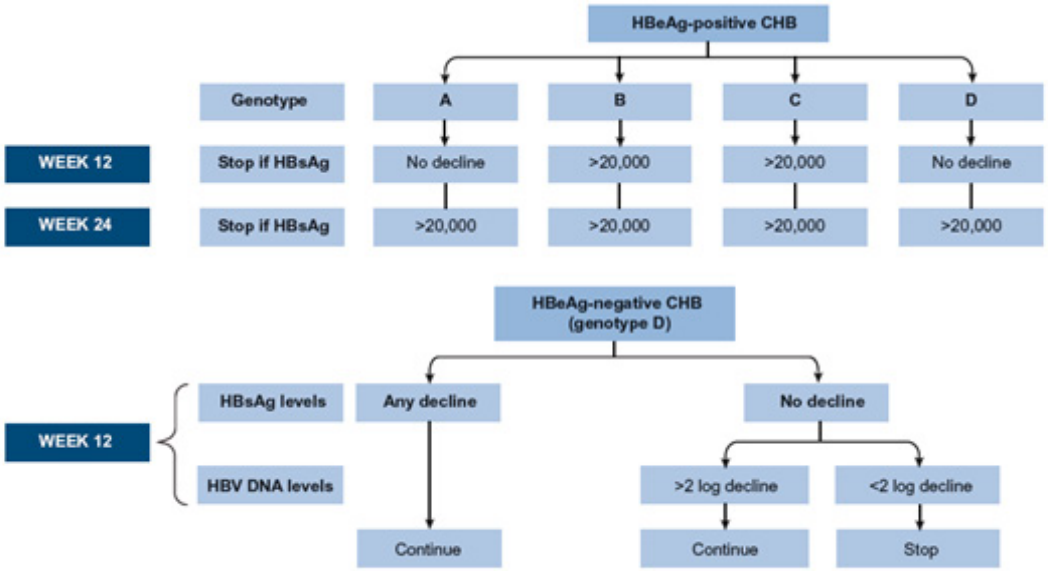
۱-بیماران تحت درمان طولانی مدت با آنالوگ‌ها باید از نظر ابتلا به سرطان کبد مورد بررسی قرار گیرند.
۲-در زمان شروع درمان بیماران با آنالوگ ها، باید تمام مبتلایان به سیروز و همچنین افراد مستعد ابتلا به سرطان کبد بررسی از نظر ابتلا به سرطان کبد انجام شود.

موارد قطع مصرف آنالوگ‌ها

۱-بعد از حذف پایدار HBsAg در حضور یا عدم حضور HBsAb.
۲-در افراد مبتلا به فرم مزمن عفونت هپاتیت ب بدون ابتلا به سیروز و با HBeAg مثبت که سطوح سرمی HBeAg آنها پایدار بوده و DNA ویروس در سرم آن‌ها قابل تشخیص نباشد و همچنین ۱۲ ماه پس از درمان پایدار. لازم به ذکر است که پس از قطع مصرف آنالوگ ها، بیمار باید تحت نظر باشد.
۳-در بیماران بدون ابتلا به سیروز که HBeAg آنها منفی بوده و بیش از ۳ سال بار ویروس را با استفاده از آنالوگ‌ها به صورت ثابت نگه داشته اند. البته بیمار پس از قطع مصرف آنالوگ‌ها باید تحت نظر باشد.

توصیه‌هایی جهت تک درمانی با پگ اینترفرن آلفا در بیماران مبتلا به شکل مزمن عفونت هپاتیت ب

۱-پگ اینترفرن آلفا می تواند به عنوان درمان اولیه برای بیماران مبتلا به شکل مزمن عفونت هپاتیت ب با



Week 12 and 24 stopping rules for HBeAg-positive and -negative patients treated with PegIFNα. These rules are based upon viral genotype, HBsAg and HBV levels.

HBeAg مثبت یا منفی به کار رود.

۲-مدت زمان مناسب درمان با پگ اینترفرن آلفا ۴۸ هفته است.

۳-افزایش مدت زمان درمان با پگ اینترفرن آلفا بیش از ۴۸ هفته می تواند برای بیماران مبتلا به شکل مزمن عفونت و دارای HBeAg منفی مناسب باشد.

توصیه‌هایی جهت پیگیری درمان بیماران مصرف کننده پگ اینترفرون آلفا

۱-تمام بیماران مبتلا به شکل مزمن عفونت هپاتیت ب درمان شده با پگ اینترفرن آلفا باید تحت آزمایش های دوره ای جهت شمارش سلول‌های خونی، سنجش سطوح DNA، TSH، ALT سرمی و HBsAg قرار گیرند.

۲-در بیماران مبتلا به شکل مزمن هپاتیت ب با HBeAg مثبت درمان شده با پگ اینترفرن آلفا HBeAg و anti-HBe باید به صورت دوره ای بررسی شود.

۳-افراد مبتلا به شکل مزمن عفونت با ویروس هپاتیت ب با پاسخ ویروسی پس از درمان با پگ اینترفرن آلفا باید برای مدت طولانی به منظور کاهش خطر عود عفونت تحت نظارت باشند.

موارد قطع مصرف پگ اینترفرون آلفا به دلیل عدم پاسخ مناسب بیمار

۱-بیماران مبتلا به شکل مزمن عفونت ویروس هپاتیت ب با HBeAg مثبت و سطوح HBsAg بالای IU/ml ۲۰۰۰۰ آلوده با ژنوتیپ‌های B و C و یا عدم کاهش سطوح HBsAg در آلودگی با ژنوتیپ‌های A و D پس از گذشت ۱۲ هفته درمان با پگ اینترفرون آلفا.

۲-بیماران مبتلا به شکل مزمن عفونت ویروس هپاتیت ب با HBeAg مثبت و آلوده به ژنوتیپ‌های A تا D که سطوح HBsAg آن‌ها بعد از ۲۴ هفته مصرف پگ اینترفرون آلفا بالاتر از IU/ml ۲۰۰۰۰ باقی بماند.

۳-بیماران مبتلا به شکل مزمن عفونت ویروس هپاتیت ب با ژنوتیپ‌های A و D ویروس که HBeAg آنها منفی بوده و ۱۲ هفته پس از مصرف پگ اینترفرون آلفا HBsAg آن‌ها کاهش نیافته و سطوح DNA سرمی این افراد کمتر از 2Log کاهش پیدا کرده است.

توصیه‌هایی جهت درمان ترکیبی با آنالوگ‌ها و پگ اینترفرون آلفا

۱-استفاده ترکیبی از آنالوگ‌ها و پگ اینترفرون آلفا به منظور درمان اولیه بیماران توصیه نمی شود.
۲-در درمان اولیه بیماران استفاده از آنالوگ‌ها پیش از شروع درمان با پگ اینترفرون آلفا توصیه نمی شود.
۳-در بیماران مبتلا به شکل مزمن عفونت ویروس هپاتیت ب که مدت زمان طولانی با آنالوگ‌ها درمان شده اند و بیماری آنها تحت کنترل قرار گرفته، تغییر درمان به پگ اینترفرن آلفا یا حتی اضافه نمودن این دارو به درمان قبلی، توصیه نمی شود.

توصیه‌هایی جهت جلوگیری از عود عفونت هپاتیت ب پس از پیوند کبد

۱-تمام بیماران در حال انتظار جهت دریافت پیوند کبد باید تحت درمان با آنالوگ‌ها قرار گیرند.
۲-درمان ترکیبی با استفاده از آنالوگ‌ها و همچنین ایمونوگلبولین هپاتیت ب پس از انجام پیوند کبد به منظور جلوگیری از عود عفونت توصیه می شود. البته در بیمارانی که خطر عود عفونت در آنها کم می‌باشد، می توانند ایمونوگلبولین هپاتیت ب را پس از دریافت پیوند کبد مصرف نکنند اما تک درمانی با آنالوگ‌ها برای آنها ضروری است.
۳-افرادی که HBsAg در آنها منفی بوده اما پیوند کبد را از افرادی با سابقه عفونت هپاتیت ب (مثبت از نظر anti-HBc) دریافت کرده اند در خطر عود مجدد عفونت قرار داشته و باید تحت درمان با آنالوگ‌ها قرار گیرند.

توصیه جهت درمان بیماران مبتلا به عفونت هم زمان ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسان و هپاتیت ب

تمام بیماران مبتلا به عفونت همزمان ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسان و هپاتیت ب باید درمان‌های ضد رتروویروسی (ART) را بدون توجه به میزان سلول‌های CD4+ آغاز کنند که این درمان باید براساس TAF (tenofovir alafenamide) یا TDF (Tenofovir disoproxil fumarate) باشد.

توصیه‌هایی جهت درمان بیماران مبتلا به عفونت هم زمان هپاتیت ب و هپاتیت د

۱-در بیماران مبتلا به عفونت همزمان هپاتیت ب و هپاتیت د که علائم بیماری کبدی در آنها رفع شده باشد، استفاده از پگ اینترفرون آلفا برای حداقل ۴۸ هفته باید ادامه یابد.
۲-در بیماران مبتلا به عفونت همزمان هپاتیت ب و هپاتیت د که تکثیر DNA ویروس همچنان در آنها ادامه دارد، درمان با آنالوگ‌ها باید انجام شود.

توصیه‌هایی جهت درمان بیماران مبتلا به عفونت همزمان هپاتیت ب و هپاتیت سی

۱-درمان عفونت هپاتیت سی با داروهای ضد ویروسی با اثر مستقیم (Direct-Acting Antivirals :DAAs) ممکن است موجب فعال شدن مجدد عفونت هپاتیت ب شود. همچنین عفونت هپاتیت ب این افراد باید تحت درمان با آنالوگ‌ها قرار گیرد.
۲-بیماران مبتلا به عفونت هپاتیت ب با HBsAg منفی و anti-HBc مثبت که DAA دریافت می کنند باید از نظر افزایش سطوح ALT و فعال شدن مجدد عفونت هپاتیت ب تحت نظر باشند.
۳-در بیماران با HBsAg مثبت که DAA دریافت می کنند باید درمان همزمان توسط آنالوگ‌ها تا ۱۲ هفته پس از مصرف DAA انجام شود و بیماران به طور کامل تحت نظر باشند.

بیماران مبتلا به فرم حاد عفونت هپاتیت ب

بیش از ۹۵ درصد بزرگسالان مبتلا به شکل حاد عفونت هپاتیت ب بدون نیاز به درمان بهبود می یابند. تنها تعداد کمی از این افراد با اختلال انعقاد خون یا دوره بیماری طولانی شده، نیاز به درمان با آنالوگ‌ها پیدا خواهند کرد که باید از نظر نیاز به پیوند کبد نیز بررسی شوند.

کودکان مبتلا به عفونت هپاتیت ب

در کودکان مبتلا به عفونت هپاتیت ب بیماری به صورت خفیف بروز پیدا کرده که نیاز به درمان نخواهد داشت. در صورت نیاز به درمان می‌توان از پگ اینترفرن آلفا، TAF، ETV(Entecavir) و TDF استفاده نمود.

توصیه‌هایی در مورد عفونت هپاتیت ب برای زنان باردار

۱-غربالگری جهت بررسی ابتلا به عفونت هپاتیت ب در سه ماه نخست بارداری باید انجام شود.
۲-در زنان مبتلا به عفونت هپاتیت ب که در آینده نزدیک تصمیم به بارداری داشته باشند و علائمی از فیبروز در آنها مشاهده نشود، باید درمان به تعویق افتد.
۳-در زنان مبتلا به عفونت هپاتیت ب و دارای فیبروز یا سیروز پیشرفته، درمان با TDF پیشنهاد می شود.
۴-در زنان مبتلا به عفونت هپاتیت ب که تحت درمان با آنالوگ‌ها هستند، درمان با TDF باید ادامه یابد. همچنین درمان با ETV یا دیگر آنالوگ‌ها باید تبدیل به درمان با TDF شود.
۵-در تمام زنان باردار با سطوح DNA ویروسی بالا (بیش از ۲۰۰۰۰۰ IU/ml) یا HBsAg بیش از ۴ Log IU/ml درمان با TDF از هفته ۲۴ تا ۲۸ بارداری باید آغاز شود و تا ۱۲ هفته پس از زایمان ادامه یابد.

توصیه‌هایی جهت درمان بیماران نیازمند به شیمی درمانی یا درمان‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی

۱-تمامی افراد دریافت کننده این درمان‌ها باید از نظر ابتلا به عفونت هپاتیت ب مورد بررسی قرار گیرند.
۲-تمامی افراد دریافت کننده این درمان‌ها با HBsAg مثبت باید تحت درمان با TAF، ETV یا TDF قرار گیرند.
۳-تمامی افراد دریافت کننده این درمان‌ها با HBsAg منفی و anti-HBc مثبت که در مرز خطر بالای فعال شدن مجدد عفونت هستند باید تحت درمان‌های ضد عفونت هپاتیت ب قرار گیرند.

توصیه هایی جهت درمان بیماران دیالیزی و پیوند کلیه

۱-تمامی بیماران دیالیزی و دریافت کنندگان پیوند کلیه باید از نظر نشانگرهای زیستی ابتلا به عفونت هپاتیت ب مورد بررسی قرار گیرند.

۲-بیماران دیالیزی با HBsAg مثبت باید تحت درمان با ETV یا TAF قرار گیرند.

۳-تمامی دریافت کنندگان پیوند کلیه با HBsAg مثبت باید ETV یا TAF را جهت درمان یا پروفیلاکسی دریافت کنند.

۴-بیماران با HBsAg منفی و anti-HBc مثبت باید پس از پیوند کلیه از نظر عفونت هپاتیت ب تحت نظر باشند.

توصیه‌هایی جهت بیماران مبتلا به عفونت هپاتیت ب با تظاهرات خارج کبدی

۱-این افراد باید تحت درمان با آنالوگ‌ها قرار گیرند.

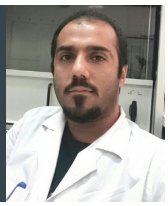
۲-استفاده از پگ اینترفرون آلفا در این بیماران توصیه نمی شود.

نشانگرهای زیستی جدید جهت بررسی عفونت هپاتیت ب

cccDNA (covalently closed circular DNA) ژنومی هپاتیت ب مسئول پایداری عفونت بوده و نشان داده شده که در کبد بیماران مبتلا به هپاتیت ب به صورت پایدار باقی می ماند. پس از درمان طولانی مدت با آنالوگ‌ها و ناپدید شدن HBsAg و ظهور HBsAb به صورت پایدار باقی می ماند. دلیل این پایداری می تواند مربوط به عوامل مختلفی باشد. محدودیت اصلی به منظور بررسی cccDNA در عفونت هپاتیت ب نیازمندی تشخیصی به بیوپسی از کبد است. با این حال، تعیین سطوح cccDNA و فعالیت رونویسی آن در کار آزمایی های بالینی مهم بوده و می تواند نشان دهنده جنبه‌های درمانی جدیدی برای این عفونت باشد.

آنتی ژن مرتبط با هسته مرکزی (Core) ویروس هپاتیت ب (HBc-Ag) یک نشانگر زیستی متشکل از چند آنتی ژن بیان شده توسط ژن Pre core/core شامل HBcAg، HBeAg و پروتئین پیش ساز Prec22 است. پروتئین‌های مرتبط با HBc-Ag در ذرات Dane ویروس هپاتیت ب، ذرات Dane بدون DNA ویروسی و به احتمال زیاد در ویریون‌های دارای RNA پره ژنومی وجود داشته و قابل تشخیص هستند. بنابراین تعیین مقدار این آنتی ژن در کنار تعیین تیتر HBsAg می تواند اطلاعاتی در مورد فعالیت ترجمه این ویروس ارائه کند. علاوه بر این، می تواند در تعیین فاز عفونت مزمن، به خصوص در افراد با HBeAg منفی و همچنین در تخمین میزان خطر ابتلا به سرطان کبد به کار رود. برخی مطالعات نشان می دهند این نشانگر زیستی می تواند جهت پیگیری درمان با پگ اینترفرون آلفا یا آنالوگ‌ها و پیش بینی کارآیی درمان شامل تعیین میزان خطر عود عفونت پس از پایان درمان با آنالوگ‌ها به کار رود.

RNA ویروس هپاتیت ب در حال چرخش در خون، ابتدا در سال ۱۹۹۶ در سرم افراد مبتلا به ویروس تشخیص داده شد و سپس به عنوان یک نشانگر زیستی به منظور پیگیری درمان با آنالوگ‌ها به کار برده شد. این RNA می تواند در حالت ویریون‌های پوشش دار حاوی RNA پره ژنومی در پلاسمای افراد مبتلا ترشح شود. البته بررسی خصوصیت این RNA های در حال چرخش هنوز در حال بررسی است. به دلیل ارتباط نزدیک این RNA با cccDNA داخل کبدی، RNA سرمی در حال چرخش نشانگر زیستی مناسبی جهت تعیین میزان فعالیت رونویسی cccDNA کبدی است. روش جدید تکثیر سریع انتهاهای cDNA به وسیله RACE PCR (Rapid amplification of cDNA ends) به تازگی یک ارتباط قوی بین مقدار RNA سرمی و حذف HBeAg در بیماران درمان شده با آنالوگ‌ها و همچنین پگ اینترفرون آلفا را نشان داده است. مقادیر RNA سرمی به احتمال زیاد می تواند فعالیت مجدد ویروس پس از درمان با آنالوگ‌ها را نیز پیش بینی کند.



روش های بررسی پروتئومیکس سلولی و معرفی روش Mass Cytometry

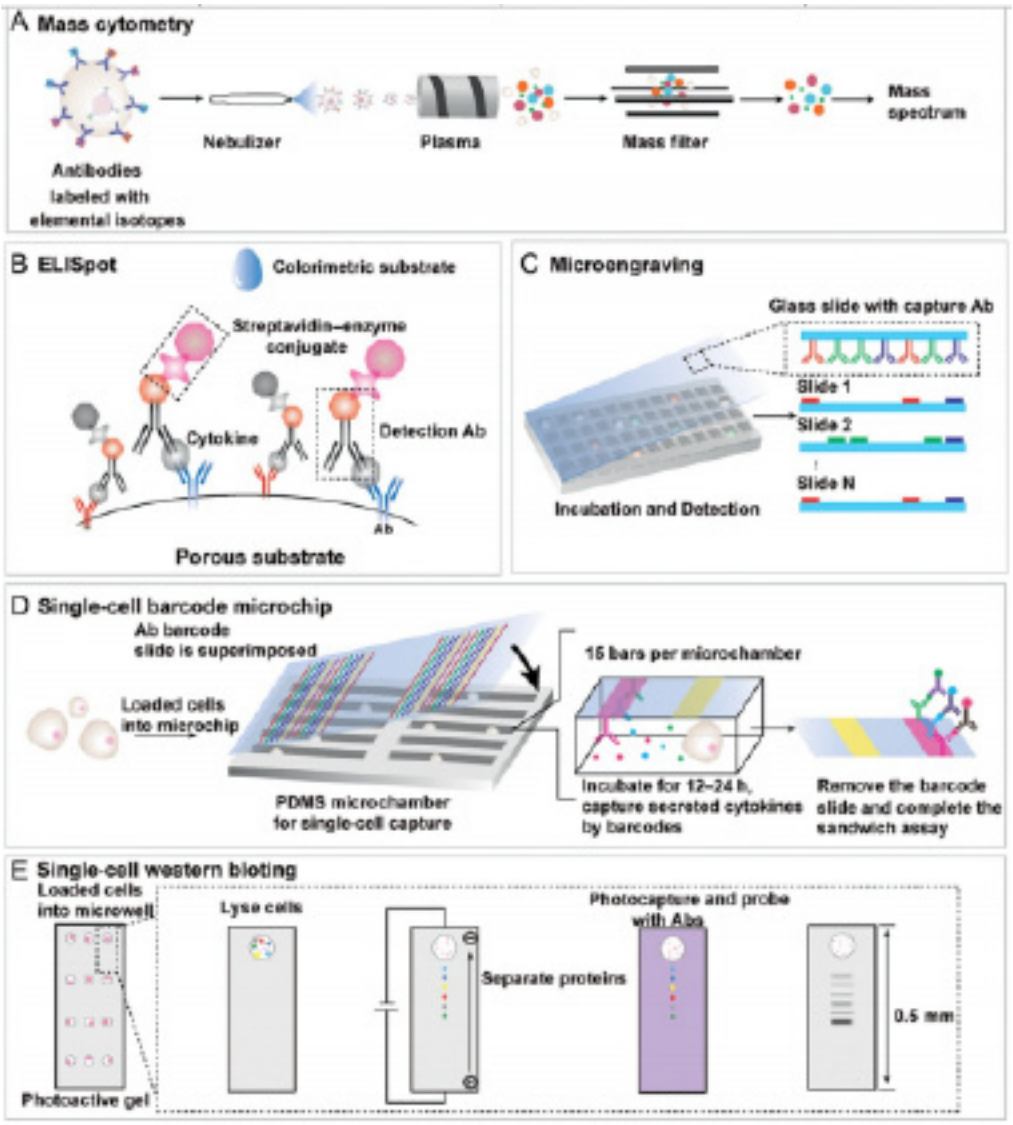
ایمنی درمانی سرطان در واقع مبارزه با سلولهای سرطانی با تغییر پاسخ ایمنی در درمان های بالینی است. با این حال، با توجه به تنوع و پویایی سیستم ایمنی بدن و همچنین ناهمگونی داخل و اطراف تومور، دستیابی به پاسخ پایدار در تمام بیماران سرطانی در طی درمان دشوار است. ارزیابی جامع از سیستم ایمنی و مؤلفه های ریز محیط تومور برای درمان مؤثر و بی خطر سرطان ضروری است که می تواند به طور بالقوه توسط آنالیز پروتئومیکس سلول منفرد (single-cell) انجام شود.

فن آوری های پروتئومیکس منفرد سلول، مشخصات گسترده ای از سطوح پروتئینی را در تعدادی از سلول های منفرد در سیستم ایمنی بدن و نیز از ریز مولفه های محیط اطراف توموری فراهم می کند و با ارزیابی مستقیم از وضعیت عملکرد سلول های ایمنی بدن و تعامل سیستم ایمنی و تومور می تواند در ارزیابی اثر بخشی ایمونوتراپی و بهبود نتایج بالینی مورد استفاده قرار گیرد. پروتئومیکس تک سلول، شایع ترین و مؤثرترین روش برای بررسی عملکرد سلولی در مقابل عوامل محرک داخلی و خارجی بوده و اساس آن به طور عمده بر استفاده از تجزیه و تحلیل سطح کلی پروتئین های ترشحی و عملکردی سنجیده شده استوار است. این روش ابزار بالینی دقیق برای ارزیابی سیستم ایمنی بدن، سلول های ایمنی منتقل شده با ex-vivo و ریزمؤلفه های محیط توموری را فراهم می کند. عمده روش های بررسی پروتئومیکس سلولی در شکل ۱ به اجمال شرح داده شده است. در جدول ۱ روش های کاربردی در زمینه پروتئومیکس با نقاط ضعف و نقاط قوت ذکر شده اند (۱).

با نگاهی به جدول پایین می توان دریافت که متناسب با هدف، بودجه در دسترس و امکانات موجود کدام روش برای پروژه طراحی شده مناسب است. مهمترین فاکتور متمایز کننده بین روش های مختلف بحث هزینه روش و جامع بودن اطلاعات خروجی ناشی از بررسی است و با در نظر گرفتن این دو مؤلفه، شاید بتوان Mass Cytometry را گزینه مناسبی جهت بررسی بهتر پروتئومیکس سلول معرفی کرد.

روش	ظرفیت شناسایی پروتئین (سیتوکین)	توان خروجی دستگاه	مارکرهای هدف	اساس شناسایی و خوانش	بازیابی سلول ها پس از انجام آزمایش
Flow cytometry	حدود ۱۵ پروتئین (۵-۲ سیتوکین بین سلولی)	10^4 سلول در هر ثانیه	نشانگرهای سطحی، سیتوکین های بین سلولی و فسفوپروتئین ها	فلورسنت (رنگ آمیزی آنتی بادی)	بلی
Mass Cytometry	بیش از ۴۰ پروتئین (تقریبا ۱۰ سیتوکین بین سلولی)	10^3 سلول در ثانیه	نشانگرهای سطحی، سایتوکاین های بین سلولی و فسفوپروتئین ها	ایزوتوپ (نشان گذاری با فلزات کمیاب)	خیر
ELISopt	۱-۳ سیتوکین ترشحی	10^2-10^3 سلول در هر پلیت	سیتوکین های ترشحی	آنزیم، فلورسنت (نشان گذاری آنتی بادی)	خیر
Image Cytometry	۳-۵ نشانگر سطحی یا پروتئین بین سلولی	10^2-10^4 سلول در هر چیپ/تراشه	نشانگرهای سطحی، سیتوکین های بین سلولی	فلورسنت (رنگ آمیزی آنتی بادی)	خیر
Microengraving	۳ سیتوکین ترشحی	10^2-10^3 سلول در هر چیپ/تراشه	نشانگرهای سطحی، آنتی بادی ها، سیتوکین های ترشحی	فلورسنت (نشان گذاری آنتی بادی)	بلی
Single-cell barcode chip	۴۲ سیتوکین ترشحی	10^2-10^3 سلول در هر چیپ/تراشه	سیتوکین های ترشحی و فسفوپروتئین های بین سلولی	فلورسنت (نشان گذاری آنتی بادی)	بلی
Single-cell western blotting	بیش از ۱۰ نشانگر سطحی یا پروتئین (ایزوفرم)	10^2-10^3 سلول در هر چیپ/تراشه	نشانگرهای سطحی، پروتئین های بین سلولی	فلورسنت	خیر
DNA barcoded antibody	بیش از ۹۰ نشانگر سطحی یا پروتئین های بین سلولی		نشانگرهای سطحی، پروتئین های بین سلولی	مقدار DNA، فلورسنت	خیر

جدول ۱. معرفی روش های کاربردی فن آوری های تجزیه و تحلیل پروتئومیکس سلول



شکل ۱. معرفی پنج فن آوری آنالیز پروتئومیکس سلول. (A) سیتومتری جرمی. سلولها با آنتی بادی های متصل به گزارشگرهای ایزوتوپ فلزی با جرم متفاوت، رنگ می شوند. سپس سلولها به قطرات تک سلولی تقسیم شده و با طیف سنجی جرمی (mass spectrophotometry) تجزیه و تحلیل می شوند. ELISpot(B) سلول ها در پلیت های متخلخل از قبل پوشیده شده با آنتی بادی، قرار می گیرند و سیتوکین ترشحی بر اساس روش های ایمنواسی ساندویچ، به نقاط رنگ آمیزی شده مثبت تبدیل می شوند. Microengraving(C) سلول های تکی درون چاهک ها پخش شده و ترشحات پروتئینی آنها با اسلاید شیشه ای پوشش داده شده با آنتی بادی ثبت می شود. تشخیص پویایی (دینامیک زمانی) ترشح سیتوکین در زمان های مختلف می تواند از طریق تکرار فرایند ذکر شده با اسلاید شیشه ای جدید حاصل شود. (D) میکروچیپ بارکد شده سلول تکی. سلول های تک سلولی به محفظه های کوچک (میکروچمبرهایی) با خروجی بالا دارای اسلاید شیشه ای پوشانده شده با آنتی بادی، منتقل شده و به مدت ۲۴-۱۲ ساعت کشت داده می شوند. تا ۴۲ پروتئین ترشحی را می توان به طور همزمان برای هر یک از سلول ها با تلفیق کدگذاری فضایی و طیفی مشخص کرد. (E) وسترن بلات سلول منفرد. سلول های تکی درون آرایه چاهک های ژل پلی آکریل آمیدی (PMA) قرار می گیرند و از طریق تجزیه سلول، الکتروفورز ژل برای جداسازی پروتئین استفاده می شود. پروتئین های داخل سلولی هر سلول از طریق آنتی بادی های کونژوگه با فلوئوروفور شناسایی شده و با خوانش میزان فلورسانس، اندازه گیری می شوند.

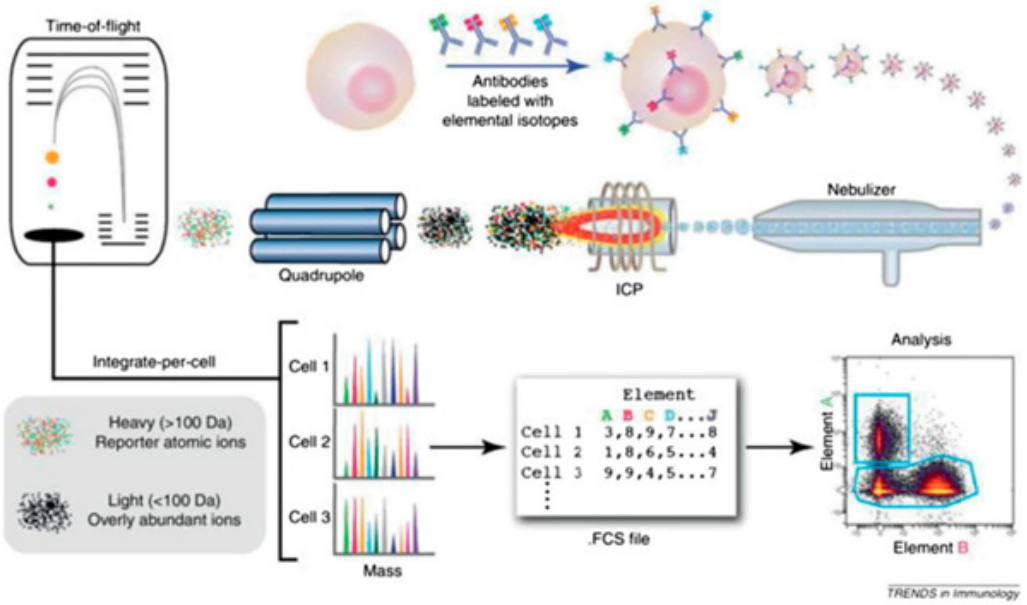
سیتومتری جرمی یا CyTOF

(Mass Cytometry by Time-Of-Flight)

نسل جدید پلت فرم فلوسیتومتری با فن آوری پیشرفته است که در مقایسه با فلوسیتومتری مبتنی بر فلورسانس، زمانی که تجزیه و تحلیل چند پارامتر مورد نیاز است، کارآیی خود را نشان می دهد. سیتومتری جرمی تلفیقی از دو سیستم آزمایشگاهی فلوسیتومتری و طیف سنجی جرمی است. هدف اصلی از تلفیق این فن آوری ها، افزایش تعداد پارامترهای سلولی است که می توانند به طور همزمان اندازه گیری شوند. باید در نظر داشت سیتومتری جرمی مبتنی بر تشخیص فلورسانس نبوده، در نتیجه نیاز به جابه جایی بین کانال برای جبران (compensation) ندارد. در عوض، با استفاده از آنتی بادی های متصل به ایزوتوپ های فلزی کمیاب، سیتومتری جرمی می تواند اوج ایزوتوپ های مجزا و بدون همپوشانی قابل توجهی را شناسایی کند و علاوه بر این، کانال های بیشتری را هم در دسترس قرار می دهد (۲). این روش به طور عمده اقتباسی است از پلاسما-طیف سنج جرمی (ICP-MS) با یک آشکارساز Time-To-Flight که برای بررسی تک سلول سازگار شده است.

Time-To-Flight (ToF)

روشی برای اندازه گیری فاصله بین حسگر و یک شیء است. در این روش براساس محاسبه تفاوت زمانی بین انتشار پیام از حسگر و انعکاس متقابل آن از شیء مورد نظر و بازگشت پیام منعکس شده به حسگر فاصله حساب می شود. سیتومتری جرمی به عنوان یک گام مهم در حرکت به سوی کشف و فهم بهتر مشخصات تک سلول شناخته شده است و توانایی کشف نشانگرهای زیستی را در طی توسعه دارو دارد. در CyTOF برچسب های فلزی به همان شیوه ای عمل می کنند که فلوئوروفورها در فلوسیتومتری مبتنی بر فلورسانس سنتی عمل می کنند. سیتومتری جرمی موجود در حال حاضر قادر به اندازه گیری ۱۰۰ ایزوتوپ پایدار فلزات نادر مختلف است، هر چند به دلیل عدم در دسترس



شکل ۲. گردش کار عمومی تجزیه و تحلیل سلول در یک سیتومتر جرمی. سلول ها از طریق یک مویرگ باریک، به نبولایزر (اسپری کننده) وارد می شوند. همانطور که سلول ها از نبولایزر (اسپری کننده) خارج می شوند به یک اسپری مناسبی از قطرات تبدیل شده و سپس به پلاسما منتقل می شوند که در آن به طور کامل به ذرات اتمی تبدیل شده (atomization) و یونیزه می شود. ابرهای یونی حاصله فیلتر شده و برای یون های مثبت محدوده ی جرمی ۸۰ تا ۲۰۰ انتخاب شده و در یک اتاق TOF اندازه گیری می شوند. داده ها سپس به فرمت FC تبدیل شده و با استفاده از نرم افزار فلوسیتومتری تجزیه و تحلیل می شوند.

بودن این برچسب ها با خلوص بالا، کارآیی روش را به حدود ۴۰ برچسب فلزی نادر محدود کرده است. CyTOF را می توان به طور گسترده ای به سه واحد اصلی عملکردی تقسیم کرد: ارائه نمونه، منطقه احتراق ICP و آشکارساز TOF-MS (شکل ۲).

سیستم عرضه نمونه سه عمل اصلی را انجام می دهد: ارائه سوسپانسیون سلولی، اشباع پنوماتیک سوسپانسیون سلولی و تبخیر آب از قطرات حاوی سلول ها پیش از اینکه به پلاسما وارد شوند. سلول ها را می توان به صورت دستی یا از طریق یک دستگاه خودکار ارائه کرد. پس از تزریق یک لوله مویرگی باریک سلول ها را به یک اسپری کننده (nebulizer) هدایت می کند. اشباع پنوماتیک مبتنی بر گاز آرگون، سوسپانسیون سلولی را به یک اسپری مناسب از قطرات آب تبدیل کرده و قطرات (حاوی سلول ها) را به یک اتاق گرم به نام اتاق اسپری آزاد می کند. گاز آرگون در محفظه اسپری (به نام گاز جبرانی) سلول ها را از درون محفظه اسپری گرم شده و درون پلاسما انتقال می دهد. در طول حمل و نقل در اتاق اسپری گرم، آب در قطرات سلولی با عمل ترکیبی گاز آرگون و حرارت تبخیر می شود. انتهای دیستال اتاق اسپری به پلاگین ژنراتور رادیوفرکانس/جرقه ای وصل شده و با هم پلاسما تولید می کنند. فقط حدود ۴۰-۳۰ درصد از سلول های پاشیده شده وارد پلاسما می شوند و سلول های باقیمانده روی دیواره های محفظه اسپری باقی می مانند. پیام های الکتریکی ساطع شده از فلزات یونیزه شده در نهایت به صورت یک ماتریس داده ای ارائه می شوند. هر ستون نشان دهنده یک ایزوتوپ متمایز در هر ردیف است و داده خام خروجی متناسب با هدف کار با نرم افزارهای تخصصی تجزیه و تحلیل می شود.

سیتومتری جرمی به واسطه اثر بر مطالعهٔ مکانیکی-بیولوژیکی، ارزیابی مقدماتی از سمیت مواد مخدر و ایمنی زیستی ناخواسته، تجزیه و تحلیل پیام رسانی و کشف نشانگرهای زیستی، برای صنعت دارویی بسیار گزینه کاربردی مناسبی است. همچنین استفاده از این روش در طیف گسترده ای از برنامه ها شامل غربالگری دارو، تهیه مشخصات بیمار، کشف نشانگرهای زیستی و تجزیه و تحلیل در بازه های زمانی را به عنوان تنها چند مورد مهم کاربردی می توان نام برد. فراوانی اطلاعات پروتئومیکس از هر سلول مجزا که توسط سیتومتری جرمی فراهم می شود چشم انداز وسیع تری را برای انواع مختلف پژوهش های بیولوژیکی مانند انواع پاسخ سلول های ایمنی به محرک ها، ارتباط بین بیماری زایی تومور و پیام رسانی فسفوپروتئین ها فراهم می کند. برخی از اطلاعات قابل توجه بالینی نیز با این روش به دست می آیند که شامل ارزیابی پاسخ ایمنی به بیماری، ارزیابی بهبودی بالینی و راهنمایی مؤثر در درمان بیماری است (۳, ۴).

یکی از مهمترین کاربردهای بررسی مشخصات پروتئومیکسی، کاربرد اطلاعات تجزیه و تحلیل شده خروجی آن در طراحی، تولید و ارزیابی کارایی واکسن است. قابلیت های سیتومتری جرمی یک پتانسیل وسیع برای رمزگشایی پاسخ های ایمنی به بیماری های عفونی و واکسن را فراهم می کند. کاربرد سیتومتری جرمی برای تهیه مشخصات جامع برای هر دو حالت سالم و تحریک شده سیستم ایمنی در پژوهش های پایه ای و تولیدی واکسن بیشتر شده است. این فن آوری برای بررسی پاسخ سلول ها به داروهای کوچک مولکولی در هر دو ex vivo و in vivo استفاده می شود.

مطالعات متعدد در ارتباط با طراحی و تولید واکسن با استفاده از سیتومتری جرمی برای توصیف پرونده های ایمنی مرتبط با واکنش های بالینی انجام شده است. تعیین مشخصات سیستم ایمنی بدن انسان سالم با کمک سیتومتری جرمی زمانی که در معرض عوامل بیماری زای طبیعی قرار می گیرد، پیچیدگی قابل توجهی در جمعیت سلول های T، B و NK را نشان می دهد. سیتومتری جرمی برای توصیف ویژگی های ایمونولوژیکی مرتبط با بیماری زایی عفونت های طبیعی در انسان و در مدل موشی نیز استفاده می شود. چنین پژوهش هایی ایده هایی را در مورد مشخصات ایمنی

اکتسابی پس از عفونت به ما می دهند که ممکن است الگوی مشابهی را به دنبال واکسیناسیون نشان دهد.

بررسی مشخصات سلولی به منظور تجزیه و تحلیل رفتار و واکنش سلول ها به واکسن طراحی شده با یکسری روش هایی با خروجی اطلاعاتی بالا (High throughput) انجام می پذیرد که هزینه بسیار بالایی داشته و به دلیل حجم داده ی خام خروجی نیازمند تجزیه و تحلیل و پردازش توسط نیروی متخصص نیز است (۵).

در کل، تعداد نمونه هایی که با استفاده از سیتومتری جرمی تجزیه و تحلیل می شوند، به علت پیچیدگی دستورالعمل های مورد استفاده برای آماده سازی نمونه ها و نیز به دلیل اندازه گیری های خودِ سیتومتری جرمی شامل رنگ آمیزی ایمنولوژیک در نمونه های چندگانه، هزینه های بالای آنتی بادی و سیستم جریانی که خروجی نمونه ها را اندک می کند محدود هستند. علاوه بر این، از آنجا که سلول ها در طول این آزمایش یونیزه شده و به طور کامل "تبخیر" می شوند، دیگر همان سلول ها نمی توانند برای تجزیه و تحلیل بعدی استفاده شوند و صرف نظر از بحث هزینه و در دسترس بودن، نیاز به یکسری تغییرات برای بالا بردن توان بررسی حجم زیاد سلول در این روش احساس می شود (۶).

روش مورد استفاده	مزایا	معایب	کارایی در ساخت واکسن
Mass Cytometry	تجزیه و تحلیل بیشتر پارامترها با بهره گیری از برچسب های فلزی متصل به آنتی بادی های استاندارد. کاهش در کانال ها و خطای ناشی از پس زمینه	هزینه برای هر یک نمونه بسیار بالا بوده، پایین بودن میزان سلول بررسی شده، کارایی پایین نمونه گیری	جزئیات بیشتر و گسترده تر (بیش از ۴۰ پارامتر برای هر سلول)، افزایش اطلاعات توصیفی فنوتیپ از حجم کم نمونه
Fluorescence cytometry	مقرون به صرفه، در دسترس، زمان کم اجرا، ۹۵ درصد کارایی، توصیف گر اندازه سلول، دسته بندی سلول زنده (live cell sorting)، پیگیری تقسیم سلول با CSFE (carboxyfluorescein succinimidyl ester)	کاهش تعداد پارامتر بررسی شده در نتایج خروجی ناشی از همپوشانی طیفی و خطاهای پس زمینه ای	استفاده وسیع و استاندارد رایج پذیرفته شده برای تهیه مشخصات سلول منفرد
RNAseq	رونویسی بی نظیر از جمعیت یا بافت سلولی	از دست دادن اطلاعات هر سلول منفرد (Single cell)	تجزیه و تحلیل نشانه های رونویسی مرتبط با مسیرهای پیام رسانی ایمنی
Single cell RNAseq	رونویسی بی نظیر از سلول ها بصورت تک/منفرد (Single cell)	هزینه بالا برای هر نمونه، کاهش توان خروجی	تهیه مشخصات بهتر سلول در پاسخ به واکسیناسیون و عفونت
ELISA, AlphaLISA, Meso Scale, Luminex	پتانسیل برای افزایش حجم نمونه و افزایش حساسیت برای شناسایی ملکولی های کم فراوانی	از دست دادن اطلاعات هر سلول منفرد (Single cell)	تجزیه و تحلیل آنتی بادی و پاسخ های سیتوکین
Mass detection-based imaging	اطلاعات فضایی را برای ارزیابی نفوذ سلول های ایمنی، داروها و آنتی بادی ها در بافت هدف فراهم می سازد	محدودیت در دسترس بودن ابزار و تجهیزات دقیق	تهیه مشخصات پاسخ های ایمنی ناحیه ای (locally) نسبت به عفونت های مبتنی بر بافت
Mass spectrometry-based imaging	خصوصیات توزیع فضایی مولکول های کوچک، متابولیت ها، چربی ها و پروتئین ها	حساسیت ضعیف برای اهداف فراوانی کم	مشخصات پاسخ های ایمنی محلی به عفونت های مبتنی بر بافت
Abseq, Cite-seq	پتانسیل بررسی همزمان سوسپانسیون تک سلولی با صدها نشانگر	مواد اولیه بطور تجاری در دسترس نیستند	پتانسیل خروجی مشخصات گسترده تر امکان پذیر است حتی نسبت به سیتومتری جرمی

جدول ۲. روش های مهم بررسی مشخصات سلولی مورد استفاده در تولید واکسن

با این حال، با توجه به خروجی حجم بالای اطلاعات ناشی از این روش، قدرت بالای تمایز و جنبه های کاربردی پژوهشی گسترده آن و نیز با در نظر گرفتن جدید بودن بهره گیری از این روش با کمی بهینه سازی می توان آینده روشنی را در استفاده از این روش در علوم پایه و بالین پیش بینی کرد.

منابع

1.Li L, Yan S, Lin B, Shi Q, Lu YJAiCR. Single-Cell Proteomics for Cancer Immunotherapy. 2018.

2.Korin B, Dubovik T, Rolls AJNp. Mass cytometry analysis of immune cells in the brain. 2018;13(2):377.

3.Atkuri KR, Stevens JC, Neubert HJDM, Disposition. Mass cytometry: a highly multiplexed single-cell technology for advancing drug development. 2015;43(2):227-33.

4.Zivanovic N, Jacobs A, Bodenmiller B. A practical guide to multiplexed mass cytometry. High-Dimensional Single Cell Analysis: Springer; 2013. p. 95-109.

5.Reeves PM, Sluder AE, Paul SR, Scholzen A, Kashiwagi S, Poznansky MCJTFJ. Application and utility of mass cytometry in vaccine development. 2017;32(1):5-15.

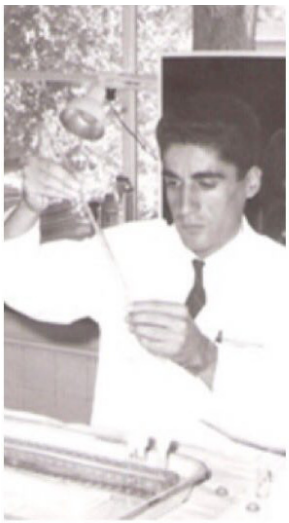
6.Spitzer MH, Nolan GPJC. Mass cytometry: single cells, many features. 2016;165(4):780-91.

دکتر احمد فیاض

در حیطه علم ویروس شناسی، چنانچه بحث از بیماری هاری به میان بیاید، نخستین نامی که به ذهن خطور می کند، نام دکتر احمد فیاض است. دکتر احمد فیاض متولد سال ۱۳۱۵ شهر همدان هستند. ایشان دکترای دامپزشکی را در سال ۱۳۳۹ از دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران دریافت کرده و سپس دوره های تخصصی ویروس شناسی و بطور خاص "هاری" را طی سالهای ۱۳٤٦ تا ۱۳٤۹ در انستیتو پاستور پاریس گذراند. ایشان همچنین یك دوره ایمونولوژی در سال ۱۳۵۳ در کشور لبنان و یك دوره تکمیلی آموزشی هاری در سال ۱۳۵٤ در آمریکا گذراند. دکتر فیاض از سال ۱۳۳۹ به عنوان پژوهشگر و تحت نظارت "دکتر مارسل بالتازار" در انستیتو پاستور تهران مشغول به کار شد و فنون پژوهش های میدانی در مرکز تحقیقات طاعون این مؤسسه در روستای "آکانلو" که اکنون به "مرکز تحقیقات بیماري های نوپدید و بازپدید" تغییر نام داده است، به همراه دکتر شمسا، دکتر کریمي و دکتر بهمنیار به فعالیت پرداخت. ایشان از سال ۱۳۵٦ تا سال ۱۳۹۰ ریاست بخش تحقیقات و رفرانس هاری کشوری (رابط سازمان جهانی بهداشت WHO و مدیریت گروه ویروس شناسی این مرکز) را به عهده داشته اند. دکتر فیاض نزدیك ۵ دهه در زمینه هاری، واکسیناسیون و پیشگیری این بیماری در ایران و به عنوان نماینده WHO در کشورهای مختلف فعالیت داشته اند. ایشان هنوز به عنوان مشاور و رابط WHO با انستیتو پاستور همکاری دارند.

بزرگترین دست آورد

دکتر فیاض و دکتر بهمنیار طی پژوهش های علمی در سال ۱۳۵۵ اعلام کردند واکسن هاری کشت شده در سلول دیپلوئید انسانی به همراه آنتی سرم ضد هاری، چنانچه در روزهای ۱٤،۷،۳،۰ و ۳۰ پس از گزیدگی تزریق شود علاوه بر داشتن خاصیت پیشگیری (Pre-exposure) دارای خاصیت درمانی (Post-ex-



posure) نیز هست. این دستورالعمل بلافاصله مورد تأیید قرار گرفته و وارد دستورالعمل رسمی جهانی شد. با تلاش های این استاد بزرگ و دیگر بزرگان این عرصه، امروز ایران بهترین شرایط را در بین کشورهای منطقه در امر کنترل و پیشگیری بیماری هاری داراست.

بخشی از افتخارات

- انتصاب به عنوان نماینده WHO در زمینه هاری در ایران ۱۳۵٦.
- دریافت نشان نخل آکادمیك فرانسه ۱۳۷۷.
- نشان افتخار از سازمان نظام پزشکی کشور ۱۳۸٤.
- نشان افتخار از ریاست جمهوری بدلیل ۳۰ سال خدمت در عرصه سلامت ۱۳۸۸.
- فنون ایشان در زمینه درمان و برخورد با بیمار گزیده شده همچنان در دستورالعمل های درمانی دنیا قرار دارد.

مشارکت در تألیف کتابهای

- کنترل هاری.
- اپیدمیولوژی و کنترل بیماریهای عفونی شایع در ایران.
- بیماري های گرمسیری فراموش شده در منطقه خاورمیانه و شمال آفریقا.
- راهنمای کشوری مبارزه با هاری.

منبع
Ghasemnejad A, Mostafavi E. In Honor of Dr.Ahmad Fayaz, A Prominent Rabies Researcher. Archives of Iranian Medicine. 2018;21(6):268-72.

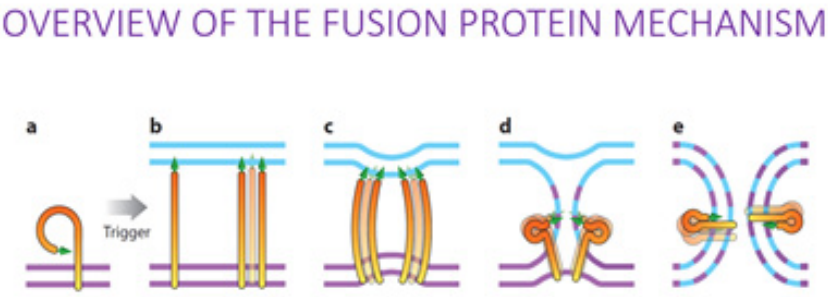
مکانیسم های پروتئین های فیوژن ویروسی

پروتئین های فیوژن در ویروس ها

در فرایند آلوده سازی سلول ها توسط ویروس ها، فیوژن غشایی آخرین مرحله پیش از آزادسازی محتویات ویروسی از پوشینه در سیتوزول سلول میزبان است. پدیده ی فیوژن توسط واکنش های غشا و تغییرات ساختاری پروتئین های مخصوص فیوژن مستقر بر روی پوشینه ویروس اتفاق می افتد. مرحله ی مولکولی اصلی پدیده ی فیوژن مرحله ی ورود سکانس آب گریز پروتئین های فیوژن، موسوم به پپتید فیوژن، به غشای سلول هدف و ادغام غشای ویروس و سلول است.

پروتئین های فیوژنی ویروس به چهار دسته تقسیم می شوند

کلاس۱: این پروتئین ها پس از انتقال دچار برش و تغییر شکل می شوند و به طور معمول منجر به ساخت یک فیوژن پروتئین آمینوترمینال می شوند، مانند: اورتومیکسو ویروس ها، پارامیکسو ویروس ها، فیلو ویروس ها، کرونا ویروس ها و رترو ویروس ها. انتقال ساختارهای فیوزوژنی در نهایت سبب تشکیل ساختارهای سه گانه به صورت آلفا هلیکس در مرحله ی پس از فیوژن می شود.
کلاس۲: شامل فلیوی ویروس ها و آلفا ویروس ها است. برخلاف دسته ی اول پروتئین های این مرحله درونی هستند و پس از ساخته شدن دچار برش نمی شوند. اشکال آنها به صورت ساختارهای سه گانه با صفحات بتا است.
کلاس۳: شامل ویروس های وزیکولو استوماتیت(VSV)، هرپس سیمپلکس ویروس ها و باکولو ویروس ها که دارای ترکیبی از ویژگی های دسته ی اول و دوم هستند. مکان وقوع واکنش های فیوژنی: این پدیده می تواند در سطح سلول و یا در ترکیبات سیتوزولی سلول اتفاق افتد. مهار پدیده ی فیوژن سبب سرکوب عفونت می شود.



شکل ۱: شمای کلی فعالیت پروتئین های فیوژنی(a); در ابتدا پپتیدهای فیوژنی(فلش سبزرنگ) به صورت غیر فعال ولوپ مانند است. (b) با راه اندزی پدیده ی فیوژن پروتئین های فیوژن به صورت صورت خطی درآمده و پپتید فیوژن ها به عنوان بخش اصلی وارد غشای هدف می شود. (c) این ورود سبب به هم خوردگی ساختار و شکل غشای ویروس و سلول هدف می شود. (d) به عقب کشیده شدن پروتئین های فیوژنی در حالت سنجاق سری (hairpin) سبب تشکیل حالت همی فیوژن می شود. (e) در مرحله ی نهایی غشای خارجی سلول و ویروس به واسطه ی هسته ی سه تایی پروتئین های فیوژن به صورت کامل ادغام و به شکل گیری یک منفذ(pore) کامل منجر می شود. فیوژن پروتئین ها در این مرحله نیز به صورت hairpin می باشند.

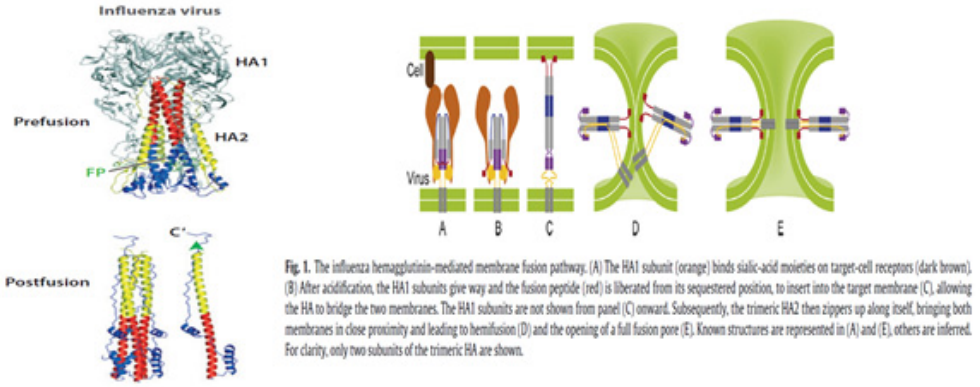


Fig. 1. The influenza hemagglutinin-mediated membrane fusion pathway. (A) The HA1 subunit (orange) binds sialic-acid moieties on target-cell receptors (dark brown). (B) After acidification, the HA1 subunits give way and the fusion peptide (red) is liberated from its sequestered position, to insert into the target membrane (C), allowing the HA to bridge the two membranes. The HA1 subunits are not shown from panel (C) onward. Subsequently, the trimeric HA2 then zippers up along itself, bringing both membranes in close proximity and leading to hemifusion (D) and the opening of a full fusion pore (E). Known structures are represented in (A) and (E), others are inferred. For clarity, only two subunits of the trimeric HA are shown.

شکل ۲: مسیر فیوژن غشایی توسط هماگلوتین ویروس آنفلوانزا

ویروس آنفلوانزا

در این ویروس، هماگلوتینین به عنوان پروتئین فیوژن سه گانه ی کلاس یک، جهت فیوژن ویروس و سلول شناخته شده است. ورود سلول به واسطه ی اتصال زیر واحدهای هماگلوتینین سطح ویروس به گیرنده های سطح سلولی آغاز شده و پس از فیوژن با غشای سلول وارد اندوزوم می شود. PH پایین وزیکول بالغ سبب ایجاد تغییرات ساختاری هماگلوتینین ها شده و در نهایت با نفوذ پپتید هیدروفوبی انتهای آمینی به غشای هدف، عمل فیوژن به پایان می رسد.

فیلو ویروس

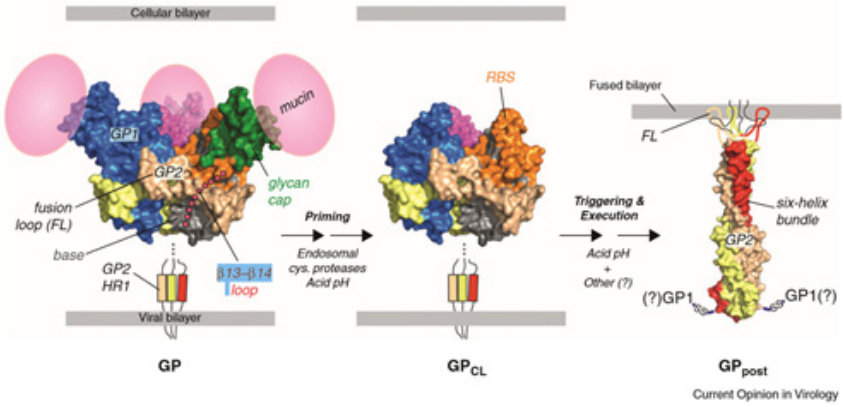
این ویروس در ابتدا به کمک گلیکوپروتئین های سطحی خود به گیرنده های سطح سلول متصل می شود. این گلیکوپروتئین ها که به صورت چندگانه هستند به عنوان واسطه ای برای انجام واکنش های بین سطح ویروس و سلول میزبان عمل می کنند. این گلیکوپروتئین ها سبب ورود ویروس از طریق مسیر شبه ماکروپینوسیتوز نیز می شوند. در طی مسیر داخل سلولی، گلیکوپروتئین ها توسط یک سیستئین پروتئیناز سلولی برش خورده و با NPC1 سطح سلول واکنش می دهند. در مرحله ی بعدی، عمل فیوژن بین غشای ویروس و غشای سلول میزبان رخ داده و نوکلئوکپسید وارد سیتوپلاسم می شود.

در شکل ۳ تغییرات گلیکوپروتئین فیلوویروس در مراحل قبل و بعد از فیوژن و مرحله حدواسط مشاهده می شود. به این صورت که در مرحله ی قبل از فیوژن، تمامی اجزای گلیکوپروتئین ها در محل خود قرار دارند (باند β14 –β13 پیوند دهنده ی قسمت base و head است). در حین ورود، سیستئین پروتئیناز اندوزومی سبب برش ساب دومین های موسین و glycan cap از GP1 شده و آن را به شکل حدواسط یا GPCL تبدیل می کند که RBS آن به صورت کامل در معرض است. در نهایت به دنبال پاسخ به یک واکنش ناشناس سلولی و در pH اسیدی به یک مجموعه ی هلیکس شش تایی تبدیل می شود. این شکل نهایی سبب فیوژن دو غشای ویروسی و سلولی می شود.

آلفاویروس ها:

مانند ویروس Semliki Forest Virus (SFV) فیوژن آن در اندوسیتوز سلولی و تحت شرایط اسیدی انجام می شود. پروتئین های فیوژن این ویروس در کلاس ۲ قرار گرفته و برای انجام فرآیند فیوژن به کلسترول موجود در غشای سلول میزبان نیازمند است. فیوژن به واسطه ی پروتئین های spike سطح سلولی انجام می شود که به صورت هتروترایمر هستند و از دو زیر واحد بین غشایی (E1,E2) و یک ساب دومین محیطی (E3) تشکیل شده است. همانطور که در شکل ۴ مشاهده می شود مهم ترین قسمتی که دچار تغییر قبل و بعد از فیوژن می شود ساب دومین E1 می باشد.

پروتئین E1 دارای یک قسمت به شدت محافظت شده به اندازه ی تقریبی ۸۰ نوکلئوتید (بین



شکل ۳: شمای کلی تبدیل شدن گلیکوپروتئین فیلوویروس به صورت حدواسط post fusion.

اسید آمینه های ۷۹ و ۹۷) است. به طور قطع همین قسمت است که دارای حلقه (لوپ) فیوژن یا فیوژن پپتید است و سبب ادغام دو غشای ویروسی و سلولی می شود. ساب دومین E۳ در حالت post fusion حذف می شود.

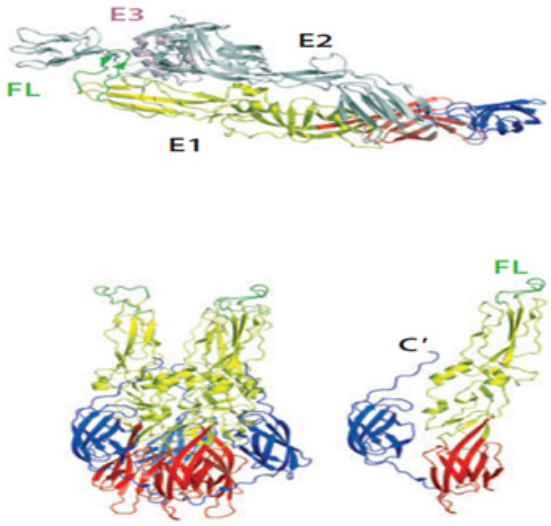
رئو ویروس ها

در میان خانواده های ویروسی، یک خانواده مشاهده می شود که فاقد پوشینه هستند اما می توانند پروتئین های فیوژن غشایی را کد کنند. این پروتئین ها که FAST(fusion- associated small transmembrane نامیده می شوند، در آکوارئوویروس ها و اورتورئوویروس ها دیده شده اند. این پروتئین ها که از پروتئین های غیرساختاری هستند در سلول آلوده به ویروس، جایی که غشای دو سلول برای تشکیل سن سی شیا با هم ادغام می شود، تولید می شوند. همه ی این پروتئین ها دارای یک دومین داخل غشایی بسیار کوچک (به اندازه ی ۲۰تا۴۰ نوکلئوتید که قسمت N terminal را از C terminal جدا می کند) می باشند.

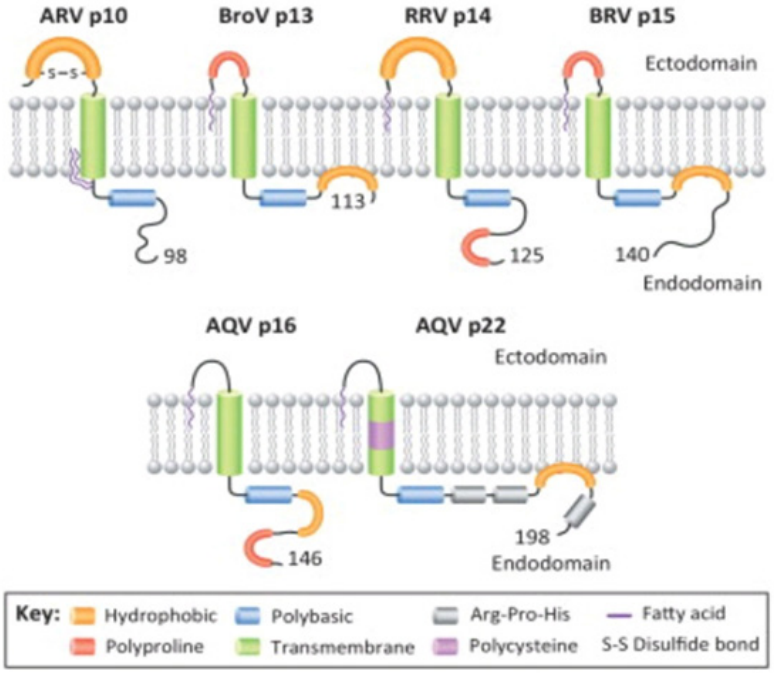
پروتئین های FAST در ویروس های مختلف اسامی مختلفی دارند، برای مثال P10 FAST در ویروس ARV و NBA و همچنین P14 و P15 در ویروس های RRV و ویروس Baboon که همگی از اورتورئوویروس ها هستند. این موتیف های فیوژن پپتید برای فیوژن سلول-سلول و لیپوزوم-لیپوزوم اختصاصی می باشند.

کاربرد پروتئین های فیوژن در درمان

همانطور که پیشتر ذکر شد با مهار فعالیت پروتئین های فیوژن می توان موجب سرکوب عفونت ویروسی شد. تعدادی از ترکیبات ضد ویروسی می توانند سبب انجام این فرایند شوند، برای مثال لاکتوفرین ها سبب مهار ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) و لاتارسین ها سبب مهار ویروس دنگی می شوند. مکانیسم اثر تمامی این ترکیبات بر روی مهار فیوژن پوشینه ویروسی و غشای سلول میزبان است.این پپتیدها در واکنش های الکترواستاتیکی و هیدروفوبی بین گلیکوپروتئین ها و غشای سلول میزبان اختلال ایجاد می کنند. T20 (Enfuvirtide) و C5A از پپتیدهای مهم مهارکننده ی فیوژن هستند.



شکل۴: شمای کلی از ساب دومین های آلفا ویروس در حالت post fusion و pre fusion.



شکل۵: انواع پروتئین های FAST در رئوویروس هاو ساختارها و اشکال مختلف آنها.

منابع

1. Fédry J, Liu Y, Péhau-Arnaudet G, Pei J, Li W, Tortorici MA, Traincard F, Meola A, Bricogne G, Grishin NV, Snell WJ. The ancient gamete fusogen HAP2 is a eukaryotic class II fusion protein. Cell. 2017 Feb 23;168(5):904-15.
2. Zawada KE, Okamoto K, Kasson PM. Influenza Hemifusion Phenotype Depends on Membrane Context: Differences in Cell–Cell and Virus–Cell Fusion. Journal of molecular biology. 2018 Mar 2;430(5):594-601.
3. Gomes B, Augusto MT, Felício MR, Hollmann A, Franco OL, Gonçalves S, Santos NC. Designing improved active peptides for therapeutic approaches against infectious diseases. Biotechnology advances. 2018 Jan 9.
4. Agopian A, Quetin M, Castano S. Structure and interaction with lipid membrane models of Semliki Forest virus fusion peptide. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. 2016 Nov 30;1858(11):2671-80.
5. Blijleven JS, Boonstra S, Onck PR, van der Giessen E, van Oijen AM. Mechanisms of influenza viral membrane fusion. In Seminars in cell & developmental biology 2016 Dec 1 (Vol. 60, pp. 78-88). Academic Press6. Park JE, Gallagher T. Lipidation increases antiviral activities of coronavirus fusion-inhibiting peptides. Virology. 2017 Nov 1;511:9-18.
6. Key T, Sarker M, de Antueno R, Rainey JK, Duncan R. The p10 FAST protein fusion peptide functions as a cystine noose to induce cholesterol-dependent liposome fusion without liposome tubulation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. 2015 Feb 1;1848(2):408-16.
7. Miller EH, Chandran K. Filovirus entry into cells–new insights. Current opinion in virology. 2012 Apr 1;2(2):206-14.
8. Park JE, Gallagher T. Lipidation increases antiviral activities of coronavirus fusion-inhibiting peptides. Virology. 2017 Nov 1;511:9-18.

گریزی بر بخش ویروس شناسی انستیتو پاستور ایران

Pasteur Institute of Iran
Research, Production, Education Center

معرفی کلی

در قسمت نخست گزارش، اطلاعاتی کلی درباره بخش ویروس شناسی پاستور ایران از زبان دکتر آزادمنش مدیر گروه ویروس شناسی پاستور آورده شده است. به گفته ایشان مؤسسه پاستور دارای پنج بخش ویروس شناسی شامل بخش ویروس هاری و ویروس های هم خانواده آن، بخش آنفلوانزا و عفونت های تنفسی شایع، بخش هپاتیت و ایدز، بخش آربو ویروس ها (ویروس های منتقله از بندپایان) و تب های خونریزی دهنده و یک بخش مربوط به ویروس شناسی مولکولی (تمرکز بر روی ویروس هایی که در سایر بخش ها کار نمی شود) است.

در بخش ویروس شناسی مولکولی عمده پژوهش ها روی ویروس پاپیلوما و واکسن های آن، ویروس های سرخک، نیوکاسل و هرپس ویروس ها، ساختارهای پروتئینی ایجاد کننده VLP (ذرات شبه ویروس) و طراحی آنها است.

از نظر ایشان شرایط مورد نیاز یک ویروس شناس در مؤسسه پاستور این است که یک ویروس شناس خوب باشد نه یک ایمنی شناس خوب. یک ویروس شناس خوب کسی است که در زمینه کشت دادن ویروس ها (حتی یک ویروس ناشناخته)، انواع کارهای کلاسیک ویروس شناسی به خصوص در ارتباط با ویروس های نوپدید اطلاعات داشته باشد. در سالهای اخیر فعالیت های مؤسسه پاستور در زمینه ویروس های انکولیتیک، همچنین مطالعات مولکولی در بخش آربو ویروس ها به خصوص تب هموراژیک (خونریزی دهنده) کریمه کنگو (CCHF) گسترش یافته است و در حال حاضر در بخش آنفلوانزا طرح مشترکی در بین پروتئین های این ویروس در گیاه تنباکو در حال انجام است.

معرفی بخش هپاتیت و ایدز

به گفته ی دکتر آقا صادقی سر دبیر مجله پاستور و دکتر حمیدی فر عضو هیئت علمی ویروس شناسی مؤسسه پاستور بخش هپاتیت و ایدز مؤسسه پاستور یک آزمایشگاه مرجع کشوری مورد تأیید اداره کل سلامت می باشد و بررسی هپاتیت های ویروسی C,B,A و D و همچنین HIV در این بخش صورت می گیرد و علاوه بر ارائه خدمات به مردم، انواع پایان نامه های دانشجویی و خدمت رسانی به سازمان های مختلف نیز در این بخش انجام می شود.

مؤسسه پاستور از دهه ۶۰ روی ویروس های هپاتیت و ویرس عامل بیماری ایدز درحال انجام فعالیت است و به عنوان نخستین مرکز در کشور با هدف پژوهش روی هپاتیت و ایدز توسط خانم دکتر امینی راه اندازی شد. در حال حاضر این مرکز روی اثرات دارو بر HIV و مطالعات مربوط به طراحی واکسن برای آن متمرکز شده است. مؤسسه پاستور به عنوان بازوی تشخیصی در مراکز پرخطر مثل زندان ها، بیمارستان ها و سایر سازمان ها عمل می کند.

این بخش در راستای برنامه NOhep که با همکاری سازمان بهداشت جهانی در کشور در حال اجراست، در زمینه پیشگیری و شناخت موارد بیماری هپاتیت C فعالیت دارد.

لازم به ذکر است درباره ی ارتباط هپاتیت و

سرطان نیز مؤسسه پاستور در حال فعالیت می باشد و مسئولیت این قسمت را دکتر حمیدی فر به عهده دارند. به گفته ایشان هپاتوسلولار کارسینوما (HCC) جزء سرطان های اصلی و اولیه ی کبدی بود و در ایران شیوع کمی دارد ولی با توجه به اینکه اکثر هپاتیت ها به خصوص HBV و HCV در مراحل آخر منجر به سرطان می شوند، توجه به آن اهمیت ویژه ای دارد. در حال حاضر روی ارتباط بین این دو عامل هپاتیت ویروسی و ابتلا به HCC پژوهش هایی در این بخش در حال انجام است.

معرفی بخش آربو ویروس ها (ویروس های منتقله از بند پایان) و تب های خونریزی دهنده ویروسی

به گفته دکتر صالحی وزیری مسئول بخش آربو ویروس ها، این بخش در ابتدا یک آزمایشگاه محدود بوده که بعدها به آزمایشگاه مرجع کشوری تبدیل شده و در حال حاضر نمونه های مشکوک به عفونت های آربو ویروسی و تب های خونریزی دهنده از تمام کشور به این بخش ارجاع داده می شوند. در برخی موارد نمونه های دامی نیز به این آزمایشگاه ارسال می شوند چون اکثر این عفونت ها زئونور (مشترک بین انسان و دام) هستند. عمده ی فعالیت این مرکز روی CCHF یا همان تب کریمه کنگو است.

نمونه های انسانی که در چهارچوب سیستم مراقبت کشوری هستند و مدیریت آنها با مرکز مدیریت بیماری هاست به مؤسسه پاستور ارسال می شود و آزمایش های مربوطه روی آن ها انجام می شوند. علاوه بر این، از سایر فعالیت های این بخش پژوهش روی آربو ویروس هایی مانند چیکون گونیا، زیکا، تب نیل غربی و تب دنگی نیز است. این ویروس ها در ایران به صورت اندمیک وجود ندارند (به جز ویروس تب نیل غربی که شواهدی از گردش ویروس در کشور گزارش شده است).

اکثر موارد مشکوک ابتلا به این ویروس ها، مربوط به مسافران خارجی (به طور معمول از شرق آسیا) یا ایرانیانی است که به خارج از کشور سفر کرده اند. این نمونه ها بیشتر از لحاظ مبدأ آلودگی، زمان آلودگی و موارد دیگر بررسی می شوند. در حال حاضر در بخش آربو ویروس ها طرح های پژوهشی با محوریت حشره شناسی نیز انجام می شود. به طور مثال در ارتباط با پشه های ناقل بیماری، تاکنون پشه ناقل ویروس زیکا یا چیکون گونیا در ایران مشاهده نشده (به جز یک گزارش در چند سال گذشته که دیگر تکرار نشد) اما ناقل ویروس تب نیل غربی در

کشور مشاهده شده است. همان طور که گفته شد ۹۰ درصد فعالیت این بخش به CCHF که توسط کنه (کنه هیالوما) منتقل می شود اختصاص یافته است. کنه مخزن ویروس کریمه کنگو و یک عامل زئونوز نیز می باشد. در طبیعت، ویروس در کنه ها در حال گردش بوده، در نتیجه ریشه کنی آن غیر ممکن است.

کنه ها هم برای تخم گذاری و هم تکمیل دگردیسی نیاز به خون خواری دارند. وقتی پشه ها خون خواری می کنند ویروس را به میزبان مهره دار (پرنده کوچک، جونده یا پستاندار) انتقال می دهند. انسان به طور معمول میزبان تصادفی است و امکان آلودگی در انسان بر اثر گزش کنه آلوده، له کردن کنه ی آلوده یا تماس با خون یا بافت آلوده ی دام های آلوده وجود دارد.

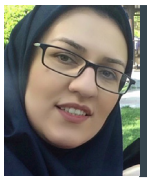
نکته جالب درباره ویروس کریمه کنگو این است که این عفونت ویروسی در اکثر موارد در بقیه ی حیوانات غیرقابل تشخیص است. بطور مثال دامی که توسط قصاب ذبح می شود یا در کشتارگاه کشته می شود ممکن است آلوده به ویروس باشد ولی هیچ علائم ظاهری نداشته باشد بنابراین کسانی که با دام سر و کار دارند خیلی در معرض آلودگی هستند. ممکن است مصرف گوشت (به خصوص جگر خام یا نیم پز) در صورت آلوده بودن با ویروس، بیماری را منتقل کند. در عفونت های بیمارستانی یا جایی که فرد در تماس با یک فرد آلوده است امکان انتقال ویروس وجود دارد.

طیف بالینی بیماری مختلف است. در برخی موارد یک عفونت شبه آنفلوانزای ملایم و در برخی، یک عفونت بسیار شدید یعنی تب همراه با خونریزی از اندام های مختلف بدن، که فرد دچار شوک می شود و در نهایت مرگ را به دنبال دارد. موارد مرگ و میر بین ۵ تا ۵۰ درصد متغیر است.

به صورت تئوری در کتاب ها ذکر شده درمان اختصاصی ندارد ولی در مواردی که بیماری در مراحل اولیه تشخیص داده شود و فوری به آنها ریباویرین تجویز شده و درمان های حمایتی انجام گیرد بیمار شانس زنده ماندن دارد. بیماری کریمه کنگو علائم اختصاصی ندارد، در نتیجه باید علائم بالینی را در کنار سابقه ی اپیدمیولوژی و نتایج آزمایشگاهی بررسی کرد. به عنوان مثال، وقتی فرد در فصل گرما (فصل شیوع بیماری به دلیل فعالیت کنه ها) با علائم آنفلوانزا مثل تب، سردرد، حالت تهوع و گاهی گیجی مراجعه کند و در کنار این فرد کسی بوده که با دام سر و کار داشته یا توسط کنه گزیده شده پزشک به کریمه کنگو شک می کند. به دنبال آن پزشک درخواست CBC می دهد اگر پلاکت فرد یا گلبول سفید کاهش یافته باشد (ترومبوسیتوپنی و لکوپنی) و سطح آنزیم های کبدی هم بالا باشد شک به احتمال تبدیل می شود. در کل می توان گفت فرد تشخیص دهنده باید در سه زمینه ی بالینی، اپیدمیولوژی و آزمایشگاهی اطلاعاتی داشته باشد.

علاوه بر نقش مهم بخش آربو ویروس ها در پایش بیماری های مربوطه، انجام پژوهش نیز یکی از فعالیت های اصلی آن بوده و طی حدود ۲۰ سال فعالیت این بخش طرح های پژوهشی و پایان نامه های دانشجویی متعدد انجام شده است که منتج به چاپ بیش از ۵۰ مقاله در مجلات بین المللی معتبر گردیده است.

پایان



سرماخوردگي معده و آنچه باید در مورد آن دانست

مقدمه

این بیماری همان چیزی هست که پزشکان آن را گاستروانتریت مي‌نامند و اغلب به‌واسطه ویروس به وجود می‌آید. اگر چه عوامل باکتریایی و انگلی نیز در ایجاد آن دخالت دارد.

عوارض این بیماری اسهال، حالت تهوع و به احتمال زیاد استفراغ و در برخی موارد با سردرد، تب، لرز و درد در ناحیه شکم همراه است. به طور معمول عوارض بیماری ۱۲ تا ۴۸ ساعت پس از مواجهه با عامل ویروسی شروع شده و تا ۳ روز ادامه می یابد. در شرایطی که علت آن از عوامل غیر ویروسی باشد، طول دوره بیماری طولانی تر خواهد بود.

عوامل ویروسی

چهار نوع ویروس ممکن است باعث گاستروانتریت شوند. **روتاویروس** که عامل اصلی بیماری در نوزادان و کودکان است، هرچند بالغین نیز با علائم خفیف‌تری به این عامل ویروسی دچار مي‌شوند. عامل شایع بیماری در بالغین **نورو ویروس** است و در مرتبه بعد، **آدنوویروس** می باشد (ممکن است از مواجهه تا ظهور علائم بیماری ۱۰ روز طول بکشد). از دیگر عوامل گاستروانتریت، **آسترووِیروس ها** هستند. هر دو مورد اخیر(آدنوویروس و آسترووِیروس) بیشتر در کودکان باعث ایجاد بیماری مي‌شوند.

عوامل باکتریایی

حضور انواعي از باکتری ها مانند **سالمونلا** و **اشرشیاکلی** در موادغذایی، ممکن است موجب گاستروانتریت شوند. این باکتری ها می توانند در هر مرحله‌ای از رشد، برداشت، ذخیره‌سازی، حمل و آماده‌سازی در مواد غذایی وارد شوند. باکتری ها در دمای ۴ تا ۶۰ درجه به‌سرعت تکثیر می کنند، بنابراین باید از درجه حرارت زیاد و یا منجمد کردن جهت توقف رشد و تکثیر باکتری در ماده غذایی استفاده‌کرد. باید توجه کرد، پس از خروج ماده غذایی از فریزر برخی از عوامل باکتریایی در دمای محیط دوباره فعال می شوند و با ایجاد توکسین (سم) طی ساعاتی ایجاد گاستروانتریت می کنند. اسهال مسافران که به واسطه عامل باکتریایی ایجاد مي‌شود در اثر مصرف غذاهای خام و یا نیمه‌گرم به وجود مي‌آید.

عوامل انگلی

کریپتوسپوریدیوم پاروووم و ژیاردیا از دسته عواملی هستند که از طریق آب آلوده باعث آلودگی می شوند.

بیماري زایی

با خوردن آب‌آلوده و یا شستشوي میوه و سبزی در آن، عامل بیماریزا می تواند به لایه بافت پوششی روی مخاط معده و روده حمله کرده و باعث ایجاد گاستروانتریت شود. این بیماری بسیار مسری بوده و حتی با تماس با شخص آلوده و یا اشیاء و وسایل آن فرد نیز بیماری به‌راحتی قابل انتقال است.

کم آبی

شایع ترین مشکل سلامتی ناشی از گاستروانتریت کم آبی است و می تواند برای نوزادان، افراد مسن وسایر افراد با شرایط متفاوت خطرناک باشد. علائم آن عبارتند از: تشنگی شدید، ادرار تیره و احساس خستگی یا سرگیجه و حتی خشکی دهان و چشم ها.

درمان

در بیشتر موارد با استراحت کافی و مصرف آب و سایر مایعات به مقدار زیاد علائم بیماری کاهش می یابد. اگر در شرایطی دوره بیماری و علائم آن طولاني شود باید با مراجعه به پزشك و مصرف دارو و آنتی بیوتیك درمان را آغاز کرد. از مصرف غذاهای چرب و شیرین، لبنیات و کافئین خودداری شود.

منبع
https://www.webmd.com/digestive-disorders/ss/slideshow-stomach-flu

مضراتی برای استخوان ها: برای سلامت استخوان ها چه باید کرد؟

نمک بسیار زیاد

مصرف نمک بیشتر مساوی دفع کلسیم بیشتر از بدن است؛ به بیان دیگر مصرف نمک هیچ فایده ای برای استخوان ها ندارد. خوراکی هایی مثل پنیر، چیپس، نان و کالباس سرد دارای میزان بالایی نمک هستند. این مطلب به این معنا نیست که شما باید همه نمک مصرفی خود را قطع کنید؛ بلکه باید میزان سدیم مصرفی روزانه خود را تنظیم و حفظ کنید (حدود ۲/۳ میلی گرم در روز).

تماشا کردن زیاد (مثل تلویزیون)

لذت بردن از تماشای برنامه مورد علاقه بسیار خوب است اما اینکه ساعت های متوالی جلوی برنامه تلویزیونی دراز بکشیم و بی حرکت به تماشای چیزی بپردازیم به هیچ وجه برای سلامتی مفید نیست. وقتی این کار به یک عادت تبدیل می شود و بی تحرک دراز می کشیم کم کم استخوان ها تحلیل رفته و آسیب می بینند. ورزش می تواند موجب تقویت استخوان ها شود، بطوری که فشار وزن وارده توسط عضلات و بدن روی استخوان موجب تقویت آن شده و در کل نیروی جاذبه وارد شده بر استخوان ها حین ورزش موجب تقویت و حفظ کارآیی و کیفیت استخوان ها می شود.

دوچرخه سواری طولانی

زمانی که به سمت محل کار می روید یا چند ساعت آخر هفته دوچرخه سواری می کنید، قلب و ریه تقویت شده و قوی می مانند. اما استخوان هایتان چطور؟؟؟ نه خیلی زیاد!! زیرا این فعالیتی نیست که طی آن تحمل وزن و سنگینی باشد، دوچرخه سواری تراکم استخوان شما را زیاد نمی کند، مگر این که همراه با پیاده روی، دویدن و کوهنوردی باشد. اگر شما مشتاق و علاقه مند دوچرخه سواری هستید، می توانید مقداری زمان برای باشگاه کنار بگذارید و آن را با فعالیت هایی همچون تنیس، کوهنوردی، رقص و شنا همراه کنید (مقاومت آب برای استخوان ها مفید است).

زمان طولانی در غار خود بودن

شاید نیاز باشد شما بیشتر بیرون بروید. بدن ویتامین D را از نور خورشیدی که جذب می کند، تولید می کند. هفته ای چند بار و فقط ۱۵-۱۰ دقیقه برای این کار کافی است. اما یادتان باشد که خیلی این زمان طولانی نشود. سپری کردن زمان طولانی زیر آفتاب می تواند خطر ابتلا به سرطان پوست را افزایش دهد. سن، رنگ پوست، فصل سال و منطقه جغرافیایی که در آن زندگی می کنید تأثیر مستقیم روی میزان نور خورشید تابیده شده دارد و می تواند تولید ویتامین D را تحت تأثیر قرار داده و سخت تر کند. به رژیم

غذایی خود غلات و حبوبات غنی شده، آبمیوه، لبنیات کم چرب و شیر (بادام، سویا، برنج و هر نوع شیر با منبع گیاهی) اضافه کنید. و اگر به ویتامین D مکمل احتیاج دارید بهتر است با پزشک خود مشورت کنید.

زیاده روی در برخی نوشیدنی ها

مصرف زیاد نوشیدنی های گازدار بیکربناته می تواند به استخوان آسیب بزند. برخی مطالعات ارتباط کاهش و ضعف استخوان ها را با کافئین و فسفات های داخل نوشیدنی ها گزارش کرده اند. طبق نظر متخصصین، زمانی این اتفاق می افتد که ما نوشیدنی های گازدار را جایگزین شیر یا سایر نوشیدنی های حاوی کلسیم کنیم. زیاده روی در مصرف قهوه یا چایی می تواند به از دست دادن کلسیم استخوانی منجر شود.

کاسه سبوس گندم با شیر

چه چیزی سالم تر از سبوس گندم ۱۰۰ درصدی؟ ولی وقتی با شیر مصرف می شود بدن ما کلسیم اندکی جذب می کند. نگران نباشید غذاهای دیگری مثل نان، حاوی سبوس گندم است. اما اگر شما هنوز طرفدار مصرف چنین مخلوطی (شیر و سبوس) هستید و قرص مکمل کلسیم نیز مصرف می کنید، بهتر است ۲ ساعت بین مصرف غذای سبوس دار و قرص هایتان فاصله زمانی رعایت کنید.

سیگار کشیدن

زمانی شما بطور منظم سیگار می کشید، بدن شما نمی تواند به راحتی بافت استخوان سالم تولید کند. هر چقدر مدت زمان طولانی تری مصرف کننده سیگار باشید، به همان میزان شرایط بدتر می شود. اگر سیگار توسط فرد ترک شود این خطر کاهش پیدا می کند و بهبود سلامت استخوان به تدریج رخ می دهد ولی ممکن است این امر سال ها طول بکشد.

رژیم دارویی مصرفی

برخی درمان های دارویی، به خصوص مواردی که برای مدت طولانی مصرف می شوند، می تواند اثر منفی روی استخوان هایتان داشته باشند. برخی داروهای ضد افسردگی و کلوکوکورتیکوئید ها مانند پردنیزون و کورتیزون می توانند باعث پوکی استخوان شوند. داروهای ضد التهابی مثل گلوکوکورتیکوئیدها در شرایطی مثل آرتریت روماتوئید، لوپوس، آسم و بیماری کرون مصرف می شوند.

داشتن وزن کم

وزن کم بدن و داشتن BMI حدود ۱۸.۵ یا کمتر سبب افزایش خطر شکستن استخوان ها و ابتلا به پوکی استخوان می شود. اگر شما استخوان نحیفی دارید، تمرین های وزنه ای-استقامتی انجام دهید و با دکتر خود در ارتباط با لزوم بهره گیری از مکمل های ویتامین D در رژیم غذایی خود مشورت کنید. اگر دلیل کمبود وزن خود را نمی دانید درباره آن از دکتر خود پرس و جو کنید که مشخص شود بد غذایی یا سایر شرایط بالینی سبب این امر شده است.

افتادن و زمین خوردن ها

زمانی که بچه هستید و کم سن و سال، هر گونه آسیب به استخوان سریع بهبود پیدا می کند. اما وقتی سن تان بالا می رود افتادن بسیار ترسناک می شود به خصوص زمانی که استخوان ضعیفی دارید. هرگونه ترک خوردگی یا شکست استخوان ها به زمان بسیاری برای بهبود نیاز دارند. در بالغین با سن بالا و مسن، این اتفاق آغاز تحلیل رفتن بدن است که بازگشت از آن خیلی نادر و سخت می باشد. به همین دلیل در خانه به آرامی راه بروید و از دستگیره های کمکی و تشک هایی که لیز نمی خورند استفاده کنید.

منبع

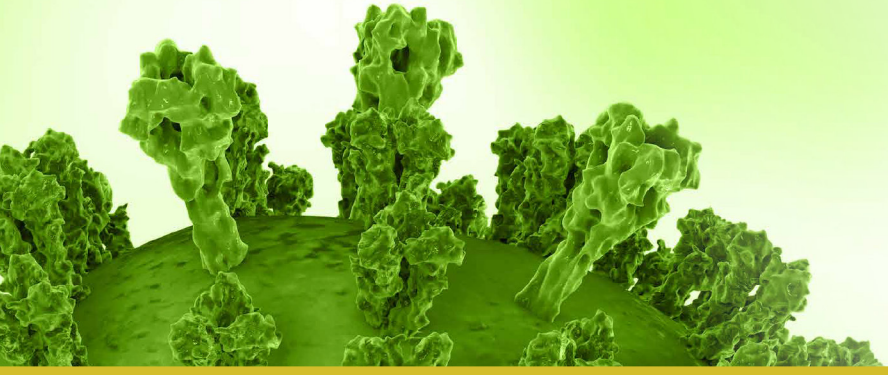
https://www.webmd.com/osteoporosis/ss/slideshow-bone-wreckers

شیوه نامه تدوین و شرایط پذیرش مقاله

ساختار مقاله بایستی به شرح زیر تنظیم و ارسال گردد:

- عنوان مقاله کوتاه و گویا باشد.
- مقاله به زبان فارسی و با رعایت قواعد دستوری و نگارشی تهیه شود.
- حتی المکان از معادل فارسی اصطلاحات انگلیسی در نگارش استفاده شود.
- مقاله در برنامه Microsoft Office Word 2016 با فونت B-Mitra سایز ۱۲ و فاصله خطوط ۱ سانتی متر تهیه شود.
- تصاویر به کار رفته در متن مقاله دارای توضیحات باشند.
- تعداد صفحات مقاله ارسالی حداکثر ۱۲ صفحه سایز A4 باشد.
- مقاله ارسالی فقط در زمینه ویروس شناسی و علوم مرتبط باشد.
- مقاله فقط به ایمیل نشریه (navid.tmu@gmail.com) ارسال شود.
- در صورت نیاز، نویسنده می بایست مقاله را ویرایش کند.
- مقاله ارسالی نباید قبلاً در جای دیگری به چاپ رسیده باشد.
- مقطع و رشته تحصیلی نویسنده همراه مقاله ارسال شود.

دانشگاه تربیت مدرس
معاونت فرهنگی و اجتماعی
انجمن علمی دانشجویی ویروس شناسی پزشکی



JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY

Current issue:

- Challenges of Zika virus vaccine development
- Vaccines ingredients
- Clinical practice guideline on the management of hepatitis B infection
- Methods of cellular proteomics analysis

And other read-worthy articles

Vol 1 , NO 1 , 2019