Archive of SID

مقاله مروری

بیولوژی وگوناگونی ژنتیکی ویروس BK

فاطمه رحیمی باغی[1]، ناصر هرزندی[1]، افشین منیری[2]، سید علیرضا ناجی[2]*

[1] گروه میکروبیولوژی، واحدکرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران.

[2] مرکز تحقیقات ویروس شناسی، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی ، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نشانی نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات ویروس شناسی، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی ، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

نشانی الکترونیک:

s.a.nadji@sbmu.ac.ir

چکیده

ویروس BK (BKV) یکی از پولیوماویروس‌های عمده انسانی است که معمولا اشخاص در طی دوران کودکی با آن آلوده می‌شوند. این ویروسها می توانند در اشخاص با ضعف یا نقص سیستم ایمنی اعم از اولیه و یا ثانویه (اشخاص مبتلا بهHIV ، مبتلایان به انواع سرطان، گیرندگان پیوند عضو بخصوص پیوند کلیه) دوباره فعال شده و موجب رد پیوند در گیرندگان عضو گردند. عمده ترین علائم آلودگی به این ویروس بصورت نفروپاتی مرتبط به BKV در گیرندگان پیوند کلیه، مغز استخوان و همینطوربصورت سیستیت هموراژیک باشد. ویروس BKV براساس ترادف ژنومی نواحی مختلف، به ۴ الی ۶ ژنوتیپ و زیر تیپ های مختلف تقسیم میشود.

واژگان کلیدی: پولیوماویروس، ویروس BK ، پیوند کلیه، ژنوتایپینگ

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

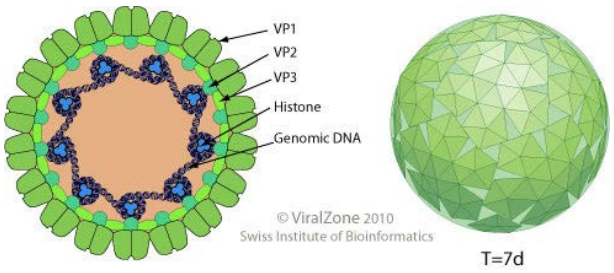
ویروس پولیوماویروس انسانی Human Polyomavirus (BKV) BK اولین بار توسط گاردنر در سال ۱۹۷۱ از یک بیمار سودانی که پیوند کلیه دریافت کرده بود جدا سازی و نام ویروس از نام بیمار گرفته شد .این ویروس به همراه دیگر پولیوماویروسهای شناخته شده مانند JC Virus ، پولیوماویروس‌های ۹-۷-۶ و MCVعضو خانواده پولیوماویریده هستند. BK نسبت نزدیکی به JCV با تشابه ترادف ژنومی تقریبا ۷۵٪ دارد، ولی با سایر پولیوماویروس‌های جدید دارای تشابه کمتری در سطح ژنومی هستند (۱).

عفونت ویروسی ناشی از ویروس BK معمولا بدون علامت است. از نظر سرولوژیکی بیش از ۸۰٪ از بزرگسالان در سراسر جهان، آنتی‌بادی برعلیه این ویروس را در سرم خود دارند. این ویروس بعد از ایجاد عفونت اولیه می‌تواند در سلول‌های اپی‌تلیال دستگاه ادراری بخصوص کلیه‌ها به حالت پایدار باقی بماند و می‌تواند درافرادی که ایمنی سلولی آنها تغییر کرده، مانند زنان باردار، بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی و افرادی که پیوند اعضا بخصوص کلیه دریافت کرده‌اند، مجددا فعال شده و ایجاد عفونت ویروسی نماید. تکثیر مجدد ویروس BK، یکی از دلایل مهم اختلال در عملکرد کلیه پیوند شده و حتی رد پیوند در بین بیمارانی است که پیوند کلیه دریافت می‌کنند، و این فعالیت مجدد ویروس در پی درمان این افراد با داروهای سرکوب گر ایمنی اتفاق می افتد. در این گونه بیماران آزمایشات بافت‌شناسی از نمونه بیوپسی، مشخص نموده که تکثیر مجدد ویروس BK باعث ایجاد نکروز در لوله ها و مجاری جمع‌آوری کننده ادرار و علایم نفروپاتی در آنها می‌گردد (۲).

استفاده از روش PCR در تشخیص ویروس فعال شده BK در نمونه (پلاسما، ادرار) بیمارانی که پیوند کلیه دریافت کرده‌اند، با توجه به حساسیت بالا و غیرتهاجمی بودن تست، بهترین روش تشخیص در این گونه بیماران است. بهترین نشانگر در پیگیری بیماران، میزان ویروس در نمونه‌های پلاسما و ادرار با آزمون‌های کمی (Real time PCR) است، که یک ابزار مفید برای نظارت بر بروز فعالیت مجدد BKV و پیشگیری از عوارض بالینی آن است (۱).

ساختار ویروس

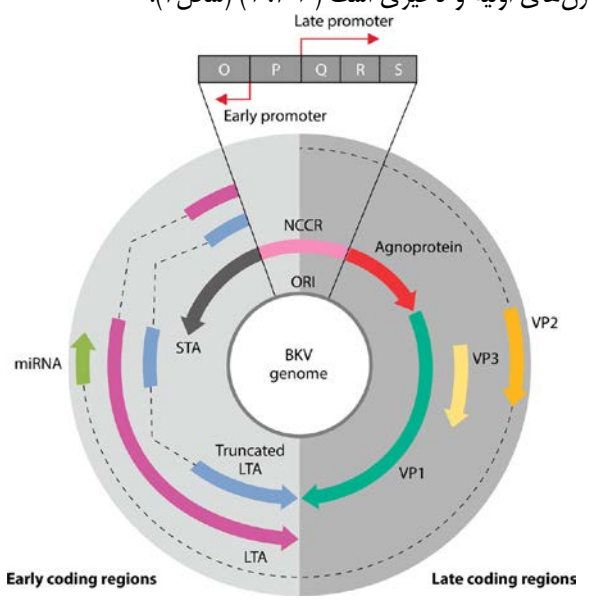
BKV یک پولیوماویروس کوچک و بدون غشا با قطر ۵۰-۴۵ نانومتر است. ژنوم ویروسی، DNA دایره‌ای دو رشته‌ای سوپرکویل است که به همراه پروتئین‌های هیستونی سلول میزبان مینی‌کروموزوم را تشکیل می دهد. این سازماندهی انجام شده، تا حداکثر ظرفیت کدگذاری را در حداقل فضا (۵ کیلوبایت)، با استفاده از پردازش متناوب و کدون‌های شروع ترجمه متناوب برای بیان شش پروتئین ویروسی مجزا از دو رونوشت اولیه به حداکثر برساند (۳).کپسید بیست وجهی (icosahedral) آن شامل ۷۲ کپسومر است. کپسید شامل ۳۶۰ مولکول VP1 در ۷۲ پنتامر یا کپسومر که هر کدام شامل ۵ مولکول VP1 و ۱ مولکول VP2 یا VP3 است که تنها مولکول VP1 بر روی سطح کپسید قرار دارد (۴) (شکل۱).



شکل۱-ساختار شماتیک ویروس BKV

ساختار ژنوم

ژنوم ویروس، DNA دو رشته‌ای حلقوی شامل یک منطقه تکثیر و پروموتور دو طرفه است که رونویسی mRNA را پیش برده و آن را رمزگذاری می‌کند و ۵ تا ۹ پروتئین را بیان می‌کند. توالی ژنوم را می‌توان به سه منطقه عملکردی تقسیم کرد؛ ناحیه کنترل اولیه، تاخیری و غیرکدکننده (NCCR). درناحیه کنترل اولیه، T آنتی‌ژن های کوچک و بزرگ (T-Ag) و (t-Ag)که برای تنظیم تکثیر DNA ویروس و بیان ویروسی ضروری هستند، رمزگذاری می شوند. T-antigen دارای پتانسیل آنکوژنیسیته است. محصولات ناحیه تاخیری، پروتئین ساختاری VP1، VP2 و VP3 و همچنین آگنوپروتئین است. ناحیه (NCCR) حاوی عناصر برای کنترل بیان ژن‌های اولیه و تاخیری است (۶-۴، ۱) (شکل۲).



شکل۲-ساختار ژنوم BKV(۱)

ناحیه اولیه ژنوم

کدهای ناحیه اولیه برای Tag (Large T antigen و Small t) و همچنین یکT - آنتی ژن کوتاه(truncT antigen) است. آنتی‌ژن

www.SID.ir

Archive of SID

های T، به ویژه TAg، پروتئین‌های چند منظوره هستند که نقش مهمی در چرخه تکثیرویروسی دارند. آنها در تکثیر ژنوم ویروسی، رونویسی ژن تاخیری نقش داشته و با بسیاری از فاکتورهای سلولی که چرخه سلولی و آپوپتوز را تنظیم می‌کنند، تعامل دارند. نواحی رمزگذاری اولیه قبل از شروع تکثیر رونویسی می‌شوند، و بیان پروتئینLTA و STA را باعث می‌شوند. این آنتی‌ژن‌ها در هسته جمع می‌شوند و به تکثیر DNA ویروسی کمک می‌کنند. در طی فرآیند تکثیر DNA ویروسی، LTA یک مجموعه چندتایی را تشکیل می‌دهد که به منشاء همانندسازی متصل می‌شود و مانند یک هلیکاز عمل می‌کند تا رونویسی کدهای ناحیه تاخیری را تسهیل کند. Large T antigen (LTA) همچنین یک مولکول مهم تنظیم کننده است که با اتصال به پروتئین‌های سرکوبگر تومور، p107، Rb، p130 و p53 سلول میزبان را به مرحله S چرخه سلول منتقل می‌کند (۳).

از طرفی small T antigen (STA) در تکثیر ویروسی، پیشرفت چرخه سلولی و تحول آن دخالت دارد (۷).

ناحیه تاخیری ژنوم

نواحی کدگذاری تاخیری فقط پس از شروع تکثیر DNA ویروسی بیان می‌شود، زیرا پروتئین‌های ساختاری درگیر در بسته‌بندی ویروسی و همچنین آگنوپروتئین را کد می‌کنند. پروتئین‌های ترجمه شده از دو کلاس RNA تاخیری S۱۶ و S۱۹ به وسیله پیرایش متناوب از pre-mRNA مشترک تولید می‌شوند. 19S RNA به هر دو محصولات VP2 و VP3 و 16S RNA به محصولات VP1 و آگنوپروتئین ترجمه می‌شوند (۶).

کدهای ناحیه تاخیری برای محصولات پردازش رونوشت اولیه که پروتئین‌های کپسیدی VP1، VP2 و VP3 می باشند که در سیتوپلاسم تولید می‌شوند و با استفاده از سیگنال‌های محلی‌سازی هسته‌ای متصل به پروتئین‌ها، وارد هسته می‌شوند. هنگامی که پروتئین‌های کپسید وارد هسته شوند، مونتاژ ویروسی رخ می‌دهد و ویریون‌ها در هسته جمع می‌شوند (۷).

VP1 پروتئین اصلی کپسید است، که چهره خارجی کپسید BKV را تشکیل می‌دهد، در حالی که پروتئین‌های جزئی کپسید VP2 و VP3 در قسمت داخلی کپسید قرار دارند. VP1 پنتامرها را تشکیل می‌دهد، و یک کپی از VP2 یا VP3 با پنتامر VP1 برای تشکیل یک کپسومر ، که ۷۲ عدد از آن ها کپسید بیست وجهی BKV را تشکیل می‌دهند، لازم است. توالی بیش از حد متغیر در ناحیه N ترمینال پروتئین، بین اسیدهای آمینه ۶۱-۸۲ که مربوط به حلقه BC در قسمت بیرونی کپسید است مستقیماً در تعامل با گیرنده گانگلیوزید BKV است. پلی مورفیسم در ژن VP1 برای طبقه بندی BKV به ژنوتیپ‌ها (I-IV) و برای ژنوتیپ‌های خاص، به زیر گروه‌ها استفاده می‌شود. ناحیه تاخیری همچنین آگنوپروتئین غیر ساختاری را کد می‌کند، که مقادیر زیادی از آن در مراحل بعدی چرخه تکثیر تولید می‌شود (۳).

ناحیه آگنوپروتئین در فعالیت‌های چندگانه‌ای همانند افزایش تجمع هسته‌ای در VP1، سر هم بندی کپسید ویروس، آزادسازی ویریون و تعمیر DNA دخالت دارد (۸، ۴ و۱).

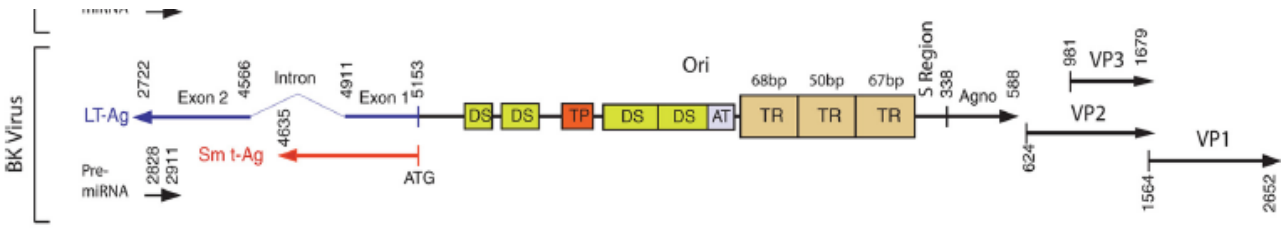
ناحیه کنترل غیرکدکننده(non-coding control region)

NCCR به عنوان توالی بین کدون شروع از T آنتی‌ژن بزرگ (TAg) در ناحیه اولیه و کدون شروع از آگنوپروتئین در ناحیه تاخیری، تعریف شده است. NCCR از منشا همانندسازی و منطقه کنترل رونویسی تشکیل شده است (۹) (شکل۳).

طول ژنوم به دلیل تغییرات در NCCR در انواع BKV متفاوت است. NCCR ناحیه‌ای بسیار متغیر است که دارای سایت‌های مختلف اتصال دهنده‌ای برای فاکتورهای تنظیم کننده سلولی میزبان است و از این رو به آن منطقه نظارتی پتانسیل متغیر hypervariable regulatory region نیز گفته می‌شود. قالب خواندن باز در مرکز ژنوم قرار دارد به طوریکه تکثیر می‌تواند به صورت دو طرفه انجام شود (۷).

این ناحیه یکی از بیشترین نواحی متغیر در ژنوم ویروسی است که در الحاق‌ها، حذفیات، مضاعف‌سازی و همچنین در بازآرایی‌های پیچیده که شامل تقویت کننده و یا توالی‌های پروموتور است دخالت می‌کند.

این بخش بسیار متغیر در ژنوم BKV به دو فرم دیده می‌شود: یک فرم پایدارکه archetype نامیده می‌شود archetype” BKPyV (NCCRww) که قابل انتقال از ادرار است و فرم بازآرایی شده (NCCRrr) از archetype، که بوسیله موتاسیون‌ها، حذفیات، مضاعف سازی ها و الحاقات مشتق شده است (۱۰ و ۱۱).



شکل ۳-محدوده BKV-NCCR

www.SID.ir

Archive of SID

درنوع NCCR (ww) یک پروموتر دو طرفه بسیار محافظت شده وجود دارد که از پنج بلوک تشکیل شده است که به ترتیب حروف الفبا به عنوان O(142bp)، P(68 pb)، Q (39 pb)، R(63 pb) و S(63 pb) نام گذاری شده‌اند (۱۰ و ۳).

اپیدمیولوژی

ویروس BK یک پولیوماویروس است که اغلب در اوایل دوران کودکی کسب می‌شود و مطالعات نشان داده که در ۷۰٪ از کودکان تا سن ۱۰سالگی آلودگی به این ویروس و ابتلاء به عفونت یا بیماری صورت می گیرد، حالت اولیه انتقال از طریق مسیر تنفسی پیش‌بینی می‌شود، شواهد مربوط به عفونت BKV در دستگاه تنفسی و لوزه‌های کودکان این گفته را تایید می‌کند. با این حال، سایر مسیرهای انتقال نیز پیشنهاد شده است، تکثیر BKV در لنفوسیت های بافت لنفوئیدی حلقه والدیر (Waldeyer's ring) لوزه ها باعث عفونت اولیه BKV می‌شود. لنفوسیت‌های آلوده می توانند BKV را به گردش خون حمل کنند و این اجازه می‌دهد که ویروس به بافت‌های دیگری مثل کلیه منتقل شود. عفونت اولیه معمولاً بدون علامت است یا به ندرت باعث بیماری خفیف تنفسی می‌شود (۷).

ویروس در دستگاه ادراری تناسلی پنهان می شود، اما می تواند در شرایط ضعف سیستم ایمنی دوباره فعال شود که نتیجه تعامل بین ویژگی های ویروسی و سیستم ایمنی تغییر یافته یا ضعیف میزبان، می تواند بصورت التهاب و یا آسیب کلیوی باشد. تکثیر BKV پس از پیوند کلیه نیز مشاهده می شود و می تواند منجر به از دست رفتن آلوگرافت کلیه در نیمی از موارد شود. تکثیر BKV همچنین در سایر گیرندگان پیوند عضو، گیرنده های پیوند مغز استخوان، مبتلایان به عفونت (HIV)، زنان باردار، مولتیپل اسکلروزیس و دیگر بیماران مبتلا به ضعف ایمنی وجود دارد. استفاده از داروهای سرکوب کننده ایمنی به شدت بر سیستم ایمنی میزبان تاثیر می گذارد که خطر عفونت های باکتریایی، ویروسی و قارچی خاص را افزایش می دهد (۱۲،۱۳).

فراوانی این ویروس در عموم مردم حدود ۸۰٪-۶۰٪ است. این ویروس در بیماران پیوند کلیه میتواند موجب نارسایی کلیه، تنگی حالب و التهاب مثانه خونریزی دهنده (haemorrhagic cystitis) شود. ظهور نفروپاتی وابسته به ویروس BKV به عنوان یک عامل اصلی اختلال عملکرد پیوند و از دست رفتن کلیه در گیرنده‌های پیوند کلیه است که ناشی از استفاده از داروهای بسیار قوی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است. با افزایش جمعیت گیرندگان پیوند، این مشکل پزشکی همچنان در حال افزایش است (۱۴،۱۵).

تکنولوژی PCR می تواند ویروس BKV را علاوه بر کلیه در مکان های دیگری مانند سیستم اعصاب مرکزی، سلول‌های تک هسته ای گردش خون محیطی، مثانه، پروستات، دهانه رحم، واژن، وکارسینومای زبان و لب نشان دهد (۲۱-۱۶).

تشخیص بالینی و آزمایشگاهی عفونتBKV

تشخیص پولیوماویروس ها با استفاده از شناسایی میکروسکوپی سلول های اپیتلیال کلیوی حاوی انکلوزیون‌های ویروسی Decoy cell از نمونه های ادراری یا تغییرات پاتولوژیک بیوپسی بافت کلیه روشی روتین است، اگرچه ارزش تشخیصی این روش به دلیل افتراق ندادن نوع JCV از BKV کاهش یافته است (۱).

از دیگر روش‌ها برای تشخیص پولیوماویروس انسانی BKV، تشخیص آنتی‌بادی ویروس، شناسایی DNA ویروس در ادرار، خون، و پلاسما است. در جمعیت‌های سالم، شناسایی DNA ویروس به روش PCR در ادرار راه بسیار مفیدی برای پیدا کردن میزان شیوع ویروس‌ها می‌باشد (۲۲).

اگر چه PCR کیفی برای تشخیص تکثیر ویروس فعال بسیار حساس است، اما ارزش پیش‌بینی مثبت (PPV) (۳۰-۵۰٪) برای BKV associated naphropathy (BKVAN) دارد (۲۳ و ۷).

اندازه گیری بار ویروسی (viral load) مبتنی بر PCR در پلاسما، ادرار یا مایع مغزی نخاعی برای عفونت CNS یک ابزار بالینی استاندارد برای نظارت بر فعال سازی مجدد BKV است. تعیین مقدار RNA ویروسی توسط Real time PCR جایگزینی برای تعیین DNA ویروسی است (۲۳).

بیماری‌زایی

BKV ممکن است در دامنه وسیعی از ارگان‌ها و بافت‌ها یافت شود. انتقال BKV در مایعات بدن رخ می‌دهد (۲۴).

هنگامی که یک فرد فقط یک بار در معرض یک پولیوماویروس قرار می‌گیرد، عفونت پایدار مادام‌العمر در انواع بافت باقی می‌ماند. بنابراین تشخیص مکان ورود اولیه از یک مکان دیگر دشوار است و به عنوان یک مخزن برای عفونت مادام العمر عمل می کند (۴).

نفروپاتی مرتبط با BKV سبب نارسایی کلیوی پس از پیوند می شود. آلودگی اولیه در حدود ۹۰% اشخاص رخ می‌دهد ودر سلول های اپی‌تلیال لوله‌ای دستگاه ادراری باقی می‌ماند. فعالیت علامت دار BKV در افراد باکفایت ایمنی رخ نمی‌دهد. سرکوب سیستم ایمنی درمانی، که تعادل بین تکثیر ویروس و پاسخ ایمنی میزبان را مختل می‌کند، عامل اصلی حامی پاتوژنز ویروسی است. افزایش وجود ویروس در ادرار viruria از لیز در سلول‌های لوله‌ای و نشت ویروس در لومن می باشد و ریسک تکثیر BKV، بیشتر در ۶-۲ ماه بعد از پیوند است. تخریب دستگاه ادراری در سلولهای پایه‌ای در سطح وسیعی با BKV رخ می دهد (ویراوریا)که اجازه گسترش به خون را می دهد به صورتیکه ویرمی با BKV بروز می‌کند.

www.SID.ir

Archive of SID

ویرمی طولانی مدت BKV با آسیب لوله‌های نفرون و نکروز همراه است که نتیجه اش نفروپاتی وابسته به BKV است که در ۱ تا ۱۰ درصد از بیماران پیوند کلیه پیشرفت می‌کند (۲۵، ۱۳ و ۳).
عدم مراقبت از گیرندگان پیوند کلیه که در معرض فعال شدن مجدد این عفونت‌ها قرار دارند می‌تواند منجر به نفروپاتی مرتبط با پولیوماویروس BK شود. از طرفی افزایش دوز رژیم‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی مسئول افزایش شیوع نفروپاتی مرتبط با پولیوویروس BK در بیماران گیرنده پیوند کلیه است (۲۶).
شناسایی اولیه و تشخیص زودرس گیرندگان پیوند کلیه در معرض ابتلا به نفروپاتی ویروس (BKVAN) ، ارزیابی مناسب و شروع درمان را تضمین می‌کند (۲۷).

بیماری‌های مرتبط باBKV

علاوه بر نفروپاتی و سیستیت هموراژیک، بین BKV و التهاب حاد بافت مغزی (Encephalitis)، التهاب شبکیه(Retinitis)، عفونت دستگاه تنفسی و بیماریهای دیواره عروق (Vasculopathy) ارتباط وجود دارد. نقش BKV در نئوپلازی هنوز مورد بررسی است. بعضی از محققان، فراوانی بالایی از BKV را در گردن رحم قبل از زایمان نشان داده اند و دیگر مطالعات نیر ارتباط BKV با این نوع ضایعات را تایید می کنند. همچنین ممکن است که BKV یک عامل مشترک و کمکی با HPV در سرطان گردن رحم باشد. برخی از محققان، ویروس BK را عامل اصلی تومورهای مغزی، کارسینومای مثانه، لگن و کلیه، منتژیوما و مدولوبلاستوما می دانند. BKV-IR (نوعی واریانت از DNA BKV) در انسولینوم انسانی تشخیص داده شده است. در مطالعه دیگری، DNA BKV در ۴۶٪ تومورهای مغزی و نوروبلاستوما، در ۲۰٪ موارد سارکوم کاپوزی و در ۶۰٪ تومورهای دستگاه ادراری تشخیص داده شده است. علاوه بر این، DNA BKV با استفاده از PCR در رحم، واژن و کارسینومای لب‌ها و زبان نیزمورد شناسایی قرار گرفته است (۱).

درمان

چون هیچ درمان دارویی ضدویروسی برای درمان بیماری‌های ناشی از پولیوماویروس‌های انسانی وجود ندارد، درمان آن وابسته به بهبود عملکرد ایمنی بدن و کنترل بر تکثیر مجدد ویروسها می باشد. با توجه به اینکه شیوع بیماری‌های اتوایمیون و سرطان‌ها در حال گسترش می‌باشد از این رو بدست آوردن مقدار واقعی شیوع ویروس‌ها در جمعیت طبیعی بسیار مهم و ضروری می‌باشد (۲۲).
رژیم های سرکوب کننده سیستم ایمنی نیز نقش اصلی را ایفا می کنند. اگرچه درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی برای همه بیماران پیوند اعضا یا solid organ transplantation انجام می‌شود، اما این درمان بیشتر در پیوند کلیه مورد استفاده قرار می‌گیرد و استروئیدها به طور معمول برای مدت زمان طولانی‌تری در گیرندگان کلیه در مقایسه با گیرندگان کبد تجویز می‌شوند.
Cidofovir (CDV) یک آنالوگ حلقوی مونوفسفات deoxycytidine است و استفاده از آن به دلیل سمیت کلیوی در زمینه پیوند کلیه محدود است (۲۸).
اخیراً از لفلونومید که یک عامل سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در درمان آرتریت روماتوئید می باشد به عنوان یک عامل سرکوب کننده سیستم ایمنی پس از پیوند کلیه استفاده می شود.
فلوئوروکینولون‌ها آنتی بیوتیکی هستند، که توپوایزومرازهای باکتریایی را هدف قرار داده و همچنین تکثیر BKV را در گیرندگان پیوند کلیه مهار می‌کنند. اثر ضد ویروسی ممکن است ناشی از تداخل در فعالیت هلیکاز TAg باشد که با توپوایزومراز سلولی در تعامل است (۲۹).
ایمونوگلوبولین‌های داخل وریدی (IVIg) بارها به عنوان یک درمان کمکی برای PVAN مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. IVIg حاوی آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در برابر تمام ژنوتیپ‌های BKV می باشند، اگرچه سطح بالای آنتی‌بادی‌های اختصاصی BKV در بیماران PVAN، نشان می‌دهد که آنتی‌بادی‌ها برای کنترل تکثیر ویروسی کافی نیستند (۳۰).

ژنوتایپینگBKV

توالی‌یابی پولیوماویروس‌ها نشان‌دهنده تنوع در همه مناطق ژنوم ویروسی، به ویژه NCCR و توالی کدگذاری C- ترمینال از Tآنتی ژن بزرگ و VP1 است (۴).
VP1پروتئین اصلی کپسید است، که چهره خارجی کپسید BKV را تشکیل می‌دهد، پلی مورفیسم در ژن VP1 برای طبقه‌بندی BKV به ژنوتیپ‌ها (I-IV) و برای ژنوتیپ‌های خاص، به زیر گروه ها استفاده می‌شود (۳).
ژنوتیپ (BKV) به لحاظ تاریخی بر پایه نوکلئوتیدهای ۱۷۴۴ تا ۱۸۱۲ در ژن VP1 پایه‌ریزی شده است. که این توالی با دنباله آمینواسیدی ۶۱-۸۳ مطابقت دارد (۳۱). موتاسیون در توالی VP1 باعث ایجاد زیرتایپ‌های I -IV می‌شود (۳۳-۳۱).
مطالعات سرولوژیکی نشان می‌دهد که ژنوتیپ BKV-I بالاترین میزان شیوع را در جمعیت انسانی به خود اختصاص می دهد و به دنبال آن ژنوتیپ IV قرار دارد. ژنوتیپ‌های II و III فقط اقلیتی از بزرگسالان را مبتلا می سازند. ژنوتیپ BKV-I به چهار زیر گروه طبقه‌بندی می‌شود: زیر گروه Ia،Ib1،Ib2 وIc. همچنین

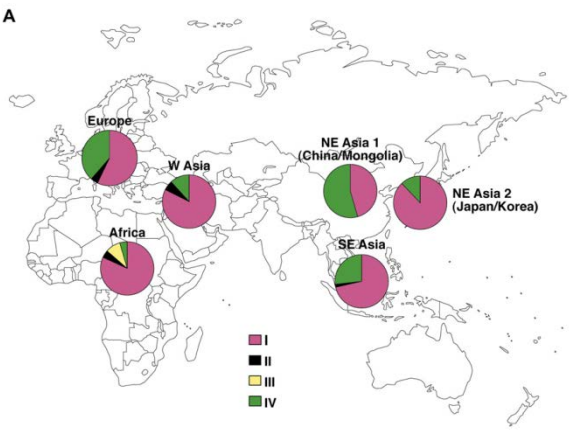
www.SID.ir

Archive of SID

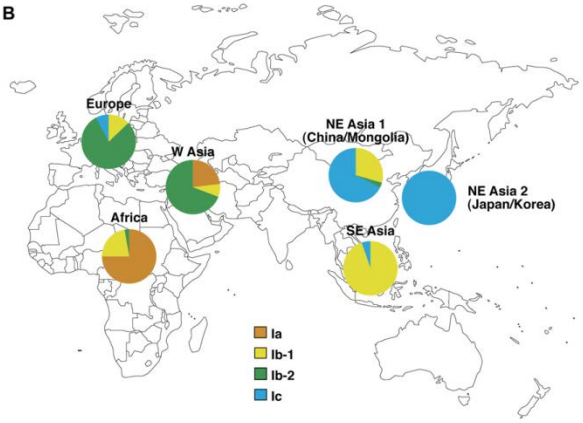
ژنوتیپ BKV IV را می‌توان در زیر گروه‌های IVb2،IVc1 ، IVb1 ، IVa2 ، IVa1 و IVc2 قرار داد (۳۶-۳۴).

برای پرداختن به این موضوع، از مدل‌های پیچیده‌تری از جمله مدل‌هایی که ساختار کدون را در نظر می‌گیرند، استفاده شده است. با این حال، با استفاده از این روش، ترتیب انشعاب پایه تکامل BKV حل نمی‌شود. یک روش جایگزین مقایسه تنوع نوکلئوتیدی در هر یک از چهار زیرگروه BKV است و چنین تحلیلی باید اطلاعات مربوط به سن نسبی هر زیرگروه را فراهم کند (هرچه تنوع نوکلئوتیدی درون یک زیرگروه بالاتر باشد، زیر گروه باستانی تر است). برای انجام این تجزیه و تحلیل، تعداد قابل توجهی از توالی‌های کامل BKV متعلق به هر زیرگروه مورد نیاز است. مجموعه بزرگی از این توالی‌ها برای زیر تایپ I در دسترس است، اما برای زیرگروه‌های دیگر فقط چند توالی کدگذاری کامل بدست آمده است (۳۷).

برای روشن شدن اینکه آیا ارتباطی بین تبار ویروس BK و جمعیت انسانی وجود دارد یا خیر، Zheng و همکاران (۳۷) نمونه‌های ادرار BKV مثبت جمع‌آوری شده از افراد دارای نقص سیستم ایمنی در مکان های مختلف در اروپا، آفریقا و آسیا را بررسی کردند. طبقه بندی توالی (۲۹۹) DNA BKV در سراسر جهان تحت تجزیه و تحلیل پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی و فیلوژنتیک قرار گرفت. اعتبار آن توسط تجزیه و تحلیل بر اساس توالی DNA BKV کامل تایید شد. زیرگروه I زیرگروه اصلی در تمام مناطق مورد مطالعه بود و زیرگروه IV فقط در آسیا و اروپا شیوع داشت. زیرگروه های زیرتایپ I روابط نزدیک با مناطق عمده جغرافیایی را نشان دادند (جدول۱و۲) (شکل۴و۵).



شکل ۴- توزیع زیرتایپ‌های (I-IV) BKV در نواحی جغرافیایی مختلف (۳۷)



شکل ۵- توزیع زیرتایپ‌های (I) BKV در نواحی جغرافیایی مختلف (۳۷)

زیرتایپ‌های BKV که در نقاط مختلف جغرافیایی دنیا گزارش شده اند نوع Ia در افریقا، Ib-1 در جنوب شرقی آسیا، Ic در شمال شرقی آسیا بودند ولی در جمعیت اروپا و آمریکا Ib-2 غالب است. همچنین نوع IVc2 در بخشهایی از شرق آسیا و اروپا شیوع دارد (۳۹، ۳۸، ۳۷، ۳۱، ۳۰ و ۱۲) (شکل۵).

بحث

شناخت بیشتر رابطه بین BKV و جمعیت انسانی به اطلاعات بیشتری در مورد BKV، از جمله نحوه انتقال آن نیاز دارد. BKV تنها پولیوماویروسی است که دارای زیرگروه‌های متمایز از نظر سرولوژی بوده و تشخیص شاخه‌های بیشتری در زیرگروه‌های BKV بسیار با اهمیت است (۳۷).

چگونگی توزیع جغرافیایی ناهموار زیرگروه IV مشخص نیست ، اما این زیرتایپ ممکن است ابتدا اجداد آفریقایی از نوع بشر را آلوده کرده باشد و سپس در هماهنگی با مهاجرت‌های انسانی به خارج از آفریقا در سراسر جهان گسترش یافته باشد. به دلیل تغییر احتمالی حساسیت میزبان به ویروس، ممکن است متعاقباً زیر تایپ IV در بعضی مناطق (آفریقا و مناطقی از اروپا و آسیا) کاهش یابد. متناوباً، ممکن است زیرتایپ IV از یک پستاندار به آسیایی‌های اجدادی منتقل شده و پس از آن عمدتا در قاره اوراسیا گسترش یابد. این توضیح مبتنی بر این یافته است که ویروس‌های پولیوماویریده در طی تکامل خود گاهی میزبان را تغییر می‌دهند (۳۷). زیرتایپ V و IV که براساس داده‌های مختصر پیش از آن، به ترتیب به عنوان زیرگروه‌های Ib2 و Ib1 طبقه‌بندی شده بودند نیز شناسایی شدند (۴۰).

بررسی‌های خویشاوندشناسی توزیع جهانی BKV، زیرتایپ‌های ویروس را از لحاظ جغرافیایی توصیف کرده است، و برخی از محققان نشان داده‌اند که آنها الگوهای مهاجرت جمعیت انسانی را هم نشان می‌دهند (فرضیه جابجایی) (۴، ۱).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱: زیرتایپ‌های BKV در نواحی جغرافیایی مختلف

ناحیه جغرافیایی	مجموع ایزوله ها	تعداد ایزوله‌های طبقه‌بندی شده در زیرتایپ‌ها			
		IV	III	II	I
اروپا					
انگلستان	۱۲	۱۱	۱	۰	۰
اسپانیا	۳	۲	۱	۰	۰
ایتالیا	۵	۳	۰	۰	۲
آلمان	۴	۲	۰	۰	۲
سوئد	۴	۲	۰	۰	۲
جمهوری چک	۵	۳	۰	۰	۲
مجارستان	۹	۳	۰	۰	۶
فنلاند	۲۲	۱۱	۱	۰	۱۰
یونان	۶	۳	۰	۰	۳
مجموع	۷۰ (۱۰۰)	۴۰ (۵۷)	۳ (۴)	۰ (۰)	۲۷ (۳۹)
افریقا					
موریتانی	۷	۶	۰	۰	۱
غنا	۳	۳	۰	۰	۰
افریقای مرکزی	۱۵	۱۵	۰	۰	۰
جمهوری افریقا					
نیجریه	۶	۲	۰	۴	۰
افریقای جنوبی	۲	۲	۰	۰	۰
کنیا	۵	۵	۰	۰	۰
اتیوپی	۴	۱	۲	۰	۱
کامرون	۲	۲	۰	۰	۰
مجموع	۴۴ (۱۰۰)	۳۶ (۸۲)	۲ (۵)	۴ (۹)	۲ (۵)
آسیای غربی					
ترکیه	۶	۶	۰	۰	۰
عربستان سعودی	۱۱	۸	۱	۰	۲
مجموع	۱۷ (۱۰۰)	۱۴ (۸۲)	۱ (۶)	۰ (۰)	۲ (۱۲)
آسیای شمال شرقی(۱)					
مغولستان	۹	۰	۰	۰	۹
چین	۲۴	۱۳	۰	۰	۱۱
چین	۱۷	۶	۰	۰	۱۱
چین	۲۱	۱۶	۰	۰	۵
چین	۸	۱	۰	۰	۷
مجموع	۷۹ (۱۰۰)	۳۶ (۴۶)	۰	۰	۴۳ (۵۴)
آسیای شمال شرقی(۲)					
کره جنوبی	۹	۷	۰	۰	۲
ژاپن	۲۴	۲۲	۰	۰	۲
مجموع	۳۳ (۱۰۰)	۲۹ (۸۸)	۰	۰	۴ (۱۲)
آسیای شمال غربی					
ویتنام	۱۵	۷	۰	۰	۸
میانمار	۲۴	۱۸	۰	۰	۶
فیلیپین	۱۷	۱۵	۱	۰	۱
مجموع	۵۶ (۱۰۰)	۴۰ (۷۱)	۱ (۲)	۰	۱۵ (۲۷)

www.SID.ir

Archive of SID

جدول۲: زیرگروه‌های زیرتایپ BKV I ،I در نواحی جغرافیایی مختلف

ناحیه جغرافیایی	مجموع ایزوله ها	تعداد ایزوله‌های طبقه‌بندی شده در زیرگروه‌ها				
		uca	I c	I b2	I b-1	I a
اروپا						
انگلستان	۱۱	۱۱	۰	۸	۳	۰
اسپانیا	۲	۲	۱	۱	۰	۰
ایتالیا	۳	۳	۰	۳	۰	۰
آلمان	۲	۲	۰	۱	۰	۰
سوئد	۲	۲	۰	۲	۰	۰
جمهوری چک	۳	۳	۰	۳	۰	۰
مجارستان	۳	۳	۰	۳	۰	۰
فنلاند	۱۱	۱۱	۱	۱۰	۰	۰
یونان	۳	۳	۱	۰	۲	۰
مجموع	۴۰(۱۰۰)	۱ (۲.۵)	۳ (۷.۵)	۳۱ (۷۷.۵)	۵ (۱۲.۵)	۰ (۰)
افریقا						
موریتانی						
غنا	۶	۰	۰	۶	۰	۶
افریقای مرکزی	۳	۰	۰	۰	۰	۳
جمهوری افریقا	۱۵	۱۵	۰	۰	۰	۰
نیجریه	۲	۱	۱	۰	۰	۰
افریقای جنوبی	۲	۰	۰	۰	۰	۲
کنیا	۵	۰	۰	۰	۱	۴
اتیوپی	۱	۰	۰	۱	۰	۰
کامرون	۲	۰	۰	۰	۰	۲
مجموع	۳۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۳)	۸ (۲۲)	۲۷ (۷۵)
آسیای غربی						
ترکیه	۶	۰	۰	۵	۰	۱
عربستان سعودی	۸	۱	۰	۴	۱	۲
مجموع	۱۴ (۱۰۰)	۰ (۰)	۱(۷)	۹(۶۴)	۱(۷)	۳(۲۱)
آسیای شمال شرقی(۱)						
مغولستان						
چین	۱۳	۱	۱۱	۱	۰	۰
چین	۶	۱	۴	۰	۱	۰
چین	۱۶	۰	۷	۰	۹	۰
چین	۱	۰	۱	۰	۰	۰
مجموع	۳۶ (۱۰۰)	۲ (۶)	۲۳ (۶۴)	۱ (۳)	۱۰ (۲۸)	۰ (۰)
آسیای شمال شرقی(۲)						
کره جنوبی	۷	۰	۷	۰	۰	۰
ژاپن	۲۲	۰	۲۲	۰	۰	۰
مجموع	۲۹ (۱۰۰)	۰	۲۹ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
آسیای شمال غربی						
ویتنام	۱۷	۰	۷	۰	۰	۰
میانمار	۱۸	۰	۲	۰	۱۶	۰
فیلیپین	۱۵	۲	۰	۰	۱۳	۰
مجموع	۴۰ (۱۰۰)	۲ (۵)	۲ (۵)	۰ (۰)	۳۶(۹۰)	۰ (۰)

www.SID.ir

Archive of SID

منابع

1. Polz D, Stec A, Polz-Dacewicz M. BK-virus (BKV)–structure, epidemiology and pathogenesis. Journal of Pre-Clinical and Clinical Research 2013;7(2).
2. Chung BH, Hong YA, Kim HG, Sun IO, Choi SR, Park HS, et al. Clinical usefulness of BK virus plasma quantitative PCR to prevent BK virus associated nephropathy. Transpl Int 2012;25(6):687-95.
3. Mazalrey S, Mc Ilroy D, Bressollette-Bodin C. BK polyomavirus: virus-cell interactions, host immune response, and viral pathogenesis. Virologie (Montrouge) 2015;19(5):207-224.
4. Knipe DM, Howley PM. Fields virology. InFields virology 2013 (pp. 2-v).
5. Dekeyser M, François H, Beaudreuil S, Durrbach A. Polyomavirus-Specific Cellular Immunity: From BK-Virus-Specific Cellular Immunity to BK-Virus-Associated Nephropathy? Front Immunol 2015;6:307.
6. Helle F, Brochot E, Handala L, Martin E, Castelain S, Francois C, et al. Biology of the BKPyV: An Update. Viruses 2017;9(11):327.
7. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. Clin Microbiol Rev 2017;30(2):503-528.
8. Sharma PM, Gupta G, Vats A, Shapiro R, Randhawa P. Phylogenetic analysis of polyomavirus BK sequences. J Virol 2006;80(18):8869-79.
9. Memon IA, Parikh BA, Gaudreault-Keener M, Skelton R, Storch GA, et al. Progression from Sustained BK Viruria to Sustained BK Viremia with Immunosuppression Reduction Is Not Associated with Changes in the Noncoding Control Region of the BK Virus Genome. J Transplant 2012;2012:761283.
10. Jordan JA, Manley K, Dugan AS, O'Hara BA, Atwood WJ. Transcriptional regulation of BK virus by nuclear factor of activated T cells. J Virol 2010;84(4):1722-30.
11. Karalic D, Lazarevic I, Banko A, Cupic M, Jevtovic D, Jovanovic T. Molecular characterization of BK virus in patients infected with human immunodeficiency virus. Med Microbiol Immunol 2016;205(2):185-93.
12. Gupta N, Lawrence RM, Nguyen C, Modica RF. Review article: BK virus in systemic lupus erythematosus. Pediatr Rheumatol Online J 2015;13:34.
13. Jozpanahi M, Ramezani A, Ossareh S, Banifazl M, Bavand A, Mamishi S, et al. BK Viremia among Iranian Renal Transplant Candidates. Iran J Pathol 2016;11(3):210-215.
14. Elsner C, Dörries K. Evidence of human polyomavirus BK and JC infection in normal brain tissue. Virology 1992;191(1):72-80.
15. Solis M, Meddeb M, Sueur C, Domingo-Calap P, Soulier E, Chabaud A, et al. Sequence Variation in Amplification Target Genes and Standards Influences Interlaboratory Comparison of BK Virus DNA Load Measurement. J Clin Microbiol 2015;53(12):3842-52.
16. Chen Y, Sharp PM, Fowkes M, Kocher O, Joseph JT, Koralnik IJ. Analysis of 15 novel full-length BK virus sequences from three individuals: evidence of a high intra-strain genetic diversity. J Gen Virol 2004;85(Pt 9):2651-2663.
17. Lopes da Silva R. Polyoma BK virus: an emerging opportunistic infectious agent of the human central nervous system. Braz J Infect Dis 2011;15(3):276-84.
18. Reploeg MD, Storch GA, Clifford DB. Bk virus: a clinical review. Clin Infect Dis 2001;33(2):191-202.
19. Slavov S, Kalvatchev Z, Simeonov P, Mladenov D, Tsvetkov M, Hristova L, et al. Human polyomavirus BK (BKV) reactivation among Bulgarian renal-allograft patients. Laboratory Medicine 2008;39(8):470-5.
20. Tajedin N, Shanehsazzadeh M, Ghandehari F. Monitoring subtypes of the human polyomavirus BK in Iranian adult kidney transplant patients. International Journal of Molecular and Clinical Microbiology 2013; 3(2); 315-9.
21. Tognon M, Corallini A, Martini F, Negrini M, Barbanti-Brodano G. Oncogenic transformation by BK virus and association with human tumors. Oncogene 2003;22(33):5192-200.
۲۲. کریمی ده چشمه لیلا. بررسی میزان شیوع پولیوماویروس های انسانی BK و JC در جمعیت نرمال در شهر اهواز ،دانشکده پزشکی، گروه ویروس شناسی. ۱۳۹۵
23. Hoffman NG, Cook L, Atienza EE, Limaye AP, Jerome KR. Marked variability of BK virus load measurement using quantitative real-time PCR among commonly used assays. J Clin Microbiol 2008;46(8):2671-80.
24. Konietzny R, Fischer R, Ternette N, Wright CA, Turney BW, Chakera A, et al. Detection of BK virus in urine from renal transplant subjects by mass spectrometry. Clin Proteomics 2012;9(1):4.
25. Saundh BK, Baker R, Harris M, Welberry Smith MP, Cherukuri A, Hale A. Early BK polyomavirus (BKV) reactivation in donor kidney is a risk factor for development of BKV-associated nephropathy. J Infect Dis 2013;207(1):137-41.
۲۶. زارعی ندا. بررسی میزان بیان ژن اینترفرون گاما در بیماران گیرنده پیوند ک لیه مبت لابه عفونت ویروسBK ،وزرات علوم تحقیقات و فناوری – دانشگاه زابل –دانشکده علوم پایه. ۱۳۹۳
27. Chon WJ, Aggarwal N, Kocherginsky M, Kane B, Sutor J, Josephson MA. High-level viruria as a screening tool for BK virus nephropathy in renal transplant recipients. Kidney Res Clin Pract 2016;35(3):176-81.
28. Bernhoff E, Gutteberg TJ, Sandvik K, Hirsch HH, Rinaldo CH. Cidofovir inhibits polyomavirus BK replication in human renal tubular cells downstream of viral early gene expression. Am J Transplant 2008;8(7):1413-22.
29. Sharma BN, Li R, Bernhoff E, Gutteberg TJ, Rinaldo CH. Fluoroquinolones inhibit human polyomavirus BK (BKV) replication in primary human kidney cells. Antiviral Res 2011;92(1):115-23.
30. Randhawa P, Pastrana DV, Zeng G, Huang Y, Shapiro R, Sood P, et al. Commercially available immunoglobulins contain virus neutralizing antibodies against all major genotypes of polyomavirus BK. Am J Transplant 2015;15(4):1014-20.
31. Zhong S, Yogo Y, Ogawa Y, Oshiro Y, Fujimoto K, Kunitake T, et al. Even distribution of BK polyomavirus subtypes and subgroups in the Japanese Archipelago. Arch Virol 2007;152(9):1613-21.
32. Cobos M, Aquilia L, Garay E, Ochiuzzi S, Alvarez S, Flores D, et al. Epidemiologic Study and Genotyping of BK Virus in Renal Transplant Recipients. Transplant Proc 2018;50(2):458-460.
33. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. Nephrol Dial Transplant 2015;30(2):209-17.

www.SID.ir

Archive of SID
34. Rani A, Ranjan R, McGee HS, Metwally A, Hajjiri Z, Brennan DC, et al. A diverse virome in kidney transplant patients contains multiple viral subtypes with distinct polymorphisms. Sci Rep 2016;6:33327.
35. Lopes da Silva R. Polyoma BK virus: an emerging opportunistic infectious agent of the human central nervous system. Braz J Infect Dis 2011;15(3):276-84.
36. Wunderink HF, De Brouwer CS, Gard L, De Fijter JW, Kroes AC, Rotmans JI, et al. Source and relevance of the BK polyomavirus genotype for infection after kidney transplantation. InOpen forum infectious diseases 2019; 6(3): ofz078.
37. Zheng HY, Nishimoto Y, Chen Q, Hasegawa M, Zhong S, Ikegaya H, et al. Relationships between BK virus lineages and human populations. Microbes Infect 2007;9(2):204-13.
38. Chen Q, Zheng HY, Zhong S, Ikegaya H, He HX, Wei W, et al. Subtype IV of the BK polyomavirus is prevalent in East Asia. Arch Virol 2006;151(12):2419-29.
39. Kaydani GA, Makvandi M, Samarbafzadeh A, Shahbazian H, Hamidi Fard M. Prevalence and Distribution of BK virus Subtypes in Renal Transplant Recipients Referred to Golestan Hospital in Ahvaz, Iran. Jundishapur J Microbiol 2015;8(3):e16738.
40. Luo C, Bueno M, Kant J, Martinson J, Randhawa P. Genotyping schemes for polyomavirus BK, using gene-specific phylogenetic trees and single nucleotide polymorphism analysis. J Virol 2009;83(5):2285-97.
www.SID.ir