ژنتیک مولکولی HIV :جایگاه، اهمیت و چشم‌انداز آن

محمدرضا نوری دلویی[1]- محبوبه دانش‌پژوه[2]- علیرضا نوری دلویی[3]

چکیده

نشانگان کمبود ایمنی اکتسابی (Acquired Immunodeficiency Syndrome) در اثر آلودگی به ویروسی از خانواده لنتی ویروس‌ها (Lenti Viruses) به نام ویروس نقص ایمنی انسان (Human Immunodeficiency Virus) ایجاد می‌شود. این بیماری برای نخستین بار در سال ۱۹۸۱ کشف شد و از آن زمان تاکنون میلیون‌ها انسان در سراسر جهان جان خود را از دست داده‌اند. در ایران تاکنون بیش از شانزده هزار فرد آلوده به HIV شناسایی شده‌اند و تعداد مبتلایان به آن هر روز در حال افزایش است؛ علت عمده مرگ و میر مبتلایان به این بیماری، ابتلا به عفونتهای فرصت‌طلب و سرطان‌های متفاوت به دلیل تضعیف شدید سامانه ایمنی بدن است. پیشرفتهای اخیر در زمینه زیست شناسی مولکولی درک دانشمندان را از ساختار مولکولی و نحوه بیماریزایی این ویروس افزایش داده است و امید آن می‌رود که پیشرفت شتابنده علم در سالیان نه چندان دور، منجر به ابداع روشهای مؤثر درمان این بیماری شود. در این مقاله با استفاده از دهها مقاله علمی- پژوهشی معتبر و روز آمد، نخست ویژگیهای مولکولی و زیست‌شناختی ویروس HIV، ژنوم، چرخه زندگی و نحوه بیماریزایی آن مطرح شده و سپس واکنش‌های سامانه ایمنی بر علیه ویروس و ساز و کارهای متفاوتی که این ویروس برای از کار انداختن سامانه ایمنی به کار می‌برد، مانند گریز پادتنی، گریز از لنفوسیت‌های T سلول‌کش، گریز از خنثی‌سازی با واسطه پادتن، کاهش بیان مجموعه سازگاری بافتی اصلی و تخریب سلول‌های T کمکی CD در سطح مولکولی مورد بحث قرار گرفته است.

کلید واژه‌ها: نشانگان کمبود ایمنی اکتسابی (AIDS)؛ ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)؛زیست شناسی مولکولی؛ سامانه ایمنی

افق‌دانش؛ مجله دانشکده علوم‌پزشکی و خدمات بهداشتی،درمانی گناباد (دوره ۱۳؛ شماره ۴؛ زمستان سال ۱۳۸۶)

دریافت: ۱۳۸۶/۱۱/۲۵ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۳/۲۸ پذیرش: ۱۳۸۷/۴/۱۱

[1] نویسنده مسؤول؛ استاد گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

آدرس: تهران- خیابان انقلاب اسلامی- خیابان قدس- خیابان پورسینا- دانشگاه علوم پزشکی تهران- دانشکده پزشکی- گروه ژنتیک پزشکی

تلفن: ۸۸۹۵۳۰۰۵-۰۲۱ نمابر: ۸۸۹۵۳۰۰۵-۰۲۱ پست الکترونیکی: nooridaloii@sina.tums.ac.ir

[2] دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی،دانشگاه علوم پزشکی تهران

[3] دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی،دانشگاه علوم پزشکی تهران

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

تازه‌های ژنتیک مولکولی

ویروس کمبود ایمنی انسان و سندرم کمبود ایمنی اکتسابی بیماری نقص ایمنی اکتسابی مجموعه‌ای از علائم و عفونتها در انسان است که یک آسیب اختصاصی به سیستم ایمنی می‌باشد و به وسیله ویروس HIV ایجاد می‌شود. در مراحل انتهایی این بیماری، فرد، نسبت به عفونتهای فرصت‌طلب و تومورها مستعد می‌شود. HIV از طریق تماس مستقیم با غشای مخاطی یا خونی آلوده به مایع آغشته به ویروس در بدن از جمله خون مایعات خارج شده طی مراحل جنسی و شیر مادر منتقل می‌شود. انتقال می‌تواند از طریق خون آلوده، فرورفتن سوزنهای آلوده زیر پوست، انتقال بین مادر و جنین طی بارداری، تولّد نوزاد یا شیردهی صورت گیرد (۱).

بیشتر پژوهشگران اعتقاد دارند که منشأ HIV از افریقا در خلال سده بیستم بوده است و امروزه حدود ۳۸/۶ میلیون نفر در سراسر دنیا با این بیماری زندگی می‌کنند. از زمان تشخیص اولیه ایدز یعنی پنجم ژوئن ۱۹۸۱ تا ژانویه ۲۰۰۶ طبق آمار سازمان بهداشت جهانی، بیش از ۲۵ میلیون نفر در دنیا در اثر ایدز جان خود را از دست داده‌اند. این آمار، ایدز را یکی از مخرب‌ترین بیماریهای دنیا گزارش کرده است. در پایان سال ۲۰۰۵ طیّ یک آمارگیری اعلام Center of Disease Control (CDC) کرد که ۴۳۱۹۸۲ نفر با ایدز در آمریکا زندگی می‌کنند که به صورت ۴۴٪ سیاه‌پوستان، ۳۵٪ Hispanic، ۱٪ سفیدپوستان و ۱۹٪ سایر نژادها هستند (۱).

در ایران نیز آخرین آمار مربوط به تیرماه ۱۳۸۶ است که از طرف رئیس اداره ایدز وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی اعلام شد؛ به این ترتیب که موارد ابتلا به ویروس ایدز در کشور در سه ماه گذشته از ۱۴ هزار و ۵۵۴ نفر به ۱۵ هزار و ۵۸۷ نفر افزایش یافته است که از این تعداد شناسایی شده، ۱۴ هزار و ۷۰۲ نفر مرد و ۸۸۵ نفر زن هستند. از بین این افراد، ۱۰۶۹ نفر اکنون وارد مرحله بیماری ایدز شده‌اند که ۹۸۱ نفر آنها مرد و ۸۸ نفر دیگر زن هستند و از سال ۶۵ که اولین مورد ایدز در کشور شناسایی شده است، تاکنون ۲۰۶۲ نفر بر اثر این بیماری جان خود را از دست داده‌اند که از این تعداد نیز ۱۹۸۶ نفر مرد و ۷۶ نفر زن بوده‌اند. اعتیاد تزریقی همچنان با ۶۶/۷٪ عامل نخست انتقال ویروس ایدز در ایران است و پس از آن انتقال ویروس از طریق آمیزش جنسی با ۷/۳٪ موارد، خون و فراورده‌های خونی با ۱/۶٪ موارد و انتقال ویروس از مادر به جنین با ۰/۵٪ در رده‌های بعدی قرار دارند. ۲۴/۱٪ موارد هنوز عامل ناشناخته دارندکه به نظر می‌رسد عامل انتقال جنسی بیش از دیگر عوامل در بین این گروه مطرح باشد؛ همچنین در ایران بیشترین گروه سنی که ویروس این بیماری در آنها دیده شده است، گروه سنی ۲۵ تا ۳۴ سال است که ۴۸۷۶ نفر از مجموع مبتلایان به این ویروس را در خود جای داده‌اند و پس از آن گروه سنّی ۳۵ تا ۴۴ سال با ۳۹۵۱ مورد ناقل قرار دارد؛ گروه سنی ۴۵ تا ۵۴ سال با ۲۲۶۸مورد و گروه سنی ۱۵ تا ۲۴ نیز با ۵۰۴ مورد در رده بعدی هستند و کمترین مورد این بیماری نیز در گروه سنی صفر تا ۴ سال است که فقط ۲۸ نفر را شامل می‌شود (۲).

این بیماری با سرکوب ایمنی شدید، همراه با عفونتهای فرصت‌طلب و بدخیمی‌ها، لاغری مفرط و تحلیل سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. HIV سلول‌های متنوعی از سامانه ایمنی مانند سلول‌های T یاریگر +CD4، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی را آلوده می‌کند. از مقایسه HIV با سایر بیماریزاهای شناخته شدهٔ انسانی، این ویروس به عنوان یک بیماریزای انسانی رده‌بندی شده است (۳).

ویژگیهای مولکولی و زیستی HIV:

HIV یکی از اعضای خانواده لنتی ویروس (Lenti Virus) از رتروویروس‌های حیوانی است که می‌توانند عفونت نهفته طولانی مدت در سلول‌ها و اثرات سایتوپاتیک کوتاه‌مدت ایجاد کنند و موجب به وجود آمدن بیماریهایی با پیشرفت تدریجی و کشنده شوند که شامل نشانگانهای لاغری مفرط و تحلیل سیستم عصبی مرکزی می‌باشند. دو نوع کاملاً وابسته به هم HIV مشتمل بر HIV-1 و HIV-2 شناخته شده‌اند. تاکنون HIV-1 شایعترین علت ایدز می‌باشد، اما HIV-2 که از نظر ساختار ژنومی و پادگنی با آن تفاوت دارد، نشانگان بالینی مشابهی ایجاد می‌کند (۳).

ساختار و ژن‌های HIV:

هر ذرّه عفونت‌زای HIV شامل دو رشته RNAی یکسان است که در درون ساختار مرکزی (Core) پروتئین‌های ویروسی قرار گرفته‌اند و به وسیله یک پوشش دو لایه فسفولیپیدی مشتق

Archive of SID

www.SID.ir

از غشای سلول‌های میزبان که شامل پروتئین‌های غشایی رمزشده توسط ویروس نیز هستند، احاطه شده‌اند. RNAی ژنومی HIV تقریباً ۹/۲ کیلو باز طول دارد و دارای همان توالی‌های اسید نوکلئیکی اساسی است که در تمام رتروویروس‌های شناخته شده دیده می‌شوند.

توالی‌های تکرارشوندهٔ بلند در هر انتهای ژنوم، آمیختگی ویروس با ژنوم میزبان، بروز ژن‌های ویروسی و همانندسازی ویروس را تنظیم می‌کنند. توالی‌های Gag پروتئین‌های ساختار مرکزی را رمز می‌کنند. توالی‌های Env، گلیکوپروتئین‌های پوشش ویروسی یعنی gp120 و gp 41 را کد می‌کنند که برای آلوده‌کردن سلول‌ها مورد نیاز هستند. توالی‌های pol آنزیم‌های نسخه‌بردار معکوس، اینتگراز و پروتئاز ویروسی را رمزدهی می‌کنند که برای همانندسازی ویروس مورد نیاز هستند؛ علاوه بر ژن‌های معمول رتروویروسی، HIV-I دارای حداقل شش ژن تنظیمی به نامهای vpr, nef, vif, rev, tat و vpu می‌باشد که فرآورده‌های آنها تکثیر ویروس را از راههای متفاوت تنظیم می‌کنند (۴).

چرخه زندگی ویروس:

عفونت HIV زمانی شروع می‌شود که گلیکوپروتئین پوشش HIV متعلق به یک ذره ویروسی به طور همزمان به مولکول CD4 و کمک گیرنده‌ای که یکی از اعضای خانوادهٔ گیرنده‌های کموکاین‌ها هستند، اتصال یابد. ذرات ویروسی که سبب آغاز عفونت می‌شوند، معمولاً در خون، مایع منی یا سایر مایعات بدن یک فرد قرار دارند و از طریق تماس جنسی، نیش سوزن یا از طریق جفت وارد بدن فرد دیگر می‌شوند. Env مجموعه ای است متشکل از زیرواحد درون غشایی gp41 و زیرواحد خارج سلولی gp120 که به طور غیر کووالان به آن اتصال یافته است. این زیرواحدها از تجزیه پروتئولیتیک پیش‌ساز 160 gp حاصل می‌شوند. مجموعه Env به صورت یک ساختار ترایمری متشکل از سه جفت gp120/gp41 بروز می‌کند. این مجموعه، یک فرایند چند مرحله‌ای از ادغام پوشش ویریون با غشای سلول هدف را میانجی‌گری می‌کند. نخستین مرحله این فرایند، اتصال زیرواحدهای gp120 به کمک گیرنده کموکاینی است. اتصال کمک گیرنده تغییر ساختار فضایی در gp41 به وجود می‌آورد که موجب می‌شود تا یک ناحیه آبگریز به نام پپتید الحاقی* در دسترس قرار گیرد و سپس در غشای سلول فرو رفته و ادغام غشای ویروس با غشای هدف را افزایش دهد (۴). پس از این که ویروس چرخه زندگی خود را در سلول آلوده کامل کرد، ذرات ویروسی آزاد شده از یک سلول آلوده، می‌توانند به یک سلول غیر آلوده اتصال یابند و موجب تشدید آلودگی شوند. از طرف دیگر، gp120 و gp41 که پیش از آزاد شدن ویروس، بر غشای پلاسمایی سلول‌های آلوده ظاهر می‌شوند، قادرند سبب ادغام سلولی با یک سلول غیر آلودهٔ حامل CD4 و کمک گیرنده گردند و سپس ژنوم‌های HIV می‌توانند به طور مستقیم بین سلول‌های ادغام یافته حرکت کنند. روشهای تجربی و مشاهدات بالینی متعددی منجر به شناسایی CD4 و گیرنده‌های کموکاین‌ها به عنوان گیرنده‌های HIV گردیده اند. با توجه به این تخریب انتخابی سلول‌های $CD4^+$ T در افراد آلوده به HIV و نیز با اثبات بعدی این مطلب که HIV تنها سلول‌های $CD4^+$ را در شرایط In-vitro آلوده می‌کند؛ این عقیده برای اولین بار مطرح شد که CD4 گیرندهٔ ویروس است. مطالعات اتصالی گیرنده با استفاده از مولکول‌های نوترکیب خالص شده نشان داده‌اند که gp120 به طور اختصاصی به CD4 متصل می‌شود (۵).

نخستین بار نیاز به کمک گیرنده علاوه بر CD4 در عفونت HIV، با بروز CD4 نوترکیب انسانی در بسیاری از رده‌های سلولی غیر انسانی مورد توجه قرار گرفت. این سلول‌ها به عفونت HIV حساس نمی‌شوند اما ادغام بعدی با سلول‌های انسانی چنین حساسیتی در آنها ایجاد می‌کند. پدیدهٔ دوم که نقش کوفاکتورها را در عفونت HIV نشان می‌دهد، وجود سویه‌های متفاوت این ویروس است که برای جمعیت‌های سلولی متفاوتی، تمایل دارند و الگوی تمایل آنها با بروز CD4 هماهنگی ندارد. تمام سویه‌های HIV می‌توانند سلول‌های $CD4^+T$ انسانی را که بتازگی جدا شده و در شرایط In-vitro فعال شده‌اند، آلوده نموده و در آنها همانندسازی کنند؛ از سوی دیگر، تعدادی از سویه‌های کشت‌های اولیه ماکروفاژهای انسانی، اما نه رده‌های پیوسته سلول T (ویروس‌های ماکروفاژدوست) را آلوده می‌کنند؛ در حالی که سایر سویه‌ها قادر به آلوده کردن رده‌های سلول T، اما نه ماکروفاژها (ویروس T دوست) هستند. برخی از سویه‌های

* Fusion Peptide

Archive of SID

www.SID.ir

ویروس (ویروس با تمایل دوگانه) نیز هر دو دسته رده‌های سلول T و ماکروفاژها را آلوده می‌کنند. نشان داده شده که تمایل به ماکروفاژ و رده‌های سلول به توانایی پروتئین‌های Env در ادغام ویروس و غشاهای دو نوع سلول متفاوت بستگی دارد و آزمایشات ادغام سلولی مشخص کرده‌اند که علاوه بر CD4، کوفاکتورها نیز در تعیین این تمایل نقش دارند. امروزه معلوم شده است که این تمایل به بروز گیرنده‌های کموکاینی متفاوت بر سطح ماکروفاژها یا رده‌های سلول T بستگی دارد (۶).

اولین تجربه‌ای که نقش گیرنده‌های کموکاین‌ها را به عنوان کوفاکتور، برای ورود HIV به درون یک سلول نشان داد، بررسی توانایی مجموعه‌های CDNA برای انتقال قابلیت عفونت‌زایی به یک ردهٔ سلول موشی بروزدهنده CD4 انسانی بود این تجربه با استفاده از یک سویه HIV با تمایل به ردهٔ سلول T انجام گرفت. cDNA که با این روش جدا شده بود گیرندهٔ کموکاین CXCR4 را رمز می‌کرد که به کموکاین‌های BDF-1α و SDF-1β متصل می‌شود. همزمان با این مطالعات پژوهشگران دریافتند که عوامل محلول آزاد شده از سلول‌های CD8+T جلوی آلوده شدن ماکروفاژها با HIV ماکروفاژ- دوست را می‌گیرند. این عوامل، کموکاین‌ها MIP-1 α (پروتئین التهابی ماکروفاژ- ۱α) هستند که همگی به گیرندهٔ CCR5 متصل می‌شوند. انتقال CCR5 نوترکیب به رده‌های سلولی مقاوم در برابر عفونت با ویروس ماکروفاژ- دوست موجب حساس شدن آنها نسبت به عفونت می‌شود (۷).

بیش از هفت گیرندهٔ کموکاین متفاوت شناخته شده‌اند که به عنوان کمک گیرنده برای ورود HIV به درون سلول‌ها عمل می‌کنند. سایر پروتئین‌های متعلق به خانوادهٔ گیرنده‌های جفت‌شده با پروتئین G که هفت بار از غشای پلاسمایی عبور می‌کنند، مانند گیرندهٔ لوکوترین B4 نیز می‌توانند موجب آلوده شدن سلول‌ها با HIV شوند. ویژگیهای سویه‌های متفاوت ویروسی برای کمک گیرنده‌های مختلف، به تفاوتهای موجود در توالی‌های اسیدهای آمینه‌ای gp120 بستگی دارد و در نتیجه جهش‌های انجام شده در gp120 می‌توانند تمایل سلولی ویروس را تغییر دهند (۸،۷)؛ علاوه بر این در بسیاری از افراد آلوده به HIV، در مراحل اولیه بیماری، ویروسی تولید می‌شود که از CCR5 استفاده می‌کند و سپس در مراحل انتهایی بیماری، این ویروس به نوعی تغییر می‌یابد که به CXCR4 متصل می‌شود. این تغییر ایجاد شده همراه با تغییر از ویروس ماکروفاژ- دوست در مراحل اولیه بیماری به ویروس سلول T- دوست در مراحل انتهایی بیماری همراه است (۸).

اهمیت عفونت CCR5 در عفونت HIV در بدن با این یافته تأیید شده است که افرادی که به دلیل جهش‌های ژنتیکی این گیرنده را بروز نمی‌دهند، نسبت به عفونت HIV مقاوم هستند (۹).

زمانی که ذرهٔ ویروسی HIV وارد یک سلول می‌شود، آنزیم‌های موجود در درون مجموعه نوکلئوپروتئینی فعال می‌شوند و چرخه تکثیری ویروس آغاز می‌شود. نوکلئوپروتئین مرکزی ویروس، متلاشی می‌شود؛ نسخه‌برداری از RNA ژنومی HIV به وسیله آنزیم نسخه‌بردار معکوس ویروس انجام گرفته، DNA دو رشته‌ای را ایجاد می‌کند و DNA ویروسی، وارد هسته می‌شود؛ اینتگراز ویروسی نیز وارد هسته شده و ورود DNA ویروسی به درون ژنوم سلول میزبان را تسریع می‌کند. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند پدیدهٔ ورود DNA، در اثر فعال شدن همزمان سلول‌های T به وسیله پادگن‌ها یا ابرپادگن‌های باکتریایی افزایش می‌یابد. به آن شکل از HIV که با DNA سلول ادغام شده است. پیش ویروس (Provirus) می‌گویند. نسخه‌برداری از پرووِیروس ممکن است برای ماهها یا سالها غیرفعال باقی بماند و پروتئین‌های ویروسی یا ویریون‌های جدید تولید نشوند یا میزان تولید آنها اندک باشد و به این ترتیب عفونت HIV در یک سلول می‌تواند نهفته باقی بماند (۱۰،۹).

نسخه‌برداری از ژن‌های DNA پرووِیروس به وسیله توالی‌های تکرارشوندهٔ بلند (LTR) در هر انتهای ویروس که پیش از ژن‌های ساختاری ویروس واقع شده‌اند، تنظیم می‌شود و سیتوکاین‌ها یا سایر محرکهای فیزیولوژیک سلول‌های T و ماکروفاژها نسخه‌برداری از ژن‌های ویروسی را افزایش می‌دهند. توالی‌های تکرار شوندهٔ بلند، دارای توالی‌های علامت دهندهٔ پلی‌آدنیلاسیون، توالی پروموتر جعبه TA TA و جایگاههای اتصالی برای دو عامل نسخه‌برداری سلول میزبان یعنی SP1, NF- ĸB هستند. آغاز نسخه‌برداری ژنی HIV در سلول‌های T وابسته به فعال شدن فیزیولوژیک این سلول‌ها به وسیله پادگن یا سیتوکاین‌ها هستند (۱۰). به نظر می‌رسد

Archive of SID

www.SID.ir

تحریک نسخه‌برداری ژن HIV به وسیله گیرندهٔ سلول‌های T و سیتوکاین‌ها با فعال شدن NF-KB و اتصال آن به توالی‌های تکرار شونده بلند (LTR) صورت می‌گیرد. این پدیده می‌تواند در بیماریزایی ایدز، نقش مهمّی داشته باشد. عفونتهای متعددی که در بیماران مبتلا به ایدز به وجود می‌آیند، موجب تحریک تولید HIV و آلودگی تعداد بیشتری از سلول‌ها می‌شوند (۱۱).

پروتئین Tat برای بروز ژن HIV مورد نیاز است و موجب تسریع ساخته شدن نسخه‌های mRANی کامل ویروس می‌گردند؛ زیرا نسخه‌برداری از ژن‌های HIV توسط RNA پلیمراز پستانداران کارایی چندانی ندارد و مجموعه پلیمراز معمولاً پیش از تکمیل mRNA متوقف می‌شود. پروتئین Tat به mRNA تازه ساخته شده (نه DNA ویروسی)، متصل می‌شود و قدرت پردازش RAN پلیمراز را چندصد برابر افزایش می‌دهد و به این ترتیب امکان تکمیل نسخه‌برداری و تولید mRNAی ویروسی کار آمد را فراهم می‌سازد (۱۲).پس از این که نسخه‌های کامل RNA ویروسی تولید شدند و ژن‌های ویروسی در شکل پروتئین‌ها متبلور شدند، ساخت ذرات ویروسی بالغ و عفونی آغاز می‌شود. mRNAهای رمزکنندهٔ پروتئین‌های متفاوت HIV از یک نسخه واحد به اندازهٔ کل ژنوم و بر اثر پدیده‌های گوناگون برش و وصل دوباره حاصل می‌شوند (۱۲).

بروز ژن HIV را می‌توان به یک مرحله زودرس که در جریان آن ژن‌های تنظیمی بروز می‌کنند و یک مرحله دیررس که ژن‌های ساختاری بروز می‌کنند و ژنوم‌های ویروسی کامل تجمع می‌یابند، تقسیم کرد. پروتئین‌های Rev، Tat و Nef، فرآورده‌های ژنی مرحله زودرس هستند که به وسیله mRNAهایی که به وسیله برش و وصل دوباره کامل شده‌اند، رمز می‌شوند؛ این mRNAها اندکی پس از آلوده شدن سلول، به بیرون از هسته حمل شده و در سیتوپلاسم به صورت پروتئین‌هایی ترجمه می‌شوند.

ژن‌های دیررس شامل gag ,env و pol هستند که اجزای ساختاری ویروس را رمز می‌کنند و بر اثر ترجمه RNAای حاصل می‌شوند که تنها دستخوش یک برش و وصل دوباره شده و یا برش و وصل مجدد در آن صورت نگرفته است. پروتئین Rev باعث آغاز تغییر از بروز ژنی زودرس به دیررس می‌شود و برای این منظور انتقال RNAهای ژنی دیررس را که دستخوش برش و وصل مجدد ناقص شده‌اند، به بیرون از هسته افزایش می‌دهد. فرآوردهٔ ژن Pol پروتئین پیش‌سازی است که به طور متوالی می‌شکند تا آنزیم‌های نسخه‌برداری معکوس، پروتئاز، ریبونوکلئاز و اینتگراز را به وجود آورد (۱۳). پروتئین‌های نسخه برداری معکوس و اینتگراز برای تولید یک نسخه DNA از RNAی ژنومی ویروس و آمیخته شدن آن با ژنوم میزبان به صورت پرووِیروس مورد نیاز هستند. ژن Gag یک پروتئین ۵۵ کیلودالتونی را رمز می‌کند که تحت تأثیر پروتئاز ویروسی رمز شده به وسیله ژن Pol به طور پروتئولیتیک به پلی‌پپتیدهای p24، p17 و p15 شکسته می‌شود. این پلی‌پپتیدها، پروتئین‌های مرکزی کاملی هستند که برای تشکیل ذرات ویروسی آلوده‌کننده مورد نیاز هستند. فرآورده اولیه ژن Env یک گلیکوپروتئین ۱۶۰ کیلو دالتونی (gp160) است که توسط پروتئازهای سلولی در شبکه آندوپلاسمی به پروتئین‌های gp120 و gp41 شکسته می‌شود و برای اتصال HIV به سلول‌ها مورد نیازند (۱۴،۱۳). پس از نسخه‌برداری از ژن‌های متفاوت ویروسی، پروتئین‌های ویروسی در سیتوپلاسم ساخته می‌شوند؛ سپس تشکیل ذرات ویروسی آلوده کننده با جمع شدن نسخه‌های RNAی کامل از ژنوم پرووِیروسی در درون یک مجموعه نوکلئوپروتئینی شروع می‌شود که شامل پروتئین‌های مرکزی Gag و آنزیم‌های رمز شده به وسیله Pol است و این آنزیم‌ها برای چرخه بعدی آمیخته شدن مورد نیاز هستند. در مرحله بعد، این مجموعه نوکلئوپروتئینی به وسیله یک پوشش غشایی احاطه شده و از طریق فرایند جوانه‌زدن از غشای پلاسمایی سلول آزاد می‌شود. سرعت تولید ویروس نیز می‌تواند به اندازه‌ای بالا رود که موجب مرگ سلول شود (۱۴،۱۳).

بیماریزایی HIV:

بیماری HIV با عفونت حاد شروع می‌شود و تنها به طور نسبی توسط پاسخ ایمنی اکتسابی کنترل می‌شود و به سمت عفونت مزمن و فراگیر بافتهای لنفاوی محیطی پیشرفت می‌کند. عفونت اولیه زمانی به وجود می‌آید که ویریون‌های HIV موجود در خون، مایع منی یا سایر مایعات بدن یک فرد وارد سلول‌های بدن فرد دیگری شوند که از طریق وقایع ادغام با واسطه گلیکوپروتئین‌های gp120/gp41 گیرندهٔ سلولی صورت می‌گیرد. بسته به محل برخورد اولیه با ویروس، ممکن است سلول‌های

Archive of SID

www.SID.ir

$CD4^+T$ و مونوسیت‌های موجود در خون یا سلول‌های $CD4^+T$ و ماکروفاژهای موجود در بافتهای مخاطی، نخستین سلول‌های آلوده باشند (۱۵)؛ بنابراین سلول‌های دندریتی در انتشار اولیه HIV به درون بافتهای لنفاوی دارای نقش کلیدی هستند. در بافتهای لنفاوی سلول‌های دندریتی از طریق تماس مستقیم سلول به سلول موجب انتقال HIV به سلول‌های $CD4^+T$ می‌شوند. در عرض چند روز پس از اولین برخورد با HIV، می‌توان تکثیر فراوان ویروس در گره‌های لنفاوی را مشاهده کرد. این تکثیر منجر به ویرمی می‌شود که در جریان آن، تعداد بسیار زیادی از ذرات HIV در خون بیمار وجود دارند و نیز همراه با یک نشانگان HIV حاد می‌باشد که با نشانه‌های غیر اختصاصی معمول در سایر بیماریهای ویروسی مشخص می‌شود (۱۵).

ویرمی به ویروس امکان می‌دهد تا در سرتاسر بدن انتشار یابد و سلول‌های T کمکی، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی را در بافتهای لنفاوی محیطی آلوده کند. با انتشار عفونت HIV، سامانه ایمنی اکتسابی موجب به وجود آمدن پاسخهای ایمنی هومورال و سلولی در برابر آنتی‌ژن‌های ویروسی می‌شود که این پاسخهای ایمنی، عفونت و تولید ویروس را به طور نسبی کنترل می‌کنند و موجب می‌شوند تا در هفته ۱۲ پس از برخورد اولیه، ویرمی کاهش یابد در عین حال که هنوز قابل ردیابی است (۱۶).

پس از عفونت حاد اولیه، مرحله دوم بیماری آغاز می‌شود که در جریان آن، همانندسازی HIV و تخریب بافتی به طور پیوسته در گره‌های لنفی و طحال رخ می‌دهد. در جریان این مرحله از بیماری، سامانه ایمنی در مقابله با عفونتهای ایجاد شده توسط بیشتر میکروب‌های فرصت‌طلب صلاحیت داراست و تظاهرات بالینی عفونت HIV وجود نداشته یا بسیار ناچیز است؛ بنابراین در این مرحله نهفته، تعداد بسیار کمی ویروس تولید می‌شوند و بیشتر سلول‌های T خون محیطی حاوی ویروس نیستند. با این حال، تخریب سلول‌های CD4+T در بافتهای لنفاوی به طور مداوم در این مرحله ادامه می‌یابد و تعداد سلول‌های $CD4^+T$ خون محیطی بطور تدریجی کاهش می‌یابد (۱۶).در حالت طبیعی، بیش از ۹۰٪ از تعداد تقریبی ۱۰۱۲ عدد سلول T بدن، در بافتهای لنفاوی یافت می‌شوند و تخمین زده می‌شود که HIV، روزانه بیش از ۱۰۹×۲-۱ سلول $CD4^+T$ را از بین می‌برد. در مراحل اولیه بیماری، بدن همچنان به تولید سلول‌های $CD4^+T$ جدید ادامه می‌دهد و در نتیجه سلول‌های $CD4^+T$ موجود در گردش خون به همان سرعتی که تخریب می‌شوند، جایگزین می‌شوند.در این مرحله، بیش از ۱۰٪ سلول‌های $CD4^+T$ در بافتهای لنفاوی، آلوده شده‌اند، اما تعداد سلول‌های $CD4^+T$ گردشی که در هر زمان خاص آلوده هستند، ممکن است کمتر از ۰/۱٪ کل سلول‌های +CD4 فرد باشد. سرانجام، در طی چندین سال، چرخه‌های پیوستهٔ آلودگی به ویروس، مرگ سلول T و آلودگی جدید منجر به کاهش تدریجی سلول‌های $CD4^+T$ در بافتهای محیطی و گردش خون می‌شوند. در طی پیشرفت تدریجی بیماری HIV، بیمار مستعد ابتلا به سایر عفونتها است و پاسخهای ایمنی در برابر این عفونتها موجب تحریک تولید HIV و تشدید تخریب بافتهای لنفاوی می‌شوند (۱۶).

مطالعات نشان داده‌اند که نسخه‌برداری ژن HIV توسط محرک‌های فعال‌کنندهٔ سلول‌های T مانندآنتی ژن‌ها و تعدادی از سیتوکاین‌ها افزایش می‌یابد. سیتوکاین‌هایی مانند عامل نکروزکننده تومور (TNF) که در پاسخ به عفونتهای میکروبی توسط سامانه ایمنی ذاتی تولید می‌شوند، در تقویت تولید HIV بسیار مؤثرند؛ بنابراین زمانی که سامانه ایمنی تلاش می‌کند تا سایر میکروب‌ها را ریشه‌کن کند، نابودی خود توسط HIV را سرعت می‌بخشد (۱۷).

زمانی که بافتهای لنفاوی محیطی به طور کامل تخریب شدند و تعداد سلول‌های $CD4^+T$ خون محیطی به پایین‌تر از $۲۰۰/mm^3$ رسید، بیماری HIV به مرحله نهایی و معمولاً کشنده خود یعنی ایدز وارد می‌شود. ویرمی HIV به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. زیرا تکثیر ویروس در سایر مخازن آن به صورت کنترل نشده‌ای بالا می‌رود. بیماران مبتلا به ایدز از مجموعه‌ای از عفونتهای فرصت‌طلب، بدخیمی‌ها، نارسایی کلیوی (نفروپاتی HIV) و نشانگان تحلیل بدنی HIV و تحلیل سیستم عصبی مرکزی رنج می‌برند. چون سلول‌های T کمکی $CD4^+$ برای ایجاد پاسخهای ایمنی سلولی و هومورال در برابر میکروب‌های گوناگون مورد نیاز هستند، در نتیجه کاهش آنها دلیل اصلی افزایش ابتلا به عفونتهای متعدد در بیماران مبتلا به ایدز محسوب می‌شود. علاوه بر این بسیاری از تومورها در بیماران مبتلا به ایدز منشأ ویروسی دارند و شیوع آنها در این بیماران

Archive of SID

www.SID.ir

نشان‌دهندهٔ ناتوانی بیماران آلوده به HIV در ایجاد پاسخ ایمنی مؤثر بر علیه ویروس‌های سرطان‌زا است (۱۸). ساز و کارهای ایجادکنندهٔ نشانگان تحلیل بدنی HIV و تحلیل سیستم عصبی مرکزی در ایدز بخوبی شناخته نشده‌اند. نشانگان تحلیل بدنی HIV اغلب در بیماران مبتلا به بیماریهای التهابی مزمن دیده می‌شود و نشان‌دهندهٔ مجموعه‌ای از اثرات سیتوکاین‌های التهابی (مانند TNF) بر روی اشتها و متابولیسم است. بیماری سیستم عصبی مرکزی در ایدز احتمالاً ناشی از آسیب عصبی توسط ویروس یا پروتئین‌های ویروسی رها شده مانند gp120 و Tat و نیز اثرات سیتوکاین‌های آزاد شده توسط سلول‌های میکروگلیال آلوده است (۱۹).

ساز و کارهای کمبود ایمنی:

عفونت HIV در نهایت منجر به اختلال کارکرد سامانه‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌شودکه مهمترین نقص‌ها در ایمنی سلول بوده و می‌توانند از ساز و کارهای متعددی مشتمل بر اثرات سایتوپاتیک مستقیم و غیر مستقیم ویروس ناشی شده باشند (۲۰).

کاهش سلول‌های $CD4^+T$ در افراد آلوده به HIV، به طور عمده ناشی از اثرات سمّی مستقیم آلودگی این سلول‌ها با HIV می‌باشد. در سلول‌های آلوده مرگ سلول‌های $CD4^+T$ همراه با تولید ویروس رخ می دهد و دلیل اصلی کاهش تعداد این سلول‌ها محسوب می شود. برای توجیه حذف و کاهش سلول‌های $CD4^+T$ آلوده به ویروس در افراد آلوده به HIV، علاوه برتخریب مستقیم آنها به وسیله ویروس فرایندهای دیگری نیز در نظر گرفته شده است. به وسیله عفونتهای شایع در بیماران آلوده به HIV و نیز سایتوکاین‌های تولید شده در پاسخ به این عفونتها سلول‌های آلوده نشده، به طور مزمن فعال می‌شوند. به دنبال فعال شدن سلول‌های T، ممکن است آپوپتوز رخ دهد. مسیر آپوپتوز لنفوسیت‌های فعال شده می‌تواند نشان‌دهندهٔ این امر باشد که کاهش سلول‌های T تا حدود زیادی بر تعداد سلول‌های آلوده به HIV برتری پیدا می‌کند. CTLهای اختصاصی HIV در بسیاری از بیماران مبتلا به ایدز وجود دارند و می‌توانند سلول‌های $CD4^+T$ آلوده را از بین ببرند. علاوه بر این، پادتن‌های ضدّ پروتئین‌های پوششی HIV به سلول‌های $CD4^+T$ آلوده به HIV اتصال یافته و آنها را مورد هدف سایتوتوکسی سیته سلولی با واسطهٔ پادتن، قرار می‌دهند. پروتئین gp120 به CD4 تازه ساخته شده در درون سلول با روند پردازش طبیعی پروتئین‌ها در شبکه آندوپلاسمی تداخل نمودی و موجب مهار بروز سطحی CD4 می‌شود. بدین ترتیب سلول‌ها توانایی پاسخ دهی به تحریک پادگنی را از دست می‌دهند (۲۱).

در افراد آلوده به HIV کمبود سامانه ایمنی حتی پیش از کاهش شدید سلول‌های $CD4^+T$ قابل تشخیص است. این نقایص شامل کاهش پاسخ‌های سلول‌های T خاطره در برابر پادتن‌ها، پاسخهای CTL ضعیف در برابر عفونتهای ویروسی و پاسخهای ایمنی هومورال ضعیف در برابر پادگن هاست؛ اگرچه ممکن است میزان ایمونوگلوبولین تام سرمی افزایش یافته باشد. کمبودها ممکن است از اثرات مستقیم عفونت HIV بر سلول‌های $CD4^+T$ مانند اثرات gp120 محلول آزاد شده از سلول‌های آلوده که به سلول‌های غیر آلوده متصل می‌شود، ناشی شده باشد (۲۱).

به نظر می‌رسد که پروتئین Tat در بیماریزایی کمبود ایمنی ایجاد شده توسط HIV نقش دارد. Tat با شماری از پروتئین‌ها در سلول‌های T مانند فعال‌کنندهٔ کمکی نسخه‌برداری یعنی P300 وارد واکنش می‌شود و چنین واکنش‌هایی با کارکرد طبیعی سلول‌های T مانند تولید سایتوکاین‌ها تداخل ایجاد می‌کنند. Tat نه تنها وارد هسته سلول‌های T آلوده می‌شود، بلکه می‌تواند از غشای پلاسمایی عبور کرده و وارد سلول‌های مجاور شود و در نتیجه به طور پاراکرین (برون ریز) با فعال شدن سلول‌های T غیر آلوده نیز تداخل می‌کند (۲۲).

ماکروفاژها، سلول‌های دندریتی و سلول‌های دندریتی فولیکولی نیز در عفونت HIV و پیشرفت کمبود ایمنی نقشهای مهمی ایفا می‌کنند. ماکروفاژها، مولکول‌های CD4 کمتری از لنفوسیت‌های T یاریگر بروز می‌دهند، اما دارای کمک گیرنده‌های CCR5 بوده و مستعد عفونت HIV هستند. تعدادی از سویه‌های HIV به طور ترجیحی ماکروفاژها را آلوده می‌کنند که دلیل آن تمایل بیشتر این سویه‌ها برای اتصال یافتن به کمک گیرندهٔ CCR5 در مقایسه با کمک گیرندهٔ CXCR4 موجود بر سطح سلول‌های T می‌باشد. با وجود این، ماکروفاژها در برابر اثرات سایتوپاتیک HIV نسبتاً مقاوم هستند که دلیل احتمالی آن مورد نیاز بودن میزان بالایی از CD4 برای انجام سایتوتوکسی سیته القا شده توسط ویروس است (۲۳). ماکروفاژها ممکن است

Archive of SID

www.SID.ir

از طریق مسیر مستقل از gp120/gp41 نظیر فاگوسیتوز سایر سلول‌های آلوده یا اندوسیتوز ویریون‌های HIV پوشیده شده از پادتن هابا واسطهٔ گیرندهٔ Fc نیز آلوده شوند. از آنجا که ماکروفاژها بوسیله ویروس آلوده می‌شوند اما معمولاً توسط آن کشته نمی شوند، به صورت مخزن ویروسی در می‌آیند. در واقع، در بسیاری از بافتهای بیماران مبتلا به ایدز مانند مغز و ریه، مقدار HIV موجود در ماکروفاژها بسیار زیادتر از ویروس موجود سلول‌های T می‌باشد.در ماکروفاژهای آلوده به HIV کارکردهای عرضه پادگن و ترشح سایتوکاین‌ها نیز ممکن است دچار اختلال شده باشد (۲۲).

سلول‌های دندریتی نیز به وسیله HIV آلوده می‌شوند. سلول‌های دندریتی همانند ماکروفاژهابه طور مستقیم توسط عفونت HIV آسیب نمی‌بینند، با این حال، این سلول‌ها در جریان روند عرضه پادگن، تماس نزدیکی با سلول‌های T دست نخورده برقرار می‌کنند. تصور می‌شود که سلول‌های دندریتی در حین تماس با سلول‌های T دست نخورده، آنها را آلوده می‌سازند و در نتیجه مسیر مهمی برای ایجاد آسیب در سلول‌های T به شمار می‌روند. احتمالاً ماکروفاژهای آلوده نیز نقش مشابهی ایفا می‌کنند. سلول‌های دندریتی فولیکولی نیز در مراکز زایگر گره لنفاوی و طحال مقادیر زیادی HIV را بر سطح گستردهٔ خود به دام می‌اندازند و این عمل را تا حدودی از طریق اتصال با واسطه گیرندهٔ Fc به ویروس پوشیده شده از پادتن انجام می‌دهند (۲۳).

پاسخهای ایمنی در برابر HIV:

در بیماران آلوده به HIV، هر دو دسته پاسخهای ایمنی هومورال و سلولی با ویژگی برای فرآورده‌های ژنی HIV دیده شده‌اند. اگر چه این پاسخهای ایمنی توانایی ریشه‌کن کردن تمام ویروس‌ها را ندارند و در بیشتر افراد، عفونت بالاخره بر سامانه ایمنی غلبه می‌کند. با وجود این کارایی کم پاسخهای ایمنی در برابر ویروس، شناسایی آنها به سه دلیل حائز همیت است. نخست، پاسخهای ایمنی ممکن است از راههای مانند تحریک جذب ویروس اپسونیزه شده به درون سلول‌های غیر آلوده از طریق آندوسیتوز با واسطه گیرندهٔ Fc یا نابودی سلول‌های $CD4^+T$ بروزدهنده پادگن‌های ویروسی توسط CTLهای $CD8^+$، برای میزبان زیان‌آور باشند. دوم، پادتن‌های تولیدشده بر علیه HIV نشانه‌های تشخیصی مهمّی برای عفونت HIV هستند که به طور گسترده‌ای در آزمونهای غربالگری مورد استفاده قرار می‌گیرند. سوم، طراحی واکسن‌های مؤثر برای ایمن‌سازی در برابر HIV نیازمند شناسایی اپی‌توپ‌های ویروسی است که به احتمال زیاد موجب تحریک ایمنی حفاظتی می‌شوند. پاسخ ایمنی اکتسابی اولیه در برابر عفونت HIV با گسترش شدید CTLهای $CD8^+$ مشخص می‌شود که برای پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های HIV ویژگی دارند. در مراحل اولیه عفونت، تقریباً ۱۰٪ یا تعداد بیشتری از سلول‌های $CD8^+T$ در گردش برای HIV اختصاصی هستند. کنترل نسبی عفونت HIV که با کاهش در ویرمی و انتقال بیماری به مرحلهٔ نهفته بالینی مشخص می‌شود، تا حدود زیادی ناشی از این پاسخ CTL می‌باشد (۲۴).

بررسیها نشان داده‌اند که ۶ تا ۹ هفته پس از آلودگی با HIV، پاسخهای پادتنی در برابر شماری از پادگن‌های ویروس قابل ردیابی است؛ اگر چه شواهد اندکی در تأیید اثرات سودمند پادتن‌ها در محدودکردن بیماری وجود دارد. به نظر می‌رسد که مولکول‌های ایمنی‌زای قوی HIV برای پاسخهای پادتنی، گلیکوپروتئین‌های پوششی باشند و رقّتهای بالایی از پادتن‌های ضدّ gp120 و ضد gp41 در بیشتر افراد آلوده به HIV وجود دارند. سایر پادتن‌هایی که بندرت در سرم بیماران یافت شده‌اند، شامل پادتن‌های ضد P24، نسخه‌بردار معکوس و فرآورده‌های gag و pol هستند. احتمالاً تأثیر این پادتن‌ها بر سیر بالینی عفونت HIV ناچیز است (۲۴). برنامه‌های غربالگری استاندارد HIV از روشهای ایمونوفلورسانس یا ELISA برای تشخیص پادتن‌های ضدّ HIV در سرم بیماران استفاده می‌کنند. پس از مثبت شدن آزمونها اغلب از روشهای بلات وسترن یا آزمون ایمنی پرتوی برای بررسی حضور پادتن‌های سرمی که به پروتئین‌های ویروسی اختصاصی متصل می‌شوند، استفاده می‌شود (۲۵).

راهکارهای‌های HIVدر گریز از سامانه ایمنی:

ناتوانی پاسخها ایمنی هومورال و سلولی در ریشه‌کن کردن عفونت HIV می‌تواند از عوامل متعددی ناشی باشد. مهمتر از همه این که به دلیل حذف و مهار کارکردی سلول‌های $CD8^+T$ پاسخهای ایمنی چنان آسیب می‌بینند که نمی‌توانند ویروس را از بین ببرند. علاوه بر این، HIV راهکارهای متعددی را به کار می‌برد که گریز آن را از گزند سیستم ایمنی تسهیل می‌کنند.

Archive of SID

www.SID.ir

این راهکارها که به عنوان قابلیتهای جذاب این ویروس برای گریز از سامانه ایمنی مطرح هستند مشتمل بر (۲۶): گریز پادتنی، در دسترس بودن اپی‌توپ‌های پادتنی روی مجموعه پوششی ویروس، کاهش بیان مجموعه سازگاری بافتی (MHC)، تخریب سلول‌های CD8+T یاریگر و ادغام یا آمیخته شدن هستند.

گریز پادگنی HIV:

ویژگی تعیین‌کنندهٔ لقاحی رترو ویروس‌ها و از جمله HIV، توانایی آنها برای تبدیل ژنوم RNA ایی ویروس به مولکول DNAی دو رشته است که توسط آنزیم نسخه‌بردار معکوس انجام می‌شود. این آنزیم در هنگام تجمع و گردهمایی اجزای ویروسی وارد ویریون می‌شود. فرایند نسخه‌برداری معکوس در مراحل اولیه عفونت‌زایی، پس از ورود نوکلئوپروتئین ویروس به سیتوپلاسم سلول هدف، کامل می‌شود. بیان شدن ژن‌های ویروس صرفاً بعد از کامل شدن فرایند نسخه برداری معکوس و دخول DNA پیش ویروس (پرووویروس) به کروموزوم سلول میزبان رخ می‌دهد. سازگاری بسیار زیاد در رتروویروس‌ها مزیتی است که بخشی از آن توسط آنزیم نسخه‌بردار معکوس اعطا می‌شود؛ زیرا این آنزیم تعیین کنندهٔ طیف جهش‌هایی است که در طی هر دوراز همانندسازی ویروس انجام می‌شود. علاوه بر آن، توانایی درونی آنزیم نسخه‌بردار معکوس برای برش از یک رشتهٔ DNA به رشتهٔ دیگر در هنگام نشر DNA، موجب روی دادن شمار زیادی نوترکیبی بین ژنوم‌هایی که با هم بسته بندی شده‌اند (بین RNAهای سلول و ویروس و بین نواحی متفاوت ژنوم ویروس) می‌شود (۲۷). در نهایت پیش ویروس با آمیخته شدن به درون ژنوم میزبان به یک جزء پایدار از کروموزوم سلول میزبان تبدیل می‌گردد و از این طریق ژنوم ویروس در معرض فرایندهای جهش‌زای مشابه با ژنوم میزبان قرار می‌گیرد؛ هر چند که اثر این فرایندها در برابر اثر آنزیم نسخه‌بردار معکوس بسیار جزئی است. وجود این عوامل در کنار هم موجب رخ دادن تمام انواع خطاها در خلال همانندسازی رتروویروس مشتمل بر تبدیل پورین به پورین، پیریمیدن به پیریمیدین، پورین به پریمیدین و پیریمیدین به پورین، دخول، حذف و مضاعف سازی ژنوم ویروس می‌باشد؛ برای مثال، برخی از آنزیم‌های نسخه‌بردار معکوس گرایش غیر معمول برای جایگزینی A به جای G دارند. علاوه بر آن، ماهیت توالی‌های DNA می‌تواند بشدّت موجب ایجاد برخی شکلهای خاص از خطا شود (۲۸).

میزان خطای آنزیم نسخه‌بردار معکوس در شرایط آزمایشگاهی به وسیله برخی از سیستم‌ها 5×10^{-3} خطا به ازای هر جفت باز براورد شده است. ارزیابیهای جدید میزان خطای این آنزیم را در ویروس HIV-1 برابر 10^{-4} می‌دانند (۳۰،۲۹). با توجه به این که ژنوم ویروس HIV حدود 10^{4} نوکلئوتید طول دارد، به ازای هر ژنوم در هر چرخه سلولی دست کم یک خطا رخ خواهد داد؛ به بیان دیگر، جدیدترین سلول آلوده شده نسبت به سلول پیش از خود به طور میانگین یک پیش ویروس با یک جهش متفاوت خواهد داشت. با در نظر گرفتن میلیاردها سلولی که طی یک عفونت مزمن HIV همه روزه آلوده می‌شوند، در یک فرد آلوده، روی دادن هر جهش نقطه‌ای قابل تصور در طی یک روز هزاران بار امکان‌پذیر است (۳۰).

گریز از لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs)

سلول‌های آلوده به ویروس، پپتیدهای کوتاه ویروس‌ها را پردازش کرده و سپس همراه MHC رده I بر سطح سلول ارائه می‌کنند. به دنبال آن، CTLهای میزبان که توانایی واکنش با ترکیبات ویژه‌ای از پپتید- MHC را دارند، سلول‌های آلوده شده را شناسایی و تخریب می‌کنند. از آنجا که که در فرد مبتلا و در اوایل عفونت پاسخهای CTL ایجاد می‌شود و این رخداد به صورت همزمان با پایدار شدن مرحله حادّ تکثیر ویروس صورت می‌گیرد، می‌توان چنین فرض کرد که فعالیت CTLها به انتخاب سویه‌هایی از ویروس که می‌توانند از شناسایی شدن به وسیله CTL بگریزند، منجر می‌شود. توانایی توالی‌های پپتیدی تغییر یافته در تسهیل فرایند گریز، به وسیله مطالعات انجام گرفته روی رتروویروس‌های ساده مشاهده شده است (۳۲،۳۱).

یکی از نخستین موارد فرار از CTL، پس از تزریق CTL کلون شده به یک بیمار مبتلا به HIV مشاهده شد. CTLهای تزریق شده به صورت کارآمد واکنش غالب ایمنی CTLها را تقلید کردند و سویه‌های ویروسی را که یک اپی‌توپ پپتیدی از پروتئین Nef ویروسی در آنها حذف شده بود انتخاب کردند (۳۲). یکی از مواردی که وجود فرار را با قاطعیت اثبات کرد، در بیماری مشاهده شد که واکنش غالب ایمنی CTL بسیار قوی بر ضد پروتئین Env پوششی ویروس ایجاد کرده بود؛ از آنجا که بیمار بسیار سریع (چند هفته پس از آغاز بیماری) تشخیص داده

Archive of SID

www.SID.ir

شده بود، برای Borrow و همکاران، این امکان فراهم آمد که نمونه‌های متعدد خون از بیمار گرفته و نگهداری کنند و ارتباط بین بروز واکنش‌های بشدت غالب ایمنی CTLها و ایجاد تغییرات در اپی‌توپ‌های هدف را مشاهده کنند. تجزیه و تحلیل وسیع، توالی‌های به دست آمده به وسیله فن RT- PCR در زمانهای متفاوت ثابت کرد که در پس ماند دوم اپی توپ یک جایگزینی بسرعت ایجاد و تثبیت شده است، بررسیهای آزمایشگاهی نشان‌دهندهٔ این است که این جایگزینی، اتصال پپتید به MHC را کاهش می‌دهد (۳۳).

مدرک قاطعی مبنی بر وجود فرار از CTL در ابتدا از مطالعاتی که از SIV (ویروس نقص ایمنی در میمون) به عنوان الگوی حیوانی برای بیماریزایی AIDS استفاده می‌شد به دست آمد. عفونت‌زایی تجربی بوزینه با SIV الگوی همانندسازی و بیماریزایی مشابه با آنچه که در بیماران مبتلا به HIV-1 دیده می‌شود، ایجاد کرد. این الگو مشتمل بر وجود مرحله حاد همراه با سطوح بالای ویرمی (Viremia)، کاهش ویرمی همزمان با ظهور پادتن‌ها و CTLهای ویژهٔ ویروس، مرحله طولانی بدون علامت که در نهایت به کاهش تعداد سلول‌های $CD4^+$ T منجر می‌شود، افزایش بار ویروسی و ایجاد عفونتهای فرصت‌طلب می‌باشد. یکی از امتیازات استفاده از بوزینه مبتلا به SIV، کوتاهتر بودن دوره بی‌علامت بیماری است. مزایای دیگر استفاده از SIV نسبت به مطالعه مستقیم فرار از CTL عبارتند از: معلوم بودن دقیق سویه ویروسی مورد استفاده از یک کلون بوده از نظر ژنتیکی، معلوم بودن زمان دقیق آغاز بیماری،امکان آلوده کردن چندین حیوان به صورت همزمان و موازی با یک ویروس خاص و امکان انتخاب حیوانهایی با هایلوتایپ MHC معلوم. یک مدرک مستدل مبنی بر انتخاب به نفع ویروس‌هایی که از CTL فرار می‌کنند، از مطالعه‌ای به دست آمد که در آن جنبه‌های متفاوت احتمالی به صورت کاملاً کنترل شده، رعایت شده بود: پنج میمون Rhesus مشابه با MHC معلوم، به صورت موازی و همزمان با ویروس تهیه شده از یک محلول ذخیره و با مقدار (دوز) برابر SIV آلوده شدند (۳۴). پژوهشگران روی ۵ اپی‌توپ در Nef و دو اپی توپ روی Env تمرکز کردند. در دو حیوان دیگر احتمالاً به دلیل شناسایی‌شدن تعدادی از اپی توپ‌ها بیماری با تأخیر ایجاد شد. مهمتر این که هر یک از این سه حیوان، انواع متفاوت اما همپوشان از این اپی‌توپ‌ها را شناسایی کردند که از این ویژگی به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. تعیین توالی مولکول‌ها، نشان‌دهندهٔ وجود انتخاب برای هر اپی‌توپ CTL صرفاً در آن حیوانهایی بود که استعداد ژنتیکی برای شناسایی آن اپی‌توپ ویژه را داشتند، اما در حیوانهایی که هایلوتایپ آنها مانع شناسایی اپی‌توپ می‌شد اثر انتخاب روی اپی‌توپ‌ها مشاهده نشد (۳۵).

یکی از نخستین پروتئین‌هایی که در سلول عفونی شده ساخته می‌شود پروتئین تنظیمی Tat است.در این ارتباط Allen و همکاران نشان دادند که یکی از قویترین و ابتدایی‌ترین واکنش‌های CTL بر ضدّ SIV در میمون آلوده شده، به صورت تجربی بر ضدّ این مولکول ایجاد می‌شود. مدارک معتبری مبنی بر وجود انتخاب برای فرار در یک اپی‌توپ Tat به دست آمده است که نشان می‌دهد سویه‌های فرار کننده طیّ دورهٔ حاد عفونت ایجاد و در خلال دو ماه اول بیماری تثبیت می‌شوند. در حالی که در زمان گفته شده در همان حیوان، گریز از CTLهایی که توانایی شناسایی پروتئین Gag ویروس را داشتند، مشاهده نشد. پیشنهاد شده است که برای کشته شدن کارآمد سلول‌های آلوده به ویروس به وسیلهٔ CTLها، سلول‌ها بایستی پیش از ظهور ویریون‌های جدید تخریب شوند (۳۶).

در پاسخ به این سؤال که جهش‌هایی که موجب فرار از CTL می‌شوند، در چه سطحی عمل می‌کنند آزمونهای In-vitro با سلول‌های در معرض پپتید نشان داد که در بسیاری از موارد، تغییر ایجادشده در اپی‌توپ، مانع اتصال پپتید به MHC شده یا پایداری مجموعه پپتید- MHC را کاهش می‌دهد. ساز و کارهای جایگزین، شامل شناسایی نشدن توسط گیرندهٔ سلول T، پردازش نامناسب پپتیدها و انتاگونیسم نیز گزارش شده است (۳۶،۳۵).

گریز از خنثی‌سازی با واسطهٔ پادتن:

هر چند تعیین ساز و کار دقیق مهار HIV و SIV توسط پادتن‌ها در شرایط In-vivo کار آسانی نیست، اما وجود ارتباط بین پادتن و مقاومت در برابر عفونت‌زایی این ویروس‌ها مشاهده شده است. همچنین معلوم شده است که پادتن یا سرم حاوی پادتن می‌تواند عفونت‌زایی در سلول‌های کشت داده شده را مهار کند. وجود گریز از پادتن‌های خنثی‌ساز به وسیله یک آزمون ساده شناسایی شد. در این آزمون ویروس‌ها توانستند سلول‌های

Archive of SID

www.SID.ir

محیط کشت را در حضور پادتن خنثی‌ساز یا سرم حاوی پادتن ویژه آلوده کنند (۳۷). رشد HIV-1 در حضور پادتن خنثی‌ساز G3-4، که یک اپی‌توپ خطی در قلمرو V_2 از gp120 را شناسایی می‌کند، موجب ایجاد انتخاب برای فرار سویه‌هایی شد که حاوی تغییر، تنها در یک اسید آمینه بودند. این تغییر در ساختار موجب تغییر در شناسایی ناحیه اتصال به پادتن می‌شود. به هنگام رخداد انتخاب در چندین ناحیه، به طور مثال زمانی که واکنش پادتن پلی کلونال به وجود می‌آید، تغییرات گسترده در نواحی متفاوت، در مجموعهٔ پوشش (Envelope)، ممکن است مورد انتخاب قرار گیرند (۳۸). اما آیا فرار یک راهبرد گریز از ایمنی In-vivo است؟ به صورت سنتی زمانی یک حالت را فرار می‌گویند که بین تولید یک پادتن خنثی‌کننده و ایجاد یک سویه ویروسی مقاوم به خنثی‌سازی همزمانی وجود داشته باشد. در لنتی ویروس‌های غیر پریمات‌ها مانند ویروس کم‌خونی عفونی اسب (EIAV) و ویروس نقص ایمنی گربه سانان (FIV)، شواهدی دالّ بر وجود فرار دیده شده است. فرار HIV-1 از پادتن در موش SCID- Hu نیز دیده شده است. گزارشهای بسیار زیادی از وجود پدیدهٔ فرار در بیماران مبتلا به HIV-1 وجود دارد. با این وجود، اثبات وجود علائم فرار در سطح ژنتیکی در بیمارانی که به صورت طبیعی به ایدز مبتلا شده‌اند کار آسانی نیست؛ زیرا در بسیاری از موارد، توالی دقیق ویروس اولیه ایجادکننده بیماری معلوم نیست و ممکن است مخلوطی از چندین سویه آغازگر بیماری باشند. همچنین زمان سپری شده از لحظه ایجاد عفونت، که در ارتباط با تکامل و بلوغ پادتن‌های خنثی‌ساز است. همیشه در دست نیست و سرانجام این که نتایج تجزیه و تحلیل‌ها ممکن است به دلیل استفاده از داروهای ضدّ ویروس باشد، پیچیده است. بر این اساس در این زمینه استفاده از عفونت‌زایی تجربی در حیوانات با SIV یا ویروس کیمرای نقص ایمنی انسان- میمون (SHIV) بسیار مفیدتر هستند؛ زیرا توالی سویه به دست آمده را می‌توان با توالی ویروس آغاز کننده عفونت مقایسه کرد (۳۹).

دسترسی به اپی توپ

مجموعه پوشش از HIV در سطح ویریون‌ها و سلول‌های عفونی شده بیان می‌شود به همین دلیل محتمل‌ترین هدف، برای ساز و کارهای ایمنی با واسطه پادتن است. این مجموعه شامل دو زیرواحد سطحی (su) gp120 و تراغشایی (TM) از gp41 می‌باشد (۴۰).

مجموعه پوشش ویروس HIV بدون هیچ پوششی در سطح ویریون و سلول‌های عفونی شده قرار دارد، به این دلیل نیروهای انتخابی شکل این مجموعه را به صورتی تغییر می‌دهند که میزان ایمنی‌زایی کلی آن بدون تغییر در توانایی اتصال و ورود به سلول هدف، کاهش می‌یابد. ویژگیهای فیزیکی مجموعه پوشش احتمالاً طوری طراحی شده است که به کارکردهای تکثیر و عملکرد گریز از ایمنی آسیب نرسد. راهکار همانندسازی HIV که شامل دوره‌های طولانی مدتی از تکثیر مداوم در تمام افراد مبتلاست، مستلزم ساختاری در مجموعه پوشش است که بخشی از توانایی عفونت زایی ویروس را قربانی می‌کند تا در برابر خنثی‌سازی، همانند آن چیزی که در ویروس‌های حاد دیده می‌شود، مقاومت بیشتری به دست آورد (۴۱). بیماران مبتلا به HIV و میمونهایی که به طور تجربی با SIV آلوده شده‌اند، معمولاً سطوح بالایی از پادتن‌هایی تولید می‌کنند که می‌توانند هم اپی‌توپ‌های خطی و هم اپی‌توپ‌های سه بعدی gp120 و gp41 را شناسایی کنند. این پادتن‌ها معمولاً با مونومرهای پوششی در آزمایش ELISA و با gp120 و gp41 در لکه‌گذاری وسترن بخوبی واکنش می‌دهند. با این وجود، این پادتن‌ها، مجموعه گردهمایی شده این اجزا روی ویریون یا سطح سلول‌های آلوده، واکنش بسیار کم و در حدّ صفر نشان می‌دهند. پیشرفتهای اخیر، در فهم و درک ساختار فیزیکی و ایمنی‌زای پوشش مربوط به HIV-1 به این نتیجه منجر شده است که این مجموعه به آن صورتی که در سطح سلول‌ها و ویریون‌های وجود دارد، به شناسایی توسط پادتن‌ها بسیار مقاوم هستند (۴۱). علاوه بر تغییرات پادگنی، ویژگیهای ساختاری دیگری که موجب مقاوم شدن مجموعه پوشش HIV به پادتن‌ها می‌شوند عبارتند از:

الف- تماس گذرای اپی توپ‌ها، تنها در لحظات حساس فرایند ورود ویروس

ب- پنهان شدن قلمروهای حفاظت شده در میان اولیگومرها

ج- جدا شدن قلمروهای متغیر از سطوح آشکار مجموعه

د- گلیکوزیله شدن گستردهٔ پروتئین‌های پوششی در نتیجه وجود این پدیده‌ها پادتن‌هایی که بتوانند با کارآمدی بالا، HIV و SIV را خنثی کنند نادر هستند (۴۲،۴۱).

Archive of SID

www.SID.ir

کاهش بیان مجموعه سازگاری بافتی اصلی

علاوه بر چهار ژن که تمام رتروویروس‌ها دارند (Env, Pol, Pro, Gag)، لنتی ویروس‌های پریمات‌ها چندین ژن دیگر دارند که عوامل تنظیمی Tat و Rev و فراورده‌های ژن‌های کمکی مانند V_{if} , V_{pu} , V_{pr} , V_{px} , Nef را رمزدهی می‌کنند. هر چند ژن‌های کمکی در سلول‌های T نامیرا شده برای همانندسازی ویروس لازم نیستند اما حذف اجزای متفاوت این ژن‌ها از SIV کاهش قابل توجه تکثیر و بیماریزایی ویروس را در بدن حیواناتی که به صورت تجربی آلوده شده بودند، در پی داشته است (۴۲). نقش ژن Nef، که در لنتی ویروس‌های پریمات‌ها دیده می‌شود، تولید بار ویروسی بالا و پیشرفت دادن بیماری است. Nef یک پروتئین میریستیله شده (Myristilated) کوچک ۲۷-۳۴ kDa را رمزدهی می‌کند و جزو اولین ژن‌هایی است که پس از عفونت با HIV یا SIV در سلول بیان می‌شود. این پروتئین چندکاره با چندین جزو از اجزای دخیل در مسیر علامت‌دهی سلول و ماشین توزیع اندوسیتی (Endocytic Sorting Machinery) از سلول تازه آلوده شده، واکنش می‌دهد (۴۳). در میان کارکردهای متعددی که به Nef نسبت داده شده است یکی از آنها بطور ویژه، در واکنش ایمنی ضدّ ویروسی است که کاهش بیان MHC رده I از سطح سلول‌های عفونی شده است. ژن‌هایی که امروزه به عنوان عامل‌های تأثیرگذار بر پردازش و ارائه پادگن‌ها مطرح هستند طیف وسیعی را تشکیل می‌دهند. سویه‌های خاصی از آدنوویروس، پروتئین ویژه‌ای (E3) رمزدهی می‌کنند که مانع بیان MHC رده I در سطح سلول می‌شود و پروتئین ICP47 از ویروس هرپس سیمپلکس (Herpes-Simplex Virus) حامل همراه با پردازش پادگن (TAP)،که در انتقال پپتیدها به مجموعه MHC نقش دارد، را مهار می‌کند (۴۴). امروزه می‌توانیم ژن‌های Nef از ویروس‌های HIV و SIV را به طیف ذکرشده، اضافه کنیم. نشان داده شده که Nef با پروتئین‌های MHC رده I در سطح سلول‌ها تداخل می‌کند و سلول‌های عفونی شده که سطوح بالایی از Nef داشته باشند، به تخریب محدود به MHC توسط CTLها مقاوم می‌شوند (۴۴). واضح است که اثر Nef بسیار جزئی است. برای این که CTL ویژه ویروس حداکثر مقدار کارایی را داشته باشند بایستی سلول‌های عفونی شده پیش از رهاسازی ویروس‌های جدید تخریب شوند. حتی اندکی تأخیر در تخریب سلول‌های مولد ویروس به وسیله CTL، موجب می‌شود زمان کافی برای ایجاد ویروس‌هایی با توانایی سازش بیشتر به وجود آید. Nef اگر هم نتواند CTL را کاملاً مهار کند، به طور حتم اثر خود را از طریق تأخیر در تخریب سلول آلوده خواهد گذاشت (۴۵).

تخریب سلول‌های T کمکی $CD4^+$

هدف اصلی ویروس HIV، سلول‌هایی هستند که در سطح خود پروتئین CD4 را همراه با گیرندهٔ مشابه (گیرنده‌های کموکاین‌ها مانند CCR5 یا CXCR4) بیان می‌کنند. ماکروفاژها و زیرجمعیتی از سلول‌های T که $CD4^+$ هستند جزو این سلول‌های هدف به شمار می‌روند. سلول‌های T دارای $CD4^+$، از طریق اتصال گیرندهٔ خود به پادگن عرضه شده همراه MHC II در سطح سلول‌های آلوده به عفونت، پاسخ می‌دهند. تماس با پادگن، سلول‌های T کمکی را فعال می‌کند. سپس این سلول‌ها فعالیت CTLها و سلول‌های B را از طریق رهاسازی لنفوکاین‌های گوناگون تنظیم می‌کند (۴۶). متأسفانه، سلول‌های T که $CD4^+$ بوده و فعال شده‌اند، در فرد مبتلا به ایدز، محلی ایده‌آل جهت تکثیر ویروس‌های HIV-1 هستند. هر چند تبدیل آلودگی با HIV به بیماری ایدز معمولاً چندین سال طول می‌کشد. اما کاهش واکنش سلول‌های $CD4^+$ T کمکی اختصاصی ویروس می‌تواند کفهٔ ترازو را حتی در چند هفته اول پس از آلودگی دچار کمبود فعالیت سلول‌های $CD4^+$T نماید. در این شرایط اندازه‌گیری فعالیت سلول‌های T کمکی به وسیله روشهای سنتی (Proliferative Assay) به سختی انجام می‌شود (۴۶) و اندازه‌گیری کمی سلول‌های T کمکی $CD4^+$ ویژه ویروس در بیماران، به روشهایی نیاز دارد که بتواند با حساسیت بالا و سرعت زیاد تولید سیتوکاین/ کموکاین را اندازه گیری کند (۴۶).

زمانی که یک بیمار بتازگی آلوده شده، درمانهای بسیار فعال ضدّ ویروسی (HAART) را دریافت می‌کند، فعالیت سلول‌های T کمکی $CD4^+$ به حالت عادی بر می‌گردد. اما در عفونت مزمن هر چه زمان بیشتری گذشته باشد، برگشت به حالت عادی سخت‌تر می‌شود. تخریب سلول‌های $CD4^+$ T با واسطه ویروس، در مراحل اولیه بیماری از ایجاد و هماهنگ شدن واکنش ایمنی لازم برای محو عفونت، ممانعت می‌کند. در طی دورهٔ بی‌علامت بیماری،

Archive of SID

www.SID.ir

همانندسازی ویروس نه تنها موجب تخریب سلول‌های T خاطره‌ای ویژه ویروس می‌شود، بلکه به آرامی خزانه سلولهای T دست نخورده را نیز در هنگام آغاز پاسخ ایمنی بر علیه پادگن‌ها تخلیه می‌کند. در نهایت توان سازوکارهای هومیواستاتیک (Homeostatic) برای حفظ مقدار طبیعی سلول‌های $CD4^+$ T از دست رفته و عفونتهای فرصت‌طلب ایجاد می‌شوند (۴۶).

ادغام شدن و فعال شدن دوباره (دوره کمون)

چنانچه پیشتر اشاره شد پس از انجام نسخه‌برداری معکوس، ژنوم رتروویروس‌ها تبدیل به DNAی دورشته‌ای شده و به وسیله آنزیم Integrase ویروس، به شکل غیر قابل برگشت وارد کروموزوم سلول میزبان می‌شود. در مورد HIV و SIV ساز و کاری که بتواند دوره کمون برنامه‌ریزی‌شده ایجاد کند، شناسایی نشده است، در عوض، عفونت معمولاً به تولید ویریون‌های جدید و مرگ سلول منجر می‌شود؛ اما به تازگی معلوم شده است که سلول‌های حاوی HIV در حالت کمون وجود دارد، در این سلول‌ها، ژنوم ویروس در ژنوم میزبان ادغام می شود اما پروتئین‌های ویروس بیان نمی‌شوند.این پدیده با فراوانی کم رخ می‌دهد و ویروس‌ها می‌توانند ماهها و سالها در این حالت باقی بمانند (۴۷).

برخلاف دوره کمون واقعی (مانند آنچه که در عفونت HSV دیده می‌شود)، ظهور سلول‌هایی که عفونت پنهان HIV دارند به معنی توقف تکثیر ویروس در تمام بدن بیمار مبتلا نمی‌باشد. در واقع با در نظر گرفتن این که تکثیر و جایگزینی بی‌نهایت زیاد سلول‌های $CD4^+$ T در بیماران مبتلا به HIV رخ می‌دهد، حضور سلول‌های عفونی شده‌ای که در حالت کمون قرار دارند نمی تواند توضیحی برای ایجاد عفونت پایدار در بیمار باشد. با این وجود، در صورت قطع دارو دوباره ویرمی ایجاد می‌شود.

در بیمارانی که به دلیل درمان موفق دارویی، مقدار ویروس به سطح غیر قابل ردیابی، کاهش پیدا کرده، علاوه بر کاهش بار ویروسی، پاسخ سلول‌های T یاریگر اختصاصی ویروس نیز کمتر شده است. دلیل این پدیده احتمالاً نبود طولانی مدت پادگن‌هاست. در بیمارانی که نمی‌توانند برای مدت زمان طولانی درمان HAART را تحمل کنند، واکسن درمانی، می‌توانند سامانه ایمنی بدن را برای جلوگیری از عود دوباره ویروس آماده نگه دارد (۴۸).

درمان ایدز و چشم‌انداز آینده

روشهای درمانی جدیدی ابداع شده‌اند که تولید HIV قابل ردیابی را برای چندین سال مهار می‌کنند. در بیماران تحت درمان با این روش درمانی، می‌توان تعداد ویروس‌های موجود در پلاسما با روشهای حساسی مانند PCR با استفاده از آنزیم نسخه‌بردار معکوس که ژنوم‌های ویروس را شناسایی می‌کنند، ردیابی کرد. بر اساس الگوسازی ریاضی سه مرحله کاهش در ویرمی پلاسما پیش‌بینی شده است و یک‌سری منحنی‌های کاهش برای تخمین انتشار HIV در مخازن سلولی متفاوت به کار رفته‌اند. این نوع درمان یک کاهش سریع با بیمه عمر کمتر از ۱ روز در تعداد ویروس‌های موجود در پلاسما ایجاد می‌کند. این یافته نشان می‌دهد که ویروس به وسیله سلول‌های دارای عمر کوتاه یعنی احتمالاً سلول‌های $CD4^+T$ فعال شده، تولید می‌شود. دومین مرحله کاهش در HIV پلاسمایی با نیمه عمر تقریبی دو هفته موجب می‌شود تا تعداد ویروس‌های موجود در پلاسمای بیماران دریافت‌کنندهٔ درمان دارویی به پایین‌تر از میزان قابل ردیابی برسد. این افت نشان‌دهندهٔ از دست دادن آهسته یکی از مخازن ویروس در ماکروفاژها می‌باشد. مرحله سوم کاهش بسیار آهسته در HIV پلاسمایی بر اساس الگوهای ریاضی پیش‌بینی شده است و به نظر می‌رسد که این مخزن ویروسی، سلول‌های T خاطره هستند که به طور نهفته آلوده شده‌اند. به دلیل این که سلول‌های خاطره عمر طولانی دارند حتی اگر تمام چرخه‌های جدید عفونت مهار شوند، نابود کردن این مخزن ویروسی چند دهه طول خواهد کشید (۴۸).کوشش پژوهشگران برای یافتن عواملی که بتوانند با مراحل متفاوت چرخه زندگی ویروس تداخل نمایند، به طور فزاینده در حال انجام هستند. در حال حاضر، برای درمان عفونت HIV و ایدز از سه گروه داروهای ضدّ ویروسی به صورت توأم استفاده می‌شود که مولکول‌های ویروسی را هدف قرار می‌دهند و مشابه آنها در انسان یافت نشده است. اولین گروه دارویی، آنالوگ‌های نوکلئوزیدی هستند که فعالیت نسخه‌بردار معکوس را مهار می‌کنند. زمانی که این داروها به تنهایی مصرف می‌شوند، در کاهش قابل ملاحظه میدان RNA پلاسمایی HIV برای چندین ماه تا سال مؤثر می‌باشند. این داروها معمولاً جلوی پیشرفت بیماری ایجاد شده را توسط HIV، نمی‌گیرند که دلیل عمدهٔ آن پیدایش ویروس‌هایی با شکلهای جهش یافتهٔ آنزیم

Archive of SID

www.SID.ir

نسخه‌بردار معکوس است که نسبت به داروها مقاوم هستند. بتازگی مهارکننده‌های پروتئاز ویروسی ساخته شده‌اند که مانع پردازش پروتئین‌های پیش‌ساز به پروتئین‌های کپسید و مرکزی ویروس‌های بالغ می‌شوند. وقتی که این مهارکننده‌های پروتئاز به تنهایی به کار می‌روند، ویروس‌های جهش یافته مقاوم به اثرات آنها بسرعت ظاهر می‌شوند. با وجود این، اکنون این مهارکننده‌های پروتئاز همراه با دو مهارکنندهٔ نسخه‌بردار معکوس متفاوت به کار می‌روند. این درمان سه گانه جدید که معمولاً درمان ضدّ رتروویروسی بسیار فعال (HAART) نامیده می‌شود، در بیشتر بیمارانی که به مدت بیش از ۳ سال تحت درمان قرار گرفته‌اند، به طور مؤثری موجب کاهش RNA پلاسمایی ویروس تا حدّ غیر قابل تشخیص شده است. با این حال هنوز هیچ درمانی ریشه‌کن کردن کامل ویروس را در پی ندارد و مقاومت در برابر داروها، در مدت زمان طولانی درمان، حاصل می‌شود (۴۹،۴۸).

انواع جدید داروهای ضدّ HIV که در حال کارآزماییهای بالینی هستند، شامل مهارکنندهٔ ورود ویروس و نیز مهارکننده‌های اینتگراز هستند که از ورود DNA پیش ویروس به درون DNA سلول میزبان جلوگیری می‌کنند. برای بهبود درمانهای موجود در سالهای آتی برعلیه AIDS باید بتوان راهکارهای گریز از ایمنی ویروس را مسدود کرده و یا آنها را مهار کرد. داروهای موجود فعلی، مشکلات بسیاری دارند از جمله این که نیاز به استفاده مداوم و طولانی مدت دارند، عوارض جانبی نیز داشته و در ویروس‌ها ایجاد مقاومت دارویی می‌نماید. علاوه بر آن به محض قطع دارو، سامانهٔ ایمنی از مهار تکثیر ویروس باز می‌ماند و مقدار ویروس به سطح پیش از مصرف دارو بر می‌گردد. ایجاد واکسن‌های مؤثر بر علیه HIV-1 نیز باید با هدف مسدودسازی یا مهار راهکارهای گریز از ایمنی این ویروس صورت پذیرد (۴۹،۴۸). مشکلات فراوان موجود در مسیر ایجاد واکسن بر علیه برخی سویه‌های SIV در میمون‌ها و بی اثر بودن بسیاری از واکسن‌های ایجاد شده، شواهد روشنی بر تأثیر فراوان راهبردهای گریز از ایمنی این ویروس در طراحی و ساخت داروهای مؤثر جهت درمان این بیماری به شمار می‌آیند. در حال حاضر به احتمال زیاد، اکتشافات و اطلاعات علمی در شرایطی نیست که بتوان بر مبنای آن واکسن‌های مؤثر ضدّ این بیماریها را ساخت.

درک این مطلب که چرا برخی واکسن‌ها در حیوانات کارکرد موفق دارند و این که چرا برخی از افراد می‌توانند عفونت HIV-1 را مهار کنند، پژوهشگران را به روشن بودن آینده امیدوار می‌سازد. آنچه مسلم است این که ارابه پژوهش با سرعتی چشمگیر در حال حرکت است و مجموعه شواهد علمی،ریشه‌کنی این بیماری را در آینده‌های که چندان دور نیست، نوید می‌دهد.

منابع:

1- http://www.who.int/hiv/epiupdates/en/index.html

2- http://dme.hbi.ir/ AIDS Office/1386.9.4.

3- Berger EA, Murphy PM, Farber jM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: rolesin viral entry, tropism, and disease. Annu Rev Immunol. 1999; 17: 657-700.

4- Blankson JN, Persuad D, Siliciano RF. The problem of viral reservoirs in HIV-1 infection. Annu Rev Med. 2002; 53: 557-93.

5- Buckley RH. Primary immunodeficiency disease due to defect in lymphocytes. New Eng Med. 2000; 343: 1313-24.

6- Cullen B.R.HIV-1 auxiliary proteins: making connections in the dying cell. Cell. 1998; 93: 685-92.

7- Gandhi RT, Walker BD. Immunologic control of HIV-1. Annu Rev Med. 2002; 53: 149-72.

8- Fulcher JA, Hwangbo Y, Zioni R, Nickle D, Lin X, Heath L, et al. Compartmentalization of human immunodeficiency virus type 1 between blood monocytes and $CD4^{+}$T cells during infection. J Virol. 2004; 78: 7883-93.

9- Kitchen SG, LaForge S, Patel VP, Kitchen CM, Miceli MC, Zack JA. Activation of CD8 T cells induces expression of CD4, which functions as a chemotactic receptor. Blood. 2002; 99, 207-212.

10- Potter SJ, Dwyer DE, Saksena NK. Differential cellular distribution of HIV-1 drug resistance in vivo: evidence for infection of CD8+ T cells during HAART. Virology. 2003; 305: 339-52.

Archive of SID

www.SID.ir

11- Potter SJ, Lemey P, Achaz G, Chew CB, Vandamme AM, Dwyer DE, et al. HIV-1 compartmentalization in diverse leukocyte populations during antiretroviral therapy. J Leukocyte Biol. 2004; 76: 562-70.

12- Smit TK, Brew BJ, Tourtellotte W, Morgello S, Gelman BB, Saksena NK. Independent evolution of human immunodeficiency virus (HIV) drug resistance mutations in diverse areas of the brain in HIV-infected patients, with and without dementia, on antiretroviral treatment. J. Virol. 2004; 78: 10133-148.

13- Imlach S, McBreen S, Shirafuji T, Leen C, Bell JE, Simmonds P. Activated peripheral CD8 lymphocytes express CD4 in vivo and are targets for infection by human immunodeficiency virus type 1. J Virol. 2001; 75, 11555-64.

14- Hwangbo Y, Zioni, R, Nickle, D, Lin, X, Heath L, et al. Compartmentalization of human immunodeficiency virus type 1 between blood monocytes and $CD4^+$ T cells during infection. J Virol. 2004; 78: 7883-93.

15- Balzarini, J. Targeting the glycans of gp120: a novel approach aimed at the Achilles heel of HIV. Lancet Infect Dis. 2005; 5: 726-31.

16- Botos I, Wlodawer A. Proteins that bind high-mannose sugars of the HIV envelope. Prog Biophys Mol Biol 2005; 88: 233-82.

17- Ji X, Gewurz H, Spear GT. Mannose-binding lectin (MBL) and HIV. Mol Immunol. 2005; 42: 145-152.

18- Quinones-Mateu ME, Ball SC, Arts EJ. Role of human immunodeficiency virus type 1 group O in the AIDS pandemic. AIDS Rev. 2000; 2: 190-202.

19- Pisani E, Schwartlander B, Cherney S, Winter A. Report of the global HIV/AIDS epidemic. Joint United Nations Program on AIDS, Geneva. 2000.

20- Mummidi S, Ahuja SS, Gonzalez E. 1999. Genealogy of the CCR5 locus and chemokine system gene variants associated with altered rates of HIV-1 disease progression. Nat Med. 4: 786- 93.

21- Moriuchi M, Fauci AS. GATA-1 transcription factor transactivates the promoter for CCR5, a coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 entry. Blood. 1999; 93: 1433-35.

22- Moore JP. Coreceptors: implications for HIV pathogenesis and therapy. Science. 1997; 276: 51-52.

23- Koretzky GA, Myung PS. Positive and negative regulation of T-cell activation by adaptor proteins. Nat Rev Immunol. 2001; 1: 95-107.

24- Leng, Q, Borkow G, Bentwich Z. Attenuated signaling associated with immune activation in HIV-1-infected individuals. Biochem Biophys Res Commun. 2002; 298: 464-67.

25- Oswald-Richter K, Grill SM, Leelawong M, Unutmaz D. HIV infection of primary human T cells is determined by tunable thresholds of T cell activation. Eur J Immunol. 2004; 34: 1705-14.

26- Oswald-Richter K, Grill SM, Leelawong M, Unutmaz D. HIV infection of primary human T cells is determined by tunable thresholds of T cell activation. Eur J Immunol. 2004; 34: 1705-14.

27- Turelli P, Doucas V, Craig E, Mangeat B, Klages N, Evans R, et al. Cytoplasmic recruitment of INI1 and PML on incoming HIV preintegration complexes: interference with early steps of viral replication. Mol Cell. 2001; 7: 1245-54.

28- Wu Y, Marsh JW. Selective transcription and modulation of resting T cell activity by preintegrated HIV DNA. Science. 2001; 293: 1503-1506.

29- Welkin EJ, Ronald CD. VIRAL PERSISTENCE: HIV's Strategies of Immune System Evasion. Annu Rev Med. 2002; 53: 499-518.

30- Ayyub A, Hwee L, Mirabelle D, Dagaraga Otto O. Evasion of cytotoxic T lymphocytes is a functional constraint maintaining HIV-1 Nef expreesion. Euro J Immunol. 2005; 35 (11):3221.

31- Brenchley JM, Hill BJ, Ambrozak DR, Price DA, Guenaga FJ, Casazza JP, et al. T-cell subsets that harbor human immunodeficiency virus (HIV) in vivo: implications for HIV pathogenesis. J Virol. 2004; 78: 1160-68.

32- Connor RI, Chen BK, Choe S, Landau NR. Vpr is required for efficient replication of human immunodeficiency virus type-1 in mononuclear phagocytes. Virology. 1995; 206: 935-44.

Archive of SID

www.SID.ir

33- Fackler OT, Baur AS. Live and let die: Nef functions beyond HIV replication. Immunity. 2002; 16: 493-97.

34- Giguere JF, Bounou S, Paquette JS, Madrenas J, Tremblay MJ. Insertion of host-derived costimulatory molecules CD80 (B7.1) and CD86 (B7.2) into human immunodeficiency virus type 1 affects the virus life cycle. J Virol. 2004; 78: 6222-32.

35- Greenberg ME, Iafrate AJ, Skowronski J. The SH3 domain-binding surface and an acidic motif in HIV-1 Nef regulate trafficking of class I MHC complexes. Embo J. 1998; 17: 2777-89.

36- Greenway AL, Holloway G, McPhee DA. HIV-1 Nef: a critical factor in viral-induced pathogenesis. Adv Pharmacol. 2000; 48: 299-343.

37- Leng, Q, Borkow G, Bentwich Z. Attenuated signaling associated with immune activation in HIV-1-infected individuals. Biochem Biophys Res Commun. 2002; 298: 464-67.

38- Pomerantz RJ, Horn DL. Twenty years of therapy for HIV-1 infection. Nat Med. 2003; 9; 867-73.

39- Reeves JD, Doms RW. Human immunodeficiency virus type 2. J Gen Virol. 2002; 83: 1253-65.

40- Regoes RR, Bonhoeffer S. The HIV coreceptor switch: a population dynamical perspective. Trends Microbiol. 2005; 13: 269-77.

41- Resino S, Correa R, Bellon JM, Munoz-Fernandez MA. Preserved immune system in long-term asymptomatic vertically HIV-1 infected children. Clin Exp Immunol. 2003; 132: 105-12.

42- Stevenson M. HIV-1 pathogenesis. Nat Med. 2003; 9: 853-60.

43- Swann SA, Williams M, Story CM, Bobbitt KR, Fleis R, Collins K. LHIV-1 Nef blocks transport of MHC class I molecules to the cell surface via a PI 3-kinase-dependent pathway. Virology. 2001; 282: 267-77.

44- Kelly R. Young TM. Elicitation of Immunity to HIV Type 1 Gag Is Determined by Gag Structure. AIDS Research and Human Retroviruses. 2006; 22 (1): 99.

45- Swingler S, Brichacek B, Jacque JM, Ulich C, Zhou J, Stevenson M. HIV-1 Nef intersects the macrophage CD40L signalling pathway to promote resting-cell infection. Nature. 2003; 424: 213-19.

46- Pantophlet T, Burton DR. GP120: Target for Neutralizing HIV-1 Antibodies. Annu Rev Immunol. 2006; 24: 739-69

47- Norman L. Letvin. Progress toward an hiv vaccine. Annu Rev Med. 2005; 56: 213-23.

48- Srivastava IK, Ulmer JB, Barnett SW. Neutralizing antibody responses to HIV: role in protective immunity and challenges for vaccine design. Expert Rev Vaccines. 2004; 3 (4 suppl 1): S33.

49- Andrew J. Mc Michael. HIV vaccines. Annu Rev Immunol. 2006; 24: 227- 55.

Archive of SID

www.SID.ir

Title: Molecular genetics of HIV: current status, importance and its prospective

Authors: MR. Noori Daloii[1], M. Danesh Pajooh[2], AR. Noori Daloii[3]

Abstract:

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) is caused by a lenti virus named human immunodeficiency virus (HIV).HIV was first discovered in 1981 and since then millions of people worldwide have died from the disease. In Iran thousands of people are found to be HIV+ and the number is growing up every day. The major cause of mortality among AIDS patients are opportunist infectious agents and different types of cancer due to severely deficient immune system. Advances in molecular biology within last two decades have lead to a better understanding from molecular structure and pathogenicity of HIV, which promises efficient therapeutic ways to cure the disease in near future. In present article, first we discuss molecular structure and biology of HIV, its genome, life-cycle and pathogenicity. Then we go through molecular details of immune system responses against the virus and mechanisms by which HIV suppresses immune system: like evasion from antibody, cytotoxic T lymphocytes, antibody- mediated neutralization, reduction of major histocompatiblity complex (MHC), and destruction of CD4+ helper T cells.

Key Words: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); Human immunodeficiency virus (HIV); Molecular biology; Immune system

Archive of SID

[1] Corresponding Author; Professor, Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran nooridaloii@sina.tums.ac.ir
[2] MSc. Student of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran
[3] Student of Medicine, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences. Tehran, Iran

www.SID.ir