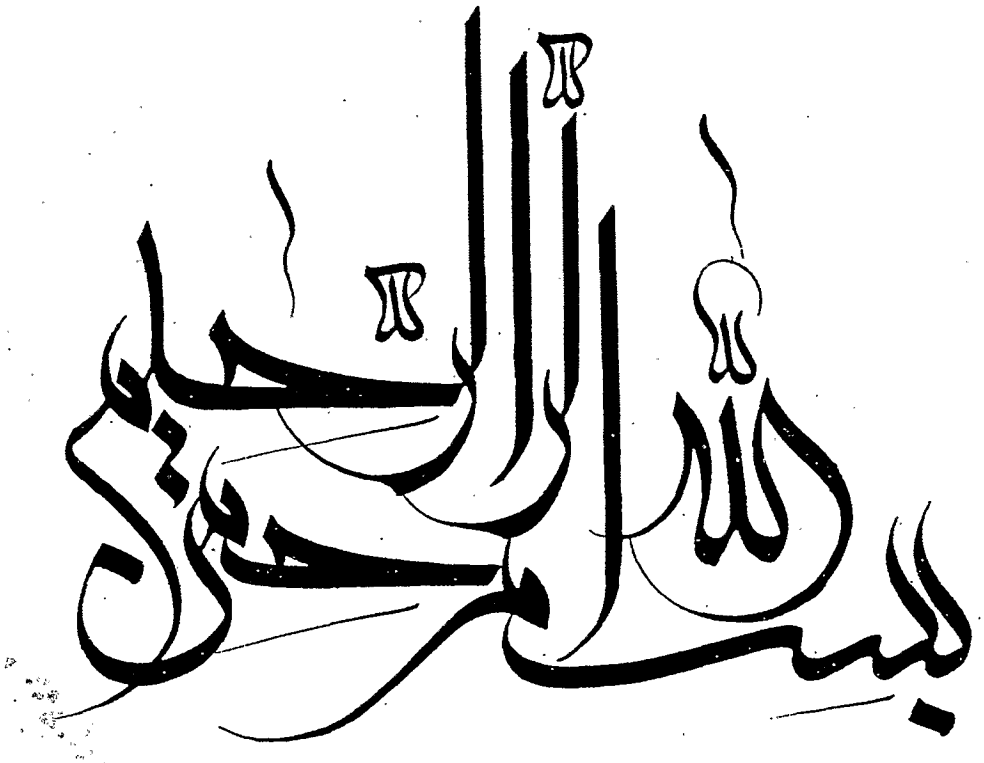

١٠٢٦٥٥

دانشگاه اصفهان
دانشکده علوم
گروه زیست شناسی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست شناسی گرایش میکروبیولوژی

خانم زهرا مرتضایی

تحت عنوان

بررسی سرولوژیک فراوانی HTLV-I و HTLV-II در اهداءکنندگان خون و ارتباط آن با تغییرات سلولهای خونی

استادان راهنما:
دکتر مجید بوذری
دکتر رسول روغنیان

پژوهشگر:
زهرا مرتضایی

۱۳۸۷ /۱۶/

دی ماه ۱۳۸۶

۱۰۲۶۰۵

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات
و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه
متعلق به دانشگاه اصفهان است.

رعایت شده است
پژوهشکده پایان نامه
تحصیلات تکمیلی دانشگاه اصفهان

دانشگاه اصفهان
دانشکده علوم
گروه زیست شناسی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست شناسی گرایش میکروبیولوژی

خانم زهرا مرتضایی

تحت عنوان

بررسی سرولوژیک فراوانی HTLV-I و HTLV-II در اهداءکنندگان خون و ارتباط آن با تغییرات سلولهای خونی

در تاریخ ۱۳۸۶/۱۰/۱۹ توسط هیأت داوران بررسی و با درجه عالی به تصویب نهایی رسید.

استادان راهنمای پایان نامه

۱- جناب آقای دکتر مجید بوذری با مرتبه علمی استادیار
۲- جناب آقای دکتر رسول روغنیان با مرتبه علمی استادیار
۳- استاد داور داخل گروه جناب آقای دکتر حمید رضا زرکش با مرتبه علمی استادیار
۴- استاد داور خارج از گروه سرکار خانم دکتر شراره مقیم با مر تبه علمی استادیار

امضاء
امضاء
امضاء
امضاء

امضای مدیر گروه

خدایا

زیستنی به من عطا کن که در لحظه مرگ،

بر بی ثمری لحظه‌ای که برای زیستن گذشته است، حسرت نخورم.

و مردنی عطا کن که بر بیهودگیش سوگوار نباشم.

بگذار تا آن را خود انتخاب کنم، اما آن‌چنان که تو دوست می‌داری.

سپاس خداوندی را که مرا شوق دانستن و توان فرا گرفتن عطا کرد و در راه رسیدن به این مقصود، همواره نگاهبانی عزیز و حامی مهربان برایم بود.

با کمال احترام، از اساتید گرانقدرم جناب آقای دکتر مجید بوذری و جناب آقای دکتر رسول روغنیان به پاس زحمات بی دریغشان در هر چه بهتر انجام شدن این تحقیق، تشکر و سپاسگذاری می‌نمایم. اساتید ارجمندی که همراه با تدریس علم و دانش، آموزگار درس زیبای نیکو زندگی کردن بودند.

از همکاری و حمایت سازمان انتقال خون اصفهان، به عنوان همکار طرح، به ویژه سرکار خانم دکتر یاوری و پرسنل پر تلاش بخش کنترل کیفی، جناب آقای معیین و جناب آقای ابراهیمی قدردانی و تشکر می‌نمایم. همچنین فرصت را غنیمت شمرده و از سازمان انتقال خون مشهد، خاص ریاست محترم این سازمان و همچنین جناب آقای دکتر شهابی و جناب آقای نوری، به خاطر همکاری و حمایت همه جانبه در پربارتر کردن این پروژه صمیمانه تشکر می‌کنم.

از اساتید محترم جناب آقای دکتر حمید زرکش، داور داخل گروه، سرکار خانم دکتر شراره مقیم، داور خارج گروه، جهت مطالعه و قبول داوری این رساله و جناب آقای دکتر شاه زمانیان، ناظر تحصیلات تکمیلی، نهایت تقدیر و تشکر را دارم.

از اساتید فرزانه گروه زیست‌شناسی به خصوص بخش میکروبیولوژی، که در طی دوره تحصیلم مرا از تعالیم ارزشمند خود، بهره مند نمودند، جناب آقای دکتر مجید بوذری، جناب آقای دکتر رسول روغنیان، جناب آقای دکتر ایرج نحوی، جناب آقای دکتر حمید زرکش، جناب آقای دکتر ناصر گلبانگ، سرکار خانم دکتر روحا کسری کرمانشاهی و سرکار خانم دکتر گیتی امتیازی کمال سپاس و قدردانی را دارم.

از دوستان و همکلاسی‌های خوبم، خانم‌ها ماندانا لک، شراره حریرچی، عاطفه علی‌پوریان و آقایان محمد مبارکی، احد مختارزاده، سامان ملکی، میلاد محکم، حنیف خداوردی و نیما شیخ بیگلو که با هم فکری‌ها و همدلی‌های خود مرا در سپری کردن این مسیر همراهی کردند، صمیمانه سپاسگذارم.

پروردگارا

به من آرامش ده

تا بپذیرم آنچه را که نمی‌توانم تغییر دهم

دلیری ده

تا تغییر دهم آنچه را که می‌توانم تغییر دهم

بینش ده

تا تفاوت این دو را بدانم

مرا فهم ده

تا متوقع نباشم دنیا و مردم آن مطابق میل رفتار کنند

تقدیم به فرشته‌های مهربان زندگیم:

پدر و مادر خوبم

که پرواز در اوج را به من آموختند.

با سپاس و قدردانی از اساتید فرزانه‌ام:

جناب آقای دکتر مجید بوذری

جناب آقای دکتر رسول روغنیان

چکیده:

HTLV-I اولین رتروویروس شناخته شده در انسان است و دررابطه با بیماری‌هایی از قبیل لوسمی سلولT بالغین (ATL)، فلج انقباضی تروپیکال (HAM/TSP)، آرتریت، عفونت‌های پوستی، التهاب بافت ریه و... می‌باشد. روش‌های انتقال ویروس شامل انتقال از مادر آلوده به نوزاد، از طریق جنسی و از طریق دریافت خون آلوده می‌باشد. در این تحقیق ازسه گروه اهداءکنندگان سالم خون ،افراد آلوده به ویروس‌های هپاتیت B و C و بیماران مبتلا به تالاسمی، به روش تصادفی۴۴۰ نمونه جمع آوری‌شدند و با استفاده از روش ELISA و Western blotمورد مطالعه قرارگرفتند. نمونه‌ها توسط کیت HTLV-I/II به روش الایزای غیرمستقیم، جهت جستجوی آنتی‌بادی علیه ویروس‌های HTLV-I/II مورد بررسی قرار گرفتند. جهت تایید نتایج مثبت و نامشخص حاصل از انجام روش الایزا از روش وسترن بلات استفاده گردید. در بین اهداءکنندگان سالم خون هیچ مورد مثبتی مشاهده نگردید. میزان شیوع موارد مثبت پادتن علیه HTLV در جمعیت بیماران تالاسمی ۳/۳٪ بدست آمد. ازآزمون Chi-Square جهت تجزیه و تحلیل آماری استفاده گردید که بر اساس آن اختلاف شیوع ویروس در دو جنس، در این گروه معنی‌دار نبود(P>۰/۰۵). در بررسی گستره‌های خونی برای شناسایی سلول‌های تغییر یافته (flower cell)، تمام نمونه‌ها منفی بودند. نتایج CBC نیز تغییر خاصی که ناشی از حضور ویروس باشند را نشان ندادند. در بررسی گروه افراد مبتلا به هپاتیت نیز تنها یک مورد(۰/۷٪) مشکوک برای این ویروس بدست آمد. با توجه به اینکه شیوع HTLV-I/II در بیماران مبتلا به تالاسمی می‌تواند به طور غیرمستقیم بازتابی از شیوع عفونت در اهداء کنندگان خون و در نهایت کل جامعه باشد، لذا انجام آزمایش‌های غربالگری در سازمان انتقال خون اصفهان توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: HTLV-I، HTLV-II، الایزا

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول کلیات

۱-۱ مقدمه..... ۱

۱-۲- تاریخچه - رتروویروس‌ها..... ۳

۱-۲-۱- تاریخچه HTLV-I..... ۵

۱-۳- ساختمان ویروس..... ۵

۱-۳-۱- محصولات ژنی HTLV..... ۷

۱-۳-۱-۱- ژن gag..... ۷

۱-۳-۱-۲- ژن پروتئاز..... ۸

۱-۳-۱-۳- ژن *POL*..... ۸

۱-۳-۱-۴- ژن *env*..... ۸

۱-۳-۱-۵ ژن *tax*..... ۹

۱-۳-۱-۶- ژن *rex*..... ۱۱

۱-۳-۱-۷- ساختمان LTR..... ۱۱

۱-۴- چرخه زندگی ویروس..... ۱۲

۱-۵- بیولوژی مولکولی وایجاد سرطان سلول‌های سفید خون..... ۱۳

۱-۶- اپیدمیولوژی..... ۱۶

۱-۶-۱- سرواپیدمیولوژی در ایران..... ۱۷

۱-۷- روش‌های انتقال ویروس..... ۱۹

۱-۸- مقدمه‌ای بربیماری‌های مرتبط با ویروس HTLV-I..... ۲۱

۱-۸-۱- پاراپازی انقباضی مناطق گرمسیر.

یا مایلوپاتی ناشی از HTLV-I (HAM/TSP)..... ۲۲

۱-۸-۱-۱- علائم HAM/TSP..... ۲۳

۱-۸-۱-۲- بیماری‌زایی HAM/TSP..... ۲۴

۱-۸-۱-۳- پیشگیری..... ۲۵

۱-۸-۱-۴- درمان..... ۲۵

عنوان | صفحه

۱-۸-۲- لنفوم سلول T (ATL) ۲۵
۱-۸-۲-۱- تظاهرات کلینیکی ATL ۲۶
۱-۸-۲-۱-۱- شکل حاد ۲۶
۱-۸-۲-۱-۲- شکل لنفوماتوز ۲۶
۱-۸-۲-۱-۳- شکل مزمن ۲۷
۱-۸-۲-۱-۴- شکل خاموش ۲۷
۱-۸-۲-۲- افزایش کلنی سلول‌های آلوده به HTLV-I ۲۸
۱-۸-۲-۳- غیرفعال سازی بیان Tax در سلول‌های ATL ۲۸
۱-۸-۲-۴- تغییرات سوماتیکی در سلول‌های ATL ۳۰
۱-۸-۲-۵- بیماری‌زائی عفونت HTLV-1 ..... ۳۱
۱-۸-۲-۶- پیشگیری ۳۳
۱-۸-۲-۷- درمان ۳۳
۱-۸-۳- دیگر بیماری‌های مرتبط با HTLV-I ۳۴
۱-۹- درمان‌های نوین ۳۴
۱-۱۰- پاسخهای ایمنی علیه HTLV ۳۵
۱-۱۰-۱- پاسخ ایمنی هومورال ۳۵
۱-۱۰-۲- پاسخ سلول‌های T_H (Tکمکی) ۳۷
۱-۱۰-۳- پاسخ سلولهای T سیتوتوکسیک (CTL) ۳۷
۱-۱۱- روشهای تشخیص HTLV ۳۸
۱-۱۱-۱- روش‌های غربالگری ۳۸
۱-۱۱-۲- روش‌های تائیدی ۳۹
۱-۱۱-۳- روش‌های افتراقی ۴۰
۱-۱۲- کلیاتی در مورد روش الایزا ۴۱
۱-۱۲-۱- مقدمه ۴۱
۱-۱۲-۲- مراحل الایزا ۴۳
۱-۱۲-۲-۱- فاز جامد ۴۳

عنوان | صفحه

۱-۱۲-۲-۱-۱- بی‌حرکت کردن آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی روی فاز جامد ۴۳
۱-۱۲-۲-۲- شستشو ۴۴
۱-۱۲-۲-۳- اتووگذاری ۴۴
۱-۱۲-۲-۴- آنتی‌بادی نشاندار شده با آنزیم و سوبسترا ۴۵
۱-۱۲-۲-۵- واکنش‌های متوقف‌کننده ۴۵
۱-۱۲-۲-۶- قرائت نتایج ۴۶
۱-۱۳- علامت‌های اختصاری در الایزا ۴۶
۱-۱۴- انواع الایزا ۴۷
۱-۱۴-۱- الایزای مستقیم ۴۷
۱-۱۴-۲- الایزای غیر مستقیم ۴۷
۱-۱۴-۳- الایزای ساندویچ ۴۸
۱-۱۴-۳-۱- ساندویچ مستقیم ۴۸
۱-۱۴-۳-۲- الایزای ساندویچ غیر مستقیم ۴۸
۱-۱۴-۴- رقابتی ۴۹
۱-۱۵- روش وسترن بلات ۴۹
۱-۱۵-۱- تعریف روش وسترن بلات ۴۹
۱-۱۵-۲- مراحل روش وسترن بلات ۵۰
۱-۱۵-۲-۱- آماده‌سازی آنتی‌ژن ۵۰
۱-۱۵-۲-۲- الکتروفورز ۵۰
۱-۱۵-۲-۳- انتقال پروتئین‌ها به غشاء ۵۱
۱-۱۵-۲-۴- مسدود کردن مکان‌های باندشونده غیراختصاصی روی غشاء ۵۱
۱-۱۵-۲-۵- اضافه کردن آنتی‌بادی ۵۱
۱-۱۵-۲-۶- شناسایی به صورت آنزیمی یا رادیواکتیوی ۵۲
اهداف تحقیق ۵۲

فصل دوم مواد و روش‌ها

۲-۱- مواد و وسایل به کاررفته در آزمایش ۵۳

۲-۲- مشخصات کیت الایزا..... ۵۴
۲-۲-۱- مشخصات محلول‌ها و مواد داخل کیت..... ۵۴
۲-۲-۱-۱- کنترل منفی..... ۵۵
۲-۲-۱-۲-کنترل مثبت ۵۵
۲-۲-۱-۳- کالیبراتور..... ۵۵
۲-۲-۱-۴- بافر شستشو..... ۵۶
۲-۲-۱-۵- آنتی‌بادی نشاندار شده با آنزیم..... ۵۶
۲-۲-۱-۶- سوبسترا/ ماده رنگ‌زا..... ۵۶
۲-۲-۱-۷- رقیق‌کننده نمونه ۵۷
۲-۲-۱-۸-رقیق‌کننده تست..... ۵۷
۲-۲-۱-۹-اسید سولفوریک..... ۵۷
۲-۳- مشخصات دستگاه الایزا ریدر..... ۵۷
۲-۴- مشخصات کیت وسترن بلات..... ۵۸
۲-۴-۱- اصول بیولوژیکی و شیمیایی روش وسترن بلات..... ۵۸
۲-۴-۲- مشخصات محلول‌ها و مواد داخل کیت..... ۵۹
۲-۴-۲-۱- نوارهای نیتروسلولز..... ۵۹
۲-۴-۲-۲- کنترل منفی..... ۵۹
۲-۴-۲-۳- کنترل مثبت I..... ۵۹
۲-۴-۲-۴- کنترل مثبت II ۵۹
۲-۴-۲-۵- بافر لیوفلیزه شده ۵۹
۲-۴-۲-۶- بافر شستشو با غلظت ۲۰ برابر..... ۶۰
۲-۴-۲-۷- آنتی‌بادی نشاندار شده با آنزیم..... ۶۰
۲-۴-۲-۸- سوبسترا..... ۶۰
۲-۴-۲-۹- پودر بلاک کننده..... ۶۰
۲-۵- مشخصات دستگاه شمارش سلول های خونی..... ۶۰
۲-۶- روش کار:..... ۶۱
۲-۶-۱- جمع آوری نمونه‌ها..... ۶۱

عنوان | صفحه

۲-۶-۲- روش انجام تست الایزا..... ۶۲

۲-۷- کنترل کیفی..... ۶۳

۲-۸- محاسبه Cut-off ۶۴

۲-۹- تفسیر نتایج حاصل از روش الایزا..... ۶۴

۲-۱۰- روش انجام تست وسترن بلات..... ۶۴

۲-۱۱- تفسیر نتایج حاصل از روش وسترن بلات..... ۶۵

۲-۱۲- شمارش گلبول‌های سفید خون به روش دستی..... ۶۶

۲-۱۲-۱ طرز تهیه محلول رقیق‌کننده مخصوص شمارش گلبول سفید(محلول مارکانو)..... ۶۶

۲-۱۲-۲-اصول آزمایش..... ۶۷

۲-۱۲-۳- روش کار(نحوه شمارش گلبول‌های سفید)..... ۶۷

۲-۱۳- تهیه و رنگ آمیزی گستره‌های خون..... ۶۸

۲-۱۳-۱- رنگ گیمسا..... ۶۸

۲-۱۳-۲- روش تهیه و رنگ آمیزی گستره‌های خون..... ۶۹

فصل سوم نتایج

۳-۱- مشخصات و اطلاعات مربوط به نمونه‌ها..... ۷۰

۳-۲- نتایج حاصل از روش الایزا در گروه اهداء کنندگان سالم خون..... ۷۰

۳-۳- نتایج حاصل از روش الایزا در گروه بیماران مبتلا به تالاسمی..... ۷۲

۳-۴- نتایج حاصل از روش الایزا در گروه افراد مبتلا به هپاتیت..... ۷۶

۳-۵- نتایج حاصل از روش وسترن بلات در بیماران مبتلا به تالاسمی ۷۸

۳-۶- نتایج حاصل از روش وسترن‌بلات در افراد مبتلا به هپاتیت..... ۸۱

۳-۷- نتایج حاصل از شمارش سلول‌های خونی در بیماران مبتلا به تالاسمی..... ۸۲

۳-۸- نتایج حاصل از بررسی گستره‌های خونی تهیه شده از افراد مبتلا به تالاسمی..... ۸۳

فصل چهارم بحث و نتیجه‌گیری

۴-۱- مقدمه..... ۸۴

۴-۲- بررسی نتایج در اهداءکنندگان سالم خون در اصفهان..... ۸۵

۴-۳- بررسی نتایج در بیماران مبتلا به تالاسمی..... ۸۸

عنوان	صفحه

۴-۴- بررسی نتایج در افراد مبتلا به هپاتیت..... ۹۱
نتیجه‌گیری کلی..... ۹۲
پیشنهادات..... ۹۳
منابع و موآخذ..... ۹۴

فهرست شکل‌ها

عنوان **صفحه**

شکل ۱-۱) ساختمان ویروس.....۶

شکل۱-۲) ساختار داخلی و خارجی ویروس.....۷

شکل۱-۳) ساختار ژنوم و پروتئین های حاصل از بیان آن در HTLV. ژنوم در بالای شکل نشان داده شده است که مکان ژن‌ها در آن مشخص است. سایز و موقعیت پروتئین‌های کد شده توسط پرووِیروس در زیر ژنوم مشاهده می‌شود. در قسمت پایین، سه mRNA اختصاصی دیده می‌شود.....۱۲

شکل۱-۴) چرخه تکثیر ویروس.....۱۳

شکل۱-۵) تصویر Flower cell در خون محیطی یک بیمار مبتلا به ATL حاد. در خون محیطی بیماران ATL، سلول‌های سرطانی به همراه هسته چند لوبی مشاهده می‌شود.....۲۷

شکل۱-۶) مسیر طبیعی عفونت HTLV-I برای شروع ATL. . سلول‌های آلوده به HTLV-I برای انتقال ویروس لازم می‌باشند. بعد از عفونت، HTLV-I باعث تکثیر سلول‌های آلوده می‌شود که این کار به واسطه اعمال پلیوتروپیک Tax صورت می‌پذیرد. بیان Tax توسط محصولات فرعی ژنوم ویروسی مانند Rex، P30 و HBZ مهار می‌شود. درطول دوره‌ی نهفتگی تجمع تغییرات در ژنوم میزبان،منجربه شروع ATL می‌شود.....۲۹

شکل ۱-۷) در بیمار مبتلا به ATL که دچار افزایش کلسیم خون شده است، استئوکلاست ها در استخوان افزایش می‌یابد. فلش‌ها گویای این مطلب هستند.....۳۲

شکل ۳-۱) نمودار توزیع سنی در رده‌های سنی متفاوت در اهدا کنندگان خون.....۷۱

شکل ۳-۲) نمودار کیکی مربوط به عدم فراوانی پادتن‌های ضد HTLV-I/II در اهداءکنندگان خون.....۷۲

شکل ۳-۳) نمودار مربوط به استفاده از خون شسته شده یا شسته نشده ۷۳

شکل ۳-۴) نمودار جنس و فراوانی پادتن‌های ضد HTLV-I/II در بیماران مبتلا به تالاسمی.....۷۴

شکل ۳-۵) نمودار مربوط به میزان فراوانی پادتن‌های ضد HTLV-I/II درردەهای سنی مختلف در بیماران مبتلا به تالاسمی.....۷۵

شکل ۳-۶) نمودار کیکی مربوط به فراوانی پادتن‌های ضد ویروس HTLV-I/II در بیماران مبتلا به تالاسمی.....۷۶

شکل ۳-۷) فراوانی پادتن‌های ضد ویروس HTLV-I/IIدر رده‌های سنی مختلف در افراد مبتلا به هپاتیت.....۷۷

شکل ۳-۸) نمودار کیکی مربوط به فراوانی جنسیت در افراد مبتلا به هپاتیت.....۷۷

عنوان **صفحه**

شکل ۳-۹) نمودار فراوانی پادتن علیه ویروس در رده‌های سنی مختلف در بیماران مبتلا به تالاسمی.....۷۸
شکل۳-۱۰) نمودار فراوانی ویروس بر اساس جنسیت در بیماران مبتلا به تالاسمی.....۷۷
شکل ۳-۱۱) نمودار فراوانی آنتی‌بادی علیه HTLV-I/II دربیماران مبتلا به تالاسمی.....۷۹
شکل ۳-۱۲) نتایج حاصل از روش وسترن‌بلات در بیماران مبتلا به تالاسمی(نوار ۱مربوط به کنترل منفی و نوارهای ۲و۳ به ترتیب کنترل‌های مثبت در HTLV-I وHTLV-II را نشان می‌دهند. سایر نوارها متعلق به نمونه‌های مورد آزمایش می‌باشند. اگر هیچ واکنشی با پروتئین‌های اختصاصی HTLV صورت نگرفته نباشد نمونه منفی است (هیچ باندی مشاهده نمی‌شود). واکنش با پروتئین GAG (P_{19}همراه یا بدون P_{24})و با دو پروتئین ENV (GD_{21}و rgp46-I) نشاندهنده‌ی HTLV-I مثبت است. واکنش با پروتئین GAG (P_{24}همراه یا بدونP_{19})و با دو پروتئینENV (GD_{21}و rgp46-II) بیانگر HTLV-II مثبت می‌باشد.....۷۸
شکل ۳-۱۳) نتایج روش وسترن‌بلات را در گروه افراد مبتلا به هپاتیت.....۷۹

فهرست جدول‌ها

عنوان **صفحه**

جدول ۱-۱) بیان پروموتورهایی که به وسیله Tax تحت تاثیر قرار گرفته است..... ۹
جدول ۲-۱) مقادیر مورد انتظار جذب نوری بلانک، کنترل‌ها و کالیبریتور..... ۶۳
جدول۲-۲) تفسیر نتایج حاصل از روش الایزا..... ۶۴
جدول ۲-۳) تفسیر نتایج حاصل از روش وسترن بلات..... ۶۶
جدول ۳-۱) فراوانی جنسیت در افراد اهداکننده..... ۷۱
جدول ۳-۲) فراوانی سن در افراد اهداکننده..... ۷۱
جدول۳-۳) جنس و فراوانی پادتن‌های ضد HTLV-I/II در بیماران مبتلا به تالاسمی..... ۷۳
جدول ۳-۴) سن و فراوانی پادتن‌های ضد HTLV-I/II در بیماران مبتلا به تالاسمی..... ۷۴
جدول ۳-۵) فراوانی پادتن‌های ضد HTLV-I/II در بیماران تالاسمی..... ۷۵
جدول ۳-۶) فراوانی پادتن‌های ضد ویروس در افراد مبتلا هپاتیت..... ۷۶
جدول ۳-۷) میانگین حاصل از نتایج CBC در افراد مبتلا به تالاسمی..... ۸۲

فصل اول

کلیات

۱-۱- مقدمه

HTLV-1[1] اولین ویروس شناخته شده‌ی سرطان‌زای انسانی است(۵۰، ۵۱، ۱۱۸). این ویروس علاوه بر ایجاد یک سرطان بسیار کشنده و مقاوم به شیمی درمانی به نام ATL[2] به صورت مستقیم و یا غیر مستقیم در ارتباط با بیماری‌های دیگر می‌باشد که از آن جمله می‌توان به مایلوپاتی وابسته به HTLV-I/ فلج انقباضی تروپیکال (HAM/TSP)[3] ، یووئیت[4]، خشکی مزمن قرنیه و بافت ملتحمه چشم[5] ، عفونت های پوستی[6]، آرتریت[7]،التهاب بافت ریه[8]، سرطان اعضای دیگر و ... اشاره کرد(۲۹، ۳۷، ۶۶، ۹۸، ۱۳۲، ۱۳۹).

---

[1] Human T-lymphotropic virus type I
[2] Adult T-cell leukemia/lymphoma
[3] HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis
[4] Uveitis
[5] Keratoconjunctivitis sicca
[6] Infectious dermatitis
[7] Arthritis
[8] Pulmonary lymphocytic alveolitis

HTLV-II[1]نیز ویروس دیگری از خانواده رتروویروس‌های نوع C است که از نظر ژنومی و هم‌چنین تشابهات ساختمان با HTLV-I همولوژی دارد. این ویروس ارتباط آشکاری با هیچ بیماری ندارد. اما در رابطه با چند موردHAM/TSP که از بیماری‌های عصبی هستند، دیده شده است(۱۲۳، ۱۴۹).

HTLV-III[2] وHTLV-IV[3]، این دو ویروس در سال ۲۰۰۵در روستایی از کامرون کشف شدند که ظاهرا از میمون‌ها، از طریق گاز گرفتن و خراش به شکارچیان انتقال پیدا کرده‌اند(۱۴۹).

HTLV-III، بسیار شبیه به STLV-III[4] است. اما HTLV-IV شبیه هیچ یک از ویروس‌های شناخته شده نیست. هنوز هم معلوم نشده است که این ویروس‌ها از چه طریقی در میان انسان‌ها منتقل می‌شوند و آیا ویروس می‌تواند باعث بیماری شود یا نه (۱۴۹) ؟

بیشتر مطالعات بر روی II و HTLV-I و به خصوص HTLV-I صورت گرفته است. انتقال این دو ویروس از طریق تماس جنسی، شیر مادران آلوده و انتقال خون صورت می‌گیرد(۱۴، ۳۷، ، ۵۴، ۶۱).

با توجه به این که آلودگی به HTLV-I/II یکی از عوارض مهم انتقال خون بوده و همچنین یکی از راه‌های اصلی انتشار ویروس انتقال خون است. غربال کردن خون‌های اهدائی در مناطق آلوده اهمیت بسیار داشته و می تواند از انتشار ویروس جلوگیری کند. امروزه در بسیاری از کشورهای جهان مانند کانادا، آمریکا، فرانسه، ژاپن و نیز در شمال شرقی ایران (استان خراسان)آزمایش غربالگری[5] جهت تشخیص موارد آلوده بهHTLV-I/II به صورت روزمره انجام شده و با جداسازی خون‌های آلوده از گسترش عفونت جلوگیری می‌شود(۶، ۱۰، ۳۰، ۳۸، ۷۷، ۱۲۲، ۱۲۳).

طبیعی است افرادی که بصورت مکرر نیاز به دریافت خون دارند (مانند بیماران مبتلا به تالاسمی) و یا کسانی که چند شریک جنسی[6] دارند، گروه های پر خطر[7] بوده و شیوع آلودگی در آن‌ها بسیار بالاتر از جامعه اهداکنندگان می‌باشد(۹،۱،۲۷،۷۹،۹۸،۹۹).

---

[1] Human T-lymphotropic virus type II
[2] Human T-lymphotropic virus type III
[3] Human T-lymphotropic virus type IV
[4] Simian T-lymphotropic virus type III
[5] Screening
[6] Multi parteners
[7] High risk

با توجه به نکات ذکر شده بخصوص راه‌های انتقال و تنوع در بیماری‌های حاصل از انتقال ویروس، بررسی نمونه‌های اهدایی در انتقال خون از نظر وجود عفونت به HTLV-I/II اهمیت بسزایی دارد که در صورت بالا بودن میزان عفونت، انجام آزمایش غربالگری ضروری به نظر می‌رسد. از آن گذشته می‌توان راه‌های دیگر انتشار عفونت مانند مادران شیرده و مردان در شرف ازدواج را در آینده کنترل نمود. حتی در صورت کم بودن نسبت عفونت نیز انجام آزمایش غربالگری جهت جلوگیری از انتشار آلودگی ضروری به نظر می‌رسد. لازم به یادآوری است که به علت طریقه مشابه انتقال، نقش در بیماری‌زایی و تشابه بسیار زیاد ژنتیکی بین HTLV-I وHTLV-II اغلب در آزمایشگاه‌های غربالگری از یک کیت تشخیصی جهت تشخیص توام هر دو ویروس استفاده می‌شود که معمولی‌ترین روش مورد استفاده نیزتست ELISA[1] بوده و حساسیت[2] واختصاصیت[3] این روش بسیار بالا است(۸۵).

۱-۲- تاریخچه رتروویروس‌ها

رترو ویروس ها درسال های اخیر، توجه زیادی را به خود جلب کرده اند، اما با این حال تاریخچه طولانی دارند. شروع مطالعه رتروویروس‌ها به سال ۱۹۱۱ بر می‌گردد. زمانی که Peyton Rous تومور جامد را توسط پیوند بافت به جوجه ها منتقل کرد و توانست عامل عفونی را جدا کند. این کشف توسط سایرین بوسیله آزمایش‌های زیادی که با رترو ویروس‌های تومورزایی که از جانوران دیگر مثل موش، گربه، و سایر حیوانات جدا شدند، دنبال گردید. به علاوه اینکه، خصوصیات ساختاری این ویروس ها نیز مورد بحث بود(۱۲۳).

در دهه ۱۹۶۰، Howard Temin دریافت که ژنوم رتروویروس‌ها ترکیبی از RNA است ومشاهده کرد که همانند سازی توسط اکتینو مایسینD متوقف می‌شود. اکتینو مایسینD سنتز DNA را متوقف می‌کند ، بنابر این او فرضیه نسخه برداری معکوس[4] را پیشنهاد نمود و در سال ۱۹۷۵ به همراه Baltimore برنده جایزه نوبل شدند. بنابر این کشف آنزیم نسخه برداری معکوس، نه تنها این باور را در ذهن بوجود آورد که ویروس‌های تومورزای RAN ای وجود دارند بلکه برای محققین وسیله‌ای را جهت تحقیق بیشتر فراهم نمود(۱۲۴). در سال

[1] Enzyme Linked Immunosorbent Assay
[2] Sensitivity
[3] Specificity
[4] Reverse Transcriptase