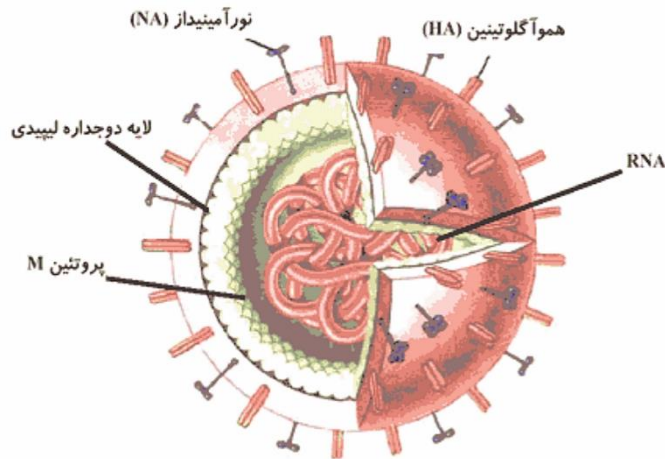


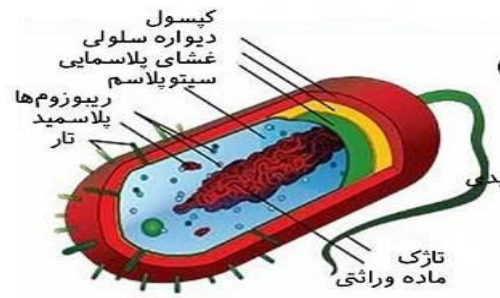
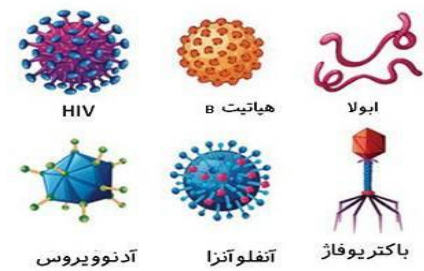
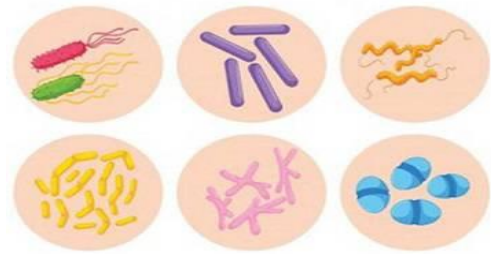
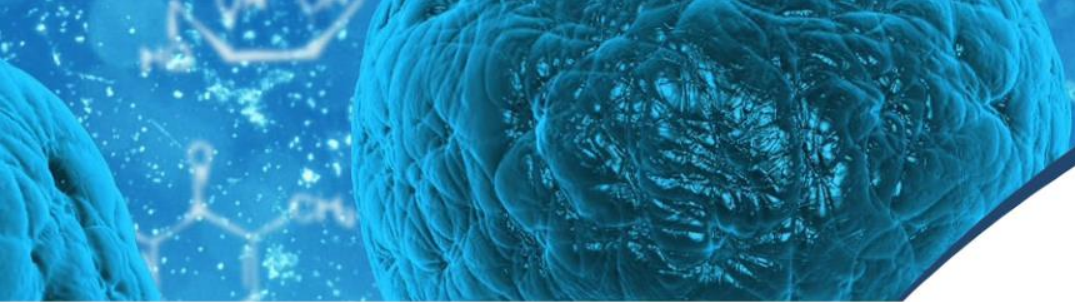
**Influenza virus**

## معرفی

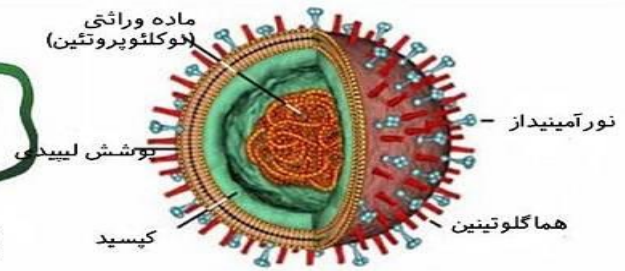
بیماری های تنفسی مسئول بیش از نیمی از بیماری های حادی هستند که سالانه در جهان رخ می دهند . ارتومیکسوویریده {ویروس های آنفلوانزا} علل مهم موارد ابتلا به بیماری های تنفسی و مرگ و میر ناشی از بیماری های تنفسی محسوب می شود.

قابلیت جهش زایی و فراوانی بالای نو ترکیبی ژنتیکی و تغییرات آنتی ژنی ایجاد شده در گلیکوپروتئین های سطحی ویروسی باعث شده تلاش ها جهت کنترل این خانواده از ویروس بی ثمر شود .





باکتری



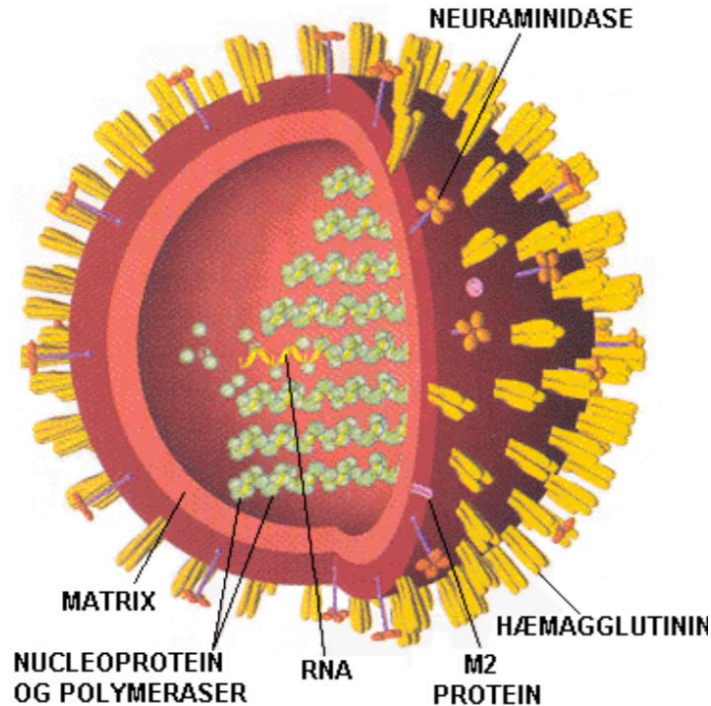
ویروس (آنفلوآنزا)



## انواع آنفلوانزا

۳ تیپ ایمونولوژیک از ویروس آنفلوانزا یعنی تیپ های A و B و C شناخته شده است .  
آنفلوانزای تیپ A از نظر آنتی ژنی بسیار متغیر بوده و مسئول بسیاری از موارد اپیدمی می باشد و کمتر از آنفلوانزای تیپ B رخ می دهد . ویروس آنفلوانزای تیپ B نیز ممکن است تغییرات آنتی ژنی از خود نشان دهد و گاهی سبب بروز اپیدمی شود. ویروس های تیپ C از نظر آنتی ژنی پایدار می باشند .

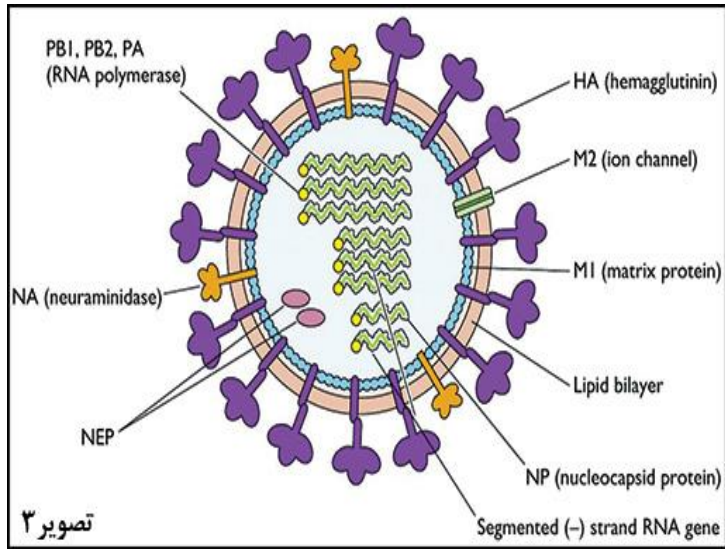
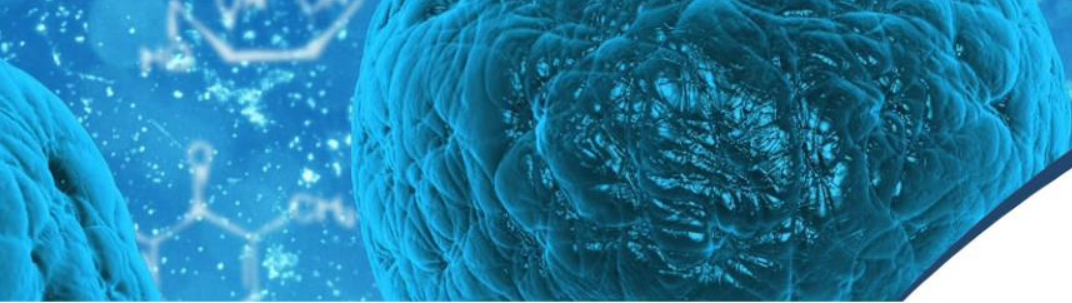
## ساختمان و ترکیب



ذرات ویروس آنفلوانزا معمولاً مارپیچی بوده و حدود ۱۰۰ نانومتر قطر دارند. اگرچه ویریون‌ها ممکن است تنوع زیادی از خود داشته باشند

ژنوم ویروس‌های تیپ A و B واجد ۸ قطعه زنجیره منفرد RNA تک رشته‌ای با سنس منفی و ویروس‌های تیپ C حاوی ۷ قطعه زنجیره منفرد RNA با سنس‌های منفی و فاقد ژن نورآمینداز هستند.

| شماره <sup>۱</sup> | اندازه (تعداد نوکلئوتیدها) | نام             | وزن مولکولی پیش بینی شده <sup>۲</sup> | تعداد تقریبی مولکولها در هر ویریون | عملکرد   |
|--------------------|----------------------------|-----------------|---------------------------------------|------------------------------------|--|
| ۱                  | ۲۳۴۱                       | PB2             | ۸۵۷۰۰                                 | ۳۰-۶۰                              | اجزاء ترانس کریبتاز RNA  |
| ۲                  | ۲۳۴۱                       | PB1             | ۸۶۵۰۰                                 |                                    |  |
| ۳                  | ۲۲۳۳                       | PA              | ۸۴۲۰۰                                 |                                    |  |
| ۴                  | ۱۷۷۸                       | HA              | ۶۱۵۰۰                                 | ۵۰۰                                | هماگلوئینین، تریمر بوده و گلیکوپروتئین آنولوپدار که اتصال ویروس به سلول را تعدیل می نماید. از طریق برش فعال می شود و ادغام در pH اسیدی صورت می گیرد. |
| ۵                  | ۱۵۶۵                       | NP              | ۵۶۱۰۰                                 | ۱۰۰۰                               | در ارتباط با RNA و پروتئین های پلی مرآز ساختمان ماریچی، نوکلئوکسید   |
| ۶                  | ۱۴۱۳                       | NA              | ۵۰,۰۰۰                                | ۱۰۰                                | نورآمینیداز، تترامر بوده و گلیکوپروتئین آنولوپدار و دارای فعالیت آنزیمی می باشد.   |
| ۷                  | ۱۰۲۷                       | M1              | ۲۷۸۰۰                                 | ۳۰۰۰                               | پروتئین ماتریکس، جزء عمده ویریون است، در زیر آنولوپ قرار می گیرد، در تجمع ذرات ویروسی دخالت می کند و با ریبونوکلئوپروتئین ها و NS2 برهم کنش دارد.    |
|                    |                            | M2              | ۱۱,۰۰۰                                | ۲۰-۶۰                              | پروتئین غشایی اینتگرال، کانال یونی است و برای پوشش برداری ویروس ضروری است، از mRNA های برش خورده (Spliced) به دست می آید.                            |
| ۸                  | ۸۹۰                        | NS <sub>1</sub> | ۲۶۸۰۰                                 | صفر                                | غیرساختاری؛ فروانی بالا؛ ممانعت از ویرایش Pre-mRNA؛ کاهش پاسخ اینترفرون  |
|                    |                            | NS <sub>2</sub> | ۱۴۲۰۰                                 | ۱۳۰-۲۰۰                            | بخش کوچکی از ویریون، خروج هسته ای RNP ویروسی؛ از ویرایش mRNA تشکیل شده   |



یک پوشش لیپیدی که از سلول مشتق شده است ذره ویروسی را احاطه می کند . دو گلیکوپروتئین کد شده توسط ویروس یعنی هماگلوتینین و نوروآمینیداز به داخل پوشش گنجانده شده و به صورت برجستگی هایی به طول ۱۰ نانومتر در سطح ذره ویروسی قرار می گیرند .

هماگلوتینین حدود ۲۵ درصد پروتئین ویروسی و نوروآمینیداز حدود ۵ درصد آن را تشکیل می دهند .



## نو ترکیبی ژنتیکی

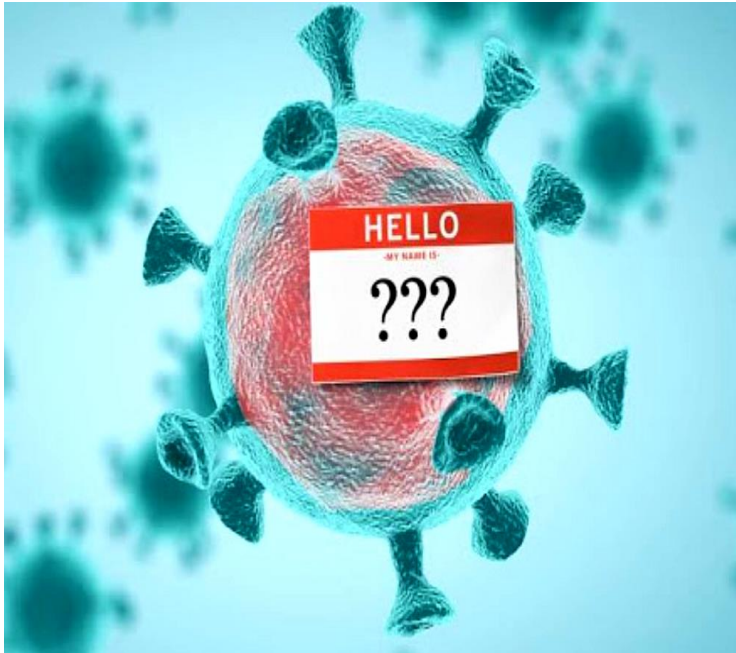
به دلیل ماهیت قطعه قطعه ژنوم ، زمانی که یک سلول با دو ویروس مختلف از یک تیپ مشخص آلوده شود مخلوطی از قطعات ژنی والدین ممکن است به داخل ویریون های جدید گرد هم آیند . این پدیده نو ترکیبی ژنتیکی نامیده می شود .


ویروس های آنفلوانزا در شرایط آزمایشگاهی نسبتا پایدار می باشند و ممکن است بتوان آن ها را برای هفته ها در آزمایشگاه در دمای ۰ تا ۴ درجه سانتیگراد نگهداری کرد



## طبقه بندی و نامگذاری

جنس آنفلوآنزای A شامل سوش های انسانی و حیوانی آنفلوآنزای تیپ A بوده و آنفلوآنزای B شامل سوش های انسانی تیپ B می باشد . جنس آنفلوآنزای ویروس C شامل آنفلوآنزای ویروس تیپ C انسانی و خوکی می باشد جهت تقسیم بندی ویروس های آنفلوآنزا به تیپ های A، B، و C از تفاوت های آنتی ژنی دو پروتئین ساختمان داخلی، نوکلئوکپسید و پروتئین های ماتریکس استفاده می شود .



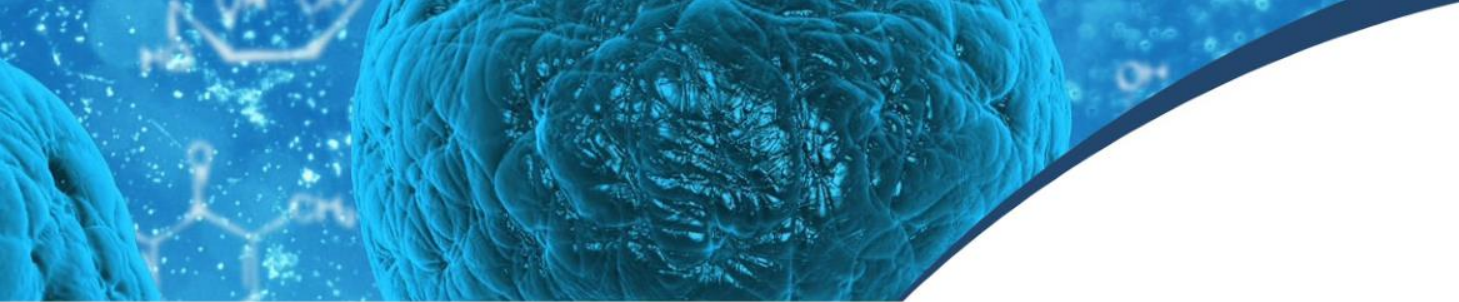


سیستم نامگذاری استاندارد شامل موارد زیر می باشد :

تیپ ، میزبان اصلی ، منشا جغرافیایی ، شماره سوش و سال  
جداسازی ویروس

تغییرات عمده و خفیف آنتی ژنی :

ویروس های آنفلوآنزایی که به لحاظ آنتی ژنی تغییر یافته اند یک  
مزیت ویژه نسبت به ویروس های پیشین خود دارند یعنی در  
حضور آنتی بادی های تولید شده بر علیه سوش های اولیه ویروس  
پایدار می باشند

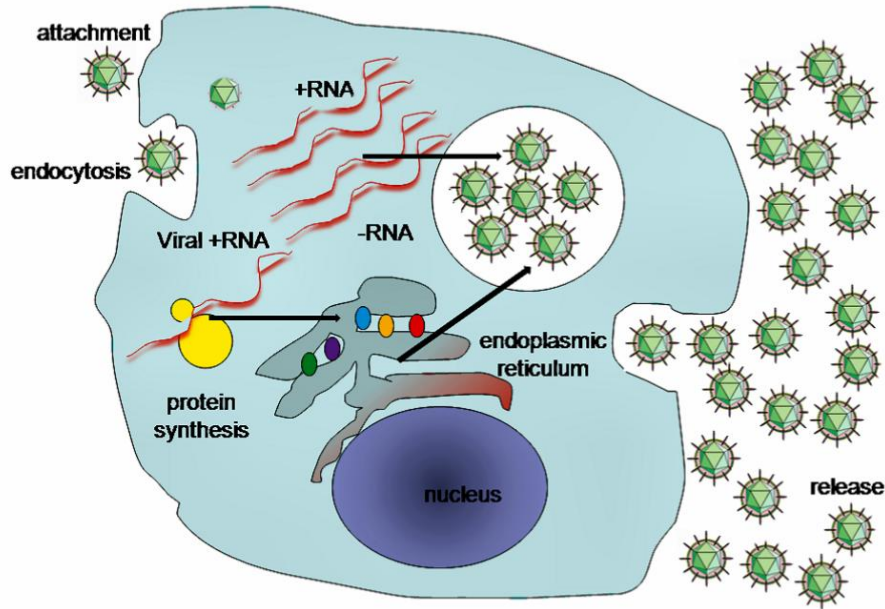


دو آنتی ژن سطحی ویروس آنفلوانزا به طور مستقل از یکدیگر دچار تغییرات آنتی ژنی می شوند . تغییرات خفیف آنتی ژنی در HA و NA را antigenic drift و تغییرات عمده آنتی ژنی در HA و NA را antigenic shift می گویند .

Antigenic drift به علت تجمع جهش های نقطه ای در ژن می باشد

Antigenic shift ناشی از نو ترکیبی ژنتیکی بین ویروس های آنفلوانزای انسانی، خوکی و پرندگان است .

## تکثیر ویروس انفلوانزا :



چرخه تکثیر به سرعت پیش می رود و حدود ۳ ساعت پس از آلوده شدن سلول میزبان، سنتز پروتئین های سلولی متوقف می شود که موجب ترجمه انتخابی mRNA های ویروسی می شود .



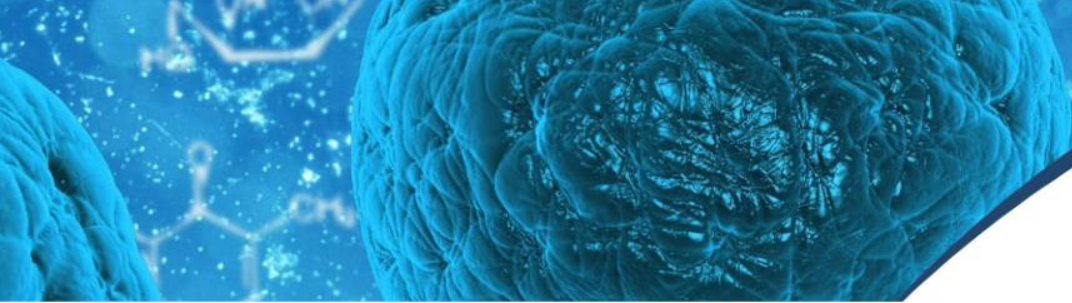
تکثیر ویروس شامل مراحل زیر است :

۱. اتصال ، نفوذ و پوشش برداری ویروس

۲. رونویسی و ترجمه

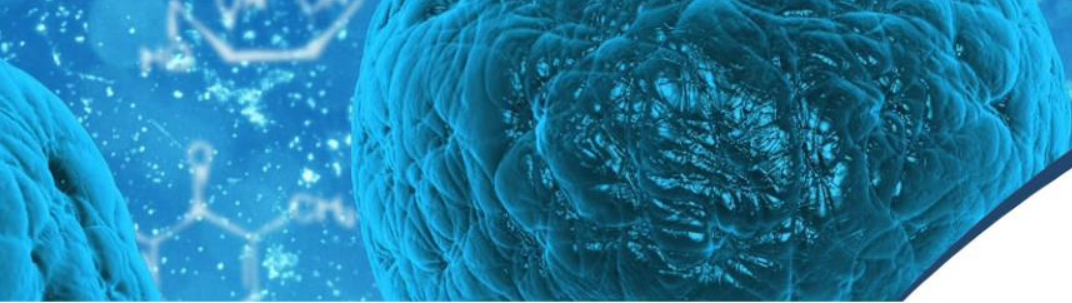
۳. همانند سازی RNA ویروسی

۴. بلوغ ذرات ویروس



۱. اتصال ، نفوذ و پوشش برداری ویروس :

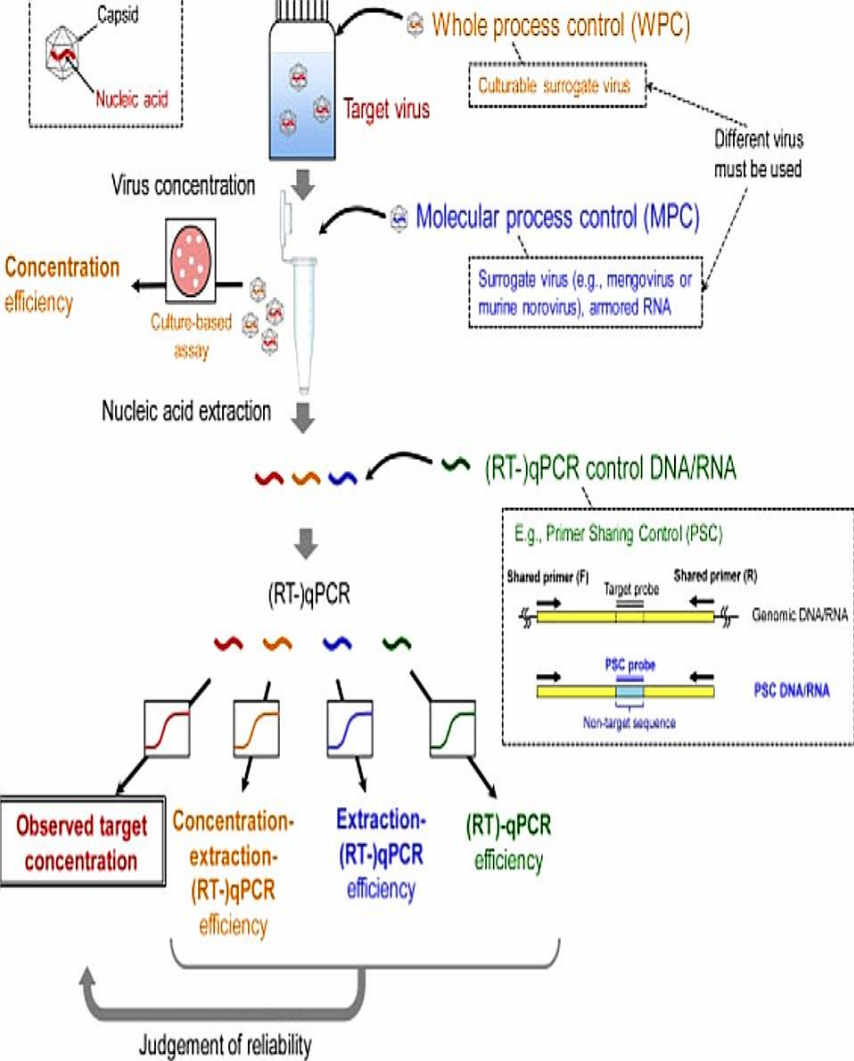
ویروس از طریق لیگاند خود واقع در سر گویچه بزرگ مولکول HA به اسید سیالیک سطح سلول می چسبد . ذرات ویروسی سپس از طریق یک فرایند اندوسیتوز وابسته به گیرنده به داخل اندوزوم وارد می شود . مرحله بعدی شامل ادغام پوشش ویروسی و غشا سلول می باشد که آغارگر مرحله انولوپ برداری است



## ۲. رونویسی و ترجمه :

مکانیسم رونویسی در ویروس انفلوانزا به طور قابل توجهی با دیگر ویروس های RNA دار متفاوت می باشد زیرا عملکرد های سلولی در فرایند رونویسی به شدت دخالت می کنند. رونویسی در هسته سلول رخ می دهد. mRNA های ویروسی از نوکلئوکپسید های ویروسی ایجاد می شوند

پلی مرز کد شده شامل مجموعه ای سه پروتئین می باشد

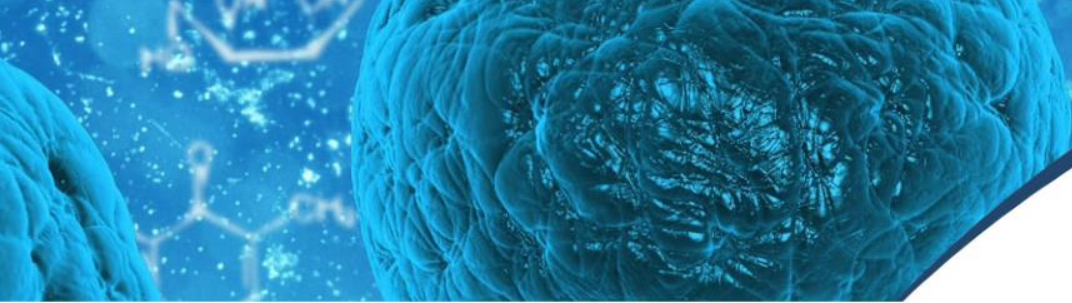


### ۳. همانند سازی RNA ویروسی :

همانند سازی ژنوم ویروس به کمک پلی مرز کد شده ویروسی که در رونویسی نیز عمل می کنند صورت می گیرد .

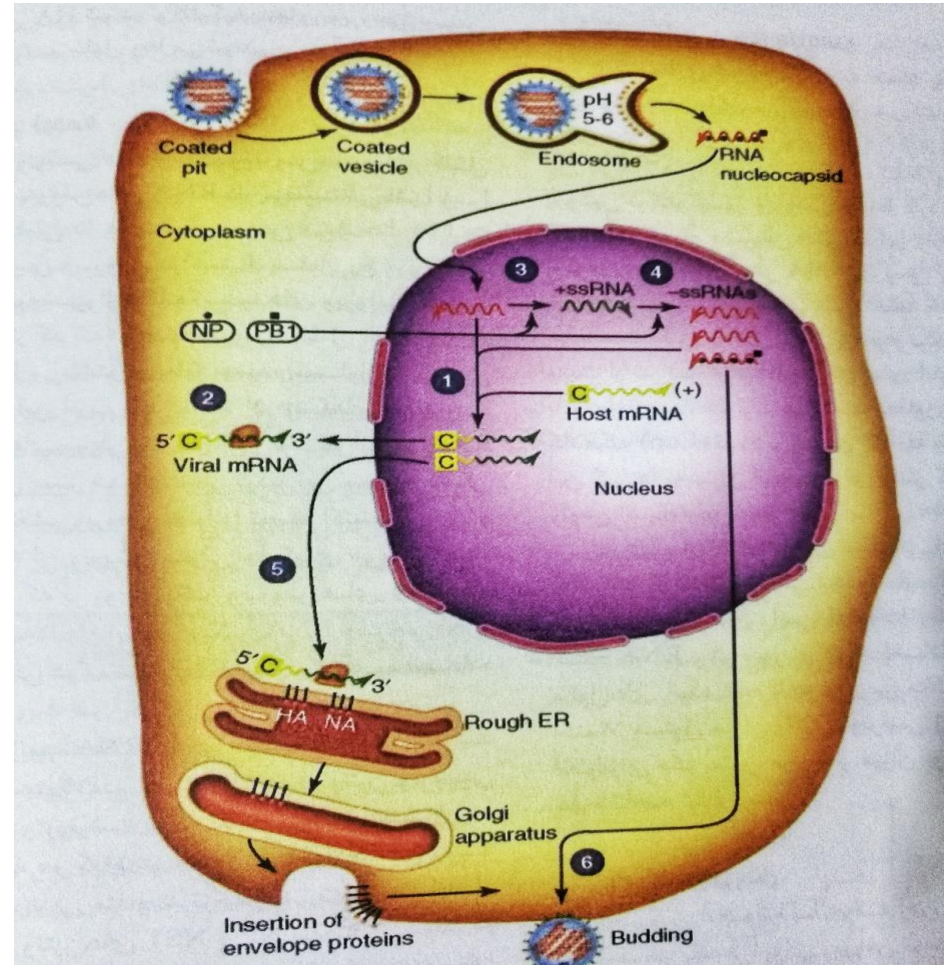
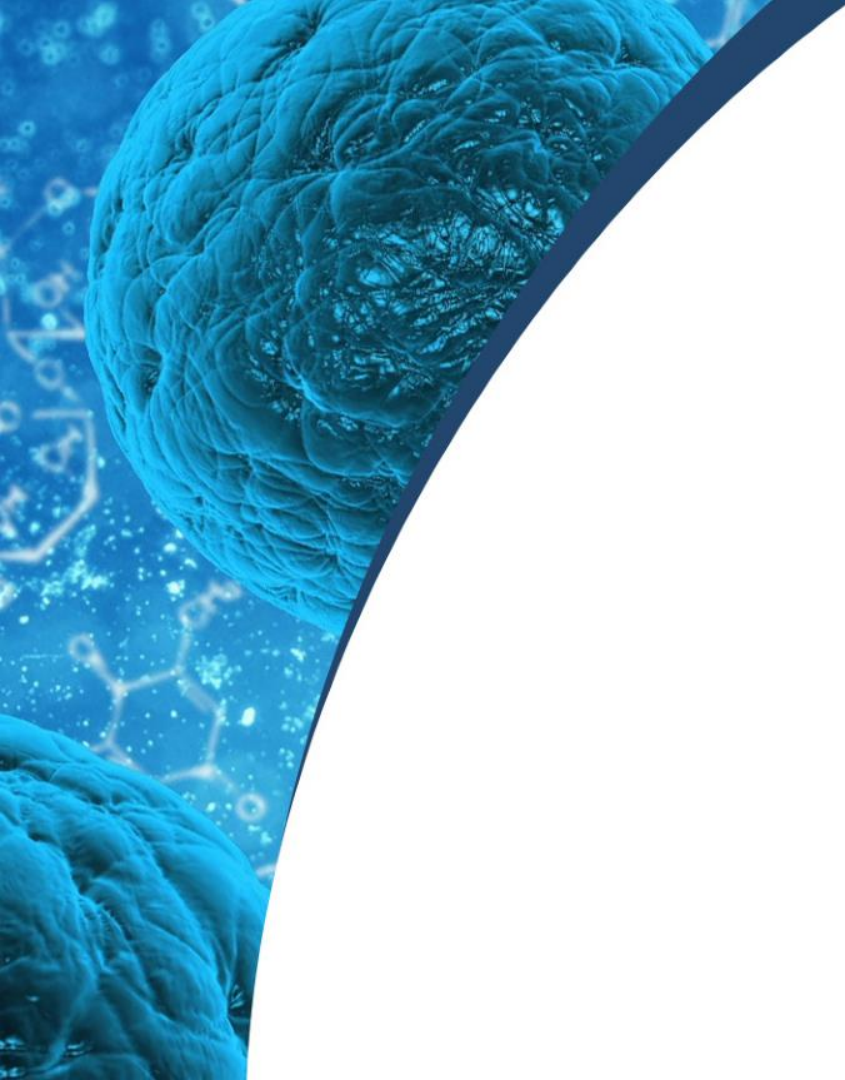
مانند تمام ویروس های دارای زنجیره منفی RNA ، الگو هایی که برای سنتز RNA ویروسی به کار میروند توسط نوکلئوپروتئین ها پوشیده می شود و فقط mRNA ها آزاد می باشند .





#### ۴. بلوغ ذرات ویروس :

ویروس آنفلوانزا با جوانه زدن از سطح سلول بالغ می شود . هر یک از اجزای ویروس توسط روش های مختلف به محل جوانه زدن می رسند . نوکلئوکپسید در هسته سلول تجمع یافته و سپس به سطح سلول منتقل می شود . پروتئین M1 به عنوان یک پل عمل می کند و نوکلئوکپسید ها را به انتهای سیتوپلاسمی گلیکو پروتئین ها متصل می کند

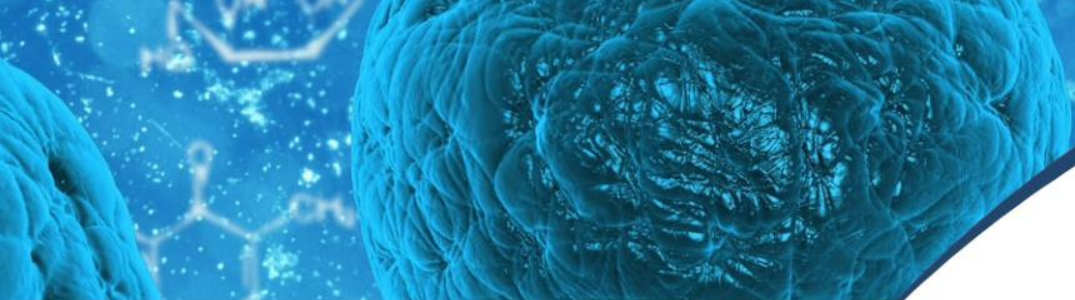




## بیماری زایی و پاتولوژی

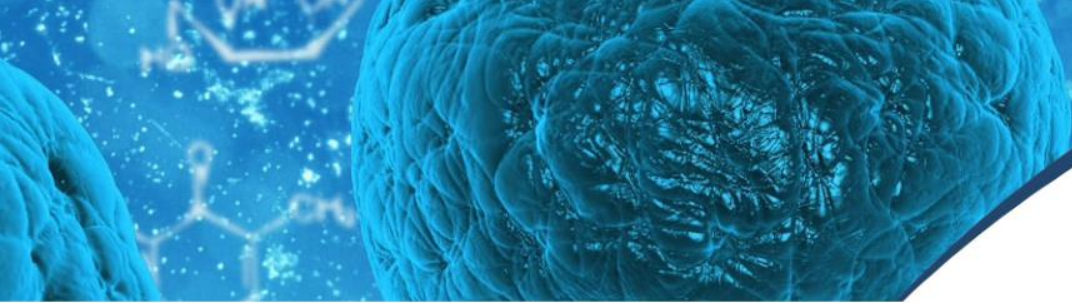
ویروس آنفلوانزا از طریق قطرات تنفسی موجود در هوا یا تماس با دست ها یا سطوح آلوده از فردی به فرد دیگر منتقل می شود . در صورتی که ذرات ویروسی توسط رفلکس سرفه به بیرون پرتاب نشوند و یا توسط آنتی بادی اختصاصی IgA که از قبل وجود داشته خنثی نشوند تنها قادرند تعداد کمی از سلول های تنفسی را آلوده کنند .

دوره کمون این بیماری ۱ تا ۴ روز می باشد



## آنفلوآنزای بدون عارضه :

علائم کلاسیک آنفلوآنزا معمولا به طور ناگهانی ظاهر می شوند و شامل لرز ، سردرد و سرفه های خشک می باشد که به تب بالا ، در های عضلانی و و کسالت و بی اشتهایی همراه است . تب معمولا ۳-۵ روز ادامه می یابد .علائم ریوی معمولا ۳-۴ روز دیگر ادامه می یابد .

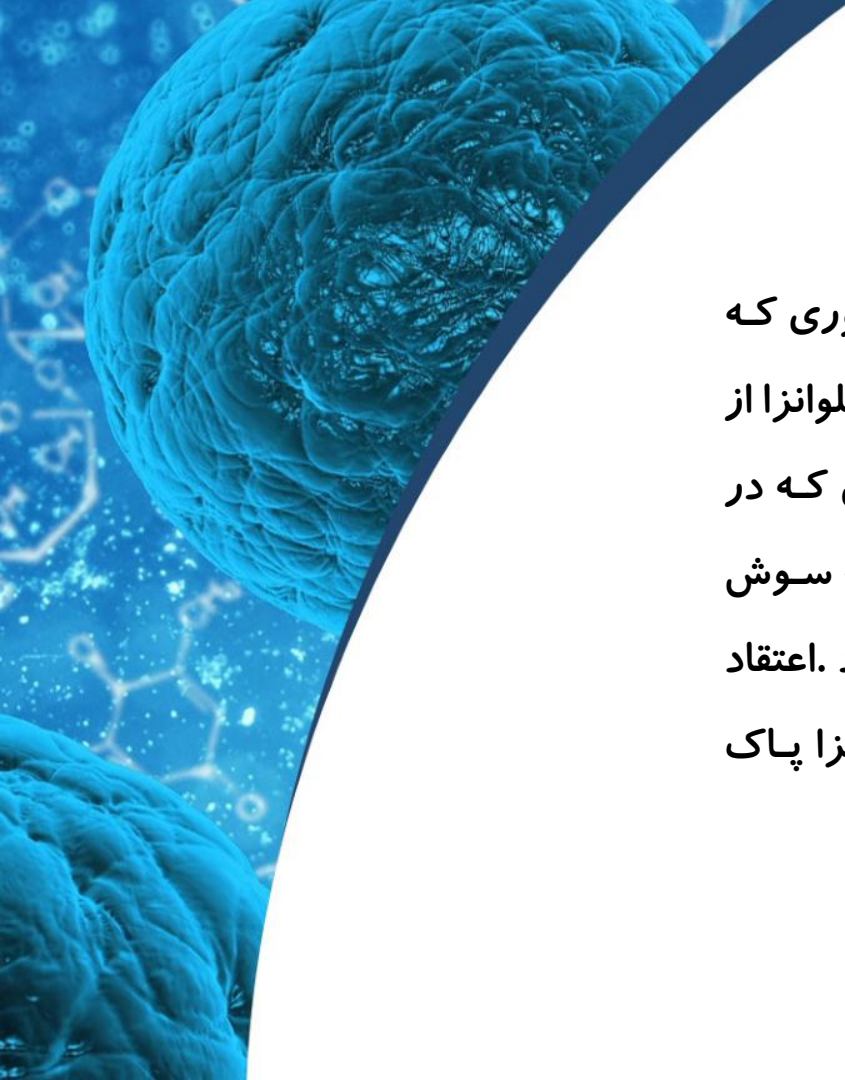


علایم بالینی در کودکان شیبه بزرگسالان است اگرچه در کودکان ممکن است تب و بروز علایم گوارشی نظیر استفراغ شدید تر باشد و ویروس آنفلوآنزای نوع A عامل مهم سرخک در کودکان زیر ۱ سال است .


# ایمنی

ایمنی علیه آنفلوانزا طولانی مدت بوده و آنتی بادی های تولید شده بر ضد HA و NA در ایجاد ایمنی نسبت به افلوانزا اهمیت دارند . مقاومت در برابر شیوع عفونت بستگی به وجود آنتی بادی در مقابل HA دارد . آنتی بادی های سرمی برای ماه ها تا سال ها باقی می مانند در حالی که آنتی بادی های ترشحی عمر کوتاهی دارند .



A microscopic view of a brain, rendered in shades of blue and cyan. The brain's surface is highly textured, showing gyri and sulci. A thick, curved white line separates the brain image from the text on the right. The background behind the brain is dark blue with faint, glowing molecular or cellular structures.

ایمنی علیه انفلوانزا می تواند ناقص باشد به طوری که عفونت مجدد با همان ویروس رخ دهد . سه تیپ انفلوانزا از نظر آنتی ژنی با یکدیگر شباهتی ندارند . فردی که در برابر سوش اولیه آنتی بادی دارد در اثر آلودگی به سوش جدید ممکن است فقط به بیماری ملایمی مبتلا گردد . اعتقاد بر این است که نقش اصلی ایمنی سلولی در انفلوانزا پاک سازی عفونت ایجاد شده می باشد .



تشخیص آزمایشگاهی :

علائم بالینی عفونت های تنفسی ویروسی به وسیله ی بسیاری از ویروس های مختلف می تواند ایجاد گردد از این رو راه هایی برای شناسایی ویروس وجود دارد که آنها را بیان می کنیم

الف : PCR

ب : جداسازی و شناسایی ویروس

ج : سرولوژی



## PCR

برای تشخیص انفلوانزا تست سریع بر اساس شناسایی RNA نمونه کلینیکی با استفاده از واکنش RT-PCR ارجح می باشد . این واکنش یک تست سریع ، حساس و غیر اختصاصی می باشد





## جداسازی و شناسایی ویروس

نمونه های تستی برای جداسازی ویروس تا زمان تلقیح به کشت سلولی در دمای ۴ درجه سانتیگراد نگهداری گردند زیرا انجمتد و ذوب شدن احتمالی جداسازی ویروس را کاهش می دهد . کشت های ویروسی در مدت ۳ تا ۱۰ روز به دست می آیند . کشت های ویروسی را می توان ۳-۵ روز بعد از تلقیح توسط همادسورپشن از نظر وجود ویروس بررسی نمود . در صورتی که نتایج منفی باشد پاساژ دیگری در محیط کشت جدید انجام می شود

## سرولوژی



در طول عفونت با ویروس انفلوانزا علیه چندین پروتئین ویروسی تولید می شوند . پاسخ ایمنی علیه گلیکوپروتئین های HA با ایجاد مقاومت در برابر عفونت ارتباط دارد . آزمایش های سرولوژیک متداول بر اساس مهار هماگلوتیناسیون و ELISA انجام می شوند . افزایش ۴ برابر یا بیشتر در تیتراژ آنتی بادی نشان دهنده ی عفونت انفلوانزا می باشد

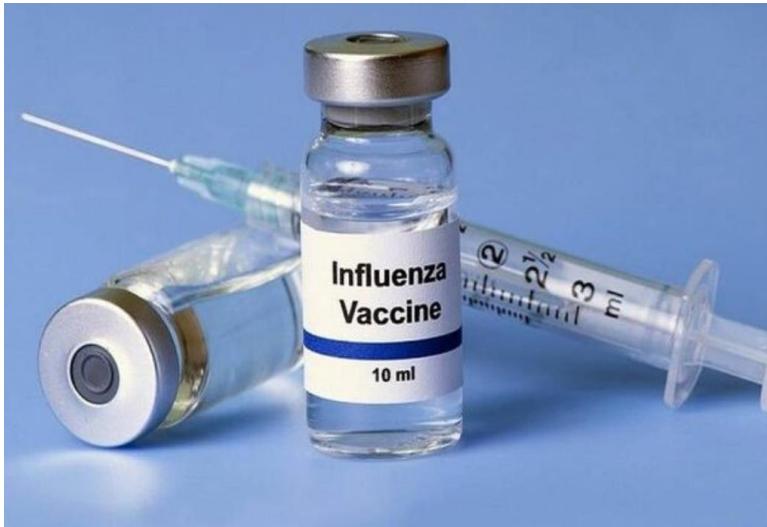
# ELISA

*Accurate Quantitative Results*



آزمایش HI فقط وقتی که آنتی ژن مناسب در دسترس باشد قادر به شناسایی سوش ویروس ایجاد کننده ی عفونت است. آزمایش های نوترالیزاسیون اختصاصی ترین تست های پیش بینی کننده جهت حساسیت فرد به عفونت می باشند. آزمایش ELISA نسبت به دیگر آزمایش ها از حساسیت بیشتری برخوردار است.

## پیشگیری و کنترل به وسیله ی واکسن ها

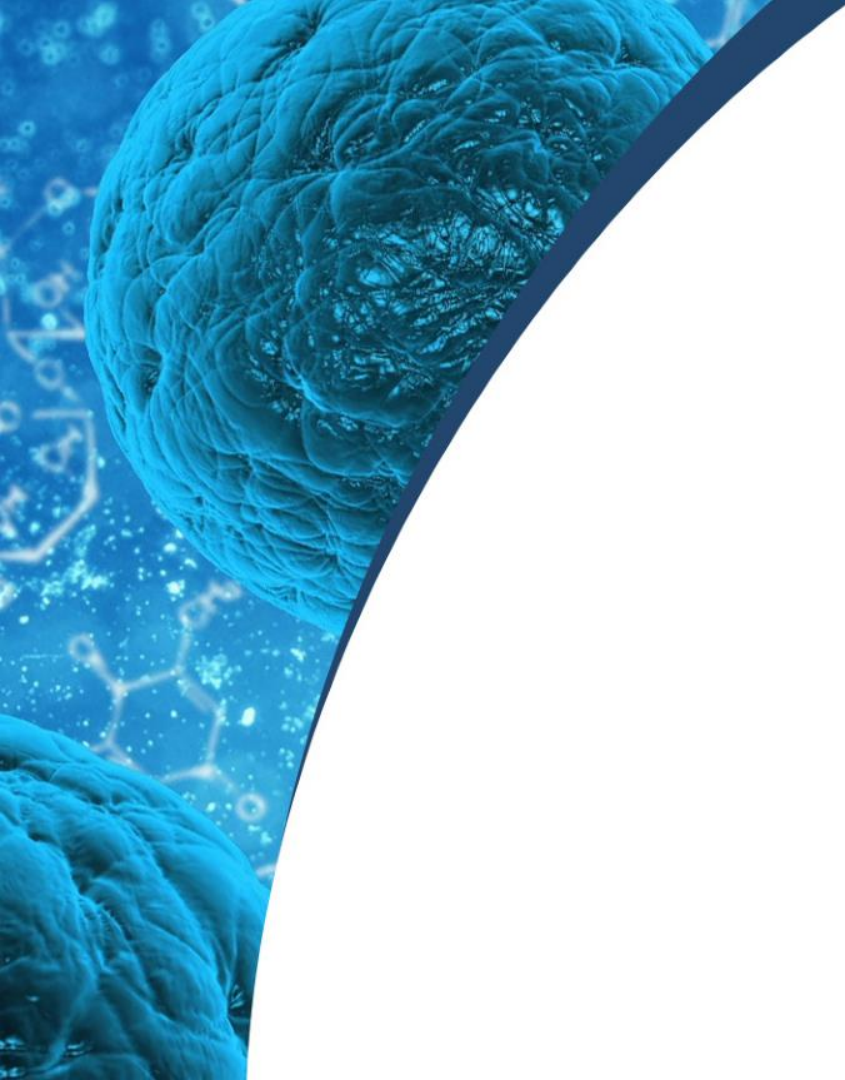


واکسن های ویروسی غیر فعال مناسب ترین راه برای پیشگیری از انفلوانزا می باشد . طراحی یک واکسن که موجب تحریک پاسخ تولید آنتی بادی خنثی کننده بر علیه بسیاری از زیر مجموعه های انفلوانزا باشد یک پیشرفت بزرگ محسوب می شود . اگرچه ایمنی در افراد سالم به ۷۰ تا ۱۰۰ درصد می رسد اما این میزان در افراد میانسال و کودکان کمتر می باشد



## استفاده از واکسن های انفلوانزا

تنها مورد عدم استفاده از واکسن ، سابقه آلرژی فرد نسبت به پروتئین تخم مرغ است . هرچند واکسن های تولید شده در پایه کشت سلولی چنین محدودیت هایی را ندارد . واکسیناسیون سالیانه انفلوانزا در کودکان بین ۶ ماه تا ۱۸ سال گروه های پر خطر توصیه می شود . واکسن زنده ویروسی قابل تجویز از طریق بینی ، در حال حاضر جهت مصرف در افرادی که در گروه های پرخطر می باشند توصیه نمی شود



# گردآورندگان

علی افشاری

مجتبی کارگر