

اهمیت مطالعه پیوسته موتاسیون های ژنومی ویروس هپاتیت B The importance of continuous study of hepatitis B virus genomic mutations

سردبیر محترم

ویروس هپاتیت B (Hepatitis B virus) متعلق به خانواده هپادناویریده (Hepadnaviridae) می باشد. ژنوم ویروس دو رشته ای حلقوی ناقص بوده و از ویژگی های عمده این ویروس تولید مقادیر بالای HBsAg همراه با پارتیکل کامل ویروسی در طی تکثیر می باشد. ویروس هپاتیت B یکی از عوامل اصلی سیروز کبدی و هپاتوسلولار کارسینوما است که منجر به مرگ ۸۷۷۰۰۰ نفر در سال می گردد.^۱ طیف علائم بالینی این عفونت متفاوت بوده و منجر به عفونت حاد، مزمن، عفونت بدون علائم بالینی و حتی عفونت برق آسا می شود. عفونت حاد کم و بیش خود محدود شونده بوده و با التهاب و نکروز هپاتوسیت ها همراه می باشد. میزان مرگومیر در عفونت حاد حدود ۰/۵-۱/۱ می باشد. حضور HbsAg در خون یا سرم به مدت بیش از شش ماه نشان دهنده عفونت مزمن خواهد بود. سن، یک فاکتور کلیدی در تعیین ریسک ابتلا به عفونت مزمن است. به طوری که احتمال عفونت مزمن در نوزادان متولد شده از مادران positive-HBsAg حدود ۹۰٪، در کودکان زیر پنج سال ۶۰-۲۰٪ و احتمال ایجاد عفونت مزمن در بزرگسالان کمتر از ۵٪ می باشد.^۲

در افراد مبتلا به عفونت مزمن (HBsAg مثبت برای حداقل شش ماه) طیف بیماری در افراد مختلف متفاوت است. در برخی از افراد عفونت غیرفعال بوده و منجر به بیماری شدید کبدی نمی شود اما در افراد دیگر منجر به فیروز، سیروز و افزایش احتمال هپاتوسلولار کارسینوما می گردد که این عوارض می تواند سال ها پس از عفونت اولیه رخ دهد. مطالعات طولانی بر روی افراد درمان نشده مبتلا به عفونت مزمن نشان داده که احتمال گسترش عفونت به سمت سیروز پس از گذشت پنج سال از آغاز عفونت ۲۰-۸٪ می باشد که در این دسته از افراد احتمال نارسایی کبدی سالانه تقریباً ۲۰٪ و بروز هپاتوسلولار کارسینوما حدود ۵-۱٪ می باشد. عوامل مختلفی مانند عفونت همزمان با HDV، HCV، HIV و فاکتورهای دیگری مانند استفاده از الکل در گسترش عفونت مزمن به سمت هپاتوسلولار کارسینوما نقش دارند. ویروس هپاتیت B به تنهایی

مسئول ۴۵٪ از موارد هپاتوسلولار کارسینوما و ۳۰٪ سیروز به ویژه در کشورهای با درآمد پایین می باشد.^۳ احتمال seroconversion HBeAg خودبه خودی در ژنوتیپ های C و D در مقایسه با ژنوتیپ های A و B کمتر است. همچنین ژنوتیپ های C و D بیشتر با بیماری های شدید کبدی شامل سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما در ارتباط هستند. پاسخ به درمان با اینترفرون به ویژه در ژنوتیپ های A و B نسبت به C و D بهتر است.^۴

انتقال مادر به کودک (MTCT) یکی از مسیرهای مهم انتشار HBV در سراسر جهان، به خصوص در مناطقی که شیوع HBV بالاست می باشد. خوشبختانه، بیش از ۹۰٪ از نوزادانی که از مادران HBsAg مثبت متولد می شوند، به دلیل اجرای جهانی واکسیناسیون هپاتیت B از MTCT محافظت می شوند.^۵ علاوه بر این، آمار کودکان مبتلا به HBV مزمن زیر پنج سال از ۴/۷ به ۱/۳ کاهش یافته است.^۶ که به خاطر بهبود مداوم استراتژی های واکسیناسیون از جمله انجام سه دوز واکسیناسیون در زمان تولد، دوز اضافی ایمونوگلوبولین HBV (HBIG) برای نوزادان متولد شده از مادران HBsAg مثبت ۲۴ ساعت پس از زایمان و آزمایش سرولوژی پس از واکسیناسیون (PVST) است. در سال ۲۰۱۶، مجمع بهداشت جهانی استراتژی جهانی بهداشت در مورد هپاتیت ویروسی را تصویب کرد، که شامل حذف هپاتیت ویروسی به عنوان یک تهدید برای سلامت عمومی با کاهش بروز هپاتیت مزمن B به میزان ۹۰٪ و میزان مرگومیر مربوط به HBV به میزان ۶۵٪ (از ابتدای سال ۲۰۱۵) و همچنین کاهش شیوع HBsAg در کودکان زیر پنج سال تا سال ۲۰۳۰ به میزان ۰/۱٪ می باشد.^۷ برای رسیدن به این اهداف، MTCT هنوز یک مسئله چالش برانگیز در جهان است زیرا MTCT تاکنون مسئول حدود ۵۰٪ از عفونت های جدید HBV می باشد. براین اساس، جلوگیری از ابتلا به HBV در بدو تولد و در سال اول زندگی باید اولویت اصلی در پیشبرد حذف هپاتیت B باشد.^۸

موتاسیون در ژنوم ویروس شامل موتاسیون نواحی، EnhII، HBx، PreC/C، RT، S (a determinant)، preS2 و preS1 منجر به ایجاد

متفاوت هستند. موتاسیون‌های خاص در ژنوم ویروس منجر به مقاومت دارویی، فرار از سیستم ایمنی و بی‌اثر کردن واکسیناسیون، گسترش فیبروز کبدی، توموری شدن کبد و ناتوانی در تشخیص ویروس می‌گردد.^{۱۳} بنابراین شناخت این موتاسیون‌ها و مطالعه مداوم و پیوسته تغییرات ژنومی ویروس HBV در طراحی استراتژی‌های درمانی و پیش‌بینی پیامد بیماری بسیار تأثیرگذار خواهد بود.

عماد بهبودی*، پریسا زینالی

گروه علوم پایه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خوی، خوی، ایران.

* نویسنده مسئول: خوی، دانشگاه علوم پزشکی خوی، گروه علوم پایه.

تلفن: ۰۴۴-۳۶۲۵۵۷۷۷

Emad Behboudi Ph.D., Parisa Zeynali M.Sc.
Department of Basic Sciences, Faculty of Medicine, Khoy University of
Medical Sciences, Khoy, Iran.

* Corresponding author: Department of Basic Sciences, Khoy University of Medical Sciences, Khoy, Iran.
Tel: +98-44-36255777
E-mail: emadbehboudi69@gmail.com

vaccine escape mutant و drug resistant و pre core mutant است که مرتبط با مزمن شدن عفونت HBV و پیشرفت سرطان می‌باشند.^۹ در مورد اینکه شکست پروفیلاکسی به دلیل موتاسیون‌های منتقله از مادر به نوزاد می‌باشد یا اینکه در خود نوزاد متعاقب ایمونوپروفیلاکسی نظیر فشار ایمنی به وجود می‌آید اختلاف نظر وجود دارد.^{۱۰} در برخی موارد در ناحیه ژنومیک Pre-core region موتاسیون‌هایی اتفاق می‌افتد که مانع سنتز HBeAg می‌شود که در این موارد این افراد negative-HBeAg با عفونت مزمن هپاتیت B شناخته می‌شوند که هنوز عملکرد این موتاسیون‌ها در این بیماران مشخص نشده است. از سوی دیگر، جهش‌هایی مانند T1753C/A/G در منطقه BCP و C1653T، V1753 و T1762/A1764 در ناحیه enhancer II, EnhII) مرتبط با عفونت مزمن HBV و همچنین پیشرفت HCC همراه هستند.^{۱۱،۱۲} شبه گونه‌های ویروس هپاتیت B از نظر پاسخ به درمان، شدت بیماری و نتایج بالینی طولانی مدت با یکدیگر

References

- Salarnia F, Behboudi E, Shahramian I, Moradi A. Novel X gene point mutations in chronic hepatitis B and HBV related cirrhotic patients. *Infection, Genetics and Evolution* 2022;97:105186.
- Dolati F, Behboudi E, Naderi M, Shahramian I, Moradi A. Evaluation of Lamivudine Resistance Mutations in HBV/HIV Co-infected Patients. *Iranian Journal of Medical Microbiology* 2022;16(1):66-75.
- Zandi M, Hosseini F, Adli AH, Salmanzadeh S, Behboudi E, Halvaei P, Khosravi A, Abbasi S. State-of-the-art cerium nanoparticles as promising agents against human viral infections. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2022;156:113868.
- Harrison ID, Kasper DL, Fauci AS, editors. *Harrison's Infectious Diseases*. 2nd ed. New York, NY: McGraw Hill 2013.
- He T, Jia J. Chronic HBV: which pregnant women should be treated?. *Liver international* 2016;36:105-8.
- World Health Organization. Hepatitis B, 2018. Available: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021, 2016. Available: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06>.
- Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS, Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). # 38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *American journal of obstetrics and gynecology* 2016;214(1):6-14.
- Gencay, M., et al., Ultra-deep sequencing reveals high prevalence and broad structural diversity of hepatitis B surface antigen mutations in a global population. *PLoS One* 2017. 12(5): p. e0172101.
- Jones LR, Sede M, Manrique JM, Quarleri J. Virus evolution during chronic hepatitis B virus infection as revealed by ultradeep sequencing data. *Journal of General Virology* 2016;97(2):435-44.
- Shinkai N, Tanaka Y, Ito K, Mukaide M, Hasegawa I, Asahina Y, Izumi N, Yatsushashi H, Orito E, Joh T, Mizokami M. Influence of hepatitis B virus X and core promoter mutations on hepatocellular carcinoma among patients infected with subgenotype C2. *Journal of clinical microbiology* 2007;45(10):3191-7.
- Yuen MF, Tanaka Y, Shinkai N, Poon RT, But DY, Fong DY, et al. Risk for hepatocellular carcinoma with respect to hepatitis B virus genotypes B/C, specific mutations of enhancer II/core promoter/precure regions and HBV DNA levels. *Gut* 2007.
- Hamidi-Sofiani V, Rakhshi R, Moradi N, Zeynali P, Nakhaie M, Behboudi E. Oncolytic viruses and pancreatic cancer. *Cancer Treatment and Research Communications* 2022;31:100563.