

خطر اپیدمی پولیومیلیت بعد از ریشه کنی جهانی پولیو ویروس وحشی:

انتشار پولیو ویروس مشتق از واکسن

دکتر شهره شاه محمودی

استاد ویروس شناسی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

رئیس آزمایشگاه رفرا انس کشوری تشخیص فلج اطفال ایران

آنچه ارائه خواهد شد

- سابقه ریشه کنی بیماریهای ویروسی
- واکسنهای موجود برای ویروس پولیو
- مزایا و معایب واکسنهای پولیو: اثرات مفید و انکارناپذیر OPV
- بازگشت ویرو لانس عصبی به ویروس واکسن
- تمایز ژنتیکی پولیو ویروس واکسن از پولیو ویروس مشتق از واکسن
 - موقعیت های تعیین کننده ویرو لانس عصبی
- انواع پولیو ویروس مشتق از واکسن
- پولیو ویروس مشتق از واکسن در افراد مبتلا به نقص اولیه ایمنی هومورال و خطر آن برای ریشه کنی
- آماری از پولیو ویروس مشتق از واکسن شناسایی شده در بیماران مبتلا به فلج شل حاد و بیماران دچار نقص ایمنی

سابقه ریشه کنی بیماریهای ویروسی

- اعلام ریشه کنی آبله در سال ۱۹۸۰

- برنامه ریزی برای ریشه کنی پولیو در سال ۱۹۸۸ تا سال ۲۰۰۰

- مشکلات ایجاد شده در راه ریشه کنی پولیو:

- واکسیناسیون ناقص در برخی کشورهای منطقه افریقا و مدیترانه شرقی

- پدیدار شدن و شیوع پولیوویروس مشتق از واکسن در بسیاری از کشورها

- **برای ریشه کنی، تمامی سوشهای ویروس پولیو باید ریشه کن شوند**

(سوش وحشی، سوش واکسن و سوش مشتق از واکسن)

واکسنهای موجود برای ویروس پولیو (۱)

▪ واکسن پولیوی غیرفعال شده (Inactivated Polio Vaccine :IPV)

- غیرفعال سازی ویروس وحشی توسط فرمالین .
- ویروس غیرفعال است و در بدن فرد واکسینه تکثیر نمی کند.

▪ واکسن خوراکی پولیو (Oral Polio Vaccine : OPV)

- تولید ویروس واکسن از ویروس وحشی توسط پاساژهای متوالی در کشت سلولی (ایجاد موتاسیون در ژنوم ویروس وحشی و از بین رفتن ویرولانسی عصبی).
- ویروس واکسن فعال است و در بدن فرد واکسینه تکثیر می کند.

واکسنهای موجود برای ویروس پولیو (۲)

■ واکسن **Mono-valent** (دارای یکی از تیپهای ویروس پولیوی واکسن):

- برای واکسینه کردن برای یک تیپ خاص است و بیشتر در مورد واکسن خوراکی در مناطقی که اپیدمی بر اثر یک تایپ ویروس ایجاد شده مصرف دارد.

■ Novel OPV2 (nOPV2)

■ واکسن **Bi-valent** (دارای تیپ ۱ و ۳ ویروس واکسن):

- واکسن مورد استفاده خوراکی در حال حاضر

■ The Switch در آوریل ۲۰۱۶

■ واکسن **Tri-valent** (دارای هر سه تیپ ویروس پولیوی واکسن):

- واکسن تزریقی (ویروس غیرفعال شده) مورد استفاده در حال حاضر
- واکسن زنده ضعیف شده سه ظرفیتی قبلا به کار می رفت و در حال حاضر بطور بسیار استثنایی و

موردی بکار می رود.

مزایا و معایب واکسنهای پولیو

IPV (واکسن ویروس غیر فعال شده):

- ویروس غیر فعال است و در بدن فرد واکسینه تکثیر نمی کند.
- گرانتز و مصرف آن مشکل تر است.
- ایمنی مخاطی ایجاد نمی کند.

OPV (واکسن ویروس زنده ضعیف شده):

- ارزان تر و مصرف آن آسان تر است.
- ایمنی مخاطی ایجاد می کند.
- جهش هایی که به تولید ویروس واکسن منجر شده اند ممکن است در حین تکثیر ویروس واکسن در بدن فرد واکسینه به شکل اول برگردند و ویروس واکسن قدرت حمله به سیستم عصبی را مجددا بدست آورد (در فرد دچار نقص ایمنی اولیه احتمال بیشتری دارد).

اثرات مفید و انکار ناپذیر OPV

- پولیوویروس وحشی سروتایپ ۲ از سال ۱۹۹۹ در کل جهان ریشه کن شده است.
- تعداد موارد پولیومیلیت فلجی در اثر پولیوویروس وحشی از ۳۵۰۰۰۰ مورد در سال ۱۹۸۸ به ۵ مورد در سال ۲۰۲۱ رسیده است.
- پولیوویروس وحشی تنها در ۲ کشور بصورت بومی باقیمانده است (افغانستان و پاکستان).

بازگشت ویرو لانس عصبی به ویروس پولیوی واکسن

- آنزیم مسئول همانندسازی ژنوم ویروس (RNA Polymerase) در هر سیکل تکثیر ویروس، احتمال خطایی معادل $10^{-4}/\text{cycle}$ دارد که باعث موتاسیون در ویروس می شود : از همین خاصیت آنزیم پلیمراز ویروس، برای ایجاد ویروس واکسن از ویروس وحشی استفاده می شود.
- یک سال تکثیر و یا گردش ویروس واکسن در جامعه باعث موتاسیون در حدود ۱٪ ژنوم ویروس می شود.
- برگشت نوکلئوتیدهای مهم به وضعیت اول (ویروس وحشی) باعث بازگشت ویرو لانس عصبی ویروس می شود و ویروس می تواند در فرد واکسینه فلج ایجاد کند.
- در بدن فرد واکسینه مبتلا به نقص مادرزادی ایمنی هومورال، تکثیر ویروس در کمتر از یک سال باعث ایجاد پولیوویروس مشتق از واکسن (VDPV) می شود. این فرد ممکن است فلج شود و یا بصورت مخفی منبع ویروس نوروویرو لانت برای کل جامعه باشد.

تمایز ژنتیکی پولیو ویروس واکسن از پولیو ویروس مشتق از واکسن

۱- پولیو ویروس واکسن (Sabin Like : SL)

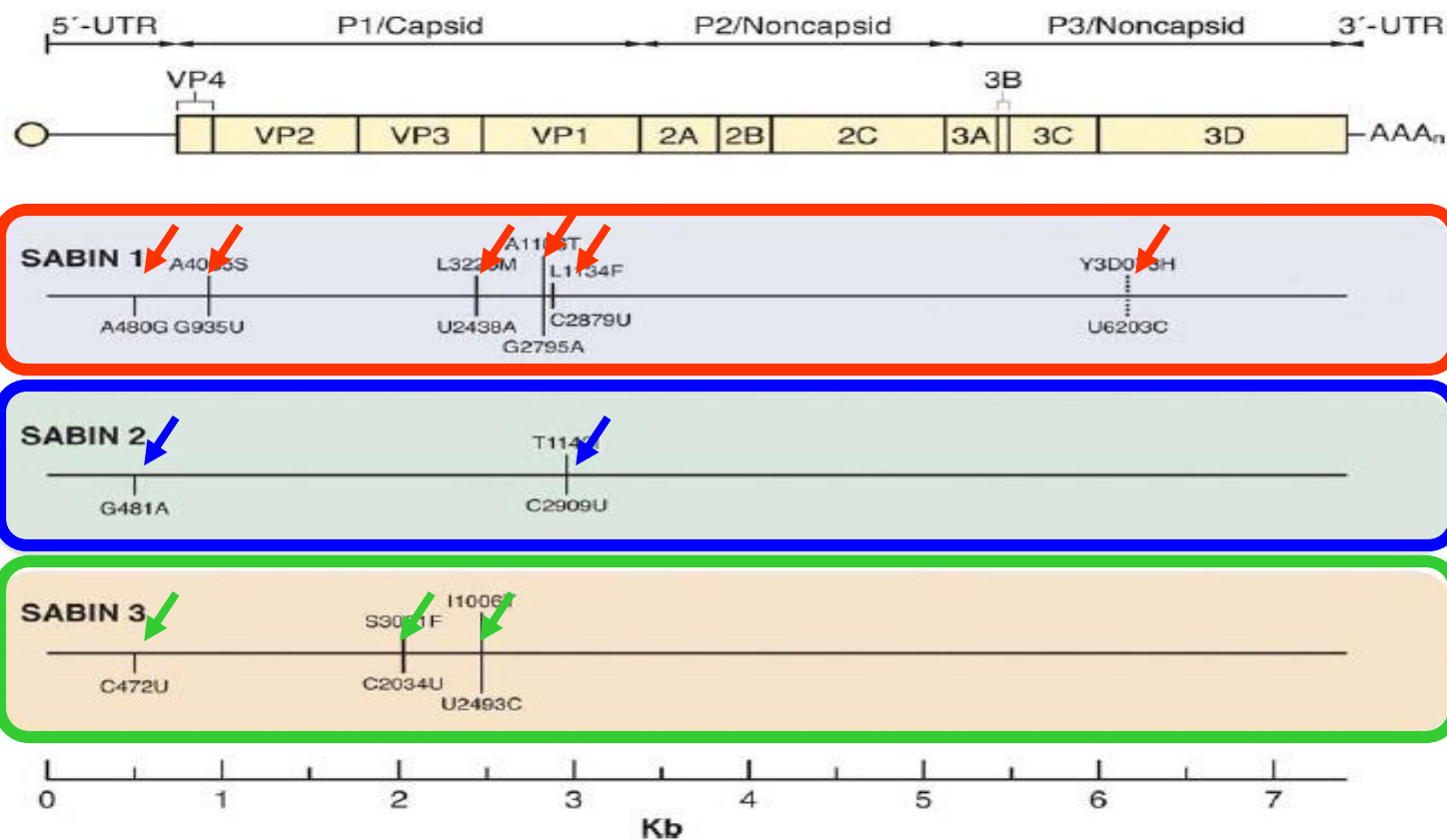
در منطقه VP1 ژنوم خود کمتر از ۱٪ با ویروس واکسن تفاوت دارند . ممکن است باعث ایجاد پولیومیلیت فلجی در اثر واکسن (VAPP) در فرد واکسینه شوند (بسیار نادر است، بطور متوسط ۱ در میلیون)

(VAPP: Vaccine Associated Paralytic Poliomyelitis)

۲- پولیو ویروس مشتق از واکسن (Vaccine Derived Poliovirus : VDPV)

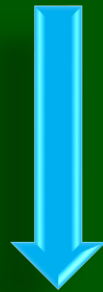
در منطقه VP1 ژنوم خود مساوی یا بیش از ۱٪ (در مورد تایپ ۲ مساوی یا بیش از ۰/۶٪) با ویروس واکسن تفاوت دارند . **مانند پولیو ویروس وحشی می توانند باعث پولیومیلیت فلجی شوند (با احتمال ۰/۵ تا ۱ درصد در افراد آلوده).**

موقعیت های تعیین کننده ویرو لانس عصبی در سه سرو تایپ ویروس پولیو



VDPV چگونه ایجاد می شود؟

در صورتی که ویروس واکسن به مدت طولانی فرصت تکثیر پیدا کند، ممکن است مجددا توانایی حمله به سیستم عصبی را بدست آورد.



ایجاد پولیومیلیت توسط VDPV

انواع پولیوویروس مشتق از واکسن

iVDPV (immunodeficiency associated VDPV)

- از افراد واکسینه با OPV که مبتلا به نقص ژنتیکی ایمنی هومورال هستند جدا می شود؛
- بصورت تک گیر است و در افراد دیگری یافت نمی شود.

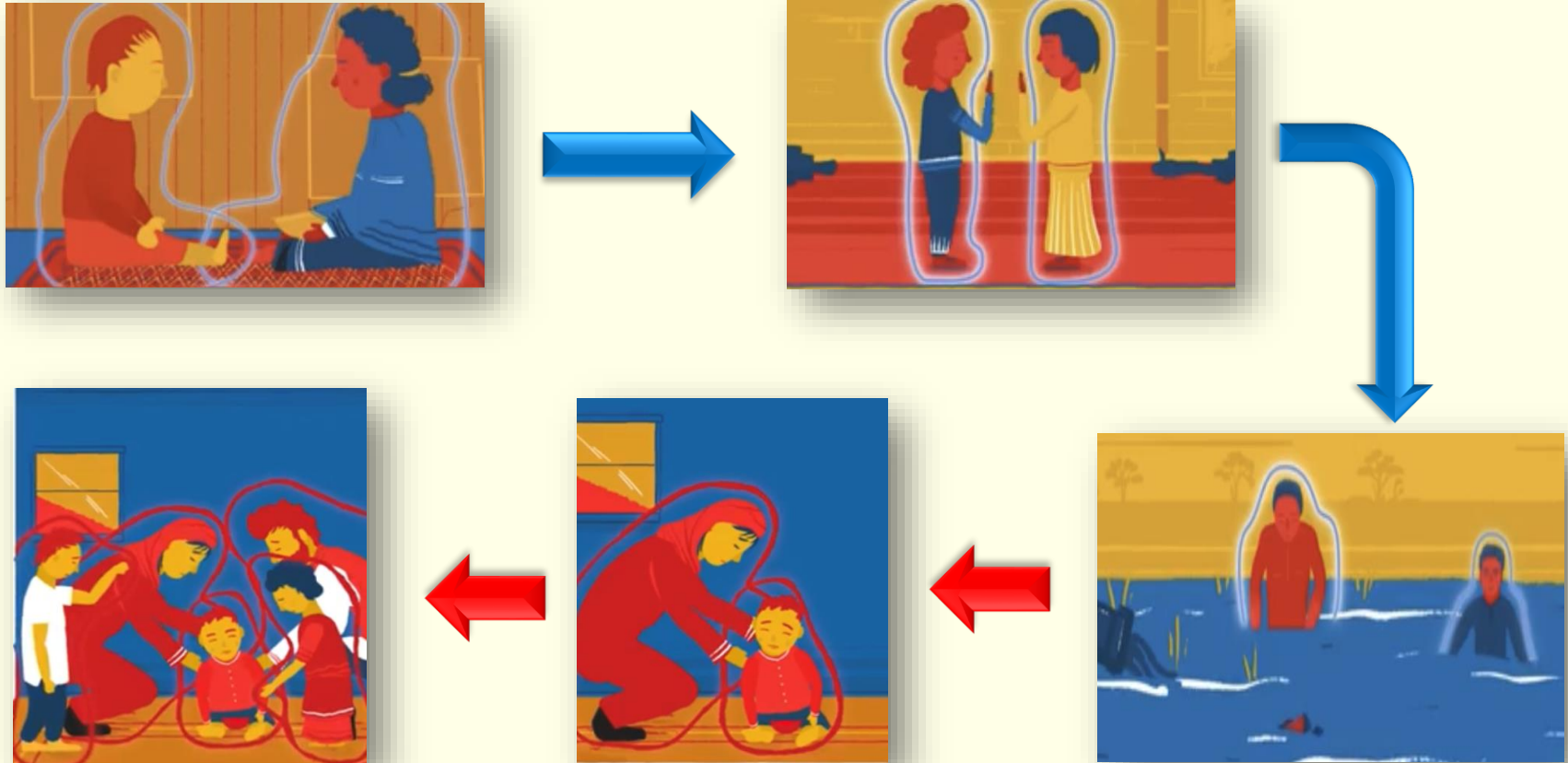
cVDPV (circulating VDPV)

- در جوامعی که پوشش واکسیناسیون کامل نیست ایجاد می شود؛
- اپیدمی فلج ایجاد می کند.

aVDPV (ambiguous VDPV)

- در دو دسته بالا قابل طبقه بندی نیست، مثلاً ویروس یافت شده در فاضلاب.

VDPV به راحتی در جامعه غیرایمن به گردش می افتد

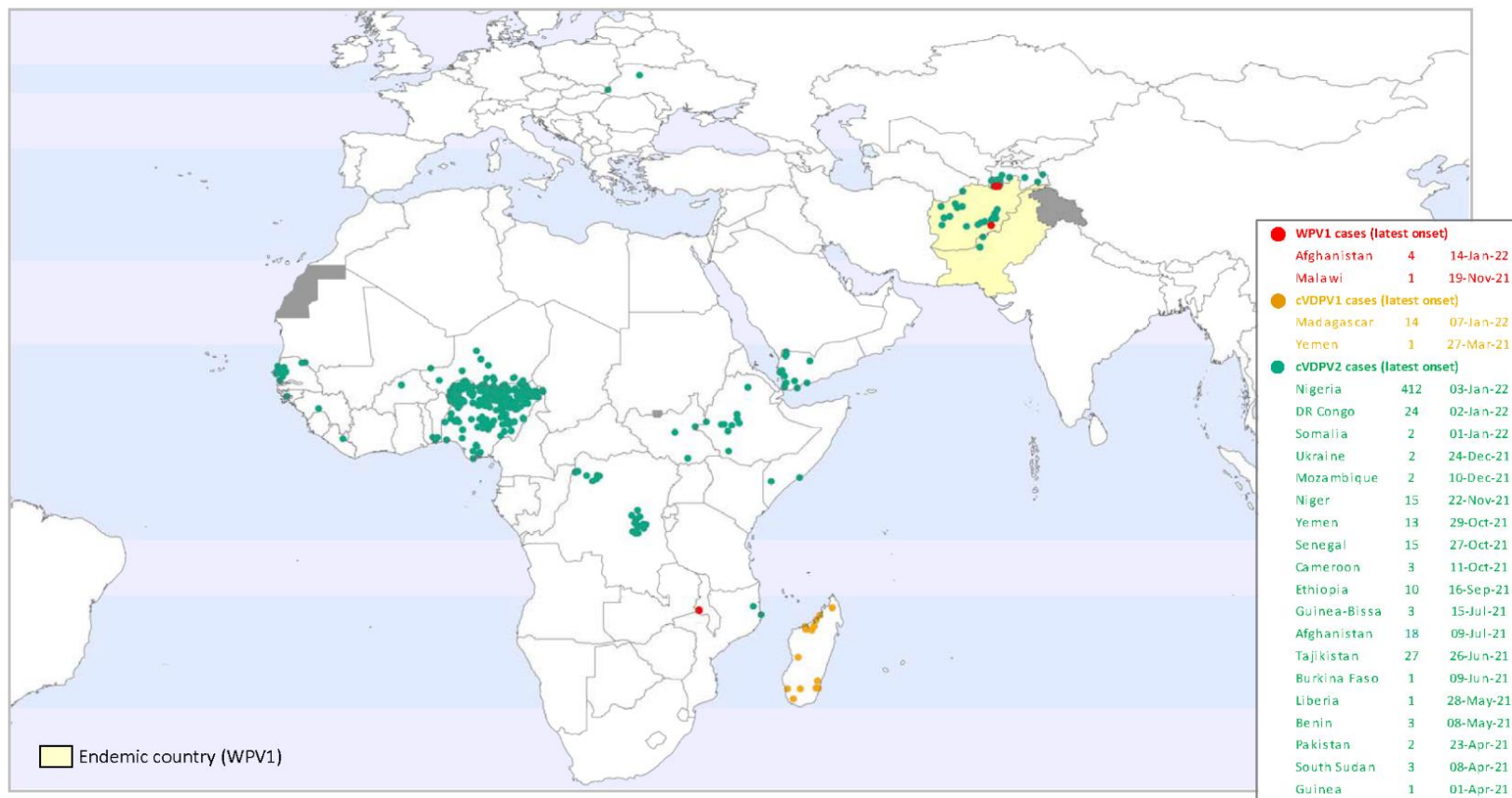


پولیو ویروس مشتق از واکسن که در کشورهای مختلف به گردش افتاده است



TEHRAN UNIVERSITY
OF
MEDICAL SCIENCES

Global WPV1 & cVDPV Cases¹, Previous 12 Months²



¹Excludes viruses detected from environmental surveillance; ²Onset of paralysis 02 Mar. 2021 to 01 Mar. 2022

Data in WHO HQ as of 01 Mar. 2022

آماري از iVDPV شناسايي شده توسط آزمايشگاه كشوري پوليو

iVDPV در بیماران مبتلا به فلج شل حاد در ایران

۱۹۹۵-۲۰۲۱



TEHRAN UNIVERSITY
OF
MEDICAL SCIENCES

iVDPV types in AFP cases

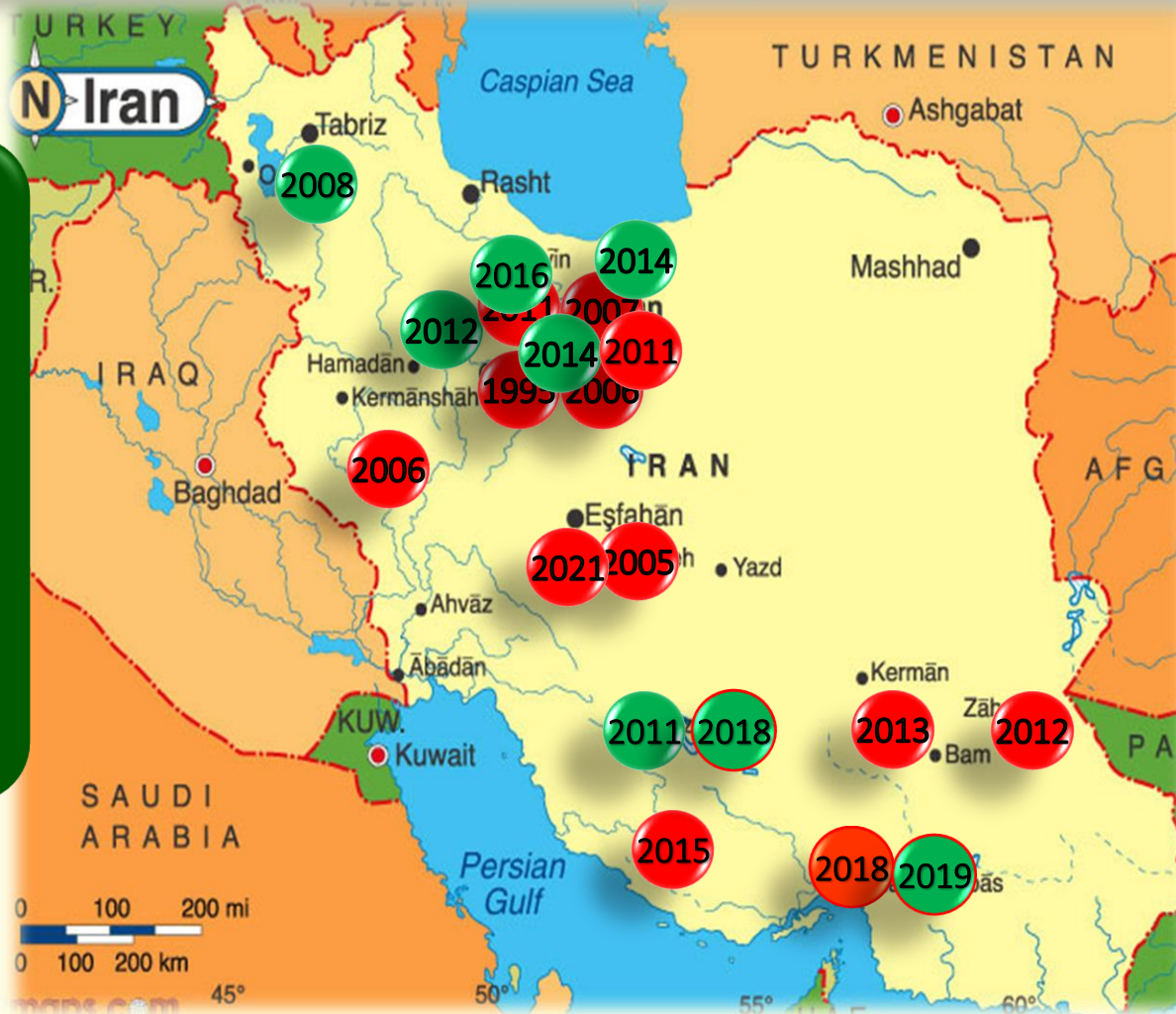
P1 : 5 cases

(2 excreting)

P2 : 12 cases

P3 : 1 case

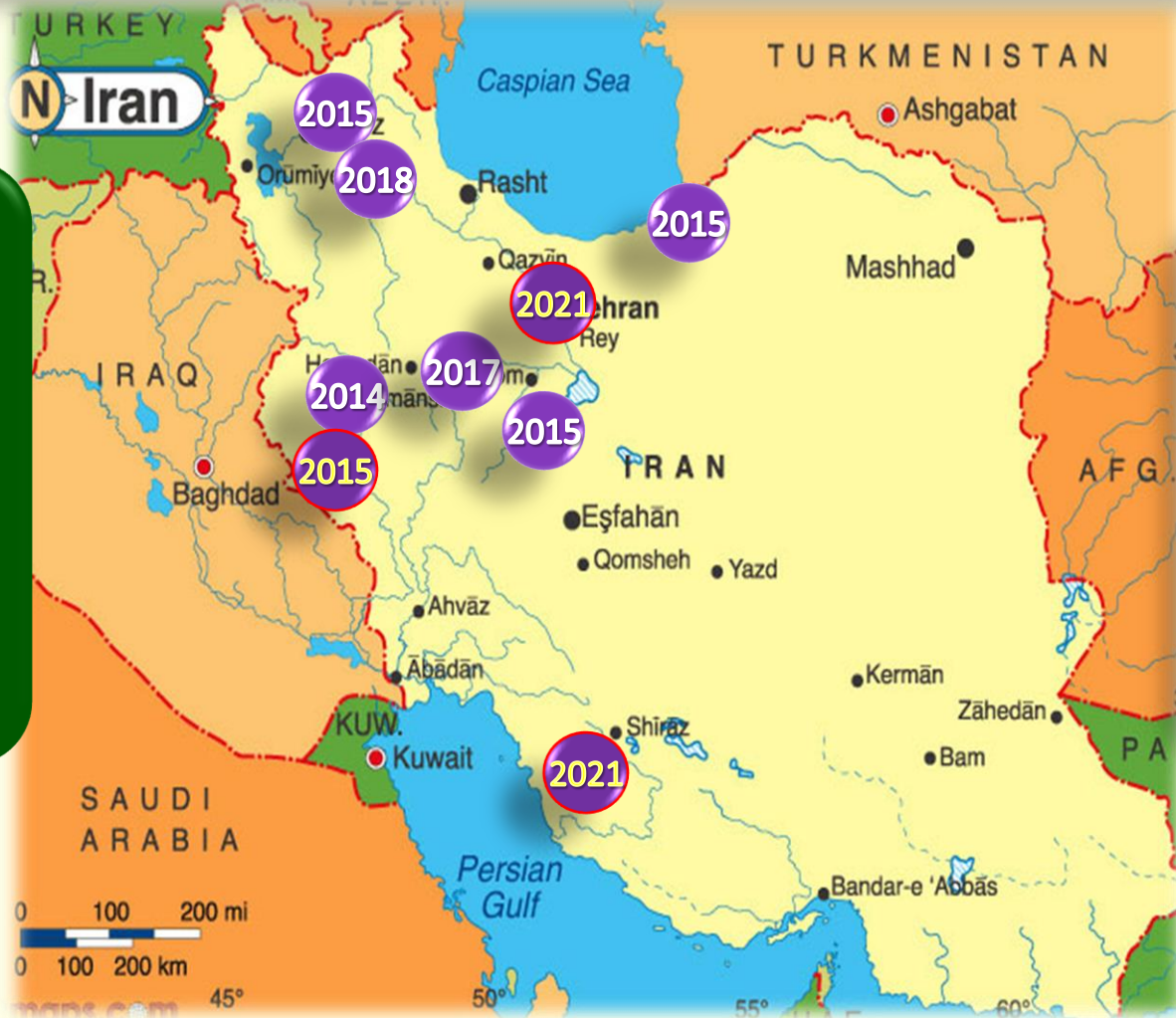
P1+P2 : 2 cases



iVDPV در بیماران مبتلا به نقص ایمنی ارثی هومورال در ایران ۲۰۲۱-۲۰۱۳

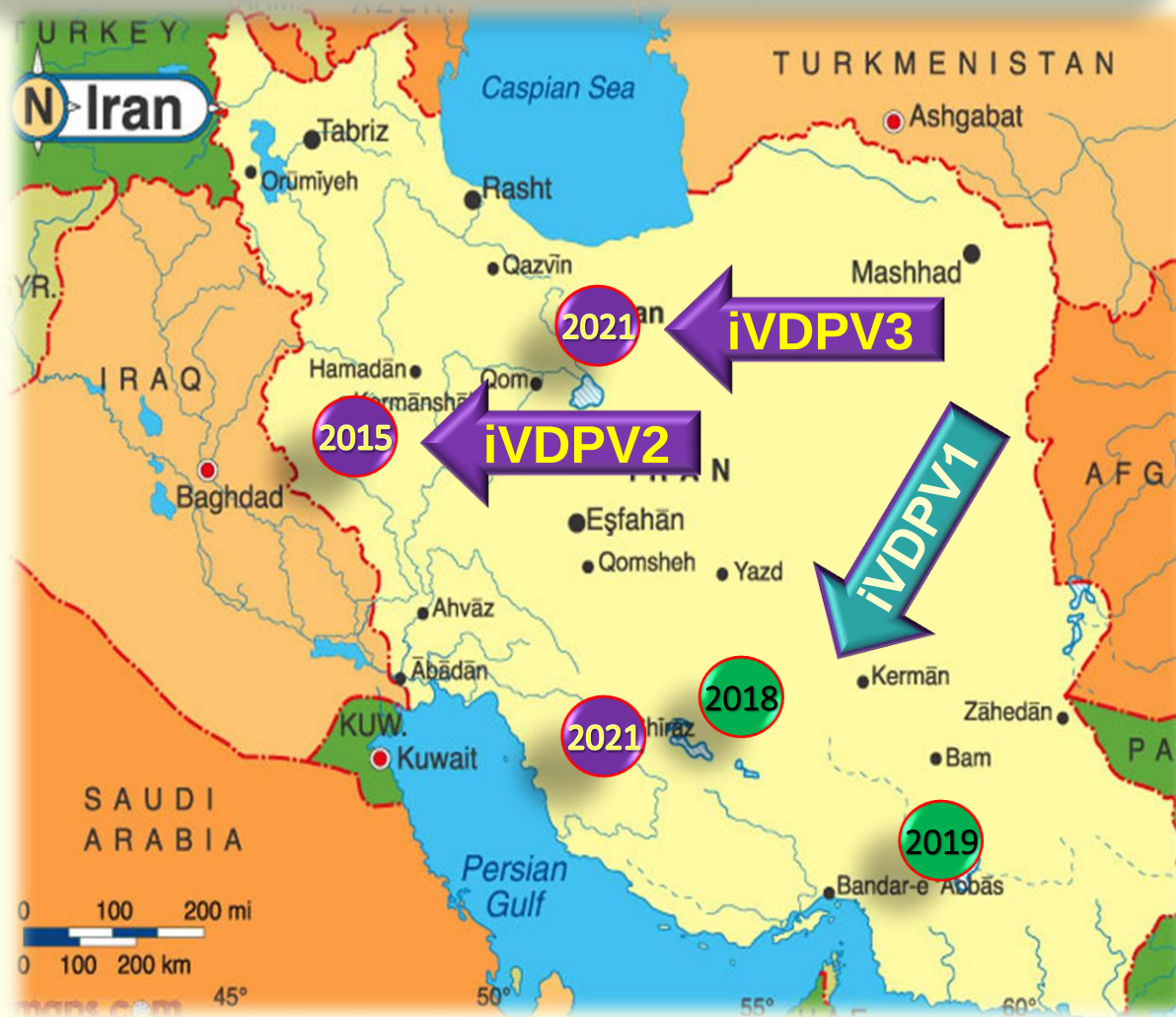
iVDPV types in PIDs

P1 : 3 cases
(1 excreting)
P2 : 4 cases
(1 excreting)
P3: 2 cases
(1 excreting)



- SCID
- XLA
- CVID
- Antibody Deficiency

بیمارانی که دفع iVDPV در آنها ادامه دارد (مخازن ویروس – مشکل برای ریشه کنی)



نکات مهم (۱)

- تا زمانی که از OPV استفاده می شود ایجاد VDPV اجتناب ناپذیر است.
- خوشبختانه تا بحال در کشور ما cVDPV شناسایی نشده که نشان دهنده پوشش بالای واکسیناسیون در ایران است.
- پوشش بالای واکسیناسیون جهت جلوگیری از انتشار VDPV بسیار با اهمیت است.
- از آوریل ۲۰۱۶ پولیو تیپ ۲ از واکسن خوراکی حذف شده و در ۴ ماهگی و ۶ ماهگی دو دوز IPV که حاوی تیپ ۲ است به کودکان تزریق می شود.

نکات مهم (۲)

- پس از ریشه کنی که واکسیناسیون به طور کامل متوقف خواهد شد، تعداد افراد غیرایمن در جامعه افزایش خواهند یافت.
- حضور تنها یک مورد iVDPV در جامعه غیرایمن می تواند باعث اپیدمی پولیومیلیت شود.
- شناسایی موارد iVDPV توسط سیستم بهداشتی کشور اهمیت بسیار دارد. نه تنها در بیماران فلج، بلکه در تمامی افراد دچار نقص ایمنی هومورال.

Make A Polio Free World For All Children



POLIO | GLOBAL ERADICATION INITIATIVE

every  fast  child



TEHRAN UNIVERSITY
OF
MEDICAL SCIENCES

