

سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز)

Acquired Immune Deficiency Syndrome

(AIDS)

دکتر محمدرضا مشایخی (متخصص ژنتیک مولکولی)، شاهین اسعدی (دانشجوی ژنتیک مولکولی)، دکتر علی نظیرزاده (متخصص ژنتیک)، الناز حیدری (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)، محمدحسین علوی (دانشجوی میکروبیولوژی)

نگارنده مسئول: شاهین اسعدی (Geneticist)



سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) در اثر طیفی از عفونت‌های ویروسی انسانی که به ویروس HIV مشهور است، حاصل می‌شود. کسانی که در آزمایش خون آن‌ها، HIV⁺ نمایان شود بیانگر حامل بودن ویروس HIV در سلول‌های دفاعی یا گلبول‌های سفید هستند؛ اما این بدان معنا نیست که این افراد مبتلا به بیماری ایدز شده‌اند، در واقع بین عامل بیماری و خود بیماری فاصله‌ای وجود دارد که می‌تواند براساس استعداد افراد، سبک زندگی، رژیم غذایی و شرایط محیطی، این فاصله متغیر باشد؛ به عبارتی ممکن است افراد حامل ویروس HIV حتی تا پایان عمر بسته به شرایط مذکور، بیماری ایدز را بروز ندهند. زمانی که افراد حامل HIV بیماری

ایدز را بروز دهند، به صورت اولیه ممکن است عفونتی شبیه بیماری آنفلوانزا را نشان دهند. در صورت تکرار این عفونت‌ها، به این بیماران، بیماران مبتلا به عفونت ایدز گفته می‌شود. این مرحله اغلب با یک عفونت ریوی به‌عنوان پنومونی ناشی از پنوموسیستیس شناخته می‌شود و شامل علائم دیگری مانند کاهش شدید وزن، بروز ضایعات پوستی ناشی از سارکوم کاپوزی و یا دیگر شرایط می‌باشد.



ویروس HIV عمدتاً از طریق آمیزش جنسی غیرایمن (واژن، سکس مقعد، سکس دهانی، خونی شدن لثه‌ها)، انتقال خون آلوده به ویروس، تزریق زیرجلدی با سوزن آلوده به ویروس، از مادر به فرزند در دوران بارداری از طریق بند ناف و زایمان، یا دوران شیردهی انتقال می‌یابد. بعضی از مایعات بدن مانند بزاق و اشک، مجرای انتقال ویروس HIV نیستند. از زمان کشف ویروس HIV، بیماری ایدز باعث 36 میلیون مرگ‌ومیر تا سال 2012 در سراسر جهان شده است. در سال 2014 حدود 1.2 میلیون مرگ‌ومیر که آلوده به HIV بودند، به آمار جان‌باختگان این بیماری افزوده شده است. بیماری ایدز، یک بیماری همه‌گیر در نظر گرفته شده است و شیوع آن در جهان، بیش از پیش رو به افزایش است. تحقیقات ژنتیکی نشان می‌دهد که ویروس HIV از غرب آفریقا، در اواخر

قرن 19 و اوایل قرن 20 گسترش یافته است. ویروس HIV در سال 1984 توسط دو محقق ویروس‌شناس فرانسوی به نام‌های سینوسی و مونتانییر به‌عنوان عامل بیماری ایدز کشف گردید.



عکس سمت راست آقای دکتر رابرت گالو و عکس وسط خانم دکتر فرانچیز سینوسی و عکس سمت چپ آقای دکتر لوک آنتونی مونتانیئر، کاشفان ویروس HIV برای عامل بیماری ایدز در سال‌های 1981-1984. برندگان جایزه نوبل پزشکی در سال 2008 بخاطر کشف ویروس HIV

علائم و نشانه‌های بالینی سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز)

سه مرحله اصلی در عفونت با ویروس HIV وجود دارد:

(1) عفونت حاد

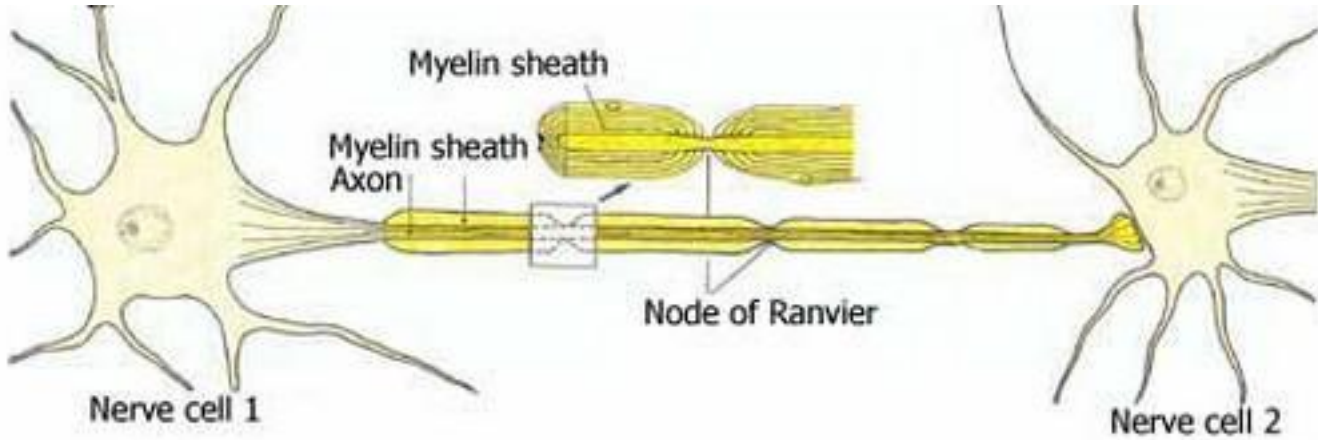
(2) زمان تأخیر بالینی

(3) ایدز

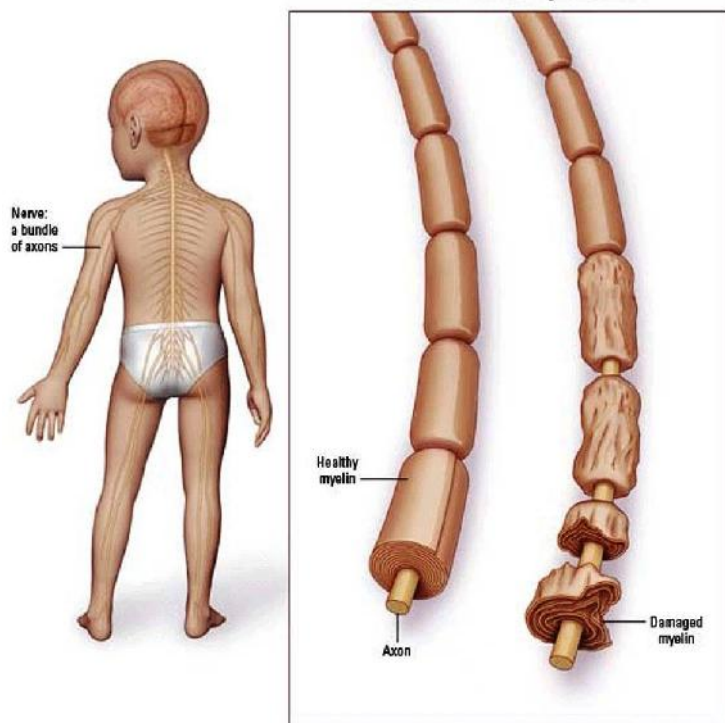
(4)

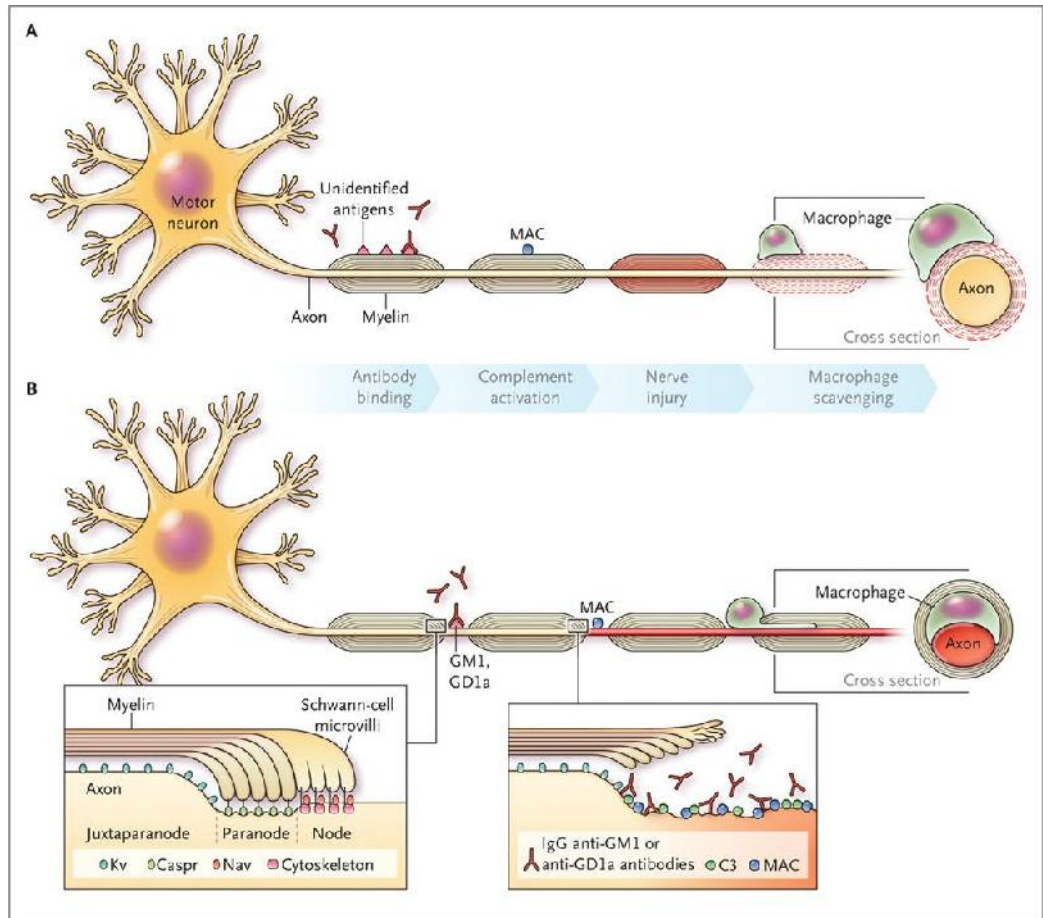
عفونت حاد در سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز):

بسیاری از افرادی که حامل ویروس HIV به فرم حاد هستند بیماری شبیه آنفلوانزا یا بیماری دیگری مانند مونونوکلئوز را در 2 تا 4 هفته بعد از تماس با ویروس از خود نشان می‌دهند. این علائم در 90-40٪ بیماران که حامل ویروس HIV حاد هستند رخ می‌دهد و معمولاً شامل تب، لنفادنوپاتی، التهاب گلو، خارش پوست، سردرد و یا زخم دهان و اندام تناسلی می‌باشد. خارش پوست که در 20-50٪ بیماران رخ می‌دهد، خود را بر روی بالاتنه نشان می‌دهد و معمولاً ماکولوپاپولار کلاسیک می‌باشد. برخی از افراد نیز عفونت‌های فرصت‌طلب را بروز می‌دهند. دستگاه گوارش علائمی مانند تهوع، استفراغ یا اسهال را نشان می‌دهد و همچنین علائم عصبی، مانند پریفرال نروپاتی و یا سندرم گلین‌بار را نشان می‌دهد.

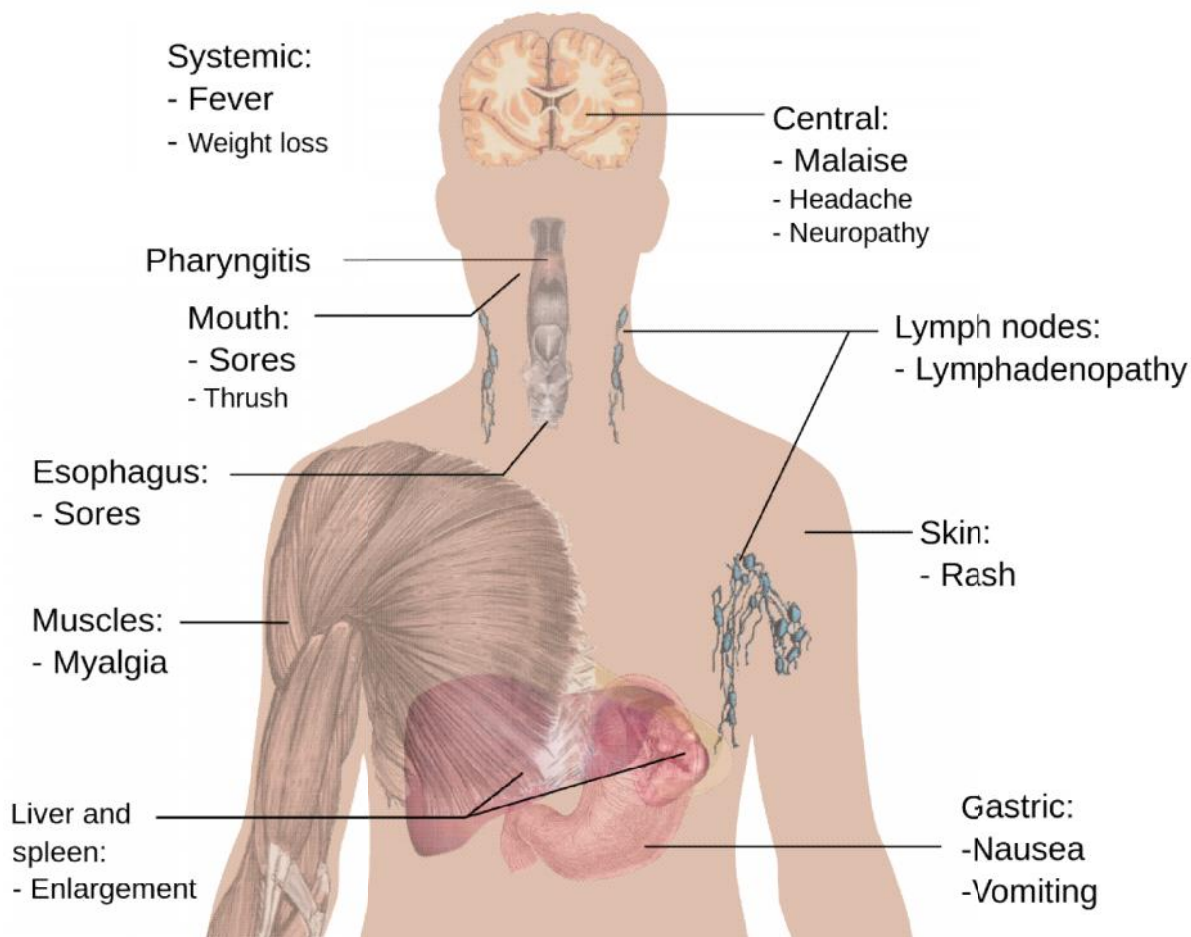


Guillain-Barré Syndrome





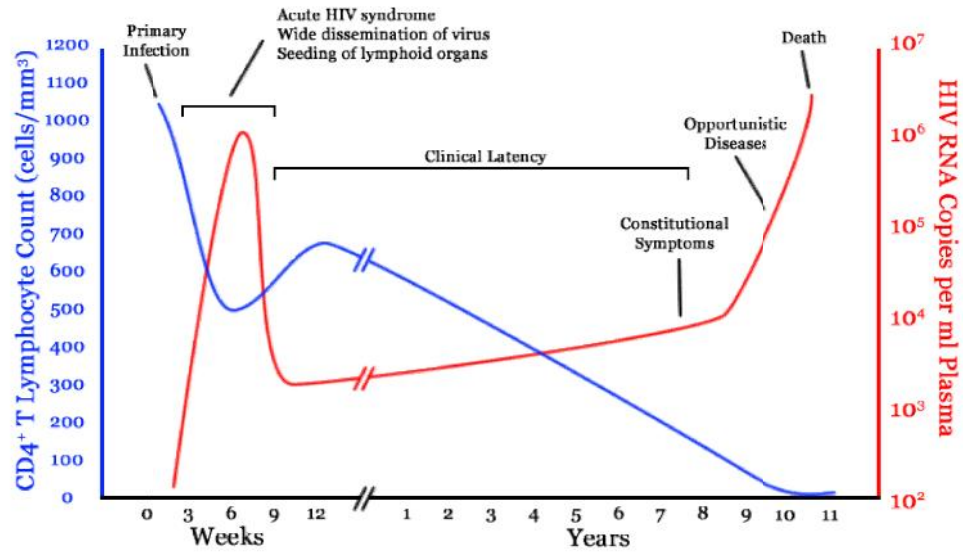
Main symptoms of Acute HIV infection



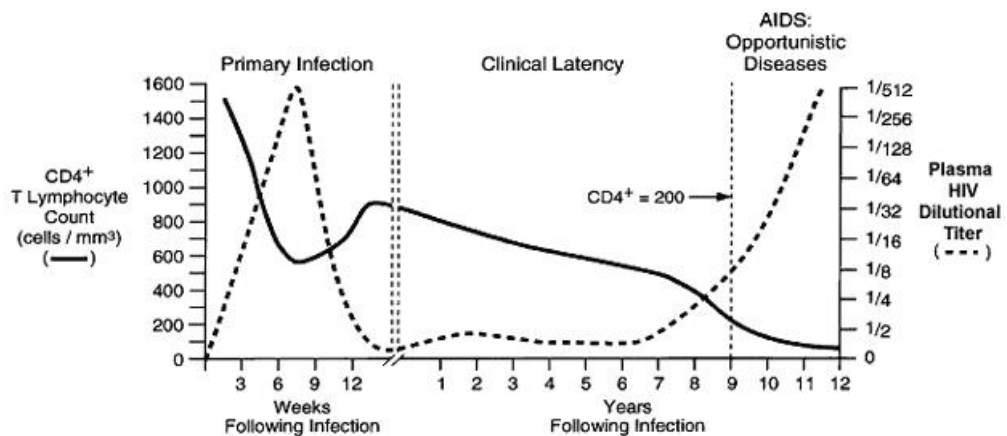
با توجه به ماهیت پنهان ویروس HIV در سلول‌های سفید خون، علائم ذکر شده به‌سادگی برای تشخیص آلودگی با ویروس HIV در نظر گرفته نمی‌شود. حتی ممکن است پزشک عمومی، این علائم را با دیگر بیماری‌های مشترک اشتباه در نظر بگیرد؛ بنابراین توصیه می‌شود افرادی که رابطه جنسی مشکوک و غیرایمن داشته‌اند در صورت بروز تب با علائم ناشناخته، حتماً جهت آزمایش خون مبنی بر مثبت یا منفی بودن ویروس HIV سریع‌تر اقدام کنند، چراکه احتمالاً عفونت ایدز در این افراد آغاز شده است.

تأخیر بالینی سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز)

علائم اولیه بیماری ایدز پس از انتقال ویروس در سلول، مرحله نهفتگی یا HIV مزمن نامیده می‌شود. این مرحله از تاریخ طبیعی عفونت HIV می‌تواند از 3 تا بیش از 20 سال بسته به شرایط فردی و محیطی جهت القاء بیماری ایدز، متغیر باشد.



این در حالیست که معمولاً، افراد آلوده به ویروس HIV در پایان مرحله تأخیر بالینی علائمی نظیر تب، کاهش وزن، مشکلات گوارشی و دردهای عضلانی را تجربه می‌کنند. 50-70٪ از افراد حامل HIV، لنفادنوپاتی ماندگار و پایدار را خواهند داشت و همچنین بزرگ شدن یک گروه از غدد لنفاوی بدون درد برای بیش از 3 تا 6 ماه ایجاد می‌گردد.



The most common methods of transmission of HIV are:



Unprotected sex with an infected partner



Sharing needles with infected person

Almost eliminated as risk factors for HIV transmission are:

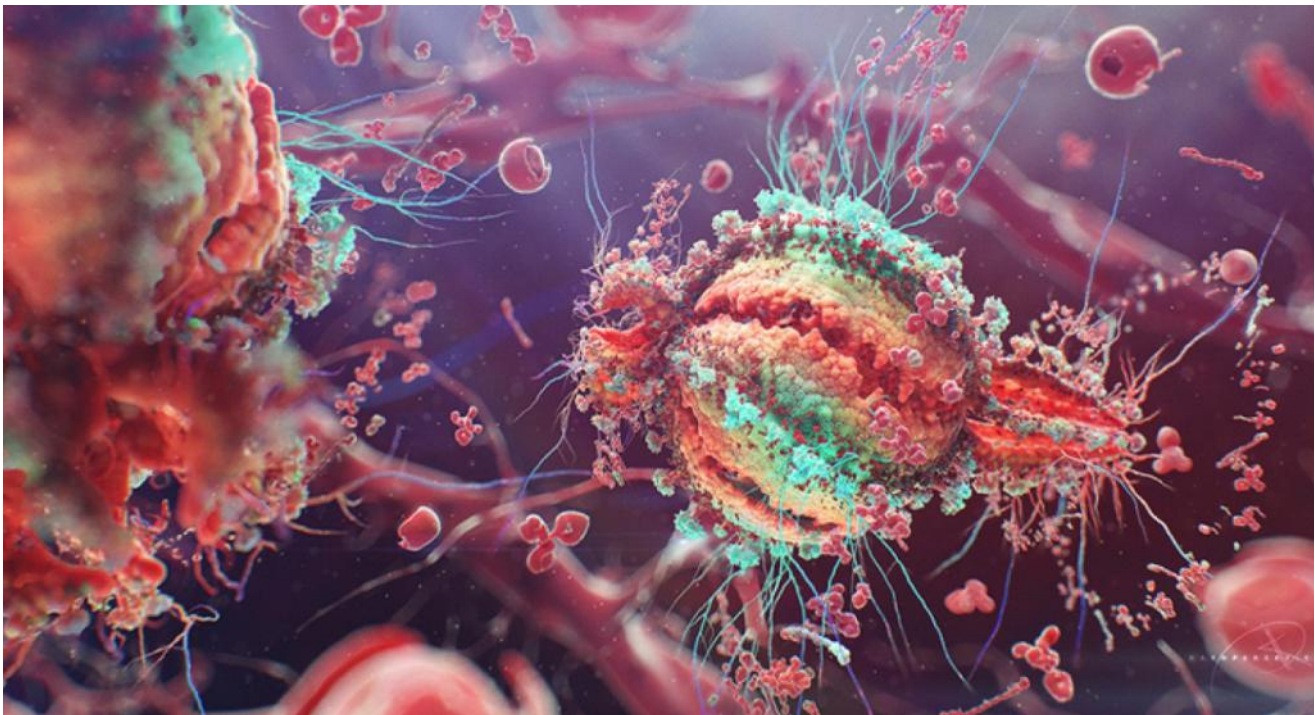


Transmission from infected mother to fetus



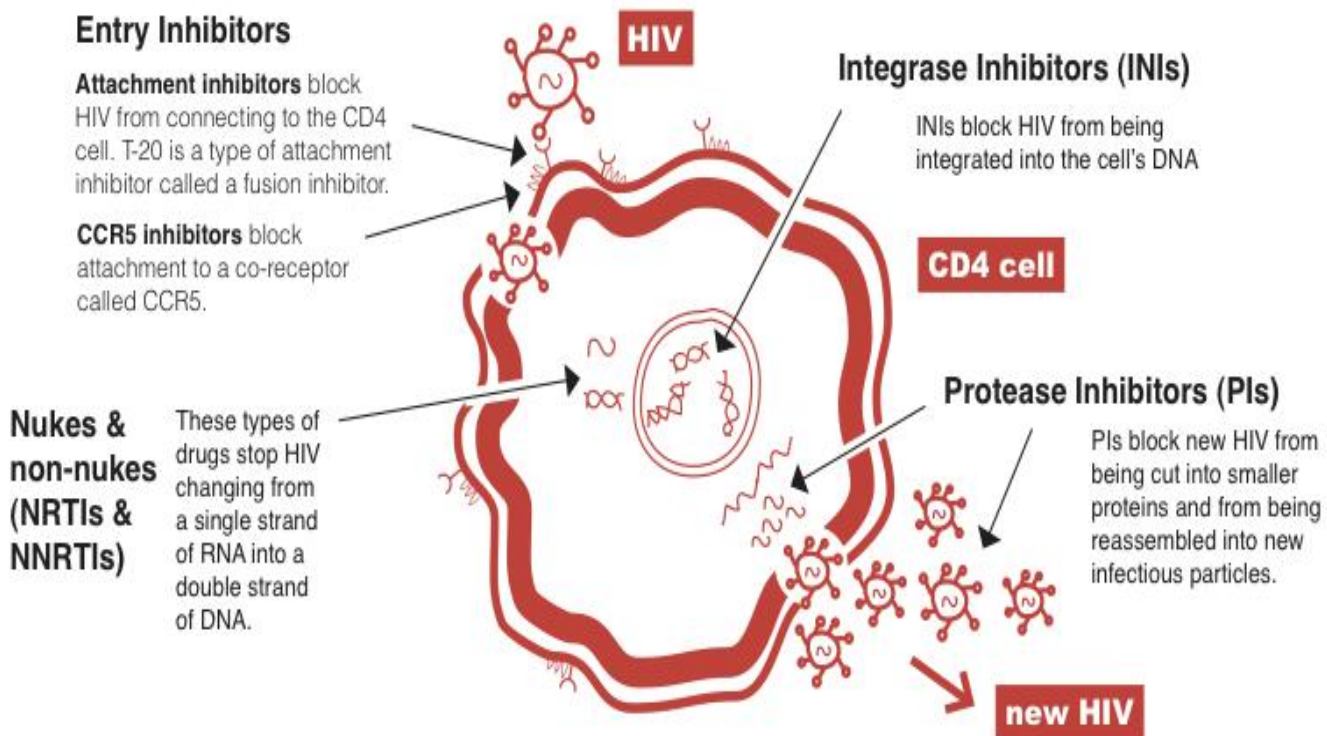
Infection from blood products

واژه HIV از جمله **Human immunodeficiency virus** به معنای ویروس نقص ایمنی انسان، مخفف شده است. HIV از خانواده رتروویروس‌ها است که در لغت یونانی رترو به معنای معکوس می‌باشد.

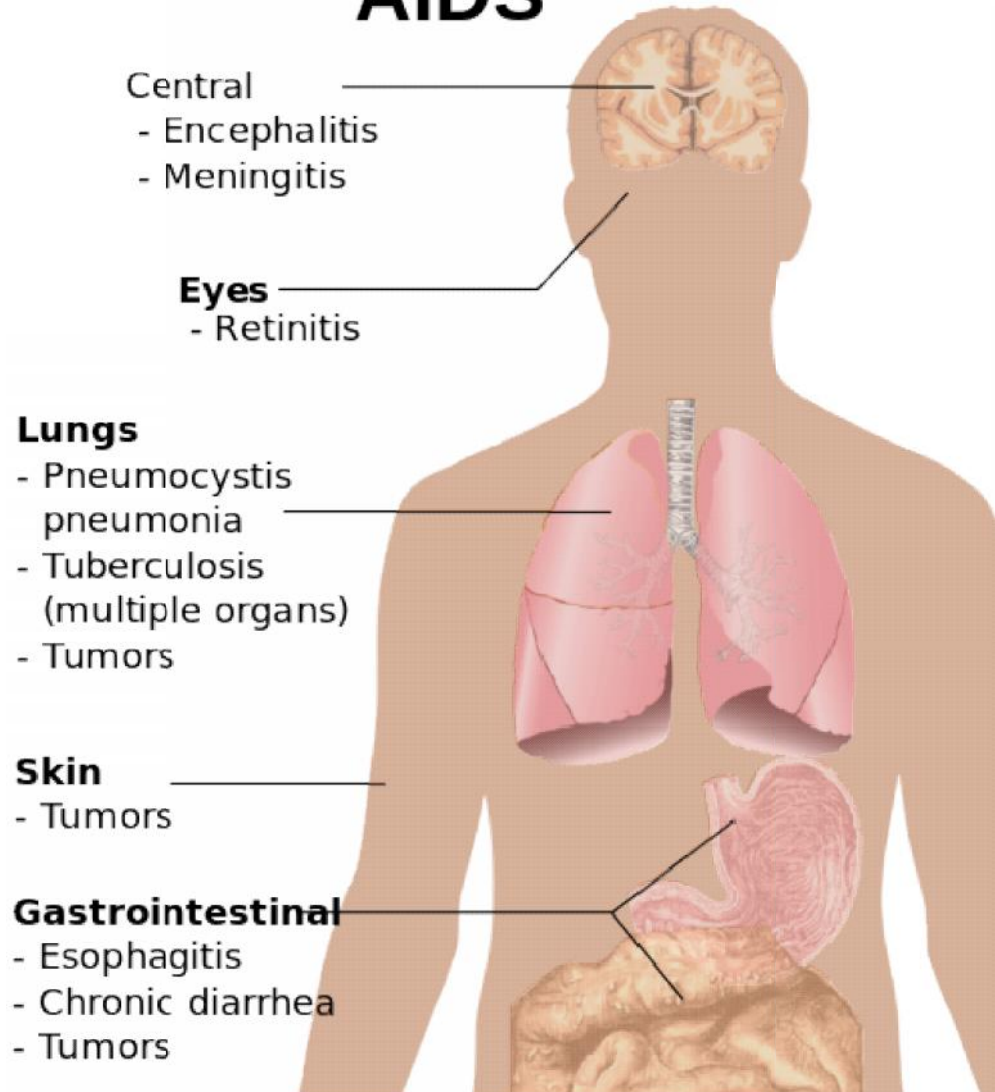


سندرم نقص ایمنی اکتسابی

سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز)، در رابطه با کاهش سلول‌های $CD4^+$ و سلول‌های T helper است، به عبارتی اگر تعداد این سلول‌ها کمتر از 200 سلول در هر میکرولیتر از حجم خون باشد، نشان‌دهنده احتمال آلودگی با ویروس HIV می‌باشد. در صورت عدم تشخیص به‌موقع آلودگی و عدم کنترل و مدیریت این آلودگی، افراد آلوده در کمتر از 10 سال به بیماری ایدز مبتلا خواهند شد. فاکتورهای اولیه هشداردهنده برای وجود بیماری ایدز، در اکثر مبتلایان مشترک است و شامل پنومونی ناشی از پنوموسیستیس (40%)، سوءهاضمه ناشی از سندرم HIV (20%) و کاندیدیاز مری (30%) می‌باشد. دیگر علائم شایع در بیماری ایدز شامل عفونت‌های دستگاه تنفسی در محدوده زمانی معین (10%) هستند. همچنین عفونت‌های فرصت‌طلب ممکن است توسط، باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها که به‌طور معمول توسط سیستم ایمنی بدن کنترل می‌شود، ایجاد شوند؛ اما اینکه کدام نوع عفونت سریع‌تر رخ دهد تا حدودی به اکوسیستم فرد آلوده به HIV بستگی دارد. این عفونت‌ها می‌توانند هرکدام از سیستم اعضای بدن را تحت‌تأثیر قرار دهند.



Main symptoms of **AIDS**



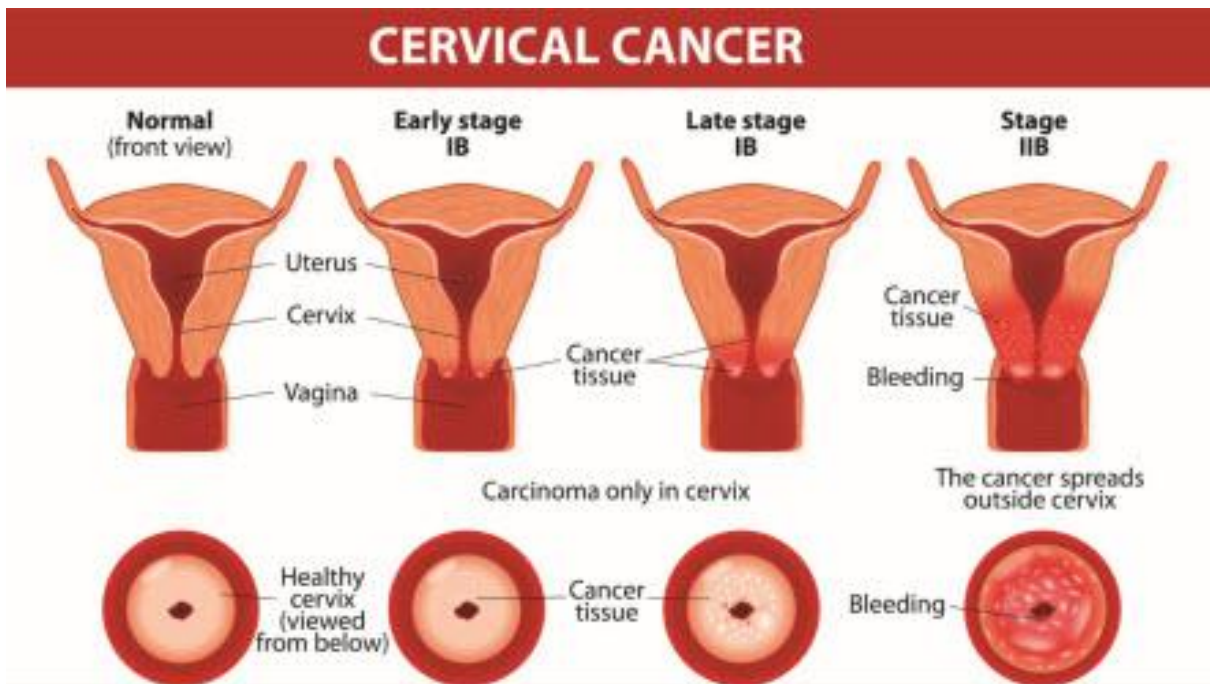
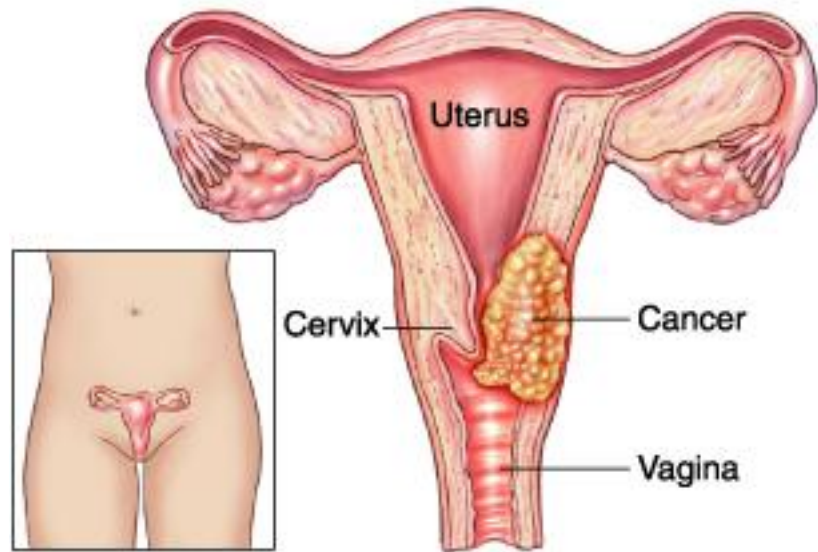
افراد مبتلا به بیماری ایدز، در معرض خطر ابتلا به سرطان‌های مختلف ناشی از ویروس از جمله، سارکوم کاپوزی، لنفوم بورکیت، لنفوم اولیه دستگاه عصبی مرکزی و سرطان دهانه رحم قرار دارند. سارکوم کاپوزی شایع‌ترین سرطان در 20-10٪ از افراد آلوده به HIV رخ می‌دهد. لنفوم بورکیت و لنفوم اولیه دستگاه عصبی مرکزی، دومین عامل شایع سرطان است که در 4-3٪ از افراد مبتلا به ایدز رخ می‌دهد و تقریباً همین سرطان‌ها عامل 16٪ از مرگ‌ومیر افراد مبتلا به ایدز می‌باشد. این سرطان‌ها با نفوذ هرپس‌ویروس‌های 8 انسانی همراه هستند. سرطان دهانه رحم در افراد مبتلا به ایدز، بیشتر به خاطر نفوذ ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) رخ می‌دهد. در افراد مبتلا به ایدز، سرطان ملتحمه چشم نیز شایع است.

KAPOSI'S SARCOMA ASSOCIATED HERPESVIRUS (HHV-8) OR (KSHV)



تصاویر مربوط به کاپوزی سارکوم و کودکان مبتلا به لنفوم بورکیت

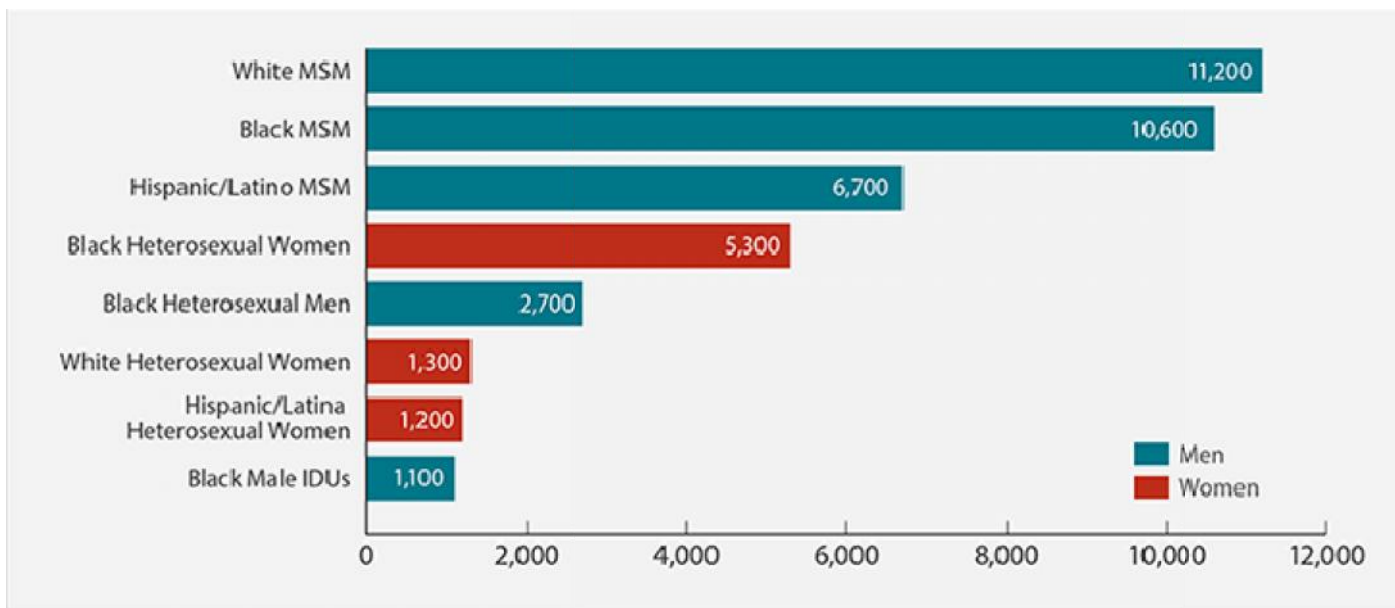
علاوه بر این افراد مبتلا به ایدز، اغلب علائم سیستمیک مانند تب طولانی‌مدت، تعریق زیاد بخصوص در شب، تورم غدد لنفاوی، لرز عضلات، ضعف و کاهش وزن ناخواسته دارند. اسهال نیز یک نشانه رایج دیگر می‌باشد، در حال حاضر تقریباً 90٪ از افراد مبتلا به بیماری ایدز دچار اسهال مکرر هستند.



نقش جنسیت در انتقال ویروس HIV

شایع‌ترین حالت انتقال ویروس HIV، مقاربت غیرایمن و مشکوک با جنس مخالف است، با این حال الگوی انتقال در هر کشور متفاوت است. در ایالات متحده آمریکا تا سال 2009، حدود 64٪ از موارد آلودگی به ویروس HIV از طریق رابطه جنسی مردان با مردان رخ داده است. این آمار نشان می‌دهد که انتقال ویروس HIV از طریق مقعدی، بسیار آسان‌تر و سریع‌تر از سکس با واژن آلوده، می‌باشد.

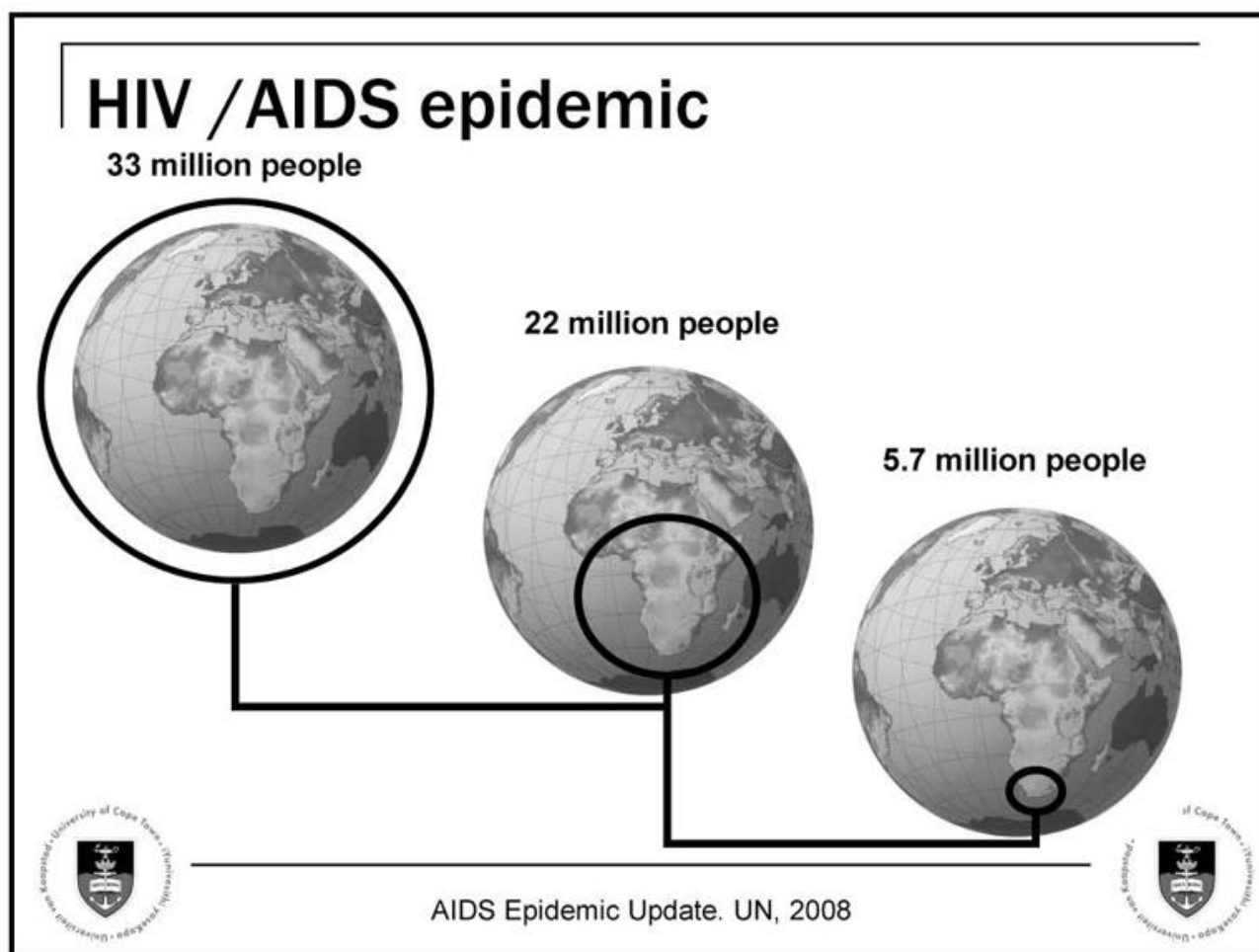
با استناد به اطلاعات بیوانفورماتیک سازمان بهداشت جهانی، خطر انتقال ویروس HIV در کشورهای ضعیف از نظر اقتصادی و فرهنگی و بهداشتی به مراتب بیشتر از کشورهای دارای اقتصاد قوی و سیستم بهداشتی مناسب، می‌باشد. در کشورهای ضعیف اقتصادی، خطر انتقال این ویروس از زن آلوده به مرد سالم در حدود 0/38٪ برای هر بار فرآیند رابطه جنسی غیرایمن و مشکوک تخمین زده می‌شود و خطر انتقال ویروس HIV از مرد آلوده به زن سالم، در حدود 0/30٪ برای هر بار رابطه جنسی غیرایمن و مشکوک می‌باشد؛ اما در کشورهای دارای اقتصاد قوی، خطر انتقال این ویروس از زن آلوده به مرد سالم تقریباً 0/04٪ برای هر عمل رابطه جنسی غیرایمن می‌باشد و خطر انتقال ویروس HIV از مرد آلوده به زن سالم، 0/08٪ در هر عمل رابطه جنسی غیرایمن تخمین زده می‌شود. همان‌طور که ذکر شد، خطر انتقال ویروس HIV از مقعد بیشتر است و متوسط انتقال آن در ژنتیک جمعیت حدوداً 1/7-1/4٪ در هر بار عمل رابطه جنسی غیرایمن با جنس مخالف یا مرد به مرد است. خطر انتقال از طریق سکس دهانی تقریباً نزدیک به صفر است اما ناممکن نیست و تا به حال چندین مورد از آلودگی با سکس دهانی نیز گزارش شده است و متوسط انتقال ویروس HIV از طریق مقاربت دهانی تقریباً 0/04-0٪ است.



البته متوسط انتقال از طریق مقاربت دهانی در کشورهای ضعیف اقتصادی به مراتب بسیار بیشتر است و میانگین خطر انتقال مقاربت دهانی از زن آلوده به مرد سالم 2/4٪ است و میانگین خطر انتقال ویروس HIV از مرد آلوده به زن سالم 0/05٪ برآورد شده است. این آمار بالای انتقال از طریق مقاربت دهانی، به دلیل ضعف اقتصادی و فرهنگی و ضعف سیستم بهداشتی در مردم کشورهای بسیار فقیر می‌باشد، چراکه زنان و مردان این کشورها نه تنها بهداشت جامعه بلکه بهداشت فردی خودشان را نیز رعایت نمی‌کنند و همین امر باعث کمبود ویتامین C در این افراد شده که منجر به ضعیف بودن لثه و دندان‌ها می‌شود و در زمان مقاربت

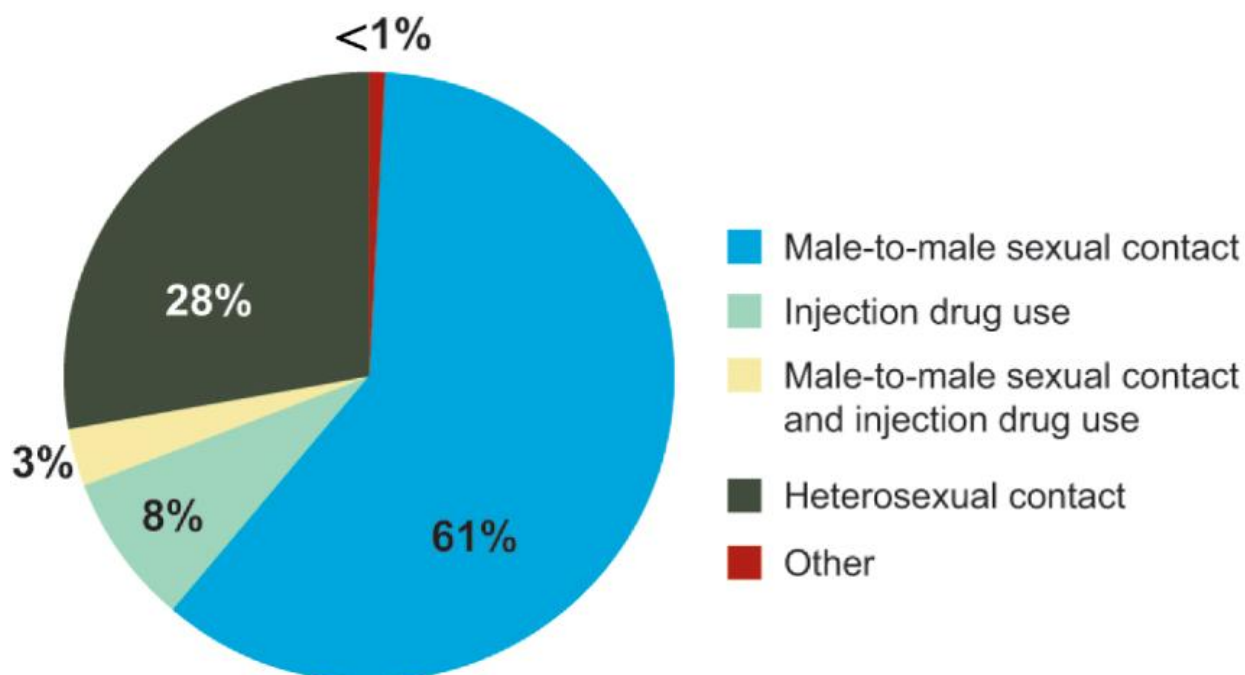
دهانی به دلیل خونریزی لثه در حین سکس دهانی، ویروس HIV نیز به راحتی قابل انتقال خواهد بود. مبتلا بودن به انواع عفونت‌های مقاربتی مثل سفلیس و زخم تناسلی نیز، می‌تواند خطر انتقال ویروس HIV را تشدید کنند. زخم تناسلی خطر انتقال ویروس را 5 برابر افزایش می‌دهد. سایر عفونت‌های مقاربتی مانند، سوزاک، کلامیدیا، تریکومونیاژیس، واژینوز باکتریایی نیز، نسبتاً کمتری در انتقال ویروس HIV دارند.

رابطه جنسی همراه با خشونت می‌تواند خطر انتقال را افزایش دهد. تجاوز جنسی بدون استفاده از پوشش مناسب (کاندوم) حتی در صورت عدم تزریق مایع منی به واژن یا مقعد نیز خطر انتقال را افزایش می‌دهد.



حالت دوم شایع انتقال ویروس HIV از طریق خون و فرآورده‌های خونی می‌باشد. انتقال از طریق خون یا فرآورده‌های خونی می‌تواند با استفاده از سرنگ مشترک (عمومیت در بین معتادان) در مصرف داروهای وریدی یا مصرف مواد مخدر انجام گیرد. خطر انتقال خون آلوده به عفونت‌های مقاربتی با سرنگ مشترک و آلوده، تقریباً $2/4 - 0/63$ در هر بار عمل تزریق مواد مخدر یا داروهای وریدی برآورده شده است. خطر انتقال ویروس HIV از سرنگ آلوده به HIV حدوداً $0/3$ (1 در 333) در هر بار عمل تزریق با سرنگ آلوده تخمین زده شده است. خطر آلودگی غشاء محیطی به خون آلوده $0/09$ (حدوداً 1 در 1000) برای هر بار عمل

استفاده از سرنگ مشترک و آلوده برآورد شده است. در ایالات متحده آمریکا، معتادان تزریقی تا سال 2009 متوسط 80-12٪ از آلوده‌شدگان ویروس HIV را به خود اختصاص داده بودند. ویروس HIV در حدود 93٪ از طریق خون آلوده منتقل می‌شود. در کشورهای توسعه‌یافته خطر انتقال ویروس HIV از طریق فرآورده‌های خونی در بیمارستان‌ها و مراکز بانک خون بسیار کمتر است و این به دلیل غربالگری دقیق خون اهداءکننده به مراکز بانک خون است، به‌عنوان مثال در کشور انگلستان خطر این نوع انتقال 1 در 5 میلیون گزارش شده است و در ایالات متحده آمریکا خطر این نوع انتقال 1 در 1/5 میلیون گزارش گردیده است.



اما در کشورهای ضعیف اقتصادی خطر این نوع انتقال در مراکز بانک خون و بیمارستان‌ها بسیار بیشتر است و تنها نیمی از انتقال‌ها فرآورده‌های خونی به‌صورت بهداشتی و مناسب انجام می‌گیرد. طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی، حدود 15٪ از عفونت‌های HIV به دلیل غربالگری نامناسب و انتقال خون و فرآورده‌های خونی غیرایمن در کشورهای ضعیف اقتصادی تخمین زده شده است. تزریقات غیربهداشتی در کشورهای جنوب صحرای آفریقا نقش مهمی در انتقال ویروس HIV دارند، بطوریکه در سال 2007 تقریباً 12-17٪ از عفونت‌های خونی به دلیل استفاده مشترک از سرنگ آلوده در این کشورها نسبت داده شد. استفاده از سوزن‌های آلوده به ویروس HIV مثل لوازم خالکوبی، تیغ آرایشگری و سوزن‌های سوراخ‌کنی گوش دختران نیز از عوامل انتقال ویروس HIV محسوب می‌شوند، اما انتقال این ویروس از طریق نیش پشه‌ها حتی پشه آنوفل (عامل انتقال مالاریا) و یا سایر حشرات خون‌خوار نیز، امکان‌پذیر نیست.

سومین حالت رایج در انتقال ویروس HIV، انتقال ویروس از مادر آلوده به فرزند در زمان بارداری و همچنین در زمان زایمان و دوران شیردهی می‌باشد. اگر مادری آلوده به ویروس HIV باشد، به علت اندازه بسیار کوچک جرم ویروسی (نانومتر)، ویروس به‌راحتی از جفت عبور کرده و به جنین منتقل می‌شود، البته این تنها برای ویروس HIV نیست بلکه اکثر اجرام میکروبی اعم از باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها به خاطر اندازه کوچکشان می‌توانند به‌راحتی از جفت عبور کرده و جنین را آلوده سازند که

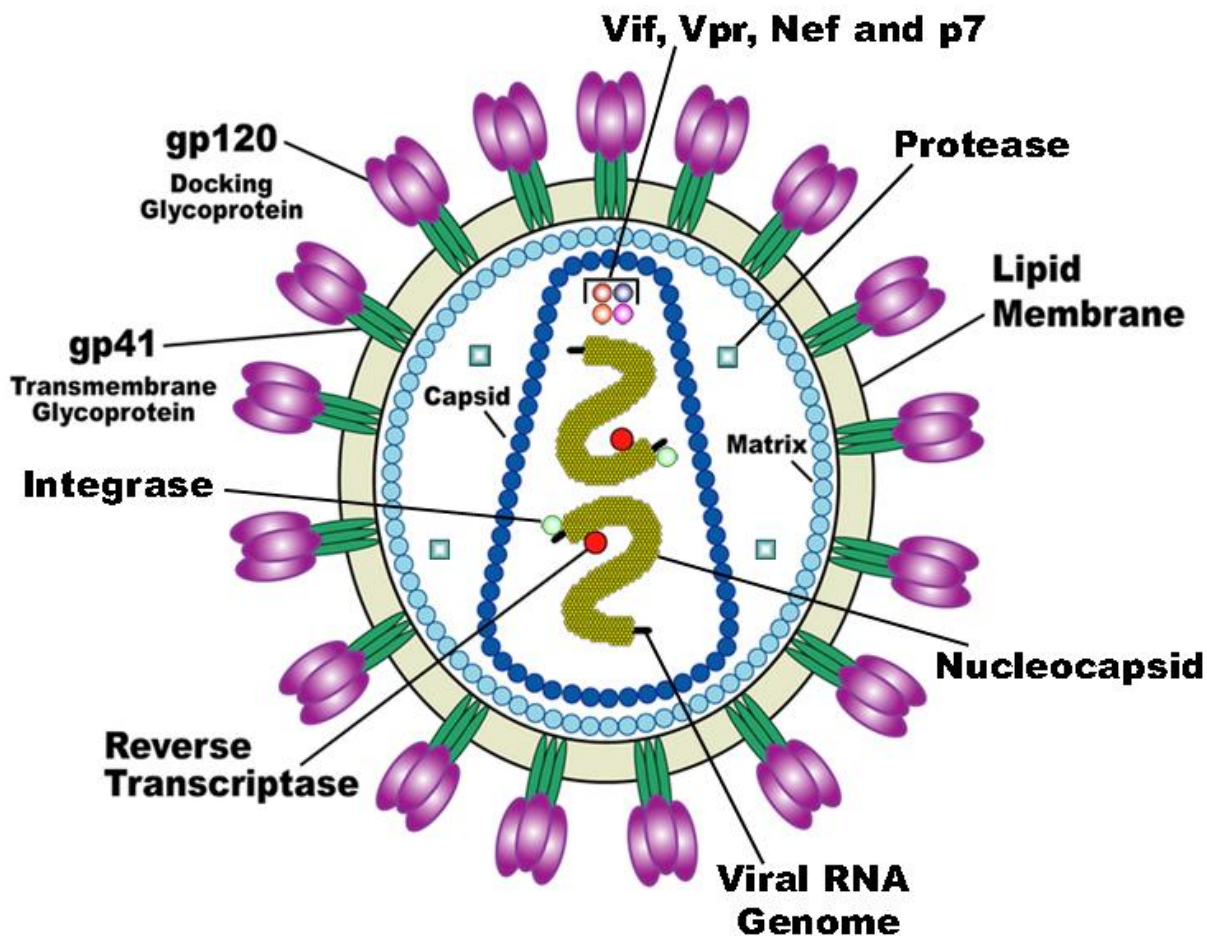
در پی آلودگی هر جرم میکروبی (پاتوژن) اختلالات و بیماری‌های متفاوتی را ایجاد خواهند کرد. خطر انتقال ویروس HIV در دوران جنینی و زایمان، 20٪ است و در دوران شیردهی خطر انتقال، 35٪ می‌باشد.



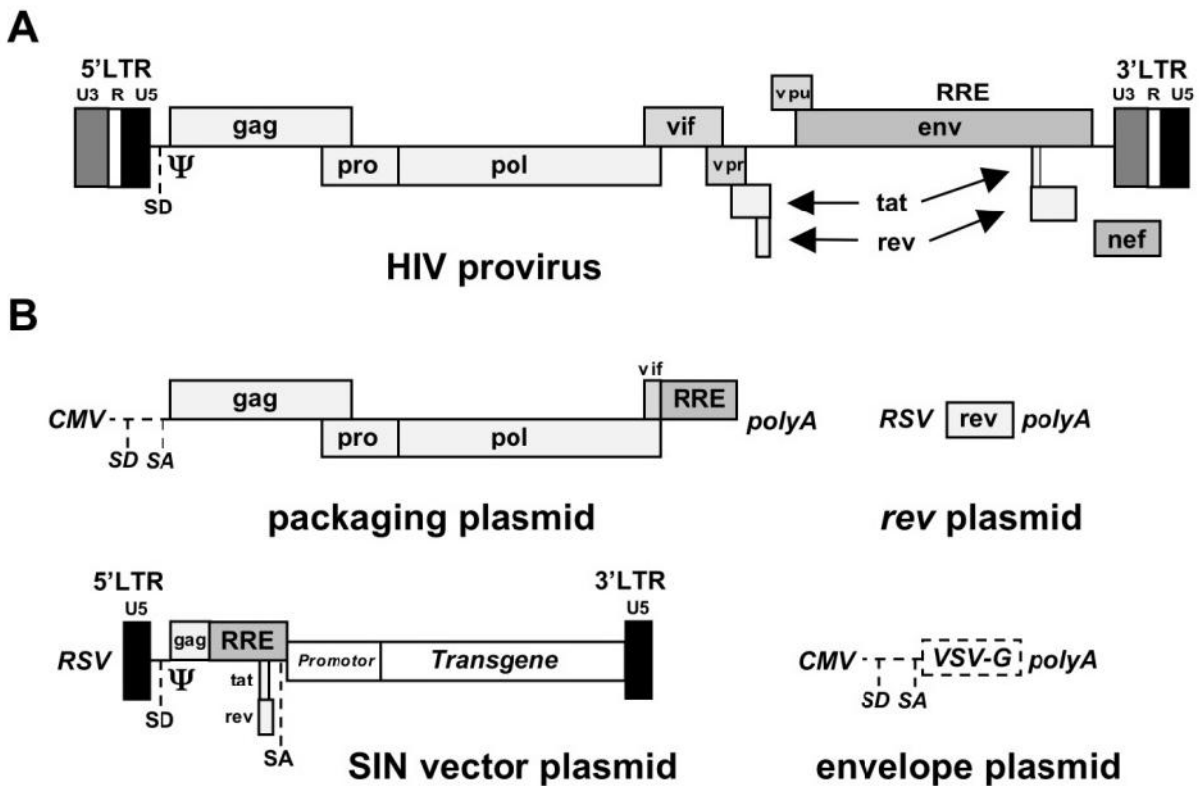
در سال 2008 انتقال عمودی ویروس HIV در کودکان، حدود 90٪ را به خود اختصاص داده است. با مدیریت مناسب می‌توان خطر انتقال ویروس را به جنین تا 1٪ کاهش داد که البته رقم بالایی نیست. این مدیریت شامل، استفاده مادر از داروهای آنتی‌رتروویروس در زمان بارداری و زایمان، زایمان نوزاد با استفاده از جراحی سزارین بجای زایمان فیزیولوژیک، اجتناب از تغذیه با شیر مادر آلوده و تجویز داروهای ضدویروسی برای کاهش و افت عملکرد تکثیر ویروس به نوزاد می‌باشد. لازم به ذکر است که استفاده از همین داروها، در زمان بارداری یا پس از تولد نوزاد نیز عوارض جانبی در پی خواهد داشت ولی به دلیل تخفیف رنج روانی مادران جهت داشتن فرزندی سالم، این داروها استفاده می‌شود.

ژنتیک مولکولی ویروس HIV

HIV ویروسی از خانواده رتروویروس‌ها و گروه لنتی‌ویروس‌ها است که به سلول‌های دستگاه ایمنی بدن حمله می‌کند. HIV را لوک مونتانیئر و دکتر فرانچیز سینوسی فرانسوی و رابرت گالوی آمریکایی کشف کردند. لنتی به معنای آهسته‌گستر است.



رتروویروس‌ها (retroviruses) ویروس‌هایی هستند که ماده ژنتیکی یا ژنوم آن‌ها از RNA تشکیل شده است، بنابراین ویروس‌های ایدز برای تکثیر خود به آنزیمی به نام "نسخه‌بردار معکوس (RT)"، نیازمندند که ژنوم RNA آن‌ها را به صورت DNA نسخه‌برداری کند تا بتواند آن را با کمک آنزیم "اینترگراز" وارد ژنوم سلول میزبان کند و به این ترتیب امکان تکثیر ویروس به وجود می‌آید. کلمه Retro به معنای معکوس است و نام این نوع ویروس‌ها هم به همین خاطر است، چرا که معمولاً در سلول‌ها نسخه‌برداری از DNA به RNA انجام می‌شود. HIV دارای ژن‌های مختلفی است که پروتئین‌های ساختمانی آن را رمزبندی می‌کنند. HIV دارای ژن‌های عمومی رتروویروس‌ها یعنی، gag، pol، env و نیز ژن‌های اختصاصی خودش، tat و rev است. عفونت با HIV با انتشار حاد ویروس در خون آغاز می‌شود. پس از این مرحله شمارش ویروس‌ها در خون تا صد برابر کاهش می‌یابد. سپس یک دوره نهفتگی بالینی آغاز می‌شود. در ابتدا تصور می‌شد که این دوره یک دوره حقیقی نهفتگی ویروسی است که در آن HIV درون ژنوم میزبان به صورت غیرفعال قرار می‌گیرد. بعدها مشخص شد که یک نوع سلول در بافت‌های لنفاوی بدن مثل گره‌های لنفاوی به نام سلول‌های دندریتی با ویروس پوشیده شده‌اند و بنابراین حتی در مرحله‌ای که ویروس در خون دیده نمی‌شود، میزان آن در بدن بالاست.

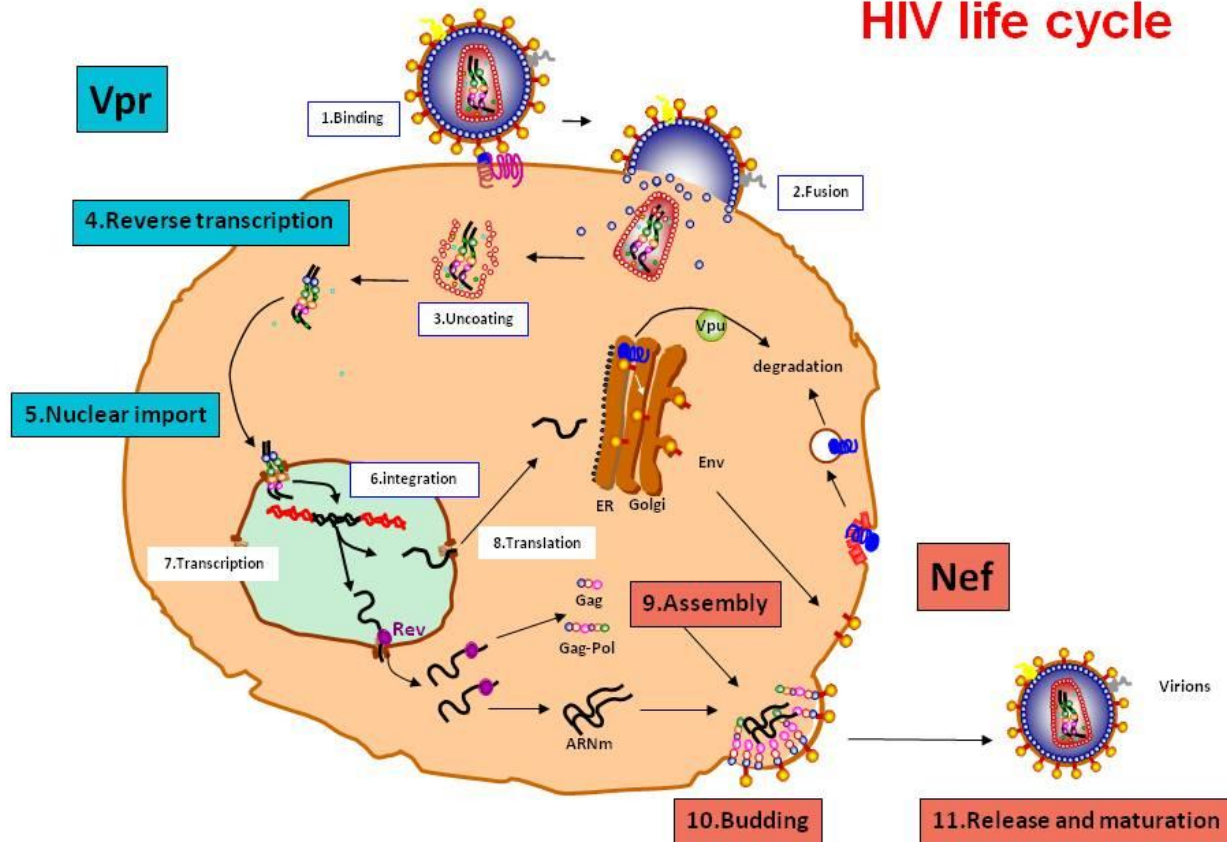


HIV با آلوده کردن گروهی از سلول‌های دستگاه ایمنی به نام لنفوسیت‌های T از نوع $CD4^+$ ، بیماری ایدز را بوجود می‌آورد. این سلول‌های زیرگروهی از گلبول‌های سفید هستند که به‌طور طبیعی پاسخ ایمنی به عفونت را تنظیم می‌کنند. HIV با استفاده از سلول‌های T برای تکثیر خودش در سراسر بدن گسترش می‌یابد و در همان زمان باعث کاهش این سلول‌ها می‌شود که بدن برای دفاع از خود به آن‌ها نیاز دارد. هنگامی که میزان سلول‌های $CD4^+$ T در فرد آلوده به HIV تا حد معینی سقوط کند، آن فرد به طیفی از بیماری‌ها مستعد می‌شود که در حالت معمول، بدن می‌تواند آن‌ها را کنترل کند. درواقع این عفونت‌های فرصت‌طلب هستند که باعث مرگ فرد می‌شوند. دلایل مختلفی وجود دارد که مبارزه با HIV را مشکل می‌کند:

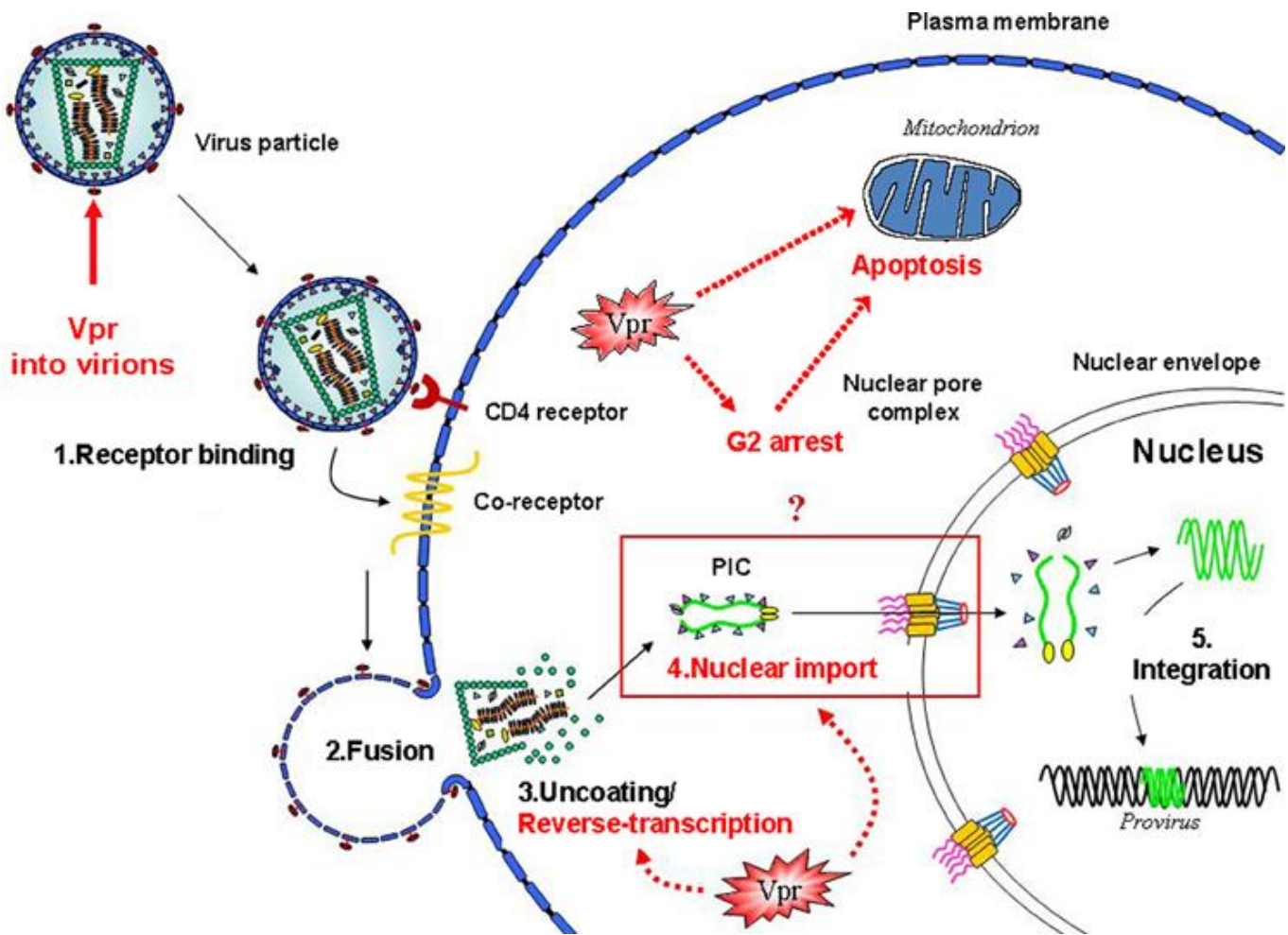
اول اینکه HIV یک ویروس دارای RNA است که از آنزیم نسخه‌بردار معکوس برای تبدیل RNA خودش به DNA استفاده می‌کند. این روند باعث می‌شود که احتمال بیشتری برای موتاسیون (جهش) در HIV نسبت به ویروس‌های دارای DNA وجود داشته باشد؛ بنابراین امکان ایجاد مقاومت سریع ویروس به درمان وجود دارد.

دوم اینکه، این تصور رایج که HIV یک ویروس کشنده است صحت ندارد. اگر HIV یک ویروس کشنده بود، خودش هم به‌زودی از بین می‌رفت، چرا که فرصت چندانی برای عفونت‌های جدید باقی نمی‌ماند. درواقع HIV سال‌ها در بدن قرنطینه می‌ماند و از طرق مختلف مانند رابطه جنسی، انتقال خون و انتقال از مادر به نوزاد، دیگران را هم آلوده می‌کند.

HIV life cycle



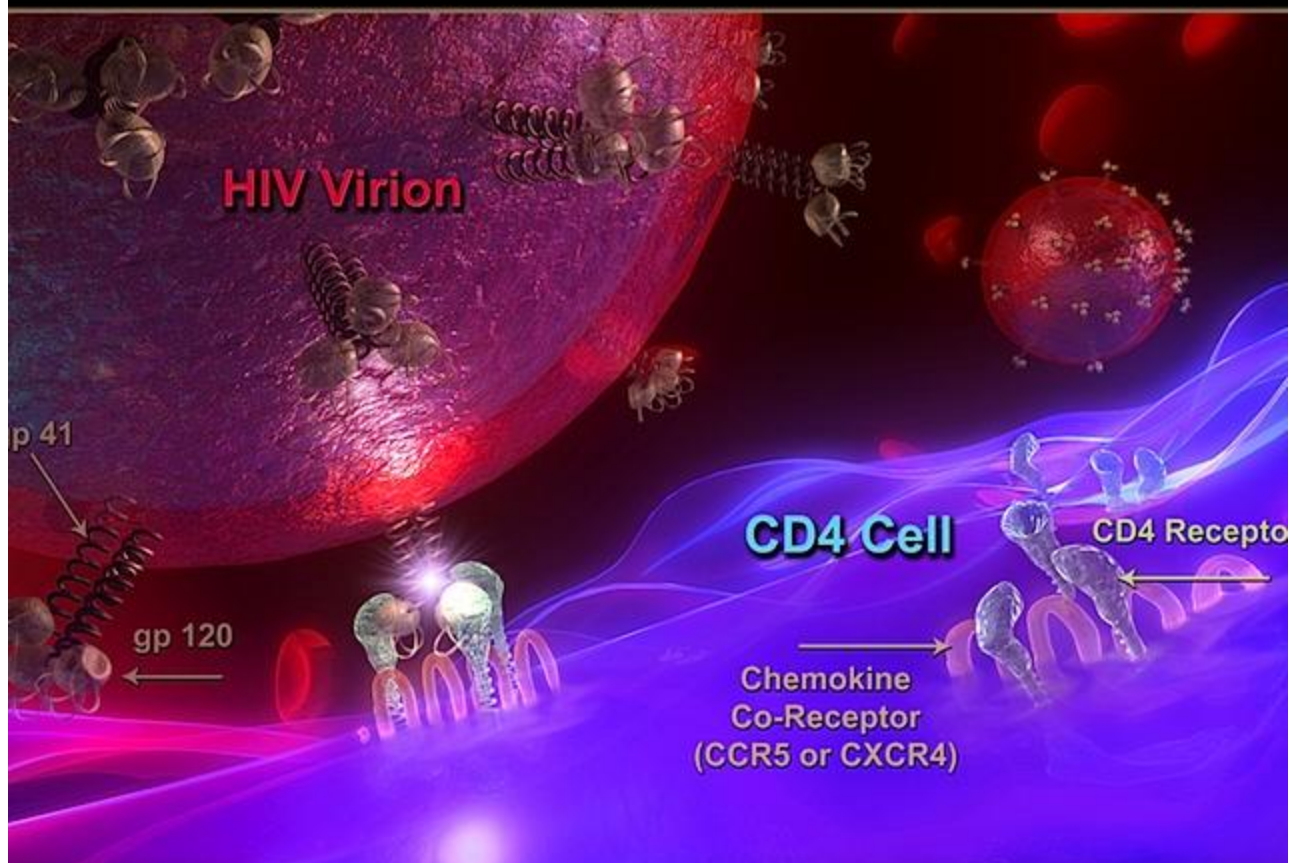
همان طور که ذکر شد حتی هنگامی که هیچ ذره ویروسی در خون وجود ندارد ویروس در بدن به حالت نهفته باقی می ماند. پس از سال ها ویروس می تواند فعال شود و از ماشین های سلولی برای تکثیر خودش استفاده کند. حتی در سال های اخیر این تصور که عفونت مستقیم HIV باعث کاهش یافتن سلول های $T CD4^+$ می شود، مورد تردید قرار گرفته است. علت کاهش سلول های ایمنی به این امر مربوط می شود که پروتئین سازنده پوشش HIV به آسانی از ذرات ویروس جدا و به خون وارد می شود و آن را اشباع می کند. این پروتئین ها مانند چسب، سلول های $T CD4^+$ را به هم می چسبانند، از طرف دیگر دستگاه ایمنی بدن به آنها واکنش نشان می دهد و باعث می شود سایر سلول های ایمنی بدن به سلول های $T CD4^+$ خود بدن نیز حمله کنند و آنها را از بین ببرند.



چرخه زندگی HIV

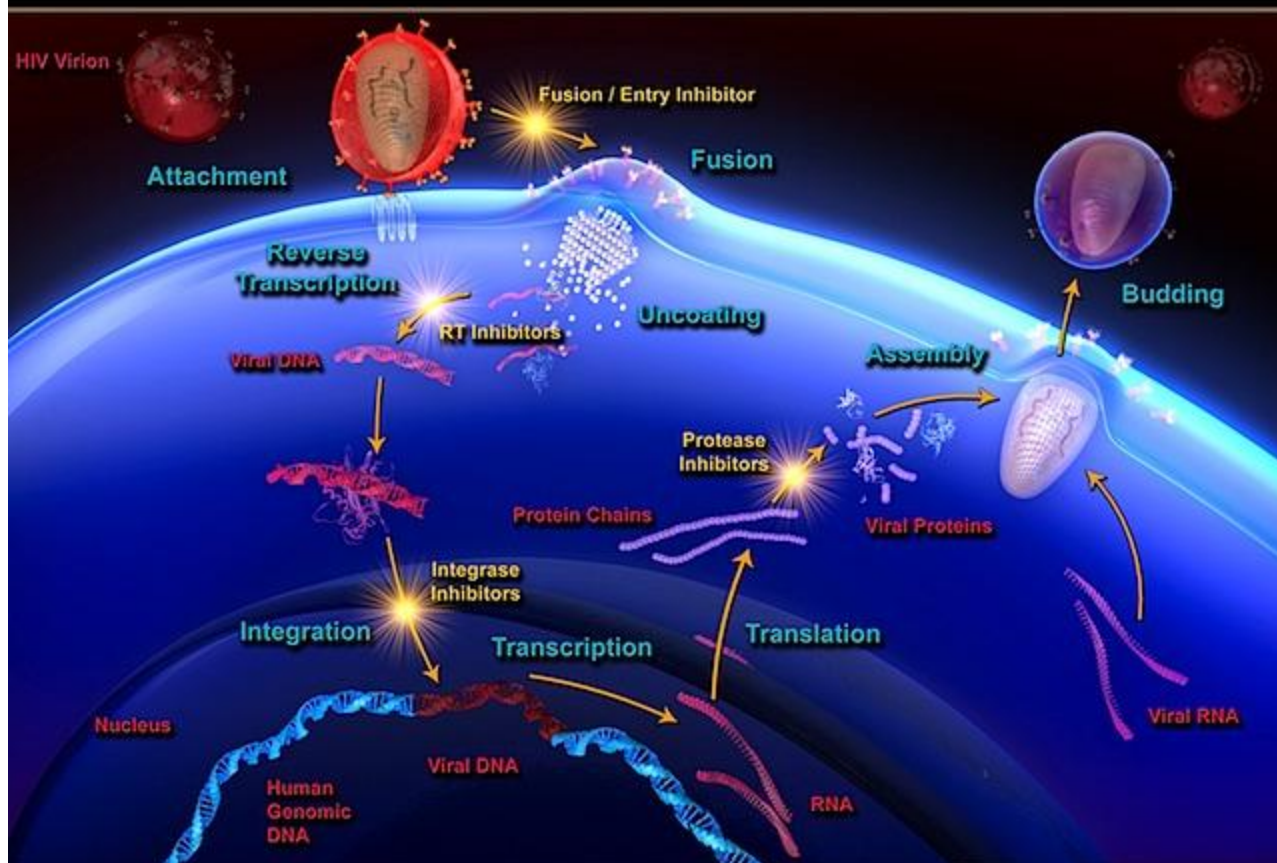
HIV به سلول‌های $T CD4^+$ که به آن‌ها سلول‌های T کمک‌کننده (T helper) هم می‌گویند و زیرگروهی از گلبول‌های سفید هستند که نقش تنظیم پاسخ ایمنی را در بدن دارند، از طریق مولکول گیرنده CXCR4 یا هر دو مولکول گیرنده CXCR4 و CCR5 بسته به مرحله عفونت، متصل می‌شوند. در مراحل اولیه عفونت HIV هر دو گیرنده CCR5 و CXCR4 محل اتصال ویروس هستند اما در مراحل انتهایی عفونت که اغلب HIV دچار جهش می‌شود، تنها به CXCR4 متصل می‌شود. هنگامی که HIV به سلول‌های $T CD4^+$ متصل می‌شود، یک ساختار ویروسی به نام GP41 به داخل غشای سلول نفوذ می‌کند و RNA ویروس و آنزیم‌های مختلف از جمله نسخه‌بردار معکوس، اینتگراز و پروتئاز به داخل سلول تزریق می‌شوند. مرحله بعدی تولید DNA از روی RNA ویروس با کمک آنزیم نسخه‌بردار معکوس است.

Viral Attachment



در صورت موفقیت این عمل، DNA پروویروسی با استفاده از آنزیم اینتگراز وارد DNA سلول میزبان می‌شود. در این حالت سلول میزبان کاملاً با HIV آلوده شده است اما به صورت فعال پروتئین‌های ویروس را تولید نمی‌کند. از این بعد دوره نهفته آغاز می‌شود که در آن سلول‌های آلوده مانند "بمب‌هایی منفجر نشده" برای مدت طولانی باقی می‌مانند. هنگامی که سلول میزبان تولید پروتئین‌های ویروس را از روی DNA پروویروسی آغاز می‌کند، آنزیم پروتئاز فراهم‌شده به وسیله HIV باید آن‌ها را به صورت پروتئین‌های نوبنیاد HIV سنتز کند تا با اتصال آن‌ها به هم ذرات ویروسی HIV تشکیل شود. ذرات ویروسی تازه بوجود آمده با جوانه زدن بر روی سطح سلول میزبان از آن خارج می‌شوند.

HIV Life Cycle and existing drug targets



داروهای ضد رتروویروسی

امروزه بیماران آلوده به HIV را با مجموعه‌ای از داروها که در مراحل مختلف چرخه زندگی ویروس اثر می‌کنند مورد درمان قرار می‌دهند. این داروها که به آن‌ها داروهای ضد رتروویروسی می‌گویند شامل گروه‌های زیر هستند:

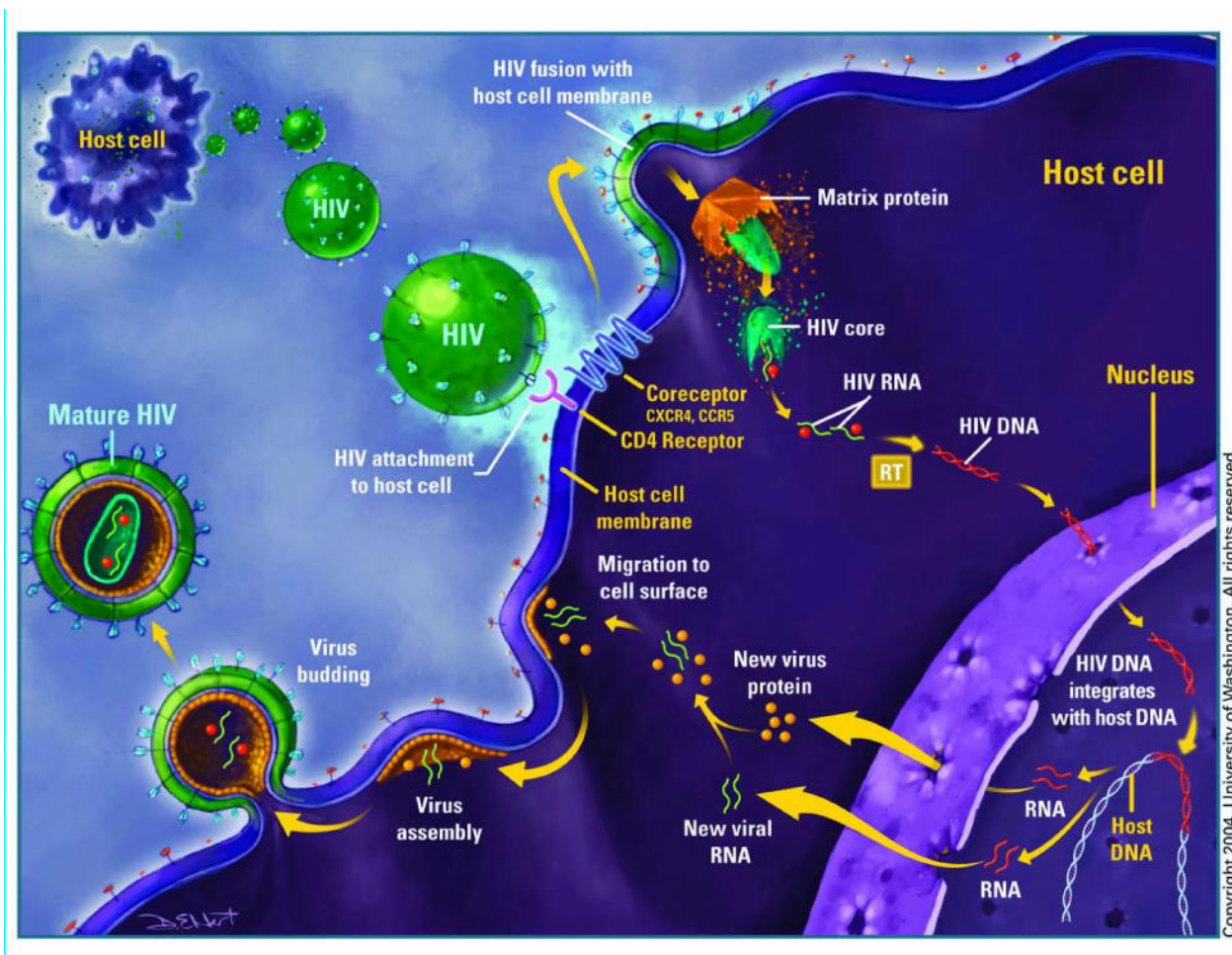
- 1) **مهارکننده‌های پروتئاز (PIS):** این داروها فعالیت آنزیم پروتئاز در ویروس را مهار می‌کنند. پروتئاز آنزیم لازم برای ساخته شدن ذرات جدید ویروسی (ویریون‌ها) در مرحله نهایی است.
- 2) **مهارکننده‌های آنزیم نسخه‌بردار معکوس:** آنزیم نسخه‌بردار معکوس برای تکمیل مرحله آلوده شدن سلول‌ها به وسیله ویروس لازم است و به وسیله آن است که HIV می‌تواند از روی RNA خود DNA بسازد.

این داروها به سه دسته تقسیم می‌شوند:

- (a) مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی نسخه‌بردار معکوس (NNRTTS)
 (b) مهارکننده‌های آنالوگ نوکلئوزیدی نسخه‌بردار معکوس (NRTIS یا NARTIS)
 (c) مهارکننده‌های آنالوگ نوکلئوئیدی نسخه‌بردار معکوس (NTRTIS یا NTARTIS)

مهارکننده ورود ویروس: این داروها با تعامل مستقیم با گیرنده‌های ویروس و جلوگیری از اتصال ویروس به غشاء سلول هدف از ورود آن به سلول جلوگیری می‌کنند.

مشکلات بسیاری در تجویز یک دوره درمانی ضد HIV رخ می‌دهد. هر داروی مؤثر دارای عوارض جانبی است که اغلب جدی و گاه تهدیدکننده حیات هستند.

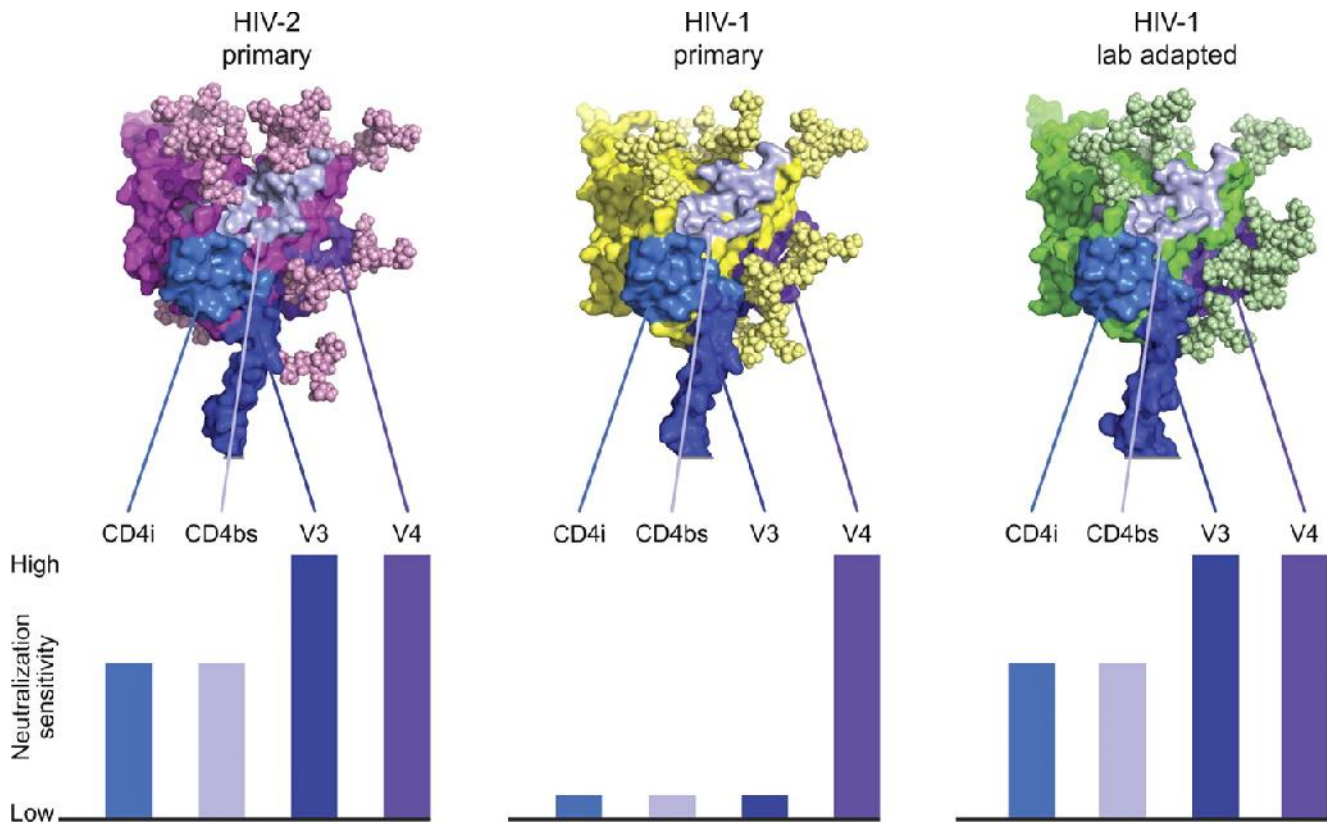


عوارض جانبی شایع در درمان ایدز شامل تهوع و استفراغ شدید، اسهال، آسیب کبدی و نارسایی کبدی و زردی است. هر برنامه درمانی به انجام آزمون‌های مکرر خون برای تعیین مداوم کارایی دارو (که بر مبنای تعداد سلول‌های T و میزان ویروس در خون سنجیده می‌شود) و بررسی کارکرد کبد نیاز دارد.

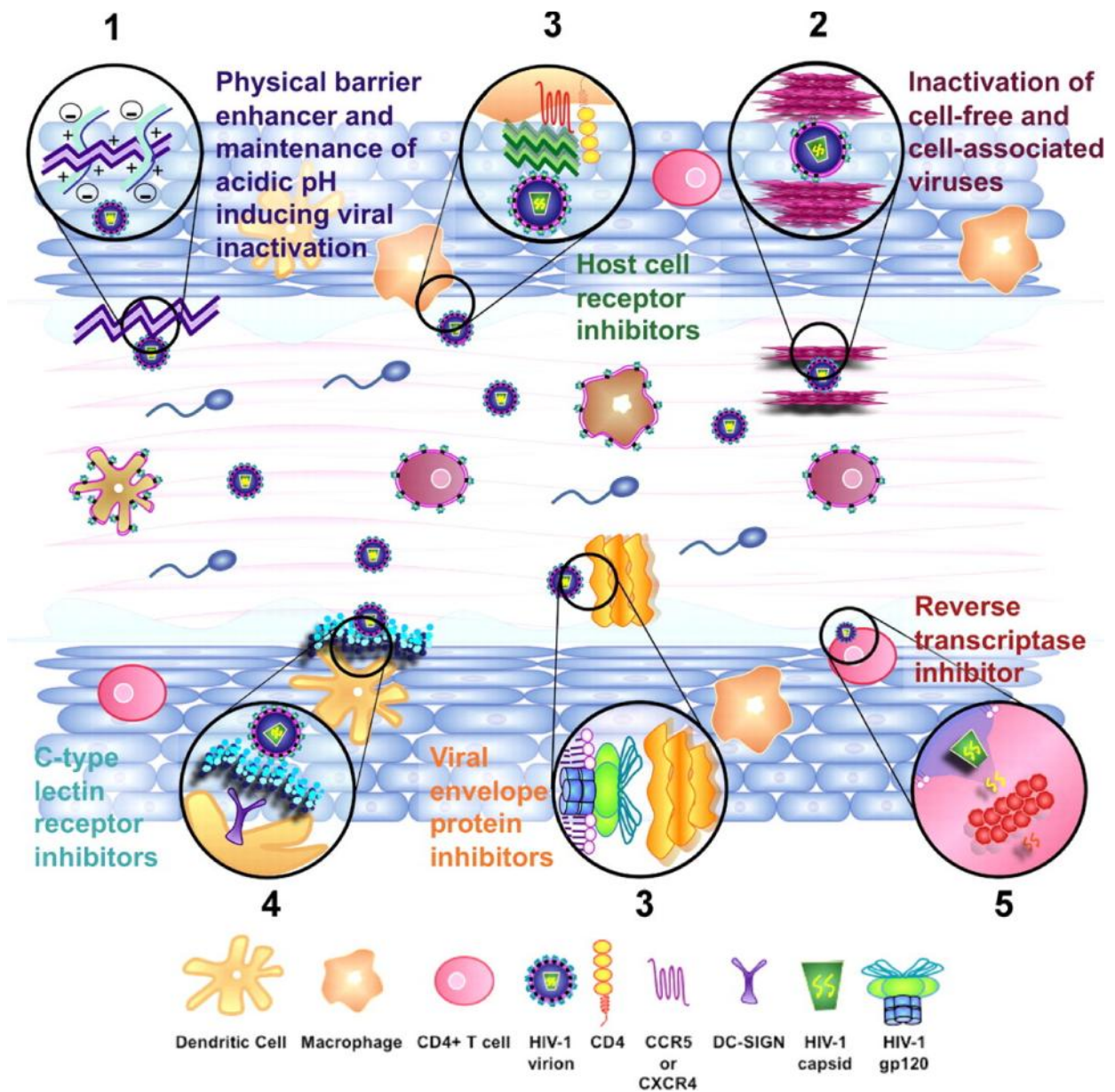
HIV، یا ویروس نقص ایمنی و دفاع آدمی، ویروسی دارای پوشش، علاوه بر کپسید است که اندازه‌ای برابر با ۱۲۵ نانومتر دارد و برای همانندسازی در گلبول‌های سفید دستگاه ایمنی بدن انسان مستقر می‌شود.

دو نوع عامل اصلی ایدز تاکنون مشخص شده است: HIV-1 and HIV-2:

HIV-1 گونه‌ای از ویروسی بود که زودتر شناخته شد (و در ابتدا به‌عنوان LAV یا HTLV-III شناخته می‌شد). این گونه‌ای است که مهاجم‌تر و واگیرتر است. از آنجاکه HIV-2 توانایی سرایت کمی دارد، ابتلای به آن عمدتاً محدود به آفریقای غربی است.



نتیجهٔ یک پژوهش علمی عمده و معتبر از سوی گروهی از پژوهشگران دانشگاه آکسفورد انگلستان نشان می‌دهد که ویروس HIV در روند فرگشتی (تکاملی) خود دچار دگرش و تحول شده و در مقایسه با گذشته از میزان خطر، مرگبار بودن و مسری بودن آن کاسته شده است. بر اساس این مطالعه، ویروس HIV در حال هماهنگی و تطبیق خود با دستگاه ایمنی بدن انسان بوده و درجهٔ خطر آن در حال کاهش است. بر اساس گزارش منتشر شده از این پژوهش، اکنون فاصلهٔ زمانی بین آلودگی به ویروس و بروز بیماری ایدز بیشتر شده است و ممکن است تغییرات تکاملی ایجادشده در ویروس HIV به نتیجه‌بخشی اقدامات و تلاش‌ها برای مهار همه‌گیری گسترده و گسترش ابتلا به بیماری ایدز یاری رساند. به باور برخی ویروس‌شناسان، امکان دارد در ادامهٔ روند فرگشتی ویروس HIV، درنهایت، این ویروس بی‌خطر شود. پیامد تلاش دائمی ویروس برای تغییر به‌منظور پنهان ماندن در برابر سامانهٔ ایمنی بدن انسان، کاهش توانایی تکثیر ویروس است. از سوی دیگر، بنا بر یافته‌های این پژوهش، داروهای ضدویروس در تضعیف و تحلیل ویروس HIV دارای سهم بوده‌اند؛ به این شیوه که این داروها که ابتدا به نمونه‌های قوی‌تر و پرخطرتر حمله کرده و آن‌ها را از بین می‌برند، باعث می‌شوند در فرایند انتخاب طبیعی (در این مورد، صفت مطلوب برای زنده ماندن، ضعیف بودن است چرا که داروها، ویروس‌های قوی‌تر و بیماری‌زاتر را زودتر مورد حمله قرار می‌دهند)، ویروس‌های ضعیف‌تر و ملایم‌تر باقی بمانند و تکثیر شوند. البته اکنون، ضعیف‌ترین نمونه‌های ویروسی هم کاملاً خطرناک هستند.

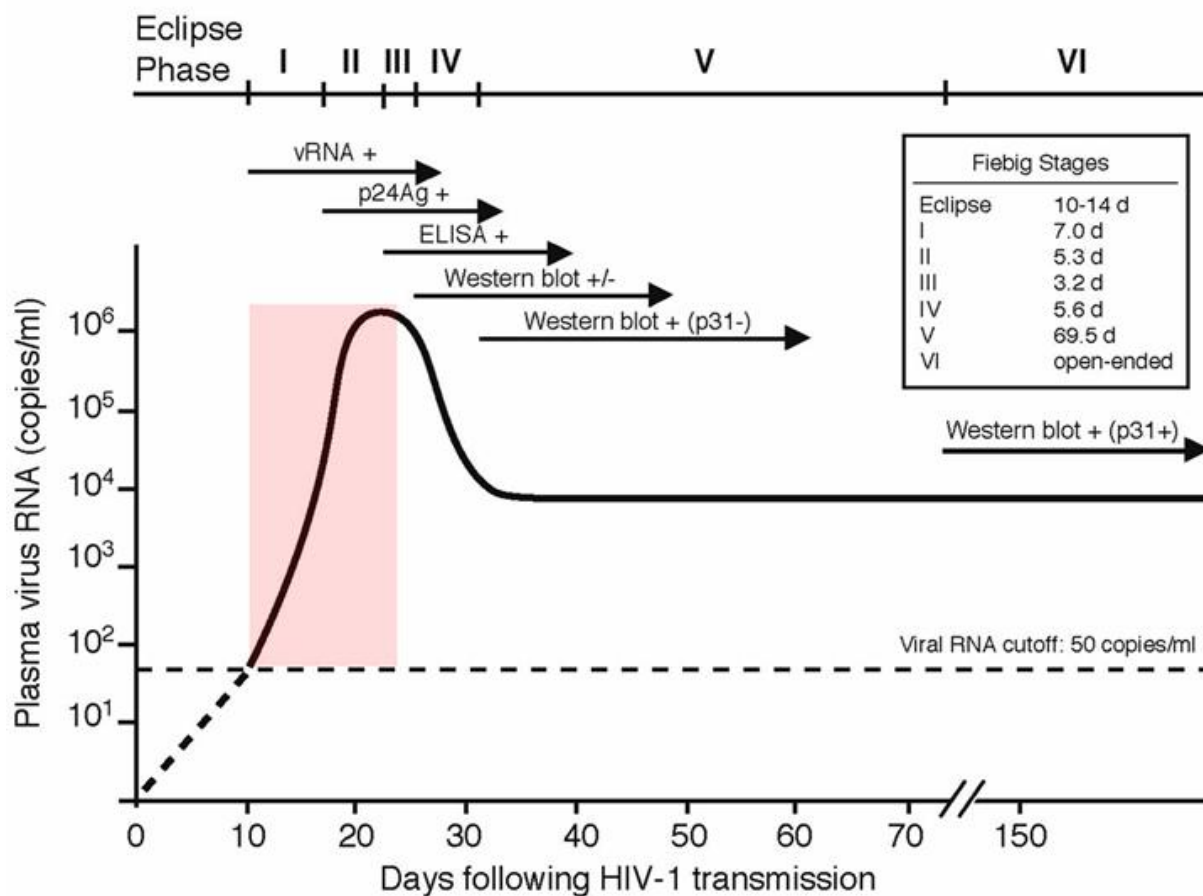


تشخیص بیماری

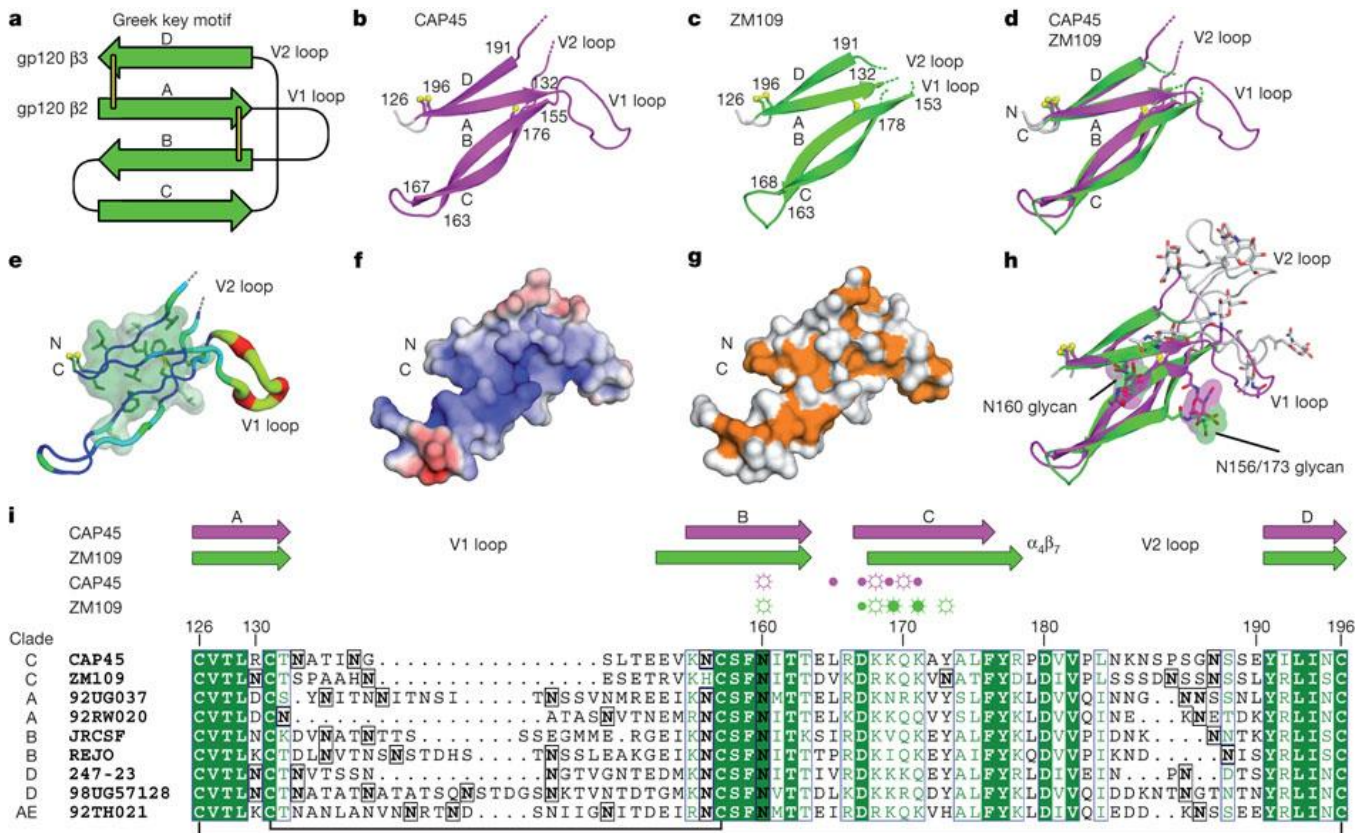
بیماری ایدز و HIV با توجه بروز علائم و نشانه‌های بیمار، از طریق آزمایش و بررسی آن در آزمایشگاه تشخیص داده می‌شود. آزمایش HIV به همه کسانی که در معرض خطر قرار دارند توصیه می‌شود که شامل هر فرد مبتلا به هر نوع بیماری آمیزشی است. در بسیاری از مناطق دنیا، یک‌سوم حاملان HIV زمانی متوجه می‌شوند که در مرحله پیشرفته‌ای از این بیماری هستند و AIDS یا نقص شدید دستگاه ایمنی آشکار می‌شود.

آزمایش HIV

در اکثر افراد دچار HIV، در طول سه تا دوازده هفته پس از بیماری اولیه، یک سری پادتن‌های ویژه ایجاد می‌گردد. تشخیص اولیه‌ی HIV قبل از تولید آنتی‌بادی با اندازه‌گیری HIV-RNA یا آنتی‌ژن P24 انجام می‌شود. نتایج مثبت به دست آمده توسط آنتی‌بادی یا آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR)، با PCR و یا با آزمایش آنتی‌بادی دیگری تأیید می‌شوند.



آزمایش آنتی‌بادی در کودکان کمتر از ۱۸ ماه، به دلیل وجود مداوم آنتی‌بادی‌های مادری معمولاً نتیجه درستی نمی‌دهند؛ بنابراین ابتدا به HIV تنها توسط آزمایش PCR مربوط به HIV RNA یا DNA و یا از طریق آزمایش آنتی‌بادی P24 قابل تشخیص است. در اکثر نقاط دنیا دسترسی به آزمایش PCR قابل اعتماد وجود ندارد و افراد باید تا زمانی صبر کنند که علائم پیشرفت کند و یا سن کودک به اندازه کافی باشد و آزمایش آنتی‌بادی به درستی نتیجه دهد. در کشورهای جنوب صحرای آفریقا در بین سال‌های ۲۰۰۷ و ۲۰۰۹، بین ۳۰ تا ۷۰ درصد مردم، از وضعیت HIV خود آگاه بوده‌اند. در سال ۲۰۰۹، بین ۴ تا ۴۲ درصد مردم مورد آزمایش قرار گرفتند. این ارقام نشان‌دهنده افزایش قابل توجهی نسبت به ده سال گذشته است.



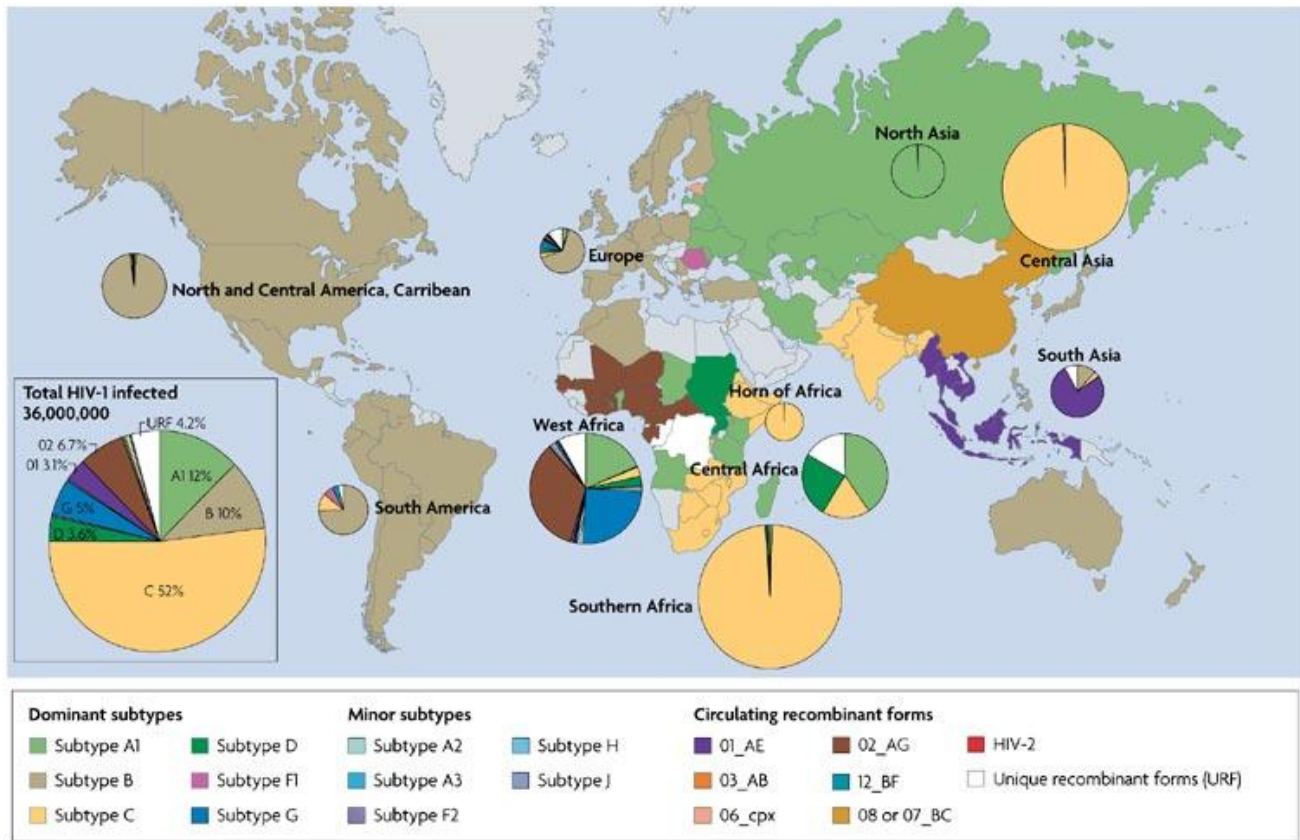
طبقه‌بندی آلودگی به HIV

از دو طبقه‌بندی اصلی برای مرحله‌بندی HIV و ایدز استفاده می‌شود؛ یکی توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO) و دیگر توسط مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC). برنامه CDC بیشتر در کشورهای توسعه‌یافته استفاده می‌شود. از آنجاکه برنامه WHO احتیاجی به آزمایش ندارد، بیشتر مناسب کشورهای در حال توسعه است که با کمبود لوازم روبرو هستند. علی‌رغم تفاوت‌های که این دو با هم دارند، اما می‌توان هر دو آن‌ها را از لحاظ آماری مقایسه نمود.

سازمان بهداشت جهانی برای اولین بار در سال ۱۹۸۶ تعریفی برای ایدز ارائه نمود. از آن زمان به بعد مرحله‌بندی WHO برای چندین بار تغییر کرده و گسترش یافت که نسخهٔ اخیر آن در سال ۲۰۰۷ منتشر شده است. رده‌بندی مراحل تعیین‌شده توسط WHO به شرح زیر است:

- ۱) **ابتلای اولیه به HIV:** که یا بدون علامت است و یا همراه با سندرم حاد ویروسی است.
- ۲) **مرحله ۱:** ابتلا به HIV بدون علامت با تعداد سلول‌های CD4 بیش از ۵۰۰ در هر میکرولیتر. ممکن است شامل بزرگ شدن گره‌های لنفاوی نیز باشد.
- ۳) **مرحله ۲:** علائم خفیف که ممکن است تغییر جزئی غشاء مخاطی و عود عفونت دستگاه تنفسی فوقانی را شامل شود و تعداد سلول‌های CD4 کمتر از ۵۰۰ در هر میکرولیتر است.
- ۴) **مرحله ۳:** علائم پیشرفته که ممکن است شامل اسهال مزمن و غیرعادی برای بیش از یک ماه شود، به همراه عفونت‌های باکتریایی شدید از جمله سل ریوی و همچنین تعداد سلول‌های CD4 کمتر از ۳۵۰ در هر میکرولیتر.

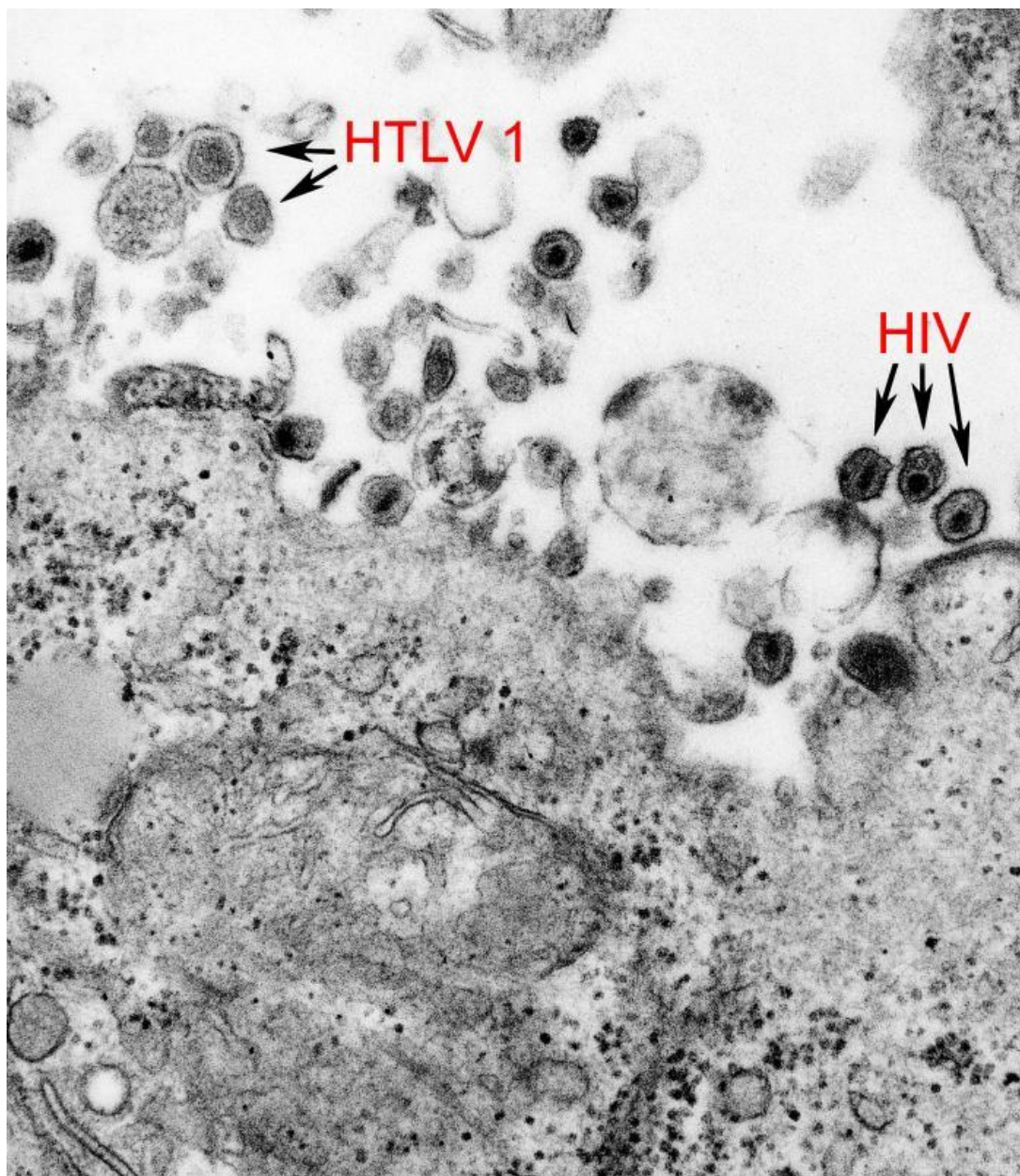
مرحله ۴ یا ایدز: علائم شدیدی شامل توکسوپلاسموز مغز، کاندیدیاز مری، نای، نایژه یا شش‌ها و سارکوم کاپوزی. تعداد سلول‌های CD4 به کمتر از ۲۰۰ در هر میکرولیتر می‌رسد.



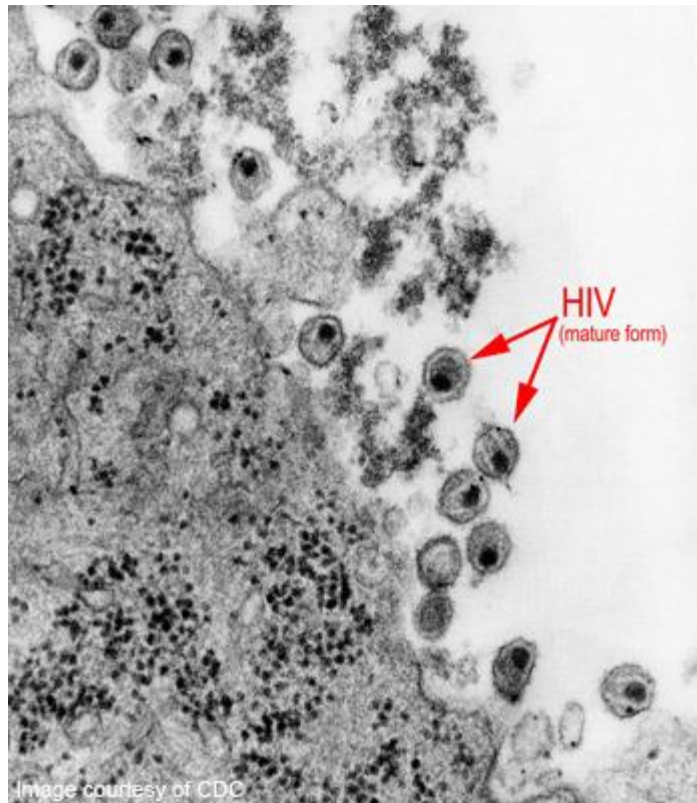
Nature Reviews | Microbiology

مرکز کنترل و پیشگیری بیماری آمریکا نیز ایجاد یک سیستم طبقه‌بندی برای HIV ارائه نموده و آخرین بار آن را در سال ۲۰۰۸ به‌روزرسانی کرده است. در این که سیستم ابتلا به HIV بر اساس شمارش CD4 و علائم بالینی می‌باشد، بیماری را در سه مرحله توصیف می‌کند:

- مرحله ۱: تعداد سلول‌های CD4⁺ بیشتر از ۵۰۰ در هر میکرولیتر بدون هیچ علائمی از ایدز
- مرحله ۲: تعداد سلول‌های CD4⁺ بین ۲۰۰ تا ۵۰۰ در هر میکرولیتر بدون هیچ علائمی از ایدز
- مرحله ۳: تعداد سلول‌های CD4⁺ کمتر از ۵۰۰ در هر میکرولیتر یا وجود علائمی از ایدز
- نامعلوم: اگر اطلاعات کافی برای هر یک از مراحل فوق در دسترس نباشد.



اگر پس از درمان، تعداد سلول‌های $CD4^+$ خون به بیش از ۲۰۰ در هر میکرولیتر افزایش یابد و یا بیماری دیگری به‌جز ایدز احتمال رود و یا حتی درمان گردد هنوز هم تشخیص اینکه بیماری ایدز بوده نیز پابرجا خواهد بود.



تاریخچه ویروس HIV

کشف ویروس HIV

ایدز اولین بار در سال ۱۹۸۱ در آمریکا مشاهده شد. اولین مواردی که مشاهده شد در بین معتادان تزریقی و همچنین همجنسگرایان مرد قرار داشت که به دلیل نامعلومی سیستم دفاعی بدن آنها ضعیف شده بود و علائم بیماری التهاب ریه پنوموسیستیک کارینی (PCP) در آنها مشاهده می‌شد که این بیماری در افرادی دیده می‌شود که سیستم دفاعی بدنی ضعیفی دارند. سپس نوعی سرطان پوست نادر با نام کاپوسی سارکوما (KS) در میان مردان همجنسگرای گزارش شد. موارد بیشتری از بیماری PCP و KS مشاهده شد و این زنگ خطری برای مرکز پیشگیری و کنترل بیماری بود و گروهی از طرف این مرکز برای بررسی این واقعه تشکیل شد.

اوایل مرکز کنترل بیماری هنوز نامی رسمی برای این بیماری انتخاب نکرده بود و معمولاً نام این بیماری را با بیماری که مریض با آن در ارتباط بود بیان می‌کردند، برای مثال تا قبل از کشف HIV از نام لنفادنوپاتی که بیماری عامل بود استفاده می‌شد، همچنین اسامی مانند سارکوم کاپوزی یا عفونت فرصت طلب نام‌هایی بودند که توسط این گروه در سال ۱۹۸۱ استفاده می‌شده است.

M M W R

Epidemiologic Notes and Reports

- 305 Kaposi's Sarcoma and *Pneumocystis* Pneumonia Among Homosexual Men — New York City and California
 308 Cutaneous Larva Migrans in American Tourists — Martinique and Mexico
 314 Measles — U.S. Military

MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT

Epidemiologic Notes and Reports

Kaposi's Sarcoma and *Pneumocystis* Pneumonia Among Homosexual Men — New York City and California

During the past 30 months, Kaposi's sarcoma (KS), an uncommonly reported malignancy in the United States, has been diagnosed in 26 homosexual men (20 in New York City [NYC]; 6 in California). The 26 patients range in age from 26-51 years (mean 39 years). Eight of these patients died (7 in NYC, 1 in California)—all 8 within 24 months after KS was diagnosed. The diagnoses in all 26 cases were based on histopathological examination of skin lesions, lymph nodes, or tumor in other organs. Twenty-five of the 26 patients were white, 1 was black. Presenting complaints from 20 of these patients are shown in Table 1.

Skin or mucous membrane lesions, often dark blue to violaceous plaques or nodules, were present in most of the patients on their initial physician visit. However, these lesions were not always present and often were considered benign by the patient and his physician.

A review of the New York University Coordinated Cancer Registry for KS in men under age 50 revealed no cases from 1970-1979 at Bellevue Hospital and 3 cases in this age group at the New York University Hospital from 1961-1979.

Seven KS patients had serious infections diagnosed after their initial physician visit. Six patients had pneumonia (4 biopsy confirmed as due to *Pneumocystis carinii* [PC]), and one had necrotizing toxoplasmosis of the central nervous system. One of the patients with *Pneumocystis* pneumonia also experienced severe, recurrent, herpes simplex infection; extensive candidiasis; and cryptococcal meningitis. The results of tests for cytomegalovirus (CMV) infection were available for 12 patients. All 12 had serological evidence of past or present CMV infection. In 3 patients for whom culture results were available, CMV was isolated from blood, urine and/or lung of all 3. Past infections with amebiasis and hepatitis were commonly reported.

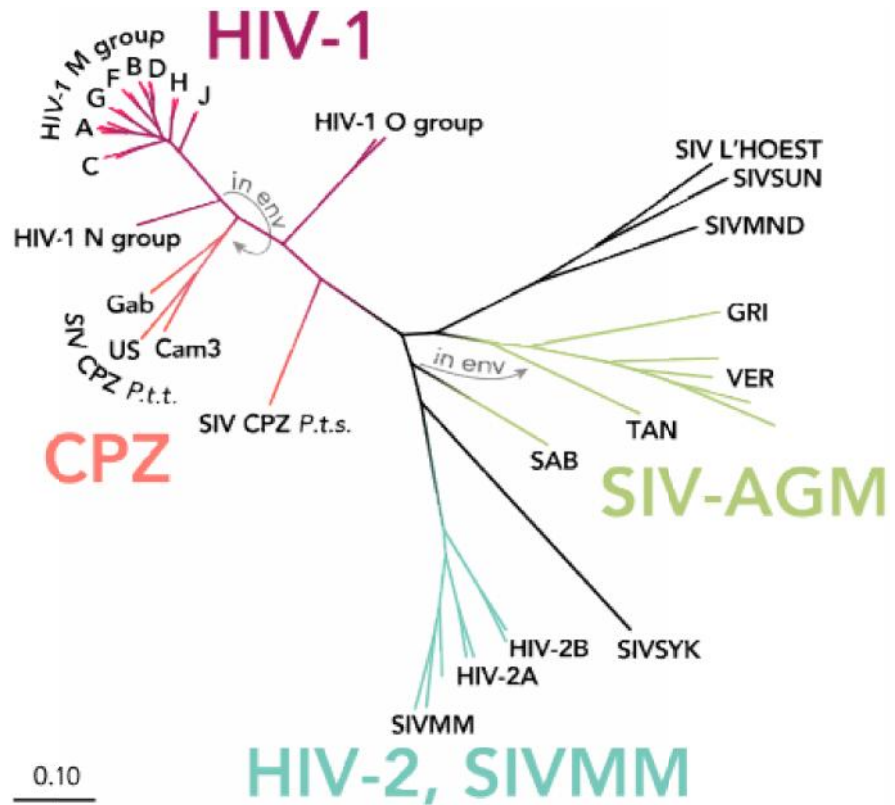
TABLE 1. Presenting complaints in 20 patients with Kaposi's sarcoma

Presenting complaint	Number (percentage) of patients
Skin lesion(s) only	10 (50%)
Skin lesions plus lymphadenopathy	4 (20%)
Oral mucosal lesion only	1 (5%)
Inguinal adenopathy plus perirectal abscess	1 (5%)
Weight loss and fever	2 (10%)
Weight loss, fever, and pneumonia (one due to <i>Pneumocystis carinii</i>)	2 (10%)

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES / PUBLIC HEALTH SERVICE

از آنجاکه این سندرم در هائیتی، همجنسگرایان، بیماران هموفیلی و مصرف‌کنندگان هرئوین ظاهر شده بود، مرکز کنترل بیماری عبارت «بیماری 4H» را ابداع کرد. در مطبوعات از اصطلاح "گرید" که مخفف معادل انگلیسی عبارت نقص ایمنی مرتبط با

همجنسگرایی بود، استفاده می‌شد؛ اما بعداً که معلوم شد که ایدز فقط محدود به جامعه همجنسگرایان نمی‌شود، این نتیجه گرفته شد که استفاده از اصطلاح گرید گمراه‌کننده است و واژه ایدز در همایشی در ژوئیه ۱۹۸۲ معرفی شد. از سپتامبر ۱۹۸۲، مرکز کنترل بیماری از واژه ایدز برای نسبت دادن این بیماری استفاده کرد.



در سال ۱۹۸۳، دو گروه تحقیقاتی جداگانه به رهبری رابرت گالو و لوک آنتونی مونتگنیئر به‌طور مستقل اعلام کردند که یک ویروس پسگرد جدید بیماران مبتلا به ایدز را مبتلا کرده و یافته‌هایشان را در همان شماره از مجله ساینس منتشر کردند. گالو ادعا کرد که ویروسی که همکارانش از یک بیمار مبتلا به ایدز برای تحقیقات جدا کرده بود از نظر شکل کاملاً مشابه سایر ویروس‌های تی-لنفوتروپیک انسانی (HTLV) بوده که گروهش در همان ابتدا جدا کرده بود. گروه گالو نام آن ویروس را HTLV-III گذاشتند. در همان زمان، گروه مونتانیه و ویروسی از یک بیمار مبتلا به تورم غدد لنفاوی گردن و ضعف فیزیکی که دو مشخصه از علائم ایدز است، جدا کرده بود. تناقض در گزارش‌های گروه گالو و مونتانیه و همکارانشان نشان می‌داد که هسته پروتئین‌های این ویروس از لحاظ ایمنی‌شناسی، کاملاً متفاوت از HTLV-I است. گروه مونتانیه اسم ویروسی که جدا کرده بودند را ویروس مرتبط با لنفادنوپاتی (LAV) گذاشتند. از آنجاکه مشخص شد هردوی این ویروس‌ها یکسان هستند، در سال ۱۹۸۶ LAV و HTLV-III هر دو به HIV تغییر نام دادند.

به نظر می‌رسد که هر دو ویروس HIV-1 و HIV-2 در اصل متعلق به نخست‌سازان یا پرمات‌های مرکز آفریقا بوده و در اوایل قرن بیست به بدن انسان منتقل شده‌اند. به نظر می‌آید که ویروس HIV-1 در اصل متعلق به مناطق جنوبی کامرون و تکامل یافته ویروس نقص ایمنی میمونی (SIV) که در میان شامپانزه‌های وحشی شیوع دارد، بوده است.



HIV-2: origin:

Sooty mangabey (*Cercocebus atyps*)

Source of the picture:

pin.primate.wisc.edu/fs/sheets/images/440lg.jpg



HIV-1: origin:

Chimpanzee (*Pan troglodytes troglodytes*)

Source of the picture:

www.primates.com/chimps/chimpanzee.jpg

بعضی از ویروس‌شناس‌ها معتقدند که این ویروس برای اولین بار، حدود 90 هزار سال قبل یک شکارچی آفریقایی را آلوده ساخته است و از طریق او در میان قبائل آفریقایی گسترش یافته است و امروزه به یک بیماری اپیدمیولوژیکی تبدیل شده است. همچنین ویروس HIV-2 تکامل یافته ویروس SIV میان گونه‌ای میمون به نام منگابی دودی بوده است که در غرب آفریقا (از جنوب سنگال تا غرب ساحل عاج) زندگی می‌کرده است. پاخ بینبانی مانند میمون شب، نسبت به ویروس HIV-1 مقاوم هستند و این احتمالاً به دلیل یک نوع ژن پیوندی دو گونه مقاوم ویروس در آنها می‌باشد. به نظر می‌رسد که HIV-1 حداقل در سه مرحله جهش داشته و به سه گروه از ویروس‌های M، N و O جهش یافته است.

Deadly Viruses: Crossing From Monkeys to Humans

Over the last decade, scientists have discovered that the two viruses responsible for the global AIDS epidemic, HIV-1 and HIV-2, came from simian viruses that jumped the species barrier to humans from two different kinds of African monkeys.

HIV-1, which has caused the vast majority of worldwide AIDS cases, came from chimpanzees that live in either Central or West Central Africa. HIV-2, which infects people located primarily in West Africa, has been traced to a virus found in the sooty mangabey monkey, which lives in a coastal range in West Africa.



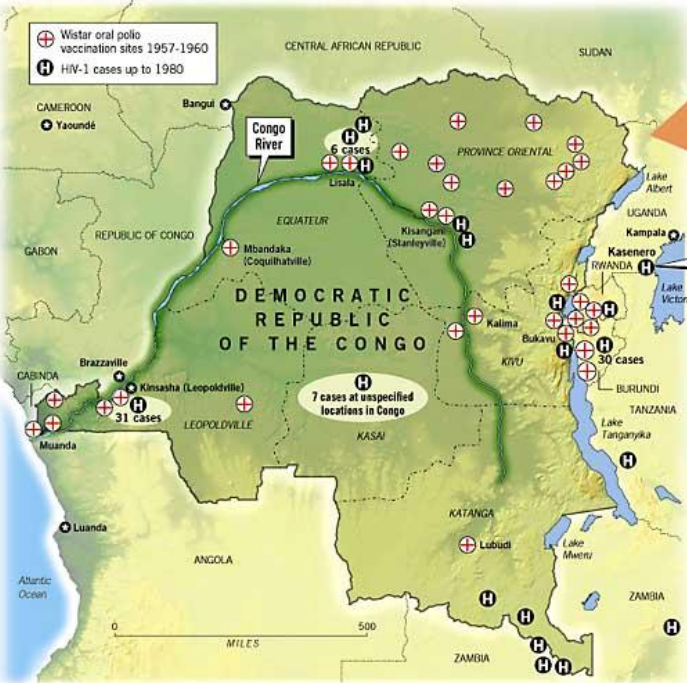
Distribution of sooty mangabeys



Distribution of chimpanzee subspecies
 (PTI) Pan troglodytes troglodytes
 (PP) Pan (pygmy) paniscus
 (PTS) Pan troglodytes schweinfurthi

Hooper's Theory:

In 1999, former BBC radio reporter Edward Hooper published a book called "The River" in which he contends the AIDS epidemic was caused by a contaminated polio vaccine that was given to hundreds of thousands of people in Central Africa in the 1950s. His theory, which some have called flawed, cites the strong correlation between the rural African clinics where the Wistar oral vaccine was administered from 1957 to 1960 and the villages where the earliest AIDS cases turned up.



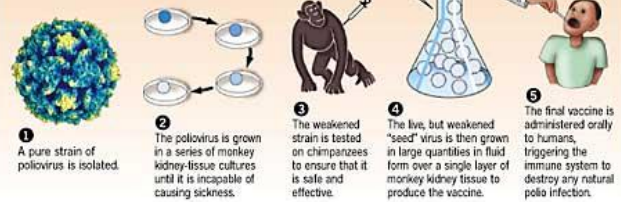
Preston Marx travels to Liberia in 1988 to find the sooty mangabeys believed to be the source of HIV-2.

Researchers argue over which subspecies of chimpanzees was the source of HIV-1. Hooper believes the virus may have come from chimpanzee subspecies in Central Africa. Others contend that the virus came only from "pan troglodytes troglodytes" chimpanzees from West Central Africa.

Edward Hooper visits Kasenero, Uganda, in 1986 and learns that 100 villagers have died of "slim" disease, their name for AIDS. That encounter began his search for the origin of the epidemic.

The Process Used to Make Oral (live) Polio Vaccine

It is at this stage in the process that Hooper contends the Wistar polio vaccine may have contaminated with a simian virus. Wistar categorically denies the allegation.



is: The River by Edward Hooper; National Geographic; Poliovirus image courtesy Jean-Yves Signo and University of Wisconsin

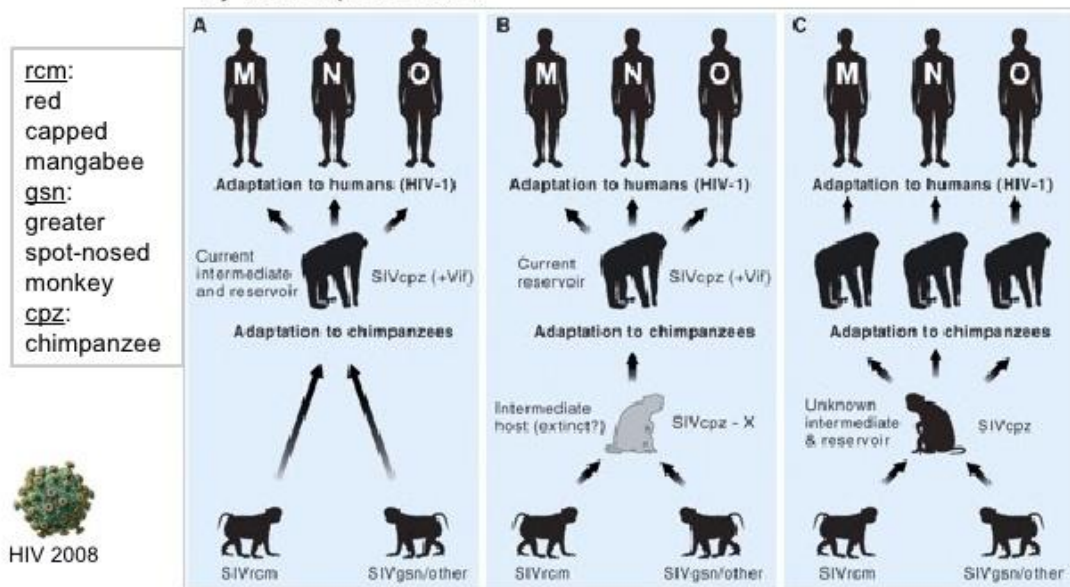
JOHN BLANCHARD / The Chronicle

مدارکی موجود است که نشان می‌دهد انسان‌هایی که در شکار و یا فروش حیوانات دخالت داشتند دچار ویروس SIV شده‌اند. اگرچه SIV ویروس ضعیفی است که سیستم دفاعی بدن انسان با آن مقابله می‌کند و بیش از چند هفته در بدن انسان باقی نمی‌ماند، اما انتقال سریع و متوالی آن بین انسان‌های مختلف زمان کافی را به این ویروس برای تبدیل آن به HIV می‌دهد. علاوه بر این، با توجه به نرخ پایین انتقال فردبه‌فرد بیماری، SIV فقط می‌تواند از طریق تعداد زیادی افراد در معرض خطر پخش شود که باور بر این است که تا قبل از قرن بیستم چنین جمعیتی وجود نداشته است.

Origin of HIV-1

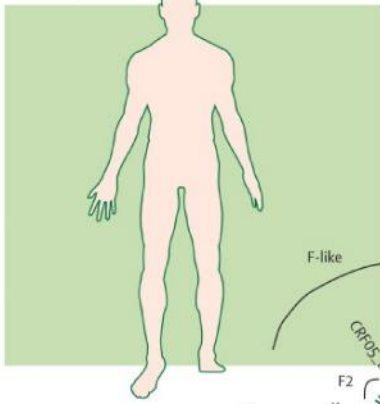
Heeney et al., Science 313, 2006, 462-466

- M: Main
 - Groups A-K
- CRF: circulating recombinant forms
 - By RT template switch
- O: Outlier
 - From Gorilla
 - Van Heuverswyn et al. Nature 444, 2006, 164

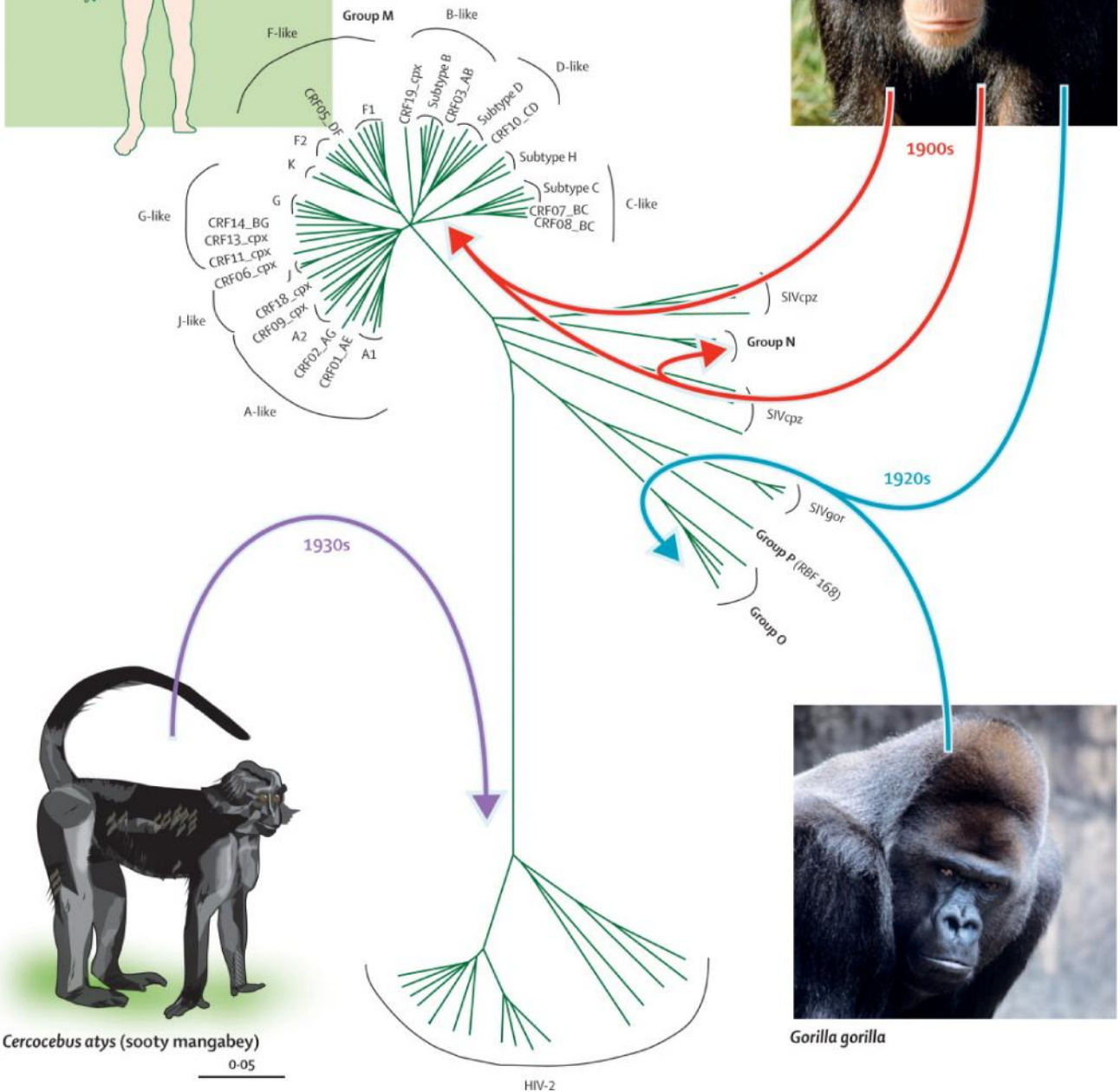
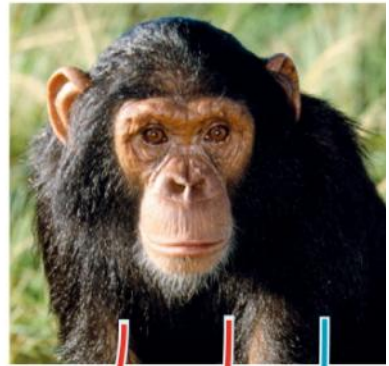


راه‌های انتقال پرخطر بسته به زمان انتقال از حیوان به انسان به ویروس این امکان را می‌دهد که با انسان سازگار شود و در بین جامعه پخش گردد. مطالعات ژنتیکی ویروسی نشان می‌دهد که اجداد گروه HIV-1 M به سال ۱۹۱۰ برمی‌گردد. افرادی که مدعی هستند که HIV در این تاریخ شیوع یافته، آن را به ظهور و رشد استعمار و شهرهای مستعمره آفریقایی ارتباط می‌دهند که منجر به تغییرات اجتماعی شامل بی‌بندوباری جنسی، گسترش تن‌فروشی و بیماری‌های زخم تناسلی مانند (سفلیس) در شهرهای مستعمره شده است. درحالی‌که میزان انتقال HIV در رابطه جنسی واژینال در حالت عادی کم است، اما اگر یکی از طرفین مبتلا به یک بیماری آمیزشی عفونی باشد، احتمال انتقال هم افزایش خواهد یافت. در اوایل دهه ۱۹۰۰ شهرهای مستعمره به دلیل شیوع بالای تن‌فروشی و بیماری‌های زخم تناسلی معروف بودند و به نظر می‌رسید که در سال ۱۹۲۸ حدود ۴۵٪ زنان ساکن کینشاسای شرقی تن‌فروشی می‌کردند و در سال ۱۹۳۳ در حدود ۱۵٪ ساکنان همان شهر به بیماری سفلیس مبتلا شده بودند.

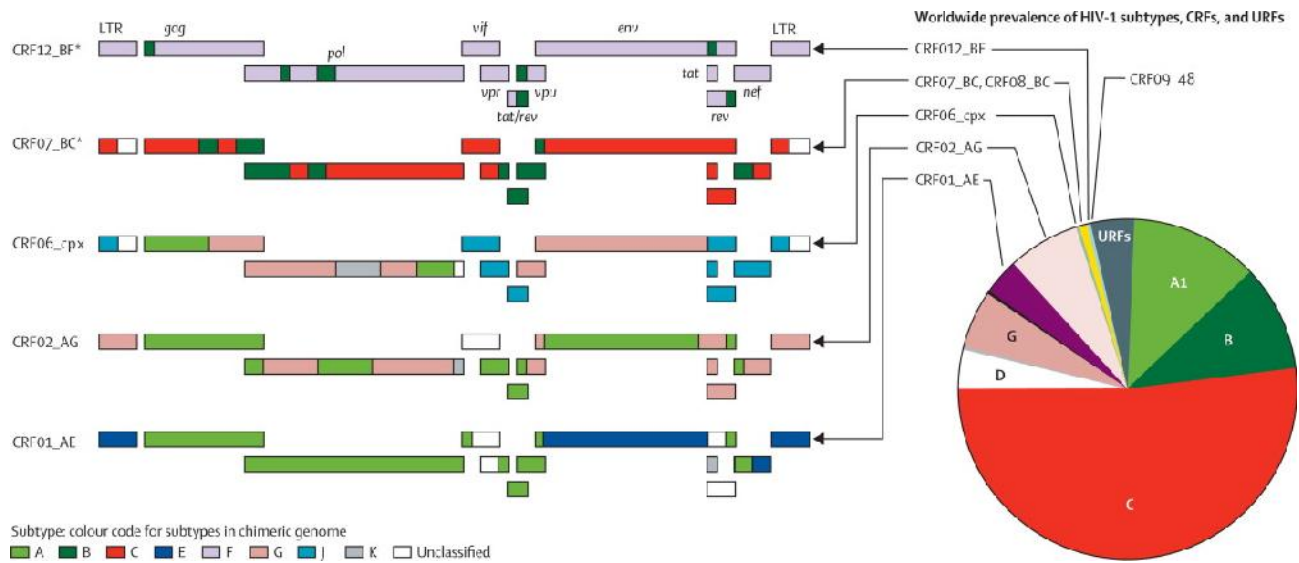
Homo sapiens



Pan troglodytes troglodytes (chimpanzee)



از نگاهی دیگر مشاهده می‌شود که اعمال خطرناک پزشکی در آفریقا در طول جنگ جهانی دوم، مانند استریل نبودن، استفاده مجدد از سرنگ‌ها در واکسن‌های عمومی، آنتی‌بیوتیک و آنتی‌مالاریا از عواملی بوده‌اند که باعث پخش ویروس و سازگاری آن با انسان‌ها شده است.

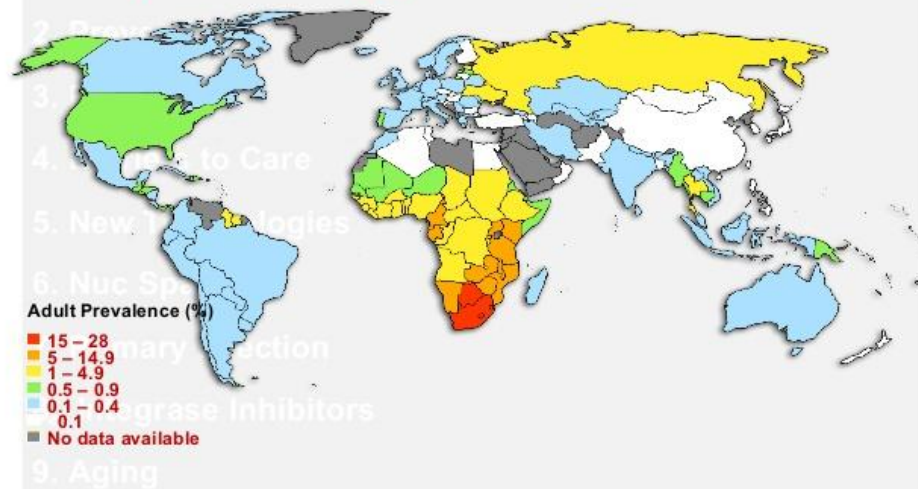


بررسی نمونه‌های خونی به‌جامانده از گذشته نشان می‌دهد که اولین انسانی که مبتلا به ایدز شده است در سال ۱۹۵۹ در کشور کنگو جان خود را از دست داده است. این نخستین و قدیمی‌ترین مورد مرگ شناخته شده در اثر ابتلا به این بیماری تا به امروز محسوب می‌شود.

Top Ten HIV Clinical Controversies 2014

1.

1. Epidemiology



همچنین ممکن است ویروس HIV نخستین بار در سال ۱۹۶۶ به آمریکا گسترش یافته باشد، ولی عمده شیوع HIV مربوط به خارج از صحرای آفریقا و همچنین آمریکا می‌شود و می‌توان آن را به فردی ناشناس و مبتلا به ایدز نسبت داد که در کشور هائیتی زندگی می‌کرده است و با ورود به آمریکا در سال ۱۹۶۹ به آن، شیوع بخشیده است. پس از آن به‌سرعت بین گروه‌های پرخطر (در ابتدا در بین مردان همجنس‌گرا) پاساژ گردید. در سال ۱۹۷۸ شیوع ویروس HIV-1 در بین مردان همجنس‌گرای ساکن نیویورک

و سانفرانسیسکو، ۵ درصد تخمین زده شد که بیانگر این است که هزاران نفر در کشور مبتلا به ایدز بوده‌اند. در حال حاضر بیش از 36 میلیون نفر در جهان آلوده به ویروس HIV هستند و هر لحظه بر تعداد آلوده‌شدگان افزوده می‌شود.

Global summary of the AIDS epidemic | 2014

Number of people living with HIV in 2014	Total 36.9 million [34.3 million – 41.4 million]
	Adults 34.3 million [31.8 million – 38.5 million]
	Women 17.4 million [16.1 million – 20.0 million]
	Children (<15 years) 2.6 million [2.4 million – 2.8 million]

People newly infected with HIV in 2014	Total 2.0 million [1.9 million – 2.2 million]
	Adults 1.8 million [1.7 million – 2.0 million]
	Children (<15 years) 220 000 [190 000 – 260 000]

AIDS deaths in 2014	Total 1.2 million [980 000 – 1.6 million]
	Adults 1.0 million [890 000 – 1.3 million]
	Children (<15 years) 150 000 [140 000 – 170 000]

Global summary of the AIDS epidemic | 2013

Number of people living with HIV in 2013	Total	35.0 million	[33.1 million – 37.2 million]
	Adults	31.8 million	[30.1 million – 33.7 million]
	Women	16.0 million	[15.2 million – 16.9 million]
	Children (<15 years)	3.2 million	[2.9 million – 3.5 million]

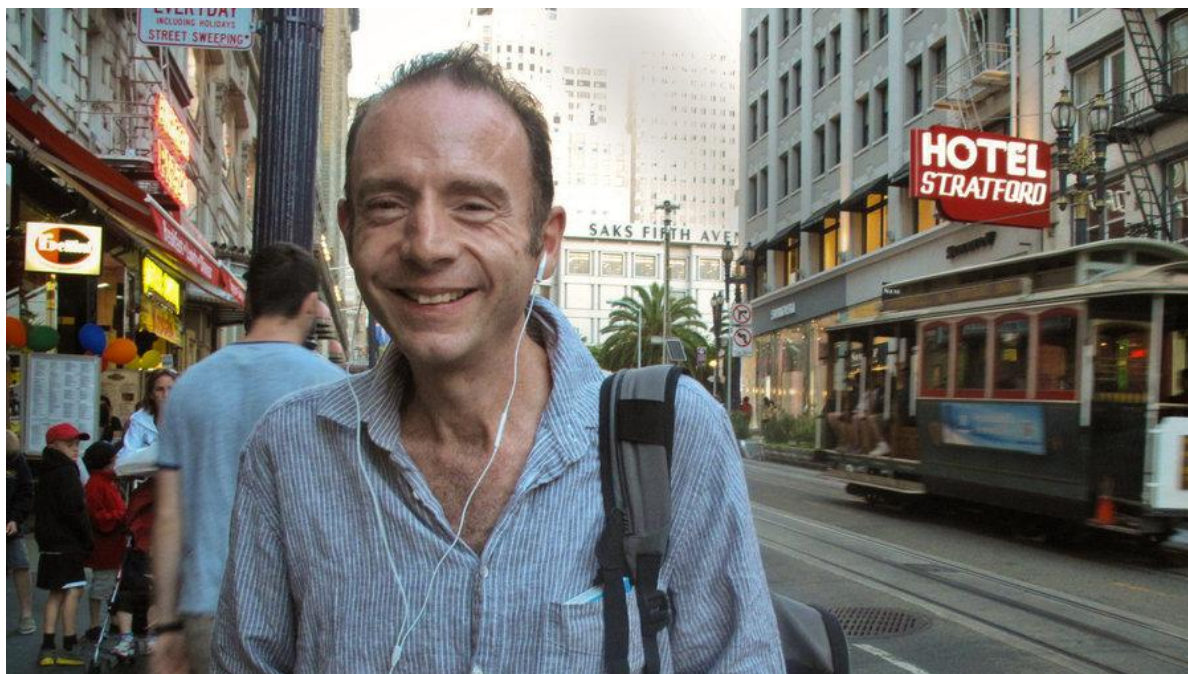
People newly infected with HIV in 2013	Total	2.1 million	[1.9 million – 2.4 million]
	Adults	1.9 million	[1.7 million – 2.1 million]
	Children (<15 years)	240 000	[210 000 – 280 000]

AIDS deaths in 2013	Total	1.5 million	[1.4 million – 1.7 million]
	Adults	1.3 million	[1.2 million – 1.5 million]
	Children (<15 years)	190 000	[170 000 – 220 000]

مقایسه بیوانفورماتیک سازمان بهداشت جهانی برای آلودگی با ویروس HIV در سراسر جهان بین سال‌های 2013 و 2014.

موارد قابل توجه

در حال حاضر هیچ درمان قطعی برای سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) وجود ندارد، اما راهکارهای مؤثری جهت کاهش تعداد ویروس‌ها و جلوگیری از تکثیر انبوه ویروسی در لکوسیت‌های انسان صورت گرفته است. آقای تیموتی براون 56 ساله، نخستین انسانی در تاریخ است که بعد از دریافت پیوند سلول‌های بنیادی از یک فرد مقاوم به ویروس ایدز، کاملاً درمان شده است. او به‌عنوان نخستین فرد آلوده به HIV که احتمالاً به‌صورت قطعی درمان شده است، معرفی شد؛ اما هیچ‌کس دقیقاً مطمئن نیست چه جنبه‌ای از درمان آقای براون به بهبود وی منجر شده است. تیموتی ری براون در سال 1995 در دوران دانشجویی در برلین به ویروس HIV آلوده شد. دوازده سال بعد او برای درمان سرطان خون تحت عمل پیوند مغز استخوان قرار گرفت. براون برای درمان سرطان، نخست تحت پرتودرمانی قرار گرفت تا سلول‌های سرطانی و سلول‌های بنیادی مغز استخوان وی که بیماری را به وجود آورده بودند، نابود شوند. وی سپس پیوند مغز استخوان را از یک اهداکننده سالم دریافت کرد تا سلول‌های خونی تازه در بدنش تولید شود. پس از این فرآیند درمانی نه‌تنها سرطان آقای براون بهبود یافت، بلکه میزان ویروس HIV نیز تا حد قابل‌ملاحظه‌ای افت کرد.



بعد از گذشت ۳۸ ماه، پزشکان نتوانستند اثری از آلودگی به HIV در بدن این فرد پیدا کنند؛ به عبارت دیگر، همه آزمایش‌ها حاکی از آن بودند که او درمان شده است، اما کسی که پیوند مغز استخوان را به آقای تیموتی براون اهدا کرده بود، یک جهش یا موتاسیون ژنتیکی داشت که او را به آلودگی با ویروس HIV ایمن می‌کرد، این جهش، جهش دلتا 32 نام دارد و تنها در یک درصد مردم منطقه شمال اروپا و بیشتر در سوئدی‌ها دیده می‌شود. این جهش در مردم نژادهای دیگر بسیار کمتر دیده می‌شود.

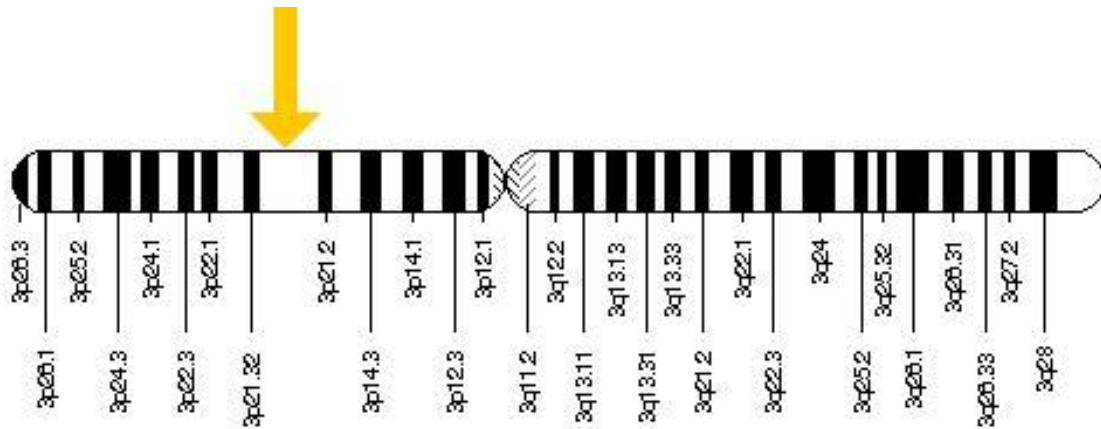
در سال ۲۰۰۷، یعنی همان زمانی که پیوند مغز استخوان انجام شد، پزشکان ۷۰ اهداکننده را تا پیش از یافتن موردی که با سلول‌های آقای تیموتی براون سازگار باشد، مورد آزمایش قرار داده بودند.

پزشکان بعد از انجام پیوند مغز استخوان در کمال شگفتی متوجه شدند که ویروس HIV آقای براون کاملاً ناپدید شده است. براون حالا به‌عنوان مترجم در سانفرانسیسکو زندگی می‌کند، اما در مقاله‌های پزشکی در رسانه‌ها، لقب بیمار برلینی گرفته است. این شیوه درمان، بسیار امیدبخش می‌تواند باشد، چرا که تا به حال تحقیقات بسیار زیادی برای درمان ایدز انجام شده است، داروهای زیادی هم با مکانیسم اثر گوناگون برای ایدز ساخته شده است، اما هیچ‌کدام درمان قطعی بیماری نیستند و تنها می‌توانند دوره بدون بیماری را زیاد کنند، از عوارض ایدز بکاهند یا شمار ذره‌های ویروسی را در خون کم کنند؛ بنابراین درمانی که طی آن با یک پیوند بشود برای همیشه بیماری را ریشه‌کن کرد، بسیار هیجان‌انگیز است.

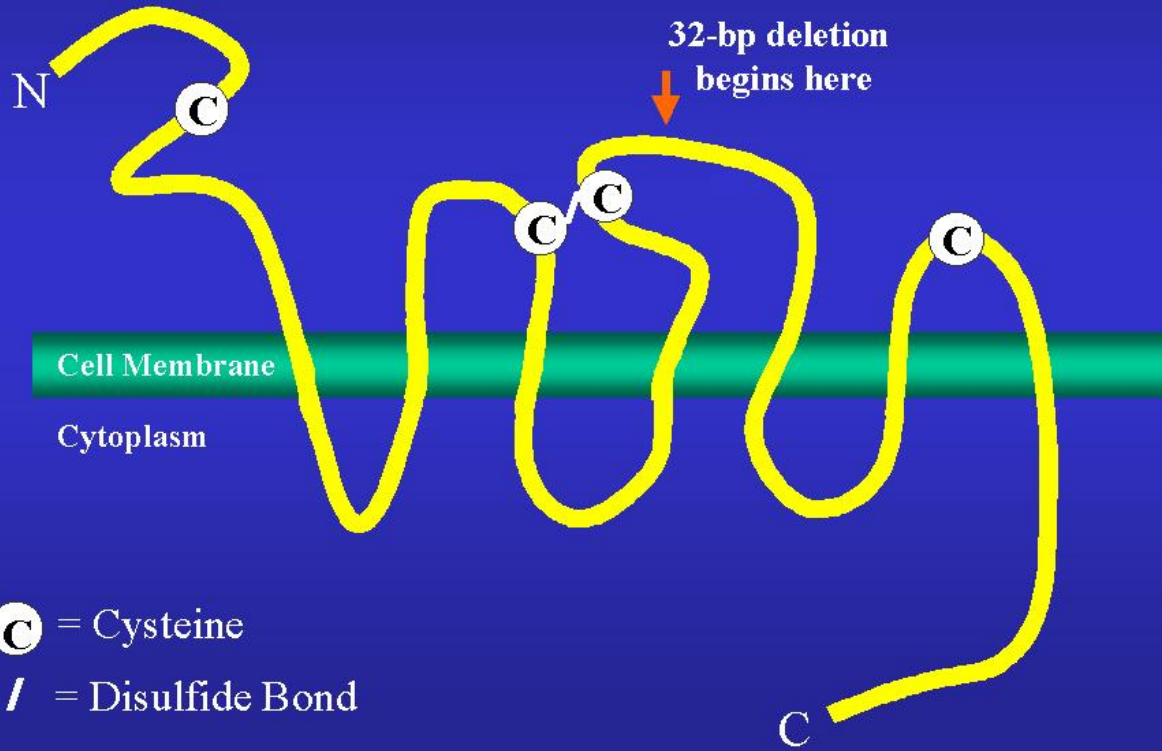
اما نه! نباید بیش از حد خوش‌بین شد، چرا که پیش‌شرط این شیوه درمان پیدا کردن اهداکننده‌هایی است که این جهش ژنتیکی یعنی موتاسیون دلتا 32 را داشته باشند و به‌علاوه مغز استخوانشان با بدن گیرنده پیوند، سازگار باشد؛ اما می‌توان به‌جای پیوند مغز استخوان، از پیوند سلول‌های بندناف استفاده کرد، مزیت این پیوند، نسبت به پیوند مغز استخوان این است که موفقیت پیوند به میزان تطابق کمتری نیاز دارد. البته باز هم مشکل پیدا کردن افرادی که جهش ژنتیکی را داشته باشند، پابرجا می‌ماند، بر اساس یک برآورد انجام‌شده، از ۱۷ هزار بندنافی که مورد بررسی قرار گرفتند، تنها ۱۰۲ بند ناف، دارای جهش ژنتیکی بودند، بنابراین ضروری است که به ایجاد یک بانک بندناف فکر کرد. هنوز مشخص نیست که پیوند سلول‌های بندناف چقدر پاسخ مثبتی ایجاد

کند، اما پژوهشگران بسیار خوش‌بین هستند. دانشمندان از زمانی که ویروس عامل بیماری ایدز، سه دهه پیش کشف شد، مشغول مطالعه در مورد این بیماری هستند، آن‌ها خیلی زود دریافتند که درصد کوچکی از انسان‌ها به‌صورت طبیعی به ایدز مقاوم هستند. پس منطقی بود که با مطالعه روی این افراد، کلید درمان بیماری پیدا شود.

ژنی به نام **CCR5** یا **C-C chemokine receptor type 5**، گیرنده یا receptor خاصی را روی گویچه‌های سفید کد می‌کند و ویروس HIV با چسبیدن به همین گیرنده است که به گویچه‌های سفید می‌چسبد و باعث نابودی آن‌ها می‌شود. در افراد مقاوم به ایدز این ژن دچار جهشی به نام دلتا ۳۲ می‌شود، به این ترتیب دیگر گیرنده‌ای وجود نخواهد داشت تا ویروس بتواند به گویچه‌های سفید بچسبد این ژن بر روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره 3 به‌صورت 3p21.31 مستقر است.



The CCR5 Receptor (Wild-Type Protein)



کسانی که یک کپی از ژن جهش یافته را دارند، مقاومت نسبی به ایدز دارند، ۱۰ تا ۱۵ درصد کسانی که نژادشان متعلق به شمال اروپا باشد، همین ویژگی را دارا هستند؛ اما آنهایی که دو نسخه از ژن جهش یافته را داشته باشند، یعنی یک ژن جهش یافته را از مادر و دیگری را از پدر خود گرفته باشند، میزان ایمنی شان بسیار بالاست.

Wildtype *CCR5* segment:

```
5' - ... TTT CCA TAC AGT CAG TAT CAA TTC TGG AAG AAT TTC
CAG ACA TTA AAG ATA GTC ATC TTG GGG CTG GTC CTG CCG CTG
CTT GTC ATG GTC ATC TGC TAC TCG GGA ATC CTA AAA ACT CTG
CTT CGG TGT CGA AAT GAG AAG AAG ... -3'
```

CCR5- Δ 32 mutation segment:

```
5' - ... TTT CCA TAC ATT AAA GAT AGT CAT CTT GGG GCT GGT
CCT GCC GCT GCT TGT CAT GGT CAT CTG CTA CTC GGG AAT CCT
AAA AAC TCT GCT TCG GTG TCG AAA TGA -3'
```

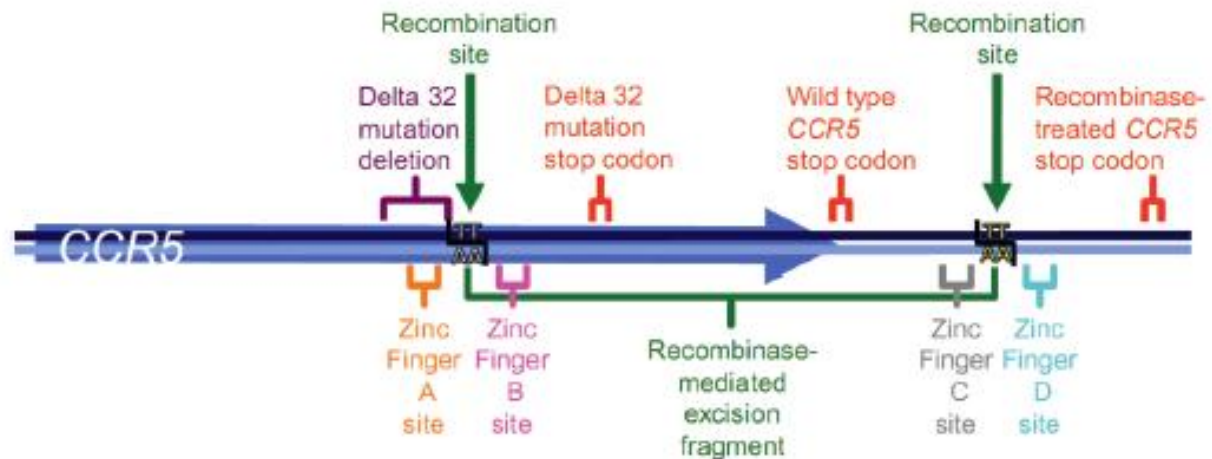
Recombinase-treated *CCR5* chromosomal segment:

```
5' - ... TTT CCA TAC AGT CAG TAT CAA TTC TGG AAG AAT TTC
CAG ACA TTA AAA GGA AGT TAC TGT TAT AGA GGG TCT AAG ATT
CAT CCA TTT ATT TGG CAT CTG TTT AAA GTA GAT TAG -3'
```

Key:

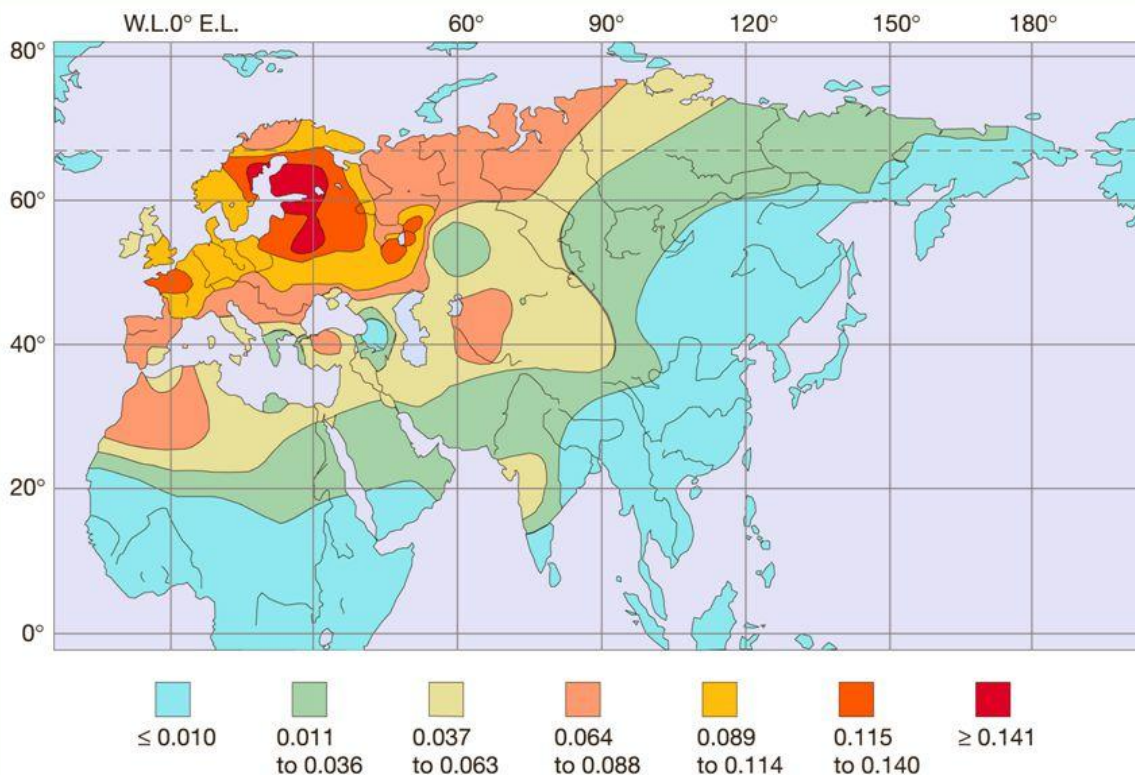
Delta-32 deletion
Recombination site
Stop codon

Zinc Finger A recognition site
Zinc Finger B recognition site
Zinc Finger D recognition site



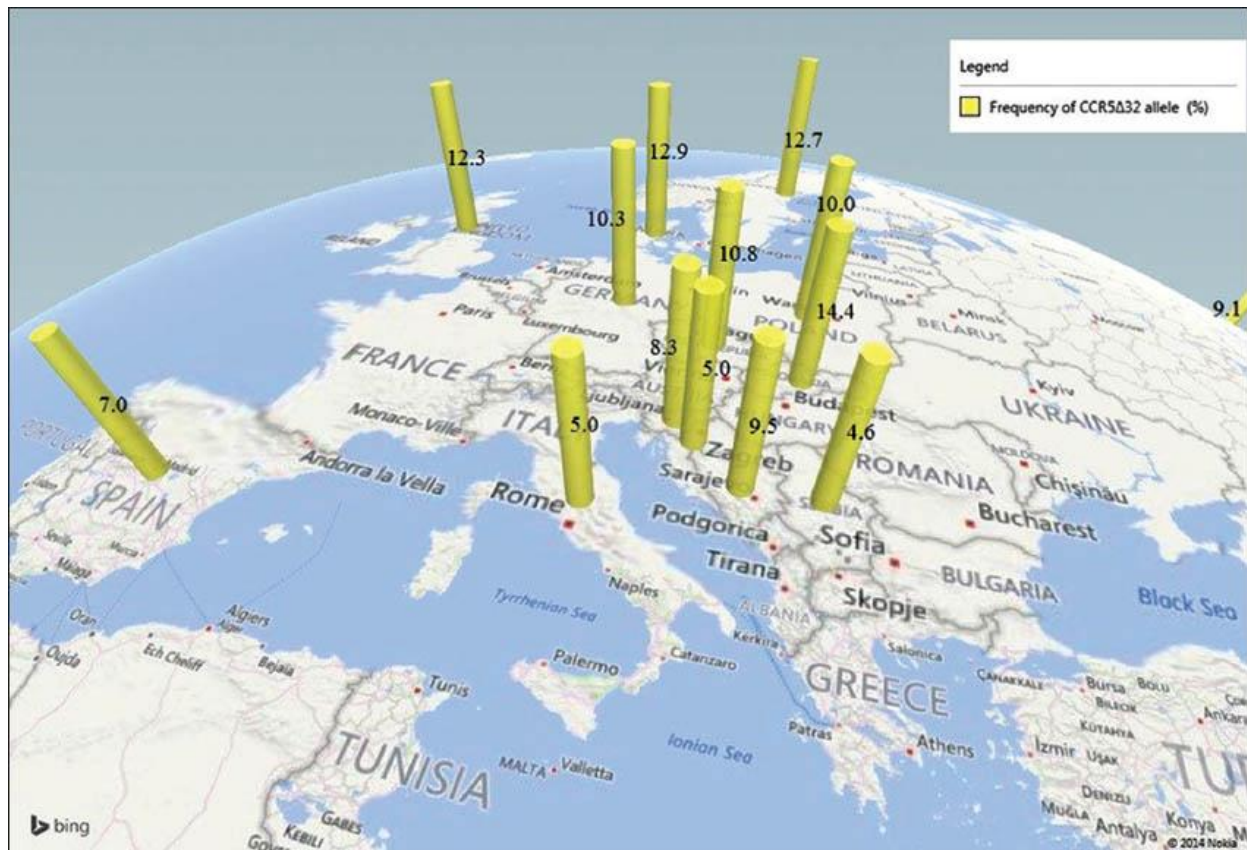
نتیجه بررسی دانشمندان نشان داده است که این جهش در قرون وسطی به وقوع پیوسته است، بعضی‌ها گمان می‌کنند که این جهش در پاسخ به بیماری طاعون یا آبله، ایجاد شده باشد.

Frequency of CCR5- Δ32 allele in the Old World



Copyright © 2004 Pearson Prentice Hall, Inc.

البته همان‌طور که ممکن است به فکر شما هم رسیده باشد، دانشمندان با توجه به گران بودن و مخاطره‌آمیز بودن پیوند مغز استخوان، به این فکر هم افتاده‌اند که با ژن‌درمانی و ایجاد تغییر در *CCR5*، بدون نیاز به پیوند، با همین مکانیسم به نتیجه برسند. در یک مورد آن‌ها، بیماری را انتخاب کردند، سلول‌های سفیدش را استخراج کردند و در خارج بدن با ژن‌درمانی باعث تولید پروتئینی شدند که در عملکرد ژن *CCR5* ایجاد اختلال می‌کرد، سپس سلول‌ها را دوباره به بدن بیمار منتقل کردند، آن‌ها ۱۲ هفته به بیمار داروهای ضد ایدز ندادند، در ابتدا شمار ویروس در بدن بیمار بالا رفت، اما بعد از ۱۲ هفته، شمار ذره‌های ویروسی کاهش پیدا کرد و شمار گویچه‌های سفید بالا رفت. البته همین شیوه درمانی در مورد پنج بیمار دیگر پاسخ نداد، دانشمندان حدس می‌زنند که علت پاسخ این بیمار به‌خصوص که نخواست نامش فاش شود، این است که خودش به‌صورت طبیعی با داشتن یک ژن *CCR5* جهش‌یافته ایمنی نسبی به بیماری داشت. به‌رحال به نظر می‌رسد *CCR5* یک روزنه امید برای درمان بیماری ایدز باشد، چه با پیوند مغز استخوان یا سلول‌های بندناف و چه ژن‌درمانی با داروهای مختل‌کننده عملکرد ژن *CCR5*.



References:

1. Sepkowitz KA (June 2001). "AIDS—the first 20 years". *N. Engl. J. Med.* **344** (23): 1764–72.
2. editors Alexander Krämer Mirjam Kretschmar Klaus Krickeberg (2010).
3. U.S. Department of Health & Human Services. Dec 2010. Retrieved June 13 2012.
4. Guide for HIV/AIDS Clinical Care. AIDS Education and Training Center Program. Retrieved November 21 2015.
5. Markowitz edited by William N. Rom ; associate editor Steven B. (2007).
6. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. p. 745.
7. Vogel M; Schwarze-Zander C; Wasmuth JC; Spengler U; Sauerbruch T; Rockstroh JK (July 2010).
8. Charles B. Hicks MD (2001). Jacques W. A. J. Reenders & Philip Charles Goodman ed. [Radiology of AIDS](#). Berlin [u.a.]: Springer. p. 19.

9. Blankson JN (March 2010). "Control of HIV-1 replication in elite suppressors". *Discovery medicine* **9** (46): 261–6.
10. Walker BD (Aug–Sep 2007). "Elite control of HIV Infection: implications for vaccines and treatment". *Topics in HIV medicine : a publication of the International AIDS Society USA* **15** (4): 134–6.
11. Holmes CB Losina E Walensky RP Yazdanpanah Y Freedberg KA (2003). "Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in sub-Saharan Africa". *Clin. Infect. Dis.* **36** (5): 656–662.
12. Chu C; Selwyn PA (February 15 2011). "Complications of HIV infection: a systems-based approach". *American family physician* **83** (4): 395–406.
13. Mittal R; Rath S; Vemuganti GK (Jul 2013). "Ocular surface squamous neoplasia – Review of etio-pathogenesis and an update on clinico-pathological diagnosis.". *Saudi journal of ophthalmology : official journal of the Saudi Ophthalmological Society* **27** (3): 177–86.
14. Sestak K (July 2005). "Chronic diarrhea and AIDS: insights into studies with non-human primates". *Curr. HIV Res.* **3** (3): 199–205.
15. Murray ED Buttner N Price BH (2012). "Depression and Psychosis in Neurological Practice". In Bradley WG Daroff RB Fenichel GM Jankovic J. *Bradley's Neurology in Clinical Practice: Expert Consult – Online and Print 6e* (Bradley Neurology in Clinical Practice e-dition 2v Set) **1** (6th ed.). Philadelphia PA: Elsevier/Saunders. p. 101.
16. Smith DK Grohskopf LA Black RJ Auerbach JD Veronese F Struble KA Cheever L Johnson M Paxton LA Onorato IM Greenberg AE (21 January 2005). "Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual injection-drug use or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services.". *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control* **54** (RR-2): 1–20.
17. Coovadia H (2004). "Antiretroviral agents—how best to protect infants from HIV and save their mothers from AIDS". *N. Engl. J. Med.* **351** (3): 289–292.
18. Kripke C (1 August 2007). "Antiretroviral prophylaxis for occupational exposure to HIV.". *American family physician* **76** (3): 375–6.
19. Dosekun O Fox J (July 2010). "An overview of the relative risks of different sexual behaviours on HIV transmission.". *Current opinion in HIV and AIDS* **5** (4): 291–7.
20. Boily MC Baggaley RF Wang L Masse B White RG Hayes RJ Alary M (February 2009). "Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies.". *The Lancet infectious diseases* **9** (2): 118–29.

21. Kripke C (August 1 2007). "Antiretroviral prophylaxis for occupational exposure to HIV". *American family physician* **76** (3): 375–6.
22. Boily MC Baggaley RF Wang L Masse B White RG Hayes RJ Alary M (February 2009). "Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies". *The Lancet Infectious Diseases* **9** (2): 118–129.
23. Beyrer C; Baral SD; van Griensven F; Goodreau SM; Chariyalertsak S; Wirtz AL; Brookmeyer R (Jul 28 2012). "Global epidemiology of HIV infection in men who have sex with men". *Lancet* **380** (9839): 367–77.
24. Dosekun O; Fox J (July 2010). "An overview of the relative risks of different sexual behaviours on HIV transmission". *Current Opinion in HIV and AIDS* **5** (4): 291–7.
25. Anderson J (February 2012). "Women and HIV: motherhood and more". *Current Opinion in Infectious Diseases* **25** (1): 58–65.
26. Ng BE; Butler LM; Horvath T; Rutherford GW (March 16 2011). Butler Lisa M ed. "Population-based biomedical sexually transmitted infection control interventions for reducing HIV infection". *Cochrane database of systematic reviews (Online)* (3): CD001220.
27. Draughon JE; Sheridan DJ (2012). "Nonoccupational post exposure prophylaxis following sexual assault in industrialized low-HIV-prevalence countries: a review". *Psychology health & medicine* **17** (2): 235–54.
28. Baggaley RF; Boily MC; White RG; Alary M (April 4 2006). "Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis". *AIDS (London England)* **20** (6): 805–12.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (October 22 2010). "HIV transmission through transfusion --- Missouri and Colorado 2008.". *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* **59** (41): 1335–9.
30. White AB; Mirjahangir JF; Horvath H; Anglemyer A; Read JS (Oct 4 2014). "Antiretroviral interventions for preventing breast milk transmission of HIV.". *The Cochrane database of systematic reviews* **10**: CD011323.
31. Alimonti JB Ball TB Fowke KR (2003). "Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS". *J. Gen. Virol.* **84** (7): 1649–1661.
32. Smith Johanna A.; Daniel René (Division of Infectious Diseases Center for Human Virology Thomas Jefferson University Philadelphia) (2006). "Following the path of the virus: the exploitation of host DNA repair mechanisms by retroviruses". *ACS Chem Biol* **1** (4): 217–26.

33. Zhang C Zhou S Gropelli E Pellegrino P Williams I Borrow P Chain BM Jolly C (2015). "Hybrid Spreading Mechanisms and T Cell Activation Shape the Dynamics of HIV-1 Infection". *PLOS Computational Biology* **11** (4): e1004179.
34. Jolly C Kashefi K Hollinshead M Sattentau QJ (2004). "HIV-1 cell to cell transfer across an Env-induced actin-dependent synapse". *Journal of Experimental Medicine* **199** (2): 283–293.
35. Sigal A Kim JT Balazs AB Dekel E Mayo A Milo R Baltimore D (2011). "Cell-to-cell spread of HIV permits ongoing replication despite antiretroviral therapy". *Nature* **477** (7362): 95–98.
36. Gilbert PB; et al. (February 28 2003). "Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal". *Statistics in Medicine* **22** (4): 573–593.
37. Piatak M. Jr Saag M. S. Yang L. C. Clark S. J. Kappes J. C. Luk K. C. Hahn B. H. Shaw G. M. and Lifson J.D. (1993). "High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR". *Science* **259** (5102): 1749–1754.
38. Pantaleo G Demarest JF Schacker T Vaccarezza M Cohen OJ Daucher M Graziosi C Schnittman SS Quinn TC Shaw GM Perrin L Tambussi G Lazzarin A Sekaly RP Soudeyns H Corey L Fauci AS. (1997).
39. RC Gallo PS Sarin EP Gelmann M Robert-Guroff E Richardson VS Kalyanaraman D Mann GD Sidhu RE Stahl S Zolla-Pazner J Leibowitch and M Popovic (1983). "Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS)". *Science* **220** (4599): 865–867.
40. Barre-Sinoussi F.; Chermann J.; Rey F.; Nugeyre M.; Chamaret S.; Gruest J.; Dautuet C.; Axler-Blin C.; Vézinet-Brun F.; Rouzioux C.; Rozenbaum W.; Montagnier L. (1983). "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)". *Science* **220** (4599): 868–871.
41. Keele B. F. van Heuverswyn F. Li Y. Y. Bailes E. Takehisa J. Santiago M. L. Bibollet-Ruche F. Chen Y. Wain L. V. Liegois F. Loul S. Mpoudi Ngole E. Bienvenue Y. Delaporte E. Brookfield J. F. Y. Sharp P. M. Shaw G. M. Peeters M. and Hahn B. H. (July 28 2006).
42. Goodier J. and Kazazian H. (2008). "Retrotransposons Revisited: The Restraint and Rehabilitation of Parasites". *Cell* **135** (1): 23–35.