

مالاريا



ایمن رازی وزیرت نشانگرهای مولکولی

مؤلف

دکتر علی احسان خجندی

با سپاس فراوان از نظرات ارزشمند

جناب آقای دکتر حسین کشاورز

سرشناسه	: حیدری، علی احسان، ۱۳۴۵ -
عنوان و نام پدیدآور	: مالاریا: ایمن سازی و زیست‌شناسی‌های مولکولی / مولف علی احسان حیدری.
مشخصات نشر	: تهران: همراهان دانش، ۱۳۹۶.
مشخصات ظاهری	: ۲۱۳ ص.
شابک	: ۱۵۰۰۰۰ ریال: 978-600-9653-89-8
وضعیت فهرست نویسی	: فیا
موضوع	: واکسن مالاریا
موضوع	: Malaria vaccine
موضوع	: مالاریا
موضوع	: Malaria
رده بندی کتبی	: ۱۳۹۶ ح ۲ م / ۵ / QR۱۸۹
رده بندی دیویی	: ۶۱۶ / ۹۳۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۵۰۱۳۳۸۸



مالاریا، ایمن سازی و زیست‌شناسی‌های مولکولی

مولف: دکتر علی احسان حیدری

ناشر: همراهان دانش

نوبت چاپ: اول - ۱۳۹۶

شمارگان: ۱۰۰۰ جلد

قیمت: ۱۵۰۰۰ تومان

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۹۶۵۳-۸۹-۸

مرکز پخش: انتشارات همراهان دانش

تهران - خیابان ولیعصر - خیابان امیریه - خیابان فروزش - کوچه محمودیان - کوچه ترابیان - پلاک ۱۳

۰۹۳۷۸۲۲۰۰۷۵

حق چاپ برای مؤلف محفوظ است.

فهرست مطالب

۱	مقدمه
۵	فصل اول تاریخچه کشف پلاسمودیوم
۱۴	بخش سمی تا پشه
۱۸	کشف مرحله مخفی انگل
۲۵	فصل دوم بررسی واکنش مالاریا در حیوانات
۲۷	یافته‌های اساسی درباره مالاریا
۳۰	عوامل ایمنی‌زا در خون پرندگان
۳۱	تلاش‌های جنگجویانه با اسکالاجار گلبولی مالاریا
۳۲	بررسی واکنش در میمون‌ها
۳۶	تداوم تلاش برای ساخت واکنش مالاریای انسانی
۳۷	فصل سوم انواع واکنش‌های مالاریا
۴۱	واکنش‌های قبل از مرحله اریتروسیته
۴۱	تاریخچه
۴۲	کاربرد پرتو برای تضعیف پلاسمودیوم
۵۰	اسپروزوئیت‌های ضعیف شده از نظر ژنتیکی
۵۰	(Genetically Attenuated Sporozoites = GAS)
۵۰	شناسایی آنتی‌ژن اسپروزوئیت
۵۲	واکنش RTS,S
۵۳	بررسی بالینی واکنش RTS,S مالاریا
۵۴	اثربخشی واکنش RTS,S مالاریا
۵۵	بی‌خطری یا اطمینان از واکنش RTS,S
۵۶	کسب آمادگی برای بررسی بالینی واکنش RTS,S در فاز چهارم
۵۸	واکنش‌های DNA و واکنش‌های زنده نوترکیب

- ۶۰ واکسن علیه مراحل خونی پلاسمودیوم
- ۶۰ واکسن‌های مرحله غیرجنسی خونی
- ۶۲ آیا واکسن زنده مرحله خونی قابل تهیه است؟
- ۶۴ واکسن‌های نوترکیب ساب یونیتی
- ۶۵ آنتی ژن یک راسی غشائی (AMA1)
- ۶۷ واکسن MSP1
- ۶۹ واکسن MSP2 (فاز Ib)
- ۶۹ واکسن SE36 (SERA5)
- ۷۰ واکسن SE36
- ۷۲ واکسن پروبیوتیک نیوت کپ NYVAC PF-7
- ۷۲ واکسن حاوی آنتی ژن پروتئین غشایی اریتروسیت (PFEMP-1)
- ۷۳ واکسن ترکیبی
- ۷۴ واکسن ترکیبی پروتئین یک سطحی مروزونیت (MSP1) و ...
- ۷۵ آنتی ژن سطحی ۳ مروزونیت (MSP-3) و ...
- ۷۵ واکسن PEV3A
- ۷۵ واکسن EBA-175
- ۷۶ واکسن P27A
- ۷۶ RH5
- ۷۷ آنتی‌ژن‌های دیگر
- ۷۷ واکسن‌های مرحله جنسی یا واکسن‌های بلوک کننده انتقال
- ۷۹ ساخت واکسن بلوک کننده انتقال
- ۸۱ بکارگیری راهبردهای دیگر برای ساخت واکسن
- ۸۱ واکسن‌های ساب‌یونیتی DNA
- ۸۶ نتیجه‌گیری نهایی
- ۸۹ اصول کلی ساخت واکسن‌ها
- ۹۱ انتخاب آنتی‌ژن و فرمولاسیون واکسن
- ۹۲ ارزشیابی کاندیدهای واکسن

۹۳	الیزا، ایمنوفلورسنت آنتی‌بادی و وسترن بلات
۹۳	بررسی توانایی جلوگیری از تهاجم یا جلوگیری از رشد انگل
۹۵	فصل چهارم ساختار ژنتیکی و جمعیتی پلاسمودیوم
۹۷	منشا تکاملی انگل‌های مالاریای انسانی
۹۸	جنس پلاسمودیوم
۱۰۱	منشا تکاملی انگل‌های مالاریای انسانی
۱۰۴	انتقال پلاسمودیوم بین میزبان انسانی و میمون
۱۰۵	فرایند تکامل مالاریا
۱۰۶	ساختار جمعیتی پلاسمودیوم فالیسیپارم
۱۰۷	توالی نوم پلاسمودیوم فالیسیپارم
۱۰۸	پیشرفت‌های اخیر در ژنومیک و اپی‌ژنومیک مالاریا
۱۰۸	ژنومیک انگل پلاسمودیوم
۱۰۸	تکامل انگل و پاتوژن
۱۰۹	مقاومت به آرتمیسینین
۱۱۰	الگوها و دینامیک تنوع ژنتیکی پلاسمودیوم فالیسیپارم
۱۱۲	هتروزایگوسیتی (Heterozygosity)
۱۱۳	نسبت لوسی‌های پلی‌مرفیک، تنوع آللی و تعداد ال‌ها
۱۱۳	سنجش تغییرات نوکلئوتیدی
۱۱۴	نو ترکیبی و خالص سازی
۱۱۵	ساختار جمعیتی و مهاجرت انگل
۱۱۶	نوسان اندازه جمعیت
۱۱۹	فصل پنجم عوامل ژنتیکی و مقاومت دارویی
۱۲۱	عوامل ژنتیکی و مقاومت نسبت به داروهای ضد مالاریا
۱۲۱	داروهای موجود برای درمان مالاریا
۱۲۱	کینن و ترکیبات وابسته به آن
۱۲۲	ترکیبات آنتی‌فولاتی
۱۲۳	آنتی‌بیوتیک‌ها

۱۲۳	آرتمیسینین و مشتقات آن
۱۲۴	ترکیبات میسلانتوس (Miscellaneous)
۱۲۴	وضعیت فعلی مقاومت نسبت به داروهای ضد مالاریا
۱۲۸	پلی مرفیسم ژنتیکی انگل به عنوان ...
۱۲۸	ژن های مرتبط با مقاومت پلاسمودیوم فالسیپارم در برابر کلروکین
۱۲۹	مقاومت نسبت به داروهای ضد مالاریا
۱۳۲	مکانیسم مقاومت به ترکیبات دارویی آنتی فولات در ...
۱۳۲	ممانعت کننده های DHFR
۱۳۳	داروهای درمانی
۱۳۴	مکانیسم مقاومت به اتوواکون در پلاسمودیوم فالسیپارم
۱۳۴	مکانیسم مقاومت دارویی در پلاسمودیوم وبواکس
۱۳۵	متابولیسم دارو در انسان
۱۳۶	سویر فامیلی آنزیم P450 سیتو کروم
۱۳۷	نتیجه گیری
۱۳۸	مالاریای انسانی و وراثت هموگلوبین های غیر طبیعی
۱۴۰	تالاسمی
۱۴۲	هموگلوبین C
۱۴۲	هموگلوبین E
۱۴۳	نقص آنزیم گلوکز ۶ فسفات دی هیدروژناز
۱۴۴	اوالوسیتوز جنوب شرقی آسیا
۱۴۵	فصل ششم مالاریای مغزی و شناسگرهای مولکولی
۱۴۷	اساس مولکولی ایجاد مالاریای مغزی در انسان
۱۴۹	مکانیسم مالاریای مغزی
۱۵۱	نگاهی به تنظیم ژنی عفونت مالاریا
۱۵۲	درمان و پیش گیری از مالاریای مغزی
۱۵۳	اساس ژنتیکی مالاریای مغزی در انسان
۱۵۴	ژنتیک انگل در مالاریای مغزی

۱۵۷	فصل هفتم بررسی بالینی داروهای ضد مالاریا و ژنوتایپینگ
۱۶۰	روش‌ها و تکنیک‌های بررسی بالینی اثربخشی داروهای ضد مالاریا
۱۶۱	نحوه نمونه‌گیری برای ژنوتایپینگ
۱۶۱	تعاریف واژه‌ها
۱۶۱	مروری بر استراتژی نمونه‌گیری
۱۶۲	برنامه توصیه شده برای نمونه‌گیری
۱۶۳	نامه منطقی برای نمونه‌گیری
۱۶۴	روش‌های گرفتن نمونه خون و نحوه نگهداری نمونه‌ها
۱۶۴	روش‌های نمونه‌گیری خون و نگهداری آنها
۱۶۶	توصیه‌ها
۱۶۷	کاغذ صاف
۱۶۸	توصیه‌های مهم
۱۶۸	استراتژی ژنوتایپینگ
۱۶۸	تفکیک ظهور مجدد (بازگشت عفونت) و عفونت جدید
۱۶۸	مارکرهای ژنتیکی مورد استفاده
۱۶۹	MSP1، MSP2 و GLURP
۱۷۰	مارکرهای دیگر
۱۷۰	مروری بر تکنیک‌های کاربردی برای ژنوتایپینگ
۱۷۰	واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز nested (NPCR)
۱۷۱	RFLP-PCR - پلی‌مرفیسم طولی قطعات ...
۱۷۱	واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز نستد و ...
۱۷۲	تکنیک‌های دیگر ژنوتایپینگ
۱۷۲	سینگل استراند کانفرمیشن پلی‌مرفیسم (SSCP)
۱۷۳	تحلیل توالی
۱۷۳	ایتمازاسیون قدرت تفکیک‌کنندگی و استاندارد ...
۱۷۴	تأثیر شدت انتقال
۱۷۵	پروتکل‌های استاندارد

۱۷۵	ژنوتایپینگ گامتوسیت‌ها در روز X
۱۷۶	پیشنهادهات
۱۷۷	توصیه‌هایی برای ژنوتایپینگ
۱۷۸	تحلیل و برابند طبقه‌بندی
۱۷۸	محدودیت‌های ژنوتایپینگ
۱۷۸	ملاحظات برای تفسیر میزان شکست‌های ...
۱۸۰	تفسیر نتایج
۱۸۱	دلیل منطقی توصیه‌های تحلیل نتایج
۱۸۲	کنترل‌های مثبت
۱۸۳	ژنوتایپینگ پلاسمودیوم و یواکس
۱۸۳	عود ناشی از هم‌نژادیت‌های کبدی
۱۸۴	درمان اساسی
۱۸۴	مارک‌های مولکولی برای ژنوتایپینگ پلاسمودیوم و یواکس
۱۸۵	نقش بالقوه ژنوتایپینگ در بررسی‌ها- بالینی مالاریای و یواکس
۱۸۶	توصیه‌ها
۱۸۶	نکته پایانی
۱۸۹	فصل هشتم مالاریا در ایران
۱۹۱	وضعیت مالاریا در ایران
۱۹۴	بررسی پلی‌مریسم کاندیدهای ساخت واکسن مالاریا در ایران
۱۹۵	منابع
۲۱۳	نمایه

مالاریا از گذشته دور مهم‌ترین بیماری انگلی مناطق گرمسیری بوده و بیش از سایر عوامل بیماری‌زا باعث مرگ و میر کودکان زیر ۵ سال به‌ویژه در آفریقا شده است.

تا دهه ۱۹۰۰ مالاریای انسانی در هر اقلیم و قلمرویی به‌جز قطب جنوب آندمیک بود. در دهه ۹۵۰ با برنامه‌های کنترل مالاریا به‌ویژه کاربرد حشره‌کش‌ها مالاریا از آمریکای شمالی، اروپا و استرالیا ریشه‌کن شد، اما انتقال بیماری در آفریقا، جنوب شرق آسیا و منطقه غرب اقیانوس آرام ادامه یافته و همچنان بیماری در آن مناطق آندمیک است. در این نواحی بیش از ۴۰ درصد جمعیت جهان زندگی می‌کنند.

در آن مناطق در سال ۲۰۰۰ آمار سازمان جهانی بهداشت ۲۱۴ میلیون نفر (بین ۳۰۳-۱۴۹ میلیون) به مالاریا مبتلا بوده‌اند و حدود ۴۳۸ هزار مورد (بین ۲۳۶-۶۲۳ هزار) مرگ در اثر مالاریا اتفاق افتاده است. پنج گونه پلاسمه در انسان بیماری ایجاد نمایند. مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسیپارم در آفریقا شیوع گسترده‌ای دارد اما در آمریکای جنوبی، ایالات و قلمروهای هند، جنوب شرق آسیا و چین شیوع کم‌تری نسبت به آفریقا دارد. همه گروه‌های سنی در برابر مالاریای شدید حساس‌اند.

مالاریای ناشی از پلاسمودیوم ویواکس در جهان در سال ۲۰۱۵ حدود ۱۳/۸ میلیون مورد و میزان مرگ ناشی از آن بین ۱۴۰۰ تا ۱۴۹۰۰ مورد بوده است. تخمین زده می‌شود که ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد ابتلا در مناطق تحت‌صحرای آفریقا به‌وقوع پیوسته است. در خارج از آفریقا، پلاسمودیوم ویواکس عامل بیش از ۵۰ درصد موارد مالاریا به‌شمار می‌آید. در حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد پلاسمودیوم ویواکس به‌طور عمده در مناطق گرمسیر خارج از آفریقا، در نواحی خاورمیانه، آسیا و غرب اقیانوس آرام اتفاق می‌افتد و ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد در آمریکای جنوبی و مرکزی بروز می‌نماید. گرچه حملات مکرر پلاسمودیوم ویواکس در دوران کودکی و بزرگسالی به‌ندرت کشندگی دارد اما این حملات می‌توانند اثرات تأخیری زیانبار در رشد و نمو

و بالندگی فرد به وجود آورند.

پلاسمودیوم مالاریه در آمازون برزیل، مناطق تحت صحرای افریقا و شرق و جنوب شرق آسیا شیوع دارد. پلاسمودیوم اوال به طور شایع در مناطق تحت صحرا و شرق و جنوب شرق آسیا و به میزان کمتر در امریکای جنوبی شیوع دارد. گونه پنجم پلاسمودیوم نولزی است که در اصل مخصوص میمون است اما ابتلاء طبیعی انسان به این نوع مالاریا در مالزی گزارش شده است. در حال حاضر در ایران موارد مالاریا محدود به مناطق جنوب و جنوب شرقی کشور است. ران در استان سیستان و بلوچستان، به میزان کمتر در استان هرمزگان و مواردی هم در قسمت های - ریز استان کرمان مشاهده می شوند.

به دلایل محدودیت فیل مقاومت انگل به داروها و گرانی مشتقات آرتسمینین، و عدم امکان کاربرد وسیع آن توسط کمره های فقیر و مقاومت ناقل به حشره کش ها، راهبرد ایمن سازی و ساخت واکسن بی خطر، مناسب، و غیر محافظت کننده و قابل دسترس بعنوان اولویت عمده بهداشت عمومی جهانی مطرح است.

ایجاد و افزایش میزان ایمنی محافظتی برابر مالاریا به نظر می رسد همانند افزایش میزان ایمنی طبیعی در برابر انگل در اثر عفونت مکرر باشد. دستیابی به این ایمنی با انتقال پاسیو آنتی بادی ها قابل انتقال به دیگری است. در ۱۹۶۷ تجربیات ایمن سازی با اسپرو زوئیت های اشعه دیده حکایت از تولید ایمنی محافظتی داشتند. تأیید این موضوع اخیراً با کاربرد واکسن حاوی ساب یونیت های پلاسمودیوم در کودکان و ایجاد ایمنی صورت گرفته است.

روند پیشرفت در ساخت واکسن های مالاریا به هر حال کند بوده است. این وضعیت به خاطر این واقعیت است که انگل پلاسمودیوم بیش از ۵۲۰۰ ژن برای رمز کردن آنتی ژن های محافظت کننده دارد، این حالت شناسایی آنتی ژن های کاندید واکسن را شبیه به یک باتلاق واقعی می سازد و با توجه به بیان متفاوت آنتی ژن ها طی چرخه زندگی انگل و توانایی بسیاری از این آنتی ژن ها در به نمایش گذاشتن درجات بالای تغییر موضوع پیچیده تر می شود. به هر حال، این آنتی ژن ها می توانند در انواع واکنش ها و با انواع روش های مختلف به کار روند.

بنابر اهمیت تلاش‌های صورت گرفته برای ساخت واکسن مالاریا و همچنین موفقیت حاصله در ساخت واکسن RTS,S که امیدهای زیادی را برای کاربرد همگانی آن ایجاد کرده است، در این کتاب به پیشینه، مراحل ساخت و انواع واکسن‌های مالاریا پرداخته شده است. در عین حال زیست‌مارک‌های ملولکولی مؤثر در مقاومت، تشخیص و درمان مالاریا نیز مورد بررسی قرار گرفته است.

www.ketab.ir