



INFECTION BY HUMAN POLYOMAVIRUSES JCPyV AND BKPyV IN BLOOD DONORS OF ARGENTINA

ARJANTİN'DEKİ KAN BAĞIŞÇILARINDA İNSAN POLİOMAVİRÜSLERİ JCPyV VE BKPyV ENFEKSİYONU

ALINTI: doi: 10.1111/vox.13485

YAZARLAR: María C. Frutos, Sebastián Blanco, Nubia Yandar Barahona, Arnaldo Mangeaud, Luis Horacio Carrizo, Sandra Gallego

ÖZETLEYEN: Dr. Zehra Bütün Yavuz

GİRİŞ:

Kan yoluyla bulaşan enfeksiyon ajanları, asemptomatik kan bağışçılarında elde edilen kan bileşenlerinin transfüzyonu yoluyla aktarılabilir. İnsan bağışıklık yetmezliği virüsleri (HIV), hepatit C virüsü, hepatit B virüsü ve insan T-lenfotropik virüsü (HTLV) gibi virüslerin bulaşma riskini azaltmak için çeşitli tarama stratejileri uygulanmıştır.

BKPyV (BK Polyomavirüs) ve JCPyV (JC Polyomavirüs) virüsleri izole edildikleri hastaların isimlerinin ilk harfleriyle tanımlanmış, Poliomyovirüs ailesinden zarfsız DNA virüsleridir. Doğada her yerde bulunurken insanda enfeksiyon oluşturlar. BKPyV ve JCPyV sağlıklı bireylerde asemptomatik ve persistan (uzun süre devam eden) enfeksiyonlara neden olurken, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi hastalıklara yol açarlar. İlk enfeksiyonu genellikle çocukluk çağında geçirilir ve latent enfeksiyon oluşturlar. Esas olarak böbreklerde kalır ancak periferik lökositler aracılığıyla diğer dokulara da yayılırlar. Bu virüsler kan hücrelerinde kalıcı olmasına rağmen, kan bağışçılarında viremi görülme sıklığı ve bu durumun transfüzyon güvenliği üzerindeki potansiyel tehdidi hakkında çok az bilgi vardır.

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda JCPyV, progresif multifokal lökoensefalopati (PML) ile ilişkilidir. BKPyV ise polyomavirüs ilişkili nefropatiye neden olabilir. Ayrıca, polyomavirüslerin neden olduğu hastalıkları tedavi eden özel bir antiviral ilaç mevcut değildir; mevcut tedavi, hastaların bağışıklık fonksiyonlarını iyileştirerek viral replikasyon üzerindeki kontrolü yeniden kazanmaya yöneliktir.

Arjantin'deki HPyV (Human Polyomavirüs) enfeksiyonlarına dair epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Bu konudaki yayınların çoğu belirli popülasyonlar veya çevresel örneklerle sınırlıdır. Ayrıca, bu ülkedeki bağışıklığı baskılanmış hastalarla ilgili enfeksiyonlara dair bilgi de azdır. Bu hastalar polyomavirüsler tarafından ciddi hastalıklar geliştirme riski taşıdığından ve birçok hastanın birden fazla transfüzyon gerektirdiği göz önüne alındığında, polyomavirüslerin kan/kan ürünleri aracılığıyla bulaşma potansiyel riskini değerlendirmek çok önemlidir.

Bu nedenle, Cordoba, Arjantin'deki hemovijilans programı kapsamında BKPyV ve JCPyV için viremi taşıyan kan bağışçılarının prevalansı araştırılmıştır. Bu çalışmada amaç, polyomavirüsle enfekte bağışçıların transfüzyon güvenliği için potansiyel tehdidini değerlendirmektir.

GEREÇ-YÖNTEM

Ağustos 2015'ten Ağustos 2016'ya kadar, FBCS, Cordoba, Arjantin'deki 720 sağlıklı Arjantinli kan bağışçısından kan örnekleri rastgele seçilmiştir. EDTA-antikoagülanlı tam kan örneklerinden ekstrakte edilen DNA, işlenene kadar -70° C'de saklanmış ve numuneler INVIV, FCM, UNC'ye çalışılmak üzere sevk edilmiştir.

Konvensiyonel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) taraması JCPyV ve BKPyV tarafından paylaşılan polyomavirüsler genomundaki T antijenine tamamlayıcı primerlerle gerçekleştirilmiştir. T-antijen dizisi pozitif olan örnekler, kapsid proteini 1 (VP1) için tamamlayıcı primerlerle iki ek PCR testine tabi tutulmuştur. PCR primerleri kullanılarak her iki yönde doğrudan nükleotid dizileme reaksiyonuna tabi tutulmuştur [Macrogen, Inc. (Seul, Kore)]. Virüs doğrudan dizileme ile karakterize edilmiştir. VP1 hizalamaları Clustal W programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve GenBank'a gönderilmiştir (erişim numarası: OQ547741). Bayesian çıkarım ağaçları MrBayes v3.2 kullanılarak oluşturulmuştur. Markov zinciri, maksimum 1 milyon jenerasyon boyunca çalıştırılmış; her biri 50 jenerasyon olan gruplardan örnekleme yapılmıştır. Markov zinciri Monte Carlo örneklerinin ilk %25'i "çalışmaya hazırlık" olarak atılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir (Mann-Whitney ve Fisher testleri; R-Medic yazılımı).

SONUÇ-TARTIŞMA

720 kan bağışçısının ortalama yaşı 36,61 yıl, 481'i (%66,8, $p < 0.0001$) erkek ve 239'u (%33,2) kadın idi. Sağlıklı kan bağışçılarının %1,25'inde (9/720) polyomavirüslerin T-antijen DNA'sı tespit edilmiştir. BKPyV ve JCPyV DNA'sı sırasıyla %0,28'inde (2/720) ve %0,97'sinde (7/720) bulunmuş ve BKPyV ile JCPyV'nin birlikte enfeksiyonu tespit edilmemiştir. Polyomavirüs enfeksiyonu ile cinsiyet veya yaş arasında istatistiksel bir ilişki bulunmamıştır. VP1 geni, pozitif antijenli JCPyV örneklerinin %42,8'inde (3/7) ve BKPyV örneklerinin %50'sinde (1/2) amplifiye edilmiş; VP1 dizilerinin filogenetik analizi JCPyV genotip 2A'yı (Şekil 1) ve BKPyV alt tip 1a'yı (Şekil 2) göstermiştir.

Bu çalışma, Arjantin'deki kan bankalarında polyomavirüslerin prevalansına dair verileri gösteren ilk yayındır. Çalışmada bulunan HPyVs (human polyomaviruses) DNA'sı (%1,25) diğer ülkelerdeki kan bankalarında yapılan ve yüksek hassasiyetli PCR yöntemleri kullanan çalışmalarda bildirilen değerlerden biraz daha yüksek bulunmuştur. Ancak, HPyVs için bildirilen prevalans oranları, dünyanın farklı coğrafi bölgelerine göre değişebilir. JCPyV-pozitif örneklerden elde edilen VP1 dizilerinin filogenetik analizi, bu dizilerin 2A genotipine ait olduğunu göstermiştir (Şekil 1). Bu bulgu, 2A alt tipinin Yerli Amerikalılarda en sık tanımlanan genotip olması ve Buenos Aires, Arjantin'den elde edilen idrar ve çevresel örneklerde tespit edilen en sık alt tip olması nedeniyle beklenen bir sonuçtur. Bu genotipin ülkede en yaygın olarak belirlenmesi, HIV enfekte bireylerde PML insidansındaki artış ile ilişkilendirilmesi nedeniyle önemlidir.

Çalışmada, VP1 dokuz polyomavirüs-pozitif örnekten dördünde amplifiye edilebilmiştir. Polyomavirüs ile enfekte bazı bireylerde VP1 bölgesinin amplifiye edilememesi; BKPyV VP1 geninin yaşla birlikte azalabileceğini ve VP1 geninin polyomavirüslerin periferik kan mononükleer hücrelerinde kalıcı olarak bulunması sırasında zamanla kaybolabileceği, bozulmuş genomların birikmesi ve/veya bağışıklık sistemi tarafından polyomavirüs-enfekte hücrelerin negatif seçilimi ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir (Dolei ve arkadaşları). Ayrıca, yazarlar BKPyV'nin VP1 bölgesinde konak genomuna entegre olabileceğini ve bu yüzden tespit edilemediğini önermektedirler.

Bu bilgileri dikkate alarak, HPyVs VP1'in kan bağışçılarında tespit edilmesi, muhtemelen yakın zamanda geçirilen veya reaktif olmuş enfeksiyonları yansıtmaktadır ve bu durum, transfüzyon güvenliği açısından değerlendirilmelidir. Polyomavirüs viremisinin sağlıklı popülasyonlarda enfeksiyon reaktivasyonu ile ilişkilendirilebileceğinden, kan bankalarında epidemiyolojik gözetim hemovijilans programlarına dahil edilebilir ve bağışçı-alıcı bulaşma çalışmaları yapılabilir.

Sonuçları ve JCPyV ve BKPyV virüslerinin özelliklerini dikkate alarak, bu virüslerin transfüzyon güvenliği açısından potansiyel bir tehdit oluşturduğu düşünülmektedir. Ancak, enfeksiyon riskini belirlemek ve gerekli olduğunda kan tedarikinin güvenliğini sağlamak için yeni müdahaleleri uygulamak amacıyla, viral canlılık testleri, viremi taşıyan kan bağışçılarında antikor tespiti ve gözetim yoluyla daha ileri risk değerlendirmeleri yapılması gerekmektedir.

ŞEKİL VE TABLOLAR:

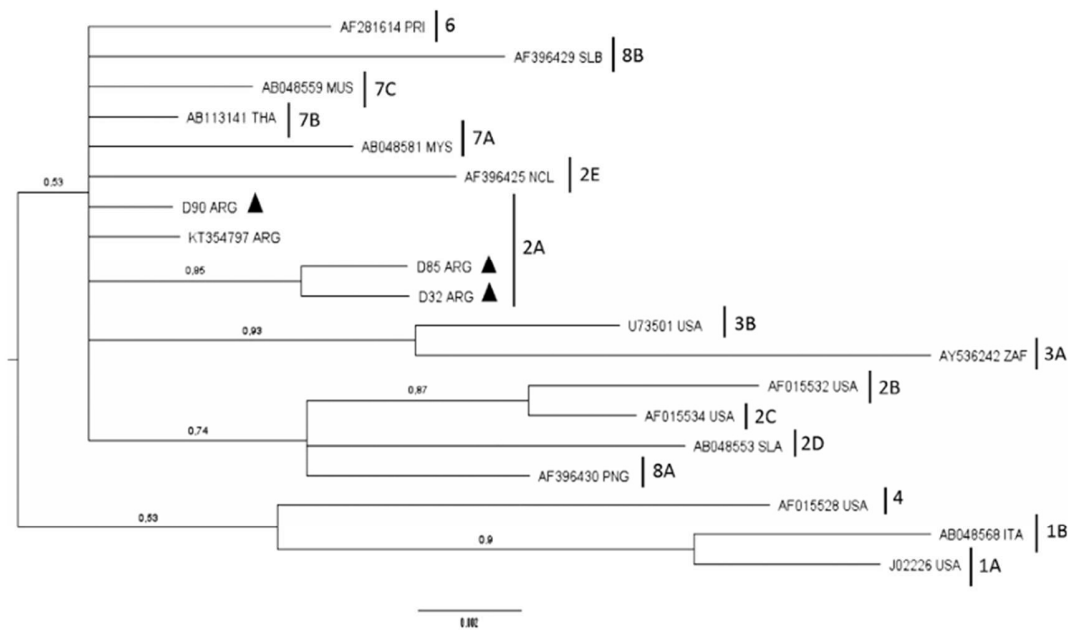


FIGURE 1 Bayesian analyses of 165-bp fragment of JCPyV VP1 gene (mid-point rooted). The values of posterior probability greater than 0.5 are depicted at the nodes of the trees. The black triangles next to the taxa represent sequences from samples collected in this study. Each reference JCPyV sequence is labelled with its corresponding GenBank accession number. JCPyV genotypes are also indicated at the right of the tree. Country of origin is indicated abbreviation in uppercase. ARG, Argentina; ITA, Italy; MUS, Mauritius; MYS, Malaysia; NCL, New Caledonia; PRI, Puerto Rico; PNG, Papua New Guinea; SLA, Sri Lanka; SLB, Salomon Islands; THA, Thailand; USA, United States; ZAF, South Africa.

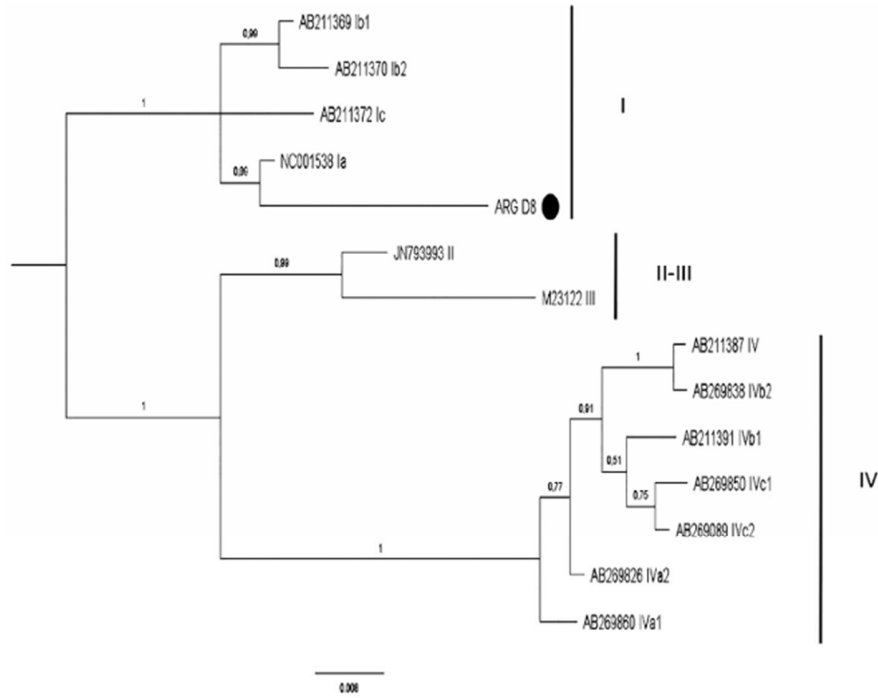


FIGURE 2 Bayesian analysis of 305-bp fragment of BKPv VP1 gene (mid-point rooted). The values of posterior probability greater than 0.5 are depicted at the nodes of the trees. The black circle next to the taxa represents sequences from samples collected in this study. Each reference BKPv sequence is labelled with its corresponding GenBank accession number. BKPv genotypes are also indicated at the right of the tree.