Downloaded from mjms.modares.ac.ir at 12:14 IRDT on Sunday May 30th 2021

ISSN: 2538-5887; Pathobiology Research. 2021;23(5):57-63

Evaluation of CXCL12, CD28 and FOS gene expression in HIV-infected patients with discordance in CD4+T-Cell Levels

ARTICLE INFO

Article Type
Original Research

Authors

Kolbadi K.[1]MSc

Aliasgari E.[1] PhD

Baesi K.[2]*PhD

1. Department of biology, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

kkianakolbadi@gmail.com
e.asgari@gmail.com

2. Hepatitis and AIDS Department, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran. kbaesi@gmail.com.

***Correspondence**
Kazem Baesi, Hepatitis and AIDS Department, Pasteur Institute of Iran, P.O. Box 14115-331, Tehran,I.R. Iran.Tel/ Fax: +98 21 66969291, 09195367725. kbaesi@gmail.com.

Article History
Received: August 28, 2020
Accepted: April 10, 2021
ePublished: May 30, 2021

ABSTRACT

Aims: Anti-Retroviral Therapy (ART) should considerably ameliorate the recovery of the immune system in HIV-infected patients. In some patients, a failure to satisfactorily increase CD4 counts on ART despite successful virological control did occur, named discordant immune response (DIR). The aim of this study is the evaluation of CD28, CXCL12, FOS genes in patients with DIR.

Materials & Methods: In the current study, after PBMC isolation, RNA was extracted for two groups; Control group (immunologic responders) and case group (non-immunologic responders). Real-time relative quantitative PCR was performed in duplicate using One Step PrimeScript™ RT-PCR Kit and data analyzed by using GraphPad Prism software version 8.0.2.

Findings: The expression levels in the case group compared to the control group were measured for CD28, CXCL12, FOS. The fold change ratio for CD28 and CXCL12 were (0.46), (0.19) respectively and in both of them, a significant decrease was observed. The fold change ratio for FOS was (0.70) and no statistically significant was observed.

Conclusion: we showed a significant decrease in the expression of CD28 and CXCL12 genes in the case the group compared to control group, but we couldn't say, this low expression of these genes are the reason for the low count of CD4 T cells. The more an investigation is necessary for it if the suppression of these genes can impact on the proliferation of CD4 T cells, in-vitro.

Keywords: HIV-1, discordant, TCD4+ cell count

Copyright© 2020, TMU Press. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms.

Downloaded from mjms.modares.ac.ir at 12:14 IRDT on Sunday May 30th 2021

بررسی بیان ژن‌های CXCL12، CD28 و FOS در بیماران مبتلا به HIV با عدم تطابق پاسخ سلول‌های TCD4 در درمان

کیانا کلبادی

کارشناس ارشد، بیوتکنولوژی میکروبی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شرق، kkianakolbadi@gmail.com

الهه علی عسگری

مربی دکتری، بیوتکنولوژی میکروبی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شرق، e.asgari@gmail.com

کاظم باعثی*

استادیار، بخش هپاتیت و ایدز، انستیتو پاستور ایران

kbaesi@gmail.com.

چکیده

هدف مطالعه : انتظار می‌رود درمان ضد رترو ویروسی (ART) در بیماران آلوده به عفونت HIV به شکل قابل ملاحظه‌ای باعث تقویت بازسازی سیستم ایمنی شود. در تعدادی از این بیماران با وجود این که سرکوب بار ویروسی به صورت موفقیت آمیز اتفاق می‌افتد اما افزایش تعداد سلول‌های TCD4 با شکست مواجه می‌شود که به آن پاسخ ایمنی هماهنگی نداشتن ایمونولوژیکی (DIR) گفته می‌شود. هدف این مطالعه ارزیابی بیان ژن‌های CD28,CXCL12,FOS در بیماران با پاسخ عدم تطابق ایمونولوژیک است.

مواد و روش‌ها : در این مطالعه پس از جداسازی سلول‌های PBMC، RNA دو گروه استخراج شد گروه کنترل بیمارانی (پاسخ دهنده‌ی ایمونولوژیکی) و گروه هدف (عدم پاسخ ایمونولوژیکی). Real time PCR نسبی کمی به صورت duplicate با استفاده از کیت One Step PrimeScript™ RT-PCR انجام شد. و آنالیز داده ها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad prism ورژن ۸ صورت گرفت.

نتایج : سطح بیان ژن‌های CD28,CXCL12,FOS در گروه هدف در مقایسه با گروه کنترل اندازه‌گیری شد. نسبت چند برابری (fold chang) برای ژن‌های CXCL12 و CD28 به ترتیب ۰/۱۹ و ۰/٤٦ بوده و در گروه هدف نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری را نشان داد اما نسبت چند برابری، برای ژن FOS ۰/۷۰ بوده و هیچ اختلاف میانگین معناداری از لحاظ آماری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نشان داده شد که ژن‌های CXCL12 و CD28 کاهش معناداری در گروه هدف نسبت به گروه کنترل دارند اما نمی‌توان گفت که این کاهش بیان در ژن‌های مذکور دلیل کاهش تعداد سلول های TCD4 است. پژوهش‌های بیشتری نیاز است تا مشخص شود که سرکوب این ژن ها می‌تواند بر تکثیر و توسعه سلول‌های TCD4 اثر بگذارد یا خیر.

واژگان کلیدی: HIV-1، عدم تطابق ، تعداد سلول TCD4

تاریخ دریافت: ۹۹/۷/۷

تاریخ پذیرش: ۱٤۰۰/۱/۲۱

kbaesi@gmail.com

مقدمه

ویروس نقص ایمنی انسانی نوع ۱ (HIV-۱) یک لنتی ویروس از اعضای خانواده رتروویروس‌ها است [۳] که عامل سندرم نقص ایمنی اکتسابی AIDS (عفونت ایدز) است [٤]. یکی از اهداف اصلی برای عفونت ویروس HIV-1 درافراد آلوده لنفوسیت‌های TCD4کمکی Thelper هستند [۵]. و تخریب سلول‌های TCD4 توسط ویروس HIV یکی از نشانه‌های پیشرفت به سمت عفونت ایدز است [٦, ۷]. اصلی‌ترین سازوکار حذف سلول‌های TCD4 مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) است، که می‌تواند از طریق چند مسیر توسط HIV القاء شود [۵]

سایتوکاین‌ها عوامل اصلی میزبان در بیماری زایی عفونت HIV-1 هستند [۸, ۹] به این صورت که محرک قوی برای تمایز سلول TCD4 بوده و سلول‌های TCD4 بکر را القاء کرده و آن‌ها را به

Downloaded from mjms.modares.ac.ir at 12:04 IRDT on Sunday May 30th 2021

ترتیب به Thelper1(Th_1) Th_2 تبدیل می‌کنند]۱۰[. واضح است که سایتوکاین‌ها نقش چند عاملی در آپوپتوز در حین بیماری زایی HIV ایفا می‌کنند به این صورت که از دست رفتن سایتوکاین‌های ضد آپوپتوز مانند IL-12 و IFNγ هنگام پیشرفت بیماری و افزایش سایتوکان‌های تقویت کننده آپوپتوز مانند IL-4 و IL-10 باعث تقویت نقش آپوپتوز در از بین رفتن سلول‌های T کمکی است [۵].

درمان ضد رتروویروسی (ART) باعث کاهش مرگ و میر، [۱۱] پیشگیری از پیشرفت بیماری، بهبود کیفیت زندگی وطولانی کردن آن [۱۲] از طریق کاهش کپی بار ویروسی به سطوح غیر قابل تشخیص در مبتلایان به HIV-1 در مراحل مختلف بالینی شده و نیز میزان انتقال ویروس را به دیگران به شدت کاهش می‌دهد. [۱۳]پاسخ مطلوب به درمان به صورت افزایش قابل توجه سطوح TCD4در خون محیطی از مقادیر پایه و کاهش بار ویروسی پلاسما (P/VL)به سطوح غیر قابل تشخیص در افراد تحت درمان تعریف می‌شود [۱۲, ١٤] .شکست درمان شامل دو نوع شکست ایمونولوژیکی و شکست ویروسی است، ۷ تا ٤٨ درصد بیماران پاسخ دهندگان ویروسی (VL+ /CD4-) هستند که در این بیماران با وجود مقادیر غیر قابل تشخیص بار ویروسی تعداد سلول‌های TCD4 افزایش قابل توجهی پیدا نمی‌کنند و به اصطلاح عدم تطابق ایمونولوژیکی ایجاد می‌شود (discordant immune response) [١٥, ١٦].

پاسخ عدم تطابق ایمونولوژیکی یک چالش مهم در حین درمان برای پزشک متخصص است [۱۳]. در مطالعاتی اشاره شده که ممکن است viroimmunological discordant مرتبط با فاکتورهای ایمونولوژیکی میزبان باشد [۱۷]، از این رو بررسی ژن‌های مرتبط با سیستم ایمنی بدن انسان که با HIV نیز در ارتباط هستند از جمله CD28, FOS, CXCL12و بررسی تأثیر آن‌ها در پیشرفت یا عدم پیشرفت HIV به مرحله ایدز رویکرد مهمی است که به پزشک در حین درمان کمک بسیاری خواهد کرد. CXCL12 عفونت HIV-1 Ttropic را در مراحل اولیه عفونت و بدون تأثیر بر بقیه life cycle در HIV-1 بلاک می‌کند و در پایان اینکه CXCL12 به طور بالقوه مانع از انباشت Proviral DNA HIV که به viral DNA رونویسی معکوس شده (فرآیند ضروری برای ایجاد عفونت HIV) می‌شود و از طرفی دیگر مطالعات نشان می‌دهند که این ژن در تکثیر سلول های CD4 نقش دارد.

همچنین با توجه به این که در برخی گزارش ها آمده است که سلول های T حاصل از افراد آلوده به HIV-1 در مراحل اولیه عفونت ترجیحا سایتوکاین‌های تیپ Th1 مانند IL-2 و IFN را ترشح می کنند در حالیکه سلول‌های آلوده بیماران در اواخر بیماری ترجیحا سایتوکاین‌های تیپ Th2 از جمله IL-4 را ترشح می‌کنند [۱۰].این یافته‌ها و همچنین چند مطالعه نشان داده اند که در عفونت HIV سوویچ (شیفت) پروفایل سایتوکاین Th1 به Th2 [۱۸, ۱۹] یک گام حیاتی در پیشرفت به سوی ایدز است و نقش اصلی را دارد [6, 20, 21] و بر هم خوردن تعادل تولید سایتوکاین‌ها نقش حیاتی در بر هم خوردن تنظیم ایمنی توسط ویروس HIV دارد [۱۹، ۲۲]اما با وجود این چگونگی این تغییر از Th1 به Th2 همچنان توسط پژوهشگران در حال بررسی است [۲۱]. سازوکار اصلی برای کاهش سلول+ TCD4 ، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) است که می‌تواند توسط HIV از طریق چندین مسیر ایجاد شود [۵].

در مطالعه‌ای به این اشاره شده که فقدان بیان CD28 در لنفوسیت های T سایتوتوکسیک مرتبط با HIV، باعث پیشرفت بیماری می-شود [۲۳]

در مطالعاتی نشان داده شده که این ژن‌ها در سیستم ایمنی انسان در پیشرفت HIV به غفونت ایدز نقش دارند و مبنای انتخاب آن‌ها در این مطالعه همین مسئله است. با توجه به موارد گفته شده احتمال اینکه این سه ژن با عدم تطابق پاسخ ایمونولوژیکی ارتباط داشته باشند وجود دارد بنابراین در این مطالعه به مقایسه بیان ژن‌های مذکور در گروه هدف نسبت به گروه کنترل با استفاده از تکنیک Real-time PCR پرداخته شده است.

مواد و روش کار

نمونه‌گیری

در این مطالعه به مقایسه ١٤بیمار مبتلا به عفونت HIV گروه A یا کنترل (immunologic responders) و١٤ بیمار گروه B یا هدف (immunologic non responders) پرداخته شد که هر ۲۸ بیمار تحت درمان ART (امتریسیتابین، تنوفوویر و افاویرنز) قرار داشتند

Downloaded from mjms.modares.ac.ir at 12:04 IRDT on Sunday May 30th 2021

اطلاعات این پژوهش از مطالعه پرونده بیماران مبتلا به ایدز مرکز مشاوره بیماری‌های رفتاری بیمارستان امام خمینی استخراج شده است.

گروه A (immunologic responders) چهارده بیمار تحت درمان ARVبا بار ویروسی زیر ۴۰۰ کپی در هر میلی‌لیتر و سلول‌های TCD4که در یک سال حداقل ۵۰ عدد در هر میکرولیتر افزایش یا در دو سال پس از درمان بالای ۲۰۰ عدد در هر میکرولیتر است .

گروه B (immunologic non responders) چهارده بیمار تحت درمان ARV با بار ویروسی زیر 400 کپی در هر میلی‌لیتر و سلول های TCD4 که در یک سال حداقل ۵۰ عدد در هر میکرولیتر افزایش نداشته است یا در دو سال پس از درمان زیر ۲۰۰ عدد در هر میکرولیتر است.

معیارهای ورود به مطالعه: از همه بیماران رضایت نامه کتبی گرفته شد، دریافت درمان ART به مدت حداقل یک سال (امتریسیتابین، تنوفوویر و افاویرنز)، بار ویروسی زیر ۴۰۰ کپی برای هر دو گروه، افزایش حداقل ۵۰ عدد TCD4 در یک سال برای گروه A و عدم افزایش حداقل ۵۰ عدد TCD4 در یک سال و یا زیر ۲۰۰ پس از دو سال برای گروه B هم چنین HCV منفی، Toxoplasma منفی، HBV منفی و عفونت‌های فرصت طلب از جمله TB منفی برای هر دو گروه بوده است.

قبل از نمونه‌گیری همه بیماران فرم رضایت نامه را امضا کردند و ۱۰ ml خون محیطی از هر بیمار گرفته و در لوله‌های استریل و ضد انعقاد حاوی EDTA ریخته شدند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق تحقیقات زیست پزشکی در انستیتو پاستور ایران تأیید شد (شناسه: IR.PII.REC.1396.49)

طراحی پرایمر

در این مطالعه ٤ جفت پرایمر با نرم افزار oligo 7 براساس reference geneهای mRNA به صورت دستی طراحی شدند و در بانک اطلاعاتی ncbi، BLAST شدند وسپس برای سنتز به شرکت سینا کلون (تهران، ایران) فرستاده شدند توالی ژن‌های استفاده شده در این مطالعه در جدول ۱ آورده شده است .

جداسازی سلول‌های PBMC و استخراج RNA

برای این کار سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMCs) بیماران با استفاده از روش فایکول و با گرادیان شیب غلظت سلول های PBMC از خون رقیق شده جداسازی شد و تقریباً از هر ۱۰ml خون هر بیمار $۱۰^{۶}$ ×۱۰ سلول PBMCs جداسازی شد و $۱۰^{۶}$ ×۸ سلول آن‌ها فریز شدند و ۲×$۱۰^{۶}$ را برای استخراج RNA کنار گذاشته شد. قبل از جداسازی، پلاسما خون کامل جدا شده و درون میکروتیوب ۱,۵ ml ریخته شد و سپس برای استخراج RNA ویروسی در فریزر ۲۰- قرار داده شد.

با استفاده از کیت RNeasy® Plus Mini Kit شرکت qiagen (آلمان) و بافرهای آن و طبق پروتکل مربوطه RNA کامل سلول های PBMC استخراج شدند همچنین RNA (PVL) طبق پروتکل کیت QIAamp DSP Virus Spin Kit از ویروس استخراج شد. و RNA ها در فریزر ۷۰- استوک شدند.

Real-time PCR

در مرحله بعد آزمایش Real- time PCR به روش کمی(شمارش مطلق) برای تعیین V/L (بار ویروس) پلاسما با کیت artus HI Virus-1 RG RT-PCR و توسط دستگاه RotorGene (corbett) 6000 انجام شد و سپس این آزمایش به روش relative quantitative و به صورت one step با کیت One Step PrimeScript™ RT-PCR برای ژن‌های هدف : CXCL12 ,FOS, CD28, طبق این برنامه: ۴۲° برای ۱۵ دقیقه، سپس ۹۵ برای ۱۰ ثانیه به دنبال آن ۴۰ سیکل ۹۵° برای ۵ ثانیه و ۶۰° برای ۴۵ ثانیه انجام شد که ژن GAPDH به عنوان house keeping gene (کنترل داخلی) برای این آزمایش انتخاب شده است.

آنالیز آماری

بیان نسبی ژن‌ها با روش $2^{-\Delta\Delta ct}$ (fold change) محاسبه شد و سپس آنالیز آماری با نرم‌افزار GraphPad Prism 8 انجام شد. ابتدا برای هر ژن نرمال بودن توزیع داده‌ها توسط آزمون Shapiro-Wilk test سنجیده شد. به دلیل این که تعداد تکرارها (تعداد sample ها) کمتر از ۵۰ بود در نتیجه این آزمایش انتخاب شد. تمام داده‌ها توزیع

Downloaded from mjms.modares.ac.ir at 12:14 IRDT on Sunday May 30th 2021

نرمالی داشتند. برای مقایسه گروه‌ها از تست One-way ANOVA استفاده شد.

نتایج

در این مطالعه به بررسی ۲۸ بیمار HIV مثبت تحت درمان ART از سال ۸۷ تا ۹۷ پرداخته شده مشخصات بیماران به اختصار در جدول ۲ توصیف شده است.

جمعیت مورد مطالعه برای هر یک از گروه‌های کنترل و هدف ١٤ بیمار در نظر گرفته شد که در گروه هدف ٪۸۵/۷ را مردان و ٪ ١٤/٢ را زنان تشکیل می‌دادند. و در گروه کنترل ٪ ۵۷/۱ را مردان و ٪ ٤٢/٨ را زنان تشکیل دادند. میانگین سنی شرکت کنندگان در این مطالعه ٤٢ سال بود (۵۱-۳۳سال).با توجه به موضوع این مطالعه و همان‌گونه که انتظار می‌رفت تعداد سلول‌های CD4 در گروه کنترل نسبت به گروه هدف کمتر بود در حالیکه که بار ویروسی پلاسمای HIV-1 در هر دو گروه کمتر از ٤٠٠ copies/ml بود. میانگین تعداد سلول‌های CD4 گروه هدف ٢١٤ و همچنین برای گروه کنترل این میانگین ۵١٦/٠٧ بود، ٪ ٢١/٤ دگرجنسگرا در گروه کنترل و٪ ۷/۱ در گروه هدف دگرجنسگرا بودند ٪ ١٤/٢در گروه هدف و ۷/۱ در گروه کنترل مصرف کننده مواد مخدر تزریقی بودند. بیماران مورد مطالعه یا تحت درمان سه گانه ترکیبی متشکل از دو مهار کننده ریورس ترنسکریپتاز نوکلئوزیدی به علاوه یک مهار کننده پروتئاز یعنی٪ ٢١/٤ در هر گروه و یا یک مهار کننده ریورس ترنسکریپتاز غیر نوکلئوزیدی بودند. ٪ ١٤/٢ از بیماران گروه کنترل تحت درمان با رژیمی ترکیبی از PI و NNRTI بودند.

در این مطالعه تأثیر سه ژن CXCL12، CD28، FOS در بیماران HIV اندازه‌گیری شد و آنالیز آماری بر اساس روش$2^{-\Delta\Delta Ct}$ انجام شد. سطوح بیان ژن‌های CXCL12 (۰/۱۹) و CD28 (۰/٤٦) در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی PBMC در گروه هدف کاهش معناداری را نسبت به گروه کنترل داشته است [شکل ۱]. چند برابری بیشتر از ۲ و کمتر از ۰/۵ از لحاظ آماری برای دو گروه معنادار در نظر گرفته شده است. از طرفی دیگر چند برابری ژن FOS (۰/۷۰) بوده که در گروه هدف نسبت به کنترل اختلاف معناداری را نشان نداد. [شکل ۱]

بحث

در این مطالعه CXCL12 کاهش معنی‌داری در گروه هدف نسبت به کنترل نشان داد، بررسی مطالعات مختلف نشان داد که CXCL12 باعث سرکوب HIV می‌شود که این عمل با سازوکارهای مختلفی می‌تواند انجام شود. یک اینکه، CXCL12 می‌تواند عفونت HIV را به واسطه جلوگیری از اتصال gp120 به CXCR4 (کورسپتور ضروری ورود HIV) مهار کند. دوم، دومین آمینو ترمینال CXCL12/SDF-1 در CXCL12 هم زمان هم برای فعالسازی CXCR4 وهم مهار گونه‌های HIV T-tropic ضروری است.
با توجه به این که تعداد سلول‌های CD4 در گروه هدف کاهش داشته و کموکاین CXCL12 با سازوکارهای متفاوت می‌تواند عفونت HIV-1 را بلاک کند و در افزایش TCD4 نقش دارد، شاید بتوان گفت دلیل کاهش سلول‌های TCD4 کاهش بیان CXCL12 است.
و در مطالعه‌ای اینگونه بیان شده است که در تعدادی از افراد HIV مثبت در بیش از ٦٥ درصد از سلول‌های +TCD8 آن ها کمبود CD28 وجود دارد.
هم چنین در یک مطالعه چنین بیان شده است که بر هم کنش CD28 با خانواده لیگاندهای B7 موجود در APC منجر به ایجاد و تکثیر mRNA های سایتوکاین‌های مختلف از جمله IL-2,IL-6 IFNγ,TNFα می‌شود [٢٤].

با در نظر گرفتن مفاهیم بالا و توضیح چگونگی عملکرد سایتوکاین های پیش التهابی و تنظیمی همچنین عدم تعادل سایتوکاین‌ها در روند پیشرفت HIV-1 به ایدز و البته (شیفت) Th1 به Th2 و همین طور نقش آپوپتوز در از بین رفتن سلول‌های +CD4 در بیماران HIV مثبت با پاسخ عدم تطابق چون سلول‌های +CD4 روند افزایشی نداشته‌اند بنابراین شاید بتوان این نتیجه‌گیری را کرد که در مورد CD28 نیز مانند CXCL12 دلیل کاهش سلول‌های TCD4 کاهش بیان CD28 باشد.

در مطالعه‌ای تأثیر پروتئین Tat خارج سلولی بر بیان ژن c-FOS endogenous در سلول‌های PBMC اولیه ارزیابی شد. و مشخص شد که پروتئین Tat ویروس HIV-1 باعث افزایش سطوح c-fos در سلول‌های CD4 انسان می‌شود [۲۵].

Downloaded from mjms.modares.ac.ir at 12:14 IRDT on Sunday May 30th 2021

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد از دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق است و توسط انستیتوی پاستور ایران و این واحد دانشگاهی تأیید و پشتیبانی شده است.

تاییدیه اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق تحقیقات زیست پزشکی در انستیتو پاستور ایران به شماره (شناسه: IR.PII.REC.1396.49) تایید شد.

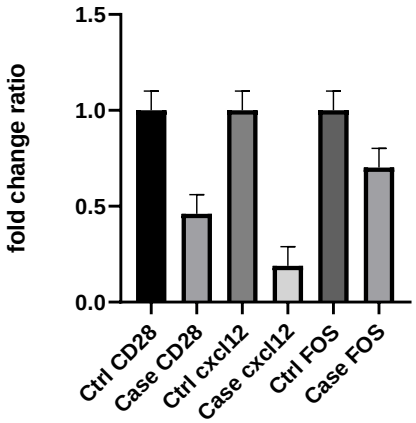
جدول ۱. مجموعه پرایمرهای Real-time PCR

ژن های هدف	(′۳→′۵) پیشرو/معکوس -توالی	محصول PCR(نوکلئوتید)
Cd۲۸	ACTGCCCACCTAAGATGATGG	۱۲۹
	ATGTCAGGGATAGGCAGAGTC	
Cxcl۱۲	CCAGAGCCAACGTCAAGCATC	۱۱۲
	TTTAGCTTCGGGTCAATGCAC	
fos	CAGACCGAGATTGCCAACCTG	۱۲۸
	TCAAGGGAAGCCACAGACATC	
gapdh	TCGTGGAAGGACTCATGACC	۸۸
	CCATCACGCCACAGTTTCCC	

داده ها SD ± هستند مگر اینکه خلاف آن مشخص شده باشد. بیماران آلوده به HIV-1 با پاسخ عدم تطابق ایمونولوژیک n=14 و گروه کنترل n=14، بیماران دریافت کننده‌ی داروی ضد رتروویروسی بر اساس داشتن بار ویروسی پلاسمای copy/ml ۲۰۰ انتخاب شدند. تعداد سلول CD4 گروه بیماران با پاسخ عدم تطابق ایمونولوژیکی افزایش پیدا نکرد بیماران گروه کنترل تعداد سلول CD4 نرمالی داشتند. سن ، ART ، درمان ضد ویروسی ؛ HAART ، درمان ضد ویروسی بسیار فعال ؛ HBV ، ویروس هپاتیت B ؛ HCV ، ویروس هپاتیت C ؛ NNRTI ، مهار کننده ترانس کریپتاز معکوس غیر نوکلئوزیدی ؛ PI ، بازدارنده پروتئاز در بیماران گروه DIR و کنترل مشخص شده است.

جدول۲. مشخصات کلینیکی و بیولوژیکی بیماران گروه هدف و گروه کنترل

مشخصات	گروه هدف	گروه کنترل
زن/مرد	۱۲/۲	۸/۶
سال ,سن	۴۲ ± ۹	۳۹
عوامل خطر برای عفونت HIV-1		
دوجنس گرا /هم جنس گرا	۱	۳
تزریق مواد مخدر	۱	۲
ترکیبی	۰	۲
مدت زمان عفونت ,HIV-1 ماه	۴۳.۷۶	۴۳.۷۶
عفونت هم زمان HBV	۰	۰
عفونت هم زمان HCV	۰	۰
داروهای PI	۳	۳
دارو های NNRTI	۱۴	۱۴
دارو های محتوی PI و NNRTI	۰	۲
بار ویروسی پلاسما HIV-1	<۵۰-۲۰۰	<۵۰-۲۰۰
تعداد سلول های CD4	۲۱۴	۵۱۶.۰۷



شکل ۱. بیان ژن های CXCL12 و CD28 و FOS در گروه هدف در مقایسه با گروه کنترل بر اساس فولد چینج،در هر دو ژن CXCL12 و CD28کاهش معنی داری مشاهده شد. ژن FOS در گروه هدف در مقایسه با گروه کنترل بر اساس فولد چینج اختلاف معنی داری را نشان نداد.

Downloaded from mjms.modares.ac.ir at 12:14 IRDT on Sunday May 30th 2021

منابع

1. Farrokhi M, Gholami M, Mohraz M, McFarland W, Baesi K, Abbasian L: HIV drug resistance among naïve HIV-infected patients in Iran. Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences 2019, 24.
2. Eizadi M, Ravasi AA, Soory R, Baesi K, Choobineh S: The effect of three months of resistance training on TCF7L2 expression in pancreas tissues of type 2 diabetic rats. Avicenna Journal of Medical Biochemistry 2016, 4(1):12-34014.
3. Habeshaw J, Wilson S, Hounsell E, Oxford J: How HIV-1 lentivirus causes immune deficiency disease. Medical hypotheses 1999, 52(1):59-67.
4. Alfano M, Poli G: Cytokine and chemokine based control of HIV infection and replication. Current pharmaceutical design 2001, 7(11):993-1013.
5. Alimonti JB, Ball TB, Fowke KR: Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS. Journal of general Virology 2003, 84(7):1649-1661.
6. Galli G, Annunziato F, Mavilia C, Romagnani P, Cosmi L, Manetti R, Pupilli C, Maggi E, Romagnani S: Enhanced HIV expression during Th2-oriented responses explained by the opposite regulatory effect of IL-4 and IFN-γ on fusin/CXCR4. European journal of immunology 1998, 28(10):3280-3290.
7. Benjamin R, Banerjee A, Sunder SR, Gaddam S, Valluri VL, Banerjee S: Discordance in CD4+ T-cell levels and viral loads with co-occurrence of elevated peripheral TNF-α and IL-4 in newly diagnosed HIV-TB co-infected cases. PloS one 2013, 8(8):e70250.
8. Alfano M, Crotti A, Vicenzi E, Poli G: New players in cytokine control of HIV infection. Current HIV/AIDS Reports 2008, 5(1):27-32.
9. Wang J, Roderiquez G, Oravecz T, Norcross MA: Cytokine regulation of human immunodeficiency virus type 1 entry and replication in human monocytes/macrophages through modulation of CCR5 expression. Journal of Virology 1998, 72(9):7642-7647.
10. Suzuki Y, Koyanagi Y, Tanaka Y, Murakami T, Misawa N, Maeda N, Kimura T, Shida H, Hoxie JA, O'Brien WA: Determinant in human immunodeficiency virus type 1 for efficient replication under cytokine-induced CD4+ T-helper 1 (Th1)-and Th2-type conditions. Journal of virology 1999, 73(1):316-324.
11. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, Montaner JS: Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. Jama 2001, 286(20):2568-2577.
12. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, Montaner JS: Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2005, 40(3):288-293.
13. Kumar RS: Immunovirological discordance in HIV. MEDICINE 2012, 22.
14. Collazos J, Asensi V, Carton JA: CD4 responses in the setting or suboptimal virological responses to antiretroviral therapy: features, outcomes, and associated factors. AIDS research and human retroviruses 2009, 25(7):647-655.
15. Aiuti F, Mezzaroma I: Failure to reconstitute CD4+ T-cells despite suppression of HIV replication under HAART. AIDS Rev 2006, 8(2):88-97.
16. Taiwo B, Li X, Palella F, Jacobson LP, Margolick JB, Detels R, Rinaldo C, Phair J: Higher risk of AIDS or death in patients with lower CD4 cell counts after virally suppressive HAART. HIV medicine 2009, 10(10):657-660.
17. Torti C, Quiros-Roldan E, Scudeller L, Lo Caputo S, Tomasoni L, Castelli F, Poggio A, Delle Foglie P, Chirianni A, Sighinolfi L: Characterization of viro-immunological responses in a closely followed cohort of heavily pretreated patients: evidence from the GenPheRex Study. Hiv Medicine 2003, 4(3):263-270.
18. Valentin A, Lu W, Rosati M, Schneider R, Albert J, Karlsson A, Pavlakis GN: Dual effect of interleukin 4 on HIV-1 expression: implications for viral phenotypic switch and disease progression. Proceedings of the National Academy of Sciences 1998, 95(15):8886-8891.
19. Wang J, Harada A, Matsushita S, Matsumi S, Zhang Y, Shioda T, Nagai Y, Matsushima K: IL-4 and a glucocorticoid up-regulate CXCR4 expression on human CD4+ T lymphocytes and enhance HIV-1 replication. Journal of Leukocyte Biology 1998, 64(5):642-649.
20. Maggi E, Mazzetti M, Ravina A, Annunziato F, De Carli M, Piccinni MP, Manetti R, Carbonari M, Pesce AM, Del Prete G: Ability of HIV to promote a TH1 to TH0 shift and to replicate preferentially in TH2 and TH0 cells. Science 1994, 265(5169):244-248.
21. Becker Y: The changes in the T helper 1 (Th1) and T helper 2 (Th2) cytokine balance during HIV-1 infection are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by Th2 cytokine inhibitors and immune response modifiers–a review and hypothesis. Virus genes 2004, 28(1):5-18.
22. Sousa A, Victorino R: Single-cell analysis of lymphokine imbalance in asymptomatic HIV-1 infection: evidence for a major alteration within the CD8+ T cell subset. Clinical and experimental immunology 1998, 112(2):294.
23. Gamberg J, Pardoe I, Bowmer MI, Howley C, Grant M: Lack of CD28 expression on HIV-specific cytotoxic T lymphocytes is associated with disease progression. Immunology and cell biology 2004, 82(1):38-46.
24. Effros RB: Loss of CD28 expression on T lymphocytes: a marker of replicative senescence. Developmental & Comparative Immunology 1997, 21(6):471-478.
25. Gibellini D, Caputo A, Capitani S, La Placa M, Zauli G: Upregulation of c-Fos in activated T lymphoid and monocytic cells by human immunodeficiency virus-1 Tat protein. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 1997, 89(5):1654-1664.
26 Farrokhi M, Gholami M, Mohraz M, McFarland W, Baesi K and Abbasian L (2019) HIV drug resistance among naïve HIV-infected patients in Iran. Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences 24.
27 Eizadi M, Ravasi AA, Soory R, Baesi K and Choobineh S (2016) The effect of three months of resistance training on TCF7L2 expression in pancreas tissues of type 2 diabetic rats. Avicenna Journal of Medical Biochemistry 4:12-34014.