

## انتقال عمودی ویروس BK در دوران بارداری: مقاله مروری - روایتی

- مونا شکوفه<sup>۱</sup>، سمیه شاطی زاده ملک شاهی<sup>۲\*</sup>، هاله سلطان قرایی<sup>۳</sup>، آزاده سلطانی<sup>۴</sup>
- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد ویروس‌شناسی، گروه ویروس‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران  
۲- استادیار، گروه ویروس‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران  
۳- دانشیار، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی تولید مثل، پژوهشکده فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی - جهاد دانشگاهی، تهران، ایران  
۴- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات ناباروری ابن سینا، پژوهشگاه فناوری‌های نوین علوم پزشکی جهاد دانشگاهی - ابن سینا، تهران، ایران

یافته / دوره ۲۲ / شماره ۳ / پاییز ۹۹ / مسلسل ۸۵

### چکیده

دریافت مقاله: ۹۹/۴/۲ پذیرش مقاله: ۹۹/۵/۱۰

مقدمه: عفونت اولیه با ویروس BK در لوزه اتفاق می‌افتد و با آلوده کردن منوسیت‌ها به بافت‌ها و ارگان‌های دیگر به ویژه کلیه‌ها منتقل شده، به حالت نهفته در می‌آید. عفونت با این ویروس به ندرت با بیماری بالینی همراه است، اما فعال شدن مجدد ویروس در افرادی که سیستم ایمنی سرکوب شده دارند، ممکن است باعث آسیب کلیه یا مثانه شود. با توجه به اهمیت فعال شدن ویروس BK در شرایط تضعیف سیستم ایمنی و فراهم شدن چنین شرایطی در دوران حاملگی این مقاله مروری با هدف تبیین نقش این ویروس و انتقال آن در عفونت مادرزادی نگارش شد. در این زمینه به مرور و بررسی نتایج مطالعات صورت گرفته در زمینه انتقال عمودی ویروس BK به تفکیک مطالعات سرولوژیکی، مطالعات مولکولی و مطالعاتی که به طور هم‌زمان بررسی سرولوژیکی و مولکولی را انجام داده‌اند پرداخته شده است. مطالعاتی که تاکنون در زمینه ویروس BK در مورد شیوع و خطر فعالیت مجدد آن در طول بارداری انجام گرفته است نتایج متضادی را در پی داشته است به طوری که نتایج بعضی مطالعات به دلیل حضور ویروس در بافت‌های جنین سقط شده به نفع انتقال عمودی ویروس و نتایج تعدادی از مطالعات مخالف انتقال عمودی این ویروس بوده‌اند. با توجه به این که میزان شیوع و انتقال عمودی ویروس BK در دوران حاملگی هنوز به خوبی مشخص نشده است، تحقیقات بیشتری در این زمینه باید صورت بگیرد تا اطلاعات دقیق‌تری حاصل شود.

واژه‌های کلیدی: انتقال عمودی، ویروس BK، ویرمی، بارداری.

\*آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه ویروس‌شناسی.

پست الکترونیک: s.shatizadeh@modares.ac.ir

## مقدمه

ویروس BK اولین بار در سال ۱۹۷۱ توسط ویروس شناس انگلستانی به نام گاردنر و همکاران وی تشخیص داده شد. در آخرین تجدید نظر از لحاظ تاکسونومی این ویروس در جنس بتا پولیوما ویروس از خانواده پولیوما ویریده قرار گرفته است (۱). ژنوم این ویروس DNA دو رشته‌ای حلقوی است که اندازه‌ای حدود ۵ کیلو باز دارد که به صورت دو جهته تکثیر می‌یابد. ژنوم حاوی دو منطقه بسیار حفاظت شده است که یکی از آنها ژن‌های اولیه (early) و دیگری ژن‌های تأخیری (late) را کد می‌کند و توسط ناحیه‌ای غیر کد شونده (NCCR) با طول حدود ۴۰۰ جفت باز تفکیک می‌شود. از منطقه اولیه آنتی ژن توموری بزرگ (TAG)، آنتی ژن توموری کوچک (tAg) و Truncated Tag و از منطقه تأخیری پروتئین‌های ساختاری از قبیل VP1، VP2 و VP3 و هم چنین آگنوپروتئین کد می‌شود. پروتئین ساختاری VP1 پروتئین اصلی ویروس است که ۸۰٪ محتوای پروتئینی ویروس را شامل می‌شود. دو پروتئین دیگر VP2 و VP3 در قسمت داخلی ذره ویروسی قرار گرفته‌اند (۲). سکانس‌های این ویروس به ترتیب به میزان ۷۵٪ و ۶۹٪ با ویروس JC و ویروس SV40 شباهت دارند (۳). بر اساس تفاوت‌های ژنتیکی در سکانس VP1 ویروس BK، به ۴ تحت تایپ اصلی I، II، III و IV تقسیم شده است (۴). تحت تایپ I بیشترین شیوع را دارد و در کل دنیا منتشر شده است. تحت تایپ IV در آسیای شرقی و اروپا و تحت تایپ‌های II و III به ندرت مشاهده شده‌اند (۵).

عفونت اولیه با این ویروس بیشتر در دوران کودکی رخ می‌دهد و حضور آنتی بادی در سرم در ۸۰٪ افراد تا سن ۲۱ سالگی قابل شناسایی است (۶). این طور فرض می‌شود که عفونت اولیه در لوزه اتفاق می‌افتد و با آلوده کردن منوسیت‌ها به بافت‌ها و ارگان‌های دیگر به ویژه کلیه‌ها منتقل شده، به حالت نهفته در می‌آید. سپس

ویروس در سلول‌های اپی‌تلیال کلیه و مجاری ادراری به صورت پایدار همراه با تکثیر اپی زومال خفیف باقی می‌ماند. ویروس می‌تواند مجدد فعال شود و مشکلات متنوعی به خصوص در افرادی که نقص سیستم ایمنی دارند یا تحت درمان‌های تضعیف کننده سیستم ایمنی هستند، ایجاد کند (۲).

ویژگی سرطانی بودن ویروس BK به خوبی در مطالعات تجربی نشان داده شده است (۷) و مدارکی هم مبنی بر کوفاکتور بودن ویروس BK در سرطان پروستات گزارش شده است (۸). پروتئین‌های Tag و tAg تا حد زیادی مسئول پتانسیل ترانسفورماسیون سلول به وسیله ویروس BK هستند. به علاوه اخیراً مشخص شده که ویروس BK در تومورهای آلوگرافت کلیه در داخل DNA کروموزوم‌های انسان به صورت اینتگره وجود داشته است (البته نه در سلول‌های طبیعی کلیه) و با بیان زیاد Tag، توقف بیان ژن‌های تأخیری و تکثیر نیافتن ویروس همراه است (۹). با وجود این بر اساس مدارک ناکافی در جمعیت انسانی ویروس BK هنوز به عنوان عاملی که احتمال سرطانی در انسان دارد در گروه B۲ قرار می‌گیرد (۱۰). عوامل بیماری‌زای شناخته شده "TORCH" به طور عمودی در دوران بارداری از مادران منتقل می‌شوند و شامل توکسوپلازما گوندی، عوامل دیگر (لیستریا منوسیتوزنز، ترپونما پالیدوم، پاروویروس، HIV و ویروس واریسلا زوستر)، ویروس سرخچه، سیتومگالوویروس (CMV)، هرپس ویروس‌های ۱ و ۲ (HSV-1, 2) و اخیراً زیکاوویروس می‌باشند. عوامل TORCH می‌توانند باعث سقط جنین، مرده‌زایی و مرگ نوزاد گردند (۱۱). با توجه به اهمیت فعال شدن ویروس BK در شرایط تضعیف سیستم ایمنی و فراهم شدن چنین شرایطی در دوران حاملگی این مقاله مروری با هدف تبیین نقش این ویروس و انتقال آن در عفونت مادرزادی نگارش شد.

است. به دنبال آن، ویروس به بافت و جریان خون نفوذ می‌کند و منجر به آتروفی توبولار و فیروز بینابینی می‌شود (۱۵). این بیماری معمولاً ۱۲ تا ۲۴ ماه بعد از پیوند کلیه اتفاق می‌افتد و شیوع آن بین ۱ تا ۱۰ درصد گزارش شده است و در ۳۰ تا ۸۰ درصد موارد می‌تواند منجر به رد پیوند شود (۱۶). سلول‌های اوروتلیال محل اصلی تکثیر ویروس و منبع اصلی برای حضور ویروس در ادرار است. نبود ویروس در خون پیش آگهی قوی برای رخ ندادن PyVAN در نظر گرفته می‌شود. در بیشتر افراد ویرمی از طریق تکثیر شدید ویروس در کلیه و بافت ادراری مشخص می‌شود و خطر پیشرفت به سمت نفروپاتی ویروسی با افزایش و طولانی شدن ویرمی بالاتر به نظر می‌رسد (۱۷).

### سیستیت خونریزی دهنده

حدود ۱۰ تا ۲۵ درصد از بیماران HSCT به سیستیت خونریزی دهنده مرتبط با پولیوما ویروس مبتلا می‌شوند، که معمولاً طی ۵۰ روز پس از پیوند شروع می‌شود. طی پاتوژنز این بیماری در ابتدا به واسطه متابولیت سمی سیکلوفسفامید که قبل از پیوند سلول‌های بنیادی استفاده می‌شود، مخاط مثانه به شکل بدون علامت آسیب می‌بیند. سپس، در مرحله آپلاستیک، تکثیر سطوح بالای ویروس BK باعث ناهنجاری در مخاط آسیب دیده مثانه می‌شود و سرانجام التهاب پس از پیوند سلول بنیادی آلونژیک ایجاد می‌شود. علائم این بیماری شامل ادرار کردن همراه با درد، تکرر ادرار و وجود خون در ادرار است (۱۵، ۱۸).

### سرطان زایی

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که ژن‌های اولیه ویروس BK می‌توانند باعث القای ترانسفورماسیون در سلول‌های جوندگان و سلول‌های انسانی شوند (۷). آنتی ژن‌های T به دلیل توانایی آنها در غیرفعال کردن پروتئین‌های سرکوبگر تومور، مانند p53 و pRb، منجر به افزایش تکثیر سلولی می‌شوند و می‌توانند پتانسیل سرطانزایی

این مطالعه مروری-روایتی، با استفاده از مقالات مرتبط موجود در پایگاه‌های علمی معتبر انگلیسی پابمد، گوگل اسکولار، اسکوپوس و ساینس دایرکت بدون در نظر گرفتن تاریخ شروع مشخص و تا فوریه سال ۲۰۲۰ میلادی انجام شد. در این مطالعه از کلمات کلیدی همچون، ویروس BK، عفونت مادرزادی، انتقال عمودی، بیماری‌زایی، ویرمی، سرم مثبت بودن، آنتی بادی، تشخیص و شیوع به طور ترکیبی استفاده شد. لازم به ذکر است که این واژه‌های کلیدی به انگلیسی جستجو شده است. تمام مقالات به کاررفته در این مطالعه، انگلیسی هستند. ابتدا عنوان و چکیده منابع الکترونیکی مورد بررسی و پس از حذف موارد تکراری مقالات با شرایط لازم برای شرکت در مطالعه حاضر انتخاب و بررسی شدند. منابع مقالات نیز به منظور یافتن مطالعات مرتبط بررسی شد. ابتدا به طور مختصر به بیماری‌زایی و راه‌های مختلف انتقال ویروس BK می‌پردازیم و در ادامه به مطالعات مختلف در زمینه عفونت مادرزادی با این ویروس خواهیم پرداخت.

### بیماری زایی ویروس BK

در حالی که عفونت ویروس BK در بیشتر افراد به ندرت با بیماری بالینی همراه است، فعال شدن مجدد ویروس در افرادی که سیستم ایمنی سرکوب شده دارند، ممکن است باعث آسیب کلیه در افراد دریافت کننده پیوند کلیه (نفروپاتی مرتبط با BK) یا آسیب مثانه در دریافت کنندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSCT) (سیستیت خونریزی دهنده و تنگی مجرای ادراری) شود. به ندرت، ویروس BK با آنسفالیت، رتینیت، پنومونی، سرطان پروستات و سرطان مثانه همراه است (۱۲). اخیراً بیماری غده بزاقی در افراد HIV مثبت به واسطه ویروس BK گزارش شده است (۱۳، ۱۴).

### نفروپاتی مرتبط با ویروس BK (BKPyVAN)

بیماری زایی BKPyVAN با تکثیر سطوح بالایی از ویروس BK در سلول‌های اپیتلیال کلیه پیوند یافته همراه

(۲۳) عفونت اولیه به صورت بدون علامت است و یا ممکن است در ارتباط با علامت غیر اختصاصی عفونت تنفسی باشد. فرض بر این است که بعد از انتشار، از طریق گردش خون خود را به ارگان هدف می‌رساند ولی در مراحل اولیه عفونت، به میزان اندک علائم غیر اختصاصی نیز وجود دارند. در بزرگسالان فعالیت مجدد ویروس از جایی که به صورت پایدار درآمده در لوله های ادراری کلیه به صورت واضحی با شناسایی ویروس BK در ادرار افراد با نقص سیستم ایمنی و البته در مقدار کمتر در افراد سالم شناسایی شده است هر چند که مکانیسم پایداری ویروس هنوز به صورت واضح مشخص نشده است. به طوری که مشخص نیست آیا به صورت کاملاً خاموش و بدون تکثیر است و یا ژن‌های ویروسی را با بار تکثیر کمتر بیان می‌کند (۲۵،۲۴). سوشی از ویروس BK که در نمونه ادرار غالب است archetypal نامیده می‌شود و این طور به نظر می‌رسد که فرم قابل انتقال در بین جمعیت انسانی باشد. لازم به ذکر است انتقال عمودی از طریق جفت هم گزارش شده است (۲۶). مطالعاتی که تاکنون در زمینه ویروس BK در مورد شیوع و خطر فعالیت مجدد آن در طول بارداری انجام گرفته است نتایج متضادی را در پی داشته است و میزان شیوع و انتقال عمودی آن در دوران حاملگی هنوز به خوبی مشخص نشده است. در این زمینه تحقیقات صورت گرفته را به صورت مختصر بررسی و نتایج تحقیقات را در این مقاله به صورت خلاصه بیان می‌کنیم.

### انواع عفونت مادری ویروس BK:

با توجه به این که ویروس BK به عنوان پاتوژن انسانی همه جایی (ubiquitous) در نظر گرفته می‌شود که تحت شرایط فیزیولوژیکی آسیب دیده مثل سرکوب سیستم ایمنی دوباره فعال می‌شود و به دلیل این که در زمان بارداری چنین شرایطی فراهم می‌شود و احتمال فعالیت مجدد ویروس BK در زنان باردار بالا می‌رود بررسی انتقال

داشته باشند (۱۸). مطالعات مختلفی بافت‌های سرطانی را از نظر حضور ویروس BK به وسیله PCR یا به وسیله هیبریدیزاسیون در جا بررسی کرده‌اند و با وجود این که ژنوم ویروس در تومورها یافت شده است اما نتایج هنوز دارای اختلاف نظرهایی هستند (۲۰،۱۹). در حمایت از این فرضیه، کمپلکس‌های پروتئینی BK LTA-p53 در سیتوپلاسم بافت سرطان پروستات شناسایی شده‌اند. با وجود این که حضور این کمپلکس‌ها برای اثبات سرطان زا بودن آنتی ژن T کافی نیست، اما این پیشنهاد را ایجاد می‌کند که ممکن است ویروس BK به عنوان عامل خطری در مراحل اولیه ایجاد سرطان پروستات باشد (۲۱). اخیراً مشخص شده است که ادغام ژنوم ویروس BK در کروموزوم برای فرایند انکوژنز ضروری است و تنها مطالعه‌ای است که ادغام ژنوم ویروس BK در سلول‌های توموری را نشان داد و نیاز به تأیید دارد (۹).

### راه‌های مختلف انتقال ویروس BK

ارتباط سرولوژیکی عفونت اولیه با عفونت دستگاه تنفس فوقانی نشان می‌دهد که انتقال بیشتر از طریق مدفوعی-دهانی و یا تنفسی صورت می‌گیرد ولی ممکن است ویروس BK از طریق مایع منی، انتقال خون یا پیوند عضو به ویژه پیوند آلوگرافت کلیه منتقل شود. این ویروس از طریق تماس با خون آلوده یا مایعات بدن مثل آب دهان نیز منتقل می‌شود. هم چنین از طریق پیوند عضو از یک فرد به فرد دیگر قابل انتقال است. بیشترین راه انتقال از طریق اوروفارنکس است و حدود ۶۵-۹۰٪ افراد جوان تا قبل از ۱۰ سالگی سرم مثبت هستند و DNA ویروس در بزاق و بافت لنفاوی اوروفارنژیال (حلق) شناسایی شده است (۲۲). شناسایی DNA ویروس BK در سلول‌های تک هسته‌ای نشان می‌دهد که انتقال ویروس از طریق انتقال خون هم امکان‌پذیر است (۲۲). در مواردی هم گزارش شده که در بیماران بستری در هنگام پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (Hsc) انتقال صورت گرفته است

عمودی این ویروس از مادر به جنین در زمان بارداری اهمیت خاصی پیدا می‌کند. این ویروس بعد از نهفته شدن در بدن، می‌تواند تحت شرایطی مجدداً به حالت فعال درآید و باعث القای عواقب گوناگونی شود. مطالعاتی که تاکنون در زمینه ویروس BK انجام شده‌اند نتایج متضادی را در مورد شیوع و خطر فعالیت مجدد آن در طول بارداری در زنان باردار نشان داده‌اند. به علاوه میزان شیوع و انتقال عمودی در دوران حاملگی هنوز به خوبی مشخص نشده است. به طور کلی انتقال عمودی ممکن است قبل از تولد، حین تولد یا بعد از تولد باشد. در این بخش به مرور و بررسی نتایج مطالعات صورت گرفته در زمینه انتقال عمودی ویروس BK به تفکیک مطالعات سرولوژیکی، مطالعات مولکولی و مطالعاتی که به طور هم‌زمان بررسی سرولوژیکی و مولکولی را انجام داده‌اند خواهیم پرداخت.

### بررسی انتقال عمودی ویروس BK به روش

#### سرولوژیکی

به طور کلی بررسی آنتی بادی در جمعیت‌های مختلف نشان داده است که عفونت با ویروس BK بسیار گسترده است و ۷۰ درصد عفونت‌ها در دوران کودکی تا قبل از ۱۰ سالگی رخ می‌دهد و شیوع سرمی آن در بزرگسالان بیش از ۸۰ درصد می‌باشد (۲۷، ۱۸). تحقیقات مختلفی در زمینه حضور آنتی بادی اختصاصی علیه ویروس BK در طول بارداری و در نوزادان وجود دارد. نخستین بار میزان شیوع آنتی بادی ضد ویروس BK در دوران بارداری و انتقال جفتی آن با اندازه‌گیری آنتی بادی IgM در زنان باردار ژاپنی نشان داده شد. آنتی بادی‌ها تنها در سرم زنان طی سه ماه اول بارداری و بعد از سقط حضور داشتند اما در سرم زنان غیرباردار حضور نداشتند. به علاوه شواهدی از حضور IgM اختصاصی ویروس BK در خون بند ناف سه نوزاد مشاهده شد. این طور فرض شد که ویروس BK می‌تواند به حالت پایدار و نهفته در خانم‌های سالم وجود داشته باشد و طی حاملگی

مجدداً فعال شود (۲۸). نتایج مطالعه‌ای سرولوژیکی روی سرم ۱۵۰ خانم باردار طی اوایل حاملگی و ۳۸۷ سرم بند ناف از نظر وجود آنتی بادی ضد ویروس BK از طریق روش‌های مهار هم‌گلوتیناسیون، نوترالیزاسیون و ایمنو فلورسانس غیر مستقیم نشان داد که ۹۵٪ از خانم‌ها حداقل به واسطه یکی از آزمایش‌های سرولوژیکی آنتی بادی مثبت بودند و ۵٪ از زنانی که حاملگی طبیعی داشتند فعال شدن ویروس را از طریق افزایش تیتراژ ۴ برابری آنتی بادی ضد ویروس BK و IgM مثبت بودن نشان دادند. در هیچ کدام از نمونه‌های سرم بند ناف اثری از IgM اختصاصی ویروس BK نبود. نتیجه تحقیق نشان داد که تعداد کمی از زنان در سن باروری نسبت به ویروس BK غیر ایمن هستند و با وجود این که فعالیت مجدد ویروس در زمان بارداری اتفاق می‌افتد، انتقال مادرزادی ویروس یا انجام نمی‌گیرد یا به ندرت رخ می‌دهد (۲۹). در عوض طی پژوهش‌های دیگر با وجود فعال شدن مجدد ویروس BK در دوران بارداری شواهدی از انتقال عمودی ویروس حاصل نشد (۳۰، ۳۱). به علاوه فراوانی آنتی بادی IgM اختصاصی ضد ویروس BK با روش الیزا در زنان باردار (۱۸ تا ۴۲ سال) در مقایسه با زنان غیر باردار به طور معنی‌داری بالاتر نبود (۳۲). مانند این مطالعات قبلی حضور IgM اختصاصی ویروس BK در سرم بند ناف مورد بررسی با روش رادیوایمنواسی تشخیص داده نشد (۳۳). طی تحقیق دیگری حضور آنتی بادی‌های IgM اختصاصی ضد ویروس BK در ۹/۱٪ از سرم‌های بند ناف نشان داده شد و بیان شد که انتقال جفتی ویروس BK اغلب اتفاق می‌افتد (۳۴). با توجه به این که روش‌های مختلفی از قبیل مهار هم‌گلوتیناسیون، نوترالیزاسیون، ایمنو فلورسانس غیر مستقیم و رادیوایمنواسی به منظور سنجش آنتی بادی ویروس BK به کار رفته است و از طرفی سنجش آنتی بادی طی

نتایج نشان داد که DNA ویروس BK غالباً در دوران بارداری قابل تشخیص است اما انتقال این ویروس‌ها از راه جفت صورت نمی‌گیرد (۳۸).

### بررسی انتقال عمودی ویروس BK به روش

#### مولکولی و سرولوژیک به صورت توأم:

با وجود شیوع ۸۰٪ سرمی آنتی بادی IgG در مادران باردار و ۸۳٪ در گروه کنترل و شیوع ۳٪ سرمی آنتی بادی IgM در مادران باردار و ۴٪ در گروه کنترل احتمال انتقال ویروس BK به واسطه فعالیت مجدد ویروس طی حاملگی وجود نداشت زیرا ردیابی حضور ژنوم ویروس در سرم مادران باردار به روش Real time PCR شواهدی مبنی بر ویرمی نشان نداد (۳۹).

طی اولین مطالعه مولکولی و سرولوژیکی عفونت ویروس BK در زنان باردار و فرزندان آنها در ماه اول زندگی نمونه خون و ادرار از ۱۹ مادر باردار در طول هر ۳ ماه بارداری و نمونه خون بند ناف، خون محیطی، ادرار و ترشحات حلق نوزادان در زمان زایمان و یک هفته بعد و یک ماه بعد از تولد جمع‌آوری شد. ژنوم ویروس BK در نمونه ادرار ۴ خانم (۲۱٪) با روش nested PCR ردیابی شد و شیوع سرمی آنتی بادی با روش الایزا در زنان باردار ۸۴٪ و در نوزادان ۲۱٪ بود. در این تحقیق بیان شد که ویروس BK می‌تواند از مادر به نوزاد در طول حاملگی و یا خیلی سریع بعد از تولد منتقل شود (۲۶).

در ارتباط با انتقال پولیوماویروس‌های JC،SV40 و BK از مادر به جنین توالی پولیوماویروس‌ها در نمونه خون، سرم، جفت، مایع آمنیوتیک، خون بند ناف و اسمیر واژن از زنان باردار با استفاده از روش PCR بررسی شد. آنتی بادی IgG ضد پولیوماویروس‌ها هم توسط روش الایزای غیرمستقیم در خانم‌های باردار و نوزادان بررسی گردید. ژنوم ویروس BK در خون بند ناف به میزان ۳٪ وجود داشت ولی در مایع آمنیوتیک منفی بود. آنتی بادی IgG ضد ویروس BK در سرم زنان باردار ۶۲٪ و در سرم

ماه‌های مختلفی از بارداری صورت گرفته است ممکن است دلیلی بر اختلاف مشاهده شده بین مطالعات باشد.

### بررسی انتقال عمودی ویروس BK به روش

#### مولکولی :

طی تحقیقی در زمینه انتقال ویروس BK از راه جفت نمونه‌های اتوپسی ۱۵ جنین سقط شده از بافت‌های جفت، مغز و کلیه به وسیله روش مولکولی واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) از نظر حضور DNA ژنومی پولیوماویروس در بافت‌های مادر و جنین بررسی شدند. طبق یافته‌های حاصل مشخص شد با توجه به این که حضور ژنوم ویروس BK در درصد بالایی از نمونه‌های مادر و جنین مشاهده شد (۸۰٪ بافت جفت، ۸۰٪ بافت مغز و ۶۰٪ بافت کلیه) انتقال عمودی ممکن است حالت غالب انتقال ویروس BK باشد (۳۵).

با بررسی نمونه‌های اتوپسی مغز، قلب، ریه، تیموس، کبد، کلیه و جفت ۱۰ جنین با روش مولکولی مشخص شد که ویروس BK می‌تواند در حین بارداری از جفت عبور کند و به صورت نهفته در ارگان‌های جنین به جز کلیه و مغز باقی بماند (۳۶). طی مطالعه دیگری به منظور بررسی فعالیت مجدد ویروس BK در طول بارداری و خطر انتقال آن از مادر به فرزند، نمونه ادرار خانم‌های حامله و نمونه خون بند ناف در هنگام زایمان به وسیله Real time PCR بررسی شد.

ژنوم ویروس BK در ادرار ۱۸ نفر (۳۴/۶٪) از خانم‌های باردار یافت شد اما در نمونه‌های خون بند ناف موردی شناسایی نشد. محققین نتیجه گرفتند که فعال شدن مجدد ویروس BK در طول بارداری شایع است و فعال شدن مجدد ویروس BK با نمونه خون بند ناف مرتبط نیست (۳۷). در مطالعه دیگری ویروس BK در ۲۸ (۹/۳٪) نمونه ادرار و ۱۰ (۳/۳٪) نمونه خون از ۳۰۰ خانم باردار با روش مولکولی nested PCR یافت شد. اما DNA ویروس در نمونه‌های خون بند ناف منفی بود. این

نوزادان ۱۰٪ بود. در این تحقیق، انتقال عمودی پولیوماویروس‌ها با شناسایی توالی‌های ژنومی و آنتی بادی‌های IgG در گروهی از زنان باردار و فرزندان آنها نشان داده شد و پیشنهاد کننده خطر احتمالی بیماری در نوزادان است (۴۰).

ارتباط عفونت‌های ویروسی با افزایش خطر از دست دادن حاملگی در یک سری از مقالات گزارش شده است. پاروویروس، HIV، ویروس واریسلا-زوسترا، ویروس سرخجه، سیتومگالوویروس، هرپس ویروس‌های ۱ و ۲ و اخیراً زیکاوویروس جز ۶ ویروس‌هایی هستند که انتقال آنها از مادر به جنین ثابت شده است (۴۱). عوامل TORCH که پیشتر به آن اشاره شد هم‌چنین می‌توانند باعث سقط جنین، مرده‌زایی و مرگ نوزاد گردند (۱۱).

در دوران بارداری، ایمنی سلولی احتمالاً برای کاهش شناسایی آنتی ژن‌های جنین توسط مادر و رد جنین کاهش می‌یابد که ممکن است منجر به فعال شدن مجدد ویروس‌های نهفته مانند ویروس BK شود (۳۶). علاوه بر این، مشخص شده است که تغییرات هورمونی در زنان باردار نیز بر تکثیر ویروس BK تأثیر می‌گذارند (۴۲). با توجه به این که انتقال عمودی در مورد پولیوماویروس‌های هومولوگ حیوانی مانند موش و SV40 قبلاً مشخص شده است (۴۳، ۴۴)

برخی از محققان احتمال انتقال عمودی BKPyV در انسان را نیز بررسی نموده‌اند. به طوری که انتقال عمودی در انسان بر اساس تشخیص IgM در نمونه‌های خون بند ناف و حضور ژنوم BKPyV با روش مولکولی در بافت جنین و جفت مطرح شده است. به طور کلی مطالعاتی که تاکنون در زمینه ویروس BK در مورد شیوع و خطر فعالیت مجدد آن در طول بارداری انجام گرفته است نتایج متضادی را در پی داشته است و میزان شیوع و انتقال عمودی آن در دوران حاملگی هنوز به خوبی مشخص نشده است. به دلیل نتایج متناقض به نظر می‌رسد لازم است تحقیقات بیشتری در این زمینه صورت بگیرد تا اطلاعات دقیق‌تری حاصل شود.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله مراتب سپاس و قدردانی خود را از سرکار خانم دکتر نازنین زهرا شفیعی جندفی بابت نکات ارزنده اعلام می‌نماییم.

## References

- Hirsch HH, Randhawa P. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013; 13 (Suppl 4): 88-179.
- Helle F, Brochot E, Handala L, Martin E, Castelain S, Francois C et al., Biology of the BKPyV: An update. *Viruses*. 2017; 9 (11): 327.
- Cubitt CL. Molecular genetics of the BK virus. *Polyomaviruses and Human Diseases. Part of the Advances in Experimental Medicine and Biology book series (AEMB, volume 577)*. 2006; 85-95.
- Jin L, Gibson PE, A. Knowles WP, Clewley J. BK virus antigenic variants: sequence analysis within the capsid VP1 epitope. *Journal of Medical Virology*. 1993; 39 (1): 50-56.
- Yogo Y, Sugimoto C, Zhong S, Homma Y. Evolution of the BK polyomavirus: epidemiological, anthropological and clinical implications. *Journal of Medical Virology*. 2009;19 (4): 185-199.
- Kean J.M, Suchitra Rao, Wang M, L Garcea R. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathogens*. 2009; 5(3): e1000363.
- Tognon M, Corallini A, Martini F, Negrini M, Barbanti-Brodano G. Oncogenic transformation by BK virus and association with human tumors. *Oncogen*. 2003; 22 (33): 5192-5200.
- Tognon, M. and M.J.J.o.t.m. Provenzano, New insights on the association between the prostate cancer and the small DNA tumour virus, BK polyomavirus. *Journal of Translant Medicine*. 2015; 13: 387.
- Kenan DJ, Mieczkowski PA, Burger-Calderon R, Singh HK, Nিকেleit V. The oncogenic potential of BK-polyomavirus is linked to viral integration into the human genome. *Journal of Pathology*. 2015;237 (3): 379-389
- Bouvard V, Baan RA, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of malaria and of some polyomaviruses. *Lancet Oncology*. 2012;13 (4): 339-340.
- Arora N, Sadovsky Y, Dermody TS, Coyne CB. Microbial vertical transmission during human pregnancy. *Cell Host & Microbe*. 2017; 21 (5): 561-567.
- Moens U, Krumbholz A, Ehlers B, Zell R, Johne R, Calvignac-Spencer S, et al., Biology, evolution, and medical importance of polyomaviruses: an update. *Infection, Genetic and Evolution*. 2017; 54:18-38
- E S Sandler, V M Aquino, E Goss-Shohet, S Hinrichs, K Krisher. BK papova virus pneumonia following hematopoietic stem cell transplantation. *Nature*. 1997;20 (2):163-165.
- Medeiros PV, Abagge KT, Carvalho VO, Bonfim CM, Raboni SM. Polyomavirus BK: possibly associated skin eruption in a patient with hemorrhagic cystitis. *Pediatric Dermatology*. 2011; 28(1): 76-77.
- Rinaldo CH, Tylden GD, Sharma BN. The human polyomavirus BK (BKP yV): virological background and clinical implications. *Apmis*. 2013; 121 (8): 728-745.



16. Costa C and Cavallo R, Polyomavirus-associated nephropathy. *World Journal of Transplantation*. 2012; 2 (6): 84.
17. Hirsch H, Babel N, Comoli P, Friman V, Ginevri F, Jardine A, et al. European perspective on human polyomavirus infection, replication and disease in solid organ transplantation. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20 (Suppl 7): 74-88.
18. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK polyomavirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging therapies. *Clinical Microbiology Review*. 2017; 30 (2): 503-528.
19. Dalanian T, Hirsch HH, Human polyomaviruses in disease and cancer. *Virology*. 2013; 437 (2): 63-72.
20. Shatizadeh Malekshahi S, Yavarian J, salehi R, Babaei F, Ahmadi SA, Ghavami N, et al., Epstein-Barr and BK virus in cancerous and noncancerous prostate tissue. *Future Virology*. 2020; 15 (1): 13-17.
21. Abend JR, Jiang M, Imperiale MJ. BK virus and human cancer: innocent until proven guilty. *Semin Cancer Biology*. 2009; 19 (4):252-260
22. Mazalrey S, Mc Ilroy D, Bressollette-Bodin C. BK polyomavirus: virus-cell interactions, host immune response, and viral pathogenesis. *Virologie*. 2015; 19 (5): 8-24.
23. Koskenvuo M, Dumoulin A, Lautenschlager I, Auvinen E, Mannonen L, Anttila VJ, et al. BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis among pediatric allogeneic bone marrow transplant recipients: treatment response and evidence for nosocomial transmission. *Journal of Clinical Virology*. 2013; 56 (1): 77-81.
24. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al., Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *Journal of Infectious Disease*. 2009; 199 (6): 837-846.
25. Polo C, Pérez JL, Mielnichuck A, Fedele CG, Niubò J, Tenorio A. Prevalence and patterns of polyomavirus urinary excretion in immunocompetent adults and children. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004; 10 (7): 640-644.
26. Boldorini R, Allegrini S, Miglio U, Paganotti A, Cocca N, Zaffaroni M, et al., Serological evidence of vertical transmission of JC and BK polyomaviruses in humans. *Journal of General Virology*. 2011; 92 (pt5): 1044-1050.
27. Trofe-Clark J, Sawinski D. BK and other polyomaviruses in kidney transplantation. *Semin Nephrology*. 2016;36 (5):372-385.
28. Taguchi F, Nagaki D, Saito M, Haruyama C, Iwasaki K. Transplacental transmission of BK virus in human. *Japanese Journal of Microbiology*. 1975; 19 (5): 395-398.
29. Shah K, Daniel R, Madden D, Stagno S. Serological investigation of BK papovavirus infection in pregnant women and their offspring. *Infection Immunity*. 1980; 30 (1): 29-35.
30. Coleman DV, Wolfendale MR, Daniel RA, Dhanjal NK, Gardner SD, Gibson PE, et al., A prospective study of human polyomavirus infection in pregnancy. *Journal of Infectious Disease*.1980; 142 (1): 1-8.

31. Gibson PE, Field AM, Gardner SD, Coleman DV. Occurrence of IgM antibodies against BK and JC polyomaviruses during pregnancy. *Journal of Clinical Pathology*. 1981; 34 (6): 674-679.
32. Flaegstad T, Traavik T, Kristiansen BE. Age-dependent prevalence of BK virus IgG and IgM antibodies measured by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) *Journal of Hygiene (Lond)*. 1986; 96 (3): 523-528.
33. Brown DW, Gardner SD, Gibson PE, Field AM. BK virus specific IgM responses in cord sera, young children and healthy adults detected by RIA. *Archives of Virology*. 1984; 82 (3-4): 149-160.
34. Rziha HJ, Bornkamm GW, Hausen HZ. BK virus: I. Seroepidemiologic studies and serologic response to viral infection. *Medical Microbiology and Immunology*. 1978; 165 (2): 73-81.
35. Pietropaolo V, Di Taranto C, Degener AM, Jin L, Sinibaldi L, Baiocchini A, et al. Transplacental transmission of human polyomavirus BK. *Journal of Medical Virology*. 1998; 56 (4): 372-376.
36. Boldorini R, Allegrini S, Miglio U, Nestasio I, Paganotti A, Veggiani C et al., BK virus sequences in specimens from aborted fetuses. *Journal of Medical Virology*. 2010; 82 (12): 2127-2132.
37. Kalvatchev Z, Slavov S, Shtereva M, Savova S. Reactivation of Polyomavirus hominis 1 (BKV) during pregnancy and the risk of mother-to-child transmission. *Journal of Clinical Virology*. 2008; 43 (3): 328-329.
38. Boldorini R, Veggiani C, Amoruso E, Allegrini S, Miglio U, Paganotti A, et al. Latent human polyomavirus infection in pregnancy: investigation of possible transplacental transmission. *Pathology*. 2008; 40 (1): 72-77.
39. Stolt A, Kjellin M, Sasnauskas K, Luostarinen T, Koskela P, Lehtinen M et al., Maternal human polyomavirus infection and risk of neuroblastoma in the child. *International Journal of Cancer*. 2005; 113 (3): 393-396.
40. Mazzoni E, Pellegrinelli E, Mazziotta C, Lanzillotti C, Rotondo JC, Bononi I, et al., Mother-to-child transmission of oncogenic polyomaviruses BKPyV, JCPyV and SV40. *Journal of Infection*. 2020; 80 (5): 563-570.
41. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Human Reproduction Update*. 2016; 22 (1): 116-133.
42. Rochford R, Campbell BA, Villarreal LP. Genetic analysis of the enhancer requirements for polyomavirus DNA replication in mice. *Journal of Virology*. 1990; 64 (2): 476-485.
43. Zhang S, McNeas AL, Butel JS. Quantification of vertical transmission of Murine polyoma virus by real-time quantitative PCR. *Journal of General Virology*. 2005; 86 (pt 10): 2721-2729.
44. Patel NC, Halvorson SJ, Sroller V, Arrington AS, Wong C, Brian Smith EO, et al., Viral regulatory region effects on vertical transmission of polyomavirus SV40 in hamsters. *Virology*. 2009; 386 (1): 94-101.

## Vertical transmission of BK virus in pregnancy: A narrative review

**Shokoofeh M<sup>1</sup>, Shatizadeh Malekshahi S<sup>\*2</sup>, Soltanghorae H<sup>3</sup>, Soltani A<sup>4</sup>**

1. MSc Student of Virology, Department of Virology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2. Assistant professor, Department of Virology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran, s.shatizadeh@modares.ac.ir

3. Associate professor, Reproductive Biotechnology Research Center, Avicenna Research Institute, ACECR, Tehran, Iran

4. MSc, Avicenna Infertility Clinic, Avicenna Research Institute, ACECR, Tehran, Iran

Received: 22 Jun 2020

Accepted: 10 Aug 2020

### Abstract

**Background:** Primary infection with the BK virus occurs in the tonsils and is transmitted to other tissues and organs, especially the kidneys, by infecting monocytes. Infection with this virus is rarely associated with clinical disease but reactivating the virus in people who have a suppressed immune system can cause kidney or bladder damage. Due to the importance of activating the BK virus in status of immunodeficiency and providing such conditions during pregnancy, the purpose of this study was to summarize the literature on the role of BK virus and its transmission in congenital infection. The results of serological, molecular and studies that have simultaneously performed serological and molecular studies in the field of vertical transmission of BK virus were discussed. Studies of the BK virus on the prevalence and risk of recurrence during pregnancy have yielded conflicting results, with some studies suggesting that the virus is involved in the vertical transmission of the virus due to the presence of the virus in the tissues of the aborted fetus. The results of a number of studies have been opposed to vertical transmission of the virus, and the prevalence and vertical transmission during pregnancy have not yet been well established. So, more research is needed to get a better understanding about BK virus vertical transmission.

**Keywords:** Vertical transmission, BK virus, Pregnancy, Viremia

**\*Citation:** Shokoofeh M, Shatizadeh Malekshahi S, Soltanghorae H, Soltani A. Vertical transmission of BK virus in pregnancy: A narrative review. *Yafte*. 2020; 22(3):1-11.