

## شیوع و توزیع ژنوتیپ های شایع روتا ویروس در ایران و مقایسه آنها با سویه های واکسن در قبل از شروع برنامه ملی واکسیناسیون

سمیه جلیوند<sup>۱</sup>، عاطفه کجویی<sup>۲</sup>، طیبه لطیفی<sup>۳</sup>، مهدیه معتمدی راد<sup>۴</sup>، محمد فرهمند<sup>۵</sup>، نصیر محجل<sup>۶</sup>، ذبیح الله شجاع<sup>۶\*</sup>

- ۱- دانشیار، گروه ویروس شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۲- دکتری تخصصی، گروه ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
- ۳- دکتری تخصصی، گروه ویروس شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۴- کارشناس ارشد، گروه ویروس شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
- ۵- استادیار، گروه ویروس شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
- ۶- دانشیار، گروه ویروس شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

\* نویسنده رابط: zabihollahshoja@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۳/۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۷/۱۹

### چکیده

**زمینه و هدف:** از زمان کشف روتاویروس ها در ۱۹۷۳ میلادی، این ویروس ها به عنوان یکی از مهمترین و شایع ترین عوامل اسهال نوزادان و کودکان در سراسر جهان شناسایی شده اند. گاستروانتریت روتاویروسی، تا قبل از شروع واکسیناسیون، سالانه مرگ و میر، بیش از نیم میلیون کودک در جهان را به همراه داشت که اساسا در کشور های در حال توسعه اتفاق می افتد. با معرفی واکسن های Rotarix و RotaTeq و همچنین ROTAVAC و ROTASIIL در جهان، میزان مرگ و میر به اندازه ۵۰٪ کاهش یافته است. کشور ایران هم مانند بسیاری از کشور ها در دوره قبل از واکسیناسیون روتاویروس قرار دارد و با توجه به اینکه قرار دادن واکسن روتاویروس در برنامه واکسیناسیون جز اولویت های نظام بهداشتی کشور است. لذا با این توصیف، دانستن الگوی ژنوتیپ های در گردش در ایران در سال های گذشته و اخیر و نیز مقایسه آنها با سویه های واکسن بسیار مهم است. همچنین، با توجه به اینکه الگوی ژنتیکی آنتی ژن های گروه خونی-نسجی (Histo-Blood Group Antigens (HBGAs) در حساسیت به ژنوتیپ های مختلف روتاویروس و نیز کارایی واکسن روتاویروس بسیار مهم است، لذا این الگوهای ژنتیکی در جمعیت های کودکان مبتلا به گاستروانتریت روتاویروسی در ایران اشاره خواهد شد. هدف ما در مطالعه حاضر، مروری بر فراوانی روتاویروس و ژنوتیپ های در گردش و حساسیت ژنتیکی کودکان به عفونت روتاویروس در ایران است و اینکه آیا واکسن های موجود بر اساس سویه های در گردش در ایران می تواند اثر بخشی مناسبی را به همراه داشته باشد.

**روش کار:** مطالعات مربوط به تعیین شیوع و ژنوتیپ های شایع روتاویروس در ایران مورد بررسی قرار گرفتند (۲۰۲۲-۱۹۸۶).

**نتایج:** ژنوتیپ G1P[8] بیش از ۵۰٪ ژنوتیپ های در گردش را شامل می شود. علاوه بر آن، ژنوتیپ های غیر G1P[8] (Non-G1P[8]) شامل G4P[8]، G3P[8] و G9P[8] در بعضی از مطالعات فراوانی بالایی داشته اند. علاوه بر آن در مطالعه اخیر، نشان داده است که ژنوتیپ کمیاب و غیر معمول G9P[4] به عنوان ژنوتیپ شایع معرفی شده است.

**نتیجه گیری:** مطالعات در ایران نشان داده است که ممکن است کشور با تغییر الگوی ژنوتیپ روتاویروس در آینده روبرو شود، همانطور که در مطالعات اخیر، برای اولین بار ژنوتیپ های G3P[8] یا G9P[8] یا G9P[4] به عنوان ژنوتیپ شایع گزارش شده، علی رغم اینکه در مطالعات گذشته G1P[8] به عنوان ژنوتیپ شایع معرفی شده بود. این مطالعه، می تواند اطلاعات مفیدی را برای توصیه سیاست های مناسب برای واکسیناسیون روتاویروس قبل از شروع برنامه ملی واکسیناسیون ارائه داده و حتی ممکن است سیاست های استفاده از واکسن های موجود را نیز تغییر دهد.

**واژگان کلیدی:** روتاویروس، ایران، ژنوتیپ، واکسن

## مقدمه

گاستروانتریت حاد (اسهال)، یکی از شایعترین مشکلات دستگاه گوارش است که در طول دوره زندگی، همه گروه‌های سنی را درگیر می‌کند و در کودکان کمتر از ۵ سال به علت شدت بیماری ممکن است مرگ و میر بسیاری را به همراه داشته باشد. این بیماری توسط عوامل مختلفی شامل عوامل عفونی (ویروس‌ها، باکتری‌ها و انگل‌ها) و یا عوامل غیرعفونی ایجاد می‌شود که از این میان ویروس‌ها به عنوان مهمترین عامل ایجاد کننده گاستروانتریت حاد شناسایی شده‌اند. از بین ویروس‌ها، یکی از مهمترین عوامل ایجاد کننده گاستروانتریت، روتاویروس‌ها هستند که تا قبل از معرفی واکسن و شروع واکسیناسیون، بیش از نیم میلیون مرگ و میر سالانه در کودکان کمتر از ۵ سال را به همراه داشته که اکثر این مرگ و میرها در کشورهای در حال توسعه اتفاق می‌افتد. در کشور هند به تنهایی نشان داده شده که در حدود ۱۰۰ هزار مرگ و میر در هر سال اتفاق می‌افتد (۳-۱). هر چند بعد از معرفی واکسن روتاویروس، میزان مرگ و میر در حدود ۵۰٪ کاهش یافته است. بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۲، میزان مرگ و میر ناشی از روتاویروس در ایران، در حدود ۲۰۰۰ مورد بوده است که این میزان در هر ۱۰۰ هزار جمعیت کمتر از ۵ سال، ۳۳ نفر بوده است. همچنین بر اساس آخرین گزارش سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۳، این میزان مرگ و میر سالانه در ایران به کمتر از ۳۰۰ مورد در سال رسید (۷-۴). هر چند مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه در مقایسه با کشورهای توسعه یافته خیلی بالاست، اما بروز بیماری و عفونت روتاویروس در کشور های توسعه یافته شبیه کشورهای در حال توسعه می‌باشد. علاوه بر آن، علی‌رغم کاهش مرگ و میر ناشی از گاستروانتریت روتاویروس در ایران، اما شیوع عفونت روتاویروس مانند بسیاری از مناطق دنیا نسبتاً بالا بوده و این نشان می‌دهد که اگرچه سیستم بهداشتی یک شاخص پیشگیرانه مهمی برای جلوگیری از

بیماری است، اما ابزار قوی برای قطع انتقال ویروس و کاهش بار بیماری در جامعه نمی‌باشد. روتاویروس، ویروس بدون پوشش از خانواده رتوویریده و دارای ۱۱ قطعه RNA دو رشته‌ای است که ۶ پروتئین ساختاری VP1-VP4، VP6، VP7 و VP7 یا ۵ یا ۶ پروتئین غیرساختاری NSP1-NSP5/6 را تولید می‌کند. دو پروتئین VP7 و VP4 حاوی اپی توپ‌های آنتی ژنیک با توانایی القای آنتی بادی‌های نوترالیزان بوده و اساس طبقه بندی ژنوتیپ‌های G و P هستند (۸). بر این اساس ۳۶ ژنوتیپ G و ۵۱ ژنوتیپ P تا به حال گزارش شده (۹) که ژنوتیپ‌های G1P[8]، G2P[4]، G3P[8]، G4P[8]، G9P[8] و G12P[8] بیش از ۹۰٪ ژنوتیپ‌های در گردش در انسان را شامل می‌شود (۱۲-۱۰). علاوه بر آن، بر اساس کل ۱۱ قطعه روتاویروس شامل VP7-VP4-VP6-VP1-VP2-VP3-NSP1-NSP2-NSP3-Gx-P[x]-Ix-Rx-های ژنوتیپ NSP4-NSP5/6 Cx-Mx-Ax-Nx-Tx-Ex-Hx تعریف شده که به عنوان طبقه بندی بر اساس کل ژنوم و Gene constellation (مجموعه ژنی) در نظر گرفته شده است که شامل 36G, 51P, 26I, 22R, 20C, 20M, 31A, 22N, 22T, 27E, 22H Wa-like مجموعه ژنی ژنوگروه‌های ۱ و ۲ شامل سویه G1/3/4/9/12-P[8]-I1-R1-C1-M1- با ژنوتیپ A1-N1-T1-E1-H1 و سویه DS-1 like با ژنوتیپ G2-P[4]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2 و با فراوانی کمتر در ژنوگروه Au-1 like با ژنوتیپ G3-P[9]-I3-R3-C3-M3-A3-N3-T3-E3-H3 قرار گرفته‌اند. آنالیز تکاملی در مجموعه ژنی از سویه‌های روتاویروس نشان داده است که ژنوگروه‌های DS-1، Wa و Au-1 جد مشترکی را بترتیب با سویه‌های روتاویروسی خوک، گاو و سگ/گربه دارند (۱۵-۱۳). تلاش برای تهیه واکسن علیه روتاویروس در اواخر دهه ۱۹۷۰ میلادی شروع شد و از ایده جنر (Approach)

است که Lineages (تیره ها) ژنوتیپ G1 برای Rotarix<sup>TM</sup> و RotaTeq<sup>TM</sup> بترتیب ۲ و ۳ بوده و تیره ژنوتیپ P[8] برای Rotarix<sup>TM</sup> و RotaTeq<sup>TM</sup> بترتیب ۱ و ۲ بوده است. امروزه بر اساس مطالعات در کشور های مختلف، تیره های ژنوتیپ [8]G1P در گردش در مقایسه با تیره های ژنوتیپ [8]G1P موجود در دو واکسن متفاوت بوده است (۱۲،۱۳). مطالعات گذشته نشان داده که علاوه بر پاسخ ایمنی اختصاصی سروتیپ، پاسخ ایمنی اختصاصی تیره ضد عفونت روتاویروس مهم می باشد. به عنوان مثال، پاسخ آنتی بادی نوترالیزان القا شده توسط سروتیپ G1 واکسن Rotashield (واکسن منسوخ شده) ضد سویه های G1 متعلق به همان تیره در مقایسه با تیره های دیگر بالاتر بوده است. همچنین مطالعات اخیر نشان داده است که برخی از کودکان در ابتلا به گاستروانتریت روتاویروسی حساسیت کمتری دارند که این مقاومت به فاکتورهایی مانند ژنوتیپ روتاویروس و همچنین آنتی ژن های گروه خونی-نسجی انسانی Histo-blood group antigens (HBGAs) شامل آنتی ژن های ABO، لوئیس (Lewis) و H type 1 بستگی دارد که به عنوان گیرنده ای برای پروتئین سطحی روتاویروس (VP8) به عنوان لیگاند ویروسی عمل می کند. این پروتئین بر اثر شکسته شدن پروتئین سطحی VP4 توسط پروتئاز ها تولید می شود که علاوه بر آن پروتئین VP5 نیز ایجا می شود. این پدیده برای ورود ویروس بسیار حیاتی است) عمل می کند. تا کنون مطالعات زیادی در ارتباط با حساسیت به عفونت روتاویروس و پلی مورفیسم در HBGAs در نقاط مختلف جهان به انجام رسیده است (۲۰-۱۶). روی هم رفته شواهد موجود به وضوح نشان می دهد که ژنتیک جمعیت از طریق بیان متفاوت HBGAs (ترشچی: Secretor / غیرترشچی: Non-secretor)، اپیدمیولوژی جهانی و منطقه ای روتاویروس را شکل می دهد. مطالعات نشان داده که سویه های هریک از ژنوتیپ های P[4]، P[8] و P[6] که بیش از ۹۵٪ عفونت های روتاویروس انسانی را شامل می شوند و به ندرت در حیوانات پیدا می شوند (فقط

Jennerian) برای اولین بار در ساخت واکسن روتاویروس بهره بردند. اولین واکسن ها، سویه های مونووالان روتاویروسی بودند که از میزبان های گاوی (واکسن های RIT4237,WC3) و میمون (واکسن RRV) جدا شده بودند. مطالعات روی این واکسن های زنده ضعیف شده خوراکی نشان داد که واکسیناسیون می تواند شدت بیماری روتاویروسی را بکاهد، اما به علت اینکه در مطالعات کلینیکی اثر بخشی متفاوتی را نشان دادند ساخت این واکسن ها متوقف شد. در ادامه واکسن های مولتی والان نوترتیب سویه های انسانی و حیوانی ساخته شد واکسن تتراوالان نوترتیب Rotashiel سویه نوترتیب از سویه های انسانی و میمونی) اولین واکسنی بود که در ۱۹۹۸ میلادی مجوز رسمی استفاده از آن صادر شد، اما در ۱۹۹۹ میلادی در کمتر از یکسال، به علت ایجاد توهم رفتگی روده (Intussusception) در نوزادان، تجویز این واکسن نیز متوقف شد. از سال ۲۰۰۶ دو واکسن Rotarix و Rotateq در آمریکا و اروپا مجوز رسمی دریافت کردند. واکسن Rotarix واکسن مونووالان زنده ضعیف شده انسانی است که از پاساژ متعدد سوش انسانی RIX4414 در کشت سلولی تهیه شده است. واکسن Rotateq یک واکسن نوترتیب پنتاوالان برآمده از ۵ سویه انسانی و یک سویه گاوی است. سویه گاوی WC3 و سروتیپ های انسانی G4-G1 و P1A[8] می باشند. این دو واکسن علاوه بر اینکه اثر بخشی بالای ۹۰٪ را در کشورهای توسعه یافته نشان دادند، اما در کشورهای در حال توسعه اثربخشی پایینی را نشان دادند (بین ۳۰ تا ۷۰٪). اخیراً دو واکسن ROTAVAC با ژنوتیپ [11]G9P و ROTASIIL با ژنوتیپ G1-G4 و G9 نیز مجوز سازمان بهداشت جهانی را دریافت کردند که اگرچه هنوز نتایج اثر بخشی آنها در در کشورهای توسعه یافته گزارش نشده، اما در مناطق در حال توسعه اثربخشی پایینی را به همراه داشتند که یک الگویی شبیه به واکسن های Rotarix و RotaTeq را دنبال کرده اند. با توجه به فراوانی بالای ژنوتیپ [8]G1P، دو واکسن Rotarix و RotaTeq حاوی این ژنوتیپ بوده

ژنوتیپ های در گردش در ایران در سال های گذشته و نیز با هدف بررسی حساسیت ژنتیکی انسان به گاستروانتریت روتاویروس در ایران، داشته باشد.

## روش کار

برای نشان دادن وضعیت فراوانی روتا ویروس و توزیع ژنوتیپ آن در ایران و مقایسه آن با سویه های واکسن در قبل از شروع برنامه ملی واکسیناسیون، مطالعات منتشر شده در ایران در طی سال های ۱۹۸۶ تا ۲۰۲۲ و سایر مقالات مرتبط مورد بررسی و جمع بندی قرار گرفتند.

## نتایج

مطالعات گذشته در ایران نشان داده است که محدوده شیوع روتاویروس در کودکان با گاستروانتریت حاد بین ۱۵/۳ تا ۶۷/۶٪ بوده است که میانگین ۴۰/۰۴ را به همراه دارد. هر چند در بخش های سرپایی فراوانی ویروس کاهش داشته، بطوریکه محدوده ردیابی بین ۱۲ تا ۲۶/۳٪ بوده است (۲۳،۲۴،۷). در سال های اخیر، میزان ردیابی ویروس کمتر از ۳۰٪ گزارش شده است (۲۵،۲۶). علارغم اینکه واکسیناسیون علیه روتاویروس در ایران شروع نشده است اما در مقایسه با مطالعات مربوط به سال های ۱۹۸۶ تا ۲۰۱۳، مطالعات اخیر میزان ردیابی پایین تری از روتاویروس را گزارش کرده اند. این کاهش ممکن است در ارتباط با عواملی مانند بهبود وضعیت بهداشتی کشور، تفاوت در طراحی مطالعه و حجم نمونه، روش های تشخیصی و نیز تفاوت های منطقه ای و یا زمانی باشد که در مطالعات وجود دارد. همه مطالعات همچنین نشان داده اند که اکثر موارد روتاویروس در گروه سنی ۷ تا ۱۲ ماه ردیابی شده است (۲۳-۲۶، ۷). بطور کلی، تفاوت در میزان ردیابی روتاویروس ها در مناطق مختلف، لزوم نظارت دقیق تر و مطالعات جامع تر با روش های دقیق ردیابی ویروس را نشان می دهد و بایستی با یک برنامه منسجم تر، پایش صحیح از میزان فراوانی ویروس در کشور انجام شود.

ژنوتیپ [P6] بصورت اسپورادیک خوک را آلوده می کند) دارای اختصاصیت شبیه به هم برای اتصال به آنتی ژن های مربوط به لویس B و یا H type 1 هستند. بطوریکه دو ژنوتیپ [P4] و [P8] که از لحاظ ژنتیکی شبیه هستند (با ۸۶٪ شباهت) به آنتی ژن های لویس B (Lewis B; B و Leb) و H type 1 (H type 1) متصل می شوند در حالیکه [P6] که شباهت کمتری با آن دو ژنوتیپ دارد (با ۷۷٪ شباهت) فقط آنتی ژن H type 1 را شناسایی می کند. تاکنون مطالعات هیچ گونه تفاوت ثابت و تکرارپذیری در شدت بیماری بالینی و ارتباط آن با ژنوتایپ های P غالب در سطح جهانی را گزارش نکرده اند و مشخص نیست که چگونه و از چه طریق بار بیماری روتاویروس تحت تأثیر قرار می گیرد. از آنجا که افراد غیر ترشحي نسبت به ژنوتیپ- های P غالب در جهان ([P4] و [P8]) حساسیت کمتری دارند، بنابراین کشورهایی که نسبت بالایی از افراد غیر ترشحي دارند، به میزان کمتری به این ژنوتیپ ها مبتلا می- شوند. حتی برخی از مطالعات نشان داده اند که بار بیماری ناشی از روتاویروس به قومیت وابسته است (۲۱،۲۲)، اگرچه نمی توان از عواملی همچون شرایط اقتصادی اجتماعی به سادگی گذشت.

لذا پایش و نظارت تیره ها در دنیا در قبل و بعد از واکسیناسیون بسیار مهم بوده است. در کشورهایی مانند کشور ایران که در دوره قبل از واکسیناسیون روتاویروس قرار دارد، مهمترین عامل ویروسی گاستروانتریت حاد، روتاویروس است. بنابراین، پایش این ویروس در دوره قبل از واکسیناسیون برای شناسایی ژنوتیپ ها و حتی تیره ها و زیر تیره های (Sub-lineages) در گردش بسیار مهم است. علاوه بر آن، مروری بر وضعیت پلی مرفیسم های ژن FUT2 و FUT3 در کودکان آلوده به روتاویروس، وضعیت ترشحي، غیرترشحي و لویس آنتی ژن های HBGA در کودکان در ایران جهت مقاوم و یا حساس بودن به عفونت روتاویروس به تفکیک ژنوتیپ های P روتاویروس را نیز خواهیم داشت. لذا مطالعه حاضر، در تلاش هست تا مروری بر وضعیت فراوانی روتاویروس و

بررسی های گذشته درباره توزیع ژنوتیپ های روتاویروسی در ایران نشان داده است که توزیع ژنوتیپ G1 روتاویروس در سال های گذشته فراوانی پیوسته ای داشته و با ژنوتیپ های G8, G9, G12 نیز همراه بوده است (۲۳, ۷). هرچند، در بعضی از سال ها و در بعضی از مناطق، فراوانی ژنوتیپ های G3, G4, G8, G9 بصورت اسپورادیک بیشتر بوده است (۲۶-۲۳, ۷). مطالعات همچنین نشان می دهد که ژنوتیپ های غیر G1 نیز در حال افزایش است. در مورد توزیع ژنوتیپ P بررسی های گذشته در ایران نشان داده است که، ژنوتیپ P[8] فراوان ترین ژنوتیپ بوده و با ژنوتیپ های P[4], P[6], P[10] و P[9] همراه بوده است. در نگاه کلی، ژنوتیپ G1P[8] بیش از ۵۰٪ ژنوتیپ های در گردش را شامل می شود. علاوه بر آن، ژنوتیپ های غیر G1P[8] (Non-G1P[8]) شامل G4P[8], G3P[8] و G9P[8] نشان داده اند که در بعضی از مطالعات فراوانی بالایی داشته اند. علاوه بر آن در مطالعه اخیر، نشان داده است که ژنوتیپ کمیاب و غیر معمول G9P[4] به عنوان ژنوتیپ شایع معرفی شده است (۲۵). هرچند در همه مطالعات، حضور ژنوتیپ G1P[8] همیشه با یک فراوانی ثابتی قابل ردیابی بوده است (۲۶-۲۳, ۷). بطور کلی شیب ژنوتیپ G1P[8] به عنوان شایع ترین ژنوتیپ در ایران و جهان در سال های اخیر رو به کاهش است. یافته ها، بیانگر تنوع و تغییر الگوی ژنوتیپی روتاویروس است که در کشور در طول زمان اتفاق می افتد. اگرچه، اکثر ژنوتیپ های شناسایی شده، ژنوتیپ های شایع در دنیا می باشند، اما ممکن است ژنوتیپ های غیر معمول و حیوانی نیز بطور بالقوه در نمونه هایی که تایپ نشده اند وجود داشته باشند و یا به عنوان سویه های نوظهور شناسایی شوند.

## بحث

بررسی ژنوتیپ های شایع در گردش در ایران نشان می دهد که از لحاظ سویه ای با واکسن های Rotarix با ژنوتیپ G1P[8], RotaTeq با ژنوتیپ های G1-

در مقایسه با ژنوتیپ [8]G1P با تیره های دیگر شده است بنابراین، در مناطقی که واکسیناسیون انجام می شود ممکن است سویه های روتاویروسی که از لحاظ تیره به سویه های واکن نزدیک ترند در مقایسه با سویه هایی که از لحاظ تیره متفاوت ترند کاهش یابند.

همچنین اخیرا در ایران، مطالعه ای با هدف ارزیابی حساسیت ژنتیکی کودکان به گاستروانتریت ناشی از عفونت روتاویروس در ایران و ارزیابی ارتباط بین گاستروانتریت ناشی از روتاویروس و وضعیت ترشچی / لوئیس در گروه های مورد و شاهد در کودکان بستری در بیمارستان انجام شد. پس از تعیین ژنوتایپ موارد مثبت روتاویروس و HBGA های انسانی توسط تعیین توالی به روش سنگر، تجزیه و تحلیل درخت فیلوژنتیک نشان داد که بیش از ۹۰٪ سویه های روتاویروس از ایران به ژنوتیپ [8]P تعلق دارند. در حالی که بقیه متعلق به ژنوتایپ های [4]P و [6]P بوده است. در نهایت نتایج نشان داد که که عفونت روتاویروس با ژنوتایپ ترشچی و وضعیت لوئیس مثبت ارتباط معنی دار دارد و این عفونت بیشتر در ترشح کنندگان و همچنین در افراد لوئیس مثبت مشاهده می شود (۳۷). این یافته ها نشان می دهند که کودکان با ژنوتیپ های غیرترشچی HBGA به عفونت روتاویروسی مقاوم هستند. هر چند در جمعیت های مختلف بر اساس زمینه ژنتیکی نتایج متناقضی نیز بدست آمده است، بطوریکه در تونس، موارد مثبت روتاویروس ژنوتیپ [8]P در کودکان با ژنوتیپ های غیر ترشچی HBGA نیز گزارش شده است (۳۸). علاوه بر آن، در بورکینافاسو و نیکاراگوئه نشان داده شده که ژنوتیپ [8]P در کودکان با آنتی ژن های ترشچی و لوئیس مثبت پیدا شده در صورتیکه ژنوتیپ [6]P اساسا در کودکان لوئیس منفی (مستقل از ترشچی یا غیرترشچی) و نیز لوئیس مثبت شناسایی شده (۳۹) که بصورت *In vitro* نیز تایید شد (۴۱، ۴۲). بنابراین، توزیع و پراکندگی آنتی ژن های ترشچی و غیر ترشچی HBGA در نقاط مختلف دنیا و الگوی اتصالی این آنتی ژن ها به ژنوتیپ های خاص روتاویروس، ممکن است یکی از علت های اساسی اثر

این تفاوت، یافته ها نشان داده است که ژنوتیپ [8]P روتاویروس در ایران شباهت بیشتری را با سویه RotaTeq در مقایسه با سویه Rotarix به همراه دارد. بررسی های دقیق تر در اپی توپ های آنتی ژنیک از VP8 ژنوتیپ [8]P حضور تا ۷ جانشینی را در مقایسه با سویه های واکن نشان می دهد.

الگوی جانشینی در سویه های [8]G1P در گردش و سویه های واکن تقریبا شبیه به الگو های جانشینی در سایر مناطق دنیاست. یافته های مربوط به تغییرات اسید آمینه در اپی توپ های آنتی ژنیک، در ایران شبیه به کشورهایی از بلژیک، تونس و روسیه است (۲۸-۳۰) برای مثال در کشور بلژیک، که علاوه بر حضور چنین جهش هایی در سویه های در گردش، واکن ها توانستند بصورت موثر گاستروانتریت های روتاویروس را کاهش دهند. بنظر نمی رسد جانشینی های داخل ژنوتیپی، اثر بخشی واکن در این مناطق را تحت تاثیر قرار دهد. بطوریکه Rotarix نشان داده است که بر روی ژنوتیپ های غیر [8]G1P موثر بوده است. هر چند مطالعاتی وجود دارند که نشان داده تفاوت های موجود در نوکلئوتید های داخل ژنوتیپی و جانشینی های آمینواسیدی در مناطق آنتی ژنیک تیره ها، باعث ایجاد موتانت های فرار از آنتی بادی شده اند. این مطالعات نشان داده اند که علاوه بر پاسخ ایمنی اختصاصی سروتیپ، پاسخ ایمنی اختصاصی تیره ضد عفونت روتاویروس مهم می باشد. بطوریکه آنتی بادی ضد تیره ۳ ژنوتیپ G1 نشان داده که سویه های G1 با تیره ۳ را موثر تر از G1 با تیره ۲ خنثی می کند. همچنین آنتی بادی ضد تیره ۱ ژنوتیپ G9 نشان داده همه تیره های دیگر G9 را خنثی کند در صورتیکه آنتی بادی ضد تیره های دیگر این ویژگی را ندارند (۳۱، ۳۲). در ادامه، در مجارستان (۳۳)، آفریقا (۳۴)، هند (۳۵)، بلژیک (۳۶) یکسری مطالعات تغییرات اسید آمینه را در پروتئین های VP7 و VP4 در تیره های ژنوتیپ [8]G1P نشان داده اند. در بلژیک نشان داده شده است که واکسیناسیون باعث کاهش عفونت روتاویروس ژنوتیپ [8]G1P با تیره های شبیه به واکن

دیگر مقایسه ویژگی های ژنتیکی و آنتی ژنیک ژنوتیپ G1P[8] به عنوان ژنوتیپ شایع در گردش در ایران با ژنوتیپ G1P[8] موجود در واکسن ها نشان داده که تفاوت هایی از لحاظ ژنتیکی و آمینو اسیدی در مناطق آنتی ژنیک بین آنها وجود دارد که ممکن است اثر بخشی این واکسن ها را تحت تاثیر قرار دهد. به موازات آنچه اشاره شده، مطالعات در مورد شناسایی الگوی ژنتیکی HBGAs در جمعیت های ایرانی نشان داد که این الگوهای مختلف ژنتیکی با حساسیت به ژنوتیپ های مختلف گاستروانتریت روتاویروس مرتبط است. گاستروانتریت ناشی از روتاویروس ژنوتیپ P[8] در ترشح کننده ها و همچنین در افراد لوئیس مثبت شایع تر بوده است. بنابراین، بخاطر اهمیت موضوع، مطالعات باید به سمت فهم بهتر و دقیق تغییرات نوکلئوتیدی و آمینو اسیدی در تیره های VP7 و VP4 در طول زمان و نیز شناسایی جامع در مورد شناسایی الگوهای ژنتیکی HBGAs در کودکان مبتلا به گاستروانتریت روتاویروسی رفته تا بتواند انتخاب درستی از سویه های واکسن داشته باشد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان بر خود لازم می دانند که مراتب تشکر و قدردانی خود را از تمام عزیزانی که حمایت لازم در انجام این تحقیق را فراهم کرده اند، بعمل آورند.

بخشی متفاوت واکسن های خوراکی روتاویروس در مناطق مختلف جغرافیایی باشد. با توجه به فراوانی ۸۰ و ۹۰٪ آنتی ژن های ترشچی و لوئیس مثبت در جمعیت های اروپایی و آمریکای شمالی بنظر می رسد علت غالب بودن ژنوتیپ P[8] در این جمعیت ها و همچنین اثر بخشی بالای واکسن های روتاویروس در این مناطق است. علاوه بر آن فراوانی آنتی ژن های لوئیس منفی بر خلاف کشورهای آمریکایی و اروپایی که ۴ تا ۶٪ است در کشورهای آفریقایی بیش از ۳۰٪ بوده که این مطلب می تواند علت شیوع بالای روتاویروس P[6] در کشور های آفریقایی در مقایسه با سایر نقاط جهان باشد. در کشورهای آسیایی مثل هند، بنگلادش و پاکستان نیز فراوانی آنتی ژن های غیر ترشچی بین ۳۰ تا ۵۰٪ گزارش شده است (42)، بنابراین بنظر می رسد کودکان در این مناطق از لحاظ زمینه ژنتیکی به سویه های P[8] در واکسن مقاوم بوده و ممکن است یکی از علت های مهم اثر بخشی پایین واکسن های روتاویروس در این جمعیت ها (آفریقا و آسیا) باشد.

### نتیجه گیری

مطالعات در ایران نشان داده است که ممکن است کشور با تغییر الگوی ژنوتیپ روتاویروس در آینده روبرو شود، همانطور که در مطالعات اخیر، برای اولین بار ژنوتیپ های G3P[8] یا G9P[4] یا G9P[8] به عنوان ژنوتیپ شایع گزارش شده، علی رغم اینکه در مطالعات گذشته G1P[8] به عنوان ژنوتیپ شایع معرفی شده بود. از طرف

## References

1. Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine*. 2006; 24(15):2718-31.
2. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson M-A, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *The Lancet*. 2006;368(9532):323-32.
3. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(2):304.
4. Kargar M, Zare M, Najafi A. Molecular epidemiology of rotavirus strains circulating among children with gastroenteritis in Iran. *Iranian journal of pediatrics*. 2012;22(1):63.
5. Modares S, Rahbarimanesh AA, Karimi M, Modares S, Motamedirad M, Sohrabi A, et al. Electrophoretic RNA genomic profiles of rotavirus strains prevailing among hospitalized children with acute gastroenteritis in Tehran, Iran. 2008.
6. Shoja Z, Jalilvand S, Mokhtari-Azad T, Nategh R. Epidemiology of cocirculating human rotaviruses in Iran. *The pediatric infectious disease journal*. 2013;32(4):e178-e81.
7. Jalilvand S, Roohvand F, Arashkia A, Shoja Z. Update on Epidemiology and Circulating Genotypes of Rotavirus in Iranian Children With Severe Diarrhea: 1986-2015. *Int J Travel Med Glob Health*. 2018;6(1):7-10.
8. Desselberger U. Rotaviruses. *Virus research*. 2014;190:75-96.
9. <http://rega.kuleuven.be/cev/viralmetagenomics/virus-classification/rcwg>, updated 25 Mar, 2021].
10. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Reviews in medical virology*. 2005;15(1):29-56.
11. Banyai K, Laszlo B, Duque J, Steele AD, Nelson EA, Gentsch JR, et al. Systematic review of regional and temporal trends in global rotavirus strain diversity in the pre rotavirus vaccine era: insights for understanding the impact of rotavirus vaccination programs. *Vaccine*. 2012;30(1):A122-30.
12. Doro R, Laszlo B, Martella V, Leshem E, Gentsch J, Parashar U, et al. Review of global rotavirus strain prevalence data from six years post vaccine licensure surveillance: is there evidence of strain selection from vaccine pressure? *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2014;28:446-61.
13. Mwangi MJ, Owor BE, Ochieng JB, Ngama MH, Ogwel B, Onyango C, et al. Rotavirus group A genotype circulation patterns across Kenya before and after nationwide vaccine introduction, 2010-2018. *BMC infectious diseases*. 2020;20(1):1-12.
14. Matthijnssens J, Mino S, Papp H, Potgieter C, Novo L, Heylen E, et al. Complete molecular genome analyses of equine rotavirus A strains from different continents reveal several novel genotypes



- and a largely conserved genotype constellation. *The Journal of general virology*. 2012;93(Pt 4):866-75.
15. Matthijssens J, Ciarlet M, Rahman M, Attoui H, Banyai K, Estes MK, et al. Recommendations for the classification of group A rotaviruses using all 11 genomic RNA segments. *Archives of virology*. 2008;153(8):1621-9.
  16. Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, Estes MK. Norwalk Virus Infection and Disease Is Associated with ABO Histo-Blood Group Type. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(9):1335-7.
  17. Carlsson B, Kindberg E, Buesa J, Rydell GE, Lidón MF, Montava R, et al. The G428A nonsense mutation in FUT2 provides strong but not absolute protection against symptomatic GII.4 Norovirus infection. *PLoS One*. 2009;4(5):e5593.
  18. Tan M, Jiang X. Histo-blood group antigens: a common niche for norovirus and rotavirus. *Expert reviews in molecular medicine*. 2014;16.
  19. Liu Y, Ramelot TA, Huang P, Liu Y, Li Z, Feizi T, et al. Glycan Specificity of P[19] Rotavirus and Comparison with Those of Related P Genotypes. *J Virol*. 2016;90(21):9983-96.
  20. Hu L, Sankaran B, Laucirica DR, Patil K, Salmen W, Ferreon ACM, et al. Glycan recognition in globally dominant human rotaviruses. *Nat Commun*. 2018;9(1):2631.
  21. Yen C, Steiner CA, Barrett M, Curns AT, Hunter K, Wilson E, et al. Racial disparities in diarrhea-associated hospitalizations among children in five US States, before and after introduction of rotavirus vaccine. *Vaccine*. 2010;28(46):7423-6.
  22. Payne DC, Currier RL, Staat MA, Sahni LC, Selvarangan R, Halasa NB, et al. Epidemiologic Association Between FUT2 Secretor Status and Severe Rotavirus Gastroenteritis in Children in the United States. *JAMA pediatrics*. 2015;169(11):1040-5.
  23. Shoja Z, Jalilvand S, Mokhtari-Azad T, Nategh R. Epidemiology of cocirculating human rotaviruses in Iran. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(4):e178-81.
  24. Shoja Z, Jalilvand S, Mollaei-Kandelous Y, Validi M. Epidemiology of viral gastroenteritis in Iran. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33(2):218-20.
  25. Kachooei A, Tava Koli A, Minaeian S, Hosseini M, Jalilvand S, Latifi T, et al. Molecular characterization of rotavirus infections in children less than 5 years of age with acute gastroenteritis in Tehran, Iran, 2021–2022: Emergence of uncommon G9P [4] and G9P [8] rotavirus strains. *Journal of medical virology*. 2023;95(2):e2852.
  26. Motamedi-Rad M, Farahmand M, Arashkia A, Jalilvand S, Shoja Z. VP7 and VP4 genotypes of rotaviruses cocirculating in Iran, 2015 to 2017: Comparison with cogent sequences of Rotarix and RotaTeq vaccine strains before their use for universal mass vaccination. *Journal of medical virology*. 2020;92(8):1110-23.
  27. Jalilvand S, Afchangi A, Mohajel N, Roohvand F, Shoja Z. Diversity of VP7 genes of G1 rotaviruses isolated in Iran, 2009-2013. *Infection, genetics and evolution: journal of molecular*

- epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases. 2016;37:275-9.
28. Morozova OV, Sashina TA, Fomina SG, Novikova NA. Comparative characteristics of the VP7 and VP4 antigenic epitopes of the rotaviruses circulating in Russia (Nizhny Novgorod) and the Rotarix and RotaTeq vaccines. *Archives of virology*. 2015;160(7):1693-703.
  29. Mouna BH, Hamida-Rebai MB, Heylen E, Zeller M, Moussa A, Kacem S, et al. Sequence and phylogenetic analyses of human rotavirus strains: comparison of VP7 and VP8( \*) antigenic epitopes between Tunisian and vaccine strains before national rotavirus vaccine introduction. *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2013;18:132-44.
  30. Zeller M, Patton JT, Heylen E, De Coster S, Ciarlet M, Van Ranst M, et al. Genetic analyses reveal differences in the VP7 and VP4 antigenic epitopes between human rotaviruses circulating in Belgium and rotaviruses in Rotarix and RotaTeq. *Journal of clinical microbiology*. 2011; 50(3):966-976.
  31. Hoshino Y, Jones RW, Ross J, Honma S, Santos N, Gentsch JR, et al. Rotavirus serotype G9 strains belonging to VP7 gene phylogenetic sequence lineage 1 may be more suitable for serotype G9 vaccine candidates than those belonging to lineage 2 or 3. *Journal of virology*. 2004;78(14):7795-802.
  32. Jin Q, Ward RL, Knowlton DR, Gabbay YB, Linhares AC, Rappaport R, et al. Divergence of VP7 genes of G1 rotaviruses isolated from infants vaccinated with reassortant rhesus rotaviruses. *Archives of virology*. 1996;141(11):2057-76.
  33. Bányai K, Gentsch JR, Martella V, Bogdán Á, Havasi V, Kisfali P, et al. Trends in the epidemiology of human G1P [8] rotaviruses: a Hungarian study. *The Journal of infectious diseases*. 2009; 200 (1):S222-S7.
  34. Magagula NB, Esona MD, Nyaga MM, Stucker KM, Halpin RA, Stockwell TB, et al. Whole genome analyses of G1P [8] rotavirus strains from vaccinated and non-vaccinated South African children presenting with diarrhea. *Journal of medical virology*. 2015;87(1):79-101.
  35. Kulkarni R, Arora R, Arora R, Chitambar SD. Sequence analysis of VP7 and VP4 genes of G1P [8] rotaviruses circulating among diarrhoeic children in Pune, India: A comparison with Rotarix and RotaTeq vaccine strains. *Vaccine*. 2014;32:A75-A83.
  36. Zeller M, Patton JT, Heylen E, De Coster S, Ciarlet M, Van Ranst M, et al. Genetic analyses reveal differences in the VP7 and VP4 antigenic epitopes between human rotaviruses circulating in Belgium and rotaviruses in rotarix™ and RotaTeq™. *Journal of clinical microbiology*. 2011;JCM. 05590-11.
  37. Farahmand M, Jalilvand S, Arashkia A, Shahmahmoodi S, Afchangi A, Mollaei-Kandelous Y, et al. Association between circulating rotavirus genotypes and histo-blood group antigens (HBGAs) in the children hospitalized with acute gastroenteritis in Iran. *Journal of medical virology*. 2021;93(8):7.
  38. Ayouni S, Sdiri-Loulizi K, de Rougemont A, Estienney M, Ambert-Balay K, Aho S, et al. Rotavirus P[8] Infections in Persons with Secretor and Nonsecretor

- Phenotypes, Tunisia. Emerging infectious diseases. 2015;21(11):2055-8.
39. Nordgren J, Sharma S, Bucardo F, Nasir W, Gunaydin G, Ouermi D, et al. Both Lewis and secretor status mediate susceptibility to rotavirus infections in a rotavirus genotype-dependent manner. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(11):1567-73.
40. Yu Y, Lasanajak Y, Song X, Hu L, Ramani S, Mickum ML, et al. Human milk contains novel glycans that are potential decoy receptors for neonatal rotaviruses. *Molecular & cellular proteomics: MCP*. 2014;13(11):2944-60.
41. Huang P, Xia M, Tan M, Zhong W, Wei C, Wang L, et al. Spike protein VP8\* of human rotavirus recognizes histo-blood group antigens in a type-specific manner. *Journal of virology*. 2012;86(9):4833-43.
42. Parker EP, Ramani S, Lopman BA, Church JA, Iturriza-Gomara M, Prendergast AJ, et al. Causes of impaired oral vaccine efficacy in developing countries. *Future microbiology*. 2018;13:97-118.

## Prevalence and Distribution of Common Rotavirus Genotypes in Iran and Comparing them with Vaccine Strains Before the Start of the National Vaccination Program

Somayeh Jalilvand<sup>1</sup>, Atefeh Kachooei<sup>2</sup>, Tayebeh Latifi<sup>3</sup>, Mahdieh Motamedi-Rad<sup>4</sup>, Mohammad Farahmand<sup>3</sup>, Nasir Mohajel<sup>5</sup>, Zabihollah Shoja<sup>6\*</sup>

1- Ph.D. Associate Professor, Department of Virology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Ph.D. Department of Virology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Ph.D. Department of Virology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- MSc. Department of Virology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

5- Ph.D. Assistant Professor, Department of Virology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

6- Ph.D. Associate Professor, Department of Virology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

\* Corresponding author: zabihollahshoja@gmail.com, zshoja@alumnus.tums.ac.ir

Received: May 25, 2023

Accepted: Oct 11, 2023

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Since the discovery of rotaviruses in 1973, these viruses have been identified as one of the most important and common causes of diarrhea in infants and children all over the world. Before the introduction of rotavirus vaccination, this virus led to the death of more than 500,000 children in the world annually, which mainly occurs in developing countries. With the introduction of Rotarix and RotaTeq vaccines as well as ROTAVAC and ROTASIIL in the world, the death rate has decreased by 50%. Iran, like many countries, is in the period before rotavirus vaccination, and considering putting the rotavirus vaccine in the vaccination program is one of the priorities of the country's health system. Therefore, knowing the genotypes circulating in Iran in the past and recent years and their comparison with vaccine strains is very important. Our aim in the current study is to review the prevalence of rotavirus and its genotypes circulating in Iran and whether the existing vaccines based on the circulating strains in Iran can be effective.

**Materials and Methods:** Studies regard to the prevalence and genotypes of rotavirus in Iran were reviewed.

**Results:** G1P[8] genotype includes more than 50% of circulating genotypes. Non-G1P[8] genotypes, including G4P[8], G3P[8] and G9P[8], have also had a high frequency in some studies. In addition, in a recent study, it has been shown that the rare and uncommon genotype G9P[4] has been introduced as a common genotype.

**Conclusion:** Studies in Iran have shown that the country may face a change in the rotavirus genotype pattern in the future. This study can provide useful information to recommend appropriate policies for rotavirus vaccination before the start of the national vaccination program and may even change policies for the use of existing vaccines.

**Keywords:** Rotavirus, Iran, Genotype, Vaccine

Copyright © 2023 Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.