

مقاله مروری

عفونت ویروسی و سندرم ضعف مزمن (CFS)

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۸/۰۱ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۹/۰۱

خلاصه

مقدمه

بسیاری از مطالعات و بررسی‌ها نشان داده‌اند که ویروس‌ها می‌توانند پس از ورود به سلول میزبان با میتوکندری تعامل کرده و عملکرد آن را مختل گردانند به ویژه اینکه برخی تحقیقات مشخص کرده‌اند که این اثرات می‌تواند تغییراتی در ساختمان میتوکندری و همچنین تغییراتی در مسیر تولید انرژی سلولی در زنجیره انتقال الکترون ایجاد نماید که این امر گاهی باعث کاهش شدید انرژی سلولی در انتهای فرایند انتقال الکترون خواهد شد. علاوه بر این، اکنون داده‌های جدید نشان می‌دهد که تعدادی از ویروس‌ها ممکن است روی مسیر میتوکندریایی آپوپتوز نفوذ و در نتیجه باعث اثر در زنجیره تنفس در میتوکندری شوند. چنین اثراتی می‌تواند پیامدهای بالینی بویژه در زمینه عفونت‌های پایدار ایجاد کرده که در نهایت می‌تواند به عنوان علت احتمالی برای سندرم ضعف مزمن (CFS) در نظر گرفته شود. بنابراین بعنوان یک فرضیه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که شاید عفونت‌های ویروسی یکی از اتیولوژی‌های احتمالی اصلی برای این سندروم باشد.

کلمات کلیدی

عفونت‌های ویروسی، میتوکندری، سندرم ضعف مزمن

پی‌نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

محمد درخشان^۱

رضا درخشان^۲

۱- دانشیار گروه باکتری شناسی و ویروس شناسی بالینی بیمارستان آموزشی قائم، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات مقاومتهای میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲- اینترن، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

* گروه باکتری شناسی و ویروس شناسی بالینی بیمارستان آموزشی قائم، مشهد، ایران.

تلفن: ۰۵۱۳۸۰۱۲۲۸۹

Email: derakhshanm@mums.ac.ir

مقدمه

گزارش‌های بسیاری نشان می‌دهند که ویروس‌ها و پروتئین‌های ویروسی ممکن است روی میتوکندری تأثیر گذاشته و باعث اثراتی در فرایندهای آپوپتوتیک در سلول بشوند. واژه آپوپتوزیس به معنی ریزش برگ است و این واژه اغلب در مورد مرگ برنامه ریزی شده‌ی سلول (Programmed cell death) به کار رفته و طی آن سلول‌ها به طور طبیعی می‌میرند. این فرایند مجموعه‌ای معین از تغییرات بیوشیمیایی و ریخت‌شناسی برنامه‌ریزی شده را درگیر می‌سازد (۱). آپوپتوز یک فرآیند سلولی است که می‌تواند به عنوان بخشی از پاسخ سلول میزبان به عفونت و یا به عنوان یک مکانیسم دفاعی عملکرد در سلول‌های آلوده به ویروس مطرح باشد (۲). همچنین نقش مهمی در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های ناشی از ویروس‌ها ایفا می‌کند. بنابراین باعث تعجب نیست که شروع روند آپوپتوز (اغلب از طریق مسیر میتوکندری به عنوان یک هدف مشترک در عفونت‌های ویروسی) به دنبال عفونت ویروس‌های متنوع می‌تواند نقش بسیار مهمی در فرایند کنش و واکنش بین سلول میزبان و ویروس‌ها داشته باشد (۳). متعاقب این اثر ویروسی امکان بسیار محتمل است که انرژی سلولی تحت الشعاع قرار گرفته و باعث کاهش ذخیره‌های آن بشود. مطالعاتی در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*) نشان داده‌اند که پس از عفونت با ویروس فلج اطفال و هرپس انسانی نوع ۱ (HHV-1) و ویروس آنفلوآنزای انسانی تیپ A (HAV) زنجیره تنفس در میتوکندری مختل شده که این مسئله باعث کاهش تنفس سلولی می‌گردد (۴-۶). در این مطالعات نشان داده شده است که عفونت سلولی با ویروس فلج اطفال و هرپس انسانی نوع ۱ باعث کاهش سریع تنفس کلی سلول‌ها می‌شود که این امر مربوط به اختلال در میتوکندری و انسداد در مسیر حمل و نقل الکترون می‌باشد.

احتمالا اینگونه اثرات از اهمیت محدود در عفونت‌های سلولی لیز شونده برخوردار است که در آن سلول میزبان آینده بلند مدتی نخواهد داشت. اما، در زمینه عفونت‌های پایدار سلول‌های آلوده به وضوح زنده می‌مانند. این نشان می‌دهد که مکانیسمی همانند آپوپتوزیس می‌تواند باعث این اثر باشد. در چنین مواردی کاهش بلند مدت تولید انرژی در توانایی عملکردی سلول تأثیر می‌گذارد. بنابراین، فرضیه این است که اثرات مشابه ممکن است توسط ویروس‌های متنوع القاء شده و علت بیماری‌زایی بسیاری از شرایطی که در آن هیچ اتیولوژی ثابت نشده است باشد. به عنوان مثال برای چنین رویدادهایی می‌توان از آزارهای عضلات (اسکلتی و قلب)، کبد و سلول‌های عصبی نام برد. یک نمونه از چنین وضعیتی ممکن سندرم ضعف مزمن (CFS) باشد. سندرم ضعف مزمن توسط دو معیار تعریف می‌شود: ضعف مزمن شدید طول کشیده بیشتر از مدت زمان شش ماه (بدون اتیولوژی شناخته شده با انجام آزمایشات کامل بالینی و آزمایشگاهی متناسب با سندروم-های ضعف)، و یا ایجاد همزمان چهار یا بیشتر از علائمی شامل: اختلال قابل توجهی در حافظه کوتاه مدت و یا تمرکز، گلو درد، تورم غدد لنفاوی، درد عضلانی، درد چند مفصل بدون تورم یا قرمزی، سردرد جدید از نقطه نظر الگو یا شدت، خواب بدون طراوت و ضعف متعاقب فعالیت که به مدت بیش از ۲۴ باقی بماند (۷). سندرم ضعف مزمن به عنوان یک بیماری با علت ناشناخته باقی مانده است. در حال حاضر به دلیل علائم و نشانه‌های فیزیکی و آزمایشگاهی متغیر و تست‌های تشخیصی با ویژگی و حساسیت ضعیف، اطلاعات ضعیف و بحث برانگیز در خصوص علت این بیماری وجود دارد (۸). حتی زمانی که تمام علل مطرح شده در سندرم ضعف مزمن رد می‌شود، نشان داده شده که ضعف زودرس در عضلات با یک تغییر

مختلف هرپس اغلب در بیماران مبتلا به CFS بالا ارزیابی شده است (۱۸). در یک مطالعه نشان داده شد که در برخی بیماران CFS تیتراژ آنتی بادی بالا به ویروس‌های HTLV تیپ ۱ و ۲ وجود داشته است (۱۹). از دیگر عوامل محتمل ویروسی مورد مطالعه آنتروویروس (EV) می‌باشد. در یک مطالعه نشان داده شد که در ۲۴٪ از نمونه‌های بیوپسی عضلات بیماران با ضعف عضلانی Enteroviral RNA وجود دارد (۲۰). علیرغم این یافته‌ها، یک مطالعه گزارش کرد که تست آنتی ژن یا سرولوژیک مشخص کننده آنتروویروس در بیماران مبتلا وجود ندارد (۲۱). یک گزارش مشخص کرد که در بیماران CFS، میزان بالایی از اسید نوکلئیک ویروس بیماری برنا (BDV) وجود دارد (۲۲).

نتیجه گیری

از مجموع این مشاهدات شاید بتوان این طور نتیجه گیری کرد که اثرات میتوکندریایی ویروس‌ها از خانواده‌های گوناگون و عوارض ناشی از این اثرات منجمله کاهش انرژی سلولی ممکن است توجیه کننده این نظریه باشد که ویروس‌ها می‌توانند به عنوان فرضیه‌ای مهم در اتیولوژی سندرم ضعف مزمن به ویژه در زمینه عفونت‌های پایدار ویروسی مطرح گردند. برای افزایش اعتبار این فرضیه پیشنهاد می‌گردد که در آینده مطالعات تکمیلی در خصوص بررسی اثر ویروس‌های مختلف روی این بیماری صورت پذیرد.

به تنفس بی‌هوایی در ارتباط است (۹). این مسئله می‌تواند بیانگر این باشد که همانگونه که در فرضیه فوق مطرح شد ممکن است توسط رده‌های مختلف ویروسی احتمالاً اختلال در میتوکندری ایجاد شده باشد. تعداد ویروس‌های از رده‌های مختلف که روی میتوکندری تاثیر می‌گذارند می‌تواند اهمیت مطرح کردن ویروس‌ها به عنوان عوامل اتیولوژیک برای سندرم ضعف مزمن را توضیح دهد.

نتایج

شواهد منتج از مطالعات گذشته منجمله افزایش سطوح آنتی بادی‌های ویروسی و یا اطلاعات ژنتیکی ویروسی به یک نوع ارتباط سندرم ضعف مزمن با عفونت ویروس اذعان داشته است. ویروس ابستاین بار (EBV) و یا HHV-4 یک نوع ویروس هرپس است که به طور کلی به عنوان عامل مونونوکلئوز عفونی (یا تب غده‌ای) شناخته می‌شود. برخی از مطالعات نشان داده که در بیماران CFS، آنتی بادی بالاتر به EBV یافت شده است (۱۳-۱۰). شواهد سرولوژیک جمع آوری شده در بسیاری از بیماران CFS دلالت بر نشانه وجود ویروس‌های دیگر نیز بوده است: عفونت ویروسی هرپس انسانی تیپ ۶ (HHV-6) در بیماران CFS بررسی شده و نشان داده است که در این بیماران تیتراژ آنتی بادی ضد ویروس بالا می‌باشد (۱۴). همچنین در این بیماران تیتراژ آنتی بادی ضد سیتومگالوویروس (CMV یا HHV-5) نسبت به گروه شاهد بالاتر بود (۱۷-۱۵). تیتراژ آنتی بادی ویروس‌های

References

1. Derakhshan M. Apoptosis at a glance: death or life? *Pak J Med Sci* 2007; 23:979-82.
2. Boya P, Roques B, Kroemer G. New EMBO members' review: viral and bacterial proteins regulating apoptosis at the mitochondrial level. *EMBO J* 2001; 20:4325-31.
3. Boya P, Pauleau AL, Poncet D, Gonzalez-Polo RA, Zamzami N, Kroemer G. Viral proteins targeting mitochondria: controlling cell death. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1659:178-89.
4. Koundouris A, Kass GE, Johnson CR, Boxall A, Sanders PG, Carter MJ. Poliovirus induces an early impairment of mitochondrial function by inhibiting succinate dehydrogenase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 271:610-4.
5. Derakhshan M, Willcocks MM, Salako MA, Kass GE, Carter MJ. Human herpesvirus 1 protein US3 induces an inhibition of mitochondrial electron transport. *J Gen Virol* 2006; 87:2155-9.
6. Derakhshan M, Kass G, Carter MJ. Human Influenza A Virus (IAV) decreases mitochondrial respiration of infected MDCK cell. *Iran J Public Health* 2005; 34:44-5.
7. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121:953-9.
8. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988; 108:387-9.
9. Lane RJ, Woodrow D, Archard LC. Lactate responses to exercise in chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:662-3.
10. Lerner AM, Beqaj SH, Deeter RG, Fitzgerald JT. IgM serum antibodies to Epstein-Barr virus are uniquely present in a subset of patients with the chronic fatigue syndrome. *In Vivo* 2004; 18:101-6.
11. Kroenke K. Chronic fatigue syndrome: is it real? *Postgrad Med* 1991; 89:44-6.
12. Hotchin NA, Read R, Smith DG, Crawford DH. Active Epstein-Barr virus infection in post-viral fatigue syndrome. *J Infect* 1989; 18:143-50.
13. Sairenji T, Yamanishi K, Tachibana Y, Bertoni G, Kurata T. Antibody responses to Epstein-Barr virus, human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 in patients with chronic fatigue syndrome. *Intervirology* 1995; 38:269-73.
14. Ablashi DV, Eastman HB, Owen CB, Roman MM, Friedman J, Zabriskie JB, et al. Frequent HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *J Clin Virol* 2000; 16:179-91.
15. Holmes GP, Kaplan JE, Stewart JA, Hunt B, Pinsky PF, Schonberger LB. A cluster of patients with a chronic mononucleosis-like syndrome. Is Epstein-Barr virus the cause? *JAMA* 1987; 25:2297-302.
16. DuBois RE, Seeley JK, Brus I, Sakamoto K, Ballow M, Harada S, et al. Chronic mononucleosis syndrome. *South Med J* 1984; 77:1376-82.
17. Lerner AM, Beqaj SH, Deeter RG, Fitzgerald JT. IgM serum antibodies to human cytomegalovirus nonstructural gene products p52 and CM2 (UL44 and UL57) are uniquely present in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *In Vivo* 2002; 16:153-9.
18. Holmes GP. Defining the chronic fatigue syndrome. *Rev Infect Dis* 1991; 13:S53-5.
19. Yamanishi K. Chronic fatigue syndrome and virus infection: human herpesvirus 6 (HHV-6) infection. *Nihon Rinsho* 1992; 50:2612-6.
20. Cunningham L, Bowles NE, Archard LC. Persistent virus infection of muscle in post viral fatigue syndrome. *Br Med Bull* 1991; 47:852-71.
21. Swanink CM, Melchers WJ, van der Meer JW, Vercoulen JH, Bleijenberg G, Fennis JF, et al. Enterviruses and the chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 19:860-4.
22. Nowotny N, Kolodziejek J. Demonstration of borna disease virus nucleic acid in a patient with chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis* 2000; 181:1860-2.

Review Article

Viral infection and chronic fatigue syndrome (CFS)

Received:23/10/2017 - Accepted: 22/11/2017

Mohammad Derakhshan¹
Reza Derakhshan²

1- Associate professor , Department of
Clinical Bacteriology; Virology,
Faculty of Medicine and Anti-
microbial Research Center, Mashhad
University of Medical Sciences,
Mashhad, Iran.

2- Intern.School of Medicine, Mashhad
University of Medical Sciences,
Mashhad, Iran.

* Department of Clinical Bacteriology;
Virology, Faculty of Medicine and
Anti-microbial Research
Center, Mashhad, Iran.

Tel: 05138012289

Email: derakhshanm@mums.ac.ir

Abstract

Many studies have shown that viruses after they enter the host cell can interact with mitochondria and disrupt their function; particularly some studies have determined that these effects can alter the mitochondrial structure as well as changes in the pathway for energy production. The effect of virus or viral protein on the electron transport chain, sometimes following entry of divert viruses to the host cell, will result in a sharp decrease in cellular energy at the end of the electron transport process. In addition, nowadays new data indicate that a number of viruses may affect the mitochondrial pathway of apoptosis and thus affect the respiratory chain in the mitochondria. Such effects can lead to clinical outcomes, particularly in the context of sustained infections, which can ultimately be considered as a possible cause of chronic fatigue syndrome (CFS). Therefore, as a hypothesis, it may be concluded that viral infections may be one of the main potential etiology for this syndrome.

Keywords: Viral infection, Mitochondrion, Chronic fatigue syndrome

Acknowledgement: There is no conflict of interest.