Archive of SID

ماندگاری ویروس RNA دار در میزبان: سازوکارها و پیامدها

وحیده حسن زاده*

تهران، دانشگاه تهران، دانشکده زیست شناسی

چکیده

در یک پاسخ نمونه به یک عفونت حاد ویروسی انتظار می‌رود پاسخ ایمنی اکتسابی همه سلول‌های آلوده به ویروس را در عرض چند هفته پس از عفونت از بین ببرد. اما بسیاری از ویروس‌های RNA دار (غیر رتروویروسی) می‌توانند در میزبان عفونت‌های ماندگار ایجاد کنند که هر از گاهی باعث بروز یک بیماری مزمن یا فعال شدن دوباره یک بیماری می‌شود. علی رغم اهمیت عفونت‌های ماندگار با ویروس‌های RNA دار در میزبان، ما هنوز باید چیزهای زیادی درباره سازوکارهای مولکولی دخیل در ایجاد این نوع عفونت‌ها بیاموزیم. چرا پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی نمی‌توانند به سرعت این عفونت‌ها را پاک سازی کنند و پیامدهای بالقوه چنین عفونت‌هایی در ایجاد بیماری و همه گیری چیست؟

واژگان کلیدی: ویروس RNA دار، عفونت ماندگار ویروس، میزبان مصالحه کننده

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: hassanzadeh@khayam.ut.ac.ir

مقدمه

عفونت‌ها با اغلب ویروس‌های RNA دار غیر رتروویروسی باعث بروز علائم و نشانه‌های مشخصهٔ یک بیماری حاد می‌شوند. طی مرحله حاد عفونت، ویروس به سرعت همانند سازی می‌کند، در محیط پخش می‌شود و به افراد مستعد جدید سرایت می‌کند. بهبودی، نوعاً، با پاک سازی ویروس و ایجاد مصونیت، با طول مدت متغیر، نسبت به عفونت دوباره با همان ویروس همراه است. جهت حفظ این ویروس‌ها در یک جمعیت، یک ذخیره دائمی از افراد مستعد برای استمرار چرخه انتقال لازم است. برای ویروس‌ها، به غیر از رتروویروس های درون زاد[1] و ویروس‌هایی که به صورت عمودی منتقل می‌شوند، اگر اندازه جمعیت میزبان و/ یا تراکم آن (همان‌طور که احتمالاً طی بیشتر دوره تکامل انسان صادق بوده است و وضعیت کنونی بسیاری از جمعیت‌های جانوری است) کم باشد، تعداد افراد مستعد ممکن است به اندازه کافی بالا باقی نماند تا ویروس خود را در جمعیت میزبان حفظ کند.

برعکس، اگر تراکم جمعیت، مانند کلونی‌های خفاش، خیلی بالا باشد، انتشار ویروس می‌تواند بسیار سریع باشد و به کاهش تعداد موجودات مستعد (از طریق القا مصونیت محافظتی طولانی مدت (۱) و/ یا نرخ بالای مرگ و میر) به سطوحی پایین‌تر از سطح لازم برای ادامه انتقال ویروس منجر شود (۲).

چون ویروس‌ها انگل‌های اجباری درون سلولی هستند که باید در یک جمعیت حفظ شوند، ویروس‌های RNA دار طی تکامل تدابیری برای مقابله با مسئله تمام شدن افراد مستعد اتخاذ کرده‌اند. این تدابیر شامل ۱) نرخ بالای جهش که باعث انتخاب ایمنی واریانت های آنتی ژنی به صورت مداوم می‌شود (مثال ویروس آنفلونزا)، ۲) عفونت سطوح مخاطی جایی که القای مصونیت محافظتی طولانی مدت دشوار است و به عفونت‌های مکرر با همان ویروس منجر می‌شود (مثال ویروس سین سیشیال تنفسی) یا ۳) عفونت چند گونه که به افزایش تعداد افراد مستعد می‌انجامد. به عنوان یک شگرد دیگر، برخی ویروس‌ها مانند ویروس هپاتیت C[2] و ویروس بیماری برنا[3]، طی تکامل، سازوکارهای خاصی ایجاد کرده‌اند که حداقل در برخی از افراد به ایجاد عفونت‌های ماندگار منجر می‌شود؛ افرادی که می‌توانند به عنوان منبعی برای ویروس در یک جمعیت میزبان عمل کنند.

در یک پاسخ نمونه به یک عفونت حاد ویروسی، انتظار می‌رود ویروس با پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی در عرض چند هفته پس ازعفونت پاک سازی شود. بنابراین، هر عفونت که بیش از این زمان باقی بماند، حتی اگر به

[1] endogenous

[2] hepatitis virus C (HCV)
[3] Borna disease virus (BDV)

www.SID.ir

Archive of SID

یک عفونت مادام العمر همراه با تولید ویروس عفونی منجر نشود، می‌تواند ماندگار تلقی شود. در مورد ویروس بیماری پا و دهان[1] (تب برفکی) اگر ویروس عفونی بیش از ۲۸ روز پس از عفونت در احشام تشخیص داده شود، عفونت ماندگار تلقی می‌شود (۳، ۴). همه عفونت‌های ماندگار برای ویروس مزیت انتخابی ندارند. از این طریق، ویروس‌ها یا ویروس‌های با ژنگان ناقص ممکن است به آرامی، بدون تولید ویروس عفونی، از یک سلول به سلول دیگر منتشر شوند و در بدن موجود بمانند. با این وجود، چنین عفونت‌هایی می‌تواند پیامدهای مهمی برای میزبان داشته باشد و ممکن است به بیماری‌های مزمن یا حتی مرگبار منجر شود. به عنوان مثال، عفونت‌های ماندگار مغز با ویروس سرخک[2] می‌تواند به بیماری داوسون[3] بیانجامد (۵، ۶) یا ممکن است مصونیت مادام العمر القا کند و به این ترتیب از ظهور دوباره عفونت حاد جلوگیری کند، همان‌طور که در مورد ویروس سرخک پیشنهاد شده است (۷). در این مقاله، با استفاده از همین تعریف کلی از ماندگاری، به بررسی برخی از مسائل حل نشده درباره ماندگاری ویروس‌های RNA دار در میزبان خواهیم پرداخت.

پیامدهای همه گیری عفونت‌های ماندگار

توانایی برخی ویروس‌های RNA دار، به عنوان مثال ویروس هپاتیت C و ویروس بیماری برنا در ایجاد عفونت‌های ماندگار در نسبت قابل توجهی از میزبان‌های آلوده برای حفظ آن‌ها در جمعیت‌های میزبان خود مهم است. اما اهمیت عفونت‌های ماندگار برای همه گیری ویروس‌های دیگر، مخصوصاً ویروس‌هایی که باعث عفونت‌های حاد با پیامدهای بالینی واضح می‌شوند، هنوز ثابت نشده است (جدول ۱). اما مثال ویروس بیماری پا و دهان آموزنده است. گرچه این ویروس به عنوان مسبب همه گیری‌های فاجعه آمیز بیماری حاد در جانوران سم دار اهلی (گاوها و گوسفندان) بهتر شناخته شده است، این ویروس می‌تواند در برخی جانوران نیز عفونت‌های ماندگار ایجاد کند (بزها و گوسفندانی که به صورت ماندگار آلوده شده‌اند می‌توانند برای نه ماه، گاوها به مدت دو سال و نیم و بوفالوها برای بیش از پنج سال ویروس را پخش کنند) که می‌تواند به عنوان یک منبع برای ویروس بیماری پا و دهان در همه گیری‌های آینده عمل کند (۳،۴). به طور مشابه، ویروس بیماری وزیکولی خوک اهلی[4] می‌تواند در خوک‌ها عفونت‌های ماندگار (بیش از صد روز) ایجاد کند که ممکن است به عنوان حامل بیماری عمل کنند (۸). همچنین مدارکی وجود دارد مبنی بر این که ویروس‌های حاد تنفسی مانند رینوویروس ها[5] (۹ و ۱۰) و پارامیکسوویروس های تنفسی[6] (۱۱) با تولید ویروس عفونی به مدت چند هفته و یا چند ماه عفونت‌های ماندگار ایجاد می‌کنند، گرچه، چنین عفونت‌هایی اغلب، اما نه همیشه، با نقص در عملکرد سیسم ایمنی و/ یا سن همراه است. به علاوه، در حالی که بسیاری از آربوویروس ها (arboviruses) می‌توانند ماندگاری مادام العمر نا آشکاری در وکتور بندپای خود ایجاد کنند (۱۲)، آن‌ها اغلب در میزبان‌های مهره دار خود مسبب بیماری‌های حاد مهمی هستند، هر چند توانایی آن‌ها در ایجاد ماندگاری در مهره داران ممکن است دست کم گرفته شده باشد (۱۳).

حتی عفونت‌های آشکارا حاد ویروسی مانند عفونت با ویروس زیکا (zika virus) و ابولا (ebola) در انسان می‌تواند در تعداد بسیار کمی از افراد برای ماه‌ها و شاید سال‌ها باقی بماند و این افراد با عفونت‌های ماندگار می‌توانند هر از گاهی ویروس را منتقل کنند و از این راه یک منبع بالقوه برای همه‌گیری‌های آینده باشند (۱۴، ۱۵). در حالی‌که هیچ کس پیشنهاد نمی‌کند که توانایی ویروس ابولا در ایجاد عفونت‌های ماندگار در انسان تکامل یافته باشد، این حقیقت که حتی تعداد کمی از افراد می‌توانند به صورت ماندگار آلوده شوند ممکن است منعکس‌کننده توانایی واقعی این ویروس برای ایجاد ماندگاری در میزبان طبیعی باشد.

یک مزیت بالقوه عفونت ماندگار برای میزبان آلوده می‌تواند بلوغ پاسخ ایمنی پادویروسی و ایجاد مصونیت محافظتی طولانی‌مدت باشد. به عنوان مثال، ماندگاری RNA و پروتئین ویروس سرخک در بافت لنفوئید ماه‌ها پس از عفونت اولیه، تولید مستمر پلاسمابلاست‌هایی که آنتی‌بادی‌هایی با میل بیشتر علیه ویروس سرخک می‌سازند، تولید سلول‌های T کارآمدتر و ایجاد مصونیت مادام العمر، مشخصه بهبودی از سرخک، را تحریک می‌کند (۱۶، ۱۷).

[1] foot and mouth disease virus (FMDV)
[2] measle virus (MeV)
[3] Dawson disease also called Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)
[4] swine vesicular disease
[5] rhinoviruses
[6] respiratory paramyxoviruses

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱ – مثال هایی از ویروسها که می توانند آلودگی های ماندگار شامل میزبانهای مصالحه کننده (Immunocompromised) و منابع همراه ایجاد کنند

Arenaviridae,
Mammarenaviruses, for example lymphocytic choriomeningitis virus [81]
Arteriviruses, for example equine arteritis virus, simian haemorrhagic fever virus [82]
Bornaviridae, for example Borna disease virus [83]
Bunyaviridae
Hantaviruses [37,38,84]
Caliciviridae
Noroviruses, for example Norwalk virus [85]
Coronaviridae, for example mouse hepatitis virus [86]
Endornaviridae and Partiviridae; [87]
Filoviridae,
Ebolaviruses, for example Ebola virus [20,68]
Marburg viruses, for example Marburg virus [88]
Flaviviridae
Hepacivuses, for example hepatitis C virus [89]
Pegivirus, for example GB viruses [90]
Flavivirus, for example West Nile virus [91], Zika [15,67], Japanese encephalitis virus [92], tick borne encephalitis virus [93]
Pestiviruses, for example Bovine viral diarrhoea virus [70,94,95]
Nodaviridae, for example flock house virus of insects [35,96]
Orthomyxoviridae, for example influenza viruses [97,98]
Paramyxoviridae [11]
Morbilliviruses, for example measles virus [99], canine distemper virus [100], feline morbillivirus [101,102]
Respiroviruses, for example parainfluenza virus type 3 [103]
Rubulaviruses, for example parainfluenza virus type 5 [104], porcine rubulavirus [105]
Picornaviridae
Aphthoviruses, for example foot-and-mouth disease virus [4]
Cardioviruses, for example Theilers murine encephalomyelitis virus [106]
Enteroviruses, for example poliovirus [62], coxsackievirus [31], rhinoviruses [9,10], swine vesicular disease virus [8]
Pneumoviridae, for example respiratory syncytial virus [107–109]
Reoviridae
Orbivirus, for example bluetongue virus [21–23]
Phytoreovirus, for example rice gall dwarf virus [34]
Rhabdoviridae
Lyssaviruses, for example rabies virus [110,111]
Togaviridae
Alphaviruses, for example Chikungunya virus [112]
Rubiviruses, for example rubella virus [113]
See also arboviruses [13]

بنابراین، تکامل به سمت ایجاد عفونت‌های ماندگار می‌تواند مزیت‌های واضحی هم برای ویروس و هم برای میزبان داشته باشد، مخصوصاً به این دلیل که برهمکنش‌هایی که بین میزبان و ویروس رخ می‌دهد و به عفونت‌های ماندگار می‌انجامد، در اغلب موارد، احتمالاً به سطوح بالای مرگ و میر منجر نمی‌شود.

جدول ۲ – مثال هایی از بیماریهای انسانی همراه با عفونت های ماندگار، گاهی بحث انگیز، ویروس های RNA و برخی منابع همراه

Autoimmune diseases: various viruses [114,115]
Chronic fatigue syndrome: enteroviruses [116]
Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Respiratory syncytial virus [108]
Liver cirrhosis/cancer; hepatitis C virus [117]
Multiple sclerosis: a number of RNA and DNA viruses [118,119]
Paget's bone disease: Measles and other paramyxoviruses [11,120]
Persistent arthralgia: Chikungunya virus [121]
Post-polio syndrome: poliovirus [122]
Progressive rubella panencephalitis; Rubella [113]
Subacute sclerosis panencephalitis and measles inclusion encephalitis: measles virus [123]
Olfactory dysfunction; parainfluenza virus type 3 [124]
Otosclerosis: measles virus [125,126]

پیامدهای ماندگاری به شکل بیماری

گرچه اغلب عفونت‌های ماندگار با ویروس‌های RNA دار احتمالاً ناآشکار هستند، برخی اوقات عفونت‌های ماندگار می‌توانند به یک بیماری مزمن و یا عود یک بیماری حاد منجر شوند. سرطان کبد[1] و فیبروز کبدی که پیامد دیرهنگام عفونت با ویروس هپاتیت C به شمار می‌آیند (۱۸) و بیماری داوسون که به دنبال عفونت با ویروس سرخک ظاهر می‌شود، نمونه‌هایی از این موارد است. در واقع، سیستم عصبی مرکزی، به عنوان یک جای خاص از نظر ایمنی، اندامی است که در آن ویروس‌های RNA دار اغلب می‌توانند عفونت‌های ماندگار با پیامدهایی به شکل بیماری ایجاد کنند (۵، ۱۹). مثال‌های جدید شامل فعال شدن دوباره عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی پس از بهبودی ظاهری از بیماری ناشی از ویروس ابولا[2] می‌شود (۱۴،۲۰). بیماری‌های انسانی مزمن دیگری، برخی به طرزی بحث

[1] hepatocellular carcinoma
[2] Ebola

www.SID.ir

Archive of SID

برانگیز، مانند بیماری پاژه استخوان[1]، بیماری‌ام اس[2]، اوتواسکلروز[3]، نشانگان پس از فلج اطفال[4] و بیماری‌های انحطاط عصبی[5] دیگر، نشانگان خستگی مفرط، برخی بیماری‌های خود ایمنی و تشدید بیماری انسدادی مزمن ریه[6] نیز با عفونت‌های ماندگار با ویروس‌های RNA دار مرتبط شده‌اند (جدول ۲).

سازوکارهایی که با آن‌ها عفونت‌های ماندگار با ویروس RNA دار بیماری مزمن القا می‌کنند به خوبی شناخته نشده است اما پیشنهاد شده است که تحریک دائمی پاسخ‌های التهابی می‌تواند یک عامل پیشران مهم باشد.

سازوکارهای ماندگاری

برای ایجاد عفونت‌های ماندگار، ویروس‌ها باید ۱) از حذف خود توسط پاسخ ایمنی میزبان جلوگیری کنند و ۲) در حالی که ژنگان خود را در برخی سلول‌های آلوده حفظ می‌کنند از کشتن همه آن‌ها پرهیز کنند. این امر ممکن است به عفونت‌های ماندگاری منجر شود که در آن‌ها همانند سازی ویروس در سطح پایین درون سلول‌های آلوده به صورت ماندگار انجام می‌شود (مثال ویروس بیماری برنا) و یا عفونت‌هایی که در آن‌ها ویروس به آرامی از یک سلول به سلول دیگر منتشر می‌شود اما طی آن سلول‌های آلوده ممکن است بمیرند (مثال ویروس هاری) و یا عفونت‌هایی که در آن‌ها ویروس به صورت غیر فعال بدون همانند سازی آشکار پنهان می‌شود (ویروس زبان آبی[7] در گلبول‌های قرمز (۲۳-۲۱)). عواملی هم در میزبان و هم در ویروس، نوع عفونت ماندگار ایجاد شده را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در مورد ویروس‌هایی که برای بقا در طبیعت آشکارا به ایجاد عفونت‌های ماندگار نیاز دارند، اساس ملکولی که با ان این کار را انجام می‌دهند باید یک فرایند تکامل یافته باشد. اما در مورد ویروس‌هایی که ایجاد ماندگاری برای آن‌ها هیچ مزیت انتخابی واضحی ندارد، بعید است که ماندگاری یک فرایند تکامل یافته باشد، مگر اینکه روش اصلی که با آن ویروس همانند سازی می‌کند منعکس کننده نیاز یک ویروس اجدادی به ایجاد عفونت‌های ماندگار بوده باشد یا اینکه در میزبان دیگری ایجاد عفونت ماندگار سودمند واقع شود.

سرکوب رونویسی و همانند سازی ویروس

اگر سلول به سنتز پروتئین‌های ویروسی در سطح بالا ادامه دهد، احتمالاً یا مستقیماً در نتیجه همانند سازی ویروس یا توسط پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی از بین می‌رود. بنابراین، برای ایجاد عفونت‌های ماندگار احتمالاً همانند سازی ویروس باید حداقل در برخی از سلول‌های آلوده سرکوب شود. سلول‌های با عمر طولانی مانند سلول‌های ماهیچه قلب و نورون‌های مغز و نخاع، به احتمال زیاد، همانند سازی ویروس را محدود می‌کنند و مانع از حذف توسط سیستم ایمنی می‌شوند. اما ویروس‌های RNA دار می‌توانند در بافت‌های متنوعی عفونت‌های ماندگار ایجاد کنند که همه آن‌ها مکان‌های خاصی از نظر ایمنی محسوب نمی‌شوند. اینکه سرکوب همانند سازی ویروس در این سلول‌ها چگونه انجام می‌شود، حتی برای ویروس‌های خوب مطالعه شده‌ای مانند ویروس هپاتیت C روشن نیست. به نظر می‌رسد ویروس هپاتیت C سازوکارهایی برای سوء استفاده از عوامل سلولی مانند میکرو RNA ها ایجاد کرده است؛ آن‌ها به ژنگان ویروس متصل می‌شوند تا از تخریب توسط اگزوریبونوکلئاز '5 به '3 Xrn1 محافظت کنند (۲۴)، مانع از تشخیص آن توسط حسگرهای پاسخ ایمنی ذاتی شوند و رونویسی، همانند سازی و فراوانی RNA ژنگانی را تنظیم کنند (۲۵). ویروس بیماری برنا که با اختلالات عصبی رفتاری مرتبط است، تنها عضو رده مونونگاویرال‌هاست[8] که در هسته همانند سازی می‌کند و بدون کافت سلول،[9] جانوران را آلوده و ماندگاری ایجاد می‌کند (۲۶). برای حفظ ماندگاری، ویروس بیماری برنا ژنگان خود را در کروموزوم سلول میزبان ادغام می‌کند تا پس از تقسیم سلولی هر دو سلول دختری آلوده شوند (۲۷). ویروس بیماری برنا همچنین از طریق عملکرد پروتئین کمکی خود، X، که با تنظیم فعالیت پلی مراز ویروسی می‌تواند برقراری و فعال شدن دوباره ویروس را تحت تأثیر قرار دهد، آپوپتوز را متوقف می‌کند و اینگونه با ممانعت از مرگ سلولی به ماندگاری کمک می‌کند (۲۸، ۲۹). به علاوه، کوتاه کردن انتهای '5، سازوکاری که به حذف نوکلئوتیدهای انتهایی ژنگان ویروس برنا منجر می‌شود، می‌تواند همانند سازی و رونویسی ویروس را کم

[1] Paget's bone disease
[2] multiple sclerosis
[3] otosclerosis
[4] Post-polio syndrome
[5] Neurodegenerative diseaes
[6] chronic obstructive pulmonary disease
[7] Bluetongue virus (BTV)

[8] mononegavirales
[9] cytolysis

www.SID.ir

Archive of SID

کند (از این راه ماندگاری ویروس را تسهیل کند) و از فعال شدن پاسخ‌های ایمنی ذاتی توسط ژنگان، اتفاقی که به شدت پیامد عفونت‌های ویروسی را تحت تأثیر قرار می‌دهد، جلوگیری کند (۳۰). تغییرات مشابه (حذف‌ها و درج‌ها) در پایانه‌های '5 و/یا '3 ژنگان سایر ویروس‌های RNA دار از جمله ویروس کوریومننژیت لنفوسیتی[1]، هانتاویروس ها[2] و کوکساکی ویروس‌ها[3] (۳۳-۳۱) می‌تواند می‌تواند نقش‌های مشابهی در تاثیرگذاری بر توانایی آن‌ها در ایجاد عفونت‌های ماندگار ایفا کنند. به نظر می‌رسد برخی ویروس‌ها در حشرات و گیاهان نیز سازوکارهایی وابسته به سیستم دفاعی siRNA حشره برای کاهش همانند سازی خود و از این راه تسهیل ماندگاری ویروس ایجاد کرده‌اند. در اینجا، RNA دو رشته‌ای ویروس که طی همانند سازی تولید شده است، توسط Dicer 2[4]، یک جزء مرکزی در مسیر siRNA که RNA را برای تولید siRNA های مشتق از ویروس پردازش می‌کند، شناسایی می‌شود. این siRNA ها متعاقباً توسط کمپلکس سرکوبگر القا شده با RNA[5] شناسایی می‌شوند و به برش mRNA ویروسی منجر می‌شود و بدین وسیله عفونت‌های حاد و کشنده را مهار می‌کنند و ماندگاری ویروس را در وکتور حشره میسر می‌کنند (۳۴، ۳۵). سیستم دفاعی siRNA می‌تواند همانند سازی آربوویروس های پستانداران را نیز در وکتورهای حشره‌ی خود تا سطوحی که ایجاد ماندگاری و بقای وکتور را ممکن می‌کند، سرکوب کند (۳۶). اما مشخص نیست آیا ویروس‌های RNA دار دیگر مانند برخی پارامیکسوویروس‌ها[6] که می‌توانند عفونت‌های ماندگار ایجاد کنند نیز سازوکارهای ویژه‌ای برای کاهش رونویسی و همانند سازی ویروس تحت شرایط خاص به وجود آورده‌اند یا خیر. با این وجود، جالب است تصور کنیم که اگر برخی از ویروس‌ها می‌توانند در میزبان‌های طبیعی خود ماندگاری ایجاد کنند اما در گونه‌های دیگر باعث بیماری جدی می‌شوند (هانتاویروس ها (۳۷، ۳۸) و یا احتمالاً ویروس ابولا)، به این دلیل است که سازوکارهای تکامل یافته برای کاهش همانند سازی در میزبان‌های طبیعی آن‌ها در گونه‌های دیگرعمل نمی‌کنند.

ایجاد عفونت‌های ماندگار توسط ویروس‌های با کُشندگی بسیار سلول‌ها بعید است مگر اینکه یا برخی از سلول‌های آلوده همانند سازی ویروس را محدود کنند و یا اینکه هنگام ایجاد عفونت‌های ماندگار، واریانت های ویروسی مانند جهش یافته‌های حساس به دما (۳۹) با بیماری زایی سلولی کمتر انتخاب شوند. با توجه به نرخ بالای جهش ویروس‌های RNA دار و ماهیت تقریباً گونه‌ای آن‌ها چنین پیامدی برای ویروس‌های RNA دار نسبت به ویروس‌های DNA دار بسیار محتمل‌تر است (۴۳-۴۰). به طور مشابه، حضور و تکثیر ذرات ناقص مداخله گر نیز می‌تواند همانند سازی ویروس را کاهش دهد و به این نحو ایجاد ماندگاری را تحت تأثیر قرار دهد (۴۶-۴۴). یک راه نامعمول برای ایجاد ماندگاری ویروس RNA دار، که احتمالاً نفع تکاملی برای ویروس نداشته باشد، تولید یک نسخه cDNA از RNA ویروسی توسط آنزیم نسخه بردار معکوس درون زاد است، همان طور که در مورد ویروس بیماری برنا دیده و در مورد ویروس سرخک و ویروس کوریومننژیت[7] لنفوسیتی پیشنهاد شده است (۵۰-۴۷).

یک راه همگانی برای اینکه ویروس‌ها همانند سازی خود را کنترل کنند فعال سازی محدود پاسخ اینترفرون[8] است. اینترفرون ها عوامل سلولی هستند که توسط سلول‌های آلوده تولید می‌شوند و با گیرنده‌ها در سطح سلول‌های آلوده و غیر آلوده برهمکنش دارند تا بیان پروتئین‌های پاد ویروسی را القا کنند که همانند سازی ویروس را محدود می‌کنند. این یک پاسخ پاد ویروسی بسیار قوی است که برای میلیون‌ها سال با هم بین ویروس و میزبان تکامل یافته است؛ یک پاسخ برنامه ریزی شده که در کنترل بسیاری از عفونت‌های ویروسی نقش مهمی ایفا می‌کند. تنظیم این پاسخ ذاتی در عفونت ماندگار سلول‌های کبدی با ویروس هپاتیت A (۵۱) و نورون‌های بالغ با آربوویروس (۵۲) نقش ایفا می‌کند. شواهدی نیز وجود دارد مبنی بر اینکه برای برخی ویروس‌ها، واریانت هایی از آن‌ها که اینترفرون را القا می‌کنند یا به اینترفرون کمابیش حساس هستند بهتر از ویروس‌های نوع وحشی می‌توانند عفونت‌های ماندگار ایجاد کنند (۵۳، ۵۴).

[1] lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)
[2] hantaviruses
[3] Coxsackieviruses
[4] DCR2
[5] RNA-induced silencing complex (RISC)
[6] paramyxovirus
[7] lymphocytic choriomeningitis
[8] Interferon (IFN)

www.SID.ir

Archive of SID

برهمکنش با سیستم ایمنی

یک عامل اصلی در میزبان که عمیقاً ایجاد عفونت ماندگار را تحت تأثیر قرار می‌دهد توانایی پاسخ ایمنی است و بیماران با نقص ایمنی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی، اکتسابی یا هر دو، مستعد ایجاد عفونت‌های ماندگار و پیش رونده با ویروس‌های RNA دارتضعیف شده و نیز نوع وحشی هستند. به عنوان مثال، علاوه بر بیماری پیشرونده[1] در کودکان با نقص ایمنی شدید (۵۵)، کودکانی که در پاسخ اینترفرون نواقصی دارند، علی رغم داشتن یک پاسخ ایمنی اکتسابی طبیعی، نمی‌توانند ویروس‌های تضعیف شده در واکسن امام آر (سرخک، اوریون و سرخجه) را به سرعت پاکسازی کنند (۵۶، ۵۷). گزارش شده است که چند شکلی‌ها در پاسخ اینترفرون لامبدا پیامد عفونت با ویروس هپاتیت C و توانایی آن برای ایجاد عفونت‌های ماندگار را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۵۸). افرادی که نمی‌توانند ایمونوگلوبولین تولید کنند (اگاماگلوبولینِمیا) ممکن است با انواع ویروس‌های RNA دار، از جمله اکوویروس ها[2]، انتروویروس ها[3]، رینوویروس ها[4] و ویروس‌های پارا آنفلوانزا[5] به طور ماندگار آلوده شوند (۱۱، ۶۱-۵۹). به علاوه، برای پویش واکسیناسیون سازمان جهانی بهداشت جهت ریشه کن کردن بیماری فلج اطفال، افراد با نقص ایمنی که به طور ماندگار با ویروس فلج اطفال آلوده شده‌اند، یک چالش محسوب می‌شوند (۶۲). مسلماً، با توجه به پیشرفت‌های ما در زمینه تیمار بیماری‌های خود ایمنی با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و زنده ماندن بیماران با اختلالات در سیستم ایمنی، این افراد اگر به صورت ماندگار آلوده شوند می‌توانند به منابع مهمی برای برخی بیماری‌های عفونی و عفونت‌های بیمارستانی تبدیل شوند.

برای ایجاد عفونت‌های ماندگار در افرادی که سیستم ایمنی کارآمدی دارند، ویروس‌ها باید از حذف شدن توسط یک سیستم ایمنی کاملاً کارا، شامل پاسخ‌های ذاتی و اکتسابی دور باشند. در مورد پاسخ‌های ذاتی، ویروس‌ها باید از حذف با آپوپتوز (۶۳) و پاسخ اینترفرون جلوگیری کنند. در واقع، برای بقا در طبیعت، همه ویروس‌ها باید حداقل تا حدی بر پاسخ اینترفرون غلبه کنند و برای این کارآن ها اغلب پنهان می‌شوند یا ژنگان‌های خود را تغییر می‌دهند تا سیستم اینترفرون را فعال نکنند و/یا پروتئین‌هایی تولید کنند که به صورت پادکنش‌های[6] اینترفرون عمل می‌کنند (۶۴). سازوکارهایی که با آن‌ها این پادکنش‌های اینترفرون کار می‌کنند می‌توانند بر توانایی ویروس‌ها در ایجاد عفونت‌های ماندگار تأثیر قوی داشته باشند. برخی ویروس‌های تجزیه کننده (آلفاویروس ها در میزبان‌های مهره دار) با مهار رونویسی و یا سنتز پروتئین‌های سلولی، که ناچارا به مرگ سلول منجر می‌شود، پاسخ اینترفرون را مسدود می‌کنند. بنابراین، به دلایلی که پیشتر گفته شد، محتمل است که هنگام ایجاد عفونت‌های ماندگار واریانت هایی تکامل یابند که سلول را تجزیه نمی‌کنند. سایر ویروس‌های RNA دار ذاتاً کمتر تجزیه کننده هستند و پادکنش‌های اینترفرونی تولید می‌کنند که امکان زنده ماندن سلول را فراهم و به ایجاد ماندگاری ویروسی کمک می‌کند. در واقع، سازوکارهای عمل این نوع پادکنش‌های ویروسی اینترفرون ممکن است مخصوصاً برای تسهیل ماندگاری تکامل یافته باشد.

برای ایجاد ماندگاری، ویروس‌ها باید از حذف توسط آنتی بادی و پاسخ‌های سلول T نیز جلوگیری کنند و این ممکن است مستلزم کاهش همانند سازی و سنتز پروتئین ویروسی باشد. ویروس‌ها ممکن است در مکان‌های خاص از نظر ایمنی مانند مغز و بیضه نیز عفونت ماندگار ایجاد کنند (۵، ۶۵، ۶۶). گر چه مغز احتمالاً یک اندام بی آینده برای اغلب ویروس‌هاست، عفونت بیضه می‌تواند انتقال را تسهیل کند (۶۹-۶۶). آمادگی پاسخ آنتی بادی ویروس-ویژه و زمان بندی نسبی ظهور جمعیت‌هایی از سلول‌های T اجرایی و تنظیمی نیز می‌توانند احتمال ماندگاری را تحت تأثیر قرار دهند. اگر پاسخ اجرایی پیش از پاک سازی ویروس سرکوب شود و یا اگرعفونت در سن بسیار پایین رخ دهد و اختلال در عملکرد سیستم ایمنی/تحمل ایجاد شود (عفونت گاو با ویروس اسهال ویروسی گاو[7]، سرخجه مادرزادی[8] در انسان، کوریومننژیت لنفوسیتی در موش)، احتمال ماندگاری ویروس بیشتر می‌شود (۷۲-۷۰). ویروس‌ها می‌توانند ایجاد پاسخ ایمنی اکتسابی پادویروسی را نیز سرکوب کنند و با همانند سازی در سلول‌ها و

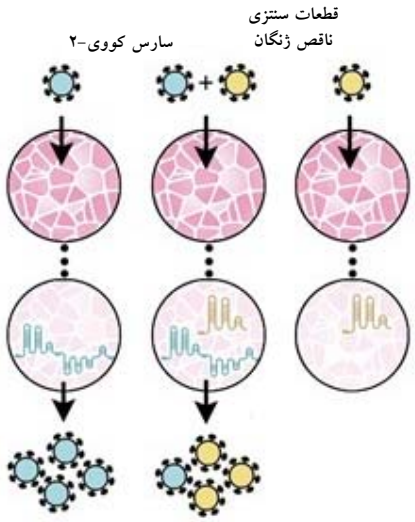
[1] progressive disease
[2] echoviruses
[3] enteroviruses
[4] rhinoviruses
[5] parainfluenza viruses

[6] antagonists
[7] bovine viral diarrhea virus
[8] congenital rubella

www.SID.ir

Archive of SID

بافت‌های سیستم ایمنی به ماندگاری کمک کنند (۷۳،۷۴). به عنوان مثال، ویروس زبان آبی، یک رئوویروس (reovirus) بندپابُرد (arthropod-borne)، سلول‌های دندریتیکی فولیکولی را در مراکز زایگر (germinal centers) گره‌های لنفاوی آلوده و تخریب و از ایجاد سریع آنتی بادی با توانایی پاک سازی عفونت جلوگیری می‌کند (۷۵). برعکس، پیشنهاد شده است که یک پاسخ آنتی بادی نامناسب می‌تواند ماندگاری را تسهیل کند؛ این اتفاق در مورد عفونت با ویروس سرخک و ویروس خونین (Junin) (مامارناویروس آرژانتینی) پیشنهاد شده است (۷۶، ۷۷). به این سؤال که ماندگاری در این موارد چگونه ایجاد می‌شود، هنوز پاسخ داده نشده است اما مدولاسیون آنتی ژن (antigenic modulation) که با آنتی بادی القا می‌شود می‌تواند مقدار گلیکوپروتئین های ویروس سرخک را، که در سطح سلول‌های آلوده به طور ماندگار یافت می‌شوند، به کمتر از مقدار لازم برای تجزیه توسط سیتوتوکسیسیتی سلولی وابسته به آنتی بادی (antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC))(سازوکاری که با آن سلول‌های ایمنی خاص مانند سلول‌های کشنده طبیعی و ماکروفاژها سلول‌های آلوده به ویروس را هدف قرار می‌دهند) برساند (۷۸). به علاوه، آنتی بادی‌ها علیه هماگلوتینین (haemagglutinin) ویروس سرخک نیز می‌تواند بیان پروتئین‌های ویروسی را داخل سلول کاهش دهد و با این کار به صورت با القوه از مرگ سلول جلوگیری کند و احتمال کشته شدن سلول‌ها توسط پاسخ ایمنی را کاهش دهد (۷۹، ۸۰).



طرح‌واره‌ای ازکاربرد قطعات ناقص ژنگان برای درمان ضدویروسی. این قطعات به خاطر کوتاه بودن- فاقد بخش‌های رمزگذار پروتئین‌های ویروسی- سریعتر همانندسازی می‌کنند و برخی به دنبال استفاده از این پتانسیل برای درمان عفونت ویروسی‌اند. برای جزئیات این مکانیسم به منبع شکل مراجعه کنید.

Yao et al. *Peer J. 2021 Jul 1;9:e11686* ,
A Synthetic Defective Interfering SARS-CoV-2,

در خاتمه، با وجود این واقعیت که عفونت‌های ماندگار با ویروس‌های RNA دار می‌توانند پیامدهای مهمی هم برای ویروس و هم برای میزبان داشته باشد، هنوز درباره آن‌ها چیزهای زیادی باید آموخت. با ظهور فناوری‌های جدید، مانند توالی یابی نسل بعد، حالا ابزارها برای مطالعه بهتر عفونت‌های ماندگار هم درشیشه (*In vitro*) و هم درزیوه (*In vivo*) در دسترس هستند. این مطالعات می توانندجهت تحقیق درباره ارتباطات ممکن بین عفونت‌های ماندگار ویروسی و بیماری‌های مزمن انسانی مورد استفاده قرار گیرند. درک بهتر میزان شیوع و ماهیت عفونت‌های ماندگار با ویروس‌های RNA دار می‌تواند به ایجاد روش‌های بهتر برای نظارت و کنترل نیز کمک کند؛ به عنوان مثال، ممکن است دانشمندان بتوانند با استفاده از ویروس‌هایی که عفونت‌های ماندگار ایجاد می‌کنند، به عنوان وکتور، واکسن‌های بهتری جهت القای مصونیت طولانی مدت طراحی کنند.

این مقاله ترجمه ای است از:

Within host RNA virus persistence: mechanisms and consequences, Richard E Randall and Diane E Griffin, Current Opinion in Virology 2017, 23:35–42

منابع

لطفاً برای دسترسی به منابع به وبسایت مجله به آدرس https://www.ijbio.ir مراجعه کنید.

www.SID.ir