

فصل شانزدهم:

ایمنی علیه ویروس ها:

اهداف این فصل: دانشجو پس از مطالعه این فصل باید بتواند:

- 1- شیوه‌های گریز ویروس ها از پاسخ‌های ایمنی را توضیح دهد.
- 2- تغییرات آنتی ژنیک ویروس ها را به منظور رهایی از سیستم ایمنی شرح دهد.
- 3- فرار ویروس ها از سیستم ایمنی از طریق مداخله در التهاب و ختشی سازی سایتوکاین‌های ضد ویروس را شرح دهد.
- 4- آسیب شناسی عفونت‌های ویروسی را توضیح دهد.
- 5- ایمنی علیه آنفلوآنزا را شرح دهد.
- 6- ایمنی علیه ویروس اِشتاین بار را توضیح دهد.

شیوه‌های گریز ویروس‌ها از پاسخ ایمنی:

ویروس‌ها از شیوه‌های گوناگون و بی نظیری برای خنثی کردن اثرات سیستم ایمنی استفاده می‌کنند. بسیاری از ویروس‌های RNA دار نظیر رینو ویروس‌ها و آنفلوآنزا، از تغییرات آنتی ژنتیکی عمدتاً بدلیل میزان بالای موتاسیون در آنها به عنوان وسیله‌ای جهت فرار استفاده می‌کنند. بعضی از ویروس‌ها از نظر آنتی ژنتیکی پایدار تر هستند و از روشهای دیگری برای مقابله با پاسخ‌های ایمنی استفاده می‌کنند. بر اساس قانون کلی، ویروس‌ها با ژنوم بزرگ نظیر پاکس ویروس‌ها و هر پس ویروس‌ها، پروتئین‌هایی مشابه پروتئین‌های میزبان تولید می‌کنند که باعث کنترل و تعدیل مکانیزم‌های اجرایی پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. تغییرات آنتی ژنتیک بعنوان شیوه‌ای برای گریز، توسط ویروس‌ها و سایر میکروبها استفاده می‌شود. همه آنها قادرند سوش‌های متعددی ایجاد کنند که از نظر آنتی ژنتیکی متمایز بوده و بدین لحاظ همیشه یک گام پیش تر از پاسخ‌های ایمنی اکتسابی می‌باشند. رینو ویروس‌ها (ویروس سرماخوردگی) مثال خوبی از تغییرات آنتی ژنتیک هستند. بیش از 160 سرو تایپ مختلف از این ویروس در جمعیت‌های انسانی وجود دارد که هر یک با آنتی بادی خنثی کننده خاصی که در طی عفونت تولید می‌گردد، مشخص می‌شوند. بطور کلی تا زمانیکه شخص در معرض همه سر و تایپ‌ها قرار نگیرد، مصونیت کامل نسبت به عفونت رینو ویروس‌ها پیدا نمی‌کند.

ویروس آنفلوآنزا و رینوویروس ها به آلوده ساختن میزبان‌های غیر مصون وابسته بوده و برای بقاء خود باید به سرعت از یک میزبان به میزبان دیگر منتقل شوند، اما ویروس‌های دیگر ممکن است، ساختمان آنتی ژنتیک خود را در طی عفونت تغییر دهند. این امر باعث می‌شود هنگامیکه یک پاسخ ایمنی ایجاد می‌گردد، وارسته‌هایی از سوش اصلی ویروس پدیدار شده که توسط لنفوسیت‌های فعال شده موجود شناسایی نمی‌شوند.

یکی دیگر از راههای گریز از پاسخ‌های ایمنی، تداخل با پردازش آنتی ژن است. لنفوسیت‌های TCD_8^+ مجموعه‌ای از پپتیدهای کوچک ویروس و مولکولهای MHC کلاس یک عرضه شده در سطح سلولهای آلوده به ویروس را تشخیص می‌دهند. در بیماریهای عفونی ویروسی، اغلب عرضه مولکولهای MHC کلاس یک بر سطح سلولهای آلوده به ویروس کاهش می‌یابد که در چندین مورد نشان داده شده که این حالت بدلیل تداخل ویروس با مسیر پردازش آنتی ژن با مولکولهای MHC کلاس یک می‌باشد.

تکامل چنین شیوه‌هایی که به ویروس ها کمک می‌کنند تا از شناسایی شدن توسط سلولهای TCD_8^+ فرار کنند و به روشنی اهمیت این مکانیزم ویژه و موثر را در ایمنی ضد ویروس اثبات می‌کند.

سایتوکاین ها، در تنظیم مراحل پاسخ‌های ایمنی نقش بسیار موثری را ایفا می‌کنند، بویژه فعالیت‌های کنترلی متقاطع سایتوکاین‌های Th_1 , Th_2 که موجب پیشرفت پاسخ‌های ایمنی به سمت پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول یا پاسخ‌های

ایمنی به آنتی بادی می‌شود. ویروس‌های متعددی وجود دارند که دارای ژنهای همسان سایتوکاین‌ها یا گیرنده‌های سایتوکاینی در انسان می‌باشند که از آنها برای ایجاد اختلال در شبکه طبیعی سایتوکاینی و یا برهم زدن گسیختن آن استفاده می‌کنند.

سایتوکاین‌های دیگر نظیر $\text{TNF-}\alpha$ با داشتن توانایی از بین بردن سلولهای آلوده دارای فعالیت ضد ویروس مستقیم می‌باشند. در حالیکه اینترفرون‌ها سبب ایجاد حالتی از مقاومت به عفونت ویروسی در سلولهای غیر آلوده می‌گردند. در این باره ویروس اپشتاین بار و بعضی از ویروس‌های وابسته به آن، دارای ژن همسان 1L-10 انسانی بنام BCRF1 می‌باشند. پیش بینی می‌شود که ژن مزبور در 84 درصد توالی خود مشابه ژن 1L-10 انسان بوده و پروتئین ویروسی، بسیاری از اثرات نسخه انسانی خود را تقلید می‌کند. اینترولین 10- انسان از سلولهای Th_2 ترشح و نقش اصلی آن سرکوب لنفوسیت‌های Th_1 است. لذا این روند سبب کاهش سنتز اینترفرون گاما شده و در عین حال موجب تحریک تکثیر و تزاید لنفوسیت‌های B نیز می‌شود. اینترلوکین 10- ویروس احتمالاً به گریز EBV از اثرات ضد ویروسی اینترفرون گاما کمک کرده و در همین حال، لنفوسیت‌های B بیشتری نیز بعنوان سلولهای میزبان بالقوه برای عفونت قرار خواهند گرفت. اهمیت فرآیندهای التهاب در پاکسازی عفونت‌های ویروسی از طریق شناخت شیوه‌های تکامل یافته ویروس‌ها در مهار اثرات سایتوکاین‌ها آشکار شده است.

ویروس واکسینا، یک پاکس ویروس است که دو مکانیزم مستقل برای متوقف کردن فعالیت‌های 1L-1 دارد.

مکانیزم اول، شامل تولید نوعی مولکول محلول ویروسی، همسان گیرنده β 1L-1 بنام B15R می‌باشد. این پروتئین 25% بارسپتور تایپ یک اینترکولین 1- انسان، و 33% بارسپتور تایپ دو آن مشابهت دارد. B15R به مقدار زیاد از سلولهای آلوده شده آزاد می‌شود و دارای خاصیت خنثی کنندگی اختصاصی برای هر نوع β 1L-1 می‌باشد. این پروتئین اثرات التهابی پیروژنیکی توسط 1L-1 را کاهش می‌دهد و احتمال دارد جهت بقای ویروس مهم باشد. مکانیزم دوم، در اثر فعالیت پروتئین‌های دیگر ویروس بنام B13R صورت می‌گیرد. این پروتئین فعالیت داخل سلولی دارد و باعث مهار فعالیت آنزیم تبدیل کننده β 1L-1 (ICE) می‌شود. ICE در بیوسنتز β 1L-1 اهمیت دارد. این آنزیم در برانگیختن آپوپتوزیس نیز مهم بوده و تصور می‌شود که مهار آپوپتوزیس مهمترین عمل B13R ویروس واکسینا می‌باشد.

پروتئین EIA آدنو ویروس ها (Ad) نسخه برداری ژن 6L-1 را مهار می‌کنند و با آبشارهای پیام دهنده داخل سلولی که به واسطه اتصال 6L-1 به گیرنده سلول آغاز می‌شود تداخل می‌کند آدنو ویروس ها همچنین با فعالیت‌های سایتولیتیکی TNF نیز تداخل می‌کنند. این فعالیت مربوط به ناحیه E3 از ژنوم ویروس می‌باشد زیرا سلولهای آلوده شده با نوع وحشی آدنو ویروس به خاصیت

لیز کنندگی TNF مقاوم هستند در حالیکه سلولهای آلوده به آدنو ویروس موتاسیون یافته، فاقد E3 به لیز شدن حساس می گردند.

اینترفرون های آلفا، بتا، گاما، ابتدا به علت خاصیت مهار کنندگی روی همانند سازی ویروس ها کشف شدند. اینترفرون ها از سلول های آلوده به ویروس ها آزاد شده که این روند نیز به دنبال حضور RNA دو رشته ای در سلول صورت می گردد. اینترفرون ها به صورت پاراکرین بر روی سلول های آلوده نشده مجاور اثر کرده و عملکرد آنها آماده کردن سلول ها برای کاهش سنتز پروتئین است، زیرا آنها نیز متعاقبا آلوده خواهند شد. اینترفرون آلفا و بتا را، تایپ یک می نامند و توسط اکثر سلول ها در پاسخ به ویروس تولید می شوند. اینترفرون گاما، را تایپ دو می نامند و بوسیله لنفوسیت های Th_1 و به مقدار کمتر توسط سلول های NK ، TCD_8^+ تولید می شود.

اتصال اینترفرون به گیرنده اش به فعال شدن مسیرهای پیام دهنده سلول منجر شده و بروز حداقل 20 ژن با فعالیت های مختلف ضد ویروسی و اثرات تعدیل کنندگی پاسخ ایمنی را القا می نماید. ویروس ها علاوه بر مکانیزم های درون سلولی که در این کتاب قابل بحث نمی باشد، هومولوگهایی از گیرنده های سایتوکاین انسانی را تولید می کنند که معمولا از سلول های آلوده شده ترشح می شوند. پاکس ویروس ها، تنها گروهی از ویروس ها هستند که گیرنده های محلولی برای سایتوکاین ها بارز می سازند. این گونه گیرنده ها در واکسینا شامل دو گیرنده محلول برای اینترفرون ها نظیر B8R که به اینترفرون گاما انسانی و

B18R که به ایتترفرون آلفا و بتا اتصال می‌یابد، می‌باشد. لذا ویروس‌ها با تولید این نوع گیرنده به مهار عمل ایتترفرون‌ها پرداخته و از اثرات دفاعی آنها فرار می‌کنند.

آسیب شناسی عفونت‌های ویروسی:

ویروس‌های مختلف می‌توانند اثرات گوناگونی بر روی سلول‌های میزبان داشته باشند و این اثرات می‌تواند منجر به بروز علائم بیماری شونده بسیاری از ویروس‌ها لیتیک می‌باشند، یعنی بعد از اینکه در داخل سلول میزبان همانند سازی نمودند، در هنگام خروج از سلول موجب پاره شدن آن می‌شوند، بطور مثال، ویروس آبله مرغان (واریسلا) و ویروس تب خال (هرپس سیمپلکس) سلول‌های اپی تلیال جلدی آلوده شده را لیز می‌کنند. صدمات وارده به بافت، همراه با لیز سلول میزبان اغلب منجر به نوعی پاسخ التهابی موضعی شده که به عنوان رویدادی مهم و کلیدی برای شروع پاسخ‌های ایمنی در نظر گرفته می‌شود. همچنین پاسخ التهابی مزبور، مسئول بسیاری از علائم وابسته به عفونت‌های ویروسی می‌باشد. ویروس‌های دیگر نظیر ویروس سرخک و ویروس عامل ایدز (HIV) سبب ادغام سلول‌های آلوده به یکدیگر می‌شوند. موارد اخیر موجب به هم پیوستن چندین سلول با یکدیگر شده که این امر سبب ایجاد سلول‌هایی بزرگ و چند هسته‌ای بنام سین سشیا می‌شود. بعضی از ویروس‌های دیگر نظیر ویروس پاپیلوما ویروس اپشتاین بار، قادرند سلول‌های آلوده را به سلول‌های توموری تبدیل

کنند. ویروس پاپیلوما با تومورهای اپی تلیالی و ویروس اپشتاین بار با کاریسنوم نازوفارنژیال مرتبط می‌باشند.

ویروس آنفلوآنزا:

سریع بودن همانند سازی ویروس منجر به دوره کمونی کوتاه در حدود 1 تا 4 روز از زمان در معرض قرار گرفتن تا بروز علائم می‌شود که عمدتاً به مقدار اولیه ویروس وارد شده به بدن و ایمنی میزبان بستگی دارد. حضور اینترفرون‌ها یک روز پس از انتشار ویروس یکی از اولین پاسخهای ایمنولوژیکی به عفونت‌های ویروسی است، بر عکس آنتی بادیهای اختصاصی و لنفوسیت‌های TCD_8^+ را نمی‌توان قبل از روزهای 7 تا 14 شناسایی نمود. سلولهای TCD_8^+ نقش حیاتی در حذف عفونت دارند، در حالیکه آنتی بادیها از بروز مجدد هر نوع عفونت با همان زیر گونه ویروس جلوگیری می‌کنند. در واقع شناخت پردازش آنتی ژن از مسیر مولکول‌های MHC کلاس یک از مطالعات انجام شده بر روی سلولهای TCD_8^+ اختصاصی نوکلئو پروتئین آنفلوآنزا بدست آمده است. ویروس آنفلوآنزا محاری تنفسی را تخریب کرده که منجر به کاهش مقاومت میزبان نسبت به عفونت باکتریال ثانویه می‌شود. پنومونی برونش به علت استافیلوکوک آرئوس، استرپتوکوک پنومونیا یا هموفیلوس آنفلوآنزا علت مرگ در بیماریه‌های بوجود آمده توسط ویروس آنفلوآنزا محسوب می‌شود. فرآیندی که ویروس‌های آنفلوآنزا با آن می‌توانند از شناسایی شدن توسط سیستم ایمنی بگریزند، تجمع تدریجی موتاسیون‌های خود بخودی است که در آنتی ژنهای اصلی ویروس روی می‌دهد

(تغییر تدریجی آنتی ژن). این امر ویروس را قادر می‌سازد که باعث اپیدمی در جمعیت‌های نسبتاً مستعد شود.

ویروس اپشتاین بار (E.B.V):

ویروس اپشتاین بار، از جمله ویروس‌های تومورزا است که عامل بیماری منونوکلئوز عفونی (تب غده ایی) می‌باشد. اما با بدخیمی‌های متعددی نظیر لنفوم بورکیت، سرطان ناز و فارنژیال و بیماری هوچکین نیز مرتبط می‌باشد. E.B.V یک گاما هریس ویروس با تمایل به لنفوسیت‌های B و سلولهای اپی تلیال حلقی دهانی (اوروفارنکس) است.

این ویروس به داشتن خصوصیات دگرگون کنندگی سلولهای B مشهور است. در آزمایشگاه سلولهای B آلوده شده با EBV به رده سلولهای B نامیرا تبدیل می‌شوند و در بدن، این ویروس در ایجاد چندین بدخیمی سلول B دخالت دارد. این ویروس از طریق اتصال، گلیکوپروتئین پوشش ویروس (gp340) به CD21 سطح سلول B وارد لنفوسیت B می‌شود.

در اکثر موارد، عفونت اولیه در بچه ها بدون علامت بوده ولی عفونت تا دوره بلوغ باقی مانده و می‌تواند منجر به منونوکلئوز عفونی شود. عفونت با لنفوسیت‌های $TCD8^+$ که سلولهای آلوده را می‌کشند، کنترل می‌شود. ولی بخشی از سلولهای B آلوده در امان مانده و EBV از حالت همانند سازی عفونت به مرحله نهفته (بدون همانند سازی) وارد می‌شود که در این مرحله ژنهای بارز شده کاملاً با مرحله قبل متفاوت است. لنفوسیت B که آلودگی آن به صورت

نهفته در آمده از شناسایی شدن توسط سلولهای TCD_8^+ فرار می‌کنند. بنابراین مرحله ناقل بودن طولانی است.

سیستم ایمنی میزبان نقش مهمی در کنترل عفونت اولیه و مرحله ناقل بودن ایفا می‌کند. اهمیت ایمنی هومورال علیه EBV کمتر شناخته شده است. آنتی بادیهای منوکلئونال علیه پروتئین اصلی پوشش یعنی gp340 تولید می‌شوند و قادر به خنثی سازی خاصیت عفونت زایی ویروس می‌باشند، اگر در طی عفونت اولیه آنتی بادیهای خنثی کننده تولید شوند، آنها ممکن است در ممانعت از عفونت بعدی از دیگر ناقلین اهمیت پیدا کنند، اگر چه نقش آنها در کنترل عفونت بوجود آمده هنوز جای بحث دارد.

بر خلاف آنتی بادی، ایمنی سلولی نقش حیاتی در کنترل عفونت دارد. در واقع این ویروس در کنار ویروس آتفلوآنزا به عنوان یک مدل مناسب برای مطالعه ایمنی سلولی در انسان به شمار می‌آید. در آزمایشگاه، سلولهای تک هسته‌ای خون محیطی که حاوی لنفوسیت ها می‌باشند با سلولهای اتولوگ لنفوبلاستوئید B تغییر شکل یافته با EBV , 1L-2 کشت داده می‌شوند. سلولهای B آلوده به EBV، تکثیر کلونهای از سلولهای خاطره TCD_8^+ را که برای آنتی ژنهای EBV نهفته گیرنده اختصاصی دارند، تحریک می‌کنند. اهمیت سلولهای TCD_8^+ در کنترل عفونت را می‌توان به روشنی با استفاده از روش تولید سلولهای نامیرا از سلولهای خون انسان بیان نمود. در سلولهای B که عفونت در آنها به صورت نهفته در آمده، هشت پروتئین بیان می‌شود که شامل آنتی ژنهای هسته‌ای ویروس

(EBNA -1, EBNA- 2, 3A, 3B , 3C , LP) و پروتئین‌های غشایی نهفته
LMP2 , LMP1 است. با تحریک سلولهای TCD_8^+ خاطره، جمعیتی از
سلولهای T سایتوتوکسیک را می‌توان غربال نمود که قادرند آنتی ژنهای فوق
الذکر را شناسایی کنند.

فصل شانزدهم:

ایمنی علیه ویروس ها:

سئالات:

- 1- چند شیوه گریز ویروس ها از پاسخ ایمنی را نام ببرید؟
- 2- ویروس ها چگونه با مداخله در تعادل Th_1 و Th_2 از پاسخ ایمنی فرار می کنند؟
- 3- ویروس های چگونه با خنثی سازی عمل $1L-1$ از سیستم دفاعی میزبان فرار می کنند؟
- 4- پروتئین ICE چه نقشی در گریز ویروس از سیستم دفاعی دارد.
- 5- دو نمونه از گیرنده هایی اینترون که توسط ویروس واکسینا ساخته می شود را نام ببرید.
- 6- نقش ایمنی سلولی در نابودی عفونت اپشتاین بار ویروس را شرح دهید.