

# ارتباط بیماری های اتوایمیون کبدی با ویروس EBV

## فهرست

۱.....	مقدمه
۲.....	جنبه های عمومی اتوایمیونی
۲.....	مکانیسم های عوامل عفونی برای القاء اتوایمیونی
۵.....	ایجاد تحمل در برابر اتوایمیونی (عملی بر خلاف تحریک)
۵.....	TCR، Avidity و Affinity سلول های T در اتوایمیونی
۵.....	اتوایمیون هیپاتیت
۶.....	نحوه بهره برداری EBV از سیستم های ایمنی
۷.....	نقش سیگنال های LMP1 و LMP2
۸.....	عفونت اولیه سلول های B
۹.....	پایداری ویروس در سلول های خاطره
۱۰.....	EBV محرک اتوایمیونی
۱۱.....	مراحل اتوایمیونی
۱۲.....	سناریو پیشنهادی برای گسترش بیماری های اتوایمیون مزمن
۱۵.....	گزارشاتی از وجود EBV در هیپاتیت اتوایمیون
۱۷.....	EBV و عدم تنظیم ایمنی در بیماری های اتوایمیون کبدی
۱۸.....	درمان
۱۸.....	نکات مهم
۱۹.....	منابع

## مقدمه

چندین ویروس محرک اتوایمیونی و بیماری های معروف اتوایمیونی هستند؛ از جمله اینها، EBV (که عامل مونونوکلئوز عفونی است)، که القاءگر چندین بیماری اتوایمیون است. این ویروس لوپوس اریتماتوز سیستمیک<sup>۱</sup> (SLE)، مولتیپل اسکلروزیس<sup>۲</sup> (MS)، تیروئیدیت اتوایمیون<sup>۳</sup> (AT)، آرتریت روماتوئید<sup>۴</sup> (RA)، بیماری روده التهابی<sup>۵</sup> (IBD)، دیابت ملیتوز وابسته به انسولین<sup>۶</sup> (IDDM)، سندرم شوگرن<sup>۷</sup> (SJS)، اسکلروز سیستمی<sup>۸</sup> (SSC)، میاستنی گراویس و بیماری های اتوایمیون کبدی (AiLD) را ایجاد می کند. در واقع، تعداد خیلی کمی از بیماری های اتوایمیون است که در آن ویروس EBV دخیل نبوده است. AiLD شامل گروه

<sup>1</sup> Systemic lupus erythematosus

<sup>2</sup> Multiple Sclerosis

<sup>3</sup> Autoimmune thyroiditis

<sup>4</sup> Rheumatoid arthritis

<sup>5</sup> Inflammatory bowel disease

<sup>6</sup> Insulin-dependent diabetes mellitus

<sup>7</sup> Sjogren syndrome

<sup>8</sup> Systemic sclerosis

ناهمگنی از اختلالات است که در هپاتوسیت‌ها به عنوان عامل هپاتیت اتوایمیون و در سلول‌های مجاری صفراوی، به عنوان PBC و PSC دخالت دارند.

### جنبه های عمومی اتوایمیونی

محققان انواع زیادی از بیماری‌های اتوایمیون را تشخیص داده اند که مرتبط با ژن‌ها، فاکتورهای اپی ژنتیک و چندین عامل محیطی است. بیشتر از ۱۰۰ نوع بیماری اتوایمیون تا به حال گزارش شده است. اتوایمیون منفرد بسیار نادر است ولی با این حال، شیوع بیماری‌های اتوایمیون بسیار بالا است؛ بطوری که ۵ تا ۲۰٪ جمعیت آمریکای شمالی حداقل یک نوع بیماری اتوایمیون دارند (۱).

عوامل مختلفی در بروز بیماری اتوایمیون دخالت دارند که از جمله آنها عوامل محیطی، ژنتیکی و ایمونولوژیکی است. محدوده این عوامل شامل تفاوت‌های یک بیماری نسبت به بیماری دیگر است. میزان تطابق برابر ۵۰٪ بین ژنتیک و محیط، از ارتباط تنگاتنگ این دو عامل خبر می دهد. حساسیت نقش مهمی در بیماری‌های اتوایمیون دارد ولی فاکتورهای محیطی هم برای ایجاد بیماری‌های اتوایمیون لازم است (۲). مطالعات اپیدمیولوژیکی روی جمعیت‌ها با زمینه قومیتی یا ژنتیکی مشابه که در شرایط مختلف قرار گرفته یا به مکان‌های مختلف مهاجرت کرده اند، نشان می دهد که میزان شیوع بیماری اتوایمیون در شرایط مختلف، متفاوت می باشد. گسترش بیماری اتوایمیون، نتیجه اثر این فاکتورها توسط مکانیسم‌های مختلفی مثل تنظیم نادرست لنفوسیت‌های T، فعالیت غیراختصاصی سیستم ایمنی، رهایی آنتی‌ژن‌های مخفی، ساختارهای تغییر یافته یا بروز اتوانتی‌ژن‌ها، اثرات ضد آپوپتوزی روی سلول‌های خود واکنش گر، تقلید مولکولی و واکنش های متقاطع ایمونولوژیکی است. در سال‌های اخیر، مطالعات ژنتیکی معروف به GWASs<sup>9</sup>، چندین ژن که در اختلالات اتوایمیونی دخالت دارند، را نشان داد. اگر چه GWASs نشان داده است که ژنتیک در بیماری‌های اتوایمیون نقش اساسی دارد ولی بروز عفونت نیز در از بین بردن تحمل ایمنی مشارکت دارد و در توسعه بیماری اتوایمیون مهم می باشد. در واقع، بعضی از ژن‌ها که حساسیت اتوایمیونی را ایجاد می کنند می توانند در نفوذ عامل عفونی و بروز عفونت راجعه با ویروس‌ها یا میکروب‌های در بر گیرنده القای اتوایمیونی، موثر باشند. مطالعات اپیدمیولوژیکی به ما کمک کرده است که عوامل محیطی غیرعفونی و عفونی موثر در اتوایمیونی (مثل زنبوبوتیک ها، ترکیبات شیمیایی، پرتوها، واکسن ها) را تشخیص دهیم. نکته مهم GWAS، چندین ژنی هستند که برای القاء اتوایمیونی لازم می باشند. مطالعات اپیدمیولوژیکی، کلینیکی و بررسی های آزمایشگاهی نیز نشان داده اند که اغلب چندین محرک عفونی لازم است تا فرایند مرتبط با سیستم ایمنی را القاء کرده و منجر به اتوایمیونی شوند. هنوز اطلاعات کمی در رابطه با اثرات دیگر این عوامل و تداخلات آنها با ژن‌های حساس وجود دارد. برطبق بررسی‌های کلینیکی، عوامل عفونی - که اتوایمیونی را القاء می کنند- مسئول حذف پدیده اتوایمیونی نیز هستند. برخلاف نظریه

<sup>9</sup> Genomewide association studies

پیچیدگی بیماری های اتوایمیون، که در آن فرایندهای چند فاکتوری ژنتیک، عفونت و عوامل محیطی، در این امر با هم همکاری دارند، ولی یک تک ویروس نیز می تواند دارای خصوصیات باشد که اتوایمنی را القاء بکند. ویروس EBV مهمترین کاندید این خصوصیات است (۱).

برای شناسایی ویروسی که اتوایمنی را القاء می کند، لازم است که ویژگی های خاص بیماری اتوایمیون مربوطه توضیح داده شود؛ برای مثال، جهت همراه بودن ویروس با چنین بیماری های اتوایمیون باید بررسی هایی در طی دوره تحت کلینیکی چند ساله وجود داشته باشد و بعد از این که اندام هدف مورد آسیب قرار گرفت، باید بیماری مربوطه شناسایی گردد. اثرات القاء ویروسی اتوایمنی در AT، AiLD و IDDM مشاهده می گردد. بنابراین برای درک اتوایمنی القاء شده ویروسی باید بیماری های اتوایمیون شناخته شود. بیماری های اتوایمیون همراه با اتوآنتی بادی های مشترک بین تمام اندام ها و یا مربوط به یک اندام خاص هستند (۳).

نقش عفونت ها در ایجاد بیماری های اتوایمیون، انکارناپذیر است؛ در ادامه ۸ اصل مهم ارتباط اتوایمنی و عفونت آورده شده است:

- ۱) عفونت باعث بیماری اتوایمیون می شود.
  - ۲) عوامل عفونی مختلف می تواند محرک اتوایمنی باشد.
  - ۳) یک عفونت می تواند محرک یک شخص با اختلال تنظیم ایمنی برای بیان یک بیماری اتوایمیون شود.
  - ۴) عوامل عفونی تعیین کننده وجود آنتی بادی های خاص بیماری و تظاهرات کلینیکی است.
  - ۵) در اکثر موارد یک عفونت ساده سبب اتوایمیون نمی شود بلکه طیفی از عفونت ها در طول زندگی مسئول القاء اتوایمنی است.
  - ۶) عفونت در طی بچگی می تواند سبب بیماری اتوایمیون در بزرگسالی شود.
  - ۷) عفونت می تواند اشخاص را از چندین بیماری اتوایمیون حفظ کند.
  - ۸) عوامل عفونی مشابه می توانند یک بیماری اتوایمیون خاص را القاء و از بیماری اتوایمیون دیگر جلوگیری بکنند.
- حساسیت ژنتیکی می تواند توضیح بدهد که چرا فقط یک زیرگروه از اشخاص می توانند اتوایمنی را بعد از عفونت داشته باشند (۲).

## مکانیسم عوامل عفونی برای القای اتوایمنی

بعد از عفونت، اتوایمیونیتی می تواند با چندین مکانیسم مانند تقلید مولکولی، عمومیت اپی توپی، فعالیت ناظر، پایداری ویروسی و فعالیت پلی کلونال القاء شود (۴).

### تقلید مولکولی<sup>۱۰</sup>

تقلید مولکولی، بیشترین عامل اتوایمیون است. واکنش های متقاطع بین اپی توپ ها (مثل پروتئین، کربوهیدرات یا DNA) می باشد که توسط عامل بیماری زا و میزبان به اشتراک گذاشته می شود.

جهت بررسی وجود اتوایمنی باید این پارامترها را در نظر داشت:

- (۱) بیماری زا باید همراه با تهاجم بیماری اتوایمیون<sup>۱۱</sup> (AD) باشد.
- (۲) بیماری زایی بایستی یک پاسخ ایمنی را تحریک کرده که با آنتی ژن های میزبان واکنش می دهد.
- (۳) اپی توپ مقایسه ای (اتوانتی ژن) می تواند شامل بیماری مدل حیوانی باشد (ایمونیزاسیون فعال).
- (۴) لنفوسیت های T خود واکنش گر یا اتوانتی بادی ها می توانند شامل بیماری های مدل های حیوانی باشند (ایمونیزاسیون غیرفعال).

### عمومیت اپی توپی

طیف های گسترده ای از اپی توپ ها، شامل اختصاصیت اپی توپی برای یک دمین اپی توپ تا اپی توپ های مخصوص هر تحت بخش (کرپتیک) وجود دارد.

### فعالیت ناظر

فعالیت ناظر زمانی رخ می دهد که آسیب بافت القاء شده ویروسی، سبب رهایی آنتی ژن مدنظر می شود که لنفوسیت های خود واکنش گر T از قبل آماده شده را در حالت ناظر برهم می زند. سلول های T اختصاصی ویروس با شناسایی سلول های عفونت ویروسی و با رها کردن گرانول های سایتوتوکسیک و سایتوکاین ها، فعالیت ناظر را شروع می کنند. یک میکرو محیط التهابی با سایتوکاین هایی مثل TNF، لنفوتوکسین، نیتریک اکسید و ... ایجاد می شود که می تواند منجر به کشتن سلول های مجاور غیر عفونی و فعالیت ناظر پاسخ های اتوایمنی می شود.

<sup>10</sup> Molecular mimicry

<sup>11</sup> Autoimmune disease

### عفونت پایدار و فعالیت پلی کونال

عفونت پایدار ویروسی می تواند پاسخ ایمنی با ثباتی را ایجاد کند، سلول‌های B را تکثیر کرده و انواع تخصصی<sup>۱۲</sup> سلول‌ها را ایجاد نماید که همراه با کمپلکس ایمنی و در نهایت تخریب خود بافت است.

### طیف گسترده عفونت از بچگی تا اتوایمنی

در بعضی موارد، سیستم‌های پشتیبان اپیدمیولوژیکی برای حفاظت از بیماری‌ها تشکیل می شود ولی ثابت گردیده است که در جمعیت‌های با بهداشت کمتر، اتوایمیون‌هایی مثل EBV شیوع کمتری دارد.

### ایجاد تحمل در برابر اتوایمنی (عملی بر خلاف تحریک)

لیگاندی که از ویروس وارد بافت می شود ممکن است به جای تحریک کنندگی، عمل تحمل<sup>۱۳</sup> را همراه داشته باشد و اگر قبلاً تحریکی شده باشد، در تحریک دوم احتمال اتوایمنی افزایش می یابد.

### TCR، Avidity و Affinity سلول های T در اتوایمنی

کارایی TCR برای کمپلکس پپتید خودی و MHC های مختلف می تواند نقش کلیدی در بیماری‌های اتوایمیون داشته باشد. در واقع، یک سطح آستانه برای ایجاد بیماری‌های اتوایمیون وجود دارد. اگر سلول‌های T گرایش بالا برای آنتی ژن‌های خودی داشته باشند، ادغام یک TCR جهت ایجاد بیماری‌های اتوایمیون کافی است. به علت اینکه اغلب سلول‌های T گرایش بالا برای آنتی‌ژن‌های خودی دارند لذا مطالعه روی افینیتی TCR برای آنتی‌ژن‌های خودی کم بوده است در حالی که شاید افینیتی عامل بزرگی برای بیماری‌های اتوایمیون باشد.

سلول‌های T خود واکنش گر نقش بزرگی در اتوایمنی دارند ولی ممکن است جمع عوامل مختلف سبب بیماری اتوایمیون شود مثل تعداد، Affinity، Avidity سلول‌های T خود واکنش گر و حضور سیگنال‌های التهابی ذاتی که برای فعال کردن و تمایز سلول‌های T به فیوتیپ بیماری‌زا لازم هستند. علی رغم نیاز به همه این عوامل، رخ دادن همه آنها در یک زمان و یک مکان برای ایجاد بیماری اتوایمیون لازم نیست (۲).

### اتوایمیون هیپاتیت

در طی این بیماری سطح IgG افزایش پیدا می کند که به سیروز و اختلال کبدی منجر می‌شود. مهم‌ترین مکانیزم آسیب کبدی، ADCC است. AIH بیشتر در زنان

<sup>12</sup> Monospecific

<sup>13</sup> Tolerance

مشاهده می شود. در نوع ۱ این بیماری اتوایمیون، هاپلوتایپ های HLA A1, B8, DR3، آلتایپ های DR4 و DR3 دخالت دارند. بیان آنتی ژن در سطح سلول های کبدی رخ می دهد. شناسایی آنتی ژن های خودی با سلول های T انجام می گیرد که در صورت نقص در آن، اتوایمیون هپاتیت رخ می دهد؛ این سلول ها عمدتاً علیه گیرنده آسیالوگلیکوپروتئین (ASGPR) عمل می کنند.

اتوایمیون هپاتیت دو نوع است:

نوع ۱: با آنتی نوکلئاز<sup>۱۴</sup> / یا ASMA<sup>۱۵</sup>.

نوع ۲: شیوع کم / دارای آنتی بادی های میکروزومال کلیه علیه GYP2D6.

حساسیت ژنتیکی به نوع ۱ همراه با هاپلوتایپ A1، B8، DR3 و با نقص Ts در بیماران می باشد.

HAV و EBV محرک نوع ۱ در اشخاص کم حساس بوده ولی فاکتورهای نامشخص دیگری نیز لازم هستند. در بحث AIH، مطالعات کلینیکی نسبت به مطالعات ایمنولوژیکی مرتبط تر بوده است (۵).

ویروس EBV عامل عفونت های حاد، مزمن و مخفی است که در نهایت منجر به ایجاد بیماری های اتوایمیونی مثل AIH می شود. لذا در این قسمت نحوه این تغییرات در سیستم ایمنی که منجر به حالت مخفی و اتوایمیون AIH می شود، مورد بررسی قرار می گیرد.

### نحوه بهره برداری EBV از سیستم های ایمنی

EBV عمدتاً سلول های B و گاهی سلول هایی مانند سلول های اپی تلیال را عفونی می کند. سلول های B می توانند چهار برنامه مختلف را برای استفاده از ژن ها به کار گیرند که این برنامه ها بسته به موقعیت های مختلف سلول های B عفونی قابل اجرا هستند. یکی از این برنامه ها، استفاده از سلول های B برای تولید ویروس عفونی است. دیگری، همراهی با عفونت های تاخیری است و معروف به برنامه رشد است که در این حالت، ویروس عفونی تولید نمی شود و پروتئین های دوره کمون بیان می شوند، برنامه ناقصی نیز وجود دارد که عملکرد آن محدود به تنظیم سه پروتئین دوره کمون است و برنامه کمون که در طی آن، هیچ ژن کمون بیان نمی شود.

ویروس از برنامه کمون برای مقاومت *in vivo* در یک مرحله خاموش از رونویسی درون سلول های B خاطره در مرحله استراحت - که در خون محیطی در گردش هستند - استفاده می کند. در این حالت در بالای ۹۵٪ از همه بالغین، ویروس

<sup>14</sup> Antibodies to nuclei

<sup>15</sup> Antibodies to substrates of smooth muscle

به طور خوش خیمی زندگی می کند. عفونت پایدار توسط تعداد ثابتی از سلول های B عفونی در خون (۵/۰ تا ۵۰ در هر میلیون) که بسته به هرشخصی، مختلف می باشد با پوست اندازی تدریجی ویروس عفونی داخل بزاق انجام می گیرد. ویروس به طور پیوسته در سیستم ایمنی ظاهر می شود و دارای سطوح پایداری از لنفوسیت های T سایتوتوکسیک (CTL) و آنتی بادی های سرمی برای پروتئین های مرحله لیتیک و کمون و همراه با عفونت پایدار است.

چگونه ویروس بدون فعال کردن سلول های B تولید می شود و پایداری عفونت را در سلول های B مرحله استراحت، مدیریت می کند و چرا به طور اختصاصی در سلول های B خاطره فعالیت دارند؟

در جواب این سؤال می توان گفت که EBV از برنامه رشد برای فعال کردن سلول های B استفاده می کند به طوری که می تواند سلول های B را به سلول های خاطره در مرحله استراحت تبدیل کند. فرض بر این است که ویروس، این را از طریق بیان برنامه ناقص انجام می دهد که می تواند سیگنال های جایگزین ضروری را برای تبدیل سلول های B به خاطره تولید می کنند و از مسیر عادی فعال شدن سلول های B با آنتی ژن، به بخش خاطره وارد شوند (۶).

### سیگنال های LMP1 و LMP2

ویروس EBV با EBNA1<sup>۱۶</sup> علیه AIH اتوآنتی بادی تولید می کند. مبتلایان به لوپوس به اتوایمیون EBV مستعدتر هستند که به علت پاسخ سلول های T به ویروس است (۲).

سه پروتئین ویروسی در برنامه ناقص بیان می شوند. از این پروتئین ها EBNA1، تکثیر ژنوم ویروسی را در طول تقسیم سلولی تضمین می کند. LMP1<sup>۱۷</sup> و LMP2 پروتئین های کلیدی هستند و مولکول هایی هستند که امکان فعالیت ویروس را در محیط جدید فراهم می کنند، زمین های خارج سلولی قابل توجهی ندارند و هر دو به عنوان گیرنده های وابسته به لیگاند، به طور پیوسته کار می کنند. نکته مهم، آن است که آنها قابلیت سیگنال رسانی - که ضروری برای احیاء B بلاست فعال به سلول های B خاطره است، را دارند.

معمولاً نسبتی از سلول های B که با آنتی ژن مواجه می شوند، فعال شده و به فولیکول گره لنفاوی (که در آن مراکز زایا قرار دارند) مهاجرت می کنند. در آن جا، آن ها تکثیر کرده و هایپرمتاسیون سوماتیک انجام داده و در ادامه به عنوان سلول های دارای جهش در ژن های ایمنوگلوبولینی شان، آنتی بادی های خیلی کارایی را تولید می کنند. بقیه سلول ها با آپوپتوز از بین می روند. سیگنال های BCR و سلول های Th برای بقاء در این بخش رقابتی ضروری هستند. ویروس ها از این فرایند برای بیان LMP1 و LMP2A استفاده می کنند.

<sup>16</sup> EBV nuclear antigen 1

<sup>17</sup> Latent Membrane protein 1

LMP1 با مجموعه‌ای از مولکول‌ها به نام فاکتورهای همراه گیرنده فاکتور نکروز تومور (TRAFs) تداخل می‌کند. این مولکول‌ها به عنوان واسطه‌ای در سیگنال‌رسانی به وسیله اعضای خانواده TNFR (از گیرنده های سلولی) عمل می‌کنند. این‌ها رسپتورهایی را در بر می‌گیرند که هر دو سیگنال بقاء و مرگ را هدایت می‌کنند. CD40، مهمترین گیرنده سلول‌های B مراکز زایا (که با CD154 روی سلول‌های Th ادغام می‌شوند) است که می‌تواند سیگنال بقاء را هدایت کند. LMP1 همولوگ عملکردی CD40 است. به طور تجربی نشان داده شده است که بخش‌های سیگنال‌رسانی قابل‌تغییر هستند. نتیجه شبکه پیام‌رسانی CD40 و LMP1، رهایی سلول‌های B از آپتوز و هدایت تکثیر آنها است. LMP1 و CD40 با مجموعه مشابهی از مولکول‌ها تداخل کامل ندارند که نشان می‌دهد مسیرهای سیگنال‌رسانی می‌توانند در بعضی جهات متمایز باشند.

هر دو گیرنده حاوی بخش‌های فعال سازی بر پایه تیروزین ایمنورسپتور (ITAMs) است و با Lyn در اعضای خانواده Src (از تیروزین کینازها) همراهی دارند. BCR می‌تواند سطوح سیگنال‌رسانی مختلفی را القاء کند. ادغام با آنتی‌ژن‌های اختصاصی منجر به فعال شدن آبشار سیگنال‌رسانی القاء‌گر رشد شامل مسیر ras نیز می‌شود. در غیاب آنتی‌ژن، BCR پیام عدم تکثیر را ارسال می‌کند که برای بقاء سلول‌های B ضروری است. این سیگنالی است که LMP2A از آن تقلید می‌کند زیرا LMP2A عامل رشد سلول‌های B نیست. البته در موشی که ترانس ژن LMP2A بود، ویژگی مربوطه، سلول B بدون ایمنوگلوبولین سطحی را از مرگ نجات می‌دهد. لذا LMP2A می‌تواند جایگزین سیگنال بقاء شود که در حالت عادی این سیگنال توسط BCR سالم تولید می‌شود.

### عفونت اولیه سلول‌های B

EBV به طور کلی رفتارهای متناقضی دارد. از یک طرف، لنفوسیت B در مرحله استراحت را عفونی می‌کند و فعال سازی و تکثیر آن سلول‌ها را انجام می‌دهد، از طرف دیگر، ویروس می‌تواند در سلول‌های B خاطره در مرحله استراحت به صورت خاموش ساکن شود.

این دو رفتار مرتبط با موقعیت سلول‌های عفونی است. سیستم لنفوئیدی نازوفارنژیال که لوزه‌ها را در برمی‌گیرد، مکانی است که ویروس فعال می‌باشد و گردش محیطی، مکان خفته ویروس است. فعال شدن سلول‌های B معمولاً احتیاج به سیگنال‌هایی از سلول‌های Th، سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن و سایتوکاین‌های تنظیمی دارد. EBV این فرایند را از طریق بیان هماهنگ ۹ پروتئین دوره کمون-که فاکتورهای رونویسی حرفه‌ای EBNA2 هستند- تقلید می‌کند. عفونت زیاد سلول‌های B در مرحله استراحت، منجر به ایجاد لنفوبلاست‌های فعال شده می‌شوند.

می‌توان گفت که سلول‌های B بلاست عفونی با EBV داخل فولیکول‌ها می‌شوند، آن‌ها متمایز شده و به سلول‌های خاطره تبدیل می‌شوند. گاهی فقط برنامه ناقص عمل می‌کند که احتمالاً به علت سیگنال‌های ناشی از فولیکول‌ها



است. برای تبدیل به سلول‌های خاطره باید EBNA2 خاموش شود زیرا بیان آن، تمایز را بلوکه می‌کند. این بلوکه کردن از طریق مسیر سیگنال رسانی NOTCH انجام می‌گیرد.

خاموش کردن EBNA2، امکان تطابق فنوتیپ سلول B مرکز زایا و تبدیل آن به برنامه ناقص را فراهم می‌سازد. به طوری که، ویروس، لنفوسیت B خاطره را تولید می‌کند. در این حالت ویروس بیان کمی داشته یا حتی تحت گسترش خارج فولیکولی و تمایز می‌شود.

### پایداری ویروس در سلول خاطره

ویروس در حالت کمون غیربیماری‌زا بوده و به صورت خوش‌خیم باقی می‌ماند. در این حالت، ویروس از سیستم ایمنی مخفی شده و قابل حذف نیست، برخورد مداوم ویروس و طولانی مدت ویروس در این حالت، می‌تواند بیماری اتوایمیون هپاتیت را زمینه ساز گردد.

سلول‌های B خاطره بلندمدت نیاز به سیگنال‌های بقاء از طریق BCR عملکردی دارند. در این حالت، خود آنتی‌ژن اختصاصی لازم نیست و شکل تعادلی بین ویروس و سلول‌های B وجود دارد. تعداد سلول‌های عفونی با عفونت مجدد زیاد شده و سلول‌های خاطره نیز در ادامه افزایش می‌یابند.

گاهی سلول‌های خاطره از چرخه طبیعی سلول خارج می‌شوند که در این صورت، CTLها آنها را از بین می‌برند. با افزایش زمان ابتلا، خاطره CTL به علت در معرض زیاد این عوامل بودن، پر شده، به طوری که در انواع مزمن، جواب گسترده‌ای را از CTL شاهد هستیم و التهاب گسترده‌ای را می‌بینیم که نشانه‌ای از حالت اتوایمنی می‌توان در نظر گرفت.

در جریان عفونت با EBV، بیان برنامه ناقص همراه با وقوع سرطان می‌باشد که جهش‌های مربوطه باعث تولید انواع آنتی‌بادی می‌شود و فرصتی برای ایجاد بیماری اتوایمیون از جمله نوع AIH را فراهم می‌سازد.

در بین انواع ایمنوگلوبولین‌ها، IgD ناتوان از حفظ عفونت پایدار EBV است.

در غیاب Ag و عدم پاسخ کافی، سلول‌های Th اختصاصی آنتی ژن می‌توانند تبدیل به سلول‌های خاطره پایدار شوند.

سلول‌های T خاطره، به حالت آماده‌باش در بدن می‌مانند و طریقه‌ی مبارزه با ویروس را به نسل‌های بعدی انتقال می‌دهند. سلول‌های T خاطره زیر مجموعه‌ای از سلول‌های T دارای آنتی ژن خاص می‌باشند که به صورت طولانی مدت پس از اینکه ابتلا رفع شد، باقی می‌مانند. آنها در صورت برخورد دوباره با آنتی ژن شناسایی کننده‌ی خود به سرعت به تعداد زیادی از سلول‌های T موثر تبدیل می‌گردند. بنابر این برای سیستم ایمنی یک حافظه نسبت به ابتلاهای پیشین فراهم می‌کند. سلول‌های T خاطره شامل دو نوع سلول می‌شوند: سلول‌های T

خاطره‌ی مرکزی (TCM cells) و سلول‌های T خاطره‌ی موثر (TEM cells). سلول‌های خاطره می‌توانند به هر دو صورت CD4+ یا CD8+ باشند. آن‌ها به طور معمول پروتئین سطح سلولی CD45RO را ترشح می‌کنند. برای تبدیل شدن به سلول‌های خاطره، سلول به یک BCR سالم نیاز دارد. LMP2A می‌تواند به عنوان رسپتور، جایگزین شود ولی در صورتی که سلول T به این اتصال کمک نکند، برای جایگزینی احتیاج به LMP1 است. جهت فعالیت این گزینه‌ها، ارسال سیگنال CD40/TNFR از طریق سیستم EBV لازم است. سلول‌های T برای حفظ بلند مدت سلول‌های خاطره لازم هستند.

۹ پروتئین مخفی<sup>۱۸</sup> در EBV وجود دارد که ۶ عدد از آن‌ها پروتئین هسته‌ای به نام EBNA بوده و ۳ عدد از آن‌ها پروتئین غشائی به نام LMP هستند.

EBNA1 مرتبط با ژنوم ویروسی است و همزمان با تکثیر ژنوم سلولی، امکان تکثیر را به ژن‌های ویروسی می‌دهد.

EBNA2 جلوی تبدیل B بلاست را به سلول بالغ می‌گیرد و بلوکه می‌کند، لذا از رشد فعال سلولی جلوگیری می‌کند (۶).

### EBV محرک اتوایمیونی

عفونت EBV عفونتی شایع است و ۹۸٪ مردم جهان به آن آلوده هستند. ژنوم آن شامل DNA دو رشته‌ای ۱۷۲ کیلو باری است. عفونت اولیه با EBV با تکثیر ویروس در اپی‌تلیال نازوفارنژیال و لنفوسیت‌های B ادامه می‌یابد و مرحله آخرین عفونت EBV در لنفوسیت‌های B است. ویروس EBV دارای چند ویژگی بوده که موجب می‌شود این ویروس را علت اصلی بیماری‌زایی در بیماری‌های اتوایمیون بدانیم. این خصوصیات شامل میزان شیوع بالا، حیات پایدار آن در میزبان، توانایی آن برای تغییر سیستم ایمنی میزبان و جلوگیری از آپوپتوز است که سبب پیشرفت علائم بیماری می‌شود.

از جمله خصوصیات جالب EBV، توانایی آن در عفونت، فعال کردن و در نهایت پایداری در لنفوسیت‌های B است. سیستم‌های *in vitro* لنفوسیت‌های B عفونی با EBV را که در مرحله استراحت هستند، نشان می‌دهد؛ این سلول‌ها بدون وابستگی به لنفوسیت‌های T، تکثیر می‌یابند. همچنین، مطالعات *in vivo* نشان داده است که لنفوسیت‌های B حامل EBV می‌توانند تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال را علیه اتوآنتی‌ژن‌های خاص اندام‌های مختلف، القاء بکنند. اغلب لنفوسیت‌های B عفونی در حال تکثیر، مورد هدف لنفوسیت‌های  $T_{CD8}^{+}$  خاص ویروس قرار می‌گیرند و از جریان خون خارج می‌شوند، البته لنفوسیت‌های B خاطره می‌توانند به طور پایدار در طول زندگی فرد مبتلا باقی بمانند.

<sup>18</sup> Latent

بیشتر مطالعات مربوط به EBV (محرک بیماری‌های اتوایمیون) بر پایه یافته‌هایی است که نشان می‌دهد تیترهای بالای از آنتی‌بادی‌های خاص EBV در بیماران نسبت به افراد کنترل وجود دارد. علاوه بر این، در لنفوسیت‌های خون محیطی نسبت بیشتری از سلول‌های عفونی EBV در مقابل بیماری‌زاهای دیگر یا کنترل‌های عادی وجود دارد. بیماری‌های با خطر بالای لنفوما مثل Sjs اولیه، RA و SLE را بیشتر مرتبط با ویروس EBV می‌دانند (۷).

نقص سلول‌های  $T_{CD8+}$  ویژگی اکثر بیماری‌های اتوایمیون مزمن است. در خون افراد سالم هم چنین حالتی وجود دارد که نشان دهنده اثر سیستم ایمنی است؛ اختلال در کنترل تنظیمات آن ناشی از عفونت EBV است که منجر به جمع شدن لنفوسیت‌های B خود واکنش گز عفونی با EBV در اندام هدف است که در آنجا، آن‌ها اتوآنتی‌بادی‌های بیماری‌زا تولید می‌کنند و همزمان منجر به ایجاد سیگنال‌های بقاء برای لنفوسیت‌های T خود واکنش گز (که در سایر بافت‌ها در صورت مواجهه با آپوپتوز القاء از فعال شدن در اندام‌های هدف، می‌میرند) می‌شوند.

اتوایمنی بدین صورت شکل می‌گیرد: (۱) نقص  $T_{CD8+}$ ، (۲) عفونت EBV اولیه، (۳) کاهش کنترل  $T_{CD8+}$  از EBV، (۴) EBV و آنتی‌بادی‌های Anti-EBV افزایش یافته، (۵) عفونت EBV در اندام هدف (کبد)، (۶) افزایش کلونال سلول‌های B خود واکنش گز عفونی شده با EBV، (۷) ترشح سلول‌های T خود واکنش گز به سمت اندام هدف (کبد) و (۸) توسعه فولیکول لنفوئیدی اکتوپیک در اندام هدف.

کمبود نور خورشید و ویتامین D در ارتفاعات بالاتر، توسعه بیماری‌های اتوایمیون را با بدتر کردن کمبود  $T_{CD8+}$  بیشتر می‌کند و بنابراین در کنترل EBV اختلال ایجاد می‌کند. با کنترل پارامترها، پیشگیری و درمان موفق بیماری‌های اتوایمیون مزمن ناشی از EBV امکان‌پذیر خواهد شد.

حساسیت توسعه بیماری‌های اتوایمیون مزمن بعد از عفونت با EBV از لحاظ ژنتیکی به نقص کمی  $T_{CD8+}$  سیتوتوکسیک وابسته است که در حالت نرمال، کنترل شدید عفونت EBV را انجام می‌دهند.

در طی عفونت اولیه، EBV از طریق عفونت‌های بزاقی لنفوسیت‌های B طی اتصال گلیکوپروتئین gp350 به گیرنده کمپلمان ۲ (معروف به CD21) که توسط سلول‌های B بالغ و سلول‌های دندریتیک فولیکولار بیان می‌شود، انتقال می‌یابد. EBV، سلول‌های B عفونی را از وضعیت استراحت به سمت B بلاست فعال هدایت می‌کند و سپس مسیرهای تمایز سلول‌های B را اعمال می‌کند بطوری که B بلاست در مراکز زایا<sup>۱۹</sup> متمایز شده و سلول‌های B عفونی خاطره که در مرحله استراحت قرار دارند، را در دوره نهفته ایجاد می‌کنند که از مراکز زایا خارج شده و در خون گردش می‌کنند. سلول‌های B عفونی خاطره به لوزه برگشته و در نهایت به پلاسماسل متمایز می‌شوند و چرخه لیتیک (تکثیر) را با تولید ویروس عفونی آغاز می‌کنند. در نهایت ویرونها آزاد، سلول‌های اپی-

<sup>19</sup> Germinal center

تلپال را عفونی کرده و ویروس در میزبان تکثیر پیدا می کند و پیوسته از بزاق لایه ریزی می کند تا به میزبان های جدید برسد. ویروس های جدید تشکیل شده نیز سلول های دیگر B منطقه را در میزبان مشابه عفونی می کنند.

سلول های B عفونی مخفی حافظه یا خاطره، به عنوان نشان های مولکولی سلول های B خاطره انتخاب شده آنتی ژنی کلاسیک هستند که هایپرمتواسیون سوماتیک و نوترکیبی کلاس -سوئیچ ژن های Ig- در آنها انجام شده است. در تمایز سلول های B نرمال، لنفوسیت های B منطقه به وسیله Ag از طریق گیرنده لنفوسیت B (BCR) فعال شده و لنفوسیت های T با گیرنده CD40 نیز کمک می کنند تا آنها طی واکنش مراکز زایا، تکثیر و پیشرفت بکنند. EBV دو پروتئین را بیان می کند: LMP1 و LMP2A. این پروتئین ها به ترتیب از BCR فعال شده با آنتی ژن و گیرنده CD40 فعال شده، تقلید می کنند و در لوزه LMP2A و LMP1 به ترتیب با سیگنال رسانی BCR و سیگنال رسانی CD40 همکاری می کنند. لنفوسیت های  $T_{CD8+}$  لنفوسیت های B عفونی تکثیر یافته و لیتیک را حذف می کنند. در کشورهای در حال توسعه، اغلب بچه ها در سه سال اول زندگی عفونی شده و در دهه اول زندگی، سرم آنها ۱۰۰٪ EBV مثبت می شود. عفونت اولیه بدون علامت است. در مقابل در کشورهای توسعه یافته، بیش از نصف بچه ها در انتهای اولین دهه زندگیشان برای EBV سرم منفی هستند و در طی تماس دهانی در بالغین یا نوجوانان عفونی می شوند. حدود ۵۰٪ عفونت اولیه به تاخیر افتاده، دارای علائم هستند و به صورت مونونوکلئوز عفونی حاد بروز می کنند.

## مراحل اتوایمیونی

### مرحله اول (نقص $T_{CD8+}$ ):

از سال ۱۹۸۰ تشخیص داده شده است که در بیماری اتوایمیون نسبت و تعداد سلول های  $T_{CD8+}$  در خون محیطی کاهش می یابد و نسبت CD4/CD8 افزایش می یابد. اگر چه بعضی مطالعات، هنوز نقص  $T_{CD8+}$  را در بیماران اتوایمیون نیافته اند و نقص فاکتورهای هورمونی را علت اصلی ذکر کرده اند ولی نقص  $T_{CD8+}$  ویژگی عمومی بیماران اتوایمیون مزمن می باشد. این در ابتدا به صورت کاهش در لنفوسیت های  $T_{CD8+}$  تفسیر شد که منجر به اختلال عمل در جلوگیری از پاسخ های اتوایمیون می شود، اما بعداً ذکر شد که  $T_{CD8+}$  ها در اندام هدف (کبد)، توقیف می شوند زیرا  $T_{CD8+}$  در مقایسه با  $T_{CD4+}$  به صورت انتخابی در اندام هدف به علت وجود EBV افزایش می یابد. لذا تعداد  $T_{CD8+}$  در خون نیز افزایش می یابد (نه کاهش). ولی نکته مهم در این است که نقص ژنتیکی  $T_{CD8+}$  منجر به کاهش پاسخ  $T_{CD8+}$  به EBV می شود و امکان تجمع سلول های B مبتلا به EBV در اندام هدف (کبد) را ممکن می سازد.

نسبت  $T_{CD4/CD8}$  در انسان به طور ژنتیکی کنترل می شود و تعدادی از ژن های کنترل کننده در کمپلکس HLA قرار گرفته اند.

نقص  $T_{CD8+}$  و افزایش نسبت CD4/CD8 که در بیماری های اتوایمیون وجود دارد، در خون سالم افرادی که یا این بیماران در ارتباط بوده اند، نیز دیده شده است که نشان می دهد اساساً ناهنجاری ها به صورت ژنتیکی تعیین می شوند و نه به

طور ثانویه در طی فرایند بیماری. قابل توجه است که زنان معمولاً دارای نسبت و تعداد پایینتری از  $T_{CD8+}$  ها هستند و تعداد  $T_{CD4+}$  و نسبت  $T_{CD4/TCD8}$  در زنان از مردان بیشتر است. این تمایز جنسی، واسطه گری هورمونی را نشان می دهد زیرا کمبود استروژن، نسبت و تعداد  $T_{CD8+}$  را افزایش داده و نسبت  $CD4/CD8$  را کاهش می دهد که ارتباط نسبتاً مستقیمی با میزان استروئیدپول سرمی دارد. تعداد کم  $T_{CD8+}$  در زنان در فراوانی نسبی بیماری های اتوایمیون آن ها نسبت به مردان دخالت دارد، زیرا تعداد  $T_{CD8+}$  با افزایش سن (به ویژه از بچگی به سمت سنین بالا) کاهش می یابد ولی همچنان نقص  $T_{CD8+}$  در هر سنی میزان ابتلا را بالاتر می برد.

در معرض نور آفتاب طبیعی قرار گرفتن یا درمان در اتاق آفتاب گیر، مقدار  $T_{CD8+}$  را افزایش می دهد و نسبت  $T_{CD4/CD8}$  را در خون محیطی کاهش می دهد؛ مکانیسم افزایش یافتن  $T_{CD8+}$  با نور آفتاب ناشناخته است، اما این اثر را تا حدودی می توان به واسطه گری ویتامین D نسبت داد زیرا:

(۱) سلول های  $T_{CD8+}$  فعال شده میان سلول های ایمنی، بالاترین غلظت گیرنده ویتامین D را دارند.

(۲) ویتامین D، تکثیر القاء یافته از میتوز را در سلول های  $T_{CD8+}$  افزایش می دهند و نشان داده شده است که این نسبت در سلول های تک هسته ای خون محیطی گاوی افزایش می یابد.

(۳) تجویز ویتامین D، تعداد سلول های  $T_{CD8+}$  را افزایش می دهند.

(۴) نقص ویتامین D همراه با نسبت کاهش یافته سلول های  $T_{CD8+}$  و افزایش نسبت  $CD4/CD8$  است. کمبود نور خورشید و ویتامین D، نقص ژنتیکی  $T_{CD8+}$  را شدیدتر کرده و جلوی کنترل عفونت را می گیرند؛ اثر حفاظتی ویتامین D علیه بیماری های اتوایمیون به واسطه افزایش تعداد  $T_{CD8+}$  جهت کنترل EBV است. میزان بالای عفونت EBV اولیه تاخیری در عرض های جغرافیایی بالاتر نیز تفاوت های ناشی از ارتفاع را توصیف می کند.

### مرحله ۲ (عفونت EBV اولیه):

عفونت اولیه عمدتاً با MS و SLE است. سن وقوع عفونت اولیه نیز مهم می باشد. در بچه های جهان سوم، بدون علامت است ولی هنگامی که وقوع عفونت تا بزرگسالی و دیرتر به تعویق می افتد عفونت مونوکلئوز رخ می دهد و تعداد لنفوسیت های B خاطره عفونی مبتلا تا نصف و شاید بیشتر از بخش لنفوسیت های B خاطره محیطی را شامل می شود؛ علت این امر مشخص نیست. یک دلیل احتمالی می تواند مقدار بالاتر تلقیح ویروسی کسب شده از طریق تماس دهانی باشد و از طرف دیگر توان پاسخ دهی سریع جمعیت  $T_{CD8+}$  در اشخاص سالم بین ۲ تا ۱۶ ساله، سه برابر کاهش می یابد. اینجا مشخص می شود که به چه علتی، هنگامی که در بچه ها نقص ژنتیکی  $T_{CD8+}$  رخ می دهد نمی توانند EBV را کنترل بکنند؛ ولی هنگامی که عفونت اولیه در بالغین رخ می دهد، با نقص ژنتیکی  $T_{CD8+}$ ، نیز امکان کنترل عفونت EBV بیشتر از کودکان است. شیوع عفونت EBV در بچه های کوچکتر مناطق

غیربهداشتی، اثر حفاظتی بهداشت زیر استاندارد علیه اتوایمیونی را توصیف می کند.

### مرحله ۲ (کاهش کنترل برای EBV):

عفونت EBV معمولاً پاسخ ایمنی اختصاصی بویژه  $T_{CD8+}$  را -که لنفوسیت های B عفونی تکثیر یابنده و لیتیک را حذف می کنند- به طور موثری کنترل می کند. کنترل  $T_{CD4+}$  نیز برای سلول های B عفونی با EBV، در بیماران اتوایمیون مختل می شود.

### مرحله ۳ (افزایش EBV و آنتی بادی های ضد EBV):

مقدار DNA مربوط به EBV و Anti EBV در خون بیماران اتوایمیون افزایش می یابد. Anti EBV علیه  $T_{CD8+}$  است و به  $T_{CD4+}$  کمک می کند و منجر به افزایش واکنش های MS و SLE می شود. لذا با طولانی شدن عفونت مقدار DNA مربوطه افزایش یافته و عملکردهای ذکر شده را در پی دارد. می توان بیماری اتوایمیون را به ظرفی تشبیه کرد که با لبریز شدن، اثرات خود را نشان می دهد.

### مرحله ۵ (عفونت EBV در اندام هدف):

فراوانی سلول های B عفونی در خون محیطی حدود ۵ در  $10^6$  از کل سلول های B است؛ لذا سلول های B کمی در مناطق عفونی وجود دارد ولی با این وجود، آنها عامل بیماری زایی اتوایمیون هستند. کید که فیلتراسیون خون محیطی را نیز انجام می دهد، می تواند تماس زیادی با سلول های B عفونی داشته باشد و اتوایمیونی را بروز دهد.

از طرف دیگر، مطالعات PCR نشان داده است که سطح DNA مربوط به EBV در کبد افزایش می یابد.

### مرحله ۶ (گسترش کلونال سلول های B خود واکنش گر EBV در اندام هدف):

این سلول های B، حدود ۲۰٪ سلول های B را تشکیل می دهند و بیشتر آنتی بادی های تولیدی از رده IgM هستند و آنها را آنتی بادی های غیربیماری زا یا خنثی کننده می نامند ولی نقص  $T_{CD8+}$ ، عفونت غیرقابل کنترل EBV در *in vivo* را می تواند به سمت تولید آنتی بادی های بیماری زا IgA یا IgG بکشاند.

### مرحله ۷ (ترشح سلول های T خود واکنش گر به سمت اندام هدف):

ترشح سلول های T خود واکنش گر به سمت اندام هدف با جداسازی سلول های T اختصاصی ترکیب پیرووات دهیدروژناز ثابت گردیده است. در کید مقادیر بالای  $T_{CD8+}$  و  $T_{CD4+}$  نسبت به خون وجود دارد. سلول های T خود واکنش گر، بعد از فعال شدن در اندام های لنفوئیدی محیطی به اندام هدف وارد می شوند و با سلول های B عفونی با EBV -که آنتی ژن های خودی را ارائه و فعال می کنند،

سیگنال‌های بقاء را برای سلول‌های T تولید می‌کنند و از آپوپتوز سلول‌های T القاء گر (برای فعال شدن)، جلوگیری می‌کنند، برخورد می‌نمایند؛ بعد از ترشح سلول‌های T خود واکنش‌گر، تنظیم پاسخ ایمنی در اندام هدف از طریق ارجاع ماکروفاژها و اضافه کردن سلول‌های B رخ می‌دهد.

### مرحله ۸ (بیشرفت فولیکول‌های لنفوئیدی خارجی در اندام هدف [کبد]):

این فولیکول‌ها حاوی سلول‌های B هستند و دارای سلول‌های B خود واکنش‌گر اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های موجود در اندام هدف است. این چنین فولیکول‌های سلول‌های B اکتوپیک در کبد نیز طی سیروز صفراوی اولیه دیده می‌شود.

فولیکول‌های لنفوئید اکتوپیک، مکان‌های اصلی مقاومت EBV در بیماری‌های اتوایمیون مزمن هستند.

### سناریو پیشنهادی برای گسترش بیماری های اتوایمیون مزمن

این سناریو دارای زمینه ژنتیکی پیچیده است و شامل تداخلات اپی استاتیک بین ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی بیان ژن‌ها است. در این زمینه، فاکتورهای ژنتیکی با اختلال در عملکرد  $T_{CD8+}$ ، دو حالت را موجب می‌شوند: یکی گرایش کلی به اتوایمنی (رفتار غالبیت<sup>۲۰</sup>) و دیگری حساسیت به بیماری‌های اتوایمیون خاص (با ژن‌های آلل‌های خاص HLA کلاس II و با فراوانی کمتر، HLA کلاس I) است. مکانیسم دقیق این حساسیت، نامشخص است ولی اغلب گفته می‌شود که مولکول‌های HLA کد شده به وسیله آلل‌های خاص تعیین کننده امکان شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی یا سلول‌های T است و از طرفی دیگر، این سلول‌ها نیز با آنتی‌ژن‌های متقاطع بیگانه یا آنتی‌ژن‌های خودی تغییر یافته، فعال شده‌اند. عوامل محیطی مثل عفونت‌های جانبی در این فرایند، ممکن است لازم باشند که از طریق دخالت در فعال کردن سلول‌های T خود واکنش‌گر طی تقلید مولکولی در بیماری‌های اتوایمیون می‌توانند مداخله بکنند. عوامل محیطی، فرایند اتوایمنی را با دادن آنتی‌ژن‌های خودی از طریق سلول‌های B در اندام هدف (کبد) به  $T_{CD4+}$  - که سیگنال‌دهی BCR و گیرنده CD40 را کامل می‌کند، ادامه می‌دهد؛ این دو سیگنال‌دهی در EBV با کد LMP2A و LMP1 انجام می‌شود (۸).

### گزارشاتی از وجود EBV در هپاتیت اتوایمیون

AIH بیماری التهاب کبد است و عمدتاً زنان را متأثر می‌کند و توسط ترانس آمینازهای کبدی، وجود اتوآنتی‌بادی‌های خاص، IgG بالا و هپاتیت‌های موجود در

<sup>20</sup> Mandalian

سابقه فرد ارزیابی می شود. اگر چه عامل بیماری زایی AIH ناشناخته است، ولی چندین مسیر اتوایمیونی را با محوریت لنفوسیت های  $CD_4^+$  خود واکنش گر که اتوانتی ژن اختصاصی کبد را می شناسند، دلیل بر این امر دانسته اند.

AIH به دو نوع 1 و 2 بر پایه اتوانتی بادی متمایز تقسیم می شوند. نوع 1 روی همه سن ها تاثیرگذار است ولی نوع 2 محدود به دوره کودکی است. اتنی بادی ضد هسته ای (ANA) و اتنی بادی عضله نرم (SMA) نوع 1 هپاتیت را در بر می گیرد (Anti-LKM-1) و اتنی بادی های نوع 1 سیتوزولی ضد کبدی (Anti LC1) ویژگی های نوع 2 هپاتیت را شامل می شود. اتوانتی بادی های دیگر شامل اتنی ژن کبدی غیرمحلول/اتنی بادی پانکراس کبدی (SLA/LP) و اتنی بادی علیه گیرنده آسیالوگلیکوپروتئین (ASGP-R) است.

درمان مریسوم AIH شامل سرکوب سیستم ایمنی با پردنیزولون یا بدون آزاتیوپرین<sup>21</sup> است. اغلب بیماران پاسخ خوبی به درمان نشان می دهند که بایستی به زودی بعد از تشخیص آغاز شود. عدم درمان AIH به سیروز و نارسایی کبدی پیشرفت می کند و نیازمند پیوند کبد می شود. با وجود این که نمی توان تخمین دقیقی از شیوع AIH بدست آورد، ولی نسبت شیوع این بیماری حدود ۱/۹ تا ۲۰ در ۱۰۰ هزار است. بیماری در ۷۵٪ زنان شایع است و ۴۰٪ خانواده ها سابقه ابتلا به بیماری اتوایمیون را در خود دارند.

AIH در ۴۰٪ موارد، حاد بوده و شبیه هپاتیت حاد ویروسی می باشد. در بقیه موارد، کمتر حاد بوده و با خستگی و کم شدن وزن در طول ماه ها یا سال ها همراه بوده است. موارد دیگر مسبب بیماری مزمن کبدی مثل بیماری ویلسون، هپاتیت ناشی از دارو، هپاتیت الکلی از این نوع هپاتیت مجزا می باشند. علت AIH نامعلوم است ولی فرضیه هایی مبنی بر اختلال در تعداد و عملکرد سلول های تنظیمی T نیز گزارش شده است. فاکتورهای ژنتیکی و محیطی شامل ویروس ها در توسعه بیماری دخیل هستند. AIH به دنبال عفونت حاد ویروسی را که عمدتاً شامل هپاتیت A ویروسی (HIV) و هپاتیت B ویروسی (HBV) است، اتفاق می افتد ولی چندین مورد از شیوع AIH به دنبال عفونت EBV گزارش شده است. در تحقیقی، Vento و همکاران ارتباطی سرولوژیکی و کلینیکی را در AIH پیدا کردند. ۷ نفر از ۱۳ بیمار مبتلا به عفونت EBV دچار مونونوکلئوز عفونی شدند که در طی ۴ ماه بعد از این عفونت، ۲ نفر از این ۷ نفر نیز به AIH مبتلا شدند.

گزارش Kojima و همکاران، همراهی AIH را با عفونت EBV نشان داد. نمونه، مردی ۷۳ ساله همراه با تب، لنفادنوپاتی، گرانولوسیتوپنی، ترومبوسیتوپنی، آسیت، زخم کبدی و لکه های پوستی بود. اتنی بادی های EBV شناسایی شدند و لنفوسیت های محیطی، ژنوم EBV را به همراه داشتند؛ ANAs نیز وجود داشت و ویژگی های بافت شناسی مثل AIH القاء شده از عفونت EBV نیز گزارش شد. چنین مواردی نشان می دهد که EBV، اشکال AIH نوع 1 را در اطفال و بالغین

<sup>21</sup> Azathioprine



سبب می شود؛ اما هنوز وجود ارتباط مستقیم بین این دو علیرغم چندین گزارش در این زمینه، در حاله‌ای از ابهام است.

گزارش‌هایی وجود دارد که عفونت مزمن فعال کشنده EBV حالت AIH را تقلید می کند.

زن ۲۲ ساله با پان سیتوپنی و اختلالات عملکرد کبدی گزارش شد. در سابقه پزشکی وی، شناسایی AIH در سن ۶ سالگی وجود داشت. بعد از نشان دادن اختلالات کبدی، تب پایین و هیپاتواسپلنومگالی خفیف گزارش شد. بیوپسی کبد نشان دهنده عفونت مزمن فعال EBV است. لنفوسیت‌ها و سلول‌های کوپفر، مثبت بودن RNA-1 کوچک کدگر EBV را نشان داد. مارکرهای سرولوژیکی EBV بالا رفته بود. او شروع به مصرف پردنیزولون و سیکلوسپورین کرد. ده ماه بعد از تشخیص، بیمار به علت نارسایی کبدی و هموفاگوسیتوز همراه با ویروس از بین رفت. بررسی نمونه سرم گرفته شده در تشخیص قبلی AIH، تیترا بالای آنتی بادی EBV را نشان داد و EBV-DNA توسط PCR تشخیص داده شد.

گزارش بعدی مربوط به دختر ۱۰ ساله همراه با کلستازی و بالا رفتن آنزیم‌های کبدی طی ۲ ماه بود. EBV-DNA در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی بالا بود. او هیپرگاماگلوبولینمی داشت و برای ANA و SMA مثبت بود. بافت شناسی کبدی نشان دهنده هپاتیت و ترشحات متراکم سلول‌های تک هسته‌ای بوده ولی تست شناسایی EBV منفی بود. این گزارش حاکی از آن است که بافت شناسی برای تمایز هپاتیت اتوایمیون ناشی از EBV لازم است.

نتایج دیگر نیز نشان می‌دهد که EBV القاگر AIH است ولی نمی‌توان ارتباط مستقیم و قاطعی بین EBV و AIH دانست زیرا در AIH به طور نادر EBV مشاهده می‌شود. در این بین نقش تقلید مولکولی بین EBV و میزبان در AIH وجود دارد. در چندین تحقیق دیده می شود که بین لنفوسیت‌های T یا آنتی‌بادی‌ها با EBV و آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع وجود دارد.

منطقه تکرار کوتاه توالی اپی توپی CYP2D6 در فضای آمینواسیدی ۲۵۴ تا ۲۷۱ برای اتوانتی بادی های Anti-LKM-1 دیده شده است که می تواند محرک‌های ویروسی را شناخته و پاسخ‌های ایمنی متقاطع بین خود و ویروس را آغاز کند. CYP2D6<sup>259-271</sup> که از ویروس EBV تقلید می‌کند، از پروتئین هسته‌ای EBNA و پروتئین ویروسی BVRF1 (با عملکرد قرار دادن ژنوم در کپسید ویروسی) منشاء یافته است. علیرغم درجه بالای همولوژی با اپی توپ های خودی، پپتید BVRF1 از EBV در بیماران AIH2 به علت وجود Anti CYP2D6<sup>259-271</sup> واکنش نمی‌دهد (۹).

### EBV و عدم تنظیم ایمنی در بیماری های اتوایمیون کبدی

افراد مبتلا به EBV در لنفوسیت‌های T القاگر و سرکوبگر نقص دارند. در این تئوری، شخص مربوطه دارای ویژگی ژنتیکی وجود هاپلوتاایپ HLA خاص با AIH و اختلال سلول‌های تنظیمی خود واکنش‌گر اختصاصی آنتی‌ژن است. سلول‌های

تنظیمی  $T_{CD4+25}$  دارای اختلال تنظیمی کمی و عملکردی در بیماران AIH بود. در این فرایند  $T_{17}$  نیز می تواند دخالت داشته باشد (۱۰). از جمله اختلالات مربوط به عدم تنظیم ایمنی، سندرم IPEV است.

سندرم IPEV، اختلال مسری عدم تنظیم ایمنی است که به علت جهش در ژن های FOXP3 کروموزوم X، که برای افزایش عمل سرکوب لنفوسیت های T تنظیمی  $CD_{25+}$ ،  $CD_{4+}$  لازم می باشد، ایجاد می شود.

نقص در این مسیرها، سبب القای اتوایمنی می شود. بیماران با سندرم IPEX می توانند انواع اتوآنتی بادی ها مثل AMA (اتوآنتی بادی های میتوکندریایی سلول های کبدی) را تولید بکنند ولی عدم تنظیم ایمنی، می تواند حساسیت افراد را به عفونت EBV بیشتر کرده و آن نیز محرک AIH است. اختلال سلول های  $T_{CD8+}$  منجر به ناتوانی در کنترل عفونت EBV می شود، عفونت EBV گسترش یافته، لنفوسیت های B خود واکنش گر در اندام های مختلف زیاد شده و در ادامه کلونی های این سلول ها تجمع یافته و فولیکول های لنفوئیدی اکتوپیک توسعه می یابد. درون اندام هدف، لنفوسیت های B خود واکنش گر که با EBV عفونی شده اند، اتوآنتی بادی های بیماری زا تولید می کنند و برای بقاء لنفوسیت های T خود واکنش گر، سیگنال های تحریکی ایجاد می کنند. محققى به نام Pender نیز گزارش کرده است که ویتامین D (و گیرنده ویتامین D) در بیماران اتوایمیون کاهش می یابد و نقش کمبود ویتامین D در بروز اتوایمنی مفروض است. کاهش ویتامین D منجر به نقص در سلول های  $T_{CD8+}$  می شود؛ بنابراین می توان آن را عامل مهم اختلال در کنترل EBV دانست.

کاهش ویتامین D در اغلب بیماران AIH، بیماری های ایمنی خارج کبدی مثل سندرم شوگرن، تیروئیدیت اتوایمیون و آرتریت روماتوئید نیز رخ می دهد.

## واکسن برای پیشگیری

حاوی gp350 نوترکیب است که میزان وقوع بیماری اتوایمیون مزمن را با کاهش تعداد سلول های B عفونی همراه با EBV پایین می آورد.

## درمان

سه راه درمان وجود دارد:

(۱) تخلیه سلول های B دارای آنتی بادی مونوکلونال

(۲) پیشبرد ایمنی علیه EBV

(۳) داروهای ضدویروسی

تخلیه سلول‌های B با ریتوکسی‌ماب<sup>۲۲</sup> نه فقط سلول‌های B عفونی با EBV بلکه همه سلول‌های B که تمایل به حفظ ایمنی برای عامل عفونی دارند را نیز حذف می‌کند.

### نکات مهم

- (۱) تزریق اینترلوکین ۷ می تواند بیماری اتوایمیون T<sub>CD8+</sub> را افزایش دهد.
- (۲) تعیین واریانت‌های ژنتیکی همراه با کاهش تعداد T<sub>CD8+</sub> مثل بررسی آلل A از rs254054 در HLA-B امکان پذیر است (۱).

### منابع

- 1) Eirini I, Rigopoulou D, Smyk S, et al. Epstein-Barr Virus as a Trigger of Autoimmune Liver Diseases. *Advances in Virology*. 2012. 12p.
- 2) Shaye K. Infections and autoimmunity – friends or foes?. *Trends in Immunology*. 2009:409-414.
- 3) Cabibi D. Autoimmune hepatitis following Epstein–Barr virus infection. *BMJ Case Reports*. 2008: 4P.
- 4) Getts R. Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2013:197-209.
- 5) Vergani D, et al. Mechanisms of autoimmune hepatitis. *Pediatr Transplant*. 2004: 589-93.
- 6) Thorley-Lawson D, et al. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2001: 75-82.
- 7) Pander M, et al. Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. *TRENDS in Immunology*. 2003: 584-589.
- 8) Pander M, et al. CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Diseases*. 2012: 16 P.
- 9) Urs C, et al. Viral triggers for autoimmunity: Is the ‘glass of molecular mimicry’ half full or half empty?. *Journal of Autoimmunity*. 2010:38-44.
- 10) Longhi M, et al. Effect of CD4CD25 regulatory T-cells on CD8 T-cell function in patients with autoimmune hepatitis. *Journal of Autoimmunity*. 2005: 63-71.

<sup>22</sup> Rituximab