

Viral Infections and their Role in Autoimmune Diseases, with Emphasis on Mechanisms and Molecular Interactions

Nima Rahiminejad¹, Amir Darb Emamie², Mahdi Ghorbani^{3*}, Peyman Aslani⁴

^{1,3} Department of Laboratory Sciences, Paramedical Faculty, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Department of Pathobiology, Faculty of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Department of Mycology and Parasitology, Faculty of Medical Sciences, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Introduction: The exact cause of most autoimmune diseases is still unknown; however, several factors play a role in causing or exacerbating autoimmune reactions. In addition to environmental factors such as bacterial, parasitic, fungal and viral infections, factors such as genetic characteristics and lifestyle are also included. Infections caused by viruses usually trigger a strong immune response that is essential to control the infection. However, in some cases, failure to regulate this immune response may lead to destructive immune reactions against host antigens. The present article discusses about mechanisms that viral infections and the path way that immune system responds to those infections. In addition, the present article review data related to incidence of viral infections in development or exacerbation of autoimmune diseases.

Methods and Materials: This review article has been performed by searching in international databases including PubMed, Scopus, and Google scholar as well as Persian databases such as SID and Magiran.

Results: Epidemiological studies on humans as well as experimental studies on animals have shown that viral infections can cause autoimmune damage depending on various factors including genetic characteristics, host immune responses, type of virus strain, viral load, and time of onset of infection. They can induce or protect against its occurrence. However, limited data are available to describe the apparent interaction between the virus and the immune system to induce immune reactions.

Discussion and Conclusion: Available data indicates that autoimmunity derived from viral infections can be activated through a number of mechanisms including molecular mimicry, epitope spreading, bystander activation, and immortalization of infected B cells. Protective effects can be achieved through overlooking autoimmune responses that were suppressed autoimmune events. Therefore, it is essential to have a better understanding of immune-related molecular processes in autoimmunity arises from viral infections.

Keywords: Viral infections, Autoimmune disease, Immune system, Molecular mimicry

* (Corresponding Author) Mahdi Ghorbani, Department of Laboratory Sciences, Paramedical Faculty, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: m.ghorbani@ajajums.ac.ir

عفونت‌های ویروسی و نقش آن‌ها در بیماری‌های خودایمنی، با تاکید بر مکانیسم‌ها و برهم کنش‌های مولکولی

نیما رحیمی نژاد^۱، امیر درب امامیه^۲، مهدی قربانی^{۳*}، پیمان اصلانی^۴

^۱ گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

^۲ گروه پاتوبیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۴ گروه قارچ شناسی و انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: علت دقیق بروز اکثر بیماری‌های خود ایمنی هنوز به صورت ناشناخته باقی مانده است، با این وجود عوامل متعددی در ایجاد یا تشدید واکنش‌های خود ایمنی نقش دارند. این عوامل علاوه بر عوامل محیطی مانند عفونت‌های باکتریایی، انگلی، قارچی و ویروسی، عواملی مانند خصوصیات ژنتیکی و سبک زندگی فرد را نیز شامل می‌شود. عفونت‌های ناشی از ویروس‌ها اغلب موجب ایجاد یک پاسخ ایمنی قدرتمند می‌شوند که برای مهار عفونت امری ضروری است. با این حال، در برخی موارد عدم موفقیت در تنظیم این پاسخ ایمنی ممکن است منجر به واکنش‌های ایمنی مخرب علیه آنتی ژن‌های میزبان شود. در این مطالعه، بحث در مورد مکانیسم‌هایی است که عفونت‌های ویروسی و مسیرهایی که سیستم ایمنی در قبال آن عفونت‌ها ایجاد می‌کنند. همچنین در این مطالعه داده‌های مربوط به درگیری با عفونت‌های ویروسی در ایجاد یا تشدید بیماری‌های خود ایمنی بررسی می‌شود.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک مقاله مروری بوده که اطلاعات مورد نیاز با جستجو در پایگاه‌ها و منابع اطلاعاتی معتبر بین‌المللی شامل PubMed، Scopus، Google scholar و همچنین پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی زبان مانند SID و Magiran استخراج گردیده است.

یافته‌ها: مطالعات اپیدمیولوژیک بر روی انسان و همچنین مطالعات تجربی بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که عفونت‌های ویروسی بسته به عوامل مختلفی از جمله: خصوصیات ژنتیکی، پاسخ‌های ایمنی میزبان، نوع سویه ویروس، بار ویروسی و زمان شروع عفونت می‌توانند آسیب‌های خود ایمنی را القا یا از بروز آن محافظت کنند. با این حال، داده‌ها پیرامون شرح و بررسی برهم کنش واضح بین ویروس و سیستم ایمنی بدن برای القای واکنش‌های خود ایمنی محدود هستند. **بحث و نتیجه‌گیری:** داده‌های موجود نشان می‌دهد که خود ایمنی ناشی از عفونت‌های ویروسی می‌تواند از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله تقلید مولکولی، گسترش اپی توپ، فعال شدن ناگهانی و نامیرا شدن سلول‌های B آلوده، فعال شود. در مقابل، اثرات محافظتی را می‌توان از طریق پاسخ‌های ایمنی نظارتی که منجر به سرکوب پدیده‌های خود ایمنی می‌شود، به دست آورد. بنابراین، درک بهتر فرآیندهای مولکولی مربوط به سیستم ایمنی در خود ایمنی ناشی از عفونت‌های ویروسی امری ضروری است.

کلمات کلیدی: عفونت‌های ویروسی، خودایمنی، سیستم ایمنی، تقلید مولکولی

مقدمه

آنتی ژن‌های خودی و بیگانه ایجاد می‌شود. در حال حاضر بیش از

۸۰ اختلال خودایمنی شناسایی شده است (۱). علت بروز چندین

بیماری‌های خود ایمنی (AID) در نتیجه پاسخ نامه به جا، به شناخت

درک مکانیسم‌های خود ایمنی ناشی از ویروس ارائه شده است، نقش دقیق این مکانیسم‌ها در بروز بیماری‌های خود ایمنی هنوز به طور دقیق شناخته نشده است و هدف ما در این مطالعه بررسی دقیق عوامل ویروسی دخیل در بروز بیماری‌های خود ایمنی به همراه روندهای مولکولی مرتبط است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مقاله مروری بوده که اطلاعات مورد نیاز با جستجو در پایگاه‌ها و منابع اطلاعاتی معتبر بین‌المللی شامل PubMed، Scopus، Google scholar و همچنین پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی زبان مانند SID و Magiran استخراج گردیده است.

یافته‌ها

مکانیسم‌های ویروسی و القای خود ایمنی

عفونت‌های روده‌ای

انترو ویروس‌ها مهم‌ترین عوامل ویروسی برای ایجاد دیابت نوع ۱ در انسان هستند (۱۳). بروز دیابت نوع ۱ متعاقب عفونت‌های ناشی از انترو ویروس از سال ۱۹۶۹ گزارش شده است (۱۴، ۱۵). اگرچه بیش از ۴۰ سال است که نقش انترو ویروس‌ها در دیابت نوع ۱ بررسی شده است، اما بررسی نقش این ویروس با بروز دیابت نوع ۱ همچنان سوالی است که محققان در پی پاسخ به آن هستند (۱۶). عفونت‌های انترو ویروسی در خواران یا برادرانی که دیابت نوع ۱ دارند نسبت به کسانی که در گروه کنترل غیر دیابتی قرار داشتند شایع‌تر است (۱۷). همچنین تیتراژ آنتی بادی ضد انترو ویروس در مادران بارداری که فرزندان آن‌ها بعدتر به دیابت نوع ۱ مبتلا شدند، بیشتر بود. علاوه بر این ارتباط بین عفونت‌های انترو ویروسی و سلول‌های B خود ایمنی در بسیاری از موارد گزارش شده است (۱۷). به عنوان مثال در کودکان مستعد از نظر ژنتیکی نسبت به دیابت نوع ۱ تشخیص اتو آنتی بادی‌ها نسبت به وقوع فصلی انترو ویروس‌ها مطابقت داشت که بیانگر سهم انترو ویروس‌ها در دیابت‌های خود ایمنی است (۱۸). در مطالعه‌ای دیگر، علائم عفونت‌های انترو ویروسی به طور همزمان با اولین ظهور اتو آنتی بادی‌های مرتبط با دیابت شناسایی شد (۱۹). الشعبانی و همکاران دریافتند که سویه‌های مشخصی از انترو ویروس که از بیماران مبتلا

اختلال خود ایمنی به صورت کامل شناخته شده است. عواملی مانند ژنتیک، سن، فاکتورهای محیطی و همچنین عفونت‌های ویروسی با بروز پاسخ‌های خود ایمنی مرتبط هستند. ویروس‌ها به عنوان عوامل اصلی فاکتورهای محیطی در نظر گرفته شده‌اند که باعث بروز واکنش‌های خود ایمنی در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد هستند می‌شود (۲). مکانیسم‌های مختلفی برای توضیح شکست تحمل سیستم ایمنی علیه عفونت‌های ویروسی پیشنهاد شده است. به طور معمول اعتقاد بر این بود که ویروس‌ها آنتی ژن‌هایی که از نظر ساختاری مشابه آنتی ژن‌های میزبان هستند را حمل می‌کنند، که این پدیده سبب فعال شدن سلول‌های T و B می‌شود و منجر به واکنش متقابل علیه آنتی ژن‌های خودی و غیر خودی می‌شود. این مکانیسم به تقلید مولکولی (Molecular mimicry) معروف است (۳). مکانیزم تقلید مولکولی برای کراتیت استرومایی ناشی از ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) (۴)، دیابت ناشی از ویروس (۵)، میوکاردیت خود ایمنی که با واسطه عفونت با ویروس کوکساکسی است (۶)، بیماری دمیله کننده القاشده توسط ویروس انسفالومیلتیلر موشی (TMEV-IDD) (۷) و چندین مورد دیگر شرح داده شده است (۸). مکانیسم فرضی دیگر فعال شدن ناگهانی است که به موجب آن یک پاسخ غیر اختصاصی بیش از اندازه ویروسی در یک محیط پیش التهابی موضعی همراه با آزادسازی آنتی ژن‌های خودی از بافت‌های آسیب دیده ایجاد می‌کند. متعاقباً این آنتی ژن‌های خودی جذب و توسط سلول‌های ارائه دهنده آنتی ژن (APC) برای تحریک سلول‌های T ارائه می‌شوند و باعث تحریک خود ایمنی می‌شوند (۹). مکانیسم مربوطه، گسترش اپی توپ نامیده می‌شود که در آن یک عفونت ویروسی باعث آزاد شدن آنتی ژن‌های خودی بیشتر و فعال سازی جدید سلول‌های خود واکنشگر می‌شود و آنقدر گسترش می‌یابد تا اپی توپ‌های خودی اضافی را مورد هدف قرار دهد. هر دو مکانیسم تقلید مولکولی و فعال شدن ناگهانی در انسفالومیلیت‌های خود ایمنی (EAE) مدل مولتیپل اسکلروزیس (MS)، میاستینی گراویس (MG) ناشی از ویروس نیل شرقی (۱۰)، TMEV-IDD (۱۱) و برخی اختلالات دیگر مشاهده شده است (۸). همچنین ویروس‌ها ممکن است سلول‌های موثر خود واکنشگر را نامیرا کنند مانند آنچه در سلول‌های B آلوده شده با اپشتین بار ویروس مشاهده شده است (۱۲). در حالی که چندین فرضیه برای

انسانی و حیوانی بررسی کرده است، که نشان دهنده القای ناگهانی خود ایمنی است. بر اساس تجزیه و تحلیل سرولوژیکی آنتی بادی‌های روتاویروس و اتوآنتی بادی‌ها، هانیمن و همکارانش پیشنهاد کردند که عفونت روتاویروس، ممکن است باعث ایجاد پاسخ خودایمنی در برابر سلول‌های جزایر پانکراس در کودکان در معرض خطر شود (۲۸). در مقابل، یک مطالعه گروهی بزرگتر نشان داد که بعید است عفونت‌های روتاویروس باعث ایجاد خود ایمنی سلول‌های B در کودکانی که از نظر ژنتیکی مستعد هستند، شود (۲۹). مطالعات مربوط به عفونت روتاویروس میمون رزوس (RRV) در موش‌های NOD نشان داد که RRV می‌تواند دیابت را بدون بروز عفونت لوزالمعده القا کند، اما این امر به وجود انسولین با درگیری فعال سازی Th۱ و انتشار سیتوکین‌های پیش التهابی بستگی دارد (۳۰، ۳۱).

اینترلوکین ۱ و ۶، کاندیداهای سیتوکین‌های پیش التهابی، به منظور سرکوب عملکرد Treg شناخته شده است که اجازه پاسخ خودایمنی سازگار کنترل نشده را می‌دهد. به نظر می‌رسد زمان عفونت، سن و وضعیت انسولین از نظر تأخیر، تسریع یا عدم تأثیر بر شروع دیابت، بر نتایج عفونت تأثیر بگذارد (۳۱).

عفونت‌های تنفسی با مثالی از ویروس آنفلوانزا نوع A (IAV)
ویروس‌های آنفلوانزا به صورت اولیه در دستگاه تنفسی تکثیر می‌شوند. با این حال، تکثیر ویروسی در جزایر لوزالمعده و سایر اندام‌های داخلی نیز گزارش شده و با فعال شدن ناگهانی سیستم ایمنی مرتبط است. در سال ۱۹۹۰، رومن و همکاران گزارش کردند که ویروس آنفلوانزا باعث القای انسولین و دیابت در موش‌های تراریخته می‌شود که هم‌اگلوتینین را در سلول‌های B پانکراس بیان می‌کنند (۳۲). علاوه بر این مطالعات متعدد و گزارشات موردی طی ده سال گذشته ارتباط احتمالی بین عفونت ویروس آنفلوانزا و گسترش دیابت را نشان داده است. کاپا و همکاران با استفاده از دو سویه پرندگان (HVN۱ و HVN۳) و سویه انسانی (H۱N۱)، گزارش کردند که ویروس‌های آنفلوانزا می‌توانند در رده سلول‌های لوزالمعده انسان در شرایط آزمایشگاهی رشد کنند، در حالی که منجر به آسیب بافتی و دیابت در بوقلمون‌ها می‌شوند (۳۳). ویروس‌های آنفلوانزا می‌توانند از طریق ویرمی به لوزالمعده برسند (۳۴) و در

به دیابت نوع ۱ جدا شدند، فعالیت سلول‌های B را تحت تأثیر قرار داده و تخریب سلول در محیط آزمایشگاهی (in vitro) را القا می‌کنند (۲۰). همچنین انتروویروس‌ها در بیوپسی روده بیماران دیابتی یافت شدند که بیانگر احتمال یک عفونت ویروسی مداوم در مخاط روده بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ می‌باشد (۲۱). به علاوه یک مطالعه‌ی مروری نظام مند که ۲۴ مقاله منتشر شده مرتبط را مورد بررسی قرار داد، ارتباط معناداری میان انترو ویروس و دیابت نوع ۱ را ثبت کرده است (۲۲).

ویروس کوکساکسی B

ویروس کوکساکسی (CVB) شایع‌ترین انتروویروس در بیماران پیش دیابتی و دیابتی است (۱۳). چندین مطالعه وجود RNA این ویروس را در خون بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ گزارش کرده‌اند (۲۳، ۲۴). ژولا و همکاران دریافتند که پاسخ سلول T به CVB۴ (کوکساکسی B سروتایپ ۴) در کودکان دارای دیابت نوع ۱ افزایش یافته است و این ممکن است در نتیجه به دام افتادن سلول T مختص انتروویروس در پانکراس باشد (۲۵).

دوتا و همکارانش CVB۴ را در بافت پانکراس سه بیمار از میان شش بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ جدا کردند. در واقع ویروس می‌توانست سلول‌های B منشأ گرفته از اهدا کنندگان غیر دیابتیک را آلوده سازد و منجر به نقص فعالیت سلول‌های B و پاسخ التهابی شدید سلول‌های کشنده طبیعی (NK) شوند (۲۶). این مشاهده را می‌توان به بیان بالای اینترفرون نوع ۱ (IFN-۱) در سلول‌های B به دنبال عفونت ناشی از CVB نسبت داد که منجر به مرگ سریع سلول‌های B می‌شود (۲۷). تصور می‌شود که سیتوکاین‌های التهابی ناشی از ویروس نقش مهمی در القای خودایمنی در یک بازه زمانی مشخص دارند. در مجموع تقلیدهای مولکولی از اتوآنتی ژن‌های جزایر لانگر هانس، به عنوان فاکتور مهمی برای بروز خود ایمنی ناشی از CVB پیشنهاد شده است. با این حال، فعال شدن ناگهانی سلول‌های T واکنش پذیر و مرگ سریع سلول‌های B آلوده نیز مکانیسم بالقوه‌ای هستند که می‌توانند در دیابت نقش داشته باشند.

روتاویروس

چندین مطالعه نقش روتاویروس را در القای خود ایمنی در مدل‌های

ضروری است.

هرپس ویروس‌ها

شواهد بسیاری وجود دارد که عفونت با هرپس ویروس‌ها و ایجاد اختلالات خود ایمنی متعددی را مرتبط می‌داند. مطالعات اپیدمیولوژیک گسترده نشان می‌دهد که افزایش احتمال بروز بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) در اوایل کودکی به دست می‌آید و در این خصوص عفونت‌های ویروسی به عنوان یک محرک عمل می‌کنند. در نتیجه، ویروس‌های هرپس که از عفونت‌های دوران کودکی هستند، گزینه‌های مناسبی برای پیشرفت ام اس محسوب می‌شوند (۳۹). ویروس‌های هرپس نیز در میزبان به عنوان یک عفونت نهفته باقی می‌مانند و وقتی دوباره فعال شوند، همان طور که در بیماری‌های خود ایمنی سیستمیک (SADs) مشاهده می‌شود، در پاتوژن بیماری نقش دارند (۴۰، ۴۱).

گمان می‌شود که عفونت ویروس اِشْتین-بار (EBV) نقشی اساسی در پاتوژن SADs داشته باشد (۴۱). در واقع، میزان زیادی از DNA ویروس EBV در خون بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) تشخیص داده شد (۴۲، ۴۳). علاوه بر این، افزایش بیان mRNA های ویروسی EBV در بیماران SLE گزارش شده است. گزارش‌های دیگری بر اساس آنالیز سرولوژی SLE را به EBV مرتبط کرده‌اند (۴۴). افزایش بار ویروسی EBV، تیتراهای بالای آنتی بادی EBV و ایمنی سلولی غیرطبیعی به عفونت EBV نیز در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA) و سندرم شوگرن (SS) مشاهده شده است (۴۰). این یافته‌ها با تنظیم غیرطبیعی واسطه سلولی عفونت EBV و فعال سازی مجدد ویروس که در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، سندرم شوگرن و لوپوس اریتماتوز سیستمیک مشاهده شده است ارتباط بسیار زیادی دارند (۴۰).

همچنین خود ایمنی با واسطه EBV می‌تواند از طریق تقلید مولکولی ایجاد شود که در آن آنتی بادی علیه آنتی ژن هسته‌ای EBV۱ (EBNA۱) واکنش متقاطع با اتو آنتی ژن‌های مرتبط با لوپوس در بیماران لوپوس اریتماتوز سیستمیک ایجاد می‌کند و به دنبال آن مکانیزم گسترش اپی توپ است که با اتو آنتی ژن‌های بیشتری همراه خواهد بود (۴۵). علاوه بر این، از طریق سیگنالینگ TLR۳، عفونت EBV باعث ایجاد ایمنی ذاتی و تولید نوع یک اینترفرون و

سلول‌های پانکراس در هر دو بخش برون ریز و درون ریز تکثیر می‌شوند (۳۳). همچنین این ویروس می‌تواند با ریفلاکس از روده به مجرای لوزالمعده، به لوزالمعده که در آن جا تحمل محیط حاوی گیرنده‌های سلول مناسب و سلول‌های حساس را پیدا می‌کند نیز راه یابد.

سلول‌های پانکراس انسانی هر دو گیرنده‌های اسید سیالیک آلفا-۲، ۳ و آلفا-۲، ۶ را که از نظر تئوری به هر دو سویه آنفلوآنزای انسانی و پرندگان اجازه تکثیر می‌دهند را بیان می‌کنند (۳۳). از نظر بالینی، شروع دیابت و سایر بیماری‌های پانکراس به عفونت آنفلوآنزا ارتباط دارد. در گزارش یک مورد از چین در سال ۲۰۱۲، دیابت کتواسیدوزی پس از عفونت با H1N1 در یک زن جوان ثبت شد (۳۵). در مطالعه‌ای در ارتباط با بررسی شروع دیابت نوع ۱ در کودکان بستری شده به علت ویروس آنفلوآنزای همه گیر A(H1N1) در سال ۲۰۰۹، مشخص شد که در سه کودک (۷٪) کتواسیدوز به عنوان نشانه‌ای از دیابت نوع ۱ دارند که نشان می‌دهد ویروس H1N1 می‌تواند در ایجاد بیماری نقش داشته باشد (۳۶). علاوه بر این، مطالعه اخیر با یک گروه بزرگ نشان داد که کودکان خردسال مبتلا به عفونت‌های تنفسی مانند بیماری شبه آنفلوآنزا، خطر ابتلا به بروز خود ایمنی در سلول‌های جزایر لانگرهانس پانکراس را افزایش می‌دهند (۳۷). به طور مشابه مشخص شد که ویروس آنفلوآنزا تولید IFN- α در سلول‌های دندریتیک پلاسما سائیتوئید (pDC) را تحریک می‌کند (۳۸). تصور می‌شود که تکثیر ویروسی، مانند شرایط مرتبط با پیش آگهی دیابت، باعث آسیب سلول و تولید سایتوکاین‌ها می‌شود. آزمون‌های هیبریداسیون در محل از بافت لوزالمعده پس از عفونت با ویروس آنفلوآنزا نشان داده است که، با کاهش تعداد سلول‌های رنگ آمیزی شده، نوکلئوپروتئین ویروسی در سلول‌های بتا برای انسولین شناسایی شده است (۳۳). این امر به وضوح تأثیر بالقوه تکثیر آنفلوآنزا بر آسیب به سلول‌های B و سطح انسولین را که منجر به دیابت می‌شود را نشان می‌دهد.

در مجموع، خود ایمنی ناشی از آنفلوآنزا توسط چندین مکانیسم توضیح داده شده است. در دیابت، سهم فعال شدن ناگهانی سلول‌های T و آسیب مستقیم سلول‌های B بیشتر از سایر موارد است. با وجود این یافته‌ها، مطالعات مکانیسمی و اپیدمیولوژیک اضافی برای بررسی وقوع اختلالات خود ایمنی به دنبال همه‌گیری آنفلوآنزا

لوپوس نفریتیس ویروس لنفوتروپیک T انسانی نوع ۱ (HTLV-1) از خانواده رتروویریده (۵۰، ۵۱)، با خود ایمنی در سیستم عصبی-مرکزی همراه است و موجب فلج اسپاسمی گرمسیری می‌شود (۸). چندین مطالعه جدید با هدف تبیین نقش عفونت‌های ویروسی در اختلالات سیستم عصبی-مرکزی انجام شده است. پاسخ ایمنی ضد ویروسی با گیرنده‌های NMDA انسان (زیر واحد ۲A) واکنش متقابل می‌دهند (۵۲). این گیرنده‌ها مسئول انتقال گلوتاماترژیک تحریکی می‌باشند و پروتئین‌های کانال یونی موجود در سلول‌های عصبی هستند (۵۳). شباهت پنتاپتید بین گیرنده ۲A NMDA و پروتئین‌های ویروسی گزارش شده است (۵۴). با استفاده از همان مکانیسم، سایر اشتراکات پپتید با درجه بالایی از تقسیم پنتاپتید بین پپتیدهای ویروسی و فاکتورهای رونویسی Distal-less Homeobox (DLX) انسانی بیان شده در طی رشد عصبی اولیه جنین (DLX1، DLX2، DLX5 و DLX6) یافت شد (۵۴). آنالیز پنتاپتید آنتی ژن‌های خودی DLX اختصاصی مغز نشان داد که با چندین ویروس که مربوط به اختلالات عصبی از جمله سرخچه و ویروس‌های هرپس ویروس بوده‌اند همخوانی دارد (۵۲). در مجموع، این مطالعات این فرض را که عفونت‌های ویروسی ممکن است به اختلالات سیستم عصبی-مرکزی از طریق واکنش متقابل خودایمن ناشی از تقلید مولکولی مربوط باشد، تأیید می‌کند.

بحث و نتیجه‌گیری

در یک مطالعه جدید توسط کنداک و همکاران، آنالیز تقسیم پپتید از پنج ویروس رایج (ویروس بیماری بورنا، ویروس آنفلوآنزا نوع A، سرخک، اوریون و سرخچه) در مقایسه با پروتئوم انسانی، واکنش متقاطع پپتید انسانی ویروسی غیر منتظره را نشان داد (۵۵). نویسنده این یافته را با توجه به فرضیه یوکاریوت‌ز و ویروسی، که توصیف می‌کند اولین سلول یوکاریوتی از یک سیتوپلاسم آرکی یوکاریوتی، میتوکندری باکتریایی و یک هسته ویروسی تکامل یافته است، توضیح داد. مفهوم بالینی این تشابه زیاد توالی پپتید ویروسی/ انسانی، سهم قابل توجه تقلید مولکولی را به عنوان مکانیزمی در خود ایمنی ناشی از ویروس تأیید می‌کند. با توجه به داده‌های موجود از مطالعات اپیدمیولوژیک و تجربی، در بیشتر موارد با وجود عدم توضیح مکانیسمی روشن در مورد این پدیده،

سایتوکین‌های پیش التهابی می‌شود (۴۶). التهاب به نوبه خود به افزایش واکنش‌پذیری و شروع فعال سازی ناگهانی کمک می‌کند (۳). علاوه بر این، مشخص شده که برخی از پروتئین‌های EBV که در فرار از سیستم ایمنی و ضد آپوپتوز مهم هستند (۴۱)، ویروس‌های هرپس نوروتروپیک و نورویرولنت هستند؛ به این معنی که می‌توانند سلول‌های سیستم عصبی-مرکزی (CNS) را آلوده کرده و بیماری عصبی ایجاد کنند. نکته قابل توجه این است که چشم و CNS مکان‌هایی ایمنی هستند که در آن‌ها آنتی ژن‌های خودی از سیستم ایمنی اکتسابی و در بعضی بخش‌ها از طریق سد خونی مغزی جدا می‌شوند. التهاب در این محل‌ها ممکن است منجر به از دست دادن عملکرد سد خونی-مغزی شود که اجازه نفوذ سلول‌های ایمنی را به این محل می‌دهد. بروز ام اس ناشی از ویروس می‌تواند از طریق لیز مستقیم سلول‌های سیستم عصبی-مرکزی یا پاسخ‌های ایمنی میزبان، باعث افزایش استخراج آنتی ژن‌های اختصاصی سیستم عصبی-مرکزی شود (۳۹). به طور خلاصه، مکانیسم‌هایی که ویروس‌های هرپسی باعث ایجاد خود ایمنی می‌شوند متغیر هستند. هر دو مکانیسم تقلید مولکولی و فعال شدن ناگهانی در بروز خود ایمنی ناشی از EBV و HSV گزارش شده است. همچنین EBV توانایی نامیرا کردن سلول‌های B آلوده‌ی خود واکنش گر را دارد. علاوه بر این، ویروس‌های هرپس به عنوان ویروس‌های نوروتروپیک می‌توانند سلول‌های سیستم عصبی-مرکزی را به طور مستقیم آلوده و از بین ببرند.

سایر ویروس‌ها

عفونت با چندین ویروس دیگر مانند سرخک و اوریون (خانواده پارامیکسوویریده) و سرخچه (خانواده توگاویریده) با اختلالات خود ایمنی ارتباط دارند. به طور خاص، عفونت اوریون و سرخچه با شروع دیابت نوع ۱ ارتباط داشت (۴۷). هر دو ویروس توانایی آلودگی و رشد در سلول‌های B را دارند (۴۸، ۴۹). بعلاوه، هر دو ویروس منجر به دمیالینه شدن سلول‌های سیستم عصبی-مرکزی می‌شوند (۳۹). ویروس‌هایی از خانواده فلاوی ویریده، مانند: ویروس زیکا (ZIKV) و ویروس دنگی (DENV) نیز با بروز اختلالات خود ایمنی مرتبط هستند؛ از جمله سندرم گیلن باره ناشی از ZIKV، لوپوس اریتماتوز سیستمیک ناشی از DENV و

اپی توپ، فعال شدن ناگهانی و یا نامیرا شدن سلول‌های B آلوده، موجب بروز خود ایمنی شوند. برعکس، شواهد فزاینده‌ای از نقش محافظتی ویروس‌ها در جایی که عفونت‌های ویروسی منجر به فعال شدن پاسخ‌های ایمنی نظارتی می‌شود، مشاهده شده است، در نتیجه می‌تواند گسترش واکنش‌های خود ایمنی را سرکوب می‌کند. این اثر دوگانه عفونت‌های ویروسی بر روی خود ایمنی توسط عوامل مختلف مرتبط با میزبان، ویروس و محیط تنظیم می‌شود. بر این اساس، تحقیقات اپیدمیولوژیک و مولکولی بیشتری برای به دست آوردن اطلاعات کافی در مورد تأثیر متقابل بین عفونت‌های ویروسی و پاسخ‌های خود ایمنی میزبان و ارائه توضیحات روشن پیرامون مکانیسمی در مورد این که چگونه عفونت ویروسی می‌تواند موجب بروز اتوایمونوپاتی‌ها شود.

طیف وسیعی از ویروس‌ها وجود دارند که مشکوک به شروع یک واکنش خود ایمنی هستند. نکته مشخص این است که هیچ عاملی در ایجاد خود ایمنی مسئول نیست. به نظر می‌رسد که ایجاد بیماری‌های خود ایمنی به دنبال عفونت‌های ویروسی یک روند چند عاملی است که می‌تواند تحت تأثیر متغیرهای مختلف قرار گیرد. علاوه بر این، تعیین اینکه آیا عفونت ویروسی می‌تواند منجر به بروز خود ایمنی شود یا از برخی اختلالات ایمنی مانند دیابت (۵۶) و CD (۵۷) محافظت کند، به عوامل مختلفی از جمله: سویه ویروس، خصوصیات ژنتیکی و پاسخ ایمنی میزبان، دوز عفونی و طول دوره عفونت بستگی دارد (۵۸). عفونت‌های ویروسی عامل اصلی خود ایمنی می‌باشند. خود ایمنی ناشی از ویروس‌ها یک روند چند متغیره است. داده‌های فعلی نشان می‌دهد که ویروس‌ها می‌توانند از طریق چندین مسیر از جمله تقلید مولکولی، گسترش

References

- 1- Ercolini A, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *Clinical & Experimental Immunology*. 2009; 155(1):1-15.
- 2- Arleevskaya MI, Manukyan G, Inoue R, Aminov R. Microbial and environmental factors in autoimmune and inflammatory diseases. *Frontiers in immunology*. 2017; 8: 243.
- 3- Sehrawat S, Suryawanshi A, Hirashima M, Rouse BT. Role of Tim-3/galectin-9 inhibitory interaction in viral-induced immunopathology: shifting the balance toward regulators. *The Journal of Immunology*. 2009; 182(5):3191-2.
- 4- Zhao Z-S, Granucci F, Yeh L, Schaffer PA, Cantor H. Molecular mimicry by herpes simplex virus-type 1: autoimmune disease after viral infection. *Science*. 1998; 279(5355):1344-7.
- 5- Coppieters KT, Wiberg A, von Herrath MG. Viral infections and molecular mimicry in type 1 diabetes. *Apmis*. 2012; 120(12):941-9.
- 6- Gauntt C, Arizpe H, Higdon A, Wood H, Bowers D, Rozek M, et al. Molecular mimicry, anti-coxsackievirus B3 neutralizing monoclonal antibodies, and myocarditis. *The Journal of Immunology*. 1995 Mar 15; 154(6):2983-95.
- 7- Croxford JL, Olson JK, Miller SD. Epitope spreading and molecular mimicry as triggers of autoimmunity in the Theiler's virus-induced demyelinating disease model of multiple sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2002; 1(5):251-60.
- 8- Getts DR, Chastain EM, Terry RL, Miller SD. Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. *Immunological reviews*. 2013; 255(1):197-209..
- 9- Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clinical microbiology reviews*. 2006; 19(1):80-94.
- 10- Leis AA, Szatmary G, Ross MA, Stokic DS. West nile virus infection and myasthenia gravis. *Muscle & nerve*. 2014; 49(1):26-9.
- 11- Miller SD, Vanderlugt CL, Begolka WS, Pao W, 11.Yauch RL, Neville KL, et al. Persistent infection with Theiler's virus leads to CNS autoimmunity via epitope spreading. *Nature medicine*. 1997; 3(10):1133-6.
- 12- Nanbo A, Inoue K, Adachi-Takasawa K, Takada K. Epstein-Barr virus RNA confers resistance to interferon- α -induced apoptosis in Burkitt's lymphoma. *The EMBO journal*. 2002; 21(5):954-65.
- 13- Filippi CM, von Herrath MG. Viral trigger for type 1 diabetes: pros and cons. *Diabetes*. 2008; 57(11):2863-71.
- 14- Gamble DR, Taylor KW. Seasonal incidence of diabetes mellitus. *Br Med J*. 1969 Sep 13; 3(5671):631-3.
- 15- Bergamin CS, Dib SA. Enterovirus and type 1 diabetes: What is the matter? *World journal of diabetes*. 2015; 6(6):828.
- 16- Sarmiento L, Cubas-Dueñas I, Cabrera-Rode E. Evidence of association between type 1 diabetes and exposure to enterovirus in Cuban children and adolescents. *MEDICC review*. 2013; 15(1):29-32.
- 17- Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vähäsalo P, Karjalainen J, et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the

- pathogenesis of IDDM. *Diabetes*. 1995; 44(6):652-7.
- 18- Kimpimäki T, Kupila A, Hamalainen A-M, Kukko M, Kulmala P, Savola K, et al. The first signs of β -cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: the Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86(10):4782-8.
 - 19- Lönnrot M, Korpela K, Knip M, Ilonen J, Simell O, Korhonen S, et al. Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes*. 2000; 49(8):1314-8.
 - 20- Elshebani A, Olsson A, Westman J, Tuvemo T, Korsgren O, Frisk G. Effects on isolated human pancreatic islet cells after infection with strains of enterovirus isolated at clinical presentation of type 1 diabetes. *Virus research*. 2007; 124(1-2):193-203.
 - 21- Oikarinen M, Tauriainen S, Honkanen T, Oikarinen S, Vuori K, Kaukinen K, et al. Detection of enteroviruses in the intestine of type 1 diabetic patients. *Clinical & Experimental Immunology*. 2008; 151(1):71-5.
 - 22- Yeung W-CG, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *Bmj*. 2011; 342: 35.
 - 23- Clements GB, Galbraith D, Taylor K. Coxsackie B virus infection and onset of childhood diabetes. *The Lancet*. 1995; 346(8969):221-3.
 - 24- Andréoletti L, Hober D, Hober-Vandenberghe C, Belaich S, Vantghem MC, Lefebvre J, Wattré P. Detection of coxsackie B virus RNA sequences in whole blood samples from adult patients at the onset of type I diabetes mellitus. *Journal of medical virology*. 1997 Jun; 52(2):121-7.
 - 25- Juhela S, Hyöty H, Roivainen M, Härkönen T, Putto-Laurila A, Simell O, et al. T-cell responses to enterovirus antigens in children with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2000; 49(8):1308-13.
 - 26- Elliott AC, Rappuoli R, Roep BO, Marchetti P, Dionisi S, Mosca F, et al. Coxsackie B4 virus infection of β cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007 Mar 20; 104(12):5115-20.
 - 27- Pane JA, Coulson BS. Lessons from the mouse: potential contribution of bystander lymphocyte activation by viruses to human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2015; 58(6):1149-59.
 - 28- Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, Gellert SA, Goldwater PN, Steele CE, et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes*. 2000; 49(8):1319-24.
 - 29- Blomqvist M, Juhela S, Erkkilä S, Korhonen S, Simell T, Kupila A, et al. Rotavirus infections and development of diabetes-associated autoantibodies during the first 2 years of life. *Clinical & Experimental Immunology*. 2002; 128(3):511-5.
 - 30- Pane JA, Webster NL, Coulson BS. Rotavirus activates lymphocytes from non-obese diabetic mice by triggering toll-like receptor 7 signaling and interferon production in plasmacytoid dendritic cells. *PLoS Pathog*. 2014; 10(3):1003998.
 - 31- Graham KL, Sanders N, Tan Y, Allison J, Kay TW, Coulson BS. Rotavirus infection accelerates type 1 diabetes in mice with established insulinitis. *Journal of virology*. 2008; 82(13): 6139-49.
 - 32- Roman LM, Simons LF, Hammer RE, Sambrook JF, Gething M-JH. The expression of influenza virus hemagglutinin in the pancreatic β cells of transgenic mice results in autoimmune diabetes. *Cell*. 1990; 61(3):383-96.
 - 33- Capua I, Mercalli A, Pizzuto MS, Romero-Tejeda A, Kasloff S, De Battisti C, et al. Influenza A viruses grow in human pancreatic cells and cause pancreatitis and diabetes in an animal model. *J Virol*. 2013; 87(1):597-610.
 - 34- Likos AM, Kelvin DJ, Cameron CM, Rowe T, Kuehnert MJ, Norris PJ, et al. Influenza viremia and the potential for blood-borne transmission. *Transfusion*. 2007; 47(6):1080-8.
 - 35- Tan H, Wang C, Yu Y. H1N1 influenza: the trigger of diabetic ketoacidosis in a young woman with ketosis-prone diabetes. *The American journal of the medical sciences*. 2012; 343(2):180-3.
 - 36- Nenna R, Papoff P, Moretti C, Pierangeli A, Sabatino G, Costantino F, et al. Detection of respiratory viruses in the 2009 winter season in Rome: 2009 influenza A (H1N1) complications in children and concomitant type 1 diabetes onset. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2011; 24(3):651-9.
 - 37- Lönnrot M, Lynch KF, Larsson HE, Lernmark Å, Rewers MJ, Törn C, et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2017; 60(10):1931-40.
 - 38- Xia C-Q, Peng R, Chernatynskaya AV, Yuan L, Carter C, Valentine J, et al. Increased IFN- α -Producing Plasmacytoid Dendritic Cells (pDCs) in Human Th1-Mediated Type 1 Diabetes: pDCs Augment Th1 Responses through IFN- α Production. *The Journal of Immunology*. 2014; 193(3):1024-34.
 - 39- Oskari Virtanen J, Jacobson S. Viruses and multiple sclerosis. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2012; 11(5):528-44.
 - 40- Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012 Jan 1; 2012:370516.
 - 41- Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clinical and Developmental*

- Immunology. 2013; 2013:535-738.
- 42- Yu S-F, Wu H-C, Tsai W-C, Yen J-H, Chiang W, Yuo C-Y, et al. Detecting Epstein-Barr virus DNA from peripheral blood mononuclear cells in adult patients with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Medical microbiology and immunology*. 2005 ;194(3):115-20.
 - 43- Moon UY, Park SJ, Oh ST, Kim W-U, Park S-H, Lee S-H, et al. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(4): 295.
 - 44- Gross AJ, Hochberg D, Rand WM, Thorley-Lawson DA. EBV and systemic lupus erythematosus: a new perspective. *The Journal of Immunology*. 2005; 174(11):6599-607.
 - 45- Poole BD, Scofield RH, Harley JB, James JA. Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2006; 39(1):63-70.
 - 46- Iwakiri D, Zhou L, Samanta M, Matsumoto M, Ebihara T, Seya T, et al. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling from toll-like receptor 3. *Journal of Experimental Medicine*. 2009; 206(10):2091-9.
 - 47- Ramondetti F, Sacco S, Comelli M, Bruno G, Falorni A, Iannilli A, et al. Type 1 diabetes and measles, mumps and rubella childhood infections within the Italian Insulin-dependent Diabetes Registry. *Diabetic medicine*. 2012; 29(6):761-6.
 - 48- Vuorinen T, Nikolakaros G, Simell O, Hyypiä T, Vainionpää R. Mumps and Coxsackie B3 virus infection of human fetal pancreatic islet-like cell clusters. *Pancreas*. 1992; 7(4):460-4.
 - 49- Numazaki K, Goldman H, Seemayer TA, Wong I, Wainberg MA. Infection by human cytomegalovirus and rubella virus of cultured human fetal islets of Langerhans. *In vivo (Athens, Greece)*. 1990; 4(1):49-54.
 - 50- Pinto-Díaz CA, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Molano-González N, Anaya J-M, et al. Autoimmunity in Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection and beyond. *Autoimmunity reviews*. 2017; 16(4):327-34.
 - 51- Talib S, Bhattu S, Bhattu R, Deshpande S, Dahiphale D. Dengue fever triggering systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a case report. *International Medical Case Reports Journal*. 2013; 6:71.
 - 52- Lucchese G, Stahl B. Peptide sharing between viruses and DLX Proteins: a potential cross-reactivity pathway to neuropsychiatric disorders. *Frontiers in neuroscience*. 2018; 12:150.
 - 53- Newcomer JW, Farber NB, Olney JW. NMDA receptor function, memory, and brain aging. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2000 Sep; 2(3):219.
 - 54- Lucchese G. Understanding neuropsychiatric diseases, analyzing the peptide sharing between infectious agents and the language-associated NMDA 2A protein. *Frontiers in psychiatry*. 2016;7:60.
 - 55- Kanduc D. The comparative biochemistry of viruses and humans: an evolutionary path towards autoimmunity. *Biological chemistry*. 2019 May 27; 400(5):629-38.
 - 56- Tracy S, Drescher KM, Jackson JD, Kim K, Kono K. Enteroviruses, type 1 diabetes and hygiene: a complex relationship. *Reviews in medical virology*. 2010 Mar; 20(2):106-16.
 - 57- Plot L, Amital H, Barzilai O, Ram M, Nicola B, Shoenfeld Y. Infections may have a protective role in the etiopathogenesis of celiac disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009; 1173(1):670-4.
 - 58- Christen U, Von Herrath MG. Do viral infections protect from or enhance type 1 diabetes and how can we tell the difference?. *Cellular & molecular immunology*. 2011 May; 8(3):193-8.