Immunology of Rabies Virus in the Central Nervous System

Leila Alizadeh[1], Maryam Akbari Dana[2], Parastoo Barati Dowom[1], Amir Ghaemi[3*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

[2]School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[3]Department of Virology, Institute Pasteur of Iran, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **25 May 2015** ***Accepted*****: 28 Jul 2015**

ABSTRACT

Introduction: Rabies is a fatal neurological disease caused by rabies virus, the prototype of the Lyssavirus genus. Rabies virus (RABV) has tropism to the central nervous system (CNS) and its ability for replication leads to rabies disease. RABV replication in the CNS of majority of mammalian species, including humans, leads to fatal encephalomyelitis. The combination of virulence and pathogenicity factors enables RABV transmission from peripheral bite site to the neurons through the neuro-muscular route and leads to infection of the spinal cord and the brain. Prophylactic or therapeutic vaccine-induced antibodies are able to prevent the virus from entering the CNS. In the absence of neutralizing antibodies induced by the vaccine, the immune system is unable to control the virus after entering the nerve cells. RABV has the innate ability to evade the host immune defense responses and is able to enhance the efficiency of its entry into nerve cells, control host immune responses, and inhibit the antiviral immune stimulation. RABV delays apoptosis by controlling the expression of its proteins and adjusts the survival of infected cells according to its metabolic requirements. These mechanisms enable RABV to escape the host immune system and to proliferate in the neuronal cells. ***Conclusion:*** This study review show the different immune mechanisms involved in clearing the CNS from RABV infection and strategies that the virus uses against the host immune system in the CNS. In addition, mechanisms that the virus uses to replicate as well as the interaction of the virus with the host immune system are discussed.

Key words:

1. Rabies virus
2. Central Nervous System
3. Inflammation
4. Apoptosis

*** *Corresponding Author:*** Amir Ghaemi

E-mail: *ghaem_amir@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.113]

ایمنولوژی ویروس هاری در سیستم عصبی مرکزی

لیلا علیزاده[۱]، مریم اکبری دانا[۲]، پرستو براتی دوم[۱]، امیر قائمی[۳*]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفاء، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران

[۲]دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

[۳]گروه ویروس‌شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۴ خرداد ۱۳۹۴

تاریخ پذیرش: ۶ مرداد ۱۳۹۴

چکیده

مقدمه: هاری یک بیماری نورولوژیک کشنده می‌باشد که توسط ویروس هاری پروتوتایپ جنس لیسا ویروس‌ها ایجاد می‌شود. ویروس هاری به سیستم عصبی مرکزی گرایش دارد و تواناییشان برای تکثیر منجر به بیماری هاری می‌شود. تکثیر ویروس هاری در سیستم عصبی مرکزی اکثر گونه‌های پستانداران از جمله انسان منجر به انسفالومیلیت کشنده می‌گردد. ترکیبی از فاکتورهای حدت و بیماری‌زایی انتقال ویروس هاری را از محل گزش محیطی به نورون‌ها از طریق مسیر عصبی -عضلانی ممکن می‌سازد و به عفونت طناب نخاعی و مغز منجر می‌گردد. آنتی‌بادی‌های القاء شده از واکسن پیشگیری کننده یا درمانی، قادر به جلوگیری از ورود ویروس به سیستم عصبی مرکزی هستند. در فقدان آنتی‌بادی‌های خنثی ناشی از واکسن، سیستم ایمنی بدن قادر به کنترل ویروس بعد از وارد شدن به سلول‌های عصبی نمی‌باشد. ویروس هاری توانایی ذاتی برای گریز از پاسخ‌های دفاعی ایمنی میزبان دارد و می‌تواند کارایی ورود به سلول‌های عصبی، کنترل پاسخ‌های ایمنی میزبان و مهار تحریک ایمنی ضدویروسی را افزایش دهد. ویروس هاری آپوپتوز را با کنترل بیان پروتئین‌های خود به تأخیر می‌اندازد و بقاء سلول‌های عفونی را بر طبق نیازهای سوخت و ساز خود تنظیم می‌کند. این مکانیسم‌ها ویروس هاری را برای گریز از سیستم ایمنی میزبان و تکثیر در سلول‌های عصبی توانا می‌سازد. **نتیجه‌گیری:** این مطالعه چگونگی مکانیسم‌های ایمنی متفاوت درگیر در پاکسازی سیستم عصبی مرکزی از عفونت ویروس هاری و راهبردهایی که ویروس علیه سیستم ایمنی میزبان در سیستم عصبی مرکزی استفاده می‌کند را مرور می‌کند. علاوه بر این مکانیسم‌هایی که ویروس برای تکثیر استفاده می‌کند؛ همچنین تعامل ویروس با سیستم ایمنی میزبان بحث شده است.

کلید واژه‌ها:

۱. ویروس هاری
۲. سیستم عصبی مرکزی
۳. التهاب
۴. آپوپتوز

* **نویسنده مسئول:** امیر قائمی

آدرس الکترونیکی: *ghaem_amir@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.113]

مقدمه

بیماری هاری یک التهاب مغز[1] کشنده است که به وسیلهٔ ویروس هاری (RABV)[2] در سیستم عصبی مرکزی (CNS)[3] ایجاد عفونت می‌شود. ویروس هاری یک ویروس نوروتروفیک[4] است که از طریق تماس زخم یا خراش با بزاق یا مواجههٔ مستقیم با گاز گرفتن حیوان هار از جمله سگ، خفاش، راکن و گربه به انسان منتقل می‌گردد (۱). برابر آمار موجود در ایران و سایر کشورهای جهان، سگ عامل اصلی مواجهه با هاری و مرگ و میر ناشی از آن است (۲). ذرات ویروس از طریق بزاق حیوان مبتلا به هاری قابل انتقال می‌باشد. ویروس پس از ورود از طریق اتصالات عصبی -ماهیچه‌ای یا دوک عضلانی و واکنش با گیرنده‌های سلولی مختلف به وسیلهٔ انتقال معکوس آکسونی وارد سیستم عصبی مرکزی می‌گردد. این مسئله با تزریق کلشی‌سین[5] و وین‌بلاستین[6] به‌عنوان بازدارندگان جریان آکسوپلاسمی رتروگرید ثابت شده است. شکل ویروس در حین جریان آکسوپلاسمی به‌عنوان ویروس دست نخورده یا به‌عنوان کمپلکس نوکلئوپروتئینی هنوز مشخص نشده است. تکثیر ویروس در جسم سلولی و دندریت‌ها در CNS رخ می‌دهد، ویروس‌های تولید شده بعد از تکثیر به سایر نورون‌ها منتقل شده و به این ترتیب در سراسر سیستم عصبی مرکزی انتشار می‌یابند (۵-۳).

ویروس‌ها تقریباً به طور انحصاری نورون‌ها را آلوده می‌کنند و از یک نورون به نورون بعدی و از طناب نخاعی به سمت ساقهٔ مغز حرکت می‌کنند و از آنجا با حرکت به شکل گریز از مرکز از طریق اعصاب جمجمه به غدد بزاقی می‌رسند. در غدد بزاقی ویروس به بزاق ترشح می‌شود و سپس می‌تواند از این طریق به میزبان جدید منتقل شود (۶، ۷). عفونت با ویروس هاری و ابتلاء به هاری باعث افزایش رفتار خشمگین در میزبان مبتلا به هاری می‌شود. این امر منجر به بالا رفتن احتمال گازگرفتگی و افزایش احتمال انتقال ویروس می‌گردد. تکمیل چرخهٔ انتقال ویروس و انتقال موفق به میزبان جدید بستگی به توسعهٔ راهبردهایی دارد که منجر به افزایش کارایی ورود ویروس به سلول‌های عصبی، بهره‌برداری از امکانات سلولی، ممانعت از تحریک سیستم ایمنی و تنظیم بقاء سلول دارد (۹، ۸). در ابتدای ورود ویروس به بدن، ویروس با سدهای مختلف ایمنی در مراحل مختلف مواجه می‌شود. در ابتدا بلافاصله پس از تلقیح ذرات ویروس به پوست یا عضله از طریق خراش یا گازگرفتگی، ذرات ویروسی به وسیلهٔ سیستم ایمنی ذاتی[7] شناسایی می‌شوند که همین مسئله در حذف موضعی ویروس و فعال شدن پاسخ ایمنی محیطی علیه ویروس نقش دارد (۱۰).

در فاز ثانویه، ویروس به دنبال ورود به سیستم عصبی، با سیستم ایمنی ذاتی که توسط نورون‌های آلوده القاء شده، مواجه می‌شود که منتج به مرگ زودرس نورون‌های عفونی و در نتیجه از هم گسستن شبکهٔ نورونی مورد نیاز برای انتشار ویروس در سیستم عصبی می‌گردد (۱۱).

پاسخ ایمنی ذاتی توسط نورون‌های عفونی شده باعث تولید فاکتورهای التهابی، ضدویروسی و جاذب شیمیایی[8] در بافت شده که منجر به فراخوانی سلول‌های T، B و منوسیت‌ها از نواحی محیطی به بافت نورونی می‌شود. این سلول‌ها قادر به حذف نورون‌های آلوده می‌باشند. مطالعات نشان داده‌اند که لنفوسیت‌های B با مکانیسم وابسته به سلول‌های CD4 + T، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه ویروس هاری (VNA)[9] را ترشح می‌نمایند. گروهی از دانشمندان معتقدند که تولید IFNγ در سد خونی -مغزی توسط سلول‌های CD4 + T و CD8 + T باعث القاء تولید رادیکال‌ها توسط سلول‌های نورووواسکولار[10] شده و منجر به ایجاد تغییراتی در سد خونی -مغزی می‌شود که به سلول‌های B و T اجازه ورود به CNS آلوده به ویروس هاری را می‌دهد. در نهایت، ویروس هاری دوباره در انتهای سیکل خود با سیستم ایمنی مواجه می‌شود که در برابر ویروس آزاد شده از بافت‌های خارج نورونی (غدد بزاقی) ترشح شده است (۱۰).

با این حال علی‌رغم وجود خطوط قوی دفاعی سیستم ایمنی میزبان، هنگامی‌که ویروس حدت‌دار وارد CNS می‌گردد، پیشرفت آن‌ها قطع شدنی نیست. این مسئله به علت توانایی ذاتی و طبیعی ویروس در مقابله و گریز از پاسخ ایمنی ذاتی ایجاد شده به وسیلهٔ نورون‌های عفونی و همچنین حذف سلول‌های T در حال مهاجرت به درون سیستم عصبی و فشرده نگاه داشتن سد خونی -مغزی می‌باشد (۹). به‌علاوه ویروس از قابلیت طبیعی و ذاتی سیستم عصبی برای کنترل هموستاز ایمنی بدن سود برده که منجر به کاهش پاسخ‌پذیری سیستم ایمنی به نواحی محیطی می‌شود و در نهایت باعث کاهش قابلیت ایمنی ضدویروسی می‌گردد (۱۳، ۱۲).

ویروس هاری از طریق برهم زدن نظم پروتئین‌های القاء کنندهٔ ایمنی (مانند B7-H1) باعث برهم زدن مهاجرت سلول‌های CD8 + T به درون سیستم عصبی می‌شوند. B7-H1 القاء کنندهٔ اینترفرون‌ها[11] بوده و عمدتاً به وسیلهٔ سلول‌های ایمنی ترشح می‌شود. این پروتئین همچنین در تنظیم پرولیفراسیون و تولید سایتوکین‌ها و نیز فعالیت‌های سیتولیتیک شرکت دارد.

دانش ما از چگونگی اثرات متقابل ویروس هاری با پاسخ ایمنی سیستم عصبی میزبان عمدتاً از مدل‌های تجربی هاری در موش‌ها به واسطهٔ تلقیح این ویروس به صورت داخل عضله‌ای یا کف پایی برای شبیه‌سازی مدل طبیعی انتقال از طریق گازگرفتگی، در مدل آزمایشگاهی حاصل شده است. مقایسهٔ ویژگی‌های سویهٔ کشنده ویروس و سویه‌های ضعیف غیرکشندهٔ بیماری در موش آزمایشگاهی منجر به روشن شدن پارامترهای کنترل بیماری‌زایی ویروس شده است (۱۴).

[1] Encephalitis
[2] Rabies virus
[3] Central nervous system
[4] Neurotrophic
[5] Colchicine
[6] Vinblastine
[7] Innate immune system
[8] Chemoattractive
[9] Virus-neutralizing antibodies
[10] Neurovascular
[11] Interferon

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.113]

پاکسازی ویروس از CNS

پاکسازی ویروس در بسیاری از بافت‌های آلوده مستلزم پاسخ‌های ایمنی سیتوتوکسیک است که منجر به آسیب بافتی و اختلال محدود در عملکرد بافت آلوده در اثر مکانیسم‌های ترمیمی می‌شود؛ اما در سیستم عصبی، تخریب نورون‌های آلوده یا توسط ویروس یا در اثر پاسخ‌های ایمنی، عوارض شدیدی را بر جای می‌گذارد. به دلیل این مسئله که عفونت مغزی منجر به سیتولیز نورون‌ها می‌شود، لذا کنترل سریع تکثیر و انتشار ویروس در سیستم ایمنی، اهمیت حیاتی برای بقای میزبان دارد (۱۵، ۸). گرچه پاسخ ایمنی میزبان را که در جای دیگر محافظت کننده است می‌توان عامل تشدید بیماری در پروسهٔ پاکسازی عفونت از سیستم عصبی مرکزی دانست. در صورتی که پاکسازی ویروس از سیستم عصبی مرکزی بدون مرگ نورون‌های آلوده شده با ویروس صورت گیرد، انتظار می‌رود که مکانیسم‌های غیر سیتولتیک شامل دخالت آنتی‌بادی‌ها، سایتوکین‌ها و کموکین‌ها نقش اصلی کنترل تهاجم ویروس را بر عهده داشته باشند.

با این وجود مطالعات عفونت ویروس‌های مختلف نوروتروفیک نشان می‌دهد که هر دو پاسخ ایمنی سلولی و همورال برای پاکسازی ویروس از سیستم عصبی مرکزی ضروری می‌باشند (۱۶). تعادل و توازن مکانیسم‌های مختلف پاسخ ایمنی ضدویروسی در پاکسازی ویروس از سیستم عصبی مرکزی، تا حدودی تعیین کنندهٔ شدت ایمونوپاتولوژی است که ایجاد می‌شود (۱۸، ۱۷).

شدت تهاجم ویروس زمانی که پاسخ ایمنی به سیستم عصبی مرکزی می‌رسد تا حدود زیادی در این خصوص تعیین کننده است. اگر که ایمنی بعد از تکثیر و انتشار قابل‌توجه ویروس در سیستم عصبی مرکزی فعال شود به نظر می‌رسد که مکانیسم پاسخ ایمنی سبب عوارض ایمونوپاتولوژی شدیدتری خواهد شد. در غیاب پاسخ‌های ایمونوپاتولوژی، میزان عفونت و آسیب نورونی به قابلیت بیماری‌زایی ذاتی ویروس بستگی دارد. ما در این مقاله در مورد چگونگی سهیم شدن مکانیسم‌های مختلف ایمنی در پاکسازی سیستم عصبی مرکزی از آلودگی ویروس نوروتروفیک هاری بحث خواهیم کرد.

برهم‌کنش‌های ویروس هاری و سیستم عصبی مرکزی

این احتمال وجود دارد که چند راه‌حل دیگر برای کاهش بیان ژن‌های سیستم دفاعی و در نهایت مرگ سلولی به دنبال اختلال هاری مطرح باشد که از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: ۱) حذف ذخیرهٔ سوخت و ساز از طریق تکثیر بالای ویروس ۲) القاء آپوپتوز و ۳) فعال شدن پروتئین کیناز وابسته به RNA دو رشته‌ای که می‌تواند باعث مهار سنتز پروتئین از طریق فسفوریلاسیون eIF-2[12] گردد. بیان mRNA مربوط به پروتئین کیناز در سیستم عصبی مرکزی افراد دچار هاری افزایش می‌یابد که در برابر نقش کلی پروتئین کیناز جهت کاهش سنتز پروتئین قرار می‌گیرد (۲۰، ۱۹). علاوه بر این موش‌هایی با سرکوب هدفمند ژن پروتئین کیناز در مقایسه با موش‌های نرمال در برابر عفونت هاری به صورت معنی‌دار تسلیم نمی‌شوند؛ بنابراین این احتمال وجود دارد که ویروس از طریق کاهش ذخیرهٔ سوخت و ساز و القاء آپوپتوز، دو مکانیسمی که منحصر به فرد نمی‌باشند باعث مرگ نورونی شود (۲۱). درحالی‌که شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد هاری می‌تواند باعث القاء آپوپتوز در داخل بدن و در شرایط آزمایشگاهی شود، مطالعات اخیر در مورد ارتباط آپوپتوز و بیماری‌زایی هاری چالش‌برانگیز بوده است.

بیماری‌زایی سویه‌های ویروس هاری متناسب با ظرفیت آن‌ها برای القاء آپوپتوز در کشت سلول‌های عصبی مطرح شده است. نکتهٔ جالب توجه این است که میزان آپوپتوز ارتباط مستقیمی با سطح بیان گلیکوپروتئین هاری (پروتئین G) در نورون‌های آلوده دارد (۲۲). تفاوت بیان پروتئین G تا حد زیادی توسط مکانیسم‌های پس از ترجمه‌ای که بر روی پایداری پروتئین اثر می‌گذارد، تعیین می‌شود. کاهش بیان پروتئین G در سلول‌های عصبی به وضوح با بیماری‌زایی بیماری هاری از طریق کاهش آپوپتوز ارتباط دارد که این مسیر یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های دفاعی در مقابل عفونت ویروسی می‌باشد (۲۰، ۱۹).

آپوپتوز منجر به دپلیمریزاسیون رشته‌های اکتین می‌شود که این امر باعث جلوگیری از انتقال پروتئین N و به احتمال زیاد، گسترش عصبی ویروس هاری می‌گردد. نتایج اولیه نشان می‌دهد که گونه‌های وحشی ویروس از قبیل گونه‌های مشتق از سگ و خفاش که به طور قابل‌توجهی نسبت به سویه‌های سازگار کشت بافتی، بیماری‌زاتر هستند به صورت محدودی پروتئین G را در سلول‌های عصبی بیان می‌کنند و آپوپتوز را تا اواخر چرخهٔ عفونت القاء نمی‌کنند (۲۳، ۲۲).

بنابراین تنظیم بیان پروتئین G به احتمال بسیار زیاد مربوط به بیماری‌زایی ویروس هاری می‌باشد که به‌عنوان عاملی برای بقاء و انتشار بیشتر ویروس درون سیستم عصبی بدون تحریک پاسخ ایمنی می‌باشد. با این وجود، شواهدی وجود دارد که سلول‌های عصبی آلوده به گونه‌های متعدد بیماری‌زای هاری در نهایت ممکن است دچار آپوپتوز شوند اما بعد از آلودگی، آمادهٔ انتشار ویروس از طریق سیناپس می‌باشند (۲۴، ۷).

نقش مرکزی آنتی‌بادی در پاکسازی ویروس از سیستم مرکزی عصبی

سؤال کلیدی در عفونت‌های هاری این است که آیا تولید آنتی‌بادی اختصاصی بر علیه ویروس هاری، عامل ضروری در پاکسازی سیستم عصبی مرکزی از ویروس می‌باشد؟ پاسخ به این سؤال در مورد ویروس هاری صراحتاً مثبت است. حضور آنتی‌بادی‌های خنثی‌کنندهٔ ویروس در سرم، نقش محافظتی در برابر عفونت اعمال می‌کنند (۲۵). از بین بردن ویروس هاری توسط آنتی‌بادی اختصاصی شامل این مراحل می‌باشند: مهار اتصال ویروس، آزادسازی ویروس محدود شده در سلول، مهار ادغام غشایی درون اندوزوم که باعث حذف پوشش سلول می‌گردد.

[12] Eukaryotic initiation factor 2

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.113]

آنتی‌بادی‌های ضدویروسی می‌توانند فعالیت ضدویروسی خود را به محض اینکه ویروس وارد سلول شد، اعمال کنند. آنتی‌بادی‌ها از طریق لیز سلولی با واسطه کمپلمان و سیتوتوکسیسته با واسطهٔ آنتی‌بادی‌هایی که باعث تخریب سلول آلوده به ویروس شده و در نهایت منجر به پاکسازی بدن از ویروس می‌گردد (۲۶، ۱۰).

پاکسازی به واسطهٔ آنتی‌بادی‌ها با مکانیسم غیر سیتولتیک مانند مهار نسخه‌برداری RNA ویروس، مهار انتشار ویروس از سلول به سلول دیگر، ترمیم و بهسازی فعالیت ضدویروسی در سلول‌های آلوده صورت می‌پذیرد (۲۷، ۱۹).

در خصوص اینکه با چه مکانیسمی آنتی‌بادی ضدویروس هاری بر نسخه‌برداری اثر می‌گذارد، تاکنون تحقیقات مختلفی صورت گرفته است. نخستین احتمال در خصوص نحوهٔ عملکرد آنتی‌بادی‌ها این مسئله است که پروتئین G ویروس در سطح سلول آلوده به‌عنوان یک گیرندهٔ انتقال‌دهندهٔ پیام‌های خارجی حاصل از آنتی‌بادی عمل می‌کند. در صورت عدم وجود آنتی‌بادی ضدویروس، حیوانات در اثر مواجهه با یک سویهٔ بسیار ضعیف از ویروس هاری دچار مرگ می‌شوند (۲۹، ۲۸). درحالی‌که تزریق یک آنتی‌بادی اختصاصی بر علیه ویروس هاری به‌تنهایی قادر است حتی در برابر ویروسی با پاتوژنیسیته بالاتر که قبلاً وارد مغز شده، نیز نقش محافظت کننده داشته باشد.

آنتی‌بادی به‌منظور پاکسازی ویروس نوروتروفیک، از چندین مکانیسم گوناگون استفاده می‌کند. آنتی‌بادی خنثی‌کنندهٔ ویروس می‌تواند انتشار خارج سلولی ویروس هاری را محدود کند و به مکانیسم‌های دفاعی و التهابی سلول یاری رساند. برخی از کلاس‌های آنتی‌بادی‌های خنثی‌کنندهٔ ویروس به صورت اختصاصی نقش محافظتی در برابر ویروس هاری دارند و عملکردهای چندگانه‌ای می‌توانند داشته باشند (۳۱، ۳۰، ۹).

در شرایط In vivo محافظت بر علیهٔ ویروس هاری در مراحل اولیه از طریق آنتی‌بادی‌های IgG، از انتشار سلول به سلول ویروس جلوگیری می‌کند. سلول‌های آلوده به ویروس که با آنتی‌بادی مواجه می‌شوند دچار مرگ سلولی می‌گردند، در صورت سرعت بخشیدن به تولید آنتی‌بادی، تولید ویروس با سرعت بیشتری محدود می‌گردد و در نهایت پاکسازی ویروس از CNS صورت می‌گیرد. قابل‌تصور است که چنین آنتی‌بادی‌هایی ممکن است باعث افزایش پاکسازی ویروس، بدون از بین رفتن نورون‌های آلوده شده، می‌شود (۳۲).

آنتی‌بادی‌های اختصاصی ویروس برای پاک کردن سریع و مؤثر ویروس از سیستم عصبی مرکزی به همکاری پاسخ ایمنی سلولی نیاز دارند و ایمنی سلولی نیز ضروری می‌باشد (۳۳).

در بیماری هاری نورون‌های CNS هدف اصلی ویروس می‌باشند، در این سلول‌ها مکانیسم‌های دفاعی التهابی با تولید فاکتورهای ضدویروسی مثل اینترفرون‌ها نقش مهم‌تری نسبت به مکانیسم‌های سیتولیتیک اعمال می‌کند. مکانیسم‌های التهابی، دسترسی B سل‌ها، T سل‌های اختصاصی آنتی‌ژن[۱۳] و همچنین آنتی‌بادی اختصاصی را به بافت CNS فراهم می‌کند. این امر در بالاتر بردن و افزایش تهاجم سلول‌های T سیتوتوکسیک به CNS نقش به‌سزایی دارند (۳۴، ۳۳)؛ بنابراین بسته به ماهیت ویروس و سلول‌های آلوده شده انتظار می‌رود که پاسخ‌های سلولی و التهابی به همراه آنتی‌بادی‌های ضدویروس در پاکسازی ویروس از CNS سهیم باشد (۳۶، ۳۵). وجود موش‌های فاقد ژن و عناصر ایمنی، زمینهٔ بررسی در مورد انواع مکانیسم‌های ایمنی در پاکسازی و کاهش شدت عفونت هاری در CNS آلوده را فراهم آورده است (۳۸، ۳۷).

عفونت اینترانازال در موش‌های C57BL/6 منجر به ایجاد بیماری خفیف با کاهش وزن موقتی می‌گردد. در مقابل، موش‌هایی که قادر به تولید آنتی‌بادی خنثی‌کنندهٔ اختصاصی ضدهاری به‌منظور پاکسازی ویروس از CNS می‌باشند، ظرف مدت ۲۰ روز بهبود می‌یابند. موش‌هایی با عدم توان تولید آنتی‌بادی به دلیل نبود عملکرد لنفوسیت‌ها و یا نقص در بازآرایی زنجیرهٔ سنگین ایمنوگلوبولین نمی‌توانند ویروس ضعیف شدهٔ هاری CVZ-F3 را از CNS پاکسازی کنند و سرانجام در مقابل عفونت تسلیم می‌شوند. موش‌های فاقد NFKB که یک فاکتور نسخه‌برداری کننده و فعال کنندهٔ چندین ژن مهم در پاسخ‌های التهابی و ایمنی می‌باشد، به دنبال عفونت با CVZ-F3 می‌میرند. حذف هدفمند ژن‌های کد کنندهٔ TNF-α و اینترفرون اجزای c3 و c4 سیستم کمپلمان در توانایی موش‌ها برای بقاء و زنده ماندن از عفونت با ویروس CVZ-F3 خللی ایجاد نمی‌کند (۱۴). با این حال پاکسازی ویروس هاری CVZ-F3 از مغز پس از عفونت داخل نازال در موش‌های فاقد گیرنده برای IFN-γ و IFN-α/ß با تأخیر صورت می‌گیرد (۳۹).

در مقابل موش‌های فاقد سلول CD8 + T تأخیر محدودی در پاکسازی ویروس CVZ-F3 از CNS را نشان می‌دهند که بیانگر این است که مکانیسم‌های التهابی در پاکسازی ویروس هاری به وسیلهٔ آنتی‌بادی از CNS نقش دارد. نکتهٔ حائز اهمیت این است که زمانی که سویه‌های بیماری‌زایی‌تر هاری باعث عفونت‌های کشنده می‌شود التهاب CNS به طور معمول دیده نمی‌شود (۴۱، ۴۰).

نقش ایمنی ذاتی و اکتسابی سلولی در پاکسازی ویروس از CNS

مطالعات نشان داده‌اند که عفونت با ویروس هاری باعث تولید و تکثیر سلول‌های CD4 + T و CD8 + T می‌شود. پروتئین G، یکی از پروتئین‌هایی است که باعث القاء پاسخ‌های لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک می‌شود. همچنین در بعضی سویه‌های موشی آلوده به ویروس هاری پاسخ‌های قوی CTL نسبت به فسفوپروتئین ویروسی بارز می‌شود. به هر حال نقش سلول‌های CD8 + T در دفاع ایمنی نسبت به عفونت هنوز به‌درستی مشخص نشده است. به‌طوری که محققان اعلام کرده‌اند که پاکسازی ویروس، پس از انتقال سلول‌های T اختصاصی ویروس هاری و حفاظت علیه ویروس هاری به وسیلهٔ

[13] Intra structural antigen recognition

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.113]

کلون‌های سلول T رخ می‌دهد. سایر محققین نشان داده‌اند که CTL ها جهت حفاظت علیه این چالش کافی نیستند به گونه‌ای که در In vivo، کاهش سلول‌های CD8 + T هیچ تأثیری بر روی مقاومت میزبان نسبت به عفونت با ویروس وحشی نداشته است (۴۲). برعکس ممکن است که CTL ها در ایمونوپاتوژنیسیته نقش داشته و یکی از عوامل درگیری در فلج عصبی باشند. درحالی‌که القاء سلول‌های CD4 + T بخش جدایی‌ناپذیری از پاسخ‌های حفاظتی علیه ویروس هاری به شمار می‌روند. حذف این سلول‌ها باعث قطع تولید آنتی‌بادی G خنثی‌کننده در پاسخ به عفونت ویروسی می‌شود (۴۳).

ریبونوکلئوپروتئین ویروسی (RNP) حاوی اپی‌توپ‌های اصلی است که پاسخ‌های سلول‌های CD4 + T را القاء نموده و جمعیت عمده‌ای از این سلول‌های T با سایر لیسا ویروس‌ها واکنش متقاطع دارند. عقیده بر این است که سلول‌های T اختصاصی ویروس، که می‌توانند تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی را از طریق مکانیسم‌هایی که به‌عنوان شناخت درون ساختاری آنتی‌ژن عنوان می‌شود تقویت نمایند، فاکتور اصلی هستند که پاسخ‌های ایمنی حفاظتی را به وسیلهٔ این آنتی‌ژن‌های ویروسی درونی، القاء می‌نمایند (۴۴). در ایمنوهیستوشیمی طناب نخاعی و مغز مواردی که بر اثر هاری از بین رفته‌اند، نشان داده شده است که برخلاف لود بالای ویروسی، نورون‌ها دچار مرگ نشده‌اند بلکه سلول‌های T مهاجر (+CD3) دچار آپوپتوز شده‌اند (۴۵).

نتیجه‌گیری

سؤال اصلی که در مورد پیامد عفونت‌های هاری مطرح می‌شود این مسئله است که آیا پاکسازی ویروس از سیستم عصبی مرکزی بدون آسیب عصبی که معمولاً سبب عوارض شدید نورولوژیک می‌شود، امکان‌پذیر است؟

در مورد برخی از ویروس‌های نوروتروفیک، یک سری آنتی‌بادی‌های ویژه وجود دارد که با فعالیت محافظت کنندهٔ خود قادر به کاهش مکانیسم انتقال پیام غشایی می‌باشند که احتمالاً در پاکسازی ویروس‌ها از سلول‌های آلوده نقش دارند. توصیف دقیق فعالیت‌های سلولی دخیل در ایجاد چنین مکانیسمی، برای استفاده از این سیستم به‌عنوان یک روش جایگزین برای درمان ضدویروسی، امری ضروری می‌باشد (۳۳). در مورد ویروس هاری مشاهده شده است که این مسیر انتقال پیام از طریق میان‌کنش بین آنتی‌بادی و پروتئین‌های G واقع بر روی سلول‌های هدف، از انتشار این ویروس ممانعت به عمل می‌آورد؛ اما احتمالاً این فرایند حداقل سبب مرگ برخی از نورون‌های آلوده به ویروس نیز می‌گردند. بنابراین واضح است که تنها با ایجاد مداخلات ایمونولوژی در بیماران مبتلا به هاری می‌توان این ویروس را بدون هیچ عوارضی از سیستم اعصاب مرکزی پاکسازی کرد (۴۶).

هر چند که این امکان وجود دارد که این امر با اختلالات نورولوژیک قابل قبولی نیز همراه شود. فرض بر این است که هاری به دلیل سمّیتی که ایجاد می‌کند، باید کاملاً از سلول‌های نورونی سیستم عصبی پاکسازی شود، اما قابل‌تصور است که احتمالاً مکانیسم‌های ایمنی ضدویروسی از طریق کاهش همانندسازی ویروس‌ها منجر به بقاء و حفظ عملکرد سلول‌های آلوده شده می‌باشد که این مسئله در گسترش عفونت و عدم کنترل نقش دارد.

در مطالعات تجربی با استفاده از موش‌های knockout، موش‌هایی که به سویهٔ ضعیف شدهٔ ویروس هاری حساس هستند آن‌هایی هستند که فاقد همهٔ سلول‌های T و B یا فقط B می‌باشند؛ درحالی‌که موش‌های فاقد سلول‌های CD8 + T به این نوع عفونت حساس نمی‌باشند. مطالعات نشان داده‌اند که لنفوکین‌های ترشح شده از سلول‌های CD4 + T باعث گسترش کلونی سلول‌های CD8 + T عامل، شده و باعث جذب آن‌ها به سمت بافت آلوده می‌شوند.

همچنین اینترفرون گاما ترشح شده توسط سلول‌های CD4 + T نقش اصلی در افزایش بیان MHC کلاس یک، جهت عرضهٔ آنتی‌ژن در نورون‌های آلوده دارد. ولی مطالعات نشان می‌دهند که عفونت هاری، ایمنی سلولی را سرکوب می‌کند. در هر صورت، مکانیسمی که طی آن سلول‌های CD4 + T در تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده مشارکت می‌کنند، هنوز ناشناخته است (۴۷). به نظر می‌رسد مطالعات، بیشتر در خصوص مکانیسم‌های ایمنی دخیل در محافظت علیه ویروس هاری، زمینهٔ لازم به‌منظور مقابله با ویروس هاری در آینده را فراهم می‌آورد.

منابع

1. Messenger SL, Smith JS, Rupprecht CE. Emerging epidemiology of bat-associated cryptic cases of rabies in humans in the United States. Clin Infect Dis. 2002; 35(6): 738-47.

2. Farahtaj F, Fayaz A, Howaizi N, Biglari P, Gholami A. Human rabies in Iran. Trop Doct. 2014; 44(4): 226-9.

3. Morrison AJ, Jr. Wenzel RP. Rabies: a review and current approach for the clinician. Southern Med J. 1985; 78(10): 1211-8.

4. Warrell MJ, Warrell DA. Rabies: the clinical features, management and prevention of the classic zoonosis. Clin Med (Lond). 2015; 15(1): 78-81.

5. Warrell MJ. Current rabies vaccines and prophylaxis schedules: preventing rabies before and after exposure. Travel Med Infect Dis. 2012; 10(1): 1-15.

6. de Souza A, Madhusudana SN. Survival from rabies encephalitis. J Neurol Sci. 2014; 339(1-2): 8-14.

7. Nath A, Tyler KL. Novel approaches and challenges

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.113]

to treatment of central nervous system viral infections. Ann Neurol. 2013; 74(3): 412-22.

8. Ginger M, Haberl M, Conzelmann KK, Schwarz MK, Frick A. Revealing the secrets of neuronal circuits with recombinant rabies virus technology. Front Neural Circuits. 2013; 7: 2. doi: 10.3389/fncir.2013.00002. eCollection 2013.

9. Wu X, Smith TG, Rupprecht CE. From brain passage to cell adaptation: the road of human rabies development. Expert Rev Vaccines. 2011; 10(11): 1597-608.

10. Johnson N, Cunningham AF, Fooks AR. The immune response to rabies virus infection and vaccination. Vaccine. 2010; 28(23): 3896-901.

11. Chopy D, Pothlichet J, Lafage M, Mégret F, Fiette L, Si-Tahar M, et al. Ambivalent role of the innate immune response in rabies virus pathogenesis. J Virol. 2011; 85(13): 6657-68.

12. Lafon M. Subversive neuroinvasive strategy of rabies virus. Arch Virol Suppl. 2004; (18): 149-59.

13. Lafon M. Modulation of the immune response in the nervous system by rabies virus. Curr Top Microbiol Immunol. 2005; 289: 239-58.

14. Chopy D, Detje CN, Lafage M, Kalinke U, Lafon M. The type I interferon response bridles rabies virus infection and reduces pathogenicity. J Neurovirol. 2011; 17(4): 353-67.

15. Fu ZF, Jackson AC. Neuronal dysfunction and death in rabies virus infection. J Neurovirol. 2005; 11(1): 101-6.

16. Niu X, Wang H, Fu ZF. Role of chemokines in rabies pathogenesis and protection. Adv Virus Res. 2011; 79: 73-89.

17. Callaway EM. Transneuronal circuit tracing with neurotropic viruses. Curr Opin Neurobiol. 2008; 18(6): 617-23.

18. Kelly RM, Strick PL. Rabies as a transneuronal tracer of circuits in the central nervous system. J Neurosci Methods. 2000; 103(1): 63-71.

19. Lafon M. Immune evasion, a critical strategy for rabies virus. Dev Biol (Basel). 2008; 131: 413-9.

20. Lafon M. Evasive strategies in rabies virus infection. Adv Virus Res. 2011; 79: 33-53.

21. Licata JM, Harty RN. Rhabdoviruses and apoptosis. Int Rev Immunol. 2003; 22(5-6): 451-76.

22. Fu ZF, Li X, Dhingra V. Pathogenic rabies virus alters host protein expression in the central nervous system: implications for neuronal dysfunction. Dev Biol (Basel). 2008; 131: 83-91.

23. Wang ZW, Sarmento L, Wang Y, Li XQ, Dhingra V, Tseggai T, et al. Attenuated rabies virus activates, while pathogenic rabies virus evades, the host innate immune responses in the central nervous system. J Virol. 2005; 79(19): 12554-65.

24. Zhang G, Wang H, Mahmood F, Fu ZF. Rabies virus glycoprotein is an important determinant for the induction of innate immune responses and the pathogenic mechanisms. Vet Microbiol. 2013; 162(2-4): 601-13.

25. Brinkman DM, Jol-van der Zijde CM, ten Dam MM, Vossen JM, Osterhaus AD, Kroon FP, et al. Vaccination with rabies to study the humoral and cellular immune response to a T-cell dependent neoantigen in man. J Clin Immunol. 2003; 23(6): 528-38.

26. Jackson AC. Rabies virus infection: an update. J Neurovirol. 2003; 9(2): 253-8.

27. Schnell MJ, McGettigan JP, Wirblich C, Papaneri A. The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain. Nat Rev Microbiol. 2010; 8(1): 51-61.

28. Finke S, Conzelmann KK. Replication strategies of rabies virus. Virus Res. 2005; 111(2): 120-31.

29. Blasco E, Lambot M, Barrat J, Cliquet F, Brochier B, Renders C, et al. Kinetics of humoral immune response after rabies VR-G oral vaccination of captive fox cubs (Vulpes vulpes) with or without maternally derived antibodies against the vaccine. Vaccine. 2001; 19(32): 4805-15.

30. Taber KH, Strick PL, Hurley RA. Rabies and the cerebellum: new methods for tracing circuits in the brain. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2005; 17(2): 133-9.

31. Ugolini G. Use of rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections: implications for the understanding of rabies pathogenesis. Adv Virus Res. 2011; 79: 165-202.

32. Gomme EA, Wirblich C, Addya S, Rall GF, Schnell MJ. Immune clearance of attenuated rabies virus results in neuronal survival with altered gene expression. PLoS Pathog. 2012; 8(10): e1002971. doi: 10.1371/journal.ppat.1002971.

33. Hooper DC, Phares TW, Fabis MJ, Roy A. The

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.113]

production of antibody by invading B cells is required for the clearance of rabies virus from the central nervous system. PLoS Negl Trop Dis. 2009; 3(10): e535. doi: 10.1371/journal.pntd.0000535.

34. Kuang Y, Lackay SN, Zhao L, Fu ZF. Role of chemokines in the enhancement of BBB permeability and inflammatory infiltration after rabies virus infection. Virus Res. 2009; 144(1-2): 18-26.

35. Charlton KM. The pathogenesis of rabies and other lyssaviral infections: recent studies. Curr Top Microbiol Immunol. 1994; 187: 95-119.

36. Gosztonyi G. Propagation of viruses along neuron networks by transsynaptic passage-a contribution to the pathogenesis of rabies. Tierarztl Prax. 1986; 14(2): 199-204.

37. Jackson AC. Animal models of rabies virus neurovirulence. Curr Top Microbiol Immunol. 1994; 187: 85-93.

38. Kristensson K, Dastur DK, Manghani DK, Tsiang H, Bentivoglio M. Rabies: interactions between neurons and viruses. A review of the history of Negri inclusion bodies. Neuropathol Appl Neurobiol. 1996 ; 22(3): 179-87.

39. Hemachudha T. Human rabies: clinical aspects, pathogenesis, and potential therapy. Curr Top Microbiol Immunol. 1994; 187: 121-43.

40. Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. Lancet Neurol. 2002; 1(2): 101-9.

41. Hemachudha T, Wacharapluesadee S, Mitrabhakdi E, Wilde H, Morimoto K, Lewis RA. Pathophysiology of human paralytic rabies. J Neurovirol. 2005; 11(1): 93-100.

42. Larson JK, Wunner WH. Nucleotide and deduced amino acid sequences of the nominal nonstructural phosphoprotein of the ERA, PM and CVS-11 strains of rabies virus. Nucleic Acids Res. 1990; 18(23): 7172.

43. Perry LL, Lodmell DL. Role of CD4+ and CD8+ T cells in murine resistance to street rabies virus. J Virol. 1991; 65(7): 3429-34.

44. Dietzschold B, Kao M, Zheng YM, Chen ZY, Maul G, Fu ZF, et al. Delineation of putative mechanisms involved in antibody-mediated clearance of rabies virus from the central nervous system. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992; 89(15): 7252-6.

45. Kojima D, Park CH, Satoh Y, Inoue S, Noguchi A, Oyamada T. Pathology of the spinal cord of C57BL/6J mice infected with rabies virus (CVS-11 strain). J Vet Med Sci. 2009; 71(3): 319-24.

46. Hooper DC, Roy A, Barkhouse DA, Li J, Kean RB. Rabies virus clearance from the central nervous system. Adv Virus Res. 2011; 79: 55-71.

47. Weiland F, Cox JH, Meyer S, Dahme E, Reddehase MJ. Rabies virus neuritic paralysis: immunopathogenesis of nonfatal paralytic rabies. J Virol. 1992; 66(8): 5096-9.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.3.113]