ترجمه: از کتاب واکسن پلاتگین
۱- دکتر هادی اسمعیلی گورچین قلعه
استادیار ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
۲- دکتر شبنم بهرامی
دانشجو دکتری سلولی مولکولی

همه چیز درباره ویروس هپاتیت C- بخش۱

ویروس هپاتیت C یکی از علل اصلی بیماری‌های مزمن کبدی در سرتاسر جهان است. بنابر آمار سازمان بهداشت جهانی، حدود ۱۳۰ تا ۱۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان بطور مزمن آلوده به HCV هستند- نزدیک به ۳ درصد جمعیت جهان- و تقریبا ۵۰۰۰۰۰ نفر هر ساله بر اثر ابتلا به بیماری‌های کبدی وابسته به HCV جان خود را از دست می‌دهند. مهم‌تر اینکه، هر ساله ۳ تا ۴ میلیون نفر جدید به HCV آلوده می‌شوند . شمار چشمگیری از این مبتلایان، درگیر بیماری کبدی پیشرفته می شوند که سرانجام به سیروز کبدی و سرطان کبد می‌انجامد. این شمار هراس‌آور، نیاز به گسترش استراتژی‌های واکسیناسیون در پیشگیری وشاید ریشه‌کن کردن عفونت HCV را برجسته می کند (۱).

اگرچه هنوز یک واکسن پیشگیری کننده برای پیشگیری از عفونت HCV در دسترس نیست، پیشرفت‌های بزرگی در زمینه‌ی توسعه‌ی افزون کارایی رژیم‌های درمانی صورت گرفته است. تا همین اواخر، درمان عفونت مزمن HCV شامل ترکیبی از اینترفرون- آلفا پگیلیتد (Peg-INFα) و ریباویرین بوده است. با این حال، این روش ویروس را در نیمی از بیماران تحت درمان ریشه‌کن می‌کرد و گرفتار اثرات جانبی می‌شدند. در سال‌های اخیر، الگوی درمانی برای عفونت مزمن HCV، دچارتحول شده است. رژیم‌های درمانی جدید همه داروهای ضد ویروسی دایرکت اکتینگ (DAAs) خوراکی شامل می‌شود که منجر به درمان بیش از ۹۰ درصد حتی در بیمارانی که قبلا به درمان مبتنی بر اینترفرون جواب نداده‌اند، می‌شود. لیست آخرDAAs در دسترس، شامل سوفوسبوویر، نوکلئوتید pangenotypic آنالوگ مهار کننده‌ی RNA پلیمراز وابسته به RNA، داسابوویر، یک مهارکننده‌ی پلیمراز غیرنوکلئوزیدی فعال علیه ژنوتیپ ۱، سیمپرویر،پاریتاپرویر و گرازوپرویر، مهارکننده‌ی پروتئاز NS3/4A نشان داده شده برای ژنوتیپ ۱ و ۴ و مهارکننده‌های NS5A امبیتاسویر، الباسویر (ژنوتیپ‌های ۱ و ۴)، لدیپاسویر (ژنوتیپ‌های ۱،۴،۵ و ۶)، داکلاتاسویر و ولپاتاسویر (همه ژنوتیپ‌ها) است. این داروها در رژیم‌های ترکیبی مختلف، همراه با یا بدون ریباویرین، بسته به ژنوتیپ ویروس، نمود بیماری کبدی، تاریخچه‌ی درمان قبلی، و وجود بیماری همزمان، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

علاوه بر این، ترکیبات درمانی و داروهای جدید با هدف رسیدن به طیف گسترده‌تری از عمل و احتمالا نیاز به دوره‌ی درمانی کوتاه‌تر، توسعه پیدا خواهند کرد.

امکان رسیدن به یک درمان ویروسی برای عفونت مزمن HCV کاملا برجسته و قابل توجه است، در حقیقت ریشه‌کن کردن ویروس در هر عفونت ویروسی مزمن امکان‌پذیر نیست. بنابراین، با توسعه‌ی داروهای ضدویروسی موثرتر، که برای همه ژنوتیپ‌های HCV فعال باشند، ریشه‌کنی جهانی HCV از راه درمان فارماکولوژیکی یک امکان تئوری شده است. در این میان، ۳ با سه چالش اصلی روبرو هستیم. نخست: در نبود برنامه‌های غربالگری کارآمد، عفونت HCV تشخیص داده نمی‌شود. دوم: هزینه‌های بالای این درمان‌های جدید و شمار بالای افراد مبتلا به HCV نشان می‌دهد که حتا در کشورهای پردرآمد نیز از عهده‌ی درمان همه بیماران برنیامده اند. این تنگنایی در کشورهای با درآمد پایین و حتا متوسط بیشتر است. سوم: احتمال عفونت دوباره حتا پس از درمان علاج‌بخش وجود دارد. به همین دلایل، یک واکسن HCV کارآمد هنوز هم مقرون به صرفه‌ترین و کارآمدترین ابزار برای کاهش چشمگیر مرگ و میر جهانی و شیوع وابسته به عفونت HCV است (۲).

چالش‌های علمی و بالینی که باید در توسعه‌ی یک واکسن HCV کارآمد در نظر گرفته و بر آن‌ها چیره شد، قابل توجه و شاید برطرف نشدنی باشد. از جمله مشکلاتی که مانع از توسعه‌ی واکسن علیه HCV می‌شود، تغییرپذیری شدید ژنتیکی، نبود مدل‌های حیوانی کوچک برای تست واکسن است. برای پژوهش در این زمینه نیاز به سیستم کشت سلولی برای تولید HCV عفونی است که تنها چندی است که در دسترس است. رویهمرفته پیشرفت های امیدوار کننده ای به دست آمده و برخی از این کاندیداهای واکسن در آزمایشات اولیه بالینی شروع به ارزیابی شدند.

ویروس‌شناسی

HCV در سال ۱۹۸۹ به عنوان عامل اصلی انتقال هپاتیت‌های غیر از A و B شناخته شد. یک ویروس پوشش‌دار با RNA تک رشته است که بعنوان عضوی از جنس Hepacivirus از خانواده‌ی Flaviviriade طبه‌بندی می‌شود. ژنوم RNA قطبیت

مثبت ۹٫۶Kb شامل یک چارچوب خوانش باز کد کننده‌ی یک پلی‌پروتئین تقریبا ۳۰۰۰ آمینواسیدی است، توسط ساختار بالاتر ۵' و مناطق ترجمه نشده‌ی ۳' (UTRs) احاطه شده و برای همانند سازی و ترجمه‌ی RNA لازم است. RNA ویروسی آزاد شده در سیتوپلاسم سلول میزبان، با یک محل ورود ریبوزوم داخلی (IRES) قرار گرفته در ۵' UTR ترجمه می‌شود، و تا تقریبا طول پلی‌پپتیدی ۳۰۰۰ آمینواسید ادامه می‌یابد که به ۱۰ محصول مختلف برش می‌خورد (core, E1, E2, P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) (۳).

همانندسازی RNA ویروس در سیتوپلاسم روی می‌دهد، در ارتباط با یک ساختار غشایی ایجاد شده توسط ویروس به نام "membranous web"، مستقیما توسط RNA پلیمراز مستعد خطا از راه ژن NS5B ویروسی، کد می‌شود. این یک پلیمراز کم‌بازده است که اغلب جهش‌ها را به ژنوم ویروسی معرفی می‌کند و گونه‌های مشابه تولید می‌کند. تنوع ژنتیکی شدید HCV، کوتاه‌تر از HIV، مزیت انتخابی برای گریز از کنترل ایمنی فراهم می‌کند و اعتقاد بر این است که در دوام قابل توجه HCV در افراد مبتلا مشارکت می‌کند.

بنابراین ۵' و ۳' UTR، همچنین ژن core شدیدا حفظ شده‌اند در حالیکه باقیمانده‌ی ژن‌های ویروسی و پروتئین‌های همسان را، اما با سطوح قابل توجه هتروژنیتی نشان می‌دهد.

محل دارای بیشترین تنوع در درون ناحیه‌ی N-ترمینال E2 با پوشش گلیکوپروتیئن است (ناحیه‌ی فوق متغیر ۱ [HVR1]). این منطقه هدف اصلی آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده‌ی ویروس هستند. شواهد ساختاری اخیر در دومین آمینوترمینال E2 و دومین core E2 نشان داده است که فولدهای غیره منتظره در گلیکوپروتئین‌ها از ویروس‌های مرتبط وجود ندارد.

ذرات HCV تولید شده در شرایط آزمایشگاهی تنها اخیرا توسط میکروسکوپ الکترونی تجسم شده است. براساس داده‌های در دسترس، بنظر می‌رسد HCV نامنظم‌ترین عضو خانواده‌ی Flaviviridae است: ذرات کروی هستند، با طرح‌های شبیه میخ و از نظر اندازه از ۴۰ تا ۱۰۰ نانومتر در قطر ناهمگن هستند. با سنجش با ویروس‌های مرتبط، تصور می‌شود که ویریون‌های HCV شامل یک شبکه‌ی بیست وجهی از هترودایمرهای E1/E2 متصل به یک غشای دولایه لیپیدی مشتق از سلول در اطراف یک ساختار نوکلئوکپسید از کپی‌های متعدد پروتئین core است، که به نوبه خود RNA ژنومی را بسته‌بندی می‌کند.

HCV همواره در پیوند با لیپوپروتئین‌های کم و بسیار کم چگال است، بدینروی با اصطلاح ذرات لیپوویرو خوانده می‌شوند. آلودگی سلول‌های کبدی با HCV وابسته به گروهی پیچیده از گیرنده‌ها دارد (CD81، گیرنده‌ی پاک‌ساز کلاس B نوع I، claudin-1 و occludin) و همچنین چندین مولکول کمکی، که جذب ویروس به سلول (برای مثال گلیکوزآمینوگلیکان، گیرنده‌ی LDL) یا ورود سلول (مانند گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمی، گیرنده‌ی جذب کلسترول مشابه Niemann-Pick C1) را تسهیل می‌کنند. اعتقاد بر این است که از این شمار، تنها CD81 پروتئین سلولی تتراسپانین و گیرنده‌ی پاکساز (SR-B1 (B1 مستقیما به پوشش گلیکوپروتئین E2 ویروس متصل می‌شوند (۴).

برای سال‌های زیادی، تکثیر HCV در محیط کشت سلولی ناممکن بود. رپلیکان‌های HCV ساب‌ژنومی ابتدا برای ژنوم b1 ایجاد شد. اخیرا، پنل رپلیکان‌های در دسترس گسترش یافته و شامل ایزوله‌هایی از ژنتیپ‌های a1، a2، a3، a4، a5 و a6 است. رپلیکان‌های ساب‌ژنومیک بدلیل فقدان یک پروتئین ساختاری نمی‌توانند برای مطالعات پاسخ ایمنی بر علیه ویروس بکار برده شوند. یک سیستم محیط کشت سلولی کاملا مجاز جهت تولید HCV عفونی تنها با شناسایی یک ایزوله‌ی ژنوتیپ a2 کلون شده از سرم یک بیمار ژاپنی مبتلا به هپاتیت کامل که JFH1 خوانده می‌شود، ممکن شده است. این موفقیت بزرگ، اجازه‌ی تولید ویروس‌های هیبرید عفونی را در شرایط آزمایشگاهی را فراهم کرد. در آن ژن‌های گلیکوپروتئین پوشش سویه‌ی ۲a با ژن‌های معادل از دیگر ژنوتیپ‌های HCV جایگزین شدند. این پیشرفت‌های کلیدی، زمینه را برای تحقیقات در مورد تکثیر HCV، ساختار ویریون و پاسخ‌های ایمنی مختص ویروس باز کرد. همچنین در پیشرفت واکسن و آنتی‌ویروس‌های جدید نیز ارزشمند شد.

علاوه بر سیستم‌های محیط کشت بالا، یک مدل آزمایشگاهی مناسب و راحت بکاربرده شده جهت مطالعه‌ی ورود HCV براساس ذرات مشابه (HCVpp) HCV بنا شده است. HCVpp راه استخراج یک رتروویروس بدست می‌آید، که در آن HCV E1 و E2 برای پروتئین‌های پوشش رتروویروس درونی جایگزین می‌شوند. چون سیستم HCVpp می‌تواند یک طیفی از گلیکوپروتئین‌های HCV منشا گرفته از ایزوله‌ها و ژنوتیپ‌های مختلف را بیان کند، در نتیجه می‌تواند بستر عالی و مناسبی برای آزمایش آنتی‌بادی خنثی کننده‌ی ویروس فراهم کند.

HCV تنها می‌تواند انسانها و شامپانزه‌ها را آلوده کند. از نظر تاریخچه، تلاش‌هایی برای توسعه‌ی مدل‌های حیوانی کوچک مبتلا براساس پیوند سلول‌های کبدی انسان در موش با نقص ایمنی انجام شده است. در حالیکه مدل‌های حیوانی کوچک مفید برای مطالعه‌ی عناصر ضد ویروس فراهم شده است، اما آن‌ها بدلیل فقدان ایمنی سلول‌های B و T واسطه، نمی‌توانند برای مطالعات پاسخ ایمنی مفید باشند. فقط به تازگی یک موش انسانی شده با سیستم ایمنی و بافت کبدی انسان توسعه یافته است. این از راه بیان در موش Balb/C Rag2(-/-)γC-null یک پروتئین فیوژن K506 متصل پروتئین و کاسپاز ۸ تحت کنترل یک پروموتور اختصاصی کبدی که باعث مرگ سلول‌های کبدی می‌شود،

بدست می‌آید. پیوند سلول‌های بنیادی خونساز انسانی +CD34 و اجداد سلول‌های کبدی به موش تراریخته منجر به آمیختگی مناسب سلول‌های کبدی و لوکوسیت‌های انسانی می‌شود. این حیوانات که AFC8-hu HSC/Hep نامیده می‌شوند ، عفونت HCV در کبد را پشتیبانی می‌کنند و پاسخ ایمنی سلول‌های T انسانی بر علیه HCV را ایجاد می‌کنند ، و همچنین هپاتیت و فیبروز را توسعه می‌دهند. یک روش جایگزین برای غلبه بر موانع گونه‌ها در برابر عفونت HCV ایجاد شده است که CD81 و occludin مجموعه‌ی حداقلی از عوامل انسانی مورد نیاز برای ارائه‌ی سلول‌های موش مجاز جهت ورود HCV را مقایسه می‌کند. بنابراین، موش تراریخته ساخته شده بود که بطور پایدار CD81 و occludin انسانی را بیان کند (موش Rosa26-Fluc).

این حیوانات از ورود HCV حمایت می‌کنند ، اما سیستم ایمنی ذاتی و انطباقی عفونت HCV را در بدن محدود می‌کنند . ایمنی ضد ویروسی ذاتی در این موش‌های انسانی شده از نظر ژنتیکی آلوده شده با HCV، با این حال، پس از چند هفته منجر به ویرمی قابل اندازه‌گیری می‌شود. از طرف دیگر، بیان تراریخته CD81 و occludin انسانی در یک موش ICR (منطقه‌ی کنترل تحت تاثیر) منجر به موش تراریخته‌ی ICR می‌شود که می‌تواند از عفونت مداوم HCV با تکمیل چرخه‌ی تکثیر و تظاهرات پاتولوژی کبدی، بدون نیاز برای هدف‌گیری اختلال در ژن‌های تحریک شده با اینترفرون، حمایت کند. کار آینده مفید بودن این مدل‌ها در تحقیقات واکسن را ارزیابی می‌کند.

آلودگی ویروسی هپاتیت C

محل اصلی تکثیر HCV در کبد است. همچنین گزارش شده است که HCV سلول‌های دیگری را نیز آلوده می‌کند که چشمگیرترین آن‌ها سلول‌های B و سلول‌های دندرتیک است، همچنین سلول‌های در روده و در سیستم عصبی مرکزی را نیز آلوده می‌کند. با این حال، چالش عفونت HCV خارج کبدی همچنان بحث‌برانگیز مانده است. از نظر تاریخچه، بنظر می‌رسید که انتقال عمدتا از راه قرار گرفتن مستقیم تزریقی در معرض خون آلوده انجام می‌شود. قبل از کشف ویروس HCV ، آلودگی به این ویروس در گیرندگان خون چالش برانگیز بود.

اکنون با پیدایش روش های سرولوژیکی مبتنی بر شناسایی آنتی‌بادی‌های به پروتئین‌های این ویروس و یا تشخیص مستقیم RNA ویروس، این پدیده ناپدید شده است. عوامل خطر آفرین آلودگی به این ویروس، تزریق های وریدی، رابطه‌ی جنسی محافظت نشده با چند شریک جنسی، ودر معرض ویروس بودن در طول اقدامات پزشکی تهاجمی (مانند جراحی، دیالیز و درمان دندان) است. پس از عفونت، RNA ویروس طی چند روز در پلاسما ظاهر می‌شود و معمولا طی چند ماه اول به اوج خود می‌رسد. فرآیندهای التهابی منجر به عفونت اولیه کبد، همانطور که از راه افزایش سرمی آنزیم آلانین آمینوترنسفراز مختص کبد (ALT) ارزیابی می‌شود، معمولا طی ۱ تا ۳ ماه روی می‌دهد.

عدم ارتباط بین سطوح RNA ویروس هپاتیت C و آسیب کبد گویای این است که HCV اثر سیتوپاتی مستقیمی روی سلول‌های عفونی شده اعمال نمی‌کند. امروزه، فرض می‌شود که در درجه اول آسیب کبدی ناشی از نفوذ سلول‌های التهابی باشد، که منجر به افزایش التهاب و به نوبه‌ی خود باعث آسیب کبدی و در نتیجه مرگ می‌شود. اگرچه مکانیسم‌های درگیر در آغاز و ادامه ی فرایند یک پاسخ التهابی در کبد مبتلا به HCV بصورت کامل درک نشده است، مدل‌هایی که اخیرا پذیرفته شده‌اند بروساطت پاسخ T سل CD8+ cytotoxic T-lymphocyte (CTL) دلالت می کنند.

اگر نه همه آسیب کبدی که با هپاتیت ویروسی مزمن مرتبط است. بنابر این مدل، آغاز آسیب کبد از راه فعالیت سیتولیتیک CTLs مخصوص HCV و ستوکین‌های تولیدی CTL مانند IFN-γ و کموکاین‌های القایی IFN-γ (برای مثال CXCL9 و CXCL10) است، در پارانشیم کبدی شمار زیادی از سلول‌های التهابی آنتی‌ژن غیر اختصاصی بکار گرفته می‌شوند که پتانسیل تقویت آسیب کبدی را دارند. نکته‌ی قابل توجه این است که، کار با مدل‌های حیوانی هپاتیت ویروسی نشان داده است که پلاکت‌ها نقش کلیدی در آسیب کبدی ناشی از لنفوسیت‌های T از راه تسهیل تجمع درون کبدی CTLs ایفا می‌کنند (۶). اگر عفونت در ۶ تا ۱۲ ماه اول از بین نرود، بیماران کلا برای زندگی آلوده می‌مانند. بیماران مبتلا، شمار زیادی ویروس دارند که بطور معمول بین ۱۰۵ تا ۱۰۷ ژنوم در هر میلی‌لیتر سرم است. ویریون‌ها برگشت سریعی دارند، یا نیمه‌ی زندگی حدود ۳ ساعت و بالای ۱۰۱۲ ذرات ویروسی هر روز در یک شخص مبتلا تولید می‌شود.

ادامه این مقاله را درشماره آتی میخوانید...

منابع

1-Alter, M. J. (1997). Epidemiology of hepatitis C. Hepatology, 26(S3), 62S-65S.

2-Alberti, A., Chemello, L., & Benvegnù, L. (1999). Natural history of hepatitis C. Journal of Hepatology, 31, 17-24.

3-Scheuer, P. J., Ashrafzadeh, P., Sherlock, S., Brown, D., & Dusheiko, G. M. (1992). The pathology of hepatitis C. Hepatology, 15(4), 567-571.

4-Poynard, T., Yuen, M. F., Ratzin, V., & Lai, C. L. (2003). Viral hepatitis C. The Lancet, 362(9401), 2095-2100.

5-Panel, A. I. H. G. (2018). Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 67(10), 1477.

6-Modin, L., Arshad, A., Wilkes, B., Benselin, J., Lloyd, C., Irving, W. L., & Kelly, D. A. (2019). Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. Journal of hepatology, 70(3), 371-378.