



مکانیسم‌های دخیل در ایمنوپاتوژنز عفونت ویروس آنفلوانزا

احمد توکلی، محمدهادی کربلائی نیا، محسن کشاورز، هادی غفاری، مریم اسقایی*

گروه ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۱۱/۰۱

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۶/۰۵

چکیده

اپیدمی‌ها و پاندمی‌های آنفلوانزا تاکنون تلفات قابل توجهی را ایجاد کرده‌اند. موارد مرگ‌ومیر، بیشتر در ارتباط با ایمنوپاتوژنز این عفونت بوده که مکانیسم‌های آن هنوز به‌طور کامل مشخص نیست. اگرچه مطالعات انسانی تا حدودی به فهم ایمنوپاتوژنز آنفلوانزا کمک کرده است، اما اطلاعات محدودی در این زمینه موجود است. مطالعات اخیر با استفاده از مدل‌های حیوانی آزمایشگاهی به‌طور چشمگیری منجر به افزایش دانش ما از مکانیسم‌های پیچیده دخیل در ایمنوپاتوژنز در طول عفونت آنفلوانزا شده است که از آن‌ها می‌توان به پاسخ‌های التهابی حاد نوتروفیل‌ها، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها، گیرنده‌های شبه Toll، کموکاین‌ها، سایتوکاین‌ها، سلول‌های T CD8+ و T CD4+ اشاره کرد. سطوح بالایی از سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها طی التهاب ناشی از عفونت آنفلوانزا تولید می‌شوند که از آن به‌عنوان طوفان سایتوکاینی اشاره می‌شود. این پدیده، یک پاسخ ایمنی شدید و تهاجمی همراه با فراخوانی لوکوسیت‌های التهابی و افزایش سطوح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها در ناحیه عفونت همراه است. در نوشتار حاضر، مروری بر جدیدترین اطلاعات مرتبط با مکانیسم‌های ایمنوپاتوژنز آنفلوانزا خواهیم داشت.

کلمات کلیدی: آنفلوانزا، ایمنوپاتوژنز، ایمنی ذاتی، ایمنی اکتسابی، پاسخ ایمنی ضدویروسی

مقدمه

آنفلوانزا، یک بیماری عفونی تنفسی و به‌شدت مسری است. ویروس‌های آنفلوانزا علاوه بر اپیدمی‌های سالانه، منجر به پاندمی‌های جهانی و غیرقابل پیش‌بینی می‌شوند. اپیدمی‌ها باعث بستری شدن و میزان مرگ‌ومیر قابل توجهی در افراد مبتلا به اختلال سیستم ایمنی، خردسالان و سالخوردگان می‌شوند. پاندمی‌های مختلفی در گذشته با میزان مرگ‌ومیر متفاوت در اثر ابتلا به آنفلوانزا ایجاد شده است (۱، ۲). پاندمی آنفلوانزای سال ۱۹۱۸ تقریباً با مرگ ۵۰ میلیون نفر در سرتاسر جهان همراه بوده است. آخرین پاندمی در سال ۲۰۰۹ در اثر سویه H1N1 ایجاد شده است (۱، ۲). میزان بالای تغییرات آنتی ژنیک ویروس‌های آنفلوانزا باعث ابتلای سالانه و گاهی ایجاد پاندمی در جوامع بشری و پیدایش مقاومت دارویی در مبارزه علیه این ویروس‌ها شده است (۳، ۴). ویروس‌های آنفلوانزای A

منجر به ایجاد تغییراتی در سرتاسر دستگاه تنفسی می‌شوند؛ اما بیشترین و مهم‌ترین آسیب‌های بالینی در دستگاه تنفسی فوقانی رخ می‌دهد. در طی برونکوسکوپي در عفونت‌های آنفلوانزا، التهاب حنجره، نای و نایچه همراه با التهاب موکوس و ادم مشاهده می‌شود. مطالعات میکروسکوپی سلول‌های آلوده نشان می‌دهد که سلول‌های مژده‌دار ستونی، واکوئله و اد ماتوز می‌شوند و مژک خود را از دست می‌دهند. ادم زیرموکوسی و پرخونی همراه با ترشح نوتروفیل‌ها و سلول‌های تک‌هسته‌ای رخ می‌دهد. در بیشتر پنومونی‌های ویروسی اولیه شدید، یک پنومونی درون شبکه‌ای همراه با پرخونی مشخص و افزایش وسعت دیواره‌های آلوئولی همراه با ترشح فراوان لوکوسیت‌های تک‌هسته‌ای و اتساع مویرگ‌ها و ترومبوز دیده می‌شود. آنتی‌ژن اختصاصی ویروس آنفلوانزا در سلول‌های اپی‌تلیال آلوئولار تیپ ۱، ۲ و همچنین در ماکروفاژهای داخل آلوئولی وجود دارد. عفونت با ویروس پاندمی H1N1 سال ۲۰۰۹،

* نویسنده مسئول: مریم اسقایی، گروه ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
Email: maryam.esghaei@gmail.com

این اطلاعات، حاصل مطالعات بر روی مدل‌های موشی و آزمایشگاهی است و تمرکز اصلی بر روی نقش سلول‌های ایمنی در این پدیده است. با استفاده از جستجوی مطالعات اخیر انجام‌شده بر روی ایمنوپاتوژن آنفلوانزا با موتورهای جستجوی Pubmed، Scholar Google و Science Direct، چندین مطالعه انتخاب شده و جهت استفاده در این مطالعه تحت آنالیز قرار گرفتند.

پاسخ‌های حاد التهابی و نقش آن‌ها در ایمنوپاتولوژی

مطالعات اتوپسی (کالبد شناسی) انسانی، حضور پاسخ‌های حاد التهابی فراوانی را در موارد مرگ ناشی از عفونت شدید آنفلوانزا نشان داده است. این پاسخ‌ها شامل هجوم سلول‌های ایمنی ذاتی به داخل ریه‌ها و تولید بیش از حد سایتوکاین‌ها و

منجر به انتشار تخریب آلوئلی، پنومونی درون شبکه‌ای خونریزی دهنده و ترشح لنفوسیت‌ها می‌شود. تغییرات نکروز دهنده ممکن است با تخریب دیواره‌های برونشیولی و آلوئلی همراه باشد (۵). عامل اصلی مرگ‌ومیر در طول اپیدمی‌ها و پاندمی‌های آنفلوانزا، ایمنوپاتولوژی ریوی است (۲، ۶). به محض عفونت آنفلوانزا، مکانیسم‌های سیتوتوکسیک، سلول‌های آلوده را جهت پاک‌سازی ویروس تخریب می‌کنند (۷، ۸). آنفلوانزا باعث القای فعالیت ایمنوپاتولوژیکی فراتر از حد نیاز برای پاک‌سازی ویروس می‌شود؛ به طوری که طوفان سایتوکاینی ناشی از آنفلوانزا و سایر مکانیسم‌های ایمنوپاتولوژیکی، منجر به اکثر موارد تخریب بافت ریوی ناشی از عفونت می‌شوند (۱، ۶، ۹). در اکثر عفونت‌های آنفلوانزا، پیامدهای شدید محدود به ریه هستند. ویرمی (حضور

جدول ۱- نقش فاکتورهای مختلف ایمنی در ایمنوپاتولوژی ریوی القاشده توسط آنفلوانزا

فاکتور ایمنی	نقش	مکانیسم‌ها
	محافظتی	ورود ماکروفاژ و نوتروفیل به ریه، IRAK-M، CD200، TLR2، TLR4، GM/CSF
التهاب حاد	آسیب‌زا	ورود بیش از حد نوتروفیل و ماکروفاژ، CCR2، تشکیل tipDCs، NET، IRAK-M، TLR3، TLR7، TLR9، PAFR، TRAIL، نقص در IRAK-M بیان بیش از حد سایتوکاین‌های پیش التهابی
سلول‌های T CD4+	محافظتی	پروفرورین/اگرانزیم، Th17
	آسیب‌زا	سلول‌های T CD4+ زیاد، Fas-L، Th17
سلول‌های T CD8+	محافظتی	IL-10، 4-1BBL
	آسیب‌زا	سلول‌های T CD8+ زیاد، فعالیت سیتولیتیک، نقص CD200، مهار IL-15، NKG2A

کموکاین‌هایی است که باعث به حداکثر رسیدن ایمنوپاتولوژی ریوی تهدیدکننده حیات می‌شود. اطلاعات حاصل از مدل حیوانات آزمایشگاهی، مفاهیم زیادی را جهت شرکت مکانیسم‌های مختلف التهاب حاد در ایمنوپاتولوژی آنفلوانزا مشخص کرده است. پیشرفت‌های جدید شامل روشن شدن نقش ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های دندریتیک، گیرنده‌های شبه Toll و سایتوکاین‌ها است (جدول ۱).

ویروس در خون) به ندرت رخ می‌دهد و عامل اصلی مرگ محسوب نمی‌شود (۱). با این حال، عفونت با سویه آنفلوانزای پاتوژنیک پرندگان به نام H5N1، باعث ایجاد پنومونی پیش‌رونده سریع شده و وضعیت بیمار با ویرمی، علائم خارج ریوی و درگیری و نارسایی چندین ارگان بدن، پیچیده‌تر می‌شود (۹). در این مطالعه، به بررسی و بحث در مورد آخرین اطلاعات در مورد ایمنوپاتوژن آنفلوانزا می‌پردازیم که بخش عمده‌ای از



ماکروفاژها

به محض عفونت آنفلوانزا، ماکروفاژها در ریه تجمع می‌یابند و سایتوکاین‌های پیش التهابی را آزاد و به‌عنوان قسمتی از پاسخ ایمنی ذاتی، به کنترل بار ویروسی کمک می‌کنند. با این حال شواهد نشان می‌دهند که به دنبال عفونت آنفلوانزا، این سلول‌ها می‌توانند در نقش مخرب ظاهر گردند و منجر به ایمونوپاتولوژی ریوی شوند (۱۰).

طی گذشت ۵ روز بعد از شروع عفونت آنفلوانزا، مونوسیت‌های بیان‌کننده CCR2، بخش وسیعی از سلول‌های التهابی موجود در ریه‌ها را تشکیل می‌دهند. این سلول‌ها توسط MCP-1/CCL2 احضار و توسط سلول‌های اپی تلیال آلوده مجرای تنفسی تولید می‌شوند و شامل سلول‌های دندریتیک مشتق از مونوسیت و ماکروفاژهای التهابی هستند که منبع تولید TNF- α و NOS2 در ریه‌های آلوده بوده و به‌عنوان یک از عوامل اصلی ایمونوپاتولوژی، بیماری و مرگ‌ومیر محسوب می‌گردند (۱۱). موش‌های آلوده‌ای که در CCR2 خود دارای نقص بودند، کاهش محسوس در تعداد سلول‌های التهابی مشتق از مونوسیت و مارکرهای التهابی از خود نشان دادند (۱۱)؛ همچنین بلوک کردن دارویی CCR2 با یک مولکول کوچک مهارکننده، منجر به کاهش از دست دادن وزن و هیپوترمی (پایین بودن دمای بدن)، کاهش آسیب ریوی و میزان مرگ‌ومیر شد (۱۲). اخیراً مشخص شده است که با حذف MCP-1 در موش‌های دارای نقص TNF- α ، ایمونوپاتولوژی آنفلوانزا به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای تضعیف می‌شود که این موضوع، نقش مخرب سیگنالینگ MCP-1 را تأیید می‌کند. حذف MCP-1 با کاهش تعداد ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک همراه بود، درحالی‌که حذف ویروس تحت تأثیر قرار نگرفت (۱۳). همچنین مشاهده شده است که بیان ترانس ژنیک MCP-1، ایمونوپاتولوژی ریوی را در میزبان وخیم‌تر می‌کند. با این حال، نتایج متناقضی نیز گزارش گردیده است؛ به‌طوری‌که حذف انتخابی ماکروفاژهای مجاری تنفسی در طی عفونت با ویروس H3N2 با ویروانس پایین‌تر، منجر به تشدید تکثیر ویروسی، تولید نامنظم سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها و پنومونی شدید ویروسی گردید (۱۴). چنین نتایجی نشان می‌دهند که نقش ماکروفاژها در دفاع میزبانی و ایمونوپاتولوژی ممکن است بر اساس ساب تایپ و پاتوژنیسیته ویروس آنفلوانزا متفاوت باشد (۱۴).

مطالعات دیگری نیز جهت بررسی بیشتر مکانیسم‌های اختصاصی ماکروفاژها جهت شرکت در ایمونوپاتولوژی ریوی طی عفونت آنفلوانزا انجام شده است. Herold و همکاران نشان دادند که ماکروفاژهای التهابی احضار شده به ریه، در آسیب سلول‌های اندوتلیال آونلار و آپوپتوز شرکت می‌کنند. این ماکروفاژها باعث آزاد شدن TRAIL شده که توسط آن می‌توانند به DR5 بر روی سلول‌های اپی تلیال متصل و منجر به آپوپتوز این سلول‌ها و افزایش نارسایی ریوی و مرگ‌ومیر شوند (۱۵). در مقابل، HGF (فاکتور رشد هیپاتوسیتی) آزادشده توسط ماکروفاژها در بازسازی اپی تلیوم آونلار و ترمیم بافتی در عفونت آنفلوانزا نقش دارد (۱۶). بدین ترتیب، نقش ماکروفاژها در بازسازی AEC یا آپوپتوز، بحث‌برانگیز باقی‌مانده است. مطالعات نشان داده‌اند که افزایش تعداد و فعالیت ماکروفاژها در ریه می‌تواند حتی در تیتراهای پایین ویروس، منجر به تأخیر در بهبودی التهاب ریه و مرگ شود. در میان مکانیسم‌هایی که پاسخ‌های ایمونولوژیک را طی عفونت آنفلوانزا تنظیم می‌کنند، سلول‌های T تنظیمی (Treg) قادرند با کاهش تجمع و همچنین تغییر توزیع ماکروفاژها در ریه به نواحی محدودتر، آسیب را محدود کنند (۱۷). علاوه بر آن، تنظیم‌کننده منفی به نام CD200 نیز وجود دارد که بر روی سلول‌های اپی تلیال مجاری تنفسی بیان می‌شود و به CD200R بیان‌شده بر روی ماکروفاژها متصل می‌گردد. تعداد و فعالیت ماکروفاژها در موش‌های فاقد CD200 افزایش می‌یابد که این امر منجر به تأخیر در بهبودی التهاب ریه و درنهایت حتی در تیتراهای پایین ویروس، باعث مرگ می‌شود. آگونیست‌های CD200R منجر به کاهش بیماری و جلوگیری از التهاب بیش‌ازحد ریوی می‌شوند (۱۸). در مجموع این یافته‌ها، نشان‌دهنده نقش پیچیده‌ای از ماکروفاژهای ریوی در پاک‌سازی ویروس آنفلوانزا هستند و مطرح می‌کند که سطح مشخص و معینی از پاسخ ماکروفاژی برای پاک‌سازی ویروس و ترمیم ریوی حائز اهمیت است. با این حال در زمان عفونت، تهاجم گسترده ماکروفاژها به داخل ریه، نقش مهمی در ایمونوپاتولوژی آنفلوانزا خواهد داشت (۱۸).

نوتروفیل‌ها و سلول‌های دندریتیک

نوتروفیل‌ها نیز همانند مونوسیت‌ها، به سرعت پس از عفونت آنفلوانزا به مجاری تنفسی فراخوانی می‌شوند و با کنترل تکثیر ویروس و حذف سلول‌های در حال مرگ، در دفاع میزبانی نقش دارند (۱۹). حذف نوتروفیل‌ها در موش‌های آلوده به آنفلوانزا

مهار) سیگنالینگ TLR ممکن است مفید باشد (۲۷). علاوه بر آن مشخص شده است که مسیر TLR-3 می‌تواند در پנוمونی حاد القاشده توسط آنفلوانزا نقش داشته باشد؛ به طوری که نقص در TLR-3 منجر به کاهش قابل توجه التهاب و ایمونوپاتولوژی ریوی و افزایش بهبودی می‌شود (۲۸).

مطالعات انجام گرفته بر روی TLR-2/4 نشان می‌دهد که تحریک TLRها ممکن است در طول عفونت آنفلوانزا مفید باشد؛ در حالی که مطالعات بر روی TLR-3/7/9 و IRAK-M نشان می‌دهد که جهت جلوگیری از ایمونوپاتولوژی، سیگنالینگ TLR باید به صورت کنترل شده باشد (۲۸).

سایتوکاین‌ها

«طوفان سایتوکاینی» که طی چند روز اول پس از عفونت آنفلوانزا رخ می‌دهد، از علل مهم ایمونوپاتولوژی کشنده است. موجی از پاسخ‌های سایتوکاینی و کموکاین‌های پیش التهابی، تلاش گسترده میزبان را برای کنترل عفونت نشان می‌دهد. اخیراً مطالعات آزمایشگاهی، اهمیت تنظیم مناسب سایتوکاین‌ها را مشخص کرده‌اند، به طوری که هم سطوح ناکافی و هم سطوح زیاد بعضی از سایتوکاین‌های خاص، می‌تواند همراه با اثرات نامطلوب باشند (۲۹).

عفونت آنفلوانزا باعث بیان سریع سطوح بالایی از سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی از جمله اینترفرون گاما، IL-1 α ، IL-6، MIP-1 α ، MCP-1 و KC در ریه می‌شود. پاسخ شدید سایتوکاینی باعث التهاب حاد ریه، نشت شدید ریوی و تخریب ساختار بافت ریه می‌شود (۲۹). در روز اول عفونت، سطوح کموکاین‌ها و سایتوکاین‌های IL-17 و همچنین سایتوکاین‌هایی که در پاسخ به IL-17 ترشح می‌شوند، دچار افزایش شده و با آسیب ریوی حاد شدید همراه بوده است. حال آنکه حذف یا نقص در IL-17 باعث کاهش التهاب و ایمونوپاتولوژی ریوی و افزایش بهبودی شده است (۳۰). مطالعه‌ای دیگر نشان داد که طی عفونت آنفلوانزا در موش‌هایی که در TNF- α ، IL-6 و MCP-1 دارای نقص بودند و یا موش‌هایی که جهت مهار سایتوکاین‌ها، با گلوکوکورتیکوئیدها تیمار شده بودند، ارتباطی با میزان بهبودی مشاهده نشد (۳۱). همچنین مشخص شد که TNF- α جهت حذف آنفلوانزا مورد نیاز نبود، اما به طور مشخص جهت کنترل سطوح پاسخ‌های ایمونوپاتولوژیک و التهابی ضد ویروسی لازم بود؛ بنابراین موش‌هایی که در TNF- α دارای نقص بودند، حتی بعد از حذف ویروسی از یک بیماری

باعث کاهش سریع وزن، افزایش تکثیر ویروسی، تشدید التهاب و اختلال در عملکرد ریه می‌شود (۳۰). از طرف دیگر، شواهد حضور فعال نوتروفیل‌ها در پاسخ‌های شدید التهابی حاد را نشان می‌دهد که باعث ایمونوپاتولوژی در عفونت‌های آنفلوانزا می‌شوند. مشخص شده است که حذف نوتروفیل‌ها تنها باعث آسیب خفیف ریوی می‌شود و تغییری در حذف ویروس ایجاد نمی‌کند. ایمونوپاتولوژی ریوی ایجاد شده در زمان حذف ماکروفاژها، در ارتباط با ترشح فراوان نوتروفیل‌ها بوده است. فعالیت میلوپراکسیداز و آزادسازی NETها از جمله مکانیسم‌های نوتروفیلی است که در ایمونوپاتولوژی شرکت می‌کنند (۲۱). تحقیقات نشان می‌دهد که نوتروفیل‌ها در آسیب ریوی میزبانان شرکت می‌کنند (۲۲). اخیراً مشخص شده است که سلول‌های دندریتیک نیز در ایمونوپاتولوژی آنفلوانزا شرکت می‌کنند. سلول‌های دندریتیک با القای پاسخ‌های ایمنی انطباقی، سلول‌های مهمی در دفاع میزبان علیه عفونت آنفلوانزا هستند. زیرگروه خاصی از سلول‌های دندریتیک به نام TNF- α Producing α /Inducible nitric oxide synthase (iNOS) (DCs) در طی عفونت آنفلوانزا به شدت فراخوانی می‌شوند (۲۳).

گیرنده‌های شبه Toll

تحریک TLR یک مرحله ضروری در شناسایی ویروس آنفلوانزا توسط سیستم ایمنی ذاتی است؛ بنابراین از جنبه تئوری، افزایش تحریک این گیرنده‌ها ممکن است علیه ایمونوپاتولوژی و مرگومیر آنفلوانزا نقش محافظت‌کنندگی داشته باشد و اخیراً آگونیست‌هایی نیز در طراحی واکسن شناسایی شده‌اند. تحریک TLR2 و TLR4 طی عفونت آنفلوانزا، باعث افزایش حذف ویروس و نیز افزایش بقا شده است (۲۴). همچنین مشاهده شده است که تحریک TLR4 توسط پروتئین Hفیمبریه (FimH)، باعث کاهش ایمونوپاتولوژی ریوی، میزان مرگومیر و ابتلا در عفونت آنفلوانزا شده که با کاهش تیتراژ ویروسی همراه بوده است (۲۵). با این حال تحریک بیش از حد TLRها ممکن است مضر باشد، به طوری که ممکن است منجر به التهاب شدید حاد شود. ایمونوپاتولوژی با افزایش تهاجم اولیه نوتروفیل‌ها و آزادسازی الاستاز و میلوپراکسیداز، افزایش سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های التهابی و افزایش تعداد لنفوسیت‌های T فعال در ارتباط بوده است (۲۶). این نتایج نشان می‌دهد که تحریک بیش از حد TLR می‌تواند باعث ایجاد التهاب حاد شدید و مخرب شود. در چنین مواردی، تعدیل



ویروس می‌شود (۳۵، ۳۶). با این حال، بسیاری از عملکردهای اجرایی لنفوسیت‌های $T CD4+$ که برای دفاع ضد ویروسی میزبان ضروری هستند پتانسیل ایجاد ایمونوپاتولوژی جدی را دارند (۳۶).

لنفوسیت‌های $T CD4+$ این توانایی را دارند که حتی در غیاب پاسخ‌های لنفوسیت‌های $T CD8+$ و لنفوسیت‌های B ، به‌طور مستقیم سلول‌های آلوده را تشخیص داده و حذف کنند (۳۷، ۳۸). به‌طور جالب، پاسخ لنفوسیت‌های $T CD4+$ بسیار متنوع‌تر از پاسخ لنفوسیت‌های $T CD8+$ است و نشان می‌دهد که لنفوسیت‌های $T CD4+$ پتانسیل بسیار بیشتری برای واکنش با آنتی‌ژن‌های خودی و ایجاد تخریب بافتی دارند. با وجود این پتانسیل آشکار لنفوسیت‌های $T CD4+$ که ایمونوپاتولوژی ریوی را ایجاد می‌کنند، شواهد کمی وجود دارند که این مفهوم را تأیید می‌کنند. به دنبال عفونت آنفلوانزا، لنفوسیت‌های $Th1$ ، اینترفرون گاما ترشح می‌کنند. با این حال مشاهده شده است که خنثی‌سازی اینترفرون گاما به‌صورت *In vivo* باعث کاهش ایمونوپاتولوژی و مرگ‌ومیر ایجاد شده توسط سلول‌های $Th1$ از تنظیم خارج‌شده در موش‌های آلوده به آنفلوانزا که نقص در $DAPI12$ داشتند، نشده است (۳۹). این یافته‌ها نشان می‌دهد که تولید سایتوکاین به‌تنهایی توسط لنفوسیت‌های $T CD4+$ ، احتمالاً مکانیسم اصلی ایجاد ایمونوپاتولوژی ریوی توسط لنفوسیت‌های $T CD4+$ نیست. لنفوسیت‌های $T CD4+$ ، سلول‌های آلوده به ویروس را از طریق پرفورین/گرانزیم و Fas/L لیز می‌کنند و بیان آن‌ها در طول عفونت آنفلوانزا محافظتی بوده و برای پاک‌سازی ویروس ضروری است (۳۸). این مکانیسم‌ها در ایمونوپاتولوژی بافتی بعضی از بیماری‌ها از جمله هیپاتیت ویروسی و فیبروز ریوی نیز اشاره شده است (۴۱-۴۳).

با بررسی مکانیسم‌های تنظیمی ایمونوپاتولوژیک لنفوسیت‌های $T CD4+$ طی عفونت آنفلوانزا مشخص شده است که ایمونوآداپتور داخل غشایی $DAP 12$ به‌طور حیاتی برای تنظیم سطح پاسخ‌های ایمونوپاتولوژیک لنفوسیت‌های $T CD4+$ مورد نیاز است (۳۹، ۴۴). نقص در $DAP12$ به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای باعث افزایش لنفوسیت‌های T بیان‌کننده $Fas-L$ اختصاصی آنفلوانزا در ریه، آسیب شدید و سریع به اپی‌تلیوم مجرای تنفسی، التهاب برونشی و در نهایت نارسایی تنفسی می‌شود. بلوکه کردن $Fas-L$ با استفاده از یک آنتی‌بادی

گسترده‌تری رنج می‌برند و بیماری به سمت ایمونوپاتولوژی شدید و گسترش بافت فیبروتیک پیش می‌رود. این تغییرات ایمونوپاتولوژیکی در ارتباط با پاسخ‌های نامنظم سایتوکاینی، به‌خصوص $MCP-1$ و سایتوکاین فیبروژنیک $TGF-\beta 1$ بودند. به‌طور مشخص، حذف $MCP-1$ ، ایمونوپاتولوژی و تغییر فیبروتیک را در ریه موش‌های دارای نقص $TNF-\alpha$ تضعیف کرد (۱۳). این نتایج نشان می‌دهند که $TNF-\alpha$ نقش مهمی را در تنظیم ایمنی در طول ایمونوپاتوژنز آنفلوانزا بازی می‌کند (۱۳). یافته‌های اخیر، مفاهیم بیشتری را در ارتباط با نقش $GM-CSF$ در عفونت آنفلوانزا فراهم کرده و اهمیت تولید سایتوکاین را در سطوح مناسب بیشتر نشان داده است. بیان ترانس ژنیک $GM-CSF$ در اپی‌تلیوم ریه و یا تیمار داخل بینی با $GM-CSF$ باعث تسریع بهبودی عفونت و التهاب، کاهش بار ویروسی و از دست رفتن وزن و نیز، کاهش ایمونوپاتولوژی ریوی شده است (۳۲). در مطالعه‌ای دیگر مشخص شده است که $GM-CSF$ باعث افزایش مقاومت به آنفلوانزا می‌شود؛ به‌طوری‌که موش‌های دارای نقص $GM-CSF$ نسبت به گروه کنترل عمر کوتاه‌تری داشتند. با این حال، موش‌های ترانس ژنیک با سطوح بالایی از $GM-CSF$ نیز در نهایت در برابر عفونت از پای درآمدند که همراه با پنومونی و پیشرفت بیماری ریوی بود (۳۳).

در مجموع شواهد بالا مطرح می‌کند که افزایش گذرای بیان سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها در سطوح مناسب، با تقویت دفاع ضد ویروسی، از میزبان در برابر آنفلوانزا محافظت کرده و به‌طور مؤثری باعث کنترل تکثیر ویروسی می‌شود. با این حال، بیان شدید و طولانی‌مدت سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌تواند منجر به ایمونوپاتولوژی ریوی نامطلوب و تغییر بافتی نابجا شود. علاوه بر آن، بیان مناسب سایتوکاین‌های تنظیم‌کننده ایمنی مانند $TNF-\alpha$ نیز در بازگشت به هوموستاز در طول فاز بهبودی از عفونت آنفلوانزا ضروری است (۳۳).

لنفوسیت‌های $T CD4+$

لنفوسیت‌های $T CD4+$ از دو مسیر نقش مهمی را در دفاع میزبانی علیه آنفلوانزا ایفا می‌کنند. یکی از این مسیرها شامل تولید سایتوکاین و مولکول‌های کمک محرک مورد نیاز جهت فعال کردن لنفوسیت‌های B محافظتی و پاسخ‌های آنتی‌بادی و مسیر دیگر، هدف قرار دادن مستقیم سلول‌های آلوده به ویروس است (۳۴). در تأیید این مفهوم، نقص در لنفوسیت‌های $T CD4+$ منجر به کاهش تیتراژ آنتی‌بادی و اختلال در حذف

بالای آن به دلیل افزایش ایمونوپاتولوژی، بیماری را تشدید کرد (۵۱). افزون بر فعالیت دفاع میزبانی، شواهد اخیر یک نقش تنظیم ایمنی را نیز برای لنفوسیت‌های $T CD8+$ طی عفونت آنفلوانزا نشان می‌دهد. مشخص شده است که در طول عفونت آنفلوانزا، سایتوکاین ضدالتهابی اینترلوکین ۱۰ در ریه‌ها توسط لنفوسیت‌های $T CD8+$ اجرایی فراخوانی شده، تولید می‌شود. طی این بررسی مشخص شده است که اینترلوکین ۱۰ یک اثر محافظتی دارد، به طوری که بلو که کردن گیرنده آن منجر به ایمونوپاتولوژی ریوی کشنده، بدون تأثیر در حذف ویروس می‌گردد (۵۲). این نقش مهم اینترلوکین ۱۰ در تنظیم سیستم ایمنی طی عفونت آنفلوانزا، یادآور نقش مشابه فاکتور نکروز دهنده تومور آلفای مورد نیاز برای کنترل التهاب ریوی، کنترل ایمونوپاتولوژی و کنترل تغییر فیبروتیک بافتی در طول عفونت آنفلوانزا است (۱۳).

با این حال همانند لنفوسیت‌های $T CD4+$ اجرایی، به دنبال حذف ویروس، فعالیت شدید سیتولیتیکی و تولید سایتوکاین پیش التهابی، تجمع نامناسب لنفوسیت $T CD8+$ نیز می‌تواند منجر به ایمونوپاتولوژی ریوی شود. برای مثال، گیرنده مهار سلول‌های NK به نام $NKG2A$ به محض عفونت آنفلوانزا بر روی لنفوسیت‌های $T CD8+$ القا می‌شود و به لیگاند خود یعنی $Qa-1b$ بر روی سلول‌های APC متصل می‌گردد. نقص در $Qa-1b$ منجر به افزایش شدید ایمونوپاتولوژی ریوی می‌شود که در ارتباط با فعالیت سیتولیتیکی لنفوسیت $T CD8+$ است؛ به طوری که ویروس آنفلوانزا به طور مؤثری حذف می‌شود. همچنین با مهار لیگاند شدن $NKG2A$ ، آسیب ریوی در موش‌های ترانس ژنیک بیان‌کننده هم‌گلوپتینین در ریه به محض انتقال انتخابی لنفوسیت‌های $T CD8+$ اختصاصی علیه هم‌گلوپتینین تشدید می‌شود (۵۳). همچنین مشخص شده است که نقص در اینترلوکین ۱۵ منجر به تسریع بهبودی طی عفونت آنفلوانزا می‌شود که این بهبودی با کاهش تعداد لنفوسیت‌های $T CD8+$ اختصاصی علیه آنتی‌ژن در ریه در ارتباط است، در حالی که تغییری در حذف ویروس ایجاد نشده است (۵۴). با وجودی که این قسمت از شواهد نشان می‌دهند که اینترلوکین ۱۵ می‌تواند به عنوان هدف درمانی برای بهبودی ایمونوپاتولوژی آنفلوانزا باشد، اما مشخص شده است که این سایتوکاین، در حفظ لنفوسیت‌های $T CD8+$ خاطره‌ای نقش

خنثی‌کننده، از ایمونوپاتولوژی ریوی کشنده جلوگیری کرده و بهبودی را افزایش می‌دهد (۳۹). این یافته‌ها برای اولین بار اثبات می‌کنند که لنفوسیت‌های $T CD4+$ می‌توانند مستقیماً در ایمونوپاتولوژی شدید و آسیب بافتی در یک مسیر مستقل از سایتوکاین در طول عفونت اولیه آنفلوانزا شرکت کنند (۳۹). علاوه بر لنفوسیت‌های $T CD4+$ ، پاسخ‌های $Th1$ نیز در بعضی از موارد شدید آنفلوانزا مشاهده شده‌اند و مطرح می‌کند که این سلول‌ها ممکن است در ایمونوپاتولوژی بافتی نقش داشته باشند (۳۰، ۴۵، ۴۶). چندین گزارش جهت تأیید این نظریه وجود دارند که پاسخ‌های $Th17$ به طور مستقیم در دفاع میزبانی ضد آنفلوانزا شرکت نمی‌کنند، بلکه مستقیماً در ایمونوپاتولوژی بافتی شرکت می‌کنند. در واقع مشخص شده که حذف $IL-17$ توانایی حذف عفونت کشنده ویروسی را تغییر نداده، اما با بهبودی ایمونوپاتولوژی آنفلوانزا افزایش می‌دهد (۳۰، ۴۷). به نظر می‌رسد چنین شواهدی، هدف قرار دادن انتخابی سلول‌های $Th17$ یا $IL-17$ را به عنوان یک استراتژی مداخله‌کننده جالب برای کاهش ایمونوپاتولوژی آنفلوانزا تأیید می‌کنند؛ به طوری که حذف ویروس را تحت تأثیر قرار نخواهند داد. با این حال، Wang و همکاران اخیراً نشان داده‌اند که $IL-17$ یک نقش تنظیمی تعیین‌کننده‌ای را در پیشگیری از ایمونوپاتولوژی ریوی از طریق تعدیل فراخوانی لنفوسیت B به ریه آلوده بازی می‌کند (۴۸). این یافته‌های متناقض، ماهیت پیچیده پاسخ میزبان را به عفونت اولیه و نیاز مبرم به بررسی‌های عمیق در مورد نقش لنفوسیت‌های $T CD4+$ در ایمونوپاتولوژی آنفلوانزا را نشان می‌دهند (۴۸).

لنفوسیت‌های $T CD8+$

لنفوسیت‌های $T CD8+$ و فعالیت سیتولیتیک آن‌ها علیه سلول‌های آلوده به آنفلوانزا به عنوان قسمتی از پاسخ ایمنی انطباقی، برای حذف ویروس ضروری است (۴۹، ۵۰). مشخص شده است که طی عفونت شدید آنفلوانزا، گیرنده کمک محرکی $4-1BB$ بر روی لنفوسیت‌های T القا می‌گردد و به لیگاند خود بر روی APCها متصل می‌شود. مطالعات نشان داده است که نقص در $4-1BB$ منجر به کاهش تجمع لنفوسیت $T CD8+$ در ریه‌ها، کاهش حذف ویروس، اختلال در عملکرد ریه و افزایش مرگومیر می‌شود. به طور جالب با تجویز دوز پایین $4-1BB$ به صورت داخل بینی بهبودی تسریع شد، در حالی که دوز

حیاتی دارد (۵۵).

نتیجه گیری

آنفلوانزا ایفا می‌کند؛ گرچه سطح مناسب از پاسخ ماکروفاژی برای حذف ویروس و ترمیم ریوی حائز اهمیت است. شواهد اخیر نشان می‌دهد که ماکروفاژهای بیان‌کننده CCR2 و IL-17 ممکن است اهداف درمانی امیدبخشی باشند. همچنین، ترشح تنظیم‌شده GM-CSF یا اینترلوکین ۱۰ و فعال شدن CD200 نیز ممکن است از لحاظ درمانی مفید واقع شود. افزایش بیان سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها در سطوح مناسب، از میزبان در برابر آنفلوانزا محافظت می‌کند و به‌طور مؤثری باعث کنترل تکثیر ویروس می‌شود. با این حال، بیان نامنظم آن‌ها می‌تواند منجر به ایمنوپاتولوژی ریوی و تغییر بافتی نامطلوب شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری صمیمانه اعضای گروه ویروس‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی ایران که در هدایت این مطالعه یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی را اعلام نکرده‌اند.

ایمنوپاتولوژی ریوی که طی عفونت آنفلوانزا مشاهده می‌شود، به‌طور مشخص یکی از عوامل اصلی ابتلا و مرگ‌ومیر مرتبط با آنفلوانزا محسوب می‌شود. مکانیسم‌های دفاع ضد باکتریایی و ضدویروسی میزبان، بیشتر به‌جای حذف عوامل ویروسی و باکتریایی، خود از عوامل اصلی ایمنوپاتولوژی ریوی ایجاد شده توسط عفونت آنفلوانزا محسوب می‌شوند. مطالعات تجربی اخیر، نشان داده است که تعدادی از مکانیسم‌های ایمنوپاتولوژیک از جمله پاسخ‌های التهابی حاد و شدید ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های T CD4+ و T CD8+ و عفونت مضاعف باکتریایی، در ایمنوپاتولوژی ریوی دخیل هستند که بسیاری از این مکانیسم‌ها، همان مکانیسم‌های موردنیاز برای حذف عوامل باکتریایی و ویروسی محسوب می‌شوند. برای مثال تهاجم گسترده ماکروفاژها به داخل ریه، نقش مهمی در ایمنوپاتولوژی

References

1. Kuiken T, Taubenberger JK. Pathology of human influenza revisited. *Vaccine* 2008. 26(4):59-66.
2. Karbalaie Niya MH, Yavarian J, Shafiei Jandaghi NZ, Shahmahmoodi S, Mokhtari Azad T. Comparison of Real-Time RT-PCR Assay with Direct Sequencing for Detection of Sensitivity or Resistant to Oseltamivir in Influenza A/H3N2 Viruses. *J Virol Antivir Res* 2014. 3(1):122-8.
3. Karbalaie Niya MH, Mokhtari Azad T, Shafiei Jandaghi NZ, Yavarian J. (Detection of Oseltamivir Resistant Influenza A/H3N2 viruses by Real-time RT-PCR.) *Razi J Med Sci* 2015. 22(133):15-19.
4. Karbalaie Niya MH, Mokhtari Azad T, Yavarian J, Shafiei Jandaghi NZ, Naseri M. (Detection of Neuraminidase Inhibitor Resistant Influenza A/H3N2 viruses by Nucleotide Sequencing Method.) *Jundishapur Sci Med J* 2014. 13(4):457-63.
5. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, DeLeon-Carnes M, Adem P, Bhatnagar J, et al. pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* 2010. 177(1):166-75.
6. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, da Silva LFF, Schout D, Galas FRBG, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010. 181(1):72-9.
7. La Gruta NL, Kedzierska K, Stambas J, Doherty PC. A question of self-preservation: immunopathology in influenza virus infection. *Immunol Cell Biol* 2007. 85(2):85-92.
8. Peiris JS, Hui KP, Yen HL. Host response to influenza virus: protection versus immunopathology. *Curr Opin Immunol* 2010. 22(4):475-81.
9. Baskin CR, Bielefeldt-Ohmann H, Tumpey TM, Sabourin PJ, Long JP, Garcia-Sastre A, et al. Early and sustained innate immune response defines pathology and death in nonhuman primates infected by highly pathogenic influenza virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009. 106(9):3455-60.
10. McGill J, Heuse JW, and Legge KL. Innate immune control and regulation of influenza virus infections. *J Leukoc Biol* 2009. 86(4):803-12.
11. Lin KL, Suzuki Y, Nakano H, Ramsburg E, Gunn MD. CCR2+ monocyte-derived dendritic cells and exudate macrophages produce influenza-induced pulmonary immune pathology and mortality. *J Immunol* 2008. 180(4):2562-72.



12. Lin KL, Suzuki Y, Nakano H, Ramsburg E, Gunn MD. CCR2-antagonist prophylaxis reduces pulmonary immune pathology and markedly improves survival during influenza infection. *J Immunol* 2011. 186(1):508-15.
13. Damjanovic D, Divangahi M, Kugathasan K, Small CL, Zganiacz A, Brown EG, et al. Negative regulation of lung inflammation and immunopathology by TNF-alpha during acute influenza infection. *Am J Pathol* 2011. 179(6):2963-76.
14. Tate MD, Pickett DL, Van Rooijen N, Brooks AG, Reading PC. Critical role of airway macrophages in modulating disease severity during influenza virus infection of mice. *J Virol* 2010. 84(15):7569-80.
15. Herold S, Steinmueller M, Von Wulffen W, Cakarova L, Pinto R, Pleschka S, et al. Lung epithelial apoptosis in influenza virus pneumonia: the role of macrophage-expressed TNF-related apoptosis-inducing ligand. *J Exp Med* 2008. 205(13):3065-77.
16. Narasaraju T, Ng HH, Phoon MC, Chow VT. MCP-1 antibody treatment enhances damage and impedes repair of the alveolar epithelium in influenza pneumonitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010. 42(6):732-43.
17. Antunes I and Kassiotis G. Suppression of innate immune pathology by regulatory T cells during Influenza A virus infection of immunodeficient mice. *J Virol* 2010. 84(24):12564-75.
18. Snelgrove RJ, Goulding J, Didierlaurent AM, Lyonga D, Vekaria S, Edwards L, et al. A critical function for CD200 in lung immune homeostasis and the severity of influenza infection. *Nat Immunol* 2008. 9(9):1074-83.
19. Tate MD, Brooks AG, and Reading PC. The role of neutrophils in the upper and lower respiratory tract during influenza virus infection of mice. *Respir Res* 2008. 9(1):57-63.
20. Tate MD, Deng YM, Jones JE, Anderson GP, Brooks AG, Reading PC. Neutrophils ameliorate lung injury and the development of severe disease during influenza infection. *J Immunol* 2009. 183(11):7441-50.
21. Narasaraju T, Yang E, Samy RP, Ng HH, Poh WP, Liew AA, et al. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis. *Am J Pathol* 2011. 179(1):199-210.
22. Garcia CC, Russo RC, Guabiraba R, Fagundes CT, Polidoro RB, Tavares LP, et al. Platelet-activating factor receptor plays a role in lung injury and death caused by Influenza A in mice. *PLoS Pathog* 2010. 6(11):e1001171.
23. Aldridge JR, Moseley CE, Boltz DA, Negovetich NJ, Reynolds C, Franks J, et al. TNF/iNOS-producing dendritic cells are the necessary evil of lethal influenza virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009. 106(13):5306-11.
24. Shinya K, Okamura T, Sueta S, Kasai N, Tanaka M, Ginting TE, et al. Toll-like receptor pre-stimulation protects mice against lethal infection with highly pathogenic influenza viruses. *Virol J* 2011. 8(1):97.
25. Abdul-Careem MF, Firoz Mian M, Gillgrass AE, Chenoweth MJ, Barra NG, Chan T, et al. FimH, a TLR4 ligand, induces innate antiviral responses in the lung leading to protection against lethal influenza infection in mice. *Antiviral Res* 2011. 92(2):346-55.
26. Seki M, Kohno S, Newstead MW, Zeng X, Bhan U, Lukacs NW, et al. Critical role of IL-1 receptor-associated kinase-M in regulating chemokine-dependent deleterious inflammation in murine influenza pneumonia. *J Immunol* 2010. 184(3):1410-8.
27. Seki M, Kohno S, Newstead MW, Zeng X, Bhan U, Lukacs NW, et al. An oligodeoxynucleotide capable of lessening acute lung inflammatory injury in mice infected by influenza virus. *Biochem Biophys Res Commun* 2011. 415(2):342-7.
28. Le Goffic R, Balloy V, Lagranderie M, Alexopoulou L, Escriou N, Flavell R, et al. Detrimental contribution of the Toll-like receptor (TLR) 3 to influenza A virus-induced acute pneumonia. *PLoS Pathog* 2006. 2(6):e53.
29. Perrone LA, Plowden JK, Garcia-Sastre A, Katz JM, Tumpey TM. H5N1 and 1918 pandemic influenza virus infection results in early and excessive infiltration of macrophages and neutrophils in the lungs of mice. *PLoS Pathog* 2008. 4(8):e1000115.
30. Li C, Yang P, Sun Y, Li T, Wang C, Wang Z, et al. IL-17 response mediates acute lung injury induced by the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Cell Res* 2012. 22(3):528-38.
31. Salomon R, Hoffmann E, Webster RG. Inhibition of the cytokine response does not protect against lethal H5N1 influenza infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007. 104(30):12479-81.
32. Huang FF, Barnes PF, Feng Y, Donis R, Chroneos ZC, Idell S, et al. GM-CSF in the lung protects against lethal influenza infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2011. 184(2):259-68.
33. Sever-Chroneos Z, Murthy A, Davis J, Florence JM, Kurdowska A, Krupa A, et al. GM-CSF modulates pulmonary resistance to influenza A infection. *Antiviral Res* 2011. 92(2):319-28.
34. Brown DM, Roman E, Swain SL. CD4 T cell responses to influenza infection. *Semin Immunol* 2004. 16(3):171-7.
35. Belz GT, Wodarz D, Diaz G, Nowak MA, Doherty PC. Compromised influenza virus-specific CD8 (+) T-cell memory in CD4 (+) T-cell-deficient mice. *J Virol* 2002. 76(23):12388-93.
36. Teijaro JR, Verhoeven D, Page CA, Turner D, Farber DL. Memory CD4 T cells direct protective responses to influenza virus in the lungs through helper-independent mechanisms. *J Virol* 2010. 84(18):9217-26.
37. Bender BS, Croghan T, Zhang L, Small PA Jr. Transgenic mice lacking class I major histocompatibility complex-restricted T cells have delayed viral clearance



- and increased mortality after influenza virus challenge. *J Exp Med* 1992. 175(4):1143-5.
38. Eichelberger M, Allan W, Zijlstra M, Jaenisch R, Doherty PC. Clearance of influenza virus respiratory infection in mice lacking class I major histocompatibility complex-restricted CD8+ T cells. *J Exp Med* 1991. 174(4):875-80.
39. McCormick S, Shaler CR, Small CL, Horvath C, Damjanovic D, Brown EG, et al. Control of pathogenic CD4 T cells and lethal immunopathology by signaling immunoadaptor DAP12 during influenza infection. *J Immunol* 2011. 187(8):4280-92.
40. Brown DM, Dilzer AM, Meents DL, Swain SL. CD4 T cell-mediated protection from lethal influenza: perforin and antibody-mediated mechanisms give a one-two punch. *J Immunol* 2006. 177(5):2888-98.
41. Dosreis GA, Borges VM, Zin WA. The central role of Fas-ligand cell signaling in inflammatory lung diseases. *J Cell Mol Med* 2004. 8(3):285-93.
42. Kuwano K, Hagimoto N, Kawasaki M, Yatomi T, Nakamura N, Nagata S, et al. Essential roles of the Fas-Fas ligand pathway in the development of pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1999. 104(1):13-9.
43. Matter MS, Hilmenyuk T, Claus C, Marone R, Schürch C, Tinguely M, et al. Destruction of lymphoid organ architecture and hepatitis caused by CD4+ T cells. *PLoS One* 2011. 6(9):e24772.
44. Divangahi M, Yang T, Kugathasan K, McCormick S, Takenaka S, Gaschler G, et al. Critical negative regulation of type 1 T-cell immunity and immunopathology by signaling adaptor DAP12 during intracellular infection. *J Immunol* 2007. 179(6):4015-26.
45. Almansa R, Socias L, Ramirez P, Martin-Loeches I, Vallés J, Loza A, et al. Imbalanced pro- and anti-Th17 responses (IL-17/granulocyte colony-stimulating factor) predict fatal outcome in 2009 pandemic influenza. *Crit Care* 2011. 15(5):448.
46. Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramirez P, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care* 2009. 13(6):R201.
47. Crowe CR, Chen K, Pociask DA, Alcorn JF, Krivich C, Enelow RI, et al. Critical role of IL-17RA in immunopathology of influenza infection. *J Immunol* 2009. 183(8):5301-10.
48. Wang X, Chan CC, Yang M, Deng J, Poon VK, Leung VH, et al. A critical role of IL-17 in modulating the B-cell response during H5N1 influenza virus infection. *Cell Mol Immunol* 2011. 8(6):462-8.
49. Doherty PC, Topham DJ, Tripp RA, Cardin RD, Brooks JW, Stevenson PG. Effector CD4+ and CD8+ T-cell mechanisms in the control of respiratory virus infections. *Immunol Rev* 1997. 159:105-17.
50. Flynn KJ, Belz GT, Altman JD, Ahmed R, Woodland DL, Doherty PC. Virus-specific CD8+ T cells in primary and secondary influenza pneumonia. *Immunity* 1998. 8(6):683-91.
51. Lin GH, Sedgmen BJ, Moraes TJ, Snell LM, Topham DJ, Watts TH. Endogenous 4-1BB ligand plays a critical role in protection from influenza-induced disease. *J Immunol* 2009. 182(2):934-47.
52. Sun J, Madan R, Karp CL, Braciale TJ. Effector T cells control lung inflammation during acute influenza virus infection by producing IL-10. *Nat Med* 2009. 15(3):277-84.
53. Zhou J, Matsuoka M, Cantor H, Homer R, Enelow RI. Cutting edge: engagement of NKG2A on CD8+ effector T cells limits immunopathology in influenza pneumonia. *J Immunol* 2008. 180(1):25-9.
54. Nakamura R, Maeda N, Shibata K, Yamada H, Kase T, Yoshikai Y. Interleukin-15 is critical in the pathogenesis of influenza a virus-induced acute lung injury. *J Virol* 2010. 84(11):5574-82.
55. Villinger F, Miller R, Mori K, Mayne AE, Bostik P, Sundstrom JB, et al. IL-15 is superior to IL-2 in the generation of long-lived antigen specific memory CD4 and CD8 T cells in rhesus macaques. *Vaccine* 2004. 22(25-26):3510-21.



Review Article

Mechanisms Involved in Immunopathogenesis of influenza virus infection

Tavakoli A, Karbalaie Niya MH, Keshavarz M, Ghaffari H, Esghaei M*

Department of Virology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 26 Aug 2016

Accepted: 20 Jan 2017

Abstract

Influenza epidemics and pandemics cause notable morbidity and mortality. Mortality cases are mostly associated with immunopathogenic mechanisms, although still poorly understood. Human studies help to understand the immunopathogenesis of influenza. However, there is limited information in this regard. Recent studies using experimental animal models have significantly improved our knowledge on complex mechanisms involved in the immunopathogenesis during influenza infections including acute inflammatory responses of neutrophils, dendritic cells, macrophages, toll-like receptors, chemokines, cytokines, CD4+ and CD8+ T cells. Due to influenza infection, elevated levels of cytokines and chemokines are produced during influenza-induced inflammation which are known as cytokine storm which is a severe immune response characterized by the recruitment of inflammatory leukocytes and increased levels of cytokines and chemokines at the site of infection. This review aimed to discuss the most recent findings on mechanisms of influenza immunopathogenesis.

Keywords: Influenza, Immunopathogenesis, Innate immunity, Adaptive immunity, Antiviral immune response

*Corresponding author: Maryam Esghaei, Department of Virology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Email: maryam.esghaei@gmail.com

Journal of Fasa University of Medical Sciences 7 (2017): 162-171