مجله دانشگاه علوم پزشکی فسا | سال هفتم | شماره ۲ | تابستان ۱۳۹۶

مقاله مروری

مکانیسم‌های دخیل در ایمونوپاتوژنز 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 دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۶/۰۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۱۱/۰۱

چکیده

اپیدمی‌ها و پاندمی‌های آنفلوانزا تاکنون تلفات قابل‌توجهی را ایجاد کرده‌اند. موارد مرگ‌ومیر، بیشتر در ارتباط با ایمونوپاتوژنز این عفونت بوده که مکانیسم‌های آن هنوز به‌طور کامل مشخص نیست. اگرچه مطالعات انسانی تا حدودی به فهم ایمونوپاتوژنز 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 ایمونوپاتوژنز 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 ایمونوپاتوژنز آنفلوانزا خواهیم داشت.

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

مقدمه

آنفلوانزا، یک بیماری عفونی تنفسی و به‌شدت مسری است. ویروس های آنفلوانزا علاوه بر اپیدمی های سالانه، منجر به پاندمی‌های جهانی و غیرقابل‌پیش‌بینی می‌شوند. اپیدمی‌ها باعث بستری شدن و میزان مرگ‌ومیر قابل‌توجهی در افراد مبتلابه اختلال سیستم ایمنی، خردسالان و سالخوردگان می‌شوند. پاندمی‌های مختلفی درگذشته با میزان مرگ‌ومیر متفاوت در اثر ابتلا به آنفلوانزا ایجاد شده ا ست (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 فو قانی رخ می‌د هد. در طی برونکوسکوپی در عفو نت های آنفلوانزا، التهاب حنجره، نای و نایچه همراه با التهاب موکوس و ادم م شاهده می شود. مطالعات میکرو سکوپ نوری سلول‌های آلوده نشان می‌دهد که سلول‌های مژه‌دار ستونی، واکوئله و اد ماتوز می‌شو ند و مژک خود را از دست می‌ده ند. ادم زیرموکو سی و پرخونی همراه با تر شح نوتروفیل‌ها و سلول‌های تک‌ه سته‌ای رخ می‌دهد. در بی شتر پنومونی‌های ویرو سی اولیه شدید، یک پنومونی درون شبکه‌ای همراه با پرخونی م شخص و افزایش وس عت دیواره های آلوئلی همراه با ترشح فراوان لوکوسیت‌های تک‌هسته‌ای و اتساع مویرگ‌ها و ترومبوز دیده می‌شود. آنتی‌ژن اختصاصی ویروس آنفلوانزا در سلول‌های اپی‌تلیال آلوئلار تیپ ۱، ۲ و همچنین در ماکروفاژهای داخل آلوئلی 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

منجر به انتشار تخریب آلوئلی، پنومونی درون‌شبکه‌ای خونریزی دهنده و ترشح لنفوسیت‌ها می‌شود. تغییرات نکروزدهنده ممکن است با تخریب دیواره‌های برونشیولی و آلوئلی همراه باشد (۵).

عامل اصلی مرگ‌ومیر در طول اپیدمی‌ها و پاندمی‌های آنفلوانزا، ایمونوپاتولوژی ریوی است (۲، ۶). به‌محض عفونت آنفلوانزا، مکانیسم‌های سیتوتوکسیک، سلول‌های آلوده را جهت پاک‌سازی ویروس تخریب می‌کنند (۷، ۸). آنفلوانزا باعث القای فعالیت ایمونولوژیکی فراتر از حد نیاز برای پاک‌سازی ویروس می‌شود؛ به‌طوری‌که طوفان سایتوکاینی ناشی از آنفلوانزا و سایر مکانیسم‌های ایمونولوژیکی، 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 ویروس در خون) به ندرت رخ می‌دهد و عامل اصلی مرگ محسوب نمی‌شود (۱). بااین‌حال، 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 ایمونوپاتوژنز آنفلوانزا می‌پردازیم که بخش عمده‌ای از 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 ایمنوپاتوژنز 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 ایمونوپاتولوژی

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

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

فاکتور ایمنی	نقش	مکانیسم‌ها
التهاب حاد	محافظتی	ورود ماکروفاژ و نوتروفیل به ریه،CD200،IRAK-M،TLR2,TLR4، GM/CSF
	آسیب‌زا	ورود بیش‌ازحد نوتروفیل و ماکروفاژ،CCR2،تشکیل NET،tipDCs نقص در IRAK-M،TLR3,TLR7, TLR9،PAFR،TRAIL بیان بیش‌ازحد سایتوکاین های پیش التهابی
سلول‌های T CD4+	محافظتی	پروفورین/گرانزیم،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

ماکروفاژها

به‌محض 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. بااین‌حال 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 می شوند 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). موش های آلوده‌ای که در CCR2 خود دارای نقص بودند، کاهش محسوسی در تعداد سلول‌های التهابی مشتق از مونوسیت و مارکرهای التهابی از خود نشان دادند (۱۱)؛ همچنین بلوکه 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 می شود 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. بااین‌حال، نتایج متناقضی نیز گزارش گردیده است؛ به‌طوری‌که حذف انتخابی ماکروفاژهای مجاری تنفسی در طی عفونت با ویروس H3N2 با ویرولانس 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 سابتایپ 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 آلوئلار 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 هپاتوسیتی) آزادشده توسط ماکروفاژها در بازسازی اپی تلیوم آلوئلار 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 تیترهای 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 تیترهای پایین ویروس، باعث مرگ می‌شود. آگونیست‌های CD200R منجر به کاهش بیماری و جلوگیری از التهاب بیش‌ازحد ریوی می‌شوند (۱۸). درمجموع 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. بااین‌حال 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، به‌سرعت پس از عفونت آنفلوانزا به مجاری تنفسی فراخوانی می شوند و با کنترل تکثیر ویروس و حذف سلول‌های در حال مرگ، در دفاع میزبانی نقش دارند (۱۹). حذف نوتروفیل‌ها در موش‌های آلوده به آنفلوانزا

باعث کاهش سریع وزن، افزایش تکثیر ویروسی، تشدید التهاب و اختلال در عملکرد ریه می‌شود (۲۰). از طرف دیگر، شواهد حضور فعال نوتروفیل‌ها در پاسخ‌های شدید التهابی حاد را نشان می‌دهد که باعث ایمونوپاتولوژی در عفونت های آنفلوانزا می شوند. 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 ازجمله 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 TipDC (TNF-α/Inducible nitric oxide synthase (iNOS) –Producing DCs) در طی عفونت آنفلوانزا به‌شدت 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 گیرنده ها 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 تیترهای ویروسی همراه بوده است (۲۵). بااین‌حال تحریک بیش‌ازحد TLRها ممکن است مضر باشد، به‌طوری‌که 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 بیش‌ازحد TLR می‌تواند باعث ایجاد التهاب حاد شدید و مخرب شود. در چنین مواردی، تعدیل (مهار) سیگنالینگ TLR ممکن است مفید باشد (۲۷). علاوه بر آن مشخص شده است که مسیر TLR-3 می‌تواند در پنومونی حاد القاشده توسط آنفلوانزا نقش داشته باشد؛ به‌طوری‌که نقص در TLR-3 منجر به کاهش قابل‌توجه التهاب و ایمونوپاتولوژی ریوی و افزایش بهبودی می‌شود (۲۸).

مطالعات انجام‌گرفته بر روی TLR-2/4 نشان می‌دهد که تحریک TLRها ممکن است در طول عفونت آنفلوانزا مفید باشد؛ درحالی‌که مطالعات بر روی TLR-3/7/9 و IRAK-M نشان می‌دهد که جهت جلوگیری از ایمونوپاتولوژی، سیگنالینگ TLR باید به‌صورت کنترل‌شده 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، به‌طوری‌که 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 ازجمله اینترفرون گاما، IL-1α، IL-6، MIP-1α، 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 می شوند، دچار افزایش شده و با آسیب ریوی حاد شدید همراه بوده است. حال‌آنکه 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 موردنیاز نبود، اما به‌طور مشخص جهت کنترل سطوح پاسخ‌های ایمونوپاتولوژیک و التهابی ضدویروسی لازم بود؛ بنابراین موش‌هایی که در TNF-α دارای نقص بودند، حتی بعد از حذف ویروسی از یک بیماری

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-β1 بودند. به‌طور مشخص، حذف MCP-1، ایمونوپاتولوژی و تغییر فیبروتیک را در ریه موش‌های دارای نقص TNF-α تضعیف کرد (۱۳). این نتایج نشان می‌دهند که TNF-α، نقش مهمی را در تنظیم ایمنی در طول ایمونوپاتوژنز آنفلوانزا بازی می‌کند (۱۳).

یافته‌های اخیر، مفاهیم بیشتری را در ارتباط با نقش GM-CSFدر عفونت آنفلوانزا فراهم کرده و اهمیت تولید سایتوکاین را در سطوح مناسب بیشتر نشان داده است. بیان ترانس ژنیک GM-CSFدر اپی تلیوم 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 مشخص‌شده است که GM-CSF باعث افزایش مقاومت به آنفلوانزا می‌شود؛ به‌طوری‌که موش‌های دارای نقص GM-CSF نسبت به گروه کنترل عمر کوتاه‌تری داشتند. بااین‌حال، موش‌های ترانس ژنیک با سطوح بالایی از GM-CSF نیز درنهایت در برابر عفونت از پای درآمدند که همراه با پنومونی و پیشرفت بیماری ریوی بود (۳۳).

درمجموع شواهد بالا مطرح می‌کند که افزایش گذرای بیان سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها در سطوح مناسب، با تقویت دفاع ضدویروسی، از میزبان در برابر آنفلوانزا محافظت کرده و به‌طور مؤثری باعث کنترل تکثیر ویروسی می‌شود. بااین‌حال، بیان شدید و طولانی‌مدت سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌تواند منجر به ایمونوپاتولوژی ریوی نامطلوب و تغییر بافتی نابجا شود. علاوه بر آن، بیان مناسب سایتوکاین‌های تنظیم‌کننده ایمنی مانند TNF-α 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 موردنیاز 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 تیتر آنتی بادی و اختلال در حذف ویروس می‌شود (۳۵، ۳۶). بااین‌حال، بسیاری از عملکردهای اجرایی لنفوسیت‌های+T CD4 که برای دفاع ضدویروسی 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 آنتی‌ژن های خودی و ایجاد تخریب بافتی دارند. باوجوداین 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. بااین‌حال مشاهده شده است که خنثی‌سازی اینترفرون گاما به‌صورت In vivo، باعث کاهش ایمونوپاتولوژی و مرگ‌ومیر ایجادشده توسط سلول‌های Th1 از تنظیم خارج‌شده در موش‌های آلوده به آنفلوانزا که نقص در DAP12 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 آن ها در طول عفونت آنفلوانزا محافظتی بوده و برای پاک‌سازی ویروس ضروری است (۳۸). این مکانیسم‌ها در ایمونوپاتولوژی بافتی بعضی از بیماری‌ها ازجمله هپاتیت 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 ایمونو آداپتور داخل غشایی DAP 12 به‌طور حیاتی برای تنظیم سطح پاسخ‌های ایمونوپاتولوژیک لنفوسیت‌های T CD4+موردنیاز است (۳۹، ۴۴). نقص در DAP12 به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای باعث افزایش لنفوسیت‌های T بیان‌کننده Fas-Lاختصاصی آنفلوانزا در ریه، آسیب شدید و سریع به اپی تلیوم مجرای تنفسی، التهاب برونشی و درنهایت نارسایی تنفسی می‌شود. بلوکه کردن Fas-L با استفاده از یک آنتی بادی

خنثی‌کننده، از ایمونوپاتولوژی ریوی کشـــنده 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 Th 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 به‌طور مستقیم در دفاع میزبانی ضد آنفلوانزا شرکت نمی‌کنند، بلکه مستقیماً در ایمونوپاتولوژی بافتی شرکت می‌کنند. درواقع مشخص شده که حذف IL-17 توانایی حذف عفونت کشنده ویروسی را تغییر نداده، اما بقا را با بهبودی ایمونوپاتولوژی آنفلوانزا افزایش می‌دهد (۳۰، ۴۷). به نظر می‌رسد چنین شواهدی، هدف قرار دادن انتخابی سلول‌های Th17 یا IL-17 را به‌عنوان یک استراتژی مداخله کننده جالب برای کاهش ایمونوپاتولوژی آنفلوانزا تأیید می‌کنند؛ به‌طوری‌که حذف ویروس را تحت تأثیر قرار نخواهند داد. بااین‌حال، 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 به‌عنوان قسمتی از پاسخ ایمنی انطباقی، برای حذف ویروس ضروری است (۴۹، ۵۰). مشخص‌شده 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 می شود. به‌طور جالب با تجویز دوز پایین 4-1BB به‌صورت داخل بینی بهبودی تسریع شد، درحالی‌که دوز 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 می شود. طی این بررسی مشخص شده است که اینترلوکین ۱۰ یک اثر محافظتی دارد، به‌طوری که بلوکه 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 موردنیاز برای کنترل التهاب ریوی، کنترل ایمونوپاتولوژی و کنترل تغییر فیبروتیک بافتی در طول عفونت آنفلوانزاست (۱۳).

بااین‌حال 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 مهاری سلول‌های NK به نام NKG2A به‌محض عفونت آنفلوانزا بر روی لنفوسیت‌های T CD8+ القا می‌شود و به لیگاند خود یعنی Qa-1bبر روی سلول‌های APC متصل می‌گردد. نقص در Qa-1bمنجر به افزایش شدید ایمونوپاتولوژی ریوی می شود که در ارتباط با فعالیت سیتولیتیکی لنفوسیت T CD8+ است؛ به‌طوری که ویروس آنفلوانزا به‌طور مؤثری حذف می‌شود. همچنین با مهار لیگاند شدنNKG2A ، آسیب ریوی در موش‌های ترانس ژنیک بیان‌کننده هماگلوتینین در ریه به‌محض انتقال انتخابی لنفوسیت‌های T CD8+ اختصاصی علیه هماگلوتینین 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، درحالی‌که تغییری در حذف ویروس ایجاد نشده است (۵۴). باوجودی که این قسمت از شواهد نشان می‌دهند که اینترلوکین ۱۵ می‌تواند به‌عنوان هدف درمانی برای بهبودی ایمونوپاتولوژی آنفلوانزا باشد، اما مشخص شده است که این سایتوکاین، در حفظ لنفوسیت‌های T CD8+ خاطره‌ای نقش

حیاتی دارد (۵۵).

نتیجه گیری

ایمونوپاتولوژی 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 ایمونوپاتولوژی ریوی ایجاد شده توسط عفونت آنفلوانزا محسوب می‌شوند. مطالعات تجربی اخیر، نشان داده است که تعدادی از مکانیسم‌های ایمونوپاتولوژیک ازجمله پاسخ‌های التهابی حاد و شدید ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های T CD4+ و T CD8+ و عفونت مضاعف باکتریایی، در ایمونوپاتولوژی 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 ایمونوپاتولوژی 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 ازلحاظ 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 ویروسی می‌شود. بااین‌حال، بیان نامنظم آن‌ها می‌تواند منجر به ایمونوپاتولوژی ریوی و تغییر بافتی نامطلوب شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله 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 منافعی را اعلام نکرده اند.

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, García-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, García-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, Ramírez 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