

تازه‌های هپاتیت از A تا G

ترجمه از: دکتر سیدحسین میرمجلسی*

بیماری‌زائی در عفونت HBV وابسته به مکانیسم‌های ایمنی است. از جمله این شواهد عبارتند از: عدم وجود بیماری قابل توجه در افرادی که مبتلا به نقص ایمنی هستند (سندرم داون، نارسائی مزمن کلیوی، عفونت همزمان با HIV)، شکل‌های جهش‌یافته HBV که ممکن است از نظارت ایمنی میزبان با تولید اپی‌توپ‌های توکسیک متفاوت (که به صورت آنتاگونیست‌های گیرنده‌های T-cell در T - لنفوسیت‌های ضدویروسی سیتوتوکسیک CTLs عمل می‌کنند) بگریزند. دانستنی است سلول‌های غالب^۱ در محل تکثیر piece-meal در کبد از نوع CD8⁺ CTLs هستند و در هپاتیت حاد B و در حملات حاد اضافه شده بر روی هپاتیت مزمن B، افزایش واکنش با T - لنفوسیت‌ها دیده می‌شود، از طرف دیگر مشخص شده است که تولید داخل کبدی انترفرون گاما در موش‌های ترانسژنیک برای ایجاد التهاب مزمن کافی است. اخیراً در موش‌های ترانسژنیک نشان داده‌اند که انترفرون گاما و فاکتور تکثیر کننده تومر (Tumor necrosis factor- α) که به وسیله sLTC تولید می‌شوند دو راه مستقل ویروس‌کشی را فعال می‌کنند: یکی از بین بردن نوکلئوکاپسیدهای VBH و دیگری تکه و پاره کردن ANR ویروسی. عواملی که در هر بیمار سیر بالینی را مشخص می‌کنند هنوز تعیین نشده‌اند، به نظر می‌رسد عوامل متعددی در ویروس و میزبان در این رابطه دارای اهمیت باشند و در سیر بالینی دخالت داشته باشند. انواعی از ویروس‌ها که در طبیعت وجود دارند سیر بالینی مشخصی در میزبان ایجاد می‌کنند. اشکال جهش‌یافته HBV با جهش در ژن مرکزی (Core) تولید هپاتیت مزمن می‌کنند. همچنین انواعی از ویروس با جهش‌هایی در Core promotor یا در ناحیه precore در ژنوم HBV (که باعث حذف آنتی‌ژن e می‌شود) وجود دارند، این ویروس‌ها معمولاً در افرادی دیده می‌شوند که دارای هپاتیت مزمن شدید و یا برق‌آسای B می‌باشند. معهداً هنوز ممکن نیست که بین یک شکل جهش در ویروس و سیر بالینی در بیمار به طور مشخص پیشگویی کرد. این مسئله تا حدی به این دلیل است که در هر شخص اقسام مختلفی از شبه‌گونه‌های ویروسی (Quasispecies) همزمان با تولید، تجمع و حذف مداوم وجود دارند. بعلاوه بعد از یک جهش‌یافتگی معمولاً چند شکل جهش‌یافته همزمان به وجود می‌آیند و این مسئله تشخیص این که چه شکلی سبب‌ساز تغییر در وضعیت بالینی شده است را مشکل می‌کند. علاوه بر این، عفونت همزمان با ویروس C و یا D و سایر ویروس‌های مانند HIV ممکن است بر سیر بالینی عفونت B از راه تداخل ویروس‌ها با همدیگر یا بر مکانیسم‌های ایمنی میزبان تأثیر بگذارند.

عوامل مربوط به میزبان احتمالاً حائز مهم‌ترین نقش در برخورد با

ویروس‌های هپاتیت باعث ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌های کبدی می‌شوند که از شخص ناقل ظاهراً سالم و بدون علائم تا هپاتیت حاد و یا برق‌آسا و هپاتیت مزمن، سیروز کبدی و کارسینومای هپاتوسلولر گسترده است. تاکنون ۶ ویروس هپاتیت کشف شده‌اند که عبارتند از ویروس هپاتیت A (HAV)، ویروس هپاتیت B (HBV)، ویروس هپاتیت C (HCV)، ویروس هپاتیت دلتا (HDV)، ویروس هپاتیت E (HEV) و بالاخره ویروس هپاتیت G (HGV). در مقاله حاضر نکاتی جالب از مطالعات جدید در بیولوژی مولکولی، بیماری‌زائی، درمان و پیشگیری HAV، HBV، HCV، و HGV مورد بحث قرار خواهد گرفت.

هپاتیت A

HAV در همه دنیا شایع است و بخصوص در کشورهای فقیر بیشتر دیده می‌شود. طرق انتقال و علائم بالینی بیماری مورد بحث قرار نخواهند گرفت چون کاملاً شناخته شده‌اند. داده‌های جدید در باره این ویروس عبارتند از: بیولوژی ملکولی HAV و درمان عفونت ناشی از آن.

بیولوژی ملکولی HAV

تاکنون تعیین توالی ژنوم RNA در HAV، اختلاف ژنتیکی (Hetero genetic) با حداقل هفت نوع ژنوتیپ را در دنیا مشخص کرده است. نقش این ژنوتیپ‌ها در ایجاد سیر بالینی عفونت ویروسی چندان معلوم نیست. فقط یک سروتیپ HVA شناخته شده است. پادتن بر ضد HAV (Anti-HAV) که در نتیجه ابتلا به عفونت یا واکسینه شدن به وجود می‌آید. میزبان را در قبال عفونت (یا عفونت مجدد) مصون نگه می‌دارد

درمان هپاتیت A برق‌آسا

یک جنبه جدید در بررسی‌های HAV استفاده از انترفرون در درمان هپاتیت A برق‌آسا است. با وجود تجربیات نسبتاً کم، در این بیماری درمان با انترفرون باعث نجات بیمارانی شده است که در غیراین صورت احتیاج به پیوند کبد می‌داشته‌اند.

هپاتیت B

HBV یکی از عفونت‌های ویروسی بسیار شایع در دنیا است. دو دست‌آورد جدید در پژوهش‌های مربوط به HBV بدست آمده که عبارتند از: ۱ - اطلاعات در مورد بیولوژی ملکولی و بیماری‌زائی عفونت HBV، ۲ - دیگری پیش‌گیری و درمان با واکسیناسیون DNA.

بیولوژی ملکولی HBV و بیماری‌زائی عفونت HBV

هنوز تمام جنبه‌های عفونت HBV کاملاً شناخته نشده‌اند، وجود افراد آلوده به HBV بدون هیچگونه بیماری پارانیشیمی کبدی، با وجود ورود بیش از ۱۰^{۱۱} ذره ویروسی به داخل جریان خون در روز، نشان می‌دهد که تکثیر HBV و بروز (اکسپرسیون) ژن ویروسی مستقیماً باعث مرگ سلول کبدی نمی‌شوند. شواهد مختلفی نشان می‌دهند که

^۱ - Predominant

ویروس B هستند. واکنش ایمنی میزبان و به ویژه آنتی‌ژن‌های لوکوسیت‌های انسانی (HLA) در سیر بیماری اثرات قابل توجهی دارند. مشخص کردن HLA نشان داده است که آلل‌های DRB1*1302 مربوط به Class II-MHC با واکنش ایمنی شدیدی همراه است که منجر به حذف ویروس B می‌شود و سیر بالینی را به صورت حاد یا برق‌آسا در می‌آورد. شدت، زمان و گستردگی واکنش ایمنی در هر فرد سیر طبیعی بیماری را تعیین می‌کند و به طور کلی به وضعیت ایمنی و بلوغ ایمنی بیمار وابسته می‌باشند. معهداً جهش‌های ویروسی ممکن است از راه‌های مختلف بر واکنش ایمنی میزبان تأثیر بگذارند که از آن جمله‌اند: دگرگونی در شناخت آنتی‌ژن به وسیله T-cell، آنتاگونیزم گیرنده‌های T-cell و یا فرار از نظارت سیستم ایمنی.

واکسیناسیون پیش‌گیرانه و یا درمانی از طریق ترانس‌ژن‌های سوماتیک

واکسیناسیون با DNA ی‌لخت ((naked DNA) که به نام واکسیناسیون ترانس‌ژن سوماتیک نامیده می‌شود. جهت ایجاد ایمنی درازمدت سلولی یا هومورال مورد پژوهش قرار گرفته است. در موش‌ها و شپانزه‌ها با این روش توانسته‌اند بعد از تزریق داخل ماهیچه‌ای تکه DNA که HBSAg را به وجود می‌آورد پادتن ضد HBSAg ایجاد کنند. همچنین در پژوهش‌های مقدماتی نشان داده شده است که می‌توان با واکسیناسیون درمانی DNA، سلول‌های T سیتوتوکسیک را که به طور ویژه اثر ضد آنتی‌ژنی دارند تولید کرده، به عفونت مزمن با HBV پایان داد.

هیپاتیت C

HCV شایع‌ترین علت هیپاتیت بعد از تزریق خون و هیپاتیت غیر A غیر B تک‌موردی است. گرچه اطلاعات فراوانی در مورد HCV به دست آمده است اما هنوز جنبه‌هایی از بیولوژی مولکولی، درمان و پیش‌گیری عفونت HCV شناخته شده نیست.

بیولوژی مولکولی HCV و بیماری‌زایی عفونت HCV

ناهمگونی ژنتیکی (Hetero generic) ویروس C دارای اهمیت علمی و بالینی فراوانی است. ابتدا تصور می‌شد که ژنوتیپ‌های مشخص در نواحی مختلف دنیا وجود دارند. با بررسی‌های متوالی ژنومیک بیشتر، معلوم شد که در هر ناحیه جغرافیایی ممکن است چند ژنوتیپ مختلف وجود داشته باشد و حتی این امر ممکن است به تناسب‌های مختلف در یک فرد یا ناحیه همزمان موجود باشند. واژه شبه‌گونه‌ها (quasispecies) به اختلاف ژنتیکی تعدادی از ژنوم‌های HCV که به طور همزمان در یک فرد وجود دارند اطلاق می‌شود. شبه‌گونه‌های (quasispecies) ویروس C از نظر بیماری‌زایی، سیر طبیعی بالینی و جلوگیری از عفونت دارای اهمیت فراوانی هستند. انواع مختلف HCV ممکن است از واکنش ایمنی میزبان بگریزند و باعث تداوم عفونت و مزمن شدن بیماری شوند. همچنین، واکنش ایمنی در مقابل هر درمان ممکن است باعث ظهور و تجمع اشکال ژنتیکی متفاوت شود. رابطه بین اشکال ژنتیکی مشخص

HCV و جنبه‌های بیولوژیکی و بالینی آنها همچنان در حال بررسی‌اند. پژوهش‌های گوناگونی نشان داده است که ژنوتیپ Ib ممکن است بیماری شدیدتر، پاسخ درمانی کمتر به انترفرون آلفا و پیدایش نسبی بیشتر کارسینومای هپاتوسلولر را ایجاد کند. با وجود این، در این پژوهش‌ها باید عوامل همراه کننده دیگر نظیر مدت بیماری و نوع سرایت بیماری را نیز در نظر گرفت. از آنجا که سیروز کبدی و کارسینومای هپاتوسلولر بعد از سالیان دراز و یا چند دهه بعد از عفونت با HCV پیدا می‌شوند، ژنوتیپ‌هایی که موخر بر آن زمان در یک ناحیه وارد شده‌اند مانند ژنوتیپ 3a در اروپا، ممکن است کمتر یافت شوند و ممکن است به نظر برسند که نسبت به ژنوتیپ‌های قدیمی‌تر نظیر Ib از اهمیت کمتری برخوردارند. جالب است گفته شود که مطالعات اخیر نشان داده است وقوع جهش‌هایی از نوع دیگرساز^۱ (missense) در یک پروتئین غیرساختاری (non structural protein) در ویروس C با پاسخ درمانی مساعدتری به انترفرون آلفا همراه است.

انسان تنها میزبان طبیعی VCH است و شپانزه تنها جانوری است که به طور تجربی به این ویروس مبتلا می‌شود. VCH نه تنها سلول‌های کبدی، بلکه سایر بافت و انواع سلول‌ها را بخصوص در سیستم خونساز مبتلا می‌کند. کثرت و اهمیت تظاهرات خارج کبدی VCH هنوز کاملاً شناسایی و برآورد نشده است. عفونت با VCH سبب ایجاد ایمنی حفاظت کننده نمی‌شود. عفونت دوباره و یا عفونت افزوده شده با انواع همولوگ و هترولوگ ویروسی هم به طور تجربی و هم در مطالعات بالینی دیده شده‌اند. عوامل بالینی، ایمنی‌زا و ویروسی مشخص‌ساز سیر بالینی عفونت با HCV همچنان مورد بررسی‌اند. در بیماران مبتلا به عفونت حاد و یا مزمن با HCV سلول‌های مشخصی در رابطه با سیستم MHC شرح داده شده‌اند که عبارتند از CD8⁺ T cells در رابطه با Class I و CD4⁺ T-cells در رابطه با Class II در بیماران با سیستم ایمنی سالم، واکنش سلولی به آنتی‌ژن‌های ویروسی و رها شدن سیتوکین‌های التهاب‌زا در ایجاد ضایعات بافتی کبدی ظاهراً بیش از اثرات تخریبی مستقیم تکثیر و تأثیر ژن‌های ویروس HCV مؤثرند. معهداً برای قضاوت نهائی مطالعات بیشتری لازم است. همانند عفونت با HIV یا HBV، در عفونت با HCV روزانه قریب ۱۰^{۱۰} تا ۱۰^{۱۱} ذره ویروسی تولید می‌شود که نشان‌دهنده قدرت تکثیر قابل توجه این ویروس است. این قدرت تکثیر بزرگ، همراه با فقدان خاصیت proof-reading^۲ آنزیم پلیمراز RNA ویروسی (که وابسته به RNA نیز می‌باشد) در ایجاد انواع

۱ - missense mutation موتاسیونی است که با تغییر در یک کُدُن (Codon) سبب می‌شود که اسید آمینه متفاوت با اسید آمینه قبلی ساخته شود. ما این واژه را "دیگرساز" نه بر پایه معنا بلکه بر پایه عملکرد، ترجمه کرده‌ایم - ویراستار
۲ - Proof-reading چیست: اکثر RNA پلیمرازها دارای نواحی هیدرولیز کننده (هیدرولیتیک) و نواحی اسیلی (acyl) هستند (اگر از یک رادیکال اسید آلی یک OH گرفته شود به آن اسیل می‌گویند مانند R-CO) این امر اطمینان‌بخشی‌ای کافی جهت جلوگیری از تغییرات را به وجود می‌آورد، به عبارتی این جایگاه‌های اینجینسی اطمینان‌بخشی را افزون می‌سازند، محل اسیلی، اسیدهای آمینه بزرگ را رد و دفع می‌کند و نواحی هیدرولیک کوچکترها را نمی‌پذیرد. در این RNA پلیمرازها این ساختار اطمینانی در خواندن ملکولی (Proof-reading) وجود ندارد.

شبه‌گونه‌های ویروس و فرار از واکنش ایمنی میزبان مؤثر است.

درمان هپاتیت مزمن C

برای جلوگیری از پیشرفت هپاتیت مزمن C به سوی سیروز کبدی و کارسینومای هپاتوسلولر، روش‌های درمانی متعددی (به منظور حذف HCV و خاتمه دادن به عفونت مزمن C) مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در حال حاضر، تنها درمانی که مورد قبول است که تازه آن هم فقط در تعداد محدودی از بیماران مؤثر است انترفرون آلفا است. درمان با این دارو تنها در ۱۵ تا ۲۰ درصد بیماران باعث پاسخ طولانی‌مدت به درمان با طبیعی شدن ALT و حذف HCV - RNA می‌شود. درمان طولانی‌تر ممکن است باعث تحکیم پاسخ‌درمانی در بیمارانی شود که به درمان اولیه جواب داده‌اند. اخیراً مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که در مقایسه با درمان تنها با انترفرون آلفا، همراه کردن ریباویرین با انترفرون آلفا با پاسخ درمانی بهتری همراه بوده است.

هپاتیت G

HGV و GB Virus C یا GBV-C ویروسی هستند که اخیراً به طور مستقل به وسیله دو گروه از پژوهشگران که با روش‌های مولکولی کار می‌کنند کشف شده‌اند. ویروس GBA (GBV-A) و ویروس GB B (GBV-B) از Tamarin هائی که با خون جراح جوانی که در مرحله حاد هپاتیت ویروسی ایکتریک بود آلوده شده بودند با روش ویژه‌ای به نام Representational difference analysis کشف یا Cloned شد. متعاقباً ویروس دیگری به نام GBV-C در سرور بیمار دیگری که به هپاتیت مبتلا بود کشف شد. اطلاعات موجود نشان می‌دهد که GBV-A و GBV-B احتمالاً ویروس‌های خود Tamarins هستند. ویروسی که به نام HGV نامیده شد از پلاسمای بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن که به طور همزمان به HCV نیز آلوده بود کشف شد. مقایسه توالی ژنومی نشان داد که HGV و GBV-C حدود ۹۵ درصد تشابه به اسید آمینه‌ای دارند و بنابراین متغیرهای مربوط به یک نوع واحد ویروس انسانی می‌باشند.

بیولوژی ملکولی HGV

با در نظر گرفتن مطالعات انجام شده تا زمان حاضر به نظر می‌رسد که HGV متعلق به ویروس هپاتیت C از خانواده Flaviviridae باشد. ساختار ژنتیکی ژنوم HGV خیلی شبیه به HCV است. ژنوم HGV شامل یک RNA منفرد است که دارای پولاریته مثبت و ۹۴۰۰ نوکلئوتید می‌باشد و پلی پروتئین حدود ۲۹۰۰ اسید آمینه را تولید می‌کند. با توجه به ویژگی‌های ساختاری HCV، کاملاً امکان‌پذیر است که HGV نیز دارای ژنوتیپ‌ها، subtype ها و انواع جهش‌یافته مختلفی باشد.

اپیدمیولوژی و سیر بالینی عفونت HGV

بر مبنای داده‌های اپیدمیولوژیک، HGV در اهداکنندگان ظاهراً سالم با میزان‌های طبیعی ALT یافت می‌شود و از طریق خون یا فرآورده‌های خونی منتقل می‌شود. شیوع HGV RNA در مردم عادی در حدود

۱ - ۲ درصد است. در افرادی که با خون یا فرآورده‌های خونی سر و کار دارند این عدد بالاتر است. در هموفیلی‌ها و در افرادی که مقدار زیادی خون دریافت کرده‌اند، ۱۸ درصد و در بکاربرندگان داخل وریدی مواد تا ۳۳ درصد است. شیوع HGV RNA همچنین در افرادی که همودیالیز می‌شوند بالا است. بعلاوه HGV RNA در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B (۱۰ درصد)، هپاتیت مزمن C (۲۰ درصد)، هپاتیت اتوایمیون (۱۰ درصد) و هپاتیت الکلی (۱۰ درصد) نیز یافت می‌شود. بنابراین HGV ممکن است سبب‌ساز عفونت مزمن کبدی در افراد با ریسک بالا، چه به تنهایی و چه همراه با HCV یا HBV باشد.

درباره سیر بالینی و اهمیت عفونت با VGH هنوز داده‌های کافی وجود ندارد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که VGH سبب پیدایش هپاتیت حاد نمی‌شود. از طرفی مخصوصاً در ژاپن، مواردی از هپاتیت برق‌آسا که VGH ANR مثبت بوده‌اند شرح داده شده است. همانند VCVH ویروس G نیز ممکن است سبب ایجاد عفونت‌های مزمن شود. معهداً به نظر می‌رسد که اهمیت VGH در ایجاد هپاتیت‌های مزمن چندان قابل توجه نباشد. احتمالاً شرکت همزمان HGV در سیر عفونت‌های مزمن B یا C و یا پاسخ درمانی به داروهای ضدویروسی دارای چندان اهمیتی نباید باشد.

در خاتمه به نظر می‌رسد که عفونت با HGV عفونتی شایع باشد. این عفونت از طریق تزریق قابل انتقال است و غالباً به طور همزمان عفونت با HBV و HCV وجود دارند. ابعاد اهمیت بالینی HGV از نظر ایجاد هپاتیت حاد و یا هپاتیت مزمن، سیروز کبدی و کارسینومای هپاتوسلولر هنوز ناشناخته است. معهداً مطالعات جدید نشان می‌دهد که HGV ویروسی که ایجاد هپاتیت حاد کند، نیست.

خلاصه و آینده‌نگری

در سرتاسر دنیا، عفونت‌های ویروسی مهم‌ترین علت بیماری‌های کبدی هستند. تاکنون شش نوع ویروس هپاتیت کشف شده‌اند که علت بیشتر موارد هپاتیت‌های ویروسی می‌باشند. در فحوی مجموعه علائم بالینی هپاتیت‌ها، با روش‌های سرولوژیک و یا روش‌های ملکولی می‌توان ویروس‌های مربوطه را مشخص کرد. HBV، HCV، HDV و احتمالاً HGV ایجاد عفونت‌هایی می‌کنند که در طول زمان به هپاتیت مزمن و بعداً سیروز کبدی و کارسینومای هپاتوسلولر تبدیل می‌شوند. فروکش بالینی درازمدت پس از درمان با انترفرون آلفا فقط در تعداد کمی از بیماران بدست می‌آید. بنابراین ابداع روش‌های درمانی مؤثرتر و واکسن بر ضد HCV و احتمالاً HGV دارای اهمیت زیادی است.

* - مؤسسه پزشکی ایرانیان

مأخذ:

Blum HE. Update Hepatitis A-G. Digestion 1997;58 (suppl 1): 33-36