هر جا که هنر طبابت مورد علاقه باشد،
در آنجا علاقه به انسانیت نیز وجود دارد.
(بقراط)

سرشناسه : سیده سولماز، صفوی، ۱۳۵۹-
عنوان و نام پدیدآور : فصول منتخب عفونی مندل گروه F: کتاب ویژه آزمون ارتقاء و بورد ۱۴۰۲/ ترجمه و تلخیص سولماز صفوی.
مشخصات نشر : تهران : کاردیا، ۱۴۰۲.
مشخصات ظاهری : ۴۵۵ ص.
شابک : ۴,۹۸۰,۰۰۰ ریال - 978-622-5603-42-4
وضعیت فهرست نویسی : فیپا
یادداشت : کتاب حاضر برگرفته از کتاب "Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 9th. ed, 2020"به ویراستاری جان‌یوجین بنت، رافائل دالین، مارتین‌جی. بلیزر است.
عنوان دیگر : کتاب ویژه آزمون ارتقاء و بورد ۱۴۰۲.
موضوع : بیماری‌های واگیر
موضوع : Communicable diseases
شناسه افزوده : بنت، جان یوجین، ۱۹۳۳ - م.
شناسه افزوده : Bennett, John Eugene
شناسه افزوده : دالین، رافائل
شناسه افزوده : Dolin, Raphael
شناسه افزوده : بلیزر، مارتین ج.
شناسه افزوده : Blaser, Martin J.
شناسه افزوده : ماندل، جرالد، ۱۹۳۶ - م.
شناسه افزوده : Mandell, Gerald L.
شناسه افزوده : داگلاس، رابرت گوردون، ۱۹۳۴ - م.
شناسه افزوده : Douglas, Robert Gordon
رده بندی کنگره : RC۱۱۱
رده بندی دیویی : ۹/۶۱۶
شماره کتابشناسی ملی : ۷۵۸۱۰۰۳
وضعیت رکورد : فیپا
کد پیگیری : ۷۵۸۰۴۸۸

فصول منتخب عفونی مندل گروه F: برگرفته از کتاب "Mandell 2020 " است.
ترجمه و تلخیص: دکتر سیده سولماز صفوی
ناشر: انتشارات کاردیا
صفحه‌آرا: رزیدنت‌یار- سیده زهرا عربی زنجانی
طراح و گرافیست: رزیدنت‌یار- مهراد فیضی

چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت‌یار
نوبت چاپ: اول ۱۴۰۲
تیراژ: ۱۰ جلد
شابک: 978-622-5603-42-4
۴۹۸.۰۰۰ تومان

آدرس: تهران میدان انقلاب ـ کارگرجنوبی ـ خیابان روانمهر ـ بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸
شماره تماس: ۶۶۴۱۹۵۲۰ – ۰۲۱

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

فصول منتخب عفونی مندل گروه F

کتاب ویژه آزمون ارتقاء و بورد ۱۴۰۲

Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases edition9th, 2020

سندرم نقص ایمنی اکتسابیAIDS

ترجمه و تلخیص

دکتر سیده سولماز صفوی

رتبه برتر آزمون بورد تخصصی ۱۴۰۱

دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

سخن ناشر:

سپاس و ستایش شایستهٔ پروردگاری که کرامتش نامحدود و رحمتش بی‌پایان است. اوست که بشر را دانش بیاموخت و با قلم آشنا کرد. به انسان رخصت آن داد که علم را به خدمت گیرد و با قلم خود و رسم خطوط گویا آن را به دیگران نیز بیاموزد.

خدایا از شاکران درگاهت و حقیقت‌جویان راهت قرارم ده و یاری‌ام کن تا در آموختن نلغزم و آن‌چه را آموختم، به شایستگی عرضه کنم.

رزیدنت‌یار، حامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آخرین پیشرفت‌های آموزشی در حیطه پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۳ سال گذشته از منظر متخصصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین خود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به محتوی بسیار غنی در مبحث عفونی و بیماری های گرمسیری گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مباحث و روان‌سازی توسط مؤلف محترم از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت رزیدنت‌یار با جمعی از اساتید رتبه A را به خود اختصاص داده است، امید است با مطالعه تمام مباحث پیش رو با یاری خداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

مدیرمسئول انتشارات

با ما در تماس باشید:

۰۲۱ - ۸۸ ۹۴۵ ۲۰۸ **۰۲۱ - ۸۸ ۹۴۵ ۲۱۶**

آدرس الکترونیک مؤسسه رزیدنت یار:

www.residenttyar.com
info@residenttyar.com

در تلگرام با ما همراه باشید:

https://t.me/residenttyar

فهرست

فصل ۱۲۱ ــ ایمونولوژی در عفونت با ویروس HIV ۹
فصل ۱۲۲: تظاهرات بالینی عمومی عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی ۵۹
فصل ۱۲۳: تظاهرات ریوی عفونت ویروس نقص ایمنی..... ۱۱۷
فصل ۱۲۴ ــ تظاهرات گوارشی، هپاتوبیلیاری و پانکراسی عفونت ویروس نقص ایمنی ۱۴۷
فصل ۱۲۵: بیماری‌های نورولوژیک ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی تیپ ۱ و عفونت‌های فرصت‌طلب..... ۱۶۹
فصل ۱۲۶: ویروس HIV در زنان..... ۲۲۱
فصل ۱۲۷ ــ عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی در اطفال..... ۳۰۵
فصل ۱۲۸ ــ درمان آنتی رتروویرال برای عفونت HIV.....۳۲۵
فصل ۱۲۹ : ارزیابی عفونت‌های فرصت‌طلب مرتبط با عفونت ویروس HIV.....۳۸۹

فصل ۱۲۱
Section 121

ایمونولوژی در عفونت با ویروس HIV

تداخل بین ویروس HIV و سیستم ایمنی انسان به طرز غیرطبیعی‌ای پیچیده است و به همین علت است که میزان پیشرفت بیماری در افراد آلوده به HIV بسیار متغیر است. در واقع حتی افرادی که با منشأ مشترکی دچار عفونت می‌شوند ممکن است نتایج بالینی بسیار متفاوتی را تجربه کنند. HIV با آلوده کردن T Cell CD4 هایی که در حالت طبیعی پاسخ‌های ایمنی را تنظیم می‌کنند سیستم ایمنی را تخریب می‌کند و همچنین با فعال کردن سیستم ایمنی و مهیا کردن محیطی که به ویروس اجازه تکثیر می‌دهد نتایج مورد نظر ویروس فراهم می‌شود. بررسی‌ها نشان داده است که علاوه بر مولکول‌های CD4، رسپتور اولیه HIV، عملکرد رسپتورهای کموکاین به عنوان رسپتورهای اساسی برای ورود HIV به سلول هدف و تسهیل ورود و گسترش ویروس توسط رسپتورهای دیگر، سایر فاکتورهای میزبان هستند که در پاتوژنز بیماری ناشی از HIV نقش ایفا می‌کنند.

فقدان ایمنی محافظتی مرتبط و قابل تشخیص در عفونت HIV همچنان مانعی برای تولید واکسن و روش‌های ایمونوتراپی در بیماری HIV می‌باشد. پاسخ ایمنی اختصاصی قوی (هم هومورال و هم سلولی) در بسیاری از افراد آلوده ایجاد می‌شود. با این وجود تعداد بسیار زیادی از افراد آلوده به HIV درمان نشده دچار پیشرفت شدید بیماری می‌شوند و علی‌رغم پاسخ ایمنی ضدویروسی قوی دچار نقص ایمنی بسیار شدیدی می‌شوند. در این رابطه، هم جنبه کیفی و هم جنبه کمی پاسخ ایمنی در مهار تکثیر ویروس مهم است.

پیشرفتی که تاکنون در درک پاتوژنز عفونت HIV حاصل شده است بی‌نظیر است. در دسترس بودن درمان ترکیبی مؤثر ضدویروسی (ART) منافع بالینی فوق‌العاده‌ای برای بیمار داشته و قابلیت انتقال ویروس را از فرد آلوده به فرد غیرآلوده از بین می‌برد و همچنین به فهم فاکتورهای ایمونولوژیک و ویرولوژیک مرتبط با کنترل عفونت HIV و پیشرفت بیماری کمک می‌کند. مطالعه بر روی گروه‌های

خاص افراد آلوده به HIV شامل افرادی که بیماری آن‌ها در طولانی مدت پیشرفت نمی‌کند و elite controllers ها (LTNP/ECs) و آن‌هایی که درمان ART با فاصله کمی از عفونت شروع شده است نیز اطلاعات زیادی در مورد ایمونوپاتوژنز بیماری فراهم کرده است.

با این وجود، سؤالات اساسی در رابطه با طبیعت و محدوده دقیق مکانیسم پاتوژنز بیماری باقی مانده است.

این موضوع آشکار است که HIV منجر به اختلال عملکرد در تقریباً تمام اجزای سیستم ایمنی شده و پاتوژنز HIV وابسته به فاکتورهای مختلفی است. در این مورد یک موضوع مهم فهم چگونگی ربودن سیستم ایمنی توسط بافت‌های لنفوئیدی هدف و به هم زدن تنظیم سیستم ایمنی توسط HIV است. با این حال هر تلاشی برای دستکاری کردن این پارامترهای ایمونولوژیک بسیار پیچیده با هدف مهار تکثیر ویروس HIV بدون رخ دادن عوارض ناخوشایند، بیهوده بوده است. با این وجود، پیشرفت در درک اینکه چگونه تکثیر ویروس می‌تواند توسط مداخلات ایمونوتراپی مهار شود منجر به ایجاد درمان‌های جدید و موقعیت برای بهبود بالقوه شده است.

ورود و گسترش HIV:

رسپتورهای HIV و ورود به داخل سلول‌ها:

CD4 به عنوان مهم‌ترین رسپتور سلولی برای اتصال HIV و ورود به داخل سلول در سال ۱۹۸۴ شناخته شد. گمان می‌رفت که فاکتورهای دیگری نیز برای ورود ویروس وجود داشته باشد ولی تا سال‌ها و تا زمان تشخیص coreceptor های HIV اثبات آن‌ها مشکل بود. در اواخر سال ۱۹۹۵ و اوایل ۱۹۹۶ یک سری مقاله چاپ شد که درک ما را از نحوه ورود HIV به سلول هدف تغییر داد. اولین گزارش که توسط Cocchi و همکاران چاپ شد کموکاین پروتئینی ماکروفاژ التهابی ($MIP_{1\alpha,1\beta}$) و RANTES (پروتئین‌هایی که توسط T cell نرمال عرضه و ترشح می‌شوند و در مهاجرت و فعالیت آن‌ها نقش تنظیم کننده دارند)، که به نام CCL3، CCL4 و CCL5 نیز شناخته می‌شوند را به عنوان مهم‌ترین اجزای فاکتورهای مهاری HIV به دست آمده از T Cell $CD8^+$ شناسایی کرد. دیده شد که این کموکاین‌ها در ترکیب با هم می‌توانند مانع عفونت T cell های $CD4^+$ فعال توسط گونه‌های خاصی از HIV1 و HIV2 و ویروس SIV (ویروس نقص ایمنی میمونی) شوند.

نهایتاً دیده شد که یک رسپتور کموکاینی (CXCR4) در همراهی با CD4 برای ورود ویروس‌های گونه X4 به سلول‌های هدف لازم است ولی در گونه‌های R5 این‌گونه نیست (توضیح: X4 و R5 رده‌هایی از HIV هستند که توسط رسپتورهای مختلف مثل CXCR4 و CCR5 به سلول هدف متصل شده و وارد آن می‌شوند ـ مترجم).

در تحقیق جداگانه‌ای، Paxton و همکاران بر روی جامعه‌ای از افراد که تماس مکرر با پارتنرهای HIV مثبت داشتند ولی همچنان غیرعفونی باقی می‌ماندند مطالعه کردند. آن‌ها ۲ فرد را شناسایی کردند که CD4 T Cell آن‌ها نسبت به رده HIV R5 مقاوم بود ولی به راحتی با رده X4 آلوده می‌شد. به علاوه، سلول‌های این افراد مقدار زیادی $MIP_{1\alpha}$ و $MIP_{1\beta}$ و RANTES تولید می‌کرد که کموکاین‌های مهارکننده HIV است.

با فاصله کمی بعد از آن، رسپتور کموکاینی CCR5 کشف شد که یک coreceptor برای ورود رده R5 به داخل سلول است (شکل ۱-۱۲۱).

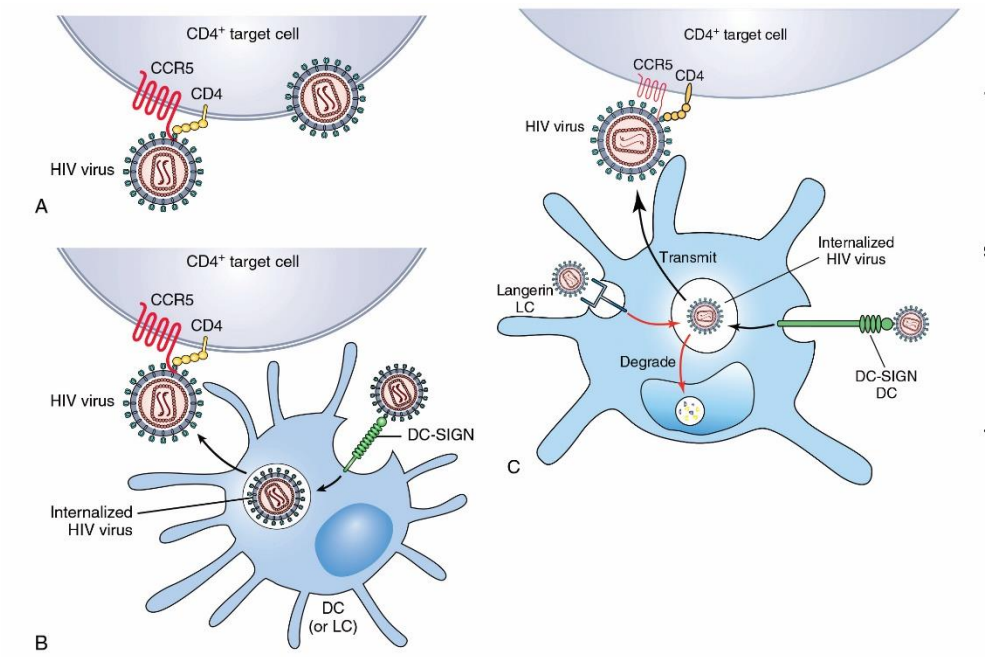

FIG. 121.1 Model of virus-cell infection and cell-to-cell transmission of human immunodeficiency virus *(HIV).* (A) CCR5-utilizing strains of HIV (R5) infect CD4+ target cells by binding to both CD4 and the chemokine receptor CCR5, followed by fusion and entry into the cell. (B) Cell-to-cell spreading of virus can occur by transinfection, whereby a DC or LC captures virus through a C-type lectin receptor such as DC-SIGN or langerin, a process thought to occur both at the site of transmission and in lymphoid tissues. After capture, the DC internalizes the virus into a

cellular vesicle and transfers it to a target CD4+ T cell, whereas the LC degrades the virus in a TRIM5α/langerin-dependent process. However, HIV degradation in the LC may be reversed by inflammation and coinfections. (C) Passage of virus from one infected cell to another uninfected target cell also occurs, and both processes can be enhanced by interactions between various ligands and host attachment receptors; for example, the binding of HIV envelope gp120 to the integrin α4β7 leads to binding of LFA-1 to ICAM-1 through a cascade of activation steps. These interactions coalesce to form virologic synapses that can enhance virus spreading by physical proximity and possibly by excluding neutralizing antibodies. *DC*, Dendritic cell; *DC-SIGN*, dendritic cell–specific intercellular adhesion molecule 3–grabbing nonintegrin; *LC*, Langerhans cell.

بعد از آن، یک آلل موتاسیون یافته ژن CCR5 کشف شد که حاوی یک حذف 32bp ژنی بود که منجر به تولید رسپتورهای کوتاه شده غیرعملکردی جهت ورود HIV به داخل سلول است.

به علت اینکه نوعی از HIV که از CCR5 استفاده می‌کند تقریباً در سراسر جهان مسئول عفونت اولیه است، لذا کسانی که دچار موتاسیون هموزیگوت CCR5 هستند به طور کامل در برابر عفونت HIV1 مقاوم هستند. موتاسیون هتروزیگوت CCR5 منجر به کاهش بروز CCR5 بر روی سطح سلول می‌شود. اگرچه موتاسیون هتروژن CCR5 منجر به محافظت در برابر عفونت HIV1 نمی‌شود ولی می‌تواند منجر به پیشرفت آهسته‌تر بیماری در افراد آلوده به HIV شود.

در مقابل، پلی مورفیسم‌های متعدد در ژن CCR5 و لیگاندهای آن با افزایش سرعت و پیشرفت بیماری همراه است.

از زمان گزارش یک مورد فردی که با هدف تغییر ژنتیکی CCR5 بیماری وی علی‌رغم عدم استفاده از ART برای طولانی مدت کنترل شده بود، حذف ژن CCR5 به روش ablation و سپس پیوند سلول‌های بنیادی از فرد دهنده فاقد CCR5 یا ژن تراپی جهت بلاک یا حذف CCR5 به عنوان یکی از استراتژی‌های بالقوه جهت حذف HIV از بیماران آلوده مطرح شده است. با این وجود، قابلیت اجرایی و تکثیر این روش هنوز در هاله‌ای از ابهام است خصوصاً در ده‌ها میلیون فرد آلوده‌ای که در کشورهای با درآمد کم زندگی می‌کنند.

در دو دهه اخیر، بسیاری از گیرنده‌های دیگر به عنوان داشتن نقش احتمالی در ورود HIV به سلول‌های هدف معرفی شده‌اند. به عنوان یک توافق کلی، وجود CD4 و یک گیرنده کموکاینی (اغلب CCR5 یا CXCR4) برای ورود ویروس به سلول‌های هدف اساسی و ضروری هستند، در حالی که بقیه گیرنده‌ها ممکن است نقش تسهیل کننده در ورود به سلول یا انتقال عفونت HIV داشته باشند. در این باره، گیرنده‌های شناختی متعددی (PRR5) که شامل سلول‌های دندریتیک (DC)، مولکول‌های اختصاصی داخل سلولی متصل شونده غیراینتگرینی ۳ (DC-SIGN) و لکتین وابسته به کلسیم هستند به عنوان

رسپتورهای مهمی جهت اتصال HIV معرفی شده‌اند که ممکن است نقش مهمی در انتقال زودرس بیماری داشته باشند.

فاکتورهای اتصالی همچنین می‌توانند به گسترش ویروس از طریق سیناپس سلولی و انتقال سلول به سلول ویروس کمک کنند (شکل ۱-۱۲۱).

نشان داده شده است که اینتگرین α4β7 به گلیکوپروتئین gp120 دیواره ویروس متصل شده به عنوان گیرنده اتصالی برای HIV عمل می‌کند. اخیراً دیده شده است که استفاده از آنتی‌بیوتیکی که هدفش α4β7 است می‌تواند سبب جلوگیری و مهار تکثیر ویروس SIV در پریمات‌های غیرانسانی شود. تداخل بین α4β7 و gp120 ممکن است خصوصاً در تکثیر ویروس در بافت لنفوئیدی روده نقش مهمی داشته باشد (GALT) که جایی است که این اینتگرین به شکل ارجح بر روی باقیمانده $CD4^+$ T Cell ها بروز می‌یابد.

علاوه بر این، اتصال gp120 و α4β7 منجر به فعال شدن اینتگرین دیگری می‌شود که LFA1 (آنتی‌ژن ۱ با عملکرد وابسته به لنفوسیت) نام دارد که این اینتگرین نیز منجر به افزایش تکثیر HIV می‌شود. این گیرنده همچنین در تسهیل انتقال HIV از سطح موکوزال ژنیتال هم نقش دارد.

گسترش ویروس HIV:

اینکه کدام نوع سلول اولین سلولی است که بعد از مواجهه با HIV آلوده می‌شود هنوز نامشخص است. شایع‌ترین راه تماس انتقال حین رابطه جنسی است (شکل ۲-۱۲۱) و راه‌های کمتر شایع انتقال از طریق خون و انتقال از مادر به فرزند می‌باشند.

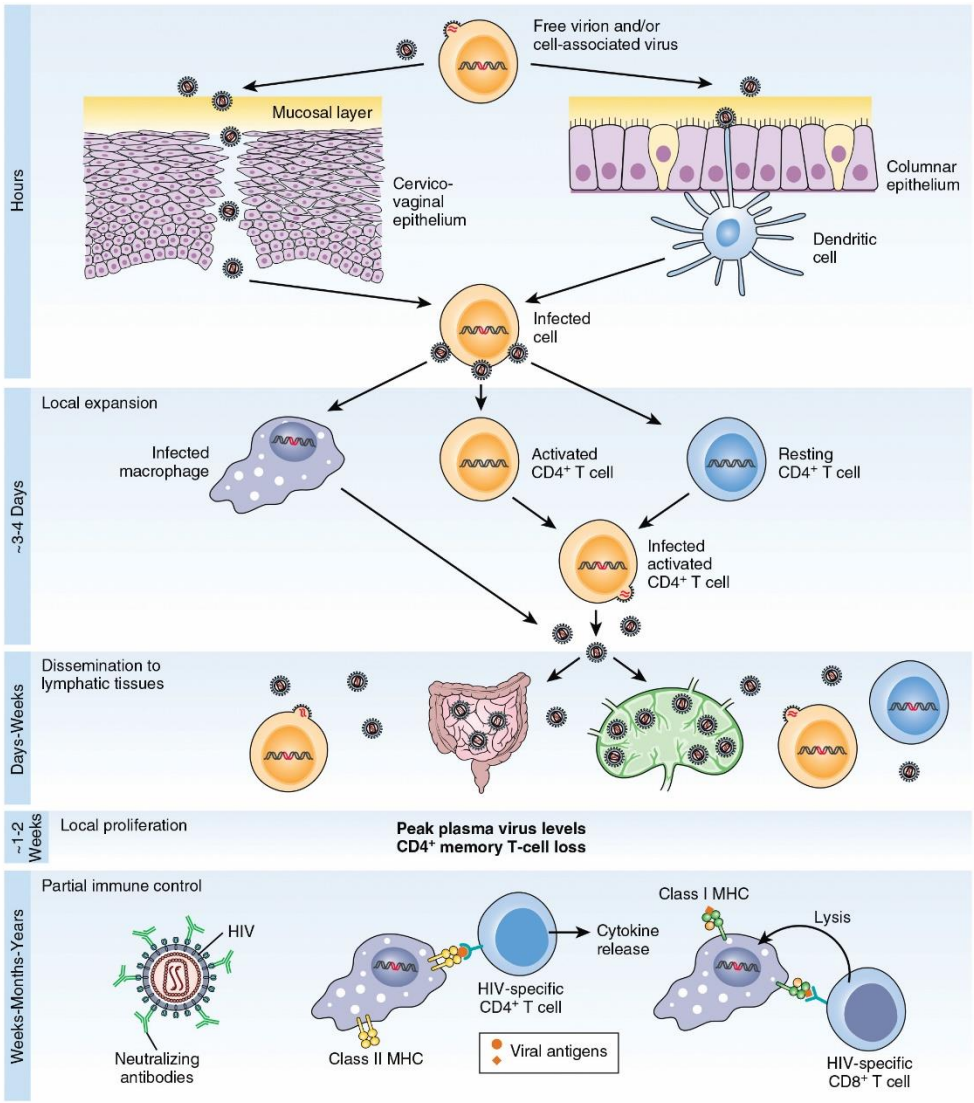

FIG. 121.2 Initial infection and dissemination of human immunodeficiency virus *(HIV)* infection. The sequence of events after vaginal or rectal transmission includes the following: (1) crossing the mucosal barrier; (2) interaction of virus with host cells, such as dendritic cells, that transport HIV to the paracortical regions of draining lymphoid tissues, leading to infection of CD4+ T cells and systemic dissemination of HIV infection in various lymphoid tissues; macrophages can also be infected in this manner, although they are not felt to efficiently produce virus for wide dissemination; and (3) induction of HIV-specific immune responses, beginning with CD8+ T cells and following with antibodies that provide incomplete control of viremia. *MHC,* Major histocompatibility complex. *(Modified from Haase AT. Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts.* Nat Rev Immunol. *2005;5:783–792; with permission.)*

با این حال، فارغ از نوع راه ورود، مهاجرت سریع به غدد لنفاوی منطقه‌ای رخ داده و به دنبال آن گسترش از طریق جریان خون به بافت‌های لنفوئیدی مختلف اتفاق می‌افتد. کاهش شدید CD4 Memory T Cell در GALT به صورت بسیار زودرس پس از عفونت SIV و HIV رخ می‌دهد. اگرچه هنوز کاملاً مشخص نیست که کاهش CD4 ها در اثر عفونت مستقیم است یا یک اثر همراه بدون دخالت مستقیم ویروس (bystander effect) است یا هر دو.

در مطالعات اولیه بر روی میمون‌هایی که به صورت اینتراواژینالی با ویروس SIV مواجه شده بودند سلول‌های دندریتیک میلوئید (MDCs) در مخاط واژن اولین سلولی بودند که حاوی SIV DNA حدوداً ۲ روز پس از تماس بودند. پیشرفت‌های در حوزه هیبریداسیون و تکنیک‌های تصویربرداری به نگرش بهتر در نحوه انتقال ویروس کمک زیادی کرده است، به خصوص در مدل‌های NHP اگرچه هنوز در مورد اولین سلولی که دچار عفونت می‌شود شک و تردید باقی است.

پاسخ ممکن است بستگی به نوع انتقال مخاطی (یعنی اینکه واژینال باشد یا رکتال و یا penile) داشته باشد که شامل متغیرهای مهمی مثل میزان در دسترس بودن سلول‌های هدف و خصوصیات اپی تلیوم مخاطی محافظ می‌باشند.

با این وجود، سلول‌های DCs خصوصاً DCs های اختصاصی مثل سلول‌های لانگرهانس (LCs) به همراه ماکروفاژها، DCs های بین بافتی و T Cell CD4 های استراحتی همگی به صورت بالقوه می‌توانند اولین سلولی باشند که ویروس را در خود حمل و تکثیر می‌کند.

مطالعات متعدد بر روی انتقال هتروسکشوال در NHPs (پریمات‌های غیرانسانی) نشان داده که هم ویروس بدون سلول و هم سلول وابسته به سلول در مایع منی (شامل ویروس‌هایی که وابسته به ماکروفاژ و با درجه کمتر وابسته به T Cell CD4 هستند) می‌توانند به داخل اپی تلیوم واژینال نفوذ کرده و سریعاً به بافت لنفاوی منتقل شوند.

به علت مشکلات موجود در مطالعات بر روی مراحل اولیه HIV در انسان، کشت‌های بافتی متعدد مثل برداشت و کشت بافت سرویکال انسانی سالم به عنوان مدل‌های انتقال HIV استفاده می‌شوند. مواجهه این نمونه‌های سرویکال با HIV نشان داده است که سلول‌های T Cell CD4 اینترا اپی تلیال و LCs به سرعت به ویروس متصل می‌شوند.

سلول‌های هدف HIV شامل ماکروفاژها و T Cell CD4 و سلول‌های LCs و DCs استرومال نیز در دستگاه ژنیتال مرد حضور دارند و خصوصاً در محل پوست ختنه‌گاه بسیار فراوان هستند.

اثر بسیار قوی محافظتی ختنه کردن بر روی عفونت HIV و انتقال آن به نظر می‌رسد به علت نقش این سلول‌ها در پوست محل ختنه‌گاه در افزایش ابتلا به HIV باشد. این موضوعات در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند و حداقل در برخی موارد، مرکز توجه بر روی جلوگیری از انتقال توسط میکروب‌کش‌ها و مهارکننده‌های متعددی بوده که می‌توانند به صورت مستقیم HIV را مورد هدف قرار دهند (مثل مهارکننده‌های CCR5 متصل شونده به HIV یا آنتی‌بادی‌های نوترالیزان).

همچنین، شناخت مراحل اولیه انتقال HIV از دیگر موضوعات قابل توجه بوده است چرا که طبق داده‌ها و شواهد، بسیاری از عفونت‌های مخاطی توسط تعداد بسیار کمی ویروس رخ می‌دهند. علاوه بر این، عواملی مثل شکاف‌های بسیار ریز سلولی، هورمون‌ها و پاسخ التهابی می‌توانند بر انتقال ویروس اثر بگذارند. درک بهتر این وقایع برای استراتژی ساخت واکسن HIV و سایر استراتژی‌های کمک کننده به کاهش انتقال HIV ضروری و اساسی است.

DCs و LCs قادر به نگه داری ویروس عفونت‌زا بر روی سطح خود یا در داخل اجزای اندوزومی به مدت طولانی هستند، لذا به ویروس اجازه می‌دهند که قبل از رسیدن به سلول هدف و تکثیر، دارای محافظ باشد.

اینکه چگونه ویروس در این وضعیت نگهداری می‌شود به نوعی ناشناخته است، اگرچه گیرنده‌های لکتینی و غیرلکتینی متعددی بر روی سطح LCs و DCs دیده شده‌اند.

با توجه به اینکه بر روی برخی از DCs های مواجهه یافته با HIV مولکول‌هایی مثل DC SIGN یافت شده است ولی بر روی LCs ها این مولکول وجود ندارد، احتمال اینکه این پروسه توسط مکانیسم‌های متعددی ایجاد شود را مطرح کرده است. به عنوان مثال در حالی که بارزترین نتیجه ورود HIV به داخل LCs ها که توسط Langerin تیپ C انجام شده و در نتیجه آن فاکتور مهاری میزبان TRIM5α فعال می‌شود، تخریب است ولی این اثر ضدویروسی می‌تواند توسط عفونت‌های همزمان و پاسخ‌های التهابی از بین برود.

مجموعاً شواهد حاکی از آن است که اتصال به LCs و DCs منجر به افزایش تکثیر ویروسی می‌شود که اصطلاحاً «سیناپس ویرولوژیک» نامیده می‌شود (شکل ۱-۱۲۱). به علاوه در حالی که LCs ها ثابت هستند، DCs ها آماده حمل HIV از بافت اولیه‌ای که ویروس در آن تکثیر یافته است به غدد لنفی ناحیه‌ای که در آنجا T Cell CD4 ها به دنبال مواجهه با DCs ها آلوده می‌شوند، هستند. این امر منجر

به مراحل بعدی تکثیر ویروس و گسترش آن در فقدان پاسخ ایمنی اختصاصی HIV می‌شود. بنابراین بافت لنفاوی نقش کلیدی در شروع و گسترش عفونت HIV دارد.

پاسخ ایمنی اختصاصی HIV:

اگرچه پاسخ ایمنی به HIV به طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است تعدادی از مسائل اساسی، همچنان حل نشده باقی مانده است. از بین این‌ها مهم‌ترین آن این است که HIV چگونه در بسیاری از افراد از کنترل ایمنی فرار می‌کند. این نکته واضح است که برخلاف بسیاری از ویروس‌های دیگر، سیستم ایمنی میزبان پاسخ قابل قبولی که قادر به پاکسازی کامل ویروس از بدن یا مهار آن باشد را ایجاد نمی‌کند.

مدل‌های NHP در مطالعه بر روی ایمنی اختصاصی علیه رتروویروس‌ها، ایمونوتراپی‌ها و واکسن‌ها بسیار مفیدند.

در حین آزمایش انتقال passive یا آزمایشاتی که شامل کاهش T CD8 در مدل‌های حیوانی بود، نگرش نسبت به وجوه مختلف پاسخ ایمنی علیه ویروس با آزمایشات مرتبط در انسان‌ها گسترش یافت.

دیده شده است که انتقال passive آنتی‌بادی‌های اختصاصی ویروس می‌تواند در پیشگیری از عفونت رتروویروسی مؤثر باشد و پاسخ ایمنی سلولی می‌تواند در مدل‌های NHP تکثیر ویروس را کنترل کند. علاوه بر این شواهدی از نتایج مشابه در انسان‌ها وجود دارد. به علاوه، آگاهی به وسعت و اندازه پاسخ ایمنی اختصاصی HIV در افراد آلوده به HIV منجر به استراتژی‌های جدید در تولید داروهای پروفیلاکتیک جدید یا واکسن شده است.

پاسخ‌های ایمنی هومرال:

در بسیاری از افرادی که HIV را کسب می‌کنند، ویروس به سرعت ایجاد یک عفونت پایدار کرده و به پاسخ آنتی‌بادی میزبان حمله می‌کند. اگرچه پاسخ آنتی‌بادی که قادر به اتصال به پروتئین‌های متعدد کد شده توسط HIV است چند هفته تا چند ماه بعد از عفونت قابل تشخیص است. پاسخ به گلیکوپروتئین سطحی (Env) با توجه به اثر آن علیه ویریون‌ها یا سلول‌های آلوده به عفونت مهم‌تر است.

جزء ثابت IgG (FC) که به Env بروز یافته بر روی سلول‌های آلوده متصل می‌شود می‌تواند به نوبه خود به رسپتورهای موجود بر روی سطح سلول‌های effector متصل شود ($FC\gamma R_S$). این سلول‌ها می‌توانند فاگوسیتوز سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCP) را در موارد وجود منوسیت، ماکروفاژ و DCs ها و

سیتوتوکسیسیتی سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) را در صورت وجود سلول‌های حاوی پرفورین مثل NK Cell ها یا منوسیت‌ها مدیریت کنند.

سایر عملکردهای افکتورهای آنتی‌بادی شامل لیز مستقیم ویریون‌ها مثل اتصال قطعه IgG FC به C1q جهت شروع آبشار کمپلمان می‌باشد.

تاکنون بیشترین عملکرد آنتی وایرالی که مورد مطالعه قرار گرفته (احتمالاً به دلیل نقش پررنگ آن در جلوگیری از عفونت)، عملکرد نوترالیزاسیون از طریق ممانعت از ورود ویروس به سلول هدف با اتصال به Env است.

هر آنتی‌بادی منفردی دارای یک یا چند عدد از این عملکردهای افکتوری است، مثل آنتی‌بادی‌های نوترالیزان اختصاصی HIV که همزمان ADCC را نیز مدیریت می‌کنند.

اشکال متعددی از پروتئین Env وجود دارد که منجر به چالش در تخمین اندازه و قدرت پاسخ ایمنی به گونه‌های مختلف HIV می‌گردد. ساب یونیت gp120 و Env gp41 به صورت غیرکووالانسی به هم متصل شده و یک پیوند سه‌گانه با spike ویروسی که به شدت گلیکوزیله است تشکیل می‌دهند. این سطوح گلیکوزیله قدرت ایمونوژنیک کمی داشته و ویروس را به ساختاری به نام «شیلد گلیکان» مجهز می‌کند. برخی اپی توپ‌های دست نخورده مثل آن‌هایی که در قله پیوند سه‌گانه هستند یا آن‌هایی که در محل اتصال CD4 هستند ممکن است به صورت نسبی توسط گلیکوزیلاسیون مسدود شده و دسترسی آنتی‌بادی را محدود سازند.

احتمالاً بزرگترین چالش در شناخت دقیق و کامل HIV، درجه تغییرات ژنتیکی است. گوناگونی در توالی Env در ملیت‌های با جغرافیای متفاوت و حتی در یک فرد خاص دچار عفونت هم بالاست. موتاسیون‌هایی که در خلال روند ترنس کریپتاسیون رخ می‌دهد و همچنین دوره طولانی از عفونت منجر به ایجاد توالی‌های ویروسی گوناگونی می‌شود که همزمان در پلاسما وجود دارند.

میزان گوناگونی HIV نسبت به سایر RNA ویروس‌های انسانی مشخصاً بالاتر است و احتمالاً عامل مهمی در کمبود آنتی‌بادی‌های نوترالیزان متقاطع در افراد آلوده به HIV می‌باشد. حتی در مقایسه با آنفلوانزا که یک RNA ویروس است که دارای موتاسیون‌های زیادی است، گوناگونی HIV در یک فرد خاص اغلب از ویروس آنفلوانزای در حال گردش در یک جامعه در کل یک فصل بیشتر است. توالی‌های ویروس HIV ممکن است از ۱۶-۱۰٪ در پلاسمای یک فرد مبتلا به عفونت مزمن HIV متغیر باشد. علی‌رغم این چالش‌ها، شیوع نمونه‌های سرمی با فعالیت خنثی کنندگی وسیع در بیماران دچار عفونت مزمن ناشایع

نیست. بسته به کرایتریای نوترالیزاسیون که در تشخیص نمونه‌های سرمی به کار می‌رود، دیده شده است که آنتی‌بادی‌های با قدرت خنثی کنندگی وسیع در ۵۰-۲۰٪ افراد آلوده به HIV وجود دارند.

نمونه‌های سرمی این بیماران بر علیه گونه‌های اولیه‌ای که به سختی خنثی می‌شوند و همچنین دسته گروه‌های ویروسی دارای گوناگونی زیادی که بیمار تاکنون با آن‌ها مواجهه نداشته فعال است. اگرچه تولید چنین آنتی‌بادی‌هایی ممکن است در بیماران تا ۲-۱ سال طول بکشد. اگرچه آنتی‌بادی‌هایی که به Env باند می‌شوند می‌تواند طی چند هفته بعد از عفونت HIV قابل شناسایی باشد ولی این آنتی‌بادی‌های زودرس غالباً غیرخنثی کننده بوده و محافظتی بر علیه عفونت مجدد ندارند.

تقریباً سطوح بالای آنتی‌بادی‌هایی که دارای قدرت خنثی کنندگی هستند چند هفته بعد از عفونت به وجود می‌آید ولی گستردگی آن‌ها محدود بوده و قدرت آن‌ها در پاکسازی سیستم گردش خون از ویروس ناکافی است (شکل ۲-۱۲۱).

این امر تا حدودی در نتیجه فشار اختصاصی وارد شده از طرف آنتی‌بادی‌هایی است که منجر به تولید واریانت‌های مختلف ژنتیکی ویروس HIV می‌شود. گمان می‌رود که این گوناگونی در توالی envelope می‌تواند بیانگر یک هدف تکامل یافته‌تر باشد که شامل توانایی ویروس در حمله به سیستم ایمنی هومورال می‌شود. با تغییر در Env، پاسخ‌های ایمنی هومورال نیز با توجه به شیفت‌های اختصاصی تکامل می‌یابند. نتیجه نهایی در برخی بیماران تولید آنتی‌بادی‌هایی است که قادر به خنثی‌سازی تعداد زیادی از گونه‌های مختلف با هدف گرفتن اپی توپ‌های دست نخورده می‌باشند.

در خلال دهه‌های گذشته، آزمایشات سرمی و سلولی بر روی هر بیمار منجر به نتایج خارق‌العاده‌ای در درک ما از ماهیت پاسخ آنتی‌بادی‌های نوترالیزان (bNAb) وسیع‌الطیف شده است. این پیشرفت‌ها در نتیجه بررسی بیماران به صورت گروه‌های مجزا شامل بیماران دارای سرم حاوی آنتی‌بادی خنثی کننده وسیع‌الطیف، جداسازی B Cell های خون محیطی حاوی Env اختصاصی به طریق کشت‌های microculture یا پروب فلورسنت و جداسازی ژن‌های IgG و استفاده مجدد آن‌ها به عنوان آنتی‌بادی مونوکلونال می‌باشد. این پیشرفت‌ها منجر به افزایش انفجاری در تعداد آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی HIV جدا شده گردیده که منجر به آشکار شدن ویژگی‌هایی شده که مسئول عملکرد پلاسمای خنثی کننده هستند و به درک ساختار، عملکرد و تکامل این آنتی‌بادی‌ها کمک کرده است. اهداف bNAbs به ۵ دسته تقسیم می‌شود: محل اتصال CD4 ها، یک لوپ گلیکان V2 بر روی قله سه‌گانه،

محلی در قاعده V3 در مرکز گلیکان Asn 332 بر روی gp120، ناحیه خارجی غشایی پروگزیمال بر روی gp41 و اپی توپ‌هایی که بین gp120 و gp41 پلی می‌زنند (شکل ۴-۱۲۱).

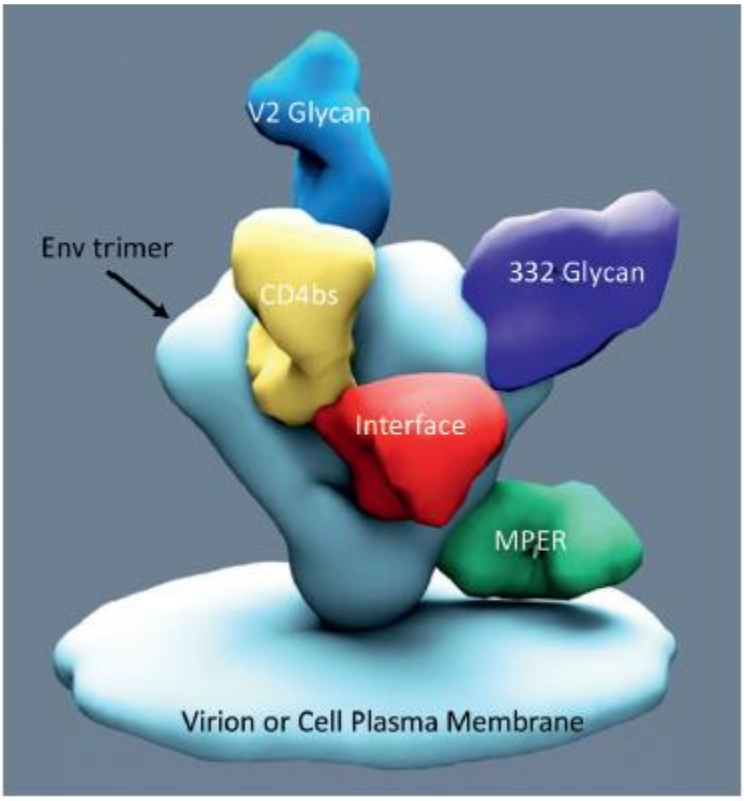

FIG. 121.4 Conserved sites of vulnerability on human immunodeficiency virus envelope glycoprotein. The figure depicts the binding of examples of broadly neutralizing antibodies, here labeled with their respective binding sites. *bs*, Binding site; *MPER*, membrane proximal external region. *(Image courtesy A. Ward; with permission.)*

بسیاری از این آنتی‌بادی‌ها در مقایسه با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال سایر ویروس‌ها آتیپیک هستند. این‌ها می‌توانند حاوی تعداد موتاسیون‌های سوماتیک بسیار زیادی باشند که اغلب شامل insertion و deletion است و یا می‌تواند حاوی مکمل‌های زنجیره سنگین طولانی در سه ناحیه و یا استفاده از ژرم لاین محدود شده بوده و یا polyreactive باشند.

در برخی موارد، بیمارانی که نهایتاً دارای آنتی‌بادی سرمی خنثی کننده می‌شوند در مطالعاتی شرکت کرده‌اند که شامل نمونه‌گیری‌های متعدد سرمی و سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی از زمان عفونت

حاد بوده است. استفاده از این نمونه‌ها در ترکیب با توالی نسل بعد به ایجاد آزمایشاتی جهت درک اینکه bNAbs ها چگونه تولید می‌شوند کمک کرده است.

در حال حاضر، چالش اصلی، نحوه استفاده از این داده‌ها در توسعه ایمونوتراپی یا پروفیلاکسی اکتیو و پسیو است. آزمایشاتی که در آن‌ها به صورت پاسیو، bNAb به مدل‌های حیوانی تزریق می‌شود، دلیل محکمی برای اثبات اثر ایمونوتراپیک آن‌ها می‌باشند. bNAb ها به صورت دراماتیکی ویرمی را در میمون‌های مبتلا به SIV یا موش‌های مبتلا به HIV کاهش داده‌اند. اگرچه در حین مونوتراپی به صورت شایعی فرار موتاسیونی رخ می‌دهد ولی این اتفاق در حین تجویز آنتی‌بادی ترکیبی کمتر دیده می‌شود. به علاوه تجویز پاسیو آنتی‌بادی به میمون‌ها در حین عفونت حاد یا مزمن SIV منجر به مهار پایدار ویرمی بعد از پاک شدن آنتی‌بادی می‌شود که مطرح کننده این است که آنتی‌بادی‌های پاسیو نقش فعالی در ایجاد پاسخ T cell دارند.

نقش بالقوه آنتی‌بادی‌های خنثی کننده به عنوان ایمونوتراپی به تنهایی یا در ترکیب با داروهای آنتی رتروویرال پس از تکمیل مطالعاتی که در حال حاضر بر روی انسان‌ها در حال انجام است شفاف‌تر خواهد شد.

داده‌های فراوانی وجود دارد که مطرح کننده این نکته است که آنتی‌بادی‌ها می‌توانند محافظت کاملی بر علیه عفونت HIV داشته باشند. دیده شده است که تعداد زیادی از bNAb ها در میمون‌های مبتلا به SIV ایمنی محافظت کننده‌ای علیه چالش‌های مخاطی ایجاد می‌کنند. سطح مورد نیاز محافظتی در این حیوانات در رنج تیترهای مبتلایان به HIV است که مطرح کننده این است که با واکسیناسیون افراد غیرآلوده می‌توان به این سطح رسید.

اگرچه تحریک bNAb ها توسط واکسیناسیون هدف مطلوبی است، ولی ایجاد چنین پاسخی چالش‌برانگیز است. تاکنون اغلب واکسن‌ها در انسان‌ها یا حیوانات آزمایشی منجر به پاسخ آنتی‌بادی‌ای شده‌اند که فقط توانایی خنثی‌سازی ویروس‌هایی که به راحتی خنثی می‌شوند را داراست و یا پاسخ‌های اختصاصی فقط نسبت به گونه‌های ایمنی‌زا ایجاد می‌کند. همان‌گونه که قبلاً اشاره شد تولید این آنتی‌بادی‌ها ماه‌ها و سال‌ها طول می‌کشد و می‌توانند به اشکال آتیپیک دیده شوند. اگرچه کاملاً روشن نیست که آیا تولید طولانی مدت و هیپرموتاسیون سوماتیک به تعداد زیاد برای تولید این آنتی‌بادی‌ها ضروری است یا به سادگی فقط یک واکنش مزمن تکثیر و موتاسیون در یک میزبان با ایمنی کاهش یافته کافی است.

با این وجود، استراتژی‌های ایمونیزاسیون که برای تسهیل مسیر تولید bNAb ها به کار رود در حال حاضر بسیار مورد توجه است. این استراتژی‌ها شامل ایمونوژن‌هایی است که اتصال بهتری به B cell های اولیه داشته باشند، دگلیکوزیلاسیون نسبی Env یا ایمونوژن‌های به دست آمده از آزمایش Env و bNab جهت استفاده در واکسیناسیون پیشرفته با ایمونوژن‌های بعدی که برای شروع و سپس وسعت دادن به پاسخ آنتی‌بادی به کار می‌رود، است. اگرچه ایجاد پاسخ bNAb هدف بسیار مشکلی است ولی تولید آنتی‌بادی‌های ضعیف یا غیرخنثی کننده تا حدی امکان‌پذیر است که البته طبق مطالعات Excler و همکاران قدرت محافظتی متوسطی دارد.

علاوه بر این بهترین اثر واکسن‌های تولید شده در انسان‌ها حدود ۳۰٪ در جلوگیری از عفونت خصوصاً در افراد هتروسکسوال در معرض خطر HIV در تایلند بوده است. شرکت کنندگان با یک واکسن ترکیبی از پاکس ویروس زنده ضعیف شده‌ای که با ژن‌های HIV کد شده بود واکسینه شده و سپس یک دوز واکسن پروتئینی حاوی HIV به عنوان دوز بوستر تزریق شد.

اگرچه مکانیسم دقیق عملکرد کاملاً شناخته شده نیست، ولی واکسن منجر به تولید آنتی‌بادی‌های خنثی کننده علیه گونه‌های در گردش خون نمی‌شود و حفاظت علیه عفونت ممکن است در نتیجه مکانیسم سیتوتوکسیسیتی سلولی با واسطه آنتی‌بادی باشد.

نقش چنین پاسخ‌هایی بعد از تکمیل پروتکل‌های متعدد بر روی این استراتژی واضح‌تر شده است.

علاوه بر این آزمایشات، تلاش بر استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان پروفیلاکسی پاسیو است. این روند شامل پروفیلاکسی با واسطه است که به این معنی است که DNA یا mRNA حاوی bNAb تزریق شود یا درمان با آنتی‌بادی پاسیو به این شکل که به صورت وریدی یا داخل عضلانی تزریق شود.

در برخی موارد bNAb ها جهت ایجاد برخی ویژگی‌ها در درون یک آنتی‌بادی یا افزایش نیمه عمر مهندسی می‌شوند. در حال حاضر یک کارآزمایی بزرگ چندملیتی بر روی تجویز پاسیو bNAb VRC01 در حال انجام است.

به نظر می‌رسد که آزمایشات پروفیلاکسی پاسیو یا ایمونوتراپی‌های بالینی فوق‌الذکر می‌توانند سبب تغییر نگرش نسبت به گونه‌های مقاوم و سطح آنتی‌بادی لازم برای کنترل یا جلوگیری از عفونت HIV شود.

پاسخ‌های ایمنی سلولی:

لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک:

پاسخ لنفوسیت‌های T $CD8^+$ محدود به MHCI اختصاصی HIV در ماه‌های اول عفونت HIV در خون محیطی دیده شده و در فاز مزمن عفونت در بسیاری از بیماران یافت می‌شود. در خلال فاز مزمن عفونت سلول‌های $CD8^+$ T Cell اختصاصی برای هر محصول ژنی شناخته شده HIV1 در خون محیطی با آزمایشات حجمی سیتوتوکسیسیتی، آزمایش محدودیت رقت سیتولیز و ترشح IFNγ قابل تشخیص است. شواهد متعددی نشان‌دهنده این است که سلول‌های $CD8^+$ T اختصاصی HIV نقش مهمی در مهار تکثیر ویروسی دارند. اولاً ارتباط موقتی بین پیک پاسخ سیتوتوکسیک اختصاصی ویروس با کاهش ویرمی در حین عفونت حاد HIV در انسان‌ها و میمون‌ها مطرح کننده اثر $CD8^+$ T Cell های اختصاصی ویروس در محدود کردن تکثیر رتروویروسی در انسان‌ها است. دوماً شواهد غیرمستقیمی از نقش مهم $CD8^+$ T Cell های در مهار تکثیر ویروسی در انسان‌ها به دست آمده که ناشی از ارتباط قوی بین مهار تکثیر ویروسی و آلل‌های خاص MHCI و ارتباط عملکردی بین اپی توپ‌هایی که توسط این آلل‌ها تظاهر می‌یابند، می‌باشد. سوماً کاهش $CD8^+$ T Cell های توسط آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اگزوژن مهار تکثیر ویروسی در میمون‌های آلوده به HIV را از بین برده است. نهایتاً CD8 T Cell های مثبت اختصاصی HIV بیمارانی که تکثیر ویروسی در آن‌ها برای سال‌ها کنترل شده است از نظر عملکردی فعال‌تر از آن‌هایی است که کنترل تکثیر ویروسی نداشته‌اند. بر اساس شواهد فوق‌الذکر $CD8^+$ T Cell های به عنوان یک جزء مهم مهار تکثیر ویروس HIV با واسطه سیستم ایمنی به صورت عمومی پذیرفته نشده است.

با این حال، اگرچه $CD8^+$ T Cell های اختصاصی HIV تا حدی نقش مهاری بر روی تکثیر ویروس HIV دارند ولی این مهار ناقص بوده است چرا که سطح لود ویروسی RNA در پلاسما در اغلب مبتلایان به $۱۰^۳$-$۱۰^۶$ کپی در میلی‌لیتر در فاز مزمن عفونت و در غیاب ART می‌رسد.

عوامل ویروسی متعددی منحصر به HIV در تهاجم ویروس به پاسخ ایمنی سلولی نقش دارند. موتاسیون‌های ایجاد شده در حین ترنس کریپتاسیون معکوس در ترکیب با میزان بالای تکثیر در خلال یک دوره طولانی منجر به ایجاد گروه‌های متفاوتی از ویروس‌های در گردش در یک بیمار می‌شود. تصور می‌شود که این میزان نامعمول از تنوع بالای ویروسی در نتیجه موتاسیون‌های ویروسی است که منجر

به فرار ویروس از تشخیص داده شدن توسط سیستم ایمنی می‌باشد. موتاسیون «فرار ـ escape» در انسان‌های آلوده به HIV و میمون‌های آلوده به SIV اثبات شده است. مطالعات زمانی بر روی مراحل ویروس و پاسخ‌های CD8 T Cell به عوامل شناخته شده نشان داده‌اند که موتاسیون‌هایی رخ داده‌اند که دیگر نیازی به اتصال به مولکول MHCI نیست. اگرچه لازم به ذکر است که واکنش‌های بین میزبان و ویروس بسیار پیچیده است چرا که تعداد اپی توپ‌های ویروسی مورد هدف سیستم ایمنی بسیار زیاد بوده و زمان تظاهر ژن‌ها در خلال سیکل تکثیر ویروسی و آلل‌های MHCI نیز بالا می‌باشد.

پاسخ CD8 T Cell میزبان با توانایی آلل‌های MHCI به اتصال به اپی توپ‌های ویروسی متعدد محدود شده و تکثیر ویروسی با اینکه موتاسیون ایجاد شده تا چه حد قادر به تضعیف قدرت تکثیر ویروس می‌باشد، محدود می‌گردد (fitness).

علاوه بر این، پاسخ CD8 T Cell ها به هر یک از پروتئین‌های موجود در ویروس‌های اتولوگ با فرکانس بسیار بالا و وسیعی صورت می‌گیرد. موتاسیون‌های فرار (escape) ممکن است در یک اپی توپ منفرد دیده شود ولی احتمال دارد که در سایر اپی توپ‌های همان ژن به عنوان هدف ذخیره شده باشد. ارتباط قوی بین موتاسیون‌های escape (یا viral fitness) و میزان لود ویروسی یافت نشده است. نهایتاً موتاسیون‌های escape ادعا شده در سکانس‌های ویروسی در پلاسما در LTNP/ECs با همان میزان از progressor های MHC-matched یافت شده است. در مجموع این داده مطرح کننده این است که اگرچه موتاسیون‌های escape ممکن است آشکارا رخ دهند ولی نقش حیاتی در از دست دادن کنترل ایمنی در بسیاری از افراد آلوده به HIV ایفا نمی‌کنند. علاوه بر میزان بالایی از تنوعی که در حین عفونت HIV رخ می‌دهد سایر عوامل ویروسی می‌توانند در کنترل ضعیف سیستم ایمنی بر روی تکثیر ویروسی نقش داشته باشند. VPU و HIV Nef, Tat هر کدام می‌توانند موجب تنظیم رو به پایین بروز سطحی مولکول‌های MHCI شوند که جهت تشخیص سلول آلوده ضروری است.

اثر Nef، کاهش میزان بروز سطحی HLA_A و HLA_B است و بر HLA_C و HLA_E اثری ندارد. عنوان شده است که این اثرات به سلول آلوده شده اجازه می‌دهد که از لیز شدن توسط T Cell های $HLA_{A,B}$ اجتناب کنند که منجر به غلبه پاسخ ایمنی سلولی می‌شود (اگرچه لیز توسط NK Cell ها نیز مهار می‌شود) که با وجود $HLA_{C,E}$ مهار می‌گردد. اگرچه همه این مکانیسم را به عنوان مکانیسم غالب اجتناب HIV از کنترل سیستم ایمنی نمی‌پذیرند.

LTNP/ECs که قادر به حفظ و کنترل سیستم ایمنی برای سال‌ها می‌باشند به صورت تیپیک دارای MHC دست نخورده و سکانس‌های HIV Nef می‌باشند. تحقیقات بسیار زیادی نشان داده‌اند که سلول‌های آلوده به HIV اتولوگ قادر به تحریک ترشح سیتوکین یا سیتولیز توسط CD8 T Cell های اختصاصی HIV کلاس I می‌باشند. علاوه بر این، فرکانس بالایی از CD8 T Cell های اختصاصی HIV در خون محیطی اغلب بیماران مبتلا به HIV پس از شروع ART به سرعت به میزان زیادی افت می‌کند. این موضوع نشان می‌دهد که در غیاب درمان، سلول‌های آلوده به HIV تحریک شده و میزان بالایی از CD8 T Cell های اختصاصی HIV حفظ می‌شود. با اینکه سلول‌های آلوده شناسایی شده‌اند، تکثیر ویروسی کاملاً مهار نمی‌شود.

در حال حاضر، نقش نسبی تنظیم رو به پایین MHC در از دست دادن محدودسازی تکثیر ویروسی ناشناخته باقی مانده است. معیار دیگر پاسخ CD8 T Cell که می‌تواند محدودیت وسیعی در تکثیر ویروسی ایجاد کند وسعت یا تعداد پپتیدهای HIV است که بیمار به آن‌ها پاسخ می‌دهد. اگرچه با اندازه‌گیری پاسخ کلی CD8 T Cell در عفونت حاد و مزمن، ارتباطی بین وسعت پاسخ‌دهی و سطح ویرمی پلاسمای HIV وجود نداشته است. گزارشات متعددی نشان‌دهنده پاسخ متمرکز بسیار باریکی از CD8 T Cell ها در LTNP/ECs یا در افرادی است که در حال درمان با ART حین عفونت حاد بوده یا تکثیر ویروس در آن‌ها مهار شده است، می‌باشد. به علت اینکه CD8 T Cell های اختصاصی HIV اغلب بیماران دچار عفونت مزمن با میزان بالایی حفظ می‌شود، به نظر نمی‌رسد که میزان پاسخ‌دهی وسیع نقشی در مهار ضعیف تکثیر ویروسی در خلال عفونت مزمن داشته باشند.

شواهد متعددی نشان‌دهنده این است که ناتوانی CD8 T Cell ها جهت کنترل HIV بیشتر بستگی به کیفیت پاسخ‌دهی دارد تا تعداد این سلول‌ها.

برخی اطلاعات نشان می‌دهد که اختلال عملکرد CD8 T Cell ها در progressor ها با افزایش میزان بروز مولکول‌های PD1 (programmed death) و یا کاهش CD127 (زنجیره IL7Rα) مرتبط است ولی مطالعات دیگر نشان می‌دهد که این پارامترها در خلال ART حفظ شده و مطرح کننده این است که این‌ها عواقب عفونت هستند و نه علت عدم کنترل در تکثیر ویروسی.

CD8 T Cell های اختصاصی HIV در LTNP/ECs بیشتر به شکل سلول‌های «چند عملکردی» هستند که نشان‌دهنده قدرت آن‌ها برای دگرانولاسیون و تولید سیتوکین‌های متعدد مثل IL2 است. تمایز

LTNP/ECs های آلوده به HIV همچنین با قدرت بالای تکثیر CD8 T Cell های اختصاصی HIV ناشی از میزان بروز بالای perforin صورت می‌گیرد.

این عملکردها جهت CD4 T Cell Killing های آلوده به HIV اتولوگ ضروری است. تصور می‌شود که فقدان نسبی این عملکردها در progressor ها نشان‌دهنده مکانیسمی است که HIV از سیستم ایمنی اجتناب می‌کند.

مطالعات اخیر بر روی عفونت SIV/HIV در میمون‌ها نشان‌دهنده شواهدی مبنی بر این است که پاسخ CD8 T Cell ها جهت مهار یا حتی درمان عفونت‌های lentiviral استفاده می‌شوند. در یک سری از مطالعات، میمون‌ها توسط واکسن نوترکیب CMV کد شده با ژن HIV که هدف پاسخ ایمنی سلولی تحت ایمونیزاسیون قرار گرفتند واکسن منجر به عفونت مزمن CMV شد که یک پاسخ مداوم CD8 T Cell اختصاصی SIV ایجاد کرد. در حیواناتی که آلوده شده بودند مهار عمیقی در SIV پاتوژن دیده شد. در ۵۰٪ حیوانات آلوده میزان ویروس به کمتر از آستانه قابل سنجش رسید و تصور بر پاکسازی آن قرار گرفت.

نکته جالب این است که پاسخ‌های CD^8 محدود شده با MHCII و MHCI به صورت وسیعی و با متوسط درگیری ۳۵ اپی توپ مورد هدف قرار گرفتند.

در مطالعه‌ای اخیراً دیده شد که میمون‌های درمان شده با آنتی‌بادی‌های آنتی HIV1 نوترالیزان مؤثر در خلال عفونت حاد SHIV به صورت غیرمنتظره‌ای منجر به توانایی پاسخ CD8 T Cell ها برای مهار تکثیر ویروسی می‌شوند. بنابراین علاوه بر پاسخ ایمنی هومورال اختصاصی Env به واکسن HIV، پاسخ CD8 T Cell می‌تواند دفاع خط دوم مهمی علیه عفونت باشد که می‌تواند منجر به کنترل طولانی مدت ویروس شود. علی‌رغم تردید زیاد، از نظر تئوری امکان اینکه پاسخ CD8 T Cell به واکسیناسیون منجر به پاکسازی ویروس در برخی موارد شود، وجود دارد.

فاکتورهای ترشحی CD8 T Cell محلول در آب:

علاوه بر سیتولیز سایر مکانیسم‌های فعالیت آنتی ویرال با واسطه CD8 نیز شناخته شده‌اند.

سلول‌های CD8 بیماران مبتلا به HIV فاکتورهای محلولی را ترشح می‌کنند که می‌توانند موجب مهار تکثیر ویروسی در فقدان killing سلولی شود. این فعالیت ضدویروسی غیرسیتولیتیک اولین بار در محیط آزمایشگاهی با استفاده از سلول‌های T CD8 بیماران مبتلا به HIV دیده شد. سال‌ها بعد دیده شد که فعالیت مهاری علیه ویروس‌های R5 با واسطه کموکاین‌های $MIP_{1\alpha}$ و $MIP_{1\beta}$ و RANTES صورت

می‌گیرد. این مولکول‌ها لیگاندهای طبیعی برای CCR5 هستند که کورسپتوری برای زیرشاخه HIV1 R5 است و مهار تکثیر ویروس را با جلوگیری از ورود آن انجام می‌دهد. علاوه بر کموکاین‌های CC، فاکتورهای کمتر شناخته شده محلولی بعد از ورود سلول شروع به مهار ترنس کریپتاسیون ویروسی در سلول آلوده می‌نمایند. این فاکتورها به عنوان CAF (فاکتور آنتی‌ویروسی CD8) نامیده می‌شوند. اگرچه نیازی به این عملکرد مهاری نیست و بیشترین مهار تکثیر ویروسی در شرایطی صورت می‌گیرد که تماس سلولی حفظ شده و سلول‌ها HLA-matched شده باشند.

این فعالیت مهاری در PBMC های بیماران آلوده به HIV بیشتر از گروه کنترل غیرآلوده بوده است. یک کموکاین با اثر ضد HIV جدیداً شناخته شده که از T CD8 های فعال شده ترشح می‌شود Lymphotactin/XCL1 است که اثر گسترده‌ای بر مهار گونه‌های HIV1 داشته و این عمل را مستقل از فنوتیپ‌های استفاده کننده از کورسپتورها انجام می‌دهد.

در حال حاضر نحوه ترشح فاکتورهای مهاری در یک آنتی‌ژن خاص ناشناخته است.

پاسخ‌های CD4 T Cell ها:

در بسیاری از مدل‌های پاتوژنز ویروسی دیده شده است که وجود CD4 T Cell ها برای القا یا حفظ پاسخ CD8 T Cell ها که منجر به مهار تکثیر ویروسی می‌شود ضروری است. بسیاری از عفونت‌های ویروسی انسان‌ها یا مدل‌های حیوانی منجر به تحریک پاسخ CD4 T Cell ها می‌شود که با پرولیفراسیون آنتی‌ژن ویروسی مدت‌ها بعد از حذف یا کنترل عفونت قابل اثبات است و نشان‌دهنده وجود CD4 T Cell های حافظه‌ای اختصاصی ویروس است. برخلاف سایر عفونت‌ها، عفونت HIV با فقدان یا سطح بسیار پایین پاسخ اختصاصی CD4 T Cell ها در اغلب بیماران درمان نشده همراه است. البته CD4 T Cell های بیماران HIV درمان نشده پاسخ‌های پرولیفراتیو ناقصی به آنتی‌ژن‌های غیر HIV می‌دهند. در این رابطه، پاسخ CD4 T Cell اختصاصی HIV قوی در موارد نادری از LTNP/ECs هایی که در غیاب ART موجب مهار HIV می‌شوند، دیده می‌شود. علاوه بر این، پاسخ‌های پرولیفراتیو به آنتی‌ژن‌های HIV در بیمارانی که تحت درمان زودرس حین عفونت حاد قرار گرفته‌اند و در کسانی که با قطع ART مهار تکثیر ویروسی داشتند، دیده می‌شود.

به علت اینکه HIV سلول‌های CD4 را آلوده می‌کند باور بر این است که فقدان پاسخ زودرس پرولیفراتیو اختصاصی HIV ممکن است منجر به عفونت و حذف CD4 T Cell های اختصاصی HIV در بافت لنفاوی

درگیر با ویروس شود. اگرچه شواهد مبنی بر این است که CD4 T Cell های اختصاصی HIV در بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته وجود دارد.

بسیاری از گزارشات نشان‌دهنده وجود CD4 T Cell های اختصاصی HIV در بسیاری از بیماران با رنگ‌آمیزی داخل سلولی سیتوکین‌ها پس از تحریک با آنتی‌ژن HIV می‌باشد. CD4 T Cell های اختصاصی HIV همچنین با میزان و شدت عملکرد و فنوتیپی مشابه با سایر آنتی‌ژن‌های ویروسی وجود دارند. تولید IL2 و پرولیفراسیون CD4 T Cell های اختصاصی HIV در حین توقف درمان آنتی وایرال متوقف می‌شود که مطرح کننده این است که کاهش پرولیفراسیون این سلول‌ها ممکن است تا حدی ناشی از وجود سطح بالایی از آنتی‌ژن HIV باشد. این اثر تا حدی مشابه آنچه است که در حین ویرمی با سایر ویروس‌های انسانی دیده می‌شود. بنابراین در حال حاضر اجماع نظر بر این نکته وجود دارد که CD4 T Cell های اختصاصی HIV در خلال فاز مزمن عفونت بیماری پیشرفته به میزان قابل انتظار وجود دارد اگرچه اختلاف نظر در مورد اختلال در عملکرد آن‌ها وجود دارد.

علاوه بر این، نقش کاهش عملکرد یا اختلال در عملکرد CD4 T Cell های اختصاصی HIV در عفونت حاد یا مراحل انتهایی عفونت همچنان نامعلوم است.

فاکتورهای ژنتیک میزبان:

یکی از قوی‌ترین فاکتورهای میزبان جهت تأثیر بر بیماری HIV، اثر آلل‌های HLA بر لود ویروسی و پیشرفت بیماری است. از زمان کشف این مسئله، بارها دیده شده که بین وجود HLAB57/58 و B27 و پیشرفت آهسته‌تر بیماری و وجود B35 با پیشرفت سریع‌تر بیماری ارتباطی وجود دارد. ارتباط بین این آلل‌های محافظتی و کاهش میزان لود ویروسی تنها به وجود تعداد زیاد آن‌ها در LTNP/EC ها مربوط نیست بلکه در progressor ها هم دیده می‌شوند.

دارا بودن یک آلل محافظتی برای کنترل ایمونولوژیک HIV نه لازم و نه کافی است، با توجه به اینکه حدود ۲۰٪ از LTNP/EC ها فاقد این آلل‌ها هستند و میزان شیوع این آلل‌ها در progressor ها مشابه جمعیت عمومی است. علاوه بر این، ارتباطی بین کاهش وایرال لود و میکروپلی مورفیسم در HLA_C مشاهده شده است و ارتباطی بین کاهش وایرال لود در بیمارانی که حامل یک زیرشاخه از آلل B و یک گیرنده مهارکننده killing هستند نیز دیده شده است. برخلاف سایر آلل‌های محافظتی، باور بر این است که عملکرد این فاکتورها از طریق فعالیت NK Cell های بروز دهنده گیرنده مهاری 3DL1 صورت

می‌گیرد. اگرچه مکانیسم هر کدام از این آلل‌ها کاملاً درک نشده است، سرنخ‌های متعددی از نقش CD8 T Cell ها و NK Cell ها به دست آمده است.

همان‌طور که قبلاً ذکر شد، ژنوتیپ گیرنده کموکاینی بر میزان پیشرفت بیماری تأثیر دارد. به عنوان مثال افرادی که حامل یک کپی از آلل موتانت CCR5 Δ32 هستند شانس بیشتری برای پیشرفت با سرعت آهسته بیماری نسبت به بیمارانی دارند که از نظر آلل‌های تیپ وحشی هموزیگوت هستند. علاوه بر آن برخی آلل‌های CCR2 با پیشرفت آهسته‌تر بیماری همراه است. علی‌رغم ارتباط بین ژنوتیپ CCR5 و پیشرفت آهسته‌تر بیماری به نظر نمی‌رسد که این فاکتور تأثیر مهمی بر عدم پیشرفت بیماری در طولانی مدت داشته باشد. هیچ‌کدام از آلل‌های CCR5-Δ32 و CCR2 به میزان زیادی در LTNP/EC هایی که قادر به کنترل تکثیر HIV هستند، دیده نشده‌اند.

Long term nonprogressors / Elite controllers (LTNP/ECs):

سرنخ‌های مهمی از مکانیسم‌های زمینه‌ای دخیل در پاسخ ایمنی موفقیت‌آمیز به HIV1 از مطالعات بر روی موارد نادری که به صورت طبیعی قادر به کنترل تکثیر HIV هستند، به دست آمده است. اگرچه میزان پیشرفت بیماری در بین مبتلایان به HIV بسیار متغیر است، زمان متوسط بین عفونت و ایجاد AIDS حدوداً ۱۰ سال است. دیده شده است که درصد کوچکی از مبتلایان به HIV درمان نشده اثری از پیشرفت بیماری علی‌رغم عفونت طولانی مدت نشان نمی‌دهند.

علاوه بر LTNP/EC ها، سایر افرادی که از نظر HIV سرونگاتیو هستند (علی‌رغم مواجهه مکرر با HIV) نیز شناسایی شده‌اند که مطرح کننده این است که برخی عوامل محافظتی وجود دارد که تاکنون شناخته نشده است یا قابل سنجش نمی‌باشد. این گروه از نظر مکانیسم‌های مقاومت به عفونت HIV هتروژن می‌باشند. مطالعات بر روی LTNP/EC ها و بیمارانی که علی‌رغم مواجهه متعدد سرونگاتیو هستند منجر به پیشرفت اطلاعات ما از پاتوژنز بیماری HIV شده و موجب افزایش امیدواری در این قضیه شده که برخی از اشکال محافظت ایمونولوژیکی ناشی از عفونت یا کنترل تکثیر ویروسی ممکن است در اثر واکسن‌های درمانی یا پیشگیرانه تحت کنترل قرار گیرد.

تعریف LTNP/EC ها متفاوت است. یکی از تعاریف اولیه که به صورت وسیعی مورد استفاده قرار می‌گرفت شامل عفونت اثبات شده HIV به مدت بیش از ۷ سال، تعداد CD4 بیش از ۵۰۰ عدد بدون کاهش قابل توجه در طول زمان فقدان علائم HIV و فقدان سابقه دریافت ART می‌باشد.

به علت اینکه تعریف nonprogressor ها به صورت امپایریک انجام شده است عجیب نیست که این افراد تشکیل یک گروه هتروژن می‌دهند. بسیاری از کسانی که شامل تعریف با کرایتریاهای فوق می‌شدند در حال حاضر دچار عفونت پیشرونده شده‌اند. اگرچه گروه کوچکی از افراد nonprogressor درمان نشده وجود دارد که در حال حاضر حدود ۲۰ سال است که مبتلا به عفونت هستند و همچنان تعداد CD4 طبیعی و وایرال لود کمتر از ۵۰ کپی در میلی‌لیتر دارند. مکانیسم‌هایی که در ایجاد یک دوره از LTNP/EC در خلال عفونت HIV نقش دارند شامل فاکتورهای ژنتیکی میزبان، کنترل ایمونولوژیک مؤثر تکثیر ویروسی و یا عفونت با یک گونه تضعیف شده HIV می‌باشد (جدول ۱-۱۲۱).

TABLE 121.1 Possible Mechanisms of Long-Term Nonprogression/Elite Control With HIV Infection

Host Genetic Factors
HLA type
Heterozygosity for 32-bp deletion in chemokine receptor CCR5
Mannose-binding lectin alleles
Tumor necrosis factor c2 microsatellite alleles
Gc vitamin D–binding factor alleles
Host Immune Response Factors
Effective CTL responses: "polyfunctionality," proliferation, perforin production, cytotoxicity
Secretion of CD8 antiviral factor
Secretion of chemokines that block HIV entry coreceptors CCR5 (e.g., MIP-1α, MIP-1β, and RANTES) and CXCR4 (e.g., SDF-1)
Maintenance of functional lymphoid tissue architecture
Virologic Factors
Infection with attenuated strains of HIV

CTL, Cytotoxic T lymphocyte; *HLA,* human leukocyte antigen; *MIP,* macrophage inflammatory protein; *RANTES,* regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted; *SDF,* stromal cell-derived factor.

اگرچه بیماران با تعداد CD4 طبیعی و لود ویروسی پایین یک گروه هتروژن هستند، زیرگروه کوچکی از بیماران nonprogressive واقعی عفونت HIV و کنترل واقعی تکثیر ویروسی در غیاب ART وجود دارند که سرنخ‌های مهمی در پاسخ ایمنی مؤثر به HIV به دست می‌دهند.