کومش- جلد ۱۹، شماره ٤ (پیاپی ۶۸)، پاییز ۱۳۹۶

مقاله مروری

نقش لنفوسیت‌هایT و سلول‌های کشنده طبیعی در پاتوژنز هپاتیت مزمن ویروسی

احمد توکلی [۱](Ph.D)، محمدهادی کربلائی‌نیا [۱](Ph.D)، هادی غفاری [۱](Ph.D)، محسن کشاورز [۱](Ph.D)، حسین کیوانی [۱و۲*](Ph.D)

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

۲- مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

چکیده

ویروس‌های هپاتیتB (HBV) و هپاتیت C (HCV) به علت توانایی بالای ایجاد عفونت پایدار، سیروز و سرطان کبد، منحصربه‌فرد هستند. اگرچه این دو ویروس در ساختمان ژنومی، سازوکارهای تکثیر و چرخه زندگی خود، متفاوت هستند، اما دارای خصوصیات مشترکی ازجمله ماهیت غیر سایتوپاتیک و قابلیت القای بیماری کبدی مزمن هستند. تصور بر این است که وقایع ایمونولوژیکی، نقش مهمی را در پاتوژنز و پیامد این عفونت‌ها بازی می‌کند. با این‌حال، نرخ پیشرفت بیماری از حالت مزمن به سمت سیروز در میان بیماران به شدت متفاوت بوده و بخش وسیعی از عوامل تنظیم‌کننده این فرآیند هنوز ناشناخته باقی مانده است. سلول‌های کشنده طبیعی، عوامل اجرایی اصلی سیستم ایمنی ذاتی محسوب شده و در کبد انسان فراوان هستند. سلول‌های کشنده طبیعی (Natura killer) نه تنها عمل‌کردهای ضدویروسی از خود نشان می‌دهند، بلکه ممکن است پاسخ‌های ایمنی انطباقی را نیز از طریق حذف سلول‌های +T CD8 اختصاصی ویروسی تنظیم کنند.

در مطالعه حاضر، دانش موجود در ارتباط با نقش‌های مختلف سلول‌های ایمنی در ایجاد پاتوژنز هپاتیت مزمن B و C به‌طور خلاصه بیان می‌شود و به بحث در مورد یافته‌های اخیری می‌پردازیم که در آن‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های عمل‌کرد سلول T و التهاب کبدی عنوان شده است.

واژه‌های کلیدی: هپاتیت ویروسی، ایمونوپاتولوژی، سرطان کبد، لنفوست T

مقدمه

هپاتیت B و C، ویروس‌های پوشش داری هستند که هر کدام، چندین ژنوتیپ دارند. هر دو ویروس، با وجود استراتژی‌های تکثیر و چرخه زندگی متفاوت، قادر به ایجاد هپاتیت مزمن هستند [۱-۳]. هم‌اکنون در سرتاسر جهان، حدود ۳۵۰ میلیون نفر به عفونت مزمن HBV و ۱۷۰-۱۳۰ میلیون نفر به عفونت مزمن HCV مبتلا هستند و هر ساله حدود یک میلیون نفر در نتیجه پیامد عفونت‌های مزمن HBV و HCV فوت می‌کنند که بیش‌تر به علت بیماری و سرطان کبد می‌باشد [۵،۴].

تصور می‌شود که آسیب کبدی و پیشرفت بیماری در هر دو عفونت، حاصل پاسخ‌های ایمنی میزبان باشد [۱-۳] و تحقیقات، بیش‌تر بر نقش لنفوسیت‌های T اختصاصی در این فرآیند تمرکز کرده است. سلول‌های +T CD8 اختصاصی علیه ویروس، به‌عنوان سلول‌های اجرایی اصلی مطرح بوده و حذف تجربی این سلول‌ها، پاک‌سازی عفونت HBV و HCV را در شامپانزه‌ها به تأخیر می‌اندازد [۷،۶]. مطالعاتی که در طول ۵

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۱۱۶۶۳۵۲

Email: keyvanlab@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۴/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۴/۲۵

سال گذشته صورت گرفته است، مشخص کرده است که بیمارانی که به هپاتیت مزمن مبتلا می‌گردند، دچار یک تضعیف یا فرسودگی در لنفوسیت‌های T اختصاصی علیه ویروس می‌گردند و بنابراین قادر به ریشه‌کنی سلول‌های هدف آلوده نخواهند بود [۸-۱۲]. با این مشاهدات، این احتمال وجود دارد که آسیب کبدی که توسط سیستم ایمنی در عفونتHBV و HCV مزمن ایجاد می‌شود، بیش‌تر توسط سلول‌های دیگر سیستم ایمنی صورت گیرد [۸-۱۲].

در این مطالعه تلاش کرده‌ایم تا مکانیسم‌های ویروس و میزبان در تنظیم عمل‌کردهای اجرایی لنفوسیت‌های T اختصاصی آنتی‌ژن (+T CD4 و +T CD8) در کبد و نقش سلول‌های التهابی غیر اختصاصی برای آنتی‌ژن، به‌خصوص سلول‌های کشنده طبیعی (NK) در پاتوژنز هپاتیت‌های ویروسی و تنظیم التهاب را با مرور مطالعات جدید منتشر شده در این زمینه و جمع‌بندی سیستماتیک مطالب به‌طوری‌که گویای آخرین پیشرفت‌ها در درک پاتوژنز ویروس‌های مهم عامل ایجاد هپاتیت ویروسی مانند ویروس هپاتیت B (HBV) و ویروس هپاتیت C (HCV) باشد بیان کنیم. گردآوری مطالب با استفاده از موتورهای جستجو در بانک‌های اطلاعاتی رایج مانند PubMed، Web of Science و Google Scholar صورت گرفته است.

بحث

پاتوژنز کلی ویروس هپاتیت B، پاسخ‌های دفاعی عمده‌ی ضد ویروسی بدن و راه‌های فرار ویروس از سیستم ایمنی. به‌طور خلاصه ویروس هپاتیت B پس از ورود به بدن در سلول‌های کبدی تکثیریافته و سلول‌های آلوده به ویروس در اثر ایمنی محافظت‌کننده طولانی‌مدت که توسط لنفوسیت‌های B و T خاطره ایجاد می‌شود از بین رفته و نابود می‌شوند. هم‌چنین دیده شده است در افرادی‌که از عفونت حاد هپاتیت B بهبود یافته‌اند شواهدی از عفونت پایدار تا چند دهه وجود دارد که باعث ایجاد پاسخ لنفوسیت‌های +T CD8 خاطره‌ای اختصاصی HBV می‌شود. در عفونت مزمن هپاتیت B میزان آنزیم آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و DNA ویروسی نشان‌دهنده فنوتیپ‌های بالینی بیماری از جمله تولرانس ایمنی (immune tolerant)، فعال از نظر ایمنی (immune active) و حاملین غیر فعال (inactive carrier) می‌شود. این اشکال بالینی پیشگوی عوارض بلندمدت بیماری و راهنمای تصمیمات درمانی برای این بیماران می‌باشند [۱۴،۱۳].

اولین سد دفاعی بدن سیستم ایمنی ذاتی بوده که یکی از راه‌های مبارزه با عفونت ویروسی با استفاده از اینترفرون نوع ۱ بر ضد ویروس می‌باشد. در ابتدای ایجاد عفونت حاد و به دنبال فعال شدن اینترفرون‌ها، سلول‌های NK و NKT فعال می‌شوند و در عفونت مزمن سطح سرمی اینترفرون آلفا و اینترلوکین ۸ (IL-8) بالا می‌رود. در مورد ویروس هپاتیت B شواهدی وجود دارد که در عفونت حاد تولید اینترفرون تایپ ۱ مختل می‌شود. اینترفرون تایپ ۱ با استفاده از گیرنده‌های شبه تول (TLR) نوع ۳، ۴، ۵، ۷ و ۹ القا شده و باعث مهار تکثیر ویروس می‌شود. یزان بار ویروسی طی عفونت اولیه با اثر بر اینترفرون تایپ ۱ و اینترلوکین ۶ از طریق مسیرهای TLR-3 و RIG-1/MDA5 می تواند منجر به مهار ایمنی ذاتی گردد [۱۴،۱۳].

پاسخ ایمنی سلولی نقش حیاتی در پاک‌سازی عفونت و پاتوژنز بیماری در عفونت هپاتیت B دارد. مطالعات نشان داده است که پاسخ لنفوسیت‌های +T CD4 کمکی و +T CD سایتوتوکسیک به عفونت هپاتیت B حاد به‌صورت پلی کلونال و چند اختصاصیتی است. برخلاف آن در عفونت مزمن پاسخ لنفوسیت‌های T نسبتاً ضعیف است [۱۶،۱۵].

کاهش پاسخ‌های لنفوسیت‌های T اختصاصی ویروس در هپاتیت مزمن. مشاهده شده که پاسخ‌های قوی لنفوسیت‌های +T CD4 و +T CD8 اجرایی در بیماران [۱۷-۱۹] و شامپانزه‌هایی که به‌صورت تجربی آلوده گشته‌اند [۲۰،۷،۶]، باعث پاک‌سازی عفونت HBV و HCV می‌شود. اگرچه آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، یک جزء مهمی از ایمنی محافظتی علیه ویروس هپاتیت B محسوب می‌شوند [۱۹]، ما عملکرد آنتی‌بادی‌های خنثی کننده در پاک‌سازی ویروس هپاتیت C

غیر موثر است [۲۲،۲۱]. پاسخ‌های گسترده آنتی‌بادی خنثی‌کننده تنها پس از ایجاد عفونت مزمن HCV ظاهر می‌شوند و این آنتی‌بادی‌ها قادر به پاک‌سازی عفونت در این مرحله نیستند و در این وضعیت، بیش‌تر موتانت‌های فرار ویروسی انتخاب می‌شوند [۲۳]. اگرچه مکانیسم‌های ایمونولوژیکی HBV و HCV برای پایداری متفاوت است، اما ویژگی مشترک این دو عفونت، کاهش پاسخ‌های لنفوسیت‌های T اختصاصی علیه ویروس در فاز مزمن است که با فرسودگی عمل‌کردی پیش‌رونده و در نهایت، حذف لنفوسیت‌های T + CD4 و TCD8+ اختصاصی علیه ویروس همراه است [۱۲،۹]. علاوه بر آن، افزایش تعداد لنفوسیت‌های T تنظیمی القاشده توسط التهاب [۲۴-۲۶]، هم‌چنین کاهش در سطوح آرژی نین داخل کبدی [۲۷] و تغییر در نسبت بین سایتوکاین‌هایی نظیر IL-2 که باعث حفظ لنفوسیت‌های T می‌شوند و سایتوکاین‌های مهاری نظیر IL-10 و TGF-β، پاسخ لنفوسیت‌های T اختصاصی علیه ویروس را در بیماران آلوده تعدیل می‌کند [۲۷-۳۱].

مواجهه طولانی‌مدت با آنتی‌ژن‌های ویروسی، علت اصلی فراوانی کم و اختلال در عمل‌کرد اجرایی لنفوسیت‌های CD8+ T اختصاصی علیه ویروس است [۳۳،۳۲]؛ به‌طوری‌که این موضوع برای اولین بار در موش‌های آلوده به LCMV مشخص شد. ویروس LCMV، یک آرناویروس غیر سایتوپاتیکی است که به‌طور گسترده به‌عنوان مدل جهت مطالعه پاتوژنز هپاتیت ویروسی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در عفونت HBV، تحریک مزمن لنفوسیت‌های T می‌تواند هم به علت پپتیدهای ویروسی عرضه‌شده بر روی MHC سلول‌های آلوده و هم به علت آنتی‌ژن‌های ویروسی نظیر HBsAg و HBeAg باشد که جهت عرضه متقاطع، می‌توانند به مسیر MHC کلاس یک دسترسی داشته باشند [۳۴].

کاهش در پاسخ سلول‌های T در بیماران مبتلا به عفونت HBV و HCV و همچنین در موش‌های آلوده به LCMV از یک الگوی مشابهی تبعیت می‌کند. به طوری که در هر سه عفونت اشاره شده، سطوح مولکول‌های مهاری نظیر PD-1 [۸-۱۰،۳۵-۳۷]، CTLA-4 [۱۰،۱۱،۳۷]، Trim-3 و 2B4 (CD244) [۱۱،۳۷-۴۰] در سلول‌های T اختصاصی علیه ویروس و لیگاند آن‌ها را در کبد ملتهب افزایش می‌یابد. برای مثال، علاوه بر بیان ساختمانی PD-L1 (لیگاند PD-1) در سلول‌های اندوتلیال سینوزوئیدی داخل کبدی (LSECs)، سلول‌های کوپفر و سلول‌های ستاره‌ای (Stellate Cells) در یک مسیر وابسته به اینترفرون آلفا و گاما، در سطح هپاتوسیت‌های انسانی نیز افزایش می‌یابد که این موضوع، در مدل‌های موشی به اثبات رسیده است [۴۲،۴۱]؛ بنابراین زمانی که لنفوسیت‌های CD8+ T اختصاصی علیه HBV به موش‌های ترانس ژنیکی منتقل می‌شوند که ویروس در هپاتوسیت‌های آن‌ها تکثیر کرده و یا HBsAg را بیان می‌کنند، این لنفوسیت‌ها به‌محض تشخیص آنتی‌ژن هم‌ریشه (هم‌جنس) خود، PD-1 را بر سطح خود افزایش داده و قابلیت خود را جهت تولید اینترفرون گاما از دست می‌دهند [۴۳]. بر اساس این یافته‌ها، فنوتیپ اختلالی لنفوسیت‌های CD8+ T در کبد، نسبت به خون بیماران مبتلا به HBV یا HCV شدیدتر است [۴۴،۱۰].

در این مدل، لنفوسیت‌های T که متحمل فرسودگی می‌شوند، در ابتدا قابلیت خود را جهت تولید IL-2 از دست می‌دهند. IL-2 باعث پرولیفراسیون می‌شود و غالباً توسط لنفوسیت‌های CD4+ T و به مقدار کمی نیز توسط لنفوسیت‌های CD8+ T تولید می‌شوند. در ادامه فرایند فرسودگی، از دست دادن سیتوتوکسیتی و هم‌چنین ناتوانی در تولید اینترفرون گاما و TNF-α ایجاد می‌شود. علاوه بر آن، بیان داخل سلولی پروتئین‌های پروآپوپتوتیک مانند Bim در لنفوسیت‌های CD8+ T موش‌های مبتلا به LCMV و هم‌چنین بیماران آلوده با HBV یا HCV افزایش می‌یابد [۴۵-۴۷].

از نگاه درمانی، انسداد این مسیرهای مهاری همراه با تحریک انتخابی مسیرهای کمک محرک می‌تواند به‌عنوان یک ابزار جهت نجات لنفوسیت‌های T فرسوده و به حالت اول برگرداندن عمل‌کرد آن‌ها مطرح باشد. برای مثال مشخص شده که مهار PD-L1 همراه با تحریک کمکی توسط مولکول

CD137، فرسودگی لنفوسیت‌های +CD8 T مبتلایان به عفونت مزمن HBV را در In vitro به حالت اول برمی‌گرداند [۴۸]. تحریک کمکی با واسطه CD137 منجر به کاهش بیان Bim و افزایش بیان اعضای خانواده Bcl-2 می‌شود؛ در نتیجه به بقای لنفوسیت‌های T اختصاصی ویروس کمک می‌کند [۴۸].

همان‌طوری که در افراد مبتلا به HBV مشاهده گردید، کاهش در سطوح آرژی نین باعث کاهش گیرنده لنفوسیتT (TCR-CD3 ζ)، اختلال در پرولیفراسیون لنفوسیت T و کاهش تولید IL-2 می‌شود [۲۷]. بر این اساس، اضافه کردن آرژی نین باعث احیای پاسخ‌های لنفوسیت‌های T در In vitro می‌شود [۲۷]. هم‌چنین افزایش فراوانی لنفوسیت‌های +CD4 T تنظیمی (سلول‌های T تنظیمی +FoxP3) در خون و کبد افراد مبتلا به HBV [۲۶،۲۴] و HCV [۲۵] مشاهده شده است. این لنفوسیت‌های تنظیمی در هپاتیت ویروسی تکثیر می‌شوند. در نهایت، سطوح بالاتری از بیان سایتوکاین مهارکننده ایمنی IL-10 در خون و کبد مبتلایان به HBV و HCV در مقایسه با گروه‌های کنترل غیر آلوده مشاهده شده است [۴۹،۲۸]. IL-10 توسط لنفوسیت‌های B و T تنظیمی [۵۰]، مونوسیت‌ها [۵۱] و لنفوسیت‌های T داخل کبدی [۲۸] تولید شده و باعث توقف تولید اینترفرون آلفا [۵۱] و القای آپوپتوز سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئیدی انسانی [۵۲]، جلوگیری از فعالیت سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و تضعیف القای لنفوسیت‌های+CD8 T اختصاصی آنتی‌ژن در انسان می‌شود [۵۳].

در مجموع این یافته‌ها نشان می‌دهند که پاسخ‌های سلول‌های T که به‌صورت کیفی یا کمی جهت پاک‌سازی ویروس در فاز حاد هپاتیت B و C ناکافی هستند، فرکانس و عمل‌کرد آن‌ها در فاز مزمن کاهش می‌یابد. در واقع، هنگامی‌که هپاتیت مزمن ایجاد می‌شود، اثرات ضدویروسی این سلول‌های +CD8 T باقی‌مانده ناچیز است. بر این اساس، حذف تجربی (In vivo) لنفوسیت‌های +CD8 T در شامپانزه‌هایی که به‌صورت مزمن به HCV مبتلا گشته‌اند، سطوح ALT و هم‌چنین سطوح ویرمی را تحت تأثیر قرار ندادند؛ در حالی‌که نبود لنفوسیت‌های +CD8 T در عفونت حاد HCV، آسیب کبدی را کاهش می‌دهد و از پاک‌سازی ویروس جلوگیری می‌کند [۶]؛ بنابراین در فاز مزمن هپاتیت، با کاهش پاسخ‌های لنفوسیت‌های +CD8 T اختصاصی ویروس، از ایمونوپاتولوژی جلوگیری می‌شود که با فراخوانی و احضار مجدد سلول‌های مونونوکلئار، ایمونوپاتولوژی تشدید می‌شود. علی‌رغم شناخت و مطالعات وسیع و جزئی در مورد پاسخ لنفوسیت‌های +CD8 T، شناخت و مطالعات کم‌تری در مورد پاسخ‌های لنفوسیت‌های +CD4 T وجود دارد.

عمل‌کرد سلول‌های NK در هپاتیت ویروسی مزمن. سلول‌های NK، بخش گسترده‌ای از سلول‌های ایمنی ذاتی را در کبد انسان سالم تشکیل می‌دهد [۵۴] و در عفونت مزمن HBV و HCV، فراوانی آن‌ها در کبد، افزایش و در خون، کاهش می‌یابد [۵۶،۵۵]. سلول‌های NK به کموکاین‌های سلول‌های کوپفر برای فراخوانی و به سایتوکاین‌های سلول‌های کوپفر، LSECها و سلول‌های T برای بقای خود وابسته هستند؛ به‌خصوص CXCL 16 حاصل از LSEC که توسط سلول‌های NK شناسایی می‌شوند [۵۷-۵۹].

مکانیسم‌های فعال‌سازی سلول‌های NK شامل تحریک توسط سایتوکاین‌هایی مانند اینترفرون تیپ ۱، IL-8، IL-12، IL-15 و IL-18، کاهش نسبی سیگنال‌ها از گیرنده‌های مهاری مثلاً کاهش بیان MHC بر روی سلول‌های آلوده به ویروس یا افزایش سیگنال‌ها از گیرنده‌های فعال‌کننده مثلاً تشخیص آنتی‌ژن‌های ویروسی پوشیده با آنتی‌بادی و یا لیگاندهای القاشده توسط استرس بر روی سلول‌های آلوده است [۵۷].

نقش ضدویروسی سلول‌های NK در مقابل نقش تنظیمی آن‌ها در هپاتیت ویروسی. هر دو ویروس HBV و HCV به اینترفرون گاما حساس هستند؛ از این‌رو احتمالاً کاهش توانایی سلول‌های NK جهت تولید اینترفرون گاما، عمل‌کرد ضدویروسی آن‌ها را کاهش می‌دهد؛ اطلاعات مهمی در مورد نقش ضدویروسی اینترفرون گاما از مدل‌های موشی در مورد HBV ارائه شده است. به‌طوری‌که اینترفرون گامای حاصل از

لنفوسیت‌های +CD8 T اختصاصی علیه HBV و هم‌چنین، اینترفرون گامای سلول‌های NK فعال شده با IL-12، باعث کاهش تکثیر HBV می‌شوند [۶۱،۶۰]. در مورد هپاتیت C، اثر ضدویروسی اینترفرون گاما در رده‌های سلولی هپاتوما به اثبات رسیده است [۶۲]. این مفهوم، با مشاهده زیر تائید شده است که کاهش آغازین در تیتر HBV و HCV در بیماران و پریمات‌های غیر انسانی آلوده، با افزایش اینترفرون گاما و m RNA ی +CD8 در کبد [۶۴،۶۳] و پیدایش لنفوسیت‌های T اختصاصی ویروسی ترشح‌کننده اینترفرون گاما در خون و کبد هم‌زمان است [۶۵-۶۷].

پیدایش موتاسیون‌های فرار ویروسی و کاهش پاسخ لنفوسیت‌های T علیه اپی توپ‌های حفاظت‌شده ویروسی در طول عفونت مزمن نشان می‌دهد که لنفوسیت‌های T، واسطه‌های اصلی بیماری کبدی نیستند. درواقع بخش زیادی از بیماری نکروتیک التهابی کبدی، به علت فراخوانی مجدد سلول‌های مونونوکلئار است. این موضوع با این مشاهده تائید شده است که بیمارانی که به‌صورت مزمن، همراه با التهاب کبدی یا بدون التهاب کبدی، با HBV آلوده گشته‌اند، از نظر فراوانی لنفوسیت‌های +CD8 T داخل کبدی اختصاصی ویروس تفاوتی ندارند؛ اما در میزان سلول‌های مونونوکلئار غیراختصاصی ترشحی تفاوت دارند [۶۸]. بیش‌تر این اطلاعات از موش‌های ترانس ژنیکی به دست آمده است که یا HBsAg را بیان می‌کنند و یا باعث همانندسازی ژنوم کامل HBV در هپاتوسیت‌های خود می‌شوند و به‌صورت داخل وریدی با لنفوسیت‌های +CD8 T اختصاصی HBsAg تزریق گشته‌اند. لنفوسیت‌های T تزریق‌شده، از طریق سیاهرگ به داخل سینوزوئیدهای کبدی منتقل می‌شوند. در سینوزوئیدهای کبدی، جریان خون آرام می‌شود و در این مکان، توسط ماکروفاژهای مقیم کبدی به دام افتاده و لنفوسیت‌ها را در مواجهه با LSEC ها قرار می‌دهد و از طریق روزنه‌های موجود در لایه LSEC به هپاتوسیت‌ها وارد می‌شود. تشخیص آنتی‌ژن توسط این لنفوسیت‌ها باعث سیتوتوکسیسیتی و رهایی اینترفرون گاما می‌شود [۶۰]. اینترفرون گاما از اسمبلی نوکلئوکپسیدهای HBV ممانعت کرده و RNA این ویروس را ناپایدار می‌کند [۷۰،۶۹]. هم‌چنین اینترفرون گاما باعث فعال‌سازی ماکروفاژها و سلول‌های کوپفر جهت تولید TNF-α و اینترفرون گامای بیش‌تر می‌شود [۶۰]. به دنبال آن، هپاتوسیت‌ها، سلول‌های ستاره‌ای و LSEC ها را تحریک می‌کند تا کموکاین‌های CXCL 9، CXCL 10 و CXCL 11 را تولید کنند. سپس کموکاین‌های تولیدی از هپاتوسیت‌ها از طریق ترانس سیتوزیس، از سطح بازولترال به سطح لومینال اندوتلیوم منتقل شده و بر روی LSEC ها بیان می‌شوند. مجموع کموکاین‌های CCL3، CCL5، CXCL 1، CXCL 2، CXCL 3 و CXCL 5 که توسط مجرای اندوتلیوم عروقی تولید می‌شوند و IL-1β، IL-6، IL-8، TNF-α و سایتوکاین‌های دیگری از هپاتوسیت‌ها و مونوسیت‌های فعال شده با اینترفرون گاما، سلول‌های مونونوکلئار را احضار می‌کنند [۷۱]. ورود این سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها به پارانشیم کبد، توسط ماتریکس متالوپروتئینازهای مشتق از نوتروفیل‌ها تسهیل شده که باعث تغییر در ماتریکس خارج سلولی می‌شوند [۷۲]. پلاکت‌های فعال شده که در کانون‌های نکروتیک التهابی داخل کبدی قابل‌ردیابی بوده و هم‌چنین در سینوزوئیدهای کبدی نیز حضور دارند، با تسهیل ورود لنفوسیت‌ها در آسیب مزمن کبدی شرکت می‌کنند [۷۳].

در مدل‌های موشی HBV، با حذف نوتروفیل‌ها، مهار ماتریکس متالوپروتئیناز و یا خنثی‌سازی کموکاین‌ها می‌توان از فراخوانی سلول‌های مونونوکلئار جلوگیری کرد [۷۵،۷۴،۷۲] که در هر سه مورد، عوارض کبدی کاهش می‌یابد؛ در حالی‌که فعالیت ضدویروسی سلول‌های T CD8 اختصاصی علیه HBV حفظ می‌شود؛ بنابراین سلول‌های مونونوکلئاری که به‌طور مجدد فراخوانی می‌شوند، در آسیب کبدی (و نه پاک‌سازی ویروس) شرکت می‌کنند. آسیب التهابی کبدی، باعث پایداری بیماری مزمن و در نهایت، پیشرفت به سمت سرطان کارسینومای هپاتوسلولار می‌شود [۷۶]. سیتوتوکسیسیتی توسط سلول‌های NK در کنترل سلول‌های ستاره‌ای نیز شرکت کرده که باعث پیشرفت به سمت فیبروز

کبدی می‌شود. سلول‌های ستاره‌ای در تماس نزدیک با سلول‌های NK واقع‌شده‌اند.

پاسخ لنفوسیت‌های +T CD4 و +T CD8 نقش منحصربه‌فردی را در عفونت‌های HBV و HCV بازی می‌کنند؛ این پاسخ‌ها از یک طرف در پاک‌سازی ویروسی و ایمنی محافظتی ایفای نقش کرده و از طرف دیگر، به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای باعث آسیب کبدی می‌شوند. اگر ویروس‌ها پاک‌سازی نشوند و عفونت مزمن به دنبال آن شکل گیرد، پاسخ لنفوسیت‌های T اختصاصی ویروسی و هم‌چنین پاسخ سلول‌های مونونوکلئار که به‌طور مجدد فراخوانی شده‌اند، باید به‌شدت کنترل شود. القای مولکول‌های مهاری نظیر PD-1، CTLA-4 و Tim-3 بر روی لنفوسیت‌های T و لیگاندهایشان در کبد، هم‌چنین تولید سایتوکاین‌های مهارکننده ایمنی مانند IL-10 و TGF-β و غیره به میزبان اجازه می‌دهد تا با التهاب کبدی و پیشرفت بیماری مقابله کند. به‌طور جالب، این مکانیسم‌های مهاری، پاسخ‌های ایمنی اختصاصی ویروسی را هدف قرار می‌دهند و بدین ترتیب، باعث مهار کلی سیستم ایمنی نمی‌شوند. این یافته‌ها کاربردهای درمانی دارند، چون همه استراتژی‌های درمانی تا به امروز، ریشه‌کنی و حذف ویروس را یا از طریق داروهای ضدویروسی (که هنوز در عفونت‌های مزمن هپاتیت B دچار مشکل هستند) و یا تقویت پاسخ‌های ایمنی ضدویروسی که به‌طور بالقوه، القاکننده قابل‌توجه ایمونوپاتولوژی هستند، هدف قرار داده‌اند.

تشکر و قدردانی

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

منابع

[1] Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. Annu Rev Pathol 2006; 1: 23-61.

[2] Alavian SM, Keyvani H, Rezaei M, Ashayeri N, Sadeghi HM. Preliminary report of hepatitis B virus genotype prevalence in Iran. World J Gastroenterol 2006; 12: 5211-5216.

[3] Keyvani H, Sohrabi M, Zamani F, Poustchi H, Ashrafi H, Saeedian F, et al. A population based study on hepatitis B virus in northern iran, amol. Hepat Mon 2014; 14: 23-29.

[4] A'zami M, Nikpey S, Pakzad I, Sayehmiri K. Effects of immunization to hepatitis B vaccine in Iranian health staff: A systematic review and meta-analysis study. Koomesh 2016; 17: 789-795.

[5] Naghoosi H, Mohebbi SR, Ebrahim Tahaei SM, Azimzadeh P, Romani S, Hosseini Razavi A, et al. Lack of the association beetween single nucleotide polymorphism in programmed cell death 1 gene and susceptibility to chronic hepatitis B infection in the Iranian population. Koomesh 2012; 14: 91-96.

[6] Shoukry NH, Grakoui A, Houghton M, Chien DY, Ghrayeb J, Reimann KA, Walker CM. Memory CD8+ T cells are required for protection from persistent hepatitis C virus infection. J Exp Med 2003; 197: 1645-1655.

[7] Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghrayeb J, Reimann KA, Purcell RH, Chisari FV. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. J Virol 2003; 77: 68-76.

[8] Boni C, Fisicaro P, Valdatta C, Amadei B, Di Vincenzo P, Giuberti T, et al. Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection. J Virol 2007; 81: 4215-425.

[9] Penna A, Pilli M, Zerbini A, Orlandini A, Mezzadri S, Sacchelli L, et al. Dysfunction and functional restoration of HCV-specific CD8 responses in chronic hepatitis C virus infection. Hepatol 2007; 45: 588-601.

[10] Radziewicz H, Ibegbu CC, Fernandez ML, Workowski KA, Obideen K, Wehbi M, et al. Liver-infiltrating lymphocytes in chronic human hepatitis C virus infection display an exhausted phenotype with high levels of PD-1 and low levels of CD127 expression. J Virol 2007; 81: 2545-2553.

[11] Schurich A, Khanna P, Lopes AR, Han KJ, Peppa D, Micco L, et al. Role of the coinhibitory receptor cytotoxic T lymphocyte antigen-4 on apoptosis-Prone CD8 T cells in persistent hepatitis B virus infection. Hepatol 2011; 53: 1494-1503.

[12] Wedemeyer H, He XS, Nascimbeni M, Davis AR, Greenberg HB, Hoofnagle JH, et al. Impaired effector function of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells in chronic hepatitis C virus infection. J Immunol 2002; 169: 3447-3458.

[13] Chang KM, Liu M, Chronic hepatitis B: immune pathogenesis and emerging immunotherapeutics. Curr Opin Pharmacol 2016; 30: 93-105.

[14] Guidotti LG, Isogawa M, Chisari FV. Host–virus interactions in hepatitis B virus infection. Curr Opin Immunol 2015; 36: 61-66.

[15] Lei Y, Hu T, Song X, Nie H, Chen M, Chen W, et al. Production of autoantibodies in chronic hepatitis B virus infection is associated with the augmented function of blood CXCR5+ CD4+ T cells. PloS One 2016; 11: e0162241.

[16] Zidar DA, Mudd JC, Juchnowski S, Lopes JP, Sparks S, Park SS, et al. Altered maturation status and possible immune exhaustion of CD8 T lymphocytes in the peripheral blood of patients presenting with acute coronary syndromes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016; 36: 389-397.

[17] Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, Chapman R, Chung RT, Dohrenwend P, et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. J Exp Med 2000; 191: 1499-1512.

[18] Maini MK, Boni C, Ogg GS, King AS, Reignat S, Lee CK, et al. Direct ex vivo analysis of hepatitis B virus-specific CD8(+) T cells associated with the control of infection. Gastroenterol 1999; 117: 1386-1396.

[19] Poortahmasebi V, Alavian SM, Keyvani H, Norouzi M, Mahmoodi M, Jazayeri SM. Hepatic steatosis: prevalence and host/viral risk factors in Iranian patients with chronic hepatitis B infection. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15: 3879-3884.

[20] Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, Han JH, Hanson HL, Ghrayeb J, et al. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. Science 2003; 302: 659-662.

[21] Semmo N, Lucas M, Krashias G, Lauer G, Chapel H, Klenerman P. Maintenance of HCV-specific T-cell responses in antibody-deficient patients a decade after early therapy. Blood 2006; 107: 4570-4571.

[22] Takaki A, Wiese M, Maertens G, Depla E, Seifert U, Liebetrau A, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. Nat Med 2000; 6: 578-582.

[23] von Hahn T, Yoon JC, Alter H, Rice CM, Rehermann B, Balfe P, McKeating JA. Hepatitis C virus continuously escapes from neutralizing antibody and T-cell responses during chronic infection in vivo. Gastroenterol 2007; 132: 667-678.

[24] Stoop JN, van der Molen RG, Baan CC, van der Laan LJ, Kuipers EJ, Kusters JG, Janssen HL. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatol 2005; 41: 771-778.

[25] Sugimoto K, Ikeda F, Stadanlick J, Nunes FA, Alter HJ, Chang KM. Suppression of HCV-specific T cells without differential hierarchy demonstrated ex vivo in persistent HCV infection. Hepatol 2003; 38: 1437-1448.

[26] Xu D, Fu J, Jin L, Zhang H, Zhou C, Zou Z, et al. Circulating and liver resident CD4+CD25+ regulatory T cells actively influence the antiviral immune response and disease progression in patients with hepatitis B. J Immunol 2006; 177: 739-747.

[27] Das A, Hoare M, Davies N, Lopes AR, Dunn C, Kennedy PT, et al. Functional skewing of the global CD8 T cell population in chronic hepatitis B virus infection. J Exp Med 2008; 205: 2111-2124.

[28] Accapezzato D, Francavilla V, Paroli M, Casciaro M, Chircu LV, Cividini A, et al. Hepatic expansion of a virus-specific regulatory CD8(+) T cell population in chronic hepatitis C virus infection. J Clin Invest 2004; 113: 963-972.

[29] Alatrakchi N, Graham CS, van der Vliet HJ, Sherman KE, Exley MA, Koziel MJ. Hepatitis C virus (HCV)-specific CD8+ cells produce transforming growth factor beta that can suppress HCV-specific T-cell responses. J Virol 2007; 81: 5882-5892.

[30] Dunn C, Brunetto M, Reynolds G, Christophides T, Kennedy PT, Lampertico P, et al. Cytokines induced during chronic hepatitis B virus infection promote a pathway for NK cell-mediated liver damage. J Exp Med 2007; 204: 667-680.

[31] Radziewicz H, Ibegbu CC, Hon H, Bédard N, Bruneau J, Workowski KA, et al. Transient CD86 expression on hepatitis C virus-specific CD8+ T cells in acute infection is linked to sufficient IL-2 signaling. J Immunol 2010;184: 2410-2422.

[32] Bucks CM, Norton JA, Boesteanu AC, Mueller YM, Katsikis PD. Chronic antigen stimulation alone is sufficient to drive CD8+ T cell exhaustion. J Immunol 2009; 182: 6697-6708.

[33] Mueller SN, Ahmed R. High antigen levels are the cause of T cell exhaustion during chronic viral infection. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 8623-8628.

[34] Jin Y, Shih WK, Berkower I. Human T cell response to the surface antigen of hepatitis B virus (HBsAg): Endosomal and nonendosomal processing pathways are accessible to both endogenous and exogenous antigen. J Exp Med 1988; 168: 293-306.

[35] Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. Nature 2006; 439: 682-687.

[36] Bengsch B, Seigel B, Ruhl M, Timm J, Kuntz M, Blum HE, et al. Coexpression of PD-1, 2B4, CD160 and KLRG1 on exhausted HCV-specific CD8+ T cells is linked to antigen recognition and T cell differentiation. PLoS Pathog 2010; 6: e1000947.

[37] Nakamoto N, Cho H, Shaked A, Olthoff K, Valiga ME, Kaminski M, et al. Synergistic reversal of intrahepatic HCV-specific CD8 T cell exhaustion by combined PD-1/CTLA-4 blockade. PLoS Pathog 2009; 5: e1000313.

[38] Blackburn SD, Shin H, Haining WN, Zou T, Workman CJ, Polley A, et al. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. Nat Immunol 2009; 10: 29-37.

[39] Raziorrouh B, Schraut W, Gerlach T, Nowack D, Grüner NH, Ulsenheimer A, et al. The immunoregulatory role of CD244 in chronic hepatitis B infection and its inhibitory potential on virus-specific CD8+ T-cell function. Hepatol 2010; 52: 1934-1947.

[40] Schlaphoff V, Lunemann S, Suneetha PV, Jaroszewicz J, Grabowski J, Dietz J, et al. Dual function of the NK cell receptor 2B4 (CD244) in the regulation of HCV-specific CD8+ T cells. PLoS Pathog 2011; 7: e1002045.

[41] Chen CH, Kuo LM, Chang Y, Wu W, Goldbach C, Ross MA, et al. In vivo immune modulatory activity of hepatic stellate cells in mice. Hepatol 2006; 44: 1171-1181.

[42] Mühlbauer M, Fleck M, Schütz C, Weiss T, Froh M, Blank C, et al. PD-L1 is induced in hepatocytes by viral infection and by interferon-alpha and -gamma and mediates T cell apoptosis. J Hepatol 2006; 45: 520-528.

[43] Isogawa M, Furuichi Y, Chisari FV. Oscillating CD8(+) T cell effector functions after antigen recognition in the liver. Immunity 2005; 23: 53-63.

[44] Cao D, Xu H, Guo G, Ruan Z, Fei L, Xie Z, et al. Intrahepatic expression of programmed death-1 and its ligands in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. Inflamm 2013; 36: 110-120.

[45] Grayson JM, Weant AE, Holbrook BC, Hildeman D. Role of Bim in regulating CD8+ T-cell responses during chronic viral infection. J Virol 2006; 80: 8627-8638.

[46] Larrubia JR, Lokhande MU, García-Garzón S, Miquel J, González-Praetorius A, Parra-Cid T, Sanz-de-Villalobos E. Persistent hepatitis C virus (HCV) infection impairs HCV-specific cytotoxic T cell reactivity through Mcl-1/Bim imbalance due to CD127 down-regulation. J Viral Hepat 2013; 20: 85-94.

[47] Lopes AR, Kellam P, Das A, Dunn C, Kwan A, Turner J, et al. Bim-mediated deletion of antigen-specific CD8 T cells in patients unable to control HBV infection. J Clin Invest 2008; 118: 1835-1845.

[48] Fisicaro P, Valdatta C, Massari M, Loggi E, Ravanetti L, Urbani S, et al. Combined blockade of programmed death-1 and activation of CD137 increase responses of human liver T cells against HBV, but not HCV. Gastroenterol 2012; 143: 1576-1585.

[49] Peppa D, Micco L, Javaid A, Kennedy PT, Schurich A, Dunn C, et al. Blockade of immunosuppressive cytokines restores NK cell antiviral function in chronic hepatitis B virus infection. PLoS Pathog 2010; 6: e1001227.

[50] Das A, Ellis G, Pallant C, Lopes AR, Khanna P, Peppa D, et al. IL-10-producing regulatory B cells in the pathogenesis of chronic hepatitis B virus infection. J Immunol 2012; 189: 3925-3935.

[51] Dolganiuc A, Chang S, Kodys K, Mandrekar P, Bakis G, Cormier M, Szabo G. Hepatitis C virus (HCV) core protein-induced, monocyte-mediated mechanisms of reduced IFN-alpha and plasmacytoid dendritic cell loss in chronic HCV infection. J Immunol 2006; 177: 6758-6768.

[52] Duramad O, Fearon KL, Chan JH, Kanzler H, Marshall JD, Coffman RL, Barrat FJ. IL-10 regulates plasmacytoid dendritic cell response to CpG-containing immunostimulatory sequences. Blood 2003; 102: 4487-4492.

[53] Groux H, Bigler M, de Vries JE, Roncarolo MG. Inhibitory and stimulatory effects of IL-10 on human CD8+ T cells. J Immunol 1998; 160: 3188-3193.

[54] Norris S, Collins C, Doherty DG, Smith F, McEntee G, Traynor O, et al. Resident human hepatic lymphocytes are phenotypically different from circulating lymphocytes. J Hepatol 1998; 28: 84-90.

[55] Bonorino P, Ramzan M, Camous X, Dufeu-Duchesne T, Thélu MA, Sturm N, et al. Fine characterization of intrahepatic NK cells expressing natural killer receptors in chronic hepatitis B and C. J Hepatol 2009; 51: 458-467.

[56] Oliviero B, Varchetta S, Paudice E, Michelone G, Zaramella M, Mavilio D, et al. Natural killer cell functional dichotomy in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C virus infections. Gastroenterol 2009; 137: 1151-1160.

[57] Grégoire C, Chasson L, Luci C, Tomasello E, Geissmann F, Vivier E, Walzer T. The trafficking of natural killer cells. Immunol Rev 2007; 220: 169-182.

[58] O'Leary JG, Goodarzi M, Drayton DL, von Andrian UH. T cell- and B cell-independent adaptive immunity mediated by natural killer cells. Nat Immunol 2006; 7: 507-516.

[59] Paust S, Gill HS, Wang BZ, Flynn MP, Moseman EA, Senman B, et al. Critical role for the chemokine receptor CXCR6 in NK cell-mediated antigen-specific memory of haptens and viruses. Nat Immunol 2010; 11: 1127-1135.

[60] Keyvani H, Fazlalipour M, Monavari SHR, Mollaie HR. Hepatitis C virus-proteins, diagnosis, treatment and new approaches for vaccine development. Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13: 5917-5935.

[61] Lau DT, Negash A, Chen J, Crochet N, Sinha M, Zhang Y, et al. Innate immune tolerance and the role of kupffer cells in differential responses to interferon therapy among patients with HCV genotype 1 infection. Gastroenterol 2013; 144: 402-413.

[62] Takahashi K, Asabe S, Wieland S, Garaigorta U, Gastaminza P, Isogawa M, Chisari FV. Plasmacytoid dendritic cells sense hepatitis C virus-infected cells, produce interferon, and inhibit infection. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107: 7431-7436.

[63] Miyagi T, Gil MP, Wang X, Louten J, Chu WM, Biron CA. High basal STAT4 balanced by STAT1 induction to control type 1 interferon effects in natural killer cells. J Exp Med 2007; 204: 2383-2396.

[64] Nguyen KB, Cousens LP, Doughty LA, Pien GC, Durbin JE, Biron CA. Interferon alpha/beta-mediated inhibition and promotion of interferon gamma: STAT1 resolves a paradox. Nat Immunol 2000; 1: 70-76.

[65] Ando K, Moriyama T, Guidotti LG, Wirth S, Schreiber RD, Schlicht HJ, et al. Mechanisms of class I restricted immunopathology. A transgenic mouse model of fulminant hepatitis. J Exp Med 1993; 178: 1541-1554.

[66] Cavanaugh VJ, Guidotti LG, Chisari FV. Interleukin-12 inhibits hepatitis B virus replication in transgenic mice. J Virol 1997; 71: 3236-3243.

[67] Jo J, Aichele U, Kersting N, Klein R, Aichele P, Bisse E, et al. Analysis of CD8+ T-cell-mediated inhibition of hepatitis C virus replication using a novel immunological model. Gastroenterol 2009; 136: 1391-1401.

[68] Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, Purcell R, Chisari FV. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. Science 1999; 284: 825-829.

[69] Shin EC, Seifert U, Kato T, Rice CM, Feinstone SM, Kloetzel PM, Rehermann B. Virus-induced type I IFN stimulates generation of immunoproteasomes at the site of infection. J Clin Invest 2006; 116: 3006-3014.

[70] Shoukry NH, Sidney J, Sette A, Walker CM. Conserved hierarchy of helper T cell responses in a chimpanzee during primary and secondary hepatitis C virus infections. J Immunol 2004; 172: 483-492.

[71] Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. J Exp Med 2001; 194: 1395-1406.

[72] Modabbernia A, Ashrafi M, Keyvani H, Taslimi S, Poorkaveh A, Merat S, et al. Brain-derived neurotrophic factor predicts physical health in untreated patients with hepatitis C. Biol psychiatry 2011; 70: e31-e32.

[73] Maini MK, Boni C, Lee CK, Larrubia JR, Reignat S, Ogg GS, et al., The role of virus-specific CD8(+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. J Exp Med 2000; 191: 1269-1280.

[74] Heise T, Guidotti LG, Cavanaugh VJ, Chisari FV. Hepatitis B virus RNA-binding proteins associated with cytokine-induced clearance of viral RNA from the liver of transgenic mice. J Virol 1999; 73: 474-481.

[75] Heise T, Guidotti LG, Chisari FV. Characterization of nuclear RNases that cleave hepatitis B virus RNA near the La protein binding site. J Virol 2001; 75: 6874-6883.

[76] Shields PL, Morland CM, Salmon M, Qin S, Hubscher SG, Adams DH. Chemokine and chemokine receptor interactions provide a mechanism for selective T cell recruitment to specific liver compartments within hepatitis C-infected liver. J Immunol 1999; 163: 6236-6243.

[77] Sitia G, Isogawa M, Iannacone M, Campbell IL, Chisari FV, Guidotti LG. MMPs are required for recruitment of antigen-nonspecific mononuclear cells into the liver by CTLs. J Clin Invest 2004; 113: 1158-1167.

[78] Iannacone M, Sitia G, Isogawa M, Marchese P, Castro MG, Lowenstein PR, et al. Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte-induced liver damage. Nat Med 2005; 11: 1167-1169.

[79] Kakimi K, Lane TE, Wieland S, Asensio VC, Campbell IL, Chisari FV, Guidotti LG. Blocking chemokine responsive to gamma-2/interferon (IFN)-gamma inducible protein and monokine induced by IFN-gamma activity in vivo reduces the pathogenetic but not the antiviral potential of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. J Exp Med 2001; 194: 1755-1766.

[80] Sitia G, Isogawa M, Kakimi K, Wieland SF, Chisari FV, Guidotti LG. Depletion of neutrophils blocks the recruitment of antigen-nonspecific cells into the liver without affecting the antiviral activity of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 13717-13722.

[81] Nakamoto Y, Guidotti LG, Kuhlen CV, Fowler P, Chisari FV. Immune pathogenesis of hepatocellular carcinoma. J Exp Med 1998; 188: 341-350.

Review article

Role of T lymphocytes and natural killer cells in pathogenesis of chronic viral hepatitis

Ahmad Tavakoli (Ph.D)[1], Mohammad Hadi Karbalaie Niya (Ph.D)[1], Hadi Ghaffari (Ph.D)[1], Mohsen Keshavarz (Ph.D)[1], Hossein Keyvani (Ph.D)[1,2*]

1- Dept. of Virology, Faculty of medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Gastrointestinal & Liver Disease Research Center (GILDRC), Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 12 Jul 2016; Accepted: 16 Jul 2017)

Hepatitis B (HBV) and C (HCV) viruses are unique because of their massive capacity to establish persistent infection, cirrhosis, and liver cancer. In spite of differences in their genome organization, life cycles and replication strategies, HBV and HCV have same features, such as noncytopathic nature and also the potential to induce chronic liver disease. It is suggested that immunologically mediated processes play a key role in the pathogenesis and outcome of these infections. Nevertheless, the rate of disease progression from chronic phase to cirrhosis varies considerably among infected patients, and the factors that regulate it are greatly unknown.Natural killer (NK) cells display the major effectors population of the innate immune system and are abundant in the human liver tissue. Recently, it has been suggested that NK cells not only exert antiviral functions but may also regulate adaptive immune responses by deletion of virus-specific CD8+ T cells.

In present study, we have reviewed current knowledge of the roles of immune cells in the pathogenesis of chronic hepatitis B and C, and have discussed recent discoveries that introduce natural killer cells as regulators of T cell function and liver inflammation.

***Keywords**:* Viral Hepatitis, Immunopathogenesis, Liver Cancer, T Lymphocytes

* Corresponding author. Tel: +98 9121166352

keyvanlab@yahoo.com