

Investigation of the Relationship between SEN Virus and Systemic Lupus Erythematosus

Mohammad Shayestehpour¹, Faezah EbneAli², Elnaz Vatani³, Ahmad Piroozmand⁴, Batool Zamani⁵, Kamal Esalatmanesh⁶

1. Assistant Professor, Autoimmune Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran. Email: shayestehpour-m@kaums.ac.ir, Tel: 031-37929221, ORCID: 0000-0002-9654-5544

2. Master's student, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran. ORCID: 0000-0001-9808-3237

3. Master's student, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran. ORCID: 0000-0001-6566-2081

4. Associate Professor, Autoimmune Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran. ORCID: 0000-0001-6392-0590

5. Professor, Autoimmune Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran. ORCID: 0000-0002-9168-6372

6. Professor, Autoimmune Disease Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran. ORCID: 0000-0001-9675-5237

ABSTRACT

Background and Aim: Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease that affects joints, skin, kidneys, blood cells, brain, heart and lungs. The main cause of this complex disease is still not well known, but researchers consider environmental factors such as virus contamination to be involved in the development of the disease. The present study was designed to investigate the relationship between the SEN virus and systemic lupus erythematosus.

Materials and Methods: This case-control study included 58 healthy individuals and 58 patients with systemic lupus erythematosus referring to the rheumatology clinic of Shahid Beheshti Hospital in 1401. Patients' data including age, gender, duration of disease, clinical manifestations and disease activity were collected. Serum samples were taken from the patients and after DNA extraction, nested-PCR test was performed to identify SEN virus and its common genotypes.

Results: SEN virus was detected in 26 healthy people and 37 patients with lupus erythematosus ($P=0.031$). In the lupus patients, 20 cases had genotype H, 11 had genotype D and 6 had both genotypes. In the healthy cases, 10 had genotype H, 9 had genotype D and 7 had both genotypes. SEN virus was found more frequently in the patients with active systemic lupus erythematosus than in the patients with quiescent disease ($P<0.045$). There was no statistical relationship between virus genotype and systemic lupus erythematosus ($P=0.105$). Also, there was no correlation between the presence of SEN virus and the clinical symptoms of the disease and also the duration of the disease.

Conclusion: The results of the present study showed that SEN virus is significantly more prevalent in the lupus patients than in the healthy subjects. Therefore, the hypothesis of a possible link between this virus and lupus erythematosus is raised. More studies are necessary to discover the role of this virus in the development of systemic lupus erythematosus or change in its clinical course.

Keywords: Anellovirus, Autoimmunity, Systemic lupus erythematosus, SEN virus

Received: June 19, 2019

Accepted: July 9, 2019

How to cite the article: Mohammad Shayestehpour, Faezah EbneAli, Elnaz Vatani, Ahmad Piroozmand, Batool Zamani, Kamal Esalatmanesh. Investigation of the Relationship between SEN Virus and Systemic Lupus Erythematosus .SJKU 2024;29(2):38-46.

بررسی ارتباط ویروس SEN با بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک

محمد شایسته پور^۱، فائزه ابن علی^۲، الناز وطنی^۳، احمد پیروزمند^۴، بتول زمانی^۵، کمال اصالت منش^۶

۱. استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های اتوایمیون، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران. پست الکترونیک: shayestehpour-m@kaums.ac.ir، تلفن:

۰۰۰۰-۰۰۰۲-۹۶۵۴-۵۵۴۴، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۹۶۵۴-۵۵۴۴

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۹۸۰۸-۳۲۳۷

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۶۵۶۶-۲۰۸۱

۴. دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های اتوایمیون، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۶۳۹۲-۰۵۹۰

۵. استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های اتوایمیون، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۹۱۶۸-۶۳۷۲

۶. استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های اتوایمیون، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۹۶۷۵-۵۲۳۷

چکیده

سابقه و هدف: لوپوس اریتماتوز سیستمیک یک بیماری خود ایمنی است که مفاصل، پوست، کلیه‌ها، سلول‌های خونی، مغز، قلب و ریه را تحت تأثیر قرار می‌دهد. علت اصلی وقوع این بیماری پیچیده هنوز به خوبی مشخص نشده است؛ اما محققین عوامل محیطی مانند آلودگی به ویروس‌ها را در ایجاد بیماری دخیل می‌دانند. مطالعه حاضر برای بررسی ارتباط ویروس SEN با بیماری لوپوس طراحی شد.

مواد و روش‌ها: در مطالعه مورد -شاهدی حاضر، ۵۸ فرد سالم و ۵۸ بیمار مبتلا به لوپوس مراجعه کننده به کلینیک روماتولوژی بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۴۰۱ شرکت کردند. اطلاعات بیماران شامل سن، جنس، طول دوره بیماری، تظاهرات بالینی و فعالیت بیماری جمع‌آوری شد. نمونه‌های سرم از بیماران جمع‌آوری شد و پس از استخراج DNA، آزمایش nested-PCR برای شناسایی ویروس SEN و تفکیک ژنوتایپ‌های رایج آن بکار رفت.

یافته‌ها: ویروس SEN در ۲۶ فرد سالم و ۳۷ بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوز ردیابی شد ($P=0/031$). در بیماران مبتلا به لوپوس، ۲۰ نفر ژنوتایپ H، ۱۱ نفر ژنوتایپ D و ۶ نفر هر دو ژنوتایپ ویروس را داشتند. در افراد سالم، ۱۰ نفر ژنوتایپ H، ۹ نفر ژنوتایپ D و ۷ نفر هر دو ژنوتایپ ویروس را داشتند. ویروس SEN در بیماران که لوپوس فعال داشتند بیشتر از بیماران که لوپوس خاموش داشتند یافت شد ($P<0/045$). ارتباط آماری بین ژنوتایپ ویروس و بیماری لوپوس وجود نداشت ($P=0/105$). همچنین ارتباطی بین حضور ویروس SEN با علائم کلینیکی بیماری و طول دوره بیماری به دست نیامد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که آنلوویروس SEN به طور چشمگیری در بیماران لوپوسی شایع‌تر از افراد سالم است؛ بنابراین فرضیه ارتباط احتمالی این ویروس با بیماری لوپوس مطرح می‌شود. برای کشف توانایی این ویروس در ایجاد بیماری لوپوس یا تغییر سیر بالینی آن تحقیقات بیشتری نیاز است.

کلمات کلیدی: آنلوویروس، خود ایمنی، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، ویروس SEN

وصول مقاله: ۱۴۰۲/۳/۲۳ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۵/۴ پذیرش: ۱۴۰۲/۷/۱۸

مقدمه

سیستم ایمنی وظیفه حفاظت از بدن انسان در مقابل عوامل بیگانه را بر عهده دارد. با این حال، گاهی سیستم ایمنی منحرف شده و با تخریب بافت‌ها و التهاب سیستمیک بدن سبب وقوع بیماری‌های خود ایمنی می‌شود (۱). این بیماری پیچیده با تولید اتوآنتی بادی‌ها بر علیه اجزا سلولی مانند DNA شناخته می‌شود که سبب التهاب و درگیری پوست، چشم، کلیه، عضلات و مفاصل می‌شود (۲). شیوع جهانی بیماری لوپوس منتشر در بزرگسالان حدود ۶۱ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر تخمین زده می‌شود. در ایران، شیوع این بیماری حدود ۴۰ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است (۳). عامل اصلی ایجاد بیماری لوپوس منتشر هنوز به طور کامل شناخته نشده است؛ ولی محققین معتقدند عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد بیماری دخیل هستند. میکروارگانیسم‌های عفونی از جمله ویروس‌ها به عنوان عوامل محیطی محرک آغاز بیماری لوپوس منتشر مطرح هستند (۴). در سال‌های اخیر، مطالعات گسترده‌ای در خصوص بررسی ارتباط ویروس‌ها با بیماری‌های خود ایمنی از قبیل لوپوس انجام شده است (۵، ۶). اپشتین بار ویروس، سیتومگالو ویروس، پارو ویروس و ترو ویروس‌ها مرتبط با بیماری لوپوس شناخته شده‌اند (۷-۱۰). محققین در تلاش هستند تا ارتباط این بیماری با سایر ویروس‌ها را ارزیابی کنند.

ویروس SEN در سال ۱۹۹۹ در ایتالیا حین بررسی علت هپاتیت‌های ویروسی با منشأ ناشناخته کشف شد. این ویروس دارای DNA تک‌رشته‌ای با حدود ۳۸۰۰ نوکلئوتید است که فاقد غشا است (۱۱). SEN یک ویروس قابل انتقال از راه خون است که در خانواده آنلوویریده طبقه بندی شده است (۱۲). نه ژنوتایپ از ویروس تاکنون شناسایی شده است که از A تا I نام‌گذاری شده‌اند و در جمعیت‌های مختلف میزان شیوع متفاوتی دارند. ژنوتایپ‌های D و H فراوانی بیشتری دارند. عفونت‌های ناشی از ویروس SEN معمولاً خود محدود شونده هستند. میزان شیوع عفونت با این ویروس در افراد

سالم شامل اهداکنندگان خون، به طور واضح در مناطق جغرافیایی مختلف، متفاوت است. فراوانی ویروس بین افراد سالم در ایالات متحده آمریکا، تایوان، تایلند، یونان ایتالیا و ژاپن به ترتیب ۱/۸، ۱۵، ۵، ۱۳ و ۲۲ درصد تخمین زده شده است (۱۳). در ایران نیز شیوع ویروس در جمعیت اهداکنندگان خون در شهرهای تهران، شهرکرد و گیلان به ترتیب ۲۳، ۲۳/۳ و ۹۰/۸ درصد گزارش شده است (۱۴، ۱۵).

ویروس SEN از نظر ساختاری و آنتی‌ژنی شبیه ویروس تورکو تنو (Torque teno virus, TTV) دیگر عضو خانواده آنلوویریده است. چندین مطالعه در گذشته ارتباط TTV را با بیماری‌های خود ایمنی نظیر لوپوس منتشر نشان داده‌اند (۱۶). Gergely و همکارانش واکنش متقاطع اپیتوپ‌های این ویروس را با اتوآنتی ژن‌های HRES-1/p28 در بیماران مبتلا به لوپوس منتشر نشان دادند و این ویروس را در ایجاد این بیماری خود ایمن دخیل دانستند (۱۷). از آنجایی‌که در سال‌های اخیر محققین بر ارتباط ویروس‌ها با بیماری لوپوس منتشر تمرکز کرده‌اند و تاکنون نتایج مطالعه‌ای که حضور و ارتباط ویروس شبه TTV یعنی SEN با بیماری لوپوس را ارزیابی کرده باشد منتشر نشده است؛ لذا مطالعه حاضر برای مقایسه شیوع ویروس SEN بین بیماران مبتلا به لوپوس و افراد سالم طراحی شد. نتایج مطالعه حاضر می‌تواند به پیشبرد فرضیات سبب‌شناسی بیماری کمک کند و ارتباط احتمالی این ویروس را با بیماری مذکور تأیید یا رد نماید.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری نمونه‌ها

این مطالعه مورد شاهدهی بر روی ۵۸ فرد سالم و ۵۸ بیمار مبتلا به لوپوس مراجعه کننده به کلینیک روماتولوژی بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۴۰۱ انجام گرفت. بیمارانی که حداقل ۴ مورد از معیارهای ۱۱ گانه کالج روماتولوژی آمریکا (ACR) را داشتند به مطالعه وارد شدند.

مخلوط واکنش بر اساس پروتکل دمایی زیر در دستگاه ترموسایکلر قرار گرفت: یک چرخه دو دقیقه‌ای در دمای ۹۴ درجه سلیسیوس، ۳۰ چرخه تکراری شامل ۳۰ ثانیه در ۹۴ درجه سلیسیوس، ۳۰ ثانیه در دمای ۵۵ درجه سلیسیوس، ۱ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سلیسیوس و یک چرخه ۱۰ دقیقه‌ای در دمای ۷۲ درجه سلیسیوس. مرحله اول واکنش سبب تکثیر یک قطعه ۳۴۹ جفت بازی از DNA ویروس می‌شود. در مرحله دوم PCR، پرایمر رفت D-1148F و پرایمر برگشت D-1341R برای ردیابی ژنوتایپ D بکار رفت در حالی که پرایمر رفت H-1020F و پرایمر برگشت H-1138R برای تشخیص ژنوتایپ H استفاده شد (جدول ۱) (۱۳).

ترکیب واکنش شامل ۱۲/۵ میکرولیتر مسترمیکس (آمپلیکون-دانمارک)، ۰/۵ میکرولیتر پرایمر رفت، ۰/۵ میکرولیتر پرایمر برگشت، ۱ میکرولیتر محصول تکثیر شده PCR مرحله قبل و ۱۰/۵ میکرولیتر آب بدون نوکلئاز بود. مخلوط واکنش بر اساس پروتکل دمایی زیر در دستگاه ترموسایکلر قرار گرفت: یک چرخه دودقیقه‌ای در دمای ۹۴ درجه سلیسیوس، ۳۰ چرخه تکراری شامل ۳۰ ثانیه در ۹۴ درجه سلیسیوس، ۳۰ ثانیه در دمای ۵۶ درجه سانتی گراد، ۱ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سلیسیوس و یک چرخه ۱۰ دقیقه‌ای در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد. محصول PCR ژل آگارز با غلظت ۱ درصد الکتروفورز شد و پس از رنگ‌آمیزی توسط safe stain (سیناکلون-ایران) در دستگاه ژل داک نمایان شد. تکثیر قطعات ۱۹۸ و ۱۲۴ جفت بازی به ترتیب نشان دهنده حضور ژنوتایپ D و H بود. لازم به ذکر است که از کنترل مثبت و منفی جهت تأیید صحت مراحل واکنش پی سی آر استفاده شد.

بیماران مبتلا به سرطان، هپاتیت، بیماری‌های عفونی، سایر بیماری‌های خود ایمنی و دریافت‌کنندگان پیوند کبد از مطالعه خارج شدند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان تأیید شد (IR.KAUMS.MEDNT.REC.1397.100). از پرونده پزشکی بیماران اطلاعاتی از قبیل سن، جنس، طول دوره بیماری، تظاهرات بالینی و فعالیت بیماری استخراج شد. همچنین پس از کسب رضایت کتبی از هر بیمار ۳ میلی لیتر خون دریافت شد. پس از سانتریفیوژ نمونه‌ها، سرم جداسازی شده و در فریزر منفی ۲۰ درجه سانتی گراد تا زمان انجام آزمایش ذخیره شد.

استخراج DNA ویروسی

برای استخراج DNA ویروسی از کیت AmpliSens® RIBO-prep شرکت آمپلی سنس روسیه استفاده شد. بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده، ۳۰۰ میکرولیتر از محلول لیز کننده (در دمای ۶۵ درجه سانتی گراد) به ۲۰۰ میکرولیتر سرم اضافه شد و پس از انکوباسیون به مدت ۵ دقیقه در دمای ۶۵ درجه سانتی گراد بقیه مراحل استخراج طبق دستورالعمل انجام شد. کمیت و خلوص DNA استخراج شده توسط نانودراپ تأیید شد.

آزمایش Nested-PCR برای شناسایی DNA ویروس SEN

برای ردیابی ژنوم ویروس SEN از روش Nested-PCR استفاده شد. در مرحله اول PCR، پرایمر رفت AI-1F و برگشت AI-1R استفاده شد (جدول ۱). واکنش در حجم ۲۵ میکرولیتر با ترکیب موارد زیر انجام شد: ۱۲/۵ میکرولیتر مسترمیکس (آمپلیکون-دانمارک)، ۰/۵ میکرولیتر پرایمر رفت، ۰/۵ میکرولیتر پرایمر برگشت، ۱۰ میکرولیتر DNA استخراج شده، ۱/۵ میکرولیتر آب بدون نوکلئاز.

جدول ۱. مشخصات پرایمرهای مورد استفاده جهت تشخیص ویروس SEN

نام پرایمر	توالی	اندازه محصول (bp)	دمای اتصال (°C)	منبع
AI-1F	TWCYCMAACGACCAGCTAGACCT	۳۴۹	۵۵	(۱۳)
AI-1R	GTTTGTGGTGAGCAGAACGGA			
D-1148F	CTAAGCAGCCCTAACACTCATCCAG	۱۹۸	۵۶	
D-1341R	GCAGTTGACCGCAAAGTTACAAGAG			
H-1020F	TTTGGCTGCACCTTCTGGTT	۱۲۴	۵۶	
H-1138R	AGAAATGATGGGTGAGTGTTAGGG			

آنالیز آماری

برای آنالیز آماری نتایج از آزمون t-student و نرم افزار GraphPad prism نسخه ۹ استفاده شد. نتایج با عدد $P < 0.05$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شدند.

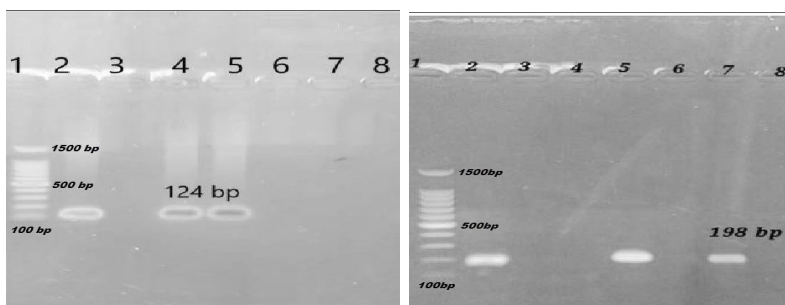
یافته‌ها

میانگین سنی شرکت کنندگان در گروه لوپوس اریتماتوز و گروه کنترل به ترتیب $41/3 \pm 13/6$ و $39/5 \pm 14/2$ سال بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($p = 0.802$). در هر گروه جمعیتی مورد مطالعه، ۴۹ زن ($84/5\%$) و ۹ مرد ($15/5\%$) وجود داشت. پس از انجام آزمایش Nested-PCR، مشاهده باند ۱۹۴ و ۱۲۴ جفت بازی در ژل اکتروفورز به ترتیب نشان دهنده حضور ژنوتایپ D و H ویروس SEN بود (شکل ۱). از مجموع ۱۱۶ فرد تحت مطالعه، ۶۳ نفر آلوده به ویروس SEN بودند که ۳۰ مورد ژنوتایپ H، ۲۰ مورد ژنوتایپ D و ۱۳ مورد هر دو ژنوتایپ یافت شد. میانگین سن افراد آلوده به ویروس 35 ± 7 سال و میانگین سن افراد غیر آلوده به ویروس 39 ± 8 سال بود. بر اساس آنالیز آماری، ارتباطی بین سن و آلودگی با این ویروس وجود نداشت ($P = 0.098$). ویروس SEN در ۲۶ فرد سالم و ۳۷ بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوز ردیابی شد

و شیوع ویروس به طور معنی‌داری در بیماران لوپوسی بیشتر از افراد سالم بود ($P = 0.031$ ، جدول ۲). در بیماران مبتلا به لوپوس، ۲۰ نفر ژنوتایپ H، ۱۱ نفر ژنوتایپ D و ۶ نفر هر دو ژنوتایپ از ویروس SEN را داشتند. در افراد سالم، ۱۰ نفر ژنوتایپ H، ۹ نفر ژنوتایپ D و ۷ نفر هر دو ژنوتایپ از ویروس SEN را داشتند. ارتباطی از نظر آماری بین ژنوتایپ ویروس و بیماری لوپوس وجود نداشت ($P = 0.105$). میانگین طول دوره بیماری در بیماران لوپوسی آلوده به ویروس $5/9 \pm 3/7$ سال و در بیماران لوپوسی غیر آلوده به ویروس $6/3 \pm 3/5$ بود؛ ارتباطی بین ویروس SEN با طول دوره بیماری لوپوس به دست نیامد ($P = 0/86$). بر اساس اطلاعات جمع‌آوری شده از بیماران مبتلا به لوپوس، ۴۸ بیمار دارای علائم اسکلتی، ۳۰ بیمار دارای علائم پوستی، ۲۰ بیمار دارای علائم کلیوی و ۲۴ بیمار دارای علائم خونی بودند. ارتباطی بین حضور ویروس SEN با علائم کلینیکی بیماران لوپوسی یافت نشد (جدول ۲). در این مطالعه، ۳۴ بیمار دارای لوپوس فعال بودند و ۲۴ بیمار لوپوس خاموش داشتند. ویروس SEN در بیمارانی که لوپوس فعال داشتند بیشتر از بیمارانی که لوپوس خاموش داشتند یافت شد ($P < 0.045$).

جدول ۲. شیوع ویروس SEN در بیماران مبتلا به لوپوس و توزیع آن بر اساس علائم کلینیکی و فعالیت بیماری

متغیرها	آلوده به ویروس SEN	غیر آلوده به ویروس SEN	P-value
ابتلا به بیماری لوپوس	مبتلا به لوپوس	۳۷(۷۲٪)	۰/۰۳۱
	غیر مبتلا به لوپوس (سالم)	۲۶(۴۵٪)	
اریتما توز	غیر مبتلا به لوپوس (سالم)	۲۶(۴۵٪)	
	مبتلا به لوپوس	۳۷(۷۲٪)	
علائم کلینیکی	اسکلتی-عضلاتی	۳۱(۶۳٪)	۰/۲۸
	پوستی	۱۷(۵۸٪)	۰/۱۳
بیماری لوپوس	کلیوی	۱۲(۶۰٪)	۰/۱۸
	خونی	۱۵(۶۲٪)	۰/۱۱
فعالیت بیماری	لوپوس فعال	۲۸(۸۲٪)	۰/۰۴۵
	لوپوس غیر فعال	۹(۳۸٪)	



شکل ۱- الکتروفورز محصول PCR برای تشخیص ژنوتایپ D (تصویر سمت راست باند ۱۹۸ جفت بازی) و ژنوتایپ H (تصویر سمت چپ باند ۱۲۴ جفت بازی) ویروس SEN

بحث

ایمنی پر رنگ تر شده است (۱). مطالعه حاضر برای بررسی شیوع یک آنلوویروس به نام SEN در بیماران لوپوسی و افراد سالم طراحی شد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ویروس SEN در بیماران مبتلا به لوپوس شیوع بیشتری در مقایسه با افراد سالم دارد.

ویروس SEN متعلق به خانواده آنلوویریده است و بسیار شبیه ویروس (TTV) (TT)، دیگر عضو آنلوویریده، است. Shibata و همکاران شیوع ویروس SEN را در بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمون بیشتر از افراد سالم گزارش کردند

لوپوس اریتما توز یک بیماری خود ایمنی است که ناشی از حمله سیستم ایمنی بدن به بافت ها و اندام ها است. التهاب ناشی از لوپوس می تواند بر قسمت های مختلف بدن مانند مفاصل، پوست، کلیه ها، سلول های خونی، مغز، قلب و ریه تأثیر بگذارد (۵). علت اصلی وقوع این بیماری پیچیده هنوز به خوبی مشخص نشده است؛ اما محققین عوامل ژنتیکی و محیطی را در ایجاد لوپوس دخیل می دانند. در سال های اخیر نقش ویروس ها به عنوان عوامل محرک بیماری های خود

و نقش احتمالی این ویروس را در خود ایمنی مطرح کردند (۱۸). Pirovano و همکاران این ویروس را در ۱۸ درصد افراد مبتلا به بیماری های خود ایمنی یافتند؛ اما در مطالعه خود اشاره تفکیکی به انواع بیماری های خود ایمنی تحت مطالعه نکردند (۱۹)؛ لذا می توان گفت تاکنون هیچ مطالعه ای که ارتباط ویروس SEN را با بیماری لوپوس ارزیابی کرده باشد منتشر نشده است. با این وجود، نتایج چندین مطالعه در خصوص ارتباط TTV (ویروس مشابه SEN) با بیماری های خود ایمنی مانند لوپوس منتشر شده است. Gergely و همکاران در سال ۲۰۰۵ شیوع آنلویروس TTV را در بیماران لوپوسی ۵۶/۸ درصد گزارش کردند درحالی که شیوع آن در افراد سالم ۳۳/۲ درصد بود ($P < 0.0001$). آن ها ارتباطی را بین آنلویروس ها و بیماری لوپوس یافتند و نشان دادند که ساختار پروتئین های TTV با اپی توپ های اتوآنتی ژن ایجاد شده توسط ترئوویروس های درونی HRES-1/p28 شباهت نزدیکی دارند (۱۷). اتوآنتی بادی برعلیه HRES-1/p28 در ۲۱ تا ۵۰ درصد مبتلایان به لوپوس ردیابی شده است؛ لذا وجود قرابت آنتی ژنیک بین پروتئین های TTV و پروتئین های سلولی، نقش آنلویروس ها را در ایجاد بیماری های خود ایمنی نظیر لوپوس محتمل می کند و این قضیه ممکن است در مورد ویروس SEN هم صادق باشد. در مطالعه Costa و همکارانش که بر روی ۴۶ بیمار مبتلا به لوپوس و ۴۶ فرد سالم در برزیل انجام شد ۳۷ درصد بیماران لوپوسی به TTV آلوده بودند در حالی که فقط ۱۵ درصد از افراد سالم برای ویروس TTV مثبت بودند (۱۶)؛ بنابراین در مطالعه مذکور نیز شیوع آنلویروس به طور چشمگیری بیشتر از گروه کنترل گزارش شد ($P = 0.003$). در مطالعه ما نیز ۷۲ درصد از بیماران لوپوسی به ویروس SEN آلوده بودند در حالی که ویروس در ۴۵ درصد از افراد سالم یافت شد و این اختلاف شیوع بین دو گروه معنی دار بود ($P = 0.031$)؛ بنابراین می توان ارتباط بین آنلویروس ها با

بیماری لوپوس را محتمل دانست. لازم به ذکر است که در مطالعه ما ارتباطی بین آنلویروس SEN و تظاهرات بالینی بیماری لوپوس به دست نیامد و این نتایج همسو با یافته های Gergely و Costa بود. در مطالعه ما، آنلویروس در بیماران مبتلا به لوپوس فعال بیشتر از بیماران مبتلا به لوپوس خاموش تشخیص داده شد و این تفاوت معنی دار بود این ارزیابی در مطالعه Gergely و Costa انجام نشد؛ بنابراین، این احتمال مطرح می شود که شاید آنلویروس SEN در فعال کردن بیماری لوپوس نقش داشته باشد؛ اما بررسی این فرضیه نیاز به مطالعات وسیع تر و دقیق تر دارد.

گزارش های اولیه از پیگیری طولانی مدت افراد مبتلا به آنلویروس ها نشان داده است که سیر پاکسازی ویروس از بدن کند است؛ به نحوی که حتی پس از گذشت ۳ سال از ابتلا، بیش از ۹۷ درصد افراد هنوز ویروس را در سرم خود دارند؛ بنابراین حضور طولانی مدت ویروس در بدن، شاید زمینه ساز ایجاد بیماری های خود ایمنی شود (۱۵). طبق یافته های Shirai و همکاران، ویروس های دارای تروپسم لنفوسیتی، مانند آنلویروس ها، ظرفیت فعال سازی لنفوسیت های B و T، از جمله لنفوسیت های خود واکنش گر را دارند (۱۸)؛ بنابراین، آنلویروس ها می توانند تکثیر لنفوسیت های B و متعاقباً تولید آنتی بادی را افزایش دهند که منجر به تجمع کمپلکس های ایمنی در گردش شده و می تواند به میزبان آسیب برساند. همچنین ویروس ممکن است گسترش لنفوسیت های T خود واکنشگر را تحریک کند. آنلویروس ممکن است پس از آلوده کردن سلول های سیستم ایمنی از جمله ماکروفاژها و سلول های T، در پردازش و ارائه آنتی ژن تداخل ایجاد کند و منجر به تولید اپی توپ های جدیدی شود که ممکن است منجر به خود ایمنی شوند. آنلویروس ها ممکن است تولید تعدادی از سیتو کین ها را افزایش دهند که می توانند رفتار سلول های T تنظیمی را تغییر داده و خطر ابتلا به لوپوس اریتماتوز را افزایش دهند (۱۶).

مطرح می‌شود. برای کشف توانایی این ویروس در ایجاد بیماری لوپوس یا تغییر سیر بالینی آن تحقیقات بیشتری نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی کاشان (طرح شماره ۹۷۱۶۲) به انجام رسیده است. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان تأیید شد (IR.KAUMS.MEDNT.REC.1397.100). هیچ کدام از نویسندگان این مقاله تعارض منافع برای انتشار این مقاله ندارند.

توجه به این نکته مهم است که درمان بیماران لوپوس با کورتیکواستروئیدها و داروهای سرکوب کننده ایمنی مانند آزاتیوپرین و سیکلوفسفامید ممکن است خطر ابتلا به عفونت‌های فرصت طلب مانند SEN را افزایش دهد؛ بنابراین، باید مطالعات دقیق‌تری انجام شود تا نشان داده شود که آیا این ویروس می‌تواند محرک ایجاد بیماری لوپوس اریتما توز باشد یا خیر.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که آنلوویروس SEN به طور چشمگیری در بیماران لوپوسی شایع‌تر از افراد سالم است؛ بنابراین فرضیه ارتباط احتمالی این ویروس با بیماری لوپوس

منابع

1. Zhang L. A common mechanism links Epstein-Barr virus infections and autoimmune diseases. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28363.
2. Zamani B, Shayestehpour M, Esfahanian F, Akbari H. The study of factors associated with pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):1-6.
3. Jiao H, Acar G, Robinson GA, Ciurtin C, Jury EC, Kalea AZ. Diet and Systemic Lupus Erythematosus (SLE): From Supplementation to Intervention. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19):11895.
4. Liu JL, Woo JM, Parks CG, Costenbader KH, Jacobsen S, Bernatsky S. Systemic Lupus Erythematosus Risk: The Role of Environmental Factors. *Rheum Dis Clin*. 2022;48(4):827-43.
5. Zamani B, Moeini Taba S-M, Shayestehpour M. Systemic lupus erythematosus manifestation following COVID-19: a case report. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):1-4.
6. Shayestehpour M, Zamani B. Systemic lupus erythematosus and varicella-like rash following COVID-19 in a previously healthy patient. *J Med Virol*. 2021;93(5):2599.
7. Jog NR, James JA. Epstein Barr virus and autoimmune responses in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2021;11:623944.
8. Jia X, Gong L, Huang G, Zhang W. Review of correlation between human parvovirus B19 and autoimmune disease etiology. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2020;36(1):75-80.
9. Choo HMC, Cher WQ, Kwan YH, Fong WWS. Risk factors for cytomegalovirus disease in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review. *Adv Rheumatol*. 2019;59.
10. Talotta R, Atzeni F, Laska MJ. Retroviruses in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Are they potential therapeutic targets? *Autoimmunity*. 2020;53(4):177-91.
11. Sagir A, Kirschberg O, Heintges T, Erhardt A, Häussinger D. SEN virus infection. *Rev Med Virol*. 2004;14(3):141-8.
12. Sharifi Z, Mahmoudian SM, Talebian A. The prevalence of SEN virus infection in blood donors in Iran. *Arch Iran Med*. 2008 Jul;11(4):423-6.

13. Bahabadinejad M, Bouzari M, Talebi A. Frequency of SEN Virus in Cervicitis and Cervical Cancers in Isfahan. JIMS. 2011;29(147):912.
14. Pirouzi A, Bahmani M, Feizabadi MM, Afkari R. Molecular characterization of Torque teno virus and SEN virus co-infection with HIV in patients from Southern Iran. Rev Soc Bras Med Trop. 2014;47:275-9.
15. Karimi-Rastehkenari A, Bouzari M. High frequency of SEN virus infection in thalassemic patients and healthy blood donors in Iran. Virol J. 2010;7:1-7.
16. Costa MRd, Costa IPd, Devalle S, Castro ARCMd, Freitas SZ. Prevalence and genetic diversity of torque teno virus in patients with systemic lupus erythematosus in a reference service in Mato Grosso do Sul. Rev Bras Reumatol. 2012;52:49-54.
17. Gergely Jr P, Pullmann R, Stancato C, Otvos Jr L, Koncz A, Blazsek A, et al. Increased prevalence of transfusion-transmitted virus and cross-reactivity with immunodominant epitopes of the HRES-1/p28 endogenous retroviral autoantigen in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Immunol. 2005;116(2):124-34.
18. Shibata M, Wang RY-H, Yoshiba M, Shih JW-K, Alter HJ, Mitamura K. The presence of a newly identified infectious agent (SEN virus) in patients with liver diseases and in blood donors in Japan. J Infect Dis. 2001;184(4):400-4.
19. Pirovano S, Sottini A, Bianchi V. Incidence of the SENV-A subtype in different cohorts of patients. Antivir Ther. 2000;5.