

## پاسخ ضد ویروسی و علت مخزن بودن خفاش‌ها در بیماری‌های نوپدید و بازپدید

مهديه فرزانه پور<sup>۱\*</sup>، حوریه سلیمان جاهی<sup>۲</sup>، هادی اسمعیلی گورچین قلعه<sup>۱</sup>، شیمایزیدی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، مرکز تحقیقات ویروس‌شناسی کاربردی

<sup>۲</sup> ایران، تهران، دانشگاه تربیت مدرس دانشکده ی علوم پزشکی، گروه ویروس‌شناسی پزشکی

<sup>۳</sup> ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، گروه ویروس‌شناسی پزشکی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۰۹

### چکیده

غالب ویروس‌هایی که منجر به مرگ و میر بالا در انسان می‌شوند؛ ژنوم *RNA* دارند و از میان آنها می‌توان به ویروس‌های ماریوگ، ابولا، سارس، مرس و هنیپا اشاره کرد. به دنبال عفونت‌های ویروسی پاسخ سیستم ایمنی نامنظم می‌گردد و منجر به آسیب بافتی و بیماری می‌شود. ویروس‌های اشاره شده ژنوم‌های مخزن اغلب آنها خفاش‌ها هستند. خفاش‌ها به لحاظ برخی از ویژگی‌ها در مقایسه با سایر پستانداران مخزن بهتری برای بیماری‌های ژنوم‌های مخزن هستند. از آن جمله می‌توان به فاصله فیلوژنتیکشان از انسان، محدوده جغرافیایی، طول عمر طولانی و فیزیولوژی بدن آنها اشاره کرد که این ویژگی‌ها به در معرض قرار گرفتن و سازگار شدن آنها با ویروس‌ها کمک می‌کند. با توجه به ژنوم‌های مخزن این ویروس‌ها، این سوال مطرح می‌شود که آیا ویژگی‌های ژنتیکی انسان در طول زمان، ما را مستعد به ایجاد پاسخ‌های ایمنی ضد *RNA* ویروس‌ها می‌کند یا فیزیولوژی خفاش‌ها آنها را به این ویروس‌ها مقاوم می‌کند؟ با درک مکانیسم‌های سیستم ایمنی خفاش‌ها می‌توان به چگونگی رابطه همزیستی این موجودات با ویروس‌های *RNA* دار پی برد.

**کلیدواژگان:** خفاش، سیستم ایمنی، ویروس‌ها، بیماری مشترک بین انسان و دام

\* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: mah\_farzanehpour@yahoo.com

### مقدمه

با شناسایی، مخازن ویروسی می‌توان موارد ابتلای انسانی را کاهش داد (۲). با این حال، میزبان‌های مخزن نیز ممکن است اطلاعات اساسی را در مورد تعاملات میزبان و پاتوژن در اختیار ما قرار دهند و فرصتی برای بررسی فرآیندهای ایمنی‌شناختی و الگوهای حاکم بر این فرآیند که پاتوژن‌ها چرا و چگونه به بدن انسان وارد می‌شوند و باعث بیماری می‌شوند، ایجاد کنند (۴). دانستن این فرایندها و عوامل می‌تواند آموزنده و برای کنترل و پیشگیری راهگشا باشد، زیرا در بسیاری از موارد، ویروس‌های مشترک بین انسان و دام که در انسان بسیار بیماری‌زا هستند؛ باعث بیماری در مخزنی که با آنها همزیستی دارند، نمی‌شوند.

#### خفاش‌ها مخزن بسیاری از ویروس‌های انسانی

خفاش‌ها به عنوان میزبان مخزن بسیاری از ویروس‌ها تأیید شده‌اند (۵)، که تعدادی از آنها با نرخ ۹۰ درصد مرگ و میر انسانی در موارد تشخیص داده شده، مرتبط هستند.

بطور تقریبی ۶۰٪ از بیماری‌های نوظهور که توسط پاتوژن‌ها ایجاد می‌شوند، جزء بیماری‌های ژنوم‌های مخزن به حساب می‌آیند و از میان پاتوژن‌ها، ویروس‌ها به دلیل عبور از مرز گونه‌ها موفق‌تر از بقیه پاتوژن‌ها هستند (۱). با توجه به تأثیر ژنوم‌های ویروسی بر سلامت عمومی جهان، علل قابل توجهی برای درک بهتر الگوهای ظهور آنها ذکر شده است، تا بر اساس آنها بتوان پیش‌بینی‌های لازم، جهت بهبود وضعیت سلامت انجام پذیرد. یکی از متغیرهای کلیدی در چنین پیش‌بینی‌هایی، تعیین جمعیت مخازن حیوانی است که در آنها، این ویروس‌های جدید می‌توانند به طور نامحدود (با یا بدون بیماری) نگهداری شوند و به عنوان منابع انتقال به انسان عمل کنند (۲). اخیراً، تجزیه و تحلیل‌های تبارزایی‌شناختی نیز با وجود تنوع بیشتر و سویه‌های اجدادی در انسان که نشان‌دهنده گردش یک ویروس در یک جمعیت میزبان طبیعی خاص است، برای بررسی منشأ ویروسی مورد استفاده قرار گرفته است (۳).

به ویروس هپاتیت B می‌باشند و می‌توانند سلول‌های کبدی انسان را آلوده کنند (۱۴). هپاسی ویروس‌های مرتبط با ویروس هپاتیت C و پژی ویروس‌های<sup>۶</sup> مرتبط با ویروس‌های هپاتیت G انسانی در سرم بسیاری از گونه‌های مختلف خفاش شناسایی شدند و با توجه به موقعیت این ویروس‌های خفاش در درخت فیلوژنتیک، ممکن است سویه‌های اجدادی انسان را نیز درگیر کرده باشد (۱۵).

ارتباط بین خفاش و پاتوژن‌های انسانی این سؤال را پیش می‌آورد، که آیا خفاش‌ها منجر به ایجاد عفونت‌های ویروسی (در حال ظهور که مرز گونه‌ای را شکسته اند) به انسان شده است؟ (۱۶). ممکن است ویروس‌های بیشتری از خفاش‌ها را ببینیم، زیرا تعداد زیادی (بیش از ۱۴۰۰) گونه خفاش وجود دارد (۱۷). با این حال، حتی با در نظر گرفتن این واقعیت که آنها ۲۰ درصد از پستانداران خشکی‌زی موجود را تشکیل می‌دهند، خفاش‌ها به عنوان میزبان مخزن پاتوژن‌ها، با پتانسیل بالا برای سرریز (غلبه ویروس بر موانع طبیعی و سرایت از گونه‌ای به گونه دیگر) به جمعیت‌های انسانی معرفی می‌شوند (۱۸). با وجود آنکه اکولوژی میزبان مخزن می‌تواند پیش‌بینی کننده تماس بین مخزن و میزبان انسانی را توضیح دهد؛ اما چگونگی تاثیرگذاری خفاش‌ها برای عبور از مرز گونه‌ای و ارتباط فیلوژنتیکی خفاش‌ها با انسان‌ها را نمی‌تواند توضیح دهد (۱۹). بنابراین، این که چرا خفاش‌ها منبع مکرر ویروس‌های بیماری‌زای انسانی هستند، یک راز باقی مانده است.

در میان ویروس‌ها، ویروس‌هایی که ژنوم RNA دارند، معمولاً بیشتر از مرز بین گونه‌ای عبور می‌کنند، که احتمالاً به دلیل میزان بیشتر جهش ذاتی آنها است که سازگاری سریع و تکثیر در میزبان‌های جدید را تسهیل می‌کند (۲۰). ویژگی مشترک همه ویروس‌های بیماری‌زا که به انسان منتقل شده و ممکن است خفاش‌ها مخزن آنها باشند؛ داشتن ژنوم RNA تک رشته‌ای است (به استثنای ویروس‌های هپادنا که ژنوم DNA دارند، اما از طریق یک واسطه RNA تکثیر می‌شوند). با وجود آنکه شواهد نشان می‌دهد که بیشتر خفاش‌ها می‌تواند با تغییر دما، از دست دادن وزن بدن و همچنین با ایجاد التهاب در بدن خود، با ویروس‌ها همزیستی کنند؛ تنها ویروسی که در جمعیت

گونه‌های متعددی از خفاش‌ها مدت‌هاست مورد توجه قرار گرفته‌اند که می‌توانند ویروس آنسفالیت کشنده و سایر لیسا ویروس‌ها<sup>۱</sup> را که باعث هاری می‌شوند را منتقل کنند (۶). ویروس زنده ماریورگ (MARV) از خفاش میوه خوار مصری<sup>۲</sup> جدا شده است و همراه با شواهد اپیدمیولوژیک و تشخیص RNA ویروسی، نشان دهنده این است که خفاش میوه خوار مصری میزبان مخزن این فیلوویروس است (۷). ویروس ابولا (EBOV) احتمالاً در خفاش‌های میوه خوار آفریقایی، با ظهور ناگهانی و شیوع بیماری در سال ۲۰۱۴ در غرب آفریقا که قبلاً ویروس ابولا در آن وجود نداشت، شناسایی شد (۸). همچنین هنیپاویروس‌های بسیار بیماری‌زا، که ویروس هندرا در استرالیا و ویروس نیپا در آسیای جنوب شرقی به ترتیب از طریق میزبان‌های میانی اسب و خوک پدیدار شده‌اند، از خفاش‌های *Pteropus* منتقل می‌شوند (۹). در چین، خفاش‌های نعل اسبی<sup>۳</sup> مخزن میانی ویروس سارس می‌باشند که ویروس از طریق شیره درخت خرما انتقال می‌یابد و در سال ۲۰۰۲ در چین آغاز شد و علت شیوع پنومونی بزرگ غیر معمول در چندین کشور شد (۱۰). اخیراً نشان داده شده است که ویروس مرس که عمدتاً در عربستان سعودی باعث عفونت‌های تنفسی کشنده است و احتمالاً از طریق شترهای دره ای<sup>۴</sup> منتقل می‌شود، با چندین ویروس کرونای خفاش<sup>۵</sup> ارتباط نزدیکی دارد (۱۱). علاوه بر این، خفاش‌ها ممکن است مخزن ویروس‌های دیگری نیز باشند، مانند یک مورد ابتلا در یک زیست‌شناس حیات وحش که خفاش‌ها را در سودان جنوبی جمع‌آوری می‌کرد، به عفونت ویروس سوسوگا، گونه‌ای از پارامیکسوویروس قابل انتقال به انسان، گزارش شده است (۱۲).

خفاش‌ها علاوه بر ویروس‌های ژئونوز، می‌توانند منشاء ویروس‌هایی باشند که انسان با آنها ارتباط تکاملی قدیمی‌تری دارند. برای مثال، خفاش‌ها حامل ویروس‌هایی هستند که با/ووریون و سرخک مرتبطند و احتمالاً ناقل این ویروس‌ها به سایر گروه‌های پستانداران، از جمله انسان‌ها می‌باشند (۳، ۱۳). خفاش‌های دنیای قدیم و جدید حامل هپادناویروس‌های متنوعی هستند که برخی از آنها مربوط

<sup>1</sup> Lyssavirus

<sup>2</sup> Roussetus aegyptiacus

<sup>3</sup> Rhinolophus

<sup>4</sup> Dromedary camels

<sup>5</sup> Neoromicia capensis • Pipistrellus abramus • Vespertilio superans

<sup>6</sup> Pegiviruses

### ویژگی های منحصر بفرد خفاش‌ها

خفاش‌ها دارای مجموعه‌ای از صفات هستند که آنها را از سایر پستانداران از طرق مختلف متمایز می‌کند؛ این ویژگی‌های منحصر به فرد تاریخچه زندگی ممکن است در درک رابطه همزیستی خفاش و ویروس و چگونگی تکامل آنها نقش داشته باشند.

(۱) طول عمر خفاش‌ها نسبت به پستانداران بزرگ مانند انسان و پریمات‌های غیر انسانی بیشتر است و همچنین دارای سرعت متابولیسم و خواب زمستانی و هتروترمی (خودتنظیمی دمای بدن و اجازه تأثیرگذاری محیط بر آن) هستند که نشان دهنده طول عمر شگفت‌انگیز خفاش‌ها است.

(۲) پژواک جایابی، استفاده ترکیبی از ویژگی‌های فیزیکی و فاصله‌یابی صوتی که به خفاش‌ها اجازه می‌دهد با استفاده از صدا "دیدن" را انجام دهند؛ پژواک جایابی می‌تواند منجر به تولید قطرات یا ذرات کوچک معلق در مایعات دهانی حلق، مخاط یا بزاق شود، بنابراین انتقال ویروس‌ها بین افراد نزدیک محل سکونت آنها تسهیل می‌شود (۲۷).

(۳) پرواز، در انتشار موثر ویروس‌ها و پاتوژن‌ها موثر است.

(۴) تعامل اجتماعی خفاش‌ها و تشکیل جوامع بسته، تهاجم بالقوه پاتوژن‌های جدید را محدود می‌کند، در نتیجه از اعضای کلنی که در برابر عفونت آسیب‌پذیر هستند، محافظت می‌کند (۲۷).

### پاسخ‌های ایمنی ضد ویروسی خفاش‌ها

در روند بیماری‌های ویروس‌های RNA دار در انسان، پاسخ سیستم ایمنی نقش مهمی را بر عهده دارند (۲۸)؛ پاسخ بیش از حد ایمنی ذاتی، در برابر محرک‌ها منجر به آسیب بافتی می‌شود (۴). از آنجا که بیشتر ویروس‌هایی که در انسان و سایر میزبان‌های تجربی منجر به بیماری می‌شوند، بسیار کشنده هستند. در خفاش‌ها بیماری ایجاد نمی‌کنند، این سوال مهم مطرح می‌شود که آیا ممکن است این ویروس‌ها در خفاش‌ها علیرغم حفظ سازگاری، بیماری موثری ایجاد کنند یا خیر؟ همانندسازی و تکثیر پاتوژن و سهم پاسخ ایمنی ویروس‌ها در بدن خفاش‌ها در برابر کنترل عفونت چقدر است؟ (۲۹). سه رویکرد

خفاش در گردش است و می‌تواند باعث مرگ و میر قابل توجهی در خفاش‌ها شود، ویروس تاکاریب در خفاش میوه جامائیکا است که ژنوم آن از جنس RNA است و میزبان مخزنی برای آن وجود ندارد (۲۱).

داده‌های حاصل از عفونت‌های آزمایشگاهی هاری و لیسوویروس نشان می‌دهد که رابدوویروس‌ها نیز ممکن است باعث بیماری در خفاش‌ها شوند، اگرچه نتیجه عفونت به مسیر عفونت بستگی دارد. عفونت داخل مغزی با سویه‌های مختلف رابدوویروس و در گونه‌های مختلف خفاش همواره منجر به مرگ می‌شود (۲۲). در مقایسه با عفونت‌های مغزی، عفونت داخل عضلانی رابدوویروس منجر به ضعف عضلانی، فلج و ضایعات بافتی CNS در ۳۰ درصد از خفاش‌ها روباه پرنده<sup>۱</sup> که به صورت تجربی آلوده شده بودند، شد (۲۳). به طور مشابه، زیرمجموعه‌ای از خفاش‌های خون آشام<sup>۲</sup> که به طور تجربی به صورت عضلانی با دوز بالایی از ویروس‌های آلوده شده بودند، علیرغم ریزش ویروس در بزاق، سالم و زنده ماندند (۲۴). تصور می‌شود خفاش‌های آلوده به طور طبیعی یا می‌میرند یا سالم می‌مانند (۲۵).

در حالی که به نظر می‌رسد خفاش‌ها می‌توانند بطور مکرر میزبان مخزن ویروس‌های RNA دار باشند، پستانداران و انسان‌ها نیز می‌توانند به عنوان میزبان مخزن ویروس‌های DNA دار مانند ویروس هرپس باشند. نکته قابل توجه این است که وجود ویروس‌های DNA دار در انسان و در گروه‌های بومی جدا شده و کوچک می‌تواند نشان دهنده رابطه قدیمی‌تر انسان با این ویروس‌های DNA دار باشند (۲۶). احتمالاً ویروس‌های DNA دار که بطور پایدار در انسان وجود دارند، بر پاسخ‌های سیستم ایمنی هم تأثیر می‌گذارند؛ تفاوت در تاریخچه تکاملی در معرض قرار گرفتن خفاش و انسان در برابر ویروس‌ها احتمالاً منجر به مقاومت پاسخ‌های سیستم ایمنی خفاش و انسان در برابر ویروس‌ها شده است، بطوری که ویروس در بدن خفاش‌ها بیماری ایجاد نمی‌کند، اما قابلیت انتقال به انسان‌ها را دارد، که این شاید دلالت بر فیزیولوژی و رفتار متفاوت خفاش‌ها باشد که می‌تواند بر عملکرد سیستم ایمنی هم اثرات مستقیم و غیر مستقیم داشته باشد (۲۶).

<sup>1</sup> Pteropus poliocephalus  
<sup>2</sup> Desmodus rotundus

تکامل یافته باشند. شناسایی مکرر نشانه‌های انتخاب مثبت به ویژه در ژن‌های ایمنی ذاتی، به این ایده اعتبار می‌دهد که خفاش‌ها در نتیجه یک تاریخچه تکاملی طولانی با ویروس‌ها، سازگاری‌های خاصی دارند (۳۳).

سنجش کشت سلولی با رده‌های سلولی خفاش، یا در برخی موارد، سلول‌های اولیه خفاش، برای ارزیابی اینکه آیا خفاش‌ها برای تکثیر ویروسی مجاز هستند و برای تعیین اینکه آیا مسیرهای سیگنال گیرنده ایمنی خاص دست نخورده هستند یا خیر، استفاده شده است. چنین مطالعاتی به طور خاص مسیر *IFN* نوع I را بررسی کرده و برخی از تفاوت‌های احتمالی گونه‌های خاص را در بین خفاش‌ها آشکار می‌کنند (۳۴).

### پروتئین

سرکوب کننده سیستم ایمنی، متوترکسات (*MTX*)

در یک مطالعه، مهار کننده التهابی *LTA4H*، از غده بزاقی خفاش *Myotis pilosus*، به نام پروتئین سرکوب کننده ایمنی متوترکسات (*MTX*)، شناسایی و مشخص شد. با توجه به غلظت بالای متوترکسات در غدد بزاقی خفاش (۷ تا ۱۰ میکروگرم بر میلی گرم بافت) و فعالیت بازدارنده بالا *MTX* در برابر ایمنی میزبان، احتمالاً یک محیط مناسبی از نظر ایمنی ایجاد می‌کند و با ختنی کردن لکوترین *LTB4*، تحمل ایمنی میزبان را به میکروارگانیسم‌های ساکن در حفره‌های دهانی خفاش القا می‌کند. لکوترین‌ها به پاسخ التهابی علیه عامل عفونی کمک می‌کنند (۳۵). *LTB4* یک واسطه لپیدی التهابی است و در بسیاری از بیماری‌های التهابی حاد و مزمن نقش دارد (۳۶). *LTA4H* یک اپوکسید هیدرولاز پیش التهابی است که در همه جا بیان شده و دو نقش متضاد در تنظیم سیستم ایمنی دارد:

- نقش اول آن ایجاد التهاب است، که از طریق کاتالیز *LTA4* به واسطه التهابی *LTB4*، به افزایش التهاب کمک می‌کند.
- نقش دوم آن اثرات ضد التهابی است، که از طریق غیرفعال کردن و تخریب کموتاکتیک تری پپتید *Pro-Gly* صورت می‌پذیرد (۳۷).

مطالعاتی مربوط به ایمنی خفاش‌ها انجام گرفته که به موجب آن، هر کدام دارای نقاط قوت و ضعف مهمی است: (۱) مطالعات مقایسه‌ی ژنومی، (۲) سنجش‌های کشت سلولی در شرایط آزمایشگاهی و (۳) عفونت‌های تجربی (۳۰).

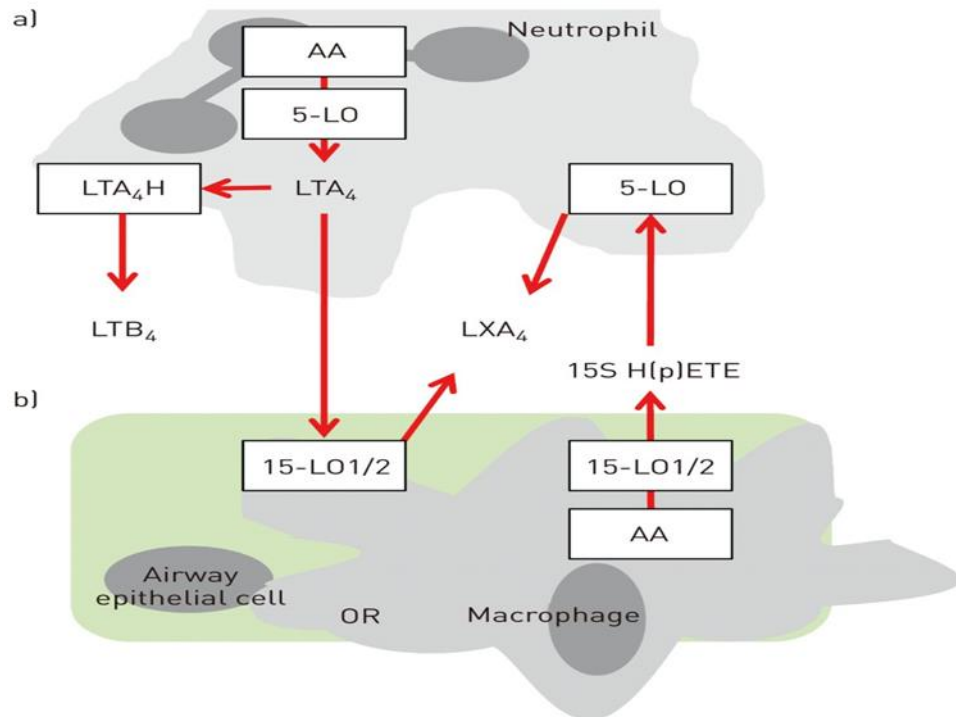
در مطالعاتی که به منظور مقایسه‌ی ژنوم خفاش‌ها انجام گرفته است، نشان داده شده است که اجزای حیاتی سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی در خفاش‌ها در سطح ژن حفظ می‌شوند و خفاش‌ها می‌توانند از طریق الگوهای شناسایی میکروپها (*PAMPs*) که نوعی از پاسخ سیستم ایمنی ذاتی به شمار می‌آید، منجر به تولید پاسخ‌های ضد ویروسی مانند تولید اینترفرون‌های نوع I (*IFN I*) و تولید مولکولهای سطحی *MHCI*، *MHCII* و پاسخ‌های سلول *T* و *B* گردند (۳۱).

جالب اینجاست که بر اساس ۱۰ ژن خفاش‌ها که تاکنون توالی یابی کامل شده‌اند، تنها خانواده ژنی که به طور کامل در همه آنها از بین رفته است، ژن‌های *PYHIN* می‌باشد که اینفلامازوم‌ها گیرنده‌های سیتوزولی با توانایی شناسایی پاتوژن‌های میکروبی و سیگنال‌های خطرناک درون زاد حاصل از استرس یا آسیب سلولی، هستند (۳۲). اعضای خانواده *PYHIN* حسگرهای *DNA* هستند، که قادر به تشخیص *DNA* خارجی از جمله *DNA* ویروس‌ها و *DNA* آسیب دیده میزبان که در طی عفونت با *RNA* ویروس‌ها آسیب دیده، می‌باشند. شناسایی *DNA* از طریق تعامل با محرک ژن‌های اینترفرون (*STING*) منجر به تولید *IFN* می‌شود. خانواده *PYHIN* تنها کلاس شناخته شده از حسگرهای *DNA* هستند که توانایی فعال‌سازی مسیرهای التهاب را دارد. این فرضیه نیز محتمل است که در نبود مولکولهای *PYHIN* در بدن خفاش‌ها پاسخ ایمنی ذاتی در برابر عفونت *RNA* ویروس محدود و در نتیجه از التهاب بیش از حد جلوگیری می‌شود (۳۲).

مقایسه‌های افزایشی و یا کاهش‌ی خانواده ژنی یا تفاوت‌های توالی حفاظت نشده در حوزه‌های پروتئینی حیاتی، می‌تواند مبنای فرضیه‌هایی باشد که ارزش مطالعات و آزمایشات بیشتر را دارند. الگوی بیان ژن در طول عفونت می‌تواند تفاوت مهمی در پیامد عفونت ایجاد کند. علاوه بر این، ممکن است در نبود یک ژن یا خانواده ژنی، سایر پروتئین‌ها برای جبران از دست دادن عملکرد آن ژنها

<sup>1</sup> *Leukotriene A4 Hydrolase*

<sup>2</sup> *Methotrexate*



تصویری از مسیرهای بیوسنتز  $lipoxin A_4$  که شامل همکاری بین سلولی در مجاری هوایی است. الف) نوتروفیل واسطه لوکوترین  $AA$  ( $LTA_4$ ) را که از اثر ۵-لیپوکسیژناز ( $LO$ ) روی اسید آراشیدونیک ( $AA$ ) تشکیل شده است به سلول اپیتلیال پذیرنده راه هوایی یا ماکروفاژ آلوئولی اهدا می‌کند که به موجب آن ایزوفرم  $15-LO1/2$ ، تشکیل  $LXA_4$  را کاتالیز می‌کند. لوکوترین  $LTB_4$  نیز از واسطه  $LTA_4$  توسط اثر لوکوترین  $4A$  هیدرولاز  $LTA_4H$  تولید می‌شود. ب) فعالیت سلول‌های اپیتلیال راه هوایی یا ماکروفاژ آلوئولار  $15-LO1/2$  تبدیل  $AA$  به  $15(S)$ -hydro peroxy eicosa tetra enoic acid  $15(S) H(p)ETE$  را کاتالیز می‌کند که به نوتروفیل پذیرنده اهدا می‌شود و با  $LXA_4$  تبدیل می‌شود (۶۴).

فعالیت آمینوپپتیداز و عملکرد ضد التهابی  $LTA_4H$  در میزبان، عفونت ویروس را تسهیل می‌کند.  $MTX$  می‌تواند پروتئازهای پیش التهابی ( $Ki$  برابر  $10^9 M$ ) مانند پلاسمین، تریپسین و الاستاز که احتمالاً عملکردهای سرکوب کننده سیستم ایمنی را تقویت می‌کند را مهار کند. همچنین،  $MTX$  با مهار چندین پروتئاز به پایداری بالای خود، نیمه عمر پلاسما ۱۶ ساعت در داخل بدن، کمک می‌کند (۴۰). احتمالاً  $MTX$  با داشتن این ویژگی‌ها، یعنی اثرات مهار قوی بر  $LTA_4H$  و پروتئازهای متعدد، پایداری بالا در داخل بدن و غلظت بالا در غده بزاقی، منجر به مهار ایمنی میزبان، القای تحمل ایمنی و تسهیل تهاجم بین گونه‌ای پاتوژن می‌شود (۴۱). در مطالعات بیشتر، آنها دریافتند که دادن  $MTX$  به موش‌ها عفونت ویروس آنفولانزای  $H1N1$  را تسهیل می‌کند و منجر به افزایش تهاجم ویروس و آسیب بافتی می‌شود؛ به گفته محققان، در همین حال،  $MTX$  ممکن است یک کاندید بالقوه برای تولید داروهای ضد التهابی باشد (۴۱).

$LTB_4$  یکی از قوی‌ترین مواد شیمیایی شناخته شده موثر بر نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، سلول‌های  $T$  و ماست سل‌ها است (۳۸).  $LTB_4$  باعث کموتاکسی نوتروفیل می‌شود. شبکه‌های تشکیل شده توسط نوتروفیل‌ها دارای خواص ضد باکتریایی قوی هستند و از طریق مسیرهای اکسیداتیو و فاگوسیتوز در ایمنی ضد ویروسی نیز نقش مهمی دارند (۳۶). در طی یک مطالعه نشان داده شده است که، پروتئین سرکوب کننده سیستم ایمنی  $MTX$  می‌تواند از طریق مهار کموکاین  $LTB_4$ ، کموتاکسی نوتروفیل‌ها و طوفان سیتوکینی را مهار و در نتیجه پاسخ ویروسی را افزایش دهد.

طوفان سیتوکینی ناشی از ویروس آنفولانزای  $A$  ( $IAV$ ) می‌تواند منجر به افزایش تنظیم  $LTA_4H$  شود (۳۹)، که منجر به تولید بیشتر  $LTB_4$  فعال شدن بیشتر مسیر سیگنالینگ التهابی لوکوترین  $B$  و آزادسازی فاکتور التهابی می‌شود. احتمالاً عملکرد دفاعی به دلیل مهار انتخابی هیدرولیز  $LTA_4$  توسط  $LTA_4H$  به  $LTB_4$  بدون تأثیر بر

مستقیم ضد ویروسی خود (دآمیناسیون DNA سیتوزین) منجر به جهش بالای DNA رتروویروسی و تخریب یا غیرفعال کردن عملکرد آنها می‌شود (۴۸). با این حال مکانیسم فعالیت ضد ویروسی APOBECA ها در برابر ویروس‌های دیگرها تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است (۴۹).

هنوز مشخص نیست که بسط و گسترش خانواده ABOBEC ها در خفاش‌ها مکانیسم دیگری برای کنترل ویروس‌های DNA و RNA هستند یا خیر. از آنجا که APOBEC ها را می‌توان با سطوح پایین IFN نوع I القا کرد، فرضیه مورد احتمال که باید آزمایش شود، این است آیا خفاش‌ها، از طریق APOBEC های متعدد خود، می‌توانند تکثیر ویروس را بدون ایجاد التهاب محدود کنند یا خیر؟. تنها گونه خفاش تا به امروز *Pteropus alecto* است که در آن ژن‌های APOBEC مطالعه شده است و هنوز مشخص نیست این خانواده ژنی در سایر گونه‌های خفاش نیز گسترش یافته است یا خیر؟ (۵۰).

شناسایی مسیرهای سیستم ایمنی در *P. alecto* در شرایط آزمایشگاهی عمدتاً با استفاده از رده‌های سلولی مشتق شده از بافت‌های ریه و کلیه انجام شده است و از طریق مطالعات ژنومی، تفاوت‌هایی در فعال‌سازی عوامل ایمنی ذاتی در *P. alecto* شناسایی شده است. IFN ها اولین خط دفاعی در برابر عفونت ویروسی هستند و گسترده ترین گروه از ژن‌ها در خفاش‌های هستند که مورد مطالعه قرار گرفته اند. هر دو نوع I (IFNA) و IFNB (IFN- $\beta$ ) در III در سلول‌های خفاش قابل تشخیص هستند. یک ویژگی منحصر به فرد خفاش‌های پتروپید بیان ژن IFNA و مولکول سیگنال دهنده، فاکتور تنظیم کننده /یتترفرون ۷ (IRF7) در بافت‌ها و سلول‌های تحریک نشده است. بیان IFNA و IRF7 ممکن است به خفاش‌ها اجازه پاسخ سریع‌تر به عفونت را دهند، بنابراین از زمان تاخیر بین تشخیص ویروس و پاسخ جلوگیری می‌کنند. علاوه بر این، عفونت ویروسی یا تحریک لیگاند‌های مصنوعی منجر به القای کمی IFNA در سلول‌های خفاش پتروپید می‌شود (۴۵). بیان ژن IFNA در دو گونه خفاش پتروپید (*Pteropus alecto*, *Cynopterus brachyotis*) بررسی شده است و اولین مورد برای هر گونه است. IFNB و IFN- $\lambda$  به دنبال تحریک

به طور کلی، مطالعات محدودی در مورد ایمنی خفاش انجام شده است، که عمدتاً بر روی دو گونه *Pteropus alecto* و *Pteropus aegyptiacus* متمرکز شده است: که در ادامه به خلاصه آنها اشاره می‌کنیم، باوجود این مقایسه مشاهدات انجام شده در بین گونه‌ها نشان می‌دهد که اگرچه تعدادی از گونه‌ها قادر به جلوگیری از اثرات پاتولوژیک عفونت RNA ویروس‌ها هستند، اما هر گونه خفاش ممکن است از طریق مسیرهای مجزا به این امر دست یافته باشد، که احتمالاً شامل تغییراتی در این دو مورد است: کنترل تکثیر پاتوژن، کاهش پاسخ‌های التهابی و در نتیجه افزایش تحمل بیماری.

### خفاش *Pteropus alecto*

بهترین گونه خفاش با توجه به پاسخ‌های ایمنی ضد ویروسی، روباه پرنده سیاه استرالیایی (*Pteropus alecto*) است؛ زیرا خفاش‌های پتروپید به‌عنوان مخازن طبیعی ویروس‌های کشنده هندرا و نیپا می‌باشند (۴۲). روباه پرنده سیاه استرالیایی یکی از اولین گونه‌های خفاش بود که ژنوم آن به تفصیل شرح داده شد. مطالعات ژنومی سرخ‌های اولیه را برای تفاوت‌های احتمالی در سیستم ایمنی ذاتی خفاش‌ها، با شواهدی برای انتخاب کلیدی ژن‌های ایمنی ذاتی و گسترش یا کاهش خانواده‌های ژن ایمنی خاص ارائه کرده است (۴۳). مشاهدات نشان می‌دهد که گسترش ناحیه MHC I (۴۴) و جایگاه IFN نوع I تنها با سه جایگاه  $IFN-\alpha$  کاربردی در *P. alecto* حاوی ژن‌های  $IFN$  کمتری نسبت به سایر گونه‌های پستانداران می‌باشد (۴۵). در مقابل آن خفاش‌های پتروپید دارای بزرگترین و متنوع‌ترین خانواده پروتئین‌های APOBEC (آنزیم ویرایشگر mRNA آپولیپوپروتئین B، پلی‌پپتید کاتالیزوری مانند) در پستانداران هستند. APOBEC ها با دآمینه کردن بقایای سیتوزین در DNA رتروویروسی در تکثیر رتروویروس‌ها تداخل ایجاد می‌کنند. با توجه به اینکه خفاش‌ها منبع مهمی از رتروویروس‌های پستانداران هستند که بسیاری از آنها به پستانداران دیگر منتقل شده اند (۴۶). بنابراین، تنوع APOBEC ممکن است برای خنثی کردن اثر رتروویروس‌ها و احتمالاً ویروس‌های دیگر رخ داده باشد، زیرا نشان داده شده است که APOBEC ها تکثیر دیگر خانواده‌های ویروسی از جمله هپادناویروس‌ها و پاروویروس‌ها را نیز محدود می‌کنند (۴۷). اعضای خانواده پروتئین ۳ با فعالیت

ویژگی‌های التهابی کمتر *ISG*‌ها ممکن است به عنوان یک فاکتور مهم توانمند کردن خفاش‌ها برای تحمل بیان بالاتر *IFN* بدون عواقب نامطلوب باشد. بنابراین تعادل بین مقاومت و تحمل ممکن است از طریق انتخاب دقیق مسیرهای فعال شده و دوره‌های کوتاه‌تر فعال‌سازی یا فعال‌سازی محدود برای جلوگیری از التهاب حاصل شود. در همین راستا، مطالعات مربوط به مسیر تنظیم سیگنال دهی *IFN* در خفاش‌ها می‌تواند دیدگاه‌های مهم دیگری را ارائه دهد.

#### خفاش‌های میوه خوار جنس *Rousettus*

در طی تحقیقی در سال ۲۰۱۲، پاسخ سیستم ایمنی دومین گونه خفاش (خفاش میوه خوار مصری)<sup>۲</sup> در برابر عفونت‌های ویروسی مورد مطالعه قرار گرفت. ویروس ماربورگ (*MARV*) مکرراً از خفاش‌های کم سن ساکن در غارهای اوگاندا جدا می‌شد (۵۶). بر اساس شواهد اپیدمیولوژیک و تشخیص سرمی خفاش میوه خوار مصری یک مخزن مشکوک برای ویروس ابولا (*EBOV*) است، (۵۷). در حالی که رده‌های سلولی از خفاش میوه خوار مصری به یک اندازه مستعد ابتلا به *MARV* و *EBOV* هستند (۵۸)، در طی عفونت‌های تجربی در خفاش میوه خوار مصری نشان داده شده است که این خفاش به عنوان میزبان مخزن *MARV* است، اما بعید است که مخزنی برای *EBOV* باشد.

همچنین در این خفاش‌ها غالباً سلول‌های *T* یک‌گیرنده سلولی  $\alpha\beta T$  داشتند و ایمونوگلوبین‌های *IgM*، *IgG*، *IgE* و *IgA* و تعدادی از سایتوکین‌های پیش و ضد التهابی را بیان می‌کردند (۵۹). ژنوم خفاش میوه خوار مصری که اخیراً توالی‌یابی شده است، تفاوت‌های اساسی را در مجموعه گیرنده‌های سلول *NK* نشان می‌دهد، این گونه از خفاش‌ها به طور کامل فاقد گیرنده‌های ایمونوگلوبولین سلول‌های کشته‌عملکردی (*KIRS*) و گیرنده‌های کشته‌لکتین‌مانند (*KLR*) هستند. سلول‌های *NK* بازیگران مهم سلول‌های ایمنی در پاسخ ضد ویروسی هستند، اما بدون ارزیابی پیامدهای این تفاوت‌های ژنومی، نتیجه‌گیری در رابطه با کنترل عفونت ویروسی و میزان التهاب ناشی از عفونت با ویروس‌هایی مانند *MARV* دشوار است. با این وجود، این

سلول خفاش‌های<sup>۱</sup> با لیگاند‌های مصنوعی مانند *polyIC* فعال می‌شوند (۵۱). علاوه بر این، *IFN*‌های خفاش فعالیت ضد ویروسی را نشان می‌دهند (۴۵ و ۵۲). با این حال، عفونت ویروسی در *P. alecto splenocytes* منجر به القای *IFN-λ* می‌شود؛ اما *IFNB* را القا نمی‌کند، که این تفاوت به عملکرد *IFN*‌های نوع *I* و *III* اشاره دارد. اخیراً در انسان و موش نشان داده شده است، که *IFN-λ* نه تنها در کنترل تکثیر ویروس، بلکه در کاهش عملکرد نوتروفیل‌های آسیب‌زا و در تعدیل پاسخ‌های آسیب‌زننده به بافت و مستقل از رونویسی مانند تولید *ROS* نقش دارد (۵۳). فرضیه‌ای که هنوز مورد آزمایش قرار نگرفته، این است که آیا تنظیم مثبت *IFN-λ* به جای *IFNB* عملکرد مشابهی در خفاش‌ها دارد یا خیر؟.

پروتئین غشایی *STING* شبکه آندوپلاسمی (*ER*)، در القای *IFN* نوع *I* توسط *DNA* سیتوزولی نقش دارد (۵۴). تحریک سلول‌های طحال خفاش با *GMP-AMP*، که به دنبال سنجش *DNA* سیتوزولی توسط (*cGAS*) تولید می‌شود. در مقایسه با پاسخ‌های مشاهده شده در سلول‌های طحال موش، منجر به القای کمی *IFN* می‌شود. *STING* خفاش حاوی یک اسید آمینه جایگزین از باقیمانده سرین *S358* است که بسیار حفاظت شده و از نظر عملکردی مهم است و می‌تواند مسئول کاهش فعال شدن *IFN* وابسته به *STING* در سلول‌های خفاش در پاسخ به *DNA* باشد. با وجود این، سطوح قابل مقایسه القای *IFN* در سلول‌های موش و خفاش در پاسخ به *Poly IC* ویروس‌های *RNA* دار نشان می‌دهد، که مهار پاسخ *IFN* مرتبط با *STING* منجر به بیشتر شدن ویروس‌های *RNA* دار نمی‌شود (۳۳)، بنابراین ارتباط ویروس‌های *RNA* دار در خفاش‌ها ناشناخته باقی می‌ماند. در سلول‌های ایمنی خفاش پتروپید تحریک شده و تحریک نشده با ویروس *RNA* دار و زیرمجموعه‌های جدیدی از ژن‌های تحریک شده با *IFN* (*ISGs*)<sup>۳</sup> شناسایی شده‌اند که این ژن‌ها نشان‌دهنده پاسخ‌هایی از سیستم ایمنی هستند که آسیب کمتری به میزبان می‌زنند. علاوه بر این، پاسخ *ISG* در زمان کوتاه‌تری در *P. alecto* در مقایسه با رده‌های سلولی انسانی افزایش می‌یابد، که می‌تواند یک استراتژی برای جلوگیری از آسیب بافتی باشد (۵۵).

<sup>1</sup> *P. alecto P. vampyrus*

<sup>2</sup> Cyclic GMP-AMP Synthase

<sup>3</sup> Interferon-Stimulated Genes

<sup>4</sup> *Rousettus aegyptiacus*

و رونویسی پایدار و سطح بالایی از سیتوکین ضد التهابی *IL-10* نیز گزارش شد، در حالیکه در ماکروفاژهای موش مشاهده نشد (۶۳). علاوه بر این، بر خلاف موش، ماکروفاژهای خفاش گوش موشی واسطه پیش التهابی و سیتوتوکسیک و اکسید نیتریک را در پاسخ به *LPS* تولید نکردند. همین مطالعه همچنین شواهدی از سازگاری‌های خاص خفاش‌ها در ژن‌های دخیل در مسیرهای سیگنالینگ ضد ویروسی و پیش التهابی را از طریق مقایسه با دیگر گونه‌های پستانداران مورد بررسی قرار داد؛ سازگاری‌های مرتبط با کاهش پاسخ‌های التهابی در خفاش‌ها، از جمله *CASPI* و *STING*، *NLRP3*، *IL-18*، *JL1b*، *RIG-I* که از تکامل بیشتر حمایت می‌کند (۶۳).

### نتیجه‌گیری

در دو دهه گذشته، چندین شیوع بیماری مشترک بین انسان و دام با تاثیر زیاد با ویروس‌های منتقله از خفاش مرتبط شده است. اینها شامل ویروس سارس، ویروس هندرا و ویروس نیبا است. علاوه بر این، این شک منطقی وجود دارد که ویروس ابولا، ویروس کرونا و مرس نیز با خفاش‌ها مرتبط هستند. تاریخ زندگی خفاش‌ها مجموعه‌ای از ویژگی‌های منحصر به فرد دارد که به آنها اجازه می‌دهد تا مخزن‌های خوبی برای ویروس‌هایی نوپدید و بازپدید باشند و در گونه‌های دیگر بسیار بیماری‌زا هستند و به نظر می‌رسد که سیستم ایمنی آنها را نیز شکل داده‌اند. با توجه به تنوع زیاد ویروس‌ها در خفاش‌ها و تمایل آنها به عبور از سد گونه‌ها، این سوال در مورد اینکه چه اقداماتی باید برای جلوگیری از ظهور ویروس جدید به انسان انجام شود، نیاز به فوریت دارد، زیرا می‌تواند به یک بحران بزرگ بهداشت عمومی تبدیل شود. همانطور که در همه گیری *COVID-19* شاهد آن بودیم. از آنجایی که خفاش‌ها و دیگر گونه‌های جانوری حیات وحش به عنوان منابع غذایی هستند، باید شکار، تجارت و مصرف آنها را ممنوع کرد. اقدام دیگر بستن بازارهایی است که در آن حیوانات وحشی و حیوانات مزرعه ای زنده در آن دسته جمعی و مبادله می‌شوند. علاوه بر این، حفاظت از حیات وحش و تحقیقات اپیدمیولوژیک روی ویروس‌های مرتبط با خفاش باید انجام شود. با شناسایی ویروس‌هایی در یک منطقه روستایی با پتانسیل سرایت، نظارت بر جمعیت محلی، از جمله دام‌های آنها، نشان می‌دهد که آیا این ویروس‌ها

داده‌های ژنومی فرضیه‌های جالبی را برای آزمایش در آینده ارائه می‌دهند.

### سایر گونه‌های خفاش

در برخی از مطالعات، القای سیتوکین‌ها پس از تحریک سلول‌های خفاش با محرک‌های ایمنی ذاتی بررسی شده است و شواهد به دست آمده نشان داد که تشخیص ویروس‌ها به واسطه ایمنی ذاتی ممکن است تغییر کند و منجر به کاهش پاسخ‌های پیش التهابی شود. تحریک سلول‌های کلیه و میلوئید خفاش *Eptesicus fuscus* با پلی‌اینوزینیک-پلی سیتیدیلیک اسید (*polyI:C*) تنها منجر به فعال‌سازی محدود سیتوکین التهابی و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (*TNFα*) می‌شود؛ در مقایسه با سلول‌های انسانی که پاسخ *TNFα* قویتری دارند. القای *TNFα* توسط فاکتورهای رونویسی کنترل می‌شود، از جمله خانواده-*NF-κB* (*κB* (*NF-κB*) که از پنج عضو تشکیل شده است، [*RelA* (*p65*), *RelB*, *c-Rel*, *NFκB-1* (*p50*), *NFκB-2* (*p52*)] که همو یا هترو/ایمرهایی را تشکیل می‌دهند که توسط مولکول‌های بازدارنده خانواده *NFκB* (*IκB*) متصل شده و در سیتوپلاسم سلول در حالت غیرفعال باقی می‌مانند (۶۰).

در خفاش قهوه‌ای بزرگ، یک موتیف اتصال مهارکننده بالقوه (*c-Rel*) در ناحیه پروموتور *TNFα* شناسایی شد که ممکن است تفاوت در القای *TNFα* در سلول‌های خفاش قهوه‌ای بزرگ را توضیح دهد. مطابق با این فرضیه، شکست جزئی رونوشت‌های *c-Rel* به طور قابل توجهی باعث افزایش سطح پایه رونوشت‌های *TNFα* در سلول‌های خفاش قهوه‌ای بزرگ می‌شود (۶۱). عامل رونویسی، *c-Rel* نیز در اجداد خفاش تحت انتخاب مثبت قرار گرفته است که ممکن است نشان دهنده مشترک بودن این مکانیسم در سایر گونه‌های خفاش باشد (۶۲). سطوح *TNFα* در یک نوع خفاش که مخزن طبیعی جنس *هانتا ارتوویروس* است؛ پایین گزارش شده است (۶۲).

تحریک ماکروفاژها از خفاش *Myotis myotis* نشان داد، که این گونه ممکن است مکانیسم‌هایی را برای جلوگیری از التهاب بیش از حد ناشی از سیتوکین‌ها ایجاد کرده باشد. در حالی که سطوح بالای *IL1β*، *TNFα* و *IFNβ* در پاسخ به لیپوپلی ساکاریدها (*LPS*) و *PolyI:C* در آزمایشگاه تولید شد

<sup>1</sup> *Puumala hanta virus (PUUV)*

خفاش نشان داده شده است که خفاش‌ها یا پاسخ‌های آنتی‌بادی تولید نمی‌کنند یا کم تولید می‌کنند و اینکه اغلب پاسخ‌های آنتی‌بادی به سرعت از بین می‌روند و این یادآور پاسخ میزبان مخزن دیگری است.

اصولاً در حیوانات در مقایسه با انسان، پاسخ‌های آنتی‌بادی بسیار گذرا و به مقدار کمتر القا می‌شود و حتی این تغییرات را در القا سیستم ذاتی و سلولی هم در مقایسه با انسان دارند، بنابراین، به طرز جالبی، میزبان‌های مخزن مختلف ممکن است به راه حل‌های مشابهی برای جلوگیری از عواقب پاتولوژیک ناشی از عفونت ویروسی در میزبان‌های غیر طبیعی رسیده باشند.

به طور کلی، واضح است که مطالعه برهمکنش میزبان و پاتوژن در میزبان‌های مخزن دارای پتانسیل قابل توجهی برای ارائه درک جدید در مورد مکانیسم‌های تحمل میزبان است و می‌تواند به درمان بیماری‌ها در انسان و سایر میزبان‌های حساس کمک کند و همچنین ممکن است راه حل‌هایی برای درمان بیماری‌ها خصوصاً بیماری‌های نوپدید و بازپدید ویروسی ارائه دهد.

پتانسیل ظهور به‌عنوان پاتوژن‌های انسانی را دارند یا خیر، از این رو، یک بیماری همه‌گیر در حال ظهور را قبل از انتشار در منبع متوقف می‌کند. شهرهای بزرگتر با جمعیت بیشتر علاوه بر این، تنها بخش کوچکی از ۷۲۰۰۰ ویروسی که تخمین زده می‌شود در خفاش‌ها وجود داشته باشد، شناسایی یا مطالعه شده است.

اگرچه تحقیقات در مورد ایمنی ضد ویروسی خفاش تا به امروز فقط در سطح ژنومی بر روی چند گونه متمرکز شده است، این مطالعات فرضیه‌هایی را ارائه می‌کنند که بیشتر آنها در سطح عملکردی مورد آزمایش قرار می‌گیرند و سؤالات زیادی باقی می‌ماند که نمی‌توان از طریق مطالعات مقایسه‌ی ژنومی به آنها پاسخ داد. مطالعات تجربی تا به امروز برخی از تفاوت‌های عملکردی را بین گونه‌های خفاش‌ها نشان داده است، به نظر می‌رسد پاسخ کلی ضد ویروسی با کاهش پروفایل التهابی همراه باشد و اینکه آیا این به دلیل مکانیسم‌های تحمل خاصی است یا افزایش مقاومت در برابر تکثیر RNA ویروس هنوز مشخص نیست. در مطالعات کمتری سیستم ایمنی اکتسابی بررسی شده است. در طی عفونت‌های تجربی با ویروس‌های منتقله از

## منابع

- Smith KF, Goldberg M, Rosenthal S, Carlson L, Chen J, Chen C, et al. Global rise in human infectious disease outbreaks. *Journal of the Royal Society Interface*. 2014;11(101):20140950.
- Haydon DT, Cleaveland S, Taylor LH, Laurenson MK. Identifying reservoirs of infection: a conceptual and practical challenge. *Emerging infectious diseases*. 2002;8(12):1468-73.
- Drexler J, Corman V, Müller M, Maganga G, Vallo P, Binger T. Bats host major mammalian paramyxoviruses. *Nat Commun*. 2012; 3: 796.
- Mandl JN, Ahmed R, Barreiro LB, Daszak P, Epstein JH, Virgin HW, et al. Reservoir host immune responses to emerging zoonotic viruses. *Cell*. 2015;160(1-2):20-35.
- اکملی. خفاش‌ها، ویروس‌ها، بیماری‌های نوپدید و انسان. *مجله زیست‌شناسی ایران*. ۲۰۲۰؛۴(۷):۱۷۶-۹۱.
- Fisher CR, Strecker DG, Schnell MJ. The spread and evolution of rabies virus: conquering new frontiers. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;16(4):241-55.
- Towner JS, Amman BR, Sealy TK, Carroll SAR, Comer JA, Kemp A, et al. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS pathogens*. 2009;5(7):e1000536.
- Hassanin A, Nesi N, Marin J, Kadjo B, Pourrut X, Leroy É, et al. Comparative phylogeography of African fruit bats (Chiroptera, Pteropodidae) provide new insights into the outbreak of Ebola virus disease in West Africa, 2014–2016. *Comptes Rendus Biologies*. 2016;339(11-12):517-28.
- Chua KB, Koh CL, Hooi PS, Wee KF, Khong JH, Chua BH, et al. Isolation of Nipah virus from Malaysian Island flying-foxes. *Microbes and infection*. 2000, 4(2), 145-51.
- Lau S, Woo P, Li K. M.; Huang, Y.; Tsoi, H. W.
- Hu B, Ge X, Wang L-F, Shi Z. Bat origin of human coronaviruses. *Virology journal*. 2015;12(1):1-10.
- Amman BR, Albariño CG, Bird BH, Nyakarahuka L, Sealy TK, Balinandi S, et al. A recently discovered pathogenic paramyxovirus, Sosuga virus, is present in *Rousettus aegyptiacus* fruit bats at multiple locations in Uganda. *Journal of wildlife diseases*. 2015;51(3):774-9.
- Barr J, Smith C, Smith I, de Jong C, Todd S, Melville D, et al. Isolation of multiple novel paramyxoviruses from pteropid bat urine. *Journal of General Virology*. 2015;96(1):24-9.
- Drexler JF, Geipel A, König A, Corman VM, van Riel D, Leijten LM, et al. Bats carry pathogenic hepadnaviruses antigenically related to hepatitis B virus and capable of infecting human hepatocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(40):16151-6.

15. Quan P-L, Firth C, Conte JM, Williams SH, Zambrana-Torrel CM, Anthony SJ, et al. Bats are a major natural reservoir for hepaciviruses and pegiviruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(20):8194-9.
16. Brook CE, Dobson AP. Bats as 'special' reservoirs for emerging zoonotic pathogens. *Trends in microbiology*. 2015;23(3):172-80.
17. Teeling EC, Springer MS, Madsen O, Bates P, O'Brien SJ, Murphy WJ. A molecular phylogeny for bats illuminates biogeography and the fossil record. *Science*. 2005;307(5709):580-4.
18. Plourde BT, Burgess TL, Eskew EA, Roth TM, Stephenson N, Foley JE. Are disease reservoirs special? Taxonomic and life history characteristics. *PLoS one*. 2017;12(7):e0180716.
19. Barbier EB. How to make the next Green New Deal work. *Nature*. 2019;565(7737):6-7.
20. Malpica JM, Fraile A, Moreno I, Obies CI, Drake JW, García-Arenal F. The rate and character of spontaneous mutation in an RNA virus. *Genetics*. 2002;162(4):1505-11.
21. Malmlov A, Seetahal J, Carrington C, Ramkisson V, Foster J, Miazgowiec KL, et al. Serological evidence of arenavirus circulation among fruit bats in Trinidad. *PLoS One*. 2011;6(12):e2185308.
22. Suu-Ire R, Begeman L, Banyard AC, Breed AC, Drosten C, Eggerbauer E, et al. Pathogenesis of bat rabies in a natural reservoir: Comparative susceptibility of the straw-colored fruit bat (*Eidolon helvum*) to three strains of Lagos bat virus. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2018;12(3):e0006311.
23. McColl K, Chamberlain T, Lunt R, Newberry K, Middleton D, Westbury H. Pathogenesis studies with Australian bat lyssavirus in grey-headed flying foxes (*Pteropus poliocephalus*). *Australian Veterinary Journal*. 2002;80(10):636-41.
24. Aguilar-Setien A, Loza-Rubio E, Salas-Rojas M, Brisseau N, Cliquet F, Pastoret P-P, et al. Salivary excretion of rabies virus by healthy vampire bats. *Epidemiology & Infection*. 2005;133(3):517-22.
25. Allendorf SD, Cortez A, Heinemann MB, Harary CMA, Antunes JMA, Peres MG, et al. Rabies virus distribution in tissues and molecular characterization of strains from naturally infected non-hematophagous bats. *Virus research*. 2012;165(2):119-25.
26. Black FL. Infectious Diseases in Primitive Societies: Many common diseases are not maintained in primitive society and probably did not affect human evolution. *Science*. 1975;187(4176):515-8.
27. Constantine DG, Emmons RW, Woodie JD. Rabies virus in nasal mucosa of naturally infected bats. *Science*. 1972;175(4027):1255-6.
28. رمزگشایی سیستم ایمنی ذاتی در خفاشها اکملی ۱۴۰۱. علوم پایه شماره ۶ تابستان ۱۴۰۱ مربوط به فرهنگستان علوم پایه
29. Ayres JS, Schneider DS. Tolerance of infections. *Annual review of immunology*. 2012;30:271-94.
30. Martínez Gómez J. Phenotypic and functional characterization of the major lymphocyte populations in the fruit-eating bat *Pteropus alecto*. *Sci. Rep.* 6, 37796. 2016.
31. Baker M, Schountz T, Wang LF. Antiviral immune responses of bats: a review. *Zoonoses and public health*. 2013;60(1):104-16.
32. Ahn M, Cui J, Irving AT, Wang L-F. Unique loss of the PYHIN gene family in bats amongst mammals: implications for inflammasome sensing. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-7.
33. Xie J, Li Y, Shen X, Goh G, Zhu Y, Cui J, et al. Dampened STING-dependent interferon activation in bats. *Cell host & microbe*. 2018;23(3):297-301. e4.
34. Pavlovich SS, Lovett SP, Koroleva G, Guito JC, Arnold CE, Nagle ER, et al. The Egyptian rousette genome reveals unexpected features of bat antiviral immunity. *Cell*. 2018;173(5):1098-110. e18.
35. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The lancet*. 2020;395(10223):473-5.
36. Peters-Golden M, Henderson Jr WR. Leukotrienes. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(18):1681-91.
37. Numao S, Hasler F, Laguerre C, Srinivas H, Wack N, Jäger P, et al. Feasibility and physiological relevance of designing highly potent aminopeptidase-sparing leukotriene A4 hydrolase inhibitors. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-19.
38. Kim G-Y, Lee J-W, Cho S-H, Seo J-M, Kim J-H. Role of the low-affinity leukotriene B4 receptor BLT2 in VEGF-induced angiogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29(6):915-20.
39. He R, Chen Y, Cai Q. The role of the LTB4-BLT1 axis in health and disease. *Pharmacological research*. 2020;158:104857.
40. Li X, Syrovets T, Simmet T. The serine protease plasmin triggers expression of the CC-chemokine ligand 20 in dendritic cells via Akt/NF-κB-dependent pathways. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012;2012.
41. Fang M, Tang X, Zhang J, Liao Z, Wang G, Cheng R, et al. An inhibitor of leukotriene-A4 hydrolase from bat salivary glands facilitates virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2022;119(10):e2110647119.
42. Middleton D, Weingartl H. Henipaviruses in their natural animal hosts. *Henipavirus*. 2012:105-21.
43. Ng JH, Tachedjian M, Deakin J, Wynne JW, Cui J, Haring V, et al. Evolution and comparative analysis of the bat MHC-I region. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-18.
44. Zhou P, Chionh Y, Irac S, Ahn M, Jia Ng J, Fossum E, et al. Unlocking bat immunology: establishment of *Pteropus alecto* bone marrow-derived dendritic cells and macrophages. *Sci Rep* 6: 38597. 2016.
45. Cui J, Tachedjian G, Wang L-F. Bats and rodents shape mammalian retroviral phylogeny. *Scientific Reports*. 2015;5(1):1-7.
46. Renard M, Henry M, Guétard D, Vartanian J-P, Wain-Hobson S. APOBEC1 and APOBEC3 cytidine deaminases as restriction factors for hepadnaviral genomes in non-humans in vivo. *Journal of molecular biology*. 2010;400(3):323-34.
47. Refsland EW, Harris RS. The APOBEC3 family of retroelement restriction factors. *Intrinsic immunity*. 2013:1-27.
48. Narvaiza I, Linfesty DC, Greener BN, Hakata Y, Pintel DJ, Logue E, et al. Deaminase-independent

- inhibition of parvoviruses by the APOBEC3A cytidine deaminase. *PLoS pathogens*. 2009;5(5):e1000439.
49. Mohanram V, Sköld AE, Bächle SM, Pathak SK, Spetz A-L. IFN- $\alpha$  induces APOBEC3G, F, and A in immature dendritic cells and limits HIV-1 spread to CD4<sup>+</sup> T cells. *The Journal of Immunology*. 2013;190(7):3346-53.
  50. Virtue ER, Marsh GA, Baker ML, Wang L-F. Interferon production and signaling pathways are antagonized during henipavirus infection of fruit bat cell lines. *PLoS One*. 2011;6(7):e22488.
  51. Shi L-FW, Baker ML, Virtue ER, Marsh GA, Klein R, Zhou ZP, et al. Type III IFNs in Pteropid Bats: Differential. 2011.
  52. Broggi A, Tan Y, Granucci F, Zanoni I. IFN- $\lambda$  suppresses intestinal inflammation by non-translational regulation of neutrophil function. *Nature immunology*. 2017;18(10):1084-93.
  53. Ishikawa H, Barber GN. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. *Nature*. 2008;455(7213):674-8.
  54. Pertierra LR, Hughes KA, Vega GC, Olalla-Tárraga MÁ. High resolution spatial mapping of human footprint across Antarctica and its implications for the strategic conservation of avifauna. *PloS one*. 2017;12(1):e0168280.
  55. Amman BR, Carroll SA, Reed ZD, Sealy TK, Balinandi S, Swanepoel R, et al. Seasonal pulses of Marburg virus circulation in juvenile *Rousettus aegyptiacus* bats coincide with periods of increased risk of human infection. 2012.
  56. Pourrut X, Souris M, Towner JS, Rollin PE, Nichol ST, Gonzalez J-P, et al. Large serological survey showing cocirculation of Ebola and Marburg viruses in Gabonese bat populations, and a high seroprevalence of both viruses in *Rousettus aegyptiacus*. *BMC infectious diseases*. 2009;9(1):1-10.
  57. Kuzmin IV, Schwarz TM, Ilinykh PA, Jordan I, Ksiazek TG, Sachidanandam R, et al. Innate immune responses of bat and human cells to filoviruses: commonalities and distinctions. *Journal of virology*. 2017;91(8):e02471-16.
  58. Lee AK, Kulcsar KA, Elliott O, Khiabanian H, Nagle ER, Jones ME, et al. De novo transcriptome reconstruction and annotation of the Egyptian rousette bat. *BMC genomics*. 2015;16(1):1-11.
  59. Lawrence T. The nuclear factor B pathway in inflammation. *Inflammation biology group*. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2009;1(6):1-10.
  60. Banerjee A, Rapin N, Bollinger T, Misra V. Lack of inflammatory gene expression in bats: a unique role for a transcription repressor. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 2232. PUBMED.
  61. Guivier E, Galan M, Salvador AR, Xuéreb A, Chaval Y, Olsson GE, et al. Tnf- $\alpha$  expression and promoter sequences reflect the balance of tolerance/resistance to Puumala hantavirus infection in European bank vole populations. *Infection, Genetics and Evolution*. 2010;10(8):1208-17.
  62. Kacprzyk J, Hughes GM, Palsson-McDermott EM, Quinn SR, Puechmaile SJ, O'Neill LA, et al. A potent anti-inflammatory response in bat macrophages may be linked to extended longevity and viral tolerance. *Acta chiropterologica*. 2017;19(2):219-28.
  63. Ringholz FC, Buchanan PJ, Clarke DT, Millar RG, McDermott M, Linnane B, et al. Reduced 15-lipoxygenase 2 and lipoxin A4/leukotriene B4 ratio in children with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2014;44(2):394-404.

## Antiviral Response in Bats and The Reason for Their Role as Reservoir for Emerging and Re-Emerging Diseases

Farzanehpour M.<sup>1</sup>, Soleimanjahi H.<sup>2</sup>, Esmaeili Gouvarchin Galeh H.<sup>1</sup> and Izadi Sh.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Applied Virology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, I.R. of Iran.

<sup>2</sup> Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, I.R. of Iran.

<sup>3</sup> Dept. of Virology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I.R. of Iran.

### Abstract

The majority of viruses with high mortality in humans have RNA genomes, among which, Marburg, Ebola, SARS, MERS and Henipa viruses are notable examplars. Following a viral infection, the response of the immune system becomes irregular, and leads to tissue damage and disease symptoms. The aforementioned viruses are zoonotic and are frequently associated with bats as their reservoir. Bats are considered better reservoirs for zoonotic diseases than other mammals due to several factors, including their close phylogenetic relationship with humans, wide geographical range, longer lifespan, and physiological features that facilitate exposure and adaptation to viruses. Given the zoonotic nature of these viruses, it's worth asking whether human genetic traits over time make us more susceptible to developing immune responses against RNA viruses, or if the physiology of bats makes them resistance to these viruses. By understanding the immune system mechanisms of bats, we can gain valuable insights into how these organisms coexist with RNA viruses.

**Keywords:** bat, immune system, viruses, zoonotic disease.