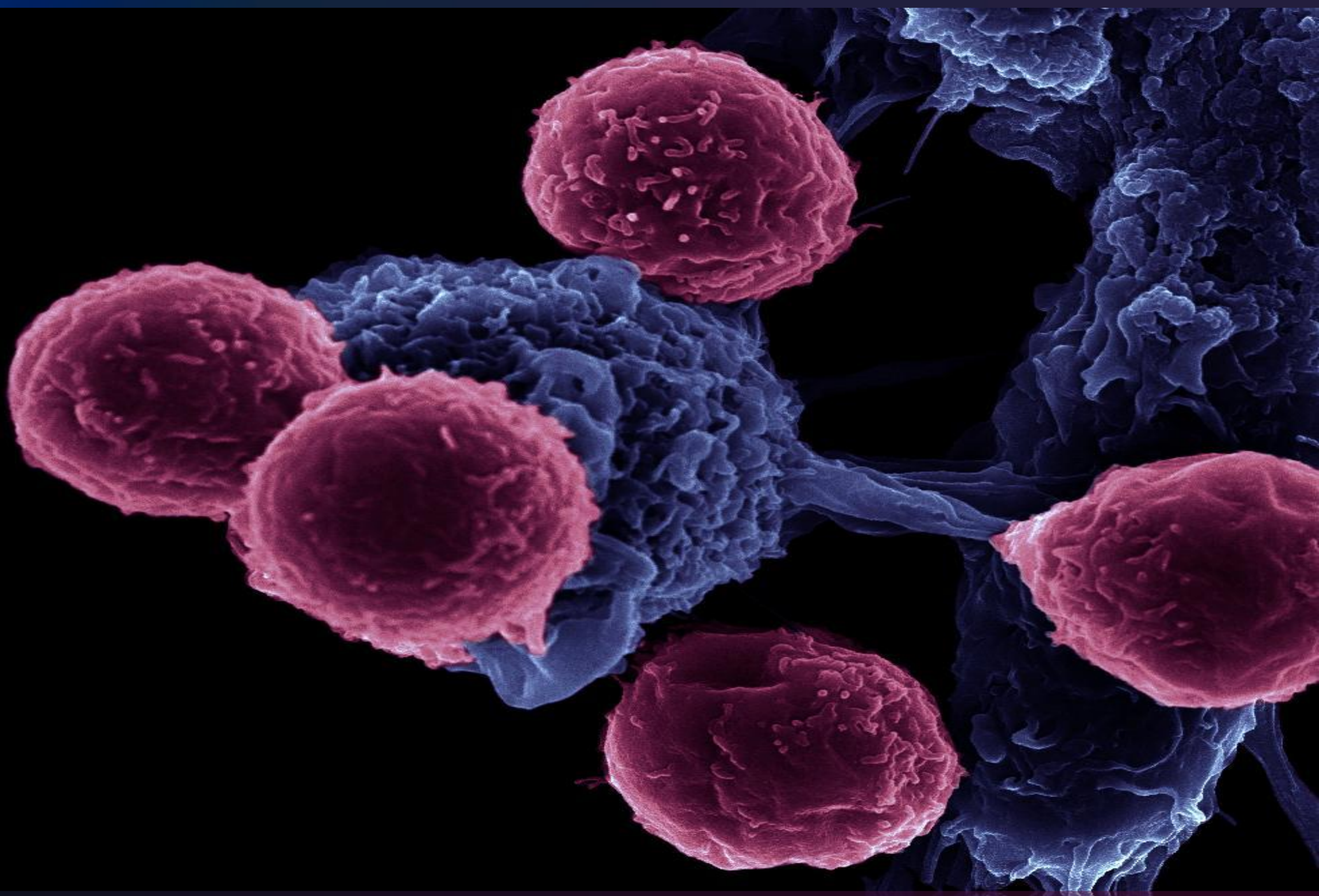
معاونت فرهنگی و اجتماعی

انجمن علمی دانشجویی
ایمنی شناسی پزشکی

نشریه علمی تخصصی ایمنی شناسی پزشکی

جلد ۵، شماره ۵، بهار ۱۳۹۶



Journal of Medical Immunology

Vol 5, NO 5, 2017

نشریه علمی _ تخصصی

ایمنی شناسی پزشکی

صاحب امتیاز: انجمن علمی دانشجویی ایمنی شناسی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس (معاونت فرهنگی اجتماعی)

این نشریه دارای مجوز شماره ۱۹۹۹۰/د، در تاریخ ۱۳۹۲/۲/۱۸ از معاونت فرهنگی اجتماعی دانشگاه تربیت مدرس است.

دوره پنجم، شماره پنجم، بهار ۱۳۹۶

نشریه علمی – تخصصی

ایمنی شناسی پزشکی

ناشر و صاحب امتیاز:

انجمن علمی دانشجویی ایمنی شناسی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

(معاونت فرهنگی اجتماعی)

مدیرمسئول	عاطفه علیرضایی
سردبیر	پویا فتاحی

هیئت تحریریه

– سحر رستمی
– بهنوش برادران
- فاطمه بابها
- زهرا حمیدی اصفهانی
– پویا فتاحی
– عبدالباسط مزارزئی
– عاطفه علیرضایی
- علیرضا مولازاده

هیئت داوران

- دکتر زهیر صراف
-دکتر سید محمد موذّنی
- دکتر رقیه رحیمی

صفحه آرایی

صحت قلم ایرانیان

به نام مناسب ترین واژه ها به رسم محبت به نام خدا

دوستان و همراهان گرامی، با عرض سلام و احترام...

خرسندیم که به لطف خدا و به یاری جمعی از دانشجویان و همکاری اساتید ارجمند، توانستیم آغازی دوباره برای چاپ نشریه علمی- تخصصی ایمنی شناسی پزشکی را رقم بزنیم...

امید است که این نشریه سبب تعامل هر چه بیشتر اساتید و دانشجویان مشتاق در زمینه ایمونولوژی گردد و با انتشار مقالات علمی، اطلاع رسانی کنگره ها و همایش های داخلی و خارجی، مصاحبه با اساتید برتر ایمونولوژی و ارائه ی گزارش از نشست های علمی برگزار شده، گامی را در جهت ارتقاء عرصه علم و پژوهش بردارد...

سخن را کوتاه می کنم و در پایان از همه ی کسانی که ما را در این راه همراهی نمودند، سپاسگزارم و امیدوارم توفیق رفیق طریقمان باشد.

با آرزوی موفقیت

ارادتمند شما پویا فتاحی

ایمنی شناسی پزشکی
دورهٔ ۵، شمارهٔ ۵، بهار ۱۳۹۶

عنوان | صفحه

- معرفی مجله
- گزارش کنگره
- مروری بر الگوی حرکتی لنفوسیت های T در بدن ۱
  پویا فتاحی
- سلول های MSC (Mesenchymal Stem Cell) در ایمنی ذاتی و سدهای فیزیکی و کاربرد آن ها در بالین ۷
  بهنوش برادران
- A Complex Cell ۲۵
  زهرا حمیدی اصفهانی
- T Cell Therapy ۳۳
  عاطفه علیرضایی
- CAR-T cell Therapy ۴۳
  فاطمه بابها
- نقش درمانی Stem cell در بیماری ها ۵۱
  سحر رستمی هیر
- تاثیر ترکیبات رژیم غذایی بر آلرژی ۶۱
  عبدالباسط مزارزئی
- نقش لنفوتوکسین در تشکیل ارگان¬های لنفاوی ۶۹
  علیرضا مولازاده

مصاحبه ۸۵

اخبار کنگره ها و همایش‌های علوم پزشکی ۸۹

معرفی مجله

پویا فتاحی

دانشجوی ارشد ایمونولوژی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

BMC Immunology Journal

BMC Immunology Journal مجله ای با دسترسی آزاد و شامل مقالات با موضوعات مولکولی، سلولی، در سطح بافت، جاندار، عملکرد، جنبه های تکوین سیستم ایمنی، مطالعات بالینی و مدل های حیوانی بیماری های انسانی و ...می باشد.

ضریب تاثیر این مجله: 2/161

دسترسی به مقالات این مجله از طریق:

Biological Abstracts, BIOSIS, CABI, CAS, Citebase, DOAJ, Embase, Global Health, MEDLINE, OAIster, PubMed, PubMed Central, Science Citation Index Expanded, SCImago, Scopus, SOCOLAR, Zetoc

برتری های چاپ مقاله در BMC Immunology Journal:

* مقالاتی که در این ژورنال چاپ می شوند به دلیل دسترسی آزاد، در اختیار عموم قرار می گیرد و در سطح جهانی بررسی می شوند.

* با وجود کارشناسی های بسیار دقیق در رابطه با داوری مقالات، به دلیل بررسی آنلاین، این مجله سرعت نشر بالایی دارد.

* در مقالات چاپ شده در این ژورنال از عکس ها، نمودار ها و گراف ها جهت نمایش هر چه بهتر اطلاعات استفاده شده و لینک های مربوط به پایگاه های داده در این مقالات قابل دسترسی است.

* شاخصه ی دیگر این مجله آن است که در صورت اعلام قبلی تمایل توسط کاربران، آلرتی مبنی بر چاپ مقاله ی جدید در حیطه ی موضوع مورد نظر به کاربر ارسال می گردد.

* و در نهایت اینکه نویسندگان مقالات چاپ شده در این ژورنال، دارای حق نشر می باشند.

گزارشی از هفتمین کنگره بین المللی و جشنواره دانشجویی طب تولید مثل و دومین کنگره ژنتیک و ایمونولوژی تولید مثل

عاطفه علیرضایی

دانشجوی ارشد ایمونولوژی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

کنگره‌ی بیولوژی تولید مثل (reproductive medicine) که به صورت دوسالانه برگزار می گردد، امسال در شهر تاریخی یزد به همت جناب آقای دکتر افلاطونیان، استاد سرشناس و متخصص این رشته برگزار گردید. در این کنگره جمع بزرگی از متخصصین و دانشمندان از جمله متخصصین بیماری های زنان و زایمان، جنین شناسان، متخصصین نازایی، ماماها و ...حضور بهم رساندند. امسال در کنار کنگره بیولوژی تولید مثل، کنگره ایمونولوژی تولید مثل هم برای اولین بار برگزار گردید. در این کنگره نیز گروهی از اساتید سرشناس این رشته از داخل و خارج از کشور حضور داشتند و مباحث مختلف مربوط به ایمونولوژی تولیدمثل را مطرح و مورد بررسی قرار دادند. در کنار جلسات ارائه مقاله در این کنگره، یک جلسه پانل نیز به مسئولیت جناب آقای دکتر مودنی برگزار گردید که در طی آن متخصصین مربوطه، به مشکلات موجود در زمینه زنان، ناباروری، سقط و راه حل های ایمونولوژیک آن به بحث و بررسی پرداختند. یکی از مهمانان ویژه این کنگره و پانل، پروفسور Saito، استاد و دانشمند برجسته این رشته و ویراستار اصلی مجله مطرح و مشهور Journal of reproductive

immunology بودند که توسط جناب آقای دکتر موذنی دعوت شده و ضمن شرکت در کنگره، پس از آن برای ارائه سخنرانی در دانشگاه تربیت مدرس به تهران آمدند. با توجه به همزمانی برگزاری کنگره بیولوژی تولید مثل در یزد و روز جهانی ایمونولوژی و با توجه به حضور جمع کثیری از متخصصین این رشته در یزد، مراسم روز جهانی ایمونولوژی نیز توسط انجمن ایمونولوژی و آلرژی ایران در این شهر تاریخی برگزار گردید.

از دانشجویان ایمونولوژی دانشگاه تربیت مدرس نیز افرادی همچون خانم دکتر رضایی، خانم دکتر اسکندریان، آقای شاهگلدی و آقای دکتر سالک در کنگره شرکت نمودند و مطالعات خودشان را در زمینه ایمونولوژی بارداری ارائه دادند که عنوان مقالاتشان به ترتیب زیر می باشد:

A. Rezaiee, Ph.D:

Immunotherapy for recurrent spontaneous abortion: Trying to use Human Amniotic Epithelial Cells, Sperm and use of vitamin D3 as a supplements.

M. Eskandarian, Ph.D:

The immunomodulatory effects of decidual microenvironment on dendritic cells.

The immunomodulatory effects of decidual cell from resorbtion and non-resorbtion desidua on dendritic cell function.

A. Salek Farrokhi, ph.D:

MSC administration improves murine pregnancy outcome in abortion-prone mouse model with involvement of CD80/86 and CD28/CTLA-4.

MSC administration induces a privileged tolerant microenvironment at the fetal maternal interface in the abortion prone mouse model.

Sh. Shahgaldi, MSc:

The expression of complement regulatory molecules in feto-maternal interface changes following MSCs therapy.

MSC administration can prevent over precipitation of C3 complement in the decidua and placenta of abortion prone mice.

هم چنین عنوان سخنرانی ارائه شده توسط جناب آقای دکتر موذنی نیز:

Controlled ovarian hyperstimulation affects the endometrial distribution of the immune cells and reduces the success of ART,

بود.

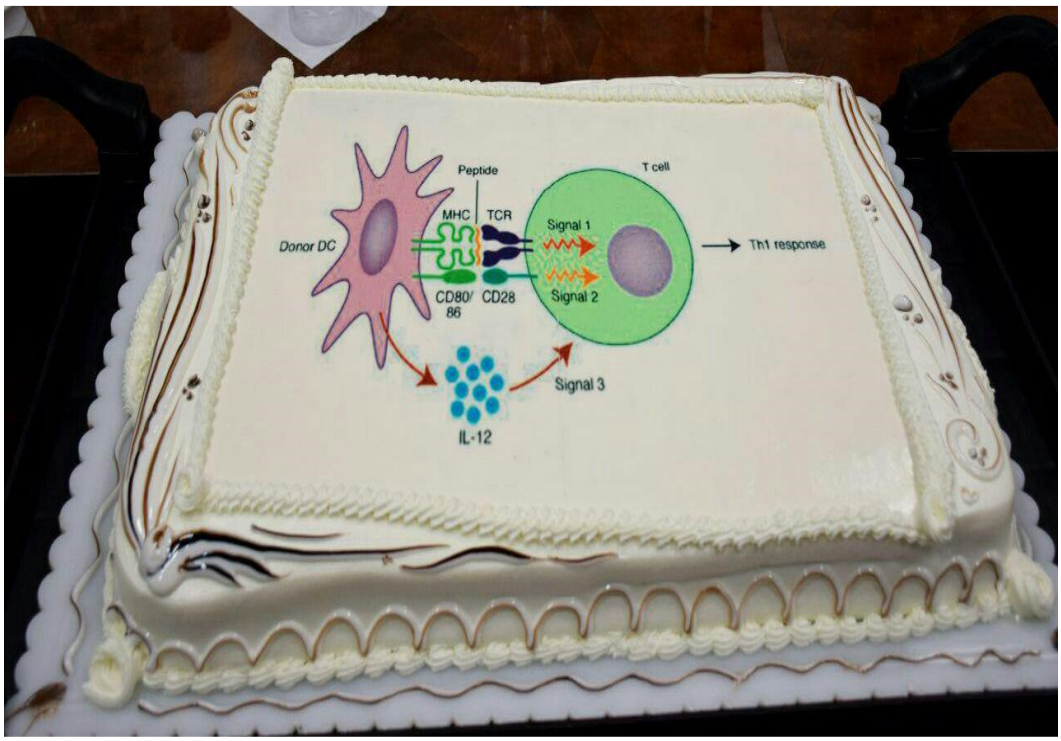
و لازم به ذکر است که همه ی ارائه ها در این کنگره به زبان انگلیسی بودند و سرکار خانم اسکندریان از دانشجویان ph.D دانشگاه تربیت مدرس موفق به دریافت جایزه کنگره شدند.

در پایان شما را به دیدن عکسهایی از بخشهای مختلف کنگره دعوت می کنیم:

جاذبه های گردشگری شهر یزد

جمع حضار در کنگره

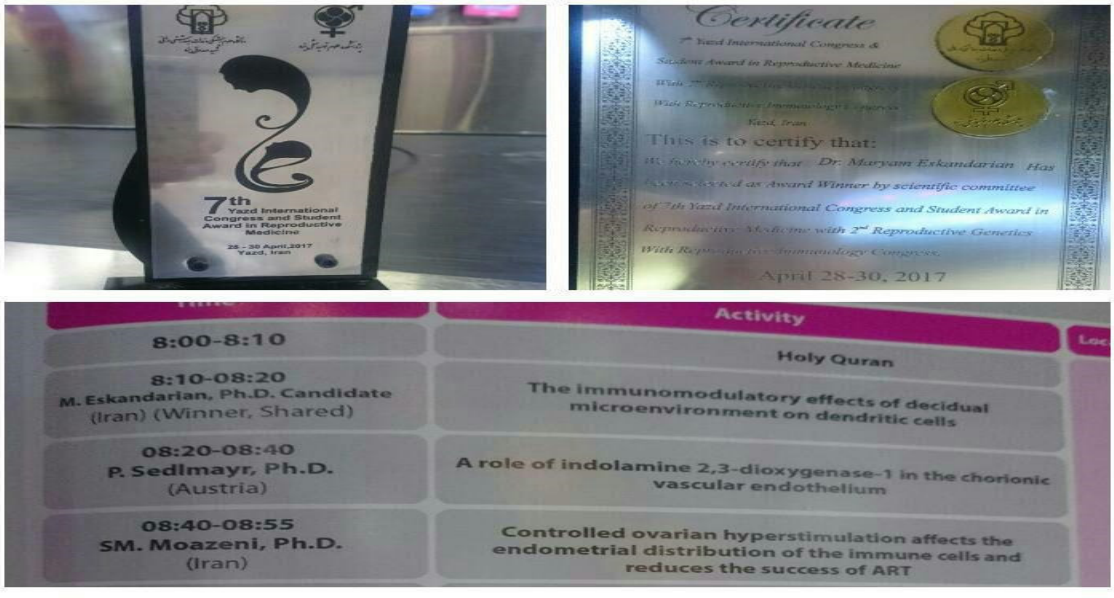
جشن روز جهانی ایمونولوژی



کیک جشن روز جهانی ایمونولوژی(اینتراکشن سلول T و DC)!!!

د

محل برگزاری کنگره و ارائه سخنرانی ها



لوح تقدیر و تندیس کنگره

عکس یادگاری دانشجویان

با تشکر از جناب آقای دکتر سید محمد موذنی و خانم عاطفه یافتیان در تهیه گزارش

مروری بر الگوی حرکتی لنفوسیت های T در بدن

پویا فتاحی[1]

دانشجوی ارشد ایمونولوژی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه

لنفوسیت‌های T مانند دیگر سلول های خونی بعد از تولد در مغز استخوان تولید می‌شوند که این لنفوسیت‌ها به صورت نابالغ از مغز استخوان خارج شده و برای گذراندن مراحل بلوغ به تیموس مهاجرت می‌کنند (دلیل نامگذاری این سلول ها)(۱).

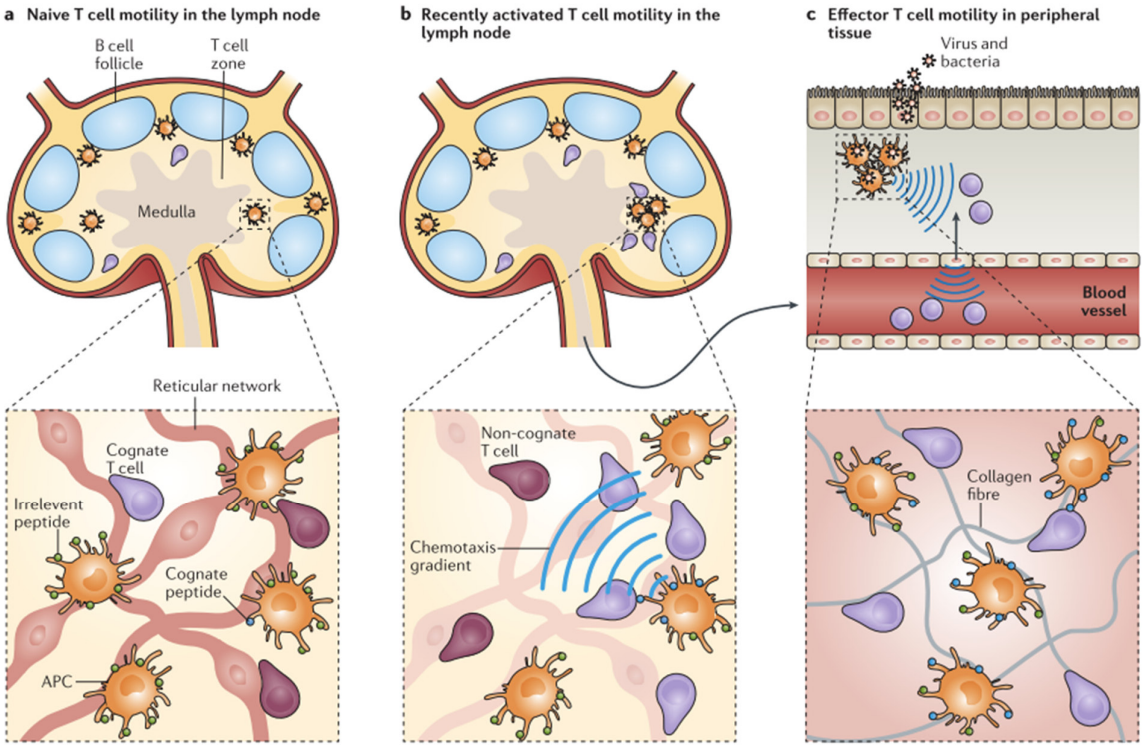
بعد از ایجاد لنفوسیت‌های بالغ که هرکدام دارای پذیرنده‌ی آنتی‌ژنی سلول T (T cell receptor, TCR) خاص خود هستند، این سلول‌ها در بدن گردش کرده و برای آنتی‌ژن مکمل پذیرنده‌ی خود که روی سلول های عرضه کننده قرار گرفته، جست و جو می‌کنند(۲). سلول‌های حرفه‌ای عرضه کننده‌ی آنتی‌ژن (Antigen presenting cells, APCs) که شامل ماکروفاژها، سلول‌های دندرتیک (Dendritic cells, DCs) و لنفوسیت B می‌باشند نیز پس از تولید در مغز استخوان الگوهای گردشی هدفمند و خاص خود را در بدن دارند(۳). هر سلول T محدوده‌ی کوچکی از آنتی‌ژن‌ها که توسط APCs و کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (Major Histocompability Complex, MHC) که حاوی آنتی‌ژن عرضه شده است را شناسایی می‌کند. به طور متوسط برای هر آنتی‌ژن یک لنفوسیت T از میان 10^8 الی 10^9 لنفوسیتT ، اختصاصی است و پاسخ مناسب علیه آن را ایجاد می‌کند(۵).

به این منظور باید محیطی فراهم شود که امکان مواجهه‌ی APC و لنفوسیت T زیادتر شود. یکی از راهکارهای بدن برای این موضوع به وجود آمدن سیستم لنفاوی است که از لحاظ فیزیکی این سلول‌ها را در کنار هم نگه می‌دارد. از طرف دیگر پس از این برخورد اولیه نیز لنفوسیت T باید بتواند در نقاط مختلف غده‌ی لنفاوی و جای جای بدن حضور یافته و در مواقع متفاوت، پاسخ یا بی‌پاسخی را ایجاد کند(شکل ۱). همه ی این موارد طلب می‌کند که لنفوسیت‌های T و APCها از مکانیسم‌های حرکتی و مهاجرتی هوشمندانه‌ای استفاده کنند که هم میزان برخورد و ارائه‌ی آنتی‌ژن (حتی در مواردی که غلظت آنتی‌ژن پایین است) میسر شود و هم پس از ایجاد پاسخ و فعال شدن اولیه لنفوسیت‌های T، این سلول‌ها بتوانند به محل‌های مختلف بدن که آنتی‌ژن در آنجا حضور داشته و در مواردی این برنامه‌ریزی در حافظه‌ی جغرافیایی لنفوسیت T باقی مانده است مهاجرت کرده و با برخورد مجدد با آنتی‌ژن عرضه شده فعالیت خود را انجام دهند(۴،۵).

عامل مؤثر در الگوی مهاجرتی لنفوسیت‌ها عبور آن‌ها از سد اندوتلیالی رگ‌هاست که اساس آن در تمام سلول‌های خونی مشابه است. این مهاجرت عرضی از آنجا آغاز می‌شود که با ارتباط سلکتین‌های حاضر بر روی سلول‌های اندوتلیوم و لنفوسیت‌ها، سرعت حرکت لنفوسیت‌ها در رگ کمتر از سرعت حرکت خون می‌شود (rolling)(۱۳).

---

۱. نویسنده ی مسئول مقاله: pooyafattahi@modares.ac.ir

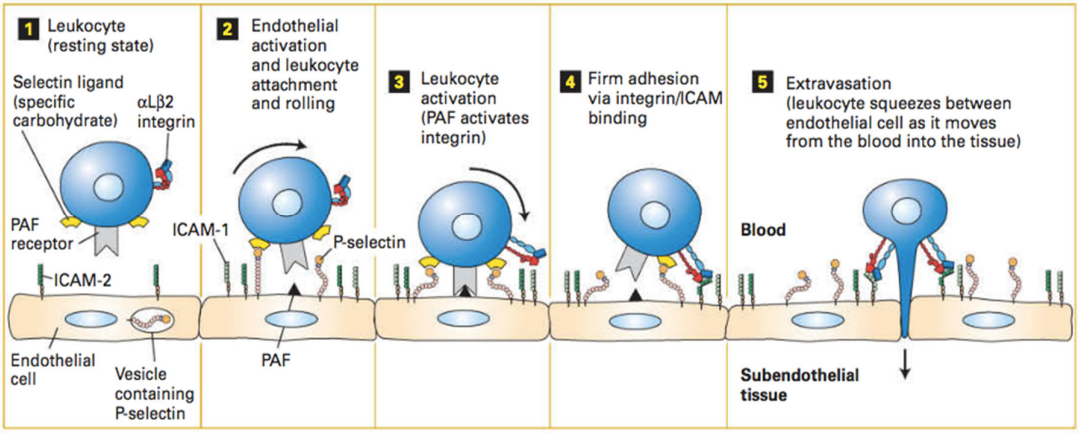


شکل۱.

۱.حرکت لنفوسیت های بکر که پس از بلوغ از تیموس به غده لنفی مهاجرت کرده اند.۲. حرکت لنفوسیت های تازه فعال شده در غده لنفی.۳. .عبور لنفوسیت های عملگر از رگ خونی و ورود به بافت

یک سری پذیرنده‌ی کموکاینی (CCR) بر سطح سلول‌های T وجود دارند که با فعال شدن، بیان آنها بیشتر شده و به طور مشابهی لیگاندهای کموکاینی (CCL) نیز روی سطح اندوتلیومی وجود داشته و سطح بیان آنها نیز به عوامل محیطی و سیگنال های فعال‌سازی بستگی دارد. با اتصال این CCL-CCRها سرعت حرکت لنفوسیت کمتر و کمتر می‌شود(۱۴).

فعال شدن لنفوسیت ها و بیان اینتگرین هایی چون LFAو اتصال آنها به مولکول های چسبندگی سلولی مانند ICAM-1 روی اندوتلیوم، که بیان آنها نیز با تحریک شدن و رسیدن سیگنالهای فعال کننده به طرز چشمگیری افزایش می‌یابد، سبب لغزش کند لنفوسیت ها در رگ خونی شده و در نتیجه به توقف و اتصال (adhesion)لنفوسیت ها به اندوتلیوم منجر می شود. نتیجه‌ی این اتصال و وجود دیگر جاذب های شیمیایی (chemoattractants)عبور سلول از اندوتلیوم و ورود به لنف، غده لنفاوی یا مایع میان‌بافتی در یک عضو می باشد(شکل ۲)(۱۵،۱۶). نقش اصلی در تعیین نوع سلول های عبور کننده و جهت عبور آنها، پراکندگی و میزان بیان CCLها و CCRها است و تمرکز اکثر مطالعات در مبحث الگوهای حرکتی لنفوسیت‌ها روی همین مولکول‌هاست. در سال‌های گذشته هدف اصلی تحقیقات



شکل۲.

۱.لکوسیت در حالت استراحت و بدون اتصال به اندوتلیوم .۲.حرکت لغزنده ی لکوسیت‌ها روی اندوتلیوم پس از ارتباط سلکتین‌ها. ۳.فعال شدن لکوسیت‌ها و در نتیجه فعال شدن اینتگرین‌ها در سلول‌های اندوتلیالی. ۴.اتصال کامل لکوسیت به اندوتلیوم توسط اینگرین‌ها و مولکول‌های چسبندگی سلولی چون ICAM-1 . ۵.عبور لکوسیت از دیواره ی رگ خونی و ورود به ماتریکس خارج سلولی بافت (یا ورود به لنف)

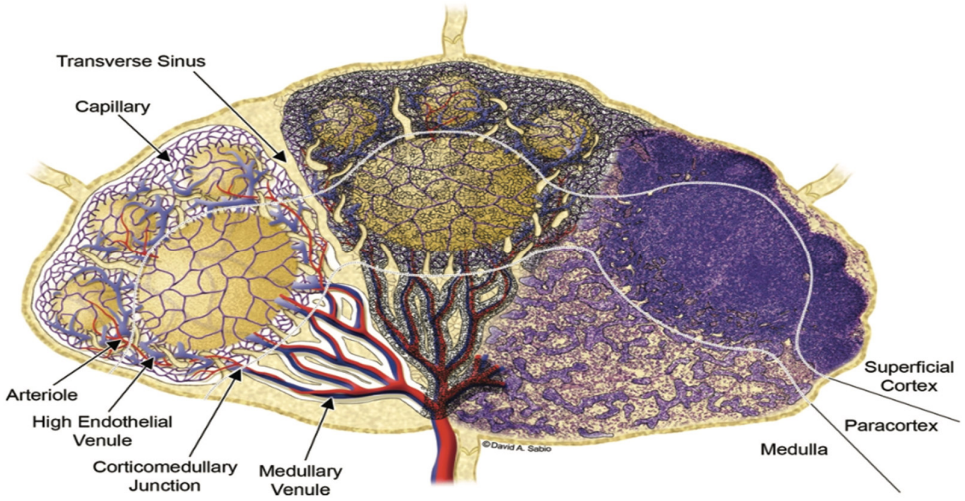
تعیین CCLها و CCRهای مکمل آنها بوده که این ارتباط در قالب جداولی در کتب رفرنس گردآوری شده است ولی نکته‌ای که اکنون توجه محققین را به خود جلب کرده، پراکندگی بیان CCLها در بافت های متفاوت و جذب انواع زیر گروه های لنفوسیت T با سطوح مختلف از CCRهای گوناگون و حتی جذب یک زیرگروه از لنفوسیت‌ها در سطوح مختلف فعال‌شدگی با بیان متفاوت CCR ها می شود، می‌باشد. جنبه ی مورد توجه دیگر در این زمینه عوامل مولکولی مؤثر بر میزان بیان CCLها و CCRها می‌باشد. سه عامل مهم در تعیین مهاجرت انواع لنفوسیت های T، سطح فعال‌شدگی، عوامل محیطی و نیاز به گردش در مقابل نیاز به سکونت در محل می باشند که اثر هر سه‌ی این موارد در بیان CCLها و CCRها نمود پیدا کرده و مسیر و میزان مهاجرت را مشخص می‌کند(۵). در ادامه ما با شرح سیستم لنفاوی و بیان مثال هایی از نقش CCLها و CCRها در مهاجرت به بررسی الگوهای حرکتی لنفوسیت‌های T می‌پردازیم.

سیستم لنفاوی

عروق لنفاوی و گره های لنفاوی نه تنها از لحاظ فیزیکی جایگاهی را برای تجمع و تقابل ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها فراهم می آورند بلکه درون هر گره ی لنفی جایگاه های ویژه برای استقرار لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها و DCs، سلول‌های B بکر یا عملگر یا خاطره هستند که این امر به سلول ها کمک می‌کند وابسته به هدفشان به یکدیگر دسترسی داشته باشند. در این گره‌ها ساختارهایی چون High endothelial venules-HEV، Fibroblastic reticular cells-FRCs و تونل‌ها و Cordهایی وجود دارد که به هدایت فیزیکی هرچه بیشتر سلول‌ها کمک میکند(۴). (شکل ۳)

مثال‌های تاثیر کموکاین‌ها بر الگوی حرکتی

اولین شواهد مبنی بر تاثیر CCR و CCL در تغییر الگوی حرکتی لنفوسیت های T هنگامی مشخص شد که در یک بررسی مشاهده شد که سلول های T که در ارتباط با APCs هستند می توانند لنفوسیت‌های TCD8+ را جذب کنند(۶). در پی آن مشخص شد که این پدیده توسط CCR5 روی لنفوسیت T CD8+ که



شکل۳.
ساختار گره‌ی لنفی که با شکل گیری خاص خود نه تنها مسیر حرکتی سلول‌ها را تحت تاثیر قرار میدهد، بلکه با بیان کموکاین‌ها و جاذب های شیمیایی گردهم آمدن سلول هایی چون T فعال با B را به طور اختصاصی باعث میشود.

به CCL3 و CCL4 روی APCs اتصال یافته، کنترل می شود.(۷) در ادامه نقش CXCR1 که یکی دیگر از پذیرنده های کموکاینی (CCRs) است مشخص شد. لنفوسیت T در فاصله زمانی کمی پس از فعال شدن،CXCL1 (متصل شونده بهCXCR1) را به محیط اطراف ترشح کرده که باعث قرار گیری سلول های T CD4+, T CD8+ و سلول‌های دندریتیک (DCs) کنار هم میشود(۸). مثال دیگر CXCL9 تولید شده توسط ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک می‌باشد که با جذب سلول‌های T CD8+ تازه فعال شده توسط CXCR3روی آنها، باعث فراخوانی آنها به ناحیه حاشیه ای (margianl zone) شده و آنها را از لنفوسیت T CD8+ خاطره تفکیک می کند(۹،۱۰).

نمونه دیگری از اثر بیان کموکاین‌ها و پذیرنده‌های آنها که در تحقیقات روی غدد لنفاوی و مطالعه ناحیه B مورد توجه قرار گرفته است، فراخوانی لنفوسیت های T CD4+ بعد از فعال شدن به سمت این ناحیه است. بعد از اینکه لنفوسیت‌های T CD4+ فعال می شوند بیان CCR7 (که به CCL19 و CCL21 متصل شده و حرکت یکنواخت و سرعت متوسط آنها را به گره لنفاوی تضمین می‌کند) را کاهش می‌دهند(۱۱). در ادامه با بالا بردن بیان CXCR5 که بهCXCL13 موجود درناحیه‌ی B متصل می شود باعث می شوند به سمت ناحیه‌ی B حرکت کنند(۱۲).

نتیجه گیری

در نهایت با شناخت بیشتر نقش پذیرنده کموکاین‌ها در الگوی حرکتی لنفوسیت های T و پراکندگی لیگاندهای این کموکاین‌ها در نقاط مختلف بدن و تاثیر عوامل محیطی بر الگوی بیان آن ها، دانش ما در رابطه با الگوی حرکتی لنفوسیت‌ها رو به افزایش است. با به کارگیری این دانش در بیماری‌هایی که ناشی از نقص حرکتی لنفوسیت ها یا دیگر لوکوسیت‌ها می باشند و هم چنین در درمان بیماری‌هایی چون سرطان با استفاده از لنفوسیت های T اختصاصی که با کارایی بسیار بیشتری به سمت محل تومور حرکت می کنند، می‌توان گام‌های بزرگی در راستای درمان بیماران برداشت.

References:

1. Schwarz BA, Bhandoola A "Trafficking from the bone marrow to the thymus: a prerequisite for thymopoiesis". (February 2006). Immunol. Rev. 209: 47–57
2. Overgaard, Nana H.; Jung, Ji-Won; Steptoe, Raymond J.; Wells, James W. "CD4+/CD8+ double-positive T cells: more than just a developmental stage? "(1 January 2015). Journal of Leukocyte Biology. 97 (1): 31–38.
3. M L Kripke, C G Munn, A Jeevan, J M Tang and C Bucana "Evidence that cutaneous antigen-presenting cells migrate to regional lymph nodes during contact sensitization." (November 1, 1990) J Immunol 145 (9) 2833-2838.
4. Cynthia L. Willard-Mack "Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes". (2006) Toxicologic Pathology. 34:409–424
5. Matthew F. Krummel, Frederic Bartumeus and Audrey Gérard "T cell migration, search strategies and mechanisms" (2016) Nature Immunology Reviews.16, 193–201.
6. Castellino, F. et al. Chemokines enhance immunity by guiding naive CD8+ T cells to sites of CD4+ T cell- dendritic cell interaction.(2006) Nature 440, 890–895.
7. Hickman, H. D. et al. Chemokines control naive CD8+ T cell selection of optimal lymph node antigen presenting cells.(2011) J. Exp. Med. 208, 2511–2524.
8. Kelner, G. S. et al. Lymphotactin: a cytokine that represents a new class of chemokine. (1994) Science 266, 1395–1399.
9. Hu, J. K., Kagari, T., Clingan, J. M. & Matloubian, M. Expression of chemokine receptor CXCR3 on T cells affects the balance between effector and memory CD8 T-cell generation. (2011) Proc. Natl Acad. Sci. USA 108, E118–E127.
10. Kurachi, M. et al. Chemokine receptor CXCR3 facilitates CD8+ T cell differentiation into short-lived effector cells leading to memory degeneration. (2011) J. Exp. Med. 208, 1605–1620. Worbs, T., Mempel, T. R., Bolter, J., von Andrian, U. H. & Forster, R. CCR7 ligands stimulate the intranodal motility of T lymphocytes in vivo. (2007) J. Exp. Med. 204, 489–495.
11. Campbell, D. J., Kim, C. H. & Butcher, E. C. Separable effector T cell populations specialized for B cell help or tissue inflammation. (2001) Nat. Immunol. 2, 876–881. Rebecca A Worthylake , Keith Burridge "Leukocyte transendothelial migration: orchestrating the underlying molecular machinery" (1 October 2001) Current Opinion in Cell Biology 13 (5) 569–577.
12. Giuseppe Pennaa, Marisa Vulcanob, Silvano Sozzanib, c, Luciano Adorinia, "Differential migration behavior and chemokine production by myeloid and plasmacytoid dendritic cells" (December 2002) Human Immunology 66 (12), 1164–1171.
13. Amnon Peled, Orit Kollet, Tanya Ponomaryov, Isabelle Petit, Suzanna Franitza, Valentin Grabovsky, Michal Magid Slav, Arnon Nagler, Ofer Lider, Ronen Alon, Dov Zipori and Tsvee Lapidot "The chemokine SDF-1 activates the integrins LFA-1, VLA-4, and VLA-5 on immature human CD34+ cells: role in transendothelial/stromal migration and engraftment of NOD/SCID mice" (2000) Blood 95:3289-3296.
14. N Oppenheimer-Marks, L S Davis, D T Bogue, J Ramberg and P E Lipsky "Differential utilization of ICAM-1 and VCAM-1 during the adhesion and transendothelial
15. migration of human T lymphocytes." (November 1, 1991) J Immunol 147 (9) 2913-292.

سلول های MSC (Mesenchymal Stem Cell) درایمنی ذاتی و سدهای فیزیکی و کاربرد آن ها در بالین

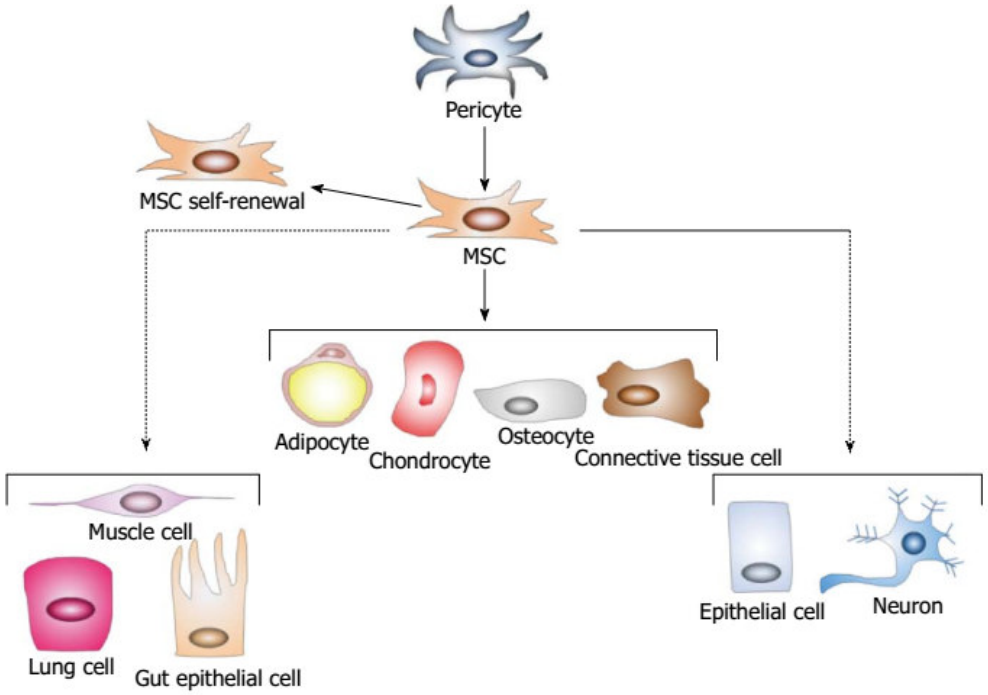
بهنوش برادران[1]

دانشجوی ارشد ایمونولوژی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه:

سلول هایMSC از انواع سلول های استرومایی هستند که دارای ویژگی های قابل توجهی چون خاصیت ضد آپوپتوزی، توانایی رگ زایی، تولید فاکتورهای رشدو عملکرد ضد فیبروزی می باشند. این سلول ها می توانند تقسیم شوند و سلول هائی مشابه خود را ایجاد کنند و یا اینکه دچار تمایز شوند و سلول هایی چون آدیپوسیت ها،کندروسیت ها و استئوسیت ها را ایجاد کنند.سلول هایMSC دوکی شکل می باشند و توانایی اتصال به سطوح پلاستیکی را دارند.علی رغم اینکه سلول های MSC جمعیت هتروژنی دارند این سلول ها دارای برخی ویژگی های مشترک می باشند برای مثال این سلول ها فاقد مارکر های CD34،CD45،CD11b، CD11c،CD14،CD19،CD79α، CD86 (فاکتورهای سلول های خونساز) و مولکول های MHCII هستند. این سلول ها CD90،CD105،CD44،CD73،CD9 و به میزان خیلی کم CD80 را بیان می کنند. سلول هایMSC اولین بار از مغز استخوان جدا سازی شدند ولی در حال حاضر این سلول ها از ارگان ها و بافت های دیگری چون بافت چربی، لوزه ها، بند ناف، پوست و پالپ دندان نیز قابل جدا سازی می باشند. در ابتدا منشا سلول هایMSC نامشخص بود ولی در مطالعه ای یک منشا پری سایتی(pericyte) برای سلول هایMSCپیشنهاد شده است. پری سایت ها سلول های اطراف عروقی هستند که در اندام های مختلفی استقرار یافته اند. این مطالعه، پری سایت ها را بعنوان سلول های پروژنیتورnon- bone marrow derived MSCs معرفی کرده است(1).شکل-۱

۱ . نویسنده ی مسئول مقاله: behnooshbaradaran@modares.ac.ir



شکل۱. سلول هایMSC جمعیت هتروژنی از سلول های استرومایی هستند که تصور می شود از pericyte ها منشا گرفته اند.این سلول ها می توانند به سلول های مزودرمال :آدیپوسیت ها،کندروسیت ها،استئوسیت ها و سلول های بافت پیوندی تمایز یابند(خطوط تیره). سلول هایMSC ممکن است به سلول ها ی اندودرم (ریه، ماهیچه و سلول های اپی تلیال گوارشی) و سلول های اکتودرم (نورون ها و سلول های اپی تلیال) نیز تمایز یابند(1).(خطوط نقطه چین)

سلول های MSC انسانی موجود در مخاط تنفسی و گاستروانتستینال ویژگی‌های تنظیم کنندگی سیستم ایمنی را دارا هستند و باعث ایجاد تولرانس موکوزی به وا سطه‌ی تر شح IL-10، سرکوب پا سخ‌های سلول T و القای سلول Treg می‌شوند. اگرچه عملکردهای ایمنی سلول های MSC در سدهای فیزیکی به طور کامل مشخص نشده است. سلول های MSC می توانند اثر تنظیمی بر روی سلول های ایمنی ذاتی و اکتسابی دا شته باشند و این امر منجر به جلب توجه محققین به این سلول ها و کاربرد آن ها در درمان بیماری های التهابی شده است. اگرچه سلول هایMSC بیشتر در درمان نقایص با فت پیو ندی مورد تو جه می باشند ولی م طالعات پاراکلینیکی توانایی این سلول ها در درمان بسیاری از بیماری های التهابی دیگر را نیز به اثبات ر سانیده اند. علی رغم نتایج ر ضایت بخ شی که از این مطالعات حا صل شده است کارامدی این سلول ها به خوبی نشان داده نشده است و علت این امر عدم شناخت کافی از این سلول ها می با شد.در این مطالعه به بیان عملکرد سلول های MSC در سیستم ایمنی ذاتی و سدهای مکانیکی می پردازیم وبه چندین مطالعه ی صورت گرفته در زمینه ی استفاده از این سلول ها در درمان برخی بیماری ها اشاره می کنیم.

سلول هایMSC در ایمنی ذاتی:

خون سازی: مطالعات انجام شده ن شان می‌دهند که سلول

های MSC در خون‌سازی نقش دارند. سلول های MSC بیان کننده‌ی پروتئین Nestin قادر به تولید فاکتورهای محرک سلول های HSC هستند و کاهش تعداد این سلول‌ها در B.M منجر به خروج سلول های HSC از B.M به داخل خون و کاهش پدیده‌ی HSC-homing (لانه گزینی سلول های HSC در B.M) می‌شود(2).

سلول های MSC و سلول‌های سیستم ایمنی(2):

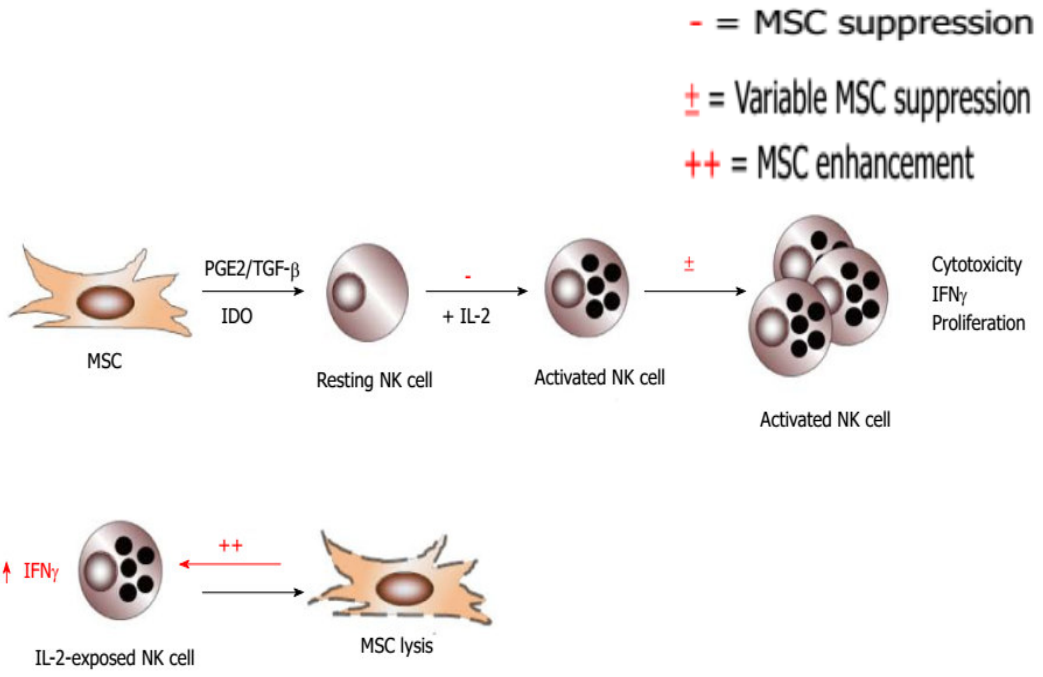
مونوسیت و ماکروفاژ: بعد از ورود پاتوژن در محل، سلول های MSC موشی می‌توانند با آزاد کردن CCL_2 منجر به خروج مونوسیت هااز B.M شوند. سلول های MSC قادر هستند سلول های ماکروفاژ را به هر دو نوع، ماکروفاژهای کلاسیک (M_1) و ماکروفاژها ی آلترناتیو (M_2) تمایز دهند. در صورت بروز پاسخ‌های التهابی و حضور TNF,IFNγ یا LPS، MSC شروع به ترشح CCL_3، CCL_{12} و $CXCL_2$ می‌کند. این کموکاین ها منجر به فراخوانی ماکروفاژها به موضع التهابی و قرارگیری آن‌ها در مجاورت سلول های MSC می‌شوند. ترشح TSG6(TNF-Stimulated gene6) توسط سلول های MSC منجر به کاهش پاسخ التهابی در ماکروفاژها می شود. و هم‌چنین در سلول های MSC بیان آنزیم‌های COX_2 و IDO افزایش می‌یابد و محصولات حاصل از این آنزیم ها به ترتیب PGE_2– و KYN (کینورنین)- منجر به تبدیل ماکروفاژهای التهابی M_1 به ماکروفاژهای ضدالتهابی M_2 می شوند. سلول های MSC موشی و انسانی قادر به تولید IL-IRA هستند. که این ترکیب از ترشح TNF توسط ماکروفاژهای فعال شده ممانعت می‌کند.سلول های B.M-MSC جهت سرکوب کامل سلول‌های T به کمک مونوسیت هایی نیاز دارند که قادر به تولید IL-1β هستند. IL-1β تولید TGFβ توسط سلول های MSC را افزایش می‌دهد و بدین ترتیب منجر به سرکوب لنفوسیت ها می‌شود.

سلول های MSC به واسطه ی تولید فاکتور های محلول مختلفی، می توانند از پلاریزاسیون ماکروفاژها به نوع M1 جلوگیری کنند. سلول های MSC انسانی قادرند سطحی از PGE2 را ترشح کنند که بیان TNFα و IL6 را در ماکروفاژهای فعال شده مهار کند. علاوه بر این مشخص شده است که سایتوکاین های IL-6 و GM-CSF به صورت هم افزایی منجر به تبدیل شدن ماکروفاژها به فنوتیپ M2 می گردند(1).

نوتروفیل ها:کشت همزمان سلول های MSC در کنار نوتروفیل ها منجر به افزایش بیان فاکتور ضد آپوپتوزی MCL_1 و کاهش بیان مولکول پیش آپوپتوزی BAX در نوتروفیل ها می‌گردد. سلول های MSC از طریق تولید IL-6 آپوپتوز سلول های نوتروفیل را مهار می کنند و هم‌چنین در حضور سلول های MSC ظرفیت نوتروفیل هاجهت انجام انفجار تنفسی افزایش می‌یابد در حالیکه میزان استرس اکسیداتیو داخل سلولی کاهش می‌یابد. بنابراین سلول های MSC می‌توانند مخزن مناسبی از نوتروفیل ها را در B.M فراهم کنند و در صورت بروز عفونت آزادسازی سریع نوتروفیل های بالغرا از B.M سبب شوند.

ما ست سل: در محیط Invitro , سلول های B.M-MSCعملکرد ماست سل‌ها (مهاجرت، تولید TNFα و دگرانولاسیون با واسطه‌ی اتصال متقاطع IgE) را به واسطه‌ی تولید PGE_2 مهار می‌کنند.

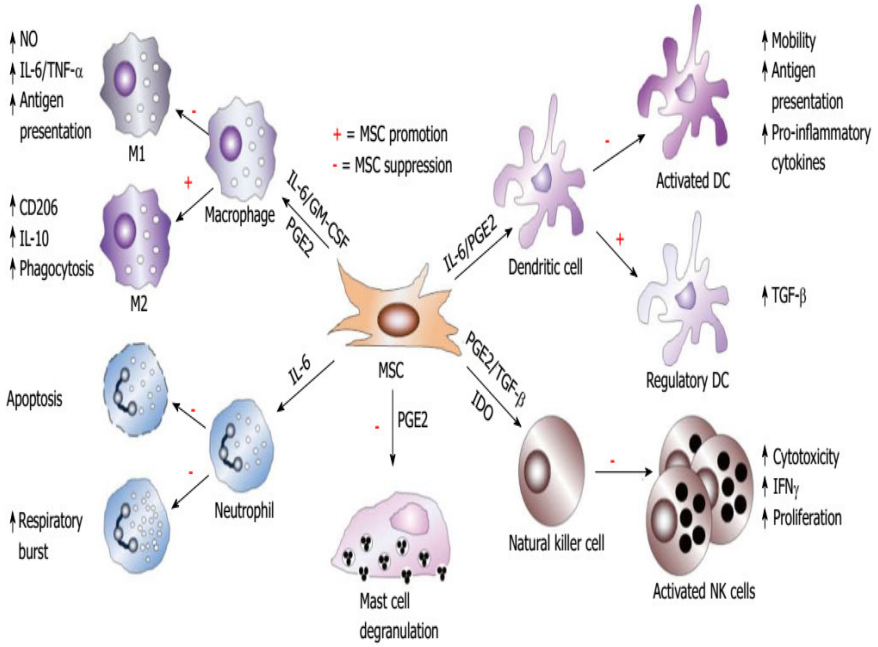
NK cell: سلول های B.M-MSC تکثیر resting NK cells، تحت تاثیر IL-2 و IL-15 ،را مهار می‌کنند ولی بر روی سایتوتوکسیسیتی این سلول‌ها اثری ندارند. به طور عکس، سلول های B.M-MSC در فعالیت سایتوتوکسیسیتی، تولید سایتوکاین، آزادسازی گرآنزیم B و بیان گیرنده‌های فعال کننده‌ی سلول های NK فعال شده به واسطه‌ی IL-2 و IL-15 مداخله می‌کنند. این اثر سلول های B.M-MSC بر سلول های NK به واسطه‌ی تماس سلول- سلول، بیان PGE_2 و به مقادیر کمتری توسط تولید IDO و TGFβ صورت می‌پذیرد.شکل-۲



شکل ۲.:اگرچه سلول هایMSC فعال سازی resting NK cells را مهار می کنند ولی آن ها بر روی سلول های NK فعال شده با IL-2 (که تا حدی وابسته به میزان می باشد) اثرات مهاری متنوعی را اعمال می کنند. ممکن است سلول هایMSC خودشان توسط سلول های NK فعال شده لیز شوند و تولید IFNγ از سلول های NK را تقویت کنند(2).

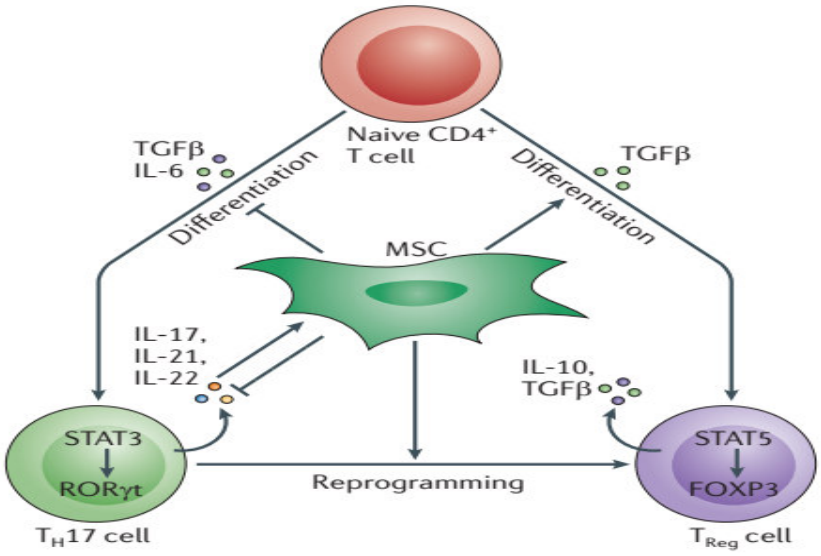
سلول هایMSC ایزومری از HLA-G به نام، $HLA\text{-}G_5$را ترشح می‌کنند. این ترکیب به گیرنده‌های مهاری سطح سلول هایNK متصل می‌شود. و عمل سایتولیز و ترشح IFNγ توسط این سلول‌ها را مهار می‌کند سلول های.-B.M MSC انسانی می‌توانند برای گیرنده های فعال کننده‌ی سلول های NK نیز لیگاند هائی را تولید کنند که از جمله‌ی این لیگاند ها می‌توان به ULBP و $PVRL_2$ اشاره کرد که سلول های MSC بیان کننده‌ی این لیگاندها می‌توانند توسط سلول هایNK که با واسطه‌ی IL-2 و یا IL-15 فعال شده‌اند یا سلول هایNK آلوژن یا اتولوگی که به وسیله‌ی IL-12 و یا IL-18 فعال شده‌اند، لیز شوند.

دندریتیک سل(DC): سلول های MSC فرایند اندوسیتوز سلول هایDC، up-regulation در CD40،MHC، CD80، CD83 و CD86 طی تمایز این سلول ها را مهار کرده و از بیان بیشتر CD83،CD40 وCD86 طی بلوغ سلول هایDC جلوگیری می کنند. آن ها در عمل سلول هایDC جهت تولید IL-12 و فعال سازی لنفوسیت های T آلوژنیک مداخله می کنند.مونوسیت ها _در حضور شرایط مناسب جهت تمایز به سلول هایDC در صورت وجود سلول های MSC در مرحله یG0 باقی می مانند و نمی توانند تکثیر شوند. نشان داده است که IL-6 ترشحی از سلول های MSCتا حدودی ،تمایز سلول های DC از سلول های پروژنیتور مغز استخوان را مهار می کند و PGE2 ی مترشحه از سلول های MSC، سلول هایDC $CD11C^{+}\ B220^{-}$ بالغ را به زیرگروه های تنظیمی تبدیل می کند(1).



شکل۳ . اثرات سلول های MSC بر سلول های ایمنی ذاتی(2)

TH17: سلول های MSC تعداد زیادی از گیرنده‌های IL-17 را بر سطح خود بیان می‌کنند و این گیرنده ها تکثیر و بقای این سلول‌ها را سبب می‌شوند و در اینجا یک مکانیزم فیدبک منفی وجود دارد زیرا سلول های MSC تمایز سلول های Tبکر به سلول های TH17 را مهار می‌کنند. علاوه بر این سلول های MSC مستقیماً تولید سلول‌های Treg $Foxp3^{+}$ را القا می‌کنند و ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی IL-22 و IL-17 توسط سلول‌های TH17 را کاهش می‌دهند و هم‌چنین باعث تمایز سلول‌های TH17 به سلول‌های $Treg\text{-}Foxp3^{+}$ می‌شوند(2). شکل-۳



شکل ۴. Naïve CD4+ Tcellsدر حضور TGF-β و IL-6 به سلول های پیش التهابی TH17تمایز می یابند. TGF-β به تنهایی منجر به القای سلول هایFoxp3 +Treg می شوند(2).

کمپلمان و سلول های MSC: $C5_a$,$C3_a$ آنافیلاتوکسین‌هائی هستند که تحت اثر آنزیم کانورتاز به ترتیب از شکستن قطعات C5,C3 کمپلمان به وجود می‌آیند. در موضع بافت‌های التهابی و یا آسیب دیده مقادیر فراوانی از $C5a$,$C3_a$ وجود دارد و بر روی سطح سلول های MSCبرای این آنافیلاتوکسین‌ها بترتیب گیرنده‌های G پروتئین، C5aR,C3aR وجود دارد و این ترکیبات بعنوان فاکتورهای کموتاکتیک MSC شناخته می‌شوند و این در حالی است که خود سلول‌های MSC از لیز به واسطه ی کمپلمان در امان می‌مانند. بعلاوه تحریک $C5_aR$,$C3_aR$ مقاومت سلول هایB.M-MSC انسانی به استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهند و این امر سبب می شود که سلول هایB.M-MSC عملکرد خود را در بافت‌های التهابی که استرس اکسیداتیو زیادی وجود دارد حفظ کنند. اتصال $C5a$,$C3a$ به گیرنده‌های مربوطه شان بر سطح سلولهایB.M-MSC منجر به طولانی شدن مدت زمان فعال‌سازی مسیرهای ERK_2-ERK و AKT در این سلول‌ها می‌شود که نتیجه‌ی آن تکثیر سلول های MSCو حفظ این سلول ها از آپوپتوز می‌باشد.

گیرنده‌های شناساگر الگو (PRRs): در زمینه‌ی بیان گیرنده‌های شناساگر الگو به وسیله‌ی سلول های MSC، تاکنون TLRها مورد بررسی قرار گرفته‌اند و تاکنون بیان TLR_1 تا TLR_{10} در سلول های MSCانسانی و TLR_1 تا TLR_8 درسلول های MSC موشی گزارش شده است. البته مطالعات صورت گرفته بیان گیرنده‌های سیتوزولی NOD (NOD_2,NOD_1) توسط سلول های-B.M MSC و سلول هایMSC بندناف را تأیید نموده‌اند. فعال سازی این گیرنده‌ها تو سط مشتقات پپتیدوگلیکانی، ترشح IL-8,VEGF را منجر می‌شود. فعال سازی TLR4 به وسیلهٔ LPS منجر به افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌های سلولی چون سوپر اکسیدوردوکتاز می‌شود و به این ترتیب B.M-MSCها از استرس اکسیداتیو حفظ می‌شوند.

کاهش بیان MYD88 (مولکول آداپتور مورد نیاز برای همه‌ی TLRها به جز TLR_3) تکثیر و تمایزسلول هایB.M-MSC انسانی و موشی و سلول هایMSC بافت چربی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و باید به این نکته اشاره داشت که اثرات ناشی از فعال سازی TLR درسلول

هایMSC، که از بافت ها و گونه های مختلفی جدا می‌شوند، متفاوت خواهد بود. تعدادی از مولکول‌هائی که در فعالیت سرکوب کنندگی سیستم ایمنی به واسطه‌ی سلول های MSCنقش دارند، مانند IDO, iNOS- در پائین دست آبشارهای سیگنالینگ TLRها دیده می‌شوند در نتیجه تحریک TLR می تواند بر ظرفیت تنظیم کنندگی سیستم ایمنی توسط سلول های MSC موثر باشد.

براساس مطالعات صورت گرفته می‌توان گفت، سلول های MSC تنها قادر به مهار سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی نیستند بلکه عملکرد این سلول‌ها را تنظیم می‌کنند و بدین ترتیب سلول های MSC باعث ایجاد تعادل بین دو عملکرد سلول‌های ایمنی ذاتی یعنی حذف پاتوژن و ترمیم بافت آسیب دیده می‌شوند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی در سدهای فیزیکی: Colonal MSC(3):

در برش‌های عرضی کلون، سلول های MSC شبکه‌ای را تشکیل می‌دهند که کریپتهای لامینا پروپریا را می‌پوشاند. 9 زیرگروه از سلول های $MSCCD146^+$ از بیوپسی‌های کلون جداسازی شده است.

سلول های C.MSC از نظر تمایز به استخوان، حمایت از خون سازی، تنظیم ایمنی و بیان برخی Agهای سطحی با سلول های BM-MSC شباهت دارند ولی بین آن‌ها تفاوت‌هائی نیز وجود دارد. سلول هایC.MSC بیان کمتری از Agهای سطحی CD13، CD29 و CD49C دارند و سرعت تکثیر بیش‌تر و طول عمر کوتاه‌تری نسبت به سلول هایB.M-MSC دارند. درسلول هایC.MSC تمایز به غضروف بسیار کم و تمایز به چربی به طور کامل متوقف شده است. به طور کلی می‌توان سلول های B.M-MSC را به عنوان پروژنتیورو سلول هایC.MSC را بعنوان سلول‌های پیشساز محدود شونده طبقه‌بندی نمود. ممکن است تا حدودی سلول های $CD146^+MSC$ با پریسایت‌های موجود در لامینا پروپریاری کلون هم‌پوشانی داشته باشند.

سلول هایB.M.MSC دارای طول عمر ۹۷ روز و عدد دو برابر شدن ۱۰ می باشند. طول عمر سلول هایC.MSC1/3 طول عمرسلول هایB.M.MSC است و دارای عدد دو برابر شدن ۱۰ برای (C6) و عدد 25 برای (C3) می‌باشند. C6-MSC می‌تواند به رده‌ی استخوانی تمایز یابد ولی C3-MSC به رده‌ی غضروفی نیز تمایز می‌یابد هرچند که توانایی این سلول‌ها در تمایز، به اندازه ی سلول هایB.M –MSC نمی‌باشد. تمایز به سلول‌های چربی فقط در سلول هایBM.MSC دیده می‌شود و در هر دو رده‌ی C-MSC متوقف شده است.

سلول های C3-MSC می توانند پروژنتیورهای هماتوپویتیک $CBCD34^+$(Cord Blood $CD34^+$) را حمایت کنند اگرچه حمایت آن ها در خون‌سازی به اندازه‌ی B.M-MSC کارآمد نمی‌باشد.

بیان SMA و ویمنتین در MSC: بررسی ایمونوفلورسانس لامنیا پروپریای کلون نشان می‌دهد که سلول‌های $CD146^+$ ویژگی‌های ساختاری مشترک بامیو فیبروبلاست‌ها دارند. بیان پروتئین سایتواسکلتی داخل سلولی متنوع، میکروفیلامنت‌های αSMA، فیلامنت‌های حد واسط تیپ III مثل ویمنتین یاد سمین و کلاژن تیپ I، آنزیم‌های بلوغی چون پرولیل 4 هیدروکسیلاز و عدم وجود سیتوکراتین های اپی‌تلیالی جهت شناسایی میوفیبروبلاست‌های روده استفاده می‌شوند.

برخلاف سلول های B.M-MSC که به صورت همزمان ویمنتین وαSMAرا بیان می کنند. سلول هایC.MSC به صورت‌های مختلفی این مولکول ها را بیان می‌کنند. به خصوص الگوی بیان این پروتئین ها درC3 و C12 مشابه BM11 است در حالی که در C6 و C13، αSMA^+کمترو $vimentin^+$ بیش‌تری شناسایی شده است.سلول هایC.MSC در کنار میوفیبروبلاست‌ها فراوان‌ترین جمعیت سلولی مستقر در لایه‌ی لامینا پروپریای زیراپی‌تلیوم روده‌ی نرمال هستند. بخشی از این رده‌های سلولی (Pericryptal) α-SMA, را بیان

می‌کنند و در Muscularis Mucosa حضور دارند هر دوی میوفیبروبلاست های intercryptal و pericryptal ویمنتین را بیان می‌کنند و یک شبکه‌ی پیچیده‌ای را تشکیل می‌دهند که سلول‌های اندوتلیالی و التهابی در آن پراکنده شده‌اند. اگرچه میوفیبروبلاست‌ها جهت همو ستاز بافت‌های مختلف مهم و ا سا سی ه ستند ولی شنا سایی آن‌ها کار د شواری ا ست. زیرا در بسیاری از ویژگی‌ها با $CD146^{+}MSC$ مشابه هستند. سلول های$CD146^{+}MSC$، سطح Cryptae را پو شانیده‌اند و جهت تغذیه سلول‌های اپی‌تلیال روده و تنظیم ایمنی روده سازگاری پیدا کرده‌اند. بررسی‌های صورت گرفته نشان می‌دهد که از نظر بیان α.SMA و ویمنتین در رده‌های C-MSC بعضی از آن‌ها از میوفیبروبلاست های Intercryptal و برخی دیگر از میوفیبروبلاست های Pericryptal ساخته شده اند. سلول های$CD146^{+}$B.M MSC ویمنتین و αSMA را در سطوح مختلفی بیان می‌کنند. به طور قابل توجهی سلول های B.M-MSC با میوفیبروبلاست‌های Pericryptal شباهت دارند.

سلول های C.MSC و سیستم ایمنی(3):

سلول های B.M-MSC و C-MSC قادر به تنظیم ترشح IL-10 و IL-12 از MDDC(Monocyte derived D.C) هستند. هریک از سلول‌های B.M MSC یا C-MSC (به تنهایی) در تنظیم تولید IL-10 و IL-12 از MDDC غیر موثر می‌با شند. [اگرچه همه‌ی سلول های MSC به مقادیر متفاوتی ترشح IL-12 را کاهش می‌دهند (C-MSC بیش‌تر از B.M MSC) و همزمان ترشح IL-10 را افزایش می‌دهند (B.M-MSC بیش تر از C.MSC)]هر دو رده‌ی MSC (B.M یا C.MSC) به طور موثری عرضه‌ی Ag توسط سلولMDDC که توسط PT دتوکسیفیه شده، تحریک شده‌اند را مهار می‌کنند. (PT آنتی‌ژنی است که قادر است چندین عملکرد MDDC را تحت تأثیر قرار دهد).

Intestinal Sub mucosal and Intestinal Mucosal MSC_s (IM,ISM MSC) (4).

سلول های MSC مولتی پوتنت می‌توانند از بافت‌های موکوزال و ساب موکوزال روده‌ای نیز جداسازی شوند.

IM ,ISM MSC سلول‌هائی ه ستند که مارکرهای MSC را بیان می کنند. پروفایل ایمونو فنوتایپی (ISM,IM MSC) مشابه B.M-MSC می‌باشد. پاساژ چهارم IM-MSC برای مارکرهای $CD_{166},CD_{105},CD_{73},CD_{44},CD_{29}$ مثبت و برای مارکرهای CD_{34},CD_{14},CD_{45} منفی می‌باشند.

سلول های ISM-MSC برای مارکرهای $CD_{166},CD_{73},CD_{44},CD_{29}$ مثبت هستند و زیر رده هائی دارند که برای CD_{34} مثبت و برای CD_{45} و CD_{14} منفی هستند.65٪ از جمعیت سلول های IMMSC، از نظر CD117/Ckit مثبت اند در حالیکه سلول های ISM-MSC به صورت CD117/Ckit منفی می‌باشند.

ISM MSC و IM، MHCI مثبت و HLAII منفی می‌باشند و هر دو رده‌ی سلولی توانایی تمایز به سلول‌های آنژیوژنیک، آدیپوژنیک و استئوژنیک را دارند. البته ISM-MSC نسبت به IM-MSC توانایی بیش‌تری در تمایز به رده‌ی آدیپوژنیک را دارند. سلول های ISM MSC و IM هر دو رده عملکرد تحریکی بر روی سلول‌های اپی‌تلیالی روده‌ای دارند. به نظر می‌رسد که ISM MSC اثر تمایزی بیش‌تری را نسبت به IM MSC بر روی سلول‌ها $Caco_2$ دا شته با شد. سلول‌های IM MSC و ISM می توانند از طریق آزادسازی فاکتور های محلول در تمایز سلول های $Caco_2$ به سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای کمک کنند.

سلول های ISM,IM MSC و سیستم ایمنی(4):

سلول های IM MSC , ISM نقش مهمی در تنظیم ایمنی بر عهده دارند. سلول های MSC مشتق شده از روده توانایی مهار تکثیر سلول های تک هسته ای خون

محیطی تحریک شده با PNA را دارا می‌باشند.

سلول های ISM MSC و IM ممکن است از پیشسازهای مرانشیمال سلول‌های روده‌ای Cajal باشند. بنابراین در ارتباط با سلول‌هائی باشند که منجر به بروز GIST می‌شوند (GastroIntestinalStromal Tumors). سلول های ISM , IM MSC توانایی تمایز به سلول‌های آنژیوژنیک را دارند. سیستم Micro circularory در ایجاد و تمدید بیماری IBD نقش دارد. کاهش انتشار خون به مخاط باعث کاهش بهبودی زخم و حفظ التهاب می‌شود. سلول های میکروواسکولار عبورلکوسیت‌ها را از طریق ترشح کموکاین‌ها و بیان مولکول‌های چسبندگی تنظیم می‌کنند.

(5)Nasal mucosa MSC (nm-MSC):

برر سی‌های فلو سایترمتریک نشان می‌دهد که سلول‌های شبه فیبروبلا ستی مشتق شده از مخاط بینی مارکرهای پروتئینی سلول های MSC تیپیک را بیان می‌کنند. سلول های nm-MSC از نظر مورفولوژیک مشابه سلول های B.MMSC می‌باشند و دارای خاصیت چسبندگی به پلاستیک و رشد شبه فیبروبلاستی می‌باشند. سلول های nm-MSCتوانایی تمایز به رده های مرانشیمی چربی، غضروف و استخوان را دارند.سلول های nm-MSC دارای مارکرهای ایمونوفنوتایپی CD54, CD73, CD90 CD29, CD44 و CD105 می‌باشند و فاقد مارکرهای خون‌سازی CD14 , CD34, CD45 و مارکر های اندوتلیالی CD31 می‌باشند.

nm-MSC وسیستم ایمنی(5):

سلول های nm-MSC تحریک نشده CCR8,CCR7,CCR6,CCR4,CCR3,CCR1 را بیان می‌کنند ولی فاقد گیرنده های CCR5,CCR2 و CCR10 می‌باشند. سایر گیرنده‌های کموکاینی که بر سطح این سلول ها بیان شده است شامل CXCR7,CXCR6,CXCR5,CXCR4,CXCR3, CX3CR , CXCR1و XCR1 می‌باشد و CXCR2 بیان نشده است. سلول های nm-MSCمقادیر بالای MIF,IL-8,IL-6 را ترشح می‌کنند ولی ترشح TNF- α,IL-10,G-CSF یا IFN-γ شناسایی نشده است. بعد از تحریک با IFNγ, LPSTNFα/ ترشح قابل توجه G-CSF توسط سلول های nm-MSC مشاهده شده است.

(6)Lung-resident MSC:Lr-MSC:

Lr-MSCs جمعیت‌های سلولی هستند که به سطوح پلاستیکی اتصال می یابند و مورفولوژی آن‌ها مشابه فیبروبلا ست‌ها ست. این سلول‌ها توانایی تمایز به رده‌های چند گانه‌ای را دارند و در محیط کشت مناسب توانایی تشکیل کلونی‌های سازمان یافته‌ای را دارند. سلول های Lr-MSC فاکتور رونویسی سر چنگالی box1 را بیان می‌کنند مارکری که توسط میوفیبروبلاست‌ها طی زخم‌ها و آسیب‌های فیبروتیکی بیان می‌شود. سلول های Lr-MSC می‌توانند به رده های غیر مزودرمی مثل اپی‌تلیوم تمایز یابند هنگامی که MSC از بافت ریه بدست می اید و در محیط کشت مناسب کشت داده می شود به سلول های بیان کننده‌ی Clara cell secretory protein و aquaporin-5 تمایز می‌یابند که این مارکرها بترتیب مارکر های مجاری هوائی کوچک و سلول های اپی‌تلیالی آلوئولار هستند. اینکه چنین تمایز هائی در محیط invivo نیز انجام می‌گیرد یا خیر نامشخص است.

سلول های Lr-MSC،HLAI را به صورت ضعیف بیان می‌کنند و از نظر HLAII منفی می‌باشند.

Lr-MSC و سیستم ایمنی(6):

ویژگی سرکوب کنندگی ایمنی توسط سلول های MSC صرف نظر از منشأ آن‌ها در همهٔ سلول های MSC وجود دارد. سلول های MSC که از ریه بدست آمده‌اند قادر به مهار تکثیر Tcell در invitro می باشند. مشابه B.M-MSC، Lr-MSC نیز قادر به تولید PGE2 می‌باشد. PGE2 قادر به سرکوب تکثیر سلول های Tدر حضور

محرک‌های میتوژنیک و آلرژنیک است.

سلول های Lr-MSC که از بافت پارانشیم جداسازی شده‌اند نیز از طریق ترشح indoleamine-2,3-dioxygenase-1 تکثیر Tcell را مهار می‌کنند.

(7) Skin MSC/S-MSC:

در کنار B.M پوست به عنوان وسیع‌ترین ارگان لنفوئیدی، یک منبع آسان و در دسترس جهت جداسازی MSCاست. سلول های S-MSC به خوبی در محیط کشت تکثیر می‌یابند و به سطوح پلاستیکی اتصال می‌یابند و مورفولوژی مشابه فیبروبلاست‌ها دارند. سلول های S-MSC که در invitro کشت داده می‌شوند از نظر مارکرهای CD19CD45,CD34 و MHCII منفی می‌باشند و از نظر مارکرهای CD105,CD73, CD90, CD44 مثبت هستند. در محیط با شرایط مناسب S-MSCبه سلول‌های آدیپوسیت، استئوسیت و کندروسیت تمایز می‌یابد. به نظر می‌رسد S-MSCتنظیم‌کننده‌ی قوی ایمنی باشد. ولی مکانیزم عمل آن تا حد زیادی ناشناخته می‌باشد. گزارش شده است که S-MSC پلاریزه شدن سلول‌های $T(CD4^+,CD25^-)$ به TH_1 و TH_{17} را مهار می‌کند و به صورت قابل توجهی از گسترش EAE در موش جلوگیری می‌نماید. طی مطالعه‌ای نشان داده شده است که می‌توان از S-MSC جهت بهبود آتروا سکلروز در موش بهره گرفت و علت اینامر آن می‌تواند باشد که S-MSC پاسخ ماکروفاژ ها را از طریق افزایش رهاسازی PGE_2 تعدیل می‌کند و PGE_2 به گیرنده‌های EP4وEP2 درسطح ماکروفاژ اتصال می‌یابد و این امر منجر به افزایش رها سازی سایتوکاین ضدالتهابی IL-10 می‌گردد و تولید سایتوکاین پیش التهابی TNF-α از ماکروفاژها را کاهش می‌دهد.

سلول های S-MSCکه بوسیله‌ی محرک موثر فعال می‌شوند قادر به تولید مقادیر بالایی IL-6 می‌باشند.

نشان داده شده است که IL-6ئی که به صورت اتوکرین یا پاراکرین ترشح می‌شود تکثیر MSC را افزایش می‌دهد و MSC را از آپوپتوز حفظ می‌نماید و ویژگی (Stemness) بودن MSC را حفظ می‌کند ولی نقش آن در عبور و مرور و حرکت MSC به سوی بافت هدف هنوز مشخص نشده است.

کاربرد سلول های بنیادی مرانشیمی در بهبود عملکرد سدهای فیزیکی:

پوست:

سلول های MSC ویژگی‌هائی دارند که باعث جذابیت آن‌ها در بحث درماتولوژی شده است. این سلول‌ها دارای توانایی لانه‌گزینی در مناطق التهابی و بافت‌های آسیب دیده چون زخم و تومور می‌باشند و در نبود این سیگنال‌ها به وسیله‌ی مولکول‌هائی چون CCL21 یا HMGB1 حرکت می‌کنند. در محیط in vitro سلول های MSC در مواجه با (Connective tissue growth factor: CTGF) می‌توانند به سلول‌های فیبروبلاست تمایز یابند. بدین ترتیب MSC می‌تواند جانشین سلول‌های اسیب دیده در زخم گردد. این ایده وجود دارد که اگر سلول های MSCبتوانند فیبروبلاست‌های پوستی را تأمین کنند ممکن است در بهبود زخم مفید واقع شوند. سلول های MSC می‌توانند از طریق تغییر پلاریزاسیون لنفوسیت های T و ماکروفاژها پاسخ‌های ایمنی سلول میزبان را تعدیل کنند. سلول های MSC می‌توانند به صورت تماس مستقیم سلولی و یا غیر مستقیم، سلول‌های Treg را القا کرده و یا تشکیل سلول‌های TH17 را مهار کنند.

سلول های MSC هم چنین می‌توانند ساب کلاس های ماکروفاژهایی را که در بهبود زخم در پوست شرکت دارند را تعدیل کنند و به نظر می‌رسد برقراری تعادل بین ماکروفاژهای آلترناتیو و التهابی جهت بهبود موفقیت آمیز زخم حیاتی باشد. نشان داده شده است سلول های MSC از طریق افزایش ماکروفاژهائی که التهاب را کاهش می‌دهند و رگزایی را افزایش می‌دهند منجر به بهبود زخم می‌گردند. در تأیید این امر دیده شده است که برداشت ماکروفاژها از محیط اثرات مفید درمانی MSC را منتفی می کند. سلول های MSC هم چنین می توانند

سیگنال‌هائی را که منجر به بیان کموکاین‌ها و فراخوانی بیش‌تر لکوسیت‌ها به بافت آسیب دیده می شوند را تنظیم کنند و این امر از طریق تعدیل استرس اکسیداتیو صورت می‌پذیرد. در مجموع می‌توان گفت بیش‌تر مطالعات صورت گرفته تأثیر MSC در تسریع بهبودی زخم را تأیید کرده‌اند اگرچه تعداد کمی از آن‌ها نتایج منفی را گزارش کردند. در مطالعه‌ای از MSC در بیماری پوستی ارثی Bullosa استفاده شده است و سلول های MSC با تولید کلاژن VII یا XVII و هم‌چنین تمایز یافتن به سلول‌های کراتینوسیتی در بهبود علائم به شکل قابل توجهی اثرگذار بوده‌اند. در مطالعه‌ای فاکتورهای پاراکراینی که به وسیله‌ی سلول های B.M-MSCترشح می‌شوند و اثری که بر بهبودی زخم می‌گذارند مورد بررسی قرار گرفته و نتایج حاصله با اثرات بدست آمده از درمان فیبروبلاست‌ها مقایسه شده است. بررسی‌های انجام گرفته نشان داده است که B.M.MSC سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های متفاوتی چون مقادیر بالای Keratinocyte growth factor, EGF, IGF-1, VEGF-α, Stromal derived factor-1 factor, angiopoietin-1 α,β, MQ inflammatory protein-1 و اریتروپویتین را در مقایسه با فیبروبلاست‌های پوستی ترشح می‌کند. این مولکول‌ها در حالت طبیعی بعنوان عناصر مهمی در ترمیم زخم مطرح می‌باشند. PDGF-BB,IGF-1,VEGF-α و ۱- Angiopoietin ممکن است سبب افزایش تکثیر سلول‌های اندوتلیالی و رگزایی در زخم گردند. B.M. MSCدر مقایسه با فیبروبلاست‌های پوستی به میزان قابل توجهی مهاجرت ماکروفاژها، کراتینوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیالی را بالا می‌برد و تکثیر کراتینوسیت‌ها و اندوتلیال سل‌ها را افزایش می‌دهد. از بررسی‌های انجام شده می‌توان نتیجه گرفت که فاکتورهائی که بوسیلهٔ B.M.MSCآزاد می‌شوند ماکروفاژها و رده‌های سلولی اندوتلیالی را به موضع زخم فرا می‌خوانند و در نتیجه بهبودی زخم را تقویت می‌کنند(8).

در مطالعه‌ای، جهت درمان یک زن با سوختگی شدید از سلول‌های FMSC (Fibroblast-like MSC) آلوژنیک استفاده گردید. استفاده از FMSC آلوژنیک در این بیمار منجر به تحریک رگ‌زایی در زخم‌ها و تسریع عمل پیوند پوست گردید(9). نتایج مفیدی از تأثیر سلول های MSC در بهبود علائم ناشی از بیماری‌های التهابی پوستی در مدل های پاراکلینیکی دیده شده است. بیماری‌هائی چون: درماتیت‌های آتوپیک (AD)، پسوریازیس، اسکلرودرما و هم‌چنین بیماری‌های اتوایمنی که پوست را تحت تأثیر قرار می‌دهند مانند SLE,GVHD. براساس این نتایج امیدبخش بسیاری از آزمایشات کلینیکی در جهتی حرکت می‌کنند که کارآیی و ایمن بودن استفاده از MSC در درمان این بیماری‌ها را تأیید کنند.

GVHD: عارضه‌ای است که ممکن است به دنبال پیوند B.M یا سلول‌های بنیادی خون ساز در فرد گیرنده ایجاد گردد. پاسخ‌های مختلف لنفوسیتT نقش مهمی در گسترش GVHD پوستی ایفا می‌کند. سلول های MSC می‌توانند با مکانیزم‌های مختلفی تکثیر و تمایز T لنفوسیت ها را مهار کنند مانند القای توقف چرخه‌ی سلولی، تماس سلول با سلول، ترشح مدیاتورهای محلولی چون PGE_2 $TGF\beta_1$,hepatocyte- (HGF) growth factor. سلول های MSC می‌توانند با اثر بر روی سایر سلول‌های ایمنی چون D.C و مونوسیت ها بطور غیر مستقیم برروی عملکرد لنفوسیت های T اثر گذارند. در مطالعه‌ای انجام شده نشان داده شده است که تزریق داخل وریدی BM- MSC نه تنها باعث تأخیر در بروز حمله‌ی GVHD می‌شود و علائم پوستی را کاهش می‌دهد بلکه باعث طولانی شدن مدت زمان پیوند پوستی صورت گرفته در مدل‌های Rat و babon می‌گردد.

گزارش دیگر نشان داده است که تزریق درون مغز استخوانی BM.MSC در بیماران مبتلا به GVHD مزمن منجر به بهبودی تدریجی علائم پوستی می‌گردد بدین علت که باعث افزایش ترشح سایتوکاین‌های TH_1 و

کاهش ترشح سایتوکاین‌های TH_2 می‌گردند.در مطالعه‌ای دیگر تزریق داخل وریدی human (huc-MSC) umbilli cord Blood MSC گزنوژنیک به طور موثری پیشروی GVHD در موش را کاهش داده و میزان بقای حیوان را بالا برده است و علت این امر مهار لنفوسیت Tبواسطه‌ی IDo گزارش شده است(10).

SLE پوستی(10):

لوپوس اریتماتوز یک بیماری اتوایمنی با تظاهرات بالینی گسترده می‌باشد. سلول های MSC که به موش‌های مبتلا به SLE تزریق شده‌اند از طریق توقف چرخه‌ی سلولی در مرحلهٔ G_0/G_1 تکثیر لنفوسیت B را مهار می‌کنند بدون اینکه منجر به القای آپوپتوز گردند. و از طریق تماس سلول با سلول و یا از طریق مدیاتورهای محلول تمایز لنفوسیت های B به پلاسماسل، ترشح آنتی بادی و بیان رسپتورهای کموکاینی بر سطح سلول های B را مهار می‌کنند. برخی گزارشات انجام شده نشان داده‌اند که جهت سرکوب لنفوسیت B توسط سلول های MSC حضور لنفوسیت Tمورد نیاز است در حالیکه گزارشی دیگر بیان می‌کند، سلول های hAT-MSC(human Adipose tissue –derived MSC) می‌توانند مستقیماً لنفوسیت های Bتنظیمی ترشح کنندهٔ IL-10(Breg) را القا کنند و بدین ترتیب ساخت پلاسما بلاست‌ها را کاهش دهند.

Psoriasis: یک بیماری اتوایمن است که تظاهرات بالینی عمدتاً در پوست، مفاصل یا هر دو بافت دیده می‌شود(10).

مطالعه‌ای نشان داده است که سلول های MSC جدا شده از بیماران مبتلا به پسوریازیس در عملکرد ضدالتهابی خود در برابر ساب‌ست‌های TH دچار اختلال می‌باشند.

مطالعات پاراکلینیکی قبلی نشان داده‌اند که تزریق زیرپوستی hUCB-MSC به مدل‌های موشی مبتلا به پسوریازیس باعث سرکوب تمایز لنفوسیت های T به زیرگروه های TH17,TH2,TH1 می‌گردد و لنفوسیت های T تنظیمی را افزایش می‌دهند. موش های مبتلا به پسوریازیس, که به آن‌ها MSC تجویز شده است سطح Ros پوستی پائین‌تری دارند و نفوذ سلول‌های ایمنی به موضع زخم‌ها کمتر می‌باشد. به علاوه اثر درمانی MSC می‌تواند به طور قابل توجهی از طریق افزایش بیان یک آنزیم ضد اکسیدانی قوی به نام، (Superoxide dismutase-3) SOD_3 تقویت گردد.

درماتیت آتوپیک(AD) (اگزما)(10) :

AD یک بیماری آلرژیک می‌باشد، که بر روی سطح پوست زخم‌های اگزمایی همراه با خارش شدید بوجود می‌آید. مطالعات اخیر نشان داده است که سلول های MSC می‌توانند به صورت موثری در درمان درماتیت‌های آتوپیک که یکی از اصلی‌ترین بیماری‌های التهابی پوستی می‌باشند مورد استفاده قرار گیرند.

نشان داده شده است که تزریق IV، B.M-MSC به موش های مبتلا به AD می‌تواند از طریق کاهش نفوذ سلول‌های ایمنی به موضع زخم، کاهش بیان IL-4 و همچنین کاهش سطح سرمی IgE شدت علائم را کاهش دهند. مهار عملکرد لنفوسیت T از طریق تماس سلول به سلول، مهار تولید NO و سرکوب تولید IgE از طریق مهار فرآیند (Class Switching) مکانیزم‌های عملکردی پیشنهادی سلول های BM-MSC می‌باشند. مطالعات اخیر نشان داده است که hUCB-MSC از طریق مهار دگرانولاسیون ماست سل‌ها می‌تواند اثر درمانی قابل توجهی را بر موش‌های مدل AD اعمال کند. بعلاوه تزریق زیر پوستی سلول های MSC در محل، در مقایسه با تزریق IV آن ها اثرات درمانی مناسب‌تری را ایجاد می‌کند.

$TGF\beta_1$ و PGE_2 که از hUCB-MSC ترشح می‌شوند به ترتیب منجر به مهار دگرانولاسیون ماست سل‌ها و کاهش بیان $FC\varepsilon RI$ می‌گردند.

در یک مدل موش مبتلا به AD، نشان داده شده است که با تزریق داخل رگی hAT-MSC شدت بیماری به

دلیل مهار تکثیر و بلوغ لنفوسیتB کاهش می‌یابد که این امر از طریق سیگنالینگ سیکلواکسیژناز 2(COX-2) انجام می‌پذیرد. اگرچه لنفوسیت هایT در پاتوزنز بیماری AD نقش اصلی را ایفا می‌کنند ولی در موضع زخم لنفوسیت هایB نیز حضور دارند و نقش مهمی در عرضه‌ی Ag به T لنفوسیت ها و تولید IgE دارند.

کلیه:

در مطالعه‌ای که در آن موش‌های ماده، B.M موش‌های نر را دریافت کرده بودند مشخص شد که آسیب توبولار ناشی از کلریدجیوه بعد از دریافت EPO (اریتروپویتین) در این موش‌ها اصلاح شد و در حدود 14% از سلول‌های توبولار این موش‌ها کروموزوم Y داشتند، در حالیکه در گروه کنترل فقط 1.3% از این سلول‌ها دارای کروموزوم Y بودند و این موضوع می‌تواند نشان دهنده‌ی شرکت کم ولی قابل توجه سلول‌های مشتق شده از B.M در بازسازی کلیه باشد. یک مکانیزم احتمالی که برای این مسأله مطرح می‌شود IGF-1 می‌باشد که توسط MSC تولید می‌گردد. بنابراین موش‌هائی که Cisplatin دریافت کرده‌اند سپسMSC ئی را دریافت می‌کنند که ژن IGF-1 آن‌ها خاموش شده است نسبت به گروهی که MSC دست نخورده می‌گیرند آسیب کلیوی بیش‌تری را از خود نشان می‌دهند. شواهد قطعی دال بر اینکه MSC فقط از طریق اثرات پاراکرینی خود در ترمیم آسیب‌های کلیوی نقش ایفا می‌کنند وجود ندارد بلکه مدارکی مبنی بر تمایز MSC به سلول‌های توبولار کلیوی یا سلول‌های بنیابینی وجود دارد(11).

نشان داده شده است که سلول‌های اپی‌تلیال توبولار کلیوی به جای مانده از آسیب، فاکتورهای رشد، سایتوکاین‌ها و کموکاین‌هائی را ترشح می‌کنند که در مکانیزم‌های ترمیمی کلیه شرکت می‌کنند و مکانیزم اصلی ترمیم می باشند.برای مثال فاکتور رشد EGF در سلول‌های اپی‌تلیال کلیه ساخته می شود و پس از آسیب کلیوی میزان آن افزایش می‌یابد و این فاکتور رشد، اعمال متعددی چون مهاجرت و تکثیر را بر انواع سلول‌ها اعمال می‌کند. مطالعات انجام شده نشان داده است که سلول هایMSC ر ستپور EGF را در سطح خود بیان می‌کنند و در محیط EGF in vitro بدون تغییر در درجهٔ تمایز سلول هایMSC منجر به مهاجرت و تکثیر این سلول‌ها می‌گردد. فاکتور های اصلی در مهاجرت BM.MSC، بتااینترگرین ها،VEGF،4-Ag very late و ترشح متالوپروتئیناز 2 ماتریکسی می‌باشند. اطلاعات بدست آمده از آزمایشات صورت گرفته نشان می‌دهند که EPO,VEGF,bFGF,IL-6 انتقال سلول هایMSC به لایه ی سلولی اندوتلیالی را القا می‌کنند. در بررسی دیگر برهم کنش CD44 و لیگاند اصلی آن، هیالورونیک اسید، در انتقال و حرکت MSC تزریق شده در مدل موشی مبتلا به Acute kidney inyury (AKI) مورد توجه قرار گرفته است. سلول های MSC که از موش‌های knockout شده‌ی CD44 بدست آمده‌اند به بافت‌های آسیب دیده مهاجرت نکردند و منجر به تسریع عمل بازسازی کلیه نشدند. این موضوع نشان دهنده‌ی نقش مهم CD44 در مهاجرت سلول هایMSC می‌باشد.

MSC طیف وسیعی از فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌ها را با اثرات اتوکرینی و پاراکرینی ترشح می‌کند. این فاکتورهای بیواکتیو می‌توانند سیستم ایمنی موضعی را سرکوب کنند، عمل فیبروزیس و آپوپتوزیس را مهار کنند، رگ‌زایی، تکثیر و تمایز سلولی را افزایش دهند. فاکتورهای ترشحی MSC شامل IGF-1,HGF,VEGFnerve, growth factor, Brain derived growth factor و چندین نوع اینترلوکین می‌باشد(12).

تزریق داخل عروقیB.MMSC به موش هائی که تحت اثرCisplatin قرار گرفته‌اند باعث حفظ موش‌ها از آسیب کلیوی و افزایش طول عمر آن‌ها می گردد ، علت این امر اثر حمایتی سلول هایB.MMSC بر سلول‌های توبولار می باشد. استم‌سل تراپی اثر حفاظتی بر سلول‌های اپی‌تلیالی دارد و هم‌چنین فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیالی را کاهش می‌دهد و در نهایت یکپارچگی میکرووا سکولار را نیز حفظ می‌نماید و بدین ترتیب احتمالاً تغییرات

همودینامیکی را نیز اصلاح می‌کند و هیچ‌کس نمی‌تواند اثرات مستقیم سلول های B.MMSC بر سلول‌های اندوتلیالی را نادیده بگیرد. در مطالعه‌ای گزارش شده است که MSC Conditioned Medium، مسیر Phosphoinositide- 3 kinase را فعال می‌کند و آپوپتوزناشی از هیپوکسی را در سلول‌های اندوتلیال آئورت انسان که در محیط، کشت یافته‌اند را کاهش می‌دهد(13).

در گزارشی نشان داده شده است که (Stem cell conditioned culture Media) SCM از تبدیل سلول های اپی‌تلیال، تحت اثر آلبومین، به سلول‌های (Epithlial mesenchymal Transition) EMT جلوگیری می‌کند. اطلاعات بدست آمده حاکی از آن است که SCM از طریق فعالیت‌های ضد التهابی خود از بروز پدیده‌ی EMT القا شده بوسیله‌ی آلبومین در سلول‌های توبولارکلیوی جلوگیری می‌کند. اثر کارآمدSCM به این دلیل است که از انتقال NF-KB از سیتوپلاسم به هسته جلوگیری می نماید و افزایش فاکتور پیش التهابی MCP-1 که به وسیله‌ی آلبومین القا می شود را مهار می‌کند. این موضوع می‌تواند در مورد بیماری‌های مزمن کلیوی که طی آن آلبومین موجود در پروتئین‌های ادراری شایع‌ترین عامل القای EMT توبولار می‌باشد، حائز اهمیت باشد.

سنتز مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی به خصوص کلاژن III,I یک مشخصه‌ی فیبروز می‌باشد. در این مطالعه مشخص شده است که SCM اثر فیبروژنیک القایی توسط آلبومین را در سلول‌های توبولار کلیه کاهش می‌دهد(14).

بحث:

در حال حاضر در مطالعات کلینیکی از MSC در درمان بیماری هایی چون بیماری کرون، MS (مالتیپل اسکلروزیس)، دیابت ملیتوس و بیماری های کبدی در مرحله ی end-stage استفاده می شود. به این ترتیب می توان گفت سلول های MSC می توانند در سل تراپی نقش مهمی را ایفا کنند. امروزه جهت بررسی اثر این سلول ها در درمان بیماری هایی که سد های مکانیکال بدن را درگیر می کنند نیز مطالعاتی صورت گرفته است. برای مثال اثر MSC در درمان Inflammatory Bowel Disease(IBD)، آسم، بیماری های مزمن کلیه، درماتیت آتوپیک، پسوریازیس، SLE و... مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج بدست آمده از این مطالعات نتایج رضایت بخشی می باشند.MSC در ترمیم بافت اپی تلیال نقش دارد . به دنبال آسیب اپی تلیوم این سلول ها فاکتور های رشد و کموکاین هایی را به درون جریان خون آزاد می کنند که این ترکیبات باعث تکثیر سلول هایMSC و آزاد سازی این سلول ها از B.M می شوند. سلول های MSC به محل آسیب دیده می روند و با مکانیزم هایی چون پشتیبانی از سلول های بنیادی مستقر در محل آسیب،تمایز یافتن به سلول های دیگر و تنظیم سیستم ایمنی بدن به ترمیم بافت آسیب دیده کمک می کنند. با در نظر گرفتن این مکانیزم های ترمیمی میتوان از این سلول ها جهت درمان بیماری های التهابی که سدهای مکانیکال بدن را درگیر می کنند، کمک گرفت. برای مثال در مطالعه ای صورت گرفته نشان داده شده است که (SCM) stem cell conditioned culture media اثراتی مشابه استم سل تراپی را از خود نشان می دهند و سیر پیشروی بیماری های مزمن کلیوی را کند می کنند. در حقیقت SCM از القای پروتئینوری به وسیله ی فاکتورهای پیش التهابی و بروز EMT جلوگیری می کند (14).در مثال دیگر از بیماری هایی که سدهای مکانیکال را درگیر می کند به زخم های مزمن می توان اشاره نمود.این بیماری ها جز بیماری های شایع می باشند که بهبود زخم به سختی صورت می پذیرد.بهترین درمان موجود تنها تا ۵۰ در صد بهبودی را بهمراه دارد که معمولا این بهبودی نیز به صورت گذرا و موقت می باشد.در مطالعه ای نشان داده شده است که B.M-MSC conditioned medium حاوی مقادیر زیادی از فاکتورهای رشد و کموکاین هایی می باشند که بهبود زخم را تسریع می کنند(15).

نتیجه گیری:

سلول هایMSC سلول هایی با قدرت تمایز بالا هستند که می توانند به رده های مختلف سلولی تمایز یابند. طی سال های اخیر مطالعات زیادی بر روی این سلول ها صورت گرفته است در این بین، مطالعات قابل توجهی در زمینه ی وجود و کاربرد این سلول ها در سدهای فیزیکی بدن چون پوست، دستگاه گاستروانتستینال،ریه و توبولار کلیه نیز به چشم می خورد. نتایج حاصل از این مطالعات امید بخش بوده است و بیان می دارند که MSC می تواند در ترمیم این بافت ها و اصلاح عملکردشان نقش قابل توجهی را ایفا کند و بدین ترتیب می توان در درمان بیماری هایی که سدهای فیزیکی بدن را درگیر می کنند از MSC بعنوان سلول های درمانی کار آمد کمک گرفت.البته در برخی از مطالعات با بکارگیری این سلول ها در درمان برخی بیماری ها، علائم بیماری تشدید پیدا کرده است(1). به این ترتیب در استفاده از این سلول ها در موارد انسانی باید جانب احتیاط را حفظ کرد. سلول های MSC جمعیت هتروژنی از سلول های بنیادی می باشند و بدین ترتیب تفاوت در ویژگی های ذاتی این سلول ها ممکن است بر نحوه ی عملکرد آن ها بر سلول های ایمنی و بیماری ها اثر گذارد. تفاوت در روش های جدا سازی ،کشت و تکثیرMSC بر فنوتیپ این سلول ها اثر می گذارد بدین ترتیب جهت استفاده از این سلول ها در زمینه های درمانی یک روش جداسازی و کشت استاندارد مورد نیاز می باشد. در نتیجه لازم است تا مطالعات بیش تری در زمینه ی شناخت کامل تر و دقیق تر این سلول ها و ساب تایپ های آن ها صورت بگیرد.

اختصارات:

MSCs: Mesenchymal stem cells
CD: Cluster of differentiation
MHC: Major histocompatibility complex
IL: Interleukin
T reg:Regulatory T cells
HSC: Hematopoietic stem cells
B.M: bone marrow
IFN: interferon
TNF: Tumor Necrosis Factor
LPS: lipopolysaccharide
COX2: Cyclooxygenase 2
IDO: Indoleamine 2,3-dioxygenase
IL-1RA:Interleukin-1 receptor antagonist
TGF: Transforming growth factor
PGE2:Prostaglandin E2
GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
Ig: Immunoglobulin
NK cell: Natural killer cell
HLA:human leukocyte antigen
TH:T helper cell
PRRs: Pattern recognition receptors
TLRs: Toll-like receptors
NOD: nucleotide-binding oligomerization domain
VEGF: Vascular endothelial growth factor
iNOS :Inducible nitric oxide synthase
SMA-α: α-smooth muscle actin
Ag:Antigen
PT: pertussis toxin
IBD: Inflammatory bowel disease
G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor
EAE:experimental autoimmune encephalomyelitis
HMGB1:High mobility group box 1 protein
EGF:Epidermal growth factor
IGF:Insulin-like growth factor
PDGF:Platelet-derived growth factor
Ang-1:Angiopoietin 1
SLE:Systemic lupus erythematosus
GVHD:Graft-versus-host disease
Breg:Regulatory B cell
ROS:Reactive oxygen species
NO:Nitric oxide
IV:Intravenous
bFGF:Basic fibroblast growth factor

References:

1. Glenn JD, Whartenby KA. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy.World J Stem Cells. 2014 Nov 26;6(5):526-39.
2. Le Blanc K. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system.Nat Rev Immunol. 2012 ،25;12(5):383-96.
3. Signore M et al. Identity and ranking of colonic mesenchymal stromal cells.J Cell Physiol. 2012;227(9):3291-300.
4. Lanzoni G,et al.Isolation of stem cell populations with trophic and immunoregulatory functions from human intestinal tissues: potential for cell therapy in inflammatory bowel disease.Cytotherapy. 2009;11(8):1020-31.
5. Jakob M,et al. Human nasal mucosa contains tissue-resident immunologically responsive mesenchymal stromal cells.Stem Cells Dev. 2010 May;19(5):635-44.
6. Yuben Moodley and Philip J. Mesenchymal stem cells and the lung THOMPSON:(2013)
7. Ke F,et al. Autocrine interleukin-6 drives skin-derived mesenchymal stem cell trafficking via regulating voltage-gated Ca(2+) channels.Stem Cells. 2014 Oct;32(10):2799-810.
8. Kiarash Khosrotehrani.MSC Therapy in skin: why and what for? (2013).
9. Mansilla E,et al. Cadaveric bone marrow mesenchymal stem cells: first experience treating a patient with large severe burns.Burns Trauma. 2015 Sep 18;3:17
10. Shin TH,et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Inflammatory Skin Diseases: Clinical Potential and Mode of Action.Int J Mol Sci. 2017 Jan 25;18(2). pii: E244.
11. Otto WR, Wright NA. Mesenchymal stem cells: from experiment to clinic.Fibrogenesis Tissue Repair. 2011 Sep 8;4:20.
12. Baer PC, Geiger H. Mesenchymal stem cell interactions with growth factors on kidney repair.Curr Opin Nephrol Hypertens. 2010 Jan;19(1):1-6.
13. Morigi M,et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells accelerate recovery of acute renal injury and prolong survival in mice.Stem Cells. 2008 Aug;26(8):2075-82.
14. Hu J,et al. Stem cell conditioned culture media attenuated albumin-induced epithelial-mesenchymal transition in renal tubular cells.Cell Physiol Biochem. 2015;35(5):1719-28.
15. Chen L,et al. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing.PLoS One. 2008 Apr 2;3(4):e1886.

A Complex Cell

زهرا حمیدی اصفهانی[1]
دانشجوی ارشد ایمونولوژی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه:

ماکروفاژ به عنوان یک سلول مهم در سیستم ایمنی توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است. یافته های اخیر جنبه های دیگری از بیولوژی و عملکرد این سلول را روشن ساخته است. اطلاعات گذشته ما محدود به خاصیت فاگوسیتیک این سلول در پاسخ های ایمنی بود اما امروزه مشخص شده که ماکروفاژ یک سلول بسیار مهم در متابولیسم بدن و تحمل سرما (cold adaptation) و هومئوستاز و تکامل بافتها به شمار می‌رود(1).

از دیگر ویژگی های مهم این سلول می توان به توانایی آن در تطبیق با محیط پیرامون اشاره کرد همانطور که در شکل مشاهده میکنید ماکروفاژها بر اساس الگوی سایتوکاینی محیط می‌توانند به فنوتاپیپ های عملکردی متفاوتی تبدیل شوند که هر کدام ویژگی خاصی دارند(2).

۱. نویسنده ی مسئول مقاله: z.hamidi@modares.ac.ir

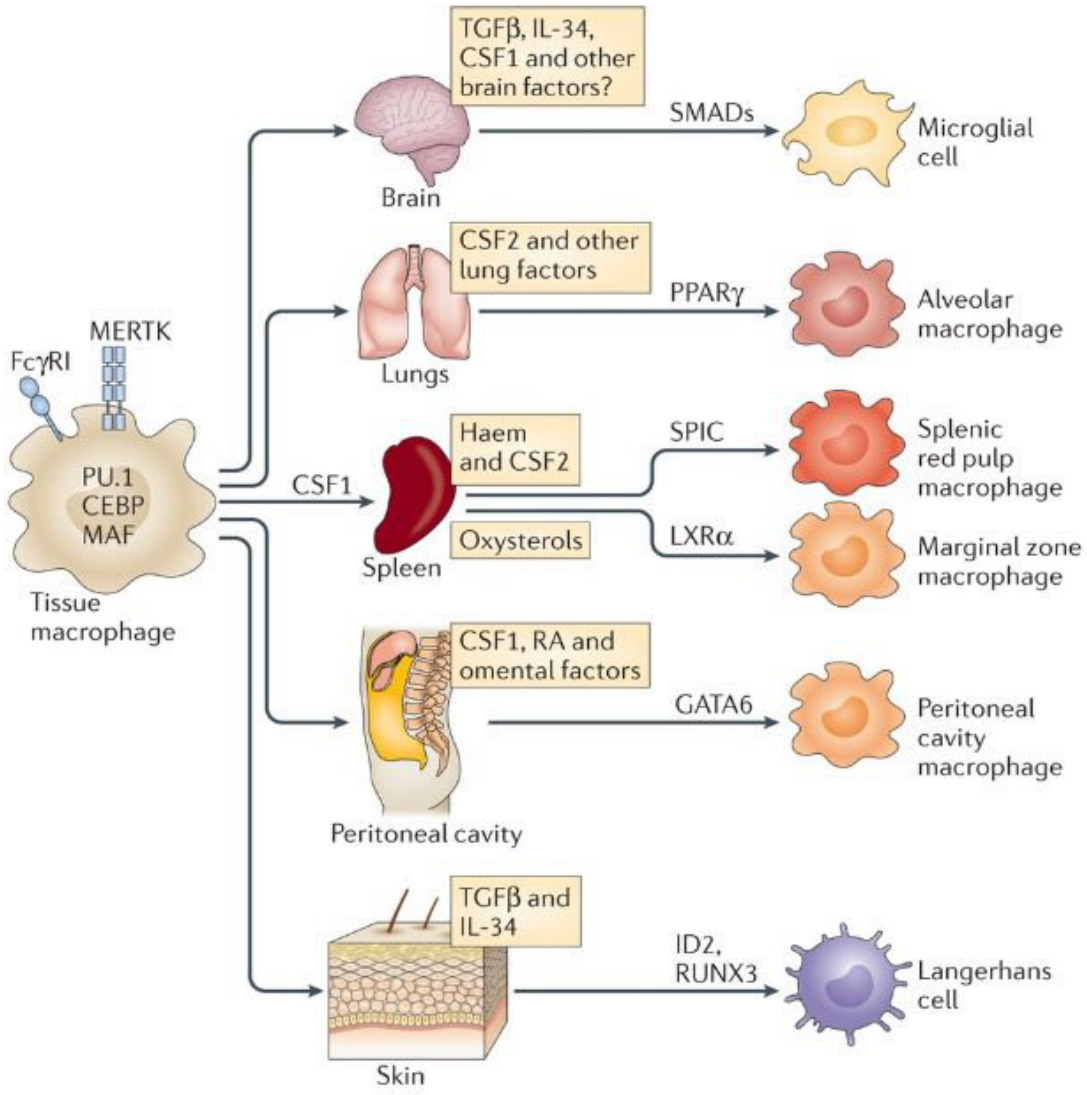


Figure 1: during embryonic development, macrophages enter the tissues where they self-renew and proliferate. (Lavin 2015)

امروزه دو دسته ی مجزا از ماکروفاژها مشخص شده است که تفاوت آن ها در سلول های پیشساز و پیشینه‌ی تکاملی و همچنین مکانیسم ترن اور و نگهداری و بقا آنهاست.

ماکروفاژهای موجود در بافتها غالبا از سه منبع منشا می‌گیرند:

مغز استخوان کبد جنینی و استم سل های مغز استخوان

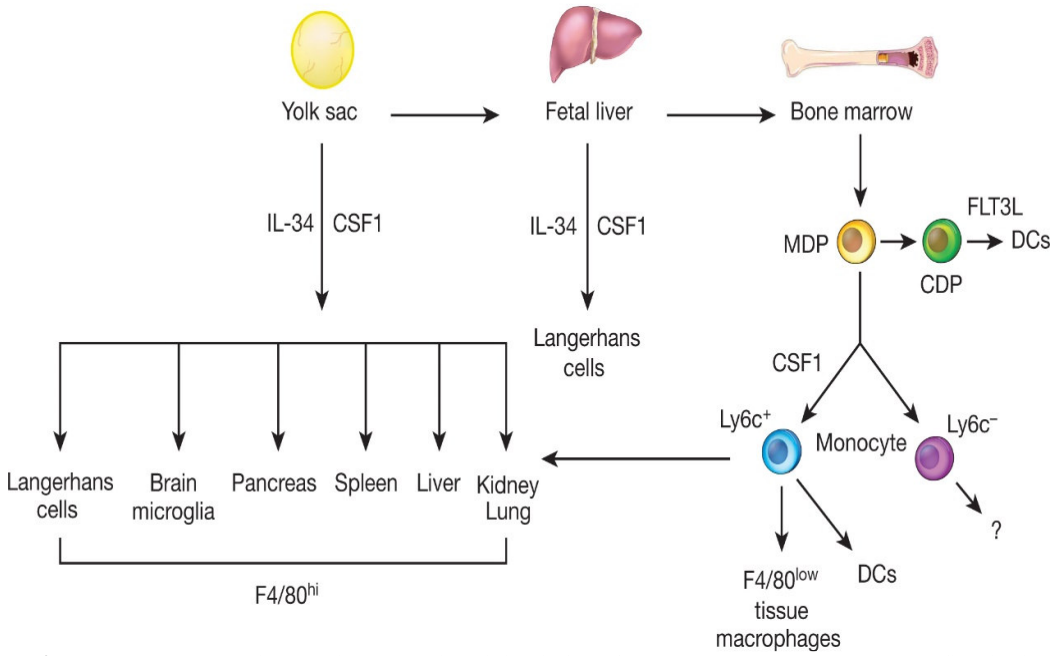


Figure 2:The mononuclear phagocytic system in adults derives from at least three sources. The first is the yolk sac, which produces progenitors that populate all tissues and that have progeny that persist throughout life as F4/80 bright resident macrophages. These lineages are mainly regulated by CSF1R and its ligands, IL-34 and CSF1. The second is the fetal liver, and this is less well defined but seems to contribute to the production of adult Langerhans cells, perhaps through a progenitor that is derived from the yolk sac. The third lineage derives from the bone marrow (BM) to give circulating monocytes and their progeny F4/80^{low}macrophages, and dendritic cells (DCs). The exact role of the patrolling Ly6c^{-} macrophages, and the contribution of fetal liver to adult tissue macrophages, remain unclear. CDP, committed dendritic cell progenitor; MDP, monocyte dendritic cell progenitor. (Wynn,2013)

ماکروفاژهای مقیم:

در سال ۲۰۱۵ گیسمان و گومز عنوان کردند که ماکروفاژهای مقیم که هر کدام فنوتایپ متفاوتی دارند از کیسه زرده و کبد کبد جنینی منشا می‌گیرند و در پروسه‌ی تکامل به بافت مورد نظر مهاجرت کرده و فنوتیپ ویژه ی خود را کسب می‌کنند و در کنار ماکروفاژهای مشتق شده از مغز استخوان به ایفای نقش می پردازند.

از این ماکروفاژهای مقیم می‌توان به میکروگلیا در مغز اشاره کرد که در سیستم اعصاب مرکزی و انتقال پیام نقش دارد، کوپفرسل که در تصفیه ی آنتی ژن های خونی وآلوئولار در ریه ها که وظیفه ی بازسازی سورفاکتانت ها را بر عهده دارند .ماکروفاژهای پولپ قرمز طحال که در متابولیسم آهن ایفای نقش می‌کنند(3).

همانطور که گفته شد ماکروفاژ یک سلول مهم در تکامل و شکل گیری بافت های مختلف نظیر مغز استخوان و کبد و ... می باشد پس از شکل گیری این بافت‌ها ماکروفاژ وظایف متعددی را انجام می‌دهد نظیر القا تعادل و هومئوستاز و ایجاد شرایط فیزیولوژیک نرمال که شامل

تغییر متابولیسم سلول ها ارتباط نورون ها و یافتن نقاط آسیب دیده می‌باشد اما گاهی عملکرد این سلول ها با مشکل مواجه می‌شود به طوری که این سلول می‌تواند منجر به بروز بیماری های مختلف بدن شود.

به عنوان بروز اشکال در ماکروفاژهای مغز می‌تواند با اختلالات عصبی و Neurodegeneration منجر شود همچنین ماکروفاژ یک سلول مهم در ایجاد آترواسکلروزیس می‌باشد.

در استئوکلاست باعث عدم استحکام استخوان و بروز استئوپورزیس می‌شود.

نقص در ماکروفاژ آلوئولی همچنین می‌تواند باعث پروتئینوزیس (proteinosis) و فیبروزه شدن غشا ریه و تجمع سورفاکتانت در ریه شود.

همچنین نقص در ماکروفاژ پولپ قرمز طحال باعث عدم جذب آهن و تجمع آهن در طحال می‌شود.

این مشاهدات ثابت می‌کند که ماکروفاژ نقش مهمی در ایجاد هومئوستاز بافت دارند(3).

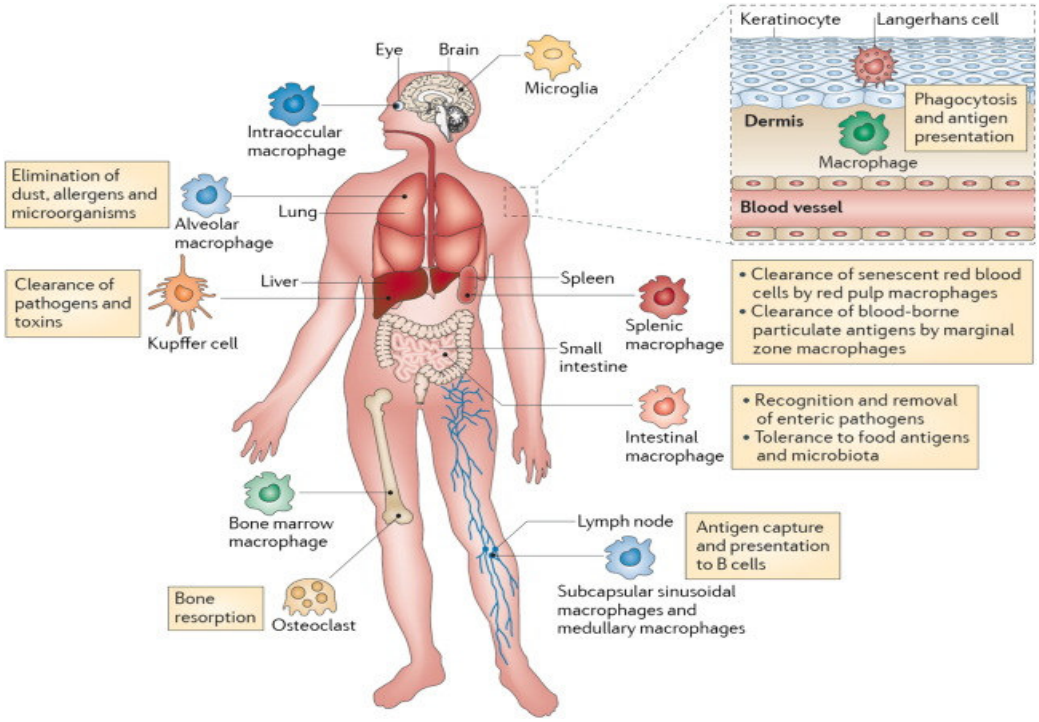


Figure 3. Tissue macrophages perform important homeostatic functions. Mononuclear phagocytes are generated from committed hematopoietic stem cells located in the bone marrow. Macrophage precursors are released into the circulation as monocytes and quickly migrate into nearly all tissues of the body, where they differentiate into mature macrophages. Various populations of mature tissue macrophages are strategically located throughout the body and perform important immune surveillance activities, including phagocytosis, antigen presentation and immunosuppression(Singh, 2014).

انواع مکانیسم های فعال شدن ماکروفاژ:

زمانیکه ماکروفاژ با یک پاتوژن مواجه می‌شود با تولید سایتوکاین های پیش التهابی و همچنین با فعال کردن واسطه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن به فعالیت ضد میکروبی سیستم ایمنی کمک می کند.

از طرف دیگر سیگنال های هومئوستاتیک منجر به القا فنوتایپی از ماکروفاژها می‌شود که در ارتباط با بازسازی و

ترمیم بافت ها است. محرکهای التهابی ماکروفاژها نظیر LPS و IFNγ منجر به القا فنوتایپ التهابی این سلولها می‌گردد که به آن M1 ماکروفاژ می‌گویند. این سلول می‌تواند با تولید سایتوکاین هایی نظیر IL12 و IL23 به گسترش پاسخ های TH1 کمک کرده همچنین با تولید آنزیم هایی نظیر ROI و NO و افزایش عرضه ی آنتی ژن به کشتن پاتوژن های داخل سلولی و تخریب سلول های توموری می پردازد(3).

از طرف دیگر تحریک سلول های ماکروفاژ به واسطه‌ی IL13 و IL4 منجر به ایجاد فنوتایپ آلترناتیو این سلول یا M2 ماکروفاژ می شود . توانایی تولید سایتوکاین های پیش التهابی و انجام فاگوسیتوز و همچنین بیان اسکونجر رسپتور در این سلول کاهش می‌یابد(4).

M2 ماکروفاژ باعث القای پاسخ های TH2 شده و به حذف انگل ها کمک می‌کند .این سلول می‌تواند با کاهش پاسخ ایمنی به واسطه‌ی تولید سایتوکاین های مهاری منجر به رشد سلول توموری گردد.

دو نوع دیگر از سلول های شبه M2 وجود دارند که تفاوت آنها در سلولهای مرتبط با آنهاست، اولین سلول به واسطه ی ارتباط با سلول TREG و اینترلوکین 10 تولید شده از این سلول تولید می‌شود. نوع دوم به واسطه ی ارتباط با سلول B و آنتی بادی و سایتوکاین تولید شده از این سلول ایجاد می‌گردد. نکته ی جالب توجه این است که سویه های مختلف موش ها می‌توانند در مکانیسم فعال شدن ماکروفاژها متفاوت عمل کنند، به عنوان مثال ماکروفاژهایی که تحت اثر LPS قرار گرفته اند در موش های C57BL/6 متابولیسم خود را از آرژنین به نیتریک اکساید (NO) تغییر می‌دهند همچنین این سلولها الگوی سایتوکاینی TH1 را از خود نشان می‌دهند(5).

این درحالی است که در موش های BALB/C ماکروفاژهایی که تحت تاثیر LPS قرار گرفته اند الگوی سایتوکاینی TH2 را تولید می‌کنند همچنین متابولیسم این سلول ها از آرژنین به اورنیتین تغییر می یابد(6).

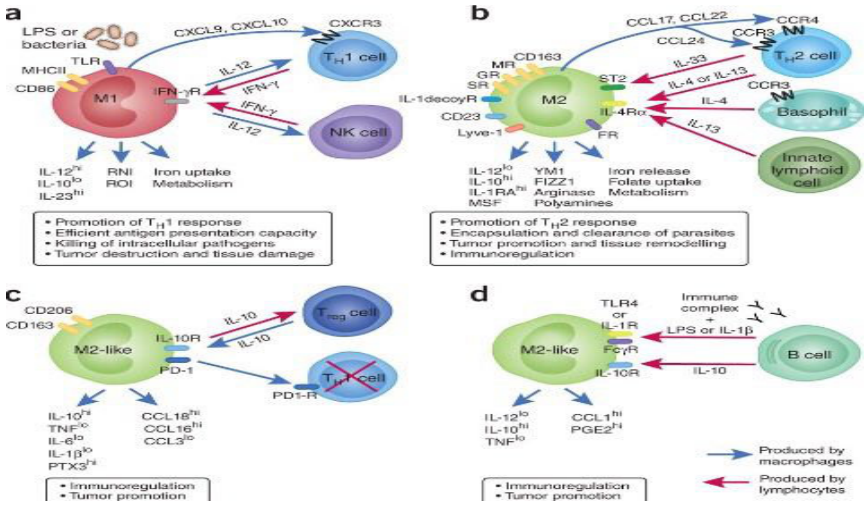


Figure 4. The orchestration of macrophage activation and polarization by lymphoid cells. FR, folate receptor; GR, galactose receptor; IFN-γR, IFN-γ receptor; IL-1decoyR, IL-1 decoy receptor; MHCII, major histocompatibility complex class II; MP, macrophage; MR, mannose receptor; SR, scavenging receptor; ST2, receptor; PGE2, prostaglandin E2; PTX3, pentraxin 3; RNI, reactive nitrogen intermediate; ROI, reactive oxygen intermediate. (Biswas et al. 2010)

هومئوستاز بافتی اصطلاحی است که به شرایط فیزولوژیک بدن و حفظ یک سری از پارامترهای حیاتی گفته می‌شود، که برای سنجش میزان تعادل یا هومئوستاز در بدن استفاده می‌شود. از این پارامترها که با عنوان متغیر های تنظیمی(regulate variable) اشاره شد می‌توان به غلظت گلوکز و کلسیم اشاره کرد.

به طور کلی هومئوستاز سیستماتیک بدن از دو جزء تشکیل شده است

۱. کنترل کننده ها

2. عمل کننده ها

کنترل کننده ها بر سطح میزان میزان متغیر های تنظیمی نظارت می‌کند درحالیکه عمل کننده ها می‌توانند این متغیر ها را تغییر دهند.

کنترل کننده ها از طریق سیگنال هایی با دستگاه در ارتباط هستند که این سیگنال ها در صورتی تولید می‌شوند که میزان متغیر های تنظیمی از یک میزان یا set point مشخص تغییر کند در سیستم هومئوستاتیک بدن کنترل کننده ها در واقع غدداندوکرین هستند که با تولید هورمون به تغییر میزان پارامترها پاسخ می‌دهند این هورمون در ادامه به بافت هدف یا همان دستگاه تاثیر می‌گذارد که در نهایت منجر به نزدیک شدن سطح پارامتر به میزان نرمال و طبیعی می‌گردد.

به عنوان مثال در هومئوستاز یا تعادل گلوکز در بدن سلول های آلفا و بتای پانکراس به عنوان یک کنترل کننده عمل می‌کند که با تولید گلوکاگون و انسولین منجر به تغییر عملکرد دستگاه ها که در اینجا ماهیچه کبد و بافت چربی است می‌شود این بافت ها میزان سطح گلوکز در داخل خون را تغییر داده و به میزان تعادل می‌رسانند.

برخلاف هومئوستاز سیستماتیک متغیرهای تنظیمی کنترل کننده ها و دستگاه های اجرائی هومئوستاز بافتی هنوز به صورت کامل مشخص نشده است .

از جمله متغیر های تنظیمی در بافت های بدن می‌توان به تعداد سلول ها، تراکم ماتریکس خارج سلولی، ترکیب بندی آن، غلظت اکسیژن، ph، دما و اسمولاریته‌ی مایع میان بافتی اشاره کرد. کنترل کننده هومئوستاتیک که بر میزان این پارامترها نظارت می‌کنند ماکروفاژهای مقیم بافت ها هستند، در واقع ماکروفاژها معادل سلول های اندوکرین عمل می کنند و همانند این سلول ها که با تولید هورمون هایی سیگنال های نشان دهنده تغییر پارامترها را هشدار می دهند، ماکروفاژها هم با تولید سیگنال هایی نظیر فاکتور رشد فاکتور آنژیوژنز سیگنال های موثر بر عروق و مدیاتورهای التهابی به تغییر شرایط هومئوستاز پاسخ می دهند.

در هنگام بروز آسیب به بدن تغییرات ATP و pH توسط ماکروفاژ حس می‌شود همچنین در هنگام ورود پاتوژن به بدن ماکروفاژ با شناسایی الگوی مولکولی مرتبط با پاتوژن مدیاتورهایی نظیر TNF و IL1 کموکاین ها را تولید می‌کند که می‌تواند منجر به فراخوانی سلول های ایمنی نظیر نوترفیل شده و به حذف پاتوژن کمک کند(7).

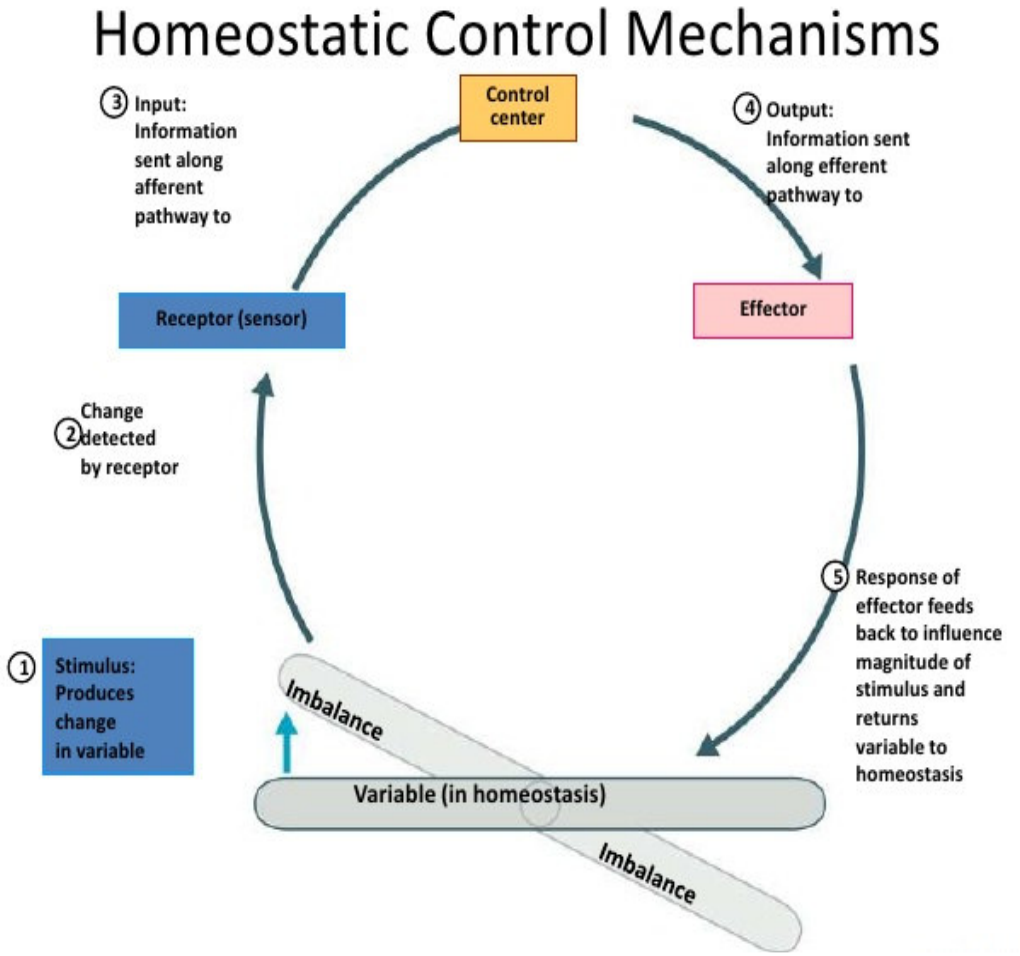


Figure5. Homeostatic Control Mechanisms 3 Input: Control center 4 Output: Information Information sent sent along along efferent afferent pathway to pathway to Receptor (sensor) Effector Change 2 detected by receptor 5 Response of effector feeds back to influence1 Stimulus: magnitude of Produces stimulus and change returns in variable variable to homeostasis Variable (in homeostasis.)

نتیجه گیری:

با توجه به آنچه گفته شد ماکروفاژهای بافتی می‌توانند هم به عنوان یک کنترل کننده و هم به عنوان اجزا عمل کننده، عمل کنند. به همین خاطر نقش این سلول‌ها در حفظ هومئوستاز بافتی بسیار با اهمیت است و در صورت بروز هرگونه تغییر در مکانیسم عملکردی این سلول ها امکان بروز بیماری افزایش می یابد. لذا با توجه به ویژگی های عملکردی این سلول ها می توانیم از آن ها در درمان آسیب های بافتی گرفته تا انواع سرطان ها استفاده نماییم.

References:

1. Glass, Christopher K., and Gioacchino Natoli. "Molecular control of activation and priming in macrophages." (2016) Nature immunology 17.1: 26-33
2. Amit, Ido, Deborah R. Winter, and Steffen Jung. "The role of the local environment and epigenetics in shaping macrophage identity and their effect on tissue homeostasis." (2016) Nature immunology 17.1: 18-25.
3. Murray, P. J. & Wynn, T. A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. (2011) Nature Rev. Immunol. 11, 723–737.
4. Van Dyken, S.J. & Locksley, R.M. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease. (2013) Annu. Rev. Immunol. 31, 317–343
5. Ginhoux, Florent, et al. "New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function." (2016) Nature immunology 17.1: 34-40.
6. Varin, A., Mukhopadhyay, S., Herbein, G. & Gordon, S. Alternative activation of macrophages by IL-4 impairs phagocytosis of pathogens but potentiates microbial- induced signalling and cytokine secretion. (2010) Blood 115, 353–362
7. Wynn, Thomas A., Ajay Chawla, and Jeffrey W. Pollard. "Macrophage biology in development, homeostasis and disease." (2013) Nature 496.7446: 445-455.

T Cell Therapy

عاطفه علیرضایی[1]

دانشجوی ارشد ایمونولوژی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه

در حدود چند سال قبل بهره برداری از سیستم ایمنی به منظور مقابله با سرطان به طور کلی بیش از حد پیچیده و غیر محتمل در نظر گرفته می شد چرا که تصور بر این بود که اثرات قابل توجهی در مراحل بالینی نخواهد داشت. در واقع عرضه سلول ها به عنوان درمان، جدا از پیوند مغز استخوان پیچیده و غیر عملی در نظر گرفته میشد و ایجاد این نگرانی که سرمایه گذاری آتی روی این روش توسط صنعت دارویی بعید به نظر می رسد. با این حال از اوایل سال ۲۰۱۵، میل زیادی به فعالیت و تخصیص مبالغ هنگفتی در خصوص سل تراپی ایجاد شد و نهاد های نوظهور بیوتکنولوژی در ایالات متحده فعالیت هایی را مبنی بر گسترش این روش درمانی در زمینه ی صنعتی آغاز کردند. این فعالیت ها توسط سه عامل هدایت می شوند: اولین مورد: نتایج بالینی بسیار چشمگیری در بیماران مبتلا به سرطان در مراحل پیشرفته که تحت درمان با سلول T آداپتیو قرار گرفتند، وجود داشته است. دومین مورد، پیشرفت های اخیر تکنولوژی که تولید سلول ها را در حیطه ی بالینی ساده کرده اند، بدین وسیله پتانسیلی جهت ارائه درمان به تعداد زیادی از بیماران در فاز سه کارآزمایی بالینی تصادفی و فراتر از آن، فراهم نموده اند. سومین مورد: پیشرفت های سریع علمی و پاراکلینیکی در بخش دانشگاهی منجر به تولید میزان قابل توجهی از ویژگی های قابل بهره برداری شده است(1).

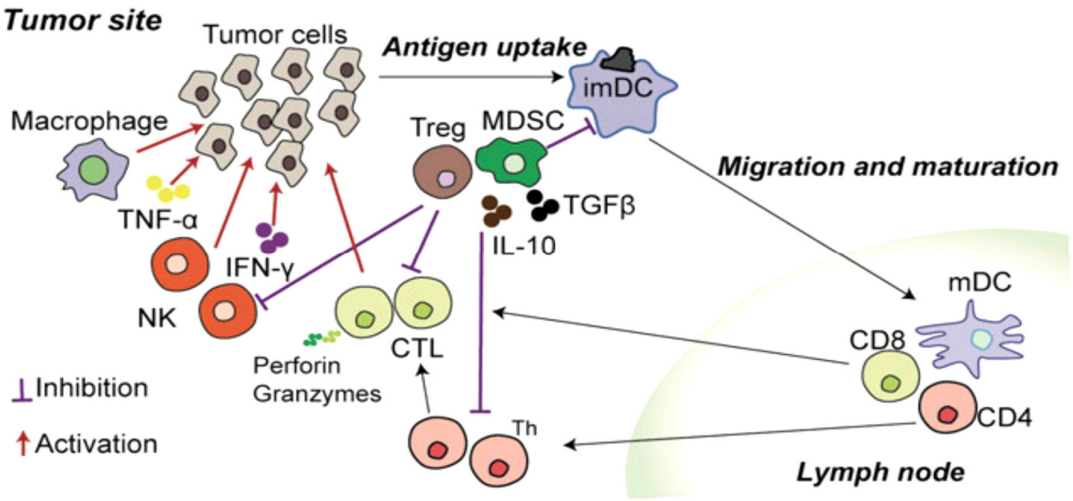
هر چند که عملکرد سلول های T جهت کنترل عفونت های ویروسی و تومور ها لازم می باشد، اما در جریان عفونت های مزمن و سرطان، سلول های T به تدریج عملکرد خود را از دست داده و به exhausted T cell تبدیل می گردند. از این رو استراتژی هایی که بتواند پاسخ های ایمنی درونزاد را بازگرداند یا T cell های عملکردی را فراهم کند، به وسیله ی adoptive immunotherapy احتیاج به بررسی دارد. علاوه بر این از آن جایی که سلول های انتقال یافته در معرض exhaustion قرار دارند، ترکیب adoptive transfer therapy با ایمونوتراپی هایی که از exhaustion سلول های T جلوگیری می کند و طول عمر و میزان موفقیت پاسخ را بالا می برد، باید به کار گرفته شود(2). تزریق لنفوسیت ها که به عنوان adoptive T cell therapy شناخته می شود به منظور درمان سرطان، بیماری های عفونی و هم چنین خود ایمنی آزمایش شده است. adoptive T cell therapy پتانسیل افزایش و ارتقاء سیستم ایمنی علیه تومور، تقویت اثر بخشی واکسن و محدود کردن واکنش پیوند علیه میزبان را دارد. این فرم از درمان شخصی سازی شده و در حال حاضر در فاز های مختلف اولیه و نهایی کارآزمایی های بالینی قرار دارد. این کارآزمایی ها در حال تست کردن استراتژی هایی برای تزریق TILs (tumor infiltrating lymphocytes)، CTLs، Th cells و Tregs هستند. هم چنین تکنیک های بهبود یافته ی بیولوژی مولکولی، اشتیاق و امکان آزمایش T سل های مهندسی ژنتیک شده را فراهم آورده اند(3). از آن جایی که جداسازی سلول های T اختصاصی تومور مشکل می باشد، سلول های T مهندسی ژنتیک شده اخیرا در adoptive T cell therapy مورد توجه قرار گرفته اند. این سلول های از نظر ژنتیکی اصلاح شده و فعال شده، دوباره به منظور هدف قرار دادن پروتئین های اختصاصی توموری به خون بیمار بازگردانده می شوند(4).

---

۱. نویسنده ی مسئول مقاله: a.alirezaee@modares.ac.ir

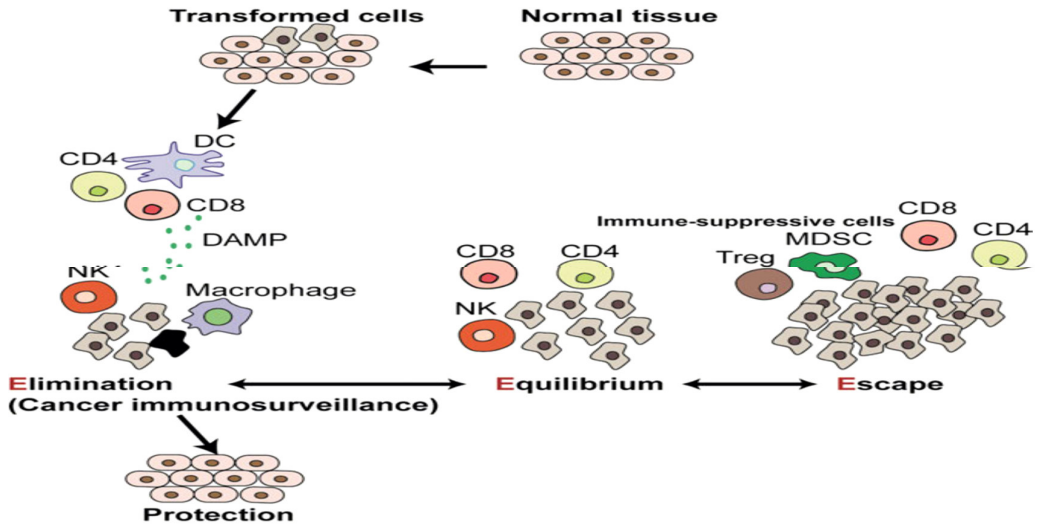
T Cell Therapy در سرطان

سرطان ها شامل سلول های بدخیم هتروژنیک هستند که با انواعی از جهش های هتروژنیک و از دست دادن فرایند های نرمال تنظیم سلولی گرد آمده اند. این جهش ها منجر به بیان آنتی ژن های جدید مرتبط با تومور (tumor-associated neoantigens) می شوند، که می توانند از پروتئین های نرمال سلولی تمیز داده شوند و در نتیجه توسط سلول های T مورد هدف قرار بگیرند. سیستم ایمنی توانایی هدف قرار دادن سلول های توموری و کشتن آن ها را دارد(5).



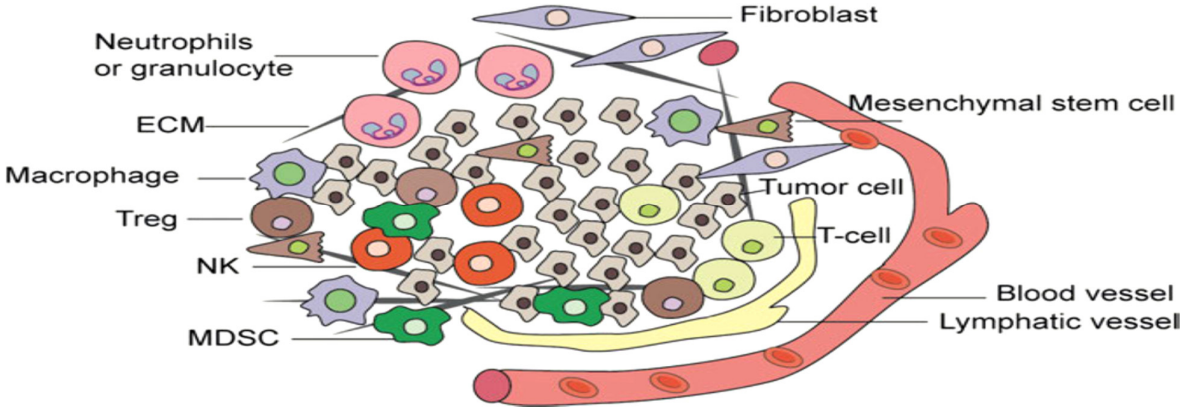
شکل ۱. مرور کلی بر نحوه برخورد سلول های سیستم ایمنی در محیط تومور و کشتن سلول های توموری(Jin c, 2016)

اما دلیل اینکه چرا سلول های توموری بعد از پاکسازی دوباره ظاهر می شوند، به طور واضح مشخص نیست. پس از سال ها تحقیق و بررسی فرضیه های متعددی در این رابطه مطرح شد، یکی از آن ها به نام cancer editing است که سه فاز در این فرضیه مطرح می گردد: elimination، equilibrium، escape که با مدل 3E شناخته می شود. در فاز elimination سلول های ایمنی عملکرد های نرمال خود را جهت حذف سلول های بدخیم انجام می دهند، اگر همه ی سلول های بدخیم نابود شوند، میزبان می تواند محافظت گردد، با این حال این مکانیسم معمول نیست و سلول های توموری به فاز تعادل دینامیک (پویا) با سلول های ایمنی وارد می شوند (equilibrium) . در این مرحله سلول های ایمنی سعی می کنند سلول های توموری را تحت کنترل نگه دارند، اما سلول های توموری به سمت جهش های ژنی متعدد، جهت کاهش ایمونوژنیسیته و فرار از شناسایی، توسط سلول های ایمنی می روند. هنگامی که سلول های سرطانی به طور موفقیت آمیزی راه جدیدی جهت فرار از سیستم ایمنی پیدا کنند، خارج از کنترل شروع به رشد می کنند. در این مرحله سیستم ایمنی، ظرفیت و توانایی کنترل سلول های توموری را به هیچ وجه ندارد و این فاز، فاز escape نامیده می شود. در فاز escape، سلول های توموری توسط مکانیسم های متعددی از سیستم ایمنی فرار می کنند، در ابتدا سلول های توموری غالبا مولکول های MHC که برای ارائه موثر آنتی ژن ضروری هستند را تنظیم منفی (downregulate) می کنند، در نتیجه، سیگنال های costimulatory ضعیفی که ایجاد می شوند، سلول های T را به سمت حالتی که آنرژی کلونال نامیده می شود، سوق می دهد(5).



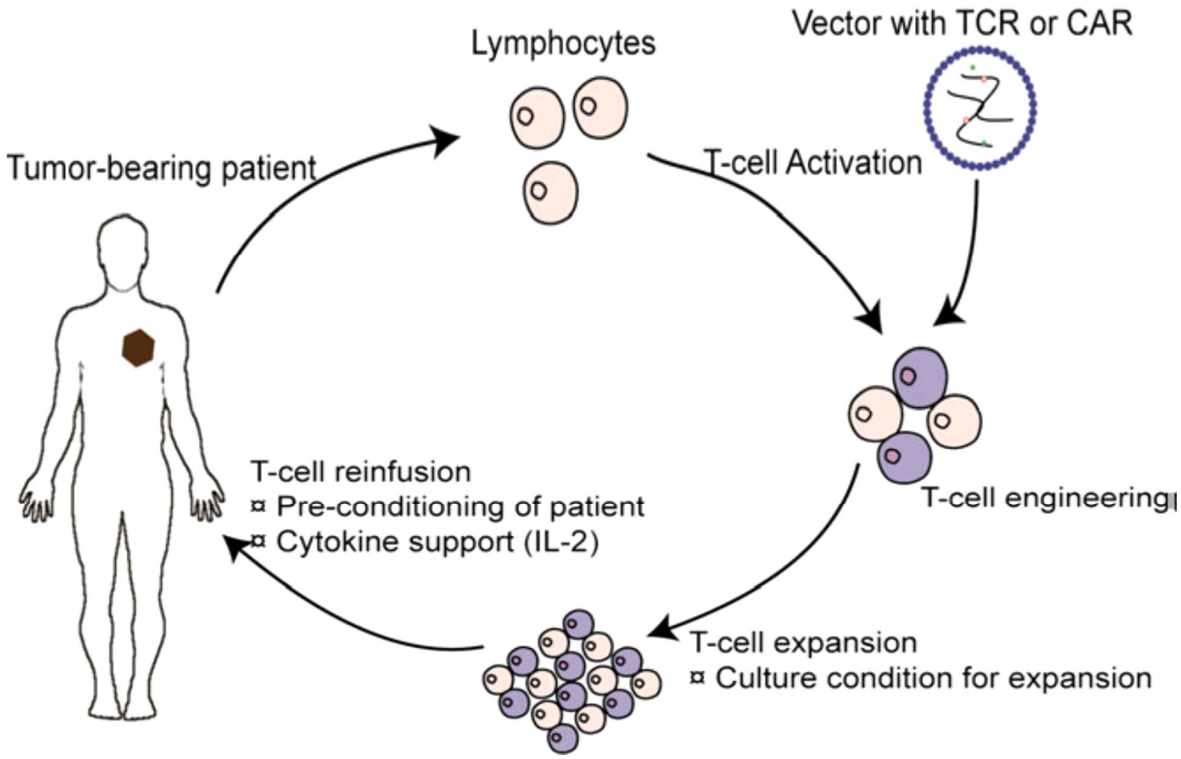
شکل ۲. ویرایش ایمنی سرطان، مدل 3E (Jin c, 2016)

علاوه بر این، ساختار تومورها، محیطی را با شرایط سرکوب کنندگی سیستم ایمنی فراهم می کنند. بیشتر تومورهای solid علاوه بر سلول های بدخیم، شامل جمعیت های متعددی از سلول های غیر بدخیم شامل فیبروبلاست ها، سلول های مزانشیم، سلول های مختلف ایمنی، ماتریکس خارج سلولی و مدیاتورهای التهابی هستند. در بسیاری از موارد سلول های بدخیم در تومور، در اقلیت هستند. سلول های اندوتلیال در بستر تومور همچنین می توانند به عنوان سدی در برابر ورود سلول های T عملکردی (effector) عمل کنند در حالی که اجازه ی ورود به سلول های T تنظیم کننده (regulatory) را می دهند. سلول های سرکوب کننده نیز به سلول های توموری جهت فرار از سیستم ایمنی کمک می کنند، به ویژه سلول های T تنظیم کننده ی CD4+CD25+FoxP3+، ماکروفاژ های همراه تومور و سلول های سرکوب کننده ی مشتق شده از رده میلوئیدی (Myeloid-derived suppressor cells). این سلول ها مانع از عملکرد سلول های T از طریق تولید مولکول های سرکوب کننده ی سیستم ایمنی مانند آرژنین، نیتریک اکساید سنتاز، TGF-β و اینترلوکین ۱۰ می شوند. عوامل مشتق شده از تومور مانند IDO (Indoleamine-Pyrrole 2,3,-Dioxygenase) محیطی را با خاصیت سرکوب کنندگی سیستم ایمنی به وسیله ی به کارگیری و فعال کردن MDSCs فراهم می کنند(5).



شکل۳. نمایش شماتیک ریز محیط تومور(Jin c, 2016)

در طول ۵۰ سال گذشته، دو استراتژی اساسا متفاوت برای تحریک سیستم ایمنی ضد تومور در انسان ها آزمایش شده: واکسن درمانی و passive immunization. از جمله موارد passive immunization میتوان به adoptive T cell therapy اشاره نمود که در طی آن انتقال سلول های T اتولوگ یا آلوژنیک به میزبان حامل تومور به طور مثال بیماران اتفاق می افتد(3). ایمونوتراپی آداپتیو در سرطان، یک استراتژی درمانی است که طی آن T سل ها از بیمار مبتلا به سرطان جدا می گردد، در شرایط exvivo فعال شده، گسترش داده می شوند و مجددا به بیمار با هدف کشتن سلول های توموری تزریق می گردد. اولین مورد از انتقال Tسل ها از بخش جراحی موسسه ملی بهداشت (NIH) در سال ۱۹۸۸ گزارش گردید که در آن از لنفوسیت های ارتشاح یافته ی توموری (tumor infiltrating lymphocyte) بیماران مبتلا به ملانومای متاستاتیک استفاده شد. نتایج حاصل از کارآزمایی های اولیه با TIL برای ملانومای بدخیم رضایت بخش بودند، البته تا زمانی که TIL های اتولوگ با دوز بالای اینترلوکین ۲ و همچنین سیکلوفسفاماید و فلودارابین(که قبل از تزریق شرایط را مهیا می کنند) همراه می شد. این نتایج با ترکیب نمودن سیکلوفسفاماید و فلودارابین به همراه تابش کل بدن قبل از تزریق به مراتب بهتر می شد(5).



شکل۴.تصویری از ایمونوتراپی انتقال آداپتیو T سل برای سرطان (Jin c, 2016)

Adoptive T-cell therapy for breast cancer

از آغاز سال ۱۹۴۰، شیمی درمانی به عنوان درمان استاندارد برای بسیاری از سرطان ها شناخته شد. مرگ و میر مرتبط با این داروها منجر به کشف متودهای درمانی جدید توسط دانشمندان گردید. اگر چه ایمونوتراپی در بسیاری از مدل های پاراکلینیکی و کلینیکی در سرطان هایی مانند ملانوما موفق بوده است، اما این شواهد در سرطان های ایمونوژنیک مانند سرطان سینه هنوز بحث برانگیز است. چندین کارآزمایی بالینی گسترده، استفاده از فرم های مختلف ایمونوتراپی در سرطان سینه مانند checkpoint inhibitors، Adoptive T-cell therapy، واکسن ها، adjunctive immunotherapy را مورد آزمایش قرار دادنده اند که همه آن ها نتایج امیدوارکننده ای را داشته اند(4). سرطان سینه یکی از شایع ترین سرطان های تشخیص داده شده در زنان و هم چنین علت مرگ و میر آن ها است. سرطان سینه ی عود شونده و متاستاتیک با پیش آگهی ضعیف همراه است. با وجود دستاوردهای پیشرفته در درمان سرطان سینه، هنوز شکست های درمانی بسیاری وجود دارد که در نهایتِ آن ها عود مجدد، متاستاز و مرگ حاصل شده است. محققان بر این باورند که محیط مناسب برای رشد سلول های توموری مورد نیاز است، در نتیجه جلب توجه به سمت درمان های نوینی که محیط توموری را هدف قرار می دهند، توسعه یافته است. اگر چه شیمی درمانی قادر به القای ارتشاح سلول های T سایتوتوکسیک در محیط توموری می باشد، اما اثربخشی پاسخ های ایمنی ضد توموری ممکن است با توسعه شبکه های سرکوب کننده ایمنی محدود گردد. درک بهتر از ارتقاء ایمنی تومور و مدیاتورهای ضد توموری در سرطان سینه فرصت های جدیدی برای درمان های هدفمند ایجاد کرده است که از

جمله ی آن Adoptive T-cell therapy در بیماران مبتلا به سرطان سینه می باشد که زمینه ی تحقیقاتی پویایی را برای محققان فراهم نموده است(6).
Adoptive T-cell therapyبا استفاده از لنفوسیت های ارتشاح یافته ی توموری (TIL)، لنفوسیت های T سایتوتوکسیک، Th cells ، T regs و سلول های T مهندسی ژنتیک شده نتایج امیدوارکننده ای را در ملانوما نشان داده اند. در حال حاضر این مطالعات به سمت گسترش به انواع سرطان ها شامل سرطان سینه هستند(4). در راستای تلاش به منظور کنترل رشد سلول های بدخیم، از لنفوسیت های ارتشاح یافته ی توموری tumor infiltrating lymphocytes (TILs) بهره برداری می شود(6). مطالعات اخیر حضور لنفوسیت های ارتشاح یافته ی توموری در بافت سینه را به عنوان یک عامل پیش آگهی برای پاسخ کامل پاتولوژیک pathological complete response (pCR)) به neoadjuvant chemotherapy شناسایی نموده اند. با بیوپسی ۱۰۵۸ بیمار در مطالعه ای، Dushyanthen و همکارانش اثبات کردند که میزان پاسخ کامل پاتولوژیکی بعد از شیمی درمانی در تومور های +TIL بیشتر از تومورهای -TIL می باشد (40-42% در مقابل 3-7%)(4). الگوهای مرتبط با ارتشاح لوکوسیت ها در زیرگروه های مختلف سرطان سینه متفاوت است. گروه تحقیقی TIL در سال ۲۰۱۴ دستورالعمل هایی را مبنی بر توصیف روش های ارزیابی لنفوسیت های ارتشاح یافته ی توموری در سرطان سینه منتشر کرده اند(7). لنفوسیت های ارتشاح یافته ی توموری ممکن است در استروما و یا داخل ساختمان تومور باشند. بیشتر کارآزمایی های بالینی در حال حاضر بیان می کنند که لنفوسیت های ارتشاح یافته ی توموری استرومایی اطلاعات بالینی مرتبط تری را نسبت به TIL های درون تومور فراهم می کنند. اتفاق نظر این گروه تحقیقی این است که لنفوسیت های ارتشاح یافته ی توموری باید به طور مداوم ارزیابی شوند. پروفایل جامعی از سلول های T +CD4 از تومورهای مهاجم سینه نشان داده است که زیرگروه های مختلف Tسل ها شامل follicular T helper cells (Tfh)، T helper 1 (Th1)، T helper 2 (Th2)، T17 effector memory cells و Tregs هستند. در حالی که CD8+ cytotoxic T-cell های فیلتره شده، NK سل ها، سلول های CD4+ Th1، ماکروفاژ های M1 و دندرتیک سل ها علیه رشد تومور نقش محافظت کننده ایفا می کنند و به طور کلی با پیش آگهی بهتری مرتبط هستند، شواهدی وجود دارد مبنی بر این که ماکروفاژ های M2، CD4+ Th2 cells، MDSCs و همچنین متابولیت های مهاری مانند آدنوزین، indoleamine 2,3- dioxygenase (IDO) باعث پیشرفت رشد تومور می گردند و با عواقب بدی همراه هستند(8) .علاوه بر این سلول های Tγδ، نقش مهمی در تنظیم ایمنی ایفا می کنند(9). دو زیر گروه عمده از سلول های T γδ، سلول هایT، Vδ1 و Vδ2 هستند که تاکنون شناسایی شده اند. سلول های TVδ1، معمولا در سطح های مخاطی و بافت های اپیتلیالی غالب هستند. سلول های TVδ2 عمدتا در غدد لنفاوی و خون محیطی یافت می شوند. در گردش خون محیطی، سلول های T γδ، حدود 10 درصد سلول های درحال گردش را شامل می شوند، اما ممکن است در طول عفونت های میکروبی به سطوح بالاتری گسترش یابند. لنفوسیت های T γδ میزان زیادی از سایتوکاین های پیش التهابی مانند IFN γ، TNF α را ترشح می کنند و واسطه ی cytotoxicity ضد تومور هستند. با این وجود، سلول های T γδ می توانند رشد تومور را از طریق تولید IL-17 پیش ببرند. نشان داده شده است که لنفوسیت های ارتشاح یافته ی توموری γδ با بقای ضعیف در بیماران مبتلا به سرطان سینه همراه هستند(۱۰).

ایمنی و اثربخشی ایمونوتراپی بر پایه ی سلول های T γδ، در چندین کارآزمایی بالینی ارزیابی شده است. سلول های خون محیطی بیان کننده V delta 2 TCR و V gamma 9 (Vγ9Vδ2 T cells) می توانند با

فسفوآنتی ژن های سنتتیک prime شوند، در in vitro گسترش یابند و به in vivo منتقل گردند. راهکار دیگر به منظور تحریک سلول های Vγ9Vδ2 T cells در in vivo، توسط درمان بیماران با bisphosphonates می باشد. درمان با pamidronate یا zoledronate سطوح داخل سلولی isopentenyl pyrophosphate (IPP) را توسط مهار diphosphate synthase farnesyl افزایش می دهد و منجر به گسترش Vγ9Vδ2 T cells انسانی می گردد. در مطالعه ی بالینی ای، بیماران مبتلا به سرطان سینه با متاستاز استخوان تحت درمان با zoledronate برای ۳ ماه همراه با دُز پایین IL-2 قرار گرفتند. هدف از این مطالعه بررسی درمان bisphosphonates روی بلوغ سلول های Vγ9Vδ2 در گردش و ارزیابی پاسخ بالینی به درمان بود. نتایج نشان دادند که درمان با zoledronate سلول های Vγ9Vδ2 را به سمت فنوتیپ تولید IFN-γ می برد. علاوه بر این ارتباط معناداری بین تعداد سلولی Vγ9Vδ2 و نتایج بالینی تشخیص داده شد. در این مطالعه پاسخ کاملی مشاهده نشد اما پاسخ نسبی و بیماری پایدار مشاهده گردید. درمان به خوبی تحمل شد، با حداقل عوارض جانبی مانند علائم گذرای شبیه آنفولانزا و التهاب در محل تزریق IL-2. لذا مقداری نگرانی جهت استفاده از IL-2 به منظور فعال کردن سلول های T γδ وجود دارد. در مطالعات preclinical، IL-2 قادر به القای سلول های T-reg بوده است و توانسته که پاسخ های سلول T γδ را مهار نماید. این مشاهدات نیاز به بررسی راه های جایگزین به منظور فعال سازی سلول T γδ دارد(6). داده های قابل توجهی وجود دارد که نشان دهنده ی بهبود قابل توجهی در سایتوتوکسیتی سلول های T γδ می باشد، زمانی که با آنتی بادی های اختصاصی ضد تومور مانند trastuzumab, rituximab, alentuzumab ترکیب گردند(11). در مدل موشی سرطان سینه HER2+، ترکیبی از trastuzumab و سلول های T γδ انتقال یافته باعث کنترل رشد بیشتری در مقایسه با درمان تنها با سلول ها می گردد. تا به امروز، اثر بخشی ایمونوتراپی با استفاده از سلول های T γδ به دلیل exhaustion سلول T محدود شده است. در کل مشاهده ی این که سلول های T فعال شده مسئول رد تومور در مدل های جوندگان هستند منجر به پیشرفت cellular immunotherapyبرای درمان بیماران سرطانی بر پایه ی تحریک واکنش سلول T علیه TAA گردید. انتقال آداپتیو سلول های ایمنی عملکردی گسترش داده شده چندین مزیت را در مقایسه با ایمن سازی فعال دارند و می توانند بر بسیاری از مکانیسم های فرار ایمنی تومور مانند تولید فاکتور های سرکوب کننده ایمنی یا بیان مولکول های coinhibitory توسط تومور غلبه کنند. یکی از بزرگترین چالش های adoptive T-cell immunotherapyدر حال حاضر تولید تعداد زیادی از CTL های اختصاصی آنتی ژن پس از کشت کوتاه مدت می باشد. تداوم سلول های CTL و مهاجرت آن ها به سوی تومور جهت موفقیت immunotherapy adoptive بسیار مهم می باشد. طبق مطالعات صورت گرفته دُز پایین IL-2 می تواند جهت تداوم بقای سلول های منتقل شده موثر باشد، از طرف دیگر مطالعات در موش نشان می دهند که lymphodepletion قبل از انتقال سلول های T به دوطریق عمل می کند: تخلیه ی سلول های میزبان فضای خالی را جهت تکثیر هموستاتیک سلول های منتقل شده فراهم می کند و از طرفی lymphodepletion میزبان را از سلول های T تنظیم کننده تهی می کند که در غیر اینصورت می تواند بر عملکرد سلول های منتقل شده اثر سوء داشته باشد(12).

بحث و نتیجه گیری:

Adoptive cell therapy یکی از پیچیده ترین رویکرد های درمانی نسبت به سایر انواع immunotherapy ها می باشد و اغلب به عنوان یک رویکرد غیر عملی و پر هزینه مورد انتقاد قرار گرفته است.

با این حال، ایمونوتراپی های درمانی برای بیماران مبتلا به انواع سرطان ها، احتمالا نیاز برای روش های بیشتر شخصی سازی شده را تعیین می کند. بسیاری از شرکت های جدید بیوتکنولوژی برای پاسخگویی به نیاز جهت گسترش لنفوسیت های بیماران به وجود آمده اند و آنالیز ژنتیکی دقیق تومور های افراد در حال حاضر به موضوعی متداول در مراکز پزشکی بزرگ آکادمیکی تبدیل شده اند. اگر چه مدل های تجاری متعددی مطرح شده است، اما استفاده ی گسترده از ACT احتمالا به توسعه ی امکانات متمرکز جهت تولید TIL های واکنشگر علیه تومور یا لنفوسیت های از نظر ژنتیکی اصلاح شده وابسته می باشد که پس از آن بتوان به عنوان یک رویکرد درمانی جدید موثر به موسسه های درمانی تحویل داده شود. ACT یک پلت فرم درمانی قوی قادر به القاء پسرفت با دوام کامل از سرطان های گسترده و مقاوم به شیمی درمانی است. بزرگترین تجربه در تومور های solid، ملانومای متاستاتیک است که در آن آنتی ژن های هدف اولیه، محصولات ژن های جهش یافته می باشد. تلاش برای گسترش TIL therapy به سمت انواع دیگر سرطان ها در حال انجام است و ممکن است که توسط فناوری های جدید که اجازه شناسایی سریع اپی توپ های جهش یافته ی کاندید و هم چنین جداسازی آسان T سل ها علیه این اهداف آنتی ژنی را می دهد آسان گردد و از طرفی پیشرفت در تکنیک های انتقال ژن، راهی را جهت هدف قرار دادن هر گونه آنتی ژن های توموری که یک Ab یا TCR می تواند شناسایی کند، باز کرده اند. بهبودی طولانی مدت در بیماران مبتلا به سرطان سلول B تحت درمان با T سل، anti-CD19 CARs ، انگیزه ی استفاده از تکنولوژی CAR برای ایجاد T سل های ضد ویروسی را بیش از پیش تقویت نموده است. علاوه بر این، تشریح نقش خاص سلول های T CD4+ و T CD8+ طی انتقال سلول ها مهم می باشد. نیاز است که سلول های T CD4+ از نقش کمک یاوری به نقش پیشرو در سازماندهی پاسخ های موثر ایمنی حرکت داده شوند. مطالعات بیشتری که مزایای انتقال T CD4+ را به عنوان درمان تنها یا در همراهی با T CD8+ ارزیابی می کنند، لازم است صورت بگیرد. پیش بینی می شود که ایمونوتراپی هایی که مسیر های مهاری را بلاک می کنند، مانند PD-1 pathway در ترکیب با adoptive T Cell therapy به میزان زیادی به نگهداری طولانی مدت پاسخ های ایمنی موثر در سرطان ها و هم چنین بیماری های عفونی کمک خواهد کرد. لذا امید است که با پژوهش های بیشتر در زمینه ی adoptive T Cell therapy و ارزیابی کامل مزایا و معایب آن بتوان به بیماران مبتلا به سرطان، عفونت های مزمن و هم چنین بیماری های خود ایمن کمک نمود و قدمی در جهت ایجاد و ارتقاء درمان های طولانی مدت برداشت. به امید آن روز...

References:

1. Gilham DE, et al. Adoptive T-cell therapy for cancer in the United kingdom:a review of activity forthe BritishSociety of Gene and Cell Therapy annual meeting.Hum Gene Ther. 2015, 26(5):276-85.
2. Kamphorst AO, Ahmed R. CD4 T-cell immunotherapy for chronic viral infections and cancer. Immunotherapy. 2013, 5(9):975-87.
3. June CH .Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic. J Clin Invest. 2007, 117(6):1466-76.
4. Athreya k, Ali s. Advances on immunotherapy in breast cancer. Transl Cancer Res. 2017, 6(1):30-37.
5. Jin c. Improvement of adoptive T-cell therapy for Cancer. Doctoral thesis. 2016.
6. Tamkus D, Joginpally T. Therapeutic strategies to reverse immunosuppressive breast cancer microenvironment. HOAJ. 2016, 4(1):1-10.
7. Salgado R, et al. The evaluaton of tumor-infltratng lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendatons by an Internatonal TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 2015; 26:259-71.
8. Gu-Tranten C, et al. CD4(+) follicular helper T cell infltraton predicts breast cancer survival. J Clin Invest. 2013; 123:2873-92.
9. Silva-Santos B, Serre K and Norell H. gammadelta T cells in cancer. Nat Rev Immunol. 2015; 15:683-91.
10. Ma C, et al. Tumor-infltratng gamma delta T lymphocytes predict clinical outcome in human breast cancer. J Immunol. 2012; 189:5029-36.
11. Tokuyama H, et al . V gamma 9 V delta 2 T cell cytotoxicity against tumor cells is enhanced by monoclonal antbody drugs--rituximab and trastuzumab. Int J Cancer. 2008; 122:2526-34.
12. Mackensen A, Meidenbauer N, Vogl S, Laumer M, Berger J, Andreesen R. Phase I Study of Adoptive T-Cell Therapy Using AntigenSpecific CD8 T Cells for the Treatment of Patients With Metastatic Melanoma. J Clin Oncol. 2006 ;24(31):5060-9.

CAR-T cell Therapy

فاطمه بابها[1]

دانشجوی ارشد ایمونولوژی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه:

محدودیت های موجود در روش های درمانی حاضر به منظور حصول بهبودی موثر و پایدار در بیماران دارای سرطان های بدخیم و پیشرفته باعث شد تحقیقات جدیدی در زمینه ایمونوتراپی بویژه درمان های مبتنی بر آنتی بادی و سلول صورت گیرد(۱). اشکال مختلفی از ایمونوتراپی مثل Checkpoint therapy، واکسن های سرطانی (cancer vaccines)و ویروس های انکولیتیک (oncolytic viruses) طی سال های گذشته پیشنهاد شده است(۲). درمان سلولی آداپتیو که در آن لنفوسیت های T اصلاح ژنتیکی شده اند، روش نوین و جالبی را در درمان سرطان مطرح کرده است. استفاده ازسلول های T مهندسی شده که قادر به بیان گیرنده های آنتی ژنی کایمریک (Chimeric Antigen Receptor-CAR) هستند از رایج ترین استراتژی هایی می باشد که امروزه در حال بررسی و مطالعه است. سلول های CAR-T، گروهی از سلولهای T هستند که دارای رسپتورهای سنتزی تغییر یافته ای بوده که قادرند آنتی ژن ها(TAAو TSA) را روی سطح سلول توموری شناسایی کنند (۳).

مفهوم گیرنده های آنتی ژنی کایمریک یا CAR که با عنوان اجسام T (T-bodies) یا رسپتورهای ایمنی کایمریک نیز خوانده می شوند در ابتدا در سال ۱۹۸۹ توسط Zelig Eshhar و همکارانش مطرح شد(۴). ایده این روش بدین صورت بود که با بیان رسپتورهای جدید در سطح سلول T بتوان آنها را قادر ساخت که قابلیت شناسایی آنتی ژن های پروتئینی دست نخورده (intact) داشته باشند. T سل ها بطور معمول آنتی ژن ها را بصورت پپتیدهای خطی که در شیار مولکول های سازگاری بافتی (MHC) در سطح سلول های هدف عرضه می شوند شناسایی کنند(۴). نکروز تومور در اثر پاسخ ایمنی سبب آزاد شدن سیگنال های التهابی می شود؛ متعاقبا این سیگنال ها سبب بلوغ سلول های عرضه کننده آنتی ژن تحت عنوان سلول های دندریتیک- که معمولا بیان بالایی از ابرخانواده B7 را دارند - می شود. پروتئین های آزاد شده از سلول توموری توسط سلول های دندریتیک (DC) برداشته و پردازش می شوند و در قالب پپتید هایی در مولکول های سازگاری بافتی ۱ و ۲ (MHC-I و MHC-II) که روی DC ها وجود دارند عرضه می شوند. گیرنده سلول T(TCR)، این ساختار MHC-پپتید راشناسایی کرده و سیگنال ابتدایی فعال شدن لنفوسیت T را ایجاد می نماید. از طرفی دیگر اتصال B7 با CD28 (مارکر سطحی سلT) سیگنال کمکی فعالیت Tسل را بوجود می آورد. با ایجاد این دو سیگنال تحریکی، لنفوسیت T بطور کامل فعال شده و به سمت جایگاه تومور مهاجرت می کند. سلول های $T\ CD8^+$ که با عنوان لنفوسیت T کشنده خوانده

۱.نویسنده ی مسئول مقاله: f.babaha@modares.ac.ir

می شوند سبب آپوپتوز تومور و سلول های $TCD4^+$ که به آنها لنفوسیت T کمکی می گویند با تولید سایتوکاین هایی مثل اینترلوکین ۱۲سبب افزایش پاسخ ایمنی ضد تومور می شوند(۵). یکی از مکانیسم های کاملا شناخته شده برای فرار تومور از سیستم ایمنی ایجاد تغییراتی در سطح مولکول های MHC و یا کاهش بیان آنها در سطح سلول توموری است. این استراتژی سبب می شود که تومور به اصطلاح برای لنفوسیت T ناپیدا (invisible) شود، چرا که لازمه عملکرد ایمنی Tسل ها اتصال گیرنده T(TCR) به کمپلکس MHC-پپتید می باشد. درنتیجه سلول T قادر نخواهد بود سلول توموری را مورد حمله قرار دهد(۴, ۶). با مطرح شدن مونوکلونال آنتی بادی ها بعنوان یکی از روش های درمانی موثر در درمان سرطان، ایده استفاده از اختصاصیت بالای آنها در شناسایی آنتی ژن ها در روش CAR-T سل بوجود آمد. آنتی بادی های مونوکلونال قادرند به صورت اختصاصی طیف گسترده ای از آنتی ژن های پروتئینی، کربوهیدراتی و گلیکو پروتئینی و لیپیدی را شناسایی کنند. این شناسایی نیز محدودیت های موجود در مورد TCR را ندارد و این آنتی بادی ها (همانند سایر آنتی بادی ها) می توانند آنتی ژن های سطحی سلول را به همان فرم طبیعی و پردازش نشده شناسایی کند. این دو مشخصه مونوکلونال آنتی بادی ها باعث شد تا از آنها برای خلق رسپتور های جدید در لنفوسیت های T استفاده شود. ناحیه متغیر (FV) آنتی بادی مونوکلونال گزینه مناسبی برای ایجاد تغییرات در TCR بود. بنابراین اگر قابلیت شناسایی اختصاصی آنتی ژنی مونوکلونال آنتی بادی ها که بصورت غیر وابسته به MHC رخ می دهد با مکانیسم های کشتن (Killing) و عملکرد ایمنی لنفوسیت های T همراه شود میتوان هر چه بهتر در مبارزه علیه سلول های توموری بدخیم موفق بود.

ساختمان CAR:

CAR، یک رسپتور نوترکیب می باشد. بخش خارج سلولی CAR ، همان scFV یک آنتی بادی مونوکلونال است که قابلیت شناسایی آنتی ژنی سلول CAR-T به آن بستگی دارد. با اضافه شدن این ناحیه، سیستم شناسایی آنتی ژنی T سل ها مشابه سیستم شناسایی آنتی ژنی لنفوسیت B و آنتی بادی شده و بدین صورت سلولهای T قادر خواهند بود آنتی ژن ها را به همان شکل که هستند در سطح سلول های هدف شناسایی کنند. این ویژگی شناسایی غیر وابسته به MHC امکان استفاده گسترده CAR-Tسل ها را در بیماران دارای HLA های مختلف فراهم می آورد. بعد از آن ناحیه لولا یا hinge بوده که در انعطاف پذیری دومین خارج سلولی و درنتیجه ظرفیت اتصالی آن به لیگاند هدف نقش دارد. قسمت خارج سلولی CAR از طریق دومین درون غشایی به دومین درون سلولی آن متصل می شود. دومین درون سلولی که مسئول پیام رسانی یا سیگنالینگ می باشد، از یک زنجیره زتا CD3 تشکیل شده است که معمولا در ارتباط با مولکول های کمک تحریکی ای مانند CD27، CD28، CD134، CD137 می باشد. این مولکول های کمک تحریکی (Co-stimulatory) با تسهیل سیگنالینگ به ترتیب روی تکثیر و پرولیفراسیون لنفوسیت هایT و تداوم پاسخ این سلول ها اثر می گذارند (۷). شکل شماره ۱ بصورت شماتیک ساختار پایه یک گیرنده از نوع CAR را نشان می دهد.

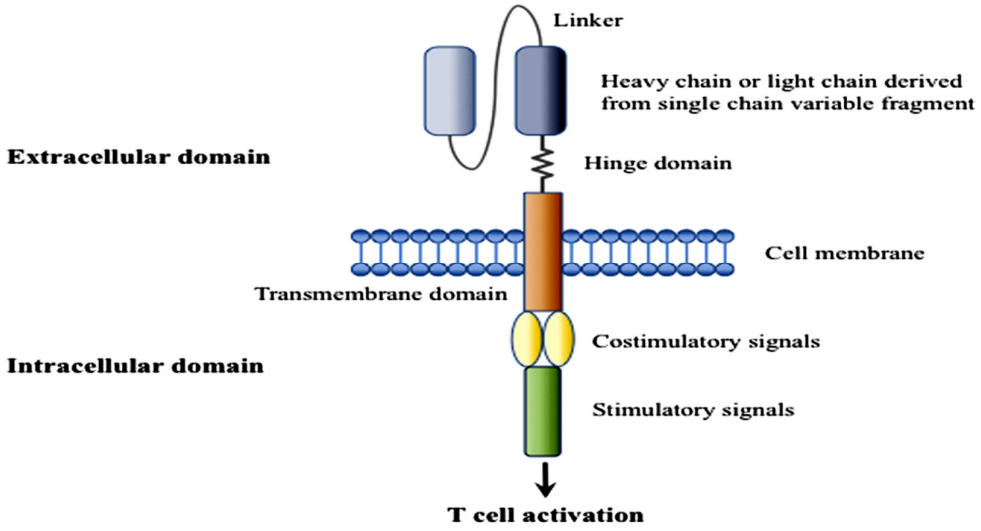


Fig1. Basic structure of a typical CAR (Han S,2017)

نسل های مختلف گیرنده های CAR:

نسل اول این گیرنده های کایمریک همراه با اعمال تغییراتی روی پروتئین های سطحی و بدون حضور مولکول های کمک تحریکی بود. در نسل دوم علاوه بر ایجاد تغییراتی روی سطح CAR، مولکول های کمک تحریکی نیز به این گیرنده ها اضافه شد. اولین مولکول کمک تحریکی مورد استفاده CD28 بود. CD28 با تداوم بخشیدن به تحریک آنتی ژنی سبب ارتقا پرولیفراسیون سلول های T می شود. از دیگر مولکول های کمک تحریکی به کار رفته در طراحی این گیرنده ها CD27 است که تاثیرات آن روی پرولیفراسیون لنفوسیت T شناخته شده است، همچنین حدس هایی مبنی بر نقش این مارکر در شکل گیری Tسل های خاطره نیز وجود دارد. CD134 و CD137 نیز هر دو مولکول های کمک تحریکی از خانواده گیرنده TNF هستند. نشان داده شده که CD70، CD80، CD86 و CD137 سبب افزایش تکثیر لنفوسیت T و همچنین سبب ترشح سایتوکاین ها طی شناسایی آنتی ژنی می شود. نسل سوم CAR مشابه نسل دوم بوده با این تفاوت که دو مولکول به جای یک مولکول کمک تحریکی دارند. نسل چهارم CAR یا" Tسل هدایت شده برای کشتن سراسری سایتوکاینی" که تحت عنوان TRUCK خوانده می شود، قادر است NFAT (فاکتور هسته ای Tسل فعال شده) را به منظور فعال سازی پروموتور ژن های ساختاری اینترلوکین ۱۲ بکار گیرد. در نتیجه این نسل از CARها با تولید IL12 سبب افزایش پاسخ های مربوط به لنفوسیت بویژه TH9می شوند(2) . شکل شماره ۲ نسل های مختلف این گیرنده ها را نمایش می دهد.

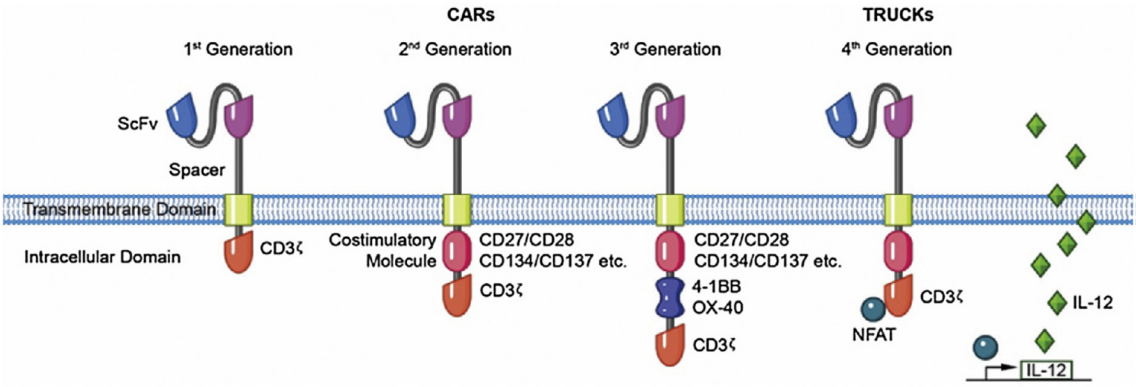


Fig2. The four generations of CAR are depicted in a manner that emphasizes the differences in the intracellular domain region of the CAR. It should be noted that OX-40 is also known as CD-134 and that 4-1BB is CD137 for the third generation. Two copies of the same costimulatory molecules are not used in third generation CAR T cell design. Each generation increases in complexity concerning the addition of costimulatory molecules or NFAT induced promoter for IL-12 transcription and later translation (Smith AJ, 2016).

نحوه transduction:

نسبتی از لنفوسیت های T از PBMC بیمار جدا شده و قبل از اینکه ژنوم CAR درآنها وارد شود در محیط کشت به کمک سیگنال های اولیه و کمک تحریکی و سایتوکاین هایی مثل IL2 فعال می شوند. رایج ترین روش بیان رسپتورهای کایمریک در لنفوسیت های T، استفاده از وکتورهای گاما رتروایرال و لنتی ویروس ها می باشد. دلیل آن هم ایمونوژنیسیته نسبتا کم این ویروس ها و توانایی آنها در حفظ بیان ژن خارجی می باشد. به طور مشخص، لنتی ویروس ها میتوانند سلول های تقسیم نشده را هدف قرار داده و موجب در هم آمیزی ژنوم خود با سکانس طویل DNA سلول میزبان شوند. بعد از اینکه وکتورهای حاوی رسپتورهای CAR به درون سلول های T از قبل فعال شده وارد شدند لازم است که لنفوسیت هایCAR-T قبل از تزریق به خون بیمار بصورت ex vivo برای رسیدن به مقدار مناسب گسترش کلونال یابند. روش گسترش آنها نیز مشابه روش فعال سازی لنفوسیت ها است. بعد از گسترش ex vivo اکنون این Tسل های مهندسی شده آماده تزریق به بیمار می باشند. به این شیوه درمانی Adoptive cell therapy می گویند(7, 8) . شکل شماره ۳ نمایانگر فرآیند آماده سازی و بکارگیری سلول های CAR-T می باشد.

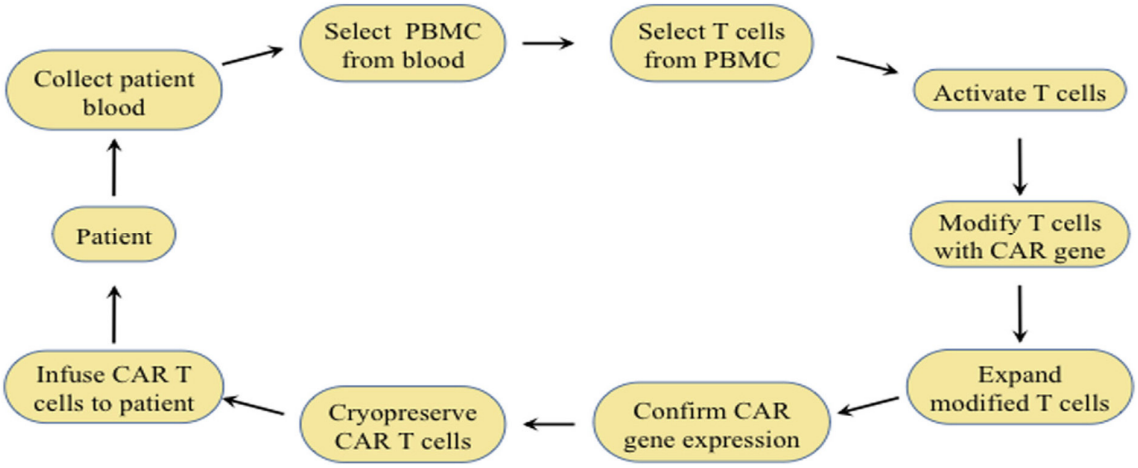


Fig3. The typical process of clinical application of CAR T cell (Han S, 2017).

مکانیسم کشتن CAR-Tسل ها:

سلول های $TCD4^+$ و $TCD8^+$ بعد از اینکه دارای رسپتو های ویژه کایمریک (CAR) شدند، قادر خواهند بود اختصاصا آنتی ژن های TSS و TAA را بصورت غیر وابسته به MHC شناسایی کرده و با اتصال به آنها در سطح تومور با مکانیسم killing که همان ترشح پرفورین و گرانزیم از لنفوسیت های T است، بافت تومور را از بین ببرند.

مثال هایی از موارد بالینی استفاده از CAR-Tسل ها:

آزمایشات بالینی حاکی از نتایج و کارایی مناسب CAR-T سل تراپی در درمان بیماران با بدخیمی های لنفوسیت B که بیان بالای CD19 را دارند، است. سلول های CAR-T که ضد مارکر سطح سلولی CD19 بیماران مبتلا به ALL و CLL بدخیم طراحی شده بودند، سبب تاخیر در پیشرفت تومور و بهبودی کامل بیماران شدند. همچنین موارد دیگری در کارایی CAR-T سل های جهت گیری شده ضد CD20 در درمان لنفوم غیرهوچکین مشاهده شده است. بطور کلی تا کنون تلاش ها به منظور درمان بدخیمی های لنفوسیت B، لنفوسیت T، میلومای لنفوئیدی مزمن (AML) و لنفوم هوچکین با روش CAR-T سل رضایت بخش بوده است (۹).

مزایا و معایب استفاده از CAR-T سل ها:مزایا:

بعنوان روشی جدید در ایمونوتراپی سرطان، CAR-Tسل فوایدی دارد. اول اینکه CAR-Tسل ها توانایی شناسایی هر نوع آنتی ژن با پس زمینه آنتی ژنی لوکوسیتی انسانی را دارند در حالیکه گیرنده های آنتی ژنی سلول های T معمول فقط قادر خواهند بود هاپلوتایپ منطبق با بیمار را تشخیص دهند. دوما، در بعضی تومورها با تنظیم منفی بیان HLA و کاهش آن روی سطح سلول توموری، تومور از پاسخ سیستم ایمنی وابسته به TCR فرار میکند؛ با این حال سلول های CAR-T قادر خواهند بود که این تومورهای "فراری" را ریشه کن نمایند. سوما، سلول های CAR-T تارگت های وسیع تری روی سطح سلول توموری دارند، نه تنها پروتئین ها بلکه کربوهیدرات ها، گلیکوپروتئین ها و گلیکولیپیدها نیز می توانند اهداف اختصاصی سلول های CAR-T باشند(۱۰).

معایب:

۱) **On target/Off target recognition**

اگر آنتی ژن مورد هدف روی سایر بافت های نرمال هم موجود باشد (که بیشتر در مورد TAA ها رخ می دهد)، فعالیت CAR-Tسل ها همراه با درصدی از سمیت خواهد بود. چرا که با شناسایی و اتصال به آنتی ژن مکانیسم کشتن فعال شده و بافت و سلول نرمال را از بین می برد. برای مثال در درمان کارسینومای کلیه که از CAR-T سل های اختصاصی کربونیک انیدراز IX استفاده شد، بافت کبد نیز به دلیل بیان این آنتی ژن در مجاری صفراوی بصورت ناخواسته مورد هدف واقع شد.

۲) سندروم طوفان سایتوکاینی:

امروزه بزرگترین مشکل استفاده از CAR-T سل ها، سندروم طوفان سایتوکاینی یا CRS می باشد. نشان داده شده که ورود CAR-T سل با افزایش شدید سایتوکاین هایی مثل اینترفرون گاما، GMCS-F، IL6 و IL10 (سایتوکاین های التهابی) همراه است. علائم بالینی این پدیده شامل تب بالا، بی قراری، درد عضلانی، خستگی، تهوع، بی اشتهایی، تاکی کاردی، کاهش فشار خون و آسیب کلیوی می باشد. شدت CRS بستگی به وخامت بیماری در زمان تزریق CAR-Tسل ها دارد. افرادی که تومور پیشرفته تری داشتند، CRS در آنها شدیدتر بوده است. به دنبال شناسایی این عا رضه، راه حل های درمانی پیشنهاد شد که بتواند علائم فیزیولوژیک التهاب غیرکنترل شده را تخفیف بخشد و با این حال روی قدرت کشندگی و خاصیت ضدتوموری CAR-T سل ها نیز تاثیر نگذارد. استفاده از کورتیکواستروئید های سیستمیک و مهارکننده گیرنده IL6 ازجمله این راه حل ها هستند.

۳) عدم کارایی به دلیل ریزمحیط خاص بعضی تومور ها:

ریز محیط تومور یکی از موانع مهم در کارایی درمان با CAR-T سل ها می باشد. فرار تومور زمانی اتفاق می افتد که بافت سرطانی نسبت به سیستم ایمنی بی پاسخ باشد، در نتیجه یا از مکانیسم "فرار" استفاده می کند و یا اینکه ریز محیطی را شکل می دهد که سیستم ایمنی را مهار کند.

۴) اتوایمنی:

مثلا در مورد طراحی سلول های CAR-T علیه CD19 که در بدخیمی های لنفوسیت B افزایش بیان دارد. بطور معمول این CD مارکر در بافت های نرمال نیز بیان می شود. بنابراین CAR-T سل هایی که به منظور کشتن سلول های سرطانی به سمت CD19 جهت گیری شده اند، می توانند بافت های نرمال را نیز مورد حمله قرار دهند. چرا که CAR-T سل توانایی تشخیص سلول خودی (نرمال) از بیگانه (توموری) را ندارد (۱۱).

بحث ونتیجه گیری:

Adoptive transfer لنفوسیت‌های CAR-T استراتژی درمانی ارزشمند و جالبی را پیشنهاد کرده و افق جدیدی را در مبحث ایمونوتراپی سرطان به محققان ارائه می دهد. مدیریت toxicity این روش باید بصورت ویژه مورد توجه مطالعات آینده قرار گیرد. همچنین لازم است تلاش های بیشتری در زمینه شناسایی آنتی ژن های اختصاصی تومور که بصورت گسترده در سطح سلول توموری بیان می شوند ولی در سطح سلول های طبیعی وجود ندارند و یا اندک هستند صورت گیرد. با وجود اینکه پیشرفت های زیادی در زمینه درمان CAR-T حاصل شده، بسیاری از پرسش ها بی جواب مانده است. مشخص نیست که آیا موفقیت چشمگیری که CAR-T سل ها در درمان بدخیمی های لنفوسیت B داشته اند، در درمان تومورهایsolid نیز حاصل می شود یا خیر. بدست آوردن شناخت و آگاهی مناسب نسبت به پاسخ های ایمنی که بعد از infusion این سلول ها رخ می دهد، می تواند ما را در کاهش خطرات ناشی از تزریق CAR-T سل یاری کند. با انجام مطالعات وسیع تر in vivo و in vitro و طراحی آزمایشات بالینی دقیق تر می توان پیش بینی کرد که در آینده CAR-T سل تراپی روش قدرتمند و موثری در درمان تومور خواهد بود.

References:

1. B. M, GEYER, J. R, BRENTJENS. Current clinical applications of chimeric antigen receptor (CAR) modifiedT cells. cytotherapy. 2016;18(11):1393-409.
2. Smith AJ, Oertle J, Warren D, Prato D. Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for malignant cancers:Summary and perspective. Journal of Cellular Immunotherapy 2016;2(2):59-68.
3. Wang X, Rivière I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. Molecular Therapy Oncolytics. 2016;3.
4. Lipowska-Bhalla G, Gilham DE, Hawkins RE, Rothwell DG. Targeted immunotherapy of cancer with CAR T cells:Sachievements and challenges. Cancer Immunology. 2012;61(7):953-62.
5. Beatty GL, O'Hara M. Chimeric antigen receptor-modified T cells for the treatment of solid tumors: Defining the challenges and next steps. Pharmacology & Therapeutics. 2016;166:30-9.
6. Kershaw MH, Westwood JA, Slaney CY, Darcy PK. Clinical application of genetically modified T cells in cancer therapy. Clinical & Translational Immunology. 2014.
7. Han S, Latchoumanin O, Wu G, Zhou G, Hebbard L, George J, et al. Recent clinical trials utilizing chimeric antigen receptor T cells therapies against solid tumors. Cancer Letters. 2017;390:188-200.
8. Duong CPM, Yong CSM, Kershawa MH, Slaney CY, Darcya PK. Cancer immunotherapy utilizing gene-modified T cells: From the bench to the clinic. Molecular Immunology. 2015;67:46-57.
9. WANG X, XIAO Q, WANG Z, FENG W-L. CAR-T therapy for leukemia: progress and challenges. Translational Research. 2017;18:135-44.
10. GAD AZ, EL-NAGGAR S, AHMED N. Realism and pragmatism in developing an effective chimeric antigen receptorT-cell product for solid cancers. Cytotherapy. 2016;18(1382-1392.
11. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy .Molecular Therapy Oncolytics. 2016;3.

نقش درمانی Stem cell در بیماری ها

سحر رستمی هیر[1]
دانشجوی کارشناسی ارشد ایمونولوژی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه

تعریف Stem cell

Stem cell ها، سلولهای غیر تخصصی در بدن انسان هستند که توانایی تبدیل شدن به سلولهای تخصصی با کارکرد ویژه را دارند. بهترین مثال از این سلول ها ،Stem cell مغز استخوان است که غیرتخصصی می باشد و توانایی تمایز به سلولهای مختلف خونی را دارد . قاعدتاً یک سلول بنیادی باید سیگنال تمایز را دریافت کند تا سلول هایی با عملکرد های اختصاصی را ایجاد کند. Stem cell ها به عنوان یک سیستم ترمیم در بدن،در نظر گرفته می شوند. وقتی یک سلول بنیادی تقسیم می شود هر سلول جدید بدست آمده پتانسیل اینکه سلول بنیادی باقی بماند یا به سلول تخصصی جدید تبدیل شود را دارد. لغت Stem (بنیادی) از اصطلاحات گیاه شناسی به عنوان ساقه منشاء گرفته است. امروزه سلولهای بنیادی از جنین،بند ناف و افراد بالغ جدا سازی می شوند و تحت شرایط خاص این سلولهای تمایز نیافته خصوصیت Pluripotent (توانایی ایجاد سلولهای هر سه لایه زایا (اکتودرم، مزودرم و اندودرم) و یا Multipotent (توانایی ایجاد تعداد محدودی از سلولهای تخصصی) را در خود حفظ می کنند(۴،۵).

۱. نویسنده ی مسئول مقاله: saharrostami@modares.ac.ir

تاریخچه مطالعه Stem cell

تاریخچه مطالعات این سلول ها به حدود ۶۰ سال پیش و به دهه ۱۹۶۰ می رسد. در سال ۱۹۶۰ محققان کشف کردند که مغز استخوان حداقل دو نوع سلول بنیادی را دربردارد که شامل Stem cell های خون ساز و استرومال می باشند که وظیفه آن ها به ترتیب تولید سلول های خونی و بافت های غضروف، استخوان، چربی، بافت های همبندی فیبروز را در بدن بسازند، در سال ۱۹۶۰ دانشمندانی که موش ها را مطالعه می کردند دو منطقه در مغز موش را کشف کردند که دارای سلول های تقسیم شونده ای بودند که به سلول های عصبی تبدیل می شوند، بر خلاف این گزارش ها بیشتردانشمندان معتقد بودند که سلول های عصبی جدید در مغز بالغین نمی تواند تولید شود تا اینکه در سال ۱۹۹۰دانشمندان توافق کردند که مغز بالغین شامل Stem cell هایی است که توانایی تولید سه نوع اصلی سلول های مغزی را که شامل آستروسیت ها و الیگودندروسیت ها(سلول های غیرعصبی) و نورون ها را دارند. در سال۱۹۹۸ دانشمندان موفق به جدا کردن Stem cell جنینی از جنین انسان و رشد آنها در محیط آزمایشگاه شدند و این سلول ها را Stem cell های جنینی انسان نامیدند .این سلول ها همانطور که از نامشان مشخص است از جنین های ۴ یا پنج روزه که از تخم های آزمایشگاهی بارور می شوند به دست می آیند و در محیط آزمایشگاهی در محیط کشت های اختصاصی رشد داده می شوند. مطالعات بیشتری انجام شد و دانشمندان مشاهده کردند Stem cell سوماتیکی در بسیاری از بافت های بدن وجود دارد که این یافته ها دانشمندان را به استفاده از این سلول ها در علم پیوند راهنمایی کرد. ازآن زمان تاکنون تحقیقات بسیار زیادی در این زمینه انجام شده و در حال انجام است، به این امید که این سلولها نقش مهمی در درمان تعدادی از بیماریهای ناعلاج از طریق پیوند سلولی داشته باشند(۵،۶).

تقسیم بندی Stem cell

Stem cell ها می توانند به سلول هایی با عملکرد اختصاصی دراندام ها و بافت های مختلف بدن تحت شرایط آزمایشگاهی و فیزیولوژیکی تمایزیابند. دو نوع اصلی از stem cell وجود دارد :

-stem cell جنینی

- Stem cell سوماتیکی یا بالغ

ipsc (induced pluripotent stem cell) نوع جدیدی از stem cell در سال ۲۰۱۲ بنام ipsc (induced pluripotent stem cell) کشف شد که در حقیقت سلول های بالغی هستند که می توانند به صورت مصنوعی در آزمایشگاه به stem cell جنینی تبدیل شوند.

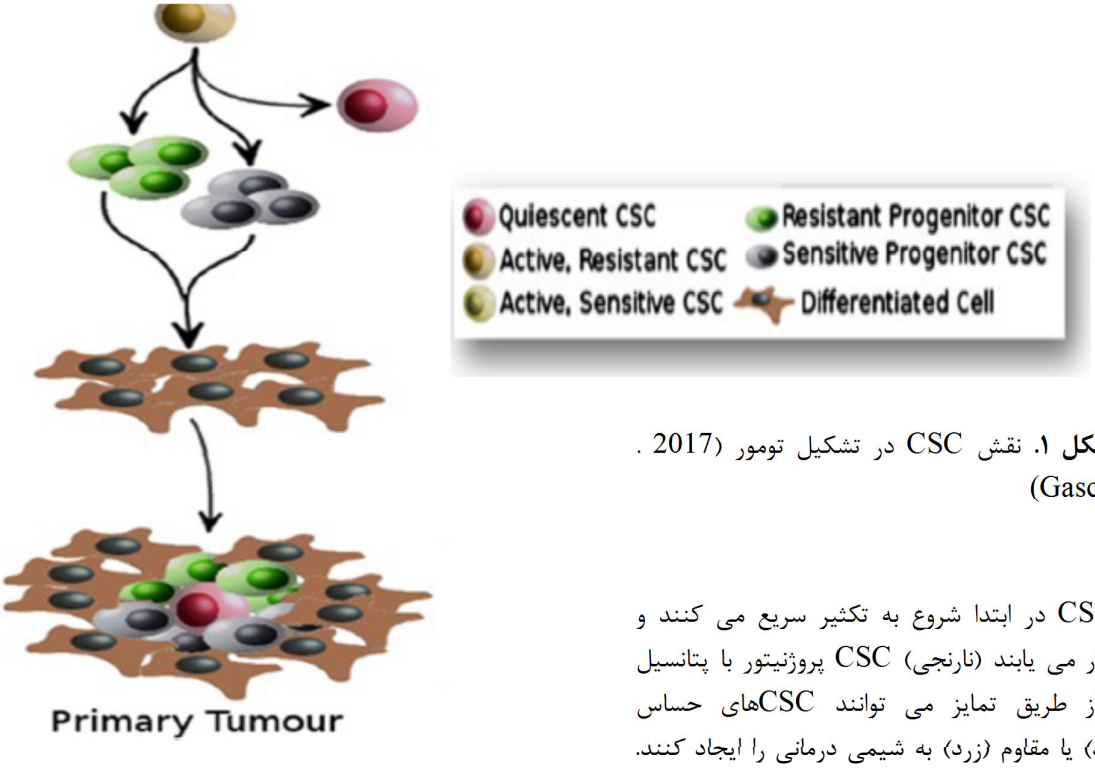
Stem cell های جنینی به صورت pluripotency هستند و هرسه لایه جنینی را ایجاد می کنند.

Stem cell های سوماتیکی انواع مختلفی دارند و به صورت وسیعی در سطح آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار گرفته اند. این سلول ها ها در اکثر بافت ها و اندام های بدن یافت می شوند مانند: مغز، خون محیطی، رگ های خونی، ماهیچه های اسکلتی، پوست، دندان، قلب، دستگاه گوارش، کبد، اپیتلیوم تخمدان و بیضه ها. عملکرد اولیه و اصلی آن ها حفظ ونگهداری و ترمیم بافت ها است. در این میان MSC با ویژگی های استثنایی مانند : جداسازی آسان، گرایش ذاتی به مناطق آسیب دیده، عملکرد پاراکرین و آنتی میکروبیال، بیشتر مورد توجه قرار گرفته است .امروزه مشخص شده است MSC ها خصوصیت ضد التهابی و ضد تکثیری دارند و به همین دلیل می توانند در درمان بیمارهای مختلف مورد استفاده قرار بگیرند. این سلول ها در بسیاری از بافت های حیوانات بالغ، مخصوصا در BM ودر سلول های بافت چربی وجود دارند. MSC ها توانایی تمایز به استخوان ، تاندون، ماهیچه، غضروف و چربی را دارند. این سلول ها توانایی خاصی در homing دارند بنابراین می توانند در درمان عفونت های ایجاد شده در اثر آسیب اندام های بدن مورد استفاده قرار بگیرند.

تاثیر MSC روی بیماریهای عفونی بیشتر وابسته به پاتوژن های میکروبی و clearance آن هاست که بوسیله اتصال سلول به سلول یا مکانیسم پاراکرین ایجاد می شود. البته مطالعات اخیر مکانیسم پاراکرین را موثرتر می دادند(۳،۱۱).

Stem cell های سرطانی (CSC)

CSC یا سلول های شروع کننده سرطان از تومورهای سفت مانند تومور های سینه ،مغز،تخمدان ،پروستات و... جدا می شوند و بسیاری از ویژگی های Stem cell مثل ویژگی های خود تقسیمی و توانایی تمایز یافتن به سلول های دیگر را دارند . این سلول ها می توانند باعث ایجاد تومور شوند و باید توجه شود که تومور ترکیبی از CSCهایی است که درمراحل مختلف تقسیم وتمایز می باشند. این سلول ها مقاومت به کموتراپی و رادیوتراپی را نشان می دهند. البته میزان مقاومت و حساسیت آن ها بستگی به این دارد که در چه مرحله ای از تقسیم و تمایز قرار دارند(۸). (شکل ۱)



شکل ۱. نقش CSC در تشکیل تومور (2017 . (Gasch, C

CSC در ابتدا شروع به تکثیر سریع می کنند و استقرار می یابند (نارنجی) CSC پروژنیتور با پتانسیل کمتر،از طریق تمایز می توانند CSCهای حساس (سفید) یا مقاوم (زرد) به شیمی درمانی را ایجاد کنند. سپس این سلول ها به سلول های بالغ (قهوه ای) تمایز می یابند و CSC فعال (نارنجی) به حالت غیر فعال تبدیل می شوند(قرمز) و درنتیجه توده اولیه تومور ایجاد می شود. پس در یک تومور تعدادی از CSC به شیمی درمانی حساس و تعدادی مقاوم می باشند(۸).

عملکرد درمانی Stem cell

نقش Stem cell در انواع سرطان ها

سرطان کبد (HCC)

سرطان کبد پنجمین سرطان رایج جهان است. تحقیقات بر روی SC کبد نشان داده است که از بین بردن این سلول ها دردرمان سرطان کبد می تواند موثر باشد. در

طول آسیب های کبدی مزمن سلول هایی شبیه Stem cell در کبد ظاهر می شوند که شروع کننده تومور می باشند به این سلول ها TISC (Stem cell های شروع کننده تومور) می گویند.این سلول ها باعث تولید TGFβ و b – کاتنین می شوند. TGFβ باعث افزایش Treg و ایجاد ایمنوسوپرسور و در نتیجه منتهی به عفونت مزمن می شوند همچنین TGFβ باعث تجمع پروتئین های ماتریکس خارج سلولی، ودر نتیجه منجر به ایجاد سیروز کبدی می شود. بنابراین کموتراپی هدفمند TISC می تواند به عنوان ابزار سودمندی در درمان سرطان کبد باشد. CSC هپاتیک $CD45^-$ و +CD90 می باشند تشخیص این نوع سلول ها در خون بیماران می تواند در تشخیص زود HCC موثر باشد. گزارش شده است که این سلول ها در خون ۳۱ بیمار از ۳۴ بیمار مبتلا به HCC دیده شده است. همچنین مارکر CD133 در این سلول ها نشان دهنده عود تومور در بیماران است. بیان CD44 و CD24با متاستاز در ارتباط است.در کل می توان بیان کرد اگر بعد از عمل جراحی بیان بالایی ازCD44 و CD133 در CSC هپاتیک مشاهده شد نشان دهنده خطر عود بیماری است(۱۰).

سرطان خون

ASCT (پیوند Stem cell های آلوژنیک) می تواند یک روش درمانی برای بدخیمی های هماتوپوئیتک باشد ولی مشکل این نوع درمان ایجاد GVHD بعد از پیوند می باشد مطالعات نشان داده است که فقدان میکروبیوم روده ای متنوع و مخصوصا کلستریدیالیس نه تنها باعث ایجاد GVHD می شود بلکه میزان مرگ و میر بعد از پیوند را نیز افزایش می دهد. مطالعات مشخص کرده است که یک ارتباطی بین زمان شروع درمان آنتی بیوتیکی بعد از پیوند و اختلالات میکروبیوم روده بیمار با بهبودی بعد از پیوند Stem cell وجود دارد. هر چقدر زمان شروع درمان آنتی بیوتیکی زودتر و اختلالات میکروبیوم روده بیشتر باشد(این حالت ممکن است در اثر مصرف زود تر آنتی بیوتیک ایجاد شود) احتمال ایجاد GVHD بیشتر و مرگ و میر ناشی از پیوند نیز افزایش می یابد. باید توجه کرد که نوع آنتی بیوتیک مصرفی نیز مهم است اگر آنتی بیوتیک کلستریدیالیس را از بین ببرد مانند مترونیدازول ،خطر GVHD و مرگ ومیر افزایش می یابد. در حقیقت این نوع باکتری اسیدهای چرب زنجیر کوتاه مانند بوتیرات تولید می کند که باعث افزایش بقا Treg روده می شود وهمچنین می توانند باعث القا تولید IL22 شود و در نتیجه التهاب کاهش می یابد و در این شرایط میزان مرگ و میر مرتبط با GVHD هم کاهش می یابد(۱۹).

سرطان سینه

سرطان سینه شایع ترین سرطان در زنان است. با وجود پیشرفت های زیاد مشاهده می شود که سالانه در آمریکا ۴۰۰۰۰ زن جان خود را از دست می دهند.CSC سینه در متاستاز و عود بیماری نقش مهمی دارند. این سلول ها به داروهایی که امروزه برای درمان استفاده می شود مقاوم هستند. چهار مکانیسم برای مقاومت دارویی آن ها ذکر شده است:

- بیان بالای پمپ های وابسته به ATP (ABC)

این پمپ ها داروهایی که برای درمان استفاده می شود را به بیرون از سلول پمپ می کنند.

- افزایش فعالیت ALDH (آلدهید دهیدروژناز)

این آنزیم رادیکال های اکسیژن را حذف می کند وترکیبات آنتی اکسید تولید می کند.

- افزایش ترمیم DNA

شیمی درمانی باعث آسیب به DNA سلول ها می شود ولی CSC ها باعث افزایش ترمیم شده ومقاومت دارویی را اعمال می کنند.

- افزایش scavenging ترکیبات اکسیژن فعال

رادیکال های اکسیژن باعث آسیب به سلول می شوند با کاهش این ترکیبات آسیب به سلول کمتر و مقاومت ایجاد می شود(۱۷).

نقش Stem cell در بیماری های اتو ایمیون

سلیاک (CD)

سلیاک بدخیمی روده ای مرتبط با سیستم ایمنی است و ژنتیک هم در ایجاد بیماری نقش دارد. شروع بیماری با خوردن گلوتن که بیشتر در گندم و جو وجود دارد القا می شود.در سلیاک HLA-DQ به پپتید های جدا شده از گلوتن متصل شده و آن را به Tcell اختصاصی آنتی ژن عرضه می کنند سپس پاسخ های التهابی شروع شده و infilteration لنفوسیت ها از لاملیا پرویا آغاز شده و جمعیت لنفوسیت ها در سلول های اپی تلیالی افزایش می یابد. در این بیماری بیان IL15 افزایش می یابد که منتهی به فعالیت سیتوتوکسیکی T cell می شود و فعالیت تنظیمی Treg مهار می شود. همچنین IL15 سبب بیان BCL های آنتی آپاپتوتیک می شود و در نتیجه این عوامل بیماری پیشرفت می کند. درمان سیلیاک عمدتا از طریق تغذیه بدون گلوتن (gluten free diet or GFD) انجام می شود. مطالعات نشان می دهد که در هر کریپت روده ۱ –۰,۵ درصد Stem cell روده (ISC) وجود دارد ولی در سیلیاک به کمتر از ۰,۵ درصد می رسد. با شروع درمان GFD در هفته اول HSC CD34+ در بیماران افزایش می یابد و این پیشنهاد می کند وقتی جمعیت ISC در روده کم شود SC مشتق شده ازBM نقش مهمی در شروع ترمیم روده ای خواهد داشت. مشاهده شده است که در ۶ ماه اول درمان GFD شمار ISC بیشتر شده و در ۱۲ ماه به اوج خود می رسد. پس می توان بیان کرد زمانی که طی درمان circulating HSC کاهش یابد نشان دهنده گستردگی و بیشتر شدن جمعیت ISC است. با توجه به اطلاعات ذکر شده و افزایش SC در طی درمان GFD می توان پیشنهاد داد که SC تراپی می تواند یک درمان موثر برای بیماران با CD مقاوم به درمان باشد(۱۵).

آرتریت روماتوئید(RA)

RA بیماری سیستمیک و مزمن است که در ابتدا به مفصل حمله می کند و باعث تخریب و عملکرد نامناسب مفصل می شود. در این بیماری سایتوکاین های پیش التهابی مانند IL6,IL1 و TNF نقش پاتولوژیکی مهمی دارند. برخی مطالعات نشان می دهد که MSC مشتق شده از بافت چربی انسان در مدل های حیوانی RA سطح سایتوکاین پیش التهابی را کاهش می دهد. در هم کشتی MSC مشتق شده از بافت چربی با خون محیطی بیماران با شرایط التهابی، در ابتدا یک جریان سریع و غیر عادی در تولید سایتوکاین های پیش التهابی توسط MSC القا می شود.اما بعدا مولکول های سرکوب کننده سیستم ایمنی بیان می شود و تکثیر Tcell مهار می شود و تولید سایتوکاین پیش التهابی مانند IL6 ،IL21 و17 IL را که نقش مهمی در پاتوژنیسته RAدارد را کاهش می دهد. در نتیجه می توان پیشنهاد داد که SC تراپی می تواند درمان مناسبی برای بیماری RAباشد(۲).

MS (multiple sclerosis)

MS بیماری التهابی هتروژنوس است که تخریب غیر قابل بازگشت سلول های سیستم عصبی مرکزی وتغییرات ایمنولوژیکی زیادی در این بیماران مشاهده می شود. در این بیماری +TCD4و +TCD8 و ماکروفاژها ،الیگودندروسیتها را تخریب می کنند و پاسخ های التهابی ایجاد می کنند. با وجود پیشرفت های زیاد در درمان MS ولی برخی بیماران مقاومت به درمان نشان می دهند. برای این بیماران پیوند SC به عنوان درمان موثر پیشنهاد می شود. مطالعات نشان می دهد پیوند SC در بیمارانی با MS پیشرفته همراه با ناتوانایی های زیاد، باعث پیشرفت بیماری و افزایش مرگ و میرآن ها می شود ولی در بیماران با MS خفیفت تر درمان مناسبی می باشد. در حقیقت SC تکثیر و عملکرد +TCD4

و+TCD8 را مهار می کند و تمایز و عملکرد Treg را بوسیله مولکول های تنظیمی مانند PGE2، TGF-β، IL10 وIDO را القا می کند .از این رو SC تراپی می تواند در درمان MS مورد استفاده قرار گیرد(۱۴، ۷).

نقش stem cell در بیماریهای عفونی

باکتری ها می توانند به دو صورت مفید و مضر در بدن باشند. کمتر از یک درصد باکتری های شناخته شده باعث ایجاد عفونت می شوند. مکانیسم رایج پاتوژنیکی باکتری ها اتصال باکتری به سطح سلول میزبان، کلون شدن، نفوذ کردن به داخل بافت یا اندام هدف، مهار پاسخ ایمنی میزبان و تولید توکسین است.هر بیماری که از طریق ورود ،رشد و تکثیر میکروارگانیسم ها در بدن ایجاد می شود بیماری عفونی نامیده می شود. در واقع پاتوژن ها پاسخ های ایمنی را کاهش می دهند و باعث بقا خود می شوند. MSC در منطقه آسیب دیده تحریک می شود وبه سلول هایی تمایز می یابد که می تواند پاسخ های ایمنی را ایجاد کند و این دلیل آن است که بیان می کنند MSC در درمان بیماری های عفونی نقش مهمی دارد.

عفونت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (TB)

توبرکلوزیس بعد از HIV دومین عامل مرگ و میر ناشی از بیماری های عفونی است. این باکتری سالانه منجر به مرگ دو میلیون نفر می شود. متاسفانه بعد از گذشت ۱۰۰ سال از شناخت این پاتوژن هنوز درمانی که باعث ریشه کنی این پاتوژن شود کشف نشده است. مایکوباکتریوم در انسان مسیر های هوایی، ریه وسپس اندام های دیگری مانند طحال و غدد لنفاوی را آلوده می کند. گرانولوما مارکر شناسایی عفونت توبرکلوزیس است.گرانولوما محلی است که باکتری بوسیله ماکروفاژها، لنفوسیت ها، نوتروفیل ها، ائوزنوفیل ها،فیبروبلاست ها و کلاژن ها احاطه می شود. با وجود پاسخ های ایمنی قوی مایکوباکتریوم می تواند از سیستم ایمنی فرار کند و باعث ایجاد عفونت شود. بنابراین استراتژی درمانی برای عفونت TB به صورت واضح و روشن وجود ندارد. نتایج بدست آمده نشان می دهد که MSC در بافت های دارای T-cell و مایکوباکتریوم نفوذ می کند و MSC پاسخ T-cell را با تولید نیتریک اکساید مهار می کند. از این رو MSC در فرار مایکوباکتریوم از پاسخ های ایمنی نقش دارد. بنابراین از بین بردن MSC منجر به درمان عفونت مایکوباکتریوم می شود. اخیرا نشان داده شده است که MSC مغز استخوان با $CD271^{+}$ در بیمارانی با TB ریوی ممکن است باعث نگهداشتن مایکوباکتریوم در فاز بدون تکثیر شود .البته این نوع MSC خصوصیات زیادی دارد که می تواند برای TB سودمند باشد. بطورکل می توان بیان کرد MSC می تواند در پاتوژنیسیته TB نقش مهمی داشته باشد(۳،۱۱،۱۲).

سندروم سپسیس

پاتوژن در سندروم سپسیس از طریق LPS خود به TLR سلول های ایمنی متصل می شود و باعث ایجاد سایتوکاین های پیش التهابی و ایجاد التهاب می شود. MSC می تواند به انواع سلول ها تمایز یابد بنابراین می تواند در ترمیم بافت آسیب دیده موثر باشد. به دلیل توانایی مهاجرت MSC به بافت آسیب دیده مانند شش، میوکاردیوم، مغز، کبد و کلیه، تزریق IV این سلول ها می تواند موثر باشد.MSC با افزایش تولید سایتوکاین های ضد التهابی باعث کاهش النهاب موضعی و سیستمیک می شود. مهمترین سایتوکاین های ضد التهابی تولید شده از MSC، TGFβ، IL10، IL13، TNFα است و همچنین PGE2 از MSC ترشح می شود و در نتیجه پاسخ های التهابی مهار می شوند(۵،۱۴). MSC توانایی فاگوسیتوز ماکروفاژ را نیز افزایش میدهد(۹، ۱۳).

بیماری مالاریا

پلاسمودیوم عامل ایجاد مالاریا است که به RBC حمله می کند و سبب تخریب آن شده ومنجر به ایجاد آنمی

می شود. انگل مالاریا برای بقا وتکثیر خود Treg را القا می کند و باعث مهار پاسخ ایمنی می شود.RBC تخریب شده در اثر عفونت، ماکروفاژ را فعال می کند و ماکروفاژ سایتوکاین های التهابی IL1B،TNF را تولید می کند. بنابراین در عفونت مالاریا هردو سیستم ایمنی هومورال و سلولی فعال می شوند. اخیرا گزارش شده است که تجمع MSC در محل عفونت انگل مالاریا یک مکانیسم ایمنی حفاظتی است .MSC پاسخ ایمنی میزبان را با تولید سیتوکاین های پیش التهابی تغییر می دهد و تجمع Treg را محدود می کند و از این رو رشد انگل کاهش می یابد(۳).

بحث و نتیجه گیری

بدون شک یکی از مهمترین مزیت MSC استفاده از پتانسیل های درمانی این سلول هاست. میتوان بیان کرد MSC به دلایل زیر در زمینه های درمانی، اهمیت ویژه ای دارند:

۱. توانایی قرارگرفتن در محل التهاب در زمان آسیب های بافتی پس از تزریق را دارند.
۲. به انواع رده های مختلف سلولی قابل تمایزند.
۳. فعالیت های تعدیل کنندگی ایمنی دارند.

آنچه مسلم است با بهره گیری از خصوصیات فوق طرح های درمانی مختلف با نتایج مختلف و البته امیدوار کننده ای در بسیاری از تحقیقات انجام گرفته که در بین درمان های آزمایش شده، پیوندها از اهمیت بالایی برخوردارند و در تایید مطالب پیشین توجه به خصوصیت تمایزی این سلولها در in vitro گزینه مناسب برای انجام ترمیم بافتی به حساب می آید . همچنین بررسی مکانیسم های پاراکراین این سلولها هنوز قابل بررسی است .در زمینه نقش تعدیل کنندگی ایمنی MSC مطالعات گسترده ای انجام شده و مشاهدات به دست آمده، این سلولها را تنظیم کننده مهمی در تعدیل ایمنی به شمار می برد . استفاده های درمانی از این خصوصیت برای درمان بیماریهایی همچون انواع عفونت ها، پیشگیری از رد پیوند، بیماریهای خود ایمنی، سرطان ها قابل بررسی می باشد. همان گونه که پیش تر اشاره شد MSC از ابعاد و جنبه های مختلف در سالهای اخیر مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته اند، ولی به معایب استفاده از MSC کمتر پرداخته شده است .از جمله این معایب باقی نماندن سلول در محل پیوند به دلیل خصوصیت مهاجرت یا آپوپتوز، پر هزینه بودن مراحل کشت، آلودگی محیط کشت، عدم وجود مواد کامل اولیه کشت به صورت ارزان، نیمه عمر پائین مواد بیومتریال و حمل و نقل مشکل این سلول ها می باشد و در این زمینه تحقیقات بیشتری مورد نیاز است . همچنین باید توجه شودکه رشد و تکثیر سلولها در فصول مختلف سال متفاوت است و دقت شود که انجام پاساژهای متعدد، منجر به کاهش طول تلومر، پیری و غیر فعال شدن سلول می گردد(۱،۱۶،۱۸).

References:

1. Abdi, R., Fiorina, P., Adra, C. N., Atkinson, M., & Sayegh, M. H. (2008). Immunomodulation by mesenchymal stem cells: a potential therapeutic strategy for type 1 diabetes." Diabetes 57 (7), 1759-67.
2. Baharlou, R., Ahmadi-Vasmehjani, A., Faraji, F., Atashzar, M. R., Khoubyari, M., Ahi, S., . . . Navabi, S.-S. (2017). Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis: Regulatory effects on peripheral blood mononuclear cells activation. International Immunopharmacology, 47, 59-69.
3. Bhattacharya, D., & Dwivedi, V. (2016). Understanding the Role of Mesenchymal Stem Cells in Infectious Diseases: Focus on Tuberculosis, Malaria. Sepsis and HIV. Electronic J Biol, 12(3).
4. Bianco, P., Robey, P. G., & Simmons, P. J. (2008). Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays. Cell stem cell, 2(4), 313-319.
5. Bongso, A., Fong, C.-Y., Ng, S.-C., & Ratnam, S. (1994). Fertilization and early embryology: Isolation and culture of inner cell mass cells from human blastocysts. Human Reproduction, 9(11), 2110-2117.
6. Bongso, A., & Richards, M. (2004). History and perspective of stem cell research. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 18(6), 827-842.
7. Casanova, B., Jarque, I., Gascón, F., Hernández-Boluda, J. C., Pérez-Miralles, F., de la Rubia, J., . . . Cervelló, A. (2017). Autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: comparison with secondary progressive multiple sclerosis. Neurological Sciences, 1-9.
8. Gasch, C., Ffrench, B., O'Leary, J. J., & Gallagher, M. F. (2017). Catching moving targets: cancer stem cell hierarchies, therapy-resistance & considerations for clinical intervention. Molecular Cancer, 16(1), 43.
9. Gupta, N., Krasnodembskaya, A., Kapetanaki, M., Mouded, M., Tan, X., Serikov, V., & Matthay, M. A. (2012). Mesenchymal stem cells enhance survival and bacterial clearance in murine Escherichia coli pneumonia. Thorax, thoraxjnl-2011-201176.
10. Jaferian, S., Soleymaninejad, M., Negahdari, B., & Eatemadi, A. (2017). Stem cell, biomaterials and growth factors therapy for hepatocellular carcinoma. Biomedicine & Pharmacotherapy, 88, 1046-1053.
11. Javaregowda, P. K., Yoon, J. W., & Jang, G. (2013). Roles of mesenchymal stem cells (MSCs) in bacterial diseases. public health, 1, 3.
12. Joshi, L., Chelluri, L. K., & Gaddam, S. (2015). Mesenchymal stromal cell therapy in MDR/XDR tuberculosis: a concise review. Archivum immunologiae et therapiae experimentalis, 63(6), 427-433.
13. Lee, J. W., Krasnodembskaya, A., McKenna, D. H., Song, Y., Abbott, J., & Matthay, M. A. (2013). Therapeutic effects of human mesenchymal stem cells in ex vivo human lungs injured with live bacteria. American journal of respiratory and critical care medicine, 187(7), 751-760.
14. Meamar, R., Nematollahi, S., Dehghani, L., Mirmosayyeb, O., Shayegannejad, V., Basiri, K., & Tanhaei, A. P. (2016). The role of stem cell therapy in multiple sclerosis: An overview of the current status of the clinical studies. Advanced biomedical research, 5.
15. Moheb-Alian, A., Forouzesh, F., Rostami-Nejad, M., & Rostami, K. (2016).

Mesenchymal stem cells as potential therapeutic approaches in celiac disease. Gastroenterology and Hepatology from bed to bench, 9(Suppl1), S1.
16. Pereira, R., Halford, K., O'hara, M., Leeper, D., Sokolov, B., Pollard, M., . . . Prockop, D. (1995). Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage, and lung in irradiated mice. Proceedings of the national academy of sciences, 92(11), 4857-4861.
17. Shima, H., Yamada, A., Ishikawa, T., & Endo, I. (2017). Are breast cancer stem cells the key to resolving clinical issues in breast cancer therapy? Gland Surgery, 6(1), 82.
18. Solmesky, L., Lefler, S., Jacob-Hirsch, J., Bulvik, S., Rechavi, G., & Weil, M. (2010). Serum free cultured bone marrow mesenchymal stem cells as a platform to characterize the effects of specific molecules. PloS one, 5(9), e12689.
19. Weber, D., Jenq, R. R., Peled, J. U., Taur, Y., Hiergeist, A., Koestler, J., . . . Hahn, J. (2017). Microbiota Disruption Induced by Early Use of Broad-Spectrum Antibiotics Is an Independent Risk Factor of Outcome after Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation.

تاثیر ترکیبات رژیم غذایی بر آلرژی

عبدالباسط مزارزئی[1]
دانشجوی ارشد ایمونولوژی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه

چندین مولفه غذایی بر توسعه و هومئوستاز سیستم ایمنی تاثیر گذاشته و بنابراین ممکن است تحریک کننده و مهار کننده آلرژی باشد. در چندین مطالعه در ساکنین مدیترانه ای با دارا بودن رژیم غذایی خاص میزان شیوع آلرژی در بچه ها پایین بوده ، ترکیبات غذایی موجود در رژیم غذایی غربی و مدیترانه ای به طور متفاوتی در تنظیم پاسخ های ایمنی و در تخفیف و شدت واکنش های آلرژیک نقش دارند(۱). درک مکانیسم های پایه ای ترکیبات رژیم غذایی فردی که موجب تقویت و مهار آلرژی می شوند برای ایجاد دستورالعمل های ویژه و شخصی جهت گنجاندن ترکیب خاص در رژیم غذایی ضروری می باشد . دراین مقاله مروری، شواهد اخیر که تایید کننده نقش ترکیبات رژیم غذایی (اسیدهای چرب اشباع ، اسیدهای چرب غیر اشباع ، کلسترول و مشتقات آن و ویتامین ها ، پروبیوتیک ها.....) بعنوان یک فاکتور مهم که در هومئوستاز ایمنی و توسعه و پیشرفت واکنش های آلرژیک نقش دارند از طریق یک مجموعه پیچیده بین مواد غذایی و متابولیت ها وجمعیت سلول های ایمنی بحث خواهیم کرد.

۱. نویسنده ی مسئول مقاله: a.mazarzaei@modares.ac.ir

گوشت ، پنیر ، بستنی و دیگر محصولات لبنی بزرگ ترین منبع غنی از اسیدهای چرب اشباع در جوامع غربی بوده ، اسیدهای چرب اشباع موجب فعال سازی PPAR فاکتور هسته ای شده که در سه ایزوفرم موجود بوده وبه طور گسترده در بیش تر سلول های ایمنی بیان می شود(۲). در موش آگونیست های PPARβ/δ و PPAR γ موجب مهار دگرانولاسیون ماست سل در شرایط invitro می شود(۳). فعال سازی PPARa/γ با آگونیست های سنتتیک از طریق تنظیم پاسخ های ائوزینوفیل ، DC ، سلول های اپی تلیال موجب مهار فعال سازی پاسخ های تیپ دو آلرژی وآسم می شود(۴). فعال سازی PPAR γ با آگونیست های سنتیتیک موجب مهار پاسخ های TH17 در پاسخ های آلرژیک وایجاد اثرات ضدالتهابی از طریق IL-10 می شوند(۵-۷). اسیدهای چرب واجد نیترات (نیترو اولئات) از مسیر PPAR γ ومکانیسم های غیر وابسته به PPAR γشدت التهاب را کاهش داده وفعال سازی سیستمیک این مسیر در انسان موجب کاهش التهاب در پوست می شود(۸).

Cis-9,trans-11-conjugated linoleic acid (c9,t11-CLA) موجود در شیر پرچرب باعث کاهش آلرژی و مهار سنتز ایکوزانوییدها می شود(۹). به تصویر۱-۱رجوع شود. یافته های حاصل از پپتیدهای آلرژیک و مدل موشی کمبود در فاکتور نسخه برداری هسته ای موید نقش تنظیم کننده پاسخ های آلرژیک توسط اسیدهای چرب اشباع می باشد.

اسیدهای چرب با زنجیر متوسط (MCFA)

در روغن نارگیل و در روغن هسته خرما موجود بوده ودر مدل موشی آلرژی غذایی موجب کاهش آزادسازی آلرژن به جریان خون شده و آزادسازی آلرژن در پلاک های پیر را افزایش داده و مصرف اسیدهای چرب با زنجیر متوسط با القای تولید سایتوکاین های IL-25، IL-33، TSLP موجب جهت گیری پاسخ های ایمنی به TH2می شود، بنابراین موجب افزایش حساسیت آلرژیک و پاسخ های آنافیلاکتیک به پروتئین بادام زمینی می شوند(۱۰).

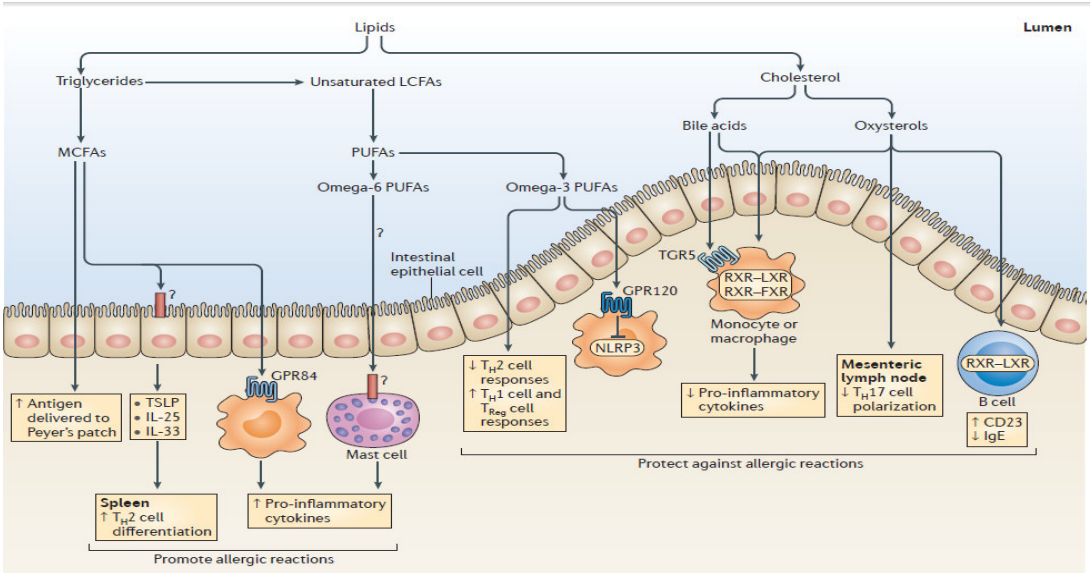
اسیدهای چرب بلند زنجیر غیر اشباع PUFA

اسیدهای چرب غیر اشباع امگا ۳ بعنوان ضدالتهاب (لینولنیک اسید، ایکوزاپنتانوییک اسید EPA و دوکوهگزانوییک اسید DHA) وامگا۶ دارای خاصیت پیش التهابی(لینولئیک اسید وآراشیدونیک اسید) دسته بندی شده ، در موش های ترانس ژنیک Fat1 افزایش سطح اسید های بلند زنجیر غیراشباع امگا ۳ موجب کاهش آلرژی در مجاری هوایی می شود(۱۱). در مدل موشی درماتیت آتوپیک تغذیه شده با روغن ماهی، DHA موجب مهار تولید IgE در B cell با دخالت در سیگنال رسانی CD40 و IL-۴R ، مهار پاسخ های TH2 و تقویت و ایجاد Treg می شود(۱۲). به تصویر۱-۱رجوع شود. رژیم مادری غنی از اسیدهای چرب غیر اشباع امگا3 در دوران حاملگی ممکن است یک استراتژی برای کاهش پاسخ های آلرژیک در دوران کودکی باشد، البته چنین مطالعاتی نیازمند کار بیشتر می باشد.

کلسترول ومشتقات آن

در سلول های سیستم ایمنی اوگزسترول واسیدهای صفراوی (متابولیت های کلسترول) با اتصال به LXRa-B ، RORa/Y و FXR در همراهی با ایزوفرم های مختلف RXR هترو دایمر تشکیل داده و بعنوان تنظیم کننده رونویسی از تولید سایتوکاین های التهابی جلوگیری می نمایند(۱۳). فعال سازی LXR با آگونیست سنتیتیک موجب کاهش تولید IgE وافزایش بیان رسپتور با افینیتی پایین CD23 در B cell ها می شوند(۱۴). در مدل التهاب هوایی مزمن در موش، آگونیست سنتیتیک LXR با تضعیف تولید IgE و تغییر شکل مجاری هوایی موجب بهتر شدن شرایط التهاب شده،همچنین در مطالعه ای نشان داده شده لیگاندهای سنتیتیک LXR از طریق SREBP که با AHR تعامل نموده در تنظیم نسخه برداری IL-17 و پاسخ های آلرژیک مرتبط با TH17 تاثیرگذار می باشند. به تصویر۱-۱رجوع شود(۱۵, ۱۶).

بیش تر مطالعات موید نقش حفاظتی کلسترول و مشتقات حاصل از آن در کنار اسیدهای چرب غیر اشباع امگا۳ در واکنش های آلرژیک می باشد.



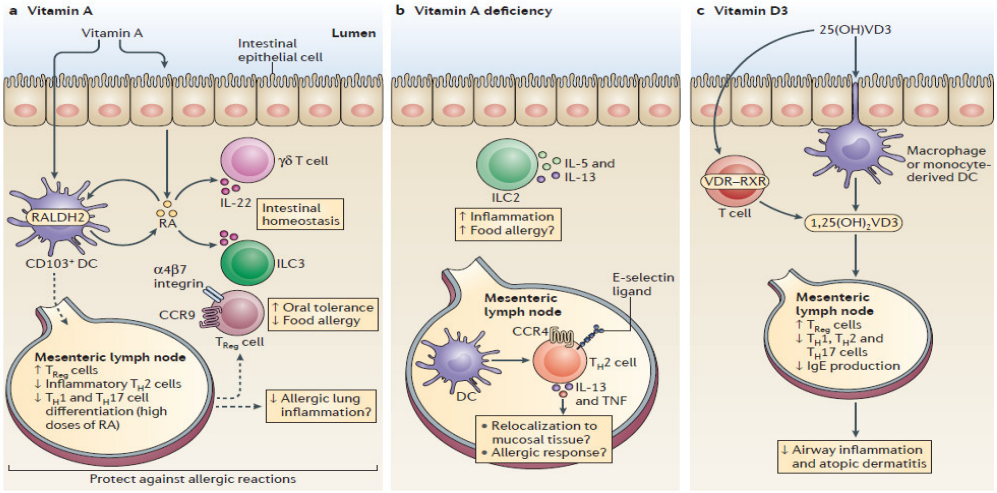
اسیدهای چرب با زنجیر متوسط (MCFA) و اسیدهای چرب بلند زنجیر غیر اشباع امگا 6 با القاء سایتوکاین های التهابی و تمایز به سمت سلول Th2 در تقویت پاسخ های آلرژیک نقش دارند. کلسترول و مشتقات حاصل از آن با کاهش سایتوکاین های پیش التهابی و کاهش تمایز به سمت پاسخ Th1 و کاهش تولید Ig E و افزایش رسپتور با افینیتی پایین برای IgE (CD23) در کاهش پاسخ های آلرژیک نقش دارند.(تصویر1-1)

ویتا مین A

ویتامین A در سبزیجاتی از قبیل هویج ، کاهو، سیب زمینی، فلفل دلمه ای قرمز به شکل کاروتنوئید (B کاروتن) و در ماهی و تولیدات حیوانی (از قبیل تن ، جگر ، شیر ، تخم مرغ) به شکل رتینول که هر دو در یک فرایند چند مرحله ای به RA تبدیل می شوند، وجود دارد. کمبود ویتامین A در رژیم غذایی و یا نقص در پیام رسانی RA موجب افزایش پاسخ بیش ازحد سیستم ایمنی در بزرگسالان می شود(۱۷). سلول های دندرتیک مشتق از موش فاقد ویتامین A با القاءپاسخ های TH2 وبیان رسپتورهای لانه گزین به پوست وریه به دنبال تجویز آلرژن های غذایی ومواجهه پوستی با آلرژن باعث تقویت وپیشرفت آلرژی می شود(۱۸). تجویز RA تمام ترانس از پاسخ های TH17 جلوگیری نموده و موجب تقویت Treg در مدل موشی آسم نوتروفیلیک می شود. به تصویر ۱-۲ رجوع شود(۱۹). RA تمام ترانس از تمایز ائوزینوفیل و بازوفیل جلوگیری نموده و همچنین از سنتز IgE توسط B cell های انسانی تحریک شده با IL-4, CD40با کاهش تولید IL-6 و افزایش بیان CD23 و CD54 می شود(۲۰). در یک سری مطالعات برمبنای فعال سازی و یا مهار فارماکولوژیکی RAR و RXR فرم فعال ویتامین A(رتینوئیک اسید) در مدل موشی آلرژیک تاثیری در کنترل شرایط التهابی ندارد(۲۱). نقش ویتامین A در کنترل بیماریهای آلرژیک بحث برانگیز بوده و داده های کلینیکی و آزمایشگاهی اخیر پیشنهاد کننده این است که سطح کافی از ویتامین A برای کنترل پاسخ های آلرژیک لازم و ضروری است.

ویتامین D3

این ویتامین علاوه بر پوست از رژیم غذایی تامین شده و در کبد به شکل ۲۵ هیدروکسی کوله کلسیفرول ودر کلیه به ۱-۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول تبدیل می شود. مرحله نهایی در سلول های دیگر نظیر مونوسیت وماکروفاژ و Tcell انجام می شود و به شکل فعال ومتابولیکی خود در می آید. ویتامین D3 با تاثیر مستقیم و غیر مستقیم در کاهش پاسخ های TH1-TH2-TH17 و ایجاد Treg نقش داشته ، با کاهش تولید IgE توسط B cell موجب کاهش پاسخ های آلرژیک می شود.به تصویر ۱-۲ رجوع شود(۲۲, ۲۳). درمدل موشی کمبود ویتامین D3، افزایش پاسخ های TH2 وکاهش جمعیت سلول های تولید کننده IL-10 و ایجاد التهاب آلرژیک شدید در راه های هوایی در قیاس با موش با رژیم غذایی واجد ویتامین D3 داریم(۲۴). در انسان کمبود ویتامین D3 مرتبط با بدتر شدن شرایط آسم و افزایش درماتیت آتوپیک در افراد چاق می باشد (۲۵, ۲۶) اینکه مکمل های غذایی ویتامین D3 در دوران بارداری در جلوگیری از توسعه و پیشرفت آلرژی نقش دارند در کارآزمایی های بالینی در حال آزمایش هستند(۲۷).



ویتامین A و مشتقات حاصل از آن با القاء جمعیت Treg در هومئوستاز روده ، تولرانس خوراکی وکاهش واکنش های آلرژیک نقش دارند. کمبود ویتامین A در بیشتر موارد مرتبط با واکنش های آلرژیک والتهاب می باشد. ویتامین D3 در غدد لنفاوی مزانتر با القای جمعیت Treg در حال گردش به پوست و ریه در کاهش التهاب مجاری هوایی و درماتیت آتوپیک نقش دارد.(تصویر ۱-۲)

ویتامین E

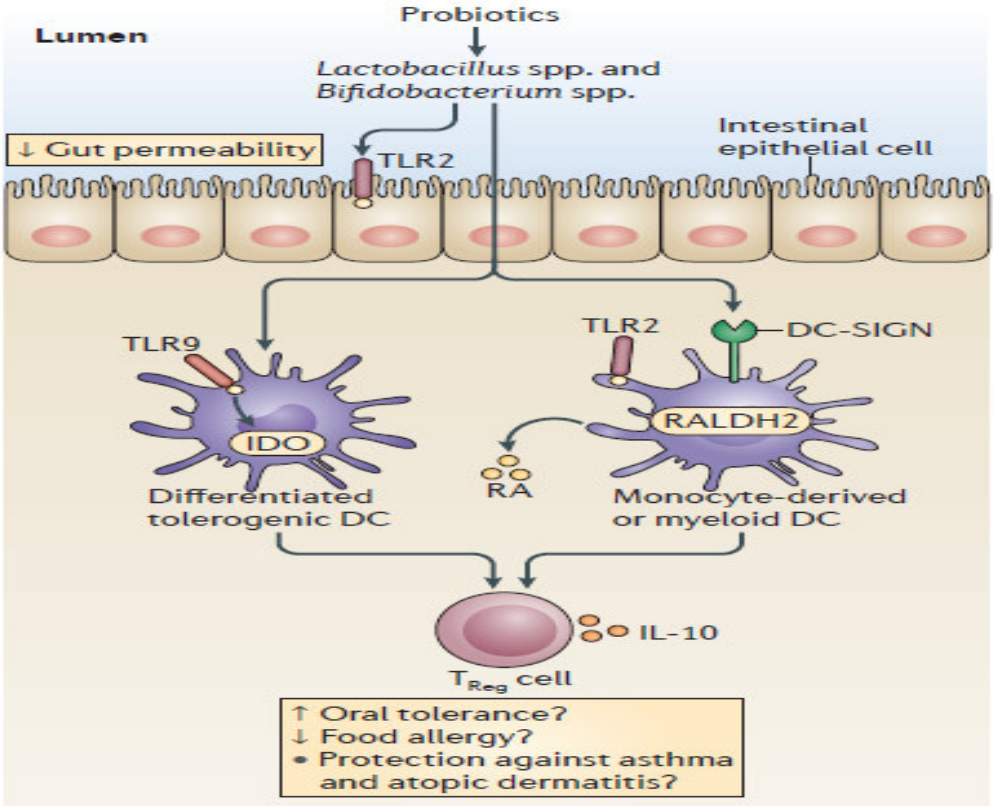
واجد هشت فرم طبیعی بوده (a-δ توکوفرول و a-δ توکوترینول) که آلفا و گاما توکوفرول در مواد غذایی فراوان تر بوده، توکوفرول ها در پاکسازی گونه های واکنشگر اکسیژن (عمدتا گاما توکوفرول) نقش دارند و همچنین دارای اثرات ضد التهابی و پیش التهابی هستند. در مدل موشی التهاب مجاری هوایی، الفا و گاما توکوفرول اثرات ضدالتهابی و پیش التهابی که به صورت پاسخ های بیش از حد سیستم ایمنی و ائوزینوفیلی استرا بروز می دهند. اثرات متفاوت مرتبط با اثر آلفا و گاما توکوفرول در سیگنالینگ مولکول های چسبان از طریق پروتئین کیناز می باشد(۲۸). در مطالعات انسانی تفاوت در نتایج کلینیکی اثرات حاصل از ویتامین E در آسم، منعکس کننده اثرات تنظیمی ضد ونقیض آلفا و گاما توکوفرول، ایزو فرم های توکوفرول موجود در مکمل غذایی و تغییرات گاما توکوفرول خون افراد می باشد(۲۹).

پروبیوتیک ها در آلرژی

پروبیوتیک ها نظیر اعضای خانواده لاکتو باسیلوس و بیفیدوباکتریوم با فعال سازی TLR بر روی سلول های سیستم ایمنی و یا غیرایمنی و آزادسازی اسیدهای چرب با زنجیر کوتاه (محصولات حاصل از تخمیر پروبیوتیک ها) در حفظ تولرانس و جلوگیری از آلرژی غذایی نقش دارند(۳۰).

در غدد لنفاوی مزانتریک فعال سازی TLR2 درDC میلوئیدی باعث القاء دندرتیک سل تولوروژنیک وفعال شدن TLR9 دراین دندرتیک سل های تولوروژنیک شده و موجب افزایش بیان IDO (ایندول امین۲و۳دی اکسیژناز) می‌گردد که در تکامل Treg ایفای نقش نموده و Treg با گردش مجدد در پوست، ریه و گوارش از پاسخ TH2 وتولیدIgE جلوگیری کرده، در نتیجه از آلرژی غذایی جلوگیری می نماید. به تصویر ۱-۳ رجوع شود(۳۱, ۳۲).

نتیجه گیری: شناخت هر چه بهتر ترکیبات غذایی موثر بر واکنش های آلرژیک (پیشرفت و یا جلوگیری از واکنش ها) و مکانیسم های دخالت آن ها منجر به کمک به بیمارانی می شود که از این واکنش ها رنج می برند و در نهایتمی توان گامی را جهت ارتقاء و کیفیت زندگی آن ها برداشت.



پروبیوتیک ها و محصولات حاصل از تخمیر آنها اسیدهای چرب با زنجیر کوتاه باعث القاء دندرتیک سل تولوروژنیک شده و هم چنین جمعیت Treg درحال گردش را به سطوح جذب می کنند. نقش پروبیوتیک ها و متابولیت های حاصل از آن و تاثیرات آن در جمعیت ها ی سلولی سیستم ایمنی نیازمند مطالعات بیش تر می باشد. (تصویر ۱-۳)

References:

1. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011;127(3):724-33. e30.
2. Daynes RA, Jones DC. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. Nature Reviews Immunology. 2002;2(10):748-59.
3. Sugiyama H, Nonaka T, Kishimoto T, Komoriya K, Tsuji K, Nakahata T. Peroxisome proliferator-activated receptors are expressed in mouse bone marrow-derived mast cells. FEBS letters. 2000;467(2-3):259-62.
4. Hammad H, de Heer HJ, Soullié T, Angeli V, Trottein F, Hoogsteden HC, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-γ in dendritic cells inhibits the development of eosinophilic airway inflammation in a mouse model of asthma. The American journal of pathology. 2004;164(1):263-71.
5. Honda K, Marquillies P, Capron M, Dombrowicz D. Peroxisome proliferator–activated receptor γ is expressed in airways and inhibits features of airway remodeling in a mouse asthma model. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004;113(5):882-8.
6. Park SJ, Lee KS, Kim SR, Min KH, Choe YH, Moon H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist down-regulates IL-17 expression in a murine model of allergic airway inflammation. The Journal of Immunology. 2009;183(5):3259-67.
7. Kim SR, Lee KS, Park HS, Park SJ, Min KH, Jin SM, et al. Involvement of IL-10 in peroxisome proliferator-activated receptor γ-mediated anti-inflammatory response in asthma. Molecular pharmacology. 2005;68(6):1568-75.
8. Reddy AT, Lakshmi SP, Dornadula S, Pinni S, Rampa DR, Reddy RC. The nitrated fatty acid 10-nitro-oleate attenuates allergic airway disease. The Journal of Immunology. 2013;191(5):2053-63.
9. Jaudszus A, Krokowski M, Möckel P, Darcan Y, Avagyan A, Matricardi P, et al. Cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid inhibits allergic sensitization and airway inflammation via a PPARγ-related mechanism in mice. The Journal of nutrition. 2008;138(7):1336-42.
10. Li J, Wang Y, Tang L ,de Villiers WJ, Cohen D, Woodward J, et al. Dietary medium-chain triglycerides promote oral allergic sensitization and orally induced anaphylaxis to peanut protein in mice. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2013;131(2):442-50.
11. Bilal S, Haworth O, Wu L, Weylandt KH, Levy BD, Kang JX. Fat-1 transgenic mice with elevated omega-3 fatty acids are protected from allergic airway responses. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2011;1812(9):1164-9.
12. Weise C, Hilt K, Milovanovic M, Ernst D, Rühl R, Worm M. Inhibition of IgE production by docosahexaenoic acid is mediated by direct interference with STAT6 and NFκB pathway in human B cells. The Journal of nutritional biochemistry. 2011;22(3):269-75.
13. Wang Y, Kumar N, Solt LA, Richardson TI, Helvering LM, Crumbley C, et al. Modulation of retinoic acid receptor-related orphan receptor α and γ activity by 7-oxygenated sterol ligands. Journal of Biological Chemistry. 2010;285(7):5013-25.

14. Heine G, Dahten A, Hilt K, Ernst D ,Milovanovic M, Hartmann B, et al. Liver X receptors control IgE expression in B cells. The Journal of Immunology. 2009;182(9):5276-82.
15. Shi Y, Xu X, Tan Y, Mao S, Fang S, Gu W. A liver-X-receptor ligand, T0901317, attenuates IgE production and airway remodeling in chronic asthma model of mice. PloS one. 2014;9(3):e92668.
16. Cui G, Qin X, Wu L, Zhang Y, Sheng X, Yu Q, et al. Liver X receptor (LXR) mediates negative regulation of mouse and human Th17 differentiation. The Journal of clinical investigation. 2011;121(2):658-70.
17. Chen F, Marquez H, Kim Y-K, Qian J, Shao F, Fine A, et al. Prenatal retinoid deficiency leads to airway hyperresponsiveness in adult mice. The Journal of clinical investigation. 2014;124(2):801-11.
18. Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, Kato C, Song S, Hoshino T, et al. Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. Mucosal immunology. 2014;7(4):786-801.
19. Zhao J, Lloyd CM, Noble A. Th17 responses in chronic allergic airway inflammation abrogate regulatory T-cell-mediated tolerance and contribute to airway remodeling. Mucosal immunology. 2013;6(2):335-46.
20. ۲۰- Scheffel F, Heine G, Henz B, Worm M. Retinoic acid inhibits CD40 plus IL-4 mediated IgE production through alterations of sCD23, sCD54 and IL-6 production. Inflammation Research. 2005;54(3):113-8.
21. Worm M, Herz U, Krah J, Renz H, Henz B. Effects of retinoids on in vitro and in vivo IgE production. International archives of allergy and immunology. 2001;124(1-3):233-6.
22. Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;183(10):1336-43.
23. Hartmann B, Heine G, Babina M, Steinmeyer A, Zügel U, Radbruch A, et al. Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. Allergy. 2011;66(4):540-8.
24. Vasiliou J, Lui S, Walker S, Chohan V, Xystrakis E, Bush A, et al. Vitamin D deficiency induces Th2 skewing and eosinophilia in neonatal allergic airways disease. Allergy. 2014;69(10):1380-9.
25. Confino-Cohen R, Brufman I, Goldberg A, Feldman B. Vitamin D, asthma prevalence and asthma exacerbations: a large adult population-based study. Allergy. 2014;69(12):1673-80.
26. Oren E, Banerji A, Camargo CA. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008;121(2):533-4.
27. Litonjua AA ,Lange NE, Carey VJ, Brown S, Laranjo N, Harshfield BJ, et al. The Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART): rationale, design, and methods of a randomized, controlled trial of vitamin D supplementation in pregnancy for the primary

prevention of asthma and allergies in children. Contemporary clinical trials. 2014;38(1):37-50.

28. McCary CA, Abdala-Valencia H, Berdnikovs S, Cook-Mills JM. Supplemental and highly elevated tocopherol doses differentially regulate allergic inflammation: Reversibility of α-tocopherol and γ-tocopherol's effects. The Journal of Immunology. 2011;186(6):3674-85.
29. Cook-Mills JM, Abdala-Valencia H, Hartert T. Two faces of vitamin E in the lung. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;188(3):27-84-9.
30. Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. JAMA dermatology. 2013;149(3):350-5.
31. Kwon H-K, Lee C-G, So J-S, Chae C-S, Hwang J-S, Sahoo A, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+ Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010;107(5):2159-64.
32. Konieczna P, Groeger D, Ziegler M, Frei R, Ferstl R, Shanahan F, et al. Bifidobacterium infantis 35624 administration induces Foxp3 T regulatory cells in human peripheral blood: potential role for myeloid and plasmacytoid dendritic cells. Gut. 2011:gutjnl-2011-30·936.

نقش لنفوتوکسین در تشکیل ارگان‌های لنفاوی

علیرضا مولازاده[1]

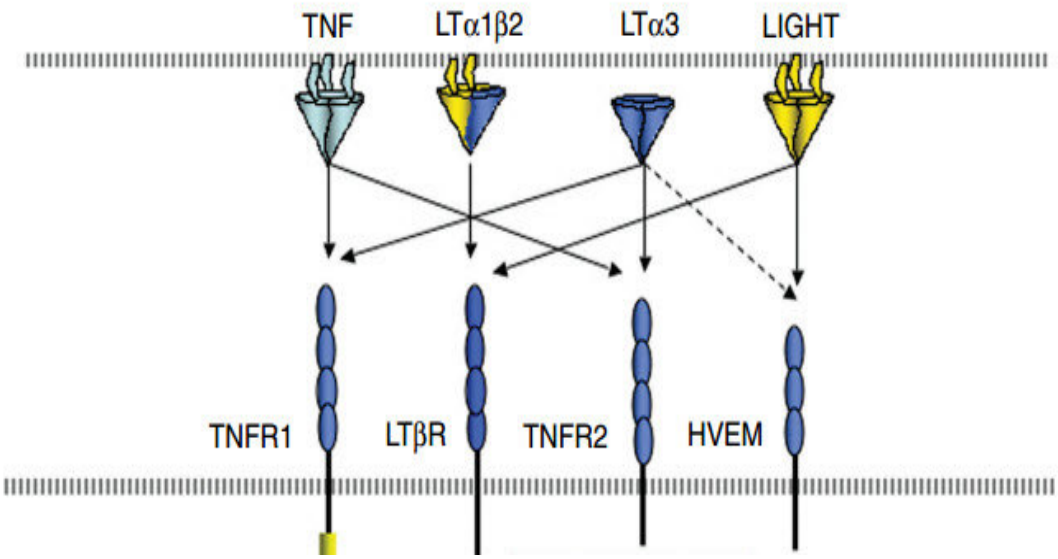
کارشناس ارشد ایمونولوژی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه

حدود ۵۰ سال قبل، یک سایتوکاین جدید با فعالیت سایتوتوکسیک و مترشحه از لنفوسیت ها پس از تحریک با میتوژن و یا واکنش با یک آنتی ژن اختصاصی کشف شد؛ بنابراین این سایتوکاین در ابتدا لنفوتوکسین (LTα) نام گذاری شد. اندکی بعد در سال ۱۹۷۵ یک ماده موثر ایجاد کننده نکروز و با فعالیت سایتوتوکسیک بر انواع مختلف تومورها شناسایی و فاکتور نکروزکننده تومور (TNFα) نامیده شد(۱).

در طی بررسی های بعدی همچون تعیین سکانس آمینواسیدی، کلونینگ، آنالیز ساختار سه بعدی و دیگر خصوصیات بیوشیمیایی متوجه شدند که بسیاری از خصوصیات LTα با TNFα شباهت دارد. این خصوصیات شامل توانایی اتصال به $TNFR_1$ و $TNFR_2$، بیان شدن به عنوان یک پروتئین ترشحی و شباهت ساختار اولیه آمینواسیدی بود. به همین دلیل، لنفوتوکسین به TNF-β تغییر نام داد. در سال های ۱۹۹۳-۱۹۹۱ سایتوکاین دیگری از این خانواده با شباهت ساختاری به لنفوتوکسین و همولوگ TNF-β درون ناحیه ژنی MHC کلاس III شناسایی و LTβ (TNFSF3) نامیده شد و با شناسایی کمپلکس هتروتریمر LTαβ، TNF-β دوباره به LTα تغییر نام یافت. بدین ترتیب و در نهایت سه تا از مهم ترین لیگاند های هسته ای TNFSF تحت عنوان TNFα، LTα و LTβ نام گذاری گردیدند(۲).

۱. نویسنده‌ی مسئول مقاله: a.molazade@modares.ac.ir



شکل ۱. خانواده TNF

خانواده TNF

خانواده TNF در حال حاضر در انسان از ۱۹ لیگاند و ۲۹ رسپتور و در موش از ۱۹ لیگاند و ۳۲ رسپتور تشکیل شده است. از مهم ترین لیگاندهای این خانواده می توان به LTα3، LTαβ، TNFα3 و LIGHT اشاره کرد. ژن LTα و LTβ درون جایگاه MHC کلاس III کروموزوم ۶ انسانی و ۱۷ موشی قرار داشته و سه لیگاند functional مشخص شامل یک هوموتریمر ترشحی LTα ($LT\alpha_3$) و دو هتروتریمر غشایی $LT\alpha_1\beta_2$ (فرم غالب) و $LT\alpha_2\beta_1$ (فرم مینور بوده و فاقد اثر بیولوژیک مشخص) را درون لنفوسیت های B، T، NK، ILC و LTi سل ها بعنوان منابع سلولی لنفوتوکسین تولید می کنند. در این لیگاندها، زیرواحد LTβ نقش اتصال به غشا[1] را بر عهده دارد. یکی از ویژگی های مهم این خانواده الگوی overlap دار اتصال لیگاند به رسپتور بوده که redundancy عملکردی در این خانواده را نشان می دهد. LTα همچون TNF به دو رسپتور TNFR1 و TNFR2 متصل می شود اما $LT\alpha1\beta2$ از طریق LTβR سیگنال رسانی می کند.

هتروتریمرهای LTαβ می تواند به وسیله شکست پروتئولیتیکی از سطح سلول کنده شده و روی سلول های دورتر نیز تاثیر گذارند (شکل ۱). LIGHT (همولوگ LT، بیان القایی، رقابت با گلیکوپروتئینD ویروس HSV برای اتصال به HVEM، بیان شده بر سطح لنفوسیت های T) نیز به عنوان جدیدترین عضو این خانواده، از طریق LTβR و HVEM پیام رسانی انجام می دهد. LIGHT نقش محدودی در تکوین برعهده دارد اما به نظر می رسد در پاسخ های سلول T موثر باشد (۳).

پیام رسانی

$LT\alpha_3$ و LTαβ همچون دیگر اعضای خانواده TNFمسیر پیام رسانی استاندارد[2] و غیراستاندارد[3] NF-KB را فعال می کنند. این مسیر یک تنظیم کننده اصلی پاسخ های ایمنی ذاتی و اختصاصی، آپوپتوز یا بقای سلول، پاسخ های استرس سلولی و تکامل و حفاظت از ارگان های لنفاوی می باشد. خانواده NF-KB از پنج عضو RelA، RelB، C-Rel،

1. Membrane anchor

2. canonical
3. noncanonical

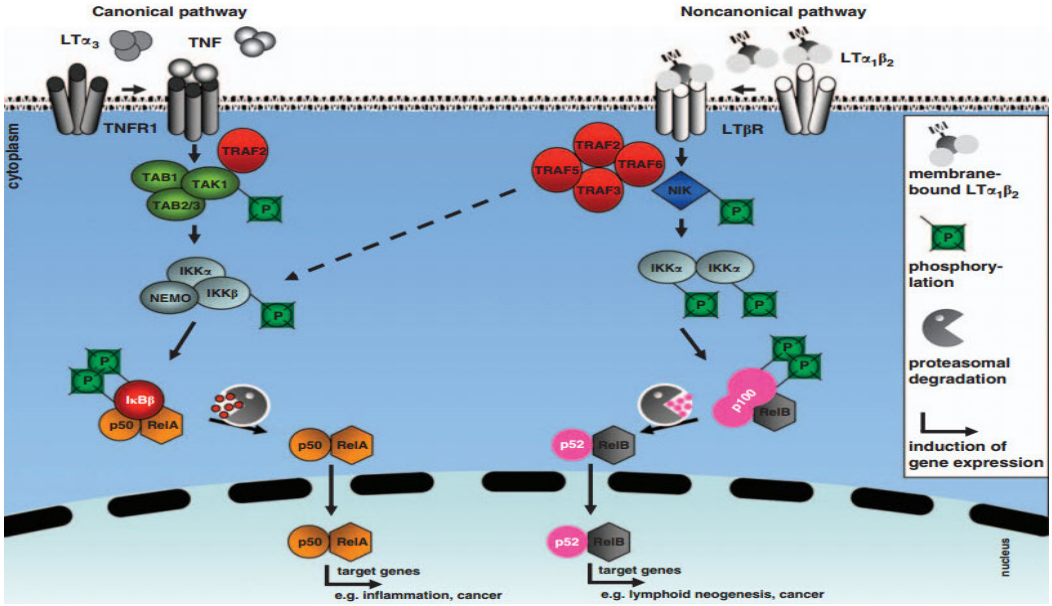
NF-KB1 (p50 و پیش ساز آن p105) و NF-KB2 (p52 و پیش ساز آن p100) تشکیل شده است(۴).

مسیر غیراستاندارد با اتصال LTα1β2 غشایی به LTβR فعال می شود. LTβR بر سطح اکثر سلول ها شامل رده های سلولی میلوئیدی و اپی تلیالی بیان می شود اما لنفوسیت های B و T فاقد LTβR می باشند. در طی این مسیر با فعال شدن کیناز القا کننده NF- KB (NIK) در نتیجه اتصال لیگاند به رسپتور، کمپلکس همودایمر IKKα فسفریله و فعال می گردد و در نتیجه P100 فسفریله شده و از طریق پروتئازوم به زیرواحد P52 تبدیل می گردد. بدین ترتیب کمپلکس هترودایمر RelB-P52 تشکیل می شود. این کمپلکس به داخل هسته منتقل شده و منجر به رونویسی ژن های دخیل در تکامل ارگان های لنفاوی شامل کموکاین های سازمان دهنده لنفوسیت همچون CXCL13، CCL19 و CCL21 می گردد. (۵).

فعال سازی مسیر استاندارد NF-KB می تواند با اتصال محرک های متنوعی همچون TNF و LTα3 به TNFRها شروع شود. از طرفی فعال سازی LTβR (از طریق LIGHT یا هتروتریمر LTαβ) نیز می تواند مسیر استاندارد NF-KB را فعال کند. تحریک TNFRها که در طیف وسیعی از بافت های پستانداران بویژه در لکوسیت ها بیان می گردد، از طریق پروتئین های TRAF باعث فعال سازی کمپلکس TAK1 می گردد

که آن نیز با فسفریلاسیون NEMO و IKKβ باعث فعال شدن کمپلکس کینازی مهارکننده KB (IKK[1]) می گردد. کمپلکس IKK از دو زیرواحد کاتالیزوری (IKKα و IKKβ) و یک زیرواحد تنظیمی(NEMO=IKKg) تشکیل شده است و نقطه همگرایی محرک های متنوع می باشد؛ بنابراین LTβR و TNFR1 هر دو می توانند مسیر استاندارد NF- KB را فعال کنند. فعال شدن کمپلکس IKK باعث فسفریله شدن مهارکننده KB (IKB)، یوبیکوئیتینه شدن آن و در نهایت تخریب آن بوسیله پروتئازوم می گردد (NF- KB1 در سیتوزول بوسیله IKβ در یک فرم خفته نگه داشته می شود؛ در واقع IKβ، توالی NLS در NF-KB1 را می پوشاند). در نهایت کمپلکس هترودایمر NF- KB1-RelA به هسته منتقل می گردد و به توالی اختصاصی خود متصل شده و بیان ژن های پیش التهابی از قبیل کموکاین های التهابی و مولکول های چسبندگی همچون VCAM-1 و ICAM-1 را القا می کند. (۶).

1. Inhibitor of KB (IKB) kinase



شکل ۲. مسیر پیام رسانی خانواده TNF

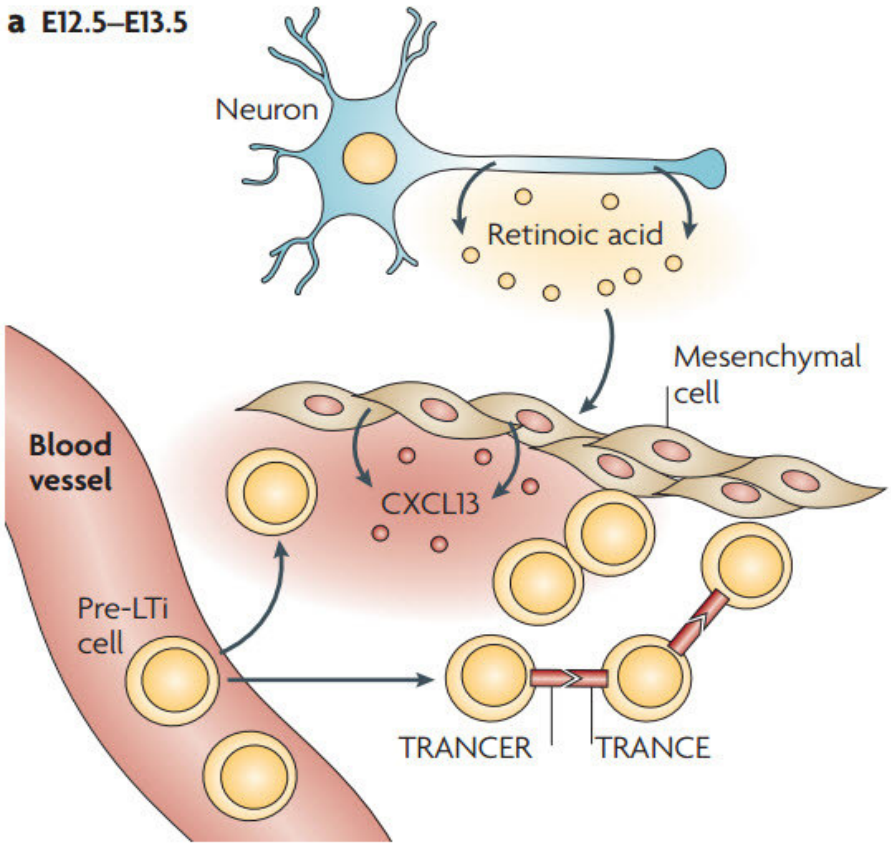
تشکیل گره لنفی

تکامل و هموستاز ریزمحیط[1] بافت های لنفاوی ثانویه به پیام رسانی سایتوکاین های مرتبط با LT/TNF نیازمند می باشد. این خانواده سایتوکاینی همچنین در تشکیل ساختارهای شبه لنفاوی ثالثیه[2] (همچون گرانولوما) در بافت های با التهاب مزمن شرکت دارند. در بزرگسالان برای حفاظت از ریزمحیط بافت لنفاوی همچون قسمت بندی[3] سلول های B به فولیکول ها و سلول های T به T cell zone در پولپ سفید طحال (تفکیک سلول B و T) نیاز می باشد (۷).

در طی تکامل جنینی، رتینوئیک اسید (از مشتقات ویتامین A) به وسیله رشته های عصبی نزدیک گره های لنفی در حال تشکیل تولید شده و باعث القای بیان CXCL13 بوسیله سلول های استرومایی می گردند تا سلول های LTi بیان کننده CXCR5 و $ROR\gamma t^{+}$ را به محل گره لنفی در حال تشکیل فراخوانده و منجر به تشکیل اولین خوشه سلول های LTi گردد. سلول های LTi^{4}، سلول های $CD3^{-}\ CD4^{+}\ IL\text{-}7R\alpha^{+}$ مشتق شده از کبد جنینی هستند که نقشی حیاتی در تشکیل گره لنفی ایفا می کنند. در طی فراخوانی سلول های LTi به محل شروع تشکیل گره لنفی، نیاز به القای بیان LTα1β2 برسطح این سلول ها بوده تا بتوانند بطور موثری با سلول های LTO (استرومایی) بیان کننده LTβR واکنش دهند که این واکنش مرحله ای حیاتی در تشکیل گره لنفی می باشد. مولکول هایی که بر اساس گزارشات می توانند بیان LTα1β2 را بر سطح سلول های LTi القا کنند، شامل IL-7 و سایتوکاین القا کننده فعال سازی با TNF (RANKL =TRANCE) می باشند (۸).

1. microenvironment
2. tertiary
3. compartmentalization

4.. lymphoid tissue inducer cell

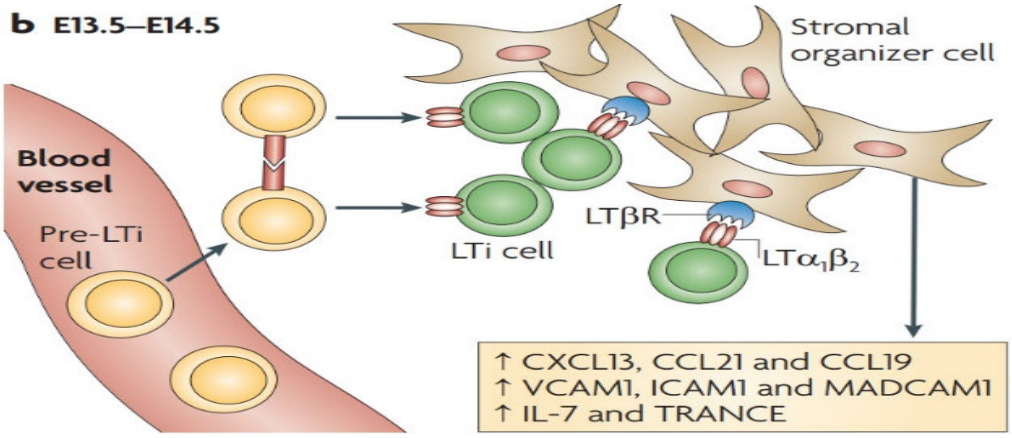


شکل ۳-۱. مراحل تشکیل گره لنفی

سلول های pre-LTi هم TRANCE و هم TRANCER را بیان کرده و خوشه ای شدن سلول های pre-LTi، پیام رسانی از طریق رسپتور سایتوکاین القا کننده فعال سازی مرتبط با TNF[1] (RANK =TRANCER(رسپتور فعال کننده مسیر NF-KB)) را تسهیل می کند. فعال شدن پیام رسانی TRANCER در این سلول ها منجر به القای بیان LTα1β2 می گردد.

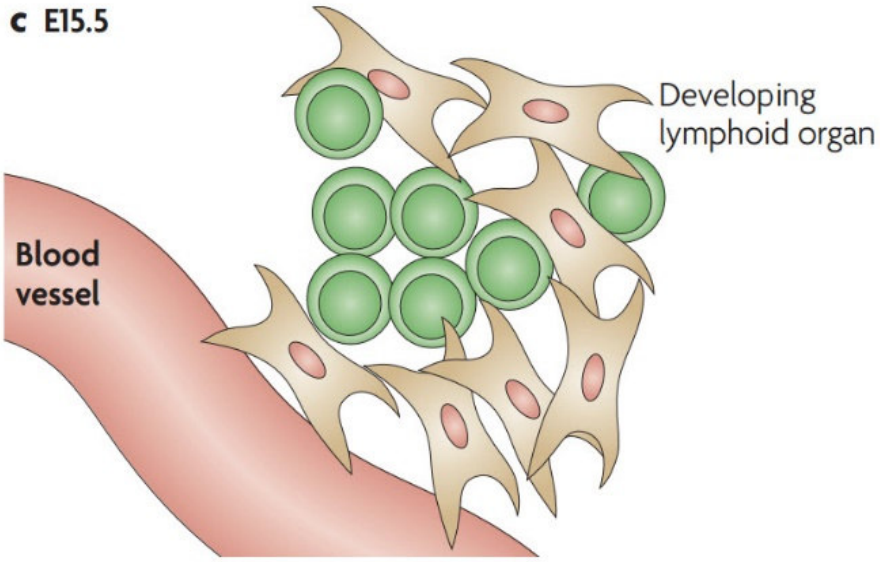
سلول های LTi بیان کننده LTα1β2 می توانند با سلول های استرومایی مجاور که LTβR را بیان می کنند، میانکنش داده و باعث القای کموکاین ها، مولکول های چسبندگی، سایتوکاین ها و فاکتورهای رگ زایی گردند.

1 .TNF-related activation-induced cytokine receptor



شکل ۳-۲. مراحل تشکیل گره لنفی

کموکاین های القا شده، سلول های هماتوپویتیک بیشتری را جذب خواهند کرد. این سلول ها با مولکول های چسبنده بیان شده بوسیله سلول های استرومایی organizer حفاظت شده و باعث رشد گره لنفی

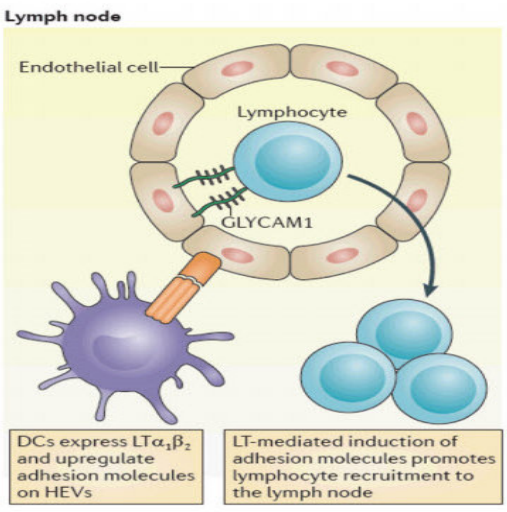


شکل ۳-۳. مراحل تشکیل گره لنفی

می گردد. اگر این مولکول های چسبندگی القا نشوند (همچون موش های LTα-deficient)، خوشه های ابتدایی سلول های LTi پراکنده[1] می شوند (۹).

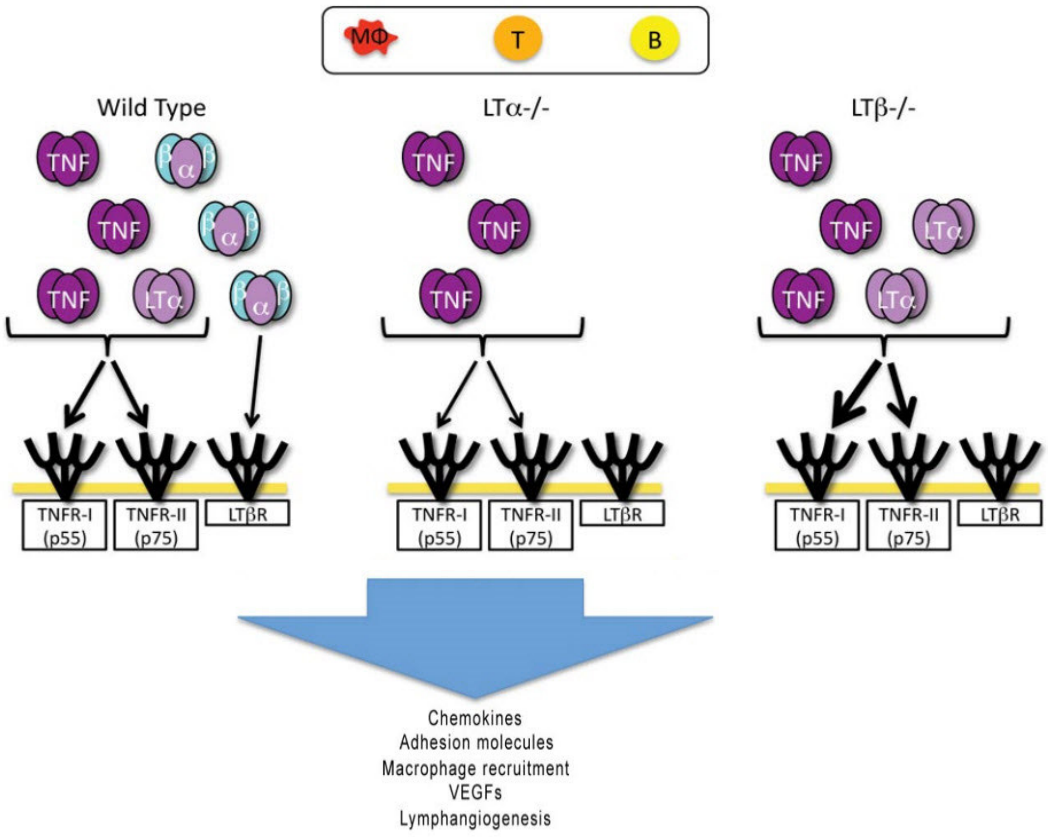
از طریق پیام رسانی LTβR، سلول های استرومایی همچنین برای بیان بیشتر TRANCE و IL-7 القا می شوند. این سایتوکاین ها باعث القای بیشتر بیان LTα1β2 بوسیله سلول های تازه وارد[2] LTi می گردد. این حلقه بازخوردی مثبت همان طور که پیام رسانی LTβR، بیان TRANCE و IL-7 را افزایش می دهد، باعث افزایش بیشتر سلول های LTi بیان کننده LTα1β2 و بنابراین پیام رسانی بیشتر LTβR می گردد. القای فاکتور lymphangiogenesis[3] VEGF-C بوسیله سلول های استرومایی organizer و با واسطه LTβR نیز باعث ترویج و ارتقای[4] ارتباط گره های لنفی در حال تشکیل و سیستم عروق لنفاوی[5] می گردد. سلول های استرومایی organizer که درگره های لنفی در حال تشکیل وجود دارند، می توانند به دودمان های مختلف سلول های استرومایی همچون دندرتیک سل های فولیکولی، فیبروبلاستیک رتیکولار سل، اندوتلیوم لنفاوی و اندوتلیوم عروقی که در گره های لنفی بالغ یافت می شوند، تبدیل گردند. به علاوه این یافته پژوهشی که سلول های استرومایی جاسازی شده در داربست هایی که در فضای subcapsular کلیوی پیوند شده اند، می تواند تشکیل گره های لنفی کارا را پشتیبانی کند، نشانگر این مطلب بوده که سلول های استرومایی پتانسیل لازم جهت جذب و حفاظت از سلول های هماتوپویتیک مورد نیاز جهت تشکییل گره لنفی را دارند(۹).

سلول های DC نیز LT را بیان کرده و بدبن ترتیب سلولاریتی بافت های لنفاوی ثانویه را کنترل می کنند. حذف[6] سلول های DC با عود[7] HEVs (که ورود لنفوسیت ها به بافت های لنفاوی را تنظیم می کنند) از یک فنوتیپ بالغ به نابالغ همراه است که در طی آن بیان رسپتورهای سطح سلولی با affinity بالا (که فراخوانی لنفوسیت ها را تسهیل می کنند،) از بین می رود. فنوتیپ HEVs که در موش های با فقدان DC یافت می شود، مشابه فنوتیپ مشاهده شده در حیوانات فاقد LTβR می باشد. آنالیزهای بیشتر نشان می دهد که DCهای کلاسیک ($CD11c^{hi}MHC\ class\ II^{int}$) که در گره لنفی قرار دارند LTα1β2 را بیان می کنند؛ اما DC های مهاجر ($CD11c^{int}MHC\ class\ II^{hi}$) نمی توانند این پروتئین را بیان کنند. $LT\alpha_1\beta_2$ های بیان شده توسط DC در گره های لنفی به وسیله HEVs تشخیص داده شده و منجر به فراتنظیمی مولکول های چسبان آن ها از قبیل GLYCAM1 می گردد که در حفاظت از سلولاریتی گره لنفی بسیار اهمیت داشته و فراخوانی لنفوسیت ها به گره لنفی را افزایش می دهد(۱۰).



شکل ۳-۴. مراحل تشکیل گره لنفی

1. disaggregate
2. Newly arrived
3. lymphangiogenic
4. promote
5. Lymphatic vasculature
6. depletion
7. reversion



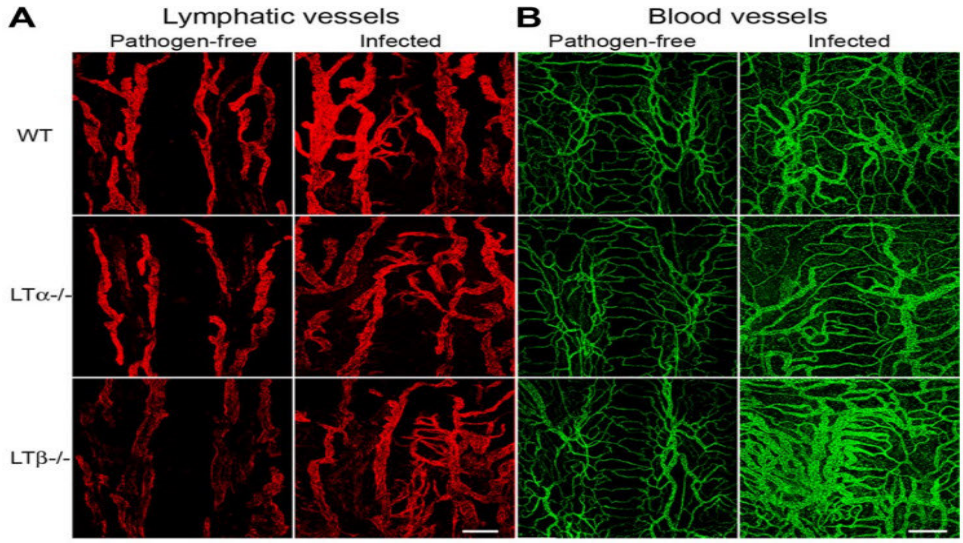
شکل ۴. تکوین عروق لنفاوی

تکوین عروق لنفاوی

علی رغم نقش لنفوتوکسین در تکوین گره لنفاوی، التهاب و تشکیل TLO، همکاری لنفوتوکسین در تکامل و عملکرد عروق لنفاوی هنوز نیاز به بررسی های بیشتری دارد. تولید LTα بوسیله سلول های LTi یا NK ممکن است سلول های استرومایی را در جهت تولید VEGF-C یا VEGF-A(که در lymphangiogenesis نقش دارد) فعال نماید. علاوه بر این LTα با القای کموکاین ها و مولکول های چسبندگی به فراخوانی دیگر لکوسیت ها همچون ماکروفاژهای تولید کننده VEGF-C کمک نموده و تا حدودی بیان VEGF-C بوسیله ماکروفاژها را **شکل ۳-۴**. مراحل تشکیل گره لنفی نیز افزایش می دهد (۱۱).

بر اساس مطالعه Mounzer و همکاران در سال ۲۰۱۰:

۱) LTα در القای lymphangiogenesis طی شرایط التهابی و درون TLO های پانکراس و کلیه و در عملکرد عروق لنفاوی در حالت پایه نقش برجسته ای داشته و سرعت جریان لنف در موش های $LT\alpha^{-/-}$ کاهش می یابد. موش های $LT\alpha^{-/-}$ علی رغم بیان LTβ قادر به تولید $LT\alpha_1\beta_2$ نبوده (بدلیل نیاز به LTα برای بیان غشایی LTβ) و از خانواده LT/TNF فقط $TNF\alpha_3$ را بیان می کنند؛ البته موش های $LT\beta^{-/-}$ قادر به سنتز $TNF\alpha3$ و به همین دلیل راه های هوایی موش های $LT\beta^{-/-}$ آلوده شده با مایکوپلاسما پولمونیس بطور قابل توجهی lymphangiogenesis بیشتری از موش های وحشی یا $LT\alpha^{-/-}$ داشتند.lymphangiogenesis می گردد(۱۲).



شکل ۵. القای عروق لنفاوی و رگ های خونی

۱) LTα3 بوده و فقدان LTβ باعث مونتاژ درصد بیشتری از LTα های بیان شده بصورت هموتریمر LTα3 می گردد. بنابراین LTα3 بیشتری همراه با TNFα3 با اتصال به TNFR های موجود بر سلول های اندوتلیالی، استرومایی و ایمنی منجر به القای فاکتورهای رشد، فراخوانی سلول های تولیدکننده این فاکتورهای رشد از طریق القای کموکاین ها و مولکول های چسبندگی عروقی[1] همچون VCAM، ICAM و MAdCAM و القای در کلیه[2] موش های تراریخته دارای بیان القایی LTα عروق لنفاوی می توانند قبل از تکامل TLO ها (فراخوانی، تجمع و compartmentalization سلول های ایمنی یا تشکیل HEV ها) تشکیل شوند. این یافته علاوه بر نقش های شناخته شده LTα در تکامل ارگان های لنفاوی ثانویه و ثالثیه بر نقش آن در عملکرد عروق لنفاوی و lymphangiogenesis در طی التهاب و تکامل TLO ها تاکید می‌کند. البته گزارشاتی نیز از نقش LTβR در lymphangiogenesis در ارگان های لنفاوی ثالثیه وجود دارد؛ بنابراین LTβ نیز ممکن است نقش های متفاوتی در lymphangiogenesis در مدل های متفاوت التهابی ایفا نماید (۱۳).

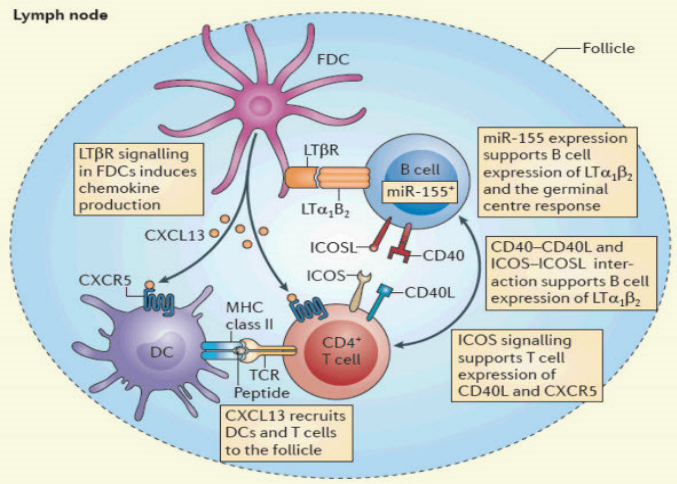
Lauenborg و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که سلول های T لنفومایی جلدی[3] (CTCL) جداسازی شده شده از بیوپسی بیماران سرطانی و کشت داده شده در in vitro، LTα را در محل[4] بیان می‌کنند. LTα بویژه از طریق TNFR2 با تحریک بیان IL-6 از همین سلول های سرطانی بعنوان یک فاکتور اتوکراین عمل می کند. LTα و IL-6 با همکاری VEGF و با القای جوانه زنی سلول های اندوتلیالی HUVEC و تشکیل tube، رگ زایی[5] را القا می کنند. بعلاوه وقتی LTα را به سلول های های اندوتلیالی اضافه کردند، تعداد انشعابات و جوانه های سلول اندوتلیالی افزایش پیدا کرد و یا زمانی که LTα موجود در CTCL supernatant را بلاک کردند، تعداد

1 .vascular adhesion molecules
2. Kidney

3. Cutaneous T cell lymphoma
4. in situ
5 .angiogenesis

انشعابات در مقایسه با حالت کنترل افزایش پیدا کرد. بنابراین LTα در CTCL یک نقش مهم در رگ زایی سرطان و پیشرفت بیماری برعهده داشته و می تواند بعنوان یک هدف درمانی در این بیماری مورد استفاده قرار گیرد (۱۴). میان‌کنش‌های سلولی درون گره‌های لنفاوی تکامل یافته پیام رسانی لنفوتوکسین علاوه بر حمایت از تکامل گره های لنفاوی باعث interaction های پیچیده سلولی درون گره های لنفاوی تکامل یافته نیز می شود. لنفوتوکسین با حفاظت[1] از خوشه های FDC در تشکیل مراکز زایا، ایجاد پاسخ های آنتی بادی و switching Isotype موثر نقشی حیاتی برعهده دارد (۱۵)؛ بنابراین حیوانات فاقد مسیر پیام رسانی لنفوتوکسین، پاسخ های ایمنی هومورال معیوبی دارند. $LT\alpha_1\beta_2$ مشتق از B سل با اتصال به LTβR بیان شده بر FDC باعث ارتقای ترشح CXCL13 شده که سلول های دندرتیک ارائه دهنده آنتی ژن و سلول های T_{FH} بیان کننده CXCR5 را فراخوانده و بدین ترتیب تکامل پاسخ های سلول Th را تسهیل می نمایند (۱۶).

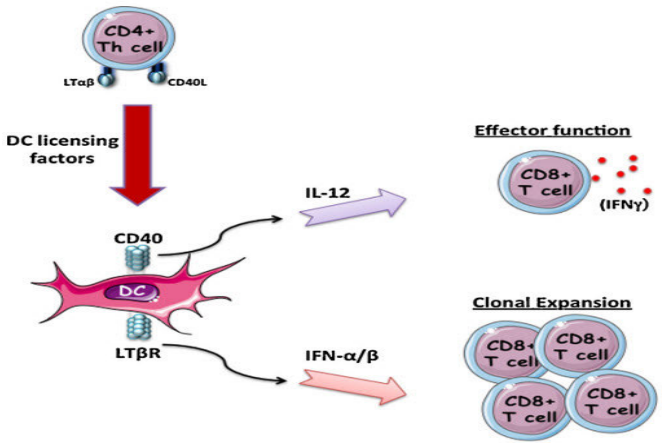
سلول های T_{FH}، IL-21 و سایتوکاین های دیگری مثل IL-4 و IFN-γ تولید کرده و نقش های حیاتی در واکنش های مراکز زایا شامل بلوغ میل پیوندی، تعویض ایزوتیپ، تولید سلول های B خاطره دار و دگرگونی پلاسموسیت های با طول عمر طولانی بر عهده دارند. miR-155 از بیان لنفوتوکسین در سلول های B بالغ حمایت کرده و نقص در بیان miR-155 منجر به حذف پاسخ های مراکز زایا می گردد. اتصال کمک محرک های القایی T سل (ICOS) بر سلول های T به لیگاندهایشان بر سلول های B (ICOSL) و همچنین میانکنش CD40-CD40L نیز از بیان لنفوتوکسین بر سلول های B ای که پاسخ های مراکز زایا را امکان پذیر می سازند، حمایت می کنند. حیوانات ICOS-deficient فاقد مراکز زایای نرمال بوده و شبیه حیوانات LT-deficient در سیستم ایمنی هومورال اختلال دارند(۱۷).



شکل۱- ۶. میان‌کنش‌های سلولی درون گره‌های لنفاوی تکامل یافته

1.maintenance

به علاوه در طی پاسخ ایمنی، سلول های دندرتیک ای که به گره لنفی مهاجرت کرده اند با ارائه آنتی ژن به سلول های T CD4+ و فعال کردن آن ها منجر به upregulation بیان CD40L و LTαβ بر سطح سلول های Th می گردند. سلول های دندرتیک در پاسخ به اتصال LTαβ سلول Th به LTβR سلول دندرتیک و پیام رسانی لنفوتوکسین، IFN-I تولید کرده و باعث



شکل۲-۶. میان‌کنش‌های سلولی درون گره‌های لنفاوی تکامل یافته

هموستاز کافی و clonal expansion سلول های T CD_8^+ می گردند. سلول های دندرتیک $LTβR^{-/-}$ کمتر در القای گسترش جمعیت سلولی T CD_8^+ در in vivo موثر بوده و این نقص با اضافه کردن بیرونی[1] IFN-I جبران می گردد. پیام رسانی CD40 نیز در سلول های DC برای عملکرد موثر سلول های T CD_8^+ همچون ترشح IFN-γ ضروری می باشند (۱۸).

نقش لنفوتوکسین در عفونت ها

۱- لنفوتوکسین و ایمنی به ویروس ها

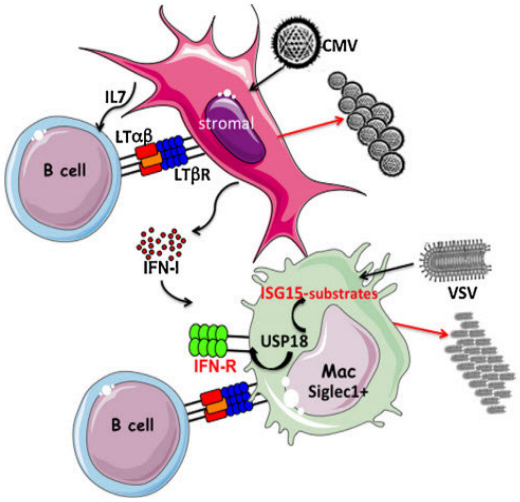
جدیدا به نقش مسیر LTβR در تولید اینترفرون های تیپ I در طی هموستاز و عفونت پی برده شده است. قبلا گمان می شد که سلول های pDC که با لیگاندهای اسید نوکلئیک ویروسی مکمل TLR9 فعال می شوند، منبع اصلی IFNβ در طی عفونت ویروسی باشند؛ اما مطالعه Schneider و همکاران نشان داد که در طی عفونت MCMV، سطح سرمی IFNβ یک الگوی بیان دو فازی[2] داشته که در 8h بعد و 36-72h بعد به اوج خود می رسد. موش های فاقد LTβ قادر به تولید IFNβ در ۸ ساعت بعد از عفونت MCMV نبوده اما موش های بدون پیام رسانی TLR9 همچنان توانایی تولید IFNβ در این زمان اولیه را از خود نشان می دهند؛ بنابراین برای بروز آغازین موج IFNβ(۸ ساعت بعد) در پاسخ به عفونت MCMV، سلول های B باید LTα1β2 را بر سطح خود بیان کنند. و موش های فاقد پیام رسانی لنفوتوکسین قادر به کنترل عفونت ویروسی MCMV نیستند(۱۹).

گره لنفی موش های B cell deficient بطور قابل توجهی تعداد کمتری ماکروفاژهای SCS داشته و این موش ها به عفونت VSV حساس تر می باشند؛ در واقع LTهای مشتق از Bسل منجر به تکامل ماکروفاژهای SCS و جلوگیری از گسترش سیستماتیک پاتوژن ها می گردند. در واقع در طی عفونت ویروسی، سلول های

1. Exogenous delivery

2. biphasic

استرومایی ارگان های لنفاوی با تولید IL-7 باعث القای بیان LTαβ بر سطح B سل ها می گردند. با اتصال LTβR سلول های استرومایی و ماکروفاژها به LTαβ بر سطح B سل ها و در نتیجه پیام رسانی LTβR، سلول های استرومایی و ماکروفاژها در ارگان های لنفاوی به سلول های تولید کننده IFN-I تمایز می یابند. به عنوان نمونه، سلول های استرومایی آلوده شده با CMV یا ماکروفاژهای SCS (CD_{11b}^{+} CD_{169}^{+}) آلوده به ویروس VSV با تولید IFN-I جلوی گسترش سیستماتیک پاتوژن های مذکور را می گیرند و با اتصال اینترفرون به رسپتورش باعث بیان ژن های حیاتی متعددی در پاسخ های ضد ویروسی می شود (۲۰).

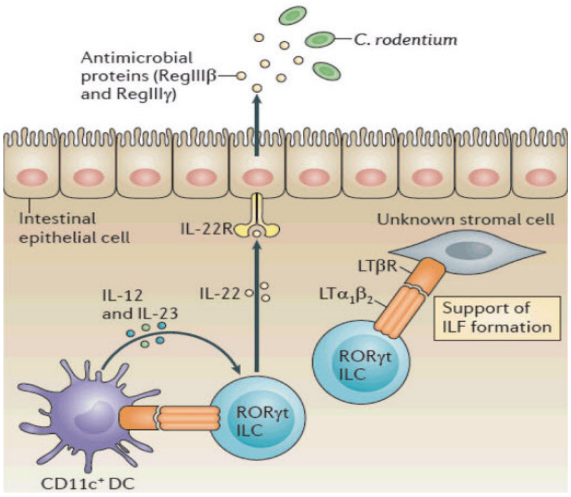


شکل ۷. نقش لنفوتوکسین در ایمنی به ویروس ها

۲-پاتوژن های روده ای

مسیر لنفوتوکسین برای کنترل پاتوژن های روده ای ضروری بوده و عفونت سالمونلا تیفی موریوم و توکسوپلاسما گوندئی در موش های $LT\beta R^{-/-}$ بسیار شایع است؛ هرچند مکانیسم های مسئول این یافته ها هنوز به خوبی مشخص نشده اند اما در این باره دانش بیشتری از نقش مسیر لنفوتوکسین در پاسخ به عفونت سیتروباکتر رودنتیوم وجود دارد.

موش های $LT\beta R^{-/-}$ در اوایل چالش با سیتروباکتر رودنتیوم بیمار هستند که این هجوم سریع بیماری نشانگر نقش احتمالی لنفوتوکسین بر سیستم ایمنی ذاتی در این مدل عفونی می باشد. در طی عفونت سیتروباکتر رودنتیوم، میانکنش LTβR- LTαβ بین DC و سلول های $ROR\gamma t^{+}$ ILC، منجر به القای تولید IL-12 و IL-23 توسط DCهای موضعی می گردد. سلول های ILC در پاسخ به IL-23 سنتز شده، IL-22 تولید می کنند که با اتصال به گیرنده اش منجر به القای تولید پپتیدهای ضدمیکروبی همچون RegIIIβ و RegIIIγ توسط سلول های پوششی روده[1] می گردند. این پپتیدهای ضد میکروبی اثر کشندگی مستقیمی بر سیتروباکتر رودنتیوم و غشای میکروبیوتاهای کامنسال دارند. میانکنش وابسته به لنفونوکسین نیز که بین ILC و سلول های استرومایی بوجود می آید، از تشکیل فولیکول های لنفاوی ایزوله (ILFs[2]) در طی عفونت حمایت می نماید. ILF ها ساختارهای حاوی ILC های productive بوده که در آن ها ILC های $ROR\gamma t^{+}$ تولید کننده $IL\text{-}22^{+}$ در مجاورت شدید DC ها یافت می شوند (۲۱).



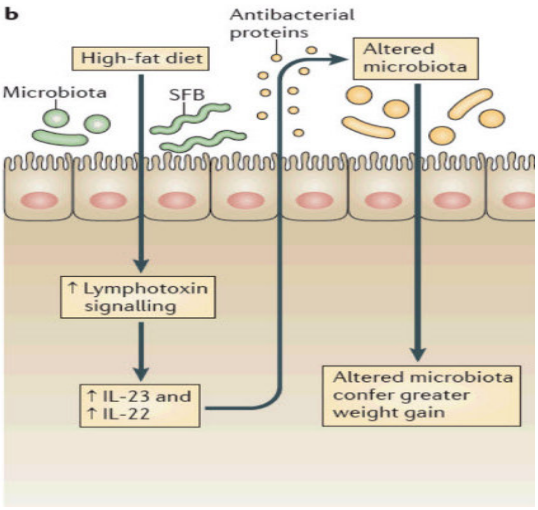
شکل ۸. نقش لنفوتوکسین در کنترل پاتوژن های روده ای

1. gut
2 .isolated lymphoid follicles

ذکر این نکته نیز بسیار حائز اهمیت است که برای پاک سازی سیتروباکتر رودنتیوم از بدن به پاسخ های ایمنی نوع Th1 نیاز بوده و سلول های طحالی wild-type در پاسخ به سیتروباکتر رودنتیوم، IFN-γ تولید می کنند. جالب توجه است که مهار پیام رسانی لنفوتوکسین در موش های آلوده شده با سیتروباکتر رودنتیوم چه از طریق knock out کردن ژن های LTα، LTβ، LTβR و چه استفاده از آنتاگونیست های LTβR باعث افزایش شدت کولیت القا شده توسط سیتروباکتر رودنتیوم گردید که با افزایش میزان بار میکروبی سیتروباکتر رودنتیوم در طحال و کبد، مرگ و میر مرتبط با بیماری، کاهش وزن شدید و بروز آبسه های باکتریایی روده ای همراه بود. سلول های طحالی حیوانات $LT\beta R^{-/-}$ ، در پاسخ به عفونت سیتروباکتر رودنتیوم بیشتر به تولید IL-4 و IL-10 گرایش داشته تا IFN-γ و پاسخ های هومورال معیوبی تولید کردند. در واقع می توان گفت که لنفوتوکسین با حمایت از تکامل بافت های لنفاوی باعث ارتقای پاسخ های ایمنی نوع Th_1 می گردد و فقدان گره های لنفی باعث فراخوانی نامناسب پاسخ های Th_2 می شود(۲۲).

لنفوتوکسین و روابط همزیستی

پیام رسانی لنفوتوکسین علاوه بر ارتقای ایمنی به پاتوژن های روده ای از قبیل سیتروباکتر رودنتیوم، در تنظیم میکروبیوتای روده ای و افزایش وزن نیز نقش دارد. در واقع در پاسخ به رژیم غذایی پرچربی، پیام رسانی LT درون روده بزرگ افزایش یافته و باعث افزایش تولید IL-22 و IL-23 و در نتیجه القای تولید پروتئین های ضدمیکروبی شده که برای پاکسازی برخی میکروارگانیسم ها همچون باکتری های رشته‌ای سگمنته (SFB[1]) ضروری می باشد. این پروتئین های ضد میکروبی منجر به تغییر میکروبیوتای روده شده که آن هم به نوبه خود باعث افزایش وزن می گردد (۲۳).



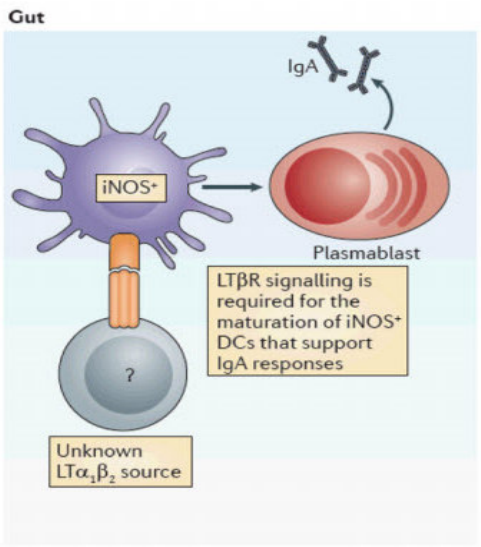
شکل ۹. نقش لنفوتوکسین در تنظیم روابط همزیستی با پاتوژن های روده ای.

تولید IgA برای حفاظت از روابط همزیستی بین میزبان و میکروبیوتای[2] آن ضروری بوده و ایجاد مزاحمت[3] در تولید IgA یا حذف class-switch recombination و هیپرموتاسیون سوماتیک در موش ها باعث تغییر ترکیب میکروبیوتای میزبان می گردد. موش های فاقد LTβR یا LTα عاری از هر دو نوع سرمی و روده ای IgA هستند. ناتوانی این موش ها در تولید IgA به فقدان حضور LTβR بر سلول های استرومایی لامینا پروپریا روده ای که ممکن است سیگنال های لازم برای isotype switching سلول های B به سمت تولید IgA را فراهم آورند، نسبت داده می‌شد. این یافته با اطلاعاتی که نشان می داد بافت های روده ای موش های $RAG_1^{-/-}$ می توانند تولید IgA را در میزبان های $LT\beta R^{-/-}$ احیا کنند[4]، تایید شد (۲۴).

1. segmented filamentous bacteria

2. microbiota
3. Perturbing
4. rescue

البته جدیدا نشان داده شده است که LTβR signaling با حمایت از بلوغ سلول های $iNOS^+$ DC، به تولید IgA کمک می کنند. در واقع سلول های دندرتیک $iNOS^+$ فعال شده با لیگاندهای TLR تولید شده از باکتری های کومنسال در روده سبب افزایش نیتریک اکسید القایی (iNOS) و متعاقبا تولید NO در DCها می شود. NO با افزایش پیام دهی TGF-β در سلول های B و همچنین تولید APRIL از DCهای GALT، isotype switching به طرف IgA را تقویت کرده و این عملکرد را مستقل از سلول های استرومایی بیان کننده LTβR انجام می دهند (۲۵).



شکل ۱۰. نقش لنفوتوکسین در تولید IgA

لنفوتوکسین و بیماری های خودایمنی

بیشتر مطالعاتی که نقش LTαβ را در مدل های بیماری های خوایمنی ارزیابی می کنند بر استفاده از یک پروتئین فیوژ شده LTβR-Ig که از اکتودمین های LTβR فیوژ شده به Fc ایمنوگلوبین G تشکیل شده و اتصال LTαβ به رسپتورش را بدون اثری ناخواسته بر تکامل ارگان های لنفاوی مهار می کنند، تکیه دارند (۲۶). در این زمینه چندین مطالعه نشان داده است که مسیر LTβR نقشی کلیدی در بیماری زایی بیماری های خودایمنی تجربی بر عهده دارند. به عنوان مثال مهار دارویی مسیر لنفوتوکسین در کاهش وخامت بالینی چندین مدل موشی بیماری خودایمنی همچون EAE (مدل تجربی انسفالومیلیت خودایمن) ، دیابت نوع یک ، آرتریتیس القا شده با کلاژن، uveitis (التهاب مشیمیه) ، سندروم شوگرن، کولیت و بیماری پیوند علیه میزبان نقش دارد. به نظر می رسد مهار پیام رسانی LT/LIGHT به عنوان یک مداخله در کنترل بیماری های خودایمنی بسیار مفید باشد؛ اما اینچنین درمان هایی ممکن است باعث افزایش ریسک ابتلا به بیماری های عفونی گردد (۲۷).

نتیجه گیری

بنابراین لنفوتوکسین signaling درون لفوسیت های B، T، NK، ILC و LTi سل ها، لکوسیت ها و سلول های اپی تلیالی و میلوئیدی بعنوان تنظیم کننده مهم هر دو سیستم ایمنی ذاتی و adaptive عمل کرده و در تکامل ارگان های لنفاوی، تکوین عروق لنفاوی، تشکیل TLO ها طی التهاب، فعال کردن interaction های پیچیده سلولی ضروری بوده و حتی در ایمنی علیه ویروس ها و پاتوژن های روده ای مخاطی بسیار موثر است. البته گزارشاتی نیز از نقش آن در تکامل بیماری های متابولیک از طریق تنظیم میکروبیوتای همزیست، ایجاد بیماری های خودایمنی، رگ زایی سرطان و پیشرفت بیماری وجود داشته و احتمالا می تواند بعنوان یک هدف درمانی در این بیماری ها مورد استفاده قرار گیرد اما دستکاری آن نیاز به مطالعات دقیق و فراوانی داشته چرا که مثلا مهار پیام رسانی لنفوتوکسین علی رغم اینکه به نظر می رسد در کنترل بیماری های خودایمنی مفید باشد؛ ممکن است باعث افزایش ریسک ابتلا به بیماری های عفونی گردد و یا مهار این مسیر پیام رسانی در بیماری های با تولید مزمن اینترفرون ممکن است باعث کاهش مقاومت در برابر بیماری های ویروسی گردد.

References

1. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc Natl Acad Sci USA. 1975; 72: 3666–70. Hehlgans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/ tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. Immunology 2005;115:1–20. 11.
2. Mauri DN, et al. LIGHT, a new member of the TNF superfamily and lymphotoxin a are ligands for herpesvirus entry mediator. Immunity 1998;8:21–30.
3. Dejardin E, et al. The Lymphotoxin-beta receptor induces different patterns of gene expression via two NF-kappaB pathways. Immunity 2002;17:525–535. 5- Weih F, Caamano J. Regulation of secondary lymphoid organ development by the nuclear factor-kappaB signal transduction pathway. Immunol Rev 195; 2003: 91–105.
4. 6- Wolf MJ, Seleznik GM, Zeller N, Heikenwalder M. The unexpected role of lymphotoxin b receptor signaling in carcinogenesis: from lymphoid tissue formation to liver and prostate cancer development. Oncogene. 2010; 29: 5006-18.
5. 7- Gonzalez M, Mackay F, Browning JL, Kosco Vilbois MH, Noelle RJ. The sequential role of lymphotoxin and B cells in the development of splenic follicles. J Exp Med 1998;187: 997–1007.
6. 8- Zhu M, Brown NK, Fu YX. Direct and indirect roles of the LTβR pathway in central toleranceinduction. Trends Immunol. 2010; 31:325–3319- Vondenhoff, M. F. et al. LT βR signaling induces cytokine expression and up‑regulates lymphangiogenic factors in lymph node anlagen. J. Immunol. 2009;182, 5439–5445.
7. 10- Browning JL, et al. Lymphotoxin β receptor signaling is required for the homeostatic control of HEV differentiation and function. Immunity. 2005; 23:539–550.
8. 11- Ristimaki A, Narko K, Enholm B, Joukov V, Alitalo K. Proinflammatory cytokines regulate expression of the lymphatic endothelial mitogen vascular endothelial growth factor-C. J Biol Chem. 1998;273(14):8413-8418.
9. 12- Cuff CA, Schwartz J, Bergman CM, Russell KS, Bender JR, Ruddle NH. Lymphotoxin alpha3 induces chemokines and adhesion molecules: insight into the role of LT alpha in inflammation and lymphoid organ development. J Immunol. 1998; 161(12):6853-6860.
10. 13- Mounzer RH, Svendsen OS, Baluk P,4 Bergman CM, Padera TP, Wiig H, et al. Lymphotoxin-alpha contributes to lymphangiogenesis. BLOOD. 2010;116(12):2173-82.
11. 14- Lauenborg B, Christensen L, Ralfkiaer U, Kopp K, Jønson L, Dabelsteen S, et al. Malignant T cells express lymphotoxin α and drive endothelial activation in cutaneous T cell lymphoma. Oncotarget. 2015;6(17):15235-49.
12. 15- Matsumoto M, et al. Affinity maturation without germinal centres in lymphotoxin α deficient mice. Nature. 1996; 382:462–466.
13. 16- León B, et al. Regulation of TH2 development by CXCR5+ dendritic cells and lymphotoxin expressing B cells. Nature Immunol. 2012; 13:681–690.
14. 17- Vu F, Dianzani U, Ware CF, Mak T, Gommerman JL. ICOS, CD40, and lymphotoxin β receptors signal sequentially and interdependently to initiate a germinal center reaction. J Immunol. 2008; 180:2284–2293.
15. 18- Summers deLuca L, et al. LTβR signaling in dendritic cells induces a type I IFN response that is required for optimal clonal expansion of CD8+ T cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108:2046– 2051.

16. 19- Benedict CA, Banks TA, Senderowicz L, Ko M, Britt WJ, Angulo A, et al. Lymphotoxins and cytomegalovirus cooperatively induce interferon- b, establishing host–virus de´tente. Immunity 2001;15:617–26.
17. 20- Junt T, et al. Subcapsular sinus macrophages in lymph nodes clear lymph borne viruses and present them to antiviral B cells. Nature. 2007; 450:110–114.
18. 21- Tumanov AV, et al. Lymphotoxin controls the IL 22 protection pathway in gut innate lymphoid cells during mucosal pathogen challenge. Cell Host Microbe. 2011; 10:44–53. 22- Spahn TW, et al. The lymphotoxin β receptor is critical for control of murine Citrobacter rodentium induced colitis. Gastroenterology. 2004; 127:1463–1473.
19. 23- Upadhyay V, et al. Lymphotoxin regulates commensal responses to enable diet induced obesity. Nature Immunol. 2012; 13:947–953.
20. 24- Kang HS, et al. Signaling via LTβR on the lamina propria stromal cells of the gut is required for IgA production. Nature Immunol. 2002; 3:576–582.
21. 25- Fritz JH, et al. Acquisition of a multifunctional IgA+ plasma cell phenotype in the gut. Nature. 2011; 481:199–203.
22. 26- Gommerman JL, Browning JL. Lymphotoxin/light, lymphoid microenvironments and autoimmune disease. Nat Rev Immunol 2003;3:642–655.
23. 27- Gommerman JL, Giza K, Perper S, Sizing I, Ngam-Ek A, Nickerson-Nutter C, et al. A role for surface lymphotoxin in experimental autoimmune encephalomyelitis independent of LIGHT. J Clin Invest 2003;112:755–67.

مصاحبه با جناب آقای دکتر زهیر صراف

عاطفه علیرضایی

دانشجوی ارشد ایمونولوژی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

متولد:کاظمین(عراق)،۱۳۲۹ ه.ش

رتبه علمی: استاد تمام زمینه پژوهشی:Tumor Immunology

تحصیلات کارشناسی:basic clinical در عراق. اخذ بورسیه ازدانشگاه Sheffield انگلستان در رشته ایمونولوژی در مقطع دکتری.

نمونه هایی از مقالات چاپ شده:

STAT3 is overactivated in gastric cancer stem-like cells. Cell Journal. 2016;17(4):61728.

Th1 immune response induction by biogenic selenium nanoparticles in mice with breast cancer: Preliminary vaccine model. Iranian Journal of Biotechnology. 2015;13(2):1-9.

Shark cartilage 14kDa protein as a dendritic cells activator. Immunopharmacology and Immunotoxicology. 2015;37(2):165-70.

Comparative analysis of CD4+ and CD8+ T cells in tumor tissues, lymph nodes and the peripheral blood from patients with breast cancer. Iranian Biomedical Journal. 2015;19(1):35-44.

Functionalized nanoscale β-1,3-glucan to improve Her2 + breast cancer therapy: In vitro and in vivo study. Journal of Controlled Release. 2015;202:49-56.

ایشان سال ۱۳۶۱ از انگلیس به ایران آمدند و یک ماه بعد به جبهه رفتند. پس از آن در IBB(Institute of Biochemistry and Biophysics) مشغول به کار شدند و در آنجا مسئول پروژه های تولید آنتی بادی علیه گازهای شیمیایی بودند. در سال ۱۳۶۳ نیز به عرصه ی تدریس و تولید علم در دانشگاه تربیت مدرس وارد شدند.

مفتخریم که با ایشان مصاحبه ای کوتاه داشته باشیم...

*دلیل شما برای انتخاب و علاقه به رشته ی ایمونولوژی چه بود؟

از دوران راهنمایی به فلسفه علاقه داشتم و در این زمینه مطالعه ی زیادی داشتم، به نظرم ایمونولوژی با فلسفه ارتباط زیادی دارد. در کارشناسی هم با گذراندن واحد ایمونولوژی و علاقه روز افزون به این رشته، تصمیم گرفتم که تحصیلات تکمیلی را نیز در این رشته بگذرانم.

*با وجود اینکه شما جزء اساتید علوم پایه پزشکی هستید، اما به میزان زیادی با بالین بیماران در ارتباط هستید، علت آن چیست؟

بله...پدر من در کاظمین داروخانه داشت و من از همان دوران بچگی بیماران زیادی را می دیدم و به جهت کار ایشان من هم با علائم بیماری های مختلف و هم چنین دارو ها آشنا می شدم و علاقه داشتم که بتوانم به بیماران کمک کنم. لذا در کنار رشته ی اصلی ام که ایمونولوژی بود کتاب هایی را جهت اشنایی بیشتر با بالین بیماران مطالعه می نمودم.

*توصیه و نظر شما در رابطه با اساتید و دانشجویان دوره تحصیلات تکمیلی چیست؟

معمولا زمانی که دانشجویان وارد عرصه تحصیلات تکمیلی می شوند در ابتدا انگیزه و شوق زیادی دارند اما پس از مدتی خبری از این انگیزه در آن ها نیست. به نظر من اساتید در ایجاد انگیزه دانشجویان نقش بسیار مهمی دارند. باید دانست که محیط آکادمیک دانشگاه با مدرسه متفاوت است و باید رابطه ی همکاری بین اساتید و دانشجویان برقرار باشد، نه رابطه ی یک معلم با شاگردش در مدرسه! بهتر است که اساتید محترم بعضی کارها را به دانشجویان بسپارند و روحیه ی کار تیمی را در آن ها تقویت بنمایند. مطمئنا یکی از عوامل موثر موفقیت این است که تک رو نباشیم و team work داشته باشیم. علم، زبان مشترک دانشجویان محصل در یک رشته از سطوح مختلف اجتماعی و فرهنگی است و تعامل بین آنها نقش شایانی در ایجاد انگیزه و موفقیتشان دارد.

*برای دانشجویان ایمونولوژی چه توصیه ای دارید؟

بهتر است که دانشجویانبا وجود آنکه در یکی از رشته های علوم پایه ی پزشکی تحصیل می کنند، بیشتر وارد بالین بیماران گردند و همّ و غمّ شان موضوعی باشد که به آن علاقه دارند و در واقع به جنبه های مختلف آن تسلط یابند. البته در کنار آن دانش به دست آورده را نیز نشر دهند چرا که زکات علم نشر آن است.

*مهمترین تجربه ی شما در عرصه ی آزمایشگاهی چیست؟

بهترین و مهم ترین تجربه ی من در زمان جنگ و کار روی داروهای موثر بر گازهای شیمیایی بود. با وجود شرایط بسیار سخت و هم چنین کمبود دستگاه های مورد نیاز، با اراده و انگیزه، به همراه همکارانم به انجام پروژه ها ادامه می دادیم. در ان زمان تقریبا همه ی کارها به صورت دستی انجام می گرفت. خاطرم هست که برای تعیین اسمولاریته ماده ای به دستگاه نیاز داشتیم و متاسفانه موجود نبود، با این وجود توانستیم خودمان به صورت دستی البته با صرف وقت، به دست آوریم. در نهایت هم به لطف خدا و با وجود محدودیت های زیاد، با موفقیت پروژه را به اتمام رساندیم.

*مهمترین عامل موفقیت شما چیست؟

اینکه زمانی که کاری را شروع می کنم تا انتها آن را ادامه داده و رها نمی کنم، بی وقفه کار می کنم تا به نتیجه برسم و مورد دوم اینکه از وقتم نهایت استفاده را می کنم.

*اگر مایل هستید خاطره ای هم برایمان تعریف کنید؟

مریضی بود که یکی از انگشتانش دچار عفونت شدید قارچی شده بود و یکی از همکاران، ایشان را به من معرفی نمود. البته قبل از اینکه به من مراجعه کند به توصیه ی یکی از دوستانش انگشت خود را در آب جوش به امید بهبودی قرار داده بود!!!! و نهایتا دچار سوختگی شدید شد طوری که پزشکان قطع انگشتش را پیشنهاد نمودند. اما پس از مراجعه به من، یک روغن ترکیبی برایش تهیه کردم و خوشبختانه بهبودی کامل حاصل شد....

و من الله التوفیق

اطلاع رسانی کنگره ها و همایش های داخلی و خارجی

پویا فتاحی

دانشجوی ارشد ایمونولوژی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

برگزارکننده: ستاد توسعه علوم و فناوری های سلول های بنیادی معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری

زمان برگزاری: ۲۲ الی ۲۴ تیر ۱۳۹۶

مکان برگزاری: تهران، سالن اجلاس سران

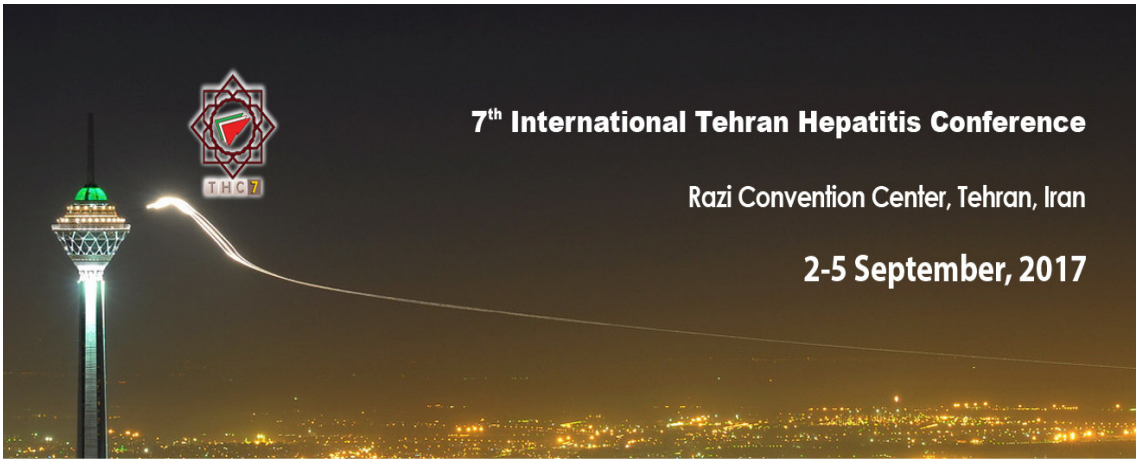
برگزارکننده: انجمن علمی میکروب شناسی ایران

زمان برگزاری: ۷ الی ۹ شهریور ۱۳۹۶

ارسال خلاصه مقالات: ۳۱ خرداد ۱۳۹۶

مکان برگزاری: تهران، بیمارستان امام خمینی

هجدهمین کنگره پژوهشی سالانه دانشجویان علوم پزشکی کشور توسط کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی قزوین در تاریخ ۱۴ الی ۱۷ شهریور ۱۳۹۶ در قزوین برگزار خواهد شد. مهلت ارسال خلاصه مقالات تا تاریخ ۳۱ خرداد ۱۳۹۶ می باشد.



برگزارکننده: مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله

زمان برگزاری: ۱۱ الی ۱۴ شهریور ۱۳۹۶

مکان برگزاری: تهران، مرکز همایش های رازی

هجدهمین کنگره بین المللی پزشکی تولید مثل

سیزدهمین کنگره بین المللی سلول های بنیادی رویان

برگزارکننده: پژوهشگاه رویان

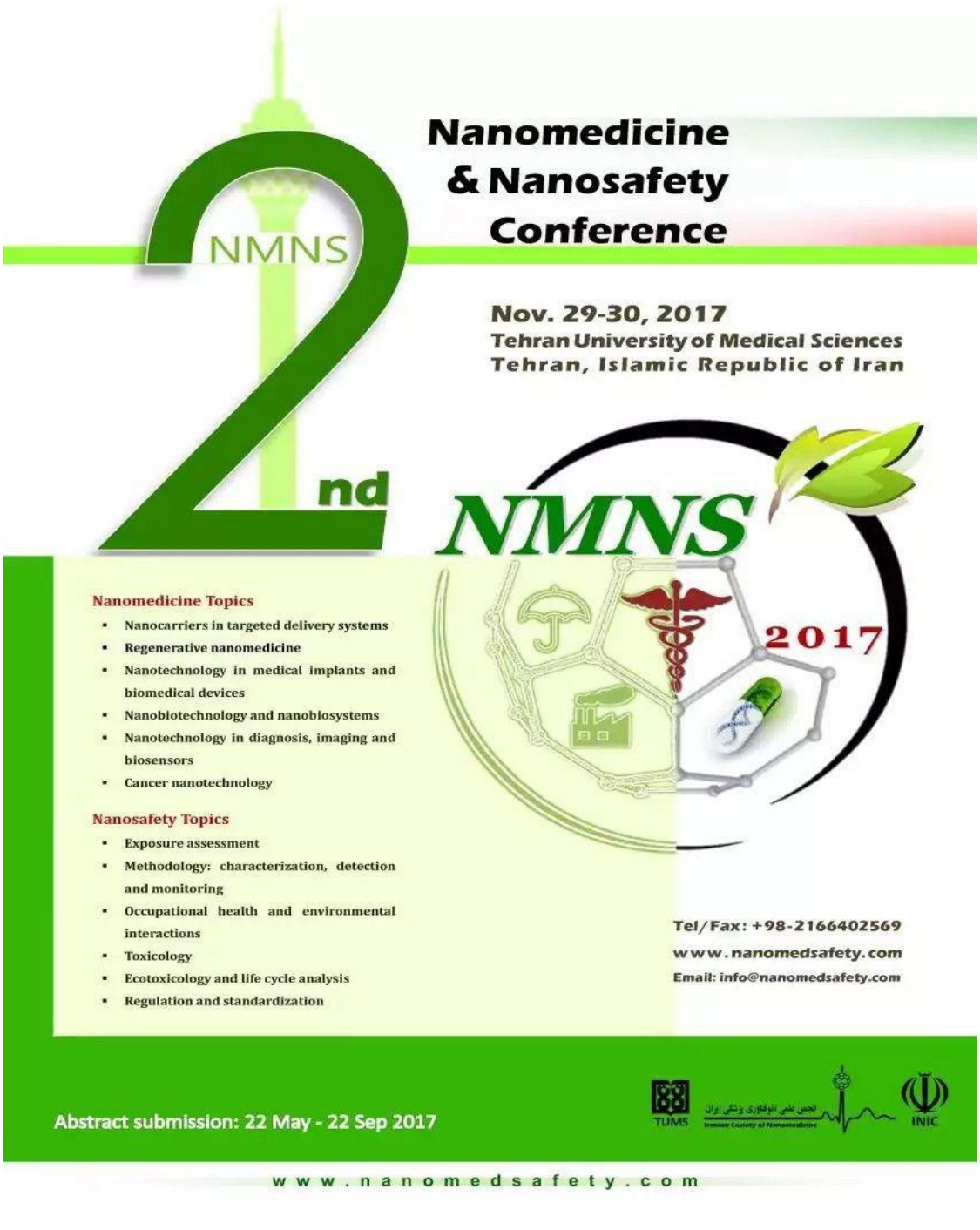
زمان برگزاری: ۸ الی ۱۰ شهریور ۱۳۹۶

مکان برگزاری: تهران، مرکز همایش های برج میلاد

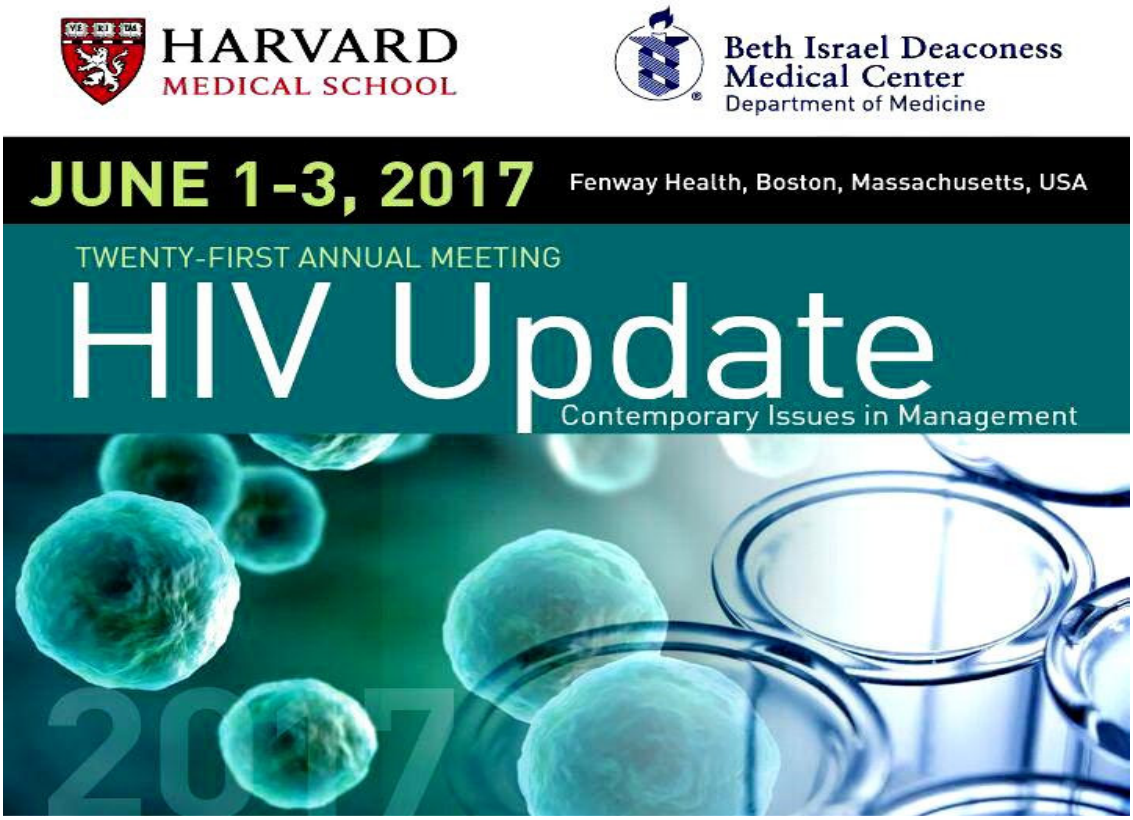
چهارمین کنگره سراسری باکتری شناسی پزشکی ایران توسط انجمن علمی باکتری شناسی پزشکی ایران و دانشگاه علوم پزشکی بابل در تاریخ ۲۶ الی ۲۸ مهر ۱۳۹۶ در بابل برگزار خواهد شد. مهلت ارسال خلاصه مقالات تا تاریخ ۳۱ خرداد ۱۳۹۶ می باشد.

پنجمین کنگره فناوری های نوین آزمایشگاهی توسط دانشگاه علوم پزشکی ایران، انجمن متخصصین علوم آزمایشگاهی بالینی ایران و انجمن تامین کنندگان تجهیزات آزمایشگاهی و فراورده های تشخیص طبی در تاریخ ۳ الی ۵ آبان ۱۳۹۶ در مرکز همایش های رازی برگزار خواهد شد. مهلت ارسال خلاصه مقالات تا تاریخ ۱۵ مرداد ۱۳۹۶ می باشد.

بیست و دومین کنگره سالیانه آسیا و اقیانوسیه خون و پیوند مغز استخوان توسط دانشگاه علوم پزشکی تهران در تاریخ ۶ الی ۸ آبان ۱۳۹۶ در هتل اسپیناس پالاس تهران برگزار خواهد شد. مهلت ارسال خلاصه مقالات تا تاریخ ۷ تیر ۱۳۹۶ می باشد.



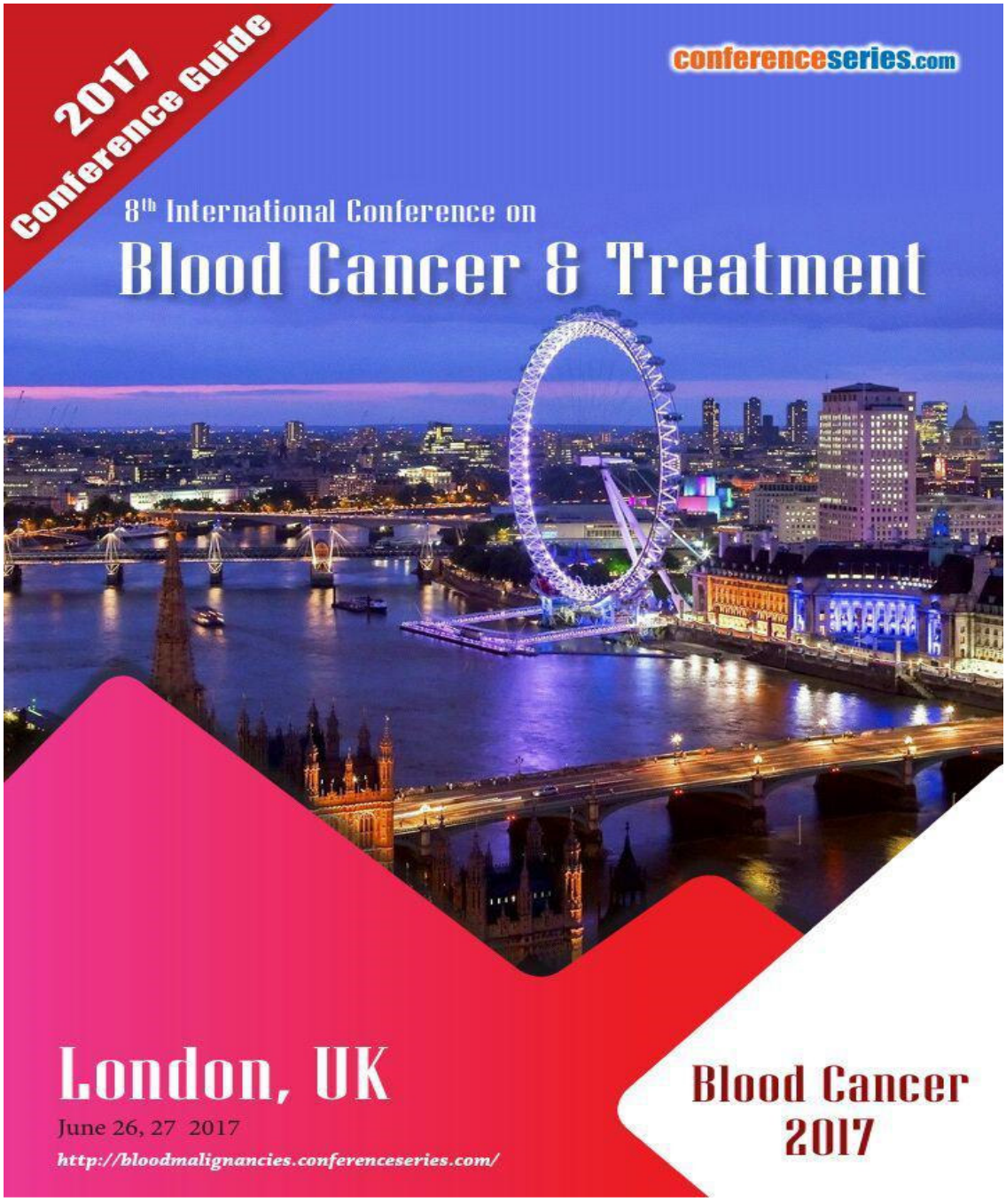
دومین کنفرانس بین المللی نانوپزشکی و نانوایمنی توسط گروه نانوتکنولوژی دانشکده فناوری های نوین پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، انجمن نانوفناوری پزشکی ایران و ستاد ویژه توسعه فناوری نانو در تاریخ ۸ الی ۹ آذر ۱۳۹۶ در تهران برگزار خواهد شد.



TWENTY-FIRST ANNUAL MEETING HIV Update Contemporary Issues in Management

JUNE 1-3, 2017

Massachusetts, USA



8th International Conference on Blood Cancer & Treatment

June 26-27, 2017

London, UK

8th European Immunology Conference

June 29-July 01, 2017

Madrid, Spain

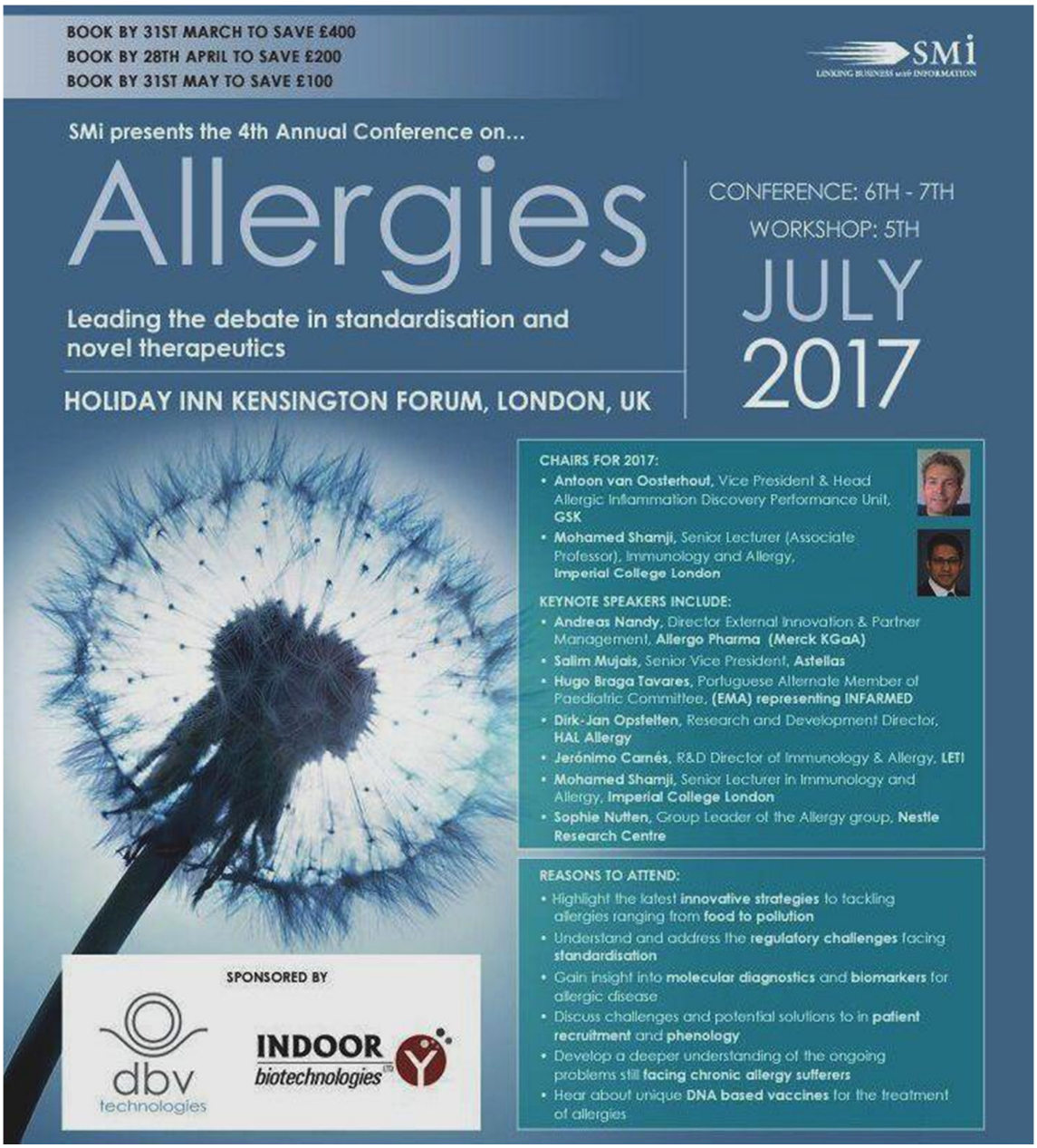
Email :euroimmunology@conferenceseries.net

10th International Conference on Cancer & Tumor Immunology

Jul 03 - 04, 2017

Bangkak, Thailand

Email :cancer.tumor@immunologyconferences.org



4th Annual Allergies Conference 2017

6th & 7th July 2017

London, UK

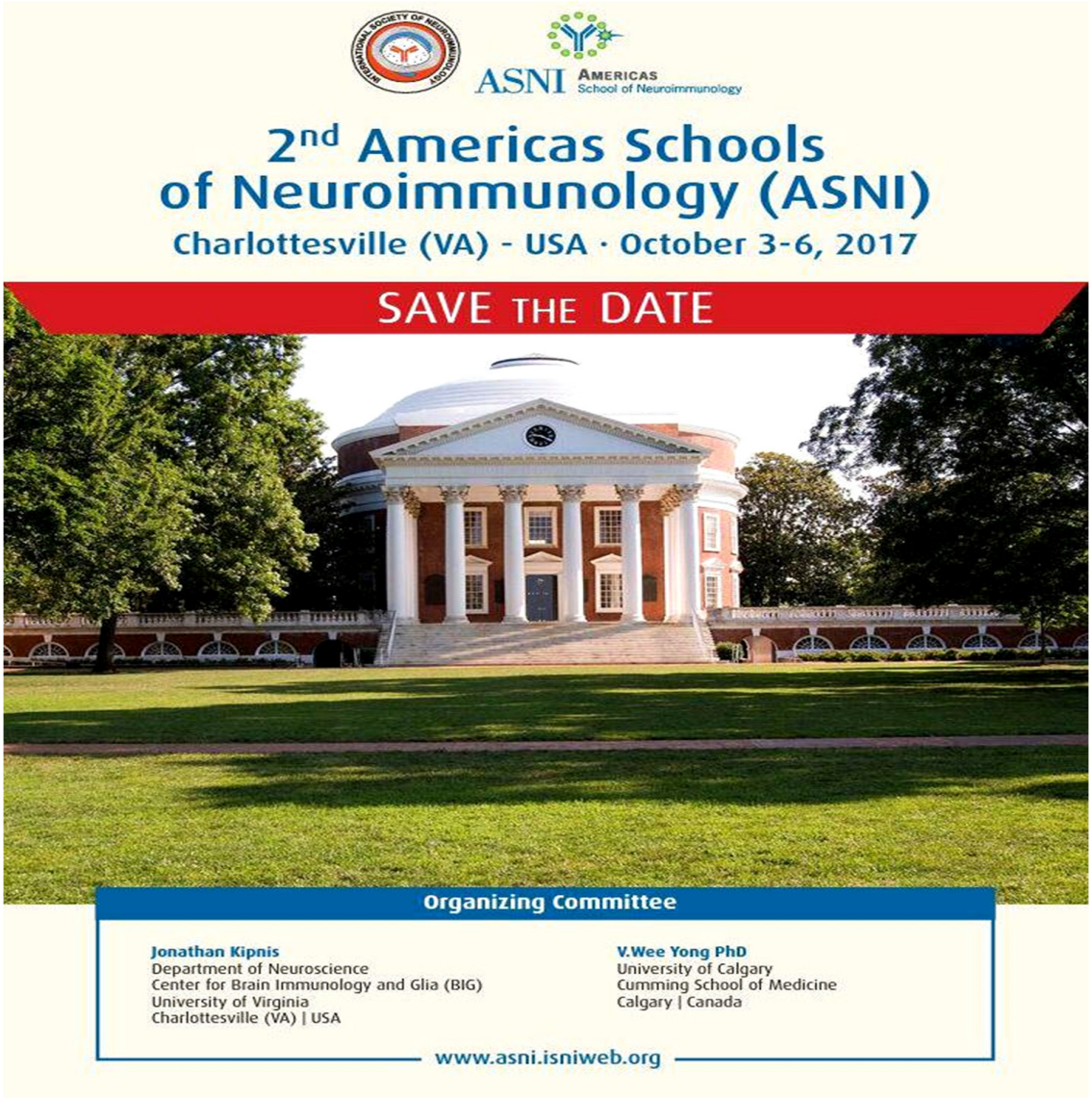
Email: kwilliams@smi-online.co.uk

Children Vaccines 2017 (17th International Conference on Children Vaccines)

21 - 22 Aug 2017

Brimingham, UK

Email: childrenvaccines@vaccineconference.com



The 2nd Americas School of Neuroimmunology

October 3-6, 2017

Charlottesville (VA), USA

Email:s.overdal@eemservices.com

Immunology-2017(CME & CPD accredited)

26–28 October, 2017

Barnet, United Kingdom

International Conference on

Immunology and Immunotechnology

November 1-3, 2017

Barcelona, Spain

Email:itmc@madridge.com

Journal of
Medical Immunology

Vol 5, NO 5, 2017