

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

مروری بر نحوه تنظیم و تمایز سلول های T helper17

مولفان:

فتانه توسلیان الهام عبدالهی

زیر نظر سید علی میر غنی زاده و دکتر مرتضی صمدی

انتشارات ارسطو - ۱۳۹۳

سرشناسه : فتانه توسلیان - الهام عبدالهی

عنوان و پدید آور : مروری بر نحوه تنظیم و تمایز سلول های T helper17.

توسلیان ، فتانه، مولف ، ۱۳۶۷ - عبدالهی ، الهام ، مولف ، ۱۳۶۵ .

مشخصات نشر : ارسطو . مشهد .

تعداد صفحات : ۴۸ صفحه وزیری

موضوع : علوم پایه

وضعیت فهرست نویسی : فیبا

شابک : ۳-۲-۹۰۷۰۳-۹۶۴-۹۷۸

رده بندی دیویی : ۸ ب ۹ ف / ۳۰۱

رده بندی کنگره : ۶۳۰۰۲۱۴ کتابخانه ملی ایران ۴۱۰

شماره کتابشناسی ملی : ۶۰۰۳۱۴۵

نام کتاب : مروری بر نحوه تنظیم و تمایز سلول های T helper17

مولفان : فتانه توسلیان - الهام عبدالهی

ناشر : ارسطو (با همکاری سامانه اطلاع رسانی چاپ و نشر ایران)

صفحه آرایی ، تنظیم و طرح جلد : پروانه مهاجر

تیراژ : ۱۰۰۰ جلد

نوبت چاپ : اول - ۱۳۹۳

چاپ : مدیران

قیمت : ۲۵۰۰ تومان

شابک : ۳-۲-۹۰۷۰۳-۹۶۴-۹۷۸

تلفن های مرکز پخش : ۵۰۹۶۱۴۵ - ۵۰۹۶۱۴۶ - ۵۰۹۶۱۴۷



تقدیم بہ:

روح پاک پدرم کہ عالمانہ بہ من آموخت تا چگونه در عرصہ زندگی،

استادگی را تجربہ نمایم

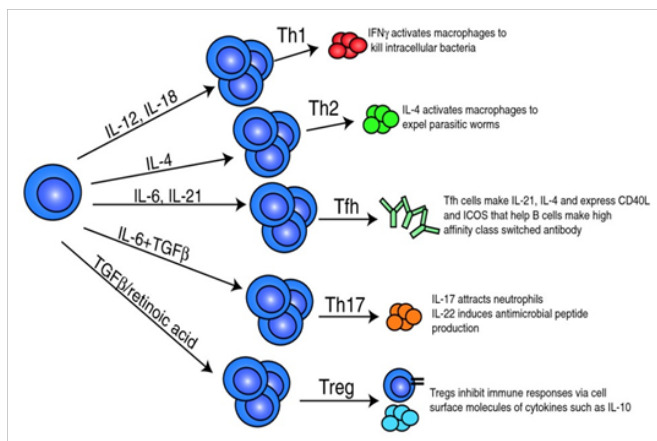
و بہ مادرم، دریای بی کران فداکاری و عشق کہ وجودم برایش ہمہ رنج بود و

وجودش برایم ہمہ مہر



تاریخچه

سلول‌های ThCD4^+ به عنوان سلول‌های کلیدی سیستم ایمنی شناخته می‌شوند که در پاسخ‌های پیش‌گیرانه و دفاعی در مقابل پاتوژن‌ها نقش مهمی ایفا می‌کنند. در دو دهه گذشته Mossaman و Coffman ادعا کردند که سلول‌های ThCD4^+ به دو زیرگروه مجزا با ویژگی‌های عملکردی جداگانه تقسیم می‌شوند که آن‌ها را به عنوان Th1 و Th2 می‌شناسیم. سلول‌های Th1 ترشح‌کننده $\text{IFN}\gamma$ هستند که ایمنی سلولی در برابر پاتوژن‌های درون سلولی را القا می‌کنند در حالی که سلول‌های Th2 ترشح‌کننده IL-4 هستند که موجب تحریک ایمنی هومورال در برابر کرم‌های پاتوژن می‌شوند.

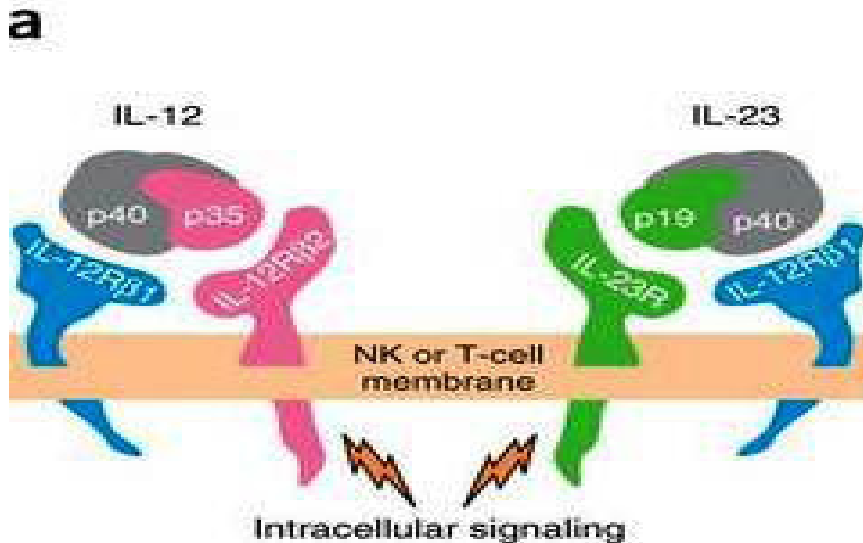


شکل ۱. نحوه تمایز سلول‌های T helper تحت تاثیر سایتوکین‌های مختلف

این نوع تقسیم‌بندی تا سال ۲۰۰۵ مورد قبول بود تا زمانی که زیرگروه سومی از سلول‌های T به نام سلول‌های Th17 نیز کشف شدند. سلول‌های Th17 با ترشح IL-17 شناخته می‌شوند و ممکن است در دفاع بر علیه پاتوژن‌هایی که سلول‌های Th1 و Th2 قادر به ریشه‌کنی آنها نیستند درگیر باشند از جمله باکتری‌های خارج سلولی و همچنین قارچ‌ها.

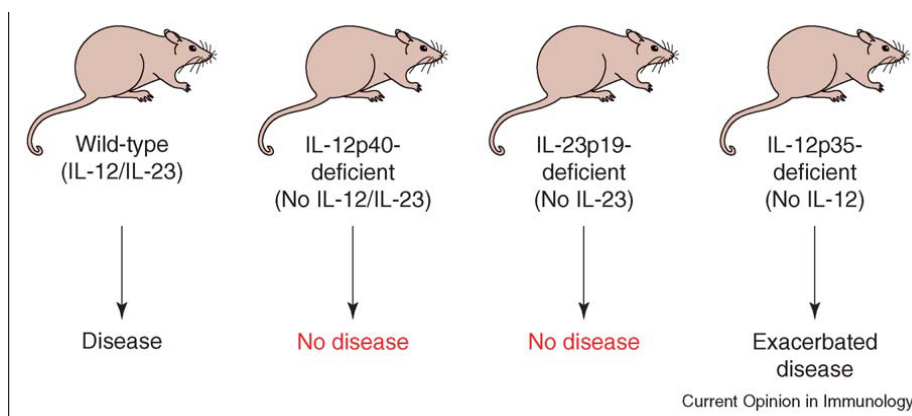
پیدایش IL-23 و Th17

پیدایش IL-23 به عنوان عضوی از خانواده IL-12 بعضی از نکات مبهم مربوط به بیماری‌های خودایمن را نشان داد. IL-12 یک مولکول هتروداایمر با دو زیر واحد P35 و P40 است. IL-23 همچنین یک سایتوکین هتروداایمر است که شامل زیرواحدهای P40 و P19 می‌باشد. سیگنال‌دهی IL-12 از طریق IL-12R β 1 و IL-12R β 2 است و سیگنال‌دهی IL-23 از طریق IL-12R β 1 و یک زیر واحد خاص برای IL-23 می‌باشد. IL-23 همانند IL-12 از بسیاری از سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی از جمله سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها ترشح می‌شود. همچنین با توجه به این که بسیاری از محصولات میکروبی باعث القا IL-12 می‌شوند سلول‌های دندریتیک فعال شده با ATP، PGE2 و anti-CD40 نیز IL-23 تولید می‌کنند.



شکل ۲. سایتوکین های IL-12 و IL-23 و زیر واحدهای آنها

تحقیقات اثر IL-12 و IL-23 را در ایجاد Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) نشان دادند (با حذف زیر واحدهای آنها) و دیده شد که حیوانات فاقد IL-23 یا IL-12 و یا فاقد هر دو نسبت به ابتلا به EAE مقاوم هستند همچنین نشان داده شد که موش های فاقد P40 و P19 نسبت به ابتلا به EAE مقاوم هستند. به دلیل این که دو سایتوکین بسیار مشابه هستند در ابتدا تصور می شد که هر دو آنها عملکرد یکسانی دارند اما تحقیقات نشان داد که IL-23 برای بیان زیرگروه خاصی از سلول های ThCD4+ به نام سلول های Th17 نقش دارد که با ترشح IL-17 a و IL-17 f مشخص می شود.



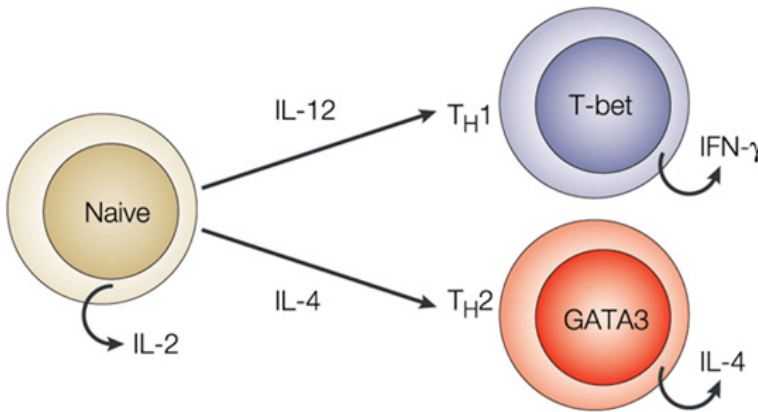
شکل ۳. اثر سایتوکین های IL-12 و IL-23 در ایجاد بیماری EAE در مدل موشی

پیدایش IL-17

در حالی که سلول های Th17 به عنوان زیرگروه مجزایی از سلول های T به تازگی کشف شده اند، سایتوکین IL-17 از مدت ها پیش شناخته شده بود. IL-17 انسانی در سال ۱۹۹۵ شناخته شد و مشخص شد که نقش های Inflammatory و Hematopoietic بسیاری بر روی سلول های اپیتلیال، اندوتلیال و فیبروبلاست ها دارد. همچنین دیده شده که IL-17 نقش بسیار مهم و فوری بر روی سلول های استرومایی (بافت های بنیادی) دارد که منجر به تولید سایتوکین های التهابی و فراخوانی لکوسیت ها از جمله نوتروفیل ها می شود و در نتیجه به عنوان رابطی میان ایمنی ذاتی و اکتسابی عمل می کند. اگرچه سلول های Th17 نقش مهمی در سیستم دفاعی میزبان ایفا می کنند، در سال های اخیر به دلیل نقش این سلول ها در پاتوژنز بسیاری از بیماری های التهابی و خودایمن از جمله Multiple Sclerosis، Psoriasis، Rheumatoid Arthritis، Asthma، Sclerosis، Asthma سلول های Th17 به منظور اهداف درمانی مفید به نظر می رسد.

تمایز سلول های Th17

هنگامی که سلول های T بکر فعال می شوند سایتوکین های موضعی که در محل عفونت وجود دارند با فعال کردن فاکتورهای رونویسی نقش مهمی را در تعیین زیرگروه های سلول T ایفا می کنند. سلول های $TCD4^+$ بکر که در حضور IL-12 تحریک می شوند به سلول های Th1 تمایز پیدا می کنند و فاکتورهای رونویسی T-bet را بیان می کنند. سلول های $TCD4^+$ بکر که در حضور IL-4 تحریک می شوند به سلول های Th2 تمایز پیدا می کنند و فاکتور رونویسی GATA3 را بیان می کنند

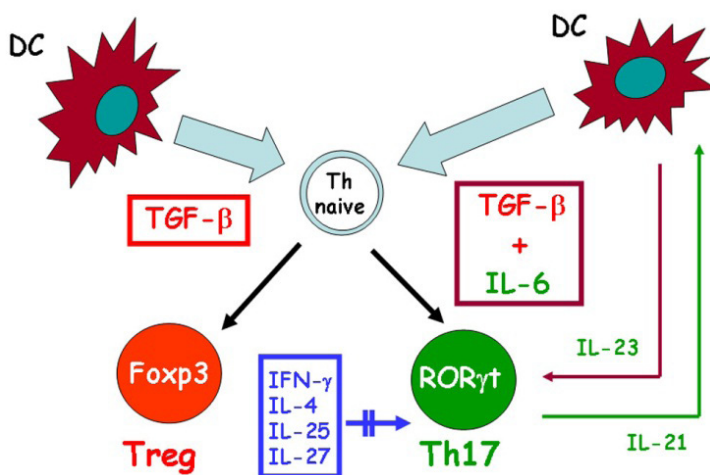


شکل ۴. تمایز سلول های Th1 و Th2 از سلول های T بکر

تحقیقات اولیه بر روی سلول های T نشان داد که IL-23 (که یک سایتوکین هتروداایمر است و زیر واحد مشترکی با IL-12 دارد) بیان IL-17 را القا می کند.

همان طور که گفته شد کشف IL-23 وسیله ای برای شناسایی سلول های Th17 و مطالعه نقش آن ها در ایجاد التهاب و بیماری های خود ایمن شد. تحقیقات

نشان داد که رسپتور IL-23 (IL23 R) فقط بر روی سلول های T فعال شده بیان می شود. در نتیجه IL-23 می تواند باعث ترشح IL-17 از سلول های T خاطره ای شود اما بر روی سلول های T بکر بی تاثیر است. تحقیقات دیگری نشان داد که تمایز سلول های Th17 به مخلوطی از سایتوکین های $TGF\beta$ ، IL-6 وابسته است. همچنین $TNF\alpha$ و IL-1 β نیز فقط در حضور $TGF\beta$ و IL-6 در تقویت تمایز سلول های Th17 نقش دارند. البته این یافته ها بسیار موجب شگفتی شدند زیرا که سایتوکین $TGF\beta$ به عنوان یک سایتوکین مهار کننده شناخته می شود که در مهار پاسخ های سلول T نقش دارد و همچنین این سایتوکین به عنوان القا کننده FOXP3 که در سلول های T تنظیمی بیان می شود نیز شناخته می شود. یکی از راه هایی که پاسخ های ضد التهابی $TGF\beta$ باعث تمایز سلول های Th17 می شود از طریق مهار $IFN\gamma$ و IL-4 است. با این حال $TGF\beta$ باید تاثیر مستقیم بیشتری در تمایز سلول های Th17 داشته باشد زیرا که حتی در غیاب $IFN\gamma$ و IL-4 نیز به $TGF\beta$ برای تمایز Th17 نیاز است.



شکل ۵. اثر دوگانه $TGF\beta$ در القا تمایز سلول های Th17 و Treg