

نقش تعادل Th1/Th17 در پاتوژن بیماری‌های التهابی

یاسمن شادور^۱ شایسته مصلح^۲^۱ دانش آموخته دکتری دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرکرد

Yasaman_shadvar@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: درک تعامل پیچیده بین پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی، زیرمجموعه‌های سلول‌های T (Th1، Th2، Th17 و Treg) و مکانیسم‌های مولکولی مانند اینفلامازوم‌ها در پیشرفت بیماری‌های التهابی و عفونت‌های انگلی، با هدف شناسایی اهداف بالقوه برای درمان و پیشگیری می‌باشد. بیماری‌های التهابی و عفونت‌های انگلی با اختلال در همئوستازی ایمنی و التهاب مزمن مشخص می‌شوند. ایمنی ذاتی با سلول‌هایی مانند نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک، و از طریق گیرنده‌های شناسایی الگو (PRRs) فعال می‌شود. اینفلامازوم‌ها با فعال‌سازی IL-1 β و IL-18 و پیروپتوز، تنظیم التهاب را انجام می‌دهند. سلول‌های Th17 و Treg نقش حیاتی در کنترل پاسخ ایمنی و التهاب دارند. مطالعات مدل‌های حیوانی و نمونه‌های بالینی نشان داده‌اند که در توکسوپلاسموزیس، فعال شدن Tregs با واکسیناسیون موجب کاهش التهاب و کنترل بار انگل می‌شود. در شیستوزومیازیس، Th17 و IL-17 با شدت التهاب و پاسخ حفاظتی میزبان مرتبط‌اند. و در آکنه، مسیر Th17 با افزایش IL-17 و سایر سیتوکین‌های پیش‌التهابی فعال شده و نقش کلیدی در التهاب پوستی دارد.

یافته‌ها: فعال شدن مسیرهای Th17 و Treg و مکانیسم‌های اینفلامازومی، تعادل بین پاسخ حفاظتی و آسیب بافتی را تعیین می‌کند. کاهش IL-17 می‌تواند پاسخ حفاظتی را بهبود دهد، در حالی که فعال شدن بیش از حد Th17 و IFN- γ با آسیب بافتی و التهاب مزمن همراه است. این تعاملات مولکولی و سلولی در پیشرفت بیماری‌های التهابی و عفونی نقش کلیدی دارند.

نتیجه‌گیری: درک تعادل دقیق میان Th1 و Th17 و اینفلامازوم‌ها می‌تواند به عنوان کلید اصلی در طراحی درمان‌های هدفمند برای بیماری‌های التهابی و خودایمنی مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: Th1، Th17، بیماری‌های التهابی، IL17، آرتریت روماتوئید، بیماری‌های التهابی روده، ایمنی سلولی



۱. مقدمه

اهمیت پاسخ ایمنی سلولی در بیماری های التهابی دام:

در سال های اخیر، نقش سلول های T کمکی $CD4^+$ در ایجاد و تداوم پاسخ های ایمنی و التهاب، توجه گسترده ای را به خود جلب کرده است. در میان این زیرگروه ها، سلول های Th1 و Th17 به عنوان دو بازوی اصلی پاسخ التهابی شناخته می شوند که هر یک با ترشح سایتوکاین های متمایز، در کنترل عفونت ها و نیز در بروز ضایعات بافتی نقش دارند. سلول های Th17 عمده تاً از طریق ترشح IL-17 و سایر سایتوکاین های التهابی، در فعالیت نوتروفیل ها و تقویت التهاب موضعی مؤثرند؛ در حالی که سلول های Th1 با ترشح $IFN-\gamma$ مسیرهای ایمنی سلولی وابسته به ماکروفاژها را فعال می کنند. مطالعات اخیر نشان داده اند که در بسیاری از بیماری های انگلی و التهابی مزمن از جمله *Schistosoma japonicum*، تعامل پویا میان پاسخ های Th1 و Th17، تعیین کننده شدت و نوع ضایعات بافتی است. به نظر می رسد عدم تعادل میان این دو مسیر ایمنی، می تواند موجب تداوم التهاب، تخریب بافت و تشدید آسیب های پاتولوژیک شود. با وجود پیشرفت در شناخت سلول های T، هنوز چگونگی تعامل دقیق Th1 و Th17 در ایجاد یا مهار التهاب مزمن به طور کامل شناخته نشده است (۱).

مسیر سیگنالینگ Th17 و نقش IL-17:

اینترلوکین ۱۷ (IL-17)، که نخستین بار در سال ۱۹۹۳ در موش، رت و انسان شناسایی شد، یکی از سایتوکاین های پیش التهابی اصلی است که نقش بسیار مهمی در پاسخ ایمنی علیه پاتوژن ها و همچنین در برخی بیماری های خودایمنی و مزمن ایفا می کند. IL-17A، عضو اصلی خانواده IL-17، به عنوان شاخص سلول های Th17 شناخته می شود و نشان دهنده زیرمجموعه جدیدی از سلول های کمکی T است که قادر به تولید این سایتوکاین هستند. سایر اعضای خانواده IL-17 شامل IL-17B تا IL-17F بوده و برخی از آن ها مانند IL-17F عملکرد مشابه IL-17A دارند، در حالی که IL-17E (IL-۲۵) مرتبط با پاسخ های Th2 است. منابع اصلی IL-17 شامل سلول های $Th17 CD4^+ \alpha\beta$ و سلول های $\gamma\delta T$ هستند، اما سلول های $CD8^+ T$ ، NK و NKT نیز می توانند این سایتوکاین را تولید کنند. علاوه بر این، IL-17 mRNA در سلول های غیرلنفوسیتی مانند نوتروفیل ها، ائوزینوفیل ها و سلول های Paneth نیز بیان می شود، هرچند تولید پروتئین توسط این سلول ها هنوز کاملاً مشخص نیست. گیرنده IL-17 در بافت های مختلف بدن یافت می شود و اتصال IL-17 به آن می تواند مسیرهای سیگنالینگ Jak/STAT و MAPK (Erk، p38 و Jnk) را فعال کند. این مسیرها القاگر تولید مولکول های پیش التهابی مانند IL-6، IL-8، CXCL1، CXCL5، CXCL6، MCP-1، پپتیدهای ضد میکروبی، پروستاگلندین E2، متالوپروتئیناز ۳ و ICAM-1 هستند و در نتیجه پاسخ التهابی در عفونت ها و بیماری های خودایمنی افزایش می یابد. در دام ها و حیوانات خانگی، نقش IL-17 هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما شواهد موجود نشان می دهد که این سایتوکاین در دستگاه گوارش، راه های هوایی، غده پستانی و مفاصل نقش مهمی در ایجاد و پیشرفت ضایعات التهابی ایفا می کند. به عنوان مثال، در بیماری های التهابی روده (IBD) انسانی و مدل های حیوانی مرتبط، افزایش بیان IL-17 با شدت التهاب روده و پاسخ های ایمنی نابجای ضد میکروبی مرتبط است. همچنین در مشکلات راه های هوایی اسب،



مانند بیماری راه‌های هوایی التهابی (IAD) و انسداد مکرر راه‌های هوایی (RAO)، افزایش IL-17 با التهاب مزمن و ترشحات موکوسی مرتبط است. در نشخوارکنندگان شیری، IL-17 در پاسخ به عفونت‌های غده پستانی و ماستیت فعال می‌شود و با پاتوژن‌های متنوعی از جمله استافیلوکوک‌ها، اشرشیا کولی و استرپتوکوک‌ها درگیر است. افزون بر این، در بیماری‌های مفصلی مانند آرتریت، IL-17 باعث افزایش التهاب مفصل، القای استئوکلستوز، مهار متابولیسم کندروسیت‌ها و تخریب غضروف می‌شود (۳).

همچنین در بررسی مغز سگ‌های مبتلا به مننژوانسفالومیلیت (MUO) نشان داده شده است که میزان mRNA و پروتئین INF- γ و IL-17 افزایش یافته است و این موضوع نشان می‌دهد که پاسخ‌های Th1 و Th17 در بسیاری از بیماری‌های خود ایمنی اهمیت دارند (۴). یافته‌های پراکنده دیگری نیز نشان می‌دهند که IL-17 در اندام‌های دیگر حیوانات مانند رحم، پوست، گوش میانی و چشم تولید می‌شود و نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی سیستمیک دارد. در مجموع، IL-17 و سلول‌های Th17 نقش کلیدی در ایجاد، شدت و تنظیم پاسخ‌های ایمنی التهابی در دام‌ها و انسان دارند و به عنوان هدف بالقوه برای بررسی مکانیسم‌های ایمنوتراپی و مدیریت بیماری‌های التهابی مطرح هستند (۳). کشف زیرمجموعه‌ی سلول‌های T-helper 17 (Th17) تحول بزرگی در درک پاسخ‌های ایمنی سلولی ایجاد کرد. این سلول‌ها با ترشح سیتوکین‌های IL-17A و IL-17F، از طریق جذب و فعال‌سازی نوتروفیل‌ها، نقش مهمی در دفاع میزبان علیه باکتری‌ها و قارچ‌های خارج سلولی دارند. تمایز سلول‌های Th17 با حضور فاکتور TGF- β آغاز می‌شود و به طور جالبی با مسیر سلول‌های تنظیم‌کننده‌ی القا شده (iTreg) همپوشانی دارد. این موضوع نشان‌دهنده‌ی انعطاف‌پذیری یا پلاستیسیته‌ی بالای Th17 است؛ به طوری که در شرایط خاص محیطی، تحت تأثیر سیتوکین‌هایی مانند IL-12 یا IL-23، می‌توانند به سلول‌هایی با فنوتیپ شبیه Th1 تبدیل شوند. این ویژگی باعث می‌شود Th17 در بیماری‌های التهابی و خودایمنی نقش دوگانه‌ای داشته باشد؛ هم در تنظیم ایمنی و هم در القای التهاب. در مدل‌های بیماری خودایمنی مانند انسفالومیلیت خودایمنی تجربی (EAE)، مشخص شده است که سیتوکین IL-23 نقش اصلی را در پاتوژنی سلول‌های Th17 ایفا می‌کند. IL23 موجب افزایش بیان فاکتورهای رونویسی T-bet و STAT4 و در نتیجه تشدید پاسخ التهابی می‌شود. یکی از مهم‌ترین سیتوکین‌هایی که از مسیر IL-23 القا می‌شود، GM-CSF است؛ مولکولی که نقش کلیدی در فعال‌سازی سلول‌های میکروگلیا و ماکروفاژها دارد و موجب تقویت تولید IL-23 و تداوم چرخه‌ی التهابی می‌شود. در مجموع، سلول‌های Th17 با تولید IL-17 و GM-CSF و تعامل با مسیر IL-23، در ایجاد و تداوم التهاب مزمن نقش مهمی دارند و به عنوان یکی از اهداف درمانی بالقوه در بیماری‌های خودایمنی مطرح هستند (۷).

فعال‌سازی غیراختصاصی Th1 از طریق IL-18 و TLRها:

سلول‌های T Helper-1 (Th1) زیرمجموعه‌ای از سلول‌های CD4⁺ هستند که نقش حیاتی در دفاع علیه پاتوژن‌های داخل سلولی، به ویژه باکتری‌ها و انگل‌های تک سلولی، ایفا می‌کنند. Th1 با تولید سایتوکاین‌های اصلی مانند IFN- γ و IL-2 فعالیت ایمنی سلولی را تقویت کرده و ماکروفاژها را برای پاکسازی پاتوژن‌ها فعال می‌کنند. فعال‌سازی Th1 معمولاً از طریق تشخیص آنتی‌ژن اختصاصی توسط TCR صورت می‌گیرد، اما شواهد نشان می‌دهد که در شرایط التهابی، Th1



می‌تواند بدون نیاز به آنتی‌ژن اختصاصی و از طریق سیگنال‌های التهابی محیطی نیز تحریک شود. مسیرهای Toll-like receptor (TLR) و اجزای اینفلمازوم سلول‌های میزبان می‌توانند به افزایش سطوح IL-18 کمک کرده و پاسخ غیرآنتی‌ژنی Th1 را فعال کنند، که این پاسخ در پاکسازی سریع پاتوژن‌های داخل سلولی اهمیت دارد. پیامد این یافته‌ها برای بیماری‌های التهابی این است که Th1 می‌تواند از طریق سیگنال‌های محیطی و غیرآنتی‌ژنی نیز فعال شده و در تشدید پاسخ‌های التهابی نقش داشته باشد. بنابراین، Th1 نه تنها در دفاع ضد میکروبی، بلکه در ایجاد یا تشدید ضایعات التهابی نیز ممکن است دخیل باشد، حتی اگر آنتی‌ژن اختصاصی وجود نداشته باشد (۶).

نقش Th1 در بیماری‌های التهابی:

سلول‌های T Helper-1 (Th1) با تولید سایتوکاین‌هایی مانند IFN- γ و IL-2 فعالیت ایمنی سلولی را تقویت کرده و ماکروفاژها را برای مقابله با پاتوژن‌های داخل سلولی فعال می‌کنند. یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که Th1 می‌تواند حتی بدون حضور آنتی‌ژن اختصاصی و صرفاً از طریق سیگنال‌های محیطی التهابی فعال شود. مسیرهای Toll-like receptor (TLR) و اجزای اینفلمازوم سلول‌های میزبان باعث افزایش سطح IL-18 سرمی می‌شوند که برای فعال‌سازی غیرآنتی‌ژنی Th1 ضروری است. پیامد این مکانیسم برای بیماری‌های التهابی این است که Th1 می‌تواند با پاسخ سریع و غیرمستقیم، به ایجاد و تشدید ضایعات التهابی کمک کند، حتی زمانی که محرک آنتی‌ژنی مشخص وجود ندارد. این ویژگی Th1 باعث می‌شود که در شرایط التهابی مزمن یا عفونت‌های مزمن، این سلول‌ها نقش مهمی در تشدید التهاب بافتی ایفا کنند. به عبارت دیگر، Th1 علاوه بر دفاع ضد میکروبی، می‌تواند با فعال‌سازی غیرمستقیم مسیرهای التهابی، شدت پاسخ‌های التهابی را افزایش دهد و در پاتوژن‌های التهابی دخیل باشد (۵).

نقش Th1 و Th17 در بیماری آرتریت روماتوئید (RA):

در آرتریت روماتوئید پیش‌رونده (RA)، اختلال در تعادل سلول‌های T کمکی نقش محوری در پاتوژن‌های بیماری دارد. سلول‌های T کمکی نوع ۱ (Th1) با تولید سایتوکاین اصلی خود، اینترفرون-گاما (IFN- γ)، نقش مهمی در القای فعالیت ماکروفاژها، ارتقای پاسخ ایمنی سلولی و مهار رشد پاتوژن‌ها و سلول‌های التهابی دارند. با این حال، در بیماران RA پیش‌رونده، جمعیت Th1 به‌طور قابل توجهی کاهش یافته و توانایی آن‌ها در حفظ کنترل ایمنی و محدود کردن پاسخ التهابی کاهش یافته است. این کاهش Th1 با نقص عملکردی سلول‌های Treg همراه است، که معمولاً نقش مهارکننده و ضدالتهابی دارند و کنترل التهاب مزمن را برعهده دارند. در مقابل، سلول‌های T کمکی نوع ۱۷ (Th17) با تولید اینترلوکین-۱۷ (IL-17) و سایر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، نقش مستقیمی در تشدید التهاب مفصل، القای مهاجرت سلول‌های التهابی و تخریب بافت همبند دارند. در RA، افزایش جمعیت Th17 و فعالیت پاتوژنیک آن‌ها به‌خصوص در حضور محیط التهابی شامل TNF- α ، IL-6 و IL-1 β باعث مقاومت این سلول‌ها نسبت به سرکوب توسط Treg و تشدید التهاب مزمن می‌شود. علاوه بر این، کمبود IL-2 سرمی که در بیماران RA پیش‌رونده مشاهده می‌شود، تعادل طبیعی بین Th17 و Treg را مختل کرده و شرایط را برای گسترش سلول‌های Th17 پاتوژنیک فراهم می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که تحریک سلول‌های T با آنتی-



CD3 همراه با افزودن IL-2 خارجی می‌تواند تعادل Th1/Th17/Treg را تا حدی بازیابی کرده و عملکرد ضدالتهابی Tregها را تقویت کند. این یافته‌ها نه تنها اهمیت Th1 و Th17 را در شدت و پیشرفت RA برجسته می‌کنند، بلکه مسیرهای درمانی هدفمند برای تعدیل پاسخ‌های T، بازتعادل‌دهی نسبت Th17/Treg و مهار التهاب مزمن را نیز مشخص می‌سازند، و بدین ترتیب بینش ارزشمندی برای طراحی استراتژی‌های ایمونوتراپی در بیماران مبتلا به RA پیش‌رونده ارائه می‌دهند(۸).

بیماری‌های التهابی روده IBD :

بیماری‌های التهابی مزمن مانند بیماری‌های التهابی روده (IBD)، شامل کولیت اولسراتیو و بیماری کرون، نتیجه‌ی پاسخ‌های ایمنی نابجا علیه میکروبیوم طبیعی روده در افراد دارای زمینه‌ی ژنتیکی مستعد هستند. در این میان، پاسخ‌های ایمنی سلولی وابسته به زیرمجموعه‌های Th1 و Th17 نقشی تعیین‌کننده در آغاز و تداوم التهاب بافتی دارند. این سلول‌ها با ترشح سایتوکاین‌های التهابی نظیر IFN- γ و IL-17، موجب فعال‌سازی ماکروفاژها، جذب نوتروفیل‌ها و تقویت التهاب موضعی می‌شوند؛ در نتیجه، اختلال در تنظیم این مسیرها می‌تواند باعث آسیب مخاطی و تشدید ضایعات شود. مطالعات تجربی نشان داده‌اند که برخی انگل‌های روده‌ای توانایی تعدیل این پاسخ‌ها را دارند و می‌توانند شدت التهاب را در مدل‌های حیوانی کاهش دهند. به عنوان نمونه، در مطالعه‌ای که بر روی عفونت *Echinococcus multilocularis* انجام شد، مشخص گردید که این عفونت با کاهش بیان سایتوکاین‌های Th1 و Th17 و مهار فعالیت سلول‌های CD11b⁺، سبب تخفیف قابل توجه التهاب کولون در مدل موشی کولیت القا شده با DSS می‌شود. این یافته‌ها بیانگر آن است که عفونت لاروی قادر است با ایجاد تعادل مجدد میان سلول‌های T تنظیم‌کننده و Th17، شدت ضایعات التهابی را کاهش دهد. همچنین مشاهده شده است که فعالیت کمتر سلول‌های CD11c⁺ CD11b⁺ در طحال، موجب محدود شدن ارائه آنتی‌ژن و در نتیجه کاهش پاسخ‌های التهابی سیستمیک می‌گردد. چنین نتایجی اهمیت نقش تنظیمی پاسخ‌های ایمنی سلولی را در کنترل التهاب و آسیب‌های بافتی به‌خوبی نشان می‌دهد. به طور کلی، تعدیل پاسخ‌های Th1 و Th17 می‌تواند یکی از مکانیسم‌های کلیدی در کنترل التهاب مزمن و حتی رویکردی بالقوه در ایمونوتراپی بیماری‌های التهابی باشد(۲).

بیماری‌های خود ایمنی و تاثیر التهاب در آن‌ها:

بیماری‌های خودایمنی (AIDs) اختلالاتی در سیستم ایمنی هستند که شیوع و فراوانی آن‌ها هر سال افزایش می‌یابد. این بیماری‌ها ناشی از اشتباه سیستم ایمنی در شناسایی آنتی‌ژن‌های خود بدن هستند. به‌ظاهر ممکن است ناشی از فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی به نظر برسد، اما در واقع نتیجه کاهش دقت عملکرد سیستم ایمنی است؛ به‌گونه‌ای که سیستم ایمنی نمی‌تواند مهاجمان خارجی و آنتی‌ژن‌های خودی را به‌درستی تشخیص دهد و بنابراین حملات اشتباه انجام می‌دهد که در نهایت منجر به بیماری می‌شود. وقوع بیماری‌های خودایمنی اغلب با بروز التهاب همراه است و واسطه‌های التهابی (عوامل التهابی، اینفلامازوم‌ها) نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری‌ها دارند. این واسطه‌ها فرآیند ایمنی را با تأثیر بر سلول‌های ذاتی (مانند ماکروفاژها) و سلول‌های سازگار (مانند سلول‌های T و B) هدایت می‌کنند و در نهایت وقوع پاسخ‌های خودایمنی را



تسهیل می‌نمایند. بنابراین، هدف قرار دادن واسطه‌ها یا مسیرهای التهابی یکی از استراتژی‌های نوظهور درمانی برای بیماری‌های خودایمنی محسوب می‌شود. این سلول‌ها با تماس سلول به سلول و ترشح سیتوکین‌های مهاری در مجموعه‌های مختلف سلول‌های ایمنی، فعال شدن و تکثیر سلول‌های T خودواکنش‌گر را کاهش می‌دهند. فاکتور تنظیمی Foxp3 یکی از فاکتورهای رونویسی کلیدی در توسعه و عملکرد سلول‌های Treg است و با این مکانیسم، توسعه بیماری‌های خودایمنی را کاهش می‌دهد. با این حال، به دلیل تغییرات Foxp3 یا اپیژنتیک، سلول‌های Treg ممکن است ناپایدار باشند یا به صورت پلاستیک (شبه Th1، Th2 یا Th17) دچار کمبود عددی یا عملکردی شوند، که این امر منجر به بروز بیماری‌های خودایمنی می‌گردد. بنابراین، حفظ تعادل بین اثرات خودایمنی و پاسخ‌های تنظیم‌کننده ایمنی برای درمان بیماری‌های خودایمنی حیاتی است (۱۲).

بررسی سیتوکین‌های کلیدی IL17 و IL22

سایتوکاین‌های آزاد شده توسط سلول‌های ایمنی در HCV مزمن برای آسیب کبد و پاسخ ایمنی ضروری هستند. مطالعات نشان داده‌اند که عفونت مزمن HCV باعث ایجاد سیتوکین‌های ضد التهابی مانند TNF- α و IFN- γ می‌شود که می‌تواند آسیب کبدی را بدتر کند. از طرف دیگر، سیتوکین‌های نظارتی مانند IL-10 و IL-4 می‌توانند به کنترل پاسخ التهابی کمک کنند و منجر به یک دوره بیماری کمتر شدید شود. IL-17 به عنوان سیتوکینی پیش التهابی و IL-22 با نقش دوگانه در التهاب و بازسازی بافتی شناخته می‌شوند و نقش مهمی در تمایز سلول‌های Th17 از سایر زیر مجموعه‌های Th دارند. خانواده سیتوکین IL-17 دارای شش عضو خاص و پنج گیرنده هستند. IL-22 یک نشانگر مهم برای مطالعه زیست شناسی کبدی است، زیرا با ارائه محافظت مستقیم در برابر آسیب کبد با ترویج تکثیر سلولی و مهار مرگ سلولی، به طور قابل توجهی بر زیست شناسی کبدی تأثیر می‌گذارد. مطالعات قبلی اهمیت IL-17 و IL-22 را در تنظیم التهاب کبدی و فیروز نشان داده‌اند. با این حال، هنوز مشخص نیست که چگونه این سیتوکین‌ها با ویروس هپاتیت C در افراد مبتلا به عفونت غیبی ارتباط برقرار می‌کنند.

مطالعات تجربی و شواهد پیش بالینی/بالینی

پاسخ‌های ایمنی میزبان به عفونت‌ها و تحریکات مختلف به طور گسترده‌ای توسط زیر مجموعه‌های سلول‌های T، بویژه Th1 و Th17 و سلول‌های T تنظیم‌کننده (Treg) کنترل می‌شوند. مطالعات پیش بالینی و مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که این سلول‌ها نقش حیاتی در تنظیم التهاب، پیشگیری از آسیب بافتی و ایجاد محافظت در برابر عوامل پاتوژن دارند. در این بخش، شواهد تجربی مرتبط با عملکرد Treg، Th17 و تعادل بین این مسیرها در مدل‌های مختلف عفونت و واکنش‌های میزبان ارائه می‌شود تا اهمیت آنها در کنترل پاسخ ایمنی محافظت میزبان روشن گردد. در محافظت ایجاد شده توسط واکسن زنده ضعیف شده *Toxoplasma gondii* مطالعات پیش بالینی بر روی موش‌های C57BL/6 نقش Tregs CD4+ Foxp3+ بررسی شد و مشاهده شد که سلول‌های T تنظیم‌کننده CD4+ Foxp3+ (Tregs) نقش کلیدی در تنظیم پاسخ ایمنی و محافظت میزبان در مواجهه با عفونت‌های شدید *Toxoplasma gondii* دارند. در مدل



واکسیناسیون با سویه زنده ضعیف شده Mic1.3KO، که ژنهای MIC1 و MIC3 آن حذف شده‌اند و در نتیجه ویرولاز کاهش یافته و میزان انتشار انگل در بافت‌ها کمتر است، مشاهده شد که کاهش قابل توجه تعداد Tregs با افزایش سطح سایتوکاین‌های پروالتهابی نظیر IFN- γ و TNF- α و همچنین بار بالای انگل در بافت‌ها همراه بود. این پدیده نشان می‌دهد که Tregs برای مهار پاسخ ایمنی بیش از حد و جلوگیری از آسیب بافتی ناشی از التهاب کنترل نشده ضروری هستند. برعکس، تحریک و گسترش اختصاصی این سلول‌ها با استفاده از کمپلکس‌های IL-2/ضد IL-2 منجر به کاهش چشمگیر بار انگل و کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی شد، که نشان‌دهنده توانایی Tregs در تعادل بخشی میان پاسخ‌های Th1 و Th17 و حفظ همئوستازی ایمنی است. این یافته‌ها حاکی از آن است که موفقیت واکسیناسیون نه تنها به القای پاسخ حفاظتی سلول‌های Th1 وابسته است، بلکه به وجود و عملکرد مؤثر Tregs برای کنترل التهاب و پیشگیری از آسیب بافتی نیز بستگی دارد. بنابراین، طراحی استراتژی‌های واکسیناسیون و مداخلات درمانی برای *T. gondii* و سایر انگل‌های مشابه باید به‌طور همزمان پتانسیل القای پاسخ ایمنی محافظتی و حفظ فعالیت تنظیمی Tregs را مدنظر قرار دهد (۹). در بررسی‌هایی که بر روی ضایعات در مدل‌های موشی آکنه انجام شد، نشان داده شده است که تغییرات در زیرمجموعه‌های مختلف سلول‌های CD4+ T، به ویژه افزایش فعالیت Th17 و تغییر تعادل Th1/Th17، با شدت ضایعات التهابی در ارگان‌ها و بافت‌های مختلف مرتبط است. برای مثال، در مدل‌های موشی آکنه و عفونت‌های انگلی، فعال شدن مسیر IL-17 و افزایش سیتوکین‌های مرتبط با Th17، همچون IL-17A، IL-22 و IL-23، با نفوذ بیشتر لنفوسیت‌ها و سلول‌های التهابی به بافت و گسترش ضایعات التهابی همراه بوده است. همچنین، تغییرات تعادلی بین Th1 و Th17 می‌تواند شدت پاسخ التهابی را افزایش داده یا کنترل کند، و کاهش عملکرد سلول‌های T تنظیم‌کننده (Tregs) معمولاً باعث افزایش آسیب بافتی و بار التهابی می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که مسیرهای Th1/Th17 و Tregs نه تنها در ایجاد پاسخ ایمنی مؤثر نقش دارند، بلکه در کنترل شدت آسیب بافتی و پیشرفت ضایعات التهابی نیز اهمیت حیاتی دارند (۱۰). مطالعات اخیر در موش‌های C57BL/6 نشان داده‌اند که علاوه بر نقش Th17 در شدت ضایعات التهابی، فعال شدن مسیر IL-17/Th17 می‌تواند مستقیماً با بار بیماری و پاسخ حفاظتی میزبان مرتبط باشد. در مدل‌های حیوانی، تحریک Th17 افزایش تولید IL-17A در مراحل اولیه عفونت با انگل‌هایی مانند *Schistosoma japonicum* و *Toxoplasma gondii* مشاهده شده است، و این افزایش با ایجاد پاسخ‌های التهابی محدود به بافت‌های هدف و همزمان تنظیم فعالیت سلول‌های T دیگر، از جمله Th1 و Tregs همراه بوده است. یافته‌ها همچنین نشان می‌دهد که مهار IL-17 با استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی می‌تواند میزان آسیب بافتی را کاهش دهد و پاسخ ایمنی حفاظتی بهتری ایجاد کند، که بیانگر نقش تعادلی IL-17 در همگام‌سازی پاسخ ایمنی محافظتی و کنترل التهاب است. این مشاهدات تأکید می‌کند که مسیر Th17 و سیتوکین IL-17 نه تنها محرک پاسخ ایمنی قوی هستند، بلکه تنظیم دقیق آن‌ها برای حفظ همئوستازی بافت و جلوگیری از آسیب بیش از حد ضروری است (۱۱).

بحث و نتیجه گیری

تعادل بین سلول‌های T تنظیم‌کننده (Treg) و سلول‌های Th17 نقش کلیدی در پاسخ ایمنی به عفونت‌ها و در پاتوژن بیماری‌های التهابی و خودایمنی در انسان و حیوانات دارد. Treg عمدتاً مسئول کنترل آسیب بافتی و حفظ هموستازی



هستند، در حالی که Th17 می‌تواند التهاب و پاسخ ضدپاتوژن را تقویت کند. مطالعات روی موش‌ها و انسان‌ها نشان داده‌اند که مسیرهای تمایز و عملکرد Treg و Th17 با هم اشتراکات زیادی دارند، از جمله نیاز به $TGF-\beta$ و IL-2 و تعامل مستقیم برنامه‌های رونویسی آن‌ها. پلاستیسیته عملکردی Treg و Th17، که امکان تبدیل متقابل آن‌ها تحت تأثیر سیتوکین‌هایی مانند IL-6 را فراهم می‌کند، یکی از مکانیزم‌های مهم تنظیم پاسخ ایمنی و شدت بیماری است. در عفونت‌های ویروسی مانند آنفلوانزا، HIV و HSV-1، نقش متقابل Treg و Th17 در کنترل التهاب، حفظ سد مخاطی روده و محافظت از سلول‌های CD4+ اهمیت ویژه‌ای دارد. مشابه آن، در حیوانات خانگی و دام‌ها، افزایش فعالیت Treg می‌تواند پاسخ ضدویروسی را مهار کند، در حالی که Th17 در ترمیم و پاسخ التهابی نقش دارد (۱). مطالعات روی بیماری‌های التهابی روده (IBD) در انسان و مدل‌های موشی نشان می‌دهند که تنظیم پاسخ‌های Th1 و Th17 توسط عوامل محیطی یا عفونت‌های لاروی می‌تواند شدت ضایعات التهابی را کاهش دهد. به‌عنوان مثال، عفونت E. multilocularis باعث کاهش التهاب روده از طریق کاهش فعالیت سلول‌های CD11b+ CD11c و تعادل بهتر Treg/Th17 می‌شود. این یافته‌ها شواهد محکمی برای نقش بالقوه ایمونوتراپی مبتنی بر تعدیل پاسخ‌های Treg و Th17 ارائه می‌کنند (۲). IL17، محصول اصلی سلول‌های Th17، در طیف وسیعی از بافت‌ها و بیماری‌ها نقش دارد، از جمله دستگاه گوارش، راه‌های هوایی، غده پستانی و مفاصل. این سایتوکاین نه تنها التهاب را در عفونت‌ها تقویت می‌کند، بلکه در بیماری‌های خودایمنی و رد پیوند نیز نقش دارد. اطلاعات مربوط به دام‌ها و حیوانات خانگی هنوز پراکنده است، اما نشان می‌دهد که IL-17 و سلول‌های Th17 در ایجاد و پیشرفت بیماری‌های التهابی و خودایمنی حیوانی نیز اهمیت دارند (۳). مطالعات اکتشافی در سگ‌های مبتلا به مننگوآنسفالومیلیت با منشأ نامشخص (MUO) نشان داد که تعداد سلول‌های CD4+ تولیدکننده IL-17 افزایش یافته، در حالی که سلول‌های CD4+ تولیدکننده IFN- γ کاهش داشته‌اند. این تغییرات ایمنی‌شناسی در خون محیطی و بافت مغز، نقش Th17 و IL-17 را در پاتوژن بیماری تأیید می‌کند و می‌تواند به شناسایی نشانگرهای زیستی و توسعه ایمونوتراپی‌های هدفمند کمک کند (۴). به طور کلی، شواهد نشان می‌دهد که حفظ تعادل دقیق بین Treg و Th17، چه در انسان و چه در حیوانات، برای کنترل شدت بیماری، ترمیم بافت و پاسخ مناسب ایمنی حیاتی است. این یافته‌ها اهمیت مطالعات تطبیقی بین گونه‌ها و بررسی پلاستیسیته سلول‌های T را برای توسعه درمان‌های ایمونوتراپی و مدل‌سازی بیماری‌های انسانی و دامپزشکی برجسته می‌کنند. تنظیم دقیق محور Th1/Th17 نه تنها می‌تواند از آسیب بافتی بکاهد، بلکه دریچه‌ای به سوی درمان‌های ایمونوتراپی هوشمند برای بیماری‌های التهابی در انسان و دام می‌گشاید.

منابع:

1. Sharvan Sehrawat 1,*, Barry T Rouse 2(2017), Interplay of Regulatory T Cell and Th17 Cells during Infectious Diseases in Humans and Animals

2. Junhua Wang 1,2, Christine Goepfert 3, Norbert Mueller 1, Alessandra Piersigilli 3, Renyong Lin 2, Hao Wen 2, Dominique A Vuitton 4, Lucine Vuitton 4,5, Christoph Mueller 6, Bruno Gottstein 1, (۲۰۱۷).



Larval Echinococcus multilocularis infection reduces dextran sulphate sodium-induced colitis in mice by attenuating T helper type 1/type 17-mediated immune reactions

3. Mensikova, M., Stepanova, H., & Faldyna, M. (2013). Interleukin-17 in veterinary animal species and its role in various diseases: a review. Cytokine, 64(1), 11–17.

(2022), Differential T-cell responses in dogs with James Barber 4. Renee Barber1* meningoencephalomyelitis of unknown origin compared to healthy controls

Hope O'Donnell 1,2, Oanh H Pham 1, Lin-xi Li 1, Shaikh M Atif 1, Seung-Joo Lee 1, Marietta .
 M Ravesloot 1, Jessica L Stolfi 1, Sean-Paul Nuccio 3, Petr Broz 4, Denise M Monack 4, Andreas J
 Baumler 3, Stephen J McSorley 1, (2015), . Toll-like receptor and inflammasome signals
 converge to amplify the innate bactericidal capacity of T helper-1 cells

6. Stacey N Harbour a, Craig L Maynard a, Carlene L Zindl a, Trenton R Schoeb b, Casey T
 Weaver a,1(2015), . Th17 cells give rise to Th1 cells that are required for the pathogenesis of colitis

7. Rajatava Basu 1, Robin D Hatton 1, Casey T Weaver 1 (2013) . The Th17 family:
 flexibility follows function

8. Agata Kosmaczewska 1,, Lidia Ciszak 1, Jerzy Swierkot 2, Aleksandra
 Szteblich 1, Katarzyna Kosciow 3, Irena Frydecka 1(2015), Exogenous IL-2
 Controls the Balance in Th1, Th17, and Treg Cell Distribution in Patients with
 Progressive Rheumatoid Arthritis Treated with TNF-Alpha Inhibitors

9. Haroon Akbar 1,*, Isabelle Dimier-Poisson 1, Nathalie Moiré (2015). Role of
 CD4+ Foxp3+ Regulatory T Cells in Protection Induced by a Live Attenuated, Replicating Type I
 Vaccine Strain of Toxoplasma gondii

10. Hanna-Leena Kelh  l   1, Riitta Palatsi 1, Nanna Fyhrquist 2, Sari Lehtim  ki 2, Juha P
 V  yrynen 3, Matti Kallioinen 3, Minna E Kubin 1, Dario Greco 2, Kaisa Tasanen 1, Harri
 Alenius 2, Beatrice Bertino 4, Isabelle Carlv  n 4, Bruno Mehul 4, Sophie D  ret 4, Pascale
 Reiniche 4, Philippe Martel 5, Carine Marty 5, Ulrike Blume-Peytavi 6, Johannes J
 Voegel 4,*, Antti Lauerma 7,*(2014), IL-17/Th17 Pathway Is Activated in Acne Lesions

11. Xiaoyun Wen 1,#, Lei He 1,#, Ying Chi 1, Sha Zhou 1, Jason Hoellwarth 2, Cui
 Zhang 1, Jifeng Zhu 1, Calvin Wu 2, Shawn Dhesi 2, Xuefeng Wang 1, Feng Liu 1, Chuan
 Su(2011), Dynamics of Th17 Cells and Their Role in Schistosoma japonicum Infection in C57BL/6
 Mice

12. Mi Eun Kim 1, Jun Sik Lee 1,*(2024),. Molecular Foundations of Inflammatory Diseases:
 Insights into Inflammation and Inflammasomes