

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بررسی پاسخ های ایمنی در بیماری لیشمانیوز

ارائه

علیرضا کیهانی

پاسخ های TH1, TH2 در مقابل عفونت لیشمانیا

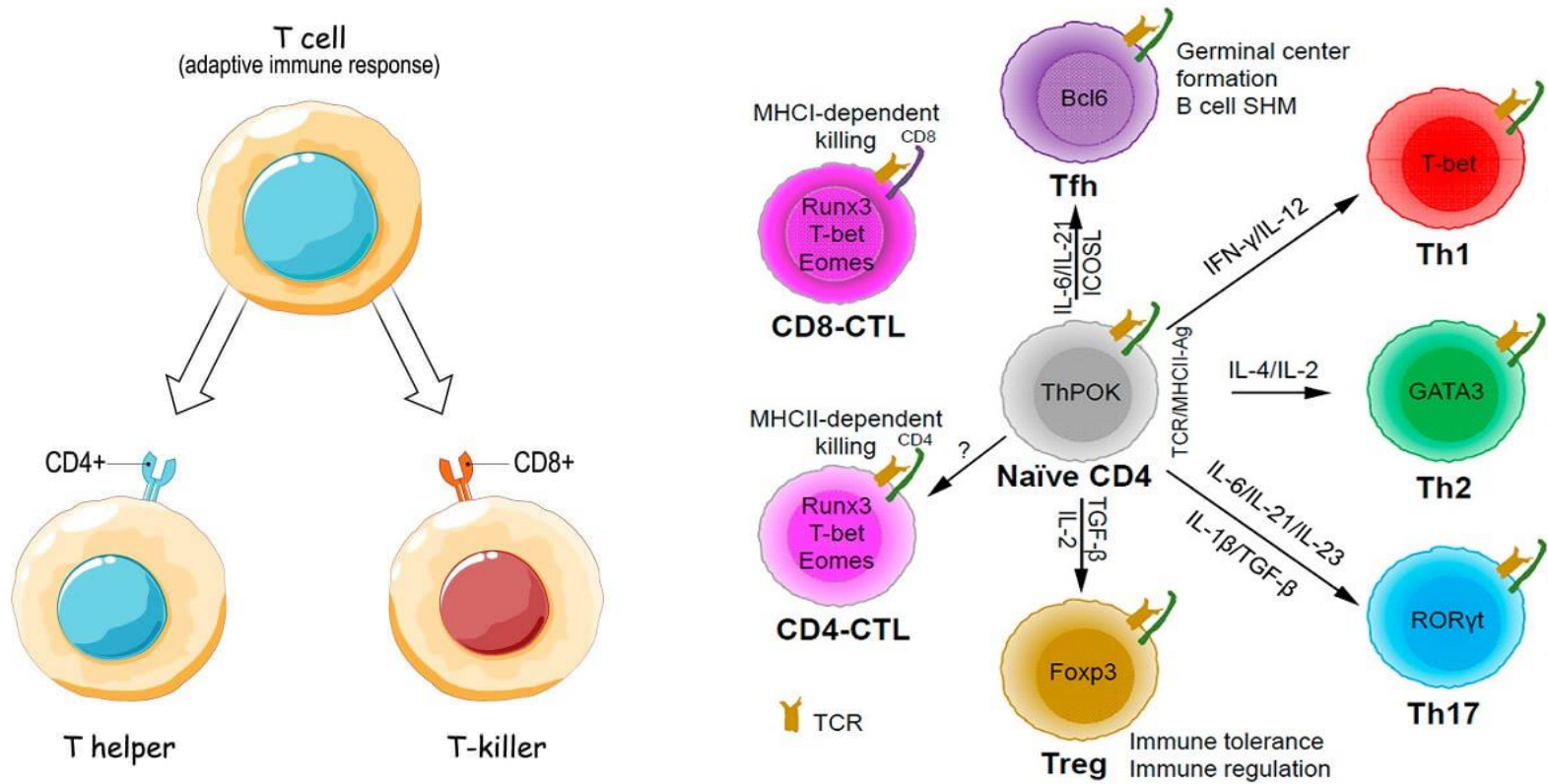
تعادل بین پاسخ های نوع ۱ و نوع ۲، همراه با مکانیسم های تنظیمی، تعیین کننده نتیجه لیشمانیوز است.

ایمنی سلولی ایجاد شده توسط پاسخ $Th1/Tc1$ یک واسطه مهم مقاومت در برابر لیشمانیا در نظر گرفته می شود.

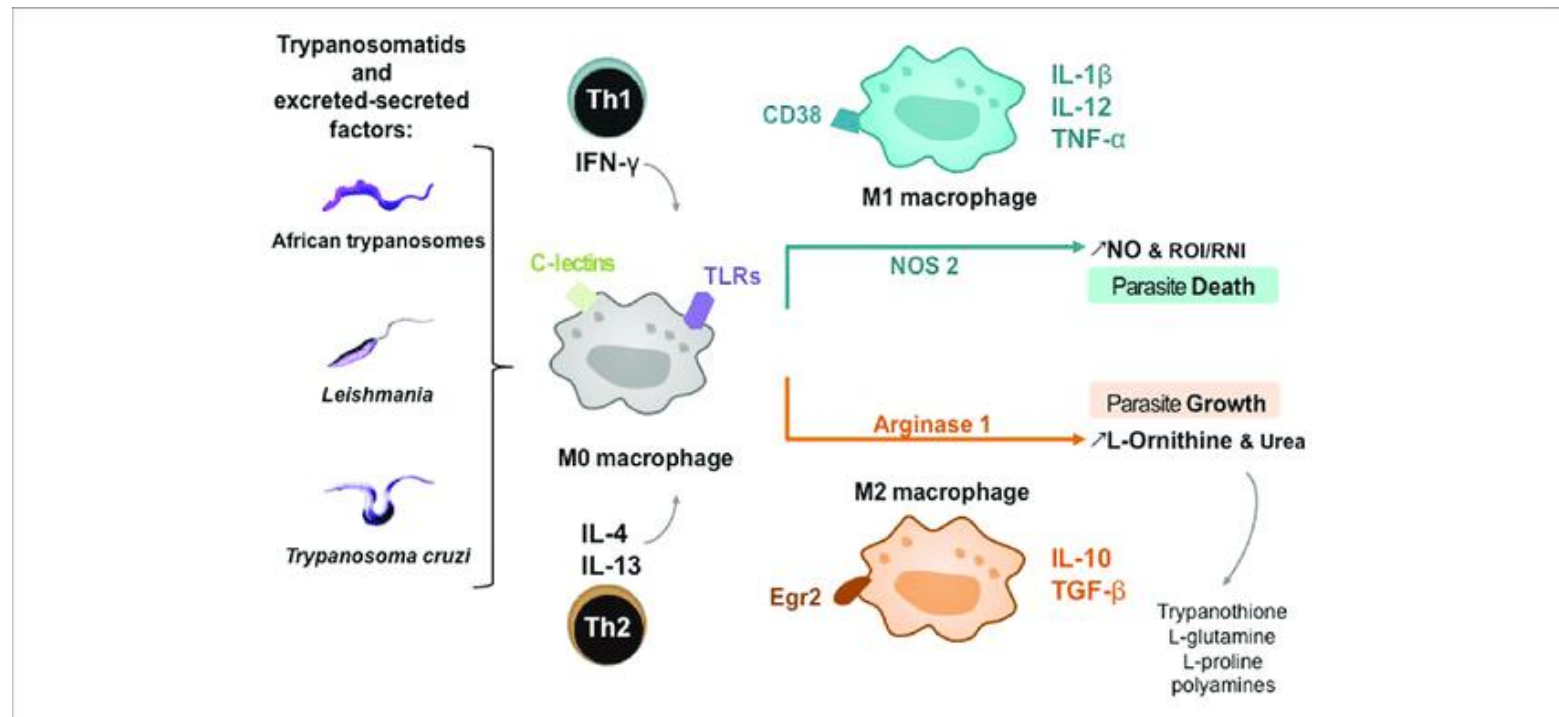
علاوه بر پاسخ های $Th1$ و $Th2$ ، مکانیسم های دیگری بسته به گونه لیشمانیا و میزبان برای کنترل یا پیشرفت بیماری مهم

هستند.

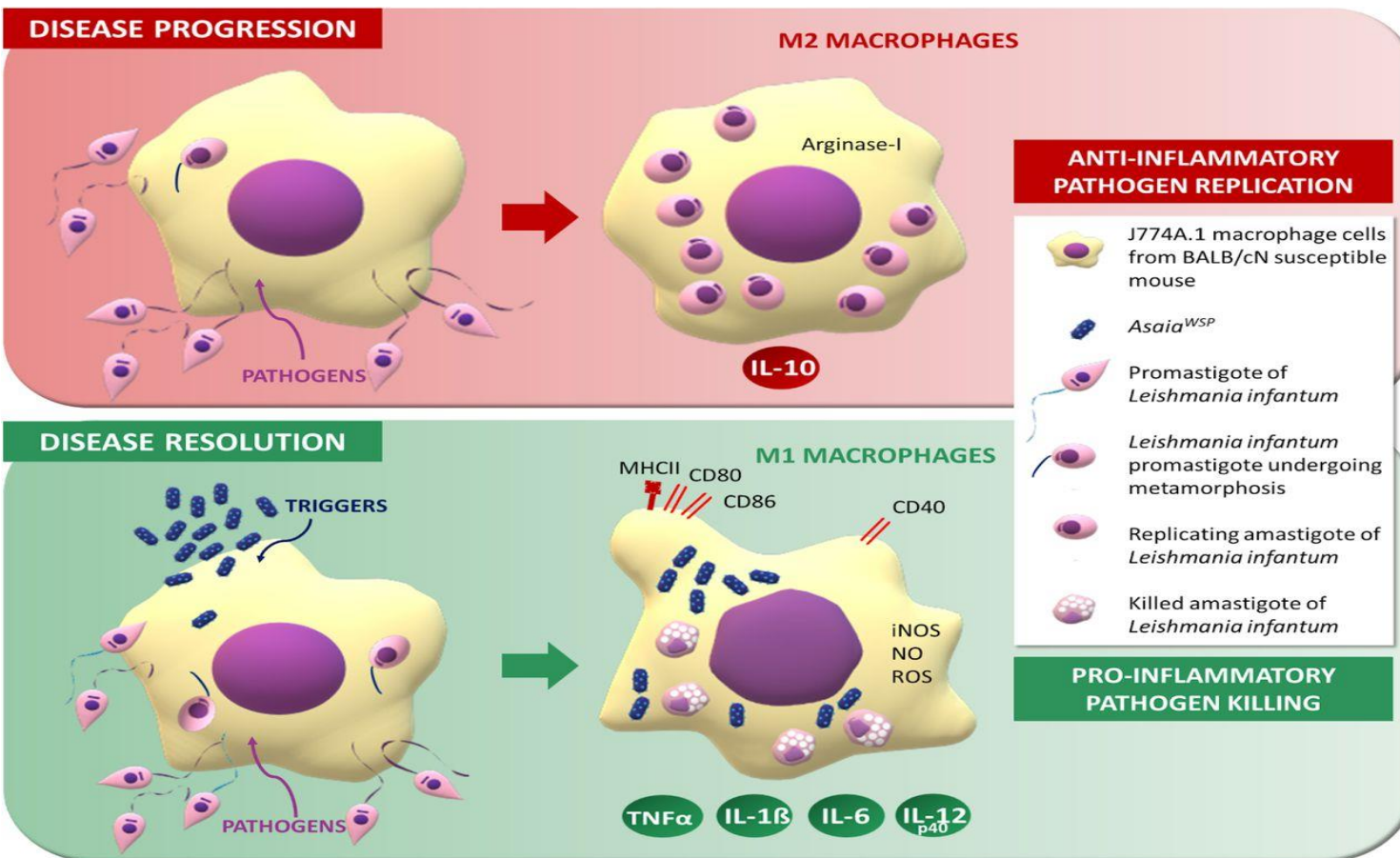
پاسخ های TH1, TH2 در مقابل عفونت لیشمانیا



پاسخ های TH1, TH2 در مقابل عفونت لیشمانیا



پاسخ های TH1, TH2 در مقابل عفونت لیشرمانیا



پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت لیشمانیا

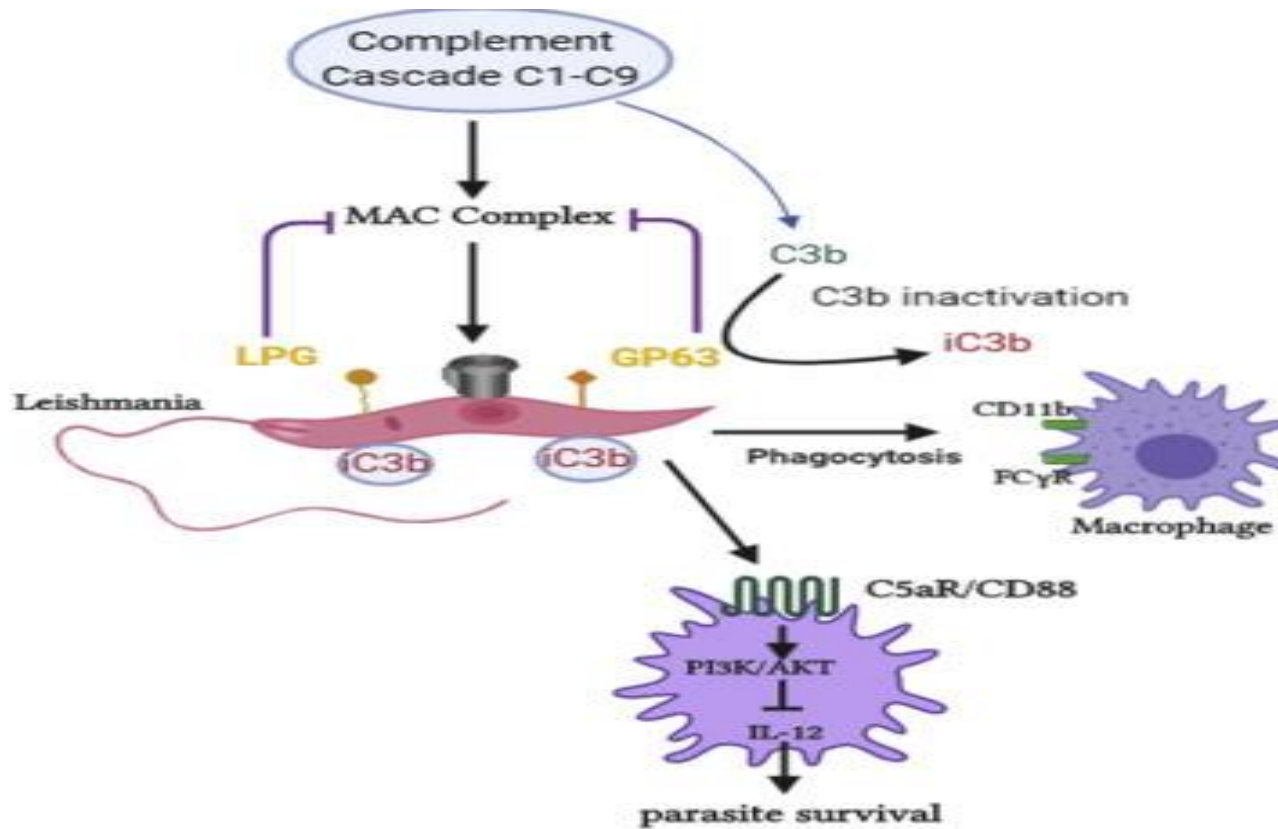
پاسخ ایمنی در محل ورود پاتوژن آغاز می شود. پس از تلقیح لیشمانیا در درم، پروماستیگوت ها با اجزای سرم تعامل می کنند و سیستم کمپلمان را فعال می کنند (مسیرهای کلاسیک و الترناطیو)

اپسونیزاسیون فرمهای پروماستیگوت متاسیکلیک توسط کمپلمان سریع و کارآمد است که منجر به لیز تقریباً ۹۰ درصد انگلهای تلقیح شده می شود. با این حال، انگل ها مکانیسم هایی را توسعه دادند که در برابر فرآیند لیز مقاومت کنند.

اول، متاسیکلوژنز پروماستیگوت باعث ایجاد فرم های مقاوم به کمپلمان می شود. علاوه بر این، لیشمانیا پروتئین کینازهایی را بیان می کند که اجزای C3، C5 و C9 را فسفریله کرده و از فعال شدن کمپلمان جلوگیری می کند.

در نهایت، دو مولکول بر روی سطح انگل، لیپوفسفوگلیکان و گلیکوپروتئین ۶۳ کیلو دالتون، واسطه اتصال آنها به C3b غیرفعال iC3b و در نتیجه جلوگیری از لیز با واسطه کمپلمان میشوند.

پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت لیشرمانیا



پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت لیشمانیا

بزاق پشه خاکی در عفونت نقش دارد. حاوی اگزوزوم ها، میکروب های روده و مولکول هایی است که فعالیت های متنوعی از جمله اثرات تعدیل کننده ایمنی دارند.

پروماستیگوت لیشمانیا باعث ترشح MCP-1، CXCL1 و CXCL2 می شوند که با جذب مونوسیت ها و نوتروفیل ها عمل می کنند. در واقع، جذب مداوم سلول های فاگوسیتی به محل گزش نقش اساسی در ایجاد عفونت ایفا می کند.

سلول های مقیم مانند ماکروفاژها، کراتینوسیت ها، ماست سل ها و سلول های لانگرهانس که نگهبان نامیده می شوند و در محل تلقیح وجود دارند، انواع گیرنده های تشخیص الگو PRRs را بیان می کنند، از جمله گیرنده های شبه Toll که الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن را تشخیص می دهند و فاگوسیتوز میکروارگانیسم ها و اپسونیزاسیون ذرات را تحریک می کند.

پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت لیشمانیا

انگل های لیشمانیا پس از برخورد اولیه با نوتروفیل ها توسط مونوسیت ها و ماکروفاژها و DC ها فاگوسیتوز می شوند.

فاگوسیتوز شامل سه رویداد متمایز است: اتصال به گیرنده های خاص، بلعیده شدن با تشکیل واکوئل انگل، و مرگ یا تخریب انگل با تشکیل گونه های فعال اکسیژن / گونه های نیتروژن فعال.

برهمکنش نوتروفیل-لیشمانیا

نوتروفیل ها اولین سلول هایی هستند که به محل عفونت لیشمانیا می رسند و بسته به گونه لیشمانیا و عوامل میزبان، نقش آنها می تواند مفید یا مضر باشد.

نوتروفیل های الوده به انگل لیشمانیا از طریق مکانیسم های مختلف از جمله فاگوسیتوز و تولید مجموعه ای از عوامل میکروب کش درون سلولی و خارج سلولی مانند ROS و تله های خارج سلولی نوتروفیل NETs هدف قرار داده و از بین می برند.

لیشمانیا می تواند از طریق چندین مکانیسم حفاظتی، از جمله مهار بیورنز فاگولیزوزوم، جلوگیری از استرس اکسیداتیو، و تاخیر در آپوپتوز نوتروفیل، به طور موقت در نوتروفیل ها زنده بماند.

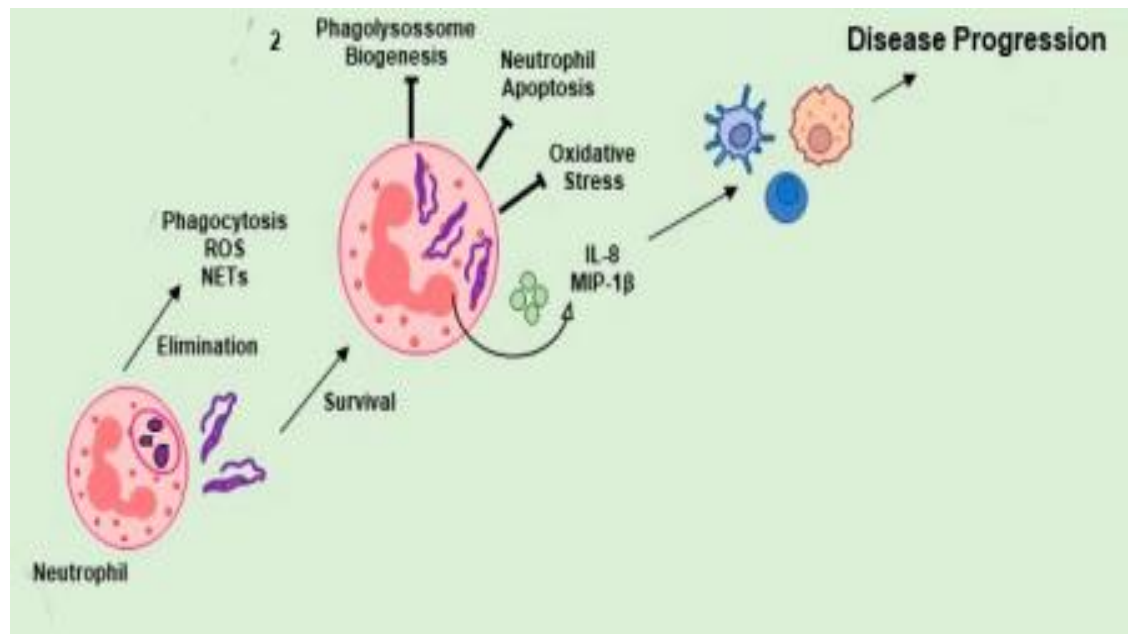
نوتروفیل های آلوده باعث تولید انواع کموکاین ها و سایتوکین ها مانند اینترلوکین-۸ و $MIP1\beta$ می شوند که نوتروفیل های اضافی و سایر سلول های فاگوسیتی را جذب کرده و به بقا و پاتوژنسیته انگل کمک می کنند.

برهمکنش نوتروفیل-لیشمانیا

لیشمانیا از نوتروفیل ها به عنوان سلول های واسطه برای عفونت سلول میزبان قطعی خود در مدلی به نام "اسب تروا" استفاده می کند.

در این مدل، ماکروفاژها می توانند نوتروفیل های انگلی را فاگوسیتوز کنند و انگل ها زنده می مانند و در داخل واکوئل های ماکروفاژی تکثیر می شوند، حتی قادر به تکثیر در ماکروفاژها هستند. فاگوسیتوز نوتروفیل های مرده می تواند هم پیش التهابی و هم ضد التهابی باشد.

برهمکنش نوتروفیل-لیشمانیا



برهمکنش ماکروفاژ-لیشمانیا

تعامل بین ماکروفاژها و لیشمانیا نقش اساسی در پاتوژنز عفونت دارد.

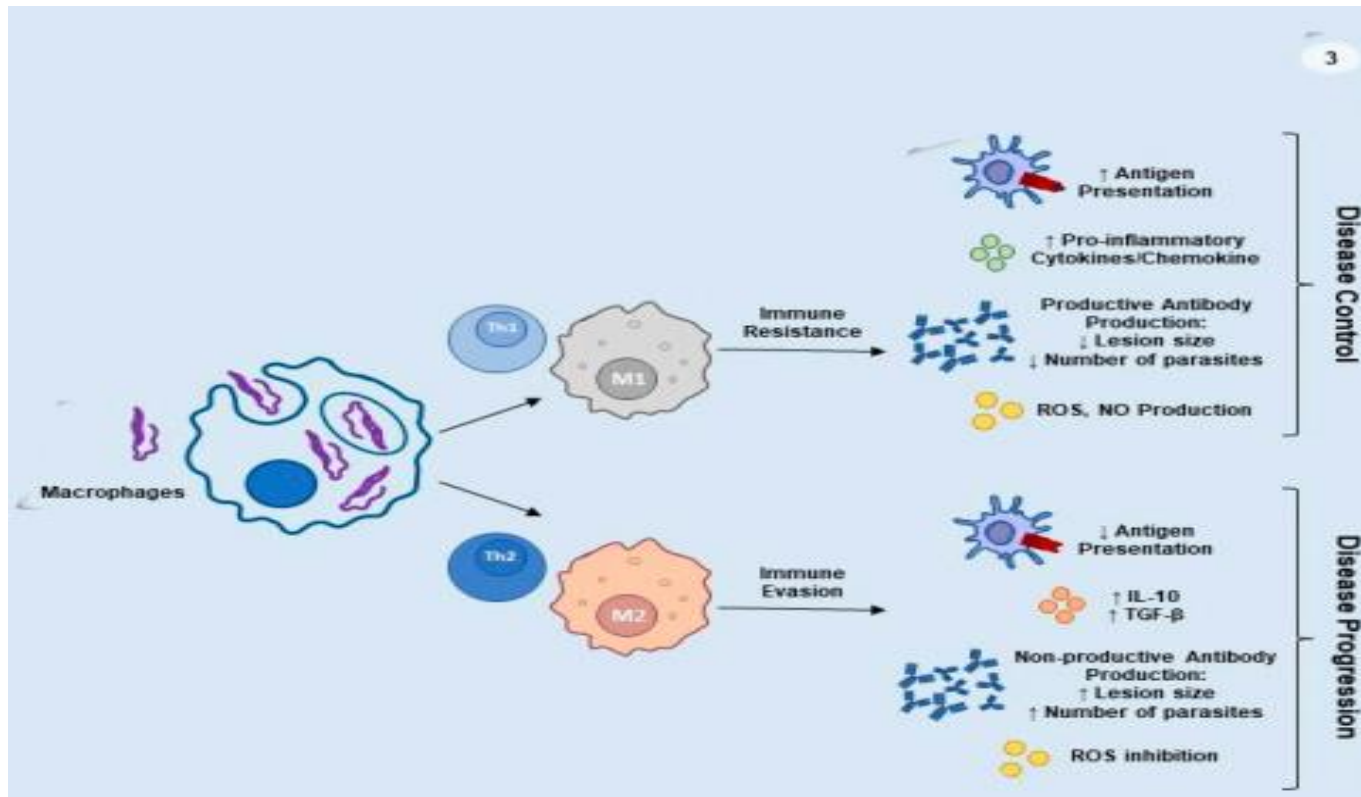
در مدل‌های تجربی لیشمانیوز، ماکروفاژها نه تنها برای بقا، تکثیر و تمایز انگل‌ها، بلکه برای از بین بردن آنها نیز، سلول‌های حیاتی هستند.

ماکروفاژها مخزن اصلی لیشمانیا در داخل بدن هستند.

مطالعات نشان داده شده است که این سلول‌ها پس از آلودگی به لیشمانیا ماژور قادر به تولید IL-12 نیستند، ماکروفاژها قادر به تولید سیتوکین‌های پیش التهابی در محل عفونت و کشتن و از بین بردن انگل‌ها از طریق تولید اکسید نیتریک هستند.

همچنین آنتی ژن‌های لیشمانیا را به سلول‌های T، همراه با DC‌ها برای سلول‌های T اولیه ارائه دهند.

برهمکنش ماکروفاژ-لیشمانیا



برهمکنش سلول های دندریتیک-لیشمانیا

DCها نقش اساسی در شروع و تنظیم پاسخ های ایمنی موثر علیه لیشمانیا دارند.

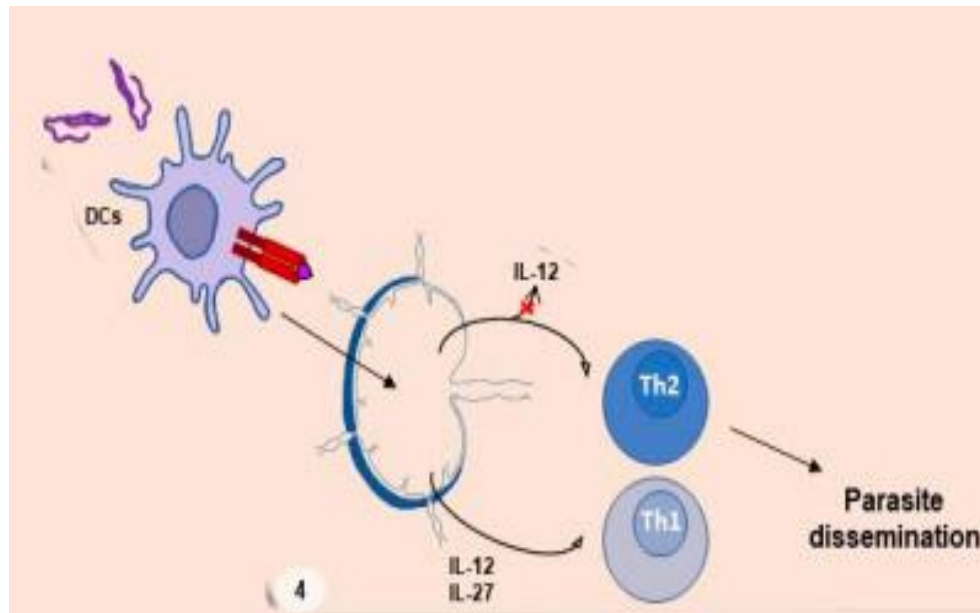
DC: در جذب و پردازش آنتی ژن ها، بلوغ و تنظیم مثبت MHCII و مولکول های تحریک کننده،

مهاجرت به غدد لنفاوی؛ تمایز سلول های T به سلول های Th1 طریق تولید IL-12.

مشارکت DCهای پوستی و DCهای مشتق از مونوسیت برای انتقال آنتی ژنهای لیشمانیا از محل

عفونت به غدد لنفاوی و القای پاسخ سلول T خاص ضروری است.

برهمکنش سلول های دندریتیک-لیشمانیا



برهمکنش لیشمانیا با سایر سلول های ایمنی ذاتی

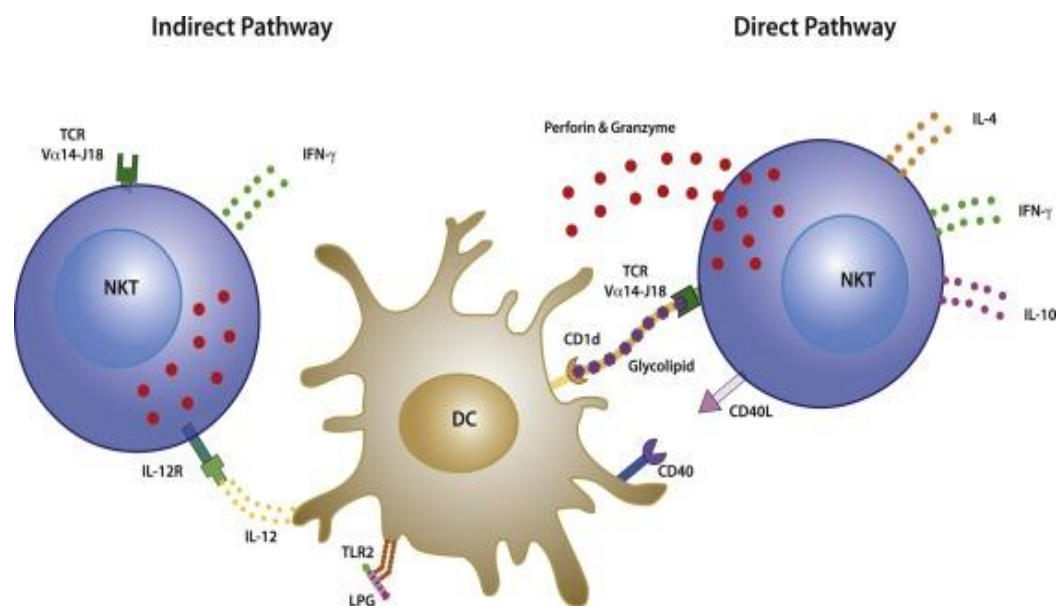
سلول های دندریتیک تنها نوع سلول در ایجاد پاسخ موثر سلول T نیستند. مطالعات نشان داده سلول های کشنده طبیعی NK نقش محافظتی در لیشمانیوز دارند و منبع اصلی $IFN\gamma$ برای ایجاد پاسخ نوع Th1 است.

سهم سلول های NK در ایمونوپاتولوژی CL نیز عمدتاً از طریق انتشار گرانزیم B نشان داده می شود.

ماست سل ها نیز در محل تلقیح انگل وجود دارند و به نظر می رسد برای نتیجه لیشمانیوز مهم باشند.

نقش دقیق این سلول ها به خوبی شناخته نشده است. ماست سل ها از طریق تولید IL-4 و IL-13 و ایجاد پاسخ Th2، نقش مضرى در سیر بیماری ایفا می کنند.

برهمکنش لیشمانیا با سایر سلول های ایمنی ذاتی



برهمکنش لیشمانیا با سایر سلول های ایمنی ذاتی

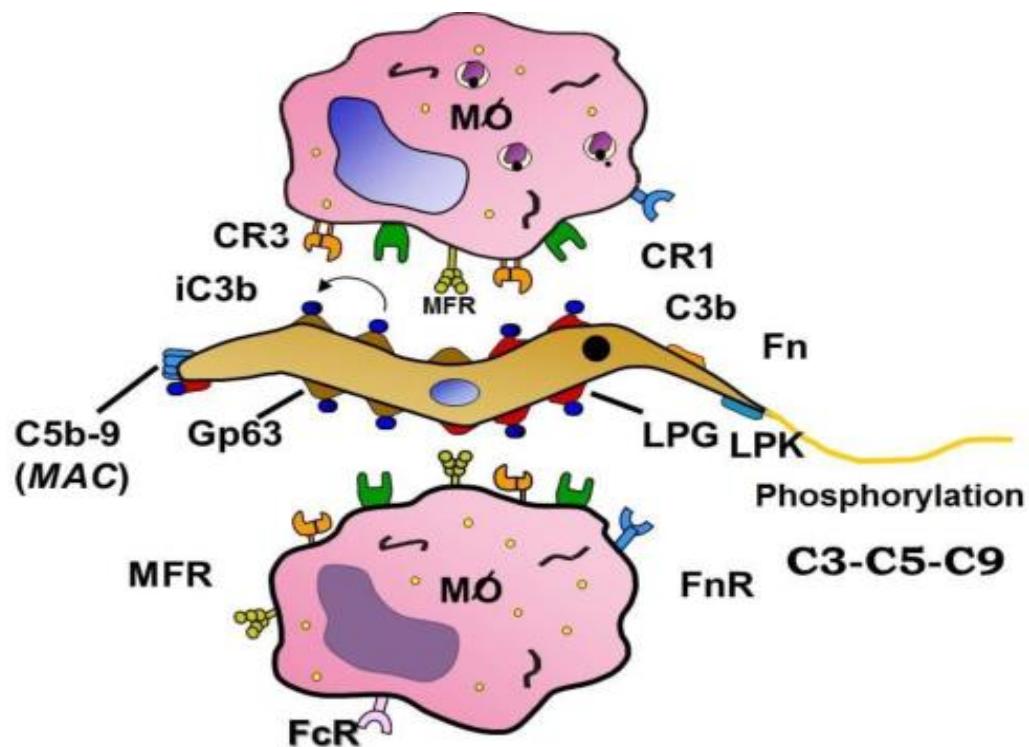
کراتینوسیت ها به عنوان یک مانع فیزیکی عمل می کنند و همچنین مولکول هایی ترشح می کنند که می توانند پاسخ های ایمنی به پاتوژن را شکل دهند.

برهمکنش لیشمانیا و گیرنده های ایمنی میزبان و پردازش درون سلولی لیشمانیا

شناسایی و فاگوسیتوز پروماستیگوت ها توسط چندین مولکول از جمله CR1، CR3 (Mac-1)، گیرنده های فیبرونکتین FnR و گیرنده های نوع C لکتین (CLRs) که بر روی سطح ماکروفاژها بیان می شوند، واسطه شود. میانکنش لیشمانیا با ماکروفاژها عمدتاً از طریق گیرنده های CR1 و CR3 که انگل های اپسونیزه شده توسط iC3b را تشخیص می دهند، رخ می دهد.

غیرفعال کردن مولکول های C3b یک مکانیسم دفاعی است که توسط لیشمانیا ایجاد شده که اجازه ورود بی صدا آن را به ماکروفاژها بدون القای استرس اکسیداتیو و کاهش تولید IL-12 می دهد. مکانیسم های غیرفعال سازی مولکول C3 به پروتئاز gp63 و جذب فاکتور H (یک مولکول تنظیم کننده کمپلمان) صورت می گیرد.

برهمکنش لیشمانیا و گیرنده های ایمنی میزبان و پردازش درون سلولی لیشمانیا



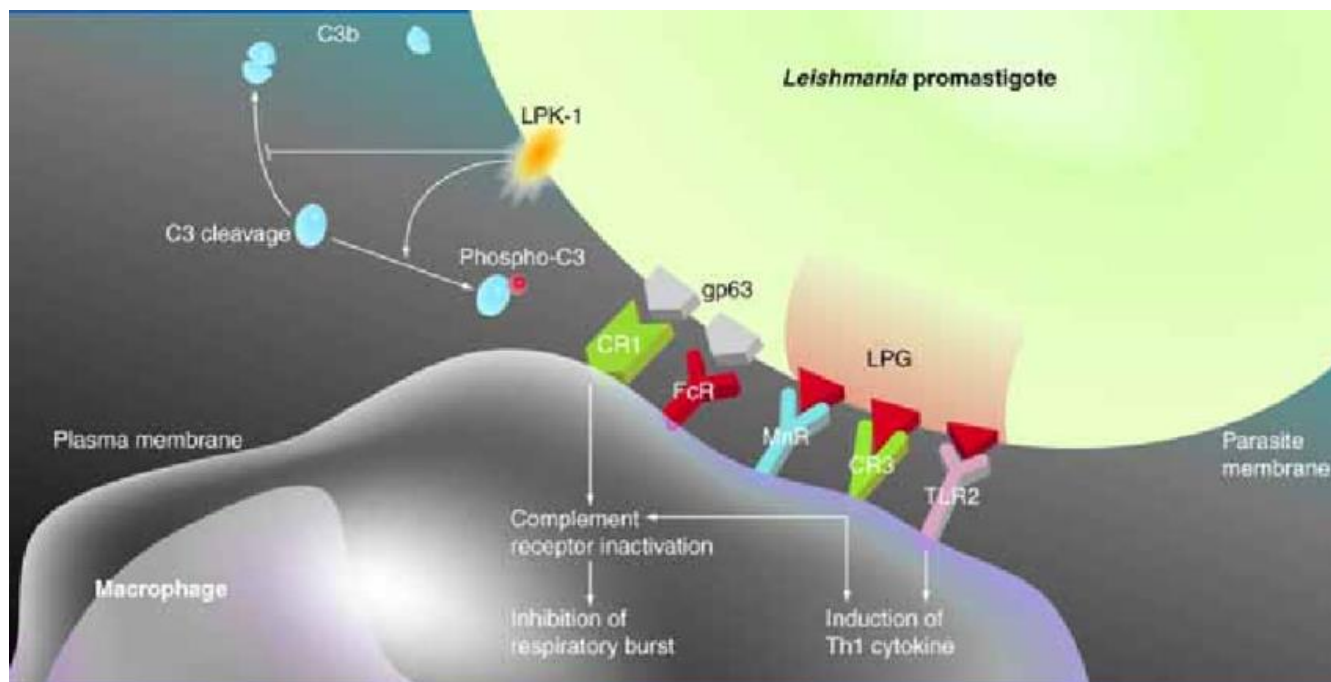
برهمکنش لیشمانیا و گیرنده های ایمنی میزبان و پردازش درون سلولی لیشمانیا

اشکال پروماستیگوت فقط در مراحل اولیه عفونت با ماکروفاژها موجوده، در حالی که آماستیگوت ها به طور مداوم از سلول های آلوده آزاد شده و توسط سایر سلول های غیر عفونی الوده شده و باعث عفونت پیش رونده می شوند.

آماستیگوت های اپسونیزه شده از طریق $Fc\gamma R$ فاگوسیتوز می شوند، فرآیندی که منجر به ترشح IL-10 می شود و بقا و تکثیر انگل را تسهیل می کند. علاوه بر $FCRs$ ، گیرنده های دیگری مانند CRs ، FnR و پروتئین متصل به هپارین در فاگوسیتوز آماستیگوت ها شرکت می کنند.

علاوه بر مولکول های سطحی انگل مانند LPG، gp63 برای شروع فاگوسیتوز و متعاقب آن بقای داخل سلولی انگل بسیار مهم هستند، پروتئوفسفوگلیکان ها نیز می توانند به عنوان لیگاند برای TLR های مختلف عمل کنند. TLR ها نقش مهمی در شناسایی پاتوزن ها و فعال سازی سلول های ایمنی دارند. نکته مهم $TLR2$ ، $TLR4$ و $TLR9$ به عنوان واسطه های مهم سلول های ایمنی و لیشمانیا هستند.

برهمکنش لیشمانیا و گیرنده های ایمنی میزبان و پردازش درون سلولی لیشمانیا



برهمکنش لیثمانیا و گیرنده های ایمنی میزبان و پردازش درون سلولی لیثمانیا

پس از ورود پروماستیگوت ها به فاگوزوم ها، لیزوزوم ها برای تشکیل کامل واکوئل پارازیتوفور با هم ترکیب می شوند (فاگولیزوزوم).

LPG اسیدی شدن واکوئل را با مهار کمپلکس NADH اکسیداز و جلوگیری از جذب پروتون واکوئولی ATPase مختل

می کند. این فرآیند امکان تبدیل انگل به آماستیگوت را فراهم کرده، همچنین از فعال شدن پروتئازهای لیزوزومی لازم برای

پردازش آنتی ژن و شروع پاسخ ایمنی جلوگیری می کند.

برخلاف پروماستیگوت ها، آماستیگوت ها می توانند در داخل فاگولیزوزوم زنده بمانند، پمپ های پروتونی در غشای پلاسمایی خود

دارند که متابولیت ها و همچنین ناقل های متابولیت را جذب می کنند که عملکردهای آنها در pH اسیدی به درستی انجام می شود.

برهمکنش لیشمانیا و گیرنده های ایمنی میزبان و پردازش درون سلولی لیشمانیا

روی متالوپروتئاز GP63 یا لیشمانیولیزین، فراوان ترین پروتئین در آماستیگوت ها، یک اندوپروتئیناز که فعالیت پروتئولیتیک آن در pH اسیدی برای بقای آماستیگوت ها در فاگولیزوزوم ها، از طریق غیرفعال شدن پروتئین های ماکروفاژ لیزوزومی، مرتبط است.

تغییرات در ماکروفاژها پس از عفونت لیشمانیا

مطالعات نشان داده است که ماکروفاژهای آلوده به لیشمانیا پاسخ ناکافی به $IFN\gamma$ دارند و آنها را به عنوان ماکروفاژهای غیرفعال شناسایی می کنند.

القاء سیگنال های پیش التهابی مانند ترشح سیتوکین ها/کموکین های $TNF-\alpha$ ، $IL-6$ ، $TIMP-1$ ، $IL-1RA$ ، $GCSF$ ، $MCP-1$ و $MIP-2$ ، در بقای انگل و تکثیر در ماکروفاژهای میزبان نیز نقش دارد. $MIP-1\alpha$ ، $MIP-1\beta$ ، KC ، $TREM$

نقش مهم سیگنال دهی از طریق $MyD88$ و TLR در محافظت در برابر عفونت.

تغییرات در ماکروفاژها پس از عفونت لیشمانیا

سیتوکین های IL-10 و TGF- β در غیرفعال کردن عملکرد ماکروفاژ نقش دارند.

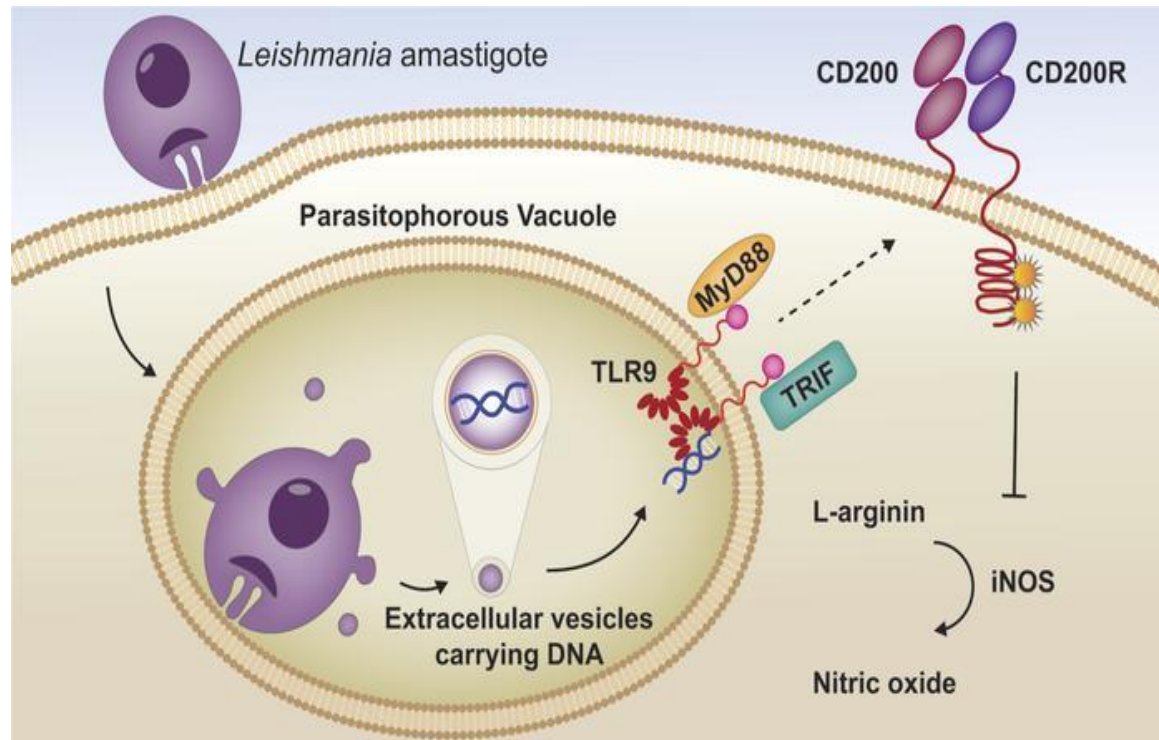
القای مولکول های تعدیل کننده ایمنی، مانند CD200 توسط لیشمانیا نیز از فعال سازی ماکروفاژها جلوگیری می کند.

وجود لیشمانیا اپسونیزه شده باعث تولید IL-10 می شود و امکان پیشرفت بیماری را فراهم می کند.

بسته به فنوتیپ مونوسیت ها/ماکروفاژهایی که به محل عفونت و گونه های انگل آلوده کننده جذب می شوند، این سلول ها

ممکن است به روش های مختلفی در حفاظت از میزبان یا ایمنوپاتولوژی بیماری نقش داشته باشند.

تغییرات در ماکروفاژها پس از عفونت لیشرمانیا



لیشمانیا و استرس اکسیداتیو

مطالعات متعددی حساسیت لیشمانیا را به ROS و NO نشان داده شده است.

ROS مولکول‌های حاوی اکسیژن بسیار واکنش‌پذیر هستند که می‌توانند رادیکال‌های آزاد یا مولکول‌های خنثی باشند.

NADPH اکسیداز تنها آنزیمی است که عملکرد اصلی آن تولید سوپراکسید/ROS و مکانیسم اصلی تولید ROS در ماکروفاژها است.

ROS می‌تواند با طیف گسترده‌ای از مولکول‌های بیولوژیکی از طریق انتقال الکترون، ارتقای سیگنال‌دهی سلولی و تنظیم

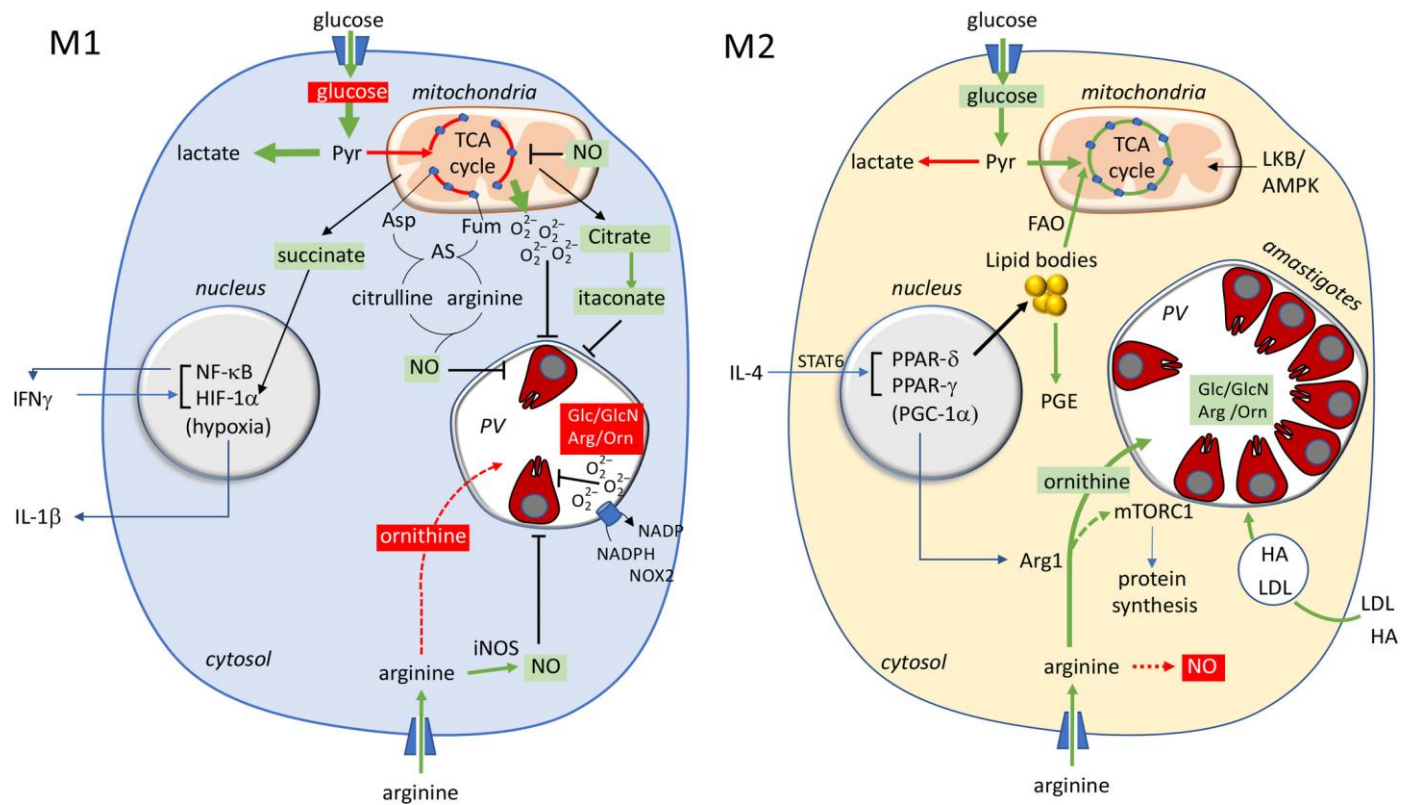
فرآیندهای فیزیولوژیکی متعدد از جمله تنظیم عملکرد سلول‌های ایمنی و پاسخ‌های ضد توموری، تعامل داشته باشد.

لیشمانیا و استرس اکسیداتیو

با شناسایی لیشمانیا، ماکروفاژهایی که به درستی فعال شده اند می توانند پاتوژن های فاگوسیتوز شده را از طریق انواع فرآیندهای سلولی از جمله تولید آنزیم های تخریب لیزوزومی، تولید استرس اکسیداتیو و تولید NO از بین ببرند.

انفجار تنفسی در ماکروفاژهای فعال نشده به دنبال عفونت رخ می دهد برای از بین بردن انگل ها کافی نیست، که می تواند به دلیل مهار تولید ROS در فاگولیزوزوم ها توسط انگل ها باشد.

لیشمانیا و استرس اکسیداتیو





سپاسی از توجه شما