مقاله پژوهشی

مقایسه سطح سیتوکاین های IL-5، IL-10، IL-12 و IL-18 مترشحه از سلول های PBMC در بیماران مبتلا به لیشمانیوز پوستی بهبود یابنده و غیر بهبود یابنده

دکتر مسعود مهاجری*، دکتر سیدعلی اکبر شمسیان**، دکتر حسین نهروانیان***، دکتر محمود محمودی****
دکتر سیدمحمدجواد یزدان پناه*****، دکتر فرهاد فتحی مقدم******، مریم شاهی*******

دریافت : ۸۸/۷/۲۸ ، پذیرش : ۸۸/۱۰/۷

چکیده:

مقدمه و هدف : لیشمانیوز یک مشکل مهم بهداشتی در سراسر جهان از جمله کشور ما ایران می باشد. ضایعات پوستی عموماً خود بهبود یابنده اند اما اشکال غیر بهبود یابنده لیشمانیوز پوستی نیز اخیراً افزایش یافته است. القای پاسخ سلولهای نوع T-helper type1(Th1) به مقاومت در برابر بیماری کمک می کند در حالیکه پاسخ های T- helper type2 (Th2) باعث حساسیت در برابر بیماری می شود. با ارزیابی سیتوکاین‌های (IL-5)، (IL-10)، (IL-12) و (IL-18) مترشحه از سلول‌های مونونوکلئر خون محیطی (PBMC) در بیماران لیشمانیوز پوستی بهبود یابنده و غیر بهبود یابنده، نقش این سیتوکاینها را در بهبود بیماران بررسی می کنیم.

روش کار: سطح سیتوکاین‌های مترشحه از سلولهای PBMC در ۶۰ نفر از بیماران بهبودیابنده و غیربهبودیابنده و گروه کنترل درمانگاه شماره یک آب و برق و بیمارستان قائم مشهد در سال ۱۳۸۵ پس از تحریک با آنتی‌ژن لیشمانیا ماژور و میتوژن در محیط in vitro توسط روش الیزا و استفاده از کیت های صنعتی ارزیابی شد.

نتایج : سلول‌های PBMC افراد بهبود یافته، IL-12 را با غلظت ۳۸/۰۰±۲۳۶/۵۵ و بیش از بیماران غیربهبودیابنده ترشح کردند ($p<0/05$) درحالیکه در بیماران غیربهبودیابنده IL-5 (۶۵/۲۱±۵۲/۱۴ pg/ml)و IL-10 (۱۸/۷۳±۳۰/۱۹ pg/ml) بیش از بیماران بهبود یافته ترشح شدند($p<0/005$). همچنین دریافتیم IL-18 در بیماران غیربهبودیابنده با غلظت۲۲۵/۳۰±۴۳۳/۰۲ pg/ml به طور معنی داری بیش از افراد بهبود یافته ترشح می‌شود ($p=0/003$).

نتیجه نهایی: با توجه به نتایج بدست‌آمده می‌توان نتیجه گرفت که IL-12 در افراد بهبود یافته نسبت به افراد غیر بهبود یافته بیشتر ترشح می شود ولی IL-18 که باعث افزایش ترشح IL-12 و فعالیت سلول‌های Th1 می‌شود در مواقعی که ترشح IL-12 کاهش می‌یابد، در افراد غیر بهبودیافته بیشتر ترشح می شود و در آنها باعث القاء پاسخ‌های Th2 و پیشرفت بیماری می‌شود.

کلید واژه ها : سیتوکاین ها / لیشمانیوز پوستی / ضایعات پوستی

مقدمه :

لیشمانیوز پوستی با زخم و جراحات در محل عفونت بروز می‌کند (۱). لیشمانیوز پوستی می تواند به صورت یک جراحت پوستی خود بهبود یابنده تا زخم های یک بیماری پوستی گسترده و غیر بهبودیابنده ظهور نماید(۲). این بیماری به عنوان یک مشکل بهداشتی مهم در ایران می باشد تا حدی که حدود ۷۰ درصد از ساکنین بعضی مناطق کشور نشانی از زخم لیشمانیوز در گذشته را با

* دانشیار گروه انگل شناسی و قارچ شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد (MohajeryM@mums.ac.ir)
** استادیار جهاد دانشگاهی واحد مشهد
*** استادیار بخش انگل شناسی انستیتوپاستور ایران
**** استاد مرکز تحقیقات ایمونولوژی پژوهشکده بوعلی مشهد
***** دانشیار گروه پوست دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
****** مربی پژوهشی جهاد دانشگاهی واحد مشهد
******* کارشناس ارشد انگل شناسی

خود دارند ولی درمان مطلوب برای این بیماری هنوز شناخته نشده است (۳). ترکیبات پنج ظرفیتی آنتی موان رژیم دارویی خط اول درمان لیشمانیوز محسوب می شوند، این داروها معمولا در۸۵-۷۰ درصد موارد مؤثر هستند البته در صورتی که دوز کافی به بیمار داده شود (۳). مقاومت دارویی به صورت یک مسئله مهم بهداشت عمومی درآمده است این مسئله خصوصاً در انواع آنتروپونوتیک که توسط گونه‌هائی مثل لیشمانیا دونووانی و لیشمانیا تروپیک ایجاد می‌شوند، اهمیت بیشتری دارد(۴). گفته شده است عفونت پیش رونده به اختلال در پاسخ های اختصاصی Th1 در برابر انگل لیشمانیا و نقص در تولید IFN-γ مربوط می باشد (۵). لنفوسیتهای $Th1CD4^{+}$ ماکروفاژها را در جهت کنترل انگلهای داخل سلولی فعال می کنند و در مقابل لنفوسیتهای $Th2\ CD4^{+}$ در پیشرفت و گسترش بیماری نقش دارند (۴،۶). IFN-γ که از سلولهای Th1 ترشح می شود ماکروفاژها را فعال می کند در حالی که غلظت های زیاد IL-4 سیتوکاین شاخص زیر گروهTh2 از فعال شدن ماکروفاژها جلوگیری می کند(۷). اثر القا کنندگی Th1 ، اینترفرون گاما، همچنین به طور غیر مستقیم به واسطه فعال نمودن بیگانه‌خوارهای تک هسته ای برای تولید IL-12 می باشد زیرا IL-12 سیتوکاین اصلی القا کننده Th1 است (۷).

وجود بیماری لیشمانیوز پوستی یا سالک در خراسان بویژه شهر مشهد و گزارش بروز مقاومت به درمان در برخی افراد و نقش کلیدی سیتوکاینهادر تعیین سرنوشت عفونت ما را برآن داشت تا با بررسی ترشح سیتوکاینهای مترشحه از سلولهای Th1 وTh2 در بیماران بهبود یابنده و غیربهبود یابنده روشی مطلوب برای درمان این بیماران بیابیم.

روش کار:

افراد مورد مطالعه از میان بیماران مراجعه کننده به درمانگاه شماره یک آب و برق و بیمارستان قائم مشهد در فاصله زمانی آبان ۱۳۸۵ تا اسفند ۱۳۸۵ انتخاب شدند.

از افراد داوطلب که جهت شرکت در مطالعه فرم رضایت نامه را تکمیل نمودند نمونه خون گرفته شد. در این مطالعه معاهده هلسینکی در مورد اخلاق پزشکی در تحقیقات رعایت گردید. افراد مورد مطالعه از نظر عدم ابتلا به بیماریهای انگلی روده ای، دیابت، ویروس HIV (Human immunodeficiency virus) و HTLV-1 (Human T-Cell Lymphtropic Virus) بررسی شدند و موارد مثبت از مطالعه حذف گردیدند. بیماران در ۲ گروه بهبود یابنده و غیر بهبود یابنده با یکدیگر و گروه کنترل مقایسه شدند. گروه اول شامل ۲۰ نفر از افرادی بود که بیماری آنها توسط لیشمانین تست و اسمیر مستقیم از ضایعه تشخیص داده شده بود و به اولین دوره درمان با گلوکانتیم پاسخ داده بودند و حداکثر پس از یک ماه از اتمام دوره درمان از نظر کلینیکی و آزمایشگاهی علائمی نداشتند (گروه بیماران بهبود یابنده). گروه دوم شامل ۲۰ نفر از افرادی می شد که بیماری آنها توسط لیشمانین تست و اسمیر مستقیم از ضایعه تشخیص داده شده بود و پس از چندین دوره درمانی (حداقل ۳ دوره) و گذشت یک ماه از آخرین دوره درمانی به درمان پاسخ نداده بودند (گروه غیر بهبود یابنده). روش های درمانی گلوکانتیم شامل درمان های موضعی و سیستمیک است، برای زخم های بدون التهاب و تازه از درمان موضعی و جهت درمان افرادی که زخمهای متعدد دارند و یا زخم ها در محل هایی که امکان درمان موضعی وجود ندارد واقع شده اند از درمان سیستمیک استفاده می شود (۸).

جهت درمان موضعی با توجه به اندازه زخم گلوکانتیم به وسیله سرنگ انسولین در اطراف ضایعه یک بار در هفته به مدت ۱۰-۷ هفته تزریق می گردد. در درمان سیستمیک ۲۰mg/kg گلوکانتیم روزانه به مدت ۲۰ روز تجویز می‌شود (۹).

گروه کنترل شامل ۲۰ نفر از افرادی بود که تا کنون به بیماری لیشمانیوز مبتلا نشده بودند و نتیجه لیشمانین تست آنها منفی بود. این افراد حدالامکان از خانواده های افراد مورد مطالعه بودند تا شرایط یکسانی از نظر تغذیه و محیط زندگی بین گروه ها برقرار باشد.

جهت جداسازی سلولهای PBMC (Peripheral blood mononuclear cells) ، خون حاوی EDTA همراه فایکول به مدت ۳۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ rpm سانتریفوژ شد سپس لایه سلولهای PBMC توسط سمپلر جدا شدند. سلولهای PBMC بوسیله فسفات بافر سالین (PBS)-Phosphate buffered saline ، ۲ بار جهت خالص سازی شستشو داده شدند. سپس سلولهای زنده توسط رنگ تریبان بلو شمارش شدند. تعداد 10^{6} عدد سلول در حجم ml ۱ محیط RPMI-1640 حاوی۱۰ درصد سرم جنین گوساله غیرفعال شده و u/ml ۱۰۰۰۰ محلول پنی سیلین و µg/ml ۱۰۰۰۰ محلول استرپتومایسین داخل پلیتهای۱۲ خانه ای کشت

شدند. سلولهایPBMC توسط۱۰µg/ml فیتوهماگلوتینین (Phytohemagglutinin (PHA و ۴۱/۵ µg/ml آنتـــیژن لیـشمانیا (L. Major MRHO/IR/75/ER) اهـدایی بخـش انگل‌شناسی انستیتو پاستور ایران، تحریک شدند و پلیتهـا به مدت ۴۸ ساعت داخل انکوباتور ۳۷ درجه سـانتی گـراد تحت دی‌اکسیدکربن ۵٪ قرار گرفتند. پس از گذشت مدت زمان لازم برای کشت سوپرناتانت از محیط کشت جدا شد و داخل میکروتیوبهای ۰/۵ میلی‌لیتری داخـل فریـزر°۷۰- نگهداری گردید.

پس از تکمیل نمونه ها، آزمایشات الیزا بـا اسـتفاده از کیت های تشخیصی IL-5، IL-10 و IL-12 ساخت کمپانی بیوسورس(Biosource) بلژیـک و IL-18 سـاخت کمپـانی بندرمد (Bendermed) اتریش روی سـوپرناتانت نگهـداری شده در فریزر، جهت اندازه‌گیری سـیتوکاینهای IL-5، IL-10، IL-18 و IL-12 انجام شد.

مقایـسه مقـادیر اینترلـوکین هـا در گروههـای مـورد مطالعه با تجزیه تحلیل اطلاعات بوسـیله آزمونهـای آنـالیز واریانس،کروسکال والیس و من‌ویتنی در نرم افزار spss 12 انجام شد. در بررسی‌های انجام شده p<۰/۰۵ معنـی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

سطح سیتوکاینهایIL-5، IL-10، IL-18وIL-12 داخل سوپرناتانت در سه گروه مورد مطالعه اندازه‌گیری شـد کـه نتایج آن در جدول ۱ مشاهده می شود.

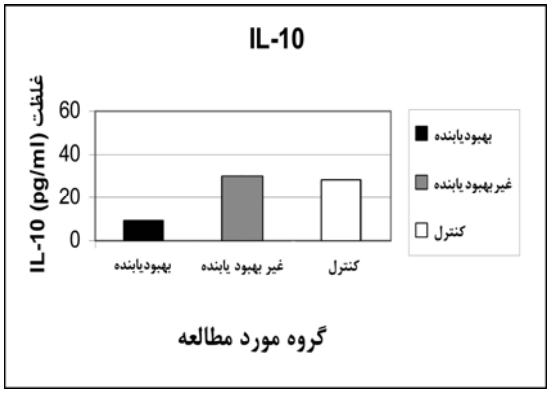
نتایج نشان داد که IL-5 در گروه بهبود یابنده نسبت به گروه غیر بهبود یابنده به طور معنی داری کمتر ترشـح شده بود(p=۰/۰۰۱). ولی تفاوت میـزان ترشـح IL-5 بـین گروه غیر بهبود یابنـده و گـروه کنتـرل معنـی‌دار نبـود. درحالیکه در گروه کنترل نسبت به گروه بهبود یابنده این اینترلـوکین افـزایش معنـی داری نـشان داد (P= ۰/۰۲۹) (نمودار۱).

نمودار۱: مقایسه میانگین غلظت IL-5 ترشح شده در بیماران بهبودیابنده و غیربهبودیابنده لیشمانیوز پوستی در مقایسه با گروه کنترل

IL-10 در گروه بهبود یابنده نسبت بـه گـروه غیـر بهبـود یابنـده بـه شـکل معنـی داری کمتـر ترشـح شـده بود(p<۰/۰۰۰۱). ولـی تفـاوت میـزان ترشـح IL-10 بـین گروه غیر بهبود یابنده و گروه کنترل معنـی‌دار نبـود. در گروه کنترل نیـز IL-10 نـسبت بـه گـروه بهبـود یابنـده افزایش معنی داری داشت(p=۰/۰۰۱) (نمودار۲).

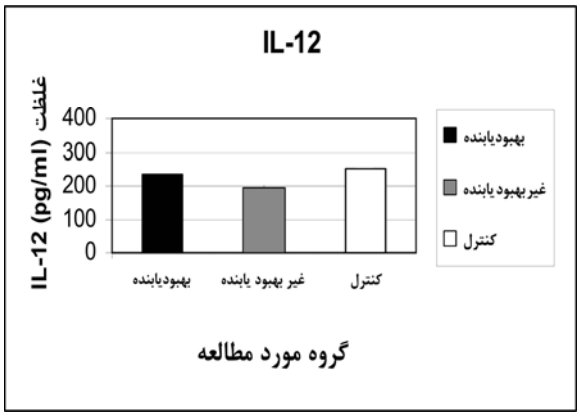
جدول ۱: مقایسه غلظت سیتوکاین های ترشح شده(pg/ml) در بیماران مبتلا به لیشمانیوز پوستی بهبودیابنده، غیر بهبودیابنده و گروه کنترل مورد مطالعه

سیتوکاین	گروه بهبود یابنده	گروه غیر بهبودیابنده	گروه کنترل	مقایسه چندگانه گروهها	ارزش P
IL-10	۹/۴۷±۶/۵۶	۳۰/۱۹±۱۸/۷۳	۲۸/۴۹±۱۸/۵۸	۲و۱ ۳و۱ ۳و۲	۰/۰۰۰۱ ۰/۰۰۱ ۰/۹۳۷
IL-!2	۲۳۶/۵۵ ±۳۸/۰۰	۱۹۳/۵۲±۷۳/۴۳	۲۴۹/۳۶±۳۶/۸۱	۲و۱ ۳و۱ ۳و۲	۰/۰۳۱ ۰/۷۲۰ ۰/۰۰۴
IL-4	۴/۲۹±۳/۳۸	۱۰/۴۳±۵/۶۸	۱۰/۱۱±۹/۵۱	۲و۱ ۳و۱ ۳و۲	۰/۰۰۰۱ ۰/۰۱۹ ۰/۱۱۷
IL-5	۱۲/۷۸±۶/۶۳	۵۲/۱۴±۶۵/۲۱	۳۹/۰۳±۵۰/۳۳	۲و۱ ۳و۱ ۳و۲	۰/۰۰۱ ۰/۰۲۹ ۰/۲۹۸
IL-18	۲۷۰/۵۷±۱۰۶/۹۴	۴۳۳/۰۲±۲۲۵/۳۰	۲۶۷/۳۴±۹۸/۸۳	۲و۱ ۳و۱ ۳و۲	۰/۰۰۳ ۰/۲۷۹ ۰/۰۰۴
IFN-γ	۶۱۳/۲۲±۲۱۶/۹۹	۳۷۷/۲۹±۳۳۴/۳۴	۸۲۳/۲۳±۳۰۲/۵۷	۲و۱ ۳و۱ ۳و۲	۰/۰۳۳ ۰/۰۶۴ ۰/۰۰۰۱



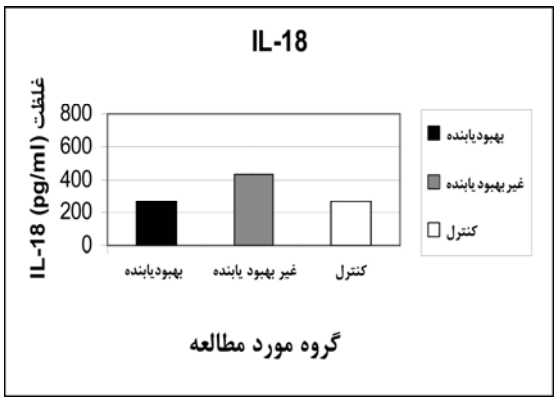
نمودار۲: مقایسه میانگین غلظت IL-10 ترشح شده در بیماران بهبودیابنده و غیربهبودیابنده لیشمانیوز پوستی در مقایسه با گروه کنترل

IL-12 در گروه بهبود یابنده نسبت به گروه غیر بهبود یابنده افزایش معنی داری را نشان داد (p=۰/۰۳۱). این سیتوکاین در گروه کنترل نیز نسبت به گروه غیر بهبود یابندهافزایش نشان داد (p=۰/۰۰۴) ولی ترشح IL-12 در گروه بهبود یابنده و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (نمودار۳).



نمودار۳: مقایسه میانگین غلظت IL-12 ترشح شده در بیماران بهبودیابنده و غیربهبودیابنده لیشمانیوز پوستی در مقایسه با گروه کنترل

IL-18 در گروه بهبود یابنده نسبت به گروه غیر بهبود یابنده به صورت معنی داری کمتر ترشح شده بود (p=۰/۰۰۳) و در گروه کنترل نیز نسبت به گروه غیر بهبود یابنده کاهش معنی داری را نشان داد (p=۰/۰۰۴). میزان ترشح IL-18 درگروه بهبود یابنده و گروه کنترل تفاوت معنی داری را نشان نداد (نمودار۴).



نمودار۴: مقایسه میانگین غلظت IL-18 ترشح شده در بیماران بهبودیابنده و غیربهبودیابنده لیشمانیوز پوستی در مقایسه با گروه کنترل

بحث:

مطالعات محدودی در زمینه مقایسه ترشح سیتوکاینها در انسان های مبتلا به سالک بهبود یابنده و غیر بهبود یابنده انجام شده است و بیشتر مطالعات در این رابطه در مدلهای حیوانی بوده است. در مدل های آزمایشی پاسخ های سلولی نوع Th1 در ارتباط با محافظت در برابر انگل لیشمانیا و فعالیت پاسخ Th2 در ارتباط با پیشرفت بیماری است (۵). موش بهترین الگوی تجربی برای نشان دادن نقش سلول های Th1 و Th2 در مقاومت یا حساسیت میزبان در مقابل عفونت با انگل لیشمانیا ماژور بوده است (۱۰).

در مطالعه حاضر مشخص شد که پاسخ ایمنی افراد در گروه‌های مورد مطالعه خصوصاً گروه بهبودیابنده و غیربهبودیابنده لیشمانیوز پوستی تفاوت عمده‌ای با هم دارد.

ترشح IL-12 که ایمنی سلولی را افزایش می‌دهد در گروه بهبود یابنده نسبت به گروه غیر بهبود یابنده افزایش معنی داری نشان داد. در گروه کنترل نیز نسبت به گروه غیر بهبود یابنده این افزایش معنی دار بود. ولی ترشح IL-12 در گروه بهبود یابنده و گروه کنترل تفاوت معنی-داری را نشان نداد.

IL-12 ایمنی سلولی را به وسیله پیشرفت در تمایز سلولهای $TCD4^{+}$ به زیر گروه Th1 افزایش می‌دهد (۶،۱۱). نقش IL-12 در فعال کردن سلول‌های NK منجر به فعال شدن ماکروفاژها می‌شود زیرا باعث افزایش تولید IFN-γ از سلول‌های NK می‌شود همچنین IL-12 به همراه IL-18 اثر بیشتری در تحریک تولید IFN-γ بوسیله

سلول‌های NK دارد (۱۲،۱۳).

مطالعه حبیبی و همکاران در سال ۲۰۰۱ در انستیتو رازی ایران بر روی لنفوسیتهای بیماران مقاوم و حساس به درمان لیشمانیوز پوستی پس از تحریک با آنتی‌ژن نوترکیبgp63 و آنتی‌ژن محلول لیشمانیا با روشRT-PCR نشان داد که افزایش بیان ژنIL-4 و کاهش بیان ژن IL-12 و IFN-γ در افراد مقاوم به درمان وجود دارد (۱۴).

ترشح IL-10 در گروه غیر بهبود یابنده نسبت به گروه بهبود یابنده افزایش معنی داری را نشان داد. در گروه کنترل نسبت به گروه بهبود یابنده نیز این افزایش معنی دار مشاهده شد. تفاوت معنی‌داری از نظر ترشح IL-10 در گروه غیر بهبود یابنده و گروه کنترل مشاهده نشد. در مطالعه اندرسون و همکاران در سال ۲۰۰۷ در آمریکا بر روی سیتوکاین‌های مترشحه در بیماران فرم مزمن لیشمانیوز پوستی نشان داده شد که این فرم بیماری با افزایش سطح IL-10 همراه است و آنها هم نتایجی مشابه نتایج این مطالعه بدست آوردند (۱۵). اشکال غیر بهبود یابنده لیشمانیازیس در انسان معمولا با افزایش سطح IL-10 همراه است(۱۶). IL-10، تولید IL-12 را توسط ماکروفاژهای فعال و سلولهای دندریتیک مهار می‌کند. IL-12 یک محرک ضروری در ترشح IFN-γ و القاگر واکنش های ایمنی ذاتی و سلولی در برابرانگل های درون سلولی از جمله لیشمانیا است و IL-10 در جهت فروتنظیمی این واکنشها عمل می کند. همچنین به دلیل نقش IL-10 در جلوگیری از بروز کمک محرک ها و مولکول های MHC کلاس II بر سطح ماکروفاژها و سلولهای دندریتیک، IL-10 با مهار فعالیت سلولهای T به واکنش های ایمنی وابسته به سلول پایان می دهد (۱۰) بنابراین با توجه به نتایجی که در رابطه با میزان کم ترشح IL-10 در گروه بهبود یابنده این مطالعه بدست آمده است، می‌توان نتیجه گرفت که مهار ترشح IL-10 در افراد غیر بهبود یابنده می تواند به بهبود ضایعات آنها کمک کند. در مطالعه اندرسون روی موش های مبتلا به عفونت مزمن لیشمانیوز پوستی نیز آن موش ها در غیاب IL-10 درمان شدند (۱۵).

در مطالعه حاضر ترشح IL-5 که فعالیت آن مکمل عملکرد IL-4 و IL-10 می‌باشد در گروه غیر بهبود یابنده نسبت به گروه بهبود یابنده افزایش معنی داری نشان داد. در گروه کنترل نیز نسبت به گروه بهبود یابنده این افزایش معنی دار بود. ترشح IL-5 در گروه غیر بهبود یابنده و گروه کنترل تفاوت معنی داری را نشان نداد.

در مطالعه ای که راجرز و همکاران در سال ۲۰۰۴ در آمریکا روی پاسخ های سیتوکاینی انسان نسبت به لیشمانیا ماژور در مرحله اولیه مواجهه با انگل لیشمانیا در محیط in vivo انجام دادند، مشخص شد IFN-γ اصلی ترین سیتوکاینی است که در مرحله مقدماتی عفونت تولید می شود و ترشح آن با IL-10 و IL-12 تنظیم می شود ولی سطح پایینی از سیتوکاین های زیرگروه Th2 مثل IL-5 ترشح می شود (۱۷).

با توجه به اینکه گفته شده‌است IL-18 نقش مهمی در ایجاد پاسخ‌های Th1 با القاء تولید IFN-γ از سلول‌های T و سلول‌های NK به عهده دارد و در این مسیر به صورت سینرژیک با IL-12 عمل می‌کند، انتظار می‌رفت در افراد بهبود یافته میزان بیشتری از ترشح IL-18 را داشته باشیم ولی بر خلاف انتظار میانگین غلظت IL-18 ترشح شده در گروه غیر بهبود یابنده نسبت به گروه بهبود یابنده و گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد. گروه بهبود یابنده و گروه کنترل از نظر ترشح IL-18 تفاوت معنی داری را نشان ندادند.

IL-18 باعث افزایش ترشح IL-12 می‌شود و IL-12 بیان رسپتور IL-18 را بر روی سلول‌های Th1 افزایش می‌دهد و این سلول‌ها را برای تأثیر IL-18 بر روی آنها حساس کند. این رسپتورها بر روی سلول‌های Th2 ایجاد نمی‌شوند ولی IL-18 در غیاب IL-12 تمایز سلول‌های $TCD4^+$ را به سمت Th2 افزایش می‌دهد و همین‌طور باعث القاء IgE می‌شود به علاوه تولید IL-4 و آزادسازی هیستامین از بازوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها را القاء می‌کند (۱۸). در حال حاضر کاهش تولید IL-12 در بیماران مقاوم به درمان یا بهبود نیافته لیشمانیوز پوستی محرز شده‌است (۱۹). بنابراین با استناد به نتایج مطالعه حاضر می‌توان گفت: احتمالا در بیماران غیربهبودیابنده لیشمانیوز پوستی که سطح IL-12 در آنها کاهش یافته‌است IL-18، باعث افزایش پاسخ‌های Th2 و افزایش شدت بیماری می‌شود.

مطالعه اوکوسو و همکاران که سال ۲۰۰۰ در توکیو انجام شد، نشان داد که IL-18 مسئول القاء پاسخهای Th1 نیست ولی در مقاومت میزبان به وسیله تحریک سلولهای Th1 در تولید IFN-γ نقش دارد (۲۰).

مطالعه ای در سال ۲۰۰۸ نشان داد کـه مـوش هـای BALB/c با نقـص در تولیـد IL-18 مقاومـت بیـشتری در برابر عفونت پوستی با لیشمانیا مکزیکانا دارنـد، همینطـور کاهش پیشرفت جراحات و تعداد کم انگل در زخم آنهـادر مقایسه با موش های طبیعی BALB/c مشاهده شد (۲۱).

نتیجه نهایی:

سیتوکاین هایی که باعث افزایش فعالیـت پاسـخ Th2 می شوند مثل IL-5 و IL-10 در بیمـاران غیربهبودیابنـده بیش از افراد بهبودیابنده ترشح می‌شود. و سیتوکاین هایی که باعث افزایش پاسخهای Th1 می‌شـوند مثـل IL-12 در افراد بهبودیابنده نسبت به بیماران غیربهبودیابنـده بیـشتر ترشح می‌شود. IL-18 که باعث افـزایش IL-12 و فعالیـت سلول‌هـای Th1 مـی‌شـود در مـواقعی کـه ترشـح IL-12 کاهش می‌یابد، باعـث القـاء پاسـخ‌هـای Th2 مـی‌گـردد و بیماران غیربهبودیابنـده لیـشمانیوز پوسـتی را نـسبت بـه بیماری حساس‌تر می‌کند.

سپاسگزاری :

از معاونـت محتـرم پژوهـشی دانـشگاه علـوم پزشـکی مشهد که این طرح با حمایت مـالی ایـشان انجـام گرفـت، قدردانی می گردد.

منابع :

1. Eidsmo L, Nylen S, Khamesipour A, Hedblad MA, Chiodi F, Akuffo H. The contribution of the Fas/FasL apoptotic pathway in ulcer formation during Leishmania major-induced cutaneous Leishmaniasis. Am J Pathol 2005 Apr; 166(4): 1099-108.
2. Nahrevanian H, Farahmand M, Aghighi Z, Assmar M, Amirkhani A. Pharmacological evaluation of anti- leishmanial activity by in vivo nitric oxide modulation in Balb/c mice infected with Leishmania major MRHO/IR/75/ER: An Iranian strain of cutaneous leishmaniasis. Exp Parasitol 2007; 116: 233-240.
3. Momeni A, Aminjavaheri M. Successful treatment of nonhealing cases of cutaneous leishmaniasis, using a combination of meglumine antimoniate plus allopurinol. Eur J Dermatol 2003; 13(1): 40-43.
4. Awasthi A, Mathur RK, Saha B. Immune response to Leishmania infection. Indian J Med Res 2004 June;119:238-258.
5. Ajdary S, Alimohammadian MH, Eslami MB, Kemp K, Kharazmi A. Comparison of the immune profile of nonhealing cutaneous leishmaniasis patients with those with active lesions and those who have recovered from infection. Infect Immun 2000 Apr ;68(4):1760-4.
6. Abol KA, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular Immunology. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders , 2000.
7. Abol KA. [Molecular and cellular immunology]. Translated by Mohamadali A, Mehri G.B, Hasan R. Mashhad: Jahad Daneshgahi, 2008(Persian).
8. Khan SJ, Muneeb S. Cutaneous leishmaniasis in Pakistan. Dermatol Online J 2005;11(1):4.
9. Markle WH, Makhoul K. Cutaneous leishmaniasis: recognition and treatment. Am Fam Physician 2004 Mar ; 69(6):1455-60.
10. Abol KA. [Molecular and cellular immunology]. Translated by Arioshahin J, Mahdi M, Roghiyeh V, et al. Tehran: Farhang Library, 2007. (Persian)
11. Constantinescu CS, Hondowicz BD, Elloso MM, Wysocka M, Trinchieri G, Scott P. The role of IL-12 in the maintenance of an established Th1 immune response in experimental leishmaniasis. Eur J Immunol 1998 Jul;28(7):2227-33.
12. Gary S. Switch from a type 2 to type 1 T helper cell response and cure of stablished leishmania major infection in mice is induced by combined therapy with IL12 and pentostam. Proc Natl Acad Sci 1995 Apr; 92:3142-6.
13. Carrada G, Caneda C, Salaiza N, Delgado J, Ruix A, Sanchez B, et al. Monocyte cytokine and costimulatory molecule expression in patients infected with Leishmania mexicana. Parasite Immunol 2007;29(3): 117-126.
14. Habibi GR, Khamesipour A, McMaster WR, Mahboudi F. Cytokine gene expression in healing and non-healing cases of cutaneous leishmaniasis in response to in vitro stimulation with recombinant gp63 using semi-quantitative RT-PCR. Scand J Immunol 2001 Oct;54(4):414-20.
15. Anderson CF, Oukka M, Kuchroo VJ, Sacks D. CD4+CD25-Foxp3- Th1 cells are the source of IL-10-mediated immune suppression in chronic cutaneous leishmaniasis. J Exp Med 2007 Feb ; 204(2):285-97.
16. Anderson CF, Oukka M, Kuchroo VJ, Sacks D. CD(+)CD25(-)Foxp3(-) Th1 cells are the source of IL-10-mediated immune suppression in chronic cutaneous leishmaniasis. J Exp Med 2007 Feb; 204(2): 285-97.
17. Rogers KA, Titus RG. The human cytokine response to leishmania major early after exposure to the parasite in vitro. J Parasitol 2004 Jun; 90(3):557-63.
18. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. Ann Rev Immunol 2001;19:423-74.
19. Li J, Padigel UM, Scott P, Farrell JP. Combined treatment with interleukin-12 and indomethacin promotes increased resistance in BALB/c mice with established leishmania major infections. Infect Immun 2002 Oct 1;70(10):5715-20.

20. Ohkusu K, Yoshimoto T, Takeda K, Ogura T, Kashiwamura Si, Iwakura Y, et al. Potentiality of interleukin-18 as a useful reagent for treatment and prevention of leishmania major infection. Infect Immun 2000 May;68(5):2449-56.

21. Bryson KJ, Wei XQ, Alexander J. Interleukin-18 enhances a Th2 biased response and susceptibility to leishmania Mexican in B ALB/c mice. Microbes Infect 2008 Jun; 10(7): 834-9.