

## نقش سایتوکین‌ها در بیماری لوپوس اریتماتوزیس سیستمیک: مقاله مروری

## چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۱۰/۳۰ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۳/۳۰ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۵/۱۰

بیماری لوپوس اریتماتوزیس سیستمیک (SLE) یک بیماری مزمن خود ایمنی است که با التهاب عروق و بافت‌های همبند خود را نشان می‌دهد و تقریباً تمام بافت‌های مختلف بدن را مانند پوست، قلب، کلیه‌ها و سیستم عصبی مرکزی را درگیر می‌نماید. به نظر می‌رسد که نقض اساسی در SLE اختلال عملکرد لنفوسیت T در کنترل لنفوسیت B باشد که منجر به فعال شدن لنفوسیت‌های B پلی‌کلونال و تولید مقدار زیادی از اتوآنتی‌بادی در برابر اجزای هسته‌ای و سیتوپلاسمی می‌شود. این اتوآنتی‌بادی می‌تواند بافت‌های مختلف را به‌طور مستقیم یا به‌عنوان یک نتیجه از رسوب کمپلکس ایمنی آسیب رساند. عوامل مختلفی چون عوامل محیطی، اجزای ژنتیکی و اختلالات ایمنولوژیکی در پاتوژنز SLE دخالت دارند. به نظر می‌رسد که عوامل ایمنولوژیکی نقش مهمی در SLE داشته باشند. سایتوکین واسطه پروتئینی است که نقش مهمی به‌عنوان تنظیم کننده پاسخ ایمنی ذاتی و تطبیقی در برابر عوامل میکروبی و یا خود آنتی‌ژن‌های بازی می‌کند. اگرچه اثرات دقیق سایتوکین‌ها در بیماری‌های خود ایمنی مانند لوپوس هنوز مشخص نیست، مطالعات انجام شده در هر دو مدل حیوانی لوپوس و بیماران مبتلا به SLE تعدادی از مسیرهای سایتوکین را نشان می‌دهد که در روند بیماری مهم هستند. از این میان به نقش فاکتور فعال‌کننده سلول B (BAFF) و لیگاند القایی تکثیر (APRIL)، TNF- $\alpha$ ، IFN- $\alpha$ ، IFN- $\gamma$ ، اینترلوکین (IL) ۲۳، IL-17، IL-10، IL-6، IL-21، اشاره کرد. در این مقاله نقش سایتوکین‌ها و ژن‌های کدکننده آنها توضیح داده شده است و کاربردهای درمانی نیز به اختصار بیان شده است.

**کلمات کلیدی:** لوپوس اریتماتوزیس سیستمیک، سایتوکین، لیگاند، پاتوژنز.

شیده نمازی<sup>۱</sup>وحید ضیایی<sup>۲</sup>نیما رضایی<sup>۱</sup> و<sup>۳</sup>

۱- گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. ۲- گروه روماتولوژی اطفال، مرکز تحقیقات روماتولوژی، بیمارستان شریعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. ۳- بخش روماتولوژی، بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. ۴- مرکز تحقیقات نقض ایمنی، بیمارستان مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. ۵- شبکه جهانی آموزش و پژوهش علمی، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، خیابان دکتر قریب، بیمارستان مرکز طبی کودکان

تلفن: ۰۲۱-۶۶۹۲۹۳۴

E-mail: rezaei\_nima@tums.ac.ir

## مقدمه

سلول (Apoptosis) در اثر برخورد با عامل محرک بیماری مانند پرتو فرابنفش یا به‌طور خود به خودی رخ می‌دهد، تولید اتوآنتی‌ژن‌های (Auto-antigen) نوکلئیک اسیدی افزایش می‌یابد و متناسب با آن عرضه این آنتی‌ژن‌ها نیز بیشتر می‌شود که آغازی برای پاسخ‌های خودایمنی است. هنگامی که سلول آسیب می‌بیند پپتیدهای ضدمیکروبی آزاد می‌کند که به کمپلکس‌های ایمنی تشکیل شده (مجموعه آنتی‌بادی و اسیدهای نوکلئیک) متصل شده و از پاکسازی این کمپلکس‌های ایمنی از طریق ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک (DC) جلوگیری می‌کند. سپس این کمپلکس‌های ایمنی از طریق

لوپوس اریتماتوزیس سیستمیک Systemic Lupus Erythematosus (SLE) بیماری خود ایمن سیستمیک است که با التهاب عروقی و بافت همبند همراه بوده و می‌تواند اکثر ارگان‌های حیاتی بدن از جمله مفاصل، پوست، کلیه‌ها و قلب را درگیر کند.<sup>۱</sup> به نظر می‌رسد که نقض اصلی در این بیماری شکست تولرانس نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی است و با بروز آنتی‌بادی‌های ضدهسته یا سلول پدیدار می‌شود.<sup>۲</sup> مکانیسم بیماری‌زایی SLE: زمانی که مرگ برنامه‌ریزی شده

۲- آنتی‌بادی‌های خودواکنشگر (Auto-antibodies): اختلالات ایمنونولوژیک مرکزی در لوپوس، تولید آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های خودی از جمله اجزا هسته‌ای و سیتوپلاسمی می‌باشد که تحت عنوان اتوآنتی‌بادی (Auto-antibody) نامیده می‌شوند. دو نوع از این آنتی‌بادی‌ها که به‌عنوان معیار طبقه‌بندی لوپوس در نظر گرفته می‌شوند شامل Anti-dsDNA و Anti-Sm (Smith antibody) می‌باشند.

Anti-dsDNA به شاخص‌های حفاظت شده نوکلئیک اسیدی (Back-bone) در DNA پیوند می‌یابد و تیتراژ این آنتی‌بادی با توجه به زمان و فعالیت بیماری تغییر می‌کند که برای اندازه‌گیری فعالیت بیماری می‌توان از آن استفاده کرد. آنتی‌ژن Smith یک RNA سرشار از یوراسیل همراه با یک سری از پروتئین‌ها، مجموعه ریبونوکلئوپروتئین‌های کوچک هسته‌ای (snRNP) را تشکیل می‌دهند که در پردازش RNA نقش دارند. Anti-Sm با پروتئین‌های مرکزی در snRNP متصل می‌شوند و برخلاف anti-dsDNA، تیتراژ آن در طول دوره بیماری پایدار است و از آن برای تعیین ارتباط با علائم بیماری استفاده می‌گردد.<sup>۱۰،۹</sup>

افزون بر این، یک سری آنتی‌بادی‌های دیگری در SLE یافت می‌شوند که در سایر بیماری‌های خودایمن نیز وجود دارند. آنتی‌بادی‌های ضدآنتی‌ژن‌های Ro و La علاوه بر بیماران SLE در سندرم شوگرن و آرتریت روماتوئید نیز یافت می‌شوند که با سندرم لوپوس جنینی و Subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) مرتبط می‌باشند. آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید و سیستم انعقادی با سندرم آنتی‌فسفولیپید و لوپوس آنتی‌کوآگولانت مرتبط می‌باشند که با ترومبوز وریدی و سرخرگی، سقط جنین و ترومبوسیتوپنی مشخص می‌شوند.<sup>۹</sup>

۳- اختلالات پاسخ ایمنی: از جمله مشخصه‌های دیگر SLE فعالسازی نابه‌جا و نامناسب سلول‌های B، T و رده مونوسیتی می‌باشد. آنتی‌ژن‌های خودی که در نتیجه آپوپتوز از سلول‌ها آزاد می‌شوند توسط Antigen presenting cells (APC) و سلول‌های B برداشت شده و توسط مولکول‌های MHC به لئوسیت‌های T عرضه می‌شوند. لئوسیت‌های T با تحریک سلول‌های B به تولید اتوآنتی‌بادی‌ها کمک می‌کنند. همچنین میانکنش سلول‌های T و B به واسطه انتقال سیگنال CD40/CD40L، تولید سایتوکین‌های IL-10 و

گیرنده‌های FcγRIIA در سطح DC و گیرنده سلول B (B-Cell Receptor) در سطح سلول B برداشت شده و به واسطه اندوسیتوز وارد سیتوپلاسم سلول شده و به گیرنده‌های شبیه تول (Toll-like receptor) در سطح اندوزوم متصل می‌شوند که انتقال پیام ناشی از این TLRها باعث تولید اینترفرون آلفا (IFN-α) از سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید (Plasmacytoid DC) و مقدار کمی اتوآنتی‌بادی از سلول‌های B می‌شود. IFN-α تولید شده بر روی سلول‌های دندریتیک میلوئیدی (Conventional DC یا Myeloid DC) تأثیر گذاشته و باعث فعالسازی آنها می‌شود که نتیجه آن شکست تولرانس نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی است. DCهای میلوئیدی آنتی‌ژن‌های خودی را به سلول‌های CD4+ T عرضه کرده و باعث تحریک آنها می‌شوند. سلول T از طریق اتصال CD40/CD40L و تولید اینترلوکین (IL) ۲۱ به سلول B خودواکنشگر (Auto-reactive) کمک می‌کند تا اتوآنتی‌بادی بسازد. همچنین در ادامه فعالسازی DCهای میلوئیدی، سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF-α)، IL-6، فاکتور فعال‌کننده سلول B (BAFF) و موارد دیگری نیز تولید می‌شود که این سایتوکین‌ها با تأثیر بر روی سلول B به تولید بیشتر اتوآنتی‌بادی‌ها کمک می‌کنند.<sup>۵-۸</sup>

عوامل مؤثر در بیماری‌زایی SLE: عوامل مختلفی در بروز بیماری لوپوس مؤثرند که به‌طور کلی به سه دسته تقسیم می‌شوند. تمامی این عوامل از طریق تحریک پاسخ ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی باعث شکست تولرانس می‌شوند که عبارتند از عوامل محیطی، ایمنونولوژیک و ژنتیکی.

۱- اختلالات ایمنونولوژیک: ویژگی پاتولوژیک اصلی در SLE التهاب و ناهنجاری‌های عروق خونی می‌باشد که آسیب عروقی، واسکولیت و رسوب کمپلکس‌های ایمنی را شامل می‌شود. آسیب بافت‌ها و ارگان‌ها در لوپوس به دلیل قرار گرفتن پاسخ ایمنی در شکل غیرطبیعی می‌باشد. در افراد سالم پاسخ ایمنونولوژیک تنها در برابر عوامل عفونی و بیگانه که از محیط وارد می‌شوند، شکل می‌گیرد. در حالی که در SLE، به دلیل آماده بودن افراد از نظر ژنتیکی و بسته به عوامل محیطی، شکل‌گیری پاسخ به آنتی‌ژن‌های خودی منجر به برهم خوردن تعادل در سیستم ایمنی می‌گردد که پیامد آن شکست تولرانس و فعالسازی لئوسیت‌های B و T خودواکنشگر می‌باشد.<sup>۹</sup>

می‌شوند، از جمله BAFF و APRIL نیز از طریق افزایش بقا و تکثیر سلول B و افزایش تولید آنتی‌بادی در بیماری‌زایی لوپوس نقش دارند.<sup>۱۳-۱۹</sup>

۱- فاکتور فعال‌کننده سلول B (BAFF) و لیگاند القایی تکثیر (APRIL): BAFF و APRIL دو سایتوکین از خانواده فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) می‌باشند که سطح سرمی هر دو در SLE افزایش می‌یابد. تعدادی از مطالعات گزارش کرده‌اند که بین سطح سرمی BAFF و فعالیت بیماری ارتباط وجود دارد و برخی دیگر نیز بیان کرده‌اند که بین سطح سرمی این سایتوکین و فعالیت بیماری ارتباطی وجود ندارد که با گفته پیشین در تضاد است و نیاز به مطالعات بیشتری دارد. با مطالعه بر روی موش‌های ترانس ژنیک مشخص شد که بیان بیش از حد BAFF منجر به بروز بیماری شبه لوپوس غیروابسته به سلول T می‌گردد.<sup>۲۱،۲۰،۱۵</sup>

۲- TNF- $\alpha$ : سطح سرمی آن و گیرنده محلول آن در SLE افزایش می‌یابد و با فعالیت بیماری نیز مرتبط است. همچنین در سلول‌های مزانژیال کلیه در بیماران لوپوس نفریت، TNF تشخیص داده شده است. با مطالعه بر روی مدل‌های موشی لوپوس مشخص شده که TNF می‌تواند هم اثرات مفید (Beneficial effect) و هم اثرات مضر (Deleterious effect) داشته باشد. TNF با القا بیان سایتوکین‌های پیش التهابی دیگر مانند IL-1 و IL-6 منجر به افزایش تولید آنتی‌بادی و تشدید بیماری SLE می‌شود (اثر مضر). همچنین TNF تولید IFN- $\alpha$  را از DC های پلاسماستیتوید کاهش می‌دهد، به طوری که دیده شده در بیماران آرتریت روماتوئید که از آنتی‌بادی ضد TNF (Anti-TNF) برای درمان استفاده می‌شود میزان بروز لوپوس افزایش می‌یابد و زمانی که درمان با این دارو قطع می‌گردد علائم لوپوس نیز از بین می‌رود.<sup>۲۱،۲۰،۱۵</sup>

۳- IFN- $\alpha$ : سطح سرمی آن در SLE افزایش می‌یابد و به‌طور مثبت با فعالیت بیماری و تولید آنتی‌بادی مرتبط است. زمانی که برای درمان بیماران با بدخیمی (مانند مبتلایان به سارکوم کاپوزی) و یا عفونت‌های ویروسی (مانند هپاتیت C و پاپیلوماویروس) از IFN- $\alpha$  استفاده می‌کردند، تأیید شد که IFN- $\alpha$  باعث القای یک سندرم شبه لوپوس در این افراد می‌شود، به طوری که با قطع IFN- $\alpha$  علائم لوپوس آنها بهبود پیدا می‌کرد. همچنین در بیشتر بیماران SLE، بیان ژن‌های اینترفرون تیپ I در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی

IL-6 را به‌دنبال دارد که به فعال‌تر شدن سلول‌های B و تولید آنتی‌بادی کمک می‌کند. در SLE فعالسازی پلی‌کلونال سلول‌های B منجر به افزایش تولید آنتی‌بادی‌ها از طریق تمایز به پلاسماسل‌ها و سلول‌های خاطره پاتوژنیک با نیمه عمر بالا می‌شود. پیامد تولید این آنتی‌بادی‌ها تشکیل کمپلکس‌های ایمنی می‌باشد که به دلیل عدم پاکسازی در بافت‌ها رسوب کرده، منجر به فعالسازی سلول‌ها و سیستم کمپلمان می‌شوند.<sup>۱۱،۹</sup>

۴- آپوپتوز در SLE: میزان آپوپتوز در SLE افزایش می‌یابد ولی علت اصلی آن مشخص نیست. در نتیجه آپوپتوز آنتی‌ژن‌ها و محتویات سلولی آزاد می‌شوند. در حالت طبیعی این اجسام آپوپتوتیک توسط سلول‌های فاگوسیت پاکسازی می‌شوند ولی همانطور که بیان شد بیماران SLE نقص در پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی را دارند. فاگوسیتوز به واسطه مونوسیت و ماکروفاژ از طریق گیرنده‌های Fc برای IgG (FCGR2A و FCGR3B) نقص دارد که به ترتیب به دلیل پلی‌مورفیسم‌ها و Copy-number variation (CNV) بیان شده در ژن این گیرنده‌ها می‌باشد. از طرف دیگر نقص اجزاء اولیه مسیر کلاسیک کمپلمان C1q، C2 و C4 نیز منجر به کاهش حذف IC ها و سلول‌های آپوپتوتیک می‌شود.<sup>۹</sup>

C1q به‌طور مستقیم، بدون آنتی‌بادی، به سلول‌های آپوپتوتیک پیوند شده و از طریق گیرنده خود در سطح سلول‌های فاگوسیت منجر به پاکسازی سلول‌های مرده می‌شود. همچنین C1q تولید IFN- $\alpha$  را از سلول‌های دندریتیک پلاسماستیتوئید مهار می‌کند.<sup>۱۲</sup>

۵- شبکه سایتوکینی در لوپوس: سایتوکین‌ها مدیاتورهایی هستند که توسط سلول‌های ایمنی به‌طور عمده سلول‌های T و سایر سلول‌ها در طی پاسخ‌های ایمنی تولید می‌شوند که برحسب زیرگروه سلول T می‌توانند نقش‌های تحریکی و یا مهارتی داشته باشند. از عوامل مهم دیگر در SLE نابرابری تعادل سایتوکین‌های Th1/Th2 می‌باشند و داده‌های متفاوتی در مورد برتری پاسخ Th1 یا Th2 وجود دارد، با این حال افزایش پاسخ Th2 در SLE مشهود است، اما پژوهش‌های اخیر نقش Th1 را نیز در بیماری‌زایی SLE نشان داده‌اند.<sup>۱۳-۱۹</sup>

مهمترین سایتوکین‌های Th1 و Th2 مرتبط با پاتوژنز SLE به ترتیب IL-12، IFN- $\gamma$ ، Th1 (TNF- $\alpha$ )، IL-4، IL-10، Th2 (IL-6) می‌باشند. همچنین برخی از سایتوکین‌های ایمنی ذاتی که توسط APC هایی مانند مونوسیت، ماکروفاژ و سلول‌های دندریتیک تولید

مرتبط است. معیارهای بالینی و آسیب‌شناسی لوپوس نفریت در موش‌های MRL/lpr با نقص گیرنده IL-23 کاهش می‌یابد که نشان می‌دهد، IL-23 جز لازم در بیماری کلیوی است.<sup>۲۳ و ۱۷</sup>

IL-17 که به‌عنوان IL-17A شناخته می‌شود، یک سایتوکین پیش‌التهابی با عملکردهای چندگانه در تنظیم التهاب بافت می‌باشد. تاکنون شش نوع آن به نام IL-17A تا F شناخته شده است و از نظر ساختاری همولوگ یکدیگرند. نقش بیماری‌زایی IL-17 در EAE، بیماری التهابی روده (IBD) و SLE مشاهده شده است. افزایش سطح سرمی IL-17 و همچنین سلول‌های Th17 مولد این سایتوکین در لوپوس گزارش شده است که با همکاری BAFF باعث تکثیر سلول‌های B و تولید آنتی‌بادی می‌شود.<sup>۱۷ و ۲۳ و ۲۰</sup>

۶- ایترلوکین ۱۰ (IL-10): سطح سرمی IL-10 نیز در SLE افزایش می‌یابد، و با فعالیت بیماری مرتبط بوده و نقش پیچیده‌ای دارد. به‌عنوان محرک قوی سلول B، فعالسازی، تکثیر و تمایز سلول B را افزایش می‌دهد و از طرف دیگر با بیان bcl-2 در سلول‌های B خودواکنشگر در مرکز زایگر (Germinal center, GC)، منجر به کاهش آپوپتوز در این سلول‌ها شده و به این ترتیب تولید اتوآنتی‌بادی‌ها را افزایش می‌دهد. تزریق IL-10 در مدل‌های موشی لوپوس Adoptive transfer باعث افزایش بروز بیماری کلیوی می‌شود، در حالی که درمان با آنتی‌بادی منوکلونال علیه IL-10 در همان مدل موشی از بروز بیماری جلوگیری می‌کند که این مطالعات نقش IL-10 را در بیماری‌زایی لوپوس اثبات می‌کنند.<sup>۲۲ و ۱۵ و ۲۶</sup>

۷- ایترلوکین ۶ (IL-6): مشابه با اکثر بیماری‌های التهابی سیستمیک، سطح سرمی IL-6 در SLE نیز افزایش می‌یابد و با دو روش در بیماری‌زایی لوپوس نقش دارد، از یک طرف بر روی سلول B تأثیر گذاشته و با تحریک این سلول‌ها تکثیر و تمایز آنها را به پلاسماسل‌ها افزایش می‌دهد و به این ترتیب تولید آنتی‌بادی از پلاسماسل‌ها نیز افزایش می‌یابد و از طرف دیگر بر روی سلول T اثر می‌کند، همراه با سایتوکین‌های IL-23 و فاکتور تغییر دهنده رشد (TGF- $\beta$ ) باعث تمایز آنها به TH17 می‌شود، همچنین با سرکوب فاکتور نسخه‌برداری FOXP3 تمایز به سلول‌های T تنظیمی (Treg) را مهار می‌کند.<sup>۱۷ و ۲۰ و ۲۳</sup>

۸- ایترلوکین ۲۱ (IL-21): غلظت سرمی IL-21 در بیماران با SLE افزایش می‌یابد و همچنین بین تغییرات آللیک

(PBMC) و نیز ارگان‌های درگیر شده افزایش می‌یابد. نقش پاتوژنیک این سایتوکین با مطالعه بر روی مدل‌های موشی لوپوس که فاقد گیرنده IFN- $\alpha/\beta$  بودند نیز اثبات گردید. این مطالعات نشان دادند که بروز شدت بیماری در اکثر این مدل‌های موشی، اما نه همه آنها، کاهش پیدا کرده بود.<sup>۲۰-۲۲ و ۱۵</sup>

۴- IFN- $\gamma$ : ایترفرن گاما به‌عنوان سایتوکین سلول Th1 طبقه‌بندی می‌شود و تصور می‌شد که تولید آن در بیماری SLE کاهش می‌یابد ولی به‌تازگی افزایش سطح سرمی این سایتوکین در این بیماران گزارش شده است که به‌احتمال از طریق القا تولید BAFF در بیماری‌زایی لوپوس نقش دارد و با فعالیت بیماری نیز ارتباط دارد. در سطح ژنتیکی نیز بیان T-bet mRNA (فاکتور نسخه‌برداری در تمایز سلول Th1) و IFN- $\gamma$  در بیماران SLE نسبت به گروه کنترل بالاتر است. بیماران با لوپوس نفریت یک فنوتیپ غالب Th1 را با افزایش بیان IFN- $\gamma$  در خون محیطی و گلوبولین نشان می‌دهند که با شدت آسیب کلیوی مرتبط است. همچنین نقش IFN- $\gamma$  در بیماری‌زایی لوپوس با مطالعه بر روی مدل موشی F1 (NZB $\times$ NZW) اثبات شده است. تزریق IFN- $\gamma$  به این مدل موشی باعث افزایش بروز بیماری به فرم کشنده می‌شود، در حالی که در همین سویه زمانی که گیرنده IFN- $\gamma$  حذف می‌شود تولید اتوآنتی‌بادی و بروز گلوبونفریت کاهش می‌یابد.<sup>۲۳ و ۲۱ و ۱۷</sup>

۵- ایترلوکین ۲۳ (IL-23)/ایترلوکین ۱۷ (IL-17): IL-23 یک سایتوکین هتروداایمر است که از یک زیر واحد منحصر به فرد P19 و زیر واحد مشترک با IL-12 به نام P40 تشکیل شده است. اگرچه IL-23 به‌عنوان یک فاکتور بیماری‌زای مهم در برخی از بیماری‌های خود ایمنی خاص عضو مانند انسفالومیلیت تجربی خودایمنی (EAE)، آرتریت القا شده با کلاژن مورد توجه قرار گرفته است، به‌تازگی غیرطبیعی بودن آن در بیماران SLE نیز گزارش شده است. بیان mRNA زیر واحدهای P40 و P19 در PBMC های بیماران SLE که درمان نشده‌اند در مقایسه با بیماران درمان شده با داروهای ایمونوساپرسیو افزایش یافته است، همچنین در بیماران با لوپوس فعال در مقایسه با لوپوس غیرفعال بالاتر است و بیانگر این مطلب می‌باشد که IL-23 به درمان پاسخ‌دهنده است و ممکن است مارکر خوبی برای بهبود SLE باشد. IL-23 می‌تواند سلول CD4+ T را برای تولید IL-17 و IFN- $\gamma$  تحریک کند که در پیشرفت فرآیند بیماری

سایتوکین‌ها که در بیماری‌زایی لوپوس اهمیت داشتند توضیح داده شد. یک سری عوامل بیولوژیکی ساخته شده‌اند که این سایتوکین‌ها را مورد هدف قرار می‌دهند و در درمان SLE مورد استفاده قرار می‌گیرند.

۱- داروهای مهارکننده فاکتورهای محرک سلول B (BAFF و APRIL):

**Belimumab**: اولین داروی بیولوژیک تایید شده برای درمان لوپوس می‌باشد یک آنتی‌بادی IgG1 منوکلونال نوترکیب انسانی شده است که به BAFF محلول متصل شده و از پیوستن آن به گیرنده‌اش جلوگیری می‌کند.<sup>۲۵-۲۷، ۱۸</sup>

**Atacicept**: از آنجایی که مهار BAFF به تنهایی در کاهش علائم بیماری و بهبود بیماران مؤثر نیست، پروتئین کایمیریک (Chimeric) انسانی Atacicept تولید شد که هم BAFF و هم APRIL را مهار می‌کند و در بهبود بیماران مؤثرتر است. این مولکول کایمیریک از ناحیه Fc آنتی‌بادی IgG1 و ذمین خارج سلولی TACI ساخته شده است.<sup>۲۵-۲۷، ۱۸</sup>

نکته: BAFF دارای سه گیرنده BCMA، TACI و BR3 می‌باشد. BAFF به هر سه گیرنده متصل می‌شود و منجر به تحریک سلول B و تولید اتوآنتی‌بادی می‌شود در حالی که APRIL به دو گیرنده BCMA و TACI متصل می‌گردد. زمانی که تنها BAFF مهار شود APRIL از طریق پیوستن به این دو گیرنده می‌تواند باعث تحریک سلول B و تولید اتوآنتی‌بادی شود.<sup>۱۸</sup>

**Rituximab**: یک آنتی‌بادی منوکلونال کایمیریک بر ضد CD20 می‌باشد که از طریق پیوستن به آن با یکی از روش‌های مرگ سلولی با واسطه آنتی‌بادی (ADCC)، مرگ سلولی توسط کمپلمان (CDC) و یا آپوپتوز سلول‌های B که مارکر CD20 را دارند، باعث حذف کامل سلول‌های B می‌گردد ولی بر روی پلاسماسل‌ها که فاقد CD20 هستند اثری ندارد.<sup>۲۵-۲۷</sup>

**Epratuzumab**: یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی شده علیه مارکر CD22 بر سطح سلول‌های B می‌باشد که با اتصال به آن منجر به کاهش فعال شدن این سلول‌ها و در نهایت کاهش تولید آنتی‌بادی می‌گردد.<sup>۲۵-۲۷</sup>

**Tocilizumab**: یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی شده علیه گیرنده IL-6 می‌باشد که از اتصال آن به هر دو گیرنده غشایی و محلول

(Polymorphism) در ژن کد کننده این سایتوکین و لوپوس نیز ارتباط وجود دارد. IL-21 از سلول‌های T کمکی فولیکولی (Tfh) تولید می‌شود و به صورت اتوکترین باعث افزایش تکامل و تمایز این سلول‌ها شده و از طرفی بر روی سلول‌های B خودواکنشگر در GC تأثیر گذاشته و تولید اتوآنتی‌بادی را افزایش می‌دهد. با مطالعاتی که بر روی موش Sanroque صورت گرفت مشخص شد، جهش در پروتئین Roquin (یک E3 لیگاز از خانواده پروتئینی RING-finger می‌باشد که توسط ژن Rc3h1 کد می‌شود) منجر به افزایش بیان کمک محرک القایی (ICOS) و همچنین افزایش تولید IL-21 و بروز بیماری شبه لوپوس می‌شود.

پروتئین Roquin در *In vitro* به عنوان تنظیم کننده تمایز سلول‌های Tfh می‌باشد که در تنظیم پاسخ‌های GC در طحال و همچنین افزایش پاسخ سلول B به آنتی‌ژن نقش مهمی دارند. القا این سلول‌ها تحت تأثیر bcl-6 و IL-21 می‌باشد. موتاسیون Sanroque یک آلل هیپرمورفیک است که از طریق موتاسیون نقطه‌ای در ذمین (domain) حفاظت شده Roq ایجاد می‌شود که باعث نقص عملکرد Roquin می‌شود. موش‌های  $Rch31^{san/san}$  با ژنتیک C57BL/6، یک بیماری خودایمنی سیستمیک شبه لوپوس دارند که منجر به تشکیل خودبه‌خودی GC در طحال، افزایش تعداد Tfh، افزایش سطح سرمی آنتی‌بادی‌های dsDNA و ایمونوگلوبولین‌ها می‌گردد، که در نهایت منجر به مرگ پیش از بلوغ بیشتر این موش‌ها می‌شود. سلول‌های Tfh میزان بالایی ICOS بیان می‌کنند که این فنوتیپ باعث تشکیل خودبه‌خودی GC در طحال آنها می‌شود.

Roquin نقش کلیدی در تنظیم بیان mRNA، ICOS در سلول‌های T دارد که از طریق پیوستن به ناحیه غیرقابل ترجمه در سمت 3' mRNA (3'-UTR) باعث تجزیه آن می‌گردد. نقص عملکرد Rc3h1 منجر به افزایش پایداری mRNA، ICOS در سلول‌های Tfh شده و در نتیجه میزان بالایی ICOS در سطح سلول T بیان می‌شود که با سلول‌های B خودواکنشگر واکنش داده و باعث افزایش پاسخ خودایمنی می‌شوند. همچنین در موش‌های مهندسی ژنتیک شده (Knockout mice) که گیرنده IL-21 را ندارند، میزان لوپوس کاهش می‌یابد. این دو مطالعه بیانگر نقش IL-21 در بیماری‌زایی SLE می‌باشند.<sup>۲۴، ۱۷</sup>

سایتوکین‌ها به عنوان اهداف درمانی در SLE: تعدادی از

بیماری ناشناخته باقی مانده است، اما شواهدی بیانگر این مطلب می‌باشند که لوپوس به‌عنوان پیامدی از مداخله عوامل محیطی، ایمونولوژیکی و ژنتیکی است که در نهایت باعث شکست تورلانس نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی و شروع پاسخ ایمنی غیرطبیعی به آنها و در نهایت آسیب بافتی می‌گردند. تولید نابه‌جای برخی از سایتوکین‌ها، با مطالعاتی که بر روی بیماران SLE و مدل‌های حیوانی این بیماری صورت گرفته است، در بیماری‌زایی لوپوس مؤثرند.

افزایش بیان سایتوکین‌های التهابی منجر به افزایش تکثیر سلول B خودواکنشگر (Auto-reactive) و تولید بیشتر اتوآنتی‌بادی می‌شود. عوامل ژنتیکی که در پردازش I.C ها، مسیر انتقال پیام TLR سنتز IFN تیپ I، انتقال پیام لنفوسیت‌ها دخیل هستند نیز باعث SLE می‌شوند.

خودش ممانعت می‌کند.<sup>۲۵-۲۷</sup>

آنتی‌بادی‌های منوکلونال علیه IFN- $\alpha$ : این آنتی‌بادی‌ها عبارتند از: Sifalimumab (MEDI-545): این دارو به صورت وابسته به دوز منجر به کاهش سطح سرمی IFN- $\alpha$  می‌شود.<sup>۲۶ و ۲۵</sup> Rontalizumab (rhUMab IFN- $\alpha$ ): به صورت وابسته به دوز بیان ژن‌های وابسته به IFN را کاهش می‌دهد.<sup>۱۸</sup> NNC 0152-0000-0001<sup>۱۸</sup>. IFN- $\alpha$  kinoid (IFN- $\alpha$  vaccine)<sup>۱۸</sup>.

Anti-IFN- $\gamma$  (AMG 811): یک آنتی‌بادی منوکلونال انسانی شده است که با اتصال به IFN- $\gamma$  به صورت وابسته به دوز سطح سرمی آن را کاهش می‌دهد.<sup>۱۸</sup> نتیجه‌گیری: لوپوس به‌عنوان یک بیماری خودایمن سیستمیک و مزمن با هتروژنی قابل توجه در علائم بالینی می‌باشد. علت اصلی این

## References

1. Fu SM, Deshmukh US, Gaskin F. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus revisited 2011: end organ resistance to damage, autoantibody initiation and diversification, and HLA-DR. *J Autoimmun* 2011;37(2):104-12.
2. Yu SL, Kuan WP, Wong CK, Li EK, Tam LS. Immunopathological roles of cytokines, chemokines, signaling molecules, and pattern-recognition receptors in systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:715190.
3. Tobon GJ, Izquierdo JH, Canas CA. B lymphocytes: development, tolerance, and their role in autoimmunity-focus on systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2013;2013:827254.
4. Ahearn JM, Liu CC, Kao AH, Manzi S. Biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Transl Res* 2012;159(4):326-42.
5. Rottman JB, Willis CR. Mouse models of systemic lupus erythematosus reveal a complex pathogenesis. *Vet Pathol* 2010;47(4):664-76.
6. Liu Y, Yin H, Zhao M, Lu Q. TLR2 and TLR4 in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;47(2):136-47.
7. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013;72 Suppl 2:ii56-61.
8. Darrach E, Andrade F. NETs: the missing link between cell death and systemic autoimmune diseases? *Front Immunol* 2013;3:428.
9. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003;56(7):481-90.
10. Pisetsky DS. The immunopathogenesis and immunopathology of systemic lupus erythematosus. In: Schur PH, Massarotti EM, editors. *Lupus Erythematosus: Clinical Evaluation and Treatment*. New York, NY: Springer Publishing; 2012. p. 13-26.
11. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am* 2013;57(4):631-55.
12. Sturfelt G, Truedsson L. Complement in the immunopathogenesis of rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(8):458-68.
13. Su DL, Lu ZM, Shen MN, Li X, Sun LY. Roles of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:347141.
14. Lee H-M, Sugino H, Nishimoto N. Cytokine networks in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:676284.
15. Yap DY, Lai KN. The role of cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus - from bench to bedside. *Nephrology (Carlton)* 2013;18(4):243-55.
16. Apostolidis SA, Lieberman LA, Kis-Toth K, Crispin JC, Tsokos GC. The dysregulation of cytokine networks in systemic lupus erythematosus. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31(10):769-79.
17. Davis LS, Hutcheson J, Mohan C. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31(10):781-9.
18. Ronnblom L, Elkon KB. Cytokines as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(6):339-47.
19. Perl A. Systems biology of lupus: mapping the impact of genomic and environmental factors on gene expression signatures, cellular signaling, metabolic pathways, hormonal and cytokine imbalance, and selecting targets for treatment. *Autoimmunity* 2010;43(1):32-47.
20. Karageorgas TP, Tseronis DD, Mavragani CP. Activation of type I interferon pathway in systemic lupus erythematosus: Association with distinct clinical phenotypes. *J Biomed Biotechnol* 2011;273907:1-14.
21. Frieri M. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: role of proinflammatory cytokines and therapeutic approaches. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12(1):25-32.
22. Elkon KB, Stone VV. Type I interferon and systemic lupus erythematosus. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31(11):803-12.
23. Iwata Y, Furuichi K, Kaneko S, Wada T. The role of cytokine in the lupus nephritis. *J Biomed Biotechnol* 2011;594809:1-8.

24. Sarra M, Monteleone G. Interleukin-21: A new mediator of inflammation in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol* 2010;294582:1-6.
25. Rajadhyaksha AG, Mehra S2, Nadkar MY1. Biologics in SLE: the current status. *J Assoc Physicians India* 2013;61(4):262-7.
26. Jordan N, Lutalo PMK, D'Cruz DP. Novel therapeutic agents in clinical development for systemic lupus erythematosus. *BMC Med* 2013;11:120.
27. van Vollenhoven RF, Parodis I, Levitsky A. Biologics in SLE: towards new approaches. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27(3):341-9.

The role of cytokines in systemic lupus erythematosus: *review article***Abstract**

Received: 20 Jan. 2015 Accepted: 20 Jun. 2015 Available online: 01 Aug. 2015

Shideh Namazi M.Sc.<sup>1</sup>  
Vahid Ziaee M.D.<sup>2,3</sup>  
Nima Rezaei M.D., Ph.D.<sup>1,4,5\*</sup>

1- Department of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Pediatric Rheumatology Research Group, Rheumatology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Division of Rheumatology, Pediatrics Center of Excellence, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Research Center for Immunodeficiencies, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- Universal Scientific Education and Research Network (USERN), Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Research Center for Immunodeficiencies, Children's Medical Center Hospital, Dr. Qarib St., Keshavarz Blvd., Tehran 14194, Iran.  
Tel: +98- 21- 66929234  
E-mail: rezaei\_nima@tums.ac.ir

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease, involves almost all organs such as skin, heart, kidneys and central nervous system. The disease is characterized by vascular and connective tissue inflammation in a recurring pattern of remission and flare. Although the exact pathophysiology of disease has not been fully understood yet, the fundamental defect in SLE is attributed to dysfunction of T lymphocytes in controlling of B-cell that leads to polyclonal activation of B lymphocytes and production a large quantity of autoantibodies against nuclear and cytoplasmic components. These autoantibodies can damage tissues either directly or as a result of immune complex deposits. Several factors are involved in pathogenesis of SLE which can be divided into three major groups, environmental factors, genetic components, and immunological disturbances. They could breakdown body tolerance towards endogenous antigens and cause abnormal immunologic response to the healthy tissue, resulting in tissue damage. SLE occurs more frequently in female than male. It seems that immunological factors have important role in SLE. Inflammation and vascular endothelium irregularities are a number of main pathologies seen in SLE. Cytokines are protein mediators that play an essential role as regulator of innate and adaptive immune response against microbial agents or self-antigens. Influences of cytokines in autoimmune diseases such as SLE are poorly understood. Studies in both experimental animal models of lupus and patients with SLE have revealed a number of cytokine pathways that are important in the disease process. These studies showed that overexpression of inflammatory cytokines increases the proliferation of auto reactive B-cells and results in higher production of autoantibodies. Among them, the role of B-cell activating factor (BAFF), a proliferation-inducing ligand (APRIL), TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-23/IL-17, IL-10, IL-21 are prominent, which is associated with the generation of pathogenic autoantibodies and formation of immune complexes. In this paper, the role of cytokines and their encoding genes are described, while therapeutic applications are also briefly presented.

**Keywords:** cytokines, pathogenesis, ligands, systemic lupus erythematosus.