ایمونولوژی بیماری بهجت: *مقاله مروری*

آرش سلمانی‌نژاد[۱]، سجاد شریعتی[۲]، محمدرضا زمانی[۲]، عباس شکوری[۳*]

۱- گروه ژنتیک پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲- گروه ایمونولوژی و بیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، خیابان ۱۶ آذر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی.
تلفن: ۶۶۹۱۴۵۴۵ -۰۲۱
E-mail: shakooria@tums.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۸/۰۳/۱۶ ویرایش: ۱۳۹۸/۰۳/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۰/۲۳ آنلاین: ۱۳۹۸/۱۰/۳۰

چکیده

بیماری بهجت، یک بیماری خودالتهابی و خودایمنی مزمن و سیستمیک به حساب می‌آید که علایم عمومی آن شامل زخم‌های دهانی و تناسلی و همچنین عارضه‌های پوستی و چشمی بوده که ممکن است با تظاهرات مختلف سیستمیک در روده، سیستم عصبی و سایر علایم همراه باشد. علل ایجاد آن هنوز به‌طور دقیق مشخص نیست. از عوامل احتمالی ایجاد بیماری بهجت موارد عفونی مانند ویروس هرپس سیمپلکس، شرایط التهابی و خودایمنی همچون افزایش یا کاهش برخی سایتوکین‌ها و سلول‌های ایمنی و همچنین واریانت‌های ژنی متعدد را می‌توان نام برد. برخی سایتوکین‌ها مانند فاکتور نکروز کننده تومور α، اینترلوکین 1β و اینترلوکین ۱۷ در این بیماری افزایش و برخی مانند اینترلوکین ۱۰ کاهش نشان می‌دهد. همچنین از آن‌جایی که بیماری بهجت منجر به آسیب‌های واسکولیت و بافتی می‌گردد که در التهاب نقش دارد، غلظت‌های نامعمول کموکاین‌ها و مولکول‌های چسبنده نیز می‌تواند در شناخت علل بیماری کمک کنند. در بین نواقص عملکردی سیستم ایمنی، غلظت افزایش یافته نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها حایز اهمیت است که منجر به افزایش واسطه‌های اکسیژن می‌گردد. بیماری بهجت با برخی بیماری‌های خودایمنی مانند لوپوس، پسوریازیس، اسپوندیلیت آنکیلوزان و بیماری التهابی روده خصوصیات مشترکی نشان می‌دهد که ممکن است نقش عوامل و ژن‌های یکسان در آن‌ها را پیشنهاد کند. این مقاله مروری با استفاده از جمع‌بندی مطالعات جدید سعی در معرفی بیماری بیماری بهجت و همچنین عوامل ایمونولوژیک دخیل در ایجاد آن را دارد.

کلمات کلیدی: خود ایمنی، بیماری بهجت، ایمونولوژی.

بیماری بهجت یک واسکولیت التهابی سیستمیک با علل ناشناخته است که با عود مجدد زخم‌های آفتی دهان، زخم‌های دستگاه تناسلی، ضایعات چشمی، پوستی و سایر تظاهرات، از جمله التهاب عروق، دستگاه گوارشی و عصبی همراه است.[۱] در سال ۱۹۳۷، یک متخصص پوست ترک به نام دکتر Hulusi Behcet، سه علامت عمده (آفت مکرر دهانی، زخم‌های تناسلی، یووئیت مکرر) را شناسایی و آن‌ها را به یک موجودیت بالینی تبدیل کرد.[۲] غلظت سایتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین ٦، فاکتور نکروز کننده تومور α، اینترلوکین ۱ در افراد مبتلا به بیماری بهجت نسبت به افراد کنترل سالم به‌طور معناداری افزایش می‌یابد. این سایتوکین‌ها به همراه کموکاین‌ها و مولکول‌های دیگر منجر به فراخوانی و تحریک بیشتر سلول‌های التهابی می‌گردند. لنفوسیت‌های T یاریگر و +TCD8، سلول‌های Tγδ و سلول‌های کشنده طبیعی در ایجاد التهاب در بیماری بهجت نقش موثری دارند و منجر به فراخوانی و تحریک بیشتر نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها می‌گردند که به‌طور مستقیم

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-02]

در پاتوژنز بیماری بهجت دخالت می‌کنند. در حقیقت در بیماران مبتلا به بیماری بهجت حضور دایمی و افزایش یافته این نوع سلول‌ها باعث ایجاد التهاب پایدار نسبت به افراد سالم می‌گردد که آسیب بافتی و خود ایمنی را در پی دارد. اتیولوژی بیماری بهجت کمابیش با انواعی از بیمارهای واسکولیت و خودایمنی هم‌پوشانی دارد چون در انواعی از این بیماری‌ها، التهاب، آسیب بافتی و دخالت‌های مولکولی مشابه دیده می‌شود. در این بیماری همچنین آنتی‌بادی‌های با تیتر بالا مشاهده شده است.[3] نقش فاکتورهای ژنتیکی در ایجاد و استعداد ابتلا به بیماری دارای اهمیت است. پژوهشگران وجود ژن‌های مستعد مختلف مانند ناحیه HLA-B را در ایجاد بیماری دخیل می‌دانند و روزبه‌روز بر تعداد ژن‌های مستعد بیماری به‌دست آمده توسط روش‌های مختلف به‌ویژه مطالعات همراهی ژنومی، افزوده می‌گردد.[4و5] داروهای سرکوب کننده ایمنی، داروهای با خصوصیات ضدالتهابی و داروهای نوترکیب مختلف می‌توانند در درمان بیماری موثر باشند. یافته‌های اخیر، محصول مطالعات مختلف می‌باشد که به ما در شناخت علل و عوامل آسیب‌رسان بیماری بهجت کمک کرده است. در این مقاله جنبه‌های ایمونولوژیک متعدد درگیر در بیماری مورد بحث قرار می‌گیرد.[6] شیوع بیماری بهجت در کشورهای واقع در امتداد جاده ابریشم یعنی از کشورهای آسیای شرقی ژاپن و چین تا خاورمیانه و کشورهای مدیترانه‌ای بالا گزارش شده و بیشترین شیوع در ترکیه است (٤٢٠ در هر ١٠٠٠٠٠ نفر). در اروپا این بیماری بیشتر در کشورهای حاشیه‌ی دریای مدیترانه مثل ایتالیا و اسپانیا دیده می‌شود و شیوع در اروپای شمالی، غربی و آمریکا بسیار پایین است.[7] بیماری بهجت ریشه در پاسخ‌های خودایمنی و دیگر عوامل محیطی مثل عفونت‌ها دارد که در افراد مستعد از لحاظ ژنتیکی رخ می‌دهد. هرچند بیماری بهجت بیشتر به‌صورت تک‌گیر دیده می‌شود، ارتباط خانوادگی نیز به‌ویژه در حالت شروع زودرس بیماری وجود دارد و کمابیش شدیدتر است.[8] تجمع و ارتباط خانوادگی در جمعیت‌های متنوع در این بیماری متفاوت است. در جمعیت ترک‌ها بیشترین ارتباط خانوادگی (١٨/٢٪) دیده می‌شود.[9] بیماری بهجت با حملات التهابی حاد در طی دوره بیماری مزمن مشخص می‌شود. سایتوکین‌ها که توسط طیف وسیعی از سلول‌ها تولید می‌شوند، در این واکنش‌های التهابی نقش مهمی ایفا می‌کنند. افزایش یا میزان قابل تشخیصی از سطح سرمی/ پلاسمای چندین سایتوکین، کموکاین‌ها و گیرنده‌های سایتوکین از جمله فاکتور نکروز کننده تومور α، اینترفرون γ، اینترلوکین ١، اینترلوکین ٨، اینترلوکین ١٠، اینترلوکین ١٢، گیرنده اینترلوکین ٢ محلول و گیرنده (فاکتور نکروز کننده تومور 75-KDa TNFR-75) در بیماری بهجت نشان داده شده است.[10] اعضای خانواده اینترلوکین ١ نقش اساسی در پاسخ‌های التهابی ایفا می‌کنند.[11] اینترلوکین ٣٣ عضوی از ابرخانواده اینترلوکین ١ می‌باشد که به‌وسیله سلول‌های اندوتلیال، اپی‌تلیال، فیبروبلاست، سلول‌های سیستم عصبی مرکزی و سلول‌های التهابی تولید می‌شود. بیان اینترلوکین ٣٣ تحت شرایط پیش‌التهابی افزایش پیدا می‌کند و می‌تواند هم به‌عنوان سایتوکین و هم یک فاکتور هسته‌ای تنظیم‌کننده رونویسی ژنی عمل نماید.[12] غلظت سایتوکین‌های در گردش اینترفرون γ، اینترلوکین ٨ و اینترلوکین ١٢ افزون‌بر موارد یاد شده در بیماری بهجت به‌طور غیرمعمولی بالاست. اینترلوکین ٨ به‌عنوان کوفاکتور و کمک تحریک‌کننده لنفوسیت‌های T یاریگر ١ تولید کننده اینترفرون γ عمل می‌کند. نقش اصلی آن فراخوانی نوتروفیل‌ها به محل التهاب می‌باشد. اینترلوکین ١٨ نیز می‌تواند به‌طور مستقیم باعث القای سنتز اینترفرون γ به‌وسیله سلول‌های +CD3 و سلول‌های کشنده طبیعی گردد. اینترلوکین ١٢ همانند اینترلوکین ١٨ قادر است تولید اینترفرون γ توسط سلول‌های کشنده طبیعی و T را تحریک کند و در ضمن تمایز لنفوسیت‌های T یاریگر ١ را القا می‌کند.[13] اینترفرون γ وظایف متعددی دارد از جمله اینکه باعث تمایز و فعالسازی لنفوسیت‌های T یاریگر ١ و بیان CD40L بر روی سطح این سلول‌ها می‌گردد. این سایتوکین اثر بازخوردی مثبت بر روی افزایش غلظت سایتوکین‌های مختلف دارد. اینترفرون γ و CD40L مونوسیت‌ها و ماکروفاژها را جهت تولید گونه‌های فعال نیتروژن و ترشح سایتوکموکاین‌های دیگر تحریک می‌کنند. این سایتوکموکاین‌ها خود باعث بیان بیشتر مولکول‌های MHC-I, II در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن شده و در نهایت منجر به فعالسازی سلول‌های T می‌شوند. این یافته‌ها نشان‌دهنده این است که انواع سایتوکین‌ها و حدواسط‌های مختلف مثل اینترفرون γ و اینترلوکین ١٨ منجر به پاسخ‌های التهابی موضعی در بیماری بهجت می‌گردند. در واقع سلول‌های مقیم در مکان‌های التهابی تاثیر بسزایی بر پاتوژنز بیماری بهجت به‌واسطه کمک در فعالسازی و تقویت سلول‌های التهابی دارند. بر همین اساس درمان‌های مبتنی بر تعدیل شبکه سایتوکینی و کاهش شدت آن مانند استفاده از سرکوبگرهای ایمنی مانند آزاتیوپرین، سیکلوسپورین، کورتیکوستروییدها یا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال فاکتور

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-02]

نکروز کننده تومور α، روش‌های جدید و مناسبی محسوب می‌شوند.[۱۴] سلول‌های T یاریگر، نقش اساسی در پاسخ‌های ایمنی ایجاد شده در بیماری بهجت ایفا می‌کنند. لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ و T یاریگر ۱۷ به‌ترتیب با تولید سایتوکین‌های اینترفرون γ و اینترلوکین ۱۷ در ایجاد این بیماری و بسیاری از بیماری‌های التهابی مانند بیماری التهابی روده و پسوریازیس به‌واسطه سایتوکین‌های لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ و T یاریگر ۱۷ ایجاد می‌شوند، نقش دارند.[۱۵] برخی از مطالعات نشان می‌دهد که پاسخ‌های لنفوسیت‌های T یاریگر در بیماری بهجت به سمت لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ سوق پیدا می‌کنند. لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ و سایتوکین‌های آن مانند اینترفرون γ، اینترلوکین ۱۲ و اینترلوکین ۲ در پاتوژنز بیماری درگیر هستند.[۱۵] سطح افزایش‌یافته سرمی این سایتوکین‌ها در بیماران مبتلا این مسئله را تایید می‌کند. اینترلوکین ۲ عامل رشد، تکثیر و تمایز سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن اجرایی و خاطره هستند، همچنین این اینترلوکین برای بقا و عملکرد سلول‌های T تنظیمی، نیز مورد نیاز می‌باشد. از طرفی در بیماری بهجت سطح سرمی اینترلوکین ۱۲ نیز افزایش پیدا می‌کند. یکی از وظایف اصلی اینترلوکین ۱۲، تمایز لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ می‌باشد. در حقیقت تمایز لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ عمدتا توسط سایتوکین‌های اینترفرون γ، اینترلوکین ۱۸ و به‌ویژه اینترلوکین ۱۲ صورت می‌گیرد که میزان همه این مولکول‌ها در بیماران بیماری بهجت افزایش نشان می‌دهد که دلیل دیگر بر جهت‌گیری پاسخ‌ها به‌سمت لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ می‌باشد. اینترلوکین ۱۲ همچنین فعالیت سیتوتوکسیک به‌واسطه سلول‌های CTL و کشنده طبیعی را افزایش می‌دهد که منجر به آسیب بافتی می‌گردد. منبع اصلی تولید اینترلوکین ۱۲ سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و ماکروفاژهای فعال می‌باشد.[۱۶] گروه دیگر از سلول‌های مهم در پاسخ‌های ایمنی ایجاد کننده التهاب لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ می‌باشد که از سلول‌های +CD4 بکر به‌وجود می‌آید. تمایز و تکثیر لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ تحت تاثیر سایتوکین‌های اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۲۳ قرار دارد. این سایتوکین‌ها به‌همراه فاکتور رشد ترنسفورم‌کننده β- فاکتورهای نسخه‌برداری RoRγt و STAT3 را فعال می‌سازند که منجر به پاسخ لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ و تمایز آن می‌گردد. لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷، سایتوکین‌های اینترلوکین ۱۷ و اینترلوکین ۲۲ را ترشح می‌کند. اینترلوکین ۱۷ تولید کموکاین‌ها و سایتوکین‌هایی را القا می‌کند که باعث فراخوانی نوتروفیل‌ها می‌گردد که به‌همراه اینترلوکین ۲۲ در ایجاد التهاب حاد در سطوح اپی‌تلیالی پوست و مجرای گوارش و در نتیجه آسیب بافتی بیماری‌های التهابی و خودایمنی دخالت می‌کنند.[۱۷] در مطالعه‌ای نسبت لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷، T یاریگر ۱ و T یاریگر ۲ در بیماری بهجت مورد ارزیابی قرار گرفت که نسبت لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ به لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ به‌طور معناداری در بیماران در مقایسه با گروه کنترل سالم بیشتر بود.[۱۸] همچنین نسبت لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ به لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ در بیماران بهجت با تظاهرات چشمی، بیشتر از بیمارانی بود که این علایم بالینی را نداشتند. لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ افزون‌بر ایجاد واکنش‌های التهابی سرشار از نوتروفیل و تحریک افزایش تولید آن‌ها، تولید آنتی‌بادی از سلول‌های B را (احتمالا توسط اینترلوکین ۶) نیز تقویت می‌کنند. افزون‌براین موجب افزایش تولید آنزیم پروتئولیتیک MMP و تولید پپتیدهای ضدمیکروبی از سلول‌های اپی‌تلیال می‌گردند که همه این اعمال را به‌واسطه اینترلوکین ۱۷ و اینترلوکین ۲۲ انجام می‌دهند. سایتوکین مهم دیگری که از لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ و سلول T یاریگر فولیکولار ترشح می‌شود، اینترلوکین ۲۱ می‌باشد که در پاسخ‌های آنتی‌بادی سلول‌های B، افزایش فعالیت سلول‌های اجرایی +CD8 و سلول‌های کشنده طبیعی نقش دارد. مطالعات ثابت کرده است که میزان اینترلوکین ۱۷ و اینترفرون γ در خون و محل التهاب افراد مبتلا به بیماری بهجت افزایش می‌یابد که دلیل بر ازدیاد لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ و T یاریگر ۱ دارد. ممکن است رابطه بین لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ و لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ این گونه تفسیر شود که لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ بیشتر در فراخوانی سلول‌های التهابی مثل نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها نقش دارد و لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ به‌واسطه‌ی اینترفرون γ، باعث فعالسازی این سلول‌ها و عمل فاگوسیتوزی و یا سایتوتوکسیک سلول‌های دیگر می‌شود که به حذف میکروب و یا آسیب بافتی و التهاب در بیماری بهجت منجر می‌گردد. در حالت عادی تمایز لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ به‌وسیله اینترفرون γ که تمایز لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ را القا می‌کند، مهار می‌شود، بنابراین یک حالت تعادل بین تمایز لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ و لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ از سلول‌های +TCD4 بکر وجود دارد. در بیماری بهجت تعادل نسبت لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ به لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ به‌دلیل محیط سایتوکینی متفاوت به‌هم می‌خورد. شایان ذکر است که در فاز خاموش و استراحت بیماری،

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-02]

سطح لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ نسبت به فاز فعال بیماری کاهش می‌یابد.[۱۸] نکته جالب در تکامل لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ این می‌باشد که فاکتور رشد ترنسفورم کننده β- که توسط تعداد زیادی از انواع سلول‌ها تولید می‌شود و سایتوکین ضدالتهابی است، تکامل سلول‌های لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ را از زمانی که سایر واسطه‌های التهابی مثل اینترلوکین 6 و اینترلوکین ۱ حضور دارند تحریک می‌نماید. افزون‌براین فاکتور رشد ترنسفورم کننده β، بیان فاکتور نسخه‌برداری FoxP3 را که باعث تبدیل سلول‌های +TCD4 به لنفوسیت‌های T تنظیمی می‌شود، تحریک می‌کند. سلول‌های T تنظیمی همان‌طور که از اسمش پیداست یک زیر گروه از سلول‌های +CD4 هستند که در تنظیم و مهار پاسخ‌های ایمنی و در القای تحمل ایمنی نقش دارد. در حقیقت فقدان یا عدم فعالیت و تولید صحیح آن‌ها باعث بیماری‌های التهابی و خودایمنی می‌گردد. تعداد عمده‌ای از لنفوسیت‌های T تنظیمی، سطح بالایی از زنجیره α پذیرنده اینترلوکین 2 (CD25) را بیان می‌کنند. CD25 و FoxP3 هر دو برای حفظ و عملکرد لنفوسیت‌های T تنظیمی مورد نیاز هستند و چون فاکتور رشد ترنسفورم کننده β باعث بیان FoxP3 می‌گردد، جهت تولید و عملکرد آن مورد نیاز است. اینترلوکین 2، فاکتور نسخه‌برداری STAT5 را فعال می‌کند که بروز FoxP3 و سایر ژن‌های دخیل در عملکرد لنفوسیت‌های T تنظیمی را افزایش می‌دهد.[۱۹] سلول‌های T تنظیمی وظایف مختلفی بر عهده دارند. آن‌ها به‌علت بیان بالای پذیرنده اینترلوکین ۲ باعث محرومیت جمعیت‌های سلولی از این فاکتور رشد می‌شوند که در نهایت منجر به رشد و تکثیر خود و کاهش تکثیر و تمایز دیگر سلول‌های وابسته به اینترلوکین ۲ می‌گردند. همچنین توانایی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن را جهت فعال‌سازی سلول‌های T کاهش می‌دهند. یکی دیگر از سایتوکین‌های مهم در تولید و عملکرد لنفوسیت‌های T تنظیمی، اینترلوکین ۱۰ می‌باشد که افزون‌بر سلول‌های T تنظیمی از انواع بسیاری از سلول‌های دیگر مانند ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ و لنفوسیت‌های T یاریگر ۲ تولید می‌گردد. اینترلوکین ۱۰ باعث مهار فعالیت ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌گردد، در نتیجه بر روی لنفوسیت‌های T یاریگر ۱، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و ماکروفازهای فعال‌شده اثر فیدبک منفی دارد.[۱۹] اینترلوکین ۱۰ تولید سایتوکین‌های التهابی متعدد از جمله اینترلوکین ۱۲، اینترفرون γ، فاکتور نکروز کننده تومور α و اینترلوکین ۱ را مهار می‌کند. همچنین مهار بروز کمک محرک‌ها و مولکول‌های MHC-II را القا می‌نماید پس در کل نقش سرکوب پاسخ‌های ایمنی را به‌همراه لنفوسیت‌های T تنظیمی بر عهده دارد. نقص در عملکرد لنفوسیت‌های T تنظیمی و هرکدام از مولکول‌های ذکر شده موثر در مهار پاسخ ایمنی می‌تواند منجر به ایجاد بیماری‌های التهابی و خودایمنی مانند بیماری بهجت گردد. در راستای مطالب ذکر شده، فاکتور رشد ترنسفورم کننده β، با توجه به محیط و زمینه‌ای که در آن تولید می‌شود نقش دوگانه‌ای ایفا می‌کند.[۱۸] از طرفی می‌تواند باعث بروز FoxP3 و تحریک تولید و تکامل لنفوسیت‌های T تنظیمی شود و یا همراه با سایتوکین‌های تولید شده در جریان پاسخ ایمنی ذاتی مانند اینترلوکین ۱ و اینترلوکین ٦ باعث تکامل زیر رده‌های لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ به‌وسیله القا بیان فاکتور رونویسی RoRγt گردد. در نتیجه هردو فعالیت سرکوب و تحریک پاسخ‌های التهابی و ایمنی را بسته به شرایط مختلف القا می‌کند. فاکتور رشد ترنسفورم کننده β همچنین می‌تواند تکامل لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ و لنفوسیت‌های T یاریگر ۲ را مهار نماید.[۱۹] تعادل بین لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ و لنفوسیت‌های T تنظیمی نقش مهمی در هموستاز سیستم ایمنی ایفا می‌کند. انتقال سیگنال توسط اینترلوکین ٦ باعث حذف اثر مهاری FoxP3 از روی RoRγt می‌گردد در نتیجه سلول‌های +TCD4 به سمت لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ متمایز می‌شود. در شرایط التهابی ایجاد شده در بیماری بهجت، به‌دلیل سطح بالای اینترلوکین ٦ و انتقال سیگنال مداوم تمایز به‌سمت لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ متمایل می‌شود و در تولید و تمایز لنفوسیت‌های T تنظیمی اختلال ایجاد می‌کند، در نتیجه تعادل بین لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ و لنفوسیت‌های T تنظیمی به‌هم می‌خورد.[۲۰] همچنین مطالعات نشان داده‌اند که اینترلوکین ۲۱ نیز می‌تواند باعث افزایش تمایز لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ و مهار تمایز لنفوسیت‌های T تنظیمی گردد که خود باعث واکنش‌های التهابی می‌گردد. Ximenis و همکارانش درصد لنفوسیت‌های T تنظیمی (+CD28+CD4) را در مجموعه لنفوسیت‌های T یاریگر پیش و پس از حمله چشمی مورد بررسی قرار دادند و متوجه شدند که سطح لنفوسیت‌های T تنظیمی پیش از حملات به میزان معناداری کمتر از فاز فعال بیماری است، همچنین گروه دیگری گزارش کردند که درصد لنفوسیت‌های T تنظیمی تنها در فاز فعال بیماری افزایش دارد و در فاز استراحت کمتر از فاز فعال بیماری است که می‌توان گفت که کاهش لنفوسیت‌های T تنظیمی در فاز استراحت و یا

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-02]

پیش از حملات رخ داده در بیماری بهجت می‌تواند باعث فعال شدن بیماری گردد.[۲۱]

سلول‌های Tγδ جمعیت کوچکی از سلول‌های T هستند که پروتیین پذیرنده آنتی‌ژنی مشابه اما نه یکسان با سلول‌های +TCD4 و +TCD8 را بیان می‌کنند. سلول‌های Tγδ و NKT طیف گسترده‌ای از آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند که خیلی از آن‌ها پپتید نیستند و توسط مولکول‌های MHC کلاس I و II بارز نمی‌شوند.[۲۲] هر دو نوع این سلول‌ها در بافت‌های اپی‌تلیال مثل مجرای گوارش به فراوانی یافت می‌شوند. تعداد زیادی از سلول‌های Tγδ توسط پروتیین‌های شوک حرارتی تحریک می‌شوند. این زیر رده سلولی T پاسخ‌های ایمنی علیه میکروب‌ها را در سطوح اپی‌تلیالی پیش از فراخوانی و فعال شدن سلول‌های +TCD4 و +TCD8 اختصاصی آنتی‌ژن آغاز می‌نمایند و خط اول دفاعی علیه عفونت‌های میکروبی می‌باشند و مانند سلول‌های لنفویید ذاتی سایتوکین ترشح می‌کنند. سلول‌های Tγδ پوست ممکن است یک منبع اینترلوکین ۱۷ در برخی بیماری‌های پوستی التهابی مانند بیماری بهجت پوستی باشند.[۲۲و۲۳] ارتباط بین سلول‌های Tγδ و بیماری بهجت در سال 1990 کشف شد. این سلول‌ها دارای نقش پاتولوژیک در بیماری بهجت هستند که تعداد آن‌ها در خون محیطی، لژیون‌های موکوسی و در مایع داخل چشمی بیماران بهجت با تظاهرات چشمی افزایش می‌یابد. شواهد ضد و نقیضی از میزان سلول‌های Tγδ در بیماران بهجت گزارش شده است.[۲۳] برخی مقالات افزایش تعداد Tγδ را در خون محیطی مبتلایان به بیماری بهجت گزارش کرده‌اند.[۲۴] حال آنکه برخی دیگر افزایش معناداری بین Tγδ در خون محیطی بیماران و افراد سالم پیدا نکرده‌اند. همه ین اختلاف‌نظرها می‌تواند به‌دلیل وضعیت متفاوت از فعالیت بیماری، شدت بیماری، استفاده از درمان‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و شاید شرایط فیزیولوژیک بیمار شامل جنس، سن، ژنتیک و فاکتورهای محیطی باشد. برای مثال برخی داروها مانند Pentoxiflylline و Infliximab باعث مهار گسترش سلول‌های Tγδ، کاهش بیان فاکتور نکروزکننده تومورα، مهار تولید اینترفرون γ، گرانزیم A و کاهش تولید پرفورین می‌شوند. افزایش سلول‌های Tγδ فعال شده با تولید سطح بالایی از سایتوکین‌های اینترلوکین ۱۷، فاکتور نکروزکننده تومور α، اینترلوکین ۸ و اینترفرون γ همراه است که می‌تواند باعث القای شرایط التهابی در بدن شود. شواهد نشان داده است که بیماری بهجت به‌دنبال درمان‌های دندان وخیم‌تر می‌شود که می‌تواند حاکی از عملکرد غیرنرمال سیستم ایمنی در مخاط این بیماران باشد. سلول‌های Tγδ می‌توانند باعث القای پاسخ لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ و لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ در مدل‌های تجربی شوند. افزایش اینترلوکین ۱۷ و سایر سایتوکین‌های مرتبط خود دال بر این مطلب است.[۹]

فعال‌سازی غیرعادی سلول‌های B و سلول‌های T کنترل‌کننده عملکرد سلول‌های B در پاتوژنز بیماری‌های خودایمنی مانند سیستمیک لوپوس اریتماتوز نقش دارند. سطح افزایش‌یافته ایمونوگلوبین‌های سرمی، تولید اتوآنتی‌بادی‌ها و همچنین حضور کمپلکس‌های ایمنی در گردش در برخی بیماران مبتلا به بیماری بهجت فعال می‌تواند با عملکرد غیرعادی سلول‌های B مرتبط باشد. در کل بیماری‌های ایجاد شده توسط آنتی‌بادی‌ها، یا به‌وسیله آنتی‌بادی‌هایی که به آنتی‌ژن‌ها روی سلول‌های خاص یا بافت‌های خارج سلولی متصل می‌شوند و یا توسط کمپلکس‌های آنتی‌ژن- آنتی‌بادی که در گردش خون تشکیل شده و در دیواره رگ‌ها رسوب کرده‌اند، به‌وجود می‌آید. آنتی‌بادی‌هایی که در بافت‌ها رسوب می‌نمایند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را به محل فرا می‌خوانند تا به آن‌ها متصل گردند در نتیجه باعث التهاب و آسیب بافتی می‌گردند. آنتی‌بادی‌هایی که بیماری‌های اختصاصی سلول یا بافت را ایجاد می‌کنند معمولا اتوآنتی‌بادی‌های تولید شده به عنوان قسمتی از واکنش‌های خودایمنی هستند.[۲۵-۲۷] در بیماری بهجت عملکرد سلول‌های B در پاسخ به میتوژن‌های اختصاصی و غیراختصاصی مورد ارزیابی قرار گرفته است و شواهد حاکی از عدم پاسخ سلول‌های B به میتوژن‌های SAC و PWM است. افزون‌براین در بیماران بهجت تعداد سلول‌های B تولید کننده خودبه‌خودی آنتی‌بادی افزایش می‌یابد. این عملکرد غیرعادی در افراد مبتلا به فاز فعال بیماری بهجت دیده می‌شود. بسیاری از بیماری‌های ایمونولوژیک در انسان از طریق رسوب کمپلکس‌های ایمنی در رگ‌های خونی به‌وجود می‌آیند (آرتریت، واسکولیت و نفریت).[۲۸] سیستمیک لوپوس اریتماتوز یک بیماری خودایمنی می‌باشد که در آن کمپلکس‌هایی از آنتی‌ژن‌های هسته و آنتی‌بادی‌ها تشکیل می‌شوند و در کلیه‌ها، عروق خونی، پوست و دیگر اعضا رسوب می‌کنند.[۲۶و۲۷] اتوآنتی‌بادی سیتوپلاسمی آنتی‌نوتروفیلیک یک آنتی‌بادی اختصاصی سلول و بافت است که با برخی اختلالات واسکولیت همراه می‌باشد.[۲۹] در واسکولیت‌های سیستمیک میانکنش بین نوتروفیل‌ها و ANCA می‌تواند باعث شروع صدمات اندوتلیال و

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-02]

واسکولار شود. یکی از تظاهرات اصلی بیماری بهجت وجود واسکولیت در عروق خونی بزرگ و کوچک است به همین دلیل محققان به بررسی حضور ANCA در سرم بیماران بهجت پرداختند. شواهد حاکی از آن بود که بخش کوچکی از بیماران مبتلا به بهجت دارای سطح بالایی از ANCA در سرم خود می‌باشند. همچنین حضور سایر اتوآنتی‌بادی‌ها مثل AEAb و ACAb نیز در بیماران گزارش شده است. چندین گزارش از حضور آنتی‌بادی‌های ضد سلول‌های اندوتلیال (AECA) در بیماران بهجت وجود دارد.[۳۰] همچنین آنتی‌بادی آنتی‌ساکارومایسس سرویزیه ممکن است به‌ویژه در بیماری بهجت روده‌ای رایج باشد. مطالعات هردو سطوح نرمال و افزایش یافته آنتی‌بادی آنتی‌ساکارومایسس سرویزیه را در بیماران بهجت گزارش کرده‌اند. همچنین این آنتی‌بادی در بیماری التهابی روده مانند بیماری کرون نیز دیده شده است.[۳۱] سایتوکین‌های مهم دخیل در عملکرد سلول‌های B شامل فاکتور فعال‌کننده سلول B و هومولوگ آن APRIL پروتیین‌هایی از اعضای خانواده فاکتور نکروزکننده تومور هستند که نقش مهمی در بقا، تکثیر، تنظیم بلوغ، هموستاز و در نهایت عملکرد سلول‌های B داشته و از سلول‌های دندریتیک، مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و خود سلول‌های B تولید می‌شوند.[۳۲] این سایتوکین‌ها به رسپتورهای خود در سطح سلول‌های B متصل می‌شوند. به‌دلیل حضور اتوآنتی‌بادی‌ها، افزایش سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی و سلول‌های خاطره‌ای در بیماران مبتلا به بهجت، سطح سرمی APRIL، فاکتور فعال‌کننده سلول B و رسپتور BCMA مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج حاکی از افزایش سطح سرمی این مولکول‌ها در مبتلایان به بیماری بهجت در مقایسه با افراد کنترل سالم بود.[۳۳] در طی فاز فعال بیماری بهجت سلول‌های در محل التهاب (ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های بافت و سلول‌های T) انواع مختلفی از سایتوکین‌های پیش‌التهابی و فعال‌کننده ترشح می‌کنند که منجر به فعال‌سازی و فراخوانی سلول‌های التهابی کشنده طبیعی، لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷، NKT، Tγδ و لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ می‌گردند. برخی سلول‌ها مثل لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ بیشتر باعث فراخوانی و مهاجرت نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها شده و سلول‌هایی مثل لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ موجب فعال‌سازی آن‌ها می‌گردد که این کار را هم با سایتوکین‌ها و هم کموکاین‌ها انجام می‌دهند. در فعال‌سازی نوتروفیل‌ها و فراخواندن آن‌ها به‌ویژه سلول‌های لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ و سایتوکین‌های اینترلوکین ۶-، فاکتور نکروزکننده تومور α، اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۲۳ و اینترلوکین ۱۷ که همگی التهاب را القا می‌کنند، نقش دارند.[۳۴] بنابراین نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها سلول‌های غالب در جایگاه التهاب هستند. گزارشات اخیر نشان می‌دهد که نوتروفیل‌ها نقش مهمی در پاتوژنز بیماری بهجت داشته و نمونه‌های به‌دست آمده از لژیون‌های افراد مبتلا به بیماری بهجت فعال حضور تعداد زیاد آن‌ها را ثابت می‌کند. در بیماری بهجت نوتروفیل‌ها دچار فعالیت بیش از حد می‌گردند که از طریق بررسی مارکرهای سطح سلولی CD14، CD10 و CD11a تایید می‌شود.[۳۵] افزایش فعالیت کموتاکسی، فاگوسیتوز و تولید بیشتر سوپراکسید از ویژگی‌های نوتروفیل بیش از حد فعال است. در این نوتروفیل‌ها تولید واسطه‌های اکسیژن بالا می‌باشد که به بافت‌ها آسیب می‌رسانند.[۳۶] سایتوکین‌ها و کموکاین‌های تولید شده توسط لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ و لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ تاثیر مستقیم در این افزایش فعالیت دارند. اینترلوکین ۶ به‌همراه اینترلوکین ۱ و فاکتور نکروزکننده تومور α به غیر از تحریک و تمایز سلول‌های لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷، تولید نوتروفیل‌ها در مغز استخوان را نیز القا می‌کنند. همچنین فاکتور نکروزکننده تومور α و اینترلوکین ۱ سلول‌ها را جهت ترشح کموکاین CXCL1 و CCL2 که به‌ترتیب به پذیرنده نوتروفیل و مونوسیت متصل می‌شوند، تحریک می‌کنند.[۲۵و۳۷] میزان CXCL1 و CXCL10 در افراد مبتلا به بیماری بهجت به‌طور معناداری بیشتر است. خود نوتروفیل فعال شده نیز با تولید برخی واسطه‌های ایمنی باعث تولید بیشتر سایتوکین‌های لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ می‌گردد.[۳۸] در پاتوژنز بیماری بهجت بسیاری از مولکول‌ها و رسپتورهای غشایی، فاکتورهای چسبندگی مولکولی و سلولی مانند ICAM، E-Selectin، پذیرنده‌های سایتوکینی و کموکاینی مختلف و فاکتورهای رشد ممکن است دخالت داشته باشند.[۳۹و۴۰] فاکتور رشد اندوتلیال عروقی توسط ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال عروقی تولید می‌شود که در التهاب و پاتوژنز بیماری بهجت دخیل می‌باشد. میزان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در پلاسمای افراد مبتلا به بیماری بهجت به‌طرز معناداری بیشتر از افراد سالم است.[۴۱] MMP یک آنزیم پروتیولیتیک است که با تخریب ماتریکس خارج سلولی و غشای پایه در شکست سدخونی در مناطق التهابی نقش مهمی ایفا می‌کند. مطالعات نشان داده است که سطح MMP در Neuro-BD افزایش می‌یابد. نوتروفیل‌ها را می‌توان به‌عنوان منبع تولید MMP دانست.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-02]

سلول‌های T خاطره در بیماران مبتلا به بهجت فعال، رسپتور کموکاین‌های التهابی مثل CCR6، CCR5 و CXCR3 را بیان می‌کنند که با درگیری ریه و اعصاب مرکزی همراه است. لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ سطح بالایی از CXCR3 و CCR5، و لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷، CCR6 را بیان می‌کند که به کموکاین‌های مربوطه متصل می‌گردند. همچنین بیان رسپتورهای کموکاینی CCR5 و CXCR3 در سطح لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ در زخم‌های دهانی مبتلایان به بیماری بهجت بیشتر است.[۴۲و۲۹] اخیرا در مطالعه‌ای نقش پروتیین‌های TRIM در افزایش التهاب به‌واسطه مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ و لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ در بیماری بهجت نشان داده شد. پروتیین‌های دارای موتیف Tripartite، (TRIM) خصوصیات ضد ویروسی نشان می‌دهند و مکانیسم‌های دفاع علیه ویروس را میانجی‌گری می‌کنند. خانواده پروتیینی TRIM به‌دلیل نقش داشتن در تنظیم پاسخ‌های ایمنی ذاتی به آلودگی‌های ویروسی شناخته شده‌اند. TRIM21 یک E3 یوبی‌کویتین لیگاز می‌باشد که پاسخ‌های ایمنی ذاتی را به‌وسیله یوبی‌کویتیناسیون پروتیین‌های داخل سلولی مختلف مانند NF-κB و فاکتورهای تنظیمی اینترفرون تنظیم می‌کند. به‌عنوان مثال TRIM21 با فاکتور تنظیمی اینترفرون 3، فاکتور تنظیمی اینترفرون ۷ و فاکتور تنظیمی اینترفرون ۸ برهمکنش و آن‌ها را یوبی‌کویتینه می‌کند. فاکتورهای تنظیمی اینترفرون نقش مهمی در مهار تمایز لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ به‌عنوان مهار کننده‌های ذاتی رونویسی به‌عهده دارند.[۴۳] به‌دلیل اینکه مونوسیت‌های انسانی پاسخ‌های لنفوسیت‌های T یاریگر را القا و پلاریز می‌کنند و پاسخ‌های سلول‌های T را در طول عفونت و در بیماری‌های اتو ایمنی تنظیم می‌کنند، مونوسیت‌ها و مشتقات آن‌ها مثل ماکروفاژها به‌نظر می‌رسد در پاتوژنز بیماری بهجت دخیل هستند. به‌تازگی عملکرد تنظیمی جدیدی برای TRIM21 کشف شده است که نقشی حیاتی در تولید سایتوکین‌های التهابی در مونوسیت‌های فعال بیماران مبتلا به بیماری بهجت به‌عهده دارد. TRIM21 به‌واسطه تنظیم اهداف مهمی مثل فاکتور تنظیمی اینترفرون ۸ و NF-κB تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی را در مونوسیت‌ها تغییر می‌دهد که در نهایت منجر به افزایش التهاب به‌واسطه لنفوسیت‌های T یاریگر ۱/ لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ می‌گردد.[۴۴] شواهد مدل پاتوژنتیکی جدیدی را پشتیبانی می‌کند که در آن تغییر تنظیم یوبی‌کویتیناسیون مسئول واکنش‌های ایمنی متفاوت در بیماری بهجت می‌باشد. اخیرا مطالعه‌ای بر روی بیماری بهجت آشکار کرد که TRIM39 در ارتباط با یک زمینه ژنتیکی برای این بیماری می‌باشد. TRIM39 به‌طرزی منفی سیگنال NF-κB را به‌وسیله تغییر تولید سایتوکین‌های التهابی مثل فاکتور نکروزکننده تومور α تنظیم می‌کند.[۴۵] به‌دلیل اینکه در فاز فعال بیماری بهجت، پاسخ ایمنی لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ قوی اتفاق می‌افتد و در ادامه بیماران بهجت سطح بالای فاکتور نکروز کننده تومور α، اینترفرون γ و اینترلوکین ۱ در گردش خون محیطی نشان می‌دهند. پژوهش اخیر بر روی TRIM39 آشکار کرد که تغییر یوبی‌کویتیناسیون پروتیین TRIM در پلاریزاسیون ایمنی نادرست در بیماری بهجت با اهمیت می‌باشد.[۴۶] TRIM21 با بسیاری از پروتیین‌های دخیل در ایمنی ذاتی و اکتسابی برهمکنش دارد. در یک مطالعه آنالیز پیوستگی پی برده شد که فاکتور تنظیمی اینترفرون ۸، یکی از اهداف یوبی‌کویتیناسیون TRIM21، در بیماری بهجت تغییر پیدا می‌کند و تنظیم اشتباه فاکتور تنظیمی اینترفرون ۸ در ارتباط با بیان سایتوکین‌های تغییریافته به‌ویژه پاسخ لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ در بیماری بهجت می‌باشد. فاکتور تنظیمی اینترفرون ۸ بیان سایتوکین‌های التهابی مثل اینترلوکین 12/23p40 را در ماکروفاژها و احتمالا پیش‌ساز آن‌ها مونوسیت‌ها تنظیم می‌کند. همان‌گونه که ذکر شد فاز فعال بیماری بهجت پاسخ لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ افزایش یافته، به‌وسیله افزایش اینترلوکین ۱۷ مشخص می‌گردد و باعث می‌شود نقش پاتوژنیک این الگوی التهابی در پاتوژنز بیماری بهجت مهم تلقی شود. مونوسیت‌ها منبع مهم اینترلوکین 1β و اینترلوکین ٦ هستند. Ahn و همکارانش با استفاده از siRNA و روش کشت همزمان ثابت کردند که سرکوب بیان TRIM21 در مونوسیت‌ها، انحراف ایمنی لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ و لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ را مهار می‌کند.[۴۷] TRIM21 تولید اینترلوکین 1β و اینترلوکین ٦ را از مونوسیت‌های فعال شده به‌واسطه‌ی LPS تنظیم می‌کند. تنظیم فاکتور تنظیمی اینترفرون ۸ به‌وسیله TRIM21 به‌طور مستقیم توسط یوبی‌کویتیناسیون در هسته ماکروفاژها انجام می‌گیرد. هنگامی‌که بیان TRIM21 سرکوب می‌گردد، بیان فاکتور تنظیمی اینترفرون ۸ نیز کاهش پیدا می‌کند. فاکتور تنظیمی اینترفرون ۸ تمایز و عملکرد مونوسیت‌ها را موجب می‌شود. افزون‌براین فاکتور تنظیمی اینترفرون ۸ در تنظیم بلوغ ماکروفاژها، زنده ماندن آن‌ها و پاسخ‌های ایمنی ذاتی شامل اتوفاژی دخالت دارد. همچنین فاکتور تنظیمی اینترفرون ۸ یک محیط سایتوکینی القا می‌کند که پاسخ‌های لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ و لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ را به‌وسیله

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-02]

تشدید تولید فاکتور رشد ترنسفورم کننده β از سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن پشتیبانی می‌کند.[۴۸] بیماران بهجت همچنین میزان افزایش یافته مونوسیت‌های +CD16 را در خون محیطی نشان می‌دهند.[۴۷] این مونوسیت‌های غیرکلاسیک تولیدکننده‌های اولیه سایتوکین‌های التهابی اینترلوکین 1β و فاکتور نکروز کننده تومور α در شرایط التهابی هستند.[۴۹] به طرز جالبی، داده‌های اخیر پیشنهاد می‌کنند که TRIM21 می‌تواند فاکتوری باشد که خصوصیات پیش‌التهابی مونوسیت‌های +CD16 را فعال کند.[۵۰] در حقیقت زیرمجموعه‌های مونوسیتی مشخص با بیان TRIM21 افزایش‌یافته و شرایط پیش التهابی در بیماری بهجت در ارتباط خواهند بود. در مونوسیت‌های بیماران بهجت، TRIM21 افزایش و بیان فاکتور تنظیمی اینترفرون ۸ در مقایسه با کنترل کاهش نشان می‌دهد. مونوسیت‌های بیماران بهجت تمایز لنفوسیت‌های T یاریگر ۱/ لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ کشت داده شده را تسهیل کردند و ناک داون بیان TRIM21 به‌وسیله siRNA این تمایز را مهار می‌کند. در واقع سایتوکین‌های پیش‌التهابی مشتق از مونوسیت که باعث رشد و پیشرفت التهاب لنفوسیت‌های T یاریگر ۱/ لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷ می‌شوند به‌وسیله TRIM21 تنظیم می‌گردند.[۴۷] اگرچه علل دقیق ایجاد بیماری بهجت همانند بسیاری از بیماری‌های ایمنی دیگر هنوز مشخص نیست، اما یافته‌های رو به رشد پژوهشگران نشان از دخالت عمیق مباحث ژنتیک و ایمنی در آن دارد.

از لحاظ ایمونولوژیک بیماری بهجت را می‌توان در رده اختلالات خودالتهابی و خودایمنی مزمن و سیستمیک به حساب آورد. تغییرات معنادار در جمعیت‌های سلولی MO، MQ، کشنده طبیعی، لنفوسیت‌های T یاریگر ۱۷، NKT، Tγδ، لنفوسیت‌های T یاریگر ۱ و لنفوسیت‌های T تنظیمی، پاسخ‌های آن‌ها در سطح سایتوکینی فاکتور نکروزکننده تومور α، فاکتور رشد ترنسفورم کننده β، اینترلوکین ۱، اینترفرون γ، اینترلوکین ۱۰، اینترلوکین ۱۷، تغییرات بیان و فعالیت واسطه‌های سیگنالی و رونویسی فاکتورهای تنظیمی اینترفرون، TRIMs، NF-κB و AP-1 و همچنین پاسخ مثبت و امیدوار کننده به داروهای ضدالتهابی و سرکوب‌کننده ایمنی از جمله دلایل این فرضیه می‌باشد.

References

1. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, Kahan A, Ayed K, Chabbou A, et al. Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behçet's disease. *J Rheumatol* 1994;21(12):2301-6.
2. Esatoglu SN, Kutlubay Z, Ucar D, Hatemi I, Uygunoglu U, Siva A, et al. Behcet's syndrome: providing integrated care. *J Multidiscip Healthc* 2017;10:309-19.
3. Vitale A, Rigante D, Lopalco G, Emmi G, Bianco MT, Galeazzi M, et al. New therapeutic solutions for Behcet's syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25(7):827-40.
4. Shahram F, Nikoopour E, Rezaei N, Saeedfar K, Ziaei N, Davatchi F, et al. Association of interleukin-2, interleukin-4 and transforming growth factor-beta gene polymorphisms with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(4 Suppl 67):S28-31.
5. Abolfazli R, Samadzadeh S, Sabokbar T, Siroos B, Armaki SA, Aslanbeiki B, et al. Relationship between HLA-DRB1* 11/15 genotype and susceptibility to multiple sclerosis in Iran. *J Neurol Sci* 2014;345(1-2):92-6.
6. Sfikakis PP, Arida A, Panopoulos S, Fragiadaki K, Pentazos G, Laskari K, et al. Drug-Free long-term remission in severe Behçet's disease following withdrawal of successful anti-tumor necrosis factor treatment. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(12):2380-5.
7. Leccese P, Yazici Y, Olivieri I. Behcet's syndrome in nonendemic regions. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29(1):12-6.
8. Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Ozen S, Ozdogan H, Rozenbaum M, et al. Familial aggregation in Behcet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr* 1999;135(1):89-93.
9. Salmaninejad A, Gowhari A, Hosseini S, Aslani S, Yousefi M, Bahrami T, et al. Genetics and immunodysfunction underlying Behçet's disease and immunomodulant treatment approaches. *J Immunotoxicol* 2017;14(1):137-51.
10. Lule S, Colpak AI, Balci-Peynircioglu B, Gursoy-Ozdemir Y, Peker S, Kalyoncu U, et al. Behcet Disease serum is immunoreactive to neurofilament medium which share common epitopes to bacterial HSP-65, a putative trigger. *J Autoimmun* 2017;84:87-96.
11. Fenini G, Contassot E, French LE. Potential of IL-1, IL-18 and inflammasome inhibition for the treatment of inflammatory skin diseases. *Front Pharmacol* 2017;8:278.
12. Çerçi P, Altıner S, İnal A, Köse K, Keskin G, Ölmez Ü. Investigating the role of IL-33 in the pathogenesis of Behçet's Disease. *Acta Clin Belg* 2017;72(6):434-8.
13. Gholijani N, Ataollahi MR, Samiei A, Aflaki E, Shenavandeh S, Kamali-Sarvestani E. An elevated pro-inflammatory cytokines profile in Behcet's disease: A multiplex analysis. *Immunol Lett* 2017;186(Suppl C):46-51.
14. Cha S, Kim KJ, Kweon S, Lee S, Min B, Kim E, et al. Central serous chorioretinopathy associated with low dose systemic corticosteroid treatment of Behcet's disease. *Yeungnam Univ J Med* 2017;34(1):111-4.
15. Sun M, Yang P, Yang Y, Ye J. Upregulated IRAK1 and IRAK4 promoting the production of IFN-gamma and IL-17 in Behcet's disease. *Int Ophthalmol* 2018;38(5):1947-53.
16. Hasan MS, Ryan PL, Bergmeier LA. Circulating NK cells and their subsets in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2017;188(2):311-322.
17. Deniz R, Tulunay-Virlan A, Ture Ozdemir F, Unal AU, Ozen G, Alibaz-Oner F, et al. Th17-inducing conditions lead to in vitro activation of both Th17 and Th1 responses in Behcet's disease. *Immunol Invest* 2017;46(5):518-25.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-02]

18. Kim J, Park JA, Lee EY, Lee YJ, Song YW, Lee EB. Imbalance of Th17 to Th1 cells in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(4 Suppl 60):S16-9.
19. Li MO, Flavell RA. TGF-beta: a master of all T cell trades. *Cell* 2008;134(3):392-404.
20. Hamzaoui K, Bouali E, Ghorbel I, Khanfir M, Houman H, Hamzaoui A. Expression of Th-17 and RORγt mRNA in Behçet's disease. *Med Sci Monit* 2011;17(4):CR227-34.
21. Ximenis AC, Bestard CC, Conejero AC, Ferreres LP, Mas AJ, Vallejo JLO, et al. In vitro evaluation of γδ T cells regulatory function in Behçet's disease patients and healthy controls. *Hum Immunol* 2016;77(1):20-8.
22. Chien YH, Meyer C, Bonneville M. γδ T cells: first line of defense and beyond. *Annu Rev Immunol* 2014;32:121-55.
23. Vantourout P, Hayday A. Six-of-the-best: unique contributions of gammadelta T cells to immunology. *Nat Rev Immunol* 2013;13(2):88-100.
24. Bank I, Duvdevani M, Livneh A. Expansion of gammadelta T-cells in Behcet's disease: role of disease activity and microbial flora in oral ulcers. *J Lab Clin Med* 2003;141(1):33-40.
25. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker DL. Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia, PA: Elsevier, Saunders; 2015.
26. Fairhurst AM, Wandstrat AE, Wakeland EK. Systemic lupus erythematosus: multiple immunological phenotypes in a complex genetic disease. *Adv Immunol* 2006;92:1-69.
27. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365(22):2110-21.
28. Takeuchi M, Karasawa Y, Harimoto K, Tanaka A, Shibata M, Sato T, et al. Analysis of Th Cell-related cytokine production in Behçet disease patients with uveitis before and after infliximab treatment. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(1):52-61.
29. Carreño E, Portero A, Herreras JM, García-Vázquez C, Whitcup SM, Stern ME, et al. Cytokine and chemokine tear levels in patients with uveitis. *Acta Ophthalmol* 2017;95(5):e405-14.
30. Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH, et al. Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2003;48(7):2025-35.
31. Filik L, Biyikoglu I. Differentiation of Behcet's disease from inflammatory bowel diseases: anti-Saccharomyces cerevisiae antibody and anti-neutrophilic cytoplasmic antibody. *World J Gastroenterol* 2008;14(47):7271.
32. Yu G, Boone T, Delaney J, Hawkins N, Kelley M, Ramakrishnan M, et al. APRIL and TALL-I and receptors BCMA and TACI: system for regulating humoral immunity. *Nat Immunol* 2000;1(3):252-6.
33. Shaker OG, Tawfic SO, El-Tawdy AM, El-Komy MH, El Menyawi M, Heikal AA. Expression of TNF-alpha, APRIL and BCMA in Behcet's disease. *J Immunol Res* 2014;2014:380405.
34. Kaabachi W, Khaouthar M, Hamdi B, Khalfallah I, Ammar J, Hamzaoui K, et al. Th 9 cells in Behçet disease: Possible involvement of IL-9 in pulmonary manifestations. *Immunol Lett* 2019;211:3-12.
35. Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Neutrophil activation in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(5 Suppl 24):S19-24.
36. Yazici H. The lumps and bumps of Behcet's syndrome. *Autoimmun Rev* 2004;3 Suppl 1:S53-4.
37. Mocsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *J Exp Med* 2013;210(7):1283-99.
38. Samadzadeh S, Tabibian E, Sabokbar T, Shakoori A, Dehgolan SR, Armaki SA, et al. HLA-DRB1 does not have a role in clinical response to interferon-beta among Iranian multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2015;352(1-2):37-40.
39. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999;341(17):1284-91.
40. Yazici H, Esen F. Mortality in Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5 Suppl 51):S138-40.
41. Adeeb F, Khan MU, Stack AG, Fraser AD. Etiology, Immunopathogenesis and Biomarkers in Behçet's Disease. Behcet's Disease: InTech; 2017.
42. Abbas T, Younus M, Muhmmad S, Ijaz M, Shakoor A. Some challenges to progressive control of foot and mouth disease in Pakistan: findings of a pilot survey. *Transbound Emerg Dis* 2014;61(1):81-5.
43. Qiu Y, Zhu Y, Yu H, Yi S, Su W, Cao Q, et al. Ocular Behcet's disease is associated with aberrant methylation of interferon regulatory factor 8 (IRF8) in monocyte-derived dendritic cells. *Oncotarget* 2017;8(31):51277-87.
44. Ahn Y, Hwang JH, Zheng Z, Bang D, Kim DY. Enhancement of Th1/Th17 inflammation by TRIM21 in Behçet's disease. *Sci Rep* 2017;7(1):3018.
45. Gallardo-Vara E, Ruiz-Llorente L, Casado-Vela J, Ruiz-Rodríguez MJ, López-Andrés N, Pattnaik AK, et al. Endoglin protein interactome profiling identifies TRIM21 and Galectin-3 as new binding partners. *Cells* 2019;8(9):1082.
46. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2002;31(4):205-10.
47. Wei W, Wang Y, Sun Q, Jiang C, Zhu M, Song C, et al. Enhanced T-cell proliferation and IL-6 secretion mediated by overexpression of TRIM21 in oral lesions of patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2019 Jul 28.
48. Yoshida Y, Yoshimi R, Yoshii H, Kim D, Dey A, Xiong H, et al. The transcription factor IRF8 activates integrin-mediated TGF-beta signaling and promotes neuroinflammation. *Immunity* 2014;40(2):187-98.
49. Mukherjee R, Kanti Barman P, Kumar Thatoi P, Tripathy R, Kumar Das B, Ravindran B. Non-Classical monocytes display inflammatory features: validation in sepsis and systemic lupus erythematous. *Sci Rep* 2015;5:13886.
50. Lenart M, Rutkowska-Zapala M, Szatanek R, Weglarczyk K, Stec M, Bukowska-Strakova K, et al. Alterations of TRIM21-mRNA expression during monocyte maturation. *Immunobiology* 2017;222(3):494-8.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-02]

TUMJ Tehran University Medical Journal, January 2020; Vol. 77, No. 10: 605-614 Review Article

Immunology of Behcet disease: *review article*

Arash Salmaninejad Ph.D.[1]
Sajjad Shariati Ph.D.[2]
Mohammad Reza Zamani Ph.D.[2]
Abbas Shakoori M.D., Ph.D.[3*]

1- Department of Medical Genetics, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
2- Department of Immunology and Biology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[*]Corresponding author: Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, 16 Azar St., Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66914545
E-mail: shakooria@tums.ac.ir

Abstract

Received: 06 Jun. 2019 Revised: 11 Jun. 2019 Accepted: 13 Jan. 2020 Available online: 20 Jan. 2020

Behçet's disease (BD), also known as the Silk Road disease, is a multisystemic and rare inflammatory disorder primarily prevalent in populations along the Mediterranean Sea. Today, BD is defined as a crossroad between autoimmune and auto-inflammatory syndromes. Variety of syndromes including mucocutaneous manifestations such as oral and genital ulcers, papulopustular lesions and erythema nodosum as well as ocular, vascular, gastrointestinal and nervous system occur. The disease etiology has not yet been elaborated, though researchers have reported several reasons that can increase the likelihood of the disease occurrence including a genetic factor, human leukocyte antigen HLA-B51 (B51) antigen, infectious conditions such as herpes simplex virus (HSV), those involved in inflammatory and autoimmune conditions such as imbalance of various cytokines and immune cells levels as well as existence of various gene variants. Among the various immuno dysfunctions that are found in BD, patients have increased neutrophil motility and superoxide production, as well as elevated production of tumor necrosis factor (TNF)-α and decreased production of interleukin-10 (IL-10). Since vasculitis and tissue damage is usually seen with Behcet disease, unusual concentrations of chemokine and adhesion molecules can also help us understand the causes of disease. Among the functional deficiencies of the immune system, increased concentrations of neutrophils and monocytes are of importance leading to an increase in reactive oxygen species (ROS). Behcet's disease has common characteristics with some immune-mediated diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE), psoriasis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease (IBD), which suggests that they may share similar etiologies and genes. Genetic and epigenetic modulations have also been proposed as involved in the pathogenesis of BD. Modifications in DNA methylation have been found in BD patient monocytes and lymphocytes, leading to the adverse function of these cells. The positive replies to classical immunosuppressive agents like cyclosporine and azathioprine and participation of autoantigens at the beginning of the illness are the chief BD features that reflect the autoimmune nature of the disorder. This review article attempts to introduce the BD disease and its contributing factors with emphasis on the role of different cells and cytokines based on updated studies.

Keywords: autoimmune diseases, Behcet syndrome, immunology.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-02]