سهیلا منصوری ، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی، دانشکده علوم و فناوری های نوین،
گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی Soheila_m۶۷@yahoo.com
دکتر سعید امین زاده، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری

مروری برسلول های T تنظیمی

پاسخ ایمنی تطابقی که از بدن در مقابل تهاجم میکروارگانیسم های مهاجم از جمله باکتری ها، ویروس ها، قارچ ها، انگل ها و سلول های سرطانی محافظت می نماید که این پاسخ ایمنی توسط سلول T شروع می شود. دربین این سلول ها، سلول های T دارای گیرنده با تمایل(affinity) برای آنتی ژن های خودی، به صورت روتین به بافت های لنفوئیدی پریفرال آزاد می شود و درجایی که می تواند در آنجا فعال شود، گسترش می یابد و احتمالا بیماری خود ایمنی را آغاز می کند. این فرایند توسط چندین مکانیسم سلولی تحت کنترل است که مهم ترین آن ها سلول های اختصاصی T تنظیمی (Treg) است که واکنش های خود ایمنی را سرکوب می کند.

سلول های T در پاسخ ایمنی نقش بسیار مهمی را ایفا می کند. پس از کشف این سلول هادر ٤٠ سال پیش، وجود سلول های سرکوب کننده ی T نیز گزارش شد(١). کلون های سلول T، گیرنده ها را برای آنتی ژن های خارجی بیان می کند، ولی احتمال دارد این سلول ها به آنتی ژن های خودی نیز تمایل داشته باشد. لذا در انتخاب مثبت که در طی تکامل رخ می دهد، تمایل (affinity) این کلون ها به وسیله ی آنتی ژن های خودی در تیموس اندازه گیری می شود ودر انتخاب منفی، سلول های T که self–reactive(با آنتی ژن های خودی واکنش می دهند) است و تمایل (affinity) زیادی برای اتصال به آنتی ژن های خودی دارد حذف می شود(٢). اما این فرایند کامل نیست، انتخاب منفی در تیموس (مقاومت مرکزی)، تمامی لنفوسیت های خود ایمنی که بالقوه پاتوژنیک است را از بین نمی برد و چنین سلول هایی به میزان زیادی در سطح بدن یافت می شود(٣). بنابراین علاوه بر مقاومت مرکزی، مکانیسم های کنترل کننده ی خود ایمنی بالقوه خطرناک در سطح بدن (مقاومت پیرامونی) باید وجود داشته باشد. مکانیسم های چندگانه ای که منجر به مقاومت محیطی می شوند، شامل حذف کلونال، آنرژی کلونال، و سرکوب فعال توسط سلول های T سرکوب کننده (سلول های T تنظیمی یا Treg) است(٤-٥). سرکوب سیستم ایمنی توسط سلول های T تنظیمی CD4+ CD25+ (CD4 Treg) که به صورت طبیعی رخ می دهند، در بسیاری از مدل های حیوانی و مطالعات انسانی نشان داده شده است. همچنین علاوه بر CD4 Treg، سلول های T تنظیمی CD8 (CD8 Treg) نیز نقش بسیار مهمی در مقاومت نوزادی، مقاومت آلوگرافت یا زنوگرافت و بیماری های خود ایمنی، ایفا می نمایند. (٦). سلول های T(CD8+) تنظیمی، دارای تاریخچه ای طولانی در ایمونولوژی است. تنظیم پاسخ ایمنی با واسطه سلول های T سرکوب گر در ابتدا توسط Gershon و همکارانش در اوایل ١٩٧٠، توصیف شد(٧). و همچنین نقش کلیدی سلول های $TCD4^+$ (سلول های القاگر سرکوب $CD4^+$) درالقای سلول های $TCD8^+$ نیز مطرح شد. در حال حاضر این سلول های T سرکوب گر عموما با نام سلول های $TCD8^+$ تنظیمی خوانده می شوند .همانطور که در ابتدا توسط Gershon & Kondo در سال ١٩٧٠ نشان داده شده، آنها اولین زیر مجموعه توصیف شده از سلول هایی بوده که قادر به القای سرکوب ایمنی است(٨).

زیر مجموعه های سلول های Treg

سلول های T CD٤+ CD٢٥+ Foxp٣ که به صورت طبیعی یا با آنتی ژن القا شده اند، به صورت گسترده ای در موش ها و انسان مورد بررسی قرار گرفته اند. اگرچه چندین زیر مجموعه ی دیگر از سلول های T شناسایی شده اند. برای مثال سلول های $CD8^+$ Treg و سلول های γδ–TCR Treg در سرطان و دیگر بیماری ها گزارش شده است . چندین زیرمجموعه اصلی از سلول های Treg عبارتند از:

- **سلول های $CD4^+$ T:** سلول های $CD4^+$ T را می توان علاوه بر این به زیر گروه های $CD25^+$ $TCD4^+$ Foxp3 ، سلول های $CD25^+$ Foxp3 $TCD4^+$ القا شده توسط آنتی ژن، و سلول های $Foxp3^-$ Treg $CD4^+$ تقسیم کرد که به صورت طبیعی رخ می دهد. همانند همتایان آن ها که به صورت طبیعی رخ می دهد، سلول های $CD25^+$ Foxp3 Treg با آنتی ژن اختصاصی

به هنگامی که آنها به علت مواجهه با آنتی ژن اختصاصی فعال می شوند، پاسخ های ایمنی را از طریق یک مکانیسم وابسته به تماس سلول به سلول یا مکانیسم های وابسته به فاکتورهای soluble، سرکوب می نماید(۹). اگرچه منشا سلول های $CD4^+$ Treg هنوز هم ناشناخته باقی مانده است، آنها ممکن است از سلول های T اولیه $CD4^+$ $CD25^-$ که آنتی ژن را تجربه کرده اند و سلول های effector T در محیط سرکوب کننده سایتوکاین محل های تومور یا گسترش پس از تحریک آنتی ژنی سلول های T $CD4^+$ $CD25^+$ که به صورت طبیعی رخ می دهند، به وجود آمده باشد. برخلاف سلول های T $CD4^+$ $CD25^+$ Foxp3 که به صورت طبیعی رخ می دهند، سلول های Tr۱، Foxp۳ را بیان نمی کند و در بافت های پریفرال توسط تحریک کمپلکس اصلی histocompatibility (MHC)/پپتید در حضور IL-۱۰، القا می شوند. آن ها سیستم ایمنی را از طریق یک مکانیسم وابسته به سایتوکاین سرکوب می نمایند(۱۰).

➢ **سلول های Treg $CD۸^+$**: اغلب سلول های $CD۸^+$ Treg توسط تحریک آنتی ژنی ایجاد می شوند و می تواند به چندین زیرگروه تقسیم شوند:

✓**سلول های Treg $CD۸^+$ با Qa-۱ اختصاصی**: با استفاده از مدل موشی انسفالومیلیت آلرژیک آزمایشگاهی، چندین گروه درگیر بودن سلول های $CD8^+$ Treg را در تنظیم سلول های پاتوژنیک $CD4^+$ خود فعال شونده، را گزارش داده اند (۱۱). سلول های $CD8^+$ Treg توسط کمپلکس های Qa-1/پپتید بیان شده روی سلول های T $CD4^+$ پس از واکسیناسیون با پروتئین پایه ای میلین، القا می شود. این سلول های $CD8^+$ Treg می تواند به صورت اختصاصی سلول های T $CD٤^+$ فعال بیان کننده ی مولکول های Qa-1 مرتبط با پپتید خودی را شناسایی کند. بنابراین، این سلول های $CD8^+$ Treg، مقاومت ایمنی را به واسطه ی از بین بردن سلول های T $CD4^+$ پاتوژنیک خود فعال شونده، حفظ می نمایند. به نظر می رسد که سلول های $CD8^+$ Treg که در آن ها Qa-1 مهار شده است، در این مدل حیوانی خاص باشد.

✓ **سلول های Treg $CD۲۵^-$ $CD۲۸^+$ با آلوآنتی ژن اختصاصی**: سلول های $CD28^+$ $CD25^-$ Treg به صورت پریفرال از طریق تحریک پپتید MHC کلاس I، القا می شوند (۱۲). آنها بصورت انتخابی ایزوفورم Foxp3α را بیان می کنند که فاقد ناحیه آکسون ۳ است و واسط سرکوب ایمنی از طریق یک مکانیسم تماس سلول به سلول است. این سلول ها، سلول های دندریتی و دیگر سلول های غیر حرفه ای ارائه کننده آنتی ژن را هدف قرار می دهد که در واقع فعالیت تنظیمی را روی سلول های T $CD4^+$ اعمال می کند، و ساختار داخلی آنها را به سمت یک نوع tolerogenic(تولرژنیک) سوق می دهد. سلول های $CD8^+$ $CD28^-$ به صورت مستقیم روی سلول های ارائه کننده آنتی ژن عمل می کند و گیرنده های مهاری ILT3 و ILT4 را بیش از حد نرمال تنظیم می نمایند و یا واسط سرکوب ایمنی می شوند.(۱۳) .این سلول ها در پیوند و همچنین در تومور ها شناسایی شده اند (۱٤) .

✓ **سلول های Treg $CD8^+$ $CD25^+$**: این سلول ها اخیرا در محل های توموری بیماران سرطانی کشف شده است(۱۵). آنها چندین مارکر را بیان می کند، از جمله CD122، Foxp3، و GTIR که بصورت معمول مرتبط با سلول های $CD4^+$ Treg است. این سلول ها می تواند انتشار و عملکرد سلول های naïve $CD4^+$، $CD8^+$ و سلول های effector T را از طریق یک مکانیسم تماس سلول به سلول یا فاکتور های soluble همچون IL-10، سرکوب نمایند(۱٦) . بنابراین آنها از نظر عملکرد و فنوتایپ مشابه سلول های Treg $CD28^+$ $CD4^+$ هستند ولی از سلول های Treg $CD8^+$ با Qa-1 مهار شده، متفاوت است. سلول های Treg $CD25^+$ $CD8^+$ در میکرو محیط تومور القا می شوند و نیازمند فعال شدن آنتی ژن برای سرکوب انتشار سلول های naïve T است. مطابق با این مشاهدات، سلول های Treg $CD25^+$Foxp3 $CD8^+$ درمقایسه با سلول های پریفرال در محل های توموری تجمع می یابد.

✓ **سلول های γδ-TCR Treg**: این سلول ها تعداد محدودی از آنتی ژن های غیر پپتیدی و پپتیدی را بدون نیاز به MHC کلاس II شناسایی می نمایند. بنابراین سلول های γδ-T به عنوان لنفوسیت های ایمنی داخلی عمل می نمایند و نقش مهمی را در حفظ ایمنی در طی عفونت و شکل گیری تومور، اعمال می نمایند. ایمن سازی بیماران با سرطان پستان با لیگاندهای قوی اختصاصی برای سلول های Vγ9Vδ2 منجر به ایمنی آنتی توموری می شود، ازاین رو سلول های effector T را مهار می نماید. علاوه

براین سلول های γδ-T، پاسخ التهابی و هموستاز اپیتلیایی را در طی عفونت، آسیب بافتی و بیماری خود ایمنی تنظیم می نماید . اخیرا یک جمعیت غالب از سلول های γδ-T انتشار یافته از تومور که به عنوان سلول های T تنظیمی عمل می نمایند و انتشار سلول های T و بلوغ و عملکرد سلول های دندریتیک را سرکوب می کند،شناسایی شده اند. جالب توجه است که آنها همانند سلول های Tr-۱، این سلول های γδ-Treg، مولکول های Foxp3 و CD25 را بیان نمی کند. علاوه براین آنها سلول های T و عملکرد DC را از طریق فاکتور soluble به غیر از IL-10 و TGF-β سرکوب می نماید (۱۷).

➢ **سلول های T تنظیمی NK-T:** سلول های NKT وابسته به CD1d یکی دیگر از زیر مجموعه های لنفوسیت های داخلی است که در واسط شدن ایمنی ضد توموری ضروری است (۱۸). چندین مطالعات نشان داده که NKT ممکن است سرکوب ایمنی را انجام دهد.(۱۹) مطالعات پس از آن نشان داده اند که سلول های NKT Vα14Jα18^{+} (نوع I)، مسوول سرکوب ایمنی است(۲۰).

مکانیسم های سرکوب کنندگی CD8^{+} Treg و CD4^{+}:

مکانیسم های مختلفی برای سرکوب ایمنی به واسطه سلول های CD4^{+} Treg وجود دارند (۲۱). اغلب سلول های CD4^{+} CD25^{+} Treg پاسخ های ایمنی را از طریق یک مکانیسم تماس سلول به سلول سرکوب می نماید، اگرچه فاکتور های soluble همچون IL-10 و TGF-β نیز برای سرکوب ایمنی ضروری می باشند .(۲۲)

اخیرا IL-35 به عنوان یک مولکول سرکوب کننده ایمنی به واسطه ی سلول های Treg، شناسایی شده است(۲۳). علاوه بر این، سلول های Treg ممکن است پاسخ های ایمنی را توسط از بین بردن مستقیم سلول های effetor یا القای آپوپتوز به واسطه ی محرومیت سایتوکاین، سرکوب نماید. (۲٤) . آزاد شدن پرفورین و گرآنزیم A یا B(granzyme) نیز در از بین بردن سلول های effector T و سلول های B ذکر شده است . اخیرا چندین گروه تولید آدنوزین توسط سلول های Treg بیان کننده ی CD39، CD۷۳ را به عنوان یک مکانیسم سرکوب کننده ایمنی طرح کرده اند(۲۵). به نظر می رسد که مکانیسم های مختلفی در سرکوب سیستم ایمنی به واسطه سلول های CD٤$^{+}$ Treg نقش دارند و سلول های CD8^{+} Treg ممکن است از یک یا چند مکانیسم مورد استفاده توسط سلول های CD4^{+} Treg استفاده نمایند . سلول های CD8^{+} Treg که Qa-1 آن مهار شده است، زیر مجموعه خاصی از سلول های پاتوژنیک CD4^{+} T بیان کننده ی Qa-1 را از بین می برند، در حالیکه سلول های CD8^{+} CD28^{-} Treg مولکول های ILT3، ILT4 را بیشتر از حد نرمال و مولکول های CD86، CD40، CD80، و CD58 را در دندریتیک سل ها کمتر از حد نرمال تنظیم می کند. دندریتیک سل های tolerogenic منجر به تبدیل سلول های T به سلول های Treg می شوند (۲٦).

ارتباط CDT8^{+} Treg و بیماری ها:

Tregها در مکانیسمهای فیزیولوژیکی که هموستازیس ایمنی را ضمانت می نماید و از واکنش های خود ایمنی جلوگیری می نماید، در گیر هستند . تغییرات Treg می تواند در برخی و نه همه ی بیماری های خود ایمنی نقش داشته باشند. این نقطه نظر که یک تغییر در محیط ممکن است منجر به پدیده ی خود ایمنی شود امروزه بسیار مورد پذیرش می باشد و تغییرات Treg به عنوان فاکتور پاتوژنیک بالقوه اصلی برای خود ایمنی در نظر گرفته می شود (۲۷).

از جمله در بیماری های لوپوس اریتماتیک سیستماتیک (SLE)، آرتریت روماتوئید (RA)، مولتیپل اسکلروزیس (MS)، دیابت ملیتوس نوع I، اسکلروزیس سیستمیک، سیروز صفراوی اولیه، تیروئیدیت هاشیموتو و بیماری Grave، میاستنی گراویس (MG) نقش تغییرات Treg کاملا مشخص شده است .

نتیجه گیری

سلول های T تنظیمی در سیستم ایمنی نقش بسیار مهم و قابل توجهی را ایفا می کنند، بطوری که اختلال در این سلول ها باعث ایجاد ناسازگاری های سیستم ایمنی و بروز بیماری های خودایمنی می شود .

منابع :

1-J.F.A.P. Miller, G.F. Mitchell, Cell to cell interaction in the immune response: I. Hemolysin forming cells in neonatally thymectomized mice reconstituted with thymus or thoracic duct lymphocytes, J. Exp. Med. 128 (1968) 801–820.

2-Hengartner H, Odermatt B, Schneider R, et al. Deletion of self-reactive T cells before entry into the thymus medulla. Nature. 1988;336:388-390.

3-Bouneaud C, Kourilsky P, Bousso P. Impact of negative selection on the T cell repertoire reactive to a self-peptide: a large fraction of T cell clones escapes clonal deletion. Immunity.2000;13:829-840.