

دکتر عباس افراه  
بورده تخصصی آزمایشگاه بالینی



## کشف یک مسیر جدید تنظیم ایمنی در روده؛ سلول‌های CD8<sup>+</sup> TIGR و نقش GPR15 در کنترل التهاب

### چکیده

بیماری التهابی روده (Inflammatory Bowel Disease; IBD) شامل بیماری کرون و کولیت اولسراتیو، از مهم‌ترین بیماری‌های مزمن دستگاه گوارش است که در صورت تداوم التهاب، خطر بروز سرطان کولورکتال را افزایش می‌دهد. اگرچه تاکنون بیش از ۹۰ ژن مرتبط با IBD زودرس شناسایی شده‌اند، سازوکارهای ایمنی مسئول ایجاد این بیماری هنوز به طور کامل روشن نشده‌است.

پژوهش تازه‌ای که در **Nature** منتشر شده است، نقش ناشناخته‌ای برای گیرنده GPR15 در تنظیم ایمنی مخاط روده آشکار کرده است. این پژوهش نشان می‌دهد که GPR15 مسئول هدایت زیرمجموعه‌ای از سلول‌های تنظیمی CD8<sup>+</sup> به مخاط کولون است و اختلال در این مسیر می‌تواند زمینه‌ساز بروز IBD زودرس و شدید باشد. این یافته‌ها افق‌های تازه‌ای را برای تشخیص زودهنگام و درمان‌های هدفمند بیماری‌های التهابی روده می‌گشاید. در ادامه، مهم‌ترین یافته‌های این پژوهش به اختصار مرور می‌شود.

### کشف نقش جدید GPR15 در تنظیم ایمنی روده

نتایج این پژوهش نشان داد که گیرنده جفت‌شونده با پروتئین G موسوم به GPR15 نقش کلیدی در هدایت و استقرار زیرمجموعه‌ای ناشناخته از سلول‌های تنظیمی CD8<sup>+</sup> در مخاط و اپیتلیوم روده بزرگ دارد. پژوهشگران این سلول‌ها را سلول‌های **TIGR (Intramucosal GPR15-direct-*ed* CD8<sup>+</sup> Regulatory T cells)** نامیدند. بررسی‌های انسانی و حیوانی نشان داد که جهش‌های از

دست‌دهنده کارکرد (Loss-of-function) در ژن GPR15 مانع از مهاجرت این سلول‌ها به کولون می‌شود. در نتیجه، ماکروفاژهای التهابی در بافت روده تجمع یافته و التهاب کنترل‌نشده‌ای ایجاد می‌کنند که به بروز IBD شدید، به‌ویژه در سنین پایین، منجر می‌شود.

### واریانت‌های مضر GPR15 و ارتباط آن‌ها با IBD

برای بررسی نقش ژنتیکی GPR15 در بیماری التهابی روده، پژوهشگران افزون بر بررسی خانواده‌های مبتلا در ترکیه و قطر و یک جمعیت مستقل ایرانی، داده‌های دو پایگاه بزرگ ژنتیکی، UK Biobank و All of Us را نیز تحلیل کردند. این رویکرد چندمرحله‌ای، امکان ارزیابی یافته‌ها را در جمعیت‌های بزرگ و مستقل فراهم ساخت.

در بررسی گروه‌های خانوادگی و جمعیت ایرانی، ۱۸ واریانت نادر و تک‌آلی در ژن GPR15 شناسایی شد که شیوع آن‌ها در بیماران مبتلا به IBD به‌طور معنی‌داری بیشتر از افراد سالم بود. بیشتر این واریانت‌ها موجب کاهش بیان گیرنده GPR15 در سطح سلول شده و همگی توانایی مهاجرت سلول‌ها در پاسخ به لیگاند GPR15L را مختل می‌کردند؛ موضوعی که نشان می‌دهد این واریانت‌ها صرفاً تغییرات ژنتیکی بی‌اهمیت نیستند، بلکه پیامد عملکردی مشخصی دارند.

برای اطمینان از فراگیری این یافته‌ها، پژوهشگران داده‌های UK Biobank را نیز بررسی کردند. در این جمعیت، واریانت‌های پیش‌بینی‌شده از دست‌دهنده عملکرد (predicted Loss-of-Function; pLOF) با فنوتیپ‌های وابسته

به شدت افت می‌کند. بنابراین، سلول‌های تنظیمی  $CD8^+$  قادر به رسیدن به محل التهاب نخواهند بود.

### سلول‌های TIGR؛ زیرمجموعه‌ای تازه از

#### سلول‌های تنظیمی $CD8^+$

تا پیش از این تصور می‌شد که GPR15 بیشتر مسئول هدایت سلول‌های  $CD4^+$  Treg به کولون است. اما نتایج توالی‌یابی RNA تک‌سلولی (scRNA-seq) این دیدگاه را تغییر داد.

برخلاف انتظار، در انسان GPR15 بیشتر مسئول هدایت سلول‌های فعال شده  $CD8^+$  به مخاط روده بزرگ است و نقش قابل توجهی در استقرار سلول‌های  $CD4^+$  Treg ندارد. سلول‌های TIGR از نظر مولکولی نیز ویژگی‌های منحصر به فردی دارند. این سلول‌ها مقادیر زیادی از گیرنده‌های مهاری مشابه سلول‌های کشنده طبیعی (NK) مانند KIR2DL4 و KIR3DL2، نشانگرهای باشنده‌ی بافتی نظیر CD69 و ITGA6 و نیز مولکول‌های تنظیم‌کننده ایمنی از جمله HELIOS (IKZF2) و TNFAIP3 را بیان می‌کنند؛ الگویی که با عملکرد ضدالتهابی آن‌ها سازگار است.

گروه  $GPR15^+$  سطوح بالاتری از سایر سلول‌های کشنده طبیعی مرتبط (مانند KLRC2 و KLRC3) و سلول‌های ساکن بافت (مانند CD69 و ITGA6) را نشان دادند. جالب آنکه زیرمجموعه‌ای بسیار مشابه از این سلول‌ها در موش نیز شناسایی شد. این سلول‌ها الگوی بیان ژنی یکسانی، به‌ویژه در ژن‌های خانواده Ly49، دارند که نشان‌دهنده حفاظت تکاملی این سامانه تنظیم‌کننده ایمنی است.

#### چگونه $GPR15$ التهاب روده را مهار می‌کند؟

در شرایط التهاب یا آسیب مخاط روده، سلول‌های اپیتلیال کولون بیان لیگاند  $GPR15L$  را افزایش می‌دهند. این لیگاند مانند یک پیام شیمیایی، سلول‌های TIGR را از طریق گیرنده  $GPR15$  به محل التهاب فرا می‌خواند. پس از استقرار در مخاط، این سلول‌های تنظیمی از طریق تماس مستقیم با ماکروفاژهای فعال و با استفاده

با بیماری‌های کولون پیوستگی معنی‌داری نشان دادند. نتایج همسانی در پایگاه All of Us که بیش از ۲۵۰ هزار نفر را شامل می‌شود، نیز به دست آمد و بار تجمعی واریانت‌های pLOF با افزایش خطر کولیت اولسراتیو همراه بود.

از آنجا که بسیاری از بیماران مبتلا به IBD در پرونده‌های الکترونیک سلامت به‌درستی کدگذاری نمی‌شود، پژوهشگران یک مدل یادگیری ماشین طراحی کردند تا بر اساس سوابق پزشکی، افراد دارای فنوتیپ‌های مرتبط با IBD را شناسایی کند. این مدل نشان داد که بیشتر واریانت‌های مضر GPR15، از جمله Y215X و Y132S، با احتمال بالاتر ابتلا به فنوتیپ‌های مرتبط با IBD همراه هستند. تنها واریانت D306N ارتباط معنی‌داری نشان نداد که احتمالاً ناشی از تعداد اندک حاملان آن بود.

رویه‌مرفته، دستاورد بررسی‌های خانوادگی، جمعیتی، بیوبانک‌های بزرگ و تحلیل‌های مبتنی بر یادگیری ماشین، همگی بر این نکته تأکید دارند که واریانت‌های مضر GPR15 از عوامل ژنتیکی مؤثر در استعداد ابتلا به بیماری‌های التهابی روده هستند.

#### جهش‌های $GPR15$ و پیامدهای آن

بررسی‌های ژنتیکی، بیوشیمیایی و جمعیتی روی بیماران مبتلا به IBD زودرس، چند یافته مهم را آشکار کرد. انواع جهش‌ها: جهش‌های کوتاه‌کننده (مانند Q281X و Y215X) جهش‌های بد معنی (مانند D306N و Y132S) در ژن  $GPR15$  شناسایی شدند.

اثر دوز ژنی: بیماران دارای جهش‌های دواللی (هموزیگوت) معمولاً به پان‌کولیت شدید مبتلا بودند، در حالی که افراد دارای جهش تک‌آلی (هتروزیگوت) اغلب بیماری خفیف‌تر یا دوره‌ای را تجربه می‌کردند؛ یافته‌ای که نشان‌دهنده اثر دوز ژنی در شدت بیماری است.

اختلال عملکرد گیرنده: بررسی‌های سلولی نشان داد که این جهش‌ها از انتقال طبیعی پروتئین  $GPR15$  به سطح سلول جلوگیری کرده و آن را در شبکه آندوپلاسمی گرفتار می‌کنند. در نتیجه، ورود یون کلسیم کاهش یافته و توان کموتاکسی سلول‌های T به سمت لیگاند اختصاصی روده ( $GPR15L$ )

از مسیرهای Fas-FasL و TWEAK، این سلول‌های التهابی را حذف می‌کنند. در نتیجه، پاسخ التهابی فروکش کرده و از ایجاد کولیت جلوگیری می‌شود.

### بحث

سال‌ها گمان بر این بود که نقش اصلی سلول‌های  $CD8^+T$  در سیستم ایمنی، از بین بردن سلول‌های آلوده به ویروس یا سلول‌های سرطانی است، و تنظیم پاسخ ایمنی بیشتر بر عهده سلول‌های  $CD4^+ Treg$  قرار دارد. پژوهش حاضر این دیدگاه را گسترش می‌دهد و نشان می‌دهد که زیرمجموعه‌ای از سلول‌های  $CD8^+$  نیز می‌تواند نقشی اساسی در مهار التهاب ایفا کند.

مهم‌ترین یافته این پژوهش، شناسایی سلول‌های  $CD8^+TIGR$  است؛ سلول‌هایی که با هدایت گیرنده  $GPR15$  به مخاط کولون مهاجرت کرده و با حذف انتخابی ماکروفاژهای التهابی، از تداوم التهاب جلوگیری می‌کنند. در واقع، این سلول‌ها بخشی از سامانه طبیعی حفظ تعادل ایمنی روده هستند و نبود یا کاهش آن‌ها زمینه را برای بروز التهاب مزمن فراهم می‌کند.

این بررسی همچنین برداشت پیشین درباره عملکرد  $GPR15$  را اصلاح می‌کند. برخلاف پندار پیشین که این گیرنده را بیشتر در هدایت سلول‌های  $CD4^+ Treg$  مؤثر می‌دانست، داده‌های حاصل از توالی‌یابی RNA تک سلولی نشان داد که در انسان،  $GPR15$  بیشتر مسئول هدایت سلول‌های  $CD8^+ TIGR$  به مخاط روده است.

از سوی دیگر، دستاوردهای این پژوهش اهمیت ماکروفاژها را در پاتوژنز IBD برجسته‌تر می‌کند. اگرچه این سلول‌ها برای پایش هموستاز روده ضروری‌اند، در شرایط التهاب به منبع مهمی از سایتوکاین‌های التهابی تبدیل می‌شوند. سلول‌های  $TIGR$  با حذف انتخابی این ماکروفاژها، از مزمن شدن التهاب جلوگیری می‌کنند و بدین ترتیب، حلقه‌ای ناشناخته از تنظیم ایمنی ذاتی روده را آشکار می‌سازند.

از دیدگاه بالینی نیز این یافته‌ها اهمیت فراوانی دارند. کاهش این سلول‌های تنظیمی تنها در بیماران دارای جهش‌های  $GPR15$  دیده نشد، بلکه در نمونه‌های بافتی بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو و بیماری کرون نیز دیده شد. این موضوع نشان می‌دهد که اختلال در این مسیر ممکن است یکی از مکانیسم‌های مشترک طیف وسیعی از بیماران مبتلا به IBD باشد، نه صرفاً یک اختلال ژنتیکی نادر.

نکته مهم دیگر، قابلیت تبدیل این یافته‌ها به راهبردهای

درمانی جدید است. از آنجا که گیرنده‌های جفت شونده با پروتئین  $G$  (GPCRها) از مهمترین اهداف دارویی در پزشکی به شمار می‌آیند، تقویت مسیر  $GPR15-GPR15L$  یا افزایش تعداد و عملکرد سلول‌های  $TIGR$  می‌تواند رویکردی نویدبخش برای کنترل التهاب روده باشد. همچنین، پاسخ مطلوب بسیاری از بیماران دارای جهش‌های  $GPR15$  به درمان‌های ضد  $TNF$  نشان می‌دهد که مهار التهاب ناشی از ماکروفاژها می‌تواند یکی از راهبردهای مؤثر درمانی در این بیماران باشد.

رویه‌مرفته، این بررسی نه تنها یک ژن جدید مرتبط با IBD معرفی می‌کند، بلکه مکانیسمی ناشناخته از تنظیم ایمنی مخاط روده را آشکار می‌سازد؛ مکانیسمی که می‌تواند مبنای توسعه روش‌های نوین تشخیص، پیش‌آگهی و درمان بیماری‌های التهابی روده در آینده باشد.

### نتیجه‌گیری

این بررسی با شناسایی زیرگروه‌های تازه‌ای از سلول‌های تنظیمی  $CD8^+$  موسوم به  $TIGR$ ، ابعاد تازه‌ای از تنظیم ایمنی مخاط روده را آشکار می‌کند. نتایج نشان می‌دهد که گیرنده  $GPR15$  برای هدایت این سلول‌ها به مخاط کولون ضروری است و اختلال در این مسیر با تجمع ماکروفاژهای التهابی، برهم خوردن تعادل ایمنی و بروز IBD زودرس و شدید همراه است.

کاهش این جمعیت سلولی در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو و بیماری کرون نیز نشان می‌دهد که این مسیر احتمالاً در طیف گسترده‌ای از بیماران مبتلا به IBD نقش دارد. از آنجا که  $GPR15$  از خانواده گیرنده‌های جفت شونده با پروتئین  $G$  (GPCRها) است، محور  $GPR15-TIGR$  می‌تواند به عنوان هدفی نویدبخش برای طراحی درمان‌های هدفمند و توسعه نشانگرهای زیستی جدید در بیماری‌های التهابی روده مطرح شود.

### منبع:

GPR15-guided  $CD8^+$  T regulatory cells control intestinal inflammation

<https://www.nature.com/articles/s41586-026-10749-4>