مقاله مروری
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۵، خرداد ۱۳۹۵، ۲۸۰-۲۵۷

مروری بر نقش زیرگروه‌های لنفوسیت‌های T در پاتوژنز بیماری مولتیپل اسکلروزیس

زهرا اعتصام[۱]، مریم نعمتی[۲]، عبداله جعفرزاده[۳]

دریافت مقاله: ۹۴/۱۲/۱۹ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۵/۲/۵ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۵/۲/۲۰ پذیرش مقاله: ۹۵/۳/٤

چکیده

زمینه و هدف: مولتیپل اسکلروزیس(MS) یک بیماری خودایمن سیستم اعصاب مرکزی است. اگرچه سلول‌های متعددی مانند سلول‌های B ، $CD8^+$ T، میکروگلیا/ماکروفاژ، دندریتیک، آستروسیت و ماست‌سل در پاتوژنز بیماری MS نقش دارند، ولی به نظر می‌رسد که سلول‌های خودواکنش‌گر CD_4^+ T اختصاصی میلین، نقش مهمتری در پاتوژنز این بیماری دارند. در این مقاله یافته‌های اخیر در مورد نقش زیرگروه‌های سلول‌های T در پاتوژنز بیماری MS بررسی می‌گردد.

بحث: سلول‌های T اجرایی که در اثر تحریک آنتی‌ژنیک به وجود می‌آیند، شامل سلول‌های Th1، Th2، Th17، Th22، Th9 و سلول‌های Treg هستند که بر اساس الگوی سایتوکاینی تقسیم‌بندی می‌شوند. سلول‌های Th1 مولد IFN-، سلول‌های Th17 ترشح‌کننده IL-17، سلول‌های Th9 سازنده IL-9، سلول‌های Th22 آزادکننده IL-22، نقش اساسی در پیشرفت بیماری MS دارند؛ ولی پاسخ‌های سلول‌های TH2 مولد IL-4 و سلول‌های Treg ترشح‌کننده IL-10 و TGF- در ارتباط با کاهش التهاب و بهبود بیماری MS می‌باشند.

نتیجه‌گیری: تعدیل فعالیت سلول‌های Th1 ، Th17، Th9 و Th22 و ارتقاء فعالیت سلول‌های Th2 و Treg می‌توانند به عنوان راهبردهای ایمونولوژیک در درمان بیماری MS مورد توجه بیشتری قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، Th1، Th2، Th17، Th9، Th22، Treg

۱- کارشناس ارشد ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی ، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۲- کارشناس بیولوژی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۳- (نویسنده مسئول) استاد ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
تلفن: ۰۳۴-۳۱۳۱۵۰۰۰، دورنگار: ۰۳۴-۳۴۳۳۹۰۴۲، پست الکترونیکی: jafarzadeh14@yahoo.com

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

مقدمه

بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خودایمن با ضایعات ملتهب و دمیلینیه شونده در سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system)(CNS) می‌باشد [۱]. علائم این بیماری مانند خستگی، دوبینی، از دست دادن تعادل، احساس ضعف در اندام‌ها، فراموشی، لکنت زبان، مشکلات ادراری و ... سبب ناتوانی‌های قابل توجهی می‌شود که از نظر اجتماعی و اقتصادی حائز اهمیت می‌باشند [۲].

افزایش بروز و شیوع MS با افزایش عرض جغرافیایی در شمال و جنوب خط استوا همراه است و در آب و هوای معتدل نسبت به خشک شیوع بیشتری دارد [۳]. میزان شیوع MS در ایران حدود ۱۵ تا ۳۰ در هر۱۰۰،۰۰۰ نفر جمعیت می‌باشد و بیشترین شیوع از اصفهان با میزان ۴۳/۸ در هر۱۰۰،۰۰۰ نفر جمعیت گزارش گردیده است [۴].

اتیولوژی بیماری MS ناشناخته بوده و تصور می‌شود که ترکیبی از عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی ممکن است باعث آغاز بیماری شوند. قوی‌ترین ارتباط ژنتیکی این بیماری با ژن‌های HLA (**Human leukocyte antigen**) واقع بر کروموزوم شماره ۶ است [۳]. ارتباط HLA-DR2 وHLA- DQ6 و آلل‌های HLA-DQ0601 و HLA-DR1501 با بیماری MS در مطالعات متعددی گزارش شده است. ازمیان آلل‌هایی که اثر متوسط در ابتلا به MS دارند، می‌توان به HLA-DRB1*17 وHLA-DRB1*08 اشاره‌کرد و آلل‌هایی‌که اثر پیشگیری‌کننده در ابتلا به MS دارند شامل HLA-DRB1*01،HLA-DRB1*10 و HLA-DRB1*11 می‌باشند [۳].

بیماری MS یک بیماری خودایمنی دستگاه اعصاب مرکزی است و مهمترین اجزای پروتئینی میلین که هدف حملات سیستم ایمنی قرار می‌گیرند، شامل پروتئین پایه‌ای میلین (MBP)، گلیکوپروتئین مرتبط با میلین (MAG)، پروتئولیپید پروتئین (PLP) و گلیگوپروتئین الیگودندروسیت میلین (MOG) می‌باشند. مدل حیوانی آنسفالیت خودایمنی تجربی (EAE) که در واقع یک بیماری دمیلینه شدن سیستم اعصاب مرکزی است، امکان مطالعه پاتوژنز بیماری MS را فراهم آورده است [۷]. EAE را می‌توان با ایمونیزه کردن حیواناتی از قبیل موش یا خوکچه هندی، با آنتی‌ژن‌هایی از قبیلMBP، PLP و MOG به همراه یک ادجوانت مناسب ایجاد کرد. در حدود ۲-۱ هفته بعد از ایمونیزاسیون، حیوانات به EAE مبتلا می‌شوند که با ارتشاح لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها در اطراف رگ‌ها در CNS و سپس از بین رفتن میلین در مغز و نخاع مشخص می‌شود [۵].

نقش عوامل مختلف سیستم ایمنی در بروز مولتیپل اسکلروزیس در مطالعات مختلف بررسی شده است. سلول‌های میکروگلیا و ماکروفاژهای مقیم در CNS در اعمال فاگوسیتوز ،ارائه آنتی‌ژن و تولید سایتوکاین دخالت دارند. ماکروفاژها و سلول‌های میکروگلیا از طریق تولید سایتوکاین‌های التهابی و تولید میلوپراکسیداز در دمیلینه شدن اعصاب و فاگوسیتوز میلین نقش دارند [۶].

در حالت طبیعی تعداد ماست‌سل‌ها در CNS کم است؛ اما طی بیماری MS تعداد آنها نیز در پلاک‌ها و ضایعات

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

التهابی افزایش می‌یابد. (RANTES)(Regulated on activation normal T cell expressed and secreted) یک جاذب بالقوه برای ماست‌سل‌ها می‌باشد که در مایع مغزی نخاعی (CSF) افراد مبتلا به MS افزایش می‌یابد.

پروتئازهای ماست‌سل‌ها مانند تریپتاز و کیماز، آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP) (Matrix metalloproteinase) را فعال می‌کنند و خود ماست‌سل‌ها نیز قادر به تولید آنزیم‌های MMP2 و MMP9 می‌باشد. آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز می‌توانند در تخریب بافتی از قبیل تخریب سد خونی-مغزی (BBB) مشارکت نمایند. دگرانوله شدن ماست‌سل‌ها در آزمایشگاه در پاسخ به پروتئین اصلی میلین (MBP) منجر به دمیلینه شدن غلاف میلین توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک می‌گردد. بعلاوه واسطه‌های ماست‌سل‌ها در تخریب الیگودندروسیت‌ها و نورون‌ها مشارکت می‌کنند [۷].

در شرایط طبیعی تعداد سلول‌های دندریتیک (که به عنوان سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن عمل می‌نمایند) در CNS بسیار کم می‌باشد، درمقابل، افزایش تعداد سلول‌های دندریتیک در خون محیطی و CSF بیماران مبتلا به MS مشاهده شده است [۸].

بعضی از زیر گروه‌های سلول‌های کشنده طبیعی (NK) نقش تنظیم‌کننده سیستم ایمنی در MS را ایفا می‌کنند. گزارش شده است که سلول‌های NK در بیماران RRMS میزان بیشتری Fas(CD95) را بیان کرده و هم‌چنین سایتوکاین‌های سلول‌های Th2 مانند IL-5 و IL-13 را ترشح می‌کنند. احتمالاً این سلول‌های NK باعث کاهش تنظیمی ترشح IFN-□ توسط سلول‌های T می‌شوند. هم‌چنین این سلول‌ها با تولید کردن سایتوکاین‌های تنظیم‌کننده مانند TGF-□ و IL-10 در سرکوب خودایمنی ایفای نقش می‌کند. از طرفی بعضی از سلول‌های NK که به عنوان NK1 شناخته می‌شوند با تولید IFN-□ منجر به غالب شدن پاسخ Th1 می‌شوند و بدین طریق در MS نقش پاتوژنیک ایفا می‌کنند [۹].

سلول‌های NKT خصوصیات سلول‌های NK و T را با هم دارا می‌باشند. تعداد این سلول‌ها نیز در MS کاهش می‌یابد. این سلول‌ها از طریق ترشح IL-4 نقش تنظیمی در بیماری‌های خودایمنی ایفا می‌کنند و قادر به تشخیص گلیکولیپیدهای ارائه شده توسط مولکول CD1d می‌باشند. نتایج یک مطالعه نشان داد که آنالوگ آلفا گالاکتوزیل سرآمید (□-galactosylceramide) (یک گلیکولیپید سنتتیک) به CD1d متصل شده و بدین طریق سلول‌های NKT انسان و موش را تحریک کرده و باعث سرکوب EAE از طریق القا IL-4 می‌شود [۹-۱۰].

زیرگروه‌های خاصی از سلول‌های Tγδ نیز در CSF بیماران MS گزارش شده است که منجر به لیز الیگودندروسیت‌ها بدون نیاز به سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن می‌شوند. این عمل احتمالاً از طریق شناسایی پروتئین‌های شوک حرارتی یا حتی آنتی‌ژن‌های غیر پپتیدی انجام می‌شود. تعداد این سلول‌ها در حالت فعال بیماری و هم‌چنین در فرم پیشرفته MS افزایش می‌یابد [۸].

آستروسیت‌ها عمده‌ترین سلول‌های تولیدکننده کمپلمان در مغز هستند و به این طریق ممکن است در

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

بعضی از بیماری‌ها در آسیب بافتی نقش ایفا کنند. دمیلیناسیون اعصاب نه تنها از طریق فعال شدن مسیر کلاسیک کمپلمان روی می‌دهد بلکه هم‌چنین از فعال شدن مستقیم کمپلمان بعد از اتصال به میلین نیز صورت می‌گیرد. هم‌چنینMOG می‌تواند به قسمت C1q کمپلمان متصل شده و آن را بدون حضور آنتی‌بادی فعال کند. فعال شدن کمپلمان منجر به لیز سلول‌های الیگودندروسیت می‌شود و به علاوه خاصیت کموتاکسی برای ماکروفاژها ایفا می‌کند. حساسیت الیگودندروسیت به کمپلمان تا حدودی نیز بخاطر فقدان مهارکننده‌های کمپلمان بر سطح این سلول‌ها می‌باشد [۱۱]. به نظر می‌رسد که تنظیم فعالیت کمپلمان در بیماری MS بتواند تا حدودی آسیب‌های التهابی به سیستم اعصاب مرکزی را کاهش دهد.

گیرنده‌های شبه تول (TLR) در سطح طیف وسیعی از سلول‌های ایمنی بیان می‌شوند و از طریق انتقال سیگنال نامناسب در پاتوژنز بیماریMS مشارکت می‌کند. در مدل حیوانی EAE نشان داده شده است که تحریک TLR9 با CPG باعث شکستن تحمل و فعال شدن سلول‌های واکنش دهنده بخود می‌شود [۱۲]. میکروگلیاهای مقیم CNS، TLRهای مختلفی را بیان می‌کنند. (MYD88) (Myeloid differentiation factor 88) و TLR9 برای تشکیل و حفظ ضایعات التهابی در MS لازم هستند و موش‌هایی که در MYD88 نقص دارند به EAE مبتلا نمی‌شوند. TLRها در طی عفونت مزمن می‌توانند باعث شکستن تولرانس محیطی شوند (زمانی که عفونت ویروسی در بروز MS مطرح است) و نشان داده شده است که تزریق DNA باکتری به موش باعث تشدید بیماری EAE می‌شود [۱۲]. شاید در آینده بتوان از آگونیست‌ها یا آنتاگونیست‌های گیرنده‌های شبه تول در درمان بیماری MS استفاده نمود؛ هرچند که هنوز فاصله بسیار زیادی با استفاده درمانی احتمالی از این مواد وجود دارد.

رادیکال‌های آزاد نیز در طی متابولیسم سلولی مانند انفجار تنفسی و واکنش‌های آنزیمی‌تولید می‌شوند. شایع ترین رادیکال‌های شامل هیدروکسیل، سوپراکسید ، نیتریک اکساید(NO) و هیدروژن پراکسید (H2O2) می‌باشند [۱۳]. رادیکال‌های آزاد برخی فاکتورهای نسخه‌برداری مانند NF-□□ را فعال می‌کنند که این فاکتور تنظیم‌کننده بیان ژن‌هایی از قبیل TNF-□، iNOS،ICAM-1 و VCAM-1 می‌باشد که در پاتوژنز MS و EAE نقش دارند. رادیکال‌های آزاد در CNS افراد مبتلا به MS فعالیت بیشتری نسبت به افراد طبیعی دارد. مطالعات نشان‌دهنده کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مثل سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز در RBC افراد مبتلا به MS می‌باشد. علاوه بر این سلول‌های تک‌هسته‌ای بیماران MS مقدار زیادی ROS و NO تولید می‌کنند که منجر به آسیب اکسیداتیو به اجزا سلولی شامل لیپیدها، پروتئین‌ها، DNA و RNA می‌شود [۱۳]. با توجه به توضیحات مذکور منطقی به نظر می‌رسد که کنترل تولید مواد اکسیداتیو و استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها بتوانند بطور قابل ملاحظه‌ای آسیب‌های التهابی در بیماری MS را کاهش دهند.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

در پلاک‌های حاد اسکلروتیک، سلول‌های TCD_4^+ اغلب سلول‌ها را در نواحی اطراف سیاهرگی تشکیل می‌دهند. هنگامی که سلول‌های T اختصاصی میلین فعال می‌شوند به CNS مهاجرت کرده و در آنجا بعد از برخورد با پروتئین‌های میلین، سایتوکاین‌هایی را آزاد می‌کنند که ماکروفاژها و سلول‌های دیگری را فراخوانده و فعال می‌کنند که در نتیجه منجر به تخریب میلین شده و این آسیب مانع از انتقال سیگنال‌های عصبی در طول رشته عصبی می‌گردد [۸].

علاوه بر لنفوسیت‌های T، مونوسیت‌ها نیز در پارانشیم CNS حضور دارند. لنفوسیت‌های $T\ CD_4^+$خودواکنشگر نیز، آنتی‌ژن‌های خودی را در پارانشیم CNS بر سطح سلول‌های دندریتیک، سلول‌های میکروگلیا و ماکروفاژها در کنار ملکول‌های MHC کلاس دو شناسایی می‌کنند. ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند TNF-، IL-33 و IFN- و کموکاین‌ها سبب فعال‌سازی سلول‌های غیراختصاصی و تحریک سلول‌های B ترشح‌کننده آنتی‌بادی اختصاصی میلین می‌شود که تخریب بافتی شدیدی به‌خصوص از دست رفتن میلین، تخریب الیگودندروسیت و آسیب آکسونی را به دنبال دارد [۱۴-۱۵]. همانطور که ذکر شد در بیماری MS انواع متعددی از گلبول‌های سفید در CNS تجمع می‌یابند. با توجه به این که ملکول‌های چسبان و کموکاین‌ها نقش کلیدی در مهاجرت گلبول‌های سفید دارند، بنابراین می‌توان راهبردهایی با هدف قرار دادن ملکول‌های چسبان و کموکاین‌ها به منظور محدود کردن ورود گلبول‌های سفید به CNS در طی بیماری MS طراحی نمود.

در سیستم ایمنی سلولهای T کمک‌کننده (Th) بر اساس الگوی سایتوکاین‌های تولیدی به زیرگروه‌های متعددی از قبیلTh1، Th2،Th9، Th17 و Th22 تقسیم می‌شوند. سلول‌های T دیگری که بنام T-تنظیم‌کننده (Treg) معروف هستند نیز در حفظ تحمل (تولرانس) نسبت به خود دارای اهمیت زیادی هستند [۱۶]. با توجه نقش مهم سلول‌های T در پاتوژنز بیماری MS، در ادامه نقش این سلول‌ها در این بیماری به تفکیک بررسی می‌گردد. درک نقش دقیق سلول‌های T در پاتوژنز بیماری MS به بینش‌های جدیدی به منظور طراحی راهبردهای درمانی مناسب‌تر ارائه می‌دهد.

بحث

نقش لنفوسیت‌های Th1 در پاتوژنز بیماری MS:

لنفوسیت‌های Th1 مولد سایتوکاین‌هایی از قبیل IL-2 ، IFN- ، TNF-، TNF- و GM-CSF می‌باشند و نقش مهمی‌در ایجاد ازدیاد حساسیت تأخیری و دفاع علیه پاتوژن‌های داخل سلولی دارند. تمایز سلول‌های Th1 از سلول‌های -T بکر، وابسته به IFN- و IL-12 است که به ترتیب از طریق فعال کردن انتقال‌دهنده‌های سیگنال STAT-1 و STAT-4 باعث بیان فاکتور T-bet (که در واقع فاکتور الگوبرداری اختصاصی سلول‌های Th1 می‌باشد)، می‌شوند. T-bet سبب تولید سایتوکاین‌های Th1 بخصوص IFN- می‌شود و به این ترتیب از طریق ایجاد یک حلقه فیدبک مثبت باعث تقویت تمایز سلول‌های Th1 می‌گردد. همزمان T-bet باعث سرکوب تمایز سایر زیر گروه‌های سلول‌هایTh می‌شود [۱۷].

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

IFN-□ مهمترین سایتوکاین سلول‌های Th1 است و سبب افزایش بیان TLR بوسیله سلول‌های ایمنی ذاتی، القای تولید (IgG) (Immunoglobulin(Ig) G)، افزایش فاگوسیتوز، افزایش ملکول‌های MHC کلاس یک و کلاس دو، افزایش بیگانه‌خواری و فعال شدن ماکروفاژها می‌گردد [۱۸].

نتایج بعضی از مطالعات در مدل حیوانی EAE نشان می‌دهد که انتقال سلول‌های Th1 فعال‌شده اختصاصی میلین به موش‌های سالم، باعث القاء EAE در آنها می‌شود و سلول‌های TCD_4^+ ارتشاح‌یافته در CNS عمدتاً سایتوکاین‌های Th1 را تولید می‌کنند. افزایش سطح سرمی سایتوکاین‌های Th1 نیز دربیماران مبتلا به MS نیز مشاهده شده است [۱۶]. در مطالعه قبلی ما نیز افزایش سطح سرمی سایتوکاین اصلی سلول‌های Th1 یعنی IFN-□ در موش‌های مبتلا به EAE مشاهده گردیدکه پاتوژنیک بودن این سلول‌ها را تأیید می‌کند [۵]. نتایج بعضی از مطالعات نیز نشان داده است که تخریب ژن T-bet ، سبب مقاوم شدن حیوانات در برابر القای EAE می‌گردد [۱۹]. در انسان در طول بررسی‌های بالینی مشخص شد که تشدید بیماری MS اغلب با گسترش سلول‌های Th1 اختصاصی میلین در مایع مغزی نخاعی همراه است و بر اساس مشاهدات آسیب‌شناسی، در پلاک‌های اسکلروتیک تجمع سلول‌های Th1 و تولید IFN-□ ارتباط مستقیمی با فرآیند دمیلینه شدن دارند [۱۶]. هم‌چنین درمان بیماران مبتلا به MS با IFN-□ باعث افزایش شدت بیماری می‌شود؛ درحالی که درمان با آنتی‌بادی خنثی‌کننده IFN-□ باعث بهبود بیماری می‌شود [۱۹].

سایتوکاین‌های سلول‌های Th1 باعث فعال شدن ماکروفاژها گردیده و ماکروفاژهای فعال شده باعث تخریب میلین و آسیب به الیگودندروسیت‌ها شده و می‌توانند سایتوکاین‌های التهابی دیگری را نیز تولید نمایند که می‌توانند باعث تشدید آسیب بافتی گردند. ماکروفاژها و سلول‌های میکروگلیا فعال شده انواعی از سایتوکاین‌ها از قبیل IL-1 ، IL-6 ، IL-12 ، IL-23 و TNF-□ را ترشح می‌کنند که غلظت‌های بالای این سایتوکاین‌ها ممکن است باعث آسیب رساندن به الیگودندروسیت‌ها و نرون‌ها شوند [۱۴].

در مطالعه‌ای دیگری که بر روی کشت سلول‌های الیگودندروسیت انجام گرفت، القای آپوپتوز الیگودندرسیت‌ها توسط IFN-□ نشان داده شده است. در این مطالعه مشخص شد که IFN-□ باعث افزایش بیان گیرنده مرگ (Fas) در سطح الیگودندرسیت‌ها می‌شود و واکنش گیرنده مرگ (Fas) برروی الیگودندرسیت‌ها و لیگاند آن (FasL) که میزان آن برروی TCD_4^+ فعال‌شده افزایش می‌یابد، منجر به مرگ الیگودندرسیت می‌شود [۲۰]. با توجه به توضیحات مذکور به نظر می‌رسد که سلول‌های Th1 مسئول بخش مهمی از واکنش‌های ایمونوپاتولوژیک در بیماری MS می‌باشند. ممانعت از ورود سلول‌های Th1 به داخل CNS، ممانعت از تمایز سلول‌های T-بکر به سلول‌های Th1، ممانعت از فعال شدن سلول‌های Th1 و هدف‌گیری سایتوکاین‌های مترشحه از سلول‌های Th1 یا گیرنده‌های آنها می‌تواند ضایعات ایمونوپاتولوژیک در بیماری MS را به میزان قابل ملاحظه‌ای تقلیل دهد.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

نقش لنفوسیت‌های Th17 در پاتوژنز بیماری MS:

سلول‌های Th17 سایتوکاین‌های متنوعی از قبیل IL-17A، IL-17F، IL-6، IL-9، IL-21، IL-22، IL-23، IL-26، GM-CSF و TNF-α را تولید می‌کنند، اما IL-17(IL-17A) سایتوکاین اختصاصی این سلول‌ها می‌باشد. علاوه بر اثرات مستقیم پیش‌التهابی، IL-17A باعث القای تولید سایر واسطه‌های محلول از جمله IL-6، IL-1، TNF-α، MMP،GM-CSF و CXCL8 در سلول‌های مختلف می‌گردد، که همگی ماهیت پیش‌التهابی سلول‌های Th17 را نشان می‌دهند [۲۱]. تمایز Th17 وابسته به بیان اختصاصی فاکتور الگوبرداری Retinoic acid- (RORγt) (related orphan receptor-γt) و ROR-α می‌باشد. تصور می‌شود که (TGF-β)(Transforming growth factor- β) و IL-1 و IL-6 برای تمایز Th17 ضروری می‌باشند در صورتی که تأثیر اتوکرین IL-23 برای گسترش این سلول‌ها ضروری است [۲۱].

اگرچه مطالعات بالینی نقش مهم سلول‌های Th1 و IFN-γ را در پیشرفت بیماری MS نشان داده‌اند ولی در بعضی از مطالعاتی که برروی EAE انجام گرفته است، اهمیت سایتوکاین‌های Th1 در پاتوژنز تایید نشد. علی‌رغم این که ارگان درگیر در بیماری MS و بیماری EAE یکسان می‌باشد و دو بیماری علائم مشترکی نشان می‌دهند، ولی به‌نظر می‌رسد که مکانیسم‌های ایمونوپاتوژیکی بیماری MS و بیماری EAE دقیقا یکسان نمی‌باشند و نمی‌توان همه نتایج مطالعات ایمونوپاتوژیکی بیماری EAE را به بیماری MS تعمیم داد. بنابراین در تعمیم نتایج EAE به بیماری MS باید احتیاط بیشتری صورت گیرد. بر خلاف نتایج مطالعاتی که بر روی بیماری MS صورت گرفته است، نتایج بعضی از مطالعاتی که بر روی موش‌های فاقد ژن IFN-γ صورت گرفت نشان داد که برخلاف انتظار استعداد ابتلای این موش‌ها به EAE افزایش می‌یابد [۲۲]. در مطالعه دیگری در موش‌های EAE فاقد IFN-γ افزایش شدت بیماری مشاهده شد. لازم به ذکر است که IFN-γ می‌تواند تمایز سلول‌های Th به سمت سلول‌های Th17 را مهار نماید و وخیم‌تر شدن بیماری EAE درموش‌های فاقد IFN-γ به علت افزایش فعالیت سلول‌های Th17 و تولید IL-17 می‌باشد [۲۰].

همانطورکه ذکرشد IL-12 برای تمایز سلول‌های Th1 ضروری است. در آزمایشی که بر روی موش‌های فاقد زیرواحد P35 از گیرنده IL-12 ، انجام شد، مشاهده گردید که این موش‌ها برای القاء EAE کاملا مستعد هستند در صورتی که موش‌های فاقد زیرواحد P40 از گیرنده IL-12، نسبت به القای EAE مقاوم می‌گردند. این ابهامات تا زمان کشف IL-23 ادامه داشت. گیرنده IL-23 شامل زنجیره مشترک P40 و به جای زیرواحد P35، زیرواحد P19 را دارد. موش‌های فاقد P19، نیز نسبت به القای EAE مقاوم می‌گردند. در مجموع این نتایج نشان می‌دهد که IL-23 به جای IL-12 برای القای EAE ضروری است و اهمیت سلول‌های Th1 در القای EAE سؤال‌برانگیز گردید. پس از آن مشخص شدکه IL-23 یک سایتوکاین لازم برای تمایز زیرمجموعه سلول‌های Th17 است که منجر به پژوهش‌های زیادی در مورد بیماریزایی سلول‌های Th17 در EAE و MS شد [۲۲]. اگر چه بعضی از مطالعاتی که

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

بر روی مدل حیوانی EAE صورت گرفته است نقش سلول‌های Th1 را در پاتوژنز این بیماری با تردید جدی مواجهه کرده است، اما شاید نتوان نتایج مطالعات حیوانی بر روی EAE را دقیقاً به بیماری MS انسانی تعمیم داد. با توجه به مراحل مختلف و اشکال متفاوت بیماری MS و با توجه به توضیحات مذکور بنظر می‌رسد که اهمیت و مشارکت انواع مختلف زیرگروه‌های سلول‌های $T\ CD4^+$ در مراحل مختلف و اشکال متفاوت بیماری MS متفاوت باشد و ضروری است مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود.

در تحقیق اخیر ما نیز مشاهده شد که بیان مغزی نخاعی ژن IL-17 و IL-23 و هم‌چنین میزان سرمی این سایتوکاین‌ها در موش‌های مبتلا به EAE افزایش می‌یابد. کاهش بیان IL-17 و IL-23 در مغز و نخاع موش‌های مبتلا به EAE با کاهش شدت علائم بالینی و ارتشاح سلول‌های التهابی در سیستم اعصاب مرکزی موش‌های مبتلا به EAE ارتباط دارد [۲۳].

نشان داده شده است که نقص ژنتیکی ROR□t به تنهایی و یا همراه با ROR□ در موش منجر به اختلال تمایز Th17 و محافظت موش در برابر القای بیماری EAE می‌شود [۲۴]. در انسان اثرات IL-17 در فرآیند دمیلینه شدن سلول‌های عصبی در بیماران MS شناخته شده است و علاوه بر این، بدترشدن بیماری در ارتباط با افزایش تعداد سلول‌های Th17 در خون بیماران است [۲۳-۲۴].

نشان داده شده است که سلول‌های دندریتیکی میلوئیدی جداشده از CNS موش‌های مبتلا به EAE ، باعث فعال شدن و تمایز سلول‌های بکر TCD_4^+ اختصاصی میلین به سمت فنوتیپ Th17 می‌شوند. این سلول‌های دندریتیک توانایی مهاجرت از مغز به سمت گره‌های لنفاوی گردنی، (جایی که در آن آنتی‌ژن‌های CNS به دام می‌افتند) را دارند [۲۵]. در این نواحی آنتی‌ژن‌های میلین توسط سلول‌های دندریتیک به سلول‌های TCD_4^+ مخصوص میلین عرضه می‌شوند و این سلول‌ها به سلول‌های Th17 تمایز می‌یابند [۲۶]. سلول‌های Th17 سطح بالایی از گیرنده کموکاینی CCR6 را بیان می‌کنند، لیگاند CCR6، که در واقع کموکاین CCL20 می‌باشد، توسط اندوتلیوم عروقی سد- خونی مغزی بیان می‌شود و باعث فراخوانی سلول‌های Th17 می‌گردد. در مطالعه قبلی ما افزایش بیان کموکاین سلول‌های Th17 (که CCL20 می‌باشد) در بیماران مبتلا به MS در مقایسه با افراد سالم مشاهده گردید [۲۷]. گزارش شده است که سلول‌های Th17 به عنوان اولین سلول‌هایی هستندکه به آنتی‌ژن‌های میلینی عرضه شده توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) در فضای زیرجمجمه‌ایی برخورد می‌کنند. پس از شناسایی آنتی‌ژن، سلول‌های Th17 واسطه‌های پیش‌التهابی متعددی مانند IL-17A را آزاد کرده و یک محیط التهابی را ایجاد می‌کنند که می‌تواند آسیب بافتی در CNS را ایجاد نماید [۲۰].

IL-17A باعث تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌گر (ROS) در سلول‌های اندوتلیال سد خونی- مغزی می‌شود که منجربه فعال شدن مکانیسم انقباضی و گسست اتصالات بین سلولی و در نتیجه شکست سدخونی- مغزی می‌شود که یک رویداد اولیه بسیار مهم در پاتوژنز MS است. هم‌چنین، IL-17A با تحریک تولید آنزیم‌های

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP)، باعث از بین رفتن پروتئین‌های اتصالات محکم سلولی می‌شوند [۳۲]. IL-17 و ROS منجر به افزایش بیان مولکول‌های چسبان اندوتلیال نیز می‌شوند که در نتیجه باعث مهاجرت تعداد عظیمی از سلول‌های التهابی به داخل CNS می‌گردد [۲۱].

در طی توسعه EAE ، ارتشاح سلول‌های Th17 در مغز قبل از ظهور علایم بالینی بیماری صورت می‌گیرد؛ در حالی که نفوذ قابل توجه سلول‌های Th1 در مراحل بعد از توسعه EAE اتفاق می‌افتد [۲۸]. هم‌چنین در فاز عود RRMS تعداد سلول‌های Th17 در CSF بیماران افزایش پیدا می‌کند که نشان می‌دهد این سلول‌ها می‌توانند نقش مهمی در تحریک فرآیندهای التهابی در مغز داشته باشند [۲۹]. در CNS، سلول‌های Th17 به‌همراه TNF-α باعث تولید استرس اکسیداتیو در الیگودندرسیت‌ها شده و منجربه آپاپتوز این سلول‌ها می‌شوند [۳۰]. IL-17 هم‌چنین باعث اختلال در فرآیند بازسازی مجدد میلین شده و نیز تأثیر مهاری قوی بر بلوغ الیگودندرسیت‌ها و کاهش بقای آنها دارد [۳۱]. به‌علاوه، درمان سلول‌های بنیادی عصبی مشتق شده از مغز جنین با IL-17، منجر به کاهش تکثیر و کاهش قابل‌توجه تعداد سلول‌های پیش‌ساز الیگودندرسیت‌ها می‌شود [۳۲]. این نتایج نشانگر این هستند که سلول‌های Th17 بیشتر در مرحله القائی بیماری EAE (و احتمالاً بیماری MS در انسان) مشارکت دارد، ولی سلول‌های Th1 ممکن است در مراحل برقراری و ادامه بیماری مشارکت نمایند. بدین ترتیب، به‌نظر می‌رسد که هدف‌گیری سلول‌های Th17 در مراحل القائی بیماری MS و هدف‌گیری سلول‌های Th1 در مراحل تأخیری بیماری، اثرات درمانی مؤثرتری داشته باشد. این موضوعات می‌تواند در طراحی پروتکل‌های درمانی مورد بررسی بیشتری قرار گیرند.

سلول‌های Th17 مخصوص میلین ممکن است بطور مستقیم نیز با نورون‌ها تداخل کنند. در طول این تداخل که شبیه سیناپس ایمنی است، سلول‌های Th17 باعث تغییر سطح Ca^{2+} داخل سلول نورونی می‌شودکه مشخصه اصلی تخریب نورون‌ها است [۳۳]. تأثیر مستقیم ضد نورونی Th17 با نشان دادن این که سلول‌های Th17 در محیط کشت نورون‌های جنین انسان باعث کشته شدن آنها می‌شود، مشخص گردیده است. در مدل‌های حیوانی دیگری از اختلالات عصبی، ارتباط مستقیم بین سلول‌های Th17 و نورون نیز گزارش شده است. به‌طورخاص، اتصال Fas بر سطح نورون‌ها وFasL بیان شده بر سطح سلول Th17 ، سبب آپاپتوز نورون و مرگ نورون‌ها می‌شود [۳۴].

یکی دیگر از مهمترین سایتوکاین‌های تولیدی توسط سلول‌های Th17، GM-CSF می‌باشد. البته درطول شروع EAE، سلول‌های T خودواکنش‌گر انسفالیتوژنیک به عنوان منبع عمده GM-CSF شناخته شده‌اند [۳۵]، با این حال، به‌نظر می‌رسد نقش GM-CSF درتوسعه EAE در ارتباط با پاسخ ایمنی توسط Th17 صورت بگیرد [۳۶]. IL-1 و IL-23 باعث تحریک Th17 و تولید GM-CSF می‌شود و این سه سایتوکاین منجر به اثرات فیدبک مثبت در جهت تمایز بیشتر Th17 و تقویت پاسخ‌های التهابی می‌شوند. اگرچه تولید GM-CSF به‌وسیله سلول‌های Th17 انسانی

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

فعال‌شده گزارش شده است، اما در مطالعه‌ای، سلول‌های T که $GM\text{-}CSF^+$ و $IFN\text{-}\square^+$ بودند در مفصل بیماران مبتلا به آرتریت ایدیوپاتیک جوانان شناسایی شد [۲۱]. به‌هرحال، این جمعیت سلولی عمدتاً از سلول‌های Th17 در حضور IL-12 به‌وجود می‌آیند، بنابراین، توسعه سلول‌های $GM\text{-}CSF^+IFN\text{-}\square^+$ مربوط به انعطاف‌پذیری بالای سلول‌های Th17 می‌شود [۳۷]. این گروه از سلول‌های Th که گاهی اوقات به نام Th-GM نیز نامیده می‌شوند، دارای توانایی ترشح IL-3 و بیان STAT-5 نیز می‌باشند [۳۸]. اگر چه نقش سلول‌های سلول‌های $GM\text{-}CSF^+IFN\text{-}\square^+$ در بیماری‌های دیگری به اثبات رسیده است، اما اثبات مشارکت این سلول‌ها در پاتوژنز بیماری MS نیاز به بررسی بیشتری دارد.

مشخص شده است که GM-CSF تولیدشده به‌وسیله سلول‌های Th17 برای القای EAE ضروری است [۳۹]. گزارش شده است موش‌های فاقد GM-CSF به القای EAE در طی ایمن‌سازی با MOG مقاومت نشان می‌دهند؛ درحالی‌که درمان با GM-CSF باعث استعداد حیوان به ابتلا به بیماری و شدت علایم کلینیکی می‌شود [۲۲]. در انسان افزایش سطح GM-CSF در CSF بیماران (Relapsing-remitting MS)(RRMS) گزارش شده است [۲۲]. بنابراین، کنترل فعالیت GM-CSF از طریق هدف‌گیری این سایتوکاین یا گیرنده آن می‌تواند یک رویکرد درمانی امیدوارکننده در درمان MS باشد.

نقش لنفوسیت‌های Th2 در پاتوژنز بیماری MS:

لنفوسیت‌های Th2 به‌واسطه تولید IL-4، IL-5، IL-13، IL-9 و IL-10 شناخته شده و نقش مهمی در دفاع در برابر انگل‌ها و دخالت در ایجاد بیماری‌های آلرژیک و اتوپیک دارند [۴۵]. فاکتور رونویسی GATA-3 به عنوان یک تنظیم‌کننده اصلی برای هدایت تمایز سلول‌های TCD_4^+ بکر به سمت سلول‌های Th2 شناخته شده است. پس از اتصال TCR در سلول‌های TCD_4^+ بکر، IL-4 سبب بیان GATA-3 در این سلول‌ها می‌گردد. هم‌چنین GATA-3 باعث مهار بیان IFN-□ می‌شود و در نتیجه کاهش پاسخ سلول‌های Th1 می‌گردد [۴۰].

سلول‌های Th2 باعث پیشرفت بیماری‌های خودایمنی که وابسته به پاسخ ایمنی هومورال هستند، می‌شوند. بیان نابجا و مداوم IL-4 توسط سلول‌های Th2 باعث فعال شدن سلول‌های B واکنش‌گر بر ضد خود شده و در نتیجه منجر به پیشرفت بیماری می‌شود. در مقابل سیتوکاین‌های سلول‌های Th2 می‌توانند با سرکوب توسعه سلول‌های Th1/Th17 از طریق IL-4/IL-13، به‌طور مستقیم سبب مهار بیماری‌های خودایمنی وابسته به سلول‌های Th1/Th17 گردند [۴۱].

در مدل تجربی عفونت‌های کرمی مشاهده شده است که سلول‌های Th2 از طریق ترشح IL-4 باعث فعالیت ماکروفاژهای M2 و ترمیم بافت می‌شوند [۴۲]. نقش محافظتی سلول‌های Th2 در بیماری‌های خودایمنی وابسته به سلول‌های Th1 و Th17نشان داده شده است؛ به‌طوری‌که در این موارد در صورت بروز آسیب مغزی، پاسخ ایمنی به سمت سلول‌های Th2 تمایل پیدا می‌کند و باعث سرکوب پاسخ‌های وابسته به سلول‌های Th1 و

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

Th17 شده و از زیان بیشتر بیماری‌های خودایمنی در CNS جلوگیری می‌کند. بنابراین، حضور سلول‌های Th2 و سایتوکاین‌های ضدالتهابی این سلول‌ها در مغز، سبب حفاظت سلول‌های عصبی و بقاء آن‌ها می‌شود [۲۲].

سایتوکاین‌های تولیدی از Th2 در کاهش اثرات مخرب سلول‌های Th1 در مدل موشی MS نقش دارند. مطالعات نشان داده است موش‌های ناک اوت در ژن سایتوکاین‌های Th2، استعداد بیشتری برای ابتلاء به EAE دارند [۲۱]. در مدل EAE نیز اثرات محافظتی سلول‌های Th2 به اثبات رسیده است، به‌طوری که بهبودی از EAE با افزایش بیان سایتوکاین‌های Th2 در مغز امکان‌پذیر است. سلول‌های Th2 به‌طور قابل‌توجهی باعث تأخیر در شروع و کاهش شدت EAE نیز می‌شوند [۴۳]. در انسان نیز مشخص شده است که گلاتیرامر استات (Glatiramer acetate (GA)) (دارویی که اخیراً در درمان MS به‌کار می‌رود) سبب تغییر پاسخ ایمنی به سمت سلول‌های Th2 می‌شود [۴۴]. چنین تصور می‌شود که گلاتیرامر استات اثرات سودمند خود را عمدتاً از طریق افزایش تولید سایتوکاین‌های Th2 (از قبیل IL-4 و IL-10) انجام می‌دهد و به این طریق منجر به کاهش پاسخ مضر سلول‌های Th1 می‌شود. هم‌چنین سایتوکاین‌های Th2 باعث تمایز ماکروفاژهای (میکروگلیاهای)، نوع M1 به ماکروفاژهای M2 می‌شوند. مشخصه ماکروفاژهای M2، فقدان مولکول‌های MHC کلاس دو بر سطح آنها است و بنابراین فاقد توانایی عرضه آنتی‌ژن و در نتیجه فاقد توانایی فعال‌سازی سلول‌های T هستند. ترشح سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10، TGF و IL-RA، افزایش تولید آرژیناز-۱ (یک آنزیم با قابلیت سرکوب فعالیت میکروگلیا) و نیز کاهش آنزیم‌های درگیر در شکل‌گیری ROS مانند نیتریک اکساید سنتاز (iNOS)، سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2)، نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات (NADPH) اکسیداز از دیگر خصوصیات ماکروفاژهای M2 می‌باشند [۴۵].

هم‌چنین، سلول‌های Th2 از طریق ترشح IL-4 در جلوگیری از تشکیل رادیکال‌های آزاد و انتشار آنها توسط سلول‌های میکروگلیا دخالت دارند. به‌علاوه، میکروگلیای نوع M2، توانایی فاگوسیتوز بیشتری نسبت به میکروگلیای نوع M1 دارد [۴۶]. با توجه به اینکه عدم فاگوسیتوز سلول‌های مرده و آسیب‌دیده، باعث اختلال در فرآیندهای التهابی و میلین‌سازی مجدد می‌شود، عمل فاگوسیتوز توسط میکروگلیای نوع M2، مکانیسم حفاظتی دیگری از سلول‌های Th2 را نشان می‌دهد [۴۷]. در موش‌های مبتلا به EAE نشان داده شده است که تزریق منوسیت‌های نوع M2 باعث کاهش شدت علایم کلینیکی و کاهش بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در ضایعات مغزی می‌شود [۴۸]. هم‌چنین سلول‌های Th2 باعث بازیابی مجدد نورون و افزایش بقای آن می‌شوند و مشخص شده است که واکسیناسیون میلین، با سلول‌های Th2 و ادجوانت هیدروکسید آلومینیوم، باعث بازسازی آکسون در طول آسیب نخاعی می‌شود. هم‌چنین، سلول‌های Th2 تحریک‌شده با میلین می‌توانند وارد CNS شده و باعث افزایش بیان نوروتروفین‌ها شوند. تولید نوروتروفین در نتیجه تماس مستقیم سلول‌های Th2 اختصاصی میلین با سلول‌های میکروگلیال و آستروسیت‌ها و نیز اثرات

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

واسطه‌های محلول تولیدشده توسط سلول‌های Th2 می‌باشد. این اثر سلول‌های Th2 در تولید نوروتروفین‌ها ثابت می‌کند که این سلول‌ها نقش قابل‌توجهی در بقای الیگودندرسیت و فرآیند بازسازی مجدد میلین دارند [۳].

در بیماری MS برخی ازپاسخ‌های نامناسب ایمنی می‌توانند باعث تغییر سلول‌های میکروگلیا از فنوتیپ محافظت نورونی به فنوتیپ پیش التهابی شوندکه منجربه ترویج التهاب و آسیب بیشتر الیگودندروسیت‌ها می‌شود. چنین پاسخ‌های نامناسب ایمنی در MS به احتمال زیاد ژنتیکی است. در اثبات این موضوع برخی ازگونه‌های موشی برای القای EAE مناسب‌ترندکه بستگی به ژنتیک آنها و گرایش پاسخ ایمنی آنها به سمت Th1 دارد. هم‌چنین در موش‌های تراریخته با بیان زیادGATA3 (که منجربه انحراف پاسخ ایمنی به سمت Th2 در آنها می‌شود)، کاهش التهاب CNS مشاهده شده و هم‌چنین حداقل علایم بالینی پس ازالقای EAE در آنها دیده می‌شود [۴۳].

به‌طور جالبی مطالعات اپیدمیولوژیک در جمعیت انسانی نشان می‌دهند که بیماران مبتلا به آسم آلرژیک (که یک بیماری شناخته شده در افراد با استعداد ژنتیکی به سمت پاسخ ایمنی Th2 است)، در معرض خطر کمتری برای ابتلا به MS در مقایسه با بقیه افراد هستند. از طرف دیگر، افراد مبتلا به MS تمایل ژنتیکی بیشتری برای ابتلا به سایر اختلالات خودایمنی نشان می‌دهند. بنابراین، پاسخ‌های ایمنی نامناسب می‌تواند مکانیسم مشترک شروع خودایمنی با ویژگی‌های خاص باشد [۲۱].

در مجموع نتایج مطالعات مذکور نشانگر اثرات محافظت‌بخشی سلول‌های Th2 در برابر بیماری‌های EAE و MS می‌باشد. سلول‌های Th2 از طریق ترشح IL-4 وIL-13 می‌توانند به‌طور مستقیم و یا از طریق سرکوب پاسخ سلول‌های Th1 و Th17 سبب مهار بیماری‌های خودایمنی از قبیل بیماری‌های MS و EAE شوند. بنابراین، تقویت فعالیت سلول‌های Th2 می‌تواند مورد توجه بیشتری در درمان بیماری MS قرار گیرد.

نقش سلول‌های Treg در مولتیپل اسکلروزیس:

سلول‌های Treg نقش ضدالتهابی داشته و باعث حفظ تولرانس به آنتی‌ژن‌های خودی می‌شوند. اکثریت سلول‌های Treg در تیموس تمایز پیدا می‌کنند که به عنوان Treg طبیعی (nTreg) نامیده می‌شوند. سلول‌های Treg هم‌چنین ممکن است در بافت‌های محیطی و از تمایز سلول‌های T-بکر به‌وجود آیند که به آنها Treg القائی (iTreg) می‌گویند [۱۶].

سلول‌های Treg نقش مهمی در ممانعت از بیماری‌های خودایمنی دارند. بنابراین، کاهش تعداد یا عملکرد این سلول‌ها می‌تواند در بروز خود ایمنی‌ها مؤثر باشد؛ به‌طوری که نقص این سلول‌ها در بسیاری از بیماری‌های خودایمنی گزارش شده است [۴۹]. سلول‌های Treg با بیان مارکرهایی از قبیل CD4، CD25، CTLA-4 و GITR مشخص می‌شوند. تمایز سلول‌های Treg از سلول‌های $TCD4^+$ بکر وابسته به حضور TGF-B است که سبب بیان FOXP3 می‌شود. FOXP3 یک فاکتور نسخه‌برداری اختصاصی سلول‌های Treg است که در تکامل و عملکرد

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

سلولهای T تنظیمی، نقش حیاتی دارد. FOXP3 باعث افزایش بیان ملکول‌های مهارکننده ایمنی می‌شود، در حالی که تولید IL-2 و IFN را سرکوب می‌کند. موتاسیون‌های غیرفعال‌کننده در ژن FOXP3 باعث اختلال در تنظیم ایمنی می‌شود. عملکرد Treg وابسته به میزان بیانFOXP3 فعال است که یک سلول T بیان می‌کند [۵۰].

موش‌هایی که دارای جهش در ژن FOXP3 بودند به بیماری‌های خودایمنی چند سیستمی مبتلا می‌شوند که با فقدان سلول‌های T تنظیمی$CD25^+$ همراه است. هم‌چنین یک بیماری خود ایمنی نادر در انسان به نام **(Immunodysregulation polyendocrinopathyenteropathy X-linked syndrome) (IPEX)** وجود دارد که با نقص در سلول‌های T تنظیمی همراه است که به دلیل جهش در ژن FOXP3 می‌باشد[۵۱].

برخی مطالعات نشان داده که در بیماری MS، اگرچه تعداد سلول‌های Treg طبیعی می‌باشند ولی از نظر عملکردی دارای نقص هستند و در بیماران MS سلول‌های Treg از قدرت کمتری برای سرکوب تولید IL-17 در مقایسه با افراد سالم برخوردارند [۵۲]. مطالعات دیگری بیانگر کاهش ۲ تا ۳ برابری تعداد سلول‌های Tregها در فاز تشدید بیماری MS و افزایش تعداد این سلول‌ها در مرحله پسرفت بیماری بوده و ارتباط معکوسی بین شدت و مدت زمان بیماری با تعداد سلول‌های Treg دیده می‌شود [۵۲].

بعضی از مطالعات نمایانگر کاهش تعداد سلول‌های Treg در بیماران RRMS (و نه در SPMS) می‌باشند [۵۳]. به‌علاوه در بیماران RRMS زیرگروهی از سلول‌های Treg بیان‌کننده CD39 وجود دارد ($CD39^+$Treg) که در سرکوب IL-17 دچار نقص می‌باشند. بعلاوه گزارش شده است که TGF- تولیدشده توسط Treg باعث مهار EAE ازطریق مهار پاسخ سلول‌های T خودواکنش‌گر در CNS می‌شود و هم‌چنین TGF- باعث مهار تولید IL-17 و افزایش بیان FOXP3 در سلول‌های Th می‌شود [۵۴].

فعالیت تنظیمی سلول‌های Treg تولیدکننده IL-10 با انتقال فعال سلول‌های Treg مولد IL-10 به موش‌های EAE مشخص شده است و درمان با آنتاگونیست‌های IL-10 نیز باعث افزایش شدت EAE می‌شود [۵۵]. البته سایتوکاین‌های IL-10 و TGF-، تحت شرایطی ممکن است در پاتوژنز بیماری MS شرکت نمایند، به عنوان مثال IL-10 باعث افزایش فعالیت سلول‌های B می‌شود [۵۶]. TGF- نیز ممکن است در حضور IL-6 و IL-4 باعث توسعه سلول‌های Th17 و توسعه Th9 شود و از طریق القای تمایز این سلول‌ها در پاتوژنز بیماری MS شرکت نمایند [۵۷].

اینترلوکین-۳۵ نیز یک سایتوکاین شناخته شده جدید است که توسط سلول‌های Treg ترشح می‌شود و دارای خواص سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی است. نتایج یک مطالعه ما نشان داد که سطح سرمی اینترلوکین-۳۵ در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس تفاوت معنی‌داری با افراد سالم ندارد. این مشاهده نمایانگر این است که فعالیت سلول‌های Treg ممکن است در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس تغییر نداشته باشد [۵۸].

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

ازسوی دیگر، اکثریت مطالعات تجمع سلول‌های Treg در CNS بیماران MS را گزارش کرده‌اند و این مهاجرت فعال را به سمت محفظه انسفالیک به عنوان یک پاسخ فیزیولوژیک به التهاب خودایمنی CNS تفسیرکرده‌اند [۲۲]. نتایج بعضی از مطالعات نشان می‌دهند که سلول‌های Treg در بیماران MS پایدار (stable) کاهش قابل‌توجهی دارند ولی در طول تشدید بیماری تعداد آنها به حالت طبیعی باز می‌گردد و این نشان می‌دهد که سلول‌های Treg دلیل عود کلینیکی بیماری MS نیستند بلکه تغییر تعداد آنها یک پاسخ به التهاب به منظور بازگرداندن هموستاز ایمنی می‌باشد [۴۹]. درحالی‌که نتایج مطالعات بررسی تغییرات تعداد Treg در بیماران MS متناقض به‌نظر می‌رسد، تعدادی از مطالعات با جداسازی سلول‌های Treg از بیماران MS اختلال در عملکرد سرکوب‌کنندگی این سلول‌ها را نشان داده‌اند. نشانه اختلال عملکرد این سلول‌ها، کاهش توانایی سلول‌های Treg در مهار تکثیرسلول‌های T القاشده با اجزاء مختلف میلین در مقایسه با افراد سالم می‌باشد. علاوه بر این، سلول‌های Treg بدست آمده در مرحله عودبیماری توانایی سرکوب بیان T-bet در سلول‌های T را ندارند که این مسئله نشان می‌دهد سلول‌های Treg در محدودکردن پاسخ‌های خودایمنی وابسته به Th1 ناتوانند [۵۹].

CCL22 کموکاین مشتق‌شده از ماکروفاژ می‌باشد و ملکول CCR4 گیرنده این کموکاین می‌باشد که بر سطح سلول‌های Th2 و سلول‌های Treg بیان می‌گردد. بر اساس نتایج مطالعه قبلی ما، میزان کموکاین CCL22 در بیماران مبتلا به MS در مقایسه با افراد سالم به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای پایین‌تر بود. بنابراین کاهش سطح این کموکاین که سبب کاهش فراخوانی سلول‌های Th2 و سلول‌هایTreg به داخل مناطق التهابی می‌گردد، ممکن است در پاتوژنز MS نقش داشته باشد [۶۰].

نتایج یک مطالعه اخیر پیشنهاد می‌کند که سلول‌های Treg با بیان فاکتور الگوبرداری (FOXA1) (Forkhead box protein A1) در کنترل پاسخ ایمنی در EAE نقش دارند. FOXA1 مسئول بیان (PD-1L) (Programmed cell death ligand 1) است که واسطه از بین بردن سلول‌های T فعال‌شده از طریق اتصال به گیرنده PD-1R می‌باشد. انتقال فعال سلول‌های$^{+}$FOXA1 Treg باعث مهار EAE می‌شود. در بیماران MS پاسخ کلینیکی درمان با IFN-β همراه با افزایش مهار سلول‌های Treg $^{+}$FOXA1 در خون آنها می‌باشد [۶۱].

سلول‌های Treg می‌توانند اثرات حفاظت عصبی خود را را از طریق راه‌های دیگری نیز انجام دهند. سلول‌های Treg می‌توانند با آپاپتوز مستقیم سلول‌های میکروگلیای التهابی M1 و نیز تغییر فنوتیپ این سلول‌ها به سمت M2 باعث محافظت نورونی شوند [۶۲]. القاء افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفیک مشتق شده از آستروسیت (BDNF) و فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از سلول‌های گلیال (GDNF) که باعث میلین‌سازی مجدد و بازسازی مغز می‌شود نیز از اعمال سلول‌های Treg است. هم‌چنین سلول‌های Treg سبب بهبود قابل‌توجه عملکرد سلول‌های عصبی با مهار تولید ROS و ترشح گلوتامات می‌شوند [۶۳]. به‌علاوه، سلول‌های Treg می‌توانند باعث القاء تمایز سلول‌های T-بکر به سمت سلول‌های Th2 شوند و نیز باعث کاهش

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

سایتوکاین‌های Th1 و افزایش سایتوکاین‌های Th2 و Th3 شده که منجر به محافظت نورونی می‌شود [۶۴]. در مجموع نتایج مطالعات مختلف نمایانگر تغییرات متعددی در تعداد و عملکرد سلول‌های Treg در بیماری MS می‌باشند. با این حال، نتایج مطالعات مختلف در مورد تغییرات تعداد این سلول‌ها در بیماران MS متناقض است؛ به‌طوری که کاهش تعداد، افزایش تعداد یا تعداد بدون تغییر سلول‌های Treg در مطالعات مختلف گزارش شده است. این اختلاف نتایج مطالعات مختلف را شاید بتوان به استفاده از مارکرهای مختلف شمارش سلول‌های Treg، اختلاف در معیارهای ورود و خروج بیماران در مطالعات مختلف، اختلاف در مصرف داروهای مختلف، تفاوت در مراحل مختلف بیماری در بیماران و تفاوت در بافت مورد مطالعه در مطالعات مختلف نسبت داد. اما نتایج مطالعات مختلف در مورد کاهش عملکرد سلول‌های Treg از هم‌خوانی بیشتری برخوردار هستند. بنابراین ارتقاء فعالیت سلول‌های Treg یا استفاده از سایتوکاین‌های آنها به منظور درمان بیماری MS شایسته توجه بیشتری می‌باشد.

نقش لنفوسیت‌های Th9 در پاتوژنز بیماری MS:

سلول‌های Th9 به‌تازگی به عنوان زیرمجموعه‌ای از سلول‌های $TCD4^+$ هستند که با تولید IL-9 و IL-10 مشخص می‌شوند [۶۵]. تمایز این سلول‌های Th توسط TGF-β و IL-4 و فعال‌سازی فاکتورهای الگوبرداری STAT6، PU.1، GATA3 و IRF4 (Interferon regulatory factor 4) است [۶۶]. از آنجایی که این فاکتورهای الگوبرداری توسط سایر سلول‌های Th نیز بیان می‌شوند (به‌خصوص Th2)، برخی معتقدند که سلول‌های Th9 یک مرحله خاص تمایزی از سلول‌های Th2 هستند که مقدار زیادی IL-9 تولید می‌کنند. به عبارت دیگر، در حضور IL-4 و TGF-β، سلول‌های Th2 مشخصات سایتوکاینی خود را تغییر می‌دهد و به سمت ترشح IL-9 می‌روند [۶۵].

با توجه به این که سلول‌های دیگری نیز تولید IL-9 می‌کنند، بنابر این جداسازی سلول‌های Th9 در داخل بدن مشکل است. با این حال درمطالعه‌ای موفق به شناسایی زیرمجموعه‌ای مجزا از سلول‌های $T\ CD4^+$ در ایمنی ضدتومور شدند که در پوست انسان و خون تولید IL-9 می‌کند ولی IFN-γ، IL-4 وIL-17 تولید نمی‌کند [۶۶].

پتانسیل سلول‌های Th9 در توسعه پاسخ‌های خودایمنی در بیماری MS در حال حاضر مورد بحث است. با این حال در مطالعات متعددی مشارکت بالقوه این سلول‌ها در اختلالات خودایمنی مختلف مانند EAE مشخص شده است [۶۷-۶۸]. اولین نشانه‌های بیماری‌زا بودن سلول‌های Th9 در موش مبتلا به EAE بود، به‌طوری‌که با انتقال فعال سلول‌های Th9 به حیوانات سالم، القاء EAE در آنها صورت گرفت [۶۹]. هم‌چنین نقص در IL-9/IL-9R یا درمان با آنتی‌بادی خنثی‌کننده IL-9 باعث حفاظت حیوانات در برابر القای EAE شده و یا بهبودی علایم کلینیکی را نشان می‌دهند [۷۰]. بعد از مشخص شدن انسفالیتوژنیک بودن سلول‌های Th9، بیان CCR6 (خصوصیتی که مشابه Th17 است و ورود آنها را به محفظه مغزی از طریق سدخونی- مغزی ممکن می‌کند)، نیز کشف شد [۷۱]. به‌نظر می‌رسد سلول‌های Th9 و Th17

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

همکاری نزدیکی در طول توسعه EAE دارند. بّه‌خصوص IL-9 باعث تحریک آستروسیت و بیان کموکاین CCL20 توسط این سلول‌ها می‌شود که منجر به مهاجرت سلول‌های Th17 به داخل محفظه مغزی می‌گردد [۷۲]. علاوه براین در شرایط in vitro، IL-9 همراه با TGF-β می‌تواند باعث تمایز سلول‌های T CD4+ بکر به سمت Th17 شوند [۷۳]. در مطالعه‌ای گزارش شد که آنتی‌بادی خنثی‌کننده IL-9 باعث سرکوب تولید IL-17 از سلول‌های T اختصاصی‌شده میلین و توانایی مهار EAE را دارد [۷۴]. درطی القاء EAE نیز موش‌های دارای کمبود IL-9 علایم کلینیکی کمتری داشتند که علت آن کاهش تعداد سلول‌های Th17 وکاهش بیان سطح IL-17 در CNS گزارش شده است [۷۵].

سلول‌های Th9 احتمالاً در ارتباط با سلول‌های Th1 نیز هستند. با توجه به اینکه سایتوکاین اصلی سلول‌های Th1، (IFN-γ) باعث سرکوب تمایز Th9 می‌شود، در موش‌های دارای کمبود IFN-γ توسعه EAE شدیدتر می‌باشد [۷۰].

اگر چه مطالعات متعددی در مورد پاتوژنیک بودن سلول‌های Th9 در توسعه MS و EAE وجود دارد ولی در یک مطالعه نیز خلاف آن گزارش شده است. در این مطالعه گزارش شده است IL-9 می‌تواند از طریق القاء سلول‌های Treg باعث کنترل زیان پاسخ‌های خودایمنی در EAE شود. در این مطالعه کمبود IL-9R در موش باعث توسعه بیشتر EAE شدکه نشان‌دهنده ارتباط این کمبود با کاهش فعالیت سرکوب‌کنندگی سلول‌های nTreg می‌باشد [۷۳].

همان طور که در مطالعات مذکور مشخص است اکثر مطالعات در مورد نقش سلول‌های Th9 بر روی مدل حیوانی EAE متمرکز شده است و مطالعات انسانی در این زمینه بسیار معدود می‌باشند. در مجموع، عملکرد سلول‌های Th9 در بیماری EAE و MS نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

نقش لنفوسیت‌های Th22 در پاتوژنز بیماری MS:

سلول‌های Th22 عمدتاً IL-22 تولید می‌کنند و به عنوان یک زیرمجموعه جدا از سلول‌های Th شناخته می‌شوند و در ابتدا آنها را مرتبط با ایمونوپاتولوژی بیماری‌های پوستی می‌دانستند. در روده IL-22 با محدودکردن باکتری‌های همزیست منجر به ممانعت از التهاب می‌شود. در کبد، سلول‌های Th تولیدکننده IL-22 منجر به حفاظت سلول‌های کبدی در طی التهاب حاد کبد می‌شوند [۷۶]. شواهد اخیر نشان می‌دهد که IL-22 نقش مهمی در پاتوژنز بیماری‌های خودایمنی مانند MS، آرتریت روماتوئید، پسوریازیس و بیماری‌های آلرژیک دارد بنابراین سلول‌های Th22 و IL-22 می‌توانند به عنوان یک هدف درمانی بیماری‌های خودایمن بکار گرفته شوند [۷۷].

در بیماری MS نقش IL-22 پیچیده به نظر می‌آید. به عنوان مثال درمطالعه‌ای مشخص شد که افزایش خطر ابتلا به MS با پلی‌مرفیسم ژن IL-22Ra2 در ارتباط است [۷۸]. علاوه بر این، افزایش سطح IL-22 و سلول‌های Th22 در بیماران MS نیز مشخص شده که نشان‌دهنده نقش پاتوژنیک IL-22 در طول التهاب عصبی

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

است. در مطالعه‌ای مشخص شد که موش‌های دارای کمبود IL-22 به طور کامل مقاوم به القای EAE هستند ولی بررسی‌های بیشتری برای عملکرد دقیق IL-22 در CNS نیاز است [۷۹].

بنابراین به نظر می‌رسد که IL-22 هم دارای نقش التهابی و هم دارای نقش ضد التهابی می‌باشد. به نظر می‌رسد که عملکرد مربوط به این سایتوکاین تحت تأثیر سایر سایتوکاین‌ها است، با این حال IL-22 به عنوان عضوی از سایتوکاین‌های سلول‌های Th17 پاتوژنیک نیز در نظر گرفته می‌شود که می‌تواند باعث تقویت التهاب شود. با این حال مکانیسم دقیق سلول‌های Th22 که منجر به توسعه و پاتوژنیک خودایمنی شود هنوز به خوبی روشن نیست. مکانیسم تمایز و تنظیم سلول‌های Th22 و ارتباط بین سلول‌های Th22 با سایر سلول‌های Th، به‌خصوص سلول‌های Th1، Th2 و Treg نیاز به بررسی بیشتری دارد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مقاله نشان می‌دهد که در مجموع، سلول‌های Th1 مولد IFN-، سلول‌های Th17 ترشح‌کننده IL-17، سلول‌های Th9 سازنده IL-9، سلول‌های Th22 آزادکننده IL-22 نقش اساسی در پیشرفت بیماری MS دارند. بنابراین هدف‌گیری سلول‌های Th1 ، Th17، Th9 و Th22 و تعدیل فعالیت این سلول‌ها می‌تواند به منظور درمان بیماران مبتلا به MS مورد توجه بیشتری قرار گیرد. سلول‌های TH2 مولد IL-4 و سلول‌های Treg ترشح کننده IL-10 و TGF- در ارتباط با کاهش التهاب CNS و بهبود شرایط بیماری MS هستند. ارتقاء فعالیت سلول‌های Th2 و Treg نیز می‌تواند به عنوان راهبردهای دیگری در درمان بیماری MS مورد توجه قرار گیرد.

References

[1] Harlow DE, Honce JM, Miravalle AA. Remyelination Therapy in Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 2015; 6: 257.

[2] Faguy K. Multiple Sclerosis: An Update. Radiol Technol. 2016; 87(5): 529-50.

[3] Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmunity*. 2015; 64: 13-25.

[4] Etemadifar M, Sajjadi S, Nasr Z, Firoozeei TS, Abtahi S-H, Akbari M, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: A systematic review. *Euro Neurol* 2013;70(5-6):356-63.

[5] Jafarzadeh A, Mohammadi-Kordkhayli M, Ahangar-Parvin R, Azizi V, Khoramdel-Azad H, Shamsizadeh A, et al .Ginger extracts influence the expression of IL-27 and IL-33 in the central nervous

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

system in experimental autoimmune encephalomyelitis and ameliorates the clinical symptoms of disease. *J Neuroimmunology* 2014; 276(1-2): 80-8.

[6] Bogie JF, Stinissen P, Hendriks JJ. Macrophage subsets and microglia in multiple sclerosis. *Acta Neuropathologica* 2014; 128(2): 191-213.

[7] Conti P, Kempuraj D. Important role of mast cells in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Related Disorders* 2016; 5: 77-80.

[8] Grigoriadis N, van Pesch V, Paradig MSG. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *European J Neurology* 2015; 22 (Suppl 2): 3-13.

[9] Van Kaer L, Wu L, Parekh VV. Natural killer T cells in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunology* 2015; 146(1): 1-10.

[10] Di Pietro C, Falcone M. The role of invariant NKT cells in organ-specific autoimmunity. *Front Biosci* 2014; 19: 1240-50.

[11] I Ingram G, Loveless S, Howell OW, Hakobyan S, Dancey B, Harris CL, et al Complement activation in multiple sclerosis plaques: an immunohistochemical analysis. *Acta Neuropathol Commun* 2014; 2: 53.

[12] Gooshe M, Abdolghaffari AH, Gambuzza ME, Rezaei N. The role of Toll-like receptors in multiple sclerosis and possible targeting for therapeutic purposes. Reviews in the neurosciences 2014;25(5):713-39.

[13] Ohl K, Tenbrock K, Kipp M. Oxidative stress in multiple sclerosis: Central and peripheral mode of action. *Exp Neurol* 2016; 277: 58-67.

[14] Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2015; 28(3): 206-19.

[15] Jafarzadeh A, Mahdavi R, Jamali M, Hajghani H, Nemati M, Ebrahimi HA. Increased Concentrations of Interleukin-33 in the Serum and Cerebrospinal Fluid of Patients with Multiple Sclerosis. *Oman Med J* 2016; 31(1): 40-5.

[16] Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine* 2015; 74(1): 5-17.

[17] Zhu J, Jankovic D, Oler AJ, Wei G, Sharma S, Hu G, et al. The transcription factor T-bet is induced by multiple pathways and prevents an endogenous Th2 cell program during Th1 cell responses. *Immunity* 2012; 37(4): 660-73.

[18] Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine* 2015; 74(1): 5-17.

[19] Lovett-Racke AE, Rocchini AE, Choy J, Northrop SC, Hussain RZ, Ratts RB, et al. Silencing T-bet defines a critical role in the differentiation of autoreactive T lymphocytes. *Immunity* 2004; 21(5): 719-31.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

[20] Kostic M, Stojanovic I, Marjanovic G, Zivkovic N, Cvetanovic A. Deleterious versus protective autoimmunity in multiple sclerosis. *Cellular immunology* 2015; 296(2): 122-32.

[21] Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand J Immunol* 2011; 74(1): 1-13.

[22] Kostic M, Stojanovic I, Marjanovic G, Zivkovic N, Cvetanovic A. Deleterious versus protective autoimmunity in multiple sclerosis. *Cellular immunology* 2015; 296(2): 122-32.

[23] Jafarzadeh A, Azizi SV, Nemati M, Khoramdel-Azad H, Shamsizadeh A, Ayoobi F, et al. Ginger Extract Reduces the Expression of IL-17 and IL-23 in the Sera and Central Nervous System of EAE Mice. *Iranian J Immunology* (IJI) 2015; 12(4): 288-301.

[24] Kumar N, Lyda B, Chang MR, Lauer JL, Solt LA, Burris TP, et al. Identification of SR2211: a potent synthetic ROR-selective modulator. ACS Chemical Biology 2012; 7(4): 672-7.

[25] Laman JD, Weller RO. Drainage of cells and soluble antigen from the CNS to regional lymphnodes. *J Neuroimmune Pharmacology* 2013; 8(4): 840-56.

[26] van Zwam M, Huizinga R, Melief M-J, Wierenga-Wolf AF, van Meurs M, Voerman JS, et al. Brain antigens in functionally distinct antigen-presenting cell populations in cervical lymph nodes inMS and EAE. *J Molecular Medicine* 2009; 87(3): 273-86.

[27] Jafarzadeh A, Bagherzadeh S, Ebrahimi HA, Hajghani H, Bazrafshani MR, Khosravimashizi A, et al. Higher circulating levels of chemokine CCL20 in patients with multiple sclerosis: evaluation of the influences of chemokine gene polymorphism, gender, treatment and disease pattern. *J Mol Neurosci* 2014; 53(3): 500-5.

[28] Murphy ÁC, Lalor SJ, Lynch MA, Mills KH. Infiltration of Th1 and Th17 cells and activation of microglia in the CNS during the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain, Behavior, and Immunity* 2010; 24(4): 641-51.

[29] Brucklacher-Waldert V, Stuerner K, Kolster M, Wolthausen J, Tolosa E. Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis. *Brain* 2009: awp289.

[30] Paintlia MK, Paintlia AS, Singh AK, Singh I. Synergistic activity of interleukin17 and tumor necrosis factor enhances oxidative stressmediated oligodendrocyte apoptosis. *J neurochemistry* 2011; 116(4): 508-21.

[31] Kang Z ,Wang C, Zepp J, Wu L, Sun K, Zhao J, et al. Act1 mediates IL-17-induced EAE pathogenesis selectively in NG2+ glial cells. *Nature Neuroscience* 2013; 16(10): 1401-8.

[32] Li Z, Li K, Zhu L, Kan Q, Yan Y, Kumar P, et al. Inhibitory effect of IL-17 on neural stem cell proliferation and neural cell differentiation. *BMC immunology* 2013; 14(1): 20.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

[33] Siffrin V, Radbruch H, Glumm R, Niesner R, Paterka M, Herz J, et al. In vivo imaging of partially reversible Th17 cell-induced neuronal dysfunction in the course ofencephalomyelitis. *Immunity* 2010; 33(3): 424-36.

[34] Zhang J, Ke K-F, Liu Z, Qiu Y-H, Peng Y-P. Th17 cell-mediated neuroinflammation is involved in neurodegeneration of A42-induced Alzheimer's disease model rats. *PLoS One* 2013; 8: e75786.

[35] Codarri L, Gyülvészi G, Tosevski V, Hesske L, Fontana A, Magnenat L, et al. ROR [gamma] T drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation. *Nature Immunology* 2011; 12(6): 560-7.

[36] McGeachy MJ. GM-CSF: the secret weapon in the TH17 arsenal. *Nature Immunology* 2011; 12(6): 521-2.

[37] Piper C, Pesenacker AM, Bending D, Thirugnanabalan B, Varsani H, Wedderburn LR, et al. Brief Report: T Cell Expression of Granulocyte–Macrophage ColonyStimulating Factor in Juvenile Arthritis Is Contingent Upon Th17 Plasticity. *Arthritis & Rheumatology* 2014; 66(7): 1955-60.

[38] Sheng W, Yang F, Zhou Y, Yang H, Low PY, Kemeny DM, et al. STAT5 programs a distinct subset of GM-CSF-producing T helper cells thatis essential for autoimmune neuroinflammation. *Cell Res* 2014; 24(12): 1387-402.

[39] El-Behi M, Ciric B, Dai H, Yan Y, Cullimore M, Safavi F, et al. The encephalitogenicity of TH17 cells is dependent on IL-1-and IL-23-induced production of the cytokine GM-CSF. *Natureimmunology* 2011; 12(6): 568-75.

[40] Zhang Y, Zhang Y, Gu W, He L, Sun B. Th1/Th2 cell's function in immune system. Advances Experimental Medicine Biology. 2014; 841: 45-65.

[41] Yagi R, Zhu J, Paul WE. An updated view on transcription factor GATA3-mediated regulation of Th1 and Th2 cell differentiation. International Immunology 2011; 23(7): 415-20.

[42] Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J pathology* 2013; 229(2): 176-85.

[43] Fernando V, Omura S, Sato F, Kawai E, Martinez NE, Elliott SF, et al. Regulation of an autoimmune model for multiple sclerosis in Th2-biased GATA3 transgenic mice. International *J Molecular Sciences*. 2014; 15(2): 1700-18.

[44] Oreja-Guevara C, Ramos-Cejudo J, Aroeira LS, Chamorro B, Diez-Tejedor E. TH1/TH2 Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with Glatiramer acetate or Natalizumab. *BMC neurology* 2012; 12(1): 95.

[45] Cherry JD, Olschowka JA, O'Banion MK. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 98.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

[46] Durafourt BA, Moore CS, Zammit DA, Johnson TA, Zaguia F, Guiot MC, et al. Comparison of polarization properties of human adult microglia and blood-derived macrophages. *Glia* 2012; 60(5): 717-27.

[47] Miron VE, Boyd A, Zhao J-W, Yuen TJ, Ruckh JM, Shadrach JL, et al. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. Nature Neuroscience. 2013; 16(9): 1211-8.

[48] Mikita J, Dubourdieu-Cassagno N, Deloire MS, Vekris A, Biran M, Raffard G, et al. Altered M1/M2 activation patterns of monocytes in severe relapsing experimental rat model of multiple sclerosis. Amelioration of clinical status by M2 activated monocyte administration. Multiple Sclerosis J 2011; 17(1): 2-15.

[49] Dalla Libera D, Di Mitri D, Bergami A, Centonze D, Gasperini C, Grasso MG, et al. T regulatory cells are markers of disease activity in multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2011; 6(6): e21386.

[50] Campbell DJ. Control of Regulatory T Cell Migration, Function, and Homeostasis. *J Immunology* 2015; 195(6): 2507-13.

[51] Katoh H, Zheng P, Liu Y. FOXP3: Genetic and epigenetic implications for autoimmunity. *J Autoimmun* 2013; 41: 72-8.

[52] Buc M. Role of regulatory T cells in pathogenesis and biological therapy of multiple sclerosis. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 963748.

[53] Venken K, Hellings N, Hensen K, Rummens JL, Medaer R, D'hooghe MB, et al .Secondary progressive in contrast to relapsing-remitting multiple sclerosis patients show a normal CD4+ CD25+ regulatory T-cell function and FOXP3 expression. *J Neuroscience Research*. 2006; 83(8): 1432-46.

[54] Chen M-L, Yan B-S, Bando Y, Kuchroo VK , Weiner HL. Latency-associated peptide identifies a novel CD4+ CD25+ regulatory T cell subset with TGF-β-mediated function and enhanced suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunology* 2008; 180(11): 7327-37.

[55] Zhang R, Zeng H, Zhang Y, Chen K, Zhang C, Song C. CD226 ligation protects against EAE by promoting IL-10 expression via regulation of CD4+ T cell differentiation. *Oncotarget* 2016; 10: 18632.

[56] Travis MA, Sheppard D. TGF-β activation and function inimmunity. *Annual Review of Immunology* 2013; 32: 51-82.

[57] Volpe E, Battistini L, Borsellino G.. Advances in T Helper 17 Cell Biology: Pathogenic Role and Potential Therapy in Multiple Sclerosis. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 475158.

[58] Jafarzadeh A, Jamali M, Mahdavi R, Ebrahimi HA, Hajghani H, Khosravimashizi A, et al. Circulating levels of interleukin-35 in patients with multiple sclerosis: evaluation of the influences of FOXP3 gene polymorphism and treatment program. *J Mol Neurosci* 2015; 55(4): 891-7.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

[59] Frisullo G, Nociti V, Iorio R, Patanella AK, Caggiula M, Marti A, et al. Regulatory T cells fail to suppress CD4+ T bet+ T cells in relapsing multiple sclerosis patients. Immunology 2009; 127(3): 418-28.

[60] Jafarzadeh A, Ebrahimi HA, Bagherzadeh S, Zarkesh F, Iranmanesh F, Najafzadeh A, et al. Lower serum levels ofTh2-related chemokine CCL22 in women patients with multiple sclerosis: a comparison between patients and healthy women. *Inflammation* 2014; 37(2): 604-10.

[61] Liu Y, Carlsson R, Comabella M, Wang J, Kosicki M, Carrion B, et al. FoxA1 directs the lineage and immunosuppressive properties of a novel regulatory T cell population in EAE and MS. Nature Medicine. 2014; 20(3): 272-82.

[62] Beers DR, Henkel JS, Zhao W, Wang J, Huang A, Wen S, et al. Endogenous regulatory T lymphocytes ameliorate amyotrophic lateral sclerosis in mice and correlate with disease progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2011; 134(5): 1293-314.

[63] Liu J, Gong N, Huang X, Reynolds AD, Mosley RL, Gendelman HE. Neuromodulatory activities of CD4+ CD25+ regulatory T cells in a murine model of HIV-1-associated neurodegeneration. *J Immunology* 2009; 182(6): 3855-65.

[64] Xinqiang S, Fei L, Nan L, Yuan L, Fang Y, Hong X, et al. Therapeutic efficacy of experimental rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate by increasing partially CD4+ CD25+ Treg cells and inducing Th1 to Th2 shift in both cells and cytokines. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2010; 64(7): 463-71.

[65] Goswami R, Jabeen R, Yagi R, Pham D, Zhu J, Goenka S, et al. STAT6-dependent regulation of Th9 development. *J Immunology* 2012; 188(3): 968-75.

[74] Tan C, Aziz MK, Lovaas JD, Vistica BP, Shi G, Wawrousek EF, et al. Antigen-specific Th9 cells exhibit uniqueness in their kinetics of cytokine production and short retention at the inflammatory site. *J Immunology* 2010; 185(11): 6795-801.

[66] Purwar R, Schlapbach C, Xiao S, Kang HS, Elyaman W, Jiang X, et al. Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. *Nature Med* 2012; 18(8): 1248-53.

[67] Ouyang H, Shi Y, Liu Z, Feng S, Li L, Su N, et al. Increased interleukin‐9 and CD4+ IL-9+ T cells in patients with systemic lupus erythematosus. Molecular Medicine Reports 2013; 7(3): 1031-7.

[68] Singh TP, Schön MP, Wallbrecht K, Gruber-Wackernagel A, Wang X-J, Wolf P. Involvement of IL-9 in Th17-associated inflammation and angiogenesis of psoriasis. *PloS one* 2013; 8(1): e51752.

[69] Jäger A, Dardalhon V, Sobel RA, Bettelli E, Kuchroo VK. Th1, Th17, and Th9 effector cells induce experimental autoimmune encephalomyelitis

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

with different pathological phenotypes. *J Immunology* 2009; 183(11): 7169-77.

[70] Murugaiyan G, Beynon V, Da Cunha AP, Joller N, Weiner HL. IFN-β limits Th9-mediated autoimmune inflammation through dendritic cell modulation of IL-27. *J Immunology* 2012; 189(11): 5277-83.

[71] Kara EE, Comerford I, Bastow CR, Fenix KA, Litchfield W, Handel TM, et al. Distinct chemokine receptor axes regulate Th9 cell trafficking to allergic and autoimmune inflammatory sites. *J Immunology* 2013; 191(3): 1110-7.

[72] Zhou Y, Sonobe Y, Akahori T, Jin S, Kawanokuchi J, Noda M, et al. IL-9 promotes Th17 cell migration into the central nervous system via CC chemokine ligand-20 produced by astrocytes. *J Immunology* 2011; 186(7): 4415-21.

[73] Elyaman W, Bradshaw EM, Uyttenhove C, Dardalhon V, Awasthi A, Imitola J, et al. IL-9 induces differentiation of TH17 cells andenhances function of FoxP3+ natural regulatory T cells. Proceedings of the National *Academy of Sciences* 2009; 106(31): 12885-90.

[74] Li H, Nourbakhsh B, Ciric B, Zhang G-X, Rostami A. Neutralization of IL-9 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by decreasing the effector T cell population. *J Immunol* 2010; 185(7): 4095-100.

[75] Nowak EC, Weaver CT, Turner H, Begum-Haque S, Becher B, Schreiner B, et al. IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease. *J Exp Med* 2009; 206(8): 1653-60.

[76] Feng D, Park O, Radaeva S, Wang H, Yin S, Kong X, et al. Interleukin-22 ameliorates cerulein-induced pancreatitis in mice by inhibiting the autophagic pathway. *Int J Biol Sc* 2012; 8(2): 249-57.

[77] Yang X, Zheng SG. Interleukin-22: a likely target for treatment of autoimmune diseases. Autoimmunity Reviews 2014; 13(6): 615-20.

[78] Beyeen AD, Adzemovic MZ, Öckinger J, Stridh P, Becanovic K, Laaksonen H, et al. IL-22RA2 associates with multiple sclerosis and macrophage effector mechanisms in experimental neuroinflammation. *J Immunology* 2010; 185(11): 6883-90.

[79] Xu W, Dai Y, Wu A, Wang H, Cheng C, Qiu W, et al. IL-22 secreting CD4+ T cells in the patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *J Neuroimmunology* 2013; 261(1): 87-91.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]

The Role of T Lymphocyte Subsets in The Pathogenesis of Multiple Sclerosis

Z. Etesam[1], M. Nemati[2], A. Jafarzadeh[3]

Received: 09/03/2016 Sent for Revision: 24/04/2016 Received Revised Manuscript: 09/05/2016 Accepted: 24/05/2016

Background and Objectives: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS). Although, the contribution of various cells such as B cells, $CD8^+$ T cells, microglia/macrophages, dendritic cells, asterocytes and mast cells in the pathogenesis of MS have been demonstrated, however, it seems that autoreactive myelin specific $CD4^+$ T cells play a central role in pathological events contributing in MS pathogenesis. The aim was to evaluate the recent findings regarding the properties of T lymphocyte subsets and their roles in pathogenesis of MS disease. Functionally, distinct effector T cells are induced from naïve T cells upon antigenic stimulation, including Th1, Th2, Th17, Th22, Th9, and regulatory T (Treg) cells which are characterized based on their cytokine patterns. Of the activated T cells, Th1 cells secreting IFN-□, Th17 cells producing IL-17, Th9 releasing IL-9, and Th22 secreting IL-22 play major roles in MS development, while Th2 cells producing IL-4, and Treg cells secreting IL-10 and TGF-□ have been associated with a reduction of CNS inflammation and improvement of MS. The modulation of Th1, Th17, Th9 and Th22 cells activity and the promotion of Th2 and Treg cell-related responses can be more consider for immunological treatment of MS disease.

Key words: Multiple sclerosis, Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Treg

How to cite this article: Etesam Z, Nemati M, Jafarzadeh A. The Role of T Lymphocyte Subsets in The Pathogenesis of Multiple Sclerosis *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2016; 15(3): 257-80. [Farsi]

1- MSc of Immunology. Dept. of Immunology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
2 -BSc of Biology. Dept. of Laboratory Sciences Group, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
3 -Prof., of Immunology, Dept. of Immunology, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
(Corresponding Author) Tel: (۰34) 31315000, Fax: (034) 34339042, Email: Jafarzadeh14@yahoo.com

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-02-18]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1395.15.3.8.7]