مجله ایمنی زیستی
دوره ۹، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۵

سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و روش‌های مهار آن‌ها

کریم مهنام* و نسرین پایاب
استادیار دانشگاه شهرکرد – دانشگاه شهرکرد دانشکده علوم گروه زیست شناسی، شهرکرد، ایران
دانشجوی کارشناسی ارشد دانشگاه شهرکرد– دانشگاه شهرکرد دانشکده علوم گروه زیست شناسی، شهرکرد، ایران

karimmahnam93@gmail.com

چکیده

سایتوکاین‌ها ترکیباتی پروتئینی یا گلیکوپروتئینی هستند که در ایجاد التهاب و تنظیم آن نقش مهمی را ایفا می‌کنند. دو گروه از این ترکیبات، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و سایتوکاین‌های ضدالتهابی هستند که وجود یک تعادل دینامیک بین این دو گروه، برای حفظ حالت پایدار بدن بسیار مهم است. در بیماری شناسی بیماری‌های خودالتهابی دیده شده که تعادل بین این ترکیبات به‌هم خورده و تعادل به سمت سایتوکاین‌های پیش‌التهابی جابه‌جا می‌شود. به‌همین دلیل امروزه سعی می‌شود تا با استفاده از ترکیبات و سایتوکاین‌های ضدالتهابی، به روش موثری برای مهار التهاب و درمان این بیماری‌ها دست پیدا کنند. در این مطالعه‌ی مروری سعی شده است تا به‌طور خلاصه به سایتوکاین‌ها و روش‌های مهار آن‌ها پرداخته‌شود. در این مطالعه به وجود پنج روش کلی برای مهار سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و استفاده از آن‌ها در درمان بعضی از بیماری‌ها اشاره شده است. بنابراین تصور می‌شود که استفاده از این روش‌ها می‌تواند راه‌های جدیدی را در درمان بیماری‌های خودالتهابی برای ما ایجاد کند.

کلمات کلیدی: التهاب، سایتوکاین‌ها، مهار، بیماری‌های خود التهابی

مقدمه

در سراسر بدن سلول‌های سامانه ایمنی، به‌طور گسترده‌ای فعالیت می‌کنند و به هنگام بروز عفونت در قسمتی از بدن، این سلول‌ها و فرآورده‌های آن‌ها در محل عفونت حضور پیدا می‌کنند. فرآیندی که طی آن این نتایج حاصل می‌شود، التهاب نام دارد (۱). التهاب، در فاز حاد از طریق افزایش جریان خون و افزایش نفوذپذیری عروق همراه با تجمع مایع، لکوسیت‌ها و واسطه‌های التهابی مانند سایتوکاین‌ها (Cytokines) تشخیص داده می‌شود (۱). در این میان برای شکل‌گیری یک پاسخ ایمنی موثر، سلول‌های لنفاوی، سلول‌های التهابی و سلول‌های خون‌ساز مشارکت می‌کنند (۲). میانکنش‌های پیچیده‌ای که بین این

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-01-30]
[DOR: 20.1001.1.27170632.1395.9.2.7.1]

سلول‌ها وجود دارد، وابسته به گروهی از پروتئین‌ها به‌نام سایتوکاین است که نقش واسطه بین این سلول‌ها را ایفا می‌کنند (۲).

سایتوکاین‌ها (Cytokines)

سایتوکین‌ها، پروتئین‌ها یا گلیکوپروتئین‌هایی با وزن مولکولی کم هستند (۲و٦). از نظر لغوی سایتوکاین از دو واژه "سایتو" به معنای سلول و "کینین" به معنای هورمون تشکیل شده است (۷). درواقع سایتوکاین‌ها پروتئین‌های شبه هورمونی محلولی هستند که امکان ارتباط بین سلول‌ها و محیط خارج سلولی را فراهم می‌کنند (۷). به این معنا که از یک سلول ترشح می‌شوند و روی سلول دیگر اثر می‌گذارند و به این ترتیب باعث تغییر در عملکرد سلول هدف خود می‌شوند (۸و۹). بر این اساس می‌توان این ترکیبات را به عنوان هورمون‌های سامانه ایمنی و پاسخ‌های التهابی درنظر گرفت (۸و۹). این ترکیبات عملکردهای زیادی مانند: میانجی‌گری و تنظیم پاسخ‌های ایمنی، پاسخ‌های التهابی و خون‌سازی (شکل‌گیری و نمو سلول‌های خونی) را در بدن به عهده دارند. اما بزرگترین گروه سایتوکاین‌ها در تکثیر و تمایز سلول‌های ایمنی دخالت دارند (۲و۷). به‌طورکلی سایتوکاین‌ها بر فعالیت، تمایز، تکثیر و بقای سلول‌های ایمنی اثر می‌گذارند و همچنین تولید و فعالیت دیگر سایتوکاین‌ها را تنظیم می‌کنند که می‌تواند باعث افزایش (سایتوکاین‌های پیش‌التهابی) یا کاهش (سایتوکاین‌های ضدالتهابی) پاسخ التهابی شود (٦). سایتوکاین‌ها در بدن در پاسخ به محرک‌های القاکننده، توسط سلول‌های سفید خون و نیز انواع مختلفی از دیگر سلول‌ها (فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپیتلیال وغیره) ترشح می‌شوند (۱۲و۵). اگرچه سایتوکاین‌ها توسط جمعیت‌های سلولی زیادی تولید می‌شوند، اما تولیدکنندگان اصلی آن‌ها سلول‌های T کمک‌کننده (Th) و ماکروفاژها هستند (۷). سایتوکاین‌ها را می‌توان براساس گروه عملکردی، سلول منشا، میزان شباهت توالی آمینواسیدی سایتوکاین‌ها و یا ساختار سه بعدی گیرنده سطح سلولی تقسیم‌بندی کرد (۱و٦و۹). برای مثال بر اساس گروه عملکردی، بعضی سایتوکاین‌ها به‌طورکلی فاکتورهای رشد لنفوسیتی هستند، بعضی دیگر به‌عنوان مولکول‌های پیش‌التهابی یا ضدالتهابی عمل می‌کنند، درحالی‌که دیگر سایتوکاین‌ها پاسخ سامانه ایمنی به آنتی‌ژن را جهت‌دهی می‌کنند (۹). در یک دسته‌بندی کلی هم می‌توان سایتوکاین‌ها را در پنج گروه زیر قرار داد:

۱) اینترلوکین‌ها: با نام اختصاری IL که تا کنون به ترتیب از IL-1 تا IL-35 شناسایی و نام‌گذاری شده‌اند (٦). همان‌طورکه از نام این ترکیبات پیداست، توسط برخی گلبول‌های سفید ترشح شده و روی دیگر گلبول‌های سفید اثر می‌گذارند (۲).

۲) فاکتورهای نکروز کننده تومور (TNF): این ترکیبات نیز به‌عنوان واسطه‌های نکروزکننده القا شده با لیپوپلی‌ساکارید سلول‌های سرطانی عمل می‌کنند (۷).

۳) کموکاین‌ها: زیرگروه دیگری از سایتوکاین‌ها بوده که در کموتاکسی (جذب شیمیایی) دیگر سلول‌ها و واسطه‌های سامانه ایمنی نقش دارند (۲و٦و۷). این مولکول‌ها نقش مهمی را در پاسخ‌های التهابی ایفا می‌کنند.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-01-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1395.9.2.7.1]

٤) اینترفرون‌ها (IFN): همان‌طور که از اسم آن‌ها مشخص است، ترکیباتی هستند که باعث مقاومت سلول‌ها به آلودگی ویروسی می‌شوند (۷).

۵) لنفوکاین‌ها: زیرگروه دیگری از سایتوکاین‌ها هستند که توسط لنفوسیت‌ها تولید می‌شوند (۲و۷).

بنابراین به‌طورکلی می‌توان گفت: سایتوکاین‌ها یکسری واسطه‌های سامانه ایمنی هستند که در تنظیم پاسخ‌های ایمنی، التهاب و خون‌سازی نقش دارند. نقش تنظیمی این ترکیبات در پاسخ‌های التهابی در ادامه این مقاله مورد بحث قرار خواهد گرفت.

نقش سایتوکاین‌ها در تنظیم پاسخ‌های التهابی

به هنگام بروز آسیب یا عفونت در یک عضو یا اندام، پاسخ ایمنی در جهت سرکوب این عفونت شکل می‌گیرد، که در این بین رها شدن سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در طول التهاب، نشان‌دهنده تلاش بدن برای پاسخ به عفونت است (۱۰). نکته مهمی که در طول این فرآیندها وجود دارد، تنظیم پاسخ التهابی ایجاد شده است. پاسخ‌های التهابی در صورت بروز مداوم یا بیش‌ازحد، منجربه ظهور آسیب‌های جدی در بافت ملتهب می‌شوند، که در صورت ادامه‌دار بودن، یکسری از بیماری‌ها را که در اصطلاح به آن‌ها بیماری‌های خودالتهابی گفته می‌شود، ایجاد می‌کنند (۹). بیماران مبتلا به این بیماری‌ها از تب مزمن، التهاب سیستمیک (سراسری) و مفاصل دردناک رنج می‌برند (۹). بنابراین اهمیت وجود یک سامانه تنظیم التهاب در روند پاسخ‌های ایمنی و التهابی مشخص می‌شود. ازاین‌رو در سامانه ایمنی انسان، یک شبکه بسیار پیچیده از عناصر کنترلی وجود دارد که بخشی از این ترکیبات تنظیمی را سایتوکاین‌های ضدالتهابی و مهارکننده‌های سایتوکاینی ویژه تشکیل‌می‌دهند (۱۱). تحت شرایط فیزیولوژیکی، این مهارکننده‌های سایتوکاینی به عنوان عناصر تنظیم ایمنی که اثرهای مضر واکنش‌های التهابی مداوم یا بیش از حد را محدود می‌کنند، به‌کار می‌روند (۱۱). به‌طورکلی یک تعادل دینامیک و قابل تغییر در دو جهت بین سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و ترکیبات ضدالتهابی سامانه ایمنی وجود دارد. هرگونه تغییر در این تعادل، باعث بروز اثرهای خطرناکی برای فرد می‌شود، به‌طوری‌که اگر تعادل به سمت سایتوکاین‌های پیش‌التهابی جابه‌جا شود، منجر به بیماری‌های خودالتهابی و آسیب بافتی می‌شود و در صورت جابه‌جایی تعادل به سمت سایتوکاین‌ها و ترکیبات ضدالتهابی، باعث قرارگرفتن میزبان در خطر آلودگی سیستمیک می‌شود (۵و۹و۱۱و۱۲و۱۳) (شکل ۱).

شکل ۱- تعادل دینامیک بین سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و سایتوکاین‌های ضدالتهابی

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-01-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1395.9.2.7.1]

بنابراین همان‌طور که دیده می‌شود، هرگونه اختلال در این شبکه تنظیمی توسط عوامل ژنتیکی، محیطی یا میکروبی، ممکن است عواقب زیان‌باری برای فرد به دنبال داشته باشد (۵). به‌همین دلیل امروزه از سایتوکاین‌های مهاری و دیگر ترکیبات ضدالتهابی برای درمان موثر بعضی بیماری‌های التهابی استفاده می‌شود (۵).

سایتوکاین‌های درگیر در التهاب حاد

چندین سایتوکاین نقش کلیدی در ایجاد برهم‌کنش‌های التهابی حاد ایفا می‌کنند، ازجمله: IL-1، TNF-α، IL-6، IL-11، IL-8 و دیگر کموکاین‌ها، G-CSF (فاکتور تحریک کننده کلونی گرانولوسیتی) و GM-CSF (فاکتور تحریک کننده کلونی گرانولوسیتی/ مونوسیتی) (۵). ازبین خود این ترکیبات هم (αو ß) IL-1 و TNF بیشترین قدرت القای التهاب را دارا هستند (۵).

سایتوکاین‌های ضدالتهابی

براساس آن‌چه تاکنون گفته شد، تعریف عملکردی یک سایتوکاین ضدالتهابی در این مقاله را می‌توان توانایی آن برای مهار تولید یا عملکرد سایتوکاین‌های پیش‌التهابی درنظر گرفت. چند نمونه ازسایتوکاین‌های ضدالتهابی اصلی عبارتند از: آنتاگونیست (مهارکننده رقابتی) گیرنده IL-1 (IL-1ra)، IL-4، IL-6، IL-10، IL-11، IL-13 و TGF-ß(۱۱) (جدول ۱).

جدول ۱- سایتوکاین‌های دارای فعالیت ضدالتهاب

سایتوکاین‌ها	فعالیت‌های اصلی	منشا سلولی
IL-1ra	مهارکننده‌ی اختصاصی فعال‌سازی سلولی با واسطهء IL-1αو IL-1ß در سطح گیرندهء سلولی IL-1	سلول‌های دندریتیک مونوسیتی/ ماکروفاژی
IL-4	القای نمو لنفوسیت‌های Th2، مهار سنتز سایتوکاین‌های پیش‌التهابی القاشده با LPS	سلول‌های T (Th2)، ماست‌سل‌ها، سلول‌های B، سلول‌های استرومایی
IL-6	مهار تولید IL-1وTNF توسط ماکروفاژها	سلول‌های T، سلول‌های B، مونوسیت‌ها، PMNها
IL-10	مهار تولید سایتوکاین مونوسیت/ ماکروفاژ و نوتروفیل‌ها و مهار پاسخ لنفوسیت‌های نوع Th1	مونوسیت/ ماکروفاژ، سلول‌های T (Th2)، سلول‌های B
IL-11	مهار پاسخ سایتوکاین پیش‌التهابی مونوسیت/ ماکروفاژها و القای پاسخ لنفوسیت Th2	سلول‌های استرومایی، فیبروبلاست‌ها
IL-13	دارای همولوژی با IL-4 و به‌طور مشترک از گیرندهء IL-4 استفاده می‌کند و باعث تضعیف عملکرد مونوسیت/ ماکروفاژ ها می شوند.	سلول‌های T(Th2)
TGF-ß	مهار بیان MHC class IIمونوسیت/ ماکروفاژ و تولید سایتوکاین پیش‌التهابی	بیان حداکثری در خیلی از رده‌های سلولی

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-01-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1395.9.2.7.1]

همان‌طورکه در جدول ۱ دیده می‌شود، بعضی سایتوکاین‌ها علاوه بر اثر التهابی، گاهی اثرهای ضدالتهابی هم از خود نشان می‌دهند. درواقع تنظیم التهاب ازطریق سایتوکاین‌ها و مهارکننده‌های سایتوکاینی، کار پیچیده‌ای است، زیرا سامانه ایمنی دارای چندین عامل با اثرهای فیزیولوژیک مشابه است که از طریق آن‌ها می‌تواند به روش‌های مختلف عمل کند (۱۱). علاوه بر این، به استثنای عامل آنتاگونیستی گیرنده‌ی IL-1 (IL-1ra)، همه‌ی سایتوکاین‌های ضدالتهابی حداقل بعضی از ویژگی‌های التهابی را هم دارند (۱۱). ازاین‌رو اثر خالص هر سایتوکاینی به زمان رهاشدن آن، محیط یا محلی که آن سایتوکاین به صورت موضعی روی آن عمل می‌کند، حضور عوامل رقابتی یا کمک کننده، غلظت گیرنده‌ی سایتوکاینی و واکنش‌پذیری بافتی به آن سایتوکاین وابسته است (۱۱). همان‌طور که قبلا ذکرشد، تعادل بین این دو گروه از ترکیبات برای حفظ هموستازی بدن لازم و ضروری است (۳و٤). به همین دلیل امروزه برای درمان بسیاری از بیماری‌های خودالتهابی از ترکیبات ضدالتهابی استفاده می‌شود به‌طوری‌که بلوکه‌کردن سایتوکاین‌ها تبدیل به یک درمان موفق و یک تجارت چندین میلیارد دلاری شده است (۹). از جمله این بیماری‌های خودالتهابی که برای درمان آن‌ها از این روش‌ها استفاده شده است، عبارتند از: التهاب پوستی حاد القاشده با-TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate) (١٤)، بیماری سپسیس (۹و۱۵)، افسردگی (١٦)، آرتریت روماتوئید (۹)، بیماری کرون (۹)، پسوریاسیس (۹) و ... . در ادامه برای درک بهتر روش‌های مهار سایتوکاین‌های پیش‌التهابی سازوکار آن‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد.

سازوکار سایتوکاین‌های پیش‌التهابی

بیشتر سایتوکاین‌ها به گیرنده‌ی اختصاصی خود بر سطح سلول هدف متصل شده و به دنبال آن یک آبشار مولکولی درون سلولی رخ می‌دهد. مشاهدات ابتدایی هم نشان داده‌اند که یکی از اولین رویدادهای پس از میانکنش سایتوکاین با گیرنده‌اش، یکسری از وقایع فسفریلاسیون تیروزین پروتئین است (۲) که در نهایت بیان ژن‌ها و متعاقب آن رفتار این سلول‌ها را تغییر می‌دهند (۲و٦و۹) (شکل ۲). در این راستا سایتوکاین‌ها به دوصورت می‌توانند عمل کنند:

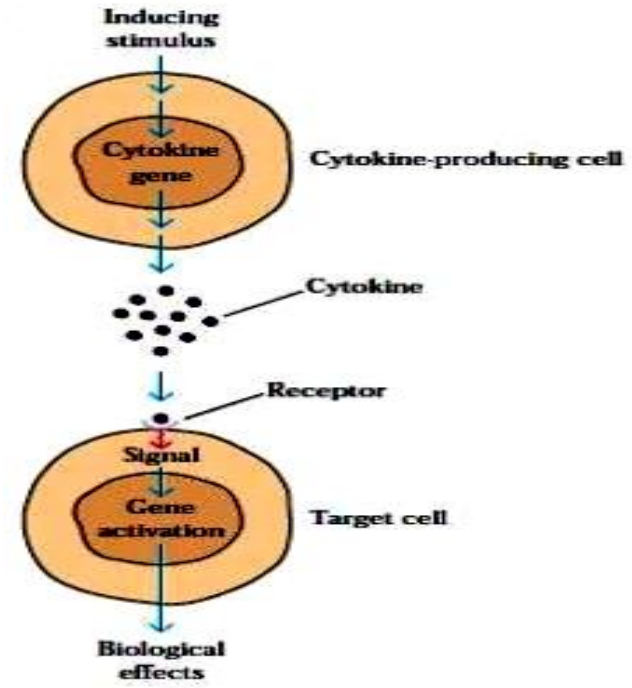
۱) به عنوان یک لیگاند کلاسیک به گیرنده‌ی اختصاصی خود متصل شده و مسیر آبشار مولکولی درون سلولی را پیش می‌برد.

۲) بعد از اتصال به گیرنده، وارد سلول شده و خود به عنوان فاکتور رونویسی عمل می‌کند (۹).

حساسیت سلول هدف به یک سایتوکاین خاص، به حضور گیرنده‌ی اختصاصی آن سایتوکاین بر سطح سلول بستگی دارد (۲). سایتوکاین‌ها با تحریک یا ممانعت از فعالیت، تکثیر و یا تمایز سلول‌های مختلف و با تنظیم ترشح آنتی‌بادی‌ها یا سایر سایتوکاین‌ها بر شدت و زمان پاسخ‌های ایمنی تاثیر می‌گذارند (۲).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-01-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1395.9.2.7.1]



شکل ۲- مروری بر سازوکار سایتوکاین‌ها: همان‌طور که در شکل دیده می‌شود در ابتدا با تاثیر یک عامل تحریک کننده، سایتوکاین‌ها تولید و سپس با اتصال این سایتوکاین‌ها به گیرنده‌ی اختصاصیشان، اثر خود را بر سلول هدف می‌گذارند.

انواع راه‌های مهار سایتوکاین‌ها

بر اساس سازوکاری که سایتوکاین‌های پیش‌التهابی دارند، خود سامانه ایمنی به‌طور طبیعی راه کارهایی را برای جلوگیری از ادامه‌ی عمل آن‌ها به‌کار می‌گیرد که امروزه برای درمان بیماری‌های خودالتهابی ازطریق مهار سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، از این روش‌ها استفاده می‌شود. به‌طورکلی این روش‌های مهاری را می‌توان به پنج گروه تقسیم کرد که عبارتند از:

۱) متوقف کردن تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی

در این روش تمرکز روی میزان بیان ژن‌های کدکننده‌ی سایتوکاین التهابی است (۱٤). به‌طور طبیعی در بدن در زمان نیاز توسط سامانه ایمنی یکسری سایتوکاین‌های ضدالتهابی تولید می‌شوند که این سایتوکاین‌ها در کنار مجموعه اثرهایی که دارند، با اتصال به گیرنده‌ی خود از بیان ژن کدکننده یکسری از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی جلوگیری می‌کنند. از جمله‌ی این سایتوکاین‌های ضدالتهابی می‌توان به IL-10 اشاره کرد که مهمترین سایتوکاین ضدالتهابی در پاسخ ایمنی است (۱۱). این مولکول روی سلول‌های Th1 اثر خود را اعمال می‌کند و از تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی که توسط این سلول‌ها تولید می‌شوند مانند IL-2 و IFN-γ، جلوگیری می‌کند (۱۱). ازاین ترکیب ضدالتهابی برای درمان بیماری‌های التهابی روده در آزمایشات بالینی استفاده شده است (۱۱).

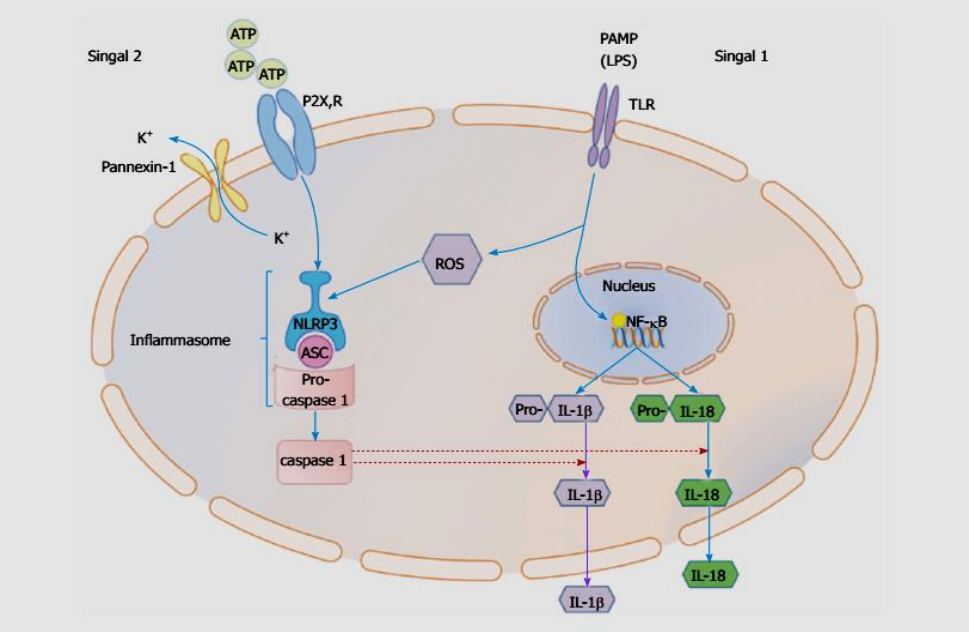
۲) مهار آنزیم موردنیاز برای رهاسازی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی

بعضی سایتوکاین‌ها مانند IL-1ß و IL-18 به‌صورت

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-01-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1395.9.2.7.1]

پروسایتوکاین (پیش‌سایتوکاین) تولید می‌شوند که در این حالت غیرفعال هستند و قابلیت ترشح‌شدن را ندارند. این سایتوکاین‌ها باید به‌صورت آنزیمی شکسته شوند تا به‌صورت فعال و قابل ترشح تبدیل شوند (۹و۱۰). آنزیمی که به‌طورمعمول در این فرآیند استفاده می‌شود، آنزیم کاسپاز۱ است (۹و۱۰و۱۳). کاسپاز۱ هم خود توسط یک کمپلکس پروتئینی به‌نام اینفلامازوم کاسپاز۱ (Caspase-1 inflammasome) که مجموعه‌ای از پروتئین‌های درون‌سلولی است، به صورت فعال در می‌آید (۹و۱۰) (شکل ۳). پس در ابتدا با تاثیر کمپلکس پروتئینی اینفلامازوم بر شکل غیرفعال آنزیم کاسپاز۱ (procaspase1)، این آنزیم به شکل فعال خود (caspase1) تبدیل می‌شود. سپس در ادامه‌ی مسیر، آنزیم فعال بر پیش‌سایتوکاین‌ها اثر می‌گذارد و آن‌ها را به شکل فعال و قابل ترشح تبدیل می‌کند. بر این اساس می‌توان با استفاده از عوامل مهاری کمپلکس اینفلامازوم که از سرهم‌بندی این کمپلکس جلوگیری می‌کند، مانع فعال شدن کاسپاز۱ شد و از این طریق هم از شکسته شدن سایتوکاین التهابی جلوگیری کرد و در نهایت مانع رها شدن آن شد (۱۰). از این روش هم در درمان بیماری کلیوی مزمن پیش‌رونده استفاده شده است (۱۰).



شکل ۳- نقش اینفلامازوم در فعال‌سازی IL-1ß وIL-18.

۳) آنتاگونیست (مهار کننده رقابتی) های سایتوکاینی

تعدادی از پروتئین‌ها وجود دارند که با مهار اتصال سایتوکاین به گیرنده، باعث مهار فعالیت زیستی سایتوکاین‌ها می‌شوند. این پروتئین‌ها به یکی از این دو روش عمل می‌کنند: الف) گروهی از آن‌ها به گیرنده‌ی سایتوکاینی متصل شده و درعین‌حال که از اتصال سایتوکاین به گیرنده جلوگیری می‌کنند، خود نیز قادر به ایجاد آبشار مولکولی و فعال‌سازی سلول نیستند. ب) گروه دیگر این ترکیبات، به‌طورمستقیم به سایتوکاین متصل‌شده و از این طریق مانع از اتصال

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-01-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1395.9.2.7.1]

آن‌ها به گیرنده موجود برسطح سلول می‌شوند (۲). به گروه اول آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی سایتوکاینی گفته می‌شود که مشخص‌ترین آن‌ها آنتاگونیست گیرنده IL-1 (IL-1Ra) است که به گیرنده متصل شده و موجب مهار اتصال IL-1α و IL-1ß به گیرنده می‌شوند (۲). گروه دوم هم به‌عنوان گیرنده‌های محلول شناخته می‌شوند که در اثر شکست آنزیمی بخش خارج سلولی گیرنده‌های سایتوکاینی، ایجاد می‌شوند (۲) (جدول ۲). پس در کل این ترکیبات از طریق مهار اتصالی، باعث جلوگیری از بروز اثرهای سایتوکاین هدف می‌شوند.

جدول ۲- گیرنده‌های سایتوکاینی محلول با فعالیت ضدالتهابی

منشا سلولی	فعالیت‌های اصلی	گیرنده‌ی محلول
چندین رده‌ی سلولی	اتصال به تریمرهای TNF در جریان خون، جلوگیری از برهم‌کنش بین TNF و گیرنده‌ی TNF متصل به غشا	گیرنده‌ی TNF محلول p55 (sTNFRI یا sTNFRp55)
چندین رده‌ی سلولی	اتصال به تریمرهای TNF در جریان خون، جلوگیری از برهم‌کنش بین TNF و گیرنده‌ی TNF متصل به غشا	گیرنده‌ی TNF محلول p75 (sTNFRII یا sTNFRp75)
سلول‌های B، نوتروفیل‌ها، پیش‌سازهای مغز استخوان	اتصال به IL-1 در حال گردش در پلاسما، جلوگیری از اتصال IL-1ß به گیرنده‌ی IL-1 نوع۱	گیرنده‌ی IL-1 محلول نوع۲ (sIL-1RII)
سلول‌های B، نوتروفیل‌ها، پیش‌سازهای مغز استخوان	گیرنده‌ی فریبنده که فاقد عملکرد ایجاد آبشار مولکولی درون سلولی است و با IL-1R نوع ۱ برای اتصال IL-1 در غشای سلول رقابت می‌کند	گیرنده‌ی IL-1 متصل به غشای نوع۲ (mIL-1RII)
سلول‌های طحال، چندین رده‌ی سلولی دیگر	دومین خارج سلولی محلول گیرنده‌ی IL-18 که به عنوان یک گیرنده‌ی فریبنده عمل می‌کند و به IL-18 موجود در گردش خون متصل می‌شود	پروتئین متصل شونده به IL-18(IL-18BP)

٤) آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نوترکیب

در این روش با استفاده از فناوری DNA نوترکیب، آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌شوند که دارای یک جایگاه اتصالی ویژه برای سایتوکاین پیش‌التهابی است (۱۳)، به چنین ساختارهایی آنتی‌بادی‌های کایمر نیز گفته می‌شود (۱۷). در نتیجه‌ی چنین ساختاری، سایتوکاین هدف بعد از تولید و ترشح، توسط آنتی‌بادی نوترکیب شناسایی شده و در نهایت از جریان خون حذف می‌شود (۱۳). در ارتباط با سایتوکاین‌هایی هم که بعد از تولید، روی سطح سلول قرار می‌گیرند، مانند TNF-

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-01-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1395.9.2.7.1]

α تولید شده توسط ماکروفاژها و یکسری از سلول‌های T معین، این آنتی‌بادی‌ها قادر به اتصال به آن‌ها نیز هستند و پس از اتصال، احتمال دارد منجر به تغییر عملکرد سلول هدف و حذف آن از جریان خون یا مرگ سلولی شوند (۱۳). دو مورد از چنین آنتی‌بادی‌های مونوکلونالی که برای استفاده در دسترس هستند، عبارتند از: basiliximab و daclizumab که از طریق مهار IL-2 (این سایتوکاین به‌طور طبیعی روی سلول‌های T معینی اثر می‌گذارد و باعث تکثیر این سلول‌ها می‌شوند)، از تکثیر سلول T جلوگیری کرده وبه همین دلیل در بیماران کلیوی پیوند شده، به‌منظور سرکوب سامانه ایمنی و جلوگیری از رد پیوند، استفاده می‌شوند (۷). همچنین در چندین مطالعه‌ی بالینی، از آنتی‌بادی‌ها برای خنثی‌سازی سایتوکاین‌های خاص در درمان سکته مغزی، آلزایمر، بیماری‌های خودایمنی، بهبود زخم و اسکلروزجانبی آمیوتروفیک استفاده شده است (٦).

۵) مهار پایین‌دست آبشار مولکولی درون سلولی

همان‌طور که قبلا ذکر شد سایتوکاین‌ها بعداز اتصال به گیرنده‌شان، با القاء آبشار مولکولی درون سلولی اثر خود را اعمال می‌کنند. در این روش مهاری، مولکول‌هایی که در پایین‌دست آبشار مولکولی درون سلولی وجود دارند، مورد هدف قرار گرفته و با مهار آن‌ها، از پیشروی این مسیر جلوگیری می‌کنند. در ارتباط با این روش، امروزه پژوهش‌ها روی پروتئین کینازهای فعال شده درطی این مسیر متمرکز شده‌اند (۱۳). در جدول ۳ فهرستی از روش‌های مورد استفاده برای مهار پاسخ ایمنی بعضی سایتوکاین‌ها و عناصر هدف در این روش‌ها، و در جدول ٤ نیز تعدادی از مهارکننده‌های زیستی سایتوکاین‌ها و اثربخشی‌های آن‌ها بر بعضی بیماری‌های خودالتهابی بیان شده است (۱۸).

جدول ۳- روش‌های مورد استفاده برای کاربرد سایتوکاین درمانی

سایتوکاین‌ها و عناصر هدف	روش مهار
IL-1, IL-6, TNF-α, IL-12, IL-23/IL-23, IL-17, IFN-α	بی‌اثرکردن سایتوکاین با واسطهِ‌ی آنتی‌بادی مونوکلونال
CTLA-4, TNF-α Rc	گیرنده‌های سایتوکاینی تغییریافته: مهارکننده‌های رقابتی
Syk, S1P, BLyS, JAK	داروهای بالادست تاثیرگذار ازطریق تضعیف سایتوکاین
IL-10, TGF-β	سایتوکاین‌های تنظیم کننده‌ی ایمنی به‌عنوان عوامل درمانی
IL-1Ra	ژن درمانی سایتوکاین

CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte antigen-4; Rc, receptor; Syk, spleen tyrosine kinase; BLyS, B lymphocyte stimulator; JAK, Janus kinase.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-01-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1395.9.2.7.1]

جدول ۴- اثربخشی بالینی مهارکننده‌های زیستی سایتوکاین‌ها

سایتوکاین	مهارکننده زیستی	تأثیر مثبت	بی‌اثر
IL-1	Anakinra Canakinumab Rilonacept	آرتریت جوانی و سندروم‌های دوره‌ای مرتبط با cryopyrin	آرتریت روماتوئید
IL-6	Tocilizumab	آرتریت روماتوئید و آرتریت جوانی	—
TNF-α	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab	آرتریت روماتوئید، آرتریت جوانی، اسپوندیلیت انکیلوزان، IBD(بیماری روده التهابی) و پسوریاسیس	مالتیپل اسکلروزیس و ANCA vasculitis
IL-12/IL-23	Ustekinumab Briakinumab	اسپوندیلیت انکیلوزان، IBD (بیماری روده التهابی) و پسوریاسیس	—
IL-17	Secukinumab	اسپوندیلیت انکیلوزان و پسوریاسیس	آرتریت روماتوئید و IBD (بیماری روده التهابی)

در ادامه به ذکر چند مورد از مهار کننده‌های سایتوکاینی که نقش دارویی در درمان بیماری روماتوئید آرتریت دارند، پرداخته می‌شود.

همان‌طور که قبلا هم اشاره شد، دو تا از مهمترین سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، IL-1 و TNF-α هستند (۵)، که نقش مهمی نیز در روند بیماری روماتوئید آرتریت دارند (۱۳). چند داروی مورد استفاده برای درمان این بیماری عبارتنداز: Etanercept و Infliximab (که باعث مهار TNF-α می‌شوند) و همچنین Anakinra (که منجربه مهار IL-1 می‌شود) (۱۳).

مهار TNF-α

دو عامل مهارکننده TNF-α که برای درمان روماتوئید آرتریت هم مورد استفاده قرار گرفته‌اند، عبارتند از:

Etanercept: TNF-α دارای دو نوع گیرنده TNF-RI و TNF-RΠ روی سطح سلول است (۱۳). Etanercept یک مولکول پروتئینی دایمر متشکل از دو بازوی sTNF-R Π (گیرنده‌ی محلول نوع دو TNF-α) و یک جایگاه ویژه‌ی متصل شونده به ناحیه‌ی F_c مولکول IgG_1 است که از طریق این جایگاه اتصالی به مولکول IgG_1 متصل می‌شود (۷و۱۳). این اتصال به بقای بیشتر پروتئین در جریان خون کمک می‌کند (۷و۱۳). از طرف دیگر این مولکول از طریق دو بازوی sTNF-RΠ خود به TNF-α متصل می‌شود و به این ترتیب مانع اتصال TNF به گیرنده‌ی خود روی سطح سلول می‌شود و در نتیجه TNF از دسترس خارج می‌شود (۷و۱۳).

Infliximab: یک آنتی‌بادی مونوکلونال IgG_1 کایمریک است که دارای یک جایگاه اتصال موشی برای TNF-α است و از طریق این ناحیه با تمایل بالا و به‌طور اختصاصی به TNF متصل و در نتیجه مانع اتصال آن به گیرنده‌اش می‌شود (۷و۱۳و ۱۷). در مواردی که TNF-α بعد از تولید روی سطح سلول بیان می‌شود، این آنتی‌بادی قادر به اتصال به آن هم هست و در نتیجه این اتصال، احتمال دارد منجربه تغییر عملکرد سلول و حذف آن شود (۱۳). همان‌طور

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-01-30]

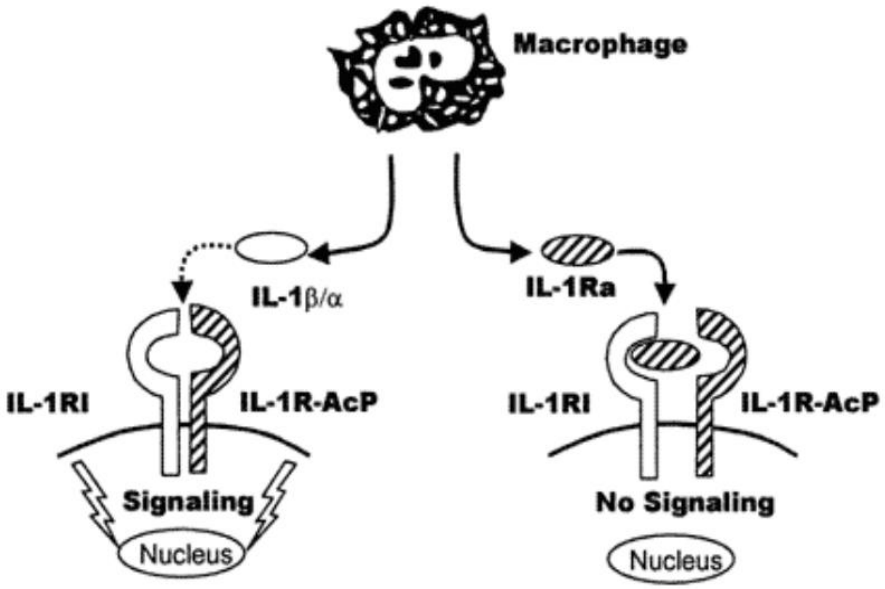
[DOR: 20.1001.1.27170632.1395.9.2.7.1]

که گفته شد، این آنتی‌بادی دارای یک قطعه‌ی موشی است و بنابراین در طول درمان در بدن انسان می‌تواند منجر به تولید آنتی‌بادی‌های ضدموشی انسانی (HAMA) شود (۱۳). به نظر می‌رسد که با استفاده‌ی مداوم از متوترکسات می‌توان مانع تولید HAMA شد (۱۳).

مهار IL-1:

IL-1RΠ: خانواده‌یIL-1 دارای سه عضو شامل IL-1α، IL-1ß و IL-1Ra است (۱۳). همچنین این سایتوکاین دارای دو گیرنده‌ی IL-1RI و IL-1RΠ است که از نظر دومین خارج سلولی مشابه ولی دارای دومین درون سلولی متفاوتی هستند. به این صورت که دومین داخل سلولی گیرنده‌ی نوع یک بزرگ است و قادر به القای مسیر آبشار مولکولی است، درصورتی که گیرنده‌ی نوع دو، دومین درون سلولی کوچکی دارد و قادر به القای آبشار مولکولی نیست (۱۳). به نظر می‌رسد که نوع دو این گیرنده، درواقع به‌عنوان یک گیرنده‌ی فریبنده عمل می‌کند که برای اتصال به IL-1 با گیرنده‌ی نوع یک رقابت می‌کند ولی در اثر اتصال IL-1 به آن، باعث انتقال پیام آن نمی‌شود (۱۳).

Anakinra: یک آنتاگونیست گیرنده‌ی IL-1 است (۷و۱۳). در سطح مولکولی وقتی IL-1 به گیرنده‌ی خود روی سطح سلول متصل می‌شود، به دنبال آن، گیرنده در درون سلول با یک پروتئین غشایی دیگر به نام پروتئین فرعی گیرنده‌ی (IL-1R-AcP) IL-1 کمپلکس تشکیل می‌دهد و با تشکیل این کمپلکس، ادامه‌ی مسیر آبشار مولکولی، امکان‌پذیر می‌شود (۱۳). در مورد داروی Anakinra، این ترکیب برای اتصال به گیرنده، با IL-1 رقابت می‌کند و درصورت اتصال این مولکول آنتاگونیست، IL-1R-AcP دیگر قادر به اتصال به گیرنده و تشکیل کمپلکس نیست (۱۳). بنابراین آبشار مولکولی درون سلولی هم تشکیل نخواهد شد و از تاثیر IL-1 جلوگیری به عمل می‌آید (شکل ٤).



شکل ۴- مروری بر سازوکار یک آنتاگونیست گیرنده‌ی IL-1

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-01-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1395.9.2.7.1]

نتیجه‌گیری

بنابرآن‌چه در این مطالعه مروری آمده است، در چهار سطح می‌توان سایتوکاین‌ها را مهار و مانع عملکرد آن‌ها شد:

الف) مهار تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی

ب) مهار رهاسازی سایتوکاین‌های تولیدشده

ج) مهار اتصال سایتوکاین‌های رهاشده به گیرنده

د) مهار آبشار مولکولی القاشده توسط سایتوکاین‌هایی که به گیرنده متصل شده‌اند.

همان‌طور که در مجموعه‌ی این بررسی‌ها دیده می‌شود، امکان وجود یک نقش دارویی برای سایتوکاین‌های ضدالتهابی در مواجهه با التهاب‌های سراسری (systemic inflammation) وجود دارد و یافته‌ها نشان داده‌اند که مداخله‌های درمانی با مهارکننده‌های سایتوکاینی خاص یا سایتوکاین‌های ضدالتهابی، فواید درمانی قابل توجه‌ای دارند (۵). امروزه پیشرفت‌ها در ژنتیک انسانی و ایمنی‌شناسی، فرصتی را برای سرمایه‌گذاری روی کشف‌های جدید در ایمنی‌شناسی پایه و زیست‌شناسی سایتوکاین‌ها فراهم کرده است (۵). این احتمال وجود دارد که در آینده، سایتوکاین‌های ضدالتهابی و مهارکننده‌های سایتوکاینی ویژه، به‌عنوان داروهایی با عملکرد بالینی استاندارد مورد استفاده قرار گیرند به‌طوری که ما را وارد دنیای جدیدی خواهند کرد(۵).

منابع مورد استفاده

References

۱) **عبادی ع، مظاهری س، ایزدی ل، صدیقی‌پور ل. (۱۳۸۲).** ایمونولوژی رویت. ترجمه. نویسنده. ایوان رویت، جاناتان بروستوف، دیوید میل. انتشارات سماط. تهران. ۲۰۰۱

۲) **بهار م. (۱۳۹۰).** ایمونولوژی کوبای. ترجمه. نویسنده. کایند ت.، گلدرنی ر.آ.، آزبرن ب.آ. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران.

۳) **فرزانگی پ.، محمدزاده م.، آذربایجانی م. (۱۳۹۳).** اثر تعاملی تمرینات ورزشی و مکمل۳-ω بر سطوح استراحتی TNF- α و IL-10 در کاراته‌کاران. مجله پزشکی هرمزگان. سال هجدهم، شماره اول، فروردین و اردیبهشت ۹۳.

٤) **دست‌برحق ح.، هوانلو ف.، قربانی الف.، بازگیر ب. (۱۳۹٤).** تأثیر یک دوره تمرین تناوبی شدید در شرایط هایپوکسی و نورموکسی بر لکوسیت‌ها و سلول‌های خونی در پاسخ به فعالیت وامانده‌ساز. فیزیولوژی ورزشی. شماره ۲۵، بهار۱۳۹٤. صص ٥٦-٤٧.

5- **Zuber Shaikh P. 2011.** Cytokines & their physiologic and pharmacologic functions in inflammation: A review. Int. J. of Pharm. & Life Sci. (IJPLS) 2, 11:1247-126.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-01-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1395.9.2.7.1]

6- de Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. 2011. Cytokines and Pain. Rev Bras Anestesiol 61(2):255-265.

7- Tayal V, Singh Kalra B. 2007. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics — An update. European Journal of Pharmacology 579:1–12.

8- Ozaki K, Leonard W.J. 2002. Cytokine and Cytokine Receptor Pleiotropy and Redundancy. The Journal of Biological Chemistry 277, 33:29355-29358.

9- Dinarello C.A. 2007. Historical insights into cytokines. Eur. J. Immunol 37: S34–45.

10- Scarpioni R, Ricardi M, Albertazzi V. 2016. Secondary amyloidosis in autoinflammatory diseases and the role of inflammation in renal damage. World J Nephrol 5(1):66-75.

11- Opal S.M, DePalo V.A. 2000. Anti-Inflammatory Cytokines, impact of basic research on tomorrow's medicine. CHEST 117:1162–1172.

12- Alexander Zinchuk et al. 2015. Original inhibition method of excessivesynthesis of pro-inflammatory cytokineof tumour necrosis factor α. Cent Eur J Immunol 40 (3):345-348.

13- Arend W.P. 2002. The Mode of Action of Cytokine Inhibitors. J Rheumatol, 29 , 65:16-21.

14- Robertson F.M. et al. 1996. Inhibition of pro-inflammatory cytokine gene expression and papilloma growth during murine multistage carcinogenesis by pentoxifylline. Oxford journal. Cardnogenesis 17, 8:1719-1728.

15- Sikora J.P., Chlebna-Sokół d., Krzyz˙an´ska-ob erbek A. 2001. Proinflammatory Cytokines (IL-6, IL-8), Cytokine Inhibitors (IL-6sR, sTNFRII) and Anti-Inflammatory Cytokines (IL-10, IL-13) in the Pathogenesis of Sepsis in Newborns and Infants. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis 49:399–404.

16- Felger J.C, Lotrich F.E. 2013. Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological Mechanisms and Therapeutic Implications. Neuroscience 246:199–229.

17- Shah B., Mayer L. 2010. Current status of monoclonal antibody therapy for the treatment of inflammatory bowel disease. Expert Rev Clin Immunol. 6(4): 607–620.

18- Holdsworth S.R, Gan P. 2015. Cytokines: Names and Numbers You Should Care About. Clin J Am Soc Nephrol 10: 2243–2254.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-01-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1395.9.2.7.1]

Proactive cytokines and their containment methods

Karim Mahnam*, Nasrin Payab

Assistant Professor of Shahrekord University, Department of Biology, Shahrekord, Iran
Master student of Shahrekord University - Shahrekord University Faculty of Science Department of Biology, Shahrekord, Iran

karimmahnam93@gmail.com

Abstract

Cytokines are protein or glycoprotein components that play an important role in inflammation and its regulation. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines are two groups of these components in which a dynamic equilibrium is essential to keep the body homeostasis. In the autoinflammatory disease pathology, it has been revealed that the balance between these components is disrupted and shifted to the pro-inflammatory cytokines. Therefore, using anti-inflammatory cytokines is one of the best method for inhibition of the inflammation and treatment for these diseases. In this review, study cytokines and methods of their inhibition were mentioned. This study showed that there are five general methods for the inhibition of pro-inflammatory cytokines, which are used in the treatment of some diseases. It is believed that the use of these methods can open the doors of a new way for treatment of autoinflammatory diseases.

Key words: inflammation, cytokines, autoinflammatory disease, inhibition

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-01-30]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1395.9.2.7.1]