مقاله مروری

نقش دوگانه پاسخ‌های التهابی متعاقب عفونت ویبریوکلرا در بیماری‌زایی وبا

علیرضا مولازاده[۱]، سارا صعودی[۱*]، بی تا بخشی[۲]

۱- گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲- گروه باکتری‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۱۰/۲۶ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۱/۲۵

چکیده

بیماری وبا، نوعی اسهال گوارشی شدید و خطرناک بوده که در صورت بروز شوک هیپوولمیک به مرگ بیمار ختم می‌گردد. ویبریوکلرا (Vibrio cholerae)، باکتری گرم منفی غیرمهاجم روده‌ای و مسبب وبا، با تولید کلراتوکسین آثار پاتولوژیک خود را اعمال می‌کند. اولین بار، پاسخ‌های التهابی ایجادشده طی بیماری وبا زمانی موردتوجه قرار گرفت که پیشرفت تکنیک‌های آزمایشگاهی در سال‌های گذشته نشان دادند؛ کلراتوکسین می‌تواند سنتز مدیاتورهای لیپیدی نظیر پروستاگلاندین E2، F2 و لکوترین‌ها را القا کند و سبب فراخوانی نوتروفیل‌ها، ماست سل‌ها، ماکروفاژها و دیگر سلول‌های ایمنی شود. سلول‌های فراخوانی شده نیز با ترشح لاکتوفرین و میلوپراکسیداز در مایعات دفعی و تولید سایتوکاین‌های التهابی TNF-α، IL-1 و IL-6 به عفونت پاسخ می‌دهند. پاسخ‌های التهابی شکل‌گرفته از یکسو باعث تحریک سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی و تولید آنتی‌بادی علیه ویبریوکلرا می‌شوند و از سوی دیگر با تأثیر بر سد اپی‌تلیالی سبب تشدید خروج آب و املاح از اپی‌تلیال دستگاه گوارش، القای آپوپتوز و از بین رفتن عملکرد دفاعی سد اپی‌تلیال می‌شوند. گرچه ریزش سلول‌های اپی‌تلیالی و دفع مایعات آلوده از مجرای گوارش، مکانیسم طبیعی برای دفع باکتری از بدن است، لیکن در صورت ناتوانی در کنترل میزان باکتری و جبران مایعات ازدست‌رفته با سرم‌درمانی، بیماری به مرگ منتهی خواهد شد. ازاین‌رو در کنار سرم‌درمانی

کلمات کلیدی: ویبریوکلرا، کلراتوکسین، پاسخ‌های التهابی

مقدمه

اسهال یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر به‌ویژه در بین نوزادان و کودکان کمتر از پنج سال بوده و در افرادی که سوءتغذیه داشته و مستعد از دست دادن زیاد آب در طی دوره بیماری باشند، می‌تواند بسیار خطرناک باشد. بیماری وبا، نوعی اسهال گوارشی شدید و خطرناک بوده که در صورت بروز شوک هیپوولمیک می‌تواند به مرگ بیمار ختم گردد (۱، ۲). باکتری مولد وبا، ویبریوکلرا (*Vibrio colerae*)، باسیلی گرم منفی، منحنی و متحرک بوده و معمولاً با آشامیدن آب آلوده و یا خوردن غذاهای شسته شده با آب آلوده منتقل می‌گردد.

در سلول‌های مخاط روده چندین پمپ انتقال یونی برای یون-های سدیم، کلر، پتاسیم و بی‌کربنات وجود دارد که جریان یون‌ها را از مخاط روده تنظیم می‌کند. با توجه به عبور آزادانه آب از غشای سلول، کنترل غلظت یون‌ها، تنها راه کنترل ورود و خروج جریان آب به بافت‌های بدن است؛ بنابراین تنظیم جریان یون‌ها از حفره روده به بافت باعث جذب آب می‌گردد. کلراتوکسین از عوامل اصلی بیماری‌زایی ویبریوکلرا با تأثیر بر سلول‌های مخاطی منجر به اختلال در این تعادل و ایجاد اسهال گوارشی شدید می‌گردد و با خروج آب و املاح از اپی‌تلیال دستگاه گوارش، تخریب لایه اپی‌تلیال روده و از بین بردن ویژگی سدی- دفاعی آن و ایجاد التهاب آثار پاتولوژیک خود را نشان می‌دهد (۳).

کلونیزاسیون ویبریوکلرا در سطح روده

برای ایجاد بیماری وبا، ویبریوکلرا باید ابتدا به‌طور مؤثری در روده کوچک کلونیزه شود. بدین منظور باکتری باید بتواند ابتدا به‌طور موفقیت‌آمیزی از معده عبور کند؛ سپس در برابر عوامل دفاعی موجود در روده نیز مقاومت کرده و بانفوذ در لایه مخاطی و چسبان دیواره روده به سلول‌های اپی‌تلیالی برسد. باکتری در لومن ابتدا در ارتباط با مخاط قرار گرفته که به‌صورت سلول‌های باکتری آزاد و زنده، میکروکلنی یا بخشی از یک بیوفیلم است. با رسیدن به سلول‌های اپی‌تلیالی روده، یک سری اتصالات

*نویسنده مسئول: **سارا صعودی**، گروه ایمنی شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس،تهران، ایران
Email: soudi@modares.ac.ir

Archive
www.SID.ir

برگشت‌پذیر با مولکول‌های اتصالی همچون GbpA[1] یا Mam7[2] ایجاد می‌گردد. سپس ویبریوکلرا با تولید مولکول‌های اتصالی اختصاصی باعث اتصال باثبات و برگشت‌ناپذیر باکتری می‌گردد. پس از تثبیت اتصال، باکتری تکثیرشده و با رسیدن به یک غلظت مشخص، TCP[3] تولید و باعث تشکیل میکروکلنی و تولید توکسین می‌گردد (۴).

TCP گیرنده فاژ کلراتوکسین و ترشح‌کننده فاکتور کلونیزاسیون TcpF است. TCP با وساطت ارتباط باکتری-باکتری، در تشکیل میکروکلنی و اتصال به سلول‌های اپی‌تلیالی نقش اصلی را بر عهده دارد. گونه‌های باکتری موتانت فاقد TCP برخلاف سویه‌های وحشی در اتصال به سلول‌های اپی‌تلیالی نقص دارند. افزایش بیان ToxT به‌عنوان فعال‌کننده TCP به‌طور معناداری اتصال باکتری به سلول‌های اپی‌تلیالی را افزایش می-دهد (۵-۷). ویبریوکلرا، باکتری غیرتهاجمی روده‌ای بوده و پس از اتصال با تولید کلراتوکسین باعث خروج آب و املاح از اپی‌تلیال دستگاه گوارش، تخریب سد اپی‌تلیالی و القای التهاب می‌گردد (۸، ۹).

ایجاد التهاب

ازآنجایی‌که اسهال و دفع شدید مایعات، اصلی‌ترین عامل بیماری‌زایی کلراتوکسین است، ویژگی التهابی آن موردتوجه قرار نگرفته بود و وبا سال‌ها به‌عنوان یک الگوی کلاسیک اسهال توکسیژنیک غیرالتهابی در نظر گرفته می‌شد (۱۰) تا اینکه با پیشرفت تکنیک‌های آزمایشگاهی و انجام مطالعات مختلف نشان داده شد که عفونت ویبریوکلرا منجر به القای پاسخ‌های التهابی در سلول‌های اپی‌تلیالی روده‌ای می‌شود. مشخصه این پاسخ التهابی، نفوذ گرانولوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و سلول‌های تک‌هسته-ای در لامیناپروپریا، افزایش سطح LTB4 و میلوپراکسیداز در مدفوع، تخریب بافت روده، آزادسازی موضعی TNF-α و افزایش سطح سرمی IL-6، پروتئین جاذب شیمیایی نوتروفیل (NCP) و پروتئین مهاری ماکروفاژ (MIP-2) است (۱۰-۱۲).

افزایش مدیاتورهای التهابی اغلب در مدفوع و بیوپسی روده بیماران طی فاز حاد عفونت گزارش شده است. البته مدیاتورهای التهابی در جریان سیستمیک نیز افزایش می‌یابد و حتی افزایش در سطح پروتئین فاز حاد CRP در مرحله حاد عفونت در بیماران بزرگ‌سال گزارش شده است. پروتئین فاز حاد معمولاً با غلظت بسیار کم در سرم افراد سالم وجود داشته و به‌سرعت در پاسخ به محرک‌های التهابی افزایش می‌یابد (۱۳)؛ بنابراین هرچند ویبریوکلرا یک پاتوژن غیرتهاجمی است اما می‌تواند تولید پروتئین فاز حاد را تحریک کند؛ البته افزایش CRP در فاز حاد عفونت در کودکان وبایی دیده نشده است. افزایش در تعداد لکوسیت‌ها شامل WBC و گرانولوسیت توتال نیز در خون دیده شده است (۱۰).

کلراتوکسین و شروع پاسخ‌های التهابی با مدیاتورهای لیپیدی

کلرا توکسین از راه پذیرنده گانگلیوزید M1 در سطح سلول‌های اپی‌تلیالی اندوسیتوز شده و به شبکه اندوپلاسمی می رسد. در شبکه اندوپلاسمی زیرواحد A (CtxA) به شیوه آنزیمی فعال شده و به سیتوپلاسم منتقل می‌شود و با کوفاکتور GTP-ARF6 میان‌کنش داده و ADP-ریبوز را از NAD به زیرواحد آلفای G پروتئین منتقل می‌کند. G پروتئین فعال شده با فعال کردن آدنیلات سیکلاز در غشای پلاسمایی سبب افزایش غلظت cAMP می‌شود. cAMP با فعال کردن آنزیم فسفولیپاز c سبب هیدرولیز فسفولیپیدهای غشایی، تجمع آراشیدونیک اسید و سنتز مدیاتورهای لیپیدی پروستاگلاندین E2، F2 و لکوترین‌ها می‌گردد که در مایعات دفعی نیز حضور دارند (۱۴). مطالعات مختلف افزایش PGE2 در آسپیره ژژنوم بیماران وبایی، لومن روده خرگوش و رده سلولی ماکروفاژ موشی پس از تحریک با کلراتوکسین را گزارش کرده‌اند (۱۴، ۱۵). PGE2 پاسخ‌های التهابی نوع Th2 را ایجاد می‌کند که می‌تواند در هماهنگی با دیگر مدیاتورهای التهابی عمل کرده و آنتی‌بادی‌های IgE و IgG1 را القا کند (۱۰، ۱۶). سطح LTB4 (ایکوزانوئیدی با نقش پیش التهابی) نیز در بیماران وبایی افزایش می‌یابد. LTB4 در کموتاکسی نوتروفیل و ماکروفاژها، تعدیل و افزایش نفوذپذیری عروقی نقش دارد. سطح LTB4 در مدفوع و نمونه‌های سرمی افزایش می‌یابد و در فاز نقاهت به سطح طبیعی کاهش می‌یابد (۱۰). در مطالعه Qadri و همکاران در سال ۲۰۰۴، افزایش اجسام لیپیدی ماست‌سل نیز مشاهده گردید که نشان از افزایش سنتز متابولیت‌های آراشیدونیک اسید است؛ بنابراین LTB4 مهاجرت و فعال‌سازی گرانولوسیت‌ها را افزایش می‌دهند. در این

[1] GlcNAc binding protein A
[2] Multivalent Adhesion Molecule 7
[3] Toxin Coregulated Pilus

Archive of SID
www.SID.ir

مطالعه افزایش لوکالیزاسیون PGHS-1[4] (آنزیم تشکیل‌دهنده و وساطت کننده سنتز ایکوزانوئیدها) در فاز نقاهت اولیه نیز نشان داده شد که گواه افزایش متابولیت‌های آراشیدونیک اسید و اجسام لیپیدی در وبا است که احتمالاً به‌وسیله سلول‌های سطوح مخاطی و جریان خون تولید می‌شود. مطالعات فراساختاری مقاطع رکتوم، افزایش تجمع اجسام لیپیدی ماست‌سل‌های مخاطی در فاز حاد عفونت را نشان می‌دهد (۱۷). اجسام لیپیدی مکان متابولیسم آراشیدونیک اسید در سلول بوده و افزایش آن‌ها در اسهال آبکی حاد نشان از سنتز فعال مدیاتورهای التهابی مذکور در این سلول‌ها دارد که در طی آزادسازی به محیط مخاطی، می‌تواند به پاتوژنز بیماری کمک کند.

۱. نقش مثبت التهاب: شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی و تقویت سیستم ایمنی ذاتی

غربالگری با روش ریزآرایه در کل ژنوم بیوپسی دوازدهه افراد بزرگ‌سالی که با ویبریوکلرا O_1 آلوده شده بودند، نشان داد که اکثر ژن‌های فراتنظیم شده، پروتئین‌های دخیل در پاسخ‌های ذاتی را بیان می‌کنند (۱۸، ۱۹). نوتروفیل به‌عنوان خط اول سیستم ایمنی ذاتی عمل کرده و در صورت فعال شدن آن، کموکاین‌های فراخواننده دیگر سلول‌های ایمنی ذاتی همچون ماکروفاژها تولید می‌شود (۲۰). بررسی Silva و همکاران نشان داد که کلراتوکسین سبب فراخوانی نوتروفیل‌ها و ترشح لاکتوفرین در مایعات دفعی می‌شود (۱۱). مجموعه‌ای از مولکول‌ها همچون سایتوکاین‌های التهابی و لکوترین مهاجرت گرانولوسیت‌ها را تحریک می‌کنند. در مطالعه Bishop و همکاران افزایش معناداری در زیرمجموعه‌ای از فاکتورهای ایمنی ذاتی همچون CXCL1، MIP-2[5]، NOS-2، IL-6 و IL-17a در موش‌های نوزاد آلوده به عفونت ویبریوکلرا مشاهده شد که در جذب و فراخوانی گرانولوسیت‌ها مؤثر است (۲۱). TNF-α مشتق شده از سلول‌های التهابی نقشی حیاتی در دفاع میزبان با فراخوانی نوتروفیل‌ها به محل عفونت ایفا می‌کنند و به‌عنوان یک پاسخ اولیه سایتوکاینی در فراتنظیمی گرانولوسیت‌ها و فعال‌سازی ترشح پروتئین‌های باکتری‌کش مؤثر است (۲۲). جالب‌توجه است که انتقال گرانولوسیت‌ها به لومن، ترشح IL-6 به‌وسیله سلول‌های اپی‌تلیالی را القا کرده که به‌نوبه خود آزادسازی گرانول‌های گرانولوسیت را افزایش می‌دهد (۲۳). به‌هرحال نتیجه ایجاد التهاب، فعال‌شدن سلول‌های ایمنی ذاتی و در پی آن سلول‌های ایمنی اکتسابی علیه ویبریوکلرا است(شکل ۱) که شرح مختصری از آن در ادامه آمده است:

۱-۱. پروتئین‌های باکتری‌کش، معیار مفید التهاب

پروتئین‌های باکتری‌کش حاصل از فعال شدن نوتروفیل‌ها، همچون لاکتوفرین، میلوپراکسیداز و دفنسین در طی فاز حاد عفونت افزایش می‌یابد. تشخیص این پروتئین‌ها در نمونه‌های مدفوع، معیار مفید التهاب و نشان‌دهنده حضور لکوسیت‌ها است. در یک مطالعه در افراد داوطلب ایمن‌شده با کاندید واکسن وبای زنده (CVD110)، افزایش سطح این پروتئین‌ها در مدفوع (با ارزیابی آگلوتیناسیون Lf) مشاهده شد (۱۱). با استفاده از، تکنیک الایزا، افزایش سطح پروتئین‌های باکتری‌کش در نمونه‌های مدفوع، پلاسما و مخاط بیماران وبایی نیز نشان داده شد که حاکی از فعال‌شدن این سلول‌ها در وباست. این پروتئین‌ها علاوه بر پاک‌سازی باکتریایی، عملکرد ایمونوتروپیک نیز داشته و منجر به ارتقای بلوغ سلول‌های B و T، عملکرد ارائه آنتی‌ژن سلول‌های B و القای آزادسازی سایتوکاین‌ها می‌گردد که ممکن است به‌نوبه خود بر تولید پاسخ‌های ایمنی اختصاصی اثر داشته باشد (۱۰).

۱-۲. ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها

موضع ماست‌سل‌ها در مخاط و توانایی آن‌ها در آزادسازی مدیاتورهای قوی نشان می‌دهد که این سلول‌ها نقشی مهم در دفاع میزبان علیه عفونت باکتریایی بر عهده دارند (۲۴). ماست سل‌های مخاطی بااتصال به IL-3 و SCF تولیدشده از سلول‌های T و اپی‌تلیالی روده فعال می‌گردد. حضور IL-3 و SCF در مقاطع بافتی دوازدهه بیماران وبایی بزرگ‌سال نقش آن‌ها را در فعال سازی ماست‌سل‌های مخاطی و آزادسازی سایتوکاین‌های IL-4 و IL-5 و تحریک پاسخ‌های التهابی Th2 نشان می‌دهد (۲۲).

افزایش ائوزینوفیل‌ها نیز در خون بیماران وبایی گزارش گردیده است که احتمالاً به میان‌کنش نزدیک بین ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها و نقش IL-5 ترشح شده از ماست‌سل‌های فعال در فعال‌سازی ائوزینوفیل‌ها مرتبط است (۲۲، ۲۵). فراتنظیمی

[4] prostaglandin H synthase 1
[5] Macrophage inflammatory protein 2

Archive of SID
www.SID.ir

ائوتاکسین (کموکاین و جاذب شیمیایی ائوزینوفیل‌ها) در شروع بیماری در مخاط و نیز افزایش لوکالیزاسیون CCR3 (گیرنده ائوتاکسین) بر ائوزینوفیل‌ها گزارش شده است (۲۲)؛ بنابراین ائوتاکسین ممکن است به‌عنوان یک جاذب شیمیایی عمل کرده و بااتصال به گیرنده‌های CCR3 در روده، هم ماست سل‌ها و هم ائوزینوفیل‌ها را فعال کند (۱۴).

۱-۳. میان‌کنش سلول‌های دندریتیک و اپی‌تلیال در عفونت ویبریوکلرا

چندین زیرجمعیت سلول‌های دندریتیک در ساختارهای سازمان‌دهی شده سیستم ایمنی روده‌ای، شامل پلاک‌های پی‌یر، گره‌های لنفاوی مزانتریک، سراسر روده کوچک و لامینا پروپریا حضور دارند. سلول‌های دندریتیک القاکننده‌های قوی پاسخ‌های ایمنی هستند. اپی‌تلیوم نیز از طریق تولید مجموعه‌ای از مدیاتورها، ظرفیت تعدیل عملکرد سلول‌های دندریتیک را داشته و بر عملکرد سلول‌های دندریتیک در مواجهه با باکتری اثر می‌گذارند (۲۶، ۲۷). سلول‌های اپی‌تلیالی تیمارشده با ویبریوکلرا با تولیدکموکاین MIP-3 (CCL20) سلول‌های دندریتیک را به محل التهاب فرا می‌خوانند. فلاژلین یکی از فاکتورهای قوی ویبریوکلرا و عامل تحریک بیشینه تولید CCL20 از سلول‌های اپی‌تلیالی و پس‌ازآن فعال‌سازی سلول‌های دندریتیک است (۲۸). فلاژلین ویبریوکلرا می‌تواند بااتصال به TLR5 و فعال‌کردن NF-kB و MAP کیناز در سلول‌های اپی‌تلیالی بیان IL-1β را نیز افزایش دهد (۲۹).

سایتوکاین مشتق شده دیگری از سلول‌های اپی‌تلیال بنام TSLP[6]، سلول‌های دندریتیک را برای ایجاد شرایط التهابی فعال می‌کند (۳۰). TSLP با افزایش بیان MHC-II، مولکول‌های کمک تحریکی و تولید کموکاین‌های جاذب سلول‌های Th2 از قبیل CCL17 و CCL22، سلول‌های دندریتیک میلوئیدی CD11c+ را فعال می‌کند. سلول‌های دندریتیک فعال‌شده با TSLP تمایز سلول‌های T CD4+ را به سلول‌های التهابی Th2 تولید کننده مقادیر بالای IL-4، IL-5، IL-13 و TNF-a و مقادیر اندک IFN-g افزایش می‌دهند (۳۱) که باعث تقویت التهاب می‌گردد؛ بنابراین TSLP قادر به شروع و فعال‌سازی یک فرآیند آبشاری بوده که باعث تقویت التهاب می‌گردد. سلول‌های دندریتیک فعال‌شده سطح بالایی از مولکول‌های کمک‌تحریکی را بیان کرده و سایتوکاین‌های التهابی TNF-a، IL-1 و IL-6 را ترشح می‌کنند. پاسخ پیش‌التهابی القاشده با TSLP در سلول‌های دیندرتیک شامل فعال‌سازی مکانیسم‌های رونویسی، MAPK (ERK1/2، p38 و JNK) و STAT3 است. TSLP و دیگر مدیاتورهای آزادشده از سلول‌های اپی‌تلیالی در پاسخ به کلونیزاسیون ویبریوکلرا بر سلول‌های دندریتیک اثر گذاشته و باعث شروع پاسخ‌های التهابی می‌گردد (۲۸). هرچند TSLP چندین هدف سلولی داشته؛ اما سلول‌های دندریتیک میلوئیدی بالاترین سطح گیرنده TSLP (TSLPR) را در سطح پروتئین و mRNA بیان می‌کند (۳۲).

۱-۴. سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و مسیرهای پیام‌رسانی

افزایش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی به‌وسیله سلول‌های اپی‌تلیالی در پاسخ به عفونت ویبروکلرا باعث فراخوانی فوق‌العاده سلول‌های التهابی به موضع عفونت می‌گردد. ویبریوکلرا با راه‌اندازی مسیرهای انتقال پیام از طریق MAPK، NF-kB، PTK، PKA، PLC و کلسیم (۲۹، ۳۳، ۳۴) باعث فعال‌سازی فاکتورهای رونویسی و متعاقباً تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌گردد. این پاسخ‌ها، اجزای ضروری پاسخ ایمنی التهابی به پاتوژن‌های روده‌ای است. کلراتوکسین تولید IL-1،TNF-α و IL-6 را از مونوسیت- ماکروفاژهای موش و انسان تحریک می‌کند و فعالیت عرضه آنتی‌ژن را در آن‌ها تقویت می‌نماید (۳۵). مطالعات مختلف آزادسازی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی IL-8، IL-1α، IL-1β، IL-6، MCP-1، GM-CSF، TNF-α و ENA-78 را همزمان با کاهش سایتوکاین ضدالتهابی TGF-β طی عفونت ویبریوکلرا را در سلول‌های اپی‌تلیالی روده‌ای نشان داده‌اند (۳۴، ۳۶). سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای انواع پذیرنده‌های TNF-α را بیان می‌کنند که می‌تواند بیش از 520 پروموتر سلول‌های Caco-2 را فعال کند که یکی از آثار آن فعال شدن فاکتور رونویسی NF-ĸB و تولید سایتوکاین‌های التهابی بیشتر و تقویت التهاب است (۳۷). مهار NF-kB در عفونت ویبریوکلرا نیز منجر به کاهش معنادار ترشح IL-1α، IL-6، MCP-1 و TNF-α می‌گردد (۳۸).

۱-۵. فعال‌سازی سلول‌های اجرایی CD4 و CD8

عفونت باواسطه کلراتوکسین، پاسخ‌های سایتوکاینی نوع Th2 را القا می‌کند که با تولید ایمونوگلوبین اختصاصی IgG1،IgG4 و IgE، سطح بالای ائوزینوفیل، افزایش تعداد ماست‌سل‌ها در

[6] Thymic stromal lymphopoietin

Archive of SID
www.SID.ir

مخاط روده و تولید IL-6 همراه است (۲۲، ۳۹-۴۱). القای پاسخ‌های سایتوکاینی IFN-γ و IL-13 نیز نشان می‌دهد که فعال‌سازی سلول‌های اجرایی Th1 و Th2 وجود دارد. جالب‌توجه است که در مرحله حاد بیماری، سلول Th2 در کشت سلول‌های تحریک‌شده با آنتی‌ژن وبا مقدار بیشتری از سایتوکاین IL-13 تولید می‌کنند که در فاز نقاهت میزان تولید آن کاهش می‌یابد. روی‌هم‌رفته داده‌های Bhuiyan و همکاران نشان می‌دهد که یک پاسخ سریع Th2 به‌وسیله سلول‌های T CD4 در عفونت ویبریوکلرا شکل می‌گیرد.

علاوه بر پاسخ‌های Th2، افزایش قابل‌توجهی نیز در ترشح IFN-γ به‌وسیله سلول‌های T تحریک‌شده مشاهده می‌شود. با توجه به کینتیک این پاسخ و توانایی سلول‌های CD4 T و CD8 در تولید IFN-γ پس از تحریک باکتریایی (۴۲، ۴۳)، به‌احتمال‌زیاد هر دوی این سلول‌های T C به ایجاد این پاسخ کمک می‌کنند. ولی با توجه به طبیعت غیرتهاجمی عفونت ویبریوکلرا، پاسخ‌های ایمنی سلولی احتمالاً نقش اندکی در ایمنی حفاظتی ایفا می‌کنند.

کلراتوکسین با اثر بر سلول‌های ایمنی لامینا پروپریا به‌ویژه لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها، ویژگی‌های ایمونومادولاتوری و ادجوانتی خود را اعمال می‌کند. استفاده از آن به‌عنوان ادجوانت خوراکی با اثر بر الگوی پاسخ‌های Th1/Th2، سبب تغییر الگوی پاسخ‌های سلول T به سمت Th2 می‌شود (۴۰).

۲. نقش منفی التهاب: تخریب عملکرد سد اپی‌تلیالی

۲-۱. القای اپوپتوز و تخریب سد اپی‌تلیالی

سلول‌های اپی‌تلیال دستگاه گوارش از سلول‌های بنیادی لایه‌های زیرین اپی‌تلیال دستگاه گوارش پدید می‌آیند که طی ۳ تا ۵ روز از پایین به‌طرف لومن حرکت می‌کنند. در این هنگام اتصال بین سلول‌های اپی‌تلیال بالایی با ماتریکس خارج سلولی قطع‌شده و زمینه آپوپتوز و ریزش سلول‌ها به لومن فراهم می‌آید. به‌این‌ترتیب سلول‌های اپی‌تلیال عمر کوتاهی داشته و هر ۳ تا ۵ روز تجدید می‌شوند. پاتوژن‌های روده‌ای ازجمله ویبریوکلرا سرعت ریزش و مرگ سلول‌ها را به طرق زیر افزایش می‌دهند که سبب تخریب و نفوذپذیر شدن سد اپی‌تلیالی و دسترسی پاتوژن‌ها به لایه‌های زیرین می‌شود:

* ممانعت از انتقال پروتئین‌های اتصالی به غشای سلول‌های اپی‌تلیالی با اختلال در مسیرهای اگزوسیتوزی (۴۴).
* القای تولید سایتوکاین‌های التهابی ازجمله TNF-α در سلول‌های ایمنی و سلول‌های اپی‌تلیالی و القای آپوپتوز با اثر بر مسیرهای پیام‌رسانی (۴۵).

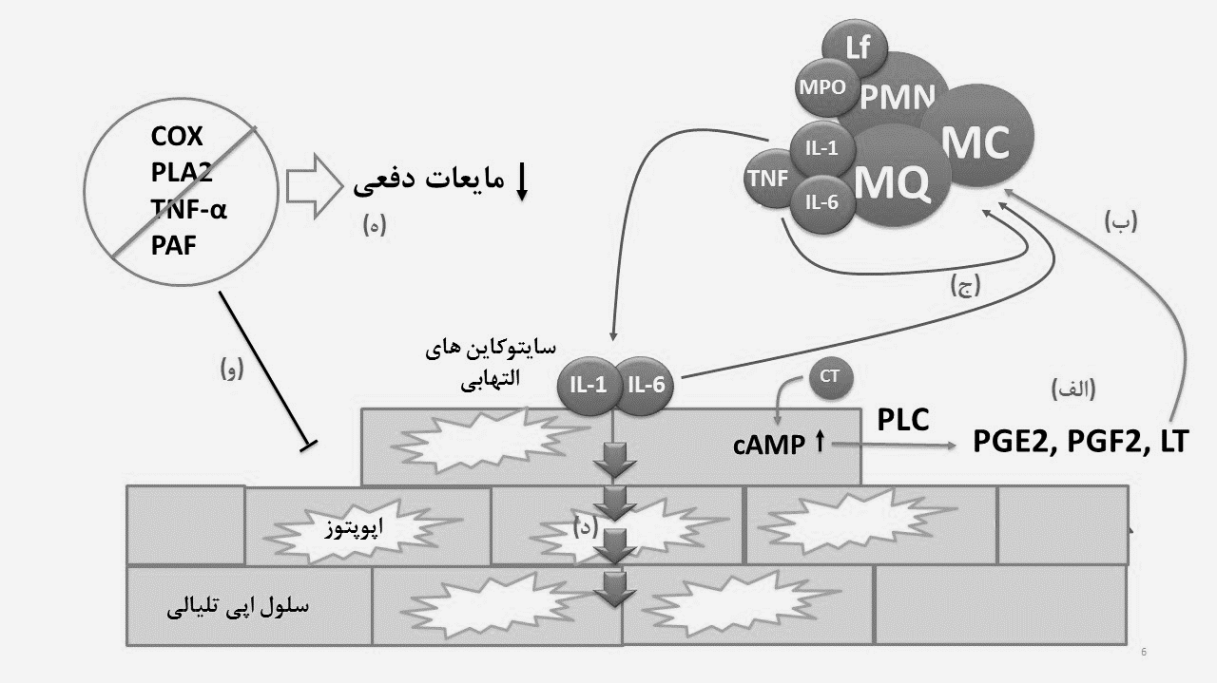
بررسی Kiesslich و همکاران نشان داد که حضور TNF-α سبب تشکیل فضاهای بین سلولی شده و امکان افزایش ۲۷ برابری ریزش فردی و دسته‌ای سلول‌ها را فراهم می‌آورد و سبب تخریب شدید سد اپی‌تلیال می‌شود (۴۶). TNF-α همچنین می‌تواند بسته به فعال شدن پذیرنده‌های TNFR-1 یا TNFR-2 در تنظیم آپوپتوز سلول‌های اپی‌تلیالی شرکت نماید. مقادیر بالای TNF-α با افزایش میزان آپوپتوز سلول‌های اپی‌تلیالی زمینه تخریب بیشتر سد اپی‌تلیالی و کلونیزاسیون باکتری در لایه‌های زیرین که توأم با التهاب بیشتر بوده را فراهم می‌آورد (۴۷). سلول‌های اپی‌تلیال پس از مواجهه با کلراتوکسین، سایتوکاین‌های التهابی IL-1 و IL-6 را تولید می‌کنند که همراه با سایر مدیاتورهای التهابی ناشی از آسیب اپی‌تلیال به لایه‌های زیرین منتشر شده و سبب گسترش التهاب می‌گردند (۴۸، ۴۹).

۲-۲. تشدید دفع آب و املاح از اپی‌تلیال دستگاه گوارش

همان‌طور که اشاره شد، کلراتوکسین با ورود به سیتوپلاسم سلول‌های اپی‌تلیالی سبب فعال‌شدن آدنیلات سیکلاز و افزایش غلظت cAMP می‌گردد. cAMP با فعال‌کردن پروتئین کینازها، کانال‌های یونی را فسفریله کرده و با فعال کردن کانال‌های یونی K^+ و کوترانسپورترهای $Na^+/K^+/Cl^-$ منجر به سرازیرشدن یون Cl^- به لومن می‌گردد که به‌منظور حفظ تعادل بار، خروج یون‌های Na^+ را نیز به همراه دارد (۵۰، ۵۱)؛ بنابراین کلراتوکسین با کاهش جریان سدیم به درون بافت، خروج کلریدها و آب از بافت به مجرای روده تسهیل نموده و درنتیجه با عدم تعادل الکترولیت‌ها منجر به اسهال شدید وبایی می‌گردد. در اسهال وبایی مدفوع بسیار رقیق و دارای قطعات مخاطی بوده که به این حالت، مدفوع آب‌برنجی (rice water stool) می‌گویند. فرد مبتلا به وبا روزانه تا ۲۰ لیتر آب ازدست‌داده و این از دست رفتن شدید آب با اختلال در سیستم جریان خون رخ می‌تواند به مرگ فرد مبتلا ختم گردد (۵۲).

سایتوکاین‌ها و واسطه‌های التهابی بر اثرات ناشی از کلراتوکسین در میزان مایعات دفعی بسیار تأثیرگذارند و با مهار این سایتوکاین‌ها، پیامدهای عملکرد کلراتوکسین فروکش می‌نماید. بررسی‌ها نشان می‌دهد استفاده از مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز، فسفو لیپاز A2، TNF-α و آنتاگونیست‌های پذیرنده فاکتور فعال‌کننده پلاکتی می‌تواند اثرات ناشی از

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۱. القای التهاب طی عفونت ویبریوکلرا. هرچند التهاب باعث شکل‌گیری و تقویت پاسخ‌های ایمنی در برابر باکتری ویبریوکلرا می‌گردد؛ اما بخش عمده‌ای از عملکرد مخرب کلرا توکسین در این بیماری نیز به ایجاد التهاب وابسته است. افزایش cAMP در پی عملکرد کلراتوکسین در سلول‌های اپی‌تلیالی با فعال کردن آنزیم فسفولیپاز c سبب هیدرولیز فسفولیپیدهای غشایی، تجمع آراشیدونیک اسید و سنتز مدیاتورهای لیپیدی پروستاگلاندین E2، F2 و لکوترین‌ها شده که در مایعات دفعی افزایش می‌یابند (الف) و سبب فراخوانی نوتروفیل‌ها، ماست سل‌ها، ماکروفاژها و دیگر سلول‌های ایمنی به موضع می‌گردد (ب)؛ بنابراین کلراتوکسین سبب فراخوانی نوتروفیل‌ها و ترشح لاکتوفرین و میلوپراکسیداز در مایعات دفعی گردیده و با تحریک تولید TNF-α، IL-1 و IL-6 از مونوسیت- ماکروفاژهای موش و انسان، فعالیت عرضه آنتی‌ژن را در آن‌ها تقویت می‌نماید. این سایتوکاین‌ها همراه با IL-1 و IL-6 ناشی از آسیب سلول‌های اپی‌تلیالی، فراخوانی سلول‌های ایمنی را افزایش می‌دهد (ج) و هم می‌توانند به لایه‌های زیرین سلول‌های اپی‌تلیالی نفوذ کرده و منجر به افزایش اپوپتوز آن‌ها و گسترش التهاب گردند (د). پاسخ‌های التهابی ایجادشده توسط کلرا توکسین، سبب تقویت عملکرد مخرب این توکسین می‌شود تا جایی که استفاده از مهارکننده‌های پاسخ‌های التهابی اثرات ناشی از کلراتوکسین را در میزان مایعات دفعی به‌طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (ه). همچنین ازآنجایی‌که TNF-α القاشده توسط کلراتوکسین از عوامل اصلی ریزش و آپوپتوز سلول‌های اپی‌تلیالی است؛ مهار التهاب می‌تواند به حفظ سد اپی تلیالی کمک کند (و).

کلراتوکسین در میزان مایعات دفعی را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد (۵۳). همچنین سایتوکاین‌های التهابی با تشدید تخریب سد اپی‌تلیالی، میزان مایعات دفعی را به‌شدت افزایش می‌دهند.

نتیجه گیری

حضور نوتروفیل‌ها، ماست سل‌ها، ماکروفاژها و دیگر سلول‌های ایمنی در بیوپسی و مدفوع افراد مبتلا نشان دهنده نقش این سلول‌ها در تولید سایتوکاین‌های التهابی در بیماری وباست (۱۲). با توجه به طبیعت غیرتهاجمی ویبریوکلرا، اسهال شدید وبایی و ریزش سلول‌های اپی‌تلیالی آلوده به باکتری و دفع آن از طریق مدفوع، مکانیسم دفاعی طبیعی بدن در جهت خارج ساختن باکتری‌ها از روده است و در بهبودی بیماران اثری مفید دارد؛ بنابراین جبران مایعات ازدست‌رفته با سرم وریدی یا خوراکی، اولین اقدام درمانی است؛ اما در دو وضعیت مخاطره‌آمیز که دفع شدید مایعات با سرم‌درمانی جبران نشود، کنترل دفع آب و املاح نیز حیاتی است: اول در شرایطی که تکثیر باکتری شدید بوده و باوجود دفع همراه با مایعات دفعی، تکثیر آن کنترل نمی‌شود و دوم در کودکان، نوزادان، افراد مبتلا به سوءتغذیه یا افرادی که به دلایل زمینه‌ای مستعد از دست دادن آب شدید باشند و مایعات دفعی با سرم‌درمانی جبران نمی‌گردد. به همین جهت در چنین شرایطی بر اساس پروتکل مرکز پیشگیری و کنترل بیماری ها برای کاهش میزان باکتری علاوه بر سرم‌درمانی، درمان آنتی‌بیوتیکی (مثلاً استفاده از داکسی سیکلین و آزیترومایسین)

www.SID.ir

با توجه به وضعیت مقاومت دارویی در کشورهای مختلف توصیه می‌شود. علاوه بر کاهش بار میکروبی، با توجه به تأثیر التهاب در تشدید دفع مایعات می‌توان دفع مایعات و تخریب سد دفاعی را با استفاده از ترکیبات یا داروهای مهارکننده التهاب کنترل نمود.

پژوهش مروری حاضر به ارائه نقش دوگانه التهاب در کنترل ویبریوکلرا پرداخته است. بر اساس شواهد موجود، نتیجه اتصال باکتری ویبریوکلرا به سلول‌های اپی‌تلیالی، تولید و ترشح کلراتوکسین بوده که از یک‌سو سبب تقویت سیستم ایمنی ذاتی می‌شود و از سوی دیگر منجر به تخریب سد دفاعی، دفع شدید مایعات با افزایش ترشح سایتوکاین‌های التهابی در سلول‌های اپی‌تلیالی و ایمنی می‌شود؛ بنابراین استفاده از داروهای مهارکننده التهاب، با توجه به وضعیت بیمار و بر اساس تدابیر پزشکی می‌تواند در کنار سرم‌درمانی و استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در کنترل عفونت و حفظ جان بیمار مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر مستخرج از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد ایمنی‌شناسی پزشکی دانشگاه تربیت مدرس بوده و نویسندگان آن مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی این دانشگاه و تمامی همکاران محترم به‌ویژه سرکاران خانم ضیغمی و قاسمی به عمل می‌آورند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Hajia M, Rahbar M, Farzami MR, Asl HM, Dolatyar A, Bakhshi B. Assessing clonal correlation of epidemic Vibrio cholerae isolates during 2011 in 16 provinces of Iran. Curr Microbiol. 2015;70(3):408-14.
2. Bakhshi B, Mahmoudi-Aznaveh A, Salimi-Khorashad A. Clonal Dissemination of a Single Vibrio cholerae O1 Biotype El Tor Strain in Sistan-Baluchestan Province of Iran During 2013. Curr Microbiol. 2015;71(2):163-9.
3. Nouruzi J. Bacterial pathogenesis; a molecular approach. 2nd ed. Jahrom: Islamic Azad University of Jahrom Press; 2014,P.265-93.
4. Almagro-Moreno S, Pruss K, Taylor RK. Intestinal Colonization Dynamics of Vibrio cholerae. PLoS Pathog. 2015;11(5):1-11.
5. Krebs SJ, Taylor RK. Protection and attachment of Vibrio cholerae mediated by the toxin-coregulated pilus in the infant mouse model. J Bacteriol. 2011;193(19):5260-70.
6. Bakhshi B. The role of filamentous CTXphi bacteriophage in Vibrio cholerae genetics and diversity. Reviews in Medical Microbiology. 2015;26(2):43-6.
7. Bakhshi B, Mohammadi-Barzelighi H, Hosseini-Aliabad N, Pourshafie MR. Ribotyping and TCP gene cluster analysis of environmental and clinical Vibrio cholerae strains isolated in Iran. Annals of Microbiology. 2014;64(1):49-53.
8. Bakhshi B, Pourshafie MR, Navabakbar F, Tavakoli A, Shahcheraghi F, Salehi M,et al. Comparison of distribution of virulence determinants in clinical and environmental isolates of Vibrio cholera. Iran Biomed J. 2008;12(3):159-65.
9. Marashi SM, Bakhshi B, Fooladi AA, Tavakoli A, Sharifnia A, Pourshafie MR. Quantitative expression of cholera toxin mRNA in Vibrio cholerae isolates with different CTX cassette arrangements. J Med Microbiol. 2012;61(8):1071-3.
10. Qadri F, Raqib R, Ahmed F, Rahman T, Wenneras C, Das SK, et al. Increased levels of inflammatory mediators in children and adults infected with Vibrio cholerae O1 and O139. Clin Diagn Lab Immunol. 2002;9(2):221-9.
11. Silva TM, Schleupner MA, Tacket CO, Steiner TS, Kaper JB, Edelman R,et al. New evidence for an inflammatory component in diarrhea caused by selected new, live attenuated cholera vaccines and by El Tor and Q139 Vibrio cholerae. Infect Immun. 1996;64(6):2362-4.
12. Saha DR, Niyogi SK, Nair GB, Manna B, Bhattacharya SK. Detection of faecal leucocyte & enthrocytes from stools of cholera patients suggesting an evidence an inflammatory response in cholera. Indian J Med Res. 2000;112(1):5-8.
13. Kushner I, Gewurz H, Benson MD. C-reactive protein and the acute-phase response. J Lab Clin Med. 1981;97(6):739-49.
14. Speelman P, Rabbani GH, Bukhave K, Rask-Madsen J. Increased jejunal prostaglandin E2 concentrations in patients with acute cholera. Gut. 1985;26(2):188-93.
15. Burch RM, Jelsema C, Axelrod J. Cholera toxin and pertussis toxin stimulate prostaglandin E2 synthesis in a murine macrophage cell line. J Pharmacol Exp Ther. 1988;244(2):765-73.

Archive of SID
www.SID.ir

16. Boustanshenas M, Bakhshi B, Ghorbani M. Investigation into immunological responses against a native recombinant CTB whole-cell Vibrio cholerae vaccine in a rabbit model. J Appl Microbiol. 2013;114(2):509-15.
17. Pulimood AB, Mathan MM, Mathan VI. Quantitative and ultrastructural analysis of rectal mucosal mast cells in acute infectious diarrhea. Dig Dis Sci. 1998;43(9):2111-6.
18. Leung D, Chowdhury F, Calderwood S, Qadri F, Ryan E. Immune responses to cholera in children. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(4):435–44.
19. Flach CF, Qadri F, Bhuiyan TR, Alam NH, Jennische E, Lonnroth, et al. Broad up-regulation of innate defense factors during acutecholera. Infect Immun. 2007; 75(5):2343–50.
20. Chertov O, Ueda H, Xu LL, Tani K, Murphy WJ, Wang JM, et al. Identification of human neutrophil-derived cathepsin G and azurocidin/CAP37 as chemoattractants for mononuclear cells and neutrophils. J Exp Med. 1997; 186(5):739–47.
21. Bishop AL, Patimalla B, Camilli A. Vibrio cholerae-induced inflammation in the neonatal mouse cholera model. Infect Immun. 2014;82(6):2434-47.
22. Qadri F, Bhuiyan TR, Dutta KK, Raqib R, Alam MS, Alam NH. Acute dehydrating disease caused by Vibrio cholerae serogroups O1 and O139 induce increases in innate cells and inflammatory mediators at the mucosal surface of the gut. Gut. 2004;53(1):62-9.
23. Nadeau WJ, Pistole TG, McCormick BA. Polymorphonuclear leukocyte migration across model intestinal epithelia enhances Salmonella typhimurium killing via the epithelial derived cytokine, IL-6. Microbes Infect. 2002;4(14):1379-87.
24. Abraham SN, Malaviya R. Mast cell modulation of the innate immune response to enterobacterial infection. Adv Exp Med Biol. 2000;479(1):91-105.
25. Romagnani P, De Paulis A, Beltrame C, Annunziato F, Dente V, Maggi E, et al. Tryptase-chymase doublepositive human mast cells express the eotaxin receptor CCR3 and are attracted by CCR3-binding chemokines. Am J Pathol. 1999;155(4):1195-204.
26. Rimoldi M, Chieppa M, Larghi P, Vulcano M, Allavena P, Rescigno M. Monocyte-derived dendritic cells activated by bacteria or by bacteria-stimulated epithelial cells are functionally different. Blood. 2005;106(8):2818-26.
27. Rimoldi M, Chieppa M, Salucci V, Avogadri F, Sonzogni A, Sampietro GM, et al. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. Nat Immunol. 2005;6(5):507-14.
28. Bhowmick S, Chatterjee D, Chaudhuri K. Human epithelial cells stimulated with Vibrio cholerae produce thymic stromal lymphopoietin and promote dendritic cell-mediated inflammatory Th2 response. Int J Biochem Cell Biol. 2012;44(11):1779-90.
29. Bandyopadhaya A, Sarkar M, Chaudhuri K. IL-1beta expression in Int407 is induced by flagellin of Vibrio cholerae through TLR5 mediated pathway. Microb Pathog. 2008;44(6):524-36
30. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. Nat Immunol. 2002;3(7):673-80.
31. Ziegler SF. The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic disorders. Curr Opin Immunol. 2010;22(6):795-9.
32. Liu YJ, Soumelis V, Watanabe N, Ito T, Wang YH, Malefyt Rde W, et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. Annu Rev Immunol. 2007;25(1):193-219.
33. Bandyopadhaya A, Sarkar M, Chaudhuri K. Human intestinal epithelial cell cytokine mRNA responses mediated by NF-kappaB are modulated by the motility and adhesion process of Vibrio cholerae. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39(10):1863-76
34. Bandyopadhaya A, Sarkar M, Chaudhuri K. Transcriptional upregulation of inflammatory cytokines in human intestinal epithelial cells following Vibrio cholerae infection. FEBS J. 2007;274(17):4631-42
35. Viana CF, Melo DH, Carneiro-Filho BA, Michelin MA, Brito GA, Cunha FQ, et al. Pro-inflammatory effects of cholera toxin: role of tumor necrosis factor alpha. Toxicon. 2002;40(10):1487-94.
36. Zhou X, Gao DQ, Michalski J, Benitez JA, Kaper JB.Induction of interleukin-8 in T84 cells by Vibrio cholerae. Infect Immun. 2004;72(1):389-97.
37. Boyd M, Coskun M, Lilje B, Andersson R, Hoof I, Bornholdt J, et al. Identification of TNF-a-Responsive Promoters and Enhancers in the Intestinal Epithelial CellModel Caco2. DNA Res. 2014;21(6):569-83.
38. Bandyopadhaya A, Das D, Chaudhuri K. Involvement of intracellular signaling cascades in inflammatory responses in human intestinal epithelial cells following Vibrio cholerae infection. Molecular Immunology. 46(6);2009:1129–39.
39. Su SB, Silver PB, Wang P, Chan CC, Caspi RR. Cholera toxin prevents Th1-mediated autoimmune disease by inducing immune deviation. J Immunol. 2004;173(2):755-61.
40. Marinaro M, Staats HF, Hiroi T, Jackson RJ, Coste M, Boyaka PN, et al. Mucosal adjuvant effect of cholera toxin in mice results from induction of T helper 2 (Th2) cells and IL-4. J Immunol. 1995;155(10):4621-9.
41. Leal-Berumen I, Snider DP, Barajas-Lopez C, Marshall JS. Cholera toxin increases IL-6 synthesis and decreases TNF production by rat peritoneal mast cells. J Immunol. 1996;156(1):10106-21
42. Arifuzzaman M, Rashu R, Leung DT, Hosen MI, Bhuiyan TR, Bhuiyan MS, et al. Antigen-specific memory T cell responses after vaccination with an oral killed cholera vaccine in Bangladeshi children and

Archive of SID
www.SID.ir

comparison to responses in patients with naturally acquired cholera. Clin Vaccine Immunol. 2012;19(8):1304-11.
43. Kuchta A, Rahman T, Sennott EL, Bhuyian TR, Uddin T, Rashu R, et al. Vibrio cholerae O1 infection induces proinflammatory CD4 T-cell responses in blood and intestinal mucosa of infected humans. Clin Vaccine Immunol. 2011;18(8):1371-7.
44. Guichard A, Cruz-Moreno B, Aguilar B, van Sorge NM, Kuang J, Kurkciyan AA, et al. Cholera Toxin Disrupts Barrier Function by Inhibiting Exocyst-Mediated Trafficking of Host Proteins to Intestinal Cell Junctions. Cell Host Microbe. 2013;14(3)294-305.
45. Hausmann M. How Bacteria-Induced Apoptosis of Intestinal Epithelial Cells Contributes to Mucosal Inflammation. Int J Inflam. 2010;6(1):1-9.
46. Kiesslich R, Goetz M, Angus EM, Hu Q, Guan Y, Potten C, et al. Identification of Epithelial Gaps in Human Small and Large Intestine byConfocal Endomicroscopy. Gastroenterology. 2007;133(6):1769-78.
47. Fries W, Muja C, Crisafulli C, Costantino G, Longo G, Cuzzocrea S, et al. Infliximab and etanercept are equally effective in reducing enterocyte apoptosis in experimental colitis. Int J Med Sci. 2008;5(4):169-80.
48. Yan Z, Yang DC, Jett M. Cholera toxin induces tumor necrosis factor alpha production in human monocytes. Mol Cell Biol Res Commun. 1999;2(2):124-30.
49. Bromander A, Holmgren J, Lycke N. Cholera toxin stimulates IL-1 production and enhances antigen presentation by macrophages in vitro. J Immunol. 1991;146(9):2908-14.
50. Bakhshi B, Boustanshenas M, Ghorbani M. A single point mutation within the coding sequence of cholera toxin B subunit will increase its expression yield. Iran Biomed J. 2014;18(3):130-5.
51. Boustanshenas M, Bakhshi B. The hows and whys of constructing a native recombinant cholera vaccine. Bioengineered. 2014;5(1):53-5.
52. De Haan L, Hirst TR. Cholera toxin: a paradigm for multi-functional engagement of cellular mechanisms (Review). Mol Membr Biol. 2004;21(2):77-92.
53. Rocha MF, Aguiar JE, Sidrim JJ, Costa RB, Feitosa RF, Ribeiro RA, et al. Role of mast cells and pro-inflammatory mediators on the intestinal secretion induced by cholera toxin. Toxicon. 2003;42(2):183-9.

Archive of SID

www.SID.ir

Review Article

The Dual Role of Inflammatory Responses following *Vibrio cholerae* Infection in Cholerae Pathogenesis

Moulazade A[1], Soudi S[*1], Bakhshi B[2]

1. Department of Immunology, Faculty of medical sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
2. Department of Bacteriology, Faculty of medical sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Received: 15 Jan 2017 Accepted: 14 Apr 2017

Abstract

Cholera is an acute and dangerous intestinal diarrhea that leads to death if hypovolemic shock occures. Vibrio cholera, as a causative agent of cholera, is a noninvasive enteric gram-negative bacteria which exerts its pathological effects by producing cholerae toxin (CT). The first time, the acute inflammatory responses of Cholerae was considered when the development of laboratory techniques in the last years demonstrated that CT can induce lipid mediators synthesis like prostaglandin E2, F2 and leukotrienes and recruit neutrophils, mast cells, macrophages and other immune cells. The recruited cells respond to infection by lactoferrin and myeloperoxidase secretion in the excretory liquid and production of inflammatory cytokines like, TNF-α, IL-1 and IL-6. On the one hand, the formed inflammatory responses, stimulate innate and adaptive immune system and produce antibodies against Vibrio cholerae, but on the other hand, it enhances the excretion of water and salts from the gastrointestinal tract epithelial cells and induces apoptosis and loss of defensive function of epithelial barrier. Although the epithelial cell shedding and excretion of infected fluids from the intestinal tract is the body's natural defensive mechanism to remove bacteria, but in the case of the failure in bacteria reduction and lost fluid compensation by serum therapy, the disease will lead to death. Therfore the use of antibiotics and anti-inflammatory drugs will be effective besides serum therapy to reduce the number of baceria and fluid loss from the body and repair the epithelial barrier.

Keywords: Vibrio cholerae, Cholerae Toxin, inflammatory responses.

***Corresponding author: Sara Soudi,** Department of Immunology, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
Email: soudi@modares.ac.ir

Journal of Fasa University of Medical Sciences 7 (2017): 297-306

www.SID.ir