Archive of SID

مقاله مروری

نشر، سال ۲، شماره ۱، بهار ۱۳۹۴، صفحات ۱ تا ۱۱

IL-17 و نقش آن در پاسخ‌های التهابی حاد و مزمن مسیرهای هوایی

غلامرضا حمیدیان[۱]، مهدی یادگاری[۲*]، شادمهر میردار هریجانی[۲]

۱) گروه بافت شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز

۲) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه مازندران

چکیده:

خانواده اینترلوکین ۱۷ (IL-17) مجموعه‌ای از سایتوکاین‌ها است که در هر دو پاسخ التهابی حاد و مزمن شرکت می‌کنند. IL-17 مسیر ارتباطی مهمی بین ایمنی تطبیقی وابسته به سلول T و سیستم ایمنی ذاتی (بخصوص جزء التهابی پاسخ‌های ایمنی ذاتی) است. IL-17 با دارا بودن توانایی فراخوانی نوتروفیل‌ها موجب می‌شود که Th17 نقش محوری خود را در واکنش‌های ایمنی تطبیقی (که التهاب نوتروفیل‌ها از مشخصه های آن است) ایفا کند. تجمع گسترده نوتروفیل‌ها در مسیرهای هوایی، از ویژگی‌های برجسته برخی شرایط پاتولوژیک مانند آسم برونشیالی و بیماری‌های انسدادی مزمن مسیرهای هوایی (COPD) بشمار می‌رود. IL-17A و IL-17F عملکردهای مشترک زیادی در القای کموکاین‌ها دارند که این عملکرد در فراخوانی نوتروفیلی و فعال‌سازی آن‌ها در محیط آزمایشگاهی و محیط بیولوژیک ضروری است. اگرچه IL-17A به تنهایی یک فعال‌ساز ضعیف NFkB است، اما یک سایتوکاین قدرتمند در همکاری با دیگر سایتوکاین‌ها از قبیل TNF-α است که می‌تواند منجر به راه‌اندازی و توسعه پاسخ‌های پیش‌التهابی گردد.

کلمات کلیدی: اینترلوکین-۱۷، پاسخ‌های التهابی، مسیرهای هوایی، نوتروفیل

* **نویسنده مسئول:**

مهدی یادگاری، دانشجوی دکتری فیزیولوژی دانشگاه مازندران، مازندران، ایران، پست الکترونیک mehdi.sport313@yahoo.com

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه:

سلول‌های $TCD4^+$ بر اساس خصوصیات عملکردی و ترشح سایتوکاین‌های گوناگون به زیر رده‌های Th1، Th2 و Th17 تقسیم می‌شوند. تمایز سلول‌های $TCD4^+$ به سلول‌های Th17 توسط مجموعه‌ای از سایتوکاین‌ها از جمله IL-23، IL-21، IL-1B، IL-6 و TGFβ به‌شدت کنترل می‌شود که در نهایت منجر به فعال‌سازی RORct[1] و برنامه‌نویسی Th17 می‌شود. Th17 سایتوکاین‌های متعددی تولید می‌کند. اکثر اعمال التهابی این سلول‌ها توسط اینترلوکین ۱۷ میانجیگری می‌شود. با این حال سایتوکین‌های دیگری که توسط این زیر مجموعه تولید می‌شوند نیز ممکن است در این فرایند نقش داشته باشند. اگرچه منبع اصلی تولید IL-17A سلول‌های Th17 می‌باشند اما سلول‌های دیگری نیز می‌توانند آن را تولید کنند که از مهمترین آن‌ها می‌توان به جمعیت سلول‌های ایمنی ذاتی اشاره کرد [۱]. IL-17A همچنین توسط یک زیر مجموعه از سلول‌های $TCD8^+$ که به عنوان سلول‌های Tc17 شناخته شده‌اند تولید می‌شود که می‌توانند در دفاع میزبان در برابر ویروس‌ها و فعالیت‌های خودایمنی شرکت کنند [۳،۲]. اینترلوکین ۱۷ متشکل از مجموعه‌ای از سایتوکاین‌ها می‌باشد که در هر دو پاسخ التهابی حاد و مزمن شرکت می‌کنند. بر اساس همسانی توالی اسید آمینه‌های شرکت کننده در ساختار، تاکنون شش عضو این خانواده سایتوکاینی شناخته شده‌اند که عبارتند از : IL-17A (که IL-17 یا CTLA8 نیز نامیده می‌شود و به عنوان اولین عضو این خانواده سایتوکاینی در سال ۱۹۹۵ شناخته شد)، IL-17B، IL-17C، IL-17D، IL-17E (IL-25 نیز نامیده می‌شود) و IL-17F [۴]. با وجود شناخت صحیح برخی از اعضای این خانواده اینترلوکینی، برخی دیگر از اعضای آن همچنان به صورت ناشناخته باقی مانده‌اند. در بین اعضای این خانواده، IL-17A به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است.

IL-17A یک سایتوکاین قوی پیش التهابی است که نقش مهمی در دفاع میزبان در برابر عفونت‌های میکروبی، شرایط مختلف التهابی همانند بیماری‌های خود ایمنی، اختلالات سوخت و سازی بدن و سرطان بازی می‌کند [۵]. IL-17A از طریق تولید انواعی از مولکول‌ها از جمله سایتوکاین‌های پیش التهابی، کموکاین‌ها، پروتئین‌های فاز حاد، پپتیدهای ضد میکروبی، موسین‌ها و متالوپروتئینازها، می‌تواند آبشاری از رخدادها را منتشر کند که در نهایت به فراخوانی نوتروفیلی، التهاب و دفاع میزبان منجر می‌شوند [۶]. ترشح پاتولوژیکی IL-17A منجر به التهاب بیش از حد و آسیب بافتی می‌گردد.

IL-17 یک سایتوکین غیر معمول است، زیرا نه خود آن و نه گیرنده آن با هیچ یک از مجموعه‌های سایتوکین و گیرنده شناخته شده همولوگ نیستند. از میان خانواده اینترلوکین ۱۷، IL-17A و IL-17F بیشترین شباهت را به یکدیگر دارند به‌گونه‌ای که ۵۰ درصد توالی اسید آمینه‌ای در آن‌ها مشابه می‌باشد. بنظر می‌رسد فعالیت‌های ایمونولوژیک عمدتا توسط اینترلوکین IL-17A میانجیگری می‌شود. IL-17A و IL-17F عمدتا توسط سلول‌های Th17 تولید می‌شوند در حالی که دیگر اعضای این خانواده توسط انواع گسترده‌ای از سلول‌ها تولید می‌گردند. گیرنده‌های IL-17 مولتی‌مری هستند و در گستره وسیعی از سلول‌ها بیان می‌شوند [۷].

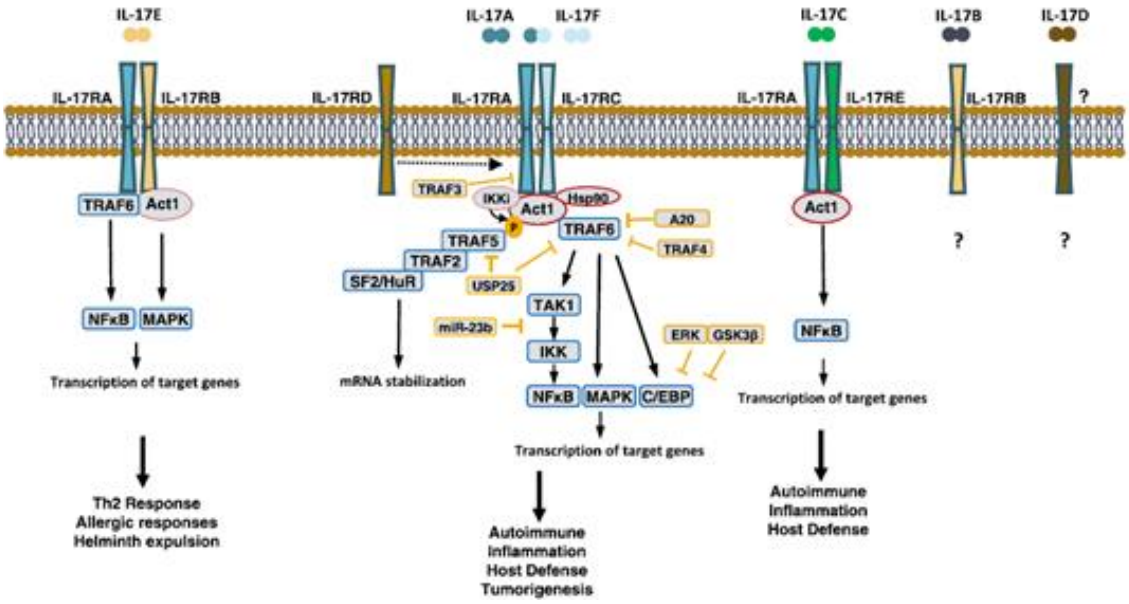
IL-17 مسیر ارتباطی مهمی بین ایمنی تطبیقی وابسته به سلول T و سیستم ایمنی ذاتی (به‌خصوص جزء التهابی پاسخ‌های ایمنی ذاتی) است. توانایی IL-17 در فراخوانی نوتروفیل‌ها، مسئول نقش محوری Th17 در واکنش‌های ایمنی تطبیقی است که التهاب نوتروفیل‌ها در آن‌ها برجسته است. تولید اینترلوکین ۱۷ باعث رهاسازی سریع آن‌ها از سلول‌های ایمنی ذاتی در برابر پاتوژن یا آسیب بافتی می‌شود [۸،۱]. به‌عنوان مثال سلول‌های T، گیرنده‌های الگوی تشخیصی (PRRs[2]) از قبیل dectin-1 و گیرنده Toll-like 2 (TLR2) را بیان می‌کنند که می‌توانند زمینه رهاسازی سریع IL-17 در مواجهه با حمله باکتریایی را فراهم کنند [۹]. IL-17 یک سایتوکاین پیش التهابی است و باعث تحریک ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اپیتلیالی شده و باعث ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی دیگر از قبیل TNF-α، IL-6، IL-1، کموکاین‌ها و متالوپروتئینازها می‌گردد [۱۰،۲]. بنابراین

[1] Retinoic acid-related Orphan Receptor-ct

[2] Pattern recognition receptors

www.SID.ir

Archive of SID



شکل شماره ۱ - خانواده IL-17 و تعامل آن‌ها با گیرنده‌های خود

اینترلوکین ۱۷ از طریق القای تولید این فاکتورها، باعث ایجاد و تقویت التهاب می‌گردد.

اخیرا افزایش بیان IL-17 در بیماری‌های التهابی از قبیل روماتوئید آرتریت[1]، بیماری‌های التهابی روده، آسم و بیماری کرون[2] گزارش شده است. IL-17 با تاثیر بر سلول‌های اندوتلیالی، باعث انباشت نوتروفیل به داخل بافت‌های ملتهب می‌شود [۱۱]. نشان داده شده است که اختلال در تولید IL-17، می‌تواند منجر به پاسخ‌های التهابی و آسیب بافتی ریه، به‌علت انباشت بیش از حد نوتروفیل‌ها شود [۱۲]. نوتروفیل‌ها با رها کردن الاستاز[3] (آنزیم مترشحه از نوتروفیل که باعث تخریب تارهای الاستین می‌شود)، باعث تخریب الاستین بافت ریه می‌شوند. بعلاوه، این سلول‌ها می‌توانند باعث افزایش ترشح غدد راه‌های هوایی نیز گردند [۱۳]. لذا این فرضیه وجود دارد که IL-17 از طریق افزایش نوتروفیل‌ها در تشدید التهاب راه‌های هوایی نقش داشته باشد.

مولکول IL-17

IL-17 یک پروتئین همودایمری، شامل ۲۳ اسیدآمینه و دارای وزن مولکولی ۲۲±۱۵ کیلو دالتون می‌باشد [۱۴].

مشخص شده است که درجه بالایی از همسانی[4] در ساختار این پروتئین در بین موش صحرایی و انسان وجود دارد که از نظر عملکردی، شامل جایگاه گلیکوزیلاسیون می‌باشد [۱۴]. در انسان و موش، لنفوسیت‌های CD4+ می‌توانند تولید و رهاسازی IL-17 را به‌طور گسترده انجام دهند [۱۶،۱۵]. همچنین سلول‌های کمکی T و Th1 که از زیر رده‌های CD4+ بشمار می‌روند، می‌توانند بطور گسترده‌ای IL-17 تولید نمایند. در سلول‌های تک‌هسته‌ای جدا شده از خون محیطی انسان و در شرایط آزمایشگاهی، CD4+، CD8+ و همچنین سلول‌های خاطره‌ای T (CD45RO) نیز قادرند IL-17 mRNA را بیان نمایند، اما احتمالا سلول‌های CD4+ نسبت به سلول‌های CD8+ میزان بیشتری از IL-17 را آزاد می‌نمایند [۱۷]. با احتیاط می‌توان عنوان کرد که بیان IL-17 تحت شرایط فیزیولوژی طبیعی ضرورتی ندارد.

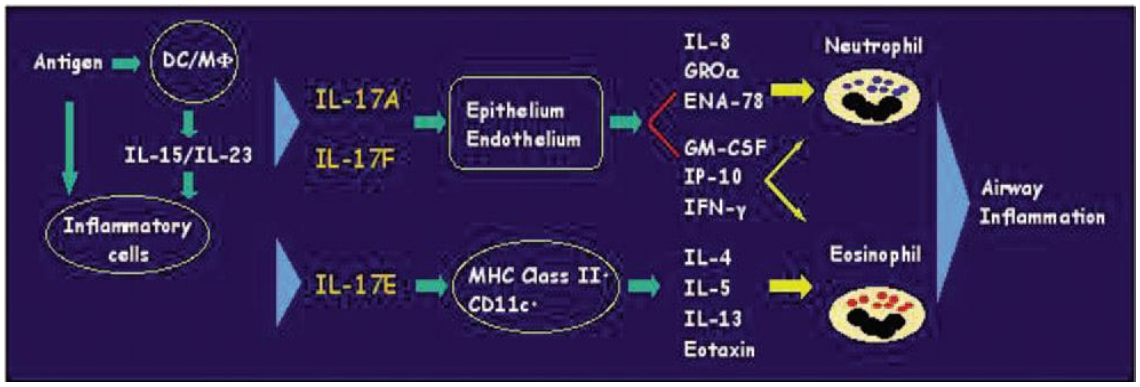
خانواده گیرنده IL-17

در سال ۱۹۹۵ گیرنده A اینترلوکین ۱۷ (IL-17RA) بعنوان یک گیرنده سایتوکاینی جدید برای IL-17A شناسایی گردید. این مولکول بعدها بعنوان بخشی از خانواده گیرنده سایتوکاینی غیر مرتبط با خانواده گیرنده سایتوکاینی موجود در نظر گرفته شد. در حال حاضر

[1] Rheumatoid arthritis
[2] Crohn's disease
[3] Elastase
[4] Homology

www.SID.ir

Archive of SID



شکل شماره ۲ – نقش IL-17A و IL-17F در القای التهاب در مسیرهای هوایی

خانواده گیرنده IL-17 شامل ۵ عضو می‌باشد که عبارتند از IL-17RA، IL-17RB، IL-17RC، IL-17RD و IL-17RE، که همگی همانند لیگاندهای خود، توالی همسان اسید آمینه‌ای را به اشتراک می‌گذارند [۱۸]. IL-17RA بطور گسترده‌ای در دامنه وسیعی از بافت‌ها و انواع سلول‌ها بیان می‌شود. IL-17RA پس از تحریک با IL-17، مسیرهای سیگنالی پایین دست برای القای تولید مولکول‌های پیش التهابی را آغاز می‌نماید، به‌گونه‌ای که IL-17RA به تنهایی بعنوان واسطه برای ارسال سیگنال IL-17 کافی است. بررسی‌های بیشتر نشان می‌دهد که ارسال سیگنال IL-17 از طریق کمپلکس گیرنده‌ای IL-17RA و IL-17RC راه‌اندازی می‌شود [۱۹]. تصور می‌گردد که اتصال لیگاند به اولین زیرمجموعه گیرنده‌ای، باعث تغییر در میل ترکیبی و برقراری دومین اتصال به شکل اختصاصی می‌شود که نتیجه آن تشکیل وسیع هتروداِیمر[1] از مجموعه گیرنده‌ای همودایمرها[2] می باشد [۲۰].

نقش‌های زیست‌شناختی IL-17A و IL-17F

از زمان کشف ژن IL-17A و IL-17F بسیاری از مطالعات آزمایشگاهی با استفاده از سلول‌های هدف مختلف بر روی عملکردهای این دو عضو خانواده IL-17 متمرکز شده است (مانند نقش القایی در بیان IL-6 و GM-CSF[3] و نیز بعنوان یک دسته از کموکاین‌هایی که از سلول‌های اپیتلیالی و اندوتلیال عروقی مشتق می‌شوند) [۲۲،۲۱]. به‌عنوان مثال در سلول‌های اپیتلیالی برونش‌ها، IL-17A قادر به القای کموکاین‌های مهم CXC [4] از جمله IL-8 ، انکوژن GROa [5] و پروتئین ۷۸ فعال کننده نوتروفیلی (ENA-78)[6] مشتق از سلول‌های اپیتلیالی می‌باشد. همچنین گزارش شده است که در شرایط آزمایشگاهی، تحریک سلول‌های اپیتلیالی برونش با استفاده از IL-17A، باعث القای فاکتورهای پروتئین کموتاکسی گرانولوسیت-۲[7] و همچنین پروتئین کیمواترکتنت مونوسیت-۱ (MCP-1) [8] می‌شود. علاوه بر این گزارش شده است IL-17A قادر به القای پنل مشابه از کموکاین‌ها و سایتوکین‌ها در سلول‌های اپیتلیالی برونش و سلول‌های اندوتلیالی بند ناف انسان (HUVEC) [9] می‌باشد [۲۳]. گذشته از سلول‌های اپیتلیال و اندوتلیالی، فیبروبلاست‌ها نیز در پاسخ به تحریک با IL-17A و IL-17F شروع به ترشح فاکتورهای فعال کننده نوتروفیلی، IL-6 و IL-8 می‌کنند [۲۴]. بررسی‌های اخیر با استفاده از مدل‌های حیوانی به نقش این دو سایتوکین در موارد مذکور در شرایط بیولوژیک نیز اشاره کرده‌اند. این مطالعات در درجه اول بر روی تنظیم پاسخ‌های ریوی، درگیری موضعی سایتوکین‌ها و بیان ژن و کدگذاری IL-17A و

[1] Heterodimer
[2] Homodimer
[3] Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF)

[4] CXC Chemokines
[5] Growth Related Oncogene alpha (GROa)
[6] Epithelial Neutrophil-Activating Protein 78
[7] Granulocyte Chemotactic Protein-2
[8] Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)
[9] Human Umbilical Vein Endothelial Cell (HUVEC)

www.SID.ir

Archive of SID

IL-17F تمرکز کرده‌اند. مطالعات ابتدایی نشان دادند افزایش IL-17A در دیواره درونی نای، بطور گسترده‌ای تعداد نوتروفیل‌های مایع لاواژ آلوئولار برونشیال (BALF)[1] را افزایش می‌دهد. همچنین تحریک بیان IL-17A از طریق ژن آدنوویروس، باعث افزایش تجمع نوترفیل محیطی می‌شود که این افزایش با سطوح بالای GM-CSF و گرانولوپوئیسیس[2] در ارتباط است [۲۵]. این اثر به‌طور ویژه مربوط به نقش IL-17A است، زیرا نشان داده شده است که القای آنتی‌بادی سرکوب کننده IL-17A به طور قابل توجهی تجمع نوتروفیلی در ریه را کاهش می‌دهد. همچنین در مدل موش صحرایی گزارش گردید که IL-17A باعث فراخوانی نوتروفیل‌ها در مجاری هوایی می‌شود و این اثر به‌وسیله تاکی‌کینین‌ها از طریق گیرنده‌های NK-1 تعدیل می‌شود [۲۶].

در همین راستا Sergejeva و همکاران به بررسی تاثیر IL-17 در فراخوانی سلول‌های ماکروفاژ به درون مسیرهای هوایی، در مواجهه با آلرژن‌ها پرداختند. در این تحقیق موش‌ها با اووآلبومین[3] حساس شدند. ۳ ساعت پیش از حساس‌سازی، آنتی‌بادی مونوکلونال ضد IL-17 موشی (a-IL-17) القا شد. نمونه‌برداری از بافت ۲۴ ساعت پس از حساس‌سازی انجام گردید. در شرایط آزمایشگاهی از روش کموتاکسی مونوسیت‌های خون و کشت ماکروفاژهای مسیرهای هوایی، ایمونوهیستوشیمی[4] (برای c-fos) و ماتریکس متالوپروتئیناز-۹ (MMP-9)[5] برای تعیین اثر IL-17 بر روی فراخوانی، بقاء و فعالیت ماکروفاژها در مسیرهای هوایی استفاده شد. یافته‌ها نشان داد القاء سرکوب‌گر IL-17 باعث کاهش تعداد نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در مسیرهای هوایی، پس از مواجهه با آلرژن می‌شود. همچنین IL-17 باعث تحریک مهاجرت مونوسیت‌های خون و بقای طولانی‌تر ماکروفاژها در مسیرهای هوایی می‌گردد. علاوه بر این استفاده از Anti-IL-17 باعث افزایش بیان آنتی‌ژن c-fos در ماکروفاژهای مسیرهای هوایی می‌شود. در نهایت نشان داده شد که سرکوب IL-17 باعث تنظیم منفی در بیان MMP-9 توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای موجود در مسیرهای هوایی می‌شود. این مطالعه خاطر نشان می‌کند IL-17 یک واسط قوی در فراخوانی ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها در طول تحریک با مواد آلرژن و التهاب می‌باشد. محققان گزارش کردند IL-17 عمل خود را از طریق تاثیر مستقیم بر تقویت فراخوانی و بقای ماکروفاژهای موجود در مسیرهای هوایی انجام می‌دهد. علاوه بر این IL-17 در کنترل فعالیت پروتئولیزی ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها در التهاب وابسته به آلرژن مسیرهای هوایی نقش بسزایی دارد [۲۷].

روش‌های مشابه با روش‌های مذکور نیز برای معرفی ژن IL-17F در مخاط مورد استفاده قرار گرفته و نتایج مشابهی بدست آمده است. با استفاده از تکنیک انتقال ژنی آدنوویروسی، مشاهده گردید که بیان بالای IL-17F در راه‌های هوایی موش، باعث افزایش شمار نوتروفیلی در BALFs می‌شود [۲۸]. علاوه بر این اخیرا Naruhito و همکاران گزارش کردند که بیان بالای IL-17F از طریق القای درون نایی ژن IL-17F، موجب ارتقای شمار سلول‌های نوتروفیلی و ماکروفاژی در مسیرهای هوایی می‌شود. نکته درخور توجه این است که IL-17F ریه بطور قوی توانایی تنظیم مثبت بیان ژنی حدود ۶۷ کموکاین و ۹۶ سایتوکین از جمله IL-6، GM-CSF، MCP-1/2 و کموکاین مشتق از کراتینوسیت (CXC) را دارد که در کموتاکسی ماکروفاژ، نوتروفیل و مونوسیت‌ها ایفای نقش می‌کنند. در موش‌های مبتلا به آسم، افزایش‌بیان IL-17F از طریق افزایش تعداد سلول های نوتروفیل، محرک تاثیرات تقویتی بر پاسخ‌های آلرژیک التهابی است [۲۹]. در این مدل از موش‌ها تعداد ائوزینوفیل‌ها دچار تغییر معناداری نشد. همچنین هیچ تغییری در سطوح سایتوکین‌های TH2 (IL-4، IL-5، IL-13) مشاهده نگردید. مشاهدات مذکور مبین این واقعیت است که IL-17F از القای کموکاینی همانند ائوتاکسین و رانتز[6] که از عوامل قوی فراخوان کننده ائوزینوفیلی در سلول‌های اپیتلیال برونشیالی به شمار می‌روند، ناتوان هستند [۳۰]. IL-23 یک القا کننده قوی برای IL-17A و IL-17F محسوب می‌شود. در تایید بیشتر نقش IL-17A و IL-17F در فراخوان

[1] Bronchoalveolar Lavage Fluid (BALF)
[2] Granulopoiesis
[3] Ovalbumin
[4] Immunohistochemistry
[5] Matrix metallopeptidase 9
[6] Eotaxin and Rantes

www.SID.ir

Archive of SID

نوتروفیل‌ها به درون بافت، اخیرا گزارشی منتشر شده است که نشان می‌دهد موش‌هایی که سطح IL-23 در آن‌ها پایین است، قادر به گسترش تجمع نوتروفیل در موضع بافتی نمی‌باشند [۳۱]. علاوه بر این مطالعه اخیر دیگری گزارش داد زمانی که سلول‌ها با IL-17F مواجه می‌شوند، بیان IL-6 و IL-8 افزایش می‌یابد. این در حالی است که وقتی همان سلول‌ها با زیرردههای سایتوکینی TH2 (IL-4 و IL-13) یا زیر رده‌های سایتوکینی TH1 (IFN-γ) مورد هدف قرار می‌گیرند چنین تاثیری مشاهده نمی‌شود. در وضعیت‌های پاتولوژیکی چون آسم برونشی و بیماری‌های انسدادی مزمن مسیرهای هوایی (COPD)، تجمع گسترده نوتروفیل‌ها در مسیرهای هوایی از ویژگی‌های برجسته این دسته از بیماری‌ها به شمار می‌رود [۳۲]. کموکاین‌ها از تنظیم کننده‌های مهم فراخوانی نوتروفیل‌ها به درون مسیرهای هوایی به شمار می‌روند و سلول‌های اندوتلیال عروقی و اپیتلیال برونشی منابع سلولی مهم کموکاین‌های CXC به‌حساب می‌آیند. افزایش بیان ۳ کموکاین CXC شامل IL-8، GROa و ENA-78 در گونه‌هایی از بیماری‌های انسانی نظیر سندروم دیسترس تنفسی حاد، و پنومونی باکتریایی دیده شده است. انباشتگی نوتروفیلی در ریه‌ها از ویژگی‌های پایدار این بیماری‌ها می‌باشد [۳۳].

از آنجایی که نوتروفیل در پاتوژنز بیماری‌های مزمن انسداد ریوی (COPD)، برونشیت مزمن و آسم نقش دارد، Barczyk و همکاران تصمیم به بررسی این فرضیه گرفتند که آیا غلظت IL-17 در مسیرهای هوایی این بیماران نسبت به افراد سالم بالاتر است یا خیر. برای آزمایش این فرضیه سطح IL-17 در خلط بیماران مبتلا به COPD، برونشیت مزمن و آسم اندازه‌گیری و با گروه کنترل سالم مقایسه شد. روش کار آن‌ها استفاده از الیزا[1] بود. یافته‌ها نشان از عدم تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل با سایر گروه‌ها در سطح IL-17 داشت. با این وجود، سطح IL-17 گروه بیماران COPD بطور معنی‌دار از گروه بیماران مبتلا به آسم و گروه بیماران مبتلا به برونشیت مزمن پایین‌تر بود. همچنین نشان داده شد که بین بیش‌پاسخ برونشی و افزایش سطح IL-17 در بیماران مبتلا به آسم همبستگی مثبت وجود داشت. به‌طور کلی این محققان نتیجه‌گیری کردند که احتمالا IL-17 در پاتوژنز COPD درگیر نیست اما ممکن است در بیماری افراد با پاسخ بیش از حد مسیرهای هوایی موثر باشد [۳۴].

نقش برجسته و قوی IL-17A و IL-17F در بیان سایتوکین‌ها و کیموکاین‌ها، نشان از ارتباط قوی آن‌ها با فراخوانی و فعال‌سازی نوتروفیلی و سهم بالقوه آن‌ها در بروز بیماری‌های التهابی دارد. Hoshino و همکاران به بررسی این موضوع پرداختند که آیا IL-17 می‌تواند باعث تحریک فعالیت نوتروفیل‌ها در مسیرهای هوایی شود، و اگر این چنین است، نقش IL-1β در تعدیل این عملکرد IL-17 به چه شکل می‌باشد. ۶ ساعت پس از القای سیتوکاین‌ها، مایع لاواژ برونش آلوئولار جمع‌آوری شد و تعداد نوتروفیل‌ها، فعالیت میلوپروکسیداز (MPO)[2] و همچنین فعالیت الاستاز اندازه‌گیری شد. یافته‌ها نشان داد القای IL-17 موجب افزایش فعالیت الاستاز و MPO و همچنین افزایش شمار نوتروفیل‌ها در مایع لاواژ برونش آلوئولار می‌شود، در حالی که سیتوکاین پیش التهابی rIL-1β چنین تاثیری نداشت. علاوه بر این استفاده از rIL-1β باعث تقویت نقش IL-17 در تحریک فعالیت الاستاز و MPO شد اما بر روی شمار نوتروفیل‌ها تاثیری نداشت. محققان نتیجه گرفتند احتمالا IL-17 باعث فراخوانی و افزایش فعالیت نوتروفیل‌ها در مسیرهای هوایی می‌شود. این اثر احتمالا از طریق تعامل با سایر واسطه‌های مترشحه از سلول‌های موجود در مسیرهای هوایی بدست می‌آید [۳۵]. علاوه بر این نقش موثر IL-17A و IL-17F در القای GM-CSF از سلول‌های اپیتلیال قابل توجه است، زیرا GM-CSF دارای اثرات تعیین کننده در عملکرد موثر نوتروفیل‌ها از قبیل القای ۵-لیپواکسیژناز[3]، تولید سوپراکسید[4]، دگرانولاسیون[5] و سیتوتوکسیتی[6] می‌باشد [۳۶].

[1] Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

[2] Myeloperoxidase

[3] 5- Lipoxygenase

[4] Superoxide

[5] Degranulation

[6] Cytotoxicity

www.SID.ir

Archive of SID

جدول شماره ۱ - خلاصه ای از عملکرد IL-17، IL-17F و IL-17E

IL-17A Family	Model	Functional effect	Comment
IL-17A	Bronchial epithelial cells	Increased expression of IL-6, IL-8, G-CSF, GM-CSF, and granulocyte chemotactic protein 2	No effect on CC chernokine expression
	Bronchial epithelial cells	Increased expression of mucin genes	
	Fibroblasts	Increased expression of IL-6, IL-8, IL-11 and GROα	Inhibited by dexamethasone
	IL-17A-deficient mice	Decreased AHR	
		Decreased expression of IL-4, IL-5 and IgE	
	Mice (instillation of IL-17A)	Induction of neutrophilia	Via induction of IL-8
	Mice (adenovirus-mediated gene transfer)	Peripheral neutrophilia	Lung neutrophilia not tested
	Mice (treatment with anti-IL-17A mAb)	Reduction of neutrophilia	
	Mice (IL-17R-deficient)	Reduction of K pneumoniae-induced neutrophilia	
	Mice (adenovirus-mediated gene transfer)	Host defense and early survival after K pneumoniae infection: reduced bacterial growth	
	Human (asthma)	Increased expression of IL-17A	
	Human (asthma and COPD)	Increased expression of IL-17A correlates with AHR	
	Human (asthma)	Increased expression of IL-17A correlates with severity	
IL-17E	Transgenic mice	Induction of AHR; High level of T_H2 cytokines, eotaxin, IgE, eosinophilia, and mucus hypersecretion	
	Mice (adenovirus-mediated gene transfer)	Increased expression of IL-4, IL-13, eotaxin, and CCR3	Induction of AHR by administration of IL-17E
IL-17F	Bronchial epithelial cells	Increased expression of IL-6, IL-8, GROα, ENA-78, GM-CSF, and ICAM-1	No effect on CC chemokine expression
	HUVECs	Increased expression of IL-6, IL-8, GROα, ENA-78	
	Human (asthma)	Increased IL17F gene expression in the BALFs	
	Mice (adenovirus-mediated gene transfer)	Increased expression of IL-6, IFN-y, IP-10. Monokine Induced by IFN-y, MCP-1, and MCP-3; induction of neutrophilia	
	Mice (intratracheal delivery of IL-17F)	Induction of neutrophilia and CXC chemokines	
		Increased AHR and mucus hypersecretion	

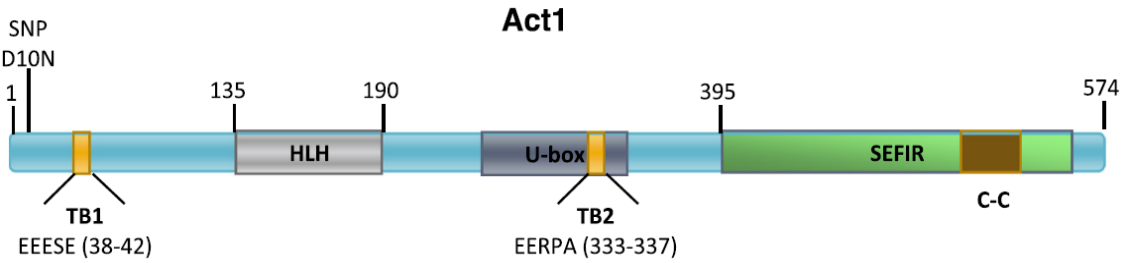
جنبه‌های عملکردی IL-17:

بررسی عملکرد خانواده IL-17 در سطح وسیعی صورت گرفته است، اما بیشترین مطالعات ایمونولوژیکی بر روی IL-17A، IL-17E و IL-17F متمرکز شده است. بررسی‌ها مبین این واقعیت است که این ۳ عضو از اعضای خانواده سایتوکینی IL-17 در انواع گوناگونی از سلول‌ها و بافت‌های بدن بیان می‌شوند و فعالیت‌های بیولوژیکی گسترده‌ای انجام می‌دهند. در واقع مطالعات تجربی و آزمایشگاهی با استفاده از سلول‌های هدف مختلف و شکل‌های نوترکیب این سایتوکاین‌ها، به مسیرهای پیام‌رسانی گسترده این سایتوکاین‌ها پی برده‌اند. علاوه بر این، افزایش سطح این سه عضو خانواده IL-17 در زمان بروز بیماری‌های مختلف نیز از این دیدگاه حمایت می‌کند [۳۷]. تا به امروز چنین عنوان شده است که مهمترین عملکرد این ۳ عضو از خانواده IL-17، در ارتباط با فراخوانی سلول‌هایی از یک نوع خاص می‌باشد، که این نقش را از طریق القای سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها انجام می‌دهند. قابل ذکر است که IL-17A و IL-17F عملکردهای مشترک زیادی در القای کموکاین‌ها دارند که این عملکرد در فراخوانی نوتروفیلی و فعال‌سازی آن‌ها در محیط آزمایشگاهی و محیط بیولوژیک ضروری بشمار می‌رود، در حالی‌که IL-17E بیشتر در القای سایتوکاین‌های مترشحه از سلول‌های TH2 و فراخوانی ائوزینوفیل‌ها مشارکت دارد. علاوه بر این، شواهد نشانگر

www.SID.ir

Archive of SID

شکل شماره ۳- ساختمان Act1. این مولکول شامل دو ناحیه اتصالی TRAF می‌باشد (TB1 و TB2) که متعاقب تحریک IL-17 باعث تعامل TRAF6 و TRAF4 می‌شوند. پهنه لیگازی U-box E3 همانند TRAF6 و HuR نقش بسیار مهمی در یوبیکوئیتینه کردن پروتئین‌های هدف دارد. پهنه SEFIR بخش ضروری برای فراخوانی Act1 به گیرنده IL-17 پس از تحریک و پیام رسانی IL-17 می‌باشد.



نقش محوری IL-17 و IL-17F در القای پاسخ بیش از حد مسیرهای هوایی، ، القای متاپلازی[1] سلول‌های گابلت[2] و رمدلینگ مسیرهای هوایی[3] است [۳۸].

مکانیسم درون سلولی التهاب وابسته به IL-17

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که فعال‌سازی NF_kB وابسته به IL-17 با TRAF6 در ارتباط است [۳۹]. متعاقب اتصال Act1 به کمپلکس گیرنده، TRAF6 به واسطه نقش تعاملی خود در اتصال به Act1 مورد نیاز است. پهنه Ubox آنزیمی Act1 به‌عنوان یک لیگاز E3-ubiquitin است که یوبیکوئیتینه شدن[4] مرتبط با Lys-63 پروتئین‌های هدف را برای تعاملات بعدی مجموعه‌های پروتئینی تسهیل می‌کند [۴۰]. شکل‌های یوبیکوئیتینه شده TRAF6 در گونه‌های سلولی جهش یافته و غیر معمول قابل شناسایی هستند اما در سلول‌های فاقد Act1 تحریک شده با IL-17A، قابل ردیابی نیستند. در شرایط آزمایشگاهی، اندازه‌گیری یوبیکوئیتینه شدن نشان داد که Act1 از طریق پهنه Ubox خود، یوبیکوئیتینه شدن TRAF6 مرتبط با Lys63 را واسطه‌گری می‌کند. حذف و جهش نقطه‌ای U-box باعث لغو یوبیکوئیتینه شدن TRAF6 (که ناشی از عملکرد Act1 است) می‌شود که در نهایت باعث تقلیل پاسخ‌های التهابی وابسته به IL-17 می‌گردد.

پلی‌یوبیکویتینه شدن بیشتر TRAF6 باعث راه‌اندازی مسیرهای پایین دست یعنی TAK1 (کیناز ۱ فعال شده با TGFb) می‌شود که متعاقب آن منجر به فعال‌سازی NF_kB می‌گردد [۴۰].

اگرچه IL-17A به‌تنهایی یک فعال‌ساز ضعیف NF_kB است، اما یک سایتوکاین قدرتمند در همکاری با دیگر سایتوکاین‌ها از قبیل TNF-a است که می‌تواند منجر به راه‌اندازی و توسعه پاسخ‌های پیش التهابی گردد. از آنجایی که TNF-a یک فعال‌ساز قدرتمند NF_kB است، باعث تحریک بیان تعداد زیادی از mRNAهای پیش التهابی به‌صورت غیر پایدار می‌شود، و از سوی دیگر IL-17 از طریق تحریک بیان کموکاین‌ها، باعث ثبات‌دهی به این mRNAهای ناپایدار می‌شود و از این طریق همکاری تنگاتنگی بین IL-17 و TNF-a در پیشبرد پاسخ‌های پیش التهابی بوجود می‌آید [۴۱]. این مکانیسم نیازمند درگیری دو مولکول TRAF دیگر یعنی TRAF2 و TRAF5 و همچنین یک کیناز با نام IKKi می‌باشد. پس از اتصال IL-17A به گیرنده خود و ایجاد کمپلکس IL-17R–Act1 ، IKKi به ناحیه کمپلکس فراخوان شده و Act1 را به Ser311 فسفریله می‌کند. این عمل باعث ایجاد یک سایت اتصالی می‌شود که باعث فراخوانی TRAF2 و TRAF5 به یک مجموعه کمپلکس شامل Act1، TRAF2، TRAF5 و SF2/ASF[5] می‌شود. تشکیل این کمپلکس باعث توقف

[1] Metaplasia
[2] Goblet cells
[3] Airways remodeling
[4] Ubiquitin
[5] Arginine serine rich splicing factor (SRSF1 or SF2/ASF)

www.SID.ir

Archive of SID

اتصال ASF به بخش 3'-UTR در ساختار CXCL1 mRNA می‌شود و از این طریق مانع برش در ساختار mRNA و در نتیجه پایداری CXCL1 در سطح mRNA می‌شود [۴۲]. در حالی که وجود TRAF6 برای فعال‌سازی آبشار NF_kB و MAPK وابسته به IL-17 ضروری است، TRAF2 و TRAF5 از طریق فعال‌سازی IKKi در پایدار کردن mRNA وابسته به IL-17 درگیر می‌شوند. نقص IKKi باعث لغو ساخت کمپلکس Act1/TRAF2/TRAF5/ASF می‌شود که پیامد آن کاهش ثبات mRNA، بدون تاثیر بر فعالیت Act1–TRAF6–NFkB است. نشان داده شده است که در دوران جنینی، کمبود TRAF6 در فیبروبلاست موش‌ها موجب تضعیف فعال‌سازی NFkB ، JNK و همچنین کاهش تولید IL-6 ناشی از مسیر تحریکی IL-17A می‌شود، در حالی که ثبات‌پذیری mRNA ناشی از عملکرد IL-17A، بدون تغییر باقی می‌ماند. به‌طور کلی می‌توان اذعان داشت که مسیر ثبات بیان ژن در سطح mRNA از طریق واسطه TRAF6 که ناشی از تحریک اولیه IL-17 می‌باشد، یک مسیر کلیدی و مهم در تنظیم بیان سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی به‌شمار می‌رود [۴۳].

نتیجه‌گیری:

بنظر می‌رسد IL-17A (که بطور عمومی با نام سایتوکین IL-17 شناخته شده است)، با بسیج و فراخوانی سلول‌های سفید خون، مخصوصا نوتروفیل‌ها، در تقویت واکنش‌های ایمنی ذاتی درگیر است. همچنین به احتمال قوی در واکنش‌های آلرژیک و بیش‌پاسخی مسیرهای هوایی به آلرژن‌ها، این سایتوکین با تحریک رهاسازی سایتوکین‌های پیش‌التهابی دیگر (از انواع سلول‌های مقیم موجود در راه‌های هوایی) ایفای نقش می‌کند. ضروری بنظر می‌رسد که مطالعات بیشتری با هدف بلوک کردن مسیر پیام‌رسانی IL-17 انجام گردد و به بررسی تغییرات احتمالی در تعداد سلول‌های التهابی فراخوان شده، ترشح سایتوکین‌های پیش‌التهابی و رمدلینگ مسیرهای هوایی پرداخته شود. یافته‌های چنین تحقیقاتی شاید بتواند در هدف قرار دادن خانواده IL-17 به هنگام مداخلات درمانی در بیماری‌های مرتبط با التهاب مسیرهای هوایی موثر واقع گردد.

منابع:

1) Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. Nature Reviews Immunology. 2010; 10(7):479-489.
2) Huber M, Heink S, Pagenstecher A, et al. IL-17A secretion by CD8+ T cells supports Th17-mediated autoimmune encephalomyelitis. The Journal of Clinical Investigation. 2013;123(1):247-260.
3) Nigam P, Kwa S, Velu V, Amara RR. Loss of IL-17–producing CD8 T Cells during late chronic stage of pathogenic simian immunodeficiency virus infection. The Journal of Immunology. 2011;186(2):745-753.
4) Hymowitz SG, Filvaroff EH, Yin JP, et al. IL-17s adopt a cystine knot fold: structure and activity of a novel cytokine, IL-17F, and implications for receptor binding. The EMBO Journal. 2001;20(19):5332-5341.
5) Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. Immunity. 2008;28(4):454-467.
6) Chang SH, Dong C. Signaling of interleukin-17 family cytokines in immunity and inflammation. Cellular signaling. 2011;23(7):1069-1075.
7) Onishi RM1, Gaffen SL. Interleukin- 17 and its target genes: mechanisms of interleukin- 17 function in disease. Immunology. 2010; 129(3):311-321.
8) Chang SH, Dong C. IL-17F: regulation, signaling and function in inflammation. Cytokine. 2009;46(1): 7-11.
9) Curtis MM, Way SS. Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens. Immunology. 2009;126(2):177-185.
10) Gallimore AM, Godkin A. Epithelial barriers, microbiota, and colorectal cancer. New England Journal of Medicine. 2013;368(3):282-284.
11) Lee J, Ho WH, Maruoka M, et al. IL-17E, a novel proinflammatory ligand for the IL-17 receptor homolog IL-17Rh1. Journal of Biological Chemistry. 2011;276(2):1660-664.
12) Toy D, Kugler D, Wolfson M, et al. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. The Journal of Immunology. 2006;177(1):36-39.
13) Tong Z, Yang XO, Yan H, et al. A protective role by interleukin-17F in colon tumorigenesis. PLoS ONE. 2012;7(4):e34959.
14) Renzi PM, Yang JP, Diamantstein T, Martin JG. Effects of depletion of cells bearing the interleukin-2 receptor on immunoglobulin production and allergic airway responses in

www.SID.ir

Archive of SID

27) Sergejeva S, Ivanov S, Lötvall J, Lindén A. Interleukin-17 as a recruitment and survival factor for airway macrophages in allergic airway inflammation. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2005;33(3):248-253.
28) Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, et al. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. The Journal of Immunology. 2002;169(1):443-453.
29) Oda N, Canelos PB, Essayan DM, Plunkett BA, Myers AC, Huang SK. Interleukin-17F induces pulmonary neutrophilia and amplifies antigen-induced allergic response. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2005;171(1):12-18.
30) Shi Y, Ullrich SJ, Zhang J, et al. A novel cytokine receptor-ligand pair. Identification, molecular characterization, and in vivo immunomodulatory activity. Journal of Biological Chemistry. 2000;275(25):19167-19176.
31) Ghilardi N, Kljavin N, Chen Q, Lucas S, Gurney AL, De Sauvage FJ. Compromised humoral and delayed-type hypersensitivity responses in IL-23-deficient mice. The Journal of Immunology. 2004;172(5):2827-2833.
32) O'Donnell RA, Peebles C, Ward JA, et al. Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction, and neutrophilic inflammation in COPD. Thorax. 2004;59(10):837-842.
33) Luster AD. Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation. New England Journal of Medicine. 1998;338(7):436-445.
34) Barczyk A1, Pierzchala W, Sozañska E. Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. Respiratory Medicine. 2003;97(6):726-733.
35) Hoshino H, Laan M, Sjöstrand M, Lötvall J, Skoogh BE, Linden A. Increased elastase and myeloperoxidase activity associated with neutrophil recruitment by IL-17 in airways in vivo. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2000;105(1):143-149.
36) Betsuyaku T, Nishimura M, Takeyabu K et al. Neutrophil granule proteins in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1999;159(6):1985-1991.
37) Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, Kokubu F, Huang SK. IL-17 cytokine family. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004;114(6):1265-1273.
38) Wang YH, Liu YJ. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation. the rat. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1996;153(4):1214-1221.
15) Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. Immunity. 2004;21(4):467-476.
16) Spriggs MK. Interleukin-17 and its receptor. Journal of Clinical Immunology. 1997;17(5):366-369.
17) Shin HCK, Benbernou N, Esnault S, Guenounou M. Expression of IL-17 in human memory CD45RO+ T lymphocytes and its regulation by protein kinase A pathway. Cytokine. 1999;11(4):257-266.
18) Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, et al. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. Immunity. 1995;3(6):811-821.
19) Rickel EA, Siegel LA, Yoon BR, et al. Identification of functional roles for both IL-17RB and IL-17RA in mediating IL-25-induced activities. The Journal of Immunology. 2008;181(6):4299-4310.
20) Liu S, Song X, Chrunyk BA, et al. Crystal structures of interleukin 17A and its complex with IL-17 receptor A. Nature communications. 2013;4:1888.
21) Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions 1. Endocrine Reviews. 2001;22(2):153-183.
22) Laan M, Prause O, Miyamoto M, et al. A role of GM-CSF in the accumulation of neutrophils in the airways caused by IL-17 and TNF-α. European Respiratory Journal. 2003;21(3):387-393.
23) Kawaguchi M, Kokubu F, Odaka M, et al. Induction of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by a new cytokine, ML-1 (IL-17F), via Raf I-MEK-ERK pathway. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004;114(2):444-450.
24) Jones CE, Chan K. Interleukin-17 Stimulates the expression of interleukin-8, growth-related oncogene-α, and granulocyte–colony-stimulating factor by human airway epithelial Cells. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2002;26(6):748-753.
25) Laan M, Cui ZH, Hoshino H, et al. Neutrophil recruitment by human IL-17 via C-X-C chemokine release in the airways. The Journal of Immunology. 1999;162(4):2347-2352.
26) Hoshino H, Lötvall J, Skoogh BE, Lindén A. Neutrophil recruitment by interleukin-17 into rat airways in vivo: role of tachykinins. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1999;159(5):1423-1428.

www.SID.ir

Archive of SID

Current Opinion in Immunology. 2008;20(6):697-702.
39) Caini Liu, Wen Qian, Youcun Qian, et al. Act1, a novel U-box E3 ubiquitin ligase for IL-17R-mediated signaling. Science Signaling. 2011;2(92):ra63.
40) Schwandner R, Yamaguchi K, Cao Z. Requirement of tumor necrosis factor receptor–associated factor (TRAF) 6 in interleukin 17 signal transduction. The Journal of Experimental Medicine. 2000;191(7):1233-1240.
41) Hartupee J, Liu C, Novotny M, Li X, Hamilton T. IL-17 enhances chemokine gene expression through mRNA stabilization. The Journal of Immunology. 2007;179(6):4135-4141.
42) Sun D, Novotny M, Bulek K, Liu C, Li X, Hamilton T. Treatment with IL-17 prolongs the half-life of chemokine CXCL1 mRNA via the adaptor TRAF5 and the splicing-regulatory factor SF2 (ASF). Nature Immunology. 2011; 12(9): 853-860.
43) Hartupee J, Liu C, Novotny M, Sun D, Li X, Hamilton TA. IL-17 signaling for mRNA stabilization does not require TNF receptor-associated factor 6. The Journal of Immunology. 2009;182(3):1660-1666.

www.SID.ir

Archive of SID

Nafas, Vol. 2, No. 1, Spring 2015, Pages: 1-11

Review Article

IL-17 and Its Role in Acute and Chronic Inflammatory Responses of the Airways

Gholamreza Hamidian[1], Mehdi Yadegari[2*], Shadmehr Mirdar Harijani[2]

1) University of Tabriz
2) University of Mazandaran

Abstract:
IL-17 family is a subset of cytokines that participates in both acute and chronic inflammatory response. IL-17 is an important link between dependent adaptive immune T-cell and innate immune system, especially an inflammatory component in innate immune response. The ability of IL-17 in neutrophils chemotaxis is responsible for the central role of Th17 in adaptive immune reactions, which in them neutrophil inflammation is a prominent feature. A large accumulation of neutrophils in airways is the salient features of some pathological conditions such as bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). IL-17A and IL-17F have many common functions, which are necessary for recruitment and activation of neutrophils, in chemokine induction. Solely, IL-17A is a weak activator of NFkB, however, it is a powerful cytokine in collaboration with other cytokines such as TNF-a, so it can lead to the initiation and development of the pro-inflammatory responses.
Keywords: Interleukin-17, inflammatory responses, airways, neutrophils

* **Corresponding Author:**
Mehdi Yadegari, University of Mazandaran, Mazandaran, Iran. Email: mehdi.sport313@yahoo.com

www.SID.ir