Archive of SID

بررسی اثر پروتئین شوک حرارتی ۷۰ بر روی بیان TLR4 با افزایش مسیرهای پیام رسانی MAPK و NF-KB در پریودنتیت مزمن

سیامک صندوقچیان شتربانی [۱]*، عادل اسپوتین [۱]، جواد محمودی [۲]، امیر دهقان [۳]، سعید صدیق اعتقاد [۲]
[۱] مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۲] مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۳] درمانگاه خصوصی، تبریز، ایران
تاریخ ارائه مقاله: ۹۹/۸/۲۰ – تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۱/۱۵

Effects of HSP70 on TLR4 Expression by Increasing MAPK and NF-KB Signaling Pathways in Periodontitis

Siamak Sandoghchian Shotorbani [1]*, Adel Spotin [1], Javad Mahmoudi [2], Amir Dehghan [3], Saeed Sadigh Eteghad [2]
[1] Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[2] Neuroscience Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[3] Private Pactice, Tabriz, Iran
Received: 10 November 2020; Accepted: 3 September 2021

Introduction: According to previous studies, heat shock protein 70 (HSP70) plays a role in the production of proinflammatory cytokines and inflammation. Given that no study has been performed in the field of dentistry in this regard, the present research aimed to identify the effect of HSP70 on moderate to severe generalized chronic periodontitis with the increase of mitogen-activated protein kinase (MAPK) and toll-like receptor 4 (TLR4) signaling pathways.
Materials and Methods: This pilot study was performed on 50 subjects with moderate to severe chronic generalized periodontitis and 50 subjects with healthy periodontitis who were candidates for crown lengthening (CL) surgery. The subjects were selected based on the inclusion criteria from the patients who referred to the Gingival Surgery Department in a Private Dental Center, Tabriz, Iran. Tissue samples were obtained from the patients during pocket depth reduction surgery (for the experimental group) and CL surgery (for the control group). Macrophage inflammatory cells were extracted from tissue samples and the cells were stimulated by HSP70 as a timer; subsequently, the level of TLR4 in macrophage cells was examined. Results of the study were reported using descriptive statistical methods, such as mean, standard deviation, and frequency percentage. Repeated measures analysis was used to compare the expression of TLR4 in nuclear factor kappa B (NF-KB) and MAPK pathways at different hours. Moreover, ANOVA analysis of covariance was used to compare this rate between these two pathways at different times. Statistical analysis was performed in SPSS software (version 17) and a *P*-value of <0.05 was considered statistically significant.
Results: Based on the results, there was a significant relationship between TLR4 and HSP70 ($P<0.001$). Furthermore, in the tissue with chronic periodontitis, there was a significant relationship between the affected tissue and TLR4 ($P<0.0001$). It was also found that TLR4, MAPK, and NF-KB levels increased in the presence of HSP70.
Conclusion: According to the findings, it can be said that TLR4 expression levels increased in the presence of HSP70 in periodontitis and can increase even more by excitation of MAPK and NF-KB pathways.
Key words: Heat Shock Proteins 70, Periodontitis, TLR4 Receptor
Corresponding Author: siamak1331@gmail.com , sandoghchians@tbzmed.ac.ir
J Mash Dent Sch 2021; 45(1): 63-9 .

چکیده

مقدمه: از آنجا که مطالعات انجام شده نشان دهنده نقش (HSP70 (Heat Shock Protein 70 در تولید سایتوکاین های پیش التهابی و ایجاد التهاب می باشد و با توجه به اینکه تاکنون مطالعه ای در این مورد در زمینه دندانپزشکی صورت نگرفته است، لذا مطالعه حاضر با هدف شناسایی اثر HSP70 بر ماکروفاژهای حاصل از بافت پریودنتیت مزمن جنرالیزه در بیماران متوسط تا پیشرفته با افزایش مسیرهای پیام رسانی MAPK (mitogen-activated protein kinase) و TLR4 (Toll Like Receptor 4) صورت گرفت.

---

* مولف مسؤول، نشانی: تبریز، دانشکده دندانپزشکی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، تلفن: ۰۹۱۴۲۱۶۱۰۵۹
E-mail: siamak1331@gmail.com , sandoghchians@tbzmed.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

مواد و روش ها: در این مطالعه که بر اساس مطالعه پایلوت انجام گرفت، تعداد ۵۰ نفر از افراد مبتلا به پریودنتیت مزمن جنرالیزه متوسط تا شدید. بر اساس معیارهای ورود انتخاب شدند. نمونه های بافتی از بیماران در حین جراحی کاهش عمق پاکت (برای گروه آزمون) و جراحی افزایش طول تاج (برای گروه کنترل) بدست آمد. از نمونه های بافتی سلولهای التهابی ماکروفاژ استخراج شده و سلولها بوسیله HSP70 به صورت تایمر تحریک شدند و سپس میزان TLR4 در سلولهای ماکروفاژ مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه با استفاده از روشهای آمار توصیفی گزارش شدند. جهت مقایسه میزان بیان TLR4 در مسیرهای NF-KB, MAPK (Nuclear factor kappa B) در ساعات مختلف از آزمون اندازه گیری تکراری استفاده گردید. همچنین جهت مقایسه این میزان بین دو مسیر و در ساعات مختلف از آنالیز کواریانس ANOVA استفاده شد. آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS با ویرایش ۱۷ انجام شد و سطح معنی دار ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها: نتایج مطالعه نشان داد که ارتباط معنی داری بین TLR4 و HSP70 (P<۰/۰۰۱) وجود داشت. در بافت مبتلا به پریودنتیت مزمن نیز ارتباط معنی داری بین بافت مبتلا و TLR4وجود داشت (P<۰/۰۰۰۱). همچنین در این مطالعه مشخص شد که میزان TLR4 و MAPK و NF-KB در حضور HSP70 بیشتر می شود.

نتیجه گیری: مطالعه حاضر نشان داد که TLR4 در برابر HSP70 در پریودنتیت افزایش بیان دارد که این افزایش بیان با تحریک پذیری مسیرهای MAPK و NF-KB می تواند بیشتر شود.

کلمات کلیدی: پروتئین های شوک حرارتی ۷۰، رسپتورTLR4 ، پریودونتیت

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۴۰۰ دوره ۴۵ / شماره ۱ : ۹-۶۳ .

مقدمه

پریودنتیت یک بیماری عفونی و التهابی بافتهای حمایت کننده دندان می باشد[۱و۲] که توسط میکروارگانیسم های خاص یا گروهی از میکروارگانیسم ها ایجاد می شود[۱] و در صورتیکه درمان نشود منجر به تخریب پیشرونده بافت های ساپورت کننده دندان و متعاقب آن از دست رفتن دندان می شود.[۲] تغییر در مونوسیت های محیطی با کاهش واکنش پذیری لنفوسیت یا افزایش پاسخ B Cell مرتبط است. سنتز مدیاتور پیش التهابی (TNF-α, IL1α, IL-6, IL-8, PGE2) توسط B Cell، ماکروفاژ، PDL، فیبروبلاست لثه و سلولهای اپی تلیال منجر به تغییر در پاسخ ایمنی ذاتی یا آداپتیو در نواحی پریودنتال می شود.[۱-۵]

TLR4 (Toll like Receptor4) یکی از رسپتورهای اختصاصی تشخیص دهنده پاتوژن (PAMPs Pathogen Associated Pattern) می باشد که لیپوپلی ساکاریدهای باکتری های گرم منفی، بعضی از ساختارهای محافظت شده قارچی تا پاتوژن های مایکو باکتریایی و برخی از لیگاندهای داخلی را تشخیص می دهد.[۵] مدارک متعددی از ارتباط بیولوژیکی TLR4 در پاتوژنز بیماری پریودنتال حمایت می کنند.[۶] آبشار پیام رسانی TLR4 بوسیله اتصال لیگاند (LPS) به دومن خارجی سلولی TLR4 شروع می شود.[۷-۹] میانجی گری MyD88 در پیام رسانی TLR4 عمدتاً در غشاء های پلاسمایی اتفاق می افتد و شامل فسفریلاسیون کینازهای مرتبط با IL-1R، ارتباط فاکتور ٦ مرتبط با رسپتور TNF و سیگنال های پایین دست می باشد که منجر به فعال سازی NF-kB و القاء واسطه های پیش التهابی همانند TNF و IL-6 می شود[۱۰] مشخص شده که ماکروفاژها سطوح بالایی از TLR4 را بیان می کنند و این سلولها در لثه هنگامیکه با LPS فعال می شوند سایتوکاین های پیش التهابی را تولید می کنند.[۱۱] بنابراین ماکروفاژها یک نقش کلیدی در شروع پاسخ های التهابی میزبان از طریق فعال سازی TLR4 بوسیله LPS بازی می کنند.[۱۲] TLR4 به خاطر نقشش در سیستم ایمنی یک کاندید ژنی خوب برای بیماری پریودنتال به حساب می آید. مدارک متعددی از ارتباط بیولوژیکی TLR4 در پاتوژنز بیماری پریودنتال حمایت می کنند. TLR ها در تشخیص باکتری های گرم

www.SID.ir

Archive of SID

منفی همانند لیپوپلی ساکارید (LPS) پورفیرومونا‌س جینجیوالیس که یک پاتوژن اصلی پریودنتال است، دخیل می باشند.[١٣] پروتئین های شوک حرارتی (HSP) خانواده پروتئین هایی هستند که در پاسخ به مواجهه با شرایط استرس زا توسط سلول ها تولید می شوند. آنها برای اولین بار در رابطه با شوک گرما توضیح داده شده اند، اما امروزه همچنین در هنگام استرس های دیگر از جمله قرار گرفتن در معرض سرما، نور اشعه ماوراء بنفش و هنگام بهبود زخم یا بازسازی بافت و همچنین در بیماریهایی که ارتباط مستقیمی با التهاب دارند، بیان می شود. این افزایش بیان به صورت رونویسی تنظیم می شود. تنظیم چشمگیر پروتئین های شوک حرارتی بخش مهمی از واکنش شوک حرارتی است و در درجه اول توسط فاکتور شوک حرارتی القا می شود. HSPs تقریباً در همه موجودات زنده، از باکتریها گرفته تا انسان یافت می شود.[١٤] پروتئین های شوک حرارتی با توجه به وزن مولکولی آنها نامگذاری می شوند. به عنوان مثال، HSP60، HSP70 و HSP90 (پرکاربردترین HSP ها) به ترتیب به اندازه ٦٠، ٧٠ و ٩٠ کیلودالتون به خانواده های پروتئین های شوک حرارتی مراجعه می کنند. پروتئین کوچک ٨ کیلوکالتون اوبیوکیتین، که پروتئین را برای تخریب علامت گذاری می کند، همچنین دارای پروتئین شوک حرارتی است. دامنه اتصال پروتئین حدود ٨٠ کریستالی آلفا اسیدآمینه به عنوان پروتئین های شوک حرارتی کوچک شناخته شده است.[١٥] پروتئین کینازها (MAPK) نقش اساسی در مراحل سلولی مختلف شامل تکثیر، تمایز، پاسخ های استرسی، التهاب، آپوپتوز و دفاع ایمنی بازی می کنند.[١٦] MAPK یکی از مسیرهای اصلی پیام رسانی در T-cell ها می باشد که فعالیت های سلولی و ترجمه را تنظیم می کند.[١٧] در این مطالعه ما بر آن شدیم تا در مرحله اول با استخراج سلولهای التهابی مثل ماکروفاژها از بافتهای التهابی لثه، بیان TLR4 را اندازه گیری کنیم و همچنین با اندازه گیری میزان TLR4 مکانیسم اثر HSP70 را بر روی مسیرها شناسایی کنیم تا ببینیم HSP70 با چه مکانیسمی اثر التهاب را افزایش می دهد.

مواد و روش ها

در این مطالعه بنیادی – کاربردی، در ٥٠ نفر از بیماران با محدوده سنی ٢٥ تا ٧٠ سال که حداقل ١٢ دندان (بدون در نظر گرفتن مولرهای سوم و بریج، کرون و ایمپلنت) حضور داشتند و نیز بیماران با تشخیص پریودنتیت مزمن جنرالیزه متوسط تا شدید با حضور ٣٠ درصد دندان ها که به درمانگاه دندانپزشکی بخش پریو در تبریز مراجعه کرده بودند وارد مطالعه شدند. نوع جراحی پاکت تراپی از نوع رزکتیو بود. بیماران از نظر سیستمیک سالم بودند و رضایتنامه آگاهانه را تکمیل نموده بودند. بیماران دارای بیماری های سیستمیک (مثل دیابت ملیتوس، کانسر، ایدز، بیماری های متابولیک استخوانی) و یا بیماری هایی که ترمیم زخم را به تعویق می اندازند، سابقه رادیوتراپی یا درمان های سرکوبگر سیستم ایمنی، بیماری های اتوایمیون، آلرژی و بیماری های عفونی دیگر، حاملگی یا شیردهی، سابقه مصرف آنتی بیوتیک در دو ماه گذشته، تاریخچه مصرف مداوم NSAIDs، سابقه جرمگیری و تسطیح ریشه در یک سال گذشته، از مطالعه خارج شدند.

مطالعه حاضر در کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد واحد تبریز مطرح و با کد IR.IAU.TABRIZ.REC.1395.4 مورد تائید قرار گرفت. نمونه های بافتی از بیماران مبتلا به پریودنتیت مزمن جنرالیزه متوسط تا شدید در حین جراحی حذف یا کاهش عمق پاکت بدست آمد. روش برداشت بافت به صورت

www.SID.ir

Archive of SID

فلپ ساب مارژینال بود. با توجه به اینکه حداقل ابعاد مورد نیاز ۳mm×۱mm بود، در مواردی که عمق پاکت از ۵mm بیشتر بود، بافت های لثه ای حاصل از فلپ ساب مارژینال در محیط نرمال سالین جهت بررسی به آزمایشگاه ایمونولوژی ارسال شد.

جهت استخراج سلول و تحریک با پروتئین شوک حرارتی ۷۰، بافت در داخل محیط کشت DMEM توسط کاتر جراحی شماره ۱۰ به چند قطعه بریده شد و ذرات بریده شده به همراه کلاژناز ۱۰ درصد وارد فالکون شده و بمدت ۸ ساعت داخل یخچال قرار گرفت. پس از سانتریفیوژ و جدا شدن آنزیم ها، سلول ها در محیط کشت در فلاسک قرار داده شدند و در انکوبه c° ۳۷ به مدت ۲ روز نگهداری شدند، سپس شستشو داده شده و با مارکر CD14 توسط فلوسایتومتری شمارش شدند. سلول ها بوسیله پپتید HSP70 به صورت تایمر h2، h4، h8، h12، h24 تحریک شدند، سپس mRNA سلولی بوسیله تریزول استخراج شده و با استفاده از دستگاه Real Rotogen time PCR (شرکت کیوتو ژاپن) میزان TLR4 در سلولهای ماکروفاژ مورد بررسی قرار گرفت. β-actic بعنوان کنترل انتخاب گردید. همچنین مقداری از خود بافت نیز با پرایمر TLR4 و β-actic بصورت مستقیم برای کنترل با تکنیک Real time PCR مورد بررسی قرار گرفت.

بافت های پریو بعد از لیزشدن روی ژل SDSPage 12% الکتروفورز شده و بر روی صفحات ترانسفر PVDF ترانسفر گردیدند. صفحات با شیر بدون چربی ۵ درصد همراه با Tween ۱ درصد در داخل PBS بمدت یک ساعت در دمای اتاق بلوکه شدند و سپس به مدت یک شبانه روز بوسیله آنتی بادی anti-MARK anti-NF-KB که از شرکت Abcam (Nanjing , China) خریداری شده بود انکوبه گردیدند. میزان اثر بوسیله نرم افزار Amercontrol (Amercontrol Biosciences, USA) اندازه گیری شد.

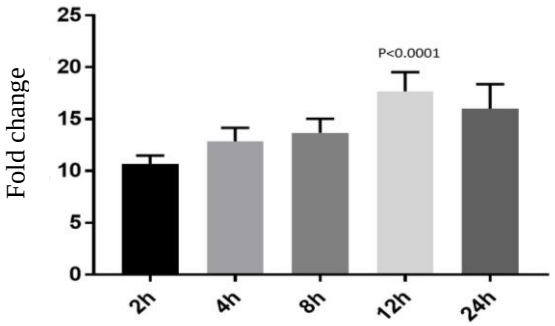
نتایج مطالعه با استفاده از روش های آمار توصیفی میانگین، انحراف معیار و توزیع فراوانی توصیف شدند. در مسیرهای MAPK و NF-KB در ساعات مختلف از آزمون اندازه گیری های تکراری (Repeated measurement) استفاده شد. همچنین جهت مقایسه این میزان بین دو مسیر و در ساعات مختلف از آنالیز کواریانس ANOVA استفاده گردید. آنالیزآماری بااستفاده از نرم افزار SPSS با ویرایش ۱۷ انجام شد و سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظرگرفته شد. جهت مقایسه مدت زمان بین دو گروه از آزمون t-test و برای کنترل از GAPDH (Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase) استفاده گردید.

یافته ها

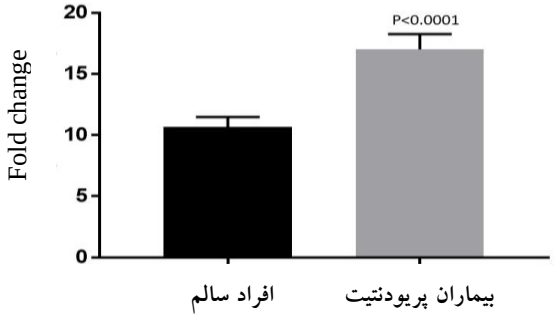
سلول ها بعد از ایزوله و تحریک شدن با HSP70 توسط پرایمر های TLR4 مورد آنالیز قرار گرفتند. نتایج حاصل نشان داد که در سلول های ماکروفاژ، میزان بیان TLR4 با تحریک HSP70 افزایش پیدا می کند که این میزان افزایش با افزایش مدت زمان بیشتر بود و در ۱۲ ساعت بعد از تحریک به اوج خود می رسید که نشان دهنده ارتباط معنی دار بین TLR4 و HSP70 بود ($P<۰/۰۰۱$) (شکل ۱). برای بررسی میزان TLR4 به صورت مستقیم در بافت پریودنتیت و نرمال، میزانی از بافت به صورت مستقیم توسط Real time PCR با پرایمر TLR4 چک شد. نتایج نشان داد که در بافت مبتلا به پریودنتیت، ارتباط معنی داری بین بافت التهابی و TLR4 وجود دارد ($P<۰/۰۰۰۱$) (شکل ۲).

www.SID.ir

Archive of SID

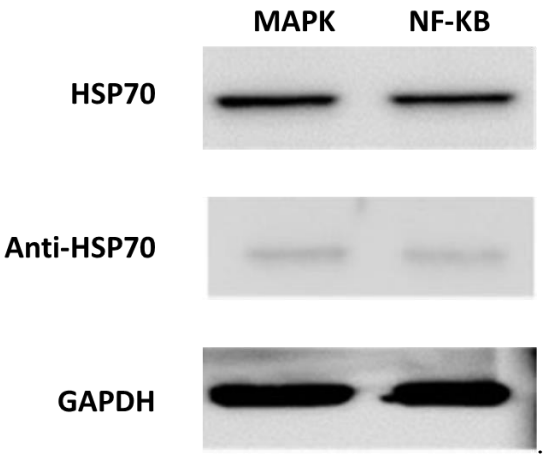


شکل ١ : افزایش بیان TLR4 با تحریک تایم کورس سلولها توسط HSP70 در بیماران پریودنتیت



شکل ٢ : مقایسه میزان بیان TLR4 در دوگروه سالم و بیماران پریودنتیت

برای بررسی ارتباط بین HSP70 با NF-KB و MAPK روش وسترن بلات برای اندازه گیری میزان پروتئین ها بکار برده شد. نتایج حاصل نشان داد که میزان NF-KB و MAPK در حضور HSP70 بیشتر می شود ولی با استفاده از anti-HSP70 که HSP70 را مهار می کند، میزان NF-KB و MAPK کاهش می یابد که این کاهش در NF-KB محسوس تر می باشد. (شکل ٣)



شکل ٣ : مقایسه دو مسیر MAPK , NF-KB با تحریک HSP70 و Anti-HSP70

بحث

پریودنتیت یک بیماری عفونی و التهابی بافت های حمایت کننده دندان می باشد که نوع مزمن آن بیشتر در بالغین دیده می شود و به عنوان یک بیماری التهابی با پیشرفت آهسته در نظر گرفته می شود.[١] از آنجا که پریودنتیت مزمن فرم شایع پریودنتیت می باشد در این مطالعه جمعیت بیماران مبتلا به پریودنتیت مزمن جنرالیزه متوسط تا شدید مورد بررسی قرار گرفت. ماکروفاژها سطوح بالایی از TLR4 را بیان می کنند و این سلول ها در لثه هنگامی که با LPS فعال می شوند، سایتوکاین های پیش التهابی را تولید می کنند.[١٥] بیان TLR4 در اپی تلیوم لثه و فیبروبلاست لثه ای از نقش آن در بیماری پریودنتال حمایت می کند.[١٤] در واقع نقش ژن TLR4 در بیماری پریودنتال بوسیله تنظیم افزایشی TLR4 در اپی تلیوم لثه[١٦] و فیبروبلاست های لثه انسان آشکار می شود[١٥] در مطالعه حاضر مشخص شد که ارتباط معنی داری بین TLR4 و HSP70 وجود دارد.

www.SID.ir

Archive of SID

در اینجا، ما نشان دادیم که HSP70 می تواند به سطح TLR4 متصل شود. LV و همکاران[۱۸]، Hsp70 را به عنوان آنتاگونیست جدید TLR4 معرفی کرد. به خوبی شناخته شده است که هر دو مسیر MAPK و NF-KB برای پاسخ ایمنی ناشی از TLR ضروری هستند.

مطالعه Zhu و همکارانش[۱۹] نشان داد که HSP70 می تواند بلوغ DCs را تشدید کند و DC را برای تولید سیتوکین هایی مانند IL-12، IL-1β و TNF-α فعال کند.

در مطالعه حاضر گزارش شده است که فعال سازی مسیرهای التهابی در بیان TLR4 ناشی از LPS دخیل است. برای تعیین اینکه آیا این مسیرهای سیگنال در تنظیم بیان TLR2 و TLR4 در اثر شوک گرما نقش دارند، سلول های ماکروفاژ با HSP70 تحت درمان قرار گرفتند. این مطالعه در مقایسه با مطالعه Zhang و همکاران[۲۰] که بر روی شوک حرارتی ۹۰ و TLR2 بررسی شده بود نتایج یکسانی داشت.

مطالعه ای که فاطمی و همکاران[۲۱] بر روی تأثیر ابتلا به پریودنتیت مزمن بر میزان بیان ژن TLR-2 و TLR-4 در بافت لثه ای داشت، نشان داد که بیماری پریودنتال به طور معنی‌داری سبب افزایش بیان ژن TLR-2 و TLR-4 در بافت‌های لثه‌ای می‌گردد. در مطالعه ای که صندوقچیان و همکاران[۱۵] بر روی بررسی نقش سلول های ماکروفاژ در التهاب کانال دندانی داشتند، نشان داده اند که سلول های ماکروفاژ بعد از استخراج بوسیله پروتئین های TLR4 بصورت تایمر تحریک شده می توانند بیان التهاب را افزایش دهند.

مطالعات بر روی سایتوکاین ها نشان داده است که TLR4 می تواند سایتوکایین ها را زیاد کند. به طور کلی فاکتورهای متعددی در پاتوژنز ضایعات پالپی نقش دارند.[۱۹-۱۶] موسوی و همکاران[۲۲] وجود Natural Killer Cell (NKC)ها را در پالپ ملتهب اثبات کردند، در حالی که در پالپ نرمال این سلول‌ها یافت نشده بودند. در مطالعه حاضر ارتباط بین HSP70 با TLR4 و MAPK را بررسی کردیم تا اثر این سایتوکاین را در مسیرهای TLR4 و MAPK ارزیابی کنیم. نتایج حاصل نشان داد که میزان TLR4 و MAPK در حضور HSP70 بیشتر می شود ولی با استفاده از anti-HSP70 که مهارکننده HSP70 است میزان TLR4 و MAPK کاهش یافت. بنابراین مطالعه حاضر نشان دهنده تأثیر HSP70 در افزایش فعال سازی مسیرهای TLR4 و MAPK می باشد. نمونه گیری و پیگیری بیماران پریودونتیت، محدودیت اصلی این مطالعه بود که برای نمونه گیری ها از تیم دندانپزشکی استفاده شدو نمونه ها در بانک سلولی ذخیره شد. پیشنهاد می شود پروتئین های شوک حرارتی دیگر بر روی بیان رسپتورهای سیستم ایمنی بررسی می شود. همچنین پیشنهاد می شود اثر پروتئین های شوک حرارتی بر روی سلولهای ماکروفاژ و لنفوسیت های T نیز بررسی گردد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، نتیجه گیری می شود که HSP70 در بیماری پریودنتیت افزایش بیان داشته است که این افزایش با تحریک پذیری مسیرهای MAPK و TLR4 می تواند بیشتر شود.

تشکر و قدردانی

کلیه آزمایشات این مطالعه در مرکز تحقیقات ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شده است، که بدینوسیله قدردانی می گردد.

www.SID.ir

Archive of SID

منابع

1. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. New York: Elsevier health sciences; 2011.
2. Chrzeszczyk D, Konopka T, Zietek M. Polymorphisms of toll-like receptor 4 as a risk factor for periodontitis: meta- analysis. Adv Clin Exp Med 2015; 24(6):1059-70.
3. Wu Y, Li H, Jian Z, Lai Y. The interleukin-1 family: a key regulator in the pathogenesis of psoriasis. Austin J Clin Immunol 2014; 5:id1023.
4. Chang SH, Reynolds JM, Pappu BP, Chen G, Martinez GJ, Dong C. Interleukin-17C promotes Th17 cell responses and autoimmune disease via interleukin-17 receptor E. Immunity 2011; 35(4):611-21.
5. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. Immunity 2011; 34(2):149-62.
6. Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, Kadoki M, Nambu A, Komiyama Y, et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucoepithelial bacterial infection and allergic responses. Immunity 2009; 30(1):108-19.
7. Yang XO, Chang SH, Park H, Nurieva R, Shah B, Acero L, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F. J Exp Med 2008; 205(5):1063-75.
8. Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. Emerg Microbes Infect 2013; 2(9):e60.
9. van de Veerdonk FL, Netea MG. New insights in the immunobiology of IL-1 family members. Front Immunol 2013; 4:167.
10. Kovach MA, Singer B, Martinez-Colon G, Newstead MW, Zeng X, Mancuso P, et al. IL-36γ is a crucial proximal component of protective type-1-mediated lung mucosal immunity in Gram-positive and -negative bacterial pneumonia. Mucosal Immunol 2017; 10(5):1320-34.
11. Lopetuso LR, Chowdhry S, Pizarro TT. Opposing functions of classic and novel IL-1 family members in gut health and disease. Front Immunol 2013; 4:181.
12. Huynh J, Scholz GM, Aw J, Kwa MQ, Achuthan A, Hamilton JA, et al. IRF6 regulates the expression of IL-36γ by human oral epithelial cells in response to Porphyromonas gingivalis. J Immunol 2016; 196(5):2230-8.
13. Noreen M, Shah MA, Mall SM, Choudhary S, Hussain T, Ahmed I, et al. TLR4 polymorphisms and disease susceptibility. Inflamm Res 2012; 61(3):177-88.
14. Ozturk A, Vieira AR. TLR4 as a risk factor for periodontal disease: a reappraisal. J Clin Periodontol 2009; 36(4):279-86.
15. Sandoghchian S, Mobayen H, Hatamnezhad LS. Evaluation of macrophage impression in dental pulp inflammation. J Res Dent Sci 2017; 14(1):7-12.
16. Laine ML, Crielaard W, Loos BG. Genetic susceptibility to periodontitis. Periodontol 2000 2012; 58(1):37-68.
17. Szparecki G, Czerkies M, Miskiewicz A. A new approach for genetic factors influencing periodontitis. Dent Med Prob 2013; 50(2):145-51.
18. Lu HA, Sun TX, Matsuzaki T, Yi XH, Eswara J, Bouley R, et al. Heat shock protein 70 interacts with aquaporin-2 and regulates its trafficking. J Biol Chem 2007; 282(39):28721-32.
19. Zhu Y, Ren C, Wan X, Zhu Y, Zhu J, Zhou H, et al. Gene expression of Hsp70, Hsp90 and Hsp110 families in normal palate and cleft palate during mouse embryogenesis. Toxicol Ind Health 2013; 29(10):915-30.
20. Zhang G, Liu Z, Ding H, Zhou Y, Doan HA, Sin KWT, et al Tumor induces muscle wasting in mice through releasing extracellular Hsp70 and Hsp90. Nat Commun 2017; 8(1):589.
21. Fatemi K, Radvar M, Rezaee A, Rafatpanah H, Azangoo Khiavi H, Dadpour Y, et al. Comparison of relative TLR-2 and TLR-4 expression level of disease and healthy gingival tissue of smoking and non-smoking patients and periodontally healthy control patients. Aust Dent J 2013; 58(3):315-20.
22. Mousavi SB, Talebi A, Kianoosh S. Immunohistochemical assessment of natural killer cells in normal and inflamed dental pulps. J Res Med Sci 2006; 11(2):119-21.

www.SID.ir