سیگنال‌های طحال به کبد، التهاب سیستمیک را کنترل می‌کند

فاطمه فتوحی[۱] و سعید امین زاده[۲*]

[۱] ایران، تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم زیستی، گروه بیوشیمی

[۲] پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، پژوهشکده زیست فناوری صنعت و محیط زیست، گروه مهندسی زیست فرایند

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۳۱

چکیده

در موش‌های صحرایی، طحال سبب افزایش میزان سایتوکاین و متعاقباً تحریک التهاب در سطح سیستم می‌شود، اما برخلاف تصوری که در گذشته وجود داشت، این اندام تولیدکننده اصلی پیام رسانان شیمیایی نیست.

کلیدواژگان: طحال، التهاب

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: aminzade@nigeb.ac.ir

مقدمه

برخلاف عقیده‌ی قدیمی، طحال منبع اصلی تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی موسوم به فاکتور نکروز توموری[۱] (TNF) نیست، که باعث ایجاد نوعی التهاب سیستمی در سپسیس[۲](گَند خونی) می‌شود. یک مقاله در *Science Signaling* هفته‌ی گذشته (۲۰ آوریل) گزارش کرد که کبد و ریه‌ی موش صحرایی، TNF بیشتری در مقایسه با طحال آن تولید می‌کنند، اما طحال همچنان، حداقل در برابر کبد، تنظیم کننده‌ی اصلی است و تعدیل میزان تولید را در اندام‌های مجاور، از طریق سیگنال‌های لیپیدی بر عهده دارد.

لوئیس اولوا[۳]از دانشگاه دوک[۴] که در زمینه ایمونوبیولوژی تحصیل می‌کند و در این مقاله مشارکت نداشته، در متن ایمیلی به The Scientist می‌نویسد: " این یک مقاله بسیار جالب است و گزارش می‌دهد که طحال باعث افزایش تولید TNFα در کبد می‌شود (و) مدولاسیون بین اندام‌ها و مکانیسم‌های پیچیده فعل و انفعالات فیزیولوژیک را نشان می‌دهد".

هنریکه سرزانی[۵] ایمونولوژیست از دانشگاه Vanderbilt در متن ایمیلی به The Scientist اضافه می‌کند: " این یک نوشته‌ی جذاب است. این مقاله راه‌های جدیدی را برای درک نقش نسبی واسطه‌های التهابی محلول در ارتباطات بین اندام‌ها گشوده است".

طحال یکی از معدود اندام‌های بدن است که وظایف کاملاً مراقبانه‌ای مانند از بین بردن گلبول‌های قرمز قدیمی و آسیب دیده، بازیافت آهن آن‌ها و آماده نگه داشتن گلبول‌های قرمز جدید برای موارد مورد نیاز، انجام می‌دهد. با وجود آن که می‌توان بدون طحال نیز به نسبت خوب زندگی کرد، اما در زمان عفونت، وضعیت این اندام اهمیت بیشتری می‌یابد. این اندام، پاتوژن‌های موجود در خون را تشخیص می‌دهد، سلول‌های ایمنی و آنتی بادی‌هایی برای مبارزه با آن‌ها تولید می‌کند و مدت‌ها به عنوان منبع شماره یک سایتوکاین ضد التهابی مهم TNF در حین عفونت‌های سیستمیک درنظر گرفته می‌شد. یعنی تا زمانی که الکساندر اشتاینر[۶] عصب ایمنی شناس از دانشگاه سائوپائولو[۷]و همکارانش دریافتند که در واقع، اینطور نیست.

دلیل این که طحال به عنوان تولید کننده برتر TNF دانسته می‌شد این بود که برداشتن این عضو از حیوان مانع از افزایش TNF می‌شود که به طور عادی در طی عفونت‌های میکروبی عظیم (به عنوان مثال ناشی از سوراخ شدن روده)

[1] Tumor Necrosis Factor
[2] Sepsis
[3] Luis Ulloa
[4] Duke University
[5] Henrique Serezani
[6] Alexandre Steiner
[7] São Paulo

یا تزریق داخل وریدی لیپوپلی ساکاریدها (LPS) – مولکول‌های باکتریایی تحریک کننده التهاب– دیده می‌شود. اما همانطور که تیم اشتاینر اکنون نشان داده‌اند، در موش‌های صحرایی با طحال سالم، تولید TNF ناشی از LPS در ریه‌ها و کبد، در واقع از طحال بیشتر است.

برای توضیح نتایج اسپلنکتومی[۸](طحال‌برداری)، اشتاینر این طور استدلال کرد که طحال ممکن است به سایر اندام‌های بدن سیگنال دهد تا TNF نیز تولید کنند و با از بین رفتن طحال، سیگنال نیز از بین خواهد رفت. در مطالعه اخیر تیم وی این ایده را آزمایش کردند. آن‌ها دریافتند که برداشتن طحال از موش صحرایی باعث کاهش بیان ژن *Tnf* ناشی از LPS در کبد می‌شود، اما هپاتکتومی[۹](برداشتن کبد) بیان ژن *Tnf* در طحال را کاهش نمی‌دهد. نتیجه به دست آمده به وجود سیگنال یک طرفه برای افزایش تولید TNF اشاره داشت.

برای تأیید وجود چنین سیگنالی، این تیم، ماکروفاژهای کبدی، که سلول تولید کننده اصلی TNF هستند را در محیط‌هایی که قبلاً برای کشت ماکروفاژهای طحال استفاده می‌شد، انکوبه کردند – در نتیجه آبگوشت حاوی موادی بود که ماکروفاژهای طحال آزاد کرده بودند - و مطمئناً این محیط، باعث افزایش تولید TNF ناشی از LPS در سلول‌های کبدی شده بود.

این تیم در ادامه آزمایش‌های طیف سنجی جرمی را روی نمونه‌های پلاسما از موش‌های صحرایی با و بدون اسپلنکتومی که تزریق داخل وریدی LPS را دریافت کرده و یا نکرده بودند، انجام داد. ایده این بود که مولکول‌هایی را که در پاسخ به LPS توسط طحال تولید شده‌اند، جستجو کنند و بنابراین باید در حیوان غیر اسپلنکتومی شده و تحت درمان با LPS به وفور یافت می‌شد، اما در سایر موارد این پدیده نباید مشاهده می‌شد. این امر منجر به شناسایی لکوترین لیپیدی B - یک مولکول التهابی شناخته شده - به عنوان سیگنال احتمالی طحال شد و هنگامی که سلول‌های کبدی کشت شده با لیپید تحت درمان قرار گرفتند، تولید TNF را به روشی وابسته به دوز ایجاد کردند، تأثیری که توسط مهارکننده‌های لوکوترین B4 از بین رفت. این لیپید هیچ تأثیری بر تولید TNF توسط ماکروفاژهای طحال نداشت و این امر تأیید کننده فعالیت یک طرفه آن است.

در حالی که مکانیسم دقیق اثرات لکوترین B4 بر روی ماکروفاژهای کبد، هنوز مشخص نشده است، کوین تریسی؛[۱۰] ایمونولوژیست موسسه فاینستاین[۱۱] بخش تحقیقات پزشکی، که در این تحقیق نیز شرکت نکرده‌اند در ایمیلی به The Scientist نوشته است که "این نتایج یافته‌های مهمی هستند که ارزش یک سیستم یا روش بیولوژیکی برای آزمایشی که با روش‌های تقلیل گرایانه امکان پذیر نیست، را برجسته می کند". به عبارت دیگر، مطالعات در سطح بین ارگان‌ها یا کل بدن حیوانات، گاهی اوقات می‌تواند بینشی فراهم کند که آزمایشات سلولی یا مولکولی قادر به آن نیستند.

علاوه بر این، سرزانی نوشته است که "تشخیص مکانیسم‌های ارتباطی بین طحال و کبد، می‌تواند فرصت‌های درمانی جدیدی را برای درمان بیماری‌های عفونی و غیر عفونی بگشاید".»

اشتاینر نوشته است که " (در پاسخ ایمنی) درمان به شدت مورد نیاز است، زیرا پاسخ ایمنی یک شمشیر دو لبه است. از یک طرف، سیگنال‌های سایتوکاینی از جمله TNF برای یک واکنش سریع و قوی به یک عامل بیماریزای مهاجم ضروری است، اما پاسخ بسیار قوی برای مدت زمان طولانی می‌تواند به میزبان آسیب برساند". او در ادامه چنین گفته است که "در حقیقت، سپسیس، که یک پاسخ ایمنی بیش از حد است، مسئول میلیون‌ها مرگ در سراسر جهان می‌باشد. امید نهایی این است که با دانستن مولکول‌های اصلی تنظیم کننده چنین واکنش‌هایی، محققان قادر به تولید داروهایی برای تنظیم دقیق پاسخ ایمنی بدن، البته به روش اختصاصی خواهند بود".

این نوشته ترجمه ای آزاد است از:

Sci Signal, 14:eabb0969, 2021 . M.T. Fonseca et al.

[8] Splenectomy
[9] Hepatectomy

[10] Kevin Tracey
[11] Feinstein Institutes

A leukotriene-dependent spleen-liver axis drives TNF production in systemic inflammation

Translated by: Fotouhi Chahuki F.[1], and Aminzdeh S.[2]*

[1] Dept. of Biochemistry, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, I.R. of Iran

[2] National Institute of Genetic Engineering, and Biotechnology, Tehran, I.R. of Iran

Abstract

In rats, the spleen increases cytokine levels and subsequently stimulates systemic inflammation, but contrary to what was previously thought, this organ is not the primary producer of chemical messengers.

Key words: spleen, inflammation