مقاله اصیل پژوهشی

سطوح سرمی اینترلوکین-۳۳ و اینترلوکین-۱۸ در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی و پوکی استخوان

علی شهرکی[۱]، زهرا ذاکری[۲]، مهدیه حسینیان[۳]، صلاح حاجی‌نژاد[۳]

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات محدودی در رابطه با سیتوکین‌های اینترلوکین-۳۳ (IL-33) و اینترلوکین-۱۸ (IL-18) در بیماری روماتیسم مفصلی انجام شده است؛ بنابراین این مطالعه با هدف اندازه‌گیری مقادیر IL-33 و IL-18 در سرم بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی، قبل و سه ماه پس از درمان و مقایسه آن با گروه کنترل و افراد مبتلا به بیماری پوکی استخوان- به‌عنوان یک بیماری غیرالتهابی- انجام شده است.

روش تحقیق: در این مطالعه مورد- شاهدی، سرم خون ۲۰ بیمار مبتلا به روماتیسم مفصلی قبل از درمان، ۱۵ بیمار مبتلا به پوکی استخوان و ۳۰ فرد سالم که از نظر سن و جنس با هم همسان شده بودند، جمع‌آوری گردید. غلظت‌های سرمی IL-33 و IL-18 پلاسمایی، به روش الیزا اندازه‌گیری شد و اطلاعات به‌دست‌آمده، با استفاده از نرم‌افزار SPSS (ویرایش ۱۹)، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در شرایط توزیع نرمال داده‌ها، از آزمون‌های آماری T-test و آنالیز واریانس یک‌طرفه و در شرایط توزیع غیر نرمال داده‌ها، از آزمون‌های ناپارامتری کروسکال-والیس و ویلکاکسون استفاده شد.

یافته‌ها: مقادیر سرمی IL-33 در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی، قبل از درمان (۰/۱۴۲±۵/۴۷ پیکوگرم بر میلی‌لیتر)، به‌طور چشمگیری بالاتر از سطح سرمی آن در سه ماه پس از درمان بیماران (۰/۰۷۲±۴/۳۴ پیکوگرم بر میلی‌لیتر P=۰/۰۰۱) و در گروه کنترل سالم (۰/۰۷۶±۴/۵۳ پیکوگرم بر میلی‌لیتر P=۰/۰۰۰) بود؛ همچنین تفاوت چشمگیری در سطح IL-33، بین بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی و بیماران مبتلا به پوکی استخوان، قبل از درمان (P=۰/۰۰۱) مشاهده شد. سطوح سرمی IL-18 در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی، قبل از درمان (۶۷/۳۸±۴۸۲/۱۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) به‌طور چشمگیری بالاتر از سطح سرمی آن در سه ماه پس از درمان بیماران (۵۵/۳۳±۳۰۲/۶۷ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، P=۰/۰۰۴)، گروه کنترل (۴۷/۵۶±۲۱۶/۱۹ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، P=۰/۰۰۴) و بیماران مبتلا به پوکی استخوان (۵۳/۷۲±۳۱۶/۷۹ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، P=۰/۰۰۱) بود.

نتیجه‌گیری: IL-33 و IL-18، در بیماران روماتیسم مفصلی بسیار فعال بوده و در اثر زمان، دچار تغییرات شدیدی می‌شوند. احتمالاً بتوان آنها را به‌عنوان شاخص‌های روند کنترل بیماری در بیماران روماتیسم مفصلی در نظر گرفت.

واژه‌های کلیدی: روماتیسم مفصلی، سیتوکین، IL-33، IL-18، پوکی استخوان

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۳؛ ۲۱ (۱): ۸۶-۹۵.

دریافت: ۱۳۹۲/۰۳/۰۷ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۱/۲۴

[۱] نویسنده مسؤول؛ استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران.
آدرس: زاهدان- دانشگاه سیستان و بلوچستان- دانشکده علوم- گروه زیست‌شناسی کدپستی: ۹۸۱۶۷۴۵۷۸۵
تلفن: ۰۵۴۱-۸۰۵۶۳۳۸ نمابر: ۰۵۴۱-۲۴۴۶۵۶۵ پست الکترونیکی: ashahraki@science.usb.ac.ir
[۲] دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.
[۳] کارشناس ارشد بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران.

مقدمه

روماتیسم مفصلی، یک بیماری التهابی مزمن و خودایمنی است که مشخصه آن، التهاب غشای سینوویال، تخریب استخوانی با تشکیل پانوس و تخریب غضروف مفصلی می‌باشد. مطالعات اخیر، حاکی از آنست که mRNA مربوط به اینترلوکین-۳۳، در غشای سینوویال بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی و به‌طور عمده در سینوویوسیت‌های آن بیان می‌شود؛ از طرفی در مطالعات تجربی انجام‌شده، نشان داده شده است که تجویز اینترلوکین-۳۳، آرتریت ایجادشده در موش‌ها به‌وسیله کلاژن را وخیم‌تر نموده، اما شدّت بیماری در موش‌هایی که گیرنده مربوط به اینترلوکین- ۳۳ یا پادتن ضدّ اینترلوکین-۳۳ را دریافت داشته‌اند، کاهش داده است؛ همچنین در این مطالعات، تزریق داخل مفصلی اینترلوکین-۳۳ به موش، باعث آسیب مکانیکی موضعی یا افزایش درد مفصلی شده است که به‌وسیله درمان با گیرنده اینترلوکین-۳۳ مهار شده است (۱، ۲). اینترلوکین- ۳۳، عضوی از خانواده اینترلوکین-۱ می‌باشد که در سال‌های اخیر کشف شده است و به‌طور عمده در پوست، ریه، بافت چربی و فیبروبلاست‌های سینوویال یافت می‌شود (۳، ۴). مشابه اینترلوکین-۱ و اینترلوکین-۱۸، اینترلوکین-۳۳ نیز ابتدا به‌صورت پیش‌اینترلوکین-۳۳ و داخل‌سلولی تولید می‌شود و سپس، بعد از شکسته‌شدن، به‌صورت اینترلوکین-۳۳ اصلی، به خارج سلول آزاد می‌شود. اثرات بیولوژیکی اینترلوکین-۳۳، از طریق اتّصال به گیرنده‌های آن و فعّال‌کردن NF-KB و MAPکیناز اعمال می‌شود (۵).

تحقیقات نشان داده است که IL-33، پروتئینی با عملکرد دوگانه است که ممکن است نقش یک سیتوکین پیش‌التهابی یا یک عامل نسخه‌برداری درون‌سلولی (که دارای ویژگی‌های تنظیم‌کننده رونویسی می‌باشد) را بازی کند. در مورد نقش دوم، IL-33 به هسته سلول رفته و در آنجا به کروماتین متصل می‌شود و بیان ژن را تنظیم می‌کند؛ در واقع، IL-33 کامل و نه IL-33 بالغ، در آنجا با عامل نسخه‌برداری NF- KB واکنش می‌دهد. گیرنده‌های این سیتوکین، ST2 نامیده می‌شود که متعلّق به خانواده بزرگ گیرنده‌های IL-1 می‌باشد و نقش‌های مهمی در التهاب و پاسخ‌های ایمونولوژیکی به‌عهده دارد. این گیرنده، اثرات بیولوژیکی‌اش را از طریق یک کمپلکس هترودایمری متشکّل از گیرنده ST2 و پروتئین کمکی گیرنده IL-1 (IL-1RACP) که عضو دیگری از خانواده گیرنده‌های IL-1 است، اعمال می‌کند (۵، ۶). mRNA مربوط به IL-33، به‌طور گسترده‌ای در بافت‌های زیادی بیان می‌شود اما پراکندگی سلولی آن محدود به سلول‌های عضله صاف، سلول‌های اپی‌تلیال، فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای فعّال‌شده است (۷، ۸).

IL-18 نیز یک سیتوکین پیش‌التهابی و عضوی از خانواده بزرگ IL-1 می‌باشد. اگرچه از نظر ساختاری به IL-1 وابسته است، اما برخلاف IL-1، عملکرد بیولوژیکی اصلی آن، افزایش تولید IFN- γ به‌وسیله سلول‌های T و القای تمایز سلول‌های $TCD4^{+}$ تولیدکننده IFN-γ می‌باشد. سلول‌هایی که منبع اصلی IL-18 هستند، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک می‌باشند. IL-18، به‌طور گسترده‌ای در بافت‌های انسانی بیان می‌شود و پیش‌ساز آن، به‌وسیله آنزیم کاسپاز ۱ برش می‌خورد تا IL-18 فعال را تولید کند. IL-18، فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی را از خود نشان می‌دهد؛ به‌عنوان مثال، این سیتوکین، پاسخ ایمنی نوع Th1 را به پیش می‌برد؛ سنتز IFN-γ را در سلول‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی تحریک می‌کند و فعالیت سیتوتوکسیک سلول‌های کشنده طبیعی را از طریق تنظیم افزایشی لیگاند Fas تکمیل می‌کند (۹- ۱۱).

با توجه به اینکه IL-33 و IL-18 جزء سیتوکین‌های پیش‌التهابی هستند و از طرفی IL-33، در سال‌های اخیر کشف شده است و اطلاعات محدودی درباره تغییرات این سیتوکین‌های مهم در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی در دسترس می‌باشد، این مطالعه، با هدف اندازه‌گیری

سیتوکین‌های مذکور در سرم خون بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی، قبل و سه ماه بعد از درمان و مقایسه آن با گروه کنترل و بیماران مبتلا به پوکی استخوان- به‌عنوان یک بیماری غیرالتهابی- انجام شد.

روش تحقیق

مطالعه حاضر، یک مطالعه مورد— شاهدی است که در کلینیک روماتولوژی ذاکری شهرستان زاهدان انجام گرفته است. در این مطالعه، بیمارانی که برای اولین‌بار بیماری روماتیسم مفصلی آنها تشخیص داده شده است و باردار نبوده و یا قصد حاملگی نداشته و نیز آلرژی نداشته‌اند، مورد مطالعه قرار گرفتند. از بین بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی مراجعه‌کننده به کلینیک، ۳۰ بیمار (۵ مرد و ۲۵ زن) که معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند و ۱۵ بیمار مبتلا به پوکی استخوان (۱۰زن و ۵ مرد) که تمایل به همکاری داشتند، وارد مطالعه شدند. از بین افراد سالم نیز ۳۰ نفر که باتوجه به نظر روماتولوژیست، سابقه بیماری خود ایمنی، التهابی و بیماری خاص دیگری نداشتند و از نظر سن و جنس، با گروه روماتیسم مفصلی همسان بودند، به‌عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. لازم به ذکر است که از بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی شرکت‌کننده در مطالعه، تعداد ۱۰ نفر، به‌دلیل مسافرت، جابجایی و یا عدم مراجعه در محدوده زمانی مطالعه، در گروه بعد از درمان شرکت نداشته‌اند؛ لذا تجزیه و تحلیل نهایی، بر روی ۲۰ نفر از بیماران مذکور (۴ مرد و ۱۶ زن) انجام شده است. بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، بر مبنای معیارهای کالج آمریکایی روماتولوژی در سال ۱۹۹۷ (ACR) و توسط روماتولوژیست، بیماری آنها تشخیص داده شده بود. داروهایی که برای درمان بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی مورد استفاده قرار گرفته و تمام بیماران دریافت داشتند، عبارت بودند از: پردنیزولون ۵ میلی‌گرم، کلسیم منیزیم روی، آتروستاتین ۱۰ میلی‌گرم، نورتریپتیلین ۱۰ میلی‌گرم، آلندرونات ۷۰ میلی‌گرم، متوتروکسات ۲/۵mg، سلوکوکسیب ۱۰۰mg و اسید فولیک ۵mg.

پس از تنظیم پرسشنامه و ثبت اطلاعات مربوط به بیماران، خونگیری از این بیماران به عمل آمد. از هر کدام از بیماران، ۸ سی‌سی خون وریدی، بین ساعت ۹- ۱۲ گرفته شد؛ سپس با استفاده از سانتریفوژ در ۱۵۰۰ دور در دقیقه طی مدت زمان ۱۰ دقیقه، سرم آن جدا گردید و تا زمان انجام آزمایش، در فریزر $-80^{\circ}c$ در بیمارستان علی‌ابن ابی‌طالب زاهدان نگهداری شد؛ سپس مقادیر IL-33 و IL-18، به کمک کیت‌های الایزای خریداری‌شده از شرکت Ebioscience (USA, San Diego) اندازه‌گیری گردید. حساسیت کیت‌های اندازه‌گیری، برای IL-33 و IL-18 به‌ترتیب برابر: ۰/۲ پیکوگرم در میلی‌لیتر و ۹ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود. در زمان انجام آزمایش، نمونه‌های استاندارد، گروه کنترل سالم، بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی قبل و سه ماه بعد از درمان و بیماران مبتلا به پوکی استخوان مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعه حاضر، به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان به‌شماره ۲۰۷۹-۸۹ مورخ ۱۳۸۹/۰۸/۰۴ رسیده است و گروه‌های شرکت‌کننده در مطالعه، قبل از هر گونه نمونه‌گیری، فرم‌های رضایت‌نامه مربوطه را مطالعه، تأیید و امضا نموده بودند.

غلظت‌های سرمی اینترلوکین‌های مورد مطالعه در گروه‌های تحت بررسی، براساس میانگین±انحراف‌معیار (S.E.M) گزارش شده‌اند. تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات مذکور، با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (ویرایش ۱۹) انجام شده و میزان P کمتر از ۰/۰۵ به‌عنوان اختلاف آماری معنی‌دار بین گروه‌های مورد بررسی بیان شده است. توزیع نرمال یا غیرنرمال داده‌ها، با استفاده از آزمون کلموگوروف- اسمیرنوف مشخص گردید. اختلاف آماری معنی‌دار بین گروه‌های مختلف بیمار و کنترل، در شرایط توزیع نرمال داده‌ها، با استفاده از آزمون T-test مستقل و one – way annova صورت گرفت و در شرایطی که توزیع داده‌ها نرمال

نبود، نظیر داده‌های مربوط به IL-33، از آزمون‌های ناپارامتری Kruscal–Wallis برای گروه‌های مستقل از هم و willcoxon برای گروه‌های وابسته به هم استفاده شد.

یافته‌ها

مقایسه غلظت‌های سرمی IL-33

متوسط سنّی بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی ۱۲/۱±۴۳/۷ سال (۲۷–۷۹ سال) و در ۱۵ بیمار مبتلا به پوکی استخوان ۸/۴±۵۲/۳ سال (۴۰–۶۲ سال) بود. متوسط سنّی گروه کنترل نیز ۹/۱±۴۲/۶ سال (۲۶–۷۵سال) بود. غلظت‌های سرمی IL-33 در گروه بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی، در قبل از درمان (۰/۱۴۲±۵/۴۷) نسبت به گروه کنترل سالم (۰/۷۶±۴/۵۳) به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (P=۰/۰۰۰). مقادیر سرمی IL-33 در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی در قبل از درمان (۰/۱۴۲±۵/۴۷) نسبت به مبتلایان به پوکی استخوان (۰/۰۸±۳/۶۵) نیز به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (P=۰/۰۰۰)، ولی در مبتلایان به پوکی استخوان (۰/۰۸±۳/۶۵) نسبت به افراد سالم (۰/۷۶±۴/۵۳) به‌طور معنی‌داری کمتر بود (P=۰/۰۰۰)(جدول ۱).

مقایسه غلظت‌های سرمی IL-18

غلظت‌های سرمی IL-18 در سرم بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی قبل از درمان، در گروه کنترل و بیماران مبتلا به پوکی استخوان قبل از درمان– به‌عنوان یک بیماری غیرالتهابی– اندازه‌گیری شد. مقادیر سرمی IL-18 در گروه بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی قبل از درمان (۶۷/۸۳±۴۸۲/۱۲) نسبت به گروه کنترل سالم (۴۷/۵۶±۲۱۶/۱۹) افزایش معنی‌داری را نشان داد (P=۰/۰۰۴)؛ همچنین مقادیر سرمی IL-18 در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی قبل از درمان (۶۷/۸۳±۴۸۲/۱۲) نسبت به مبتلایان به پوکی استخوان (۵۳/۷۲±۳۱۶/۷۹)، افزایش معنی‌داری را نشان داد (P=۰/۰۰۱). مقادیر سرمی IL-18، بین گروه کنترل و مبتلایان به پوکی استخوان، اختلاف معنی‌داری نداشته است (P=۰/۳۲۹)(جدول ۱). اطلاعات مربوط به مقادیر سرمی IL-33 و IL-18 بین گروه‌های تحت بررسی، در نمودارهای ۱ و ۲ قابل مشاهده است.

جدول ۱– مقایسه غلظت‌های سرمی IL-33 و IL-18 در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی قبل از درمان، در گروه‌های مورد مطالعه

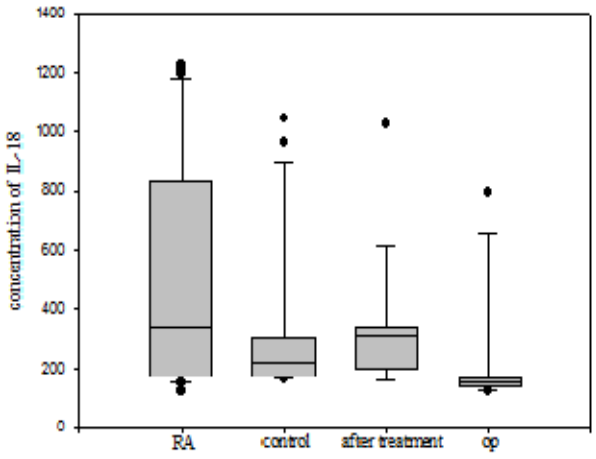
نوع اینترلوکین	گروه کنترل (A)	گروه روماتیسم مفصلی قبل از درمان (B)	گروه پوکی استخوان قبل از درمان (C)	مقایسه گروه A با B	مقایسه گروه A با C	مقایسه گروه B با C
IL-33(pg/ml)	۴/۵۳±۰/۷۶	۵/۴۷±۰/۱۴۲	۳/۶۵±۰/۰۸	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰
IL-18(pg/ml)	۲۱۶/۱۹±۴۷/۵۶	۴۸۲/۱۲±۶۷/۸۳	۳۱۶/۷۹±۵۳/۷۲	۰/۰۰۴	۰/۳۲۹	۰/۰۰۱

جدول ۲– مقایسه غلظت‌های سرمی IL-33 و IL-18 در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی، قبل و سه ماه پس از درمان

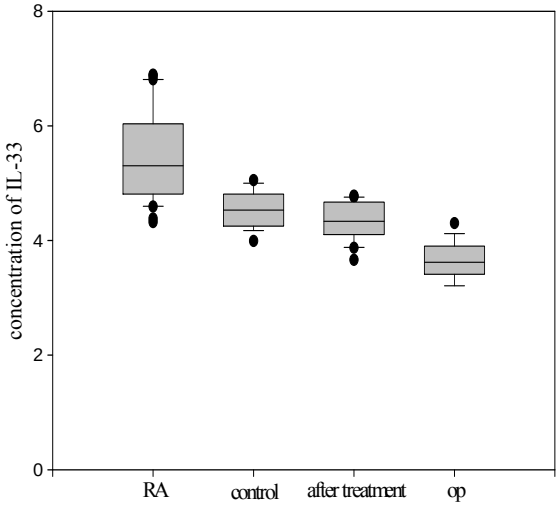
اینترلوکین	قبل از درمان	سه ماه پس از درمان	میزان P
IL-33(pg/ml)	۵/۴۷±۰/۱۴۲	۴/۳۴±۰/۰۷۲	۰/۰۰۱
IL-18(pg/ml)	۴۸۲/۱۲±۶۷/۸۳	۳۰۲/۶۷±۵۵/۳۳	۰/۰۰۴

مقایسه غلظت‌های سرمی IL-33 و IL-18 بین بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی، قبل و سه ماه پس از درمان

غلظت‌های سرمی IL-33 و IL-18 در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی، قبل و سه ماه پس از درمان مورد بررسی قرار گرفت تا معلوم شود که آیا مقادیر سرمی اینترلوکین‌های مذکور، به‌وسیله درمان تحت تأثیر قرار گرفته است یا خیر؟ بین مقادیر سرمی IL-33 در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی در قبل از درمان (۵/۴۷±۰/۱۴۲pg/ml) و بیماران مذکور در سه ماه پس از درمان (۴/۳۴±۰/۰۷۲)، اختلاف معنی‌داری مشاهده شد (P=۰/۰۰۱)؛ همچنین اندازه‌گیری مقادیر سرمی IL-18 در این بیماران، اختلاف معنی‌داری را بین مقادیر سرمی IL-18 در گروه بیمار مبتلا به روماتیسم مفصلی در قبل از درمان (۴۸۲/۱۲±۶۷/۸۳) نسبت به گروه مذکور در سه ماه پس از درمان (۳۰۲/۶۷±۵۵/۳۳pg/ml) نشان داد (P=۰/۰۰۴)(جدول ۲).



نمودار ۱- مقایسه سطوح سرمی IL-18 در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی قبل و پس از درمان، بیماران مبتلا به پوکی استخوان و گروه کنترل سالم



نمودار ۲- مقایسه سطوح سرمی IL-33 در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی قبل و پس از درمان، گروه کنترل سالم و بیماران مبتلا به پوکی استخوان

بحث

در مورد مقادیر سرمی IL-33 در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی اطلاعات کمی وجود دارد؛ بنابراین ضروری به‌نظر می‌رسید که نسبت به اندازه‌گیری اینترلوکین مذکور در سرم خون این بیماران، مطالعات بیشتری انجام گیرد. در مطالعه حاضر، غلظت‌های سرمی IL-33 در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی، به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل و بیماران مبتلا به پوکی استخوان -به‌عنوان یک بیماری غیرالتهابی- بود. IL-33، علاوه بر اثراتی که بر سلول‌های Th2 دارد، قادر به افزایش پاسخ‌های مؤثّر متعدّد، از طریق فعالیت بر روی سلول‌های کشنده طبیعی، بازوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها می‌باشد (۱۲). فعالیت IL-33، از طریق گیرنده‌های sST2 و ST2L صورت می‌گیرد. در مطالعه Hong و همکاران در سال ۲۰۱۱، میزان گیرنده sST2 در سرم بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی، بالاتر از گروه کنترل بوده است. در این مطالعه بیان شده است که ST2L، اثرات التهابی

IL-33 را ایجاد می‌کند اما sST2، دارای اثر کاهش‌دهنده

فعالیت ایمنی است که در واقع این گیرنده، یک گیرنده فریب‌دهنده IL-33 می‌باشد و اثر ضدّ التهابی مستقیمی دارد؛ همچنین بیان شده است که افزایش گیرنده sST2 در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی نسبت به گروه کنترل، می‌تواند به‌عنوان یک مکانیسم فیزیولوژیک برای کاهش آسیب پاسخ‌های التهابی ایجادشده به‌وسیله IL-33 باشد؛ به‌علاوه عنوان شده است که حتی ST2 متّصل به غشا نیز ممکن است دارای اثرات ضدّ التهابی باشد (۱۳). علّت اینکه با وجود این عوامل فیزیولوژیک، هنوز آثار التهاب کاهش نمی‌یابد، احتمالاً ناشی از آنست که در بیماری خود ایمنی روماتیسم مفصلی، مکانیسم‌های التهابی همچنان نسبت به فرآیندهای فیزیولوژیک ضدّ التهابی، غالب و فعّال‌تر هستند؛ به همین دلیل، با مکانیسم‌های درمانی متعدّد، روند التهابی را مهار نموده و کاهش می‌دهیم.

IL-33، آزادشدن سیتوکین‌های مرتبط با Th2 نظیر IL-4، IL-5 و IL-13 را افزایش می‌دهد و یک نقش مرکزی در کنترل پاسخ‌های ایمنی در بافت‌هایی نظیر: پوست و روده دارد؛ علاوه بر این، IL-33، نفوذ سلول‌های تک‌هسته‌ای، هایپرپلازی اپی‌تلیال در بافت‌های موکوزی موش و هایپرپلازی سینوویال را که یک ویژگی کلیدی روماتیسم مفصلی است، القا می‌کند. در مطالعات حیوانی، مشخص شده است که ماکروفاژها و نوتروفیل‌های فعال‌شده به‌وسیله IL-33، می‌توانند باعث فعالیت سلول‌های فیبروبلاست در داخل مفصل گردند و در بروز روماتیسم مفصلی دخالت داشته باشند. تجویز آنتی TNF-α، مانع مهاجرت نوتروفیل‌ها به غشای مفصلی و درمان حیوانات مبتلا به روماتیسم مفصلی گردیده است (۱۴، ۱۵). به این ترتیب به نظر می‌رسد که IL-33، دارای نقش دوگانه است؛ به‌طوری‌که طی آسیب بافتی و التهاب، از سلول‌های آسیب‌دیده و نکروزیافته، آزاد شده و باعث پاسخ‌های پیش‌التهابی می‌شود و به‌عنوان یک عامل هشداردهنده داخلی عمل می‌کند. دوم اینکه با فعال‌ساختن ایمنی ذاتی و پاسخ‌های Th2، در نهایت مانع آسیب بیشتر بافتی می‌گردد.

در مطالعه حاضر، مقادیر سرمی IL-33 در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی، سه ماه بعد از درمان نسبت به قبل از درمان کاهش قابل ملاحظه‌ای را نشان داد. این نتایج حاکی از آنست که IL-33، یکی از عوامل مهم التهابی می‌باشد که در اثر تجویز داروهای ضدّ التهابی و کاهش‌دهنده ایمنی کاهش یافته است؛ بنابراین می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر مناسب برای تشخیص و یا درمان روماتیسم مفصلی مطرح باشد. البته لازم است که تحقیقات وسیع‌تری درباره نقش این اینترلوکین و گیرنده‌های مختلف آن در بیماری روماتیسم مفصلی و نیز راجع به پیشرفت بیماری صورت گیرد. البته میزان IL-33 بین گروه کنترل و پوکی استخوان نیز تفاوت معنی‌داری داشت که احتمالاً به‌دلیل تعداد کم بیماران مبتلا به پوکی استخوان در مطالعه بوده است و چنانچه در بیماران بیشتری، اندازه‌گیری صورت گیرد، ممکن است این تفاوت مشاهده نشود؛ همچنین ممکن است در اثر سن بالای این افراد اتفاق افتاده باشد که در این زمینه اطلاعات دقیقی وجود ندارد و لازم است تحقیقات بیشتری صورت گیرد.

آزمایشات ما درباره IL-18 نشان داد که غلظت‌های سرمی IL-18 در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی، به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل و بیماران مبتلا به پوکی استخوان افزایش یافته بود. نتایج ما در رابطه با IL-18، با نتایج مطالعه Cho و همکاران و نیز مطالعه Petrovic-rackov و همکاران در سال ۲۰۰۶ همخوانی دارد (۱۶، ۱۷). IL-18، باعث تکثیر سلول‌های Th1 و تولید IFN-γ می‌شود و در واقع به‌عنوان یک فعال‌کننده داخلی سلول‌های Th1 می‌باشد. البته مطالعات نشان داده است که IL-18 نسبت به IL-1، در تولید و عملکرد سلول‌های Th17 اهمیت کمتری دارد؛ با این حال IL-18، می‌تواند تولید IL-17 را در محیط آزمایشگاه و داخل بدن موجود زنده افزایش دهد (۱۸– ۲۰)؛ همچنین IL-18، باعث تولید IFN-γ از سلول‌های کشنده طبیعی می‌شود و به نظر می‌رسد که یک نقش اولیه در تولید

IFN-γ به‌وسیله سلول‌های کشنده طبیعی تحت تأثیر IL-12 داشته باشد؛ بنابراین IL-18، به‌عنوان یک سیتوکین Th1 خانواده IL-1 شناخته می‌شود. در مقابل آن، IL-33 به‌عنوان سیتوکین مشابه خانواده مذکور برای پاسخ‌های Th2 می‌باشد (۲۱-۲۳). این نقش‌های دوگانه، به‌خوبی در مطالعات مختلف مشخص شده است؛ چرا که گیرنده IL-18 معمولاً به‌طور اختصاصی روی سلول‌های Th1 و گیرنده ST2 معمولاً به‌طور اختصاصی روی سلول‌های Th2 بیان می‌شود (۲۴، ۲۵).

یافته‌های جدید درباره نقش‌های مداخله‌کننده و منحصر به فرد اعضای جدیدتر خانواده IL-1، به‌سرعت در حال افزایش است و علاقه‌های قابل ملاحظه‌ای، به‌خصوص در مورد IL-33 وجود دارد. IL-18 و IL-33 به‌سرعت به‌وسیله بافت‌های اپی‌تلیال بخش‌های مختلف بدن آزاد می‌شوند و اَشکال التهابی مختلف Th1 و Th2 را به پیش می‌برند؛ بنابراین فرصت‌های زیادی برای مداخلات درمانی، از طریق مسیرهای مربوط به اینترلوکین‌های مذکور در بیماری‌های خودایمنی انسان به‌خصوص روماتیسم مفصلی وجود دارد. هنوز جنبه‌های زیادی از این سیتوکین‌ها به‌ویژه IL-33 شناسایی نشده است و لازم است تحقیقات بیشتری در خصوص شرایط آزادسازی و عملکرد آن انجام پذیرد. IL-18 نیز ممکن است به‌وسیله مکانیسم‌هایی مستقل از مکانیسم التهابی کاسپاز I آزاد شود؛ بنابراین IL-33 و IL-18، ممکن است به‌طور همزمان افزایش یابند، اما لازم است شرایط آزادسازی و عواقب فعالیت مشترک این دو اینترلوکین مورد بررسی دقیق قرار گیرد. بیولوژی این سیتوکین‌ها، دارای نقاط مشترک زیادی است و کشفیّات مربوط به IL-18، هدایت‌کننده‌های خوبی برای تحقیقات در مورد IL-33 خواهند بود.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که IL-18 و IL-33، در بیماری روماتیسم مفصلی، بسیار فعّال هستند. سیتوکین‌های مذکور ممکن است در مکانیسم‌های پاتوژنز بیماری دخیل بوده و منعکس‌کننده درجه التهاب در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی باشند. به‌نظر می‌رسد اینترلوکین‌های مذکور، برای تشخیص بیماری روماتیسم مفصلی به‌عنوان نشانگر زیستی و همچنین ترکیبات مهارکننده آنها، برای درمان این بیماری، نتایج نویدبخشی را به همراه داشته باشد؛ همچنان که در حال حاضر، ترکیبات مهارکننده برخی سیتوکین‌ها نظیر anti TNF – α، در درمان روماتیسم مفصلی به‌عنوان یک ترکیب مؤثّر به‌کار می‌روند.

تقدیر و تشکر

این مقاله، حاصل پایان‌نامه خانم مهدیه حسینیان به شماره ۵۸۴ برای اخذ کارشناسی ارشد از دانشگاه سیستان و بلوچستان بوده است و از حمایت‌های مالی این دانشگاه برخوردار شده است. بدین‌وسیله، از تمامی مسئولین دانشگاه سیستان و بلوچستان سپاس‌گزاری می‌گردد؛ همچنین از همکاری مسئولین محترم بیمارستان علی‌ابن ابی‌طالب و آزمایشگاه پاستور زاهدان و نیز از خانم رودابه سرابندی و خانم اکرم کارفرما، کمال تشکر و قدردانی را می‌نماییم.

منابع:

1- Leung BP1, Xu D, Culshaw S, McInnes IB, Liew FY. A novel therapy of murine collagen-induced arthritis with soluble T1/ST2. J Immunol. 2004; 173 (1): 145-50.

2- Verri WA, Guerrero AT, Fukada SY, Valerio DA, Cunha TM, Xu D, et al. IL-33 mediates antigen-induced cutaneous and articular hypernociception in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105(7): 2723-8.

3- Wood IS, Wang B, Trayhurn P. IL-33, a recently identified interleukin-1 gene family member, is expressed in human adipocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2009; 384 (1):105-9.

4- Kurowska-Stolarska M, Hueber A, Stolarski B, McInnes IB. Interleukin-33: a novel mediator with a role in distinct disease pathologies. J Intern Med. 2011; 269 (1): 29-35.

5- Shafaqat A, Mohs A, Thomas M, Klare J, Ross R, Schmitz ML, et al. The dual function cytokine IL-33 interacts with the transcription factor NF-□B – stimulated gene transcription. J Immunol. 2011; 187(4): 1609-16.

6- Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1 like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. Immunity. 2005; 23(5): 479- 90.

7- Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. J inflamm (Lond). 2011; 8(1): 22-7.

8- Nile CJ, Barksby E, Jitprasertwong P, Pershaw PM, Taylor JJ. Expression and regulation of interleukin-33 in human monocytes. Immunology. 2010; 130(2): 172-80.

9- Kawashima M, Yamamura M, Taniai M, Yamauchi H, Tanimoto T, Kurimoto M, et al. Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. Arthritis Rheum. 2001; 44(3): 550-60.

10- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2010.

11- Rooney T, Murphy E, Benito M, Roux-Lombard P, FitzGerald O, Dayer JM, et al. Synovial tissue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2004; 63(11):1393-8.

12- Smithgall MD, Comeau MR, Yoon BR, Kaufman D, Armitage R, Smith DE. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactvie Th2 cells, iNKT and NK Cells. Int Immunol. 2008 Aug; 20(8): 1019-30.

13- Hong YS, Moon SJ, Joo YB, Jeon CH, Cho ML, Ju JH, et al., Measurement of Interleukin-33 (IL-33) and IL-33 Receptors (sST2 and ST2L) in Patients with Rheumatoid Arthritis. J Korean Med Sci. 2011; 26(9): 1132-39.

14- Ali S, Huber M, Kollewe C, Bischoff SC, Falk W, Martin MU. IL-1 receptor accessory protein is essential for IL-33-induced activation of T lymphocytes and mast cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104(47): 18660-5.

15- Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18 and IL-33 families of cytokines. Immunol Rev. 2008; 233: 20-38.

16- Cho ML, Jung YO, Moon YM, Min SY, Yoon CH, Lee SH, et al. Interleukin-18 induces the production of vascular endothelial growth factor (VEGF) in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts viaAP-1-dependent pathways. Immunol Lett. 2006; 103(2):159-66.

17- Petrovic-rackov L, Pejnovic N. Clinical significance of IL-18, IL-15, IL-12 and TNF-alphameasurement in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2006; 25(4): 448-52.

18- Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. Nature. 1995; 378(6552): 88-91.

19- Yoshimoto T, Takeda K, Tanaka T, Ohkusu K, Kashiwamura S, Okamura H, et al. IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells: synergism with IL-18 for IFN-γ_ production. J Immunol. 1998 Oct 1; 161(7): 3400-7.

20- Guo L, Wei G, Zhu J, Liao WJ, Leonard W, Zhao K, et al. IL-1 family members and STAT activators induce cytokine production by Th2, Th17, and Th1 cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(32):13463-8.

21- Hoeve MA, Savage ND, de Boer T, Langenberg DM, de Waal Malefyt R, Ottenhoff TH, et al. Divergent effects of IL-12 and IL-23 on the production of IL-17 by human T cells. Eur J Immunol. 2006; 36(3): 661-70.

22- Campillo-Gimenez L, Cumont MC, Fay M, Kared H, Monceaux V, Diop O, et al. AIDS progression is associated with the emergence of IL-17-producing cells early after simian immunodeficiency virus infection. J Immunol. 2010; 184(2): 984-92.

23- Chaix J, Tessmer MS, Hoebe K, Fuséri N, Ryffel B, Dalod M, et al. Cutting edge: priming of NK cells by IL-18. J Immunol. 2008; 181(3): 1627-31.

24- Chan WL, Pejnovic N, Lee CA, Al-Ali NA. Human IL-18 receptor and ST2L are stable and selective markers for the respective type 1 and type 2 circulating lymphocytes. J Immunol. 2001; 167(3): 1238-44.

25- Smith DE. The biological paths of IL-1 family members IL-18 and IL-33. J Leukoc Biol. 2011; 89(3):383-92.

Abstract *Original Article*

Interleukin-33 and interleukin-18 serum levels in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis

Ali Shahraki[1], Zahra Zakeri[2], Mahdiye Hosseinian[3], Salah Hajnegad[3]

Background and Aim: Limited studies have been focused on the role of IL-33 and IL-18 in Rheumatoid arthritis (RA). Thus, the present study was done to measure the levels of IL-18 and IL-33 in the serum of patients with RA, before treatment, three month later, compared to osteoporotic patients; as well as to healthy controls.

Materials and Methods: Sera were obtained from 20 patients with RA before treatment, 15 osteoporotic patients, and 30 healthy controls who had been matched to the patients group. IL-33 and IL-18 levels were measured using ELISA assay. The obtained data was statistically analysed using SPSS software (V:19). Under normal distribution of the data, T test and one-way variance analysis were applied ;and when distribution was nonparametric Kruskal –wallis and Wilcoxon tests were used.

Results: Serum levels of IL-33 were significantly higher in patients with RA before treatment (5.47±0.142.pg/ml) compared to three months later (i.e.4.34±0.072pg/ml, P=0.001), and to the healthy controls (4.53±.0.076pg/ml, P=0.000). There were also significant differences between IL-33 serum levels in patients with RA compared to osteoporotic ones before treatment (5.47±0.142 VS 3.65±0.08, P=0.000). The serum IL-18 levels of the RA patients was 482.12±67.38pg/ml before treatment, which was significantly higher than the IL-18 level three months later (i.e. 302.67±55.33pg/ml; P=0.004). The levels were 216.19±47.56pg/ml in the control group. (P= 0.004) and in osteoporotic ones 316.79±53.72pg/ml (P=0.001).

Conclusion: IL-33 and IL-18 are highly active in RA patients and gradually undergo significant changes. Perhaps they can be used as disease control indeces in RA patients.

Key Words: Rheumatoid arthritis; Interleukin-33; Interleukin-18; Osteoporosis; Cytokines

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2014; 21 (1): 86-95.

Received: May 28, 2013 ***Accepted: April 13, 2014***

[1]*Corresponding Author; Assistant professor, Department of Biology, Faculty of Science, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran ashahraki@science.usb.ac.ir*
[2] *Associate professor, Department of internal medicine, Faculty of Science, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran.*
[3] *MSc of Biochemistry, Department of Biology, university of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran.*