



نقش اینترفیرون‌ها در عمل‌کرد سیستم معافیتی

پوهنپار محمدنعیم علی‌زاده^{۱۲}

تقریظ‌دهنده: پوهندوی دکتور اسدالله صمدی

مجله‌ی علمی-تحقیقی حوزه‌ی علوم
طبیعی پوهنتون کابل، ۲ (۳) ۱۳۹۹

چکیده

اینترفیرون‌ها خانواده‌ای از سیتوکین‌های اندوکراین و پاراکراین استند که توسط حجرات میزبان در پاسخ به عوامل بیماری‌زا به‌ویژه ویروس‌ها و باکتری‌ها ترشح می‌گردند. اینترفیرون‌ها در حقیقت خط‌اول دفاعی عضویت را در برابر عفونت‌های ویروسی تشکیل می‌دهند. اینترفیرون‌ها مجموعه‌ی از پروتین‌های کوچکی هستند که نظر به ساختار جنیتیکی، نحوه‌ی فعالیت، ساختمان و موجودیت آخذه‌های شان در سطح حجره به سه تایپ I، II و III تقسیم‌بندی شده‌اند. در زمان عفونت‌های ویروسی مقدار اینترفیرون‌ها در عضویت به شدت افزایش می‌یابد که این عمل نشان‌دهنده‌ی نقش مهم آن‌ها در کنترل عفونت‌های ویروسی می‌باشد. افزون بر فعالیت ضدویروسی، اینترفیرون‌ها بر فعالیت سیستم معافیتی تأثیر گذاشته و رشد تومورها را نیز مهار می‌کنند. در این مقاله تلاش شده تا ابعاد مختلف فعالیت اینترفیرون‌ها را در سیستم معافیتی همراه با خواص، ساختار، انواع و چگونگی عمل‌کرد آن‌ها در جریان عفونت‌های ویروسی مورد بحث و بررسی قرار گیرد.

اصطلاحات کلیدی: اینترفیرون‌ها؛ عفونت‌های ویروسی؛ سایتوکاین‌ها؛ معافیت‌خودی؛ گیرنده‌های سطح حجره

Role of interferons in the function of immune system

Jr. Teaching Asstt. Mohammad Naiem Alizada

Abstract

Interferons are a family of endocrine and paracrine cytokines that are secreted by host cell in response to the pathogenic agents specially virus and bacteria. Interferon is small proteins belonging to the group of cytokines which they are acting as the first borderline of defense systems against pathogens. According in types I, II and III. They are usually increasing fast during viral infections, which indicating their important role in control of viral infections. They have effect on immune system and inhibit the tumor growth. Therefore, the aims of this paper are to review the different aspects of *interferon* role in defense system along with their structure, function and mechanism of action during a viral infection.

Keywords: Autoimmunity; Interferons; Viral infections; Cytokines; Receptors on the cell surface

ارجاع

علی‌زاده، محمدنعیم. (۱۳۹۹). نقش اینترفیرون‌ها در عمل‌کرد سیستم معافیتی. مجله‌ی علمی-تحقیقی حوزه‌ی علوم طبیعی پوهنتون کابل، شماره ۲ (۳)، صص ۱۲۹ - ۱۳۶.

^{۱۲} استاد پوهنځی علوم وترنری، پوهنتون کابل

مقدمه

اینترفیرون‌ها عبارت از پروتئین‌های بزرگ و سایتوکین‌های ضد ویروسی اند که مسؤول فعال‌سازی سیستم معافیتی بدن و تنظیم‌کننده‌ی رشد حجروی می‌باشند (۱). اینترفیرون‌ها توسط کمپلکس‌های گوناگون فعال می‌شوند که در نتیجه سیستم معافیت ذاتی و حجرات دنتریتیک پلاسما سایتوئیدی را فعال می‌کنند. این مالیکول‌ها عمل‌کردهای خود را از طریق اتصال به گیرنده‌های اختصاصی موجود در سطح حجرات انجام می‌دهند. گیرنده‌های اینترفیرون‌ها در سطوح تمام حجرات حتی حجرات مقاوم به اینترفیرون دیده شده است. درنهایت مسیرانتقال پیام سبب فعال‌سازی رونویسی از جین‌هایی می‌شود که در شرایط نورمال کم‌تر عمل‌کرد دارند، یا خاموش هستند. اینترفیرون‌ها و میکانیزم عمل‌شان اولین بار در سال ۱۹۵۷ توسط Isaacs و Lindenmann شناخته شد، طوری که عاملی سبب ایجاد اختلال (Interfere) در رشد ویروس زنده‌ی انفولانزا شدند، مشاهده گردید و بنابر همین عمل‌کرد آن واژه‌ی اینترفیرون (Interferon) به آن اطلاق شد (۲، ۴).

امروزه سطح وسیعی از عمل‌کردهای آن‌ها در زمینه‌های متنوع بیولوژیکی مانند دفاع در برابر عفونت‌های میکروبی، ضدسرطان، معافیت خودی، التهاب، معاف‌سازی، تکثیر، تمایز و بقاء حجره آشکار شده است. اینترفیرون‌ها در پاسخ به عفونت‌های ویروسی و باکتریایی تولید می‌شوند (۵). اینترفیرون‌ها به طور وسیع مورد استفاده کلینیکی قرار گرفته‌اند، مخصوصاً در برابر ویروس‌های هیپاتیت (Hepatitis B and C virus). اینترفیرون‌ها پس از کشف آن، توجه جهانی را به خود جلب کرد، اما در ابتداء محققان می‌توانستند موجودیت آن‌ها را تثبیت کنند، مگر قادر به کسب مقادیر کافی برای تحقیقات بیشتر و کاربردهای کلینیکی آن‌ها را نداشتند. در سال ۱۹۸۶، ۲۹ سال پس از کشف اینترفیرون، با پیشرفت جنتیک انجینرنگ امکان تولید مقادیر زیادی از اینترفیرون با کیفیت بالا را فراهم گردید. این امر امکان استفاده گسترده آن‌ها را در هر دو زمینه تحقیقاتی و کلینیکی فراهم ساخت (۶).

خواص و طبقه‌بندی اینترفیرون‌ها

اینترفیرون‌ها خانواده‌ای از سایتوکین‌های اندوکراین و پاراکراین هستند که توسط حجرات میزبان در پاسخ به عوامل بیماری‌زا به‌ویژه ویروس‌ها و باکتریا ترشح می‌گردند. به‌طور کلی، اینترفیرون‌ها از ۱۳۰-۱۷۰ امینواسید با وزن مولکولی ۲۰-۱۰۰ کیلودالتون تشکیل شده و به‌راحتی توسط پروتئیز، دای ایتایل ایترا، کلوروفورم و کیتون‌ها تخریب می‌شوند. پایداری حرارتی اینترفیرون‌ها در منبع آن‌ها متفاوت است. فعالیت اینترفیرون‌های انسانی معمولاً هنگام گرم شدن در مقایسه با انواع دیگر پایداری است و در بیشتر موارد، کاهش فعالیت این اینترفیرون‌ها پس از ۱ ساعت در حرارت ۵۶-۶۰

درجه سانتی‌گرید مشاهده می‌شود. با این حال، پایداری در محدوده متفاوت pH خاصیت مشخص اینترفیرون‌هاست (۷، ۸).

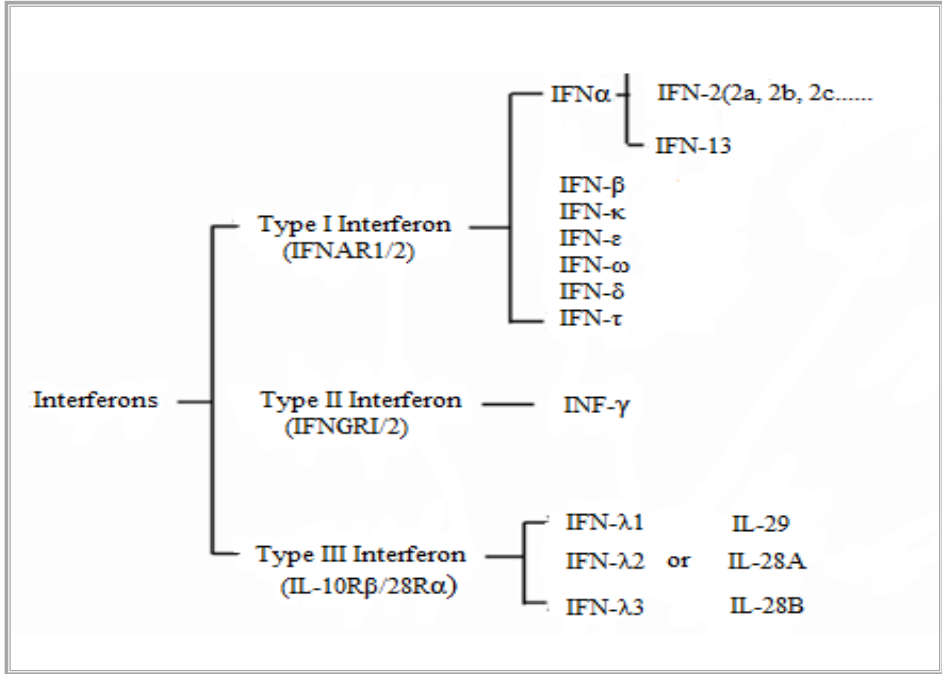
نیمه عمر داخل بدن اینترفیرون‌های تایپ I به طور کلی ۵-۷ ساعت است. اینترفیرون‌ها بر اساس منشأ حجروی خود به سه نوع α ، β و γ طبقه‌بندی شده‌اند، که به ترتیب از لیوکوسایت‌های آلوده به ویروس و حجرات T فعال شده افزایش می‌شوند. با این وجود در سال ۲۰۰۳، IFN- λ ، نوع جدیدی از اینترفیرون که به هیچ یک از سه نوع از پیش تعیین شده وارد نشده و از یک گیرنده مجزا استفاده می‌کند، کشف شد. برای جای دادن این صنف جدید، اینترفیرون باری دیگر به انواع اینترفیرون I، II و III مطابق با گیرنده‌های آن‌ها تقسیم‌بندی شدند. اینترفیرون نوع I شامل اینترفیرون‌های سیستم طبقه‌بندی شده قبلی است و بر اساس انتجن متفاوت آن‌ها را می‌توان در ۱۷ تحت نوع مختلف طبقه‌بندی کرد. این تحت نوع‌ها با حروف یونانی نشان داده شده‌اند و می‌توان آن‌ها را به دسته‌های کوچک‌تر تقسیم کرد. به طور مثال IFN α شامل ۱۳ تحت نوع کوچک‌تر است، که توسط اعداد عربی نشان داده شده است (IFN α -1، IFN α -2، IFN α -3 و غیره)، که به نوبه خود به تحت a و b نوع‌های مختلف از جمله (IFN α -1a، IFN α -1b، IFN α -1c) و غیره تقسیم می‌شوند (شکل ۱) (۹).

اینترفیرون‌های α و β دارای فعالیت‌های ضدویروسی، ضدتوموری و تنظیم‌کننده‌ی معافیت ذاتی و کسبی می‌باشد. یکی از نکات کلیدی این سایتوکین‌ها این است که قادر اند مسیر انتقال پیام را به سرعت تحریک و تکثیر کنند و از این طریق یک سایکل تولید اینترفیرون ایجاد می‌کنند که در پاسخ معافیتی ضد ویروسی نقش بازی می‌نماید (۱۰).

اینترفیرون تایپ II محصول اینترفیرون گاما (IFN- γ) است که بیشتر از آنکه توسط عفونت‌های ویروسی فعال شود توسط لمفو سیت‌های T فعال و حجرات کشنده طبیعی (Natural killer) تولید می‌گردد. این اینترفیرون در فعال سازی ماکروفاژها، فعالیت ضد ویروسی و باکتریایی، افزایش عرضه نتیجه، تنظیم تعادل عوامل اولی معافیتی (Th1/Th2) و اپوپتوز حجیره نقش بازی می‌کند (۱۱).

سومین تایپ اینترفیرون‌ها (III)، اینترفیرون لامبدا است که نقش اصلی آن مشخص نشده است، اما توانایی پاسخ حجرات به اینترفیرون لامبدا تنها به حجرات دندربتییک، پلاسماسایتوئیدی و اپتیلیل محدود می‌گردد. این تایپ جدید اینترفیرون در پاسخ به عفونت‌های ویروسی و باکتریایی فعال شده و از حجرات دنتراتیک ترشح می‌شود. اینترفیرون‌های این تایپ در بسیاری از انساج بدن یافت می‌گردند. اینترفیرون لامبدا از لحاظ داشتن عمل‌کرد ضد ویروسی، ضد تکثیر و فعالیت ضد توموری

دارای خصوصیات مشترک با اینترفیرون تایپ I است، اما عملکرد آن در تنظیم سیستم معافیتی به طوری کامل شناخته نشده است. اینترفیرون لامبدا می‌تواند حجرات Th2 را مهار کند و بیان سایتوکین‌هایی مانند IL-6، IL-8، و IL-10 را افزایش دهد (۱۲).



شکل ۱: طبقه‌بندی اینترفیرون‌ها براساس نوع گیرنده‌ی آن‌ها که از طریق آن سیگنال می‌دهند. اینترفیرون‌ها به سه نوع اصلی طبقه‌بندی شده‌اند و هر یک از آن‌ها شامل تحت نوع اند، به جز اینترفیرون نوع دوم که کدام تحت نوع ندارد.

نقش اینترفیرون‌ها در تنظیم سیستم معافیتی عضویت

اینترفیرون‌ها با روش‌های مختلف بالای سیستم معافیتی عضویت تأثیر گذاشته و فعالیت این سیستم را برای مبارزه با عفونت‌های مختلف، سایر حالات و ناهنجاری‌های غیر عفونی تنظیم و کنترل می‌نمایند. به صورت خلاصه نقش اینترفیرون‌ها در تنظیم وظایف سیستم معافیتی قرار ذیل است:

۱. عملکرد لمفو سیت‌های T و B را تقویت می‌کنند. به عنوان مثال، اگر حجرات میلانوما و حجرات خونی محیطی با هم انکوبت شوند، سطح IFN-α افزایش یافته و تکثیر لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک T (CTL Cell) به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. برعلاوه، بقای حجرات CD4 + T و CD8 + T فعال شده نیز برای مدت بیشتر حفظ می‌گردد.

۲. فعالیت مکروفاژها افزایش کسب می‌کند.

۳. فعالیت حجرات NK افزایش یافته، بنابراین، انترفیرون نقش مهمی را در تنظیم سیستم حجروی NK دارد، که اولین خط دفاع بدن در برابر تومورها است.

۴. معافیت خونی بهتر تنظیم می‌گردد، طوری که انترفیرون‌ها سبب افزایش تولید انترلیوکین‌ها و فکتور نکروز تومور شده که این حالت نقش بارز در تولید مقدار کافی انٹی بادی‌ها توسط حجرات پلازما دارد.

۵. حجره کمک‌کننده T₁ با تولید اینترفیرون گاما و حجره کمک‌کننده T₁₇ با تولید انترلیوکین ۱۷ نقش مهمی را در بیماری‌زایی بسیاری از بیماری‌های معافیتی خودی ایفا می‌کند. اینترفیرون گاما از میانجی‌های معافیتی و التهابی است که نقش مهم را در فعال‌سازی ماکروفاژها، التهاب، دفاع میزبان بر ضد بیماری‌زایی‌های درون حجروی و مراقبت معافیتی در برابر تومورها دارند.

۶. عمل کرد چسپندگی مالیکول (Intercellular Adhesion Molecule 4) در حجرات اندوتیلیل و مالیکول گیرنده (Lymphocyte Function Associated Antigen-1) در لنفوسیت‌ها بهبود پیدا می‌کند. چسپندگی این دو مالیکول باعث بیرون آمدن حجرات التهابی از رگ‌های خونی می‌شود که منجر به پاسخ معافیتی می‌گردد (۱۳، ۱۴).

عمل کردهای بیوشیمیکی اینترفیرون‌ها

اتصال مالیکول‌ها به میکروب‌ها و گلائیکوپروتئین‌های ویروسی، اندوتوکسیسن‌های باکتریایی، فلاجیل‌های باکتریایی و گیرنده‌ها مانند گیرنده‌ی غشایی (Toll Like Receptors) یا گیرنده سایتوپلازمایی می‌تواند باعث آزادسازی اینترفیرون شوند. فکتورهای دیگری که تولید اینترفیرون‌ها را تقویت می‌کنند عبارتند از: اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۲ و اینترلوکین ۳ و فکتورهای نکروزکننده تومورها (۱۶). هنگامی که حجرات آلوده به ویروس‌ها توسط حجرات T-سایتولاتیگ از بین برده می‌شوند، ذرات ویروس آزاد شده و حجرات هم‌جوار را مبتلا می‌سازند. بنابراین، حجرات آسیب‌دیده سیگنال را به حجرات هم‌جوار ارسال می‌کنند مبنی بر این که حمله ویروسی وجود دارد. به این منظور حجرات هم‌جوار انزایم (Protein Kinase R) را تولید می‌کنند. حجرات میزبان در پاسخ به عفونت ویروسی جدید یک پروتئین فاسفیتی (Eukaryotic Initiation Factor 2) را معرفی می‌کنند و این یک کمپلکس غیرفعال را با پروتئین دیگر (eIF2B) تشکیل می‌دهد تا سنتز پروتئین در حجره کاهش یابد. یک انزایم حجروی دیگر (RNase L) که توسط PKR فعال شده،

RNA را درون حجرات از بین می‌برد، سنتز پروتئین را مهار می‌کند و ذره ویروسی و حجره میزبان را از بین می‌برد.

هم‌چنان اینترفیرون‌ها عمل پروتئین‌های مختلف دیگر مانند (Interferon- Stimulated Genes) ISGs را نیز تحریک می‌کنند. اینترفیرون‌ها مهم‌ترین مولکول‌های پیچیده سازگاری نسجی (Major Histocompatibility Complex Molecules) را تنظیم می‌کنند و باعث افزایش فعالیت سیستم بدن می‌شوند. سطح بالاتر MHC I ارائه پپتیدهای ویروسی را به حجرات سایتوتوکسیک T افزایش می‌دهد، و از این طریق شناخت و کشتن حجرات آلوده افزایش می‌یابد. سطح بالاتر MHC II ارائه پپتیدهای ویروسی را به حجرات T کمک‌کننده افزایش می‌دهد، این حجرات سیتوکین‌هایی را آزاد می‌کنند که فعالیت حجرات معافیتی دیگر را هماهنگ می‌سازند. عمل‌کردهای دیگر شامل افزایش فعالیت p53 (یک جین پروتئین فاسفیتی است، ۳۹۳ آمینواسید در ترکیب آن موجود بوده و در کروموزم ۱۷ قرار دارد) می‌گردد که این کار باعث از بین رفتن حجرات آلوده به ویروسی توسط آپوپتوز می‌شود. اینترفیرون گاما به‌طور مستقیم حجرات معافیتی مانند ماکروفاژها و حجرات کشنده طبیعی را فعال می‌کن (۱۷).

نتیجه‌گیری

اینترفیرون‌ها عبارت از سیتوکین‌ها و پروتئین‌های بزرگ ضدویروسی اند که باعث فعال‌سازی سیستم معافیتی بدن در میزبان‌های مختلف می‌گردد. این مواد عمدتاً توسط حجرات میزبان در پاسخ به عوامل بیماری‌زا به ویژه ویروس‌ها و باکتری‌ها ترشح می‌گردد. این مالیکول‌ها عمل‌کرد خود را از طریق گیرنده‌های اختصاصی موجود در سطح حجرات انجام می‌دهند. امروزه عمل‌کرد اینترفیرون‌ها در زمینه‌های متنوع بیولوژیکی مانند دفاع در برابر عفونت‌های میکروبی، ضد سرطان، معافیت خودی، التهاب، معاف‌سازی، تکثیر، تمایز و بقای حجره آشکار شده است. اینترفیرون‌ها در تنظیم سیستم معافیتی بدن نقش ارزنده‌ای دارند که می‌توان از آن برای مبارزه با عفونت‌های مختلف و کنترل دیگر ناهنجاری‌های غیر عفونی استفاده کرد.

منابع

- (1) M. R. Capobianchi, E. Uleri, C. Caglioti, and A. Dolei, "Type I IFN family members: Similarity, differences and interaction," *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2015, doi: 10.1016/j.cytogfr. 2014.
- (2) U. Schleicher et al., "Type I interferon signaling is required for CpG-oligodesoxynucleotide-induced control of *Leishmania major*, but not for spontaneous cure of subcutaneous primary or secondary *L. major* infection," *Front. Immunol.* 2018.
- (3) A. Garcia-Diaz et al., "Interferon Receptor Signaling Pathways Regulating PD-L1 and PD-L2 Expression," *Cell Rep.* 2017.
- (4) A. Isaacs and J. Lindenmann, "Virus interference. I. The interferon," *J. Interferon Res.* 1987.
- (5) T. Kawai and S. Akira, "Toll-like receptor and RIG-1-like receptor signaling," *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2008.
- (6) E. C. Borden et al., "Interferons at age 50: Past, current and future impact on biomedicine," *Nature Reviews Drug Discovery.* 2007.
- (7) E. F. Wheelock, "Interferon-Like Virus-Inhibitor Induced in Human Leukocytes by Phytohemagglutinin," *Science* (80). 1965.
- (8) M. M. Freshman, T. C. Merigan, J. S. Remington, and I. E. Brownlee, "In vitro and in vivo Antiviral Action of an Interferon-Like Substance Induced by *Toxoplasma gondii*," *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1966.
- (9) Prokunina-Olsson et al., "A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus," *Nat. Genet.* 2013.
- (10) J. C. Hall and A. Rosen, "Type I interferons: Crucial participants in disease amplification in autoimmunity," *Nature Reviews Rheumatology.* 2010.
- (11) R. Broering et al., "The interferon stimulated gene 15 functions as a proviral factor for the hepatitis C virus and as a regulator of the IFN response," *Gut*, 2010.
- (12) W. Hou et al., "Lambda Interferon Inhibits Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection of Macrophages," *J. Virol.* 2009.
- (13) P. Marrack, J. Kappler, and T. Mitchell, "Type I interferons keep activated T cells alive," *J. Exp. Med.* 1999.

- (14) A. A. Lin, P. K. Tripathi, A. Sholl, M. B. Jordan, and D. A. Hildeman, "Gamma Interferon Signaling in Macrophage Lineage Cells Regulates Central Nervous System Inflammation and Chemokine Production," *J. Virol.* 2009.
- (15) H. Nakajima et al., "Enhanced tumor immunity of WT1 peptide vaccination by interferon- β administration," *Vaccine.* 2012.
- (16) E. Tomasello, E. Pollet, T. P. Vu Manh, G. Uzé, and M. Dalod, "Harnessing mechanistic knowledge on beneficial versus deleterious IFN-I effects to design innovative immunotherapies targeting cytokine activity to specific cell types," *Front. Immunol.* 2014.
- (17) L. M. Snell, T. L. McGaha, and D. G. Brooks, "Type I Interferon in Chronic Virus Infection and Cancer," *Trends in Immunology.* 2017.