تأثير الخلايا والسيتوكينات على التهاب المفاصل الروماتويدي

إعداد

أمجاد احمد عسيري

بإشراف

الدكتور: إيهاب مطر

الملخص

التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) هو مرض مزمن من أمراض المناعة الذاتية يتميز بتدمير الغضروف المفصلي وتدمير العظام مما يؤدي في النهاية إلى الإعاقة.

أكثر أمراض المناعة الذاتية المزمنة شيوعًا، يصيب ما يقرب من ١ ٪ من السكان في جميع أنحاء العالم. يتميز بالتهاب الغشاء المفصلي المستمر، والألم، والتورم، والدمار التدريجي للمفاصل الصغيرة في اليدين والقدمين، مصحوبًا بإعاقة وظيفية. تتأثر الإناث عدة مرات أكثر من الذكور.

على الرغم من أن مسببات التهاب المفاصل الروماتويدي ومسبباته لا تزال غير معروفة، إلا أنه يعتبر بشكل عام أحد أمراض المناعة الذاتية حيث تلعب الخلايا التائية الممرضة دورًا مهمًا. الالتهاب المزمن في التهاب المفاصل الروماتويدي هي عملية معقدة ينظمها توازن العديد من السيتوكينات المؤيدة والمضادة للالتهابات والتي تلعب أدوارًا أساسية في العمليات التي تسبب الالتهاب والتدمير المفصلي والأمراض المصاحبة المرتبطة بـ RA. الأهمية الرئيسية لـ Th17 السيتوكينات هي IL-17 و IL-21 و IL-22 وبدرجة أقل IL-6 و TNF-α. تتكون عائلة السيتوكينات IL-17 من ستة أعضاء، IL-17 (وتسمى أيضًا IL-17A)، IL-17B، IL-17C، IL-17D، IL-17E (وتسمى أيضًا IL-25) ،

و IL-17F. السيتوكينات الاستقطابية المحددة التي يحتاجها تمايز Th17 وانتشارها هي TGF-و IL-6 و IL-23.

أحد النتائج الرئيسية لهذا الخلل هو إنتاج عامل نخر الورم-أ الذي يؤدي إلى التهاب مزمن وتدمير للعظام والغضاريف. على الرغم من أن الروماتيزم هو أحد أكثر أمراض المناعة انتشارًا، إلا أن تقليل الضرر لدى المرضى لا يزال يتطلب مزيدًا من الدراسات التي قد تقودنا إلى علاج أكثر تقدمًا. إن معرفة أسباب المرض، مثل خلل الخلايا والسيتوكينات، يمكننا من الحد من هذا الاضطراب وبالتالي الحد من المرض في مراحله المبكرة.

لذلك هذه الدراسة تهدف الى مقارنة مستويات السيتوكينات Th17 بين الشخص السليم ومريض الروماتيزم.

أجريت الدراسة على ٩٦ عينة دم لأشخاص تتراوح أعمارهم بين ٢٠ و ٦٠ عاما منهم ٧٨ مريض و١٨ اصحاء في مدينة جدة غربي المملكة العربية السعودية. تم استخدام مجموعات (ELISA) للكشف المحتمل عن ملف السيتوكينات المرتبط بالتهاب المفاصل الروماتويدي.

سـجل اختبار مرضـى الروماتويد مسـتوى عالي من إنترلوكين -٦. وهذه تعتبر علامة إيجابية لأن المسـتويات المرتفعة من الإنترلوكين ٦ في مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي ترتبط بتحسـينات أكبر في نوعية الحياة ذات الصـلة .فقد كشـفت الدراسـات التي أجريت أن المرضى الذين يعانون من ارتفاع خط الأسـاس للإنترلوكين -٦ أبلغوا عن تحسن أفضل في صلابةAM ، ومجال الأداء البدني.

وبالنسـبة للأنواع الأخرى فقد سـجلت اختبارات مرضـى التهاب المفاصـل الروماتويدي مسـتوى كبير من الإنترلوكين -١٧. هذا المسـتوى الملحوظ هو عامل مؤثر لأن إنترلوكين -١٧ هو منظم مهم للاسـتجابة المناعية والالتهابية. ومن ناحية أخرى، سجل مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي مستوى أعلى من الإنترلوكين -٢٢. من شأن وجود مستوى أعلى من إنترلوكين -٢٢ أن يعزز الاستجابات الالتهابية في الأنسجة الزليلية لالتهاب المفاصل الروماتويدي عن طريق تحفيز إنتاج الكيماويات وانتشار الخلايا الليفية الزليليّة.

كانت نتائج اختبار مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي مسجلة مستوى أعلى في إنترلوكين ٢٣. أيضًا، يُعرف Interleukin-23بأنه سيتوكين حيوي لتعزيز الاستجابات الالتهابية.

ويقدم البحث تباينًا بين TGF-B في الأشخاص الأصحاء ومرضى التهاب المفاصل الروماتويدي. أظهرت TGF- B نتائج متغيرة. كشـفت النتائج أن الأشـخاص الأصـحاء سـجلوا مسـتوى أعلى من المرضـى في TGF- B. ولكن الوظائف العامة لـ-TGF معقدة ويصعب التنبؤ بها.

وكانت النتائج النهائية بالنسبة لاختبارات مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي انها سجلت مستوى عالي في عامل نخر الورم. وبذلك سـتلعب الزيادة كما لوحظ دورًا حيويًا في تنظيم الاسـتجابة الالتهابية في ٩٦ مريضًـا مصـابًا بالتهاب المفاصل الروماتويدي.

وأخيرا، كشفت النتائج أن اختبارات مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي سجلت مستوى عالي طفيف للغاية في TNF-RN. على الرغم من عدم وجود زيادة كبيرة بين المتغيرين، إلا أن عامل نخر الورم لا يزال مهمًا في التحكم الصحي في التهاب المفاصل الروماتويدي. يمكن أن يساعد في زيادة ارتشاف العظم.

في الختام، هذه النتائج قد تشير إلى مدى أهمية السيتوكينات لأنها تساعد في تنظيم المناعة الذاتية من خلال الالتهاب، والتدمير في المريض المرتبط بالتهاب المفاصل الروماتويدي. وبالمثل، فإن التمايز في المستويات بين السيتوكينات والتهاب المفاصل الروماتويدي في المريض توقع نوعية الحياة المتوقعة بين المرضى. قد تساعد هذه

النتائج في تصميم الأدوية والآفاق العلاجية الواعدة في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي (RA).

T helper lymphocytes 17 (Th17) cytokines profile in rheumatoid arthritis

By

Amjad A. Assiri

Supervised By:

Dr. Ehab H. Matar,

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory of autoimmune disease characterized by destruction of articular cartilage and bone destruction leading to ultimately disability. The most common chronic autoimmune disease affects approximately 1% of the population worldwide. It is characterized by persistent synovitis, pain, swelling, and progressive destruction of the small joints of the hands and feet, accompanied by a functional disability. Although the ethology and pathogenesis of RA remain unknown, it is generally considered to be an autoimmune disease in which pathogenic T cells play an important role. Th17, Th1 has pro-inflammatory role in RA. The main importance Th17 cytokines are IL-17, IL-21, IL-22, and to lesser extent IL-6 and TNF-α. The IL-17 cytokine family consists of six members, IL-17 A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, and IL-17F. The specific polarizing cytokines needed by Th17 differentiation and propagation is TGF-β, IL-6, and IL-23. The current study aims to identify the levels of Th17 cytokines profiles (IL-17, IL-21, IL-22, TGF-β, IL-6, and IL-23) in Saudi rheumatoid arthritis for first time. in addition to Th17 cytokines levels comparison between healthy and RA patient and Th17 cytokines profile detection in both genders who were 69 females and 9 males. We analysed these cytokine profiles in 96 blood samples including 78 patients and 18 healthy control by commercially available ELISA kits. The study finds out that cytokines, IL-6, IL-17, IL-22, IL-23, TGF-b, TNF-α, and TNF-RN, largely recorded positive or higher levels of cytokines. This implies how cytokines proves to be crucial as they help in regulating inflammation, destruction and autoimmunity destruction in patient associated with rheumatoid arthritis. In addition, differentiation in the levels between the cytokines profiles and rheumatoid arthritis in patient may predicted the quality of life expected among the patients.