

أثر مرض الذئبة الحمراء الجهازية على مستويات الكيموكينات

وعلى الموت المبرمج لخلايا الدم الليمفاوية

إعداد

ليلي عبدالله دمياطي

المشرفين على الرسالة

د. عالية محمد علي الدهلوي

د. ليلي حامد دمنهوري

المستخلص

مرض الذئبة الحمراء الجهازية أحد أمراض المناعة الذاتية، الناجمة عن اختلال التوازن في الاستجابة المناعية لمستضدات الذات. السيتوكينات وكيموكينات هي بروتينات أو لببتيدات تستخدم في نقل الإشارات والاتصالات بين الخلايا. اختلال التوازن في التعبير عن هذه البروتينات تلعب دورا هاما في التسبب في الذئبة الحمراء. وبالإضافة إلى ذلك، عدم كفاءة عملية الموت المبرمج للخلايا قد تكون ذات صلة لتطور هذا المرض. الدراسة الحالية تركز على دراسة بعض أنواع السيتوكينات والكيموكينات والموت المبرمج للخلايا لدى المرضى المصابين بمرض الذئبة الحمراء الجهازية وعلاقتها بنشاط المرض. تم جمع أربعة وأربعون مريضا مصابا بالذئبة الحمراء (41 أنثى و3 ذكور)، 20 متطوعا من الأصحاء (16 أنثى، 4 من الذكور)، تم تشخيص مرضى الذئبة الحمراء بناء على ما لا يقل عن 4 من 11 من المعايير السريرية على النحو المحدد من قبل الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم. تم تقسيم المرضى مجموعات تعتمد على نشاط المرض وفقا لمؤشر الذئبة الحمراء الجهازية لنشاط المرض، تم قياس مستويات السيتوكينات التالية: IL-6, IL-12, IL-17, TNF- α , IL-10 باستخدام تقنيه الاليزا. كما تم ايضا قياس نسبة الكيموكينات التالية CCR5 و CX3CR1 و CCR7 على الخلايا المعلمة ب CD95 لقياس الموت المبرمج للخلايا. أظهرت نتائج هذه الدراسة وبعد الكشف عن مستوى هذه السيتوكينات تم ملاحظة أن نسبتها كانت مرتفعة بشكل ملحوظ في جميع مستويات السيتوكينات مرضى الذئبة الحمراء بالمقارنة مع الأشخاص الأصحاء. كما لوحظ ايضا انخفاض في نسبة الكيموكينات CCR5 و CX3CR1 على الخلايا الحية مقارنة بالخلايا التي في طور الموت المبرمج CD95⁺. كما لوحظ ايضا ارتفاع في نسبة CCR7 على CD95⁻ مقارنة بنسبتها على CD95⁺. يستنتج من هذه الدراسة، و بعد الكشف عن مستوى السيتوكينات تم ملاحظة أن نسبتها كانت مرتفعة لدى مرضى الذئبة الحمراء مقارنة مع الأشخاص الأصحاء. كما أن التأثيرات المختلفة للكيموكينات سواء على الخلايا التائية (Naïve T-cells or effectors T-cells) قد تساهم في الأمراض. يمكن أن تكون المعرفة الكاملة لدور هذه الكيموكينات ودور الموت المبرمج للخلايا يؤدي إلى فهم آليه المرض بصورة أفضل و تطوير علاجات جديدة للوقاية من أضرار مرض الذئبة الحمراء.

Impact of Systemic Lupus Erythematosus on Chemokines Expression and Apoptosis Induction in Peripheral Blood Lymphocytes

By

Laila Abdullah Damiati

Supervised by

Dr. Alia Mohammed Ali Al-Dahlawi

Dr. Laila Hamed Damanhori

Abstract

Systemic lupus erythematosus one of autoimmune disease, resulting from the imbalance in the immune response to self antigens. Cytokines and chemokines are proteins or peptides that used in signal transfer and communication between cells. Imbalance in the expression of these proteins plays an important role in the pathogenesis of SLE. In addition, abnormalities of the apoptotic process are considered be related to the development of the disease, where failure of the immune system to eliminate by apoptosis those lymphocytes which develop reactivity against self-antigens. Therefore, in this study we aim to investigate the expression of specific chemokine surface receptors (CCR5, CX3CR1 and CCR7) on the peripheral blood lymphocytes isolated from SLE patients and their percentage on apoptotic and living cells using CD95 as a specific marker for apoptosis. We also determined the cytokines (IL-6, IL-12, TNF- α , IL-17 and IL-10) levels in SLE patients plasma and compared to normal individuals. In this study we collect forty four SLE patients (41 females and 3 males), and 20 healthy volunteers (16 females, 4 malse) samples were collected from KAUH. Patients have been diagnosed with SLE for at least 4 of 11 of the clinical criteria as defined by the American College of Rheumatology (ACR). Patients were divided into groups based on systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI). Chemokines (CCR5, CCR7, and Cx3CR1) and CD95 for apoptosis were detected using flow cytometry technique. Levels of cytokines were measured using the ELISA technique. Results of the present study, the concentrations of IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 and TNF- α were statistically significant difference between the two group of patients and controls in all cytokines with ($p < 0.05$). The percentage of CCR5 and CX3CR1 on viable CD95⁻ cells were significantly lower compared with the percentage of these chemokines on apoptotic CD95⁺ cells populations. On other hands the percentage of CCR7 was significantly higher on apoptotic CD95⁺ in SLE patients, whereas percentage of CCR7⁺ on apoptotic CD95⁺ cells compared with viable CD95⁻ cells. Levels of all cytokines were significantly increased in SLE patients compared with negative controls. In conclusions, the different effects of chemokines both found on naive T-cells (CCR7) or effectors T-cells (CCR5 and CX3CR1) may contribute to the pathogenesis of SLE. The complete knowledge of the role of apoptosis components in the pathogenesis of lupus could lead to the development of new therapies targeting the apoptotic threshold, which could result in a more specific and effective disease response compared to global immunosuppression. In addition, our data suggest that IL-6, IL-12, TNF- α , IL-17 and IL-10 are involved in the pathogenesis in patients with SLE. All of these markers are a potential biomarker and therapeutic target in the prevention of damage in SLE.