

گیرنده های شبه تول ۲ و ۴ در لوکوسیت ها مناسب ترین مولکولها برای بررسی مسمومیت سیستم ایمنی ناشی از آفلاتوکسین ها در انسان و حیوانات

جلیل مهرزاد^۱، علیرضا حق پرست^۱، اعظم محمدی^۱، مژگان میلانی^۱، محمود محمودی^۲ و ماریون اشنایدر^۳
^۱گروه پاتوبیولوژی، بخش های ایمنولوژی و بیوتکنولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
^۲دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران و ^۳دانشگاه اولم، آلمان

بدلیل مسائل مختلف زیست محیطی و آب و هوایی مایکوتوکسین ها مخصوصاً آفلاتوکسین ها (AFs) در خوراک و هوای انسان و حیوانات ظاهر می شود و مسائل زیادی را در ارگانها، سلول ها و مولکول های حیاتی آنها ایجاد می کند. AFS از خطرناک ترین مایکوتوکسین های سمی بوده که بوسیله قارچ ها در غذای انسان و حیوانات تولید می شود. AFB₁ از عوامل سمی، موتاژنیک، تراژنیک، کارسینوژنیک و ایمونوتوکسیک در انسان و حیوانات باشد. روی اثرات سمی آفلاتوکسین ها بر هپاتوسیت های مطالعات مولکولی فراوانی انجام شده است. اما مطالعه روی اثرات آفلاتوکسین ها بر لوکوسیت ها خیلی نادر است. گیرنده های شبه تول (TLRs) از کلیدی ترین گیرنده های شناساگر الگو (PRRs) و از بازوهای مهم ایمنی ذاتی بوده و در مقابله با پاتوژن ها الگوهای مولکولی وابسته به عوامل آسیب رسان (PAMPs) را شناسایی می کنند. TLRs در لوکوسیت های انسان و حیوانات بوفور بیان می شود. از ۱۱ نوع TLRs، ساختار مولکولی TLR2 و TLR4 شناخته شده ترین آنها از نظر ژنومی و پروتئینی می باشند. مطالعات اخیر ما روی سیستم ایمنی ذاتی انسان و حیوانات نشان داد که AFB₁ تضعیف کننده ی سیستم ایمنی است. TLRs در بسیاری روندهای فیزیولوژیک از جمله التهاب، خود ایمنی و سرطان نقش داشته و فعالیت غیر ضروری و طولانی آنها بشدت برای میزبان مضر است. به همین دلیل در مطالعات حاضر تمرکز ما روی TLR2 و TLR4 می باشد، که اثرات ایمونوتوکسیسیته AFB₁ مخصوصاً روی سلول های تک هسته ای خون محیطی (PBMCs) و دندریتیک (DCs) در مدل های برون تنی انسانی و گاوی می باشد. بطور خلاصه، منبع خون، PBMCs و DCs از ۱۰ فرد جوان و سالم و ۱۰ گاو شیری سالم فراهم شد. سلولهای PBMCs و DCs بطور جداگانه به مدت ۲ ساعت در معرض 10ng/ml AFB₁ قرار گرفت. بعد از جدا سازی RNA و ساختن cDNA از PBMCs و DCs انسان و گاو بیان ژن های TLR2 و TLR4 در آنها با استفاده از تکنیک qPCR آنالیز شد. همچنین بیان پروتئین های TLR2 و TLR4 در DCs انسان با استفاده از تکنیک فلو سیتومتری ارزیابی شد. نتایج حاصل از آزمایش های qPCR، افزایش میزان بیان TLR2 و TLR4 در سطح mRNA در PBMCs و DCs انسان و گاو پس از ۲ ساعت تیمار با AFB₁ را نشان داد. همچنین نتایج فلوسایتومتری روی DCs انسان پس از ۲ ساعت تیمار با AFB₁، افزایش بیان TLR2 و TLR4 در سطح پروتئین نیز در آنها مشاهده شد. با در نظر گرفتن نقش TLR2 و TLR4 در بدن حیوان و انسان و تاثیر مشاهده شده AFB₁ روی TLR2 و TLR4 در DCs، مسلماً در سایر مسیر های پاسخ های ایمنی اختلال ایجاد می شود. بنابراین از TLR2 و TLR4 می توان بعنوان مولکول های مناسب برای بررسی مولکولی ایمونوتوکسیسیته پیشرفته در دامها و انسان استفاده کرد، تا پنجره ای جدید در جنبه های مولکولی AFB₁، TLRs، آماس و سرطان ایجاد کند. **واژه های کلیدی:** آفلاتوکسین، سلول های دندریتیک، فلوسایتومتری، لوکوسیتها، گیرنده های شبه تول، qPCR.