

اثرات مقادیر مجاز آفلاتوکسین‌ها بر سلول‌ها و مولکول‌های ایمنی ذاتی

دکتر جلیل مهرزاد

دانشیار ایمنولوژی، گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی و انستیتو بیوتکنولوژی،

دانشگاه فردوسی مشهد

mehrzaad@um.ac.ir

واژگان کلیدی: آفلاتوکسین‌ها، ایمنی ذاتی، نوتروفیل‌ها، سلول‌های دندرتیک، سرطان

پیام مقاله

- امروزه انسان و حیوانات در محیط زیست خود با عوامل بیماری‌زای فراوانی در چالش است.
- برای محافظت میزبان، سلول‌ها و مولکول‌های سیستم ایمنی ذاتی در خط مقدم این چالش‌ها قرار دارد.
- مسأله‌ی مقادیر مجاز مایکوتوکسین‌ها، به‌ویژه آفلاتوکسین‌ها، یکی از آتش‌های زیر خاکستر زیست محیطی برای سلامت سیستم ایمنی انسان و حیوانات می‌باشد.
- در این مقاله کوتاه به‌دلیل اثرات مختلف و وسیع آفلاتوکسین‌ها بر سلول‌ها و بیومولکول‌ها، اثرات مخرب مقادیر مجاز آفلاتوکسین‌ها به‌ویژه آفلاتوکسین ب ۱ بر کلیدی‌ترین سلول‌ها (سلول‌های نوتروفیل و دندرتیک) و مولکول‌های (میکروب‌کش‌ها، گیرنده‌های شناساگر الگو و مارکرهای سلولی کمک تحریکی) سیستم ایمنی ذاتی شرح داده می‌شود.
- این مقاله بر ضرورت کاهش سطح مجاز آفلاتوکسین‌ها در محصولات کشاورزی، خوراک دام و غذای انسان تأکید بیش‌تری دارد.

مقدمه

برای محافظت در برابر پاتوژن‌ها، پستانداران به دو سیستم ایمنی ذاتی (غیر اختصاصی) و اکتسابی (اختصاصی)، به‌عنوان دو بال پروازی، مسلح می‌باشند. این سیستم‌ها دارای سلول‌ها و مولکول‌های خاصی هستند که در پاسخ‌های ایمنی و کنترل واکنش‌های ایمنولوژیک در بدن نقش کلیدی دارند. سلول‌های ایمنی پستانداران، سلول‌های متنوع، کارآمد و فوق‌العاده متحرکی هستند و منشأ همه این سلول‌ها اغلب از سلول‌های بنیادی بسیار توانمند و چندکاره‌ی مغز استخوان می‌باشد (۱ و ۲). سلول‌ها و مولکول‌های سیستم ایمنی ذاتی آغازگر پاسخ‌های ایمنی و پیش‌ساز پاسخ‌های ایمنی اکتسابی می‌باشند. نوتروفیل‌ها (بارزترین جزء ایمنی ذاتی در گردش خون) و سلول‌های دندرتیک (غالب‌ترین نگهبانان بدن به‌ویژه در نقاط استراتژیک ورود پاتوژن‌ها) کلیدی‌ترین سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی می‌باشند (۱). نقش اصلی نوتروفیل‌ها (به تعبیر نگارنده «سلول‌های شجاع و از خود گذشته») در ایمنی ذاتی بلع و از بین بردن حرفه‌ای پاتوژن‌های مهاجم و آغازگر پاسخ‌های ایمنی و ایجاد آماس می‌باشد (۱ و ۲). سلول‌های دندرتیک، که برجسته‌ترین و حرفه‌ای‌ترین سلول‌ها در بلعیدن، فراوری و عرضه آنتی‌ژن‌ها به سایر سلول‌های ایمنی هستند، با ایجاد سیناپس‌های ایمنولوژیک پل ارتباطی قوی بین ایمنی ذاتی و اکتسابی ایجاد می‌کنند (۳). این سلول‌ها همیشه در سراسر بدن آماده‌باش بوده و در سطح و سیتوپلاسم خود به مولکول‌های حیاتی مهمی مانند انواع میکروب‌کش‌ها، گیرنده‌های شناساگر الگو به‌ویژه گیرنده‌های

نوزدهمین کنگره دامپزشکی ایران

۱- ۶ اردیبهشت ماه ۱۳۹۵ - تهران، مرکز بین‌المللی همایش‌های رازی

شبه‌تول، سیتوکین‌ها و مارکرهای سلولی کمک تحریکی و... مسلح می‌باشند (۳،۲،۱). هرگونه آسیب به سلول‌های نوتروفیل و دندرتیک و مولکول‌های آن‌ها ممکن است اثرات مخرب زیادی بر سلامت میزبان داشته باشد. آسیب‌رسان‌های بی‌شماری (مانند آلودگی‌های طبیعی و انسان‌زاد، استرس، جنگ‌ها، میکروب‌ها و سموم) در محیط زیست انسان و حیوانات وجود دارند، که منجر به اختلال در عملکرد طبیعی سلول‌های نوتروفیل و دندرتیک می‌شوند (۳). این اختلالات در نهایت، زمینه ایجاد بیماری‌های عفونی و غیر عفونی به‌ویژه سرطان‌ها را در سیستم‌های مختلف بدن انسان و حیوان فراهم می‌کند.

برخورد اجتناب‌ناپذیر انسان و حیوانات (در محیط به‌ویژه از غذا) با مایکوتوکسین‌ها خصوصاً آفلاتوکسین‌ها یکی از آتش‌های زیست‌محیطی خاموش زیر خاکستر می‌باشد. آفلاتوکسین‌ها از خطرناک‌ترین و سرطان‌زاترین مایکوتوکسین‌ها و متابولیت‌های سمی بوده، که به‌وسیله‌ی قارچ‌ها به‌ویژه گونه‌های اسپریژیلوس و عمدتاً در مواد غذایی انسان و حیوانات تولید می‌شود (۴). مسأله حضور آفلاتوکسین‌ها در محیط و غذای دام و انسان بسیار نگران کننده می‌باشد. آفلاتوکسین‌ها بی‌رنگ، بی‌بو، بی‌مزه و بسیار مقاوم به عوامل فیزیکی و شیمیایی می‌باشند. آفلاتوکسین ب ۱ قوی‌ترین، سمی‌ترین، سرطان‌زاترین و غالب‌ترین آفلاتوکسین در محیط و غذای انسان و حیوان می‌باشد (۵و۴). به‌دلیل ساختار شیمیایی آفلاتوکسین ب ۱ این سم می‌تواند از هر جای بدن (حتی از پوست سالم) وارد خون شود و جزء عوامل ایجاد کننده سرطان کبدی، خارج کبدی، به‌ویژه ریه و دستگاه گوارش، و تضعیف‌کننده‌ی سیستم ایمنی محسوب می‌شوند (۶-۴). آلودگی محصولات کشاورزی به‌وسیله کپک‌های مولد آفلاتوکسین یک نگرانی جدی برای سلامت حیوانات و انسان بوده است. چالش مهم‌تر، مقادیر بسیار پایین و مجاز آفلاتوکسین ب ۱ و سیستم ایمنی و سرطان از موارد مهم گذشته، حال و آینده در پزشکی، دامپزشکی، بهداشت عمومی و تغذیه می‌باشد. چالش مهم‌تر دیگر مقادیر بسیار پایین آفلاتوکسین ب ۱ در غذای دام و انسان ممکن است قابل ردیابی و شناسایی نباشد.

با وجود نظارت ویژه، برنامه‌های دقیق و مقررات خاص، بلیون‌ها انسان و حیوان هنوز هم در معرض سطوحی از مایکوتوکسین‌ها، به‌ویژه آفلاتوکسین ب ۱، قرار می‌گیرند. علاوه بر این، آفلاتوکسین ب ۱ باعث اختلال در سیستم ایمنی سلولی می‌شود، هر چند مکانیسم ایمنوتوکسیکولوژیک دقیق آن به خوبی شناخته شده نیست. مطالعات اخیر در مدل‌های انسانی و حیوانی نشان می‌دهد که مقادیر بسیار پایین آفلاتوکسین ب ۱ (۲۰-۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) می‌تواند در انسان و حیوانات باعث اختلال و تضعیف سیستم ایمنی ذاتی شود (۶-۴) که در نهایت منجر به بالا رفتن درصد ابتلا به بیماری‌های عفونی و غیر عفونی (به‌ویژه انواع سرطان‌ها و آلرژی‌ها) و کاهش بازدهی در برنامه‌های مدیریتی و اختلال در نتایج حاصل از واکنش‌های سیستم ایمنی می‌شود. در مدل‌های درون و برون تنی سیستم ایمنی ذاتی انسان، خوک و گاوهای شیری مشخص شده که برخورد با مقادیر مجاز آفلاتوکسین ب ۱ برای سلول‌های نوتروفیل و دندرتیک خطرناک بوده و منجر به تضعیف و اختلال در فعالیت آن‌ها می‌شود (۶-۴). از بارزترین اثرات مقادیر مجاز آفلاتوکسین ب ۱ بر نوتروفیل‌ها: ۱. کاهش اکسیدان‌ها و آنزیم‌های میکروب‌کش داخل سلولی؛ ۲. کاهش قدرت بلع و کشتن باکتری‌های گرم منفی و مثبت؛ ۳. تضعیف تشکیل فاگولیزوزوم؛ ۴. افزایش اختلال در تعادل اکسیدان‌ها-آنتی‌اکسیدان‌ها؛ ۵. کاهش فعالیت میلوپروکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز و ... (۴) هم‌چنین از بارزترین اثرات مقادیر مجاز آفلاتوکسین ب ۱ بر سلول‌های دندرتیک: ۱. کاهش قدرت بلع، پروراندن و آرایه میکروب‌ها به لنفوسیت‌های تی؛ ۲. کاهش قدرت پلازمازیسیون لنفوسیت‌های تی؛ ۳. اختلال در سرعت بلوغ؛ ۴. اختلال در تعادل سیتوکین‌های آماسی-ضد آماسی؛ ۵. اختلال در تولید و بیان گیرنده‌های شناساگر به‌ویژه گیرنده‌های شبه تول؛ ۶. اختلال در تولید و بیان مارکرهای سطحی و مولکول‌های کمک تحریکی (۵و۶). بنابراین مقادیر مجاز آفلاتوکسین ب ۱ منجر به اختلال و تضعیف چند بازوی مهم ایمنی ذاتی (نوتروفیل‌ها و سلول‌های دندرتیک و مولکول‌های کلیدی آن‌ها) در انسان و حیوانات شده و این تضعیف باعث افزایش میزان ابتلا به بیماری‌های عفونی در جوامع انسانی و دامی می‌گردد. بنابراین تمرکز، مطالعه‌ها و آزمایش‌های عمیق‌تر و بیش‌تر آینده برای بررسی اثرات آفلاتوکسین‌ها روی این سلول‌ها و مولکول‌ها در انسان و حیوانات ارزشمند است.

جمع‌بندی

آفلاتوکسین ب ۱ از جمله خطرناک‌ترین و سرطان‌زاترین میکوتوکسین‌هایی است، که در طبیعت همیشه وجود دارد. بنابراین برخورد با مقادیر مجاز آفلاتوکسین ب ۱ اجتناب‌ناپذیر بوده و یک چالش جهانی (هم در کشورهای در حال توسعه و هم توسعه یافته) برای سلامت حیوانات و انسان‌ها می‌باشد. مواجهه‌ی طولانی‌مدت با مقادیر مجاز آفلاتوکسین ب ۱ برای سلول‌ها و مولکول‌های سیستم ایمنی بسیار خطرناک بوده و اثرات بسیار سوء روی سلامت انسان و حیوانات دارد. پیشرفت‌های اخیر و چشم‌انداز آینده ایمنی ذاتی و بیولوژی، بیوشیمی و بیوفیزیک نوتروفیل‌ها و سلول‌های دندرتیک و اثرات متقابل آن‌ها با پاتوژن‌ها و سموم تضعیف‌کننده فعالیت آن‌ها، بینش پژوهشگران این رشته‌ها را در مورد تغییراتی که روی سلول‌های نوتروفیل و دندرتیک انسان و حیوانات رخ می‌دهد؛ بیش‌تر کند. آفلاتوکسین ب ۱ با اثر بر سلول‌های نوتروفیل و دندرتیک و مولکول‌های آن‌ها باعث ایجاد پدیده تضعیف ایمنی ذاتی شده که می‌تواند نقشی محوری در ایجاد بیماری‌های عفونی و غیر عفونی به‌ویژه انواع سرطان‌ها و آلرژی‌ها داشته باشد. راه حل پایدار برای مبارزه با این پدیده اجتناب‌ناپذیر زیست محیطی کاهش مواجهه انسان و حیوانات با آفلاتوکسین‌ها در حد توان و افزایش قدرت سیستم ایمنی ذاتی، به‌ویژه نوتروفیل‌ها و سلول‌های دندرتیک، به‌وسیله روش‌های مناسب ایمنوفیزیولوژیک می‌باشد. آفلاتوکسین ب ۱ بازوهای مهم ایمنی ذاتی به‌ویژه سربازان و نگهبانان خط مقدم (نوتروفیل‌ها و سلول‌های دندرتیک) را تا حدودی خلع سلاح می‌کند و پل ارتباطی سیستم‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی را سست کرده و در نهایت منجر به پاسخ ایمنی نامناسب می‌شود. مقاله حاضر بر ضرورت کاهش سطح آفلاتوکسین ب ۱ در محصولات کشاورزی، خوراک دام و غذای انسان تاکید می‌کند. اگرچه حذف کامل آفلاتوکسین‌ها از زنجیره غذایی موجودات زنده شاید کاری غیر محتمل باشد، اما برای پیشگیری و کاهش آلودگی استفاده از روش‌های مؤثر جهانی می‌تواند خطر برخورد با آفلاتوکسین‌ها را در جوامع انسانی و دامی تا حدودی کاهش دهد. بنابراین انجام پژوهش‌های چند جنبه‌ای بیش‌تر در زمینه آفلاتوکسین‌ها در ایران بسیار ضروری می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نتایج و مطالب ذکر شده در این مقاله مروری کوتاه حاصل تلاش‌ها، مطالعات و پژوهش‌های چند ساله‌ی نگارنده در دانشگاه‌های فردوسی مشهد، گنت، مک‌گیل، هانوفر و میلان می‌باشد و سپاسگزارم.

منابع

- 1- Mehrzad J, Paape M, Burvenich C. Role of neutrophils in protection of udder from infection in high yielding dairy cows. *Iranian J. Vet. Res.* 2010;11: 102-18.
- 2- Mehrzad J. Molecular aspects of neutrophils as pivotal circulating cellular innate immune systems to protect mammary gland from pathogens. In book: *Recent Advances in Immunology to Target Cancer, Inflammation and Infections* ISBN: 978-953-51-0592-3. 2012. Edited by Jagat R. Kanwar, Publisher: In Tech, hard cover, 520 pages, Chapter 15, pp: 385-422, <http://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-immunology-to-target-cancer-inflammation-and-infections>.
- 3- Mehrzad J, Shajari M, Saleh-moghaddam M, Sarmad-nabavi M. Stressed (acute) mice display neuroimmunodysregulation and defective innate immune response against coliform infection. *Intl. Immunopharmacol.* 2015; 28: 168-74.