

مروری کوتاه بر ایمونولوژی لیشمانیوزیس

دکتر زهره اسلامی

استادیار ایمونولوژی، مرکز آموزش و پژوهش بیماریهای پوست و جدام

بصورت پروماستیگوت فلاژله در داخل معده پشه زندگی می‌کند که وقتی بدخل بدن میزبان مهره‌دار تزریق شود سریع توسط ماکروفاژها فاگوسیتوز شده و در آنجا به آماسیتگوت تغییر شکل داده و در داخل فاگولیزوزوم تکثیر می‌یابد. مرحله آماسیتگوت پارازیت در داخل ماکروفاژ است و ماکروفاژ یک سلول شناخته شده فاگوسیتیک می‌باشد که مسئول تحریک ایمنی سلولی و هومورال بر علیه میکروارگانیسم می‌باشد (۵). پیشرفت بیماری به سلول‌هایی که مورد تهاجم قرار نگرفته‌اند به صورت، فاز ابتلا Recruitment، در این فاز ماده‌ای از سلول‌های مبتلا ترشح می‌شود که بصورت حلال بوده و باعث حساس شدن دیگر سلول‌ها به عفونت می‌شود. اثر این ماده حلال هم در محیط آزمایشگاهی (in vivo) (۷) نشان داده شده است. مطالعات ما در محیط آزمایشگاه (In vitro) بر روی مدل موش نشان داده است که (۸) پارازیت علاوه بر سیکل زندگی که در بدن میزبان و ناقل دارد در داخل ماکروفاژ مبتلا هم دارای سیکل زندگی است. آماسیتگوت‌های L. donovani بدن‌بندال ورود به داخل ماکروفاژ در ۳-۴ روز اول عفونت پرولیفراسیون انجام نمی‌دهند. ولی بعد از این مدت پرولیفراسیون سریع به وقوع می‌پیوندد و به حداکثر ۱۲ آماسیتگوت به ازاء هر ماکروفاژ در روز هفتم می‌رسد که بعد از آن باز این تعداد کاهش می‌یابد. سه نوع پارازیت که عامل ایجاد لیشمانیوز در ایران هستند به قرار زیرند:

1 - L. major

(سالک مرطوب zoonotic cutaneous leishmaniasis)

2 - L. tropica

(antroponotic cutaneous leishmaniasis)

(سالک خشک شهری)

3 - L. infantum

(سالک احشائی visceral leishmaniasis)

انگل L. major باعث ایجاد نوع مرطوب بیماری می‌شود

در بین مسائل بیولوژی که در رابطه با ارتباط متقابل بیماریهای با عواملشان است، هیچکدام به اندازه ارتباط بین میزان و پارازیت جالب نیست. لیشمانیا تک‌یاخته‌ای است که به صورت اجباری در داخل فاگولیزوزوم ماکروفاژها در بدن میزبان زندگی می‌کند. همانطور که می‌دانید فاگولیزوزوم دارای مواد اساسی است که برای دفاع ماکروفاژها در مقابله با عوامل خارجی ضروری می‌باشد. این پارازیت به عنوان مسئول مرگ و میر تعداد زیادی از افراد مبتلا به این بیماری در دنیا شناخته شده است و مبحث مطالعاتی مورد علاقه محققین زیادی را شامل شده تا بتوانند نحوه کنترل و پیشگیری این بیماری را بدست بیاورند. در این مقاله تغییرات ایمونولوژیک بیماران مبتلا به این بیماری به‌طور اختصار مورد بحث قرار می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: لیشمانیوز، فاگولیزوزوم

در حدود ۳۵۰ میلیون نفر در جهان در معرض خطر ابتلا به لیشمانیوزیس هستند (۱). میزان بروز این بیماری سالانه ۱/۵-۲ میلیون نفر می‌باشد که از این تعداد حدود ۱/۵-۱ میلیون نفر مبتلا به نوع پوستی و ۵۰۰ نفر به نوع احشایی می‌باشند. این بیماری یک مشکل اساسی بهداشتی در بیش از ۸۰ کشور جهان می‌باشد. علائم کلینیکی بیماری بسته به نوع پارازیت و پاسخ ایمنی میزبان متفاوت می‌باشد. اشکال کلینیکی این بیماری بصورت زخم پوستی، زخم پوست مخاطی و یا لیشمانیای احشایی بروز می‌یابد. برخلاف ارتباط مشخص بین گونه‌های لیشمانیا و علائم کلینیکی بعضی اوقات علائم کلینیکی به اشکالی است که بصورت استاندارد گزارش نشده است (۳، ۴). این بیماری توسط بیش از ۲۰ نوع لیشمانیا ایجاد می‌شود. لیشمانیا یک انگل تک‌یاخته‌ای درون سلولی است که توسط نیش پشه خاکی ماده‌آلوده Phlebotomus در دنیای قدیم و Lutzomia در دنیای جدید ایجاد می‌شود. انگل

که ضایعات بصورت پاپول که Indolent هستند دیده می‌شود. همچنین التهاب و زخم در ضایعات دیده می‌شود. گاهی بیماری همراه با عفونت ثانویه است که امکان دارد مدت آن طولانی باشد ضایعات اغلب متعدد هستند و گاهی وجود بیش از ۵۰ ضایعه در بیمار غیر معمول نیست. انجام لیشمانیازسیون توسط انگل بیماریزای *L. major* بمنظور ایجاد ایمنی در بدن انسان در بعضی افراد مشکلاتی را ایجاد نموده است. که از جمله آن بروز ضایعاتی شبیه توده‌های توموری در محل تزریق باندول‌های فراوان در سطح است که بعضی از آنها به درمان توسط آنتی‌مونیاکال به تنهایی یا همراه با آلپورینول مقاوم می‌باشند (۹). شواهد متعددی که در مورد فرم عفونت بهبود یافته *L. major* در مدل موش وجود دارد نشان می‌دهد که این بهبود وابسته به رشد ایمنی سلولی است و ایمنی هومورال بر علیه لیشمانیا اثر کمی بر روی بیماری دارد (۱۱، ۱۰).

نوع *L. tropica* خصوصیاتش با *L. major* متفاوت است. دوره کمون در نوع *L. major* کوتاهتر از *L. tropica* می‌باشد (۹).

کنترل بیماری احشایی ناشی از *L. donavani* در انسان توسط داروی ضد آماستیگوت‌ها (آنتی‌مونیاکال ۵ ظرفیتی) انجام می‌شود (۱۲). بعضی اوقات این بیماری باعث مرگ بیمار می‌شود مگر اینکه به موقع درمان شروع شود (۱۳). مشکل درمان لیشمانیا احشایی با داروهای آنتی‌مونیاکال عوارض این داروها می‌باشد بخصوص وقتی که درمان برای مدت طولانی و با دوز بالا انجام شود (۱۴). بنابراین در هنگام درمان دارویی بیمار باید کاملاً تحت نظر باشد. گاهی اوقات درمان با آنتی‌مونیاکال می‌تواند بی‌اثر باشد و همچنین عود در بعضی بیماران برخلاف اینکه درمان هم انجام می‌شود، اتفاق می‌افتد (۱۷، ۱۵). این امر ممکن است در اثر مقاومت بعضی از گونه‌های لیشمانیا به دارو ایجاد شود (۱۸).

در مبحث ایمونولوژی لیشمانیا سلول‌هایی که بسیار مورد بحث قرار می‌گیرند سلول‌های T کم‌کننده یا T-helper هستند که گروهی از آنها (Th1) در ایجاد ایمنی بر علیه پارازیت داخل سلولی نقش دارند و گروهی (Th2) باعث انتشار و شدت بیماری می‌شوند. این دو گروه سلول ابتدا در مدل موش شناخته شدند. سلول‌های Th1 ترشح سایتوکاین‌هایی مانند

γ -INF, IL-12, IL-2 و غیره را به عهده دارند و این سایتوکاین‌ها در تحریک سیستم ایمنی سلولی و از بین بردن انگل نقش بسزائی دارند. در حالی که سلول‌های Th-2 با ترشح IL-5, IL-4, IL-10 و غیره باعث تضعیف ایمنی سلولی و پیشرفت و شدت بیماری می‌شوند.

همچنین نشان داده شده است درمان توأم یک محرک سیستم ایمنی مانند 86/450 با سدیم استیبولوگونات باعث ایجاد نتایج بهتری در مقایسه با درمان توسط این دارو به تنهایی می‌شود (۱۹). در عفونت *L. major* درمان توسط Pentostam و IL-12 باعث تغییر جهت پاسخ سلول‌های T کمکی از سلول‌های TH2 به TH1 در موش‌های مبتلا می‌شود که این تغییر باعث بهبودی عفونت می‌شود. در نتیجه به نظر می‌رسد که استفاده از IL-12 در افراد مبتلا به لیشمانیا که مقاوم به درمان می‌باشند بسیار مؤثر در درمان خواهد بود. (۲۰)

سلول‌های تحریک شده توسط سوکینی‌ها (LAK=Lymphokine Activated killer Cells) باعث تحریک اثرکشدگی پارازیت لیشمانیا در ماکروفاژهای مبتلا در داخل آزمایشگاه یا خارج محیط آزمایشگاه در موش‌های C57BL/6 (Lsh) می‌شوند و این امر باعث شدید میزان عفونت می‌شود (۲۲، ۲۱).

تحقیقات ما (۲۳)، همچنین مبین این است که اثر درمانی سلول‌های طحال تحریک شده با IL-2 بیشتر زمانی خواهد بود که این درمان در زمان غیرپرولیفراتیو پارازیت داخل ماکروفاژ استفاده شود. در حالی که کموتراپی توسط پنتوستام زمانی مؤثر است که این درمان در فازپرولیفراتیو انگل انجام شود. همچنین قبلاً توسط مراکز تحقیقاتی نشان داده شده است که کنترل بیماری لیشمانیا در مدل موش وابسته به سیستم NO است و مطالعات ما (۲۴) مبین این است که حذف عفونت از ماکروفاژها وابسته به تحریک سیستم ضد میکروبی ماکروفاژهاست که این عمل توسط سلول‌های تحریک شده بوسیله لئوکاین انجام می‌شود. یکی از راه‌های اصلی دفاعی ماکروفاژها استفاده از راه نیترات است. اثر درمانی پنتوستام احتمالاً اثر مستقیم آن بر روی پارازیت داخل ماکروفاژ است در حالی که اینموتراپی باعث تحریک سیستم‌های دفاعی ضد میکروبی ماکروفاژها از جمله nitrites توسط این سلول‌ها

می شود.

سیتوکاینهایی مانند ایترترون، TNF، IL-1 و عوامل باکتریال قادر به تحریک سنتز NO توسط سلول‌های متعددی می‌شوند (۲۶-۲۵).

فرار دادن ماکروفاژهای مبتلا با rMIF و IL-10 باعث جلوگیری از کشته شدن L. donovani و ایجاد NO توسط ماکروفاژهای انسانی که با MIF تحریک شده‌اند می‌شود (۲۷). در درمان داروئی موفقیت‌آمیز در عفونت لیشمانیای احشائی خاد در نوع L. donovani ترشح IL-10 بسیار کم می‌شود (۲۸).

لنفوسیت‌های خون محیطی در افرادی که مبتلا به عفونت L. major بوده‌اند در برابر آنتی ژن‌های پارازیت IFN- γ را ترشح می‌کنند ولی IL-4 را ترشح نمی‌کنند (۲۹). نشان داده شده است که تولید IFN- γ در محیط آزمایشگاه توسط لنفوسیت‌های انسانی باعث تحریک ماکروفاژها و کشتن پارازیت می‌شود (۳۰). بنابراین IFN- γ با بهبودی لیشمانیای پوستی و احشائی در ارتباط می‌باشد در حالی که ترشح IL-4 هنگامی که بیماری لیشمانیای احشائی فعال باشد دیده

می‌شود.

این رابطه قطعی تولید سیتوکاینها توسط Th1/Th2 کاملاً در مورد L. major در مدل موش صدق می‌کند. بعضی از محققین پیشنهاد کرده‌اند که برخلاف L. donovani عفونت L. major در مدل موش دارای ایمنی فاز اولیه (innate) و فاز اکتسابی (acquired) نیست و اصلاً تحت تأثیر آلهای ژن Lsh نمی‌باشد (۳۱). مشاهده اثرات MHC در بیماری L. major آسان نیست و در موش وابسته به ژن H2-haplotype می‌باشد که بسته به سابقه حیوان مقاوم یا حساس به بیماری می‌باشد (۳۲). موش‌های BALB/c و BALB/b شدیداً حساس به بیماری L. major می‌باشند و گاهی اوقات این بیماری باعث مرگ این حیوانات می‌شود.

این حساسیت شدید وابسته به ژنی است (۳۳)، که اغلب به عنوان "ژن حساس به لیشمانیوز پوستی" تلقی می‌شود. (SCL-1) در روی کروموزوم ۱۱ وجود دارد (۳۴)، برخلاف پیشرفت زیادی که برای تفهیم عوامل مؤثر تنظیم رابطه بین میزبان - پارازیت در لیشمانیا انجام شده است ولی هنوز نکات مبهم زیادی وجود دارد که نیاز به مطالعات بیشتر خواهد داشت.

منابع

- 1 - Ashford RW, Desjeux P, De Raadt P. Estimation of population at risk of infection with leishmaniasis. *Parasitology Today* 1991; 8:104-105.
- 2 - Desjeux, P. Leishmaniasis, public health aspects and control. *Clin Dermatol.* 1996; 14:417-423.
- 3 - Melby PC, Kreutzer RD, McMahon-Pratt D. Cutaneous leishmaniasis: Review of 56 cases seen in the National Institute of Health. *Clin Infect Dis* 1992; 15:924-927.
- 4 - Barrel A, Badaro R, Barrel - Neto M. Isolation of *Leishmania mexicana amazonensis* from the bone marrow in the case of american visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 35:732-734.
- 5 - Cline MJ, Lehrer RJ, Territo MC, et al. Monocytes and macrophages: Functions and disease. *Ann Inter Med.* 1978; 88:78-88.
- 6 - Moore K, Turco SJ and Matlashewski G. *Leishmania donovani* infection enhances macrophage viability in the absence of exogenous growth factor. *J Leuk Biol.* 1994; 55: 550-555.
- 7 - Evan TG, Smith D, and Pearson RD. Humoral factor and nonspecific immune suppression in syrian hamsters infected with *Leishmania donovani*. *J Parasitol.* 1990; 76: 212-217.
- 8 - Eslami Z, Tanner CE. Time course and intensity of infection in vitro in the resident

- peritoneal macrophages of the resistant and susceptible mice exposed to a different doses of *Leishmania donovani*. *Int J Parasitol.* 1994; 24: 743-747.
- 9 - Dowlati Y. Cutaneous Leishmaniasis: Clinical aspect. *Clin Dermatol.* 1996; 14: 425-431.
- 10 - Liew FY and O'Donnell CA. Immunology of Leishmaniasis. *Adv Parasitol.* 1993; 32:161-181.
- 11 - Riener SL and Locksley RM. The regulation of immunity to *Leishmania major*. *Annu Rev Immunol.* 1995; 13:151-157.
- 12 - Berman, JD. Treatment of new world cutaneous and mucosal leishmaniasis. *Clin Dermatol.* 1996; 14:519-522
- 13 - Walsh JA and Warren KS. Selective primary healthcare: An interim strategy for disease control in developing countries. *N Engl J Med.* 1979; 301:967-974.
- 14 - Hicsonmez G, Jama H, and Ozsoylu S. Severe leucopenia during treatment of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1988; 82:417.
- 15 - Napier LE, Sengupta PC, Sen GN. The treatment of kala-azar by diamidinostilbene: Analysis of 101 cases. *Ind Med Gaz.* 1942; 77:321-338.
- 16 - Sengupta PC. Chemotherapy of leishmanial disease: A resume of recent researches. *Ind Med Gaz.* 1953; 88:20-35.
- 17 - Berman JD, Waddell D, and Hanson BD. Biochemical mechanisms of the antileishmanial activity of sodium stibogluconate. *Agents Chemother.* 1985; 27:916-920.
- 18 - Zehra k, Pal R, Anuradha SY, et al. *Leishmania donovani* in hamsters: stimulation of non-specific resistance by novel lipopeptides and their effect in antileishmanial therapy. *Birkhauser Verlag Basel.* 1995; 51:725-730.
- 19 - Carrera L, Gazzinelli RT, Badolato R, et al. *Leishmania* promastigotes selectively inhibit interleukine 12 in bone marrow - derived macrophages from susceptible and resistant mice. *J Exp Med.* 1996; 183:515-526.
- 20 - Nabros GS, Afonso LC, Farrell JP, et al. Switch from type 2 to a type 1 T helper cell response and cure of established therapy with interleukine 12 and Pentostam. *Proc Natl Acad Sci.* 1995; 92:3142-3146.
- 21 - Olivier M, Eslami Z, and Tanner CE. IL-2-stimulated splenocytes reduce infection by *Leishmania donovani* in vivo. *J Parasitol.* 1996; 82:78-81.
- 22 - Eslami Z, Gaucher D and Tanner CE. Synergism of IL-2-stimulated splenocytes and pentostan enhances the killing of *Leishmania donovani* in vitro. *Clin Immunol Immunopathol.* 1996; 81:74-81.
- 23 - Eslami Z, Olivier M, and Tanner CE. Immunotherapy with IL-2-stimulated splenocytes reduces in vitro in the resident peritoneal macrophages of resistance and susceptible mice exposed to different doses of *Leishmania donovani* promastigotes. *Int J Parasitol.* 1995; 24:743-747.
- 24 - Olivier M, Bertrand S and Tanner CE. Killing of *Leishmania donovani* by activated

- liver macrophages from resistant and susceptible strains of mice. *Int J Parasitol.* 1989; 19:377-383.
- 25 - Eslami Z and Tanner CE. rIL-2-stimulated splenocytes activate NO₂ producing ability in macrophages infected by *Leishmania donovani*. 1999(Submitted).
- 26 - Green SJ, and Nacy CA. Antimicrobial and immunopathogenic effects on cytokine-induced nitric oxide synthesis. *Curr Opin Inf Dis* 1993; 6:384-396.
- 27 - Nathan C and Xie Q. Nitric oxide synthase: roles, tolls, and controls. *Cell.* 1994; 78:915-918.
- 28 - Wu J, Cunha FQ, Liew FY, et al. IL-10 inhibits the synthesis of migration inhibitory factor and migration inhibitory factor-mediated macrophage activity. *J Immunol.* 1993; 151:4325-4332.
- 29 - Ghalib HW, Piuvezam MR, Skeiky YAM, et al. Interleukin-10 production correlates with pathology in human *Leishmania donovani* infection. *J Clin Invest.* 1993; 92:324-329.
- 30 - Kemp M, Hey AS and Kurtzhals JAL. Dichotomy of the human T cell response to *Leishmania* antigen. I. Th1-like response to *Leishmania* major promastigote antigens in individuals recovered from cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Immunol.* 1994; 96:410-415.
- 31 - Holaday BJ, De Lime Pompeu MM, Evans T. Correlates of *Leishmania*-specific immunity in the clinical spectrum of infection with *Leishmania Chagasi*. *J Infect Dis.* 1993; 167:411-417.
- 32 - Mock BA, Fortier AH and Potter M. Genetic control of systemic *Leishmania* major infection: Identification of subline differences for susceptibility to disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1986; 122:115-121.
- 33 - Howard JC, Hale C, Chan-Leiw WL. Immunological regulation of cutaneous leishmaniasis. I. Immunogenetic aspects of susceptibility to *Leishmania tropica* in mice. *Parasite Immunol* 1980; 2:303-314.
- 34 - Roberts M, Mock BA, Blackwell JM. Mapping of gene controlling *Leishmania* major infection in CXS recombinant inbred mice. *Eur J Immunogenet.* 1993; 20:349-362.