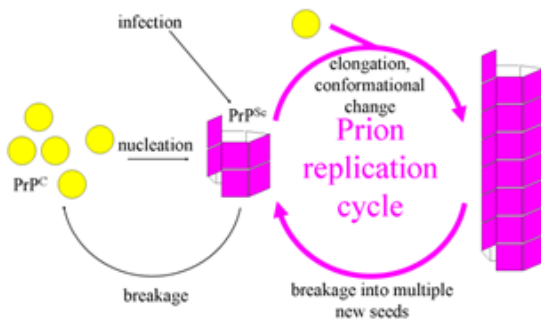


## پریون و سیستم ایمنی

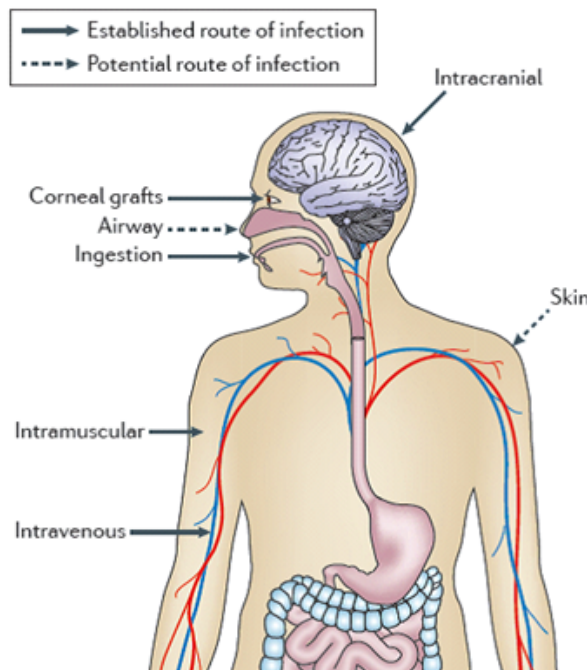
پریون (prions) واژه مخفف یا جایگزین برای **proteinaceous infectious particle** است. افراد مبتلا به پریون‌ها (prions) از آسیب مغزی رنج می‌برند که می‌تواند کشنده باشد. با توجه به فرضیات موجود، تجمع کنفورمرهای پروتئین پریونی سلولی ( $PrP^C$ ) به شکل پروتئین پریونی اسکارپی ( $PrP^{Sc}$ )، عامل بیماری است. تجمع این پروتئین پریونی اسکارپی می‌تواند موجب فراخوان پروتئینهای پریون سلولی بیشتری شود و با روشی مشابه رشد و تفکیک بلورها موجب افزایش خود گردد. وقتی این چرخه در سیستم عصبی مرکزی (CNS) رخ می‌دهد و پروتئین‌های پریونی سلول که متصل به غشاء هستند را در سطح سلول عصبی درگیر میکند یک سیگنال نوروتوکسیک به راه می‌افتد و تغییرات اسفنجی شکلی که در مغز بیمار دیده میشود ایجاد می‌کند.



شکل ۱ - چرخه تکثیر پریونی (wikipedia.com)

**تبدیل پروتئین پریونی سلولی به پروتئین پریونی اسکارپی** - این دو در ساختار بیوشیمیایی سوم و چهارم با هم متفاوتند:  $PrP^C$  عمدتاً آلفا هلیکس و  $PrP^{Sc}$  عمدتاً صفحات بتا.  $PrP^C$  در بسیاری از سلولها وجود دارد و مشکلی ایجاد نمیکند ولی در بیماری فرم اسکارپی بعنوان قالب یا الگویی عمل کرده موجب میشود پروتئینهای سالم هم به این تجمعات بپیوندند البته ملکولهای دیگری هم در این پدیده مشارکت دارند (شکل ۱ از ویکی پدیا).

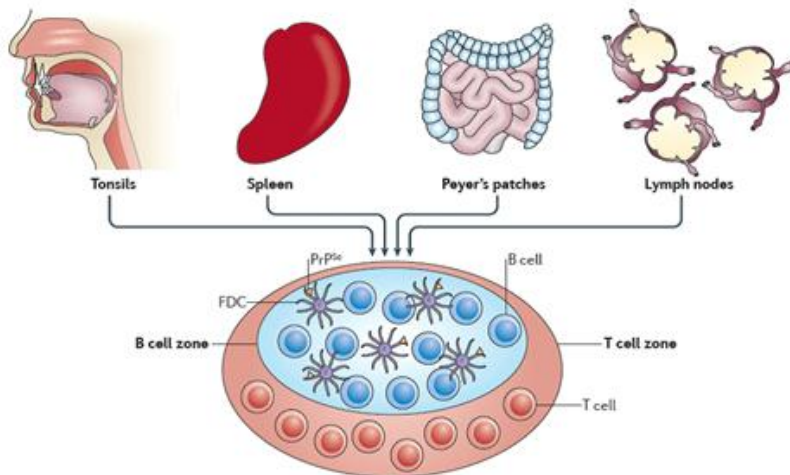
اطلاعات ما در مورد عملکرد فیزیولوژیک پروتئین پریونی سلول ابتدایی است: در اعصاب محیطی در نگهداری میلین مشارکت دارد. از عملکردهای ایمونولوژیک که به آن نسبت داده شده می‌توان نمو سلول T، فعال کردن و تعامل با سلولهای دندریتیک (DCs)، مهار فاگوسیتوز در ماکروفاژها و مشارکت در خود تجدید کردن سلول های بنیادی خونساز نام برد



شکل ۲ - مسیرهای ورود (Aguzzi A. Nat Rev Immunol. 2013)

**راههای ورود پریون** - معمولاً در اکثر افراد پریون قبل از رسیدن به مغز در بافت‌های محیطی تکثیر میشود. در مواجهه دهانی که رایجترین است، پریونها ابتدا با دیواره سیستم گوارشی برخورد دارند. سریعاً در پلاکهای پی‌یر و سپس طحال تجمع پیدا می‌کنند و احتمالاً راه ورود آنها اپی‌تلیوم مرتبط با فولیکول در پلاکهای پی‌یر (سلول‌های M) است که بطور مداوم از محتوای روده نمونه‌گیری می‌کنند. سلولهای دندریتیک (شاید ماکروفاژها هم) می‌توانند از مسیر لنفاتیک موجب انتقال پریونها به گره‌های لنفی صفاقی شوند. انتقال از مسیر خون هم اتفاق می‌افتد.

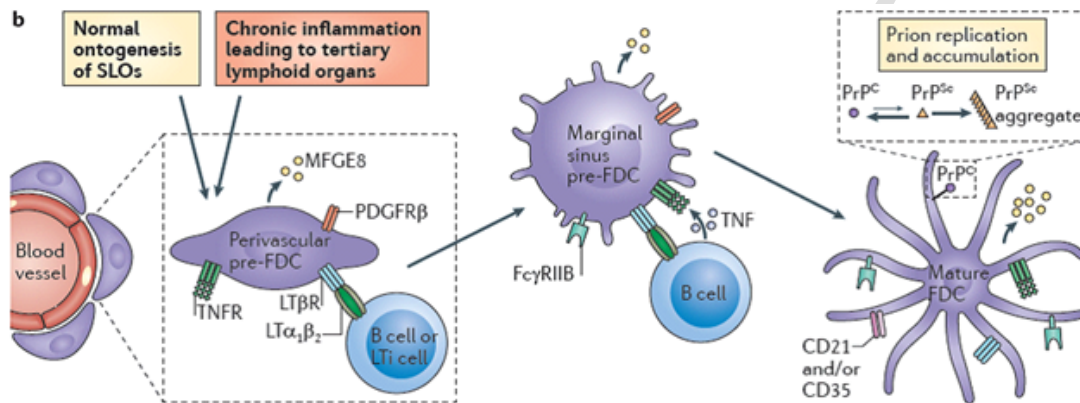
**تکثیر** - در بسیاری موارد پریونها قبل از تهاجم به سیستم عصبی در اندامهای لنفی ثانویه تجمع می‌یابند. پریونهای نوروتروپیک بدون نیاز به مرحله تکثیر محیطی به CNS حمله می‌کنند. لنفوتروپیک بودن پریون به سویه، مسیر تلقیح، گونه میزبان و توالی ژنی پروتئین کد کننده بستگی دارد.



شکل 3- تکثیر پریون در فولیکولهای اندامهای لنفاوی ثانویه (Aguzzi A. Nat Rev Immunol. 2013)

پریونهای که از مسیر محیطی وارد شده‌اند (نه مستقیماً مسیر عصبی) در فولیکولهای لنفاوی مثل لوزه، طحال، پلاکهای پی‌یر روده و گره‌های لنفی تکثیر می‌شوند و عمدتاً با سلولهای دندریتیک فولیکولی (FDC) مرتبط هستند.

سلولهای دندریتیک فولیکولی در مرحله‌ای از نمو خود که pre-FDC سینوسهای مارژینال نام دارند نیازمند TNF و  $2\beta 1\alpha$  از سلولهای B هستند تا بالغ شوند. این سلولها پریون سلولی زیادی بیان میکنند.

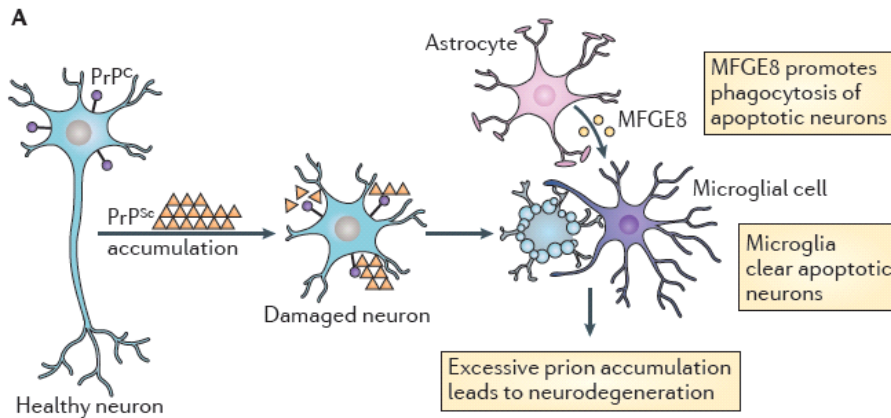


شکل 4- نقش سلولهای دندریتیک فولیکولی در تکثیر پریونها (Aguzzi A. Nat Rev Immunol. 2013)

**تهاجم به نورونها** - پریونها بعد از افزایش و تجمع در اندامهای لنفاوی ثانویه، وارد CNS میشوند. این اندامها عمدتاً عصبدهی سمپاتیک دارند که می‌توانند موجب انتشار پریون به سیستم عصبی شوند (نخاع و سپس مغز).

**پاسخ ایمنی محیطی به پریونها** - ظاهراً پریونها یا اجزاء آنها می‌توانند موجب فعال شدن TLRها (Toll-like receptors) شوند و سیگنالینگ از این طریق می‌تواند تاحدی می‌تواند موجب محافظت در مقابل آلودگی شود. تزریق داخل صفاقی پریونها به موشهای دچار نقص در مسیر سیگنالینگ TLR4 پاتوژنز شدیدتری ایجاد می‌کند. احتمالاً به دلیل مکانیسمهای تولرانس، پاسخ ایمنی تطبیقی چندانی توسط پریون فعال نمی‌شود.

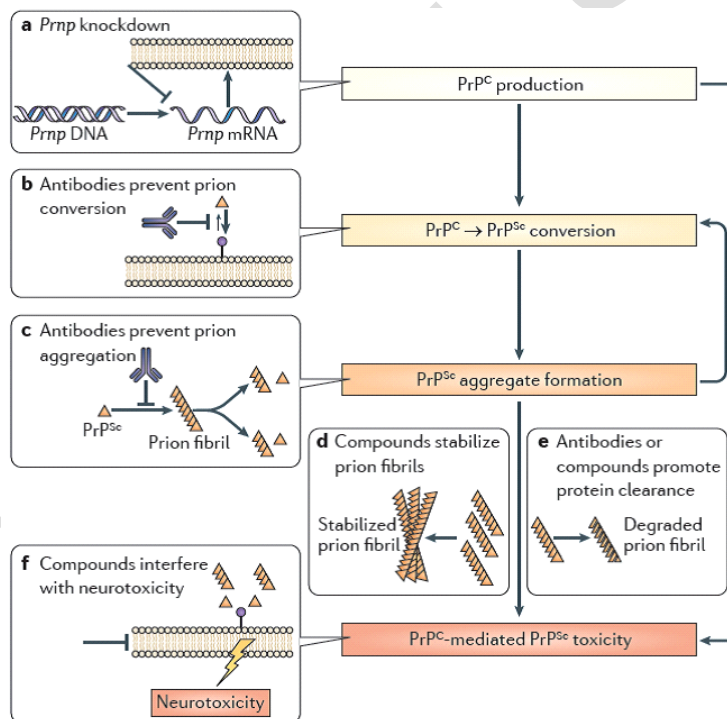
**پاسخ ایمنی به پریونها در CNS** - تجمع رو به ازدیاد پریونها در مغز منجر به انسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل‌گرفته می‌شود. التهاب مغزی در آلودگی پریونی همراه با فعال شدن استروسیت‌ها و میکروگلیاهاست. میکروگلیاها نقش محافظتی در این بیماری دارند و ملکول MFG8 (milk fat globule epidermal growth factor 8) که از استروسیت‌ها آزاد میشود، فاگوسیتوز و جاروب پریونها توسط میکروگلیا (و حذف سلولهای آسیب دیده) را تسهیل میکند. ولی تجمع بیش از حد پروتئینهای پریون اسکارپی مشکل‌ساز بوده می‌تواند منجر به بروز فنوتیپ پیش التهابی میکروگلیاها شود که بالعکس مضر بوده گسترش پریونها را سبب میشود (شکل 5).



شکل ۱ - تخریب عصبی ناشی از پریونها و فعال شدن مایکروگلیا (Aguzzi A. Nat Rev Immunol. 2013)

آلودگی پریونی می تواند موجب تولید سایتوکاینهای پیش التهابی  $IL-1\alpha$ ،  $IL-1\beta$ ،  $TNF$  و  $IL-6$  شود. فقدان  $IL-10$  می تواند موجب وخامت بیماری شود.

چند پیشنهاد از جمله روشهای ایمونوتراپی جهت استفاده در درمان بیماری در شکل ۶ دیده میشود.



شکل ۲ - اهداف مختلف درمانی (Aguzzi A. Nat Rev Immunol. 2013)

Aguzzi A, Nuvolone M, Zhu C. The immunobiology of prion diseases. Nat Rev Immunol. 2013;13(12):888-902.