بررسی آثار تجویزهم‌زمان اینترفرون‌های نوع ۱ (آلفا و بتا) و فاکتور محرک رشد کلونی گرانولوسیت (G-CSF) برسطوح سرمی گلوکز، تری‌گلیسرید و کلسترول در خون موش سوری

انسیه نامجو[۱]، رویا لاری[۲*]، ناصر مهدوی شهری[۳]، علی مقیمی[۳]، مهرنگار رجحان‌نژاد[۱]، لیلا ایزی[۱]

۱. دانشجوی کارشناسی‌ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۲. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۳. استاد، گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۳/۱۰
تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۵/۰۵

چکیده

اهداف **CSF** به‌طور گسترده در درمان نوتروپنی ناشی از شیمی‌درمانی استفاده می‌شود. تحقیقات متعدد بیانگر بالارفتن میزان **G-CSF** در شرایط التهابی، همچنین نقش التهابی این فاکتور بوده است. اینترفرون‌های (**IFN**) نوع ۱ فاکتورهای ضدالتهابی شناخته می‌شود و آثار درمانی آن‌ها در بعضی بیماری‌های التهابی شناخته شده است. هدف از این پژوهش بررسی اثر **G-CSF** بر فاکتورهای خونی بود. همچنین، بررسی این موضوع که آیا اینترفرون‌های نوع ۱ اثر احتمالی **G-CSF** بر فاکتورهای خونی را تعدیل می‌کند.

مواد و روش‌ها برای این منظور ۴۲ سرموش سوری نر هشت‌هفته‌ای در شش گروه هفت‌تایی دسته‌بندی شد شامل گروه ۱ (کنترل): تزریق آب مقطر، گروه ۲: **۲۰۰µg/kg G-CSF**، گروه ۳: **۲۰۰µg/kg** اینترفرون آلفا (**IFN-α**)، گروه ۴: **۲۰۰µg/kg** اینترفرون بتا (**IFN-β**)، گروه ۵: **۲۰۰µg/k IFN-α** + **۲۰۰µg/kg G-CSF**، گروه ۶: **۲۰۰ µg/kg IFN-β** + **۲۰۰ µg/kg G-CSF**. تزریقات یک‌بار در روز برای مدت ۲۸ روز انجام شد. سپس، تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی خون شامل گلوکز، تری‌گلیسرید و کلسترول بررسی شد.

نتایج و بحث **G-CSF** یا **IFNs**، به‌تنهایی یا به‌طور هم‌زمان موجب کاهش سطوح سرمی قند، تری‌گلیسرید و کلسترول در خون موش سوری به‌طور معناداری شد. همچنین، در تجویز توأم اینترفرون‌های نوع ۱ و **G-CSF** میزان کاهش گلوکز، تری‌گلیسرید و کلسترول بیش از **G-CSF** به‌تنهایی بود. این نتایج بیانگر اثر احتمالی سینرژیکی **G-CSF**، **IFN-α** و **IFN-β** است. این احتمال وجود دارد که مسیرهای سیگنالی سلولی مشابهی مورد استفادهٔ **G-CSF** و **IFN α/ β** قرارگرفته است.

کلیدواژه‌ها:
التهاب، فاکتورهای بیوشیمیایی خونی، G-CSF، IFN-α، IFN- β.

مقدمه

فاکتور محرک رشد کلونی گرانولوسیت‌ها (G-CSF- Granulocyte colony stimulating factor) و اینترفرون‌ها (interferon-IFN) دو گروه از سایتوکاین‌ها محسوب می‌شود که در واکنش‌های التهابی، همچنین درمانی نقش مهمی ایفا می‌کند.

* **نویسندهٔ مسئول: رویا لاری**
نشانی: مشهد، میدان آزادی، دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی
تلفن: ۰۵۱-۳۸۸۰۵۵۱۱, **دورنگار:** ۰۵۱-۳۸۷۹۶۱۶
رایانه: rlari@um.ac.ir
شناسه ORCID: رویا لاری 0000-0002-1710-4864، انسیه نامجو 0000-0003-4492-9826

مجلهٔ علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دورهٔ ۲۵، شمارهٔ ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۷، ص 93-100.
آدرس سایت: http://jsums.medsab.ac.ir رایانامه: journal@medsab.ac.ir
شاپای چاپی: ۷۴۸۷-۱۶۰۶

G-CSF یکی از سایتوکاین‌های خونساز است که عمدتاً توسط سلول‌های مونوسیت و ماکروفاژ تولید و موجب تکثیر و تمایز سلول‌های خونساز میلوئیدی می‌شود [۱]. اگرچه در حالت طبیعی میزان بیان G-CSF بسیار پایین است، گزارش‌های متعدد بیانگر افزایش بیان این فاکتور در بیماری‌های التهابی است. G-CSF در مطالعات متعددی فاکتور التهابی معرفی شده است که در شروع پاسخ التهابی نقش دارد [۲، ۳]. در مقابل، مطالعات دیگری نیز حاکی از آثار ضدالتهابی آن است [۴، ۵].

اشکال دارویی آن در قالب داروی فیلگراستیم و لنوگراستیم در موارد متعدد نوتروپنی به‌دنبال شیمی‌درمانی، پیوند مغز استخوان، بهبود عملکرد قلب پس از آنفارکتوس حاد قلبی و روماتیسم مفصلی استفاده می‌شود. مصرف داروی فیلگراستیم با عوارض جانبی متعددی از جمله واکنش آلرژی، بزرگ‌شدن طحال، آریتمی‌گذرای فوق‌بطنی و التهاب عروق همراه است. از عوارض دیگر شناخته‌شدهٔ این دارو هپاتومگالی، کاهش فشار خون گذرا، اختلالات ادراری (از جمله پروتئین اوریا، هماتوریا)، استئوپوروز، ترومبوسیتوپنی، آنمی، کاهش گذرای گلوکز خون و افزایش اسید اوریک است [۶، ۷].

اینترفرون‌های نوع ۱ شامل اینترفرون‌های آلفا و بتا (IFN-α و IFN-β) است و معمولاً بر اثر عفونت‌های ویروسی القا می‌شود [۸]. این اینترفرون‌ها به‌طور وسیع در درمان لوسمی، هپاتیت ویروسی، مالتیپل اسکلروزیس و موارد دیگر استفاده می‌شود. در مورد اینترفرون‌های نوع ۱ لازم به ذکر است که در بسیاری از مقالات بر ویژگی ضدالتهابی آن‌ها تأکید شده است [۹، ۱۰]. توانایی ضدالتهابی آن‌ها در تولید سایتوکاین سرکوب‌کنندهٔ ایمنی IL-10 است که تولیدات ژنی پیش‌التهابی را مهار می‌کند.

میزان فاکتورهای مختلف خون مانند گلوکز، تری‌گلیسرید و کلسترول در حالت طبیعی در محدودهٔ مشخصی تقریباً ثابت است. بیماری‌ها و عوامل آسیب‌رسان در سوخت‌وساز، جذب، دفع و ذخیرهٔ آن‌ها تأثیرگذار است. بنابراین، کاهش و افزایش آن‌ها نشان‌دهندهٔ عارضه یا بیماری خاصی است. برای مثال، میزان پایین گلوکز ممکن است باعث بروز ضایعات مغزی شود و میزان بالای آن ممکن است ایجاد کومای دیابتیک نماید. کلسترول الکل ماکرومولکول (یا استرول) است که با اسیدهای چرب تشکیل استر می‌دهد. کلسترول را تمام سلول‌های بدن به‌جز اریتروسیت‌ها سنتز می‌کند. افزایش میزان تری‌گلیسرید سرم در افزایش سنتز و یا اختلال کاتابولیسم آن دیده می‌شود. در بیشتر حالات، افزایش تری‌گلیسرید سرم در چاقی به‌علت مصرف زیاد کربوهیدرات، چربی و الکل است [۱۱].

التهاب باعث اختلالات قابل‌توجهی در سوخت‌وساز بدن میزبان می‌شود که ناشی از انتشار سیستمی سایتوکاین‌هاست [۱۲]. پاسخ اولیهٔ میزبان افزایش قند خون و مقاومت در برابر عمل انسولین است. با گذشت زمان جذب گلوکز در بافت‌های محیطی افزایش پیدا می‌کند [۱۳]. التهاب و سیگنالینگ لیپیدی تنظیم‌کننده‌های هموستازی و ایمنی است. بسیاری از انواع لیپیدها به‌طور مثبت یا منفی پاسخ‌های التهابی را تنظیم می‌کند [۱۴، ۱۵]. عفونت و التهاب باعث پاسخ فاز حاد می‌شود که متعاقب آن سطوح تری‌گلیسرید پلاسما افزایش می‌یابد.

مطالعهٔ حاضر به‌دنبال بررسی تغییرات ایجادشده پس از تجویز توأم G-CSF و اینترفرون‌هاست تا شاید در یافتن راه‌حلی برای کاهش عوارض منفی اینترفرون درمانی مانند میلوتوکسیسیتی مفید باشد.

روش شناسی

موش‌های نر نژاد سوری هشت هفته‌ای از دانشکدهٔ داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تهیه و در قفس‌های شفاف از جنس پلکسی‌گلاس در گروه‌های هفت‌تایی با رعایت اصول اخلاقی نگهداری شد. حیوانات طی دورهٔ تحقیق تحت شرایط یکسان و استاندارد از نظر نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی)، تهویهٔ مناسب و دما (۲±۲۲درجهٔ سانتی‌گراد) بودند و آب و غذا به اندازهٔ کافی در دسترس آن‌ها قرارداشت. موش‌ها در شش گروه هفت‌تایی زیر دسته‌بندی شد: گروه ۱ (گروه کنترل): تزریق آب مقطر، گروه ۲: تزریق G-CSF ۲۰۰ میکرو گرم/کیلوگرم وزن بدن (µg/kg)، گروه ۳: تزریق IFN-α ۲۰۰ µg/kg، گروه ۴: تزریق IFN-β ۲۰۰ µg/kg، گروه ۵: تزریق G-CSF ۲۰۰ µg/kg + IFN-α ۲۰۰ µg/kg، گروه ۶: تزریق G-CSF ۲۰۰ µg/kg + IFN-β ۲۰۰ µg/kg. تزریقات به‌طریق درون‌صفاقی و یک‌بار در روز انجام شد.

پس از ۲۸ روز با تزریق مادهٔ بیهوشی کتامین از قلب موش‌ها با سرنگ به میزان ۱CC خون گرفته شد. خون‌ها پس از جمع‌آوری به‌مدت ۱۵ دقیقه با شدت ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ (Kakusan.Japan ,4000 rpm)، سرم خون از سلول‌های خونی جدا و برای اندازه‌گیری شاخص‌های بیوشیمیایی (گلوکز، کلسترول و تری‌گلیسرید) به آزمایشگاه تشخیص طبی دانشکدهٔ دامپزشکی دانشگاه فردوسی ارسال شد. در فاصلهٔ زمانی بین جمع‌آوری خون و عمل سانتریفوژ، سپس ارسال به آزمایشگاه تشخیص طبی، نمونه‌ها در فریزر (۱۹- درجهٔ سانتی‌گراد) نگهداری شد. اندازه‌گیری شاخص‌های

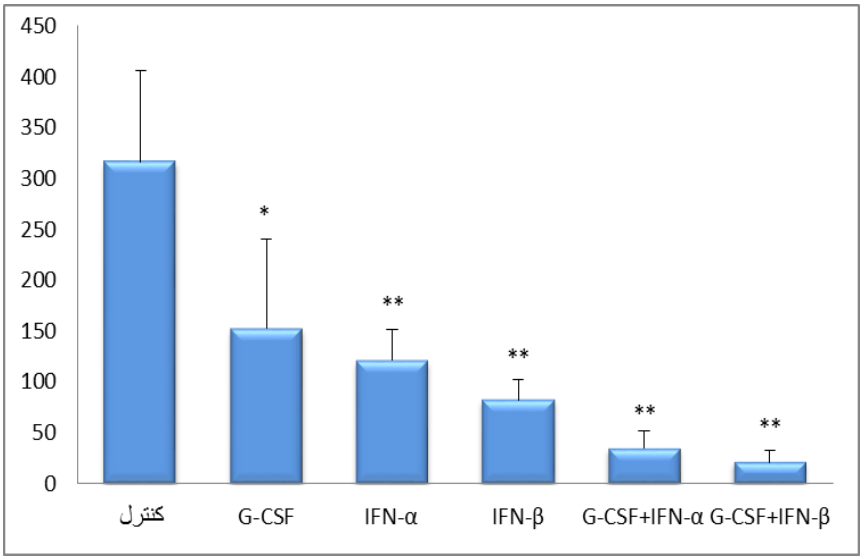
بیوشیمیایی با دستگاه Ta.ga BT 30co, Biotecnica, Rome.Italy انجام شد.

پس از دریافت داده‌های آزمایشگاهی هر یک از شاخص‌های بیوشیمیایی خون با نرم‌افزار SPSS 18 بررسی شد. برای مقایسهٔ واریانس گروه‌ها از آزمون آماری Levene استفاده شد. از آزمون آماری پارامتری آنالیز واریانس (ANOVA) در مواردی استفاده شد که توزیع نسبتاً نرمال داده‌ها و واریانس برابر گروه‌ها وجود داشت. از آزمون آماری غیرپارامتری Kruskal-Wallis در مواردی استفاده شد که واریانس گروه‌ها نابرابر بود. برای مقایسهٔ دوبه‌دو بین گروه‌ها آزمون آماری غیرپارامتری Mann-Whitney U و آزمون آماری Bonferroni به‌عنوان Post hoc به‌کار گرفته شد. از نظر آماری، تغییرات به‌وجودآمده با درنظرگرفتن $P<۰/۰۵$ معنادار و $P>۰/۰۵$ فاقد معنا بود. در این مطالعه، برای مقایسهٔ میانگین فاکتورهای بیوشیمیایی خون از نمودار ستونی با استفاده از نرم‌افزار اکسل استفاده شده است.

یافته ها

تغییرات گلوکز سرم

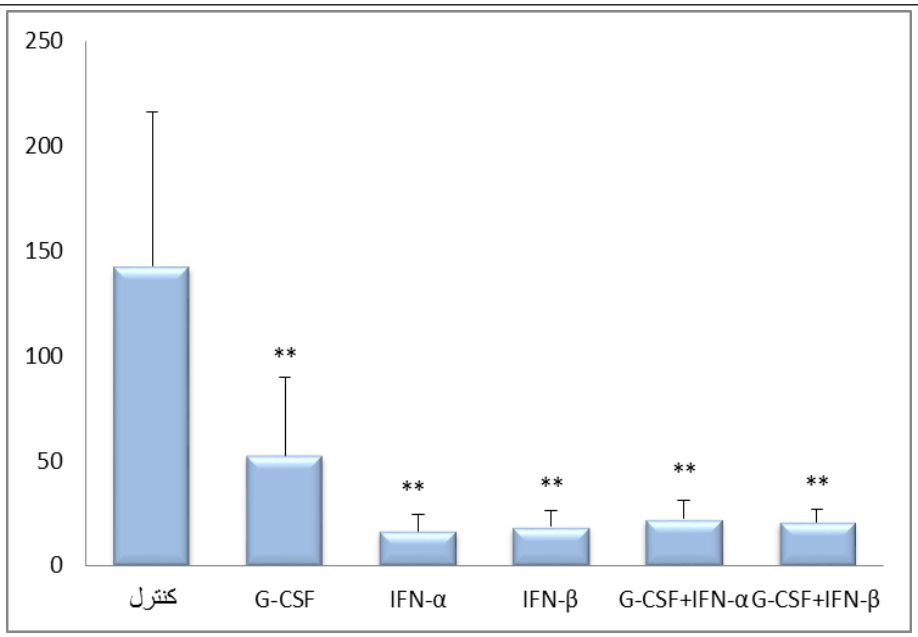
به‌علت واریانس نابرابر گروه‌ها، از آزمون آماری غیرپارامتری Kruskal-Wallis استفاده شد که وجود اختلاف معنادار بین گروه‌ها را نشان داد ($P<۰/۰۰۱$). برای مقایسهٔ دوبه‌دو بین گروه‌ها از آزمون آماری غیرپارامتری Mann-Whitney U استفاده شد که اختلاف معنادار بین گروه کنترل با گروه های G-CSF ($P=0.025$)، IFN-α ($P=0.004$)، IFN-β ($P=0.002$)، G-CSF+IFN-α ($P=0.002$) و G-CSF+IFN-β ($P=0.003$) وجود داشت. همین‌طور، بین گروه G-CSF با G-CSF+IFN-α ($P=0.002$) و IFN-β+ G-CSF ($P=0.003$) اختلاف وجود داشت. گروه IFN-α نیز اختلاف معناداری با گروه G-CSF+IFN-α ($P=0.002$) داشت. همین طور، گروه IFN-β اختلاف معناداری با گروه G-CSF+IFN-β ($P=0.003$) داشت که نشانگر اثر تشدیدکنندهٔ اینترفرون‌های نوع ۱ بر G-CSF بود.



شکل ۱. میانگین گلوکز سرم خون در گروه‌های شش‌گانه بر حسب میلی‌گرم بر دسی‌لیتر. * دارای اختلاف معنادار ($P<۰/۰۵$)، **دارای اختلاف معنادار ($P<۰/۰۱$)، اثر توأم G-CSF+IFN-βیا G-CSF+IFN-α شدیدتر از G-CSF به‌تنهایی بود ($P<۰/۰۱$).

تغییرات تری‌گلیسرید سرم

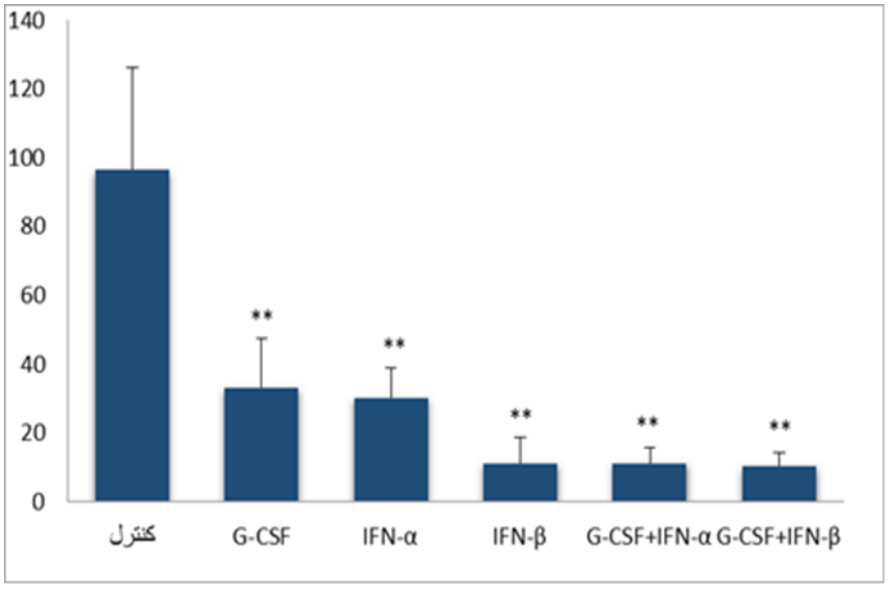
همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، اینترفرون‌های نوع ۱ به‌شدت موجب کاهش میزان تری‌گلیسرید سرم خونی شد. در میزان تری‌گلیسرید سرم خون اختلاف معنادار بین گروه کنترل با گروه‌های G-CSF ($P=0.008$)، IFN-α ($P=0.001$)، IFN-β ($P=0.001$)، G-CSF+IFN-α ($P=0.001$) و G-CSF+IFN-β ($P=0.001$) وجود داشت. به‌علت واریانس نابرابر گروه‌ها در مقایسهٔ دوبه‌دو بین گروه‌ها از آزمون آماری غیرپارامتری Mann-Whitney U استفاده شد. نتایج نشانگر اختلاف معنادار گروه G-CSF با گروه‌های G-CSF+IFNα ($P=0.038$) و G-CSF+IFN-β ($P=0.026$) بود. در بقیهٔ موارد اختلاف معناداری در مقایسهٔ دوبه‌دو بین گروه‌های مختلف مشاهده نشد.



شکل ۲. میانگین تری‌گلیسرید خون در گروه‌های شش‌گانه بر حسب میلی‌گرم بر دسی‌لیتر. ** دارای اختلاف معنادار با گروه کنترل ($P<۰/۰۱$)، IFNs در مقایسه با G-CSF اثر کاهندهٔ بیشتری بر تری‌گلیسرید خون داشت و تغییرات به‌وجودآمده با آن‌ها همسو با تغییرات ایجادشده با G-CSF بود.

تغییرات کلسترول سرم

در میزان کلسترول سرم خون نیز اختلاف معناداری بین گروه کنترل با همهٔ گروه‌های دیگر وجود داشت ($P\leq۰/۰۰۱$). همین‌طور، اختلاف معناداری بین گروه G-CSF با گروه‌های GCSF+IFN-α ($P=0.017$) و G-CSF+IFN-β ($P=0.035$) وجود داشت. همچنین، گروه IFN-α اختلاف معناداری با گروه‌های IFN-β ($P=0.002$) و G-CSF+IFN-α ($P=0.001$) داشت.



شکل ۳. میانگین کلسترول سرم خون در گروه‌های شش‌گانه بر حسب میلی‌گرم بر دسی‌لیتر. ** دارای اختلاف معنادار ($P<۰/۰۰۱$). IFNs همراه با G-CSF در مقایسه با G-CSF کلسترول سرم خون را بیشتر کاهش داد ($P<۰/۰۵$).

بحث

در مطالعهٔ حاضر، در پی آن بودیم که نخست اثر G-CSF، IFNα و IFN-β را بر فاکتورهای بیوشیمیایی سرم خون، سپس اثر توأم G-CSF، IFNα و IFN-β را بر موارد ذکرشده بررسی کنیم. مطالعات زیلوس و همکاران و گلاسپی و همکاران

مؤید سودمندی این تجویز هم‌زمان در درمان هپاتیت بود [۱۶]. اما، مطالعات زیادی در خصوص تأثیر تجویز هم‌زمان این دو بر فاکتورهای بیوشیمیایی خون انجام نشده است. نتایج این تحقیق نشان داد که G-CSF در بیشتر موارد بر فاکتورهای بیوشیمیایی خون مانند گلوکز، تری‌گلیسرید و کلسترول اثر کاهنده داشت. IFN-α و IFN-β نیز فاکتورهای بیوشیمیایی خون را در بیشتر موارد کاهش داد. به‌نظر می‌رسد G-CSF با IFN-αو IFN-β آثار هم‌افزایی دارد. تفاوت‌های نه‌چندان زیاد بین آثار IFN-α و IFN-β بر فاکتورهای خونی وجود دارد.

یکی از عوارض جانبی اینترفرون‌درمانی که در مداوای هپاتیت نوع B وC به‌کار گرفته می‌شود میلوتوکسیسیتی است که نوتروپنی و بیماری‌های عفونی را به‌دنبال دارد. برای حذف این پیامد، روش پیشنهادی، استفاده از G-CSF در کنار اینترفرون‌درمانی بود که نتایج مثبتی در پی داشت [۱۶]. در مطالعهٔ حاضر، شاهد بودیم در بیشتر موارد تجویز انفرادی یا توأم سایتوکاین‌های فوق، کاهش معناداری ایجاد کرده است.

مطالعات نشان داده است التهاب باعث اختلالات قابل‌توجهی در سوخت‌وساز بدن میزبان می‌شود که ناشی از انتشار سیستمیک سایتوکاین‌هاست. پاسخ اولیهٔ میزبان افزایش قند خون و مقاومت در برابر عمل انسولین است. با گذشت زمان جذب گلوکز در بافت‌های محیطی افزایش پیدا می‌کند [۱۳].

شوئلسان و همکاران مقاومت انسولینی ایجادشده در ماهیچه‌های اسکلتی، کبد و بافت‌های دیگر را ناشی از واسطه‌های پیش‌التهابی و پیش‌آتروژنی دانستند [۱۷]. در مطالعهٔ حاضر میزان گلوکز سرم در تمام گروه‌ها در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معناداری (P<۰/۰۱) کاهش یافته بود. این احتمال وجود دارد که تجویز G-CSF عامل پیش‌التهابی و التهاب‌زا باشد که نخست موجب افزایش گلوکز خون و تیمار طولانی‌مدت موجب افزایش جذب گلوکز شود. میزان کاهش گلوکز در گروه G-CSF+IFN-β و گروه G-CSF+IFN-α حتی از گروه‌هایی که به‌تنهایی G-CSF، IFN-β و IFN-α دریافت کرده بودند بیشتر بود. این اثر ممکن است به‌دلیل سایتوکاین‌های واسط آزادشده در اثر دوز بالا و مصرف طولانی‌مدت G-CSF باشد و نیازمند بررسی دقیق‌تر است.

التهاب و عفونت با تغییرات مشخصی در سوخت‌وساز لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها همراه است. عفونت و التهاب باعث پاسخ فاز حاد می‌شود که متعاقب آن سطوح تری‌گلیسرید پلاسما افزایش می‌یابد. در جوندگان هنگام عفونت و التهاب سطح کلسترول تام و سنتز کلسترول کبدی افزایش پیدامی‌کند، در حالی که در پریمات‌ها و انسان‌ها تغییری ایجاد نمی‌شود یا کلسترول سرم و LDL کاهش می‌یابد [۱۸].

پاسخ التهابی موضعی با واسطهٔ ماکروفاژها سطح لیپید سرم را افزایش می‌دهد [۱۹]. تغییرات ایجادشده در سوخت‌وساز چربی‌ها ناشی از سایتوکاین‌هاست که به هایپرلیپیدمی می‌انجامد و نشان‌دهندهٔ بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی است. تعداد زیادی از سایتوکاین‌ها شامل TNF، ILs و IFNs، سطوح تری‌گلیسرید سرم را افزایش می‌دهد. سایتوکاین‌ها همچنین، قادر به افزایش سنتز کلسترول کبدی و کاهش تجزیهٔ آن است [۲۰].

برخی مطالعات نیز ارتباط بین سایتوکاین‌هایی مانند IL-6 و IL-1β با هایپرکلسترولمی را گزارش داده‌اند [۲۱]. همهٔ این شواهد حاکی از این است که التهاب و سیگنالینگ لیپیدی تنظیم‌کننده‌های مرتبط به هم هموستازی و ایمنی است. در مطالعهٔ حاضر، میزان کلسترول و تری‌گلیسرید سرم به‌طور معناداری در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش پیدا کرده است. کاهش کلسترول در گروه‌های IFN-β+G-CSF، G-CSF+IFN-α در مقایسه با گروهی که فقط G-CSF دریافت کرده‌اند بیشتر بود.

از آنجا که بررسی‌های انجام‌شده نشان داده بود که اینترفرون‌ها باعث افزایش تری‌گلیسرید و کاهش جزیی کلسترول می‌شود [۲۲]. نتیجهٔ ما به‌طور کامل با این موضوع مغایرت داشت. به‌نظر می‌رسد G-CSF، IFN-α و IFN-β هر کدام در مطالعهٔ حاضر ویژگی‌های ضدالتهابی در تنظیم تری‌گلیسرید و کلسترول سرم خون نشان داده‌اند. احتمالاً، G-CSF، IFN-α و IFN-β در نقطهٔ مقابل IL-6، IL-1 و TNF-α، تجزیهٔ چربی در آدیپو سیت‌ها را مهار می‌کند که به هیدرولیز تری‌گلیسریدها و ایجاد اسیدهای چرب آزاد می‌انجامد. فعال‌کردن مسیر سیگنالینگ انسولین، کاهش مقاومت انسولینی، فعال‌کردن آدیپوسیت‌ها (کار اصلی آن‌ها ذخیره‌سازی چربی است)، افزایش فعالیت peroxisome proliferator-activated receptors(PPAR) در آدیپوسیت‌ها از سازوکارهای احتمالی دیگری است [۲۳].

نکتهٔ قابل‌توجه، اثر هم‌افزایی G-CSF با IFN-α و IFN-β بود. البته، تفاوت‌های مختصری نیز بین رفتارهای IFN-α و IFN-β مشاهده شد. وجود هم‌افزایی G-CSF با IFN-α و IFN-β منطقی به‌نظر می‌رسد، زیرا سازوکار انتقال پیام و ایجاد پاسخ در سلول هدف از طریق آنزیم‌های کیناز جانوس (JAK) و عوامل رونوشت‌برداری با نام انتقال‌دهندهٔ پیام و فعال‌کنندهٔ رونوشت‌برداری (STAT) شناخته‌شده‌ترین سازوکار انتقال پیام سایتوکاین‌هایی مانند IFNs است [۲۴]؛ مسیر سیگنالی‌ای که G-CSF نیز از طریق برخی اعضای

خانوادهٔ آن عمل می‌کند [۲۵].

در یکی از مطالعات گزارش شده است سیگنالینگ JAK-STAT ناشی از G-CSF موجب کاهش TNF-α، IL-6، IL-8، IL-1β در مدل‌های عفونت‌های محیطی می‌شود. در این شرایط G-CSF آثار ضدالتهابی معناداری نشان می‌دهد [۲۶]. لوتز و همکاران در مقالهٔ خود از آثار هم‌افزایی رتینوئید و سیگنالینگ IFN-α یاد کرده‌اند. رتینوئیک اسید بیان STAT1، STAT2 و IRF-1 (IFN-responsive factor1) القا می‌کند که نقش مرکزی در سیگنالینگ ویژهٔ IFN ایفا می‌کند و در فعالیت‌های تمایز و ضدتکثیری دخیل است. رتینوئیک اسید فسفوریله‌کردن تیروزین STAT1 و STAT2 را القا می‌کند. STAT1 نقطهٔ تلاقی عمده بین رتینوئیک اسید و مسیر سیگنالینگ IFN است. همچنین، از هم‌افزایی بین G-CSF و رتینوئیک اسید نیز سخن گفته‌اند. با درنظرگرفتن این موضوع و این واقعیت که رونویسی گیرندهٔ G-CSF را رتینوئیک اسید القا می‌کند، تداخل بین مسیرهای سیگنالینگ G-CSF و رتینوئیک اسید قویاً پیشنهاد می‌شود [۲۵].

خانوادهٔ آنزیم‌های کیناز جانوس (JAKs) تیروزین کینازهای غیرگیرنده است. تعداد زیادی از سایتوکاین‌ها از جمله G-CSF و IFNs، وابسته به JAK1 است و برای سیگنالینگ خود به JAK1 نیاز دارد [۲۷]. با توجه به این واقعیات، به‌نظر می‌رسد وجود هم‌افزایی G-CSF با IFN-α و IFN-βتوجیه‌پذیر است.

تفاوت‌های مختصری در رفتار IFN-α و IFN-β در مطالعهٔ ما به‌چشم می‌خورد. چنین تفاوت‌هایی در حالات دیگر التهابی نیز مشاهده شده است. مشخص شده است IFN-α درمانی در برخی موارد به بیماری‌های خودایمنی می‌انجامد، مانند لوپوس اریتروماتوزسیستمی، روماتیسم مفصلی، مالتیپل اسکلروزیس و دیابت نوع ۱، در حالی که IFN-β آثار مفیدی در درمان مالتیپل اسکلروزیس و روماتیسم مفصلی با خواص ضدالتهابی خود به‌نمایش گذاشته است [۲۸]. IFN-α و IFN-β در سلول‌های ستاره‌ای کبد رت نیز آثار متفاوت بیولوژیکی ظاهر ساخته است [۲۹].

در توجیه این تفاوت‌ها می‌توان گفت احتمالاً رویدادهای سیگنالی متفاوتی بین آن‌ها وجود دارد. از مهم‌ترین عوامل دخالت‌کننده در این تفاوت‌ها می‌توان به مکان تولید این دو اینترفرون، میل ترکیبی آن‌ها در ترکیب با گیرنده‌هایشان و برخورد متفاوت آن‌ها به مبدأ مسیرهای سیگنالی اشاره کرد. ویژگی ترکیبی این دو اینترفرون در گیرندهٔ نوع ۱ اینترفرون، ممکن است متغیر باشد و بستگی به عمل متقابل سایتوکاین با آمینواسیدهای معینی در گیرنده دارد. از نظر مکان تولید، IFN-β غالباً به‌طور موضعی اما IFN-α به‌صورت سیستمی تولید می‌شود. در دسترس‌بودن و فراهم‌بودن اعضای مسیر JAK-STAT بر نتیجهٔ ترکیب‌شدن این اینترفرون‌ها با گیرندهٔ خود تأثیرگذار است. برای مثال، فقدان تیروزین کیناز ۲ از سیگنالینگ IFN-α جلوگیری می‌کند، ولی سیگنالینگ IFN-β را تغییر نمی‌دهد [۲۸].

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شمارهٔ ۳ مصوب دانشگاه فردوسی مشهد در سال ۱۳۹۲ به کد ۲۱۷۴۳ است. تأمین بخشی از هزینه‌های آن با معاونت پژوهشی این دانشگاه صورت گرفته است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند مراتب سپاس و امتنان خود را از حوزهٔ معاونت پژوهشی این دانشگاه ابراز نمایند.

References

[1] Saidi Nia A, Sadeghi Zade M, Maghsoodi N, Akbari B, Fallah J, Karimi M. CDNA cloning of human granulocyte colony stimulating factor (hG-CSF). Modares Journal of Med Sci. 2002; 5(1): 55-64. [in Persian]

[2] Happel KI, Zheng M, Young E, Quinton LJ, Lockhart E, Ramsay AJ, et al. Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to Klebsiella pneumoniae infection. J Immunol. 2003; 170(9): 4432-6.

[3] Eyles JL, Hickey MJ, Norman MU, Croker BA, Roberts AW, Drake SF, et al. A key role for G-CSF-induced neutrophil production and trafficking during IFNlammatory arthritis. Blood. 2008; 112(13): 5193-5201.

[4] Marshall JC. The effects of granulocyte colony-stimulating factor in preclinical models of infection and acute inflammation. Shock. 2005; 24: 120-9.

[5] Inderbitzin D, Beldi G, Sidler D, Studer P, Keogh A, Bisch-Knaden S, et al. Granulocyte colony-stimulating factor supports liver regeneration in a small-for-size liver remnant mouse model. J Gastrointest Surg. 2007; 11(3): 280-285.

[6] Cornish AL, Campbell IK, McKenzie BS, Chatfield S, Wicks IP. G-CSF and GM-CSF as therapeutic targets in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2009; 5(10): 554-559.

[7] Clark R, Cubeddu MA, Luigi X. Lippincott's illustrated reviews. Pharmacology. 2009.

[8] Clark R, Cubeddu MA, Luigi X. Lippincott's illustrated reviews. Pharmacology. 4th Edition. 2009.

[9] Billiau A. Anti-inflammatory properties of Type I interferons. Antiviral Res. 2006; 71(2-3): 108-16.
[10] Benveniste EN, Qin H. Type I interferons as anti-IFNlammatory mediators. Sci STKE. 2007; 416: 70.
[11] Kenneth EB, Suzanne ML. Principles of clinical chemistry. Zahedan. 1993. [in Persian]
[12] Cho H, Kelsall BL. The role of type I interferons in intestinal IFNection, homeostasis, and IFNlammation. Immunological Reviews. 2014; 260(1): 145-67.
[13] Atsumi T, Cho YR, Leng L, McDonald C, Yu T, Danton C, et al. The proinflammatory cytokine macrophage migration inhibitory factor regulates glucose metabolism during systemic inflammation. J Immunol. 2007; 179(8): 5399-406.
[14] Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. Cell Metab. 2012; 15(5): 635-45.
[15] Stapleton PA, Goodwill AG, James ME, Brock RW, Frisbee JC. Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies. J Inflamm (Lond). 2018; 7: 54.
[16] Glaspy JA, Souza L, Scates S, Narachi M, Blatt L, Ambersley J, et al. Treatment of hairy cell leukemia with granulocyte colony-stimulating factor and recombinant consensus interferon or recombinant interferon-alpha-2b. J Immunother. 1992; 11(3): 198-208.
[17] Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. IFNlammation and insulin resistance. J Clin Invest. 2006; 116(7): 1793-1801.
[18] Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. J Lipid Res. 2004; 45(7): 1169-96.
[19] Ning Y, Bai Q, Lu H, Li X, Pandak WM, Zhao F, et al. Overexpression of mitochondrial cholesterol delivery protein, StAR, decreases intracellular lipids and IFNlammatory factors secretion in macrophages. Atherosclerosis. 2009; 204(1): 114-120.
[20] Feingold KR, Hardardóttir I, Grunfeld C. Beneficial effects of cytokine induced hyperlipidemia. Z Ernahrungswiss. 1998; 37: 66-74.
[21] Ferroni P, Basili S, Davi G. Platelet activation, IFNlammatory mediators and hypercholesterolemia. Curr Vasc Pharmacol. 2003; 1(2): 157-169.
[22] Kleemann R, Verschuren L, van Erk MJ, Nikolsky Y, Cnubben NH, Verheij ER, et al. Atherosclerosis and liver IFNlammation induced by increased dietary cholesterol intake: a combined transcriptomics and metabolomics analysis. Genome Biol. 2007; 8(9): 200.
[23] Han Y, Yan L, Han G, Zhou X, Hong L, Yin Z, et al. Controlled trials in hepatitis B virus-related decompensate liver cirrhosis: peripheral blood monocyte transplant versus granulocyte-colony-stimulating factor mobilization therapy. Cytotherapy. 2008; 10(4): 390-396.
[24] Abbas Abol K, Lichman Andro H, Poober Jordan S. Cellular and Molecular Immunology. Mashhad: SID Mashhad. 2001.
[25] Lutz PG, Moog-Lutz C, Cayre YE. Signaling revisited in acute promyelocyti leukemia. Leukemia. 2002; 16(10): 1933-1939.
[26] Schabitz WR, Kollmar R, Schwaninger M, Juettler E, Bardutzky J, Scholzke MN, et al. Neuroprotective effect of granulocyte colony-stimulating factor after focal cerebral ischemia. Stroke. 2003; 34(3): 745-751.
[27] Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, Holt VE 3rd, Silvennoinen O, O Shea JJ. The Janus kinases (Jaks). Genome Biol. 2004; 5(12): 253.
[28] Crow MK. Type I interferon in organ-targeted autoimmune and IFNlammatory diseases. Arthritis Res Ther. 2010; 12 Suppl 1: S5.
[29] Shen H, Zhang M, Minuk GY, Gong Y. Different effects of rat interferon alpha, beta and gamma on rat hepatic stellate cell proliferation and activation. BMC Cell Biol. 2002;

Investigating the effects of co-treatment of type one interferons and granulocyte colony-stimulating factor on glucose, triglycerides and cholesterol of blood serum in Syrian mouse

Ensiye Namju[1], Roya Lari[2*], Nasser Mahdavi Shahri[3], Ali Moghimi[3], Mehrnegar Rojhan Nezhad[1], Leila Izi[1]

1. 1. M.Sc. Student of Cellular and Developmental Biology, Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
2. 2. Assistant Professor, Department of Biology Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.
3. 3. Professor, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

Abstract

Backgrond: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) widely has been used in treatment of chemotherapy-induced neutropenia. Different lines of evidence indicated that G-CSF is increased in inflammatory situation and has inflammatory characteristics. Unlike G-CSF, type I interferones (IFNs) have been shown to have anti-inflammatory effects and therapeutic effects of them in inflammatory diseases such as hepatitis and multiple sclerosis is known. The aim of this study was to investigate the effects of G-CSF on blood factors and also whether type I IFNs can normalize the probable effects of G-CSF on blood factors.

Materials and Methods: 42 mice (male, eight weeks) were divided into six groups of seven, which includes Group 1: (control) injection of distilled water, Group 2: injection 200 µg/kg body weight (b.w.) G-CSF, Group 3: injection 200 µg/kg b.w. interferon-α (IFN-α), Group 4: injection 200 µg/kg b.w. interferon beta (IFN-β), Group 5: injection 200 µg/kg b.w. G-CSF+200 µg/kg b.w. IFN-α, and Group 6: injection 200 µg/kg b.w. G-CSF+200 µg/kg b.w. IFN-β. After 28 days, blood was taken from each mouse heart and blood biochemical parameters (glucose, triglyceride, cholestrol) was investigated.

Results: surprisingly, in most cases, the G-CSF and type one IFNs alone or simultaneously reduced the levels of glucose, triglycerides and cholesterol. Also, the reduction of glucose, triglycerides and cholesterol were higher in G-CSF and IFNs in compare with G-CSF alone. Our data raise the possibility that, G-CSF and IFN-α/β have some similarity in signaling pathway which has to be investigated.

Received:2017/05/31
Accepted:2017/07/27

Keywords: blood biochemical parameters, G-CSF, IFN-α, IFN-β, inflammation.