The Role of Semaphorins and their Receptors in the Immune System and their Relation to Multiple Sclerosis

Ramin Lotfi[1], Kheirollah Yari[2*]

[1]Student Research Committee, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[2]Medical Biology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Article Info:

Received: **27 Jan 2018** ***Revised:*** **29 Apr 2018** ***Accepted:*** **8 May 2018**

ABSTRACT

Introduction: Semaphorins are large family of secretory and membrane-bound proteins that first were recognized in the nervous system as axon guidance molecules. Semaphorins family has more than 30 members and has been classified into eight subclasses. Different classes of these molecules involved in various phases of immune responses are considered as immune semaphorins. Main receptors for semaphorins are plexins and neuropilins. Moreover, other types of molecules can act as receptor for semaphorins, such as TIM-2 (T cell, immunoglobulin, and mucin domain protein 2) and CD72 that bind to Sema 4A (Semaphorin 4A), and Sema 4D. Both forms of semaphorins, namely secretory and membrane-bound semaphorins, play important roles in the immune system. Multiple sclerosis (MS), a chronic inflammatory autoimmune disease, is characterized by infiltration of lymphocytes into the central nervous system and demyelination. Recent investigations have shown that increased serum level or increased expression of some immune semaphorins is associated with severity of MS disease. Moreover, immune semaphorins-deficient mice are resistant to experimental autoimmune encephalomyelitis, which is attributed to impaired production of myelin basic protein-specific T cells. ***Conclusion:*** Identification of specific expression patterns of semaphorins and their receptors in the nervous system and a comprehensive understanding of their function in autoimmune brain disorders could provide a novel biomarker and therapeutic target for these disorders. The present study reviews the role of semaphorins and their receptors in the development and differentiation of immune cells and their relation to MS.

Key words:

1. Semaphorins
2. Immune System
3. Inflammation
4. Autoimmune Diseases
5. Multiple Sclerosis

***Corresponding Author:** Kheirollah Yari

E-mail: *kyari@kums.ac.ir*

نقش سمافورین‌ها و گیرنده‌هایشان در سیستم ایمنی و ارتباط آن‌ها با بیماری مالتیپل اسکلروز

رامین لطفی[۱]، خیراله یاری[۲*]

[۱]کمیتهٔ تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

[۲]مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۷ بهمن ۱۳۹۶ **اصلاحیه:** ۹ اردیبهشت ۱۳۹۷ **تاریخ پذیرش:** ۱۸ اردیبهشت ۱۳۹۷

چـــــکیده

مقدمه: سمافورین‌ها خانواده‌ای بزرگ از پروتئین‌های ترشحی و متصل به غشاء هستند که ابتدا در سیستم عصبی به‌عنوان مولکول‌های هدایت کنندهٔ آکسون شناخته شدند. خانوادهٔ سمافورین‌ها بیش از ۳۰ عضو دارد و به ۸ زیر کلاس تقسیم‌بندی شده‌اند. کلاس‌های متفاوت این مولکول‌ها که در فازهای گوناگون پاسخ‌های ایمنی نقش ایفاء می‌کنند، به‌عنوان سمافورین‌های ایمنی در نظر گرفته می‌شوند. گیرنده‌های اصلی سمافورین‌ها، پلکسین‌ها و نوروپیلین‌ها هستند. به‌علاوه انواع دیگری از مولکول‌ها می‌توانند به‌عنوان گیرنده برای سمافورین‌ها عمل کنند از قبیل TIM-2 (T cell, immunoglobulin, and mucin domain protein 2) و CD72 که به سمافورین 4A و سمافورین 4D متصل می‌شوند. هر دو فرم سمافورین‌ها یعنی سمافورین‌های ترشحی و متصل به غشاء نقش‌های مهمی در سیستم ایمنی ایفاء می‌کنند. مالتیپل اسکلروز یک بیماری خودایمن التهابی مزمن است که با نفوذ لنفوسیت‌ها به سیستم عصبی مرکزی و دِمیلینه شدن آن مشخص می‌شود. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که افزایش سطح سرمی یا افزایش بیان تعدادی از سمافورین‌های ایمنی با شدت بیماری مالتیپل اسکلروز مرتبط است. به‌علاوه موش‌های با کمبود سمافورین‌های ایمنی نسبت به اِنسفالومیلیت خودایمن تجربی مقاوم هستند که به تولید مختل‌شدهٔ سلول‌های T اختصاصی پروتئین‌های پایهٔ میلین نسبت داده می‌شود. ***نتیجه‌گیری:*** شناسایی الگوهای خاص بیان سمافورین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها در سیستم ایمنی و درک جامع از عملکرد آن‌ها در اختلالات خودایمنی مغز می‌تواند نشانگرهای زیستی جدید و اهداف درمانی جدید برای این اختلالات پیشنهاد کند. مطالعهٔ حاضر نقش سمافورین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها در تکامل و تمایز سلول‌های ایمنی و ارتباط آن‌ها با بیماری مالتیپل اسکلروز را مرور می‌کند.

کلید واژه‌ها:

۱. سمافورین‌ها
۲. سیستم ایمنی
۳. التهاب
۴. بیماری خودایمن
۵. مالتیپل اسکلروز

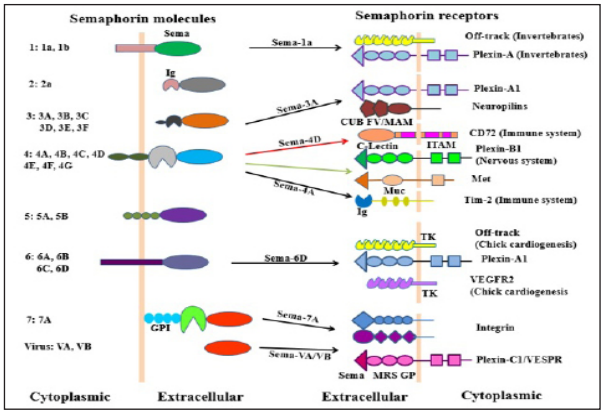
* **نویسنده مسئول:** خیراله یاری

آدرس الکترونیکی: *kyari@kums.ac.ir*

مقدمه

سمافورین‌ها[1] ابتدا در اوایل دهۀ ۱۹۹۰ به‌عنوان مولکول‌هایی که به هدایت آکسون‌ها در هنگام تکامل نورونی کمک می‌کنند، شناخته شدند (۲،۱). نام سمافورین از کلمۀ Semaphore مشتق می‌شود، که به یک روش پیام‌رسانی[2] بَصَری معمولاً همراه با پرچم‌ها یا نورها که اغلب در حمل و نقل دریایی و راه آهن استفاده می‌شد، اشاره دارد (۳). سمافورین‌ها یک خانوادۀ بزرگ از پروتئین‌های ترشحی و متصل به غشاء هستند که به وسیلۀ یک دُمین Sema انتهای آمین خارج سلولی حفاظت شده دارای حدود ۵۰۰ آمینواسید مشخص می‌شوند. خانوادۀ سمافورین‌ها شامل بیش از ۳۰ عضو است که در ارگانیسم‌ها و همچنین ویروس‌ها و انسان‌ها شناسایی شده است. بر اساس ساختارهای انتهای کربوکسیلیک آن‌ها، این گروه متنوع از پروتئین‌ها به ۸ زیر کلاس تقسیم‌بندی شده‌اند. سمافورین‌های بی‌مهرگان در کلاس‌های ۱ و ۲ گروه‌بندی می‌شوند، در حالی که کلاس‌های ۳-۷ در مهره‌داران بیان می‌شوند. کلاس ۸ سمافورین‌ها به وسیلۀ برخی از DNA ویروس‌ها بیان می‌شود. این مولکول‌ها دو فرم متصل به غشاء و ترشحی دارند به طوری که سمافورین‌ها در کلاس ۱ و کلاس‌های ۷-۴ متصل به غشاء هستند و آن‌هایی که در کلاس ۲، ۳ و ۸ هستند، ترشحی هستند (۴، ۲). کلاس‌هایی از سمافورین‌ها را که در انواع پاسخ‌های سیستم ایمنی نقش دارند به‌عنوان سمافورین‌های ایمنی در نظر می‌گیرند (۵). سمافورین 7A (7A Sema) از طریق یک لنگر گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول (GPI)[3] با غشای پلاسمایی مرتبط است. برخی از سمافورین‌های متصل به غشاء می‌توانند به طور پروتئولیتیکی شکسته شوند و پروتئین‌های محلول تولید کنند (۶). ۲ گروه از پروتئین‌ها یعنی پلکسین‌ها[4] و نوروپیلین‌ها (Nrp)[5] به‌عنوان گیرنده‌های[6] اولیه برای سمافورین‌ها شناخته شده‌اند (تصویر ۱)-(۹-۷). بیشتر اثرات سمافورین‌ها به وسیلۀ پلکسین‌ها (گروهی از گیرنده‌های ۹ بار گذرنده از غشاء که ۴ کلاس A-D دارند) انجام می‌شود (۸).

سلول‌ها و مولکول‌های دخیل در ایمنی، سیستم ایمنی را به وجود می‌آورند. عملکرد فیزیولوژیک سیستم ایمنی، دفاع در برابر عوامل میکروبی عفونت‌زا است. با این وجود، حتی عوامل بیگانۀ غیرعفونی نیز می‌توانند سبب تحریک پاسخ‌های ایمنی شوند. سیستم ایمنی دارای دو بخش اصلی ایمنی ذاتی[7] و ایمنی اکتسابی[8]



تصویر ۱- نمایش سمافورین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها. در میان ۸ زیر کلاس سمافورین‌ها، کلاس ۱ و ۲ سمافورین‌ها در بی‌مهرگان وجود دارند، در حالی که کلاس‌های ۳ تا ۷، سمافورین‌های مهره‌داران هستند. سمافورین‌های کلاس ۸، سمافورین‌های ویروسی هستند. سمافورین‌ها در کلاس‌های ۲، ۳ و سمافورین‌های ویروسی، ترشحی هستند و کلاس‌های ۱ و ۴ تا ۷ سمافورین‌ها، پروتئین‌هایی غشایی هستند. سمافورین‌های کلاس ۷ با یک لنگر GPI به غشای پلاسمایی متصل شده‌اند (۱۰).

(ایمنی تطبیقی[9] یا اختصاصی[10] نیز نامیده می‌شود) است. ایمنی ذاتی خط اولیۀ دفاع در برابر عوامل میکروبی است و سپس توسط پاسخ‌های ایمنی اکتسابی ادامه می‌یابد. سلول‌های اصلی ایمنی ذاتی شامل نوتروفیل، بازوفیل، ائوزینوفیل، ماست‌سل (ماستوسیت)، سلول‌های NK[11]، مونوسیت، سلول‌های دندریتیک (DC)[12]، ماکروفاژ و سلول‌های لنفوئید ذاتی (ILC)[13] هستند. سلول‌هایی به نام T گاما دلتا و NKT نیز وجود دارند که به‌عنوان بخشی از هر دوی سیستم‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی در نظر گرفته می‌شوند. دو نوع پاسخ ایمنی تطبیقی شامل ایمنی هومورال[14] و ایمنی سلولی[15] است. سلول‌های اصلی ایمنی هومورال، لنفوسیت‌های B هستند که آنتی‌بادی تولید می‌کنند. ایمنی سلولی از طریق لنفوسیت‌های T که زیر نوع‌های متفاوتی دارند، عمل می‌نماید (۱۱).

سمافورین‌ها قادرند ارتباطات سلول -سلول و همچنین تمایز سلولی، ریخت‌شناسی[16] و عملکرد سلولی را تنظیم کنند. سمافورین‌ها در طیف وسیعی از فرایندهای فیزیولوژیکی مهم شامل تکامل سیستم نورونی، رگزایی[17]، ریز محیط تومور، کاردیوژنز، هومئوستاز استخوان و پاسخ‌های ایمنی نقش ایفاء می‌کنند. این مولکول‌ها فعالیت‌های بیولوژیکی واضحی در سیستم ایمنی، عملکردهایی در ایمنی ذاتی، تکامل لنفوسیت‌ها، ایمنی اکتسابی، تردد لکوسیت‌ها و همچنین پاسخ‌های اجرایی/خاطره دارند. هر دو فرم سمافورین‌ها (ترشحی

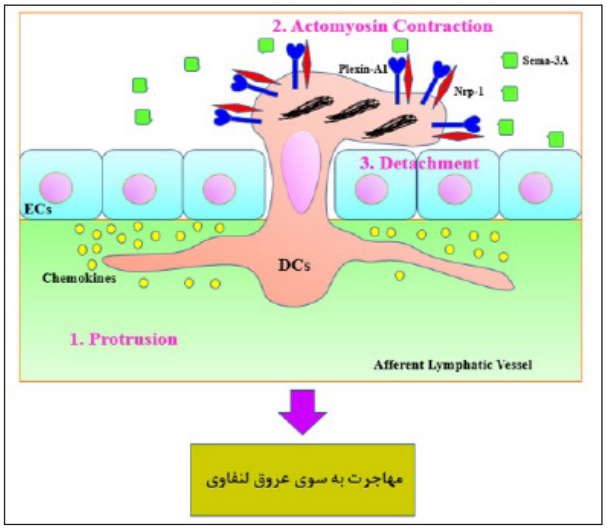
[1] Semaphorins
[2] Signaling
[3] Glycophosphatidylinositol
[4] Plexin
[5] Neuropilin
[6] Receptors
[7] Innate immunity
[8] Acquired immunity
[9] Adaptive
[10] Specific
[11] Natural killer cell
[12] Dendritic cell
[13] Innate lymphoid cell
[14] Humoral
[15] Cell-mediated or cellular
[16] Morphology
[17] Angiogenesis

و متصل به غشاء) نقش‌های مهمی در سیستم ایمنی ایفاء می‌کنند. سمافورین‌های ترشحی در تنظیم بسیاری از جنبه‌های پاسخ‌های ایمنی شامل تردد تیموسیت‌ها در طول تمایز و مهاجرت[18] سلول‌های دندریتیک از بافت‌های محیطی به اندام‌های لنفاوی ثانویه نقش دارند. به‌علاوه، سمافورین‌های متصل به غشاء نقش‌های حیاتی را در تنظیم ارتباطات بین سلول‌های ایمنی، تکامل و تمایز لنفوسیت‌ها، هومئوستاز ایمنی و دیگر فرایندها ایفاء می‌کنند (۱۷-۱۲). اکثر سمافورین‌های متصل به غشاء، به طور مستقیم به پلکسین‌ها متصل می‌شوند، در حالی که سمافورین‌های کلاس ۳ که ترشحی هستند، علاوه بر پلکسین‌ها، نیازمند نوروپیلین‌ها به‌عنوان کمک گیرنده‌های ضروری هستند (۹-۷). علاوه بر پلکسین‌ها و نوروپیلین‌ها، انواع دیگری از مولکول‌ها هم به‌عنوان گیرنده برای برخی از سمافورین‌ها عمل می‌کنند (۱۶) مانند CD72 (۱۳) و TIM2[19] (۱۴) که در سیستم ایمنی به ترتیب با Sema 4D (CD100) و Sema 4A برهمکنش می‌کنند (تصویر ۱). علاوه بر این، سیگنال‌های Sema 3E به طور مستقل از نوروپیلین‌ها و از طریق Plexin-D1 منتقل می‌شوند (۱۸) و اینتگرین‌ها به‌عنوان انتقال دهندگان سیگنال‌های Sema 7A در سیستم‌های عصبی و ایمنی عمل می‌کنند (تصویر ۱)-(۱۷، ۱۲). سمافورین‌ها در ایجاد بیماری‌های التهابی و آلرژیک، بیماری‌های خودایمنی، سرطان و بسیاری از اختلالات سیستم ایمنی دخالت دارند (۲۰، ۱۹). خانوادهٔ سمافورین‌ها نقش‌های گسترده و متعددی را در بدن انسان و در جنبه‌های مختلف پاسخ‌های سیستم ایمنی ایفاء می‌کنند و ما در ادامه، نقش‌های هر کدام از سمافورین‌های ایمنی را در سلول‌های مختلف سیستم ایمنی و در بیماری خودایمن مالتیپل اسکلروز (MS)[20] مرور خواهیم کرد.

سمافورین‌های ایمنی و سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی

Sema 3A و عملکردهای سلول‌های دندریتیک

در سیستم ایمنی، Sema 3A توسط سلول‌های T و DC های فعال شده بیان می‌شود. گیرندهٔ Sema 3A یعنی Plexin A1 در دیگر سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها، سلول‌های B و T در سطوح پایین یا غیرقابل تشخیص بیان می‌شود. مطالعاتی که با استفاده از RNAi[21] انجام شدند، نشان دادند که Plexin A1 در ارتباطات بین سلول‌های T و DC ها دخالت دارد و موجب فعال شدن سلول‌های T توسط DC ها می‌شود. این مطالعات همچنین نشان دادند که Plexin A1 به طور بالقوه‌ای توسط فاکتور رونویسی CIITA[22] القاء می‌شود و اینکه Plexin A1 در اتصال پپتید به مولکول‌های MHC[23] و پردازش آنتی‌ژن دخالت ندارد (۲۱). سیگنال‌های ناشی از اتصال Sema 3A به Plexin A1 و Nrp -1 روی DC ها همچنین در مهاجرت DC ها از طریق عروق لنفاوی و ورود آن‌ها به رگ‌های لنفاوی آوران نقش دارد (۲۲). هنگام مهاجرت DC ها، Plexin A1 در قسمت عقبی DC های مهاجرت کننده قرار می‌گیرد. Sema 3A ترشح شده به وسیلهٔ سلول‌های اندوتلیال لنفاوی به کمپلکس گیرندهٔ Plexin A1 و Nrp-1 بیان شده در سطح DC ها متصل می‌شود و باعث القای فسفوریلاسیون زنجیرهٔ سبک میوزین (MLC)[24] در DC ها می‌شود که منجر به پیشبرد انقباض اکتین و میوزین[25] و فشرده شدن بدنهٔ سلولی DC ها و عبور آن‌ها از شکاف‌های باریک بین سلول‌های اندوتلیال می‌شود (تصویر ۲). همچنین آزمایش‌های انتقال انطباقی[26] نشان داده‌اند که Sema 3A ترشح شده به وسیلهٔ سلول‌های اندوتلیال لنفاوی در تنظیم رفت و آمد DC ها از بافت‌های محیطی به غدد لنفاوی تخلیه کننده (dLNs)[27] دخالت دارد (۲۳) و در غیاب Plexin A1، تردد DC ها به غدد لنفاوی تخلیه کننده به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۲۴). به‌علاوه، این احتمال وجود دارد که سمافورین‌های تولید شده به وسیلهٔ سلول‌های اندوتلیال لنفاوی/عروقی به هدایت لکوسیت‌ها و عبور آن‌ها از طریق روزنه‌های دیوارهٔ رگ توسط تنظیم کردن انقباض‌پذیری و فعالیت‌های چسبندگی در یک حالت وابسته به پلکسین کمک کنند (۱۹).



تصویر ۲- نقش Sema 3A در مهاجرت DC ها به سمت عروق لنفاوی. هنگام مهاجرت DC ها به سمت عروق لنفاوی که ناشی از شیب غلظت کموکاینی است، Sema 3A ترشح شده به وسیلهٔ سلول‌های اندوتلیال لنفاوی به کمپلکس گیرندهٔ Plexin A1-Nrp1 بیان شده در قسمت‌های عقبی DC ها متصل شده و پیام‌رسانی ناشی از این اتصال، انقباض اکتین و میوزین و جدا شدن DCها از سلول‌های اندوتلیال لنفاوی را موجب می‌شود که در نهایت باعث افزایش مهاجرت DC ها به سمت عروق لنفاوی می‌شود (۱۵، ۲۵).

[18] Transmigration
[19] T cell, immunoglobulin, and mucin domain protein
[20] Multiple sclerosis
[21] RNA interference
[22] Class II transactivator
[23] Major histocompatibility complex
[24] Myosin light-chain
[25] Actomyosin
[26] Adoptive-transfer
[27] Draining lymph nodes

Sema 3A و نقش‌های ایمونوساپرسیو آن

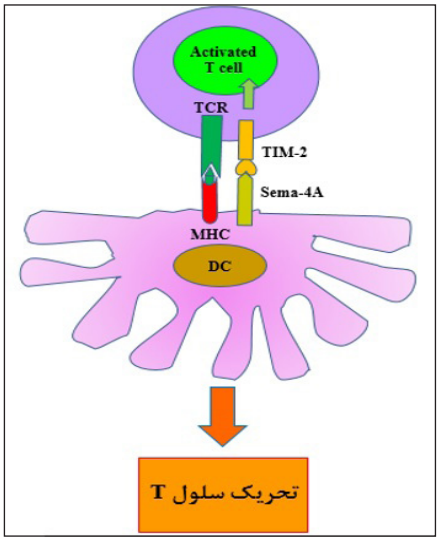
Sema 3A مهاجرت فوری مونوسیت را در محیط in vitro مهار می‌کند. علاوه بر DC های فعال شده و سلول‌های T، Sema 3A در برخی از سلول‌های توموری نیز بیان می‌شود و تکثیر سلول T را به وسیلهٔ مهار سازماندهی مجدد اسکلت سلولی اکتین و تنظیم کاهشی پیام‌رسانی پروتئین کینازهای فعال شده با میتوژن (MAPKs)[28] سرکوب می‌کند (۲۶). تحریک سلول‌ها با Sema 3A جابه‌جایی FAS به Lipid Raft ها را القاء می‌کند و سلول‌های سرطانی را به آپوپتوز با واسطهٔ FAS حساس می‌کند (۲۷). علاوه بر این، سلول‌های T با کمبود Sema 3A، پاسخ‌های تکثیری افزایش یافته را به anti-CD3 نشان می‌دهند (۲۸). بنابراین این مشاهدات پیشنهاد می‌کنند که Sema 3A از طریق پیام‌رسانی اتوکرین/پاراکرین به‌عنوان یک تنظیم کنندهٔ منفی سلول‌های T عمل می‌کند (۲۹).

Sema 4A و عملکردهای DC

Sema 4A به طور ذاتی توسط DC ها و سلول‌های Th1 [29] قطبی شده بیان می‌شود و در واقع بیان Sema 4A در این دو نوع سلول، برای پاسخ‌های ایمنی سلولی (TCMIRs)[30] مهم است (۳۰). مولکول Sema 4A بیان شده روی DC ها به گیرندهٔ TIM-2[31] روی سلول‌های T متصل می‌شود. پیام‌رسانی ناشی از این اتصال، موجب تحریک سلول‌های T شده که در نهایت به فعال شدن بهینهٔ سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن منجر می‌شود (تصویر ۳). DC های جدا شده از موش‌های با کمبود Sema 4A در مقایسه با DC های مشتق شده از موش‌های نوع وحشی، سلول‌های T آلوژنیک را به طور ضعیفی تحریک می‌کنند. بنابراین این نتایج پیشنهاد می‌کنند که Sema 4A جدا شده از DC با اتصال به گیرندهٔ TIM-2 به طور مستقیم در تحریک و فعالسازی حداکثری سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن نقش دارد (۱۴).

Sema 4B و عملکردهای بازوفیل

Sema 4B که دارای دُمین PDZ در بخش سیتوپلاسمی‌اش است، توسط سلول‌های B و T بیان می‌شود و به طور منفی عملکردهای بازوفیل را از طریق پیشبرد ارتباطات بازوفیل -سلول T در طول هر دوی پاسخ‌های اولیه و خاطره تنظیم می‌کند. گیرندهٔ Sema 4B هنوز شناخته نشده است (۳۱). بازوفیل‌ها مدیاتورهای قدرتمند شیفت دهنده به سمت پاسخ‌های Th2 هستند و به وسیلهٔ فراهم کردن IL-4 و حتی عمل کردن به‌عنوان APC[32]،



تصویر ۳- نقش Sema 4A و TIM-2 در تحریک و فعالسازی سلول‌های T. هنگام رویارویی DC ها با سلول‌های T فعال شده، Sema 4A بیان شده روی DC ها، از طریق TIM-2 به طور مستقیم سلول‌های T را تحریک کرده و منجر به فعالسازی بهینهٔ سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود (۱۵).

در شروع و فعالسازی پاسخ‌های Th2 نقش حیاتی ایفاء می‌کنند. آن‌ها همچنین فعالسازی و تمایز سلول B را برای افزایش پاسخ‌های خاطرهٔ هومورال میانجی‌گری می‌کنند (۳۲). Sema 4B تولید IL-4[33] را از بازوفیل‌ها مهار می‌کند و بنابراین شیفت پاسخ به سمت Th2 را سرکوب می‌کند. مصداق این موضوع موش‌های با کمبود Sema 4B هستند، به طوری که در این موش‌ها تولید IgE[34] خاطره‌ایی افزایش یافته است. بنابراین Sema 4B به طور منفی پاسخ‌های خاطرهٔ هومورال و Th2 با واسطهٔ بازوفیل‌ها را تنظیم می‌کند (۳۱).

Sema 4D (CD100) و عملکردهای ماست‌سل

گیرندهٔ Sema 4D یعنی CD72 (گیرندهٔ مهاری که دارای ۲ توالی ITIM[35] می‌باشد در ماست‌سل‌های انسان بیان می‌شود و Sema 4D در مسیر پیام‌رسانی با واسطهٔ KIT در ماست‌سل‌ها دخالت دارد. اتصال CD72 به آنتی‌بادی آگونیستی BU40[36] و CD100 انسانی نوترکیب[37]، رشد و تکثیر سلولی، کموتاکسی و تولید کموکاین ماست‌سل‌ها با واسطهٔ KIT را به طور معنی‌داری کاهش داد (۳۳). بنابراین محور Sema 4D -CD72 ممکن است در تنظیم منفی پاسخ‌های ماست‌سل با واسطهٔ KIT حائز اهمیت باشد.

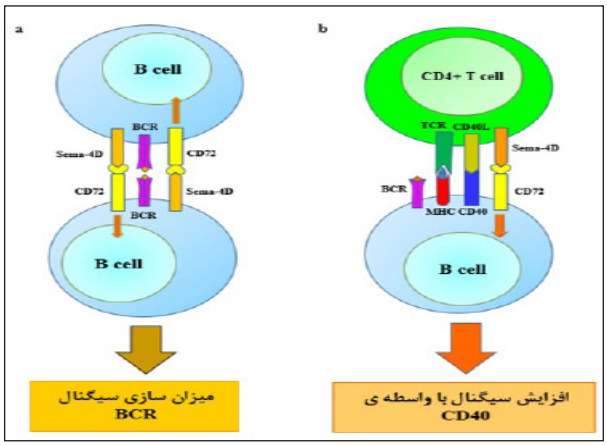
سمافورین‌های ایمنی و سلول‌های سیستم ایمنی اکتسابی

[28] Mitogen-activated protein kinases
[29] T helper 1
[30] T cell mediated immune responses
[31] T cell, immunoglobulin, and mucin domain protein 2
[32] Antigen presenting cell
[33] Interleukin 4
[34] Immunoglobulin E
[35] Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif
[36] anti-CD72 antibody
[37] rCD100: recombinant CD100

Sema 4D و عملکردهای لنفوسیت B

Sema 4D که همچنین به‌عنوان CD100 نیز شناخته می‌شود، اولین پروتئین سمافورینی بود که نشان داده شد عملکردهای تنظیم کنندگی ایمنی دارد و سلول‌های B نخستین سلول‌های سیستم ایمنی بودند که عملکرد ایمنی Sema 4D در آن‌ها توصیف شد (۳۵، ۳۴). در سیستم ایمنی، Sema 4D به طور ذاتی بر روی سلول‌های T بیان می‌شود اما همچنین در سلول‌های B فعال شده و DC های بالغ و APC ها نیز بیان می‌شود. CD100 همچنین به مقدار کم‌تری در نوتروفیل‌ها، سلول‌های NK و ماکروفاژهای انسان بیان می‌شود و عملکرد تحریک کنندگی نشان می‌دهد (۳۶، ۱۳). اگرچه در سلول‌های B، Sema 4D اساساً در یک سطح پایینی بیان می‌شود اما به طور معنی‌داری توسط محرک‌هایی مانند LPS [38] و آنتی‌بادی ضد CD40 [39] تنظیم افزایشی می‌شود (۱۳). گیرنده‌های Sema 4D در سیستم ایمنی شامل پروتئین‌های زیر خانوادهٔ پلکسین-B (B1, B2, B3) و لکتین نوع C ایی به نام CD72 هستند (۳۷، ۱۳). CD72 توسط APC ها به‌ویژه DC ها، ماکروفاژها و سلول‌های B بیان می‌شود، با این وجود تعداد کمی از سلول‌های T فعال شده نیز آن را بیان می‌کنند (۳۶). CD72 که دارای ۲ توالی ITIM در دُمین سیتوپلاسمی‌اش است، به‌عنوان تنظیم کنندهٔ منفی سلول‌های B عمل می‌کند (۳۸، ۳۹).

عملکرد تنظیمی CD72 به وسیلهٔ تیروزین فسفاتاز SHP-1 [40] میانجی‌گری می‌شود که SHP-1 به ITIM های فسفریله شدهٔ CD72 فراخوانده می‌شود. اتصال Sema 4D به CD72 جدا شدن CD72 از کمپلکس BCR [41] را القاء می‌کند و منجر به دِفسفریلاسیون CD72 ITIM و جدا شدن SHP-1 از CD72 می‌شود. این مکانیسم ممکن است برای کنترل کردن قدرت سیگنال‌های BCR مهم باشد، اما هنوز نامشخص است که آیا مکانیسم مشابهی همچنین مسئول تنظیم با واسطهٔ Sema 4D پیام‌رسانی CD40 یا TLR4 است یا نه؟ (۴۰). Sema 4D همچنین در حفظ هومئوستاز زیرمجموعه‌های سلول B نقش دارد (۴۱). در شرایط هومئوستازی، Sema 4D به مقدار کمی روی سلول‌های B در حال استراحت بیان می‌شود و در این حالت، ارتباطات Sema 4D-CD72 بین سلول‌های B ممکن است به حفظ زیر مجموعه‌های معین سلول B توسط میزان‌سازی دقیق سیگنال‌های BCR [42] کمک کنند (تصویر ۴a). Sema 4D به مقدار زیادی در سلول‌های B مراکز زایا بیان می‌شود (۴۲) و محور Sema 4D-CD72 ممکن است موجب افزایش تکثیر حداکثری جمعیت این سلول‌ها شود. همانطور که در ادامه بحث می‌شود، Sema 4D در سلول‌های T CD4+ نیز بیان می‌شود و در ایمنی با واسطهٔ سلول B نیز نقش ایفاء می‌کند. بعد از تشکیل مراکز زایا، Sema 4D مشتق شده از سلول T ممکن است در ارتباط بین سلول‌های Th و سلول‌های B مراکز زایا شرکت کند و منجر به این شود که سیگنال‌های Sema 4D همراه با سیگنال‌های CD40L، بقای سلول‌های B مراکز زایا را پیش ببرند و انتخاب مؤثر سلول‌های B با افینیتی بالا را حمایت کنند (تصویر b۴). مصداق این موضوع، موش‌های با کمبود Sema 4D ایمن شده با آنتی‌ژن‌های وابسته به T هستند به طوری که این موش‌ها دارای بلوغ میل پیوندی آنتی‌بادی ناقص و تولید ضعیف سلول‌های B مراکز زایا که اختصاصی آنتی‌ژن هستند، هستند (۴۱).



تصویر ۴- دخالت Sema 4D در ایمنی با واسطهٔ سلول B. a) Sema 4D سیگنال‌ها را از طریق ارتباطات سلول B- سلول B انتقال می‌دهد. در شرایط هومئوستازی، Sema 4D در سلول‌های B در حال استراحت بیان کمی دارد. در این شرایط، Sema 4D از طریق ارتباطش با CD72 به میزان‌سازی دقیق پیام‌رسانی BCR کمک می‌کند. Sema 4D به طور معنی‌داری در سلول‌های B مراکز زایا تنظیم افزایشی می‌شود و از طریق اتصالش به CD72 به طور بالقوه‌ای تکثیر جمعیت بزرگی از سلول‌های B مراکز زایا را موجب می‌شود. b) Sema 4D همچنین در ارتباط سلول B- سلول T نقش دارد. در مناطق خارج فولیکولی اندام‌های لنفاوی ثانویه، Sema 4D بیان شده روی سلول‌های T CD4+ به CD72 روی سلول‌های B از جمله سلول‌های B فولیکولی متصل می‌شود و باعث فعال شدن سلول‌های B می‌شود. این مکانیسم ممکن است توجیه کنندهٔ بقای سلول‌های B مراکز زایا و انتخاب مؤثر سلول‌های B با میل پیوندی بالا باشد (۱۵، ۴۰).

Sema 4C و پلاریزاسیون سلول B

Sema 4C در سلول‌های B بالغ تنظیم افزایشی می‌شود و بیان آن به‌ویژه به سلول‌های CD27+ انسان که سلول‌های B خاطره‌ای را مشخص می‌کنند، محدود می‌شود. در واقع Sema 4C در لنفوسیت‌های B انسان بیان کمی دارد اما به دنبال تحریک ترکیبی با anti-CD40 + IL-4 و anti-CD40 + IL-13 به طور معنی‌داری بیان آن افزایش می‌یابد. این مولکول در سلول‌های B انسان و موش تحت شرایط Th2 القاء می‌شود. به عبارتی بیان Sema 4C برای پلاریزاسیون طبیعی سلول B به دنبال فعال شدن با واسطهٔ سلول‌های Th2 مهم می‌باشد. موش‌های با کمبود Sema 4C ($Sema\ 4C^{-/-}$) بلوغ فولیکول‌های سلول

[38] Lipopolysaccharide
[39] anti-CD40
[40] SH2 (Src homology 2) domain-containing protein tyrosine phosphatase-1
[41] B cell receptor
[42] BCR signal tuning

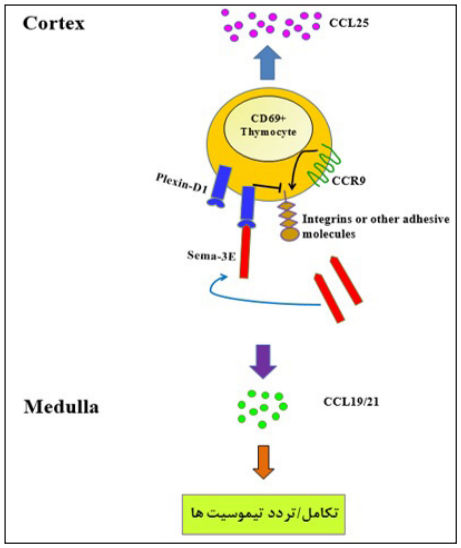
B آن‌ها در طحال مختل می‌شود و با کاهش تعداد سلول‌های B ناحیهٔ حاشیه‌ای (MZBs)[43] و فولیکولی (FOBs)[44] و همچنین مختل شدن تولید آنتی‌بادی‌های IgA و IgG ارتباط دارند. بنابراین به نظر می‌رسد Sema 4C نشانگری برای سلول‌های B خاطره‌ایی انسان باشد و آن ممکن است برای پلاریزاسیون سلول B و برای تشکیل فولیکول‌های طحالی طبیعی حائز اهمیت باشد (۴۳).

Sema 3E و تکامل تیموسیت‌ها

ورود پیش‌سازهای سلول T (تیموسیت‌ها) به تیموس به کموکاین‌های CCL25 و CCR9 وابسته است. به‌علاوه، کموکاین‌های CCL21 و CCL19 که توسط کموکاین گیرندهٔ CCR7 روی تیموسیت‌ها شناسایی می‌شوند، حرکت هدایت شدهٔ سلول‌های T در حال تکامل را از قشر به مدولا انجام می‌دهند (۱۱). در سیستم ایمنی، Sema 3E (یک سمافورین ترشحی) و گیرندهٔ آن یعنی پلکسین-D1 در تکامل تیموسیت‌ها نقش ایفاء می‌کنند. هنگام تکامل سلول‌های T در تیموس، از سمت تیموسیت‌های دوگانهٔ مثبت CD4+CD8+ به سمت تیموسیت‌های یگانهٔ مثبت، بیان پلکسین-D1 روی تیموسیت‌ها کاهش می‌یابد و Sema 3E با ترجیح بیشتر در قسمت مدولای تیموس بیان می‌شود. فعالسازی پلکسین-D1 از طریق Sema 3E، پیام‌رسانی کموکاین CCL25 را از طریق کموکاین گیرندهٔ CCR9 در لنفوسیت‌های دوگانهٔ مثبت CD69+ مهار می‌کند (تصویر ۵). در نتیجه، محور Sema 3E-Plexin D1 مهاجرت به سوی قشر القاء شده توسط پیام‌رسانی کموکاین CCR9-CCL25 را مهار می‌کند. بنابراین در غیاب پلکسین-D1 تیموسیت‌های دوگانهٔ مثبت CD69+ در قشر تیموس باقی میمانند و نمیتوانند به مدولای تیموس مهاجرت کنند. موافق با این، تیموس جنین‌های با کمبود پلکسین-D1 هستند که در مقایسه با تیموس جنینی کنترل نوع وحشی نامنظم شده است. به‌علاوه، هنگامی که سلول‌های کبد جنینی مشتق شده از جنین‌های با کمبود پلکسین-D1 به موش‌های با کمبود Sema 3E منتقل شدند، مرز بین تیموسیت‌های دوگانهٔ مثبت و یگانه مثبت در اتصال کورتیکومدولاری از بین رفت (۴۴). بنابراین این یافته‌ها مؤید نقش پلکسین-D1 و Sema 3E در تکامل تیموس و مهاجرت تیموسیت‌ها از قشر به مدولای تیموس هستند.

Sema 4A و عملکرد سلول T

Sema 4A به طور ذاتی در سلول‌های Th1 قطبی شده بیان می‌شود. Sema 4A برای تمایز سلول T کمکی و سلول T اختصاصی آنتی‌ژن حیاتی است (تصویر a ۶). در واقع موش‌های با کمبود Sema 4A پاسخ‌های Th1 آن‌ها در مقابل باکتری پروپیونی باکتریوم آکنهٔ کشته شده با گرما، یک باکتری القاء کنندهٔ پاسخ‌های Th1



تصویر ۵- نقش Sema 3E و پلکسین-D1 در تکامل تیموسیت‌ها. Sema 3E ترشح شده به پلکسین-D1 بیان شده روی تیموسیت‌های +CD69 متصل می‌شود و این اتصال، پیام‌رسانی کموکاین CCL25 را از طریق کموکاین گیرندهٔ CCR9 سرکوب می‌کند. در این مهار انتخابی ممکن است دیگر مولکول‌های چسبندگی مانند اینتگرین‌ها نیز دخالت کنند. بنابراین، پیام‌رسانی ناشی از اتصال Sema 3E به پلکسین-D1 از طرفی مهاجرت تیموسیت‌ها به سمت قشر که در اثر محور CCR9-CCL25 القاء می‌شود، را مهار کرده و از طرف دیگر موجب می‌شود که تیموسیت‌های +CD69 در پاسخ به کموکاین‌های CCL19/21 به طرف مدولای تیموس مهاجرت کنند (۱۵).

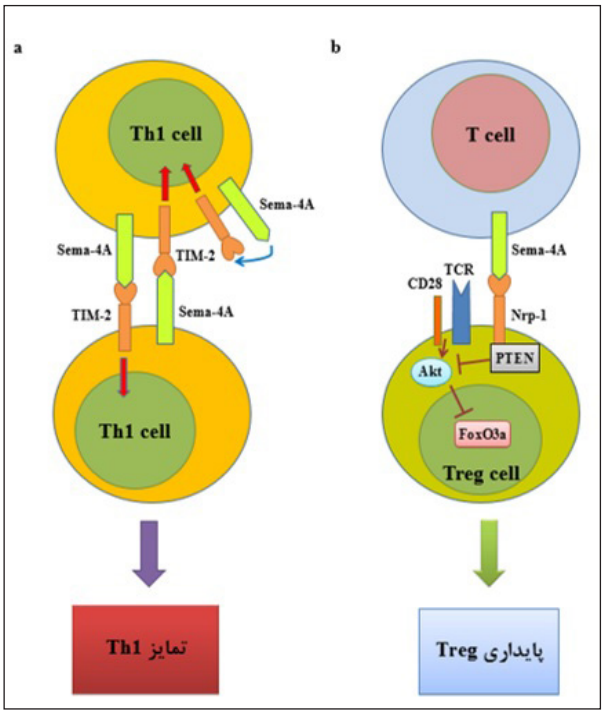
در in vivo، مختل شده است. از طرف دیگر، موش‌های با کمبود Sema 4A پاسخ‌های Th2 افزایش یافته نسبت به Nippostrongylus brasiliensis، یک نماتود (کرم گرد) روده‌ایی القاءکنندهٔ پاسخ‌های Th2 در in vivo، دارند (۳۰). مصداق این موضوع، موش‌های با کمبود Sema 4A هستند که نسبت به EAE[45] ایجاد شده توسط سلول‌های Th1 و Th17 مقاوم هستند و آنتی‌بادی بر ضد Sema 4A می‌تواند ایجاد EAE را مهار کند. Sema 4A در ایمونوپاتوژنز MS نیز نقش دارد که در ادامه به آن پرداخته می‌شود. گیرندهٔ عملکردیِ پیشنهاد شده برای TIM-2، Sema 4A است که ترجیحاً روی سلول‌های Th2 در هنگام پلاریزاسیون آن‌ها، تنظیم افزایشی می‌شود. TIM-2 همچنین به‌عنوان تنظیم کنندهٔ منفی سلول‌های Th2 نیز در نظر گرفته می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد که Sema 4A در سلول‌های Th1 از طریق TIM-2، سلول‌های Th2 را تنظیم می‌کند (۴۵). به‌علاوه، پیشنهاد شده است که Sema 4A علاوه بر TIM-2 چندین شریک اتصالی دیگر نیز داشته باشد. در واقع مشخص شده که اعضای خانوادهٔ پلکسین-B و پلکسین-D1 همچنین به Sema 4A متصل می‌شوند (۴۶). Sema 4A همچنین در بیماری‌های خودایمن با واسطهٔ سلول T نقش دارد. در واقع کمبود Sema 4A منجر به تضعیف ایجاد بیماری میوکاردیت خودایمن می‌شود (۴۷). بنابراین این نتایج

[43] Marginal zone B cells
[44] Follicular B cells
[45] Experimental autoimmune encephalomyelitis

تأییـد می‌کننـد کـه Sema 4A از لحـاظ فیزیولوژیکـی و پاتولوژیکـی در تمایـز سـلول‌های Th نقـش دارد (۴۸).

Sema 4A و پایداری سلول Treg

Sema 4A از طریـق Nrp-1 کـه یکـی از شـاخص‌های بیـان شـده در سـطح سـلول‌های Treg[46] اسـت، در حفـظ و بقـای سـلول‌های Treg نقـش دارد. در واقـع اتصـال Sema 4A بـه Nrp-1 سـطح سـلول‌های Treg، پایـداری و عملکـرد سـلول‌های Treg را در محل‌هـای التهابـی افزایـش می‌دهـد. Sema 4A بیـان شـده روی سـلول‌های T بـه Nrp-1 سـطح سـلول‌های Treg متصـل می‌شـود و بـا ایـن اتصـال پروتئیـن PTEN[47] فراخوانـده شـده و فعـال می‌شـود و PTEN از فسفوریلاسـیون و فعـال شـدن Akt[48] جلوگیـری می‌کنـد و در نتیجـه ورود فاکتـور رونویسـی FoxO3a[49] کـه در تکامـل و برنامه‌ریـزی سـلول‌های Treg نقـش دارد، بـه هسـته افزایـش یافتـه کـه در نهایـت باعـث افزایـش پایـداری سـلول‌های Treg می‌شـود (تصویـر ۶ b)-(۴۹). بنابرایـن محـور Sema 4A-Nrp-1 پایـداری و بقـای سـلول‌های Treg را افزایـش می‌دهـد و مولکـول Sema 4A می‌توانـد در آینـده بـرای اهـداف درمانـی مـورد اسـتفاده قـرار گیـرد.



تصویـر ۶- نقـش Sema 4A در ایمنـی بـا واسـطهٔ سـلول T. a) Sema 4A در هنـگام تمایـز سـلول‌های +T CD4 بـه سـلول‌های اجرایـی، روی سـلول‌های Th1 بیـان می‌شـود. سـپس Sema 4Aی القـاء شـده، آزاد شـده و ترشـح می‌شـود و از طریـق گیرنـدهٔ TIM-2 تمایـز بیشـتر Th1 را پیـش می‌بـرد. احتمـال دارد کـه ایـن مکانیسـم در یـک حالـت اتوکریـن انجـام شـود. b) Sema 4A بیـان شـده روی سـلول‌های T معمولـی بـه Nrp-1 روی سـلول‌های Treg متصـل می‌شـود و ایـن اتصـال، فسفوریلاسـیون و فعالسـازی Akt را از طریـق فراخوانـی پروتئیـن PTEN مهـار می‌کنـد. غیـر فعالسـازی Akt توسـط PTEN باعـث می‌شـود کـه ورود مولکول‌هـای FoxO3a بـه هسـته افزایـش یابـد کـه در نهایـت منجـر بـه افزایـش پایـداری و عملکـرد سـلول‌های Treg می‌شـود (۴۰, ۱۵).

Sema 4D و ایمنی با واسطهٔ سلول T

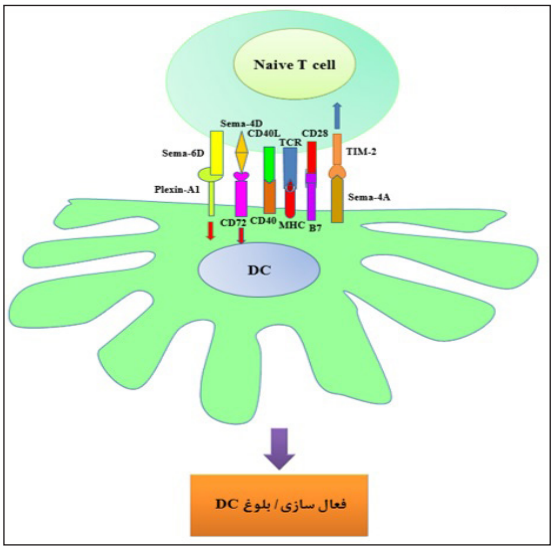
Sema 4D کـه بـه مقـدار زیـادی توسـط سـلول‌های T بیـان می‌شـود، در فعـال شـدن سـلول‌های T نقـش حیاتـی ایفـاء می‌کنـد و از طرفـی فعـال شـدن سـلول‌های T هـم نیازمنـد بلـوغ DC هـا اسـت (تصویـر ۷)-(۵۰، ۱۳). بـا اسـتفاده از موش‌هـای بـا کمبـود Sema 4D مشـخص شـده کـه Sema 4D همچنیـن در ایمنـی بـا واسـطهٔ سـلول T حائـز اهمیـت اسـت. بعـد از ایمن‌سـازی موش‌هـای دارای کمبـود Sema 4D بـا آنتی‌ژن‌هـای پروتئینـی، پاسـخ‌های تکثیـری و تولیـد سـایتوکین سـلول‌های +T CD4 غـدد لنفـاوی تخلیـه کننـدهٔ ایـن موش‌هـا بـه دنبـال تحریـک مجـدد بـا آنتـی‌ژن، بـه شـدت مختـل شـد. موش‌هایـی کـه کمبـود Sema 4D دارنـد بـه EAE القـاء شـده توسـط پپتیـد مشـتق شـده از MOG[50] مقـاوم هسـتند و ایـن موش‌هـا از لحـاظ فنوتایپـی بـا تولیـد ناقـص سـلول‌های T اختصاصـی MOG مشـخص می‌شـوند. همچنیـن موش‌هـای ترانسـژنیکی کـه Sema 4D محلـول را بیـش از انـدازه بیـان کرده‌انـد، پاسـخ‌های سـلول T آن‌هـا افزایـش یافتـه اسـت (۵۱). همچنیـن، هنگامـی کـه هریـک از سـلول‌های T و DC هـا فاقـد Sema 4D باشـند، واکنش‌هـای لنفوسـیتی مختلـط (MLR)[51] بیـن سـلول‌های T آلوژنیـک و DC هـا مختـل می‌شـود (۵۰). ایـن مطالعـات نشـان دادنـد کـه Sema 4D در فعالسـازی و تمایـز آغـازی سـلول‌های T، کـه سـلول‌های اصلـی تولیـد کننـدهٔ Sema 4D در سیسـتم ایمنـی هسـتند، نقـش حیاتـی دارد. بـا ایـن وجـود، سـلول‌های T بـا کمبـود Sema 4D بـه آنتی‌بادی‌هـای مونوکلونـال اختصاصـی CD3 یـا میتوژن‌هایـی ماننـد کانکاناوالیـن-A (Con-A)[52] بـه طـور طبیعـی پاسـخ دادنـد. به‌عـلاوه، مطالعـات in vitro با اسـتفاده از Sema 4D نوترکیـب محلـول نشـان دادنـد کـه Sema 4D هیـچ اثـر مسـتقیمی روی سـلول‌های T نـدارد (۴۱). در مقابـل، Sema 4D نوترکیـب باعـث افزایـش بیـان سـطحی مولکول‌هـای MHC-II و مولکول‌هـای کمـک محـرک B7 (CD80, 86) روی DC هـا می‌شـود. همچنیـن Sema 4D نوترکیـب، ایمونوژنیسـیتهٔ القـاء شـده بـه وسـیلهٔ تحریـک CD40 سـلول‌های DC را افزایـش می‌دهـد. از آن جایـی کـه DC هـا بـرای فعالسـازی و تمایـز سـلول‌های T اختصاصـی آنتـی‌ژن ضـروری هسـتند، بنابرایـن بـه نظـر می‌رسـد کـه Sema 4D بیـان شـده روی سـطح سـلول‌های T بـه طـور غیـر مسـتقیم و از طریـق افزایـش فعالسـازی و بلـوغ DC هـا، باعـث فعـال شـدن سـلول‌های T می‌شـود (۵۰). بـا اسـتفاده از مطالعـات اخیـر مشـخص شـده کـه Sema 4D همچنیـن در تنظیـم ریخت‌شناسـی سـلول‌های Tgd مهـم اسـت. در زمینـهٔ ترمیـم سـلول‌های اپی‌تلیـال، سـیگنال‌های بـا واسـطهٔ Sema 4D از طریـق گیرنـدهٔ پلکسـین-B2 منتقـل می‌شـوند. مطالعـات in vitro نشـان داده‌انـد کـه مهـار

[46] Regulatory T cells
[47] Phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10
[48] PKB: protein kinase B
[49] Forkhead box O3a
[50] Myelin oligodendrocyte glycoprotein
[51] Mixed-lymphocyte reaction
[52] Concanavalin A

پلکسین-B2 یا Sema 4D، فعالسازی سلول Tgd را مهار می‌کند. گروهی از سلول‌های Tgd به نام سلول‌های T اپیدرمی دندریتیکی (DETCs)[53]+Thy1، Sema 4D را بیان می‌کنند و پلکسین-B2 در کراتینوسیت‌ها بیان می‌شود. علاوه بر این، موش‌هایی که دارای کمبود Sema 4D هستند، پاسخ‌های DETC آن‌ها نسبت به آسیب کراتینوسیت‌ها مختل شده است که این موجب به تأخیر افتادن بهبودی زخم‌های پوستی در این موش‌ها می‌شود (۵۳، ۵۲، ۱۵).

Sema 6D و ارتباطات سلول DC-T

Sema 6D به مقدار نسبتاً بالایی در جمعیت‌های مختلف لنفوسیتی از جمله سلول‌های B، T و NK بیان می‌شود. پلکسین-A1 گیرندهٔ اصلی برای Sema 6D، به مقدار بالایی در DC های بالغ بیان می‌شود و Sema 6D از طریق این گیرنده سطح DC ها در تنظیم عملکرد DC ها نقش دارد. تأثیر پروتئین Sema 6D نوترکیب روی DC های مشتق شده از مغز استخوان، تحریک تولید سایتوکین‌هایی مانند IL-12 و افزایش بیان مولکول‌های MHC-II است. در موش‌های با کمبود پلکسین-A1 این فعالیت‌ها به‌شدت تضعیف شده است، تولید سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن مختل شده است و این موش‌ها نسبت به ایجاد EAE مقاوم هستند (۵۴، ۲۱). پلکسین-A1 روی DC ها و استئوکلاست‌ها (سلول‌های



تصویر ۷ – نقش Sema 4D و Sema 6D در ایمنی با واسطهٔ سلول T. Sema 4D و Sema 6D مشتق شده از سلول T به ترتیب از طریق گیرنده‌هایشان یعنی CD72 و کمپلکس Plexin-A1–TREM2–DAP12 فعالسازی و بلوغ DC ها را افزایش می‌دهند. از طرف دیگر، Sema 4A بیان شده روی DC ها از طریق TIM-2 به طور مستقیم سلول‌های T را تحریک می‌کند. بنابراین این سیگنال‌های سمافورینی همراه با دیگر سیگنال‌ها (آنتی‌ژن، مولکول‌های کمک محرک و سایتوکین‌ها) ممکن است به فعال شدن بهینهٔ سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن کمک کنند (۴۰، ۱۵).

استخوان‌خوار) یک کمپلکس گیرنده‌ای با TREM-2[54] و مولکول آداپتور DAP-12[55] تشکیل می‌دهد. DAP-12 در منطقهٔ سیتوپلاسمی‌اش یک دُمین فعال کنندهٔ ITAM[56] دارد. اتصال Sema 6D مشتق شده از سلول T به کمپلکس گیرنده‌ای Plexin-A1–TREM-2–DAP-12 روی DC ها، موجب افزایش فعالسازی و بلوغ DC ها می‌شود (تصویر ۷)-(۵۴). بنابراین، Sema 6D بیان شده روی سلول‌های T از طریق افزایش فعالسازی و بلوغ DC ها، به طور غیر مستقیم فعالیت‌های خود سلول‌های T را نیز افزایش می‌دهد.

Sema 7A و ارتباطات سلول T-ماکروفاژ

Sema 7A که همچنین به‌عنوان CD108 نیز شناخته می‌شود، با یک لنگر GPI به غشای سلول متصل شده است (۱۲). به‌علاوه، مولکول Sema 7A، گروه خونی انسانی John–Milton–Hagen را روی گلبول‌های قرمز تعریف می‌کند. از لحاظ بالینی، این گروه خونی بر یک اختلال خودایمنی خوش‌خیم دلالت می‌کند (۵۵). Sema 7A در قسمت دُمین Semaیش یک موتیف اتصالی به اینتگرین بسیار حفاظت شده به نام توالی RGD (آرژنین، گلایسین، آسپارتیک اسید) دارد. Sema 7A از طریق اینتگرین‌های b1 برآمدگی‌های آکسون را افزایش می‌دهد (۱۲). اگرچه Sema 7A به وسیلهٔ گلبول‌های قرمز نیز بیان می‌شود، ولی عمدتاً در تیموسیت‌ها و لنفوسیت‌های T فعال شده بیان می‌شود (۵۶). Sema 7A سلول‌های T از طریق گیرندهٔ خود یعنی اینتگرین a1b1 (VLA-1)[57] بیان شده روی مونوسیت/ماکروفاژها، آن‌ها را برای تولید سایتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF-α[58] و IL-6 تحریک می‌کند. Sema 7A و VLA-1 همچنین برای فاز اجرایی پاسخ‌های التهابی ضروری هستند. Sema 7A و VLA-1 به Lipid Raft های تشکیل شده در سیناپس ایمونولوژیکی بین سلول‌های T و ماکروفاژها فراخوانده می‌شوند و این ۲ مولکول در آن جا به هم متصل می‌شوند و متعاقب افزایش بیان VLA-1 روی سطح ماکروفاژها، چسبندگی بین سلول‌های T و ماکروفاژها افزایش یافته که در نهایت منجر به ترشح مؤثرتر سایتوکین‌های پیش التهابی می‌شود (تصویر ۸)-(۱۷). احتمال می‌رود که Sema 7A با تحریک تولید سایتوکین توسط ماکروفاژها، به شروع فرایندهای التهابی کمک کند. بعد از شناسایی آنتی‌ژن روی ماکروفاژها توسط سلول‌های T اجرایی، بیان CD40L[59] و تولید سایتوکین IFN-γ[60] به وسیلهٔ سلول‌های T اجرایی افزایش یافته که این ۲ مولکول هم بعد از فعالسازی ماکروفاژ توسط Sema 7A عمل

[53] Thy-1+ dendritic epidermal cells
[54] Triggering receptor expressed on myeloid cells 2
[55] DNAX-activating protein 12
[56] Immunoreceptor tyrosine-based activation motif
[57] Very late antigen-1
[58] Tumor necrosis factor alpha
[59] CD40 ligand
[60] Interferon-g

کرده و موجب فعالسازی بیشتر ماکروفاژ و متعاقب آن پیشبرد بیشتر التهاب و فرایندهای التهابی در بافت‌های محیطی می‌شوند (۴۰). مصداق این موضوع، موش‌های با کمبود Sema 7A هستند به طوری که این موش‌ها دارای نقص در پاسخ‌های ایمنی سلولی هستند و نسبت به حساسیت تماسی (CHS)[61] و EAE مقاوم هستند (۱۷).

سمافورین‌های ویروسی

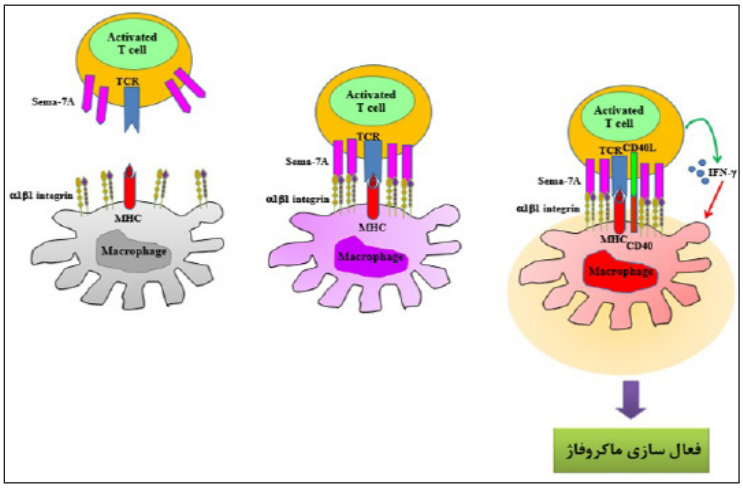
مشخص شده که پروتئین‌های شبه سمافورین در چندین DNA ویروس از جمله واکسینیا (آبلهٔ گاوی)، آبلهٔ انسان، آبلهٔ پرندگان، آبلهٔ موشی و AHV[62] کد می‌شوند. این پروتئین‌ها، سمافورین‌های ویروسی نامیده می‌شوند که ساختارهای آن‌ها شباهت زیادی با سمافورین‌های کلاس ۷ مثل Sema 7A دارند (۱۵).

سمافورین A39R

پروتئین ویروس واکسینیا (ویروسی از خانوادهٔ پاکس ویروس‌ها[63] یعنی A39R یک سمافورین ویروسی است که مشابه دُمین خارج سلولی Sema 7A است. آزمایش‌های in vitro نشان داده‌اند که پروتئین A39R موجب تنظیم افزایشی بیان ICAM-1[64] و سایتوکین‌های پیش التهابی IL-6 و IL-8 در مونوسیت‌های انسان می‌شود (۵۷). گیرندهٔ پروتئین A39R پاکس ویروس، پلکسین-C1 است که روی نوتروفیل‌ها و DC ها بیان می‌شود. مطالعات in vitro نشان داده‌اند که پروتئین A39R ویروسی در یک حالت وابسته به پلکسین-C1، به‌شدت فاگوسیتوز توسط نوتروفیل‌ها و DC ها را مهار می‌کند. به‌علاوه، درمان با پروتئین A39R، توانایی DC های +CD8a را برای برداشت و فاگوسیتوز اجسام آپوپتوتیک در in vivo مهار کرد (۵۸). مطالعاتی که با استفاده از مدلسازی ساختاری انجام شده‌اند، اساس ساختاری تقلید Sema 7A پستانداران به وسیلهٔ سمافورین ویروسی A39R را آشکار کرده‌اند (۵۹). بنابراین، این یافته‌ها نشان می‌دهند که ویروس‌ها با تقلید و تولید مولکول‌هایی هومولوگ مولکول‌های میزبان مانند سمافورین A39R، تلاش می‌کنند تا پاسخ‌های سیستم ایمنی را مختل کرده و از سیستم ایمنی میزبان فرار کنند. در جدول ۱ خلاصه‌ای از عملکردهای سمافورین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها و بیماری‌های مرتبط با آن‌ها آمده است.

نقش سمافورین‌ها در بیماری مالتیپل اسکلروز

مالتیپل اسکلروز یک بیماری خودایمن التهابی مزمن است که با دِمیلینه شدن سیستم عصبی مرکزی



تصویر ۸ – نقش Sema 7A در التهاب با واسطهٔ سلول T. Sema 7A که یک پروتئین لنگر شده با GPI است، در هنگام فعال شدن سلول‌های T، بیانش به مقدار زیادی در آن‌ها افزایش می‌یابد. در هنگام رویارویی سلول‌های T اجرایی نفوذ کننده به بافت با ماکروفاژها، Sema 7A روی سلول‌های T به سرعت به Lipid Raft های تشکیل شده در سیناپس ایمونولوژیکی فراخونده می‌شود و افزایش بیان اینتگرین VLA-1 را روی ماکروفاژها القاء می‌کند. سیگنال‌های ناشی از اتصال Sema 7A به VLA-1، ماکروفاژها را برای تولید سایتوکین‌های پیش التهابی و آغاز فرایندهای التهابی در بافت‌های محیطی تحریک می‌کند. این اتصال همچنین ممکن است چسبندگی محکم بین ماکروفاژها و سلول‌های T را پیش ببرد. بعد از شناسایی آنتی‌ژن روی ماکروفاژها به وسیلهٔ سلول‌های T اجرایی، بیان CD40L و تولید سایتوکین IFN-γ به وسیلهٔ سلول‌های T اجرایی افزایش یافته که این ۲ مولکول هم به دنبال فعالسازی ماکروفاژ توسط Sema 7A عمل کرده و موجب فعالسازی بیشتر ماکروفاژ و متعاقب آن پیشبرد بیشتر التهاب می‌شوند (۱۵، ۴۰).

[61] Contact hypersensitivity
[62] Alcelaphine herpes virus type 1 virus
[63] Poxvirus
[64] Intercellular adhesion molecule-1: CD54

جدول ۱- عملکردهای سمافورین‌ها و گیرنده‌هایشان در سیستم ایمنی (۶۷-۶۰).

سمافورین‌ها/گیرنده‌های آن‌ها	بیان در سلول‌های سیستم ایمنی/ویروس‌ها	لیگاندها/گیرنده‌ها	عملکردها	بیماری‌های مرتبط
نوروپیلین-۱ (Nrp-1)	سلول‌های T، سلول‌های Treg، سلول‌های تومورزا، سلول‌های اندوتلیال	سمافورین‌های کلاس ۳ و سمافورین 4A- (Sema-4A)	از طریق پایدارسازی سلول‌های Treg، سلول‌های سیستم ایمنی را سرکوب می‌کند	سرطان، لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)[65]
Plexin-A1	پلاکت‌ها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های دندریتیک پلاسماسایتوئید (PDC)[66]، ماکروفاژها، استئوکلاست‌ها (سلول‌های استخوان‌خوار)	سمافورین‌های کلاس ۳ و ۶	فعالسازی سلول‌های دندریتیک، تحریک تولید اینترفرون‌های نوع-۱ و تمایز استئوکلاست‌ها	انسفالومیلیت خودایمن تجربی (EAE)، Osteopetrosis
Plexin-A4	سلول‌های T، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها	سمافورین‌های کلاس ۳ و ۶	فعالسازی سلول‌های T را مهار می‌کند	EAE، سپسیس
Plexin-B1	میکروگلیا، الیگودندروسیت‌ها، استئوبلاست‌ها (سلول‌های استخوان‌ساز)	سمافورین‌های کلاس ۴ و ۷	تحریک فعالسازی میکروگلیال و آسیب الیگودندروسیت‌ها، مهار تمایز استئوبلاست‌ها	EAE میلوپاتی مرتبط با HTLV-1 (HAM)[67]، Osteoporosis
Plexin-D1	تیموسیت‌های دوگانهٔ مثبت، سلول‌های B فعال شده، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، اندوتلیوم	Sema-4A و Sema-3E (گیرنده‌های غیروابسته به نوروپیلین)	تحریک مهاجرت تیموسیت‌ها به مدولا، دخالت در پاسخ‌های ایمنی هومورال	مشخص نیست
Plexin-C1	سلول‌های دندریتیک، نوتروفیل‌ها	A39R ،Sema-7A	*از طریق Sema-7A: تحریک فعالسازی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها *از طریق A39R: تنظیم افزایشی بیان CD54 و سایتوکین‌های پیش التهابی IL-6 و IL-8 در مونوسیت‌ها، مهار فاگوسیتوز توسط سلول‌های دندریتیک و نوتروفیل‌ها	مشخص نیست
TIM-2	سلول‌های T فعال شده، سلول‌های Th2	Sema-4A	تحریک فعالسازی سلول T	EAE
CD72	سلول‌های B، سلول‌های دندریتیک	Sema-4D	تحریک فعالسازی سلول‌های B و سلول‌های دندریتیک	SLE
(α1β1 integrin) VLA-1	مونوسیت‌ها، ماکروفاژها	Sema-7A	تحریک فعالسازی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها	SLE فیبروز ریوی (PF)[68]
Sema-3A	سلول‌های T، سلول‌های تومورزا، سلول‌های اندوتلیال	پلکسین‌های کلاس A- 1	تحریک تمایز استئوبلاست‌ها، مهار مهاجرت مونوسیت‌ها و مهار فعالسازی سلول‌های T، مهار فرایندهای آنژیوژنز تومور و تمایز استئوکلاست‌ها، القاء کنندهٔ مهاجرت سلول‌های دندریتیک به غدد‌های لنفاوی، القای آپوپتوز در ماکروفاژهای مشتق از M-CSF[69]، خاتمه دادن به پاسخ‌های ایمنی	درماتیت آتوپیک (AD)[70]، رینیت آلرژیک (AR)[71]، Osteoporosis، آرتریت روماتوئید (RA)[72]، مالتیپل اسکلروز (MS)، SLE، Cardiac dysrhythmia، سرطان
Sema-3E	تیموس (به‌ویژه در قسمت مدولا)	Plexin-D1	تحریک مهاجرت تیموسیت‌ها به مدولا	مشخص نیست
Sema-4A	سلول‌های دندریتیک، سلول‌های T فعال شده، سلول‌های Th1	پلکسین‌های کلاس B-، Plexin-D1، TIM-2	تحریک فعالسازی سلول‌های T و تمایز سلول‌های Th1	EAE یا MS، AD، Pigmentary retinopathy
Sema-4B	سلول‌های T و B	شناخته نشده است	مهار تولید IL-4 از بازوفیل‌ها و بنابراین سرکوب شیفت پاسخ‌ها به سمت سلول‌های Th2	مشخص نیست
Sema-4C	سلول‌های B بالغ، سلول‌های B خاطره‌ای	احتمالاً Plexin-B2	دخالت در پاتوفیزیولوژی سلول B و تشکیل فولیکول‌های ملحقی	Allergic Airway Inflammation
Sema-4D	سلول‌های دندریتیک، سلول‌های T، سلول‌های B فعال شده	Plexin-B1، CD72	تحریک فعالسازی سلول‌های B، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های میکروگلیال، آسیب به الیگودندروسیت‌ها	EAE، HAM، سندرم نقص ایمنی، Osteopetrosis
Sema-6A	سلول‌های دندریتیک، سلول‌های لانگرهانس	احتمالاً کمپلکس گیرندهٔ VEGFR2-PlexinA1[73]، Off track	تحریک تشکیل گرانولوم	LC histiocytosis[74] and dermatopathic lymphadenitis، Granulomatosis with polyangiitis (GPA)
Sema-6D	سلول‌های T، B و NK	Plexin-A1	تحریک فعالسازی سلول‌های دندریتیک	Osteopetrosis
Sema-7A	سلول‌های T فعال شده	Plexin-C1، VLA-1	تحریک فعالسازی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها، سیگنال جاذب شیمیایی برای مونوسیت/ماکروفاژها، القای تولید و آزادسازی سایتوکین‌های پیش‌التهابی توسط مونوسیت/ماکروفاژها	ازدیاد حساسیت تماسی (CHS)، MS، PF، EAE
سمافورین ویروسی A39R	ویروس واکسینیا (از خانوادهٔ پاکس ویروس‌ها)	Plexin-C1	تنظیم افزایشی بیان CD54 و سایتوکین‌های پیش‌التهابی IL-6 و IL-8 در مونوسیت‌ها، مهار فاگوسیتوز توسط سلول‌های دندریتیک و نوتروفیل‌ها	مشخص نیست

[65] SLE: Systemic lupus erythematosus
[66] PDC: Plasmacytoid dendritic cell
[67] HAM: HTLV1-associated myelopathy
[68] PF: Pulmonary fibrosis
[69] M-CSF: Macrophage-colony stimulating factor
[70] AD: Atopic dermatitis
[71] AR: Allergic rhinitis
[72] RA: Rheumatoid arthritis
[73] VEGFR2: Vascular endothelial growth factor receptor-2
[74] LC: Langerhans cell

(CNS)[۷۵] و از بین رفتن آکسون‌ها مشخص می‌شود (۶۸). مدل حیوانی MS، انسفالومیلیت خودایمن تجربی است که توسط ایمن‌سازی با پپتیدهای مشتق شده از پروتئین MOG القاء می‌شود. با استفاده از مطالعاتی که روی EAE و بیماران MS انجام شده است، نقش چندین سمافورین ایمنی از جمله Sema 3A, 3F, 4A, 4D, 6D and 7A در این بیماری مشخص شده است (۱۵). در ادامهٔ این مقالهٔ مروری، ابتدا مطالعات حیوانی و سپس مطالعات انسانی مرتبط با نقش سمافورین‌ها در بیماری MS بررسی می‌شوند.

مطالعات حیوانی

ناتوانی سلول پیش‌ساز الیگودندروسیت (OPC)[۷۶] در انجام تمایز به‌عنوان علت اصلی شکست در تولید مجدد میلین در بیماری‌هایی مانند MS شناخته شده است. یکی از دلایل اصلی عدم توانایی تمایز OPC در MS حضور مولکول‌های مهاری مانند Sema 3A در ضایعات دمیلینه شده است. مطالعه‌ای in vitro نشان داد که Sema 3A یک مهارکنندهٔ قدرتمند، انتخابی و برگشت‌پذیر تمایز OPC است. این مطالعه همچنین مشخص کرد که تزریق Sema 3A به ضایعات دمیلینه شونده در CNS موش صحرایی منجر به شکست میلین‌سازی[۷۷] مجدد می‌شود. بنابراین Sema 3A نقش مهمی در مهار تمایز OPC ها که در ضایعات MS رخ می‌دهد، ایفاء می‌کند (۶۹). در دمیلینه شدن تجربی و در MS، بیان سمافورین‌های کلاس ۳ یعنی Sema 3A, 3F افزایش یافته است. سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیتی بالغ مانند همتاهای جنینی خود، نوروپیلین‌ها و پلکسین‌ها (گیرنده‌های سمافورین‌های کلاس ۳) را بیان کرده و همچنین بیان نوروپیلین‌ها، بعد از دمیلینه شدن افزایش می‌یابد. با استفاده از آزمایشات به دست آوردن و فقدان عملکرد در یک مدل موشی بالغ دمیلینه شدن، نشان داده شد که Sema 3A فراخونی سلول پیش‌ساز الیگودندروسیتی را به بخش دمیلینه شده، مختل می‌کند. در مقابل، بیان بیش از حد Sema 3F نه تنها فراخوانی سلول پیش‌ساز الیگودندروسیتی را افزایش داد بلکه میزان میلین‌سازی مجدد را نیز افزایش داد (۷۰).

موش‌های با کمبود Sema 4A[۷۸] نسبت به EAE مقاوم هستند و مقاومت این موش‌ها، به تولید مختل شدهٔ سلول‌های T CD4+ اختصاصی میلین نسبت داده می‌شود. همچنین آنتی‌بادی‌های مهارکنندهٔ Sema 4A به طور معنی‌داری EAE را کاهش می‌دهند (۱۵).

Sema 4D نیز با بیماریزایی[۷۹] MS مرتبط است. مقاوم بودن موش‌های با کمبود Sema 4D به EAE به priming مختل شدهٔ سلول‌های T نسبت داده می‌شود. نتایج انتقال انطباقی پیشنهاد می‌کنند که Sema 4D بیان شده روی سطح سلول‌های T و میکروگلیا برای ایجاد EAE ضروری است. Sema 4D فعالسازی میکروگلیال و مرگ سلول‌های نورونی نابالغ را القاء می‌کند و بنابراین Sema 4D التهاب نورونی را به وسیلهٔ گیرنده‌اش یعنی پلکسین-B1 بیان شده روی میکروگلیا تنظیم می‌کند. بیان Sema 4D همچنین روی سلول‌های مونونوکلئار نفوذ کننده القاء می‌شود. در طول ایجاد EAE، آنتی‌بادی‌های مهارکنندهٔ اختصاصی برای Sema 4D التهاب نورونی را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهند (۱۵). مسیرهای پیام‌رسانی شروع شده توسط Sema 4D موجب افزایش فعالسازی سلول‌های میکروگلیال می‌شوند، مهاجرت و تمایز OPC ها را مهار می‌کنند و اتصالات محکم[۸۰] اندوتلیال تشکیل دهندهٔ سد خونی -مغزی (BBB)[۸۱] را می‌شکنند. آنتی‌بادی مونوکلونال تولید شده بر ضد Sema 4D[۸۲] با میل ترکیبی بالایی به Sema 4D متصل شده و ارتباطش را با گیرنده‌هایش قطع می‌کند. در in vitro، anti-SEMA4D اثرات مهاری Sema 4D نوترکیب را روی بقاء و تمایز OPC ها معکوس کرد. در in vivo، anti-SEMA4D EAE را در مدل‌های مختلف جوندگان با حفظ تمامیت BBB و میلین‌سازی آکسونی به طور معنی‌داری تضعیف می‌کند و می‌تواند با پیشبرد مهاجرت OPC به محل ضایعات و بهبود وضعیت میلین به دنبال دمیلینه شدن القاء شده به طور شیمیایی نشان داده شود. بنابراین Sema 4D می‌تواند یک فاکتور کلیدی و هدف درمانی بالقوه در بیماری‌های مرتبط با CNS باشد و استفاده از راهبردهای مبتنی بر مهار Sema 4D با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌توانند در درمان بیماری MS و سایر بیماری‌های نورولوژیک بسیار مفید و امیدوار کننده باشد (۷۱).

ایجاد EAE در موش‌های با کمبود پلکسین-A1 (گیرندهٔ Sema 6D) مختل شد. به‌علاوه، ایجاد EAE در موش‌های با کمبود DAP12 کاهش یافت و تولید سلول‌های T اختصاصی-MOG در این موش‌ها مختل شد. بنابراین مهار Sema 6D ممکن است یک هدف درمانی برای MS باشد چون این مهار از فعال شدن گیرنده‌های پلکسین-A1، DAP12 یا کمپلکس گیرندهٔ آن‌ها جلوگیری می‌کند و متعاقب آن از تولید سلول‌های T پاتوژنیک جلوگیری می‌کند (۷۲).

Sema 7A از طریق اتصال به اینتگرین a1b1، در فاز اجرایی EAE دخالت دارد (۱۷). موش‌های با کمبود Sema 7A نسبت به EAE بسیار مقاوم هستند و طناب‌های نخاعی آن‌ها حاوی تعداد کمی سلول نفوذ کننده است (۱۵). با استفاده از مدل in vitro التهاب

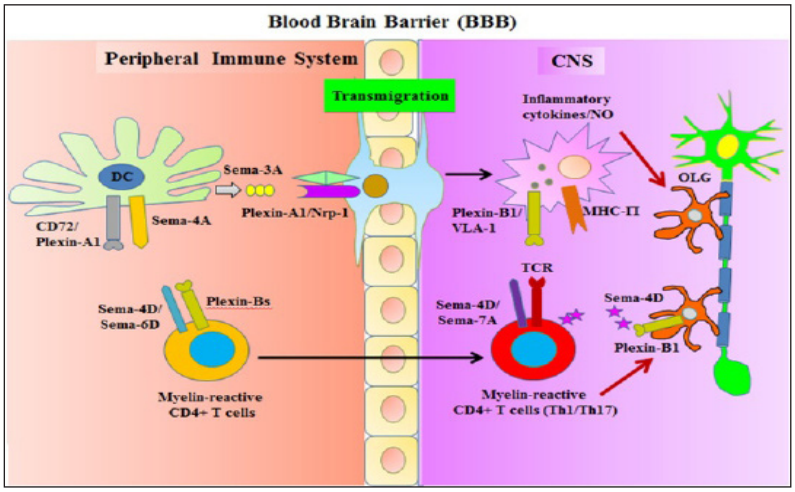
[75] Central nervous system
[76] Oligodendrocyte precursor cell
[77] Myelination
[78] Sema4A-deficient: Sema 4A-KO
[79] Pathogenesis
[80] Tight junctions
[81] Blood brain barrier
[82] Anti-SEMA4D

نورونی[۸۳] نشان داده شد که فقدان Sema 7A از انحطاط نورونی[۸۴] جلوگیری می‌کند. به‌علاوه، فقدان Sema 7A در موش‌های (Sema7A-KO mice C57BL6/J) نفوذ سلول‌های التهابی مانند ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها به CNS را مختل کرد. همچنین پاسخ ایمنی تکثیری و تولید سایتوکین‌های التهابی مانند IFN-γ و TNF-α در موش‌های Sema 7A-KO کاهش یافت. این نکته حائز اهمیت است که فقدان Sema 7A میلین‌سازی مخچه‌ای را تغییر نداد (۷۳).

مطالعات انسانی

سطوح سرمی Sema 4A در بیماران MS افزایش یافته است. بیان Sema 4A روی DC های این بیماران نیز افزایش یافته است و Sema 4A از این سلول‌ها در یک حالت وابسته به متالوپروتئیناز آزاد می‌شود. Sema 4A سطح DC ها نه تنها برای تمایز Th1 بلکه برای تمایز Th17 ضروری است. بیماران مبتلا به MS که سطوح Sema 4A بالایی دارند، شیفت پاسخ به سمت Th17 را نشان می‌دهند، ناتوانی‌های شدیدتری دارند و به درمان با IFN-β پاسخ نمی‌دهند. بنابراین Sema 4A با تغییر شیفت پاسخ‌ها به سمت سلول‌های Th17 و همچنین Th1 و متعاقب آن افزایش تولید سایتوکین‌های التهابی در بیماریزایی MS نقش دارد و استفاده از آن به‌عنوان یک نشانگر تشخیصی یا پیش تشخیصی می‌تواند بسیار امیدوارکننده باشد (۷۴). بررسی بیان Sema 3A، Sema 7A و گیرنده‌های آن‌ها (Nrp-1, a1 and b1 integrin) با روش Immunostaining در ضایعات بیماران MS نشان داد که بیان این ۲ سمافورین و گیرنده‌های آن‌ها مخصوصاً در آستروسیت‌ها و میکروگلیال/ماکروفاژهای ضایعات بیماران MS در مقایسه با ضایعات PML[۸۵] و AI[۸۶] بالاتر بود. این مطالعه نشان داد که Sema 3A و Sema 7A نه تنها در بیماریزایی MS بلکه در دیگر پاتولوژی‌هایی که موجب دمیلینه شدن می‌شوند، دخالت دارند. بنابراین این دو سمافورین با ایجاد اختلال در تولید مجدد بافت و تنظیم پاسخ ایمنی ممکن است نقش‌های مهمی را در ایجاد ضایعات بیماری MS داشته باشند (۷۵). همچنین پروتئین Sema 7A به‌عنوان یک نشانگر زیستی[۸۷] CSF[۸۸] مرتبط با تبدیل به فرم CDMS[۸۹] در بیماران CIS[۹۰] مطرح شده است (کاهش سطوح Sema 7A در MS converters CSF نسبت به non-converters)-(۷۶).

تصویر ۹ دخالت چندین سمافورین ایمنی را در بیماریزایی بیماری MS نشان می‌دهد. بنابراین سمافورین‌های ایمنی و گیرنده‌های آن‌ها می‌توانند به‌عنوان اهداف درمانی جدیدی برای درمان بیماری‌های نورولوژیک و همچنین بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی مانند MS مطرح شوند و استفاده از آن‌ها می‌تواند بسیار امیدوارکننده باشد. در واقع داروها و آنتی‌بادی‌های مهارکنندهٔ برخی سمافورین‌های ایمنی تولید شده‌اند و برخی از آن‌ها در مرحلهٔ کارآزمایی بالینی هستند (NCT01313065)-(۶۵, ۱۵) اما هنوز مطالعات زیادی نیاز است تا به مرحلهٔ استفادهٔ عملی در انسان برسند.



تصویر ۹- نقش سمافورین‌های ایمنی در ایمونوپاتوژنز بیماری MS. در طول فاز priming در بافت‌های محیطی، Sema 4D یا Sema 6D مشتق شده از سلول T، فعالسازی و بلوغ DC را به‌ترتیب از طریق CD72 و پلکسین-A1 افزایش می‌دهند که سپس به تولید سلول‌های T اختصاصی میلین کمک می‌کنند. Sema 3A می‌تواند مهاجرت و هجوم متعاقب سلول‌های ایمنی از جمله DC ها به CNS را تقویت کند. بعد از هجوم این سلول‌های ایمنی به CNS، Sema 4D یا Sema 7A سطح سلول‌های +CD4 T اجرایی به‌ترتیب با پلکسین-B1 یا VLA-4 بیان شده روی میکروگلیا/ماکروفاژها اتصال برقرار می‌کنند و تولید مولکول‌های التهابی مانند نیتریک اکساید (NO) و سایتوکین‌هایی که برای الیگودندروسیت‌ها (OLG: Oligodendrocyte) سمی هستند را افزایش می‌دهند. عملکرد اصلی OLG ها، حمایت از آکسون‌ها و تولید صفحهٔ میلین عایق کنندهٔ آکسون‌ها است. بنابراین با آسیب دیدن و مرگ OLG ها، آکسون‌ها هیچ عایقی نخواهند داشت و سرانجام در اثر سایتوکین‌های التهابی و رادیکال‌های سمی از بین می‌روند (۷۲).

[83] Neuroinflammation
[84] Neurodegeneration
[85] Progressive multifocal leucoencephalopathy
[86] Acute cerebral infarct
[87] Bio marker
[88] Cerebrospinal fluid
[89] Clinically definite MS
[90] Clinically isolated syndromes

اهمیت سمافورین‌ها در درمان بیماری مالتیپل اسکلروز

مطالعات نشان داده‌اند که تقریباً یک سوم بیماران مبتلا به MS به طور مشخصی بیان بالایی از Sema 4A را نشان می‌دهند. تزریق همزمان Sema 4A نوترکیب و درمان با IFN-b در موش‌های دارای EAE نشان داد که Sema 4A با پیشبرد تمایز به سمت سلول‌های Th1 و Th17 و با افزایش فعالسازی چسبندهٔ سلول‌های T به سلول‌های اندوتلیال، کارایی IFN-b را در درمان این بیماری از بین می‌برد و باعث عدم پاسخ‌دهی نسبت به درمان با IFN-b می‌شود (۷۹–۷۷، ۷۴).

همچنین مشخص شده است که درمان با فینگولیمود (FTY720: آنتاگونیست S1PR1) در موش‌های دارای EAE دریافت کنندهٔ Sema4A-Fc نوترکیب، باعث بهبودی شدت بیماری در این موش‌ها می‌شود. به‌علاوه، درمان با فینگولیمود در بیماران MS با سطوح سرمی بالای Sema 4A موجب بهبودی وضعیت و کاهش شدت بیماری می‌شود که نشان‌دهندهٔ اثربخشی و کارایی فینگولیمود در درمان بیماری MS است (۸۰، ۷۹). بنابراین این طور می‌توان نتیجه‌گیری کرد که در بیماران مبتلا به MS که سطوح Sema 4A بالایی دارند، فینگولیمود داروی مناسب‌تر و مؤثرتری نسبت به IFN-b است. در مجموع می‌توان گفت که استفاده از Sema 4A و یا دیگر سمافورین‌های درگیر در بیماری MS به‌عنوان نشانگرهای تشخیصی و حتی استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و مولکول‌های مهار کنندهٔ آن‌ها به‌عنوان درمان‌های جدید MS می‌تواند بسیار امیدوارکننده باشد.

نتیجه‌گیری

سمافورین‌های ایمنی و گیرنده‌هایشان در فازهای چندگانهٔ پاسخ‌های ایمنی نقش‌های حیاتی ایفاء می‌کنند و به نظر می‌رسد که در سیستم ایمنی، این مولکول‌ها همراه با دیگر سیگنال‌های مورد نیاز برای تمایز لنفوسیت‌ها، مانند آنتی‌ژن، مولکول‌های کمک محرک و سایتوکین‌ها به‌ویژه در تکامل و تمایز لنفوسیت‌ها و روند التهاب و فرایندهای التهابی نقش ایفاء کنند. شواهد به دست آمده از مطالعات مختلف نشان داده‌اند که اختلالات سمافورین‌های ایمنی و گیرنده‌هایشان در ایمونوپاتوژنز بسیاری از بیماری‌های خودایمنی و آلرژیک دخالت دارند که این حاکی از نقش حیاتی و قاطع این مولکول‌ها در سیستم ایمنی دارد. بررسی‌های آزمایشگاهی نشان‌دهندهٔ افزایش سطح سرمی و افزایش بیان تعدادی از سمافورین‌های ایمنی در بیماران MS و در مدل‌های حیوانی MS هستند. به‌علاوه ارتباط این افزایش با بیماریزایی شدیدتر بیماری MS در تعدادی از مطالعات نشان داده شده است. همچنین کمبود برخی از سمافورین‌های ایمنی با مقاومت در برابر ایجاد EAE مرتبط است و این در موش‌های KO نشان داده شده است. لذا با توجه به نقش‌های این مولکول‌ها در سیستم ایمنی و در بیماریزایی بیماری‌هایی مانند MS، می‌توان از آن‌ها به‌عنوان اهداف درمانی و حتی نشانگرهای زیستی تشخیصی استفاده کرد. با این حال، از آن جایی که سمافورین‌ها علاوه بر بیان شدن و ایفای نقش در سیستم ایمنی، طیف وسیعی از عملکردها را در دیگر بافت‌ها اعمال می‌کنند و در بسیاری از بافت‌های دیگر نیز بیان می‌شوند، لذا با توجه به این مهم، استفاده از آن‌ها برای درمان بیماری‌ها ممکن است عوارض جانبی نامطلوب و غیر منتظره‌ای، به‌خصوص در سیستم‌های عصبی مرکزی و عروقی ایجاد کند. با این حال، بی شک مطالعات بیشتری برای مشخص شدن عملکردهای اصلی و افزایش یا کاهش بیان سمافورین‌ها، به‌منظور درک پاتوبیولوژی، کنترل و درمان MS مؤثر خواهند بود.

تشکر و قدردانی

با تشکر از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه که با حمایت مناسب امکان این مطالعه را فراهم نمود.

منابع

1. Kolodkin AL, Matthes DJ, Goodman CS. The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules. Cell. 1993; 75(7): 1389-99.

2. Pasterkamp RJ, Kolodkin AL. Semaphorin junction: making tracks toward neural connectivity. Curr Opin Neurobiol. 2003; 13(1): 79-89.

3. Negishi M, Oinuma I. Semaphorins. Springer. 2015; p. 1-17.

4. Goodman C, Kolodkin A, Luo Y, Püschel A RJ. Unified nomenclature for the semaphorins/collapsins. semaphorin nomenclature committee. Cell. 1999; 97(5): 551-2.

5. Kumanogoh A, Kikutani H. Immune semaphorins: a new area of semaphorin research. J Cell Sci. 2003; 116(17): 3463-70.

6. Potiron V, Nasarre P, Roche J, Healy C, Boumsell L. Semaphorin signaling in the immune system. Semaphorins: Receptor and Intracellular Signaling Mechanisms. Springer; 2007. p. 132-44.

7. Takahashi T, Fournier A, Nakamura F, Wang L-H, Murakami Y, Kalb RG, et al. Plexin-neuropilin-1 complexes form functional semaphorin-3A receptors. Cell. 1999; 99(1)59-69.

8. Tamagnone L, Artigiani S, Chen H, He Z, Ming G, Song H, et al. Plexins are a large family of receptors for transmembrane, secreted, and GPI-anchored semaphorins in vertebrates. Cell. 1999; 99(1): 71-80.

9. Winberg ML, Noordermeer JN, Tamagnone L, Comoglio PM, Spriggs MK, Tessier-Lavigne M, et al. Plexin A is a neuronal semaphorin receptor that controls axon guidance. Cell. 1998; 95(7): 903-16.

10. Kang S, Kumanogoh A. Semaphorins in bone development, homeostasis, and disease. Seminars in Cell and Developmental Biology. Elsevier; 2013. p. 163-71.

11. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 9th ed. Elsevier. 2017; p. 25-49.

12. Pasterkamp RJ, Peschon JJ, Spriggs MK, Kolodkin AL. Semaphorin 7A promotes axon outgrowth through integrins and MAPKs. Nature. 2003; 424(6947): 398-405.

13. Kumanogoh A, Watanabe C, Lee I, Wang X, Shi W, Araki H, et al. Identification of CD72 as a lymphocyte receptor for the class IV semaphorin CD100: a novel mechanism for regulating B cell signaling. Immunity. 2000; 13(5): 621-31.

14. Kumanogoh A, Marukawa S, Suzuki K, Takegahara N, Watanabe C, Ch'ng E, et al. Class IV semaphorin Sema4A enhances T-cell activation and interacts with Tim-2. Nature. 2002; 419(6907): 629-33.

15. Nojima S, Kumanogoh A. Semaphorins in the immune system. Semaphorins. Springer; 2015. p. 137-57.

16. Zhou Y, Gunput R-AF, Pasterkamp RJ. Semaphorin signaling: progress made and promises ahead. Trends Biochem Sci. 2008; 33(4): 161-70.

17. Suzuki K, Okuno T, Yamamoto M, Pasterkamp RJ, Takegahara N, Takamatsu H, et al. Semaphorin 7A initiates T-cell-mediated inflammatory responses through alpha1beta1 integrin. Nature. 2007; 446(7136): 680-4.

18. Gu C, Yoshida Y, Livet J, Reimert DV, Mann F, Merte J, et al. Semaphorin 3E and plexin-D1 control vascular pattern independently of neuropilins. Science. 2005; 307(5707): 265-8.

19. Takamatsu H, Kumanogoh A. Diverse roles for semaphorin- plexin signaling in the immune system. Trends Immunol. 2012; 33(3): 127-35.

20. Roney K, Holl E, Ting J. Immune plexins and semaphorins: old proteins, new immune functions. Protein Cell. 2013; 4(1): 17-26.

21. Wong AW, Brickey WJ, Taxman DJ, van Deventer HW, Reed W, Gao JX, et al. CIITA-regulated plexin-A1 affects T-cell-dendritic cell interactions. Nat Immunol. 2003; 4(9): 891-8.

22. Takamatsu H, Takegahara N, Nakagawa Y, Tomura M, Taniguchi M, Friedel RH, et al. Semaphorins guide the entry of dendritic cells into the lymphatics by activating myosin II. Nat Immunol. 2010; 11(7): 594-600.

23. Gu C, Giraudo E. The role of semaphorins and their receptors in vascular development and cancer. Exp Cell Res. 2013; 319(9): 1306-16.

24. Alvarez D, Vollmann EH, von Andrian UH. Mechanisms and consequences of dendritic cell migration. Immunity. 2008; 29(3): 325-42.

25. Takamatsu H, Okuno T, Kumanogoh A, Takamatsu H. Regulation of immune cell responses by semaphorins and their receptors. Arthritis Res Ther. 2010; 7(2): 1-54.

26. Lepelletier Y, Moura IC, Hadj Slimane R, Renand A,

Fiorentino S, Baude C, et al. Immunosuppressive role of semaphorin 3A on T cell proliferation is mediated by inhibition of actin cytoskeleton reorganization. Eur J Immunol. 2006; 36(7): 1782-93.

27. Moretti S, Procopio A, Lazzarini R, Rippo MR, Tes ta R, Marra M, et al. Semaphorin 3A signaling controls Fas (CD95)-mediated apoptosis by promoting Fas translocation into lipid rafts. Blood. 2008; 111(4): 2290-9.

28. Yamamoto M, Suzuki K, Okuno T, Ogata T, Takegahara N, Takamatsu H, et al. Plexin-A4 negatively regulates T lymphocyte responses. Int Immunol. 2008; 20(3): 413-20.

29. Mizui M, Kumanogoh A, Kikutani H. Immune semaphorins: novel features of neural guidance molecules. J Clin Immunol. 2009; 29(1): 1-11.

30. Kumanogoh A, Shikina T, Suzuki K, Uematsu S, Yukawa K, Kashiwamura S-I, et al. Nonredundant roles of Sema4A in the immune system: defective T cell priming and Th1/Th2 regulation in Sema4A-deficient mice. Immunity. 2005; 22(3): 305-16.

31. Nakagawa Y, Takamatsu H, Okuno T, Kang S, Nojima S, Kimura T, et al. Identification of semaphorin 4B as a negative regulator of basophil-mediated immune responses. J Immunol. 2011; 186(5): 2881-8.

32. Karasuyama H, Mukai K, Obata K, Tsujimura Y, Wada T. Nonredundant roles of basophils in immunity. Annu Rev Immunol. 2011; 29: 45-69.

33. Kataoka TR, Kumanogoh A, Bandara G, Metcalfe DD, Gilfillan AM. CD72 negatively regulates KIT-mediated responses in human mast cells. J Immunol. 2010; 184(5): 2468-75.

34. Delaire S, Elhabazi A, Bensussan A, Boumsell L. CD100 is a leukocyte semaphorin. Cell Mol Life Sci. 1998; 54(11): 1265-76.

35. Bougeret C, Mansur I-G, Dastot H, Schmid M, Mahouy G, Bensussan A, et al. Increased surface expression of a newly identified 150-kDa dimer early after human T lymphocyte activation. J Immunol. 1992; 148(2): 318-23.

36. Wu M, Li J, Gao Q, Ye F. The role of Sema4D/CD100 as a therapeutic target for tumor microenvironments and for autoimmune, neuroimmune and bone diseases. Expert Opin Ther Targets. 2016; 20(7): 885-901.

37. Oinuma I, Ishikawa Y, Katoh H, Negishi M. The semaphorin 4D receptor plexin-B1 is a GTPase activating protein for R-ras. Science. 2004; 305(5685): 862-5.

38. Adachi T, Flaswinkel H, Yakura H, Reth M, Tsubata T. Cutting edge: the B cell surface protein CD72 recruits the tyrosine phosphatase SHP-1 upon tyrosine phosphorylation. J Immunol. 1998; 160(10): 4662-5.

39. Adachi T, Wienands J, Wakabayashi C, Yakura H, Reth M, Tsubata T. SHP-1 requires inhibitory co-receptors to down-modulate B cell antigen receptor-mediated phosphorylation of cellular substrates. J Biol Chem. 2001; 276(28): 26648-55.

40. Suzuki K, Kumanogoh A, Kikutani H. Semaphorins and their receptors in immune cell interactions. Nat Immunol. 2008; 9(1): 17-23.

41. Shi W, Kumanogoh A, Watanabe C, Uchida J, Wang X, Yasui T, et al. The class IV semaphorin CD100 plays nonredundant roles in the immune system: defective B and T cell activation in CD100-deficient mice. Immunity. 2000; 13(5): 633-42.

42. Hall KT, Boumsell L, Schultze JL, Boussiotis VA, Dorfman DM, Cardoso AA, et al. Human CD100, a novel leukocyte semaphorin that promotes B-cell aggregation and differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(21): 11780-5.

43. Xue D, Desjardins M, Kaufman GN, Beland M, Al-Tememi S, Ahmed E, et al. Semaphorin 4c: a novel component of B-cell Polarization in Th2-driven immune responses. Front Immunol. 2016; 7: 558. doi: 10.3389/fimmu.2016.00558.

44. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 9th ed. Elsevier. 2017; p. 179-207.

45. Kuchroo VK, Umetsu DT, DeKruyff RH, Freeman GJ. The TIM gene family: emerging roles in immunity and disease. Nat Rev Immunol. 2003; 3(6): 454-62.

46. Toyofuku T, Yabuki M, Kamei J, Kamei M, Makino N, Kumanogoh A, et al. Semaphorin 4A, an activator for T cell mediated immunity, suppresses angiogenesis via Plexin D1. EMBO J. 2007; 26(5): 1373-84.

47. Makino N, Toyofuku T, Takegahara N, Takamatsu H, Okuno T, Nakagawa Y, et al. Involvement of Sema4A in the progression of experimental autoimmune myocarditis. FEBS Lett. 2008; 582(28): 3935-40.

48. Takamatsu H, Okuno T, Kumanogoh A. Regulation of immune cell responses by semaphorins and their receptors. Cell Mol Immunol. 2010; 7(2): 83-8.

49. Delgoffe GM, Woo S-R, Turnis ME, Gravano DM, Guy C, Overacre AE, et al. Stability and function of regulatory T cells is maintained by a neuropilin-1-semaphorin-4a axis. Nature. 2013; 501(7466): 252-6.

50. Kumanogoh A, Suzuki K, Ch'ng E, Watanabe C, Marukawa S, Takegahara N, et al. Requirement for the lymphocyte semaphorin, CD100, in the induction of antigen-specific T cells and the maturation of dendritic cells. J Immunol. 2002; 169(3): 1175-81.

51. Watanabe C, Kumanogoh A, Shi W, Suzuki K, Yamada S, Okabe M, et al. Enhanced immune responses in transgenic mice expressing a truncated form of the lymphocyte semaphorin CD100. J Immunol. 2001; 167(8): 4321-8.

52. Witherden DA, Watanabe M, Garijo O, Rieder SE, Sarkisyan G, Cronin SJF, et al. The CD100 receptor interacts with its plexin B2 ligand to regulate epidermal γδ T cell function. Immunity. 2012; 37(2): 314-25.

53. Holl EK, Roney KE, Allen IC, Steinbach E, Arthur JC, Buntzman A, et al. Plexin-B2 and Plexin-D1 in dendritic cells: expression and IL-12/IL-23p40 production. PLoS One. 2012; 7(8): e43333.

54. Takegahara N, Takamatsu H, Toyofuku T, Tsujimura T, Okuno T, Yukawa K, et al. Plexin-A1 and its interaction with DAP12 in immune responses and bone homeostasis. Nat Cell Biol. 2006; 8(6): 615-22.

55. Bobolis KA, Moulds JJ, Telen MJ. Isolation of the JMH antigen on a novel phosphatidylinositol-linked human membrane protein. Blood. 1992; 79(6): 1574-81.

56. Yamada A, Kubo K, Takeshita T, Harashima N, Kawano K, Mine T, et al. Molecular cloning of a glycosylphosphatidylinositol-anchored molecule CDw108. J Immunol. 1999; 162(7): 4094-100.

57. Comeau MR, Johnson R, DuBose RF, Petersen M, Gearing P, VandenBos T, et al. A poxvirus-encoded semaphorin induces cytokine production from monocytes and binds to a novel cellular semaphorin receptor, VESPR. Immunity. 1998; 8(4): 473-82.

58. Walzer T, Galibert L, Smedt T De. Poxvirus semaphorin A39R inhibits phagocytosis by dendritic cells and neutrophils. Eur J Immunol. 2005; 35(2): 391-8.

59. Liu H, Juo ZS, Shim AH-R, Focia PJ, Chen X, Garcia KC, et al. Structural basis of semaphorin-plexin recognition and viral mimicry from Sema7A and A39R complexes with PlexinC1. Cell. 2010; 142(5): 749-61.

60. Scott GA, McClelland LA, Fricke AF, Fender A. Plexin C1, A receptor for semaphorin 7A, inactivates cofilin and is a potential tumor suppressor for melanoma progression. J Invest Dermatol. 2009; 129(4): 954-63.

61. Xue D, Desjardins M, Mazer BD, Massoud AH, Beland M. Allergic airway inflammation can be regulated by semaphorin 4c through controlling b-cell migration. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133(2): doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.517.

62. Maier V, Jolicoeur C, Rayburn H, Takegahara N, Kumanogoh A, Kikutani H, et al. Semaphorin 4C and 4G are ligands of Plexin-B2 required in cerebellar development. Mol Cell Neurosci. 2011; 46(2): 419-31.

63. Nishide M, Kumanogoh A. The role of semaphorins in immune responses and autoimmune rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol. 2017; 14(1): 19-31.

64. Kumanogoh A, Kikutani H. Immunological functions of the neuropilins and plexins as receptors for semaphorins. Nat Rev Immunol. 2013; 13(11): 802-14.

65. Worzfeld T, Offermanns S. Semaphorins and plexins as therapeutic targets. Nat Rev Drug Discov. 2014; 13(8): 603-21.

66. Eixarch H, Gutiérrez-Franco A, Montalban X, Espejo C. Semaphorins 3A and 7A: potential immune and neuroregenerative targets in multiple sclerosis. Trends Mol Med. 2013; 19(3): 157-64.

67. Kremer D, Hartung H-P, Küry P. Targeting semaphorins in MS as a treatment strategy to promote remyelination: a tale of mice, rats and men. Mult Scler J. 2015; 21(13): 1616-7.

68. Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. Curr Neuropharmacol. 2011; 9(3): 409-16.

69. Syed YA, Hand E, Mobius W, Zhao C, Hofer M, Nave KA, et al. Inhibition of CNS remyelination by the presence of semaphorin 3A. J Neurosci. 2011; 31(10): 3719-28.

70. Piaton G, Aigrot M-S, Williams A, Moyon S, Tepavcevic V, Moutkine I, et al. Class 3 semaphorins influence oligodendrocyte precursor recruitment and remyelination in adult central nervous system. Brain. 2011; 134(4): 1156-67.

71. Smith ES, Jonason A, Reilly C, Veeraraghavan J, Fisher T, Doherty M, et al. SEMA4D compromises blood–brain barrier, activates microglia, and inhibits remyelination in neurodegenerative disease. Neurobiol Dis. 2015;73: 254-68.

72. Okuno T, Nakatsuji Y, Kumanogoh A. The role of immune semaphorins in multiple sclerosis. FEBS Lett. 2011; 585(23): 3829-35.

73. Gutiérrez-Franco A, Eixarch H, Costa C, Gil V, Castillo M, Calvo-Barreiro L, et al. Semaphorin 7A as a potential therapeutic target for Multiple Sclerosis. Mol Neurobiol. 2017; 54(6): 4820-31.

74. Nakatsuji Y, Okuno T, Moriya M, Sugimoto T, Kinoshita M, Takamatsu H, et al. Elevation of sema4A implicates Th cell skewing and the efficacy of ifn-b therapy in Multiple Sclerosis. J Immunol. 2012; 188(10): 4858-65.

75. Costa C, Martínez-Sáez E, Gutiérrez-Franco A, Eixarch H, Castro Z, Ortega-Aznar A, et al. Expression of semaphorin 3A, semaphorin 7A and their receptors in multiple sclerosis lesions. Mult Scler J. 2015; 21(13): 1632-43.

76. Cantó E, Tintoré M, Villar LM, Borrás E, Álvarez-Cermeño JC, Chiva C, et al. Validation of semaphorin 7A and ala-β-his-dipeptidase as biomarkers associated with the conversion from clinically isolated syndrome to Multiple Sclerosis. J Neuroinflammation. 2014; 11(1): 181.

77. Koda T, Okuno T, Takata K, Honorat JA, Kinoshita M, Tada S, et al. Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN-β in EAE. J Neuroimmunol. 2014; 268(1-2): 43-9.

78. Nakatsuji Y. [Sema4A as a biomarker predicting responsiveness to IFN β treatment]. Rinsho Shinkeigaku. 2014; 54(12): 972-4.

79. Koda T, Okuno T, Nakatsuji Y, Takata K, Honorat JA, Namba A, et al. Investigation of Sema4A as a biomarker for treatment selection for Multiple Sclerosis. J Neuroimmunol. 2014; 275(1-2): 20-1.

80. Koda T, Namba A, Nakatsuji Y, Niino M, Miyazaki Y, Sugimoto T, et al. Beneficial effects of fingolimod in MS patients with high serum Sema4A levels. PLoS One. 2018; 13(3): e0193986.