ISSN: 2538-5887; Pathobiology Research. 2019;22(1):21-25

Effect of hypercholesterolemia on the distribution of peripheral T lymphocyte activation markers

ARTICLE INFO

Article Type
Original Research

Authors
Emruzi Z.[1] *MSc,*
Babaheidarian P.[2] *PhD,*
Ahangari Gh.*[1] *PhD*

How to cite this article
Emruzi Z, Babaheidarian P, Ahangari Gh. Effect of hypercholesterolemia on the distribution of peripheral T lymphocyte activation markers.Pathobiology Research. 2019;22 (1):21-25.

ABSTRACT

Aims The correlation between high levels of blood lipid with the induction of some diseases indicates significant effects of hyperlipidemia and especially hypercholesterolemia on the immune system, inflammatory response, and secretion of cytokines. This is due to changes in the composition of cholesterol in the cell membrane and macrophage cytoplasm, which disrupts the signaling pathway necessary for the innate immune response. The purpose of this study was to investigate the effect of hypercholesterolemia on phenotype properties of T cells and the expression of its associated activation markers.

Materials & Methods In the present experimental study 3ml of peripheral blood samples were collected from 30 hypercholesterolemia patients and 30 healthy subjects. The distribution of activation markers was evaluated by Immunophenotyping with anti-CD4, CD8, CD25, and CD69 antibodies. T independent test was used and output data were analyzed using Flow Jo 10 and SPSS 16 software.

Findings Evaluation of the activation markers located on T cells of patients with hypercholesterolemia showed a significant decline by 0.8% and 2% in the expression of CD25 marker and 1.92% and 2.12% in the expression of CD69 marker on CD8+ and CD4+ T cells, respectively ($p<0.05$).

Conclusion The changes in the phenotype properties of T cells and the decreased expression of activation markers in high-level cholesterol conditions might weaken the immune system in hyperlipidemia patients.

Keywords Hyperlipidemias; T-lymphocytes; Immunophenotyping

[1]Medical Genetics Department, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran
[2]Clinical Pathology Department, Medicine Faculty, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

***Correspondence**
Address: National Institute of Genetic Engineering & Biotechnology, Pajoohesh Township, 15 Kilometer Tehran-Karaj Highway, Tehran, Iran. Postal Code: 1437716316
Phone: +98 (21) 44580384
Fax: +98 (21) 44580399
ghah@nigeb.ac.ir

Article History
Received: January 30, 2018
Accepted: May 15, 2018
ePublished: March 11, 2019

CITATION LINKS

[1] Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) ... [2] Dyslipidemia inhibits Toll-like receptor-induced activation ... [3] Dietary influences on cognitive function with ... [4] Dietary fatty acid intakes and the risk of ... [5] A prospective study of dietary fat consumption ... [6] Multiple sclerosis and ... [7] Diet and cancer - an ... [8] Dietary fat and risk of prostate ... [9] Dietary fat and risk of prostate ... [10] Hyperlipidemia impaired innate immune response to periodontal ... [11] T and B lymphocytes play a minor role in atherosclerotic plaque formation ... [12] Hypercholesterolemia is associated with a T helper (Th) 1/Th2 switch ... [13] Severe hypercholesterolaemia leads to strong Th2 responses ... [14] Hypercholesterolemia leads to elevated TGF-beta1 activity ... [15] Constitutive expression of CD69 in interspecies T-cell hybrids ... [16] Molecular cloning, expression, and chromosomal localization ... [17] Comparative analysis of lymphocyte activation marker expression and cytokine secretion profile ... [18] Restricted expression of p55 interleukin 2 receptor ... [19] Increased expression of T cell activation markers ... [20] Changes in activation markers and cell membrane receptors on ... [21] Inflammatory links between obesity and metabolic ... [22] Inflammation as a link between obesity ... [23] Apolipoprotein-E-deficient mice exhibit an increased ... [24] Apolipoprotein E-deficient mice have impaired ... [25] Hypercholesterolemia exacerbates virus-induced ... [26] Restoration of declined immune responses and ... [27] Hypercholesterolemia enhances T cell receptor ... [28] Hypercholesterolemia induces differentiation of ... [29] the distribution of activation markers and selectins ... [30] Is the risk of cardiovascular disease altered with anti-inflammatory ... [31] Revaluation of the role of cholesterol in stabilizing rafts ... [32] A cholesterol-based allostery model of T cell receptor ... [33] Cholesterol and sphingomyelin drive ligand-independent ...

Copyright© 2019, TMU Press. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms.

اثر هایپرکلسترولمیا روی پراکنش نشانگرهای فعال‌سازی لنفوسیت‌های T خون محیطی

زینب امروزی MSc
گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران
پگاه باباحیدریان PhD
گروه پاتولوژی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
قاسم آهنگری* PhD
گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

چکیده
اهدف: ارتباط بین میزان بالای چربی خون و القای برخی بیماری‌ها، نشان‌دهنده اثر هایپرلیپیدمیا و مخصوصاً هایپرکلسترولمیا روی سیستم ایمنی، پاسخ التهابی و ترشح سایتوکین‌ها است. این اثربخشی به‌خاطر تغییر ترکیب کلسترول در غشای سلولی و سیتوپلاسم ماکروفاژها می‌باشد که سبب مختل‌کردن مسیر سیگنالی لازم برای پاسخ ایمنی ذاتی است. هدف از این تحقیق بررسی اثر هایپرکلسترولمیا روی خصوصیات فنوتیپی سلول‌های T و بیان نشانگرهای فعال‌سازی مرتبط با آن بود.
مواد و روش‌ها: در تحقیق تجربی حاضر مقدار ۳میلی‌لیتر خون وریدی از ۳۰ فرد بیمار هایپرکلسترولمیا و ۳۰ فرد سالم گرفته شد. پراکنش نشانگرهای فعال‌سازی با روش ایمونوفنوتایپینگ و با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضدCD25، CD69، CD4 و CD8 مورد ارزیابی قرار گرفت. آزمون آماری T مستقل به کار رفت و در نهایت خروجی داده‌ها با نرم‌افزارهای Flow Jo 10 و SPSS 16 آنالیز شد.
یافته‌ها: بررسی نشانگرهای فعال‌سازی روی سلول‌های T بیماران هایپرکلسترولمیا نشان داد که بیان ماکر CD25 روی سلول‌های $CD8^+$ T و $CD4^+$ به‌طور معناداری به‌ترتیب به میزان ۰.۸ و ۲% و بیان نشانگر CD69 روی سلول‌های $CD8^+$ T و $CD4^+$ به‌طور معناداری به میزان ۱.۹۲ و ۲.۱۲% کاهش یافت ($p<0.05$).
نتیجه‌گیری: تغییر خصوصیات فنوتیپی سلول‌های T و کاهش بیان نشانگرهای فعال‌سازی در شرایط با کلسترول بالا ممکن است سبب تضعیف سیستم ایمنی بدن در بیماران هایپرلیپیدمیا شود.
کلیدواژه‌ها: هایپرلیپیدمیا، نشانگر فعال‌سازی، لنفوسیت T، ایمنوفنوتایپینگ

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۱۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۲/۲۵
*نویسنده مسئول: ghah@nigeb.ac.ir

مقدمه
هایپرلیپیدمیا به افزایش کلسترول یا تری‌گلیسرید خون یک فرد ناشتا، یا هر دوی آنها گفته می‌شود که هیات آموزش ملی کلسترول براساس میزان لیپید، استانداردی تهیه کرده است که در طبقه‌بندی‌های پزشکی به‌طور رایج استفاده می‌شود[1]. هایپرلیپیدمیا ممکن است در نتیجه نقص ژنتیکی و اختلال در متابولیسم لیپید یا در اثر ابتلا به بیماری‌هایی مانند دیابت، بیماری‌های کلیوی، سندروم تخمدان پلی‌کیستیک و سندروم کوشینگ در فرد ایجاد شود. هایپرلیپیدمیا نه‌تنها در ابتدا سبب پیشرفت بیماری‌های قلبی- عروقی و تصلب‌شرایین می‌شود، بلکه ممکن است به‌طور مستقیم در القای بیماری تاثیر داشته باشد و به‌طور غیرمستقیم پاسخ‌های ایمنی را تنظیم کند[2]. در برخی از مطالعات نشان داده شد که رژیم غذایی پرچرب با بیماری‌هایی مانند ازدست‌دادن حافظه وابسته به سن[3]، ناباروری و اندومتروزیس[4, 5]، مالتیپل‌اسکلروزیس[6]، سرطان پستان[7, 8] و سرطان پروستات[9] در ارتباط است.
سیستم ایمنی مجموعه‌ای از اندام‌ها، بافت‌ها و سلول‌های خاصی است که از بدن در مقابل مهاجم خارجی و شروع تومور محافظت می‌کند. افزایش میزان سرمی لیپید ممکن است پاسخ‌های التهابی ایمنی ذاتی را مهار کند و توانایی میزبان برای حذف عفونت باکتریایی را کاهش دهد. این اثربخشی به‌خاطر تغییر ترکیب کلسترول در غشای سلولی و سیتوپلاسم ماکروفاژها است که سبب مختل‌کردن مسیر سیگنالی لازم برای پاسخ ایمنی ذاتی و جلوگیری از ترشح سایتوکین‌هایی از قبیل TNF-a و IL-6 در میزبانان با چربی خون بالا می‌شود[10]. از طرف دیگر مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که در موش‌های هایپرلیپیدمیا تعداد سلول‌های TH2 تولیدکننده IL-4 افزایش[11] و پاسخ سلولی TH1 و ایمنی سلولی کاهش می‌یابد[12-14].
همچنین برخی مطالعات آزمایشگاهی نشان دادند که چربی خون بالا ممکن است بر فعالیت و تکثیر لنفوسیت‌ها تاثیر بگذارد. اولین‌بار *کمبیاجی* در سال ۱۹۹۲ و *لوپز-کبررا* در سال ۱۹۹۳ نشان دادند که پس از فعال‌سازی سلول T، چندین نشانگر سطح سلولی هر کدام در مرحله متفاوتی از فرآیند فعال‌سازی تنظیم می‌شوند. اولین نشانگر فعال‌سازی، CD69 است که یک گلیکوپروتئین سطح سلولی قابل القا است که در اثر فعال‌شدن از طریق TCR یا گیرنده CD25 (IL-2) بیان می‌شود. این نشانگر در تکثیر و بقای لنفوسیت‌های T فعال نقش دارد[15, 16]. و در لنفوسیت‌های در حال استراحت در سطوح پایه بسیار پایین بیان می‌شود[17]. *جکسون* و همکاران در سال ۱۹۹۰ توضیح دادند که CD25، زنجیره آلفا گیرنده ترایمری IL-2 است و به‌عنوان برجسته‌ترین نشانگر فعال‌سازی سلولی در نظر گرفته می‌شود. این ماکر به‌صورت سازنده‌ای روی سطح چندین زیرمجموعه از لنفوسیت‌های خون محیطی از قبیل سلول‌های T حافظه نظارتی و استراحت بیان می‌شود که در عرض ۲۴ساعت از تحریک مجموعه TCR/CD3 میزان بیانش بالا می‌رود و برای چند روز باقی می‌ماند[17, 18]. این نشانگر نقش مهمی در پاسخگویی به IL-2 دارد که باعث فعال‌شدن لنفوسیت و تولید IL-2 می‌شود[19, 20].
مطالعات انجام‌شده در رابطه با اثر هایپرلیپیدمیا روی سیستم ایمنی بدن و فعالیت لنفوسیت T بسیار متنوع و در سطح آزمایشگاهی است. از طرفی تاکنون ارزیابی پاسخ عملکردی سلول T در شرایط آزمایشگاهی براساس ترشح سیتوکین‌ها (به‌طور اساسی اینترفرون-گاما؛ IFN-γ) یا میزان بیان نشانگرهای فعال‌سازی روی سطح سلول است. با این حال اطلاعات کمی در مورد تغییرات فنوتیپی سلول‌های T در بیماری‌های خاص در شرایط بدن وجود دارد.
با توجه به مطالعات آزمایشگاهی قبلی که نشان دادند هایپرلیپیدمیا روی سیستم ایمنی بدن تاثیر می‌گذارد، فرض بر این است که هایپرکلسترولمیا ممکن است سبب تغییر پراکنش و بیان نشانگرهای فعال‌سازی لنفوسیت T نیز شود، به این منظور، برای به‌دست‌آوردن درک جامعی از تغییرات نشانگرهای فعال‌سازی لنفوسیت T در افراد هایپرکلسترولمیا، بیان سطح سلولی نشانگرهای فعال‌سازی CD69 و CD25 در لنفوسیت‌های $CD8^+$ T و $CD4^+$ بیماران هایپرکلسترولمیا به نسبت افراد سالم بررسی شد.

مواد و روش‌ها
تعداد ۳۰ بیمار هایپرکلسترولمیا که میزان کلسترول و LDL آنها از حد نرمال بالاتر، میزان HDL و تری‌گلیسرید آنها کاملاً طبیعی

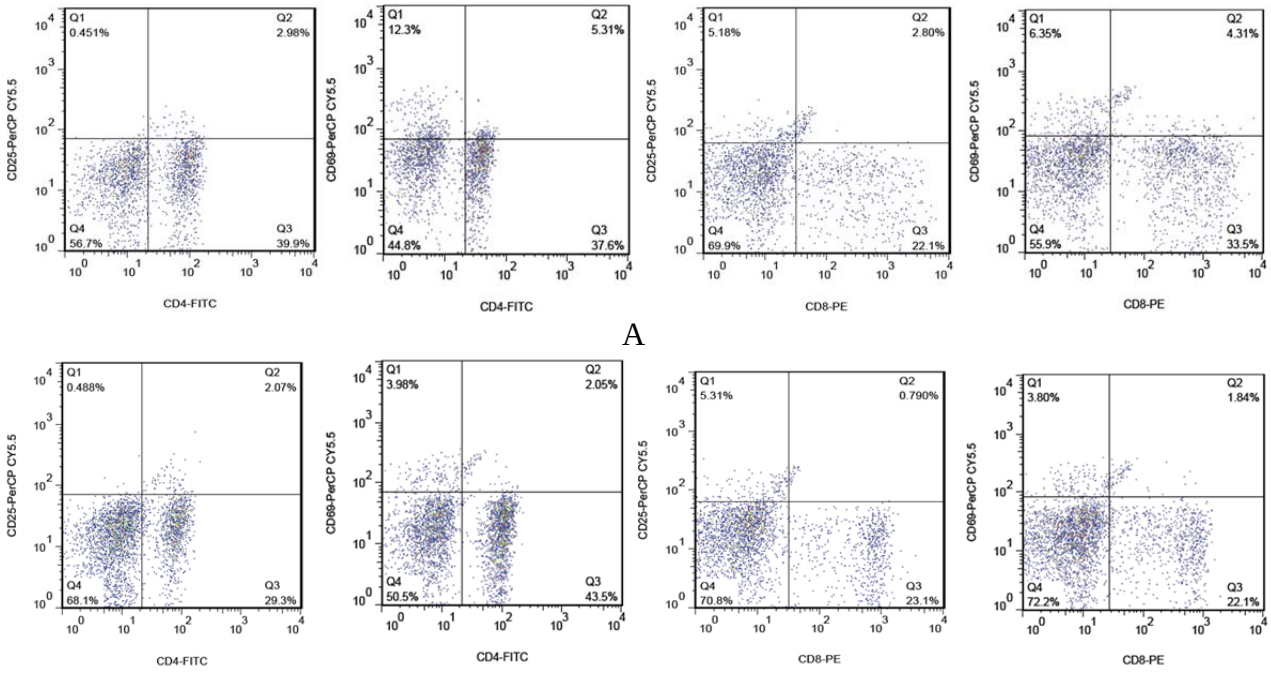
باشد، عم ابتلا به بیماری دیگری، عدم مصرف داروی خاص و ۳۰ فرد سالم از بیمارستان حضرت رسول اکرم تهران انتخاب شدند (جدول ۱). پرونده پزشکی بیماران مورد مطالعه قرار گرفت و پس از توضیح هدف مطالعه برای بیماران، فرم رضایت‌نامه توسط بیماران تکمیل شد. مقدار ۳میلی‌لیتر خون وریدی داوطلبان بیمار و سالم در لوله ونوجکت ریخته و در ظرف حاوی یخ از بیمارستان به آزمایشگاه انتقال داده شد.

ایمنوفنوتایپینگ: آنتی‌بادی‌های مورد استفاده شامل: anti- CD69 ،anti-CD25 (PerCP/Cy5.5, Biolegend) (FITC, BD Biosciences).(PerCP/Cy5.5, Biolegend) anti-CD4 و anti-CD8 (PE, BD Biosciences) هستند و از ایزوتایپ Mouse IgG1 به‌عنوان کنترل ایزوتایپ استفاده شد. آماده‌سازی نمونه به‌منظور بررسی ایمنوفنوتایپینگ شاخص‌های سطحی به روش فلوسایتومتری به این صورت انجام گرفت که در مرحله اول ۱۰۰میکرولیتر از خون کامل در لوله آزمایش ریخته شد و آنتی‌بادی‌های مربوطه در رقت‌های توصیه‌شده اضافه و به‌مدت ۳۰دقیقه در دمای۴°C انکوبه شد. پس از زمان انکوباسیون، یک‌میلی‌لیتر از محلول لیزکننده گلبول‌های قرمز اضافه و به‌مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. در مرحله آخر نمونه در دستگاه فلوسایتومتری خوانده شد.

آنالیز آماری: خروجی دستگاه فلوسیتومتری ابتدا با نرم‌افزار Flow Jo 10 مورد بررسی قرار گرفت (نمودار ۱) و داده‌های به‌دست‌آمده با نرم‌افزار SPSS 16 با الگوریتم t-test مستقل مورد آنالیز قرار گرفت.

جدول ۱) خصوصیات بالینی و دموگرافیک نمونه‌ها (۳۰نفر در هر گروه)

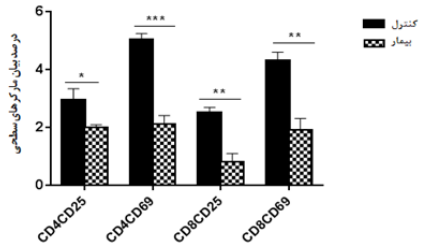
	بیمار	کنترل
مرد/زن	۱۴/۱۶	۱۵/۱۵
وزن (کیلوگرم)	۸۵/۰±۱۴/۰	۷۶/۰±۱۳/۰
سن (سال)	۴۹±۱۰	۴۹/۰±۱۰/۰
میزان کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۲۹۰.۶±۱۵/۰	۱۵۵.۴±۱۱/۰
میزان LDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۶۰.۵±۱۴.۵	۱۰۴.۸±۱۱.۸
میزان HDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۴۳.۱±۴.۳	۴۱.۸±۶.۳
میزان تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۲۷.۴±۳۰.۵	۱۳۰.۶±۱۵.۱



نمودار ۱) خروجی حاصل از نرم‌افزار Flow Jo برای بررسی بیان نشانگرهای سطحی CD4/C25، CD4/CD69، CD8/CD25 و CD8/CD69 در دو گروه کنترل (A) و هایپرکلسترولمیا (B)

یافته‌ها

بررسی نشانگرهای فعال‌سازی CD25 روی سلول‌های T بیماران هایپرکلسترولمیا نسبت به گروه کنترل نشان داد که بیان این ماکر روی سلول‌های $CD8^+$ T و $CD4^+$ به‌طور معناداری به میزان ۰.۸ و ۲% کاهش یافت (p<۰/۰۵). همچنین بررسی نشانگرهای فعال‌سازی CD69 روی سلول‌های T بیماران هایپرکلسترولمیا نسبت به گروه کنترل نشان داد که بیان این ماکر روی سلول‌های $CD8^+$ T و $CD4^+$ به‌ترتیب به میزان ۱.۹۲ و ۲.۱۲% یافت (p<۰/۰۵؛ نمودار ۲).



نمودار ۲) مقایسه بیان نشانگرهای فعال‌سازی لنفوسیت $CD4^+$ T و $CD8^+$ در بیماران هایپرکلسترولمیا نسبت به گروه کنترل (*p<۰/۰۵؛ **p<۰/۰۱؛ ***p<۰/۰۰۱)

بحث

هایپرلیپیدمیا و به‌ویژه هایپرکلسترولمیا به‌عنوان یک مساله مهم در سراسر جهان مطرح است. بیماری‌های متابولیکی از قبیل چاقی، دیابت و هایپرلیپیدمیا به‌صورت دوجانبه توسط التهاب سیستمیک تنظیم می‌شوند و شدت می‌یابند[22, 21]. بنابراین پیشرفت این بیماری‌های مرتبط با متابولیک به‌طور قابل توجهی با عدم عملکرد ایمنی در ارتباط است[10].

برخی مطالعات اثر هایپرلیپیدمیا و رژیم غذایی پرچرب را روی سیستم ایمنی بدن مورد بررسی قرار دادند، با این حال، اکثر آنها روی مدل‌های حیوانی و روی ایمنی ذاتی تمرکز کردند. داشتن درک عمیقی از اثرات هایپرلیپیدمیا روی سیستم ایمنی بدن و نظارت بر پاسخ‌های ناشی از فعال‌سازی لنفوسیت‌های T می‌تواند به درک بهتر فرآیندهای پاتوفیزیولوژیکی پایه کمک کند. به این منظور در این مطالعه اثر هایپرکلسترولمیا روی فنوتیپ لنفوسیت T، میزان پراکنش و بیان نشانگرهای فعال‌سازی بررسی شدند.

برخی مطالعات نشان دادند که سیستم ایمنی موش هایپرکلسترولمیا $ApoE^{-/-}$ در مقابل عفونت ناشی از *کاندیدیا آلبیکنز* (*Candida albicans*) [23]، *لیستریا مونوسیتوژنز* (*Listeria monocytogenes*) [24] و ویروس LCMV ضعیف می‌شود[25]. همچنین نشان داده شد، موش‌های با رژیم غذایی با کلسترول بالا فعالیت تکثیری لنفوسیتشان مختل می‌شود[26]. *ردی* و همکاران نشان دادند که لنفوسیت‌های خون محیطی افراد سالم میزان کمی از نشانگر CD69 را بیان می‌کنند و بیان پایه‌ای نشانگر CD25 را تعدیل می‌کنند. آنها نشان دادند که افزایش پیک CD69 قبل از ظهور CD25 پیش می‌آید که پس از ۲۴ساعت افزایش بیان می‌یابد[17].

در مطالعه حاضر افزایش میزان کلسترول و LDL در افراد هایپرلیپیدمیا موجب تغییر فنوتیپ و تغییر پراکنش نشانگرهای فعال‌سازی لنفوسیت T می‌شود. این تغییر به‌صورت کاهش بیان نشانگرهای فعال‌سازی CD25 و CD69 در سطح سلول‌های $CD8^+$ و $CD4^+$ این افراد مشاهده شد. مطالعات آزمایشگاهی *مایلر* و همکاران نشان داد که کلسترول بالا با افزایش تحریک TCR، بیان نشانگرهای فعال‌سازی CD69 در سلول‌های T نوع طبیعی naive تحریک‌شده با آنتی‌بادی ضد CD3 را افزایش می‌دهد[27]. در حالی که مطالعه دیگری گزارش کرد که افزایش پیام‌رسانی TCR در موش‌های با رژیم غذایی با کلسترول بالا موجب افزایش بیان نشانگرهای فعال‌سازی یا تمایز زیرمجموعه‌های سلول T نمی‌شود (به‌جز سلول‌های Treg) [28]. *باجنوک* و همکاران میزان پراکنش نشانگرهای فعال‌سازی لنفوسیت T را در بیماران پره‌آکلامپسی در شرایط هموستاز بدن مورد بررسی قرار دادند[29]. همچنین در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد که افزایش میزان کلسترول پلاسما، هموستازی سلول‌های T را مختل می‌کند و شرایط را برای پاسخ‌های نامناسب سلول‌های T آماده می‌کند[30].

روکت-جازدانیان همکاران و *اسوامی* و همکاران گزارش کردند که افزایش کلسترول، پیام‌رسانی TCR را کاهش می‌دهد[32, 31] و چون پیام‌رسانی TCR در نهایت موجب تحریک بیان نشانگرهای فعال‌سازی در سطح سلول‌های T می‌شود، متعاقباً کلسترول می‌تواند در نحوه پراکنش و میزان بیان نشانگرهای فعال‌سازی در سطح سلول T تاثیر بگذارد. در مقابل *مولنار* و همکاران نشان دادند که کلسترول برای پایدارکردن دمین‌های غشایی قایق‌های لیپیدی ضروری است و به زنجیره TCRβ متصل می‌شود تا دیمریزاسیون TCR را تسهیل کند و تمایل سلول T به آنتی‌ژن را افزایش دهد[33]. این تناقض در نتایج آزمایشگاهی و بدن موجود زنده نشان می‌دهد که اثرات میانجی‌شده با کلسترول به‌طور قوی تحت تاثیر ستاپ آزمایشگاهی است.

به‌طور کلی هایپرکلسترولمیا به‌عنوان یک مساله مهم در سراسر جهان می‌تواند با سیستم التهابی و ایمنی بدن در ارتباط باشد. در این مطالعه افزایش میزان کلسترول و LDL در افراد هایپرلیپیدمیا سبب کاهش بیان نشانگرهای فعال‌سازی CD25 و CD69 در سطح سلول‌های $CD8^+$ T و $CD4^+$ این افراد شد. افزایش کلسترول در پلاسما و ترکیب غشایی لنفوسیت T، هموستازی و پیام‌رسانی TCR سلول‌های T را مختل می‌کند و شرایط را برای پاسخ‌های نامناسب سلول‌های T آماده می‌کند. از طرفی چون پیام‌رسانی TCR در نهایت موجب تحریک بیان نشانگرهای فعال‌سازی در سطح سلول‌های T می‌شود، متعاقباً کلسترول می‌تواند با اختلال در پیام‌رسانی TCR، در نحوه پراکنش و میزان بیان نشانگرهای فعال‌سازی در سطح سلول T تاثیر بگذارد. در این مطالعه این تغییر به‌صورت کاهش بیان و پراکنش نشانگرهای فعال‌سازی در سطح سلول‌های $CD8^+$ T و $CD4^+$ این افراد مشاهده شد که احتمالاً فعالیت لنفوسیت T تحت تاثیر کلسترول و LDL بالا در این افراد مختل می‌شود و متعاقب آن سیستم ایمنی بدن ضعیف می‌شود.

از جمله محدودیت‌های پژوهش حاضر دسترسی به منابع نمونه‌های انسانی براساس معیارهای ورود و خروج به مطالعه بود و برای پژوهش‌های آینده پیشنهاد می‌شود اثر هایپرکلسترولمیا و استاتین را بر پروفایل سیتوکاینی نمونه بیماران و سلول‌های B و T حافظه و سلول‌های NK بررسی شوند.

نتیجه‌گیری

تغییر خصوصیات فنوتیپی سلول‌های T و کاهش بیان نشانگرهای فعال‌سازی در شرایط با کلسترول بالا ممکن است سبب تضعیف سیستم ایمنی بدن در بیماران هایپرلیپیدمیا شود.

تشکر و قدردانی: نویسندگان از پروفسور *هانیس استوکینجر* از دانشگاه پزشکی وین به‌خاطر مشاوره‌های علمی ایشان در این پروژه، پشتیبانی مرکز مطالعات و همکاری‌های ملی و بین‌المللی وزارت علوم تحقیقات و فناوری، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری و همچنین کلیه بیماران شرکت‌کننده تشکر و قدردانی می‌نمایند.

تاییدیه‌اخلاقی: پژوهش حاضر توسط کمیته اخلاقی پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری (NIGEB) تایید و فرم رضایت‌نامه از همه افراد داوطلب در این مقاله تهیه شد.

تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند هیچ‌گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

سهم نویسندگان: زینب امروزی (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۴۰%)؛ پگاه باباحیدریان (نویسنده دوم)، پژوهشگر کمکی (۲۰%)؛ قاسم آهنگری (نویسنده سوم)، روش‌شناس (۴۰%)

منابع مالی: منابع مالی پژوهش حاضر توسط مرکز مطالعات و همکاری‌های علمی بین‌المللی و پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری تامین شد.

منابع

1- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood

18- Jackson AL, Matsumoto H, Janszen M, Maino V, Blidy A, Shye S. Restricted expression of p55 interleukin 2 receptor (CD25) on normal T cells. Clin Immunol Immunopathol. 1990;54(1):126-33.
19- Hosono M, De Boer OJ, Van Der Wal AC, Van Der Loos CM, Teeling P, Piek JJ, et al. Increased expression of T cell activation markers (CD25, CD26, CD40L and CD69) in atherectomy specimens of patients with unstable angina and acute myocardial infarction. Atherosclerosis. 2003;168(1):73-80.
20- Poulton TA, Gallagher A, Potts RC, Beck JS. Changes in activation markers and cell membrane receptors on human peripheral blood T lymphocytes during cell cycle progression after PHA stimulation. Immunology. 1988;64(3):419-25.
21- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. J Clin Invest. 2011;121(6):2111-7.
22- Emanuela F, Grazia M, Marco De R, Maria Paola L, Giorgio F, Marco B. Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. J Nutr Metab. 2012;2012:476380.
23- Vonk AG, De Bont N, Netea MG, Demacker PN, Van Der Meer JW, Stalenhoef AF, et al. Apolipoprotein-E-deficient mice exhibit an increased susceptibility to disseminated candidiasis. Med Mycol. 2004;42(4):341-8.
24- Roselaar SE, Daugherty A. Apolipoprotein E-deficient mice have impaired innate immune responses to Listeria monocytogenes in vivo. J Lipid Res. 1998;39(9):1740-3.
25- Ludewig B, Jäggi M, Dumrese T, Brduscha-Riem K, Odermatt B, Hengartner H, et al. Hypercholesterolemia exacerbates virus-induced immunopathologic liver disease via suppression of antiviral cytotoxic T cell responses. J Immunol. 2001;166(5):3369-76.
26- Lee Y, Kim J, An J, Lee S, Lee H, Kong H, et al. Restoration of declined immune responses and hyperlipidemia by Rubus occidenalis in Diet-induced obese mice. Biomol Ther (Seoul). 2017;25(2):140-8.
27- Mailer RKW, Gisterå A, Polyzos KA, Ketelhuth DFJ, Hansson GK. Hypercholesterolemia enhances T cell receptor signaling and increases the regulatory T cell population. Sci Rep. 2017;7:15655.
28- Mailer RKW, Gisterå A, Polyzos KA, Ketelhuth DFJ, Hansson GK. Hypercholesterolemia induces differentiation of regulatory T cells in the liver. Circ Res. 2017;120(11):1740-53.
29- Bajnok A, Ivanova M, Rigó Jr J, Toldi G. the distribution of activation markers and selectins on peripheral t lymphocytes in preeclampsia. Mediat Inflamm. 2017;2017:8045161.
30- Kraakman MJ, Dragoljevic D, Kammoun HL, Murphy AJ. Is the risk of cardiovascular disease altered with anti-inflammatory therapies? insights from rheumatoid arthritis. Clin Transl Immunology. 2016;5(5):e84.
31- Rouquette-Jazdanian AK, Pelassy C, Breittmayer JP, Aussel C. Revaluation of the role of cholesterol in stabilizing rafts implicated in T cell receptor signaling. Cell Signal. 2006;18(1):105-22.
32- Swamy M, Beck-Garcia K, Beck-Garcia E, Hartl FA, Morath A, Yousefi OS, et al. A cholesterol-based allostery model of T cell receptor phosphorylation. Immunity. 2016;44(5):1091-101.
33- Molnár E, Swamy M, Holzer M, Beck-García K, Worch R, Thiele C, et al. Cholesterol and sphingomyelin drive ligand-independent T-cell antigen receptor nanoclustering. J Biol Chem. 2012;287(51):42664-74.
Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. Circulation. 2002;106(25):3143-421.
2- Shamshiev AT, Ampenberger F, Ernst B, Rohrer L, Marsland BJ, Kopf M. Dyslipidemia inhibits Toll-like receptor-induced activation of CD8alpha-negative dendritic cells and protective Th1 type immunity. J Exp Med. 2007;204(2):441-52.
3- Parrott MD, Greenwood CE. Dietary influences on cognitive function with aging: From high-fat diets to healthful eating. Ann N Y Acad Sci. 2007;1114:389-97.
4- Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. Am J Clin Nutr. 2007;85(1):231-7.
5- Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. Hum Reprod. 2010;25(6):1528-35.
6- Schwarz S, Leweling H. Multiple sclerosis and nutrition. Mult Scler. 2005;11(1):24-32.
7- Willett WC, Mac Mahon B. Diet and cancer - an overview. N Engl J Med. 1984;310:697-703.
8- Hiatt RA, Friedman GD, Bawol RD, Ury HK. Breast cancer and serum cholesterol. J Natl Cancer Inst. 1982;68(6):885-9.
9- Gaziano JM, Hennekens CH. Dietary fat and risk of prostate cancer. J Nat Cancer Inst. 1995;87(19):1427-8.
10- Lei L, Li H, Yan F, Xiao Y. Hyperlipidemia impaired innate immune response to periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis in apolipoprotein E knockout mice. PLoS One. 2013;8(8):e71849.
11- Dansky HM, Charlton SA, Mc Gee Harper M, Smith JD. T and B lymphocytes play a minor role in atherosclerotic plaque formation in the apolipoprotein E-deficient mouse. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(9):4642-6.
12- Zhou X, Paulsson G, Stemme S, Hansson GK. Hypercholesterolemia is associated with a T helper (Th) 1/Th2 switch of the autoimmune response in atherosclerotic apo E-knockout mice. J Clin Invest. 1998;101(8):1717-25.
13- Robertson AK, Zhou X, Strandvik B, Hansson GK. Severe hypercholesterolaemia leads to strong Th2 responses to an exogenous antigen. Scand J Immunol. 2004;59(3):285-93.
14- Zhou X, Johnston TP, Johansson D, Parini P, Funa K, Svensson J, et al. Hypercholesterolemia leads to elevated TGF-beta1 activity and T helper 3-dependent autoimmune responses in atherosclerotic mice. Atherosclerosis. 2009;204(2):381-7.
15- Cambiaggi C, Scupoli MT, Cestari T, Gerosa F, Carra G, Tridente G, et al. Constitutive expression of CD69 in interspecies T-cell hybrids and locus assignment to human chromosome 12. Immunogenetics. 1992;36(2):117-20.
16- López-Cabrera M, Santis AG, Fernández-Ruiz E, Blacher R, Esch F, Sánchez-Mateos P, et al. Molecular cloning, expression, and chromosomal localization of the human earliest lymphocyte activation antigen AIM/CD69, a new member of the C-type animal lectin superfamily of signal-transmitting receptors. J Exp Med. 1993;178(2):537-47.
17- Reddy M, Eirikis E, Davis C, Davis HM, Prabhakar U. Comparative analysis of lymphocyte activation marker expression and cytokine secretion profile in stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures: An in vitro model to monitor cellular immune function. J Immunol Methods. 2004;293(1-2):127-42.