مقاله پژوهشی

ارتباط اینترلوکین ۱۷ و فاگوزوم با ترمیم بعد از انفارکتوس حاد میوکارد

نویسندگان:

میرزاعلی مفضل جهرمی[۱،۲،۳]، کیمیا رسولی پور[۴]، زهرا استخر[۴]، حامد میر[۱و۵]، اباذر روستازاده[۱،۳،۵]*

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
۲- گروه ایمنی شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
۳- گروه علوم و فناوری‌های نوین پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
۴- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
۵- گروه بیوشیمی و تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.20, No.2, Summer 2022

چکیده:

مقدمه: انفارکتوس حاد میوکارد یکی از علل شایع مرگ و میر در دنیا است. هدف از مطالعه حاضر پیش بینی ارتباط ژن‌های اینترلوکین ۱۷ و فاگوزوم با انفارکتوس حاد میوکارد بود.

روش کار: داده‌های ریزآرایه استخراج شده از مرکز ملی اطلاعات زیست‌فناوری (NCBI) توسط نرم افزارهای GEO2R و R مورد تحلیل قرار گرفتند. ژن‌هایی که افزایش و کاهش بیان داشتند استخراج و با استفاده از پایگاهای داده DAVID و Enrichr تحلیل عملکرد در مورد آن‌ها انجام شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۲۰۸ ژن با Log2FC<-1 در گروه بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد در قیاس با گروه کنترل کاهش بیان داشتند. در این گروه ژن‌های PAQR8، CCR2،CCR5 و ZNF137P به صورت معنادار بیان کمتری نسبت به بقیه ژن‌ها داشتند. همچنین ۵۲۸ ژن با Log2FC>1 در قیاس با گروه کنترل به صورت معنادار افزایش بیان نشان دادند که در این گروه ژن‌های NR4A2، GABARAPL1، THBD، NFIL3 و MAFB نسبت به بقیه ژن‌ها بیان بالاتری داشتند. تحلیل KEGG بر روی ژن‌های دارای افزایش بیان نشان داد که مسیر پیام رسانی اینترلوکین ۱۷و فاگوزوم در بروز بیماری انفارکتوس حاد میوکارد نقش دارد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد، پس از بروز انفارکتوس حاد میوکارد، مسیرهای التهابی نظیر مسیر پیام رسانی اینترلوکین ۱۷ احتمالاً با بکار گیری پروتئین‌هایی همانند ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ در ترمیم آسیب‌های بعد از انفارکتوس حاد میوکارد نقش دارد. همچنین فعال شدن فاگوزوم‌ها با واسطه مسیرهایی نظیر مولکول‌های سازگاری نسجی کلاس دو (MHC-II) و CD36 احتمالاً در تسریع ترمیم آسیب‌های بعد از انفارکتوس حاد میوکارد نقش دارد.

واژگان کلیدی: انفارکتوس حاد میوکارد، اینترلوکین ۱۷، فاگوزوم، ریزآرایه

Pars J Med Sci 2022;20(2):55-61

مقدمه:

بیماری‌های قلبی – عروقی گروهی از بیماری‌ها شامل بیماری عروق کرونر قلب، آنژین قلبی، حمله قلبی، نارسایی قلبی، آریتمی قلبی، بیماری‌های دریچه‌ای قلب و بیماری‌های قلبی ارثی هستند. بیماری عروق کرونر قلب از شایع ترین بیماری‌های قلبی – عروقی است که به دلیل تنگی یا انسداد عروق کرونر قلب ایجاد می‌شود. عامل اصلی ایجاد این بیماری عارضه‌ی آترواسکلروز است که منجربه پیدایش پلاک‌های سخت در دیواره داخلی شریان‌های کرونر و در نهایت سکته قلبی می‌شود [۱]. بیماری‌های قلبی– عروقی به عنوان یک مشکل عمده سلامتی، میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان درگیر خود کرده است. طبق

* نویسنده مسئول، نشانی: مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، گروه بیوشیمی و تغذیه، گروه علوم و فناوری‌های نوین پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
تلفن تماس: ۰۹۱۷۱۳۲۷۷۵۸ پست الکترونیک:Roustazadeh@jums.ac.ir
دریافت: ۱۴۰۱/۰۳/۲۵ اصلاح: ۱۴۰۱/۰۷/۰۹ پذیرش:۱۴۰۱/۰۸/۱۴

اطلاعات منتشر شده توسط سازمان جهانی بهداشت بیماری‌های قلبی و عروقی نخستین علت مرگ و میر در سطح جهان هستند که شیوع آن با روند رو به رشدی همراه است. روش‌های تشخیصی درمانی مطلوبی برای این گروه بیماری‌ها وجود ندارد و درمان‌های فعلی محدودیت‌های قابل توجهی دارند [۲]. درمان این بیماری‌ها پرهزینه بوده و بار اقتصادی عمده‌ای بر سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی تحمیل می‌کنند [۳]. شناخت عوامل خطر ابتلا و روش‌های جدید پیشگیری از آن‌ها [۴] موضوع مهمی در حوزه سلامتی در جهان است [۵].

مطالعات امروزی نشان می‌دهد که برخی از بیماری‌های التهابی با بیماری قلبی- عروقی مرتبط هستند. در این بیماران افزایش خطر آترواسکلروزیس، سکته مغزی، انفارکتوس حاد میوکارد و بیماری شریان محیطی وجود دارد [۶]. از جمله عوامل موثر در التهاب، اینترلوکین ۱۷ است. تاکنون شش عضو از خانواده اینترلوکین ۱۷ (از IL-17A تا IL-17F) شناخته شده است. IL-17A و IL-17F در سلول‌های Th17 بیان می‌شوند [۷] و در التهاب و عفونت‌ها سبب بیان ژن سایتوکاین‌های پیش التهابی از جمله G-CSF، IL-6، IL-1 عامل نکروز دهنده تومور- آلفا (TNF-α) و GM-CSF و کموکاین‌ها شامل IL-8، CXCL5، CXCL1، CCL2 و CCL7، پپتیدهای ضد میکروبی، ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) همچون MMP1، MMP3 و MMP13 توسط فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های اپی‌تلیال می‌شوند [۸]. در مطالعات حیوانی ارتباط قوی بین التهاب عروقی و جذب نوتروفیل و تولید اینترلوکین ۱۷ مشاهده شده است [۹-۱۱].

فاگوسیتوز یک فرآیند مهم در سلول‌های بیگانه خوار است. این فرآیند شامل شناسایی و بلع ذرات بزرگتر از ۵۰۰ نانومتر در یک وزیکول مشتق از غشای پلاسمایی بنام فاگوزوم است [۱۲]. فاگوسیتوز نه تنها برای حذف میکروبی بلکه برای هموستاز بافت ضروری است [۱۳]. علاوه بر بیگانه خوارهای حرفه‌ای، بیگانه خوارهای غیر حرفه‌ای از قبیل فیبروبلاست ها، سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های اندوتلیال عروق نیز می‌توانند فاگوسیتوز انجام دهند [۱۴, ۱۵]. شناسایی ذرات برای فاگوسیتوز به وسیله انواعی از پذیرنده‌های اپسونیک یا غیراپسونیک انجام می‌شود. پس از شناسایی ذرات هدف، پذیرنده‌های بیگانه خواری آبشارهای انتقال پیام را آغاز می‌کنند و لیپیدها را درغشای سلولی بازسازی کرده و اسکلت سلولی اکتین را تنظیم می‌کنند تا غشای سلولی را اطراف ذرات خارجی گسترش دهند [۱۶]. پس از بیگانه‌خواری توسط سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن، این ذرات وارد فاگوزوم (اندوزوم) می‌شوند. فاگوزوم با لیزوزوم ادغام شده و فاگولیزوزوم تشکیل می‌شود. در محیط اسیدی فاگولیزوزوم پروتئین‌ها هیدرولیز شده و به پپتید تبدیل می‌شوند [۱۷, ۱۸]. در نهایت، فاگولیزوزوم با وزیکول‌های حاوی مولکول‌های MHC-II ادغام شده و پپتیدها در سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن بیان می شوند [۱۹]. بعد از انفارکتوس حاد میوکارد نوتروفیل ها اولین سلول‌هایی هستند که با تعداد زیاد در محل بافت آسیب دیده حاضر می‌شوند و تعداد آن‌ها ۲۴ ساعت بعد از حمله ایسکمیک به حداکثر می‌رسد [۲۰]. اگرچه نوتروفیل‌ها در ابتدا سعی می‌کنند که بقایای سلولی را پاکسازی کنند، اما واسطه‌های التهابی ترشح شده به واسطه آن ها سبب آسیب بافتی می‌شود [۲۱]. در این مطالعه با استفاده از کتابخانه‌های ریزآرایه و تحلیل عملکرد، ارتباط ژن‌های اینترلوکین ۱۷ و فاگوزوم با انفارکتوس حاد میوکارد ارزیابی شد.

روش کار:

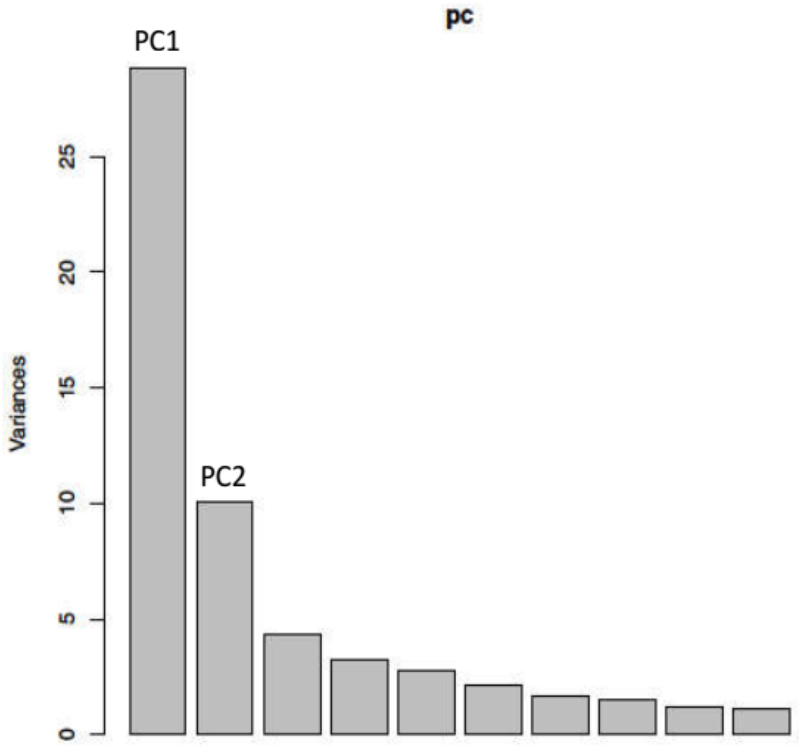
در این مطالعه در ابتدا پایگاه داده Gene Expression Omnibus [GEO] با کلید واژه بیماری‌های قلبی- عروقی و سپس با انفارکتوس حاد میوکارد جستجو شد. سپس جستجو محدود به مطالعات انسانی و داده‌های ریزآرایه ای شد. سپس پروفایل بیان ژنی مورد ارزیابی قرار گرفت. داده ریزآرایه GSE66360 انتخاب و با استفاده از GEO2R تحلیل اولیه انجام شد تا نرمال بودن داده‌ها در گروه‌های مورد مطالعه بررسی شود. از آن جائی که داده‌های بیان ژنی توزیع مناسبی داشتند، این داده‌ها به صورت خام استخراج و تحلیل های بعدی توسط نرم افزار R نسخه 4.1.0انجام گرفت. نرمال بودن داده‌ها توسط آزمون Analysis Principal Component [PCA] بررسی و برای حذف اثر داده‌های غالب استانداردسازی انجام شد. ژن هایی که افزایش و کاهش بیان داشتند توسط نرم افزار R استخراج و سپس با استفاده از پایگاه داده DAVID 6.8 و Enrichr تحلیل عملکرد شدند. در این مطالعه مقدار P تنظیم شده [Adjusted p- value] کوچکتر از ۰/۰۵ و مقدار P کوچکتراز ۰/۰۱ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

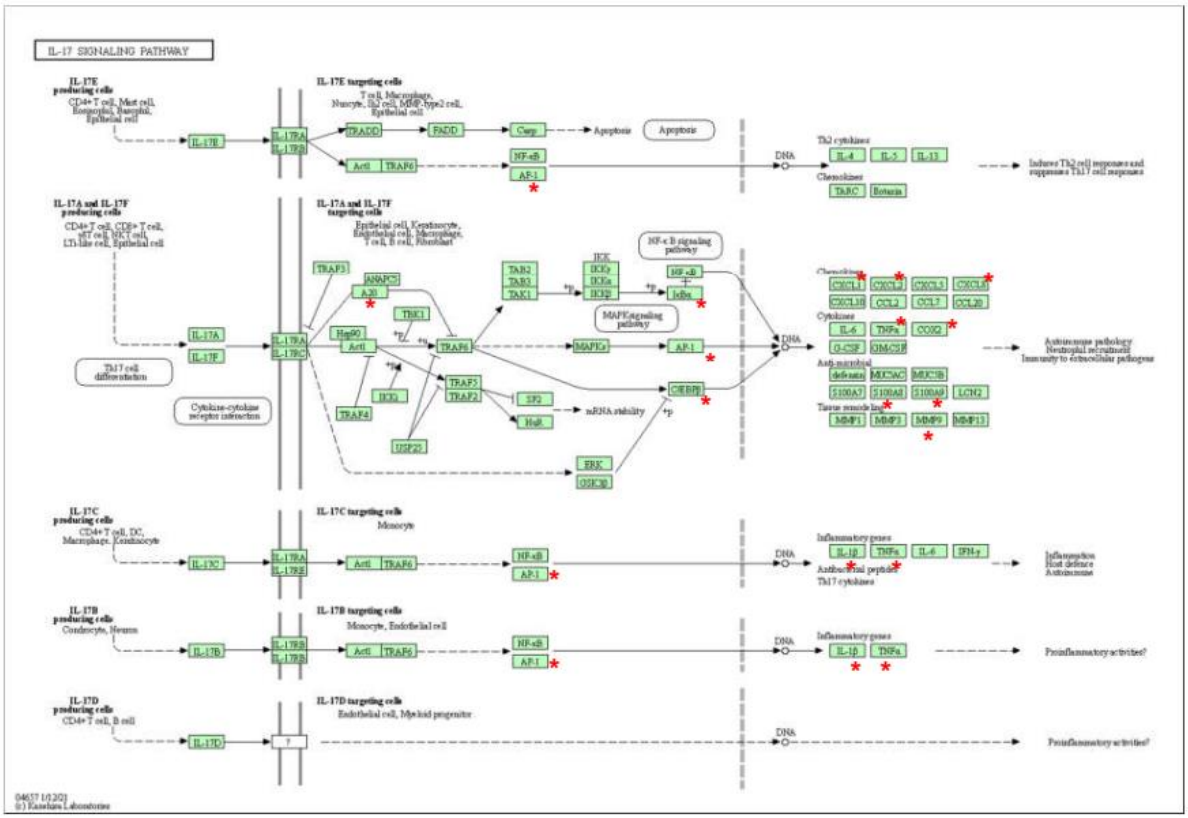
در پژوهش حاضر از نمونه‌های انسانی و حیوانی استفاده نشده است. این مطالعه بر اساس مصوبه کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی جهرم با کد اخلاق IR.JUMS.REC.1400.092 انجام شده ا ست. تحلیل PCA نشان داد که ابعاد PC1 و PC2 دارای بیشترین حجم داده است و این دو بعد توانسته است داده های ژنی را متمایز کند. از این رو، برای بقیه مراحل فقط از اطلاعات این دو بعد داده استفاده شد (شکل ۱).

نرمال سازی داده‌ها با موفقیت انجام شد به طوری که در بخش داده‌های ژنی کاهش بیان یافته، ۲۰۸ ژن با Log2FC<-1 در قیاس با گروه کنترل به صورت معناداری کاهش بیان داشتند. در این گروه ژن‌های PAQR8، CCR2،CCR5 و ZNF137P بیان کمتری نسبت به بقیه ژن‌ها مشاهده شد. همچنین در ۵۲۸ ژن با Log2FC>1 در قیاس با گروه کنترل به صورت معناداری افزایش بیان مشاهده شد. در این گروه، ژن‌های NR4A2، GABARAPL1، THBD، NFIL3 و MAFB بیان بالاتری نسبت به سایر ژن‌ها داشتند. تحلیل عملکرد نشان داد که در بخش فرآیندهای بیولوژیک، تنظیم مثبت تولید عامل نکروز دهنده تومور و فرآیند تنظیم مثبت بیوسنتز نیتریک اکساید با مقدار P تنظیم شده کوچکتر از ۰/۰۵ در پایگاه داده DAVID استخراج شدند. ژن‌های استخراج شده دارای قابلیت اتصال به کربوهیدرات‌ها و فعالیت سایتوکینی بودند. پروتیین‌های مرتبط با این ژن‌ها در اگزوزوم خارج سلولی و در سطح سلول متمرکز بودند. تحلیل KEGG روی ژن های دارای افزایش بیان، نشان داد که مسیر پیام رسانی اینترلوکین ۱۷ با مقدار P تنظیم شده برابر با 1.4E-6 و فاگوزوم با مقدار P تنظیم شده برابر با 2.3E-6 دو مسیر استخراج شده در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد هستند. تحلیل عملکرد روی مسیر پیام رسانی اینترلوکین ۱۷ نشان داد که ژن های AP1، A20، I kappa Bα، CXCL1، CXCL2، CXCL5، CXCL8، CCL20، TNF-α، TCOX2 ، CEBPβ، S100A8، S100A9، MMP9 و IL-1β با مقدار P معنادار با انفارکتوس حاد میوکارد ارتباط دارد (شکل ۲).

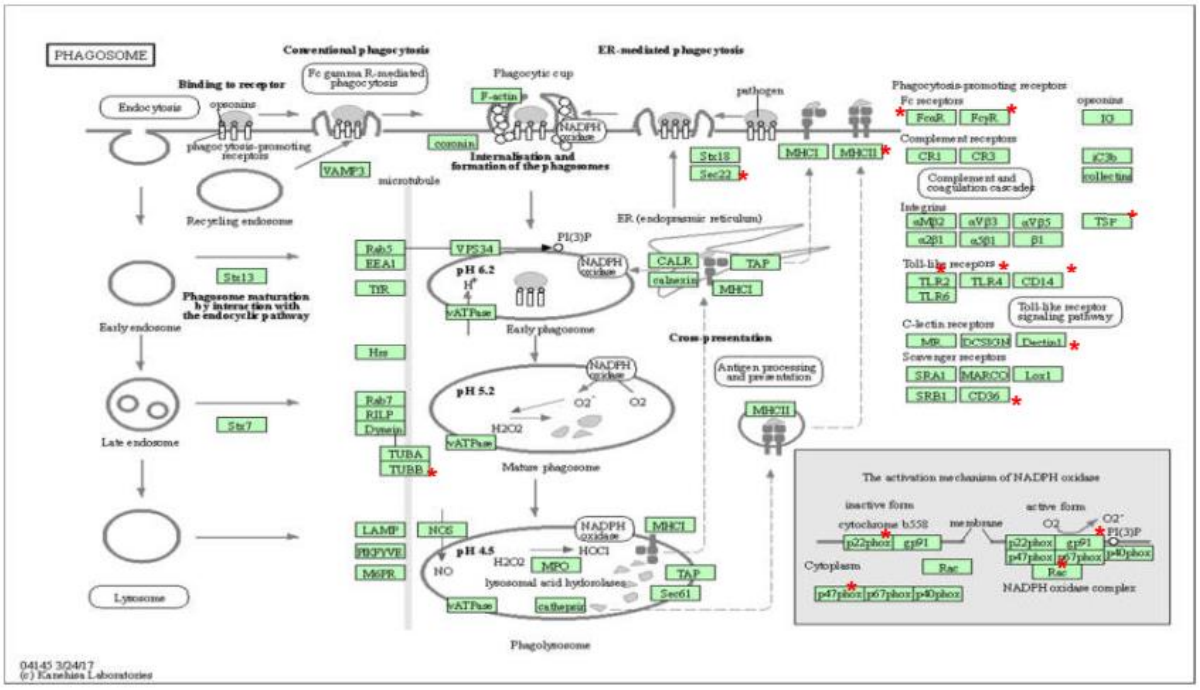
تحلیل عملکرد روی فاگوزوم (شکل ۳) نشان می‌دهد که ژن‌های FcαR، FcγR، Sec22، MHC-II،TSP، TLR2 ، TLR4، CD14، CD36، TUBB، gp91 و P67phox در فاگوزوم با مقدار P معنادار با انفارکتوس حاد میوکارد ارتباط دارد.



شکل ۱: تحلیل PCA برای یافتن ابعاد دارای بیشترین حجم داده ژنی



شکل ۲. مسیر پیام رسانی اینترلوکین ۱۷ استخراج شده در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد



شکل ۳. مسیر پیام رسانی فاگوزوم استخراج شده در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد

بحث:

انفارکتوس حاد میوکارد شدیدترین تظاهر بالینی بیماری عروق کرونر و یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در جهان است. با وجود پیشرفت‌های چشمگیری که در زمینه تشخیص این بیماری حاصل شده است هنوز عامل یک سوم از موارد مرگ و میر سالانه

در کشورهای توسعه یافته است. فرآیندهای تشخیصی برای تشخیص زودرس انفارکتوس حاد میوکارد ناکارآمد هستند و این امر سبب شده که بیماران مبتلا به این بیماری شانس استفاده از یک درمان مناسب را به میزان زیادی از دست بدهند [۲۲]. به تازگی مشخص شده است که ارتشاح سلول‌های ایمنی نقش بسیار مهمی در ایجاد و پیشرفت انفارکتوس حاد میوکارد دارند. مطالعات پیش بالینی نشان داده که تنظیم سیتوکین‌های مرتبط با پاسخ ایمنی نوع ۲ همچون اینترلوکین‌های ۴، ۱۳ و ۳۳ و همچنین سلول‌هایی همچون منوسیت ها و ماکروفاژهای نوع دوم ، ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها عملکرد قلب را بعد از انفارکتوس حاد میوکارد تحت تاثیر قرار می‌دهند. این یافته‌ها بینش جدیدی را در خصوص اهمیت تنظیم و تغییر فعالیت سیستم ایمنی در قلب درگیر شده با انفارکتوس ارائه می‌دهند [۲۳]. زائو و همکاران مطالعه‌ای روی داده‌های ریزآرایه GSE66360 و GSE48060 برای پی بردن به نقش سیستم ایمنی در انفارکتوس حاد میوکارد انجام دادند. داده‌های تحلیل مجدد آن‌ها تغییر بیان در ۲۷ ژن را نشان داد. این ژن‌ها در مسیرهای اتصال کربوهیدرات، بیماری کاواساکی، آترواسکلروز و بیماری قلبی- عروقی آرتریواسکلروتیک نقش داشتند. این مجموعه ژنی مرتبط با مسیر پیام رسانی آترواسکلروز، نقص ایمنی اولیه، اینترلوکین ۱۷، مسیر پیام رسانی TNF-α بود که در گروه مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد در مقایسه با گروه کنترل بیان متفاوتی داشتند. در مطالعه حاضر، تحلیل مجدد روی GSE66360 نشان داد که ۲۰۸ ژن با Log2FC<-1 در مقایسه با گروه کنترل کاهش بیان و ۵۲۸ ژن با Log2FC> +1 در مقایسه با گروه کنترل افزایش بیان داشته‌اند. این تفاوت در تعداد ژن تحلیل شده در مقایسه با مطالعه زائو به این دلیل است که یافتن اشتراک بین دو مجموعه داده ریزآرایه تعداد ژن‌های مشترک را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد. نتایج تحلیل مجدد مطالعه حاضر نیز نشان داد مسیر پیام‌رسانی اینترلوکین ۱۷ از مسیرهای استخراج شده مرتبط با انفارکتوس حاد میوکارد است. این یافته‌ها با یافته‌های زائو و همکاران همخوانی دارد [۲۴]. از جمله پروتئین‌هایی که در مسیر پیام رسانی اینترلوکین ۱۷ با انفارکتوس حاد میوکارد ارتباط داشت و در این مسیر استخراج شد، ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ (MMP9) بود. برخی مطالعات نشان می‌دهند که به دنبال انفارکتوس حاد میوکارد، بطن چپ یک فرآیند بهبود زخم را شروع می‌کند که شامل پاسخ التهابی قوی برای پاکسازی میوسیت‌های نکروز یافته و بقایای بافتی است. این فرآیند شامل القای سنتز پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی نیز می‌باشد تا اسکار انفارکت ایجاد شود. مجموع این فرآیند ها را بازسازی بطن چپ [LV] گویند که MMP9 نقش بسیار حیاتی در آن دارد [۲۵]. یافته‌های مطالعه کنونی در بخش تحلیل عملکرد نشان می‌دهد که فاگوزوم‌ها از مهم ترین اجزای استخراج شده مرتبط با انفارکتوس حاد میوکارد است. ژن‌های FcαR، FcγR، Sec22، MHC-II، TSP، TLR2، TLR4، CD14، CD36، TUBB، gp91 و P67phox ارتباط معناداری با فاگوزوم ها نشان دادند. مطالعه گای و همکاران نشان داد که مسیر پیام‌رسانی TLR4 (Toll like receptor 4) با انتقال این پذیرنده از غشای سیس-گلژی به غشای سلولی آغاز شده و با CD14 در سطح منوسیت ها، ماکروفاژها و نوتروفیل ها واکنش می‌دهد [۲۶]. TLR4 بیان چندین سیتوکین پیش التهابی را القاء می‌کند که نقش محوری در التهاب میوکارد، انفارکتوس میوکارد، آسیب ریپرفیوژن ایسکمیک و نارسایی قلب دارد [۲۷]. از جمله پروتئین‌هایی که با انفارکتوس حاد میوکارد ارتباط معنادار نشان داد MHC-II و CD36 بودند. مطالعات نشان داده که پس از فاگوسیتوز ذرات بیگانه توسط سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCs) شامل منوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های B و سلول‌های دندریتیک به سلول‌های T بکر عرضه می شوند [۱۹]. دن و همکاران نشان دادند که پذیرنده CD36 با فاگوسیتوز زودرس در انفارکتوس حاد میوکارد و القای ترمیم قلبی وابسته به Nr4a1 ضروری است [۲۸].

نتیجه گیری:

یافته‌های این مطالعه نشان داد که پس از انفارکتوس حاد میوکارد، مسیرهای التهابی از جمله مسیر پیام رسانی اینترلوکین ۱۷ احتمالاً با بکارگیری پروتئین‌هایی همچون MMP9 در ترمیم آسیب بعد از انفارکتوس میوکارد نقش دارد. علاوه بر این، فعال شدن فاگوزوم ها به واسطه مسیرهایی مانند MHC-II و CD36 احتمالاً در تسریع ترمیم بعد از انفارکتوس حاد میوکارد ایفای نقش می‌کند.

تشکر و قدردانی:

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جهرم برای تامین هزینه این مطالعه تشکر و قدردانی می‌شود.

References:

1.Brammer LM, Abrego PJ, Shostrom EL. Therapeutic counseling and psychotherapy: Prentice-Hall, Inc; 1993.

2.Oey O, Sunjaya AP. Applications of nanoparticles in cardiovascular imaging and therapeutics. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2022:02184۰

3.Tarride J-E, Lim M, DesMeules M, Luo W, Burke N, O'Reilly D, et al. A review of the cost of cardiovascular disease. Can J Cardiol 2009;25(6):195-202.
4.Thompson JB, Blaha M, Resar JR, Blumenthal RS, Desai MY. Strategies to reverse atherosclerosis: an imaging perspective. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2008;10(4):283-93.
5.Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, Turin TC, Takashima N, Kita Y, et al. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. Circulation. 2008;118(25):2702-9.
6.Wang X, Kaiser H, Kvist-Hansen A, McCauley BD, Skov L, Hansen PR, et al. IL-17 Pathway Members as Potential Biomarkers of Effective Systemic Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. Int J Mol Sci. 2022;23(1):555.
7.Griffiths CE, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JN. Psoriasis. The Lance 2021;397(10281):1301-15.
8.Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. Immunity. 2011;34(2):149-62.
9.Karbach S, Croxford AL, Oelze M, Schüler R, Minwegen D, Wegner J, et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014;34(12):2658-68.
10.Kurschus FC, Moos S. IL-17 for therapy. Journal of Dermatological Science. 2017;87(3):221-7.
11.Sanda G, Belur A, Teague H, Mehta NN. Emerging associations between neutrophils, atherosclerosis, and psoriasis. Curr Atheroscler Rep 2017;19(12):1-8.
12.Rosales C, Uribe-Querol E. Phagocytosis: a fundamental process in immunity. Biomed Res Int 2017;2017.
13.Rabinovitch M. Professional and non-professional phagocytes: an introduction. Trends Cell Biol 1995;5(3):85-7.
14.Flannagan RS, Jaumouillé V, Grinstein S. The cell biology of phagocytosis. Annu Rev Pathol 2012;7:61-98.
15.Gordon S. Phagocytosis :An Immunobiologic Process. Immunity. 2016;44(3):463-75.
16.Freeman SA, Grinstein S. Phagocytosis: receptors, signal integration, and the cytoskeleton. Immunol Revi 2014;262(1):193-215.
17.Campbell-Valois F-X, Trost M, Chemali M, Dill BD, Laplante A, Duclos S, et al. Quantitative proteomics reveals that only a subset of the endoplasmic reticulum contributes to the phagosome. Mol Cell Proteomics 2012;11(7):M111. 016378-1-M111. -13.
18.Nair-Gupta P, Baccarini A, Tung N, Seyffer F , Florey O, Huang Y, et al. TLR signals induce phagosomal MHC-I delivery from the endosomal recycling compartment to allow cross-presentation. Cell. 2014;158(3):506-21.
19.Joffre OP, Segura E, Savina A, Amigorena S. Cross-presentation by dendritic cell Nat Rev Immunol 2012;12(8):557-69.
20.Carbone F, Nencioni A, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Pathophysiological role of neutrophils in acute myocardial infarction. Thromb Haemost 2013;110(09):501-14.
21.Döring Y, Drechsler M ,Soehnlein O, Weber C. Neutrophils in atherosclerosis: from mice to man. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015;35(2):288-95.
22.Grant W, Jeffrey E, Christopher P. Acute myocardial infarction. Lancet. 2017;389(10065):197-210.
23.Xu J-Y, Xiong Y-Y, Lu X-T, Yang Y-J. Regulation of type 2 immunity in myocardial infarction. Front immunol 2019;10:62.
24.Zhao E, Xie H, Zhang Y. Predicting diagnostic gene biomarkers associated with immune infiltration in patients with acute myocardial infarction. Front Cardiovasc Med 2020:201.
25.Iyer RP, Jung M, Lindsey ML. MMP-9 signaling in the left ventricle following myocardial infarction. Am J. Physiol Heart Circ 2016;311(1):H190-H8.
26.Gay NJ, Symmons MF, Gangloff M, Bryant CE. Assembly and localization of Toll-like receptor signalling complexes. Nat Rev Immunol 2014;14(8):546-58.
27.Yang Y, Lv J, Jiang S, Ma Z, Wang D, Hu W, et al. The emerging role of Toll-like receptor 4 in myocardial inflammation. Cell Death Dis 2016;7(5):e2234-e.
28.Dehn S, Thorp EB. Myeloid receptor CD36 is required for early phagocytosis of myocardial infarcts and induction of Nr4a1-dependent mechanisms of cardiac repair. The FASEB Journal 2018;32(1):254-64.

Original Article

Association of interleukin-17 and phagosome with healing after acute myocardial infarction

Mirza Ali Mofazzal Jahromi[1,2,3], Kimia Rasoolipoor[4], Zahra Estakhr[4], Hamed Mir[1,5], Abazar Rustazadeh[1,3,5*]

Received:2022.06.15 Revised:2022.11.05 Accepted:2022.11.05

1. Research Center for Noncommunicable Diseases, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
2. Department of Immunology, School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
3. Department of Advanced Medical Sciences & Technologies, School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
4. Student Research Committee, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
5. Department of Biochemistry and Nutrition, School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.20, No.2, Summer 2022

Pars J Med Sci 2022;20(2):55-61

Abstract:

Introduction:
Acute myocardial infarction is one of the main causes of mortality in the worldwide. The aim of the present study is to predict the Association of interleukin (IL)-17 and phagosome with acute myocardial infarction.

Methods and Materials:
Microarray data were extracted from National Center for Biotechnology Information (NCBI) and then analyzed by GEO2R and R softwares. The functional analysis of up/down regulation of genes were performed using DAVID and Enrichr data bases.

Results:
In this study, expression of 208 genes were lower in patients group compared to the controls (Log2FC<-1). In patients' group, PAQR8, CCR2, CCR5, and ZNF137P genes significantly had lower expression. Although 528 gens, especially NR4A2, GABARAPL1, THBD, NFIL3, and MAFB significantly had more expression compared to the controls (Log2FC>+1). KEGG analysis on gens that increase expression showed that signaling pathways of IL-17 and phagosome are two pathways in patients with acute myocardial infarction.

Conclusion:
According to our finding, after acute myocardial infarction, inflammatory pathway like IL-17 signaling recruiting matrix metalloproteinase 9 as a protein involve in repairing acute myocardial infarction damages. Also, the phagosome activity by major histocompatibility complex class-II (MHC-II) and CD36 signaling pathways, may be played a role in accelerating healing after acute myocardial infarction damages.

Keywords: Acute Mocardial Infarction, IL-17, Phagosome, Microarray

* Corresponding author Email: Roustazadeh@jums.ac.ir