



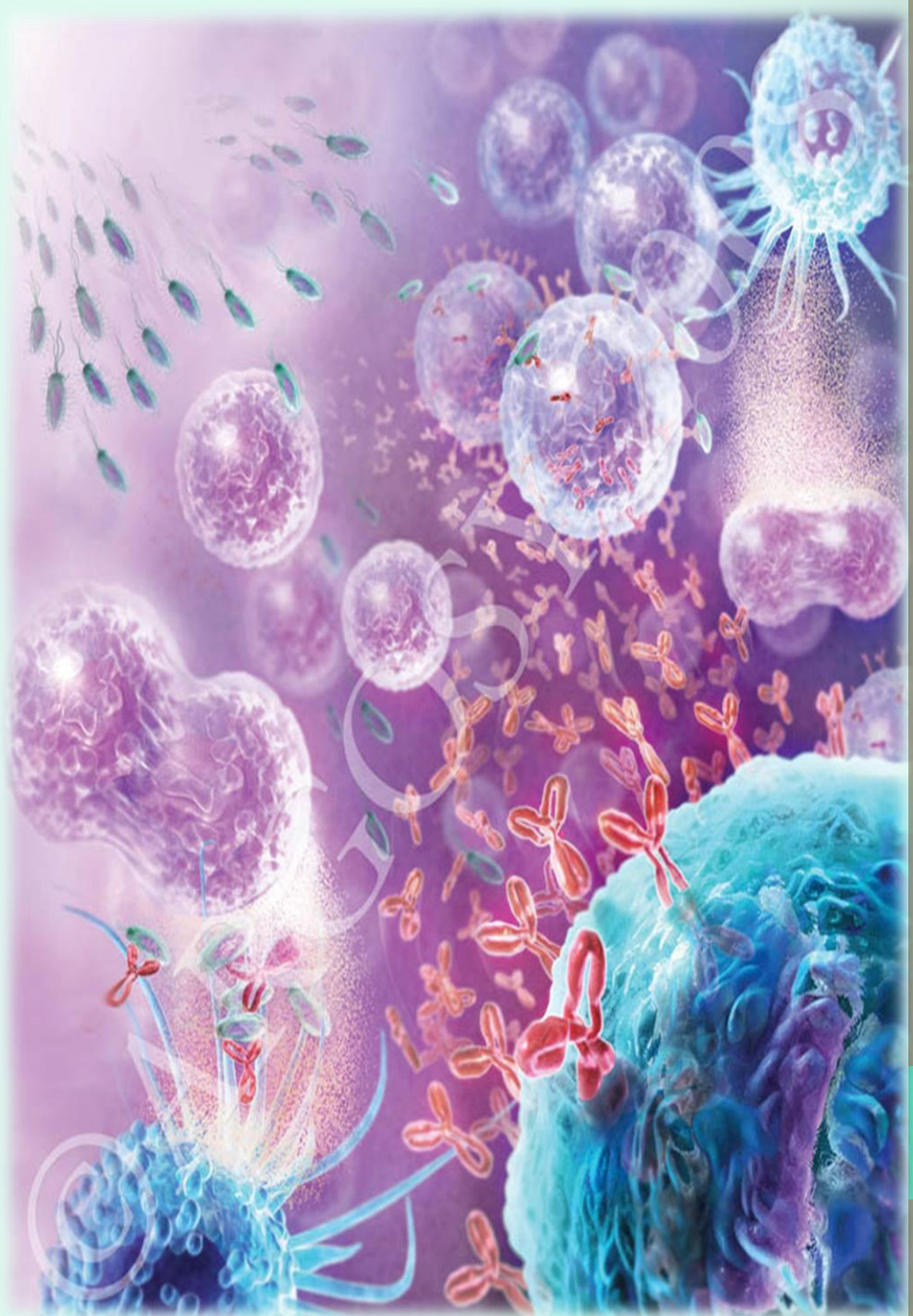
مرکز آموزش عالی علوم پزشکی وارستگان

عنوان:
**ایجاد تحمل در بیماری های
خودایمنی با کمک نانوذرات**

استاد راهنما:
جناب آقای وحید یعقوبی

ارائه دهنده:
فاطمه خطیبی

آبان ۹۷



فهرست

۱ اختصارات

۲ تحمل در سیستم ایمنی

۳ خودایمنی

۴ طراحی نانوذرات

۵ مکانیسم نانوذرات

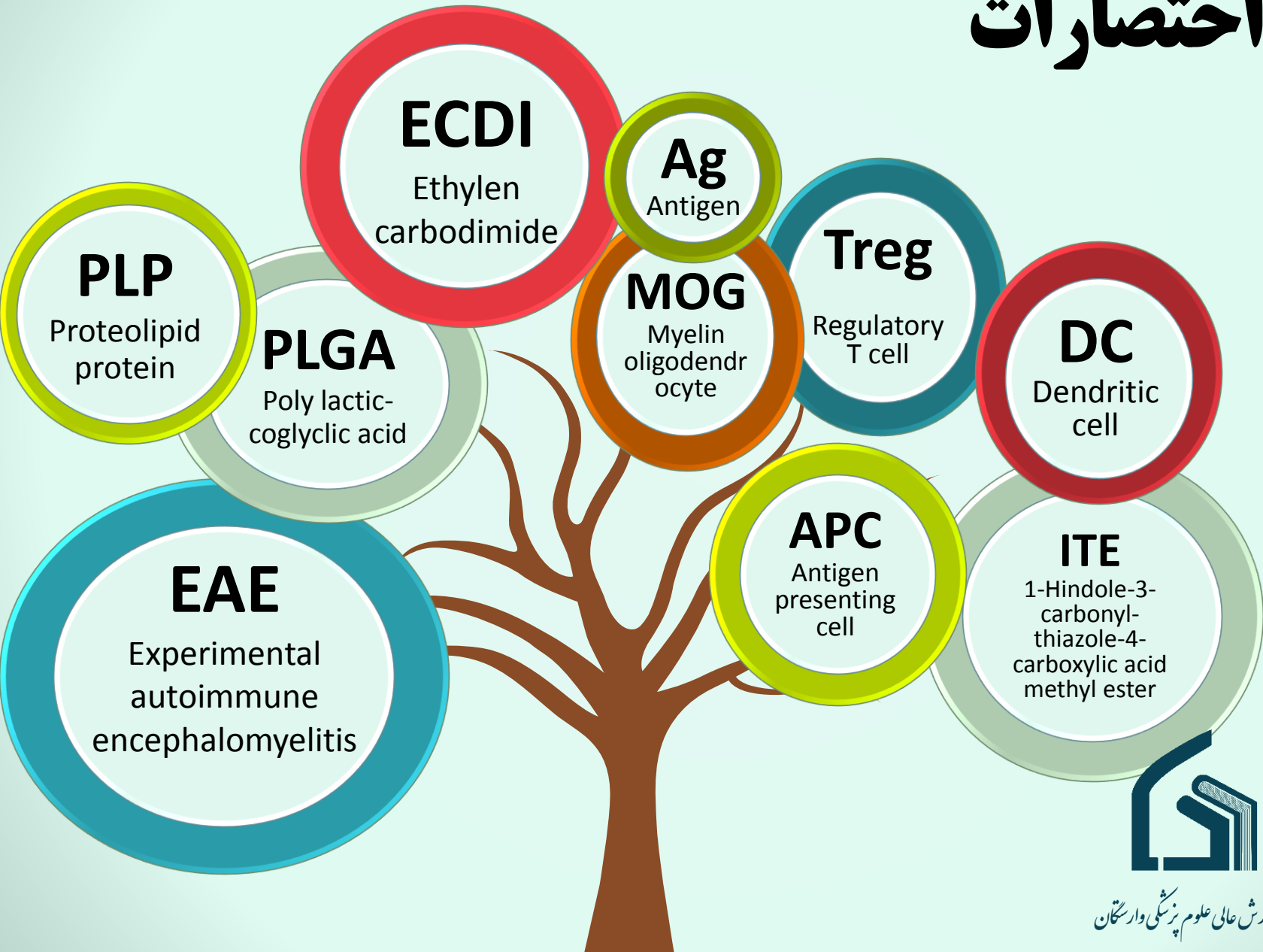
۶ بررسی های آزمایشگاهی

۷ اثر نانوذرات بر Treg و Dc

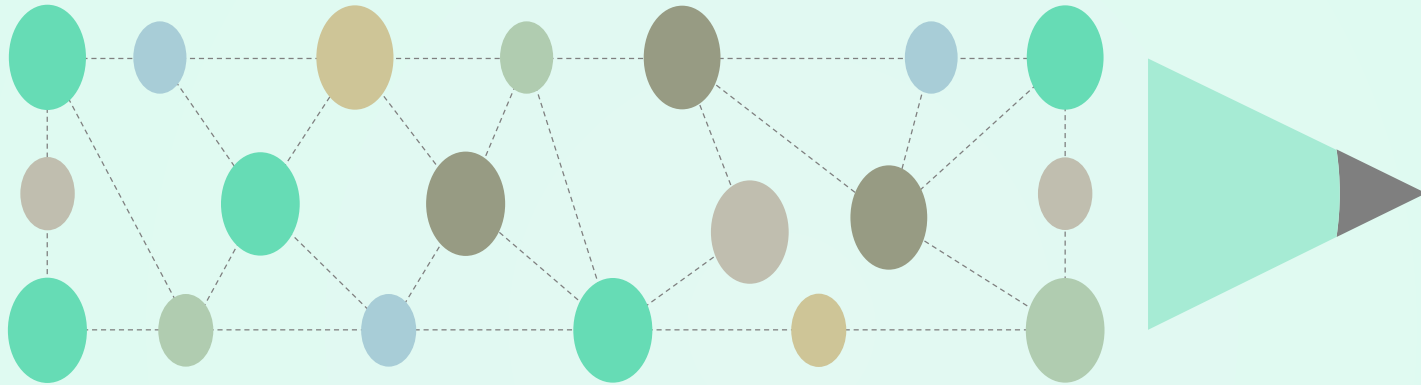
۴ نتیجه گیری



اختصارات



تحمل در سیستم ایمنی



در برخورد لنفوسیت با آنتی ژن:

پاسخ ایمنی

- فعال شدن لنفوسیت

تحمل ایمنی

- غیرفعال شدن لنفوسیت
یا حذف لنفوسیت

چشم پوشی

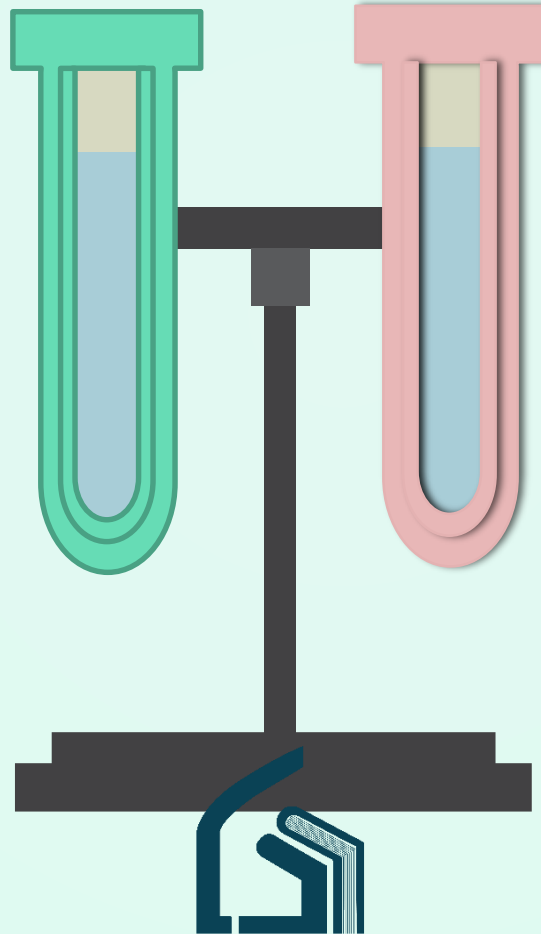
- نادیده گرفتن آنتی ژن



تحمل مرکزی و محیطی

مرکزی

محیطی



❖ تضمین عدم شناسایی
Ag خودی توسط
لنفوسیت های بالغ در
ارگان های لنفاوی

❖ نتیجه شناسایی Ag
خودی توسط لنفوسیت
های خودواکنش گر
نابالغ در ارگان های
لنفاوی زایا

❖ حفظ عدم پاسخ به
Ag خودی در بافت
های محیطی

❖ نتیجه برخورد Ag
خودی با لنفوسیت
های خودواکنش گر
بالغ در ارگان های
محیطی

مکانیسم اصلی تحمل

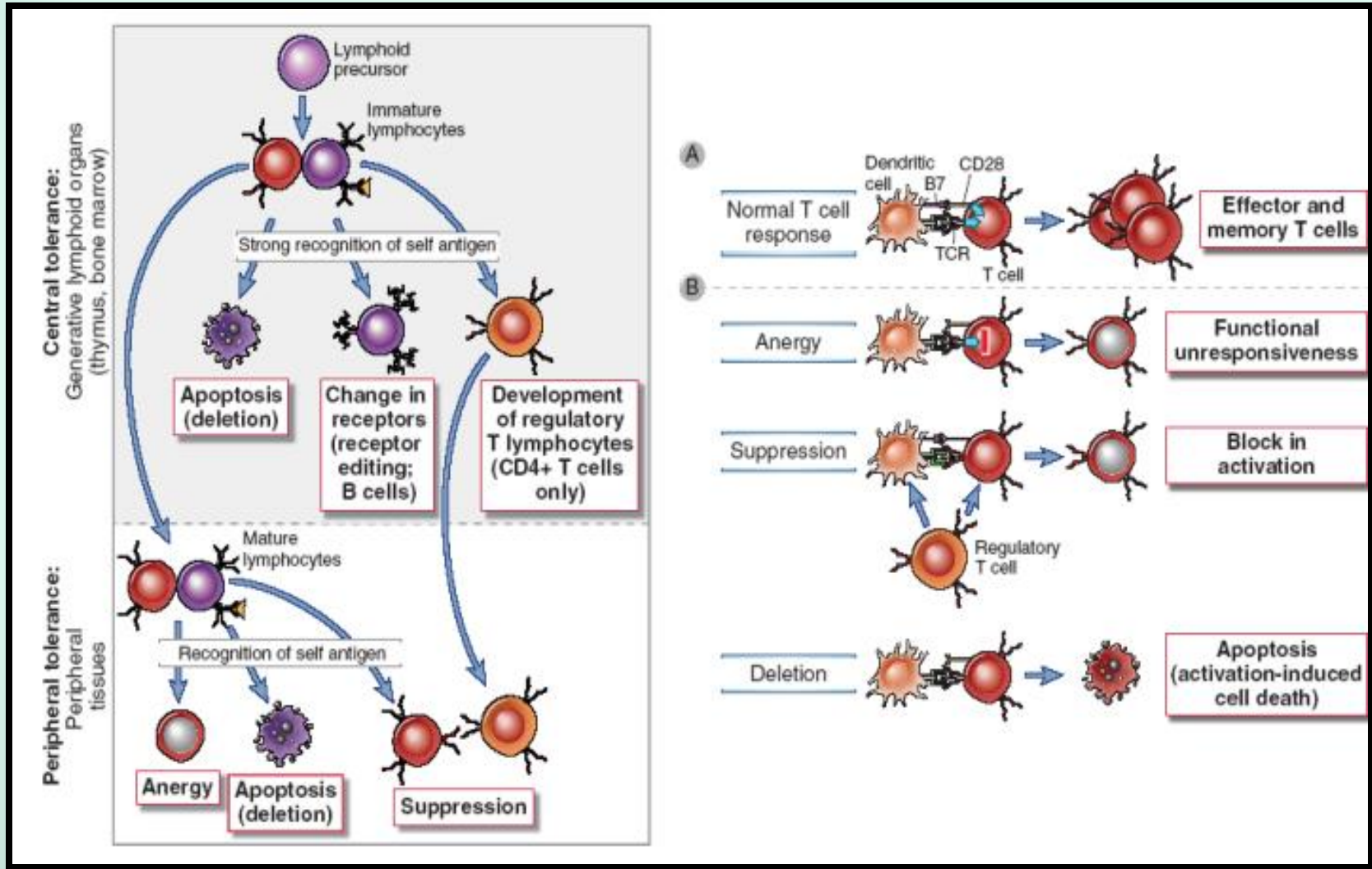
مرگ سلولی آپوپتوتیک
(حذف)

غیرفعال سازی از نظر
عملکرد
(انرژی)

مهار فعال سازی
لنفوسیت
و مکانیسم های اجرایی
توسط Treg



مکانیسم اصلی تحمل



تحمل توسط لنفوسیت B و لنفوسیت T

تحمل در لنفوسیت T

۱

محل اصلی القا تحمل
تیموس / ارگان های محیطی

۲

محرك ایجاد تولرانس
شناسایی با میل ترکیبی بالای
Ag در تیموس

۳

مکانیسم اصلی

- ارایه Ag توسط APC های بدون کمک محرک
- حذف کلونال
- مرگ سلولی القاشده توسط انرژی

تحمل در لنفوسیت B

۱

محل اصلی القا تحمل
مغز استخوان / ارگانهای محیطی

۲

محرك ایجاد تولرانس
شناسایی Ag چندظرفیتی در
مغز استخوان

۳

مکانیسم اصلی

- شناسایی Ag بدون کمک T helper
- حذف کلونال
- توقف انتقال پیام



تحمل و نقش APC



از بین رفتن انرژی

انرژی شدن لنفوسیت های T به علت عرضه Ag خودی توسط این APC ها

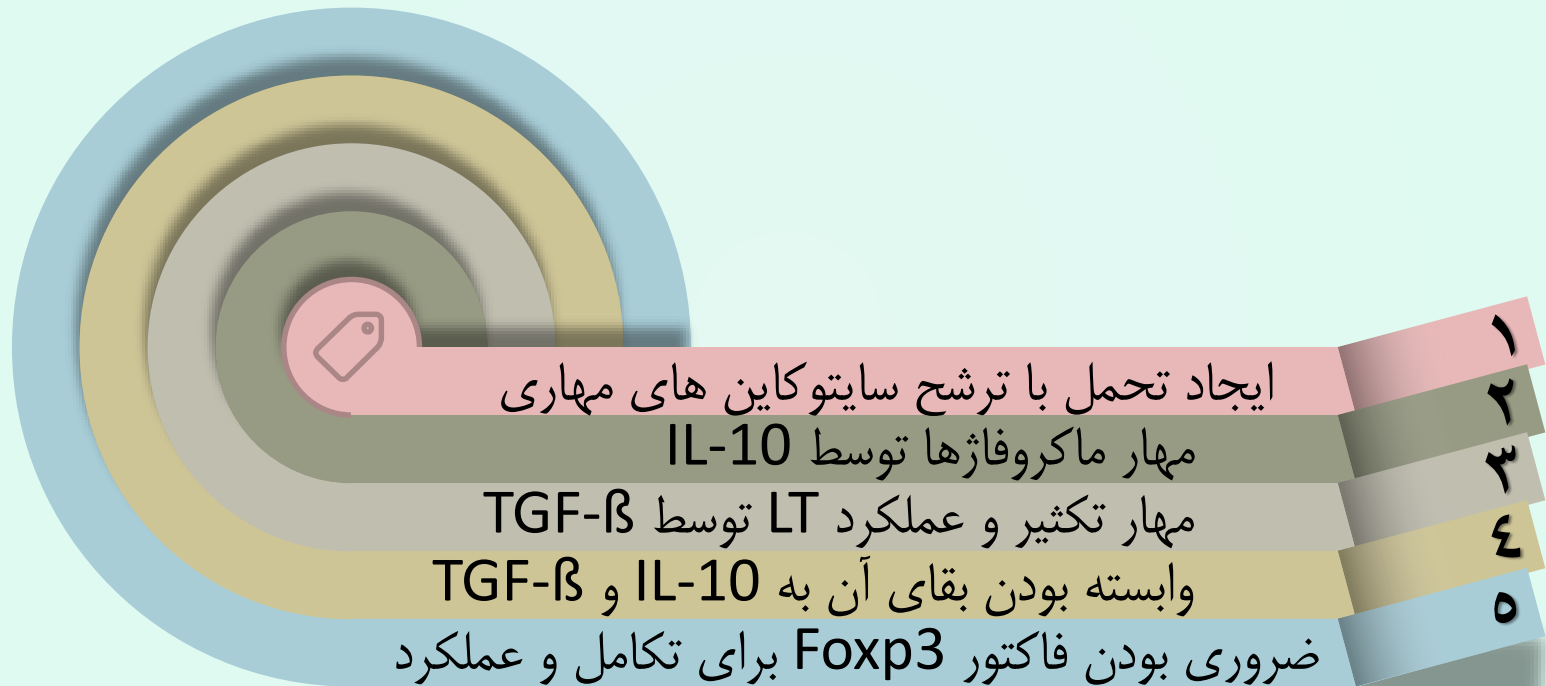
یک شاخص مهم برای ایجاد تحمل یا خودایمنی

با فعال شدن APC ها توسط عفونت و التهاب و افزایش کمک محرک ها

بروز کم کمک محرک ها توسط APC های ساکن بافت ها و ارگان ها در حالت استراحت



تحمل و نقش Treg



فاکتورهای موثر در تحمل زایی Ag

غلظت بالای Ag

۱

اختلال در بروز کمک محرک ها

۲

برخورد مداوم با Ag

۳



خودایمنی

اختلال در Treg

۱

اختلال در آپتوز

۲

نقص عملکرد B7 و CTLA-4

۳

اختلال در عرضه Ag خودی

۴

اختلال در حذف لنفوسیت ها

۵

ژنتیکی و محیطی

۶



خودایمنی

۱

بیماری لوپوس (SLE)

تولید Ab علیه اکثر ترکیبات بدن و کاهش اجزای کمپلمان

۲

بیماری آرتریت روماتوئید (RA)

تولید Ab علیه ناحیه FC IgG

۳

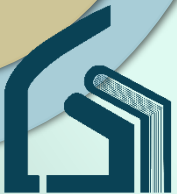
بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS)

تولید Ab علیه غشای میلین اعصاب مرکزی

۴

بیماری دیابت نوع ۱ (T1D)

حمله ماکروفاژها و لنفوسیت های T به جزایر بتا لانگرهانس



طراحی نانوذرات

۱

وسیله ای برای حمل داروها

۲

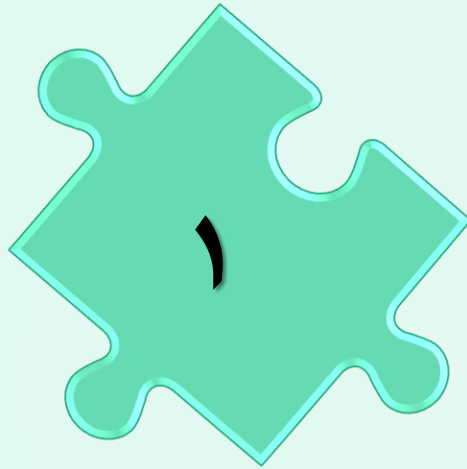
تحويل آنتی ژن به APC

۳

هدف گذاری مستقیم بر روی سلول های T

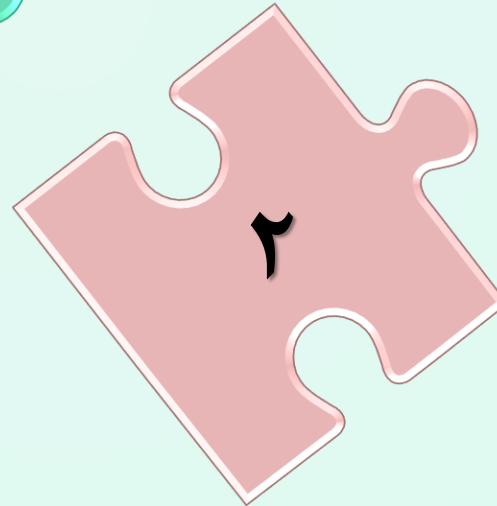


طراحی نانوذرات



اتصال شیمیایی ذرات
به مولکول های فعال

تحويل محموله های خاص
پروتئینی، پپتیدی و DNA



طراحی نانوذرات

ترکیبات

پلی آمینو
اسید

ذرات
غیر قابل
تجزیه

پلی آلفا
هیدروکسی
اسید

پلی
ساکارید

ذرات قابل
تجزیه

طلا، نقره، آهن، کربن، سیلیکا

PLGA



ویژگی های نانوذرات

سایز

موثر بر توزیع بیولوژیکی و مکانیسم جذب ذرات

شکل

وابسته به نوع سلول

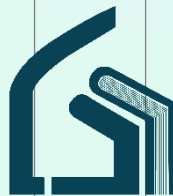


سختی و سیالیت

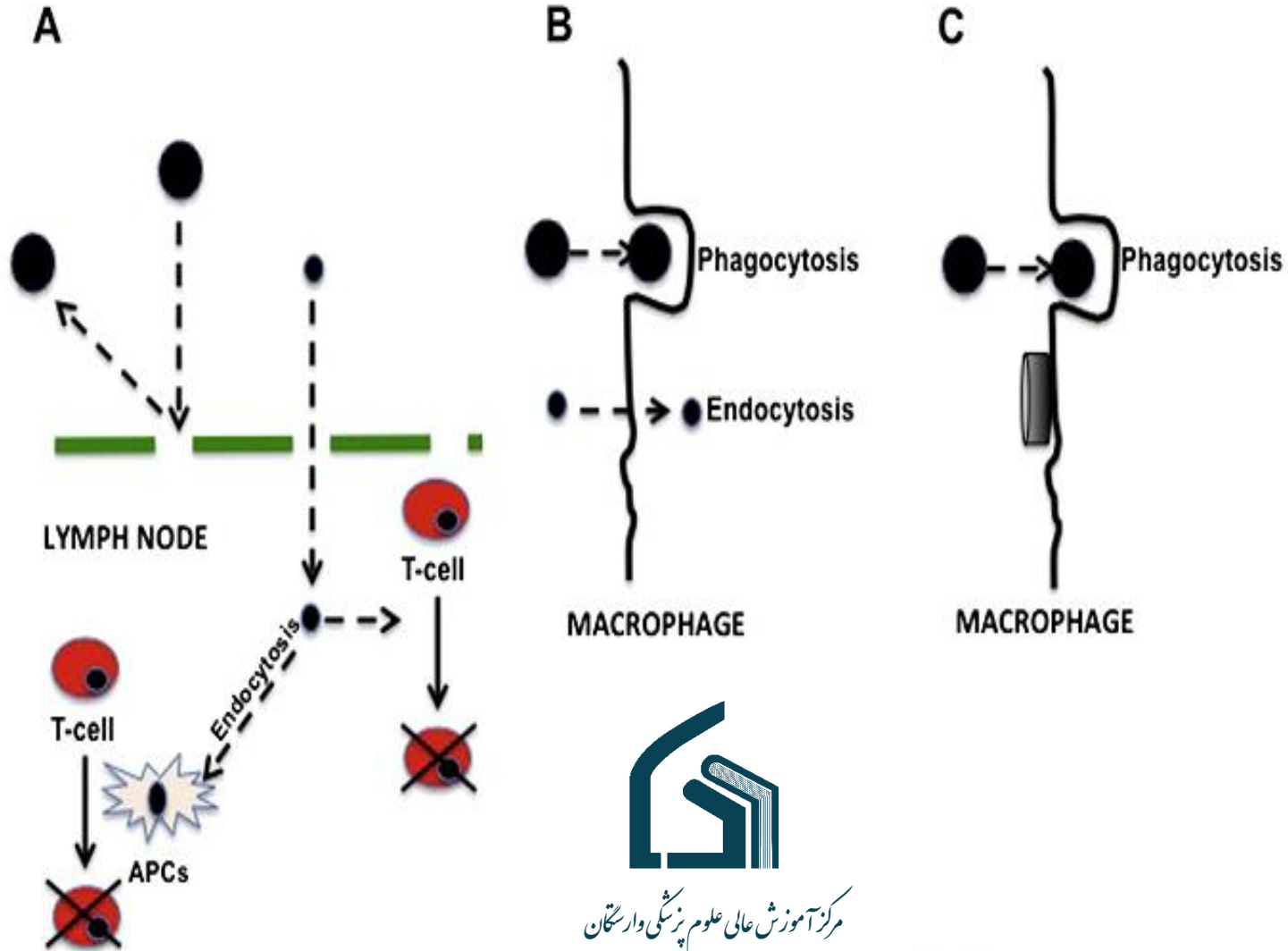
مواد انعطاف پذیر اثر بیش تر

مسیر تزریق

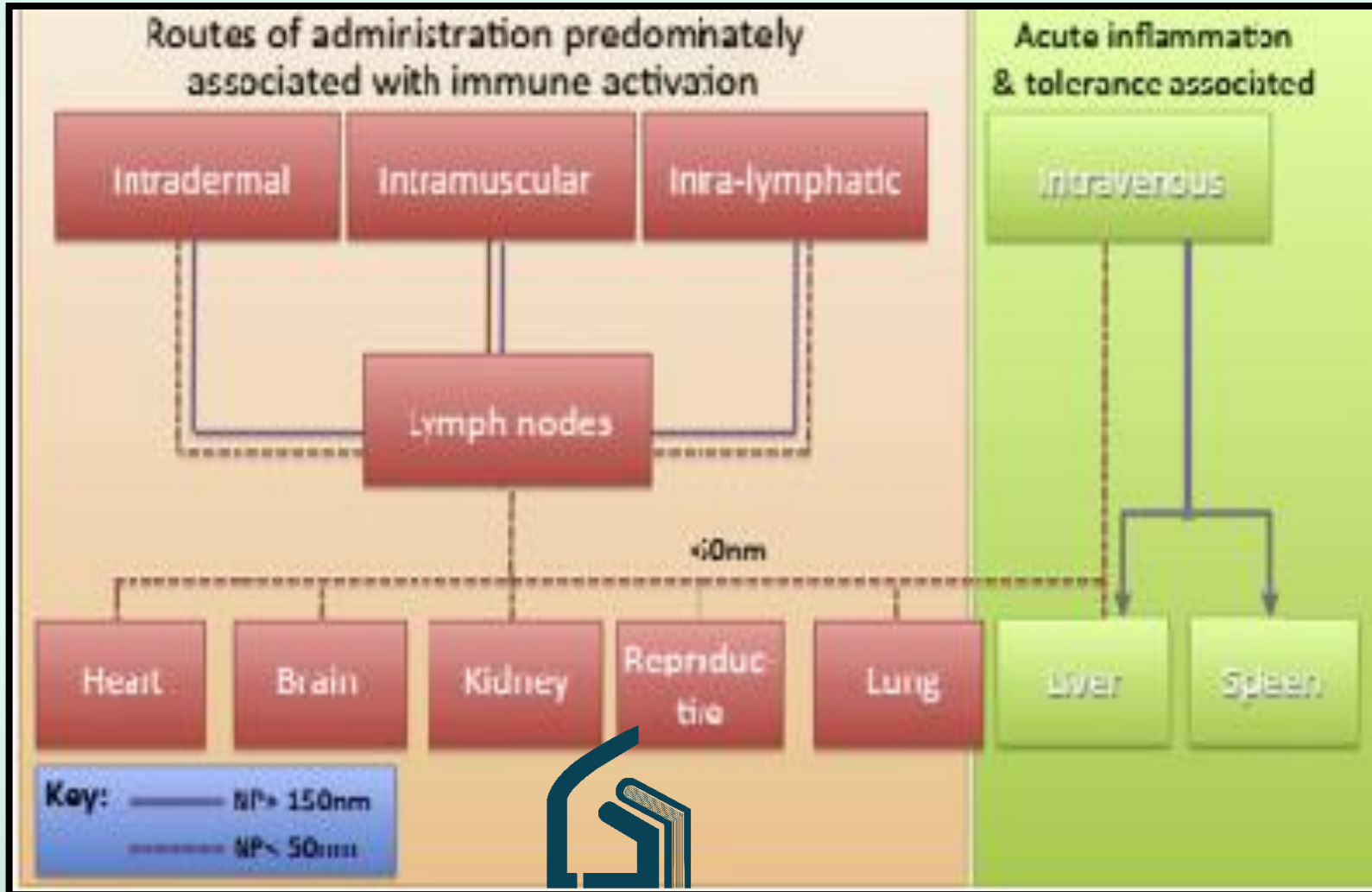
القا تحمل به دنبال تزریق
داخل وریدی



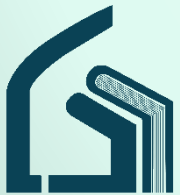
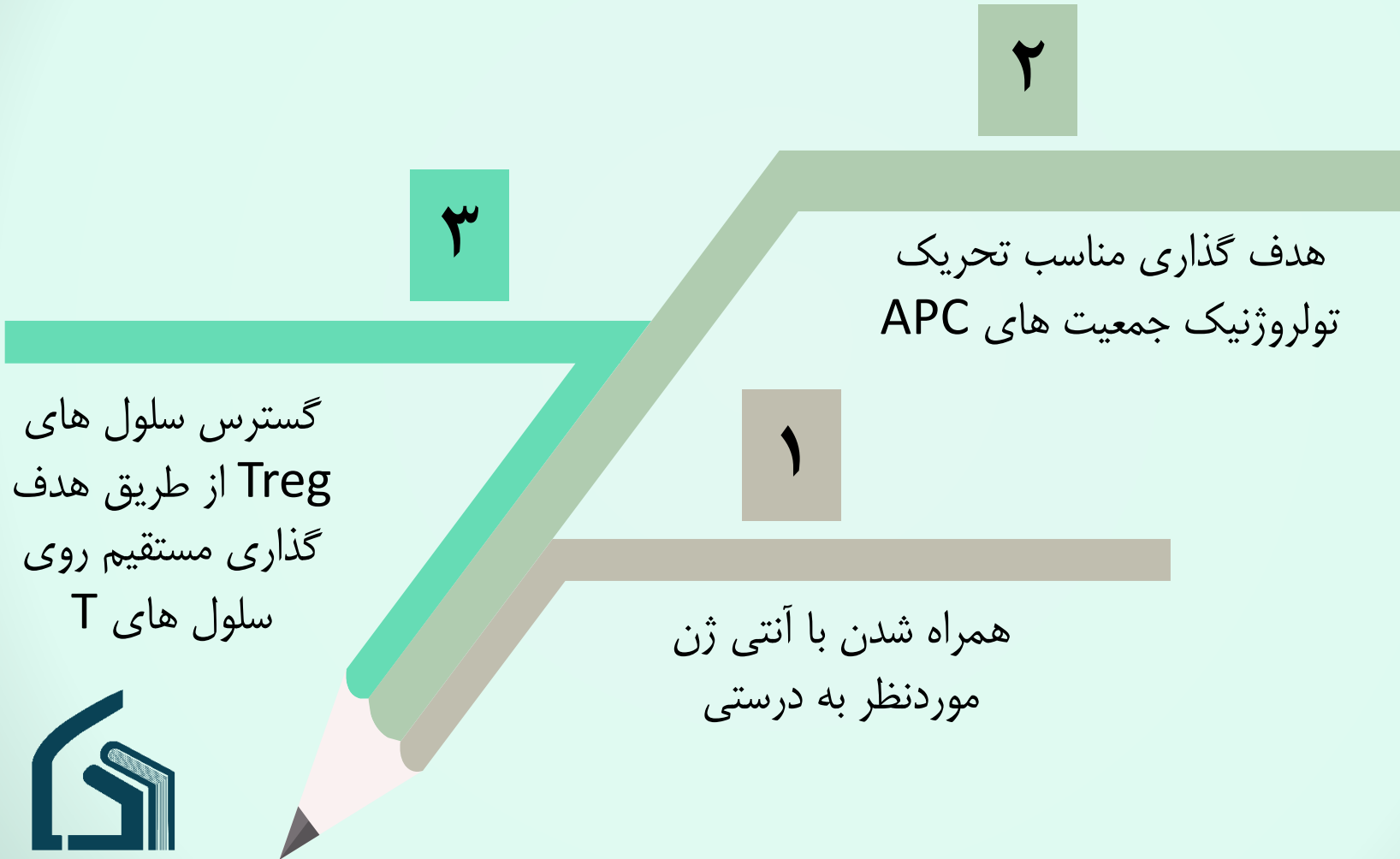
سایز و شکل نانوذرات



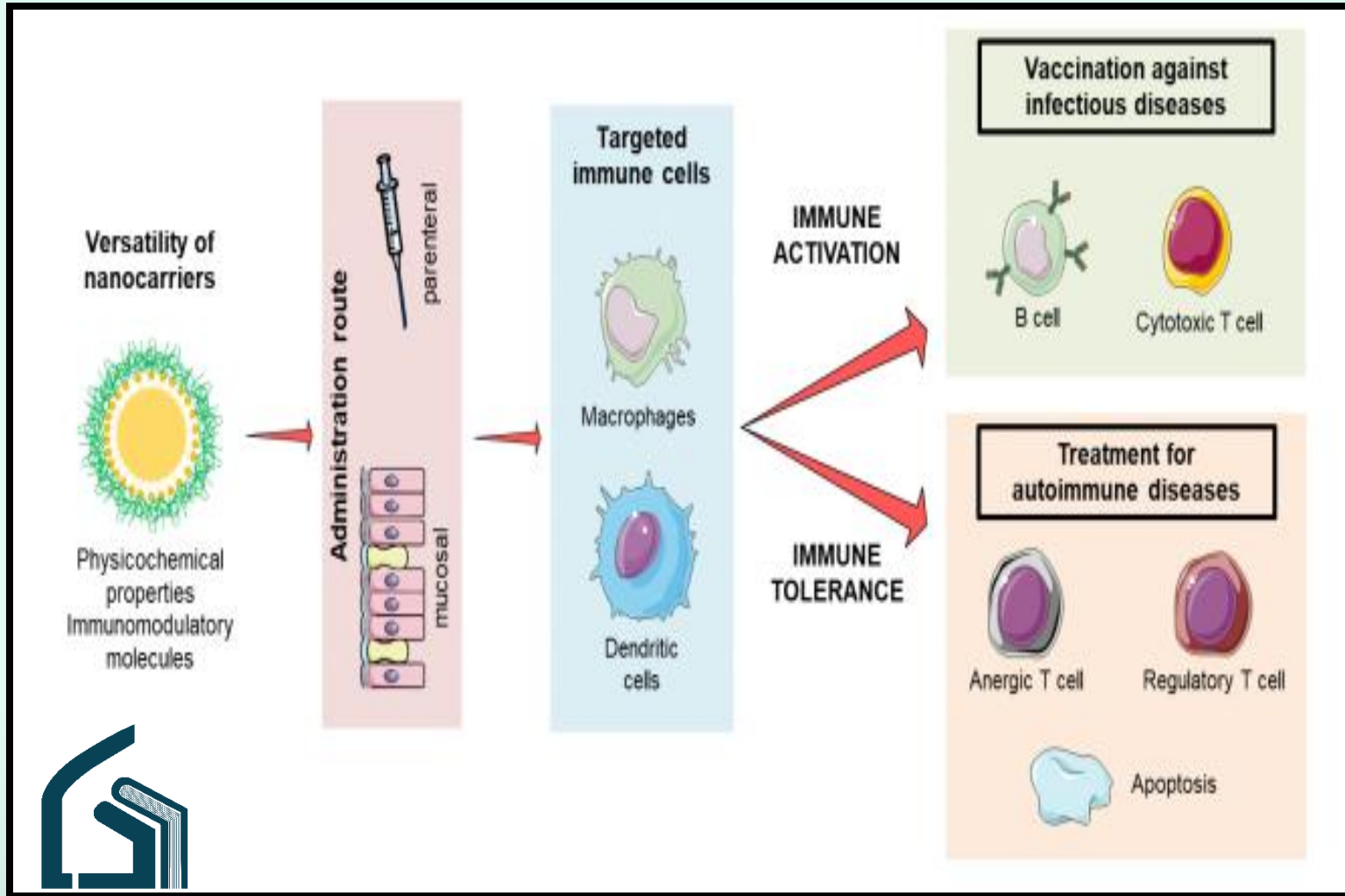
مسیر تزریق نانوذرات



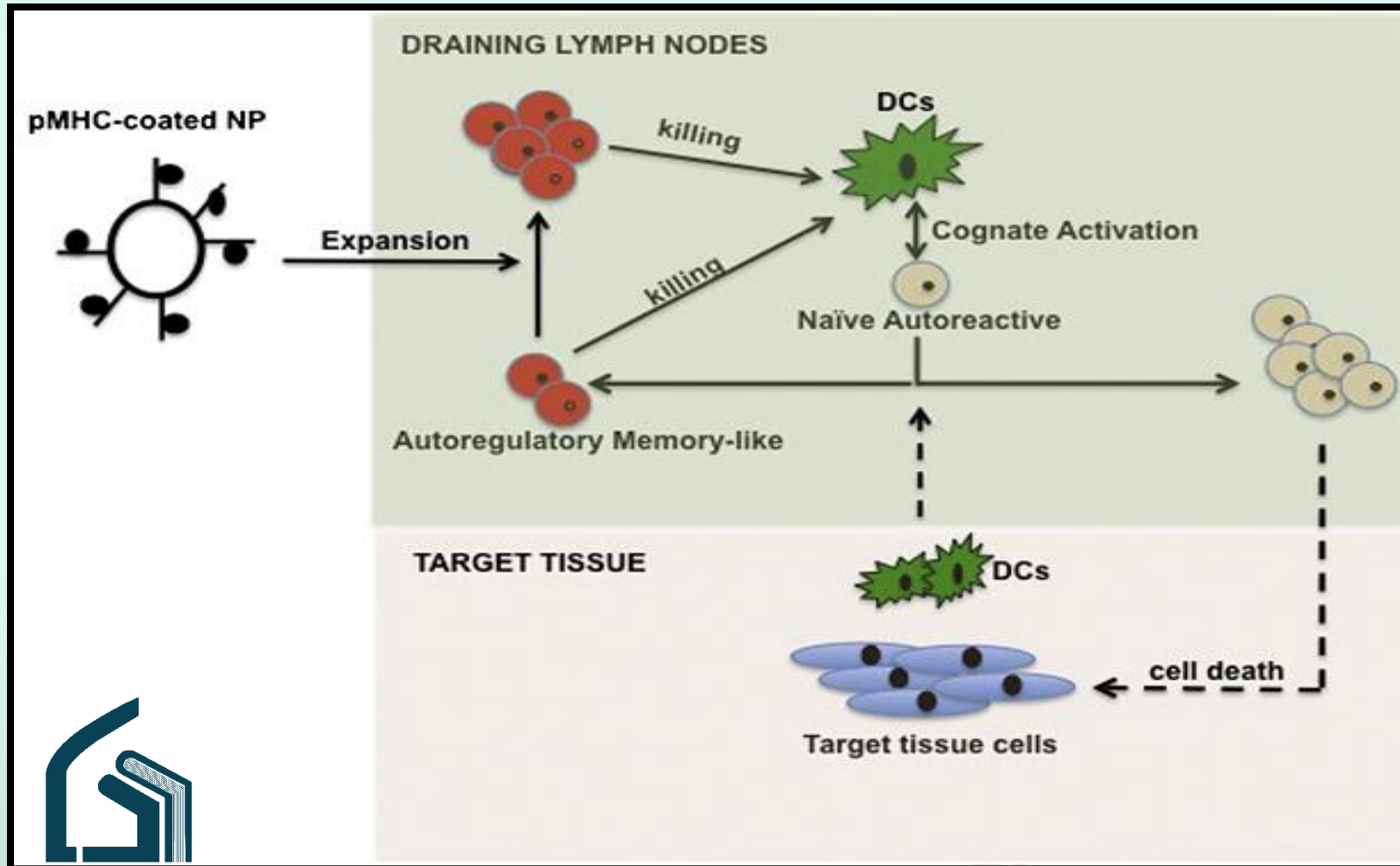
مکانیسم عمل نانوذرات



مکانیسم عمل نانوذرات



نانوذرات پوشش داده شده با MHC



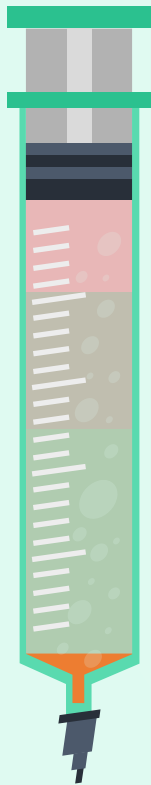
بررسی های آزمایشگاهی

EAE
مدل حیوانی MS



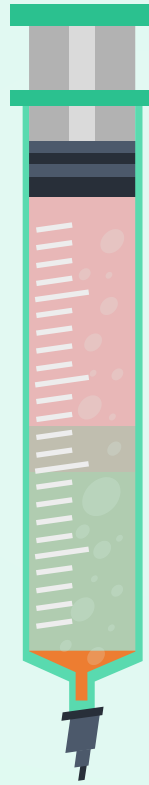
بررسی های آزمایشگاهی

Ag + PLGA



تحریک DC با مهار
مسیر mTOR

نانوذرات + MOG/PLP



بهبود بیماری EAE

راپاماسین + Ag

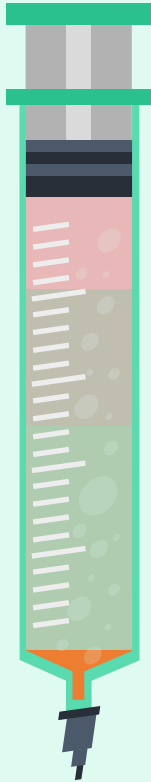


تغییر فنوتایپ DC



بررسی های آزمایشگاهی

PLGA اصلاح شده با سورفاکتانت Ag+



اثر درمانی قوی تری نسبت به
PLGA و پلی استرن

پلی استرن + اپی توپ T مرتبط با بیماری

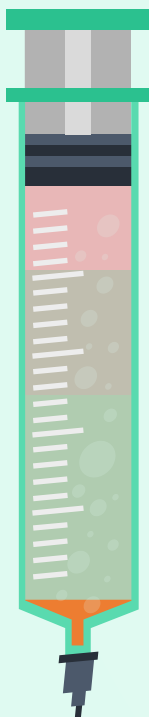


پیشگیری و توقف پیشرفت بیماری EAE



بررسی های آزمایشگاهی

Ag + ITE



مهار گسترش EAE پس از
ایمن سازی با MOG

اریتروسیت + Ag



حامل برای تحویل اتوانتی ژن ها
به ماکروفاژها

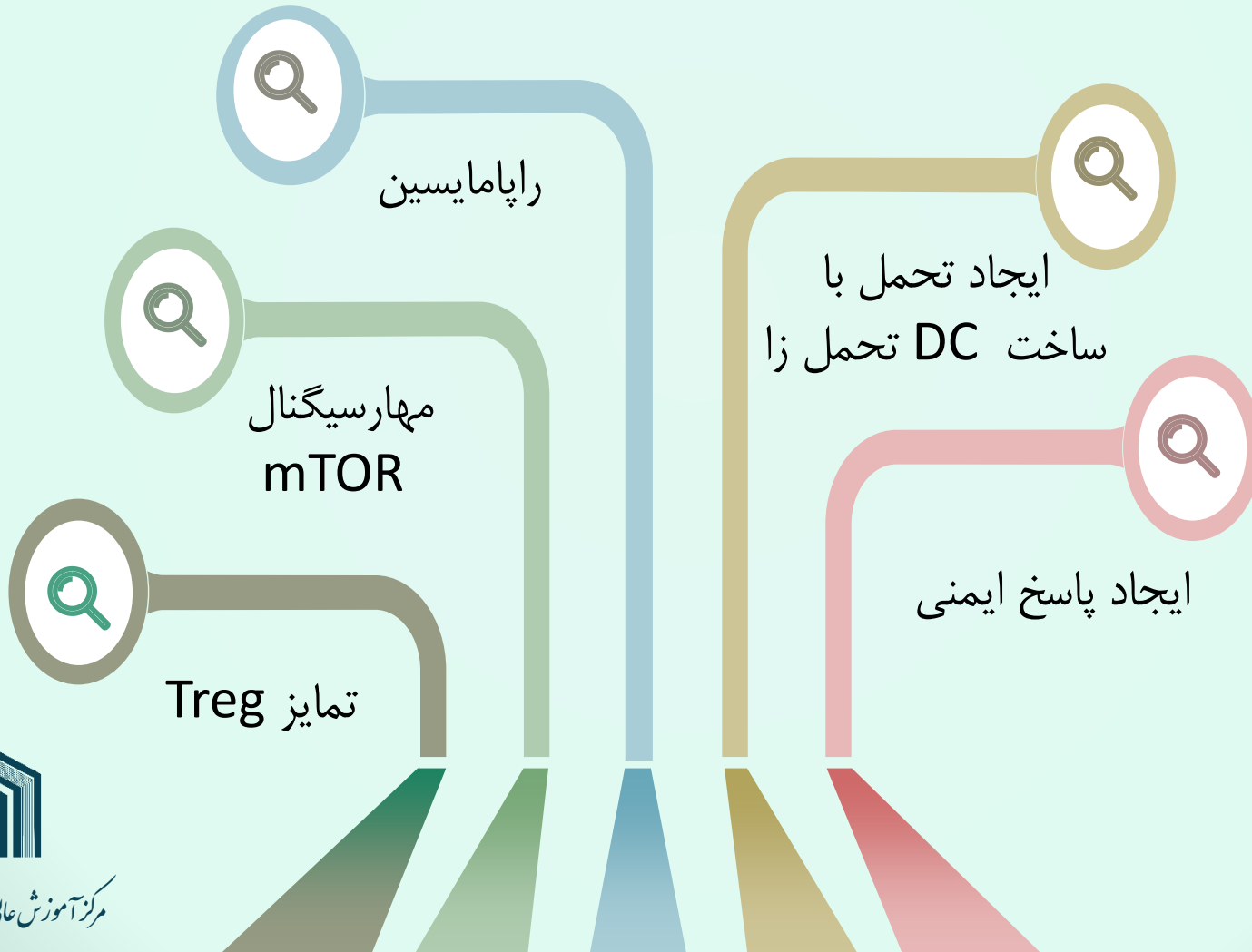
Ag + ECDI



جذب اجسام آپوتوتیک توسط
ماکروفاژهای طحال

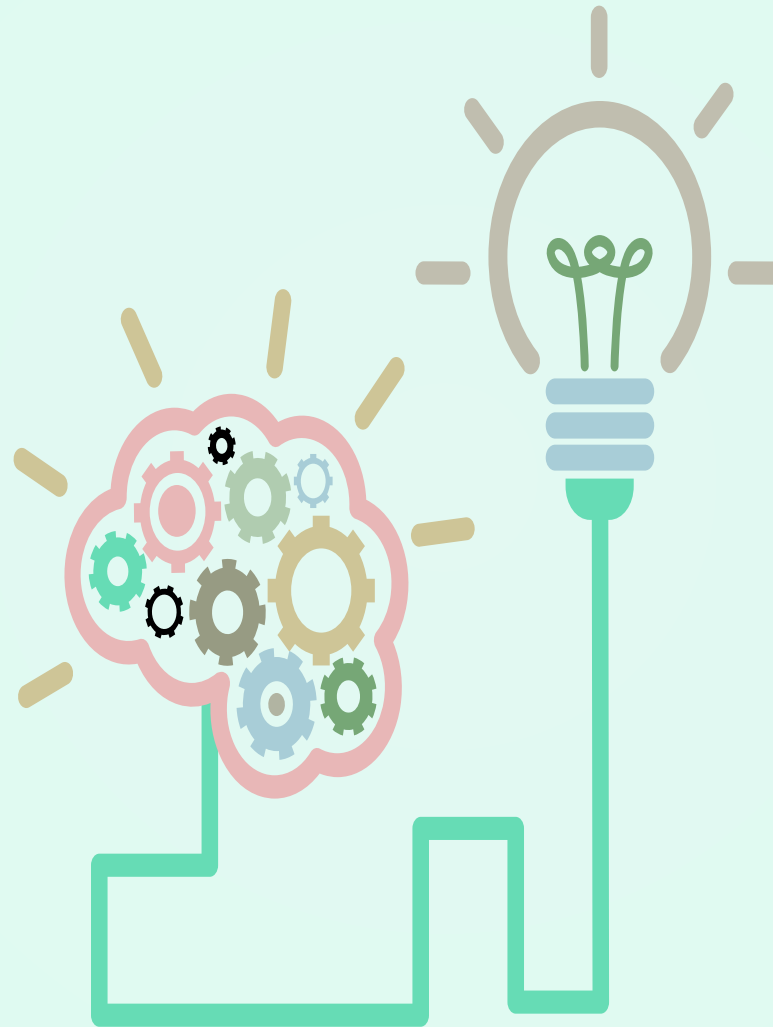


اثر نانوذرات بر DC و Treg



نتیجه گیری

وقوع انقلابی بزرگ با
طراحی نانوذرات برای
اهداف درمانی



امکان اثربخشی اندک در
انسان به علت چالش های
موجود



1. Serra, P. and P. Santamaria, *Nanoparticle-based approaches to immune tolerance for the treatment of autoimmune diseases*. European journal of immunology, 2018. **48**(5): p. 751-756.
2. Pearson, R.M., et al., *In vivo reprogramming of immune cells: technologies for induction of antigen-specific tolerance*. Advanced drug delivery reviews, 2017. **114**: p. 240-255.
3. Serra, P. and P. Santamaria, *Nanoparticle-based autoimmune disease therapy*. Clinical Immunology, 2015. **160**(1): p. 3-13.
4. Getts, D.R., et al., *Harnessing nanoparticles for immune modulation*. Trends in immunology, 2015. **36**(7): p. 419-427.
5. Hunter, Z., et al., *A biodegradable nanoparticle platform for the induction of antigen-specific immune tolerance for treatment of autoimmune disease*. ACS nano, 2014. **8**(3): p. 2148-2160.
6. Mackern-Oberti, J.P., et al., *Role of dendritic cells in the initiation, progress and modulation of systemic autoimmune diseases*. Autoimmunity reviews, 2015. **14**(2): p. 127-139.
7. LaMothe, R.A., et al., *Tolerogenic Nanoparticles Induce Antigen-Specific Regulatory T Cells and Provide Therapeutic Efficacy and Transferrable Tolerance against Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*. Frontiers in immunology, 2018. **9**: p. 281.





سپاس از توجه و همراهی شما

