

نقش کلسترول در عفونت های انگلی

• خلیل خندان

کارشناس علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
شبکه بهداشت و درمان شهرستان مشگین شهر

khalil.khandan63@gmail.com

• یگانه نعمتی خیاوی

کاردان علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، شبکه
بهداشت و درمان شهرستان مشگین شهر

• محرم نوروزی

کارشناس مبارزه با بیماری های دانشگاه علوم پزشکی اردبیل،
شبکه بهداشت و درمان شهرستان مشگین شهر

• حسین براری دلاور

کارشناس علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اداره
امور آزمایشگاه های مرکز بهداشت شهرستان اردبیل

• شهریار سیگاری

کارشناس علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
آزمایشگاه مرکزی مرکز بهداشت شهرستان اردبیل

• مسعود سیفی هیر

کارشناس علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل،
شبکه بهداشت و درمان شهرستان مشگین شهر

چکیده

در مورد نیاز به کلسترول جهت ورود پاتوژن های یوکاریوتیک مانند پروتوزوآها (لیشمانیا، مالاریا و توکسوپلاسما) و تبدیل کلسترول همراه با متابولیت های دیگر در طی تولید مثل در شیسستوزوماها (کرم های روده) تحت شرایط مختلف اطلاعات ناچیزی در دست می باشد. در بیماران عفونی با برخی دیگر از کرم های روده ای، تغییر در پروفایل لیپیدی مشاهده شده است. همچنین مکانیسم دخیل در تغییرات لیپیدی به ویژه در پروتئین های غشایی مرتبط با عفونت های انگلی نامعلوم باقی مانده است. بازمینی مقالات علمی نشان می دهد که انگل ها تغییرات قابل توجهی را در پارامترهای لیپیدی یا کلسترول القا می کنند به طوری که در مطالعه *in vitro* جایگزینی سرم به وسیله لیپید یا کلسترول در محیط کشت و در مدل های آزمایشگاهی (*in vivo*) نشان داده شده است؛ بنابراین در بیماران دارای عفونت های فعال با بسیاری از انگل ها تغییر در پروفایل لیپیدی رخ می دهد. پروتئین های غشایی احتمالا در چنین واکنش هایی دخالت دارند. تمام انگل ها احتمالا کلسترول را متابولیزه می کنند اما ارتباط دقیق با مکانیسم پاتوژنیکی نامعلوم است. مطالعات انجام شده تاکنون پیشنهاد کرده است که احتمالا برخی فاکتورها یا آنزیم هایی وجود دارند که تجزیه و مصرف لیپید یا

کلسترول توسط انگل را امکان پذیر می سازند. مطالعات بیشتر برای درک بهتر مکانیسم های دخیل در *in vivo* مورد نیاز است. بازمینی حاضر مطالعات مختلفی که تا به حال انجام شده و نقش کلسترول در پاتوژن عفونت های مختلف انگلی را تفسیر می کند.
واژه های کلیدی: کلسترول، عفونت های انگلی، الگوی لیپیدی، پروتوزوآ

مقدمه

پروتوزوآی انگلی و کرم ها مسئول برخی از بیمارهای شایع و مخرب انسان بوده و با تهدید زندگی نزدیک به یک سوم جمعیت انسانی سراسر دنیا منجر به مرگ و میر سالانه بیش از ۲ میلیون انسان می شود. زیستگاه انگل ها فوق العاده متنوع است و انگل های شایع انسان ها (پروتوزوآها، کرم ها و بندپایان) معمولا در روده، خون، کبد، ریه ها، مغز، عضلات و بافت های لنفاوی زندگی می کنند. بسیاری از گونه های انگل ها چرخه زندگی پیچیده ای شامل مراحل تکاملی دارند. آن ها از خاک یا آب، یا از انواع مختلف میزبان های واسط مانند مهره داران و بی مهرگان و حیوانات خونسرد و خونگرم استفاده می کنند. در چنین محیط های مختلف، انگل ها برای استفاده یا تحمل طیف های مختلفی از اکسیژن، دی اکسید کربن، غلظت یون هیدروژن و دماها



(iii) به چه روشی آمیب کلسترو را در دو مکان مختلف مورد استفاده قرار می دهد؟

(iv) کلسترو چه نقشی در افزایش پاتوژنیسیته *E. histolytica* دارد؟

(v) آیا کلسترو به تشکیل کیست کمک می کند؟
Entamoeba, *Giardia* و *Trichomonas* که به نام «انگل های مخاطی» مشهور می باشند فاقد میتوکندری، دستگاه گلژی پیشرفته و دیگر اندامک های معمول یوکاریوت های عالی هستند. این انگل ها از مسیرهای متابولیکی یکسانی استفاده می کنند که بقا و تکثیر آن ها را از طریق تامین مواد غذایی از میزبان امکان پذیر می سازد اما آن ها قادر به سنتز مجدد اکثر لیپیدها و کلسترو خود نیستند؛ بنابراین درک نحوه انتقال و استفاده از لیپیدهای برون زاد (اگزوزن) برای هدف های متابولیکی بسیار مهم است. شواهدی وجود دارند که این انگل ها می توانند لیپیدها و کلسترو را جذب کنند، آن ها به ذرات لیپوپروتئینی موجود در روده و بافت میزبان در حالت *in vivo* و در محیط کشت در شرایط *in vitro* نیاز دارند. نشان داده شده است که فسفولیپیدهای برون زاد که متحمل بازسازی اسید چرب (به وسیله واکنش های دآسیلاسیون/آسیلاسیون مجدد) می شوند تغییر لیپیدها، مسیر فرعی سنتز مولکول های کامل فسفولیپیدی جدید را در این پروتوزوآها امکان پذیر می سازند.

فرآیند آندوسیتوزی برای جذب مواد غذایی و دیگر مولکول ها توسط انگل های پروتوزوئری ضروری است. پویایی غشا در اندوسیتوز در انگل هایی مثل لیشمانیا و تریپانوزوما بررسی شده است. اندوسیتوز وابسته به گیرنده ذرات LDL توسط *Schistosoma mansoni* گزارش شده است. گیرنده LDL- فرضی بر روی پوشش و بخش پوشاننده روده کرم های بالغ *Schistosoma japonicum* و شیتستوزومولای *S. mansoni* شناسایی شده است. اخیرا *Coopens* و همکارانش نشان داده اند که انگل داخل سلولی، *Toxoplasma gondii*، کلسترو میزبان را به دست می آورد که از طریق مسیر LDL، روندی که در سلول های عفونی به طور خاصی افزایش یافته است، آندوسیتوز می شوند. تداخل با اندوسیتوز LDL یا جابجایی

سازگار شده اند. احتیاجات تغذیه ای آن ها و کسب و استفاده از مواد غذایی برای رشد، تحرک و تولید مثل نیز متنوع است. نیاز به کلسترو برای ورد پاتوژن های یوکاریوتی تحت چنین شرایط متنوع به خوبی درک نشده است.

مقاله حاضر نقش لیپیدها و مکانیسم های متابولیکی آن ها را در عفونت های پروتوزوآها و کرم ها مورد تاکید قرار می دهد.

کلسترو یکی از اجزای اصلی غشاهای یوکاریونی است و نقش بسیار مهمی در سازمان دهی، پویایی، عملکرد و دسته بندی غشای سلولی دارد. کلسترو اغلب توزیع غیرتصادفی در دمن های غشایی دارد. مشاهدات اخیر پیشنهاد می کنند که کلسترو بسیاری از فعالیت های خود را توسط حفظ نوع خاصی از دومین غشایی به نام شناورهای لیپیدی در شرایط عملکردی، اعمال می کند. شناورهای لیپیدی غنی از کلسترو و اسفنگولیپیدها هستند و به عنوان سکویی عمل می کنند که از طریق آن ها وقایع انتقال پیام تعدیل می شود و پاتوژن ها، اجازه ورود به سلول های میزبان جهت عفونت را کسب می کنند.

ارتباط مقادیر سرمی کلسترو در مردان عفونی با انگل ها توجه پژوهشگران مختلفی را جلب کرده است. مطالعات *in vitro* نشان دادند که انگل هایی مثل *Giardia* و *Entamoeba* می توانند در محیط فاقد سرم و غنی از لیپید رشد کنند و شناسایی مکانیسم استفاده از لیپید یا کلسترو جالب توجه است. مطالعات اخیر مقادیر افزایش یافته ای از لیپوپروتئین ها مانند HDL (لیپوپروتئین با چگالی بالا)، LDL (لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین) و کلسترو تام را در بیماران مبتلا به عفونت انگلی نشان داده اند. در بدن انسان کلسترو در کبد سنتز می شود که ضمنا محل غیر روده ای عمده برای ابتلا به عفونت با *Entamoeba histolytica* است. با در نظر داشتن این امر پرسش های زیرین به وجود می آیند:

- (i) ارتباطی بین موارد آبنسه آمیبی کبد (ALA) با سنتز کلسترو در کبد وجود دارد؟
- (ii) در موارد آمیبیازیس روده ای، منبع کلسترو چه چیزی هست؟

C-fos, p27 و غیره)، مرگ سلولی (Bcl-2) از طریق فاکتور رونویسی 47KDa (مشتق از برش SREBP ۱۲۵ کیلو دالتونی) دارای تمایل برای توالی عنصر ژنومی تنظیم استرول (SRE) همچنین از طریق مسیر پیام رسانی، فاکتورهای رونویسی دیگر را تنظیم می کند.

انگل های بی هوازی Entamoeba

Entamoeba histolytica انگل مجاری معده ای، روده ای انسان بوده و یکی از علت اصلی مرگ و میر در کشورهای گرمسیری و نیمه گرمسیری است. اگر چه چندین مراحل پی در پی چرخه زندگی *E. histolytica* شناخته شده است ولی به طور خلاصه، آن را می توان در دو شکل مورفولوژیک اصلی یعنی تروفوزوئیت ها و کیست ها رده بندی کرد. در *E. histolytica*، اگرسیستاسیون (خروج از کیست) در روده کوچک رخ می دهد جایی که هشت آمیب از متا کیست بالغ هشت هسته ای آزاد می شوند. تروفوزوئیت ها در کولون زندگی می کنند در آنجا تکثیر یافته و معمولا تولید کیست چهار هسته ای می کنند. مطالعات نشان داده کلاسترول فاکتور پیش برنده رشد برای *E. histolytica* است. بیماری زایی سویه ویرولانت را می توان با اضافه کردن کلاسترول به محیط در *in vitro* یا با تغذیه حیوانات آزمایشگاهی یا میزبان با کلاسترول در *in vivo* زنده کرد. بر این اساس کلاسترول برای غشای مخاطی به عنوان محرک عمل می کند و بنابراین به آمیب جهت ایجاد و کلونیزاسیون در بخش آسیب دیده کمک می کند و این باعث افزایش بیماری زایی می شود. مطالعه *in vitro* نشان داده که جایگزینی لیپید یا کلاسترول به جای سرم، از رشد قدرتمند *E. histolytica* در محیط عاری از میکروب حمایت می کند.

اخیرا Laughlin و همکاران توزیع دمن های شبه شناور غشایی غنی از کلاسترول را در *Entamoeba* نشان داده اند به علاوه با استفاده از مواد اتصال به کلاسترول فیلیپین و متیل- β -سیکودکسترین مهار چندین فعالیت ویرولانسی مهم، پینوسیتوز فاز مایع و اتصال به تک لایه های سلول میزبان را نشان داده اند. با این حال قطع دمن های شبه شناور

کلاسترول، بقای داخل سلولی *T. gondii* را کاهش می دهد. در آزمایشی کلاسیک، Aley و همکارانش پدیده آندوسیتوز از طریق وزیکول های غیر اسیدی در *E. histolytica* نشان داده اند. آن ها نشان دادند که این وزیکول های غیراسیدی (متفاوت از وزیکول های اسیدی داخل سلول) از غشاهای پلاسمایی مشتق شده و نقش های مهمی در آندوسیتوز مواد غذایی و دیگر مولکول های بیولوژیکی به داخل سلول ها دارند.

بیوستنز و متابولیسم کلاسترول

کلاسترول یک لیپید دو گانه دوست است و به خاطر همین یکی از اجزای ضروری ساختار تمام غشاهای سلولی و لایه بیرونی لیپوپروتئین های پلاسمایی است. کلاسترول در بافت ها و در لیپوپروتئین پلاسمایی به صورت کلاسترول آزاد یا در ترکیب با اسیدهای چرب بلند زنجیر به صورت کلاسترول استری وجود دارد. کلاسترول در بسیاری از بافت ها از استیل کوآ سنتز می شود و سرانجام به صورت کلاسترول یا اسیدهای صفراوی از طریق صفرا از بدن دفع می شود. لیپوپروتئین کلاسترول آزاد را در جریان خون انتقال می دهد در آنجا به سهولت کلاسترول با کلاسترول لیپوپروتئین های دیگر و غشاها به حالت تعادل می رسد. استر کلاسترول فرم ذخیره ای کلاسترول در اکثر بافت ها می باشد. کلاسترول به صورت محموله در هسته آب گریزی لیپوپروتئین ها انتقال می یابد؛ بنابراین وجود کلاسترول به صورت یک مولکول آب گریز ساکن در لیپوپروتئین ها و غشاهای سلولی دو پرسش را مطرح می کند:

- (i) چگونه سلول مقدار کلاسترول را درک می کند؟
 - (ii) به چه نحوی این پیام خاص کلاسترول جهت تنظیم ژن های مختلف به هسته منتقل می شود؟
- مطالعات اخیر جهت پاسخ به این سوالات انجام شده اند که سبب کشف حسگر سطح سلولی کلاسترول شده است که به عنوان گیرنده-CK طراحی شده، نه تنها فقط وجود آن در همه جای اندام های مختلف انسان نشان داده شده بلکه ژن های مختلف دخیل در هومئوستازی کلاسترول (HMG-CoA سنتاز، HMG-CoA ردوکتاز، گیرنده LDL اختصاصی apoB)، رشد سلولی (سیکلین D



ساختار ترشحي پروتئازهای سیستمی، عملکرد ویرولازی دیگر *Entamoeba* را مهار نمی کند. پروتئازهای سیستمی در *Entamoeba* احتمالاً با تهاجم بافتی و پاتوژن همراه هستند. *Andra* و همکارانش نشان دادند که ترکیبات لیپیدی غشاهای آمیبی از اتصال مولکولهای سیتولیتیک جلوگیری می کنند؛ و دو جزء فسفولیپیدی و محتوای بالای کلاسترول در حفاظت از سلول تولیدکننده توسین مشارکت دارند.

به تازگی نویسندگان اثر پارامتر لیپیدی را در بیماران عفونی با *E. histolytica* و *E. dispar* ارزیابی کرده اند. نتایج مقادیر پایین معنی دار پروفایل لیپیدی (کلاسترول تام، HDL و LDL) را در *E. histolytica* و *E. dispar* بیماران کیستی (cyst passers) و بیماران ALA در مقایسه با کنترل های سالم نشان داده اند. همچنین بیماران کیستی مقدار کلاسترول پایین تری نسبت به موارد ALA داشته است.

ژیاردیا

ژیاردیازیس شایع ترین بیماری منتقله از آب در انسان است که به وسیله پروتوزوای تاژک دار روده ای به نام *Giardia lamblia* ایجاد می شود. ژیاردیا شایع بوده و کودکان بسیار آسیب پذیر هستند. ژیاردیا در دو شکل مورفولوژیکی وجود دارد: تروفوزوئیت و کیست ها. در *G. lamblia* خروج از کیست با دو مرحله همراه است مرحله اول با شرایط اسیدی موجود در معده و مرحله دوم از طریق محیط غنی از پروتئاز و اندکی PH قلیایی روده کوچک انجام می شود. ورود به کیست (Encystation) به نوبه خود می تواند در شرایط *in vitro* به وسیله محرومیت تروفوزوئیت از کلاسترول، هم با استفاده از سرم فاقد لیپوپروتئین و هم با افزایش غلظت صفرا در محیط کشت القا شود. ساخت غشا در ژیاردیا به کلاسترول نیاز دارد. چون ژیاردیا قادر به سنتز کلاسترول نیست آن را از قسمت فوقانی روده کوچک که غنی از صفرا و کلاسترول غذایی است، کسب می کند. اثر نمک های صفراوی برای ورود به مرحله کیست به طور مستقیم با جذب کلاسترول توسط تروفوزوئیت ها مرتبط است.

در *in vitro* مشاهده شده که جایگزینی سرم گاوی با محلول کلاسترول لیپوپروتئینی و آلبومین سرم گاوی در محیط پیش کیستی شدن و خروج از کیست، کیستی شدن *G. lamblia* و تشکیل وزیکول های ترشحي خاص، کیستی شدن (ESV) را تحریک می کند. ثابت شده که تنظیم کاهشی وابسته به کلاسترول بیان ژن CWP-1 ویژه کیستی شدن در مهار فرآیند کیستی شدن ژیاردیا سهیم است. پیام رسانی وابسته به گیرنده Ck، مسئول تنظیم فرآیند کیستی شدن ژیاردیا به وسیله کلاسترول است. که بیماران عفونی با *G. lamblia* مقادیر پایین پارامترهای لیپیدی (کلاسترول تام، HDLc و LDLc) را در مقایسه با گروه کنترل سالم نشان می دهند.

تریکوموناس

Trichomonas vaginalis انگل پروتوزوای منتقله از طریق جنسی، به اپیتلیوم واژن چسبیده و سبب التهاب واژن و عوارض دیگر در زنان می شود. این انگل یک پروتوزوای بی هوازی، تاژک دار است که فاقد میتوکندری و پراکسی زوم هست اما دارای اندامک متصل به غشای دوگانه به نام هیدروژنوزوم است؛ که در فرآیندهای متابولیکی دخیل است که از مسیر متابولیکی گلیکولیز منشاء می گیرد. مطالعه *in vitro* نشان داد زمانی که سرم به وسیله آلبومین سرم گاوی و کلاسترول جایگزین شود سبب رشد خوب انگل می شود.

انگل های Apicomplexan

پلاسمودیوم

Plasmodium falciparum پاتوژن ترین گونه های عامل مالاریا در انسان است. اریتروسیت ها به دنبال اتصال و تهاجم توسط تروفوزوئیت عفونی می شوند. فازهای مختلف تکوین انگل را می توان در طول چرخه ۴۸ ساعته اریتروسیت ها یعنی حلقه ها، تروفوزوئیت ها و شیزونت ها مشاهده کرد. انگل در محیط *in vitro* دارای ۱۰-۵٪ سرم انسان و فشار پایین اکسیژن رشد می کند. درباره مکانیسم دخیل در تغییرات لیپیدی مرتبط با مالاریا اطلاعات بسیار کمی در دست می باشد. هیپرکلاسترولمی و هیپرتری

تری گلیسیریدها دیده شده است. در مناطق اندمیک مالاریا، زمانی که مقادیر پلاسمایی کلسترول، تری گلیسیریدها، HDLc و LDLc در کودکان مبتلا به *P. falciparum* آنالیز شد، پژوهشگران مقادیر پایین معنی دار پروفایل لیپیدی را مشاهده کردند. Brots و همکاران چنین مطالعات جمعیتی را بر روی پارامترهای معمول لیپیدی بررسی کردند و مشاهده کردند که مقدار کلسترول، درجایی از آفریقا که مالاریا نسبت به مناطق دیگر دنیا آندمیک است، پایین تر از حد طبیعی می باشد.

توکسوپلازما

Toxoplasma gondii، یک انگل پروتوزوئری، پاتوژن مهم انسان و حیوانات است و دارای توزیع وسیعی با شیوع بالایی در بیشتر مناطق است و می تواند عفونت های جدی در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی (به خصوص بیماران AIDS) و در جنین در حال رشد ایجاد کند. کلسترول سلول میزبان در ورود و همانند سازی تعداد روز افزون پاتوژن های میکروبی داخل سلولی دخالت دارد. با این حال مکانیسم جدیدی اخیراً توصیف شده است که در آن کلسترول میزبان به طور ویژه ای ورود پاتوژن های داخل سلولی را کنترل می کند. به طور خلاصه غشای پارازیتوفوروس واکوئل (PVM) احاطه کننده *T. gondii* دارای کلسترول است. در هنگام ورود به سلول، کلسترول غشای پلاسمایی میزبان از طریق مکانیسم مستقل از کاوئول (نواحی غار مانند غشا) جهت تشکیل PVM در طی تهاجم به هم می پیوندد. کاهش کلسترول غشای پلاسمایی سلول میزبان، دخول انگل را به وسیله کاهش آزاد سازی پروتئین های *rhopty* مسدود می کند این پروتئین ها برای تهاجم به داخل سلول ضروری هستند.

در مطالعه دیگر Coppens و همکاران نشان داده اند که *T. gondii* جهت کسب کلسترول از اندوستوز وابسته به گیرنده لیپوپروتئین با چگالی پایین میزبان بهره می برد. در حالی که استیل کوآ کلسترول آسیل ترانسفراز (ACAT) و استر کلسترول نقش حیاتی در همانند سازی بهینه *T. gondii* بازی می کنند. این مطالعات نشان می دهند که کلسترول نقشی در

گلیسیریدی در هر دو شکل پیچیده و غیر پیچیده مالاریا مشاهده شده است درحالی که Kittl و همکارانش ارتباطی بین شدت ابتلا به مالاریا و کاهش محتوای کلسترول HDL نشان نداده اند. HDL سرم انسان برای *P. falciparum* در محیط *in vitro* ضروری است. با این حال گزارش شده است که HDL در غلظت های بالا برای انگل می تواند سمی باشد.

اخیراً Imrie و همکاران نیز گزارش کرده اند که در فقدان سرم، HDL در غلظت پایین (0.75 mg/ml) از رشد *P. falciparum* در محیط *in vitro* حمایت می کند در حالی که در غلظت بالا (3mg/ml) آن برای انگل سمی است. یافته های اخیر پیشنهاد کردند که ژنوم پلاسمودیوم دارای ژن های کد کننده متابولیسم فسفولیپیدها هست که سنتز مجدد فسفاتیدیل کولین را از طریق مسیر *kneddly* امکان پذیر می کند و فقط جذب مولکول کوچک کولین ضروری هست. علاوه بر این، ژنوم *P. falciparum* حاوی ژن های مشابه با ژن هایی است که برای مسیر سنتز اسید چرب نوع II به کار می روند. فرآورده های پروتئینی این ژن ها در اپیکوپلاست قرار دارند و تولید اسیدهای چرب را امکان پذیر می سازند. برخی از آن ها برای انگل منحصر به فرد هستند؛ بنابراین انگل احتمالاً قادر به برآورد بسیاری از نیازهای لیپیدی خود از طریق مسیرهای بیوسنتزی اختصاصی خود هست، اگرچه برخی لیپیدهای خارج سلولی جهت رشد در محیط *in vitro* ضروری هستند.

همچنین دیده شده است که کلسترول غشای پلاسمایی نقش مهمی در پاتوژنز فرار از سیستم ایمنی و تظاهرات بالینی مالاریای فالسیپارم بازی می کند.

مطالعات اندکی پیشنهاد می کنند که تغییراتی در مقادیر سرمی یا پلاسمایی لیپید پس از عفونت در شرایط *in vivo* وجود دارد؛ اما تغییرات معنی داری در کلسترول پلاسمایی در طول عفونت مالاریا و پس از آن دیده نشده است. با این وجود، مقادیر پایین کلسترول در بیماران عفونی با مالاریا در مقایسه با کنترل های سالم گزارش شده است. در مطالعه دیگر تغییر در لیپوپروتئین پلازما در مالاریای حاد به علت کاهش مقادیر HDL و LDL و افزایش متوسط



پاتوژن توکسوپلازموزیس دارد.

کریپتوسپوریدیوم

توزیع ناهمگن کلسترول غشایی در محل اتصال *Cryptosporidium muris* به سلول‌های میزبان قبلاً بررسی شده است. اگرچه کمپلکس‌های فیلیپین، کلسترول زیادی بر روی غشای پلاسمایی سلول‌های میزبان و انگل‌ها مشاهده شده است. ولی هیچ کمپلکسی در بالای اتصال دو غشا نشان داده نمی‌شود. این مشاهدات نشان می‌دهند که عفونت انگلی *C. muris* سازمان دهی کلسترول غشایی را تغییر می‌دهد. نقش دقیق کلسترول در پاتوژنز ویرولاس انگل نیازمند بررسی و تعیین است.

انگل‌های دارای کیتوپلاستید

لیشمانیا

لیشمانیا انگل داخل سلولی اجباری است که ماکروفاژهای میزبان مهره دار را آلوده کرده و سبب لیشمانیوز احشایی، جلدی و مخاطی در انسان می‌شود. اخیراً *Pucadyil* گزارش کرده که کلسترول غشای پلاسمایی برای اتصال و دخول کارآمد انگل به ماکروفاژها جهت ایجاد عفونت *Leishmania donovani* مورد نیاز است. *Rodrigues* و همکاران نشان دادند زمانی که فرم‌های آماستیگوت و پروماستیگوت *L. amazonensis* با ۲۶، ۲۲-آزاسترول، مهارکننده دلتا (۲۴) (۲۵)- استرول متیل ترانسفراز (SMT)، انکوبه می‌شوند رشدشان متوقف می‌شود. آن‌ها همچنین مشاهده کردند که تغییر در ترکیب لیپیدی غشای انگل منجر به از دست رفتن خصوصیات حیاتی آن می‌شود. مطالعه این دانشمندان پیشنهاد کرد که می‌توان از مهارکننده SMT-24 به عنوان ماده ضد لیشمانیا استفاده کرد. *Dietz* و همکاران درمان موفق کالا آزار برزیلی را با استفاده از آمفوتریسین B دارای کپسول لیپیدی گزارش کرده‌اند؛ بنابراین باید مقدار کلسترول در بیماران عفونی با لیشمانیا تعیین شود.

تریپانوزوم‌ها

تریپانوزوم‌های آفریقا اگزوتروف‌های لیپیدی هستند که در جریان خون میزبان‌های انسانی و حیوانی زندگی

کرده و قادر به سنتز کلسترول نیستند اما به نظر می‌رسد به میزبان‌شان اتصال یافته و لیپیدوتئین با چگالی پایین (LDL) پلاسمایی را جذب می‌کنند. پاسخی به این سوال که آیا هومئوستازی این انگل تک سلولی نیز به میانکشی با ذرات لیپیدوتئین با چگالی بالا (HDL) نیاز دارد، هنوز داده نشده است. تریپانوزوم‌ها جهت تکثیر در شرایط محیطی عاری از میکروب به لیپیدوتئین‌ها نیاز دارند. اخیراً *Green* و همکاران گزارش کردند که HDL، LDL و فاکتور لیپیدیک تریپانوزوم (TLF1) به گیرنده جاروب مانند لیپیدوتئین متصل شده و توسط آن جذب می‌شوند این گیرنده احتمالاً مسیر اصلی جذب لیپیدهای ضروری را در انگل می‌سازد باز ساخت مکرر گلیکوپروتئین‌های مختلف سطحی را امکانپذیر می‌سازد که روشی برای فرار از سیستم ایمنی توسط تریپانوزوم‌ها هست. آیا این گیرنده در نقش HDL، LDL و TLF1 در اتصال به گیرنده‌های سطحی تریپانوزوم‌ها به منظور حذف دخالت دارد؟

کرم‌ها

شیستوزوما

عفونت با شیستوزوم می‌تواند با تأثیر بر مواد غذایی آتروژنیک باز طریق تعدیل متابولیسم لیپید میزبان و القای کاهش در غلظت کلسترول تام خون مقابله کند. اطلاعات کمی درباره تغییرات لیپیدی ایجاد شده توسط عفونت مجدد *S. mansoni* در دسترس است. *Popiel* و همکارانش متابولیسم جذب کلسترول به وسیله کرم‌های جفت و منفرد *S. mansoni* در طول جفت شدن را مطالعه کردند نتایج نشان داد که کرم‌های نشان دار حدود ۶۵٪ کلسترول‌شان را از دست داده‌اند. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که انتقال طبیعی کلسترول در جفت‌های کرم دو جهته است و از طریق تماس فیزیکی بین دو غشای پهلوی هم تسهیل می‌شود. تبادل کلسترول در جفت کرم شیستوزوم احتمالاً به‌طور جزئی یا کلی پیامد گردش جلدی مولکول است.

در مطالعه دیگر *Silveira* و همکاران انتقال کلسترول و متابولیت‌های آن بین کرم بالغ نر و ماده *S. mansoni* را بررسی کردند. آن‌ها دریافتند که کرم‌های *S. mansoni*



نر و ماده قادرند کلسترول را وارد کرده و آن را به چندین

آنتی‌لوستوما

کشت *A. duodenalis* در *in vitro* در محیط عاری از میکروب و دارای کلسترول باعث رشد خوب انگل شده است. نسبت فسفولیپیدوکلسترول در غشای پلاسمایی کبدها مستر طلایی عفونی با گروه *A. ceylanicum* به طور معنی داری کاهش یافته است که پیشنهاد می کند سازمان‌دهی ساختاری و عملکردی غشا هر دو ممکن است اساس بیوشیمیایی اثرات هپاتوتوکسیک باشد.

فیلاریا

کاهش مقدار محتوای لیپیدی در کبد *Mastomys natalensis* در طول پیشرفت عفونت *B. malayi* مشاهده شده است. تشکیل پراکسید لیپید در کبد طی پیشرفت عفونت فیلاریایی افزایش می یابد. مطالعاتی در این مورد در انسان انجام نشده است.

Hymenolepis

در موش های *Balb/c* عفونی با *Hymenolepis microstoma* به طور قابل توجهی متابولیسم لیپید تحت تاثیر قرار گرفته است تغییرات در ارتباط با تعامل تغذیه بین میزبان و انگل بوده اند و احتمالاً بر روی مقادیر هورمون میزبان اثر می گذارند. Johnson و همکاران بر روی مکانیسم های جذب کلسترول به وسیله کرم نوازی موش *H. diminuta* مطالعه کردند. نتایج از فرضیه ای حمایت می کنند که بیان کننده جذب کلسترول توسط کرم نوازی از طریق فرآیند وابسته به حامل اختصاصی می باشد. زمانی که ظرفیت فاز میسلی محیط افزایش می یابد، جذب کلسترول کاهش می یابد که پیشنهاد می کند که جذب شامل جزء بندی متوسط استرول از مسیل ها در داخل فاز آبی محیط است.

نتیجه گیری

مکانیسم های دخیل در تغییرات لیپیدی مرتبط با عفونت های انگلی همچنان نامعلوم است. فقر کلسترول منجر به کیستی شدن می شود. این امر نشان می دهد که کلسترول نقشی در پاتوژنز دارد به طوری که به انگل

نمی تواند کلسترول وارد شده را متابولیزه کند با این وجود کاهش قابل توجه در مقدار پروفایل لیپیدی سرم در موش های عفونی با *S. mansoni* مشاهده شده است. این تغییرات ممکن است در رها سازی چندین متابولیت توسط *S. mansoni* سهم باشد. این متابولیت ها بافت کبدی میزبان را تحت تاثیر قرار داده و منجر به کاهش سنتز این پارامترها و رها سازی آن ها به جریان خون می شود. توانایی شیسستوزومولا در تبدیل کلسترول به متابولیت های آن نشان می دهد که این کار اکتسابی بوده و فقط توسط بالغین استفاده می شود و به طور خاصی در زمان جفت گیری کردن فعال است. نقش دقیق کلسترول در طول جفت گیری کردن نیازمند بررسی است. این که مقدار کلسترول در سرم بیماران چه رخدادی را متحمل می شود نیاز به مطالعه دارد.

کرم های روده ای

مطالعه *in vivo* کاهش مقادیر لیپید سرمی در جمعیت Shipibo (کشور پرو) را نشان داده است و ارتباط معکوس معنی داری را بین ترشح تخم کرم و مقدار HDL در بیماران عفونی با کرم قلاب دار، *Strongyloides* و *Trichuris* اما نه بیماران عفونی با آسکاریس، نشان داده شده است. مکانیسم های اساسی ارتباط مشاهده شده بین بار روده ای کرم و کاهش HDL کاملاً درک نشده است و احتمالاً شامل سنتز HDL در دیواره روده به علت التهاب سمی، است. از این رو کلسترول ممکن است نقشی در پاتوژنز از طریق کمک به بقای لارو در بافت میزبان دارد.

آسکاریس

در طول آسکاریازیس لاروی، متابولیسم لیپیدها به طور قابل توجهی مختل می شود. کاهش در مقادیر کلسترول تام، کلسترول HDL و تری گلیسیریدهای خوک گینه مشاهده شده است. تغییرات به علت نقص در عملکرد کبدی و احتمالاً تغییر در ترشح هورمونی است که از طریق وجود انگل تحریک می شود. کلسترول بقای لارو و بازده و رشد لارو *A. sum L4* را، زمانی که به محیط کشت



جهت باقی ماندن در مرحله تروفوزوئیت کمک می کند. با این حال بسیاری از پژوهشگران بررسی کرده اند که محیط دارای لیپوپروتئین ها از رشد انگل ها در محیط *in vitro* حمایت می کند. ممکن است تمام این انگل ها جهت اندوسیتوز ذرات مختلف لیپوپروتئینی از گیرنده های شبه LDL استفاده کنند با این حال تمایل اتصالی معمول گیرنده، تعداد گیرنده های LDL در معرض موجود بر روی سطوح سلولی، درون گیرنده و غیره در انگل های ساکن مخاط شناخته نشده است. اندکی مطالعات مبتنی بر جمعیت پروفایل لیپیدی تغییر یافته ای را در بیماران عفونی با مالاریا در مقایسه با گروه کنترل بدون علامت، نشان داده اند؛ بنابراین جهت ارزیابی اثر مالاریا بر روی پارامترهای لیپیدی در سطح جمعیت در گروه های مختلف سنی، مطالعات به بررسی ارتباط این یافته ها در الگوهای مختلف مناطق هپراندمیک، نیاز دارد. ارتباط بین پارامترها و محتوای غشایی آن ها قبل از نفوذ و تهاجم و بازایی دیده شده پس از اتصال نیازمند مطالعه است. همچنین، نقش PVM و محتوای آن ها در حفظ انگل ها در داخل PVM نیز نیازمند مطالعه است.

ارتباط مقادیر سرمی کلسترول در مردان عفونی با انگل ها توجه پژوهشگران مختلفی را جلب کرده است. مطالعات *in vitro* نشان دادند که انگل هایی مثل *Giardia* و *Entamoeba* می توانند در محیط فاقد سرم و غنی از لیپید رشد کنند و شناسایی مکانیسم استفاده از لیپید یا کلسترول جالب توجه است.

مطالعات اخیر مقادیر افزایش یافته ای از لیپوپروتئین ها مانند HDL (لیپوپروتئین با چگالی بالا)، LDL (لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین) و کلسترول تام را در بیماران مبتلا به عفونت انگلی نشان داده اند. مطالعات بیشتر جهت درک بهتر مکانیسم های *in vivo* دخیل مورد نیاز هستند.

راهکارهای آینده

شواهد پیشنهاد می کنند که انگل ها قادر به بازسازی و متابولیزه کردن لیپیدهای میزبان برای رشد و تولید فسفولیپیدهای غشایی هستند؛ بنابراین، شناسایی و تعیین خصوصیات بیشتر آنزیم های دخیل در این مسیرها جهت فهم صحیح این مراحل بسیار مهم خواهد بود. پیشرفت اخیر در بیولوژی مولکولی و پروژه ژنوم انگل در آینده نزدیک جهت شناسایی ژن ها و آنزیم های مسیرهای متابولیکی لیپید به محققان کمک خواهد کرد.

مطالعاتی که تا کنون انجام شده است پیشنهاد کرده که احتمالاً برخی فاکتورها یا آنزیم ها وجود دارند که تجزیه و مصرف لیپید یا کلسترول را در انگل امکان پذیر می سازند.

References

- 1- BansaDevendra I, Singh Bhatti Harinderpal and Sehgal Rakesh : Role of cholesterol in parasitic infections. *Lipids in Health and Disease*: 4(10):2005.
- 2- Thomas J. Pucadyil , Poonam Tewary , Rentala Madhubala , Amitabha Chattopadhyay : Cholesterol is required for *Leishmania donovani* infection: implications in leishmaniasis. *Molecular & Biochemical Parasitology* :133: 145–152:2004.
- 3- Rodey .D Adam: *Biology of Giardia lamblia*. *J CMR*:14(3):2001.
- 4- R Maxfield Frederick: *Plasma membrane microdomains*. *Current Opinion in Cell Biology*:14(483–487): 2002.
- 5- Isabelle Coppens, Keith A. Joiner: *Host but Not Parasite Cholesterol Controls Toxoplasma Cell Entry by Modulating Organelle Discharge*. *Molecular Biology of the Cell*(14):2003.