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

• حسین براری دلاور
کارشناس علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اداره امور آزمایشگاه‌های 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 مشکین 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 شیستوزوماها (کرم های روده) تحت شرایط مختلف اطلاعات ناچیزی در دست می باشد. در بیماران عفونی با برخی دیگر از کرم های روده‌ای، تغییر در پروفایل لیپیدی مشاهده شده است. همچنین مکانیسم دخیل در تغییرات لیپیدی به ویژه در پروتئین های غشایی مرتبط با عفونت‌های انگلی نامعلوم باقی مانده است. بازبینی مقالات علمی نشان می‌دهد که انگل ها تغییرات قابل توجهی را در پارامترهای لیپیدی یا کلسترول القا می‌کنند 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 انگل‌ها تغییر در پروفایل لیپیدی رخ می‌دهد. پروتئین های غشایی احتمالا در چنین واکنش هایی دخالت دارند. تمام انگل‌ها 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 آنزیم‌هایی وجود دارند که تجزیه و مصرف لیپید یا کلسترول توسط انگل را امکان پذیر می سازند. مطالعات بیشتر برای درک بهتر مکانیسم‌های دخیل در in vivo مورد نیاز است. بازبینی حاضر مطالعات مختلفی که تا به حال انجام شده و نقش کلسترول در پاتوژنز عفونت های مختلف انگلی را تفسیر می کند.

واژه های کلیدی: کلسترول، عفونت‌های 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 انگل‌ها فوق‌العاده متنوع است و انگل های شایع انسان ها (پروتوزوآها، کرم‌ها 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 بی‌مهرگان و حیوانات خونسرد و خونگرم استفاده می‌کنند. در چنین محیط‌های مختلف، انگل ها برای استفاده یا تحمل طیف های مختلفی از اکسیژن، دی‌اکسید کربن، غلظت یون هیدروژن و دماها

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-29]

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 کلسترول برای ورد پاتوژن های یوکاریوتی تحت چنین شرایط متنوع به خوبی درک نشده است.

مقاله حاضر نقش لیپیدها و مکانیسم های متابولیکی آن‌ها را در عفونت های پروتوزوآها و کرم ها مورد تاکید قرار می‌دهد.

کلسترول یکی از اجزای اصلی غشاهای یوکاریونی است و نقش بسیار مهمی در سازمان دهی، پویایی، عملکرد و دسته بندی غشای سلولی دارد. کلسترول اغلب توزیع غیرتصادفی در دمین های غشایی دارد. مشاهدات اخیر پیشنهاد می‌کنند که کلسترول 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 کلسترول و اسفنگولیپید ها 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 کلسترول در مردان عفونی با انگل‌ها 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. در بدن انسان کلسترول 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 آبسه آمیبی کبد (ALA) با سنتز کلسترول در کبد وجود دارد؟

(ii) در موارد آمیبیازیس روده ای، منبع کلسترول چه چیزی هست؟

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

(iv) کلسترول چه نقشی در افزایش پاتوژنیسیتی E. histolytica دارد؟

(v) آیا کلسترول به تشکیل کیست کمک می کند؟

Giardia، Entamoeba 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 آن‌ها را از طریق تامین مواد غذایی از میزبان امکان‌پذیر می‌سازد اما آن‌ها قادر به سنتز مجدد اکثر لیپیدها و کلسترول خود نیستند؛ بنابراین درک نحوه انتقال و استفاده از لیپیدهای برون زاد (اگزوژن) برای هدف های متابولیکی بسیار مهم است. شواهدی وجود دارند که این انگل ها می‌توانند لیپیدها و کلسترول 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 مولکول‌های 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. اندوستیوز 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 شیستوزومولای S. mansoni شناسایی شده است. اخیرا Coopens و همکارانش نشان داده‌اند که انگل داخل سلولی، Toxoplasma gondii، کلسترول 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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-29]

کلسترول، 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 داده‌اند. آن ها نشـان دادند که این وزیکول های غیراسـیدی (متفاوت از وزیکول های اسـیدی داخل سلول) از غشاهای پلاسمایی مشتق شده و نقش های مهمی در آندوسیتوز مواد غذایـی و دیگر مولکول‌های بیولوژیکی به داخل سـلول ها دارند.

بیوسنتز و متابولیسم کلسترول

کلسـترول یـک لیپید دو گانه دوسـت اسـت و به خاطر همین یکی از اجزای ضروری سـاختار تمام غشاهای سلولی و لایه بیرونی لیپوپروتئین های پلاسـمایی اسـت. کلسترول در بافت‌ها و در لیپوپروتئین پلاسـمایی به صورت کلسترول آزاد یـا در ترکیب با اسـیدهای چرب بلند زنجیر به صورت کلسترول استری وجود دارد. کلسترول در بسیاری از بافت ها از اسـتیل کوآ سنتز می شود و سرانجام به صورت کلسترول یا اسـیدهای صفراوی از طریق صفرا از بدن دفع می شـود. لیپوپروتئین کلسـترول آزاد را در جریان خون انتقال می دهد در آنجا به سـهولت کلسـترول با کلسترول لیپوپروتئین های دیگر و غشـاها به حالت تعادل می رسد. استر کلسترول فرم ذخیره ای کلسـترول در اکثر بافت ها می باشد. کلسترول به صورت محموله در هسـته آب گریزی لیپوپروتئین ها انتقال مـی یابد؛ بنابراین وجود کلسـترول به صورت یک مولکول آب گریز سـاکن در لیپوپروتئین ها و غشـاهای سـلولی دو پرسش را مطرح می کند:

(i) چگونه سلول مقدار کلسترول را درک می کند؟

(ii) به چه نحوی این پیام خاص کلسـترول جهت تنظیم ژن های مختلف به هسته منتقل می شود؟

مطالعات اخیر جهت پاسخ به این سوالات انجام شده اند که سـبب کشف حسگر سطح سـلولی کلسترول شده است که به عنـوان گیرنده-Ck طراحی شـده، نه‌تنها فقط وجود آن در همه جای اندام های مختلف انسـان نشـان داده شده بلکـه ژن های مختلف دخیل در هومئوسـتازی کلسـترول (HMG-CoA سـنتاز، HMG-CoA ردوکتـاز، گیرنده LDL اختصاصـی apoB)، رشـد سـلولی (سـیکلین D C-fos، p27 و غیـره)، مـرگ سـلولی (Bcl-2) از طریق فاکتـور رونویسـی 47KDa (مشـتق از بـرش SREBP ۱۲۵ کیلـو دالتونی) دارای تمایل بـرای توالی عنصر ژنومی تنظیم اسـترول (SRE) همچنین از طریق مسیر پیام رسانی، فاکتورهای رونویسی دیگر را تنظیم می کند.

انگل های بی هوازی
Entamoeba

Entamoeba histolytica انـگل مجـاری معـده ای، روده‌ای انسـان بـوده و یکی از علت اصلـی مرگ و میر در کشورهای گرمسیری و نیمه گرمسیری است. اگر چه چندین مراحـل پی در پی چرخه زندگی E.histolytica شـناخته شـده است ولی به طور خلاصه، آن را می توان در دو شکل مورفولوژیـک اصلـی یعنـی تروفوزوئیت ها و کیسـت ها رده‌بندی کرد. در E.histolytica، اگزسیستاسـیون (خروج از کیسـت) در روده کوچـک رخ می دهد جایی که هشـت آمیب از متا کیسـت بالغ هشـت هسـته ای آزاد می شوند. تروفوزوئیـت ها در کولون زندگی مـی کنند در آنجا تکثیر یافتـه و معمـولا تولید کیسـت چهار هسـته ای مـی کنند. مطالعات نشان داده کلسـترول فاکتور پیش برنده رشد برای E.histolytica اسـت. بیمـاری زایی سـویه ویرولانت را می‌تـوان با اضافه کردن کلسـترول به محیـط در in vitro یا با تغذیه حیوانات آزمایشـگاهی یا میزبان با کلسـترول در in vivo زنده کرد. بر این اسـاس کلسـترول برای غشای مخاطـی به عنوان محرک عمل می کنـد و بنابراین به آمیب جهت ایجاد و کلونیزاسـیون در بخش آسیب دیده کمک می کنـد و این باعث افزایش بیماری زایی می شـود. مطالعه in vitro نشـان داده کـه جایگزینی لیپید یا کلسـترول به جای سرم، از رشـد قدرتمند E.histolytica در محیط عاری از میکروب حمایت می کند.

اخیرا Laughlin و همکاران توزیع دمین های شبه شناور غشـایی غنی از کلسترول را در Entamoeba نشان داده‌اند بـه علاوه با اسـتفاده از مواد اتصالی به کلسـترول فیلیپین و متیل-β-سیکودکسـترین مهار چندین فعالیت ویرولانسـی مهـم، پینوسـیتوز فاز مایع و اتصال به تک لایه های سـلول میزبان را نشان داده اند. با این حال قطع دمین های شبه شناور

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-29]

ساختار ترشحی پروتئازهای سیستئینی، عملکرد ویرولانسی دیگـر Entamoeba، را مهـار نمـی کنـد. پروتئازهای سیسـتئینی در Entamoeba احتمـالا بـا تهاجم بافتی و پاتوژنز همراه هسـتند. Andra و همکارانش نشـان دادند که ترکیبات لیپیدی غشـاهای آمیبی از اتصال مولکول‌های سـیتولیتک جلوگیری می کنند؛ و دو جزء فسـفولیپیدی و محتوای بالای کلسـترول در حفاظت از سـلول تولیدکننده توسین مشارکت دارند.

بـه تازگی نویسـندگان اثر پارامتر لیپیـدی را در بیماران عفونی با E.histolytica و E. dispar ارزیابی کرده اند. نتایج مقادیر پایین معنی دار پروفایل لیپیدی (کلسترول تام، HDL و LDL) را در E.histolytica و E. dispar بیمـاران کیسـتی (cyst passers) و بیمـاران ALA در مقایسـه با کنترل های سالم نشان داده اند. همچنین بیماران کیستی مقدار کلسـترول پایین تری نسبت به موارد ALA داشته است.

ژیاردیا

ژیاردیازیس شـایع ترین بیماری منتقله از آب در انسان اسـت که به وسـیله پروتوزوآی تـاژک دار روده ای به نام Giardia lamblia ایجاد می شـود. ژیاردیا شـایع بوده و کودکان بسـیار آسیب پذیر هسـتند. ژیاردیا در دو شکل مورفولوژیکـی وجود دارد: تروفوزوئیت و کیسـت ها. در G. lamblia خروج از کیسـت با دو مرحله همراه اسـت مرحله اول با شرایط اسیدی موجود در معده و مرحله دوم ازطریـق محیط غنی از پروتئـاز و اندکیPH قلیایی روده کوچک انجام می شـود. ورود به کیست (Encystation) بـه نوبه خود مـی تواند در شـرایط in vitro به وسـیله محرومیت تروفوزوئیت از کلسـترول، هم با استفاده ازسرم فاقـد لیپوپروتئین و هم با افزایـش غلظت صفرا در محیط کشـت القا شود. ساخت غشـا در ژیاردیا به کلسترول نیاز دارد. چون ژیاردیا قادر به سـنتز کلسـترول نیست آن را از قسـمت فوقانی روده کوچک که غنی از صفرا و کلسترول غذایی اسـت، کسب می کند. اثر نمک های صفراوی برای ورود به مرحله کیسـت به طور مستقیم با جذب کلسترول توسط تروفوزوئیت ها مرتبط است.

در in vitro مشـاهده شـده که جایگزینی سرم گاوی با محلول کلسـترول لیپوپروتئینی و آلبومین سرم گاوی در محیط پیش کیسـتی شدن و خروج از کیست، کیستی شدن G. lamblia و تشـکیل وزیکـول های ترشـحی خاص، کیسـتی شـدن (ESV) را تحریک می کند. ثابت شده که تنظیم کاهشی وابسته به کلسترول بیان ژن CWP-1 ویژه کیسـتی شـدن در مهار فرآیند کیستی شـدن ژیاردیا سهیم اسـت. پیام رسـانی وابسـته به گیرنده Ck، مسئول تنظیم فرآیند کیستی شـدن ژیاردیا به وسیله کلسترول است. که بیمـاران عفونی با G. lamblia مقادیـر پایین پارامترهای لیپیدی (کلسـترول تام، HDLc و LDLc) را در مقایسه با گروه کنترل سالم نشان می دهند.

تریکوموناس

Trichomonas vaginalis انگل پروتوزوئری منتقله از طریق جنسـی، به اپیتلیوم واژن چسـبیده و سبب التهاب واژن و عـوارض دیگـر در زنان می شـود. این انگل یک پروتوزوآی بی هوازی، تاژک دار است که فاقد میتوکندری و پراکسـی زوم هسـت اما دارای اندامک متصل به غشای دوگانـه به نـام هیدروژنوزوم اسـت؛ کـه در فرآیندهای متابولیکی دخیل اسـت که از مسـیر متابولیکـی گلیکولیز منشـاء می گیرد. مطالعه in vitro نشان داد زمانی که سرم به وسـیله آلبومین سرم گاوی و کلسـترول جایگزین شود سبب رشد خوب انگل می شود.

انگل‌های Apicomplexan

پلاسمودیوم

Plasmodium falciparum پاتوژن ترین گونه‌های عامل مالاریا در انسان است. اریتروسیت ها به دنبال اتصال و تهاجـم توسـط مروزوئیـت عفونی می شـوند. فازهای مختلف تکوین انگل را می توان در طول چرخه ۴۸ ساعتی اریتروسیت ها یعنی حلقه ها، تروفوزوئیت ها و شیزونت‌ها مشاهده کرد. انگل در محیط in vitro دارای ۱۰-۵٪ سرم انسـان و فشار پایین اکسیژن رشد می کند. درباره مکانیسم دخیل در تغییرات لیپیدی مرتبط با مالاریا اطلاعات بسـیار کمی در دسـت مـی باشـد. هیپرکلسـترولمی و هیپرتری

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-29]

گلیسیریدیمی 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 نشـان نداده اند. HDL سرم انسان برای P.falciparum در محیط in vitro ضروری اسـت. بـا این حال گزارش شده است که HDL در غلظت‌های بالا برای انگل می‌تواند سمی باشد.

اخیـرا Imrie و همـکاران نیز گزارش کـرده اند که در فقـدان سـرم، HDL در غلظت پاییـن (0.75 mg/ml) از رشـد P.falciparum در محیـط in vitro حمایـت مـی کنـد در حالـی که در غلظـت بـالا (۳mg/ml) آن برای انگل سـمی اسـت. یافته های اخیر پیشـنهاد کردند که ژنوم پلاسـمودیوم دارای ژن های کد کننده متابولیسـم فسفولیپیدها هسـت که سنتز مجدد فسفاتیدیل کولین را از طریق مسـیر knneddy امکان پذیر می‌کند و فقط جذب مولکول کوچک کولین ضروری هست. علاوه بر این، ژنوم P.falciparum حاوی ژن های مشـابه با ژن هایی است که برای مسـیر سنتز اسـید چرب نوع II به کار می روند. فـرآورده های پروتئینـی این ژن‌ها در اپیکوپلاسـت قرار دارند و تولید اسـیدهای چرب را امکان پذیر می سـازند. برخی از آن ها برای انگل منحصر به فرد هسـتند؛ بنابراین انـگل احتمالا قادر بـه برآورد بسـیاری 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 شـده است که کلسترول غشای پلاسمایی نقـش مهمی در پاتوژنز فرار از سیسـتم ایمنی و تظاهرات بالینی مالاریای فالسیپارم بازی می کند.

مطالعات اندکی پیشـنهاد 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 طـول عفونت مالاریا و پس از آن دیده نشـده اسـت. بـا این‌وجود، مقادیر پایین کلسـترول در بیماران عفونی با مالاریا در مقایسه با کنترل های سالم گزارش شده است. در مطالعه دیگر تغییر در لیپوپروتئین پلاسـما در مالاریای حاد به علت کاهش مقادیر HDL و LDL و افزایش متوسـط تری گلیسیریدها دیده شده است. در مناطق اندمیک مالاریا، زمانی که مقادیر پلاسـمایی کلسـترول، تری گلیسیریدها، HDLc و LDLc در کـودکان مبتـلا به P.falciparum آنالیز شـد، پژوهشـگران مقادیر پایین معنـی دار پروفایل لیپیـدی را مشـاهده کردنـد. Brotos و همـکاران چنین مطالعـات جمعیتی را بر روی پارامترهـای 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.

توکسوپلاسما

Toxoplasma gondii، یـک انـگل پروتوزوئـری، پاتـوژن مهـم انسـان و حیوانـات اسـت و دارای توزیع وسـیعی با شیوع بالایی در بیشـتر مناطق است و می تواند عفونت‌های جدی در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی (به خصوص بیماران AIDS) و در جنین در حال رشـد ایجاد کند. کلسترول سلول میزبان در ورود و همانند سازی تعداد روز افزون پاتوژن های میکروبی داخل سلولی دخالت دارد. با این حال مکانیسـم جدیدی اخیرا توصیف شده است که در آن کلسـترول میزبان به طور ویژه ای ورود پاتوژن های داخل سـلولی را کنتـرل می کند. به طور خلاصه غشـای پارازیتوفوروس واکوئل (PVM) احاطه کننده T.gondii دارای کلسـترول است. در هنگام ورود به سلول، کلسترول غشای پلاسمایی میزبان از طریق مکانیسم مستقل از کاوئول (نواحـی غار مانند غشـا) جهت تشـکیل PVM در طی تهاجم به هم می پیوندد. کاهش کلسترول غشای پلاسمایی سـلول میزبان، دخول انگل را به‌وسـیله کاهش آزاد سازی پروتئین‌های rhoptry مسـدود می کند ایـن پروتئین ها برای تهاجم به داخل سلول ضروری هستند.

در مطالعه دیگر Coppens و همکاران نشان داده‌اند که T.gondii جهت کسـب کلسترول از اندوسیتوز وابسته به گیرنـده لیپوپروتئین با چگالی پایین میزبان بهره می برد. در حالی که اسـتیل کوآ کلسترول آسیل ترانسفراز (ACAT) و اسـتر کلسـترول نقش حیاتـی در همانند سـازی بهینه T.gondii بازی می‌کنند.

این مطالعات نشـان می دهند که کلسـترول نقشـی در

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-29]

پاتوژنز توکسوپلازموزیس دارد.

کریپتوسپوریدیوم

توزیع ناهمگن کلسترول غشایی در محل اتصال Cryptosporidium muris به سلول‌های میزبان قبلا بررسی شده است. اگرچه کمپلکس های فیلیپین، کلسترول زیادی بر روی غشای پلاسمایی سلول های میزبان و انگل‌ها مشاهده شده است. ولی هیچ کمپلکسی در بالای اتصال دو غشا نشان داده نمی شود. این مشاهدات نشان می دهند که عفونت انگلی C. muris سازمان دهی کلسترول غشایی را تغییر می دهد. نقش دقیق کلسترول در پاتوژنزویرولانس انگل نیازمند بررسی و تعیین است.

انگل های دارای کینتوپلاستید

لیشمانیا

لیشمانیا انگل داخل سلولی اجباری است که ماکروفاژهای میزبان مهره دار را آلوده کرده و سبب لیشمانیوز احشایی، جلدی و مخاطی در انسان می شود. اخیرا Pucadyil گزارش کرده که کلسترول غشای پلاسمایی برای اتصال و دخول کارآمد انگل به ماکروفاژها جهت ایجاد عفونت Leishmania donovani موردنیاز است. Rodrigues و همکاران نشان دادند زمانی که فرم های آماستیگوت و پروماستیگوت L. amzonensis با ۲۲، ۲۶- آزااسترول، مهار کننده دلتا (۲۴(۲۵))- استرول متیل ترانسفراز (SMT)، انکوبه می شوند رشدشان متوقف می شود. آن ها همچنین مشاهده کردند که تغییر در ترکیب لیپیدی غشای انگل منجر به از دست رفتن خصوصیات حیاتی آن می شود. مطالعه این دانشمندان پیشنهاد کرد که می توان از مهار کننده SMT-24 به‌عنوان ماده ضد لیشمانیا استفاده کرد. Dietz و همکاران درمان موفق کالا آزار برزیلی را با استفاده از آمفوتریسین B دارای کپسول لیپیدی گزارش کرده اند؛ بنابراین باید مقدار کلسترول در بیماران عفونی با لیشمانیا تعیین شود.

تریپانوزوم ها

تریپانوزوم های آفریقا اگزوتروف های لیپیدی هستند که در جریان خون میزبان های انسانی و حیوانی زندگی کرده و قادر به سنتز کلسترول نیستند اما به نظر می رسد به میزبانشان اتصال یافته و لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) پلاسمایی را جذب می کنند. پاسخی به این سوال که آیا هومئوستازی این انگل تک سلولی نیز به میانکش با ذرات لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) نیاز دارد، هنوز داده نشده است. تریپانوزوم ها جهت تکثیر در شرایط محیطی عاری از میکروب به لیپوپروتئین ها نیاز دارند. اخیرا Green و همکاران گزارش کردند که HDL، LDL و فاکتور لیتیک تریپانوزوم (TLF1) به گیرنده جاروب مانند لیپوپروتئین متصل شده و توسط آن جذب می‌شوند این گیرنده احتمالا مسیر اصلی جذب لیپیدهای ضروری را در انگل می سازد باز ساخت مکرر گلیکوپروتئین های مختلف سطحی را امکانپذیر می سازد که روشی برای فرار از سیستم ایمنی توسط تریپانوزوم ها هست. آیا این گیرنده در نقش HDL، LDL و TLF1 در اتصال به گیرنده های سطحی تریپانوزوم ها به منظور حذف دخالت دارد؟

کرم‌ها

شیستوزوما

عفونت با شیستوزوم می تواند با تاثیر 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 کرم های جفت و منفرد S. manson در طول جفت شدن را مطالعه کردند نتایج نشان داد که کرم های نشان دار حدود ٪۶۵ کلسترولشان را از دست داده اند. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که انتقال طبیعی کلسترول در جفت های کرم دو جهته است و ازطریق تماس فیزیکی بین دو غشای پهلوی هم تسهیل می شود. تبادل کلسترول در جفت کرم شیستوزوم احتمالا به‌طور جزیی یا کلی پیامد گردش جلدی مولکول است.

در مطالعه دیگر Silveira و همکاران انتقال کلسترول و متابولیت های آن بین کرم بالغ نر و ماده S. manson را بررسی کردند. آن ها دریافتند که کرم های S. manson

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-29]

نر و ماده قادرند کلسترول را وارد کرده و آن را به چندین متابولیت تبدیل کنند. به عبارت دیگر شیستوزومولا نمی‌تواند کلسترول وارد شده را متابولیزه کند با این وجود کاهش قابل توجه در مقدار پروفایل لیپیدی سرم در موش‌های عفونی با S. manson مشاهده شده است. این تغییرات ممکن است در رها سازی چندین متابولیت توسط S. manson سهیم باشد. این متابولیت ها بافت کبدی میزبان را تحت تاثیر قرار داده و منجر به کاهش سنتز این پارامترها و رها سازی آن‌ها به جریان خون می شود. توانایی شیستوزومولا 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 جفت‌گیری کردن فعال است. نقش دقیق کلسترول در طول جفت‌گیری 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 کاملا درک نشده است و احتمالا 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 به‌طور 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 احتمالا 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 RPMI-1640 اضافه می شود، افزایش می دهد.

آنکیلوستوما

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 به‌طور 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 قرارگرفته است تغییرات در ارتباط با تعامل تغذیه بین میزبان و انگل بوده اند و احتمالا بر روی مقادیر هورمون میزبان اثر می گذارند. Johnson و همکاران بر روی مکانیسم های جذب کلسترول به وسیله کرم نواری موش H. diminuta مطالعه کردند. نتایج از فرضیه ای حمایت می‌کنند که بیان کننده جذب کلسترول توسط کرم نواری از طریق فرآیند وابسته به حامل اختصاصی می باشد. زمانی که ظرفیت فاز میسلی محیط افزایش می یابد، جذب کلسترول کاهش می‌یابد که پیشنهاد می کند که جذب شامل جزءبندی متوسط استرول از مسیل ها در داخل فاز آبی محیط است.

نتیجه گیری

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

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-29]

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 این‌حال تمایل اتصالی معمول گیرنده، تعداد گیرنده‌های-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 داده‌اند؛ بنابراین جهت ارزیابی اثر مالاریا بر روی پارامترهای لیپیدی در سطح جمعیت در گروه های مختلف سنی، مطالعات به بررسی ارتباط این یافته‌ها در الگوهای مختلف مناطق هیپراندمیک، نیاز دارد. ارتباط بین پارامترها و محتوای غشایی آن ها قبل از نفوذ و تهاجم و بازیابی دیده شده پس از اتصال نیازمند مطالعه است. همچنین، نقش PVM و محتوای آن ها در حفظ انگل‌ها در داخل PVM نیز نیازمند مطالعه است.

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

References

1- BansaDevendra l, 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.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-29]