



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ميسان - كلية العلوم
قسم علوم الحياة

دراسة جزيئية لبعض الجينات (الانتروكين 4 والانتروكين 17) ذات العلاقة بمرض داء الصدفية

بحث مقدم الى

كلية العلوم / جامعة ميسان

وهو جزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس في علوم
الحياة

من قبل

زينب سالم والي

بنين صباح عبد الواحد

بأشراف

أ.م.د. صلاح حسن فرج



{وَفُوقَ كُلِّ ذِي عِلْمٍ عَلِيمٌ} [يوسف: 76]

صدق الله العلي العظيم

الإهداء

إلى

رمز التضحية والعطاء والهمة والكافح أبي العزيز ...

وإلى

رمز الصبر والتضحية والمحبة والحنان أمي الغالية ...

وإلى

كل فرد من افراد عائلتي كبيرا وصغيرا ادام الله محبتكم في قلبي ومحبتي في قلوبكم ...

وإلى

من اضاء ظلمة الجهل واناروا لي دروب الحياة اساتذتي الاعزاء

وإلى

كل اصدقاء وصديقات درب الرسالة والعشرة وكل من اهداني:

كلمة ... نصيحة ... ابتسام

الشكر والتقدير

اول ما ابدأ به هو ان أَحمد الله سبحانه واسره على أن اعاني حتى وصلت الى هذه المرحلة من حياتي والذي انعم علي بالصحة والعافية يطيب لي وانا انتهي من اعداد هذا البحث ان اتقدم بجزيل الشكر وفائق التقدير الى من اضاء بعمله عقل غيره وهدى بالجواب حيرة سائليه فاظهر بسماته تواضع العلماء وبرحابته سماحة العارفين الى الاستاذ والأب الفاضل الدكتور (د. صلاح حسن فرج) الذي اشرف على هذا البحث ووجهني الوجهة الصحيحة فيه وساعدني في تقديم المصادر المفيدة وتدقيق وتنقیح البحث بالإضافة الى تشجيعه لي على العمل بجد وانجاز البحث.

فهرست المحتويات

أ	الآية
ب	الإهداء
ج	الشكر والتقدير
د	المحتويات
و	الخلاصة
1	1.1 : المقدمة
3	2.1 : أنواع داء الصدفية
4	3.1 : دور الجينات في الاستجابة المناعية
6	4.1 : تقديم الجينات المستهدفة (IL-17) (IL-4) ووظائفها الأساسية
10	1.2 : الإنترلوكينات
12	2.2 : الإنترلوكين 4 (IL-4) التركيب والدور الوظيفي
12	3.2 : علاج الصدفية باستخدام الإنترلوكين 4 (IL-4)
14	1.3.2 : الوظائف المناعية لـ IL-4
14	2.3.2 : دور IL-4 في الأمراض المناعية الذاتية
14	4.2 : الإنترلوكين 17 (IL-17) التركيب والدور الوظيفي
16	1.4.2 : دور سيتوكينات IL-17 في الصدفية
17	2.4.2 : الوظائف المناعية لـ IL-17

3.4.2: دور IL-17 في الأمراض المناعية الذاتية	17
5.2: الآليات الجينية المشتركة بين IL-4 و IL-17 في داء الصدفية	17
6.2: الدراسات السابقة حول دور IL-4 و IL-17	18
7.2 : الجوانب الجينية في الصدفية	19
1.3 : الآثار العلاجية لإنترلوكين 4 و IL-17	21
1.1.3: مثبطات إنترلوكين-17	21
2.1.3: فرضية الاستجابة السريرية	23
2.3: مثبطات إنترلوكين-4	24
1.4 : النتائج	27
1.1.4: تحليل التعبير الجيني لـ IL-4 و IL-17	27
2.1.4: دور IL-17 في تطور الصدفية	27
3.1.4: دور IL-4 في تنظيم الاستجابة المناعية	28
4.1.4: التغيرات الجينية ودورها في المرض	28
2.4: المناقشة	28
1.5: الاستنتاجات	31
2.5: التوصيات	31
المصادر	33

الخلاصة

داء الصدفية، وهو مرض مناعي ذاتي مزمن يؤثر على الجلد والمفاصل. يتميز المرض بفرط تكاثر خلايا الجلد وتكون لويحات جلدية متقدمة، مما يؤثر بشكل كبير على جودة حياة المرضى. يعتبر الصدفية مرضًا معقدًا ناتجًا عن تفاعل بين العوامل الوراثية والمناعية والبيئية، حيث تلعب السيتوكينات دورًا رئيسياً في تنظيم الاستجابةالتهابية المرتبطة بالمرض.

تم مقارنة الدور الجزيئي لـ IL-4 وIL-17 في مرض الصدفية مقارنةً بالأشخاص الأصحاء. بينت الدراسات زيادة كبيرة في التعبير الجيني لـ IL-17، مما يشير إلى دوره الرئيسي في تنشيط الالتهاب المناعي المرتبط بالصدفية. على العكس من ذلك، لوحظ انخفاض ملحوظ في التعبير الجيني لـ IL-4، مما يشير إلى تقليل تأثيره المثبط على الاستجابةالتهابية. بالإضافة إلى ذلك، ذكرت الدراسات وجود تغيرات جينية (SNPs) في جينات IL-4 وIL-17 لدى مرضى الصدفية، مما قد يسهم بذلك في زيادة خطر الإصابة بالمرض.

ان اختلال التوازن بين IL-4 وIL-17 قد يكون عاملاً رئيسياً في تطور الصدفية، حيث يؤدي النشاط المفرط لـ IL-17 إلى تفاقم الالتهاب، بينما يلعب IL-4 دوراً مضاداً للالتهاب. بناءً على هذه البيانات، يقترح البحث تطوير علاجات تستهدف IL-17 لتقليل الالتهاب، بالإضافة إلى استكشاف العلاجات المركبة التي تعيد التوازن بين السيتوكينات المضادة والموالية للالتهاب.

1.1 : المقدمة (Introduction)

داء الصدفية (Psoriasis) هو مرض مزمن وغير معٍ من أمراض المناعة الذاتية التي تؤثر على الجلد والمفاصل، ويتميز بتكاثر سريع وغير طبيعي لخلايا الجلد، ما يؤدي إلى تراكمها وتكوين لوبيات جلدية متقدمة. يعتبر هذا المرض أحد الأمراض الجلدية الشائعة، حيث يصيب حوالي 2-3% من سكان العالم. يعتقد أن الصدفية ناتجة عن تفاعل معقد بين العوامل الوراثية والمناعية والبيئية، وقد أظهرت الدراسات أن المرض يتبع نمطاً من التفاقم والتحسن، مما يجعل التعامل معه تحدياً كبيراً على المستويين الطبي والاجتماعي، ويقدر أن 60 مليوناً حول العالم يعانون من داء الصدفية (Lee *et al.*, 2018).

بالنسبة للأشخاص ذوي البشرة الداكنة، يكون لون البقع أرجواني. تتراوح الصدفية من حيث الشدة بين بقع صغيرة موضعية إلى بقع تغطي الجسم بأكمله. يمكن أن تؤدي إصابة الجلد إلى حدوث تغيرات في الجلد في البقع المصابة، وتعرف هذه بظاهرة كوبنر. تتميز الصدفية بظهور بقع حمراء، مغطاة بقشور بيضاء فضية اللون ولامعة، شبيهة بصف البحر، لهذا يسمى المرض باللغة العربية "الصدفية" والاسم باللغة الإنجليزية (Psoriasis) مشتق من الكلمة اليونانية (ψωρίασις) والتي تعني "حالة حكة"، أو "مصاب بالحكة" تكون هذه الكلمة من جزئين psora وتعني «حكة» و - iasis وتعني « فعل أو حالة».

يمثل داء الصدفية مشكلة صحية عامة بسبب تأثيره الكبير على جودة حياة المرضى، حيث يتسبب في الحكة، الألم، وعدم الراحة. بالإضافة إلى ذلك، يعاني المرضى من تأثيرات نفسية كبيرة، مثل القلق والاكتئاب نتيجة وصمة المرض ومظهر الجلد غير الطبيعي. كما أن الصدفية ترتبط بعدد من الأمراض المصاحبة مثل التهاب المفاصل الصدفي، أمراض القلب والأوعية الدموية، ومتلازمة التمثيل الغذائي. هذه الارتباطات تجعل من داء الصدفية أكثر من مجرد مرض جلدي، بل يمثل تحدياً صحيّاً عاماً له أبعاد جسدية ونفسية واقتصادية (Singh *et al.*, 2021).

تعد الأسباب الدقيقة لداء الصدفية غير مفهومة بالكامل، ولكن من المعروف أن للجينات دوراً رئيسياً في تطور المرض. أظهرت الدراسات أن الطفرات في جينات معينة مثل HLA-Cw6 تزيد من خطر الإصابة بالصدفية، كما تلعب السيتوكينات المناعية مثل الإنترلوكين 17 (IL-17) والإنترلوكين 4 (IL-4) دوراً هاماً في تنظيم الالتهابات المرتبطة بالمرض. يعمل IL-17 على تعزيز الاستجابات المناعية الالتهابية، بينما يلعب IL-4 دوراً مضاداً للالتهابات، مما يشير إلى أن الخل في التوازن بين هذه الجزيئات قد يكون عاملاً رئيسياً في نشوء المرض وتقاعمه، يرتبط داء الصدفية أيضاً بالعوامل البيئية مثل الالتهابات، الإجهاد النفسي، التدخين، والسمنة، مما يزيد من تعقيد المرض. يمكن أن تؤدي الإصابات الجلدية مثل الجروح أو الخدوش إلى ظهور لوبيحات جديدة من الصدفية، وهي ظاهرة تُعرف باسم "ظاهرة كوبنر". بالإضافة إلى ذلك، فإن بعض الأدوية مثل حاصرات بيتا أو الليثيوم يمكن أن تفاقم من أعراض المرض (Sauder & Sauder, 2013).

على الرغم من أن العلاجات التقليدية مثل الكورتيكosteroidات الموضعية، ومثبطات المناعة، والعلاج الضوئي توفر بعض السيطرة في تخفيف أعراض المرض بشكل كبير، مما يمثل تقدماً هاماً في مجال العلاج (Honma & Nozaki, 2021).

تظهر أهمية الدراسات الجزيئية لداء الصدفية في فهم الآليات المرضية وتحديد الأهداف العلاجية الجديدة. لقد ساعدت الأبحاث التي تركز على الجينات والسيتوكينات المناعية المرتبطة بالمرض في تقديم رؤى جديدة حول كيفية نشوء الصدفية وكيفية إدارتها. كما أن الفهم العميق لدور IL-4 و IL-17 في تنظيم الالتهابات المناعية يفتح آفاقاً جديدة لتطوير علاجات مبتكرة وفعالة، تتجاوز أهمية داء الصدفية الأبعاد الطبية، حيث يؤثر المرض بشكل كبير على حياة المرضى اليومية. يعني المرض غالباً من مشاكل اجتماعية نتيجة الوصمة المرتبطة بمظهر الجلد، مما يؤدي إلى العزلة الاجتماعية.

وانخفاض الثقة بالنفس. كما يعاني العديد من المرضى من صعوبات في العمل وال العلاقات الشخصية، مما يزيد من العباء النفسي والاجتماعي للمرض (Kadagothy *et al.*, 2023).

على الصعيد الاقتصادي، يشكل داء الصدفية عبئاً مالياً كبيراً على أنظمة الرعاية الصحية والمرضى. تتطلب العلاجات التقليدية والبيولوجية تكاليف مرتفعة، مما يجعل الوصول إلى العلاج تحدياً بالنسبة للعديد من المرضى. بالإضافة إلى ذلك، فإن الغياب عن العمل وفقدان الإنتاجية نتيجة لتفاقم الأعراض يزيد من العباء الاقتصادي للمرض.

إن البحث المستمر في مجال داء الصدفية أمر بالغ الأهمية لتحسين جودة حياة المرضى. يهدف هذا البحث إلى تطوير علاجات أكثر فعالية وأقل تكلفة، وكذلك إلى تحسين فهمنا لدور الجينات والسيتوكينات المناعية في تنظيم الاستجابة الالتهابية المرتبطة بالمرض. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تساهم هذه الدراسات في تطوير استراتيجيات للوقاية من المرض أو التنبؤ بمساره بناءً على المعلومات الجينية والمناعية (Zhou *et al.*, 2022).

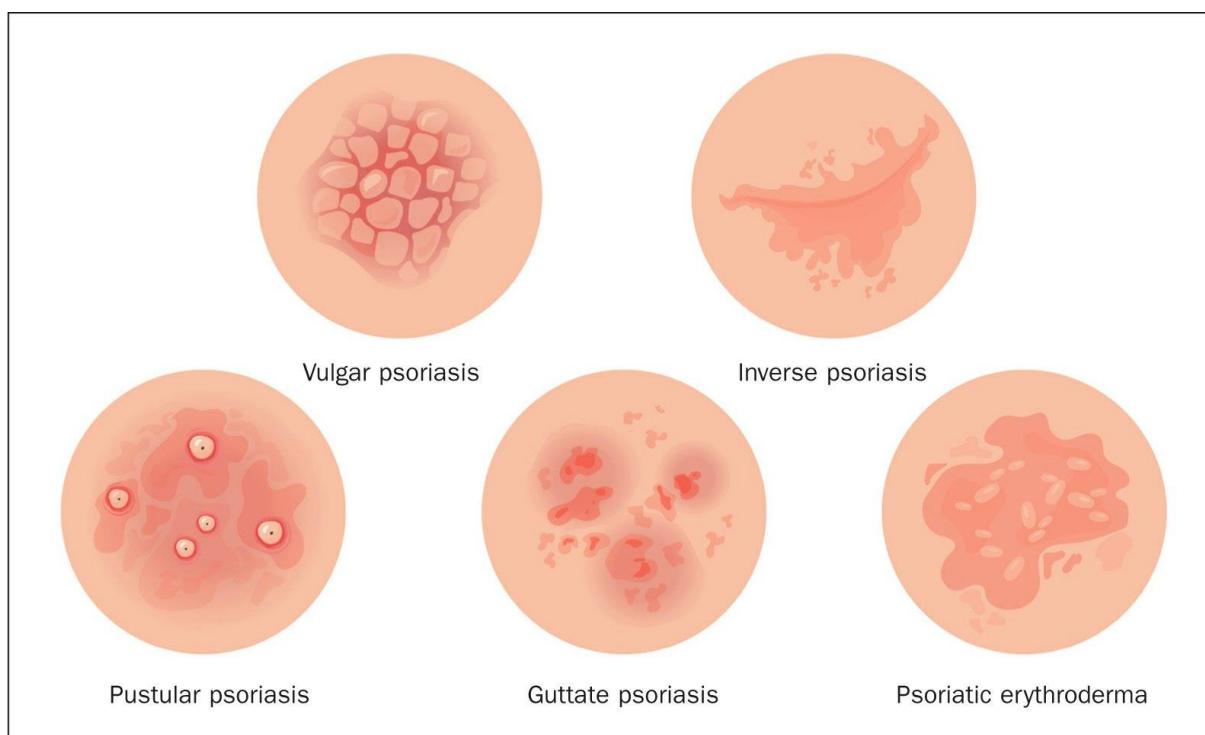
يُعد داء الصدفية أكثر من مجرد مرض جلدي، حيث يمتد تأثيره إلى الصحة العامة والجوانب النفسية والاجتماعية للمصابين. يمثل فهم دور الجينات المناعية مثل IL-4 و IL-17 في تطوير المرض خطوة مهمة نحو تحسين العلاجات وتخفيض العباء الذي يتحمله المرضى والمجتمع. يعد البحث في هذا المجال أولوية لتوفير استراتيجيات علاجية ووقائية شاملة وفعالة (Meephansan *et al.*, 2017).

2.1: أنواع داء الصدفية

إن مرض الصدفية أنواع مختلفة، من أهم هذه الأنواع وأكثرها شيوعاً الصدفية القشرية (Erythrodermic Psoriasis)، حيث يظهر على شكل بقع حمراء مرتفعة من الجلد مغطاة بقشور فضية. عادة ما تتطور البقع بشكل متوازي على الجسم وتظهر على فروة الرأس والجذع والأطراف، وخاصة المرفقين والركبتين، وتظهر الصدفية النقطية (Guttate Psoriasis) عادةً عند الأطفال أو الشباب، وتبدو مثل النقاط الحمراء الصغيرة على الجذع أو الأطراف. أما الصدفية البثرية (Pustular Psoriasis) فتمثل نتوءات مليئة بالقيح محاطة بجلد أحمر، عادة ما تصيب البالغين (Abbas *et al.*, 2023).

على تلوث الجلد وتتقر مع تغيرات في أظافر أصابع اليد. من الجانب الوراثي تعتبر الصدفية مرض وراثي متعدد العوامل الوراثية، وتكون نسبة إصابة الأشخاص الحاملين للعوامل الوراثية حوالي 70%， مع توفر المحفزات البيئية مثل الإجهاد والصدمات الميكانيكية والالتهابات المكوره العقدية. فقد أثبتت الدراسات الوبائية أن التكرار العائلي للجينات الحاملة للمرض تكون أعلى في التوائم أحادية الزيجات مقابل التوائم ثنائية الزيجات. إن المحدد الرئيسي لقابلية الإصابة بالصدفية تكون محمولة في منطقة MHC، وتشكل حوالي 35% - 50% من قابلية توريث الصدفية، وتم تحديد جين HLA-Cw6 على أن له القابلية على الإصابة بالمرض، تعد الخلفية الوراثية لمرض الصدفية هدفاً رئيسياً لتطور المرض وتعدد الأشكال الوراثية لبعض القواعد الفردية للجينات. يعتبر الجلد خط الدفاع الأول ضد الإصابات الخارجية ويحتوي على العديد من العناصر المناعية. وتنشأ في الجلد الأنسجة المفاوية المرتبطة، وهذه المكونات تسمح باستجابة جلدية فعالة لاستعادة التوازن. الصدفية هي من الأمراض الجلدية التي تتواجد فيها الخلايا التائية (T-cells) والخلايا المتخصصة (Dendritic cells)، حيث تطلق هذه الخلايا بعض المركبات الخلوية مثل IL-23 و IL-12 لتشييط الخلايا التائية الفعالة مثل Th17 وخلايا Th1 وخلايا

Th2 لإنتاج سيتوكينات الصدفية وهي TNF، IL-17، IL-22، IL-20، IFN- γ . تتوسط هذه السيتوكينات في التأثير على الخلايا الكيراتينية. الدراسات العلاجية باستخدام الأجسام المضادة أظهرت أهمية السيتوكينات مثل IL-17 و TNF و IL-23. إن الاستجابة المناعية للصدفية التي تتوسطها السيتوكينات والخلايا التائية التي تحول إلى خلايا مستهدفة ذاتية للجلد وتكون مدمرة تبلغ ذروتها عندما تظهر لوبيات أو بثور جلدية بسبب حلقات التهابية ذاتية التنشيط (Dhabale & Nagpure, 2022).



الشكل (1-1): أنواع داء الصدفية (Dhabale & Nagpure, 2022)

3.1 دور الجينات في الاستجابة المناعية

دور الجينات في الاستجابة المناعية يمثل أحد أهم المواضيع التي تشغّل اهتمام الباحثين في مجالات علم المناعة والوراثة، حيث تلعب الجينات دوراً حاسماً في تنظيم التفاعلات المناعية، سواء تلك المرتبطة بالحماية من العدو أو المساهمة في نشوء الأمراض المناعية الذاتية. تعتمد الاستجابة المناعية على نظام معقد من الخلايا والجزئيات التي تعمل بشكل متكامل لمواجهة التهديدات الميكروبية، وتنظيم هذه العمليات يتم تحت سيطرة مجموعة من الجينات التي تحكم في التعبير البروتيني وتنظيم الوظائف المناعية (Li et al., 2024).

يبدأ دور الجينات في الاستجابة المناعية من التعرف على مسببات الأمراض عبر مستقبلات تُعرف بـ "مستقبلات التعرف على الأنماط" (PRRs)، مثل مستقبلات Toll-like (TLRs) و PRAMPs. تعمل هذه المستقبلات، التي يتم ترميزها بواسطة جينات محددة، على التعرف على الأنماط الجزيئية المرتبطة بالعوامل الممرضة (PAMPs) وتفعيل مسارات الإشارة التي تؤدي إلى إفراز السيتوكينات المناعية. يُظهر دور الجينات هنا كيف تؤدي الطفرات أو التغيرات في التعبير الجيني إلى تغييرات في حساسية الجسم تجاه العدو أو تطور أمراض التهابية، على سبيل المثال، تُظهر الطفرات في الجين TLR4 دوراً مباشراً في زيادة القابلية للإصابة بالتهابات بكتيرية، بينما ترتبط الطفرات في TLR3 بزيادة خطر الإصابة بعدوى الفيروسات. إضافةً إلى ذلك، تلعب الجينات المرتبطة بمسارات الإشارة، مثل MyD88 و TRIF، دوراً أساسياً في تنظيم الاستجابات المناعية الفطرية عبر تشويط التعبير عن السيتوكينات الالتهابية مثل الإنترلوكين 1 (IL-1) وعامل نخر الورم ألفا (TNF- α) (Schön et al., 2023).

فيما يتعلق بالاستجابة المناعية التكيفية، تحكم الجينات في كل خطوة من خطوات هذا النظام. تبدأ الاستجابة المناعية التكيفية بتقديم المستضدات من قبل الخلايا العارضة للمستضد، مثل الخلايا التغصنية. يعتمد هذا التقديم على جزيئات معقد التوافق النسيجي الرئيسي (MHC)، والتي يتم ترميزها

بواسطة مجموعة من الجينات المعروفة بـ HLA في الإنسان. تُعتبر هذه الجينات من بين الأكثر تنوّعاً في الجينوم البشري، ويعزى هذا التنوّع إلى دورها الحاسم في تحديد المستضدات وتقديمها للخلايا التائية. تُظهر الدراسات أن التغيرات في جينات HLA ، مثل HLA-Cw6 ، ترتبط بزيادة خطر الإصابة بأمراض مناعية ذاتية مثل الصدفية. تلعب الجينات أيضًا دورًا هامًا في تنظيم تطور الخلايا المناعية مثل الخلايا التائية والخلايا البائية. يتم تحديد مستقبلات الخلايا التائية (TCRs) ومضادات الأجسام بواسطة عمليات إعادة ترتيب جيني معقدة تشمل جينات $J\gamma$ (D). تُعد هذه العملية مصدر التنوّع الهائل في مستقبلات المناعة، ما يمكن الجهاز المناعي من التعرّف على عدد لا يحصى من المستضدات. تُظهر الطفرات أو العيوب في هذه العمليات تأثيرات كبيرة على القدرة المناعية، حيث ترتبط بعض الطفرات بنقص المناعة المشترك الشديد (SCID) أو بأمراض المناعة الذاتية (Guo *et al.*, 2023).

بالإضافة إلى ذلك، فإن التعبير عن السيتوكينات والمستقبلات الخاصة بها، والتي تتحكم في تنظيم الاستجابات المناعية، يتم تحت تأثير الجينات المرتبطة. على سبيل المثال، يُظهر جين IL2RA ، الذي يرمز لمستقبل الإنترلوكين 2، دورًا حاسماً في نمو وتمايز الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) ، وهي خلايا مهمة في منع الاستجابات المناعية المفرطة. يرتبط الخل في هذا الجين بعدد من الأمراض المناعية الذاتية مثل التصلب المتعدد والسكري من النوع الأول. تشمل الاستجابات المناعية الفطرية أيضًا دورًا مهمًا للجينات في تنظيم عمليات البلعمة وإنتاج السيتوكينات المضادة للميكروبات. ترتبط الطفرات في جينات مثل NOD2 بزيادة خطر الإصابة بمرض كرون، حيث تؤدي هذه الطفرات إلى خلل في التعرّف على مكونات جدار الخلايا البكتيرية وتنظيم الالتهاب. في الاستجابة المناعية التكيفية، تتحكم الجينات في التوازن بين الخلايا التائية المساعدة (Th1)، (Th2)، (Th17) والخلايا التنظيمية (Tregs). تُظهر الدراسات أن جينات مثل IL-17A و IL-4 تلعب أدوارًا محورية في هذا التوازن. على سبيل المثال، يعزز IL-17A الالتهاب من خلال جذب الخلايا المناعية إلى موقع العدو، بينما يعمل

IL-4 على تثبيط الالتهابات وتعزيز الاستجابات التحسسية. أي خلل في التعبير الجيني لهذه السيتوكينات أو مستقبلاتها يمكن أن يؤدي إلى نشوء أمراض مثل الربو أو الصدفية (Sieminska *et al.*, 2024)

تؤكد الدراسات الحديثة أيضًا دور الجينات في تنظيم العمليات المناعية طويلة الأمد، مثل تكوين ذاكرة مناعية. يتم التحكم في هذا الجانب من الاستجابة المناعية بواسطة جينات مثل IL-7R، التي تلعب دورًا في بقاء خلايا الذاكرة التائية. علاوةً على ذلك، تُظهر الدراسات أن التغيرات الجينية في الجينات المرتبطة بالمناعة تؤثر على استجابة الجسم للعلاجات المناعية. على سبيل المثال، ترتبط الطفرات في جين PDCD1 ، الذي يرمز لبروتين 1 ، بتغيرات في استجابة الجسم للعلاجات التي تستهدف هذا البروتين في علاج السرطان (Kasprowicz-Furmańczyk *et al.*, 2023).

في الأمراض المناعية الذاتية مثل الصدفية، يُظهر دور الجينات أهمية خاصة. تؤدي الطفرات أو التغيرات في التعبير الجيني لجينات مثل STAT3 ، التي تشارك في مسارات الإشارة المرتبطة بـ IL-17 ، إلى زيادة نشاط الخلايا التائية المساعدة من النوع 17 (Th17) وتعزيز الالتهاب. بالإضافة إلى ذلك، تلعب جينات مثل TNFAIP3 ، التي تنظم استجابات عامل نخر الورم ألفا-TNF (α)، دورًا مهمًا في تحديد شدة الالتهاب. تتحلى أهمية الجينات أيضًا في تطوير العلاجات الموجهة التي تستهدف المسارات المناعية. على سبيل المثال، أدى فهم دور جينات مثل IL23A و IL23B إلى تطوير مثبطات بيولوجية تستهدف هذه السيتوكينات في علاج الأمراض الالتهابية المزمنة مثل الصدفية والتهاب المفاصل الصدفي، الاختلافات الجينية بين الأفراد تؤثر أيضًا على شدة الأمراض المناعية واستجابة المرضى للعلاج. تُظهر الدراسات الجينومية أن التعددات الجينية (SNPs) المرتبطة بجينات المناعة تلعب دورًا في تحديد خطر الإصابة بالأمراض وفعالية العلاجات. على سبيل المثال، يرتبط تعدد جيني محدد في جين IL-13 بتحسين استجابة مرضي الربو للعلاج البيولوجي الذي يستهدف هذا الجين،

يُعد دور الجينات في الاستجابة المناعية أحد العوامل الحاسمة التي تؤثر على صحة الإنسان وقدرته على مقاومة الأمراض. إن الفهم العميق للعلاقات بين الجينات والاستجابة المناعية يوفر رؤى جديدة لتطوير علاجات مبتكرة وتحسين النتائج الصحية (Malakou *et al.*, 2018).

4.1: الجينات المستهدفة (IL-4) (IL-17) ووظائفها الأساسية

يُعد الإنترلوكين 4 (IL-4) وإنترلوكين 17 (IL-17) من السيتوكينات المحوรية التي تلعب أدواراً أساسية في تنظيم الاستجابة المناعية. تمثل هذه الجزيئات أهدافاً رئيسية في الدراسات المناعية والجينية نظراً لدورها الحيوي في تعزيز أو تثبيط الالتهاب وتنظيم التوازن بين الاستجابات المناعية المختلفة. يعتمد فهم وظائف IL-4 و IL-17 على التداخل بين الجينات المسئولة عن إنتاجها وتنظيمها، مما يوفر رؤى جديدة حول دور هذه الجزيئات في الأمراض الالتهابية والمناعية الذاتية، مثل داء الصدفية. IL-4 هو سيتوكين تنتجه بشكل رئيسي الخلايا التائية المساعدة من النوع الثاني (Th2)، بالإضافة إلى الخلايا القاعدية والخلايا البدنية والخلايا الأكولة الكبيرة. يلعب IL-4 دوراً محورياً في تنظيم الاستجابة المناعية من النوع الثاني، والتي تُعزز في سياق العدوى الطفيلية والاستجابات التحسسية. يُعد IL-4 عنصراً رئيسياً في تحفيز تحول الخلايا البائية إلى إنتاج الأجسام المضادة من النوع IgE، ما يجعله جزءاً لا يتجزأ من الاستجابات التحسسية (Puig *et al.*, 2021).

من خلال الارتباط بمستقبلاته، التي تتألف من سلسلة ألفا المشتركة (IL-4R α) وسلسلة جاما الشائعة (γC)، يُفعّل IL-4 مسارات إشارات متعددة، بما في ذلك مسار JAK-STAT. يؤدي هذا التفعيل إلى تأثيرات على نمو الخلايا التائية وتمايزها، حيث يُعزز IL-4 تمایز الخلايا التائية غير المتمايزة (Th0) إلى الخلايا التائية من النوع Th2. كما يُثبّط IL-4 إنتاج السيتوكينات الالتهابية المرتبطة بالخلايا التائية من النوع Th1، مثل الإنترلوكين 2 (IL-2) وعامل نخر الورم ألفا (TNF- α). (Benezeder and Wolf, 2019).

يلعب IL-4 أيضاً دوراً مصادراً للالتهابات من خلال تأثيره المثبط على خلايا النظام المناعي الفطري. على سبيل المثال، يُثبط IL-4 تنشيط الخلايا البلعمية، مما يقلل من إنتاج السيتوكينات الالتهابية مثل IL-12. ومع ذلك، فإن الإفراط في نشاط IL-4 يُعد عاملاً مسبباً للعديد من الأمراض التحسسية، مثل الربو والتهاب الأنف التحسسي. ترتبط التغيرات الجينية في جين IL-4 أو مستقبلاته بزيادة خطر الإصابة بهذه الأمراض (Ringham *et al.*, 2019).

على الجانب الآخر، يُنتج IL-17 بشكل رئيسي بواسطة الخلايا الثانية المساعدة من النوع 17 (ILCs) والخلايا المناعية الأخرى مثل الخلايا الفطرية المناعية. IL-17 (Th17) يُعتبر أحد السيتوكينات الرئيسية في تعزيز الاستجابة الالتهابية، حيث يعمل على تحفيز الخلايا البطانية والخلايا الليفية لإنتاج مجموعة واسعة من السيتوكينات الالتهابية مثل IL-6 وTNF- α ، بالإضافة إلى الكيموكتينات التي تجذب الخلايا المناعية إلى موقع التهاب. تُعد وظيفة IL-17 أساسية في الدفاع ضد العدوى الفطرية والبكتيرية، حيث يعزز إنتاج الببتيدات المضادة للميكروبات مثل الديفينسينات. مع ذلك، فإن النشاط الزائد لـ IL-17 مرتبطة بتطور العديد من الأمراض الالتهابية والمناعية الذاتية، بما في ذلك الصدفية، التهاب المفاصل الصدفي، والتصلب المتعدد. تُظهر الدراسات أن الإفراط في إنتاج IL-17 يؤدي إلى تلف الأنسجة نتيجة الالتهاب المزمن. ترتبط الإشارات التي يُرسلها IL-17 بمستقبله IL-17R، وهو مستقبل مكون من وحدتين IL-17RA و IL-17RC. عند الارتباط بالمستقبل، يُنشط IL-17R مسارات إشارات متعددة مثل NF- κ B و MAPK، مما يؤدي إلى إنتاج جزيئات التهابية. يُظهر التوع في التعبير الجيني لـ IL-17R أهمية خاصة في تحديد شدة التهاب ومدى تأثيره على الأنسجة (Liu *et al.*, 2022).

يلعب IL-17 و IL-4 أدواراً متعارضة في تنظيم التوازن بين الاستجابات المناعية المختلفة. يُعزز IL-4 الاستجابة المناعية من النوع الثاني (Th2)، بينما يدعم IL-17 الاستجابة الالتهابية التي تميز

النوع الثالث (Th17) يساهم الخل في هذا التوازن في نشوء الأمراض المناعية الذاتية والالتهابية. على سبيل المثال، في داء الصدفية، يُظهر النشاط المفرط لـ IL-17A دوراً أساسياً في تعزيز الالتهاب وتكاثر خلايا الجلد، بينما يعتقد أن نقص نشاط IL-4 قد يضعف التوازن المناعي ويزيد من شدة المرض. تشير الدراسات الجينية إلى أن الطفرات أو التغيرات في التعبير الجيني لـ IL-4 و IL-17A اللتين يلعبان دوراً رئيسياً في تحديد القابلية للإصابة بالأمراض المناعية. على سبيل المثال، ترتبط تعددات جينية محددة (SNPs) في جين IL4A بزيادة خطر الإصابة بأمراض تحسسية مثل الربو، بينما ترتبط تعددات في جين IL17A بزيادة خطر الإصابة بالأمراض الالتهابية مثل الصدفية، تُظهر الدراسات أن استهداف IL-17A و IL-4 يمكن أن يكون فعالاً في علاج مجموعة واسعة من الأمراض المناعية. على سبيل المثال، أظهرت العلاجات البيولوجية التي تستهدف IL-17A، مثل مثبطات Secukinumab، فعالية كبيرة في علاج الصدفية والتهاب المفاصل الصدفي. على الجانب الآخر، تُستخدم مثبطات Dupilumab مثل Dupilumab في علاج الأمراض التحسسية مثل الربو والتهاب الجلد (Hawkes *et al.*, 2017).

يلعب IL-17A دوراً مزدوجاً في الجهاز المناعي، حيث يساهم في الدفاع عن الجسم ضد العدو ولكن قد يؤدي إلى تلف الأنسجة إذا لم يتم تنظيمه بشكل صحيح. في المقابل، يعتبر IL-4 منظماً مضاداً للالتهاب ولكنه يمكن أن يؤدي إلى استجابات تحسسية مفرطة إذا زاد نشاطه. هذا التوازن المعقّد بين السيتوكينات يعكس أهمية الجينات في التحكم بهذه العمليات، بالإضافة إلى ذلك، تُظهر الدراسات أن التأثيرات المتبادلة بين IL-4 و IL-17A تُساهم في تعقيد الاستجابات المناعية. على سبيل المثال، يعتقد أن IL-4 يمكن أن يُثبط إنتاج IL-17A من خلال التأثير على تمييز الخلايا الثانية. يُعد فهم هذه التفاعلات أمراً ضرورياً لتطوير علاجات جديدة تهدف إلى إعادة التوازن المناعي، إن فهم الجوانب الجينية والتنظيمية لـ IL-4 و IL-17A يفتح آفاقاً جديدة لتطوير استراتيجيات علاجية تستهدف هذه السيتوكينات. يمكن أن يساعد هذا الفهم في تحديد المرضى الأكثر عرضة للاستفادة من العلاجات

المستهدفة، وكذلك في تقليل الآثار الجانبية المرتبطة بهذه العلاجات. يتضح أن IL-4 و IL-17 يمثلان أهدافاً رئيسية ليس فقط لفهم آليات الأمراض المناعية ولكن أيضاً لتطوير علاجات مبتكرة وفعالة. إن الدور الأساسي لهذه السيتوكينات في تنظيم الاستجابة المناعية يعكس الأهمية الكبيرة للجينات التي تحكم في إنتاجها وتنظيمها (Ortiz-Lopez *et al.*, 2022).

5.1: الإنترلوكينات (Interleukins)

تعتبر السيتوكينات جزيئات إشارات صغيرة تُفرزها الخلايا المختلفة في الجسم، خاصةً الخلايا المناعية مثل الخلايا التائية، الخلايا البائية، البلاعم والخلايا النسيجية، وهي تلعب دوراً رئيسياً في تنظيم الاستجابة المناعية والالتهابية. تُعرف السيتوكينات بأنها مجموعة من البروتينات والسكريات البروتينية التي تعمل على تنسيق التفاعلات الخلوية أثناء العمليات البيولوجية المختلفة مثل العدو، الالتهاب، المناعة، والشفاء. وبسبب دورها المحوري، تُعد السيتوكينات أحد العوامل الرئيسية التي تحكم في توازن الجهاز المناعي بين الاستجابة الفعالة للتهديدات المرضية وتجنب حدوث نشاط التهابي مفرط يؤدي إلى تدمير الأنسجة السليمة. يرتبط اختلال تنظيم السيتوكينات بتطور العديد من الأمراض المناعية الذاتية، مثل داء الصدفية والتهاب المفاصل الروماتويدي، بالإضافة إلى الأمراض الالتهابية المزمنة، السيتوكينات تتقسم إلى عدة فئات رئيسية تشمل الإنترلوكينات (ILs)، الإنترفيرونات (IFNs)، عوامل نخر الورم (TNFs)، عوامل النمو (GFs)، والكيموكتينات. تُفرز هذه الجزيئات بطرق منتظمة ضمن استجابات فطرية وتكيفية، حيث تلعب السيتوكينات دوراً رئيسياً في التواصل بين الخلايا المناعية من خلال إرسال إشارات تحفز أو تُثبط وظائف معينة حسب الحاجة. على سبيل المثال، تلعب الكيموكتينات دوراً مهماً في جذب الخلايا المناعية إلى موقع الالتهاب أو العدو، بينما تساهم الإنترلوكينات في تحفيز التكاثر والتمايز الخلوي وضبط مسارات الالتهاب والمناعة. هذا التوازن بين تعزيز الاستجابة المناعية وكبحها يعتبر أمراً أساسياً للحفاظ على صحة الجسم وتجنب المضاعفات. تُعتبر السيتوكينات IL-4 و IL-17

نموذجين رئيسيين للسيتوكينات التي تلعب أدواراً معاكسة في تنظيم المناعة. IL-4 هو أحد السيتوكينات المضادة للالتهاب التي تُنتجها الخلايا التائية المساعدة من النوع الثاني (Th2) ويعتبر أحد السيتوكينات المحوية في تعزيز الاستجابة المناعية من النوع الثاني، وهي الاستجابة المرتبطة بمكافحة الطفيليات والالتهابات التحسسية. يعمل IL-4 على تعزيز إنتاج الأجسام المضادة من نوع IgE بواسطة الخلايا البائية، مما يعزز من مقاومة الجسم للطفيليات ويسهم في تطور الاستجابات التحسسية مثل الربو والتهاب الأنف التحسسي. وعلى الجانب الآخر، فإن IL-17 يعتبر سيتوكيناً التهابياً قوياً ثُفرزه الخلايا التائية المساعدة من النوع الثالث (Th17)، ويعتبر IL-17 من الجزيئات الأساسية في تحفيز الالتهابات المزمنة والتفاعلات المناعية التي تؤدي إلى تطور الأمراض المناعية الذاتية (Xie et al., 2023).

الاختلال في إنتاج أو تنظيم السيتوكينات يؤدي إلى اضطراب في توازن الجهاز المناعي، مما يُسهم في تطور الأمراض الالتهابية والمناعية. في داء الصدفية، يُلاحظ زيادة في إنتاج IL-17 من الخلايا Th17، مما يحفز إنتاج السيتوكينات الالتهابية مثل TNF-α وα-TNF والكيوموكينات التي تُجذب الخلايا المناعية إلى الجلد. هذا النشاط الالتهابي المفرط يؤدي إلى تكاثر الخلايا الكيراتينية بشكل غير طبيعي وتراكمها على سطح الجلد، مما يؤدي إلى ظهور اللويحات المتقدمة التي تُعتبر من أبرز مظاهر الصدفية. في المقابل، فإن IL-4 يعمل كمثبط طبيعي لهذا النشاط الالتهابي من خلال تثبيط الخلايا Th17 وتقليل إنتاج السيتوكينات الالتهابية، وبالتالي يلعب دوراً في تخفيف الأعراض المرتبطة بداء الصدفية (22).

تتأثر مستويات السيتوكينات بالعديد من العوامل الداخلية والخارجية، بما في ذلك العوامل الوراثية، العدوى، الإجهاد النفسي، والسمنة. على سبيل المثال، تشير الدراسات إلى أن الأشخاص الذين لديهم طفرات في الجينات المسئولة عن IL-17 أو مستقبلاته يُظهرون استجابة التهابية مفرطة تؤدي إلى تفاقم الأعراض الالتهابية. كذلك، فإن الطفرات في الجين IL-4R ، الذي يُشفّر مستقبل IL-4 ، تؤدي إلى

ضعف الاستجابة المناعية من النوع الثاني وزيادة نشاط الخلايا Th17 ، مما يُسهم في تطور الأمراض الالتهابية. لقد ساهمت الأبحاث الجينية والدراسات السريرية في توضيح الدور المحوري الذي تلعبه السيتوكينات في الأمراض الالتهابية المزمنة. على سبيل المثال، أظهرت الأبحاث الحديثة أن تشبيط -IL-17 باستخدام مثبطات بيلوجية مثل Ixekizumab و Secukinumab يُسهم بشكل كبير في تقليل الأعراض لدى المرضى الذين يعانون من داء الصدفية والتهاب المفاصل الصدفي. في المقابل، فإن تحفيز -IL-4 باستخدام أدوية مثل Dupilumab يُسهم في تقليل التهاب وتحفيز الأعراض المرتبطة بالأمراض التحسسية. هذا التقدم في فهم الأدوار الجزيئية للسيتوكينات أدى إلى تطوير علاجات موجهة فعالة تستهدف مسارات محددة في الجهاز المناعي، مما يحسن من جودة حياة المرضى ويقلل من الأعراض المصاحبة للأمراض المزمنة. بشكل عام، يعتبر تنظيم السيتوكينات أحد العمليات الأساسية التي تحكم في توازن الجهاز المناعي. عندما يعمل هذا النظام بكفاءة، يمكن للجسم مواجهة العوامل الممرضة والتعافي من الإصابات بشكل فعال. ومع ذلك، فإن أي خلل في إنتاج أو تنظيم السيتوكينات قد يؤدي إلى نتائج كارثية تشمل الالتهابات المزمنة وتطور الأمراض المناعية الذاتية. في داء الصدفية، يُمثل الخلل بين -IL-4 و -IL-17 أحد العوامل الرئيسية التي تُسهم في تطور المرض وتفاقمه. ومن هنا تأتي أهمية دراسة هذه السيتوكينات وفهم آليات تنظيمها وتأثيرها على الجهاز المناعي، حيث يُسهم هذا الفهم في تطوير استراتيجيات علاجية جديدة تستهدف إعادة التوازن المناعي وتقليل الأعراض الالتهابية

(23).

تُظهر الدراسات المستمرة حول السيتوكينات دورًا محوريًا لهذه الجزيئات في فهم الآليات المرضية للأمراض المزمنة، وتنصّل الضوء على أهمية التدخلات العلاجية التي تستهدف مساراتها المحددة. إن التقدم في علم الجينات والتقنيات البيولوجية الحديثة يتيح للباحثين فرص أكبر لفهم كيفية تأثير الطفرات الجينية على تنظيم السيتوكينات، مما يُسهم في تطوير علاجات شخصية فعالة تعتمد على الخصائص

الجينية والمناعية لكل مريض. في الأمراض المناعية الذاتية مثل داء الصدفية، يظهر اضطراب ملحوظ في إنتاج وتنظيم هذه الجزيئات، خاصة IL-17 و IL-4، مما يُسهم في اختلال التوازن المناعي وظهور الأعراض الالتهابية⁽²⁴⁾.

6.1: الإنترلوكين 4 (IL-4) التركيب والدور الوظيفي

يُعد الإنترلوكين 4 (IL-4) أحد السيتوكينات الرئيسية التي تُفرزها الخلايا التائية المساعدة من النوع الثاني (Th2)، إضافةً إلى الخلايا البدينة، والخلايا الأكولة الكبيرة. يُشفّر الجين المسؤول عن IL-4 على الكروموسوم 5q31 ويكون من 129 حمضًا أمينيًّا. يُعتبر IL-4 من السيتوكينات المضادة للالتهاب، حيث يلعب دورًا أساسًّا في تنظيم الاستجابة المناعية من النوع الثاني (Th2 response) وتعزيز التوازن المناعي. وظيفيًّا، يقوم IL-4 بتحفيز تكوين الأجسام المضادة من نوع IgE بواسطة الخلايا البائية، مما يجعله عنصراً مهماً في الاستجابات المناعية ضد الطفيليات وفي الحالات التحسسية مثل الربو والتهاب الأنف التحسسي. يعتبر إنترلوكين-4 (IL-4) السيتوكين الرئيسي الذي يحفز تمایز الخلايا التائية المساعدة من النوع الثاني (Th2) المنتجة لـ IL-4 من الخلايا التائية الساذجة. بالإضافة إلى خلايا Th2، تم الإبلاغ عن أن الخلايا القاعدية، والخلايا البدينة، والخلايا المفاوية الفطرية من النوع الثاني قادرة على إنتاج IL-4. في المقابل، فإن معظم الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا التغصنية، التي تلعب دورًا محوريًّا في التهيئة الأولية للخلايا التائية، لا تنتج IL-4⁽²⁵⁾.

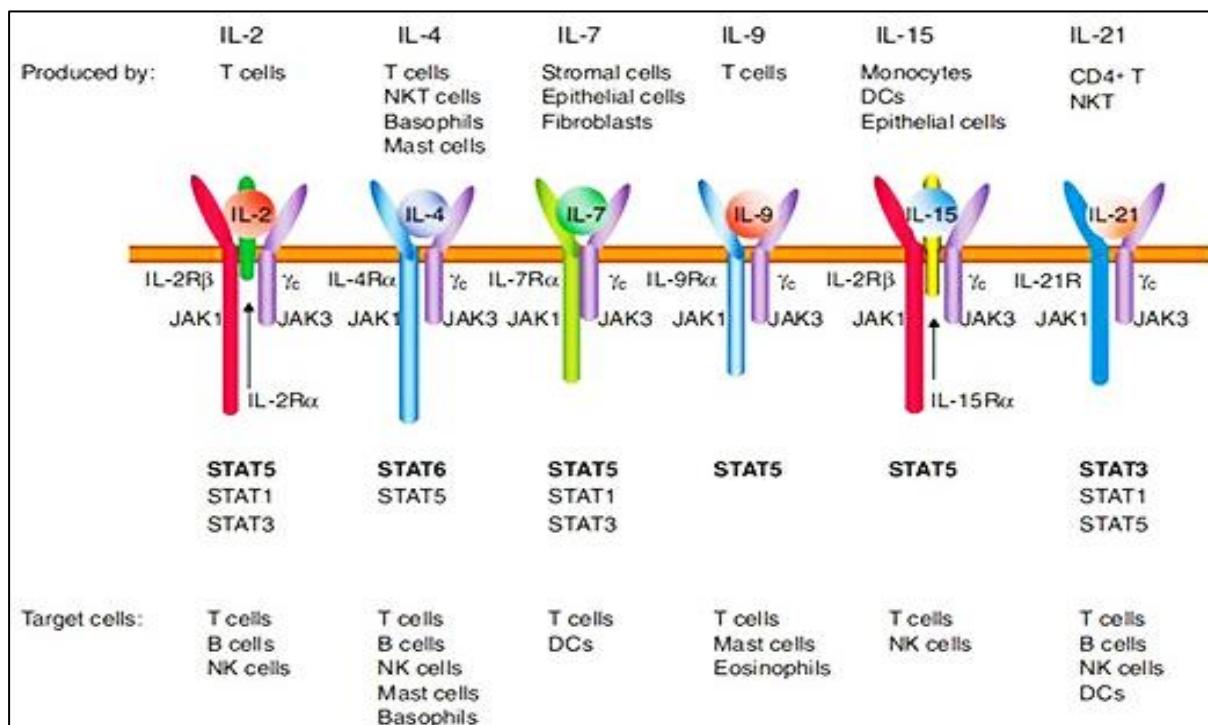
يتكون مستقبل إنترلوكين-4 (IL-4R) من وحدتين: سلسلة IL-4Ra (التي تتشاركها أيضًا مستقبلات إنترلوكين-13)، وسلسلة جاما المشتركة (Gαγ). عند ارتباط IL-4 بمستقبله، يرتبط إنزيم STAT6 بسلسلة JAK3 بسلسلة Gαγ، بينما يرتبط STAT6 بسلسلة JAK3، مما يؤدي إلى تنشيط عامل النسخ STAT6 في المسار اللاحق. في الخلايا المفاوية، تعتمد معظم التأثيرات التي يسببها IL-4 على STAT6. يُعد استهداف سلسلة IL-4Ra نهجًا واعدًا في أمراض مثل الربو، حيث يلعب إشارات IL-4 و IL-13 دورًا

مهماً في تطور المرض. مؤخراً، تم اختبار الجسم المضاد وحيد النسيلة (دوبيلوماب) المضاد لـ IL-4Ra في علاج التهاب الجلد، حيث حقق 40-50% من المرضى تحسناً بنسبة >75% في مؤشر شدة ومساحة الإكزيماء. ومن المتوقع أن يصبح هذا العلاج أول علاج حيوي موجه يعتمد لهذا الاضطراب الجدي الالتهابي. كما تخضع مثبطات JAK، التي تستهدف جزيئات الإشارة اللاحقة لمستقبل IL-4R، للدراسة السريرية لعلاج التهاب الجلد. وبالتالي، يعتبر IL-4 أحد السيتوكينات الرئيسية التي تميز بين الالتهاب الجدي والصدفي⁽²⁶⁾.

7.1 : علاج الصدفية باستخدام إنترلوكين-4 (IL-4)

تركز التطورات الحديثة على كبح الاستجابة المناعية للخلايا التائية المساعدة من النوع 17 (Th17) التي تحفز الصدفية، وذلك باستخدام أجسام مضادة معادلة تستهدف إنترلوكين-17 (IL-17A)، أو مستقبل إنترلوكين-17A، أو الوحدات الفرعية لإنترلوكين-23 (IL-23p19 وIL-23p40). وبالمثل، تتدخل الجزيئات الصغيرة الحديثة المضادة للصدفية مع إنتاج أو إشارات سيتوكين IL-23. نهج بديل هو علاج يعمل على تعديل الاستجابة المناعية من نمط Th17 الالتهابي إلى نمط Th2 الأقل التهابي، دون التسبب في مخاطر كبت المناعة الشديد. تم تأسيس هذا النهج أولاً في نماذج تجريبية للأمراض المناعية الذاتية العضوية التي يهيمن عليها نمط Th1/Th17. أحد أفضل النماذج المعروفة هو نموذج التصلب المتعدد في الفئران، المعروف باسم التهاب الدماغ والنخاع المناعي الذاتي التجاري (EAE). حيث تسبب الخلايا التائية الخاصة بالمايلين من نوع Th1/Th17 التي يتم توليدها في المختبر التهاباً شديداً في الدماغ والنخاع بعد نقلها إلى الفئران. في المقابل، الخلايا التائية الخاصة بالمايلين من نوع Th2 التي يتم توليدها في وجود IL-4 لا تسبب التهاب الدماغ والنخاع بعد نقلها. علاوة على ذلك، أظهرت الدراسات أن علاج الفئران باستخدام IL-4 المؤتلف يحسن شدة المرض في

نماذج EAE وأمراض أخرى تهيمن عليها Th1/Th17، مثل التهابات الجلد. تم نقل الخبرة من هذه الدراسات قبل السريرية إلى البشر في دراسة تجريبية باستخدام IL-4 البشري المؤتلف. حيث عولج عشرون مريضاً يعانون من الصدفية المتوسطة إلى الشديدة بجرعات مختلفة من IL-4 تتراوح بين 0.05 إلى 0.5 ميكروغرام/كيلوغرام. تم إعطاء IL-4 عن طريق الحقن الذاتي تحت الجلد ثلاثة مرات يومياً لمدة ستة أسابيع⁽²⁸⁾.



الشكل (1-2): عائلة الإنترلوكين-4 من السايتوكينات.

سريريًا، لوحظ انخفاض في مؤشر شدة ومساحة الصدفية (PASI) بنسبة تزيد عن 50% في 19 من أصل 20 مريضاً، وانخفاض بنسبة تزيد عن 68% في 15 من أصل 20 مريضاً أكملوا الدراسة. على المستوى الجزيئي، قام IL-4 بقمع العوامل المرتبطة بالصدفية في الجلد مثل IL-8 وIL-19 وبيتا-ديفينسين 2. في المقابل، أدى علاج IL-4 إلى تحفيز تعبير IL-4 وزيادة عدد خلايا Th2 في الدم المحيطي⁽²⁹⁾.

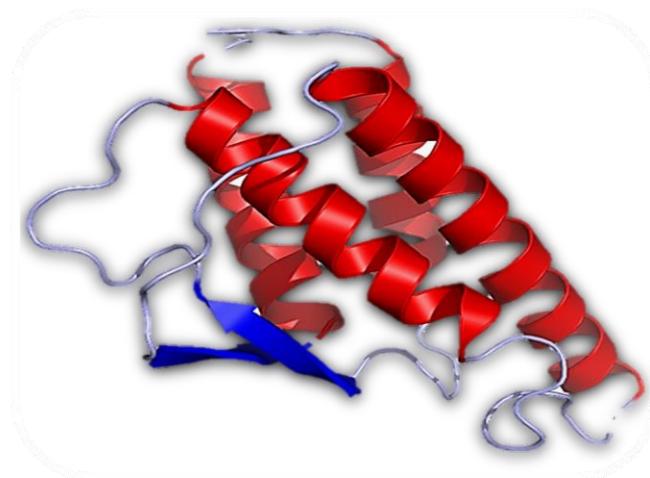
7.1.1: الوظائف المناعية لـ IL-4

يعمل IL-4 على تعزيز الاستجابة المناعية من النوع الثاني (Th2 response) ويؤدي إلى:

- تثبيط الالتهابات الناتجة عن الخلايا التائية من النوع الأول (Th1) والخلايا Th17.
- تعزيز تطور الخلايا التائية غير المتمايزة (Th0) إلى خلايا Th2⁽³⁰⁾.

7.1.2: دور IL-4 في الأمراض المناعية الذاتية

في داء الصدفية، يُلاحظ نقص في تعبير IL-4 مما يسمح بزيادة إنتاج السيتوكينات الالتهابية مثل TNF- α وIL-17. أظهرت بعض الدراسات أن تحفيز IL-4 قد يؤدي إلى تقليل الأعراض عبر كبح النشاط المناعي للخلايا Th17⁽³¹⁾.

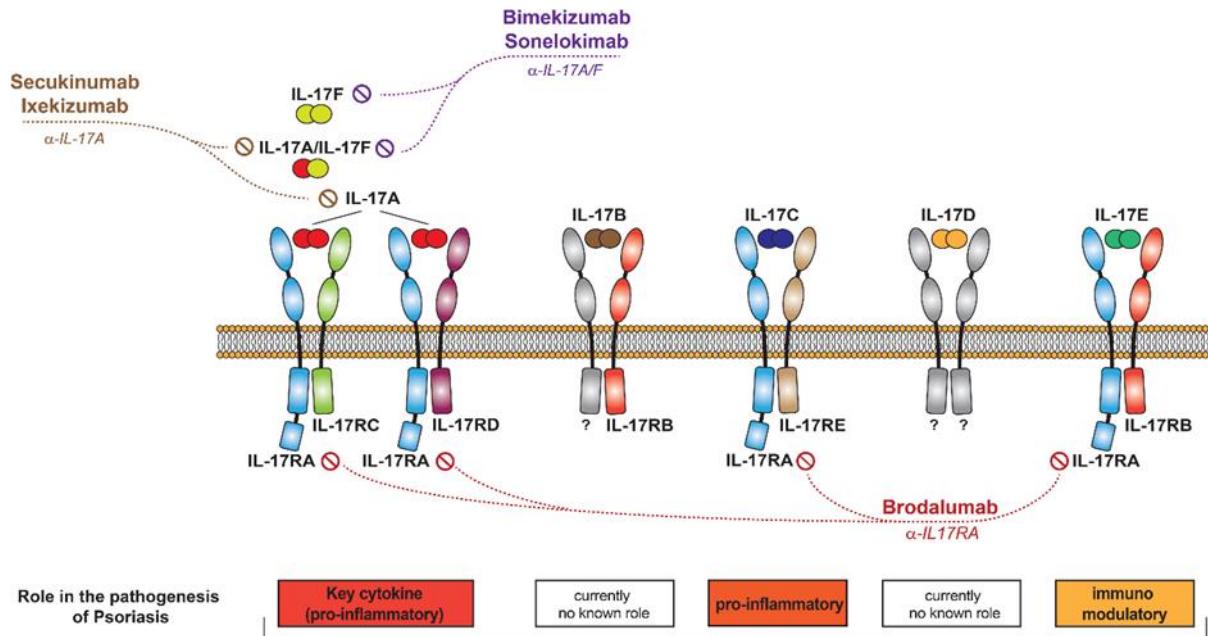


الشكل (1-3): البنية البلورية للإنترلوكين 4 البشري⁽³¹⁾.

8.1 الإنترلوكين 17 (IL-17) التركيب والدور الوظيفي

إنترلوكين 17 (IL-17A) هو أحد الأعضاء الستة المعروفين حالياً في عائلة إنترلوكين 17 من السيتوكينات ويرتبط بالاستجابات المناعية ضد مسببات الأمراض المعدية وفي التسبب في أمراض المناعة الذاتية الالتهابية مثل الصدفية. أحد أهم السيتوكينات الالتهابية التي تُفرزها الخلايا التائية المساعدة من النوع الثالث (Th17).

يتميز الجلد المصاب بالصدفية بارتفاع التعبير عن IL-17A و IL-17F، اللذين يعملان على أنواع الخلايا المناعية وغير المناعية ويساهمان بشكل كبير في التهاب الأنسجة. في الآفات الصدفية، يشارك IL-17A و IL-17F في تراكم العدلات، يليه تكوين خراجات جلدية صغيرة. يعمل IL-17A مع سيتوكينات Th17 الأخرى أيضاً على زيادة إنتاج العديد من الكيموكتينات التي تلعب دوراً في التسبب في الصدفية. تظهر الأجسام المضادة التي تستهدف IL-17A فعالية سريرية مذهلة في المرضى الذين يعانون من الصدفية. أظهرت الدراسات تحسناً بنسبة 75% على الأقل وفقاً لمؤشر شدة ومساحة الصدفية في أكثر من 80% من المرضى الذين عولجوا بالعلاج المضاد لـ IL-17A. بدو أن مظاهر الصدفية الجلدية وأمراض القلب والأوعية الدموية وكذلك الأمراض الأيضية في الصدفية تشتراك في آليات مرضية تدور حول IL-17A ودوره الالتهابي. وبالتالي، فإن العلاج المضاد لـ IL-17A لا يحسن فقط مظاهر الصدفية الجلدية، ولكن أيضاً التهاب القلب والأوعية الدموية والعوامل الأيضية و المجالات المختلفة من التهاب المفاصل الصدفي (PsA) بما في ذلك التهاب المفاصل المحيطي، التهاب الأوتار، التهاب الأصابع، والمشاركة المحورية⁽³²⁾.



الشكل (١-٤): عائلة الإنترلوكين-١٧ من السايتوكينات^(٣٢).

يلعب IL-17 دوراً محورياً في تحفيز الاستجابة الالتهابية عن طريق تنشيط مسارات الإشارات الخلوية مثل NF-κB و MAPK، مما يؤدي إلى إنتاج كميات كبيرة من السيتوكينات الالتهابية مثل IL-6 و α-TNF، بالإضافة إلى تحفيز إنتاج الكيموكتينات التي تجذب الخلايا المناعية إلى موقع الالتهاب.

يُساهم IL-17 أيضاً في تعزيز إنتاج البيتايدات المضادة للميكروبات مثل الديفينسينات، مما يجعله عنصراً رئيسياً في الدفاع ضد العدوى الفطرية والبكتيرية. ومع ذلك، فإن الإفراط في إنتاج IL-17 يرتبط بتطور العديد من الأمراض الالتهابية المزمنة والمناعية الذاتية مثل داء الصدفية، والتهاب المفاصل الصدفي، والتصلب المتعدد. في الصدفية، يؤدي النشاط الزائد لـ IL-17 إلى تحفيز تكاثر الخلايا الكيراتينية وتراكمها، مما يسبب سماكة الجلد وظهور اللويحات الصدفية. تُظهر العلاجات التي تستهدف IL-17، مثل Secukinumab، فعالية كبيرة في تقليل النشاط الالتهابي وتحسين أعراض المرض^(٣٣).

8.1.1 دور سيتوكينات 17-L في الصدفية

في الظروف الفسيولوجية، يساهم مسار 17-L في الدفاعات ضد الفطريات والبكتيريا خارج الخلية. على وجه الخصوص، يعمل 17A كجسر بين الجهاز المناعي الفطري والتكييفي. من خلال التعبير عن الكيموكتينات والتردرجات، يبدأ 17A الاستجابات المناعية على الأسطح المخاطية، مما يؤدي إلى تجنيد العدلات إلى الأنسجة. بدورها، تفرز العدلات 17-L، مما يعزز الاستجابة ويؤدي إلى تجنيد المزيد من العدلات. ومع ذلك، يلعب مسار 17-L أيضًا دورًا مهمًا في أصل ودورة الالتهاب التلقائي للصدفية. عندما يتعرض شخص لديه استعداد وراثي لمحفز للصدفية، يبدأ الجهاز المناعي التكييفي سلسلة من التفاعلات المناعية. تبدأ الخلايا المتغصنة النخاعية إطلاق 12-L و 23-L؛ ومع ذلك، يعتقد أن مسار 23-L هو المسار السائد في التسبب في الصدفية. يدعم 23-L بقاء وتمايز وتنشيط خلايا Th17، التي تفرز سيتوكينات 17-L. بينما كان يعتقد سابقًا أن خلايا Th17 هي المصدر الرئيسي لـ 17-L، تشير الأبحاث الجديدة إلى أن الخلايا البدنية والعدلات هي النوع الخلوي السائد الذي يحتوي ويطلق 17-L في الجلد المصاب بالصدفية. تطلق هذه المجموعة الفرعية من العدلات والخلايا البدنية 17-L من خلال تنشيط 23-L، مما قد يفسر فعالية العلاجات التي تستهدف 23-L في الصدفية. قد تشمل المصادر الإضافية لـ 17-L الخلايا الليمفاوية الفطرية، والخلايا القاتلة الطبيعية، وخلايا جاما-دلتتا التائية⁽³⁴⁾.

يعمل 17-L مباشرة على الخلايا الكيراتينية، مما يؤدي إلى تكاثر الخلايا الكيراتينية وإنتاج السيتوكينات والكيموكتينات والببتيدات المضادة للميكروبات المرتبطة بالصدفية. تعزز العوامل التي تطلقها الخلايا الكيراتينية حلقة التغذية الراجعة الإيجابية عن طريق تحفيز إنتاج خلايا التهابية إضافية وخلايا تنتج 17-L . بينما يعمل 17A و 17F بشكل فردي كوسطاء التهابيين في سلسلة الصدفية، فإنهما يعملان أيضًا بشكل تآزر لتعزيز زيادة الالتهاب. أظهر تحييد كل من السيتوكينات انخفاضًا أكبر

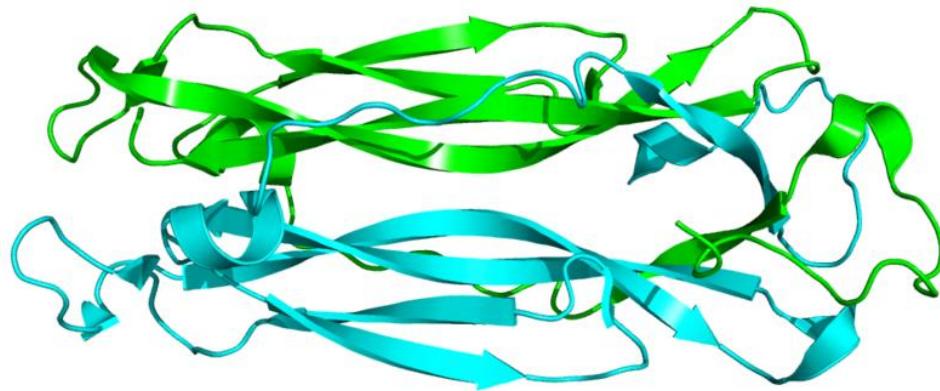
في الالتهاب في المختبر مقارنة بحجب IL-17A أو IL-17F بشكل منفرد. بالإضافة إلى ذلك، يعزز IL-17E حلقـة التغذـية الراجـعة الـالـتهـابـية من خـلـل زـيـادـة التـعبـير عن الجـينـات المـشارـكة في (Chemotaxis)، مما يـعـزـز تـجـنـيد وـتـشـيـط الخـلـاـيا الفـطـرـية. يـعـزـز IL-17A أـيـضـاـ النـشـاط المـسـبـب لـالتـخـثـرـ في الخـلـاـيا البـطـانـية وـيـزـيد من التـأـثـيرـات الـالـتهـابـية عـلـى البـلاـعم وـالـخـلـاـيا المتـغـصـنة. بالإضافة إلى هـذـا المـسـارـ، يـعـمل IL-17A بـشـكـل تـازـيـ مع TNF- α لـتـنظـيم السـيـتوـكـيـنـات المرـتـبـطة بالـصـدـفـيـة وجـينـات الخـلـاـيا الكـيرـاتـينـية. يتم التـعبـير عن مـسـتـقـبـلات كل من TNF- α وIL-17A على الخـلـاـيا الكـيرـاتـينـية. عند تحـفيـزـ المـسـتـقـبـلـينـ في نفسـ الـوقـتـ، يتم زـيـادـةـ مـسـتـوـيـاتـ السـيـتوـكـيـنـاتـ الـالـتهـابـيةـ بشـكـلـ تـازـيـ أوـ تـراـكـميـ. يتم دـعـمـ هـذـهـ الـعـلـاقـةـ بشـكـلـ أـكـبـرـ من خـلـلـ أـكـثـرـ مـنـ 350ـ جـينـاـ يتمـ تـنظـيمـهاـ بشـكـلـ مشـتـركـ بـوـاسـطـةـ IL-17/TNF- α ـ،ـ العـدـيدـ مـنـهـاـ يـتـعـبـرـ عـنـهـ بـشـكـلـ كـبـيرـ فـيـ الجـلدـ المصـابـ بالـصـدـفـيـةـ (35).

8.1.2: الوظائف المناعية لـIL-17A

- تعـزيـزـ إـنـتـاجـ السـيـتوـكـيـنـاتـ الـالـتهـابـيةـ مـثـلـ IL-6ـ وـTNF- α ـ.
- تحـفيـزـ إـنـتـاجـ الـكـيمـوـكـيـنـاتـ التـيـ تـجـذـبـ الخـلـاـياـ الـمنـاعـيةـ إـلـىـ مواـضـعـ الـالـهـابـ.
- تعـزيـزـ تـكـاثـرـ الخـلـاـياـ الـكـيرـاتـينـيةـ فـيـ الجـلدـ،ـ ماـ يـؤـديـ إـلـىـ زـيـادـةـ سـماـكـةـ الجـلدـ وـظـهـورـ لـويـحـاتـ الصـدـفـيـةـ.ـ (36).

8.1.3: دور IL-17A في الأمراض المناعية الذاتية

يـعـتـبرـ IL-17Aـ الـمـسـؤـولـ الأـسـاسـيـ عـنـ الـاسـتـجـابـةـ الـالـهـابـيةـ الـمـفـرـطـةـ فـيـ دـاءـ الصـدـفـيـةـ.ـ أـظـهـرـتـ درـاسـاتـ مـثـلـ (Batta *et al.* 2023)ـ أـنـ الـمـرـضـىـ الـمـصـابـينـ بـالـصـدـفـيـةـ لـديـهـمـ اـرـتـقـاعـ مـلـوـظـ فيـ مـسـتـوـيـاتـ IL-17Aـ مـقـارـنـةـ بـالـأـشـخـاصـ الـأـصـحـاءـ.



الشكل (1-5): البنية البلورية للإنترلوكين 17 البشري في شكله الثنائي⁽³⁸⁾.

9.1 الآليات الجزيئية المشتركة بين IL-4 و IL-17 في داء الصدفية

يلعب كل من الإنترلوكين 4 (IL-4) وإنترلوكين 17 (IL-17) أدواراً متعاكسة في تنظيم الاستجابات المناعية والالتهابية، مما يبرز أهمية التوازن بينهما في تطور الأمراض المناعية الذاتية مثل داء الصدفية. يعتبر داء الصدفية مرضًا معقدًا ناتجًا عن فرط تنشيط الاستجابات المناعية، وخصوصاً استجابة الخلايا الثانية المساعدة من النوع الثالث (Th17) والخلايا الثانية المساعدة من النوع الثاني (Th2).

- يعمل IL-4 كمضاد طبيعي لنشاط IL-17 عن طريق تثبيط مسار Th17.
- نقص IL-4 يؤدي إلى زيادة إنتاج IL-17 وتقام الأعراض.
- في المقابل، قد يؤدي تحفيز IL-4 إلى تخفيف النشاط الالتهابي.
- ينشط IL-17 مسارات مثل NF-κB و MAPK مما يحفز الالتهاب.
- يثبط IL-4 هذه المسارات عبر تنشيط مسار STAT6.
- توازن IL-4/IL-17 يعتبر حاسماً في السيطرة على الالتهاب.

يعتبر IL-17 سيتوكين التهابي رئيسي ثُقرزه الخلايا Th17 ، ويُحفز إنتاج السيتوكينات والكيموكتينات الالتهابية مثل IL-6 و α -TNF، مما يؤدي إلى جذب الخلايا المناعية مثل العدلات إلى موقع الالتهاب. كما يعمل IL-17 على تحفيز تكاثر الخلايا الكيراتينية في الجلد، وهو ما يؤدي إلى سماكة الجلد وتكون اللويحات الصدفية، والتي تُعد سمة مميزة لداء الصدفية. المسارات الجزيئية المرتبطة بـ IL-17 تشمل تنشيط عوامل الإشارة مثل NF-κB وMAPK، مما يعزز الاستجابة الالتهابية المفرطة .⁽³⁸⁾

على النقيض، يلعب IL-4 دوراً مضاداً للالتهاب من خلال تشبيط عمل الخلايا Th17 وتحفيض إنتاج IL-17. IL-4 يعزز تمايز الخلايا الثانية غير المتمايزة (Th0) إلى خلايا Th2 ، ويضبط الخلايا Th17 التي تعتبر المسيبة الرئيسية للالتهابات المزمنة. يعمل IL-4 أيضاً عبر مسار JAK-STAT6 لتنظيم التعبير الجيني وتحفيز إنتاج مضادات الالتهاب، مما يُقلل من نشاط السيتوكينات الالتهابية ويعيد التوازن المناعي. الاختلال في هذا التوازن بين IL-4 و IL-17 يؤدي إلى زيادة نشاط IL-17-المقابل انخفاض مستويات IL-4 ، مما يعزز الالتهاب المزمن ويفاقم أعراض الصدفية. تُظهر الدراسات أن تحفيز IL-4 أو تشبيط IL-17 باستخدام العلاجات البيولوجية مثل Dupilumab مثبط IL-4R أو Secukinumab مثبط IL-17A يمكن أن يحقق تحسناً ملحوظاً في تقليل نشاط المرض واستعادة التوازن المناعي. وبالتالي، يمثل التداخل الجزيئي بين IL-4 و IL-17 هدفاً رئيسياً لفهم الآليات المرضية لداء الصدفية، وتطوير استراتيجيات علاجية فعالة تستهدف إعادة التوازن المناعي وتحفيض الأعراض المرتبطة بالمرض .⁽³⁹⁾

10.1: الدراسات السابقة حول دور IL-4 و IL-17

تناولت العديد من الدراسات العلمية الدور المحوري لكل من الإنترلوكين 4 (IL-4) والإنترلوكين 17 (IL-17) في تنظيم الاستجابات المناعية وتطور الأمراض الالتهابية والمناعية الذاتية، خاصة داء

الصدفية. تُظهر الأبحاث أن الاختلال بين هذين السيتوكينين يلعب دوراً رئيسياً في تفاقم أعراض المرض. فيما يتعلق بـ IL-17 ، أثبتت الدراسات أنه يُعتبر العامل الأساسي في تنشيط الالتهابات المزمنة. دراسة أجراها Girolomoni et al. (2017) أكَّدت أن مستويات IL-17 تكون مرتفعة بشكل ملحوظ في مرضى الصدفية مقارنة بالأشخاص الأصحاء. كما أظهرت النتائج أن العلاجات البيولوجية التي تستهدف IL-17 ، مثل Ixekizumab و Secukinumab ، تُساهم في تقليل سماكة الجلد واللويحات الصدفية بنسبة كبيرة من خلال تنشيط النشاط الالتهابي المفرط.

من ناحية أخرى، أظهرت أبحاث مثل دراسة Curtis (2006) أن IL-4 يعمل كمضاد طبيعي للإشارات الالتهابية من خلال قمع إنتاج IL-17 وتنشيط الخلايا Th17. كما أكَّدت النتائج أن تحفيز IL-4 ، باستخدام مثبطات مستقبلاته مثل Dupilumab ، يُساهم في إعادة التوازن المناعي وتخفيف أعراض الأمراض الالتهابية مثل الربو وداء الصدفية.

أكَّدت دراسة Fletcher et al. (2020) أن تنشيط IL-17 باستخدام مثبطات بيولوجية أدى إلى تقليل الأعراض بنسبة 80%. وأوضحت Chiu et al. (2012) أن المرضى المصابين بالصدفية ظهُرُون نشاطاً مرتفعاً للخلايا Th17

دراسة أخرى بواسطة Floc'h et al. (2019) أكَّدت أن Dupilumab ، وهو مثبط لـ IL-4R α ، يُحسن من الأعراض لدى المرضى الذين يعانون من أمراض التهابية متعددة.

تُظهر الدراسات السابقة أن فهم التداخل بين IL-4 و IL-17 يمثل خطوة أساسية لتطوير علاجات فعالة تستهدف المسارات المناعية المحددة، مما يُساهم في تحسين جودة الحياة للمريض وتقليل حدة الأعراض.

11.1 الجوانب الجينية في الصدفية

تعتبر الطفرات في الجينات IL4 و IL17 من أهم العوامل الوراثية المؤدية لتفاقم المرض. تشمل هذه

الطفرات:

1. طفرات المستقبل: IL17 تزيد من استجابة الخلايا الالتهابية.

2. طفرات IL4R : تقلل من فعالية IL-4 في كبح الالتهاب.

3. HLA-Cw6: يرتبط بشدة المرض وتكرار نوباته.

الاستنتاجات والتوصيات

1.5: الاستنتاجات

ان التعبير الجيني لـ IL-17ا يزداد في مرضي الصدفية مقارنة بالمجموعة الضابطة. تشير هذه النتيجة إلى أن IL-17ا يلعب دوراً رئيسياً في تشفيط الالتهاب المناعي المرتبط بالصدفية. على العكس من ذلك تماماً فإن التعبير الجيني لـ IL-4a في مرضي الصدفية ينخفض بشكل كبير. يشير هذا الانخفاض إلى تقليل التأثير المثبط لـ IL-4a على الاستجابة الالتهابية، مما قد يسهم في تفاقم المرض.

ان اختلال التوازن بين IL-4a وIL-17a قد يكون عاملاً رئيسياً في تطور الصدفية. يدعم هذا الاستنتاج الفرضية القائلة بأن التوازن بين السيتوكينات المضادة للالتهاب والموالية للالتهاب يلعب دوراً حاسماً في الأمراض الالتهابية المزمنة. التغيرات الجينية (SNPs) تم تحديدها في جينات IL-4a وIL-17a لدى مرضى الصدفية، وتشير هذه النتائج إلى أن التغيرات الجينية قد تسهم في زيادة خطر الإصابة بالمرض.

2.5: التوصيات

- إجراء دراسات على نطاق أوسع لتأكيد النتائج وتحديد التغيرات الجينية الأخرى المرتبطة بالصدفية.
- إجراء دراسات وظيفية لفهم كيفية تأثير التغيرات الجينية على نشاط الجينات، يمكن أن تشمل هذه الدراسات تجارب على الخلايا والحيوانات لفهم الآليات الجزيئية الكامنة وراء المرض.
- تطوير وتجربة مثبطات IL-17a لتقليل الالتهاب المناعي في الصدفية.

- Singh, R., Koppu, S., Perche, P. O., & Feldman, S. R. (2021). The cytokine mediated molecular pathophysiology of psoriasis and its clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12793.
- Sauder, D. N., & Sauder, M. B. (2013). Molecular mechanisms in psoriasis: historical perspective and current pathogenesis. *Expert Review of Dermatology*, 8(1), 1–3.
- Honma, M., & Nozaki, H. (2021). Molecular pathogenesis of psoriasis and biomarkers reflecting disease activity. *Journal of Clinical Medicine*, 10(15), 3199.
- Kadagothy, H., Nene, S., Amulya, E., Vamburkar, G., Rajalakshmi, A., Khatri, D. K., Singh, S. B., & Srivastava, S. (2023). Perspective insights of small molecules, phytoconstituents and biologics in the management of psoriasis: A focus on targeting major inflammatory cytokine pathways. *European Journal of Pharmacology*, 947, 175668.
- Zhou, X., Chen, Y., Cui, L., Shi, Y., & Guo, C. (2022). Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death and Disease*, 13(1).
- Meephansan, J., Subpayasarn, U., Komine, M., & Ohtsuki, M. (2017). Pathogenic role of cytokines and effect of their inhibition in psoriasis. In InTech eBooks.
- Abbas, A., Lichtman, A., & Pillai, S. (2023). Basic Immunology E-Book (7th ed.). Elsevier.
- Dhabale, A., & Nagpure, S. (2022). Types of psoriasis and their effects on the immune system. *Cureus*.

Li, L., Lu, J., Liu, J., Wu, J., Zhang, X., Meng, Y., Wu, X., Tai, Z., Zhu, Q., & Chen, Z. (2024). Immune cells in the epithelial immune microenvironment of psoriasis: emerging therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*, 14.

Schön, M. P., & Wilsmann-Theis, D. (2023). Current developments and perspectives in psoriasis. *JDDG Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 21(4), 363–372.

Guo, J., Zhang, H., Lin, W., Lu, L., Su, J., & Chen, X. (2023). Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1).

Sieminska, I., Pieniawska, M., & Grzywa, T. M. (2024). The Immunology of Psoriasis—Current Concepts in Pathogenesis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 66(2), 164–191.

Kasprowicz-Furmańczyk, M., Narbutt, J., Borzęcki, A., & Owczarczyk-Saczonek, A. (2023). Does molecular scarring in psoriasis exist? A review of the literature. *Advances in Dermatology and Allergology*, 40(4), 473–480.

Malakou, L. S., Gargalionis, A. N., Piperi, C., Papadavid, E., Papavassiliou, A. G., & Basdra, E. K. (2018). Molecular mechanisms of mechanotransduction in psoriasis. *Annals of Translational Medicine*, 6(12), 245.

Puig, L., Costanzo, A., Muñoz-Elías, E. J., Jazra, M., Wegner, S., Paul, C. F., & Conrad, C. (2021). The biological basis of disease recurrence in psoriasis: a historical perspective and current models. *British Journal of Dermatology*, 186(5), 773–781.

Benezeder, T., & Wolf, P. (2019). Resolution of plaque-type psoriasis: what is left behind (and reinitiates the disease). *Seminars in Immunopathology*, 41(6), 633–644.

Ringham, L., Prusinkiewicz, P., & Gniadecki, R. (2019). Skin Patterning in Psoriasis by Spatial Interactions between Pathogenic Cytokines. *iScience*, 20, 546–553

Liu, S., Li, D., & Tao, W. (2022). Developing novel molecular targeted therapeutics for topical treatment of psoriasis. In IntechOpen eBooks.

Hawkes, J. E., Chan, T. C., & Krueger, J. G. (2017). Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(3), 645–653.

Ortiz-Lopez, L. I., Choudhary, V., & Bollag, W. B. (2022). Updated Perspectives on Keratinocytes and Psoriasis: Keratinocytes are More Than Innocent Bystanders. *Psoriasis Targets and Therapy*, Volume 12, 73–87.

Xie, M., Zhang, M., Qiao, Y., Yang, Y., Xie, F., Chen, L., Liu, N., & Gu, J. (2023). Molecular mechanism of PSORI-CM01 for psoriasis by regulating the inflammatory cytokines network. *Journal of Ethnopharmacology*, 318, 116935.

Raharja, A., Mahil, S. K., & Barker, J. N. (2021). Psoriasis: a brief overview. *Clinical Medicine*, 21(3), 170–173.

Batta, S., Khan, R., Zaayman, M., Limmer, A., Kivelevitch, D., & Menter, A. (2023). IL-17 and -23 Inhibitors for the Treatment of Psoriasis. *EMJ Allergy & Immunology*.

- Girolomoni, G., Strohal, R., Puig, L., Bachelez, H., Barker, J., Boehncke, W., & Prinz, J. (2017). The role of IL-23 and the IL-23/TH17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(10), 1616–1626.
- Curtis, J. (2006). INTERLEUKINS | IL-4. In *Elsevier eBooks* (pp. 354–359).
- Fletcher, J. M., Moran, B., Petrasca, A., & Smith, C. M. (2020). IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Clinical & Experimental Immunology*, 201(2), 121–134.
- Chiu, H., Cheng, Y., & Tsai, T. (2012). T helper type 17 in psoriasis: From basic immunology to clinical practice. *Dermatologica Sinica*, 30(4), 136–141.
- Floc'h, A. L., Allinne, J., Nagashima, K., Scott, G., Birchard, D., Asrat, S., Bai, Y., Lim, W. K., Martin, J., Huang, T., Potocky, T. B., Kim, J. H., Rafique, A., Papadopoulos, N. J., Stahl, N., Yancopoulos, G. D., Murphy, A. J., Sleeman, M. A., & Orengo, J. M. (2019). Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*, 75(5), 1188–1204.
- Lee, K., Leung, K., Tang, N. L. S., & Wong, M. (2018). Discovering Genetic Factors for psoriasis through exhaustively searching for significant second order SNP-SNP interactions. *Scientific Reports*, 8(1).