

Original Article

Study of the Frequency of Mononuclear Cells Expressing MR1 Protein in the Synovial Fluid of Patients with Rheumatoid Arthritis

Vahid Zare¹ , Ali Shams¹  , Mohammad Taher Tahoori¹ , Ali Dehghan² 

¹ Department of Immunology, Medicine Faculty, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

² Department of Rheumatology, Shahid Sadoughi Hospital, University of Medical sciences, Yazd, Iran

✉ **Corresponding author:**

Department of Immunology,
Medicine Faculty, Shahid
Sadoughi University of
Medical Sciences, Yazd, Iran

Email: alis743@yahoo.com

Tel: +98 2151212252

Postal Code: 8916978477

Received: October 16, 2025

Revised: May 26, 2026

Accepted: June 09, 2026

Citation:

Zare V, SHams A, Tahoori M.T, Dehghan A. Study of the Frequency of Mononuclear Cells Expressing MR1 Protein in the Synovial Fluid of Patients with Rheumatoid Arthritis. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2026; 34(4): 10177-185.

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disorder with a prevalence of 0.5 to 1 percent in the population. Recently, a population of immune cells known as mucosal-associated invariant T cells (MAIT cells) has been identified in humans, although their role in RA remains unclear. These cells respond to antigens presented by MHC class I-like molecules called MR1. This study examined the expression level of MR1 molecules on the surface of mononuclear cells in the synovial fluid of patients with RA.

Methods: In this case-control study, 14 patients with advanced RA and 14 healthy individuals were selected. Synovial fluid and peripheral blood samples were collected from the patients. Additionally, only blood samples were collected from the healthy individuals. The frequency of MR1-expressing cells in synovial fluid and peripheral blood was measured using flow cytometry and reported as the average percentage of MR1-positive cells.

Results: On average, 12.5% of synovial fluid cells from patients with rheumatoid arthritis expressed the MR1 protein. In addition, 0.65% of peripheral blood cells in these patients were positive for MR1. In the control group, 0.61% of peripheral blood mononuclear cells showed MR1 expression. Statistical analysis showed that the expression level of MR1 on mononuclear cells in synovial fluid of rheumatoid arthritis patients was significantly higher than in the blood of these patients and in the blood of healthy individuals ($P < 0.001$).

Conclusion: The increased expression of MR1 on the surface of mononuclear cells in the synovial fluid of RA patients may lead to the activation of MAIT cells.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Mucosal-Associated Invariant T, MHC Class I-related protein 1 (MR1).

بررسی فراوانی سلول‌های تک هسته‌ای بیان کننده پروتئین MR1 در مایع مفصلی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

وحید زارع^۱ ID، علی شمس^۱ ID، محمدطاهر طه‌پوری^۱ ID، علی دهقان^۲ ID

^۱ گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران
^۲ گروه داخلی (روماتولوژی)، بیمارستان شهید صدوقی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

✉ نویسنده مسئول:

گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی،
 دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی،
 یزد، ایران

پست الکترونیک:

alis743@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۳۳۵۳۴۸۶۴

صندوق پستی: ۸۹۱۶۹۷۸۴۷۷

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۷/۲۴

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۳/۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۱۹

ارجاع:

زارع وحید، شمس علی، طه‌پوری محمدطاهر، دهقان علی. بررسی فراوانی سلول‌های تک هسته‌ای بیان کننده پروتئین MR1 در مایع مفصلی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۵؛ ۳۴ (۴): ۱۰۱۷۷-۱۸۵.

مقدمه: آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری مفصلی خودایمن التهابی با شیوع ۰/۵ تا ۱ درصدی در جوامع است. جمعیتی از سلول‌های ایمنی به نام سلول‌های T نامتغیر مخاطی (MAIT) در انسان شناسایی شده‌اند که هنوز نقش آنها در RA مشخص نشده است. این سلول‌ها به آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط مولکول‌های شبه MHC کلاس یک به نام MR1 پاسخ می‌دهند. در این مطالعه میزان بیان مولکول‌های MR1 بر سطح سلول‌های تک هسته‌ای در مایع مفصلی بیماران RA بررسی می‌گردد.

روش بررسی: در این مطالعه مورد شاهدی ۱۴ فرد بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید پیشرفته و ۱۴ فرد سالم انتخاب شدند. با کسب رضایت از هر بیمار مایع مفصلی و خون محیطی دریافت شد. از افراد سالم نیز ۵ میلی لیتر خون محیطی گرفته شد. فراوانی سلول‌های بیان کننده MR1 در مایع مفصلی و خون محیطی با روش فلوسایتومتری سنجیده شد. از آزمون Mann-Whitney برای مقایسه میانگین درصد سلول‌ها بیان کننده MR1 در گروه‌های مورد مطالعه استفاده شد و $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج: به‌طور میانگین ۱۲/۵ درصد از سلول‌های مایع مفصلی در بیماران RA، پروتئین MR1 را بیان کردند. همچنین ۰/۶۵ درصد از سلول‌های خون محیطی این بیماران نیز از نظر MR1 مثبت بودند. در گروه کنترل، ۰/۶۱ درصد از سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی MR1 را بیان کردند. فراوانی سلول‌های بیان‌کننده MR1 در خون محیطی افراد سالم و بیماران RA تفاوت معنی‌داری نشان ندادند در حالی‌که فراوانی سلول‌های تک‌هسته‌ای بیان کننده MR1 در مایع مفصلی در این بیماران به‌طور معنی‌داری از خون این بیماران و از خون افراد سالم بیشتر بود ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که ۱۲/۵ درصد از سلول‌های تک‌هسته‌ای مایع مفصلی بیماران RA پروتئین MR1 را بیان می‌کنند که می‌تواند به فعالیت سلول‌های MAIT منجر شود.

واژه‌های کلیدی: آرتریت روماتوئید، سلول‌های MAIT، سلول‌های تک‌هسته‌ای مایع مفصلی، MR1

مقدمه

آرتریت روماتوئید (RA) یک بیماری خودایمن التهابی مزمن است (۱) که سلول‌های مختلف سیستم ایمنی و سایتوکین‌های التهابی ناشی از فعالیت آن‌ها و عوامل ژنتیکی و تغییرات اپی‌ژنتیک در ایجاد آن نقش دارند (۲). وراثت حدود ۶۰ درصد در ایجاد RA نقش دارد و حدود ۱۰۰ جایگاه در طول ژنوم مستعد کننده ابتلا به RA می‌باشد (۱). شیوع RA در بیشتر مناطق جهان بین ۰/۵ تا ۱ درصد است ولی این میزان در برخی قومیت‌ها متفاوت است. در جمعیت بومیان آمریکا میزان بالای ۵ تا ۶ درصدی گزارش شده است (۳). شیوع RA در سال ۲۰۲۱ در تهران ۰/۳۳٪ گزارش شد (۴). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که سیستم ایمنی به‌ویژه لنفوسیت‌های T در ایجاد RA دخالت دارند. در سال‌های اخیر جمعیتی از سلول‌های T به‌نام سلول‌های T مخاطی با گیرنده نامتغیر یا MAIT (Mucosal-Associated Invariant T) شناسایی شده‌اند. برای فعالیت این سلول‌ها، باید آنتی‌ژن‌ها بر سطح پروتئین‌های شبه MHC کلاس یک به‌نام MR1 (MHC Class I-related protein 1) به آن‌ها عرضه شوند (۵). پروتئین MR1 در سال ۱۹۹۵ توسط هاشیموتو کشف شد. ژن این پروتئین بر روی کروموزوم شماره یک انسان قرار دارد. از نظر ساختار، MR1 همانند MHC-I است و برای بیان بر سطح سلول‌ها به زنجیره بتا ۲ میکروگلوبولین نیاز دارد. پروتئین MR1 متابولیت‌های فولاتی مشتق از ویتامین B12 میکروبی را به سلول‌های MAIT عرضه می‌کند و سبب فعالیت این سلول‌ها می‌شود. علاوه بر این سلول‌های MAIT تحت تاثیر IL-12 و IL-18 نیز فعال می‌شوند. این سلول‌ها پس از فعالیت با تولید سایتوکین‌هایی مانند TNF- α و IL-17 سبب تشدید پاسخ‌های التهابی می‌شوند. این سایتوکاین‌ها در بیماری‌زایی و آسیب بافتی در مفاصل نیز دخالت مستقیم دارند (۶،۷). مطالعات اخیر ارتباط بین عرضه آنتی‌ژن توسط MR1 و سلول‌های MAIT در بیماری‌های خودایمنی را نشان می‌دهند. این سلول‌ها در بیماری‌های مختلف مانند مالتیپل اسکلروزیس، لوپوس، بیماری‌های التهابی روده و پسوریازیس نقش مستقیم دارند. مطالعات روی مدل‌های حیوانی نشان داده است که سلول‌های MAIT در بیماری‌زایی RA نیز نقش دارند. اما نحوه و علت فعالیت این سلول‌ها در فضای سینوویال در بیماری RA در انسان مشخص نشده است. هنوز ما اطلاعات ثابت شده‌ای از

میزان بیان پروتئین‌های MR1 بر سطح سلول‌های تک هسته‌ای مفصلی نداریم (۸). از آنجایی که هنوز تحقیقاتی در خصوص میزان بیان پروتئین MR1 که سبب فعالیت سلول‌های MAIT در مایع مفصل بیمارارن RA می‌شود انجام نشده است و از طرفی با توجه به دانش قبلی در خصوص وجود عوامل التهابی در مایع مفصلی بیمارارن RA از جمله IL-17 و عدم آگاهی ما از منبع تولید این سایتوکین‌ها و همچنین حضور ثابت شده سلول‌های MAIT در مفصل این بیمارارن، در این مطالعه ما به دنبال بررسی فراوانی سلول‌های تک هسته‌ای بیان کننده MR1 در مایع مفصلی بیمارارن RA هستیم تا شیوه فعالیت سلول‌های MAIT در این بیماری شناخته شود. نتایج این مطالعه می‌تواند به اتخاذ راه کارهای مناسب‌تر برای درمان این بیماری منجر شود.

روش بررسی

نوع مطالعه و معیارهای ورود و خروج: این مطالعه از نوع مورد-شاهدی بر روی ۱۴ بیمار مبتلا به RA مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد در بازه زمانی سال‌های ۱۳۹۹ تا سال ۱۴۰۱ و ۱۴ فرد سالم مراجعه‌کننده به مرکز انتقال خون یزد انجام شد. آزمایش‌های مورد نیاز در گروه ایمنی‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انجام گرفت. معیارهای ورود به مطالعه برای افراد سالم عبارت بودند از عدم ابتلا به بیماری‌های مفصلی در زمان شروع مطالعه، عدم عفونت فعال در یک ماه گذشته، عدم استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در یک ماه اخیر، عدم ابتلا فرد به سایر بیماری‌های خودایمن و متابولیک مانند دیابت، رضایت کامل شخص. معیارهای ورود به مطالعه برای بیمارارن شامل ابتلا و تشخیص قطعی بیماری RA براساس تشخیص متخصص روماتولوژی و معیاری‌های انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR/EULAR 2010) انجام شد. بنابراین همه بیمارارن در مرحله پیشرفته بیماری RA قرار داشتند. همه بیمارارن شرکت‌کننده در این مطالعه زن بودند. وجود سایر بیماری‌های خودایمن و التهابی، دریافت دارو و قرارگیری در روند درمان و کنترل التهاب و انصراف شخص از شرکت در مطالعه از دیگر معیارهای خروج از مطالعه برای افراد بیمار بودند.

روش نمونه‌گیری و تعیین حجم نمونه: نمونه‌های مورد مطالعه به‌صورت تصادفی از بین افراد مبتلا به RA مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید صدوقی و بر اساس معیارهای ورود و خروج که

این مطالعه از دستگاه فلوسایتومتری BD FACS Calibur (USA) مجهز به دو لیزر استفاده گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

درصد سلول‌های بیان کننده MR1 از داده‌های به دست آمده به وسیله نرم افزار Flowjo version 10 آنالیز گردید. نرمالیتی داده‌ها بر اساس آزمون Shapiro-Weilk بررسی گردید. به علت نرمال نبودن از آزمون Mann-Whitney برای مقایسه میانگین درصد سلول‌ها در گروه‌های مورد مطالعه استفاده شد. نمایش داده‌ها به شکل میانگین $\pm$ خطای معیار بود و $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

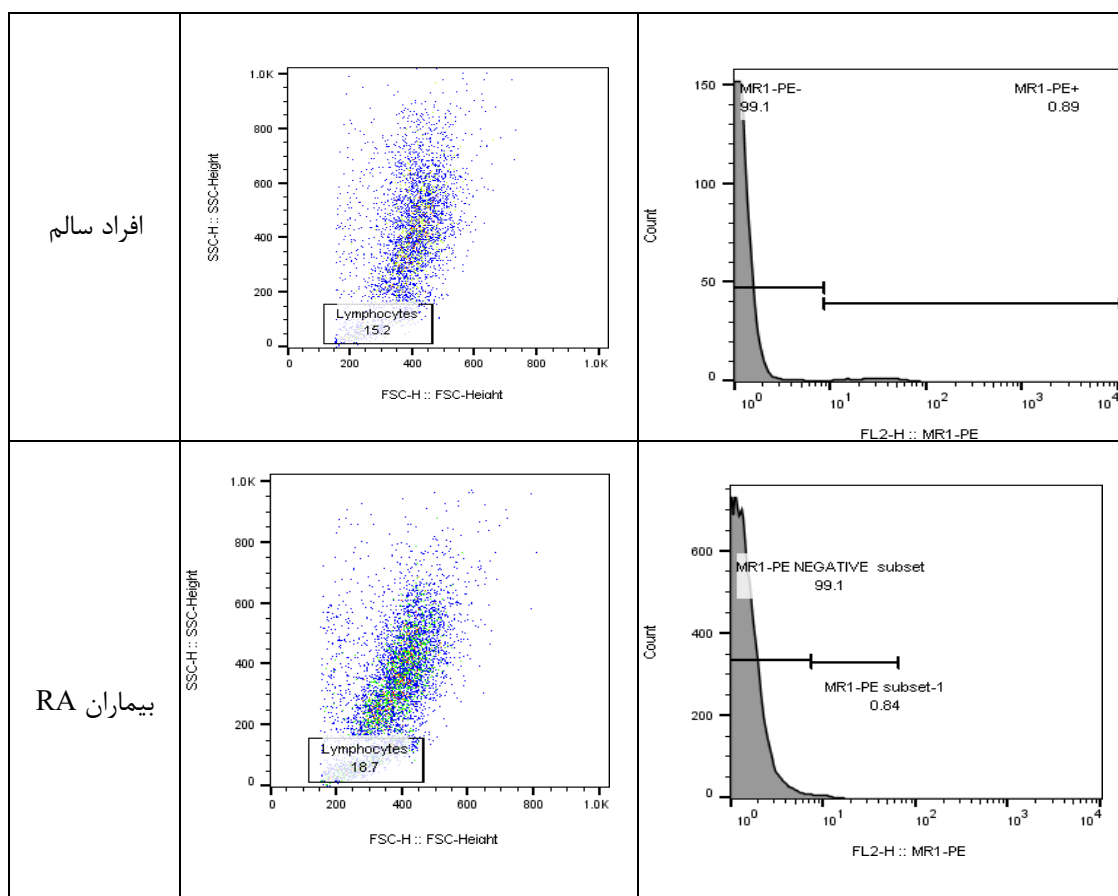
ویژگی‌های گروه‌های مورد مطالعه: افراد شرکت کننده در این مطالعه همگی زن با میانگین سنی $52 \pm 6/74$ برای بیماران و $46 \pm 7/21$ برای افراد سالم بود. گروه کنترل یا افراد سالم بدون هیچ بیماری التهابی فعال بودند که از آن‌ها فقط نمونه خون گرفته شد. افراد بیمار طبق نظر متخصص روماتولوژی همگی در مرحله پیشرفته بیماری بودند و از این نظر با هم همسان سازی شدند. گروه کنترل از افراد سالم مراجعه کننده به سازمان انتقال خون یزد انتخاب شدند. دو گروه بیمار و کنترل از نظر سن نیز همسان سازی شدند.

نتایج فلوسایتومتری از خون محیطی بیماران آرتریت روماتوئید و گروه کنترل: پس از رنگ آمیزی سلول‌های خون محیطی درصد سلول‌های بیان کننده MR1 با دستگاه فلوسایتومتری مشخص گردید (شکل ۱). بر این اساس به طور میانگین در افراد سالم حدود $0/61$ درصد از سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی شاخص MR1 را بیان کردند در حالی که در بیماران RA این درصد برابر $0/65$ درصد بود که تفاوت معنی داری نشان نداد.

نتایج فلوسایتومتری مایع مفصلی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید: پس از رنگ آمیزی سلول‌های تک هسته‌ای مایع مفصلی، درصد سلول‌های بیان کننده MR1 با دستگاه فلوسایتومتری مشخص گردید. بر این اساس به طور میانگین $6/12$ درصد از کل سلول‌های تک هسته‌ای مفصلی در بیماران RA شاخص MR1 را بیان کردند (شکل ۲).

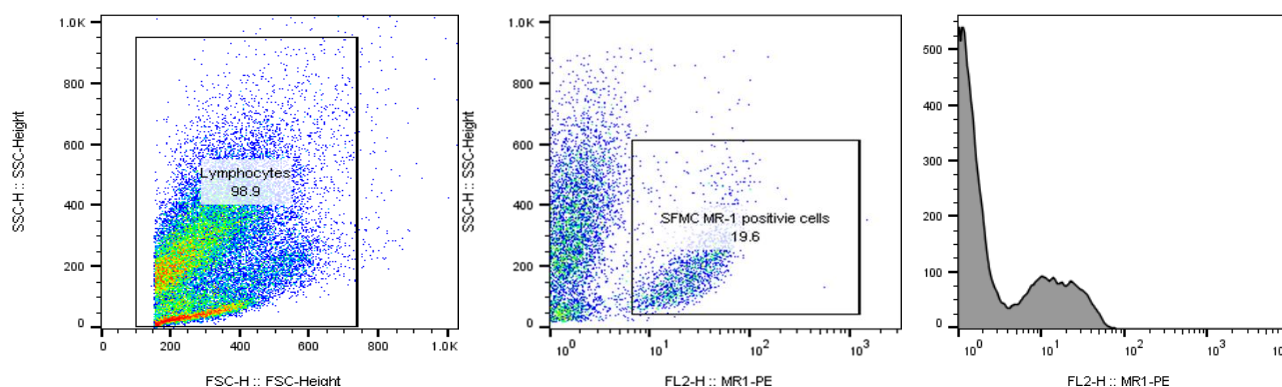
ذکر شده است، انتخاب شدند. بر اساس شرایط و معیارهای ورود و خروج مطالعه در بازه زمانی اردیبهشت ۱۴۰۰ لغایت اسفند همان سال از بیماران مراجعه کننده و بستری در بخش داخلی بیمارستان شهید صدوقی یزد تعداد ۱۴ بیمار RA وارد انتخاب شدند. پس از انتخاب بیماران، ۱۴ فرد سالم نیز از نظر سن و جنس با بیماران همسان سازی و به مطالعه شدند. از بیماران ده میلی لیتر مایع مفصلی و ۵ میلی لیتر خون محیطی و از افراد سالم نیز ۵ میلی لیتر خون محیطی هپارینه گرفته شد.

جداسازی و رنگ آمیزی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی و مایع مفصلی: از ۵ میلی لیتر خون هپارینه ۲۰۰ میکرولیتر برای آنالیز فلوسایتومتری کنار گذاشته شد و از باقی مانده خون با استفاده شیب غلظتی فایکول سلول‌های تک هسته‌ای جداسازی گردید. از ۱۰ میلی لیتر مایع مفصلی تازه با استفاده از فایکول سلول‌های تک هسته‌ای مایع مفصلی جداسازی شد. برای رنگ آمیزی مستقیم نمونه‌ها برای فلوسایتومتری در مورد مایع مفصلی سوسپانسیون ۱ میلیون سلول در میلی لیتر تهیه گردید. آنتی بادی Anti-MR1-PE از شرکت Biolegend تهیه و به میزان ۱۰ میکرولیتر معادل ۱۰ میلی گرم در میلی لیتر به این سلول‌ها اضافه گردید. این غلظت بر اساس تیتراسیون آنتی بادی به دست آمد. در این مطالعه برای هر نمونه یک لوله به عنوان ارزیابی رنگ پس زمینه بدون رنگ آمیزی و یک لوله به عنوان ایزوتا پ کنترل از شرکت Biolegend نیز استفاده گردید. گیتینگ بر اساس سلول‌های تک هسته انجام گرفت. به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۴ درجه و تاریکی انکوباسیون انجام شد. به لوله‌ها ۲ میلی لیتر PBS اضافه و در $400g$ به مدت ۶ دقیقه شستشو انجام گرفت. برای رنگ آمیزی سلول‌های خون محیطی ۱۰۰ میکرولیتر خون هپارینه به لوله‌های فلوسایتومتری اضافه شد. میزان ۱۰ میکرولیتر آنتی بادی Anti-MR1-PE اضافه، به مدت نیم ساعت در ۴ درجه سانتی گراد در تاریکی انکوباسیون صورت گرفت. سپس بافر لیز کننده به میزان ۲ میلی لیتر اضافه گردید و به مدت ۱۰ دقیقه در تاریکی انکوباسیون انجام شد. سپس به مدت ۶ دقیقه در $400g$ سانتریفیوژ شد و با خارج نمودن مایع رویی برای فلوسایتومتری آماده گردید. در



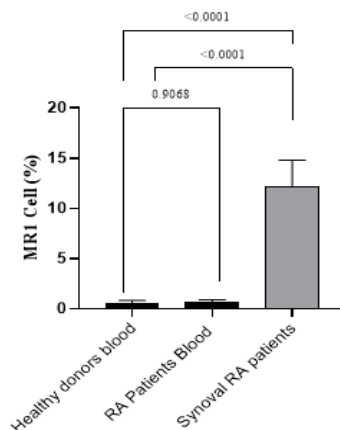
شکل ۱: فراوانی سلول‌های بیان کننده MR1 از خون محیطی بیمار RA و افراد سالم.

این نمودارها مربوط به یک فرد سالم و یک بیمار RA است. در این نمودارهای نقطه‌ای در خون محیطی سلول‌های تک هسته‌ای خون شامل لنفوسیت‌ها و منوسیت‌ها ماکروفاژها گیت شدند. چون آنالیز تک رنگی بود نمودار هیستوگرام انتخاب شد. در این نمودارها محور X نشان دهنده شدت رنگ فلورسنت و میزان بیان شاخص MR1 است. میزان بیان MR1 بر سطح سلول‌های مذکور در خون بیماران RA برابر 0.84% بدست آمد که با میزان بیان این مارکر بر سطح سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی افراد سالم تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($P>0.05$).



شکل ۲: فراوانی سلول‌های بیان کننده MR1 در مایع مفصلی بیماران RA.

این نمودارها مربوط به یک فرد سالم و یک بیمار RA است. در نمودار نقطه‌ای سمت چپ که مربوط به سلول‌های تک هسته‌ای مایع مفصلی است کل این جمعیت گیت شده است زیرا این سلول‌ها با فایکول جداسازی شده بودند. در نمودار نقطه‌ای وسط بر اساس SSC (محور X) و شدت فلورسنت گراف (محور Y) رسم شده است که نشان دهنده سلول‌های بیان کننده MR1 است. در نمودار سمت راست گراف هیستوگرام رسم شده که محور X نشان دهنده شدت رنگ فلورسنت و میزان بیان شاخص MR1 است. میزان بیان MR1 بر سطح سلول‌های مذکور در بیماران RA برابر ۱۹/۶ درصد بدست آمد.



شکل ۳: میانگین درصد فراوانی سلول‌های تک هسته‌ای بیان کننده MR1 در خون محیطی افراد سالم و مایع مفصلی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA). برای مقایسه میانگین درصد فراوانی سلول‌ها از آزمون آماری Man-Whitney U test استفاده شد. داده‌های این نمودار بصورت Mean±SD می‌باشد. در خون افراد سالم و بیمار بترتیب درصد فراوانی سلول‌های بیان کننده MR1 برابر بود با 0.89 ± 0.12 و 0.84 ± 0.13 به دست آمد. که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری در فراوانی این سلول‌ها در خون بیماران RA با افراد سالم مشاهده نشد، در حالی که در مایع مفصلی فراوانی این سلول‌ها به‌طور معنی‌داری ($P=0.0001$) افزایش نشان داد.

بحث

آرتریت روماتوئید یک بیماری خودایمن التهابی مزمن است که اغلب در سنین بالا دیده می‌شود و عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد آن نقش دارند. چندین مطالعه نقش سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی را در بیماری‌زای آن نشان می‌دهد. سلول‌های MAIT زیرگروهی از لنفوسیت‌های ایمنی ذاتی هستند که پس از فعالیت سایتوکاین‌های مختلفی از جمله IL4، IL17، IFN- γ و TNF α تولید می‌کنند این سلول‌ها آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط MR1 را شناسایی می‌کنند. عواملی از جمله متابولیت‌های ویتامین B لیگاند‌هایی هستند که توسط MR1 به سلول‌های MAIT عرضه می‌شوند. این سلول‌ها از مسیر وابسته به MR1 و هم‌چنین از طریق گیرنده‌های سایتوکاینی IL-12 و IL-18 فعال می‌شوند. این سلول‌ها هم‌چنین توانایی کشتن مستقیم سلول‌های آلوده را به‌وسیله تولید پرفورین و گرانزیم دارند (۹). در مفاصل و فضای سینوویال در بیماری RA طیفی از عوامل سبب التهاب می‌شوند از جمله سلول‌های فیروبلست شبه سینووسیت (FLS) و ماکروفاژها و سلول‌های لنفوسیتی (۱۰). در RA پیشرفته سلول‌های FLS فنوتیپ تهاجمی به خود می‌گیرند و مقادیر قابل‌توجهی آنزیم، پروستاگلندین، لکوترین و IL6 تولید و از یک مفصل به مفصل دیگر مهاجرت می‌کنند و بیماری را انتقال می‌دهند. ماکروفاژهای سینوویال

نیز توانایی تولید IL6، IL1 و TNF را دارند (۱۱). هنوز اطلاعات کاملی از نحوه دخالت و درگیری زیر جمعیت‌های لنفوسیتی در فضای سینوویال در بیماری پیشرفته RA دست نیست. نتایج مطالعه ما نشان داد که به‌طور میانگین ۱۲/۵ درصد از سلول‌های تک هسته‌ای مایع مفصلی پروتئین MR1 را بیان می‌کنند که این درصد بسیار قابل‌توجهی است که می‌تواند سبب فعالیت گسترده سلول‌های MAIT شود. مطالعه مشابهی مانند تحقیق ما انجام نگرفته است اما در بیماری‌های متعدد دیگر نقش سلول‌های MAIT بررسی شده است. در سال ۲۰۲۰، Parrot و همکاران نشان دادند که در بیماران مبتلا به COVID-19 سلول‌های بیان کننده MR1 در گردش خون کاهش دارد. علاوه بر این، مشخص کردند که سلول‌های MAIT از طریق تولید IL17 در پاسخ‌های التهابی دخالت می‌کنند (۱۲). در مقایسه با نتایج مطالعه ما که بیان MR1 در سلول‌های مایع مفصلی افزایش دارد نشان دهنده این است که مسیر فعالیت سلول‌های MAIT ممکن است در عفونت ویروس کووید مستقل از MR1 باشد. در سال ۲۰۲۰ گروه Lianez و همکاران نشان دادند که سلول‌های MAIT در عفونت *Salmonella typhimurium* از مسیر MR1 فعال می‌شوند (۱۳) که تقریباً نتایج مطالعه ما را تایید می‌کند و شاید بتوان نقشی برای عوامل عفونی در RA مطرح کرد. در

سلول‌های MAIT شوند. لذا به نظر می‌رسد که سلول‌های MAIT در بیماری‌زایی RA نقش داشته باشند.

محدودیت‌های مطالعه: یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر تعداد کم نمونه بیماران RA می‌باشد. پیشنهاد می‌گردد تا در آینده مشابه این مطالعه و هم‌چنین مطالعاتی در مورد فراوانی سلول‌های MAIT و هم‌چنین سایتوکین‌های IL-12 و IL-18 در تعداد نمونه بیشتری بررسی شود تا به نتایج کامل‌تری در خصوص نقش سلول‌های MAIT در بیماری RA پی ببریم و بتوانیم نتیجه آن را در خصوص نقش سلول‌های MAIT به بیماری RA را تعمیم دهیم.

سپاس‌گزاری

این مقاله از پایان‌نامه ارشد آقای وحید زارع، دانشجوی ارشد ایمنی‌شناسی ورودی ۱۳۹۷ استخراج شده است. از دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد بابت تصویب و پرداخت هزینه‌های پایان‌نامه کمال تشکر را داریم.

حامی مالی

ندارد.

تعارض در منافع

وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد تایید شده است (کد اخلاق IR.SSU.MEDICINE.REC.1400.102). در شروع مطالعه اهمیت تحقیق برای بیماران و افراد سالم توضیح داده شد. قبل از نمونه‌گیری مفصلی از بیماران، رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید و سپس نمونه‌گیری انجام گرفت. اطلاعات هر بیمار از محرمانه و فقط جهت اهداف علمی و به‌صورت جمعی منتشر شدند. این طرح آلودگی زیست محیطی نداشته است.

سال ۲۰۱۶ Hago و همکاران نشان دادند در کولیت اولسراتیو (UC) سلول‌های MAIT با پیشرفت بیماری ارتباط دارند (۱۴). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۹ توسط مشخص گردید که سلول‌های MAIT در مرحله اولیه بیماری RA یافت می‌شوند که بیان CD161 بر سطح آن‌ها کاهش دارد که نشان دهنده قدرت پاسخ‌دهی کم آنها است (۱۵) اما در این مطالعه بیان MR1 بر سطح سلول‌های تک هسته‌ای مفصلی ارزیابی نشد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۲ توسط Asako Chiba بر روی موش‌های فاقد ژن MR1 انجام شد، مشخص گردید که علائم آرتریت روماتوئید در این موش‌ها تشدید می‌شود (۱۶) که نتایج این مطالعه در تضاد با مطالعه ما است. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۹ ثابت شد که سلول‌های MAIT در لوپوس و تشدید التهابات در این بیماری نقش تعیین کننده دارند و داروهایی بر این پایه می‌تواند در جلوگیری از آسیب بافتی در این بیماری موثر باشند (۱۷، ۱۸). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۸ Anne Willing و همکاران نشان دادند که سلول‌های MAIT با تولید IL-17 در پاتوژنز مولتیپل اسکلروزیس نقش دارند (۱۹). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ مشخص شد که، فراوانی و عملکرد سلول‌های MAIT در خون محیطی بیماران روماتوئیدی کاهش دارد (۲۰). که یافته‌های مطالعه ما این موضوع را تایید نمی‌کند. در مطالعه ما بیماران در مرحله پیشرفته بیماری RA بودند که شاید به‌خاطر التهاب مزمن و پیشرفته به‌طور کلی فراوانی این سلول‌ها در خون تحت تاثیر قرار گرفته و بالاتر از افراد سالم باشد.

نتیجه گیری

بر اساس نتایج مطالعه ما مشخص شد که فراوانی سلول‌های بیان کننده MR1 در مایع مفصلی بیماران RA بسیار قابل‌توجه است و این سلول‌ها می‌توانند با عرضه آنتی‌ژن‌ها در این محیط سبب فعالیت لنفوسیت‌ها از جمله

References:

1. Song Y, Kang E. *Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid Factors and Anticitrullinated Protein Antibodies*. QJM: An International Journal of Medicine 2010; 103(3): 139-46.
2. Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. *The Immunopathogenesis of Seropositive Rheumatoid Arthritis: From Triggering to Targeting*. Nature Reviews Immunology 2017; 17(1): 60-75.
3. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. *Is the Incidence of Rheumatoid Arthritis Rising?: Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007*. Arthritis And Rheumatism 2010; 62(6): 1576-82.
4. Jamshidi AR, Banihashemi AT, Roknsharifi S, Akhlaghi M, Salimzadeh A, Davatchi F. *Estimating the Prevalence and Disease Characteristics of Rheumatoid Arthritis in Tehran: A WHO-ILAR COPCORD Study (From Iran COPCORD Study, Urban Study Stage I)*. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran 2014 ; 28: 93.
5. Kuivaniemi H, Platsoucas CD, Tilson III MD. *Aortic Aneurysms: An Immune Disease with A Strong Genetic Component*. Circulation 2008; 117(2): 242-52.
6. Hashimoto K, Hirai M, Kurosawa Y. *A Gene Outside the Human MHC Related to Classical HLA Class I Genes*. Science 1995; 269(5224): 693-5.
7. Reantragoon R, Corbett AJ, Sakala IG, Gherardin NA, Furness JB, Chen Z, et al. *Antigen-Loaded MR1 Tetramers Define T Cell Receptor Heterogeneity in Mucosal-Associated Invariant T Cells*. J Exp Med 2013; 210(11): 2305-20.
8. Treiner E, Duban L, Bahram S, Radosavljevic M, Wanner V, Tilloy F, et al. *Selection of Evolutionarily Conserved Mucosal-Associated Invariant T Cells by Mr1*. Nature 2003; 422: 164-69.
9. Treiner E. *MAIT Lymphocytes, Regulators of Intestinal Immunity?*. Presse Medicale (Paris, France: 1983) 2003; 32(35): 1636-7.
10. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, et al. *Validity and Reliability of the Twenty-Eight-Joint Count for the Assessment of Rheumatoid Arthritis Activity*. Arthritis Rheum 1995; 38(1): 38-43.
11. Holers VM. *Autoimmunity to Citrullinated Proteins and the Initiation of Rheumatoid Arthritis*. Curr Opin Immunol 2013; 25(6): 728-35.
12. Parrot T, Gorin J-B, Ponzetta A, Maleki KT, Kamman T, Emgård J, et al. *MAIT Cell Activation and Dynamics Associated with COVID-19 Disease Severity*. Sci Immunol 2020; 5(51).
13. Preciado-Llanes L, Aulicino A, Canals R, Moynihan PJ, Zhu X, Jambo N, et al. *Evasion of MAIT Cell Recognition by the African Salmonella Typhimurium ST313 Pathovar that Causes Invasive Disease*. Proc Natl Acad Sci U S A 2020; 117(34): 20717-28.
14. Haga K, Chiba A, Shibuya T, Osada T, Ishikawa D, Kodani T, et al. *MAIT Cells are Activated and Accumulated in the Inflamed Mucosa of Ulcerative Colitis*. Journal of gastroenterology and hepatology 2016; 31(5): 965-72.
15. Koppejan H, Jansen D, Hameetman M, Thomas R, Toes REM, van Gaalen FA. *Altered Composition*

and Phenotype of Mucosal-Associated Invariant T Cells in Early Untreated Rheumatoid Arthritis. Arthritis Res Ther 2019; 21(1): 3.

16. Chiba A, Tajima R, Tomi C, Miyazaki Y, Yamamura T, Miyake S. *Mucosal-Associated Invariant T Cells Promote Inflammation and Exacerbate Disease in Murine Models of Arthritis.* Arthritis Rheum 2012; 64(1): 153-61.

17. Murayama G, Chiba A, Suzuki H, Nomura A, Mizuno T, Kuga T, et al. *A Critical Role For Mucosal-Associated Invariant T Cells as Regulators and Therapeutic Targets in Systemic Lupus Erythematosus.* Front Immunol 2019; 10: 2681.

18. Chiba A, Tamura N, Yoshikiyo K, Murayama G,

Kitagaichi M, Yamaji K, et al. *Activation Status of Mucosal-Associated Invariant T Cells Reflects Disease Activity and Pathology of Systemic Lupus Erythematosus.* Arthritis Res Ther 2017; 19(1): 58.

19. Salou M, Nicol B, Garcia A, Baron D, Michel L, Elong-Ngono A, et al. *Neuropathologic, Phenotypic and Functional Analyses of Mucosal Associated Invariant T Cells in Multiple Sclerosis.* Clin Immunol 2016; 166-67: 1-11.

20. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. *Induction of Osteoclastogenesis and Bone Loss by Human Autoantibodies Against Citrullinated Vimentin.* J Clin Invest 2012; 122(5): 1791-802.