

تعبير مستقبل بي دي-1 على سطح الخلايا التائية في داء البروسيلات الحاد والمزمن في الأردن: دلالاته على استنزاف المناعة وتطور المرض

Expression of PD-1 Receptor on T Cells in Acute and Chronic Brucellosis in Jordan: Implications for Immune Exhaustion and Disease Progression.

MAZEN IBRAHIM KHAWALDEH

^a Master Degree, Department of Public health, college of nursing, university of Jordan, Email: Mazenibmazen@gmail.com

* Corresponding Author

ARTICLE INFO

Article history

Received May 26, 2024

Revised May 27, 2024

Accepted June 14, 2024

Keywords

PD1,

T Cells,

Chronic Brucellosis,

Immune Exhaustion,

Disease Progression.

ABSTRACT

Brucellosis is a chronic infectious disease with high prevalence and considerable impact on public health. It disrupts immune regulation and alters the activity of immune cells, particularly T lymphocytes. This study aimed to investigate the expression of PD-1 on T cell surfaces in patients with acute and chronic brucellosis in Jordan, exploring its role as a potential marker for guiding therapeutic strategies. A descriptive cross-sectional design was employed, involving patients diagnosed with brucellosis. Blood samples were collected and cases were classified based on disease stage (acute or chronic). Flow cytometry was used to measure PD-1 expression on T cells. Statistical analyses were performed to evaluate differences in expression levels between groups and to explore associations with clinical and cellular parameters. Results demonstrated that PD-1 expression was significantly elevated in chronic cases compared to acute ones, reflecting immune stress and suppression of T cell function associated with disease progression. Moreover, PD-1 expression showed strong correlations with markers of cellular immune suppression, duration of infection, and severity of clinical manifestations. These findings suggest that PD-1 expression may serve as a valuable tool for assessing disease progression and highlight its potential in the development of targeted therapies aimed at enhancing immune response.

This is an open-access article under the [CC-BY-SA](#) license.



الملخص

داء البروسيلات مرضٌ مُعدٍ حيواني المنشأ، تُسببه بكتيريا من جنس *البروسيلات*، وينتقل من الحيوانات إلى البشر [1]. ينتشر هذا المرض بشكل خاص في المناطق التي تعتمد بشكل كبير على الثروة الحيوانية ومنتجاتها، حيث يُصنف كمرضٍ مُعدٍ مزمن ذي عواقب صحية واقتصادية وخيمة. تشمل الأعراض السريرية الحمى المتكررة، والتعرق الليلي، وآلام المفاصل والعضلات، والتعب المزمن، وكلها تؤثر بشدة على جودة الحياة والأداء اليومي [2]. يُقسم داء البروسيلات عمومًا إلى نوعين: النوع الحاد، الذي يتميز ببداية سريعة وأعراض شديدة، والنوع المزمن، الذي يستمر لأشهر أو سنوات ويصعب تشخيصه وعلاجه بسبب تداخل الأعراض السريرية والتغيرات المناعية المعقدة [3،4]. تلعب الخلايا الليمفاوية التائية دورًا محوريًا في المناعة الخلوية من خلال التعرف على المستضدات الميكروبية وبدء

الاستجابات المناعية الخلطية والخلوية. من خلال إنتاج الأجسام المضادة، وتنشيط الخلايا التائية المساعدة، وتحفيز الخلايا التائية السامة للخلايا، تُعد هذه الخلايا منظمات رئيسية لمكافحة العدوى [5]. ومع ذلك، في حالات العدوى المزمنة، غالبًا ما تُخفّض الاستجابات المناعية بواسطة آليات تنظيمية معقدة مصممة للحفاظ على التوازن الداخلي ومنع المناعة الذاتية. ورغم أن هذا التعديل وقائي، إلا أنه قد يعيق أيضًا القضاء التام على مسببات الأمراض، مما يسمح باستمرار العدوى وتطور المرض [6].

يُعد بي دي-ون (موت الخلية المبرمج-1) أحد أهم المستقبلات التنظيمية المُعبّر عنها على الخلايا التائية، والذي يحافظ على التوازن بين الدفاع المناعي ومنع فرط النشاط [7]. عند ارتباطه بروابطه بي دي-ال-ون و بي دي-ال-تو، يعمل بي دي-ون كنقطة تفتيش تُنَبِّط نشاط الخلايا التائية. عادةً ما يرتفع مستوى بي دي-ون خلال الاستجابات المناعية، ويصبح ذا أهمية خاصة في سياق استنزاف المناعة [8]. يُعد ارتفاع مستوى بي دي-ون على الخلايا التائية سمة مميزة للعدوى والأمراض المزمنة، مما يدل على خلل في الخلايا التائية وكبت المناعة، مما يُعقّد عملية التخلص من مسببات الأمراض. لهذا السبب، غالبًا ما يُشار في PD-1 إلى بي دي-ون على أنه "مفتاح" جزئي للتنظيم المناعي [9]. في داء البروسيلة، قد يُسهّم التعبير المفرط عن بروتين [10] تثبيط المناعة، مما يُبرز الحاجة إلى استكشاف دوره في تطور الأمراض المزمنة على الرغم من أن داء البروسيلة معروف عالميًا، إلا أن الآليات المناعية الكامنة وراء تطوره لا تزال غير مستكشفة في العالم العربي، وخاصة في الأردن. في هذا السياق، توجد أبحاث محدودة حول تنظيم الخلايا التائية والعلاقة بين التعبير عن بروتين ومراحل المرض المختلفة. تُعيق هذه الفجوة المعرفية تصميم استراتيجيات علاجية تهدف إلى تخفيف الضغط PD-1 لذلك، يُعد البحث في التعبير عن [11] PD-1 المناعي، وخاصةً تلك التي تتضمن أجسامًا مضادة علاجية تُعيق إشارات بروتين لدى مرضى البروسيلة، وارتباطه بمدة العدوى وشدتها السريرية، أمرًا أساسيًا لتطوير أساليب علاجية مُعدّلة PD-1 بروتين للمناعة [12].

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التعبير عن بروتين بي دي-ون على الخلايا التائية لدى مرضى البروسيلة، ومقارنة هذه المستويات مع الضوابط الأصحاء. من خلال تقييم ارتباطه بمدة العدوى والأعراض السريرية، تسعى الدراسة إلى توضيح دور التعديل المناعي في تطور المرض. علاوة على ذلك، يستكشف البحث إمكانات الاستراتيجيات العلاجية القائمة على بي دي-ون لتعزيز الاستجابات المناعية وتحسين نتائج العلاج والحد من تطور داء البروسيلة المزمن.

تصميم الدراسة

لتقييم تعبير بي دي-ون على سطح الخلايا التائية لدى مرضى داء البروسيلة الحاد والمزمن، ولاستكشاف علاقته بحالة المرض، اعتمدت الدراسة تصميمًا وصفيًا مقطعيًا. جُمعت عينات المرضى من مستشفى جامعة العقبة في الأردن بين يونيو/حزيران 2023 ويونيو/حزيران 2024. كان هذا التصميم مناسبًا لتقييم التغيرات المناعية طوال مسار المرض، ولتحديد الارتباطات الوظيفية والوبائية بين مختلف المتغيرات.

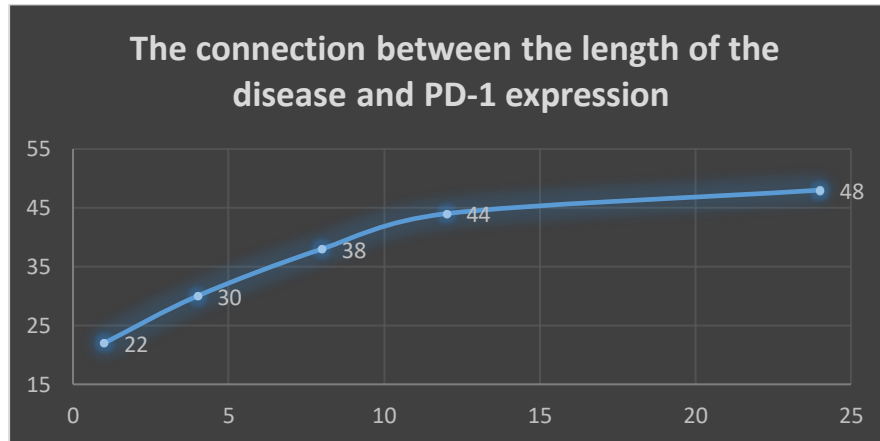
معايير الاختيار وحجم العينة

استرشادًا بالدراسات السابقة واعتبارات القوة الإحصائية، تألفت عينة الدراسة من 100 مريض، مع ما يقرب من 50 فردًا في كل مجموعة (حادة ومزمنة) [13، 14]. تطلبت معايير الأهلية تشخيصًا مؤكدًا لداء البروسيلة من خلال الاختبارات المعملية والسريرية (مثل تفاعل البوليميراز المتسلسل أو المزرعة) وعمراً لا يقل عن ثمانية عشر عامًا. تم الحصول على موافقة مستنيرة كتابية من جميع المشاركين، وتم تسجيل الدراسة تحت رقم الملف 300615. وشملت معايير الاستبعاد الحمل أو الرضاعة الطبيعية، وتلقي العلاج المناعي أو التطعيم في غضون شهر واحد قبل جمع العينة، ووجود حالات مزمنة أخرى متعلقة بالمناعة (مثل الإيدز، وأمراض المناعة الذاتية، أو الأورام الخبيثة). في النهاية، تضمن مجتمع الدراسة المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بداء البروسيلة والذين استوفوا هذه الشروط وكانوا يتلقون الرعاية في مستشفى جامعة العقبة خلال فترة الدراسة.

جمع البيانات

أظهر تحليل الارتباط ارتباطًا إيجابيًا قويًا بين التعبير الجيني لـ بي دي-1 ومدة الإصابة (بالأسابيع)

بلغ متوسط مستويات التعبير الجيني لدى المرضى الذين استمرت إصابتهم لأكثر من ستة أشهر حوالي $(r = 0.78, p < 0.001)$. 48%، بينما بلغ متوسطها لدى المرضى الذين استمرت إصابتهم أقل من شهر 22% فقط. وتُعرض هذه النتائج في الشكل 2



الشكل 2. منحنى العلاقة بين طول المرض وتعبير بي دي-1

العلاقة بين نتائج الاختبارات المعملية والأعراض السريرية والتعبير عن بي دي-1

كان المرضى الذين أظهروا تعبيرًا عاليًا عن بي دي-1 ($<45\%$) أكثر عرضةً لأعراض سريرية حادة، مثل تضخم الكبد والطحال (75% من الحالات) والحمى المستمرة (62%). كما ارتفعت العلامات المخبرية للالتهاب في هذه المجموعة، حيث بلغ متوسط معدل ترسيب كريات الدم الحمراء 65 مم/ساعة، ومتوسط مستوى البروتين التفاعلي-سي 40 ملغ/لتر، مقارنةً بالمرضى الذين أظهروا تعبيرًا منخفضًا عن بي دي-1 ($>30\%$) (قيمة الاحتمال >0.05). علاوةً على ذلك، ارتبط ارتفاع التعبير عن بي دي-1 بانخفاض عدد الخلايا التائية النشطة (متوسط 150 خلية/ميكروتر مقابل 300 خلية/ميكروتر في المجموعة ذات التعبير المنخفض).

كشفت الاختبارات المناعية أن المرضى الذين لديهم تعبير مرتفع عن بي دي-1 أظهروا نشاطًا أقل للخلايا التائية بشكل ملحوظ، مع انخفاض في الوظيفة المناعية المحايدة بنسبة 50% تقريبًا مقارنةً بالمجموعة ذات التعبير المنخفض. يشير هذا إلى أن ارتفاع مستويات بي دي-1 يحد من استجابة الخلايا التائية، مما يساهم في كبت المناعة وزيادة مقاومة العلاج.

تُظهر الدراسة أنه مع تطور داء البروسيلات من الحاد إلى المزمن، يزداد التعبير عن مستقبلات بي دي-1 على الخلايا التائية بشكل ملحوظ. يرتبط امتداد العدوى بارتفاع مستويات بي دي-1، مما يعكس انخفاضًا تدريجيًا في الاستجابات المناعية، واستمرار الالتهاب، وانخفاض القدرة على القضاء على العامل الممرض [16]. علاوةً على ذلك، يرتبط ارتفاع التعبير عن بي دي-1 بأعراض سريرية أكثر حدة، وزيادة في علامات الالتهاب مثل البروتين التفاعلي-سي-و معدل ترسيب كريات الدم الحمراء، وانخفاض في أعداد الخلايا التائية المنشطة ذات الاختلال الوظيفي. تُسلط هذه النتائج الضوء على الدور المحوري لـ بي دي-1 في التوسط في كبت المناعة والتدهور السريري، مما يدعم إمكاناته كهدف علاجي لتعزيز الاستجابات المناعية وتحسين نتائج المرضى [17]. تشير النتائج أيضًا إلى أن التعبير عن بي دي-1 قد يكون بمثابة مؤشر حيوي قيم لتقييم حالة المرض، ومراقبة فعالية العلاج، وتتبع تطوره. إن دمج الاستراتيجيات العلاجية التي تعدل إشارات بي دي-1، سواءً من خلال ناهضات أو مضادات، يمكن أن يُحسن السيطرة على المرض ويقلل المضاعفات (18).

في الختام، يُعد فهم آليات التنظيم المناعي في عدوى *البروسيلات*، وخاصةً دور مستقبل بي دي-1، أمراً أساسياً لتطوير علاجات أكثر فعالية وتركيزاً على المريض. هناك حاجة إلى مزيد من البحث لاستكشاف العوامل المؤثرة على التعبير عن بي دي-1 وتفاعلاته مع مكونات أخرى من الجهاز المناعي لتحسين النتائج السريرية.

الخاتمة

تُظهر نتائج الدراسة بوضوح أن التعبير عن بي دي-1 على أسطح الخلايا التائية يُمثل مؤشراً على الإجهاد المناعي ومؤشراً هاماً على تطور داء البروسيلات، لا سيما في الحالات المزمنة. تعكس مستويات بي دي-1 المرتفعة لدى المرضى المزمنين، مقارنةً بالمصابين بعدوى حادة، درجة أعلى من الخمول المناعي، مما يُقدم رؤى جديدة حول الآليات التنظيمية للاستجابات المناعية في هذا المرض واسع الانتشار.

كما تؤكد هذه النتائج على القيمة السريرية والبحثية لقياس التعبير عن بي دي-1 كمؤشر تشخيصي وتنبؤي. قد يُحسن تقييم بي دي-1 من رصد المرض، ويُحدد المرضى المعرضين لخطر المراحل الشديدة أو المتقدمة، ويُرشّد استراتيجيات العلاج. علاوة على ذلك، يُشير الارتباط الملحوظ بين مستويات بي دي-1 ومرحلة المرض إلى أن التدخلات العلاجية التي تستهدف هذا المستقبل - مثل العلاجات المناعية التي تُعيق أو تُعدل إشارات بي دي-1 - يُمكن أن تُعزز وظيفة الخلايا التائية وتُحسن النتائج السريرية.

بشكل عام، تُسلط هذه الدراسة الضوء على الدور المحوري لبروتين بي دي-1 كمحور تنظيمي مناعي في داء البروسيلات، مما يُمهّد الطريق لتطبيقات سريرية أوسع للعلاجات المُوجهة، ويُعمّق فهمنا لاستنزاف المناعة في حالات العدوى المزمنة. تُمهّد هذه النتائج الطريق لأبحاث مستقبلية تهدف إلى تحسين التدخلات العلاجية وتحسين نتائج المرضى، لا سيما في الأردن والمنطقة العربية عموماً.

Author Contribution: All authors contributed equally to the main contributor to this paper. All authors read and approved the final paper.

Funding: Please add: "This research received no external funding".

Conflicts of Interest: "The authors declare no conflict of interest."

References

- [1] Jubel, J. M., Barbati, Z. R., Burger, C., Wirtz, D., & Schildberg, F. A. (2020). The role of PD-1 in acute and chronic infection. *Frontiers in Immunology*, 11, 487. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00487>
- [2] Pauken, K. E., & Wherry, E. J. (2021). Emerging concepts in PD-1 checkpoint biology. *Nature Reviews Immunology*, 21, 145–156. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00520-x>
- [3] Zhang, T., Li, P., & Sun, J. (2023). Role of regulation of PD-1 and PD-L1 expression in sepsis. *Frontiers in Immunology*, 14, 1029438. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1029438>
- [4] Mohammed, A., Khan, R., & Ahmed, S. (2022). A comprehensive review about immune responses and exhaustion markers in chronic viral infections. *Biosignaling and Pathways*, 12, 56. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00856-w>
- [5] ,” *Immunology*, vol. 161, pp. 249–262, 2020, <https://doi.org/10.1111/imm.13137>
- [6] Nguyen, T., et al., “The Role of Immune Checkpoints in Infectious Disease Outcomes,” *Trends in Immunology*, vol. 41, pp. 371–383, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.001>
- [7] Park, S., Kim, M., & Lee, H. (2020). PD-1 and its ligands in chronic infections: mechanisms and implications. *Frontiers in Immunology*, 11, 657. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00657>
- [8] Philip, M., & Schietinger, A. (2020). Defining 'T cell exhaustion'. *Nature Reviews Immunology*, 20(11), 609–610. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00423-z>

-
- [9] Pauken, K. E., & Wherry, E. J. (2021). Emerging concepts in PD-1 checkpoint biology. *Nature Reviews Immunology*, 21(2), 88–100. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00411-3>
- [10] Philip, M., & Schietinger, A. (2020). Defining 'T cell exhaustion'. *Nature Reviews Immunology*, 20(11), 609–610. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00423-z>
- [11] Blackburn, S. D., Crawford, A., Shin, H., et al. (2009). Tissue-specific differences in PD-1 expression on CD8 T cells in chronic viral infection. *Journal of Virology*, 83(21), 11145–11156. <https://doi.org/10.1128/JVI.01330-09>
- [12] Barber, D. L., Wherry, E. J., Masopust, D., et al. (2006). Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*, 439(7077), 682–687. <https://doi.org/10.1038/nature04444>
- [13] Wherry, E. J., Ha, S. J., Kaech, S. M., et al. (2007). Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection. *Immunity*, 27(4), 670–684. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.09.006>
- [14] Trautmann, L., Janbazian, L., Chomont, N., et al. (2006). Upregulation of PD-1 on HIV-specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nature Medicine*, 12(10), 1198–1202. <https://doi.org/10.1038/nm1472>
- [15] Odorizzi, P. M., Wherry, E. J. (2012). Inhibitory receptors on lymphocytes: insights from infections. *Nature Reviews Immunology*, 12(12), 803–815. <https://doi.org/10.1038/nri3327>
- [16] Wherry, E. J. (2011). T cell exhaustion. *Nature Immunology*, 12(6), 492–499. <https://doi.org/10.1038/ni.2035>
- [17] Blackburn, S. D., Shin, H., Haining, W. N., et al. (2009). Coregulation of CD8 T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. *Nature Immunology*, 10(1), 29–37. <https://doi.org/10.1038/ni.1679>