

نقش پاسخ‌های ایمنی-التهابی در فرایندهای آسیب و بهبودی پس از انفارکتوس میوکارد: اهمیت زمان

علیرضا گرجانی^۱ (Ph.D)، حمید ثریا^۲ (Ph.D)، بهادر باقری^۳ (Ph.D)، مریم رامش راد^۴ (Ph.D)، هاله واعظ^۱ (Ph.D)، ثمین موسوی^۱ (Ph.D)، مهدیه محمدی^۱ (Pharm.D)، سینا عندلیب^۵ (Ph.D)، مجتبی ضیایی^۶ (Ph.D)، آرش خرمی^۶ (Ph.D)، نسرين مالکی دیزجی^۱ (Ph.D)

- ۱- دپارتمان فارماکولوژی و توکسیکولوژی؛ دانشکده داروسازی؛ دانشگاه علوم پزشکی تبریز؛ تبریز؛ ایران
- ۲- دپارتمان فارماکولوژی و توکسیکولوژی؛ دانشکده داروسازی؛ دانشگاه علوم پزشکی ارومیه؛ ارومیه؛ ایران
- ۳- دپارتمان فارماکولوژی؛ دانشکده پزشکی؛ دانشگاه علوم پزشکی سمنان؛ سمنان؛ ایران
- ۴- دپارتمان فارماکودینامیک و توکسیکولوژی؛ دانشکده داروسازی؛ دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ مشهد؛ ایران
- ۵- دانشکده داروسازی؛ دانشگاه علوم پزشکی زنجان؛ زنجان؛ ایران
- ۶- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی؛ دانشگاه علوم پزشکی مراغه؛ مراغه؛ ایران

علیرضا گرجانی: garjania2002@yahoo.com

چکیده

هدف: موضوع زمان، با توجه به وابسته بودن روند واکنش التهابی ناشی از انفارکتوس قلبی به زمان، در درک پیشرفت آسیب و یا بهبودی و همچنین در تعیین یک درمان مؤثر و به موقع بسیار مهم است. پاسخ ایمنی-التهابی پس از انفارکتوس را می‌توان به دو مرحله مجزا تقسیم کرد که هر کدام دارای ویژگی‌ها و عملکردهای منحصر به فرد هستند. فاز حاد، که در ۷۲ ساعت اول رخ می‌دهد و با نفوذ نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مشخص می‌شود که منجر به آزاد شدن سیتوکین‌های پیش‌التهابی و آسیب بافتی می‌گردد. تعدادی از سیتوکین‌های پیش‌التهابی عبارتند از $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-18$ ، $IL-8$ ، $IL-6$. در مرحله تحت حاد (۳ روز تا ۱-۲ هفته) با تغییر ماکروفاژها به فنوتیپ ضدالتهابی ($M2$) و تولید سیتوکین‌های ضدالتهابی/تنظیمی $TGF-\beta$ ، $IL-10$ ، $IL-1ra$ ، $IL-13$ و $IL-4$ پاسخ به سوی یک شرایط ضدالتهابی تغییر می‌کند. این مرحله با بازسازی بافت، رگ‌زایی و رسوب کلاژن که منجر به تشکیل اسکار و ترمیم بافت قلبی می‌گردد مشخص می‌شود. پیشنهاد می‌شود که استراتژی‌های ضدالتهابی برای کاهش آسیب بافتی پس از انفارکتوس میوکارد باید به دقت متعادل شوند زیرا ممکن است در ترمیم و بهبود بافت قلبی اختلال ایجاد کنند. مداخلات درمانی با هدف تعدیل؛ نه صرفاً ضدالتهابی پاسخ ایمنی می‌توانند زمان و میزان فرآیندهای التهابی ایمنی را تغییر دهند و بنابراین به‌طور بالقوه ترمیم مؤثر بافت را تسهیل کرده و ریکاوری قلبی را افزایش دهند. مطالعات *in silico* اشاره به تکنیک‌های آزمایشی انجام شده توسط کامپیوتر است که در آن امکان ساخت مدل‌های محاسباتی که پویایی پیچیده پاسخ ایمنی و التهاب پس از انفارکتوس را شبیه‌سازی می‌کنند؛ وجود دارد. این مدل‌ها می‌توانند عوامل مختلفی مانند شبکه‌های سیتوکین، تعاملات سلولی ایمنی و مسیرهای سیگنالینگ را برای پیش‌بینی زمان‌بندی و نتایج مداخلات درمانی مختلف ادغام کنند.

واژه‌های کلیدی: انفارکتوس قلبی، واکنش‌های ایمنی التهابی، مدلینگ کامپیوتری، زمان‌سنجی



Immuno-inflammatory responses involved in the injury and healing processes after myocardial infarction: Time matters

Alireza Garjani^{*1} (Ph.D), Hamid Soraya² (Ph.D), Bahador Bagheri³ (Ph.D), Maryam Rameshrad⁴ (Ph.D), Haleh Vaez¹ (Ph.D), Samin Mousavi¹ (Ph.D), Mahdieh Mohammadi¹ (Pharm.D), Sina Andalib⁵ (Ph.D), Mojtaba Ziaee⁶ (Ph.D), Arash Khorrami⁶ (Ph.D), Nasrin Maleki Dizaji¹ (Ph.D);

1- Department of Pharmacology & Toxicology; Faculty of Pharmacy; Tabriz University of Medical Sciences; Tabriz; Iran

2- Department of Pharmacology and Toxicology; School of Pharmacy; Urmia; University of Medical Sciences, Urmia-Iran

3- Department of Pharmacology; School of Medicine; Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

4- Department of Pharmacodynamics and Toxicology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- Faculty of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

6- Medicinal Plants Research Center, Maragheh University of Medical Sciences, Maragheh, Iran

Alireza Garjani: garjania2002@yahoo.com

Introduction: The matter of time, referring to the temporal dynamics of immuno-inflammatory mechanisms following myocardial infarction, is crucial in understanding the progression and outcomes of post-myocardial infarction (MI) healing as well as in determining an on-time effective treatment. The immuno-inflammatory responses after MI can be broadly divided into two distinct phases, each with unique characteristics and functions. The acute phase, occurring within the first 72 hours, is marked by the infiltration of neutrophils and macrophages, resulting in pro-inflammatory cytokines release and therefore tissue damage. Some examples of pro-inflammatory cytokines are TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, and IL-18. In the subacute phase (3 days to 1-2 weeks), the response shifts towards an anti-inflammatory environment, with macrophages transitioning to an anti-inflammatory (M2) phenotype and therefore anti-inflammatory/regulatory cytokines production of IL-10, TGF- β , IL-1ra, IL-4, and IL-13. This phase is characterized by tissue remodeling, angiogenesis, and collagen deposition leading to scar formation tissue repair, and structural support. It is suggested that anti-inflammatory strategies to reduce inflammation in the heart after myocardial infarction should be carefully balanced as they might interfere with tissue repair and healing. Therapeutic interventions aimed at modulating the immune response rather than merely anti-inflammatory interventions can alter the timing and magnitude of the immune-inflammatory processes and potentially facilitate effective tissue repair and enhance cardiac recovery. Further research is needed to unravel the precise mechanisms. In silico studies, refer to experimental techniques performed by computers and are related to the more established terms of in vivo and in vitro, which can also allow the construction of computational models that simulate the complex dynamics of the immune response and inflammation after MI. These models can integrate various factors, such as cytokine networks, immune cell interactions, and signaling pathways, to predict the timing and outcomes of different therapeutic interventions.

Keywords: Myocardial Infarction, Immuno-inflammatory, Timing, In silico

