Torbat Jam University of Medical Sciences
Iranian journal of Health Research and Development
Vol. 4, No. 4, November 2026

Modulatory Effects of Curcumin on Microglia, B and T Lymphocytes in Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Findings from In vitro, In vivo and Human Studies

Jamshid Gholizadeh (PhD)[1], Arezoo Gowhari Shabgah (PhD)[1], Hamidreza Majidiani (PhD)[2], Saeed Mohammadian Haftcheshmeh (PhD)[2*]

Original Article

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system, which is characterized by chronic inflammation. Evidence indicates that dysfunction of microglia, B cells, and T cells plays crucial roles in the pathogenesis of disease. Curcumin, the bioactive compound derived from turmeric (Curcuma longa), has gained attention due to its anti-inflammatory and immunomodulatory properties. This study aimed to explore the modulatory microglia, B cells, and T cells in MS.

Methods: This narrative review was conducted through a systematic search in PubMed, Scopus, and Web of Science databases up to 2026, with no time restriction and limited to English-language publications. Experimental, animal, and human studies investigating the modulatory effects of curcumin on T cells in MS were selected based on predefined inclusion criteria.

Results: The findings demonstrate that curcumin could suppress the inflammatory responses of microglia cells. On the one hand, curcumin decreases the function of inflammatory B cells and increases the activity of regulatory B cells. Also, curcumin inhibits the differentiation and function of TH1 and TH17 cells and subsequently reduces the production of inflammatory cytokines. In contrast, curcumin enhances the differentiation and function of Treg cells. These effects led to the correction of the TH17/Treg imbalance and subsequently reduced neuroinflammation.

Conclusion: Curcumin shows considerable potential as a supplementary therapeutic agent in MS by modulating both pro-inflammatory and regulatory immune pathways. However, further research in human studies IS required to confirm its clinical efficacy and long-term safety.

Keywords: B cells, Curcumin, Immune modulation, Microglia, Multiple sclerosis, T cells

Corresponding author: Dr. Saeed Mohammadian Haftcheshmeh, School of Medicine, Neyshabur University of Medical - E-mail address: saeedmoh69@gmail.com; mohammadians@nums.ac.ir
tel: 051-43306200; +989915622739
1. School of Medicine, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran.
2. Department of Basic Medical Sciences, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran.

Received: 2026/03/12 **Revised**: 2026/08/15 **Accepted**: 2026/09/23

Copyright©2026, Gholizadeh et al.This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تربت جام
مجله تحقیق و توسعه سلامت ایران
دوره ۴ ،شماره ۴، زمستان ۱۴۰۵

اثرات تعدیل کننده کورکومین بر روی سلول های میکروگلیا، لنفوسیت‌های B و T در بیماری مالتیپل اسکلروزیس: مروری گسترده بر یافته های حاصل از مطالعات آزمایشگاهی، حیوانی و انسانی

جمشید قلی زاده (PhD) [۱] ، آرزوی گوهری شبگاه (PhD)[۱] ، حمید رضا مجیدیانی (PhD)[۲] ، سعید محمدیان هفت چشمه (PhD)[۲] *

مقاله پژوهشی

چکیده

سابقه و هدف: مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خودایمن سیستم عصبی مرکزی است که وجه مشخصه آن با التهاب مزمن می‌باشد. شواهد نشان می‌دهد که عدم تعادل در پاسخ‌های سلول‌های میکروگلیا، لنفوسیت‌های B و T نقش اساسی در پاتوژنز این بیماری دارد. کورکومین، ترکیب فعال گیاه زردچوبه (Curcuma longa)، به دلیل خواص ضدالتهابی به عنوان یک گزینه بالقوه درمانی مورد توجه قرار گرفته است. هدف از این مطالعه، بررسی اثرات تعدیل کننده کورکومین بر سلول‌های میکروگلیا، لنفوسیت‌های B و T در بیماری MS می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت مرور روایی انجام شد. جستجوی منابع در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Web of Science تا سال ۲۰۲۶ بدون محدودیت زمانی انجام گرفت. مطالعات آزمایشگاهی، حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی بر اساس معیارهای ورود انتخاب شدند.

یافته‌ها: کورکومین پاسخ‌های التهابی سلول‌های میکروگلیا را از سرکوب نمود. کورکومین از یکسو منجر به کاهش عملکرد سلول های **B** التهابی شده و از سوی دیگر فعالیت سلول‌های **B** تنظیمی را افزایش داد. همچنین، کورکومین با مهار تمایز و عملکرد سلول‌های **TH1** و **TH17** و متعاقب آن کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی پاسخ‌های التهابی را کاهش داد. در مقابل، کورکومین موجب تقویت تمایز و عملکرد سلول‌های **Treg** شد. این اثرات منجر به اصلاح عدم تعادل **TH17/Treg** و متعاقب آن کاهش التهاب عصبی گردید.

نتیجه گیری: کورکومین با تعدیل همزمان مسیرهای التهابی و تنظیمی سیستم ایمنی، پتانسیل قابل توجهی به عنوان درمان مکمل در MS دارد. با این حال، انجام کارآزمایی‌های بالینی کنترل‌شده برای تأیید اثربخشی و ایمنی بلندمدت آن ضروری است.

واژه های کلیدی: سلول‌های B، سلول های T، کورکومین، تعدیل ایمنی، مالتیپل اسکلروزیس، میکروگلیا

نویسنده مسئول: دکتر سعید محمدیان هفت چشمه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران.
E-mail: saeedmoh69@gmail.com تلفن: ۰۹۹۱۵۶۲۲۷۳۹
۱. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران
۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

دریافت:۱۴۰۴/۱۲/۲۱ **اصلاح**: ۱۴۰۵/۰۵/۲۴ **پذیرش**: ۱۴۰۵/۰۷/۰۱

Copyright©2026, Gholizadeh et al.This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

مقدمه

۱,۱ .بیماری مالتیپل اسکلروزیس

مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خودایمن و پیشرونده در سیستم عصبی مرکزی (CNS) است. وجه مشخصه بیماریMS ، التهاب مزمن در اطراف سلول‌های عصبی در مغز و طناب نخاعی بوده که منجر به تخریب میلین، نقایص عصبی و اختلال در هدایت پیام‌های عصبی می‌گردد (۱). التهاب مزمن در نهایت از نظر بالینی منجر به ایجاد علائمی همچون ضعف، فلج و علائم چشمی شده که این علائم تشدید و تخفیف می‌یابد. در تصویربرداری‌های CNS افراد مبتلا به فرم فعال بیماری، تشکیل پلاک‌ها و ضایعات نشاندهنده وجود التهاب مزمن می‌باشد(۱). این ضایعات عصبی می‌توانند خفیف و خود محدود شونده یا مزمن و عودکننده باشند. در نهایت، ضایعات مذکور منجر به فلج پیشرونده یا عودکننده و تخفیف یابنده می‌گردد. بیماری MS از شایع ترین بیماری‌های نورولوژیک در سنین جوانی بوده و از نظر جنسیت شیوع بیماری در زنان در مقایسه با مردان حدودا سه برابر بیشتر می‌باشد(۱). با وجود اینکه مکانیسم ایجاد بیماری MS هنوز کاملا شناخته شده نیست، مطالعات مختلف به نقش فاکتورهای محیطی، ژنتیکی و عفونت‌ها در ایجاد بیماری MSاشاره می‌کنند. از منظر ایمونولوژی، شکست در تحمل به خود منجر به نفوذ طیف وسیعی از سلول‌های التهابی نظیر سلول‌هایT ، Bو ماکروفاژها در CNC شده، جایی که این سلول های التهابی با ایجاد پاسخ‌های التهابی کنترل نشده در مواجه با آنتی ژن‌های خودی (میلین) منجر به دمیلینه شدن و و از بین رفتن آکسون در بافت سفید مغز و طناب‌های نخاعی شده و نقش اصلی را در پاتوژنز بیماری MSایفا می‌کنند(۱). سلول‌های میکروگلیا، لنفوسیت‌های B و T از طریق القای التهاب با واسطه تولید سایتوکاین‌های التهابی و فراخوانی سایر سلول‌های التهابی نظیر ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها به موضع التهاب در CNS و تولید آنتی بادی‌های خودواکنشگر نقش اصلی را در پاتوژنز بیماری MS ایفا می‌نمایند(۱).

۲,۱ .پاتوژنز بیماری مالتیپل اسکلروزیس

۱,۲,۱ .نقش سلول‌های میکروگلیا در پاتوژنز مالتیپل اسکلروزیس

میکروگلیاها سلول‌های ایمنی ذاتی مقیم CNS هستند که تقریباً ۵ تا ۱۵ درصد از کل سلول‌های مغز را تشکیل می‌دهند و نقش اساسی در حفظ هموستازی بافت عصبی، حذف بقایای سلولی، فاگوسیتوز عوامل بیماری‌زا، تنظیم سیناپس‌ها و حمایت از بقای نورونی ایفا می‌کنند(۲). در شرایط فیزیولوژیک، این سلول‌ها در حالت استراحت نسبی یا حالت همئوستاتیک قرار دارند و به‌طور مداوم محیط عصبی را از طریق زوائد متحرک خود پایش می‌کنند. با این حال، در پاسخ به آسیب بافتی، عفونت یا تحریکات التهابی، میکروگلیاها فعال شده و طیف گسترده‌ای از پاسخ‌های ایمنی را آغاز می‌کنند. اگرچه این پاسخ‌ها در شرایط حاد می‌توانند نقش محافظتی داشته باشند، اما فعال‌سازی مزمن و کنترل‌نشده میکروگلیا به یکی از مهم‌ترین عوامل پاتوژنتیک در بیماری‌های نورودژنراتیو و نوروالتهابی از جمله MS تبدیل می‌شود(۱). در گذشته، تمرکز اصلی تحقیقات بر نقش لنفوسیت‌های T و B در ایجاد بیماری بود؛ اما شواهد حاصل از مطالعات آسیب‌شناسی، تصویربرداری مولکولی و آنالیزهای تک‌سلولی نشان داده‌اند که میکروگلیاها نه‌تنها در مراحل پیشرفته بیماری، بلکه در مراحل اولیه شکل‌گیری ضایعات نیز نقش تعیین‌کننده‌ای دارند(۳). در واقع، فعال‌شدن میکروگلیا اغلب پیش از ورود گسترده سلول‌های ایمنی محیطی به CNS مشاهده می‌شود و می‌تواند آغازگر یک چرخه التهابی خودتقویت‌شونده باشد . پس از فعال‌سازی، میکروگلیاها مقادیر زیادی از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α)، اینترلوکین ۱ بتا(IL-1β) ، اینترلوکین ۶-IL) (6، اینترلوکین ۱۲ (IL-12) و اینترلوکین ۲۳ (IL-23) را ترشح می‌کنند(۱). این مولکول‌ها نه‌تنها موجب تشدید التهاب موضعی در ضایعات MS می‌شوند، بلکه با افزایش نفوذپذیری سد خونی مغزی ورود لنفوسیت‌های خودواکنشگر و مونوسیت‌های محیطی به سیستم عصبی مرکزی را تسهیل می‌کنند. در نتیجه، یک چرخه معیوب التهابی ایجاد می‌شود که طی آن سلول‌های ایمنی محیطی و میکروگلیا به‌طور متقابل یکدیگر را فعال کرده و موجب تداوم التهاب می‌شوند(۴). علاوه بر ترشح سایتوکاین‌ها، میکروگلیاهای فعال به‌عنوان سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن نیز عمل می‌کنند. این سلول‌ها با افزایش بیان مولکول‌های کمپلکس

سازگار نسجی کلاس ۲ (MHC II) مولکول‌های کمک تحریکی نظیر CD80 و CD86 قادرند آنتی‌ژن‌های میلینی را به لنفوسیت‌های T ارائه دهند و پاسخ‌های ایمنی خودواکنشگر را تقویت کنند (۵). این ویژگی سبب می‌شود که میکروگلیا صرفاً یک سلول التهابی منفعل نباشد، بلکه به‌عنوان یک تنظیم‌کننده فعال پاسخ ایمنی در سیستم عصبی مرکزی عمل کند. یکی از مهم‌ترین پیامدهای فعال‌سازی مزمن میکروگلیا، افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و گونه‌های فعال نیتروژن است. این مولکول‌ها از طریق القای استرس اکسیداتیو، آسیب به لیپیدهای غشایی، اختلال عملکرد میتوکندری و تخریب پروتئین‌ها، موجب آسیب مستقیم به الیگودندروسیت‌ها و نورون‌ها می‌شوند (۶). از آنجا که میلین دارای مقدار زیادی لیپیدهای غیراشباع است، به‌شدت نسبت به آسیب‌های اکسیداتیو حساس بوده و در معرض تخریب قرار می‌گیرد. به همین دلیل، استرس اکسیداتیو ناشی از میکروگلیا یکی از مکانیسم‌های کلیدی در پیشرفت دمیلینه‌شدن و آسیب آکسونی در MS محسوب می‌شود(۶).مطالعات پاتولوژیک نشان داده‌اند که در ضایعات مزمن فعالMS ، تجمع گسترده میکروگلیاهای فعال در حاشیه ضایعات مشاهده می‌شود. این نواحی که به ضایعات مزمن فعال معروف هستند، با التهاب پایدار، تخریب تدریجی آکسون‌ها و نارسایی رمیلینه‌شدن همراه‌اند(۵). وجود چنین ضایعاتی با پیشرفت ناتوانی عصبی و سیر پیشرونده بیماری ارتباط مستقیم دارد. به همین دلیل، امروزه تصور می‌شود که میکروگلیا یکی از عوامل اصلی تبدیل فرم عودکننده-فروکش‌کننده بیماری به اشکال پیشرونده MS باشد (۵).در سال‌های اخیر، مطالعات ترنسکریپتومیک و توالی‌یابی RNA تک‌سلولی نشان داده‌اند که میکروگلیا در MS جمعیت یکنواختی نیست و زیرگروه‌های عملکردی متعددی از آن وجود دارد(۷). برخی از این زیرجمعیت‌ها دارای ویژگی‌های نوروتوکسیک و التهابی هستند، در حالی که گروهی دیگر نقش‌های محافظتی و ترمیمی ایفا می‌کنند. به‌طور سنتی این وضعیت با مفهوم قطبش M1 و M2 توصیف می‌شود. میکروگلیاهای M1 با تولید سایتوکاین‌های التهابی، ROSو نیتریک اکسید موجب تشدید آسیب بافتی می‌شوند، در حالی که میکروگلیاهای M2 با ترشح فاکتورهای ضدالتهابی نظیر IL-10و فاکتور تغییر شکل دهنده رشد بتا(TGF-β) ، حذف بقایای میلین و حمایت از بازسازی بافتی در فرآیند ترمیم نقش دارند(۸). در ضایعات فعالMS ، تعادل میان این دو فنوتیپ به نفع پاسخ‌های M1 تغییر می‌کند که نتیجه آن تداوم التهاب و اختلال در رمیلینه‌شدن است. از سوی دیگر، میکروگلیاها در تنظیم عملکرد الیگودندروسیت‌ها و سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیتی نیز نقش دارند. مطالعات نشان داده‌اند که محصولات التهابی حاصل از میکروگلیاهای فعال می‌توانند تمایز سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیتی را مهار کرده و ظرفیت بازسازی میلین را کاهش دهند(۹). بنابراین، میکروگلیا نه‌تنها در ایجاد آسیب اولیه دخالت دارد، بلکه با مختل‌کردن فرآیندهای ترمیمی، در تداوم آسیب عصبی نیز مشارکت می‌کند.مطالعات اخیر نشان داده‌اند که نقش میکروگلیا در پاتوژنز مالتیپل اسکلروزیس را نمی‌توان به‌صورت مستقل از سایر سلول‌های سیستم عصبی مرکزی بررسی کرد. در واقع، میکروگلیا در یک شبکه پیچیده از تعاملات سلولی با آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها و نورون‌ها قرار دارد که مجموع این ارتباطات سرنوشت ضایعات التهابی و ظرفیت ترمیمی بافت عصبی را تعیین می‌کند(۱۰). به همین دلیل، امروزه مفهوم «محور میکروگلیا آستروسیت–الیگودندروسیت» به‌عنوان یکی از مهم‌ترین سازوکارهای مؤثر در پیشرفت MS مطرح شده است.در شرایط التهابی، میکروگلیاهای فعال با ترشح TNF-α، IL-1αو C1q موجب القای زیرگروهی از آستروسیت‌های واکنشی موسوم به A1 astrocytesمی‌شوند(۱۰). این آستروسیت‌ها دارای ویژگی‌های نوروتوکسیک بوده و با ترشح واسطه‌های التهابی، بقای نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها را کاهش می‌دهند. مطالعات بافت‌شناسی ضایعات MS نشان داده‌اند که تجمع آستروسیت‌های A1 با شدت دمیلینه‌شدن و پیشرفت بیماری همبستگی دارد(۱۱). از این رو، فعال‌سازی میکروگلیا می‌تواند به‌صورت غیرمستقیم از طریق القای آستروسیت‌های نوروتوکسیک نیز موجب تشدید آسیب عصبی شود.در مجموع این شواهد نشان می‌دهد که میکروگلیا یکی از بازیگران محوری در پاتوژنز MS است و در تمامی مراحل بیماری، از آغاز التهاب تا تخریب میلین، آسیب آکسونی و اختلال در بازسازی بافت عصبی نقش دارد. به همین دلیل، هدف قرار

دادن مسیرهای مولکولی مرتبط با فعال‌سازی میکروگلیا و بازگرداندن این سلول‌ها به یک فنوتیپ ضدالتهابی و ترمیمی، به یکی از راهبردهای نوین درمانی در MS تبدیل شده است .

۲،۲،۱ .نقش سلول‌های B در پاتوژنز مالتیپل اسکلروزیس

در سال‌های اخیر، درک ما از نقش سلول‌های B در پاتوژنز MSبه طور قابل توجهی گسترش یافته است. اگرچه برای مدت طولانی این بیماری عمدتاً به عنوان یک اختلال وابسته به لنفوسیت‌های T در نظر گرفته می‌شد، شواهد حاصل از مطالعات ایمونولوژیک، آسیب‌شناسی و درمانی نشان داده‌اند که سلول‌های B نیز نقش محوری در ایجاد و تداوم التهاب عصبی ایفا می‌کنند(۱, ۱۲, ۱۳). اهمیت این سلول‌ها با موفقیت چشمگیر درمان‌های هدفمند علیهCD20، از جمله ریتوکسیماب ، اوکرلیزوماب و اوفاتوموماب بیش از پیش آشکار شده است (۱۴). سلول‌های B از طریق مکانیسم‌های متعددی در پاتوژنز MS مشارکت می‌کنند. یکی از مهم‌ترین این مکانیسم‌ها تولید آنتی‌بادی‌های خودواکنشگر علیه آنتی‌ژن‌های میلینی است. وجود باندهای الیگوکلونال در مایع مغزی-نخاعی بیش از ۹۰ درصد بیماران مبتلا به MS نشان‌دهنده فعال‌سازی مزمن سلول‌های B در سیستم عصبی مرکزی است(۵۲). این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند از طریق تشکیل کمپلکس‌های ایمنی و فعال‌سازی سیستم کمپلمان در تخریب میلین و آسیب آکسونی نقش داشته باشند (۱۵). علاوه بر تولید آنتی‌بادی خودواکنشگر، سلول‌های B به عنوان APCsنیز عمل می‌کنند. این سلول‌ها با بیان مولکول‌های MHC-IIو مولکول‌های کمک تحریکی نظیر CD80و CD86 قادرند آنتی‌ژن‌های خودی را به لنفوسیت‌های T ارائه داده و پاسخ‌های التهابی TH1 و TH17 را تقویت کنند(۱۶). در نتیجه، سلول‌های B نه‌تنها در مرحله آغازین پاسخ ایمنی، بلکه در تداوم التهاب مزمن نیز نقش مهمی دارند.از سوی دیگر، سلول‌های B فعال مقادیر قابل توجهی از سایتوکاین‌های التهابی از جمله$IL-6$ ، $TNF-\alpha$، لنفوتوکسین آلفا و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت و مونوسیت (GM-CSF) تولید می‌کنند(۱۳). سایتوکاین التهابی IL-6 به ویژه نقش مهمی در تمایز سلول‌های TH17 ایفا می‌کند که از مهم‌ترین جمعیت‌های پاتوژنیک در MS محسوب می‌شوند. همچنین تولید GM-CSF توسط سلول‌های B می‌تواند موجب فعال‌سازی بیشتر میکروگلیا و ماکروفاژها شده و به تشدید نوروالتهاب منجر شود(۱۳،۱۷). مطالعات آسیب‌شناسی همچنین وجود تجمعات لنفوئیدی شبه‌فولیکولی حاوی سلول‌های B را در مننژ بیماران مبتلا به MS پیشرونده نشان داده‌اند. این ساختارها با افزایش التهاب قشری، دمیلینه‌شدن زیرمننژی و پیشرفت ناتوانی عصبی ارتباط دارند (۱۷). بنابراین، امروزه سلول‌های B به عنوان یکی از مهم‌ترین اهداف درمانی در MS شناخته می‌شوند.

۳،۲،۱ .نقش سلول‌های TH1 در پاتوژنز مالتیپل اسکلروزیس

برای اولین بار سه زیرگروه اصلی از سلول های T CD4+ اجرایی شامل سلول‌های TH1 ، TH2و TH17 در ایمنی سلولی توسط Mosmann و Coffman شناخته شد (۱۸). این سلول‌ها نقش بسیار مهمی در دفاع علیه انواع مختلف پاتوژن های عفونی از طریق القا التهاب و به کارگیری سلول‌های اجرایی ایمنی ذاتی شامل ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها ایفا می‌کنند(۱۹). با این وجود، هرکدام از این سلول‌ها از طریق پاسخ های بیش از اندازه و کنترل نشده نقش بسیار مهمی در انواع مختلف آسیب بافتی در بیماری‌های ایمونولوژیک ایفا می نمایند(۱۹). زیرگروه سلول‌های TH1 در پاسخ به پاتوژن‌های داخل سلولی شامل باکتری های داخل سلولی و ویروس‌ها و در نتیجه‌ی سیگنال‌های حاصل از سایتوکاین‌های اینترلوکین ۱۲ (IL-12) و اینترفرون گام ($IFN-\gamma$) که بر روی سلول‌های Tبکر عمل می‌کنند، تولید می‌شوند(۲۰). همچنین، برای تمایز سلول‌های TH1 فاکتور نسخه برداری به نام T-bet که در نتیجه مسیرهای پیام رسانی IL-12 و$IFN-\gamma$ القا می گردد، ضروری می باشد. زیرگروه سلول های TH1 می‌تواند طیف وسیعی از سیتوکاین‌های التهابی نظیر$IFN-\gamma$ ، فاکتور نکروز کننده تومور آلفا ($TNF-\alpha$) و IL-2 تولید می کنند (۲۰). $IFN-\gamma$ سیتوکاین اصلی تولید شده توسط سلول‌های TH1می باشد که یک فعال کننده قدرتمند ماکروفاژها جهت مبارزه با پاتوژن‌های درون سلولی است. علاوه بر این، پاسخ های ایجاد شده توسط زیرگروه سلول های TH1 در درجه اول مسئول ایجاد اختلالات خودایمنی مانند بیماری MS است(۲۰). شواهد فراوانی مبنی بر این وجود دارد که مدل

حیوانی بیماری MS تحت عنوان انسفالومیلیت خودایمن تجربی (EAE) توسط سلول‌های TH1 خود واکنش‌پذیر فعال شده اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی میلین، ایجاد می‌شود(۱). این سلول‌های خود واکنش‌گر اختصاصی آنتی‌ژن میلین که از مکانیسم‌های تحمل به خود فرار کرده اند، می‌توانند به اندوتلیوم CNS نفوذ کرده و از طریق تولید سایتوکاین‌های التهابی نظیر IFN-γ و TNF-α و فعال سازی قدرتمند ماکروفاژها و میکروگلیاهای ساکن بافت به طور مستقیم یا غیرمستقیم الیگودندروسیت‌ها، غلاف‌های میلین و آکسون‌ها را تخریب نمایند(۱). سایتوکاین IFN-γ عامل مهمی در پیشرفت بیماری MS است. نشان داده شده است که همه سلول‌های CNS دارای گیرنده‌های IFN-γ هستند، به این معنی که می‌توانند به این سیتوکاین واکنش نشان دهند (۱). مطالعات نشان داده‌اند که افراد مبتلا به بیماری MS دارای مقادیر بالایی از TNF-α و IFN-γ تولید شده توسط نوع سلول TH1 هستند. علاوه بر این، مطالعات دیگر نشان داد که بیماران MS با ضایعات فعال، مقادیر IFN-γ بالاتری دارند (۱).

۴،۲،۱ .نقش سلول‌های TH17 در پاتوژنز مالتیپل اسکلروزیس

عملکرد اصلی زیرگروه سلول‌های TH17 دفاع در مقابل باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها می باشد و از طریق القا التهاب غنی از نوتروفیل در جایگاه‌های عفونت و التهاب نقش بسیار مهمی ایفا می‌نمایند (۲۰). در حضور این نوع عوامل عفونی، تکامل زیرگروه سلول‌های TH17 توسط سایتوکاین‌هایی نظیرIL-6 ، IL-23و IL-1 انجام می‌شود (۲۰, ۲۱). همچنین، جهت تمایز سلول‌های TH17 فاکتور نسخه برداری RORγt ضروری می‌باشد. بیشترین اعمال التهابی سلول‌های TH17 توسط سایتوکاین کلیدی IL-17 میانجی‌گری می‌گردد(۲۰, ۲۱). سایتوکاین IL-17 شامل یک خانواده از پروتئین‌های مرتبط از لحاظ ساختاری می باشد که در بین آنها IL-17A به وسیله سلول‌های TH17 تولید می‌گردد (۲۱, ۲۲). سایتوکاین IL-17 نقش مهمی در القا التهاب غنی از نوتروفیل‌ها ایفا می‌نماید . همانند سلول‌های TH1، شواهد فراوانی مبنی بر این وجود دارد که سلول‌های TH17نیز با تولید سایتوکاین‌های التهابی و فراخوانی نوتروفیل‌ها در CNS پاسخ های التهابی شدید و کنترل نشده‌ای را میانجی گری کرده و یک نقش اساسی را در پاتوژنز بیماری MS ایفا می‌نمایند (۲۳). یافته‌های حاصل از مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که موش‌های فاقد IL-17 حساسیت کمی به القا EAE دارند و درمان با آنتاگونیست IL-17R یا آنتی‌بادی خنثی‌کننده IL-17 منجر به بهبود EAE می‌شود (۲۳). از طرفی، نشان داده شده است که فنوتیپ سلولی TH17و غلظت سایتوکاین IL-17 در بیماران مبتلا به فرم فعال MS مقایسه با افراد سالم افزایش چشمگیری یافته است (۲۳).

۵،۲،۱ .نقش سلول‌های Treg در پاتوژنز مالتیپل اسکلروزیس

یکی از زیرگروه‌های مهم سلول‌های T CD4+ که نقش بسیار مهمی در سرکوب پاسخ‌های سیستم ایمنی و حفظ تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی دارد، سلول‌های Treg می باشند(۲۴, ۲۵). اکثریت سلول‌های Treg سطوح بالایی از زنجیره α گیرنده IL-2 (CD25)و یک فاکتور نسخه‌برداری به نام Foxp3 را بیان می‌کنند(۲۶). این سلول‌ها عمدتا توسط شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس و شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در اندام‌های لنفاوی محیطی تولید می‌شوند(۲۶, ۲۷). تولید، بقا و عملکرد مطلوب سلول‌های Treg وابسته به سایتوکاین فاکتور رشد تغییر شکل دهنده (TGF-β) β و IL-2 می‌باشد. سلول‌های Treg از طریق مکانیسم‌های متعددی همچون تولید سایتوکاین‌های ضدالتهابی نظیر IL-10 و TGF-β می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را سرکوب نمایند(۲۷). هرگونه نقص در تعداد یا عملکرد سلول‌های Treg ارتباط بسیار مستقیمی با شکست در تحمل به خود و ایجاد بیماری های خودایمن و التهابی می‌گردد (۲۷, ۲۸). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که در بیماری MS اختلال عملکرد سلول‌های Tregبه وضوح قابل مشاهده است که در نتیجه‌ی آن پاسخ سلول‌های TH1 و TH17 افزایش می‌یابد(۲۴, ۲۸). علاوه براین، نتایج حاصل از مطالعات دیگر حاکی از کاهش دو تا سه برابری تعداد سلول‌های Treg در مرحله تشدید بیماری MS و افزایش تعداد این سلول‌ها در مرحله پسرفت بیماری نشان می‌دهند و رابطه معکوسی بین شدت و مدت بیماری با تعداد سلول‌های Treg وجود دارد(۲۸). همچنین، در افراد مبتلا به

بیماری MS سلول‌های Treg در مقایسه با افراد سالم قدرت کمتری برای سرکوب تولید IL-17 توسط سلول‌های TH17 دارند (۲۸).

۳,۱ .کورکومین و تاثیرات تعدیل کننده آن بر سیستم ایمنی

در طی سال‌های اخیر، استفاده از مواد موثره گیاهی جهت کنترل و یا درمان بیماری‌های مختلف مورد توجه زیادی قرار گرفته است(۲۹). در این راستا، کورکومین ، فعال‌ترین جزء موجود در ریزوم گیاه زردچوبه با نام علمی Curcuma longa، یکی از پرکاربردترین ترکیبات گیاهی طبیعی است و به طور گسترده برای درمان انواع مختلف بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی مورد استفاده قرار گرفته است. تحقیقات متعدد نشان داده‌اند که کورکومین از طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های دارویی از جمله فعالیت ضد باکتریایی، ضد ویروسی، ضد قارچی، آنتی‌اکسیدانی و ضد توموری برخوردار است و این فعالیت ها در کنار هزینه کم، سمیت دارویی اندک، ایمنی دارویی بالا منجر به ارزش بالای پتانسیل درمانی با استفاده از این ماده موثره گیاهی شده است (۳۰-۳۲). یکی از ویژگی‌های بسیار مورد توجه کورکومین، خاصیت ضد التهابی آن است که در چندین مدل حیوانی و مطالعات انسانی بیماری‌های التهابی نشان داده شده است (۳۳). در سال‌های اخیر، شواهد فزاینده‌ای نشان داده است که کورکومین به عنوان یک عامل تعدیل کننده سیستم ایمنی عمل می‌کند (۳۳). این خاصیت بالقوه کورکومین ناشی از اثرات آن بر روی طیف وسیعی از سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های B و T است ازاینرو، از توانایی بسیار بالایی جهت تنظیم پاسخ‌های سستم ایمنی برخوردار است (۳۴-۳۶). مطالعات گسترده نشان داده‌اند که کورکومین به عنوان یک مولکول چند هدفه از طریق تعامل با چندین مولکول پیام رسان داخل سلولی و فاکتورهای نسخه برداری از جمله فاکتور هسته‌ای κB (NF-κB)، پروتئین فعال کننده ۱ (AP1)، پروتئین کینازهای فعال شده با میتوژن (MAPKs) و کینازهای جانوس (JAKs) و فاکتورهای نسخه برداری به نام انتقال‌دهندگان سیگنال و فعال‌کنندگان نسخه برداری (STATs) می‌تواند به طور مؤثری نقش‌های تعدیل کننده خود را در سیستم ایمنی ایفا کند(۳۷).

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مرور روایی و با هدف بررسی تمامی مطالعات آزمایشگاهی ، حیوانی و انسانی که در آن تأثیر استفاده از کورکومین را بر روی سلول‌های میکروگلیا، لنفوسیت‌های B و T در بیماری MS مورد اررزیابی قرار داده است، انجام شد. مطالعات واجد شرایط بر اساس معیارهای ورود تعیین شدند که شامل مقالات اصیل پژوهشی آزمایشگاهی، حیوانی و کارآزمایی بالینی به زبان انگلیسی بود. طراحی استراتژی جستجو بر اساس پارامترهای کورکومین، بیماری MS و سلول‌های T و بر اساس مطالعات گذشته طراحی شد. جستجو بدون محدودیت در زمان در پایگاه‌های اطلاعاتی آنلاین PubMed، Scopus و Web of Science تا ماه جولای (July) سال ۲۰۲۶ انجام شد. استراتژی جستجو مطابق با اصطلاحات Mesh و واژگان کلیدی (Curcumin, Multiple sclerosis, T cells, B cells, Microglia) انجام شد. همچنین از منابع موجود در مقالات مرتبط یافت شده در نیز برای یافتن مقالات مرتبط دیگر استفاده شد. مقالاتی که دسترسی به متن کامل آنها امکان پذیر نبود از مرور حذف شدند.

یافته ها

۱,۳.اثرات تعدیل کننده کورکومین بر روی سلول‌های میکروگلیا در مالتیپل اسکلروزیس

یکی از مهم‌ترین اهداف مولکولی کورکومین، مسیر پیام‌رسانی NF-κBاست. این فاکتور رونویسی نقش اساسی در تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با التهاب دارد و فعال‌شدن آن در سلول‌های میکروگلیا موجب افزایش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، کموکاین‌ها و آنزیم‌های التهابی می‌شود(۳۸). در ضایعات فعال MS، فعال‌شدن مزمن NF-κB به عنوان یکی از عوامل کلیدی در تداوم التهاب عصبی شناخته می‌شود (۳۸).مطالعات انجام‌شده در شرایط In vitro و بر روی سلول‌های میکروگلیایی BV2 و میکروگلیاهای اولیه نشان داده‌اند که کورکومین با مهار فسفریلاسیون IκBα و جلوگیری از انتقال هسته‌ای NF-κB، بیان ژن‌های التهابی را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (۳۹). در نتیجه این فرایند، میزان ترشح TNF-α، IL-1β، IL-6و MCP-1 کاهش یافته و شدت پاسخ التهابی محدود می‌شود(۳۹). افزون بر این،

کورکومین سبب کاهش بیان آنزیم‌های القاشونده التهابی نظیر iNOS و COX-2 می‌شود که نقش مهمی در تولید نیتریک اکسید و پروستاگلاندین‌های التهابی دارند(۴۰). از آنجا که این واسطه‌ها در ایجاد آسیب میلین و تخریب آکسونی دخیل هستند، مهار آن‌ها می‌تواند نقش محافظتی مهمی در بیماری MS داشته باشد.گیرنده Toll-like receptor 4 (TLR4)یکی از مهم‌ترین گیرنده‌های شناسایی الگو در میکروگلیا است که در پاسخ به محرک‌های التهابی فعال می‌شود و مجموعه‌ای از مسیرهای پیام‌رسانی از جمله NF-κBو MAPK را فعال می‌کند(۴۱). مطالعات نشان داده‌اند که در ضایعات فعال MS ، بیان TLR4 در میکروگلیا افزایش یافته و با شدت التهاب عصبی ارتباط مستقیم دارد. چندین مطالعه In vitro نشان داده اند که کورکومین قادر است از طریق مهار فعال‌سازی TLR4 و پروتئین آداپتور MyD88 ، انتقال پیام‌های التهابی را در سلول‌های میکروگلیا در مراحل اولیه متوقف کند(۴۲, ۴۳). همچنین این ترکیب باعث کاهش فعال‌شدن کینازهای خانواده MAPK شامل p38، ERK1/2و JNKمی‌شود. مهار این مسیرها منجر به کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی، کاهش بیان مولکول‌های چسبندگی و محدود شدن مهاجرت سلول‌های ایمنی به ضایعات التهابی می‌شود (۴۲, ۴۳). این یافته‌ها نشان می‌دهند که کورکومین نه‌تنها بر پیامدهای نهایی التهاب اثر می‌گذارد، بلکه در مراحل ابتدایی فعال‌سازی میکروگلیا نیز مداخله می‌کند.استرس اکسیداتیو یکی از مهم‌ترین عوامل مؤثر در آسیب نورونی و دمیلینه‌شدن در MS محسوب می‌شود. میکروگلیاهای فعال مقادیر زیادی رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن تولید می‌کنند که موجب تخریب غشای میلین، آسیب میتوکندریایی و اختلال عملکرد نورون‌ها می‌شود(۴۴). یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های محافظتی کورکومین، فعال‌سازی مسیر Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)است .تنظیم‌کننده اصلی پاسخ‌های آنتی‌اکسیدانی سلولی محسوب می‌شود و پس از فعال‌شدن، بیان مجموعه‌ای از ژن‌های محافظتی از جمله NAD(P)H quinone oxidoreductase-1 (NQO1)، Heme oxygenase (HO-1)و glutathione-S-transferase را افزایش می‌دهد(۴۵،۴۷). مطالعات انجام‌شده نشان داده‌اند که کورکومین با افزایش انتقال Nrf2 به هسته موجب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی میکروگلیا و کاهش تولید ROS می‌شود(۴۵-۴۷). این اثر نه‌تنها باعث محافظت مستقیم نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها می‌شود، بلکه از طریق مهار متقابل مسیر NF-κB به کاهش پاسخ‌های التهابی نیز کمک می‌کند. بنابراین، اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی کورکومین به‌طور همزمان در کاهش آسیب عصبی نقش دارد(۴۷). یکی از مهم‌ترین یافته‌های سال‌های اخیر در زمینه زیست‌شناسی میکروگلیا، نقش تعیین‌کننده فنوتیپ‌های مختلف این سلول‌ها در سرنوشت ضایعات MS است. میکروگلیاهای فنوتیپ M1 با تولید TNF-α، IL-1β، ROSو نیتریک اکسید موجب تشدید التهاب و آسیب بافتی می‌شوند، در حالی که فنوتیپ M2 با ترشح IL-10 ، TGF-βو فاکتورهای نوروتروفیک در بازسازی و ترمیم بافت عصبی نقش دارد(۸). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که کورکومین قادر است تعادل عملکردی میکروگلیا را از فنوتیپ التهابی M1 به سمت فنوتیپ ترمیمی M2 سوق دهد(۴۲, ۴۳, ۴۸, ۴۹). این تغییر با کاهش بیان مارکرهای M1 نظیر CD86 و iNOS و افزایش بیان مارکرهای M2 از جمله Arg-1 و CD206 همراه است. در نتیجه، محیط التهابی ضایعات عصبی به سمت شرایطی مناسب‌تر برای بقای نورونی و رمیلینه‌شدن تغییر می‌یابد. این ویژگی یکی از مهم‌ترین دلایل توجه روزافزون به کورکومین در درمان بیماری‌های نوروالتهابی محسوب می‌شود(۴۲). بخش عمده اطلاعات موجود درباره اثرات کورکومین در MS از مطالعات انجام‌شده بر مدل انسفالومیلیت خودایمنی تجربی به‌دست آمده است. در این مدل، تجویز کورکومین موجب کاهش معنی‌دار شدت علائم بالینی، کاهش التهاب سیستم عصبی مرکزی و کاهش میزان دمیلینه‌شدن شده است(۵۰). مطالعات بافت‌شناسی نشان داده‌اند که درمان با کورکومین موجب کاهش تراکم میکروگلیاهای فعال در ضایعات التهابی و کاهش بیان سایتوکاین‌های التهابی در بافت عصبی می‌شود (۵۱). همچنین در برخی مطالعات، افزایش بیان پروتئین‌های میلینی نظیر Myelin Basic Protein (MBP) و بهبود فرآیند رمیلینه‌شدن گزارش شده است(۵۱). علاوه بر این، کاهش نفوذ لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها به سیستم عصبی مرکزی در حیوانات تیمارشده با کورکومین مشاهده شده که بیانگر

اثرات گسترده تنظیم‌کننده ایمنی این ترکیب است (۵۱). علاوه بر این، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مهار NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3)توسط کورکومین با کاهش پدیده پیروپتوز همراه است (۵۲-۵۴). پیروپتوز نوعی مرگ سلولی وابسته به التهاب است که در ضایعات فعال MS مشاهده شده و به تشدید آسیب بافتی منجر می‌شود. بنابراین، توانایی کورکومین در کنترل همزمان التهاب و پیروپتوز می‌تواند یکی از مهم‌ترین دلایل اثرات نورومحافظتی این ترکیب باشد(۵۳). اخیرا نشان داده شده است که کورکومین قادر است بر تعاملات میکروگلیا با سایر سلول‌های سیستم عصبی مرکزی تاثیر بگذارد. کورکومین از طریق مهار فعال‌سازی میکروگلیا و کاهش ترشح TNF-α، IL-1βو سایر سایتوکاین‌های التهابی می‌تواند از شکل‌گیری فنوتیپ A1 در آستروسیت‌ها جلوگیری کند (۵۵). در نتیجه، محیط التهابی سیستم عصبی مرکزی به سمت شرایطی کمتر نوروتوکسیک و مناسب‌تر برای بقا و عملکرد سلول‌های عصبی سوق داده می‌شود. برخی مطالعات همچنین نشان داده‌اند که کورکومین قادر است به‌طور مستقیم مسیرهای التهابی در آستروسیت‌ها را نیز مهار کند و بیان مولکول‌های التهابی وابسته به NF-κB را کاهش دهد (۵۶). از سوی دیگر، ارتباط میان میکروگلیا و الیگودندروسیت‌ها نقش مهمی در فرایند رمیلینه‌شدن ایفا می‌کند. در شرایط طبیعی، میکروگلیا با حذف بقایای میلین تخریب‌شده و ترشح فاکتورهای رشد، شرایط لازم برای تمایز سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیتی را فراهم می‌کند (۵۷). اما درMS ، غلبه فنوتیپ‌های التهابی میکروگلیا موجب افزایش تولید نیتریک اکسید، ROSو سایتوکاین‌های التهابی شده و در نتیجه تمایز OPCs و بازسازی میلین مختل می‌شود (۵۷). مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی نشان داده‌اند که کورکومین از طریق کاهش التهاب میکروگلیایی و القای فنوتیپM2 ، شرایط مساعدتری برای تمایز الیگودندروسیت‌ها ایجاد می‌کند(۴۲, ۴۹). علاوه بر این، برخی پژوهش‌ها افزایش بیان پروتئین‌های میلینی نظیر MBP، PLPو MOG را پس از درمان با کورکومین گزارش کرده‌اند که بیانگر بهبود فرایند رمیلینه‌شدن است (۵۰). این یافته‌ها نشان می‌دهند که اثرات محافظتی کورکومین تنها محدود به مهار التهاب نیست، بلکه می‌تواند در بازسازی ساختارهای آسیب‌دیده سیستم عصبی مرکزی نیز نقش داشته باشد.در سال‌های اخیر، مفهوم میکروگلیاهای مرتبط با بیماری نیز توجه زیادی را به خود جلب کرده است. این زیرجمعیت اختصاصی میکروگلیا در بیماری‌های نورودژنراتیو و نوروالتهابی مشاهده می‌شود و دارای الگوی بیان ژنی متفاوتی نسبت به میکروگلیاهای طبیعی است(۵۸). برخی مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که کورکومین ممکن است از طریق تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با DAM و کاهش فعال‌سازی مزمن این سلول‌ها، به محدودشدن التهاب مزمن و حفاظت از بافت عصبی کمک کند؛ اگرچه این حوزه همچنان نیازمند تحقیقات بیشتری است(۴۶) (شکل شماره ۱). شکل ۱. نمای شماتیک از مکانیسم‌های چندهدفه (Multi-target) کورکومین در تعدیل پاسخ‌های ایمنی و نوروالتهاب در مالتیپل اسکلروزیس. کورکومین با تنظیم هم‌زمان ایمنی ذاتی و اکتسابی، از طریق القای سلول‌های دندریتیک تولروژنیک (tDCs)، افزایش جمعیت سلول‌های T تنظیمی (Tregs)، مهار پاسخ‌های TH1 و TH17 و سرکوب مسیرهای پیام‌رسانی وابسته بهNF-κBو MAPK موجب کاهش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (IL-1، IL-6، TNF-α، IL-12 و IL-17) و افزایش تولید سایتوکاین‌های ضد التهابی (IL-10 و TGF-β) و بازگرداندن تعادل سایتوکاینی می‌شود. در سیستم عصبی مرکزی، کورکومین با مهار فعال‌سازی میکروگلیا و القای تغییر فنوتیپ از M1 به M2 التهاب عصبی موجب کاهش تولید TNF-α، IL-1β و IL-6، رادیکال‌های فعال اکسیژن (ROSs) و iNOS و افزایش بیان IL-10، TGF-β، Arg-1 و CD206 می‌شود. علاوه بر این، استفاده از نانوکورکومین با بهبود عبور از سد خونی–مغزی (BBB)، دسترسی این ترکیب به بافت عصبی را افزایش داده و اثربخشی بالقوه آن را در تعدیل پاسخ‌های ایمنی و حفاظت عصبی در مالتیپل اسکلروزیس تقویت می‌کند.

۲,۳ .اثرات تعدیل کننده کورکومین بر روی سلول‌های B در مالتیپل اسکلروزیس

یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های اثر کورکومین، مهار مسیر NF-κBاست و این مسیر نقش کلیدی در بقای سلول‌های B، تولید سایتوکاین‌ها و پاسخ‌های ایمنی ایفا می‌کند. مطالعات In vitro نشان داده‌اند که کورکومین با مهار

فعال‌سازی NF-κB موجب کاهش بیان ژن‌های التهابی و کاهش تولید IL-6 و TNF-α در سلول‌های B می‌شود(۳۴). از آنجا که این سایتوکاین‌ها در تشدید پاسخ‌های خودایمنی دخیل هستند، مهار آن‌ها می‌تواند به کاهش التهاب سیستمیک و عصبی کمک کند.کورکومین همچنین قادر است مسیرهای وابسته به گیرنده سلول B (B-cell Receptor; BCR)را مهار کند. فعال‌سازی بیش از حد BCR یکی از عوامل اصلی بقا و تکثیر سلول‌های B خودواکنشگر محسوب می‌شود. کورکومین قادر است با کاهش فسفریلاسیون پروتئین‌های کلیدی در این مسیر از جمله Syk وBTK ، پاسخ‌های فعال‌سازی سلول B را تضعیف می‌کند (۳۴). در سال‌های اخیر مشخص شده است که همه سلول‌های B دارای عملکرد التهابی نیستند. زیرجمعیتی از این سلول‌ها که با عنوان سلول‌های B تنظیمی (Regulatory B Cells; Bregs)شناخته می‌شوند، از طریق تولیدIL-10 ، TGF-βو IL-35 نقش ضدالتهابی ایفا می‌کنند (۵۹). در مقابل، سلول‌های B التهابی با تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در پاتوژنز MS مشارکت دارند.شواهد حاصل از مطالعات نشان داده‌اند که کورکومین می‌تواند تعادل میان این دو جمعیت را به نفع سلول‌های B تنظیمی تغییر دهد(۶۰). افزایش تولید IL-10 و کاهش ترشح IL-6 و TNF-α پس از درمان با کورکومین در چندین مدل التهابی گزارش شده است. این تغییرات می‌توانند به مهار پاسخ‌های خودایمنی و کاهش فعال‌سازی سلول‌های T بیماری‌زا منجر شوند (۶۰). یکی از جنبه‌های مهم پاتوژنزMS ، تعامل متقابل سلول‌های Bو T است. سلول‌های B از طریق ارائه آنتی‌ژن و تولید سایتوکاین پاسخ‌های سلول‌های TH1 و TH17 را تقویت می‌کنند و در مقابل، سلول‌های T نیز بقای سلول‌های B را افزایش می‌دهند(۶۳). این تعامل یک چرخه خودتقویت‌شونده ایجاد می‌کند که به تداوم التهاب کمک می‌کند.مطالعات نشان داده‌اند که کورکومین قادر است با کاهش بیانCD80 ، CD86و MHC-II بر سطح سلول‌هایB ، توانایی آن‌ها را در ارائه آنتی‌ژن محدود کند(۳۴). علاوه بر این، کاهش تولید IL-6و IL-12 موجب کاهش تمایز سلول‌های TH1 و TH17 شده و شدت پاسخ‌های خودایمنی را کاهش می‌دهد.مطالعات انجام‌شده در مدل EAE نشان داده‌اند که تجویز کورکومین با کاهش نفوذ سلول‌های B و T به سیستم عصبی مرکزی، کاهش بیان سایتوکاین‌های التهابی و بهبود علائم بالینی همراه است(۶۱). همچنین گزارش شده است که نانوفرمولاسیون‌های کورکومین با افزایش فراهمی زیستی، اثربخشی بیشتری در مهار پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول‌های B نشان می‌دهند(۶۱) (شکل شماره ۱).

۳،۳ .اثرات تعدیل کننده کورکومین بر روی سلول های TH1 در مالتیپل اسکلروزیس

مطالعات مختلف In vitro و In vivo با هدف بررسی تاثیر کورکومین بر زیرگروه سلول‌های TH1 و پروفایل سایتوکانی آن IFN-γ) و (TNF-α به خوبی نشان داده است که کورکوکین واجد این توانایی است که از دو طریق تمایز و عملکرد سلول‌های TH1 را سرکوب نماید(۶۲-۶۷). یکی از راه‌هایی که به واسطه آن کورکومین تمایز سلول‌های TH1 را سرکوب مینماید، تغییر عملکرد سلول‌های دندریتیک (DCs) می‌باشد (۶۸, ۶۹). در این مورد، کورکومین به خوبی می‌تواند تولید سایتوکاین کلیدی IL-12 که برای تمایز سلول‌های TH1فوق العاده ضروری می‌باشد را مهار نماید(۶۲, ۶۸). از طرف دیگر، مهار تولید IL-12 توسط DCs خود منجر به مهار تولید IFN-γ شده که این سایتوکاین نیز تمایز سلول‌های TH1را تقویت می‌نماید(۶۲, ۶۸). بنابراین، در ابتدای مسیر تمایز و القا سلول‌های TH1 ، کورکومین با تغییر عملکرد DCs نقش بسیار مهمی را در مهار سلول‌های TH1 ایفا می‌نماید (۷۰). همچنین، کورکومین با تاثیر بر DCs بیان مولکول‌های کمک محرک(CD86) ، CD40و (CD11c جهت تکثیر و تمایز سلول‌های TH1 را کاهش داده و در نتیجه منجر به کاهش فعال‌سازی و تکثیر سلول‌ها می‌گردد (۷۰). کوکورمین به طور مستقیم نیز قادر است تکثیر، تمایز و عملکرد سلول‌های TH1 را مهار نماید. کورکومین می‌تواند تولید سایتوکاین‌های-IFN γو TNF-α را توسط سلول‌های TH1 سرکوب نماید. مکانیسم مولکولی که بر اساس آن کورکومین تولید این سایتوکاین‌های التهابی را توسط سلول‌های TH1 سرکوب می‌کند، کاهش بیان فاکتورهای نسخه برداریNF-κB ، AP1 و STAT1 می‌باشد. کورکومین همچنین با کاهش بیان فاکتور نسخه برداری T-bet منجر به سرکوب تمایز سلول‌های TH1 می‌گردد که متعاقب آن تولید IFN-γ نیز سرکوب شده است

(۷۱). در یک مطالعه In vivo بر روی موش‌های C57BL/6 که دچار EAE شده‌اند، نتایج نشان داد که این موش‌ها سطوح بالایی از IFN-γ را بیان می‌کنند (۷۱). با این وجود، درمان با کورکومین به طور موثری منجر به کاهش سطح IFN-γ شد. همچنین در مدل حیوانیEAE ، تیمار با کورکومین منجر به کاهش تولید سایتوکاین التهابی TNF-α گردید. علاوه براین، درمان موش‌های SJL/J دچار EAE با کورکومین، مدت زمان و شدت بالینی بیماری را به طور قابل توجهی کاهش داد. در این مورد، کورکومین قادر بود تولید IL-12 از سلول‌های ماکروفاژ/میکروگلیا و تمایز سلول‌های TH1 اختصاصی آنتی‌ژن عصبی را مهار کند. همچنین تیمار سلول‌های T فعال شده با کورکومین منجر به مهار فسفریلاسیون القا شده توسط IL-12فاکتورهای نسخه برداریJAK2 ، تیروزین کیناز ۲، STAT3و STAT4 در سلول‌های T گردد. مهار مسیر JAK/STATتوسط کورکومین نهایتا منجر به کاهش تکثیر سلول‌های T ناشی از IL-12 و تمایز زیرگروه سلول‌های TH1 گردید. این یافته‌ها با نتایج حاصل از یک مطالعه In vitro دیگر همسو بود که در آن سلول‌های تک هسته ای خون محیطی جدا شده از بیماران مبتلا به MS تحت تیمار با کورکومین قرار گرفته و تولید IFN-γ دچار کاهش چشمگیر شد. علاوه براین، یک مطالعه In vitro دیگر نشان داد که تیمار سلول‌های +T CD4 و همچنین سلول‌های TH1 با کورکومین منجر به القا آپپتوز و نیز سرکوب تکثیر این سلول‌ها می‌گردد (۷۱) (شکل شماره ۱).

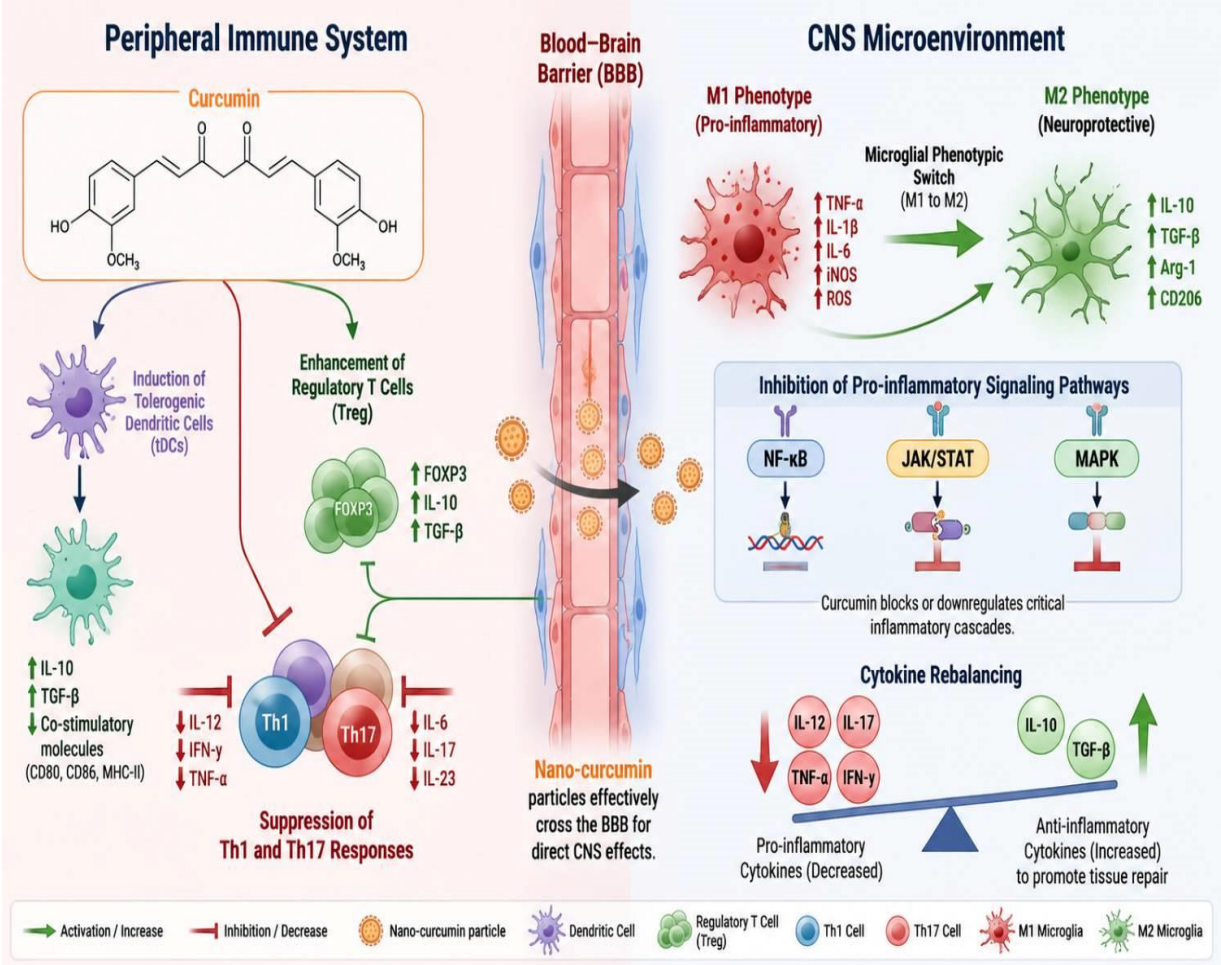
۴،۳ .اثرات تعدیل کننده کورکومین بر روی سلول های TH17 در مالتیپل اسکلروزیس

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که کورکومین از این توانایی برخوردار است که هم به صورت مستقیم و هم به صورت غیر مستقیم تکثیر، تمایز و عملکرد سلول‌های TH17 را مهار نماید (۷۲-۷۵). اثرات مهاری غیر مستقیم کورکومین بر روی تمایز سلول‌های TH17 از طریق تغییر ریزمحیط سایتوکانی مورد نیاز برای تمایز این سلول‌ها می‌باشد که این اثر مهاری از طریق تاثیر کورکومین بر روی عملکرد سلول‌های دندریتیک میانجی گری می شود (۷۶, ۷۷). مطالعات آزمایشگاهی به وضوح نشان داده‌اند که تیمار سلول‌های دندریتیک با کورکومین منجر به کاهش چشمگیر تولید سایتوکاین‌های کلیدی IL-6 و IL-23 توسط این سلول‌ها شده و شرایط لازم را برای تمایز سلول‌های TH17 مختل می‌کند (۷۳, ۷۶, ۷۷). از آنجایی که سایتوکاین IL-23 برای پایداری فنوتیپ سلول‌های TH17 نیز ضروری است، مهار این مسیر یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های ضد TH17 کورکومین محسوب می‌شود. یکی دیگر از مکانیسم‌های مولکولی پیشنهادی که کورکومین با واسطه آن منجر به تغییر عملکرد سلول‌های دندریتیک شده و به طور غیر مستقیم موجب مهار تمایز TH17می‌گردد، افزایش بیان گیرنده mGluR4 در سلول‌های دندریتیک می‌باشد (۷۸). کورکومین به طور مستقیم نیز می‌تواند تمایز سلول‌های TH17 را نیز مهار نماید. کورکومین با مهار بیان فاکتورهای رونویسی ضروری برای تمایز زیرگروه TH17نظیر RORγt و STAT3 مستقیماً تمایز این سلول‌ها را کاهش می‌دهد و از طرف دیگر منجر به کاهش تولید-IL 17می‌شود (۷۹). در مدل حیوانیEAE ، تیمار با کورکومین منجر به کاهش تمایز سلول‌های TH17 شده و همچنین مرگ برنامه ریزی شده این سلول‌ها را نیز افزایش می‌دهد (۸۰). همراستا با یافته های حاصل از مطالعات قبل، در یک مطالعه In vivoدیگر بر روی مدل حیوانی EAE نیز مشخص شد که کورکومین از طریق کاهش تمایز سلول‌های TH17 و مهار سیتوکاین‌های IL-17 و IL-23 می‌تواند علائم بالینی EAE را بهبود بخشد (۷۴, ۸۱). مطالعات Ex vivo و In vitro نیز نشان داده‌اند که کورکومین می‌تواند ترشح IL-17 و IL-23 را در سلول‌های کشت شده به صورت وابسته به دوز کاهش دهد. این یافته‌ها با نتایج مطالعه‌ی دیگری نیز مطابقت دارد که نشان داد کورکومین با مهار تمایز و توسعه‌ی سلول‌های TH17، التهاب و علائم پاتولوژیک EAE حاد را در مدل رت لوئیس کاهش می‌دهد (۸۱, ۸۲). پیشنهاد شده است که این اثر مهاری کورکومین از طریق تنظیم کاهشی تولید سیتوکاین‌های مؤثر و فاکتورهای رونویسی شامل IL-17، -IL 6، IL-21، RORγtو STAT3 میانجی گری شده است(۸۱). در مطالعه دیگری، مشخص شد که کورکومین با کاهش بیان IL-17وRORγt ، پاسخ سیستمیک سلول‌های TH17 را از طریق تأثیر بر محور کلیدی IL-17/IL-23 تعدیل می‌کند (۸۳). یافته‌های حاصل از مطالعات In vitro و In vivo نیز نشان داده‌اند که درمان با کورکومین از یکسو تمایز سلول‌های

بکر به سمت سلول‌های TH17 را تعدیل نموده و از سوی دیگر نیز عملکرد این سلول‌ها را کاهش داده است و از این طریق قادر به کاهش التهاب و پاراپارزی در موش‌های مبتلا به EAN بوده است(۸۳, ۸۴). مشخص شد که کورکومین بیان RORγt، IL-17و IL-6 را به طور چشمگیری کاهش می‌دهد (۸۵). در نهایت، در یک مطالعه انسانی با هدف بررسی تاثیر درمان دارویی فرمول نانوکورکومین بر فراوانی لنفوسیت‌هایTH17 ، بیان فاکتور رونویسی، سیتوکاین‌های مرتبط و غلظت آنها در ۳۵ فرد سالم و ۲۵ بیمار مبتلا به MS در ابتدا و پس از ۶ ماه درمان، نتایج به وضوح نشان داد که تعداد سلول‌هایTH17 ، سطحIL-17A ، IL-23و بیان RORγtبه طور چشمگیری در بیماران MS در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش یافته است. ارزیابی پس از درمان با نانوکورکومین نشان از کاهش قابل توجه در فراوانی سلول‌هایTH17، سطح بیان ژن RORγt و IL-17و همچنین سطح ترشحی IL-17داشت، اما سطح بیان ژن سایتوکاین IL-23و غلظت سرمی آن تحت تأثیر نانوکورکومین قرار نگرفت (۸۶) (شکل شماره ۱).

۵,۳ .اثرات تعدیل کننده کورکومین بر روی سلول های Treg در مالتیپل اسکلروزیس

تاثیر کورکومین بر روی تمایز و عملکرد سلول‌های Treg می‌تواند به صورت غیر مستقیم و مستقیم اعمال شود (۸۷). کورکومین به طور غیرمستقیم و با تاثیر بر سلول‌های دندریتیک و ایجاد یک فنوتیپ خاص از این سلول‌ها به نام سلول‌های دندریتیک تولروژنیک که ریزمحیط سایتوکانی را به سمت القا سلول‌های Treg تغییر می‌دهد، واجد یک ظرفیت بالقوه جهت تحریک سلول‌های Treg است (۷۶, ۸۸). این ریزمحیط سایتوکاینی مناسب جهت القا سلول‌های Treg حضور سایتوکاین ضدالتهاب TGF-β و عدم حضور سایتوکاین‌های کلیدی موردنیاز برای تمایز سلول‌های TH17 شامل IL-21 و IL-23 می‌باشد، از اینرو تعادل TH17/Treg به سمت سلول‌های Treg سوق داده شده و متعاقب آن پاسخ‌های التهابی سرکوب می‌گردد (۷۶, ۷۷). یک مطالعه In vivoبه خوبی نشان داد که تزریق DCs های تحت تیمار با کورکومین به موش می‌تواند منجر به القا سلول‌های Treg +CD4+CD25+Foxp3گردد(۸۸). علاوه براین، یافته‌های حاصل از مطالعات In vitro و In vivo متعدد حاکی از آن است که کورکومین قادر است به طور مستقیم نیز تمایز سلول‌های Tregرا القا نموده و یکی از مکانیسم‌های مولکولی مهم در این مورد افزایش بیان فاکتور نسخه برداری Foxp3 می‌باشد (۹۵،۸۹،۸۳). در یک مطالعه In vitro بر روی PBMCs جدا شده از ۲۰ بیمار مبتلا به MS، درمان با کورکومین و کلسیتریول منجر به افزایش قابل توجه بیان ژن FOXP3 و افزایش فراوانی سلول‌های Treg شد(۷۷). همچنین در یک مطالعه In vivo بر روی مدل حیوانی EAE، تیمار با کورکومین منجر به تخفیف علائم بالینی بیماری شده که با افزایش در تعداد و عملکرد سلول‌های Treg همراه بوده است (۷۱). در این مطالعه فنوتیپ سلول‌های Treg +CD4+CD25+Foxp3 افزایش قابل ملاحظه ای داشت و به موازات این افزایش نیز غلظت سایتوکاین ضد التهابی IL-10 تحت تاثیر درمان با کوکومین در موش های دچار EAE افزایش نشان داد که این مورد حاکی از افزایش عملکرد سلول‌های Treg متاثر از درمان با کورکومین بوده است(۷۱). در یک مطالعه انسانی بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده (RRMS) اثرات درمانی فرمولاسیون نانوکورکومین بر روی فراوانی و عملکرد سلول‌های Treg بررسی شد (۹۶). نتایج حاصل از این مطالعه به خوبی نشان داد که درمان با فرمولاسیون نانوکورکومین به مدت ۶ ماه قادر بود فراوانی سلول‌های Treg، بیان ژنی فاکتور نسخه برداری Foxp3، IL-10، TGF-β و نیز سطح ترشحی IL-10 و TGF-β را افزایش دهد (۹۶) (شکل شماره ۱).



شکل ۱. نمای شماتیک از مکانیسم‌های چندهدفه (Multi-target) کورکومین در تعدیل پاسخ‌های ایمنی و نوروالتهاب در مالتیپل اسکلروزیس. کورکومین با تنظیم هم‌زمان ایمنی ذاتی و اکتسابی، از طریق القای سلول‌های دندریتیک تولروژنیک (tDCs)، افزایش جمعیت سلول‌های T تنظیمی (Tregs)، مهار پاسخ‌های TH1 و TH17 و سرکوب مسیرهای پیام‌رسانی وابسته به NF-κB و MAPK موجب کاهش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (IL-1، IL-6، TNF-α، IL-12 و IL-17) و افزایش تولید سایتوکاین‌های ضد التهابی (IL-10 و TGF-β) و بازگرداندن تعادل سایتوکاینی می‌شود. در سیستم عصبی مرکزی، کورکومین با مهار فعال‌سازی میکروگلیا و القای تغییر فنوتیپ از M1 به M2 التهاب عصبی موجب کاهش تولید TNF-α، IL-1β و IL-6، رادیکال‌های فعال اکسیژن (ROSs) و iNOS و افزایش بیان IL-10، TGF-β، Arg-1 و CD206 می‌شود. علاوه بر این، استفاده از نانوکورکومین با بهبود عبور از سد خونی–مغزی (BBB)، دسترسی این ترکیب به بافت عصبی را افزایش داده و اثربخشی بالقوه آن را در تعدیل پاسخ‌های ایمنی و حفاظت عصبی در مالتیپل اسکلروزیس تقویت می‌کند.

بحث

MSیک بیماری خودایمن پیچیده با پاتوژنز چندعاملی است که در آن عدم تعادل میان پاسخ‌های التهابی و تنظیمی سیستم ایمنی نقش اساسی در ایجاد دمیلینه شدن و آسیب عصبی ایفا می‌کند(۱, ۹۷). از نقطه نظر ایمونولوژیکی، عملکرد تنظیم نشده سلول‌های میکروگلیا، لنفوسیت‌های B و T خودواکنشگر و اختصاصی آنتی‌ژن میلین به عنوان محرک‌های اصلی التهاب در سیستم عصبی مرکزی شناخته می‌شوند(۱, ۹۷). از طرفی، شکست در تحمل به خود و عدم تنظیم پاسخ‌های ایمنی ناشی از نقص در تعداد و عملکرد سلول‌های Treg نیز نقش تعیین کننده ای را در ایجاد و گسترش بیماری MS ایفا می‌کند. درمان‌های مرسوم شامل کورتیکواستروئیدها، IFN-βو نیز درمان‌های بیولوژیک نظیر آنتی بادی‌های مونوکلونال می‌باشد(۱, ۹۷). علی رغم تاثیر نسبتا مطلوب، این درمان‌ها عوارض جانبی گسترده ای داشته و استفاده از درمان‌های مبتنی بر عوامل بیولوژیک نیز هزینه بر می‌باشند. کورکومین به عنوان یک ترکیب پلی فنولی و جز اصلی و فعال گیاه زردچوبه واجد طیف وسیعی از اثرات فارماکولوژیک نظیر اثرات ضد التهابی، ضد باکتریایی، آنتی‌اکسیدان و ضد سرطانی بوده و از طرفی در دسترس، ارزان و ایمن می‌باشد(۳۰). این مطالعه مروری نیز با هدف بررسی اثرات تعدیل کننده کورکومین بر سلول‌های میکروگلیا، لنفوسیت‌های B و T در بیماری MS پایه ریزی و انجام شد. مرور نتایج حاضر نشان می‌دهد که کورکومین می‌تواند از طریق تأثیر همزمان بر این سلول‌های مهم، تعادل مختل‌شده سیستم ایمنی در MS را بازتنظیم نماید و بدین ترتیب به عنوان یک عامل بالقوه تعدیل‌کننده بیماری مطرح شود.مطابق یافته‌های این مطالعه، کورکومین با مهار مسیرهای سیگنالینگ NF-κB و MAPK در سلول‌های میکروگلیا منجر به تغییر فنوتیپ این سلول‌ها از فنوتیپ M1 (التهابی) به فنوتیپ M2 (ترمیمی) و متعاقب آن کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی نظیرIL-1β ، IL-6وTNF-α گردید (۴۹). مکانیسم مولکولی دیگری که با واسطه آن کورکومین منجر به سرکوب عملکردهای التهابی سلول‌های میکروگلیا می‌شود، تنظیم مسیرهای TLR4 و MAPK است. کاهش استرس اکسیداتیو از طریق فعال‌سازی مسیر Nrf2/HO-1 نیز یکی دیگر از مکانیسم های مولکولی کورکومین در سلول‌های میکروگلیا است(۴۹). همچنین، مهار اینفلامازوم NLRP3توسط کورکومین یک مکانیسم نوین در کنترل التهاب میکروگلیایی است. از طرفی، تأثیر کورکومین قادر است بر تعاملات میکروگلیا با سایر سلول‌های سیستم عصبی مرکزی همچون آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها و نورون‌ها اثر مهاری قابل توجهی بر پاسخ‌های التهابی وابسته سلول‌های میکروگلیا داشته باشد (۵۶). به همین دلیل، امروزه مفهوم «محور میکروگلیا–آستروسیت–الیگودندروسیت» به‌عنوان یکی از مهم‌ترین سازوکارهای مؤثر در پیشرفت MS مطرح شده است و نقش ضد التهابی کورکومین بر این محور از اهمیت بالایی برخوردار است(۵۶). اثرات تعدیل کننده سیستم ایمنی کورکومین بر روی سلول‌های B از چند طریق قابل توصیف است. مورد اول شامل مهار تکثیر و تمایز سلول‌های B التهابی می‌باشد که این اثر از طریق مهار چرخه سلولی، مهار سیگنالینگ BCR و کاهش بیان CD80 و CD86 انجام می‌شود(۳۴). مهار مسیر NF-κB در سلول‌های B و متعاقب آن کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی و همچنین کاهش بقای سلول‌های B یکی دیگر از مکانیسم‌های مولکولی دخیل در تاثیرگذاری کوکورمین است. در نهایت، تاثیر بر تعادل سلول‌های B التهابی و سلول‌های B تنظیمی و شیفت این تعادل به سمت سلول‌های B تنظیمی که منجر به تولید سایتوکاین‌های ضد التهابی نظیر IL-10 و TGF-β می‌شود نیز از جمله مکانیسم‌های مولکولی مهم کورکومین است(۶۰). کورکومین اثر مهاری قابل توجهی بر پاسخ‌های وابسته به سلول‌های TH1 دارد. این اثر از طریق کاهش تکثیر، تمایز و عملکرد این سلول‌ها اعمال می‌شود. مهار تولید IL-12 توسط سلول‌های دندریتیک، کاهش بیان مولکول‌های کمک‌تحریکی و مهار مسیرهای پیام رسانی وابسته به فاکتورهای رونویسی کلیدیNF-κB ، STAT1وT-bet از جمله مکانیسم‌های پیشنهادی است. با توجه به نقش مرکزی IFN-γ و TNF-α در آسیب میلین و فعال‌سازی سلول‌های میکروگلیا، کاهش این سایتوکاین‌ها در مدل‌های حیوانی EAE و نیز در سلول‌های مشتق از بیماران MS نشان می‌دهد که کورکومین می‌تواند به طور مستقیم شدت التهاب عصبی را کاهش دهد (۶۲،۷۱). از سوی دیگر، سلول‌های TH17 که نقش مهمی در

التهاب شدید و پایدار CNS دارند، هدف مهم دیگری برای اثرات کورکومین محسوب می‌شوند. مرور یافته‌ها در این مورد نیز نشان می‌دهد که کورکومین هم به صورت مستقیم و هم غیرمستقیم تمایز و عملکرد TH17 را مهار می‌کند. کاهش تولید IL-6 و IL-23 توسط DCs موجب اختلال در ریزمحیط لازم برای القای این سلول‌ها می‌شود، در حالی که مهار فاکتورهای RORγt و STAT3 نیز تمایز مستقیم TH17 را کاهش می‌دهد. کاهش سطح IL-17 و بهبود علائم بالینی در مدل‌های حیوانی و نیز کاهش فراوانی TH17 در مطالعات انسانی با نانوکورکومین، اهمیت بالینی این اثر را تقویت می‌کند(۷۵،۷۶،۸۵). در مقابل، یافته‌های این مرور نشان می‌دهد که کورکومین قادر است عملکرد تنظیمی سیستم ایمنی را نیز تقویت کند. افزایش تعداد و فعالیت سلول‌های Treg، افزایش بیان Foxp3 و بالا رفتن سطح سایتوکاین‌های ضدالتهابی IL-10 و TGF-β از جمله نتایج مهم مطالعات بررسی‌شده است. این اثرات هم به صورت مستقیم و هم از طریق القای DCs تولروژنیک اعمال می‌شود که ریزمحیط سایتوکاینی را به سمت پاسخ‌های ضدالتهابی سوق می‌دهند(۷۶). یکی از مهم‌ترین جنبه‌های اثر کورکومین، توانایی آن در اصلاح تعادل TH17/Treg است (۷۶, ۸۳). عدم تعادل این محور به نفع TH17 یکی از ویژگی‌های کلیدی بسیاری از بیماری‌های خودایمن از جمله MS محسوب می‌شود. این مطالعه نشان می‌دهد که کورکومین با مهار زیرگروه TH17 و سلول‌های Treg این تعادل را به سمت وضعیت ضدالتهابی تغییر می‌دهد(۷۶, ۸۳). چنین اثری نشان‌دهنده عملکرد سیستمیک کورکومین به عنوان یک تعدیل‌کننده ایمنی چندهدفه است، نه صرفاً یک مهارکننده مسیر التهابی خاص.علاوه بر این، کورکومین از طریق تأثیر بر مسیرهای پیام رسانی التهابی مشترک در میان طیف وسیعی از سلول‌های ایمنی مختلف نظیرNF-κB ، MAPKو JAK/STATقادر است پاسخ‌های ایمنی را در سطوح مختلف تنظیم کند(۳۷). این ویژگی چندهدفه برای بیماری پیچیده‌ای مانند MS که در آن شبکه‌ای از مسیرهای ایمنی درگیر هستند، مزیت محسوب می‌شود (۳۷). با این حال، باید توجه داشت که بخش عمده شواهد موجود از مطالعات In vitroو In vivo بدست آمده است و تعمیم مستقیم آن‌ها به شرایط بالینی نیازمند احتیاط است.از نظر بالینی، یکی از چالش‌های اصلی استفاده از کورکومین، فراهمی زیستی پایین آن می‌باشد. با این حال، استفاده از فرمولاسیون‌های نوین مانند نانوکورکومین می‌تواند این محدودیت را تا حدی برطرف کرده و اثرات ایمنی‌تعدیل‌کننده قابل توجهی ایجاد کند (۸۶, ۹۶). با وجود نتایج امیدوارکننده، انجام کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی‌شده با حجم نمونه بزرگ، دوره پیگیری طولانی و ارزیابی پیامدهای بالینی استاندارد برای تعیین اثربخشی واقعی و ایمنی بلندمدت کورکومین ضروری است.

نتیجه گیری

کورکومین، به‌عنوان یک ترکیب پلی‌فنول طبیعی با خواص ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، قادر است به‌صورت هم‌زمان چندین مسیر کلیدی در پاتوژنز MS را هدف قرار دهد. برخلاف بسیاری از درمان‌های متداول که عمدتاً بر یک مولکول یا یک جمعیت سلولی خاص متمرکز هستند، کورکومین از طریق اثرات چندهدفه خود بر شبکه‌های پیچیده ایمنی و التهابی، ظرفیت بالقوه‌ای برای کاهش فعالیت بیماری و محدود کردن آسیب‌های عصبی نشان داده است.این مطالعه مروری نشان داد که کورکومین با مهار فعال‌سازی سلول‌های میکروگلیا و تغییر فنوتیپ آن از حالت التهابی (M1) به فنوتیپ ترمیمی (M2) تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله TNF-α، IL-1βو IL-6را کاهش داده و از طریق مهار مسیرهای سیگنالینگ NF-κB، TLR4/MAPKو اینفلامازوم NLRP3 شدت التهاب در CNSرا محدود می‌کند. علاوه بر این، فعال‌سازی مسیر Nrf2/HO-1و کاهش استرس اکسیداتیو، یکی دیگر از مکانیسم‌های مهم کورکومین در حفاظت از نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها محسوب می‌شود. در بخش ایمنی اکتسابی نیز، کورکومین با مهار پاسخ‌های TH1 و TH17 تقویت عملکرد سلول‌های T تنظیمی و کاهش فعال‌سازی سلول‌های B از جمله مهار سیگنالینگ وابسته به BCR/NF-κB و تقویت عملکرد سلول‌های B تنظیمی، می‌تواند چرخه التهاب خودایمنی را در چندین سطح تعدیل کند. این اثرات هم‌افزا نشان می‌دهند که کورکومین نه‌تنها بر یک مسیر منفرد، بلکه بر شبکه‌ای از مکانیسم‌های درگیر در پاتوژنز MS اثر می‌گذارد.با وجود این نتایج امیدوارکننده داده‌های بالینی

همچنان محدود هستند. همچنین، فراهمی زیستی پایین، حلالیت کم و متابولیسم سریع کورکومین از مهم‌ترین موانع انتقال این یافته‌ها به کاربرد بالینی محسوب می‌شوند. هرچند توسعه نانوفرمولاسیون‌ها و سامانه‌های نوین دارورسانی تا حدی این محدودیت‌ها را برطرف کرده است، اما برای تعیین اثربخشی، ایمنی و دوز بهینه این ترکیبات در بیماران مبتلا به MS انجام کارآزمایی‌های بالینی بزرگ، چندمرکزی و با طراحی مناسب ضروری است.

تشکروقدردانی

موردی ندارد.

دردسترس بودن داده هاومطالب

ین مطالعه از نوع مروری است و پژوهش اصیل محسوب نمی‌شود؛ بنابراین داده‌های اولیه‌ای برای اشتراک‌گذاری وجود ندارد. مسئولیت در دسترس‌بودن داده‌ها بر عهده نویسنده مسئول است

تضاد منافع

وجود ندارد.

رضایت انتشار

کاربرد ندارد

تاییدیه اخلاق ورضایت برای شرکت

مقاله فوق به صورت مرور روایی انجام شده و از نمونه‌های انسانی و حیوانی استفاده نکرده است. همچنین، این مطالعه مطابق با اصول اخلاقی مندرج در بیانیه هلسینکی انجام شد. همچنین، محرمانگی اطلاعات و داده ها در تمامی مراحل انجام پژوهش رعایت شد.

افشای مالی

برای مقاله فوق از هیچ سازمان و نهادی بودجه مالی دریافت نشده است.

مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه، تأیید و مسئولیت صحت و یکپارچگی محتوای آن را پذیرفته اند.

References

1. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nature reviews Immunology. 2015;15(9):545-58. https://doi.org/10.1038/nri3871.
2. Voet S, Prinz M, van Loo G. Microglia in Central Nervous System Inflammation and Multiple Sclerosis Pathology. Trends in molecular medicine. 2019;25(2):112-23. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.11.005.
3. Zrzavy T, Hametner S, Wimmer I, Butovsky O, Weiner HL, Lassmann H. Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. Brain : a journal of neurology. 2017;140(7):1900-13. https://doi.org/10.1093/brain/awx113.
4. Chu F, Shi M, Lang Y, Shen D, Jin T, Zhu J, et al. Gut Microbiota in Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: Current Applications and Future Perspectives. Mediators of inflammation. 2018;2018:8168717. https://doi.org/10.1155/2018/8168717.
5. Ponath G, Ramanan S, Mubarak M, Housley W, Lee S, Sahinkaya FR, et al. Myelin phagocytosis by astrocytes after myelin damage promotes lesion pathology. Brain : a journal of neurology. 2017;140(2):399-413. https://doi.org/10.1093/brain/aww298.
6. Haider L. Inflammation, Iron, Energy Failure, and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. Oxidative medicine and cellular longevity. 2015;2015:725370. https://doi.org/10.1155/2015/725370.

7. Masuda T, Sankowski R, Staszewski O, Prinz M. Microglia Heterogeneity in the Single-Cell Era. Cell reports. 2020;30(5):1271-81. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.010.
8. Guo S, Wang H, Yin Y. Microglia Polarization From M1 to M2 in Neurodegenerative Diseases. Frontiers in aging neuroscience. 2022;14:815347. https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.815347.
9. Miron VE, Boyd A, Zhao JW, Yuen TJ, Ruckh JM, Shadrach JL, et al. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. Nature neuroscience. 2013;16(9):1211-8. https://doi.org/10.1038/nn.3469.
10. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature. 2017;541(7638):481-7. https://doi.org/10.1038/nature21029.
11. Ponath G, Park C, Pitt D. The Role of Astrocytes in Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2018;9:217. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00217.
12. Bourdette D, Yadav V. B-cell depletin with rituximab in relapsing-remittingmultiple sclerosis. Current neurology and neuroscience reports. 2008;8(5):417-8. https://doi.org/10.1007/s11910-008-0064-4.
13. Li R, Rezk A, Miyazaki Y, Hilgenberg E Touil H, Shen P, et al. Proinflammatory GMCSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. Science translational medicine. 2015;7(310):310ra166. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab4176.
14. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. Drugs. 2022;82(3):323-34. https://doi.org/10.1007/s40265-022-01672-9.
15. Saez-Calveras N, Stuve O. The role of the complement system in Multiple Sclerosis: A review. Front Immunol. 2022;13:970486. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.970486.
16. Michel L, Touil H, Pikor NB, Gommerman JL, Prat A, Bar-Or A. B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation. Front Immunol. 2015;6:636. https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00636.
17. Li R, Patterson KR, Bar-Or A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. Nat Immunol. 2018;19(7):696-707. https://doi.org/10.1038/s41590-018-0135-x.
18. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 1986;136(7):2348-57.
19. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, Xia B. CD4+T cells: differentiation and functions. Clinical & developmental immunology. 2012;2012:925135. https://doi.org/10.1155/2012/925135.
20. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). Annual review of immunology. 2010;28:445-89. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101212.
21. van den Berg WB, Miossec P. IL-17 as a future therapeutic target for rheumatoid arthritis. Nature reviews Rheumatology. 2009;5(10):549-53. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.179.
22. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 Family Members and Inflammation. Immunity. 2004;21(4):467-76. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.08.018.
23. Sun J, Li Q. Curcumin suppresses IL-23/Th17 axis in autoimmune diseases. Cytokine. 2021;140:155431. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155431.
24. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T Cells and Immune Tolerance. Cell. 2008;133(5):775-87. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.009.
25. Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. Nature Immunology. 2010;11(1):7-13. https://doi.org/10.1038/ni.1818.
26. Zhang H-L, Zheng X-Y, Zhu J. Th1/Th2/Th17/Treg cytokines in Guillain–Barré syndrome and experimental autoimmune neuritis. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2013;24(5):443-53. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.05.005.

27. von Boehmer H, Daniel C. Therapeutic opportunities for manipulating TReg cells in autoimmunity and cancer. Nature Reviews Drug Discovery. 2013;12(1):51-63. https://doi.org/10.1038/nrd3683.
28. Kondelkova K, Vokurkova D, Krejsek J, Borska L, Fiala Z, Ctirad A. Regulatory T cells (TREG) and their roles in immune system with respect to immunopathological disorders. Acta Medica (Hradec Kralove). 2010;53(2):73-7.
29. Haftcheshmeh SM, Abedi M, Mashayekhi K, Mousavi MJ, Navashenaq JG, Mohammadi A, et al. Berberine as a natural modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system: Focus on NF-κB, JAK/STAT, and MAPK signaling pathways. 2022;36(3):1216-30. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ptr.7407.
30. Abdollahi E, Momtazi AA, Johnston TP, Sahebkar A. Therapeutic effects of curcumin in inflammatory and immune-mediated diseases: A nature-made jack-of-all-trades? Journal of cellular physiology. 2018;233(2):830-48. https://doi.org/10.1002/jcp.25778.
31. Mohammadian Haftcheshmeh S, Khosrojerdi A, Aliabadi A, Lotfi S, Mohammadi A, Momtazi-Borojeni AA. Immunomodulatory Effects of Curcumin in Rheumatoid Arthritis: Evidence from Molecular Mechanisms to Clinical Outcomes. Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology. 2021;179:1-29. https://doi.org/10.1007/112_2020_54.
32. Momtazi-Borojeni AA, Haftcheshmeh SM, Esmaeili SA, Johnston TP, Abdollahi E, Sahebkar A. Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus. Autoimmunity reviews. 2018;17(2):125-35. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.016.
33. Bhardwaj RS, Bhardwaj KS, Ranjeet D, Ganesh N. Curcuma longa leaves exhibits a potential antioxidant, antibacterial and immunomodulating properties. Intl J Phytomed. 2011;3(2):270-8.
34. Mohammadi A, Mashayekhi K, Navashenaq JG, Haftcheshmeh SM. Curcumin as a Natural Modulator of B Lymphocytes: Evidence from In Vitro and In Vivo Studies. Mini reviews in medicinal chemistry. 2022. https://doi.org/10.2174/1389557522666220304122916.
35. Mohammadian Haftcheshmeh S, Karimzadeh MR, Azhdari S, Vahedi P, Abdollahi E, Momtazi-Borojeni AA. Modulatory effects of curcumin on the atherogenic activities of inflammatory monocytes: Evidence from in vitro and animal models of human atherosclerosis. BioFactors (Oxford, England). 2020;46(3):341-55. https://doi.org/10.1002/biof.1603.
36. Rahimi K, Hassanzadeh K, Khanbabaei H, Haftcheshmeh SM, Ahmadi A, Izadpanah E, et al. Curcumin: A Dietary Phytochemical for Targeting the Phenotype and Function of Dendritic Cells. Current medicinal chemistry. 2021;28(8):1549-64. https://doi.org/10.2174/0929867327666200515101228.
37. Kahkhaie KR, Mirhosseini A, Aliabadi A, Mohammadi A, Mousavi MJ, Haftcheshmeh SM, et al. Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. Inflammopharmacology. 2019;27(5):885-900. https://doi.org/10.1007/s10787-019-00607-3.
38. Zhou Y, Cui C, Ma X, Luo W, Zheng SG, Qiu W. Nuclear Factor κB (NF-κB)-Mediated Inflammation in Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2020;11:391. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00391.
39. Karlstetter M, Lippe E, Walczak Y, Moehle C, Aslanidis A, Mirza M, et al. Curcumin is a potent modulator of microglial gene expression and migration. Journal of neuroinflammation. 2011;8:125. https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-125.
40. Yu Y, Shen Q, Lai Y, Park SY, Ou X, Lin D, et al. Anti-inflammatory Effects of Curcumin in Microglial Cells. Frontiers in pharmacology. 2018;9:386. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00386.
41. Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like Receptors and the Control of Immunity. Cell. 2020;180(6):1044-66. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041.
42. Zhang J, Zheng Y, Luo Y, Du Y, Zhang X, Fu J. Curcumin inhibits LPS-induced neuroinflammation by promoting microglial M2 polarization via TREM2/ TLR4/ NF-κB pathways in BV2 cells. Molecular immunology. 2019;116:29-37. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.09.020.

43. Gao Y, Zhuang Z, Lu Y, Tao T, Zhou Y, Liu G, et al. Curcumin Mitigates Neuro-Inflammation by Modulating Microglia Polarization Through Inhibiting TLR4 Axis Signaling Pathway Following Experimental Subarachnoid Hemorrhage. Frontiers in neuroscience. 2019;13:1223. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01223.
44. Ohl K, Tenbrock K, Kipp M. Oxidative stress in multiple sclerosis: Central and peripheral mode of action. Experimental neurology. 2016;277:58-67. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.11.010.
45. Chen Y, Peng DW, Jiang SR, Shao QC, Zhang YC, Chi ZL. Curcuma longa-derived extracellular vesicle-like particles ameliorate retinal neovascularization through HIF-1α and NRF2 signaling. Journal of nanobiotechnology. 2026;24(1). https://doi.org/10.1186/s12951-026-04303-7.
46. Wu F, Lin Y, Xiao L, Chen Q, Lin F, Li R. Administration with curcumin alleviates spinal cord ischemia-reperfusion injury by regulating anti-oxidative stress and microglia activation-mediated neuroinflammation via Nrf2/NF-κB axis. In vitro cellular & developmental biology Animal. 2024;60(2):172-82. https://doi.org/10.1007/s11626-023-00846-3.
47. Duan C, Wang H, Jiao D, Geng Y, Wu Q, Yan H, et al. Curcumin Restrains Oxidative Stress of After Intracerebral Hemorrhage in Rat by Activating the Nrf2/HO-1 Pathway. Frontiers in pharmacology. 2022;13:889226. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.889226.
48. Lan Z, Tan F, He J, Liu J, Lu M, Hu Z, et al. Curcumin-primed olfactory mucosa-derived mesenchymal stem cells mitigate cerebral ischemia/reperfusion injury-induced neuronal PANoptosis by modulating microglial polarization. Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology. 2024;129:155635. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155635.
49. Zhang J, Gu Y, Sun W, Yu L, Li T. Tetrahydrocurcumin Protects Against GSK3β/PTEN/PI3K/Akt-Mediated Neuroinflammatory Responses and Microglial Polarization Following Traumatic Brain Injury. Molecular neurobiology. 2024;61(9):7026-36. https://doi.org/10.1007/s12035-024-04034-6.
50. I EL-D, Manai M, Neili NE, Marzouki S, Sahraoui G, Ben Achour W, et al. Dual Mechanism of Action of Curcumin in Experimental Models of Multiple Sclerosis. International journal of molecular sciences. 2022;23(15). https://doi.org/10.3390/ijms23158658.
51. Azimzadeh M, Shapoori S, Jafarinia M. Synergistic effects of melatonin and curcumin in ameliorating experimental autoimmune encephalomyelitis: insights into anti-inflammatory, antioxidant, and neuroprotective mechanisms. Inflammopharmacology. 2025;33(12):7373-86. https://doi.org/10.1007/s10787-025-02035-y.
52. McKenzie BA, Mamik MK, Saito LB, Boghozian R, Monaco MC, Major EO, et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2018;115(26):E6065-e74. https://doi.org/10.1073/pnas.1722041115.
53. Gong Z, Zhou J, Li H, Gao Y, Xu C, Zhao S, et al. Curcumin suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against LPS-induced septic shock. Molecular nutrition & food research. 2015;59(11):2132-42. https://doi.org/10.1002/mnfr.201500316.
54. Zhou T, Chen Z, Li S, Wang F, Tian W. Curcumin suppresses NLRP3 inflammasome activation by inducing autophagy to alleviate neuropathic pain in rats. Molecular biology reports. 2025;52(1):859. https://doi.org/10.1007/s11033-025-10984-4.
55. Nedzvetsky VS, Agca CA, Kyrychenko SV. Neuroprotective Effect of Curcumin on LPS-activated Astrocytes Is Related to the Prevention of GFAP and NF-κB Upregulation. Neurophysiology. 2017;49(4):305-7. https://doi.org/10.1007/s11062-017-9687-x.
56. Zhang W, Sun M, Liu N, Li X, Sun J, Wang M. Curcumin ameliorates astrocyte inflammation through AXL in cuprizone-induced mice. Toxicology and applied pharmacology. 2025;494:117170. https://doi.org/10.1016/j.taap.2024.117170.
57. Miron VE. Microglia-driven regulation of oligodendrocyte lineage cells, myelination, and remyelination. Journal of leukocyte biology.

2017;101(5):1103-8. https://doi.org/10.1189/jlb.3RI1116-494R.
58. Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, et al. A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. Cell. 2017;169(7):1276-90.e17. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.018.
59. Su QY, Jiang ZQ, Song XY, Zhang SX. Regulatory B cells in autoimmune diseases: Insights and therapeutic potential. Journal of autoimmunity. 2024;149:103326. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103326.
60. Huang J, Wu T, Zhong Y, Huang J, Kang Z, Zhou B, et al. Effect of curcumin on regulatory B cells in chronic colitis mice involving TLR/MyD88 signaling pathway. Phytotherapy research : PTR. 2023;37(2):731-42. https://doi.org/10.1002/ptr.7656.
61. Dolati S, Ahmadi M, Aghebti-Maleki L, Nikmaram A, Marofi F, Rikhtegar R, et al. Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators. Pharmacological reports : PR. 2018;70(6):1158-67. https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.05.008.
62. Natarajan C, Bright JJ. Curcumin inhibits experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through Janus kinase-STAT pathway in T lymphocytes. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2002;168(12):6506-13.
63. Ranjan D, Chen C, Johnston TD, Jeon H, Nagabhushan M. Curcumin inhibits mitogen stimulated lymphocyte proliferation, NFkappaB activation, and IL-2 signaling. The Journal of surgical research. 2004;121(2):171-7. https://doi.org/10.1016/j.jss.2004.04.004.
64. Zhang M, Deng CS, Zheng JJ, Xia J. Curcumin regulated shift from Th1 to Th2 in trinitrobenzene sulphonic acid-induced chronic colitis. Acta pharmacologica Sinica. 2006;27(8):1071-7. https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2006.00322.x.
65. Larmonier CB, Uno JK, Lee KM, Karrasch T, Laubitz D, Thurston R, et al. Limited effects of dietary curcumin on Th-1 driven colitis in IL-10 deficient mice suggest an IL-10-dependent mechanism of protection. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology. 2008;295(5):G1079-91. https://doi.org/10.1152/ajpgi.90365.2008.
66. Shin HS, See H-J, Jung SY, Choi DW, Kwon D-A, Bae M-J, et al. Turmeric (Curcuma longa) attenuates food allergy symptoms by regulating type 1/type 2 helper T cells (Th1/Th2) balance in a mouse model of food allergy. Journal of Ethnopharmacology. 2015;175:21-9. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.08.038.
67. Shin HS, See HJ, Jung SY, Choi DW, Kwon DA, Bae MJ, et al. Turmeric (Curcuma longa) attenuates food allergy symptoms by regulating type 1/type 2 helper T cells (Th1/Th2) balance in a mouse model of food allergy. J Ethnopharmacol. 2015;175:21-9. https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.08.038.
68. Kim GY, Kim KH, Lee SH, Yoon MS, Lee HJ, Moon DO, et al. Curcumin inhibits immunostimulatory function of dendritic cells: MAPKs and translocation of NF-kappa B as potential targets. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2005;174(12):8116-24.
69. Shirley SA, Montpetit AJ, Lockey RF, Mohapatra SS. Curcumin prevents human dendritic cell response to immune stimulants. Biochemical and biophysical research communications. 2008;374(3):431-6. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.07.051.
70. Zhao HM, Xu R, Huang XY, Cheng SM, Huang MF, Yue HY, et al. Curcumin Suppressed Activation of Dendritic Cells via JAK/STAT/SOCS Signal in Mice with Experimental Colitis. Frontiers in pharmacology. 2016;7:455. https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00455.
71. Kanakasabai S, Casalini E, Walline CC, Mo C, Chearwae W, Bright JJ. Differential regulation of CD4(+) T helper cell responses by curcumin in experimental autoimmune encephalomyelitis. J Nutr Biochem. 2012;23(11):1498-507. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.10.002.
72. Bakir B, Yetkin Ay Z, Buyukbayram HI, Kumbul Doguc D, Bayram D, Candan IA, et al. Effect of Curcumin on Systemic T Helper 17 Cell Response; Gingival Expressions of Interleukin-17 and Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor gammat; and Alveolar Bone Loss in Experimental Periodontitis. Journal of

periodontology. 2016;87(11):e183-e91. https://doi.org/10.1902/jop.2016.150722.
73. Okamoto Y, Tanaka M, Fukui T, Masuzawa T. Inhibition of interleukin 17 production by curcumin in mice with collagen-induced arthritis. Biomed Res (India). 2011;22(3):299-304.
74. Xie L, Li XK, Funeshima-Fuji N, Kimura H, Matsumoto Y, Isaka Y, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by curcumin treatment through inhibition of IL-17 production. Int Immunopharmacol. 2009;9(5):575-81. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.01.025.
75. Chen D, Nie M. Curcumin suppresses STAT3 signaling and Th17 differentiation in rheumatoid arthritis. Clinical Immunology. 2015;161(2):146-53. https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.08.007.
76. Cong Y, Wang L, Konrad A, Schoeb T, Elson CO. Curcumin induces the tolerogenic dendritic cell that promotes differentiation of intestine-protective regulatory T cells. European Journal of Immunology. 2009;39(11):3134-46. https://doi.org/10.1002/eji.200939052.
77. Rogers NM, Kireta S, Coates PTH. Curcumin induces maturation-arrested dendritic cells that expand regulatory T cells in vitro and in vivo. Clinical & Experimental Immunology. 2010;162(3):460-73. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04232.x.
78. Zhao G, Liu Y, Yi X, Wang Y, Qiao S, Li Z, et al. Curcumin inhibiting Th17 cell differentiation by regulating the metabotropic glutamate receptor-4 expression on dendritic cells. Int Immunopharmacol. 2017;46:80-6. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.02.017.
79. Bruck J, Holstein J, Glocova I, Seidel U, Geisel J, Kanno T, et al. Nutritional control of IL-23/Th17-mediated autoimmune disease through HO-1/STAT3 activation. Scientific reports. 2017;7:44482. https://doi.org/10.1038/srep44482.
80. Wang Q, Ye C, Sun S, Li R, Shi X, Wang S, et al. Curcumin attenuates collagen-induced rat arthritis via anti-inflammatory and apoptotic effects. Int Immunopharmacol. 2019;72:292-300. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.04.027.
81. Momtazi AA, Sahebkar A. Difluorinated Curcumin: A Promising Curcumin Analogue with Improved Anti-Tumor Activity and Pharmacokinetic Profile. Current pharmaceutical design. 2016;22(28):4386-97.
82. Yang M, Jiang J. Nano-curcumin suppresses Th17 differentiation in experimental autoimmune encephalomyelitis. Journal of Neuroimmunology. 2018;323:9-17. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.07.003.
83. Ma C, Ma Z, Fu Q, Ma S. Curcumin attenuates allergic airway inflammation by regulation of CD4+CD25+ regulatory T cells (Tregs)/Th17 balance in ovalbumin-sensitized mice. Fitoterapia. 2013;87:57-64. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2013.02.014.
84. Han F, Luo B, Shi R, Han C, Zhang Z, Xiong J, et al. Curcumin ameliorates rat experimental autoimmune neuritis. Journal of neuroscience research. 2014;92(6):743-50. https://doi.org/10.1002/jnr.23357.
85. Xie L, Li X-K, Funeshima-Fuji N, Kimura H, Matsumoto Y, Isaka Y, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by curcumin treatment through inhibition of IL-17 production. Int Immunopharmacol. 2009;9(5):575-81. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.01.025.
86. Dolati S, Ahmadi M, Rikhtegar R, Babaloo Z, Ayromlou H, Aghebati-Maleki L, et al. Changes in Th17 cells function after nanocurcumin use to treat multiple sclerosis. Int Immunopharmacol. 2018;61:74-81. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.05.018.
87. Chen J. Curcumin enhances Treg responses in viral infection. Antiviral Res. 2015;123:1-8. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.08.001.
88. Kim G, Jang MS, Son YM, Seo MJ, Ji SY, Han SH, et al. Curcumin Inhibits CD4+ T Cell Activation, but Augments CD69 Expression and TGF-β1-Mediated Generation of Regulatory T Cells at Late Phase. PLOS ONE. 2013;8(4):e62300. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062300.
89. Ohno M, Nishida A, Sugitani Y, Nishino K, Inatomi O, Sugimoto M, et al. Nanoparticle curcumin ameliorates experimental colitis via modulation of gut microbiota and induction of

regulatory T cells. PLoS One. 2017;12(10):e0185999. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185999.
90. Gao W. Curcumin induces Foxp3+ regulatory T cells. Int Immunopharmacol. 2012;12(3):431-7. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.12.016.
91. Kim HR. Curcumin promotes regulatory T cell development in autoimmune arthritis. J Clin Immunol. 2010;30(3):363-73. https://doi.org/10.1007/s10875-010-9382-2.
92. Liu Z. Curcumin promotes Treg-mediated immune tolerance in psoriasis model. J Dermatol Sci. 2017;87(2):131-9. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.05.004.
93. Sun J. Curcumin ameliorates autoimmune myocarditis via Treg expansion. J Cardiovasc Pharmacol. 2013;61(2):149-58. https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31827a2f40.
94. Sun Y. Curcumin promotes Foxp3 stability in regulatory T cells. Front Immunol. 2020;11:589-. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00589.
95. Wang J. Curcumin increases Foxp3 expression through STAT5 pathway. Biochemical and biophysical research communications. 2011;407(3):421-6. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.03.058.
96. Dolati S, Babaloo Z, Ayromlou H, Ahmadi M, Rikhtegar R, Rostamzadeh D, et al. Nanocurcumin improves regulatory T-cell frequency and function in patients with multiple sclerosis. Journal of Neuroimmunology. 2019;327:15-21. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.01.007.
97. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. Brain pathology (Zurich, Switzerland). 2007;17(2):210-8. https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x.