Journal of Microbial World
Volume 13, No. 2, July 2020

Original Article

Increased levels of Receptor for Advanced Glycation Products (RAGE) gene expression by *Pseudomonas aeruginosa* in septicemia patients

Fatemehsadat Hosseini[1], Ashraf Kariminik[2], Elham Nasiri[1]

[1]MSc, Department of Microbiology, Kerman Branch, Islamic Azad University, Kerman, Iran.
[2]Assistant Professor, Department of Microbiology, Kerman Branch, Islamic Azad University, Kerman, Iran.

Abstract

Background & Objectives: Identifying the bacteria causing the infection and interacting with the immune system is too essential. RAGE is a receptor, which recognizes several endogenous and exogenous molecules and CXCL11 participates in the induction of appropriate immune responses against microbes. The aim of the study was expression of the molecules in the patients suffering from septicemia versus healthy controls.

Materials and Methods: In this case-control study, the expression levels of *RAGE* and *CXCL11* in 40 patients with septicemia and 40 healthy subjects, were evaluated using Real time-PCR technique. Diagnosis of septicemia was performed by blood culture and bacterial biochemical tests.

Results: *RAGE* mRNA levels were significantly increased in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa* compared with *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter bamanii*. However, no significant increase in *CXCL11* expression level was observed in patients and healthy controls and also in comparison with bacteria causing infection.

Conclusion: Results showed that *RAGE* is a critical receptor against *Pseudomonas aeruginosa* during septicemia, Therefore, methods to reduce the expression of *RAGE* molecules can play a practical role in cleansing the blood from this bacterium.

Keywords: Septicemia, *Pseudomonas aeruginosa*, *RAGE* , *CXCL11*.

Correspondence to: Ashraf Kariminik

Tel: +98 9133413556

E-mail: a.kariminik@iauk.ac.ir

Journal of Microbial World 2020, 13(2): 122-129.

DOI:

Copyright © 2019, This article is published in Journal of Microbial World as an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License. Non-commercial, unrestricted use, distribution, and reproduction of this article is permitted in any medium, provided the original work is properly cited.

مجله دنیای میکروب‌ها
سال سیزهم شماره دوم (پیاپی ۴۳) تابستان ۱۳۹۹
صفحات ۱۲۹-۱۲۲

Original Article

افزایش سطح بیان ژن *RAGE* سودوموناس *آئروژینوسا* در افراد مبتلا به عفونت های خونی باکتریایی

فاطمه سادات حسینی[۱]، اشرف کریمی نیک[۲]*، الهام نصیری[۱]

[۱]کارشناس ارشد،گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان، کرمان

[۲]استادیار ،گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان، کرمان

چکیده

سابقه و هدف: شناسایی باکتری های عامل عفونت خونی و تعامل آن با سیستم ایمنی، اهمیت بسیار زیادی دارد. RAGE نوعی گیرنده سلولی است که مولکول های با منشا درونی و خارجی را شناسایی می کند و CXC11 نیز درالقای پاسخ های ایمنی مناسب علیه میکروب ها شرکت می کند. هدف از این تحقیق، تعیین میزان سطح بیان این مولکول ها در بیماران با عفونت خونی و افراد سالم می باشد.

مواد و روش ها: دراین مطالعه مورد-شاهدی، سطح بیان ژن *RAGE* و *CXCL11* در ۴۰ بیمار مبتلا به عفونت خونی و ۴۰ فرد سالم به عنوان کنترل با استفاده از تکنیک Real time-PCR مورد بررسی قرار گرفت. تشخیص عفونت خونی با انجام کشت خون و بکارگیری آزمون های بیوشیمیایی باکتریایی انجام شد.

یافته ها: سطح mRNA ژن *RAGE* در بیماران آلوده به *سودوموناس آئروژینوسا* در مقایسه با *اشریشیا کلی*، *استافیلوکوکوس اورئوس* و *اسینتوباکتر بامانی*، به طور قابل توجهی افزایش داشت. اما سطح بیان *CXCL11* در بین بیماران و گروه کنترل سالم افزایش معنی داری نداشت. همچنین در مقایسه باکتری های عامل عفونت ارتباط معنی داری مشاهده نگردید.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که در عفونت خونی *RAGE* گیرنده مهمی در برابر *سودوموناس آئروژینوسا* می باشد. از این رو روش های کاهش میزان بیان مولکول های *RAGE*، می تواند نقش کاربردی در پاک سازی خون از *این باکتری* داشته باشد.

واژگان کلیدی: عفونت خونی، *سودوموناس آئروژینوسا*، *RAGE*، *CXCL11*.

دریافت مقاله: اسفند ماه ۹۸ پذیرش برای چاپ: خرداد ماه ۹۹

مقدمه

اخیراً سازمان بهداشت جهانی، عفونت خونی یا گندخون (septicemia) را به عنوان یک اولویت جهانی بهداشت تشخیص داده است. در هر سال ، شش میلیون مرگ ناشی از عفونت خونی بوجود می آید (۱). حضور باکتری زنده در خون نشان دهنده عفونت خونی است که در صورت عدم درمان صحیح با مرگ و میر بالایی همراه خواهد بود. عفونت خونی با میزان مرگ و میر ۲۵-۳۰٪ و شوک سپتیک با مرگ و میر ۵۰-۸۵٪ همراه است (۲ و ۳). این میزان وابسته به نوع باکتری بیماری زا و سیستم ایمنی میزبان متفاوت است (۴). باکتری های مختلفی منجر به عفونت خونی می شوند که شایع ترین آن ها *استافیلوکوکوس اورئوس*

*) آدرس برای مکاتبه: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرمان، گروه میکروبیولوژی.
تلفن: ۰۹۱۳۳۴۱۳۵۵۶ پست الکترونیک: a.kariminik@iauk.ac.itr

حقوق نویسندگان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد و تحت مجوز مالکیت خلاقانه (http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/) در فصلنامه دنیای میکروب‌ها منتشر شده است. هرگونه استفاده غیرتجاری فقط با استناد و ارجاع به اثر اصلی مجاز است.

(*Staphylococcus aureus*)، *سودوموناس آئروژینوسا* (*Pseudomonas aeruginosa*)، *کلبسیلا نمونیه* (*Klebsiella pneumoniae*)، *اسینتوباکتر* (*Acinetobacter*)، *اشریشیا کلی* (*Escherichia coli*) و *انتروباکتر* (*Enterobacter*) می باشند (۵). الگوهای DAMP (Damage associated molecular patterns) ماکرومولکول هایی هستند که توسط گیرنده های ایمنی ذاتی که با نام گیرنده های الگوی تشخیص اصلی PRPs (Pathogen recognition receptors) شناسایی می شوند (۶ و ۷).

Pathogen associated molecular patterns (PAMPs) مولکول هایی ازپاتوژن ها هستند که توسط PRRs شناسایی می شوند، اما DAMP مولکول هایی درون زاد هستند که توسط سلول های خودشان زمان آسیب ترشح می شوند. گیرنده ی محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون RAGE (Receptor for Advanced Glycation Products) نوعی گیرنده سطح سلول است که نقش اصلی در فعال سازی سلول های ایمنی بدن دارد و با شناخت الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن PAMPs و همچنین الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs) فعال می گردد (۸ و ۹). این گیرنده منجر به بیان چندین مولکول مرتبط با سیستم ایمنی، مانند کموکاین ها از طریق فعال سازی فاکتورهای رونویسی مربوطه می شود (۱۰). همچنین CXCL11 (C-X-C motif ligand 11) به عنوان پروتین القایی اینترفرون-گاما ۹ (Interferon Gamma -9) خوانده می شود و در جذب لنفوسیت های T به بافت های آلوده و فعال شدن سلول های ایمنی در برابر باکتری ها نقش مهمی ایفا می کند (۱۱ و ۱۲). از سوی دیگر، معمولاً مشاهده شده است که عفونت خونی در بیماران با نقص سیستم ایمنی بدن ایجاد می شود (۱۳). بنابراین، می توان چنین فرض کرد که بیماران مبتلا به عفونت های خونی ممکن است در بیان مناسب گیرنده های ایمنی ذاتی مانند RAGE و مولکول پایین دست آن CXCL11 نقش ایفا کند. تحقیقات نشان داده است که بیان دو گیرنده مهم داخل سلولی، پروتئین ۵-مربوط به تمایز ملانوما (Melanoma differentiation-associated gene 5=MDA5) و ژن القا شده با اسید رتینوئیک ۱ (Retinoic acid-inducible gene 1=RIG-1) در فرایند عفونت خونی باکتریایی افزایش می یابند (۱۴). بنابراین، با فرض این که MDA5 و RIG-1 گیرنده های مهمی در شناخت باکتری ها در هنگام عفونت خونی هستند و به دلیل نبودن هیچ گزارشی در مورد وضعیت بیان *RAGE* و *CXCL11* در بیماران، در این پژوهش میزان بیان *CXCL11* و *RAGE* در سطح mRNA در بیماران مبتلا به عفونت خونی در مقایسه با گروه کنترل سالم مورد بررسی قرار گرفت. از سوی دیگر با توجه به این که میزان mRNA مولکول های *MDA5* و *RIG-1* در مطالعه قبلی نویسندگان بر روی همین بیماران بررسی شده است، بنابراین ارتباط بین میزان بیان مولکول های *CXCL11* و *RAGE* با مولکول های *RAGE* و *MDA5* با استفاده از آزمون های آماری مناسب مورد مطالعه قرار گرفت.

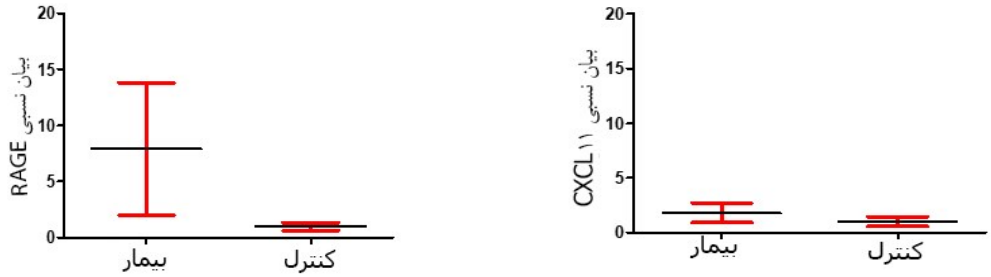
مواد و روش ها

نمونه گیری و کشت: این مطالعه مورد- شاهدی بر روی ۴۰ نمونه خون فرد مبتلا به عفونت خونی از بیمارستان افضلی پور شهر کرمان و ۴۰ نمونه خون گرفته شده از افراد کنترل سالم انجام گرفت. میزان ۵ سی سی از خون از افراد مراجعه کننده با علایم عفونت خونی با تایید پزشک متخصص، بر روی محیط کشت تیوگلیکولات براث (مرک، آلمان) کشت داده شد و شیشه های کشت خون کشت به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ $^{\circ}C$ گرمخانه گذاری شد. سپس از هر شیشه کشت خون در شرایط اسپتیک، بر روی محیط کشت های پایه بلاد آگار و محیط کشت افتراقی مک کانکی آگار به روش خطی کشت داده شد.از نمونه های رشد کرده و مثبت شده روش های تشخیصی باکتریولوژی شامل رنگ آمیزی گرم، آزمون های بیوشیمیایی شامل تخمیر قندها در محیط کشت تریپل شوگر ایرون آگار، سیمون سیترات، حرکت، ایندول، MR-VP و اوره به منظور شناسایی باکتری عامل عفونت انجام گرفت (۱۵). *استخراج RNA* از نمونه خون ۴۰ فرد مبتلا به عفونت خونی و

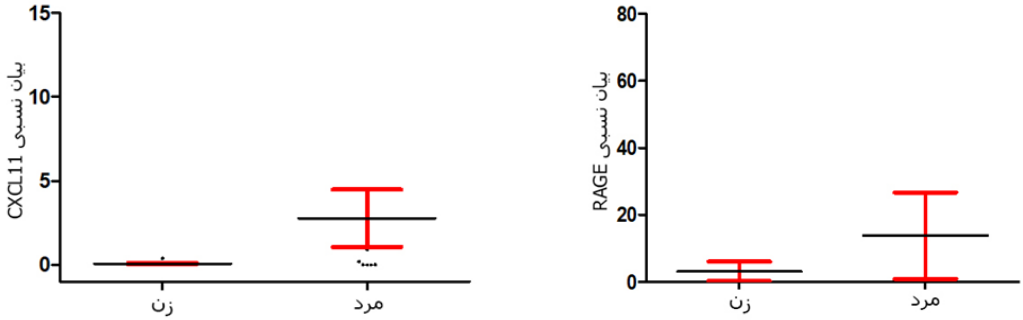
۴۰ فرد کنترل سالم، استخراج RNA با استفاده از دستور کیت RNX-Plus ساخت شرکت سیناکلون، ایران انجام شد. (۱۶). غلظت RNA استخراج شده توسط دستگاه نانودراپ خوانده شد و غلظت برحسب نانوگرم بر میلی‌لیتر بدست آمد. *سنتز cDNA* جهت سنتز cDNA، از کیت پارس توس، ایران استفاده گردید. به ازای هر حجم ۱۰ میکرولیتری ۵ میکرولیتر DEPC water، ۱ میکرو لیتر Oligo dT Primer، استفاده شد سپس نمونه ۵ دقیقه در بن ماری با دمای $^{\circ}C$ ۶۵ قرار داده شد و پس ازآن به مدت ۳ دقیقه در دمای $^{\circ}C$ ۴ قرار داده شد. ۱۰ میکرولیتر از محلول RT-Premix اضافه و در نهایت حجم نهایی به ۲۰ میکرولیتر رسانده شد. سپس با قراردادن در نمونه داخل دستگاه ترموسایکلر سنتز cDNA انجام شد. cDNA ساخته شده تا زمان انجام Real time-PCR و بررسی بیان ژن ها در دمای $^{\circ}C$ ۲۰- نگهداری گردید (۱۷). *بررسی بیان ژن:* قبل از بررسی میزان بیان ژن، به منظور تعیین بهینه مقدار پرایمر و دمای اتصال پرایمر، از روش مولکولی PCR با شیب دمایی استفاده گردید. بدین منظور در هر واکنش غلظت های مختلف پرایمر (۵ و ۱۰ پیکومول) بکار رفت و برای تعیین دمای بهینه اتصال از برنامه شیب دمایی دستگاه ترموسایکلر استفاده شد. پرایمرها توسط نویسندگان تحقیق طراحی شدند. به عنوان کنترل داخلی ژن *بتا اکتین* در نظر گرفته شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده برای *RAGE*: F: 5'-GACCCTGGAAGGAAGCAG-3', R: 5'-CCCCTTACACTTCAGCACC-3'، برای *CXCL11*: F: 5'- 5'- R:ATCTGTGGTTACGGTGGAGA-3' R: TGTTTGGGGAAAGAAGTGTG-3' و برای *بتا اکتین*: F: 5'-GGCACCCAGCACAATGAAG-3', R: 5'-CCGATCCACACGGAGTACTTG-3' بودند. برای بررسی بیان ژن از کیت Real time-PCR (SYBR Premix Ex Taq II)، شرکت TAKARA ژاپن با استفاده از پرایمرهای طراحی و بهینه سازی شده، مطابق دستور کیت استفاده گردید. برنامه دستگاه ترموسایکلر برای انجام RT-PCR عبارت از واسرشت سازی اولیه ۲ دقیقه $^{\circ}C$ ۹۵ درجه سلسیوس، واسرشت سازی ۳۰ ثانیه $^{\circ}C$ ۹۵، مرحله اتصال و گسترش ۳۰ ثانیه (برای *RAGE*، *CXCL11* و *بتا اکتین* به ترتیب $^{\circ}C$ ۵۶/۵ ، ۵۷/۵ و ۵۸) در ۳۵ سیکل بود. گسترش نهایی در $^{\circ}C$ ۷۲ به مدت ۳۰ ثانیه صورت پذیرفت. به منظور تایید تکثیر از روش منحنی ذوب، استفاده گردید و برنامه دمایی آن $^{\circ}C$ ۹۵ ، ۱۵ ثانیه، دمای اتصال هر پرایمر، یک دقیقه و $^{\circ}C$ ۹۵، ۱۵ ثانیه در نظر گرفته شد (۱۸ و ۱۹). *تجزیه و تحلیل داده ها:* با توجه به توزیع داده های ناهنجاری، آزمون Man-Whitney U، به منظور تجزیه و تحلیل تفاوت های بین بیماران سپتی سمی و گروه کنترل سالم و مردان در مقابل موارد خانم ها و آزمون Kruskal-Wallis، به منظور تجزیه و تحلیل تفاوت های بین بیماران آلوده به باکتری های مختلف از نسخه هیجدهم نرم افزار *SPSS* استفاده گردید. اندازه گیری میزان افزایش بیان ژن از روش مرسوم Livak و با ارزیابی میزان $2^{-\Delta\Delta CT}$، استفاده شد. مرز معنی داری در سطح $p<0.05$ قرار داده شد (۲۰).

یافته ها

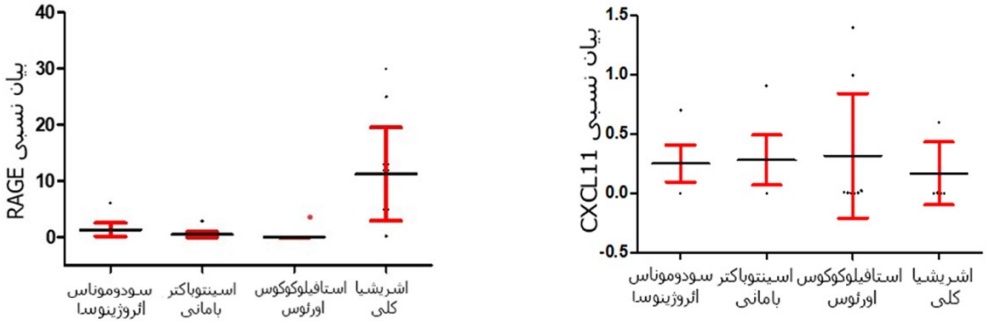
از نمونه خون افراد مبتلا به عفونت خونی باکتری های *اشریشیا کلی* در ۱۷/۵٪، *استافیلوکوکوس اورئوس* در ۲۵٪ ، *اسینتوباکتر بامانی* در ۴۲/۵٪ و *سودوموناس آئروژینوسا* در ۱۵٪ موارد جداسازی و شناسایی گردید. نتایج بهینه سازی دمای پرایمرها نشان داد که بهترین دما برای اتصال پرایمر برای *RAGE*، *CXCL11* و بتا اکتین به ترتیب ۵۶/۵، ۵۷/۵ و ۵۸ درجه سلسیوس بدست آمد. میزان بیان *RAGE* در سطح mRNA در خون محیطی بیماران مبتلا به عفونت خونی ۰/۰۲۰۴ (۰/۰۰۴۸-۰/۲۱۸۰) و در خون محیطی شاهد سالم ۰/۱۳۶۲ (۰/۰۲۵۴-۰/۸۹۷۵) بود. تجزیه و تحلیل آماری تفاوت معنی داری نشان نداد. ($p = 0.095$) سطح mRNA مربوط به *CXCL11* در بیماران عفونت خونی ۰/۴۸۳ (۰/۰۰۳۳-۰/۵۹۸۱) و در گروه کنترل سالم ۰/۳۴۸۹ (۰/۰۹۳۵-۰/۸۹۵۶) بود. با توجه به استفاده از آزمون های آماری غیر پارامتریک، داده ها به صورت میانه (چهارک اول-چهارک چهارم) گزارش شده



شکل ۱: سطح بیان *RAGE* و *CXCL11* در بیماران مبتلا به عفونت خون و کنترل سالم .میزان mRNA ژن *RAGE* و *CXCL11* در مقایسه با گروه کنترل سالم در بیماران عفونی تفاوت معنی داری ندارد.



شکل ۲: سطح بیان *RAGE* و *CXCL11* در زنان در مقایسه با بیماران مرد مبتلا به عفونت خونی. سطح mRNA ژن *RAGE* و *CXCL11* بین بیماران زن و مرد تفاوت معنی داری نداشت.



شکل ۳: مقایسه میزان بیان ژن های *RAGE* و *CXCL11* در بیماران عفونت خونی. سطح mRNA ژن *RAGE* برخلاف *CXCL11* در بیماران آلوده به *سودوموناس ائروژینوسا* در مقایسه با *اشریشیا کلی*، *استافیلوکوکوس اورئوس* و *اسینتوباکتر بامانی* افزایش معنی داری داشت (p=0.02).

است. تجزیه و تحلیل آماری تفاوت معنی داری نشان نداد (p= 0.057) شکل ۱ میزان بیان *RAGE* و *CXCL11* را در هر دو گروه افراد بیمار مبتلا به عفونت خونی و کنترل سالم نشان می دهد. همچنین میزان بیان *RAGE* (p = 0.079) و CXCL11 (P = 0.208) در مردان و زنان مبتلا به عفونت خونی تفاوت معنی داری را نشان نداد (شکل ۲). نتایج نشان داد که میزان mRNA ژن *RAGE* در بیماران آلوده به *سودوموناس آئروژینوسا* ۲۳/۵۹۲۰ (۱۰۰/۲۷۷۲ – ۱/۰۱۱۸) نسبت به بیماران آلوده به *اشریشیا کلی* ۰/۰۲۰۴ (۳/۰۰۰۵–۰/۴۸۰۵)، *استافیلوکوکوس اورئوس* ۰/۰۳۴۲ (۰/۰۱۱۰–۰/۸۵۷۳)، *اسینتوباکتر بامانی* ۰/۰۰۸۷ (۰/۰۳۰۲ – ۰/۰۰۲۱) معنی دار بود (p = 0.020). همان گونه که در شکل ۳ نشان داده شده است سطح mRNA مربوط به *CXCL11* در بین گروه ها تغییر نکرد . (p = 0.382) بررسی ارتباط سطح بیان mRNA ی ژن *RAGE*، *MDA5*، *RIG-1* و *CXCL11* و سن در بیماران مبتلا به عفونت خون نشان داد که بین میزان بیان *RAGE* و *MDA5* در بیماران

مبتلا به عفونت خونی، همبستگی مثبت وجود دارد . با این حال، بین سایر متغیرها در بیماران عفونت خونی همبستگی معنی داری وجود نداشت.

بحث

عفونت های بیمارستانی از معضلات و مشکلات مهم پزشکی در کشورهای توسعه یافته و نیز در حال توسعه می باشد که موجب اشاعه بیماری های عفونی در جامعه می گردد. عفونت های بیمارستانی شامل همه عفونت هایی است که بیمار در بیمارستان به آن ها مبتلا می شود و اغلب از ۴۸ ساعت پس از بستری شدن، علایم و نشانه های بیماری آشکار می گردد (۲۱). عوامل باکتریایی متعددی در ایجاد عفونت های خونی موثر می باشند و درمان زود هنگام این نوع عفونت از اهمیت زیادی برخوردار است (۲۲). *سودوموناس ائروژینوزا*، سومین باکتری عامل عفونت های بیمارستانی پس از *استافیلوکوکوس اورئوس* و *اشریشیا کلی* است و دارای مقاومت گسترده ای نسبت به آنتی بیوتیک های رایج می باشد (۲۳). *سودوموناس آئروژینوسا* به شدت با بیماران سرطانی، سوختگی و افراد دارای سیستم ایمنی سرکوب شده ارتباط دارد. میزان مرگ برای افراد مبتلا به این باکتری حدود ۵۰ درصد است (۲۴). *RAGE* و *CXCL11* نقش مهمی در جذب لنفوسیت های T به نسوج آلوده و همچنین فعال کردن سلول های ایمنی در برابر پاتوژن های باکتریایی دارند (۱۱ و ۱۲). با درک این مهم که عفونت خونی معمولاً در بیماران با نقص سیستم ایمنی بدن ایجاد می شود. بنابراین، می توان نتیجه گیری کرد که بیماران مبتلا به عفونت های خونی ممکن است در بیان مناسب گیرنده های ایمنی ذاتی مانند *RAGE* و *CXCL11* نقش مهمی را ایفا کنند (۱۳). در این تحقیق باکتری های مختلفی به ویژه *سودوموناس آئروژینوسا* از ۱۵٪ نمونه خون کودکان مبتلا به عفونت خونی جداسازی گردید و میزان بیان دو ژن *RAGE* و *CXCL11* در آن ها مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج نشان داد که بیماران نسبت به گروه کنترل سالم *RAGE* و *CXCL11* میزان بیان ژنی متفاوتی داشتند. به طوری که بیماران مبتلا به عفونت خونی ناشی از *سودوموناس آئروژینوسا* میزان mRNA بالایی از *RAGE*نسبت به بیماران دارای سایر آلودگی های باکتریایی ناشی از *اشریشیا کلی*، *استافیلوکوکوس اورئوس* و *اسینتوباکتر بامانی* داشتند. بنابراین، به نظر می رسد که اگرچه *RAGE* نمی تواند به عنوان گیرنده مهمی در برابر عفونت خونی در نظر گرفته شود، اما مولکول مهمی برای تشخیص *سودوموناس آئروژینوسا* در بیماران مبتلا به عفونت خونی است. نتایج همچنین تأیید می کند که بین *MDA5* و *RAGE* در بیماران آلوده ارتباط معنی داری وجود دارد. همان طور که قبلاً اشاره شد، *MDA5* یک حسگر اصلی درون سلولی است که موجب بیان چندین مولکول مرتبط با ایمنی مانند *RAGE* می شود (۲۵). با توجه به این که یافته های قبلی ما افزایش شایان توجه *MDA5* و *RIG-1* را در بیماران مبتلا به عفونت خونی نشان داده است، از این رو به نظر می رسد که نقش *MDA5* در افزایش بیان *RAGE* تأیید گردد (۱۴). بنابراین، می توان نتیجه گیری کرد که *RAGE* پاسخ ایمنی را در برابر *سودوموناس آئروژینوسا* در مسیر وابسته به MDA را فعال کند، اما این مطلب در مورد *RIG-1* و *CXCL11* درست نیست. همچنین نشان داده شده است که بیماران عفونت خونی مولکول های ضد التهابی را به روش وابسته به فاکتور هسته ای (NF-κB) تنظیم می کنند (۲۶ و ۲۷). NF-κB یک فاکتور رونویسی شناخته شده مهم است که توسط چندین مسیر سیگنالینگ درون سلولی، به ویژه MDA5 و همچنین مسیرهای وابسته به *RAGE* فعال می شود (۸ و ۲۸). از این رو، می توان نتیجه گرفت که بیماران مبتلا به عفونت خونی که توسط *سودوموناس آئروژینوسا* آلوده شده بودند، *RAGE* را برای غلبه بر عفونت باکتری ها در بازخورد مثبت با *MDA5* درNF-κB بیان کردند. همچنین سطح mRNA ژن *RAGE* و *CXCL11* بین بیماران مرد و زن تغییری مشاهده نشد و با سن نیز ارتباطی نداشته است. بنابراین یافته ها بیانگر آن است که جنس و سن عوامل خطرزای مهم بروز عفونت خونی نیستند.

نتیجه گیری

از بررسی یافته های پژوهش مشخص گردید که نوع باکتری در عفونت خونی یک عامل مهم برای درگیری *RAGE* به عنوان یک گیرنده مهم خارج سلولی در فرایند عفونت خونی است. همچنین مشخص گردید که *RAGE* گیرنده مهمی در برابر *سودوموناس آئروژینوسا* در عفونت خونی باکتریایی می باشد و تحقیقات بیشتر، به ویژه در کاهش میزان بیان مولکول های *RAGE* می تواند نقش اصلی در برابر پاکسازی خون از *سودوموناس آئروژینوسا* ایفا نماید.

ملاحظات اخلاقی

نویسندگان تمامی نکات اخلاقی شامل عدم سرقت ادبی، انتشار دوگانه، تحریف داده ها و داده سازی را در این مقاله رعایت کرده اند.

تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد فاطمه سادات حسینی می باشد و توسط حوزه پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان، مورد حمایت مالی قرار گرفته است.

تعارض در منافع

وجود ندارد.

References

1. Minasyan H. Sepsis: mechanisms of bacterial injury to the patient. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2019; 27(1):19.
2. Cirz RT, Chin JK, Andes DR, de Crécy-Lagard V, Craig WA, Romesberg FE. Inhibition of mutation and combating the evolution of antibiotic resistance. PLoS Biol. 2005; 3(6): e176.
3. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. Lancet Infect Dis. 2006; 6(10):629–640.
4. Berit EE,Santini MP,Gielen J,Meembor S,Kronke M,Krut o.identification and characterization of bacterial pathogens causing blood stream infections by DNA microarray .J Clin Microbiol.2006 ;44(7):2389-2397.
5. Theresa AR, McKoy JM, Sepsis in Older Adults. Infect Dis Clin N Am. 2017; 31: 731–742**.**
6. Bagheri V, Askari A, Arababadi MK, Kennedy D. Can Toll-Like Receptor (TLR) 2 be considered as a new target for immunotherapy against hepatitis B infection? Hum. Immunol. 2014;75(6):549-54.
7. Karimi-Googheri M, Arababadi MK. TLR3 plays significant roles against hepatitis B virus. Mol Biol Rep. 2014; 41(5):3279-86.
8. Kang JH, Hwang SM, Chung IY. S100A8, S100A9 and S100A12 activate airway epithelial cells to produce MUC 5 AC via extracellular signal-regulated kinase and nuclear factor-κB pathways. Immunol. 2015; 144(1):79-90.
9. Franklin TC, Wohleb ES, Zhang Y, Fogaça M, Hare B, Duman RS. Persistent increase in microglial RAGE contributes to chronic stress–induced priming of depressive-like behavior. Biol Psychiatry. 2018; 83(1):50-60.
10. Panezai J, Ghaffar A, Altamash M, Sundqvist K-G, Engström P-E, Larsson A. Correlation of serum cytokines, chemokines, growth factors and enzymes with periodontal disease parameters. PloS one. 2017; 12(11): e0188945.
11. Erdel M, Laich A, Utermann G ,Werner E, Werner-Felmayer G. The human gene encoding SCYB9B, a putative novel CXC chemokine, maps to human chromosome 4q21 like the closely related genes for MIG (SCYB9) and INP10 (SCYB10). Cytogenet Genome Res.

1998; 81(3-4):271-2.
12. Ball JA ,Vlisidou I, Blunt MD, Wood W, Ward SG. Hydrogen peroxide triggers a dual signaling axis to selectively suppress activated human T lymphocyte migration. J. Immunol. 2017; 198(9):3679-89.
13. Kalil AC, Opal SM. Sepsis in the severely immunocompromised patient. Curr. Infect. Dis. Rep. 2015; 17(6):32.
14. Asadpour-Behzadi A, Kariminik A. RIG-1 and MDA5 are the important intracellular sensors against bacteria in septicemia suffering patients. J. Appl. Biomed. 2018; 16(4):58-61.
15. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Diagnostic microbiology: Mosby St. Louis; 1998.
16. Afshari A. Yaghobi R. Karimi MH. Darbooie M. Azarpira N. 2014. Interleukin- 17 gene expression and serum levels in acute rejected and non-rejected liver transplant patients. Iran J Immunol .11:29-39.
17. Kariminik A, Yaghobi R, Dabiri S. CXCL9 expression and polyomavirus BK infectivity in renal transplant patients with nephropathy. *Cell* Mol Biol. 2016; 62(1):104-8.
18. Kariminik A, Yaghobi R, Dabiri S. Association of BK Virus Infection with CXCL11 gene expression and protein levels in kidney transplant patients. Exp Clin Transplant. 2018; 16 (1):50-4.
19. Kariminik A, Dabiri S, Yaghobi R. Polyomavirus BK induces inflammation via up-regulation of CXCL10 at translation levels in renal transplant patients with nephropathy. Inflammation. 2016; 39(4):1514-9.
20. Rezaeian A, Yaghobi R, Geramizadeh Increase in the level of MMP-2 gene expression in liver cirrhotic patients without chronic viral hepatitis B and C infections. J. Microbial World .2019; 12(1):6-14.
21. Mohammadi Z, Momtaz H. Molecular typing of the *Acinetobacter baumannii* strains isolated from blood infections using Multi Locus Sequence Typing (MLST). J. Microbial World.2017; 10(2):104-113.
22. Denstaedt SJ, Singer BH, Standiford TJ. Sepsis and nosocomial infection: patient characteristics, mechanisms, and modulation. Front Immunol. 2018; 23(9):2446.
23. Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R. Nosocomial infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology and treatment options. Pharmacotherapy. 2005; 25(10):1353-64.
24. Kariminik A, Baseri-Salehi M, Kheirkhah B. *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing modulates immune responses: an updated review article. Immunol. Lett. 2017; 190:1-6.
25. Schnurr M, Duewell P. Induction of immunogenic cell death by targeting RIG-I-like helicases in pancreatic cancer. Oncoimmunol. 2014; 3(9): e955687.
26. Selvaraj V, Manne ND, Arvapalli R, Rice KM, Nandyala G, Fankenhanel E, et al. Effect of cerium oxide nanoparticles on sepsis induced mortality and NF-κB signaling in cultured macrophages. Nanomedicine. 2015; 10(8):1275-88.
27. Gao F, Yang YZ, Feng XY, Fan TT, Jiang L, Guo R, *et al.* Interleukin-27 is elevated in sepsis-induced myocardial dysfunction and mediates inflammation. Cytokine. 2016; 88:1-11.
28. Matsukura S, Kokubu F, Kurokawa M, Kawaguchi M, Ieki K, Kuga H, *et al.* Role of RIG-I, MDA-5, and PKR on the expression of inflammatory chemokines induced by synthetic dsRNA in airway epithelial cells. Int. Arch. Allergy Immunol. 2007; 143(1):80-3.