

## مطالعه اثربخشی اینترفرون گاما تزریقی بر ضایعات پوستی ناشی از لیشمانیا ماژور در موش‌های بालب سی

هما هاتفی مینایی<sup>۱</sup>  
علی خامسی پور<sup>۲\*</sup>  
علیرضا فیروز<sup>۲</sup>  
اکرم میرامین محمدی<sup>۲</sup>  
سیدابراهیم اسکندری<sup>۲</sup>  
شهلا میرعزیزی<sup>۱</sup>  
مینو تسییحی<sup>۲</sup>

۱. شرکت داروسازی درسا دارو، تهران، ایران  
۲. مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:  
علی خامسی پور

تهران، خیابان طالقانی، شماره ۴۱۵  
پست الکترونیک:  
ali.khamesipour@gmail.com  
تعارض منافع: اعلام نشده است.

**زمینه و هدف:** کنترل بیماری لیشمانیازیس دشوار است و در مناطق اندمیک به‌صرفه نیست. داروی انتخابی ترکیبات سمی آنتیموان می‌باشد که مقاومت دارویی به آن در حال افزایش است. مطالعات حیوانی نشان داد که کمبود اینترفرون گاما باعث اختلال در بهبود لیشمانیازیس می‌شود. در این مطالعه، اثرات درمانی تزریق زیرجلدی اینترفرون گاما نوترکیب بر ضایعات لیشمانیازیس در موش‌های بालب سی ارزیابی شد.

**روش اجرا:** ۴۰ سر موش بालب سی با لیشمانیا ماژور آلوده شدند و پس از ایجاد زخم، اثرات درمانی گاما اینترفرون به‌تنهایی یا ترکیب با گلوکانتیم بررسی شد. درمان استاندارد گلوکانتیم و گروه کنترل بدون درمان نیز ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** گروه‌های درمانی (گلوکانتیم، گاما اینترفرون و گاما اینترفرون - گلوکانتیم) از نظر کاهش در قطر کف پا در مقایسه با گروه کنترل، اختلاف معنی‌دار داشتند ( $P < 0.01$ ). تفاوت معنی‌داری در میزان مرگ‌ومیر در دو گروه دریافت‌کننده گاما اینترفرون با گروه درمان استاندارد گلوکانتیم مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** به‌نظر می‌رسد گاما اینترفرون در درمان ضایعات لیشمانیازیس جلدی در موش Balb/c به‌تنهایی و ترکیب با درمان استاندارد مؤثر بوده است و می‌تواند به‌عنوان یک درمان جایگزین در نظر گرفته شود.

**کلیدواژه‌ها:** لیشمانیازیس، گاما اینترفرون، موش بालب سی

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۰/۲۶ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۲۸

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۴۰۳، دوره ۱۵ (۴): ۲۶۹-۲۷۵

### مقدمه

گزارش شده و یک دهم جمعیت جهان در معرض خطر این بیماری می‌باشند. طبق تخمین سازمان جهانی بهداشت (WHO/TDR)، یک‌دهم جمعیت جهان در معرض خطر ابتلا به یکی از انواع لیشمانیوزیس می‌باشند. لیشمانیازیس جلدی یا سالک از انواع دیگر بیماری شایع‌تر بوده به‌طوری که هر ساله نزدیک به ۷۰٪ کل موارد جدید گزارش شده (حدود ۱-۱/۵ میلیون نفر) مربوط به این شکل بیماری می‌باشد و ۹۰٪ موارد سالک جهان از کشورهای ایران، افغانستان،

لیشمانیازیس بیماری عفونی مشترک بین انسان و حیوان است که عامل آن، گونه‌های مختلف جنس لیشمانیا می‌باشد. این بیماری توسط نیش پشه خاکی (فلبوتوموس) انتقال پیدا می‌کند. ابتلا به این بیماری بسته به گونه انگل و واکنش ایمنی میزبان تظاهرات بالینی متفاوتی خواهد داشت به‌طوری که این تظاهرات از عفونت‌های تحت بالینی و ضایعات جلدی خودبه‌خود محدودشونده تا بیماری احشایی پیشرونده و مرگبار متغیر می‌باشد. لیشمانیوز در بیش از ۱۰۰ کشور جهان

سلول‌های Th1 با ترشح سایتوکاین‌هایی مانند IFN- $\gamma$ ، TNF- $\beta$  واسطه بهبودی می‌باشد و IFN- $\gamma$  حاصل از این سلول‌ها به‌عنوان قوی‌ترین سایتوکاین فعال‌کننده ماکروفاژهاست و فعال شدن ماکروفاژها منجر به تولید نیتریک اکسید (NO) و سرانجام منجر به مرگ انگل می‌شود<sup>۱۱-۱۵</sup>. مطالعات زیادی در درمان لیشمانیوز با سایتوکاین IFN- $\gamma$  صورت گرفته است که تأکید بر لیشمانیوز احشایی بوده است<sup>۱۶ و ۱۷</sup> لذا در این مطالعه، برای بررسی اثربخشی گاما اینترفرون در بهبودی زخم لیشمانیازیس جلدی در مدل موشی، بی‌خطری و همچنین اثر درمانی تزریق زیرجلدی اینترفرون گاما (نوترکیب ۰/۵ میلی‌لیتری حاوی ۲۰ میکروگرم (۴×۱۰<sup>۵</sup> واحد بین‌المللی) بر ضایعات پوستی ناشی از عفونت لیشمانیا ماژور در موش‌های بلب سی و سپس اثر درمانی آن ارزیابی خواهد شد.

## روش اجرا

### مشخصات داروی IFN- $\gamma$

گامارک به‌صورت ویال ۰/۵ میلی‌لیتری حاوی ۱۰۰ میکروگرم (۲ میلیون واحد بین‌المللی) اینترفرون گاما - 1b نوترکیب می‌باشد. گامارک توسط شرکت درسا دارو تولید شده است.

### مطالعه حیوانی

موش‌های Balb/c ماده ۸-۶ هفته‌ای از انستیتو پاستور ابتیاع گردید. موش‌ها در دمای ۲۵-۲۲ درجه سانتی‌گراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگه‌داری می‌شوند.

### کشت انگل لیشمانیا ماژور

به‌منظور تهیه انگل L. major سویه واکسن (75/ IR-MRHO/ER) مقداری از ترشحات ضایعه موش آلوده برداشت شده و ابتدا در محیط NNN کشت داده می‌شود و بعد از چند روز وقتی که پروماستیگوت‌ها به‌حد کافی رشد کردند، پروماستیگوت‌ها را به محیط کشت RPMI ۱۶۴۰ به

عربستان سعودی، سوریه، برزیل و پرو گزارش شده<sup>۱-۴</sup>. راهبردهای کنترلی لیشمانیازیس بسیار دشوار است و برای مناطق اندمیک مقرون‌به‌صرفه نیست و همیشه مؤثر نبوده است. مناسب‌ترین روش، کنترل یافتن واکسنی مؤثر علیه بیماری است؛ ولی هنوز واکسنی علیه هیچ‌کدام از اشکال بالینی بیماری کشف نشده است و فقدان درمان مناسب، مشکل این بیماری را چندین برابر کرده است<sup>۵-۷</sup>. این بیماری جلدی به‌دلیل انتشار وسیع، دشواربودن درمان، احتمال وجود عوارض ثانویه و اشکالات موجود در راه کنترل و پیشگیری، یکی از مهمترین مشکلات بهداشتی مناطق اندمیک محسوب می‌شود؛ لذا حل این مشکل یکی از اولویت‌های سازمان بهداشت جهانی (WHO/TDR) بوده است<sup>۸-۱۰</sup>.

داروی انتخابی و توصیه سازمان جهانی بهداشت ترکیبات آنتی‌موان می‌باشد که گران‌قیمت است، نیاز به تزریقات مکرر دارد و متأسفانه همیشه مؤثر نیست و گزارشات مقاومت دارویی نیز رو به افزایش است<sup>۹</sup>؛ لذا پژوهش‌های متعددی در نقاط مختلف برای یافتن دارویی مؤثر بر علیه لیشمانیازیس در حال اجراست<sup>۱۰</sup>. انگل‌های لیشمانیا، توسط ماکروفاژها فاگوسیته می‌شوند و در همین سلول‌ها تکثیر می‌یابند و درواقع سلول‌های ماکروفاژ میزبان اختصاصی انگل می‌باشند و نقش اصلی و کلیدی در ایجاد عفونت به لیشمانیا را دارند. از طرفی ماکروفاژها در صورت فعال شدن، نقش اصلی را در از بین بردن انگل ایفا می‌کنند. فعال شدن ماکروفاژها و تبدیل آن‌ها به سلول‌های افکتور (مؤثر) توسط سایتوکاین IFN- $\gamma$  صورت می‌گیرد و سازوکار اصلی ریشه‌کن شدن انگل در سلول‌های افکتور با تولید رادیکال‌های فعال اکسیژن و تولید نیتریک اکسید می‌باشد. عفونت لیشمانیایی در موش بستگی به فعال شدن یکی از دو گروه‌های سلولی CD4+ یعنی Th1 یا Th2 دارد؛ بدین معنی که پاسخ‌های Th1 با بهبودی و پاسخ Th2 با عفونت منتشر ارتباط دارد و

و شکل ضایعه بررسی شدند و وزن موش‌ها اندازه‌گیری شد. اندازه ضایعه از تفاوت بین اندازه پای تلقیح‌شده با انگل (پای چپ) از پای تزریق‌شده با PBS محاسبه شد. میزان مرگ‌ومیر و علت مرگ نیز در هر گروه ثبت گردید. نتایج از نظر آماری بین گروه‌ها با نرم‌افزار SPSS مقایسه شد.

### یافته‌ها

نتایج پیگیری درمان در موش‌های آلوده نشان داد که در گروه کنترل درمان‌نشده، همه موش‌های آلوده، به تدریج افزایش در قطر کف پا و زخمی شدن را نشان دادند و تمام موش‌ها تا پایان ۴ هفته زخمی شدند. میانگین تغییرات قطر کف پا در گروه آلوده تحت درمان با گاما اینترفرون در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی‌دار داشت ( $P < 0.01$ ).

اختلاف قطر کف پا در گروه دریافت‌کننده گلوکانتیم به‌عنوان درمان استاندارد در مقایسه با گروه کنترل نیز معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ). همچنین میانگین قطر کف پا در گروه دریافت‌کننده درمان ترکیبی گاما اینترفرون و گلوکانتیم نیز نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود ( $P < 0.01$ ).

بین گروه دریافت‌کننده گاما اینترفرون و گروه درمان‌شده با گلوکانتیم از نظر قطر کف پا اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ). همچنین اختلاف معنی‌داری در قطر کف پا در گروه دریافت‌کننده درمان ترکیبی (گاما اینترفرون و گلوکانتیم) و گروه دریافت‌کننده گاما اینترفرون به‌تنهایی مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ). همچنین اختلاف معنی‌داری در قطر کف پا در گروه دریافت‌کننده درمان ترکیبی (گاما اینترفرون و گلوکانتیم) و گروه دریافت‌کننده گلوکانتیم به‌تنهایی مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ).

مقایسه نتایج میانگین و انحراف معیار قطر کف پا در موش‌های Balb/c در ۴ هفته درمان در جدول ۱ آمده است.

همراه ۲۰٪-۱۰٪ سرم جنین گاوی (FCS) انتقال داده شد. بعد از اینکه پروماستیگوت‌ها به‌حد کافی رسیدند، در همان محیط پاساژ داده می‌شود. به‌منظور تلقیح به موش انگل‌ها در پاساژ ۶-۴ در فاز ایستای رشد برداشت شد.

### ایجاد ضایعه در موش‌ها

هر موش با تعداد  $10^6 \times 1/2$  پروماستیگوت لیشمانیا ماژور در فاز ایستای رشد در ۵۰ میکرولیتر در کف پای چپ به‌صورت زیرجلدی تلقیح می‌شود.

### ارزیابی بروز ضایعه

وقتی که ضایعات مشهود شد، موش‌ها از نظر اندازه ضایعه به‌صورت متعادل در گروه‌های مختلف تقسیم شده و در هر گروه ۱۰ سر موش قرار گرفت. سپس به‌منظور ارزیابی بروز ضایعه، کف پای موش‌های تلقیح‌شده با انگل لیشمانیا ماژور هر هفته معاینه و قطر کف پای در گروه‌های مختلف به‌وسیله کولیس دیجیتال اندازه‌گیری شد.

### تیمار موش‌ها

موش‌ها به گروه‌های ذیل تقسیم می‌شوند:

گروه ۱: ۱۰ سر موش تحت درمان روزانه با گامارک (اینترفرون گاما) ۲۰ میکروگرم ( $4 \times 10^5$ ) واحد (بین‌المللی) به مدت ۲۸ روز به‌صورت زیرجلدی قرار گرفت.

گروه ۲: ۱۰ سر موش تحت درمان با گلوکانتیم روزانه ۲۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن داخل صفاقی به مدت ۴ هفته دریافت کردند.

گروه ۳: ۱۰ سر موش درمان ترکیبی گاما اینترفرون (۲۰ میکروگرم) و گلوکانتیم (۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن)

گروه ۴: ۱۰ سر موش به‌عنوان شاهد، PBS دریافت کردند.

### ارزیابی درمان

به‌منظور ارزیابی بی‌خطری/بی‌ضرری و اثرات درمانی بر روی ضایعات، موش‌ها هر هفته از نظر اندازه

جدول ۱: میانگین قطر کف پا بر حسب میلی‌متر در گروه‌های درمان و کنترل در ۴ هفته پیگیری.

هفته	گروه کنترل	گلوکانتیم	گاما اینترفرون	گلوکانتیم + گاما اینترفرون
۰	۴/۰۳±۱/۱	۳/۸۳±۰/۲۶	۳/۹۵±۰/۳۸	۴/۰۱±۰/۴۱
۱	۴/۳۵±۰/۱۱	۴/۲۱±۰/۱۵	۴/۴۵±۰/۴۳	۴/۳۷±۰/۳۵
۲	۴/۴۵±۱/۴۶	۳/۶۲±۰/۲۳	۴/۱۵±۰/۳۵	۴/۱±۰/۴۶
۳	۵/۴۵±۱/۰۶	۳/۶۷±۰/۴۳	۳/۹۹±۰/۲۵	۴/۰±۰/۳۶
۴	۵/۵۵±۰/۰۶	۳/۵±۰/۲۶	۳/۶۶±۰/۴۴	۳/۸۵±۰/۲

بررسی بی‌خطری تزریق زیرجلدی گاما اینترفرون در موش‌ها با بررسی میزان مرگ‌ومیر در گروه‌های دریافت‌کننده گاما اینترفرون و مقایسه با گروه دریافت‌کننده درمان استاندارد (گلوکانتیم) صورت گرفت. نتایج نشان داد میزان مرگ و میر موش‌ها تا ۸ هفته پیگیری بعد از درمان، اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه دریافت‌کننده گاما اینترفرون و گروه دریافت‌کننده درمان استاندارد نشان نداد ( $P > 0.05$ ).

## بحث

اینترفرون گاما یک سیتوکین با نقش‌های متنوع در ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌باشد. این سیتوکین در سال ۱۹۶۵ کشف شده است و اثرات متفاوتی در دفاع میزبان و تنظیم سیستم ایمنی از جمله فعالیت ضدتوموری، ضد میکروبی و ضد ویروسی دارد.<sup>۱۶</sup> هم‌چنین برای فعالیت و تمایز سلولی و کشتن پاتوژن‌های سلولی تولید اینترفرون گاما توسط سلول‌های T ضروری است.

در سال ۱۹۸۶ اثرات درمانی اینترفرون گاما در کلینیکال تریال‌های مختلف و فعالیت‌های ضدتوموری و ضد میکروبی آن بررسی شد.<sup>۱۶</sup>

در سال ۱۹۹۱، FDV، اینترفرون گاما را برای درمان گرانولوماتوز مزمن به تصویب رسانده است.

در یک مطالعه در سال ۱۹۹۱ در بیماران مبتلا به گرانولوماتوز مزمن (CGD) نشان داده شده که درمان بیماران با اینترفرون گاما به صورت زیرجلدی ۳ بار در هفته به طور معنی‌داری عفونت را کاهش داده است.<sup>۱۷</sup>

در مطالعه‌ای اثرات بالینی اینترفرون گاما را در پسر بچه ۴ ساله که در پلک فوقانی زخم سالک داشته بررسی کردند. او به مدت ۲۸ روز تحت درمان اینترفرون گاما به صورت تزریق زیرجلدی  $100 \text{ ug/m}^2$  قرار گرفت. درمان با اینترفرون گاما به خوبی تحمل و بهبودی سریع و کامل ضایعه بعد از ۲۸ روز دیده شد.<sup>۱۸</sup>

در مطالعه دیگری توسط Falcoff و همکارانش روی ۱۳ بیمار مبتلا به لیشمانیازیس جلدی و جلدی مخاطی مقاوم به درمان با ترکیبات آنتی‌موان انجام شد. بیماران با آنتی‌موان با دوز پایین ( $10 \text{ mg/kg body weight}$ ) همراه با تزریق عضلانی  $100 \text{ ug/m}^2$  IFN- $\gamma$  روزانه به مدت ۶۰-۳۰ روز تحت درمان قرار گرفتند. ۱۱ بیمار از ۱۳ بیمار کاملاً بهبود یافتند.<sup>۱۹</sup>

در مطالعه‌ای که توسط Murray و همکاران در سال ۱۹۹۰ انجام شد، موش‌های آلوده به لیشمانیا دونوانی را با تزریق زیرجلدی اینترفرون گاما تحت درمان قرار داد. نشان داده شده که یک دوز از IFN- $\gamma$  که به طور مداوم دوره یک ماهه تجویز شده، باعث افزایش اثر و کاهش ۵۰٪ بار انگلی کبد شد. درمان مداوم با IFN- $\gamma$  به همراه آنتی‌موان باعث افزایش اثر ضدلیشمانیایی شد.<sup>۲۰</sup>

هم‌چنین در تحقیق دیگری تأثیر اینترفرون گاما را همراه با گلوکانتیم برای درمان و تبدیل پاسخ Th2 به Th1 در موش‌های Balb/C آلوده به انگل لیشمانیا ماژور بررسی کردند. درمان کوتاه‌مدت با گلوکانتیم

در مطالعه حاضر اثر درمانی تزریق زیرجلدی گاما اینترفرون در درمان زخم ایجادشده از لیشمانیا ماژور در مدل موشی بررسی شد. تزریق گاما اینترفرون به تنهایی در کاهش قطر زخم کف پا در موش‌ها مؤثر بود. همچنین در مقایسه با گروه دریافت‌کننده درمان استاندارد اختلاف معنی‌داری در مرگ‌ومیر موش‌ها مشاهده نشد که می‌تواند دلیلی بر بی‌خطری تزریق زیرجلدی گاما اینترفرون باشد. درمان ترکیبی گاما اینترفرون و گلوکانتیم نیز در کاهش زخم مؤثر بود؛ ولی اختلاف معنی‌داری با گروهی که گاما اینترفرون به تنهایی دریافت کرده بودند نداشت. به‌نظر می‌رسد تزریق زیرجلدی گاما اینترفرون بدون ترکیب با گلوکانتیم نیز اثر بخشی درمانی داشته است و از آنجایی که ترکیبات پنج ظرفیتی آنتیموان سمیت داشته و مقاومت دارویی به آن در حال گسترش است؛ لذا مطالعات بیشتری برای درمان‌های جایگزین مدنظر است که به‌نظر می‌رسد گاما اینترفرون می‌تواند در این زمینه گزینه مناسبی باشد.

نتوانست سیر بیماری را همراه با پاسخ ایمنی در هفته‌های سوم و چهارم تغییر بدهد. درمان با اینترفرون گاما که به تنهایی در یک دوره زمانی مشابه انجام شد نیز نتوانست پاسخ Th1 ایمنی را القا کند. در مقابل درمان ترکیبی گلوکانتیم با اینترفرون گاما باعث بهبودی کامل عفونت شده و پاسخ ایمنی Th1 را گسترش داد. آنالیز mRNA در ضایعات انگلی نشان می‌دهد که درمان ترکیبی گلوکانتیم به همراه اینترفرون گاما علاوه بر کاهش تعداد انگل، باعث کاهش IL-4 و IL-10 می‌شود.<sup>۲۱</sup>

در مطالعه دیگری ۶ بیمار از ۸ بیمار مبتلا به لیشمانیوز احشایی که به مدت ۱۷ ماه مبتلا بودند و به درمان‌های متوالی آنتیموان پاسخ نداده بودند، تحت درمان با اینترفرون گاما همراه با آنتیموان ۵ ظرفیتی به مدت ۴۰-۱۰ روز قرار گرفتند و به درمان پاسخ دادند. ۲ بیمار دیگر که در مراحل اولیه بهبود پیدا کرده؛ ولی مجدد بیماری عود کرده بود نیاز به درمان با آمفوتریسین ب داشتند.<sup>۲۲</sup>

## References

1. Pal M, Ejeta I, Girma A, et al. Etiology, clinical spectrum, epidemiology, diagnosis, public health significance and control of Leishmaniasis: A comprehensive review. *Acta Sci Microbiol* 2022;5: 5.
2. Leishmaniasis in: World Health Organization [Internet]. [cited 4 Oct 2020]. Available: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>.
3. Dowlati Y. Cutaneous leishmaniasis: Clinical aspect. *Clin Dermatol* 1996; 14: 425-431.
4. Gonzalez U, Pinart M, Reveiz L, et al. Interventions for old world cutaneous leishmaniasis. *Syst Rev* 2008;4: CD005067.
5. Sakib Burza SLC, Marleen Boelaert. Leishmaniasis. *Lancet* 2018;392:951-70.
6. Khatami A, Firooz A, Gorouhi F, et al. Treatment of acute old world cutaneous leishmaniasis: A systematic review of the randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2007;57: 335. e1-. e29.
7. Nassiri-Kashani M, Firooz A, Khamesipour A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of itraconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:80-3.
8. Modabber F, Buffet PA, Torreele E, et al. Consultative meeting to develop a strategy for treatment of cutaneous leishmaniasis. Institute Pasteur, Paris. 13-15 June, 2006. *Kinetoplastid Biol Dis* 2007;6:11-24.

9. Hadighi R, Mohebbali M, Boucher P, et al. Unresponsiveness to glucantime treatment in Iranian cutaneous leishmaniasis due to drug-resistant *Leishmania tropica* parasites. *PLoS Med* 2006;3:162.
10. Khazaei S, Hafshejani AM, Saatchi M, et al. Epidemiological aspects of cutaneous leishmaniasis in Iran. *Arch Clin Infect Dis* 2015;10:3.
11. Scott P, Novais FO. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:581-92.
12. Scott P. Immunologic memory in cutaneous leishmaniasis. *Cell Microbiol* 2005;7:1707.
13. Khamesipour A. Therapeutic vaccines for leishmaniasis. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 1641–649.
14. Taslimi Y, Zahedifard F, Rafati S. Leishmaniasis and various immunotherapeutic approaches. *Parasitol* 2018;145:497-507.
15. Adem E, Tajebe F, Getahun M, et al. Successful treatment of human visceral leishmaniasis restores antigen-specific IFN- $\gamma$ , but not IL-10 production. *PLOS Negl Trop Dis* 2016; 10;103:e0004468.
16. Miller CH, Maher SG, Young HA. Clinical use of interferon- $\gamma$ . *Ann Acad Sci* 2009;1182:69-79.
17. International chronic granulomatous disease cooperative study group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 1991;324:509–16
18. Kolde G, Luger T, Sorg C, et al. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis using systemic interferon-gamma. *Dermatol* 1996 ;192:56-60.
19. Sahu U, Khare P. Interferon- $\gamma$ : A key cytokine in leishmaniasis. *Pathogenesis, Treatment and Prevention of Leishmaniasis* 2021; 18:197.
20. Murray HW. Effect of continuous administration of interferon- $\gamma$  in experimental visceral leishmaniasis. *J Infect Dis* 1990;161:992-94.
21. Li J, Sutterwala S, Farrell JP. Successful therapy of chronic, nonhealing murine cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate and gamma interferon depends on continued interleukin-12 production. *Infect Immun* 1997;65:3225-2230.
22. Badaro R, Falcoff E, Badaro FS, et al. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. *N Engl J Med* 1990;322:16-21.

# Pilot study of efficacy of injection of interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) on skin lesions caused by leishmania major in Balb /C mice

Homa Hatefi Minaei, PhD<sup>1</sup>  
Ali Khamesipour, PhD<sup>2\*</sup>  
Alireza Firooz, MD<sup>2</sup>  
Akram Miraminmohammadi, PhD<sup>2</sup>  
Seyedebrahim Eskandari, PhD<sup>2</sup>  
Shahla Mirazizi, MD<sup>1</sup>  
Minoo Tasbihi, PhD<sup>2</sup>

1. Dorsa Daroo Pharmaceutical Company, Tehran, Iran
2. Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: Jan 15, 2024  
Accepted: Feb 16, 2024  
Pages: 269-275

**Background and Aim:** Leishmaniasis is difficult to control and is not cost-effective in endemic areas. Antimony toxic compounds is the drug of choice, which drug resistance is increasing. Animal studies showed that interferon-gamma deficiency impairs the recovery of leishmaniasis. In this study, the therapeutic effects of subcutaneous injection of recombinant gamma interferon on leishmaniasis lesions in Balb/ C mice were evaluated.

**Methods:** 40 Balb/ C mice were infected with *Leishmania major*. After developing lesions, the therapeutic effects of interferon gamma alone or in combination with glucantime were investigated. Also, the standard treatment of glucantime and the control group without treatment were evaluated for comparison.

**Results:** The treatment groups (glucantime, gamma interferon, and gamma interferon-glucantime) had a significant difference ( $P < 0.01$ ) in terms of reduction in the footpad thickness compared to the control group. There was no significant difference in the mortality rate in the groups receiving gamma interferon and the group receiving standard glucantime treatment.

**Conclusion:** It seems that gamma interferon was effective in treating cutaneous leishmaniasis lesions in Balb/c mice alone and in combination with standard treatment and can be considered as an alternative treatment.

**Keywords:** leishmaniasis, gamma interferon, balb/c mice

**Corresponding Author:**  
Ali Khamesipour, PhD

No. 415, Taleghani Ave., Tehran, Iran  
Email: Ali.Khamesipour@gmail.com

**Conflict of interest:** None to declare

