

ویراست هشتم

ایمونولوژی رویت

دیوید مال

پروفسور زیست شناسی
دپارتمان علوم زیستی
دانشگاه اوپن
میلتون کینگز، انگلستان

جان اتان پروستوف

پروفسور ریاضت‌شناسی آلرژی و بهداشت محیط
دانشکده علوم بهداشتی و زیست پزشکی
کینگ کالج لندن
لندن، انگلستان

دیوید بی. روث

پروفسور ایمونولوژی و صاحب کرسی
آسیب شناسی و طب آزمایشگاهی
دپارتمان آسیب شناسی و طب آزمایشگاهی
دانشگاه پنسیلوانیا
فیلادلفیا، پنسیلوانیا، ایالات متحده

ایوان ام. رویت

مدیر مرکز سرطان شناسی پژوهشی و تشخیصی
دانشگاه میدل سکس
لندن، انگلستان

ترجمه

دکتر عبدالحسین کیهانی

استاد علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

موسی محمدنیا افروزی

دانشجوی دکتری ایمونولوژی دانشگاه تربیت مدرس

دکتر معصومه ناظر

دکتر محمد صاحب الزمائی



ایمونولوژی رویت

مؤلف: جاناناتان بروسٹوف، دیوید بی روٹ، ایران ام رویت
ترجمه: عبدالحسین کیهانی، موسی محمدنیا افروزی
دکتر معصومه ناظر، دکتر محمد صاحب الزمانی
فروست: ۷۶۱
ناشر: انتشارات کتاب ارجمند
صفحه آرا: حسین ایناتلو
طراحی متن: پرستو قدیم‌خانی
طراح جلد: احسان ارجمند
چاپ: نفیس نگار، صحافی: افشین
چاپ اول، اردیبهشت ۱۳۹۲، ۲۲۰۰ نسخه
شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۲۸۳-۹

www.arjmandpub.com

این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هر کس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

دیوید مال، جاناناتان بروسٹوف، دیوید بی روٹ
ایران ام رویت
ایمونولوژی رویت
ترجمه: دکتر عبدالحسین کیهانی، موسی محمدنیا افروزی،
دکتر معصومه ناظر، دکتر محمد صاحب الزمانی
نشر: تهران، کتاب ارجمند، ۱۳۹۲.
مشخصات ظاهری: ۶۸۰ ص، وزیری.
شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۲۸۳-۹
فهرست نویسی براساس اطلاعات فیبا.
ویرایش قبلی کتاب حاضر با عنوان «اصول ایمونولوژی
رؤیت» با سرویاستاری رویت منتشر شده است.
رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۲ الف ۶ / ر ۱۸۱ / QR
رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۰۷۹
کتابخانه ملی ایران: ۳۱۱۴۷۷۹

مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر تلفن ۸۸۹۷۹۵۴۴ ۸۸۹۷۷۰۰۲
شعبه اصفهان: دروازه شیراز، خیابان چهارباغ بالا، پاساژ هزارچریب تلفن ۶۲۸۱۵۷۳-۰۳۱۱
شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، انتشارات مجد دانش تلفن: ۰۵۱۱-۸۴۴۱۰۱۶
شعبه بابل: خیابان گنج افروز، پاساژ گنج افروز تلفن ۲۲۲۷۷۶۴-۰۱۱۱
شعبه رشت: خیابان نامجو، رویروی ورزشگاه عضدی تلفن ۳۲۲۲۸۷۶-۰۱۳۱
شعبه ساری: بیمارستان امام، رویروی ریاست تلفن: ۰۹۱۱۸۰۲۰۰۹۰

پها: ۴۹۰۰۰ تومان

با ارسال پیامک به شماره ۵۹۹ ۵۹۹ ۰۰۰ ۰۰۰ ۱ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیریید:

دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک	ارسال عدد ۱:
دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک	ارسال عدد ۲:
دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل	ارسال ایمیل:

تقدیم به استاد فرهیخته و بزرگوار

جناب آقای دکتر باقر لاریجانی

که همواره در جهت ارتقای علمی دانشگاه علوم

پزشکی تهران و اعتلای میهن عزیزمان کوشا بوده‌اند.

ع.ی.

مقدمه مترجمان

کتاب ایمنولوژی رویت دارای سابقه‌ای دیرینه در زمینه آموزش و یادگیری علم ایمنولوژی بوده و همواره یکی از منابع اصیل علمی می‌باشد که برای اولین بار توسط اینجانب و همکاران ارجمند در سال ۱۳۶۶ ترجمه و توسط نشر جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران انتشار یافت و به علت اعتبار محتوای علمی و تطابق مطالب آن با اهداف آموزشی از طرف وزارت بهداشت و آموزش پزشکی به عنوان یکی از کتب مرجع شناخته گردید و همچنین به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود همیشه مورد توجه خاص دانشجویان گروه‌های مختلف پزشکی بوده و خواهد بود!

بدون شک برای جلوگیری از آلام بشری و ساختن دنیایی بهتر که در آن دردمندی وجود نداشته باشد، ارتقای سطح آگاهی از دانش پزشکی و استفاده از راه‌آورد‌های جدید علمی ضرورت دارد. یکی از مهم‌ترین و مؤثرترین عوامل ارتقای علمی ترجمه کتب مرجع اصیل بوده که می‌تواند منجر به افزایش اطلاعات طیف گسترده‌ای از دانشجویان گروه‌های مختلف و علاقمندان دانش پزشکی گردد که این مهم در پیشبرد اهداف آموزشی در ارتقای سلامتی در جامعه نقش بسزائی دارد.

در حال حاضر با توجه به پیشرفت‌های مهم ایمنولوژی به خصوص در زمینه تکنولوژی آنتی‌بادی‌ها و یافته‌های جدید از توانمندی و چگونگی مکانیسم‌های کارکرد سیستم ایمنی بستر لازم برای درمان مؤثر بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری M.S و آرت‌ریت روماتوئید فراهم گردیده است. در چاپ هشتم کتاب ایمنولوژی رویت یافته‌های جدید علمی به خصوص در زمینه چگونگی تکامل مکانیسم‌های ابتدائی سیستم ایمنی ذاتی و سیستم ایمنی اکتسابی، چگونگی همکاری دو سیستم ایمنی با یکدیگر، زیرگروه‌های لنفوسیت T، استفاده از آنتی‌بادی منوکلونال در درمان بیماری‌ها و همچنین پیشرفت‌های مهم ایمنولوژی بر روش‌های درمانی نوین که در گذشته نه چندان دور شناخته شده‌اند، مورد بحث قرار گرفته است. در پایان امید است با ترجمه این کتاب یک بار دیگر قدمی هر چند کوچک در جهت افزایش آگاهی و شناساندن بیشتر علم ایمنولوژی برداشته و در این رهگذر بهره‌رسان دانشجویان میهن عزیزمان ایران باشیم.

موفق باشید

دکتر عبدالحسین گیوهانی

موسی محمدنیاافروزی

دکتر معصومه ناظر

دکتر محمد صاحب‌الزمانی

فروردین ماه ۱۳۹۲

در ویرایش‌های قبلی ایمونولوژی، بحث پیشگفتار را بر پیشرفت‌های عمده ایمنی‌شناسی که تا آن زمان روی داده‌اند، اختصاص داده‌ایم. با این وجود، پیشرفت‌های اخیر در تدریس علوم زیست‌پزشکی همانند پیشرفت‌های چشمگیر در علم ایمونولوژی بوده است. در حال حاضر، دانشجویان از ابزارهای کمک آموزشی گوناگونی نظیر کتاب‌ها، DVDها و سایت‌های اینترنتی آموزش لازم را می‌بینند. ویرایش کنونی از ایمونولوژی، تغییرات مذکور در تدریس علوم را منعکس می‌کند. ما این ویرایش را به صورت یک بسته آموزشی یکپارچه با دو شکل قابل ارائه منتشر نمودیم. هر دو شکل را می‌توان به صورت یک داستان پیوسته مطالعه نمود اما تفاوت اندکی نیز در محتوای آنها وجود دارد:

- کتاب حاوی مطالبی است که مادر حوزه مفاهیم کلیدی و اصول ایمونولوژی انتظار آنها را داریم.

- بسته آموزشی الکترونیکی حاوی تمامی مطالب موجود در کتاب می‌باشد و علاوه بر آن، بخش‌های اضافی در هر فصل وجود دارد که مطالب اصلی کتاب را توسعه داده و زمینه‌ای از روش‌های ایمنی‌شناسی ارائه می‌کنند. این مجموعه همچنین رابطه‌ای فعال با سایت‌های اینترنتی ناشر و سایت‌های خارجی برقرار می‌سازد و استفاده بیشتر از ویدئوها و پرسش‌هایی که در داخل متن و انتهای هر فصل وجود دارد را میسر می‌نماید. علاوه بر این، دسترسی به اطلاعات ضروری تر به صورت آنلاین بدین معنی است که ارائه رابطه‌هایی به سایت‌های اینترنتی که به طور منظم بروز می‌شوند، بهتر از متکی بودن به جداول چاپی (به عنوان مثال مولکول‌های CD و سیتوکینها) است.

در پنج سال گذشته، پیشرفت‌های چشمگیری از ایمونولوژی به ویژه در ارتباط با مفاهیم دفاع ایمنی ذاتی و سیستم‌های شناسایی ایمنی به وجود آمده‌اند. این مکانیسم‌های تکاملی و قدیمی شناسایی پاتوژن، در پستانداران حفظ شده‌اند و در حقیقت همگام با سیستم ایمنی اکتسابی توسعه یافته‌اند. در ویرایش هشتم ایمونولوژی، ایمنی ذاتی را در سرتاسر کتاب توسعه دادیم. این امر به درستی روشی را انعکاس می‌دهد که سیستم ایمنی با یکپارچه‌سازی دفاع ایمنی قدیمی و جدید عمل می‌کند. بخش‌های دیگری که پوشش بیشتری روی آنها صورت گرفت، دفاع ایمنی اختصاصی بافت، زیرگروه‌های سلول T و به کارگیری آنتی‌بادی‌های تک‌دومانی در درمان بیماری‌ها می‌باشند. بسیار هیجان‌انگیز است که می‌بینیم چگونه پیشرفت‌های فن‌آوری آنتی‌بادی با دانش سیستم ایمنی ادغام گردیده تا درمان‌های مؤثری برای تعدادی از بیماری‌ها نظیر مالیتیل اسکروز و آرتریت روماتوئید فراهم نمایند.

به غیر از این تغییرات، سازمان‌بندی کلی مطالب کتاب را در پنج بخش حفظ کرده‌ایم. بخش اول،

قالب‌های سازنده دستگاه ایمنی یعنی سلول‌ها، اعضا، کمپلمان و مولکول‌های مهم گیرنده شامل آنتی‌بادی‌ها، گیرنده‌های سلول T و مولکول‌های MHC را تشریح می‌کند. بخش دوم راجع به آغاز پاسخ ایمنی با دفاع‌های ذاتی و فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای بحث می‌کند. قسمت عرضه آنتی‌ژن، تحریک کمکی و مسیرهای فعال‌شدن سلول قبل از قسمت‌هایی می‌آید که روی بازوهای اجرایی اصلی پاسخ‌های ایمنی یعنی پاسخ‌های TH2 با تولید آنتی‌بادی، پاسخ‌های TH1 و فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، سلول‌های TH17 و التهاب و اعمال سلول‌های T سیتوتوکسیک و سلول‌های NK بحث می‌کنند. قسمت‌های پایانی این بخش به تنظیم پاسخ ایمنی اشاره می‌کنند. قسمتی از این بخش که به انواع پاسخ‌های ایمنی در بافت‌های مختلف بدن می‌پردازد توسعه یافته است. اگرچه مدت‌هاست که می‌دانیم پاسخ‌های ایمنی در بافت‌ها با هم تفاوت دارند، دلایل زیرساختی و نهفته آنها به تازگی کشف شده‌اند.

بخش سوم پاسخ‌های ایمنی که علیه انواع مختلف عفونت‌ها ایجاد می‌شوند را توصیف می‌نماید و بیان می‌دارد که چگونه نقص ایمنی به افزایش آسیب‌پذیری نسبت به عفونت‌های خاص منجر می‌شود. تنوع و پیچیدگی دستگاه ایمنی را تنها با در نظر گرفتن تنوع پاتوژن‌هایی که در برابر آنها حفاظت می‌شویم، می‌توان درک نمود. در سالیان اخیر، پاتوژن‌ها راهکارهای پیچیده و موذیان‌های برای فرار از پاسخ‌های ایمنی به خدمت گرفته‌اند که باعث اکتشافاتی در ارتباط با سازگاری پاتوژن‌ها و نیز انعطاف‌پذیری دستگاه ایمنی شده است. در نهایت اینکه، دستگاه ایمنی را تنها در ارتباط با کارکرد اصلی آن یعنی دفاع در مقابل پاتوژن‌ها می‌توان درک نمود.

بخش چهارم پاسخ‌های ایمنی علیه بافت‌ها را شرح می‌دهد و بخش پنجم در ارتباط با ازدیاد حساسیت است. این حوزه‌ها حائز بیشترین اهمیت بالینی هستند. یکی از اهداف این کتاب، ارائه درک قابل قبولی از پاسخ‌های ایمنی است که خود زیرساخت حوزه‌های مهم بالینی می‌باشند. این حوزه‌ها عبارتند از: حالت‌های ازدیاد حساسیت و آلرژی، آسیب‌شناسی ایمنی، ایمنی درمانی، تومور و پیوند. در این بخش‌ها، آنچه که معتقدیم ویژگی مهم این کتاب است یعنی توصیف واضح اصول علمی ایمونولوژی بالینی که با بافت‌شناسی، آسیب‌شناسی و مثال‌های بالینی پیوستگی دارد، رعایت کرده‌ایم.

یکی از ویژگی‌های این کتاب، گنجاندن سؤالاتی در داخل متن است. این سؤالات به منظور ارزیابی درک خواننده از بندهای قبلی و گاه پل زدن میان مطالب تازه و اطلاعات مقبول قبلی طراحی شده‌اند. کمک مفید دیگر برای یادگیری، بخش تکفر نقادانه در انتهای هر فصل است. در نهایت اینکه، در خلاصه هر فصل دقت فراوانی کرده‌ایم تا وجوه کلیدی هر فصل در حجمی مناسب فشرده گردد. کادرهای خلاصه، راهنمایی عالی برای بازبینی قبل از امتحان و نیز چارچوبی برای مطالب هر فصل می‌باشند.

همکاران این جلد بسیاری از متخصصین حوزه‌های مختلف ایمونولوژی شامل ۱۴ همکار جدید می‌باشند که مفاهیم جدیدی از حوزه‌های تخصصی خود ارائه نموده‌اند. همچنین از تلاش بسیار ناشران خود و همکاران آنها به ویژه آندرا و وسبورگ، لوسی بون و مادلن هاید از Elsevier بسیار سپاسگزاریم.

ایمونولوژی، علوم پایه و پزشکی را به هم پیوند می‌دهد و رویکردهایی از حیطه‌های متعدد

نظیر بیوشیمی، ژنتیک، زیست‌شناسی سلولی، مولکولی و ساختاری را در هم می‌آمیزد. در قرن گذشته، ایمونولوژی افسونگر و الهام‌بخش بزرگترین دانشمندان زمان ما بوده است. در پایان توفیق خوانندگان را در مطالعه ایمونولوژی آرزو مندیم، عملی که به شگفت‌زده نمودن و آوردن شور و هیجان در مادامه داده و زیربنای بسیاری دیگر از حوزه‌های زیست‌شناسی و علوم زیست‌پزشکی را تشکیل می‌دهد.

دیوید میل

جانانان پروستوف

دیوید روٹ

ایوان رویت

۲۰۱۲

فهرست

مقدمه مترجمان ۴

پیشگفتار ۵

بخش ۱ - اجزای تشکیل دهنده سیستم ایمنی ۱۱

- فصل ۱ - مقدمه‌ای بر سیستم ایمنی ۱۲
- فصل ۲ - سلول‌ها، بافت‌ها و اعضای سیستم ایمنی ۳۳
- فصل ۳ - آنتی‌بادی‌ها ۸۶
- فصل ۴ - کمپلمان ۱۱۸
- فصل ۵ - گیرنده‌های سلول T و مولکول‌های MHC ۱۴۵

بخش ۲ - انواع پاسخ‌های ایمنی ۱۷۳

- فصل ۶ - مکانیسم‌های ایمنی ذاتی ۱۷۴
- فصل ۷ - فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای در دفاع ایمنی ۱۹۷
- فصل ۸ - عرضه آنتی‌ژن ۲۲۲
- فصل ۹ - همکاری سلول‌ها در پاسخ آنتی‌بادی ۲۴۲
- فصل ۱۰ - سیتو‌توکسیسیته با واسطه سلول ۲۶۲
- فصل ۱۱ - تنظیم پاسخ ایمنی ۲۸۱
- فصل ۱۲ - پاسخ‌های ایمنی در بافت‌ها ۳۰۵

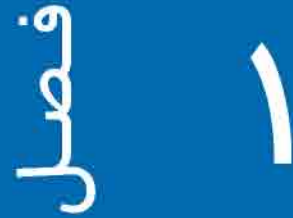
بخش ۳ - دفاع در برابر عوامل عفونی ۳۲۱

- فصل ۱۳ - ایمنی علیه ویروس‌ها ۳۲۲
- فصل ۱۴ - پاسخ ایمنی علیه باکتری‌ها و قارچ‌ها ۳۴۱
- فصل ۱۵ - ایمنی علیه تک‌یاخته‌ها و کرم‌ها ۳۷۱
- فصل ۱۶ - نقص ایمنی اولیه ۳۹۸
- فصل ۱۷ - ایدز، نقص ایمنی ثانویه و سرکوب ایمنی ۴۱۸
- فصل ۱۸ - واکسیناسیون ۴۳۷

۴۶۱	بخش ۴ - پاسخ‌های ایمنی در برابر بافت‌ها
۴۶۲	فصل ۱۹ - مقدمه‌ای بر سیستم ایمنی
۴۸۶	فصل ۲۰ - خودایمنی و بیماری‌های خودایمن
۵۱۳	فصل ۲۱ - پیوند و رد پیوند
۵۳۲	فصل ۲۲ - ایمنی در برابر سرطان‌ها
۵۵۳	بخش ۵ - ازدیاد حساسیت
۵۵۴	فصل ۲۳ - ازدیاد حساسیت فوری (نوع I)
۵۸۴	فصل ۲۴ - ازدیاد حساسیت (نوع II)
۶۰۰	فصل ۲۵ - ازدیاد حساسیت (نوع III)
۶۱۸	فصل ۲۶ - ازدیاد حساسیت (نوع IV)
۶۳۸	تفکر نقادانه
۶۶۱	فهرست اصطلاحات
۶۷۷	نمایه



اجزای تشکیل دهنده سیستم ایمنی



مقدمه‌ای بر سیستم ایمنی

خلاصه

- **سیستم ایمنی ما را در برابر عوامل بیماریزا محافظت می‌کند.** پاتوژن‌های داخل سلولی (مثلاً ویروس‌ها) سلول‌ها را آلوده می‌کنند، در حالی که پاتوژن‌های خارج سلولی در داخل خون، بافت‌ها یا حفرات بدن تقسیم می‌شوند (مثل بسیاری از باکتری‌ها و انگل‌ها). این دو نوع پاتوژن نیازمند پاسخ‌های ایمنی اساساً متفاوت می‌باشند.
- **فاگوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها واسطه‌های مهم سیستم ایمنی هستند.** پاتوژن‌ها وارد فاگوسیت‌ها شده و تخریب می‌شوند. لنفوسیت‌ها (سلول‌های B و T) توسط گیرنده‌های خود اجزای مولکولی پاتوژن‌ها را شناسایی نموده و اختصاصی عمل می‌کنند. سلول‌های B، آنتی‌بادی (مؤثر علیه پاتوژن‌های خارج سلولی) تولید می‌کنند، لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) سلول‌های آلوده به ویروس را از بین می‌برند؛ و سلول‌های T کمکی، پاسخ ایمنی را از طریق ارتباطات مستقیم سلول به سلول و آزادسازی سیتوکین‌ها هدایت می‌کنند.
- **اختصاصی بودن و حافظه دو ویژگی اصلی پاسخ‌های ایمنی اکتسابی هستند.** در نتیجه، بازوی اکتسابی سیستم ایمنی (لنفوسیت‌های B و T) در برخورد دوم یا بعدی با یک آنتی‌ژن خاص پاسخ مؤثرتری ایجاد می‌نماید. پاسخ‌های ایمنی غیراکتسابی یا ذاتی (که به واسطه کمپلمان، فاگوسیت‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی هدایت می‌گردند) در برخوردهای متوالی با یک عامل عفونی تغییر نمی‌کنند.
- **آنتی‌ژن‌ها، مولکول‌هایی هستند که توسط گیرنده‌های لنفوسیت‌ها شناسایی می‌شوند.** سلول‌های B معمولاً مولکول‌های آنتی‌ژنی دست‌نخورده را شناسایی می‌کنند، در حالی که سلول‌های T اجزای آنتی‌ژن را بر سطح سایر سلول‌ها شناسایی می‌کنند.
- **پاسخ ایمنی دومرحله‌ای است – شناسایی آنتی‌ژن و حذف آن.** در مرحله اول، انتخاب کلون شامل شناسایی آنتی‌ژن توسط رده‌های خاصی از لنفوسیت‌ها است. این امر منجر به تکثیر رده خاصی از سلول‌های T و B و تمایز آن‌ها به سلول‌های اجرایی و خاطره‌ای می‌گردد. در مرحله اجرایی، لنفوسیت‌های مذکور یک پاسخ ایمنی را که سبب حذف آنتی‌ژن می‌شود، هدایت می‌کنند.
- **واکسیناسیون به اختصاصی بودن و حافظه ایمنی اکتسابی وابسته است.** واکسیناسیون براساس دو ویژگی اختصاصی بودن و حافظه ایمنی اکتسابی بنا شده است. سلول‌های خاطره‌ای سیستم ایمنی را قادر می‌سازد تا در برخورد مجدد با آنتی‌ژن، پاسخ بسیار قوی‌تر و سریع‌تری ایجاد کند.
- **التهاب پاسخی به تخریب بافتی است.** این فرایند به آنتی‌بادی‌ها، اجزای سیستم کمپلمان، و لکوسیت‌ها اجازه می‌دهد تا با ورود به بافت محل عفونت، پاتوژن‌ها را بلعیده و تخریب کنند. لنفوسیت‌ها نیز برای شناسایی و انهدام سلول‌های آلوده به عفونت، مورد نیازند.
- **سیستم ایمنی ممکن است دچار نقص شود (ایمونوپاتولوژی).** این امر منجر به بیماری‌های نقص ایمنی، ازدیاد حساسیت یا خودایمنی می‌شود.
- **در پزشکی مدرن، واکنش‌های طبیعی سیستم ایمنی می‌توانند مشکل‌ساز باشند، مثل واکنش‌های انتقال خون و رد پیوند.**

موجودات خونگرم تکثیر یابند. حیوانات در طول سال‌های باروری مجبورند سالم بمانند تا بتوانند تولید مثل کنند.

بسیاری از سیستم‌های دفاعی که در سایر مهره‌داران (نظیر خزندگان، دوزیستان) و سایر رده‌ها (نظیر انگل، کرم‌ها، حشرات) وجود دارد، به شکلی دیگر در بدن پستانداران وجود دارند. بدین ترتیب دستگاه ایمنی پستانداران از مکانیسم‌های ایمنی چندگانه و بهم‌پیوسته‌ای تشکیل شده است که اجزای ابتدایی و پیشرفته‌ای را به کار می‌گیرد.

سلول‌ها و واسطه‌های محلول سیستم ایمنی

سلول‌های سیستم ایمنی

پاسخ‌های ایمنی به واسطه سلول‌های مختلف و مولکول‌های محلول مترشحه از این سلول‌ها ایجاد می‌گردند (شکل ۱-۱). اگر چه لکوسیت‌ها محور تمام پاسخ‌های ایمنی هستند، بقیه سلول‌ها نیز در بافت‌ها با علامت دادن به لنفوسیت‌ها و پاسخ دادن به سیتوکین‌های (مولکول‌های پیام‌رسان بین سلولی و محلول) آزاد شده از سلول‌های T و ماکروفاژها، در این امر مشارکت می‌کنند.

فاگوسیت‌ها، آنتی‌ژن‌ها و پاتوژن‌ها را بلعیده و تجزیه می‌کنند

مهمترین سلول‌های فاگوسیتی که عمر طولانی دارند، متعلق به رده فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای می‌باشند. این سلول‌ها همگی از سلول‌های بنیادی مغز استخوان مشتق شده‌اند عملکرد آنها، احاطه نمودن ذراتی نظیر عوامل عفونی، به درون کشیدن آنها و تخریب‌شان است. بدین منظور فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای دارای گیرنده‌های سطحی هستند که به آنها امکان شناسایی و اتصال به انواع گسترده‌ای از ماکرومولکول‌های میکروبی را می‌دهند. در نتیجه، می‌توانند میکروارگانیسم را به درون خود کشیده و از بین ببرند (شکل ۱-۲). فاگوسیتوز به روند به داخل کشیدن (اندوسیتوز) ذرات بزرگ یا میکروب‌ها اطلاق می‌گردد. پاسخ‌های اولیه فاگوسیت‌ها بسیار مؤثر می‌باشند و افرادی

وجود سیستم ایمنی انتخابی، شرط بقای موجود زنده است. چراکه از بدن در مقابل پاتوژن‌ها، ویروس‌ها، باکتری‌ها و انگل‌هایی که مسبب بیماری هستند محافظت می‌کند. بدین منظور، سیستم ایمنی مجموعه قدرتمندی از مکانیسم‌های دفاعی برای حفاظت در برابر عوامل مهاجم ایجاد می‌کند که در صورت فقدان این سیستم، عامل مهاجم از میزبان به عنوان منبع غنی تغذیه‌ای استفاده می‌کند. در همین زمان، سیستم ایمنی باید بین سلول‌های بدن فرد و سلول‌های موجودات مهاجم و مضر تفاوت قائل شده و در همان حال به فلور میکروبی همزیست و مفید روده، پوست و بافت‌های دیگر حمله‌ور نشود.

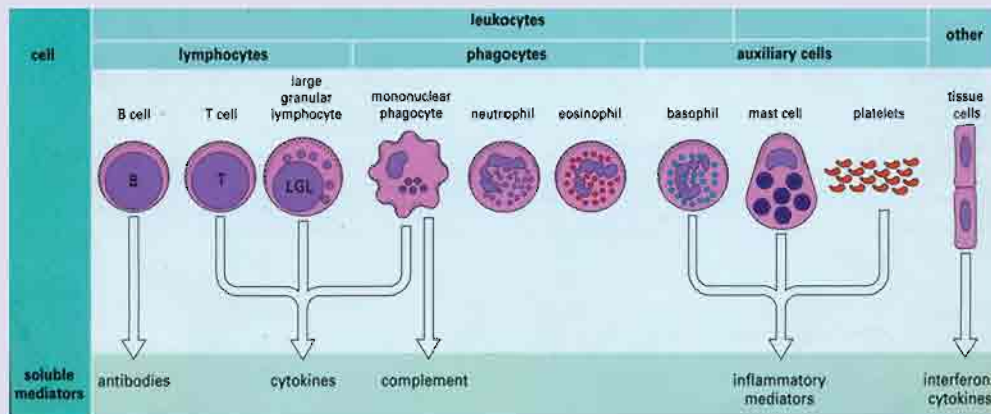
این فصل مروری دارد بر شبکه پیچیده فرایندهایی که سیستم ایمنی مهره‌داران پیشرفته‌تر را شکل می‌دهد. بدین منظور این فصل:

- نشان می‌دهد که چگونه اجزاء سیستم ایمنی هماهنگ با هم عمل می‌کنند، تا از این رهگذر دانشجویان پیش از ورود و تعمق در فصول عمیق‌تر بعدی، «تصویر کلی» از سیستم ایمنی را به سرعت فراگیرند؛
- اجزای اصلی سیستم ایمنی و پاسخ‌های ایمنی را معرفی می‌کند. این پاسخ‌ها اساساً توسط سلول‌های سفید خون یا لکوسیت ایجاد می‌شوند (لکوسیت برگرفته از معادل یونانی «سلول سفید» است). جزئیات در فصول ۱۲-۲ بحث شده است.

در طی میلیون‌ها سال، انواع متفاوتی از مکانیسم‌های دفاعی، متناسب با عوامل بیماری‌زا در گروه‌های مختلف موجودات پدید آمده‌اند. در این کتاب ما بر سیستم‌های ایمنی پستانداران، خصوصاً انسان تمرکز می‌کنیم. از آنجا که پستانداران خونگرم هستند و عمر طولانی دارند، سیستم‌های ایمنی آنها، روش‌های پیشرفته‌ای برای شناسایی و تخریب پاتوژن‌ها دارند.

- س. چرا سیستم‌های دفاع ایمنی در موجودات خصوصاً حیوانات خونگرم و با عمر طولانی پیچیده‌اند؟
ج. عوامل عفونی مثل باکتری‌ها می‌توانند به سرعت در

اجزای تشکیل دهنده سیستم ایمنی



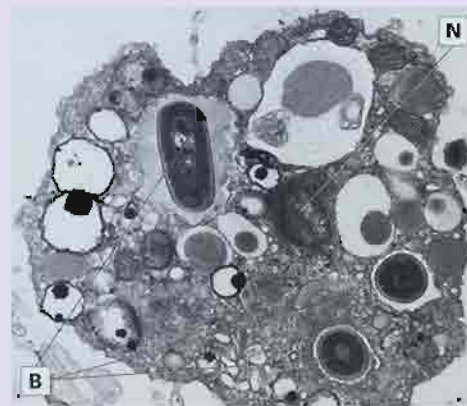
شکل ۱-۱. سلول‌های اساسی سیستم ایمنی و واسطه‌هایی که تولید می‌کنند، نشان داده شده است. نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها معمولاً به عنوان گرانولوسیت‌های چند هسته‌ای شناخته می‌شوند (فصل ۲ را ببینید). سلول‌های سیتوتوکسیک شامل لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs)، سلول‌های کشنده ذاتی (NK یا لنفوسیت‌های بزرگ دانه‌دار [LGLs])، و ائوزینوفیل‌ها می‌باشد. کمپلمان عمدتاً در کبد ساخته می‌شود، اگر چه فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای نیز قدری کمپلمان تولید می‌کنند. توجه کنید که هر سلول فقط یک سری سیتوکین یا واسطه‌های التهابی مشخص را تولید و ترشح می‌کند.

بدین منظور فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای در محلی قرار گرفته‌اند که با چنین ذراتی برخورد داشته باشند. مثلاً سلول‌های کوپفر^(۱) کبد که در طول سینوزوئیدهایی که خون از آنها می‌گذرد قرار می‌گیرند؛ و سلول‌های A سینوویال که در حفره سینوویال مستقر می‌شوند (شکل ۱-۳).
لکوسیت‌های متعلق به رده فاگوسیت تک‌هسته‌ای، مونوسیت^(۲) نامیده می‌شوند. مونوسیت‌ها از خون به بافت‌ها مهاجرت می‌کنند و در آنجا به ماکروفاژهای^(۳) بافتی تبدیل می‌شوند.

نوتروفیل‌های چند هسته‌ای^(۴) (که اغلب فقط نوتروفیل یا PMN نامیده می‌شوند) گروه مهم دیگری از فاگوسیت‌ها هستند. نوتروفیل‌ها اکثریت لکوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند و از همان پیش‌سازهای اولیه مونوسیت‌ها و ماکروفاژها مشتق می‌شوند. نوتروفیل نیز همانند مونوسیت‌ها، به بافتها خصوصاً به مناطق التهابی، مهاجرت می‌کنند. نوتروفیل‌ها سلول‌هایی با عمر کوتا‌ه‌اند که پس از

1. kapffer cells
2. monocyte
3. macrophage
4. polymorphonuclear neutrophils

فاگوسیت‌ها، ارگانایسم‌های مهاجم را وارد خود کرده و از بین می‌برند.



شکل ۱-۲. تصویر میکروسکوپ الکترونی از یک فاگوسیت در لایه پوششی که سه پاکتری (B) را اندوسیتوز کرده است.

با نقایص ژنتیکی در سلول‌های فاگوسیتی اغلب در دوران نوزادی در اثر عفونت‌ها از پای در می‌آیند.

- سلول‌های B مسئول تولید آنتی‌بادی‌هایی هستند که بر علیه پاتوژن‌های خارج سلولی عمل می‌کنند.
- سلول‌های T ارتباط مستقیمی با پاسخ‌های ایمنی سلولی در مقابل پاتوژن‌های داخل سلولی نظیر ویروس‌ها دارند. آنها همچنین، پاسخ‌های سلول‌های B و در کل پاسخ‌های ایمنی را تنظیم می‌کنند.

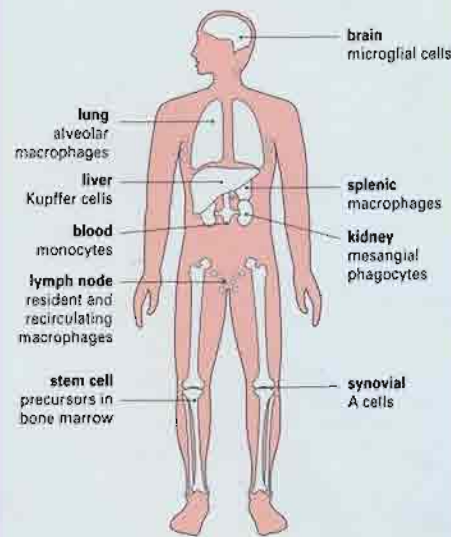
سلول‌های B گیرنده‌های آنتی‌ژنی اختصاصی (مولکول‌های ایمونوگلوبولین) را در سطح خود و در طول تکامل بیان می‌کنند که به دنبال بلوغ، آنها را به صورت مولکول‌های ایمونوگلوبولینی محلول (که آنتی‌بادی نیز خوانده می‌شوند) به داخل مایعات خارج سلولی ترشح می‌کنند. هر سلول B از نظر ژنتیکی به گونه‌ای برنامه‌ریزی می‌شود که یک گیرنده سطحی اختصاصی برای یک آنتی‌ژن خاص را بیان می‌کند. در صورتی که سلول B به آنتی‌ژن اختصاصی خود اتصال یابد، تکثیر یافته و به پلاسماسل^(۱) تمایز می‌یابد که مقادیر زیادی آنتی‌بادی به شکل مترشح تولید می‌کند.

مولکول‌های مترشحه آنتی‌بادی، گلیکوپروتئین‌های بزرگی هستند که در خون و مایعات بافتی یافت می‌شوند. از آنجائی که مولکول‌های مترشحه آنتی‌بادی، نوع محلول مولکول‌گیرنده اصلی هستند، به همان آنتی‌ژنی اتصال می‌یابند که در آغاز سلول‌های B را فعال کرده است. آنتی‌بادی‌ها، جزء ضروری یک پاسخ ایمنی می‌باشند و متعاقب اتصال به آنتی‌ژن‌های مربوطه می‌توانند فاگوسیت‌ها را در برداشت آنتی‌ژن یاری رسانند، روندی که اپسونیزاسیون^(۲) (opson) در لاتین به معنای آماده‌سازی قربانی است) نامیده می‌شود.

چند نوع مختلف از سلول T وجود دارند که انواعی از فعالیت‌ها را بر عهده دارند (شکل ۴-۱):

- گروهی از آنها با فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای در ارتباط بوده و به آنها در نابودکردن پاتوژن‌های داخل سلولی کمک می‌کنند. این دسته، سلول‌های T کمکی نوع ۱ یا سلول‌های TH1 نامیده می‌شوند.

سلول‌های رده فاگوسیت تک‌هسته‌ای



شکل ۳-۱. بسیاری از اعضای بدن سلول‌هایی دارند که متعلق به رده فاگوسیت تک‌هسته‌ای می‌باشند. این سلول‌ها از مونوسیت‌های خون و نهایتاً از سلول‌های بنیادی مغز استخوان مشتق شده‌اند.

فاگوسیتوز مواد و انهدام آنها، ظرف چند روز می‌میرند.

سلول‌های B و T مسئول شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌ها هستند

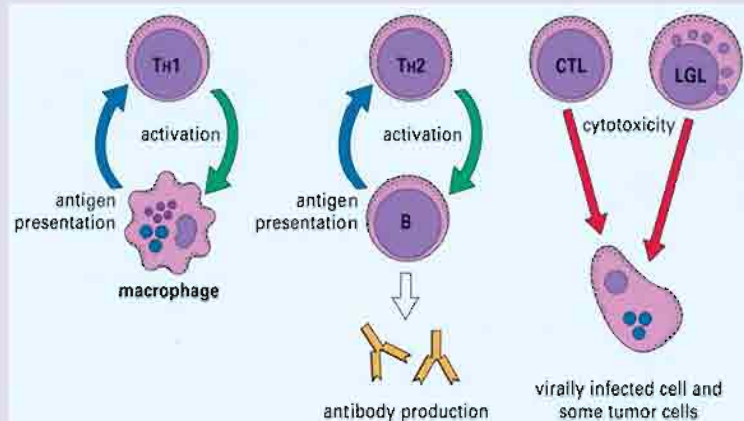
پاسخ‌های ایمنی اختصاصی توسط گروه تخصص یافته‌ای از لکوسیت‌ها موسوم به لنفوسیت‌ها میانجیگری می‌شود که شامل لنفوسیت‌های B و T (سلول‌های B و سلول‌های T) بوده و عوامل خارجی یا آنتی‌ژن‌ها را به طور اختصاصی شناسایی می‌کنند. همه لنفوسیت‌ها از سلول‌های بنیادی مغز استخوان منشأ می‌گیرند اما سلول‌های T در تیموس و سلول‌های B در مغز استخوان تکامل می‌یابند (در پستانداران بالغ).

دو رده لنفوسیت‌ها اعمال محافظتی بسیار متفاوتی را به انجام می‌رسانند:

1. plasmacell

2. Opsonization

وظایف انواع مختلف لنفوسیت



شکل ۴-۱. ماکروفاژها

آنتی ژن را به سلول های TH1 عرضه نموده تا این سلول ها، ماکروفاژها را برای تخریب پاتوژن های فاگوسیت شده فعال کنند. سلول های B آنتی ژن را به سلول های TH2 عرضه می کنند تا این سلول ها، لنفوسیت های B را فعال نموده و موجب تقسیم و تمایز آنها شوند. لنفوسیت های T سیتوتوکسیک (CTL ها) و لنفوسیت های بزرگ دانه دار (LGL ها) سلول های آلوده به ویروس را شناسایی و از بین می برند.

تحت عنوان سیتوکین ها^(۲) (که به سایر سلول ها علامت می دهند) و یا با میان کنش های مستقیم سلول به سلول به انجام می رسانند.

سلول های سیتوتوکسیک سایر سلول های آلوده را شناسایی و از بین می برند

انواع متعددی از سلول ها توانایی از بین بردن سایر سلول های آلوده را دارند. سلول های سیتوتوکسیک عبارتند از CTL ها، سلول های کشنده طبیعی (NK) یا لنفوسیت های بزرگ دانه دار) و اتوزینوفیل ها. از بین این سلول ها، CTL اهمیت ویژه ای دارد، اما انواع دیگر ممکن است بر علیه انواع خاصی از عفونت ها فعال شوند.

تمام انواع این سلول ها، با آزادسازی محتوای گرانول های داخل سلولی شان در نزدیکی هدف آنها را تخریب می کنند. سیتوکین های ترشح شده توسط سلول های سیتوتوکسیک که در گرانول ها ذخیره نشده اند، در تخریب نقش دارند.

لنفوسیت های بزرگ دانه دار (LGL ها) قادر به شناسایی تغییراتی هستند که در سطح سلول های مختلف

گروه دیگر با سلول های B در ارتباط بوده و به آنها در تکثیر، تمایز و ساخت آنتی بادی کمک می کنند - این دسته، سلول های T کمکی نوع ۲ یا سلول های TH2 نامیده می شوند.

گروه سوم مسئول تخریب سلول های میزبان آلوده به ویروس ها یا سایر پاتوژن های داخل سلولی اند. این عمل را سیتوتوکسیسیته^(۱) و این نوع سلول های T را لنفوسیت های T سیتوتوکسیک (CTL ها یا سلول های Tc) می نامند.

گروه چهارمی از سلول های T موسوم به سلول های T تنظیمی یا Treg ها به کنترل پاسخ های ایمنی کمک نموده و واکنش علیه بافت های خودی را محدود می سازند.

در تمامی موارد، سلول های T آنتی ژن های عرضه شده بر سطح سلول ها را با گیرنده اختصاصی که گیرنده آنتی ژنی سلول T (TCR) نام دارد، شناسایی می کنند. TCR از گیرنده آنتی ژنی روی سلول های B (آنتی بادی) کاملاً متمایز است، ولی از نظر ساختمانی با آن ارتباط دارد. سلول های T اعمال اجرایی خود را با آزادسازی پروتئین های محلول

1. Cytotoxicity

2. Cytokines

C^(۴) (CRP) است که به علت قابلیت اتصال به پروتئین C پنوموکوک به این نام نامیده می‌شود. این پروتئین، به بلعیده شدن پنوموکوک به واسطه فاگوسیتوز کمک می‌کند. مولکول‌هایی نظیر آنتی‌بادی و CRP که فاگوسیتوز را تقویت می‌کنند در واقع به عنوان اپسونین^(۵) (تسهیل کننده) عمل می‌نمایند.

گروه مهم دیگری از مولکول‌ها که می‌توانند به عنوان اپسونین عمل کنند، اجزاء سیستم کمپلمان هستند.

پروتئین‌های کمپلمان واسطه فاگوسیتوز بوده، التهاب را کنترل می‌کنند و با آنتی‌بادی‌ها در دفاع بدن همکاری می‌کنند

سیستم کمپلمان (جزء کلیدی ایمنی ذاتی) متشکل از حدود ۲۰ پروتئین سرمی است که وظیفه کلی آنها کنترل التهاب می‌باشد (شکل ۵-۱). این اجزاء با یکدیگر و با سایر عناصر سیستم ایمنی همکاری می‌کنند. برای مثال:

- برخی میکروارگانیسم‌ها به طور خودبخودی سیستم کمپلمان را از طریق مسیر فرعی (alternative pathway) که یک سیستم دفاع ایمنی ذاتی است، فعال می‌کنند. این امر منجر به اپسونیزاسیون میکروارگانیسم می‌شود (یعنی میکروارگانیسم‌ها توسط مولکول‌های کمپلمان پوشیده شده و آسانتر توسط فاگوسیت‌ها برداشته می‌شود)؛
- همچنین سیستم کمپلمان می‌تواند به دنبال اتصال آنتی‌بادی‌ها و یا اتصال لکتین متصل شونده به مانوز در سطح پاتوژن، از طریق مسیر کلاسیک فعال شود.

فعال شدن سیستم کمپلمان یک واکنش آبشاری است که هر جزء اثر آنزیمی بر روی جزء بعدی در آبشار داشته و گام بعدی را در ادامه واکنش برمی‌دارد (سیستم انعقاد خون نیز به صورت یک آبشار آنزیمی عمل می‌کند).

فعال شدن سیستم کمپلمان سبب به وجود آمدن

1. schistosomes
2. auxillary
3. acute phase proteins
4. Creactive protein
5. opsonin

توموری و سلول‌های آلوده به ویروس ایجاد می‌شوند. LGLها این سلول‌های هدف را تخریب می‌کنند، اما سیستم شناسایی آنها با سیستم شناسایی CTLها متفاوت است. این عمل گاهی فعالیت سلول NK نامیده می‌شود. بنابراین، این سلول‌ها به عنوان سلول‌های NK نیز توصیف می‌شوند.

اثوزینوفیل‌ها گروهی تخصص یافته از لکوسیت‌ها هستند که توانایی تخریب انگل‌های بزرگ خارج سلولی، نظیر شیتوزوماها^(۱) را دارند.

سلول‌های کمکی^(۲)، التهاب را کنترل می‌کنند

هدف اصلی التهاب، جذب لکوسیت‌ها و واسطه‌های محلول ایمنی به محل عفونت است. انواع دیگری از سلول‌ها مانند بازوفیل‌ها، ماست سل‌ها و پلاکت‌ها در ایجاد التهاب نقش دارند.

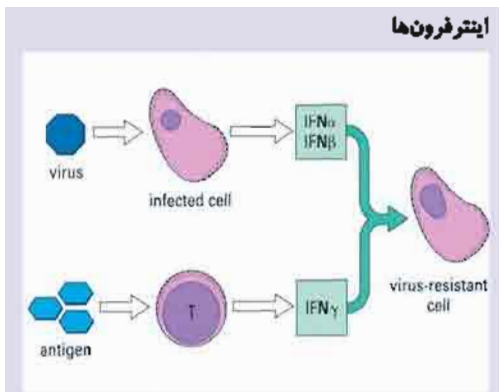
بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها گرانول‌هایی حاوی واسطه‌های مختلف دارند که التهاب را در بافت‌های اطراف القا می‌کنند؛ و وقتی آزاد می‌شوند که بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها تحریک شده باشند. همچنین بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها قادرند شماری از واسطه‌هایی را که واکنش‌های ایمنی را کنترل می‌کنند، ساخته و ترشح کنند. ماست سل‌ها در تمام بافت‌های نزدیک به عروق خونی قرار می‌گیرند و بعضی از واسطه‌های آنها بر روی سلول‌های جدار عروق اثر می‌کنند. بازوفیل‌ها عملکردی مشابه ماست سل‌ها دارند، اما سلول‌های متحرک در گردش هستند.

پلاکت‌ها قطعات سلولی کوچکی هستند که برای انعقاد خون ضروری‌اند و همچنین می‌توانند در جریان پاسخ‌های ایمنی فعال شده و واسطه‌های التهابی را آزاد کنند.

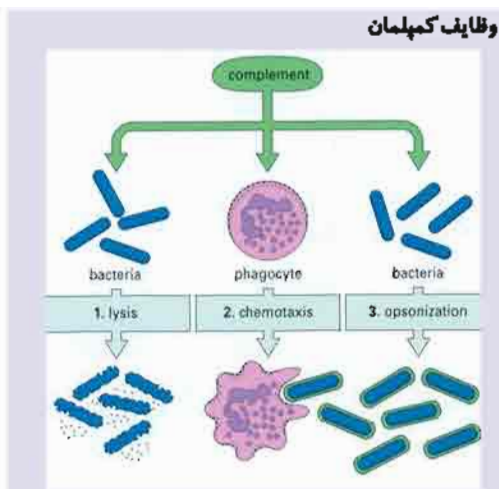
واسطه‌های محلول سیستم ایمنی

مجموعه وسیع و متنوعی از مولکول‌ها در ایجاد پاسخ‌های ایمنی دخالت دارند، که شامل آنتی‌بادی‌ها، اپسونین‌ها و مولکول‌های سیستم کمپلمان می‌باشند. در جریان عفونت، غلظت سرمی تعدادی از این پروتئین‌ها به سرعت افزایش می‌یابد و بنابراین آنها را پروتئین‌های مرحله حاد^(۳) می‌نامند.

مثالی از پروتئین‌های مرحله حاد، پروتئین واکنشی



شکل ۶-۱. سلول‌های میزبان که با ویروس آلوده شده‌اند، اینترفرون α و β یا ترشح می‌کنند. سلول‌های T_H1 پس از فعال شدن توسط آنتی‌ژن، اینترفرون γ ترشح می‌کنند. INF ها بر روی بقیه سلول‌های میزبان اثر کرده و مقاومت به عفونت ویروسی را القا می‌کنند. $INF\gamma$ تأثیرات فراوان دیگری نیز دارد.



شکل ۵-۱. اجزاء سیستم کمپلمان می‌توانند گونه‌های متعددی از باکتری‌ها را لیز کنند (۱). اجزای کمپلمان که در این واکنش آزاد می‌شوند، فاگوسیت‌ها را به محل واکنش جلب می‌کنند (۲). اجزاء کمپلمان باکتری‌ها را برای فاگوسیتوز آماده می‌کنند (۳). علاوه بر پاسخ‌هایی که در اینجا نشان داده شده‌اند، فعال شدن سیستم کمپلمان، جریان خون و نفوذپذیری عروق را در محل فعالیت افزایش می‌دهد. همچنین اجزاء فعال شده می‌توانند آزادسازی واسطه‌های التهابی از ماست سل‌ها را القا کنند.

سیتوکین‌ها بین لنفوسیت‌ها، فاگوسیت‌ها و سایر سلول‌های بدن ارتباط برقرار می‌کنند

سیتوکین‌ها و ازه‌ای عمومی برای گروه بزرگی از مولکول‌هاست که در جریان پاسخ‌های ایمنی، بین سلول‌ها ارتباط برقرار می‌کنند. همه سیتوکین‌ها از جنس پروتئین یا گلیکوپروتئین هستند. سیتوکین‌های مختلف به چند دسته تقسیم می‌شوند. زیرگروه‌های اصلی سیتوکین‌ها در این قسمت توضیح داده می‌شود.

اینترفرون‌ها (IFNها) سیتوکین‌هایی هستند که اهمیت ویژه‌ای در محدود کردن گسترش عفونت‌های ویروسی دارند:

- یک گروه از اینترفرون‌ها ($INF\alpha$ و $INF\beta$) یا اینترفرون‌های نوع ۱) به وسیله سلول‌های آلوده به ویروس تولید می‌شوند؛
- نوع دیگر اینترفرون‌ها، $INF\gamma$ است که به وسیله سلول‌های $TH1$ فعال شده، آزاد می‌شود.

1. chemotaxis 2. interferons

مولکول‌های پروتئینی یا قطعات پپتیدی می‌شود که تأثیرات زیر را دارند:

- اپسونیزاسیون میکروارگانیسم‌ها به منظور برداشت توسط فاگوسیت‌ها و از بین رفتن در داخل سلول؛
- جذب فاگوسیت‌ها به محل عفونت (کمو تاکسی) (۱)؛
- افزایش جریان خون در محل فعالیت و افزایش نفوذپذیری مویرگ‌ها به مولکول‌های پلاسما؛
- صدمه به غشاهای پلاسمایی سلول‌ها، با کتری‌های گرم منفی، ویروس‌های پوشش دار، یا سایر ارگانیسم‌هایی که باعث فعال شدن کمپلمان شده‌اند، که این امر به نوبه خود منجر به لیز سلول یا ویروس و بنابراین کاهش عفونت می‌شود؛
- آزادسازی واسطه‌های التهابی از ماست سل‌ها.

می‌کنند که به سلول‌های TH2 اجازه می‌دهد تا سلول‌های B را فعال کنند.

بعضی سیتوکین‌ها ممکن است توسط همه سلول‌های T تولید شوند و برخی دیگر فقط به وسیله انواع خاصی از سلول‌های T تولید می‌شوند.

بیان گیرنده‌های سیتوکین‌ها بر روی سلول‌ها نیز حائز اهمیت است؛ فقط سلولی که گیرنده‌های مناسبی دارد می‌تواند به یک سیتوکین خاص پاسخ دهد. برای مثال: گیرنده‌های اینترفرون‌ها در همه سلول‌های هسته‌دار وجود دارند در حالی که سایر گیرنده‌ها توزیع بسیار محدودتری دارند. به طور کلی گیرنده‌های سیتوکین‌ها به همان نوع سیتوکین اختصاص دارند، البته این مسئله همیشه صدق نمی‌کند. به ویژه آنکه گیرنده‌های کموکینی بسیاری وجود دارند که به کموکین‌های متفاوت و متعددی پاسخ می‌دهند.

پاسخ‌های ایمنی علیه پاتوژن‌ها

پاسخ‌های ایمنی مؤثر بسته به پاتوژن متفاوت می‌باشند

عملکرد اصلی سیستم ایمنی، جلوگیری از ورود عوامل عفونی و/یا ریشه‌کن‌سازی و به حداقل رساندن آسیب‌های حاصل از آنهاست. سیستم ایمنی تضمین می‌نماید که اغلب عفونت‌ها در افراد سالم کوتاه‌مدت بوده و آسیب اندکی بر جای گذارند. با این وجود، پاتوژن‌ها روش‌های انتقال و تولید مثل متعددی دارند. به همین دلیل، سیستم ایمنی روش‌های بسیاری برای پاسخ به آنها دارد.

سیستم‌های دفاع خارجی و سطحی بدن (شکل ۷-۱) سد مؤثری در برابر اغلب ارگانیسم‌ها ایجاد می‌کنند. عوامل عفونی بسیار اندکی می‌توانند از پوست سالم بگذرند. با وجود این: بسیاری از عوامل عفونی از طریق مخاط دستگاه گوارشی یا ادراری-تناسلی به بدن دسترسی پیدا می‌کنند؛ سایر عوامل، نظیر ویروس‌های عامل سرماخوردگی، مخاط تنفسی نازوفارنکس و ریه‌ها را آلوده می‌کنند. تعداد اندکی

INFها مقاومت به ویروس را در سلول‌های غیرآلوده القا می‌کنند (شکل ۶-۱). در جریان عفونت، اینترفرون‌ها در مراحل بسیار آغازین تولید می‌شوند و تکثیر ویروس را تا زمان شکل‌گیری پاسخ ایمنی اکتسابی به تأخیر می‌اندازند. **اینترفرون‌ها^(۱) (ILها)** گروه بزرگی از سیتوکین‌ها هستند که عمدتاً توسط سلول‌های T تولید می‌شوند. همچنین فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای و سلول‌های بافتی نیز اینترفرون‌ها تولید می‌کنند. اینترفرون‌ها عملکردهای متنوعی دارند. بسیاری از آنها باعث تکثیر و تمایز سلول‌های دیگر می‌شوند.

فاکتورهای محرک کولونی^(۲) (CSFها) سیتوکین‌هایی هستند که عمدتاً در تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مغز استخوان و پیش‌سازهای لکوسیت‌های خون نقش دارند. تعادل بین انواع CSFها، تاحدودی تعیین‌کننده نسبت تولید انواع مختلف سلول‌های ایمنی است. بعضی از CSFها به تمایز بیشتر سلول‌ها در خارج از مغز استخوان هم کمک می‌کنند. برای مثال CSF ماکروفاژ (M-CSF) به تکامل مونوسیت‌ها در مغز استخوان و ماکروفاژها در بافت‌ها کمک می‌کند.

کموکین‌ها^(۳) گروه بزرگی از سیتوکین‌های مخصوص کموتاکسی هستند که حرکت لکوسیت‌ها را در بدن، از جریان خون به داخل بافت‌ها و به محل موردنظر در داخل هر بافت، هدایت می‌کنند. بعضی از کموکین‌ها سلول‌ها را برای انجام برخی اعمال ویژه فعال می‌کنند.

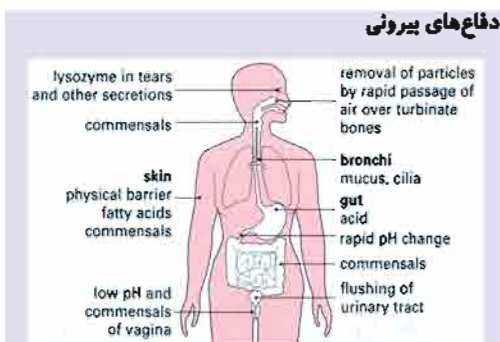
عوامل نکرودهنده توموری (TNF α و TNF β) اعمال گوناگونی دارند، اما اهمیت عمده آن در ایجاد التهاب و واکنش‌های سیتوتوکسیک است.

عوامل تغییردهنده رشد (نظیر TGF β) در کنترل تقسیم سلولی و ترمیم بافتی حائز اهمیت می‌باشند. بسته به نوع سلول و چگونگی فعال شدنش، سلول‌ها انواع خاصی از سیتوکین‌ها را آزاد می‌کند. برای مثال:

- سلول TH1 یک سری از سیتوکین‌ها را آزاد می‌کند که به همکاری سلول TH1 با فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای کمک می‌کند؛
- سلول‌های TH2 گروه متفاوتی از سیتوکین‌ها را آزاد

1. interleukins
3. chemokines

2. colony stimulation factors



شکل ۷-۱. سدهای فیزیکی و بیوشیمیایی جلوی ورود اغلب عوامل عفونی به بدن را می‌گیرند. بدن انسان می‌تواند تعدادی از ارگانیسم‌های همسفره را تحمل کند؛ این ارگانیسم‌ها به طور مؤثری با عوامل بیماری‌زا رقابت می‌کنند.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی در هر بار برخورد با آنتی‌ژن، یکسان هستند

پاسخ‌های ایمنی اجمالاً به دو دسته تقسیم می‌شوند: پاسخ‌هایی که در برخورد های مکرر با آنتی‌ژن قویتر می‌شوند (پاسخ‌های ایمنی اکتسابی^(۵)) و پاسخ‌هایی که در برخوردهای مکرر با آنتی‌ژن، قویتر نمی‌شوند (پاسخ‌های ایمنی ذاتی^(۶)).

پاسخ‌های ایمنی ذاتی (فصول ۶ و ۷ را ببینید) که ساده‌تر تصور می‌شوند، سیستم‌های هوشمندانه‌ای هستند که در تمام حیوانات وجود داشته، خط اول دفاع در برابر پاتوژن‌ها را تشکیل می‌دهند و پاسخ سریع به مهاجم را امکان‌پذیر می‌نمایند.

سیستم‌های پاسخ ایمنی ذاتی از سدهای بیرونی (پوست، غشاهای مخاطی، مژه، ترشحات و مایعات بافتی حاوی عوامل ضد میکروبی؛ شکل ۷-۱ را ببینید) تا گیرنده‌های آنتی‌ژنی پیشرفته، قادر به شناسایی گروه وسیعی از ارگانیسم‌های بیماری‌زا هستند. برای مثال:

- 1. sleeping sickness
- 2. humors
- 3. humoral immunity
- 4. cell-mediated immunity
- 5. adaptive immune responses
- 6. innate immune responses

از عوامل عفونی فقط در صورتی که مستقیماً وارد بدن شوند، آلوده کننده‌اند (مثل مالاریا و بیماری خواب^(۱)).

پس از ورود به بدن نوع پاسخ ایمنی بستگی به محل عفونت و ماهیت پاتوژن دارد (شکل ۸-۱). پاتوژن‌ها را از نظر محل عمل می‌توان در دو دسته قرار داد:

- **پاتوژن‌های داخل سلولی** (یعنی برای تقسیم و تولید مثل به سلول‌های میزبان حمله می‌کنند)؛ یا
- **پاتوژن‌های خارج سلولی** (یعنی به سلول‌های میزبان حمله نمی‌کنند)؛

بسیاری از باکتری‌ها و انگل‌های بزرگ در بافت‌ها، مایعات بدن یا سایر فضاهای خارج سلولی زندگی می‌کنند و به بسیاری از پاسخ‌های ایمنی نظیر آنتی‌بادی‌ها (فصل ۳ را ببینید) و کمپلمان (فصل ۴ را ببینید) که در این نواحی وجود دارند، حساس می‌باشند. از آنجا که این اجزاء در مایعات بافتی بدن (اخلاط^(۲) در طب قدیم) حضور دارند، به طور سنتی به آنها **ایمنی هومورال^(۳)** اطلاق شده است.

بسیاری از ارگانیسم‌ها (مثلاً ویروس‌ها، بعضی باکتری‌ها، بعضی انگل‌ها) با ورود به داخل سلول‌ها (پاتوژن داخل سلولی و تکثیر در داخل سلول‌های میزبان) از این دفاع نیرومند فرار می‌کنند. برای پاکسازی این عفونت‌ها، سیستم ایمنی راه‌هایی برای شناسایی و انهدام اختصاصی سلول‌های آلوده در اختیار دارد. این امر عمدتاً وظیفه ایمنی **با واسطه سلول^(۴)** است.

با این حال پاتوژن‌های داخل سلولی نمی‌توانند از تمام دفاع‌های خارج سلولی بگریزند (شکل ۸-۱ را ببینید)، چرا که باید از طریق عبور از خون و مایعات بافتی به سلول‌های میزبان برسند. در نتیجه آنها در طی این قسمت از چرخه زندگی‌شان به ایمنی هومورال حساسند. هر پاسخ ایمنی تشکیل شده است از:

- اول، شناسایی پاتوژن یا سایر مواد خارجی؛ و
- دوم، واکنش برای از بین بردن آن.

- پاتوژن‌هایی که الگوهای مشخصی ندارند (و ممکن است توسط سیستم ایمنی ذاتی شناسایی نشوند) قابل شناسایی می‌شوند؛
- پاسخ‌ها برای پاتوژن فرضی بسیار اختصاصی می‌شوند؛
- اختصاصی بودن پاسخ‌ها ایجاد حافظه ایمنی را میسر می‌سازد. با توجه به این که از گیرنده‌های بسیار اختصاصی آنتی‌ژن استفاده می‌شود، سیستم ایمنی اکتسابی قابلیت «به خاطر آوردن» یک پاتوژن را خواهد داشت.

این ویژگی‌ها اساس پدیده ایمنی اختصاصی را تشکیل می‌دهد (مثلاً بیماری‌هایی نظیر سرخک و دیفتری پاسخ‌های ایمنی اختصاصی را القا می‌کنند که ایمنی مادام‌العمر بعد از یک عفونت را سبب می‌شوند). در بسیاری موارد می‌توان ایمنی اختصاصی را با روش‌های مصنوعی القا کرد. این امر ساخت واکسن‌ها را میسر می‌سازد (فصل ۱۸ را ببینید).

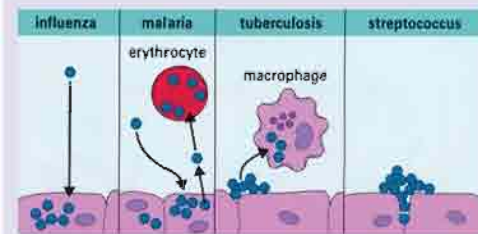
شناسایی آنتی‌ژن

در ابتدا واژه آنتی‌ژن برای هر مولکولی که باعث تولید آنتی‌بادی اختصاصی توسط سلول‌های B شود (*antibody generator*) استفاده می‌شد. امروزه این واژه کاربرد وسیع‌تری یافته است و به مولکول‌هایی اطلاق می‌شود که به طور اختصاصی توسط گیرنده‌های سلول‌های B و نیز سلول‌های T شناسایی می‌شوند.

اگرچه آنتی‌ژن‌ها عموماً مولکول‌های آغازگر پاسخ‌های ایمنی اکتسابی هستند (مثلاً اجزای ارگانیسم‌های بیماری‌زا)، ولی کاربرد واژه ایمنونوژن در این زمینه ترجیح داده می‌شود.

آنتی‌ژن‌ها همیشه اجزای عوامل بیگانه مثل پاتوژن‌ها نیستند. طیف گسترده‌ای از مولکول‌های خودی نیز می‌توانند به عنوان آنتی‌ژن محسوب شده و پاسخ‌های

عوامل بیماری‌زای درون سلولی و برون سلولی



شکل ۸-۱. تمام عوامل عفونی با عبور از مایعات یا بافت‌های بدن گسترش یافته و سلول‌های جدید را آلوده می‌کنند. بسیاری از آنها پاتوژن‌های داخل سلولی‌اند و برای تقسیم و تولید مثل باید سلول‌های بدن را آلوده کنند (مثلاً ویروس‌هایی مثل آنفلوآنزا و مالاریا که دو مرحله جداگانه تکثیر دارند که یا در سلول‌های کبد یا در اریتروسیت‌ها انجام می‌شود). میکوباکتری عامل سل می‌تواند بیرون سلول یا داخل ماکروفاژها تقسیم شود. بعضی باکتری‌ها (مثل استرپتوکوک، که موجب گلودرد و عفونت زخم می‌شوند) عموماً خارج از سلول‌ها تقسیم می‌شوند و لذا پاتوژن خارج سلولی می‌باشند.

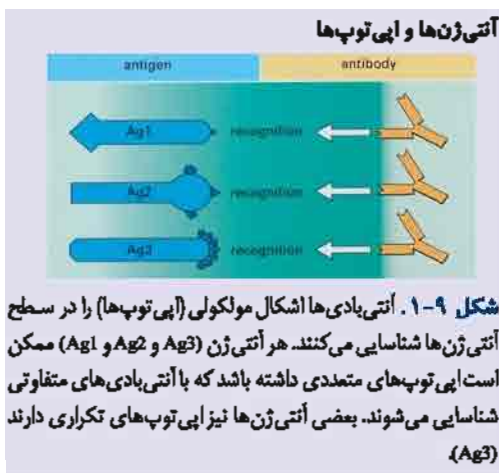
- گیرنده‌های ایمنی ذاتی در برخی از لکوسیت‌ها، الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن^(۱) (PAMPها) را که در بسیاری از مهاجمان خارجی مشترک بوده اما به طور طبیعی در میزبان وجود ندارند (مثل اجزای دیواره سلولی باکتری‌ها) شناسایی می‌کنند؛
- اجزای سیستم کمپلمان می‌توانند به طور اختصاصی توسط مولکول‌های سطحی باکتری‌ها فعال شوند.

دفاع‌های ذاتی ارتباط تنگاتنگی با پاسخ‌های اکتسابی دارند.

اختصاصی بودن و حافظه دو ویژگی مهم پاسخ‌های ایمنی اکتسابی هستند

برخلاف پاسخ‌های ایمنی ذاتی که الگوهای مولکولی مشترک مثل PAMPها را در عوامل مهاجم تشخیص می‌دهند، سیستم ایمنی اکتسابی رویکردی بسیار اختصاصی همراه با گنجینه فراوانی از گیرنده‌های اختصاصی آنتی‌ژن دارد که می‌تواند عملاً هر جزئی از یک مهاجم خارجی را شناسایی کند (فصول ۳ و ۵ را ببینید). استفاده از گیرنده‌های بسیار اختصاصی آنتی‌ژن، فواید زیر را دربر دارد:

1. pathogen-associated molecular patterns



شکل ۹-۱. آنتی‌بادی‌ها اشکال مولکولی (اپی‌توپ‌ها) را در سطح آنتی‌ژن‌ها شناسایی می‌کنند. هر آنتی‌ژن (Ag1 و Ag2 و Ag3) ممکن است اپی‌توپ‌های متعددی داشته باشد که با آنتی‌بادی‌های متفاوتی شناسایی می‌شوند. بعضی آنتی‌ژن‌ها نیز اپی‌توپ‌های تکراری دارند (Ag3)

هر مولکول آنتی‌بادی به یک اپی‌توپ^(۳)، که بخش خاصی از آنتی‌ژن است، متصل می‌شود. یک آنتی‌ژن خالص می‌تواند اپی‌توپ‌های متعدد داشته باشد که با آنتی‌بادی‌های متفاوتی واکنش می‌دهند و یا اپی‌توپ‌های تکراری داشته باشد که با یک نوع آنتی‌بادی واکنش می‌دهند (شکل ۹-۱). آنتی‌بادی‌ها بیش از آن که برای کل مولکول آنتی‌ژن اختصاصی باشند، برای اپی‌توپ‌ها اختصاصی‌اند.

س: بسیاری از پروتئین‌ها که از نظر تکاملی با یکدیگر مرتبط هستند، توالی‌های اسید آمینه‌ای حفاظت شده‌ای دارند. این امر چه نقشی در آنتی‌ژنیسیته این پروتئین‌ها می‌تواند داشته باشد؟

ج: پروتئین‌های مرتبط (دارای شباهت زیاد در توالی) ممکن است دارای اپی‌توپ‌های یکسانی باشند و بنابراین توسط آنتی‌بادی‌های یکسانی شناسایی شوند.

نواحی Fc آنتی‌بادی‌ها به عنوان واسطه^(۵) در اتصال فاگوسیت‌ها به پاتوژن‌ها عمل می‌کنند
ناحیه ثابت آنتی‌بادی (ناحیه Fc) می‌تواند به گیرنده‌های Fc

1. autoimmune
2. variable region
3. constant region
4. epitope
5. adaptors

خودایمنی^(۱) بسیار مخرب و حتی مرگباری را به وجود آورند (فصل ۲۰ را ببینید).

آنتی‌ژن‌ها عوامل آغازگر و پیشبرنده تمام پاسخ‌های ایمنی اکتسابی هستند

سیستم ایمنی برای شناسایی آنتی‌ژن‌ها، نابودی آنها و ریشه کنی منشأ تولید آنها (مثل باکتری‌ها، سلول‌های آلوده به ویروس) شکل گرفته است. وقتی آنتی‌ژن ریشه کن شد، پاسخ‌های ایمنی فروکش می‌کنند.

هم گیرنده‌های سلول T و هم مولکول‌های ایمونوگلوبولین (آنتی‌بادی) با درجه بالایی از ویژگی به آنتی‌ژن‌های خود متصل می‌شوند. این دو نوع مولکول گیرنده، تشابه ساختاری زیادی با یکدیگر داشته و از لحاظ تکاملی ارتباط تنگاتنگی دارند، اما به انواع بسیار متفاوتی از آنتی‌ژن‌ها متصل شده و اعمال بیولوژیک کاملاً متفاوتی دارند.

آنتی‌بادی به طور اختصاصی به آنتی‌ژن متصل می‌شود

آنتی‌بادی‌های محلول گروهی از مولکول‌های سرم هستند که ارتباط نزدیکی با گیرنده‌های آنتی‌ژنی روی سلول‌های B داشته و از آنها مشتق شده‌اند. تمام آنتی‌بادی‌ها ساختار پایهای Y شکل یکسانی دارند. روی شاخک‌های Y دو ناحیه (نواحی متغیر)^(۲) برای اتصال به آنتی‌ژن وجود دارد. پایه Y ناحیه ثابت^(۳) است و دخالتی در اتصال به آنتی‌ژن ندارد (فصل ۳).

دو ناحیه متغیر دارای محل‌های اتصال به آنتی‌ژن یکسانی هستند که عموماً فقط مخصوص یک نوع آنتی‌ژن است. توالی اسید آمینه نواحی متغیر در آنتی‌بادی‌های مختلف، بسیار متفاوت است. بنابراین مولکول‌های آنتی‌بادی در بدن مجموعه بسیار عظیمی از محل‌های اتصال به آنتی‌ژن فراهم می‌آورند. چگونگی این تنوع عظیم در نواحی متغیر آنتی‌بادی‌ها در فصل ۳ تشریح شده است.

هر مولکول آنتی‌بادی به بخش خاصی از آنتی‌ژن به نام اپی‌توپ متصل می‌شود
پاتوژن‌ها عموماً آنتی‌ژن‌های متعددی در سطح خود دارند.

اپسونینزاسیون

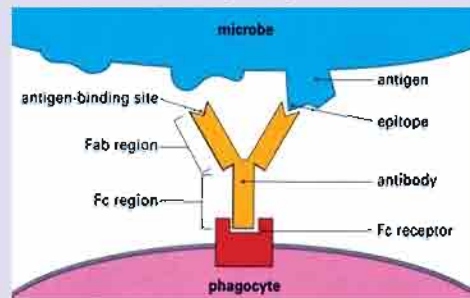
phagocyte	opsonin	binding
1	-	±
2	complement C3b	++
3	antibody	++
4	antibody and complement C3b	++++

شکل ۱-۱۱. فاگوسیت‌ها تا حدودی توانایی ذاتی برای اتصال به باکتری‌ها و سایر میکروارگانیسم‌ها دارند (۱). اگر باکتری توسط C3b کمپلمان (۲) یا آنتی‌بادی (۳) اپسونیزه شود، این توانایی تقویت می‌شود؛ چرا که هر کدام یک اتصال عرضی بین باکتری و فاگوسیت ایجاد می‌کنند. همچنین آنتی‌بادی می‌تواند کمپلمان را فعال کند، و اگر آنتی‌بادی و C3b هر دو با هم باکتری را اپسونیزه کنند، اتصال به شدت تقویت می‌شود (۴).

که در درون سلول میزبان جای گرفتند، می‌توانند از پاسخ‌های با واسطه آنتی‌بادی در امان باشند. لذا سیستم ایمنی اکتسابی در اثر تکامل توانسته است از طریق عرضه مولکول‌های پروتئینی خاص در سطح سلول‌های هسته‌دار، سلول‌های آلوده را قابل شناسایی توسط سلول‌های T بنماید.

برای مثال، یک سلول آلوده به ویروس، قطعاتی از پروتئین‌های ویروسی (پپتیدها) را در سطح خود عرضه می‌کند که توسط سلول‌های T قابل شناسایی است. پپتیدهای آنتی‌ژنی به سطح سلول منتقل و توسط مولکول‌های MHC (گروهی از مولکول‌ها که در کمپلکس سازگاری بافتی اصلی رمزگذاری می‌شوند) به سلول‌های T عرضه می‌شوند (فصل ۵ را ببینید). سلول‌های T از گیرنده‌های اختصاصی خود (گیرنده‌های سلول T، TCRها) برای شناسایی کمپلکس مولکول MHC-پپتید

آنتی‌بادی به عنوان آداپتوری عمل می‌کند که میکروب را به فاگوسیت پیوند می‌دهد



شکل ۱-۱۰. آنتی‌بادی یا استفاده از محل اتصال خود به ناحیه‌ای از آنتی‌ژن (یک اپی‌توپ) روی سطح میکروب متصل می‌شود. این محل‌های اتصال در نواحی Fab آنتی‌بادی هستند. پایه آنتی‌بادی یا ناحیه Fc می‌تواند به گیرنده‌های روی سطح فاگوسیت‌ها اتصال یابد.

فاگوسیت‌ها متصل شود و به این ترتیب به عنوان واسط میان فاگوسیت و پاتوژن عمل کند (شکل ۱-۱۰). در نتیجه اگر آنتی‌بادی به یک پاتوژن متصل شود، می‌تواند باعث اتصال پاتوژن به فاگوسیت و پیشبرد فاگوسیتوز شود. فرایندی که در آن اتصال آنتی‌بادی اختصاصی، دفاع ایمنی ذاتی (فاگوسیتوز) را فعال می‌کند، مثال مهمی از همکاری بین پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی است.

سایر مولکول‌ها (نظیر پروتئین‌های فعال شده کمپلمان) هم می‌توانند پس از اتصال به سطح میکروب‌ها فاگوسیتوز را تقویت کنند.

اتصال و فاگوسیتوز وقتی که بیش از یک نوع مولکول واسط (اپسونین) وجود داشته باشد، مؤثرتر می‌باشد (شکل ۱-۱۱). توجه داشته باشید که آنتی‌بادی علاوه بر فاگوسیتوز، در بسیاری از شرایط دیگر نیز می‌تواند به عنوان واسط عمل کند.

پپتیدهای پاتوژن‌های داخل سلولی بر سطح سلول‌های آلوده عرضه می‌شوند

آنتی‌بادی‌ها فقط در فضاهای خارج سلولی گردش می‌کنند و بنابراین فقط پاتوژن‌های خارج سلولی را شناسایی می‌کنند. پاتوژن‌های داخل سلولی (نظیر ویروس‌ها) وقتی

APC ها) صورت گیرد. این سلول‌ها آنتی‌ژن‌ها را با فاگوسیتوز، یا اندوسیتوز به درون خود می‌کشند. انواع متعدد و متفاوتی از لکوسیت‌ها شامل سلول‌های دندریتی، ماکروفاژها و سلول‌های B می‌توانند به عنوان APC عمل کنند.

APC ها علاوه بر عرضه کمپلکس MHC-پپتید آنتی‌ژنی بر سطح خود، دارای مولکول‌های محرک کمکی^(۳) هستند که برای شروع پاسخ‌های ایمنی ضروری می‌باشند (فصل ۸ را ببینید). پیام‌های محرک کمکی در حضور پاتوژن‌ها افزایش می‌یابند، که این امر را می‌توان با درگیر شدن گیرنده‌هایی که PAMP ها را شناسایی می‌کنند، پیگیری نمود.

اغلب پاسخ‌های ایمنی بر علیه عوامل عفونی شامل مجموعه‌ای از اجزاء [ایمنی] ذاتی و اکتسابی می‌باشد.

- در مراحل ابتدایی عفونت، پاسخ‌های ذاتی غالبند؛
- لنفوسیت‌ها بعداً شروع به ایجاد پاسخ‌های ایمنی اکتسابی می‌کنند؛
- پس از بهبود، خاطره ایمنی در جمعیت لنفوسیت‌ها باقی می‌ماند، که می‌تواند در صورت عفونت مجدد با همان پاتوژن، پاسخی مؤثرتر و سریعتر ایجاد نماید.

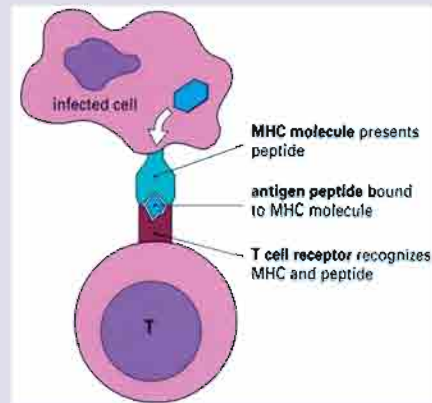
در مرحله اصلی هر پاسخ ایمنی عبارتند از شناسایی آنتی‌ژن، و حذف آن.

آنتی‌ژن کلون خاصی از لنفوسیت‌ها را انتخاب و فعال می‌کند

در پاسخ‌های ایمنی اکتسابی، لنفوسیت‌ها مسئول شناسایی هستند و این امر با گزینش دودمانی^(۳) انجام می‌گیرد. هر لنفوسیت از نظر ژنتیکی برای شناسایی تنها یک آنتی‌ژن خاص در نظر گرفته شده است. با وجود این کل سیستم ایمنی می‌تواند هزاران هزار آنتی‌ژن را به طور اختصاصی

1. antigen presentation
2. antigen presenting cells
3. co-stimulatory molecules
4. clonal selection

شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول T



شکل ۱۲-۱. مولکول‌های MHC، پپتیدها را به سطح سلول آلوده منتقل و در آن‌جا به سلول‌های T عرضه می‌کنند. سلول‌های T کمپلکس MHC-پپتید را شناسایی می‌کنند. اگر سلولی آلوده باشد، مولکول‌های MHC، پپتیدهای مشتق از پاتوژن را نیز به همراه پروتئین‌های خود سلول عرضه می‌کنند.

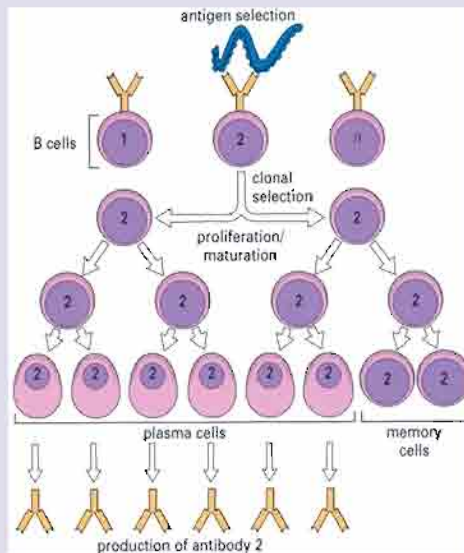
آنتی‌ژنی استفاده می‌کنند (شکل ۱۲-۱).

س: چرا لازم است تا روشی برای انتقال قطعات آنتی‌ژن به سطح سلول‌های میزبان وجود داشته باشد تا سلول‌های T سیتوتوکسیک سلول‌های آلوده را شناسایی کنند؟

ج: سلول T نمی‌تواند آنچه در درون یک سلول آلوده اتفاق می‌افتد را ببیند. فقط گیرنده آنتی‌ژن می‌تواند با آنچه در سطح سلول‌ها عرضه می‌شود ارتباط برقرار کرده و آن را شناسایی کند. بنابراین نیاز است که قطعات آنتی‌ژن برای شناسایی به سطح سلول منتقل شوند، و این کارکرد اصلی مولکول‌های MHC است.

پاسخ سلول T به عرضه صحیح آنتی‌ژن توسط مولکول‌های MHC نیازمند است (عرضه آنتی‌ژن)^(۱). برای فعال کردن پاسخ‌های سلول T، عرضه آنتی‌ژن باید در سطح سلول‌های تخصص‌یافته‌ای به نام سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن^(۳)

انتخاب سلول B به صورت دودمانی



شکل ۱۳-۱. هر سلول B برای تولید تنها یک نوع آنتی‌بادی در نظر گرفته شده است (یعنی برای یک آنتی‌ژن خاصی، اختصاصی است)، که این مولکول آنتی‌بادی به عنوان یک گیرنده آنتی‌ژنی در سطح سلول قرار می‌گیرد. آنتی‌ژن تنها به آن دسته از سلول‌های B که واجد آنتی‌بادی اختصاصی هستند، متصل می‌شوند (در این مثال، سلول B شماره ۲). پس از اتصال، سلول‌های B تحریک می‌شوند و پس از تکثیر و تمایز به پلاسماسل‌ها و سلول‌های خاطره‌ای با طول عمر طولانی تبدیل می‌شوند، که همه این سلول‌ها از ویژگی یکسانی برای اتصال به آنتی‌ژن برخوردار هستند.

تشخیص دهد. بنابراین لنفوسیت‌هایی که هر آنتی‌ژن خاص را شناسایی می‌کنند، تنها بخش ناچیزی از کل مجموعه هستند.

حال سؤال اینجاست که پاسخ ایمنی کافی بر علیه عامل عفونی چگونه شکل می‌گیرد. پاسخ این سؤال این است که وقتی آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های اندکی که می‌توانند آن را شناسایی کنند متصل می‌شود، منجر به تکثیر سریع آنها می‌شود. در طی چند روز تعداد کافی لنفوسیت برای ایجاد پاسخ ایمنی کافی وجود خواهد داشت. به بیان دیگر، آنتی‌ژن رده خاصی را که به آن متصل می‌شود انتخاب و فعال می‌کند (شکل ۱۳-۱). این فرایند گزینش دودمانی نام دارد. این انتخاب هم برای سلول‌های B و هم برای سلول‌های T صادق است.

سیستم ایمنی چگونه تشخیص می‌دهد که کدام آنتی‌بادی‌های اختصاصی در طول زندگی فرد مورد نیاز خواهند بود؟ سیستم ایمنی چنین کاری را انجام نمی‌دهد، بلکه آنتی‌بادی‌هایی (و گیرنده‌های سلول T) تولید می‌کند که می‌توانند طیف عظیمی از آنتی‌ژن‌ها را، حتی پیش از برخورد با آنها، شناسایی کنند. بسیاری از این آنتی‌بادی‌های اختصاصی، که کم و بیش به طور تصادفی ایجاد شده‌اند (فصول ۳ و ۵ را ببینید)، در طول زندگی هرگز برای حفاظت فرد در برابر عفونت به کار گرفته نمی‌شوند.

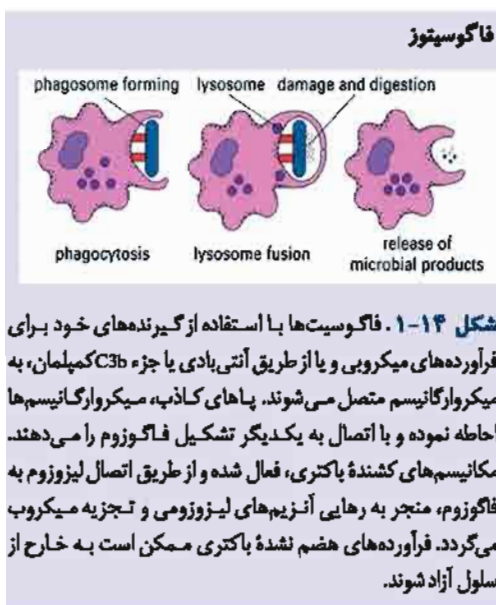
س: داشتن سیستم ایمنی که میلیاردها لنفوسیتی می‌سازد که هیچ عامل عفونی را شناسایی نمی‌کنند، چه نفعی دارد؟

ج: آنتی‌ژن‌های سطحی بسیاری از پاتوژن‌ها جهش پیدا می‌کنند. اگر سیستم ایمنی نتواند انواع جدید پاتوژن‌ها را تشخیص دهد، نخواهد توانست پاسخ مؤثری ایجاد کند. با داشتن طیف وسیعی از گیرنده‌های آنتی‌ژن، حداقل بعضی از لنفوسیت‌ها خواهند توانست هر آنتی‌ژنی را که وارد بدن می‌شود، شناسایی کنند.

لنفوسیت‌هایی که تحریک شده‌اند، با اتصال به آنتی‌ژن اختصاصی خود، اولین گام‌ها را در جهت تقسیم سلولی برمی‌دارند. آنها:

- گیرنده‌های جدیدی بیان می‌کنند که آنها را قادر می‌سازد به سیتوکین‌های سایر سلول‌ها، که پیام تکثیر سلولی را می‌رسانند پاسخ دهند؛
- ممکن است خود لنفوسیت‌ها شروع به ترشح سیتوکین‌ها نمایند؛
- معمولاً قبل از تمایز به سلول‌های بالغ تحت تأثیر سیتوکین‌ها، وارد چند چرخه تقسیم سلولی می‌شوند.

حتی وقتی عفونت از بین رفت، بعضی از لنفوسیت‌ها باقی می‌مانند و در صورت برخورد مجدد با آنتی‌ژن پاسخ



شکل ۱۴-۱. فاگوسیت‌ها با استفاده از گیرنده‌های خود برای فراورده‌های میکروبی و یا از طریق آنتی‌بادی یا جزء C3b کمپلمان، به میکروارگانیسم متصل می‌شوند. پاهای کاذب، میکروارگانیسم‌ها احاطه نموده و با اتصال به یکدیگر تشکیل فاگوزوم را می‌دهند. مکانیسم‌های کشته‌ی باکتری، فعال شده و از طریق اتصال لیزوزوم به فاگوزوم، منجر به رهایی آنزیم‌های لیزوزومی و تجزیه میکروب می‌گردد. فراورده‌های هضم نشده باکتری ممکن است به خارج از سلول آزاد شوند.

- ماکروفاژها اکسیژن مولکولی را برای تشکیل واسطه‌های اکسیژنی میکروب‌کش (ROIها) احیا می‌کنند و آنها را به درون فاگوزوم ترشح می‌کنند؛
- نوتروفیل‌ها دارای لاکتوفرین هستند که آهن را برداشته و بعضی باکتری‌ها را از این ماده غذایی حیاتی محروم می‌کنند.

سلول‌های سیتوتوکسیک سلول‌های هدف آلوده را می‌کشند

واکنش‌های سیتوتوکسیک سیستم‌های اجرایی هستند که کل سلول را که برای فاگوسیتوز خیلی بزرگ است، هدف قرار می‌دهند.

سلول‌های هدف ممکن است به وسیله عوامل زیر شناسایی شوند:

- آنتی‌بادی‌های اختصاصی متصل به سطح سلول؛ یا
- سلول‌های T با استفاده از TCRهای اختصاصی‌شان.

در واکنش‌های سیتوتوکسیک، سلول‌های مهاجم

سرعتی ایجاد می‌کنند. این سلول‌ها سلول‌های خطرناک نام دارند، چرا که در اثر برخوردی قبلی با آنتی‌ژن‌های خاص تولید شده‌اند. سلول‌های خطرناک باعث ایمنی ماندگار به یک پاتوژن خاص می‌شوند.

حذف آنتی‌ژن

در حذف آنتی‌ژن سیستم‌های اجرایی شرکت دارند

سیستم ایمنی برای از بین بردن پاتوژن‌ها راه‌های متعددی دارد که هر کدام برای نوع خاصی از عفونت و در مرحله خاصی از چرخه زندگی مناسب هستند. این مکانیسم‌های دفاعی اغلب به نام سیستم‌های اجرایی شناخته می‌شوند.

آنتی‌بادی‌ها می‌توانند به طور مستقیم برخی پاتوژن‌ها را خنثی نمایند

در یکی از ساده‌ترین سیستم‌های اجرایی، آنتی‌بادی‌ها می‌توانند تنها با اتصال به پاتوژن‌ها با آنها مقابله کنند. برای مثال آنتی‌بادی اختصاصی پروتئین‌های پوشش خارجی بعضی ویروسی‌ها (که باعث سرماخوردگی می‌شوند) می‌توانند از چسبیدن ذرات ویروسی به سلول‌های میزبان و آلوده کردن آنها جلوگیری کنند.

فاگوسیتوز به واسطه اپسونین‌ها پیش می‌رود

در اغلب موارد، آنتی‌بادی کمپلمان را فعال می‌کند و یا به عنوان اپسونین سبب تسهیل فاگوسیتوز می‌شوند. فاگوسیت‌هایی که به میکروب اپسونیزه شده متصل هستند، با گستردن پاهای کاذب در اطراف، میکروب آن را احاطه می‌کنند. این پاها به هم متصل می‌شوند و میکروارگانیسم به درون یک فاگوزوم کشیده می‌شود (اندوسیتوز می‌شود). گرانول‌ها و لیزوزوم‌ها با فاگوزوم ملحق شده، آنزیم‌هایشان را به درون فاگولیزوزوم تشکیل شده خالی می‌کنند تا محتویات آن را هضم کند (شکل ۱۴-۱).

فاگوسیت‌ها راه‌های متعددی برای برخورد با میکروب‌های درون خود دارند. برای مثال:

کم شدن پاسخ‌های ایمنی می‌شود.

س: چرا حذف آنتی‌ژن منجر به کاهش پاسخ ایمنی می‌شود؟

ج: برای تحریک تکثیر و تمایز سلول B و متعاقب آن تولید آنتی‌بادی، به آنتی‌ژن نیاز است. آنتی‌ژن ترکیب شده با آنتی‌بادی، سیستم‌های اجرایی متعددی (مثل کمپلمان) را فعال می‌کند. همچنین آنتی‌ژن برای تحریک سلول‌های T و در نتیجه تولید سیتوکین‌ها لازم است. بنابراین حذف آنتی‌ژن، محرک اولیه برای فعال شدن لنفوسیت را از میان برمی‌دارد.

با توجه به این‌که حذف آنتی‌ژن فرایندی کند است، لذا، سیستم ایمنی از مکانیسم‌های فعال متعددی برای کاهش پاسخ‌ها استفاده می‌کند که در فصل ۱۱ بحث شده‌اند.

پاسخ‌های ایمنی بر علیه پاتوژن‌های خارج سلولی و داخل سلولی با هم متفاوت است

در دفاع علیه پاتوژن‌های خارج سلولی، هدف سیستم ایمنی انهدام خود پاتوژن و خنثی‌سازی فرآورده‌های آن می‌باشد. در جدال با پاتوژن‌های داخل سلولی، سیستم ایمنی دو گزینه پیش رو دارد:

- سلول‌های T می‌توانند سلول آلوده را منهدم نمایند (یعنی سیتوتوکسیسته)؛ یا
- سلول‌های T می‌توانند سلول‌های آلوده را فعال کنند تا پاتوژن داخل سلولی را منهدم کنند (مثلاً سلول‌های T کمکی سیتوکین‌ها را آزاد می‌کنند که ماکروفاژها را جهت انهدام ارگانیزم‌های درون‌نشان فعال می‌کند).

چون بسیاری از پاتوژن‌ها هر دو مرحله داخل سلولی و خارج سلولی عفونت را دارند، معمولاً مکانیسم‌های متفاوت در زمان‌های مختلفی مؤثرند. برای مثال ویروس فلج اطفال (polio) از طریق جریان خون از دستگاه گوارش

گرانول‌هایشان را به طرف سلول هدف هدایت می‌کنند (برخلاف فاگوسیتوز، که در آنجا محتویات به داخل فاگوزوم‌ها هدایت می‌شوند). در نتیجه گرانول‌ها در فضای خارج سلولی نزدیک به سلول هدف تخلیه می‌شوند.

گرانول‌های CTL‌ها و سلول‌های NK حاوی مولکول‌هایی به نام **پرفورین**^(۱) هستند که می‌توانند منافذی در غشاء خارجی سلول هدف به وجود آورند. (به طریق مشابه، آنتی‌بادی متصل به سطح سلول هدف می‌تواند کمپلمان را برای ایجاد منافذی در غشاء پلاسمایی سلول فعال کند.) بعضی سلول‌های سیتوتوکسیک می‌توانند با ارسال علامت به سلول هدف آن را وارد مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی کنند، فرآیندی که **آپوپتوز**^(۲) نامیده می‌شود.

س: تخلیه محتویات گرانول به داخل فضای خارج سلولی چه خطراتی دارد؟

ج: سلول‌هایی غیر از سلول هدف نیز ممکن است تخریب شوند. این اثر سوء با تماس نزدیک بین CTL و سلول هدف به حداقل می‌رسد.

پایان پاسخ‌های ایمنی به منظور جلوگیری از آسیب به بافت‌های میزبان

اگرچه شروع سریع پاسخ‌های ایمنی اهمیت دارد، خاتمه آن نیز، در صورت برطرف شدن عامل تهدید، حیاتی است. به دلایل زیر، پاسخ‌های ایمنی جهت دفاع در برابر پاتوژن اغلب وسیعند:

- میلیون‌ها لنفوسیت فعال شده؛
- تکثیر رده‌های فراوانی از سلول‌های T و B اختصاصی؛
- فعال شدن تعداد زیادی از سلول‌های التهابی.

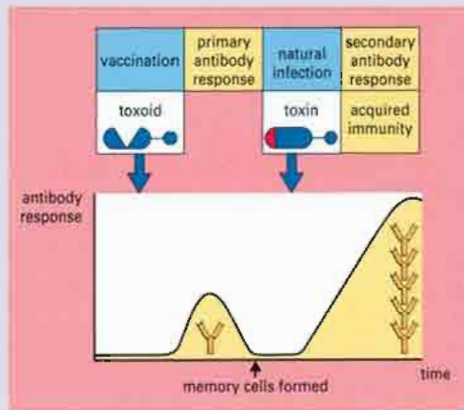
این پاسخ‌ها اگر به حال خود رها شوند می‌توانند به بافت‌های میزبان هم آسیب برسانند.

از تعدادی از مکانیسم‌ها برای فرونشاندن یا خاتمه پاسخ‌های ایمنی استفاده می‌شود. یکی از آنها فرایندی غیرفعال است، به این صورت که پاک‌سازی آنتی‌ژن منجر به

1. perforins

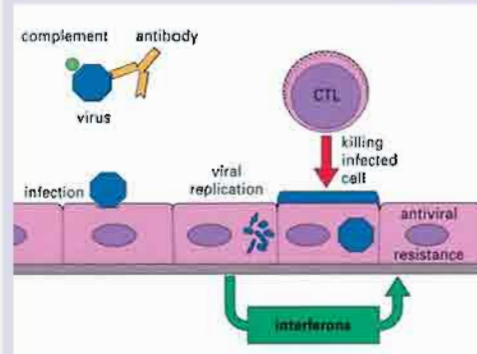
2. apoptosis

اصل واکسیناسیون



شکل ۱۶-۱. در اثر تغییر شیمیایی سم کزاز، توکسوئیدی تولید می‌شود که سمیتش را از دست داده، اما بسیاری از اپی‌توپ‌هایش را حفظ کرده است. پاسخ اولیه آنتی‌بادی به این اپی‌توپ‌ها بعد از واکسیناسیون با توکسوئید تولید می‌شود. اگر یک عفونت طبیعی اتفاق بیفتد، توکسین، سلول‌های B خاطره‌ای را مجدداً تحریک می‌کند و این سلول‌ها پاسخ ثانویه سریعتر و شدیدتری علیه آن اپی‌توپ ایجاد کرده و سم را خنثی می‌کنند.

واکنش نسبت به عوامل بیماری‌زای درون‌سلولی و برون‌سلولی



شکل ۱۵-۱. سیستم‌های ایمنولوژیک مختلف در مقابل انواع مختلف عفونت‌ها مؤثرند. آنتی‌بادی‌ها و کمپلمان می‌توانند مرحله‌ی خارج سلولی چرخه‌ی زندگی ویروس را متوقف کنند و فاگوسیتوز آن را تسهیل کنند. اینترفرون‌هایی که توسط سلول‌های آلوده تولید شده‌اند به سلول‌های غیرآلوده علامت می‌دهند تا نسبت به ویروس مقاوم شوند. ویروس‌ها فقط در داخل سلول‌های زنده می‌توانند تکثیر کنند. لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLها) سلول‌های آلوده را شناسایی و تخریب می‌کنند.

خاطره‌ای به سیستم ایمنی اجازه می‌دهند که پاسخ قویتری را در برخورد دوم با آنتی‌ژن تولید نماید. در مقایسه با پاسخ اولیه، پاسخ ثانویه ویژگی‌های زیر را داراست:

- سریعتر ظاهر می‌شود؛ و
- مؤثرتر است.

هدف از تولید واکنش عبارت است از تغییر پاتوژن یا سم‌های آن به طوری که بدون از دست دادن خاصیت آنتی‌ژنی، بی‌ضرر شوند. این امر امکان‌پذیر است، چرا که آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های T، بخش‌های خاصی از آنتی‌ژن‌ها (اپی‌توپ‌ها) را شناسایی می‌کنند، نه کل ارگانیزم یا سم را. به عنوان مثال واکسیناسیون در مقابل کزاز را در نظر بگیرید. باکتری کزاز سمی تولید می‌کند که بر روی گیرنده‌ها اثر کرده و باعث انقباضات کزاز می‌شود. با اثر دادن فرمالین می‌توان سم را طوری تغییر داد که

به نخاع رسیده و سلول‌های عصبی را آلوده می‌کند. آنتی‌بادی‌ها خصوصاً در متوقف کردن مرحله‌ی اولیه عفونت، هنگامی که ویروس در جریان خون است مؤثرند، اما برای پاکسازی عفونت تثبیت شده، CTLها باید هر سلول آلوده‌ای را از بین ببرند.

بنابراین آنتی‌بادی در محدود کردن گسترش عفونت و جلوگیری از عفونت مجدد با همان ویروس اهمیت دارد، در حالی که CTLها برای مقابله با سلول‌های آلوده ضرورت دارند (شکل ۱۵-۱). این عوامل نقش مهمی در تولید واکنش‌های مؤثر دارند.

واکسیناسیون

موفق‌ترین کاربرد ایمنولوژی در واکسیناسیون بوده است (فصل ۱۸ را ببینید)، که بر پایه عناصر اصلی ایمنی اکتسابی، یعنی اختصاصی بودن و حافظه بنا شده است. سلول‌های

گردش را فعال کرده و باعث اتصال آنها به اندوتلیوم و شروع مهاجرت با عبور از اندوتلیوم می‌شوند (شکل ۱-۱۷).

مهاجرت لکوسیت‌ها به سمت محل عفونت به واسطه فرایند جذب شیمیایی موسوم به **کمو تاکسی** صورت می‌گیرد. مثلاً فاگوسیت‌ها فعالانه در جهت افزایش شیب غلظتی مولکول‌های خاصی (کمو تاکتیک) مهاجرت می‌کنند.

یک مولکول کمو تاکتیک فعال و ویژه، **C5a** است که یکی از اجزای کمپلمان می‌باشد (شکل ۱-۱۸) که هم نوتروفیل‌ها و هم مونوسیت‌ها را جذب می‌کند. وقتی **C5a** خالص شده را به قاعده یک تاول در محیط زنده اثر دهیم، پس از زمان کوتاهی می‌توانیم چسبیدن نوتروفیل‌ها را به وریدچه‌های نزدیکشان مشاهده کنیم. سپس نوتروفیل‌ها به سلول‌های اندوتلیال چسبیده و با عبور از غشای پایه عروق کوچک به بافت‌ها می‌رسند. این فرایند به صورت کامل‌تر در فصل ۶ تشریح شده است.

ایمونوپاتولوژی

تکامل میکروب‌های عفونت‌زا منجر به پیدایش سیستم ایمنی به شکل کنونی شده است. نقص در هر بخش از سیستم ایمنی، فرد را در معرض خطر برخورد با عفونت قرار می‌دهد، اگر چه ممکن است بخش‌های دیگر این سیستم به طور نسبی این کمبود را جبران کنند. با وجود این، مواردی وجود دارند که خود سیستم ایمنی علت بیماری یا سایر عواقب ناخواسته است.

سیستم ایمنی می‌تواند از سه راه شکست بخورد (شکل ۱-۱۹) که این شکست می‌تواند منجر به خودایمنی، نقص ایمنی یا ازدیاد حساسیت شود.

واکنش نامناسب به آنتی‌ژن‌های خودی – خودایمنی^(۳)

سیستم ایمنی به طور طبیعی تمام آنتی‌ژن‌های خارجی را

اپی‌توپ‌هایش را حفظ کند، اما سمیش را از دست بدهد. از مولکول حاصل (که توکسوئید^(۱) نام دارد) به عنوان واکنس استفاده می‌شود (شکل ۱-۱۶).

تمام عوامل عفونی نظیر ویروس فلج اطفال را می‌توان به گونه‌ای تضعیف نمود که ضمن حفظ خاصیت آنتی‌ژن‌شان، بیماری‌زا نباشند.

التهاب

آسیب بافتی در اثر عوامل فیزیکی (مثل ضربه یا تشعشع) و یا پاتوژن‌ها منجر به **التهاب**^(۲) می‌شود که سه جزء اصلی دارد:

- افزایش خون‌رسانی به محل آسیب دیده؛
- افزایش نفوذپذیری مویرگ‌ها در اثر انقباض سلول‌های اندوتلیال عروق که به سلول‌هایی بزرگتر از حد معمول اجازه عبور از مویرگ‌ها را می‌دهد؛
- مهاجرت لکوسیت‌ها از وریدچه‌ها به داخل بافت‌های اطراف – در مراحل اولیه التهاب، نوتروفیل‌ها فراوانند، اما در مراحل بعدی مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها نیز به سمت محل عفونت یا آسیب مهاجرت می‌کنند.

س: مزیت پاسخ‌های التهابی در دفاع در برابر عفونت چیست؟

ج: پاسخ‌های التهابی به لکوسیت‌ها، آنتی‌بادی‌ها و مولکول‌های سیستم کمپلمان (که همگی برای فاگوسیتوز و انهدام پاتوژن‌ها مورد نیازند) اجازه می‌دهد تا وارد بافت محل عفونت شوند. همچنین لنفوسیت‌ها برای شناسایی و تخریب سلول‌های آلوده در بافت‌ها مورد نیازند.

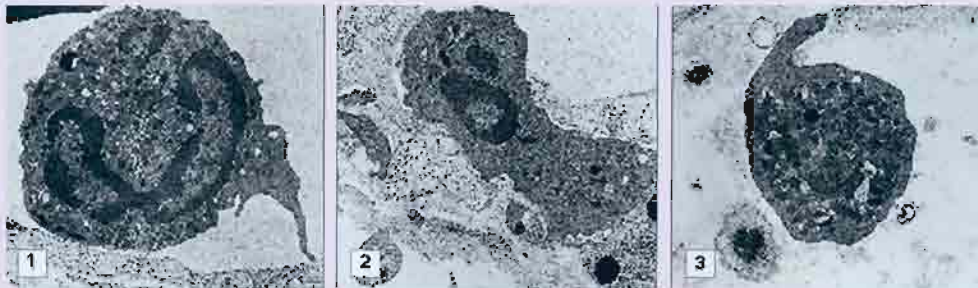
لکوسیت‌ها با عبور از اندوتلیوم عروق وارد بافت ملتهب می‌شوند

کموکین‌ها (گروه بخصوصی از سیتوکین‌ها)، با اثر بر روی اندوتلیوم عروق بافت‌های ملتهب، فرایند مهاجرت لکوسیت را کنترل می‌کنند. کموکین‌ها لکوسیت‌های در

1. toxoid
3. autoimmunity

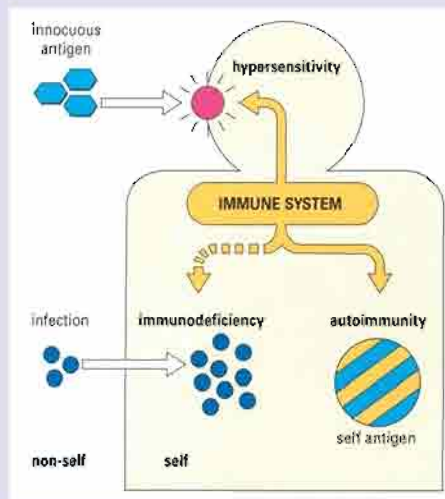
2. inflammation

سه مرحله در مهاجرت نوتروفیل از ورای اندوتلیوم



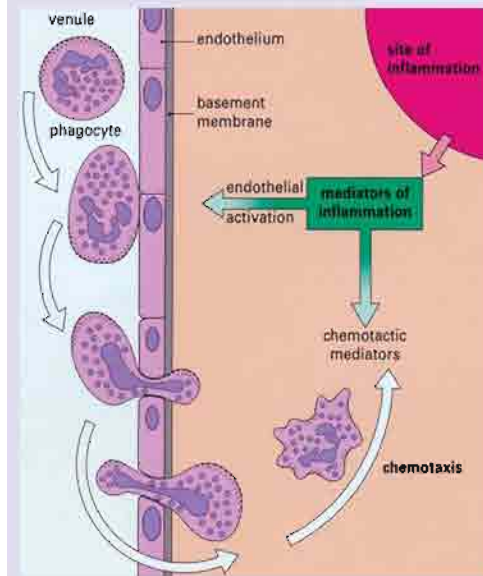
شکل ۱۷-۱. نوتروفیل به اندوتلیوم وریدچه می‌چسبد (۱). نوتروفیل پای کاذب خود را بین سلول‌های اندوتلیال گسترش می‌دهد و به سمت غشاه پایه مهاجرت می‌کند (۲). بعد از اینکه نوتروفیل به داخل بافت رسیده، اندوتلیوم از پشت سر آزاد می‌شود (۳). کل فرایند به نام دی‌آپنیز (diapedesis) شناخته می‌شود.

شکست سیستم ایمنی



شکل ۱۹-۱. سه راه اصلی شکست سیستم ایمنی که منجر به ازدیاد حساسیت (پاسخ ایمنی بیش از اندازه فعال به یک آنتی‌ژن)، نقص ایمنی (پاسخ ایمنی ناکارآمد به یک عفونت)، و خودایمنی (سیستم ایمنی علیه بافت‌های خود بدن واکنش می‌دهد) می‌شود.

کمو تاکسی



شکل ۱۸-۱. در محل التهاب، آسیب بافتی و فعال شدن کمپلمان باعث آزاد شدن پپتیدهای کمو تاکتیک (مثل کموکین‌ها و C5a) می‌شود که به وریدچه‌های مجاور انتشار یافته و به فاگوسیت‌های در گردش علامت می‌دهند. سلول‌های فعال شده از عرض دیواره رگ عبور کرده و به سمت افزایش شیپ غلظتی مولکول کمو تاکتیک و به طرف محل التهاب مهاجرت می‌کنند.