

۹	بخش پانزدهم بیماری‌های عفونی
۸۶	فصل ۸۶ مکانیسم‌های دفاع میزبان علیه عفونت
۸۷	فصل ۸۷ تشخیص آزمایشگاهی بیماری‌های عفونی
۸۸	فصل ۸۸ تب و سندرم‌های تب‌دار
۸۹	فصل ۸۹ باکتری‌می و سپسیس
۹۰	فصل ۹۰ عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی
۹۱	فصل ۹۱ عفونت‌های سر و گردن
۹۲	فصل ۹۲ عفونت‌های مجرای تنفسی تحتانی
۹۳	فصل ۹۳ عفونت‌های قلب و عروق خونی
۹۴	فصل ۹۴ عفونت‌های پوست و بافت نرم
۹۵	فصل ۹۵ عفونت‌های داخل شکمی
۹۶	فصل ۹۶ اسهال عفونی
۹۷	فصل ۹۷ عفونت‌های درگیرکننده استخوان‌ها و مفاصل
۹۸	فصل ۹۸ عفونت‌های دستگاه ادراری
۹۹	فصل ۹۹ عفونت‌های ناشی از خدمات سلامت
۱۰۰	فصل ۱۰۰ عفونت‌های مقاربتی
۱۰۱	فصل ۱۰۱ عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز)
۱۰۲	فصل ۱۰۲ عفونت‌ها در افراد دچار اختلال ایمنی
۱۰۳	فصل ۱۰۳ بیماری‌های عفونی مسافران: عفونت‌های ناشی از تک‌یاختگان و گرم‌ها
۲۴۳	نمایه

دامنه و وسعت بیماری‌های عفونی در سال‌های اخیر با سرعت شگفت‌آوری در حال گسترش است. از چاپ قبلی بدین سو ارگاناسم‌های جدیدی کشف شده‌اند. بیماری‌های عفونی تازه‌ای تشخیص داده شده‌اند. عوامل آنتی میکروبیال جدیدی سنتز و پیشرفت‌های زیادی در تشخیص بیماری‌های فوق ابداع شده است. از بیماری‌های عفونی جدید نظیر MERS با عاملیت یک نوع از کورونو ویروس‌ها می‌توان نام برد. روش‌های درمانی جدیدتر جهت عفونت‌هایی نظیر هپاتیت C، HIV، TB، سیاه زخم، هرپس ژنیتالیا مطرح و ابداع و در درمان باکتری‌های مقاوم به انواع آنتی بیوتیک‌ها روش‌های مؤثرتری مشخص شده‌اند. اطلاعات تازه‌تری در نحوه برخورد و کنترل بیماری‌های عفونی در افراد با ضعف ایمنی حاصل از پیوند اعضا یا مصرف داروهای ضعیف‌کننده سیستم ایمنی بدست آمده است.

در تشخیص بیماری‌هایی نظیر کلستری‌دیوم دیفیسیل، نوروویروس‌ها، هرپس تیپ ۶، و ویروس JC و پاتوژن‌های ریوی تست‌های جدیدتر در اختیار قرار گرفته‌اند. در زمینه فهم و شناخت میکروبیوم‌های انسانی مولکولر میکروبیولوژی، پاتوژنز و پاسخ میزبان پیشرفت‌های جالب توجهی رخ داده است.

ترجمه فعلی سیسیل تلاش کوچک اما خالصانه از طرف دوستان انتشارات ارجمند جهت ارائه اطلاعات فوق به دانش پژوهان می‌باشد. همانند سال‌های گذشته امیدواریم عزیزان ضمن مطالعه و بهره‌مندی از ترجمه فعلی با نظرات ارشادی دوستان خود را در انتشارات ارجمند مستفیذ فرمایند.

دکتر شاهین قاسمی

متخصص بیماری‌های عفونی

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران



بخش پانزدهم

بیماری‌های عفونی



- ۸۶ مکانیسم‌های دفاع میزبان علیه عفونت
Bharat Ramratnam and Edward J. Wing
- ۸۷ تشخیص آزمایشگاهی بیماری‌های عفونی
Kimberle Chapin
- ۸۸ تب و سندرم‌های تب‌دار
Ekta Gupta and Maria D. Mileno
- ۸۹ باکتری‌می و سپسیس
Russell J. McCulloh and Steven M. opal
- ۹۰ عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی
Allan R. Tunkel, Marjorie A. Janvier, and Avindra Nath
- ۹۱ عفونت‌های سر و گردن
Edward J. Wing
- ۹۲ عفونت‌های مجرای تنفسی تحتانی
John R. Lonks
- ۹۳ عفونت‌های قلب و عروق خونی
Cheston B. Cunha and Eleftherios Mylonakis
- ۹۴ عفونت‌های پوست و بافت نرم
Sajeev Handa



بخش پانزدهم

بیماری‌های عفونی



- ۹۵ عفونت‌های داخل شکمی
Edward J. Wing
- ۹۶ اسهال عفونی
Awewura Kwara
- ۹۷ عفونت‌های درگیر کننده استخوان‌ها و مفاصل
Jerome Larkin
- ۹۸ عفونت‌های دستگاه ادراری
Joao Tavares and Steven M. Opal
- ۹۹ عفونت‌های ناشی از خدمات سلامت
Steven "Shaefer" Spires and Thomas R. Talbot
- ۱۰۰ عفونت‌های مقاربتی
philip A. Chan and Susan Cu-uvin
- ۱۰۱ عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز)
Brian T. Montague, Aadia I. Rana, Edward J. Wing, and Timothy P. Flanigan
- ۱۰۲ عفونت‌ها در افراد دچار اختلال ایمنی
Staci A. Fischer
- ۱۰۳ بیماری‌های عفونی مسافران: عفونت‌های ناشی از تک‌یاختگان و کرم‌ها
Rebecca Reece, Aadia I. Rana, and Erna Milunka Kojic



مکانیسم‌های دفاع میزبان علیه عفونت

Bharat Ramratnam and Edward J. Wing

غیر تقسیم‌شونده غیرفعال مبتلا هستند. تقریباً یک‌سوم جهان به طور نهفته مبتلا هستند، اما فقط ۱۰٪ به سمت یک بیماری فعال پیشرفت می‌کنند. نقص ایمنی (مثل عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی [HIV]) و عواملی چون سن، خطر پیشرفت از حالت نهفته به فعال را افزایش می‌دهند. ماهیت بدون علامت یک عفونت نباید به طور خودبه‌خود با نهفتگی یا خاموش بودن پاتوژن مساوی قرار داده شود. برای مثال، عفونت مزمن HIV-1 به اشتباه، داشتن مرحله طولانی نهفته یا خاموش قبل از ایجاد نقص ایمنی و عفونت‌های فرصت‌طلب در میزبان تعریف شد. با این حال، اغلب افراد مبتلا به HIV-1 که درمان نشده‌اند حاوی ویروس فعال تکثیرشونده هستند که لنفوسیت‌های $CD4^+T$ را روزانه می‌کشد، هرچند تأثیرات تجمعی تا زمانی که سطح لنفوسیت‌های $CD4^+T$ به زیر ۲۰۰ سلول در میلی‌لیتر بعد از ۸ تا ۱۰ سال عفونت نرسد، آشکار نخواهد شد. افراد مبتلا می‌توانند دیگران را مبتلا کنند که ربطی به بی‌علامت بودن ندارد و در کشورهای با منابع کافی درمان بدون توجه به سطح لنفوسیت‌های $CD4^+T$ توصیه می‌شود. درمان، تخریب ایمنی توسط ویروس را متوقف می‌کند، بار ویروس در ترشحات ژنیتال را کم، و خطر انتقال HIV-1 را کم می‌کند.

میزبان علیه پاتوژن؛ پیروزی، مرگ، یا زندگی هم‌زمان

عوامل متعددی هستند که تعیین می‌کنند ما می‌توانیم با موفقیت در هم‌زیستی با فلور میکروبی طبیعی خود زندگی کنیم، یا این‌که در مقابل مواجهه با عوامل بیماری‌زای خارجی مقاومت کنیم، یا این‌که در یک محیطی آکنده از طیف بسیار وسیع از میکروب‌ها زنده بمانیم یا بمیریم؛ عواملی مثل: سن، تغذیه، بیماری‌های طبی زمینه‌ای (مثل دیابت شیرین، بیماری مزمن ریوی) و ماهیت مواجهه (مثلاً بیماری‌زایی میکروبی، ماده تلقیحی^۱). نتیجه توسط دفاع‌های میزبان، شامل سدها (مثل پوست)، ایمنی ذاتی (مثل فاگوسیت‌ها) و پاسخ‌های اختصاصی شامل آنتی‌بادی‌ها و وقایع تحت تنظیم سلول‌های T تعیین می‌شود.

میزبان انسانی یک دستگاه دفاعی چندلایه برای مقابله با ارگانسیم‌های عفونی ایجاد کرده است، و این مقابله می‌تواند منجر به یکی از چهار نتیجه زیر شود: مرگ میزبان انسانی، حذف پاتوژن، زندگی مصالحت‌آمیز هر دو در یک هم‌زیستی، یا یک همراهی که ذات نهفته آن با زمان و در فشارهای بیولوژیک بیش‌تر تغییر می‌کند. برای مثال، پنومونی پنوموکوکی می‌تواند فرد را بکشد، یا دفاع میزبان می‌تواند ارگانسیم را حذف کند. *Escherichia Coli* و *Bacteroides fragilis* در روده زنده می‌مانند و به میزبان در یک رابطه هم‌زیستانه کمک می‌کنند تا از خود محافظت کند. اغلب افراد مواجهه‌یافته با *Mycobacterium tuberculosis* بی‌علامت هستند و به طور نهفته به یک ارگانسیم

1- inoculum



طبقه‌بندی دفاع‌های میزبان و خطر عفونت

اهمیت نسبی دفاع‌های ذاتی و اکتسابی به بهترین شکل، در افراد مبتلا به نقص در یکی از اجزاء، آشکار می‌شود. برای مثال، شیمی‌درمانی که منجر به حذف سلول‌های ایمنی مثل نوتروفیل‌ها می‌شود، میزبان را مستعد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی و قارچی می‌کند. کمبود مادرزادی ایمونوگلوبولین‌ها خطر عفونت‌هایی که به طور معمول توسط آنتی‌بادی‌ها متوقف می‌شوند مثل *Streptococcus pneumoniae* و *Haemophilus influenzae* را زیاد می‌کند. مهار فارماکولوژیک فاکتور نکروز توموری α (TNF- α) خطر ایجاد عفونت فعال را در افراد مبتلا به فرم نهفته سل زیاد می‌کند. پزشکان با دکاوت، بروز افزایش یافته‌ی عفونت‌های غیرمعمول مثل *Pneumocystis jiroveci* در میان مردان جوان را حاکی از یک سندرم نقص ایمنی جدید دانسته که بعدها به نام HIV-1 شناخته شد.

دفاع‌های میزبان در برابر عفونت را می‌توان به دفاع‌های غیرایمونولوژیک، ایمنی ذاتی، و ایمنی اختصاصی یا اکتسابی تقسیم کرد. دفاع‌های ایمنی میزبان علیه پاتوژن‌های میکروبی شامل سلول‌ها و مولکول‌هایی هستند که در محل‌های محیطی، مثل پوست و زیر مخاط، و در بافت‌های لنفوئیدی مثل غدد لنفاوی، لوزه‌ها، طحال و پلاک‌های Peyer قرار دارند.

برای بحث عمیق‌تر درباره این موضوعات، لطفاً به فصول ۴۵ تا ۵۰ در بخش ۷ «اصول ایمونولوژی و التهاب» در کتاب پزشکی سیسیل - گلدمن، ویرایش ۲۵ رجوع کنید.

دفاع‌های غیرایمنی میزبان

دفاع‌های غیرایمنی میزبان شامل سدهای اپی‌درمی و مخاطی هستند که به طور فیزیکی مانع از ورود پاتوژن‌ها به بدن می‌شوند. دفاع‌های مجرای تنفسی وابسته به مخاطی^۱ می‌باشد، که پاتوژن‌ها را گیر می‌اندازد و وابسته به عملکرد مژگانی^۲ و سرفه‌ای می‌باشد که به طور پیوسته مخاط و ارگانیس‌ها را از ریه‌ها و مجاری هوایی فوقانی پاک می‌کنند. ویروس‌های تنفسی شامل آنفلوآنزا، می‌توانند عملکرد

سیلیاری را مهار کنند یا به طور کلی غشاهای مخاطی را سخت کنند که به باکتری‌ها فرصت ایجاد کلونی و عفونت را می‌دهند. سکنه، داروها، یا دیگر دلایل کاهش رفلکس سرفه ممکن است منجر به پاکسازی ضعیف ترشحات، مخاط، و پاتوژن‌ها شوند و عفونت ریوی ایجاد کنند. سیگار و مواجهه با سموم صنعتی مثل سیلیکا می‌توانند به طور مشابه باعث کاهش دفاع‌های ریه، مثل کاهش عملکرد مژگانی شوند که منجر به عفونت می‌شوند. علاوه بر عملکرد سرفه و مژک‌ها، ماکروفاژهای آلوئولی که در پارانشیم ریه هستند نقش ضروری در پاکسازی اولیه و کشتن پاتوژن‌ها دارند.

دفاع‌های گوارشی شامل اسید معدی است، که بسیاری از ارگانیس‌ها را می‌کشد، و همچنین استفراغ و اسهال، که پاتوژن‌ها را از مجرای گوارشی پاک می‌کنند. در حساسیت باکتری‌ها به دفاع‌های میزبان، تنوع بسیار زیادی وجود دارد. برای مثال حتی ۱۰ عدد از ارگانیس‌م شینگلا می‌تواند عفونت ایجاد کند، در حالی که ۱۰^۵ تا ۱۰^۸ *Vibrio cholera* برای عفونت‌زایی لازم است.

مجرای ادراری به طور فیزیکی توسط جریان ادرار، اسیدی بودن ادرار، و پروتئین‌های ضد باکتریایی محافظت می‌شود. بیماری‌هایی که در این عوامل اختلال ایجاد می‌کنند (مثل هیپرتروفی پروستات، سنگ‌های کلیوی) ممکن است منجر به استاز و عفونت شوند. ورود مکانیکی باکتری‌ها از طریق پیشابراه به مثانه، مانند آنچه در زنان هنگام مقاربت رخ می‌دهد، می‌تواند منجر به کلونیزاسیون مثانه و عفونت شود. آسیب‌ها یا وسایلی که به سدهای آناتومیک آسیب بزنند یا آن را رد کنند به طور شایع منجر به عفونت می‌شوند. مثال‌هایی از این دست، شامل سوختگی‌ها، کاتترهای وریدی، لوله‌گذاری تنفسی، کاتترهای ادراری، جراحی و تروما هستند.

فلور میکروبی طبیعی روی پوست و در مجاری تنفسی و گوارشی یک جزء مهم دفاع میزبان هستند. فلور طبیعی با پاتوژن‌ها بر سر مواد غذایی رقابت می‌کنند و فعالیت ضد میکروبی خود را دارند. از بین رفتن فلور طبیعی توسط آنتی‌بیوتیک‌ها به ارگانیس‌هایی که عفونت‌های فرصت‌طلب ایجاد کنند، مثل گونه‌های *Candida*

1- mucus

2- ciliary



در سطح فاگوسیت‌ها شامل گیرنده‌های شبه ناقوسی^۱ (TLRs)، که اولین بار در مگس میوه، *Drosophila* شناسایی شدند؛ گیرنده‌های شبه کنش‌گاه اولیگومریزاسیون (که گیرنده‌های شبه NOD هم‌نام دارند)؛ گیرنده‌های شبه لکتین نوع C؛ و گیرنده‌های داخل سلولی که RNA دو رشته‌ای را شناسایی می‌کنند، هستند. TLRها به طور گسترده مطالعه شده‌اند (جدول ۳-۸۶). TLRها در انواع مختلفی سلول وجود دارند که شامل ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک هستند. وقتی پاتوژنی به TLR در سطح سلول چسبید و شناسایی شد منجر به فعال شدن عوامل رونویسی هسته‌ای، شامل عامل κB هسته‌ای می‌شود. این منجر به تحریک تولید سیتوکین‌های متعددی می‌شود که در پاسخ التهابی مهم هستند شامل اینترلوکین-۱ ($IL-1$)، $IL-6$ ، $IL-10$ ، $IL-15$ ، $TNF-\alpha$ و فاکتورهای رشد (جدول ۲-۸۶). این سیتوکین‌ها پاسخ التهابی را از طریق فعال کردن سلول‌های عامل و تحریک بسیاری فاکتورهای التهابی دیگر شامل $IL-2$ ، اینترفرون‌ها، پروتئین واکنشی C، اجزای کمپلمان و فاکتورهای رشد، تقویت می‌کنند.

فاکتورهای کمپلمان، پروتئین‌ها و آنزیم‌های محلولی هستند که در کبد ساخته می‌شوند. فعال شدن کمپلمان از طریق مسیرهای متعددی رخ می‌دهد که در ایمنی ذاتی و اکتسابی، همان‌طور که در شکل ۱-۸۶ نشان داده شده است، دخیل هستند. فعال شدن کمپلمان می‌تواند در نتیجه اتصال مجموعه ایمنی آنتی‌ژن - آنتی‌بادی به C^1 ، مسیر اتصال لکتین به مانوز، یا مسیر جایگزین^۲ رخ می‌دهد، که می‌تواند توسط اجزای دیواره سلولی باکتریایی فعال شود، رخ دهد.

آبشار کمپلمان منجر به ایجاد میدل C^3 می‌شود، که پروتئینی است که C^3 را می‌شکند. شکستن C^3 منجر به ایجاد پروتئین‌های متعددی (C^3a ، C^4a و C^5a) می‌شود که ترشح هیستامین از ماست‌سل‌ها را تحریک می‌کنند و منجر به اتساع عروقی، افزایش نفوذپذیری اندوتلیال، و جذب نوتروفیل‌های فعال شده می‌شوند. محصول دوم تجزیه C^3 ، که C^3b است، در اتصال با ایمونوگلوبولین G (IgG) فاگوسیتوز پاتوژن‌ها را تحریک می‌کند. فعال شدن C^5-9 منجر به لیز باکتریایی می‌شود. بیماری‌رانی که در C^5-9 نقص

Clostridium difficile در روده فرصت کلونیزاسیون و بعد ایجاد عفونت می‌دهد.

بعد از این‌که پاتوژن، سدهای آنا‌تومیک اولیه را رد کرد، اعضای که ارگانیزم‌ها را از خون و لنف پاک می‌کنند، شامل کبد، طحال، و گره‌های لنفاوی، نقش اساسی ایفا می‌کنند. نداشتن طحال، استعداد بیمار را برای سپسیس شدید توسط باکتری‌های کپسول‌دار، شامل *S.pneumoniae*، *Neisseria meningitidis* و *H.influenzae* افزایش می‌دهد. سیروز کبدی به خون ورید پورت اجازه می‌دهد، تا کبد را دور بزند که استعداد عفونت توسط فلور روده را افزایش می‌دهد.

ایمنی ذاتی

ایمنی ذاتی به سلول‌ها، مولکول‌ها، و گیرنده‌های سلولی اطلاق می‌شود که پاتوژن‌ها را در محل عفونت شناسایی کرده و منجر به ایجاد پاسخ التهابی غیراختصاصی می‌شوند. جدول ۱-۸۶ ایمنی ذاتی و اکتسابی را مقایسه کرده است. پاسخ ایمنی ذاتی نسبتاً غیراختصاصی، ثابت، سریع، و بدون حافظه است. ایمنی اکتسابی بسیار اختصاصی، و کند طی عفونت اولیه رخ می‌دهد و می‌تواند بعد از عفونت اولیه به طور سریع‌تر و شدیدتری برانگیخته شود.

مولکول‌هایی که در ایمنی ذاتی و اکتسابی دخیل هستند شامل سیتوکین‌ها، کموکین‌ها و اینتگرین‌ها می‌باشند. سیتوکین‌ها پروتئین‌های محلولی هستند که عملکردهای زیادی شامل تحریک رشد سلولی و فعال کردن آنها و هم‌چنین تنظیم پاسخ ایمنی دارند (جدول ۲-۸۶). عملکرد آنها از تحریک تولید و فعال کردن سلول‌های التهابی شامل نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و ائوزینوفیل‌ها تا عملکرد مستقیم ضد ویروسی اینترفرون‌ها متغیر است. بعضی، سلول‌های اندوتلیال را فعال کرده و تب ایجاد می‌کنند، در حالی که بقیه تنظیمی هستند و پاسخ التهابی را کاهش می‌دهند.

گرادیان غلظتی کموکین‌ها در بافت، لکوسیت‌ها را به محل‌های التهاب فرامی‌خواند. اینتگرین در سطح لکوسیت‌ها منجر به اتصال به گیرنده‌های سلول‌های دیگر مثل اندوتلیوم عروقی می‌شود. این اولین مرحله از جذب و مکان‌یابی لکوسیت‌ها به محل التهاب است.

گیرنده‌های نسبتاً غیراختصاصی شناسایی‌کننده پاتوژن

1- toll-like receptors 2- alternative pathway
3- C_3 Convertase



جدول ۱-۸۶ ویژگی‌های پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی

پاسخ ذاتی	پاسخ اکتسابی
بدون حافظه: کیفیت و شدت پاسخ ثابت	حافظه: پاسخ با هر بار مواجهه سازگار می‌شود.
تعداد محدودی از الگوهای مولکولی کلی و ثابت را که در سطح یا تولید شده توسط پاتوژن‌ها هستند، شناسایی می‌کند.	طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها* که در سطح یا تولید شده توسط پاتوژن‌ها هستند را شناسایی می‌کند.
شناسایی الگوها توسط تعداد کمی گیرنده‌ها	شناسایی آنتی‌ژن توسط طیف وسیعی از گیرنده‌های اختصاصی آنتی‌ژن
پاسخ سریع در برخورد اول	پاسخ در برخورد اول ۲-۱ هفته؛ در برخورد دوم ۷-۳ روز طول می‌کشد.

* آنتی‌ژن یک ساختار مولکولی است (مثل پروتئین، پپتید، لیپید، کربوهیدرات) که پاسخ ایمنی را برمی‌انگیزد.

از فضای درون عروقی به بافت التهابی از طریق یک روند پیچیده‌ی تنظیمی توسط اینترگرین مهاجرت می‌کنند که شامل گیرنده‌هایی روی نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال است. بعد نوتروفیل‌های فعال شده در مسیر گرادیان شیمیایی (کمکین‌ها) به سمت محل التهاب می‌روند. نوتروفیل‌ها ماشین‌های کشتاری هستند که گرانول‌هایی دارند که تا ۱۰۰ نوع مختلف مولکول ضد میکروبی دارند. محتویات گرانول‌ها از طریق درون سلولی به درون فاگوزوم‌ها بعد از فاگوسیتوز پاتوژن‌ها می‌شوند یا به طریق خارج سلولی پیرامون پاتوژن‌ها می‌شوند. فاگوسیتوز توسط اپسونین‌اسیون پاتوژن (اتصال آنتی‌بادی و کمپلمان) به شدت افزایش می‌یابد. مکانیسم میکروب‌کشی اصلی نوتروفیل‌ها تولید سوپراکسید (تولید آنیون سوپراکسید کاتالیز شده توسط NADPH) و بعد تبدیل به هیدروژن پراکسید است. بسیاری از مولکول‌های گرانول‌های دیگر مثل کاتپسین‌ها، الاستازها، دیفنسین‌ها، و کلاژناز به روند کشتار کمک می‌کنند. مکانیسم‌های مشابه در فاگوسیت‌های دیگر مثل ماکروفاژها وجود دارد.

اُتوزینوفیل‌ها که بیش‌تر در بافت‌ها هستند تا گردش خون، به خصوص در دفاع در مقابل انگل‌های چندسلولی مثل کرم‌های انگلی مهم هستند. رشد و تمایز اُتوزینوفیل‌ها توسط IL-5 تحریک می‌شود. اُتوزینوفیل‌ها توسط مدیاتورهای مختلفی فعال و فراخوانده می‌شوند که شامل فاکتورهای کمپلمان و لکوترین‌ها هستند. گرانول‌های اُتوزینوفیل حاوی پروتئین‌های کاتیونی خاصی هستند که برای انگل‌ها

دارند به خصوص به ابتلا به ارگانیسم‌هایی مثل *Neisseria gonorrhoeae* و *N. meningitidis* هستند. فعال شدن کمپلمان توسط پروتئین‌های تنظیمی متعددی تنظیم می‌شود، مثل مهارکننده‌ی استراز C^1 که فعال شدن نامناسب مسیر کلاسیک فعال شدن کمپلمان را مهار می‌کند.

پاسخ التهابی منجر به نشانه‌های التهاب شامل اریتم، حساسیت به لمس، گرمی، و تورم می‌شود. التهاب می‌تواند توسط میکروارگانیسم‌ها در بافت، آسیب بافتی یا ایمنی اکتسابی مختل (مثل آنتی‌بادی‌های خودی) شروع شود. پاسخ شامل مولکول‌های التهابی که قبلاً توصیف شدند و لکوسیت‌های بافتی و مهاجر است. نوتروفیل‌ها نقش اساسی در تظاهرات بالینی التهاب در بافت دارند و بیماران مبتلا به نوتروپنی اغلب نشانه‌های التهاب در محل عفونت شدید را ندارند.

نوتروفیل‌ها فاگوسیت‌های منشأ گرفته از مغز استخوان هستند که تولید آنها به شدت حین عفونت، از طریق عملکرد فاکتورهای رشد تولید شده توسط ماکروفاژها، شامل فاکتور تحریک کلونی گرانولوسیتی (G-CSF) و فاکتور تحریک کلونی گرانولوسیت - ماکروفاژی (GM-CSF) افزایش می‌یابد. نوتروفیل‌ها در خون گردش کرده، به محل‌های التهاب جذب شده و توسط فاکتورهای کموتاکتیک فعال می‌شوند، که شامل پپتیدهای فرمیل تولید شده توسط باکتری‌ها، کمپلمان C^3a و C^5a ، IL-8، اینترفرون، و لکوترین‌ها به خصوص لکوترین B^4 هستند. نوتروفیل‌های

جدول ۲-۸۶

سیتوکین‌ها

گیرنده	عملکرد	اهداف	منشأ سلولی	سیتوکین
CD121a or CD121b	سیتوکین با «دو عملکرد» که در شروع پاسخ التهابی و تنظیم بیان ژن نقش دارد.	Wide variety	Epi, fibroblasts, damaged or dying cells	IL-1 α
CD121a or CD121b	فعال شدن لکوسیتی، افزایش چسبندگی اندوتلیوم	T,B,M,End,other	M,B	IL-1 β
CD122/CD25	تکثیر و تنظیم سلول T	TB,NK,M,oligo	T	IL-2
CD123/CDw131	تکثیر و تمایز پیش‌سازهای خون‌ساز	Ery,G	T, * Mas,Eos,NK,End	IL-3
CD124/CD132	تمایز سلول‌های T _H 2 و B	B,T,End	Mas,T,M	IL-4
CD125/CDw131	تمایز رشد سلول‌های B و اتوزینوفیل‌ها	Eos,B	Mas,T,Eos	IL-5
CD126/CD130	خون‌سازی، تمایز، التهاب	T,B,other	T,B,M,astrocytes,End	IL-6
CD127/CD132	تکثیر سلول‌های B پیش و پس از تکامل، T، افزایش سیتوکین‌های پیش‌التهابی	pB,pT	Bone marrow and thymic stroma	IL-7
CD128	جاذب شیمیایی	PMN,Bas,L	M,L,other	IL-8
	تولید IgE، IgG، IgM را پیش می‌برد	T,B	T _H 2*	IL-9
CD210	T _H 1 را مهار می‌کند، DTH، T _H 2 را تحریک می‌کند.	T,B,Mas,M	CD8 ⁺ T, * T _H 2, (B), ⁺ M	IL-10
	تشکیل استئوکلاست	Bone marrow stroma		IL-11
CD212	تولید IFN- γ و TNF- α را توسط سلول‌های T و NK تحریک می‌کند، IL-10 را کاهش می‌دهد.	T,NK	DC,B,T	IL-12
	تنظیم‌کننده T _H 2، IL-1، IL-6، IL-8، IL-10، IL-12 را کاهش می‌دهد.	T _H 2,B,M	T _H 2*, * Mas, NK	IL-13
	تکثیر را تحریک می‌کند، ترشح Ig را مهار می‌کند.	B*	T	IL-14
	تکثیر	T,B*	M,Epi	IL-15
	جاذب شیمیایی CD4 ⁺	CD4 ⁺ T*	Eos,CD8 ⁺ T*	IL-16
	تولید استئوکلاست، رگ‌سازی	Epi,End,other	(T)	IL-17
	تولید IFN- γ را تحریک می‌کند، فعالیت NK را بیش‌تر می‌کند.	T _H 1,NK	M	IL-18
	پیش‌التهابی	Wide variety	Tn, NK, Epi	IL-32
	ضد التهاب، بهبود زخم را تسریع می‌کند	Many cell types	Eos, others	TGF- β
CD120a and CD120b	واسطه‌ی واکنش‌های التهابی	M,PMN,T,End, others	M,* PMN,T,B,NK	TNF- α
CD120a and CD120b	واسطه‌ی واکنش‌های التهابی	Wide variety	L	TNF- β



جدول ۲-۸۶ سیتوکین‌ها (ادامه)

گیرنده	عملکرد	اهداف	منشأ سلولی	سیتوکین
	MHC کلاس I را افزایش می‌دهد، تکثیر ویروسی را مهار می‌کند.	Wide variety	L,Epi,fibroblasts	IFN- α
	MHC کلاس I را افزایش می‌دهد، تکثیر ویروسی را مهار می‌کند.	Wide variety	Epi,fibroblasts	IFN- β
CD119	ضد ویروسی، ضد انگل، مهار تکثیر، بیان MHC کلاس I و II را افزایش می‌دهد.	T,B,M,NK,End	CD8 ⁺ , * (CD4 ⁺),NK	IFN- γ
CD115	رشد و تمایز Ms رشد و تمایز Gs	M G	L,M,G,End,Epi,others T, * M,End	M-CSF G-CSF
CD116	رشد و تمایز سلول‌های رده‌های Gs و Mye را تحریک می‌کند.	pG,pMye	T,M,End,Mas	GM-CSF
	فعالیت ضد آپوپتوز برای ماکروفاژها، بقاء سلول‌های M را افزایش می‌دهد.	M	M	MIF

From Doan T, Melvold R, Viselli S, Waltenbaugh C: Immunology, ed 2, Philadelphia, 2012, Lippincott, Williams & Wilkins.

B,B cells; Bas, basophils; CSF, colony-stimulating factor; DC, dendritic cells; DTH, delayed-type hypersensitivity; End, endothelium; Eos eosinophil; Epi, epithelium; Ery, erythrocytes; G, granulocytes; IFN, interferon; IL, interleukin; L, lymphocytes; M, macrophagen Mas, mast cells; MHC, major histocompatibility complex; MIF, macrophage migration inhibitory factor; Mye, myeloid; NK, natural killer cells; p, precursor; PMN, neutrophils; oligo, oligodendrocytes; T, T cell; TGF, transforming growth factor; TH helper T cell subset; TNF, tumor necrosis factor.

* سلول‌های فعال شده

⁺ پراکنش نشان می‌دهد که فقط یک زیرگروه از انواع سلولی مشخص شده سیتوکین را تولید می‌کنند.

روزهای زیادی در خون گردش می‌کنند. بعد آنها به بافت‌ها مهاجرت کرده، که در آنجا پاتوژن‌ها و باقی‌مانده‌ها را فاگوسیت‌ه کرده و میکروارگانیسم‌ها را می‌کشند، که اینها بعد از فعال شدن توسط فراورده‌های باکتریایی مثل لیپوپلی‌ساکارید (LPS)، اینترفرون- α و سیتوکین‌های دیگر رخ می‌دهد.

ویژگی‌ها و عملکرد ماکروفاژها وابسته به بافت است. ماکروفاژهای آلوئولی در ریه به طور پیوسته در مواجهه با ذرات هوایی و پاتوژن‌های هوایی هستند در حالی که میکروگلیا در مغز، محیط و عملکرد بسیار متفاوتی دارند. ماکروفاژها، باقی‌مانده‌های سلولی را بعد از التهاب حاد پاک می‌کنند و برای همین نظافت‌کاران بافت‌های محیطی

سمی‌اند. همچنین ائوزینوفیل‌ها نقش مهمی در واکنش‌های آلرژیک و بیماری‌هایی مثل آسم دارند.

بازوفیل‌ها در خون و ماست‌سل‌ها در بافت، حاوی گرانول‌های هیستامین هستند. آنها می‌توانند توسط فاکتورهای کمپلمان و آنتی‌ژن - IgE متصل شونده به سطح ماست‌سل‌ها فعال شوند. هیستامین یک آمین با وزن مولکولی پایین کوتاه‌اثر است که از طریق چهار گیرنده‌ی متفاوت هیستامینی اثر می‌کند. اعمال آن شامل تنگی نایژه‌ها و انقباض عضلات صاف نایژه‌ای، خارش، درد، اتساع عروقی، و افزایش نفوذپذیری عروقی است. همچنین هیستامین در ترشح اسید معده، بیماری مسافرت^۱، و سرکوب خواب نقش دارد. آنتی‌هیستامین‌های معمول ضد این اثرات هستند.

مونوسیت‌های خون در مغز استخوان ساخته شده و برای

1- motion sickness





جدول ۳-۸۶ گیرنده‌های شبه ناقوسی

بیان PRR	پاتوژن	PAMP	PRR
mDC	با کتری‌های گرم مثبت	Peptidoglycan	TLR2
mDC	ویروس‌ها	RNA دو رشته‌ای	TLR3
mDC	با کتری‌های گرم منفی	Lipopolysaccharide	TLR4
pDC	ویروس‌ها	RNA تک رشته‌ای	TLR7
pDC	ویروس‌ها	DNA دو رشته‌ای	TLR9

From Kumar P, Clark M, editors: Kumar and Clark's clinical medicine, ed 8, London, 2012, Elsevier.

mDC, Mature dendritic cell; PAMP, pathogen-associated molecular pattern; pDC, precursor dendritic cell; PRR, pattern recognition receptor, TLR, toll-like receptor.

اصلی عرضه کننده آنتی‌ژن (APCs) در بدن هستند. سلول‌های کشنده ذاتی (NK) لنفوسیت‌های T هستند که سلول‌های غیرطبیعی، شامل سلول‌های آلوده به ویروس و سلول‌های تومورال خاصی را می‌کشند. آنها نیازی به حساس شدن با آنتی‌ژن برای تولید پرفورین، یک پروتئین ایجادکننده سوراخ با اثرات کشنده، ندارند. آنها جزئی از دفاع خط اول در مقابل عفونت‌های ویروسی هستند، تا این‌که ایمنی اکتسابی ایجاد شود.

ایمنی اکتسابی

پاسخ ایمنی اکتسابی مکانیسم‌های محافظتی به شدت اختصاصی مقابل پاتوژن‌ها تولید می‌کند (جدول ۱-۸۶). پاسخ اختصاصی، می‌تواند سریعاً توسط سلول‌های خاخره B و T، سال‌ها بعد از عفونت در صورت مواجهه دوباره با پاتوژن خاص فراخوانده شود. ظرفیت ایمنی اکتسابی برای محافظت مقابل پاتوژن‌های مختلف حقیقتاً حیرت‌آور است. تخمین زده شده است که سلول‌های B می‌توانند 10^{14} مولکول ایمونوگلوبولین مختلف تولید کنند، و سلول‌های T می‌توانند تا 10^{18} گیرنده‌ی سلول T (TCR) برای آنتی‌ژن‌های خاص داشته باشند.

لنفوسیت‌های B

آنتی‌بادی‌ها گلیکوپروتئین‌هایی هستند که توسط سلول‌های B ساخته شده و الگوهای ساختاری اصلی خاصی (اپی‌توپ‌ها) را روی پاتوژن‌های میکروبی شناسایی می‌کنند.

هستند. ماکروفاژها سیتوکین‌های مختلفی که در روند التهاب مهم هستند شامل IL-1، TNF- α ، IL-6، IL-15 و فاکتورهای رشد لکوسیتی تولید می‌کنند.

تب هنگام التهاب و عفونت، ناشی از سیتوکین‌هایی مثل IL-1 و TNF- α است که توسط ماکروفاژها به گردش خون رها می‌شوند. این مولکول‌ها سطح پروستاگلاندین‌ها در هیپوتالاموس را بالا می‌برند که سطح پایه‌ی دمای بدن را بالا می‌برد. این، مکانیسم‌های تنظیم حرارتی را تحریک می‌کند تا دمای مرکزی بدن افزایش یابد.

ماکروفاژها نقش اساسی در تشکیل گرانولوم دارند. برای مثال، ماکروفاژها در کنترل مایکوباکتری‌های اسیدفست که سخت کشته می‌شوند مثل *M. tuberculosis* یا قارچ‌ها از طریق محصور کردن ارگانیزم‌های زنده در گرانولوم نقش مهمی دارند. همچنین ماکروفاژها آنتی‌ژن‌های نشأت گرفته از پاتوژن‌های میکروبی را به سلول‌های T عرضه می‌کنند که به شروع ایمنی اکتسابی کمک می‌کند. سلول‌های رده‌های میلوئید می‌توانند پاسخ ایمنی را کنترل کنند و سلول‌های سرکوبگر نشأت گرفته از میلوئید نامیده می‌شوند.

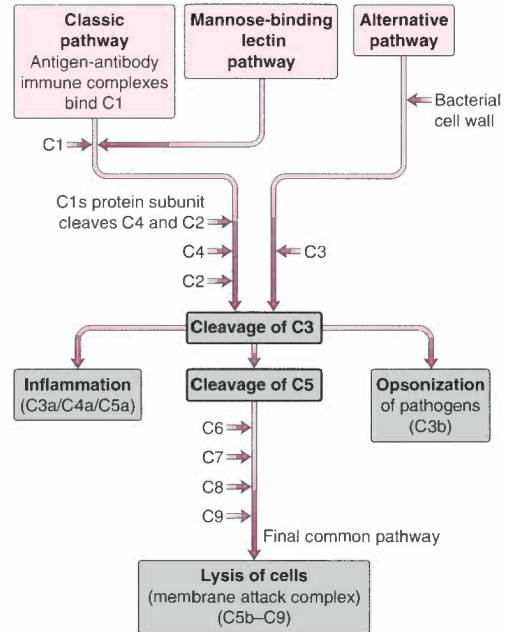
سلول‌های دندریتیک از پیش‌سازهای میلوئید یا لنفوسیتیک منشأ می‌گیرند. سلول‌های دندریتیک اساساً در بافت‌هایی که احتمال دارد پاتوژن‌ها از آن وارد بدن شوند مثل پوست، مجرای گوارش، طحال و مجرای تنفس یافت می‌شوند. این سلول‌ها زوائد شبه شاخه‌ای سیتوپلاسمی دارند (که براساس آن نام‌گذاری شده‌اند) و با روشی مشابه ماکروفاژها پاتوژن‌ها را فاگوسیت می‌کنند. آنها سلول‌های



از جفت رد شده و ایمنی را برای نوزادان تا ماه‌ها فراهم می‌کنند. مولکول‌های IgA آنتی‌بادی‌های ترشحی هستند که در سطوح مخاطی اثر کرده و آنتی‌بادی غالب در ترشحات خارجی مثل موکوس هستند. IgE مسئول واکنش‌های آلرژیک و دفاع مقابل انگل‌ها است. IgD یک مولکول تنظیم‌کننده ایمنی است که ظرفیت فعال کردن ایمنی ذاتی را دارد.

از لحاظ ساختار آنتی‌بادی‌ها از دو زنجیره سنگین بزرگ و دو زنجیره سبک کوچک تشکیل شده‌اند (شکل ۲-۸۶). هر زنجیره سنگین و سبک یک منطقه ثابت و یک منطقه متغیر دارند. ایزوتوپ‌های پنج‌گانه‌ی زنجیره سنگین کلاس آنتی‌بادی (IgD و IgE، IgA، IgG، IgM) را مشخص کرده و دو نوع زنجیره سبک (μ و κ) داریم. محل اتصال آنتی‌ژن در هر مولکول از مناطق متغیر زنجیره سنگین و سبک تشکیل شده است. دو محل اتصال در هر مولکول وجود دارد. گیرنده سلول B از ایمونوگلوبولین خاص آن سلول B تشکیل شده است. سلول‌های B تحریک‌نشده یک مولکول IgM در سطح خود دارند. بعد از تحریک سلول‌های B ممکن است اول آنتی‌بادی‌های IgM تولید کنند. بعداً سلول B ممکن است نوع آنتی‌بادی تولید شده را عوض کند (مثلاً از IgM به IgG) و به یک پلاسماسل که مقادیر زیاد آنتی‌بادی تولید می‌کند یا سلول خاطره طولانی‌مدت تبدیل شود. سلول‌های B اختصاصیت خود برای آنتی‌ژن را عوض نمی‌کنند.

منطقه‌ی ثابت زنجیره‌های سنگین قسمت F_c را تشکیل می‌دهد که بعد از این که ایمونوگلوبین به آنتی‌ژن وصل شد می‌تواند به گیرنده‌ی F_c در سطح سلول نوتروفیل، ماکروفاژ و سلول دندریتیک وصل شود. این تعامل، مجموعه‌ی آنتی‌ژن - آنتی‌بادی را به سلول‌های فاگوسیت وصل می‌کند و با توجه به ایزوتوپ آن منجر به اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز یا فعال شدن مسیر کلاسیک کمپلمان می‌شود. انسان‌ها می‌توانند میلیاردها آنتی‌بادی مختلف تولید کنند و این تنوع حاصل سامان‌دهی ژن‌هایی است که منطقه متغیر آنتی‌بادی‌ها را رمزگردانی^۳ می‌کنند. دو استراتژی اصلی که اجازه می‌دهند انسان‌ها آنتی‌بادی‌های اختصاصی را



شکل ۱-۸۶ مسیر کمپلمان و دیگر عملکردهای عامل.

در دفاع ضد میکروبی، اتصال آنتی‌بادی به یک پاتوژن می‌تواند پاتوژن را از عفونی کردن سلول باز دارد یا اثر سم آن را خنثی کند (خنثی‌سازی)؛ فاگوسیتوز توسط سلول‌های فاگوسیت مثل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را پیش ببرد (اپسونیزاسیون)؛ آبشار کمپلمان را فعال کند؛ یا سلول عفونی را در روند سیتوتوکسیسیته وابسته به آنتی‌بادی سلولی بکشد (ADCC)^۲.

دفاع‌های وابسته به آنتی‌بادی عموماً در فضای خارج سلولی رخ می‌دهند. دفاع‌های وابسته به سلول T اساساً روی ارگانیزم‌های درون سلولی اثر دارند (آنهایی که وارد سلول شده و درون سلول زنده می‌مانند)؛ ۵ گروه اصلی آنتی‌بادی (ایزوتوپ‌ها) در جدول ۴-۸۶ خلاصه شده‌اند. ثابت‌سازی کمپلمان توسط مولکول‌های IgM و IgG است در حالی که اپسونیزاسیون توسط IgG و IgA است. آنتی‌بادی‌های IgG

1- neutralization

2- antibody-dependant cellular cytotoxicity

3- encoding



جدول ۴-۸۶

ویژگی‌های ایمونوگلوبین‌های انسانی

ویژگی		IgE	IgD	IgM	IgA	IgG	ویژگی
ε	δ	μ	α	γ	کلاس Zنجیره H		
۱۹۰/۰۰۰	۱۸۰/۰۰۰	۹۰۰/۰۰۰	۱۷۰/۰۰۰	۱۵۰/۰۰۰	وزن مولکولی (تقریبی)		
۰	۰	++++	۰	++	ثابت‌سازی کمپلمان (کلاسیک)		
۰	۰	۰	++	++++	فعالیت اپسونیک (برای اتصال)		
++++	۰	۰	۰	۰	فعالیت شناسایی		
۲mg/dL	۲mg/dL	۱۰۰-۱۵۰mg/dL	۱۵۰-۳۵۰mg/dL	۱۵۰۰mg/dL	غلظت سرمی (تقریبی)		
روز ۲/۵	روز ۳	روز ۵	روز ۶	روز ۲۳	نیمه عمر سرمی		
آلرژی؛ ایمنی ضد کرم	تنظیم ایمنی التهاب	پاسخ اولیه؛ ثابت‌سازی کمپلمان	ایمنی ترشحات	پاسخ باز فراخوانی؛ اپسونیزاسیون؛ ایمنی خلال جفتی	فعالیت‌های اصلی		

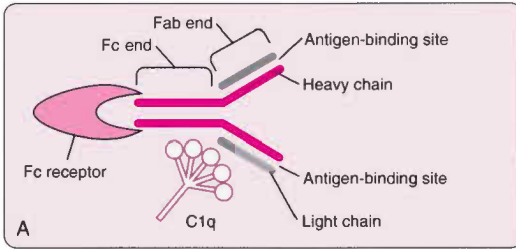
لنفوای ممکن است منجر به تغییر کلاس (مثلاً از IgM به IgG یا بقیه کلاس‌ها) شود. این تغییر، تغییر ایزوتوپ نام دارد و توسط سیتوکین‌های خاصی مثل IL-4، IL-10، IL-5 و بقیه که توسط سلول T ساخته می‌شوند، رخ می‌دهد. تغییر ایزوتوپ به میزبان اجازه می‌دهد تا از عملکردهای مختلف ایزوتوپ‌های مختلف برای یک آنتی‌ژن خاص (مثل ثابت‌سازی کمپلمان برای IgM، فعالیت اپسونیزاسیون برای IgG) استفاده کند. تعامل با سلول T از طریق کمک گیرنده‌ها در سطح سلول‌ها و مولکول‌های محلول تحریکی منجر به تقسیم سلول B و افزایش تولید آنتی‌بادی می‌شود. همچنین سلول‌های B ممکن است به پلاسماسل‌ها تبدیل شوند که آنتی‌بادی سطحی ندارند اما مقادیر زیادی از یک ایزوتوپ ایمونوگلوبین خاص را تولید می‌کنند.

همچنین سلول‌های B ممکن است تحت فراجش سوماتیک قرار گیرند. در این روند سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی، جهش‌های نقطه‌ای در DNA ایمونوگلوبین ایجاد می‌کنند که ممکن است تمایل به آنتی‌ژن را افزایش دهد. این وضعیت ممکن است تولید افزایش یافته‌ی آنتی‌بادی‌ها با تمایل بیش‌تر را تحریک کند و در نتیجه پاسخ سلول‌های B را به شکل ظریفی تنظیم کند. در تعامل با سلول‌های T،

تقریباً برای تمام میکروارگانیزم‌ها تولید کنند، فراجش‌های سوماتیک و نو ترکیبی مناطق متغیر (V)، گوناگونی (D)، و اتصال (J) ژن زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلوبین‌ها هستند. منطقه متغیر زنجیره سنگین توسط ژن‌های V، D و J می‌شود. منطقه‌ی متغیر زنجیره سبک توسط ژن‌های V و J رمزگردانی می‌شود.

بیش از ۱۰۰۰ ژن مختلف V، D و J وجود دارد. طی تمایز سلول B، جابجایی‌های سوماتیک منجر به انتخاب اتفاقی ژن‌های V، D و J زنجیره سنگین و V و J زنجیره سبک می‌شوند. به این شکل یک تعداد بسیار زیادی از انواع زنجیره‌های متغیر تولید می‌شوند. تنوع‌های ژنتیکی بیش‌تر، از جهش‌های سوماتیک در سلول‌های B هنگام مواجهه با آنتی‌ژن‌ها در بافت‌های لنفوی رخ می‌دهد. سلول‌های B آنتی‌بادی‌های خاصی در سطح خود دارند که اختصاصیت خود را از نو ترکیبی (VD) به دست آورده‌اند و ساختارهای سه بعدی را شناسایی می‌کنند. این ساختارهای مولکولی روی سطح پاتوژن‌ها یا سموم تولیدشده توسط آنها هستند.

پاسخ ایمنی سلولی اکتسابی با شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های B خاصی در فولیکول‌های گره‌های لنفوی آغاز می‌شود. آنتی‌بادی‌های IgM توسط سلول‌های B تولید می‌شوند، که گیرنده‌های Ig سطح آنها تمایل به آن آنتی‌ژن داشته باشد. تعامل با سلول‌های T تکمیل‌کننده در گره‌های



شکل ۲-۸۶ ساختار آنتی‌بادی‌ها.

مولکول‌های آنتی‌بادی از دو زنجیره سنگین (خطوط قرمز) و دو زنجیره سبک (خطوط آبی) تشکیل شده‌اند که توسط پیوندهای دی‌سولفیدی در کنار هم قرار می‌گیرند. دو زنجیره سنگین به هم متصل شده و یک دم (انتهای Fc) را تشکیل می‌دهند که می‌توانند با گیرنده‌ها (FcR) روی سلول‌های متفاوتی تعامل کنند. زنجیره سنگین و سبک در تشکیل انتهای Fab نقش دارند. در انتهای ۵' یا انتهای آمینی، این زنجیره‌ها دو محل اتصال آنتی‌ژن مشابه، شبیه دو چنگال خرچنگ می‌سازند. نزدیک منطقه‌ی لولای آنتی‌بادی، محل اتصال برای C1q، اولین جزء آبشار کمپلمان وجود دارد.

IL-4 تولید می‌کنند که تولید آنتی‌بادی توسط سلول‌های B را تحریک می‌کنند.

لنفوسیت‌های T

سلول‌های T در مغز استخوان تولید شده و سپس در تیموس فرآوری و انتخاب می‌شوند. سلول‌های T، مولکول‌های CD4 یا CD8 به همراه یک TCR در سطح خود دارند که اختصاصیت ویژه برای آنتی‌ژن دارد. در طی تکامل، TCR از طریق بازآرایی ژنی و انتخاب قسمت‌های V و D و J مشابه تمایز آنتی‌بادی‌های سلول B ساخته می‌شود. تعداد اپی‌توپ‌هایی که سلول‌های T می‌توانند به آن‌ها پاسخ دهند بیش از آنهایی است که سلول B را تحریک می‌کنند.

طی بلوغ سلول‌های T در تیموس آنهایی که TCR آنها تمایل بالا برای مولکول‌های خودی دارند حذف می‌شوند. سلول‌های T ابتدایی^۱ که معمولاً در گره‌های لنفی منطقه‌ای یا بافت‌های مشابه مثل لکه‌های Peyer در روده هستند، در تعامل با یک APC مثل سلول دندریتیک، حساس می‌شوند. یک آنتی‌ژن میکروبی پپتیدی را فرآوری کرده و به سلول T مربوطه عرضه می‌کند. ارایه‌ی آنتی‌ژن در همراهی

قسمتی از سلول‌های B برای ابد تشکیل می‌شوند که این سلول‌های خاطره توانایی این را دارند که در مواجهه دوباره با آنتی‌ژن، آنتی‌بادی‌های با تمایل زیاد برای آن آنتی‌ژن را به سرعت ترشح کنند.

سلول‌های B می‌توانند از دو طریق فعال شوند. برخی آنتی‌ژن‌ها می‌توانند سلول‌های B را تحریک کنند تا تقسیم شوند و مستقیماً بدون کمک سلول‌های T کمکی CD4⁺ آنتی‌بادی تولید کنند. اینها شامل مولکول‌های منشأ گرفته از میکروب‌ها مثل LPS هستند که ویژگی‌های تحریکی وسیعی دارند. بقیه مثل الگوهای تکرار شونده‌ی ناشی از میکروب‌ها که روی پلی‌سا کاریدها هستند، سلول‌های B بالغ را بیش تر تحریک می‌کنند. به طور شایع‌تر، سلول‌های B از طریق عمل هم‌افزا با سلول‌های CD4⁺ T تحریک می‌شوند. یک آنتی‌ژن خاص به ایمونوگلوبین‌های سطحی سلول B وصل شده که اندوسیتوز، تجزیه آنتی‌ژنی، و ارایه‌ی قسمت‌های پپتیدی در همراهی با مولکول‌های MHC کلاس II در سطح سلول را تحریک می‌کند. سلول‌های CD4⁺ T که TCR خاص آن آنتی‌ژن را دارند از طریق مولکول‌های اتصال و مولکول‌های فعال‌کننده کمک تحریکی مثل CD28 و CD۸۰/۸۶ با سلول‌های B تعامل می‌کنند. سپس سلول‌های CD4⁺ T سیتوکین‌هایی مثل

1- naïve