

ایمنی شناسی پزشکی

تألیف

دکتر محمدحسین نیکنام

استاد و مدیر گروه ایمنولوژی دانشکده پزشکی
رئیس مرکز تحقیقات ایمنولوژی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر نرجس سیلمانی فر

دکترای تخصصی پزشکی مولکولی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر کمال عبدالحمیدی

دکترای تخصصی ایمنولوژی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محسن عبدالملکی

دکترای تخصصی ایمنولوژی
عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی

دکتر مریم اختری

دکترای بیولوژی سلولی و مولکولی
دانشگاه تهران

فاطمه دادگر پاکدل

دانشجوی دکترای تخصصی ایمنولوژی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

پریا بسیمی

کارشناسی ارشد ایمنولوژی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سارا اسدی اصل

دکترای تخصصی ایمنولوژی
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

یوسف فتاحی

دانشجوی دکترای تخصصی نانو فناوری دارویی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر مهدی زوار

دکترای تخصصی ایمنولوژی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر نگین حسینی روزبهانی

دکترای تخصصی ایمنولوژی
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ارتش

دکتر علیرضا رضایی منش

دکترای تخصصی ایمنولوژی
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

حمیده آقایی

کارشناسی ارشد ایمنولوژی
دانشگاه علوم پزشکی تهران



۹.....	مقدمه‌ای بر سیستم ایمنی	فصل ۱
۲۳.....	ایمنی ذاتی	فصل ۲
۴۹.....	ایمنی هومورال	فصل ۳
۹۳.....	ایمنی سلولی	فصل ۴
۱۲۹.....	ایمنی مخاطی	فصل ۵
۱۴۵.....	واکسیناسیون	فصل ۶
۱۶۳.....	نقص ایمنی	فصل ۷
۱۸۱.....	آلرژی	فصل ۸
۱۹۷.....	خودایمنی	فصل ۹
۲۱۳.....	ایمونولوژی پیوند اعضا	فصل ۱۰
۲۲۷.....	ایمونولوژی سرطان	فصل ۱۱
۲۴۱.....	سایتوکاین‌ها	فصل ۱۲
۲۵۷.....	منابع	
۲۵۹.....	واژه‌نامه	
۲۶۷.....	نمایه	



بنام آنکه هستی نام از او یافت

فلک جنبش زمین آرام از او یافت

امروزه ایمونولوژی با بسیاری از رشته‌های بالینی و علوم پایه پزشکی ارتباط تنگاتنگ و عمیقی دارد. آشنایی و فهم صحیح ایمونولوژی توسط دانشجویان عرصه‌های مختلف علوم پزشکی یقیناً کمک بسزایی در تشخیص و درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها خواهد داشت. علاوه بر این تحقیقات هدفمند در زمینه ایمنی‌شناسی پزشکی بستری فراهم می‌سازد که بسیاری از مکانیزم‌های پیچیده ایمونولوژیک بیماری‌ها مشخص و روش‌های درمانی نوینی مبتنی بر دانش ایمونولوژی مطرح گردد. در این کتاب که برای استفاده دانشجویان رشته‌های مختلف علوم پزشکی و متناسب با کوریکولوم درسی دانشجویان پزشکی، دندانپزشکی، داروسازی، پرستاری و مامایی و پیراپزشکی تدوین شده است تلاش کردیم که جنبه‌های مختلف ایمونولوژی را به زبانی ساده برای دانشجویان توضیح دهیم. فلذا مطالب کتاب در دو بخش پایه شامل ایمنی ذاتی، ایمنی هومورال، ایمنی سلولی، ایمنی مخاطی و سائیتوکاینها و بالینی شامل واکنش‌های حساسیت، نقص ایمنی، خود ایمنی، ایمونولوژی پیوند و ایمونولوژی سرطان تدوین شد. تأکید بیشتر بر جنبه‌های بالینی موجب شده تا این کتاب برای دانشجویان عزیزمان در عرصه پزشکی ملموس‌تر باشد. ضمناً این کتاب با استفاده از مقالات و مطالب به‌روز ایمونولوژی دنیا و ایران جمع‌آوری شده بطوری که در بخش واکنش‌های ایمنی ملی و واکنش‌های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در ایران استفاده شده است تا کتاب با نگاه و کاربرد ملی و ایرانی به دانش‌پژوهان این عرصه ارائه شود. یکی دیگر از نکات قوت این کتاب استفاده از تصاویر طراحی شده توسط همکاران ایرانی است که امیدواریم به درک راحت‌تر مفاهیم ایمونولوژی کمک شایانی نماید. فهرست منابع این کتاب به‌روز بوده و حاوی رفرنس‌های معتبر خارجی و داخلی است تا راهنمایی لازم جهت مطالعات تکمیلی داده شود. افزودن دو بخش واژه‌نامه و واژه‌یاب (نمابه) به خوانندگان کتاب کمک خواهد کرد تا بتوانند راحت‌تر و سریع‌تر به مطالب مدنظر خود دسترسی پیدا کنند و اطلاعات کاملی در زمینه موضوع مدنظرشان در فصول مختلف کتاب کسب نمایند. در پایان از همکاران و دانشجویانی که در تدوین این اثر همکاری داشته‌اند تشکر و قدردانی می‌کنیم و از تمامی خوانندگان این اثر استدعا داریم تا نظرات و پیشنهادات خود را به آدرس mhnicknam@sina.tums.ac.ir اعلام نمایند تا حتماً در ویرایش‌های بعدی موردتوجه قرار گیرد.

محمد حسین نیک‌نام

استاد و مدیر گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی

رئیس مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه‌ای بر سیستم ایمنی

به ایجاد بیماری نباشد، پیشگیری می‌شود. واکسیناسیون برای سیستم ایمنی فرصتی را فراهم می‌سازد تا تجربه برخورد اولیه جهت ایجاد پاسخ مصونیت بخش را با کمترین خطر برای سلامت یا زندگی فرد، بدست آورد. نخستین بار واکسیناسیون علیه آبله به کار رفت، عفونت ویروسی که در گذشته جوامع را نابود می‌کرد و چهره بازماندگان را بد شکل می‌ساخت. در آسیا مقادیر کم ویروس آبله جهت ایجاد ایمنی مصونیت بخش صدها سال قبل از سال ۱۷۲۱ بکار می‌رفت. در آن زمان (۱۷۲۱) خانم Montagu Mary Wortley این روش را به اروپای غربی معرفی کرد. به دنبال آن در سال ۱۷۹۶ ادوارد جنر پزشک انگلیسی نشان داد که چگونه با تلقیح ویروس آبله گاوی مصونیت علیه ویروس آبله ایجاد می‌شود. جنر این روش را واکسیناسیون نامید. بدین ترتیب واکسیناسیون به نحو مؤثری از شیوع آبله در سراسر دنیا کاست، تا جایی که این بیماری کاملاً ریشه کن شد و آخرین مورد گزارش شده از آن در دهه ۱۹۷۰ بوده است.

واکسن‌های مؤثر معمولاً از یک جزء میکروب‌های بیماری‌زا ساخته می‌شوند. اغلب واکسن‌هایی که امروزه کاربرد گسترده‌ای دارند، سال‌ها پیش، قبل از آن که دانش زیادی درباره عملکرد سیستم ایمنی وجود داشته باشد، با مراحل مختلف آزمون و خطا تهیه شده‌اند. اما فهم عمیق مکانیسم‌های ایمنی، نظریه‌های جدیدی را در مورد طراحی واکسن‌ها علیه بیماری‌های عفونی و حتی علیه انواع دیگر بیماری‌ها مانند سرطان ایجاد کرده است.

امروزه درباره اجزای سلولی و مولکولی سیستم ایمنی دانش بیشتری داریم، با این وجود تحقیقات کنونی در فهم همکاری و تعامل عوامل ایمنولوژیک در مبارزه با عفونت‌ها در مقیاس وسیعی در حال انجام‌اند. همچنین اطلاعات جدید در جهت یافتن راهکارهایی برای دستکاری سیستم ایمنی بکار گرفته می‌شوند تا از پاسخ‌های ایمنی نامطلوبی که موجب آلرژی‌ها، بیماری‌های خودایمن و رد پیوند اعضا می‌شوند، مانعت شود.

جانداران پرسلولی در طول زندگی خود توسط میکروارگانیسم‌هایی

ایمنولوژی مطالعه مکانیسم‌هایی است که انسان جهت محافظت از خود در برابر عوامل بیماری‌زا از آن‌ها استفاده می‌کند. در تجربیات پزشکی مشاهده می‌کنیم، افرادی که از بیماری‌های همه گیر نجات می‌یابند در برخورد بعدی به همان بیماری مبتلا نمی‌شوند، چرا که نسبت به این عفونت مصون شده‌اند. میکروارگانیسم‌ها می‌توانند در طی عفونت، با قدرت تکثیر بالای خود جمعیت بزرگی از عوامل بیماری‌زا را علیه میزبان وارد عمل کنند و در پاسخ، بدن انسان انبوهی از سلول‌های خود را جهت دفاع فعال می‌سازد که در مجموع سیستم ایمنی را تشکیل می‌دهند.

در غیاب عملکرد صحیح سیستم ایمنی، حتی عفونت‌های کوچک نیز بر انسان غلبه می‌یابند و در نهایت باعث مرگ وی می‌شوند. به‌عنوان مثال، نوزادان مبتلا به بیماری‌های نقص ایمنی مادرزادی بدون درمان مناسب در همان اوان طفولیت در اثر عفونت‌های شایع می‌میرند.

حتی در حضور سیستم ایمنی سالم نیز، اکثر انسان‌ها از ابتلا به بیماری‌های عفونی بویژه در سنین پایین رنج می‌برند. علت آن است که سیستم ایمنی جهت ایجاد یک پاسخ قوی علیه میکروارگانیسم مهاجم نیاز به زمان دارد که در طی آن میکروارگانیسم قادر به تکثیر و ایجاد بیماری است. برای ایجاد یک **ایمنی مصونیت بخش** که در آینده باعث حفاظت در برابر بیماری گردد، در ابتدا باید سیستم ایمنی با میکروارگانیسم مواجه شده و با آن درگیر شود. این امر در اولین برخورد با میکروارگانیسم افراد را در معرض خطر جدی قرار می‌دهد و در صورت نبود دارو منجر به مرگ و میر قابل توجهی به ویژه در کودکان و افراد دچار نقص ایمنی می‌گردد. همچنین زمانی که یک جمعیت خاص برای نخستین بار با یک عفونت جدید مواجه می‌شود، نتیجه می‌تواند فاجعه آمیز باشد. عفونت با ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) و سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) متعاقب آن، مثال روشنی در این زمینه می‌باشد. یکی از بزرگترین موفقیت‌های ایمنولوژی در پزشکی، **واکسیناسیون یا ایمن سازی** است، روشی که به موجب آن از بیماری شدید به وسیله برخورد اولیه با عامل عفونت‌زا به شکلی که قادر

نمی‌توانند در محیط آزمایشگاه تکثیر یابند هنوز بررسی نشده‌اند، یعنی تنها در شرایط خاصی که توسط میزبان‌های انسانی‌شان فراهم می‌گردد رشد می‌کنند. جانوران همراه با گونه‌های همزیست‌شان مسیر تکاملی رشد را طی می‌کنند و گاه حتی به وجود آن‌ها وابسته‌اند. ارگانسیم‌های همزیست، مواد مغذی انسانی را از طریق پردازش غذای هضم شده و ساختن ویتامین‌های متعدد افزایش می‌دهند. آن‌ها همچنین میزبان را در مقابل بیماری‌های محافظت می‌کنند، زیرا حضورشان از کلونیزه شدن میکروارگانسیم‌های خطرناک بیماری‌زا جلوگیری می‌نماید. بعلاوه به منظور رقابت برای داشتن فضای لازم، اشرشیا کولی - یک جزء باکتریایی مهم از فلور نرمال روده پستانداران - پروتئین‌های ضدباکتریایی معروف به کولیسین‌ها^۲ را ترشح می‌کند که سایر باکتری‌ها را از بین می‌برد و از کلونیزه شدن آن‌ها در روده جلوگیری می‌کند. هنگامی که بیمار مبتلا به یک عفونت باکتریایی از داروهای آنتی‌بیوتیکی استفاده می‌کند، مقدار زیادی از میکروب‌های نرمال روده نیز همراه با باکتری‌های عامل بیماری کشته می‌شوند. پس از پایان درمان معمولاً روده توسط جمعیت جدیدی از میکروارگانسیم‌ها از نوکلونیزه می‌شود. ولی بعضاً باکتری‌های بیماری‌زای فرصت طلب، از قبیل کلسترییدیوم دیفیسیل، در روده مستقر شده و باعث ایجاد بیماری و حتی مرگ می‌گردند. کلسترییدیوم دیفیسیل، سمی تولید می‌کند که سبب اسهال شدید و کولیت غشای کاذب می‌شود.

• پاتوژن‌ها

هر ارگانیسمی که توانایی ایجاد بیماری را داشته باشد، به عنوان یک پاتوژن شناخته می‌شود. این تعریف نه تنها شامل ارگانسیم‌هایی از قبیل ویروس آنفولانزا یا باسیل تیفوئید می‌شود که در صورت ورود به بدن همواره موجب بیماری می‌شوند، بلکه شامل آن دسته از ارگانسیم‌ها هم می‌شود که بدون آن که اثر نامطلوبی داشته باشند در بدن انسان مستقر شده‌اند، ولی در صورتی که دفاع بدن ضعیف شود یا میکروب در مکانی نابجا قرار بگیرد، موجب بیماری می‌شوند. این دسته از میکروارگانسیم‌ها معروف به **پاتوژن‌های فرصت طلب**^۳ هستند.

پاتوژن‌ها می‌توانند به چهار نوع تقسیم شوند: **باکتری‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌ها و انگل‌ها**. در مورد بعضی پاتوژن‌ها حذف کامل‌شان ضروری است ولی در مورد سایر پاتوژن‌ها کفایت که اندازه و گستره‌ی جمعیت‌شان در میزبان انسانی محدود شود.

با این حال ارگانسیم‌های بیماری‌زا اغلب سازش‌های ویژه‌ای پیدا کرده‌اند که آن‌ها را قادر به حمله به میزبان خود می‌سازد، در آن‌ها تکثیر

که در بدن آن‌ها کلونیزه شده‌اند، آلوده می‌شوند. برای محدود کردن هجوم میکروب‌ها مجموعه‌ای از سطوح دفاعی در جانوران تکامل یافته‌اند که آن‌ها را در برابر پاتوژن‌ها محافظت می‌نمایند. پوست و سطوح مخاطی، سدهای فیزیکی و شیمیایی خاصی را فراهم می‌کنند که میکروارگانسیم‌ها را محدود به سطوح خارجی بدن نمایند. وقتی پاتوژن‌ها تلاش می‌کنند این سدها را بشکنند و به بافت‌های نرم بدن راه پیدا کنند، توسط سیستم ایمنی شناسایی و تخریب می‌شوند. سلول‌های سیستم ایمنی عمدتاً انواع متنوعی از سلول‌های لنفوئید و میلوئید هستند که همگی از سلول‌های بنیادی مشترکی در مغز استخوان منشاء می‌گیرند.

در این فصل ما ابتدا به معرفی سلول‌ها و بافت‌های منحصر به فرد سیستم ایمنی و چگونگی عملکرد و هماهنگی آن‌ها خواهیم پرداخت. همان‌طور که می‌دانیم نخستین خط دفاعی بدن، ایمنی ذاتی است که شامل سدهای فیزیکی و شیمیایی در مقابل عفونت و پاسخ‌هایی از پیش آماده‌ای می‌شود که عفونت‌ها را قبل از ایجاد بیماری کنترل می‌کنند. اکثر عفونت‌ها توسط این مکانیسم‌ها متوقف می‌شوند، اما در صورت شکست، پاسخ ایمنی اکتسابی وارد عمل می‌شود. پاسخ ایمنی اکتسابی همیشه پس از برخورد با عامل عفونت فعال می‌گردد و به شکل اختصاصی عمل می‌کند. پس از موفقیت سیستم ایمنی اکتسابی و حذف عامل عفونی، ایمنی طولانی مدتی به نام خاطره ایمنی ایجاد می‌شود که از بازگشت مجدد آن بیماری جلوگیری می‌کند. شایان ذکر است، از اواخر دهه نود میلادی تصورات قبلی در زمینه جدایی ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی برداشته شد و یکپارچگی و تعامل اساسی بین ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی مورد قبول ایمونولوژیست‌ها قرار گرفت.

۱-۱. میکروارگانسیم‌های همزیست و پاتوژن‌ها

یکی از اهداف اصلی سیستم ایمنی، محافظت بدن در برابر بیماری‌های عفونی است. بدن انسان یک محیط مستعد برای میکروارگانسیم‌های بی‌خطر و خطرناک از نظر محل زندگی، مواد غذایی و تولید مثل است. بیش از هزار نوع میکروب مختلف در روده‌ی انسان بالغ سالم زندگی می‌کنند و در حدود ۴ کیلوگرم از وزن بدن را شامل می‌شوند، که آن‌ها را گونه‌های همزیست می‌نامیم. اجتماعاتی از انواع میکروب‌های ساکن بخش‌های خاصی از بدن مانند پوست، دهان، روده و یا واژن، "**میکروبیوتا**"^۱ نامیده می‌شوند، برای مثال میکروبیوتای روده.

بسیاری از این گونه‌های میکروبی احتمالاً به دلیل اینکه

2. colicins
3. opportunistic pathogens

1. microbiota

مجارى تنفسى، گوارشى و ادرارى- تناسلى نيز نقش حفاظتى مهمى دارند. در اين سطوح داخلى كه معروف به **سطوح مخاطى** هستند مابعى به نام موکوس به‌طور مداوم ترشح مى‌شود. اين لايه‌ى ضخيم حاوى گليکوپروتئين‌ها، پروتئوگليکان‌ها و آنزيم‌ها مى‌باشد كه سلول‌هاى اپى‌تيلال را از آسيب حفظ نموده و به محدود كردن عفونت كمك مى‌نمايند. در مجارى تنفسى، موکوس پيوسته به‌واسطه‌ى عمل سلول‌هاى اپى‌تيلال كه داراى مژك‌هاى با حركت ضربانى هستند به خارج بدن هدايت مى‌شود و توسط سلول‌هاى گابلت ترشح كننده‌ى آن، مجدداً جايگزين مى‌گردد. بنا بر اين مخاط تنفسى دايماً مواد زايد و مضر را كه شامل ميكروارگانيسم‌هاى عفونت‌زا و ساير موادى هستند كه با تنفس وارد شده‌اند، دفع مى‌كند.

همه‌ى سطوح اپى‌تيلال مواد ضد ميكروبي ترشح مى‌كنند. چربى پوست كه توسط غدد چربى مربوط به فوليكول‌هاى مو ترشح شده، شامل اسيد لاکتيك و اسيدهاى چرب است كه رشد باكتريايى را بر سطح پوست مهار مى‌نمايد. سطوح اپى‌تيلال **پيپتيدهاى ضد ميكروبي** نيز توليد مى‌كنند كه باكتري‌ها، قارچ‌ها و ويروس‌هاى پوشش دار را با آسيب به غشاءهايشان از بين مى‌برند. اشك و بزاق نيز حاوى ليزوزيم مى‌باشند، آنزيمى كه با تخریب ديواره‌هاى سلولى، از خاصيت باكتري كشى برخوردار است. همچنين ميكروارگانيسم‌ها توسط محيط‌هاى اسيدى داخل معده، واژن و پوست مهار مى‌شوند.

به‌طوركلى پوست و مخاط، سدهاى مكانيكى- شيميايى و ميكروبيولوژيكي استوارى هستند كه از دسترسى اغلب پاتوژن‌ها به سلول‌ها و بافت‌هاى بدن جلوگيرى مى‌كنند. اگر اين سدها شكسته شوند و پاتوژن‌ها امكان ورود به بافت‌هاى نرم زيرين را پيدا كنند، سلول‌هاى سيستم ايمنى وارد عمل مى‌شود.

۱-۳. پاسخ ايمنى ذاتى (التهاب در نواحى عفونت)

در مراحل اوليه عفونت، سيستم ايمنى بدن با فعال شدن سلول‌هاى ايمنى ذاتى پاسخ خود را شروع مى‌كند كه باعث ايجاد يك **پاسخ سريع و يكسان** در برابر انواع پاتوژن‌ها شده و در مهار بسيارى از عفونت‌ها در مراحل ابتدايى كارآمد است. سلول‌ها و مولكول‌هاى سيستم ايمنى ذاتى گروه‌هاى مشترك پاتوژن را شناسايى مى‌كنند. چهار عنصر اصلى ايمنى ذاتى عبارتند از: پذيرنده‌هاى پاتوژن كه با پيوند غير كوالانسى به سطوح پاتوژن‌ها متصل مى‌شوند، پروتئين‌هاى مانند اجزاى كمپلمان كه به‌صورت كوالانسى به سطوح پاتوژن‌ها وصل مى‌شوند، ليگاندهاى مرتبط با پذيرنده‌هاى ايمنى سطح فاگوسيت‌ها

مى‌شوند و انتقال مى‌يابند. مرگ ميزبان به ندرت به سود يك ميكروب مى‌باشد، زيرا اين امر مسكن و منبع غذايى آن‌ها را از بين مى‌برد. در نتيجه، آن ارگانيسم‌هاى كه توانايى ايجاد بيمارى كشنده سريع و شديد را دارند، اغلب در جهت تطابق با ميزبان‌هاى جديد پيش مى‌روند. در مقابل در جمعيت‌هاى انساني هم درجه‌اى از مقاومت ژنتيكي به ارگانيسم‌هاى ايجاد كننده‌ى بيمارى بروز مى‌يابد و گاه مصونيت دايمي به بيمارى‌هاى اندميك كسب مى‌كنند. به‌خاطر اين اثر متقابل ميان ميزبان و پاتوژن، ماهيت و شدت بيمارى‌هاى عفونى در جمعيت‌هاى انساني هميشه در حال تغيير است. آنفولانزا مثال خوبى از يك بيمارى شايع است كه با وجود علايم بالينى شديد معمولاً توسط سيستم ايمنى مهار مى‌شود و عليرغم شدت علايم، اكثر گونه‌هاى آنفولانزا خطر جدى براى افراد سالم در جمعيت‌هاى كه آنفولانزا در آن اندميك است، محسوب نمى‌شود. عملاً افراد سالم با تغذيه مناسب معمولاً در طول دو هفته بهبود مى‌يابند و اين امر نشان مى‌دهد كه سيستم ايمنى وظيفه خود را به‌خوبى انجام داده است. برعكس، پاتوژن‌هاى نوظهور^۱، اغلب سبب مرگ و مير بالاى در افراد مبتلا به عفونت مى‌شوند مانند ويروس ابولا كه ميزان مرگ و مير در حدود ۶۰ تا ۷۵ درصد داشت.

۱-۲. سطوح ايمنى ذاتى (پوست و سطوح مخاطى)

پوست اولين دفاع بدن انسان در مقابل عفونت است كه يك سد محكم و غيرقابل نفوذ از اپى‌تليوم مجهز به لايه‌هاى از سلول‌هاى كراتينيزه را تشكيل مى‌دهد. اپى‌تليوم يك نام كلّى براى لايه‌هاى از سلول‌هاى است كه سطح بيرونى و حفره‌هاى درونى بدن را مى‌پوشانند. پوست مى‌تواند توسط آسيب‌هاى فيزيكى از قبيل زخم‌ها، سوختگى‌ها يا اعمال جراحى شكافته شود، به‌طوري‌كه بافت‌هاى نرم در معرض محيط بيرون قرار گرفته و نسبت به عفونت آسيب‌پذير شوند. تا زمان بكارگيرى روش‌هاى ضدعفونى در قرن نوزدهم، جراحى اساساً به دليل عفونت‌هاى تهديدكننده‌ى زندگى امرى بسيار پرخطر بود. به دليل مشابهيى، به مراتب سربازان بيشترى از عفونت‌هاى حاصل از ميدان جنگ نسبت به اثرات مستقيم جنگ با دشمن كشته مى‌شدند. اينكه جنگ‌ها، نيروى اصلى پيشبرنده‌ى پيشرفت‌ها در زمينه جراحى و پزشكى بوده است، يكي از اتفاقات تلخ تاريخ است. به‌عنوان مثال سوختگى‌هاى كه خلبان‌هاى جنگنده در طول جنگ جهانى دوم متحمل آن شدند، مطالعات بر روى پيوند پوست را برانگيخت كه مستقيماً منجر به فهم اساس سلولى پاسخ‌هاى ايمنى شد. غير از پوست، اپى‌تليوم پوشاننده‌ى

1. emerging pathogens

ناشی از خود عفونت نیستند، بلکه حاصل پاسخ ایمنی ذاتی نسبت به پاتوژن می‌باشند.

سایتوکاین‌ها اتساع موضعی مویرگ‌های خونی را القا می‌کنند که با افزایش جریان خون، سبب گرم شدن و قرمزی پوست می‌شود. اتساع عروقی^۲ شکاف‌هایی بین سلول‌های اندوتلیوم (لایه‌ی نازکی از اپی‌تلیوم تخصص یافته که قسمت داخلی رگ‌های خونی را می‌پوشاند) ایجاد می‌کند. این امر به نشست‌پذیری اندوتلیوم منجر شده و تراوش پلاسما می‌کند. این امر به درون بافت همبند را افزایش می‌دهد. گسترش حجم مایع موضعی سبب ادم یا تورم، فشار آمدن به پایانه‌های عصبی و ایجاد درد می‌گردد. سایتوکاین‌ها همچنین ویژگی‌های چسبندگی اندوتلیوم عروقی، فراخوانی گلبول‌های سفید خون و حرکت آن‌ها از خون به درون بافت ملتهب را تغییر می‌دهند. گلبول‌های سفید خون که معمولاً در بافت‌های ملتهب حضور دارند و موادی را از خود آزاد می‌کنند که در فرآیند التهاب شرکت می‌کنند، سلول‌های التهابی نامیده می‌شوند. نفوذ سلول‌ها به درون بافت ملتهب باعث ایجاد تورم و افزایش آزاد سازی برخی از مولکول‌هایی می‌شوند که در فرآیند درد شرکت می‌کنند. فواید این رخدادها در فرآیند التهاب این است که سلول‌ها و مولکول‌های سیستم ایمنی را قادر می‌سازد که به سرعت خود را به محل التهاب برسانند و به تعداد زیادی در بافت دچار عفونت حضور داشته باشند. مکانیسم‌های ایمنی ذاتی به تفصیل در فصل ایمنی ذاتی کتاب توضیح داده شده‌اند.

۴-۱. تعامل پاسخ ایمنی اکتسابی با پاسخ ایمنی ذاتی

انسان‌ها هر روز در معرض پاتوژن‌های مختلفی قرار می‌گیرند. فراوانی و تنوع پاتوژن‌ها، با زندگی در شهرهای پرجمعیت و ورود روزانه انواع پاتوژن‌ها از طرق مختلف از جمله از طریق مسافری پروازهای بین‌المللی و جابجایی کالاها، مواد غذایی و محصولات کشاورزی، افزایش می‌یابد. علیرغم این مواجهه، ایمنی ذاتی سلامتی بیشتر مردم را در اکثر اوقات حفظ می‌کند. با این وجود، بعضی عفونت‌ها بر پاسخ‌های ایمنی غلبه پیدا می‌کنند، که احتمالاً بیشتر در افرادی اتفاق می‌افتد که دچار سوء‌تغذیه، بی‌خوابی یا هر نوع استرس دیگری هستند. وقتی عفونتی رخ می‌دهد، پاسخ ایمنی ذاتی وارد عمل می‌شود تا از انتشار عفونت ممانعت کند و در عین حال گلبول‌های سفید خون موسوم به لنفوسیت‌ها فرا خوانده می‌شوند که قدرت و تمرکز پاسخ ایمنی را افزایش می‌دهند. همکاری آن‌ها برای دفاع، همان پاسخ ایمنی اکتسابی است. در نتیجه‌ی پاسخ ایمنی اکتسابی طولانی مدتی که بر علیه یک پاتوژن به‌وجود می‌آید،

که پاتوژن‌ها را به‌دام انداخته و از بین می‌برند و سلول‌های کشنده که سلول‌های آلوده به ویروس را می‌کشند.

بریدگی‌ها، خراش‌ها، گزیدگی‌ها و زخم‌ها راه‌هایی را برای پاتوژن‌ها فراهم می‌کنند تا از سد پوست عبور کنند. تماس مخاطی با پاتوژن‌ها مانند آنچه که در نفس کشیدن در هوای آلوده، خوردن غذای آلوده و تماس با افراد مبتلا به عفونت صورت می‌گیرد نیز باعث ورود عوامل عفونی به بدن می‌گردد، ولی به جز موارد نادری، بیشتر عفونت‌ها در یک محل به‌صورت موضعی باقی می‌مانند و در عرض چند روز بدون ایجاد بیماری مهار می‌شوند. چنین عفونت‌هایی توسط پاسخ ایمنی ذاتی، پاسخی که آماده است تا واکنش سریع به عفونت دهد، کنترل شده و خاتمه پیدا می‌کنند. این پاسخ شامل دو بخش می‌شود. بخش نخست شناسایی پاتوژن است که به حضور عامل بیماری از مربوط می‌گردد. این بخش شامل پروتئین‌های محلول و پذیرنده‌های سطح سلولی است که از یک‌سو به پاتوژن و فرآورده‌های آن و از سوی دیگر به سلول‌ها و یا پروتئین‌های سرم متصل می‌شوند. بعد از آن که پاتوژن شناسایی شد، بخش دوم پاسخ که شامل بکارگیری مکانیسم‌های کارگزار مخرب است پاتوژن را کشته و حذف می‌کنند. مکانیسم‌های کارگزار توسط سلول‌های کارگزار و از راه‌های مختلفی صورت می‌گیرد که بلع باکتری، کشتن سلول‌های آلوده به ویروس، یا حمله به انگل‌های پروتوزوایی و درگیری و مداخله‌ی پروتئین‌های سرمی موسوم به کمپلمان را دربر می‌گیرد. در مجموع این سطوح دفاعی، ایمنی ذاتی نامیده می‌شوند. کلمه‌ی "ذاتی" اشاره به توانایی‌هایی می‌کند که با فرد متولد می‌شوند و ایمنی ذاتی مجموعه‌ای از پاسخ‌های برنامه‌ریزی شده ژنتیکی است که می‌تواند به محض این که عفونتی اتفاق بیافتد، وارد عمل شوند. خانواده‌های زیادی از پروتئین‌های پذیرنده برای شناسایی پاتوژن‌ها در پاسخ ایمنی ذاتی شرکت می‌کنند. آن‌ها از نظر ساختاری متفاوت‌اند و از نظر شیمیایی به لیگاند‌های متنوعی متصل می‌شوند، مانند پپتیده‌ها، پروتئین‌ها، گلیکوپروتئین‌ها، پروتئوگلیکان‌ها، پپتیدوگلیکان‌ها، کربوهیدرات‌ها، گلیکولیپیدها، فسفولیپیدها، و اسیدهای نوکلئیک.

سلول‌ها در بافت آسیب دیده، حضور باکتری‌ها را احساس می‌کنند و پروتئین‌های محلولی موسوم به سایتوکاین‌ها را از خود ترشح می‌کنند که با سلول‌های دیگر به منظور ایجاد پاسخ ایمنی مناسب وارد واکنش می‌شوند. اثر کلی پاسخ ایمنی ذاتی این است که یک مرحله از التهاب را در بافت دچار عفونت، القا کند. التهاب یک مفهوم قدیمی در پزشکی است که به ترتیب با گرما، درد، قرمزی و تورم همراه است. این علائم

2. vasodilation

1. innate

سازمان یافتن است. با فعال شدن پاسخ ایمنی اکتسابی علائم بالینی فروکش کرده و در هفته‌ی دوم عفونت یک دوره‌ی نقاهت تدریجی به‌وجود می‌آید.

بعضی از لنفوسیت‌هایی که در طول پاسخ ایمنی اکتسابی انتخاب شدند، در بدن به‌صورت پایدار باقی می‌مانند و **خاطره‌ی ایمونولوژیکی** طولانی مدت علیه پاتوژن را فراهم می‌کنند. این سلول‌های خاطره‌ای اجازه می‌دهند که در مواجهه‌های بعدی با همان پاتوژن، یک پاسخ ایمنی اکتسابی قوی‌تر و سریع‌تر حاصل شود، پاسخی که به عفونت پیش از این که علائم بیماری ایجاد شود خاتمه می‌دهد. ایمنی اکتسابی ایجاد شده توسط خاطره‌ی ایمونولوژیکی، **ایمنی محافظتی** نیز نامیده می‌شود. ایمنی اکتسابی می‌تواند برای برخی از پاتوژن‌ها مانند ویروس سرخک ایمنی محافظتی را برای چندین دهه فراهم کند، درحالی که پاسخ حفاظتی ایجاد شده برای ویروس آنفولانزا تأثیرگذاری و دوام کمتری دارد. این به‌خاطر اشکال در خاطره‌ی ایمونولوژیکی نیست، بلکه به دلیل تغییرات آنتی‌ژنی سالانه‌ی ویروس آنفولانزا برای فرار از پاسخ ایمنی کسب شده توسط میزبان‌های انسانی‌اش، می‌باشد.

اولین باری که یک پاسخ ایمنی اکتسابی علیه یک پاتوژن خاص ایجاد می‌شود، پاسخ **ایمنی اولیه** نامیده می‌شود. دومین بار و دفعات بعدی که پاسخ ایمنی اکتسابی ایجاد می‌شود (یعنی هنگامی که خاطره‌ی ایمونولوژیکی برای ایجاد پاسخ بکار گرفته می‌شود) **پاسخ ایمنی ثانویه** نامیده می‌شود. هدف از واکنش‌های ثانویه، پاسخ ایمنی اکتسابی است تا هنگامی که یک پاتوژن در دفعات بعدی باعث ایجاد عفونت می‌شود، بتواند پاسخ اکتسابی فعال، سریع و قوی را به‌وجود بیاورد. به دلیل این که همه‌ی پاسخ‌های ایمنی اکتسابی مشروط به ایجاد پاسخ ایمنی ذاتی هستند، واکنش‌ها باید هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی را القا کنند.

۱-۵. تمایز سلول‌های سیستم ایمنی از سلول‌های بنیادی خون‌ساز

سلول‌های اصلی سیستم ایمنی، گلبول‌های سفید خون یا **لکوسیت‌ها** و سلول‌های بافتی مرتبط با آن‌ها هستند. این سلول‌ها همراه با سایر سلول‌های خونی دائماً در فرآیند تکاملی به‌نام خون‌سازی در حال تولید هستند. لکوسیت‌ها از یک پیش‌ساز مشترک به نام **سلول بنیادی خون‌ساز چند استعدادی**^۱ مشتق می‌شوند که این سلول بنیادی به گلبول‌های قرمز خون (اریتروسیت‌ها) و مگاکاریوسیت‌ها (منبع پلاکت‌ها) نیز تکامل می‌یابد. همه‌ی انواع این سلول‌ها باهم همراه

دفاع بسیار تخصصی ایجاد می‌شود که در مقابل دیگر عوامل بیماری‌زا مؤثر نیست. ایمنی ذاتی هم در بی‌مهرگان و هم در مهره‌داران فعال است ولی ایمنی اکتسابی تنها در مهره‌داران وجود داشته و عملکرد سیستم ایمنی ذاتی را کامل می‌کند.

مکانیسم‌های کارگزار به کار گرفته شده در پاسخ ایمنی اکتسابی شبیه به مکانیسم‌هایی است که در پاسخ ایمنی ذاتی به کار رفته است، تفاوت مهم در روشی است که لنفوسیت‌ها پاتوژن‌ها را شناسایی می‌کنند. پذیرنده‌های ایمنی ذاتی از انواع بسیار مختلفی تشکیل می‌شوند. هر یک از آن‌ها اشکالی را شناسایی می‌کنند که در بین گروه‌های پاتوژن‌ها یکسانند و برای یک نوع پاتوژن ویژه اختصاصی نیستند. برعکس، لنفوسیت‌ها پاتوژن‌ها را با استفاده از پذیرنده‌های سطح سلولی مربوط به تنها یک نوع مولکول، شناسایی می‌کنند. اگرچه این پروتئین‌ها در میلیاردها نوع مختلف ساخته می‌شوند، اما هر یک از آن‌ها تنها توانایی اتصال به یک لیگاند مشخص را دارند. این موضوع به این معنی است که پاسخ ایمنی اکتسابی می‌تواند از طریق بکارگیری لنفوسیت‌های اختصاصی پاتوژن، برای یک پاتوژن ویژه کاملاً اختصاصی عمل کند. پذیرنده‌های لنفوسیتی توسط ژن‌های ثابتی کد نمی‌شوند، بلکه توسط ژن‌هایی کد می‌شوند که در طول مدت تکامل لنفوسیتی دچار برش، پردازش و تصحیح می‌گردند. بدین ترتیب با برش‌ها و پردازش‌های سازمان یافته، میلیاردها نوع پذیرنده در ایمنی اکتسابی طراحی و تولید می‌گردد.

در طی عفونت، تنها لنفوسیت‌هایی که پذیرنده‌های اختصاصی پاتوژن عفونت‌زا را دارند برای شرکت کردن در پاسخ اکتسابی انتخاب و فعال می‌شوند. این لنفوسیت‌ها پس از فعال شدن تکثیر می‌یابند و برای تولید تعداد زیادی از سلول‌های کارگزار مختص آن پاتوژن تمایز می‌یابند (**شکل ۱-۱**). این فرآیندها، که طی آن زیرمجموعه‌ی کوچکی از لنفوسیت‌های اختصاصی پاتوژن برای فعال‌سازی و تکثیر و تمایز به سمت لنفوسیت‌های کارگزار انتخاب، فعال و تکثیر می‌شوند، **انتخاب کلونی^۱ و گسترش کلونی^۲** نامیده می‌شوند.

به خاطر این که این فرآیندها زمان بر هستند، پاسخ ایمنی اکتسابی حدود یک هفته بعد از شروع عفونت اثر بخشی خود را نشان می‌دهد. ارزش پاسخ ایمنی اکتسابی به‌خوبی توسط بیماری آنفولانزا نشان داده شده است، علائم بیماری شامل علائم تنفسی و ضعف و بی‌حالی^۳ تا ۴ روز بعد از شروع عفونت ظاهر می‌شود، یعنی وقتی که ویروس شروع به پیشی گرفتن از پاسخ ایمنی ذاتی کرده است. بیماری برای ۵ تا ۷ روز ادامه می‌یابد که در طی این مدت پاسخ ایمنی اکتسابی در حال

1. clonal selection
2. clonal expansion



شکل ۱-۱. گزینش لنفوسیت‌ها. کادر سمت راست: در طول مدت تکامل از یک سلول پیش‌ساز، یک لنفوسیت برای ساختن یک پذیرنده سطح سلولی اختصاصی که ساختار مولکولی ویژه‌ای را شناسایی کند، برنامه ریزی می‌شود. هر لنفوسیت پذیرنده‌ای با اختصاصیت متفاوت می‌سازد، از این رو جمعیت لنفوسیت‌های در گردش شامل میلیاردها پذیرنده‌ای می‌شوند که می‌توانند تمام ساختارهای مختلف را شناسایی کنند تا بدن قادر به شناسایی همه‌ی پاتوزن‌های احتمالی باشد. لنفوسیت‌ها با اختصاصیت‌های مختلف با رنگ‌های متفاوت نشان داده شده‌اند. کادر مرکزی: به محض وقوع یک عفونت توسط یک پاتوزن ویژه، تنها زیرمجموعه‌ی کوچکی از لنفوسیت‌ها که پذیرنده‌های اختصاصی به پاتوزن یا اجزای آن را دارند، فعال می‌شوند (انتخاب کلونی). کادر سمت چپ: این لنفوسیت‌ها برای تقسیم شدن و تمایز یافتن برانگیخته شده‌اند، که از این راه جمعیت گسترده‌ای از لنفوسیت‌های کارگزار از هر یک از لنفوسیت‌های اختصاصی پاتوزن، ایجاد می‌شود (گسترش کلونی).

سلول‌های پیش‌ساز چندتایی و دارای هسته‌های حاوی مجموعه‌های چندتایی کروموزوم‌ها به‌وجود می‌آیند (مگاکاربوسیت به معنی سلولی با هسته‌ی غول پیکر است). مگاکاربوسیت‌ها ساکنین دائمی مغز استخوان می‌باشند. پلاکت‌ها بسته‌های کوچکی از سیتوپلاسم و غشاء هستند که از خرد شدن این سلول‌ها ایجاد می‌شوند. آن‌ها قطعات سلولی کوچک بدون هسته و دیسکی شکلی هستند که در واکنش‌های انعقادی دخالت می‌کنند و رگ‌های خونی آسیب دیده را برای جلوگیری از خونریزی می‌بندند.

• رده میلوئیدی

پیش‌ساز میلوئیدی به سلول‌های رده‌ی میلوئید تمایز پیدا می‌کند. یک گروه اصلی از سلول‌های میلوئیدی گرانولوسیت‌ها می‌باشند که دارای گرانول‌های سیتوپلاسمی برجسته حاوی مواد واکنش دهنده‌ای هستند که میکروارگانیسم‌ها را می‌کشند و التهاب را افزایش می‌دهند. به خاطر این که گرانولوسیت‌ها دارای هسته‌هایی با شکل‌های نامنظم و دارای دو تا پنج لوب هستند، لکوسیت‌های چند هسته‌ای^۲ نیز نامیده می‌شوند. فراوان‌ترین سلول در میان گرانولوسیت‌ها و در میان همه‌ی گلبول‌های سفید خون نوتروفیل‌ها هستند که در به‌دام انداختن، بلعیدن و کشتن میکروارگانیسم‌ها تخصص یافته‌اند. سلول‌هایی با این عملکرد، فاگوسیت نامیده می‌شوند که نوتروفیل‌ها بیشترین جمعیت و کثرت‌ترین آن‌ها هستند. نوتروفیل‌ها، سلول‌های کارگزار ایمنی ذاتی هستند که به سرعت به محل ورود عفونت وارد می‌شوند و می‌توانند

با سلول‌های پیش‌سازشان، سلول‌های هماتوپوتیک نامیده می‌شوند (شکل ۱-۲). محل آناتومیک سلول‌های خون‌ساز با گروه سنی تغییر می‌کند. در مراحل اولیه‌ی جنینی، سلول‌های خونی اولین بار در کیسه زرده و بعد از آن در کبد جنین تولید می‌شوند. از ماه سوم تا ماه هفتم زندگی جنینی، طحال مهم‌ترین محل خون‌سازی است. همان‌طور که استخوان‌ها در طول ماه‌های چهارم و پنجم جنینی رشد و تکامل می‌یابند، خون‌سازی به سمت مغز استخوان متمایل می‌شود و با تولد نوزاد عملاً کل خون‌سازی در این مکان اتفاق می‌افتد. در بالغین خون‌سازی غالباً در مغز استخوان جمجمه، دنده‌ها، جناغ سینه، ستون مهره‌ها، لگن خاصره و استخوان‌های ران رخ می‌دهد. به دلیل این که سلول‌های خونی عمر کوتاهی دارند، دائماً مجبور به نوسازی می‌باشند و فرآیند خون‌سازی در سراسر زندگی فعال است.

سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌توانند به سلول‌های بنیادی خون‌ساز بعدی تقسیم شوند که این فرآیند خودنوسازی^۱ نامیده می‌شود. سلول‌های دختر می‌توانند به سلول‌های بنیادی بالغ‌تری تبدیل شوند که به یکی از این سه رده متعهد می‌شوند: رده اریترئوئیدی، رده میلوئیدی و رده لنفوئیدی.

• رده اریترئوئیدی

پیش‌سازهای اریترئوئید به رده اریترئوئید گلبول‌های خونی تکامل می‌یابند، یعنی اریتروسیت‌های حمل‌کننده‌ی اکسیژن و مگاکاربوسیت‌های تولیدکننده‌ی پلاکت. مگاکاربوسیت‌ها سلول‌های بزرگی هستند که از ادغام

2. polymorphonuclear leukocytes

1. self renewal

سلول دندریتیک

این سلول می‌تواند باعث فعال شدن سلول‌های T و آغاز پاسخ ایمنی اختصاصی شود

ماست سل

این سلول از طریق رهاسازی گرانول‌های حاوی هیستامین و دیگر واسطه‌های فعال باعث دفع انگل از بدن میزبان می‌گردد

مونوسیت

این سلول، پیش‌ساز در گردش سلول‌های ماکروفاژ است

ماکروفاژ

مانند نوتروفیل میکروارگانسیم‌ها را بلعیده و از بین می‌برد. همچنین در فعال کردن سلول T و شروع پاسخ‌های ایمنی اختصاصی موثر است

مگاکاریوسیت

این سلول در تشکیل پلاکت‌ها، انعقاد و ترمیم زخم مؤثر است

اریتروسیت (RBC)

این سلول به دلیل محتوای هموگلوبین در انتقال اکسیژن نقش دارد

لنفوسیت کوچک

این سلول می‌تواند در نهایت باعث تولید آنتی‌بادی شود (لنفوسیت B) و یا عملکرد کمی و کشندگی داشته باشد (لنفوسیت T)

پلاسماسل

این سلول شکل کاملاً تمایز یافته‌ی سلول B می‌باشد که آنتی‌بادی‌ها را ترشح می‌کند

سلول کشنده طبیعی

این سلول می‌تواند سلول‌های آلوده به ویروس را از بین ببرد

نوتروفیل

این سلول می‌تواند میکروارگانسیم‌ها را بلعیده و از بین ببرد

انوزینوفیل

این سلول می‌تواند انگل‌های پوشیده شده با آنتی‌بادی (IgE) را از طریق رهاسازی محتوای گرانولی خود از بین ببرد

بازوفیل

این سلول در پاسخ ایمنی علیه انگل‌ها نقش دارد

شکل ۱-۲. انواع سلول‌های خونی. انواع مختلف از سلول‌های خونی به صورت شماتیک به تصویر کشیده شده و عملکردهای اصلی‌شان توضیح داده شده‌اند.

مورفولوژی ستاره‌ای شکل مشخصی می‌باشند. اگرچه این سلول‌ها در بسیاری از ویژگی‌ها با ماکروفاژها مشترک‌اند، ولی دارای عملکرد منحصر به فردی هستند و می‌توانند به عنوان سلول‌های پیام‌آوری عمل کنند که در زمان نیاز، پیام فعال شدن پاسخ ایمنی اکتسابی را می‌فرستند. در چنین موقعیت‌هایی، سلول‌های دندریتیک که مقیم بافت‌های عفونی‌اند، همراه با محتویات میکروبی بلعیده شده خود بافت را ترک می‌کنند و علاوه بر اینکه پاتوژن‌های موجود در بافت را کاهش می‌دهند، آن‌ها را به یکی از چندین ارگان لنفوئیدی مجاور که در ایجاد پاسخ ایمنی اکتسابی تخصص یافته‌اند، انتقال می‌دهند تا به لنفوسیت‌های تخصصی مربوطه ارائه دهند.

آخرین نوع سلول میلوئیدی ماست سل است که در تمام بافت‌های همبند اقامت دارد. گرانول‌های این سلول شبیه به گرانول‌های بازوفیل است اما ارتباطی با تکامل بازوفیل ندارد و هنوز پیش‌ساز آن در خون کشف نشده است. فعال شدن و دگرانوله شدن ماست سل‌ها در نواحی عفونت کمک بزرگی به التهاب می‌کند. این سلول‌ها در واکنش‌های آلرژیک نیز نقش مؤثری دارند.

• رده لنفوئیدی

پیش‌ساز لنفوئیدی به سمت ایجاد رده لنفوئیدی تکامل می‌یابد. دو جمعیت از لنفوسیت‌های خونی از نظر مورفولوژی افتراق داده شده‌اند: لنفوسیت‌های بزرگ با یک سیتوپلاسم گرانولار و لنفوسیت‌های کوچک اغلب با سیتوپلاسم بدون گرانول. لنفوسیت‌های بزرگ گرانولار، جزو سلول‌های ایمنی ذاتی هستند که سلول‌های کشته‌ی طبیعی^۱ (NK) نامیده می‌شوند. سلول‌های NK در دفاع برعلیه عفونت‌های ویروسی مهم هستند. آن‌ها وارد بافت‌های عفونی می‌شوند و با کشتن سلول‌های آلوده به ویروس و ترشح سیتوکاین‌هایی که مانع تکثیر ویروس در سلول‌های آلوده می‌شوند، از انتشار عفونت جلوگیری می‌کنند. لنفوسیت‌های کوچک مسئول پاسخ ایمنی اکتسابی هستند. اندازه کوچک این لنفوسیت‌ها به این خاطر است که آن‌ها در شکل نابالغ که از نظر عملکردی غیر فعال هستند، گردش می‌کنند. شناسایی یک پاتوژن منجر به فرآیند گزینش، رشد و تمایز لنفوسیت‌های کوچک می‌شود که بعد از ۱ الی ۲ هفته پاسخ قدرتمندی متناسب با تهاجم ارگانیزم ایجاد می‌کند.

۱-۶. پذیرنده‌های لنفوسیتی ایمنی اکتسابی

لنفوسیت‌های کوچک از نظر مورفولوژی از یکدیگر قابل افتراق

در شرایط بی‌هوازی که اغلب در بافت آسیب دیده شایع است، عمل کنند. آن‌ها دارای طول عمر کوتاهی هستند و در محل عفونت می‌میرند و به شکل چرک یا مواد انباشته در جوش‌ها و کورک‌ها در می‌آیند. دومین گرانولوسیت از نظر فراوانی **نوتروفیل** است، سلولی که وظیفه دفاع در مقابل کرم‌های انگلی و سایر انگل‌های روده‌ای را ایفا می‌کند. **بازوفیل** که کمترین فراوانی را در بین گرانولوسیت‌ها دارد نیز در تنظیم پاسخ ایمنی به انگل‌ها مؤثر است. اگرچه به علت تعداد اندک، سهم کمتری در دفاع ایمنی دارد. نام‌های گرانولوسیت‌ها اشاره به رنگ آمیزی گرانول‌های سیتوپلاسمی آن‌ها با رنگ‌های هیستولوژیک که به‌طور رایج استفاده می‌شود، دارد: گرانول‌های نوتروفیل حاوی مواد بازی است که به رنگ اسیدی ائوزین، گرانول‌های بازوفیل حاوی مواد اسیدی است که به رنگ‌های بازی از قبیل هماتوکسیلین و محتوای گرانول‌های نوتروفیل نه به رنگ‌های اسیدی و نه به رنگ‌های بازی متصل می‌شوند.

گروه دوم سلول‌های میلوئیدی شامل مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک هستند. **مونوسیت‌ها** لکوسیت‌هایی هستند که در خون گردش می‌کنند. آن‌ها با اندازه‌ی بزرگ‌تر، هسته‌ی برجسته‌ی متمایزشان و ویژگی‌های ظاهری که در همه مونوسیت‌ها یکسان است، از سایر گرانولوسیت‌ها افتراق داده می‌شوند. مونوسیت‌ها پیش‌سازهای متحرکی برای سلول‌های غیرمتحرک و ساکن بافتی به‌نام **ماکروفاژها** هستند. مونوسیت‌ها از خون به سمت بافت تغییر مکان می‌دهند و به ماکروفاژ بالغ تبدیل می‌شوند. نام ماکروفاژ به معنی "فاگوسیت بزرگ" است و مشابه نوتروفیل که با نام تاریخی و قدیمی‌اش میکروفاژ نامیده می‌شود، به‌خوبی برای عمل فاگوسیتوز مجهز و سازماندهی شده است. ماکروفاژ‌های بافتی سلول‌هایی بزرگ هستند و به شکل نامنظم و سیتوپلاسم وسیع همراه با واکوئل‌های متعدد و اغلب حاوی مواد بلعیده شده مشخص می‌شوند. ماکروفاژها سلول‌های رُفتگر عمومی بدن هستند که عمل فاگوسیتوز و حذف سلول‌های مرده و نیز مقابله با میکروارگانیزم‌های مهاجم را برعهده دارند. اگر نوتروفیل‌ها به عنوان پیاده نظام ایمنی ذاتی با طول عمر کوتاه عمل می‌کنند، ماکروفاژها افسران درجه داری با عمر طولانی می‌باشند که به سایر سلول‌ها اطلاع می‌دهند و پاسخ ایمنی نسبت به عفونت را هماهنگ می‌کنند. ماکروفاژهای ساکن بافت‌های عفونی، نخستین سلول‌هایی هستند که حضور میکروارگانیزم مهاجم را در بافت احساس می‌کنند و به عنوان بخشی از پاسخ‌شان به عفونت، سیتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که باعث فراخوانی نوتروفیل‌ها و سایر لکوسیت‌ها به ناحیه‌ی عفونی می‌شوند.

سلول‌های دندریتیک در بافت‌های بدن اقامت دارند و دارای

1. natural killer cells

سلول‌هاست (و در فصل ایمنی هومورال به تفصیل توضیح داده خواهد شد). در حالی که، سلول‌های T کارگزار فعال شده با آنتی‌ژن عملکردهای متنوعی را در پاسخ ایمنی برعهده دارند (و در فصل ایمنی سلولی به آن خواهیم پرداخت). اما به‌طور کلی، سلول‌های T کارگزار به دو نوع زیر مجموعه‌ی اصلی، **سلول‌های T سایتوتوکسیک و سلول‌های T کمکی**، تقسیم می‌شوند. سلول‌های T سایتوتوکسیک، سلول‌هایی را که توسط ویروس‌ها یا باکتری‌های خاص داخل سلولی آلوده شده‌اند، از بین می‌برند. عمل سلول‌های T سایتوتوکسیک در پاسخ ایمنی اکتسابی، مشابه عمل سلول‌های NK در پاسخ ایمنی ذاتی است. در حالی که سلول‌های T کمکی سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که به فعال شدن سایر سلول‌های سیستم ایمنی کمک می‌نمایند. برای مثال یک زیر مجموعه خاص از سلول‌های T کمکی به ماکروفاژها کمک می‌کند تا از نظر عملکرد فاگوسیتی فعال تر شوند، درحالی که زیر مجموعه دیگری از سلول‌های T کمکی به سلول‌های B در تبدیل شدن به پلاسماسل‌های ترشح کننده‌ی آنتی‌بادی کمک می‌کنند. نوع سوم از سلول‌های T کمکی زیر مجموعه‌ی سلول‌های T تنظیمی را تشکیل می‌دهند که فعالیت کشندگی سلول‌های T سایتوتوکسیک و سایر انواع سلول‌ها را کنترل می‌نمایند و احتمالاً از آسیب بافتی جلوگیری کرده و در نهایت پاسخ ایمنی‌ای را که برای حذف پاتوژن ایجاد شده بود، متوقف می‌کنند.

۸-۱. عملکرد کارگزار آنتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌های ترشح شده توسط پلاسماسل‌ها در خون گردش می‌کنند و می‌توانند وارد بافت‌های عفونی شوند. ایمنی حاصل از آنتی‌بادی‌ها و عملکردشان اغلب تحت عنوان ایمنی هومورال شناخته می‌شود. علت نام‌گذاری **ایمنی هومورال** این است که آنتی‌بادی‌ها اولین بار در حال گردش در مایعات بدن مانند خون و لنف شناسایی شدند و **هومور** یک واژه قدیمی یونانی برای مایعات بدن است. یکی از مسیرهایی که آنتی‌بادی‌ها عفونت را کاهش می‌دهند، اتصال محکم به ناحیه‌ای از پاتوژن به‌منظور مهار رشد، تکثیر یا ارتباط متقابل پاتوژن با سلول هدف است. این مکانیسم خنثی سازی^۱ نامیده می‌شود. برای مثال، آنتی‌بادی‌های معینی که به ویروس آنفلونزا متصل می‌شوند با خنثی سازی ویروس از آلوده شدن سلول‌های انسان جلوگیری می‌کنند. به همین نحو، اثر مهلکی که توکسین باکتریایی بر روی سلول‌های انسانی دارد، می‌تواند توسط یک آنتی‌بادی که به‌طور محکم به توکسین متصل می‌شود و ناحیه فعال آن را می‌پوشاند، از بین برود (**شکل ۳-۱**).

مهمترین نقش آنتی‌بادی‌ها تسهیل عمل بلع و تخریب باکتری‌های

نیستند ولی شامل چندین زیر رده می‌باشند که از طریق گیرنده‌های سطح سلولی و عملکردهایی که دارند از هم تمایز می‌یابند. مهم‌ترین آنها **لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های T** هستند که **سلول‌های B و سلول‌های T** نیز نامیده می‌شوند. پذیرنده‌های سطح سلولی مربوط به سلول‌های B ایمونوگلوبولین‌ها هستند، درحالی که این پذیرنده‌ها در سلول‌های T به عنوان پذیرنده‌های سلول T شناخته می‌شوند. سلول‌های B کارگزار موسوم به **پلاسماسل‌ها** اشکال محلول این **ایمونوگلوبولین‌ها** را ترشح می‌کنند که به عنوان آنتی‌بادی‌ها شناخته می‌شوند. در مقابل، پذیرنده‌های سلول T تنها به صورت پذیرنده‌های سطح سلولی بیان می‌شوند و به شکل پروتئین‌های محلول دیده نمی‌شوند. ایمونوگلوبولین‌ها و پذیرنده‌های سلول T از نظر ساختاری، مولکول‌های نسبتاً مشابهی هستند و محصول ژن‌هایی می‌باشند که در طول تکامل لنفوسیتی دچار برش، پردازش و تغییرات اصلاحی شده‌اند. ساختار این پذیرنده‌ها و نحوه تولیدشان در طول تکامل لنفوسیتی در فصل ایمنی هومورال و ایمنی سلولی مورد بحث قرار خواهد گرفت. در نتیجه‌ی انجام این مراحل، هر سلول B تنها یک نوع ایمونوگلوبولین و هر سلول T تنها یک نوع پذیرنده‌ی سلول T بیان می‌کنند. میلیون‌ها ایمونوگلوبولین و گیرنده‌های سلول T متفاوت در جمعیت لنفوسیت‌های کوچک در بدن یک انسان بیان می‌شود.

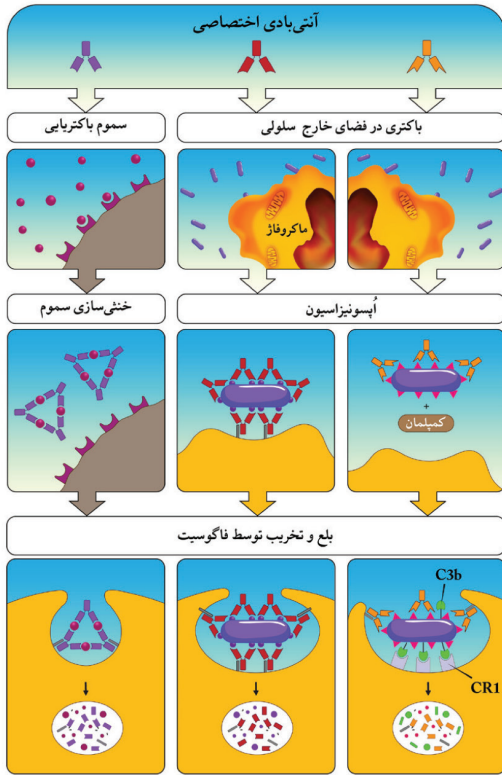
هر مولکول، ماکرومولکول، قطعه‌ی ویروسی یا بخشی از سلول که دارای ساختار اختصاصی باشد که توسط ایمونوگلوبولین‌ها و پذیرنده‌های سلول T شناسایی و به آن‌ها متصل شود، آنتی‌ژن نامیده می‌شود. بنابراین ایمونوگلوبولین‌های سطحی سلول B و پذیرنده‌های سلول T، همان **پذیرنده‌های آنتی‌ژنی** لنفوسیت‌ها می‌باشند. تفاوت‌ها در توالی‌های آمینواسیدی موجود در مناطق متغیر ایمونوگلوبولین‌ها و گیرنده‌های سلول T تنوع وسیعی از محل‌های متصل شونده که برای آنتی‌ژن‌های مختلف و در نتیجه برای پاتوژن‌های مختلف اختصاصی هستند، ایجاد می‌کنند. یک نتیجه از این اختصاصیت این است که پاسخ ایمنی اکتسابی ایجاد شده بر علیه یک پاتوژن، نسبت به پاتوژن دیگر ایمنی زایی ندارد. برای مثال آنتی‌بادی‌هایی که در پاسخ به عفونت سرخک ایجاد می‌شوند، به ویروس سرخک متصل می‌شوند نه ویروس آنفلونزا و بالعکس.

۷-۱. سلول‌های کارگزار ایمنی اکتسابی

در مواجهه با آنتی‌ژن شناسایی شده توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی اختصاصی، سلول‌های B به پلاسماسل‌های ترشح کننده‌ی آنتی‌بادی تمایز پیدا می‌کنند که ترشح آنتی‌بادی تنها عملکرد کارگزار این

1. humors

2. neutralization



شکل ۳-۱. مکانیسم‌هایی کارگزار آنتی‌بادی‌ها. کادر سمت چپ نشان می‌دهد که آنتی‌بادی‌های اختصاصی به سموم باکتریایی وصل می‌شوند و می‌توانند از طریق جلوگیری از اتصال سموم به پذیرنده‌های خود در سطح سلول‌های میزبان، باعث خنثی‌سازی فعالیت این سموم شوند. مجموعه‌ی سموم و آنتی‌بادی‌های اختصاصی متصل به آن از طریق اتصال بخش ثابت آنتی‌بادی‌ها به پذیرنده‌های سطح سلول‌های فاگوسیت بلعیده شده و در نهایت تحت هضم و تخریب آزریمی قرار می‌گیرد. کادر سمت راست پدیده اُپسونیزاسیون (تسهیل عمل فاگوسیتوز) یک باکتری پوشیده شده با آنتی‌بادی را نشان می‌دهد که در آن آنتی‌بادی‌های اختصاصی متصل به باکتری اگر از کلاس IgG یا IgM باشند، می‌توانند کمپلمان را نیز فعال کرده و در نهایت باکتری پوشیده شده با آنتی‌بادی‌ها و اجزای کمپلمان به ترتیب به پذیرنده‌های سطحی سلول‌های فاگوسیت به نام FcR و CR متصل شده و به‌طور مؤثرتری نسبت به باکتری‌های آزاد، فاگوسیت شوند.

از طریق مجرای توراسیک به خون برمی‌گرداند. لنف، برعکس خون، توسط پمپ اختصاصی مانند قلب حرکت نمی‌کند و در مقایسه با آن دارای جریان آهسته و کندتری است. در محل اتصالات لنفاتیک‌ها، درچه‌های یک طرفه‌ای به سمت داخل رگ‌های لنفاتیک و گره‌های لنی وجود دارند تا حرکت شبکه‌ای لنف، همواره در یک مسیر مستقیم از بافت‌های محیطی و به سمت مجاری در قسمت‌های فوقانی بدن، جایی که لنف به درون خون تخلیه می‌شود، صورت گیرد. جریان لنف از

خارج سلولی و توکسین‌ها توسط فاگوسیت‌هاست. پس از اتصال آنتی‌بادی اختصاصی به آنتی‌ژن ویژه سطح یک پاتوژن، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها با استفاده از پذیرنده‌های سطح سلولی خاص اتصال به بخش دمی آنتی‌بادی‌ها، پاتوژن مورد هدف را می‌بلعند. بنابراین باکتری‌های پوشیده شده با آنتی‌بادی به‌طور مؤثرتری نسبت به باکتری‌های آزاد، فاگوسیت می‌شوند. این پدیده که آنتی‌بادی‌های پوشیده شده عمل فاگوسیتوز را تسهیل می‌کنند، اُپسونیزاسیون^۱ نامیده می‌شود.

۹-۱. بافت‌های لنفوئیدی

در حالی که بیشتر لنفوسیت‌ها در خون در حال گردشند، جمعیت وسیعی از آن‌ها در بافت‌های تخصص یافته معروف به بافت‌های لنفوئیدی یا ارگان‌های لنفوئیدی ساکن می‌باشند. ارگان‌های لنفوئیدی مهم، مغزاستخوان، تیموس، طحال، آدنوئیدها، لوزه‌ها، آپاندیس، گره‌های لنفی و پلاک‌های پی‌بر^۲ هستند. همچنین بافت لنفوئیدی کمتر سازمان یافته‌ای در امتداد سطوح مخاطی مجاری تنفسی، گوارشی و ادراری-تناسلی یافت می‌شوند. بافت‌های لنفوئیدی از نظر عملکردی به دو دسته تقسیم می‌شوند:

الف) بافت‌های لنفوئیدی اولیه یا مرکزی، مکان‌هایی هستند که در آن‌ها لنفوسیت‌ها تا مرحله‌ای که توانایی پاسخ به پاتوژن را داشته باشند، تکامل یافته و بالغ می‌شوند. مغزاستخوان و تیموس بافت‌های لنفوئیدی اولیه هستند. لنفوسیت‌های B و T هر دو از پیش‌سازهای لنفوئیدی در مغزاستخوان منشاء می‌گیرند، ولی سلول‌های B قبل از وارد شدن به گردش خون، بلوغشان را در مغزاستخوان کامل می‌کنند، درحالی‌که سلول‌های T در مرحله نابالغ مغزاستخوان را ترک کرده و توسط جریان خون به تیموس که در آن بالغ می‌شوند، مهاجرت می‌نمایند.

ب) بافت‌های لنفوئیدی ثانویه یا محیطی که شامل تمام بافت‌های لنفوئیدی دیگر که در بالا ذکر شد، می‌باشند که در آن‌ها لنفوسیت‌های بالغ در پاسخ به پاتوژن‌های مهاجم تحریک شده و پاسخ‌های ایمنی آغاز می‌شود.

گره‌های لنفی در محل اتصالات شبکه‌ی بهم پیوسته‌ای از عروق لنفی به نام لنفاتیک‌ها قرار دارند که از بافت‌های همبند سرتاسر بدن سرچشمه گرفته و پلاسمایی را که دائماً از رگ‌های خونی به بیرون تراوش می‌کند و مایع خارج سلولی را تشکیل می‌دهد، جمع‌آوری می‌کنند. سرانجام لنفاتیک‌ها این مایع را که لنف نامیده می‌شود عمدتاً

1. opsonization
2. peyer's patches