

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اَللّٰهُمَّ اَخْرِجْنِيْ مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهْمِ وَاكْرِمْنِيْ بِنُوْرِ الْفَهْمِ
اَللّٰهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا اَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَانْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ
عُلُوْمِكَ بِرَحْمَتِكَ يَا اَرْحَمَ الرَّاحِمِيْنَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و کرامی بدار به نور فهم
پروردگارا، بکشای بر مادرهای رحمت را و بکستران کنج های

دانشت را به امید رحمت تو

ای مهربان ترین مهربانان

ایمونولوژی جامع

ویژہی دانشجویان پزشکی - دندان پزشکی - داروسازی

مولفین: دکتر مہدی یوسفی

(عضو ہیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز)

شادی سادات نوابی

دکتر وحید یونسی - دکتر بہزاد برادران

دکتر توحید کاظمی - مونا اورنگی

زیر نظر: دکتر جعفر مجیدی

(استاد ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز)

□ میانبر

□ IQ3

□ ہس

☑ کتاب جامع

عنوان و نام پدیدآور	: ایمونولوژی جامع ویژه‌ی دانشجویان پزشکی - داندانپزشکی - داروسازی/مولفین مهدی یوسفی...او دیگران.ا.
مشخصات نشر	: تهران: گروه تالیفی دکتر خلیلی، ۱۳۹۲.
مشخصات ظاهری	: ۲۷۰ص: مصور، جدول، نمودار.
شابک	: ۱۷۰۰۰۰ ریال ۹۷۸-۶۰۰-۶۲۲۳-۷۰-۴
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: مولفین مهدی یوسفی، شادی سادات‌نوبی، وحید یونسی، بهزاد برادران، توحید کاظمی، مونا اورنگی.
یادداشت	: واژه‌نامه
یادداشت	: نمایه
موضوع	: ایمنی‌شناسی بالینی
موضوع	: یوسفی، مهدی، ۱۳۶۰ -
شناسه افزوده	: مجیدی ذوالنبین، جعفر، ۱۳۳۵ - ، ناظر
رده بندی کنگره	: ۵۸۲ / ۹۳ ۱۳۹۲ RC
رده بندی دیوئی	: ۶۱۶ / ۰۷۹
شماره کتابشناسی ملی	: ۳۳۵۴۲۳۳

نام کتاب: ایمونولوژی جامع برای دانشجویان پزشکی - دندان پزشکی - داروسازی

مولفین: دکتر مهدی یوسفی

(عضو هیئت علمی دانشگاه تبریز)

شادی سادات نوبی - دکتر وحید یونسی - دکتر بهزاد برادران

دکتر توحید کاظمی - مونا اورنگی - دکتر جعفر مجیدی

ناشر: گروه تالیفی دکتر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول - ۱۳۹۳

شمارگان: ۵۰۰

چاپ: ندای ایران

لیتوگرافی و صحافی: راد

ناظر چاپ: اقبال شرقی

مدیر فنی و هنری: شیرین آرده

طراحی و صفحه آرایی: نسیم سادات نوریان

بهاء: ۱۷۰۰۰ تومان

تلفن: ۰۲۱-۶۶۹۰۶۷۲۵ و ۰۲۱-۶۶۵۵۶۸۶۲۱

مرکز پخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب - جنب سینما پارس - پاساژ پارس - طبقه اول

مرکز فروش: ۰۲۱-۶۶۵۶۹۲۱۶

مدیر فروش: ۰۵۵۰۸۵۸۹ - ۰۹۱۲

طلیحه سخن مؤلف؛

بسمه تعالی

و ما أوتینم من العلم أَلَّا قَلِيلًا

(از علم خود به شما ندادیم اَلَّا به مقدار کمی) (قرآن کریم)

ستایش و سپاس خداوندی را سزااست که دانش و حکمت را به انسان آموخت.

علم ایمونولوژی، در سایه تلاش‌های چشمگیر محققین سراسر جهان به‌خصوص در طی چند دهه اخیر، در میان دیگر علوم پزشکی جایگاه ممتازی یافته است. شگفتی‌های علم ایمونولوژی بیانگر دست توانای خالق تواناست و چنان‌نظمی بر این سیستم حاکم است که بدن انسان را از هجوم عوامل بیماری‌زا و بدخیم محفوظ می‌دارد و در ستیزی دائم با این عوامل می‌باشد. با توجه به پیشرفت‌های روز افزون علم ایمونولوژی و ارتباط آن با تمامی رشته‌های بالینی، آشنایی دانشجویان و متخصصین علوم پزشکی با این علم پویا اجتناب‌ناپذیر می‌باشد تا با درک صحیح از مکانیسم و پاتوژن بیماری‌های ایمونولوژیک بتوانند از راه‌کارهای تشخیصی و درمانی صحیح استفاده نمایند. در باب اهمیت علم ایمونولوژی به جمله‌ی معروف یکی از دانشمندان ایمونولوژی به نام آلموروث رایت بسنده می‌کنم و آن این‌که «آینده‌ی علم پزشکی در گرو ایمونولوژی است و پزشکان خوب یک کشور تماماً می‌بایست ایمونولوژیست باشند» یعنی مسلح و مجهز به علم ایمونولوژی بوده و برای فهم بیماری‌ها می‌بایستی تفسیر ایمونولوژیک آن‌ها را بیاموزند. تجربه‌ی بیش از بیست سال تدریس این‌جانب در مقاطع مختلف علوم پزشکی گویای این حقیقت است که کتاب حاضر توانسته است خلاء موجود در منابع فارسی جامع و کامل جهت استفاده‌ی دانشجویان پزشکی را پر کند این کتاب حاصل گردآوری مجموعه مطالب کتاب ارزشمند ایمونولوژی سلولی و مولکولی ابوالعباس، ایمونوبیولوژی جان وی، ایمونولوژی رویت و مجموعه مقالات جدید بوده و تمام مباحث ایمنی را با نگارش ساده و روان و در سطح علوم پایه پزشکی پوشش داده است که دانشجویان عزیز علوم پزشکی را از بلا تکلیفی انتخاب کتاب جامع و کامل و ترس از علوم پایه نجات می‌دهد لذا مطالعه کتاب حاضر برای دانشجویان رشته‌های پزشکی، داروسازی و دندانپزشکی چه از جهت کسب معلومات لازم ایمونولوژی برای درک مطالب در مقاطع بالاتر تخصصی و چه از جهت اطمینان از کسب نمرات برتر در امتحانات طول دوره (ترم) و علوم پایه توصیه می‌گردد.

دکتر جعفر مجیدی

استاد ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

عضو مرکز تحقیقات ایمونولوژی

دکتر مهدی یوسفی

استادیار ایمونولوژی و عضو مرکز تحقیقات ایمونولوژی

پاییز ۱۳۹۲

فهرست مطالب

صفحه

فصل و عنوان

فصل اول: ویژگی‌ها و کلیات سیستم ایمنی	۷
فصل دوم: سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی	۱۴
فصل سوم: آنتی‌بادی و آنتی‌ژن	۳۳
فصل چهارم: کمپلکس اصلی سازگاری بافتی	۵۰
فصل پنجم: بلوغ لنفوسیت‌ها و بازآرایی ژن‌ها و بیان گیرنده‌های آنتی‌ژن	۶۱
فصل ششم: مبانی انتقال پیام در سیستم ایمنی و نحوه فعال شدن لنفوسیت‌های T	۷۸
فصل هفتم: فعال شدن سلول‌های B و تولید آنتی‌بادی	۸۸
فصل هشتم: سیستم ایمنی ذاتی	۹۸
فصل نهم: مکانیسم‌های اجرایی ایمنی هومورال	۱۱۳
فصل دهم: مکانیسم‌های اجرایی ایمنی سلولی	۱۲۷
فصل یازدهم: سایتوکاین‌ها	۱۳۶
فصل دوازدهم: تولرانس (تحمل) ایمونولوژیک	۱۵۱
فصل سیزدهم: ایمنی در برابر پیوند	۱۶۰
فصل چهاردهم: ایمنی در برابر تومورها	۱۷۶
فصل پانزدهم: ایمنی در برابر میکروب‌ها	۱۸۶
فصل شانزدهم: بیماری‌های ایجاد شده توسط پاسخ‌های ایمنی؛ ازدیاد حساسیت و خودایمنی	۲۰۳
فصل هفدهم: ازدیاد حساسیت تیپ یک یا زودرس	۲۲۴
فصل هجدهم: نقایص سیستم ایمنی	۲۴۲

فصل اول

ویژگی‌ها و کلیات سیستم ایمنی

ایمنی به معنی مصونیت و پاسخ در برابر بیماری‌ها، تغییرات و حضور نابجای هر گونه مواد خارجی است. سیستم ایمنی شامل مجموعه‌ای از سلول‌ها و مولکول‌های کاملاً مرتبط بوده که فعالیت و پاسخ جامع و هماهنگ آنها در مقابل تغییرات و عناصر خارجی و بیگانه، پاسخ ایمنی را بوجود می‌آورد.

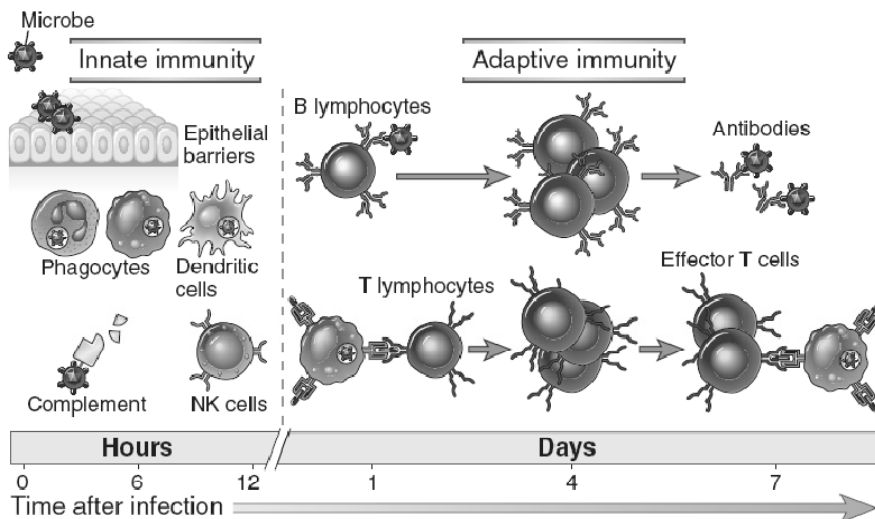
ادوارد جنر (Edward Jenner) به عنوان اولین کسی بود که در اواخر قرن هیجدهم نشان داد که ویروس آبله گاوی یا واکسینیا می‌تواند موجب مصونیت انسان در مقابل ویروس آبله انسانی شود. بر همین اساس واژه واکسیناسیون شکل گرفت و آبله به عنوان اولین بیماری عفونی ریشه کن شده با اجرای برنامه واکسیناسیون در سراسر جهان شناخته شد. علاوه بر آن رابرت کخ (Robert Koch) در قرن نوزدهم ثابت کرد که ایجاد هر بیماری عفونی در نتیجه حضور و فعالیت یک میکروارگانیسم خاص مسئول آن بیماری می‌باشد. دستاوردهای کخ و سایر میکروب شناسان بزرگ قرن نوزدهم، موجب توسعه استراتژی واکسیناسیون در سایر بیماری‌ها شد. سپس لویی پاستور (Louis Pasteur) واکسن علیه وبا را در جوجه‌ها ابداع کرد و واکسن‌های را نیز توسعه داد و از آن به بعد واکسیناسیون به عنوان مؤثرترین روش برای جلوگیری، مصونیت و ایمنی در برابر بیماری‌های عفونی شناخته شد.

اولین تجربه در مورد ایمنی هومورال توسط امیل فون بهرینگ (Emil von Behring) و شیباسابورو کیتاساتو (Shibasaburo Kitasato) در اواخر قرن نوزدهم دیده شد. آنها نشان دادند که در سرم افراد بهبود یافته از

بیماری و یا واکنش شده موادی معروف به آنتی بادی (Antibody) حضور دارند که به طور اختصاصی به عامل بیماریزای مربوطه متصل می شوند و این موضوع پیشگام شناسایی بازوی هومورال سیستم ایمنی (Humoral Immune system) بود.

از طرف دیگر الی - مچنیکوف (Elie Metchnikoff) نشان داد که برخی از انواع سلولها می توانند با عملکرد مستقیم خود عناصر خارجی را از بین ببرند (نقش فاگوسیتها در روند بیگانه خواری) و این نخستین مشاهده تجربی در زمینه پاسخ مستقیم سلول ها به عوامل بیگانه بود که با تئوری اپسونیزاسیون و تسهیل روند فاگوسیتوز بواسطه آنتی بادی ها در سالهای بعد مورد تایید قرار گرفت. در مجموع مطالعات و تحقیقات انجام شده نشان دادند که پاسخهای ایمنی علیه عناصر بیگانه در بدن شامل دو بازوی اصلی هومورال و سلولی است.

به طور کلی سیستم ایمنی به دو شکل ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی می باشد که خصوصیات این دو پاسخ در شکل ۱-۱ و جدول ۱-۱ دیده می شوند.



شکل ۱-۱. مدل پاسخهای ایمنی ذاتی و اکتسابی

ایمنی ذاتی (Innate Immunity) یا طبیعی (Native or Natural)

خط اولیه دفاعی علیه عوامل خارجی را ایجاد می کند و شامل مکانیسم های دفاعی سلولی و هومورال است که حتی قبل از هر گونه تغییر و یا حضور عوامل خارجی وجود دارند و آماده هستند تا به سرعت به آنها پاسخ دهند. اجزاء ایمنی ذاتی طوری طراحی شده اند که تنها پاتوژن های میکروبی را شناسایی می کنند و توانایی شناسایی مولکول های موجود بر سطح سلول های خودی را ندارند. به مولکول های میکروبی که به واسطه گیرنده های ایمنی ذاتی شناسایی شده و پاسخهای ایمنی ذاتی را ایجاد می کنند، الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن (PAMP: Pathogen-associated molecular pattern) می گویند.

اجزاء اصلی تشکیل دهنده ایمنی ذاتی عبارتند از:

سلول ها مانند سلول های فاگوسیت کننده (نوتروفیل ها و ماکروفاژها) و سلول های کشنده طبیعی (Natural Killer).

سدهای فیزیکی و شیمیایی مانند پوست، پروتئین‌های خونی مانند اجزاء کمپلمان و پروتئین‌هایی به نام سایتوکاین (Cytokine) که بسیاری از فعالیت‌های سلول‌های ایمنی ذاتی را تنظیم و هماهنگ می‌کنند.

جدول ۱-۱. خصوصیات ایمنی ذاتی و اکتسابی

Phases of the immune response			
Response		Typical time after infection to start of response	Duration of response
Innate immune response	Inflammation, complement activation, phagocytosis and destruction of pathogen	Minutes	Days
Adaptive immune response	Interaction between antigen-presenting dendritic cells and antigen-specific T cells: recognition of antigen, adhesion, co-stimulation, T-cell proliferation and differentiation	Hours	Days
	Activation of antigen-specific B cells	Hours	Days
	Formation of effector and memory T cells	Days	Weeks
	Interaction of T cells with B cells, formation of germinal centers. Formation of effector B cells (plasma cells) and memory B cells. Production of antibody	Days	Weeks
	Emigration of effector lymphocytes from peripheral lymphoid organs	A few days	Weeks
	Effector cells and antibodies eliminate the pathogen	A few days	Weeks
Immunological memory	Maintenance of memory B cells and T cells and high serum or mucosal antibody levels. Protection against reinfection	Days to weeks	Can be lifelong

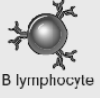
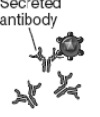
ایمنی اکتسابی (Acquired Immunity) یا ایمنی تطبیقی (Adaptive Immunity)

این پاسخ‌ها بعد از برخورد با عوامل عفونی تحریک می‌شوند و شدت و قدرت دفاعی آنها بعد از هر بار برخورد با یک میکروب خاص افزایش می‌یابد. از آنجائیکه این شکل ایمنی در پاسخ به عفونت و متناسب با آن تکامل پیدا می‌کند به آن ایمنی اکتسابی (Acquired Immunity) گفته می‌شود.

انواع پاسخ‌های سیستم ایمنی اکتسابی

سیستم ایمنی اکتسابی توانایی بسیار بالایی برای تشخیص میکروب‌ها و ماکرومولکول‌های مختلف حتی با ساختمان‌های بسیار نزدیک به هم را دارد و به همین علت به آن ایمنی اختصاصی نیز گفته می‌شود. اجزای اصلی تشکیل دهنده ایمنی اکتسابی شامل لنفوسیت‌های T و B می‌باشند که به ترتیب دو بازوی ایمنی سلولی (Cell mediated immunity) و ایمنی هومورال (Humoral Immunity) ایمنی اکتسابی را بوجود می‌آورند.

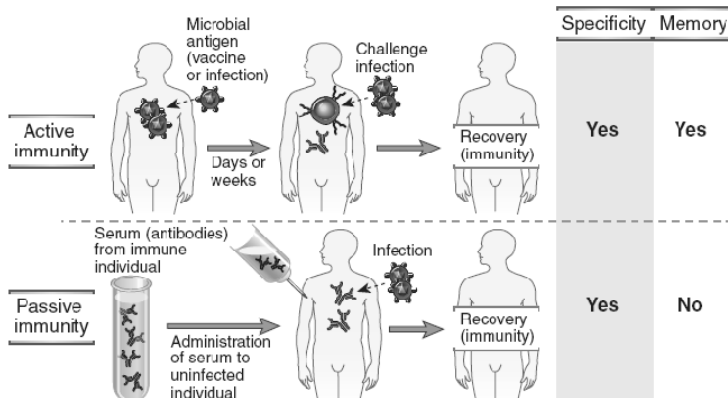
مهمترین عملکرد ایمنی سلولی با واسطه سلول‌هایی به نام لنفوسیت‌های T بوده و دفاع بر علیه میکروارگانیسم‌های داخل سلولی نظیر ویروس‌ها و باکتری‌های داخل سلولی می‌باشد. مکانیسم‌های ایمنی سلولی با تخریب میکروب‌های موجود در درون سلول‌های فاگوسیت‌کننده و یا از بین بردن سلول‌های آلوده، سبب حذف عفونت می‌شوند.

	Humoral immunity	Cell-mediated immunity	
Microbe	 Extracellular microbes	 Phagocytosed microbes in macrophage	 Intracellular microbes (e.g., viruses) replicating within infected cell
Responding lymphocytes	 B lymphocyte	 Helper T lymphocyte	 Cytotoxic T lymphocyte
Effector mechanism	 Secreted antibody	 Activated macrophage killing phagocytosed microbes	 Cytotoxic T lymphocyte killing infected cell
Transferred by	Serum (antibodies)	Cells (T lymphocytes)	Cells (T lymphocytes)
Functions	Block infections and eliminate extracellular microbes	Activate macrophages to kill phagocytosed microbes	Kill infected cells and eliminate reservoirs of infection

ایمنی هومورال بواسطه تولید آنتی بادی ها از لنفوسیت های B بوده و مکانیسم دفاعی اصلی در برابر میکروب های خارج سلولی و سموم مترشحه آنهاست. آنتی بادی ها با مکانیسم های مختلف سبب از بین رفتن آنتی ژن های میکروبی می گردند که مهمترین آنها عبارتند از: ختنی سازی سموم باکتری ها و یا ویروس ها، تسهیل در روند بیگانه خواری (از طریق اپسونیزاسیون)، سلول کشی با واسطه آنتی بادی ها و تحریک آزادسازی واسطه های التهابی از سایر سلول ها (شکل ۱-۲).

شکل ۱-۲. ویژگی های کلی پاسخ های ایمنی اکتسابی

پاسخ های محافظتی ایمنی اکتسابی در برابر میکروارگانیسم ها معمولاً در بدن میزبان و بواسطه لنفوسیت ها ایجاد شده و ناشی از تماس مستقیم با آنتی ژن های آنها می باشد. به این نوع پاسخ های محافظتی، ایمنی فعال (Active) می گویند. در مقابل در برخی موارد می توان این ایمنی ایجاد شده را از طریق انتقال سرم (آنتی بادی ها) و یا لنفوسیت ها از فرد ایمن شده به فرد دیگری منتقل کرد که در این صورت به این نوع محافظت در بدن فرد دوم ایمنی غیر فعال (Passive) می گویند که این نوع ایمنی نیازی به برخورد مستقیم با آنتی ژن ندارد (شکل ۱-۳).



شکل ۱-۳. تفاوت ایمنی فعال و ایمنی غیرفعال

پاسخ‌های سیستم ایمنی به میکروارگانیزم‌ها

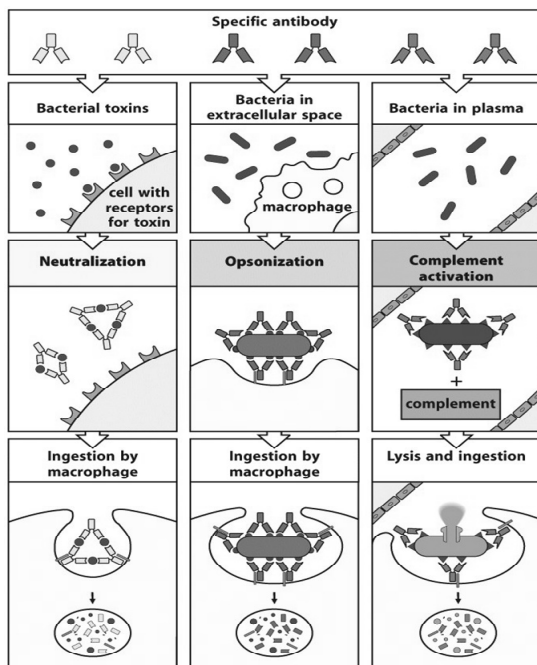
پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی

سیستم ایمنی ذاتی اولین سد دفاعی بر علیه میکروب‌ها می‌باشد که می‌تواند مانع از ورود میکروب‌ها به داخل بدن و یا جلوگیری از رشد و تکثیر آنها شوند. اپی تلیوم پیوسته پوست مانع از ورود میکروب‌ها از محیط خارج به داخل بدن می‌شود. اگر میکروب‌ها بتوانند از سدهای اپی تلیالی عبور نمایند، توسط ماکروفاژها و سایر سلول‌های فاگوسیت‌کننده شناسایی شده و فاگوسیت می‌شوند و سپس ماکروفاژها و سلول‌های فاگوسیت‌کننده دیگر از روش‌های مختلف نظیر تولید واسطه‌های فعال اکسیژن، واسطه‌های فعال نیتروژن و آنزیم‌های لیزوزومی، این میکروب‌های بلعیده شده را از بین می‌برند.

پاسخ سیستم ایمنی ذاتی در برابر پاتوژن‌های خاص نظیر ویروس‌ها تولید سایتوکاین‌های ضد ویروسی به نام اینترفرون‌ها و فعال شدن سلول‌های کشنده طبیعی است که منجر به مهار تکثیر ویروس‌ها و کشته شدن سلول‌های آلوده به ویروس می‌شود.

میکروب‌هایی که قادر به مقاومت در برابر این واکنش‌های دفاعی هستند وارد جریان خون می‌شوند، که در این حالت پروتئین‌های ایمنی ذاتی موجود در گردش خون که مهم‌ترین آنها پروتئین‌های کمپلمان هستند فعال می‌شوند. فعال شدن پروتئین‌های کمپلمان سبب لیز مستقیم سلول‌های میکروبی، ایجاد التهاب و تسهیل در روند بیگانه‌خواری اجزاء میکروبی می‌گردد.

پاسخ‌های بازوی هومورال ایمنی اکتسابی



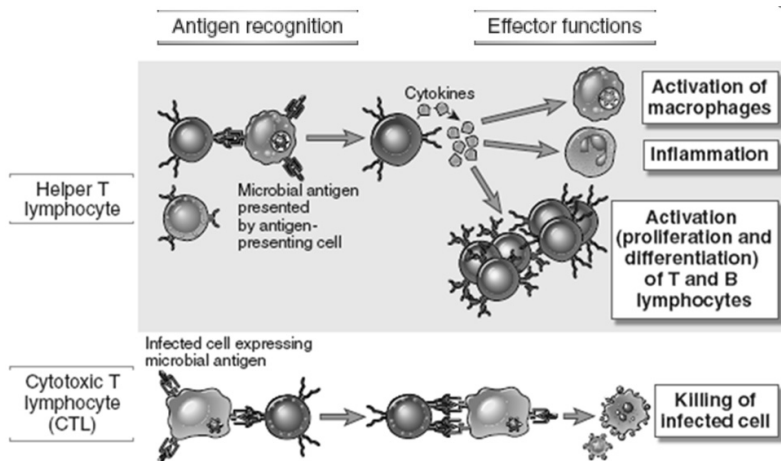
شکل ۴-۱. پاسخ‌های بازوی هومورال ایمنی اکتسابی

ایمنی هومورال مکانیسم اصلی سیستم ایمنی در برابر میکروب‌های خارج سلولی می‌باشد (شکل ۴-۱). لنفوسیت‌های B پس از شناسایی آنتی ژن و فعال شدن به پلاسماسل‌های تولیدکننده آنتی بادی تبدیل شده و شروع به ترشح آنتی بادی می‌کنند. آنتی بادی‌ها با مکانیزم‌های مختلف از قبیل:

- خنثی‌سازی سموم باکتری‌ها و ویروس‌ها
- تسهیل در روند بیگانه‌خواری یا اپسونیزاسیون
- فعال کردن سیستم کمپلمان
- از بین بردن سلول‌های آلوده به ویروس، سلول‌های توموری و انگل‌های کرمی طی پدیده ای به نام سلول‌کشی با واسطه آنتی بادی (ADCC: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) سبب از بین رفتن عوامل میکروبی و یا سلول‌های توموری می‌شوند.

پاسخ های بازوی سلولی ایمنی اکتسابی

پاسخ های ایمنی سلولی مکانیسم اصلی سیستم ایمنی در برابر میکروب های داخل سلولی می باشد. لنفوسیت های T سلول های اصلی ایجاد کننده ایمنی سلولی هستند. این سلول ها به دو دسته لنفوسیت های T سایتوتوکسیک (CTL: Cytotoxic T lymphocyte) و لنفوسیت های T کمکی (Th: Helper T lymphocyte) تقسیم بندی می شوند. این سلولها آنتی ژن های میکروارگانیسم ها را بواسطه سلول های عرضه کننده آنتی ژن (APCs: Antigen presenting cells) شناسایی کرده و فعال می شوند (شکل ۵-۱). در پاسخ به میکروب های داخل سلولی، لنفوسیت های Th سایتوکاین های فعال کننده لنفوسیت های T نظیر IL-2 و سایتوکاین های فعال کننده ماکروفاژها نظیر اینترفرون گاما ($IFN-\gamma$) را تولید می کنند. $IFN-\gamma$ فعال کننده بسیار قوی ماکروفاژها است و فعالیت میکروب کشی ماکروفاژها را قویاً القاء می کند. در نتیجه، ماکروفاژهایی که میکروب ها را بلعیده اند فعال شده و میکروب های درون خود را از بین می برند. در پاسخ به ویروس ها و یا میکروب هایی که از داخل وزیکول های فاگوسیتیک به داخل سیتوپلاسم فرار می کنند، لنفوسیت های T سایتوتوکسیک فعال شده، تکثیر یافته و این سلول ها را از بین می برند. این فعالیت CTL ها سبب از بین رفتن ذخایر عفونت می شود.



شکل ۵-۱. پاسخ های بازوی سلولی ایمنی اکتسابی

سایتوکاین ها و مدیاتورهای محلول دخیل در پاسخ های ایمنی

سایتوکاین ها گروه وسیع و هتروژنی از پروتئین های ترشحی می باشند که از انواع سلول های مختلف خصوصاً لکوسیت ها تولید شده و جنبه های متعددی از پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی را تحت تأثیر قرار می دهند. نام گذاری آنها بر اساس فعالیت های بیولوژیکی شان (مانند فاکتور نکروز دهنده تومور و اینترفرون ها) و یا به صورت اینترلوکین ها با یک شماره خاص می باشد. این پروتئین ها معمولاً به شکل ذخیره شده در سلول ها وجود نداشته و در شرایط خاص فعالیت سلولی سنتز و تولید می شوند. سایتوکاین ها بر اساس سلول مولد و عملکردشان به طور کلی می توانند در گروه سایتوکاین های ایمنی ذاتی (مانند سایتوکاین های دخیل در التهاب) و سایتوکاین های ایمنی اکتسابی تقسیم بندی گردند.

در انتهای این فصل دانشجو باید بتواند به سوال‌های زیر پاسخ دهد.

۱. پاسخ‌های سیستم ایمنی بدن در برابر عوامل پاتوژن به چند صورت رخ می‌دهد؟
۲. اجزای سیستم ایمنی ذاتی را نام ببرید.
۳. سیستم ایمنی اکتسابی به چند گروه طبقه‌بندی شده و هر گروه از چه قسمت‌هایی تشکیل شده است؟
۴. مکانیسم دفاعی اصلی در برابر میکروب‌های خارج سلولی چگونه است و شامل چه مواردی می‌شود؟
۵. در پاسخ به میکروب‌های داخل سلولی کدام سلول‌ها دارای نقش اصلی می‌باشند؟
۶. تفاوت ایمنی فعال و غیر فعال در چه می‌باشد؟
۷. نقش سایتوکاین‌ها در سیستم ایمنی را شرح دهید؟
۸. یک نمونه از موارد ایمنی فعال و یک نمونه از موارد ایمنی غیر فعال را توضیح دهید؟
۹. نقش اصلی سلول‌های T سایتوتوکسیک چیست؟
۱۰. سلول‌های اصلی مولد سایتوکاین در ایمنی سلولی چه سلول‌هایی می‌باشند؟

سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی

تمام سلول های خونی از یک سلول بنیادی خونساز (HSC: Hematopoietic stem cell) منشأ می گیرند که می تواند به رده های خاصی (همانند رده های اریتروئیدی، مگاکاریوسیتی، گرانولوسیتی، منوسیتی و لنفوسیتی) متمایز گردد. از این میان، سلول های سیستم ایمنی بر اساس محل تولید در دو گروه طبقه بندی می شوند:

۱- سلول های مشتق شده از مغز استخوان که عبارتند از:

گلبول های قرمز، پلاکت ها، سلول های رده منوسیت/ماکروفاژ، گرانولوسیت ها (شامل نوتروفیل ها، ائوزینوفیل ها و بازوفیل ها)، ماست سل ها، سلول های دندریتیک (DC: Dendritic cell)، لنفوسیت های B و T، سلول های کشنده طبیعی (NK: Natural killer) و سلول های NKT

۲- سلول های مشتق شده از خارج مغز استخوان که عبارتند از:

سلول های دندریتیک فولیکولی (FDC: Follicular dendritic cells)، سلول های اپی تلیال غشایی یا سلول های M (Membranous) در سطوح مخاطی، انتروسیت ها (سلول های اپی تلیال روده) و سلول های اندوتلیال عروق. لازم به ذکر است در بلوغ و تمایز سلولهای بنیادی به رده های سلولهای خونی، سایتوکاین های متعددی نقش ایفا می کنند که آنها را فاکتور محرک کلونی (CSF: Colony-stimulating factor) می نامند. در جدول ۱-۲ به برخی از سایتوکاین هایی که در تمایز سلول های بنیادی به سلول های خونی نقش ایفا می کنند اشاره شده است. از لحاظ کاربرد بالینی این سایتوکاین ها، می توان به GM-CSF اشاره نمود که جهت بالا بردن تعداد سلولهای نوتروفیل و منوسیت و یا از G-CSF جهت بالا بردن تعداد نوتروفیل ها در افرادی که شیمی درمانی می شوند استفاده می شود. هم چنین G-CSF علاوه بر اینکه از محرک های تولید گرانولوسیت ها می باشد، درانتقال سلول های بنیادی

خونساز به جریان خون و در نتیجه استفاده از این سلول‌ها در پیوند مغز استخوان نیز دارای نقش می‌باشد.
جدول ۲-۱. سایتوکاین‌های مؤثر در تمایز سلول‌های بنیادی خونساز به سلول‌های خونی

سلول تمایز یابنده	فاکتور محرک کلونی	سلول پیش ساز اصلی
Red Blood cell	Erythropoietin	Common myeloid progenitor
Platelet	Thrombopoietin and IL-11	
Eosinophil	GM-CSF, IL-5 and IL3	
Neutrophil	G-CSF and IL-3	
Monocyte	M-CSF and IL-3	

سلول‌های بنیادی خونساز دو رده سلولی را ایجاد می‌کنند:

الف) پیش‌ساز رده لنفوئیدی (CLP (Common lymphoid progenitor)
ب) پیش‌ساز رده میلوئیدی (CMP (Common myeloid progenitor)

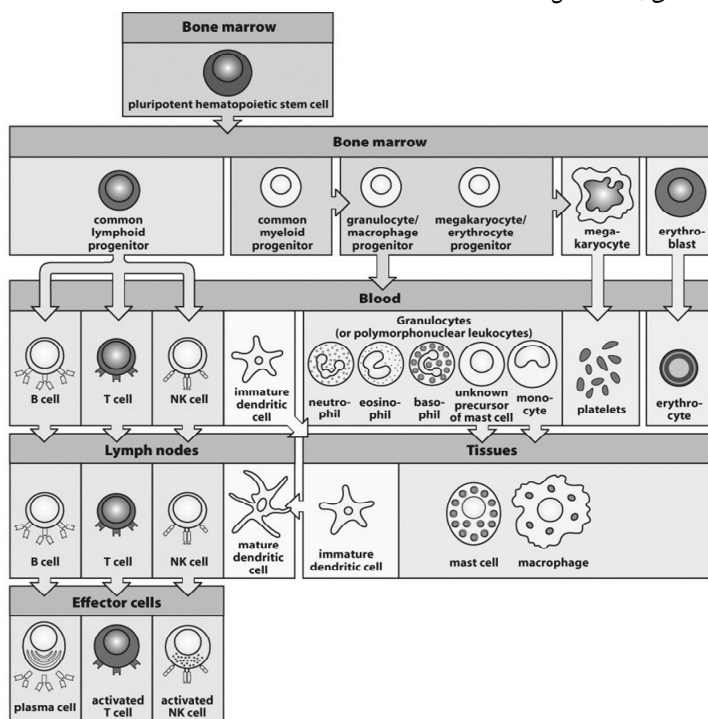
سلول‌های مشتق شده از رده لنفوئیدی

شامل لنفوسیت‌های B و T، سلول‌های NK و سلول‌های NKT می‌باشد.

سلول‌های مشتق شده از رده میلوئیدی

شامل گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها، گرانولوسیت‌ها، فاگوسیت‌های تک هسته‌ای (منوسیت، ماکروفاژ و

سلول‌های دندریتیک) می‌باشد (شکل ۲-۱).



شکل ۲-۱. تمایز سلول بنیادی خونساز به رده‌های میلوئیدی و لنفوئیدی

الف) سلول های مشتق شده از رده لنفوییدی

لنفوسیت ها

تعداد کل لنفوسیت ها در یک فرد نرمال در حدود 5×10^{11} می باشد. از این میان، ۲٪ در خون، ۱۰٪ در مغز استخوان، ۱۵٪ در بافت های لنفوییدی مخاطی و مابقی آن در اندام های لنفاوی (به خصوص غدد لنفاوی و طحال) حضور دارند.

لنفوسیت های T

لنفوسیت T از اجزاء سیستم ایمنی اختصاصی و اصلی ترین سلول در ایمنی سلولی (CMI: Cell mediated immunity) می باشد. این لنفوسیت ها حدود ۸۰-۷۰ درصد از کل لنفوسیت های خون را تشکیل می دهند و غالباً بر اساس فعالیت و نوع گیرنده آنتی ژنی طبقه بندی می شوند.

بر اساس فعالیت لنفوسیت های T به سه دسته تقسیم می شوند:

I. لنفوسیت های T بکر (Naive T cells)

لنفوسیت های T هستند که با آنتی ژن بیگانه مواجه نشده اند. وظیفه این سلول ها شناسایی آنتی ژن و شروع پاسخ های ایمنی اختصاصی می باشد. پس از شناسایی آنتی ژن، این سلول ها به لنفوسیت های اجرایی و خاطره ای تبدیل می شوند. لازم به ذکر می باشد در صورتی که لنفوسیت های T بکر با آنتی ژن برخورد نکنند در طول ۱ تا ۳ ماه از بین می روند. هم چنین از عواملی که موجب بقای لنفوسیت های T بکر قبل از برخورد با آنتی ژن می شوند می توان به شناسایی ضعیف آنتی ژن های خودی و سایتوکاین IL-7 که توسط سلول های استرومایی تیموس، مغز استخوان و طحال تولید می شود، اشاره نمود.

II. لنفوسیت های T اجرایی یا فعال شده (Effector or Activated T cells)

برخی از لنفوسیت های T بکر پس از شناسایی آنتی ژن و فعال شدن، به لنفوسیت های T اجرایی تبدیل می شوند. از شاخص های سطحی لنفوسیت های T اجرایی می توان به CD25، CD69 و MHC II اشاره نمود که به عنوان مارکرهای فعالیت لنفوسیت های T در نظر گرفته می شوند. هم چنین لنفوسیت های T اجرایی توانایی تولید سایتوکاین هایی نظیر IL-2 را دارا می باشند که فاکتور رشد تمامی لنفوسیت های T محسوب می گردد. شایان ذکر است نیمه عمر این سلولها در حدود چند هفته می باشد.

III. لنفوسیت های T خاطره ای (Memory T cells)

برخی از لنفوسیت های T بکر پس از شناسایی آنتی ژن به سلول های T خاطره ای تمایز می یابند. این سلول ها از لحاظ عملکرد خاموش بوده و می توانند سال ها پس از حذف آنتی ژن زنده بمانند و در برخورد مجدد با همان آنتی ژن پاسخ سریع و قدرتمندی (پاسخ ثانویه) ایجاد نمایند. لازم به ذکر است این سلول ها فاقد مارکرهای فعالیت نظیر CD25، CD69 و MHC II می باشند.

لنفوسیت های T بر اساس نوع گیرنده آنتی ژنی خود نیز به دو دسته اصلی تقسیم می شوند که شامل لنفوسیت های T دارای $TCR\alpha\beta$ (TCR2) و لنفوسیت های T دارای $TCR\gamma\delta$ (TCR1) می باشند.

لنفوسیت های $TCR\alpha\beta$ حدوداً ۹۵ - ۹۰ درصد از لنفوسیت های T خون را تشکیل داده و خود به ۳ گروه تقسیم می شوند.

I. لنفوسیت‌های T کمکی (Th: Helper T cells)

فراوان ترین لنفوسیت‌های موجود در خون، غدد لنفاوی و طحال، لنفوسیت‌های Th هستند که شاخص سطحی اصلی این سلول‌ها مولکول CD4 می باشد. لنفوسیت‌های Th را می توان بر اساس الگوی تولید سایتوکاین به چند زیر گروه تقسیم نمود که در جدول ۲-۲ به آنها اشاره شده است.

جدول ۲-۲. انواع لنفوسیت‌های Th بر اساس الگوی تولید سایتوکاین

Th	مهمترین سایتوکاین القاء کننده تکامل این زیرگروه	مهمترین سایتوکاین تولیدی
Th1	IL-12	IFN- γ
Th2	IL-4	IL-4
Th17	TGF- β , IL-1, IL-6 and IL-23	IL-17
Th9	IL-4 and TGF- β	IL-9
Th22	TNF- α and IL-6	IL-22
TFH	IL-6	IL-21

II. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTL یا Tc: Cytotoxic T cells)

نقش اصلی لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک از بین بردن سلول‌های توموری و آلوده به ویروس می باشد و مولکول CD8 شاخص سطحی و اصلی لنفوسیت‌های Tc یا CTL محسوب می شود. شایان ذکر است که برخی از سلول‌های TCD4⁺ نیز خاصیت سیتوتوکسیک دارند اما محدود به مولکول MHC II می باشند.

III. لنفوسیت‌های T تنظیمی یا ناظم (Treg: Regulatory T cells)

یک زیر گروه از سلول‌های TCD4⁺ با TCR $\alpha\beta$ می باشند که عملکرد آنها، مهار و یا به عبارتی تنظیم پاسخ‌های ایمنی و حفظ تولرانس می باشد. هم چنین دسته ای از لنفوسیت‌های T تنظیمی TCD8⁺ هستند. لنفوسیت‌های T $\gamma\delta$ حدوداً ۱۰-۵ درصد از لنفوسیت‌های T خون را تشکیل می دهند. غالباً این لنفوسیت‌ها در بافت‌های اپی تلیال مخاطی حضور دارند و گیرنده‌های آنتی ژنی آنها تنوع محدودی دارد.

لنفوسیت‌های B

لنفوسیت‌های B از اجزای اصلی بازوی هومورال (HML: Humoral mediated immunity) ایمنی اختصاصی می‌باشند. این سلول‌ها در حدود ۱۵-۵ درصد از کل لنفوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند و پس از فعال شدن به سلول‌های سازنده آنتی بادی (AFC: Antibody forming cells) تبدیل می‌شوند. لنفوسیت‌های B نهایتاً در بدن به پلاسما سل‌ها تمایز می‌یابند. این سلول‌ها بر اساس فعالیت، منشاء و نوع گیرنده طبقه بندی می‌شوند. لنفوسیت‌های B براساس فعالیت به سه دسته Naive B cell, Effector B cell و Memory B cell تقسیم می‌شوند. جالب است بدانیم بر اساس میزان بیان مولکول CD27 می توان این جمعیت‌ها را از هم تفکیک نمود. این مولکول به میزان بالا در سطح لنفوسیت‌های B خاطره ای و اجرایی بیان می شود، درحالیکه میزان بیان آن در سطح لنفوسیت‌های B بکر بسیار اندک می باشد. هم چنین لنفوسیت‌های B بکر در سطح خود دارای آنتی بادی‌هایی از کلاس IgM و IgD می باشند که این آنتی بادی‌ها در واقع گیرنده‌های آنتی ژنی هستند. در مقابل به علت پدیده تعویض کلاس در لنفوسیت‌های B فعال و خاطره، این سلول‌ها کلاس‌های خاصی از آنتی بادی‌های سطحی نظیر IgG, IgA و یا IgE را بیان می کنند.

لنفوسیت های B بر اساس منشا و گیرنده به دو دسته اصلی لنفوسیت های B-1 و B-2 تقسیم می شوند.

I. لنفوسیت های B-1

این سلول ها حدوداً ۱۰-۵ درصد از لنفوسیت های B را تشکیل می دهند. منشاء آنها کبد جنینی بوده و غالباً در حفرات بدن از جمله حفره صفاقی (پریتون) یافت می شوند. لنفوسیت های B-1 غالباً در ایجاد پاسخ علیه آنتی ژن هایی نظیر آنتی ژن های پلی ساکاریدی و لیپیدی نقش دارند. این لنفوسیت ها بر روی سطح خود مولکول CD5 را بیان می کنند که مهمترین مارکر آنها می باشد.

سلول های B-1 قادر به تولید آنتی بادی هایی از کلاس IgM می باشند که به آنها آنتی بادی های طبیعی می گویند. این آنتی بادی ها اکثراً اتو آنتی بادی بوده و معمولاً دارای واکنش متقاطع (Cross-reaction) با سایر آنتی ژن ها می باشند. از جمله آنتی ژن های خودی که این آنتی بادی های طبیعی (IgM) علیه آنها واکنش می دهند می توان به DNA، ناحیه Fc از IgG و اجزاء اسکلت سلولی اشاره نمود.

II. لنفوسیت های B-2

این سلولها بیش از ۹۰٪ از جمعیت لنفوسیت های B را تشکیل داده و فاقد CD5 می باشند. لنفوسیت های B-2 از مغز استخوان منشأ گرفته و به دو گروه لنفوسیت های B فولیکولار (Follicular B cells) (گروه اصلی لنفوسیت های B) و لنفوسیت های B نواحی حاشیه ای طحال (Marginal zone B cells) تقسیم می شوند.

سلول های کشته طبیعی (NK)

سلول NK از مغز استخوان منشأ گرفته و در همانجا بالغ می شوند و تقریباً ۱۵-۱۰ درصد لنفوسیت های خون را تشکیل می دهند.

وظیفه سلول های NK، شناسایی و از بین بردن سلول های آلوده به ویروس و سلول های توموری می باشد. این سلول ها هیچ یک از گیرنده های آنتی ژنی لنفوسیت های T و B را بارز نمی کنند به همین دلیل سابقاً به آنها Null cells (سلول های خنثی) گفته می شد. هم چنین فعالیت کشندگی سلولهای NK بسیار ضعیف تر از لنفوسیت های T سایتوتوکسیک می باشد. لازم به ذکر است سلول های NK تحت تاثیر IL-2 و IL-12 به سلول های LAK (Lymphokine activated killer cells) تبدیل می شوند که توانایی بسیار زیادی در از بین بردن سلول های توموری دارند. مهمترین شاخص های سطحی سلول های NK، CD16 و CD56 می باشند.

مولکول CD16 دارای دو ایزوفرم به نام های CD16a (FcγRIIIa) و CD16b (FcγRIIIb) می باشد. CD16a مولکول پدیده سلول کشی با واسطه آنتی بادی (ADCC: Antibody dependent cell mediated cytotoxicity) وابسته به IgG نقش ایفا می کند که طی آن، سلول های هدف پوشیده شده از IgG توسط سلول های NK از بین می روند. علاوه بر این سلول ها، نوتروفیل ها، لنفوسیت های Tγδ و سلول های رده منوسیت-ماکروفاژ نیز قادرند این نوع ADCC را انجام دهند.

سلول های NKT

علت نامگذاری سلول های NKT به این دلیل می باشد که هم مارکرهای سلول NK (NK1.1 و CD16) و هم مارکرهای لنفوسیت T (CD3 و TCRαβ) را بیان می کنند. این سلولها می توانند CD56⁺ یا CD56⁻ باشند.

مهمترین ویژگی‌های سلول‌های NKT

از لحاظ جایگاه آناتومیک، بیشترین حضور سلول‌های NKT در کبد (۵۰-۳۰ درصد) و کمترین حضور آنها در غدد لنفاوی و طحال (۳-۲ درصد) می‌باشد. این سلول‌ها دارای فعالیت سائیتوتوکسیک بوده و پس از فعال شدن مقادیر زیادی IL-4 و IFN- γ تولید می‌کنند. هم‌چنین گیرنده‌های آنتی ژنی سلول‌های NKT محدود به MHC نمی‌باشند و آنتی ژن‌های لیپیدی نظیر آلفا گالاکتوزیل سرامید (α -GalCer) که توسط مولکول CD1d عرضه می‌شوند را شناسایی می‌کنند.

سلول‌های مشتق شده از رده میلوئیدی

سلول‌های رده منوسیت - ماکروفاژ

منوسیت سلول اصلی و اجرایی در ایمنی سلولی می‌باشد و از سلول‌های در گردش خون بشمار می‌رود، در حالیکه ماکروفاژ شکل تمایز یافته منوسیت بوده و بر خلاف منوسیت، ساکن بافت‌ها (نظیر کبد، طحال و ریه) می‌باشد. از لحاظ عملکرد، منوسیت‌ها و ماکروفاژها با تولید IL-1 باعث تقویت پاسخ‌های ایمنی و با تولید پروستاگلاندین E2 موجب مهار یا تنظیم پاسخ‌های ایمنی می‌شوند.

در روند التهاب، نوتروفیل‌ها اولین سلول‌های حاضر در جایگاه التهاب و ماکروفاژها سلول‌های غالب در مراحل نهایی واکنش‌های التهابی می‌باشند. شایان ذکر است برخی ماکروفاژها پس از برخورد با محرک‌هایی نظیر میکروبها، تحریک شده، حجم سیتوپلاسم آنها افزایش می‌یابد و بدلیل تشابهی که با سلول‌های اپی‌تلیال می‌یابند، سلول‌های اپی‌تلیوئید (Epithelioid cells) نامیده می‌شوند.

عملکرد‌های ماکروفاژها:

- ۱- بلع و کشتن میکروب‌ها (عملکرد اصلی)
 - ۲- بلع سلول‌های مرده میزبان
 - ۳- ترشح سائتوکاین‌ها
 - ۴- عملکرد به عنوان APC در عرضه آنتی ژن
 - ۵- ترمیم بافت‌های آسیب دیده بواسطه تحریک آنژیوژنز و فیبروز
- ماکروفاژها در بافت‌های مختلف نام‌های متفاوت دارند (جدول ۳-۲).

جدول ۳-۲. اسامی ماکروفاژها در بافت‌های مختلف

بافت استخوان ← استئوکلاست	بافت پیوندی ← هیستوسیت
بافت سینوویال مفصل ← سلول‌های تیپ A	بافت کبد ← سلول‌های کوپفر
بافت مغز استخوان ← ماکروفاژ	بافت ریه ← سلول‌های آلوئولی
بافت عصبی ← سلول‌های میکروگلیال	بافت کلیه ← سلول‌های مزانشیال

سلول‌های دندریتیک (DC)

سلول‌های دندریتیک از مغز استخوان منشاء گرفته و عملکرد اصلی آنها عرضه آنتی ژن به لنفوسیت‌های T بکر می‌باشد. سلولهای DC می‌توانند به طور مستقیم از CFU-GM که پیش ساز رده منوسیت و گرانولوسیت‌ها است

تمایز یابند و یا از منوسیت ها مشتق شوند.

سلول های DC را به دو گروه تقسیم می کنند:

۱. DC های میلونیدی (DC1)

۲. DC های پلاسما سیتوئیدی (DC2)

DC های میلونیدی بر اساس اینکه در چه بافتی ساکن هستند، اسامی مختلفی می گیرند. بطور مثال سلول های لانگرهانس، سلول های نقابدار (Veiled cells) و همچنین سلول های دندریتیک تو در تو یا انگشتی (Interdigitating dendritic cell) نمونه های مختلفی از DC های میلونیدی هستند.

سلول های مشتق شده از خارج مغز استخوان

I. سلول های دندریتیک فولیکولی (FDC)

FDC ها منشاء مزانشیمی (احتمالاً فیروپلاستی) دارند و در مراکز زایای فولیکول های لنفاوی و دیگر نواحی وابسته به لنفوسیت های B یافت می شوند. این سلول ها نقش اصلی را در تکامل لنفوسیت های B در مراکز زایا داشته و در فرایند هایی نظیر بلوغ میل پیوندی در آنتی بادی ها نقش دارند.

II. سلول های غشایی (M-cell)

سلول های M سلول های اپی تلیالی هستند که در بافت های لنفاوی مخاطی (MALT: Mucosal – associated lymphoid tissue) و پلاک های پی یر یافت می شوند. این سلولها دارای میکروویلی کوتاه و خاص به نام Microfold بوده و به صورت فعال، مولکول های آنتی ژن را از طریق پینوسیتوز (ریزه خواری) برداشت کرده و به داخل پلاک های پی یر انتقال می دهند.

III. سلول های اپی تلیال روده (انتروسیت ها)

دسته ای از سلول های اپی تلیال روده هستند که بر سطح خود، مولکول هایی نظیر MHC II، CD1d و Poly-IgR را بیان می کنند. بدلیل دارا بودن MHC II، ممکن است به عنوان سلول های عرضه کننده آنتی ژن نیز عمل کنند. انتروسیت ها از طریق Poly-IgR سطح خود، به آنتی بادی های IgA و IgM متصل شده و آنها را به داخل مخاط روده منتقل می نمایند و مولکول CD1d موجود بر روی سطح انتروسیت ها در عرضه آنتی ژن های لیپیدی به سلول های NKT نقش دارد.

IV. سلول های اندوتلیال عروق

این سلول ها با بیان مولکول های چسبانی نظیر سلکتین E و P، نقش مهمی در مهاجرت لکوسیت ها به جایگاه های عفونت، ایفاء می کنند. هم چنین این سلول ها تحت تأثیر IFN- γ مولکول های MHC II را در سطح خود بروز داده که به نظر می رسد در ایجاد التهاب نقش دارد.

جالب است بدانیم، بیشترین تعداد لنفوسیت های B در طحال، بیشترین تعداد لنفوسیت های Tc در خون، بیشترین تعداد سلول های NK در خون و طحال و بیشترین تعداد سلول های NKT در کبد یافت می شوند. هم چنین جهت شناسایی این سلول ها در خون از مارکرهای خاصی (Pan markers) که در تمام سلولهای آن رده