

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دعای مطالعه

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

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و کرامی بدار به نور فهم
پروردگارا، بکشای بر ما دهای رحمت را و بکستران کنج های دانشت را به امید رحمت
تو ای مهربان ترین مهربانان

کتاب جامع

ایمونولوژی جامع ویژگی دانشجویان کارشناسی ارشد و دکتری رشته ایمونولوژی

مؤلفین:

دکتر مهدی یوسفی

(عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز)

دکتر وحید یونسی

دکتر علی معماریان - دکتر بهزاد برادران - شادی سادات نوابی - صنم صدرالدینی - الناز مسافری - نازیلا علیزاده قره ملکی
دکتر فرهاد جدیدی نیارق - دکتر توحید کاظمی - شهرزاد رحیمی فر - مهرنوش سیفی نجمی - جمشید قلی زاده نواشنق - نجمه خسرویان فر
زیر نظر: دکتر جعفر مجیدی ذوالبنین (استاد ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز)

میانبر □

IQ3 □

□

کتاب جامع ☒

عنوان و نام پدیدآور	ایمونولوژی جامع ویژه دانشجویان کارشناسی ارشد و دکتری رشته ایمونولوژی / مولفین
مشخصات نشر	مهدی یوسفی... [و دیگران]؛ زیر نظر جعفر مجیدی ذوالبنین.
مشخصات ظاهری	تهران: گروه تالیفی دکتر خلیلی، ۱۳۹۳.
شابک	۶۶۲ ص.: مصور، جدول، نمودار.
وضعیت فهرست نویسی	۲۴۸۰۰۰ ریال 9-07-7476-600-978
یادداشت	فیبا
یادداشت	مولفین مهدی یوسفی، وحید یونسی، علی معماریان، بهزاد برادران، شادی سادات نوابی، صنم صدرالدینی...
موضوع	واژه نامه.
موضوع	ایمنی شناسی -- راهنمای آموزشی (عالی)
موضوع	ایمنی شناسی -- آزمونها و تمرینها (عالی)
موضوع	دانشگاه ها و مدارس عالی -- ایران -- آزمون ها
موضوع	آزمون دوره های تحصیلات تکمیلی -- ایران
شناسه افزوده	یوسفی، مهدی، ۱۳۶۰ -
شناسه افزوده	مجیدی ذوالبنین، جعفر، ۱۳۳۵ -، ناظر
رده بندی کنگره	۱۳۹۳ ۹۲۴ الف/۱۸۱ QR
رده بندی دیویی	۶۱۶/۰۷۹۰۷۶
شماره کتابشناسی ملی	۳۵۳۷۰۳۶

نام کتاب: ایمونولوژی جامع ویژه دانشجویان کارشناسی ارشد و دکتری رشته ایمونولوژی

مؤلفین: دکتر مهدی یوسفی - دکتر وحید یونسی - دکتر علی معماریان - دکتر بهزاد برادران

شادی سادات نوابی - صنم صدرالدینی - الناز مسافری - نازیلا علیزاده قره ملکی

دکتر فرهاد جدیدی نیارق - دکتر توحید کاظمی - شهرزاد رحیمی فر - مهرانوش سیفی نجمی

جمشید قلی زاده نواشنق - نجمه خسرویان فر

ناشر: گروه تألیفی دکتر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول. ۱۳۹۳

شمارگان: ۱۰۰۰

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: ۲۴۸۰۰ تومان

Website: www.drKhaliligroup.ir

آموزشگاه دکتر خلیلی (دفتر مرکزی): ۰۲۱-۶۶۹۰۶۷۲۵ و ۰۲۱-۶۶۵۶۸۶۲۱

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

مرکز فروش: ۰۲۱-۶۶۵۶۹۲۱۶

مدیر فروش: ۰۹۱۲-۵۵۰۸۵۸۹

طلیحه سخن مؤلف؛

بسمه تعالی

((لم تقولون مالا تفعلون، کبر متاع عند الله ان تقولوا مالا تفعلون))

(قرآن کریم)

(چرا می گوئید چیزی را که عمل نمی کنید، ظلم بزرگی است نزد خداوند، اگر بگوئید چیزی را و به آن عمل نکنید).

حمد و سپاس مختص خداوندی است که مصلحت انسان را بهتر از خودش می داند. حمد و سپاس خداوندی را سزااست که به حسب مصلحت ما را به ایمنولوژی علاقمند نموده، در نهایت ایمنولوژیست گردانیده است. علم ایمنولوژی دانش نوپا، پویا، جامع و در حال گسترش روزافزون است که به واسطه شاخه های متنوعش با اغلب رشته های علوم پایه و بالینی مرتبط بوده و به نوعی نیاز این رشته ها را در امر تشخیص، تحقیق و درمان برطرف می نماید.

بر تمامی ایمنولوژیست ها و علاقمندان به علم ایمنولوژی فرض است که خود را متعهد عمل به مفهوم آیه فوق دانسته و با توجه به شرایط خاص حال حاضر کشور عزیزمان ایران، به تئوری صرف و انتشار مقاله بسنده ننموده و به تولید استاندارد بیشتر فکر نموده و تلاش نمایند.

تجربه بیش از ۳۰ سال تدریس اینجانب در مقاطع مختلف کارشناسی، کارشناسی ارشد و دکتری رشته های مختلف علوم پزشکی گویای این حقیقت است که کتاب حاضر توانسته است خلاء موجود در منابع فارسی را بصورت جامع و کامل جهت استفاده دانشجویان مقاطع تحصیلات تکمیلی ایمنولوژی برطرف کند. این کتاب حاصل گردآوری مجموعه مطالب کتاب های ارزشمند ایمنولوژی

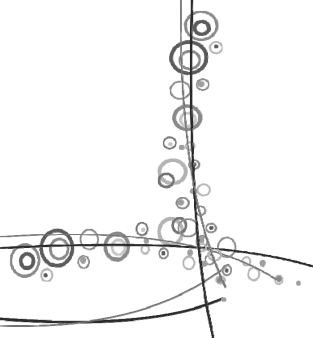
سلولی و مولکولی ابوالعباس، ایمونولوژی جان وی و مجموعه مقالات جدید بوده و تمام مباحث ایمنی را در سطح مقاطع تحصیلات تکمیلی و در عین حال با نگارشی ساده و روان پوشش داده است. لذا مطالعه این کتاب برای دانشجویان مقاطع تحصیلات تکمیلی ایمونولوژی توصیه می گردد و قطعاً پایه علمی مستحکم لازم برای مطالعه مجموعه مقالات ایمونولوژی و دیگر منابع سطح بالای ایمونولوژی را به منظور تحقق اهداف مدنظر، تولید استاندارد در جهت خودکفایی کشور را میسر خواهد نمود.

دکتر جعفر مجیدی ذوالبنین

استاد ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر مهدی یوسفی

استادیار ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز



فهرست مطالب

صفحه

فصل و عنوان

فصل اول: ویژگی‌ها و کلیات ایمنی	۹
فصل دوم: سلول‌ها، بافت‌ها و اعضای سیستم ایمنی	۱۶
سوالات	۵۲
پاسخنامه کلیدی	۶۵
فصل سوم: آنتی‌بادی و آنتی‌ژن	۶۷
سوالات	۹۶
پاسخنامه کلیدی	۱۱۸
فصل چهارم: ایمنی ذاتی	۱۲۱
سوالات	۱۴۱
پاسخنامه کلیدی	۱۵۱
فصل پنجم: کمپلکس سازگاری بافتی	۱۵۳
سوالات	۱۶۷
پاسخنامه کلیدی	۱۷۹
فصل ششم: پردازش و عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T	۱۸۱
سوالات	۱۹۲
پاسخنامه کلیدی	۲۰۰
فصل هفتم: گیرنده‌های آنتی‌ژن و مولکول‌های کمکی لنفوسیت‌های T	۲۰۱
سوالات	۲۱۴
پاسخنامه کلیدی	۲۱۸
فصل هشتم: مبانی انتقال پیام در سیستم ایمنی و نحوه‌ی فعال شدن لنفوسیت‌های T	۲۱۹
سوالات	۲۳۹
پاسخنامه کلیدی	۲۴۴
فصل نهم: بلوغ لنفوسیت‌ها، بازآرایی ژن‌ها و بیان گیرنده‌های آنتی‌ژن	۲۴۵
سوالات	۲۶۷
پاسخنامه کلیدی	۲۷۹
فصل دهم: فعال شدن سلول B و تولید آنتی‌بادی	۲۸۱
سوالات	۲۹۸
پاسخنامه کلیدی	۳۰۸

فهرست مطالب

صفحه

فصل و عنوان

فصل یازدهم: سایتوکاین ها	۳۰۹
سوالات	۳۳۴
پاسخنامه کلیدی	۳۴۵
فصل دوازدهم: مکانیسم های اجرایی ایمنی سلولی	۳۴۷
سوالات	۳۶۵
پاسخنامه کلیدی	۳۶۸
فصل سیزدهم: مکانیسم های اجرایی ایمنی همورال	۳۶۹
سوالات	۳۹۳
پاسخنامه کلیدی	۴۰۴
فصل چهاردهم: تولرانس (تحمل) ایمونولوژیک	۴۰۷
سوالات	۴۲۰
پاسخنامه کلیدی	۴۲۷
فصل پانزدهم: ایمنی در برابر میکروب ها	۴۲۸
سوالات	۴۴۹
پاسخنامه کلیدی	۴۶۲
فصل شانزدهم: ایمونولوژی پیوند	۴۶۴
سوالات	۴۸۳
پاسخنامه کلیدی	۴۹۱
فصل هفدهم: ایمنی در برابر تومورها	۴۹۲
سوالات	۵۱۲
پاسخنامه کلیدی	۵۲۱
فصل هجدهم: بیماری های ایجاد شده توسط پاسخ های ایمنی: ازدیاد حساسیت و خودایمنی	۵۲۲
سوالات	۵۴۹
پاسخنامه کلیدی	۵۶۱
فصل نوزدهم: ازدیاد حساسیت تیپ یک یا زودرس	۵۶۳
سوالات	۵۸۹
پاسخنامه کلیدی	۵۹۴
فصل بیستم: نقایص سیستم ایمنی	۵۹۵
سوالات	۶۳۷
پاسخنامه کلیدی	۶۶۰

ویژگی‌ها و کلیات ایمنی

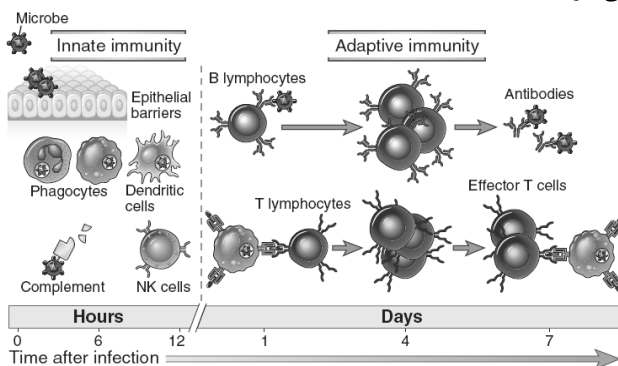
ایمنی به معنی مصونیت و پاسخ در برابر بیماری‌ها، تغییرات و حضور نابه‌جای هر گونه مواد خارجی است. سیستم ایمنی شامل مجموعه‌ای از سلول‌ها و مولکول‌های کاملاً مرتبط بوده که فعالیت و پاسخ جامع و هماهنگ آنها در مقابل تغییرات و عناصر خارجی و بیگانه پاسخ ایمنی را بوجود می‌آورد.

ادوارد جنر به عنوان اولین کسی بود که در اواخر قرن هجدهم 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 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 واکسن علیه وبا را در جوجه‌ها ابداع کرد و واکسن هاری را نیز توسعه داد و از آن به بعد واکسیناسیون به عنوان موثرترین روش برای جلوگیری، مصونیت و ایمنی در برابر بیماری‌های عفونی شناخته شد.

اولین تجربه در مورد ایمنی هومورال توسط امیل ون بهرینگ و شیباسابروکی‌تاساتو در اواخر قرن نوزدهم دیده شد. آنها نشان دادند که در سرم افراد بهبود یافته از بیماری و یا واکسینه شده موادی معروف به آنتی بادی حضور داشته که بطور اختصاصی به عامل بیماری‌زای مربوطه متصل می‌شوند و این موضوع پیشگام شناسایی بازوی هومورال سیستم ایمنی بود.

از طرف دیگر الی - مچینکوف نشان داد که برخی از انواع سلول‌ها می‌توانند 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 سلول‌ها به عوامل بیگانه بود که با تئوری اپسونیزاسیون و تسهیل روند فاگوسیتوز بواسطه آنتی بادی‌ها در سال‌های بعد مورد تایید قرار گرفت. در ادامه تحقیقات در زمینه ایمنی سلولی جرج مک - آنس نشان داد که مقاومت در برابر باکتری داخل سلولی لیستریا مونوسیتوزنز را می‌توان به طور انتخابی توسط سلول‌ها و نه سرم منتقل کرد. این مطالعات همگی بیانگر

عملکرد مستقل بازوی سلولی سیستم ایمنی بود. 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. بازوهای هومورال و سلولی سیستم ایمنی خود می‌توانند به دو شکل ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی باشند که خصوصیات اصلی این دو پاسخ در شکل ۱-۱ و جدول ۱-۱ دیده می‌شوند.



شکل ۱-۱. مدل پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی

جدول ۱-۱: خصوصیات ایمنی ذاتی و اکتسابی

ایمنی اکتسابی	ایمنی ذاتی
ویژگی	
اختصاصیت	برای مولکول‌های مشابه موجود در میکروارگانیسم‌ها و سلول‌های تخریب شده خودی
تنوع	محدود و وابسته به ژرم لاین
خاطره	ندارد
خود واکنشگری	ندارد
اجزا	
سدهای سلولی و شیمیایی	پوست، اپیتلیال مخاطی و مولکول‌های آنتی میکروبی
پروتئین‌های خونی	کمپلمان و سایر پروتئین‌های ضد میکروبی
سلول‌ها	فاگوسیت‌ها (ماکروفاژ، نوتروفیل) و سلول‌های NK

ایمنی ذاتی (Innate immunity) یا طبیعی (Native, Natural): خط اولیه دفاعی علیه عوامل خارجی را ایجاد می‌کند و شامل مکانیسم‌های دفاعی سلولی و محلولی 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. اجزای ایمنی ذاتی طوری طراحی شده‌اند که تنها پاتوژن‌های میکروبی را شناسایی می‌کنند و توانایی شناسایی مولکول‌های موجود بر سطح سلول‌های خودی را ندارند. به مولکول‌های میکروبی که بواسطه گیرنده‌های ایمنی ذاتی شناسایی شده و پاسخ‌های ایمنی ذاتی را ایجاد می‌کنند، الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن یا PAMPs (Pathogen-associated molecular pattern) می‌گویند.

اجزاء اصلی تشکیل دهنده ایمنی ذاتی عبارتند از:

- سدهای فیزیکی و شیمیایی مانند پوست و مواد ضد میکروبی تولید شده از سطوح پوششی
- سلول‌های فاگوسیت کننده (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) و سلول‌های کشنده طبیعی (NK)

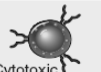
- پروتئین‌های خونی مثل اجزاء کمپلمان

- پروتئین‌هایی به نام سایتوکاین‌ها که بسیاری از فعالیت‌های سلول‌های ایمنی ذاتی را تنظیم و هماهنگ می‌کنند

ایمنی اکتسابی (Acquired immunity) یا ایمنی اختصاصی: 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 آنجایی که این شکل ایمنی در پاسخ به عفونت و متناسب با آن تکامل پیدا می‌کند به آن **ایمنی اکتسابی (Acquired immunity)** گفته می‌شود. 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 هومورال (Humoral immunity) ایمنی اکتسابی را بوجود می‌آورند.

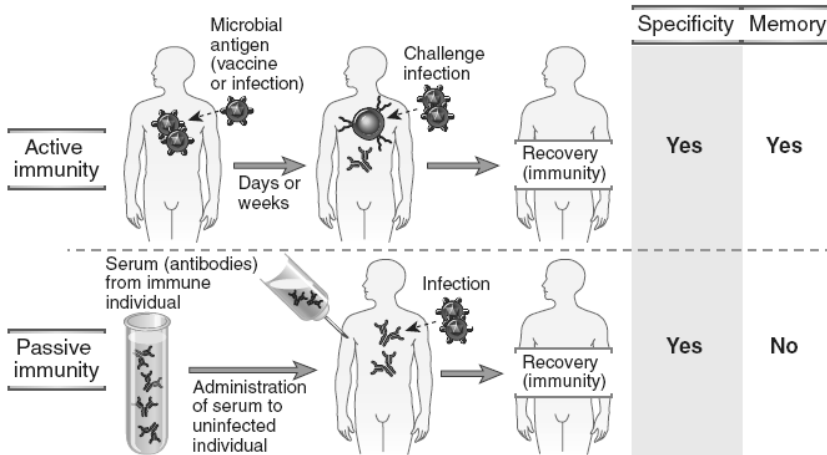
مهمترین عملکرد ایمنی سلولی با واسطه سلول‌هایی به نام لنفوسیت‌های T بوده و دفاع بر علیه میکروارگانیسم‌های داخلی سلولی نظیر ویروس‌ها و باکتری‌های داخل سلولی می‌باشد. مکانیسم‌های ایمنی سلولی با تخریب میکروب‌های موجود در درون فاگوسیت‌ها و یا از بین بردن سلول‌های آلوده، سبب حذف عفونت می‌شوند.

ایمنی هومورال بواسطه تولید آنتی‌بادی‌ها از لنفوسیت‌های B بوده و مکانیسم دفاعی اصلی در برابر میکروب‌های خارج سلولی و سموم مترشحه آنهاست. آنتی‌بادی‌ها با مکانیسم‌های مختلف سبب از بین رفتن آنتی‌ژن‌های میکروبی می‌گردند که مهمترین آنها عبارتند از: خنثی سازی سموم باکتری‌ها و یا ویروس‌ها، تسهیل در روند بیگانه خواری (از طریق اپسونیزاسیون)، سلول کشی با واسطه آنتی‌بادی‌ها (ADCC: Antibody depended cell mediated cytotoxicity) و تحریک آزادسازی واسطه‌های التهابی از سایر سلول‌ها است (شکل ۱-۲).

	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	 Cells (T lymphocytes)	 Cells (T lymphocytes)
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

شکل ۱-۲: تفاوت‌های کلی پاسخ‌های ایمنی اکتسابی

پاسخ‌های محافظتی ایمنی اکتسابی در برابر میکروارگانیسم‌ها معمولاً در بدن میزبان و بواسطه لنفوسیت‌ها ایجاد شده و ناشی از تماس مستقیم با آنتی‌ژن‌های آنها می باشد. به این نوع پاسخ‌های محافظتی، **ایمنی فعال** (**Active immunity**) می‌گویند. در مقابل در برخی موارد می توان این ایمنی ایجاد شده را از طریق انتقال سرم (آنتی‌بادی‌ها) و یا لنفوسیت‌ها از فرد ایمن شده به فرد دیگری منتقل کرد که در این صورت به این نوع محافظت در بدن فرد دوم **ایمنی غیرفعال** (**Passive immunity**) می‌گویند که این نوع ایمنی نیازی به برخورد مستقیم با آنتی‌ژن ندارد (شکل ۱-۳).



شکل ۱-۳: تفاوت ایمنی فعال و ایمنی غیرفعال

خصوصیات اصلی پاسخ‌های ایمنی اکتسابی

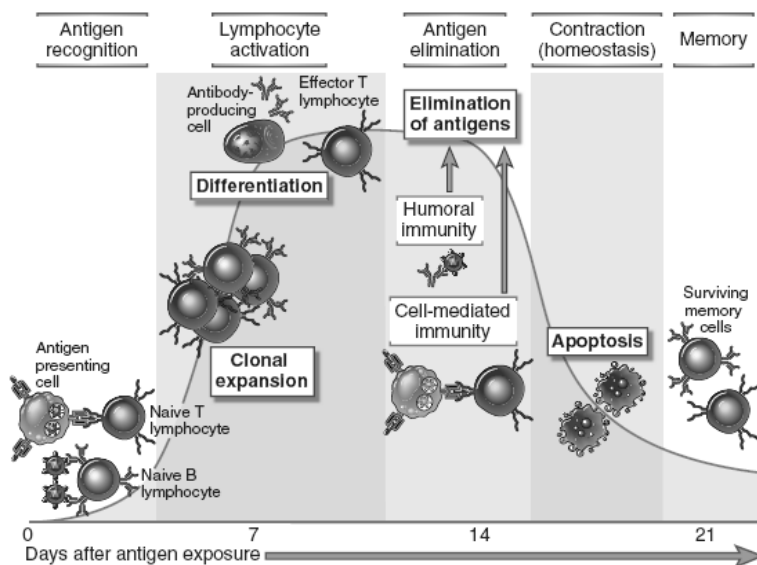
ویژگی (Specificity) و تنوع (Diversity): به طور کلی لنفوسیت‌ها دارای گیرنده‌های غشایی هستند که این گیرنده‌ها می‌توانند آنتی‌ژن‌های مختلف را با اختلاف‌های بسیار کم تشخیص دهند. این مسأله سبب بروز پاسخ‌های کاملاً اختصاصی در مقابل آنتی‌ژن‌های مشخص می‌گردد. در واقع پاسخ‌های سیستم ایمنی اکتسابی برای آنتی‌ژن‌های مختلف برای اجزای ساختمانی متفاوت یک کمپلکس پروتئینی، پلی‌ساکاریدی یا هر ماکرومولکول دیگری، ویژگی دارد. در هر فرد کلون‌های لنفوسیتی متعدد با ویژگی‌های مختلف وجود دارند که توانایی شناسایی و پاسخ‌دهی در برابر انواع بسیار متفاوت آنتی‌ژن‌های بیگانه را دارا هستند. تعداد ویژگی‌های گیرنده‌های لنفوسیت‌ها در یک فرد حدود 10^7 تا 10^9 تخمین زده می‌شود که مجموعه آن را گنجینه لنفوسیتی (Lymphocyte repertoire) می‌نامند.

خاطره (Memory): پس از برخورد اولیه سیستم ایمنی با یک آنتی‌ژن، در برخوردهای بعدی، پاسخ‌های سیستم ایمنی در برابر آن آنتی‌ژن‌ها که اصطلاحاً به آن پاسخ‌های ایمنی ثانویه گفته می‌شود، معمولاً سریعتر، شدیدتر و از نظر کیفی نیز متفاوت با پاسخ ایمنی اولیه اتفاق می‌افتد. این حالت در اثر حضور سلول‌های خاطره‌ای ایجاد شده و خاطره ایمونولوژیک نام دارد. سلول‌های خاطره‌ای خصوصیات ویژه‌ای دارند که موجب می‌شود تا نسبت به لنفوسیت‌های بکر (Naive) به‌طور موثرتری در پاسخ و حذف آنتی‌ژن‌ها عمل کنند.

توسعه کلونی (Clonal expansion): لنفوسیت‌های اختصاصی انتخاب شده بعد از برخورد با آنتی‌ژن مورد نظر تحت تکثیر قرار می‌گیرند. این روند موجب می‌شود تا کلون‌های خاصی از لنفوسیت‌ها که دارای یک گیرنده مشترک هستند زیاد شده و پاسخ اختصاصی علیه یک آنتی‌ژن خاص به سرعت توسعه و تکثیر یابد.

مسیر خاصی را پیشبردن (Specialization): سیستم ایمنی مناسب‌ترین پاسخ را در مقابل انواع مختلف میکروب‌ها ایجاد می‌کند. به عنوان مثال در دفاع بر علیه میکروب‌های خارج سلولی مکانیسم اصلی سیستم ایمنی آنتی‌بادی‌ها و ایمنی هومورال می‌باشد که کارآمدترین سیستم برای حذف میکروب‌های خارج سلولی است و در دفاع بر علیه میکروب‌های داخل سلولی، ایمنی سلولی فعال می‌شود که کارآمدترین سیستم برای حذف میکروب‌های داخل سلولی است.

خود محدود شوندگی (Contraction): پاسخ‌های سیستم ایمنی بعد از حذف آنتی‌ژن به تدریج کاهش پیدا می‌کنند و سیستم ایمنی به یک حالت پایه بر می‌گردد. این روند را ثبات یا هومئوستاز (Homeostasis) می‌نامند. دلیل اصلی کاهش پاسخ‌های سیستم ایمنی بعد از حذف آنتی‌ژن این است که این پاسخ‌ها خود به وسیله آنتی‌ژن آغاز می‌شوند بنابراین بعد از حذف آنتی‌ژن، محرک اصلی فعال شدن و بقای لنفوسیت‌ها از بین رفته و در نتیجه این سلول‌ها از طرق مختلف از جمله آپوپتوزیس می‌میرند. خود محدود شوندگی و هومئوستاز، سیستم ایمنی را قادر می‌سازد تا بتواند در مقابل آنتی‌ژن‌های تازه وارد دیگر نیز پاسخ ایجاد کند (شکل ۴-۱).



شکل ۴-۱: خصوصیات کلی پاسخ‌های ایمنی اکتسابی در برابر آنتی‌ژن‌ها

عدم واکنش با آنتی‌ژن‌های خودی (Non reactivity to self): مهمترین ویژگی پاسخ ایمنی توانایی شناسایی، پاسخ‌دهی و حذف آنتی‌ژن‌های بیگانه و عدم پاسخ به آنتی‌ژن‌های خودی است. این بی‌پاسخی ایمونولوژیک نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی، تحمل نامیده می‌شود (Tolerance). هرگونه اختلال در ایجاد یا حفظ تحمل به خود باعث بوجود

آمدن پاسخ‌های ایمنی در برابر آنتی‌ژن‌های خودی و ایجاد بیماری‌های خود ایمن (Autoimmune disease) می‌شود.

پاسخ‌های سیستم ایمنی به میکروارگانیسم‌ها

پاسخ 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 شود. اپی تلیوم پیوسته پوست مانع از ورود میکروب‌ها از محیط خارج به داخل بدن می‌شود. اگر میکروب‌ها بتوانند از سد اپی تلیالی عبور نمایند، توسط ماکروفاژها و سایر سلول‌های فاگوسیت کننده شناسایی شده و فاگوسیت می‌شوند و سپس ماکروفاژها و سلول‌های فاگوسیت کننده 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، 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 بیگانه خواری اجزای میکروبی می‌گردد.

پاسخ هومورال ایمنی اکتسابی

ایمنی هومورال مکانیسم اصلی سیستم ایمنی در برابر میکروب‌های خارج سلولی می‌باشد. لنفوسیت‌های B پس از شناسایی آنتی‌ژن و فعال شدن به پلاسماسل‌های تولید کننده آنتی‌بادی، تبدیل شده و شروع به ترشح آنتی‌بادی می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها با مکانیزم‌های مختلف از قبیل:

- خنثی سازی سموم باکتری‌ها و ویروس‌ها
- تسهیل در روند بیگانه خواری یا اپسونیزاسیون
- فعال کردن سیستم کمپلمان
- از بین بردن سلول‌های آلوده به ویروس، سلول‌های توموری شده و انگل‌های کرمی طی پدیده ای به نام سلول کشی با واسطه آنتی‌بادی (ADCC)، سبب از بین رفتن عوامل میکروبی می‌شوند.

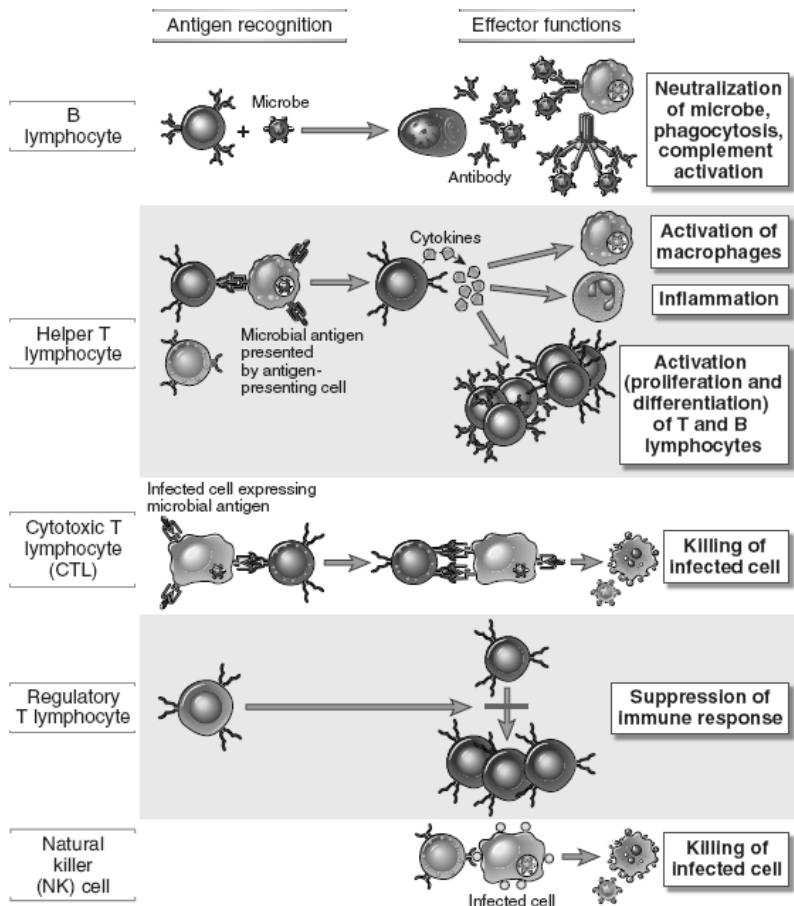
پاسخ سلولی ایمنی اکتسابی

پاسخ‌های ایمنی سلولی مکانیسم اصلی سیستم ایمنی در برابر میکروب‌های داخل سلولی می‌باشد. لنفوسیت‌های T سلول‌های اصلی ایجاد کننده ایمنی سلولی هستند. این سلول‌ها به دو دسته لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTL: Cytotoxic T lymphocyte) و لنفوسیت‌های T کمکی (Th: Helper T lymphocyte) تقسیم بندی می‌شوند. این سلول‌ها آنتی‌ژن‌های میکروارگانیسم‌ها را به واسطه سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APC: Antigen presenting cell) شناسایی کرده و فعال می‌شوند. در پاسخ به میکروب‌های داخل سلولی لنفوسیت‌های Th سایتوکاین‌های فعال کننده لنفوسیت‌های T نظیر IL-2 و سایتوکاین‌های فعال کننده ماکروفاژها نظیر اینترفرون گاما ($IFN-\gamma$) تولید می‌کنند (شکل ۵-۱). $IFN-\gamma$ فعال کننده بسیار قوی ماکروفاژها است و فعالیت میکروب‌کشی ماکروفاژها را قویاً القاء می‌کند. در نتیجه ماکروفاژهایی که میکروب‌ها را بلعیده‌اند فعال شده و میکروب‌های درون خود را از بین می‌برند. در پاسخ به ویروس‌ها و یا میکروب‌هایی که از داخل وزیکول‌های

فاگوسیتیک به داخل سیتوپلاسم فرار می‌کنند، لنفوسیت های T سیتوتوکسیک فعال شده، تکثیر یافته و این سلول‌ها را از بین می‌برند. این فعالیت CTLها سبب از بین رفتن ذخایر عفونت می‌شود (شکل ۵-۱).

سایتوکاین‌ها و مدیاتورهای محلول دخیل در پاسخ‌های ایمنی

سایتوکاین‌ها گروه وسیع و هتروژنی از پروتئین‌های ترشحی می‌باشند که از انواع سلول‌های مختلف خصوصاً لکوسیت‌ها تولید شده و جنبه‌های متعددی از پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی را تحت تاثیر قرار می‌دهند. نام‌گذاری آنها بر اساس فعالیت‌های بیولوژیکی‌شان (مثل فاکتور نکروز دهنده تومور و اینترفرون‌ها) و یا به صورت اینترلوکین‌ها با یک اندیس شماره می‌باشد. این پروتئین‌ها معمولاً به شکل ذخیره شده در سلول‌ها وجود نداشته و در شرایط خاص فعالیت سلولی سنتز و تولید می‌شوند. سایتوکاین‌ها بر اساس سلول مولد و عملکردشان به طور کلی می‌توانند در گروه سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی (مثل سایتوکاین‌های دخیل در التهاب) و سایتوکاین‌های ایمنی اکتسابی تقسیم‌بندی گردند. عملکرد سایتوکاین‌ها بر سلول‌های هدف به صورت اتوکرین و پاراکرین بوده و به جز موارد انگشت شماری (مثل فاکتور نکروز دهنده تومور در موارد خاص) شکل اندوکرین در مورد آنها دیده نمی‌شود.



شکل ۵-۱: سلول‌های دخیل در پاسخ‌های ایمنی اکتسابی

سلول‌ها، بافت‌ها و اعضای سیستم ایمنی

منشأ اغلب سلول‌های سیستم ایمنی از سلول‌های بنیادی خونساز می باشد. سلول‌های سیستم ایمنی بر اساس محل تولید به دو گروه تقسیم می شوند:

۱- سلول‌های مشتق شده از مغز استخوان که عبارتند از:

- سلول‌های رده منوسیت/ ماکروفاژ
- گرانولوسیت‌ها (نوتروفیل، ائوزینوفیل و بازوفیل)
- ماست سل‌ها
- پلاکت‌ها
- گلبول‌های قرمز
- سلول‌های دندرتیک (DC: Dendritic cell)
- لنفوسیت‌های B و T
- سلول‌های کشنده طبیعی (NK: Natural killer cell)
- سلول‌های NK-T (NK-T: Natural Killer T cell)

۲- سلول‌های مشتق شده از خارج مغز استخوان که عبارتند از:

- سلول‌های دندرتیک فولیکولی (FDC: Follicular dendritic cells)
- سلول‌های اپی‌تلیال غشایی در سطوح مخاطی
- آنتروسیت‌ها (سلول‌های اپی‌تلیال روده)
- سلول‌های اندوتلیال عروق

سلول‌های سیستم ایمنی را همچنین بر اساس رده سلولی آنها می‌توان به دو گروه تقسیم نمود:

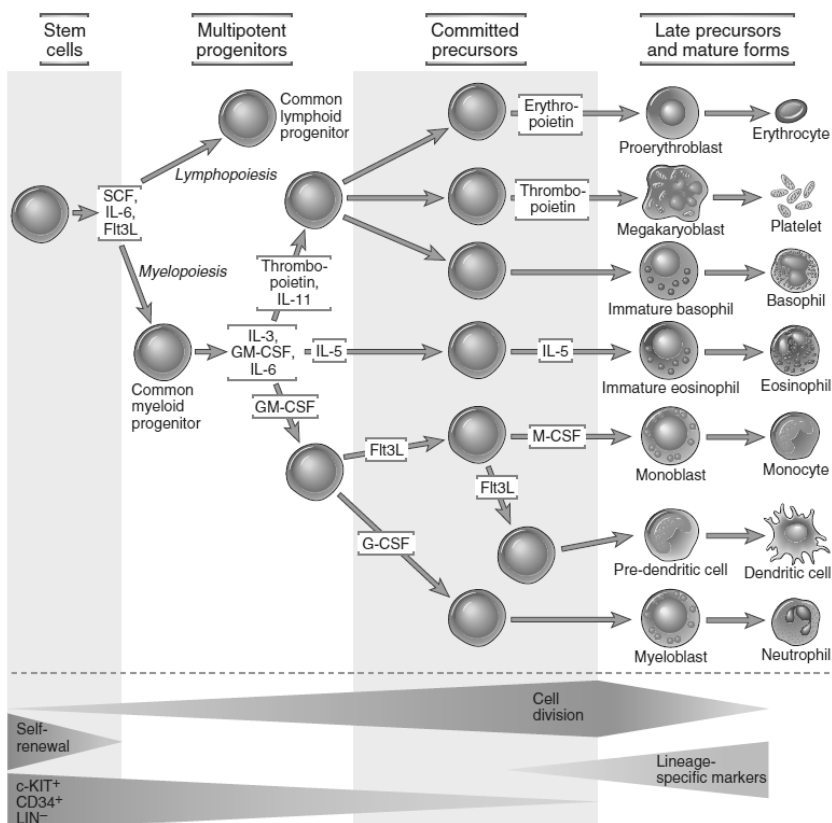
۱- سلول‌های مشتق شده از رده میلوئیدی که عبارتند از:

- گلبول‌های قرمز
- پلاکت‌ها
- گرانولوسیت‌ها (نوتروفیل، ائوزینوفیل و بازوفیل)
- فاگوسیت‌های تک هسته‌ای (منوسیت، ماکروفاژ، سلول‌های دندریتیک)

۲- سلول‌های مشتق شده از رده لنفوئیدی که عبارتند از:

- لنفوسیت‌های B و T
- سلول‌های کشنده طبیعی
- سلول‌های NK-T

همانطور که در شکل ۲-۱ مشاهده می‌نمائید غالب سلول‌های خونی از سلول‌های بنیادی خون‌ساز چند استعدادی (Multipotent hematopoietic stem cells) منشأ می‌گیرند.



شکل ۲-۱: خون‌سازی، گسترش و تمایز رده‌های مختلف سلولی و ساینوکاین‌های اصلی دخیل در این فرآیند

سلول‌های بنیادی (Stem cells)

سلول‌های بنیادی را بر اساس میزان تمایز یافتگی و توانایی تبدیل به سلول‌های مختلف به چند نوع تقسیم می‌کنند که عبارتند از:

I. سلول‌های بنیادی کامل توان (Totipotent stem cells): این سلول‌ها متعاقب لقاح اسپرم و تخمک ایجاد شده و دو سلول اولیه‌ای که بعد از تقسیم این سلول‌ها ایجاد می‌شوند را سلول بنیادی کامل توان می‌نامند.

II. سلول‌های بنیادی پرتوان (Pluripotent stem cells): سلول‌هایی که توده داخلی بلاستوسیت را تشکیل داده و هر یک از آنها پس از تکثیر و تمایز می‌توانند به یک موجود کامل (بجز جفت و بافت‌های غیرجنینی) تبدیل شوند را سلول بنیادی پرتوان می‌گویند.

III. سلول‌های بنیادی چند توان (Multipotent stem cells): به سلول‌هایی گفته می‌شود که از سلول‌های بنیادی پرتوان بوجود آمده و بسته به نوع بافتی که در آن استقرار می‌یابند به سلول‌های اختصاصی آن بافت تبدیل می‌شوند.

IV. سلول‌های بنیادی کم توان (Oligopotent stem cells): سلول‌های بنیادی که به دو یا تعداد کمی سلول تبدیل می‌شوند را سلول‌های بنیادی کم توان می‌نامند. برای مثال سلول‌های بنیادی لنفوئید یا میلوئید که به انواع لنفوسیت‌ها، منوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها تبدیل می‌شوند از این نوع هستند.

V. سلول‌های بنیادی تک توان (Unipotent stem cells): سلول‌های بنیادی که تنها توانایی تبدیل به یک نوع سلول را دارند.

VI. سلول‌های پرتوان القایی (Induced pluripotent stem cells): این سلول‌ها در آزمایشگاه و بوسیله القای بیان فاکتورهای نسخه برداری مختلف در سلول‌های بنیادی ایجاد می‌شوند.

نکته:

حاصل تقسیم نامتقارن سلول‌های بنیادی، یک سلول بنیادی و یک سلول پیش ساز (Precursor cell) می‌باشد.

نکته:

سلول‌های بنیادی از نظر کاربردی به دو دسته سلول‌های بنیادی جنینی و بالغ تقسیم می‌شوند. سلول‌های بنیادی جنینی سلول‌های تمایز نیافته‌ای هستند که در مراحل بسیار ابتدایی رشد جنین بوجود آمده و قادرند بیش از ۲۰۰ نوع سلول بدن را بوجود آورند. درحالی‌که سلول‌های بنیادی بالغ بسته به بافتی که در آن مستقرند به انواع سلول‌های آن بافت تبدیل می‌شوند.

نکته:

جداسازی سلول‌های بنیادی جنینی ساده‌تر از نوع بالغ است اما مشکلی که در رابطه با این سلول‌ها وجود دارد این است که آنها تمایل دارند به تومورهای خوش خیم به نام تراتوما (Teratomas) تبدیل شوند.

نکته:

سلول‌های بنیادی موجود در خون بند ناف از منابعی هستند که می‌توان برای پیوند سلول‌های بنیادی از آنها استفاده نمود. از مزایای پیوند خون بند ناف می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

۱- در دسترس بودن

۲- سازگاری HLA

۳- احتمال کم‌تر بیماری پیوند در مقابل میزبان (GVHD: Graft versus host disease)

۴- تنوع

۵- احتمال کمتر انتقال بیماری‌های عفونی

از معایب پیوند خون بند ناف نیز می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

۱- کم بودن یافته‌های بالینی در این زمینه

۲- عدم امکان ذخیره سازی بلند مدت این سلول‌ها

۳- استقرار آهسته این نوع پیوند

سلول‌های مشتق شده از مغز استخوان

سلول‌های رده منوسیت / ماکروفاژ

منوسیت‌ها قطری در حدود ۱۰ تا ۱۵ میکرومتر داشته، دارای هسته‌ای لوبیایی شکل و سیتوپلاسم گرانولاری حاوی لیزوزیم، واکوئل‌های فاگوسیتیک و رشته‌های اسکلت سلولی می‌باشند.

نکته:

تمایز به سمت منوسیت‌ها بوسیله سایتوکاین M-CSF القاء می‌گردد.

نکته:

مهمترین مارکر سلول‌های رده منوسیت / ماکروفاژ، CD14 است.

منوسیت (Monocyte) سلول اجرایی اصلی در ایمنی ذاتی بوده و از سلول‌های در گردش خون به‌شمار می‌رود، درحالی‌که ماکروفاژ شکل تمایز یافته منوسیت بوده و بر خلاف منوسیت، ساکن بافت‌ها (نظیر کبد، طحال، ریه) می‌باشد. منوسیت‌ها سلول‌های هتروژنی هستند که حداقل دارای دو زیر گروه می‌باشند که بوسیله پروتئین‌های سطحی و کینتیک مهاجرت به بافت‌ها قابل تشخیص از هم می‌باشند. یک زیر گروه که منوسیت‌های التهابی نام داشته و به سرعت از خون به بافت‌های ملتهب مهاجرت می‌کنند و گروه دیگر که منشأ ماکروفاژهای بافتی و برخی سلول‌های دندریتیک هستند.

برخلاف نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها سلول‌های تمایز یافته نهایی نبوده و قادرند در جایگاه‌های التهاب تکثیر یابند. ماکروفاژها سلول‌های غالب مراحل نهایی ایمنی ذاتی در واکنش‌های التهابی هستند. هموسیت‌ها در درزوفیلا معادل ماکروفاژها در مهره داران هستند. منوسیت‌ها پس از قرار گرفتن در بافت‌ها، تمایز یافته و به ماکروفاژها تبدیل می‌شوند. 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. ماکروفاژهای فعال شده قادرند با هم ادغام شده و سلول‌های چند هسته‌ای غول پیکر (Giant cell) را بوجود آورند. ماکروفاژها در بافت‌های مختلف نام‌های متفاوت دارند (جدول ۱-۲).

جدول ۱-۲: اسامی ماکروفاژها در بافت‌های مختلف

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

ماکروفاژها را بر اساس مسیر فعال شدن، مارکرهای سطحی و نقش آنها به گروه‌های مختلف تقسیم بندی می‌کنند:

I. ماکروفاژهای M1 یا کلاسیک: ماکروفاژهایی که توسط اجزای میکروبی و گیرنده‌های سایتوکاینی نظیر گیرنده $\text{IFN-}\gamma$ فعال می‌شوند و به میزان زیادی نیتریک اکسید (NO) و سایتوکاین‌های پیش التهابی نظیر $\text{TNF-}\alpha$ ، $\text{IL-1}\beta$ ، IL-6 و IL-12 تولید کرده، بروز MHC II را بر روی خود افزایش داده و خاصیت میکروب کشی و ضد توموری دارند.

II. ماکروفاژهای M2 یا فعال شده آلترناتیو: جمعیت بسیار متنوعی هستند که ویژگی ماکروفاژهای M1 را نداشته و به سه زیرگروه زیر تقسیم بندی می‌شوند:

۱. ماکروفاژهای M2a: پاسخ التهابی Th2 را به راه انداخته و منجر به افزایش تولید IgE می‌شوند.
۲. ماکروفاژهای M2b: پاسخ التهابی Th2 را به راه انداخته و دارای برخی خواص مهاری هستند.
۳. ماکروفاژهای M2c یا غیرفعال شده: در کنترل التهاب و بازسازی بافتی نقش دارند.

فعالیت اصلی ماکروفاژها در سیستم ایمنی، بلع و کشتن میکروب‌هاست. همچنین ماکروفاژها در پاسخ‌های ایمنی سلولی، نقش APC را ایفاء نموده و آنتی ژن‌های میکروبی را به لنفوسیت‌های T اجرایی عرضه می‌کنند. در مرحله بعد سلول‌های T اجرایی، ماکروفاژها را فعال نموده تا این میکروب‌ها را از بین ببرند. این مراحل در واقع مکانیسم اصلی ایمنی برای از بین بردن میکروب‌های داخل سلولی است. منوسیت‌ها و ماکروفاژها با تولید IL-1 باعث تقویت پاسخ‌های ایمنی و با تولید پروستاگلندین E2 موجب مهار یا تنظیم پاسخ‌های ایمنی می‌شوند.

از شاخص‌های سطحی سلولی (CD markers) منوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌توان به مولکول‌های زیر اشاره نمود:

CD13- (آمینوپتیداز: N)	CD14- (LPS receptor)
CD16- (FcγRIII)	CD32- (FcγRII)
CD64- (FcγRI)	CD23- (FcεRII)
CD89- (FcαR)	CD119- (IFNγ receptor)
CD33-	

عملکردهای ماکروفاژها:

۱. بلع و کشتن میکروب‌ها (عملکرد اصلی)
۲. بلع سلول‌های مرده میزبان
۳. ترشح سایتوکاین‌ها
۴. عملکرد به عنوان APC در عرضه آنتی ژن
۵. ترمیم بافت‌های آسیب دیده بواسطه تحریک آنژیوژنز و فیبروز

گرانولوسیت‌های چند هسته‌ای

گرانولوسیت شامل نوتروفیل‌ها (Neutrophils)، بازوفیل‌ها (Basophils) و ائوزینوفیل‌ها (Eosinophils) هستند. بیش از ۹۵٪ گرانولوسیت‌های موجود در خون را نوتروفیل‌ها تشکیل می‌دهند.

I. نوتروفیل‌ها:

نوتروفیل‌ها از هفته ششم جنینی تولید شده و منشأ میلوئیدی دارند. این سلول‌ها لکوسیت‌های پلی مورفونوکلر با قطر ۱۲ تا ۱۵ میکرومتر بوده و واسطه‌گر سریع‌ترین فاز واکنش‌های التهابی هستند. در یک فرد بالغ روزانه 10^{11} نوتروفیل ساخته می‌شود که علت این میزان بالای تولید، نیمه عمر اندک این سلول‌ها در گردش خون (۱۲-۶ ساعت) و بافت (۲-۱ روز) است. نوتروفیل‌ها اولین سلول‌های حاضر در جایگاه التهاب بوده و مهم‌ترین کموکاین در جذب آنها به این جایگاه اینترلوکین ۸ (IL-8) می‌باشد. نوتروفیل‌ها در عرض چند ساعت وارد جایگاه‌های التهاب می‌شوند و در صورت عدم ورود به این جایگاه‌ها، دچار آپوپتوز شده و بوسیله ماکروفاژهای ساکن در کبد و یا طحال فاگوسیتوز می‌شوند.

نوتروفیل‌ها دارای ۴ نوع گرانول هستند:

۱- گرانول‌های اولیه (آزوفیلیک): ۲۰-۱۰ درصد از گرانول‌های نوتروفیل‌ها از این نوع می‌باشد. این گرانول‌ها در واقع لیزوزوم‌هایی هستند که حاوی میلوپراکسیداز، هیدرولازهای اسیدی، بتا گلوکوکورونیداز، پروتئیناز، لیزوزیم، مورامیداز، الاستاز و همچنین پروتئین‌هایی با خاصیت آنتی بیوتیکی شامل دفنسنین‌ها (Defensins)، سپروسیدین‌ها (Sepsicidins) و کاته لیسیدین‌ها (Cathelicidines) می‌باشند. شاخص گرانول‌های اولیه آنزیم میلوپراکسیداز است.

۲- گرانول‌های ثانویه (اختصاصی نوتروفیل): غالب گرانول‌های نوتروفیل‌ها (۸۰ درصد) از این نوع هستند. این گرانول‌ها حاوی لاکتوفرین، لیزوزیم، کلاژناز، ژلاتیناز و ترانس کوبالامین هستند. شاخص گرانول‌های ثانویه، لاکتوفرین است.