
بسم الله الرحمن الرحيم

اَللهُمَ اَخرِجنی مِن ظُلُماتِ الوَهمِ وَاَکرِمنی بِنُورِ الفَهمِ

اَللهُمَ افتِح عَلَینا اَبوابَ رَحمتَکَ وَ انشُر عَلَینا خَزائِنَ

عُلُومِکَ بِرَحمَتِکَ یا اَرحَمَ الرّاحِمینَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم

پروردگارا، بگشای برمادرهای رحمتت راو بگستران گنج های

دانشت را به امید رحمت تو

ای مهربان ترین مهربانان

ایمونولوژی جامع

ویژه‌ی دانشجویان پزشکی -دندان‌پزشکی -داروسازی

مولفین: دکتر مهدی یوسفی

(عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز)

شادی سادات نوابی

دکتر وحید یونسی – دکتر بهزاد برادران

دکتر توحید کاظمی – مونا اورنگی

زیر نظر: دکتر جعفر مجیدی

(استاد ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز)

☑ کتاب جامع ☐ ☐ IQB ☐ میانبر

عنوان و نام پدیدآور	: ایمونولوژی جامع ویژه‌ی دانشجویان پزشکی- دانداپزشکی- داروسازی/مولفین مهدی یوسفی...[و دیگران].
مشخصات نشر	: تهران: گروه تالیفی دکتر خلیلی، ۱۳۹۲.
مشخصات ظاهری	: ۲۷۰ص.: مصور، جدول، نمودار.
شابک	: ۱۷۰۰۰۰ ریال978-600-6223-70-4:
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: مولفین مهدی یوسفی،شادی سادات‌نوابی،وحید یونسی، بهزاد برادران،توحید کاظمی،مونا اورنگی.
یادداشت	: واژه‌نامه
یادداشت	: نمایه
موضوع	: ایمنی‌شناسی بالینی
موضوع	: یوسفی، مهدی، ۱۳۶۰ -
شناسه افزوده	: مجیدی ذوالبنین، جعفر، ۱۳۳۵ - ، ناظر
رده بندی کنگره	: RC ۵۸۲ /۹۳ ۱۳۹۲
رده بندی دیوئی	: ۶۱۶/۰۷۹
شماره کتابشناسی ملی	: ۳۳۵۴۲۳۳

نام کتاب: ایمونولوژی جامع برای دانشجویان پزشکی – دندان‌پزشکی – داروسازی

مولفین: دکتر مهدی یوسفی

(عضو هیئت علمی دانشگاه تبریز)

شادی سادات نوابی – دکتر وحید یونسی – دکتر بهزاد برادران

دکتر توحید کاظمی – مونا اورنگی - دکتر جعفر مجیدی

ناشر: گروه تألیفی 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: ۶۶۹۰۶۷۲۵-۰۲۱ و ۶۶۵۶۸۶۲۱-۰۲۱

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

مرکز فروش: ۶۶۵۶۹۲۱۶ – ۰۲۱

مدیر فروش: ۵۵۰۸۵۸۹ – ۰۹۱۲

طلیعه سخن مؤلف؛

بسمه تعالی

و ما اُوتیتُم مِنَ العِلمِ الّا قَلیلا

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

ستایش و سپاس خداوندی را سزاست 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 خالقی تواناست و چنان نظمی 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 پاتوژنز 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 بلاتکلیفی 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
استادایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
عضو مرکز تحقیقات ایمونولوژی
دکتر مهدی یوسفی
استادیار ایمونولوژی و عضو مرکز تحقیقات ایمونولوژی
پاییز ۱۳۹۲

فهرست مطالب

فصل و عنوان **صفحه**

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 مجموعه ای از سلول ها 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 می آورد.

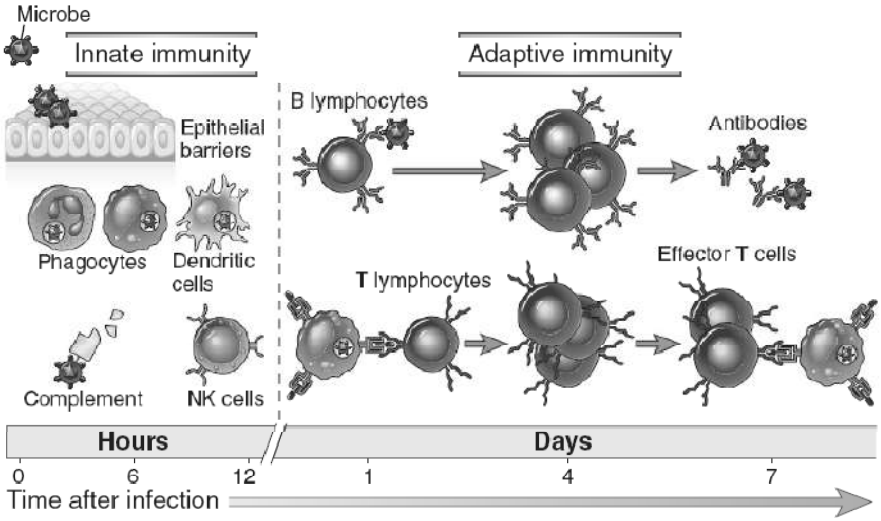
ادوارد جنر (Edward Jenner) به عنوان اولین کسی بود که در اواخر قرن هیجدهم نشان داد که ویروس آبله گاوی یا واکسینیا می تواند موجب مصونیت انسان در مقابل ویروس آبله انسانی شود. بر همین اساس واژه واکسیناسیون شکل گرفت و آبله به عنوان اولین بیماری عفونی ریشه کن شده با اجرای برنامه واکسیناسیون در سراسر جهان شناخته 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 می باشد. 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 جوجه ها ابداع کرد و واکسن هاری 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 شیباسابوروکیتاساتو (Shibasaburo Kitasato) 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 (Antibody) حضور دارند که بـه طـور اختصاصـی بـه عامل بیماریزای مربوطه متصل مـی شـوند و ایـن موضـوع پیشـگام شناسـایی بـازوی هومـورال سیسـتم ایمنـی (Humoral Immune system) بود.

از طرف دیگر الی – مچنیکوف (Elie Metchnikoff) نشان داد که برخی از انواع سلولها می توانند بـا عملکـرد 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 بواسـطه آنتـی بادی ها در سالهای بعد مورد تایید قرار گرفت. در مجموع مطالعات و تحقیقات انجام شده نشان دادند که پاسـخ‌هـای ایمنی علیه عناصر بیگانه در بدن شامل دو بازوی اصلی هومورال و سلولی است.

به‌طور کلی سیستم ایمنی به دو شکل ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی می‌باشد 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 اسـت کـه حتی قبل از هر گونه تغییر و یا حضور عوامل خارجی وجود دارند و آماده هستند تا به سرعت بـه آنهـا پاسـخ دهنـد. اجزاء ایمنی ذاتی طوری طراحی شده اند که تنها پـاتوژن‌هـای میکروبـی را شناسـایی مـی کننـد و توانـایی شناسـایی مولکول‌های موجود بر سطح سلول های خودی را ندارند. به مولکول‌های میکروبی که به واسـطه گیرنـده‌هـای ایمنـی ذاتی شناسایی شده و پاسخهای ایمنـی ذاتـی را ایجـاد مـی کننـد، الگوهـای مولکـولی همـراه بـا پـاتوژن (PAMP: Pathogen-associated molecular pattern) می گویند.

اجزاء اصلی تشکیل دهنده ایمنی ذاتی عبارت‌اند 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 فعالیت های سلول های 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)

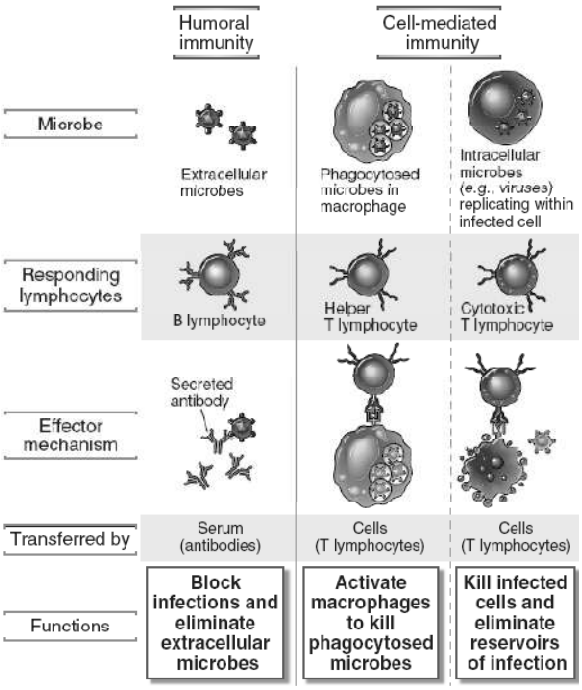
این پاسخ‌ها بعد از برخورد با عوامل عفونی تحریک می شوند و شدت و قدرت دفاعی آنها بعد از هر بار برخورد با یک میکروب خاص افزایش می یابد. از آنجائیکه این شکل ایمنی در پاسخ به عفونت و متناسب با آن تکامل پیدا می‌کند به آن ایمنی اکتسابی (Acquired Immunity) گفته می شود.

انواع پاسخ‌های سیستم ایمنی اکتسابی

سیستم ایمنی اکتسابی توانایی بسیار بالایی برای تشخیص میکروب ها و ماکرومولکول های مختلف حتی با ساختمان های بسیار نزدیک به هم را دارد و به همین علت به آن ایمنی اختصاصی نیز گفته می شود. اجزای اصلی تشکیل دهنده ایمنی اکتسابی شامل لنفوسیت های T و B می باشند که به ترتیب دو بازوی ایمنی سلولی (Cell mediated immunity) وایمنی هومورال (Humoral Immunity) ایمنی اکتسابی را بوجود می آورند.

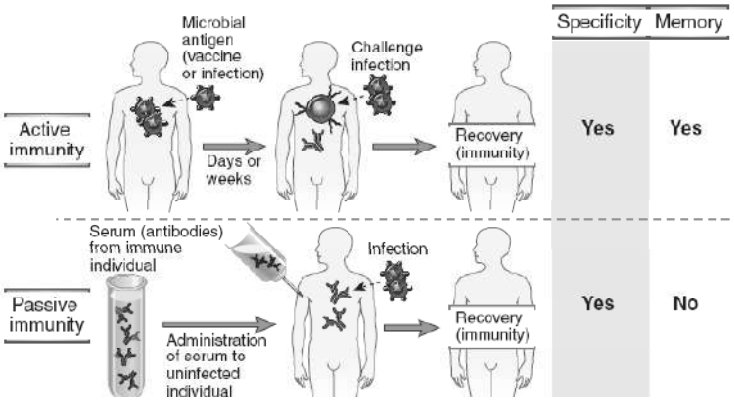
مهمترین عملکرد ایمنی سلولی با واسطه سلول هایی به نام لنفوسیت های T بوده و دفاع بر علیه میکروارگانیسم های داخل سلولی نظیر ویروس ها و باکتری های داخل سلولی می باشد. مکانیسم های ایمنی سلولی با تخریب میکروب های موجود در درون سلول‌های فاگوسیت کننده و یا از بین بردن سلول های آلوده، سبب حذف عفونت می شوند.

ایمنی هومورال بواسطه تولید آنتی بادی ها از لنفوسیت های B بوده و مکانیسم دفاعی اصلی در برابر میکروب‌های خارج سلولی و سموم مترشحه آنهاست. آنتی بادی ها با مکانیسم های مختلف سبب از بین رفتن آنتی‌ژن‌های میکروبی می گردند که مهمترین آنها عبارتند از: خنثی 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 ۲-۱).



شکل ۲-۱. ویژگی‌های کلی پاسخ‌های ایمنی اکتسابی

پاسخ‌های محافظتی ایمنی اکتسابی در برابر میکروارگانیسم ها معمولاً در بدن میزبان و بواسطه لنفوسیت‌ها ایجاد شده و ناشی از تماس مستقیم با آنتی ژن های آنها می باشد. به این نوع پاسخ‌های 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 ۳-۱).



شکل ۳-۱. تفاوت ایمنی فعال و ایمنی غیرفعال

پاسخ‌های سیستم ایمنی به میکروارگانیسم‌ها

پاسخ‌های سیستم ایمنی ذاتی

سیستم ایمنی ذاتی اولین سد دفاعی بر علیه میکروب ها می باشند که می توانند مانع از ورود میکروب ها به داخل بدن و یا جلوگیری از رشد و تکثیر آنها شوند. اپی تلیوم پیوسته پوست مانع از ورود میکروب ها از محیط خارج به داخل بدن می‌شود. اگر میکروب ها بتوانند از سدهای اپی تلیالی عبور نمایند، توسط ماکروفاژها و سایر سلول های فاگوسیت کننده شناسایی شده و فاگوسیت می شوند و سپس ماکروفاژها و سلول های فاگوسیت کننده دیگر از روش‌های مختلف نظیر تولید واسطه‌های فعال اکسیژن، واسطه های فعال نیتروژن و آنزیم های لیزوزومی، این میکروب های بلعیده شده را از بین می برند.

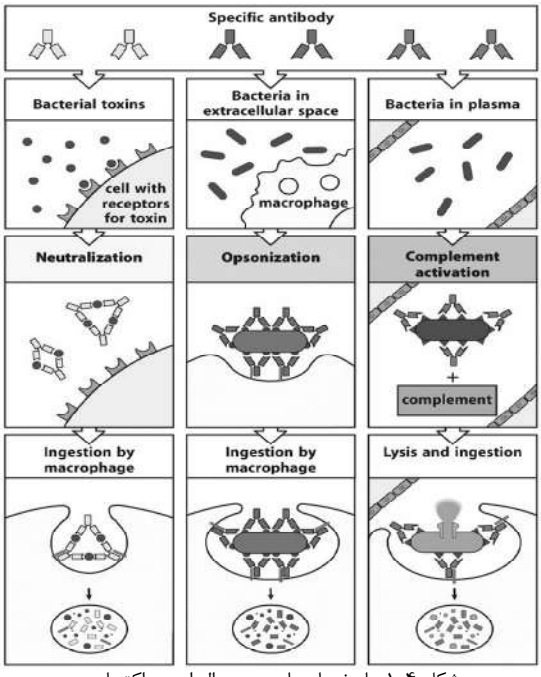
پاسخ سیستم ایمنی ذاتی در برابر پاتوژن های خاص نظیر ویروس ها تولید سایتوکاین های ضد ویروسی به نام اینترفرون ها و فعال شدن سلول های کشنده طبیعی است که منجر به مهار تکثیر ویروس ها و کشته شدن سلول های آلوده به ویروس می شود.

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 پروتئین های کمپلمان هستند فعال می شوند. فعال شدن پروتئین های کمپلمان سبب لیز مستقیم سلول های میکروبی، ایجاد التهاب و تسهیل در روند بیگانه خواری اجزاء میکروبی می گردد.

پاسخ های بازوی هومورال ایمنی اکتسابی

ایمنی هومورال مکانیسم اصلی سیستم ایمنی در برابر میکروب های خارج سلولی می باشد (شکل ۴-۱). لنفوسیت‌های B پس از شناسایی آنتی ژن و فعال شدن به پلاسماسل های تولید کننده آنتی بادی تبدیل شده و شروع به ترشح آنتی بادی می کنند. آنتی بادی ها با مکانیزم های مختلف از قبیل:

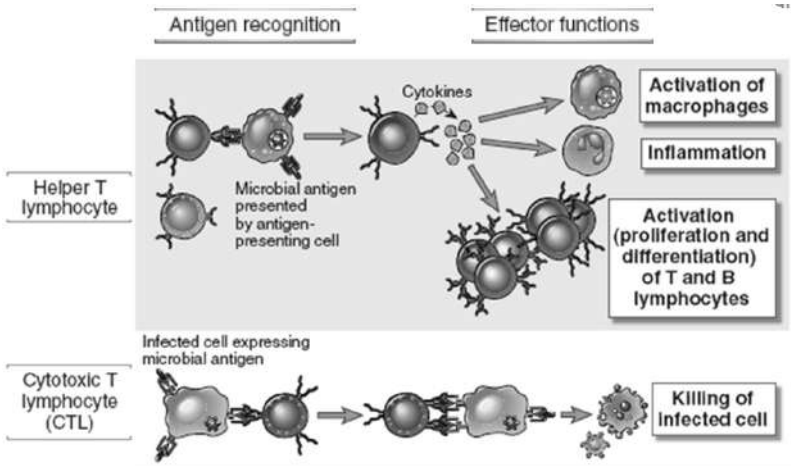
- خنثی سازی سموم باکتری ها و ویروس ها
- تسهیل در روند بیگانه خواری یا اپسونیزاسیون
- فعال کردن سیستم کمپلمان
- از بین بردن سلول های آلوده به ویروس، سلول های توموری و انگل‌های کرمی طی پدیده ای به نام سلول کشی با واسطه آنتی بادی (ADCC: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) سبب از بین رفتن عوامل میکروبی و یا سلول‌های توموری می‌شوند.



شکل ۴-۱. پاسخ های بازوی هومورال ایمنی اکتسابی

پاسخ های بازوی سلولی ایمنی اکتسابی

پاسخ های ایمنی سلولی مکانیسم اصلی سیستم ایمنی در برابر میکروب های داخل سلولی می باشد. لنفوسیت های Tسلول 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 می‌شوند. این سلولها آنتی ژن های میکروارگانیسم ها را بواسطه سلول‌های 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-γ) را تولید می کنند. IFN-γ فعال کننده بسیار قوی ماکروفاژها است و فعالیت میکروب کشی ماکروفاژها را قویاً القاء می کند. در نتیجه، ماکروفاژهایی که میکروب ها را بلعیده‌اند 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 پاسخ‌های ایمنی

سایتوکاین ها گروه وسیع و هتروژنی از پروتئین‌های ترشحی می باشند که از انواع سلول های مختلف خصوصاً لکوسیت ها تولید شده و جنبه های متعددی از پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی را تحت تأثیر قرار می دهند. نام‌گذاری آنها بر اساس فعالیت های بیولوژیکی شان (مانند فاکتور نکروز دهنده تومور و اینترفرون ها) و یا به صورت اینترلوکین‌ها 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. پاسخ های 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 طبقه بندی شده و هر گروه از چه قسمت هایی تشکیل شده است؟

۴. مکانیسم دفاعی اصلی در برابر میکروب های خارج سلولی چگونه است و شامل چه مواردی می شود؟

۵. در پاسخ به میکروب های داخل سلولی کدام سلول ها دارای نقش اصلی می باشند؟

۶. تفاوت ایمنی فعال و غیر فعال در چه می باشد؟

۷. نقش سایتوکاین ها 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 سلول های T سایتوتوکسیک چیست؟

۱۰. سلول های اصلی مولد سایتوکاین در ایمنی سلولی چه سلول هایی می‌باشند؟

فصل دوم

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، ائوزینوفیل‌ها 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 سلول ها در پیوند مغز استخوان نیز دارای نقش می باشد.

جدول ۱-۲. سایتوکاین های مؤثر در تمایز سلول های بنیادی خونساز به سلول های 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 می کنند:

الف) پیش‌ساز رده لنفوئیدی CLP (Common lymphoid progenitor)

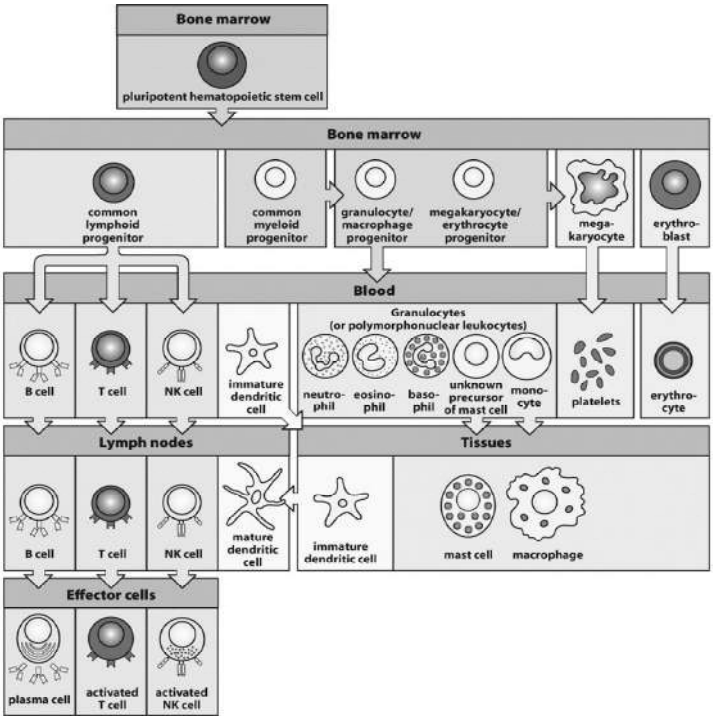
ب) پیش‌ساز رده میلوئیدی CMP (Common myeloid progenitor)

سلول های مشتق شده از رده لنفوئیدی

شامل لنفوسیت های B و T، سلول های NK و سلول های NKT می باشد.

سلول های مشتق شده از رده میلوئیدی

شامل گلبول های قرمز، پلاکت ها، گرانولوسیت ها، فاگوسیت های تک هسته ای (منوسیت، ماکروفاژ و سلول‌های دندریتیک) می باشد (شکل ۱-۲).



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

الف) سلول های مشتق شده از رده لنفوئیدی

لنفوسیت‌ها

تعداد کل لنفوسیت ها در یک فرد نرمال در حدود ۵×۱۰^{۱۱} می باشد. از این میان، ۲٪ در خون، ۱۰٪ در مغز استخوان، ۱۵٪ در بافت های لنفوئیدی مخاطی و مابقی آن در اندام های لنفاوی (بخصوص غدد لنفاوی و طحال) حضور دارند.

لنفوسیت‌های T

لنفوسیت T از اجزاء سیستم ایمنی اختصاصی و اصلی‌ترین سلول در ایمنی سلولی (CMI: Cell mediated immunity) می‌باشد. این لنفوسیت‌ها 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. لنفوسیت‌های T خاطره‌ای (Memory T cells)

برخی از لنفوسیت های T بکر پس از شناسایی آنتی ژن به سلول های T خاطره ای تمایز می یابند. این سلول‌ها از لحاظ عملکرد خاموش بوده و می‌توانند سال‌ها 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 لنفوسیت‌های T دارای TCRαβ (TCR2) و لنفوسیت های T دارای TCRγδ (TCR1) می باشند.

لنفوسیت‌های TCRαβ حدوداً ۹۵ – ۹۰ درصد از لنفوسیت‌های T خون را تشکیل داده و خود به ۳ گروه تقسیم می‌شوند.

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

فراوان ترین لنفوسیت های موجود در خون، غدد لنفاوی و طحال، لنفوسیت های Th هستند که شاخص سطحی اصلی این سلولها مولکول CD4 می باشد. لنفوسیت های Th را می توان بر اساس الگوی تولید سایتوکاین به چند زیر گروه تقسیم نمود که در جدول۲-۲ به آنها اشاره شده است.

جدول ۲-۲. انواع لنفوسیت های Th بر اساس الگوی تولید سایتوکاین

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

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

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

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

یک زیر گروه از سلولهای $TCD4^+$ با TCRαβ می باشند که عملکرد آنها، مهار و یا به عبارتی تنظیم پاسخ های ایمنی و حفظ تولرانس می باشد. هم چنین دسته ای از لنفوسیت های T تنظیمی $TCD8^+$ هستند.

لنفوسیت های Tγδ حدوداً ۱۰- ۵ درصد از لنفوسیت های T خون را تشکیل می دهند. غالباً این لنفوسیت ها در بافت های اپی تلیال مخاطی حضور دارند و گیرنده های آنتی ژنی آنها تنوع محدودی دارد.

لنفوسیت های 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 سلول های 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 جمعیت ها را از هم تفکیک نمود. این مولکول به میزان بالا در سطح لنفوسیت های B خاطره ای و اجرایی بیان می شود، درحالیکه میزان بیان آن در سطح لنفوسیت های B بکر بسیار اندک می باشد. هم چنین لنفوسیت های B بکر در سطح خود دارای آنتی بادی هایی از کلاس IgM و IgD می باشند که این آنتی بادی ها در واقع گیرنده های آنتی ژنی هستند. در مقابل به علت پدیده تعویض کلاس در لنفوسیت های B فعال و خاطره، این سلول ها کلاس های خاصی از آنتی بادی های 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 (پریتوئن) یافت می شوند. لنفوسیت های B-1 غالبا در ایجاد پاسخ علیه آنتی ژن‌هایی 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 می‌گویند. این آنتی بادی ها اکثراً اتو آنتی بادی بوده و معمولا دارای واکنش متقاطع (Cross-reaction) با سایر آنتی‌ژن‌ها می باشند. از جمله آنتی ژن های خودی که این آنتی بادی های طبیعی (IgM) علیه آنها واکنش می دهند می‌توان 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 لنفوسیت‌های B) و لنفوسیت های B نواحی حاشیه ای طحال (Marginal zone B cells) تقسیم می شوند.

سلول های کشنده 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 لنفوسیتهای 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 در 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 سلول‌ها، 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 (TCRαβ و CD3) را بیان می کنند. این سلولها می توانند $CD56^+$ یا $CD56^-$ باشند.

مهمترین ویژگی های سلول های NKT

از لحاظ جایگاه آناتومیک، بیشترین حضور سلول های NKT در کبد (۵۰-۳۰ درصد) و کمترین حضور آنها در غدد لنفاوی و طحال (۳ - ۲ درصد) می باشد. این سلولها دارای فعالیت سایتوتوکسیک بوده و پس از فعال شدن مقادیر زیادی IL-4 و IFN-γ تولید می‌کنند. هم چنین 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.

سلول های مشتق شده از رده میلوئیدی

سلول های رده منوسیت - ماکروفاژ

منوسیت سلول اصلی و اجرایی در ایمنی سلولی می باشد و از سلول های در گردش خون بشمار می رود، در حالیکه ماکروفاژ شکل تمایز یافته منوسیت بوده و بر خلاف منوسیت، ساکن بافت ها (نظیر کبد، طحال و ریه) می‌باشد. از لحاظ عملکرد، منوسیت ها و ماکروفاژ ها با تولید IL-1 باعث تقویت پاسخ های ایمنی و با تولید پروستاگلاندین E2 موجب مهار یا تنظیم پاسخ های ایمنی می شوند.

در روند التهاب، نوتروفیل ها اولین سلول های حاضر در جایگاه التهاب و ماکروفاژ ها سلول های غالب در مراحل نهایی واکنش های التهابی می باشند. شایان ذکر است برخی ماکروفاژ ها پس از برخورد با محرک هایی نظیر میکروبها، تحریک شده، حجم سیتوپلاسم آنها افزایش می یابد و بدلیل تشابهی که با سلول های اپی تلیال می یابند، سلول های اپی‌تلیوئید (Epithelioid cells) نامیده می شوند.

عملکرد های ماکروفاژها:

۱- بلع و کشتن میکروب ها (عملکرد اصلی)
۲- بلع سلول های مرده میزبان
۳- ترشح سایتوکاین ها
۴- عملکرد به عنوان APC در عرضه آنتی ژن
۵- ترمیم بافت های آسیب دیده بواسطه تحریک آنژیوژنز و فیبروز

ماکروفاژ ها در بافت های مختلف نام های متفاوت دارند (جدول ۳-۲).

جدول ۳-۲. اسامی ماکروفاژها در بافت های مختلف

بافت استخوان ← استئوکلاست	بافت پیوندی ← هیستوسیت
بافت سینوویال مفاصل ← سلول های تیپ A	بافت کبد ← سلول های کوپفر
بافت مغز استخوان ← ماکروفاژ	بافت ریه ← سلول های آلوئولی
بافت عصبی ← سلول های میکروگلیال	بافت کلیه ← سلول های مزانشیال

سلول های دندریتیک (DC)

سلول های دندریتیک از مغز استخوان منشاء گرفته و عملکرد اصلی آنها عرضه آنتی ژن به لنفوسیت های T بکر می باشد. سلولهای DC می توانند به طور مستقیم از CFU- GM که پیش ساز رده منوسیت و گرانولوسیت ها است

تمایز یابند و یا از منوسیت ها مشتق شوند.

سلول های DC را به دو گروه تقسیم می کنند:

۱. DC های میلوئیدی (DC1)

۲. DC های پلاسماسیتوئیدی (DC2)

DC های میلوئیدی 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 میلوئیدی هستند.

سلول های مشتق شده از خارج مغز استخوان

I. سلول های دندریتیک فولیکولی (FDC)

FDC ها منشاء مزانشیمی (احتمالاً فیبروبلاستی) 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)

دسته‌ای از سلول‌های اپی تلیال روده هستند که بر سطح خود، مولکول‌هایی نظیر MHC II، CD1d و Poly-IgR را بیان می‌کنند. بدلیل دارا بودن MHC II، ممکن است به‌عنوان سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن نیز عمل کنند. انتروسیت‌ها از طریق Poly-IgR سطح خود، به آنتی بادی‌های IgA و IgM متصل شده و آنها را به داخل مخاط روده منتقل می‌نمایند و مولکول CD1d موجود بر روی سطح انتروسیت‌ها در عرضه آنتی ژن‌های لیپیدی به سلول‌های 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 جایگاه‌های 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