
بسم الله الرحمن الرحیم

دعای مطالعه

اَللهُمَ اَخرِجنی مِن ظُلُماتِ الوَهمِ وَاَکرِمنی بِنُورِ الفَهمِ
اَللهُمَ افتِح عَلَینا اَبوابَ رَحمتَکَ وَ انشُر عَلَینا خَزائِنِ عُلُومِکَ
بِرَحمَتِکَ یا اَرحَمَ الرّاحِمینَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم
پروردگارا، بگشای بر ما درهای رحمتت را و بگستران گنج های دانشت را به امید رحمت
تو ای مهربان ترین مهربانان

کتاب جامع

ایمونولوژی جامع

ویژه‌ی 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 زاده‌نواشنق – نجمه خسرویان فر

زیر نظر: دکتر جعفر مجیدی ذوالبنین (استاد ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز)

☑ کتاب جامع ☐ ☐ IQB ☐ میانبر

عنوان و نام پدیدآور	: ایمونولوژی جامع ویژه‌ی دانشجویان کارشناسی ارشد و دکتری رشته ایمونولوژی/ مولفین مهدی یوسفی... [و دیگران] ؛ زیرنظر جعفر مجیدی‌ذوالبنین.
مشخصات نشر	: تهران: گروه تالیفی دکتر خلیلی، ۱۳۹۳.
مشخصات ظاهری	: ۶۶۲ ص.: مصور، جدول، نمودار.
شابک	: ۲۴۸۰۰۰ ریال978-600-7476-07-9
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: مولفین مهدی یوسفی، وحید یونسی، علی معماریان، بهزاد برادران، شادی‌سادات نوابی، صنم صدرالدینی...
یادداشت	: واژه‌نامه.
موضوع	: ایمنی‌شناسی -- راهنمای آموزشی (عالی)
موضوع	: ایمنی‌شناسی -- آزمونها و تمرینها (عالی)
موضوع	: دانشگاه‌ها و مدارس عالی -- ایران -- آزمون‌ها
موضوع	: آزمون دوره‌های 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 ویژه‌ی 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 - مهرنوش سیفی نجمی

جمشید قلی زاده‌نواشنق - 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): ۶۶۹۰۶۷۲۵-۰۲۱ و ۶۶۵۶۸۶۲۱-۰۲۱

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

مرکز فروش: ۶۶۵۶۹۲۱۶-۰۲۱

مدیر فروش: ۰۹۱۲-۵۵۰۸۵۸۹

طلیعه سخن مؤلف؛

بسمه تعالی

((لم تقولون مالا تفعلون، کبر مقتا عندالله ان تقولوا مالا تفعلون))

(قرآن کریم)

(چرا می‌گوئید چیزی را که عمل نمی‌کنید، 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 می‌داند. حمد وسپاس خداوندی را سزاست که به حسب مصلحت ما را به ایمونولوژی علاقمند نموده، در نهایت ایمونولوژیست گردانیده است. علم ایمونولوژی دانش نوپا، پویا، جامع و در حال گسترش روزافزون است که به واسطه شاخه‌های متنوعش با اغلب رشته های علوم پایه و بالینی مرتبط بوده و به نوعی نیاز این رشته‌ها را در امر تشخیص، تحقیق و درمان برطرف می‌نماید.

بر تمامی ایمونولوژیست ها و علاقمندان به علم ایمونولوژی 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 ایمونولوژی برطرف کند. این کتاب حاصل گردآوری مجموعه مطالب کتاب های ارزشمند ایمونولوژی

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

فصل و عنوان **صفحه**

فصل اول: ویژگی‌ها و کلیات ایمنی ۹
فصل دوم: سلول‌ها، بافت‌ها و اعضاء 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

فصل و عنوان **صفحه**

فصل یازدهم: سایتوکاین‌ها ۳۰۹
سوالات ۳۳۴
پاسخنامه کلیدی ۳۴۵
فصل دوازدهم: مکانیسم‌های اجرایی ایمنی سلولی ۳۴۷
سوالات ۳۶۵
پاسخنامه کلیدی ۳۶۸
فصل سیزدهم: مکانیسم‌های اجرایی ایمنی هومورال ۳۶۹
سوالات ۳۹۳
پاسخنامه کلیدی ۴۰۴
فصل چهاردهم: تولرانس (تحمل) ایمونولوژیک ۴۰۷
سوالات ۴۲۰
پاسخنامه کلیدی ۴۲۷
فصل پانزدهم: ایمنی در برابر میکروب‌ها 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: بیماری‌های ایجاد شده توسط پاسخ‌های 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

فصل اول

ویژگی‌ها و کلیات ایمنی

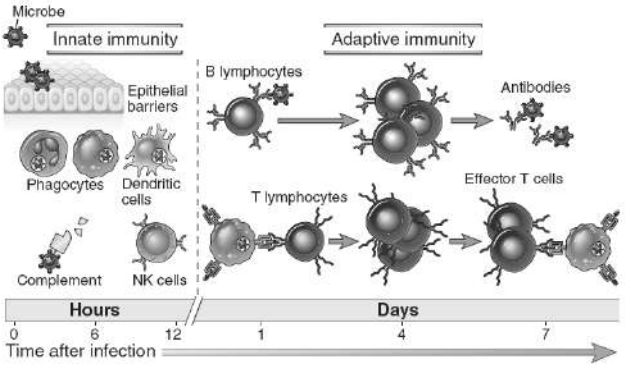
ایمنی به معنی مصونیت و پاسخ در برابر بیماری‌ها، تغییرات و حضور نابه‌جای هر گونه مواد خارجی است. سیستم ایمنی شامل مجموعه ای از سلول‌ها و مولکول های کاملاً مرتبط بوده که فعالیت و پاسخ جامع و هماهنگ آنها در مقابل تغییرات و عناصر خارجی و بیگانه پاسخ ایمنی را بوجود می آورد.

ادوارد جنر به عنوان اولین کسی بود که در اواخر قرن هجدهم 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 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 می شوند و این موضوع پیشگام شناسایی بازوی هومورال سیستم ایمنی بود.

از طرف دیگر الی- مچینکوف 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 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 مونوسیتوژنز را می توان 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 می توانند به دو شکل ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی باشند که خصوصیات اصلی این دو پاسخ در شکل ۱-۱ و جدول ۱-۱ دیده می شوند.



شکل ۱-۱. مدل پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی

جدول ۱-۱: خصوصیات ایمنی ذاتی و اکتسابی

	ایمنی ذاتی	ایمنی اکتسابی
	ویژگی	
اختصاصیت	برای مولکول‌های مشابه موجود در میکروارگانیسم‌ها و سلول‌های تخریب شده خودی	برای آنتی‌ژن‌های میکروبی و غیر میکروبی
تنوع	محدود و وابسته به ژرم لاین	گسترده و ناشی از قطعات ژنی زیاد و ترکیب متنوع آنها
خاطره	ندارد	دارد
خود واکنشگری	ندارد	ندارد
	اجزا	
سدهای سلولی و شیمیایی	پوست، اپیتلیال مخاطی و مولکول‌های آنتی میکروبی	لنفوسیت‌های اپیتلیالی و آنتی‌بادی‌های مترشحه در سطوح اپیتلیالی
پروتئین‌های خونی	کمپلمان و سایر پروتئین‌های ضد میکروبی	آنتی بادی‌ها
سلول‌ها	فاگوسیت‌ها (ماکروفاژ، نوتروفیل) و سلول‌های NK	لنفوسیت‌ها

ایمنی ذاتی (Innate immunity) یا طبیعی (Native, Natural) : خط اولیه دفاعی علیه عوامل خارجی را ایجاد می کند و شامل مکانیسم های 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 شده اند که تنها پاتوژن‌های میکروبی را شناسایی می کنند و توانایی شناسایی مولکول های موجود بر سطح سلول‌های خودی را ندارند. به مولکول‌های میکروبی که بواسطه گیرنده های ایمنی ذاتی شناسایی شده و پاسخ‌های ایمنی ذاتی را ایجاد می کنند، 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)

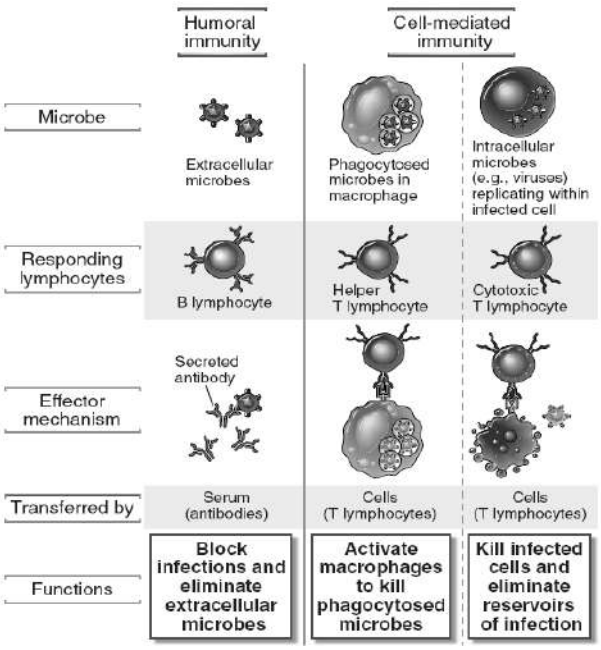
- پروتئین‌های خونی مثل اجزاء کمپلمان
- پروتئین‌هایی به نام سایتوکاین‌ها که بسیاری از فعالیت های سلول‌های ایمنی ذاتی را تنظیم و هماهنگ می‌کنند

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 می یابد. از آنجایی‌که این شکل ایمنی در پاسخ به عفونت و متناسب با آن تکامل پیدا می کند به آن **ایمنی اکتسابی** (Acquired immunity) گفته می شود.

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 می شود. اجزای اصلی تشکیل دهنده ایمنی اکتسابی شامل لنفوسیت‌های T و B می باشند که به ترتیب دو بازوی ایمنی سلولی (Cell mediated immunity) و هومورال (Humoral immunity) ایمنی اکتسابی را بوجود می آورند.

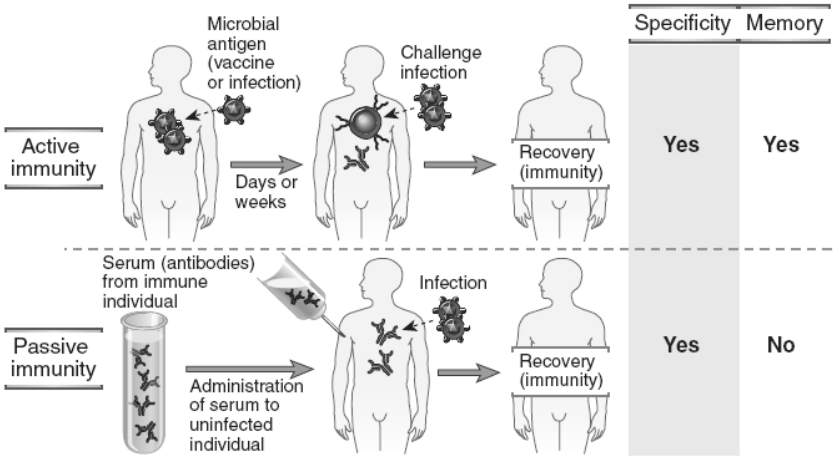
مهمترین عملکرد ایمنی سلولی با واسطه سلول‌هایی به نام لنفوسیت‌های T بوده و دفاع بر علیه میکروارگانیسم‌های داخلی سلولی نظیر ویروس‌ها و باکتری‌های داخل سلولی می باشد. مکانیسم‌های ایمنی سلولی با تخریب میکروب‌های موجود در درون فاگوسیت‌ها و یا از بین بردن سلول‌های آلوده، سبب حذف عفونت می شوند.

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 می گردند که مهمترین آنها عبارتند از: خنثی سازی سموم باکتری‌ها و یا ویروس‌ها، تسهیل در روند بیگانه خواری (از طریق اپسونیزاسیون)، سلول‌کشی با واسطه آنتی‌بادی‌ها (ADCC: Antibody depended cell mediated cytotoxicity) و تحریک آزادسازی واسطه های التهابی از سایر سلول‌ها است (شکل ۲-۱).



شکل ۲-۱: 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 ۳-۱).



شکل ۳-۱: تفاوت ایمنی فعال و ایمنی غیرفعال

خصوصیات اصلی پاسخ‌های ایمنی اکتسابی

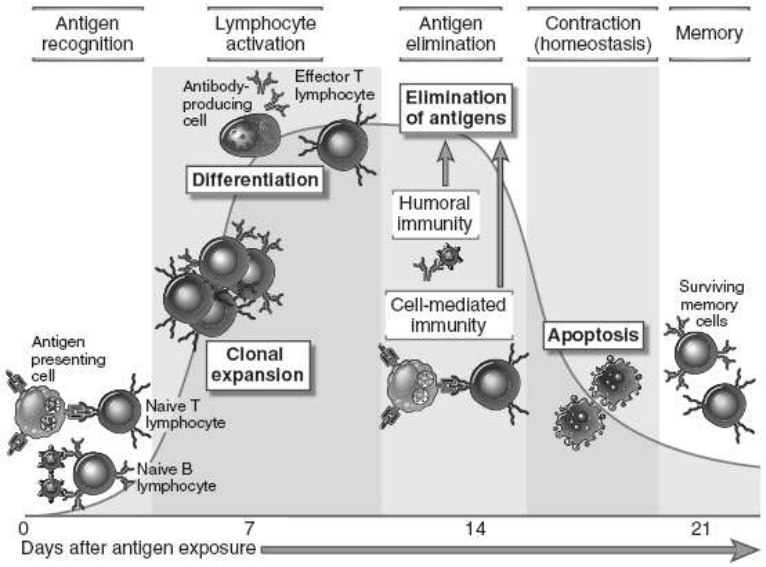
ویژگی (Specificity) و تنوع (Diversity) : به طور کلی لنفوسیت‌ها دارای گیرنده‌های غشایی هستند که این گیرنده‌ها می توانند آنتی‌ژن‌های مختلف را با اختلاف‌های بسیار کم تشخیص دهند. این مسأله سبب بروز پاسخ های کاملاً اختصاصی در مقابل آنتی‌ژن‌های مشخص می‌گردد. در واقع پاسخ‌های سیستم ایمنی اکتسابی برای آنتی‌ژن‌های 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 می شود که مجموعه آن را گنجینه لنفوسیتی (Lymphocyte repertoire) می نامند.

خاطره (Memory): پس از برخورد اولیه سیستم ایمنی با یک آنتی ژن، در برخوردهای بعدی، پاسخ‌های سیستم ایمنی در برابر آن آنتی‌ژن‌ها که اصطلاحاً به آن پاسخ‌های ایمنی ثانویه گفته می شود، 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 می شود 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 می کند. به عنوان مثال در دفاع برعلیه میکروب‌های خارج سلولی مکانیسم اصلی سیستم ایمنی آنتی‌بادی‌ها و ایمنی هومورال می باشد که کارآمدترین سیستم برای حذف میکروب های خارج سلولی است و در دفاع بر علیه میکروب‌های داخل سلولی، ایمنی سلولی فعال می شود که کارآمدترین سیستم برای حذف میکروب های 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 می گردد. این روند را ثبات یا هومئوستاز (Homeostasis) می نامند. دلیل اصلی کاهش پاسخ‌های سیستم ایمنی بعد از حذف آنتی‌ژن این است که این پاسخ‌ها خود به وسیله آنتی‌ژن آغاز می شوند بنابراین بعد از حذف آنتی ژن، 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 آنتی ژن‌ها

عدم واکنش با آنتی‌ژن‌های خودی (Non reactivity to self) : مهمترین ویژگی پاسخ ایمنی توانایی شناسایی، پاسخ‌دهی و حذف آنتی ژنهای بیگانه و عدم پاسخ به آنتی ژنهای خودی است. این بی‌پاسخی ایمونولوژیک نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی، تحمل نامیده می شود (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 می باشد که می تواند 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 آنزیم های لیزوزومی، این میکروب های بلعیده شده را از بین می برند.

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.

میکروب هایی که قادر به مقاومت در برابر این واکنش‌های دفاعی هستند وارد جریان خون می شوند، در این حالت پروتئین‌های ایمنی ذاتی موجود در گردش خون که مهم‌ترین آنها پروتئین‌های کمپلمان هستند فعال می شوند. فعال شدن پروتئین‌های کمپلمان سبب لیز مستقیم سلول‌های میکروبی، ایجاد التهاب و تسهیل در روند بیگانه خواری اجزای میکروبی می گردد.

پاسخ هومورال ایمنی اکتسابی

ایمنی هومورال مکانیسم اصلی سیستم ایمنی در برابر میکروب‌های خارج سلولی می باشد. لنفوسیت‌های B پس از شناسایی آنتی‌ژن و فعال شدن به پلاسماسل‌های تولید کننده آنتی‌بادی، تبدیل شده و شروع به ترشح آنتی بادی می‌کنند. آنتی بادی‌ها با مکانیزم های مختلف از قبیل:

- خنثی سازی سموم باکتری‌ها و ویروس ها
- 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 آنتی بادی (ADCC)، سبب از بین رفتن عوامل میکروبی می شوند.

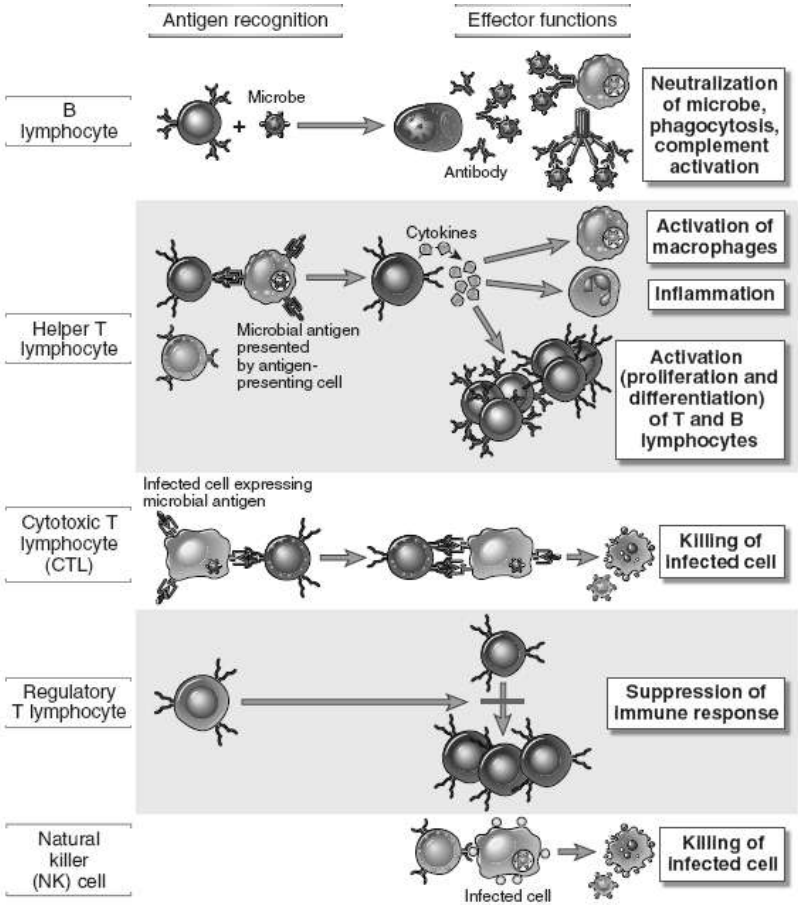
پاسخ سلولی ایمنی اکتسابی

پاسخ‌های ایمنی سلولی مکانیسم اصلی سیستم ایمنی در برابر میکروب‌های داخل سلولی می‌باشد. لنفوسیت‌های Tسلول‌های اصلی ایجاد کننده ایمنی سلولی هستند. این سلول‌ها به دو دسته لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTL: Cytotoxic T lymphocyte) و لنفوسیت های T کمکی (Th: Helper T lymphocyte) تقسیم بندی می‌شوند. این سلول‌ها آنتی ژن‌های میکروارگانیسم‌ها را به واسطه سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن (APC: Antigen presenting cell) شناسایی کرده و فعال می شوند. 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-γ) تولید می کنند (شکل ۵-۱). IFN-γ فعال کننده بسیار قوی ماکروفاژها است و فعالیت میکروب‌کشی ماکروفاژها را قویاً القاء می کند. در نتیجه ماکروفاژهایی که میکروب‌ها را بلعیده‌اند فعال شده و میکروب‌های درون خود را از بین می برند. در پاسخ به ویروس‌ها و یا میکروب هایی که از داخل وزیکول‌های

فاگوسیتیک به داخل سیتوپلاسم فرار می‌کنند، لنفوسیت های T سایتوتوکسیک فعال شده، تکثیر یافته و این سلول‌ها را از بین می‌برند. این فعالیتCTLها سبب از بین رفتن ذخایر عفونت می شود (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 می دهند. نام‌گذاری آنها بر اساس فعالیت‌های بیولوژیکی‌شان (مثل فاکتور نکروز دهنده تومور و اینترفرون‌ها) و یا به صورت اینترلوکین‌ها با یک اندیس شماره می باشد. این پروتئین‌ها معمولا به شکل ذخیره شده در سلول‌ها وجود نداشته و در شرایط خاص فعالیت سلولی سنتز و تولید می شوند. سایتوکاین‌ها بر اساس سلول مولد و عملکردشان به طور کلی می توانند 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 نکروزدهنده تومور در موارد خاص) شکل اندوکرین در مورد آنها دیده نمی شود.



شکل ۵-۱: سلول‌های دخیل در پاسخ‌های ایمنی اکتسابی

فصل دوم

سلول‌ها، بافت‌ها و اعضاء سیستم ایمنی

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

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

- سلول‌های رده منوسیت/ ماکروفاژ
- گرانولوسیت‌ها (نوتروفیل، ائوزینوفیل و بازوفیل)
- ماست‌سل‌ها
- 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- سلول های مشتق شده از خارج مغز استخوان که عبارتند از:

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

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

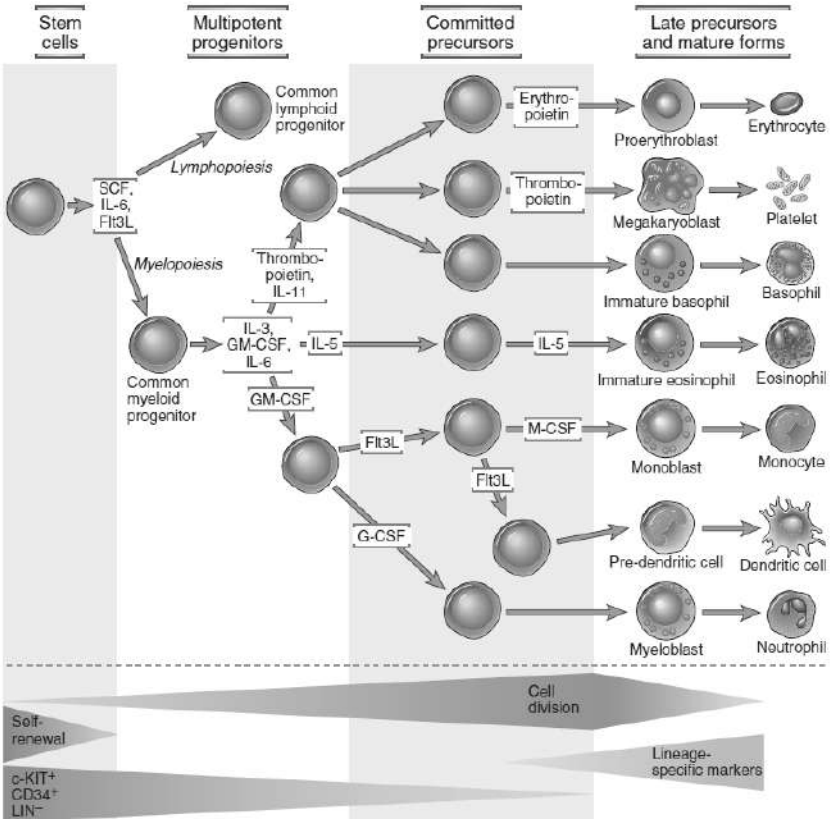
۱- سلول های مشتق شده از رده میلوئیدی که عبارتند از:

- گلبول‌های قرمز
- پلاکت ها
- گرانولوسیت ها (نوتروفیل، ائوزینوفیل و بازوفیل)
- فاگوسیت های تک هسته ای (منوسیت، ماکروفاژ، سلول های دندریتیک)

۲- سلول های مشتق شده از رده لنفوئیدی که عبارتند از:

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

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



شکل ۱-۲: خون‌سازی، گسترش و تمایز رده های مختلف سلولی و سایتوکاین های اصلی دخیل در این فرآیند

سلول‌های بنیادی (Stem cells)

سلول های بنیادی را بر اساس میزان تمایز یافتگی و توانایی تبدیل بـه سـلول هـای مختلـف بـه چنـد نـوع تقسـیم می‌کنند که عبارتند از:

I. سلول های بنیادی کامل توان (Totipotent stem cells): این سلول ها متعاقب لقاح اسپرم و تخمک ایجاد شده و دو سلول اولیه ای که بعد از تقسیم این سلول ها ایجاد می شوند را سلول بنیادی کامل توان می نامند.

II. سلول های بنیادی پرتوان (Pluripotent stem cells): سلول هایی که توده داخلی بلاستوسیت را تشکیل داده و هر یک از آنها پس از تکثیر و تمایز می توانند به یک موجود کامل (بجز جفت و بافت های غیرجنینی) تبـدیل شـوند را سلول بنیادی پرتوان می گویند.

III. سلول های بنیادی چند توان (Multipotent stem cells): به سلول هایی گفته می شود که از سلول های بنیادی پرتوان بوجود آمده و بسته به نوع بافتی که در آن استقرار می یابند به سلول های اختصاصی آن بافت تبدیل می شوند.

IV. سلول های بنیادی کم توان (Oligopotent stem cells): سلول های بنیادی که به دو یا تعـداد کمـی سـلول تبدیل می شوند را سلول‌های بنیادی کم توان می نامند. برای مثال سلول های بنیادی لنفوئید یا میلوئید که بـه انـواع لنفوسیت ها، منوسیت ها و گرانولوسیت ها تبدیل می شوند از این نوع هستند.

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

VI. سلول های پرتوان القایی (Induced pluripotential stem cells): این سـلول هـا در آزمایشـگاه و بوسـیله القای بیان فاکتورهای نسخه برداری مختلف در سلول های بنیادی ایجاد می شوند.

نکته:

حاصل تقسیم نامتقارن سلول های بنیادی، یک سلول بنیادی و یک سلول پیش ساز(Precursor cell) می باشد.

نکته:

سلول های بنیادی از نظر کاربردی به دو دسته سلول‌های بنیادی جنینی و بالغ تقسیم می شوند. سلول های بنیادی جنینی سلول های تمایز نیافته ای هستند که در مراحل بسیار ابتدایی رشد جنین بوجود آمده و قادرنـد بـیش از ۲۰۰ نوع سلول بدن را بوجود آورند. درحالیکه سلول های بنیادی بالغ بسته به بافتی که در آن مستقرند به انواع سلول هـای آن بافت تبدیل می شوند.

نکته:

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

نکته:

سلول های بنیادی موجود در خون بند ناف از منابعی هستند که می توان برای پیونـد سـلول هـای بنیـادی از آنهـا استفاده نمود. از مزایای پیوند خون بند ناف می توان 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 بیماری های عفونی

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

۱- کم بودن یافته های بالینی در این زمینه
۲- عدم امکان ذخیره سازی بلند مدت این سلول ها
۳- استقرار آهسته این نوع پیوند

سلول های مشتق شده از مغز استخوان

سلول های رده منوسیت / ماکروفاژ

منوسیت ها قطری درحدود ۱۰ تا ۱۵ میکرومتر داشته، دارای هسته ای لوبیایی شکل و سیتوپلاسم گرانولاری حاوی لیزوزیم، واکوئل های فاگوسیتیک و رشته های اسکلت سلولی می باشند.

نکته:

تمایز به سمت منوسیت ها بوسیله سایتوکاین M-CSF القاء می گردد.

نکته:

مهمترین مارکر سلول های رده منوسیت / ماکروفاژ، CD14 است.

منوسیت (Monocyte) سلول اجرایی اصلی در ایمنی ذاتی بوده و از سلول های درگردش خون به‌شمار می رود، 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 می باشند که بوسیله پروتئین های سطحی و کینتیک مهاجرت به بافت ها قابل تشخیص از هم می باشند. یک زیر گروه که منوسیت های التهابی نام داشته و به سرعت از خون به بافت های ملتهب مهاجرت می‌کنند و گروه دیگر که منشأ ماکروفاژ های بافتی و برخی سلول های دندریتیک هستند.

برخلاف نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها سلول های تمایز یافته نهایی نبوده و قادرند در جایگاه های التهاب تکثیر یابند. ماکروفاژها سلول‌های غالب مراحل نهایی ایمنی ذاتی در واکنش های التهابی هستند. هموسیت ها در درزوفیلا معادل ماکروفاژها در مهره داران هستند. منوسیت ها پس از قرار گرفتن در بافت ها، تمایز یافته و به ماکروفاژها تبدیل می‌شوند. برخی ماکروفاژها پس از برخورد با محرک هایی نظیر میکروب‌ها، تحریک شده، حجم سیتوپلاسم آنها افزایش می یابد و بدلیل تشابهی که با سلول های اپی‌تلیال می‌یابند، سلول های اپیتلیوئید (Epithelioid cells) نامیده می‌شوند. ماکروفاژهای فعال شده قادرند با هم ادغام شده و سلول های چند هسته ای غول پیکر (Giant cell) را بوجود آورند. ماکروفاژها در بافت های مختلف نام های متفاوت دارند (جدول ۱-۲).

جدول ۱-۲: اسامی ماکروفاژها در بافت‌های مختلف

بافت استخوان ← استئوکلاست	بافت پیوندی ← هیستوسیت
بافت سینوویال ← 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

ماکروفاژها را بر اساس مسیر فعال شدن، مارکرهای سطحی و نقش آنها به گروه های مختلف تقسیم بندی می کنند:

I. ماکروفاژهای M1 یا کلاسیک: ماکروفاژهایی که توسط اجزای میکروبی و گیرنده های سایتوکاینی نظیر گیرنده IFN-γ فعال می شوند و به میزان زیادی نیتریک اکسید (NO) و سایتوکاین های پیش التهابی نظیر TNF-α، IL-1β، 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 می شوند:

۱. ماکروفاژهای M2a: پاسخ التهابی Th2 را به راه انداخته و منجر به افزایش تولید IgE می شوند.

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 پاسخ های ایمنی سلولی، نقش APC را ایفاء نموده و آنتی ژن های میکروبی را به لنفوسیت‌های T اجرایی عرضه می‌کنند. در مرحله بعد سلول های T اجرایی، ماکروفاژها را فعال نموده تا این میکروب ها را از بین ببرند. این مراحل در واقع مکانیسم اصلی ایمنی برای از بین بردن میکروب های داخل سلولی است. 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.

از شاخص های سطحی سلولی (CD markers) منوسیت ها و ماکروفاژها می‌توان به مولکول های زیر اشاره نمود:

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

عملکردهای ماکروفاژها:

۱. بلع و کشتن میکروب ها (عملکرد اصلی)
۲. بلع سلول‌های 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

گرانولوسیت های چند هسته ای

گرانولوسیت شامل نوتروفیل ها (Neutrophils)، بازوفیل‌ها (Basophils) و ائوزینوفیل‌ها (Eosinophils) هستند. بیش از ۹۵٪ گرانولوسیت های موجود در خون را نوتروفیل ها تشکیل می دهند.

I. نوتروفیل‌ها:

نوتروفیل ها از هفته ششم جنینی تولید شده و منشأ میلوئیدی دارند. این سلول ها لکوسیت های پلی مورفونوکلئر با قطر ۱۲ تا ۱۵ میکرومتر بوده و واسطه‌گر سریعترین فاز واکنش های التهابی هستند. در یک فرد بالغ روزانه 10^{11} نوتروفیل ساخته می شود که علت این میزان بالای تولید، نیمه عمر اندک این سلول ها در گردش خون (۱۲-۶ ساعت) و بافت (۲-۱ روز) است. نوتروفیل ها اولین سلول های حاضر در جایگاه التهاب بوده و مهمترین کموکاین در جذب آنها به این جایگاه اینترلوکین ۸ (IL-8) می باشد. نوتروفیل ها در عرض چند ساعت وارد جایگاه های التهاب می شوند و در صورت عدم ورود به این جایگاه ها، دچار آپوپتوز شده و بوسیله ماکروفاژهای ساکن درکبد و یا طحال فاگوسیتوز می‌شوند.

نوتروفیل ها دارای ۴ نوع گرانول هستند:

۱- گرانول های اولیه (آزوفیلیک): ۲۰-۱۰ درصد از گرانول های نوتروفیل ها از این نوع می باشد. این گرانول ها در واقع لیزوزوم هایی هستند که حاوی میلوپراکسیداز، هیدرولازهای اسیدی، بتا گلوکورونیداز، پروتئیناز، لیزوزیم، مورامیداز، الاستاز و همچنین پروتئین هایی با خاصیت آنتی بیوتیکی شامل دفنسین ها (Defensins)، سیپروسیدین‌ها (Seprocidins) و کاته لیسیدین ها (Cathelicidines) می باشند. شاخص گرانول های اولیه آنزیم میلوپراکسیداز است.

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