

ایمونولوژی سلولی و مولکولی

ویرایش هفتم ایمونولوژی سلولی و مولکولی

تألیف

ابوالعباس اندرو لایتمن شیو پلای

ترجمه

دکتر عبدالحسین کیهانی
استاد علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر محمد مهدی محمدی
استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمان
دکتر غلامرضا انصاری
موسی محمدنیا افروزی
فوق لیسانس ایمونولوژی
دکتر محمدحسین قربانی
دکتر امیدگوران اوریمی
افسانه آموزگار



منسل فردا

سرشناسه: عباس، ابول ک. Abbas, Abul K.
عنوان و نام پدیدآور: ایمنونولوژی سلولی و مولکولی ابوالعباس ۲۰۱۲ / نویسندگان ابوالعباس، اندرو لایتمن، شیو پلائی؛ مترجمان عبدالحسین کیهانی... [و دیگران]
مشخصات نشر: تهران: نسل فردا، ۱۳۹۱.
مشخصات ظاهری: ۸۲۴ ص، قطع: وزیری
شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۲۵۳۶-۴۴-۳
وضعیت فهرست‌نویسی: فیبا
یادداشت: عنوان اصلی: Cellular and molecular immunology, 7th. ed, c2012
موضوع: ایمنی سلولی، ایمنی‌شناسی مولکولی، پادگن‌ها -- جنبه‌های ایمنی
شناسه افزوده: لایتمن، اندرو اچ، Lichtman, Andrew H، پلائی، شیو، Pillai, Shiv، محمدنیا افروزی، موسی: ۱۳۶۲- مترجم، قربانی، محمدحسین، ۱۳۶۲ - مترجم. کیهانی، عبدالحسین، مترجم.
رده‌بندی کنگره: ب ۱۳۹۱ ۹ الف ۵/ع ۲ QR1۸۵
رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۰۷۹۷، شماره کتابشناسی ملی: ۲۸۶۶۴۵۵



نسل فردا

ابوالعباس، اندرو لایتمن، شیو پلائی

ایمنونولوژی سلولی و مولکولی

فروست: ۲۷۵

ترجمه: دکتر عبدالحسین کیهانی، دکتر محمد مهدی محمدی، موسی محمدنیا افروزی

دکتر محمدحسین قربانی، دکتر امید گوران اوریمی، افسانه آموزگار

ناشر: نسل فردا

حروفچین و صفحه‌آرا: حسین اینانلو

طراح داخلی متن: فاطمه پاشاخانلو، طراح جلد: احسان ارجمند

چاپ: نفیس‌نگار، صحافی: افشین

چاپ اول، مهر ۱۳۹۱، ۳۳۰۰ نسخه

بها: ۲۹۰۰۰ تومان

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۲۵۳۶-۴۴-۳

www.arjmandpub.com

این اثر، مشمول قانون حمایت از مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هر کس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر تلفن ۸۸۹۷۷۰۰۲ ۸۸۹۷۹۵۴۴

شعبه اصفهان: دروازه شیراز، خیابان چهارباغ بالا، پاساژ هزارجریب تلفن ۶۲۸۱۵۷۴-۰۳۱۱

شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، طبقه پایین، انتشارات مجد دانش تلفن: ۸۴۴۱۰۱۶-۰۵۱۱

شعبه بابل: خیابان گنج‌افروز، پاساژ گنج‌افروز تلفن ۲۲۲۷۷۶۴-۰۱۱۱

شعبه رشت: خیابان نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی تلفن ۳۲۲۸۷۶-۰۱۳۱

شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست تلفن: ۰۹۱۱۸۰۲۰۰۹۰

فهرست

فصل ۱. خصلت پاسخ‌های ایمنی و مروری بر آنها	۱۳
فصل ۲. سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی	۳۵
فصل ۳. مهاجرت لکوسیت به داخل بافت‌ها	۶۹
فصل ۴. ایمنی ذاتی	۹۴
فصل ۵. آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌ها	۱۵۰
فصل ۶. کمپلکس سازگاری بافتی اصلی و عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T	۱۸۰
فصل ۷. گیرنده‌های ایمنی و انتقال پیام	۲۲۸
فصل ۸. تکامل لنفوسیت‌ها و بازآرایی و بیان ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن	۲۷۷
فصل ۹. فعال شدن لنفوسیت‌های T	۳۲۳
فصل ۱۰. مکانیسم‌های اجرایی ایمنی با واسطه سلول	۳۵۵
فصل ۱۱. فعال شدن سلول B و تولید آنتی‌بادی	۳۸۳
فصل ۱۲. مکانیسم‌های اجرایی ایمنی هومورال	۴۲۳
فصل ۱۳. ایمنی منطقه‌ای: پاسخ‌های ایمنی تخصص‌یافته در بافت‌های اپی‌تلیومی و ایمنی گریز	۴۶۰
فصل ۱۴. تحمل ایمنی و خود ایمنی	۴۹۹
فصل ۱۵. ایمنی در برابر میکروب‌ها	۵۳۸
فصل ۱۶. ایمونولوژی پیوند	۵۶۹
فصل ۱۷. ایمنی در برابر تومورها	۶۰۵
فصل ۱۸. اختلالات ازدیاد حساسیت	۶۳۲
فصل ۱۹. پاسخ‌های ایمنی وابسته به IgE و بیماری آلرژیک	۶۵۷
فصل ۲۰. نقایص ایمنی مادرزادی و اکتسابی	۶۸۷
ضمیمه I. واژه‌نامه	۷۲۸
ضمیمه II. سیتوکین‌ها	۷۸۳
ضمیمه III. ویژگی‌های اساسی مولکول‌های CD منتخب	۷۹۲
ضمیمه IV. تکنیک‌های آزمایشگاهی متداول در ایمونولوژی	۸۰۵

پیشگفتار

ویرایش هفتم کتاب ایمونولوژی سلولی و مولکولی که پیش روی شماست با هدف به روز نگه داشته شدن هرچه بیشتر کتاب و در عین حال حفظ ویژگی اصلی ویرایش‌های قبلی که درک بسیار راحت آن‌ها توسط خوانندگان بود مورد بازنویسی و بازنگری قرار گرفته است. در ویرایش جدید اطلاعات نوینی به کتاب افزوده شده است و سعی گردیده بدون اضافه شدن بر حجم کتاب، بر مطالب مهم تأکید گردد. هم‌چنین فصول متعددی با هدف وضوح و صحت بیشتر مطالب تغییر داده شده‌اند و مباحثی نیز به آن‌ها افزوده شده است.

یکی از تغییرات اساسی ویرایش جدید، طبقه‌بندی مجدد فصول به گونه‌ای است که دسترسی به مباحث و اطلاعات بیان شده آسان‌تر گردد. طبقه‌بندی مجدد فصول شامل فصل جدیدی است که به پاسخ‌های ایمنی در بافت‌های مخاطی و سایر بافت‌های تخصص یافته می‌پردازد؛ فصل جدیدی درباره مهاجرت لکوسیت‌ها که مفاهیم مختلفی را که پیش‌تر در چندین مبحث به آن‌ها پرداخته شده بود گرد هم آورده است؛ فصل جدیدی که مباحث مربوط به گیرنده‌های ایمنی و مسیرهای پیام‌رسانی را که مجدداً در ویرایش‌های قبلی در چندین فصل مطرح شده بودند جمع‌آوری کرده است. از جمله تغییرات دیگر می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: پخش کردن مبحث مربوط به سیتوکین‌ها در میان فصول مربوط به هریک از آن‌ها به جای فهرست نمودن‌شان در یک فصل و قراردادن بحث خودایمنی در فصل تحمل ایمنی به گونه‌ای که مبحث نحوه ایجاد و نقص تحمل ایمنی در یک فصل جامع آورده شده‌اند. علاوه بر این، کل مطالب کتاب به روز شده و پیشرفت‌های اخیر در علم ایمونولوژی در میان مباحث گنجانیده شده‌اند. از جمله فصولی که تغییرات قابل توجهی پیدا کرده‌اند می‌توان به اینفلامازوم‌ها و بیولوژی، تکوین و پاسخ‌های سلول‌های T_H17 اشاره نمود. شاید بتوان گفت یکی از رضایت‌بخش‌ترین پیشرفت‌های علم پزشکی برای دانشجویان این بوده است که امروزه اصول بنیادین ایمونولوژی، پایه تکوین داروهای ایمونولوژیک نوین قرار گرفته‌اند. سعی ما بر این بوده است که ما بر روی این درمان‌های نوین و اصول ایمونولوژیکی که بر پایه آن‌ها تکوین یافته‌اند تأکید نماییم.

یکی دیگر از تغییرات اصلی در ویرایش جدید بازنگری تمام اشکال و تصاویر کتاب بوده است. اشکال جدید براساس نقاط قوت موجود در محبوب‌ترین تصاویر ویراست‌های قبلی از نظر خوانندگان

پایه‌گذاری شده‌اند، اما شامل ویژگی‌های جدیدی نظیر سه‌بعدی بودن و برجسب‌گذاری بهتر جهت وضوح و زیبایی هرچه بیشتر نیز می‌باشند. تصاویر متعدد جدیدی نیز به کتاب افزوده شده‌اند. هم‌چنین سعی گردیده هرچه بیشتر به وضوح و صحت جداول افزوده شود و ویژگی‌های جدیدی نظیر ایتالیک و پررنگ نمودن مطالبی که از نظر نویسندگان "مطالبی که باید به خاطر سپرده شوند" هستند اضافه گردد تا خواندن کتاب آسان‌تر و لذت‌بخش‌تر شود. فهرست مطالب جهت مطالعه بیشتر شامل مقاله‌های مروری جدیدی است که بحث جامع‌تری از موضوعات مشخص شده را در اختیار خوانندگان علاقه‌مند قرار می‌دهند. در اینجا از دکترها Uli von Andrian، Thorsten Mempel و Jason Cyster به خاطر کمک در زمینه تصاویر بر روی جلد این ویرایش و ویرایش‌های پیشین تشکر می‌کنیم. کمک‌های فراوان تصویرگر انسان David و Alexandra Baker (در زمینه تصاویر DNA) و پیشنهادات ارزشمند آن‌ها جهت وضوح و صحت هرچه بیشتر تصاویر شایان ذکر است. اعضای متعددی در انتشارات Elsevier در تکوین این کتاب نقش داشته‌اند. لازم است از ویراستارمان Bill Schmitt به خاطر حمایت‌ها و تشویق‌های دلگرم‌کننده‌اش تشکر نماییم. مدیر ویراستار Rebecca Gruliov در تمامی مراحل آماده کردن و تولید کتاب همراه ما بود. Lou Forgione مسئول طراحی کتاب و Sarah Wonderly نیز مسئول پیگیری مراحل تولید این کتاب بوده‌اند. در آخر جا دارد از دانشجویانمان که الهام‌بخش اولین ویرایش این کتاب بوده‌اند تشکر نماییم، چرا که ما از آن‌ها می‌آموزیم چگونه درباره علم ایمونولوژی فکر کنیم و این علم را با وضوح و معنای هرچه بیشتر به سایرین منتقل نماییم.

Abul. K. Abbas

Anderw H. Lichtman

Shiv Pillai

مقدمه ویرایش ششم

قریب سه دهه از چاپ اولین ترجمه‌های کتب نوین ایمنولوژی در کشورمان که مصادف با ایام انقلاب فرهنگی در دانشگاه‌های میهن عزیزمان بوده است، می‌گذرد. علیرغم این نکته که شناخت بشر از میکروب‌ها و میکروارگانیسم‌ها، سال‌ها پس از کشف مفاهیم اصولی ایمنی‌شناسی صورت پذیرفته است مع الوصف تا همین چند سال اخیر درس ایمنولوژی در قالب میکروبی‌شناسی، آن هم به صورت سرولوژی آموزش داده می‌شد و در اکثر دانشکده‌های پزشکی دنیا و من جمله ایران، تشکیلات مربوط به آن بصورت یک گروه واحد تحت عنوان گروه میکروبی‌شناسی شناخته می‌شد. با گذشت زمان و شناخت بیشتر این علم بتدریج ایمنولوژی بصورت گروه مستقلی درآمد و آموزش آن از اهمیت خاصی برخوردار گردید. در سال‌های اخیر پیشرفت‌های شتابان و تحولات شگرفی در این علم بوجود آمده که نه تنها امکان درک ظریف‌تر از مکانیسم بیماری‌ها و تفسیر دقیق‌تر یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی را فراهم آورده است بلکه زمینه ارائه ایده‌های جدیدی در طراحی شیوه‌های تشخیصی، درمانی و پیشگیری از بیماری‌ها را بر مبنای شناخت بیشتر از سلول‌ها و مولکول‌های درگیر در سیستم ایمنی رقم زده است. از همین دست پیشرفت‌های روز افزون، ابداع فناوری‌های متنوع و کاربردی را در دنیای پزشکی عصر حاضر شاهدیم که خود عامل ارتقای سطح سلامتی و افزایش میزان امید به زندگی می‌باشد. در چنین اوضاعی، هر لحظه ضرورت دارد دانشجویان گروه‌های پزشکی به نحوی از یافته‌های جدید بالاخص در ایمنولوژی آگاهی یابند چراکه در دنیای جدید، ایمنولوژی در چهار راه وقایعی شگفت‌انگیز در حوزه کشفیات و اختراعات جدید قرار گرفته است. یکی از راه‌های برطرف نمودن این نیاز، در دسترس قرار دادن کتاب‌های جامع و روزآمد در زمینه ایمنولوژی می‌باشد به نحوی که بتواند جای تازه‌ترین مفاهیم زیست پزشکی را که در بین کتاب‌های بیوشیمی و ژنتیک و بیولوژی - یا دست کم در بین سرفصل‌های فعلی دروس آن‌ها - خالی است، پر کند. کتاب ایمنولوژی سلولی و مولکولی چاپ ۲۰۰۹ که برای ششمین بار توسط پروفیسور عباس و پروفیسور لیخت‌من تألیف گردیده است علاوه بر اینکه می‌تواند جوابگوی نیاز دانشجویان گروه‌های پزشکی - پیراپزشکی، در مقاطع کارشناسی ارشد و دکتری تخصصی در رشته‌های علوم پایه و بالینی باشد، برای کسانی که علاقه به درک عمیق‌تر مباحث ایمنولوژی دارند بسیار قابل استفاده است. هر چند که به نظر اینجانبان محتوای این کتاب برای آموزش

۲ تا ۳ واحد درسی ایمنولوژی تقیل می‌باشد، معذالک با عنایت به دلایل پیش گفته و جایگاه خاص آن در بین سایر کتب ایمنولوژی بر آن شدیم با ترجمه چاپ ۲۰۰۹ آن که با تغییرات و مطالب جدیدی در زمینه عملکرد ایمنی ذاتی و زیرگروه‌های سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژی، لنفوسیتی و نقش سلول‌های تنظیمی و راه‌های تقویتی - مهاری در کارکرد سیستم ایمنی همراه است، یک بار دیگر قدمی هر چند کوچک در جهت افزایش آگاهی و شناساندن بیشتر علم ایمنولوژی برداشته و در این رهگذر بهره‌رسان دانشجویان عزیز کشورمان باشیم. در این راستا از تلاش بی‌دریغ آقایان دکتر غلامرضا انصاری، موسی محمدنیا افروزی، دکتر محمدحسین قربانی، دکتر امید گوران اوریمی، و خانم افسانه آموزگار در ترجمه این کتاب قدردانی می‌گردد.

دکتر عبدالحسین کیهانی

استاد گروه ایمنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمدمهدی محمدی

استادیار گروه ایمنولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

مقدمه ویرایش هفتم

امروزه ثابت شده است که سیستم ایمنی ارتباط تنگاتنگی با بیماری‌های جسمی و روانی دارد و نقش مهمی در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های با علل نامشخص ایفا می‌کند. همچنین استفاده از فن‌آوری‌های نوین در امر پیشگیری، تشخیص و درمان بسیاری از بیماری‌ها، ارتقاء سطح علمی در زمینه ایمنولوژی را الزام‌آور می‌سازد. هنر بهره‌مندی از این دانش خود مستلزم برخورداری از امکانات آموزشی پیشرفته‌ای است که کتب علمی مبتنی بر دانش روز از ارکان بنیادین آن به‌شمار می‌آید.

کتاب ایمنولوژی سلولی و مولکولی ادغام پایه و بالینی تألیف پروفیسور عباس، لیخت‌من و پیلازی که در گذشته بارها به چاپ رسیده است، هنوز در زمینه ایمنولوژی کتاب منحصر به فردی است که از امتیاز فوق‌برخوردار بوده و می‌تواند نیازهای دانشجویان را در سطوح مقدماتی و پیشرفته برطرف نماید. نسخه جدید این کتاب همراه با بازنگری عمیق و استخوان‌بندی جدید در سال ۲۰۱۲ به چاپ رسید و ما را بر آن داشت که با ترجمه چاپ جدید، دانشجویان گروه پزشکی را با مباحث ایمنولوژی بر مبنای یافته‌های جدید آشنا نموده و متن سودمندی در اختیار دانشجویان مستعد مقطع کارشناسی، کارشناسی ارشد و دکتری علوم پایه و متخصصان گروه‌های پزشکی قرار دهیم. اگرچه حجم مطالب گنجانده شده در این کتاب بسیار وسیع‌تر از محدوده کلاس‌های آموزشی است، مع‌ذک یک‌ی از ویژگی‌های ممتاز آموزشی این کتاب در آن است که در لابه‌لای مطالب جالب آموزشی، مفاهیم عمیق پژوهشی را نیز در متن القاء می‌کند و خواننده اهل ذوق را به تفکر وامی‌دارد.

به نظر می‌آید یکی از مشکلاتی که در بسیاری از کلاس‌های آموزشی مراکز دانشگاهی ما وجود دارد این است که اصولاً دانشجویان صرفاً به یادگیری سماعی مطالب بدون بحث و پرسش اکتفا نموده که شاید یکی از دلایل آن فقدان انگیزه و احساس عدم نیاز به تفکر نسبت به مطالب مد نظر باشد که خود جای بحث فراوان دارد! ولی آنچه که مسلم باید دانست، آن است که صرف داشتن دانش بدون آنکه بتوان آن را وارد عرصه کاربردی نمود و از آن در جهت درمان و یا کاهش آلام بشری استفاده کرد، از ارزش و لذت چندانی برخوردار نخواهد بود. لذا جهت رسیدن به هدف فوق‌بهتر است ارائه دروس علمی به نحوی باشد که منجر به کنجکاوی و تقویت روح پرسشگری در دانشجویان گردد.

در پایان امیدواریم مطالعه این کتاب علاوه بر فراگیری مباحث ایمنولوژی، زمینه لازم جهت تغییر نگرش را برای دانشجویان امکان‌پذیر نموده و با ایجاد قدرت تجزیه و تحلیل به درایت این مطلب برسند که چگونه می‌توان دانش نظری را در جهت تحقیق اهداف پیشگیری و درمان به دانش کاربردی تبدیل نمود و از این طریق شاهد ارتقاء سطح تندرستی در ایران عزیزمان باشیم.

موفق باشید

دکتر عبدالحسین کیهانی

دکتر محمد مهدی محمدی

دکتر غلامرضا انصاری

ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی و مروری بر آنها

سیستم ایمنی را تشکیل می‌دهند. پاسخ کامل و هماهنگ آنها در برابر عوامل بیگانه، پاسخ ایمنی نامیده می‌شود. عملکرد فیزیولوژیک سیستم ایمنی، دفاع در برابر عوامل میکروبی عفونت‌زا است. با این وجود، حتی عوامل بیگانه غیرعفونی می‌توانند سبب برانگیختن پاسخ‌های ایمنی شوند. به علاوه، مکانیسم‌هایی که به طور طبیعی افراد را در برابر عفونت محافظت می‌کنند و عوامل خارجی را حذف می‌نمایند، در شرایط خاص موجب آسیب بافتی و ایجاد بیماری می‌شوند. از این رو، تعریف دقیق‌تر پاسخ ایمنی، واکنش در برابر عوامل بیگانه نظیر میکروب‌ها، ماکرومولکول‌هایی از قبیل پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها و ذرات شیمیایی کوچک (که به عنوان عامل بیگانه شناخته می‌شوند)، بدون در نظر گرفتن پیامد فیزیولوژیک یا پاتولوژیک آن می‌باشد. تحت برخی شرایط، حتی مولکول‌های خودی نیز می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را برانگیزند (به اصطلاح پاسخ‌های خود ایمنی نامیده

ایمنی ذاتی و تطبیقی	۱۵
انواع پاسخ‌های ایمنی تطبیقی	۱۷
مشخصه‌های اصلی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی	۲۰
اجزای سلولی سیستم ایمنی تطبیقی	۲۴
سایتوکاین‌ها، واسطه‌های محلول سیستم	۲۶
مروری بر پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها	۲۷
پاسخ ابتدایی ایمنی ذاتی به میکروب‌ها	۲۷
پاسخ ایمنی تطبیقی	۲۸
چکیده	۳۳

واژه ایمنی^۱ از کلمه لاتین Immunitas مشتق شده است که به مصونیت سیاسی سناتورهای رومی در زمان تصدی آن پست اطلاق می‌شد. از نظر تاریخی، ایمنی به معنای حفاظت در برابر بیماری و به‌خصوص در برابر بیماری‌های عفونی است. سلول‌ها و مولکول‌های دخیل در ایمنی،

1. Immunity

جدول ۱-۱. اثربخشی واکسن‌ها در کنترل برخی از بیماری‌های عفونی			
بیماری	حداکثر تعداد موارد (سال)	تعداد موارد در سال ۲۰۰۹	درصد تغییر
دیفتری	۲۰۶۹۳۹ (۱۹۲۱)	۰	-۹۹/۹۹
سرخک	۸۹۴۱۳۴ (۱۹۴۱)	۶۱	-۹۹/۹۹
اوریون	۱۵۲۲۰۹ (۱۹۶۸)	۹۸۲	-۹۹/۳۵
سیاه‌سرفه	۲۶۵۲۶۹ (۱۹۳۴)	۱۳۵۰۶	-۹۴/۷۲
فلج اطفال	۲۱۲۶۹ (۱۹۵۲)	۰	-۱۰۰/۰
سرخجه	۵۷۶۸۶ (۱۹۶۹)	۴	-۹۹/۹۹
کزاز	۱۵۶۰ (۱۹۲۳)	۱۴	-۹۹/۱۰
هموفیلوس انفلوآنزا نوع B	~۲۰۰۰۰ (۱۹۸۴)	۲۵	-۹۹/۸۸
هپاتیت B	۲۶۶۱۱ (۱۹۸۵)	۳۰۲۰	-۸۷/۶۶

یک پسر بچه ۸ ساله تزریق کرد. سپس وقتی که به عمد عامل آبله انسانی را به این پسر بچه تلقیح نمود، بیماری در وی ایجاد نشد. مقاله این تجربه شایان توجه جنر در واکسیناسیون (از ریشه لاتین واکسینوس^۵ به معنی گاوی) در سال ۱۷۹۸ به چاپ رسید و سبب شد که این روش برای القاء ایمنی در برابر بیماری‌های عفونی مورد قبول عموم واقع شود و واکسیناسیون هنوز به عنوان مؤثرترین روش برای پیشگیری از عفونت‌ها محسوب می‌شود. (جدول ۱-۱). اطلاعات سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۸۰، مبنی بر ریشه‌کنی آبله انسانی به واسطه یک برنامه واکسیناسیون جهانی، تأییدی آشکار بر اهمیت ایمونولوژی بود.

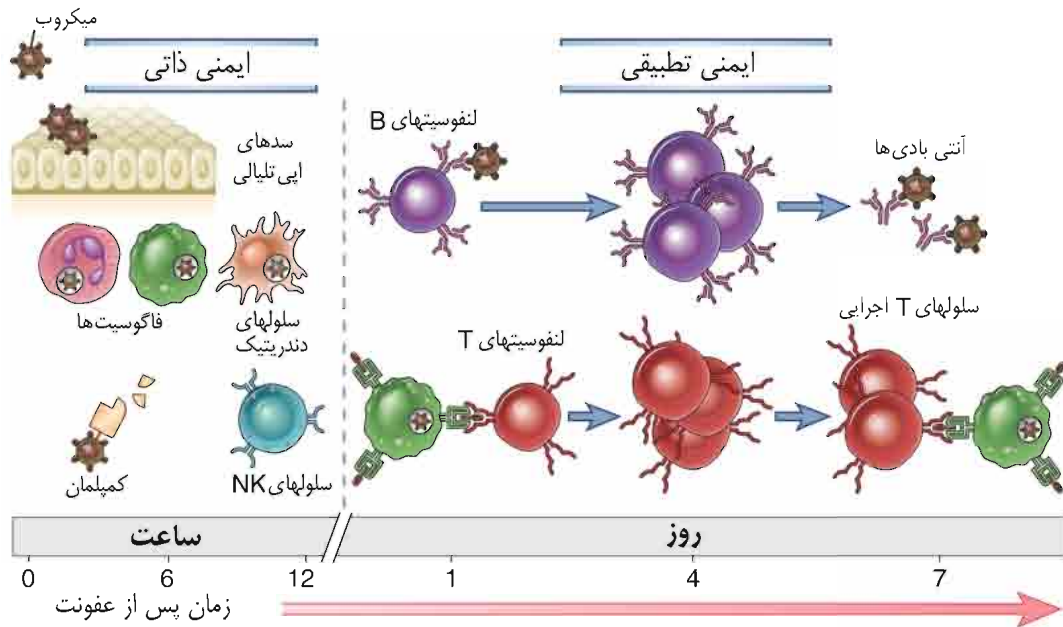
از دهه ۱۹۶۰ تاکنون، درک ما از سیستم ایمنی و عملکرد آن با تغییرات فزاینده‌ای همراه بوده است. پیشرفت در روش‌های کشت سلولی (شامل تولید آنتی‌بادی مونوکلونال)، ایمونوشیمی، روش‌های تولید DNA نوترکیب، کریستالوگرافی با اشعه x و تولید حیواناتی که از لحاظ ژنتیکی دست‌کاری شده‌اند (به‌خصوص موش‌های دارای ژن تعویضی^۶ و تخریب ژن شده^۷)، ایمونولوژی را از یک علم بسیار توصیفی به گونه‌ای تغییر داده‌اند که در آن پدیده‌های مختلف ایمنی از لحاظ ساختاری و بیوشیمیایی

می‌شوند). ایمونولوژی، علم مطالعه پاسخ‌های ایمنی در مفهوم گسترده‌تر آن یعنی رویدادهای سلولی و مولکولی است که پس از مواجهه یک جاندار با میکروب‌ها و سایر ماکرومولکول‌های بیگانه به وقوع می‌پیوندد.

اغلب مورخین معتقدند که برای اولین بار توسیداد^۱، در آتن در خلال قرن پنجم پیش از میلاد، ذکری از ایمنی را در مورد عفونتی که او آن را «طاعون^۲» نامید (اما احتمالاً نه آن طاعون خیارکی^۳ که ما امروز می‌شناسیم) به میان آورد. مفهوم مصونیت پیشگیرانه احتمالاً از قرن‌ها قبل شناخته شده است، به گونه‌ای که چینیان باستان کودکان را از طریق استنشاق پودرهای حاصل از زخم‌های پوستی بیمارانی که از آبله انسانی جان سالم به در برده بودند، نسبت به آبله مقاوم می‌نمودند. ایمونولوژی، به شکل پیشرفته کنونی خود، یک علم تجربی است که در آن توصیف پدیده‌های ایمونولوژیک، بر مبنای مشاهدات تجربی و تحلیل نتایج آن‌ها صورت می‌گیرد. تکامل و پیشرفت علم ایمونولوژی به صورت یک نظام تجربی به توانایی ما در دستکاری عملکرد سیستم ایمنی تحت شرایط کنترل شده بستگی دارد. از لحاظ تاریخی، نخستین نمونه واضح از این تدبیر، که در میان وقایع خارق‌العاده ثبت شده در تاریخ به جا مانده است، تجربه موفقیت‌آمیز ادوارد جنر^۴، در واکسیناسیون علیه آبله انسانی است. جنر یک پزشک انگلیسی بود، که متوجه شد زنان شیردوشی که از آبله خفیف گاوی بهبود یافته بودند، هرگز به آبله وخیم‌تر انسانی مبتلا نمی‌شوند. وی براساس همین مشاهده، محتویات یک تاول آبله گاوی را به بازوی

- | | |
|---------------|------------------|
| 1. Thucydides | 2. Plague |
| 3. Bubonic | 4. Edward Jenner |
| 5. Vaccinus | 6. Transgenic |
| 7. Knockout | |

فصل ۱ ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی و مروری بر آنها ۱۵



شکل ۱-۱ ایمنی ذاتی و تطبیقی. مکانیسم‌های ایمنی ذاتی، دفاع مقدماتی را بر علیه عفونت‌ها ایجاد می‌کنند. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی پس از آن ایجاد شده و با فعال شدن لنفوسیت‌ها همراه می‌باشند. زمان‌بندی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی، به صورت تخمینی نشان داده شده و در عفونت‌های مختلف، متفاوت می‌باشد.

آن‌ها به عفونت‌های مکرر، یکسان می‌باشند. اجزای اصلی ایمنی ذاتی عبارتند از: (۱) سدهای فیزیکی و شیمیایی، نظیر اپی‌تلیوم و مواد ضد میکروبی حاصل از سطوح اپی‌تلیال؛ (۲) سلول‌های فاگوسیتی (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، و سلول‌های دندریتیک و سلول‌های کشنده طبیعی (NK)؛ (۳) پروتئین‌های خون، شامل اجزای سیستم کمپلمان و سایر واسطه‌های التهابی؛ و (۴) پروتئین‌هایی به نام سایتوکاین‌ها که بسیاری از فعالیت‌های سلول‌های ایمنی ذاتی را تنظیم و هماهنگ می‌نمایند. مکانیسم‌های ایمنی ذاتی برای ساختارهای مشترک بین میکروب‌ها به طور اختصاصی عمل می‌نمایند در حالی که این مکانیسم‌ها قادر به تشخیص تفاوت‌های جزئی بین عوامل بیگانه نمی‌باشند.

قابل تفسیر می‌باشند. در این فصل، پیرامون خصوصیات کلی پاسخ‌های ایمنی بحث نموده و به معرفی مفاهیمی که مبنای ایمونولوژی نوین می‌باشند خواهیم پرداخت.

ایمنی ذاتی و تطبیقی

دفاع در برابر میکروب‌ها در ابتدا بر عهده واکنش‌های زودرس ایمنی ذاتی است و سپس توسط پاسخ‌های ایمنی تطبیقی ادامه می‌یابد (شکل ۱-۱ و جدول ۱-۲). ایمنی ذاتی^۱ (که ایمنی طبیعی^۲ یا فطری^۳ نیز نامیده می‌شود) نخستین خط دفاعی بدن در مقابل میکروب‌ها را تشکیل می‌دهد و شامل مکانیسم‌های دفاع سلولی و بیوشیمیایی است که حتی قبل از عفونت وجود دارند و حضور آن‌ها به منظور پاسخ سریع به عفونت‌هاست. این مکانیسم‌ها فقط با میکروب‌ها و یا فرآورده‌های حاصل از سلول‌های آسیب‌دیده واکنش می‌دهند و به طور کلی نحوه پاسخ‌دهی

1. Innate
3. Native

2. Natural

جدول ۱-۲. ویژگی‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی		
تطبیقی	ذاتی	
ویژگی‌های برجسته		
اختصاصیت	ساختارهای مشترک بین گروه‌های میکروبی و آنتی‌ژن‌های میکروبی و غیرمیکروبی را شناسایی مولکول‌های حاصل از سلول‌های صدمه دیده می‌کند. میزبان را شناسایی می‌کند.	
تنوع	محدود؛ تعبیه شده در سلول‌های زایا (Germline) خیلی زیاد؛ گیرنده‌ها توسط بازآرایی سوماتیک قطعات ژنی تولید می‌شوند.	
خاطره	خیر	بله
عدم واکنش با خود	بله	بله
اجزاء		
سدهای سلولی و شیمیایی	پوست، اپی‌تلیوم مخاطی؛ مواد شیمیایی ضد میکروبی	لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیوم؛ ترشح آنتی‌بادی در سطوح اپی‌تلیال
پروتئین‌های خون	کمپلمان و سایر پروتئین‌ها	آنتی‌بادی‌ها
سلول‌ها	فاگوسیت‌ها (ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها) و سلول‌های NK	لنفوسیت‌ها

توسط لنفوسیت‌ها یا آنتی‌بادی‌ها مورد شناسایی قرار می‌گیرند آنتی‌ژن نامیده می‌شوند.

مکانیسم‌های دفاعی میزبان علیه میکروب‌ها به اشکال مختلف در تمامی جانداران پر سلولی وجود دارند. این مکانیسم‌ها ایمنی ذاتی را ایجاد می‌کنند. مکانیسم‌های دفاعی تخصص‌یافته‌تر که ایمنی تطبیقی را شکل می‌دهند تنها در مهره‌داران یافت می‌شوند. دو نوع سیستم ایمنی تطبیقی (که از نظر عملکرد مشابه ولی از نظر مولکولی متمایز می‌باشند) در زمانهای متفاوت مراحل تکامل به وجود آمده‌اند. در حدود ۵۰۰ میلیون سال پیش، ماهیان بدون آرواره نظیر مارماهی^۴ و شیطان ماهی^۵، واجد نوعی سیستم ایمنی منحصربفرد با سلول‌های متنوع شبه لنفوسیتی شده‌اند که می‌توانند همانند لنفوسیت‌های موجودات پیشرفته‌تر عمل نموده و حتی همانند آنها به ایمن‌سازی پاسخ دهند. گیرنده‌های آنتی‌ژنی سطح این سلول‌ها، گیرنده‌های متنوع غنی از لوسین بودند که توانایی شناسایی آنتی‌ژن‌های زیادی را داشتند ولی متمایز از آنتی‌بادی‌ها

برخلاف ایمنی ذاتی، پاسخ‌های ایمنی دیگری وجود دارند که در اثر مواجهه با عوامل عفونی تحریک شده و با هر تماس مجدد با یک میکروب خاص، دامنه و توان دفاعی آن‌ها به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. از آنجا که این نوع از ایمنی در پاسخ به عفونت ایجاد شده و متناسب با آن عفونت می‌باشد به ایمنی تطبیقی^۱ موسوم است. خصوصیات شاخص ایمنی تطبیقی عبارتند از: ویژگی دقیق برای مولکول‌های مختلف و توانایی «به خاطر آوردن» و نیز پاسخ شدیدتر در تماس‌های مکرر با یک میکروب خاص. سیستم ایمنی تطبیقی قادر است تعداد زیادی از عوامل میکروبی و غیرمیکروبی را شناسایی کرده و نسبت به آن‌ها واکنش دهد. به علاوه، این نوع از پاسخ ایمنی قادر به شناسایی تفاوت‌های بسیار جزئی بین میکروب‌ها و مولکول‌های بسیار مرتبط بوده و از این رو به ایمنی اختصاصی^۲ نیز معروف است. گاهی به این نوع ایمنی، ایمنی اکتسابی^۳ نیز گفته می‌شود که مؤید «اکتسابی» بودن پاسخ‌های محافظتی قوی حاصل از تجربه برخورد با آنتی‌ژن است. اجزای سیستم ایمنی تطبیقی شامل لنفوسیت‌ها و فرآورده‌های ترشحی آن‌ها نظیر آنتی‌بادی‌ها می‌باشند. مواد بیگانه که سبب القای پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌شوند و یا

1. Adaptive
2. Specific Immunity
3. Acquired immunity
4. Lampreys
5. hagfish

میکروب‌های خارج سلولی و سموم آن‌هاست، چرا که آنتی‌بادی‌های ترشحی می‌توانند به میکروب‌ها و سموم متصل شده و به حذف آن‌ها کمک نمایند. آنتی‌بادی‌ها مولکول‌های تخصص یافته‌ای هستند که می‌توانند مکانیسم‌های عملیاتی متفاوتی را فعال نمایند. به عنوان مثال، برخی از انواع آنتی‌بادی‌ها، بلع میکروب‌ها توسط سلول‌های میزبان را تحریک می‌کنند (فاگوسیتوز) و برخی دیگر با اتصال خود به سلول سبب آزاد شدن واسطه‌های التهابی از آن می‌شوند. برخی از آنتی‌بادی‌ها به طور فعال به داخل مجاری اعضای مخاطی و از جفت عبور می‌کنند و به ترتیب موجبات دفاع در مقابل میکروب‌های استنشاقی و بلعی و عفونت‌های دوره جنینی را فراهم می‌کنند. ایمنی با واسطه سلول، که ایمنی سلولی نیز نامیده می‌شود، از طریق لنفوسیت‌های T (سلول‌های T نیز نامیده می‌شوند) عمل می‌نماید. میکروب‌های داخل سلولی، نظیر ویروس‌ها و برخی باکتری‌ها در درون فاگوسیت‌ها و سایر سلول‌های میزبان زنده مانده و تکثیر می‌یابند، چرا که در آنجا در دسترس آنتی‌بادی‌های موجود در گردش خون نمی‌باشند. دفاع در برابر این عفونت‌ها بر عهده ایمنی با واسطه سلول است، که موجب تخریب میکروب‌های داخل فاگوسیت‌ها یا سلول‌های آلوده به منظور حذف منبع آلودگی می‌شوند.

ایمنی حفاظتی در برابر یک میکروب معمولاً در اثر پاسخ میزبان به میکروب القاء می‌گردد (شکل ۱-۳). به نوعی از ایمنی که در اثر مواجه شدن با یک آنتی‌ژن خارجی القاء می‌شود، ایمنی فعال^۳ می‌گویند، چرا که فرد ایمن شده در پاسخ به آنتی‌ژن نقش فعالی را ایفاء می‌کند. افراد یا لنفوسیت‌هایی که با یک آنتی‌ژن خاص مواجه نشده‌اند، اولیه^۴ خوانده می‌شوند. اصطلاح مبتدی به عدم تجربه ایمنی اشاره دارد. افرادی که به یک آنتی‌ژن میکروبی پاسخ داده‌اند و نسبت به برخوردهای بعدی با همان آنتی‌ژن ایمن شده‌اند را مصون^۵ می‌نامند.

ایمنی (مصونیت) را می‌توان با انتقال سرم یا لنفوسیت‌های اختصاصی از فرد ایمن شده به فردی دیگر نیز










[بعنوان گیرنده سلول B] و گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T بودند که بعدها در طی تکامل به وجود آمدند. در حدود ۳۶۰ میلیون سال پیش، اکثر اجزاء سیستم ایمنی تطبیقی شامل لنفوسیت‌ها (با گیرنده‌های آنتی‌ژنی بسیار متنوع)، آنتی‌بادی‌ها و بافت‌های لنفاوی تخصص یافته به طور هماهنگ و در یک بازه زمانی کوتاه در مهره‌داران آرواره‌دار (نظیر کوسه‌ها) تکامل یافتند. همچنین، سیستم ایمنی همگام با مراحل تکامل به طور فزاینده‌ای تخصص یافته شده است.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی اجزای یک سیستم یکپارچه دفاع میزبان هستند که در آن سلول‌ها و مولکول‌های بی‌شماری با کمک هم عمل می‌نمایند. مکانیسم‌های ایمنی ذاتی پاسخ اولیه مؤثری در برابر عفونت‌ها به وجود می‌آورند. با این وجود، بسیاری از میکروب‌های بیماری‌زا طوری تکامل یافته‌اند که در برابر ایمنی ذاتی مقاومت می‌کنند، در نتیجه حذف آن‌ها نیازمند دخالت مکانیسم‌های قدرتمندتر ایمنی تطبیقی است. ارتباط زیادی بین سیستم‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی وجود دارد. پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها سبب تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی شده و ماهیت پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. برعکس، پاسخ‌های ایمنی تطبیقی اغلب با تقویت مکانیسم‌های محافظتی ایمنی ذاتی عمل می‌کنند و کارایی مقابله با میکروب‌ها را در آنها تشدید می‌کنند.

انواع پاسخ‌های ایمنی تطبیقی

دو نوع پاسخ ایمنی تطبیقی شامل ایمنی آبگون (هومورال)^۱ و ایمنی وابسته به سلول^۲ می‌باشند که اجزاء مختلفی از سیستم ایمنی در آن‌ها فعالیت می‌کنند و موجب حذف انواع مختلفی از میکروب‌ها می‌شوند. (شکل ۱-۲). ایمنی هومورال به وسیله مولکول‌های موجود در خون و ترشحات مخاطی، به نام آنتی‌بادی ایجاد می‌شود که توسط لنفوسیت‌های B یا سلول‌های B تولید می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌ژن‌های میکروبی را شناسایی کرده، عفونت‌زایی میکروب‌ها را خنثی می‌نمایند، و آن‌ها را هدف مکانیسم‌های عملیاتی مختلف قرار می‌دهند تا حذف شوند. ایمنی هومورال، مکانیسم اصلی دفاع در برابر

- | | |
|--------------------|------------------|
| 1. Humoral | 2. Cell-mediated |
| 3. Active Immunity | 4. Naive |
| 5. Immune | |

	ایمنی هومورال	ایمنی با واسطه سلول	
میکروب	 میکروب های خارج سلولی	 میکروب های فاگوسیت شده در ماکروفاژ	 میکروب های داخل سلولی (نظیر ویروس ها) که در داخل سلول آلوده همانندسازی می کنند
لنفوسیت های پاسخ دهنده	 لنفوسیت B	 لنفوسیت T کمکی	 لنفوسیت T سلول کش
مکانیسم اجرایی	 آنتی بادی ترشح شده		
قابل انتقال با	سرم (آنتی بادی ها)	سلول ها (لنفوسیت های T)	سلول ها (لنفوسیت های T)
عملکردها	مهار عفونت و حذف میکروبهای خارج سلولی	فعال سازی ماکروفاژها جهت از بین بردن میکروب های فاگوسیت شده	نابودی سلولهای آلوده و حذف مخازن عفونت

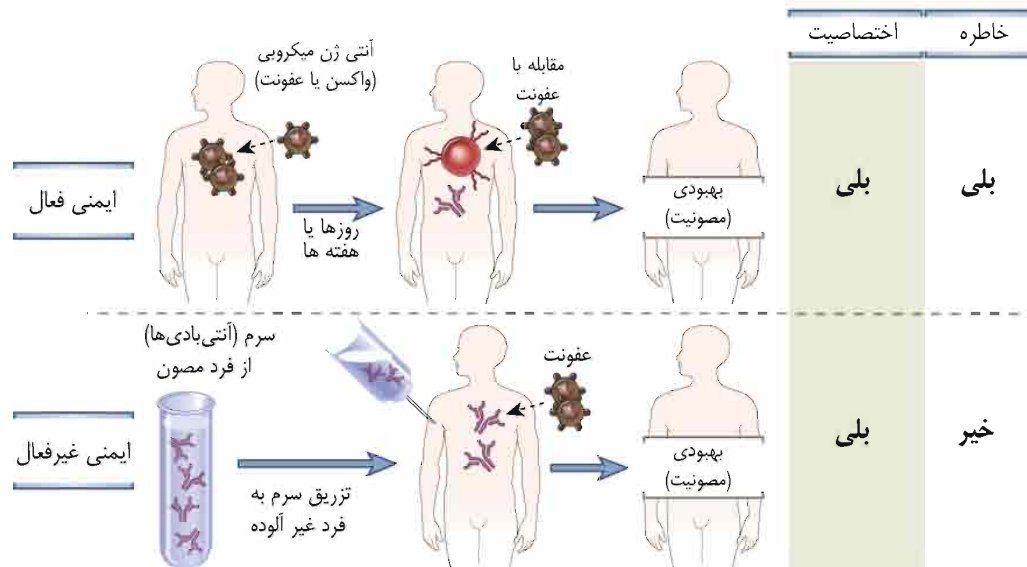
شکل ۱-۲ انواع ایمنی تطبیقی، لنفوسیت های B در ایمنی هومورال، آنتی بادی ها را ترشح نموده که از بروز عفونت جلوگیری کرده و میکروب های خارج سلولی را از بین می برند. در ایمنی سلولی، لنفوسیت های T کمکی، ماکروفاژها را جهت کشتن میکروب های فاگوسیت شده فعال می نمایند و لنفوسیت های T سلول کش (CTLها) به طور مستقیم سلول های آلوده را از بین می برند.

نوع ایمنی را، ایمنی غیرفعال^۲ می نامند. ایمن سازی غیرفعال روش مفیدی برای ایجاد مقاومت سریع می باشد

ایجاد کرد؛ به این روش در شرایط تجربی انتقال عسارتی^۱ گفته می شود. در چنین شرایطی فرد گیرنده نسبت به یک آنتی ژن خاص ایمن خواهد شد، بدون آن که تا آن زمان با آن آنتی ژن برخورد داشته یا به آن پاسخ داده باشد. از این رو این

1. Adoptive transfer

2. Passive Immunity



شکل ۳-۱ ایمنی فعال و غیرفعال. ایمنی فعال در نتیجه پاسخ میزبان به میکروب یا آنتی‌ژن میکروبی حاصل می‌شود، در صورتی که ایمنی غیرفعال با انتقال عاریتی آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌های T اختصاصی آن میکروب به دست می‌آید. هر دو شکل از ایمنی، نسبت به عفونت، مقاومت ایجاد کرده و برای آنتی‌ژن‌ها اختصاصی می‌باشند ولی تنها پاسخ‌های ایمنی فعال قادرند خاطره ایمنی ایجاد کنند. انتقال سلول تنها میان دهنده و گیرنده‌ای که از نظر ژنتیکی همسان می‌باشند (به عنوان مثال موش‌های هم‌نژاد خالص^۱) امکانپذیر است، در غیر این صورت سلول‌های انتقال یافته توسط گیرنده غریبه رد می‌شوند.

زمانی اخلاط (humors نامیده می‌شد) از فرد ایمن، به فرد غیرایمن یا اولیه منتقل می‌شود. به همین ترتیب، ایمنی با واسطه سلول به نوعی از ایمنی اطلاق می‌شود که از طریق سلول (لنفوسیت‌های T) از حیوانات ایمن به حیوانات اولیه قابل انتقال است. این نوع از ایمنی از طریق پلاسما یا سرم منتقل نمی‌شود.

برای اولین بار امیل فون بهرینگ^۲ و شیباسابورو کیتاساتو^۳ در سال ۱۸۹۰ به صورت تجربی طرز کار سیستم ایمنی هومورال را مشخص نمودند. آن‌ها نشان دادند که اگر سرم حیوان بهبود یافته از دیفتتری را به حیوان غیرایمن

بدون آن که بخواهیم منتظر پاسخ ایمنی فعال علیه آنتی‌ژن باشیم. یک نمونه مهم فیزیولوژیک از ایمنی غیرفعال، انتقال آنتی‌بادی‌های مادری به نوزاد می‌باشد، که آنها را پیش از آنکه خودشان توانایی تولید آنتی‌بادی داشته باشند، قادر به مبارزه با عفونت‌ها می‌نماید. ایمن‌سازی غیرفعال در برابر سموم باکتری‌ها با استفاده از آنتی‌بادی‌های حاصل از حیوانات ایمن شده، به عنوان درمانی نجات‌بخش برای عفونت‌های بالقوه کشنده، نظیر کزاز و نیش مارها به شمار می‌رود. روش انتقال عاریتی، شناسایی انواع سلول‌ها و مولکول‌هایی که مسئول برقراری ایمنی اختصاصی هستند را نیز ممکن ساخته است. در واقع علت نامگذاری ایمنی هومورال آن است که این نوع ایمنی از طریق انتقال بخش واجد آنتی‌بادی و فاقد سلول خون (پلاسما یا سرم [که

1. inbred mice
2. Emil Von Behring
3. Shibasaburo kitasato

رایت^۶ در اوایل دهه ۱۹۰۰ نشان داد عواملی در سرم فرد ایمن وجود دارند که با پوشاندن سطح باکتری‌ها، موجب افزایش فاگوسیتوز آن‌ها می‌شوند؛ فرآیندی که به اپسونیزاسیون موسوم است، بدین ترتیب این باور که آنتی‌بادی‌ها میکروب‌ها را برای بلعیده شدن توسط فاگوسیت‌ها آماده می‌کنند، قوت گرفت. «سلول‌شناسان» قدیم نمی‌توانستند ایجاد ایمنی اختصاصی توسط سلول‌ها را به اثبات برسانند. تئوری ایمنی سلولی در دهه ۱۹۵۰ به اثبات رسید. زیرا معلوم شد که مقاومت در برابر باکتری داخل سلولی لیستریا مونوسایتوژنز^۷ را می‌توان با انتقال عاریتی سلول‌ها (نه با انتقال سرم) در فردی دیگر ایجاد کرد. امروزه می‌دانیم عملکرد اختصاصی ایمنی با واسطه سلول، به حضور لنفوسیت‌ها بستگی دارد که غالباً هماهنگ با سایر سلول‌ها، نظیر فاگوسیت‌ها، موجب حذف میکروب‌ها می‌شوند.

در بررسی‌های بالینی، ایمنی نسبت به میکروبی که سابقاً با سیستم ایمنی برخورد داشته است را می‌توان به‌طور غیرمستقیم، مثلاً با جستجوی حضور فرآورده‌های پاسخ‌های ایمنی (مانند آنتی‌بادی‌های سرمی اختصاصی آنتی‌ژن‌های میکروبی) و یا با تجویز مواد تخلیص شده از میکروب و اندازه‌گیری واکنش بدن نسبت به این مواد، مورد سنجش قرار داد. واکنش به یک آنتی‌ژن میکروبی تنها در افرادی قابل تشخیص است که قبلاً با آنتی‌ژن مذکور برخورد داشته‌اند. در چنین مواردی گفته می‌شود که این افراد نسبت به آنتی‌ژن «حساس»^۸ شده‌اند، و این واکنش نشانه «حساسیت» آنهاست. اگرچه این واکنش بدن در برابر آنتی‌ژن تخلیص شده هیچ‌گونه عملکرد حفاظتی ندارد، ولی بیانگر آن است که افراد حساس شده، قادر به ایجاد یک پاسخ ایمنی حفاظتی در برابر میکروب هستند.

مشخصه‌های اصلی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی

کلید پاسخ‌های ایمنی هومورال و وابسته به سلول در برابر

منتقل نمایند، دریافت کنندگان سرم به‌طور اختصاصی نسبت به دیفتری مقاوم می‌شوند. این دو دانشمند اجزای فعال سرم را آنتی‌توکسین نامیدند چرا که آثار آسیب‌زایی سم دیفتری را خنثی کردند. این نتایج منجر به درمان عفونت مرگ‌آور دیفتری از طریق تجویز ضد سم گردید؛ دستاوردی که با تقدیم اولین جایزه نوبل در فیزیولوژی و پزشکی به فون بهرینگ مورد قدرشناسی واقع شد. در ابتدای دهه اول ۱۹۰۰، پل ارلیش^۱ پیشنهاد کرد که سلول‌های ایمنی از گیرنده‌ها (و به گفته وی زنجیره‌های زاپاس و مازاد^۲) برای شناسایی سموم میکروبی استفاده می‌کنند و پس از آن، همین گیرنده‌ها را برای مقابله با میکروب‌ها ترشح می‌نمایند. وی همچنین واژه آنتی‌بادی یا آنتی‌کر (antikorper به زبان آلمانی) را برای پروتئین‌های سرم برگزید که به سموم متصل می‌شدند و موادی که محرک تولید آنتی‌بادی‌ها هستند، آنتی‌ژن نامیده شدند. امروزه در تعریف جدید، آنتی‌ژن به موادی اطلاق می‌گردد که به گیرنده‌های اختصاصی لنفوسیت‌ها متصل می‌شوند، چه موجب تحریک پاسخ‌های ایمنی شوند و چه محرک پاسخ‌های ایمنی نباشند. طبق تعریف دقیق، موادی که پاسخ‌های ایمنی را تحریک می‌کنند ایمنی‌زا (ایمونوژن)^۳ نامیده می‌شوند. ویژگی‌های آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌ها در فصل ۵ تشریح شده است. مفاهیم فرضیه عالمانه و ارزشمند ارلیش، مدلی زودتر از زمان خود برای عملکرد سلول‌های B در ایمنی هومورال محسوب می‌شوند. توجه زودهنگام وی به آنتی‌بادی‌ها منجر به مقبولیت عمومی فرضیه هومورال برای ایمنی گردید که براساس آن دفاع میزبان در مقابل عفونت‌ها با واسطه مواد موجود در مایعات بدن (که قبلاً اختلاط^۴ نامیده می‌شد) انجام می‌گیرد.

تئوری ایمنی سلولی در ابتدا شجاعانه توسط الی مچنیکوف^۵ ارائه شد که طبق آن واسطه‌های اصلی ایمنی، سلول‌های میزبان هستند. توصیفات وی از سلول‌های فاگوسیتی که خار فرورفته در لارو شفاف ستاره دریایی را احاطه کرده بودند در سال ۱۸۸۳ به چاپ رسید و احتمالاً نخستین مدرک تجربی بود که پاسخ سلول‌ها به مهاجمین بیگانه را نشان می‌داد. به پاس مشارکت در ارائه اصول بنیادی سیستم ایمنی، جایزه نوبل در سال ۱۹۰۸ مشترکاً به ارلیش و مچنیکوف تعلق گرفت. مشاهدات سرآلمروث

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| 1. paul Ehrlich | 2. side chain |
| 3. immunogen | 4. Humors |
| 5. Elie Metchnikoff | 6. Sir Almroth Wright |
| 7. Listeria monocytogenes | |
| 8. Sensitized | |

متفاوت در افراد غیرایمن وجود دارند و قادرند آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی کرده، به آن‌ها پاسخ دهند. این اصل مبنای **تنوری انتخاب کلون** است که بعداً در همین فصل به‌طور مفصل شرح داده خواهد شد.

تعداد کل لنفوسیت‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های مختلف در هر فرد را **گنجینه لنفوسیتی**^۵ می‌نامند، که بسیار گسترده می‌باشد. تخمین زده می‌شود که سیستم ایمنی هر فرد قادر به شناسایی ۱۰^۷ الی ۱۰^۹ شاخص آنتی‌ژنی مختلف می‌باشد. این خصوصیت گنجینه لنفوسیتی یعنی شناسایی طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها را **تنوع** می‌نامند، که نتیجه تفاوت‌های موجود در ساختمان جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن گیرنده‌های لنفوسیتی می‌باشد. به عبارت دیگر، تعداد زیادی کلون لنفوسیتی مختلف وجود دارند که ساختمان گیرنده‌های آنتی‌ژنی، و در نتیجه اختصاصیت آنتی‌ژنی آن‌ها با هم متفاوت بوده و در مجموع گنجینه‌ای را به وجود می‌آورند که بی‌نهایت متنوع است. گیرنده‌های آنتی‌ژنی در میان کلون‌های مختلف سلول‌های T و B متنوع می‌باشند، در نتیجه گفته می‌شود این گیرنده‌ها توزیع وابسته به کلونی دارند. مکانیسم‌های مولکولی که چنین تنوعی را در گیرنده‌های آنتی‌ژنی به وجود می‌آورند در فصل ۸ تشریح می‌شود.

● **خاطره.** مواجه شدن سیستم ایمنی با یک آنتی‌ژن بیگانه توانایی آن را جهت پاسخ مجدد به همان آنتی‌ژن افزایش می‌دهد. پاسخ‌هایی که برای مرتبه دوم یا چندم به یک آنتی‌ژن مشابه داده می‌شود پاسخ‌های ایمنی ثانویه نامیده می‌شوند که سریع‌تر، شدیدتر و اغلب از نظر کیفی متفاوت با پاسخ ایمنی اولیه می‌باشند (شکل ۴-۱). وجود خاطره ایمنی بدین دلیل است که هر برخورد با آنتی‌ژن موجب شکل‌گیری سلول‌های خاطره‌ای با عمر طولانی می‌شود که اختصاصی آن آنتی‌ژن می‌باشند. این سلول‌های خاطره‌دار نسبت به سلول‌های اولیه اختصاصی آنتی‌ژن (که پیش از برخورد با آنتی‌ژن حضور دارند)، به تعداد بسیار بیشتری وجود دارند. علاوه بر آن، سلول‌های خاطره‌دار دارای ویژگی‌های خاصی هستند که

جدول ۳-۱. مشخصات اصلی پاسخ‌های ایمنی اکتسابی	
وجه مورد بررسی	اهمیت عملکردی
اختصاصیت	تضمین می‌کند که پاسخ ایمنی به یک میکروب (یا آنتی‌ژن غیرمیکروبی) همان میکروب (یا آنتی‌ژن) را مورد هدف قرار دهد.
تنوع	سیستم ایمنی را قادر می‌سازد تا به طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها پاسخ دهد.
خاطره	باعث ایجاد پاسخ‌های قویتر در برخورد مجدد با همان میکروب می‌گردد.
تکثیر کلونی‌وار	باعث افزایش تعداد لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود.
تخصصی شدن	پاسخ‌هایی را ایجاد می‌کند که برای دفاع در مقابل انواع میکروب‌ها بهینه باشند.
افول پاسخ و هموستاز	به سیستم ایمنی اجازه می‌دهد تا پس از پاسخ به یک میکروب به حالت اول خود درآمده و آماده پاسخ موثر علیه آنتی‌ژن‌های جدید باشد.
عدم پاسخ به خود	از صدمه به میزبان در طول پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه جلوگیری می‌کند.

آنتی‌ژن‌های بیگانه واجد برخی خصوصیات مهم می‌باشند که منعکس‌کننده خصوصیات لنفوسیت‌هایی است که این پاسخ‌ها را هدایت می‌کنند (جدول ۳-۱).

● **اختصاصیت^۱ و تنوع^۲.** پاسخ‌های ایمنی برای آنتی‌ژن‌های مختلف و قسمت‌های مختلف یک پروتئین پیچیده، پلی‌ساکارید یا سایر ماکرومولکول‌ها اختصاصی هستند (شکل ۴-۱). بخش‌هایی از این آنتی‌ژن‌ها که به‌طور اختصاصی توسط لنفوسیت‌های خاصی شناسایی می‌شوند را **شاخص^۳ یا اپی‌توپ^۴** می‌نامند. وجود یک چنین اختصاصیت دقیقی به دلیل آن است که لنفوسیت‌ها گیرنده‌های غشایی را بروز می‌دهند که قادر به شناسایی تفاوت‌های جزئی موجود در ساختمان آنتی‌ژن‌های مختلف هستند. کلون‌های لنفوسیتی با اختصاصیت‌های

1. Specificity
2. Diversity
3. Determinant
4. Epitope
5. (Lymphocyte) Repertoire

این فرآیند به هومئوستاز^۳ معروف است (شکل ۴-۱). وقوع هومئوستاز بیشتر به این دلیل می‌باشد که پاسخ‌های ایمنی توسط آنتی‌ژن برانگیخته شده و سعی در حذف آنتی‌ژن‌ها دارند. بدیهی است که با حذف این آنتی‌ژن‌ها، محرک اصلی برای بقا و فعال شدن لنفوسیت‌ها نیز از بین می‌رود. لنفوسیت‌هایی (و نه سلولهای خاطره) که از این محرک‌ها محروم شوند دچار آپوپتوز می‌شوند.

● **عدم واکنش با خود.** یکی از برجسته‌ترین خصوصیات سیستم ایمنی هر فرد طبیعی، توانایی شناسایی، پاسخ‌دادن و حذف بسیاری از آنتی‌ژن‌های بیگانه (غیرخودی) است در حالی که با مواد آنتی‌ژنی متعلق به آن فرد (خودی) واکنش زیانباری نمی‌دهد. عدم پاسخ‌دهی سیستم ایمنی را **تحمل^۴** نیز می‌نامند. تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی (تحمل خودی) توسط مکانیسم‌های متعددی حاصل می‌شود؛ از جمله یا نابودسازی و حذف لنفوسیت‌هایی که گیرنده‌های اختصاصی برای برخی از آنتی‌ژن‌های خودی بیان می‌کنند یا از طریق غیرفعال نمودن لنفوسیت‌های خودواکنشگر و یا از راه سرکوب آنها به واسطه فعالیت دسته‌ای دیگر از سلولها (موسوم به سلول‌های تنظیمی^۵). وقوع ناهنجاری در القاء تحمل یا حفظ آن به بروز پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی (آنتی‌ژن‌های اتولوگ) منجر می‌شود و اغلب اختلالاتی را ایجاد می‌کنند که بیماری‌های خودایمن^۶ نامیده می‌شوند. مکانیسم‌های ایجاد تحمل به خود و شکست آن در فصل ۱۴ تشریح می‌شوند.

برای آن که سیستم ایمنی عملکرد طبیعی خود را در دفاع میزبان داشته باشد، باید ایمنی تطبیقی ویژگی‌های ذکر شده را دارا باشد (جدول ۳-۱). اختصاصیت و خاطره، سیستم ایمنی را قادر به تقویت پاسخ‌ها در تحریک پایدار یا مکرر با یک آنتی‌ژن می‌نماید تا بدین ترتیب، با قدرت بیشتری به مبارزه با عفونت‌های طولانی یا مکرر بپردازد. برای این‌که سیستم ایمنی بتواند فرد را در برابر بسیاری از

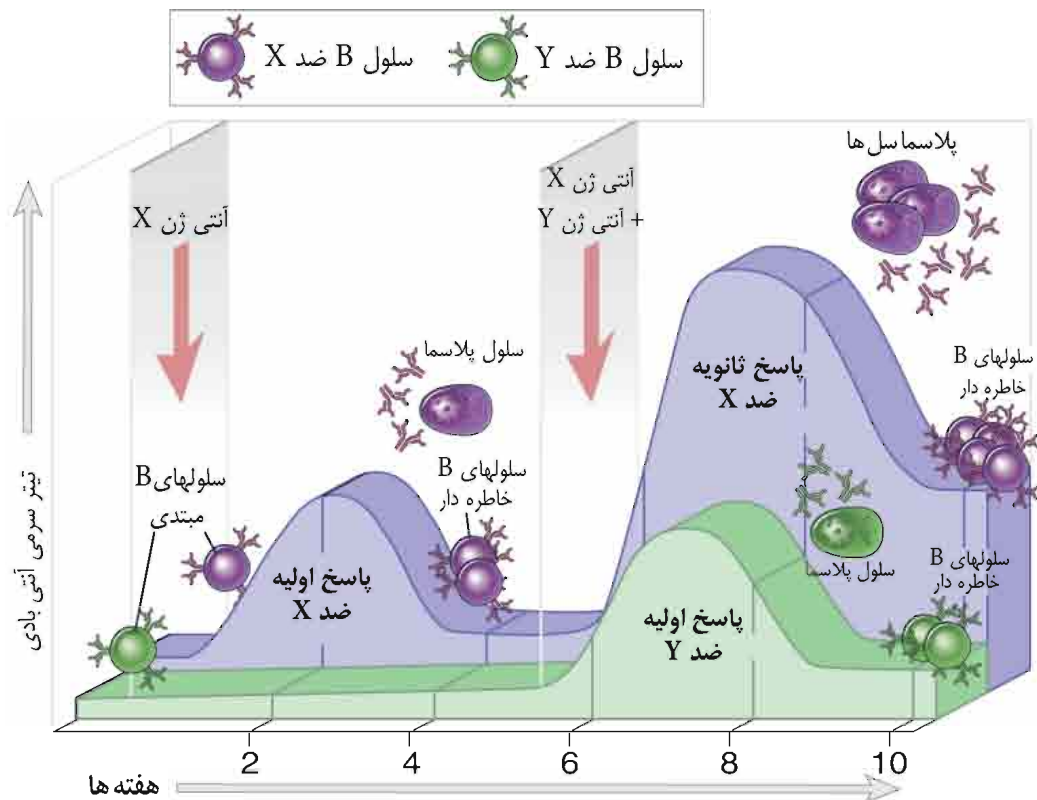
آنها را نسبت به لنفوسیت‌های اولیه که هیچ برخوردی با آنتی‌ژن نداشته‌اند، در پاسخ‌دهی و حذف آنتی‌ژن بسیار کارآمدتر می‌نماید. به عنوان مثال، لنفوسیت‌های B خاطره‌دار، آنتی‌بادی‌هایی را می‌سازند که میل پیوندی^۱ آنها برای آنتی‌ژن بیشتر از میل پیوندی آنتی‌بادی‌هایی است که توسط سلول‌های B تحریک نشده در پاسخ‌های ایمنی اولیه ایجاد می‌شوند، و سلول‌های T خاطره‌دار نسبت به سلول‌های T اولیه بهتر می‌توانند در جایگاه‌های عفونت لانه‌گزینی نمایند.

● **تکثیر کلون‌وار یا گسترش کلونی^۲.** بعد از مواجه شدن با آنتی‌ژن، از دید قابل ملاحظه‌ای در تعداد لنفوسیت‌های اختصاصی رخ می‌دهد. واژه گسترش کلونی (یا تکثیر قبیله‌وار) بیانگر افزایش تعداد سلول‌هایی می‌باشد که گیرنده‌های مشابهی را برای آنتی‌ژن بیان کرده و در نتیجه به یک کلون یا قبیله خاص تعلق دارند. این افزایش در تعداد سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن، سیستم ایمنی تطبیقی را قادر خواهد ساخت در مبارزه با عوامل بیماری‌زای عفونی که تقسیم سریعی دارند، توان لازم را داشته باشد.

● **تخصصی شدن.** همان‌طور که پیشتر گفته شد، سیستم ایمنی با روش‌های متمایز و خاصی به میکروب‌های مختلف پاسخ می‌دهد، و در نتیجه تأثیر مکانیسم‌های دفاع ضدمیکروبی را به حداکثر می‌رساند. بنابراین، ایمنی هومورال و ایمنی سلولی توسط رده‌های مختلف میکروبی، یا به وسیله میکروب‌های مشابه در مراحل مختلف عفونت (خارج سلولی و داخل سلولی) برانگیخته می‌شوند، و هر یک از انواع پاسخ‌های ایمنی، میزبان را در برابر همان رده از میکروب محافظت می‌کنند. حتی در پاسخ‌های ایمنی هومورال یا سلولی، ماهیت آنتی‌بادی‌ها یا لنفوسیت‌های T که ایجاد می‌شوند در مورد رده‌های میکروبی مختلف، متفاوت است. در بخش‌های بعد پیرامون اهمیت کاربردی و مکانیسم‌های این عملکردهای اختصاصی، صحبت خواهیم نمود.

● **فرورکش کردن و برقراری هومئوستاز.** کلیه پاسخ‌های طبیعی ایمنی پس از تحریک با آنتی‌ژن و با گذشت زمان دچار افول شده و کاهش می‌یابد و بدین ترتیب سیستم ایمنی به وضعیت در حال استراحت اولیه باز می‌گردد؛

- | | |
|---------------------|------------------------|
| 1. Affinity | 2. Clonal expansion |
| 3. Homeostasis | 4. Tolerance |
| 5. Regulatory cells | 6. Autoimmune Diseases |



شکل ۴-۱ اختصاصیت، خاطره و فروکش نمودن پاسخ‌های ایمنی تطبیقی. آنتی‌ژن‌های X و Y، تولید آنتی‌بادی‌های متفاوتی را القا می‌کنند (اختصاصیت). پاسخ ثانویه به آنتی‌ژن X سریع‌تر و قوی‌تر از پاسخ اولیه است (خاطره). سطح آنتی‌بادی پس از گذشت زمان کاهش می‌یابد (فروکش نمودن) که موجب حفظ هموستاز می‌شود. مؤلفه‌های مشابهی نیز در پاسخ‌های ایمنی سلولی مشاهده می‌شود.

حلقه‌های بازخوردی مثبت (که واکنش‌ها را تشدید می‌کنند) و به کمک مکانیسم‌های کتتری (که از واکنش‌های نامناسب یا آسیب‌رسان ممانعت بعمل می‌آورند) صورت می‌پذیرد. هنگامی که لنفوسیت‌ها فعال می‌شوند، مکانیسم‌هایی را به جریان می‌اندازند که به نوبه خود موجب افزایش شدت پاسخ‌ها می‌شوند. بازخورد مثبت از آن جهت حائز اهمیت است که تعداد اندک لنفوسیت‌های اختصاصی برای هر میکروب را قادر می‌سازد تا پاسخی مناسب جهت ریشه‌کن‌سازی عفونت ایجاد نمایند. مکانیسم‌های مهارتی بسیاری طی پاسخ‌های ایمنی به راه می‌افتند تا از فعال شدن بیش از حد لنفوسیت‌ها ممانعت نمایند (چرا که فعالیت بیش از حد لنفوسیت‌ها ممکن است

عوامل بیماری‌زایی که بالقوه در محیط پیرامون وی وجود دارند محافظت نماید، تنوع ضروری می‌باشد. تخصصی شدن باعث می‌شود که میزبان بتواند بهترین مجموعه پاسخ‌ها را جهت کارآمدترین مبارزه علیه انواع مختلف میکروب‌ها به کار گیرد. افول پاسخ‌ها امکان بازگشت به وضعیت در حال استراحت را پس از حذف هر آنتی‌ژن بیگانه به سیستم ایمنی می‌دهد تا برای پاسخ به آنتی‌ژن‌های دیگر آماده شود. تحمل به خود برای پیشگیری از واکنش در برابر سلول‌ها و بافت‌های خودی، حیاتی می‌باشد و در عین حال سبب پایداری گنجینه متنوعی از لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌شود.

تنظیم پاسخ‌های ایمنی به واسطه سیستمی از

صدمات جانبی به بافتهای سالم وارد آورند) و از ایجاد پاسخ بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی نیز جلوگیری کنند. در واقع، تعادل میان پیام‌های فعال‌کننده و مهارتی از مشخصه‌های تمامی پاسخ‌های ایمنی می‌باشد. از این پس مثال‌هایی اختصاصی از این خصلت‌های بنیادی سیستم ایمنی را در سرتاسر کتاب ذکر خواهیم نمود.

اجزای سلولی سیستم ایمنی تطبیقی

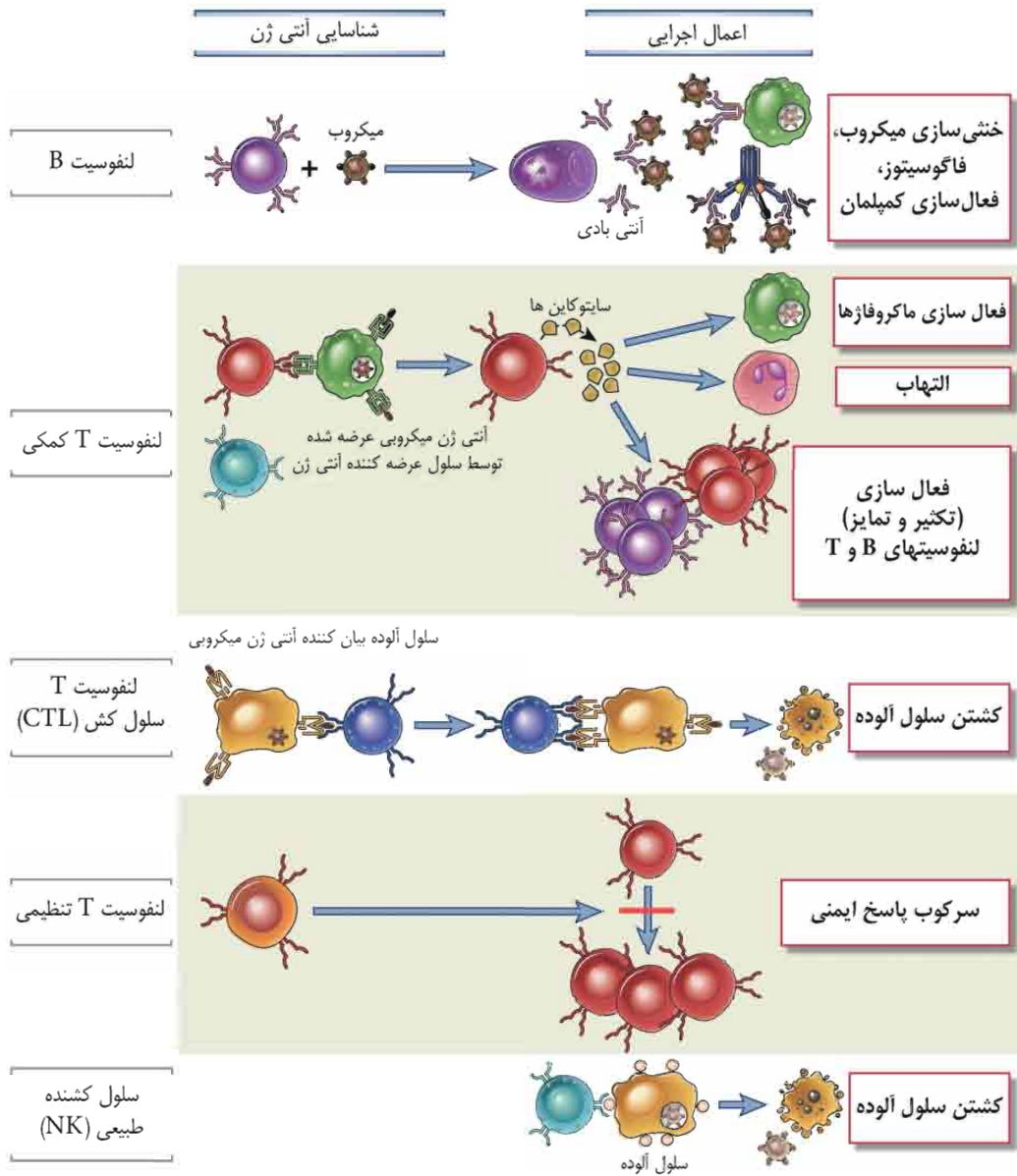
سلول‌های اصلی سیستم ایمنی، لنفوسیت‌ها، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و سلول‌های اجرایی می‌باشند. لنفوسیت‌ها سلول‌هایی هستند که به‌طور اختصاصی آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی کرده، به آن‌ها پاسخ می‌دهند و از این‌رو واسطه‌های ایمنی هومورال و سلولی به شمار می‌آیند. زیرگروه‌های مختلفی از لنفوسیت‌ها وجود دارند که از لحاظ چگونگی شناسایی آنتی‌ژن‌ها و عملکردهای اجرایی متفاوت از یکدیگر می‌باشند (شکل ۵-۱). تنها لنفوسیت‌های **B** قادر به تولید آنتی‌بادی می‌باشند. این سلول‌ها آنتی‌ژن‌های خارج سلولی (از جمله آنتی‌ژن‌های سطح سلولی) را شناسایی نموده، به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز یافته و بدین ترتیب به عنوان واسطه‌های ایمنی هومورال عمل می‌کنند. لنفوسیت‌های **T**، سلول‌های مسئول ایمنی با واسطه سلول می‌باشند که آنتی‌ژن‌های میکروبی‌های داخل سلولی را شناسایی کرده و در جهت کمک به تخریب این میکروبی‌ها توسط فاگوسیت‌ها عمل می‌نمایند و یا مستقیماً موجب تخریب سلول‌های آلوده به آنها می‌شوند. سلول‌های **T** آنتی‌بادی تولید نمی‌کنند. گیرنده‌های آنتی‌ژنی آن‌ها مولکول‌های غشایی می‌باشند که از لحاظ عملکردی متفاوت از آنتی‌بادی‌ها بوده اما از نظر ساختاری مشابه آنتی‌بادی‌ها هستند (رجوع به فصل ۷). لنفوسیت‌های **T** اختصاصیت محدودی برای آنتی‌ژن‌ها دارند؛ این سلول‌ها آنتی‌ژن‌های پپتیدی مشتق از پروتئین‌های بیگانه را شناسایی میکنند آن هم در صورتی که متصل به دسته‌ای از پروتئین‌های میزبان (موسوم به مولکول‌های کمپلکس سازگاری بافتی اصلی^۱ یا **MHC**) شده و بر سطح سلولهای دیگر بیان شوند. در نتیجه، سلول‌های **T** آنتی‌ژن‌های متصل به سطح سلول را شناسایی کرده و به آنها پاسخ می‌دهند ولی قادر به شناسایی

آنتی‌ژن‌های محلول نمی‌باشند (به فصل ۶ رجوع کنید). لنفوسیت‌های **T** دارای جمعیت‌های متفاوتی از لحاظ عملکرد می‌باشند که مشهورترین آن‌ها عبارتند از: سلول‌های **T** کمکی و لنفوسیت‌های **T** سلول‌کش یا سیتولیتیک یا سایتوتوکسیک (**CTLs**)^۲. سلول‌های **T** کمکی در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی، پروتئین‌هایی ترشح می‌کنند که سایتوکاین نام دارند و مسئول بسیاری از پاسخ‌های سلولی در ایمنی ذاتی و تطبیقی می‌باشند، از این رو به عنوان «مولکول‌های پیام‌بر» در سیستم ایمنی عمل می‌کنند. سایتوکاین‌هایی که توسط سلول‌های **T** کمکی ترشح می‌شوند محرک تکثیر و تمایز خود سلول‌های **T** و فعال شدن سلول‌های دیگر، از جمله سلول‌های **B**، ماکروفاژها و دیگر لکوسیت‌ها می‌شوند. **CTL**ها، سلول‌هایی مانند سلول‌های آلوده به ویروس یا سایر میکروبی‌های داخل سلولی را می‌کشند چرا که آنتی‌ژن‌های بیگانه را تولید می‌کنند. برخی لنفوسیت‌های **T**، که سلول‌های **T** تنظیمی^۳ نام دارند، بیشتر در جهت مهار پاسخ‌های ایمنی عمل می‌کنند. رده‌سومی از لنفوسیت‌ها، تحت عنوان سلول‌های **کشنده طبیعی**^۴ (**NK**) در پاسخ ایمنی ذاتی علیه ویروس‌ها و سایر میکروبی‌های داخل سلولی عمل می‌نمایند. جمعیت اندکی از لنفوسیت‌های **T** که پروتئین سطح سلول‌های **NK** را نیز بیان می‌کنند سلول‌های **NKT** نام دارند. اختصاصیت و نقش آنها در دفاع میزبان به درستی مشخص نشده است. در فصل ۲ و فصول بعد از آن، مجدداً به شرح مفصل خصوصیات لنفوسیت‌ها خواهیم پرداخت. رده‌های مختلفی از لنفوسیت‌ها را می‌توان از طریق بیان پروتئین‌های سطحی مخصوص شناسایی کرد که تحت عنوان «مولکول‌های **CD**^۵ معروفند و شماره‌گذاری شده‌اند (فصل ۲).

شروع و گسترش پاسخ‌های ایمنی تطبیقی نیازمند آن است که آنتی‌ژن به دام بیفتد و به لنفوسیت‌های اختصاصی عرضه شود. سلول‌هایی که این وظیفه را بر عهده دارند سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن^۶ (**APCs**) نامیده می‌شوند.

1. Major Histocompatibility Complex
2. Cytotoxic or Cytolytic T Lymphocytes
3. Regulatory T cell
4. Natural killer cell
5. Cluster of Differentiation
6. Antigen presenting cells

فصل ۱ ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی و مروری بر آنها ۲۵



شکل ۵-۱ دستجات لنفوسیتی، لنفوسیت‌های B با شناسایی آنتی‌ژن‌های محلول به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تبدیل می‌شوند. لنفوسیت‌های T کمکی با شناسایی آنتی‌ژن‌ها بر سطح APC‌ها به ترشح سایتوکاین‌ها می‌پردازند که مکانیسم‌های مختلف ایمنی و التهاب را تحریک می‌کنند. CTL‌ها با شناسایی آنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های آلوده موجب تخریب این سلول‌ها می‌شوند. سلول‌های T تنظیمی پاسخ‌های ایمنی بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی را سرکوب نموده و از ایجاد آن ممانعت به عمل می‌آورند. سلول‌های NK حاوی گیرنده‌های آنتی‌ژنی با تنوع محدودتری نسبت به گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول B و T هستند که با شناسایی اهداف خود (مثلاً بر سطح سلول‌های آلوده) به کشتن این سلول‌ها مبادرت می‌ورزند.

مترشحه می‌باشند که توسط انواعی از سلولهای مختلف تولید می‌شوند و تمامی جنبه‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی را میانجی‌گری و تنظیم می‌کنند. در ژنوم انسان حدود ۱۸۰ ژن وجود دارد که پروتئین‌هایی با ویژگی‌های ساختاری سایتوکاین‌ها را کد می‌کنند. نامگذاری سایتوکاین‌ها تا حدودی فاقد قاعده است به طوری که بسیاری از سایتوکاین‌ها براساس یکی از چندین فعالیت‌های زیستی خود نامگذاری شده‌اند (به عنوان مثال، فاکتور نکروزدهنده تومور، اینترفرون) و سایتوکاین‌های دیگری اینترفرون گمان می‌شد این سایتوکاین‌ها، توسط لکوسیت‌ها ساخته شده و بر سایر لکوسیت‌ها اثر می‌کنند.

سایتوکاین‌ها به طور معمول به صورت مولکولهای پیش ساخته ذخیره نمی‌شوند و ساخته شدن آنها با نسخه‌برداری جدید از ژن‌ها بدنال فعال شدن سلول آغاز می‌شود. این فعال شدن نسخه‌برداری موقتی است و RNAهای پیامبر کدکننده اغلب سایتوکاین‌ها ناپایدار است و به سرعت تجزیه می‌گردد، از این رو ساخت سایتوکاین‌ها نیز گذرا می‌باشد. تولید برخی سایتوکاین‌ها ممکن است در اثر پردازش RNA و مکانیسم‌های پس از ترجمه، نظیر آزاد شدن پروتئولیتیک یک محصول فعال از یک پیش‌ساز غیرفعال، تحت کنترل بیشتر قرار بگیرد. سایتوکاین‌ها به محض تولید به سرعت ترشح می‌شوند و به این ترتیب موجب آزاد شدن ناگهانی سایتوکاین‌ها در زمان نیاز می‌شوند.

سایتوکاین‌ها ویژگی‌های مشترک بسیاری دارند. یک سایتوکاین می‌تواند بر انواع مختلف سلول‌ها اثر نموده و آثار متعدد زیستی داشته باشد، خصوصیتی که تحت عنوان چند اثری^۲ (پلئوتروپیسم) شناخته می‌شود. برعکس، سایتوکاین‌های متعدد ممکن است اعمال یکسانی داشته باشند که به آن هم‌اثری^۳ اطلاق می‌شود. یک سایتوکاین می‌تواند موجب تحریک یا مهار تولید سایتوکاین‌های دیگر شود. سایتوکاین‌ها می‌توانند ضد اثر همدیگر عمل کنند یا اثرات افزایشی^۴ یا (تقویتی)^۵ داشته باشند.

تخصّص یافته‌ترین APCها، سلول‌های دندریتیک هستند، که آنتی‌ژن‌های میکروبی وارد شده از محیط بیرون را به دام انداخته و سپس به اندام‌های لنفاوی برده، و آن‌ها را به منظور شروع پاسخ‌های ایمنی به لنفوسیت‌های T اولیه عرضه می‌کنند. انواع دیگری از سلول‌ها در مراحل مختلف پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال به عنوان APC عمل می‌کنند. در فصل ۶ عملکرد APCها را شرح خواهیم داد.

فعال شدن لنفوسیت‌ها توسط آنتی‌ژن منجر به شکل‌گیری مکانیسم‌های بی‌شماری می‌گردد که در جهت حذف آنتی‌ژن عمل می‌نمایند. حذف آنتی‌ژن اغلب نیازمند مشارکت سلول‌هایی به نام سلول‌های اجرایی^۱ می‌باشد. این سلول‌ها اجرایی خوانده می‌شوند، به دلیل این‌که مرحله آخر پاسخ ایمنی، که رهایی از میکروب می‌باشد را هدایت می‌کنند. لنفوسیت‌های T فعال شده، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای و سایر لکوسیت‌ها به عنوان سلول‌های اجرایی در پاسخ‌های ایمنی مختلف ایفای نقش می‌نمایند.

لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) در اندام‌های لنفاوی تجمع می‌یابند تا در آنجا برای آغاز پاسخ‌های ایمنی با یکدیگر میان‌کنش نمایند. لنفوسیت‌ها در خون نیز حضور دارند و از آنجا می‌توانند دوباره به بافت‌های لنفاوی مراجعت کرده و یا به جایگاه‌های محیطی برخورد با آنتی‌ژن مهاجرت نموده و آنتی‌ژن را حذف نمایند (رجوع به فصل ۳).

سلولهای ایمنی ذاتی، طی مراحل آغازین و اجرایی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی با دیگر سلولهای ایمنی ذاتی و همچنین سلولهای دیگر میزبان میان‌کنش می‌نمایند. بسیاری از این میان‌کنش‌ها به واسطه پروتئین‌های مترشحه موسوم به سایتوکاین‌ها میانجی‌گری می‌شوند. هنگام بحث درباره پاسخ‌های ایمنی که این پروتئین‌ها در آنها وظایف مهمی را ایفا می‌کنند، ویژگی و عملکردهای سایتوکاین‌های خاص را شرح خواهیم داد. در زیر به طور خلاصه به برخی از ویژگی‌های کلی و دسته‌بندی عملکردی سایتوکاین‌ها اشاره شده است.

سایتوکاین‌ها، واسطه‌های محلول سیستم ایمنی

سایتوکاین‌ها، گروه ناهمگون و بزرگی از پروتئین‌های

1. Effector cells
2. pleiotropism
3. redundancy
4. additive
5. synergistic

مروری بر پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها

اکنون که اجزاء اصلی سیستم ایمنی و خصوصیات آن‌ها را شرح داده‌ایم، لازم است به تشریح اصول پاسخ‌های ایمنی نسبت به انواع مختلف میکروب‌ها بپردازیم. این اصول در واقع پایه‌ای برای فهم بهتر مطالبی است که در این کتاب به آن می‌پردازیم. سیستم ایمنی باید به مبارزه با انواع متفاوتی از میکروب‌ها بپردازد. همان‌طور که به‌طور مختصر بیان خواهیم کرد، برخی از ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی برای تمام عوامل بیماری‌زایی عفونی، مشترک است، در حالی که برخی دیگر از ویژگی‌های این پاسخ‌ها برای رده‌های مختلف میکروبی، منحصر به فرد می‌باشد. چگونگی آغاز، هدایت و کنترل واکنش‌های ایمنی تطبیقی از سؤالات بنیادی علم ایمنولوژی می‌باشند. اکنون بحث را با شرح پاسخ ایمنی ذاتی آغاز می‌کنیم.

پاسخ اولیه ایمنی ذاتی به میکروب‌ها

سیستم ایمنی ذاتی مانع از ورود میکروب‌ها شده و آن‌ها را حذف می‌کند و یا این‌که رشد تعداد زیادی از میکروب‌ها را محدود نموده و فرصت ساکن شدن در بافت‌ها را به آن‌ها نمی‌دهد. مکان‌های اصلی بدن افراد که با محیط بیرون تماس دارند یعنی پوست و مجاری تنفسی و گوارشی به وسیله لایه‌ای از اپی‌تلیوم پیوسته، پوشیده شده‌اند که به عنوان سدّی در برابر ورود میکروب‌ها عمل می‌نمایند. اگر میکروب‌ها بتوانند با موفقیت به سدهای اپی‌تلیال رخنه کنند، با سلول‌های ایمنی ذاتی مواجه خواهند شد. پاسخ سلولی ایمنی ذاتی نسبت به میکروب‌ها از دو نوع واکنش اصلی تشکیل یافته است که همانا التهاب و دفاع ضدویروسی هستند. التهاب به روند فراخوانی لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلازما از خون، تجمع آنها در بافت و فعال شدن آنها در جهت تخریب میکروب‌ها اطلاق می‌شود. بسیاری از این واکنش‌ها به کمک سایتوکاین‌هایی انجام می‌گیرند که توسط سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و انواع دیگری از سلول‌ها در طی پاسخ ایمنی ذاتی تولید می‌شوند. لکوسیت‌های اصلی که به محل التهاب فراخوانده می‌شوند، فاگوسیت‌ها هستند که مشتمل بر نوتروفیل‌ها (که عمر کوتاهی در بافت‌ها دارند) و مونوسیت‌ها (که در بافت به ماکروفاژ تبدیل می‌شوند) می‌باشند. این فاگوسیت‌ها در

اکثر سایتوکاین‌ها در نزدیکی محدوده‌ای که تولید می‌شوند تاثیر می‌نمایند مثلاً بر همان سلولی که سایتوکاین را ترشح کرده است (اثر اتوکراین) یا بر سلول مجاور خود (اثر پاراکراین) تأثیر می‌گذارند. سلولهای T عموماً سایتوکاین‌های خود را در محل تماس با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCها) که به اصطلاح سیناپس ایمنولوژیک نامیده می‌شود، ترشح می‌کنند (رجوع به فصل ۹). این مورد می‌تواند دلیلی بر این مطلب باشد که سایتوکاین‌ها اغلب بر سلول‌هایی اثر می‌کنند که در تماس با سلول‌های تولیدکننده سایتوکاین‌ها هستند. وقتی سایتوکاین‌ها به مقدار زیادی تولید می‌شوند، ممکن است وارد گردش خون شوند و در محلی دور از جایگاه تولید اثر بگذارند (اثر اندوکراین). فاکتور نکروزدهنده تومور (TNF)، یک نمونه از سایتوکاین‌هایی است که دارای اثرات مهم موضعی و منتشر (در فاصله‌ای دوردست) می‌باشد.

برخی سایتوکاین‌ها، تنظیم‌کننده و واسطه در ایمنی ذاتی هستند. این سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های ایمنی ذاتی نظیر سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و ماست سل‌ها تولید می‌شوند و روند التهاب را القاء کرده یا در دفاع بر ضد عفونت‌های ویروسی مشارکت دارند. سایتوکاین‌های دیگر (به ویژه سایتوکاین‌هایی که توسط زیرگروه‌های سلول T کمکی تولید می‌شوند) در دفاع میزبان به واسطه سیستم ایمنی تطبیقی مشارکت داشته و همچنین پاسخ‌های ایمنی را تنظیم می‌کنند. اعضای این دسته از سایتوکاین‌ها مسئول فعال شدن و تمایز سلول‌های B و T نیز می‌باشند. برخی از سایتوکاین‌ها، فاکتورهای رشد برای خونسازی هستند و تولید انواع مختلفی از سلول‌های ایمنی را از پیش‌سازهای مغز استخوان تنظیم می‌کنند.

به‌طورکل، سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی توسط جمعیت‌های مختلف سلولی تولید می‌شوند و بر اهداف سلولی متفاوتی عمل می‌کنند و خصوصیات متمایز دیگری نیز دارند. با این وجود، این خصوصیات مطلق نمی‌باشند، چرا که یک سایتوکاین ممکن است طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی تولید شود و سایتوکاین‌های مختلف تولید شده در طی این واکنش‌ها ممکن است فعالیت‌هایی مشابه داشته باشند.

پاسخ ایمنی تطبیقی

سیستم ایمنی تطبیقی برای مبارزه با میکروب‌ها از سه روش اصلی استفاده می‌کند.

- **آنتی‌بادی‌های مترشحه** به میکروب‌های خارج سلولی متصل شده، توانایی آن‌ها را در آلوده کردن سلول‌های میزبان مهار می‌کنند و باعث تقویت بلع و نهایتاً تخریب آن‌ها به وسیله فاگوسیت‌ها می‌شوند.
- **فاگوسیت‌ها** میکروب‌ها را بلعیده و از بین می‌برند، و سلول‌های T کمکی خاصیت میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها را افزایش می‌دهند.
- **CTLها**، سلول‌های آلوده به میکروب‌ها را که عملاً از دسترس آنتی‌بادی‌ها و تخریب با واسطه فاگوسیت‌ها دور هستند از بین می‌برند.

هدف ایمنی تطبیقی فعال نمودن یک یا تعداد بیشتری از این مکانیسم‌ها بر علیه میکروب‌های متفاوت در مکان‌های آناتومیکی مختلف نظیر مجاری روده، جریان خون و یا داخل سلول‌ها می‌باشد.

تمام واکنش‌های ایمنی تطبیقی طی چند مرحله گسترش می‌یابند که هر مرحله مطابق با واکنش‌های اختصاصی لنفوسیت‌ها می‌باشد (شکل ۶-۱). در این قسمت بحث خود را با مرحله اول ایمنی تطبیقی، یعنی شناسایی آنتی‌ژن شروع می‌کنیم.

برداشت و عرضه آنتی‌ژن‌های میکروبی

از آنجایی که تعداد لنفوسیت‌های اولیه اختصاصی آنتی‌ژن خیلی کم است (حدود ۱ در ۱۰^۵ یا ۱۰^۶ لنفوسیت) و مقدار آنتی‌ژن در دسترس نیز ممکن است کم باشد، روش‌های تخصص یافته‌ای باید وجود داشته باشد تا میکروب‌ها به دام افتند، در مکان صحیحی تجمع یابند و سپس به لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژنی عرضه شوند.

سلول‌های دندریتیک، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژنی هستند که پپتیدهای میکروبی را به سلول‌های CD4⁺T و CD8⁺ اولیه عرضه کرده و پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را

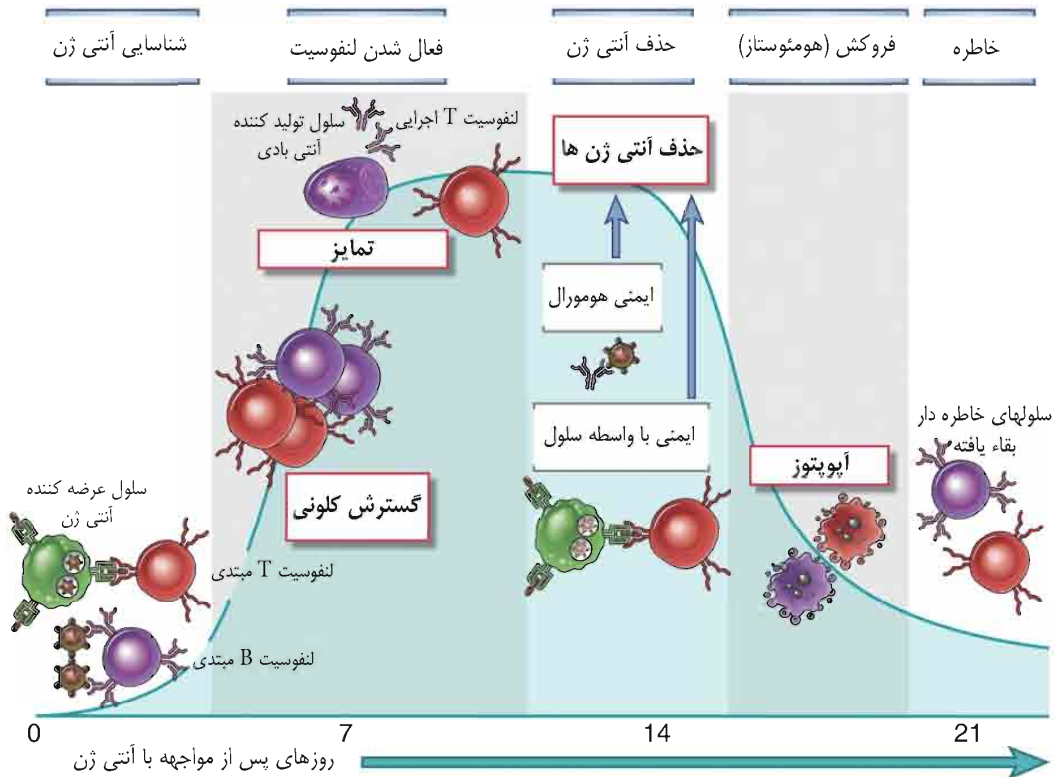
سطح خود گیرنده‌هایی را بیان می‌کنند که به میکروب‌ها متصل شده و آنها را می‌بلعند. همچنین واجد گیرنده‌های دیگری نیز هستند که مولکول‌های میکروبی مختلفی را شناسایی کرده و سلول‌ها را فعال می‌کنند. فاگوسیت‌ها با بکارگیری این گیرنده‌ها، گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن^۱ و آنزیم‌های لیزوزومی را تولید می‌کنند که باعث نابودی میکروب‌های بلع شده می‌شوند. ماکروفاژهای مقیم بافت‌ها نیز عملکردی مشابه دارند. **دفاع ضد ویروسی** از یک واکنش با واسطه سایتوکاین تشکیل یافته است که به سلول‌ها مقاومت بر علیه ویروس را اعطاء می‌کند و موجب کشته شدن سلول‌های آلوده به ویروس توسط سلول‌های NK می‌شود.

آن دسته از میکروب‌هایی که در مقابل این مکانیسم‌های دفاعی موجود در بافت‌ها دوام آورده و به جریان خون وارد می‌شوند، توسط پروتئین‌های در گردش ایمنی ذاتی، شناسایی می‌شوند. از مهم‌ترین پروتئین‌های پلاسمایی ایمنی ذاتی، اجزای مسیر فرعی (آلترناتیو) سیستم کمپلمان هستند. هرگاه این مسیر توسط پوشش سطح میکروب‌ها فعال شود، محصولات ناشی از شکست پروتئولیتیک بوجود می‌آیند که پاسخ‌های انتخابی را میانجیگری کرده و موجب پوشیده شدن میکروب‌ها به منظور تسهیل فاگوسیتوز، می‌گردند و مستقیماً نیز میکروب‌ها را سوراخ می‌کنند. (همان طور که بعداً خواهیم دید، سیستم کمپلمان هم‌چنین می‌تواند به وسیله آنتی‌بادی‌ها نیز فعال شود که به دلایل تاریخی، این مسیر را کلاسیک می‌نامند، و البته نتایج عملکردی آن مشابه مسیر فرعی است). بسیاری از پروتئین‌های در گردش طی واکنش‌های التهابی وارد جایگاه‌های عفونت می‌شوند و بنابراین به مبارزه با میکروب‌ها در بافت‌های خارج عروقی کمک می‌نمایند.

واکنش‌های ایمنی ذاتی در مهار و حتی ریشه‌کشی بسیاری از عفونت‌ها کارآمد می‌باشند. با این وجود، یکی از صفات برجسته بسیاری از میکروب‌های بیمارزا آن است که در طول تکامل، توانایی مقاومت در برابر ایمنی ذاتی را یافته‌اند. دفاع در برابر این پاتوژن‌ها، نیازمند مکانیسم‌های قدرتمندتر و تخصصی‌تر ایمنی تطبیقی می‌باشد که از گریز میکروب‌ها و تکثیر آنها در سلول‌ها و بافت‌های میزبان جلوگیری می‌کنند.

1. reactive oxygen and nitrogen species

فصل ۱ ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی و مروری بر آنها ۲۹



شکل ۶-۱ مراحل پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، پاسخ‌های ایمنی تطبیقی از مراحل مختلف تشکیل شده‌اند که سه مرحله اول آن عبارتند از: شناسایی آنتی‌ژن، فعال‌شدن لنفوسیت‌ها و حذف آنتی‌ژن (مرحله اجرایی). پاسخ‌ها با آپتوز لنفوسیت‌های تحریک‌شده با آنتی‌ژن فروکش می‌کنند (مرحله افول) که منجر به هومئوستاز شده و آن تعداد از سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن که باقی می‌مانند، مسئول ایجاد خاطره می‌باشند. مدت زمان هر مرحله در پاسخ‌های ایمنی مختلف، متفاوت است. محور عمودی، معیاری قراردادی برای بیان شدت پاسخ است. این اصول برای ایمنی هومورال (با واسطه لنفوسیت‌های B) و ایمنی سلولی (با واسطه لنفوسیت‌های T) صادق می‌باشد.

از غدد لنفاوی که سلول‌های T اولیه دائم در حال گردش هستند، لانه‌گزینی می‌نمایند. در نتیجه، شانس این‌که یک لنفوسیت (که دارای گیرنده اختصاصی برای یک آنتی‌ژن می‌باشد) آنتی‌ژن اختصاصی را یافت کند، افزایش می‌یابد چرا که آنتی‌ژن به شکل قابل شناسایی و در جایگاه

نسبت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی آغاز می‌کنند. سلول‌های دندریتیک مستقر در اپی‌تلیال و بافت همبند، میکروب‌ها را به دام انداخته، و با تجزیه پروتئین‌های میکروبی، پپتیدهای حاصل را در اتصال با مولکول‌های MHC در سطح خود بیان می‌کنند. مولکول‌های MHC جهت عرضه پپتیدها تخصص یافته‌اند. سلول‌های دندریتیک محموله^۱ آنتی‌ژنی را به نزدیک‌ترین غده لنفاوی منتقل کرده و در همان مناطقی

1. Cargo

شناسایی مولکول‌های دیگر علاوه بر آنتی‌ژن می‌باشد که به مولکول‌های کمک محرک^۶ موسومند و به واسطه حضور میکروپها، بر سطح سلول‌های APC القاء می‌شوند. شناسایی آنتی‌ژن، اختصاصی بودن پاسخ ایمنی را تعیین می‌کند و نیاز به مولکول‌های کمک محرک، تضمین می‌نمایند که سلول‌های T به میکروپها (القاءکننده‌های مولکول‌های کمک محرک) و نه مواد بی‌ضرر پاسخ خواهند داد.

لنفوسیت‌های B برای شناسایی آنتی‌ژن‌هایی با ساختار شیمیایی مختلف، از گیرنده‌های آنتی‌ژنی خود (مولکول‌های آنتی‌بادی متصل به غشاء) استفاده می‌کنند. اشغال گیرنده‌های آنتی‌ژن همراه با سایر پیام‌ها^۷ موجب آغاز تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها می‌شود. واکنش‌ها و عملکردهای لنفوسیت‌های T و B از جنبه‌های مختلف با یکدیگر متفاوتند و بهتر است که آنها را جداگانه بررسی کنیم.

ایمنی با واسطه سلول: فعال شدن لنفوسیت‌های T و

حذف میکروپ‌های داخل سلولی

لنفوسیت‌های T کمکی CD4⁺ پس از فعال شدن، تکثیر یافته و به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند که فعالیت‌های آنها به‌طور عمده توسط سایتوکاین‌های ترشحی هدایت می‌شوند. یکی از پاسخ‌های مقدماتی سلول‌های T کمکی CD4⁺ ترشح سایتوکاین اینترلوکین ۲ (IL-2) می‌باشد. IL-2 یک فاکتور رشد می‌باشد که بر لنفوسیت‌های فعال شده با آنتی‌ژن عمل کرده و منجر به تزاید آنها می‌شود (تکثیر کلونی). تعدادی از اخلاف^۸ و نوادگان این سلول‌ها به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند که می‌توانند به ترشح دسته‌ای متفاوت از سایتوکاین‌ها پرداخته، و در نتیجه عملکردهای متفاوتی داشته باشند. بسیاری از این سلول‌های اجرایی، بافت‌های لنفاوی محل تولد خود را ترک نموده، به مکان‌های عفونت مهاجرت می‌کنند و در روند التهاب مشارکت می‌نمایند. هنگامی که این سلول‌های تمایز

آناتومیکی صحیح قرار گرفته است. به علاوه، سلول‌های دندریتیک پپتیدهای میکروب‌های وارد شده به سایر بافت‌های لنفاوی نظیر طحال را نیز عرضه می‌کنند.

آنتی‌ژن‌های میکروبی یا میکروب‌های دست‌نخورده^۱ که وارد غدد لنفاوی و طحال شده‌اند، به شکل پردازش نشده، توسط لنفوسیت‌های B اختصاصی شناسایی می‌شوند. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تخصص‌یافته‌ای نیز وجود دارند که آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های B عرضه می‌کنند.

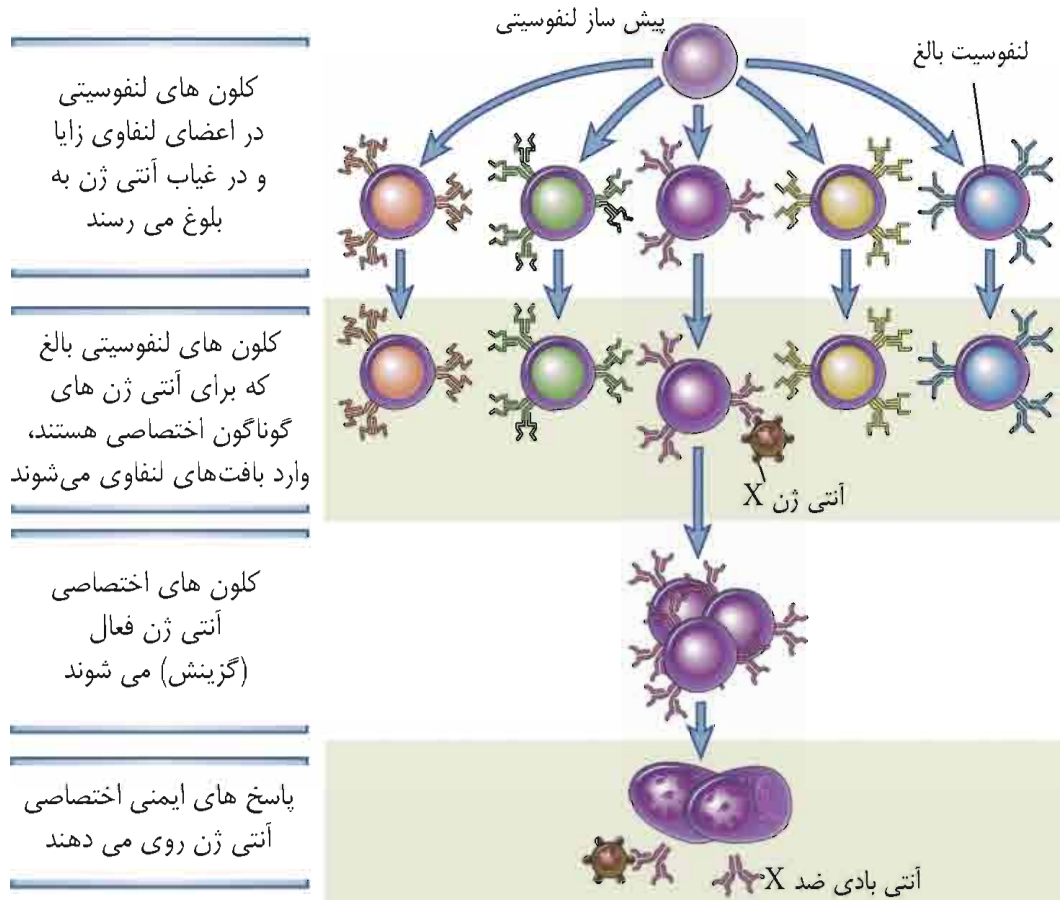
شناسایی آنتی‌ژن توسط لنفوسیت‌ها

قبل از برخورد با طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها، لنفوسیت‌های اختصاصی ضد آنها وجود دارند که پس از ورود آنتی‌ژن، کلون لنفوسیتی اختصاصی آن آنتی‌ژن فعال می‌شود و در واقع آنتی‌ژن، کلون اختصاصی مربوط به خود را گزینش می‌کند (به تصویر ۷-۱ رجوع نمایید). این مفهوم بنیادین به فرضیه انتخاب کلون^۲ مشهور است که ابتدا توسط نیلز یرن^۳ در سال ۱۹۵۵ مطرح شد و در سال ۱۹۵۷ توسط مک‌فارلن بورنت^۴ کامل گردید. هدف از این فرضیه، توضیح این مطلب بود که چگونه سیستم ایمنی قادر است به طیف وسیع و متنوعی از آنتی‌ژن‌ها پاسخ دهد. بر طبق این فرضیه، کلون‌های لنفوسیتی اختصاصی آنتی‌ژن قبل از برخورد با آنتی‌ژن و مستقل از آن ایجاد می‌شوند. یک کلون یا قبیله^۵ به لنفوسیتی با اختصاصیت منحصربه‌فرد و اخلاف بعد از آن اطلاق می‌شود. یکی از مشخصه‌های سیستم ایمنی، تعداد بسیار زیادی از کلون‌هایی است که طی بلوغ لنفوسیتی بوجود می‌آیند و بنابراین توانایی شناسایی میکروب‌های مختلف را دارند.

فعال شدن لنفوسیت‌های T اولیه نیازمند شناسایی مجموعه «پپتید - MHC» در سطح سلول‌های دندریتیک می‌باشد. ماهیت آنتی‌ژنی که سلول‌های T را فعال می‌کند (یعنی پپتید متصل به مولکول‌های MHC) تضمین می‌نماید که این لنفوسیت‌ها فقط با سایر سلول‌ها و نه با آنتی‌ژن‌های آزاد میان‌کنش داشته باشند. البته، این موضوع ضروری است، به دلیل این‌که تمام عملکردهای لنفوسیت‌های T بستگی به تعامل و میان‌کنش فیزیکی آنها با سایر سلول‌ها دارد. پاسخ‌دهی سلول‌های T مستلزم

1. Intact
2. Clonal selection Hypothesis
3. Niels Jerne
4. Macfarlane Burnet
5. clone
6. Co-stimulators
7. Signals
8. Progeny

فصل ۱ ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی و مروری بر آنها ۳۱



شکل ۷-۱ فرضیه انتخاب کلون. هر آنتی ژن (X یا Y) یکی از کلون های اختصاصی از پیش موجود را انتخاب می کند و منجر به تکثیر و تمایز آن می شود. شکل فوق تنها نشان دهنده تمایز لنفوسیت های B به سلول های اجرایی ترشح کننده آنتی بادی است ولی اصول مورد نظر برای لنفوسیت های T نیز صادق است.

ایمونوگلوبولین E (IgE) را تحریک کرده و باعث فعال شدن لکوسیت هایی به نام ائوزینوفیل می شوند، که این سلول ها به نوبه خود قادرند انگل های بسیار بزرگ را که قابل فاگوسیت شدن نیستند از بین ببرند. همان طور که در ادامه بحث خواهیم کرد، برخی از سلول های T کمکی $CD4^+$ در اعضای لنفوی باقی می ماندند و پاسخ های سلول B را تحریک می کنند.

لنفوسیت های T $CD8^+$ پس از فعال شدن، تکثیر یافته و به سلول های CTL تمایز می یابند. CTL ها سلول هایی را که میکروب در سیتوپلاسم آنها قرار دارد از بین می برند.

یافته اجرایی دوباره با میکروب های معرفی شده توسط سلول ها برخورد می کنند، فعال شده و عملکردهای آنها موجب حذف میکروب ها می شود. برخی از سلول های T اجرایی متعلق به رده سلول های کمکی $CD4^+$ سایتوکاین هایی ترشح می کنند که موجب فراخوانی لکوسیت ها و تحریک تولید مواد میکروب کش در فاگوسیت ها می شوند. بنابراین، این گروه از سلول های T کمکی به فاگوسیت ها در از بین بردن پاتوژن های عفونی کمک می کنند. سایر سلول های T اجرایی $CD4^+$ سایتوکاین هایی را ترشح می کنند که تولید رده خاصی از آنتی بادی به نام

می‌شود.

پاسخ ایمنی هومورال از طرق مختلف به مبارزه با میکروب‌ها می‌پردازد. آنتی‌بادی‌ها به میکروب‌ها متصل شده و از آلوده شدن سلول‌ها جلوگیری کرده و بدین ترتیب باعث «خنثی‌سازی»^۳ میکروب‌ها می‌شوند. به این طریق، آنتی‌بادی‌ها توانایی میکروب‌ها در آلوده‌سازی سلول‌های میزبان یا اقامت در بافت‌های میزبان را مهار می‌کنند. در واقع آنتی‌بادی‌ها تنها مکانیسم‌های ایمنی تطبیقی می‌باشند که قبل از شکل‌گیری یک عفونت آن را مهار می‌کنند؛ به همین دلیل برانگیختن تولید آنتی‌بادی‌های قوی، هدف اصلی واکسیناسیون می‌باشد. آنتی‌بادی‌های IgG دورتادور میکروب را پوشانده و آن‌ها را تبدیل به اهدافی برای فاگوسیتوز می‌نمایند چرا که سلول‌های فاگوسیتی (ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها) بر سطح خود گیرنده‌هایی برای قسمت دم مولکول IgG بیان می‌کنند. IgG و IgM سیستم کمپلمان را از مسیر کلاسیک فعال کرده و فرآورده‌های کمپلمان موجب تقویت فاگوسیتوز و در نهایت تخریب میکروب‌ها خواهند شد. بعضی از آنتی‌بادی‌ها، دارای نقش‌های اختصاصی در برخی از جایگاه‌های آناتومیک می‌باشند. IgA از اپی‌تلیوم مخاطی ترشح شده و میکروب‌های موجود در مجاری تنفسی و دستگاه گوارشی (و سایر بافت‌های مخاطی) را خنثی می‌نماید. IgG مادری به طور فعال از جفت عبور نموده و از کودک تا زمان بلوغ سیستم ایمنی محافظت می‌نماید. اکثر آنتی‌بادی‌ها، نیمه عمری چند روزه دارند، ولی برخی از آنتی‌بادی‌های IgG نیمه عمری در حدود ۳ هفته دارند. برخی پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی به مغز استخوان مهاجرت کرده و تا چندین سال در آنجا به ترشح مقادیر کمی از آنتی‌بادی‌ها می‌پردازند. آنتی‌بادی‌هایی که توسط این پلاسماسل‌های با عمر طولانی تولید می‌گردند موجب محافظت سریع در مقابل ورود مجدد میکروب به بدن می‌شوند. سطوح مؤثرتری از محافظت، توسط سلول‌های خاطره‌دار فراهم می‌شود که به واسطه میکروب فعال شده و به سرعت به تعداد بسیار زیادی از پلاسماسل‌ها تمایز می‌یابند.

این میکروب‌ها ممکن است ویروس‌هایی باشند که بسیاری از انواع سلول‌ها را آلوده می‌کنند، یا باکتری‌هایی باشند که توسط ماکروفاژها بلعیده شده‌اند، اما از وزیکول‌های فاگوسیتی به درون سیتوپلاسم گریخته‌اند (در درون سیتوپلاسم، سیستم‌های کشته‌فاگوسیت‌ها به میکروب‌ها دسترسی ندارند و این مکانیسم‌ها عمدتاً به وزیکول‌ها محدود می‌شوند). CTL‌ها با از بین بردن سلول‌های آلوده، مخازن عفونت را حذف می‌کنند.

ایمنی هومورال: فعال شدن لنفوسیت‌های B و حذف میکروب‌های خارج سلولی

لنفوسیت‌های B پس از فعال شدن، تکثیر یافته و به سلول‌هایی تمایز می‌یابند که قادر به ترشح دستجات مختلف آنتی‌بادی‌ها با عملکردهای مختلف هستند. پاسخ سلول‌های B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نیازمند پیام‌های فعال‌کننده و یا به اصطلاح «کمک» از سلول‌های CD4⁺ T می‌باشد (و به همین دلیل نیز از نظر تاریخی به این سلول‌های T، کمکی می‌گویند). سلول‌های B می‌توانند به بسیاری از آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی بدون همکاری سلول‌های دیگر پاسخ دهند.

برخی از اخلاف کلون‌های سلول B تکثیر یافته، به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند. هر پلاسماسل آنتی‌بادی‌هایی را ترشح می‌کند که از نظر جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن مانند آنتی‌بادی‌های سطح همان سلولی هستند (گیرنده سلول B) که در ابتدا آنتی‌ژن را شناسایی کرده است. پلی‌ساکاریدها و لیپیدها به طور عمده ترشح آنتی‌بادی IgM را تحریک می‌کنند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی، تولید آنتی‌بادی‌هایی از رده‌های مختلف را در یک کلون و منفرد سلول B القاء می‌کنند (IgG, IgA, IgE). فرآیند تولید آنتی‌بادی‌هایی متفاوت از نظر عملکرد، ولی با اختصاصیت یکسان، تعویض رده^۱ نامیده می‌شود و نیازمند عمل سلول‌های T کمکی است؛ این ویژگی باعث می‌شود تا یک انعطاف در پاسخ آنتی‌بادی به وجود آمده و بتواند عملکردهای متفاوتی داشته باشد. سلول‌های T کمکی همچنین موجب افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن مربوطه‌شان می‌شوند. این روند، بلوغ میل پیوندی^۲ نام داشته و باعث بهبود کیفیت پاسخ ایمنی هومورال

1. Class switching
2. Affinity maturation
3. Neutralization
4. Placenta

خاطره ایمنی

پاسخ ایمنی مؤثر باعث حذف میکروب‌هایی خواهد شد که این پاسخ را آغاز کرده‌اند. فعال شدن سیستم ایمنی در نهایت با یک مرحله فروکش^۱ همراه است که در آن کلون‌های لنفوسیتی گسترش یافته از بین می‌روند و هومئوستاز برقرار می‌شود.

فعال شدن اولیه لنفوسیت‌ها منجر به تولید سلول‌های خاطره‌دار با عمر طولانی می‌شود که برای چندین سال بعد از عفونت نیز باقی می‌مانند. سلول‌های خاطره‌دار در مبارزه با میکروب‌ها مؤثرتر از سلول‌های اولیه عمل می‌کنند زیرا همان‌طور که پیشتر اشاره گردید، اولاً سلول‌های خاطره‌دار نتیجه تکثیر لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌باشند و (تعداد آنها به مراتب بیشتر از سلول‌های اولیه اختصاصی آنتی‌ژن است) و در ثانی سلول‌های خاطره‌دار بسیار سریع‌تر و کارآمدتر از سلول‌های اولیه به آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند. به همین دلیل است که ایجاد پاسخ‌های خاطره‌ای دومین هدف اصلی واکسیناسیون می‌باشد. در رابطه با خصوصیات لنفوسیت‌های خاطره‌دار به طور مفصل در فصول بعد بحث خواهیم نمود.

در بخش‌های دیگر کتاب به شرح مفصل مراحل شناسایی، فعال‌سازی، تنظیم و اجرای پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی خواهیم پرداخت. اصولی که در این فصل معرفی شدند، بارها در سراسر کتاب مورد بحث قرار خواهند گرفت.

چکیده

- ایمنی حفاظتی در برابر میکروب‌ها، توسط پاسخ‌های زودرس ایمنی ذاتی و بعد از آن، توسط پاسخ‌های ایمنی تطبیقی حاصل می‌شود. پاسخ‌های ایمنی ذاتی توسط ساختارهای مشترک در گروه‌های میکروبی و مولکول‌هایی که توسط سلول‌های صدمه دیده میزبان بیان می‌شوند، تحریک می‌گردد. ایمنی تطبیقی، برای آنتی‌ژن‌های میکروبی و غیرمیکروبی مختلف، اختصاصی می‌باشد و طی برخورد‌های مجدد با آنتی‌ژن تقویت می‌شود (خاطره ایمنی).

- ایمنی هومورال توسط لنفوسیت‌های B و محصولات ترشحی آنها یعنی آنتی‌بادی‌ها، هدایت شده و در دفاع علیه میکروب‌های خارج سلولی، ایفای نقش می‌کند. ایمنی با واسطه سلول، بر عهده لنفوسیت‌های T و محصولات آنها، نظیر سایتوکاین‌ها بوده و در دفاع علیه میکروب‌های داخل سلولی حائز اهمیت می‌باشد.
- مصونیت ممکن است در اثر پاسخ به یک آنتی‌ژن (ایمنی فعال) یا انتقال آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های فرد ایمن (ایمنی غیرفعال) حاصل شود.
- سیستم ایمنی خصوصیات متعددی دارد که برای عملکرد طبیعی آن بسیار مهم می‌باشند. این خصوصیات عبارتند از: اختصاصیت برای آنتی‌ژن‌های مختلف؛ یک گنجینه متنوع که قادر به شناسایی طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌هاست؛ خاطره مواجه شدن با آنتی‌ژن؛ توانایی تکثیر سریع کلون‌هایی از لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن در پاسخ به آن آنتی‌ژن؛ پاسخ‌های اختصاصی به میکروب‌های مختلف؛ خودتعدیلی و حفظ هومئوستاز؛ و توانایی افتراق بین آنتی‌ژن‌های بیگانه و خودی.
- لنفوسیت‌ها تنها سلول‌هایی هستند که قادر به شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌ها می‌باشند و بنابراین سلول‌های اصلی ایمنی تطبیقی محسوب می‌شوند. دو زیر جمعیت اصلی لنفوسیت‌ها عبارتند از سلول‌های B و سلول‌های T که از لحاظ گیرنده آنتی‌ژنی و عملکرد با یکدیگر متفاوت هستند. سلول‌های تخصص یافته عرضه کننده آنتی‌ژن، آنتی‌ژن‌های میکروبی را به دام انداخته، آنها را جهت شناسایی به لنفوسیت‌ها عرضه می‌نمایند. حذف آنتی‌ژن‌ها غالباً نیازمند همکاری سلول‌های اجرایی گوناگون می‌باشد.
- پاسخ ایمنی تطبیقی با شناسایی آنتی‌ژن‌های بیگانه توسط لنفوسیت‌های اختصاصی آغاز می‌شود. لنفوسیت‌ها در پاسخ به آنتی‌ژن تکثیر یافته و به

خاصیت عفونت‌زایی میکروب‌ها را خنثی نموده و با فعال کردن سیستم کمپلمان، باعث تسهیل حذف میکروب‌ها بوسیله فاکوسیت‌ها می‌شوند.

منتخب مطالب خواندنی

- Burnet FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Australian Journal of Science* 20:67-69, 1957.
- Flajnik MF, and L du Pasquier. Evolution of innate and adaptive immunity: can we draw a line? *Trends in Immunology* 25:640-644, 2004.
- Jerne NK. The natural-selection theory of antibody formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A* 41:849-857, 1955.
- Litman GW, JP Rast, and SD Fugmann. The origins of vertebrate adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology* 10:543-553, 2010.
- Silverstein AM. *Paul Ehrlich's Receptor Immunology: The Magnificent Obsession*. Academic Press, New York, 2001.
- Silverstein AM. Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute. *Nature Immunology* 4:425-428, 2003.

سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند که آنتی‌ژن مذکور را حذف می‌نمایند. سلول‌های خاطره‌دار نیز در پاسخ به آنتی‌ژن تولید می‌شوند که موجب تقویت پاسخ‌ها در مواجهه بعدی با آن آنتی‌ژن می‌شوند. فعال شدن لنفوسیت‌ها نیازمند آنتی‌ژن و پیام دیگری است که ممکن است به وسیله میکروب‌ها یا پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها ایجاد گردد.

- لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ به ماکروفاژها کمک می‌کنند تا میکروب‌های بلع شده را حذف کنند و هم‌چنین به سلول‌های B کمک می‌کنند تا آنتی‌بادی تولید نمایند. CTL‌های $CD8^+$ سلول‌های آلوده به عوامل بیماری‌زای داخل سلولی را از بین برده و بدین ترتیب مخازن عفونت را حذف می‌نمایند. آنتی‌بادی‌ها، به عنوان فرآورده‌های سلول‌های B،