

تکامل و عملکردهای لنفوسیت‌های T اجرایی CD4⁺

در فصل پنج عنوان شد که می‌توان سلول‌های اجرایی ردهٔ CD4⁺ را بر اساس سایتوکاین‌هایی که تولید می‌کنند، متمایز نمود. زیرمجموعه‌های سلول‌های CD4⁺ T عملکردهای متفاوتی دارند و در ایمنی سلولی نقش‌های متمایزی ایفا می‌کنند.

شناسایی زیرمجموعه‌های سلول‌های T کمکی CD4⁺ از طریق پروفایل سایتوکاینی

مطالعات نشان داده‌اند که زیرمجموعه‌های عملکردی مختلفی از سلول‌های T کمکی (Th) وجود دارد که سایتوکاین‌های متفاوتی تولید می‌کنند و پاتوژن‌های متفاوتی را از بین می‌برند. وجود این زیرمجموعه‌ها نشان می‌دهد که چگونه سیستم ایمنی در مبارزه با هر نوع میکروب، بهترین و مؤثرترین پاسخ را ایجاد می‌کند. به عنوان مثال؛ میکروب‌های داخل سلولی مانند مایکوباکتریوم‌ها توسط فاگوسیت‌ها بلعیده می‌شوند، اما در مقابل کشتار داخل سلولی مقاومت می‌کنند. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی به چنین میکروب‌هایی سبب فعال شدن فاگوسیت‌ها در جهت کشتن آنها می‌شود. در مقابل، پاسخ ایمنی غالب در برابر کرم‌ها، تولید IgE و فعال شدن آنوزینوفیل‌هایی است که کرم‌ها را تخریب می‌کنند. پاسخ ایمنی به باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها نیازمند سایتوکاین‌هایی است که به التهاب نوتروفیلی کمک می‌کنند، چراکه تعداد زیاد نوتروفیل برای از بین بردن این پاتوژن‌ها لازم است. تمام انواع پاسخ‌های ایمنی به سلول‌های T کمکی CD4⁺ وابسته‌اند، اما مشخص نبود که این سلول‌ها چگونه قادر به تحریک سازوکارهای ایمنی متفاوت هستند. اکنون می‌دانیم این پاسخ‌ها توسط زیرمجموعه‌های سلول‌های T اجرایی CD4⁺ هدایت می‌شوند که سایتوکاین‌های مختلفی تولید می‌کنند.

سلول‌های T کمکی CD4⁺ ممکن است به سه زیرمجموعهٔ اصلی از سلول‌های اجرایی تمایز یابند. هرکدام از این زیرمجموعه‌ها، سایتوکاین‌های متفاوتی تولید می‌کنند که در دفاع میزبان، عملکردهای مختلفی انجام می‌دهند. زیرمجموعهٔ چهارمی نیز وجود دارد که در بافت‌های لنفی ثانویه، سلول‌های B را فعال می‌کند (شکل ۳-۶). زیرمجموعه‌هایی که ابتدا شناسایی شدند، سلول‌های Th1 و Th2 نامیده شدند. (سلول‌های T کمکی نوع یک و سلول‌های T کمکی نوع دو). زیرمجموعهٔ سوم، سلول‌های Th17 نامیده شد، زیرا سایتوکاین مشخصهٔ آن IL-17 است. سلول‌های T که به لنفوسیت‌های B کمک می‌کنند، سلول‌های T کمکی فولیکولی (Tfh) نامیده می‌شوند و در فصل هفت بررسی خواهند شد. کشف این

نقش در بیماری	دفاع میزبان	واکنش‌های ایمنی اصلی	سلول‌های هدف اصلی	سایتوکاین‌های مشخصه	سلول‌های اجرایی T
خودایمنی؛ التهاب مزمن	پاتوژن‌های داخل سلولی	فعال کردن ماکروفاژ	ماکروفاژها	IFN- γ	Th1
آلرژی	کرم‌ها	فعال کردن آنوزینوفیل و ماست سل؛ فعال کردن ماکروفاژها از مسیر فرعی	آنوزینوفیل‌ها	IL-4 IL-5 IL-13	Th2
خودایمنی؛ التهاب	باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها	فراخوانی و فعال کردن نوتروفیلی	نوتروفیل‌ها	IL-17 IL-22	Th17
خودایمنی (اتوآنتی‌بادی)	پاتوژن‌های خارج سلولی	تولید آنتی‌بادی	سلول‌های B	IL-21 (and IFN- γ or IL-4)	Tfh

زیرمجموعه‌ها نقطه عطفی در درک پاسخ‌های ایمنی بود و مدلهایی برای مطالعهٔ فرایند تمایز سلولی فراهم کردند. لازم به ذکر است که بسیاری از سلول‌های CD4⁺ T فعال شده ممکن است ترکیبات متنوعی از سایتوکاین‌ها تولید کنند که نمی‌توان آنها را به راحتی در این زیرمجموعه‌ها طبقه‌بندی نمود. همچنین، ممکن است انعطاف‌پذیری قابل توجهی در این زیرمجموعه‌ها وجود داشته باشد، به طوریکه ممکن است یک زیرمجموعه، تحت شرایطی، به زیرمجموعهٔ دیگری تبدیل شود. با وجود این موارد، توجه به عملکرد زیرمجموعه‌های اصلی سلول‌های اجرایی CD4⁺ در شناخت سازوکارهای ایمنی سلولی سودمند است.

شکل ۶-۳) ویژگی زیرمجموعه‌های لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$. یک سلول $CD4^+ T$ پکر ممکن است به زیرمجموعه‌هایی تمایز یابد که سایتوکاین‌های مختلفی تولید می‌کنند. این سایتوکاین‌ها، انواع مختلفی از سلول‌ها را فراخوانی و فعال می‌کنند (به‌عنوان سلول هدف مطرح می‌شوند)، با انواع مختلفی از عفونت‌ها مبارزه می‌کنند و در بیماری‌های التهابی مختلفی نیز دخیل هستند. تفاوت‌های اصلی بین زیرمجموعه‌های $Th1$ ، $Th2$ ، $Th17$ و Tfh در جدول خلاصه شده است. IFN: اینترفرون؛ IL: اینترلوکین.

سایتوکاین‌های ایمنی تطبیقی شامل سایتوکاین‌های تولیدشده از سه زیرمجموعه اصلی Th و همچنین، سایتوکاین‌های تولیدشده از سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$ و سلول‌های $CD8^+ T$ هستند. سایتوکاین‌های ایمنی تطبیقی یکسری ویژگی‌های عمومی دارند، اما هر کدام از آنها فعالیت بیولوژیک متفاوتی دارند و نقش منحصر به فردی در فاز اجرایی و یا تنظیم پاسخ‌های ایمنی ایفا می‌کنند (شکل ۴-۶). عملکرد زیرمجموعه‌های سلول‌های $CD4^+ T$ نشان‌دهنده عملکرد سایتوکاین‌های تولیدشده از این سلول‌هاست. ممکن است در اوایل پاسخ‌های ایمنی، مجموعه سایتوکاینی مشابهی از سلول‌های لنفوئید ذاتی یعنی $ILC1$ ، $ILC2$ و $ILC3$ (فصل دو را ببینید) و سپس، به ترتیب، توسط سلول‌های $Th1$ ، $Th2$ و $Th17$ تولید شود. این پاسخ‌های ترکیبی ذاتی و تطبیقی با پروفایل سایتوکاینی و عملکرد مشابه، به‌صورت «ایمنی نوع یک»، «ایمنی نوع دو» و «ایمنی نوع سه» گروه‌بندی می‌شوند.

در پاسخ به هر نوع میکروب، زیرمجموعه‌ای از سلول‌های $CD4^+ T$ ایجاد می‌شود که در ریشه‌کنی آن نوع میکروب، بهترین عملکرد را دارد. میکروب‌های مختلف، تولید سایتوکاین‌های متفاوتی از سلول‌های دندریتیک و سایر سلول‌ها را برمی‌انگیزند. این سایتوکاین‌ها سبب تمایز سلول‌های T فعال‌شده با آنتی‌ژن به یکی از زیرمجموعه‌ها می‌شوند. در ادامه، عملکرد و تکامل هر کدام از زیرمجموعه‌های اصلی سلول‌های T اجرایی $CD4^+$ توضیح داده می‌شود.

ویژگی‌های عمومی سایتوکاین‌های سلول T	
اهمیت	ویژگی
فقط در صورت نیاز سایتوکاین را فراهم می‌کند	در پاسخ به آنتی‌ژن، به صورت گذرا تولید می‌شوند
اثرات منتشر سایتوکاین‌ها، اغلب نمایانگر عفونت شدید یا خودایمنی است	اغلب روی همان سلول که سایتوکاین را تولید کرده (اتوکراین) یا سلول مجاور اثر می‌گذارند.
عملکردهای متنوعی فراهم می‌کند، اما ممکن است به علت اثرات ناخواسته، کاربرد بالینی سایتوکاین‌ها را محدود کند	پلئوتروپیسم: هر سایتوکاین عملکردهای بیولوژیک متعددی دارد
مسدود کردن هر سایتوکاین ممکن است نتیجه مطلوب حاصل نکند	هم افزایی: ممکن است چند سایتوکاین فعالیت بیولوژیک یکسان یا مشابه داشته باشند

عملکردهای بیولوژیک سایتوکاین‌های منتخب سلول T		
منبع سلولی	عملکرد اصلی	سایتوکاین
سلول‌های T فعال شده	تکثیر سلول T؛ بقای سلول T تنظیمی	IL-2
سلول‌های CD4 ⁺ Th1، سلول‌های CD8 ⁺ T، سلول‌های کشنده طبیعی (NK)	فعالسازی ماکروفاژها (مسیر کلاسیک)	IFN- γ
سلول‌های CD4 ⁺ Th2، ماست سل	تعویض کلاس در سلول B جهت تولید IgE؛ فعالسازی ماکروفاژ از مسیر فرعی	IL-4
سلول‌های CD4 ⁺ Th2، ماست سل، سلول‌های لنفوئید ذاتی	فعالسازی ائوزینوفیل‌ها	IL-5
سلول‌های CD4 ⁺ Th2، ماست سل، سلول‌های لنفوئید ذاتی	تعویض کلاس در سلول B جهت تولید IgE؛ فعالسازی ماکروفاژ از مسیر فرعی	IL-13
سلول‌های CD4 ⁺ Th17، سلول‌های دیگر	تحریک التهاب حاد	IL-17
سلول‌های CD4 ⁺ Tfh	فعالسازی سلول B؛ تمایز Tfh	IL-21
سلول‌های CD4 ⁺ Th17، سلول‌های NK، سلول‌های لنفوئید ذاتی	حفظ عملکرد سد اپی‌تلیال	IL-22

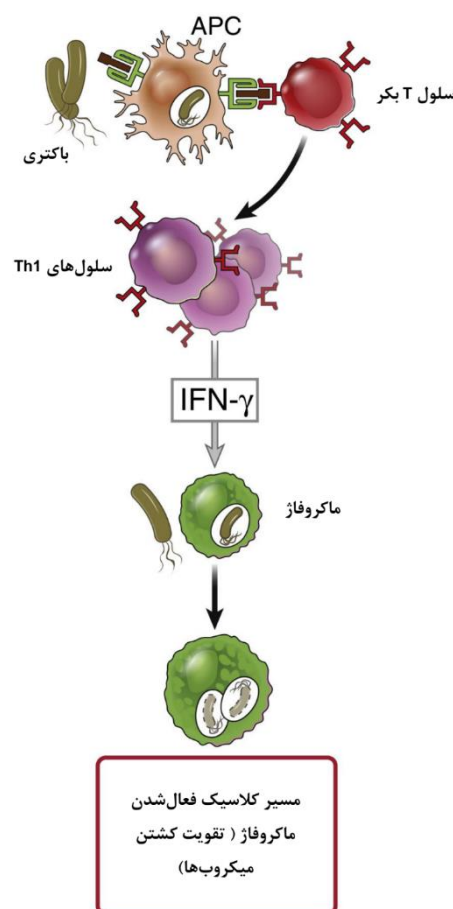
شکل ۴-۶) ویژگی سایتوکاین‌های اصلی تولیدشده از لنفوسیت‌های T کمکی CD4⁺ (A) ویژگی‌های عمومی سایتوکاین‌های تولیدشده در طول پاسخ‌های ایمنی تطبیقی. (B) عملکرد سایتوکاین‌های دخیل در ایمنی وابسته به سلول T: IL-2 که اولین سایتوکاین شناخته‌شده سلول‌های T است و در اندک زمانی پس از فعال شدن آنها تولید می‌شود، در فصل پنج، ذیل میحث فعال شدن سلول T مورد بحث قرار گرفته است. TGF- β نیز که اغلب به عنوان مهارکننده پاسخ‌های سیستم ایمنی عمل می‌کند، در فصل نه بررسی خواهد شد. سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی در شکل ۴-۲ نشان داده شده‌اند؛ تعدادی از آنها توسط سلول‌های T نیز ساخته می‌شوند و بنابراین، در ایمنی تطبیقی نیز عملکرد دارند. اطلاعات بیشتر در مورد این سایتوکاین‌ها و گیرنده‌های آنها در پیوست II ارائه شده است. IgE: ایمونوگلوبولین E؛ IL: اینترلوکین.

سلول‌های Th1

زیرمجموعه Th1 با میکروب‌های بلعیده شده توسط فاگوسیت‌ها، به ویژه ماکروفاژها، القا می‌شود. سلول‌های Th1، کشتن این میکروب‌ها توسط فاگوسیت‌ها را تحریک می‌کنند (شکل ۵-۶). سایتوکاین مشخصه سلول‌های Th1، اینترفرون گاما است که قوی‌ترین سایتوکاین شناخته شده در فعال کردن ماکروفاژ است. (علی‌رغم نام مشترک، IFN- γ یک سایتوکاین ضد ویروسی با توانایی بسیار کمتر از اینترفرون‌های نوع I است [فصل دو را ببینید]).

شکل ۵-۶) عملکرد سلول‌های Th1. سلول‌های Th1، اینترفرون گاما تولید می‌کنند که ماکروفاژها را برای کشتن میکروب‌های فاگوسیتوز شده فعال می‌کند (مسیر کلاسیک فعال شدن ماکروفاژ). اینترفرون گاما در موش تولید آنتی‌بادی IgG را تحریک می‌کند، اما این موضوع در انسان اثبات نشده است. APC: سلول عرضه کننده آنتی‌ژن.

سلول‌های Th1 از طریق لیگاند CD40 و IFN- γ توانایی ماکروفاژها در کشتن میکروب‌های فاگوسیتوز شده را افزایش می‌دهند (شکل ۶-۶). ماکروفاژها به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی، میکروب‌ها را می‌بلعند و سعی می‌کنند آنها را نابود کنند (فصل دو را ببینید). کارایی این فرایند، از طریق میانکنش سلول‌های Th1 با ماکروفاژها، به مقدار بسیار زیادی افزایش می‌یابد. زمانی که میکروب‌ها به درون فاگوزوم‌های ماکروفاژها بلعیده شدند، پپتیدهای میکروبی بر روی مولکول‌های MHC-II عرضه و توسط سلول‌های CD4⁺ T شناسایی می‌شوند. اگر این سلول‌های T متعلق به زیرمجموعه

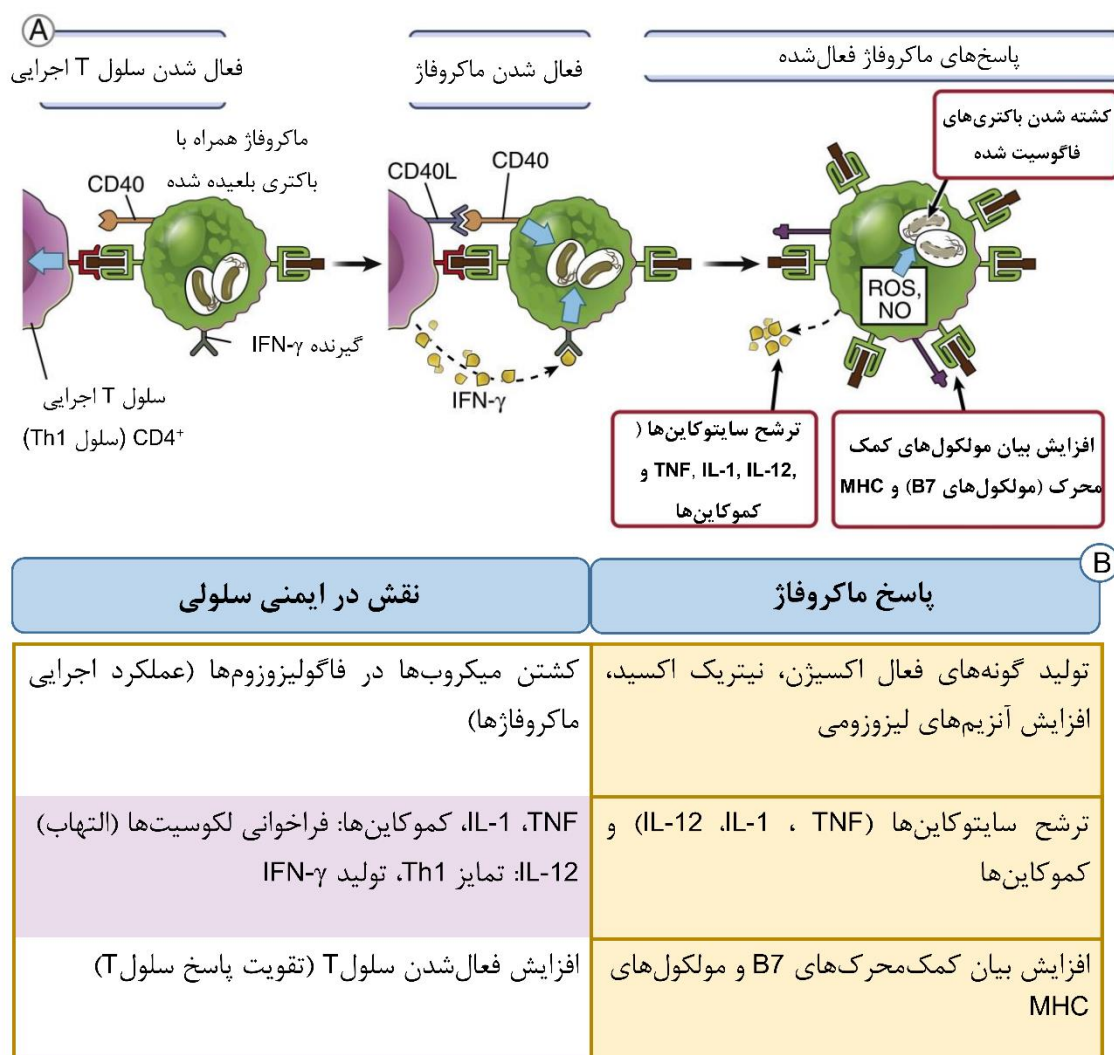


Th1 باشند، لیگاند CD40 (CD40L/ CD154) را بیان و IFN- γ ترشح می‌کنند. اتصال CD40L به CD40 در سطح ماکروفاژ و اتصال IFN- γ به گیرنده‌اش در سطح همان ماکروفاژ، به صورت هماهنگ عمل می‌کنند تا مسیرهای پیام‌رسانی بیوشیمیایی را راه‌اندازی کنند که به تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و نیتریک اکسید (NO) و فعال شدن پروتئازهای لیزوزومی منجر می‌شوند که همه آنها تخریب کننده قوی میکروب‌ها هستند. در نتیجه فعال شدن ماکروفاژها توسط CD40 و IFN- γ ، این سلول‌ها به میکروب‌کش‌هایی بسیار قدرتمند تبدیل می‌شوند که می‌توانند اغلب میکروب‌های بلعیده شده را نابود کنند. مسیر فعال شدن ماکروفاژ توسط CD40L و IFN- γ ، فعال شدن کلاسیک ماکروفاژ نامیده می‌شود. در مقابل، فعال شدن

ماکروفاژ توسط Th2 که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد، فعال شدن از مسیر فرعی نامیده می‌شود. ماکروفاژهای فعال شده از مسیر کلاسیک که ماکروفاژهای M1 نامیده می‌شوند، سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که التهاب را تحریک می‌کنند و بیان مولکول‌های MHC و کمک‌محرك را افزایش می‌دهند که به نوبه خود، پاسخ سلول T را تقویت می‌کنند. سلول‌های $CD8^+T$ نیز $IFN-\gamma$ ترشح می‌کنند و ممکن است در فعال شدن ماکروفاژ و کشتن میکروب‌های بلعیده شده مشارکت کنند.

سلول‌های Th1 در دفاع علیه میکروب‌های داخل سلولی نقش حیاتی دارند؛ از این رو، افراد دارای نقایص وراثتی در تکامل یا عملکرد این سلول‌ها مستعد ابتلا به عفونت با میکروب‌های داخل سلولی، به ویژه مایکوباکتریوم‌های غیر معمول (غیر توپر کلوزیس) هستند که به طور معمول بی‌خطرند.

تزریق یک پروتئین میکروبی (یا آنتی‌ژن دیگر) به درون پوست فردی که قبلاً از طریق عفونت یا واکسیناسیون نسبت به آن ایمن شده است، ممکن است واکنشی مشابه، شامل فراخوانی و فعال‌سازی لکوسیت‌ها، ایجاد کند. این واکنش **ازدیاد حساسیت تأخیری**^۲ (DTH) نامیده می‌شود و در **فصل یازده**، ذیل مبحث واکنش‌های ایمنی آسیب‌رسان معرفی می‌گردد.

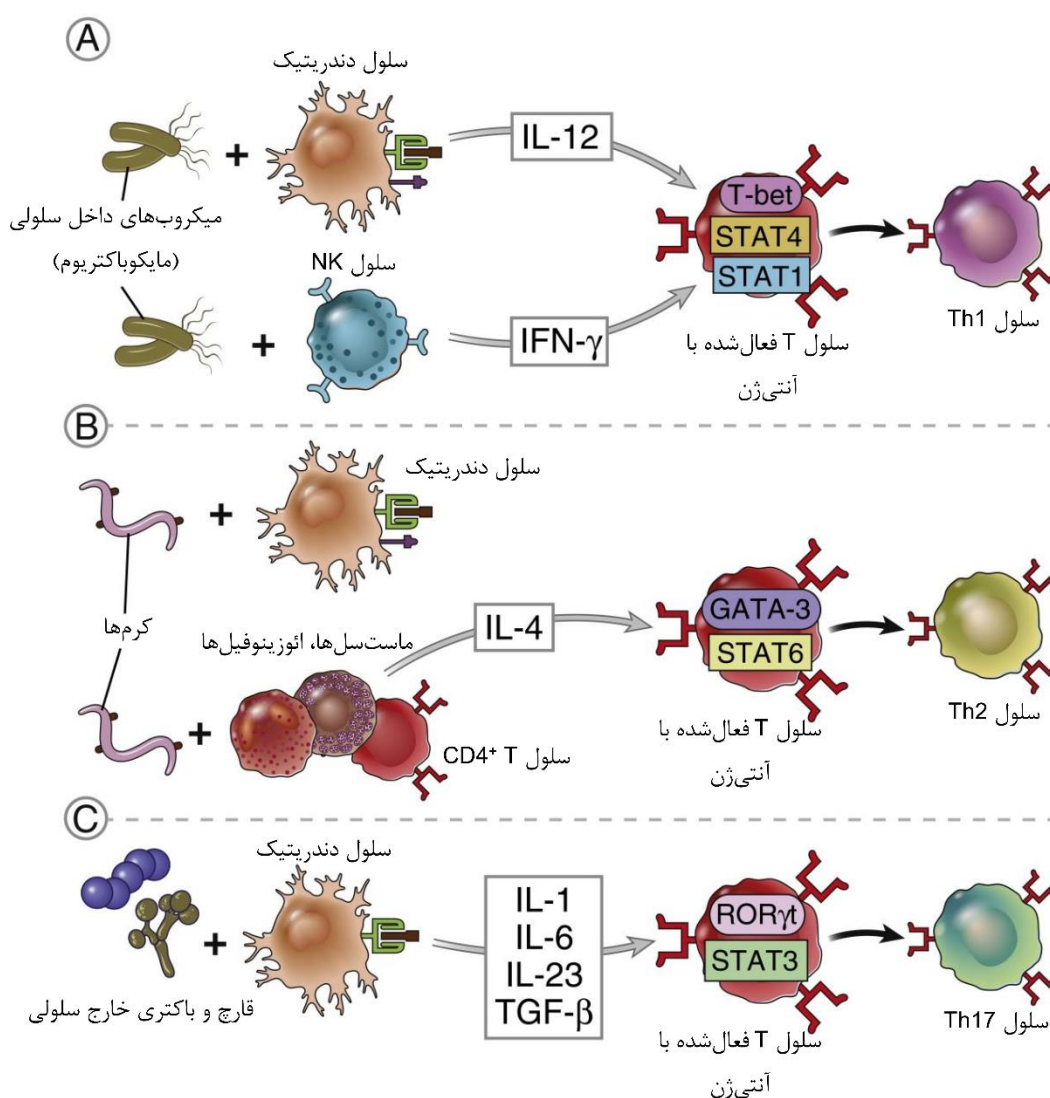


شکل ۶-۶) فعال شدن ماکروفاژ توسط لنفوسیت‌های Th1. لنفوسیت‌های اجرایی Th1، آنتی‌ژن‌های میکروب‌های بلعیده شده را در سطح ماکروفاژها شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های T در پاسخ به این شناسایی، CD40L بیان می‌کنند که به CD40 در سطح ماکروفاژها متصل می‌شود و همچنین، اینترفرون گاما ترشح می‌کنند که به گیرنده $IFN-\gamma$ در سطح ماکروفاژها متصل می‌شود. ترکیب این سیگنال‌ها، ماکروفاژها را فعال می‌کند تا موادی تولید کنند که میکروب‌های بلعیده شده را از بین ببرد.

می‌برند. ماکروفاژهای فعال شده، همچنین، TNF، IL-1 و کموکاین‌هایی ترشح می‌کنند که پاسخ‌های Th1 را تقویت می‌کنند. این ماکروفاژها مولکول‌های MHC و کمک‌محرك‌های بیشتری نیز بیان می‌کنند که پاسخ‌های سلول T را بیشتر تقویت می‌کنند. شکل A یک سلول CD4⁺T را در حال شناسایی پپتیدهای متصل به MHC-II و فعال‌سازی ماکروفاژ نشان می‌دهد. در شکل B خلاصه‌ای از پاسخ‌های ماکروفاژ و نقش آنها در ایمنی سلولی ذکر شده است.

تکامل سلول‌های Th1

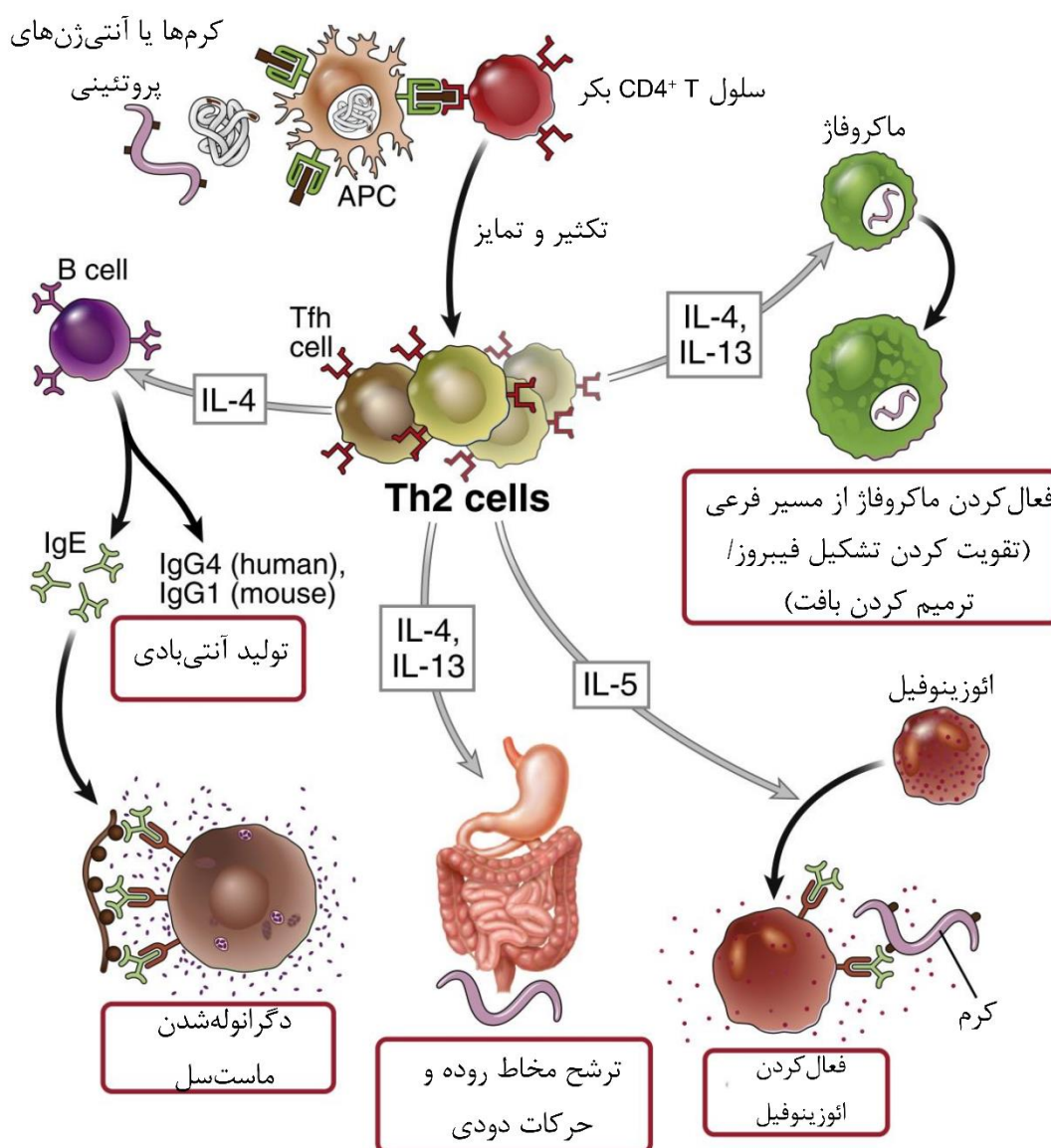
تمایز سلول‌های CD4⁺T بکر به سلول‌های اجرایی Th1 به واسطه ترکیبی از پیام‌رسانی حاصل از تحریک گیرنده آنتی‌ژنی سلول T (TCR) و سایتوکاین‌های IL-12 و INF- γ رخ می‌دهد (شکل ۶-۷A). در پاسخ به بسیاری از باکتری‌ها (به‌ویژه باکتری‌های داخل‌سلولی) و ویروس‌ها، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها، IL-12 و سلول‌های کشنده طبیعی (NK cells) اینترفرون گاما تولید می‌کنند و هنگامی که سلول‌های T بکر، آنتی‌ژن‌های این میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند، در معرض این سایتوکاین‌ها قرار می‌گیرند. توجه داشته باشید که INF- γ نه تنها ماکروفاژها را برای کشتن میکروب‌های بلعیده شده فعال می‌کند، بلکه موجب توسعه بیشتر Th1 نیز می‌شود و تکامل سلول‌های Th2 و Th17 را مهار می‌کند؛ بنابراین، INF- γ به‌طور فزاینده‌ای، پاسخ را به سمت زیرمجموعه Th1 سوق می‌دهد.



شکل ۶-۷) تکامل سلول‌های اجرایی Th1، Th2 و Th17. سلول‌های دندریتیک و سایر سلول‌های ایمنی که به انواع مختلفی از میکروب‌ها پاسخ می‌دهند، سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که تکامل سلول‌های CD4⁺T فعال شده با آنتی‌ژن را به زیرمجموعه‌های Th1 (A)، Th2 (B) و Th17 (C) القا می‌کنند. فاکتورهای رونویسی که در تمایز سلول‌های T دخیل‌اند، در کادریابی داخل لنفوسیت‌های T فعال شده، نشان داده شده‌اند. INF- γ : اینترفرون گاما؛ IL: اینترلوکین؛ TGF- β : فاکتور رشد تغییردهنده بتا؛ NK: کشنده طبیعی.

سلول‌های Th2

سلول‌های Th2 در عفونت کرم‌های انگلی القا می‌شوند و تخریب آنها را به‌واسطه IgE، ماست سل و ائوزینوفیل افزایش می‌دهند (شکل ۸-۶). سایتوکاین‌های مشخصه سلول‌های Th2 یعنی IL-4، IL-5 و IL-13 با همکاری یکدیگر در ریشه‌کنی عفونت‌های کرمی عمل می‌کنند. کرم‌ها بسیار بزرگتر از آن هستند که فاگوسیتوز شوند و بنابراین، سازوکارهایی غیر از فعال شدن ماکروفاژها برای تخریب آنها مورد نیاز است. سلول‌های Th2 و Tfh متناظر، هنگام برخورد با آنتی‌ژن‌های کرمی، سایتوکاین‌های خود را ترشح می‌کنند. IL-4 تولیدشده از سلول‌های Tfh، تولید آنتی‌بادی‌های IgE را تحریک می‌کند که کرم‌ها را می‌پوشانند و به پاک‌سازی آنها کمک می‌کنند. ائوزینوفیل‌ها از گیرنده‌های FC برای اتصال به IgE استفاده می‌کنند و توسط IL-5 تولیدشده از سلول‌های Th2 و همچنین، سیگنال گیرنده‌های FC اختصاصی IgE فعال می‌شوند. ائوزینوفیل‌های فعال شده محتویات گرانولی خود را آزاد می‌کنند که برای انگل‌ها سمیت دارند. IL-13، ترشح موکوس و حرکات دودی روده را تحریک می‌کند که به‌نوبه خود، خروج انگل‌ها را از روده افزایش می‌دهند. IgE به ماست سل‌ها نیز متصل می‌شود و موجب فعال شدن آنها و ترشح یکسری میانجی‌های شیمیایی می‌گردد که التهاب و پروتئازهای تخریب‌کننده سموم را القا می‌کنند.

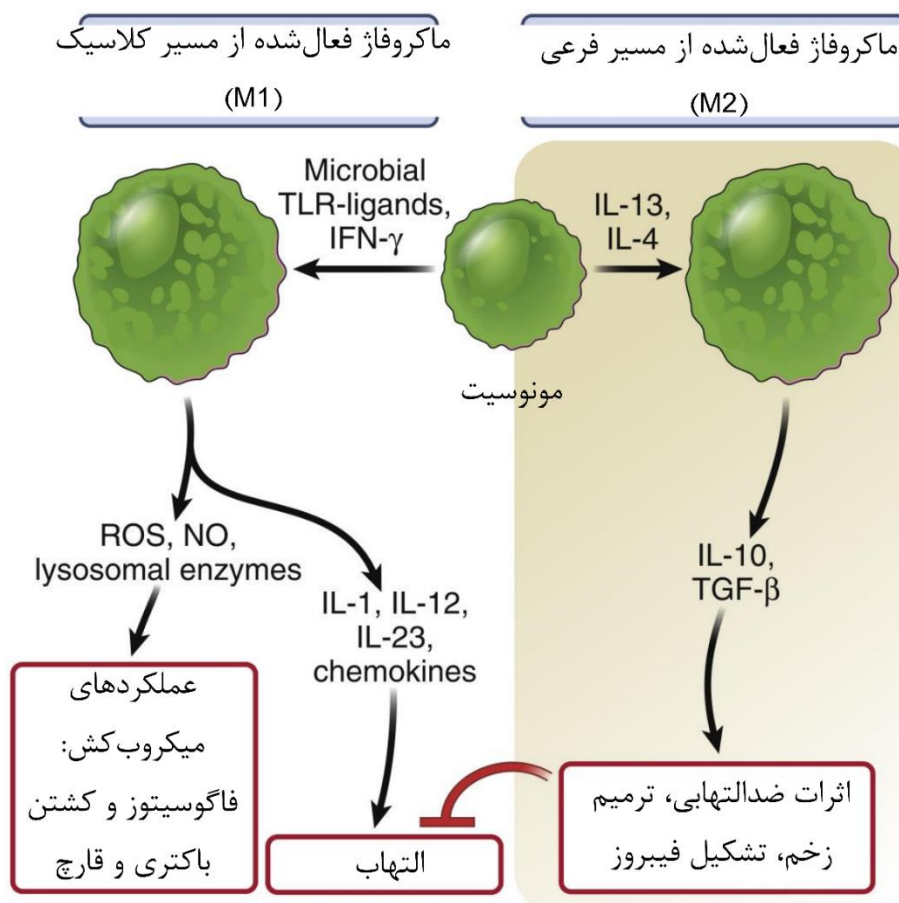


شکل ۸-۶) عملکرد سلول‌های Th2. سلول‌های Th2 سایتوکاین‌های IL-4، IL-5 و IL-13 تولید می‌کنند. IL-4 (و IL-13) با اثر بر سلول‌های B، تولید آنتی‌بادی‌های IgE را تحریک می‌کند که به ماست سل متصل می‌شوند. کمک به تولید آنتی‌بادی ممکن است توسط سلول‌های Tfh مستقر در اندام‌های لنفی که سایتوکاین‌های Th2

تولید می‌کنند، صورت پذیرد و نه توسط سلول‌های Th2 کلاسیک. IL-5، آنوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند؛ پاسخی که در تخریب کرم‌ها اهمیت دارد. APC: سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن؛ Ig: ایمونوگلوبولین؛ IL: اینترلوکین.

سایتوکاین‌های Th2، فعال شدن ماکروفاژها از مسیر کلاسیک را مهار و فعال شدن آنها از مسیر فرعی را تحریک می‌کنند (شکل ۹-۶). IL-4 و IL-13، فعال شدن ماکروفاژهای التهابی را متوقف می‌کنند و به این ترتیب، به این واکنش‌های بالقوه آسیب‌زا پایان می‌دهند. این سایتوکاین‌ها، همچنین، می‌توانند ماکروفاژها را در جهت ترشح فاکتورهای رشدی فعال کنند که با اثر بر روی فیبروبلاست‌ها، تولید کلاژن را افزایش می‌دهند و سبب ایجاد فیبروز می‌شوند. این نوع پاسخ ماکروفاژ، فعال شدن ماکروفاژ از مسیر فرعی نامیده می‌شود تا از فعال شدن کلاسیک که عملکردهای ضد میکروبی را تقویت می‌کند، متمایز شود. فعال شدن ماکروفاژ از مسیر فرعی به واسطه سایتوکاین‌های Th2، ممکن است در ترمیم بافتی متعاقب آسیب و ایجاد فیبروز در طیفی از بیماری‌ها دخیل باشد.

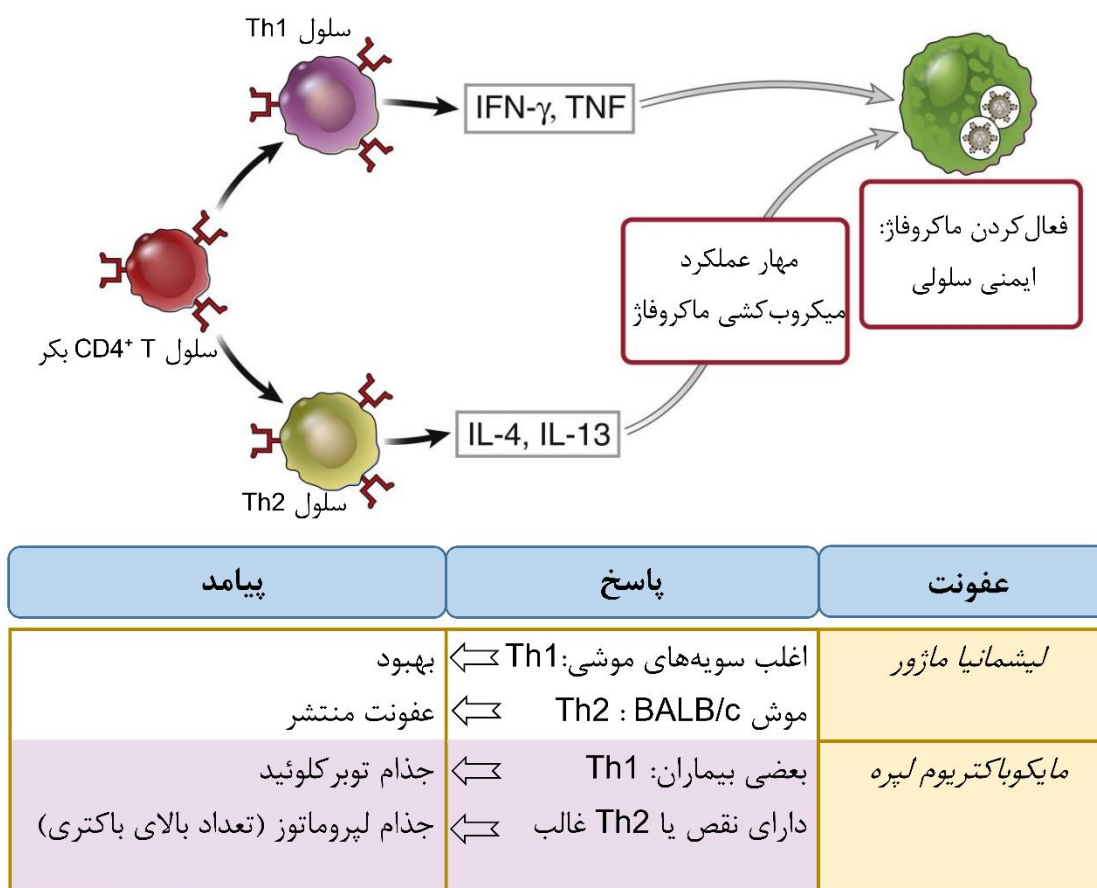
سلول‌های Th2 در واکنش‌های آلرژیک به آنتی‌ژن‌های محیطی دخیل‌اند. آنتی‌ژن‌هایی که سبب ایجاد چنین واکنش‌هایی می‌شوند، آلرژن نامیده می‌شوند. آلرژن‌ها در افراد مستعد از لحاظ ژنتیکی، پاسخ‌های Th2 را القا می‌کنند و تکرار برخورد با آنها موجب فعال شدن ماست سل و آنوزینوفیل می‌شود. آلرژي‌ها شایع‌ترین اختلالات ایمنی هستند و در فصل یازده، ذیل مبحث واکنش‌های ازدیاد حساسیت، توضیح داده می‌شوند. آنتاگونیست IL-5 در درمان آسم و آنتی‌بادی ضد گیرنده IL-4 در درمانیت آپوپیک تأیید شده‌اند.



شکل ۹-۶) فعال شدن ماکروفاژ از مسیرهای کلاسیک و فرعی. ماکروفاژهای فعال‌شده از مسیر کلاسیک (M1) که میکروب‌کش و التهابی هستند، با اتصال محصولات میکروبی به TLRها و همچنین، توسط سایتوکاین‌ها، به‌ویژه اینترفرون گاما، القا می‌شوند. ماکروفاژهای فعال‌شده از مسیر فرعی (M2) توسط IL-4 و IL-13 (که از زیرمجموعه‌های خاصی از لنفوسیت‌های T و دیگر لکوسیت‌ها تولید می‌شوند) القا می‌گردند و در ترمیم بافت و فیبروز حائز اهمیت هستند. جمعیت‌های M1 و M2 ممکن است فنوتیپ‌های extreme نشان دهند. همچنین، ممکن است جمعیت‌های ماکروفاژی دیگری نیز وجود داشته باشد که مجموعه‌های متفاوتی از پروتئین‌ها

بیان کنند و احتمالاً، در اغلب پاسخ‌های ایمنی، ترکیب متفاوتی از ماکروفاژها ایجاد می‌شود. NO: نیتریک اکسید؛ ROS: گونه‌های فعال اکسیژن؛ $TGF-\beta$: فاکتور رشد تغییردهنده بتا؛ TLR: گیرنده شبه Toll.^۲

فعال شدن نسبی سلول‌های Th1 و Th2 در پاسخ به یک میکروب عفونی، ممکن است پیامد عفونت را تعیین کند (شکل ۱۰-۶). به عنوان مثال؛ انگل تک‌یاخته لیشمانیا مازور، در داخل وزیکول‌های فاگوسیتوزی ماکروفاژ زنده می‌ماند و حذف آن نیازمند فعال شدن ماکروفاژها توسط سلول‌های Th1 اختصاصی لیشمانیا مازور است. اغلب سویه‌های خالص موش، پاسخ Th1 مؤثر در برابر انگل ایجاد می‌کنند و بنابراین، می‌توانند عفونت را ریشه کن کنند. با این حال، در برخی سویه‌ها، در پاسخ به لیشمانیا مازور، سلول‌های Th2 غالب می‌شوند و این موش‌ها در برابر عفونت تسلیم می‌شوند. مایکوباکتریوم لپره، عامل جذام، یک پاتوژن انسانی است که در داخل ماکروفاژها زنده می‌ماند و ممکن است با سازوکارهای ایمنی سلولی از بین برود. برخی از افراد آلوده به مایکوباکتریوم لپره قادر به ریشه‌کنی عفونت نیستند و در صورت عدم درمان، عفونت به شکل تخریب‌کننده بیماری یعنی جذام لپروماتوز پیشرفت می‌کند. در مقابل، در سایر بیماران، باکتری‌ها با سلول‌های T فعال شده و ماکروفاژها در اطراف محل عفونت و تعداد کمی از میکروب‌های زنده، پاسخ‌های ایمنی سلولی قوی القا می‌کنند. به این شکل کمتر آسیب‌زا از عفونت، جذام توبرکلئید گفته می‌شود. فرم توبرکلئید با فعال شدن سلول‌های Th1 اختصاصی مایکوباکتریوم لپره همراه است، در حالی که فرم لپروماتوز مخرب با نقص در فعال شدن سلول Th1 و گاهی اوقات با یک پاسخ قوی Th2 همراه است. این اصل که پاسخ سایتوکائینی سلول T به پاتوژن عفونی، تعیین‌کننده مهمی در نتیجه عفونت است، ممکن است در مورد سایر بیماری‌های عفونی نیز صادق باشد.



شکل ۱۰-۶) تعادل بین فعال شدن سلول‌های Th1 و Th2 پیامد عفونت‌های داخل سلولی را تعیین می‌کند. لنفوسیت‌های $CD4^+ T$ بکر ممکن است به سلول‌های Th1 تمایز یابند که فاگوسیت‌ها را برای کشتن میکروب‌ها فعال می‌کنند و یا به سلول‌های Th2 تمایز یابند که فعال شدن ماکروفاژ از مسیر کلاسیک را مهار

می‌کنند. همان‌طور که با عفونت *لیشمانیا* در موش و جذام در انسان نشان داده شد، تعادل بین این دو مجموعه، ممکن است پیامد عفونت را تحت تأثیر قرار دهد. IFN: اینترفرون؛ IL: اینترلوکین؛ TNF: فاکتور نکروزدهندهٔ تومور.

تکامل سلول‌های Th2

تمایز سلول‌های CD4⁺T بکر به سلول‌های Th2 توسط IL-4 تحریک می‌شود که ممکن است از ماست سل‌ها، خود سلول‌های T و سایر سلول‌های بافتی در موضع عفونت کرمی تولید شود (شکل ۷B-۶). IL-4 فاکتور رونویسی STAT6 را فعال می‌کند و همراه با سیگنال‌های القاشده با آنتی‌ژن، بیان فاکتور رونویسی GATA-3 را نیز القا می‌کند که برای تمایز Th2 لازم است. مشابه سلول‌های Th1، این فاکتورهای رونویسی، بیان سایتوکاین‌های Th2 و پروتئین‌های دخیل در مهاجرت آنها را تحریک می‌کنند و به‌این ترتیب، پاسخ‌های Th2 را تقویت می‌کند. IL-4 تولیدشده از خود سلول‌های Th2 با تمایز بیشتر Th2، پاسخ آنها را تقویت می‌کند.

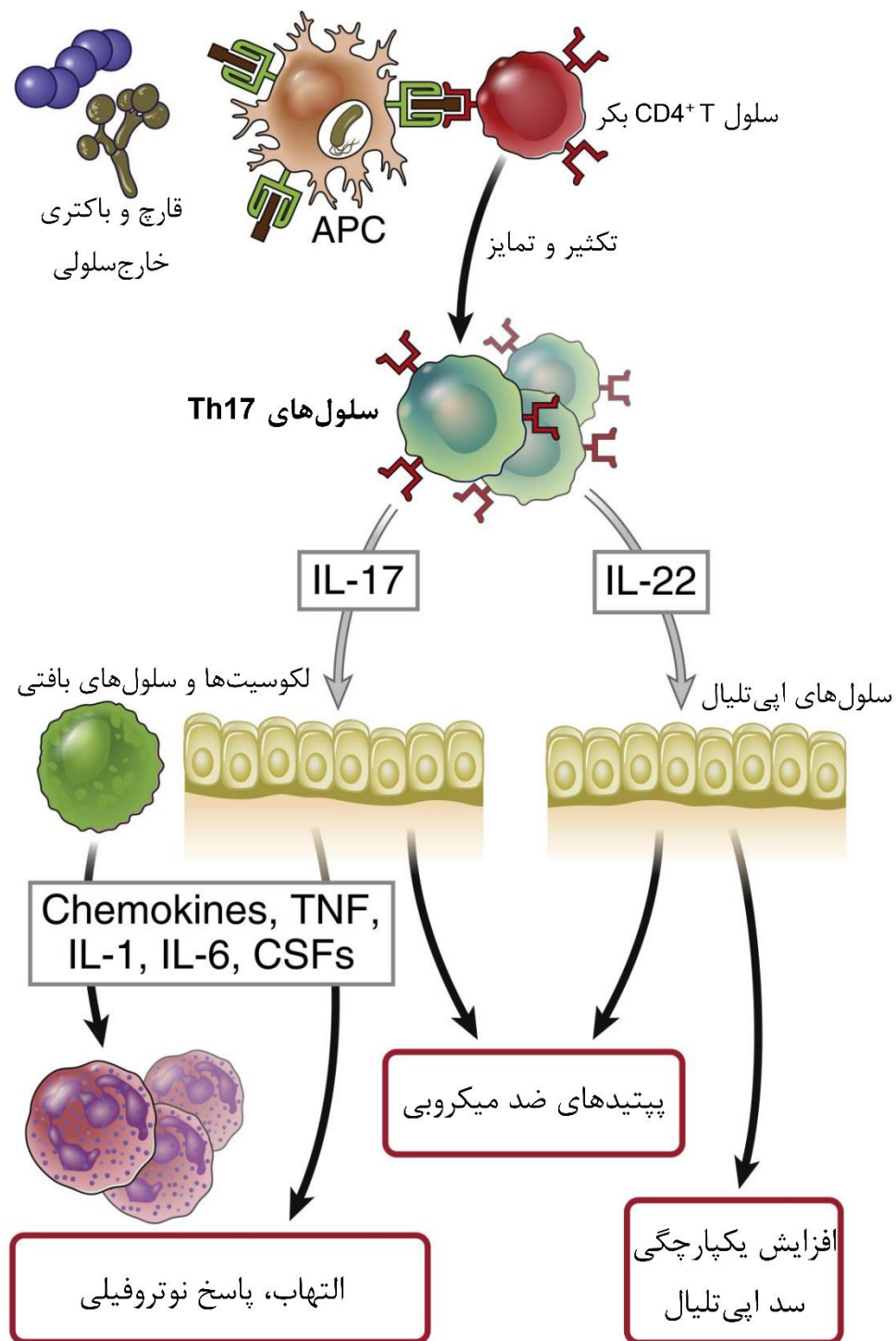
سلول‌های Th17

سلول‌های Th17 در پاسخ به عفونت باکتری‌های خارج سلولی و قارچی ایجاد می‌شوند و واکنش‌هایی التهابی را القا می‌کنند که این ارگان‌سیم‌ها را از بین می‌برند (شکل ۱۱-۶). سایتوکاین‌های اصلی تولیدشده از سلول‌های Th17، IL-17 و IL-22 هستند. این زیرمجموعه از سلول‌های T، سال‌ها پس از معرفی زیرمجموعه‌های Th1 و Th2، در خلال مطالعهٔ بیماری‌های التهابی شناسایی شدند و سپس، نقش آنها در دفاع میزبان شناخته شد.

عملکرد اصلی سلول‌های Th17، تحریک فراخوانی نوتروفیل‌ها و به مقدار کمتر، مونوسیت‌هاست؛ بنابراین، این سلول‌ها نیز، همان التهابی را القا می‌کنند که با بسیاری از پاسخ‌های ایمنی تطبیقی وابسته به سلول T همراه است. به خاطر داشته باشید که التهاب یکی از واکنش‌های اصلی ایمنی ذاتی نیز هست (فصل دو را ببینید)، اما به‌طور معمول، زمانی که توسط سلول‌های T القا می‌گردد، قوی‌تر و طولانی‌تر از زمانی است که تنها توسط پاسخ‌های ایمنی ذاتی برانگیخته می‌شود. IL-17 ترشح‌شده از سلول‌های Th17، تولید کموکاین‌هایی از سایر سلول‌ها را تحریک می‌کند که مسئول فراخوانی لکوسیت‌ها هستند. سلول‌های Th17، همچنین، تولید مواد ضد میکروبی به نام دیفنسین را نیز تحریک می‌کنند که همانند آنتی‌بیوتیک‌های درون‌زادی عمل می‌کنند که به‌صورت موضعی تولیدشده‌اند. IL-22 تولیدشده از سلول‌های Th17، سبب تولید دیفنسین از سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود و به حفظ یکپارچگی سد اپی‌تلیال کمک می‌کند. همچنین، ممکن است ترمیم اپی‌تلیوم آسیب‌دیده را نیز تحریک کند.

واکنش سلول‌های Th17 در دفاع علیه عفونت‌های قارچی و باکتریایی، به‌ویژه در بافت‌های سد اپی‌تلیال، حائز اهمیت است. این میکروب‌ها می‌توانند خارج از سلول زنده بمانند، اما به‌محض فاگوسیتوز، به‌ویژه توسط نوتروفیل، از بین می‌روند. افراد دارای نقایص وراثتی در پاسخ‌های Th17، مستعد ابتلا به کاندیدیازیس جلدی - مخاطی مزمن و آبسه‌های باکتریایی پوستی هستند. سلول‌های Th17 در بسیاری از بیماری‌های التهابی نیز دخیل‌اند. آنتاگونیست‌های IL-17 و IL-23 (الفاکنندهٔ Th17) در درمان بیماری‌های التهابی سوریا^۳ بسیار مؤثرند. آنتاگونیست IL-12 و IL-23 نیز، در درمان بیماری‌های التهابی رود و سوریا^۳ استفاده می‌شود.

^۳ psoriasis



شکل (۱۱-۶) عملکرد سلول‌های Th17. سلول‌های Th17، سایتوکاین IL-17 ترشح می‌کنند که تولید کموکاین‌ها و سایتوکاین‌های فراخوانی‌کننده نوتروفیل‌ها (و مونوسیت‌ها) به موضع التهاب را از انواعی از سلول‌ها القا می‌کند. برخی از سایتوکاین‌های تولیدشده از سلول‌های Th17، به‌ویژه IL-22، در جهت حفظ عملکرد سد اپی‌تلیال در دستگاه گوارش و سایر بافت‌ها عمل می‌کنند. APC: سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن؛ CSFs: فاکتورهای محرک کلونی؛ TNF: فاکتور نکروزدهنده تومور.

تکامل سلول های Th17

تکامل سلول های Th17 از سلول های $CD4^+$ بکر، توسط سایتوکاین های ترشح شده از سلول های دندریتیک (و ماکروفاژها) در پاسخ به باکتری های خارج سلولی و قارچ ها صورت می گیرد (شکل C ۶-۷). شناسایی گلیکان های قارچی و پپتیدوگلیکان ها و لیپوپپتیدهای باکتریایی توسط گیرنده های ایمنی ذاتی در سطح سلول های دندریتیک، ترشح چند سایتوکاین التهابی ذاتی، به ویژه IL-1، IL-6 و IL-23 را تحریک می کند.

تمایز و عملکرد لنفوسیت های T سایتوتوکسیک $CD8^+$

فاگوسیت ها در کشتن میکروب های محصور شده در وزیکول ها بهترین عملکرد را دارند، اما میکروب هایی که به طور مستقیم به سیتوپلاسم وارد می شوند (مانند ویروس ها) و یا از فاگوزوم ها به سیتوزول فرار می کنند (به عنوان مثال؛ برخی باکتری های بلعیده شده) در برابر سازوکارهای میکروب کش فاگوسیت ها نسبتاً مقاوم اند. ریشه کنی چنین پاتوژن هایی مستلزم لنفوسیت های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ (CTLs) است که در دفاع علیه سرطان نیز نقش مهمی ایفا می کنند (فصل ده را ببینید).

لنفوسیت های $CD8^+$ فعال شده با آنتی ژن و سایر سیگنال ها به CTL تمایز می یابند که می توانند سلول های آلوده بیان کننده آنتی ژن را بکشند. سلول های $CD8^+$ بکر، هر چند می توانند آنتی ژن ها را شناسایی کنند، اما قادر به کشتن سلول های بیان کننده آنتی ژن نیستند. تمایز سلول های $CD8^+$ بکر به CTL های فعال با تولید مولکول های دخیل در کشتار سلولی همراه است که به سلول ها عملکردهایی می بخشند که اساس معرفی آنها به عنوان سیتوتوکسیک است. لنفوسیت های $CD8^+$ ، پپتیدهای متصل به MHC-I را در سطح سلول های آلوده و توموری شناسایی می کنند.

CTL های $CD8^+$ ، کمپلکس های پپتید – MHC-I را در سطح سلول های آلوده شناسایی می کنند و این سلول ها را می کشند و به این ترتیب، مخزن عفونت را حذف می کنند. این سلول ها، پپتیدهای همراه با MHC را از طریق TCR و کمک گیرنده $CD8$ شناسایی می کنند. سلول های آلوده، اهداف CTL نامیده می شوند، چراکه توسط CTL مورد حمله قرار می گیرند. TCR، $CD8$ و سایر پروتئین های پیام رسان، در غشای CTL، در محل تماس با سلول هدف، تجمع می یابند و با اینترگرین LFA-1 احاطه می شوند. این مولکول ها به لیگاند های خود در سطح سلول هدف متصل می شوند و سیناپس ایمنی را تشکیل می دهند (فصل پنج را ببینید).

شناسایی آنتی ژن توسط CTL، موجب فعال شدن مسیرهای پیام رسانی می شود که به اگزوسیتوز محتوای گرانول های CTL به درون سیناپس بین CTL و سلول هدف منجر می شوند (شکل ۱۲-۶). از آنجایی که تمام سلول های هسته دار، MHC-I بیان می کنند و CTL های تمایز یافته برای فعال شدن نیازی به تحریک کمکی یا کمک سلول T ندارند؛ بنابراین، CTL ها می توانند در هر بافتی با سلول های آلوده فعال شوند و آنها را بکشند. CTL ها اغلب با انتقال پروتئین های گرانولی به سلول های هدف، آنها را می کشند. دو نوع پروتئین گرانولی حائز اهمیت در کشتن سلول هدف، پرفورین و گرنزیم ها (آنزیم های گرانولی) هستند. پرفورین یک پارچگی غشاهای پلاسمایی و اندوزومی سلول هدف را از بین می برد و به این ترتیب، ورود گرانزیم ها به داخل سیتوزول را تسهیل می کند. گرانزیم ها آنزیم هایی به نام کاسپاز را (سیستئین پروتئازهایی که پروتئین ها را بعد از واحدهای آسپارتیک اسید برش می زنند) برش داده و فعال می کنند که در سیتوزول سلول هدف حضور دارند و عملکرد اصلی آنها القای آپتوز است.

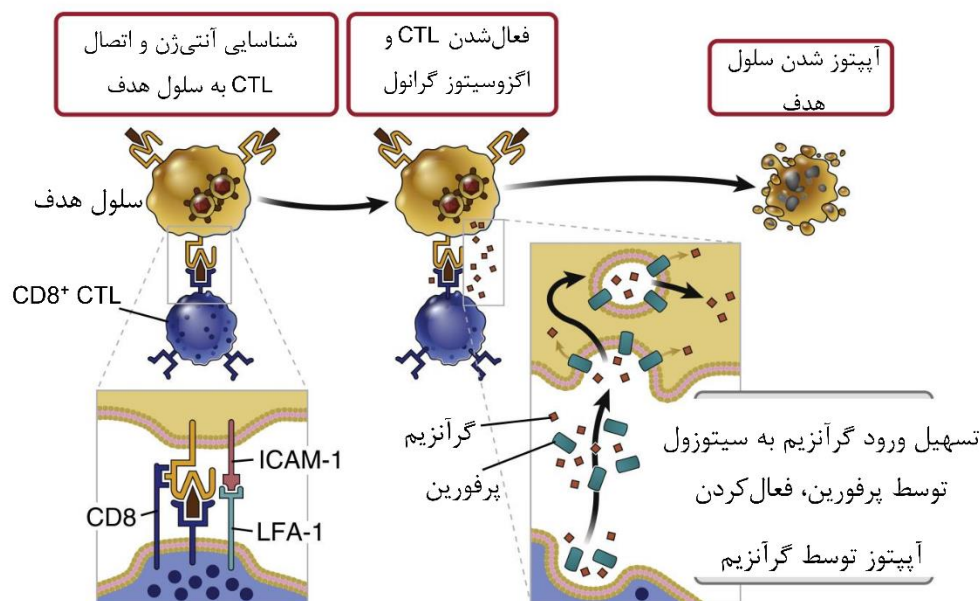
CTL های فعال، یک پروتئین غشایی به نام لیگاند Fas نیز بیان می کنند که به یک گیرنده القاکننده مرگ به نام Fas (CD95) در سطح سلول هدف متصل می شود. درگیر شدن Fas، کاسپازها را فعال و آپتوز سلول هدف را القا می کند. این مسیر به اگزوسیتوز گرانولی نیاز ندارد و احتمالاً نقش کمی در کشتن سلول هدف توسط CTL های $CD8^+$ دارد.

نتیجه خالص سازوکارهای اجرایی CTL، کشته شدن سلول های هدف است. سلول هایی که تحت آپتوز قرار می گیرند، به سرعت فاگوسیتوز و حذف می شوند. CTL در طول فرایند کشتن سلول های هدف آسیب نمی بیند؛ بنابراین، می تواند یک سلول هدف را بکشد، از آن جدا شود و به سمت هدف دیگری حرکت کند.

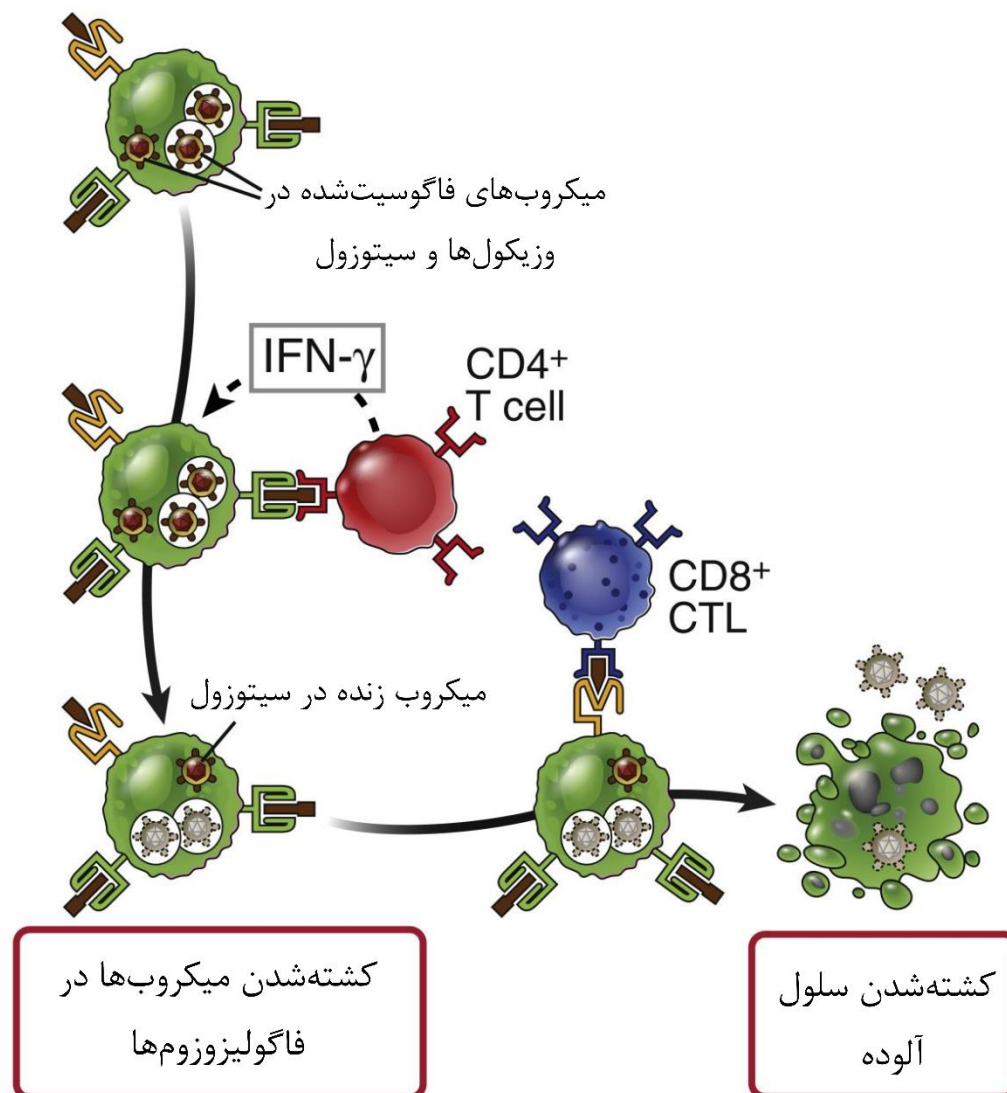
سلول های اجرایی $CD8^+$ ، علاوه بر فعالیت سایتوتوکسیک، $IFN-\gamma$ نیز ترشح می کنند که مسئول فعال شدن ماکروفاژها در عفونت ها و مراحل مختلف بیماری هایی است که ممکن است ویژگی آنها فعال شدن بیش از حد سلول های $CD8^+$ باشد. این سلول ها همچنین، ممکن است در دفاع علیه تومورها نیز نقش داشته باشد.

هرچند عملکردهای اجرایی سلول‌های $CD4^+T$ و $CD8^+T$ به صورت جداگانه توضیح داده شده است، اما ممکن است با همکاری یکدیگر میکروب‌های داخل سلولی را از بین ببرند (شکل ۱۳-۶). اگر میکروب‌های فاگوسیتوز شده در وزیکول‌های ماکروفاژ باقی بمانند، سلول‌های $CD4^+T$ ممکن است، با ترشح $IFN-\gamma$ و فعال کردن سازوکارهای میکروب‌کشی ماکروفاژها، عملکرد مناسب برای حذف این عفونت‌ها را اعمال نمایند. با این حال، اگر میکروب‌ها قادر به فرار از وزیکول به داخل سیتوزول باشند، در برابر سازوکارهای کشتار ماکروفاژهای فعال مقاوم خواهند بود و در این صورت، نابودی آنها مستلزم تخریب سلول‌های آلوده توسط CTL‌های $CD8^+$ خواهد بود.

شکل ۱۲-۶) سازوکار کشتن سلول‌های آلوده توسط لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک $CD8^+$ (CTLs). CTL‌ها پپتیدهای حاصل از میکروب‌های موجود در



سیتوزول سلول‌های آلوده را در اتصال به MHC-I شناسایی می‌کند و با سلول‌ها اتصال محکمی برقرار می‌کند. مولکول‌های چسبندگی مانند اینتگرین‌ها، اتصال CTL‌ها به سلول‌های آلوده را تثبیت می‌کنند (نشان داده نشده است). CTL‌ها فعال می‌شوند و محتویات گرانولی خود (پرفورین و گرانزیم‌ها) را به سمت سلول آلوده (هدف) آزاد می‌کنند (اگزوسیتوز). گرانزیم‌ها از طریق سازوکاری وابسته به پرفورین وارد سیتوزول سلول هدف می‌شوند و آپتوز را القا می‌کنند. ICAM-1: مولکول چسبندگی داخل سلولی $LFA-1$ ؛ آنتی‌ژن وابسته به عملکرد لکوسیتی ۱.



شکل ۱۳-۶) همکاری سلول‌های CD4⁺T و CD8⁺T در ریشه‌کنی عفونت‌های داخل سلولی. در ماکروفاژ آلوده به باکتری داخل سلولی، برخی از باکتری‌ها در داخل وزیکول‌ها (فاگوزوم) متوقف می‌شوند و برخی دیگر، ممکن است به داخل سیتوزول فرار کنند. سلول‌های CD4⁺T آنتی‌ژن‌های حاصل از میکروب‌های داخل وزیکول‌ها را شناسایی و ماکروفاژها را جهت کشتن میکروب‌های داخل وزیکول‌ها فعال می‌کنند. سلول‌های CD8⁺T برای کشتن سلول آلوده ضروری هستند و با شناسایی آنتی‌ژن‌های باکتری‌های سیتوزولی منبع عفونت را حذف می‌کنند. CTL: لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک؛ IFN: اینترفرون.

خلاصه

خلاصه

- لنفوسیت‌های T واسطه بازوی ایمنی سلولی از سیستم ایمنی تطبیقی هستند. این سلول‌ها با میکروب‌های که توسط فاگوسیت‌ها بلعیده شده و درون آنها زندگی می‌کنند و با میکروب‌های آلوده‌کننده سلول‌های میزبان مبارزه می‌کنند. لنفوسیت‌های T، همچنین، دفاع در برابر برخی میکروب‌های خارج سلولی را ارائه می‌دهند، در تولید آنتی‌بادی به سلول‌های B کمک می‌کنند و سلول‌های سرطانی را از بین می‌برند.
- پاسخ سلول‌های T فرایندی چندمرحله‌ای است، شامل: شناسایی میکروب‌های وابسته به سلول توسط سلول‌های T بکر، گسترش کلون‌های اختصاصی آنتی‌ژن به واسطه تکثیر و تمایز برخی از اخلاف سلول‌های T به سلول‌های اجرایی و برخی دیگر به سلول‌های خاطره.

- سلول‌های T برای شناسایی آنتی‌ژن‌های پپتیدی نمایش داده‌شده توسط مولکول‌های MHC بر سطح APCها از گیرنده‌های آنتی‌ژنی خود استفاده می‌کنند. این گیرنده‌ها مسئول اختصاصیت پاسخ هستند و واحدهای پلی‌مورف موجود در مولکول‌های MHC را نیز شناسایی می‌کنند که مورد اخیر مسئول محدودیت پاسخ‌های سلول T به MHC است.
- شناسایی آنتی‌ژن توسط TCR پیام‌هایی را راه‌اندازی می‌کند که از طریق مولکول‌های وابسته به TCR (CD3 و زنجیره‌های ζ) و کمک‌گیرنده‌های CD4 و CD8 که به ترتیب، مولکول‌های MHC-II و MHC-I را شناسایی می‌کنند، به درون سلول مخابره می‌شوند.
- اتصال سلول‌های T به APCها به واسطه مولکول‌های چسبندگی، به‌ویژه اینتگرین‌ها، تقویت می‌شود. میل‌پیوندی اینتگرین‌ها برای لیگاند، پس از شناسایی آنتی‌ژن با TCR افزایش می‌یابد.
- APCهای مواجه‌شده بامیکروب‌ها یا سایتوکاین‌هایی که به‌عنوان بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها تولیدشده‌اند، کمک‌محرك‌هایی بیان می‌کنند که به گیرنده‌های سطح سلول‌های T متصل می‌شوند و سیگنال‌های ثانویه ضروری برای فعال شدن این سلول‌ها را ارائه می‌دهند.
- سیگنال‌های بیوشیمیایی راه‌اندازی‌شده با شناسایی آنتی‌ژن و تحریک کمکی در سلول‌های T موجب فعال شدن چندین فاکتور رونویسی می‌شوند که بیان ژن‌های کدکننده سایتوکاین‌ها، گیرنده آنها و سایر مولکول‌های دخیل در پاسخ‌های سلول T را تحریک می‌کنند.
- مسیرهای انتقال پیام شامل پروتئین تیروزین کینازهایی هستند که با فسفریله کردن پروتئین‌های ویژه‌ای آنها را به جایگاه اتصال برای سایر کینازها و مولکول‌های پیام‌رسان تبدیل می‌کنند. مسیرهای انتقال پیام عبارتند از: کلسی‌نورین / NFAT، RAS-MAP Kinase و PI-3 Kinase/MTOR.
- سلول‌های T در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن و تحریک کمکی، سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که سبب تکثیر سلول‌های T تحریک‌شده با آنتی‌ژن می‌شوند و عملکرد سلول‌های T اجرایی را میانجی‌گری می‌کنند.
- تکثیر سلول‌های T متعاقب فعال شدن با آنتی‌ژن و کمک‌محرك‌ها، سبب گسترش کلون‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود. بقا و تکثیر سلول‌های T فعال‌شده به واسطه فاکتور رشد IL-2 تأمین می‌شود.
- برخی سلول‌های T به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند که مسئول ریشه‌کنی عفونت هستند. سلول‌های اجرایی $CD4^+$ مولکول‌های سطحی، به‌ویژه CD40L، تولید و سایتوکاین‌های متنوعی ترشح می‌کنند که سایر لوکوسیت‌ها را به‌منظور تخریب میکروب‌ها فعال می‌کنند. سلول‌های اجرایی $CD8^+$ توانایی کشتن سلول‌های آلوده و توموری را دارند.
- سایر سلول‌های T فعال‌شده به سلول‌های خاطره تمایز می‌یابند که پس از حذف آنتی‌ژن باقی می‌مانند و توانایی پاسخ سریع در برخورد مجدد با آنتی‌ژن را دارند.
- سلول‌های T بکر به اندام‌های لنفی محیطی، به‌ویژه گره‌های لنفی درناژکننده محل ورود میکروب‌ها مهاجرت می‌کنند، اما بسیاری از سلول‌های T اجرایی تولیدشده در اندام‌های لنفی توانایی مهاجرت به هر موضع عفونی را دارند.
- مهاجرت سلول‌های T بکر و اجرایی توسط مولکول‌های چسبندگی و کموکاین‌ها کنترل می‌شود. مهاجرت سلول‌های T مستقل از آنتی‌ژن است، اما سلول‌هایی که آنتی‌ژن‌های میکروبی را در بافت‌ها شناسایی می‌کنند، در این بافت‌ها می‌مانند.
- ایمنی سلولی بازویی از ایمنی تطبیقی است که عفونت میکروب‌های وابسته به سلول را ریشه‌کن می‌کند. این شکل از دفاع میزبان از دو نوع سلول T استفاده می‌کند: سلول‌های T کمکی $CD4^+$ که فاگوسیت‌ها را فراخوانی و فعال می‌کنند تا میکروب‌های بلعیده‌شده و برخی از میکروب‌های خارج‌سلولی را از بین ببرند و CTLهای $CD8^+$ که با کشتن سلول‌های حامل میکروب در سیتوزول، منبع عفونت را حذف می‌کنند.
- سلول‌های $CD4^+T$ می‌توانند به زیرمجموعه‌های متفاوتی از سلول‌های اجرایی تمایز یابند که سایتوکاین‌های مختلفی تولید می‌کنند و عملکردهای متفاوتی دارند.
- سلول‌های اجرایی زیرمجموعه $Th1$ آنتی‌ژن میکروب‌هایی را شناسایی می‌کنند که توسط ماکروفاژ بلعیده‌شده‌اند. این سلول‌ها $IFN-\gamma$ ترشح و لیگاند CD40 بیان می‌کنند که با مشارکت یکدیگر ماکروفاژها را فعال می‌کنند.

- ماکروفاژهای فعال شده از مسیر کلاسیک، ترکیباتی شامل ROS، NO و آنزیم‌های لیزوزومی تولید می‌کنند که میکروب‌های بلعیده شده را می‌کشند. ماکروفاژها، همچنین، سایتوکاین‌های القاکننده التهاب تولید می‌کنند.
- سلول‌های Th2، التهاب ائوزینوفیلی القا می‌کنند، ماکروفاژها را از مسیر فرعی فعال کرده و سلول‌های Tfh را جهت تولید IgE تحریک می‌کنند. IgE و ائوزینوفیل‌ها در دفاع میزبان علیه انگل‌های کرمی حائز اهمیت هستند.
- تعادل بین فعال شدن سلول‌های Th1 و Th2 پیامد بسیاری از عفونت‌ها را تعیین می‌کند. دفاع در برابر میکروب‌های داخل سلولی با گسترش سلول‌های Th1 و سرکوب سلول‌های Th2 صورت می‌گیرد.
- سلول‌های Th17 فراخوانی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها و التهاب حاد را تقویت می‌کنند که برای دفاع علیه برخی از باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها ضروری هستند.
- سلول‌های CD8⁺T به CTL تمایز می‌یابند که عمدتاً از طریق القای آپتوز، سلول‌های آلوده را از بین می‌برند. سلول‌های CD4⁺T و CD8⁺T اغلب، برای ریشه‌کنی عفونت‌های داخل سلولی با یکدیگر همکاری می‌کنند. CTL‌های CD8⁺، همچنین، سلول‌های سرطانی را می‌کشند و میانجی‌های کلیدی ایمنی ضدتومور هستند.
- بسیاری از میکروب‌های بیماری‌زا سازوکارهایی برای مقاومت در برابر ایمنی سلولی ایجاد کرده‌اند که به واسطه آنها به پاسخ‌های سلول T خاتمه می‌دهند. این سازوکارها عبارتند از: مهار ادغام فاگولیزوزوم‌ها، فرار از وزیکول‌های فاگوسیت‌ها، مهار تشکیل کمپلکس پپتید - MHC-I، غیرفعال کردن سلول‌های T و تولید سایتوکاین‌های مهاری یا گیرنده‌های سایتوکاینی تله.

پرسش‌های مروری

پرسش‌های مروری

۱. اجزای کمپلکس TCR کدامند؟ کدام یک از این اجزا مسئول شناسایی آنتی‌ژن و کدام یک مسئول انتقال پیام هستند؟
۲. سلول‌های T، علاوه بر TCR، از کدام مولکول‌ها برای آغاز پاسخ به آنتی‌ژن استفاده می‌کنند و عملکرد این مولکول‌ها چیست؟
۳. تحریک کمکی چیست؟ اهمیت فیزیولوژیک آن را ذکر کنید. برخی از زوج‌های لیگاند - گیرنده دخیل در تحریک کمکی را نام ببرید.
۴. ارتباط بین شناسایی آنتی‌ژن، مسیرهای بیوشیمیایی اصلی انتقال پیام در سلول‌های T و تولید فاکتورهای رونویسی را به صورت خلاصه تشریح کنید.
۵. فاکتور رشد اصلی سلول‌های T چیست؟ چرا سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن، در مواجهه با آنتی‌ژن، بیش از سلول‌های T ناظر گسترش می‌یابند؟
۶. سلول‌های T اجرایی CD4⁺ با چه سازوکارهایی سایر لوکوسیت‌ها را فعال می‌کنند؟
۷. ویژگی‌های اصلی سلول‌های T خاطره کدامند؟
۸. چرا سلول‌های T بکر به اندام‌های لنفی و سلول‌های T اجرایی تمایز یافته (که با آنتی‌ژن فعال شده‌اند)، ترجیحاً به موضع عفونت مهاجرت می‌کنند؟

۱. کدام واکنش‌های ایمنی وابسته به لنفوسیت‌های T، میکروب‌های داخل وزیکول‌های فاگوسیتی و میکروب‌های موجود در سیتوپلاسم سلول‌های میزبان را از بین می‌برند؟
۲. زیرمجموعه‌های اصلی سلول‌های T اجرایی CD4⁺ کدامند؟ چه تفاوت‌هایی دارند؟ نقش آنها در دفاع علیه انواع مختلف پاتوژن‌های عفونی چیست؟
۳. سلول‌های T با چه سازوکارهایی ماکروفاژها را فعال می‌کنند؟ کدام پاسخ‌های ماکروفاژ به کشته شدن میکروب‌های بلعیده شده منجر می‌شود؟
۴. چگونه CTL‌های CD8⁺ سلول‌های آلوده به ویروس را می‌کشند؟

۵. میکروب‌های داخل سلولی با چه سازوکارهایی در برابر ایمنی سلولی مقاومت می‌کنند؟

منبع:

ایمونولوژی پایه؛ فعالیت ها و بیماری های سیستم ایمنی، نویسنده: ابول کا. عباس، مترجم: سیدمحمود مسیحا هاشمی، زینب باقرنژادیان، ندا حیدری، بهاره نیکنام، هاجر عباسی، انتشارات متخصصان ۱۴۰۰

کتاب «ایمونولوژی پایه؛ فعالیت ها و بیماری های سیستم ایمنی» را از لینک زیر و نرم افزار و سایت طاقچه قبل دریافت است
<https://taaghche.com/book/120441>

با آرزوی موفقیت

در صورت هر گونه سوال در گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی پاسخگوی شما هستم

دکتر سید محمود مسیحا هاشمی

دانشیار ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

smmhashemi@sbmu.ac.ir

@smmhashemi

باسمه تعالی

ایمنی شناسی پزشکی

تحمل و تنظیم ایمنی

دکتر هاشمی

مهر ماه ۱۴۰۱

Contents

۲	 تحمل ایمونولوژیک: اهمیت و اصول کلی آن
۴	 تحمل مرکزی لنفوسیت های T
۶	 تحمل محیطی لنفوسیت های T
۷	 انرژی
۸	 تنظیم پاسخ های سلول T به واسطه گیرنده های مهار
۹	 سرکوب ایمنی توسط سلول های T تنظیمی
۱۲	 حذف: آپاتوز لنفوسیت های T بالغ
۱۴	 تحمل در لنفوسیت های B
۱۴	 تحمل مرکزی سلول B
۱۵	 تحمل محیطی سلول B
۱۶	 تحمل به میکروب های کامنسال و آنتی ژن های جنینی
۱۶	 تحمل به میکروب های کامنسال در پوست و روده
۱۶	 تحمل به آنتی ژن های جنینی
۱۷	 خود ایمنی
۱۹	 خلاصه
۱۹	 پرسش های مروری
۲۰	 منبع:

خلاصه

يکى از ويژگى‌هاى شاخص سيستم ايمنى طبيعى، واکنش در برابر طيف متنوعى از ميكروب‌ها و عدم واکنش به آنتى‌ژن‌هاى خودى است. اين بى‌پاسخى به آنتى‌ژن‌هاى خودى، **تحميل ايمونولوژيك** ناميده مى‌شود و على‌رغم اينكه سازوكارهاى مولكولى ايجادكننده اختصاصيت گيرنده‌هاى آنتى‌ژنى در مستثنا كردن گيرنده آنتى‌ژن‌هاى خودى سوگيرى ندارند، حفظ مى‌شود. به عبارت ديگر، در طول فرايند طبيعى بلوغ لنفوسيتى، سلول‌هاى با توانايى شناسايى آنتى‌ژن‌هاى خودى، به طور مداوم توليد مى‌شوند. علاوه‌بر اين، بسيارى از آنتى‌ژن‌هاى خودى، به سيستم ايمنى دسترسى دارند و بنابر اين، بى‌پاسخى به اين آنتى‌ژن‌ها نمى‌تواند به سادگى با اختفاى آنها حفظ شود. فرايندى كه سلول‌هاى عرضه‌كننده آنتى‌ژن (APCs) به واسطه آن آنتى‌ژن‌ها را به سلول‌هاى T عرضه مى‌كنند، پروتئين‌هاى خودى را از بيگانه تمايز نمى‌دهد؛ از اين رو، آنتى‌ژن‌هاى خودى، به طور طبيعى توسط لنفوسيت‌ها ديده مى‌شوند؛ بنابر اين، لازم است سازوكارهاى براى ممانعت از پاسخ ايمنى به آنتى‌ژن‌هاى خودى وجود داشته باشد. اين سازوكارها مسئول يکى از ويژگى‌هاى اساسى سيستم ايمنى، يعنى توانايى تمايز آنتى‌ژن‌هاى خودى از غيرخودى (معمولاً ميكروب‌ها) هستند. در صورتى كه اين سازوكارها شكست بخورند، ممكن است سيستم ايمنى به سلول‌ها و بافت‌هاى خودى حمله كند. به چنين واكنش‌هاى **خود ايمنى**^١ گفته مى‌شود و بيمارى‌هاى ناشى از آنها نيز بيمارى‌هاى خودايمن ناميده مى‌شوند. علاوه بر تحمل حضور آنتى‌ژن‌هاى خودى، سيتم ايمنى بايد با بسيارى از ميكروب‌هاى كامنسال موجود در سدهاى اپى‌تليال همزيستى داشته باشد. همچنين، سيستم ايمنى يك خانم باردار نيز، بايد حضور جنين بيان‌كننده آنتى‌ژن‌هاى پدرى را بپذيرد. بى‌پاسخى به ميكروب‌هاى كامنسال و جنين، اغلب توسط همان سازوكارهاى دخيل در بى‌پاسخى به آنتى‌ژن‌هاى خودى حفظ مى‌شود. در اين فصل به پرسش‌هاى زير پاسخ داده مى‌شود:

- چگونه سيستم ايمنى بى‌پاسخى به آنتى‌ژن‌هاى خودى را حفظ مى‌كند؟
- كدام عوامل در فقدان تحمل به خود و ايجاد خود ايمنى دخيل‌اند؟
- چگونه سيستم ايمنى بى‌پاسخى به ميكروب‌هاى كامنسال و جنين را حفظ مى‌كند؟

در اين فصل، نخست ويژگى‌ها و اصول مهم تحمل به خود توصيف مى‌شوند و در ادامه، سازوكارهاى حفظ تحمل به آنتى‌ژن‌هاى خودى، ميكروب‌هاى كامنسال و جنين تشريح مى‌گردند. همچنين، چگونگى ايجاد بيمارى‌هاى خودايمن در نتيجه شكست تحمل نيز توضيح داده مى‌شود.

تحميل ايمونولوژيك: اهميت و اصول كلي آن

تحميل ايمونولوژيك^٢ به معنای عدم پاسخ در برابر آنتى‌ژن‌هاست كه به واسطه برخورد لنفوسيت‌ها با آنتى‌ژن‌ها القا مى‌شود. زمانى كه لنفوسيت‌هاى داراى گيرنده براى يك آنتى‌ژن خاص با آن آنتى‌ژن مواجه مى‌شوند، چند پيامد محتمل است: لنفوسيت‌ها ممكن است فعال شوند و به سلول‌هاى اجرائى و خاطره تمايز يابند و پاسخ ايمنى مؤثر ايجاد شود. آنتى‌ژن‌هاى كه چنين پاسخ‌هاى ايجاد مى‌كنند، **ايمونوژن** ناميده مى‌شوند. همچنين، ممكن است لنفوسيت‌ها بميرند يا از لحاظ عملكردى غيرفعال شوند و تحمل القا شود. آنتى‌ژن‌هاى كه موجب القای تحمل مى‌شوند، **تولروژن**

^١ Autoimmunity

^٢ Immunologic tolerance

ناميده مى‌شوند. در برخى موارد ممكن است لنفوسيتهاى اختصاصى آنتى‌ژن در هيچ مسيرى پاسخ ندهند. اين پديده نادیده‌انگارى ايمونولوژيك^٣ ناميده مى‌شود و به اين معناست كه لنفوسيتها حضور آنتى‌ژنها را به‌سادگى نادیده مى‌گيرند. به‌طور طبيعى، ميكروپها ايمونوژن و آنتى‌ژنهاى خودى تولروژن هستند.

انتخاب بين فعال شدن لنفوسيت و تحميل، اغلب به‌واسطه ماهيت آنتى‌ژن و سيگنال‌هاى مازادى تعيين مى‌گردد كه هنگام عرضه آنتى‌ژن به سيستم ايمنى حضور دارند. در واقع، ممكن است براى القاء پاسخ ايمنى يا تحميل، آنتى‌ژنهاى يكسان به روش‌هاى مختلف تجويز شوند. اين مشاهدات تجربى در بررسى عوامل تعيين‌كننده فعال شدن يا تحميل، متعاقب برخورد با آنتى‌ژن به كار گرفته شده‌اند.

پديده تحميل ايمونولوژيك به چند دليل حائز اهميت است. نخست، همان‌گونه كه اشاره شد، آنتى‌ژنهاى خودى، به‌طور طبيعى القاكندنده تحميل هستند كه شكست آن سبب بيمارى خود ايمنى مى‌شود. دوم اينكه با شناخت چگونگى القاء تحميل در لنفوسيتهاى اختصاصى يك آنتى‌ژن خاص، ممكن است بتوان از اين شناخت در جلوگيرى يا كنترل واكنش‌هاى ايمنى ناخواسته استفاده كرد. راهبردهاىي براى القاء تحميل در درمان بيمارى‌هاى آلرژيك و خود ايمنى و همچنين، جلوگيرى از رد پيوند در حال ارزيابى هستند. راهبردهاى مشابه ممكن است در ژن‌درمانى به‌منظور جلوگيرى از پاسخ ايمنى در برابر محصولات ژن‌هاى تازه بيان شده يا وكتورها و حتى در پيوند سلول بنيادى، در صورت اختلاف ژنتيكى بين گيرنده و دهنده سودمند باشند.

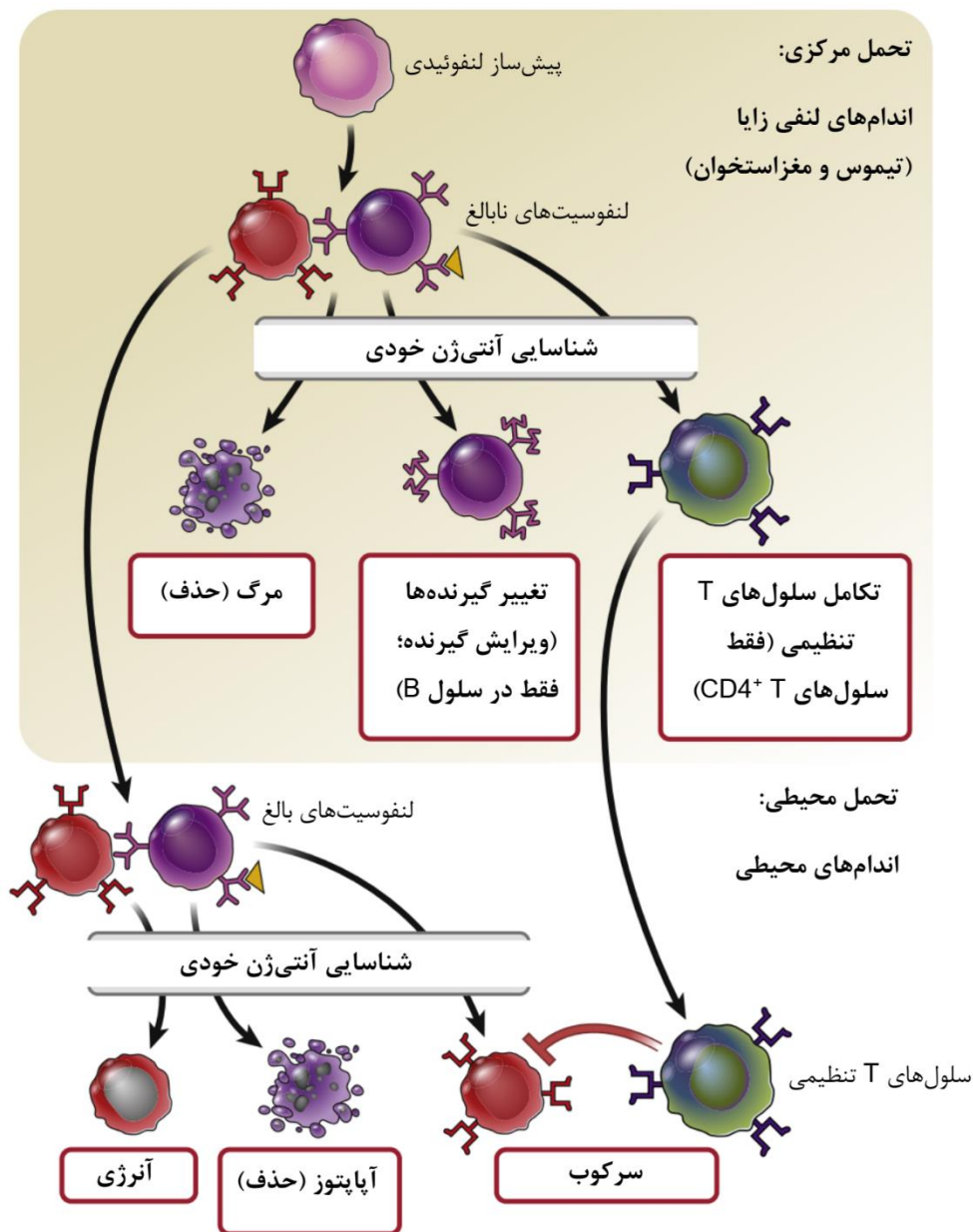
تحميل ايمونولوژيك به آنتى‌ژنهاى خودى مختلف ممكن است زمانى القا شود كه لنفوسيتهاى در حال تكامل، در اندام‌هاى لنفى زايا (مركزى) با اين آنتى‌ژنها مواجه مى‌شوند كه به اين پديده تحميل مركزى^٤ گفته مى‌شود. همچنين، تحميل ممكن است حين برخورد لنفوسيتهاى بالغ با آنتى‌ژنهاى خودى در اندام‌هاى لنفى محيطى (ثانويه) يا بافت‌هاى محيطى ايجاد شود كه تحميل محيطى^٥ ناميده مى‌شود (شكل ١-٩). تحميل مركزى فقط در برابر آنتى‌ژنهاىي القا مى‌شود كه در اندام‌هاى لنفى زايا يعنى مغزاستخوان و تيموس حضور دارند. تحميل به آنتى‌ژنهاىي كه در اين اندام‌ها حضور ندارند، به‌واسطه سازوكارهاى محيطى القا و حفظ مى‌شود. اطلاعات ما از اينكه کدام آنتى‌ژنها تحميل مركزى يا محيطى ايجاد مى‌كنند و يا توسط سيستم ايمنى نادیده گرفته مى‌شوند، محدود است.

با اين مقدمه کوتاه به توصيف سازوكارهاى تحميل ايمونولوژيك و چگونگى ايجاد بيمارى‌هاى خودايمنى ناشى از شكست هر سازوكار مى‌پردازيم. نخست، تحميل در سلول‌هاى T، به‌ويژه سلول‌هاى T كمكى $CD4^+$ ، توضيح داده مى‌شود، زيرا بسيارى از سازوكارهاى تحميل به خود از مطالعه اين سلول‌ها به‌دست آمده است. علاوه‌بر اين، سلول‌هاى T كمكى $CD4^+$ تمام پاسخ‌هاى ايمنى به آنتى‌ژنهاى پروتئينى را هماهنگ مى‌كنند و بنابر اين، ممكن است تحميل در اين سلول‌ها براى جلوگيرى از هر دو گروه پاسخ‌هاى سلولى و همورال در برابر آنتى‌ژنهاى پروتئينى كفايت كند. برعكس، شكست در تحميل سلول‌هاى T كمكى ممكن است سبب خودايمنى با ويژگى حمله به آنتى‌ژنهاى خودى بافتى توسط سلول‌هاى T يا توليد اتوآنتى‌بادى در برابر پروتئين‌هاى خودى شود.

^٣ Immunologic ignorance

^٤ Central tolerance

^٥ Peripheral tolerance



شکل ۹-۱) تحمل مرکزی و محیطی به آنتی‌ژن‌های خودی. تحمل مرکزی: لنفوسیت‌های نابالغ اختصاصی آنتی‌ژن‌های خودی ممکن است در اندام‌های لنفی زایا (مرکزی) با این آنتی‌ژن‌ها برخورد کنند و حذف شوند. همچنین، ممکن است لنفوسیت‌های B اختصاصیت خود را تغییر دهند (ویرایش گیرنده) و برخی سلول‌های T نیز، به سلول‌های T تنظیمی تکامل یابند. برخی لنفوسیت‌های خودواکنشگر ممکن است بلوغشان را کامل کنند و وارد بافت‌های محیطی شوند. تحمل محیطی: لنفوسیت‌های خودواکنشگر بالغ ممکن است حین برخورد با آنتی‌ژن‌های خودی در بافت‌های محیطی غیرفعال یا حذف شوند و یا توسط سلول‌های T تنظیمی سرکوب شوند.

تحمل مرکزی لنفوسیت‌های T

سازوکارهای اصلی تحمل مرکزی در سلول‌های T شامل مرگ سلول‌های T نابالغ و تولید سلول‌های T تنظیمی CD4⁺ هستند (شکل ۹-۲). لنفوسیت‌هایی که در تیموس تکامل می‌یابند، شامل سلول‌هایی هستند که گیرنده‌های آنها توانایی شناسایی بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی و بیگانه را دارند. چنانچه لنفوسیتی که بلوغش کامل نشده است، با یک پپتید خودی متصل به MHC خودی، میانکنش قوی بدهد، سیگنال‌هایی دریافت می‌کند که

آپاتوز را آغاز می کنند. به این ترتیب، سلول خودواکنشگر، پیش از کسب صلاحیت عملکردی می میرد. این فرایند که **گزینش منفی^۶** نامیده می شود (فصل چهار را ببینید)، یکی از سازوکارهای اصلی تحمل مرکزی است. فرایند گزینش منفی، آن دسته از سلول های $CD4^+ T$ و $CD8^+ T$ را تحت تأثیر قرار می دهد که به ترتیب، پپتیدهای خودی عرضه شده توسط مولکول های MHC-II و MHC-I را شناسایی می کنند. مشخص نیست که چرا لنفوسیت های نابالغ با دریافت سیگنال TCR قوی در تیموس می میرند، درحالی که لنفوسیت های بالغی که سیگنال TCR قوی را در بافت های محیطی دریافت می کنند، فعال می شوند.

برخی سلول های $CD4^+ T$ نابالغ که آنتی ژن های خودی را با میل پیوندی بالا در تیموس شناسایی می کنند، نمی میرند، بلکه به سلول های T تنظیمی تبدیل شده و وارد بافت های محیطی می شوند (شکل ۲-۹ را ببینید). عملکرد این سلول ها در ادامه فصل بحث خواهد شد. مشخص نیست چه عاملی تعیین می کند یک سلول $CD4^+ T$ تیموسی که آنتی ژن خودی را شناسایی می کند، دچار مرگ شود و یا به سلول T تنظیمی تبدیل شود.

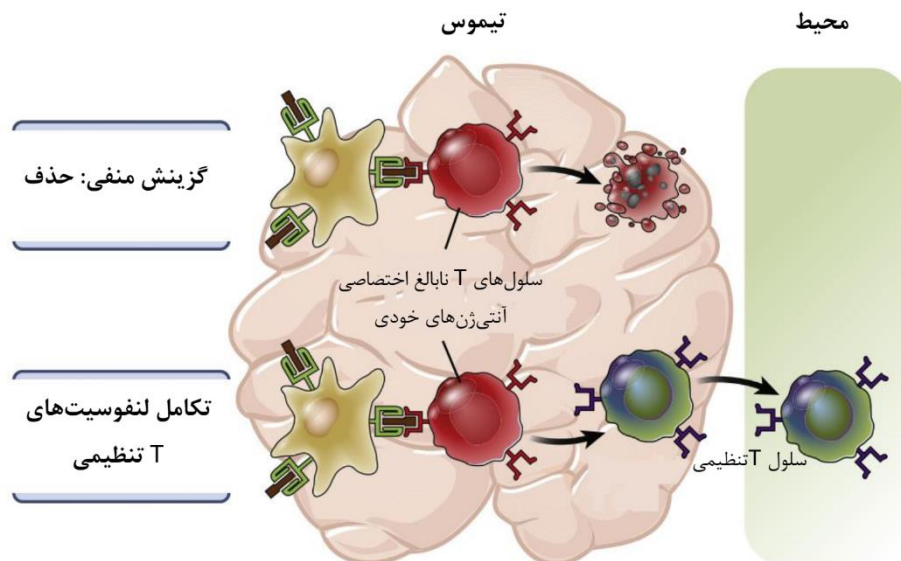
چنانچه غلظت آنتی ژنی در تیموس بالا باشد و یا لنفوسیت ها گیرنده هایی بیان کنند که با میل پیوندی بالا آنتی ژن را شناسایی کنند، ممکن است لنفوسیت های نابالغ با آنتی ژن میانکنش قوی بدهند. آنتی ژن های القاکننده گزینش منفی ممکن است شامل پروتئین های فراوان در سراسر بدن، مانند پروتئین های پلاسما و پروتئین های سلولی مشترک باشند.

نکته جالب توجه این است که بسیاری از پروتئین های خودی که به طور طبیعی تنها در برخی بافت های محیطی حضور دارند و از این رو، آنتی ژن های محدود به بافت نامیده می شوند، در برخی از سلول های اپی تلیال تیموس بیان می شوند. پروتئینی به نام **AIRE** (تنظیم کننده خود ایمنی) مسئول بیان تیموسی این آنتی ژن های بافتی محیطی است. جهش در ژن **AIRE** سبب ایجاد یک اختلال نادر به نام سندرم پلی اندوکراین خود ایمنی^۷ می شود. در این اختلال به علت فقدان پروتئین عملکردی **AIRE**، چندین آنتی ژن بافتی در تیموس بیان نمی شوند و بنابراین، سلول های T نابالغ اختصاصی آنها حذف و یا به سلول های T تنظیمی تبدیل نمی شوند. این سلول ها به سلول های T با صلاحیت عملکردی بلوغ می یابند، وارد سیستم ایمنی محیطی می شوند و می توانند در برابر آنتی ژن های محدود به بافت که حتی در فقدان **AIRE** نیز در بافت های محیطی مربوطه بیان می شوند، واکنش آسیب زا ایجاد کنند؛ بنابراین، سلول های T اختصاصی این آنتی ژن ها از تیموس خارج می شوند و در بافت های محیطی با آنتی ژن ها برخورد می کنند؛ سپس، به این بافت ها حمله کرده و بیماری ایجاد می کنند.

تحمل مرکزی ناکامل است و برخی لنفوسیت های خودواکنشگر بالغ می شوند و در افراد سالم حضور دارند. همان گونه که بعداً بحث می شود، ممکن است سازوکارهای محیطی از فعال شدن این لنفوسیت ها جلوگیری کنند.

^۶ Negative selection

^۷ Autoimmune polyendocrine syndrome

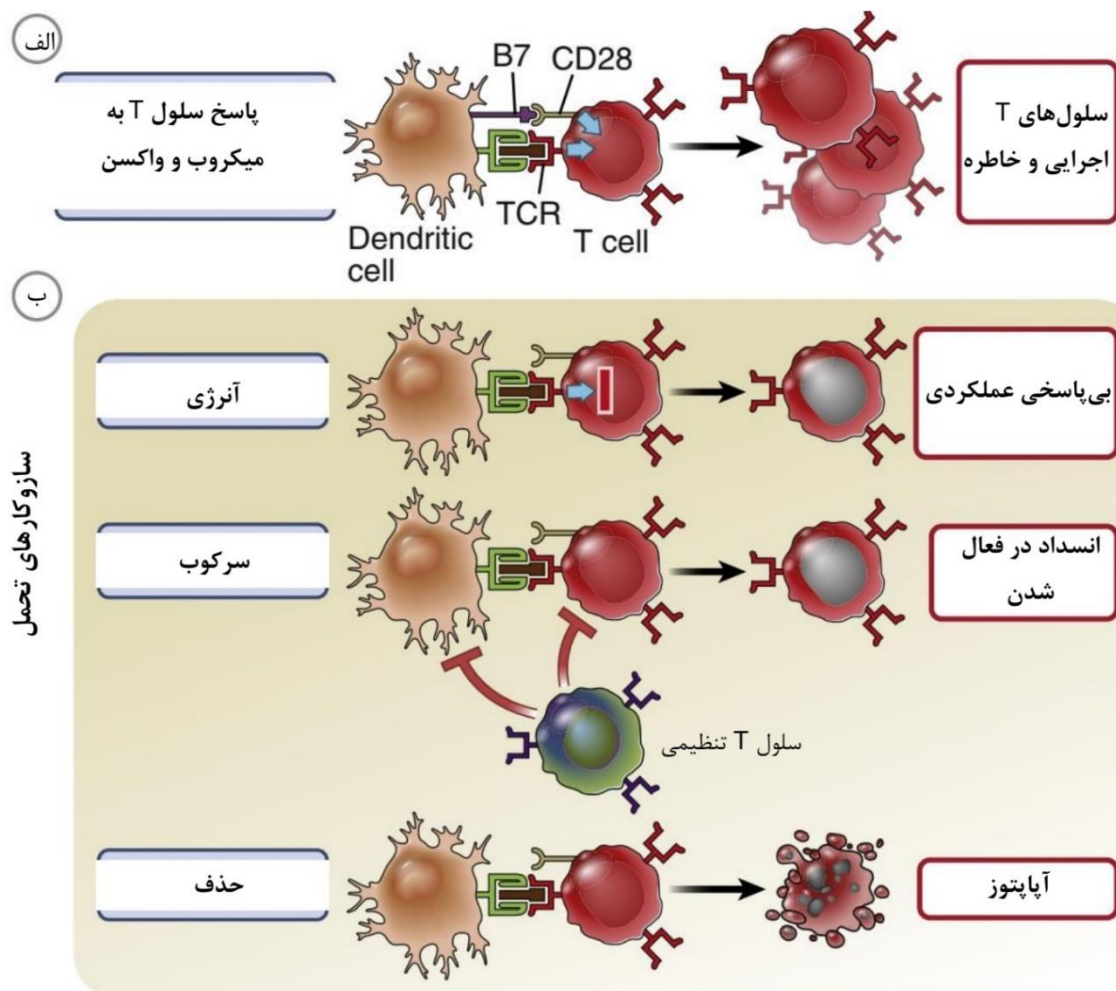


شکل ۲-۹) تحمل مرکزی سلول T. شناسایی قوی آنتی ژن های خودی توسط سلول های T نابالغ در تیموس، ممکن است به مرگ این سلول ها (گزینش منفی یا حذف) و یا تولید سلول های T تنظیمی منجر شود که وارد بافت های محیطی می شوند.

تحمل محیطی نفوسیت های T

تحمل محیطی زمانی القا می شود که سلول های T بالغ آنتی ژن های خودی را در بافت های محیطی شناسایی کنند که به مرگ یا غیرفعال شدن عملکردی (آنرزی) آنها منجر می شود. همچنین، سرکوب لنفوسیت های خودواکنشگر توسط سلول های T تنظیمی نیز، یکی از سازوکارهای تحمل محیطی است (شکل ۳-۹). اهمیت تحمل محیطی در جلوگیری از پاسخ سلول های T به آنتی ژن هایی که در تیموس حضور ندارند، کاملاً آشکار است. همچنین، ممکن است در شرایطی که تحمل مرکزی به آنتی ژن های موجود در تیموس کامل نیست، سازوکارهای پشتیبان برای جلوگیری از خود ایمنی فراهم کند.

شناسایی آنتی ژن بدون تحریک کمکی کافی به آنرزی یا مرگ سلول T منجر می شود و یا آنها را نسبت به سرکوب توسط سلول های T تنظیمی حساس می کند. همان طور که در فصل های پیش اشاره شد، القای تکثیر لنفوسیت های T بکر و تمایز آنها به سلول های اجرایی و خاطره حداقل به دو سیگنال نیاز دارد: سیگنال ۱ همواره آنتی ژن است و سیگنال ۲ توسط کمک محرک هایی فراهم می گردد که اغلب به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب ها (یا سلول های آسیب دیده میزبان) در سطح APC ها بیان می شوند (شکل ۶-۵ را ببینید). اعتقاد بر این است که سلول های دندریتیک در بافت های غیر عفونی طبیعی و اندام های لنفی محیطی، در حالت استراحت (نابالغ) قرار دارند و کمک محرک ها مانند پروتئین های BV را بیان نمی کنند و یا به مقدار اندک بیان می کنند (فصل پنچ را ببینید). این سلول های دندریتیک، به طور مداوم، آنتی ژن های خودی موجود در بافت ها را پردازش و عرضه می کنند. لنفوسیت های T دارای گیرنده برای آنتی ژن های خودی می توانند آنتی ژن ها را شناسایی کنند و به این ترتیب، سیگنال ۱ را از گیرنده آنتی ژنی خود دریافت کنند، اما به علت عدم همراهی پاسخ های ایمنی ذاتی، تحریک کمکی قوی دریافت نمی کنند؛ بنابراین، عامل اصلی تعیین کننده فعال یا متحمل شدن سلول های T، حضور یا عدم حضور تحریک کمکی است.



شکل ۳-۹) تحمل محیطی در سلول T. الف) پاسخ های طبیعی سلول T نیازمند شناسایی آنتی ژن و تحریک کمکی هستند. ب) سه سازوکار اصلی تحمل محیطی سلول T نشان داده شده است: آنرژی داخلی سلول، سرکوب توسط سلول های T تنظیمی و حذف (مرگ آپاپتوتیک سلول). TCR: گیرنده سلول T.

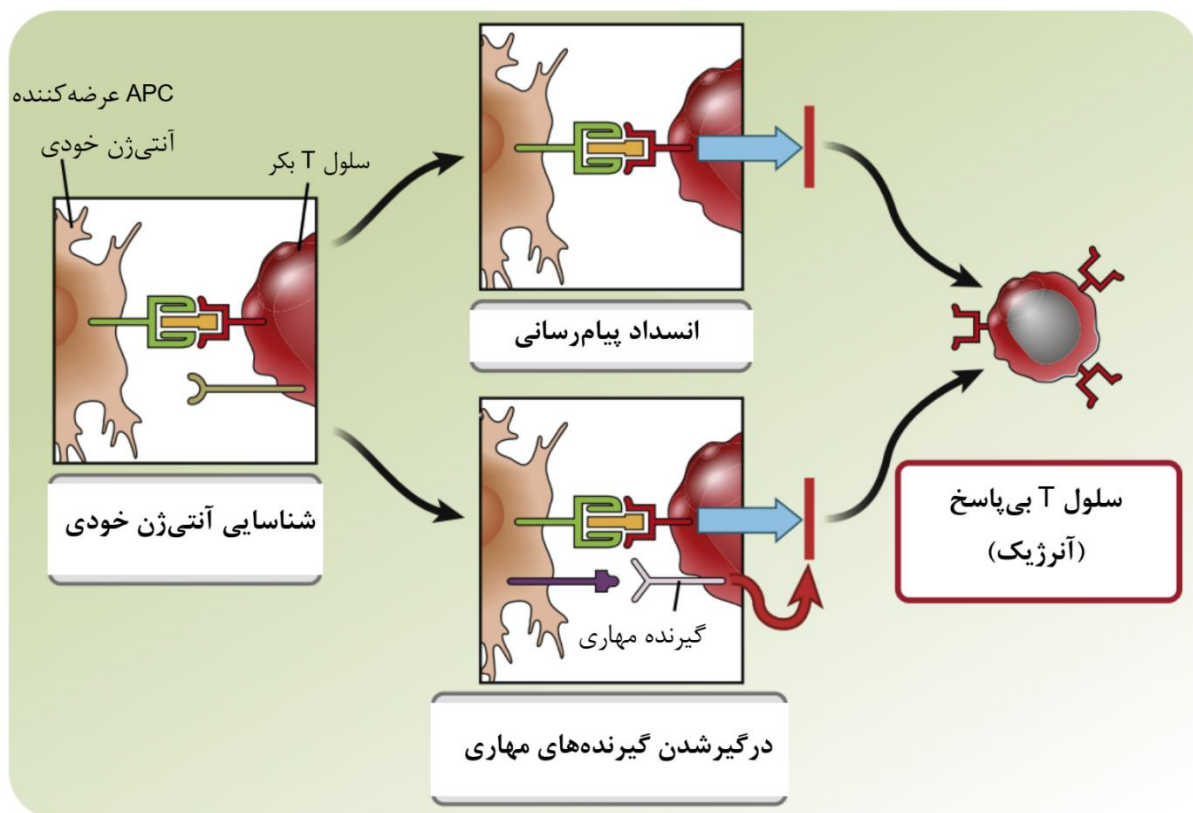
آنرژی

آنرژی در سلول های T به بی پاسخی عملکردی طولانی مدت اطلاق می شود که هنگام شناسایی آنتی ژن های خودی القا می گردد (شکل ۴-۹). همان گونه که پیش تر اشاره شد، آنتی ژن های خودی، به طور طبیعی با سطوح پایینی از کمک محرک ها عرضه می شوند. اعتقاد بر این است که شناسایی آنتی ژن بدون تحریک کمکی کافی، اساس القای آنرژی به واسطه سازوکارهایی است که در ادامه توصیف می شوند. سلول های آنرژیک، هرچند بقا می یابند، اما توانایی پاسخ به آنتی ژن را ندارند.

دو سازوکار شناخته شده در القای آنرژی عبارتند از: پیام رسانی غیرطبیعی کمپلکس TCR و ارائه سیگنال های مهاری از گیرنده هایی غیر از TCR.

- زمانی که سلول های T آنتی ژن را بدون تحریک کمکی شناسایی می کنند، ممکن است کمپلکس TCR توانایی انتقال سیگنال های فعال کننده را از دست بدهد. در برخی موارد، این ناتوانی در انتقال سیگنال فعال کننده با فعال شدن یوبی کوئیتین لیگازها مرتبط است که با تغییر پروتئین های پیام رسان، آنها را هدف تخریب داخل سلولی توسط پروتئازها قرار می دهند.

- سلول‌های T ممکن است با شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی، ترجیحاً از یکی از گیرنده‌های مهاری خانواده CD۲۸ یعنی CTLA-۴ (CD۱۵۲) یا PD-۱ (CD۲۷۹) استفاده کنند که در فصل پنج معرفی شدند. سلول‌های T آن‌ترژیک ممکن است سطوح بالاتری از این گیرنده‌های مهاری بیان کنند که بعداً پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن را مهار می‌کنند.



شکل ۹-۴) آن‌ترژی سلول T. چنانچه سلول T بدون تحریک کمکی قوی آنتی‌ژن را شناسایی کند، ممکن است TCR توانایی انتقال سیگنال‌های فعال‌کننده را از دست بدهد و یا ممکن است سلول T گیرنده‌های مهاری مانند CTLA-۴ و PD-۱ را درگیر کند که فعال‌سازی را مهار می‌کنند. سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن: APC.

تنظیم پاسخ‌های سلول T به واسطه گیرنده‌های مهاری

پاسخ‌های ایمنی تحت تأثیر تعادل بین درگیر شدن گیرنده‌های فعال‌کننده و مهارکننده قرار دارند. این دیدگاه در مورد لئفوسیت‌های B و T و سلول‌های کشنده طبیعی اثبات شده است. در سلول‌های T، گیرنده‌های اصلی فعال‌کننده عبارتند از: کمپلکس TCR و گیرنده‌های کمک‌تحریکی مانند CD۲۸ (فصل پنج را ببینید) و شناخته‌شده‌ترین گیرنده‌های مهاری نیز، CTLA-۴ و PD-۱ هستند (شکل ۹-۵).

- **CTLA-۴** به‌صورت گذرا، در سطح سلول‌های $CD4^+$ T فعال شده و به‌صورت دائم در سطح سلول‌های T تنظیمی (توضیح در ادامه) بیان می‌شود. عملکرد آن سرکوب سلول‌های T پاسخ‌دهنده است و با مسدود کردن و حذف مولکول‌های B۷ از سطح APC و بنابراین، کاهش تحریک کمکی CD۲۸ و جلوگیری از فعال شدن سلول‌های T عمل می‌کند. انتخاب بین درگیر شدن CTLA-۴ یا CD۲۸ توسط میل‌پیوندی آنها برای B۷ و سطح بیان B۷ تعیین می‌گردد. CTLA-۴ نسبت به CD۲۸ میل‌پیوندی بالاتری برای مولکول‌های B۷ دارد؛ بنابراین، به‌طور محکم متصل می‌شود و از اتصال CD۲۸ ممانعت می‌کند. این رقابت، به‌ویژه زمانی مؤثر است که سطح B۷ پایین است (زمانی که APCها آنتی‌ژن‌های خودی و احتمالاً توموری را عرضه می‌کنند). در این موقعیت‌ها، گیرنده‌ای که با ارجحیت درگیر می‌شود، CTLA-۴ مسدودکننده و دارای میل‌پیوندی بالاست. به هر حال، زمانی که سطح B۷ بالاست (مانند عفونت)، تمام لیگاندها توسط CTLA-۴ اشغال نمی‌شوند و برخی از آنها در دسترس CD۲۸ فعال‌کننده و دارای میل‌پیوندی پایین نیز قرار می‌گیرند که به تحریک کمکی سلول‌های T منجر می‌شود.
- **PD-۱**، پس از تحریک آنتی‌ژنی، در سطح سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T بیان می‌شود. دم‌سیتوپلاسمی آن دارای موتیف‌های مهار پیام‌رسانی است. این موتیف‌ها حاوی واحدهای تیروزینی هستند که با شناسایی لیگاندهای PD-L۱ یا PD-L۲ فسفریله می‌شوند. به‌محض فسفریلاسیون،

يك تيروزين فسفاتاز به اين تيروزينها متصل مي شود كه سيگنال هاي فعال كننده وابسته به كيناز را كه از CD28 و TCR مخابره مي شوند، مهار مي كند (شكل ٩-٥ را ببينيد). از آنجايي كه با فعال شدن مزمن سلول هاي T، بيان PD-1 در سطح آنها افزايش مي يابد و سايتوكاين هاي توليد شده در طول التهاب طولاني مدت نيز، بيان ليگاندهاى آن را افزايش مي دهند، اين مسير در شرايط تحريك مكرر يا مزمن آنتي ژنى بيشترين فعاليت را دارد. چنين موقعيتي ممكن است در پاسخ به عفونت هاي مزمن، تومورها و آنتي ژن هاي خودي رخ دهد؛ زماني كه سلول هاي T بيان كننده PD-1 با ليگاندها در سطح سلول هاي عفوني، توموري و يا APC برخورد مي كنند.

يكي از مؤثرترين کاربردهاى درمانى شناخت گيرنده هاي مهاري، درمان بيماران مبتلا به سرطان با استفاده از آنتي بادي هاي مسدود كننده اين گيرنده هاست. اين درمان به افزايش پاسخ ايمنى ضد تومور و پسرقت تومور در گروه قابل توجهي از بيماران منجر مي شود (فصل ده را ببينيد). اين نوع درمان انسداد نقاط بازرسى^٨ ناميده مي شود، زيرا گيرنده هاي مهاري به منزله نقاط بازرسى براي پاسخ هاي ايمنى هستند كه با درمان مسدود مي شوند (به عبارت ديگر؛ ترمز پاسخ هاي ايمنى حذف مي شود). همان گونه كه انتظار مي رود، بيماران درمان شده با مسدود كننده هاي نقاط بازرسى، اغلب واكنش هاي خود ايمنى ايجاد مي كنند كه مؤيد فعاليت مداوم اين گيرنده ها در كنترل سلول هاي T خودواكنشگر است. در افراد نادري كه به دليل جهش در يكي از آلل هاي ژن CTLA-4، بيان آن پايين است، التهاب چند اندامي (و نقص بارز در توليد آنتي بادي؛ با دليل نامشخص) ايجاد مي شود.

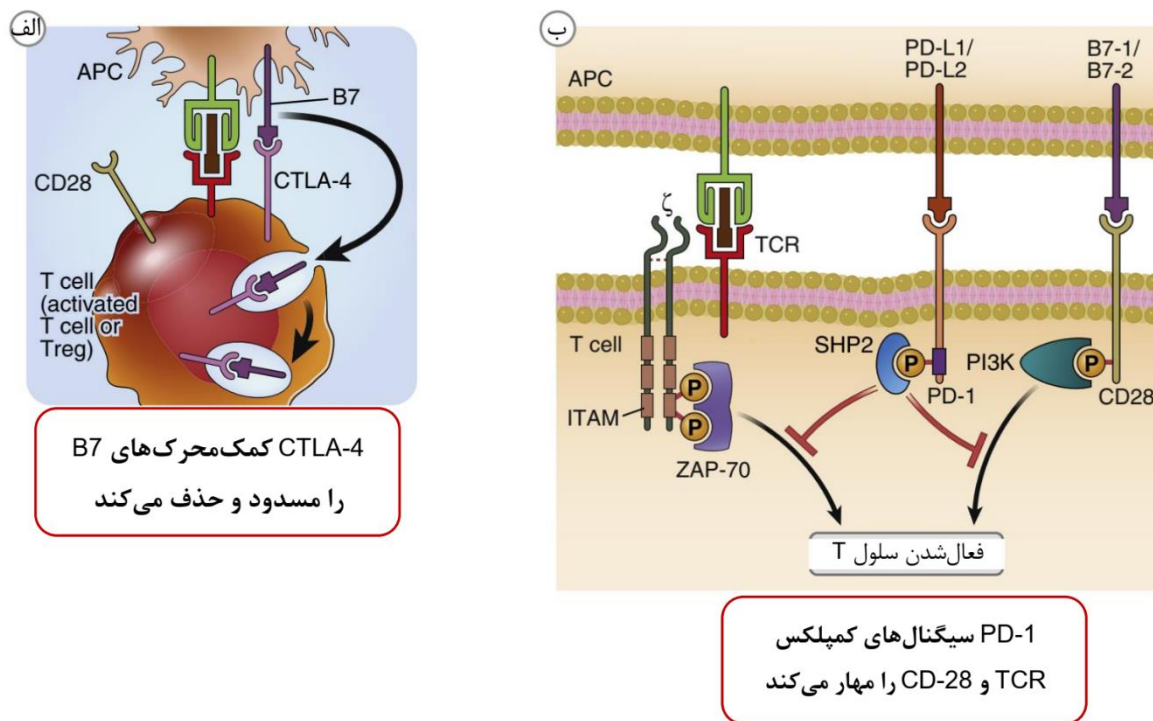
علاوه بر CTLA-4 و PD-1، گيرنده هاي ديگري نيز در سطح سلول هاي T شناسايي شده اند كه پاسخ هاي ايمنى را مهار مي كنند و به عنوان هدف درمان انسداد نقاط بازرسى در حال ارزيايي هستند. برخي از اين گيرنده ها عضو خانواده گيرنده TNF يا ساير خانواده هاي پروتئيني هستند. نقش اين گيرنده ها در حفظ تحمل به آنتي ژن هاي خودي به خوبي مشخص نشده است.

سر كوب ايمنى توسط سلول هاي T تنظيمي

سلول هاي T تنظيمي با شناسايي آنتي ژن هاي خودي در تيموس يا بافت هاي محيطي ايجاد مي شوند و فعال شدن لنفوسيت هاي بالقوه خطرناك اختصاصي آنتي ژن هاي خودي را سر كوب مي كنند (شكل ٩-٦). اغلب سلول هاي T تنظيمي خودواكنشگر، احتمالاً در تيموس ايجاد مي شوند (شكل ٩-٢ را ببينيد)، اما ممكن است از اندام هاي لنفي محيطي نيز منشأ بگيرند. اغلب سلول هاي T تنظيمي، CD4⁺ هستند و سطوح بالايي از CD25 (زنجيره آلفاي IL-2R) و فاكتر رونويسي Foxp3 بيان مي كنند. Foxp3 براي تكامل و عملکرد آنها ضروري است. جهش در ژن كد كننده Foxp3 در انسان و موش، يك بيماري خود ايمنى منتشر چند اندامي ايجاد مي كند كه در انسان IPEX^٩ ناميده مي شود و مؤيد اهميت سلول هاي T تنظيمي Foxp3⁺ در حفظ تحمل به خود است.

checkpoint blockade ^٨

immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome ^٩



PD-1	CTLA-4	ج
بافت‌های محیطی	اندام‌های لنفی ثانویه	جایگاه اصلی عملکرد
فاز اجرایی	الفا (آماده‌سازی)	مرحله‌ای که پاسخ ایمنی مهار می‌شود
$CD8^+ > CD4^+$	$CD4^+$ مشابه یا بیش از $CD8^+$	نوع سلولی که مهار می‌شود
اغلب سلول‌های T فعال شده	Treg، سلول‌های T فعال شده	گسترش سلولی
مهار پیام‌رسانی CD28 و TCR: با فعال کردن فسفاتاز سیگنال‌های وابسته به کیناز را مهار می‌کند	مهارکننده رقابتی تحریک کمکی CD28 با اتصال قوی به B7 و حذف آن از سطح APC	سیگنال‌های اصلی که مهار می‌شوند
خیر	بله	نقش در سرکوب پاسخ ایمنی به واسطه Treg

شکل ۵-۹) مکانیسم عمل و ویژگی‌های PD-1 و CTLA-4. الف) CTLA-4 یک مهارکننده رقابتی میانکنش CD28-B7 است. ب) PD-1 فسفاتازی را فعال می‌کند که سیگنال‌های TCR و CD28 را مهار می‌کند. ج) برخی تفاوت‌های اصلی بین مولکول‌های نقاط بازرسی خلاصه‌شده‌اند. APC: سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن؛ TCR: گیرنده سلول T.

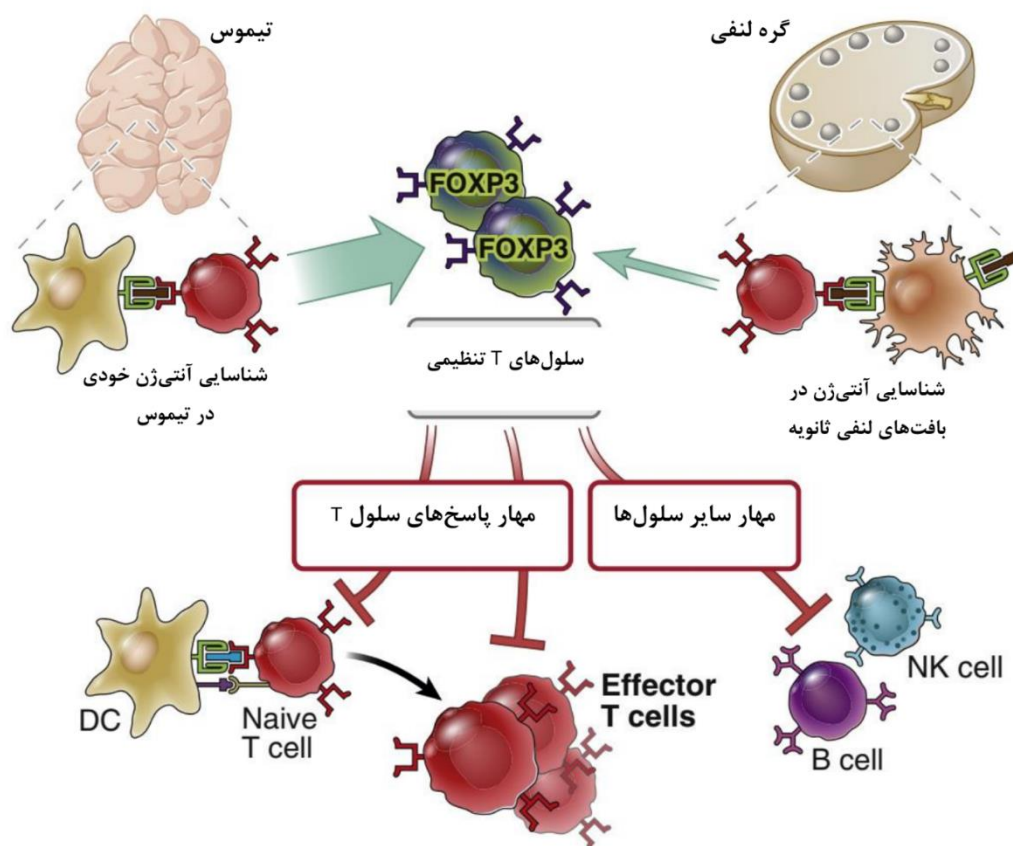
بقا و عملکرد سلول‌های T تنظیمی به IL-2 وابسته است، چراکه حذف ژن‌های IL-2 یا گیرنده آن در موش و همچنین، جهش‌های هومو زیگوت در زنجیره‌های آلفا و بتای IL-2R در انسان، سبب بیماری خودایمن شدید می‌شود. به خاطر بیاورید که در **فصل پنج**، IL-2 به‌عنوان سایتوکاینی تولیدشده از سلول‌های T فعال‌شده با آنتی‌ژن معرفی شد که تکثیر این سلول‌ها را تحریک می‌کند؛ بنابراین، IL-2 سایتوکاینی با دو نقش متضاد است: با تحریک تکثیر سلول T، پاسخ‌های ایمنی را پیش می‌برد و با حفظ سلول‌های T تنظیمی عملکردی، پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کند. کارآزمایی‌های بالینی متعددی در حال ارزیابی قابلیت IL-2 در تنظیم و کنترل واکنش‌های ایمنی آسیب‌زا مانند التهاب همراه با بیماری‌های خودایمن و رد پیوند هستند.

TGF- β نیز، احتمالاً به واسطه تحریک بیان Foxp3، در تولید سلول‌های T تنظیمی دخیل است. انواع زیادی از سلول‌ها توانایی تولید TGF- β را دارند، اما منبع TGF- β برای القای سلول‌های T تنظیمی در تیموس و بافت‌های محیطی مشخص نیست.

سلول‌های T تنظیمی ممکن است با چند سازوکار پاسخ‌های ایمنی را سرکوب کنند:

- برخی سلول‌های تنظیمی سایتوکاین‌هایی مانند TGF- β و IL-10 تولید می‌کنند که فعال شدن سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها را مهار می‌کنند.
- سلول‌های تنظیمی CTLA-4 بیان می‌کنند که همان‌گونه که پیش‌تر اشاره شد، مولکول‌های BV ساخته‌شده توسط APCها را مسدود یا حذف می‌کند و APCها را در تأمین تحریک کمکی از طریق CD28 و فعال کردن سلول‌های T ناتوان می‌کند.
- سلول‌های T تنظیمی به‌موجب سطح بالای بیان IL-2R، ممکن است به فاکتور رشد ضروری سلول‌های T متصل شوند و آن را مصرف کنند و به‌این‌ترتیب، فراهمی آن را برای سلول‌های T پاسخ‌دهنده کاهش دهند.

بیشترین توجه به سلول‌های T تنظیمی تا حدی از این فرضیه نشئت‌گرفته است که ناهنجاری‌های موجود در برخی بیماری‌های خودایمن انسان ناشی از عملکرد ناقص این سلول‌ها یا مقاومت سلول‌های T پاتوژنیک به تنظیم است. همچنین، توجه فزاینده‌ای به سلول‌درمانی با استفاده از سلول‌های T تنظیمی برای درمان بیماری پیوند علیه میزبان، رد پیوند و اختلالات خودایمن معطوف شده است.

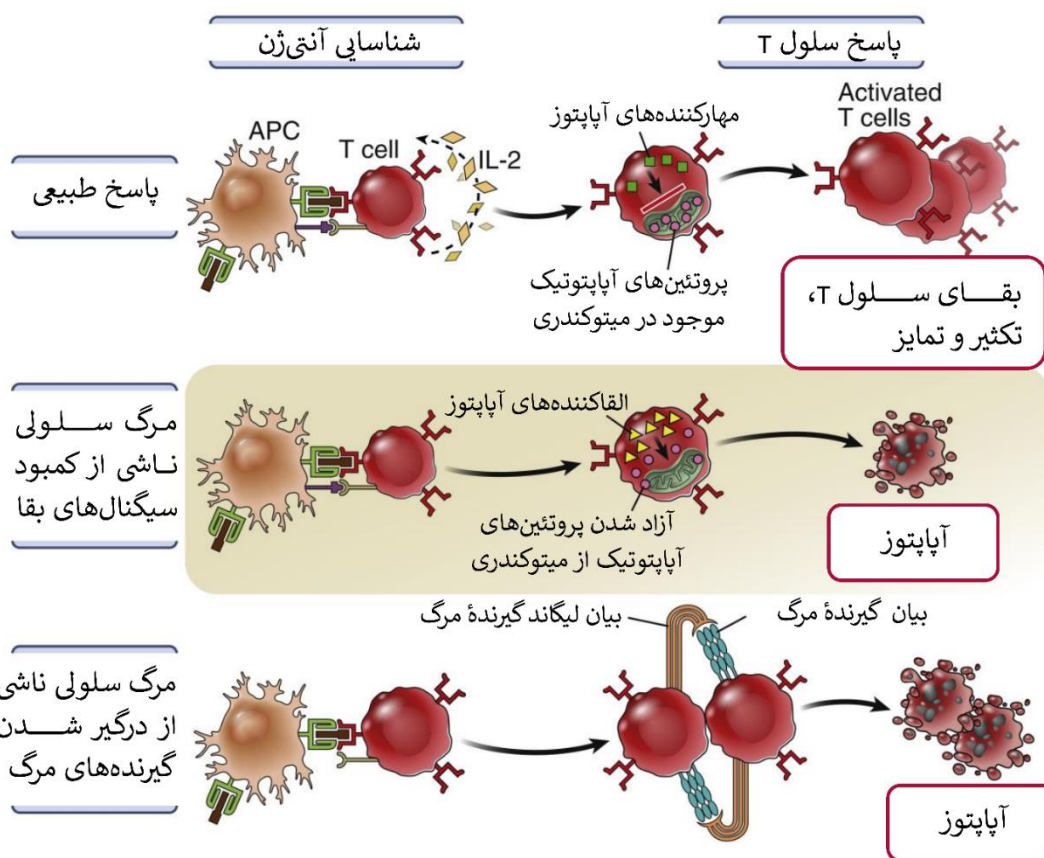


شکل ۹-۶) تکامل و عملکرد سلول‌های T تنظیمی. سلول‌های T CD4⁺ که آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند، ممکن است در تیموس یا بافت‌های محیطی، در فرایندی وابسته به فاکتور رونویسی Foxp3، به سلول‌های تنظیمی تمایز یابند. (پیکان بزرگ‌تر از تیموس، در مقایسه با بافت‌های محیطی، نشان می‌دهد که احتمالاً اغلب این سلول‌ها از تیموس منشأ می‌گیرند). این سلول‌های تنظیمی، به‌واسطه سازوکارهای وابسته به تماس یا با ترشح سایتوکاین‌های مهارکننده پاسخ‌های سلول T از فعال شدن سلول‌های T بکر و تمایز آنها به سلول‌های اجرایی ممانعت می‌کنند. تولید و حفظ سلول‌های T تنظیمی نیازمند IL-2 است (نشان داده نشده است). DC: سلول دندریتیک؛ NK cell: سلول کشنده طبیعی.

حذف: آپاپتوز لنفوسیت‌های T بالغ

شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی ممکن است مسیرهای آپاپتوز را راه‌اندازی کند که لنفوسیت‌های خودواکنشگر را حذف می‌کند (شکل ۷-۹). آنتی‌ژن‌های خودی، احتمالاً با دو سازوکار سبب مرگ لنفوسیت‌های T می‌شوند:

- شناسایی آنتی‌ژن در سلول‌های T سبب تولید پروتئین‌های پیش‌برنده آپاپتوز می‌شود که با القای نشت پروتئین‌های میتوکندریایی مانند سیتوکروم C و فعال شدن کاسپازهای سیتوزولی به آپاپتوز منجر می‌شوند. در پاسخ‌های ایمنی طبیعی، تحریک کمکی و فاکتورهای رشد تولیدشده در طول پاسخ‌ها پروتئین‌های ضد آپاپتوز را القا می‌کنند که با فعالیت پیش‌برنده آپاپتوز مقابله می‌کنند. باین‌حال، آنتی‌ژن‌های خودی که بدون تحریک کمکی قوی شناسایی می‌شوند، تولید پروتئین‌های ضد آپاپتوز را تحریک نمی‌کنند و کمبود نسبی سیگنال‌های بقا موجب مرگ سلول‌های شناسایی‌کننده این آنتی‌ژن‌ها می‌شود.
- شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی ممکن است به بیان هم‌زمان گیرنده‌های مرگ و لیگاند آنها منجر شود. میانکنش لیگاند - گیرنده، سیگنال‌هایی تولید می‌کند که فعال شدن کاسپازها و آپاپتوز را به اوج می‌رسانند. FAS (CD۹۵) و FASL شناخته‌شده‌ترین لیگاند - گیرنده مرگ دخیل در تحمل به خود هستند. گیرنده FAS در سطح بسیاری از سلول‌ها و FASL اغلب در سطح سلول‌های T فعال شده بیان می‌شود.

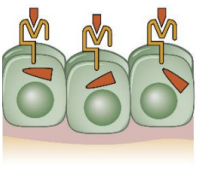


(شکل ۷-۹) سازوکارهای آپاپتوز در سلول‌های T. سلول‌های T با ترشح IL-۲، بیان پروتئین‌های ضد آپاپتوز (پیش‌ران بقا)، تکثیر شدن و تمایز یافتن، به آنتی‌ژن عرضه‌شده توسط APC‌های طبیعی پاسخ می‌دهند. پروتئین‌های ضد آپاپتوز، رها شدن واسطه‌های آپاپتوز از میتوکندری را مهار می‌کنند. شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی بدون تحریک کمکی، توسط سلول‌های T ممکن است موجب کاهش نسبی پروتئین‌های ضد آپاپتوز داخل سلولی و افزایش پروتئین‌های پیش‌برنده آپاپتوز شود که با القای رها شدن واسطه‌های آپاپتوز از میتوکندری سبب مرگ سلول می‌شوند (مرگ القاشده با مسیر میتوکندریایی [داخلی] آپاپتوز). شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی ممکن است سبب بیان گیرنده‌های مرگ و لیگاند آنها مانند FAS و FASL در سطح لنفوسیت‌ها شود. درگیر شدن این گیرنده‌ها به آپاپتوز سلول از طریق مسیر گیرنده مرگ (خارجی) منجر می‌شود.

شواهد به دست آمده از مطالعات ژنتیکی از نقش آپتوز در تحمل به خود حمایت می کنند. حذف مسیر میتوکندریایی آپتوز در موش به ناتوانی در حذف سلول های T خودواکنشگر در تیموس و بافت های محیطی منجر می شود. موش های حامل جهش در ژن های FAS و FasL و همچنین، کودکان دارای جهش در ژن FAS به بیماری های خودایمن وابسته به تجمع لنفوسیتی مبتلا می شوند. کودکان دارای جهش در کاسپازهای پایین دست مسیر FAS یعنی کاسپازهای ۸ و ۱۰ نیز، بیماری های خودایمن مشابهی ایجاد می کنند. این بیماری ها که سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمن^{۱۰} (ALPS) نامیده می شوند، تنها نمونه های شناخته شده از اختلالات خودایمن ناشی از نقص آپتوز هستند و در انسان به ندرت دیده می شوند.

آنتی ژن های خودی در چندین مسیر با آنتی ژن های میکروبی بیگانه تفاوت دارند که در انتخاب بین القای تحمل یا فعال شدن، توسط آنتی ژن های خودی و بیگانه دخیل اند (شکل ۸-۹).

- آنتی ژن های خودی در تیموس حضور دارند و در آنجا تولید سلول های T تنظیمی و حذف را القا می کنند. در مقابل، اغلب آنتی ژن های میکروبی تمایلی به حضور در تیموس ندارند، زیرا به طور معمول، در محل ورود به دام می افتند و به اندام های لنفی محیطی منتقل می شوند (فصل سه را ببینید).
- آنتی ژن های خودی توسط APC های در حال استراحت (فاقد کمک محرک یا دارای مقادیر اندک) و در غیاب ایمنی ذاتی عرضه می شوند که به نفع القای آنرژي، مرگ و یا سرکوب سلول های T توسط سلول های T تنظیمی است. در مقابل، میکروب ها واکنش های ایمنی ذاتی را برمی انگیزند که به بیان کمک محرک ها و سایتوکاین هایی منجر می شود که سبب پیشبرد تکثیر و تمایز سلول های T به سلول های اجرایی می شوند.
- آنتی ژن های خودی در سراسر زندگی حضور دارند و بنابراین، ممکن است TCR را به صورت مکرر و یا طولانی مدت درگیر کنند که این شرایط نیز سبب پیشبرد آنرژي، آپتوز و تکامل سلول های T تنظیمی می شود.

ویژگی آنتی ژن	آنتی ژن های خودی تحمل زا	آنتی ژن های یگانه ایمنی زا
		
موقعیت آنتی ژن	حضور (برخی آنتی ژن های خودی) در اندام های زایا گزینش منفی و سایر سازوکارهای تحمل مرکزی را القا می کنند	حضور (اغلب آنتی ژن های میکروبی) در خون و بافت های محیطی امکان تغلیظ آنها را در اندام های لنفی محیطی فراهم می کند
تحریک کمکی همراه	کمبود کمک محرک ها ممکن است به آنرژي سلول T، آپتوز، تکامل Treg و یا حساسیت به سرکوب ناشی از Treg منجر شود	بیان کمک محرک ها بقا و فعال شدن لنفوسیت ها را تحریک می کند
طول بازه زمانی مواجهه با آنتی ژن	حضور مادام العمر؛ درگیر شدن طولانی مدت TCR ممکن است آنرژي یا آپتوز القا کند	مواجهه کوتاه مدت با آنتی ژن های میکروبی نمایانگر پاسخ ایمنی مؤثر است

شکل ۸-۹) ویژگی آنتی ژن های پروتئینی که انتخاب بین تحمل و فعال شدن سلول های T را تحت تأثیر قرار می دهند. در این تصویر برخی ویژگی های آنتی ژن های خودی و بیگانه (مانند پروتئین های میکروبی) خلاصه شده است که تعیین می کنند چرا آنتی ژن های خودی تحمل القا می کنند و آنتی ژن های میکروبی پاسخ های ایمنی وابسته به سلول T را تحریک می کنند. TCR: گیرنده سلول T؛ Treg: سلول T تنظیمی.

تحمل در لنفوسیت‌های B

پلی‌ساکاریدها، لیپیدها و نوکلئیک‌اسیدهای خودی آنتی‌ژن‌های مستقل از T هستند که توسط سلول‌های T شناسایی نمی‌شوند. جلوگیری از تولید اتوآنتی‌بادی علیه این آنتی‌ژن‌ها مستلزم القای تحمل در سلول‌های B است. پروتئین‌های خودی ممکن است به خاطر تحمل در سلول‌های B و T کمکی، پاسخ اتوآنتی‌بادی ایجاد نکنند. به نظر می‌رسد بیماری‌های وابسته به تولید اتوآنتی‌بادی مانند لوپوس اریتماتوز منتشر (SLE) از تحمل ناقص هم در لنفوسیت‌های B و هم T کمکی ناشی می‌شوند.

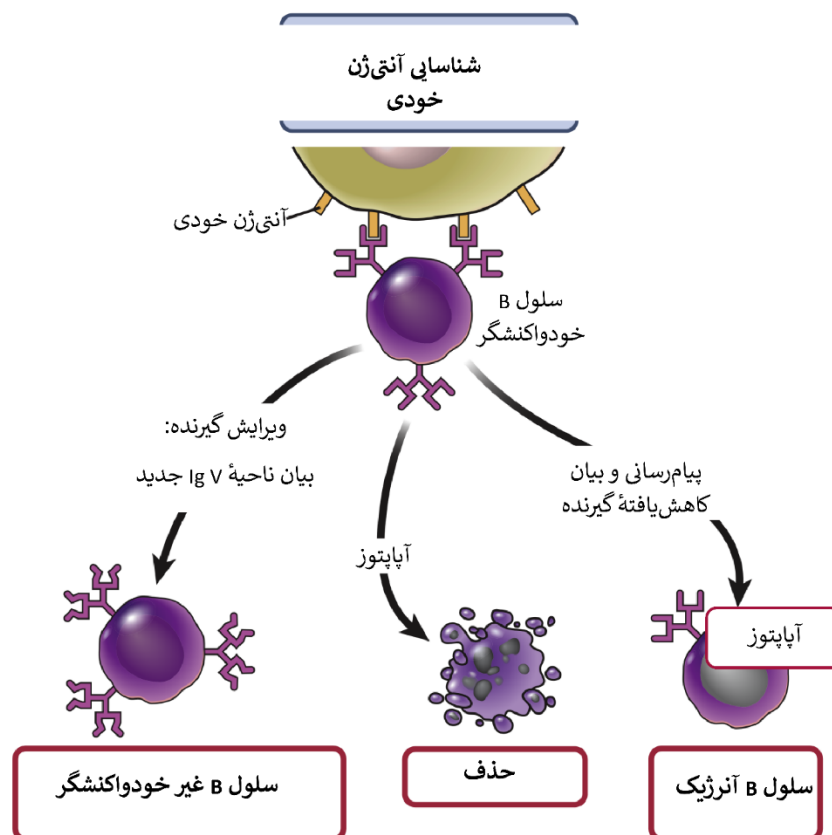
تحمل مرکزی سلول B

زمانی که لنفوسیت‌های B در مغزاستخوان با آنتی‌ژن‌های خودی میانکنش قوی می‌دهند، سلول‌های B اختصاصیت گیرنده خود را تغییر می‌دهند (ویرایش گیرنده^{۱۱}) یا می‌میرند (حذف) (شکل ۹-۹).

- **ویرایش گیرنده:** سلول‌های B نابالغ در مرحله‌ای از بلوغ در مغزاستخوان قرار دارند که ژن‌های ایمونوگلوبولین را بازآرایی کرده‌اند، IgM بیان می‌کنند و ژن‌های RAG بیان‌کنندهٔ ریکامبیناز خاموش شده‌اند. چنانچه این سلول‌ها آنتی‌ژن‌های خودی را در مغزاستخوان شناسایی کنند، ممکن است دوباره ژن‌های RAG را بیان کنند، بازآرایی ژن زنجیرهٔ سبک را از سر بگیرند و یک زنجیرهٔ سبک جدید بیان کنند (فصل چهار را ببینید). به دلیل حذف برخی قطعات در طول بازآرایی اولیه، ژن زنجیرهٔ سنگین بازآرایی نمی‌شود. زنجیرهٔ سبک جدید با زنجیرهٔ سنگین قبلی همراه می‌شود تا یک گیرندهٔ آنتی‌ژنی جدید تولید کند که ممکن است دیگر آنتی‌ژن خودی را شناسایی نکند. این فرایند تغییر اختصاصیت گیرندهٔ آنتی‌ژنی، **ویرایش گیرنده** نامیده می‌شود و احتمال خروج سلول‌های B خودواکنشگر بالقوه خطرناک را از مغزاستخوان کاهش می‌دهد. تخمین زده می‌شود که ۵۰-۲۵ درصد از سلول‌های B بالغ موجود در یک فرد سالم تحت ویرایش گیرنده قرار گرفته باشند. (شواهدی دال بر ویرایش گیرنده در سلول‌های T وجود ندارد).
- **حذف:** چنانچه ویرایش گیرنده با شکست مواجه شود، سلول‌های B نابالغی که آنتی‌ژن‌های خودی را با قدرت شناسایی می‌کنند، سیگنال‌های مرگ را دریافت می‌کنند و از طریق آپاپتوز می‌میرند. این فرایند حذف سلول‌های B نابالغ، مشابه گزینش منفی لنفوسیت‌های T نابالغ است. همانند سلول‌های T، گزینش منفی در سلول‌های B نیز، لنفوسیت‌هایی را حذف می‌کند که برای آنتی‌ژن‌های خودی محلول یا غشایی فراوان و اغلب با بیان گسترده، گیرنده‌هایی با میل پیوندی بالا بیان می‌کنند.
- **آنرژي:** برخی آنتی‌ژن‌های خودی مانند پروتئین‌های محلول ممکن است با میل پیوندی تام^{۱۲} پایین در مغزاستخوان شناسایی شوند. سلول‌های B اختصاصی این آنتی‌ژن‌ها زنده می‌مانند، اما بیان گیرندهٔ آنتی‌ژنی آنها کاهش می‌یابد و از لحاظ عملکردی بی‌پاسخ (آنرژیک) می‌شوند.

^{۱۱} Receptor editing

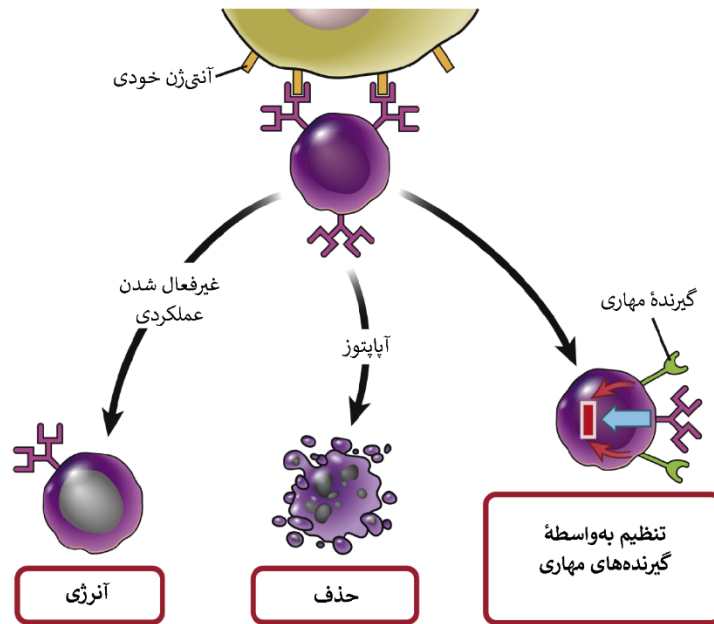
^{۱۲} Avidity



شكل ٩-٩) تحميل مركزى در لنفوسيت هاى B نابالغ. يك سلول B نابالغ كه آنتى ژن خودى را در مغزاستخوان شناسايى مى كند، گيرنده آنتى ژنى خود را تغيير مى دهد (ويرايش گيرنده)، با آپاتوز مى ميرد (حذف يا گزينش منفى) و يا بيان گيرنده آنتى ژنى را كاهش مى دهد و از لحاظ عملکردى بى پاسخ مى شود. Ig: ايمونوگلوبولين.

تحميل محيطى سلول B

لنفوسيت هاى B بالغ كه در بافت هاى لنفى محيطى با آنتى ژن هاى خودى برخورد مى كنند، از پاسخ به آنتى ژن در مانده مى شوند (شكل ١٠-٩). بر اساس يك فرضيه، چنانچه سلول هاى B، بدون كمك سلول هاى T (زيرا سلول هاى T حذف يا متحمل شده اند) آنتى ژن پروتئينى را شناسايى كنند، انتقال پيام از گيرنده آنتى ژنى آنها مسدود مى شود و به اين ترتيب، آنرژيك مى شوند. سلول هاى B آنرژيك ممكن است فوليكول هاى لنفى را ترك كنند و متعاقباً از فوليكول مستثنا شوند. اين سلول ها ممكن است به علت عدم دريافت محرک هاى بقا بميرند. سلول هاى B كه آنتى ژن هاى خودى را در محيط شناسايى مى كنند نيز، ممكن است دچار آپاتوز شوند و يا در گير شدن گيرنده هاى مهارى در سطحشان مانع از فعال شدن آنها شود. همان گونه كه پيش تر اشاره شد، سلول هاى T تنظيمى نيز، ممكن است در تحميل لنفوسيت هاى B دخيل باشند.



شکل ۱۰-۹) تحمل محیطی در لنفوسیت‌های B. یک سلول B بالغ که آنتی‌ژن خودی را بدون کمک سلول T شناسایی می‌کند، از لحاظ عملکردی غیرفعال می‌شود و از پاسخ دادن به آنتی‌ژن درمانده (آنرژیک) می‌شود، با آپاتوز می‌میرد (حذف) و یا درگیر شدن گیرنده‌های مهاری مانع از فعال شدن آن می‌شود.

تحمل به میکروب‌های کامنسال و آنتی‌ژن‌های جنینی

پیش از اتمام مبحث سازوکارهای تحمل ایمنولوژیک، خالی از فایده نیست که به دو نوع دیگر از آنتی‌ژن‌ها نیز اشاره کنیم که هرچند خودی نیستند، اما توسط سلول‌ها یا بافت‌هایی تولید می‌شوند که لازم است سیستم ایمنی نسبت به آنها متحمل شود. این آنتی‌ژن‌ها محصولات میکروب‌های کامنسال همزیست با انسان و آنتی‌ژن‌های پدري جنین هستند. همزیستی با این آنتی‌ژن‌ها اغلب به همان سازوکارهای حفظ تحمل محیطی به آنتی‌ژن‌های خودی وابسته است.

تحمل به میکروب‌های کامنسال در پوست و روده

میکروبیوم افراد سالم شامل تقریباً 10^{14} باکتری و ویروس است (یعنی ۱۰ برابر سلول‌های هسته‌دار انسان؛ از این رو، میکروب‌شناسان معتقدند ما تنها ۱۰ درصد انسان و ۹۰ درصد میکروب هستیم!). این میکروب‌ها در مجاری تنفسی و گوارشی و سطح پوست ساکن هستند و در این اندام‌ها عملکردهایی ضروری انجام می‌دهند. به عنوان مثال؛ باکتری‌های طبیعی در دستگاه گوارش به هضم و جذب غذا و ممانعت از رشد بیش از حد میکروارگانیسم‌های بالقوه خطرناک کمک می‌کنند. لنفوسیت‌های بالغ موجود در این اندام‌ها، توانایی شناسایی ارگانیسم‌ها را دارند، اما در برابر آنها واکنش نمی‌دهند؛ بنابراین، میکروب‌ها حذف نمی‌شوند و التهاب آسیب‌زا نیز ایجاد نمی‌گردد. چندین سازوکار در دستگاه گوارش، مسئول ناتوانی سیستم ایمنی سالم در واکنش علیه میکروب‌های کامنسال هستند، از جمله؛ وفور سلول‌های T تنظیمی تولیدکننده IL-۱۰ و یک ویژگی غیرمعمول سلول‌های دندریتیک روده‌ای مبنی بر اینکه پیام‌دهی برخی TLRها به مهار و نه فعال شدن آنها منجر می‌شود. علاوه بر این، بسیاری از باکتری‌های کامنسال، به واسطه اپی‌تلیوم، از سیستم ایمنی روده‌ای جدا هستند. سازوکارهایی که تحمل به باکتری‌های کامنسال پوست را حفظ می‌کنند، به خوبی شناخته نشده‌اند.

تحمل به آنتی‌ژن‌های جنینی

سیر تکاملی تشکیل جفت در پستانداران، امکان بلوغ جنین پیش از تولد را فراهم می‌کند، اما این مسئله را نیز ایجاد می‌کند که آنتی‌ژن‌های پدري بیان‌شده در جنین که برای مادر بیگانه هستند، باید توسط سیستم ایمنی مادر باردار تحمل شوند. یکی از سازوکارهای این تحمل، تولید سلول‌های T تنظیمی Foxp3^+ محیطی است که برای آنتی‌ژن‌های پدري اختصاصیت دارند. در واقع، در طول تکامل پستانداران، تشکیل جفت همبستگی قوی با توانایی

توليد سلول هاى T تنظيمى محيطى پايدار دارد. مشخص نيست كه آيا زنانى كه دچار سقط هاى مكرر مى شوند، در توليد يا حفظ اين سلول ها نقص دارند يا خير. ساير سازو كار هاى تحمل جنين عبارتند از: حذف سلول هاى التهابى از رحم باردار، عرضه ضعيف آنتى ژن در جفت و ناتوانى در ايجاد پاسخ هاى Th1 آسيب زا در رحم باردار سالم.

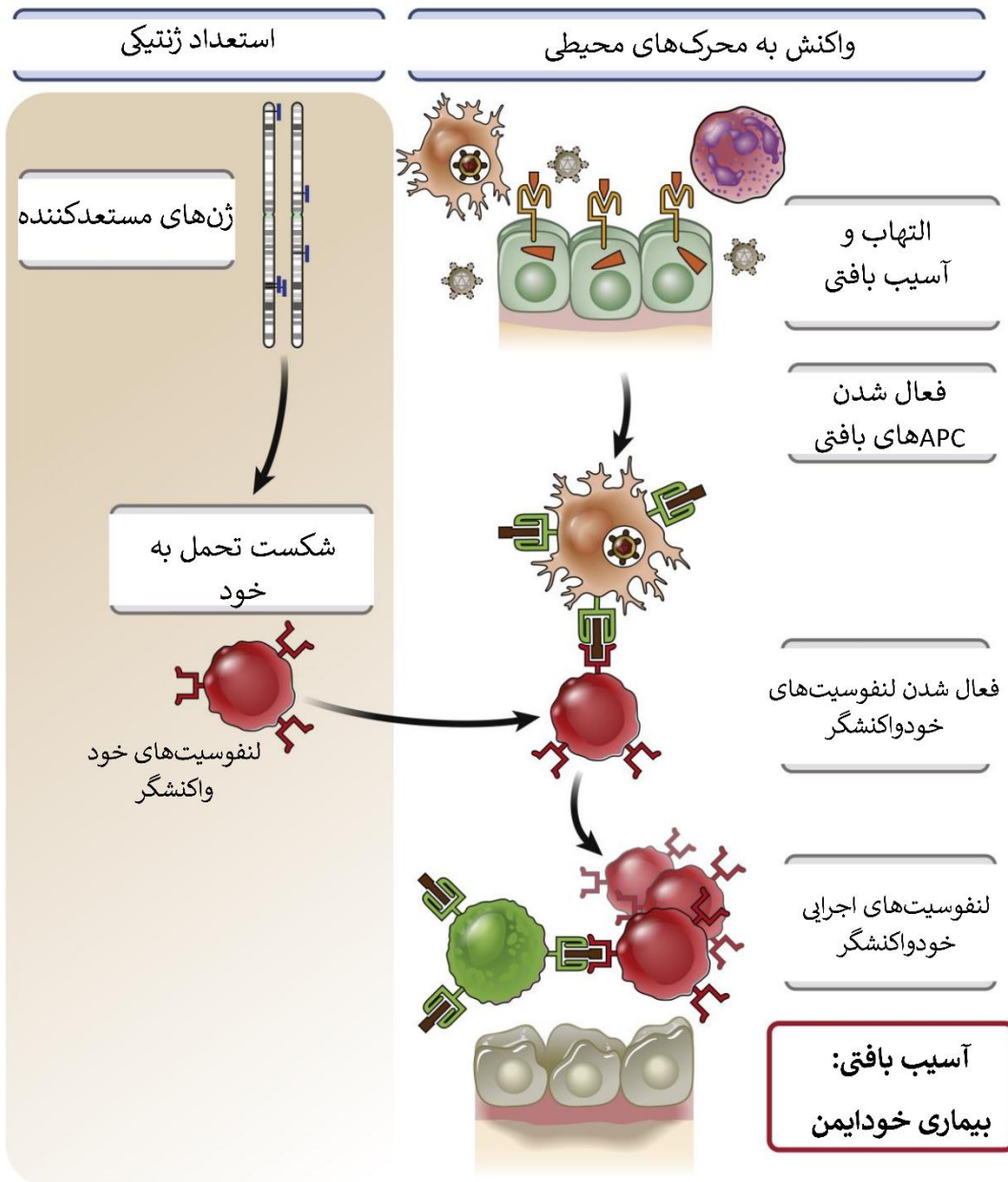
اكنون كه سازو كار هاى اصلى تحمل ايمونولوژيك توصيف شدند، به عواقب شكست تحمل به خود يعنى ايجاد خود ايمنى مى پردازيم.

خود ايمنى

خود ايمنى به عنوان پاسخ ايمنى در برابر آنتى ژن هاى خودى (اتولوگ) تعريف مى شود. خود ايمنى يك علت مهم بيمارى است؛ تخمين زده مى شود ١٠-٥ درصد از جمعيت كشور هاى توسعه يافته تحت تاثير آن قرار دارند و شيوع چندين بيمارى خود ايمنى نيز، در حال افزايش است. بيمارى هاى خود ايمنى مختلف ممكن است اختصاصى اندام باشند، به اين معنا كه تنها يك يا چند اندام محدود را تحت تاثير قرار دهند و يا اينكه منتشر باشند و تظاهرات بالينى و آسيب بافتى گسترده ايجاد كنند. آسيب بافتى در بيمارى هاى خود ايمنى ممكن است توسط آنتى باده هاى ضد آنتى ژن هاى خودى و يا به واسطه سلول هاى T واكنش دهنده به آنتى ژن هاى خودى ايجاد شود (فصل يازده را ببينيد).

عوامل اصلى در ايجاد خود ايمنى توارث ژن هاى مستعد كننده و آغاز گر هاى محيطى نظير عفونت ها هستند (شكل ١١-٩). تصور مى شود ژن هاى مستعد كننده با مسير هاى تحمل به خود تداخل مى كنند و به ماندگارى لنفوسيت هاى B و T خود واكنشگر منجر مى شوند. محر ك هاى محيطى ممكن است آسيب سلولى و بافتى و التهاب ايجاد كنند و لنفوسيت هاى خود واكنشگر را فعال كنند كه به توليد سلول هاى T اجرايى و اتو آنتى باده هاى منجر مى شود كه مسئول بيمارى خود ايمنى هستند.

على رغم شناخت فزاينده ناهنجارى هاى ايمونولوژيكى كه ممكن است به خود ايمنى منجر شوند، علت بيمارى هاى خود ايمنى رايج انسان همچنان نامشخص است. اين نا آگاهى از چندين عامل نشئت مى گيرد: بيمارى هاى خود ايمنى انسان معمولاً ناهمگون و چند عاملى هستند؛ آنتى ژن هاى خودى القاگر و هدف واكنش هاى خود ايمنى شناخته نشده اند و ممكن است ظهور بالينى بيمارى ها در فاصله اى بسيار طولانى پس از آغاز واكنش هاى خود ايمنى رخ دهد. پيشرفت هاى اخير از جمله؛ شناسايى ژن هاى وابسته به بيمارى و روش هاى بهتر براى مطالعه پاسخ هاى ايمنى در انسان، نويد بخش حل معماى خود ايمنى هستند.



شکل (۹-۱۱) سازوکارهای محتمل خودایمنی. در این مدل پیشنهادی از خودایمنی اختصاصی اندام و وابسته به سلول T، ممکن است لوکوس‌های ژنتیکی مختلف، احتمالاً به‌واسطه تأثیر بر حفظ تحمل به خود، استعداد خودایمنی را فراهم کنند. آغازگرهای محیطی مانند عفونت و سایر محرک‌های التهابی سبب پیشبرد جریان لنفوسیت‌ها به بافت‌ها، فعال شدن APC‌ها و متعاقب آن، سلول‌های T خودواکنشگر می‌شوند که به آسیب بافتی می‌انجامد.

خلاصه

- تحمل ایمنولوژیک، بی‌پاسخی اختصاصی به یک آنتی‌ژن است که بر اثر برخورد لنفوسیت‌ها با آن ایجاد می‌شود. تمام افراد به آنتی‌ژن‌های خود تحمل دارند (بی‌پاسخ هستند). تحمل در برابر آنتی‌ژن‌ها ممکن است با تجویز آنتی‌ژن در مسیر خاصی القا شود و این راهبرد ممکن است در درمان بیماری‌های ایمنولوژیک و جلوگیری از رد پیوند سودمند باشد.
- تحمل مرکزی در لنفوسیت‌های نابالغی القا می‌شود که در اندام‌های لنفی زایا با آنتی‌ژن برخورد می‌کنند. تحمل محیطی نتیجه شناسایی آنتی‌ژن‌ها توسط لنفوسیت‌های بالغ در بافت‌های محیطی است.
- تحمل مرکزی سلول‌های T نتیجه شناسایی قوی آنتی‌ژن‌ها در تیموس است که از وفور آنتی‌ژن یا میل‌پیوندی بالای TCR ناشی می‌شود. برخی از این سلول‌های T خودواکنشگر می‌میرند (گزینش منفی) و به این ترتیب، سلول‌های T بالقوه خطرناک دارای گیرنده با میل‌پیوندی بالا برای آنتی‌ژن‌های خودی، حذف می‌شوند. سایر سلول‌های T از رده CD4 به سلول‌های T تنظیمی تبدیل می‌شوند که خودواکنش‌دهی را در بافت‌های محیطی سرکوب می‌کنند.
- تحمل محیطی در سلول‌های T با چند سازوکار القا می‌شود: آنرژی (غیرفعال شدن عملکردی) حاصل شناسایی آنتی‌ژن بدون کمک‌محرك (سیگنال دوم) است. سازوکارهای آنرژی شامل انسداد پیام‌دهی TCR و درگیر شدن گیرنده‌های مهاری مانند CTLA-4 و PD-1 هستند. سلول‌های T تنظیمی خودواکنشگر، سلول‌های T بالقوه پاتوژنیک را سرکوب می‌کنند. حذف (مرگ به واسطه آپاپتوز) نیز، ممکن است هنگام برخورد سلول‌های T با آنتی‌ژن‌های خودی رخ دهد.
- تحمل مرکزی لنفوسیت‌های B زمانی رخ می‌دهد که سلول‌های نابالغ، آنتی‌ژن‌های خودی را در مغزاستخوان شناسایی می‌کنند. برخی از این سلول‌ها گیرنده‌های خود را تغییر می‌دهند (ویرایش گیرنده) و سایر آنها به واسطه آپاپتوز می‌میرند (حذف یا گزینش منفی). تحمل محیطی زمانی القا می‌شود که سلول‌های B بالغ، بدون کمک سلول‌های T، آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی کنند که به آنرژی، مرگ و یا درگیر شدن گیرنده‌های مهاری منجر می‌شود.
- بیماری‌های خودایمن از شکست تحمل به خود ایجاد می‌شوند. چندین عامل از جمله؛ توارث ژن‌های مستعدکننده و آغازگرهای محیطی مانند عفونت، در خودایمنی دخیل‌اند.
- ژن‌های زیادی در ایجاد خودایمنی مشارکت می‌کنند. قوی‌ترین همراهی بین ژن‌های HLA و بیماری‌های خودایمن وابسته به سلول T است.
- عفونت‌ها با ایجاد التهاب و تحریک بیان کمک‌محرك‌ها و یا به علت واکنش متقاطع بین آنتی‌ژن‌های خودی و میکروبی، زمینه را برای خودایمنی فراهم می‌کنند.

پرسش‌های مروری

۱. تحمل ایمنولوژیک چیست و چرا حائز اهمیت است؟
۲. چگونه تحمل مرکزی در لنفوسیت‌های T و B القا می‌شود؟
۳. لنفوسیت‌های T تنظیمی در کجا تکامل می‌یابند و چگونه در برابر خودایمنی حفاظت می‌کنند؟
۴. چگونه آنرژی عملکردی در سلول‌های T القا می‌شود؟ چگونه ممکن است این سازوکار شکست بخورد و اختلالات خودایمن ایجاد شود؟
۵. کدام سازوکارها از پاسخ ایمنی در برابر میکروب‌های کامنسال و جنین جلوگیری می‌کنند؟

منبع:

ایمونولوژی پایه؛ فعالیت ها و بیماری های سیستم ایمنی، نویسنده: ابول کا. عباس، مترجم: سیدمحمود مسیحا هاشمی، زینب باقرنژادیان، ندا حیدری، بهاره نیکنام، هاجر عباسی، انتشارات متخصصان ۱۴۰۰

کتاب «ایمونولوژی پایه؛ فعالیت ها و بیماری های سیستم ایمنی» را از لینک زیر و نرم افزار و سایت طاقچه قبل دریافت است

<https://taaghche.com/book/۱۲۰۴۴۱>

با آرزوی موفقیت

در صورت هر گونه سوال در گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی پاسخگوی شما هستم

دکتر سید محمود مسیحا هاشمی

دانشیار ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

smmhashemi@sbmu.ac.ir

@smmhashemi

باسمه تعالی

ایمنی شناسی پزشکی

ایمونولوژی حاملگی

دکتر سید محمود هاشمی

۱۴۰۴

مقدمه

بارداری یکی از پیچیده‌ترین فرآیندهای زیستی است که نیازمند تنظیم دقیق تعامل بین سیستم ایمنی مادر و جنینی است که نیمی از ژن‌های آن از پدر به ارث رسیده است. ایمونولوژی بارداری یکی از پیچیده‌ترین و جالب‌ترین مباحث ایمنی‌شناسی است. بارداری حالتی استثنایی است که در آن سیستم ایمنی مادر باید بین تحمل نسبت به جنین (که نیمی از ژن‌هایش پدری است) و حفاظت از بدن در برابر پاتوژن‌ها تعادل برقرار کند. در حالت عادی، سیستم ایمنی بدن نسبت به آنتی‌ژن‌های خارجی واکنش نشان می‌دهد، اما در بارداری، یک تحمل ایمنی فعال علیه آنتی‌ژن‌های جنینی alloantigens ایجاد می‌شود. این تحمل ناشی از مجموعه‌ای از تغییرات سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی است که از ابتدای لانه‌گزینی تا زایمان در بدن مادر رخ می‌دهد.

مراحل ایمنی در طول بارداری

بارداری را می‌توان به سه فاز ایمنی تقسیم کرد که هر کدام با پاسخ‌های ایمنی متفاوتی مشخص می‌شوند:

فاز اول سه‌ماهه اول: التهاب کنترل‌شده، که برای لانه‌گزینی و تهاجم تروفوبلاست به آندومتر ضروری است. افزایش $IFN-\gamma$ ، $TNF-\alpha$ و فعالیت NK سل‌ها در این فاز مشهود است.

فاز دوم سه‌ماهه دوم: فاز تحمل ایمنی، که با غالب بودن سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 و افزایش Treg مشخص می‌شود. در این فاز جنین به عنوان موجودی قابل‌قبول برای بدن مادر تلقی می‌شود.

فاز سوم سه‌ماهه سوم: بازگشت تدریجی التهاب برای آمادگی زایمان. افزایش مجدد سایتوکاین‌های التهابی باعث فعال‌سازی مسیرهای مرتبط با انقباضات رحمی می‌شود.

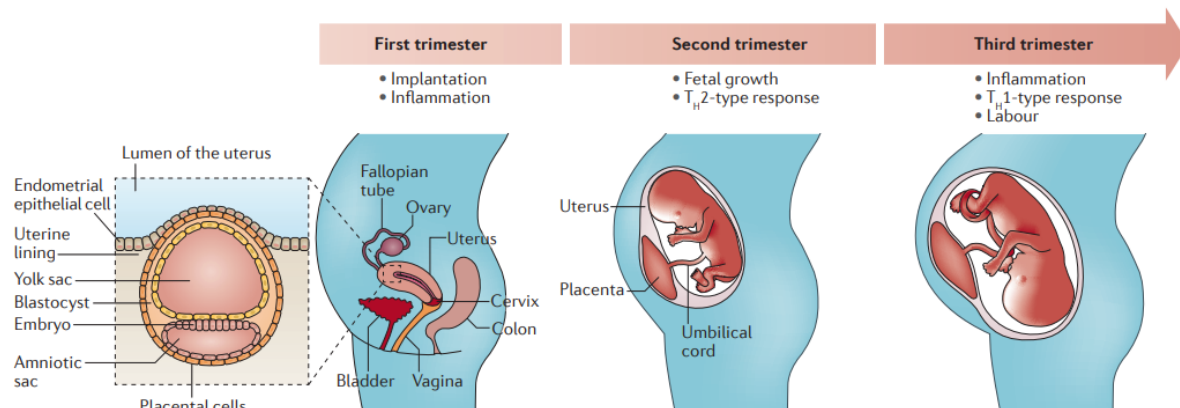
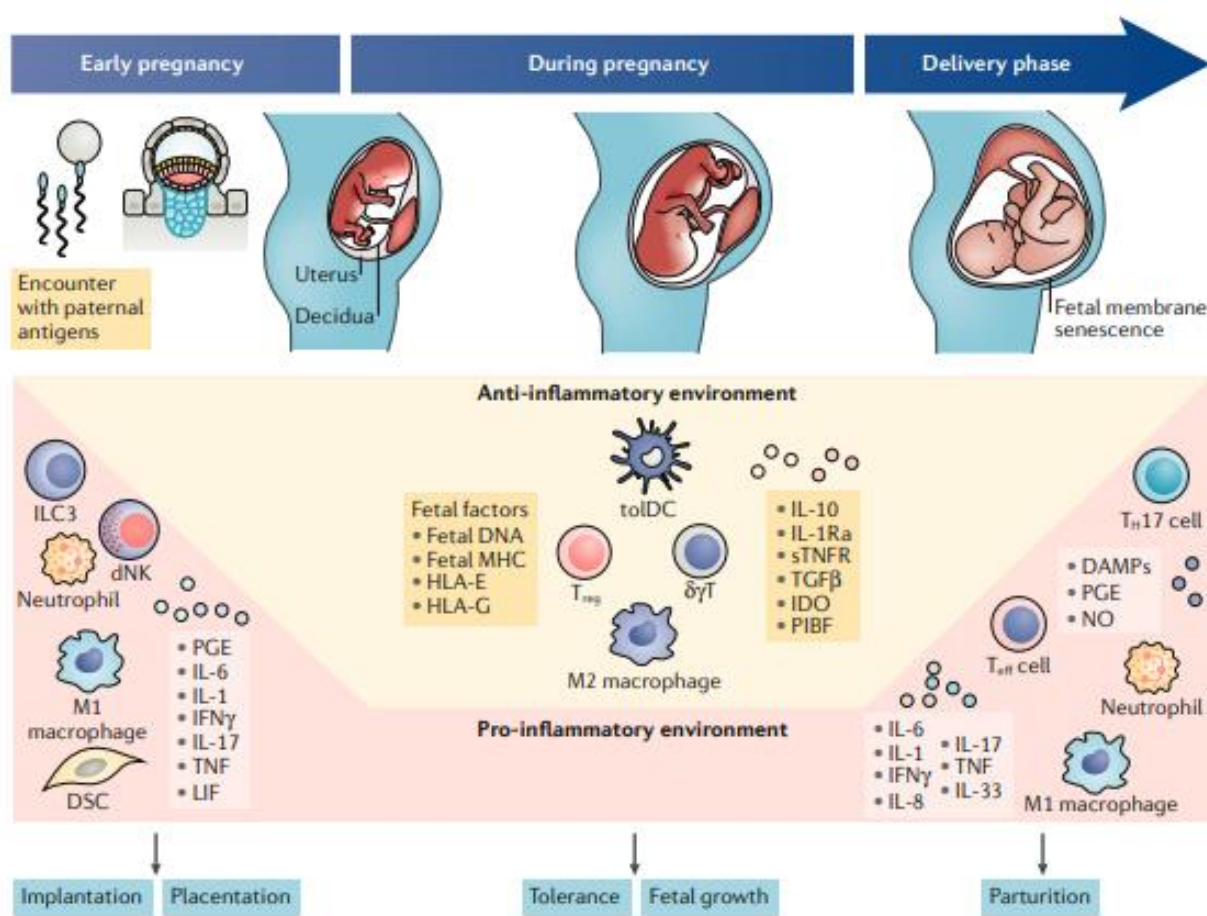


Figure 4 | **The three immunological stages of pregnancy.** The first trimester of pregnancy is associated with inflammation, which is required for blastocyst implantation. The second trimester is characterized by an anti-inflammatory and T helper 2 (T_H2)-type immune microenvironment that is necessary for fetal growth. In the third trimester, there is a switch to an inflammatory and T_H1 -type immune state, which is necessary for labour and delivery.



شکل: سه مرحله ایمونولوژیکی بارداری

سیستم ایمنی ذاتی در بارداری

سلول‌های ایمنی ذاتی مانند ماکروفاژها، سلول‌های NK، سلول‌های دندریتیک و نوتروفیل‌ها در تنظیم پاسخ‌های ایمنی اولیه در محل لانه‌گزینی دسی‌دوا نقش دارند:

NK cells: سلول‌های NK رحمی در دسی‌دوا بوده و برخلاف سل‌های محیطی، کمتر سیتوتوکسیک هستند و بیشتر در فرآیندهای رگ‌زایی، ترشح فاکتورهای رشد مانند VEGF و کنترل تهاجم تروفوبلاست نقش دارند.

ماکروفاژها: به دو فنوتیپ M1 التهابی و M2 تنظیمی تقسیم می‌شوند. در بارداری سالم، فنوتیپ M2 غالب است. این سلول‌ها در بازسازی بافت، تحمل ایمنی و دفع بقایای سلولی نقش دارند.

ماکروفاژها در بارداری

ماکروفاژها یکی از سلول‌های کلیدی در سیستم ایمنی ذاتی هستند که در پاسخ به عفونت‌ها و التهابات، نقش اساسی دارند. در بارداری، ماکروفاژها نقش ویژه‌ای در حفظ تحمل ایمنی و ارتقاء سلامت بارداری ایفا می‌کنند.

ماکروفاژها به‌طور کلی به دو فنوتیپ M1 و M2 تقسیم می‌شوند:

- **ماکروفاژهای M1:** این نوع ماکروفاژها معمولاً در پاسخ به عفونت‌ها و آسیب‌های بافتی فعال می‌شوند. آن‌ها سایتوکاین‌های التهابی مانند $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IL-6$ تولید می‌کنند که می‌توانند التهاب را تقویت کنند. این ماکروفاژها بیشتر در مراحل اولیه بارداری و در محل لانه‌گزینی برای مبارزه با عفونت‌ها و فعال‌سازی واکنش‌های التهابی ضروری هستند.
- **ماکروفاژهای M2:** این ماکروفاژها در محیط‌های ضدالتهابی حضور دارند و از ویژگی‌های درمانی و بازسازی بافتی برخوردارند. در بارداری، ماکروفاژهای M2 به‌طور غالب هستند و برای حفظ تحمل ایمنی و بهبود فرآیندهای بازسازی بافتی ضروری هستند. این نوع ماکروفاژها باعث کاهش التهاب و تسهیل فرآیندهای رگ‌زایی می‌شوند و برای تثبیت لانه‌گزینی جنین و رشد مناسب آن مهم هستند.

ماکروفاژها در بارداری نه تنها برای حفظ سلامت جنین ضروری هستند، بلکه با کمک به بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده و سرکوب پاسخ‌های ایمنی تحریک‌شده از سوی مادر، به عنوان واسطه‌های تنظیم‌کننده در فرآیند تحمل ایمنی عمل می‌کنند.

سلول‌های دندریتیک: تنظیم تمایز Treg و القای تحمل ایمنی از طریق ارائه آنتی‌ژن‌های جنینی به شیوه غیرالتهابی.

سیستم ایمنی تطبیقی و بارداری

پاسخ‌های تطبیقی در بارداری به شدت تغییر می‌کنند:

سلول‌های T-helper: تعادل بین Th1 و Th2 به نفع Th2 تغییر می‌کند. پاسخ‌های $Th1$ با $IFN-\gamma$ ، $IL-2$ در اوایل بارداری ضروری است اما در ادامه باید کاهش یابد. پاسخ $Th2$ با $IL-4$ ، $IL-5$ ، $IL-10$ از پاسخ‌های ضدالتهابی حمایت می‌کند.

سلول‌های $Treg$ $CD4+CD25+FoxP3+$ افزایش تعداد و عملکرد آن‌ها از هفته‌های اولیه بارداری مشهود است. این سلول‌ها از طریق ترشح $TGF-\beta$ ، $IL-10$ و تعامل مستقیم با سلول‌های ایمنی دیگر، باعث تحمل در برابر آنتی‌ژن‌های جنینی می‌شوند.

سلول‌های B: کاهش نسبی در فعالیت دارند، اما تولید IgG از سوی مادر و انتقال آن از طریق جفت به جنین، نقش مهمی در ایمنی نوزاد ایفا می‌کند.

نقش جفت در تنظیم ایمنی

جفت یک اندام ایمونولوژیک فعال است:

بیان HLA-G و HLA-E به جای HLA کلاسیک MHC II، که باعث مهار پاسخ‌های T و NK سل‌ها می‌شود.

ترشح سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 و فاکتورهای تنظیم‌کننده ایمنی.

ترشح exosome ها و میکروویکل‌هایی حاوی RNA و پروتئین‌های ایمونومدولاتور.

سایتوکاین‌ها در بارداری

سایتوکاین‌ها نقشی کلیدی در تنظیم تعادل ایمنی ایفا می‌کنند:

سایتوکاین‌های التهابی $IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$ ، $IFN-\gamma$ در فازهای اول و سوم برای لانه‌گزینی و زایمان مورد نیازند.

سایتوکاین‌های ضدالتهابی IL-10، $TGF-\beta$ در فاز دوم باعث القای تحمل می‌شوند.

IL-17 افزایش آن در برخی پاتولوژی‌های بارداری مانند سقط مکرر دیده شده است.

ایمنی هومورال

IgG به‌وسیله گیرنده FcRn از جفت عبور کرده و به جنین منتقل می‌شود. این ایمنی غیرفعال تا ماه‌های اول تولد باقی می‌ماند.

سایر کلاس‌های آنتی‌بادی‌ها مانند IgM و IgA قادر به عبور از جفت نیستند.

جدول: سلول‌ها و مولکول‌های تعدیل‌کننده ایمنی در بارداری

ویژگی‌ها / مکانیسم عمل	نقش اصلی	نام	نوع	ردیف
ترشح $IL-10$ ، $VEGF$ ، فاقد فعالیت کشنده قوی	تنظیم ریمودلینگ عروق، تعادل ایمنی	uNK سلول‌های کشنده طبیعی رحمی	سلول	1
ترشح $IL-10$ ، $TGF-\beta$ ؛ فعال در دسی‌دوا	ضدالتهابی، حفظ تحمل	ماکروفازهای M2	سلول	2
بیان FoxP3، ترشح $IL-10$ ، $TGF-\beta$	سرکوب پاسخ ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های پدری	Treg سلول T تنظیمی	سلول	3
کاهش قدرت ارائه آنتی‌ژن، ترشح $IL-10$	القای تحمل Treg	DC‌های تولرژنیک سلول‌های دندریتیک	سلول	4

5	سلول	سلول های B تنظیمی Breg	مهار التهاب	ترشح IL-10 ، القای Treg
6	مولکول	HLA-G کلاس Ib	جلوگیری از شناسایی جنین به عنوان بیگانه	مهار NK و T ، تعامل با KIR ، LILR
7	مولکول	IL-10	مهار سایتوکاین های التهابی	تولید توسط Treg ، M2 ، Breg
8	مولکول	TGF- β	القای Treg ، مهار التهاب	تنظیم تمایز سلولی ، ترشح توسط M2 ، Treg
9	مولکول	IDO ایندول آمین دی اکسیژناز	سرکوب T و NK	کاهش تریپتوفان ، افزایش کینورنین
10	مولکول	FasL / TRAIL	القای آپوپتوز در سلول های T فعال	بیان در تروفوبلاست
11	مولکول	PD-L1	مهار پاسخ T از طریق PD-1	بیان در سلول های جفتی
12	مولکول	HCG گنادوتروپین جفتی	القای Treg ، تعدیل ایمنی	افزایش در سه ماهه اول
13	مولکول	پروژسترون	مهار Th1 ، افزایش Treg	ترشح توسط جسم زرد و جفت
14	مولکول	G-CSF	تنظیم پاسخ ایمنی در دسی دوا	افزایش Treg ، کاهش التهاب

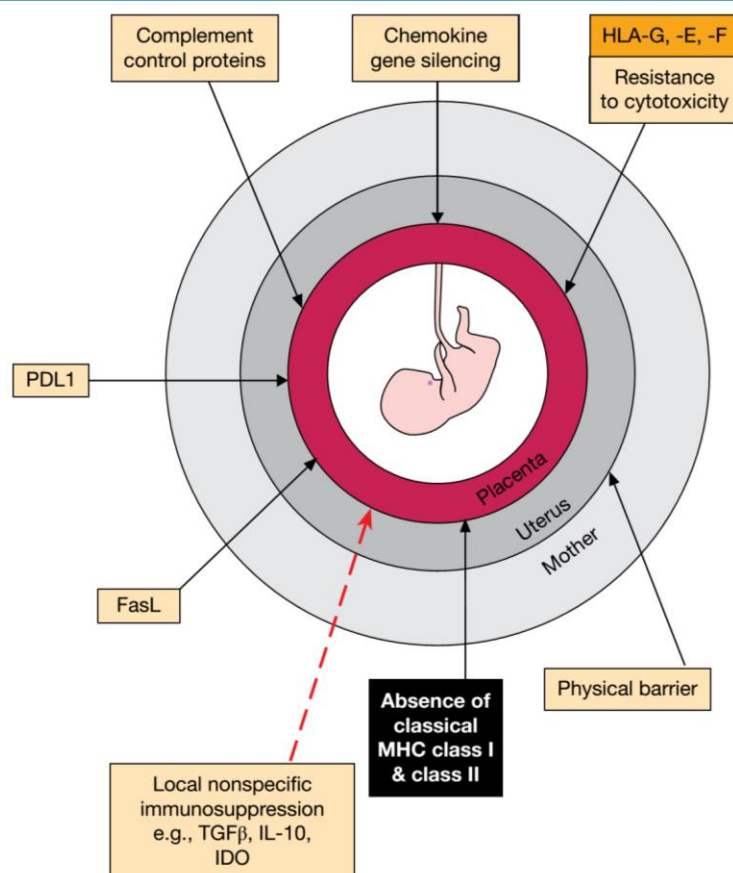


Figure 15.20 Mechanisms postulated to account for the survival of the fetus as an allograft in the mother. IDO, indoleamine 2,3-dioxygenase.

شکل: مکانیزم ها و مولکول های موثر در تنظیم و تعدیل ایمنی

پاتولوژی های مرتبط با اختلال ایمنی در بارداری

سقط مکرر: با افزایش سلول های Th1 و کاهش Treg همراه است. التهاب بیش از حد و کاهش تحمل ایمنی نقش کلیدی دارند.

پره اکلامپسی: بیماری چندعاملی با افزایش التهاب سیستمیک، عملکرد نامناسب uNK سل ها و اختلال در جفت سازی.

زایمان زودرس: می تواند ناشی از فعال سازی زودهنگام مسیرهای التهابی و سایتوکاین های التهابی باشد.

نام اختلال	توضیح	نقش سیستم ایمنی
سقط مکرر Recurrent Pregnancy Loss	عدم تحمل ایمنی نسبت به جنین یا آنتی ژن های پدري	کاهش Treg، افزایش Th1/Th17، NK بیش فعال
پره اکلامپسی Preeclampsia	کاهش ریمودلینگ عروقی جفت، آسیب اندوتلیال	کاهش عملکرد سلول های Treg و افزایش فعالیت ماکروفاژهای M1
زایمان زودرس Preterm Birth	می تواند ناشی از عفونت یا پاسخ ایمنی بیش فعال باشد	فعال سازی التهاب در دسی دوا، افزایش TNF- α ، IL-1 β
سقط ایمونولوژیک اولیه	در مراحل اولیه لانه گزینی یا تشکیل جفت رخ می دهد	پاسخ بیش فعال Th1، کمیود IL-10

ویژگی های ایمونولوژیک رایج در این اختلالات اختلالات بارداری مرتبط با التهاب و ایمنی

- نسبت بالای Th1/Th17 به Th2/Treg
- کاهش تعداد و فعالیت سلول های T تنظیمی (Treg) و ماکروفاژ ضد التهابی
- افزایش فعالیت ماکروفاژهای M1 التهابی
- افزایش سلول های NK فعال با فعالیت سیتوتوکسیک
- بالا بودن سیتوکین های التهابی IL-6، TNF- α ، IFN- γ
- اختلال در بازسازی عروق جفتی توسط uNK و ماکروفاژها

جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

ایمونولوژی بارداری نشان‌دهنده توانایی منحصر به فرد سیستم ایمنی در تطابق با شرایط خاص فیزیولوژیک است. ایجاد تعادل بین التهاب اولیه، تحمل ایمنی میانه و التهاب انتهایی بارداری از ارکان اصلی موفقیت بارداری است. فهم دقیق این فرآیندها می‌تواند به شناسایی و درمان عوارض بارداری کمک کند و زمینه را برای درمان‌های نوین مانند استفاده از MSC ها، درمان‌های ایمنی‌مدولاتور و واکسن‌های ایمونوتراپی فراهم آورد.

انواع بیماری‌های ایمونولوژیک مرتبط با بارداری

توضیحات:

- **سقط مکرر: Recurrent Miscarriage** سقط‌های مکرر معمولاً به دلیل اختلالات ایمنی مانند تولید آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید یا نقص در سلول‌های Treg رخ می‌دهند که منجر به حمله سیستم ایمنی مادر به جنین می‌شود.
- **پره‌اکلامپسی و اکلامپسی:** این اختلالات مرتبط با التهاب مزمن و نقص در عملکرد سیستم ایمنی هستند. کاهش عملکرد سلول‌های Treg و افزایش فعالیت ماکروفاژهای M1 باعث افزایش التهاب و ایجاد آسیب به جنین و مادر می‌شود.
- **سندرم آنتی‌فوسفولیپید: APS** این بیماری که معمولاً با آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید همراه است، باعث ایجاد لخته‌های خون و کاهش جریان خون به جنین می‌شود APS می‌تواند به سقط مکرر، زایمان زودرس و اختلالات جفت‌سازی منجر شود.
- **بیماری‌های خودایمنی:** بیماری‌هایی مانند لوپوس و آرتریت روماتوئید که در آن‌ها سیستم ایمنی به بافت‌های خودی حمله می‌کند، می‌توانند بر بارداری تأثیر منفی بگذارند و مشکلاتی مانند سقط، آسیب به جفت و نارسایی اعضای مادر ایجاد کنند.

این جدول به‌طور خلاصه انواع بیماری‌های ایمونولوژیک و تأثیرات آن‌ها بر بارداری را نشان می‌دهد و کمک می‌کند تا فهم بهتری از این اختلالات به‌دست آید.

با آرزوی موفقیت

در صورت هر گونه سوال در گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی پاسخگوی شما هستیم

اطلاعات تماس

دکتر سید محمود مسیح‌هاشمی

دانشیار ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

smmhashemi@sbmu.ac.ir

[@smmhashemi](https://www.instagram.com/smmhashemi)







ایمونولوژی سالمندی

Seyed Mahmoud Masiha Hashemi, Ph.D.

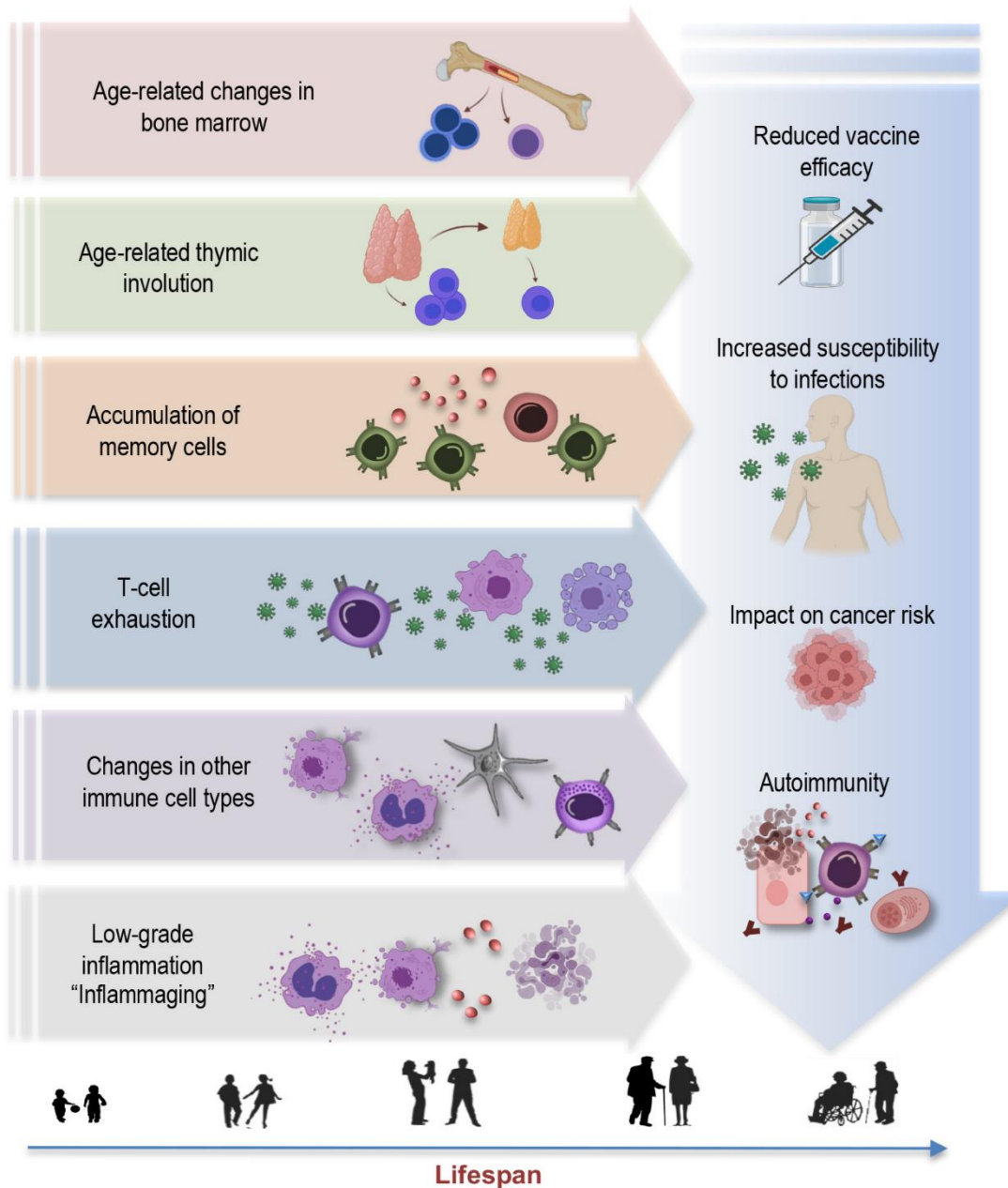
Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

smhashemi@gmail.com

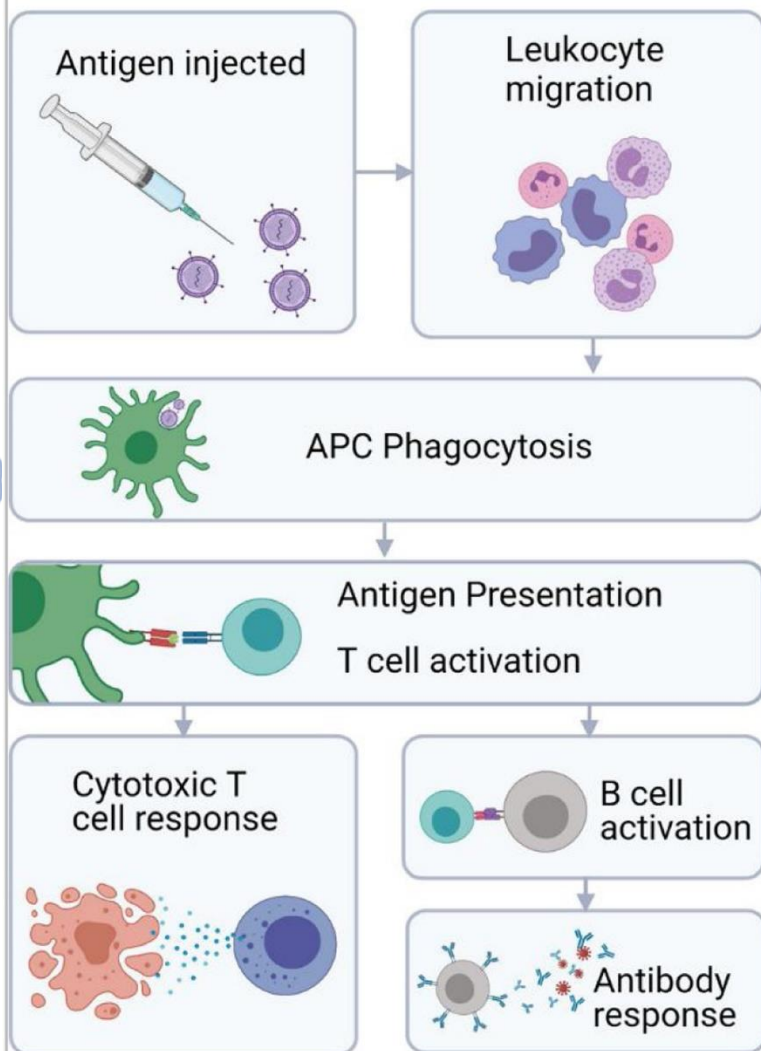
smhashemi@sbmu.ac.ir

[@smhashemi](#)

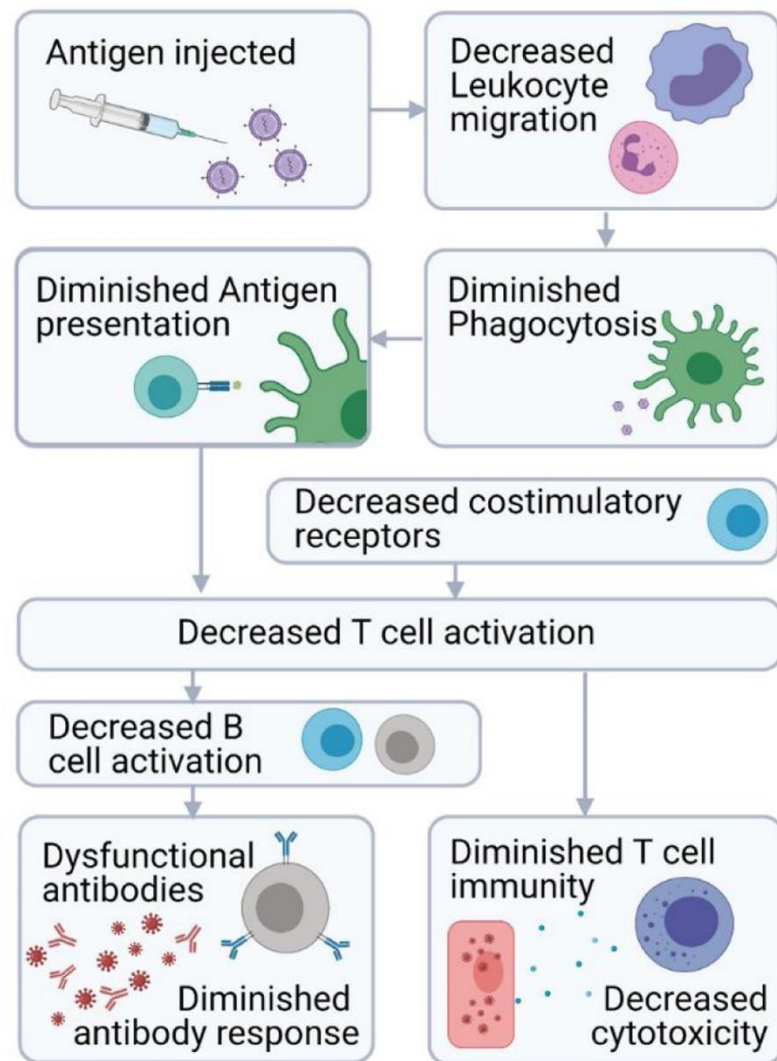
چه تغییرات کلی در سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی در سالمندان دیده می‌شود؟



Healthy Immune System



Immunosenescence



Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases

Liu et al.

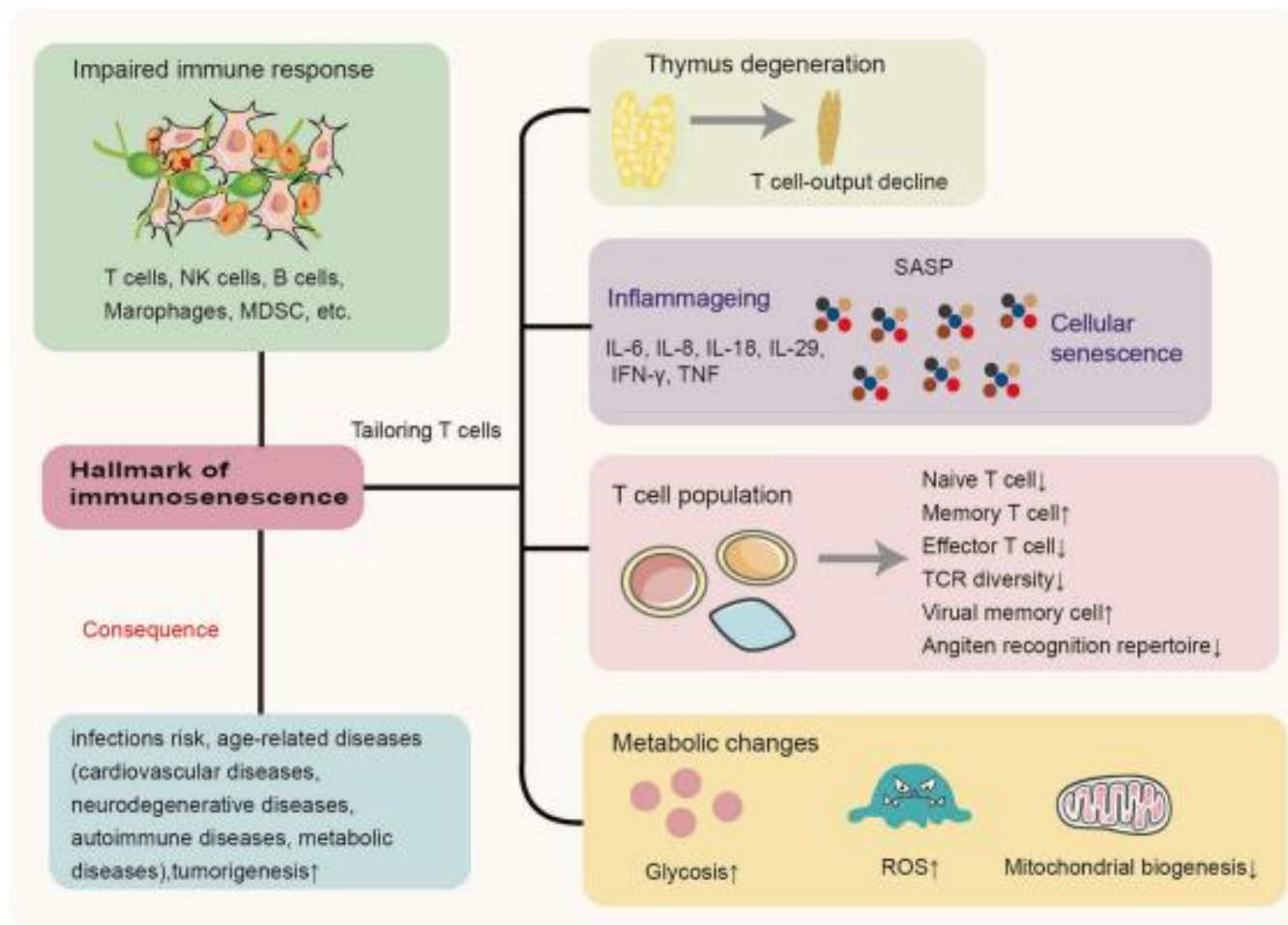
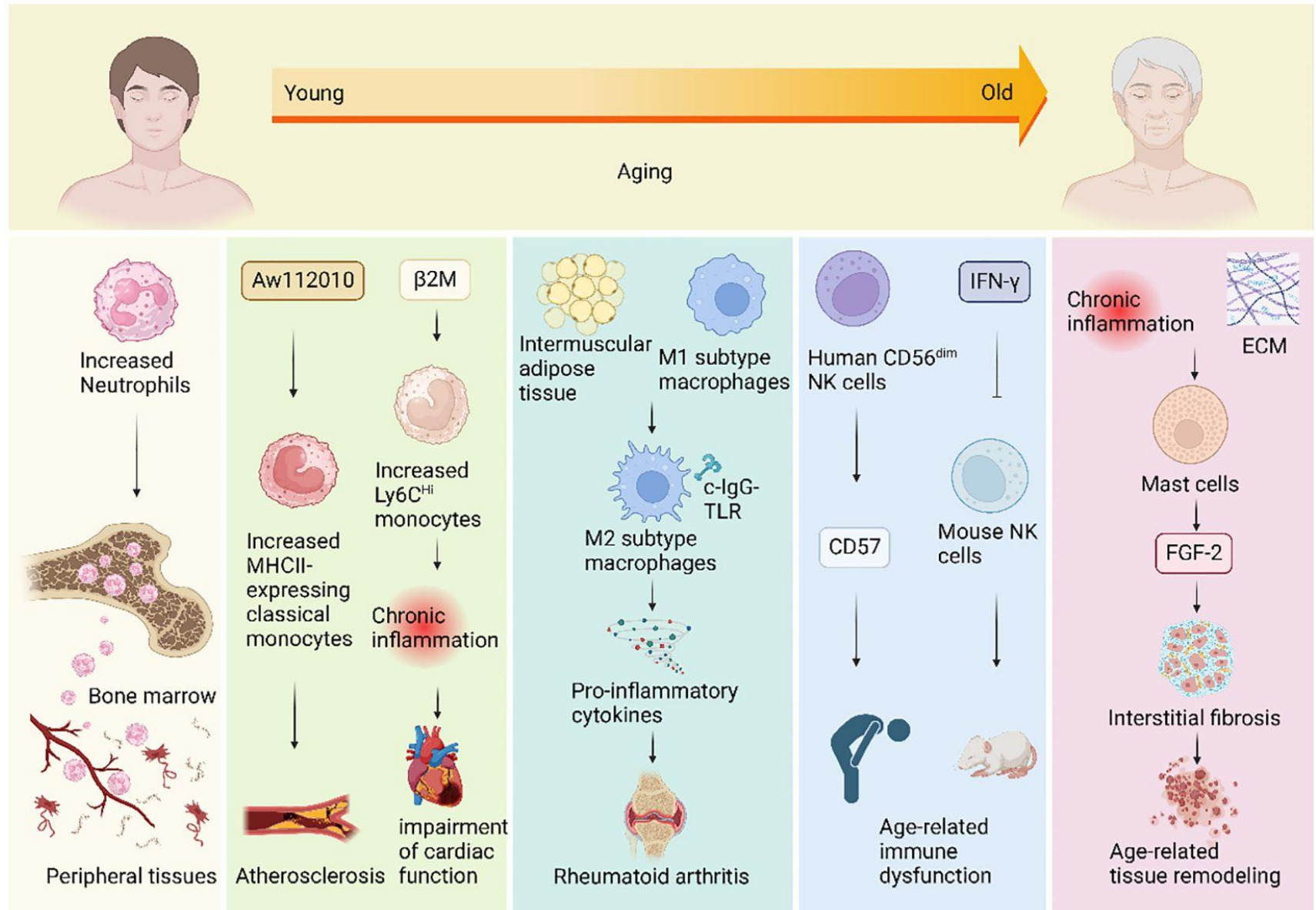


Fig. 2 Hallmarks of immunosenescence and related diseases. Various immune cell subsets changed during immunosenescence. There were



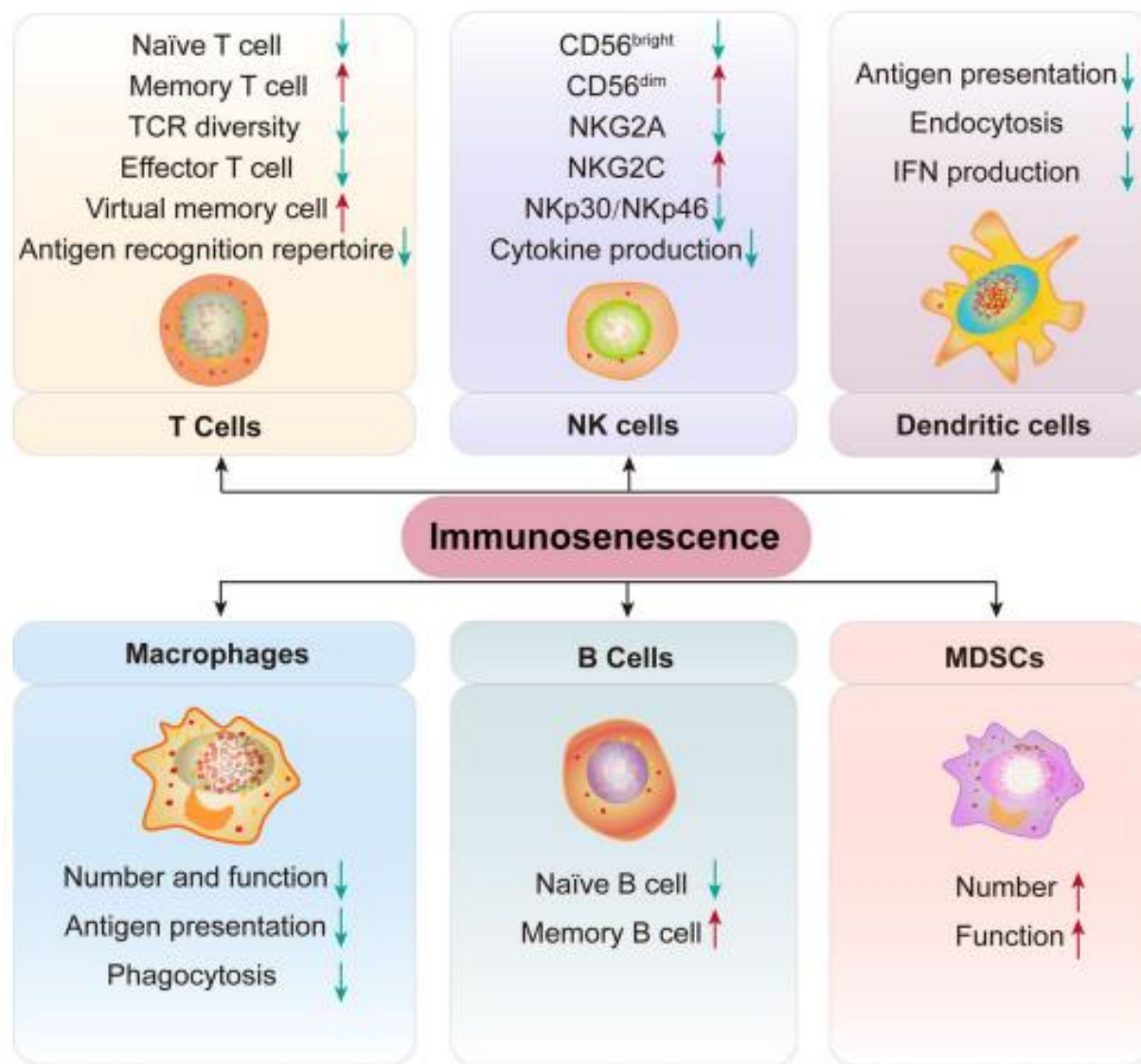


Fig. 4 Changes in various immune cell subsets during immunosenescence. Many immune cell subpopulations are altered during immunosenescence. Number of both naïve T and B cells is decreased, but the number of memory T and B cells is increased. In the aging process, the diversity of TCR decreases with age. In addition, antigen recognition and presentation capabilities are reduced. In addition, the antigen presentation and phagocytosis ability of DC cells are reduced. NK cell function is reduced. The number and function of MDSCs and macrophages are increased



نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها

عملکرد سلول‌های فاگوسیتیک چگونه تحت تأثیر سالمندی قرار می‌گیرد؟

ماکروفاژها

- تمایل به فنوتیپ M1
- کاهش توان APC
- اختلال در بیان PRRs

نوتروفیل‌ها

- کاهش chemotaxis
- کاهش توان فاگوسیتوز
- تولید کمتر ROS رادیکال آزاد

کدام ویژگی های سلول های دندریتیک در سالمندی تغییر می کند؟



کاهش تمایز و تعداد DC ها

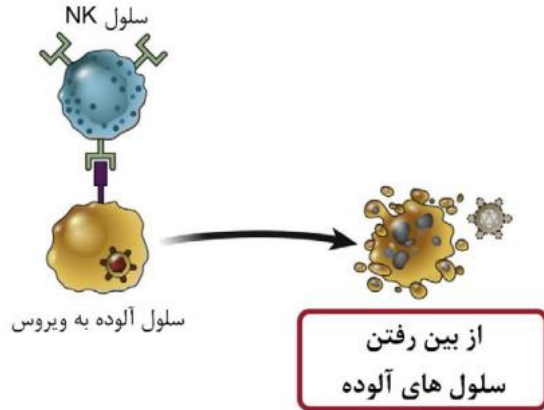
کاهش بیان MHC-II و CD80/86

اختلال در تحریک T naïve و تولید IFN- α

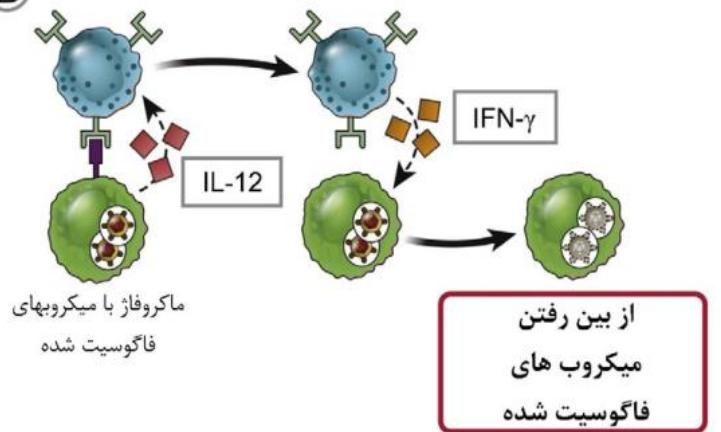
کاهش مهاجرت به گره های لنفاوی

سلول‌های NK

(A)



(B)



کاهش کشندگی

کاهش پاسخ به IL-2 و IL-15

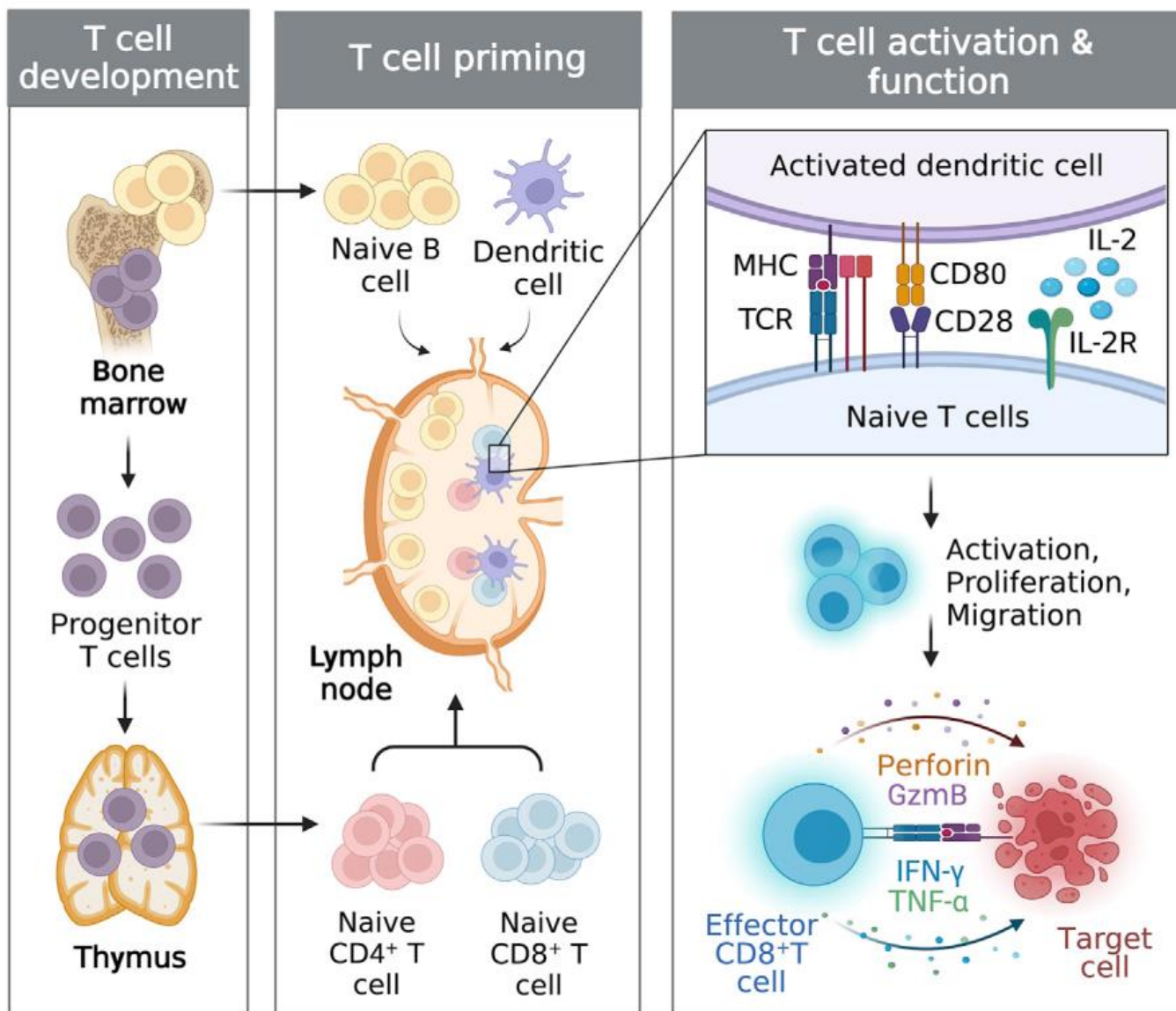
کاهش تولید $\text{IFN-}\gamma$ و توان
دگرانولاسیون

کاهش تعامل NK با DC و ماکروفاژ

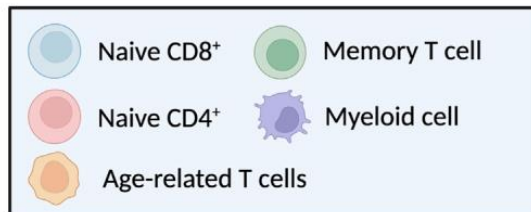
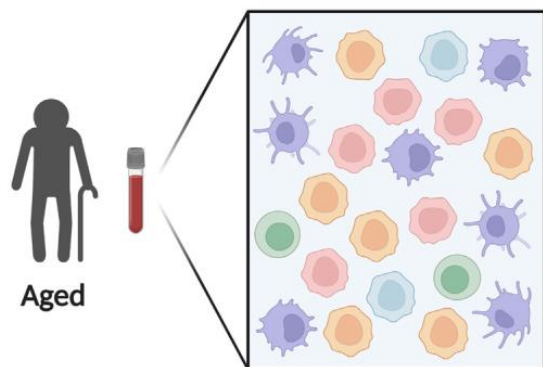
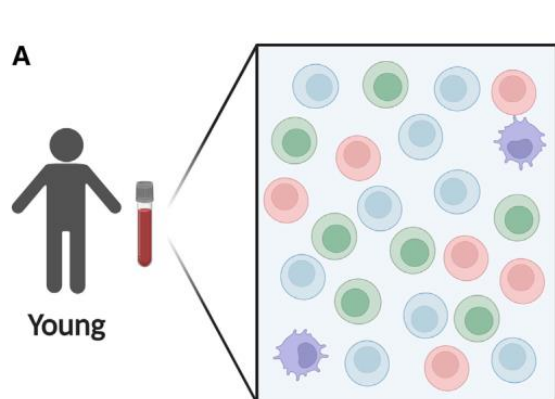
شکل ۱۲-۲) عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی (NK cells).

(A) سلول‌های NK، سلول‌های آلوده به میکروب‌های داخل سلولی را از بین می‌برند و به این ترتیب، مخزن عفونت را حذف می‌کنند. (B) سلول‌های NK در پاسخ به IL-12 تولیدشده از ماکروفاژ، $\text{IFN-}\gamma$ ترشح می‌کنند که ماکروفاژها را فعال می‌کند تا میکروب‌های فاگوسیتوز شده را بکشند.

بلوغ و فعال شدن و عملکرد لنفوسیت T



تیموس و لنفوسیت‌های T



- -آتروفی تیموس و کاهش خروج T naïve
- -کاهش تنوع TCR
- -افزایش T memory/exhausted
- -افت پاسخ به آنتی‌ژن‌های جدید

Figure 3. Reconfiguration of T cell subtypes with aging

Tregها

- آیا تنظیم ایمنی توسط Tregها در سالمندی بیشتر می شود یا کمتر؟
- -افزایش تعداد Tregها و بیان FoxP3
- -کاهش پاسخ ضدتوموری و افزایش عفونت مزمن
- -نقش در تنظیم التهاب مزمن



inflammaging

- -ترشح SASP از سلول‌های senescent
- mtDNA - آزاد شده و تحریک TLR9
- -تغییر میکروبیوم و ورود LPS/DAMPs
- -افزایش CRP، IL-6، TNF- α



مکانیزم‌های مولکولی Inflammaging

تجمع سلول‌های سنسنت (Senescent Cells)

- این سلول‌ها از چرخه تقسیم خارج شده‌اند ولی متابولیکاً فعال هستند.
- ترشح (SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype شامل:
 - IL-6، IL-1 β ، TNF- α ، MMPs، ROS، PGE2
- SASP محیط التهابی ایجاد می‌کند و باعث تحریک ایمنی مزمن می‌شود.

نقص در اتوفاژی (Autophagy)

- کاهش پاک‌سازی سلول‌های آسیب‌دیده و تجمع (DAMPs (damage-associated molecular patterns
- (فعال‌سازی) PRRs به‌ویژه TLR ها و (NLRs)

میتوکندری معیوب

- افزایش تولید ROS
- نشت mtDNA به سیتوپلاسم → تحریک NLRP3 inflammasome و cGAS-STING pathway

افزایش بار میکروبی (Microbial burden)

- تغییرات در میکروبیوم روده (dysbiosis)
- افزایش نفوذ LPS از روده به خون → تحریک TLR4
- ارتباط مستقیم با IL-6 و CRP بالا

نقص در تنظیم ایمنی

- کاهش Treg ها در برخی شرایط یا ناکارآمدی آن‌ها
- فعال ماندن مداوم سیستم ایمنی ذاتی بدون تنظیم مناسب

عواملی که در التهاب و پیری سیستم ایمنی نقش دارند

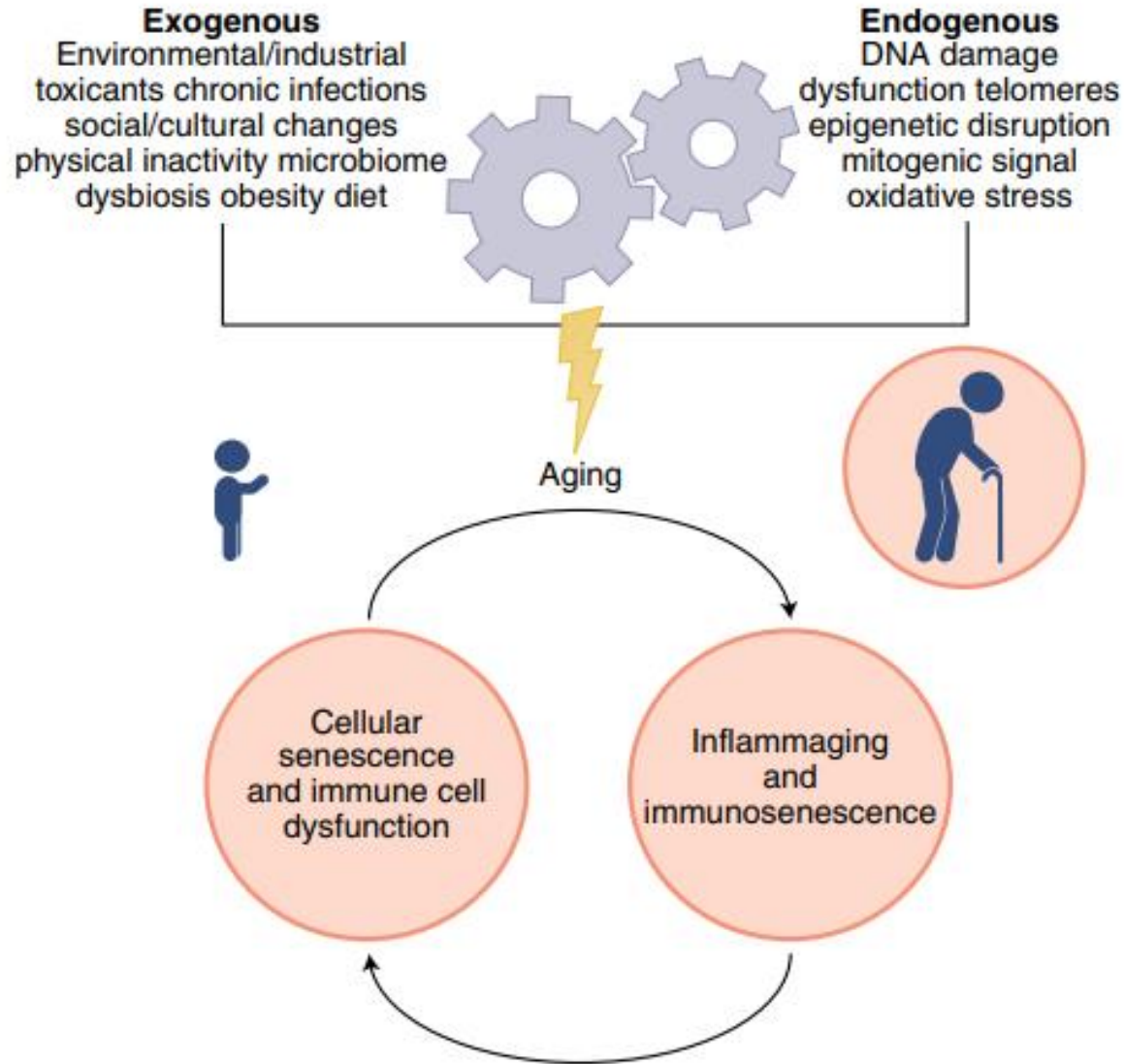
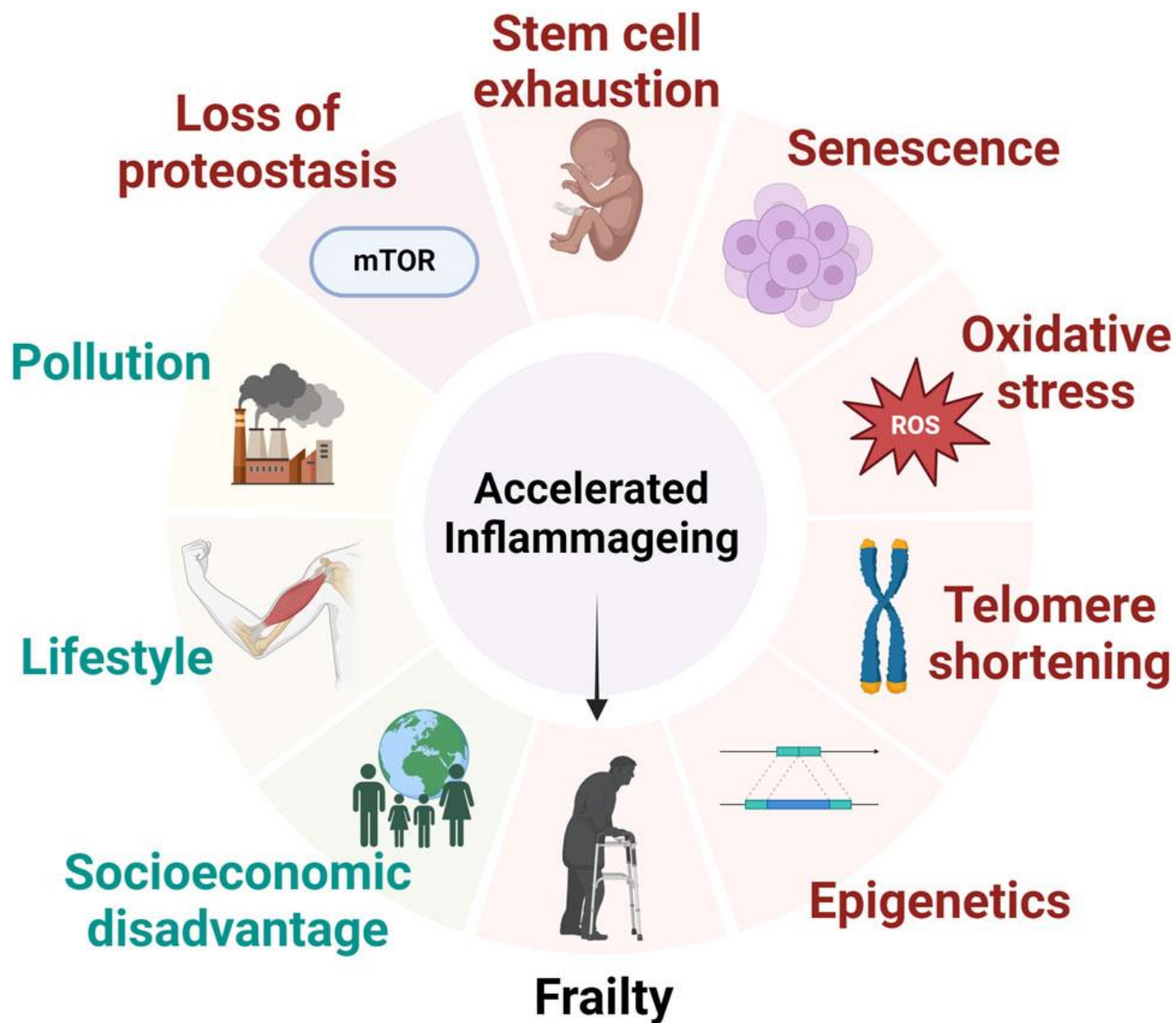


Fig. 1 | Factors that contribute to inflammaging and immunosenescence.

تغییرات در سلول‌های ایمنی

سلول	تغییرات
ماکروفاژ	گرایش به M1، تولید مداوم IL-6 و TNF- α
DC	کاهش تحمل‌پذیری، افزایش پاسخ التهابی
T memory	افزایش CD28 ⁻ و پاسخ غیر خاص
B cells	تولید اتوآنتی‌بادی‌ها و آنتی‌بادی‌های کم‌کیفیت
NK	کاهش تنظیم تنظیمی و افزایش IL-6 تولیدی



بیماری‌های مرتبط با Inflammaging

بیماری‌های قلبی-عروقی

- آترواسکلروز به دلیل فعال‌سازی ماکروفاژها و افزایش IL-1 β

سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲

- التهاب مزمن در بافت چربی و مقاومت به انسولین

زوال عقل و آلزایمر

- فعال شدن میکروگلیا و ترشح IL-6 و TNF- α در مغز

سرطان‌ها

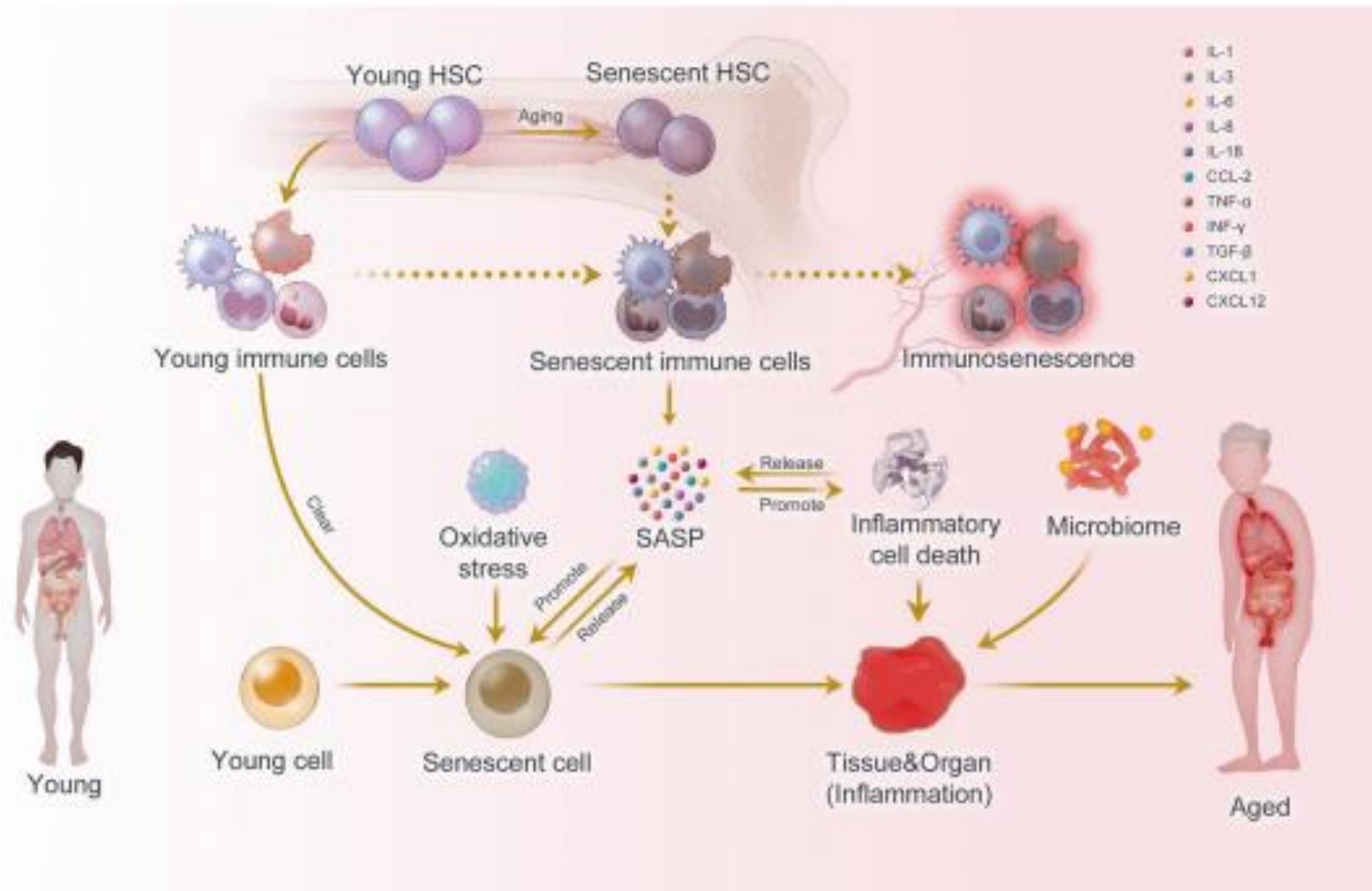
- التهاب زمینه‌ای باعث آسیب DNA و ایجاد محیط توموری

پوکی استخوان

- فعال‌سازی استئوکلاست‌ها توسط TNF- α و IL-6

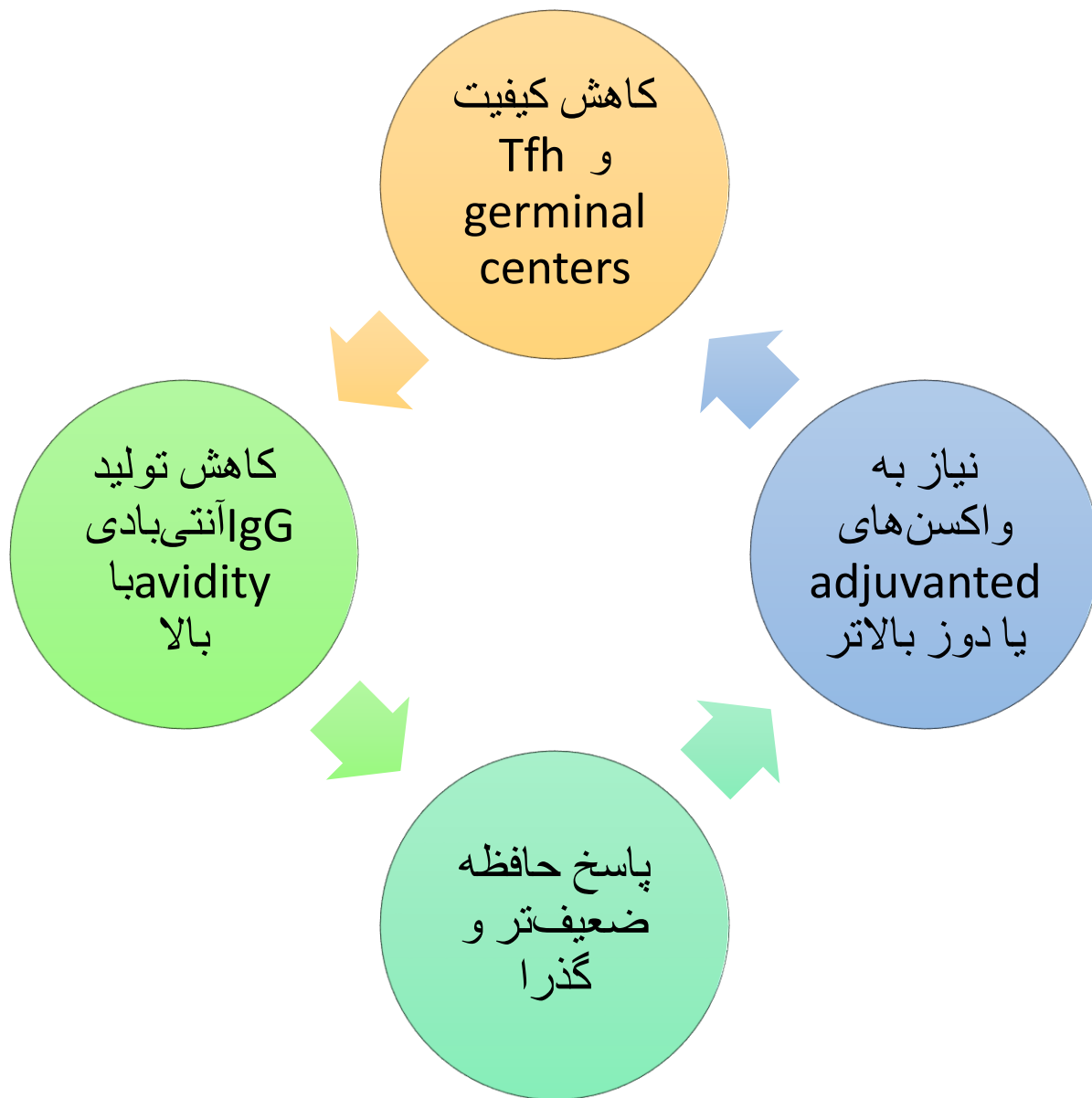
فرسودگی سیستم ایمنی (Immune exhaustion)

- پاسخ ناکارآمد به واکسن‌ها و عفونت‌ها



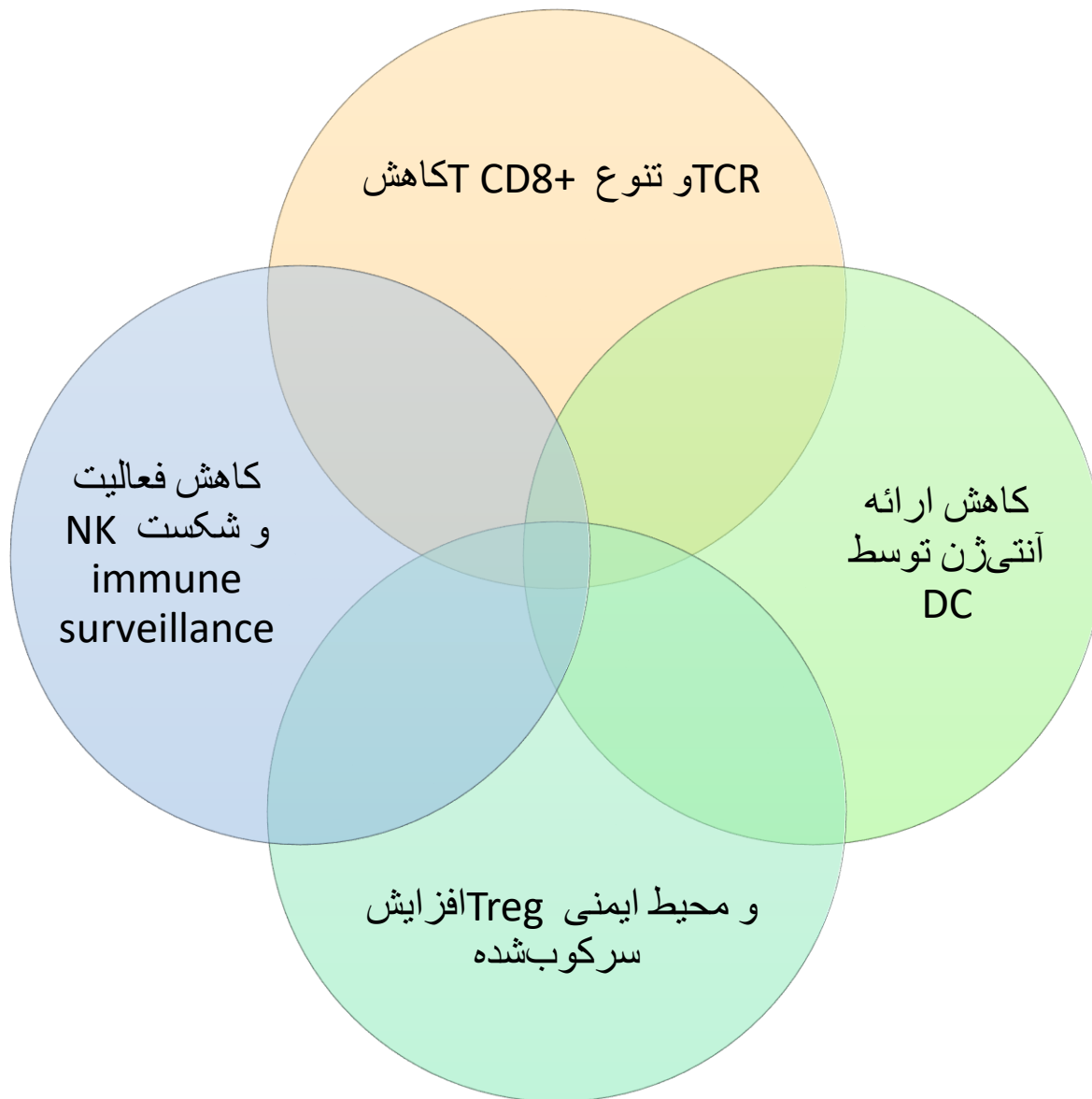
پاسخ به واکسن‌ها

چرا واکسن‌ها در سالمندان کمتر مؤثرند؟



ایمونوسنسانس و سرطان

چرا سالمندی خطر سرطان را افزایش می‌دهد؟



تغییرات مرتبط با سن در ایمنی سلول T ضد تومور

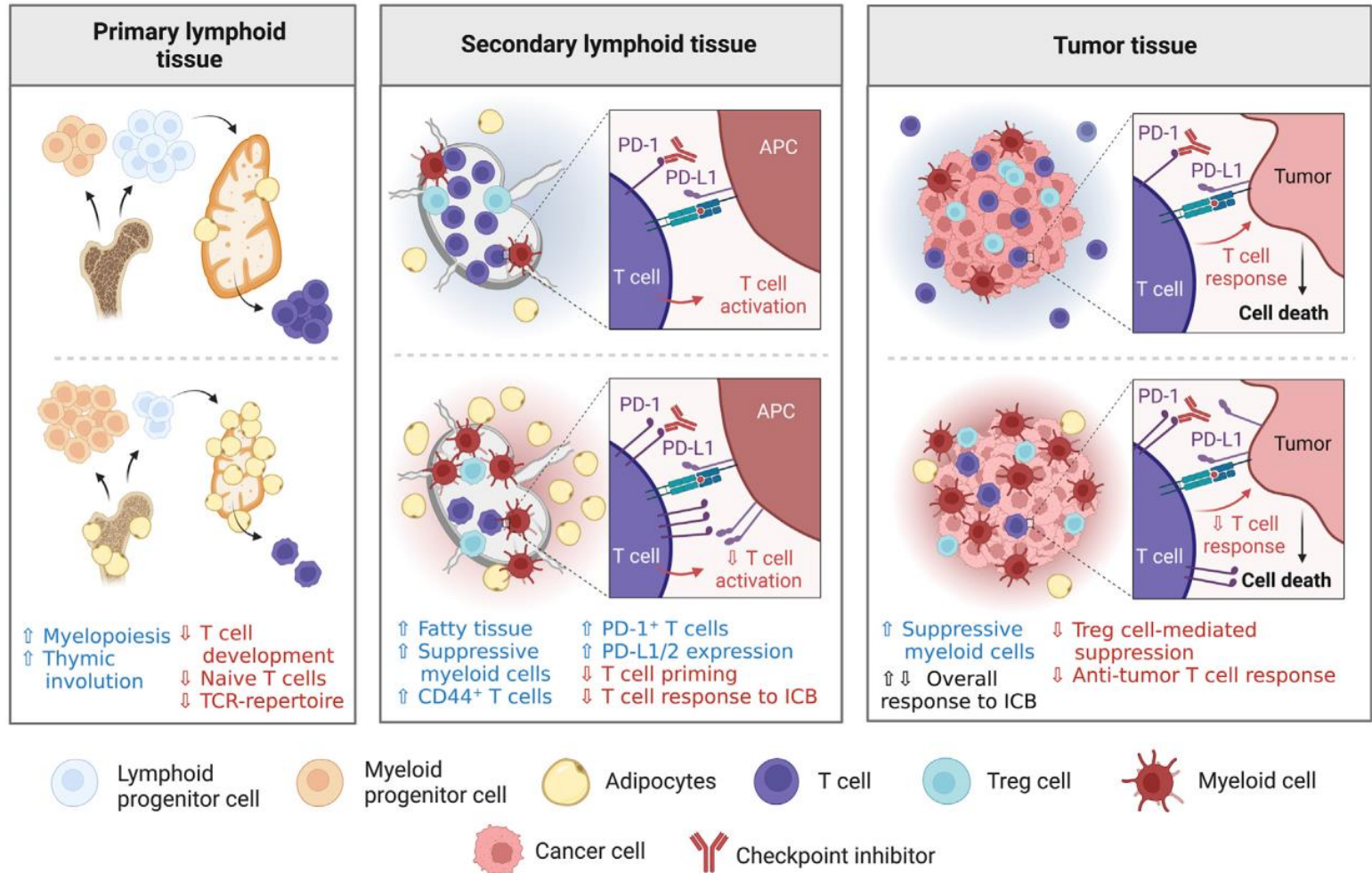


Figure 4. Age-associated changes in anti-tumor T cell immunity and response to ICB

پیامدهای کلینیکی تغییرات سیستم ایمنی در سالمندی

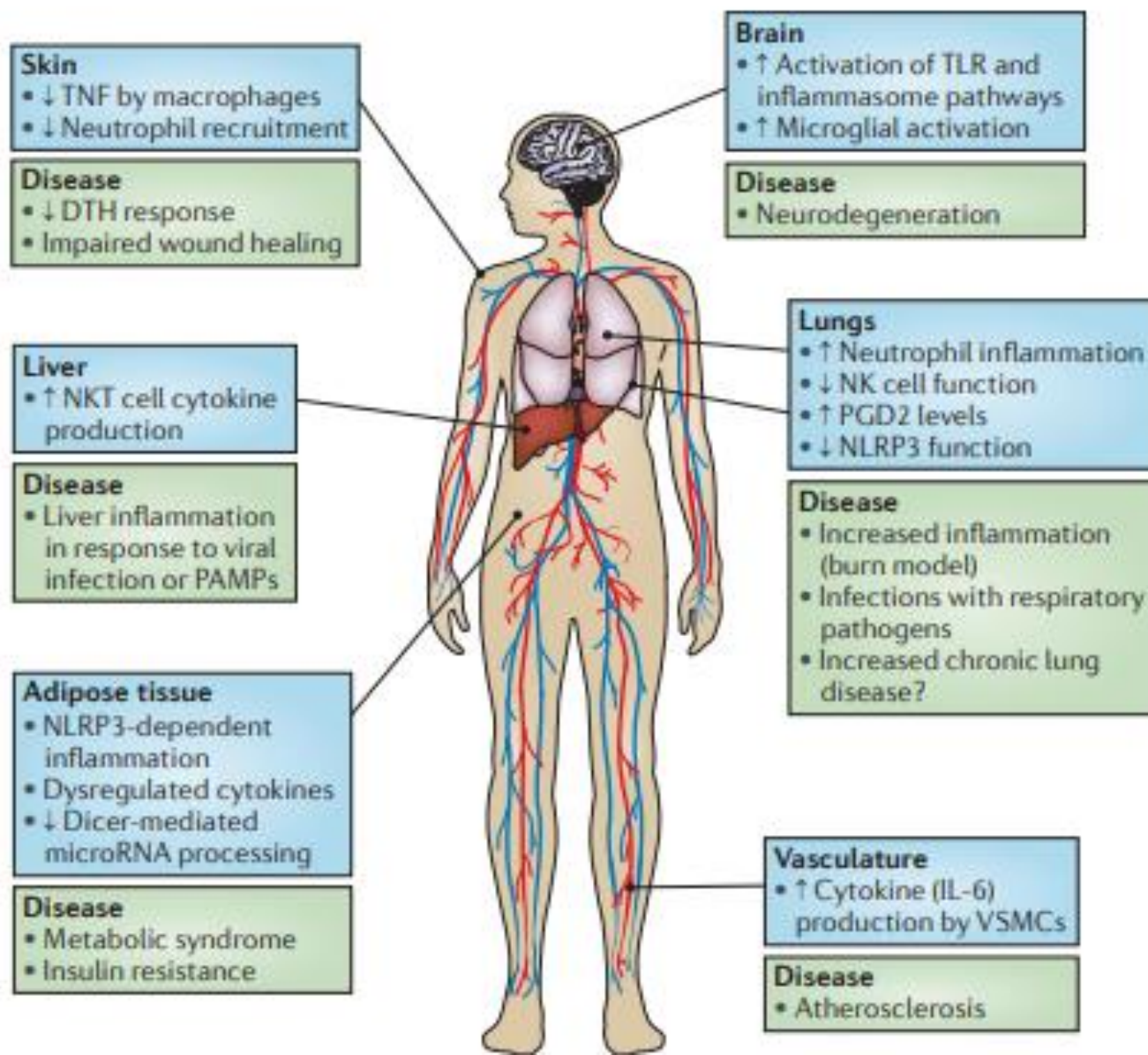
چه بیماری‌هایی با اختلال ایمنی مرتبط با سن بروز می‌کنند؟

افزایش عفونت‌های مکرر

کاهش اثربخشی واکسن‌ها و ایمونوتراپی

بیماری‌های خودایمنی دیررس

شیوع بیشتر سرطان‌ها



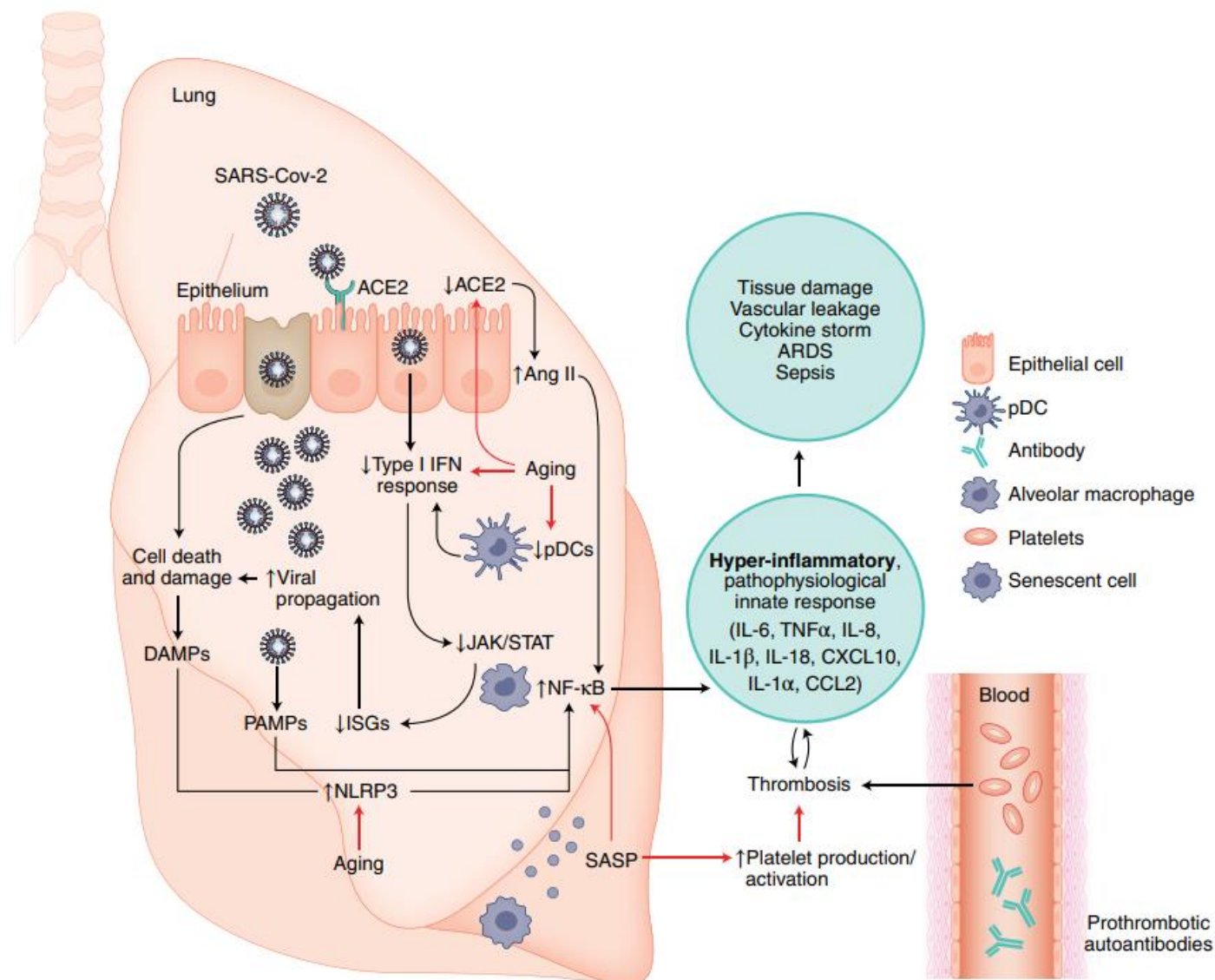


SARS-CoV-2, COVID-19 and the aging immune system

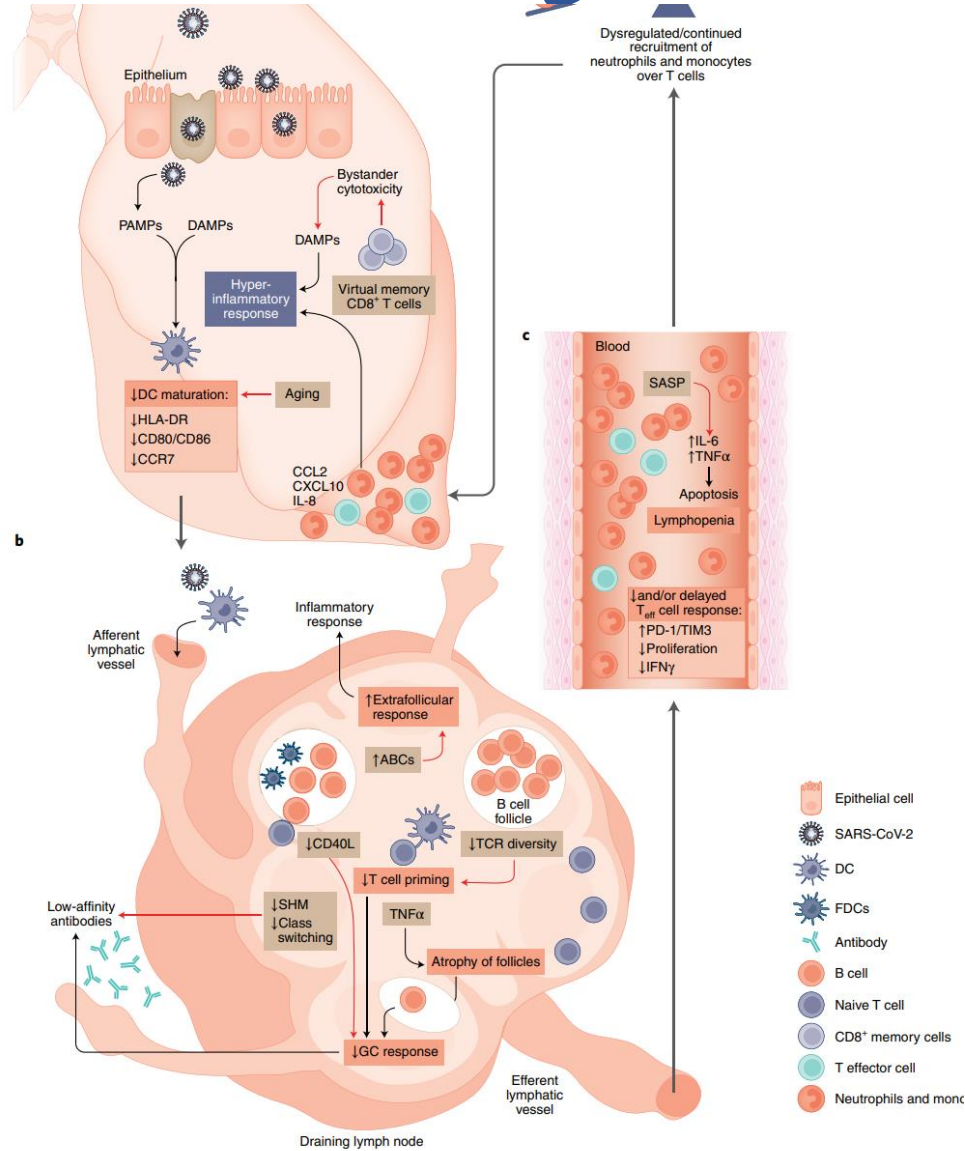
Juliet M. Bartleson¹, Dina Radenkovic^{2,3}, Anthony J. Covarrubias^{4,5}, David Furman^{1,6},
Daniel A. Winer^{1,6}✉ and Eric Verdin^{1,6}✉

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is a global health threat with particular risk for severe disease and death in older adults and in adults with age-related metabolic and cardiovascular disease. Recent advances in the science of aging have highlighted how aging pathways control not only lifespan but also healthspan - the healthy years of life. Here, we discuss the aging immune system and its ability to respond to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). We specifically focus on the intersect of severe COVID-19 and immunosenescence to highlight pathways that may be determinant for the risk of complications and death following infection with SARS-CoV-2. New or adapted therapeutics that target aging-associated pathways may be important tools to reduce the burden of death and long-term disability caused by this pandemic. Proposed interventions aimed at immunosenescence could enhance immune function not only in older adults but in susceptible younger individuals as well, ultimately improving complications of severe COVID-19 for all ages.

سیستم ایمنی ذاتی در سالمندی ممکن است بیمار را مستعد ابتلا به کووید-۱۹ شدید کند.

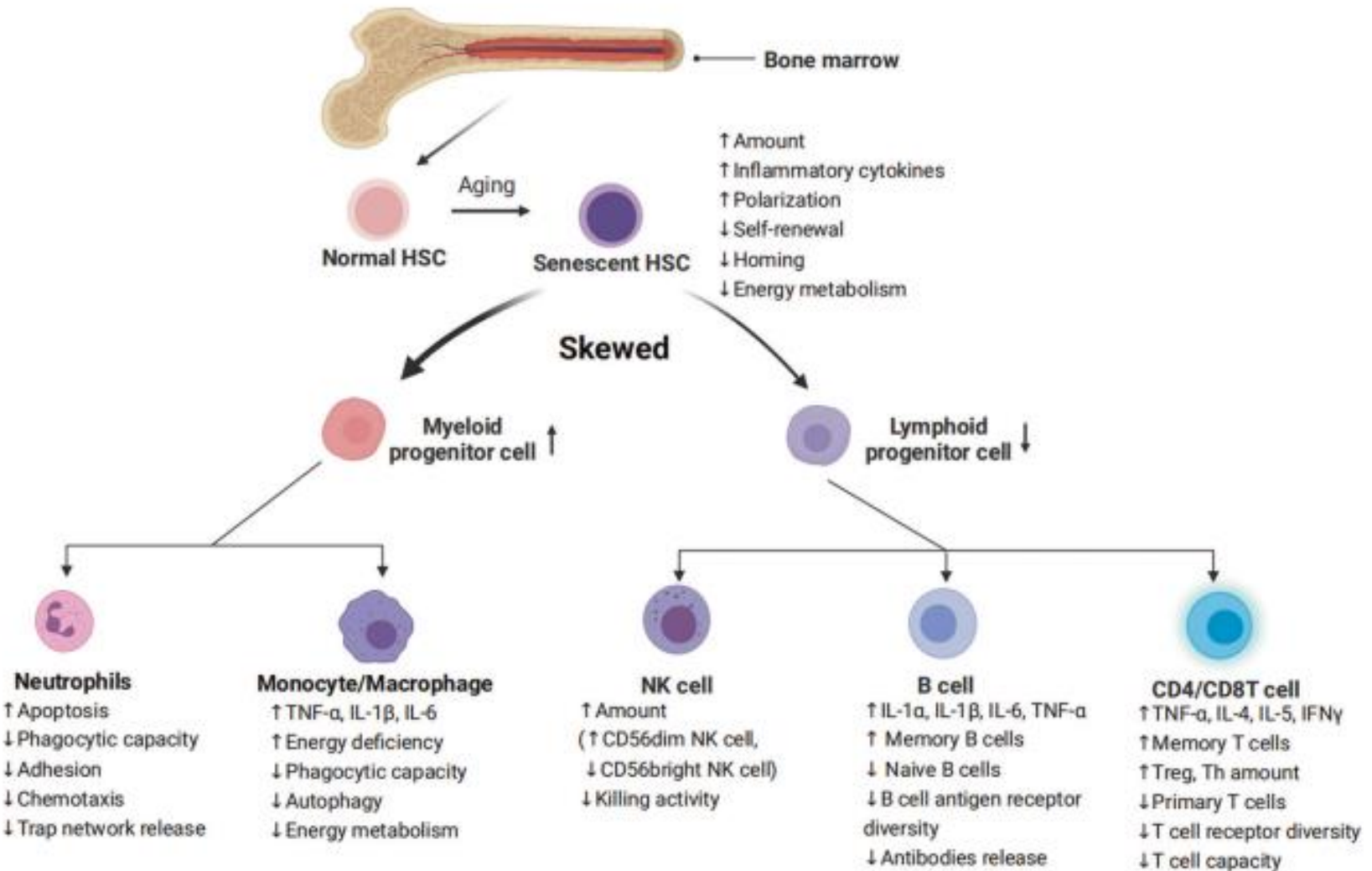


پاسخ‌های سیستم ایمنی تطبیقی در طول دوره شدید کووید-۱۹ ناشی از افزایش سن



توصیف تمایز HSC به سلول‌های ایمنی در طول پیری. التهاب در مغز استخوان پیر، عملکرد HSC ها را مختل می‌کند.

Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies
Li et al.



اطلس پیری-اندام. پیری به صورت کاهش عملکرد اندام و افزایش حساسیت به بیماری‌ها بروز می‌کند. اندام‌ها عمدتاً به اندام‌های ایمنی، اندام استریل و سایر اندام‌ها تقسیم می‌شوند. تغییرات عملکردی سلول‌ها در هر اندام نشان داده شده است.

Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies

Li et al.

6

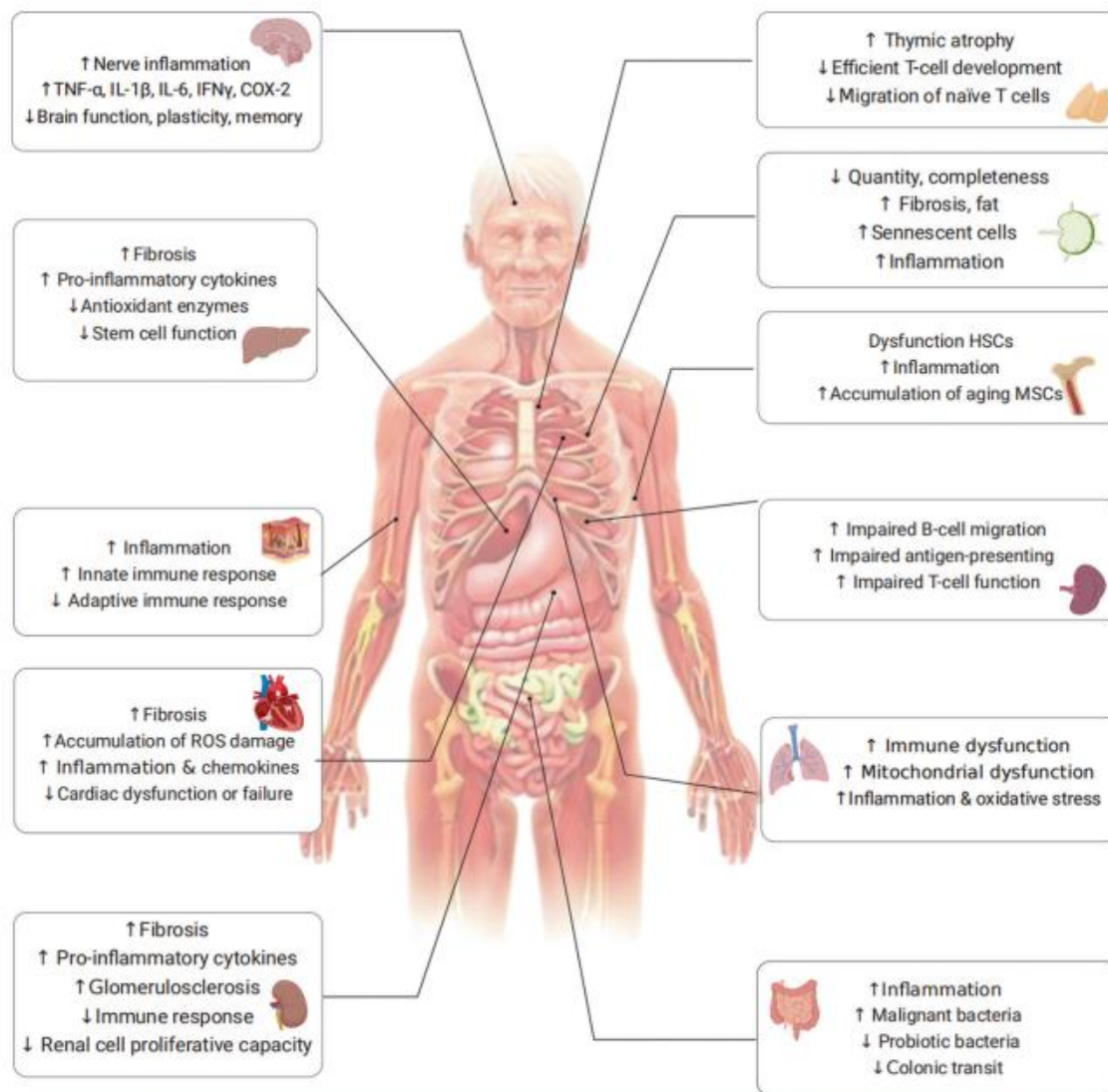


Fig. 3 Aging-organ atlas. Aging manifests as a decline in organ function and an increased susceptibility to diseases. Organs are mainly divided into immune organs, sterile organ, and others. Functional changes in cells are shown in each organ

نش الکوی مولکولی مرگ سلولی التهابی

منبع التهاب علاوه بر آزادسازی SASP از سلول‌های پیر، از مرگ سلولی نیز ناشی می‌شود. هر دو مرگ سلولی ناشی از پاسخ ایمنی و مرگ سلولی ناشی از سیگنالینگ آسیب، تا حدودی التهاب را تشدید می‌کنند. حالت‌های مختلف مرگ سلولی (علاوه بر آپوپتوز) مقادیر زیادی از فاکتورهای التهابی را آزاد می‌کنند.

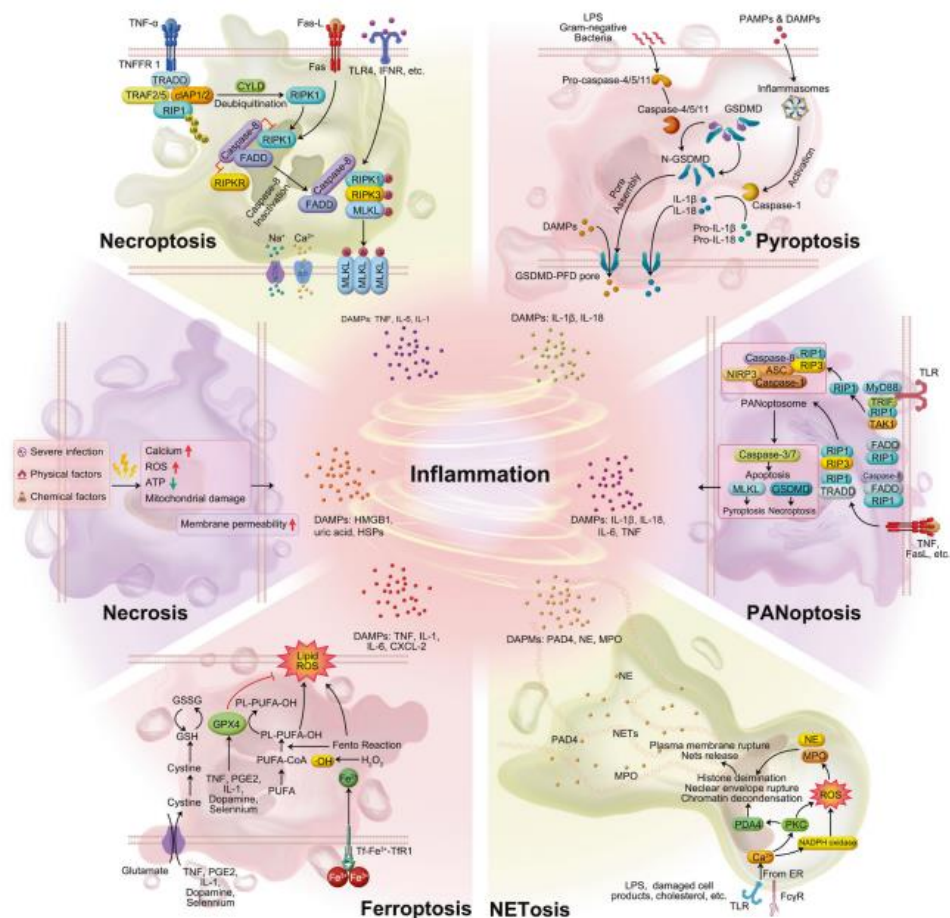
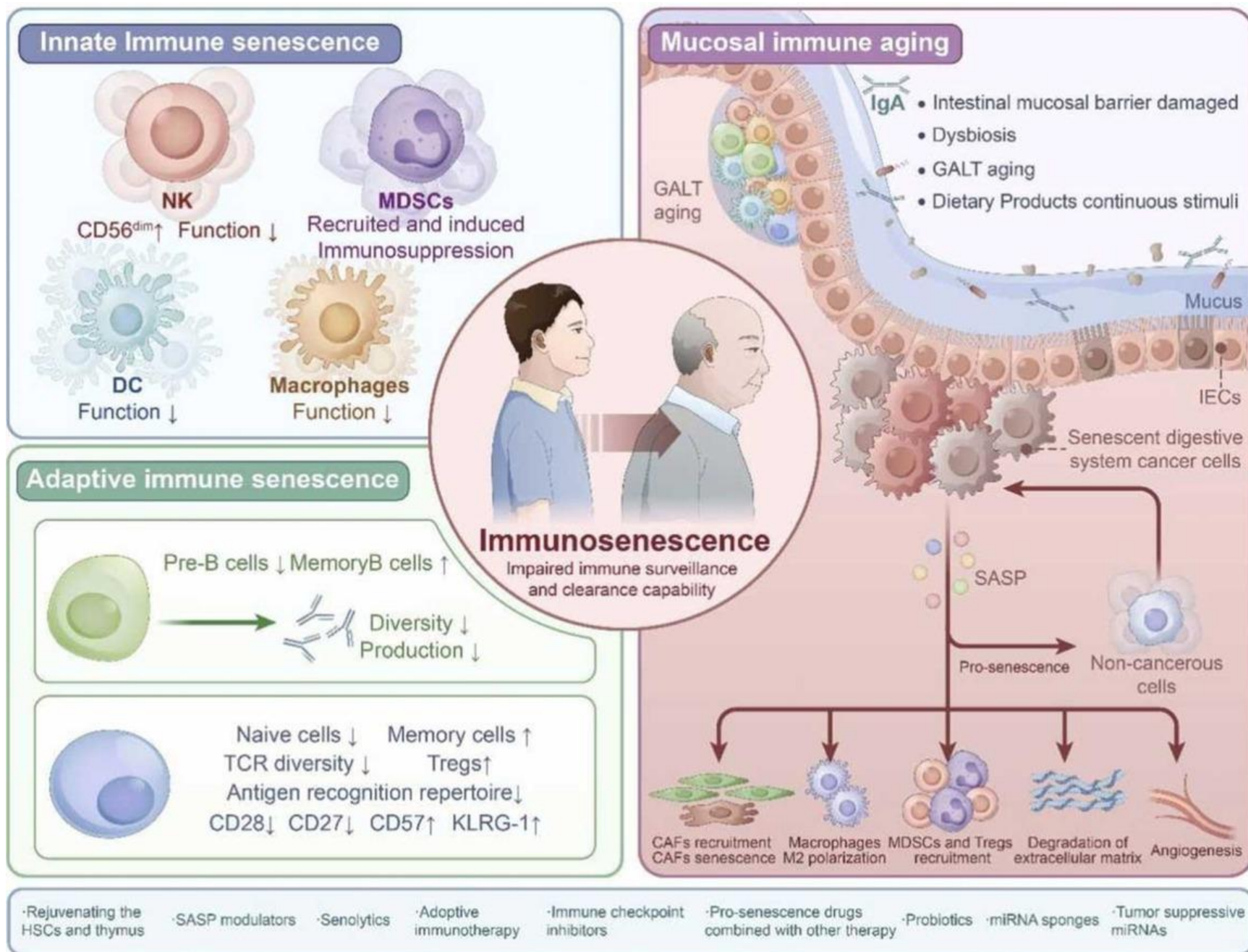
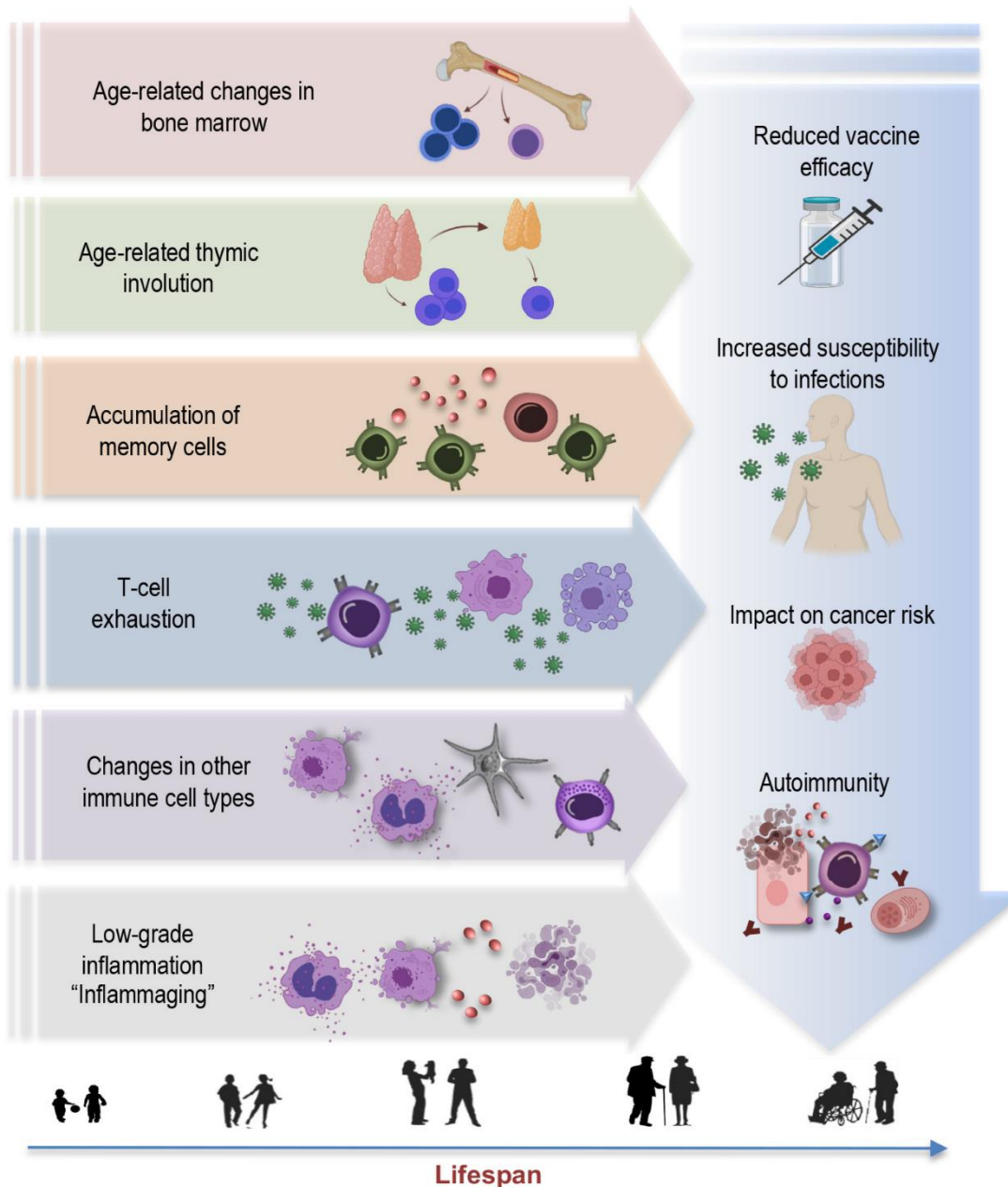


Fig. 4 Schematic diagram of six inflammatory cell death molecular patterns. The source of inflammation comes from cell death in addition to the release of SASP from senescent cells. Both immune response-mediated and damage signaling-mediated cell death promote inflammation to some extent. Various modes of cell death (in addition to apoptosis) release large amounts of inflammatory factors



تغییرات ایمنولوژیک در سالمندی



Seyed Mahmoud Masiha Hashemi, Ph.D.

Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

smmhashemi@gmail.com

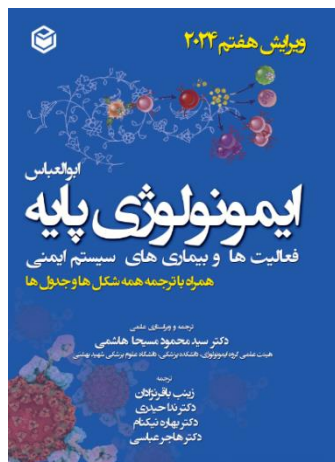


ترجمه کتاب «ایمونولوژی پایه؛ ابوالعباس»

لینک دریافت در نرم افزار و سایت طاقچه

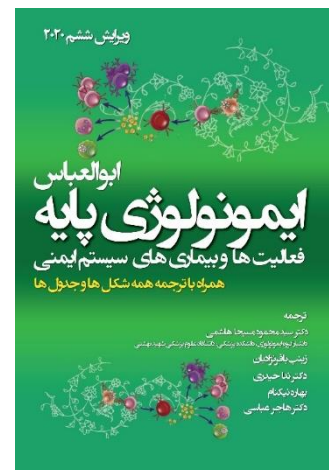
<https://taaghche.com/book/222594>

2024



<https://taaghche.com/book/120441>

2020









جمع بندی ایمونولوژی پایه نقش و کاربرد ایمونولوژی پزشکی در شرایط بیماری و تروما پزشکی بازساختی و آینده پزشکی

Seyed Mahmoud Masiha Hashemi, Ph.D.

Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

smmhashemi@gmail.com

smmhashemi@sbmu.ac.ir

[@smmhashemi](#)



راه های ورود پاتوژن و مراحل شناسایی توسط سیستم ایمنی چیست؟



شکل ۳-۲ به دام انداختن و نمایش آنتی ژن های میکروبی. میکروب ها از طریق سد اپی تلیال وارد و توسط APC های مقیم بافت برداشت می شوند و یا اینکه وارد عروق خونی یا لنفی می شوند. میکروب ها و آنتی ژن های آنها به اندام های لنفی محیطی یعنی گره های لنفی و طحال منتقل می شوند. در این اندام ها، قطعات پپتیدی آنتی ژن های پروتئینی برای شناسایی توسط لنفوسیت های T توسط مولکول های (MHC) سلول های دندریتیک نمایش داده می شوند.

Anatomic barriers

Skin, oral mucosa, respiratory epithelium, intestine

Complement/antimicrobial proteins

C3, defensins, RegIIIγ

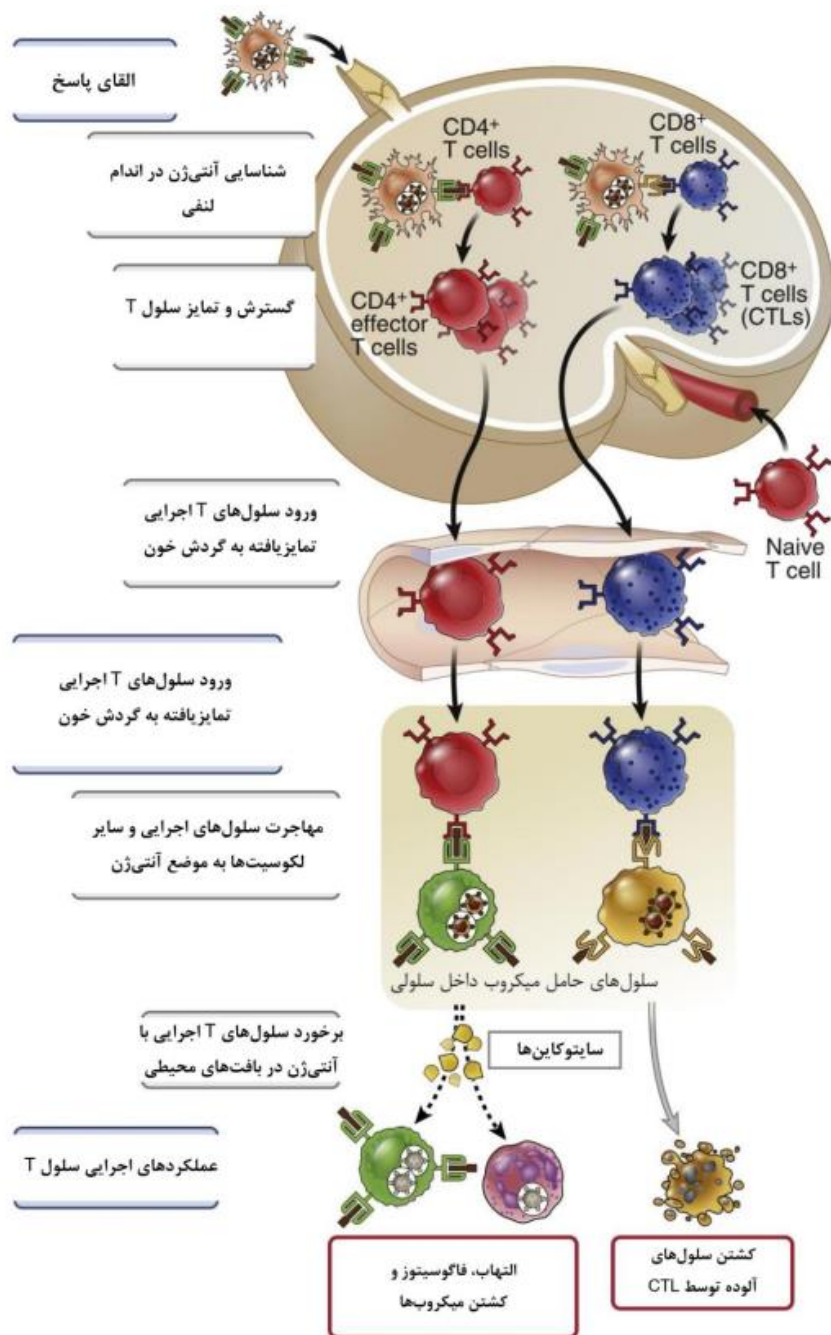
Innate immune cells

Macrophages, granulocytes, natural killer cells, epithelial cells

Adaptive immunity

B cells/antibodies, T cell

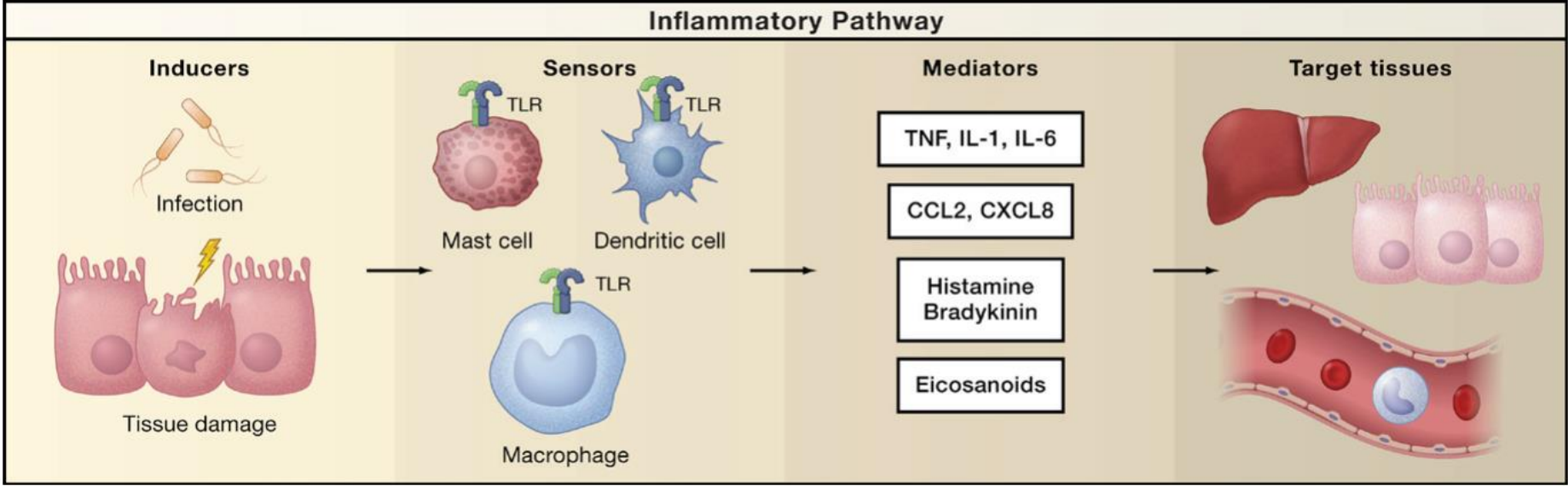




شکل ۵-۲: القای مراحل اجرایی ایمنی سلولی. القای پاسخ: سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T، پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژن‌های پروتئینی را که توسط سلول‌های دندریتیک عرضه می‌شوند، در اندام‌های لنفی، محیط، شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های T تحریک می‌شوند تا تکثیر کنند و به سلول‌های اجرایی، تمایز

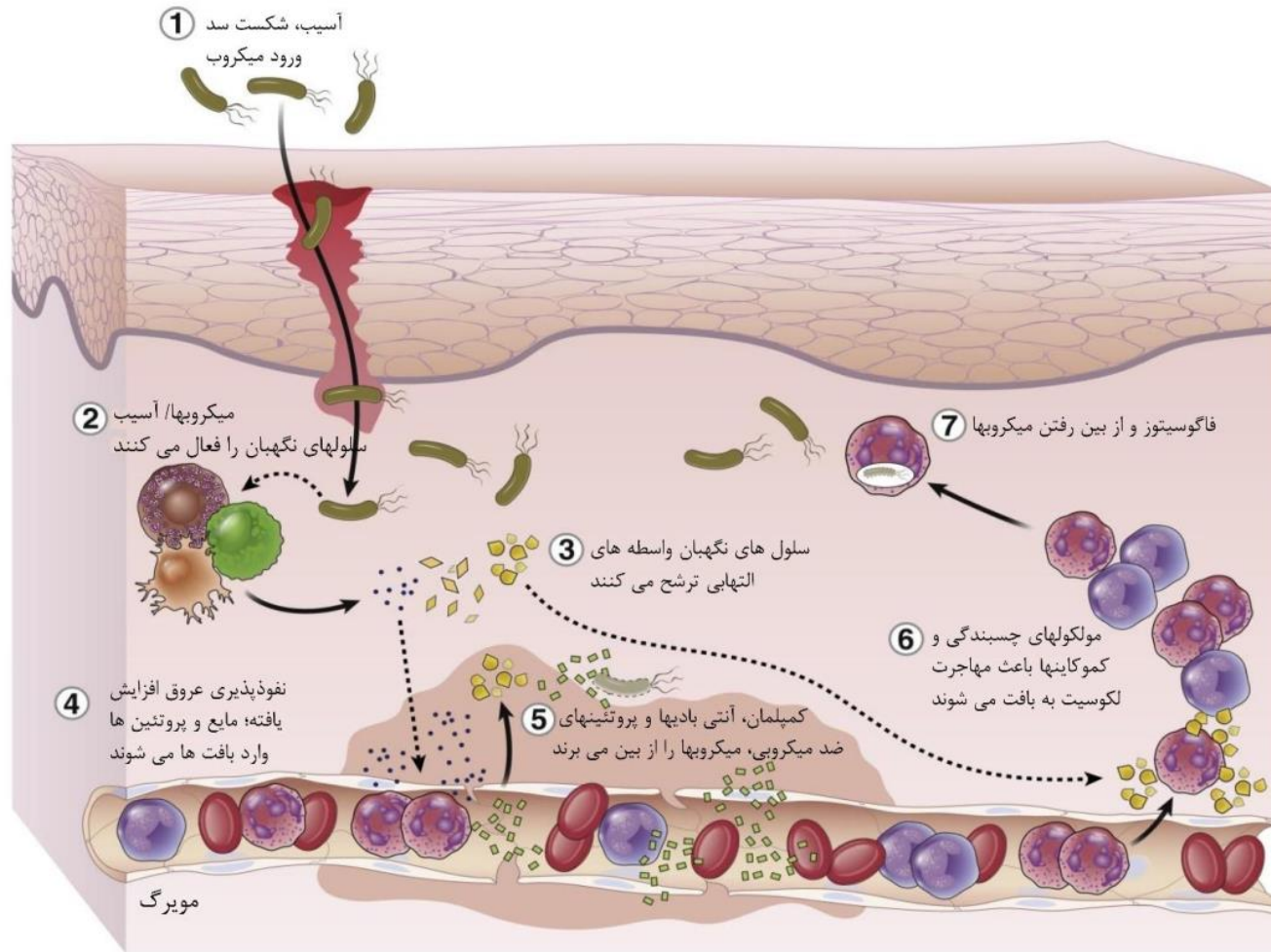
مراحل التهاب

Hashemi S.M.M

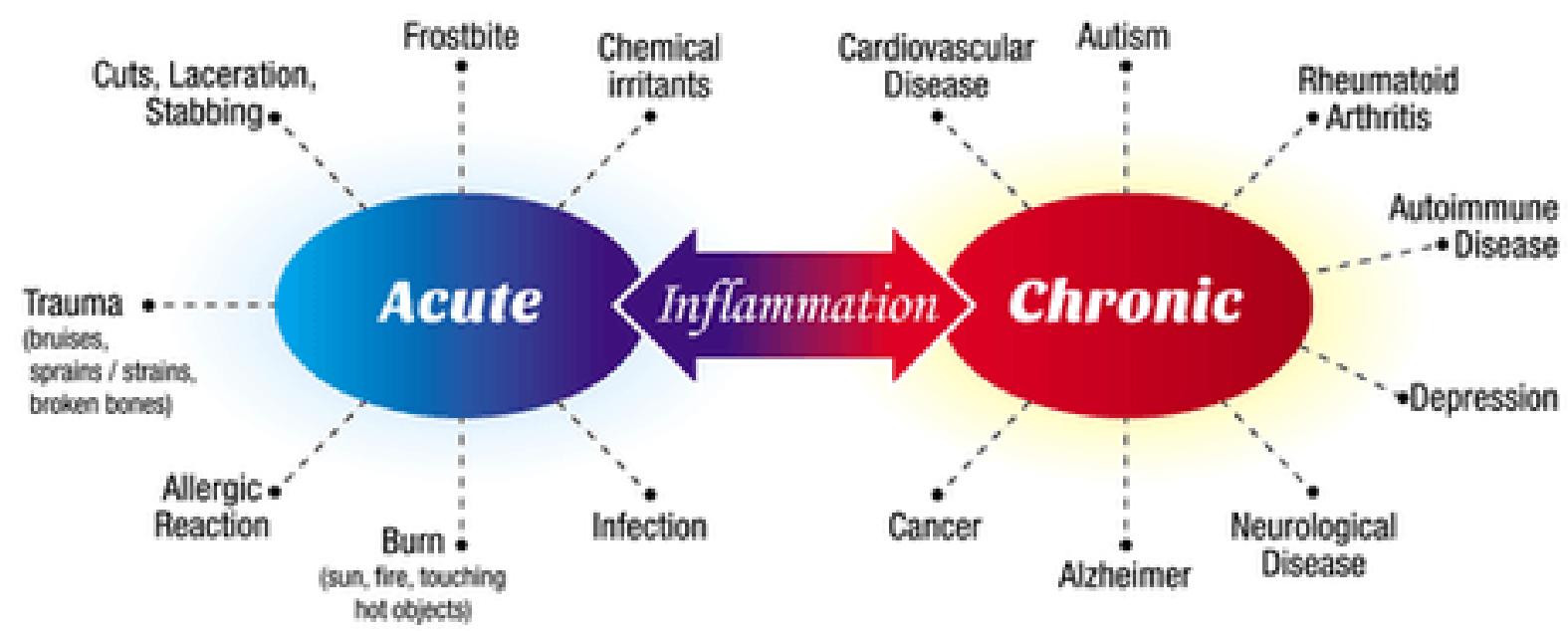
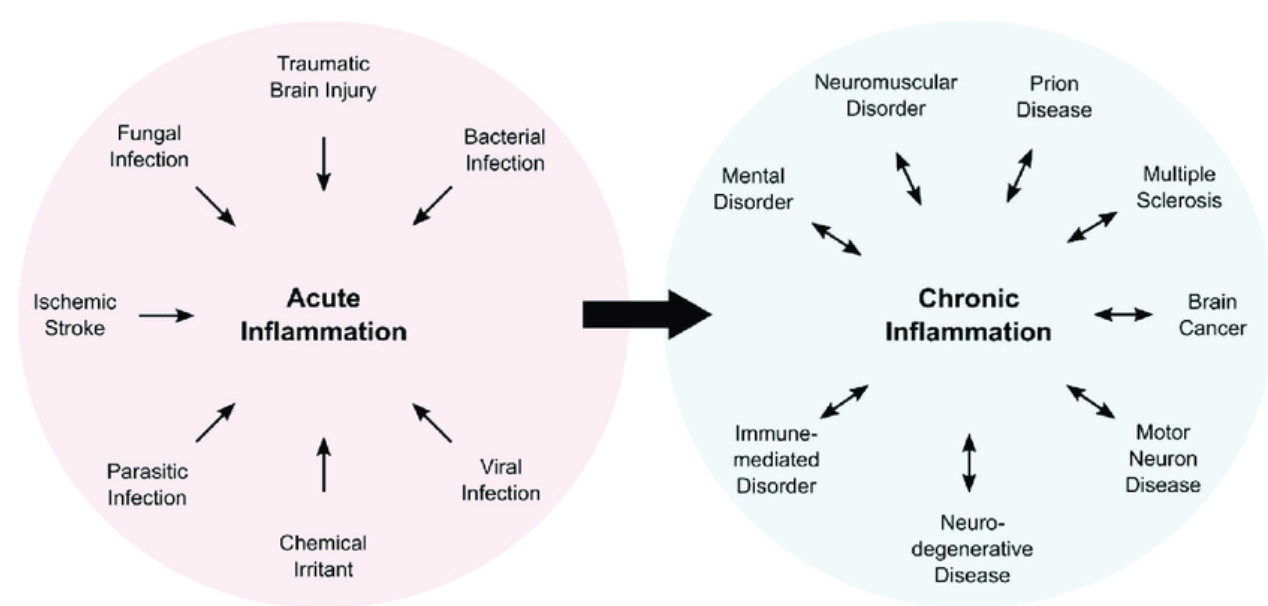


5/27/2025

پاسخ التهاب حاد



شکل ۱۶-۲) پاسخ التهابی حاد. سائتوکاین ها و دیگر میانجی ها، در پاسخ به محصولات میکروبی و سلول های آسیب دیده میزبان از ماکروفاژها، سلول های دندریتیک، ماست سل ها و سایر سلول های بافتی تولید می شوند. برخی از این میانجی ها (مانند هیستامین و پروستاگلندین ها) نفوذپذیری عروق خونی را افزایش می دهند که به ورود پروتئین های پلاسما (مانند پروتئین های کمپلمان) به بافت منجر می شود. برخی دیگر از میانجی ها (IL-1 و TNF) بیان مولکول های چسبندگی اندوتلیال و کموکاین ها را افزایش می دهند که حرکت لکوسیت ها از خون به بافت را پیش می برند. لکوسیت ها، در بافت، میکروب ها را تخریب کرده، سلول های آسیب دیده را پاک سازی می کنند و سبب التهاب و ترمیم بیشتر می شوند.



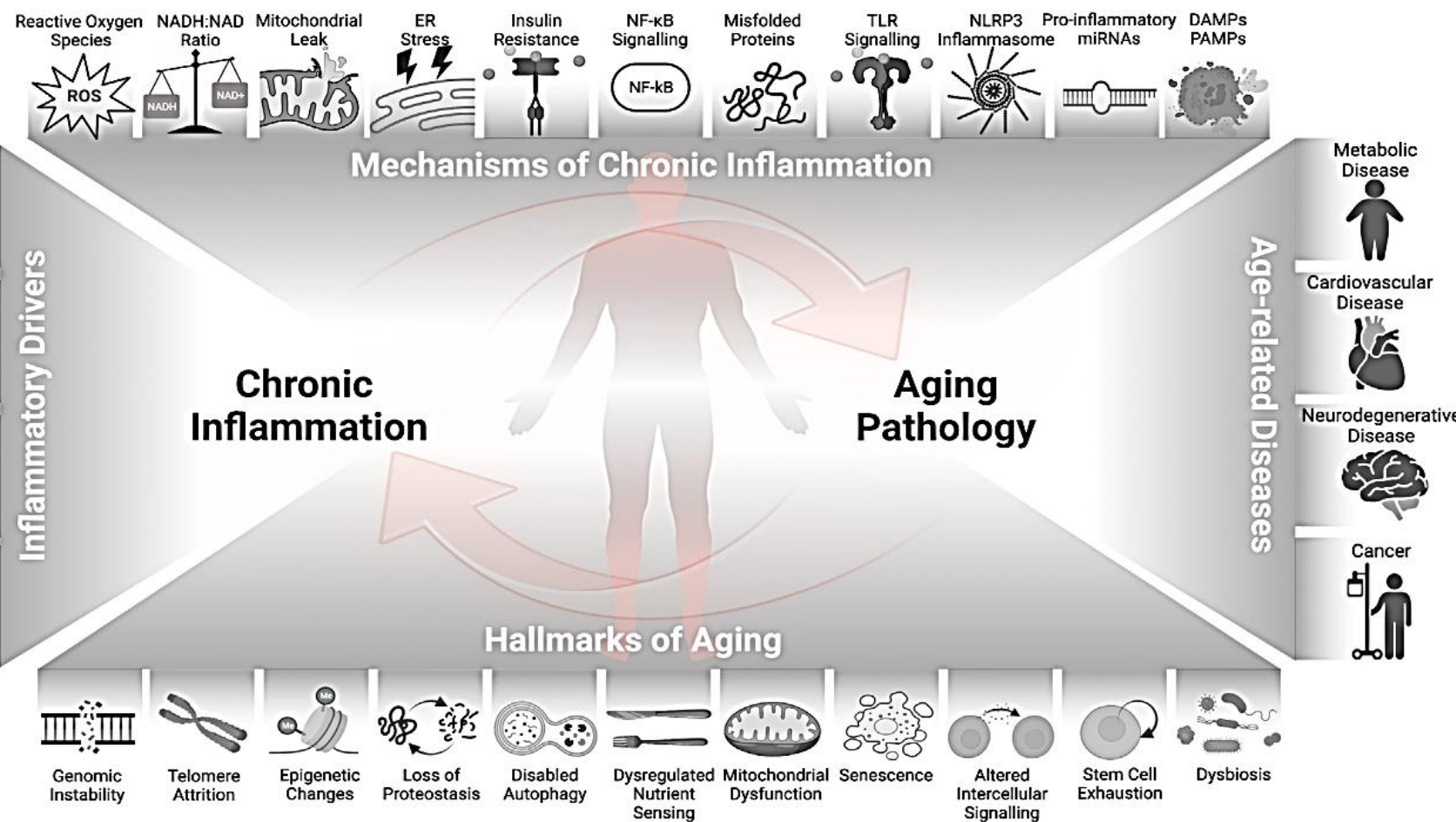


Figure 3: Clinical and Molecular Drivers Underlying the Loop of Chronic Inflammation and the Hallmarks of Aging: Through various molecular mechanisms and environmental triggers, chronic inflammation can drive aging and age-related diseases, which in turn can exacerbate chronic inflammation along with other hallmarks of aging. DAMPs = deoxyribonucleic acid damage-associated molecular patterns, ER = endoplasmic reticulum, NAD/NADH = nicotinamide adenine dinucleotide, NF-κB = nuclear factor kappa B, NLRP3 = nod-like receptor family pyrin domain-containing 3, PAMPs = pathogen-associated molecular pattern molecules, TLR = toll-like receptor.

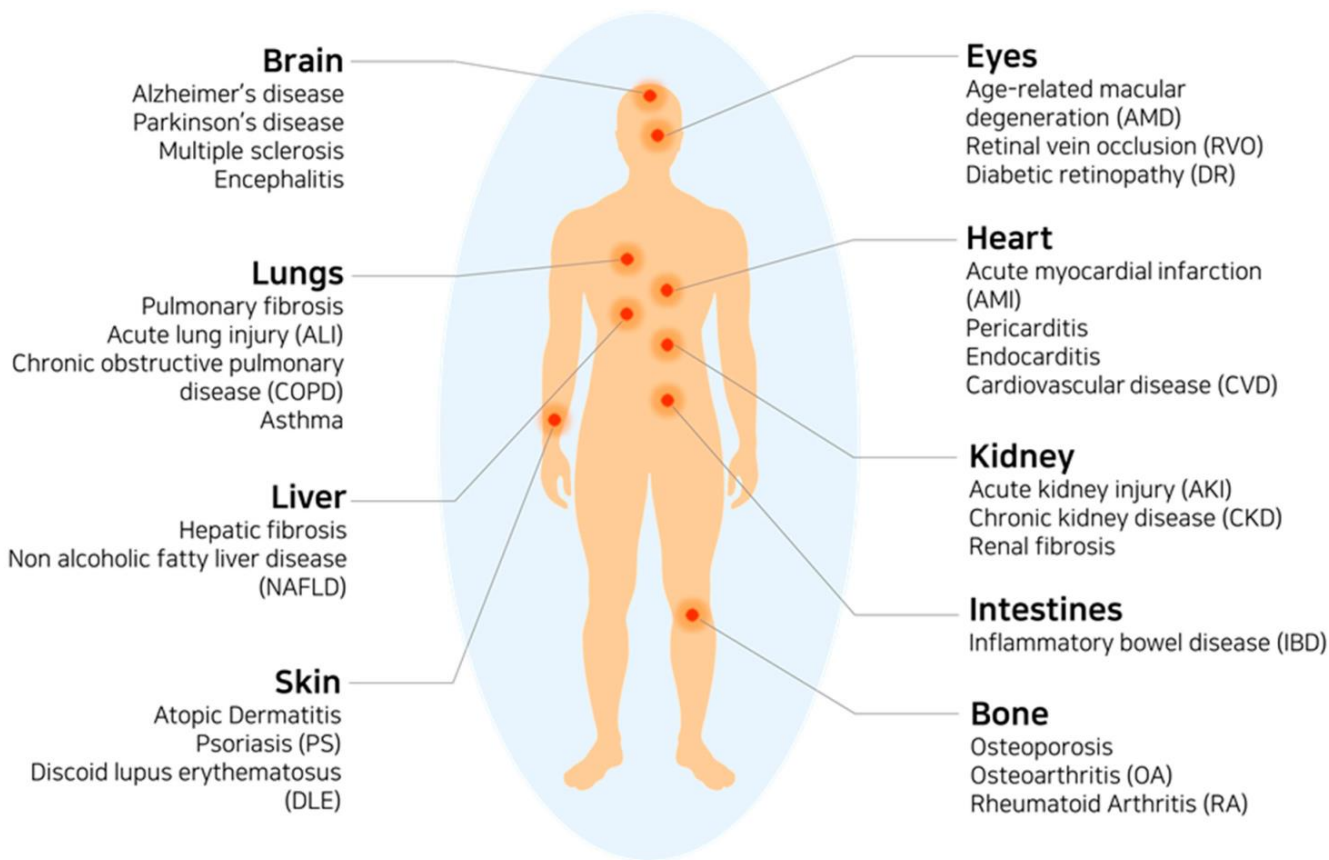


راه های ورود پاتوژن و مراحل شناسایی توسط سیستم ایمنی چیست؟



شکل ۲-۳) به دام انداختن و نمایش آنتی ژن های میکروبی. میکروبها از طریق سد اپیتلیال وارد و توسط APC های مقیم بافت برداشت می شوند و یا اینکه وارد عروق خونی یا لنفی می شوند. میکروبها و آنتی ژن های آنها به اندام های لنفی محیطی یعنی گره های لنفی و طحال منتقل می شوند. در این اندامها، قطعات پپتیدی آنتی ژن های پروتئینی برای شناسایی توسط لنفوسیت های T توسط مولکول های (MHC) سلول های دندریتیک نمایش داده می شوند.

human body with inflammatory diseases



AUTOIMMUNE DISEASES

Brain
Multiple Sclerosis
Guillain-Barre Syndrome
Autism



Thyroid
Thyroiditis
Hashimoto's Disease
Graves' Disease



Blood
Leukemia
Lupus Erythematosus
Hemolytic Dysglycemia



Bones
Rheumatoid Arthritis
Ankylosing Spondylitis
Polymyalgia Rheumatica

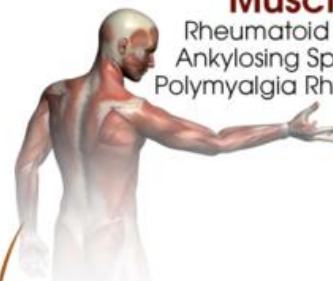


GI Tract
Celiac's Disease
Crohn's Disease
Ulcerative Colitis
Diabetes Type I



**Over 100
Different Types of
Autoimmune
Disorders**

Muscles
Rheumatoid Arthritis
Ankylosing Spondylitis
Polymyalgia Rheumatica



Nerves
Peripheral Neuropathy
Diabetic Neuropathy

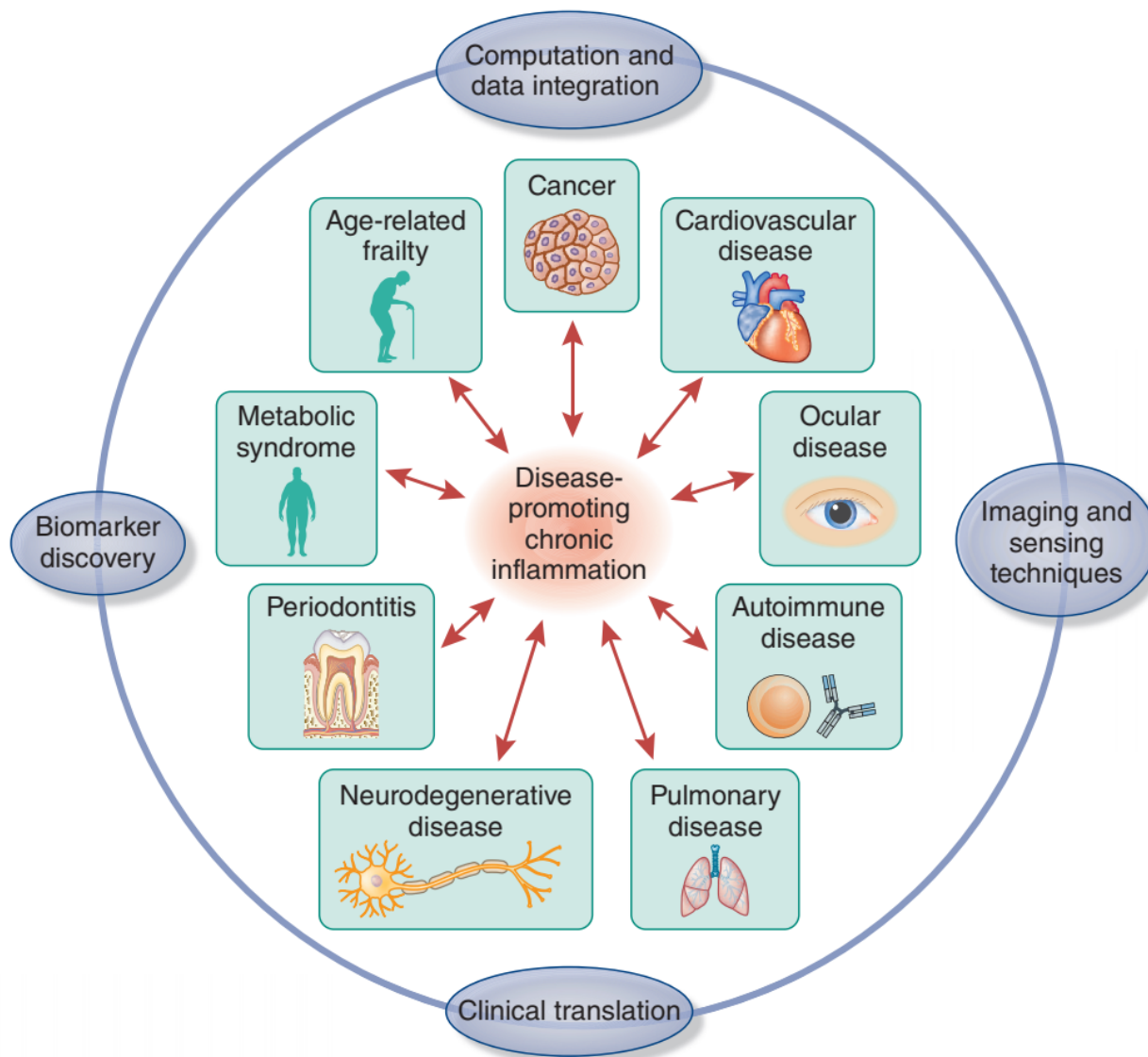


Skin
Psoriasis
Vitiligo
Eczema
Scleroderma



Lung
Fibromyalgia
Wegener's Granulomatosis

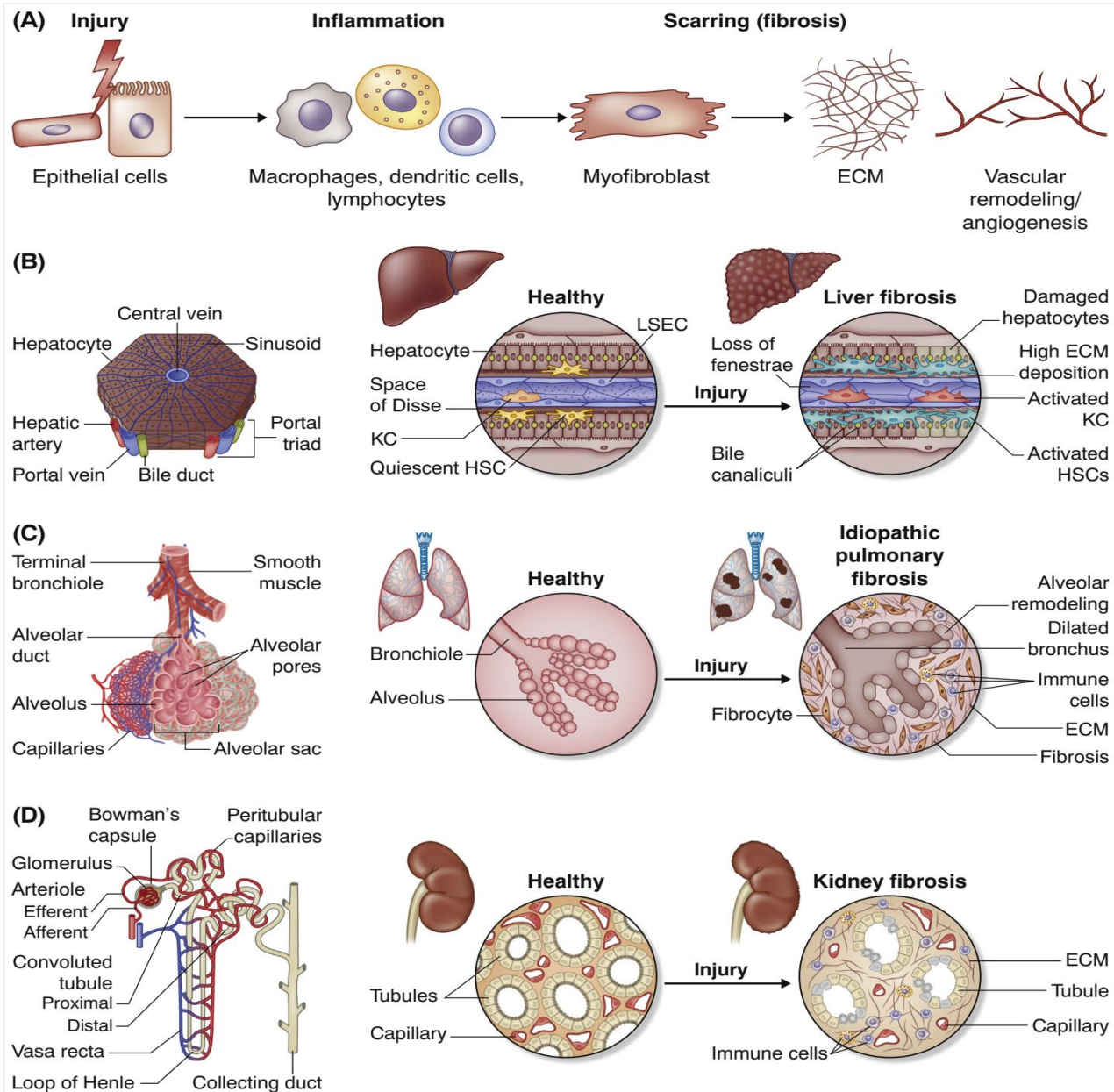




Potential contributors and therapeutic targets:

- Accumulation of senescent cells
- Unresolved infection
- Dysbiosis
- Activated microglia and macrophages
- Cytokine and chemokine dysregulation
- Imbalance between pro-inflammation mediators and pro-resolution mediators
- Gene mutations
- Epigenetic modifications
- Lifestyle risk factors

التهاب مزمن و فيبروز



مراحل ترمیم زخم

A- HEALING WOUND

Hemostasis -Inflammation

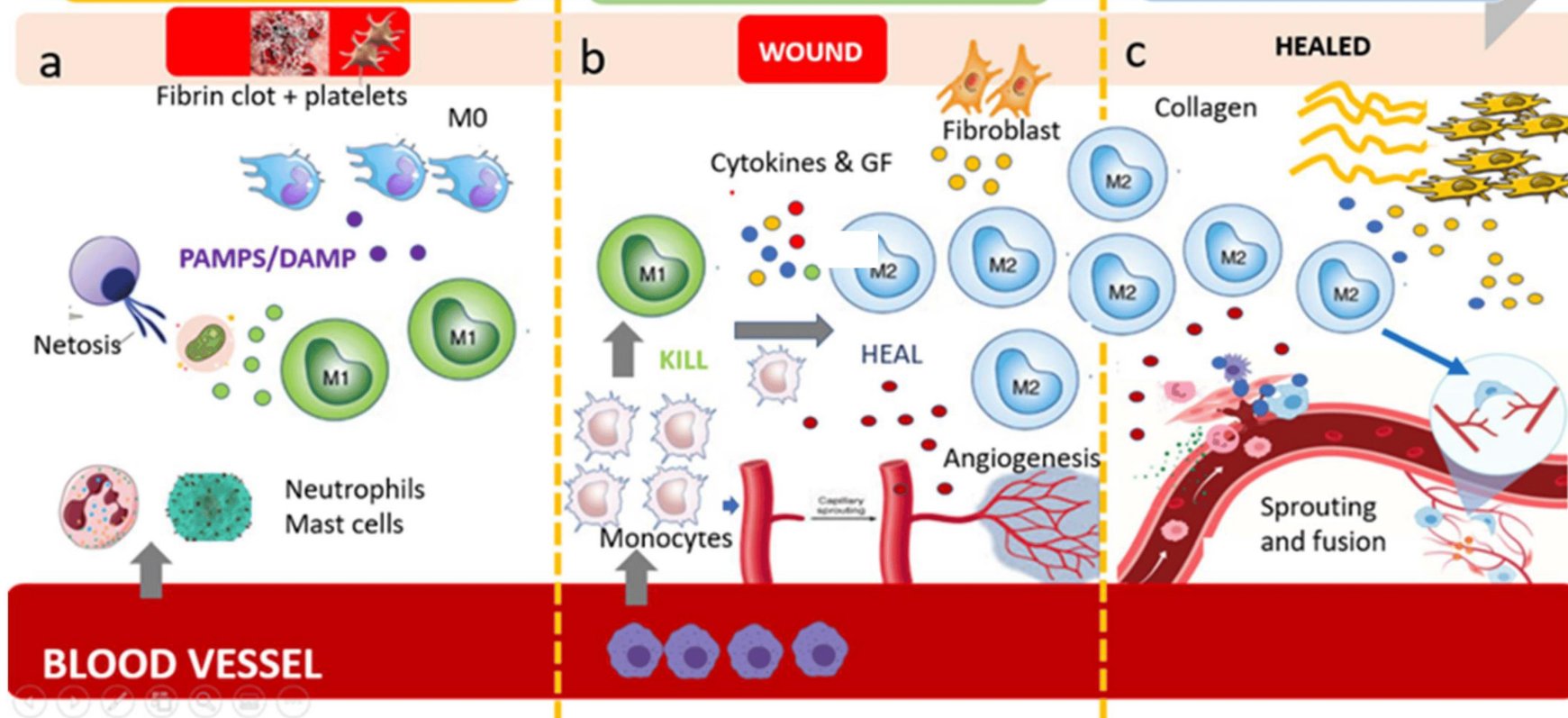
Day 1-3

Proliferation

Day 3-7

Remodelling

Day 7- healing



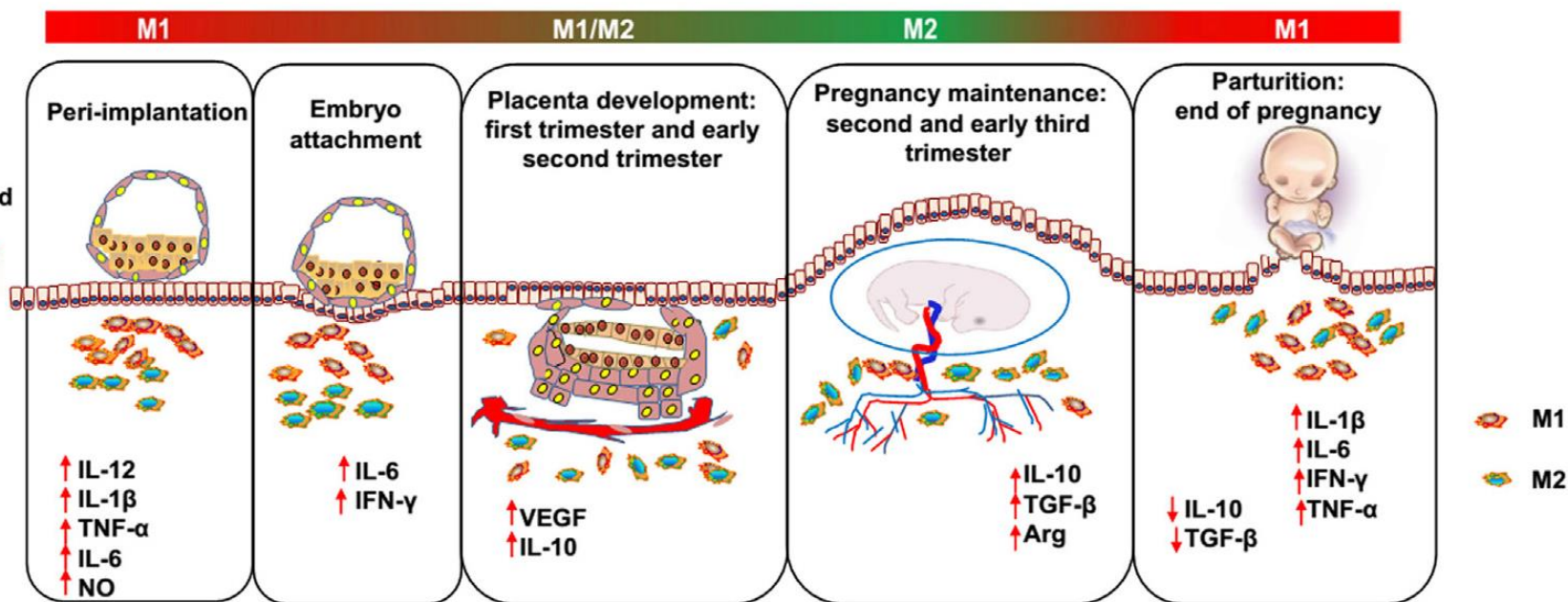
Dynamics between M1 and M2 macrophages along pregnancy

Hashemi S.M.M

Seminal fluid

↑ GM-CSF

Macrophage polarization during pregnancy



فایروژ بافت بدن بال آسیب و التهاب مزمن

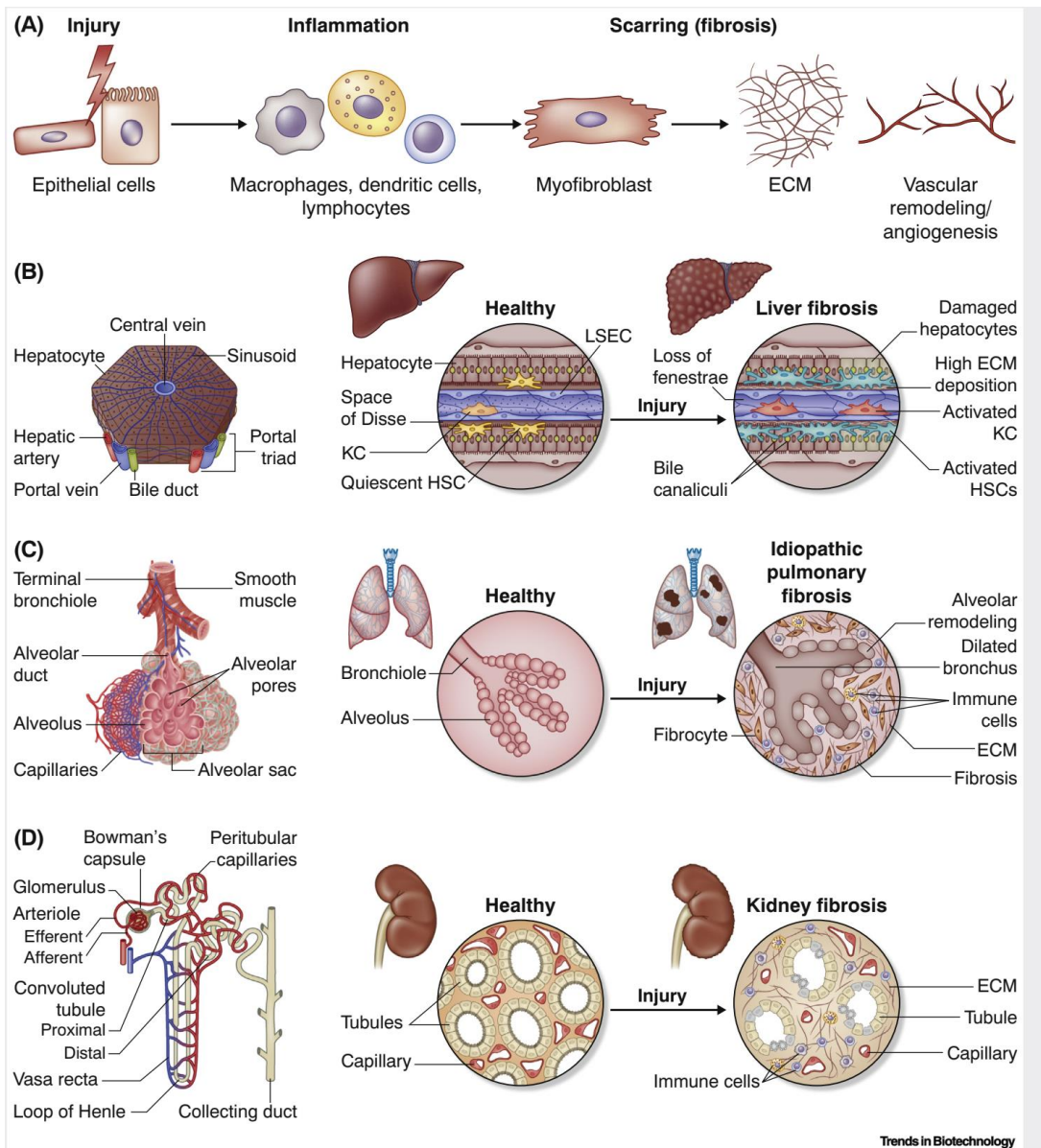
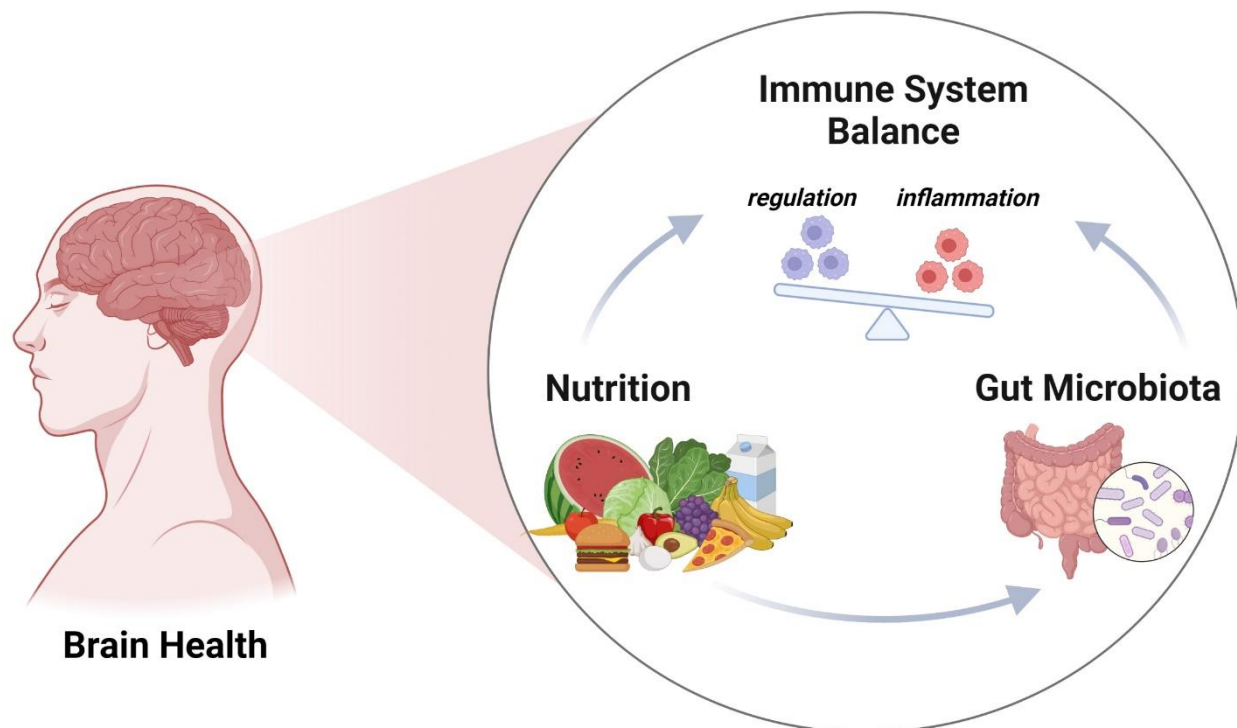
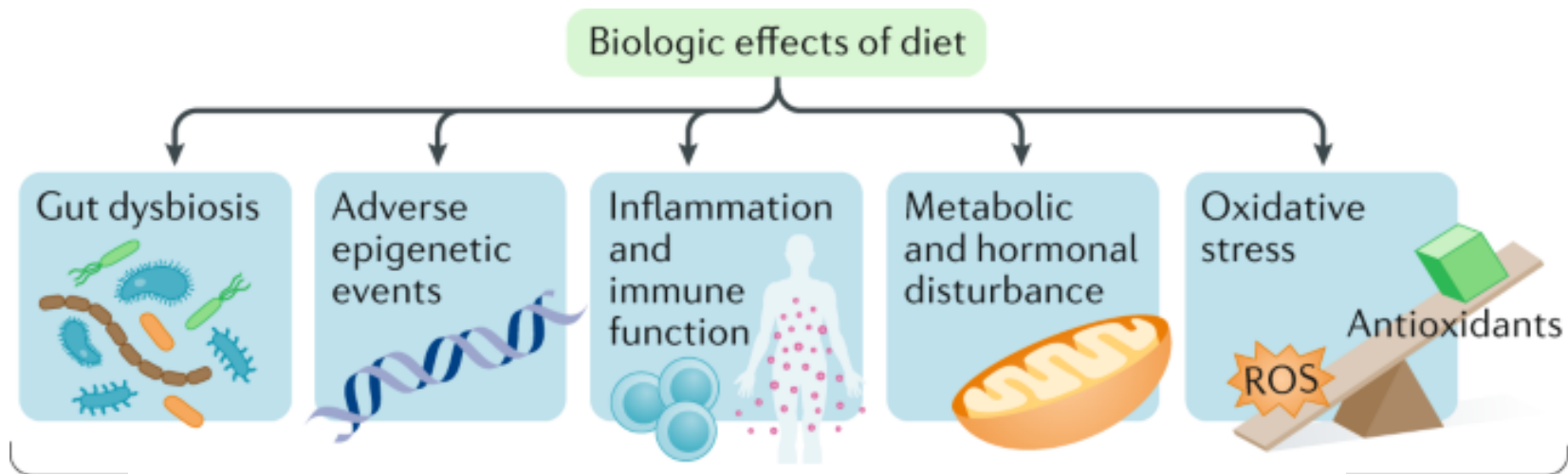


Figure 1. Schematic Illustration Depicting Tissue Microstructures and Fibrosis Pathogenesis. (A) Schematic diagram presenting general pathogenesis of

تغذیه و سیستم ایمنی



میکروبیوتا و سیستم ایمنی



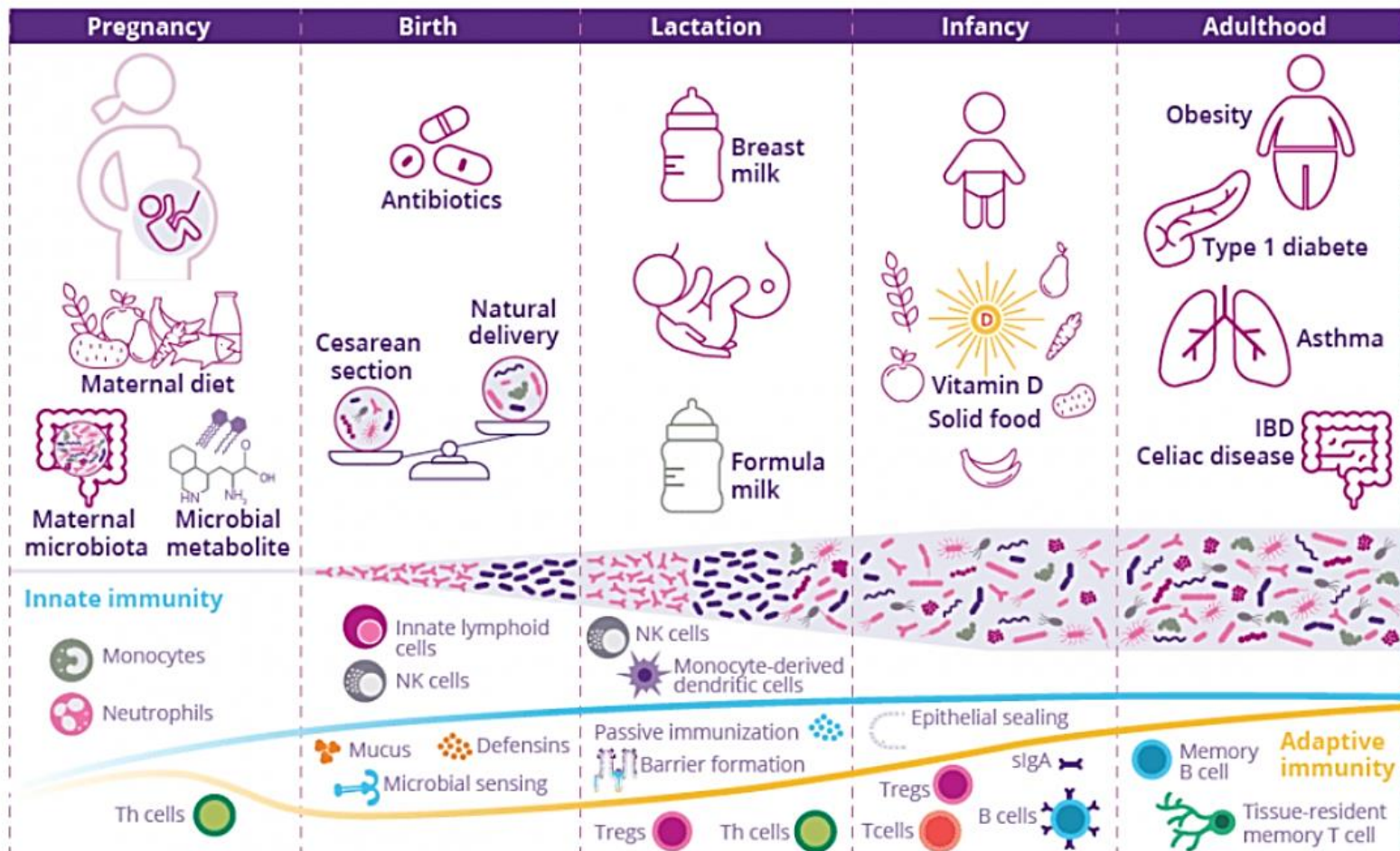
Hashemi S.M.M

- Lactobacilli
- Bifidobacteria
- E. coli
- Streptococci
- Bacteroidia
- Micrococci
- Enterobacter
- Enterococci
- Spirochrome
- Klebsiella
- Clostridia
- Staphylococci

External factors

Neonatal microbiota

Immune development

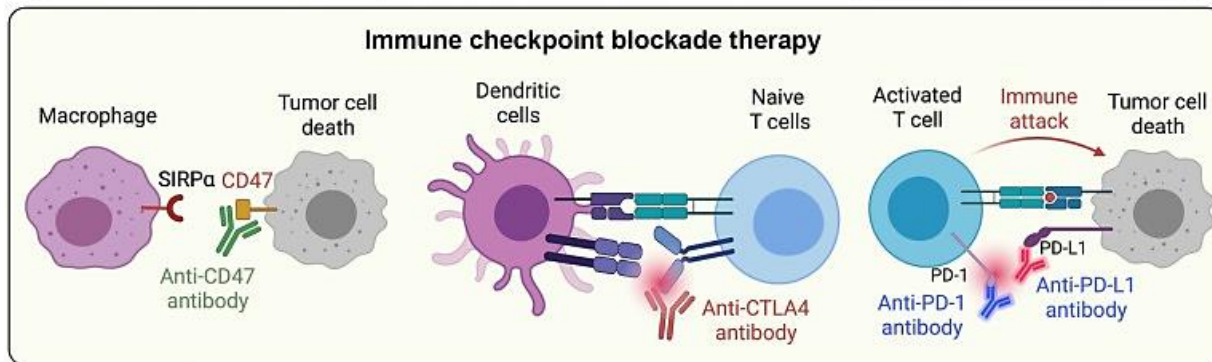
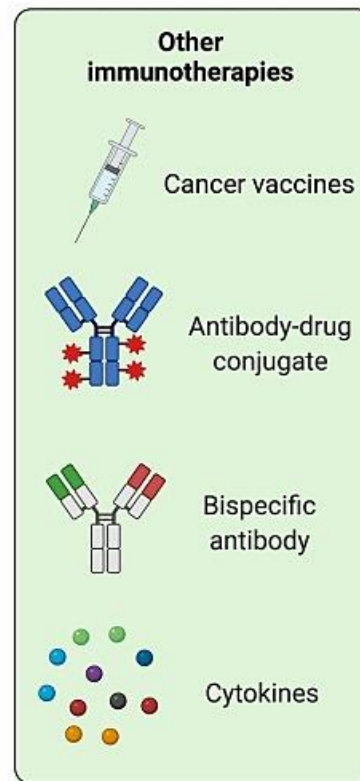
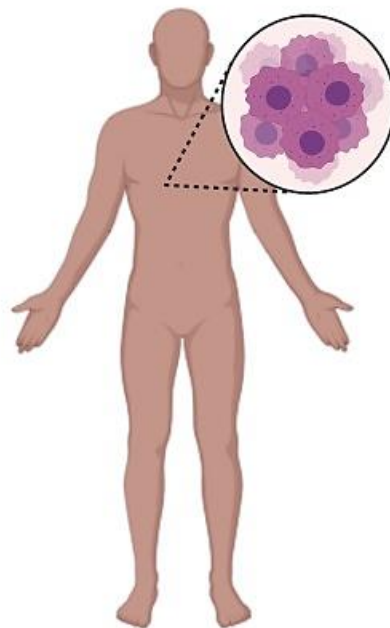
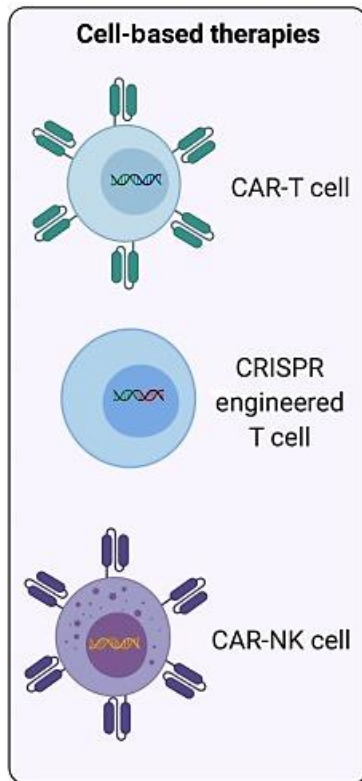


IBD: inflammatory bowel disease

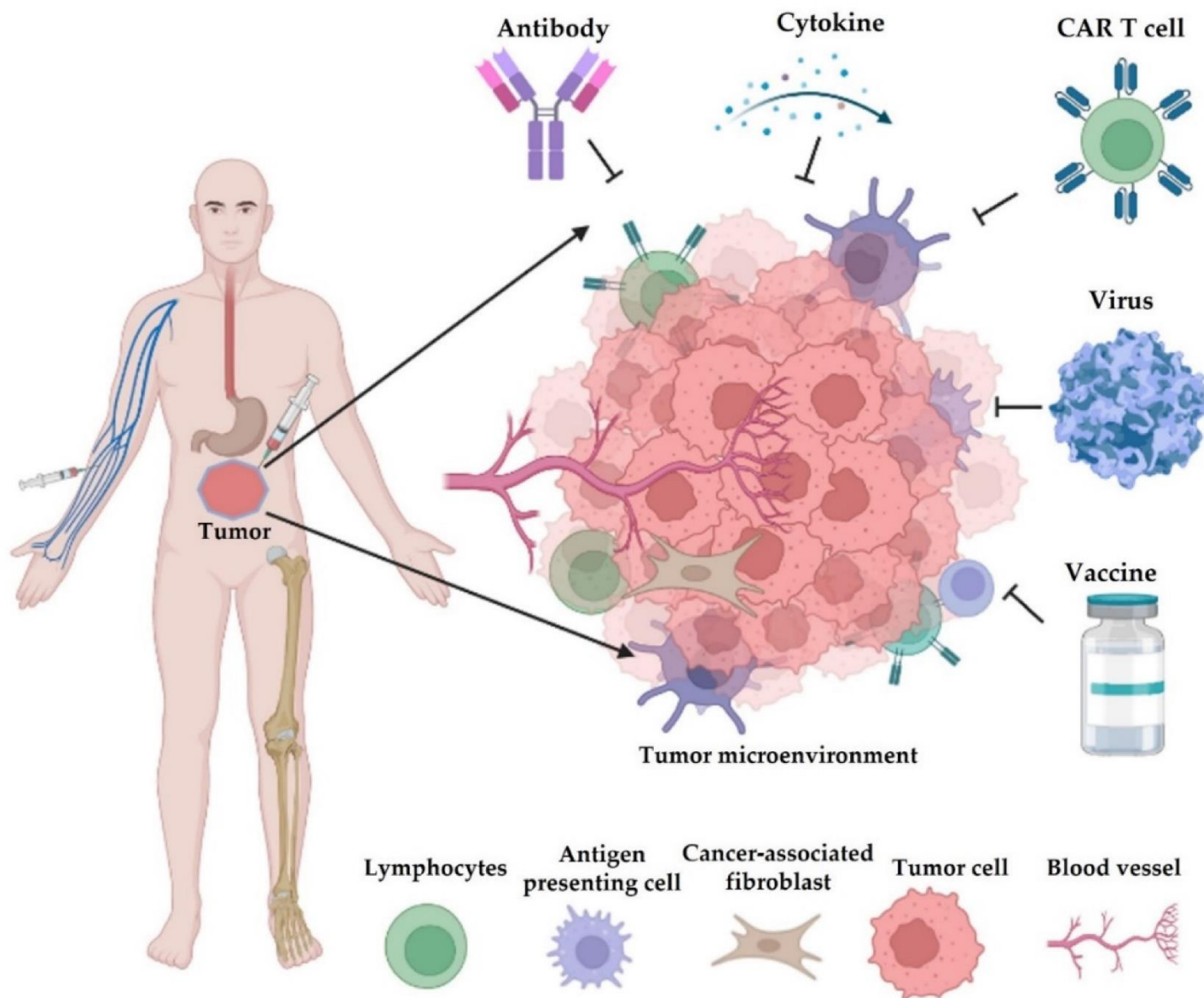
5/27/2025

انواع ایمونوتراپی

Approaches for cancer immunotherapy



استراتژی های درمان سرطان



آینده پزشکی؟؟

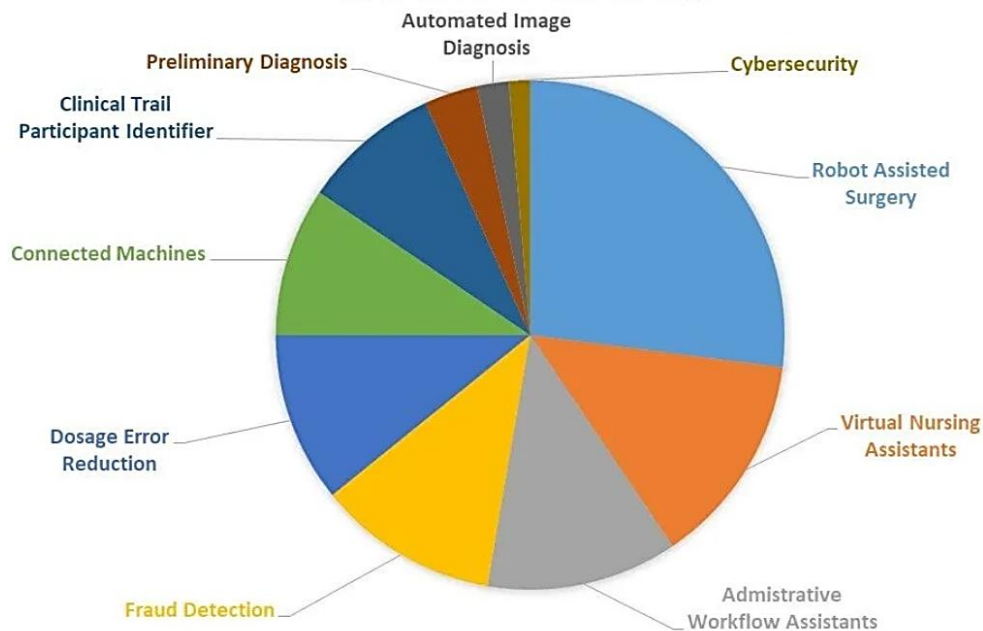


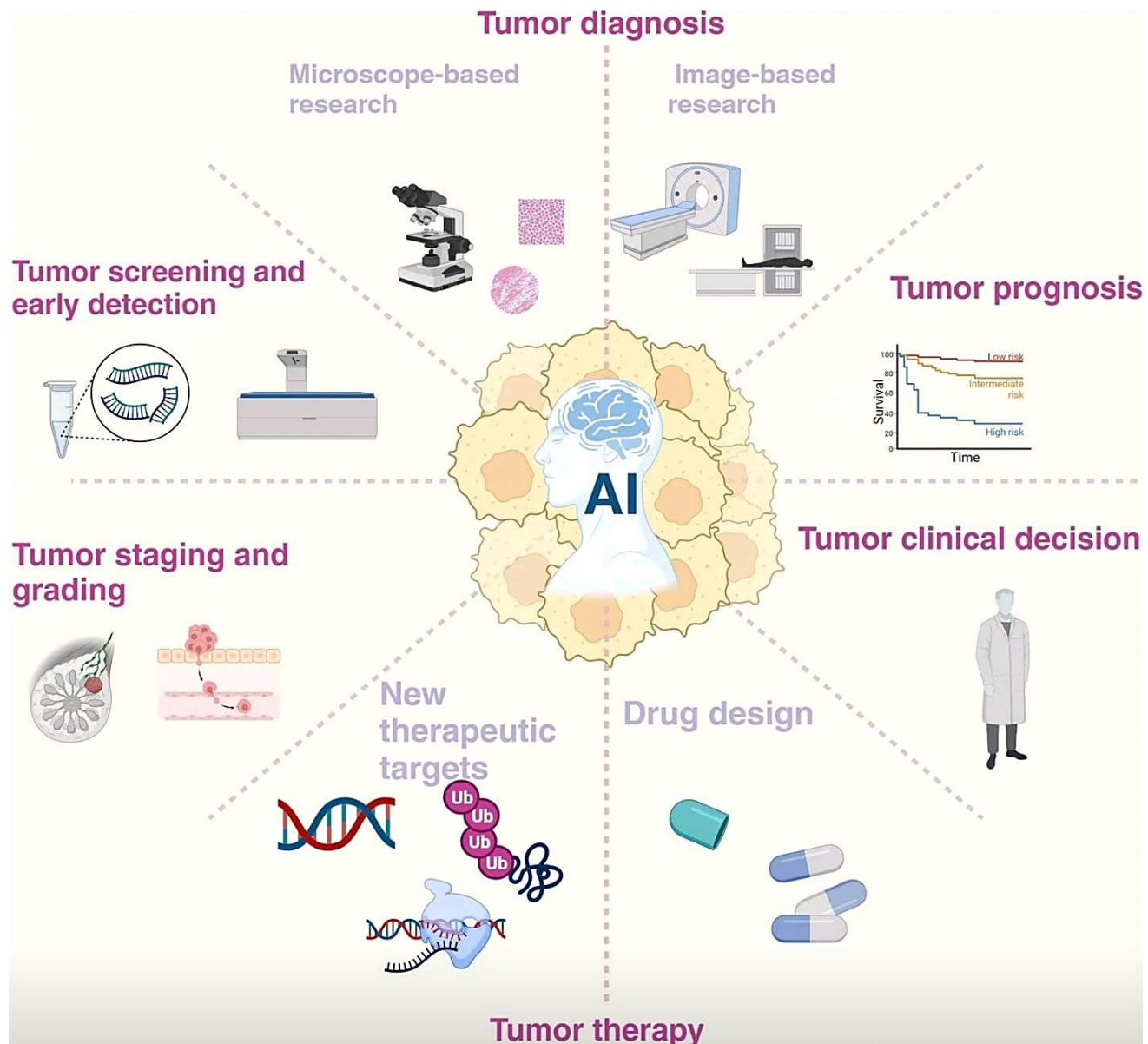
هوش مصنوعی و پزشکی

Impact of **ARTIFICIAL INTELLIGENCE** AND **MACHINE LEARNING** ON THE HEALTHCARE INDUSTRY!



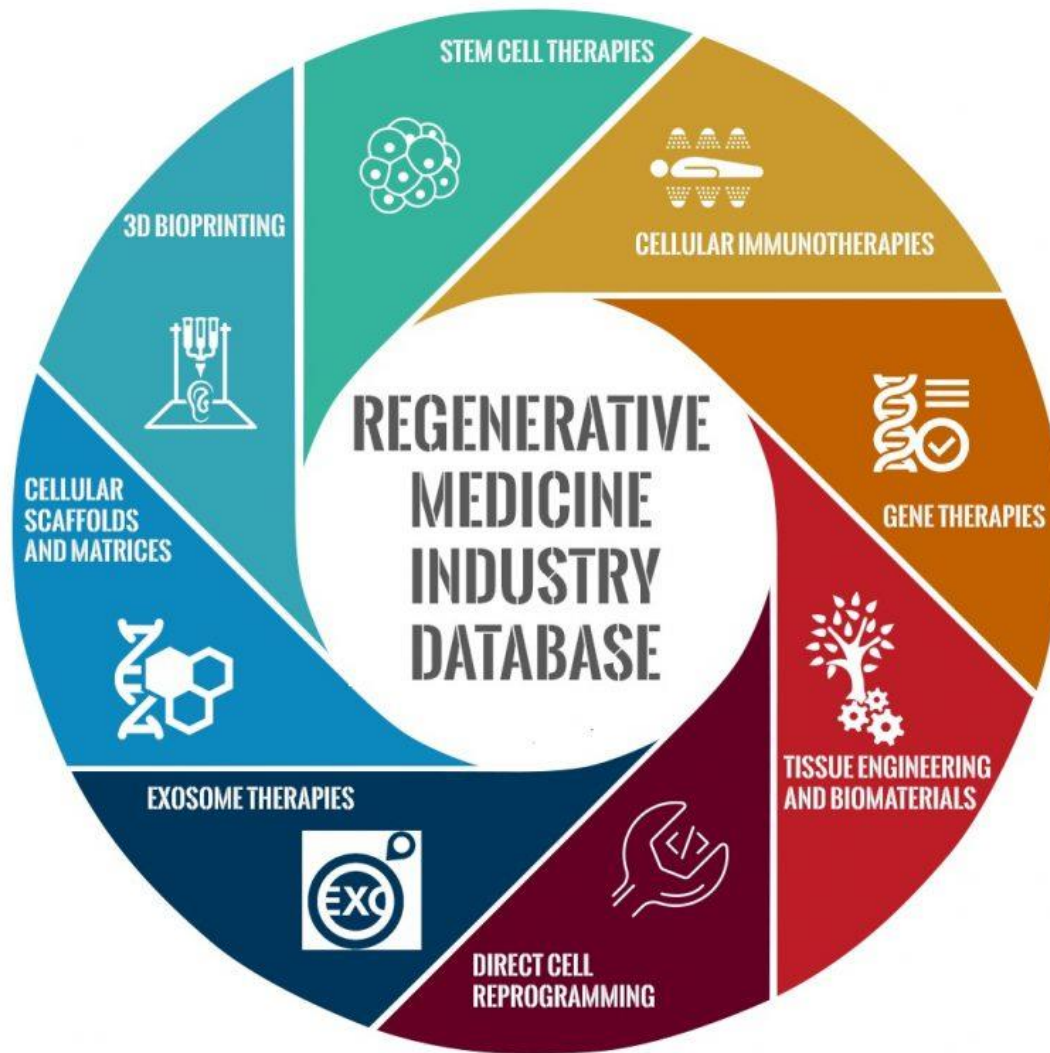
AI HEALTH APPLICATIONS





Advanced Therapy Medicinal Products ATMPs

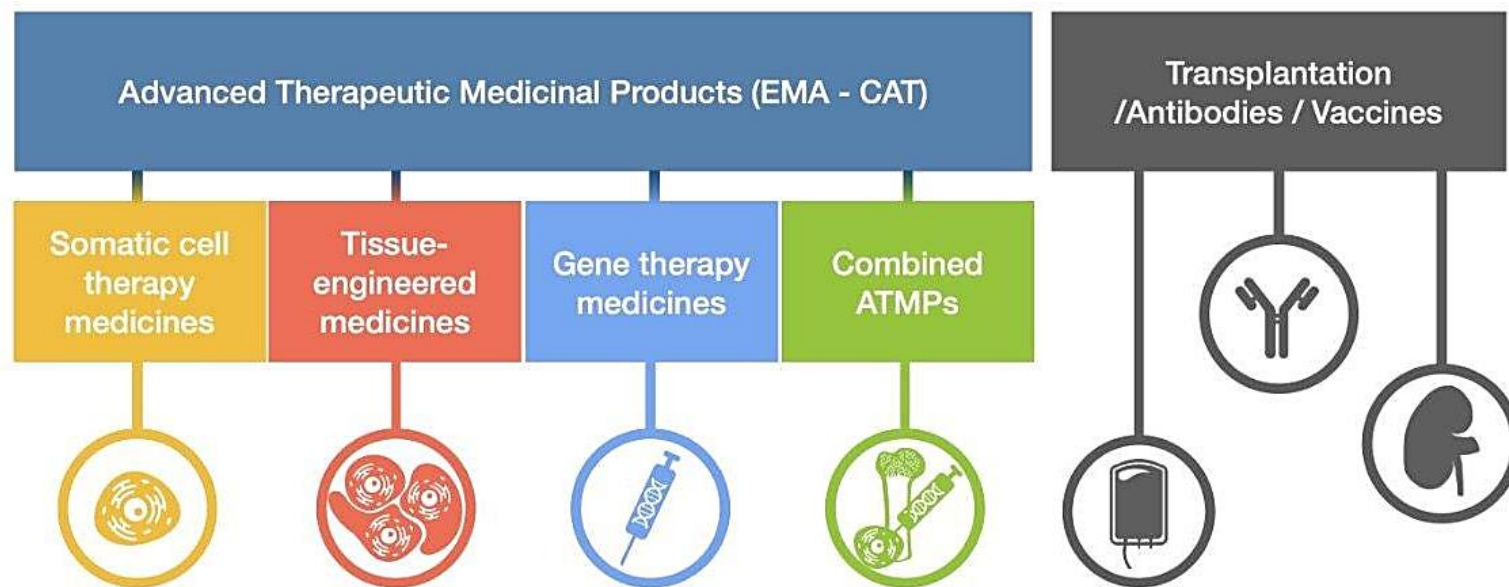
پزشکی بازساختی





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Marketing Authorization Application

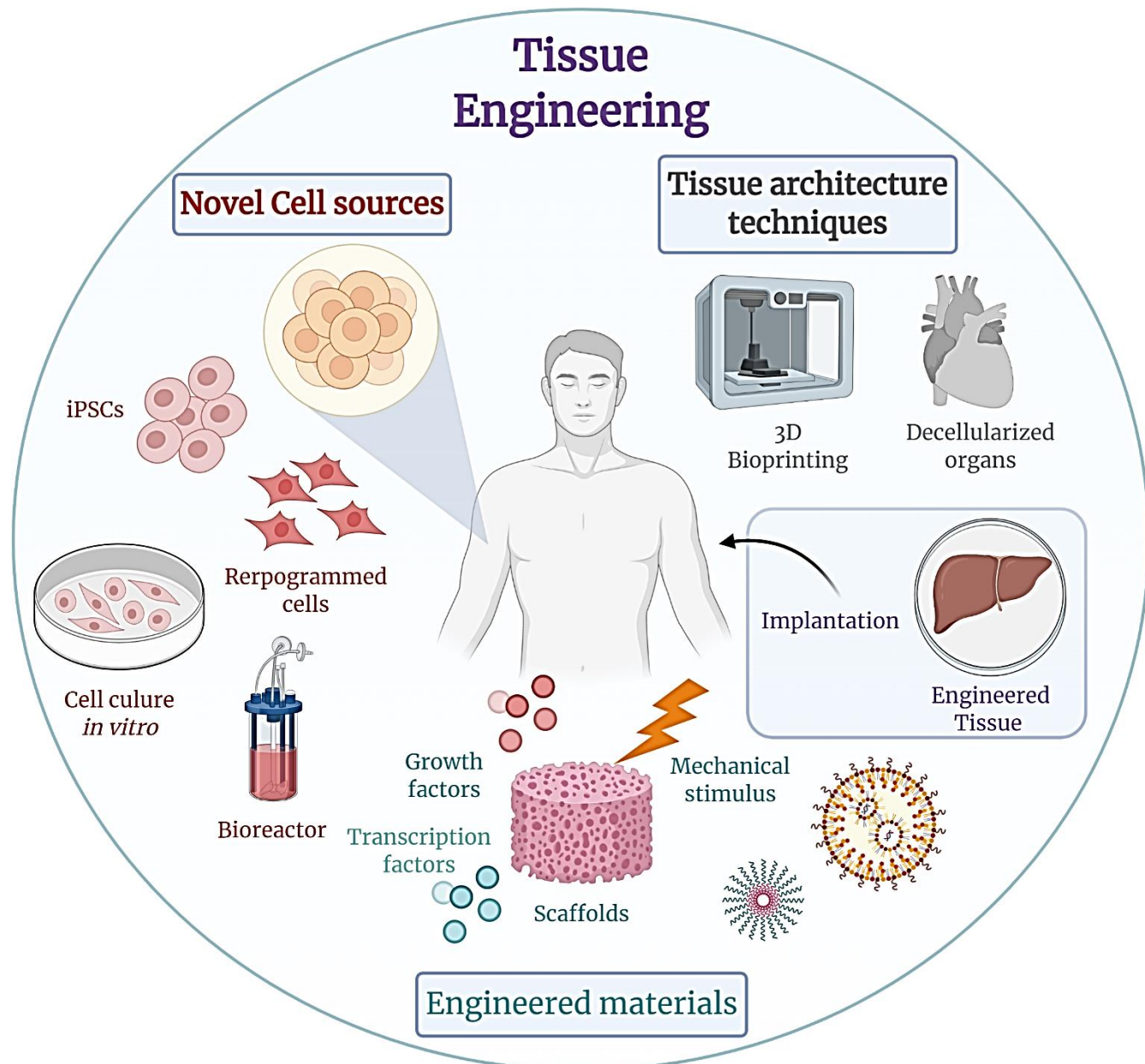


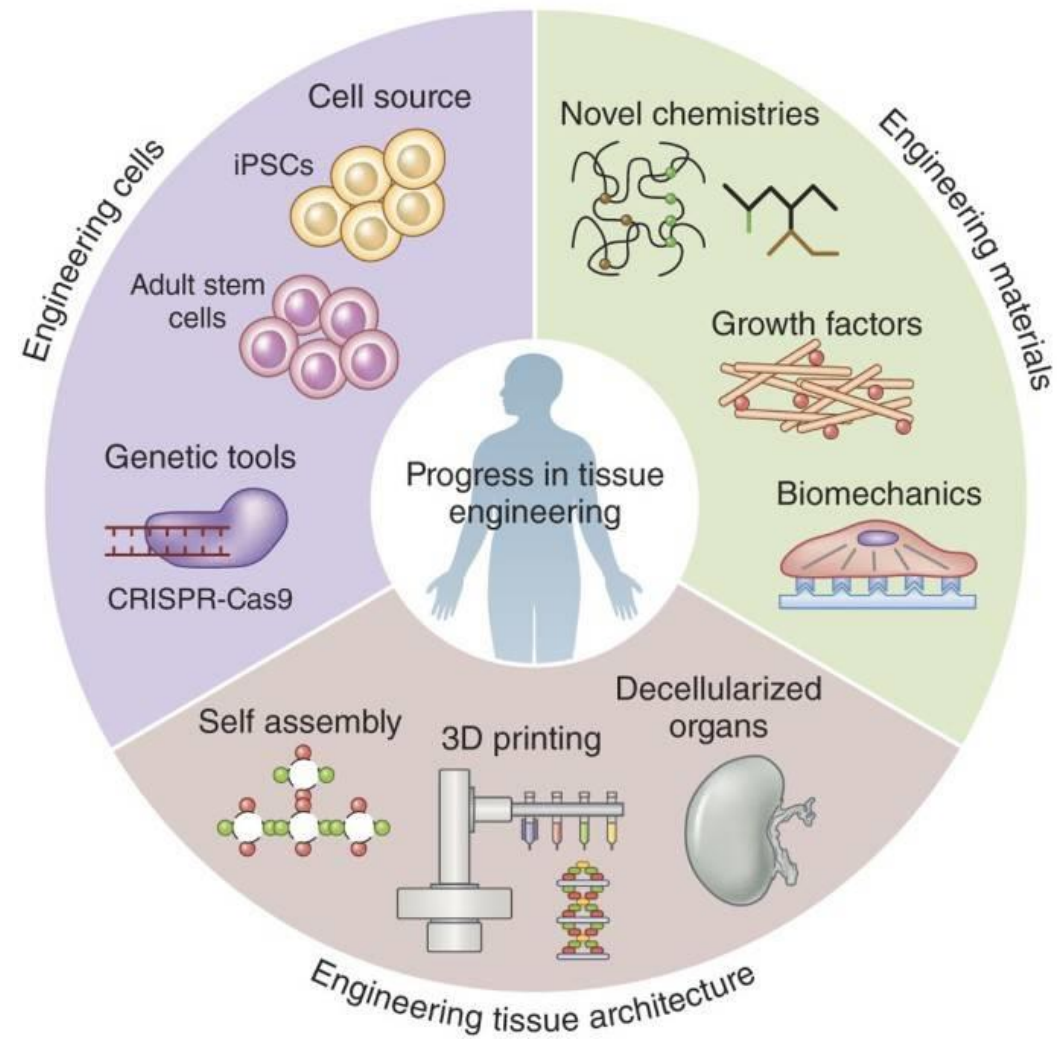
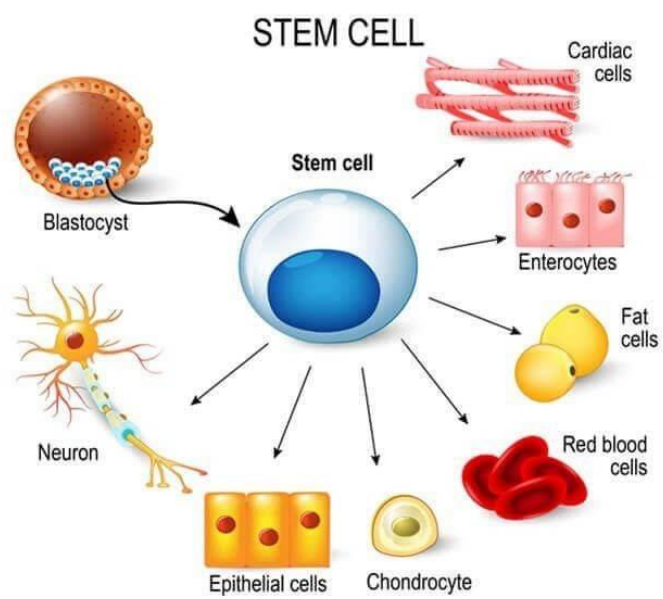
Indications: Oncology, Regenerative medicine (Cardiology, Neurology), Genetic diseases

مارکت پزشکی بازساختی و سلول یا ژن درمانی



مهندسی بافت و پزشکی بازساختی





مشاهده – اندیشه – سوال؟





Synergistic therapeutic effect of mesenchymal stem cells and tolerogenic dendritic cells in an acute colitis mouse model

Hajar Abbasi-Kenarsari^a, Neda Heidari^a, Kaveh Baghaei^b, Davar Amani^a, Mohammad Reza Zali^c, Sahar Gaffari Khaligh^d, Abbas Shafiee^e, Seyed Mahmoud Hashemi^{a,f,g,*}

^a Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

^b Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorder Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran

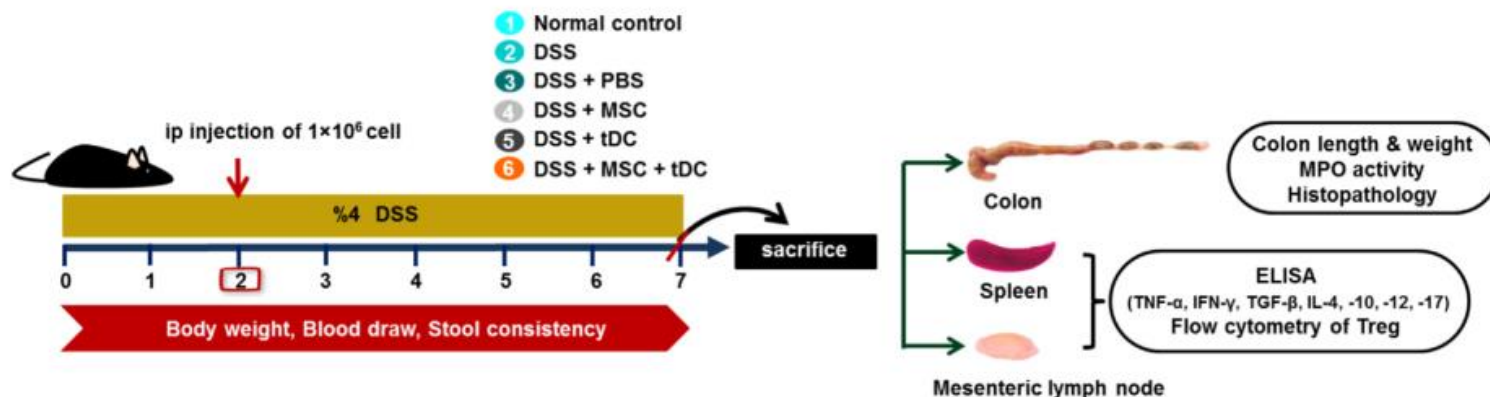
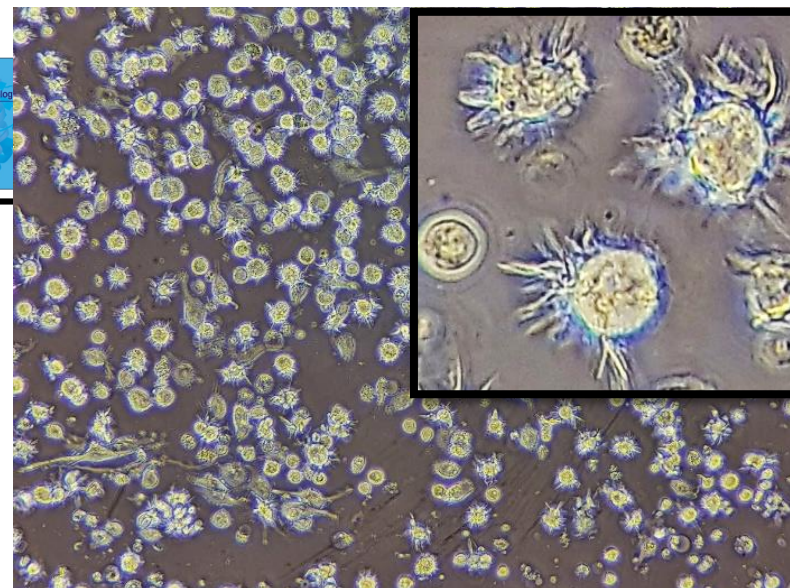


Fig. 1. Schematic representation of acute colitis induction of and treatment protocol.





ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Experimental Cell Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yexcr

Research article

Regulation of the Th17/Treg balance by human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes protects against acute experimental colitis

Neda Heidari ^a, Hajar Abbasi-Kenarsari ^a, Saeed Namaki ^{a,**}, Kaveh Baghaei ^b,
 Mohammad Reza Zali ^c, Zahra Mirsanei ^a, Seyed Mahmoud Hashemi ^{a,d,*}

^a Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

^b Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorder Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran

^c Gastroenterology and Liver Disease Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran,

^d Gastroenterology and Liver Disease Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran,

N. Heidari et al.

Experimental Cell Research 419 (2022) 113296

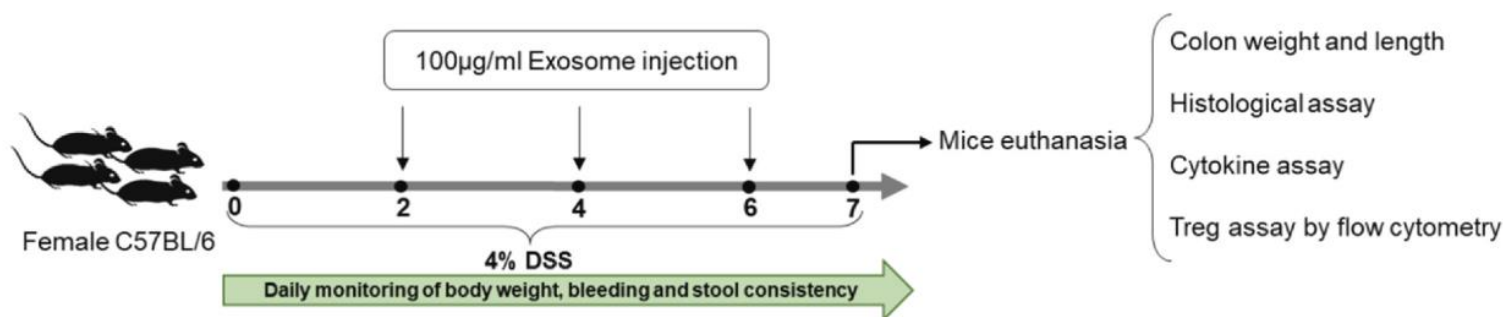


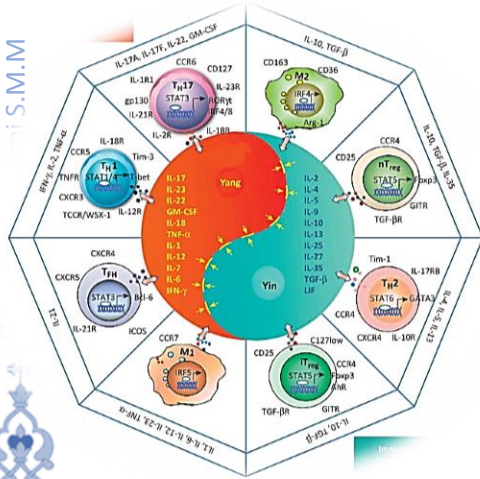
Fig. 1. A schematic diagram of the experimental design was followed to investigate the immunomodulatory effects of MSC-Exos in DSS-induced colitis.



سلول درمانی با استفاده از سلول های تنظیمی



S.M.M



**Mesenchyma
I stem cells
(MSCs)**

**Regulatory T
cells
(Treg)**

**Regulatory B
cells
(Breg)**

**Immunosuppressive
network
Regulatory
subtypes of cells**

**Regulatory
macrophage
s (Mreg)**

**Regulatory
Dendritic
(DCreg)**

**Regulatory
Natural killer
(NKreg)**

**Type II
natural killer
T cells (NKT)**

**Myeloid-
derived
Suppressor
Cells
(MDSC)**



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سَنُفِيهِمْ أَزْوَاجًا فَالْإِقْفَاقُ فِي أَنْفُسِهِمْ يَتَّبِعُونَ أَفْئِدَتَهُمْ





Seyed Mahmoud Masiha Hashemi, Ph.D.

Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

smmhashemi@gmail.com



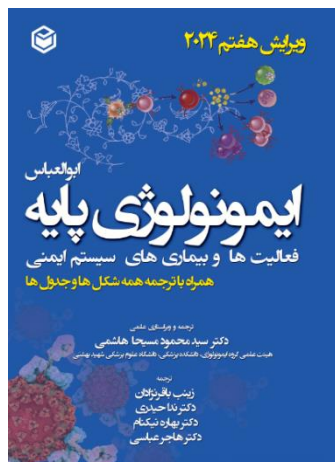
@SMMHASHEMI

ترجمه کتاب «ایمونولوژی پایه؛ ابوالعباس»

لینک دریافت در نرم افزار و سایت طاقچه

<https://taaghche.com/book/222594>

2024



<https://taaghche.com/book/120441>

2020

