

به نام خدا
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دانشکده پزشکی
گروه ایمونولوژی

عنوان درس:
ایمنی‌شناسی پزشکی - نظری

عنوان مبحث این جلسه:
تحمل و تنظیم سیستم ایمنی در انسان
تدریس:
دکتر فروزان کریمی؛ دانشیار ایمونولوژی

کلیدواژه‌ها:

- Tolerance and Immune Regulation
- T-Cell Development
- B-Cell Development

منابع

- Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 8th edition.
- Nairn R, Helbert M. Immunology for Medical Students. 2nd edition.

اهداف آموزشی

در پایان این جلسه، دانشجو باید بتواند:

۱. مفهوم تحمل (تولرانس) در سیستم ایمنی انسان را شرح دهد.
۲. ضرورت برقراری تحمل در سیستم ایمنی انسان در برابر ملکول‌های خودی را تشریح کند.
۳. فرایندهایی که در طی برقراری تولرانس مرکزی در تیموس انسان رخ می‌دهند را توضیح دهد.
۴. روش برقراری تولرانس محیطی در برابر سلول‌های T انسان را توضیح دهد.

فهرست

۱	منابع
۱	اهداف آموزشی
۲	کلیات
۳	گذار از تیموسیت تا سلول T بالغ
۵	برقراری تحمل در سلول‌های T در محیط

کلیات

سؤال:

سیستم ایمنی اختصاصی انسان چگونه سلول‌های دفاعی مورد نیاز برای برخورد با عوامل مهاجم مختلف و متفاوت را می‌سازد؟

محیطی که انسان در آن زندگی می‌کند، مملو از ملکول‌ها (آنتی ژن‌ها) می‌است که عده زیادی از این ملکول‌ها، جزئی از ساختار عوامل مهاجم هستند. طبیعتاً تعداد قابل توجهی از ملکول‌های موجود در طبیعت نیز جزئی از ساختار بدن انسان می‌باشند. در طی حیات انسان، بویژه در دوران جنینی، سلول‌های بنیادین خونساز، تکثیر و تمایز نموده و به رده‌های لمفوییدی سازنده سلول‌های T و B تبدیل می‌شوند. سلول‌های T و B در سطح خارجی خود دارای ملکول‌هایی هستند که برایشان نقش گیرنده را بازی می‌کنند. در جریان تکثیر و تمایز، سلول‌های پیش ساز سلول‌های T و B، تمایل به نوآرایی در ژن‌های کدکننده این گیرنده‌ها دارند. در نتیجه، در حین ساخته شدن سلول‌های T و B، رده‌های مختلفی از این سلول‌ها ساخته می‌شوند که تفاوت عمده هر کدام از این رده‌ها، سکانس آمینواسیدی گیرنده‌های آنها است. این تفاوت در سکانس آمینواسیدی گیرنده‌ها موجب می‌شود تا هر گیرنده، از نظر ساختمان سه بعدی و فضایی خود، دارای ساختار منحصر بفردی بوده و با ملکول (آنتی ژن) بخصوصی اتصال برقرار کند. بنابراین، بطور مداوم، رده‌های مختلفی از سلول‌های T و B ساخته می‌شود که هر رده، مختص اتصال به یک نوع ملکول با ساختار سه‌بعدی مشخص و خاص است. البته ملکول‌هایی هم که شباهت ساختاری و سه بعدی قابل توجهی با هم داشته باشند ممکن است همگی بتوانند با یک گیرنده اتصال برقرار کنند (البته نه بطور همزمان!).

اینکه هر سلول بطور تصادفی دارای گیرنده‌ای کاملاً متفاوت از سایر گیرنده‌ها بشود، موجب می‌شود که در بدن انسان، بویژه در دوران جنینی، روزانه هزاران رده مختلف سلول T و B تولید شود. مسلماً در بین این تعداد قابل توجه سلولی که روزانه ساخته می‌شود، تعداد زیادی از آنها می‌توانند بالقوه با ملکول‌هایی که بخشی از ساختار بدن انسان را تشکیل می‌دهند، اتصال برقرار کنند. نتیجه این اتصال، تحریک سیستم ایمنی در برابر آن ملکول، هدایت پاسخهای مخرب سیستم ایمنی بسوی آن ملکول و تخریب بافت خودی حامل آن ملکول خواهد بود. به عبارت دیگر، سیستم ایمنی در عین اینکه باید سلول‌های دفاعی ضد آنتی‌ژن‌های بیگانه را تولید، ذخیره و حفظ کند، سلول‌هایی را که بالقوه می‌توانند با اجزای ساختار بدن واکنش دهند (= سلول‌های اتوراکتیو¹)، جدا کرده و به نحوی مانع از برخورد این سلول‌ها با اجزای ساختار بدن میزبان خود بشود.

حال سؤال این است که سیستم ایمنی چگونه سلول‌های دفاعی بالقوه مضر را از سلول‌های دفاعی مفید تشخیص می‌دهد و چگونه اقدامات پیشگیرانه را برای جلوگیری از تعامل مخرب این سلول‌ها با ملکول‌های متعلق به ساختار بدن میزبان بعمل می‌آورد؟ برای پاسخ دادن به این سؤال باید ابتدا، اتفاقاتی را که در بدن بویژه در دوران جنینی رخ می‌دهند را بررسی نماییم: بطور معمول، ملکول‌های مختلف تشکیل دهنده اعضا، بافتها و ... بدن از بافتی که در آن حضور دارند، کنده شده و مقداری از آنها به گردش خون وارد می‌شوند. این ملکول‌ها، به تیموس و مغز استخوان راه می‌یابند. در واقع از نظر تئوری، این دو مکان، موزه‌ای هستند که مجموعه‌ای از این ملکول‌ها (یعنی ملکول‌ها یا همان آنتی ژن‌های خودی) را در خود نگاه می‌دارند. سلول‌های در حال رشد و تکامل، وقتی که در تماس با این ملکول‌ها قرار می‌گیرند، با گیرنده‌های خود امکان اتصال با این ملکول‌ها را امتحان می‌کنند: هر سلولی که با استفاده از گیرنده خود بتواند با یکی از این ملکول‌ها اتصال محکمی برقرار کند، در واقع سلولی است که بالقوه می‌تواند به آن ملکول/آنتی ژن خودی متصل شده و در آینده، مقدمات حمله سیستم ایمنی سلولی به آن ملکول و سلولهای حامل آن را فراهم نماید. بنابراین چنین سلولی، برای بدن میزبان، خطرناک محسوب می‌شود.

نکته:

باید توجه داشت که در بدن انسان، بافت‌هایی وجود دارند که به دلایل مختلف، آنتی ژن‌های آنها در دسترس سلول‌های دفاعی قرار نمی‌گیرد. بنابراین، اگر سلول‌های T و B ضد این آنتی ژن‌ها هم تولید شوند، امکان اتصال به این آنتی ژن‌ها و قرار گرفتن در پروسه تغییر یا حذف را نخواهند داشت. در نتیجه، سلول‌های T و B ضد چنین آنتی ژن‌هایی حذف نشده و در بدن میزبان باقی می‌مانند و در شرایطی که امکان تماس آنها با این آنتی ژن‌ها فراهم شد، وارد عمل می‌شوند. دلایل مختلف عدم حضور برخی از آنتی ژن‌ها و عدم آرایه آنها به سلول‌های دفاعی سیستم ایمنی اختصاصی به شرح زیر می‌باشند:

¹ Autoreactive cells

- برخی از بافت ها از طریق انتشار تغذیه می کنند و بطور مستقیم با رگهای خونی در تماس نیستند. در واقع چنین بافت هایی با یک سد فیزیکی، از دسترس سلول های دفاعی اختصاصی خارج شده و بدین ترتیب محافظت می شوند. مثال: هسته سلول ها، بخشی از بافت چشم منجمله عدسی چشم، سیستم عصبی مرکزی، بافت غضروفی مفصل؛
- برخی از آنتی ژن های خودی، در دوران جنینی وجود ندارند. بنابراین اگر بطور تصادفی، سلول های T و B دارای گیرنده ضد چنین آنتی ژن هایی هم ساخته شوند، در پروسه تعدیل و حذف قرار نگرفته و در بدن میزبان باقی می ماندند. مثال: سلول های اسپرم.

سؤال:

سیستم ایمنی برای مهار سلول بالقوه خطرناکی که سلول اتوراکتیو نامیده می شود، چه تمهیداتی دارد؟

برای پاسخ به این سؤال، ابتدا باید پروسه هایی که در دوران جنینی در تیموس و مغز استخوان در رابطه با سلول های پیش ساز T و B رخ می دهند را بررسی کنیم. با توجه به اینکه منطق و ساختار کلی این پروسه ها در تیموس و مغز استخوان، شباهتهای زیادی با هم دارند، لذا در اینجا، به بررسی این روندها در تیموس می پردازیم:

تیموس

در جلسات قبلی درس ایمونولوژی، با ساختار و معماری تیموس و نقش آن به عنوان یک ارگان لمفوئیدی اولیه و همچنین با بخشهای اصلی ساختمانی تیموس، یعنی منطقه زیرکپسولی، کورتکس، و مدولا آشنا شده اید و می دانید که در هر کدام از این مناطق که از نظر ساختمانی و عملکرد با هم متفاوت هستند، جمعیت های مختلف سلول های استرومایی و تیموسیت ها را می توان یافت. تیموس، نقش مهم و اساسی تیموس در تکوین سلول های T را به عهده دارد. اهمیت این نقش، از اینجا مشخص می شود که افرادی که فاقد تیموس هستند (نوع کامل نشانگان دی جورج^۱: فقدان کامل غده تیموس)، تعداد خیلی اندکی از سلول های T بالغ محیطی را دارند. علیرغم ماهیت اساسی تیموس جنینی در ایجاد جمعیت سلول های T محیطی، تیموس لزوماً برای حفظ و نگهداری سلول های T بالغ مختص به آنتی ژن، مورد نیاز نیست. در انسان، برداشتن تیموس^۲ پس از تولد، تأثیر اندکی بر پاسخهای سلول های T برجای می گذارد؛ مگر اینکه جمعیت سلول های T محیطی، به دلیلی (مثلاً در افرادی که پیوند مغز استخوان دریافت می کنند) حذف شود و لازم باشد که این جمعیت، دوباره ایجاد شود. همچنین در انسان، تیموس در طی زندگی افراد بالغ، تحلیل^۳ می رود. علت این موضوع، شناخته شده نیست. تولید سلول های T جدید در طول زندگی، ادامه می یابد؛ حتی در سنین سالمندی (ولو اینکه روند تولید آنها، کمتر از سنین پایین تر باشد). در سالهای بعدی زندگی، سلول های T بالغ، تحت تأثیر سایتوکائینی به نام اینترلوکین-۷، تکثیر شده و بدینوسیله این ذخیره از سلول های T محیطی را حفظ و نگهداری می کنند.

گذار از تیموسیت تا سلول T بالغ

هنگامی که تیموسیت های منشأگرفته از مغز استخوان به تیموس مهاجرت می کنند و در منطقه زیرکپسولی آن مستقر می شوند، فاقد ملکول های سطح سلولی (که وجه مشخصه سلول های T هستند)، هستند. این ملکول ها عبارتند از: CD3/TCR، CD4 و CD8. در این شرایط، اصطلاحاً گفته می شود این سلول ها برای دو ملکول فوق، منفی هستند (دو- منفی). البته در این مرحله، این سلول ها، ملکول هایی همچون CD44 (یک نوع ملکول چسبان) و CD25 (زنجیره آلفای گیرنده اینترلوکین-۲) را بر سطح خود عرضه می کنند و لذا می توان آنها را با استفاده از ملکول های فوق شناسایی کرد. در این مرحله، ژن های TCR^۴ در همان وضعیت ساختاری ژرم لاین^۵ بوده و در وضعیت نوآرایی شده قرار ندارند.

تیموسیت های دو- منفی مراحل تمایزی مهم و متعددی را پشت سر می گذارند. پس از اینکه بازآرایی ژن TCR در این سلول ها آغاز شود، سلول های دو- منفی متعهد به تبدیل شدن به دودمان سلول های T می شوند. در این مرحله، سلول ها متعهد به تبدیل شدن به دودمان سلول های $\alpha\beta$ یا $\gamma\delta$ نیز هستند.

¹ Complete Di George syndrome

² Thymectomy

³ Atrophy

⁴ T cell receptor

⁵ Germline

بیشتر بدانیم:

با مشخص کردن نوع ملکول‌های سطح سلول‌های تیموسی می‌توان مراحل مختلف تکوین تیموسیت‌ها را در تیموس مشخص کرد. این کار را می‌توان با استفاده از تکنیک فلوسایتومتری و استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونالی که مختص به ملکول‌های سطح سلولی خاصی هستند انجام داد. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی که ملکول‌های سطح سلول T را شناسایی می‌کنند می‌توانند برای موارد زیر مورد استفاده قرار گیرند:

- شناسایی انواع مختلفی از سلول‌های T
- مشخص کردن تعداد سلول‌های زیرگروه T موجود در یک نمونه
- تخلیص سلول‌های زیرگروه T
- بلوک کردن کارکرد سلول‌های مورد نظر

یادآوری:

دو دودمان عمده از سلول‌های T وجود دارد که گیرنده‌های TCR مختلفی را بیان می‌کنند. سلول‌های T دارنده گیرنده‌های از نوع $\gamma\delta$ ، از نظر تعداد، اندک بوده و عمدتاً در بافتهای اپی‌تلیالی همچون پوست و بافتهای مخاطی، بویژه روده، یافت می‌شوند. سلول‌های T دارنده گیرنده‌های از نوع $\alpha\beta$ ، بخش عمده سلول‌های T را تشکیل می‌دهند. باید توجه داشت که هر دوی این دودمان‌های سلول T از یک سلول اجدادی^۱ مشترک تولید می‌شوند و در یک روند رقابتی قرار می‌گیرند. در این روند، بسته به اینکه کدام نوع ژن TCR بطور مؤثری بازآرایی کند، سلول به همان دودمان از سلول T تبدیل می‌شود. این پروسه را می‌توان با پروسه بیان ژن زنجیره سبک ایمونوگلوبولین در سلول‌های B مقایسه نمود.

مرحله مهم بعدی در مسیر تکوین سلول T، مرحله دو-مثبت است. سلول‌های دو-مثبت، هر دو نوع ملکول CD4 و CD8 را بر سطح خود بیان می‌کنند. سلول‌های دو-مثبت، ندرتاً در گردش خون نرمال یافت می‌شوند و عمدتاً در کورتکس تیموس حضور دارند. مرحله دو-مثبت، مرحله ای است که طی آن، اگر سلول‌ها دارای گیرنده‌های (TCR) باشند که بوسیله آنها ملکول‌های MHC خودی را شناسایی کنند، حفظ می‌شوند (=گزینش مثبت)؛ و اگر دارای گیرنده‌های (TCR) باشند که آنتی‌ژن‌های پپتیدهای خودی را به همراه ملکول‌های MHC خودی شناسایی کنند، حذف می‌گردند (گزینش منفی). این پروسه انتخاب برای نیل به هدف تولید جمعیتی از سلول‌های T که هم در برابر آنتی‌ژن‌های خودی فعالیت نکنند^۲ و هم فعالیتشان محدود به حضور ملکول‌های MHC خودی باشد^۳، بسیار مهم و حیاتی است. در این مرحله، از روشهای مختلفی برای مواجهه با سلول‌های شناسایی کننده آنتی‌ژن‌های خودی استفاده می‌شود که عبارتند از: ویرایش گیرنده، حذف گیرنده، و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (آپوپتوز). لازم به توضیح است که اکثر سلول‌های دو-مثبت (یعنی تقریباً ۹۵٪ آنها)، هیچگاه بالغ نمی‌شوند؛ زیرا فاقد گیرنده‌هایی هستند که به نحو مقتضی بتوانند ملکول‌های MHC خود را شناسایی کنند.

در مرحله بعدی مسیر تکوین سلول‌های T، سلول‌ها به مدولای تیموس مهاجرت می‌کنند. در این مرحله، بسته به اینکه گیرنده سلول T به نحو مقتضی با یک ملکول MHC کلاس I وارد تعامل می‌شود یا با یک ملکول MHC کلاس II، سلول‌های T، به سلول‌های یک-مثبت^۴ تبدیل می‌شوند. یعنی سلول‌های CD4-CD8+ یا CD4+CD8- . به این وضعیت، تعهد دودمانی^۵ می‌گویند. سلول‌های یک-مثبت باز هم متحمل انتخاب شده و سپس، به عنوان سلول‌های T بالغ تازه کار، به خارج از تیموس (محیط) رها می‌شوند. بطور خلاصه، مراحل زیر را در تکوین این سلول‌ها در تیموس مشخص کرده‌اند:

۱- سلول‌های دو-منفی^۶ (یعنی CD4- و CD8-) : در منطقه زیر کپسولی تیموس یافت می‌شوند.

۲- تعهد سلول‌ها برای تبدیل شدن به رده‌های سلولی $\alpha\beta$ یا $\gamma\delta$

۳- سلول‌های دو-مثبت^۷ (یعنی CD4+ و CD8+) : در کورتکس تیموس یافت می‌شوند.

¹ Progenitor cell

² Self-tolerant

³ Self-restricted

⁴ Single positive

⁵ Lineage commitment

⁶ Double negative (DN)

⁷ Double positive (DP)

- ۴- انتخاب شدن سلول‌های دو- مثبت توسط ملکول‌های MHC کلاس I یا II: این کار در محل کورتکس انجام می‌شود.
- ۵- انتخاب شدن سلول‌های یک- مثبت^۱ (CD4+ یا CD8+) بر اساس کلاس ملکول MHC که با سلول T وارد تعامل شده است: این اتفاق در محل مدولای تیموس رخ می‌دهد.
- ۶- رهاسدن سلول‌های یک- مثبت به عنوان سلول‌های T بالغ تازه‌کار به درون از تیموس به خارج از تیموس (محیط، بافت‌های پیرامونی)^۲

برقراری تحمل در سلول‌های T در محیط

همانطور که قبلاً گفته شد، انتخاب منفی به این منظور انجام می‌شود که جمعیت سلول‌های T بالغ و دارای تحمل در برابر ملکول‌ها (آنتی‌ژن‌ها)ی خودی ایجاد شود. ولی از آنجا که در روند تکوین سلول‌های T در تیموس، همه آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس حضور ندارند تا با سلول‌های T در حال تکوین مواجهه داده شوند، لذا برخی از سلول‌های T که می‌توانند به آنتی‌ژن‌های خود واکنش نشان دهند^۳، می‌توانند از تیموس فرار کرده و به محیط وارد شوند. در محیط، مکانیزم‌های متعددی وجود دارند که این نوع از سلول‌ها را تحت کنترل قرار می‌دهند تا بی‌ضرر باشند و تهدیدی برای سلامت فرد ایجاد نکنند. تعدادی از این مکانیزم‌ها عبارتند از:

۱- اگر یک سلول T، بتواند با یک آنتی‌ژن معمول و فراوان موجود در بافت‌های محیطی واکنش نشان دهد، این امر موجب می‌شود تا این سلول در مواجهه مکرر با این آنتی‌ژن، بارها و بارها تحریک شود. تحریک مکرر سلول T توسط آنتی‌ژن، موجب آپوپتوز و حذف آن می‌گردد. به این مکانیزم، "تولرانس بواسطه حذف"^۴ گفته می‌شود.

۲- اگر یک سلول T با آنتی‌ژن مختص خود مواجه شود، لیکن در طی این مواجهه پیام‌های کمک تحریکی را دریافت ننماید (CD80/CD28)، سلول از نظر عملکردی، غیرفعال خواهد شد. به این مکانیزم، "بی‌پاسخی رده‌ای"^۵ گفته می‌شود.

۳- یک جمعیت از سلول‌های T تنظیمی که بوضوح مختص به آنتی‌ژن‌های خودی هستند وجود دارند (سلول‌های T اتوراکتیو). این سلول‌ها، مقادیر فراوانی از CD25 را بیان می‌کنند و هم در تیموس و هم در خارج از تیموس (محیط) تولید می‌شوند. این سلول‌ها، سایتوکاین‌های مهارکننده‌ای چون اینترلوکین-۱۰ و TGF-beta^۶ را بیان کرده و با استفاده از آنها، اقدامات اجرایی سلول‌های T را مهار می‌کنند. سرکوب شدن عملکرد یک سلول T کمکی که می‌تواند آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی کند، بطور مؤثری منجر به ایجاد تحمل در برابر همان آنتی‌ژن می‌شود.

تکوین سلول‌های T تنظیمی^۷، به یک فاکتور نسخه برداری به نام Foxp3 بستگی دارد. در این رابطه باید بدانیم که چنانچه موتاسیونی در ژن این فاکتور رخ بدهد، تعداد سلول‌های T تنظیمی، کاهش یافته و روند برقراری تحمل و تنظیم عملکرد سلول‌های T اتوراکتیو، مختل خواهد شد. در نتیجه، به بروز بیماری‌های خودایمنی در دستگاه‌های مختلف بدن^۸ انسان منجر خواهد شد.

¹ Single-positive cells (SP)

² Periphery

³ Self-reactive cells

⁴ Deletion-induced tolerance

⁵ Clonal anergy

⁶ Transforming growth factor- beta

⁷ T regulatory cells (T reg)

⁸ Multisystem autoimmune disease