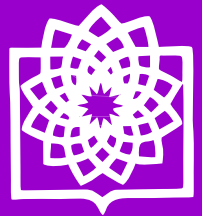


مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

Immunology
Immunology
Immunology
Immunology

جزوه نهایی

دکتر شعبانی، دکتر کریمی، دکتر یگانه

مهدی شاکری

محمد رضا پناهلو، مهدی پناهی، آنوشا روزبهانی، امیرحسین قاسمی،

آدین مرادیان، ملیکا ناظم زادگان، زهرا یوسفی پور

پارسا سعیدی، صدرا سلامی، ملیکا ناظم زادگان، یوسف ندایی

امیرمحمد افشار نژاد، امیرحسین مجیدی

کیوان توکلی، مجتبی جهانی، مهدی درستی، امیرحسین قاسمی،

امیرحسین مجیدی، محمدامین محمدی اصل، مهدی مرجانی

علیرضا نجاری

اساتید:

مسئول جزوه:

نویسندگان:

ویراست علمی:

ویراست ادبی:

تایپ:

صفحه آرایی:

﴿ وَمَنْ أَحْيَاهَا فَكَأَنَّمَا أَحْيَا النَّاسَ جَمِيعًا ﴾

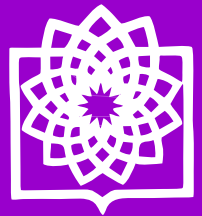
و هرکس انسانی را از مرگ برهاند و زنده بدارد، گویی همهٔ انسان‌ها را زنده نگه داشته است. (۳۲ - مائده)

فهرست جلسات

جلسه	عنوان	استاد	تعداد صفحه / اسلاید	جزوه
۱	تاریخچه	دکتر شعبانی	۱۷ صفحه	مهر ۱۴۰۱
۲	سلول‌ها	دکتر یگانه	۲۱ صفحه	مهر ۱۴۰۱
۳	اعضای لنفاوی	دکتر کریمی	۲۷ اسلاید	اسلایدهای استاد
۴	آنتی‌ژن	دکتر یگانه	۲۱ صفحه	ویراست بهمن ۹۹
۵	آنتی‌بادی	دکتر کریمی	۷ صفحه	جزوهٔ استاد + اسلایدهای استاد
۶	سیستم کمپلمان	دکتر یگانه	۳۱ صفحه	ویراست بهمن ۹۹
۷	سایتوکاین	دکتر کریمی	۱۲ صفحه	جزوهٔ استاد + اسلایدهای استاد
۸	ایمنی ذاتی و التهاب	دکتر شعبانی	۱۶ صفحه	مهر ۱۴۰۱
۹	عرضه آنتی‌ژن	دکتر یگانه	۲۶ صفحه	ویراست بهمن ۹۹
۱۰	ایمنی هومرال	دکتر شعبانی	۱۵ صفحه	مهر ۱۴۰۱
۱۱	ایمنی سلولار	دکتر یگانه	۱۷ صفحه	مهر ۱۴۰۱
۱۲	تحمل ایمنی	دکتر کریمی	۶ صفحه	جزوهٔ استاد + اسلایدهای استاد
۱۳	ایمنی حاملگی	دکتر شعبانی	۱۱ صفحه	مهر ۱۴۰۱
۱۴	ایمنی سالمندی	دکتر شعبانی	۷ صفحه	مهر ۱۴۰۱
۱۵	ایمنی برای پزشکی	دکتر شعبانی	۱۰ صفحه	مهر ۱۴۰۱

مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

Immunology
Immunology
Immunology
Immunology

جلسه ۱

دکتر شعبانی

مهدی شاکری

آذین مرادیان، زهرا یوسفی پور

پارسا سعیدی، صدرا سلامی، یوسف ندایی

امیرمحمد افشارنژاد، امیرحسین مجیدی

مهدی درستی، امیرحسین مجیدی

علیرضا نجاری

استاد:

مسئول جزوه:

نویسندگان:

ویراست علمی:

ویراست ادبی:

تایپ:

صفحه آرایی:



به نام دانای حکیم - جلسه اول

واژه **immunity** از **immunitas** لاتین آمده است که به صورت کلی یعنی مصونیتی که ما در برابر بیماری ها و پاتوژن ها بدست می آوریم. این واژه برای مصونیت سناتورهای روم باستان از پرداخت مالیات به کار برده می شد. سیستم ایمنی از یک سیستم یکپارچه متحد از اجزای سلولی و مولکولی مختلفی تشکیل شده است و این ها با همکاری و هماهنگی یکدیگر، پاسخ مناسب می دهند. این هماهنگی یک کار تیمی کاملاً حرفه ای را به نمایش می گذارد که ارتباط بین آن سلول ها از طریق مولکول های مترشح و تماس های فیزیکی **cell to cell** صورت می گیرد. سیستم ایمنی یک تیم هماهنگ می باشد. (دقت شود که سیستم ایمنی متمرکز به یک قسمت از بدن نیست و در همه ارگان ها وجود دارد.)

کارکرد سیستم ایمنی:

چرا نسبت به بعضی از بیماری ها مانند بیماری آبله تا آخر عمر ایمن هستیم؟ اغلب، دانشمندان برای کنترل بیماری ها دنبال راهکارهایی هستند که باعث ایجاد سلول های خاطره ای شوند که این سلول های خاطره تا آخر عمر، فرد را از ابتلا به آن بیماری خاص مصون کنند. هدف کلی واکسیناسیون نیز همین است. چرا درمورد بعضی از بیماری ها مثل کرونا چند دوز واکسن می زنیم؟ چرا سیستم ایمنی سلول های خاطره خوبی تولید نمی کند؟ چرا درمورد آنفولانزا باید هر ساله واکسن زد؟ سلول خاطره ای که برای آن ها تولید می شود نسبت به آن ایمنی کامل ایجاد نمی کند، به علاوه عامل این بیماری ها به مرور زمان تغییر شکل می دهد و با توجه به فرم غالب بیماری، می توان واکسن آنفولانزا را تزریق کرد. همچنین به علت موتاسیون هایی که دارند، هر ساله آنفولانزاهایی با آنتی ژن های جدید تولید می شوند که واکسن های قبلی پاسخگوی آن نمی باشند. پاسخ سیستم ایمنی به هر یک از عوامل بیماری زا مانند قارچ ها، باکتری ها و ویروس ها متفاوت است. سیستم ایمنی در شرایط طبیعی نسبت به سلول های خودی و آنتی ژن های غیر بیماری زا پاسخ نمی دهد که به این ویژگی تحمل ایمنی می گویند.

کار کلی و فیزیولوژی سیستم ایمنی چیست؟

دفاع در برابر میکروب های بیماری زا: کار اصلی سیستم ایمنی دفاع علیه عوامل عفونی و میکروبی می باشد. البته باید توجه داشته باشیم که سیستم ایمنی در مقابل بیماری های غیر عفونی هم توانایی پاسخ دارد، از جمله پاسخ های **non-infectious** می توان به پاسخ علیه سلول های سرطانی، سلول های پیوندی، همچنین حساسیت و واکنش های گروه خونی اشاره کرد. به عدم پاسخ سیستم ایمنی به سلول های خودی تحمل ایمنی می گویند. گاهی اوقات این سیستم منجر به پاسخ های نابجا می شود، برای مثال **hypersensitivity** و واکنش های حساسیتی که سیستم ایمنی در حالت طبیعی نباید پاسخی ایجاد کند؛ ولی هر از گاهی دچار پاسخ های نابجا می شود. مثلاً وقتی یک آلرژن وارد دستگاه تنفسی می شود نباید خطری ایجاد کند ولی گاهی اوقات سیستم ایمنی به آن پاسخ می دهد که این یکی از معضلات عمده جهان است؛ مانند بیماری آسم. گاهی اوقات مکانیسم های کنترل خوب کار نمی کنند و سبب ایجاد طیف وسیعی از بیماری های خود ایمنی می شود که برای این بیماری ها درمانی نداریم و تنها راه حل سرکوب سیستم ایمنی می باشد که البته این راه همراه با خطراتی برای فرد است. مهم ترین عملکرد فیزیولوژیک سیستم ایمنی جلوگیری و یا ریشه کنی عفونت ها می باشد.

شاخه‌های علم ایمنولوژی:

ایمنولوژی پایه^۱: زمانی به عنوان **immunology immunology** و **cellular-molecular immunology** شناخته می‌شد. برای مثال شناخت و کشف ساختار آنتی‌بادی‌ها یک دستاورد بزرگ در زمینه **immunochemistry** بود که توانستند آنتی‌بادی‌ها را برای اولین بار از نظر ساختار کریستالوگرافی و ساختار آمینواسیدی شناسایی کنند. شناسایی مولکول‌ها و سلول‌ها در حال حاضر همچنان ادامه دارد.

ایمنولوژی بالینی^۲: این مورد چهارراه علم پزشکی است، زیرا تقریباً در اکثر فعالیت‌های پزشکی جلوه‌ای از ایمنی شناسی دیده می‌شود. مانند **Infectious disease, Autoimmune disease, Organ transplantation**.

ایمنولوژی کاربردی^۳: شاخه دیگری از ایمنولوژی می‌باشد و مربوط به زمانی است که ما متوجه شویم که یک سایتوکاین نقش کلیدی دارد.

برای مثال **G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor)** فاکتور رشدی است که در تکامل سلول‌های گرانولوسیت مثل نوتروفیل‌ها نقش دارد و باعث می‌شود که در مغز استخوان این سلول‌ها شروع به تکامل کنند که با شناسایی این نقش می‌توانیم دارو تولید کنیم. (ایمنولوژی نو ترکیب)

مثلاً، روش نو ترکیب در فردی که سرطان دارد و تکثیر سلولی پایینی دارد مورد توجه قرار می‌گیرد و با استفاده از این داروهای فاکتور رشد می‌توان باعث تقسیم سلول‌های خودایمنی شد.

مثالی دیگر: در قدیم برای استخراج سلول‌های بنیادی مغز استخوان از روش‌های تهاجمی استفاده می‌کردند، اما امروزه متوجه شدند که با تزریق **G-CSF**، سلول‌های بنیادی از مغز استخوان جدا شده و وارد خون می‌شوند و با یک خون‌گیری ساده می‌توان آن‌ها را به دست آورد. تولید آنتی‌بادی در درمان انواع بیماری‌ها از جمله بیماری‌های عفونی، بیماری‌های خودایمنی نقش دارد که این نقش توسط اینترفرون‌ها و اینترلوکین ۶ و... انجام می‌شود.

تاریخچه بیماری‌های دخیل در سیستم ایمنی:

thucydides: در مورد ایمنی نسبت به طاعون سیاه (**plague**) گزارشی وجود دارد که این بیماری باعث مرگ فجیعی در گذشته شده بود. امروزه با وجود واکسن‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها، جان انسان‌ها نجات پیدا کرده است و امروزه عوامل عفونی را در علت‌های مرگ‌ومیر نداریم و بیشتر بیماری‌های قلبی عروقی، تصادفات و سرطان باعث مرگ می‌شوند. اما در گذشته، در چین باستان در مورد ایمنی نسبت به آبله (**smallpox**) اقداماتی انجام شد که به نظر می‌آید در آسیای صغیر (ایران و ترکیه) هم این کارها را می‌کردند.

در ادامه خانم **lady Montagu** در مورد ایمنی نسبی به آبله گزارشاتی مبنی بر روش‌هایی به نام آبله کوبی یا مایه کوبی^۴ دریافت کرد که به نظر می‌رسید در ایران و ترکیه هم این کارها انجام می‌شد. این خانم در سال ۱۷۱۸ بعد از سفری به ترکیه، روش آبله کوبی را به لندن برد. در این روش پوسته‌های آبله خشک شده را زیر پوست تزریق می‌کردند تا بتوانند ایمنی ایجاد کنند. در نهایت با همپن واکسیناسیون تعداد موارد مرتبط با **smallpox** در سال ۱۹۶۵ تا ۱۹۷۵ به صفر رسید و در سال ۱۹۸۰، **WHO** اعلام کرد که این بیماری ریشه‌کن شده است.

^۱ basic immunology

^۲ clinical immunology

^۳ applied immunology

^۴ variolation

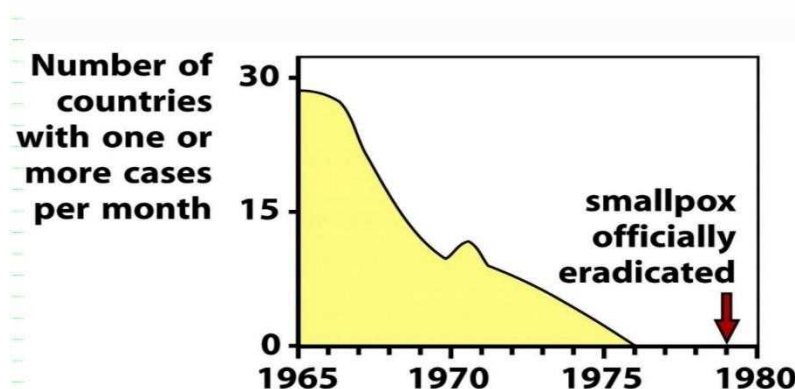


تصویر ۲-۱: بیماری طاعون سیاه (plague)



تصویر ۱-۱: بیماری آبله (smallpox)

از جمله کارهایی که از نظر ایمنی جواب نداده است می‌توان به انتقال خون حیوان به انسان و ایجاد واکنش‌های آلرژیک و در نهایت مرگ، انتقال خون گروه‌های خونی ABO بدون توجه به نوع گروه خونی اشاره کرد. ادوارد جنر پزشکی انگلیسی بود که کلمه واکسیناسیون را از کلمه گاو گرفت و آن را مطرح کرد. به ایشان پدر علم ایمونولوژی گفته می‌شود.



نمودار ۱-۱: بررسی سیر بیماری آبله



تصویر ۳-۱: آبله کوبی

۱۸۷۹ لویی پاستور (Louis Pasteur) مشاهده کرد که عوامل بیماری‌زا با کشت‌های مکرر (weakened culture) ضعیف می‌شوند و بیماری‌زایی آنها کاهش پیدا می‌کند. همچنین متوجه شد که وقتی به بدن فرد تزریق می‌شوند باعث می‌شود که بیماری ایجاد نکند اما بدن نسبت به آن‌ها پاسخ دهد، در ادامه می‌توان فرد را نسبت به پاتوژن اصلی مصون کرد. این کار در تمام مؤسساتی که این کار را می‌کنند همچنان ادامه دارد. این روش برای واکسن‌های ویروسی ضعیف شده مناسب است. برای این ویروس امکان تکثیر را افزایش می‌دهد و پس از چندین بار تکثیر این ویروس ایمن شده و بیماری‌زایی ویروس کم می‌شود. در مورد هاری، پاستور موفق به ایجاد واکسن شد. در سال ۲۰۰۴ اکثر بیماری‌ها به علت برنامه کشوری واکسیناسیون ریشه کن شدند. زمانی واکسیناسیون باعث ریشه کنی یک بیماری می‌شود که تمام کشورها به صورت کار تیمی واکسیناسیون را انجام دهند. در سال ۱۸۰۰، Metchnikoff فاگوسیت‌ها را شناسایی کرد.

Disease	Maximum number of cases (year)	Number of cases in 2004	Percent change
Diphtheria	206,939 (1921)	0	-99.99
Measles	894,134 (1941)	37	-99.99
Mumps	152,209 (1968)	236	-99.90
Pertussis	265,269 (1934)	18,957	-96.84
Polio (paralytic)	21,269 (1952)	0	-100.0
Rubella	57,686 (1969)	12	-99.98
Tetanus	1,560 (1923)	26	-98.33
Haemophilus influenzae type B	~20,000 (1984)	16	-99.92
Hepatitis B	26,611 (1985)	6,632	-75.08

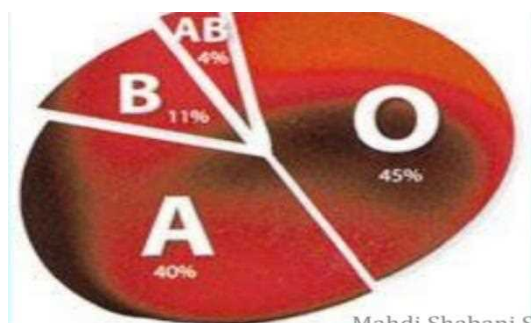
جدول ۱-۱: تأثیر واکسیناسیون در بیماری‌های عفونی شایع

در سال ۱۸۹۰ **von Behring** و **Kitasato** متوجه می‌شوند که انتقال سرم و بخش مایع خون می‌تواند یک سری از ایمنی‌ها را منتقل کند. (شروع علم سرولوژی)

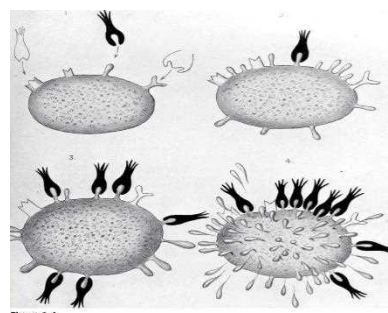
Paul Erlich بدون اینکه عفونت‌ها و آنتی‌بادی‌ها را بشناسد در سال ۱۹۰۰ یک فرضیه مطرح کرد به این صورت که: گیرنده‌هایی بر سطح سلول‌ها در نظر می‌گیرد که با شناسایی آنتی‌ژن می‌تواند باعث اضافه شدن **side chain**‌ها شود. این **side chain**‌ها قابلیت ترشح هم دارند.

Land Steiner دانشمند دیگری در سال ۱۹۰۰ گروه‌های خونی **ABO** و همچنین آنتی‌بادی‌هایی که در گروه خونی نقش دارند را کشف کرد.

سال ۱۹۵۰ نیز **B cell** و **T cell** کشف شدند.



تصویر ۵-۱: کشف Land Steiner



تصویر ۴-۱: کشف Paul Erlich

سیستم ایمنی خیلی خوب برنامه‌ریزی شده است و در آن ۲ بخش و ۲ شاخه خیلی مهم داریم:

ایمنی ذاتی (**innate immunity**) و ایمنی اکتسابی (**adaptive**) مکمل یکدیگرند. هیچ موقع مرزی برای اینها قائل نمی‌شویم و درهم آمیخته هستند. پاسخ ایمنی اکتسابی بدون حضور ایمنی ذاتی شکل نمی‌گیرد. (ایمنی ذاتی بدون ایمنی اکتسابی می‌تواند عمل کند؛ اما بالعکس آن درست نمی‌باشد.) برای مثال اگر واکنشی نتواند سیستم ایمنی ذاتی را فعال کند، مسلماً نمی‌تواند پاسخ‌های ایمونولوژیک اکتسابی را ایجاد کند.

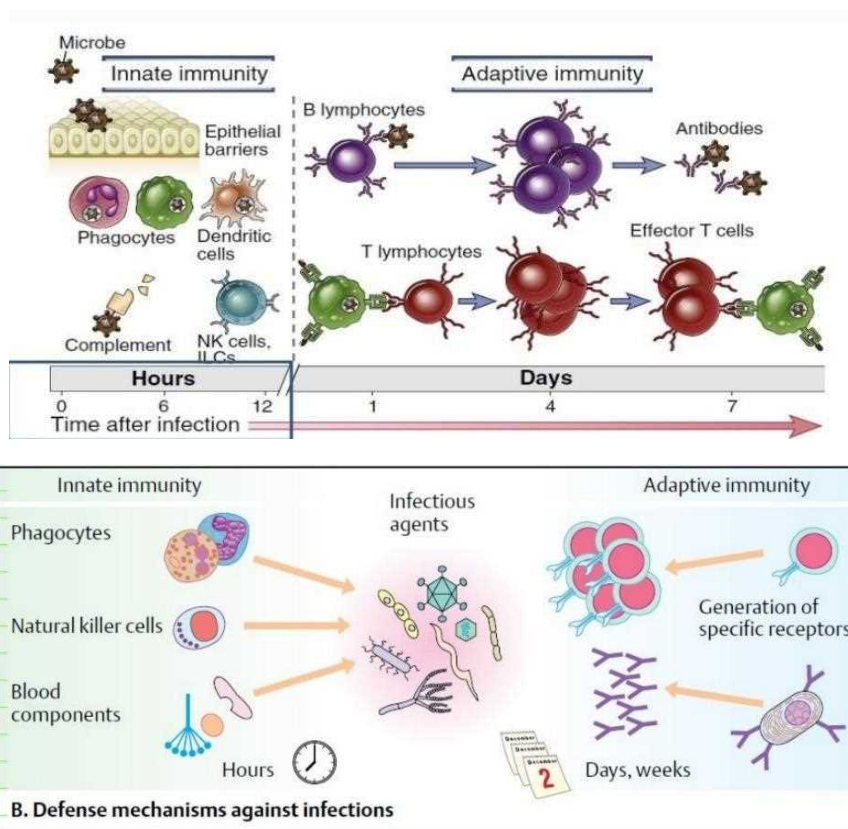
سیستم ایمنی ذاتی مانند دیوارهای یک قلعه می‌باشد که مکانیکی است، اما ایمنی اکتسابی مکانیسم تخصصی است. نقش ایمنی ذاتی در خط اول دفاعی می‌باشد و این سد اول نباید زمان را تلف کند، یعنی باید به صورت خودکار آماده باشد. در سیستم ایمنی ذاتی، تکامل به گونه‌ای است که اگر سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی می‌خواهند به عوامل بیگانه پاسخ دهند این پاسخ‌ها باید یکسان باشند، یعنی سیستم ایمنی ذاتی ویژگی مشترک پاتوژن‌ها را هدف می‌گیرد و شناسایی می‌کند. مهم‌ترین



ویژگی سیستم ایمنی ذاتی این است که وقت را تلف نمی کند و در عرض چند ساعت پاسخ های سیستم ایمنی شروع می شوند. سیستم ایمنی ذاتی شامل ترشحات مولکولی، سلول های ایمنی ذاتی مثل فاگوسیت ها (ماکروفاژها، نوتروفیل ها)، گرانولوسیت ها (نوتروفیل، ائوزینوفیل، بازوفیل)، ماست سل ها، سلول های کشنده مثل **natural killer cell** و سلول های عرضه دهنده آنتی ژن (**APC**^۵) به سلول های ایمنی اکتسابی می باشد.

عرضه توسط سلول های دندریتیک، ماکروفاژها، **B cell** ها و دیگر سلول ها انجام می شود. سیستم ایمنی تا جایی که بتواند در برابر عامل بیگانه پاسخ می دهد، اما در اکثر مواقع سیستم ایمنی ذاتی لازم است؛ ولی کافی نمی باشد و نیاز دارد تا با ارتباط با سیستم ایمنی اکتسابی سلول های لنفوسیت را فعال کند؛ ولی سلول های لنفوسیت برای فعال شدن به زمان نیاز دارند (حدود یک هفته). بخش زیادی از این زمان صرف گردش لنفوسیت ها در خون و بافت های لنفاوی ثانویه می شود تا آنتی ژنی که توسط سلول دندریتی پردازش شده و به غدد لنفاوی رفته شناسایی شود. در واقع سلول دندریتی در غدد لنفاوی باید منتظر باشد که آنتی ژن را به **T cell** ارائه دهد که اختصاصی آن آنتی ژن می باشد. شناسایی **T cell** از بین میلیاردها لنفوسیت (بیشتر زمان می برد) و سپس تکثیر شدن. (بخش کمتری از زمان)

علت یک هفته طول کشیدن: **clonal selection** سلول ها



تصویر ۷-۱: بررسی عوامل ایمنی ذاتی و اکتسابی

شناسایی ویروس کرونا از روش **CPR** از طریق نمونه گیری از **nasopharynx** فقط بعد از یک هفته بعد ابتلا جواب مثبت می دهد (در هفته اول ابتلا جواب منفی است).

^۵ Antigen Presenting Cell

روش دوم برای تشخیص، آنتی‌بادی‌های مترشح‌ه از روش **سرولوژی** (برای این روش ۷ تا ۱۰ روز زمان لازم است) است. زیرا در این مدت پاسخ‌های **adaptive** شکل می‌گیرند. یکی از ویژگی‌های ایمنی ذاتی این است که تفاوتی قائل نمی‌شود که برای بار چندم با آن پاتوژن برخورد می‌کند، همیشه به یک شکل پاسخ می‌دهد. (اختلافات ریز پاتوژن‌ها را نمی‌تواند تمایز دهد) همچنین از مکانیسم‌های **physical** و **mechanical** استفاده می‌کند مثل پوست و مخاط، علاوه بر آن یک سری عوامل ضد میکروبی دارد مثل انواعی از پپتیدهای ضد باکتری که توسط سلول‌های ایمنی ذاتی ترشح می‌شوند. سلول‌هایی مانند ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، دندریتیک سل‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی سلول‌های ایمنی ذاتی می‌باشند.

پروتئین‌های خونی:

پروتئین‌هایی هستند که با ایجاد حفره‌ای در غشای عامل مهاجم، هم ایستایی آن را به هم می‌زنند و در نهایت باعث متلاشی شدن سلول می‌شود.

همچنین فاکتورهای التهابی نیز از نمونه‌های ایمنی ذاتی می‌باشد.

دو نمونه از سدهای physical: ۱- پوست $2m^2$ ۲- **mucous membrane** که $400m^2$ پوشش دارند و در بخش‌های گوارشی (**intestinal tract**) و تنفسی یافت می‌شوند.

۲ تا از عوامل مهم ایمنی ذاتی که در این سیستم کار می‌کنند: ۱- التهاب ۲- دفاع ضد ویروسی

التهاب:

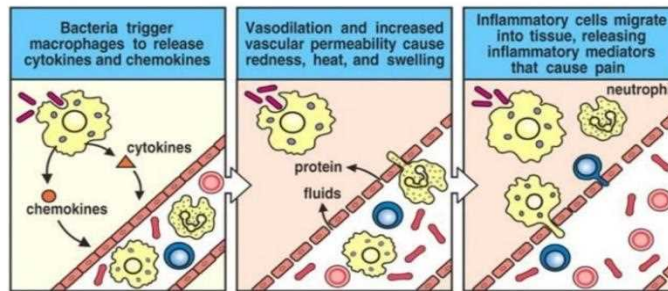
التهاب نقش بسیار مهمی در بیماری‌ها دارد. در حین التهاب اگر عامل پاتوژن در نقطه‌ای از بدن وارد شده باشد، سلول‌های ایمنی ذاتی شروع به فعالیت می‌کنند. همچنین برای فراخوانی دیگر سلول‌ها شروع به آزادسازی یک سری از واسطه^۶ های ایمنی ذاتی می‌کنند مانند IL_1 و IL_6 . اینها تأثیراتی می‌گذارند که سلول‌ها در جهت شیب غلظت حرکت کنند و علاوه بر آن با تأثیر بر غشای عروق ناحیه آسیب‌دیده، موجب کندشدن حرکت این سلول‌ها بعد اتصال به مدیاتور می‌شوند. در نتیجه از آندوتلیوم خارج شده و خودشان را به محل التهاب می‌رسانند. سیستم ایمنی ذاتی مثل بسیاری از سلول‌ها بدن ترکیباتی مثل اینترفرون‌ها را ایجاد می‌کند که علاوه بر اینها یک سری سلول‌ها هم مخصوص همین کار هستند. از مهم‌ترین کارهای سلول کشنده طبیعی این است که اگر سلول آلوده به ویروس شد، سلول آلوده را به همراه ویروس نابود می‌کند. اینترفرون آزاد شده هم باعث آگاه (**alert**) شدن بقیه سلول‌ها و مقاوم شدن آن‌ها نسبت به عوامل ویروسی می‌شوند. ویروس، سیستم تولید پروتئین را از سلول میزبان می‌دزد.

اینترفرون تایپ ۱ با توقف روند پروتئین‌سازی سلول، مانع از فعالیت ویروس برای ساخت اجزای لازم خود می‌شود؛ در نتیجه روند آلوده شدن سلول توسط ویروس متوقف می‌شود.

^۶ Mediator



Inflammation causes blood cells to move from blood stream to site of injury



تصویر ۸-۱: التهاب

مهم‌ترین ویژگی‌های سلول adaptive:

این سلول‌ها توانایی شناسایی ریزترین اجزای آنتی‌ژن یا عوامل پاتوژن را دارند. کوچک‌ترین اختلاف در موقعیت مولکول‌ها می‌تواند توسط سیستم ایمنی اکتسابی (به طور اختصاصی) مثل آنتی‌بادی‌ها شناسایی شود. پاسخ‌ها در هر بار برخورد با عامل بیماری‌زا متفاوت است و قوی‌تر می‌شود، به خاطر اینکه تعداد سلول‌های پاسخ‌دهنده زیاده‌تر می‌شود و پاسخی قوی‌تر ایجاد می‌شود. مثلاً یک نمونه آنتی‌ژن را به بدن تزریق می‌کنیم، در این صورت سلول‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن تزریق شده که برخورد نداشته‌اند، تکثیر و تمایز می‌یابند و تبدیل به پلاسماسل می‌شوند. وظیفه پلاسماسل‌ها ترشح آنتی‌بادی است و وقتی آنتی‌ژن حذف شود پاسخ‌ها به حالت پایه برمی‌گردند و یک سری سلول خاطره هم ایجاد می‌شود. طراحی سلول‌ها به گونه‌ای است که هرگونه آنتی‌ژن که به بدن وارد می‌شود بدن برای آن یک گیرنده دارد.

Contraction and Homeostasis

Clonal expansion

اختصاصی بودن (specificity): ایمنی اکتسابی برای هر جز آنتی‌ژن یک گیرنده دارد. حافظه داشتن (memory): در مورد آنتی‌ژن‌های زیادی برای برخوردهای بعدی حافظه ایجاد می‌شود.

تنوع داشتن (diversity): هم سلول‌های ایمنی و هم پاسخ‌های آن دارای تنوع زیادی هستند.

تشخیص خودی از بیگانه: پاسخ‌ها نسبت به عوامل بیگانه صورت می‌گیرد نه عوامل خودی.

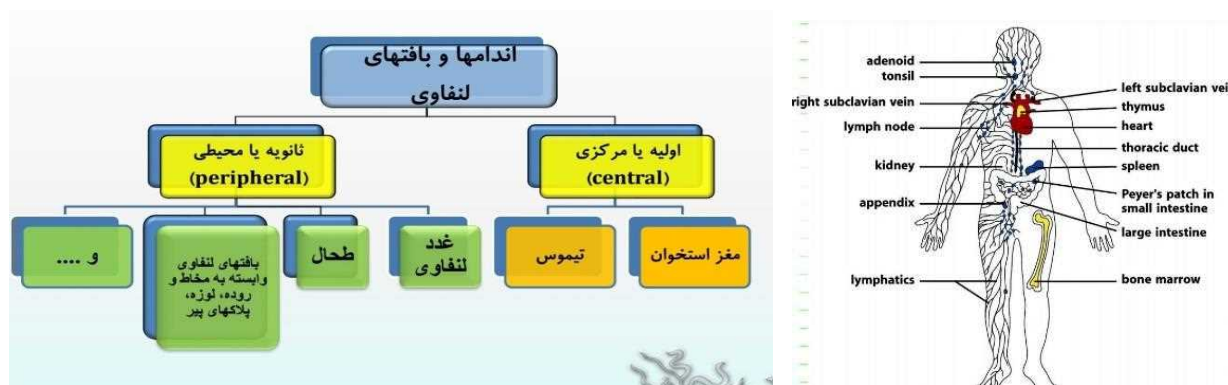
specialization

ویژگی‌های ایمنی اکتسابی

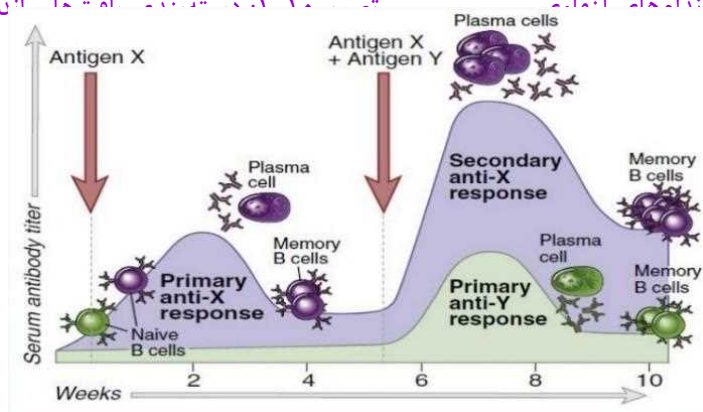
	Innate	Adaptive
Characteristics		
Specificity	For molecules shared by groups of related microbes and molecules produced by damaged host cells	For microbial and nonmicrobial antigens
Diversity	Limited; recognition molecules encoded by inherited (germline) genes	Very large; receptor genes are formed by somatic recombination of gene segments in lymphocytes
Memory	None or limited	Yes
Nonreactivity to self	Yes	Yes
Components		
Cellular and chemical barriers	Skin, mucosal epithelia; antimicrobial molecules	Lymphocytes in epithelia; antibodies secreted at epithelial surfaces
Blood proteins	Complement, various lectins and agglutinins	Antibodies
Cells	Phagocytes (macrophages, neutrophils), dendritic cells, natural killer cells, mast cells, innate lymphoid cells	Lymphocytes

جدول ۱-۲: مقایسه ایمنی ذاتی و اکتسابی

مهم‌ترین سلول‌های ایمنی اکتسابی لنفوسیت‌های **B** و **T** هستند که در اندام‌های لنفاوی اولیه (مغز استخوان و تیموس) ساخته می‌شوند. در اندام‌ها و بافت‌های لنفاوی ثانویه مانند غدد لنفاوی، طحال و بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط (**MALT**^y) مواجهه صورت می‌گیرد و پاسخ به عوامل بیگانه داده می‌شود. در واقع بافت‌های لنفاوی ثانویه محل پاسخ ایمنونولوژیک محسوب می‌شوند.



تصویر ۹-۱: بافت‌ها و اندام‌های لنفاوی



تصویر ۱۱-۱: پاسخ ایمنی

۲ دسته مهم ایمنی اکتسابی **humoral** و **cell mediated** هستند که:

^y Mucosa-associated lymphoid tissues

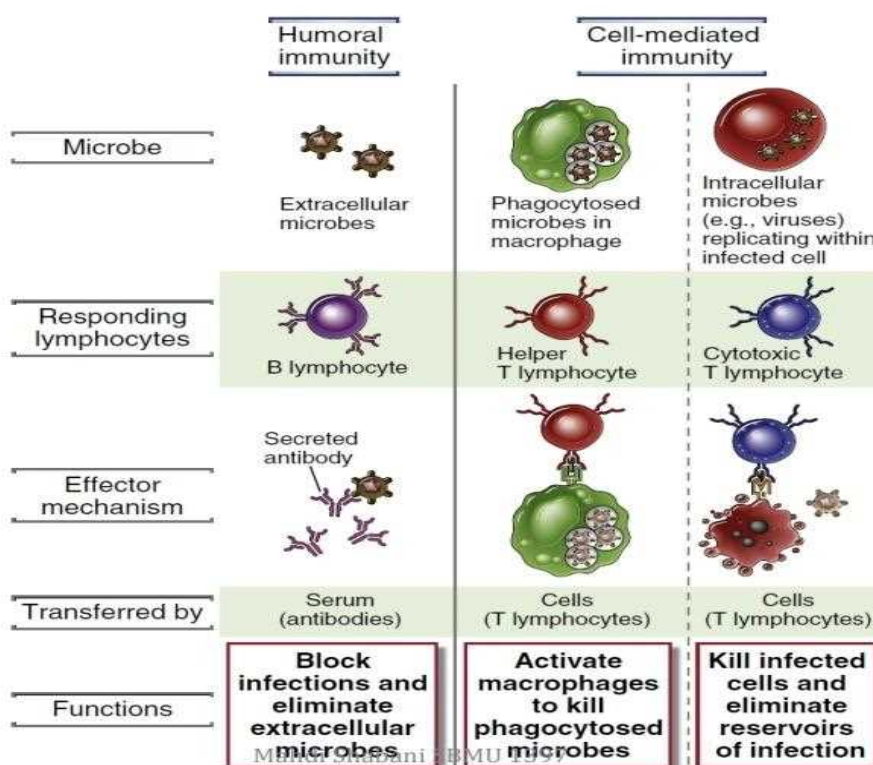


B cell ها در دسته همورال و **T cell** ها در دسته **cell mediated** هستند.

عملکرد B cell ها:

لنفوسیت‌های **B** هنگامی که با یک آنتی‌ژن محلول یا آنتی‌ژن سطحی میکروب برخورد می‌کنند، فعال شده و به پلاسماسل‌ها تمایز می‌یابند.

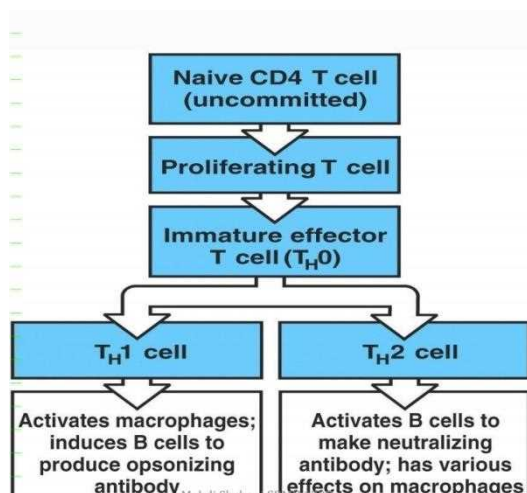
B cell ها می‌توانند هر چهار نوع آنتی‌ژن (پروتئینی، لیپیدی، نوکلئیک اسیدی، کربوهیدراتی) را شناسایی کنند. پلاسماسل‌ها مولکول‌های ترشحی به نام آنتی‌بادی تولید کرده و آن را ترشح می‌کنند تا در بدن گردش کند. آنتی‌بادی‌ها از روش‌های مختلفی استفاده می‌کنند.



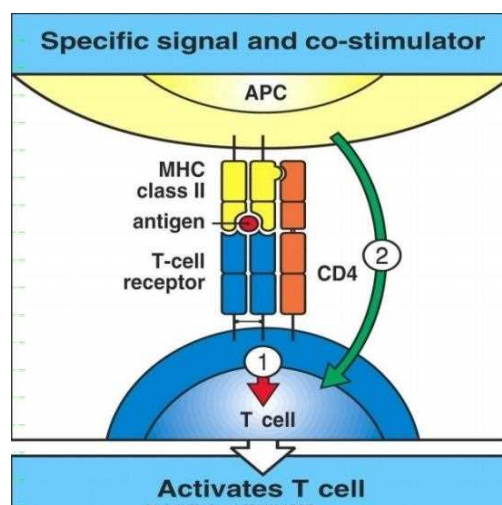
تصویر ۱۲-۱: ایمنی humoral و cell mediated

عملکرد T cell ها:

لنفوسیت‌های **T** نمی‌توانند آنتی‌ژن‌های محلول را شناسایی کنند و آنتی‌ژن‌ها باید توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (**APC**) به آن‌ها عرضه شوند تا فعال شوند. بنابراین لنفوسیت‌های **T** به خودی خود قدرت فعال شدن ندارد مگر اینکه از سیستم ایمنی ذاتی کمک بگیرد. **T cell** ها فقط آنتی‌ژن‌های پروتئینی را که توسط سلول‌های **APC** به پپتیدهای کوچک‌تر شکسته شده‌اند را شناسایی می‌کنند.



تصویر ۱-۱۴



تصویر ۱-۱۳

TIL Therapy (Tumor Infiltratory Lymphocyte): از روش‌های درمان ملانوما است. سلول‌های ایمنی گاهی در تومورها و اطراف آن‌ها یافت می‌شوند. این سلول‌ها لنفوسیت‌های نفوذی به تومور یا **TIL** نامیده می‌شوند. در صورتی که تومور فردی حاوی **TIL** باشد، فرد از وضعیت بهتری برخوردار است.

PDL1 (Programmed cell Death Ligand1): از مکانیسم‌هایی است که تومور با بیان این مولکول می‌تواند سلول‌های ایمنی را از بین ببرد یا فعالیت آن‌ها را سرکوب کند.



خلاصه‌ای از ایمونولوژی ابوالعباس:

- + عملکرد فیزیولوژیک سیستم ایمنی محافظت از افراد در برابر عفونت سرطان است.
- + ایمنی ذاتی خط اولیه دفاعی است که به واسطه سلول‌ها و مولکول‌هایی میانجی‌گری می‌شود که همواره حضور دارند و برای از بین بردن میکروب‌های عفونی آماده هستند.
- + ایمنی تطبیقی به واسطه لنفوسیت‌های تحریک شده با آنتی‌ژن‌های میکروبی ایجاد می‌شود تحریک با آنتی‌ژن به تکثیر لنفوسیت‌ها، تمایز به سلول‌های اجرایی و عملکرد مؤثرتر پس از برخورد موفق با میکروب منجر می‌شود.
- + لنفوسیت‌ها سلول‌های ایمنی تطبیقی و تنها سلول‌های دارای گیرنده‌هایی اختصاصی با توزیع کلونال برای آنتی‌ژن‌های مختلف هستند.
- + ایمنی تطبیقی شامل ایمنی هومرال و سلولی است. در ایمنی هومرال آنتی‌بادی‌ها، میکروب‌ها و سموم خارج سلولی را خنثی و حذف می‌کنند. در ایمنی سلولی، لنفوسیت‌های T میکروب‌های داخل سلولی را از بین می‌برند.
- + مراحل پاسخ ایمنی تطبیقی عبارت‌اند از: شناسایی آنتی‌ژن توسط لنفوسیت‌ها، فعال‌سازی لنفوسیت‌ها برای تکثیر و تمایز به سلول‌های اجرایی و خاطره، حذف میکروب‌ها، کاهش پاسخ ایمنی و ایجاد خاطره طولانی‌مدت.
- + جمعیت‌های مختلف لنفوسیتی عملکردهای متفاوتی دارند و ممکن است با بیان مولکول‌های غشایی ویژه تشخیص داده شوند.
- + لنفوسیت‌های B تنها سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی هستند این سلول‌ها آنتی‌بادی‌هایی غشایی بیان می‌کنند که
- آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند. اخلاف سلول‌های B فعال شده به نام پلاسماسل آنتی‌بادی‌هایی ترشح می‌کنند که آنتی‌ژن‌ها را خنثی و حذف می‌کنند.
- + لنفوسیت‌های T قطعات پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را شناسایی می‌کنند که توسط سایر سلول‌های عرضه می‌شوند. لنفوسیت‌های T کمکی سایتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که فاگوسیت‌ها را فعال می‌کند تا میکروب‌های بلعیده شده را تخریب کنند. لکوسیت‌ها را فراخوانی می‌کنند و لنفوسیت‌های B را برای تولید آنتی‌بادی فعال می‌کنند. لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTL) سلول‌های آلوده‌ای را می‌کشند که در سیتوپلاسم خود به میکروب‌ها پناه دادند.
- + سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) آنتی‌ژن‌های میکروبی را که از طریق اپیتلیوم وارد می‌شوند به دام می‌اندازند، آنها را در اندام‌های لنفی تغلیظ می‌کنند و برای شناسایی به سلول‌های T عرضه می‌کنند.
- + لنفوسیت‌ها و APCها در اندام‌های لنفی محیطی (ثانویه) سازماندهی می‌شوند که محل آغاز و توسعه پاسخ‌های ایمنی هستند.
- + لنفوسیت‌های بکر برای یافتن آنتی‌ژن بیگانه در اندام‌های لنفی محیطی بازگردش می‌کنند، لنفوسیت‌های T اجرایی به موضع عفونت مهاجرت می‌کنند و در آنجا برای از بین بردن میکروب‌های عفونی عمل می‌کنند. پلاسماسل‌ها در اندام‌های لنفی و مغز استخوان باقی می‌مانند. آنتی‌بادی‌هایی ترشح می‌کنند که وارد گردش خون می‌شوند میکروب‌ها را می‌یابند و آنها را ریشه‌کن می‌کنند.

نمونه سوالات جلسه اول

۱- کدام یک جزو ایمنی ذاتی است؟

(۱) لنفوسیت B

(۲) لنفوسیت T

(۳) پلاسماسل

(۴) نوتروفیل

۲- کدام واقعه فقط در روند ایمنی اکتسابی (اختصاصی) صورت می گیرد و در ایمنی ذاتی (طبیعی) مشاهده نمی شود؟

(۱) تماس با آنتی ژن

(۲) تولید و ترشح فاکتورهای دفاعی

(۳) پاسخ فعالیت به حضور عامل مهاجم خارجی

(۴) تولید سلول های خاطره

۳- کدام یک جزو فعالیت های ایمنی ذاتی محسوب نمی شود؟

(۱) بیگانه خواری

(۲) فعالیت سیستم کمپلمان

(۳) تولید اینترفرون گاما

(۴) حذف کمپلکس های ایمنی از گردش خون

۴- کدام سلول متعلق به سیستم ایمنی ذاتی نیست؟

(۱) نوتروفیل

(۲) ماکروفاژ

(۳) سلول T

(۴) ماستوسیت

۵- سلول های Natural Killer چه کاری را انجام می دهند؟

(۱) معرفی آنتی ژن به سلول های T-helper

(۲) کشتن سلول های هدف

(۳) اپسونیزاسیون

(۴) تولید آنتی بادی

۶- کدام یک وجه تمایز اصلی سیستم های ایمنی ذاتی و اکتسابی است؟

(۱) تشخیص آنتی ژن های بیگانه از خودی

(۲) تولید سایتوکاین

(۳) کشتن سلول هدف

(۴) وجود سلول های خاطره ای



۷- کدامیک متعلق به سیستم ایمنی اکتسابی است؟

- (۱) عوامل فیزیکی مثل پوست و مخاط
- (۲) سلول های پلی مورفونوکلئر
- (۳) سلول های B و پلاسماسل ها
- (۴) لیزوزیم

۸- کدامیک جزو ابزار دفاعی سیستم ایمنی ذاتی محسوب نمی شود؟

- (۱) عوامل فیزیکی مثل پوست و مخاط
- (۲) سلول های T
- (۳) لکوسیت های پلی مورفونوکلئر
- (۴) ترشحات مخاطی

۹- خصوصیات زیر همگی مربوط به سلول ایمنی دفاع اختصاصی می باشند؛ به غیر از:

- (۱) حفظ توانمندی خاطره ایمنی
- (۲) تولید سایتوکاین
- (۳) وجود گیرنده اختصاصی
- (۴) سرعت در پاسخ اولیه به عوامل بیگانه

۱۰- کدام ویژگی پاسخ ایمنی ذاتی و پاسخ ایمنی اختصاصی مشترک است؟

- (۱) اختصاصی بودن
- (۲) تنوع
- (۳) خاطره
- عدم واکنش با خود

۱۱- کدام لنفوسیت در ایمنی ذاتی دخالت دارد؟

- (۱) T
- (۲) B
- (۳) NK
- (۴) PMN

۱۲- در تهاجم میکروبی کدام جزء از پاسخ ایمنی ذاتی زودتر وارد عمل می شود؟

- (۱) سدها و موانع فیزیکی
- (۲) نوتروفیل
- (۳) التهاب
- (۴) ماکروفاژ

۱۳- کدام سلول فقط در ایمنی ذاتی نقش دارد؟

- (۱) سلول های دندریتیک
- (۲) نوتروفیل
- (۳) لنفوسیت T
- (۴) لنفوسیت B

۱۴- واکسیناسیون باتوجه به کدام ویژگی پاسخ ایمنی ذاتی انجام می‌شود؟

(۱) هومئوستازی

(۲) تنوع

(۳) خاطره

(۴) عدم واکنش با خود

۱۵- کدام سلول برای شناسایی آنتی‌ژن نیاز به سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن دارد؟

(۱) سلول B

(۲) سلول T

(۳) سلول دندریتیک

(۴) سلول لانگرهانس

۱۶- در مورد ایمنی ذاتی کدام صحیح است؟

(۱) خاطره ندارد

(۲) اثری در شکل‌گیری ایمنی اکتسابی ندارد

(۳) از نظر فیلوژنی قدیمی نیست

(۴) بلافاصله بعد از تماس با پاتوژن پاسخ نمی‌دهد

۱۷- سیستم کمپلمان جزئی از ایمنی محسوب می‌شود؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۵ - قطب آزاد)

(۱) ذاتی

(۲) اختصاصی

(۳) اکتسابی

(۴) فعال

۱۸- کدام یک از توصیف‌های زیر درمورد ایمنی ذاتی صادق نیست؟ (پزشکی شهریور ۹۵ - قطب همدان)

(۱) خط اول دفاع بدن را تشکیل می‌دهد

(۲) از بدو تولد وجود دارد

(۳) مانع ورود میکروب به بدن می‌شود

(۴) مطابق با نوع میکروب ایجاد می‌شود

۱۹- کدام یک از گزینه‌ها خواص سیستم ایمنی ذاتی را به درستی بیان می‌کند؟ (پزشکی شهریور ۹۳ - قطب اصفهان)

(۱) سریع - نسبتاً اختصاصی - دارای خاطره

(۲) کند - نسبتاً غیراختصاصی - فاقد خاطره

(۳) سریع - نسبتاً غیراختصاصی - فاقد خاطره

(۴) کند - نسبتاً اختصاصی - دارای خاطره

۲۰- کدام از خصوصیات ایمنی ذاتی است؟ (پزشکی اسفند ۹۳ - قطب اصفهان)

(۱) سلول‌های آسیب‌دیده خودی را تشکیل می‌دهد

(۲) پاسخ خاطره ایجاد می‌کند

(۳) در پاسخ‌های ایمنی اختصاصی دخالت دارد

(۴) پس از پاسخ‌های ایمنی اختصاصی وارد عمل می‌شود



۲۱- کدام از خصوصیات رسپتورهای ایمنی ذاتی است؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۵ - قطب اصفهان)

- (۱) ویژگی بالا برای آنتی ژن دارند
- (۲) فرم غشایی و محلول دارند
- (۳) بر سطح لنفوسیت ها یافت می شوند
- (۴) عوامل حیاتی غیر ضروری را شناسایی می کنند

۲۲- کدام سلول در افزایش شدت پاسخ ایمنی ثانویه در مقایسه با پاسخ اولیه مهمترین نقش را دارد؟ (پزشکی و دندانپزشکی شهریور ۹۵ - قطب شمال)

- (۱) پلاسماسل ها
- (۲) ماکروفاژها
- (۳) سلول های دندریتیکی
- (۴) سلول های خاخره

۲۳- ایجاد ایمنی در مقابل یک سروتایپ ویروس آنفلوانزا باعث پیدایش مقاومت در برابر سایر سروتایپ های آن ویروس هم می شود. این پدیده کدام یک از خصوصیات ایمنی اکتسابی را نشان می دهد؟ (پزشکی شهریور ۹۴ - قطب شمال)

- (۱) تمایز خود از غیر خود
- (۲) خود محدود شوندگی
- (۳) ویژگی
- (۴) خاخره

۲۴- کدام مورد به عنوان سطح دفاعی در برابر ایمنی ذاتی عمل می کند؟ (پزشکی شهریور ۹۴ - قطب کرمان)

- (۱) کراتین حاصله از کراتینوسیت ها
- (۲) دیفنسیس ها
- (۳) اسپرمین
- (۴) CRP

۲۵- کدام مورد از اجزای ایمنی ذاتی نیست؟ (پزشکی شهریور ۹۴ - قطب زنجان)

- (۱) لیزوزیم
- (۲) تب
- (۳) پروتئین فاز حاد
- (۴) ایمونوگلوبین

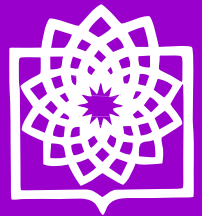
۳	سوال ۱۹
۱	سوال ۲۰
۲	سوال ۲۱
۴	سوال ۲۲
۳	سوال ۲۳
۱	سوال ۲۴
۴	سوال ۲۵

۴	سوال ۱۰
۳	سوال ۱۱
۱	سوال ۱۲
۲	سوال ۱۳
۳	سوال ۱۴
۲	سوال ۱۵
۱	سوال ۱۶
۱	سوال ۱۷
۴	سوال ۱۸

۴	سوال ۱
۴	سوال ۲
۴	سوال ۳
۳	سوال ۴
۲	سوال ۵
۴	سوال ۶
۳	سوال ۷
۲	سوال ۸
۴	سوال ۹

مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

Immunology
Immunology
Immunology
Immunology

جلسه ۲

دکتر یگانه

مهدی شاکری

آذین مرادیان، زهرا یوسفی پور

پارسا سعیدی، صدرا سلامی، یوسف ندایی

امیر محمد افشار نژاد، امیر حسین مجیدی

امیر محمد افشار نژاد، مهدی درستی، محمد امین محمدی اصل

علیرضا نجاری

استاد:

مسئول جزوه:

نویسندگان:

ویراست علمی:

ویراست ادبی:

تایپ:

صفحه آرایی:



به نام دانای حکیم - جلسه دوم

عملکرد سلول‌های innate و adaptive ایمنی:

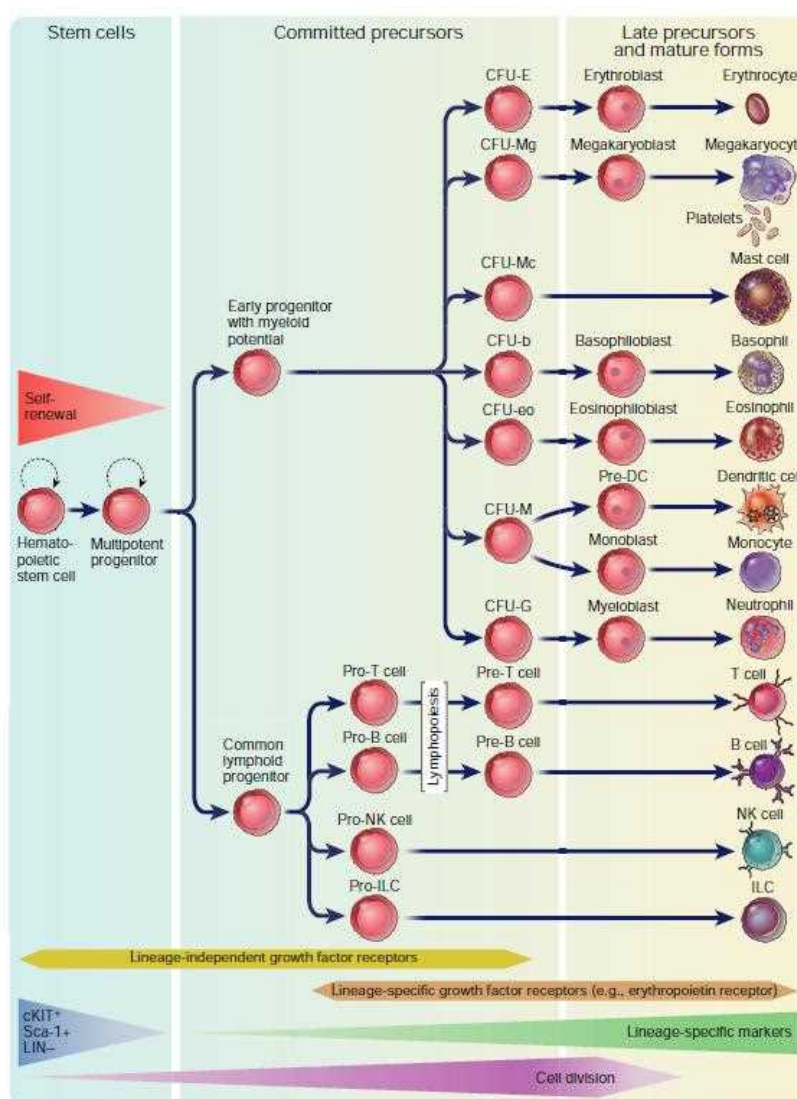
سلول‌های سیستم ایمنی توسط سلول‌های بنیادی مغز استخوان ساخته می‌شوند. یک نوع سلول بنیادی در مغز استخوان وجود دارد به اسم سلول بنیادی هماتوپوئیک^۱ که کار آن ساختن کل بافت خونی است. علاوه بر سلول‌های سیستم ایمنی، گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها هم توسط این سلول‌ها ساخته می‌شوند. بعد از تولد محل استقرار این سلول‌ها در مغز استخوان می‌باشد. این سلول مانند همه سلول‌های بنیادی دو ویژگی مهم دارد:

۱- می‌تواند تقسیم بدون تمایز داشته باشد. (برخلاف تصورات ما تمایز دادن یک سلول به یک بافت، کار پیچیده‌ای نیست زیرا سلول تمایل به تقسیم با تمایز دارد. بنابراین مهم است که سلول را در حالتی نگه داریم که تکثیر بدون تمایز انجام دهد اما تعداد سلول‌هایی که می‌توانند این کار را انجام دهند خیلی محدود است.) در تقسیم بدون تمایز یا **self-renewing** همیشه یک ذخیره از **stem cell** در بدن باقی می‌ماند. به غیر از سلول‌های توموری، بقیه سلول‌های بدن ما از لحظه‌ای که تخم تشکیل می‌شود نمی‌توانند بیشتر از حدود ۶۵ تقسیم انجام دهند و محدودیت تقسیم دارند. بنابراین بعد رسیدن به حد تقسیم‌شان، دیگر ناکارآمد و حذف می‌شوند. کنترل تقسیم، برعهده سلول‌های بنیادی می‌باشد و خیلی مهم است. این سلول‌ها تقسیم بدون تمایز و به تعداد خیلی کم انجام می‌دهند که همیشه ذخیره‌ای از سلول‌های بنیادی وجود داشته باشد.

هماتوپوئیک به طور متوسط هر سه سال یک تقسیم انجام می‌دهد، اما به طور متوسط روزی چند میلیارد سلول مختلف در مغز استخوان ساخته می‌شود؛ مثلاً درمورد گلبول‌های قرمز روزانه چند ده میلیارد سلول ساخته می‌شود که حاصل تقسیم با تمایز این **stem cell** می‌باشد. لنفوسیت‌ها و پلاکت‌ها و گرانولوسیت‌ها (مثل مونوسیت و نوتروفیل‌ها) به همین شکل تشکیل می‌شوند. اگر فرد در شرایط رشد نباشد، همان سه سال یکبار تقسیم صورت می‌گیرد. در حالتی که فرد نیازمند تقسیم باشد، به صورت ماکزیمم هر سه ماه یکبار تقسیم می‌شود.

۲- ویژگی دوم سلول بنیادی این است که می‌تواند تقسیم با تمایز انجام دهد ولی فرق آن با تمایزهای دیگر این است که وقتی تمایز پیدا می‌کند، بیش از یک رده سلول را می‌سازد. (اگر فقط یک رده را بسازد که دیگر به آن سلول بنیادی نمی‌گوییم.) **Stem cell** می‌تواند یک بافت را بسازد (یعنی ساخت سلول‌های مختلف) و وقتی تکثیر همراه با تمایز انجام می‌شود، به سلول‌هایی تبدیل می‌شود که تا حدودی ویژگی‌های **stem cell** را دارند و یک‌سری از ویژگی‌هایشان را هم از دست داده‌اند. برای مثال یکی از ویژگی‌هایشان این است که اگر تکثیر انجام دهند، چندین سلول مختلف ایجاد می‌کنند ولی دیگر **self-renewing** را به آن صورت ندارند. به این سلول‌ها که حد واسطه یک سلول بالغ و یک **stem cell** هستند **progenitor** یا پیش‌ساز می‌گوییم. پیش‌سازها **stem cell** نمی‌باشند اما تا حدودی می‌توانند مانند سلول‌های بنیادی عمل کنند. در تقسیم‌بندی سلول‌های بنیادی، تمرکز ما روی سلول‌های لنفوئیدی و میلوئیدی است و از مگاکاریوسیت‌ها (سازنده پلاکت) و اریتروبلست‌ها (سازنده گلبول قرمز) چشم‌پوشی می‌کنیم.

^۱ Hematopoietic stem cell

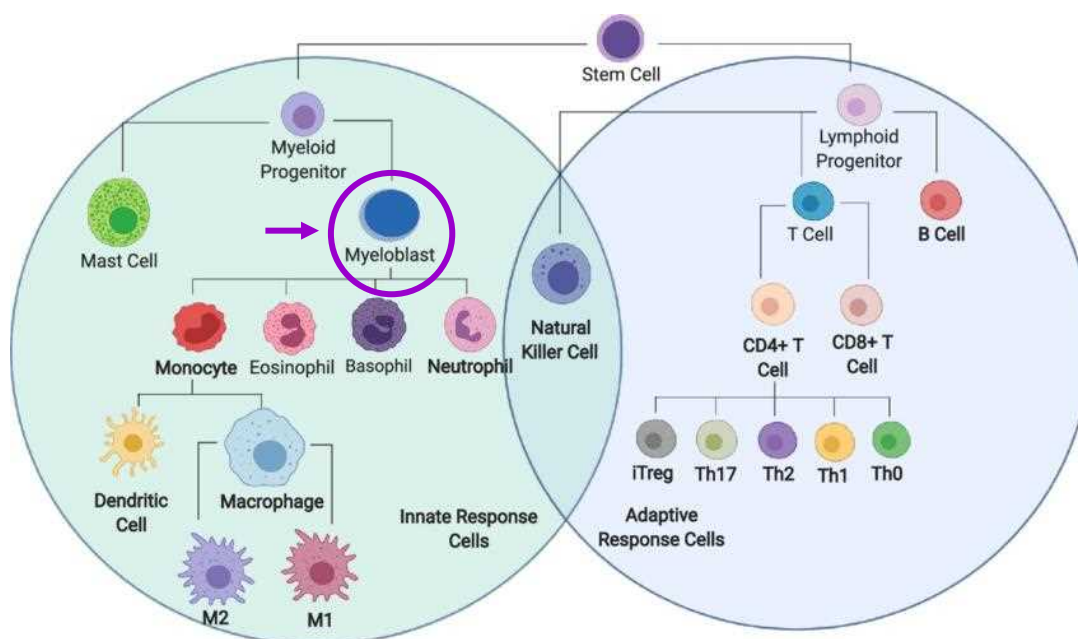


شکل ۱-۲: تقسیم‌های سلول‌های بنیادی

در رده میلوئیدی به غیر از مونوسیت که می‌تواند از خون خارج شود و بعد ورود به بافت به ماکروفاژ یا دندریتیک سل تبدیل شود، بقیه سلول‌ها (ائوزینوفیل، بازوفیل و نوتروفیل) را **end cell** در نظر می‌گیرند که از مغز استخوان خارج می‌شوند. **Lymphoid progenitor** برای ایجاد **B cell**‌ها در مغز استخوان، تکثیر و تمایز می‌یابد و سلول تقریباً بالغ **B cell** را ایجاد می‌کند، که البته هنوز برای پاسخ‌های ایمنولوژیک آماده نیست و نیازمند چند مرحله دیگر می‌باشد. بعد از آن **B cell** به طحال می‌رود و مراحل انتهایی بلوغ خود را طی می‌کند.

اما برای ساخت **T cell**، سلول **progenitor**، مغز استخوان را ترک می‌کند و با ورود به گردش خون از طریق آن خودش را به تیموس می‌رساند و طی ۵ تا ۷ روز مراحل تکامل خود را در تیموس طی می‌کند و می‌تواند علاوه بر لنفوسیت‌های **T** بالغ، سلول‌های کشنده طبیعی را نیز تولید کند.

این سلول‌ها دو نوع مختلف دارند: **CD4+** (کمک کننده) و **CD8+** (سلول‌های **T** کشنده) که هر کدام از این دو نوع می‌توانند وارد بافت شوند، تقسیم با تمایز انجام دهند و زیرگروه‌های متفاوتی را ایجاد کنند. (شکل ۲-۲)



شکل ۲-۲: سلول‌های حاصل از myeloid & lymphoid

سلول‌های سیستم ایمنی، سلول‌های خونی هستند و تقریباً بافتی نداریم که سلول ایمنی نداشته باشد. حتی در بافت مغز هم سلول‌های سیستم ایمنی با پراکندگی زیاد حضور دارند و به طور کلی عمده حضورشان در بافت‌ها و اندام‌های لنفاوی است. طحال یکی از مهم‌ترین مراکز پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه است، مخصوصاً آنتی‌ژن‌هایی که از طریق خون می‌آیند، مخصوصاً باکتری‌هایی که مکانیسم مبارزه با آن‌ها فاگوسیتوز است. به همین دلیل افرادی که طحال‌شان را برداشته‌اند، سیستم ایمنی ضعیفی دارند و مستعد ابتلا به یک سری بیماری‌ها می‌شوند.

	Mean Number (per mm ³)	Normal Range
White blood cells (leukocytes)	7400	4500–11,000/mm ³
Neutrophils	4400	40%–60%
Eosinophils	200	1%–4%
Basophils	40	<1%
Lymphocytes	2500	20%–40%
Monocytes	300	2%–8%

جدول ۱-۲: تعداد سلول‌های ایمنی در خون نشان می‌دهد که اعداد این جدول با سایر بافت‌ها مانند طحال متفاوت است.

تعداد گلبول‌های سفید در خون: بازوفیل > ائوزینوفیل > مونوسیت > لنفوسیت > نوتروفیل

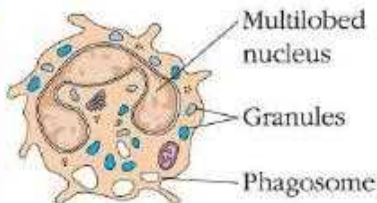
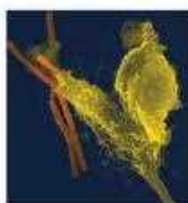
اولین رده سلول مورد بحث گرانولوسیت‌ها هستند. سلول بنیادی تقسیم با تمایز انجام می‌دهد و یک **progenitor** ایجاد می‌کند که این سلول پیش‌ساز گرانولوسیت و مونوسیت است. سپس این سلول پیش‌ساز بر اساس سیگنال‌هایی که به آن می‌رسد تبدیل به گرانولوسیت یا مونوسیت می‌شود.

اگر پیش‌ساز گرانولوسیت باشد، نوتروفیل، بازوفیل، ائوزینوفیل و ماست‌سل‌ها را می‌سازد. مجموعاً به این سلول‌ها گرانولوسیت می‌گوییم اما پیش‌ساز ماست‌سل‌ها متفاوت است. تعداد این سلول‌ها متناسب با بیماری می‌باشد و وقتی که تعدادش با حالت نرمال متفاوت باشد چه افزایش پیدا کند چه کاهش هر دو با بیماری‌ها مرتبط است، در واقع شاخصی برای تشخیص بیماری‌ها می‌باشد. ویژگی‌های مشترک بین گرانولوسیت‌ها این است که همه آن‌ها در داخل سیتوپلاسم خود گرانول زیادی دارند.

نوتروفیل:

هسته نوتروفیل سگمنته و فشرده (چندشکلی) است زیرا نوتروفیل دیگر با هسته‌اش کاری ندارد به این دلیل که قرار نیست رونویسی انجام دهد و پروتئین جدیدی بسازد. ولی برای حضور گرانول‌ها به سیتوپلاسم خود احتیاج دارد. علت این اتفاق این است که این سلول عمرش فقط یک روز است و وقتی از مغز استخوان خارج می‌شود ۲۴ ساعت وقت دارد که با عامل بیماری‌زا برخورد کند و وارد عمل شود؛ یا برخورد نمی‌کند و می‌میرد. بنابراین مواد لازم برای ۲۴ ساعت را رونویسی کرده و ساخته و همه سیتوپلاسمش را به گرانول اختصاص داده است. این سلول‌ها ۴ نوع گرانول با مواد مختلفی درون‌شان دارند.

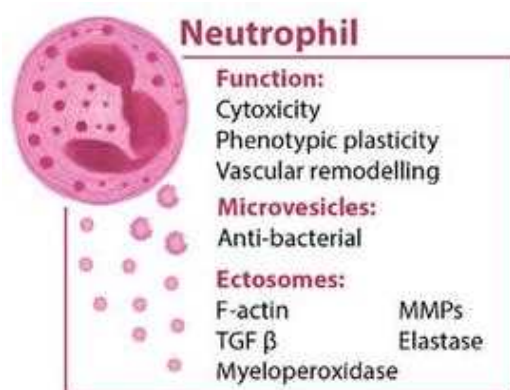
(a) Neutrophil



شکل ۳-۲: نوتروفیل‌ها

خط زمانی عملکرد نوتروفیل و لنفوسیت در عفونت:

نوتروفیل‌ها از نظر تعداد، بیشترین تعداد سلول‌های ایمنی در خون را دارند یعنی تولید بالایی دارند و در نتیجه نقش زیادی در خط اول دفاع ایفا می‌کنند. یعنی زمانی که پاتوژن وارد بدن می‌شود اولین سلول‌های واکنش‌دهنده، نوتروفیل‌ها هستند و بعد لنفوسیت‌ها وارد کار می‌شوند. مثلاً اگر با بررسی یک بافت، مشاهده کنیم که تعداد زیادی نوتروفیل دارد به این معناست که یک عفونت حاد ایجاد شده؛ اما اگر تعداد زیادی لنفوسیت مشاهده شود یعنی یک عفونت مزمن است و حداقل بیش از یک تا دو هفته از آن گذشته است. بنابراین تعداد سلول‌ها به ما یک جدول زمانی برای تعیین زمان شروع بیماری می‌دهد. (شکل ۴-۲)

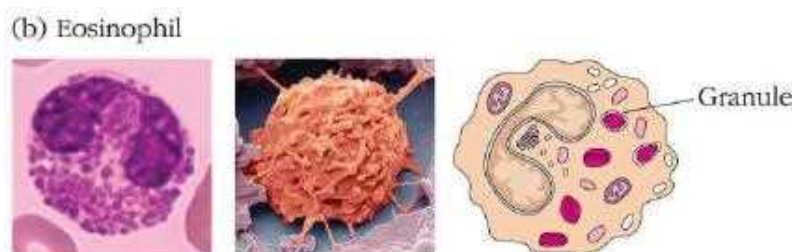


شکل ۴-۲: کارکرد نوتروفیل‌ها



اُئوزینوفیل:

اُئوزینوفیل‌ها، دارای هسته نعلی شکل هستند و مقدار زیادی از سیتوپلاسم‌شان به گرانول‌ها اختصاص پیدا می‌کند. این سلول، گرانول‌های متفاوت و بزرگتری نسبت به نوتروفیل‌ها دارد. علت نام‌گذاری سلول‌های گرانولوسیت، تمایل آن‌ها به رنگ‌های اسیدی یا بازی است. در این بین اُئوزینوفیل‌ها به رنگ‌های اسیدی، بازوفیل به رنگ‌های بازی تمایل دارند و نوتروفیل‌ها خنثی می‌باشند.

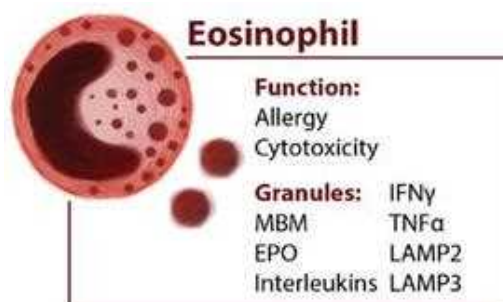


شکل ۵-۲: اُئوزینوفیل‌ها

کارکرد اُئوزینوفیل‌ها:

اُئوزینوفیل‌ها جمعیت‌شان خیلی کم است (زیر ۶ درصد) حدود ۰/۵٪ آن‌ها در خون هستند. در نتیجه آن‌ها عملکرد محدودی دارند. آن‌ها می‌توانند در آلرژی‌ها دخالت داشته باشند که بعد از ماست‌سل‌ها قرار می‌گیرند ولی نقش اصلی‌شان در دفاع علیه عفونت‌های انگلی کرمی است. (شکل ۶-۲)

سایر سلول‌ها مثل ماکروفاژها، مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها کارشان فاگوسیتوز یا بلعیدن می‌باشد، اما اُئوزینوفیل به جای بلعیدن اگزوسیتوز انجام می‌دهد. محتویات گرانول‌ها (با عامل ECP^2 و MBP^3) می‌توانند پوشش ضخیم کرم‌ها را تخریب کنند. نوتروفیل‌ها همانند اُئوزینوفیل‌ها می‌توانند محتویات گرانول‌هایشان را اگزوسیتوز کنند (برای ایجاد شبکه‌ای برای به دام انداختن میکروب‌ها).



شکل ۶-۲: کارکرد اُئوزینوفیل‌ها

ماست‌سل‌ها:

در اپی‌تلیوم پوست و مخاط حضور دارند و مسئول علائم آلرژیک هستند. ماست‌سل‌ها به ۳ طریق فعال می‌شوند: ۱- محصولات میکروبی متصل شونده به TLR^4 ها ۲- اجزای سیستم کمپلمان (ایمنی ذاتی) ۳- یک مکانیسم وابسته به آنتی‌بادی (ایمنی اکتسابی)

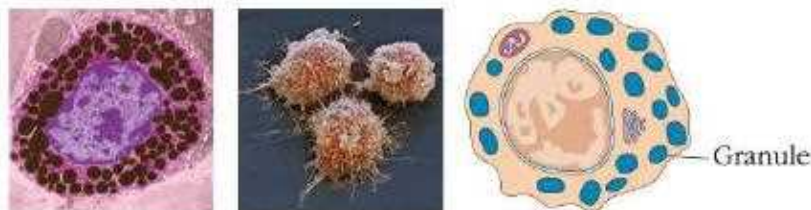
این سلول‌ها توسط سایتوکاین‌ها و واسطه‌های لیپیدی التهاب ایجاد می‌کنند.

^۲ Eosinophil Cationic protein

^۳ Major Basic Protein

^۴ Toll Like Receptor (جلوتر توضیح داده می‌شود)

(d) Mast cell

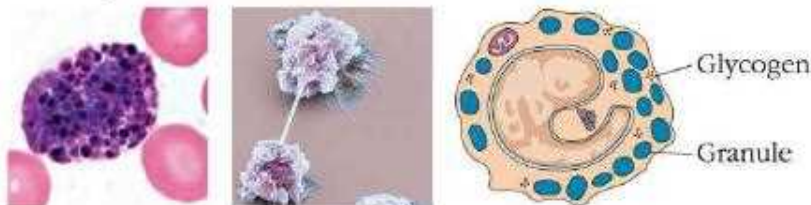


شکل ۷-۲: ماست سل ها

بازوفیل ها:

محتویات گرانول ها اسیدی می باشد. (اسید هیالورونیک از محتویات اصلی آن است). فاگوسیتوز انجام نمی دهند. در ایجاد واکنش آلرژی نقش دارند.

(c) Basophil



شکل ۸-۲: بازوفیل ها

تفاوت ماست سل ها با بازوفیل ها:

ماست سل ها از نظر شکل مانند ائوزینوفیل و از لحاظ عملکردی بسیار شبیه بازوفیل ها هستند اما تفاوت هایی نیز دارند؛ از نظر پیش ساز با هم متفاوت هستند و تفاوت مهم تر آنها، این است که بازوفیل یک سلول خونی است اما ماست سل ها بدین شکل نمی باشند! تقریباً هیچ وقت ماست سل در خون دیده نمی شود و سلولی بافتی است. این سلول ها از مغز استخوان خارج و وارد بافت می شوند. همچنین ماست سل برخلاف بازوفیل گردش دائمی ندارد.

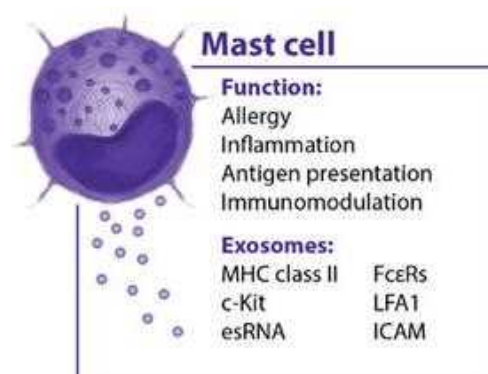
عمده اهمیت ماست سل ها، عملکردشان در بحث آلرژیک است. ماست سل، ۲ محل اصلی دارد:

۱- مخاط دستگاه تنفس ۲- مخاط دستگاه گوارش

به طور خلاصه ماست سل، بیشتر در جاهایی قرار دارد که واکنش آلرژیک خیلی زیاد دیده می شود. در بحث آسم، ماست سل ها، سلول های اصلی هستند. در دستگاه گوارش نیز در بروز آلرژی های غذایی نقش ماست سل ها مشهود است. این سلول ها نقش دفاعی در مقابل ویروس ها و سایر پاتوژن ها نیز دارند، اما چون تعدادشان کم است در بحث دفاع علیه عفونت، نسبت به دیگر سلول های دفاعی کمتر مورد بحث قرار می گیرند. (شکل ۹-۲)



Cell type	Molecule in granule	Examples	Function
Neutrophil	Proteases	Elastase, collagenase	Tissue remodeling
	Antimicrobial proteins	Defensins, lysozyme	Direct harm to pathogens
	Protease inhibitors	α_1 -antitrypsin	Regulation of proteases
	Histamine		Vasodilation, inflammation
Eosinophil	Cationic proteins	EPO	Induces formation of ROS
		MBP	Vasodilation, basophil degranulation
	Ribonucleases	ECP, EDN	Antiviral activity
	Cytokines	IL-4, IL-10, IL-13, TNF- α	Modulation of adaptive immune responses
	Chemokines	RANTES, MIP-1 α	Attract leukocytes
Basophil/mast cell	Cytokines	IL-4, IL-13	Modulation of adaptive immune
	Lipid mediators	Leukotrienes	Regulation of inflammation
	Histamine		Vasodilation, smooth muscle activation



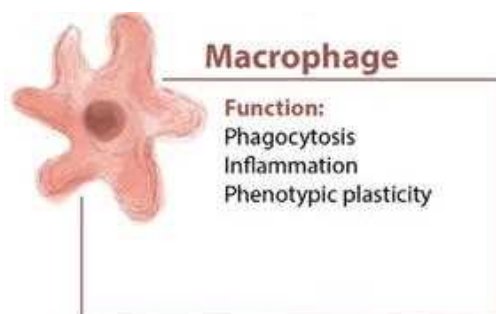
جدول ۲-۲: محتویات گرانول‌های سلول‌های گرانولوسیت

شکل ۲-۹: کارکرد ماست سل‌ها

مونوسیت‌ها:

مونوسیت در داخل خون می‌باشد اما اگر دیپدز انجام دهد و وارد بافت شود به آن **ماکروفاژ** می‌گوییم. کار ماکروفاژها فاگوسیتوز است. مونوسیت‌ها سومین جمعیت غالب سلول‌های سیستم ایمنی هستند. (شکل ۲-۱۰)

اولین جمعیت غالب نوتروفیل‌ها، سپس لنفوسیت‌ها و در سومین رتبه مونوسیت‌ها هستند که ۱۰ درصد سلول‌های خونی را تشکیل می‌دهند.



شکل ۲-۱۰: عملکرد ماکروفاژها که از سلول‌های مونوسیت ایجاد می‌شوند.

مونوسیت‌ها با اینکه دارای جمعیت کمتری هستند اما طول عمر بیشتری دارند (حدوداً ۶ ماه) و عملکردهای مهمی دارند. در سیستم ایمنی همه باید هماهنگ عمل کنند. مونوسیت‌ها، سلول‌هایی هستند که خودشان را با پاسخ بهتر هماهنگ می‌کنند. نوتروفیل‌ها کمتر می‌توانند خودشان را با پاسخ هماهنگ کنند زیرا ویژگی عملکرد ذاتی‌شان بیشتر است و انعطاف ندارند و نحوه برخورد را کسب می‌کنند. **لنفوسیت‌ها** ماکزیمم توانایی انعطاف در عملکرد را دارند و به همین علت جزو ایمنی اکتسابی هستند. همچنین آن‌ها با تاخیر شروع به فعالیت می‌کنند، زیرا در چند روز اول ارزیابی می‌کنند که چه روش دفاعی داشته باشند و چگونه عمل کنند. مونوسیت‌ها از لحاظ عملکردی، حد واسط نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها هستند و همکاری خوبی با بقیه سلول‌های ایمنی دارند.

آخرین سلول‌های ایمنی ذاتی، سلول‌های کشنده طبیعی^۵ هستند. این سلول ویژگی‌هایی از لنفوسیت‌ها و ویژگی‌های دیگری را نیز از سلول‌های ایمنی ذاتی به ارث برده‌اند. به نظر می‌رسد در طی مراحل تکاملی موجودات برای ایجاد سیستم ایمنی اکتسابی، اول از همه **NK cell** ایجاد شده است؛ در واقع این سلول در حد واسط تکامل لنفوسیت‌های ما قرار گرفته است.

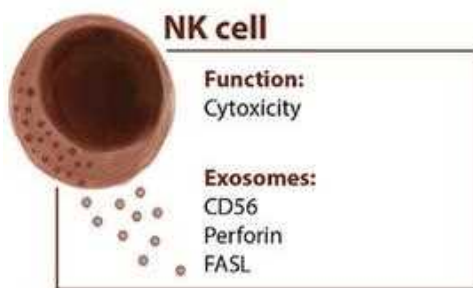
کارکرد سلول‌های کشنده طبیعی:

^۵ Natural Killer cell (NKC)

مهم‌ترین کار سلول‌های کشنده طبیعی، سایتوتوکسیسیتی^۶ می‌باشد و به نوعی یک قاتل بالقوه است، همچنین صرفاً برنامه‌اش کشتن سلول مقابل است. از آنجایی که **NKC** سایتوتوکسیسیت است، بنابراین فقط سلول خودی را می‌کشد و توانایی نابودی و مقابله با باکتری و ویروس را ندارد. (شکل ۱۱-۲)

با این حال از طرفی می‌تواند به شدت خطرناک باشد و تمام سلول‌های بدن را از بین ببرد. در نتیجه سلول‌های بدن باید از خودشان در مقابل **NKC** محافظت کنند و بتوانند در پاسخ به آن سیگنال‌های **(MHC-1)** ترشح کنند. اگر در این سیگنال‌ها تغییری ایجاد شود و دستگاه مهری دچار اختلال شود، سلول‌های خودی را میکشد. مثلاً در زمان عفونت‌های ویروسی و سرطانی و یا در پیوند عضو مثل مغز استخوان، **NKC**‌های جدید از عضو پیوندی وارد بدن فرد گیرنده می‌شود و سلول‌های عادی بدن فرد گیرنده نمی‌توانند آنها را مهار کنند، در نتیجه مهمان علیه میزبان وارد عمل می‌شود. بنابراین در پیوند مغز استخوان، افراد دهنده و گیرنده باید از لحاظ ژنتیکی مشابه باشند تا اتفاقی نیفتد. به عملکرد مخرب **NKC**‌ها در زمان پیوند عضو **GVHD**^۷ می‌گویند.

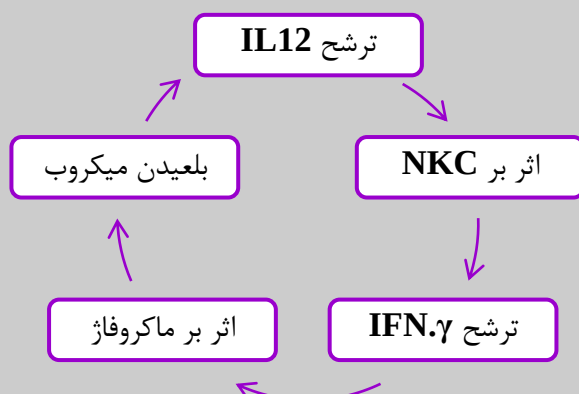
نکته: در پیوند کلیه به دلیل شست و شوی عروق خونی، **NKC** مهمان دیگری وجود ندارد که بخواهد به میزبان حمله کند.



شکل ۱۱-۲: عملکرد سلول‌های **NKC**

مطالعه برای فهم بیشتر

رابطه ماکروفاژها و **NKC**‌ها:



سلول‌های دندریتی و ماکروفاژهایی که با میکروب برخورد کرده‌اند، سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که توانایی **NKC**‌ها را برای حفاظت در برابر عفونت‌ها افزایش می‌دهد.

^۶ cytotoxicity

^۷ Graft VS Host Disease



عملکرد ماکروفاژها

- ۱- تنظیم و القای التهاب
- ۲- فاگوسیتوز میکروب و از بین بردن آن
- ۳- پاکسازی بافت‌های مرده
- ۴- فرآیندهای ترمیم بافت

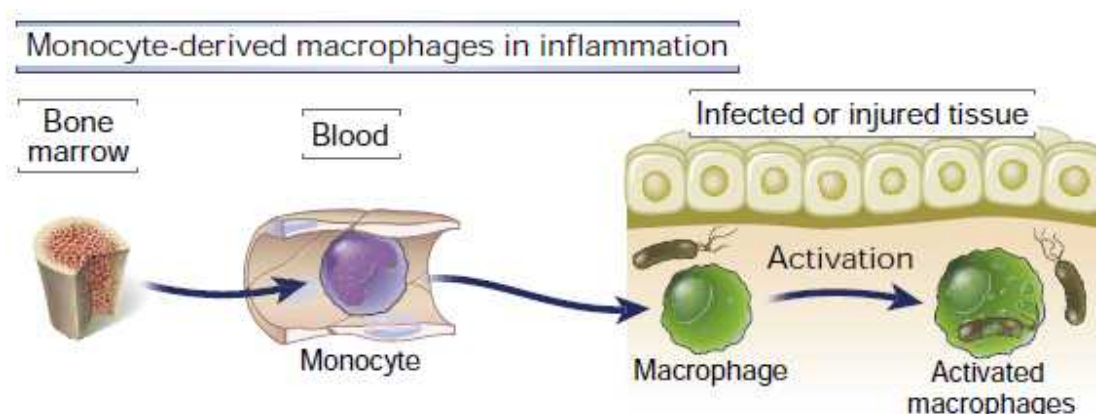
ماکروفاژها زمانی که با پاتوژن برخورد می‌کنند، فعال (**activated**) می‌شوند و عملکرد خود را ایفا می‌کنند. ماکروفاژها به ۲ دسته کلی تقسیم می‌شوند:

۱- **مقیم (resident):** ماکروفاژهایی که مقیم در بافت هستند و از خون نیامده‌اند. برای مثال میکروگلیاهایی که داخل مغز هستند مقیم‌اند، حرکت نمی‌کنند و منبع‌شان همان جاست. در حقیقت این‌ها در دوران جنینی مهاجرت کرده و به بافت رفته‌اند. سپس میکروگلیایی که در داخل مغز است توسط پیش سازش در مغز تولید می‌شود و از مغز استخوان نمی‌آید. پس اگر پیوند مغز استخوان صورت بگیرد تعداد میکروگلیاها تغییر نمی‌کند.

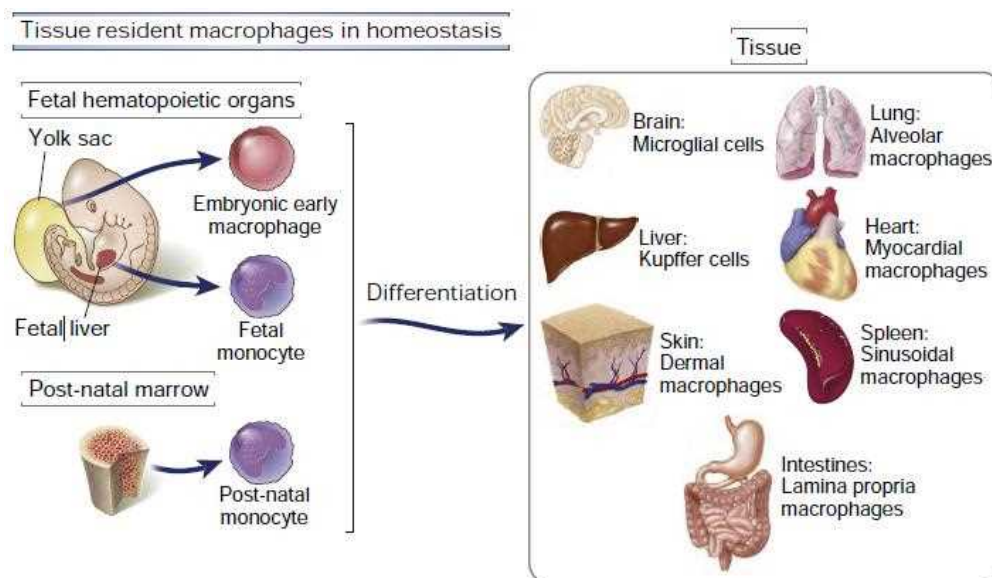
۲- **مهاجر (immigrant):** ماکروفاژهایی که مهاجرت کرده‌اند و به بافت آمده‌اند.

نکته: در کبد ماکروفاژهای مقیمی به نام **Kupffer cells** وجود دارد. در پوست بیشتر **dermal macrophage** مهاجرت می‌کنند. در زیرلایه مخاطی (**lamina propria**) دستگاه گوارش مخصوصاً روده ماکروفاژهای مقیمی وجود دارد که در دوران جنینی به آن بافت مهاجرت کرده و در آنجا تمایز یافته‌اند. در طحال (**spleen**) دو دسته ماکروفاژ داریم: ۱- **ماکروفاژهای مهاجر** ۲- **ماکروفاژهای مقیمی** که از دوره جنینی آمده‌اند و به آن‌ها **sinusoidal cells** می‌گوییم.

در قلب ماکروفاژهای مقیم داریم اما در واقع از دوران جنینی نیستند و به آن‌ها **heart macrophage** می‌گوییم. در ریه نیز دو دسته ماکروفاژ داریم که هم منبع جنینی دارند و هم منبع ماکروفاژهای مهاجر که به آن‌ها **alveolar macrophage** می‌گوییم. (شکل ۱۲-۲)



شکل ۱۲-۲: الف) تبدیل مونوسیت به ماکروفاژ



شکل ۱۳-۲: (ب) ماکروفاژهای مقیم بافت‌ها

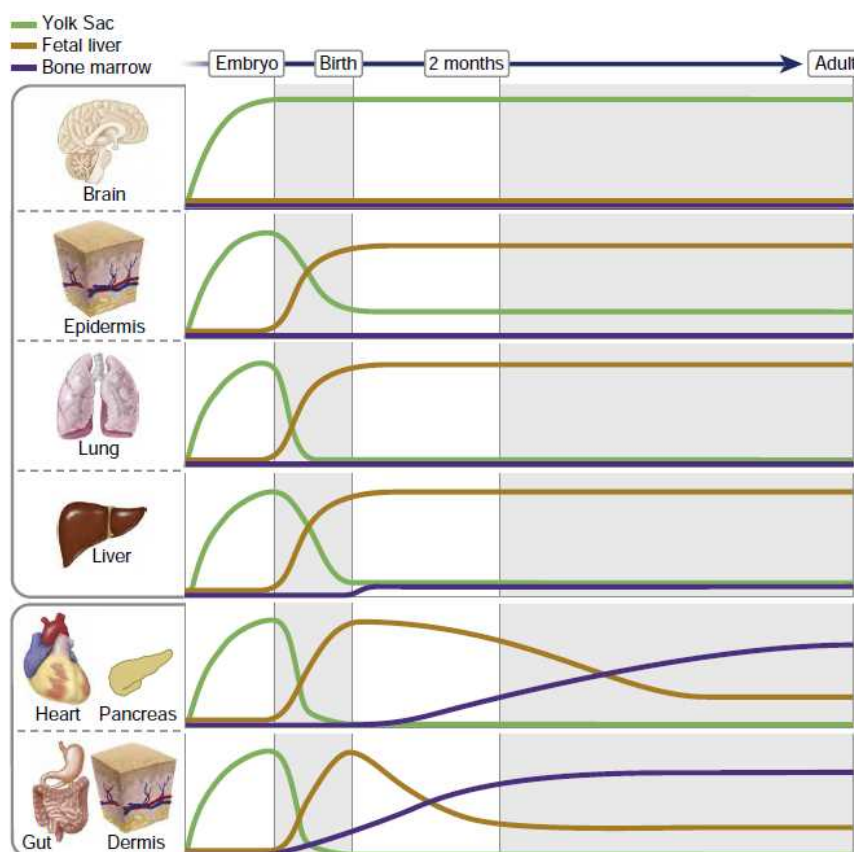
روند کلی ساخته شدن ماکروفاژهای جنینی بدین شکل است که: ۱- اولین خون‌سازی در کیسه زرده است. ۲- سپس تا زمان تولد کبد نقش مهمی در خون‌سازی دارا می‌باشد. (به همراه طحال) سپس به موازات آن در ماه‌های آخر جنینی مغز استخوان نیز در خون‌سازی شرکت می‌کند ۳- مغز استخوان در زمان تولد منبع اصلی خون‌سازی است و محل آن تمام مغز استخوان‌های استخوان‌های بدن است، اما به مرور در آن بافت چربی به وجود می‌آید و تنه استخوان‌ها را پر می‌کند و فقط اپی فیز استخوان‌های دراز و استخوان‌های پهن فضای خالی برای **stem cell** دارند.^۸

مغز استخوان جایگاه آناتومیک و مشخصی برای **stem cell** می‌باشد و به جایگاهی که **stem cell** در آن قرار می‌گیرد، **niche** می‌گویند. به همین دلیل قبل از پیوند مغز استخوان، به بیمار اشعه می‌دهیم که **niche** از سلول‌های بنیادی سابق خالی شوند و جا برای سلول‌های بنیادی جدید باز شود. در غیر این صورت **stem cell** در خون گردش می‌کنند و سپس آپوپتوز شده و از بین می‌روند. چون تنه استخوان توسط چربی پر شده است و **niche** برای **stem cell** وجود ندارد. (شکل ۱۳-۲)

مونوسیت‌ها و ماکروفاژها اهمیت زیادی دارند، زیرا بین سیستم ایمنی اکتسابی و ذاتی ارتباط خوبی برقرار می‌کنند. مهم‌ترین مکانیسم ماکروفاژ برای از بین بردن آنتی‌ژن، **فاگوسیتوز** است. برای اینکه فاگوسیتوز به درستی انجام شود، ماکروفاژ باید طیفی از **receptor**ها برای شناسایی عوامل بیماری‌زا داشته باشد. در نتیجه الزاماً عامل بیماری‌زا همان عامل بیگانه نیست، زیرا عامل بیماری‌زا ممکن است **endogenous** باشد.

یکی از مهم‌ترین دسته **receptor**هایی که مونوسیت‌ها و ماکروفاژها دارند، **TLR (Toll Like Receptors)** هستند. این گیرنده همولوگ پروتئینی است که در مگس کشف شده و بعدها نقش آن در انسان نیز شناسایی شد. ۱۰ نوع **TLR** مختلف وجود دارد که هر کدام اختصاصی برای اجزای متفاوت میکروب‌ها می‌باشند و یک مجموعه آنتی ژن را شناسایی می‌کنند. مثلاً **TLR4**، **LPS (Lipo Polysaccharide)** باکتری‌های گرم منفی را شناسایی می‌کند. (باکتری‌ها بر اساس رنگ‌آمیزی به دو دسته گرم مثبت و منفی تقسیم می‌شوند که گرم مثبت‌ها برخلاف گرم منفی‌ها با رنگ آمیزی رنگ می‌گیرند.)

^۸ مغز استخوان در ماه هفتم جنینی محل اصلی خون‌سازی می‌شود ولی تا قبل از آن کبد محل اصلی خون‌سازی است.



شکل ۱۴-۲: مراحل تولید ماکروفاژ در دوران جنینی و سهم اندام‌ها در تولید آن.

مشخصه باکتری‌های گرم منفی وجود یک پوشش پلی ساکاریدی به دور دیواره خود می‌باشد. دسته دیگری از **TLRها**، **DNA** تک رشته‌ای را شناسایی می‌کنند. (**DNA** تک رشته خاص ویروس‌ها است.) به مجموعه‌ای از پروتئین‌ها مثل **LPS** که در بدن فقط برای باکتری‌ها گیرنده دارند **PAMP**^۹ می‌گویند. یک الگوی مولکولی می‌باشد که مرتبط با یک پاتوژن است. برای مثال **LPS** به مجموعه باکتری‌های گرم منفی، **RNA** دو رشته‌ای به ویروس‌های **DNA** و **DNA** تک رشته‌ای به ویروس‌های **DNA** اشاره دارد. در کنار **PAMPها**، **DAMP**^{۱۰} را نیز داریم که الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب هستند. سیستم ایمنی ذاتی مولکول‌هایی که توسط سلول‌های آسیب دیده یا نکروز شده میزبان، رها می‌شوند را شناسایی می‌کند. **NLR**^{۱۱}: گیرنده‌هایی ذاتی هستند که **DAMP** و **PAMP** را در سیتوزول سلول‌ها شناسایی می‌کنند. رسپتور دیگری در سطح ماکروفاژ وجود دارد که گیرنده‌ای برای اجزای کمپلمان است و به اختصار **CR (Complement receptor)** نامیده می‌شود. ۴ نوع کمپلمان رسپتور داریم که ۳ نوع آنها روی ماکروفاژها هستند و در فاگوسیتوز نقش مهمی دارند. **toll like** رسپتورها برخلاف **CRها** باعث فاگوسیتوز نمی‌شوند؛ بلکه باعث فعال شدن ماکروفاژها می‌شوند.

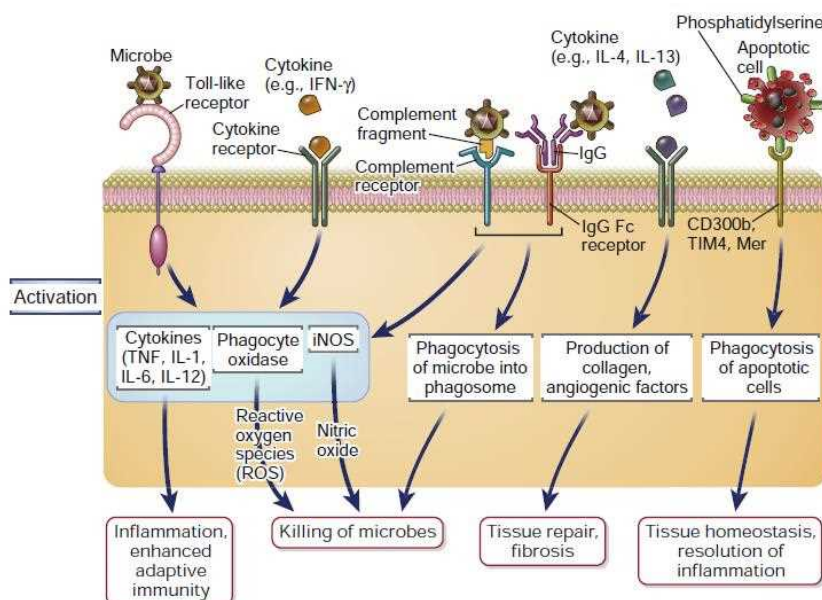
رسپتور دیگر ماکروفاژها **Fc** است. ماکروفاژ از طریق این **Fc** به **Fc** یک آنتی‌بادی متصل می‌شود (توسط **Fab**)، **Fc** آنتی‌بادی قبل از اتصال به ماکروفاژ به یک باکتری متصل شده است تا در آخر فاگوسیتوز صورت گیرد. توجه داشته باشید که همیشه

^۹ Pathogen Associated Molecular Pattern

^{۱۰} Damage Associated Molecular Pattern

^{۱۱} NOD Like Receptor

فاگوسیتوز به واسطه رسپتور انجام می‌شود. **Fc** و کمپلمان رسپتورها یکی از مهمترین واسطه‌های فاگوسیتوز هستند. رسپتورهای دیگر، **TIM4** و **CD300b** هستند که به این دو **SCAVENGER** می‌گویند. این گیرنده‌ها به جمع‌آوری زباله‌های سلولی کمک می‌کنند. کبد و طحال دو ارگان مهم برای جمع‌آوری سلول‌های پیر و فرسوده هستند. ماکروفاژهای مقیم در این دو ارگان از طریق گیرنده‌های **SCAVENGER**، سلول‌هایی که آپوپتوز شده‌اند را فاگوسیتوز می‌کنند.



شکل ۱۵-۲: انواع گیرنده‌های ماکروفاژ

ما ۱۰ نوع مرگ سلولی داریم، ولی به طور کلی ۲ نوع مرگ سلولی پاتولوژیک و فیزیولوژیک را در نظر می‌گیریم. مرگ پاتولوژیک (نکروز) با التهاب همراه است، در حالی که آپوپتوز (مرگ فیزیولوژیک) مرگ برنامه‌ریزی شده است و با التهاب همراه نمی‌باشد و ممکن است در اثر عوامل پاتولوژیک بوجود بیاید. (در شرایط طبیعی هم آپوپتوز صورت می‌گیرد). به صورت طبیعی، سلول تمایل به آپوپتوز دارد (در صورت داشتن زمان کافی) تا التهاب بافتی زیاد نشود. بعد از آپوپتوز، سلول توسط ماکروفاژها فاگوسیتوز می‌شود و می‌توان مرگ آن را کنترل کرد.

۳ کار مهم ماکروفاژها: ۱- مبارزه با عوامل بیگانه ۲- جلوگیری از ایجاد التهاب در بدن ۳- حفظ هم‌ایستایی

وظیفه‌ی سیستم ایمنی، حفظ هم‌ایستایی نیز می‌باشد؛ در نتیجه هر عاملی که هم‌ایستایی را برهم‌زند، سیستم ایمنی را فعال می‌کند. به عنوان مثال اگر فشار اکسیژن در بافت کم شود سیستم ایمنی فعال می‌گردد. مثالی دیگر، گیرنده **LDL** در ماکروفاژها است که اقدام به جمع‌آوری **LDL** می‌کند. (مقدار زیاد **LDL** باعث تصلب شرایین می‌شود). بنابراین کار ماکروفاژها همیشه مقابله با عوامل بیگانه نیست.

به طور کلی، ۴ دسته رسپتور داریم:

۱- گیرنده‌ای که به فاگوسیتوز کمک می‌کند. ۲- گیرنده‌ای برای **DAMP** (باعث فعال شدن سیستم ایمنی و ایجاد التهاب بعد از آفتاب گرفتن در پاسخ به اشعه **UV** خورشید می‌شود). ۳- گیرنده‌ای برای **PAMP** که برخلاف گیرنده‌های فاگوسیتوزی (مورد اول) در ارتباط با فاگوسیتوز نیست، بلکه سایتوکاین‌های ارتباطی را تولید می‌کند، همچنین باعث تولید رادیکال آزاد اکسیژن نیز می‌شود که این رادیکال‌ها، از بین برنده باکتری‌ها و ویروس‌ها هستند. ۴) گیرنده برای سایتوکاین‌ها که از طریق آن‌ها ارتباط بین سیستم ایمنی اکتسابی و سایر سلول‌ها برقرار می‌شود.



	Neutrophils	Macrophages
Origin	HSCs in bone marrow	Blood monocytes: derived from HSCs in bone marrow (in inflammatory reactions) Many tissue-resident macrophages: derived from stem cells in yolk sac or fetal liver (early in development)
Life span in tissues	1-2 days	Inflammatory macrophages: days or weeks Tissue-resident macrophages: years
Responses to activating stimuli	Rapid, short-lived, activation of preformed enzymes	More prolonged, slower, often dependent on new gene transcription
Phagocytosis	Rapid ingestion of microbes	Prolonged ability to ingest microbes, apoptotic cells, tissue debris, foreign material
Reactive oxygen species	Rapidly induced by assembly of phagocyte oxidase (respiratory burst)	Less prominent
Nitric oxide	Low levels or none	Induced after transcriptional activation of iNOS
Degranulation	Major response; induced by cytoskeletal rearrangement	Not prominent
Cytokine production	Low levels per cell	Major functional activity, large amounts per cell, requires transcriptional activation of cytokine genes
NET formation	Rapidly induced, by extrusion of nuclear contents	No
Pyroptosis	No	Prominent: caspase-1 activation

جدول ۲-۳: مقایسه بین دو سلول فاگوسیت کننده ماکروفاژ و نوتروفیل

مکانیسم شناسایی آنتی ژن توسط سلول های **B** و **T** کاملاً متفاوت است. **B cell** آنتی ژن را کاملاً دست نخورده (به دلیل وجود گیرنده مستقیم^{۱۲}) شناسایی می کند؛ اما **T cell** این گونه نیست و روندی طولانی را طی می کند.

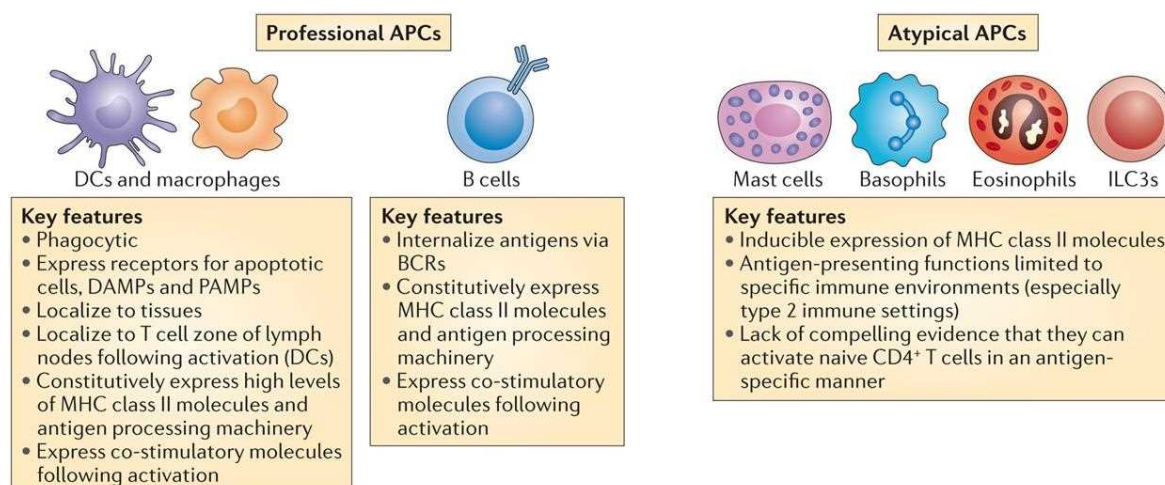
گروهی از سلول های ایمنی ذاتی (**APC** (Antigen presenting cells) هستند. آنتی ژن نمی تواند به تنهایی توسط **T cell** شناسایی شود و در اینجا **APC** با ارائه آنتی ژن، به **T cell** کمک می کند. این نوع سلول ها بسیار مهم هستند و در تمام بحث واکسن ها این سلول ها نقش ایفا می کنند. مراحل عملکرد **APC** بدین شرح است: ابتدا آنتی ژن را فاگوسیتوز می کند و فاگوزوم تشکیل می شود. سپس فاگوزوم را به داخل خود می برد و یک لیزوزوم را به آن متصل می کند. به مجموعه این دو فاگولیزوزوم می گویند. داخل فاگولیزوزوم آنتی ژن بلعیده شده، به پپتید هایی با طول مشخص (حدود ۸ تا ۳۰ اسید آمینه) شکسته می شود. این پپتیدها در شکاف مولکول **MHC** قرار می گیرند. سپس این مجموعه مولکولی **MHC** درون سیتوپلاسم حرکت می کند و روی غشای سلول قرار می گیرد. حالا **APC** می تواند این مجموعه را به **T cell** معرفی کند و **T cell** مجموعه ای آنتی ژن و **MHC** را با هم شناسایی می کند.

دو دسته **APC** داریم: ۱- حرفه ای (**Professional**) - ۲ **Atypical** که مجموع ماست سل ها، بازوفیل ها، ائوزینوفیل ها و... است.

وجه تمایز بین این دو دسته **APC** در این است که **APC** حرفه ای می تواند یک **Naive T cell** (لنفوسیت **T** بکر) را فعال کند؛ یعنی لنفوسیت نوع **T** که از زمان بلوغ با آنتی ژن برخورد نکرده است به هنگام مواجهه با **APC** حرفه ای فعال شده و نحوه برخورد با آنتی ژن را کسب می کند. روش برخورد با آنتی ژن بدین شکل است که صرفاً توسط حرفه ای ها انجام می شود اما بعد از اینکه **T cell** نحوه برخورد با آنتی ژن را کسب کرد، توسط **APC** های حرفه ای فعال می شود و می تواند در دفعات بعد

^{۱۲} BCR (B cell Receptor)

توسط **APC** های غیر حرفه‌ای فعال شود. وقتی که **T cell** بخواهد به آنتی‌ژن پاسخ دهد؛ وجود یک **APC** نیاز است و بدون **APC** آنتی‌ژن قابل شناسایی نیست. (شکل ۱۴-۲)



شکل ۱۶-۲

انواع **DC**^{۱۳} ها در بدن ما حضور دارند. مهمترین **DC** ها در غده لنفاوی اند و به دلیل پاهای انگشت مانند که دارند، دندریتیک سل نام دارند.

ماکسیمم ۲٪ سلول‌های سطح پوست را دندریتیک سل‌ها تشکیل می‌دهند اما باوجود این تعداد کم در تمام سطح پوست پراکنده‌اند؛ یعنی هنگام ورود یک آنتی‌ژن به طور قطع برخورد آن حداقل با یک دندریتیک سل رخ می‌دهد. روش کار بدین شرح است که **DC** آنتی‌ژن را بلعیده و به عنوان یک **APC** حرفه‌ای آن را به **T cell** ارائه می‌دهد.

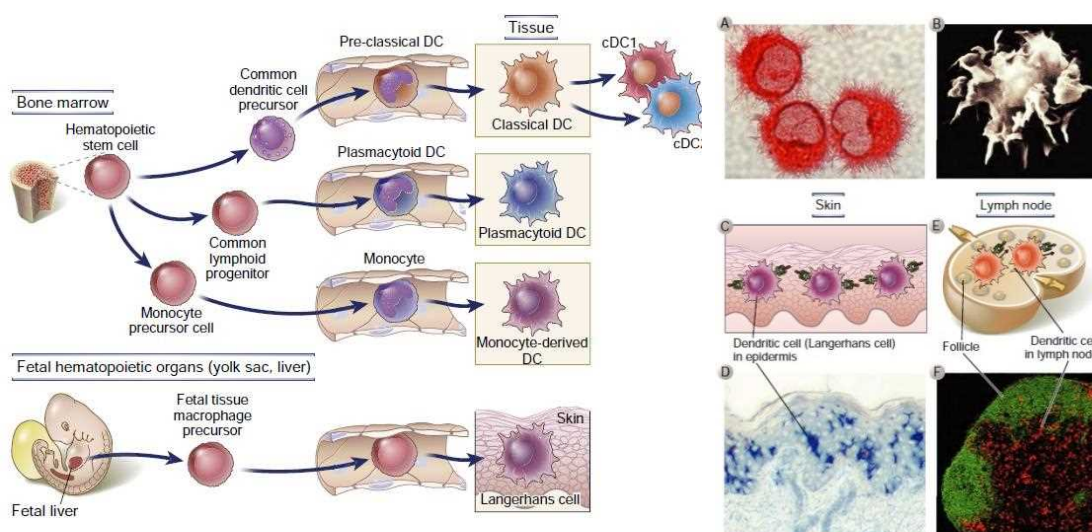
DC ها به انواع مختلفی تقسیم می‌شوند:

۱- دندریتیک سل‌های معمول که تحت عنوان **classical** شناخته می‌شوند.

۲- **plasmacytoid DC** و **DC** های مشتق شده از مونوسیت‌ها. مونوسیت‌ها می‌توانند به ماکروفاژ، **DC** یا

Langerhans cell تمایز پیداکنند. **Langerhans cells**، همان **DC** های موجود در پوست هستند اما بالغ نشده‌اند.

(شکل ۱۵-۲)

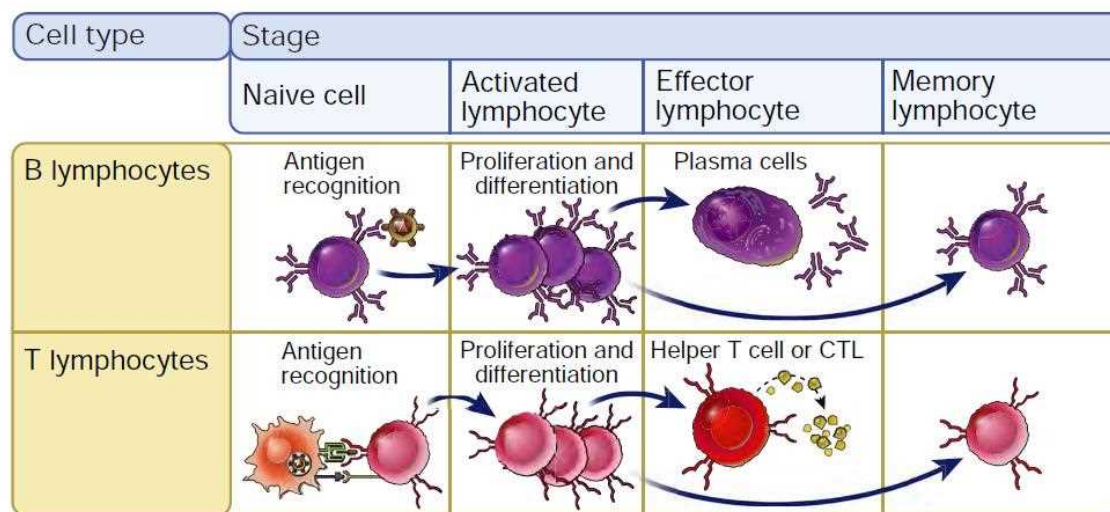


شکل ۱۷-۲: دندریتیک سل

^{۱۳} Dendritic cell



لنفوسیت به دو دسته‌ی کلی **T&B** تقسیم می‌شود **B cell** ها بعد از تمایز به پلاسماسل، آنتی‌بادی ترشح می‌کنند. **T cell** ها به **T helper** یا **CTL cells** (همان **Cytotoxin T-lymphocyte**) تمایز می‌یابند.



جدول ۴-۲: مقایسه لنفوسیت **T** و **B**

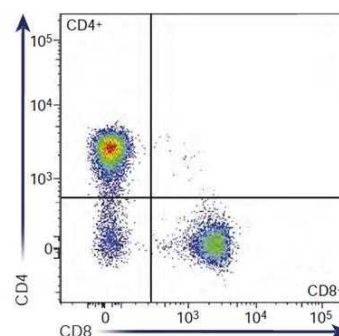
جملگی **T cell** ها یک مارکر دارند که بین همه آن‌ها مشترک است و آن $CD3^+$ است. **Cluster of** CD مخفف همان **differentiation** است و در واقع مولکولی است برای شناسایی سلول‌ها؛ مثلاً هر سلولی که $CD3^+$ دارد، حتماً لنفوسیت **T** است. بعضی از **T cell** ها، دارای مارکر $CD4^+$ هستند که به عنوان **T Helper** شناسایی می‌شوند. این سلول‌ها مستقیماً هیچ پاتوژنی را از بین نمی‌برند (چه سلول باشد چه باکتری و چه ویروس) بلکه به تمام سلول‌های سیستم ایمنی کمک می‌کنند که نقش خود را به درستی انجام دهند. آن دسته از **T cell** هایی که دارای مارکر $CD8^+$ هستند به عنوان **T cytotoxic** شناخته می‌شوند و کار آن‌ها، سلول‌کشی است (همانند **NK cell**) اما تفاوت‌هایی نیز دارند؛ **T cytotoxic** فقط سلول‌های آسیب‌زا را می‌کشد و برخلاف **NKC** قاتل بالفطره نیست. (جدول ۵-۲)

	NK cells	ILC1	ILC2	ILC3	LTI cells
Transcription factor	Eomes	Tbet	Gata-3	RoRyt	RoRyt
Inducers	Virally infected/stressed cells	IL-12 IL-15	TSLP IL-25 IL-35	IL-13 IL-23	IL-7 CXCL13
Secretion/function	IFN γ cytotoxicity	IFN γ TNF α	IL-4 IL-5 IL-13 amphiregulin	IL-22 IL-17	Lymphoid tissue organogenesis

جدول ۵-۲: سلول‌کشنده طبیعی در ایمنی ذاتی

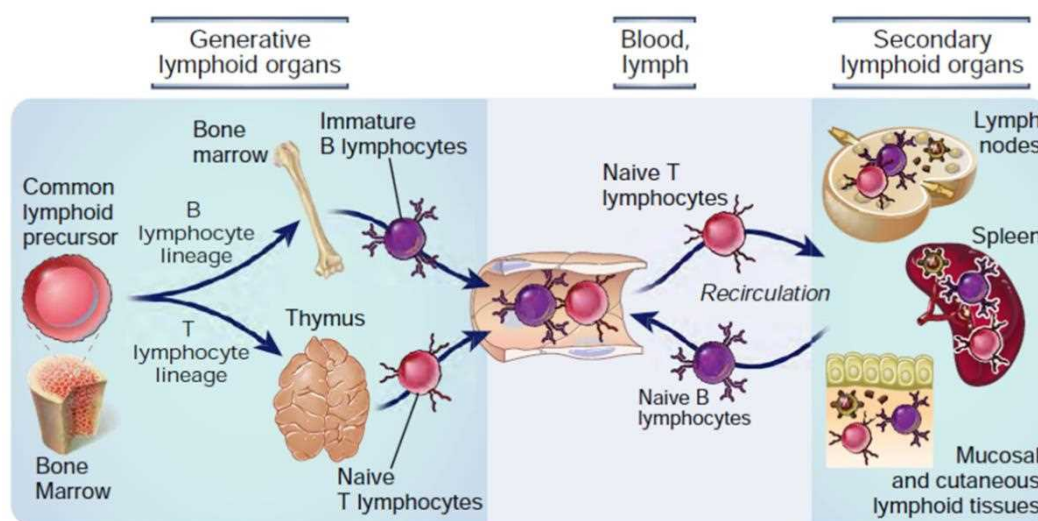
دسته‌ای از **T cell** ها دارای $CD4^+$ و $CD25^+$ هستند که به عنوان **T Regulatory** شناخته می‌شوند و کارشان، تنظیم پاسخ است. نکته قابل توجه اینجاست که در بیماری‌های خودایمنی، نقص اصلی از همین سلول‌ها است چون یکی از وظایف اصلی آن‌ها مهار سیستم ایمنی است. (شکل ۱۶-۲)

B	Class	Functions	Antigen receptor and specificity	Selected phenotypic markers	Percentage of total lymphocytes*		
$\alpha\beta$ T Lymphocytes							
	CD4 ⁺ helper T lymphocytes	B cell activation (humoral immunity) Macrophage activation (cell-mediated immunity) Stimulation of inflammation	$\alpha\beta$ heterodimers Diverse specificities for peptide-class II MHC complexes	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁻	Blood	Lymph node	Spleen
					35–60	50–60	50–60
	CD8 ⁺ cytotoxic T lymphocytes	Killing of cells infected with intracellular microbes, tumor cells	$\alpha\beta$ heterodimers Diverse specificities for peptide-class I MHC complexes	CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁺	15–40	15–20	10–15
	Regulatory T cells	Suppress function of other T cells (regulation of immune responses, maintenance of self-tolerance)	$\alpha\beta$ heterodimers Specific for self and some foreign antigens (peptide-class II MHC complexes)	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺ (most common)	0.5–2	5–10	5–10
B Lymphocytes							
	B cells	Antibody production (humoral immunity)	Surface Ig Diverse specificities for many types of molecules	Fc receptors class II MHC CD19 CD23	Blood	Lymph node	Spleen
					5–20	20–25	40–45



جدول ۶-۲: سلول‌های لنفوسیت T و مارکرهای مربوط به انواع مختلف آن‌ها

مولکول‌های CD3، CD4، CD8 و... توسط روشی به نام فلوسایتومتری^{۱۴} شناسایی می‌شوند. برای تعیین بیماری و تعیین Stage آن از روش‌های شمارش جمعیت این مولکول‌ها استفاده می‌شود. اساس این روش استفاده از آنتی بادی است.



شکل ۱۷-۲: تمایز لنفوسیت‌ها

^{۱۴} Flow Cytometry



				Percentage of Total Lymphocytes ¹		
Class	Functions	Antigen Receptor and Specificity	Selected Phenotype Markers	Blood	Lymph Node	Spleen
B Lymphocytes						
Follicular B cells	Antibody production (humoral immunity)	Surface Ig Diverse specificities for many types of molecules	Fc receptors, class II MHC, CD19, CD23	5–20	20–25	40–45
Marginal zone B cells	Antibody production (humoral immunity)	Surface Ig Limited specificities for a restricted set of molecules	IgM, CD27	2–3	3–5	7–10
B-1 cells ²	Antibody production (humoral immunity)	Surface Ig Limited specificities for a restricted set of molecules	IgM, CD43, CD20, CD27 but CD70 negative	1–3	Rare	Rare
T Lymphocytes						
CD4 ⁺ helper T lymphocytes	B cell activation (humoral immunity) Macrophage activation (cell-mediated immunity) Stimulation of inflammation	$\alpha\beta$ heterodimers Diverse specificities for peptide–class II MHC complexes	CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 [–]	35–60 ³	50–60	50–60
CD8 ⁺ cytotoxic T lymphocytes	Killing of cells infected with intracellular microbes, tumor cells	$\alpha\beta$ heterodimers Diverse specificities for peptide–class I MHC complexes	CD3 ⁺ , CD4 [–] , CD8 ⁺	15–40	15–20	10–15
Regulatory T cells	Suppress function of other T cells and other immune cells (regulation of immune responses, maintenance of self tolerance)	$\alpha\beta$ heterodimers Specific for self and some foreign antigens (peptide–class II MHC complexes)	CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD25 ⁺ , FOXP3 ⁺ (most common, but other phenotypes as well)	1–2	10	10
Natural killer T (NKT) cells	Suppress or activate innate and adaptive immune responses	$\alpha\beta$ heterodimers Limited specificity for glycolipid-CD1 complexes	CD56, CD16 (Fc receptor for IgG), CD3	5–30	Rare	10
$\gamma\delta$ T lymphocytes	Helper and cytotoxic functions (innate immunity)	$\gamma\delta$ heterodimers Limited specificities for peptide and nonpeptide antigens	CD3 ⁺ , CD4 [–] , and CD8 [–] variable	Rare	Rare	Rare
Mucosa-associated invariant T (MAIT) cells	Helper and cytotoxic functions in the gut	$\alpha\beta$ heterodimers Limited specificity for bacterial-derived riboflavin metabolites	CD3 ⁺ , CD8 ⁺ (majority)	5	Rare	Rare

جدول ۷-۲: لنفوسیت‌ها

نمونه سوالات جلسه دوم

۱- کدام مارکر مشخصه لنفوسیت‌های T است؟

(۱) CD3

(۲) CD19

(۳) CD14

(۴) CD16

۲- فراوان‌ترین جمعیت لوکوسیتی بیگانه‌خوار کدام است؟

(۱) مونوسیت

(۲) بازوفیل

(۳) نوتروفیل

(۴) ائوزینوفیل

۳- کدام درمورد لنفوسیت T-helper صحیح است؟

(۱) هدایت و فعال کردن سلول‌های ایمنی از طریق سایتوکاین‌ها

(۲) کشتن سلول‌های آلوده به ویروس

(۳) عدم نیاز به عرضه آنتی‌ژن و فعال شدن توسط ماکروفاژ

(۴) در هدایت و کنترل فعالیت ماکروفاژ نقشی ندارد

۴- کدام یک از گیرنده‌های شبه Toll در مقابل LPS باکتری‌ها به طور اختصاصی عمل می‌نماید؟ (پزشکی قطبی)

(۱) TLR2

(۲) TLR3

(۳) TLR4

(۴) TLR5

۵- کدام یک از سلول‌های زیر نقش شناخته شده و بهتری را در برابر عفونت‌های ویروسی ایفا می‌نماید؟

(دندانپزشکی اسفند ۹۵ - قطب اصفهان / پزشکی اسفند ۹۴ - قطب زنجان)

(۱) مونوسیت‌ها

(۲) ائوزینوفیل‌ها

(۳) کشنده‌های طبیعی

(۴) بازوفیل‌ها

۶- در شناسایی باکتری‌های ایجادکننده بیماری‌های پریدونتال که غالباً گرم منفی هستند، کدام TLR نقش مهم‌تری دارد؟

(دندانپزشکی اسفند ۹۶ - قطب تهران)

(۱) TLR2

(۲) TLR4

(۳) TLR3

(۴) TLR5



۷- کدام سلول واسطه اصلی بین ایمنی ذاتی و اکتسابی است؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۹ - کشوری)

(۱) نوتروفیل

(۲) سلول دندریتیک

(۳) CTL

(۴) NK

۸- کدام سلول اپیدرم پوست در عمل ارائه آنتی ژن به سیستم ایمنی شرکت می کند؟ (پزشکی شهریور ۹۷ - قطب شهیدبهشتی)

(۱) مرکل

(۲) لانگرهانس

(۳) ملانوسیت

(۴) کراتینوسیت

۹- کدام یک از سلول های ایمنی ذاتی نقش اصلی در پاسخ علیه انگل ها دارد؟ (دندانپزشکی قطبی)

(۱) نوتروفیل

(۲) ائوزینوفیل

(۳) T-helper2

(۴) ماکروفاژ

۱۰- ائوزینوفیل ها به طور غالب در کدام بیماری ها و عفونت های زیر دیده می شوند؟ (دندانپزشکی و پزشکی کلاسیک شهریور ۹۸ - قطب زنجان / پزشکی کلاسیک شهریور ۹۸ - قطب اصفهان / دندانپزشکی شهریور ۹۸ - قطب اصفهان، همدان)

(۱) باکتریایی و خودایمنی

(۲) انگلی و آلرژیک

(۳) ویروسی و انگلی

(۴) نقص ایمنی و باکتریایی

۱۱- کدام یک از سلول های زیر لنفوسیت است؟ (پزشکی شهریور ۹۳ - قطب اصفهان)

(۱) مونوسیت

(۲) ماکروگلیا

(۳) کوپفر

(۴) کشنده طبیعی

۱۲- کدام یک از سلول های ایمنی ذاتی به لحاظ مکانیسم عملکرد شباهت بیشتری به لنفوسیت های سایتوتوکسیک دارند؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۵ - قطب شمال / دندانپزشکی اسفند ۹۶ - قطب اهواز)

(۱) ماکروفاژها

(۲) نوتروفیل ها

(۳) سلول های دندریتیک

(۴) سلول های کشنده طبیعی

۱۳- کدام یک از سلول‌های خونی پیش‌ساز ماکروفاژها هستند؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۳ - قطب شهیدبهشتی)

- (۱) لنفوسیت
- (۲) بازوفیل
- (۳) مونوسیت
- (۴) نوتروفیل

۱۴- تمامی موارد ذیل ماکروفاژ بافتی هستند به جز؟ (پزشکی شهریور ۹۵ - قطب همدان)

- (۱) هیاتوسیت
- (۲) کوپفر
- (۳) میکروگلیا
- (۴) آلوئولار

۱۵- مونوسیت‌های مقیم در کبد چه نامیده می‌شوند؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۵ - قطب همدان)

- (۱) سلول‌های میکروگلیا
- (۲) ماکروفاژهای سینوزوئیدال
- (۳) استئوکلاست
- (۴) سلول‌های کوپفر

۱۶- فراوان‌ترین جمعیت لکوسیتی بیگانه‌خوار خون کدام است؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۶ - قطب‌های مشترک)

- (۱) مونوسیت‌ها
- (۲) بازوفیل‌ها
- (۳) نوتروفیل‌ها
- (۴) ائوزینوفیل‌ها

۱۷- در بدخیمی‌ها که میزان بیان مولکول‌های MHC-I کاهش می‌یابد، کدام سلول در دفاع علیه سلول سرطانی نقش اساسی ایفا می‌کند؟ (دندانپزشکی خرداد ۱۴۰۰)

- (۱) NK
- (۲) T کشنده
- (۳) نوتروفیل
- (۴) T Helper

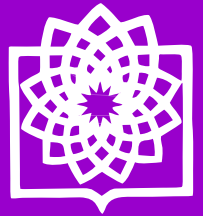
سوال ۱۳	۳
سوال ۱۴	۱
سوال ۱۵	۴
سوال ۱۶	۳
سوال ۱۷	۱

سوال ۷	۲
سوال ۸	۲
سوال ۹	۲
سوال ۱۰	۲
سوال ۱۱	۴
سوال ۱۲	۴

سوال ۱	۱
سوال ۲	۳
سوال ۳	۱
سوال ۴	۳
سوال ۵	۳
سوال ۶	۲

مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

Immunology
Immunology
Immunology

جلسه ۳

دکتر کریمی

استاد:

جزوه این جلسه توسط استاد نگارش و ویرایش شده است.

علیرضا نجاری

علیرضا اسدی، صدرا سلامی

صفحه آرایی:

با تشکر از:



به نام دانای حکیم - جلسه سوم

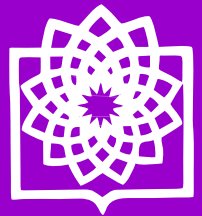
برای این جلسه تاکید استاد بر این بود که مطالب از روی اسلایدهای کلاس مطالعه شود. طبق گفته استاد مطالعه اسلایدهای ۱ تا ۲۷ برای امتحان کفایت می‌کند، اما برای اطمینان، باقی اسلایدها نیز مطالعه شود.



لینک اسلایدها از کانال تلگرام: <https://t.me/djeoxoso/1631>

مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

Immunology
Immunology
Immunology
Immunology

جلسه ۴

دکتر یگانه

مهدی شاکری

گروه جزوه نویسی بهمن ۹۹، زهرا یوسفی پور

محمد رضا پناهلو، پارسا سعیدی، صدرا سلامی، یوسف ندایی

امیر حسین مجیدی

امیر محمد افشار نژاد، امیر حسین قاسمی

علیرضا نجاری

استاد:

مسئول جزوه:

نویسندگان:

ویراست علمی:

ویراست ادبی:

تایپ:

صفحه آرایی:



به نام دانای حکیم - جلسه چهارم - باتشکر از گروه جزوه نویسی بهمن ۹۹

آنتی ژن^۱

اصطلاح آنتی ژن نخستین بار توسط دانشمندی به نام **Deutsch Ladislas** (۱۸۷۴-۱۹۳۹) مطرح شد. آنتی ژن به هر ماده‌ای گفته می‌شود که توسط گیرنده‌های لنفوسیت **B** (آنتی‌بادی) و لنفوسیت **T** شناسایی شود. آنتی ژن‌ها از نظر ماهیت شیمیایی، در چهار گروه پروتئینی، کربوهیدراتی، لیپیدی و نوکلئیک‌اسیدی قرار می‌گیرند. به گیرنده شناسایی کننده **PAMP**، در سلول‌های ایمنی، **PRR**^۲ می‌گویند.

ایمونوژن^۳

ایمونوژن آنتی ژنی است که علاوه بر شناسایی توسط سیستم ایمنی، باعث تکثیر لنفوسیت‌ها و ایجاد پاسخ ایمنی می‌شود؛ بنابراین هر ایمونوژنی یک آنتی ژن است؛ اما هر آنتی ژنی لزوماً ایمونوژن نمی‌باشد؛ یعنی ممکن است آنتی ژن توسط گیرنده‌های لنفوسیت‌های **B** و **T** شناسایی شود؛ اما آن‌ها را تحریک نکند و پاسخ ایمنی ایجاد نشود. ایمونوژن بودن ویژگی ذاتی یک مولکول نمی‌باشد و نمی‌توان گفت که یک مولکول همیشه ایمونوژن است؛ بلکه به شرایطی بستگی دارد که در ادامه بررسی خواهد شد.

گاهی ما داخل بدن خود آنتی ژنی داریم مانند آلبومین و انسولین، که این پروتئین‌ها توسط دستگاه ایمنی شناسایی می‌شوند ولی پاسخ ایمنی ایجاد نمی‌کنند؛ اما اگر شناسایی شوند و پاسخ ایمنی ایجاد کنند، اصطلاحاً گفته می‌شود که ایمونوژن شده‌اند. برای مثال اگر انسولین باعث فعال شدن پاسخ ایمنی شود موجب بروز بیماری دیابت می‌شود.

عوامل مؤثر بر ایمنی‌زایی^۴

- **فاصله فیلوژنیک^۵**: بر اساس فاصله بین گونه‌ای، هرچقدر دو جاندار (تولیدکننده آنتی ژن و پاسخ‌دهنده به آن) از هم دورتر باشند، آنتی ژن‌های‌شان برای یکدیگر ایمونوژن تر است؛ برای مثال، اگر پروتئین آلبومین یک انسان را از پلاسما استخراج کرده و به انسانی دیگر تزریق کنیم، با وجود آنتی ژن بودن، ایمونوژن نخواهد بود؛ زیرا سیستم ایمنی فرد دریافت‌کننده، به آن پاسخ نخواهد داد. حال اگر این آلبومین از پلاسمای گونه‌ای دیگر مانند گاو یا موش استخراج شده باشد، پاسخ ایمنی ایجاد خواهد شد (آلبومین موش نسبت به گاو، برای انسان، ایمونوژن تر است).

- **اندازه مولکولی**: هرچقدر اندازه و وزن مولکولی یک آنتی ژن بیشتر باشد، ایمونوژن تر است؛ به‌طور معمول مولکول‌ها با وزن زیر ۵۰۰۰ دالتون، غیرایمونوژن، بین ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ دالتون، ایمونوژن ضعیف و بالاتر از ۱۰۰۰۰ دالتون، ایمونوژن قوی هستند.^۶

تناقض: طبق گفته استاد: مولکول‌های کمتر از ۵۰۰۰ دالتون غیرایمونوژن، مولکول‌های بین ۵۰۰۰ تا ۷۰۰۰ دالتون ایمونوژن ضعیف و مولکول‌های بیش از ۷۰۰۰ یا ۸۰۰۰ دالتون ایمونوژن قوی هستند.

- **تراکم اپی‌توپ^۷**: اپی‌توپ‌ها، شاخص‌هایی هستند که روی آنتی ژن قرار دارند و برای شناسایی آن‌ها به کار می‌روند. هرچه تراکم این شاخص‌ها بالاتر باشد، آنتی ژن‌ها ایمونوژن تر می‌شوند. برای مثال، در آنتی ژن‌های پروتئینی، کل پروتئین مورد

^۱ Antigen

^۲ Pathogenic recognition receptors

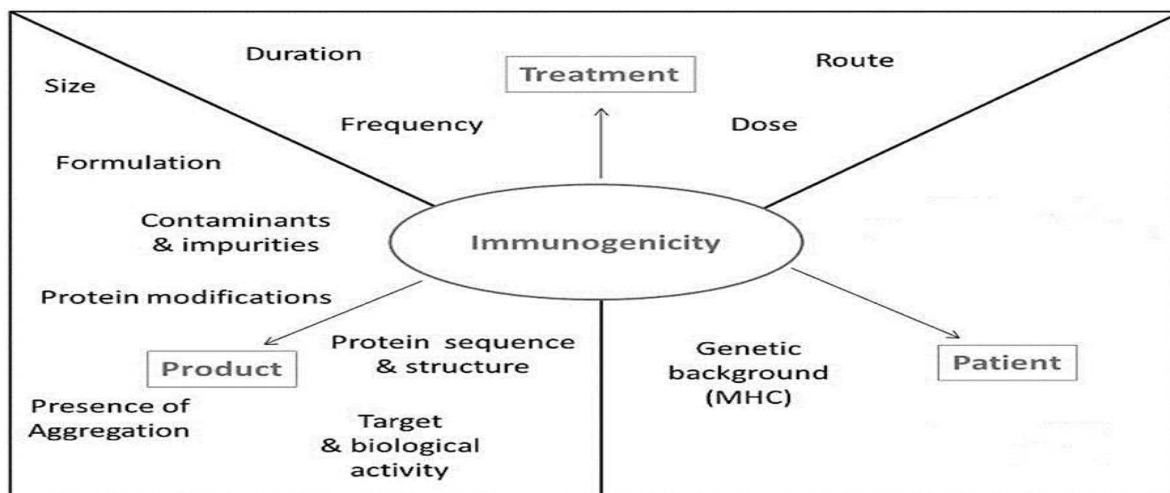
^۳ Immunogen

^۴ Immunogenicity

^۵ Phylogenetic distance

^۶ می‌توان گفت مولکول‌های با وزن زیر ۵۰۰۰ دالتون، آنتی ژن نیز محسوب نمی‌شوند.

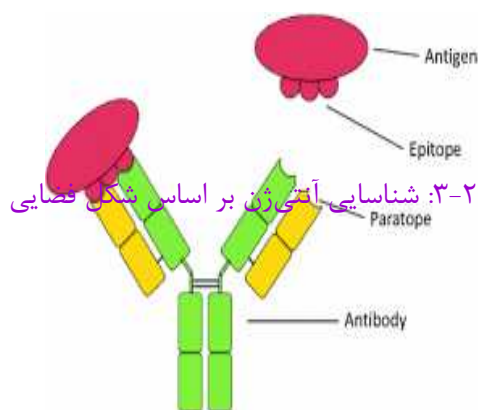
شناسایی سیستم ایمنی قرار نمی‌گیرد؛ بلکه نواحی مشخصی از آن شناسایی می‌شود که از حدود ۸ تا ۲۰ آمینواسید تشکیل شده‌اند. به این نواحی، اپی‌توپ گفته می‌شود.



شکل ۱-۳: عوامل موثر بر ایمنی‌زایی

• ساختار شیمیایی:

✓ ساختار پروتئین: هرچه پیچیدگی یک مولکول بیشتر باشد، ایمونوژن‌تر است. پروتئین‌ها از همه ایمونوژن‌تر هستند و بعد از آن به ترتیب کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک قرار دارند. همچنین اگر ترکیب پروتئین پیچیده‌تر شود، (برای مثال یک گلیکوپروتئین یا لیپوپروتئین ایجاد شود)، خاصیت ایمونوژنیسیته آن افزایش می‌یابد.



شکل ۲-۳: شناسایی آنتی‌ژن بر اساس شکل فضایی

سیستم ایمنی ترکیب شیمیایی یک مولکول را شناسایی نمی‌کند؛ بلکه شکل فضایی آن را مورد شناسایی قرار می‌دهد. بنابراین اپی‌توپ که یک شکل فضایی است، شناسایی می‌گردد. اسیدهای آمینه که سازنده پروتئین‌ها می‌باشند، توانایی ایجاد شکل‌های فضایی متنوعی را دارند و این موضوع خاصیت ایمنی‌زایی بالای پروتئین‌ها را توجیه می‌کند.

✓ ساختار پلیمرهای مصنوعی^۸: پلیمرهای مصنوعی مانند پلاستیک با وجود اندازه مولکولی بالا، ایمونوژن نمی‌باشند؛ بنابراین، عوامل مصنوعی اگر به صورت پلیمر درآیند، ایمونوژنیسیته‌شان کاهش می‌یابد؛ زیرا در این پلیمرها معمولاً یک زیر واحد وجود دارد که به تعداد زیاد تکرار می‌شود. برای

مثال ژلاتین که تکراری از واحدهای کربوهیدراتی است، با اینکه سنگین و پیچیده است اما از میزان ایمونوژنیسیته‌اش کاسته شده است.

✓ D - آمینواسیدها: یوکاریوت‌ها از L-آمینواسیدها در ساختار خود استفاده می‌کنند و به همین دلیل، D-آمینواسیدها در انسان و سایر یوکاریوت‌ها مورد شناسایی قرار نمی‌گیرند و ایمونوژن محسوب نمی‌شوند. بعضی از پاتوژن‌ها مانند

⁷ Epitope density

⁸ Synthetic polymers

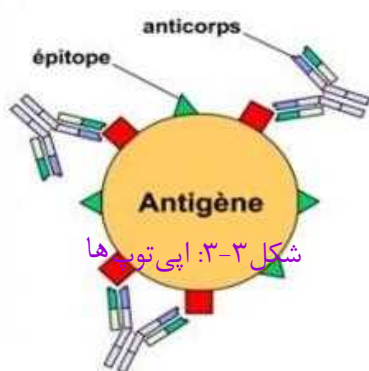


باکتری‌ها از این موضوع به نفع خود استفاده می‌کنند و از D-آمینواسیدها در ساختار پروتئین‌های‌شان استفاده می‌کنند، تا پروتئین‌ها کمتر ایمونوژن باشند و پاسخ ایمنی خفیف‌تری علیه آن‌ها ایجاد شود.

- **تجزیه‌پذیری^۹:** به قابلیت شکسته شدن مولکول بزرگ و پیچیده در داخل سلول، تجزیه‌پذیری گفته می‌شود. هر چقدر یک مولکول راحت‌تر توسط آنزیم‌های موردنظر، شکسته شود، ایمونوژنیسیته‌اش بیشتر می‌باشد. به این سبب که آنتی‌ژن برای اینکه به لنفوسیت‌های T ارائه شود باید تخریب شود، به واحدها و پپتیدهای کوچک تقسیم شود و در شکاف MHC قرار بگیرد تا لنفوسیت T آن را شناسایی کند و اگر آنتی‌ژنی قابلیت تجزیه شدن را نداشته باشد، در شکاف MHC قرار نمی‌گیرد و می‌توان گفت حداقل، سلول‌های T را تحریک نمی‌کند و ایمونوژنیسیته‌اش کاهش می‌یابد.

ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های زیستی

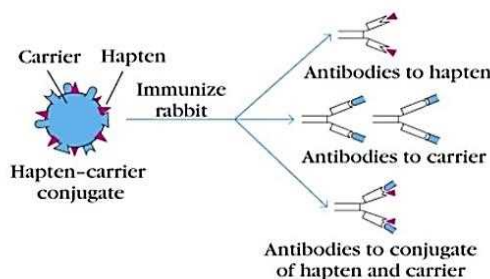
اپی‌توپ (شاخص)^{۱۰}: بخشی از یک مولکول آنتی‌ژن می‌باشد که توسط گیرنده‌های لنفوسیت‌های B و T شناسایی می‌شود. همان‌طور که قبل‌تر اشاره شد، یکی از عوامل مؤثر بر ایمنی‌زایی، تراکم و فراوانی اپی‌توپ‌ها روی مولکول آنتی‌ژن می‌باشد و یکی دیگر از عوامل این است که چقدر این اپی‌توپ‌ها با هم متفاوت هستند. باتوجه به شکل ۳-۳، آنتی‌ژن بالای تصویر، دارای ۳ اپی‌توپ مشابه و آنتی‌ژن پایین تصویر، دارای دو اپی‌توپ مختلف است، (مربع قرمز و مثلث سبز) و توسط یک سری دیگری از لنفوسیت‌های B و T شناسایی می‌شود.



سیستم ایمنی قادر است 10^{12} نوع اپی‌توپ را به طور اختصاصی شناسایی کند.

پاراتوپ^{۱۱}: بخشی از آنتی‌بادی (BCR^{12}) که اپی‌توپ را شناسایی می‌کند، پاراتوپ نام دارد.

هاپتن^{۱۳}: اگر آنتی‌ژن تنها یک گفته می‌شود. هاپتن‌ها، به تنهایی، آنتی‌ژن‌ها در برخی بیماری‌ها می‌باشند. در این نوع التهاب مستقیم یا حساسیت به بعضی از از پوست عبور کرده و به



می‌کند. به این پروتئین‌ها، حامل^{۱۵} گفته می‌شود. مجموعه هاپتن-حامل، می‌تواند مورد شناسایی سیستم ایمنی قرار بگیرد و یک پاسخ ایمنی ایجاد کند.

در طراحی برخی واکسن‌ها، از مجموعه هاپتن-حامل استفاده می‌شود.

⁹ Degradability

¹⁰ Epitope/ Determinant

¹¹ Paratope

¹² B cell receptor

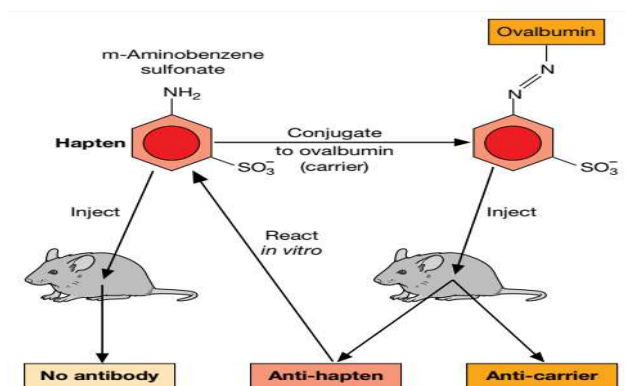
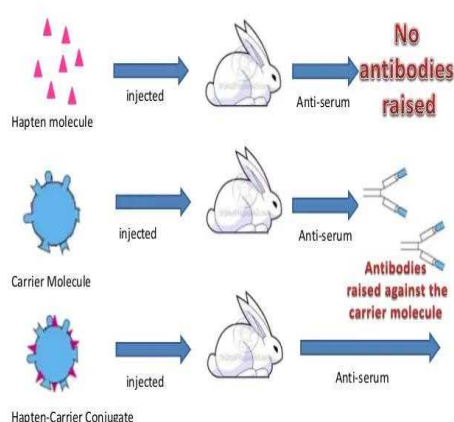
¹³ Hapten

¹⁴ Contact dermatitis

¹⁵ Carrier

باتوجه به شکل ۵-۳، در یک آزمایش تعدادی هاپتن به یک خرگوش تزریق شده است و به دلیل اینکه این هاپتن‌ها ایمونوژن نمی‌باشند، آنتی‌بادی‌ای در سرم دیده نمی‌شود. اما در کلینیک، بیمارانی دیده می‌شوند که آنتی‌بادی علیه هاپتن‌ها دارند و این سؤال به وجود می‌آید که چرا با وجود اینکه هاپتن‌ها ایمونوژن نمی‌باشند، علیه آن‌ها آنتی‌بادی ساخته شده است؟ برای اینکه این اتفاق بیفتد، هاپتن باید به مولکولی بزرگ به نام حامل متصل شود و در نتیجه، یک مجموعه بزرگ تشکیل می‌شود که دارای اپی‌توپ‌های متعدد است و دیگر تک اپی‌توپ و هاپتن نیستند. حالا اگر مجموعه هاپتن - حامل به خرگوش تزریق شود، سیستم ایمنی بر علیه جفت آن‌ها آنتی‌بادی می‌سازد. این آنتی‌بادی‌ها بعداً می‌توانند هاپتن تنها را هم شناسایی کنند؛ یعنی کافی است که یک‌بار مجموعه هاپتن - حامل در بدن بیمار تشکیل شود و دفعات بعد، اگر هاپتن به تنهایی نیز وارد بدن شود و به حامل اتصال پیدا نکند، می‌تواند توسط آنتی‌بادی‌هایی که از قبل تولید شده‌اند، مورد شناسایی قرار بگیرد و پاسخ ایمنی همچنان مشاهده شود.

Pioneering work of Karl Landsteiner



شکل ۵-۳: مکانیسم عمل هاپتن‌ها

ماهیت شاخص‌های آنتی‌ژنی

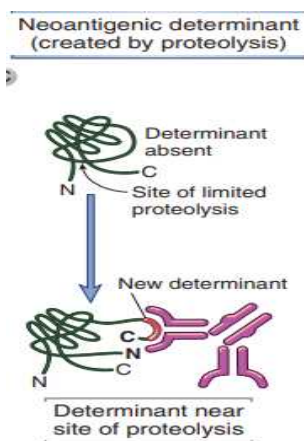
- **اپی‌توپ خطی^{۱۶} (پیوسته):** این اپی‌توپ‌ها ساختاری ساده دارند و از پشت سر هم قرار گرفتن واحدهای سازنده آن، آنتی‌ژن ساخته می‌شود؛ برای مثال، اگر آنتی‌ژن پروتئینی باشد، از چند اسید آمینه متوالی تشکیل شده است. (شکل ۶-۳) در اغلب موارد، اپی‌توپ خطی در مولکول طبیعی پروتئین، در دسترس نمی‌باشد و فقط در شرایطی که پروتئین دناتوره شده باشد، بدون اینکه اپی‌توپ از بین برود، مورد شناسایی سیستم ایمنی قرار می‌گیرد.
- **اپی‌توپ ساختاری^{۱۷} (ناپیوسته):** این اپی‌توپ‌ها مجموعه‌ای از زیر واحدهای غیرمتوالی اسیدهای آمینه هستند که حاصل پیچ‌خوردگی در ساختار مولکولی می‌باشند. در شکل ۷-۳، یک پروتئین مشاهده می‌شود؛ بخش نارنجی‌رنگ، یک اپی‌توپ است که توسط یک آنتی‌بادی (بخش بنفش‌رنگ) مورد شناسایی قرار می‌گیرد. اگر پروتئین دناتوره شده و ساختارش از هم باز شود، این اپی‌توپ از دست می‌رود؛ به سبب اینکه اجزایش دیگر در کنار هم قرار نمی‌گیرند و آن شکل اولیه را ایجاد نمی‌کنند؛ بنابراین اپی‌توپ‌های ناپیوسته، در اثر تغییر ساختار در آنتی‌ژن، از بین می‌روند.

¹⁶ Linear determinant

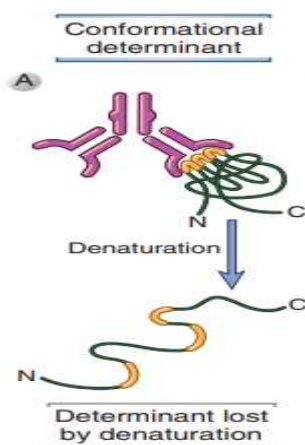
¹⁷ Conformational determinant



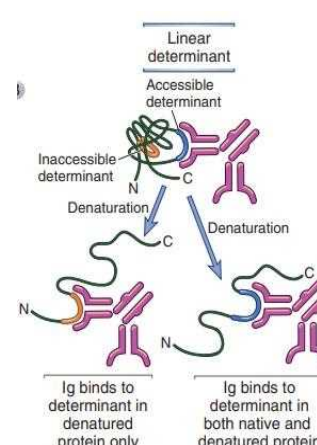
- **اپی توپ‌های جدید^{۱۸}:** پروتئین‌ها ممکن است دچار تغییراتی از قبیل گلیکوزیلاسیون، فسفریلاسیون و پروتئولیز شوند. این اصلاحات می‌توانند ساختار پروتئین را تغییر دهند و باعث ایجاد اپی توپ‌های جدید شوند که از ابتدا در آن آنتی‌ژن قابل شناسایی نبوده است و در اثر این تغییر ساختار، مورد شناسایی واقع می‌شوند. (شکل ۳-۸)



شکل ۳-۸: اپی توپ جدید



شکل ۳-۷: اپی توپ ساختاری

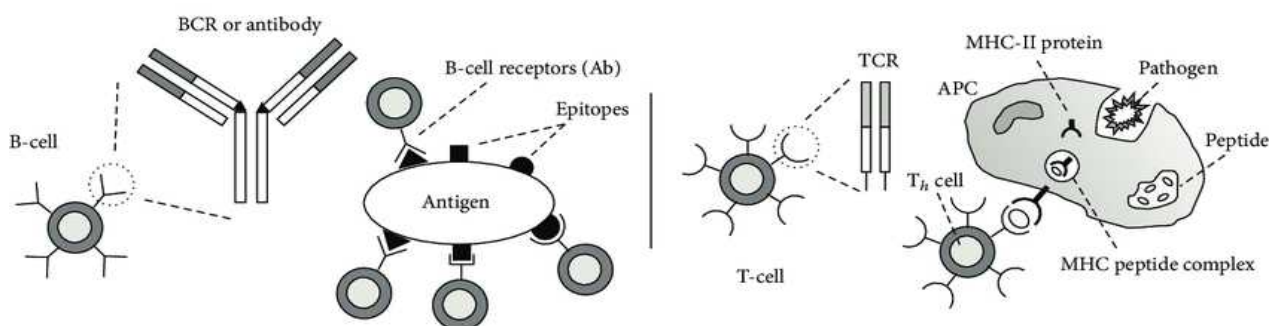


شکل ۳-۶: اپی توپ خطی

تفاوت اصلی در شناسایی آنتی‌ژن توسط لنفوسیت‌های T و B

برای آن‌که لنفوسیت‌های T بتوانند آنتی‌ژنی را شناسایی کنند، در ابتدا باید این آنتی‌ژن توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن^{۱۹} فاگوسیت و پردازش شود (یعنی در داخل سلول دنا‌توره و تخریب می‌شود و در نهایت به پپتید تبدیل می‌شود)، سپس در شکاف مولکول MHC قرار گیرد و به لنفوسیت T عرضه شود. در طی این مسیر پردازش، معمولاً اپی توپ‌های ساختاری (فضایی) از بین می‌روند و عرضه نمی‌شوند. بنابراین لنفوسیت‌های T فقط اپی توپ‌های خطی را مورد شناسایی قرار می‌دهند. اما لنفوسیت‌های B، آنتی‌ژن دست‌نخورده^{۲۰} را شناسایی می‌کنند و به پردازش نیازی ندارند؛ بنابراین لنفوسیت‌های B، هر دو اپی توپ خطی و ساختاری را شناسایی می‌کنند.

نکته: لنفوسیت T اپی توپ پیوسته و گاهی نئوآپی توپ را شناسایی می‌کند.

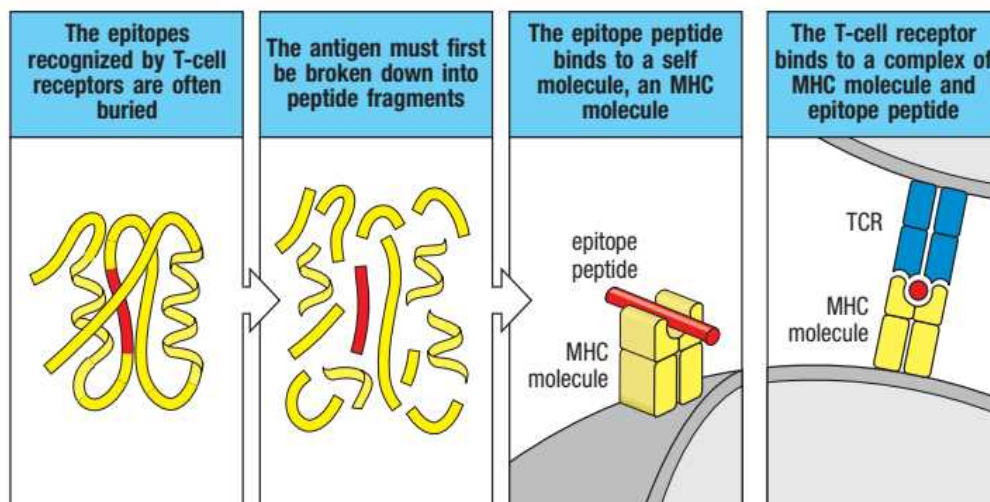


شکل ۳-۹: اپی توپ‌های شناسایی شده توسط لنفوسیت‌های T و B

¹⁸ Neoantigenic determinant

¹⁹ Antigen-presenting cells (APCs)

²⁰ intact



شکل ۱۰-۳: مکانیسم شناسایی اپی توپ‌ها توسط لنفوسیت‌های T

✚ **مثال:** بیماری SCID²¹ که در ترم ۶ با آن آشنا می‌شویم، نوعی نقص ایمنی می‌باشد و ممکن است فاقد آنتی‌بادی و پاسخ سلولی باشد. اگر ما لنفوسیت B نداشته باشیم، آنتی‌بادی ترشح نمی‌شود و حالت **severe** را ایجاد نمی‌کند؛ اما اگر لنفوسیت T وجود نداشته باشد، باعث حالت **severe** می‌شود (در این حالت **B-cell** داریم و حتی مقدار آن بالاتر از حد طبیعی نیز می‌باشد، ولی چون برای فعالیت به **T-cell** ها وابسته هستند، عملاً بازدهی قبل را ندارند). در این حالت ما پاسخ ایمنی هومورال را داریم، اما دیگر پاسخ ایمنی سلولار وجود ندارد..

✚ هر پاسخ ایمنی که لنفوسیت T در آن دخیل باشد، بر علیه یک آنتی‌ژن پروتئینی است، زیرا سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، تنها پروتئین را پردازش می‌کنند و در شکاف MHC قرار می‌دهند.

✚ تفاوت در پردازش (در نتیجه تفاوت در آنتی‌ژن‌های قرار گرفته در شکاف MHC) و ایجاد اپی توپ‌های منحصربه‌فرد در کنار اپی توپ‌های مشابه، علت متفاوت بودن پاسخ ایمنی و حساس و مقاوم بودن افراد مختلف به بیماری‌های یکسان را توضیح می‌دهد.

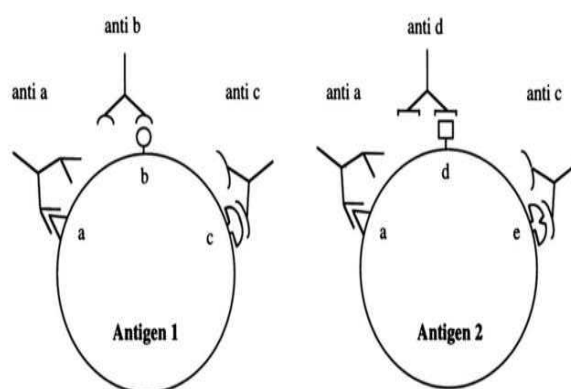
✚ از آن سو که مهم‌ترین پاسخ‌های ایمنی مربوط به لنفوسیت‌های T هستند، آنتی‌ژن‌های پروتئینی، مهم‌ترین نوع آنتی‌ژن هستند.

واکنش متقاطع^{۲۲}

گیرنده‌های لنفوسیت B و T، شکل فضایی آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند. باتوجه به شکل ۱۱-۳، آنتی‌ژن ۱ سه اپی توپ **a, b, c** دارد که با سه کلون مختلف (آنتی‌بادی) لنفوسیت B شناسایی می‌شوند (شاخص **a** با آنتی‌بادی **a**، شاخص **b** با آنتی‌بادی **b** و شاخص **c** با آنتی‌بادی **c** شناسایی می‌شود). آنتی‌ژن ۲ سه اپی توپ **a, d, e** دارد که این‌ها نیز توسط سه آنتی‌بادی مختلف شناسایی می‌شوند (شاخص **a** با آنتی‌بادی **a**، شاخص **d** با آنتی‌بادی **d** و شاخص **e** با آنتی‌بادی **c** شناسایی می‌شود). اپی توپ **e** همانند اپی توپ **c**، توسط آنتی‌بادی **c** شناسایی می‌شود؛ بنابراین، در اینجا یک واکنش متقاطع رخ داده است. این نوع واکنش، در بیماری‌های خودایمنی، تشخیص‌ها و حتی حفاظت از فرد در برابر برخی پاتوژن‌ها، اهمیت دارد.

²¹ Severe Combined Immunodeficiency

²² Cross-reactivity



شکل ۱۱-۳: واکنش متقاطع

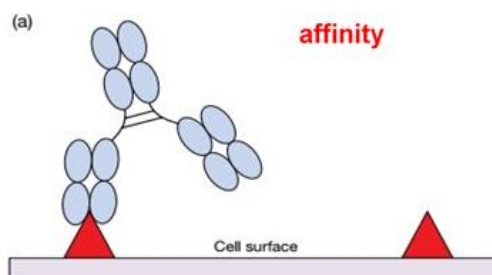
- در آزمایشگاه از آنتی‌بادی‌ها برای تشخیص استفاده می‌شود و گاهی اوقات آن آنتی‌بادی که برای شناسایی آنتی‌ژن شماره ۱ استفاده می‌شود، به آنتی‌ژن شماره ۲ نیز متصل می‌شود (واکنش متقاطع) و آنتی‌ژن شماره ۲ نیز به اشتباه، همان آنتی‌ژن شماره ۱ در نظر گرفته می‌شود؛ بنابراین خطا در تشخیص مبتنی بر آنتی‌بادی، رخ می‌دهد.
- واکسن آبله‌گاو مثالی از **cross-reactivity** است.
- بakterی استرپتوکوکوس از طریق **cross-reactivity** باعث ایجاد روماتیسم قلبی می‌شود.
- در هر بیماری **Auto-immune** می‌توان ردپای **cross-reactivity** را شناسایی کرد و همچنین در بعضی بیماری‌های عفونی این امر ثابت شده است.

میل پیوندی^{۲۳}

affinity به قدرت اتصال یک بازوی گیرنده به آنتی‌ژن اشاره دارد (شکل ۱۲-۳). معمولاً میل اتصال یک آنتی‌بادی یا گیرنده، به آنتی‌ژن اصلی خود، بیشتر از میل اتصال آن به آنتی‌ژنی است که از طریق واکنش متقاطع، شناسایی می‌کند. هرچقدر این میل اتصال بیشتر باشد، قدرت اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی (**TCR**، **BCR** و ...) بیشتر خواهد بود. واحد **Affinity** مول می‌باشد و محدوده‌ای بین 10^{-5} تا 10^{-14} دارد؛ یعنی اگر یک مول آنتی‌ژن، حتی به میزان 10^{-14} بار رقیق شود، همچنان می‌تواند توسط گیرنده خود شناسایی شود.

✓ **سؤال:** چه عاملی باعث اتصال آنتی‌ژن و گیرنده‌های لنفوسیتی می‌شود؟

پاسخ: این اتصال از نوع کووالانسی نمی‌باشد، بنابراین آنتی‌بادی و آنتی‌ژن طی واکنش‌های رفت و برگشتی می‌توانند به هم متصل و از هم جدا شوند و هیچ واکنش شیمیایی بین آن‌ها برقرار نمی‌شود. در حالت طبیعی باید سرعت واکنش رفت (اتصال) از برگشت (جدا شدن) بیشتر باشد.



شکل ۱۲-۳: میل پیوندی

²³ Affinity

نیروهای مؤثر بر اتصال آنتیژن به گیرنده

(۱) **نیروی الکترواستاتیک:** جاذبه بین بارهای مخالف است. این نیرو، ضعیف‌ترین عامل اتصال آنتیژن و گیرنده به هم است. جنس گیرنده‌ها (آنتی‌بادی و گیرنده لنفوسیتی) پروتئین است، بنابراین هر دو عامل آمین و کربوکسیلی را دارند. حال اگر آنتیژن نیز پروتئینی باشد، بین دو عامل آمینی و کربوکسیلی آنتیژن و گیرنده، نیروی الکترواستاتیک برقرار می‌شود.

(۲) **پیوند هیدروژنی:** به جاذبه بین اتم‌های هیدروژن و اتم‌های بسیار الکترون‌گاتیو مثل نیتروژن و اکسیژن که به تعداد زیاد در اپی‌توپ‌ها یافت می‌شوند، گفته می‌شود.

(۳) **نیروی واندروالسی**

(۴) **نیروهای هیدروفوبیک:** یکی از عوامل بسیار مهم است که فاصله بین اپی‌توپ (آنتیژن) و گیرنده را به شدت می‌کاهد و حتی سبب از بین رفتن تمام مولکول‌های آب بین آن‌ها می‌شود. (سرعت واکنش رفت (متصل شدن) از سرعت واکنش برگشت (جدا شدن) بسیار بیشتر می‌شود تا آنتیژن و گیرنده را کنار هم نگه دارد).

(۵) **Cation-pi Interaction:** یک برهم کنش غیرکوالانسی بین یک کاتیون و ابر الکترونی گروه اتمی مجاور است و عامل مهمی است که نیروی اتصال را بسیار افزایش می‌دهد.

عواملی مانند گرما، قدرت یونی محیط و تعداد آنتیژن نیز در تعیین سرعت واکنش‌های رفت و برگشت نقش دارند.

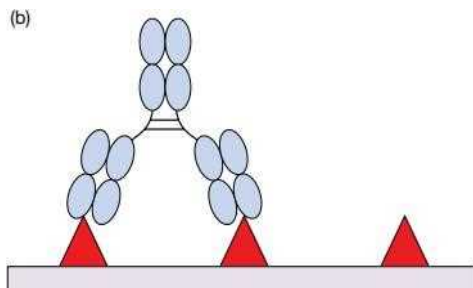
Noncovalent forces	Origin	
Electrostatic forces	Attraction between opposite charges	$\text{—NH}_3^+ \quad \text{OOC}^- \text{—}$
Hydrogen bonds	Hydrogen shared between electronegative atoms (N, O)	$\text{>N} \cdots \text{H} \cdots \text{O}=\text{C}<$ $\delta^- \quad \delta^+ \quad \delta^-$
Van der Waals forces	Fluctuations in electron clouds around molecules polarize neighboring atoms oppositely	$\delta^+ \cdots \delta^-$ $\delta^- \cdots \delta^+$
Hydrophobic forces	Hydrophobic groups interact unfavorably with water and tend to pack together to exclude water molecules. The attraction also involves van der Waals forces	$\text{H}_2\text{O} \cdots \text{O} \cdots \text{H}_2\text{O}$ $\delta^+ \cdots \delta^- \cdots \delta^+$ $\delta^- \cdots \delta^+ \cdots \delta^-$
Cation-pi interaction	Non-covalent interaction between a cation and an electron cloud of a nearby aromatic group	$\text{Na}^+ \cdots \text{C}_6\text{H}_6$

جدول ۱-۳: مقایسه نیروهای مؤثر بر اتصال آنتیژن به گیرنده



میل پیوندی تام^{۲۴}

avidity

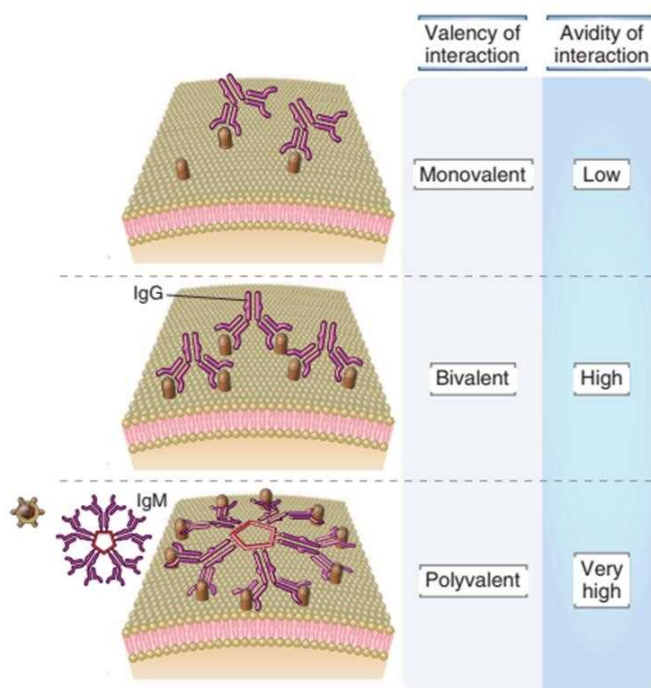


شکل ۱۳-۳: میل پیوندی تام

از آنجایی که آنتی‌بادی‌ها حداقل دو بازو دارند، در این نوع میل اتصال، برخلاف **Affinity**، بیش از یک بازوی آنتی‌بادی توانایی اتصال به اپی‌توپ را دارد (شکل ۱۳-۳). **Avidity** از جمع جبری **affinity** بیشتر است؛ زیرا هرچقدر که تعداد بازوها بیشتر باشد، اتصال‌ها نیز بهتر انجام خواهد گرفت و اتصال/جداشدن آنتی‌بادی‌های بعدی نیز تسهیل می‌گردد. برای مثال اگر **affinity** هر بازو یک آنتی‌بادی دوبازویی ۲ باشد، **avidity** آن‌ها ۴ نیست، بلکه خیلی بیشتر است.

✚ آنتی‌بادی‌ها تا ده بازو می‌توانند داشته باشند.

✚ با افزایش تراکم اپی‌توپ‌های آنتی‌ژن، ایمنی‌زایی بیشتر می‌شود.



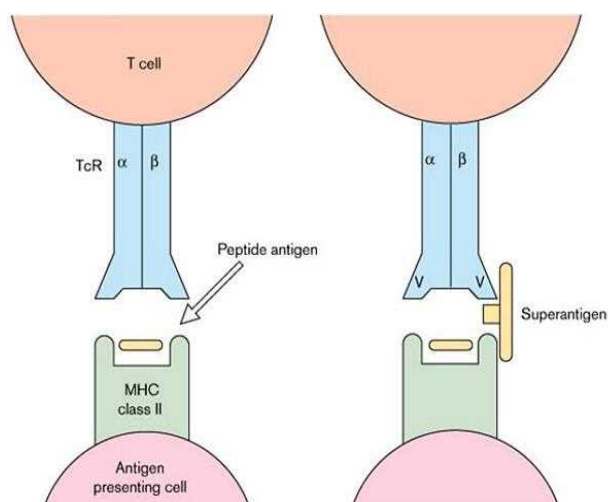
شکل ۱۴-۳

سوپرآنتی‌ژن^{۲۵}

سوپرآنتی‌ژن‌ها در واقع آنتی‌ژن هستند و از لحاظ ساختار مولکولی، ویژگی خاصی ندارند. سوپرآنتی‌ژن‌ها توسط باکتری‌ها و ویروس‌ها تولید می‌شوند، جزو مکانیسم‌های فرار آن‌ها محسوب می‌شوند، باعث ایجاد هرج و مرج در پاسخ‌های ایمنی و آثار مخرب و پاتولوژیک در بدن می‌شوند و بیماری‌های برق‌آسا ایجاد می‌کنند. سوپرآنتی‌ژن‌ها بدون نیاز به پردازش، به کنار **MHC** متصل می‌شوند و دیگر در شکاف **MHC** قرار نمی‌گیرند و به ناحیه **V** زنجیره بتای گیرنده لنفوسیت **T** متصل می‌شوند (شکل ۱۵-۳). سوپرآنتی‌ژن‌ها معمولاً به ناحیه خارجی زنجیره بتا متصل می‌شوند. سوپرآنتی‌ژن‌ها به طور غیراختصاصی

²⁴ Avidity

²⁵ Superantigen



شکل ۱۵-۳: سوپر آنتی‌ژن‌ها

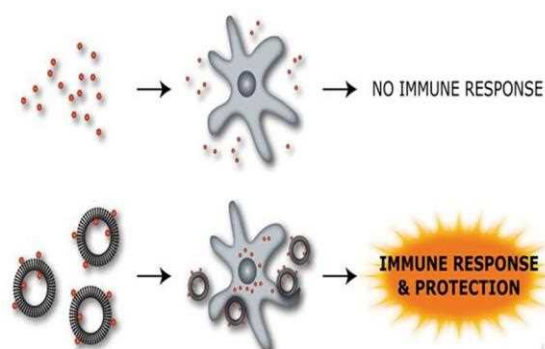
باعث تحریک شدن ۲ الی ۲۰ درصد لنفوسیت‌های T می‌شوند. در حالت طبیعی، هنگامی که یک آنتی‌ژن وارد بدن می‌شود، تنها حدود یک‌صدم تا یک‌هزارم درصد از لنفوسیت‌های T را می‌تواند تحریک کند.

تعداد زیادی از انتروتوکسین‌های استافیلوکوک، سوپرآنتی‌ژن هستند و می‌توانند تعداد زیادی از لنفوسیت‌های T را تحریک کرده و طوفان‌های سایتوکاینی ایجاد کنند (سندرم شوک سمی).

سوپرآنتی‌ژن‌ها، سبب تکثیر انوعی از کلون‌های لنفوسیت T (نه فقط یک کلون) می‌شوند.

نقش اصلی را در مسمومیت غذایی، سوپر آنتی‌ژن‌ها دارند.

ادجوانت‌ها^{۲۶}



شکل ۱۶-۳: ادجوانت‌ها

ادجوانت واژه‌ای لاتین، به معنای کمکی (همیار) می‌باشد. این مواد شیمیایی آنتی‌ژن نیستند، اما اگر همراه با آنتی‌ژن‌های خالص پروتئینی و یا ایمونوژن‌ها تجویز شوند، پاسخ ایمنی قوی‌تری را ایجاد می‌کنند و باعث ایجاد حداکثر پاسخ ایمنی لنفوسیت‌های T می‌شوند (شکل ۱۶-۳). این ترکیبات عملکرد خود را از طریق تحریک سیستم ایمنی ذاتی، در محل حضور آنتی‌ژن انجام می‌دهند.

Types of Adjuvant

- ▷ **Inorganic compounds:** alum, aluminum hydroxide,
- ▷ **Bacterial products:** killed bacteria Bordetella pertussis, Mycobacterium bovis,
- ▷ **Nonbacterial organics:** squalene
- ▷ **Plant products:** saponins from Quillaja
- ▷ **Cytokines:** IL-1, IL-2, IL-12
- ▷ **Combination:** Freund's complete adjuvant, Freund's incomplete adjuvant

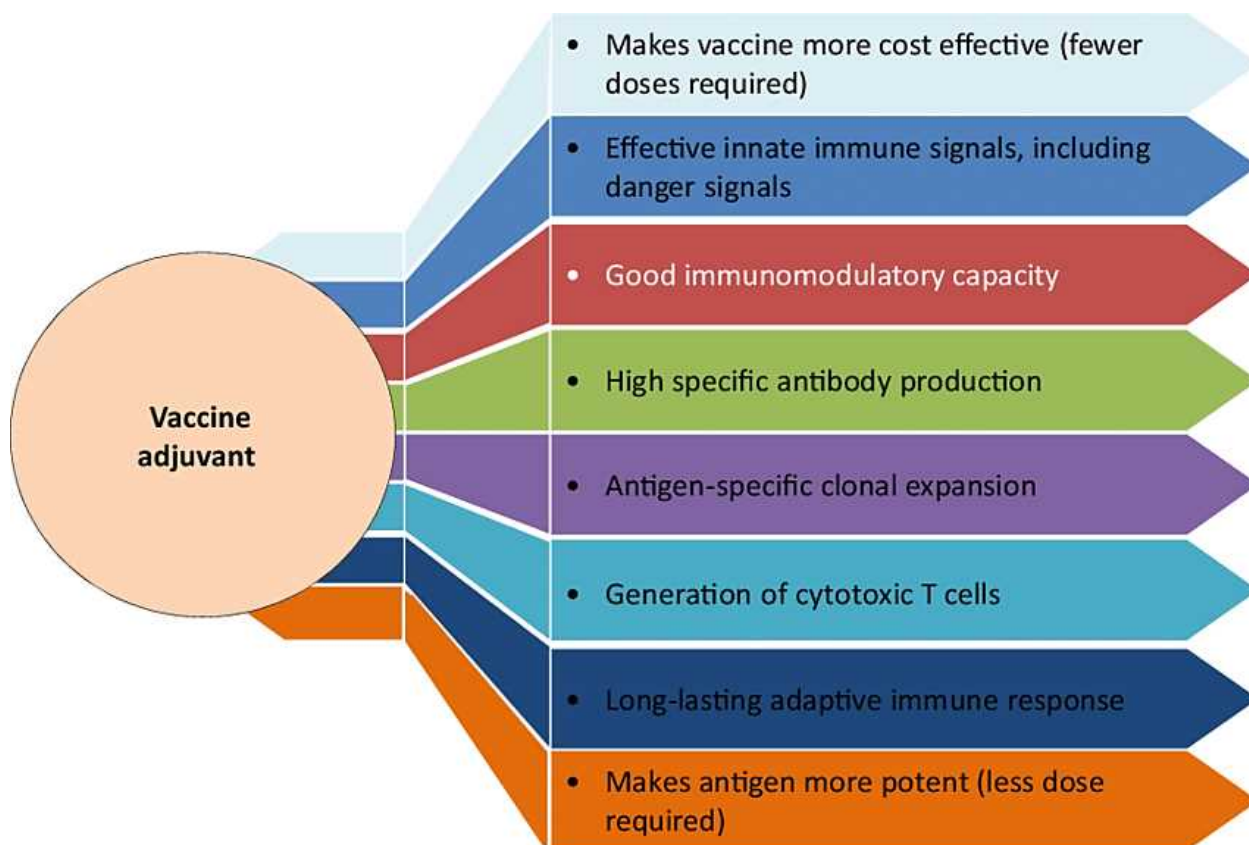


شکل ۱۷-۳: انواع ادجوانت‌ها



کاربردهای ادجوانتها:

- (۱) تولید واکسن بالینی: ادجوانتی که به طور معمول در واکسن های انسانی مورد استفاده قرار می گیرد، ترکیبی به نام آلوم است که از هیدروکسید آلومینیوم و یا فسفات آلومینیوم تشکیل شده است.
- (۲) صرفه جویی در هزینه ها: ادجوانتها با کاهش تعداد دوزهای مورد نیاز واکسن، باعث صرفه جویی در هزینه ها می شوند.
- (۳) ایجاد سیگنال های مؤثر ایمنی ذاتی از جمله سیگنال های خطر
- (۴) تولید بالای آنتی بادی های اختصاصی
- (۵) تولید سلول های T کشنده
- (۶) ایجاد پاسخ ایمنی اکتسابی بلندمدت
- (۷) کمک به APC
- (۸) ادجوانتها می توانند مانند توالی های نوکلئوتیدی (CEG)، حاصل تکرار پشت سرهم حدود ۲۰ نوکلئوتید سیتوزین و گوانین هستند که در این بخش (سیتوزین و گوانین)، به سیتوزین یک گروه متیل متصل شده است.



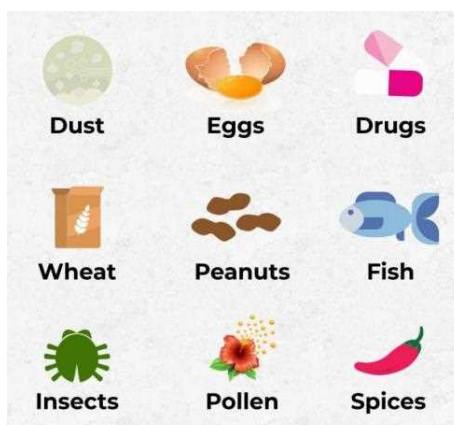
شکل ۱۸-۳: واکسن ادجوانت

آلرژن ۲۷

آلرژن‌ها آنتی‌ژن‌هایی‌اند که سبب آلرژی می‌شوند. معمولاً این پاسخ‌ها ناخواسته‌اند و آلرژی بیماری تلقی می‌شود. منشأ آلرژن‌ها بسیار متنوع است؛ به طوری که در گرد و خاک، مواد غذایی (تخم‌مرغ، گلوتن نان، ماهی، بادام‌زمینی، گوجه‌فرنگی)، برخی از داروها و نیش حشرات مانند زنبور عسل مشاهده می‌شوند. بسیاری از افراد در فصول پاییز و بهار که گرده‌افشانی رخ می‌دهد، نسبت به گرده گیاهان، علائم آلرژی نشان می‌دهند. آلرژی‌ها می‌توانند تنفسی، پوستی و یا گوارشی باشند و باعث اختلال در مسیرهای تنفسی، ایجاد کهیر و اسهال شوند.

بعضی از افراد گزیده شده با حشرات، دچار شوک آنافیلاکتیک می‌شوند و جان‌شان از دست می‌دهند.

آلرژن‌ها پاسخ‌ها را به سمت **IgE** سوییچ می‌کنند و باعث فعال شدن بازوفیل‌ها و ماست سل‌ها می‌شوند.



شکل ۱۹-۳: انواع آلرژن‌ها و واکنش‌های حاصل از آن

²⁷ Allergen



سوپرآنتیژن	آنتیژن (ایمونوژن)
اتصال به کنار خارجی MHC- II بدون پردازش	قرار گیری در شکاف MHC- II با پردازش
باکتری و ویروس	طیف زیادی از میکروب‌ها و موجودات
اتصال به ناحیه V زنجیره بتا (ناحیه خارجی) گیرنده لنفوسیت T	اتصال به محل اتصال آنتیژن در گیرنده لنفوسیت T
موجب تکثیر انوعی از کلونی‌های لنفوسیت T می‌شود	موجب تکثیر یک کلونی از لنفوسیت T می‌شود
تحریک غیراختصاصی لنفوسیت T	تحریک اختصاصی لنفوسیت T
موجب آسیب می‌شود (طوفان سایتوکاینی)	موجب آسیب نمی‌شود

جدول ۲-۳: مقایسه آنتیژن و سوپراآنتیژن

آنتیژن چندظرفیتی (Multivalent antigen)

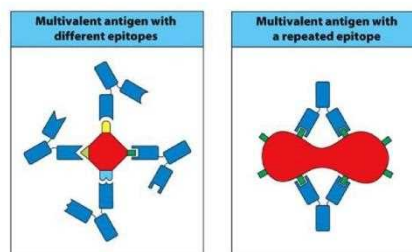
حضور بیش از یک اپی‌توپ، در آنتیژن باعث می‌شود آنتیژن چندظرفتی شود.



Features of Biologic Antigens

- ▶ The presence of multiple identical determinants in an antigen is referred to as **polyvalency** or **multivalency**.

Two kinds of multivalent antigen



شکل ۲۰-۳

دو نوع آنتیژن چندظرفیتی داریم:

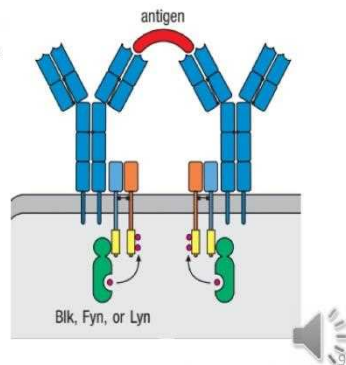
- ۱- آنتیژن متشکل از اپی‌توپ‌های یکسان (از یک نوع): این نوع آنتیژن‌ها توانایی تحریک یک نوع لنفوسیت B را دارند.
- ۲- آنتیژن متشکل از اپی‌توپ‌های متفاوت (از چند نوع): این نوع آنتیژن‌ها توانایی تحریک بیش از یک نوع لنفوسیت B را دارند.

نکته: آنتیژن چندظرفیتی یا چند بنیانه می‌تواند همزمان دو گیرنده از یک لنفوسیت B را تحریک کند.

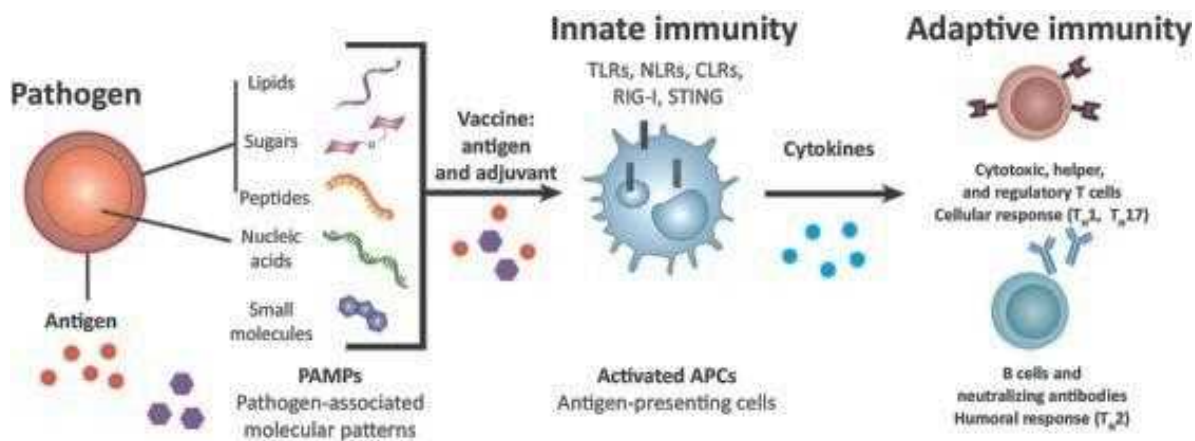
Features of Biologic Antigens



- ▷ Polyvalent antigens can induce clustering of the B cell receptor and thus initiate the process of **B cell activation**



شکل ۳-۲۱



شکل ۳-۲۲



نمونه سوالات جلسه چهارم

۱- کدام آنتی ژن ایمونوژن تر است؟

- (۱) پروتئین (۲) کربوهیدرات (۳) لیپید (۴) اسید نوکلئیک

۲- آنتی ژن ماده ای است که:

- (۱) قادر به تحریک سیستم ایمنی نیست؛ ولی با محصولات سیستم ایمنی واکنش می دهد.
(۲) با اتصال به سطح خارجی میکروب ها، موجب تسهیل پیگانه خواری می شود.
(۳) موجب ترشح لمفوکاین از سلول های T می شود.
(۴) سیستم ایمنی را بر علیه خودش تحریک می کند.

۳- ادجوانت چه نقشی در واکنش های دفاعی دارد؟

- (۱) حفاظت از سلول های دفاعی و جلوگیری از تخریب آنها
(۲) افزایش قدرت واکنش میان آنتی بادی و آنتی ژن
(۳) افزایش فعالیت و ارتباط ماکروفاژها و لنفوسیت های کمکی با آنتی ژن
(۴) هر سه مورد فوق صحیح است.

۴- به منظور جلوگیری از تجزیه و تخریب سریع آنتی ژن موجود در واکسن و همچنین افزایش قابل ملاحظه واکنش سیستم دفاعی در برابر واکسن، کدام اقدام لازم است انجام شود؟

- (۱) افزودن ادجوانت به واکسن (۲) افزودن یک مولکول پروتئینی (حامل) به واکسن
(۳) تزریق واکسن از طریق عضلانی (۴) افزایش مقدار دوز واکسن

۵- اپی توپ:

- (۱) همواره از توالی خطی آمینواسیدها تشکیل شده است.
(۲) ناحیه ای از آنتی بادی که به آنتی ژن متصل می شود.
(۳) برای شناسایی آن هر دو بازوی متصل شونده مولکول آنتی بادی نیاز است.
(۴) هیچ کدام از تعاریف فوق صحیح نیست.

۶- سوپر آنتی ژن ها:

- (۱) سبب آسیب زایی نمی شوند.
(۲) میتوژن^{۲۸} لنفوسیت B هستند.
(۳) سبب بروز علائم شوک توکسیک می گردند.
(۴) همانند آنتی ژن های معمولی عمل می کنند.

۷- کدام یک، مکانیسم اثر ادجوانت به کاررفته در واکسن، محسوب نمی شود؟

- (۱) حفاظت از آنتی ژن و جلوگیری از تخریب سریع آن در بدن
(۲) ایجاد التهاب موضعی
(۳) کاهش فعالیت ماکروفاژها و سلول های T کمکی در برابر آنتی ژن
(۴) افزایش تیتراژ آنتی بادی

۸- در واکسن کدام یک از موارد زیر می تواند به عنوان ادجوانت مورد استفاده قرار گیرد؟

- (۱) پیکره باکتری ها (۲) عصاره باکتری ها (۳) هیدروکسید آلومینیوم (۴) هر سه مورد

²⁸ ماده ای که سلول را برای شروع تقسیم میتوز تحریک می کند

۹- در مورد آنتی‌ژن‌ها، کدام عبارت زیر صحیح است؟

- (۱) بار الکتریکی هر آنتی‌ژن، در قدرت ایمنی‌زایی و خصوصیات آن نقش دارد.
- (۲) بار الکتریکی مطلق یک آنتی‌ژن، با آنتی‌بادی ضد آن مشابه است.
- (۳) آمینواسیدهای تحریک‌کننده سیستم ایمنی انسان، عمدتاً از نوع **D** - آمینواسیدها هستند.
- (۴) هورمون‌ها، جزو آنتی‌ژن‌های قوی محسوب می‌شوند.

۱۰- تعریف آلرژن، کدام است؟

- (۱) آنتی‌ژنی که واکنش‌های دفع پیوند را برانگیزد.
- (۲) آنتی‌ژنی که موجب بروز ازدیاد حساسیت شود.
- (۳) آنتی‌ژنی که واکنش‌های سیستم ایمنی بر علیه خود را مهار کند.
- (۴) آنتی‌ژنی که موجب بروز بیماری خودایمنی شود.

۱۱- کدام یک تعریف صحیح افینیتی است؟

- (۱) قدرت اتصال یک پاراتوپ به اپی‌توپ آنتی‌ژن
- (۲) قدرت اتصال بین مولکول‌های آنتی‌بادی و آنتی‌ژن در یک مجموعه
- (۳) انطباق شکل فضایی حفره پاراتوپ با اپی‌توپ
- (۴) قدرت اتصال آنتی‌بادی به گیرنده بیولوژیک خود (در سطح سلول‌ها)

۱۲- جمله صحیح را بیابید.

- (۱) لنفوسیت‌های **B** و **T** فقط به آنتی‌ژن‌های اختصاصی پاسخ می‌دهند.
- (۲) لنفوسیت‌های **B** و **T** به هر دو آنتی‌ژن‌های اختصاصی و واکنش متقابل پاسخ می‌دهند.
- (۳) میل ترکیبی یا افینیتی لنفوسیت‌های **B** و **T** برای آنتی‌ژن‌های اختصاصی بیشتر از آنتی‌ژن‌های واکنش متقابل است.
- (۴) گزینه‌های ب و ج صحیح است.

۱۳- در رابطه با هاپتن، کدام تعریف صحیح است؟

- (۱) مولکولی است که سیستم ایمنی را تحریک کرده و با محصولات آن واکنش می‌دهد.
- (۲) مولکولی است که سیستم ایمنی را تحریک می‌کند، ولی با محصولات آن واکنش نمی‌دهد.
- (۳) سیستم ایمنی را تحریک نمی‌کند، ولی با محصولات حاصل از تحریک ایمنی واکنش می‌دهد.
- (۴) مولکولی است که در اثر اتصال به یک مولکول پروتئینی، از خاصیت آنتی‌ژنیک آن کاسته می‌شود.

۱۴- قدرت ایمنی‌زایی یک ماده تزریق شده به انسان، به کدام عامل بستگی دارد؟

- (۱) ساختمان ژنتیکی میزبان
- (۲) راه تزریق آنتی‌ژن
- (۳) دفعات تزریق آنتی‌ژن
- (۴) هر سه مورد

۱۵- در سرم فردی، پس از تزریق واکسن وبا، آنتی‌بادی‌هایی تولید شده‌اند که می‌توانند با آنتی‌ژن‌های میکروب عامل تب مالت (بروسلوز) نیز ترکیب شوند. این آنتی‌بادی‌ها بر علیه کدام مورد تولید شده‌اند؟

- (۱) اپی‌توپ‌های اختصاصی
- (۲) اپی‌توپ‌های اشتراکی
- (۳) هاپتن‌ها
- (۴) بخش ادجوانت از واکسن



۱۶- ویژگی ادجوانت چیست؟

- (۱) موجب افزایش پاسخ ایمنی بدن بر علیه آنتیژن واکسن می شود.
- (۲) در طی واکسیناسیون موجب تغییر کلاس آنتی بادی از **IGE** به **IGM** می شود.
- (۳) موجب کاهش فعالیت سلول های دفاعی می شود.
- (۴) هر سه مورد فوق قابل استناد هستند.

۱۷- در اثر دنا توره شدن کامل یک آنتیژن پروتئینی، کدام اپی توپ از بین می رود؟

(۱) **Linear**

(۳) **Neo**

(۴) **Private**

(۲) **Conformational**

۱۸- کدام مولکول قدرت ایمنی زایی دارد؟

- (۱) آنتی ژن
- (۲) هاپتن
- (۳) آلرژن
- (۴) تولوژن^{۲۹}

۱۹- فرض کنید در سطح یک لنفوسیت **B** در حدود یک میلیون مولکول آنتی بادی وجود دارد، این سلول قادر است چند نوع شاخص آنتی ژنیک را به طور اختصاصی و همزمان شناسایی کند؟

- (۱) یک میلیون
- (۲) دو میلیون
- (۳) یک عدد
- (۴) دو عدد

۲۰- سیستم ایمنی قادر است ۱۰^{۱۲} نوع..... را به طور اختصاصی شناسایی کند.

- (۱) آنتیژن
- (۲) ایمونوژن
- (۳) اپی توپ
- (۴) هاپتن

۲۱- کدام ادجوانت با رسوب آنتیژن، ایمنی زایی آن را افزایش می دهد؟

- (۱) کامل فروند
- (۲) ناقص فروند
- (۳) هیدروکسید آلومینیم
- (۴) باکتری سیاه سرفه در واکسن

۲۲- به ماده یا مولکولی که با آنتی بادی ها واکنش می دهد، چه می گویند؟

- (۱) آنتی ژن
- (۲) ایدیو توپ
- (۳) اپی توپ
- (۴) هاپلوتا پ

۲۳- مولکولی که با آنتی بادی اختصاصی واکنش می دهد، ولی خود به خود ایمونوژن نیست، چه نام دارد؟

(۱) **Carrier**

(۲) **Hapten**

(۳) **Antigen**

(۴) **Immunogen**

۲۴- یک آنتی ژن مناسب و کامل می تواند:

- (۱) موجب القای فعالیت سیستم ایمنی شود.
- (۲) با آنتی بادی واکنش دهد.
- (۳) تولید آنتی بادی را القا کند.
- (۴) همه موارد

۲۵- کدام یک از عوامل زیر در میان کنش بین آنتی ژن و آنتی بادی تأثیری ندارد؟

- (۱) اندازه پاراتوپ آنتی بادی
- (۲) افینیتی آنتی بادی
- (۳) غلظت آنتی بادی
- (۴) نسبت آنتی بادی به آنتی ژن

۲۶- در مورد آنتی ژن ها کدام گزینه غلط است؟

- (۱) ترکیب و شکل ساختمانی مولکول های هر آنتی ژن، اختصاصی، مشخص و معین است.
- (۲) آنتی ژن های قوی، مولکول های درشتی هستند.
- (۳) فقط قسمت هایی از هر مولکول آنتی ژن می تواند سیستم ایمنی را تحریک کند. (و یا به آنتی بادی متصل شود).
- (۴) به قسمت هایی از مولکول آنتی ژن که به آنتی بادی متصل می شود، هاپتن می گویند.

۲۷- در مورد ویژگی های اپی توپ ها کدام عبارت قابل قبول نیست؟

- (۱) اپی توپ ها از نظر قدرت ایمنی زایی در یک مولکول آنتی ژن، با یکدیگر متفاوت هستند.
- (۲) یک اپی توپ موجب تحریک یک رده سلول لنفوسیت که مختص همان اپی توپ است، می شود.
- (۳) یک اپی توپ، می تواند چندین رده از لنفوسیت ها را بر علیه خود تحریک کند.
- (۴) پاسخ ایمنی بدن بر علیه یک آنتی ژن، مجموعه ای از عکس العمل های لنفوسیت های اختصاصی بر علیه اپی توپ ها است.

۲۸- اپی توپ های ناپیوسته یا فضایی (conformational) در ساختمان آنتی ژن توسط کدام سلول شناسایی می شوند؟
(پزشکی و دندانپزشکی اسفند ۹۶ - قطب اهواز)

- (۱) سلول های B
- (۲) سلول های CD8+
- (۳) سلول های CD4+
- (۴) سلول های NK

۲۹- نخستین پیام ضروری برای فعال شدن لنفوسیت ها کدام یک از موارد زیر است؟ (پزشکی و دندانپزشکی شهریور ۹۷ - قطب شمال)

- (۱) تکثیر و تمایز لنفوسیت ها
- (۲) تولید سایتوکاین
- (۳) شناسایی آنتی ژن
- (۴) محرک های کمکی

۳۰- کدام یک از ویژگی های زیر در افزایش قدرت ایمنی زایی آنتی ژن دخالت ندارد؟ (پزشکی اسفند ۹۴ - قطب اهواز)

- (۱) بیگانه بودن
- (۲) وزن مولکولی پایین
- (۳) ترکیب شیمیایی پروتئین
- (۴) تجزیه پذیری

۳۱- موادی که به خودی خود باعث ایجاد پاسخ نمی شوند، ولی با آنتی بادی تولید شده واکنش می دهند، چه نام دارند؟ (پزشکی شهریور ۹۴ - قطب تهران)

- (۱) هاپتن
- (۲) ادجوانت
- (۳) آنتی ژن
- (۴) سوپرا آنتی ژن



۳۲- کدام یک از موارد زیر از خصوصیات هاپتن است؟ (پزشکی و دندانپزشکی اسفند ۹۴ - قطب شیراز)

- (۱) در نقش ادجوانت کاربرد دارد
- (۲) قادر به اتصال به آنتی بادی اختصاصی است
- (۳) لزوماً از جنس پروتئین است
- (۴) اپی توپ‌های تکراری دارد

۳۳- در واکسیناسیون برای افزایش پاسخ سیستم ایمنی چه فاکتوری به واکسن اضافه می‌شود؟ (دندانپزشکی قطبی)

(۱) Hapten (۲) Adjuvant (۳) Carrier (۴) Immunogen

۳۴- ادجوانت‌ها دارای مکانیزم‌های عمل زیر می‌باشند به جز: (پزشکی شهریور ۹۴ - قطب تهران)

- (۱) کاهش بقای آنتی ژن در بدن فرد ایمن شده
- (۲) افزایش تعداد لنفوسیت‌های مسئول تولید آنتی بادی
- (۳) طولانی کردن زمان برداشت آنتی ژن توسط ماکروفاژها
- (۴) ایجاد شرایط مناسب برای پردازش آنتی ژن

۳۵- کدام گزینه در ارتباط با مکانیسم عمل ادجوانت صحیح نیست؟ (پزشکی شهریور ۹۳ - قطب آزاد)

- (۱) ایجاد شرایط مناسب برای پردازش آنتی ژن
- (۲) افزایش تعداد لنفوسیت‌های مسئول تولید آنتی بادی
- (۳) تسریع در آزاد شدن آنتی ژن
- (۴) افزایش برداشت آنتی ژن توسط ماکروفاژها

۳۶- کدام ساختار آنتی ژنی زیر ایمونوژن قوی محسوب می‌شود؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۸ - قطب زنجان)

- (۱) نوکلئیک اسیدها
- (۲) استروئیدها
- (۳) گلیکوپروتئین‌ها
- (۴) کربوهیدرات‌ها

۳۷- همه موارد زیر در ویژگی‌های ایمنی‌زایی آنتی ژن نقش دارند به جز: (پزشکی کلاسیک شهریور ۹۸ - قطب اصفهان)

- (۱) بیگانگی
- (۲) نوع سلول پاسخ‌دهنده
- (۳) ساختار آنتی ژن
- (۴) راه ورود آنتی ژن

سوال ۲۷	۳
سوال ۲۸	۱
سوال ۲۹	۳
سوال ۳۰	۲
سوال ۳۱	۱
سوال ۳۲	۲
سوال ۳۳	۲
سوال ۳۴	۱
سوال ۳۵	۳
سوال ۳۶	۳
سوال ۳۷	۲

سوال ۱۴*	۴
سوال ۱۵	۲
سوال ۱۶	۱
سوال ۱۷	۲
سوال ۱۸	۳
سوال ۱۹	۳
سوال ۲۰	۳
سوال ۲۱	۳
سوال ۲۲	۳
سوال ۲۳	۲
سوال ۲۴	۴
سوال ۲۵	۱
سوال ۲۶	۴

سوال ۱	۱
سوال ۲	۲
سوال ۳	۴
سوال ۴	۱
سوال ۵	۴
سوال ۶	۳
سوال ۷	۳
سوال ۸	۴
سوال ۹	۱
سوال ۱۰	۲
سوال ۱۱	۱
سوال ۱۲	۴
سوال ۱۳	۳

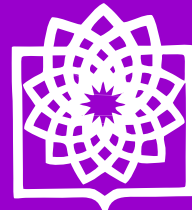
* در رابطه با این سوال دقت شود که عواملی که در تدریس به عنوان عوامل موثر بر ایمنی زایی مطرح شده است کامل نیست و عوامل دیگری نیز در این موضوع موثر هستند. برای مثال سن، عوامل ژنتیکی، دوز و راه ورود آنتی ژن و حضور ادجوانتها نیز می توانند در میزان ایمنوژنیسیته دخیل باشند.

تذکر: در رابطه با سوال ۳۶، توجه کنید که تمام پروتئین ها، ایمنوژن هستند و هر قدر پیچیدگی بیشتر باشد، پاسخ ایمنی بزرگتر و قوی تر است. لیپیدها به ندرت ایمنوژن هستند و اسیدهای نوکلئیک، ایمنوژن های ضعیفی هستند.

تذکر: در رابطه با سوال ۳۷، دقت کنید یک ماده برای ایمنوژن بودن باید وزن مولکولی بالا داشته باشد و علاوه بر آن دارای بیگانگی، پیچیدگی ساختاری، تجزیه پذیری و واکنش با **MHC** میزبان باشد.

مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

Immunology
Immunology
Immunology
Immunology

جلسه ۵

دکتر کریمی

استاد:

جزوه این جلسه توسط استاد نگارش و ویرایش شده است.

علیرضا نجاری

علیرضا اسدی، صدرا سلامی

صفحه آرایی:

با تشکر از:



به نام خدا آنتی بادی ها

اجزای ملکولی

آنتی بادی ها، گلیکوپروتئین هایی هستند که با ویژگی و میل ترکیبی زیاد، به آنتی ژن ها متصل می شوند (آنتی ژن را محکم نگه می دارند). این ملکول ها که ابتدا در سرم کشف شده اند، ایمونوگلوبولین هم نامیده می شوند.
در انسان، پنج گروه مختلف از آنتی بادی ها به نام های زیر وجود دارند:

- IgM
- IgD
- IgG
- IgA
- IgE

ساختار یک واحد آنتی بادی

همه انواع آنتی بادی ها دارای ساختمان پایه مشابهی متشکل از چهار زنجیره پلی پپتیدی هستند که عبارتند از: دو زنجیره سنگین (H) و دو زنجیره سبک (L).
در این ساختمان پایه، هر یک زنجیره سبک، به وسیله پیوندهای کووالانسی دی سولفیدی و غیر کووالانسی، به زنجیره متصل شده است. به همین ترتیب، زنجیره های سنگین نیز توسط پیوندهای کووالانسی دی سولفیدی و همچنین پیوندهای هیدروفیلیک و هیدروفوبیک غیر کووالانسی به یکدیگر متصل شده اند.
پنج نوع متفاوت از زنجیره سنگین (متفاوت از نظر سکانس آمینواسیدی، شیمیایی، و فیزیکی) وجود دارد که به نام های زیر نامیده می شوند:

نام	الفبای یونانی	کلاس (گروه) آنتی بادی مربوط
مو	μ	IgM
دلتا	δ	IgD
گاما	γ	IgG
آلفا	α	IgA
اپسیلون	ϵ	IgE

هر کدام از این زنجیره ها، تعیین کننده کلاس (گروه) آنتی بادی هستند که در جدول فوق، معرفی شده اند.
همچنین، دو نوع متفاوت از زنجیره سبک به نام های لمدا (λ)^۱ و کاپا (κ)^۲ وجود دارد که وزن ملکولی هر یک از آنها، به ۲۳ کیلودالتون می رسد. هر واحد از آنتی بادی، فقط می تواند دارای یک نوع زنجیره سبک (λ یا κ) باشد و وجود همزمان هر دو نوع زنجیره سبک در ساختمان یک واحد آنتی بادی، امکان پذیر نیست.
در ساختمان زنجیره های سنگین و سبک، به فاصله هر ۹۰ آمینواسید، چند پیوند دی سولفیدی داخل زنجیره ای وجود دارد که موجب تشکیل حلقه های پلی پپتیدی در داخل زنجیره می شوند. هر حلقه، که دامین (حوزه یا قلمرو) نامیده

^۱ Lamda; Lambda

^۲ Kappa

می‌شود، متشکل از ۱۱۰ آمینو اسید است. این دامین ها، VL، VH، CH1، CH2، و غیره نامگذاری شده‌اند و دارای خصوصیات عملکردی بخصوصی هستند. به عنوان مثال، VH و VL با کمک یکدیگر، جایگاه اتصال به آنتی‌ژن را در ساختمان آنتی‌بادی می‌سازند. این نوع ساختمان، وجه مشخصه تعداد زیادی از ملکول های دیگر نیز هست. لذا هر ملکولی که ساختمانی مشابه با آن را داشته باشد، اصطلاحاً می‌گویند به خانواده بزرگ ژن‌های سازنده ایمونوگلوبولین‌ها تعلق دارد.

نیمه منتهی به بخش آمینی زنجیره سنگین و تمام ملکول زنجیره سبک، با کمک یکدیگر، بخشی از ملکول آنتی‌بادی را می‌سازند که قطعه Fab نامیده می‌شود و حاوی قسمت متصل‌شونده به آنتی‌ژن است.

خصوصیات گروه های مختلف آنتی‌بادی‌ها

گروه های مختلف آنتی‌بادی، با فعالیت های مختلف بیولوژیک، در پاکسازی آنتی‌ژن‌های مختلفی که از راه‌های مختلف (پوست و دستگاه‌های گوارشی، تنفسی، ادراری- تناسلی، و ...) وارد بدن می‌شوند، دخالت دارند.

آنتی‌بادی IgM

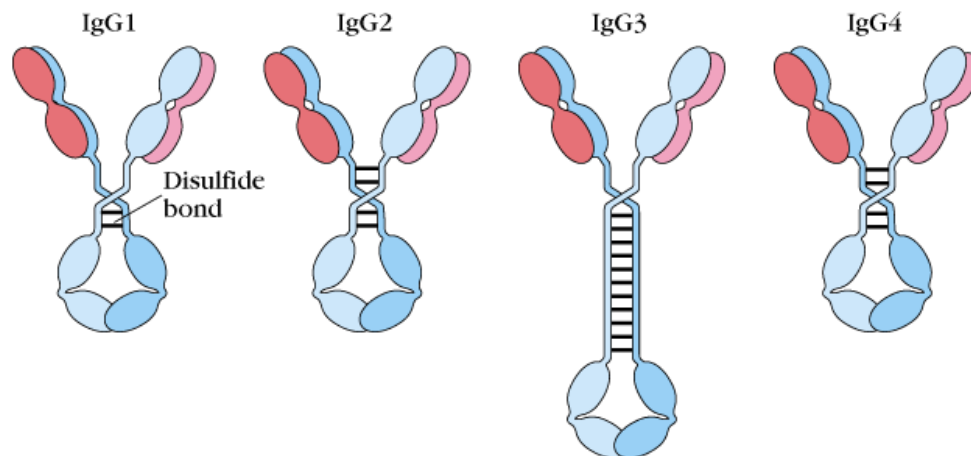
این آنتی‌بادی، گیرنده مخصوص آنتی‌ژن است که بر روی سطح سلول های B قرار می‌گیرد. همچنین، اولین آنتی‌بادی تولیدشده در واکنش های ایمنی است. در گردش خون، ملکول های IgM عمدتاً به صورت دستجات پنج تایی (Pentamer) حضور دارند و لذا هر ملکول IgM، دارای ده جایگاه اتصال به آنتی‌ژن است. به همین دلیل از رغبت (Avidity) بالایی برای اتصال به آنتی‌ژن برخوردار بوده و در برخورد با میکروب‌ها، بسیار مؤثرند؛ به ویژه در اوایل برقراری واکنش های ایمنی، که هنوز مقادیر کافی از آنتی‌بادی IgG تولید نشده است.

آنتی‌بادی IgD

این ایمونوگلوبولین، اساساً به عنوان یکی از گیرنده های آنتی‌ژنیک موجود بر سطح سلول های B فعالیت می‌کند.

آنتی‌بادی IgG

ایمونوگلوبولین های از نوع IgG، دارای ۴ زیرگروه مختلف (IgG1، IgG2، IgG3، و IgG4) هستند و حجم عظیمی از مصونیت بر علیه عوامل عفونی با منشأ خونی را تأمین می‌کنند. آنتی‌بادی IgG، تنها آنتی‌بادی است که می‌تواند از جفت عبور کند و ایمنی هومورال را در جنین و در ادامه، در بدن نوزاد فراهم نماید.



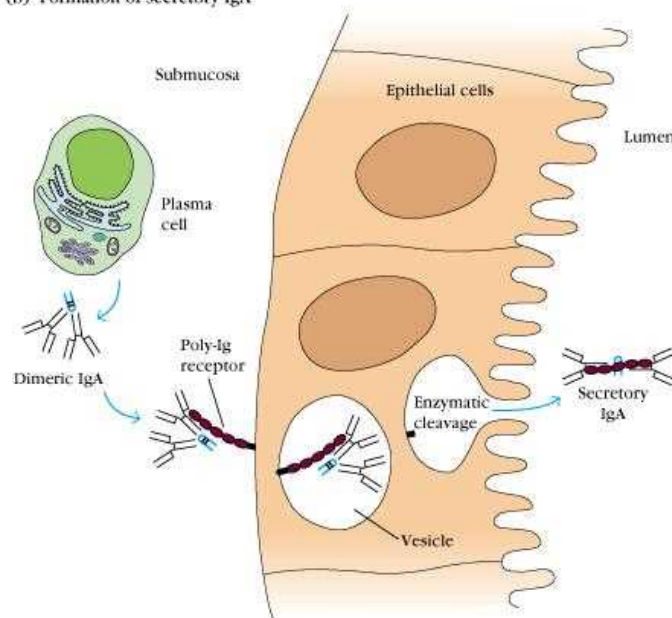
شکل ۱) تفاوت زیرگروه‌های IgG، در طول بخشی از ملکول است که به آن، ناحیه لولا (Hinge) می‌گویند.

آنتی‌بادی IgA

این آنتی‌بادی، اولین خط دفاعی ضد میکروبی موجود در سطوح مخاطی (دستگاههای تنفسی، گوارشی، و ادراری - تناسلی) محسوب می‌شود.

آنتی‌بادی‌های IgA ترشحي به صورت دوتایی (Dimer) در ترشحات حضور دارند که در محل مخاطات و توسط پلاسماسل‌ها ساخته می‌شوند؛ به گیرنده Poly-Ig مستقر بر سلول‌های اپی تلیال متصل شده و از میان همین سلول‌ها به سطح لومینال منتقل می‌شوند. در همین محل، به همراه بخشی از گیرنده Poly-Ig (موسوم به جزء ترشحي) رها می‌شوند. این آنتی‌بادی، از تجمع پاتوژن‌ها در سطوح مخاطی جلوگیری کرده و به پاکسازی آنها توسط بیگانه خوارها کمک می‌کند. این آنتی‌بادی، مهمترین آنتی‌بادی موجود در شیر مادر است که موجب حفاظت نوزاد از بسیاری از عفونت‌ها می‌شود.

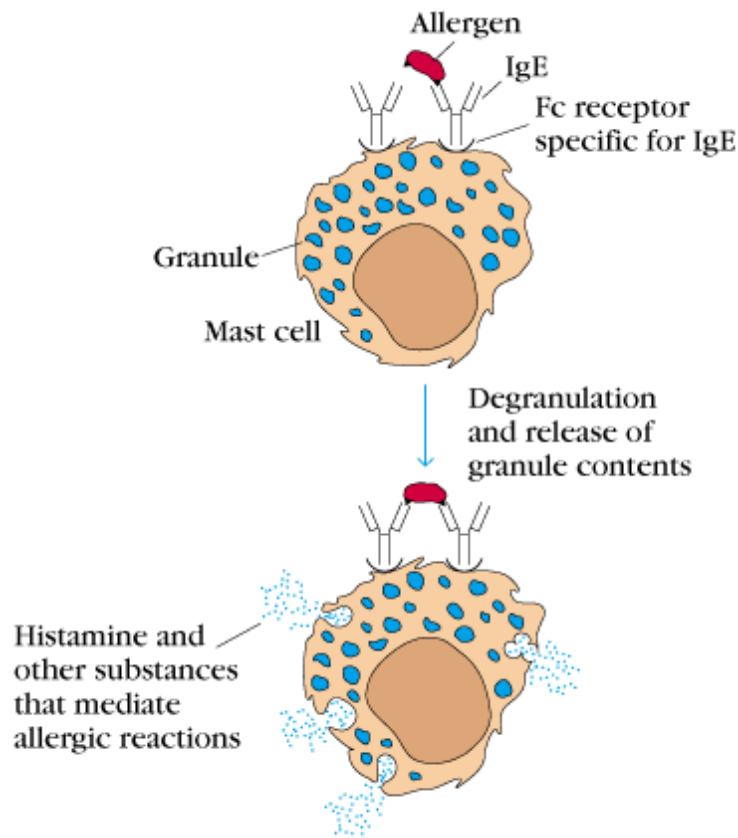
(b) Formation of secretory IgA



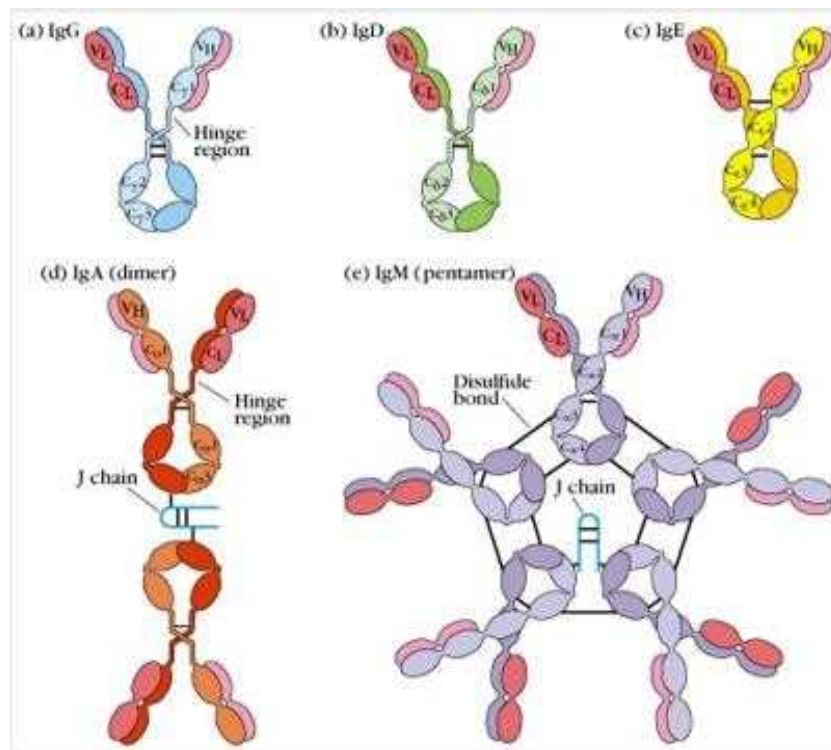
شکل ۲) نحوه تولید و ترشح آنتی‌بادی IgA ترشحي

آنتی‌بادی IgE

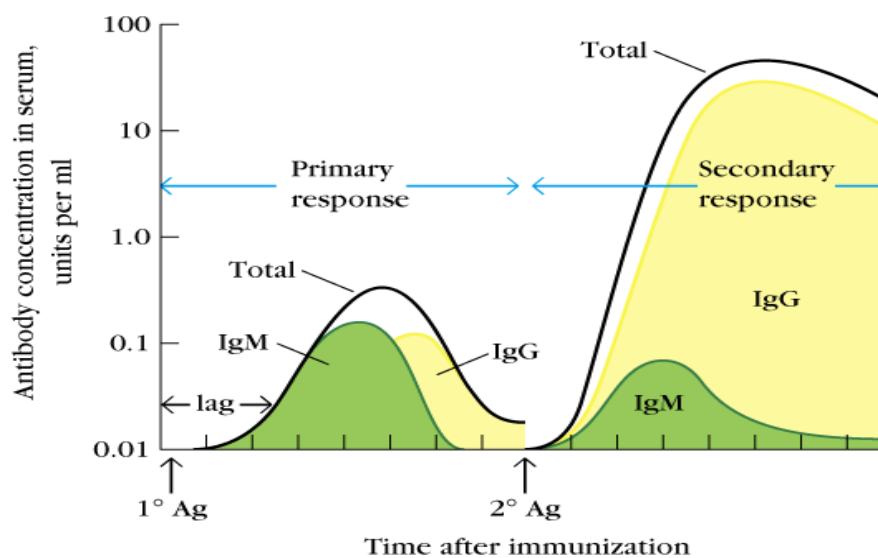
واکنش‌های آلرژیک، عمدتاً با واسطه این نوع آنتی‌بادی انجام می‌شوند. ورود مجدد آنتی‌ژن به بدن فردی که قبلاً نسبت به آن حساس شده است، به اتصال آنتی‌ژن و IgE اختصاصی مستقر بر سطح ماستوسیت‌های مسلح (یا حساس‌شده) منجر می‌شود و رهاشدن موادی فعال (از نظر فارماکولوژیک) مثل هیستامین را به دنبال دارد. این موارد در بروز ازدیاد حساسیت‌هایی چون آسم آلرژیک، شرکت دارند.



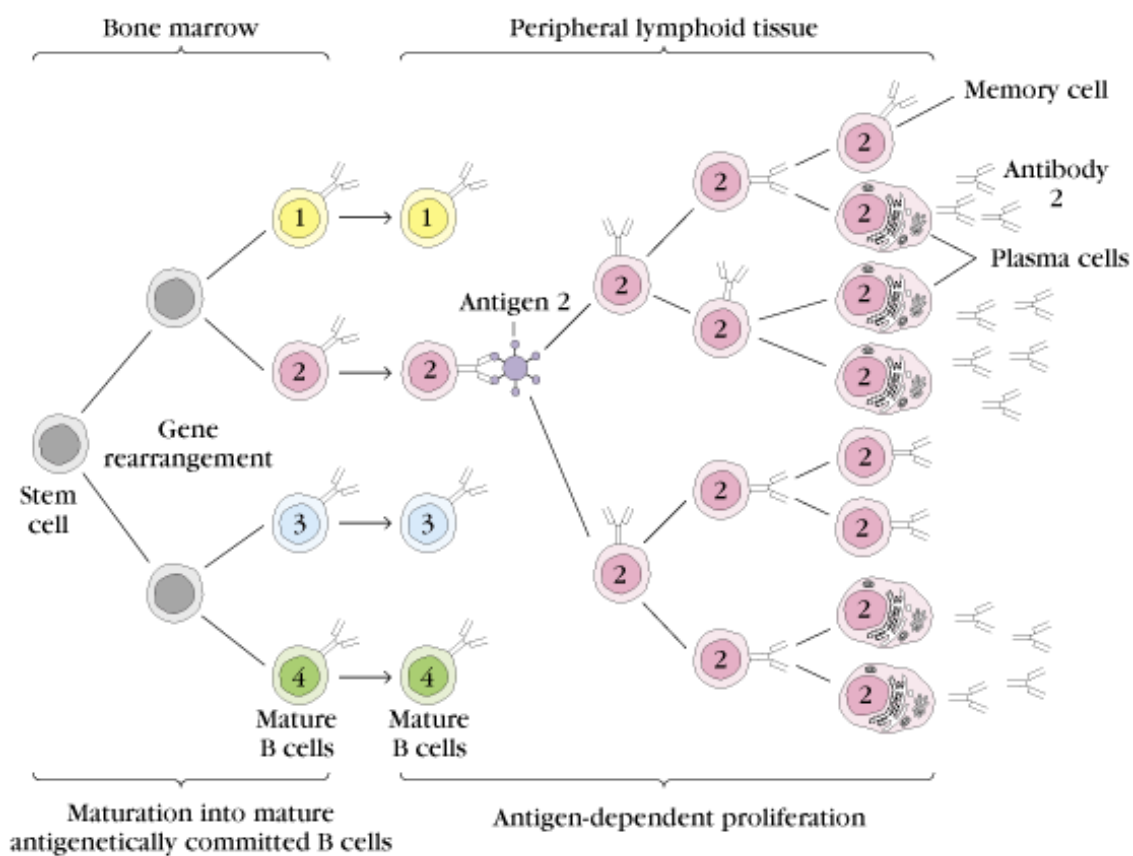
شکل ۳) مکانیزم تأثیر آنتی‌بادی IgE بر سلول‌هایی نظیر ماست سل (ماستوسیت)



شکل ۴) تصویر شماتیک کلاس های مختلف آنتی بادی ها



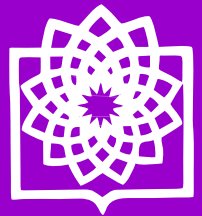
شکل ۵) تفاوت میزان تولید آنتی بادی های IgG و IgM در جریان شکل گیری ایمنی اولیه و ثانویه



شکل ۶) مسیر تولید آنتی بادی

مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

جلسه ۶

دکتر یگانه

مهدی شاکری

گروه جزوه نویسی بهمن ۹۹، آذین مرادیان، زهرا یوسفی پور

پارسا سعیدی، صدرا سلامی

امیرحسین مجیدی

امیرحسین قاسمی

علیرضا نجاری

استاد:

مسئول جزوه:

نویسندگان:

ویراست علمی:

ویراست ادبی:

تایپ:

صفحه آرایی:



به نام دانای حکیم - جلسه ششم - باتشکر از گروه جزوه نویسی بهمن ۹۹

کمپلمان^۱

کمپلمان، اولین بار توسط یک دانشمند فرانسوی به نام جولس بوردت^۲ در دهه ۹۰ قرن ۱۹ معرفی شد. زمانی که بوردت روی کمپلمان کار می کرد، اطلاعات کمی درباره سیستم ایمنی وجود داشت؛ برای مثال، در آن زمان نمی دانستند که سیستم ایمنی دارای سلول است و تصور بر این بود که مکانیسم های علیه پاتوژن ها، بر پایه مولکول ها و پروتئین هایی است که در سرم وجود دارند؛ به همین دلیل چیزی به اسم ایمونولوژی وجود نداشت و به جای آن، علم سرولوژی وجود داشت؛ زیرا فقط روی سرم مطالعه می کردند. در آن زمان، علی رغم اینکه آنتی بادی ها هنوز کشف نشده بودند؛ ولی این موضوع را می دانستند که بعد از ابتلا به یک عفونت، پروتئین هایی در بدن تولید می شوند که قبلا وجود نداشته اند و می توانند مصونیت ایجاد کنند.

بوردت تعدادی موش را آلوده به باکتری پنوموکوک کرد؛ سپس سرم موش های مصون شده را به کلونی پنوموکوک ها اضافه کرد و مشاهده کرد که باکتری ها از بین می روند (البته این آزمایش چیز جدیدی نبود و در آن زمان هم می دانستند که هرگاه یک موجود، به عفونتی مبتلا شود، سپس عفونت از بین برود و فرد سالم بماند، مصونیت (کوتاه مدت و یا مادام العمر) ایجاد می شود). در مرحله بعد، سرمی که از موش های مصون شده گرفته بود را به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۵۶ درجه سانتی گراد حرارت داد. سپس، سرم حرارت دیده را به کلونی باکتری ها اضافه کرد و مشاهده کرد که این سرم نمی تواند باکتری ها را از بین ببرد. در اقدام دیگر، سرم حرارت دیده را به محلول پنوموکوک اضافه کرد و مشاهده کرد که در این حالت، باکتری های پنوموکوک به یکدیگر متصل می شوند (آگلوتیناسیون) و این توده، رسوب می کند و ظاهری شبیه لخته ایجاد می شود.

پس متوجه شد که سرم حرارت دیده باعث آگلوتیناسیون می شود ولی خاصیت کشندگی ندارد.

بوردت از این دو آزمایش نتیجه گرفت که در سرم، عاملی وجود دارد که باعث آگلوتیناسیون باکتری ها می شود و به حرارت مقاوم است (این عامل همان آنتی بادی است که در آن زمان هنوز کشف نشده بود) و یک عامل دیگر نیز در سرم وجود دارد که به حرارت حساس است و منجر به کشته شدن باکتری ها می شود؛ بوردت این جزء را کمپلمان نامید.

سیستم کمپلمان یکی از مکانیسم های افکتور اصلی ایمنی هومورال است و از اجزای ایمنی ذاتی محسوب می شود؛ به عبارت دیگر کمپلمان جزو ایمنی هومورال ذاتی است. این سیستم از بیش از ۳۰ پروتئین پلاسمایی و غشایی تشکیل شده است که عمدتاً توسط کبد ساخته می شوند و در پاسخ های ایمنی (ذاتی و اکتسابی) نقش بسیار مهمی دارند؛ به طوری که طیف وسیعی از سلول های ایمنی ذاتی مثل نوتروفیل ها، مونوسیت ها، ماست سل ها، ماکروفاژها و سلول های دندریتی برای ایفای عملکرد خود، به سیستم کمپلمان احتیاج دارند؛ همچنین، در سیستم ایمنی اکتسابی، لنفوسیت های B و T نیز برای عملکرد خود به این سیستم نیاز دارند. علاوه بر این، سیستم کمپلمان را می توان عامل پاک سازی کمپلکس های ایمنی آنتی ژن-آنتی بادی و بقایای سلول های مرده دانست که در سلامت، نقش مهمی ایفا می کند.

¹ Complement

² Jules Bordet

اجزای سیستم کمپلمان، پروتئین‌های غیرفعال هستند که فعال شدن آن‌ها به کمک پدیده پروتئولیز^۳ می‌باشد. این پدیده به صورت آبشاری یا پشت‌سره^۴ اتفاق می‌افتد (مشابه انعقاد خون و فیبرینولیز). سیستم‌های Sequential عمدتاً در ایمنی ذاتی هستند و با این مکانیسم (آبشاری بودن)، قدرت‌شان افزایش می‌یابد. یکی دیگر از ویژگی‌های این‌گونه سیستم‌ها، وجود تنظیم‌گر در هر مرحله است و فایده آن این است که اگر سیستم، در مرحله اول تنظیم نشود، در مراحل بعدی تنظیم می‌شود. تنظیم این‌گونه سیستم‌ها بسیار مهم است. کمپلمان، انعقاد و فیبرینولیز باهم یک مثلث تشکیل می‌دهند که به آن مثلث مرگ گفته می‌شود و این‌ها می‌توانند روی یکدیگر اثر بگذارند و همدیگر را فعال کنند.

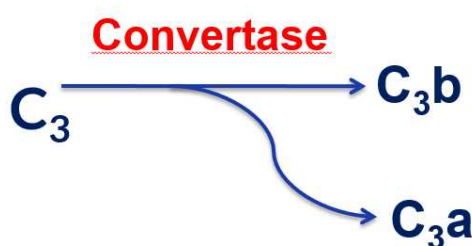
✚ در انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC^۵) هر سه پدیده (انعقاد، فیبرینولیز و کمپلمان) باهم فعال می‌شوند. پاتوژن کرونا نیز بر پایه DIC است و به همین دلیل، باعث مرگ و میر زیادی می‌شود. برای اینکه این مثلث تشکیل نشود، به بیماران مبتلا به کرونا، هپارین تزریق می‌کردند تا لخته تشکیل نشود و این ارتباط قطع شود.

✚ به آنزیم‌های غیرفعال که برای فعال شدن باید شکسته شوند، اصطلاحاً **زایموژن** گفته می‌شود و به مولکول‌هایی که آن‌ها را می‌شکنند، اصطلاحاً **کانورتاز**^۶ گفته می‌شود. بسیاری از پروتئین‌های کمپلمان، زایموژن هستند.

✚ کمپلمان علاوه بر پلاسما، در مایعات دیگر بدن مثل CSF نیز می‌تواند دیده شود؛ ولی عمده غلظت آن مربوط به پلاسما است.

نام‌گذاری مولکول‌های کمپلمان

معمولاً مولکول‌های کمپلمان را با حرف C و یک اندیس شماره نمایش می‌دهند؛ مثل C₂، C₃ و البته همه مولکول‌های کمپلمان با C نمایش داده نمی‌شوند و استثنائاتی نیز وجود دارد. همان‌طور که اشاره شد، مولکول‌های کمپلمان با شکسته شدن، فعال می‌شوند. با شکسته شدن یک قطعه، دو جز a و b به وجود می‌آید؛ جز b^۷ بزرگ‌تر است و می‌تواند به صورت کووالانس به سطح پاتوژن متصل شود و در فعال کردن قطعات بعدی نقش دارد؛ درحالی‌که جز a کوچک‌تر و به صورت محلول است، منتشر می‌شود و بعضاً خواص بیولوژیکی مهمی دارد.



شکل ۱-۶

✚ C₃ بیشترین غلظت را در میان اجزای کمپلمان دارد، عمدتاً توسط کبد تولید می‌شود و فعال شدن آن بسیار مهم است و کمترین نیمه‌عمر را دارد.

^۳ proteolysis

^۴ sequential

^۵ Disseminated intravascular coagulation

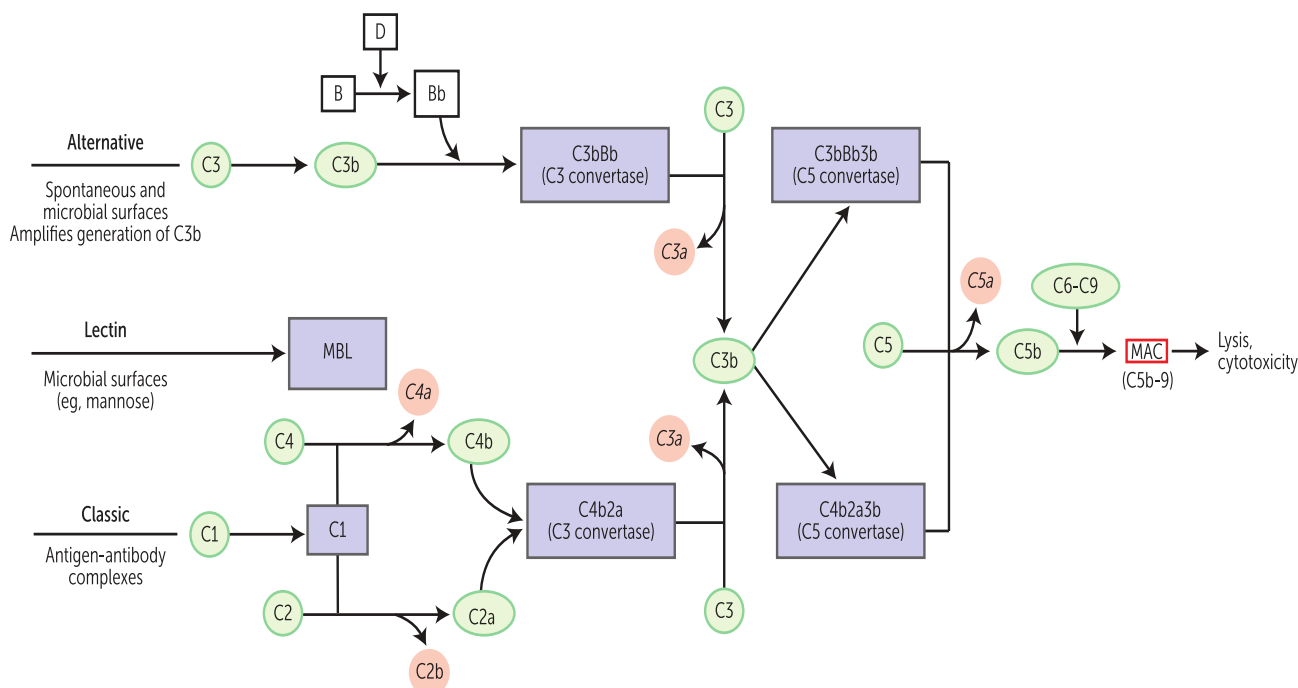
^۶ convertase

^۷ این جزء را با حرف b نمایش می‌دهند چون هم بزرگتر است (big) و هم در اتصال (binding) نقش دارد.



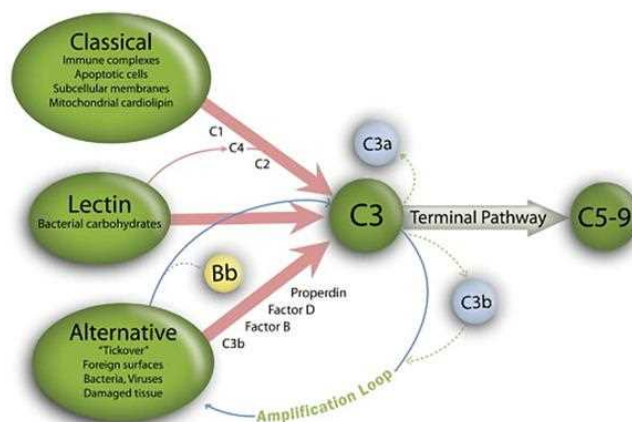
مسیرهای فعال سازی کمپلمان

➤ مسیرهای فعال سازی کمپلمان به سه شکل کلاسیک، آلترناتیو و لکتین می باشند و به طور مجزا بررسی خواهند شد^۸ (شکل ۶-۲). این مسیرها، در پروتئین های شرکت کننده و محرک فعال سازی متفاوت هستند؛ اما در نهایت هر سه به نقطه ای ختم می شوند که از آن نقطه به بعد، مسیر مشترک شروع می شود و پس از آن فعال سازی به اتمام می رسد و کمپلمان به از بین بردن پاتوژن می پردازد (اثر نهایی در هر ۳ مسیر یکسان است).



شکل ۶-۲: مسیرهای فعال سازی کمپلمان

➤ در مسیرهای فعال سازی، شماره گذاری مولکول ها براساس ترتیب ورود نیست، بلکه براساس ترتیب کشف این مولکول ها است؛ ولی در مسیر مشترک، شماره گذاری مولکول ها بر اساس ترتیب ورود است و مولکول ها به ترتیب شماره، وارد می شوند.



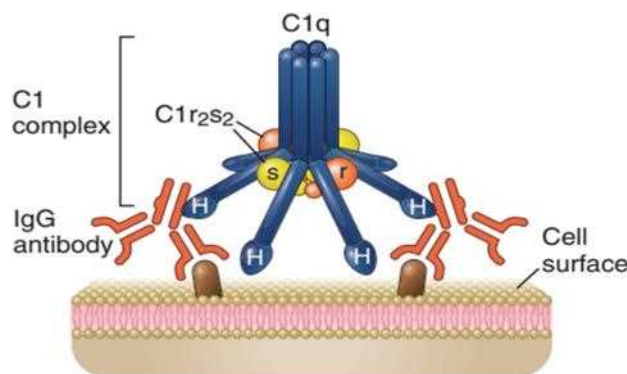
شکل ۶-۳

^۸ البته یک مسیر دیگر نیز برای فعال سازی کمپلمان وجود دارد و آن زمانی است که انعقاد و فیبرینولیز فعال می شوند؛ ولی در کتاب ها به این مسیر اشاره نمی کنند.

• مسیر کلاسیک^۹

کمپلکس C1 یک مولکول بسیار بزرگ است و از اجزای مختلف C1q و C1r، C1s تشکیل شده است (شکل ۴-۶). در ابتدا، سر C1q به دومین‌های CH2 بخش FC آنتی‌بادی متصل می‌شود. بعد از اتصال کمپلکس C1 به آنتی‌بادی، C1q تغییر شکل فضایی می‌دهد و این تغییر شکل، باعث فعال‌سازی جزء r می‌شود. جزء r یک آنزیم است که در صورت فعال شدن، جزء s را فعال می‌کند. جزء s نیز یک آنزیم است که بعد از فعال شدن، به سوبسترا خود (C4) حمله می‌کند و C4 را به دو قطعه C4a و C4b می‌شکند و فعال می‌کند؛ پس کمپلکس C1 برای C4 یک کانورتاز محسوب می‌شود.

C4b با برقراری پیوند کووالان، به پاتوژن متصل می‌شود و یک لنگرگاه^{۱۰} برای مولکول شناور در پلاسما ایجاد می‌کند. مولکول بعدی که وارد می‌شود، C2 است که یک مولکول شناور و محلول در پلاسما می‌باشد و به داکینگ سایت متصل می‌شود (البته این اتصال کووالان نیست). در مرحله بعد، مجموعه C4b و C2 برای کمپلکس C1 مجدداً سوبسترا می‌شوند و کمپلکس C1، C2 را به دو قطعه C2a و C2b می‌شکند. در اینجا یک استثنا وجود دارد؛ همیشه جزء بزرگتر (b) به عنوان جزئی که دارای خاصیت اتصال است در نظر گرفته می‌شد، ولی در مولکول C2 این موضوع برعکس است، یعنی C2a خاصیت اتصال دارد و C2b رها می‌شود.^{۱۱} پس مولکول بعدی، C4b 2a است که آنزیم کانورتاز C3 می‌باشد. این مجموعه، مولکول C3 را شناسایی می‌کند و می‌شکند. مجموعه بعدی، C4b 2a 3b است که آنزیم کانورتاز C5 است و مولکول C5 را می‌شکند و مجموعه C4b 2a 3b 5b را ایجاد می‌کند که در ادامه وارد مسیر مشترک می‌شود.



شکل ۴-۶: کمپلکس C1

✚ فقط دومین‌های CH2 آنتی‌بادی‌های **IgM** و **IgG**، جایگاه اتصال برای کمپلکس C1 دارند.

✚ دو کلاس آنتی‌بادی **IgM** و **IgG** می‌توانند کمپلمان را از مسیر کلاسیک فعال کنند. برای فعال‌سازی کمپلمان دو آنتی‌بادی **IgG** یا تنها یک پنتامر **IgM** نیاز است، در نتیجه قدرت فعال‌سازی کلاس **IgM** بیش‌تر است.

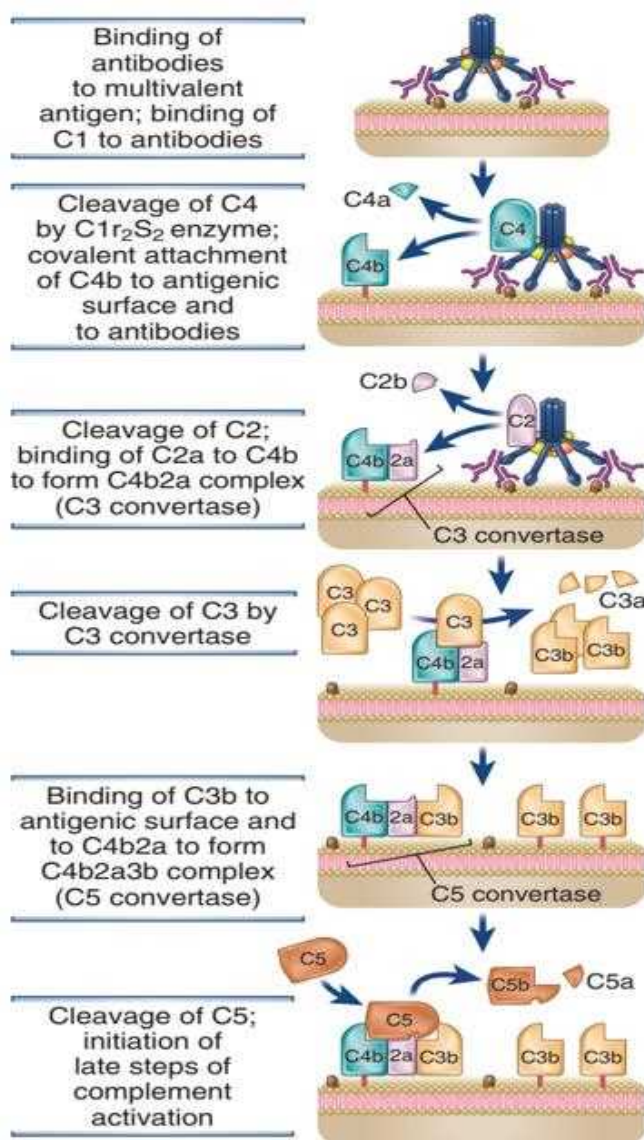
^۹ Classical pathway

^{۱۰} docking site

^{۱۱} البته هیچ دلیل علمی پشت این قضیه نیست و صرفاً به این خاطر که در گذشته اینگونه نامیده می‌شد، به همین صورت باقی مانده است. در بعضی کتاب‌ها، این استثنا مورد توجه قرار نگرفته و C2b را به عنوان قطعه متصل‌شونده در نظر می‌گیرند. در کل فرقی ندارد کدام مورد را در نظر بگیرید (هم C2b درست است و هم C2a).

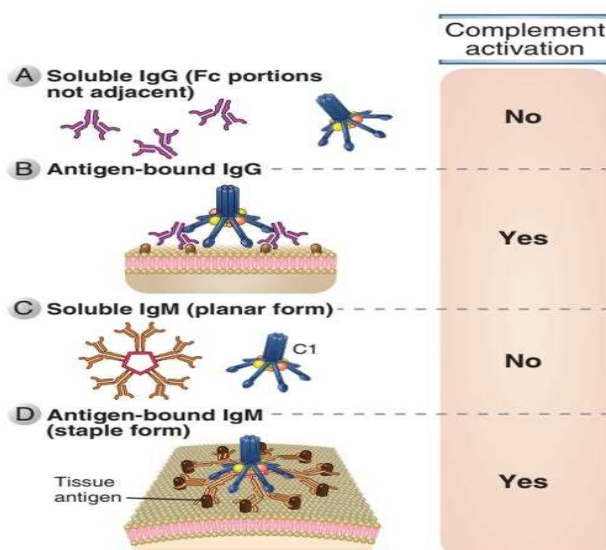


کمپلکس C1، توانایی اتصال به آنتی‌بادی آزاد را ندارد؛ زیرا در این حالت، محل‌های اتصال آنتی‌بادی به کمپلکس C1، توسط بخش‌های دیگر آنتی‌بادی پوشیده می‌شوند و آنتی‌بادی توانایی فعال‌سازی کمپلمان را ندارد. با اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن، تغییر شکل فضایی می‌دهد و ناحیه‌ای از دومین CH2 که باید به کمپلمان متصل شود، نمایان^{۱۲} می‌شود.



شکل ۵-۶: مسیر کلاسیک

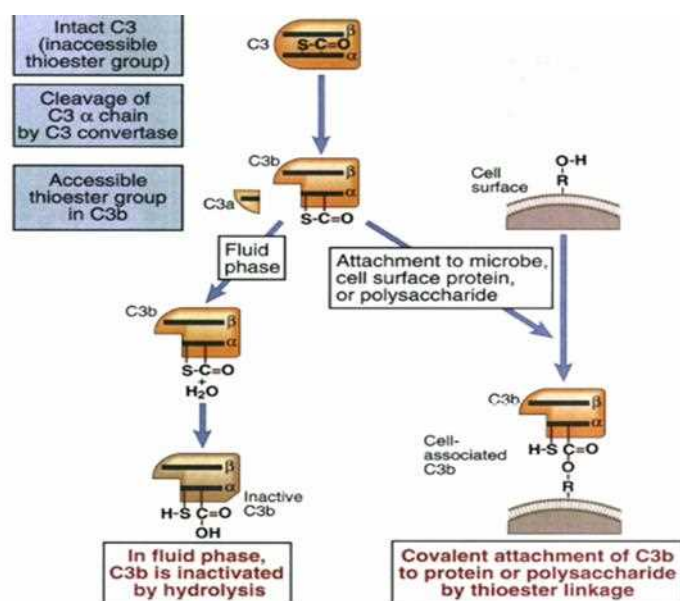
¹² expose



شکل ۶-۶

• مسیر آلترناتیو^{۱۳}

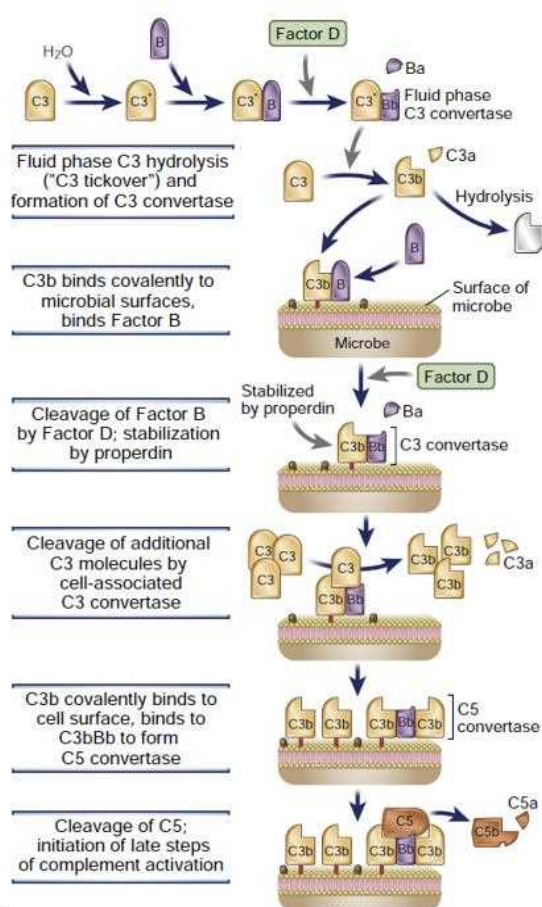
شروع مسیر آلترناتیو با پدیده تیک اور^{۱۴} است. مسیر آلترناتیو توسط C3 شروع می‌شود. C3 که توسط کبد تولید می‌شود، از دو زنجیره آلفا و بتا تشکیل شده است.



شکل ۶-۷

¹³ Alternative pathway

¹⁴ Tick Over



شکل ۸-۶: مسیر آلترناتیو

زنجیره آلفای این مولکول، دارای یک پیوند تیواستر بسیار پرانرژی است. این پیوند تمایل دارد با مولکول‌های دیگر وارد واکنش شود. در حالت عادی، پیوند تیواستر C3، توسط بقیه قسمت‌های پروتئین پوشیده شده است؛ اما از آنجایی که C3 ناپایدار است و خودبه‌خود به C3a و C3b می‌شکند، این پیوند نمایان و وارد واکنش می‌شود. پیوند تیواستر C3b به‌طور معمول با مولکول آب وارد واکنش می‌شود (زیرا آب فراوان‌ترین مولکولی است که در پلاسما وجود دارد) و هیدرولیز و غیرفعال می‌شود. اما در صورت وجود پاتوژن در اطراف آن، C3b به پاتوژن متصل و فعال می‌ماند. اتصال C3b به پاتوژن با ایجاد یک لنگرگاه، باعث اتصال فاکتور B می‌شود. سپس پروتئین پلاسمایی به نام فاکتور D که همیشه فعال است، فاکتور B را می‌شکند و مجموعه C3b Bb را ایجاد می‌کند که کانورتاز مولکول C3 می‌باشد و C3 را می‌شکند و C3a و C3b ایجاد می‌شوند.

نکته: α یک پیوند تیواستر پرانرژی است.

مسیر آلترناتیو دو دسته محرک دارد:

- محرک‌های پاتوژن: مانند باکتری‌های گرم مثبت و منفی، قارچ‌ها، انگل‌ها، ویروس‌ها و سلول‌های توموری.
 - محرک‌های غیر پاتوژن: مانند گلبول‌های قرمز گونه‌های دیگر جانداران و فاکتوری که در سم مار کبری وجود دارد.
- مجموعه بعدی C3b Bb 3b 5b است که کانورتاز C5 بوده و آن را می‌شکند و C3b Bb 3b 5b را ایجاد می‌کند که در ادامه وارد مسیر مشترک می‌شود.
- پدیده‌ای که در آن مولکول C3 تولید و سپس شکسته، هیدرولیز و غیرفعال می‌شود و در ادامه بارها تکرار می‌شود را تیک اور می‌گویند؛ بدین معنی که سیستم کمپلمان با یک دور موتور پایین، همیشه در حال فعالیت است اما در صورت لزوم این دور موتور بالا می‌رود. در تیک اور، سیستم در حال فعالیت است، ولی این فعالیت، خروجی ندارد. پدیده تیک اور، تقریباً ۰.۲ تا ۰.۴ درصد از C3 بدن را مصرف می‌کند و در ۲۴ ساعت تقریباً ۱۲ درصد C3 به این شکل مصرف می‌شود.
- سوپسترا فاکتور D، فاکتور B تنها نیست؛ بلکه فاکتور B متصل شده به C3b است. به همین دلیل تا زمانی که فاکتور B به C3b متصل نشود، توسط فاکتور D شکسته نمی‌شود.
- در گذشته به هر پروتئینی که کشف می‌کردند ولی عملکرد آن را نمی‌دانستند، فاکتور می‌گفتند. البته در برخی موارد، به موادی که ماهیت آن را نمی‌دانستند هم فاکتور می‌گفتند.

علاوه بر پدیده tick over، مولکول‌هایی نیز وجود دارند که می‌توانند کمپلمان را طی مسیر آلترناتیو فعال کنند (مانند برخی پلی‌ساکاریدها و سم مار کبری). مهم‌ترین این مولکول‌ها، سم مار کبری می‌باشد. کشندگی سم مار کبری مربوط به آنزیمی می‌باشد که می‌تواند C3 را بشکند و مسیر آلترناتیو کمپلمان را فعال کند. در نتیجه، فعالیت بیش از حد و کنترل نشده کمپلمان می‌تواند مرگ‌آفرین باشد. البته سم مار کبری می‌تواند در درمان نیز کاربرد داشته باشد. (مسیری است که خیلی سریع فعال می‌شود). به طور عمده یک فاکتور به نام Cobra Vebom Factor (CVF) در سم موجودات وجود دارد که یک

C3 کانورتاز می‌باشد. فعالیت CVF بسیار شدید است که می‌تواند تقریباً تمامی C3های بدن را بشکند و کمپلمان را به صورت وسیعی فعال کند.

• مسیر لکتین

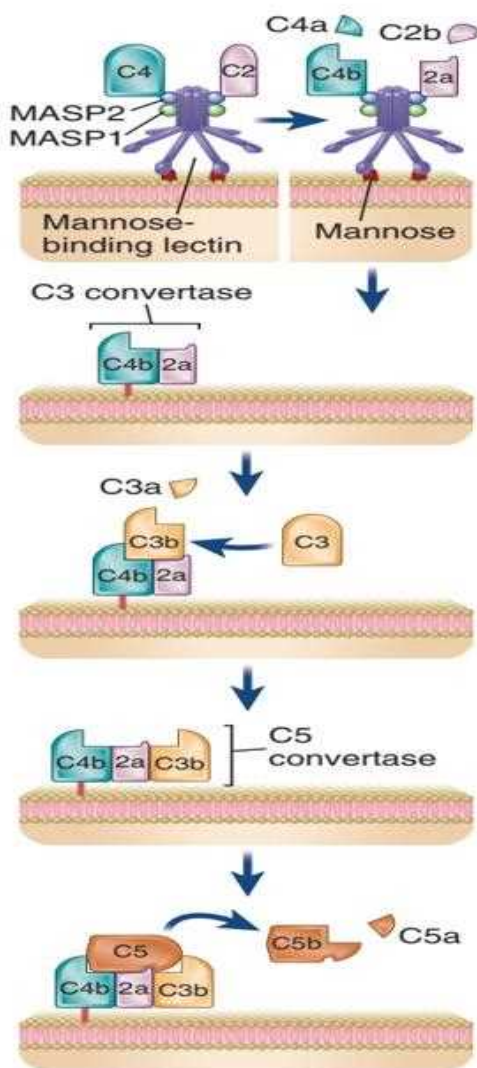
لکتین‌ها پروتئین‌هایی هستند که به طور اختصاصی به یک مولکول کربوهیدرات متصل می‌شوند. در بدن، انواع مختلفی از لکتین‌ها وجود دارد که معروف‌ترین آن‌ها MBL¹⁵ است که با اتصال به مانوز سطح میکروب‌ها، دو آنزیم MASP1¹⁶ و MASP2 را فعال می‌کند. پروتئین MBL ساختاری شبیه C1q مسیر کلاسیک و فیکولین ایمنی ذاتی دارد. MASP1 و MASP2 نیز ساختارهایی شبیه C1r و C1s دارند و توانایی حمله به پروتئین‌ها را دارند.

✚ فیکولین به N استیل گلوکزآمین متصل می‌شود.

✚ علت اینکه MBL قند مانوز و N استیل گلوکزآمین سلول‌های بدن را شناسایی نمی‌کند این است که، این قندها روی سلول‌ها به گونه‌ای قرار گرفته‌اند که قند انتهایی نباشند و قندهای دیگر روی آن‌ها قرار دارند، پس توسط MBL شناسایی نمی‌شوند؛ ولی در باکتری‌ها اینگونه نیست و از آنجاییکه مانوز می‌تواند قند انتهایی باشد، پس توسط MBL شناسایی می‌شود. از این ویژگی جهت شناسایی عامل بیگانه استفاده می‌شود.

نکته: آغازکننده‌های مسیر لکتین ویروس‌هایی مثل HIV، باکتری‌هایی مثل سالمونلا، نایسریا و... یا قارچ‌هایی مانند کریپتوکوکوس، کنوفورمنس، کاندیدا و آلبینکس هستند.

پس از اتصال MBL به مانوز و فعال سازی سرین پروتئازها، MASP1 و MASP2 مولکول‌های C4 و C2 را به ترتیب می‌شکنند و در نهایت مجموعه C4b 2a ایجاد می‌شود. ادامه مسیر مشابه مسیر کلاسیک پیش می‌رود؛ C4b 2a، کانورتاز



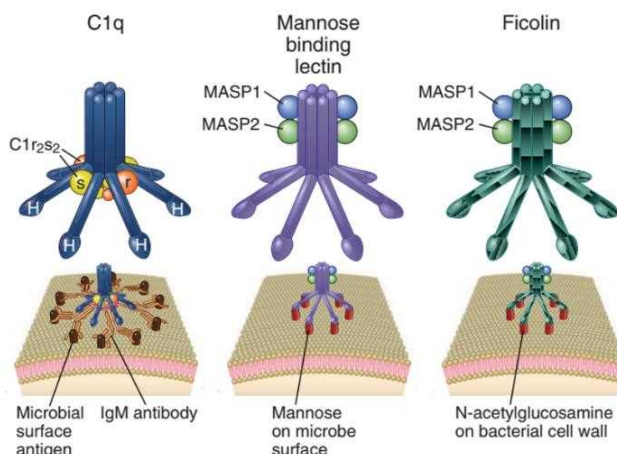
شکل ۹-۶: مسیر لکتین

¹⁵ Mannose binding lectin

¹⁶ MBL Associated Serine Protease-1



C3 است و آن را می‌شکند. **C4b 2a 3b**، کانورتاز C5 است و آن را می‌شکند. در نهایت مجموعه **C4b 2a 3b 5b** ایجاد می‌شود و در ادامه، وارد مسیر مشترک می‌شود.



شکل ۱۰-۶: مقایسه ساختار کمپلکس C1، MBL و فیکولین

در مسیر لکتین و کلاسیک، هنگامیکه C3 به C3b می‌شکند، می‌تواند به جای اضافه شدن به مجموعه قبلی، به صورت جداگانه مسیر آلترناتیو را راه بیندازد.

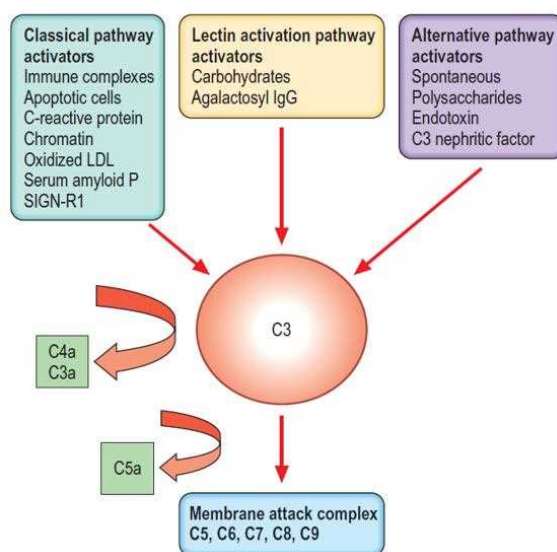
مسیر لکتین و کلاسیک سه تفاوت عمده دارند:

- (۱) برای فعال سازی مسیر کلاسیک برخلاف مسیر لکتین، به آنتی بادی نیاز است.
- (۲) در مسیر کلاسیک، کمپلکس C1، مسئول شناسایی آنتی بادی است؛ ولی در مسیر لکتین، MBL، مانوز سطح پاتوژن‌ها را شناسایی می‌کند.

(۳) شروع کننده مسیر لکتین، MBL ها هستند ولی شروع کننده مسیر کلاسیک، کمپلکس آنتی ژن - آنتی بادی است.

از آنجاییکه ایمنی اکتسابی دیرتر از ایمنی ذاتی کشف شد، پس مسیر کلاسیک دیرتر از دو مسیر دیگر کشف شده است.

شکل ۱۱-۶ فعال کننده های سه مسیر کلاسیک، آلترناتیو و لکتین را نشان می‌دهد.



شکل ۱۱-۶: فعال کننده های سه مسیر کلاسیک، آلترناتیو و لکتین

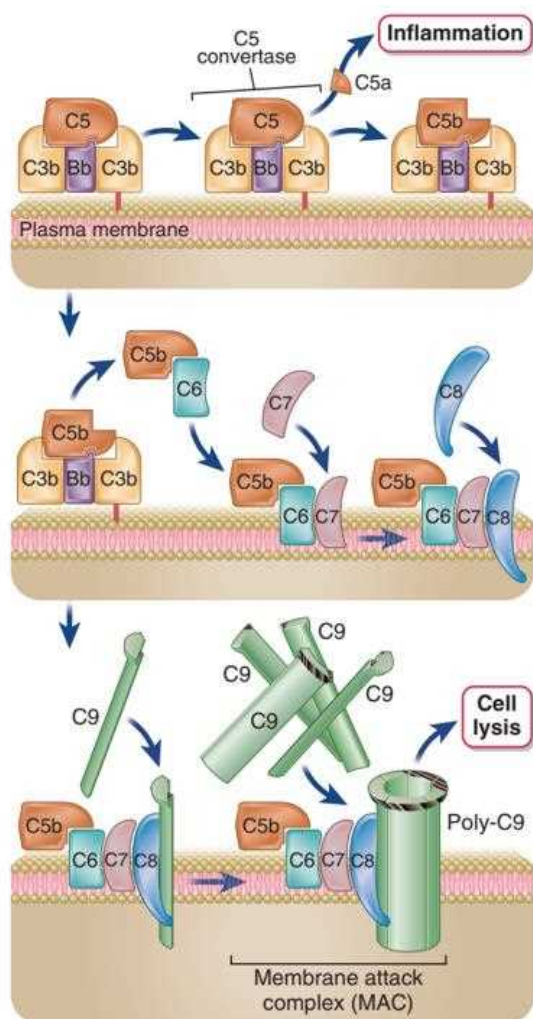
مسیر کلاسیک علاوه بر اینکه با آنتی‌بادی‌ها فعال می‌شود، می‌تواند توسط کمپلکس‌های ایمنی، سلول‌های آپوپتوز شده، CRP، کروماتین، LDL اکسید شده، سرم آمیلوئید P و SIGN-R1 نیز فعال شود. مسیر لکتین می‌تواند توسط کربوهیدرات‌ها و Agalactosyl IgG فعال شود. مسیر آلترناتیو می‌تواند توسط انواعی از پلی‌ساکاریدها، اندوتوکسین و فاکتور C3 nephritic فعال شود.

بخش مشترک انتهایی مسیرها

همان‌طور که اشاره شد، در هر سه مسیر فعال‌سازی کمپلمان، در نهایت مولکول C5 می‌شکند. در ادامه، قطعه C5b به قطعه C6 اتصال می‌یابد. سپس C6 به C7 و متعاقب آن، C7 به C8 اتصال می‌شود. C8 توانایی اتصال به C9 را دارد و C9 توانایی اتصال به C8 را دارد؛ بنابراین، با اتصال C8 به C9، یک واکنش پلیمریزاسیون راه می‌افتد که در آن C9های متعددی به هم‌دیگر متصل می‌شوند و ساختار نهایی که متشکل از قطعات C5b تا C9 است، تشکیل می‌شود؛ به این ساختار، کمپلکس حمله غشایی (MAC¹⁷) گفته می‌شود.

مک با ایجاد مجرای در غشا سلول، باعث حرکت آزادانه مولکول‌ها در سطح غشا می‌شود. مولکول‌های آب به دلیل فشار اسمزی بالاتر داخل سلول، وارد سلول می‌شوند و مولکول‌های دیگر براساس شیب غلظتشان به سلول وارد و یا از آن خارج می‌شوند؛ در نتیجه نظم مولکولی داخل سلول از بین می‌رود و بدین‌صورت سلول لیز می‌شود.

کلسیم براساس شیب غلظت، وارد سلول می‌شود. کلسیم یک مولکول سیگنالینگ است و با ورود به سلول، شبکه منظم سیگنالینگ داخل‌سلولی را بهم می‌زند، سیگنال‌های نابه‌جا تولید می‌کند و حیات سلول را مختل می‌کند.



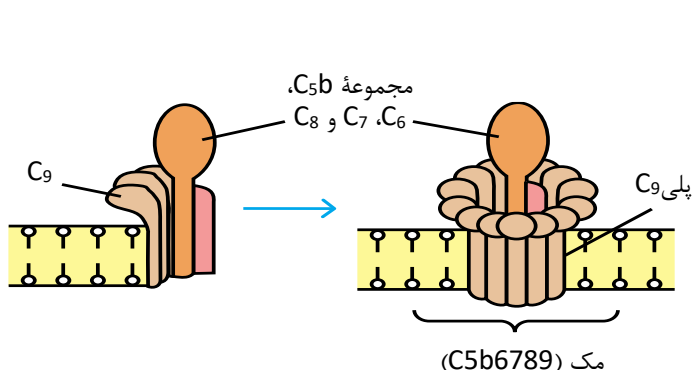
شکل ۱۲-۶: مسیر مشترک

در مسیر مشترک، قطعات به ترتیب شماره وارد می‌شوند و به ترتیب آب‌گریزتر می‌شوند (افزایش خاصیت هیدروفوبیسته) تا بتوانند بیش‌تر به درون غشا فرو روند.

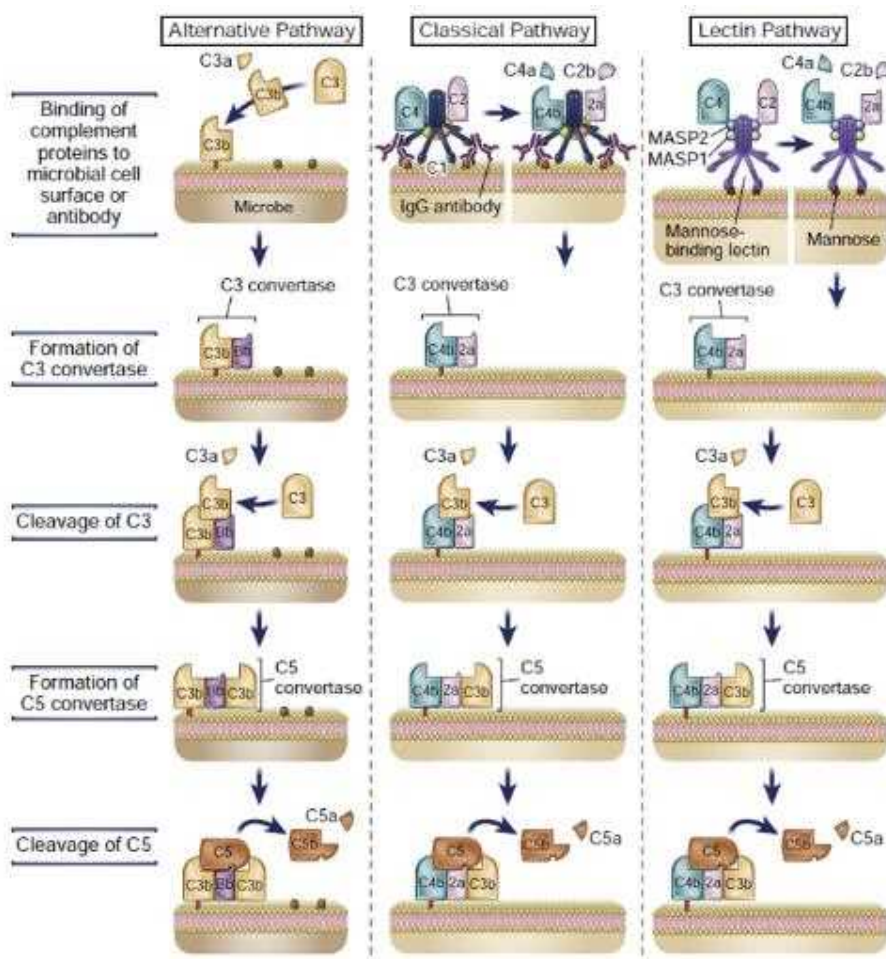
¹⁷ membrane attack complex



هیچ یک از قطعات مسیر مشترک برای فعال شدن نیاز به شکسته شدن ندارند؛ بنابراین هیچ کدام زایموزن نیستند.



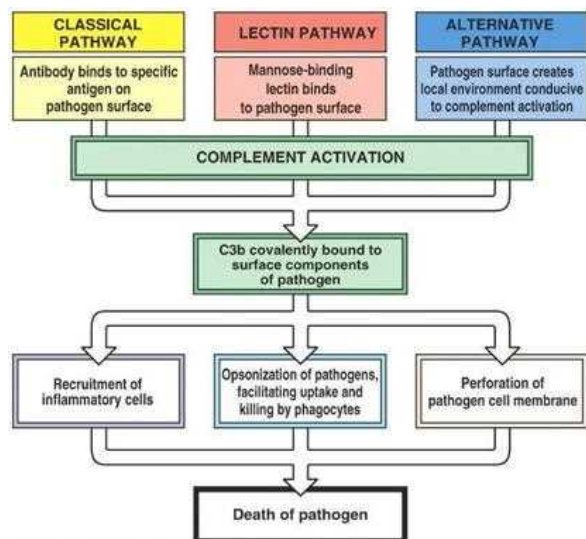
شکل ۱۳-۶: تصویر سمت راست، یک تصویر میکروسکوپی از سلولی است که مورد حمله کمپلمان قرار گرفته است. هر کدام از منافذ، یک مک هستند. تصویر سمت چپ، کمپلکس حمله غشایی را نشان می دهد.



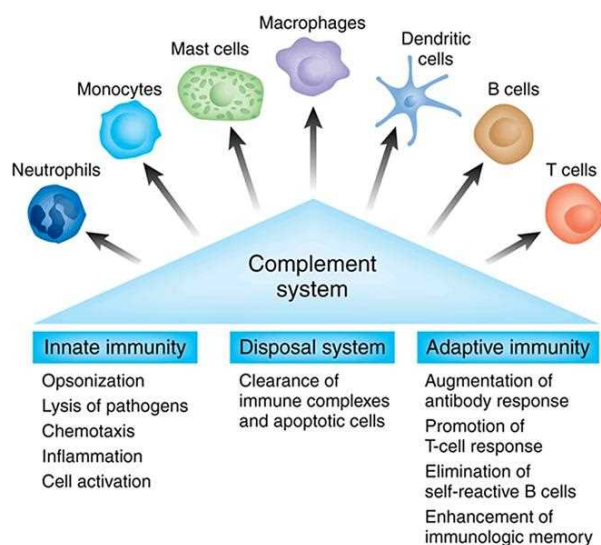
شکل ۱۴-۶: مقایسه سه مسیر کلاسیک، آلترناتیو و لکتین. به آئیم کانورتاز C3 و C5 در هر مسیر دقت کنید.

عملکرد سیستم کمپلمان

عملکرد این سیستم را می‌توان در سه حیطه دفاع علیه عفونت‌ها (آپسونیزیشن، ایجاد ساختار مک و التهاب)، تقویت پاسخ‌های ایمنی (کمک به لنفوسیت‌های B در تولید آنتی‌بادی بیشتر) و پاک‌سازی (پاک‌سازی کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی و سلول‌های آپوپتوز شده) دسته‌بندی کرد که در ادامه تک‌به‌تک بررسی می‌شوند.



شکل ۱۶-۶



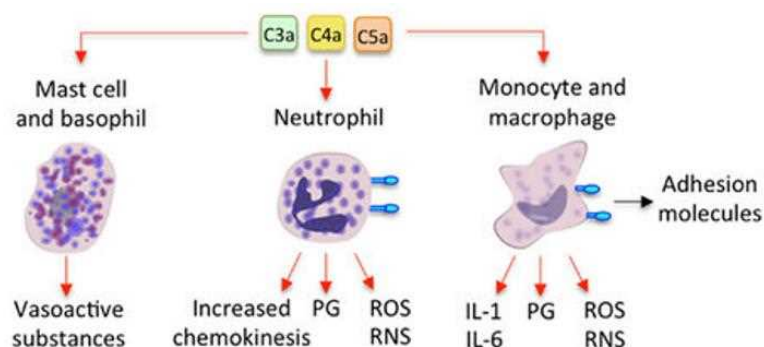
شکل ۱۵-۶: عملکردهای سیستم کمپلمان

۱) التهاب

C3a، C4a و C5a فاکتورهای کموتاکتیک هستند. وقتی کمپلمان فعال می‌شود، C3a، C4a و C5a منتشر می‌شوند ولی علاوه بر انتشار، به پروتئین‌های زمینه‌ای هم متصل می‌شوند و دیگر حرکت نمی‌کنند. در این حالت، یک شیب غلظتی ایجاد می‌شود، به‌طوری‌که هرچه‌قدر به مرکز انتشار نزدیک‌تر شویم، شیب غلظت بیشتر می‌شود. این شیب غلظت به حرکت جهت دار سلول‌ها کمک می‌کند.

سه مولکول آنافیلاکتیک C3a، C4a و C5a بر روی سلول‌های ایمنی موثر در التهاب (مانند بازوفیل‌ها، ماست‌سل‌ها، نوتروفیل‌ها و ...) دارای گیرنده هستند و به پروسه التهاب کمک می‌کنند. هر جا کمپلمان فعال شود، تجمع عظیمی از سلول‌های سیستم ایمنی دیده می‌شود (اول نوتروفیل‌ها می‌آیند، بعد مونوسیت‌ها و ماکروفاژها و در نهایت لنفوسیت‌ها می‌آیند). پس از رهاسازی این مولکول‌ها، با تاثیر بر گیرنده‌های خود، با چهار مکانیسم انقباض عضلات صاف، افزایش نفوذپذیری رگ‌های خونی، دگرانوله کردن بازوفیل‌ها، کموتاکسی و آزاد کردن رادیکال‌های اکسیژن و آنزیم‌های لیزوزومی، اثرات خود را ایفا می‌کنند (شکل ۱۸-۶). فعالیت کنترل‌نشده این آنافیلاتوکسین‌ها باعث ایجاد شوک آنافیلاکتیک می‌شود که یک التهاب سیستمیک شدید است. (شکل ۱۷-۶)

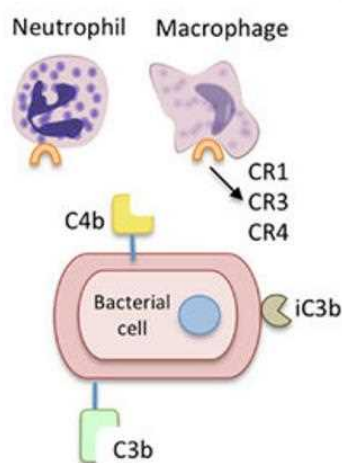
✚ قطعه C5a عامل قوی کموتاکسی (فراخوانی) نوتروفیل‌ها می‌باشد. در کل قوی‌ترین آنافیلاتوکسین (چه در ایجاد التهاب و چه در فراخوانی نوتروفیل‌ها)، C5a است.



شکل ۱۷-۶: التهاب

Anaphylatoxins		1. Contraction of smooth muscles	2. Increased permeability of blood vessels	3. Degranulation of basophils	4. Chemotaxis, release of O ₂ -radicals and lysosomal enzymes
	C3a	+	+	+	-
	C4a	(+)	(+)	(+)	-
	C5a	++++	++++	+	++++

شکل ۱۸-۶: آنافیلاتوکسین‌ها. همان‌طور که اشاره شد، به C3a، C4a و C5a آنافیلاتوکسین گفته می‌شود؛ زیرا اگر بیش از حد فعالیت کنند، باعث شوک آنافیلاکتیک می‌شوند. در شوک آنافیلاکتیک، عروق خونی متسع می‌شوند، جریان خون افت پیدا می‌کند، مجاری تنفسی تنگ می‌شوند (کاهش دریافت اکسیژن)، فعالیت مغز کاهش می‌یابد و فرد بیهوش می‌شود. شوک آنافیلاکتیک نشان‌دهنده یک التهاب سیستمیک شدید است.



شکل ۱۹-۶: آپسونیزاسیون

۲) آپسونیزیشن^{۱۸}

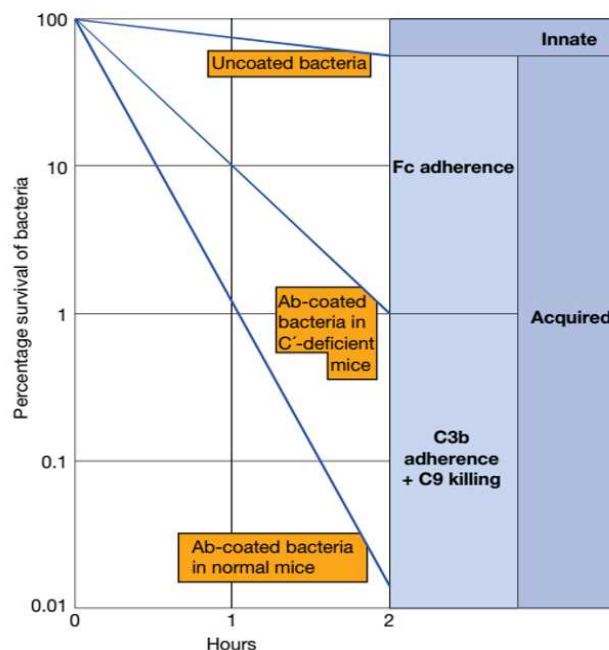
یک کلمه یونانی قدیم به معنای خوشمزه کردن است. فاگوسیتوز یک پدیده وابسته به رسپتور است. سلول‌های فاگوسیت‌کننده (مثل نوتروفیل و ماکروفاژ) برای مولکول‌های کمپلمان، دارای رسپتورهای مختلفی هستند. این رسپتورها باعث می‌شوند که پاتوزن پوشیده شده توسط مولکول‌های کمپلمان، فاگوسیت شود. به فرآیند علامت‌گذاری سیستم کمپلمان برای تسهیل تشخیص پاتوزن توسط فاگوسیت‌ها، آپسونیزیشن می‌گویند (شکل ۱۹-۶). علامت‌هایی که به پاتوزن می‌چسبند، آپسونین نامیده می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها، آپسونین‌های دیگر سیستم ایمنی هستند؛ بنابراین، حضور هر دو عامل

¹⁸ opsonization

آنتی‌بادی و سیستم کمپلمان در سطح پاتوژن، باعث شناسایی و حذف درصد بالایی از آن‌ها توسط سیستم ایمنی، می‌شود. شکل ۲۰-۶ اثر اپسونیزاسیون بر میزان پاک‌سازی پاتوژن‌ها را نشان می‌دهد.

شکل ۲۰-۶: اثر اپسونیزاسیون بر میزان پاک‌سازی باکتری؛ نقش کمپلمان در کمک به پاک‌سازی پاتوژن‌ها.

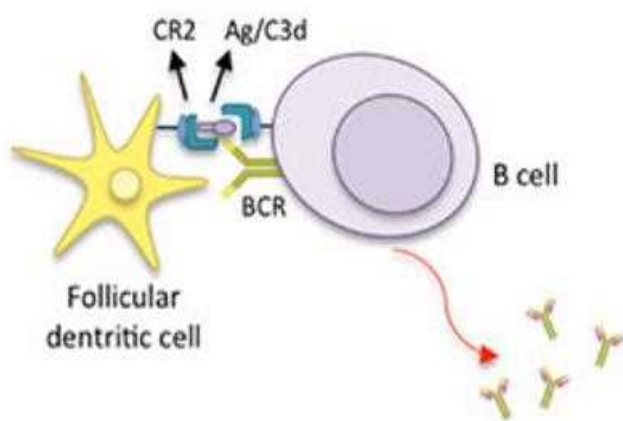
اگر آنتی‌ژنی که وارد بدن می‌شود، اپسونیزه نباشد، به میزان اندک توسط سیستم ایمنی ذاتی شناسایی می‌شود؛ حال اگر این آنتی‌ژن توسط آنتی‌بادی اپسونیزه شود، میزان پاک‌سازی آن بسیار افزایش می‌یابد. بیشترین میزان پاک‌سازی زمانی است که این آنتی‌ژن توسط کمپلمان نیز اپسونیزه شود و در این حالت ۹۹.۹ درصد پاتوژن‌ها توسط سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی شناسایی و حذف می‌شوند.



۳) لیز سلولی

همان‌طور که بررسی شد، سیستم کمپلمان با تشکیل ساختاری سوراخ مانند به نام مک بر روی غشای سلول‌ها و میکروب‌ها، باعث از بین رفتن تعادل اسمزی سلول و لیز اسموتیک آن می‌شود.

۴) کمک به ایمنی هومورال اکتسابی



شکل ۲۱-۶: تمایز و فعال شدن لنفوسیت‌های B

برخی اجزای کمپلمان (C4b, C3b, iC3b)، بر روی سلول‌های دندریتی فولیکولار گیرنده دارند. وقتی پاتوژنی همراه با این مولکول‌ها وارد غدد لنفاوی شود، توسط سلول‌های دندریتی شناسایی می‌شود. از آنجایی که این سلول‌ها، فاگوسیت‌کننده نیستند، پاتوژن را در سطح خود نگه می‌دارند و باعث شناسایی پاتوژن توسط لنفوسیت‌های B می‌شوند (شکل ۲۱-۶). همچنین سلول‌های دندریتی از طریق مولکول‌های دیگری نیز لنفوسیت‌های B را تحریک می‌کنند. این عوامل باعث می‌شوند تولید آنتی‌بادی علیه پاتوژن به شدت



افزایش یابد. افزایش تولید آنتی‌بادی باعث فعال‌سازی بیشتر قطعات کمپلمان از طریق مسیر کلاسیک می‌شود و در نتیجه یک لوپ مثبت ایجاد می‌شود که در آن ایمنی هومورال اکتسابی (آنتی‌بادی) و ایمنی هومورال ذاتی (کمپلمان) همدیگر را تقویت می‌کنند.

✚ فولیکول غده لنفاوی محل استقرار سلول‌های دندریتی فولیکولار است. بیشترین سلول‌هایی که در این فولیکول‌ها حضور دارند، لنفوسیت‌های B هستند.

۵) پاک‌سازی کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی

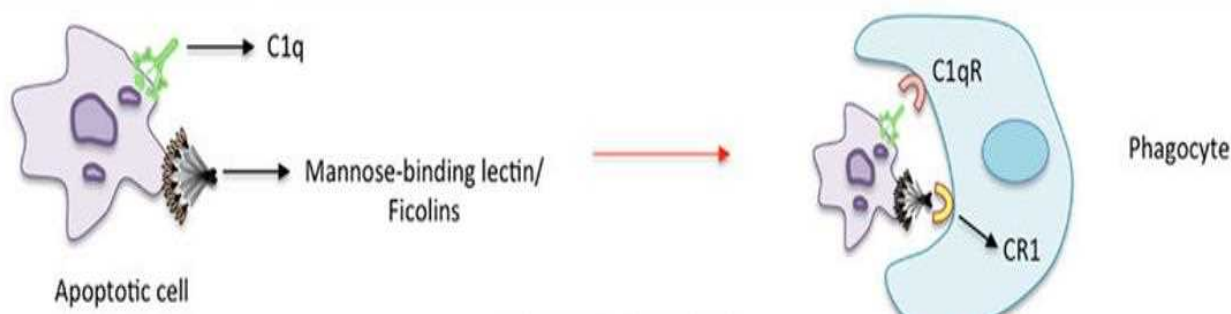
کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی که کمپلکس ایمنی نامیده می‌شوند، بسیار مهم هستند، اما اگر به میزان زیادی در بدن وجود داشته باشند، ممکن است در نواحی مانند مفاصل و گلومرول رسوب کنند و مشکل ایجاد کنند؛ بنابراین، حتما باید پاک‌سازی شوند. یکی از راه‌های پاک‌شدن این کمپلکس‌ها به کمک کمپلمان انجام می‌شود؛ بدین صورت که سیستم کمپلمان، این کمپلکس‌ها را از سطح خون، لنف و ... جدا می‌کند و به سلول‌های فاگوسیت‌کننده در کبد و طحال تحویل می‌دهد.

✚ بیماری لوپوس یک بیماری خودایمنی است. اگر فرد از لحاظ ژنتیکی به گونه‌ای باشد که اجزای کمپلمان در بدنش کمتر تولید شوند (به خصوص C2 و C4 که ژن‌شان مستعدتر است)؛ احتمال اینکه درگیر این بیماری شود بیشتر است، زیرا کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی جمع‌آوری نمی‌شوند، بزرگ می‌شوند، رسوب می‌کنند، التهاب ایجاد می‌شود و اینترفرون بتا آزاد می‌شود. اینترفرون بتا سایتوکائینی است که باعث افزایش تولید اتوآنتی‌بادی‌ها می‌شود.

۶) پاک‌سازی سلول‌های آپوپتوز شده

تجمع سلول‌های مرده در بدن می‌تواند خطرناک باشد. سلول‌های آپوپتوز شده، با فعال کردن سیستم کمپلمان، باعث شناسایی خود توسط سلول‌های فاگوسیت‌کننده می‌شوند و در نهایت از بین می‌روند. (شکل ۲۲-۶)

✚ یکی دیگر از دلایل بروز لوپوس، تجمع سلول‌های آپوپتوز شده در بدن است که به دلیل عدم کفایت کمپلمان، جمع‌آوری نمی‌شوند.



شکل ۲۲-۶: پاک‌سازی سلول‌های آپوپتوز شده

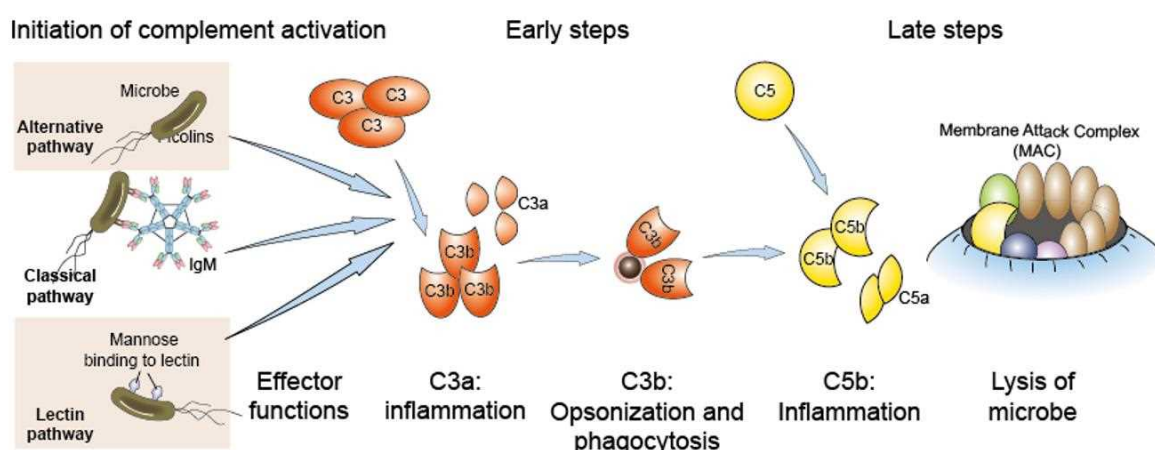
✚ عملکردهای سیستم کمپلمان هم مرتبط با شرایط فیزیولوژیک (مثل بارداری) و هم مرتبط با شرایط پاتولوژیک (مثل بیماری‌های خودایمنی) است. برای مثال در واسکولیت‌ها، لوپوس و تعداد زیادی از بیماری‌های خودایمنی نقش دارد.

کمپلمان در به وجود آمدن و پاتوژن لوپوس نقش دارد و از طرفی کمپلمان در این بیماری، آسیب می بیند و به دلیل مصرف اجزای کمپلمان، سطح آن ها کاهش می یابد (اندازه گیری سطح اجزای کمپلمان یک تست مهم در بیماران لوپوسی است).

➤ مهم ترین عملکرد سیستم کمپلمان در شرایط پاتولوژیک، التهاب است؛ ولی در شرایط فیزیولوژیک، مهم ترین عملکرد سیستم کمپلمان پاک سازی می باشد.

➤ یک آنزیم پلاسمایی می تواند C3b را به iC3b تجزیه کند. iC3b نمی تواند مسیر کمپلمان را ادامه دهد و ساختار مک را به وجود بیاورد اما با حضور در سطح پاتوژن، می تواند فاگوسیتوز را تسهیل کند. iC3b می تواند دوباره تجزیه شود و C3d را به وجود آورد که توسط گیرنده کمپلمان لنفوسیت های B شناسایی می شود و بسیار در تحریک کردن پاسخ های لنفوسیت B حائز اهمیت است.

➤ از نظر زمان بندی عملکردهای کمپلمان، می توان تقویت التهاب از طریق تولید مولکول C3a را اولین اقدام در نظر گرفت. مرحله بعدی را می توان آپسونیزیشن و فاگوسیتوز از طریق تولید مولکول C3b دانست. در مرحله بعد، با تولید مولکول C5b، تقویت مجدد التهاب اتفاق می افتد و در آخر باکتری و میکروب توسط ساختار مک لیز می شوند. (شکل ۲۳-۶)



شکل ۲۳-۶: زمان بندی عملکردهای کمپلمان

گیرنده های کمپلمان

گیرنده های سلول های فاگوسیت کننده برای سیستم کمپلمان عبارتند از: CR1، CR2، CR3، CR4 و CR1. CR4 و CR3 در سطح سلول های فاگوسیت کننده هستند و در فاگوسیتوز نقش دارند. CR2، توسط سلول های دندریتی و لنفوسیت های B بیان می شود و در فاگوسیتوز نقش ندارد. همچنین مهم ترین قطعه ای که توسط این ریسپتورها شناسایی می شود، C3b و مشتقات آن می باشد. علاوه بر آن؛ قطعات دیگر همانند C4b و ICAM نیز می توانند به ریسپتور اتصال یابند.

➤ در ایمونولوژی برای نام گذاری پروتئین هایی که در سطح سلول قرار دارند از CD استفاده می کنند. برای مثال به CR1، CD35 می گویند؛ به CR2، CD21 می گویند و به Mac1، CD11bCD18 می گویند. (جدول ۱-۶)



علاوه بر عروق و مجاری تنفسی، ماست سل ها با اثر بر بازوفیل ها، موجب دگرانولاسیون می شوند. لذا موجب تشدید التهاب می شود.

Receptor	Structure	Ligands	Cell Distribution	Function
Type 1 complement receptor (CR1, CD35)	160–250 kD; multiple CCPRs	C3b > C4b > iC3b	Mononuclear phagocytes, neutrophils, B and T cells, erythrocytes, eosinophils, FDCs	Phagocytosis Clearance of immune complexes Promotes dissociation of C3 convertases by acting as cofactor for cleavage of C3b, C4b
Type 2 complement receptor (CR2, CD21)	145 kD; multiple CCPRs	C3d, C3dg > iC3b	B lymphocytes, FDCs, nasopharyngeal epithelium	Coreceptor for B cell activation Trapping of antigens in germinal centers Receptor for EBV
Type 3 complement receptor (CR3, Mac-1, CD11bCD18)	Integrin, with 165-kD α chain and 95-kD β 2 chain	iC3b, ICAM-1; also binds microbes	Mononuclear phagocytes, neutrophils, NK cells	Phagocytosis Leukocyte adhesion to endothelium (via ICAM-1)
Type 4 complement receptor (CR4, p150,95, CD11cCD18)	Integrin, with 150-kD α chain and 95-kD β 2 chain	iC3b	Mononuclear phagocytes, neutrophils, NK cells	Phagocytosis, cell adhesion?

جدول ۱-۶: گیرنده های کمپلمان

تنظیم سیستم کمپلمان

سیستم کمپلمان نقش بسیار مهمی در سیستم ایمنی دارد؛ اما باید به خوبی کنترل شود؛ زیرا فعال شدن نابه جا و بیش از حد آن می تواند بسیار خطرناک باشد. مولکول های مهارکننده سیستم کمپلمان را می توان در دو دسته محلول در سرم و متصل به غشا سلول طبقه بندی کرد که در جدول ۲-۶ مشاهده می شوند:

Protein	Localization	Function	Comments
C1 inhibitor	Serum	Binds to C1r and C1s and dissociates the C1 complex	105-kD protein
C4 binding protein	Serum	Cofactor for factor I; cleavage of C4b	550-kD protein
Factor I	Serum	Cleaves C3b and C4b	
Factor H	Serum	Defines activator surface	
S-protein	Serum	Inhibits the insertion of the membrane attack complex into the cell membrane	Also known as vitronectin
Decay accelerating factor (DAF)	Ubiquitous/cell membrane	Dissociates both C3 and C5 convertases	GPI-anchored CD55
Membrane cofactor protein (MCP)	Hematopoietic cells except erythrocytes	Cofactor for C3b cleavage by factor I	CD46
C8 binding protein	Most hematopoietic cells	Binds to C8 and prevents interaction with C9	GPI-anchored
CD59	Hematopoietic cells, endothelial cells, epithelial cells, glomerular cells	Inhibits the membrane attack complex	GPI-anchored Also known as HRF20

جدول ۲-۶: تنظیم سیستم کمپلمان

Soluble factors regulating complement			
Name	Ligand/ binding factor	Action	Pathology if defective
C1 inhibitor (C1INH)	C1r, C1s (C1q); MASP-2 (MBL)	Displaces C1r/s and MASP-2, inhibiting activation of C1q and MBL	Hereditary angiodema
C4-binding protein (C4BP)	C4b	Displaces C2a; cofactor for C4b cleavage by factor I	
CPN1 (Carboxypeptidase N)	C3a, C5a	Inactivates C3a and C5a	
Factor H	C3b	Displaces Bb, cofactor for factor I	Age-related macular degeneration, atypical hemolytic uremic syndrome
Factor I	C3b, C4b	Serine protease, cleaves C3b and C4b	Low C3 levels, hemolytic uremic syndrome
Protein S	C5b67 complex	Inhibits MAC formation	

Membrane-bound factors regulating complement			
Name	Ligand/ binding factor	Action	Pathology if defective
CR1g	C3b, iC3b, C3c	Inhibits activation of alternative pathway	Increased susceptibility to blood-borne infections
Complement receptor 1 (CR1, CD35)	C3b, C4b	Cofactor for factor I; displaces Bb from C3b, and C2a from C4b	
Decay-accelerating factor (DAF, CD55)	C3 convertase	Displaces Bb and C2a from C3b and C4b, respectively	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Membrane-cofactor protein (MCP, CD46)	C3b, C4b	Cofactor for factor I	Atypical hemolytic anemia
Protectin (CD59)	C8	Inhibits MAC formation	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

جدول ۳-۶: پروتئین‌های تنظیم‌کننده سیستم کمپلمان

لنفوسیت B توسط BCR خود عامل پاتوژن را شناسایی می‌کند و همچنین به شکل همزمان از طریق CR2 خود، C3b و یا C4b را که به سطح عوامل آسیب‌زا متصل است شناسایی می‌کند.

نکته مهم: انقباض ماهیچه‌های صاف در مجاری تنفسی و عروق خونی، اثرات متفاوتی به تنگ و گشادشدن دارد:

در مجاری تنفسی باعث تنگ‌شدن می‌شود. زیرا در مجاری تنفسی ماهیچه به صورت عرضی قرار دارد.

در عروق خونی باعث گشادشدن می‌شود. زیرا در عروق خونی، ماهیچه به صورت طولی قرار گرفته است.

C5a تولیدی بر مجاری تنفسی و عروق خونی اثر می‌گذارد. اگر این حالت، شدید باشد فشار خون کم و تنفس سخت خواهد شد و در نتیجه مغز را تحت تاثیر قرار خواهد داد. لذا باعث بروز شوک آنافیلاکسی می‌شود. علاوه بر آن می‌تواند باعث کموتاکتیک شود.

اختلالات سیستم کمپلمان

به‌طور کلی اختلالات سیستم کمپلمان می‌توانند ناشی از کمبود قطعات سیستم^{۱۹} یا عملکرد بد^{۲۰} آن‌ها باشند. به جدول ۴-۶ و ۵-۶ توجه کنید.

• اختلالات ناشی از کمبود قطعات سیستم کمپلمان

با کمبود قطعات سیستم کمپلمان، حساسیت نسبت به عفونت‌ها افزایش پیدا می‌کند؛ اما باکتری‌های خانواده نایسریاسه کشنده می‌شوند؛ زیرا پاتوژن‌ها در طی سال‌ها تکامل، راه فرار از سیستم کمپلمان را یاد گرفته‌اند و تنها خانواده نایسریاسه هستند که هم‌چنان توسط ساختار مک از بین می‌روند. جدول ۴-۶ برخی از بیماری‌های مرتبط با کمبود قطعات سیستم کمپلمان را نشان می‌دهد. شکل ۲۴-۶ نوزادانی را نشان می‌دهد که با نقص اجزای کمپلمان در مسیر مک، متولد شده‌اند و عفونت‌های نایسریایی

¹⁹ Diseases associated with complement deficiency

²⁰ Diseases associated with complement dysfunction

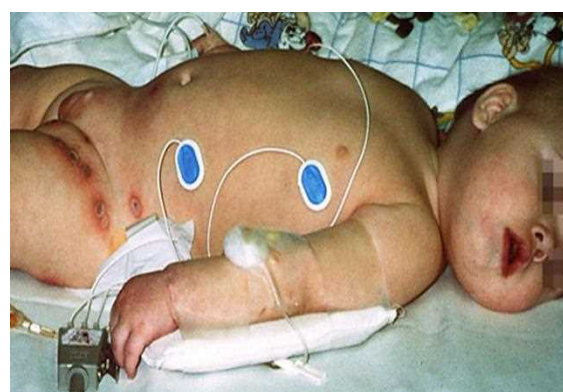


در این‌ها می‌تواند کشنده شود. در افرادی که سیستم کمپلمان‌شان نقص ندارد، عفونت‌های نایسریایی اگر اتفاق بیفتند، کشنده نیستند.

نقص در C3b و C4 می‌تواند باعث بروز مننژیت شود.

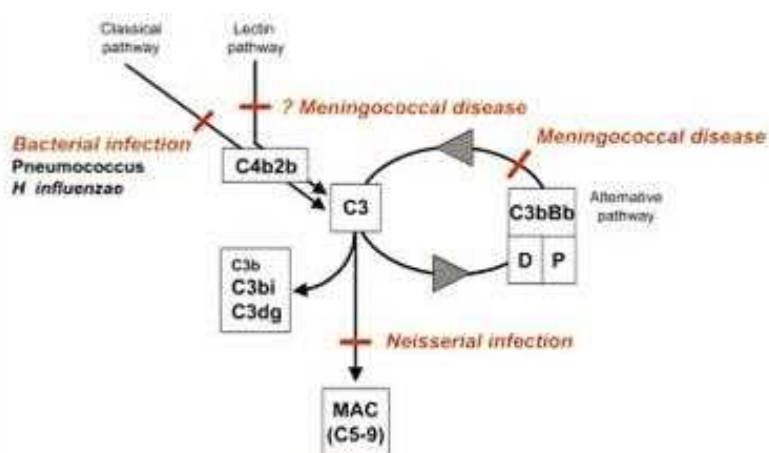
باکتری‌های خانواده مننژوکوک می‌توانند بیماری‌های جدی‌ای ایجاد کنند اما به طور عمده توسط سیستم کمپلمان کنترل می‌شوند.

Deficiency	Clinical Features; Diagnostic Strategy
C1q	SLE, infections; CH50 near zero
C1r/s	SLE, infections; CH50 near zero
C4	SLE, infections; CH50 near zero
C2	SLE, infections, some asymptomatic; CH50 near zero
C3	Infections frequent and severe, glomerulonephritis; CH50 near zero
Factor D	<i>Neisseria</i> ; AH50 near zero
Factor B	<i>Neisseria</i> ; AH50 near zero
Properdin	<i>Neisseria</i> ; AH50 diminished
MBL	Most asymptomatic infections, SLE; CH50 normal, MBL assay required
C5	<i>Neisseria</i> ; CH50 near zero
C6	<i>Neisseria</i> ; CH50 near zero
C7	<i>Neisseria</i> ; CH50 near zero
C8	<i>Neisseria</i> ; CH50 near zero
C9	<i>Neisseria</i> ; CH50 diminished
Factor I	<i>Neisseria</i> , HUS; C3 may be diminished, many require mutation analysis
Factor H	<i>Neisseria</i> , HUS; C3 may be diminished, many require mutation analysis
MCP	HUS; mutation analysis required
C1 inhibitor	Angioedema; C1 antigen and functional levels
CR3/CR4	Leukocyte adhesion deficiency, very severe systemic infections, lack of pus; flow cytometry
CD59	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; flow cytometry



جدول ۴-۶: اختلالات ناشی از کمبود قطعات

شکل ۲۴-۶: نوزادان دارای نقص در کمپلمان و مبتلا به عفونت نایسریایی



شکل ۲۵-۶

• اختلالات ناشی از عملکرد بد سیستم کمپلمان



شکل ۲۶-۶: آنژیوادم ارثی

در جدول ۵-۶ به تعدادی از بیماری‌های مرتبط با عملکرد بد کمپلمان اشاره شده است.

کمپلمان دارای مهارکننده‌های زیادی است که اگر این مهارکننده‌ها از کار بیفتند، می‌توانند بیماری‌های جدی چون آنژیوادم ارثی را ایجاد کنند. در آنژیوادم ارثی، مهارکننده $C1^{21}$ نقص دارد؛ در این حالت، حتی بدون حضور کمپلکس آنتی‌ژن-آنتی‌بادی، $C1$ فعال می‌شود و می‌تواند التهابی ایجاد کند که به صورت آنژیوادم دیده می‌شود. این بیماری به صورت حملات مکرر (نه دائم ادم) در بخش‌های مختلف بدن مشاهده می‌شود. (شکل ۲۶-۶)

آنژیوادم ارثی باعث ادم در بافت‌های صورت می‌شود.

ادم در صورت و بدن و پشت و بالای لب شکل گرفته و در نهایت باعث آسیب به ریه و مرگ فرد خواهد شد.

بیماری هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه^{۲۲} ناشی از اختلال در قطعات DAF و $CD59$ که در مسیرهای انتهایی کمپلمان و ساخت مک موثر هستند، می‌باشد. در این بیماری، لیز گلبول‌های قرمز افزایش می‌یابد و دفع هموگلوبین از ادرار مشاهده می‌شود. عبور هم از گلومرول کلیه بسیار آسیب‌زننده است و اولین عارضه‌ای که این بیماران به آن دچار می‌شوند، از دست دادن کلیه است. این بیماری در زنان ۳ برابر مردان دیده می‌شود. لذا متوجه خواهیم شد استروژن و پروژسترون در بروز بیماری نقش دارد.

نقص در مولکول‌های ابتدای مسیر کمپلمان ($C1q, C1r, C1s, C4, C3, C2$)، می‌تواند زمینه را برای بیماری SLE^{23} ایجاد کند. این بیماری که یک بیماری چندعاملی است، به استعداد ژنتیکی و سن بستگی دارد.

Deficient component	Resulting defect	Clinical associations
$C1q, C1r, C1s, C4, C2$	Inability to activate the classical pathway	Systemic lupus erythematosus
Serum carboxypeptidase N	Failure to control $C3a, C5a$, bradykinin	Recurrent angioedema, urticaria
$C1\text{ INH}$	Loss of regulation of $C1$ and kallikrein	Recurrent angioedema
Factor H, factor I, $CD46$	Lack of regulation of membrane $C3$ convertases	Atypical hemolytic-uremic syndrome, macular degeneration
DAF, $CD59$	Failure to regulate complement activation on autologous cells	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

جدول ۵-۶: اختلالات ناشی از عملکرد بد قطعات

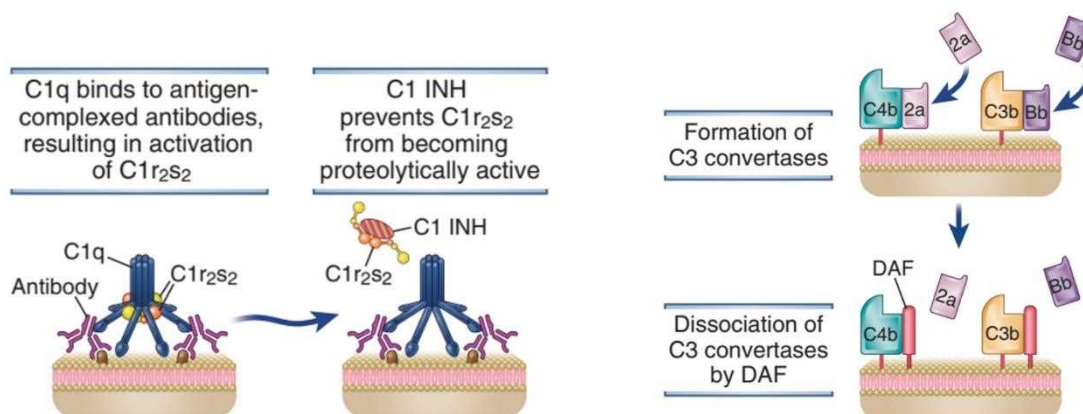
²¹ $C1$ inhibitor ($C1\text{ INH}$)

²² Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

²³ Systemic lupus erythematosus

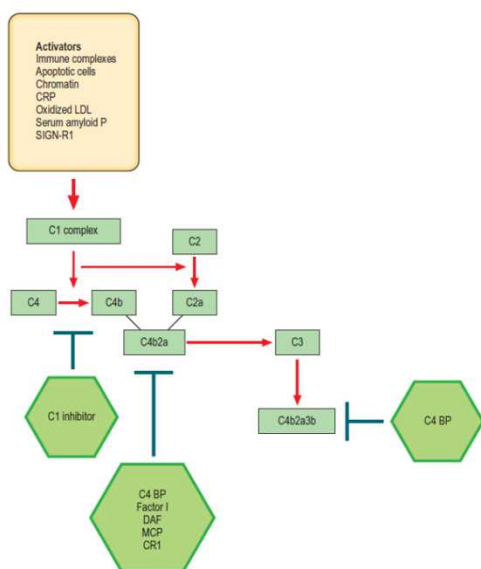


این بیماری التهابی مزمن بوده و در همه ارگان‌های بدن اتفاق می‌افتد. درگیری مفصل نیز ایجاد می‌شود. علت اصلی مرگ این بیماران، نارسایی قلبی است. به دلیل التهابات زیادی که در بدن رخ می‌دهد. این وضعیت در خانم‌ها ۳ برابر آقایان دیده می‌شود لذا به نظر می‌رسد استروژن و پروژسترون در بروز بیماری نقش دارند. از علل دیگر مرگ عفونت و نارسایی کلیه است که مطرح است. این افراد تب مداوم دارند که با آنتی‌بیوتیک‌ها هم قطع نمی‌شود. تصاویر زیر برخی از مکانیسم‌های مهارکننده و تنظیم‌کننده کمپلمان را نشان می‌دهند.^{۲۴}

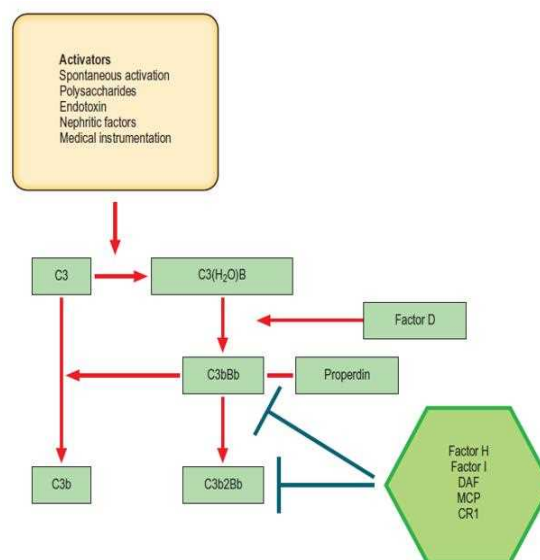


شکل ۲۸-۶: اثر مهاري C1 INH روی کمپلکس C1

شکل ۲۷-۶: مهار کانورتاز C3

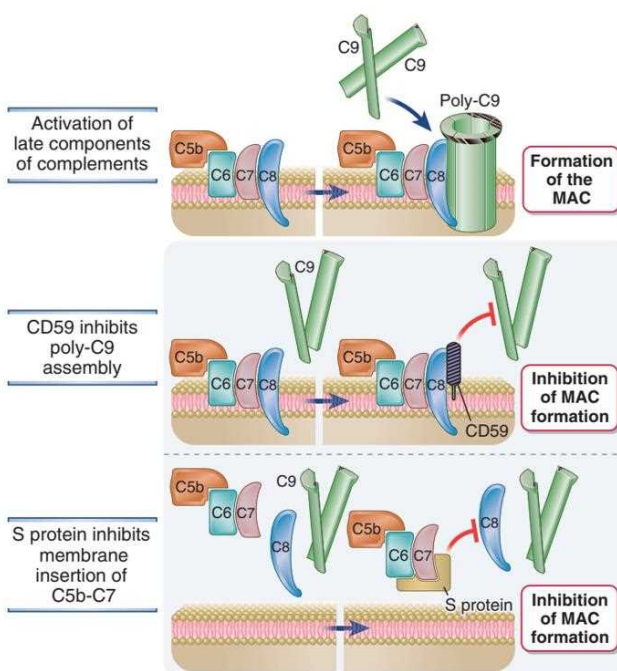
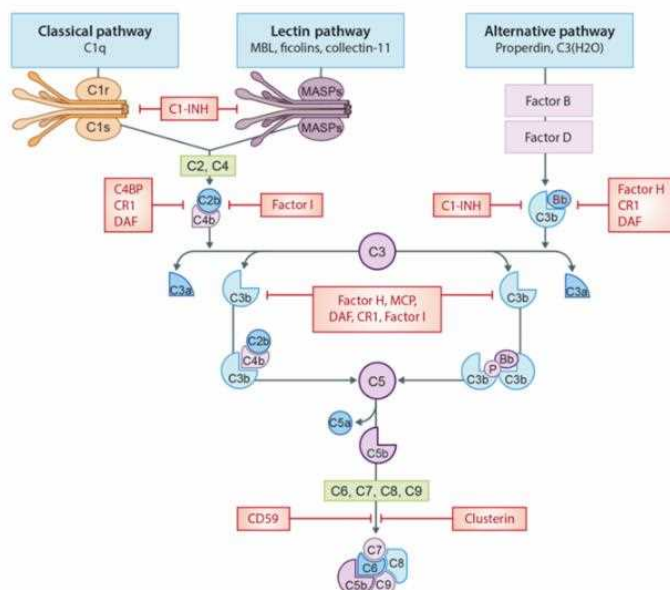


شکل ۳۰-۶: تنظیم مسیر کلاسیک



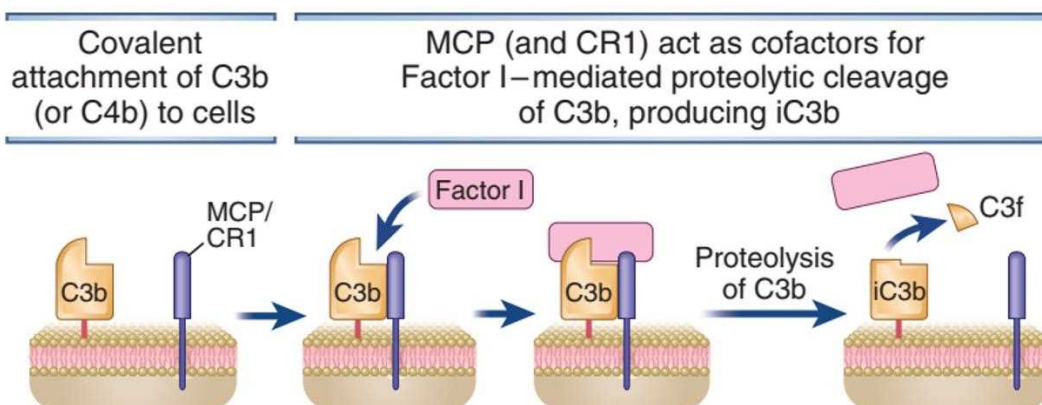
شکل ۲۹-۶: تنظیم مسیر آلترناتیو

^{۲۴} البته استاد توضیحی دربارشون ندادند و می‌توانید برای یادگیری بیشتر مطالعه کنید.



شکل ۳۲-۶: مهارکننده‌های کمپلمان

شکل ۳۱-۶: مهار تشکیل MAC



شکل ۳۳-۶: مهارکننده C3



نمونه سوالات جلسه ششم

۱- کدام مورد آنافیلاتوکسین نمی باشد؟

۱) C3a ۲) C4a ۳) C3b ۴) 5a

۲- آنافیلاتوکسین ها در کدام مورد نقش ندارند؟

۱) دگرانوله شدن بازوفیل ها ۲) کموتاکسی ۳) افزایش فشار خون ۴) افزایش نفوذپذیری عروق

۳- کدام مورد یک آپسونین می باشد؟

۱) C3a ۲) C3b ۳) Bb ۴) C1q

۴- کدام مورد در فعال شدن کمپلمان با اتصال به آنتی بادی نقش دارد؟

۱) C1q ۲) C3a ۳) C3b ۴) Bb

۵- کمپلکس آنتی ژن و آنتی بادی از چه مسیری کمپلمان را فعال می کند؟

۱) کلاسیک ۲) آلترناتیو ۳) لکتین ۴) هر سه مسیر

۶- مهم ترین جز کمپلمان که در هر سه مسیر فعال سازی شرکت دارد کدام است؟

۱) C1 ۲) C2 ۳) C3 ۴) C4

۷- کدام جزء کمپلمان خاصیت کموتاکتیک دارد؟

۱) C1q ۲) Bb ۳) C3b ۴) C3a

۸- افرادی که دچار نقص ژنتیکی در C1 INH هستند به چه بیماری مبتلا می شوند؟

۱) آنژیوادم ارثی ۲) لوپوس نفرایتیس ۳) عفونت نیسریایی ۴) PNH

۹- همه موارد جزو عملکردهای کمپلمان محسوب می شوند به جز...

۱) خنثی سازی آنتی ژن ۲) ایجاد التهاب ۳) کشتن پاتوژن ۴) کمک به فاگوسیتوز

۱۰- در مورد مک کدام مورد صحیح است؟

۱) پروتئین های تشکیل دهنده آن خاصیت هیدروفیل دارند. ۲) در غشاهای پروتئینی بهتر از غشاهای لیپیدی نفوذ می کند.

۳) C3 در ساختمان آن حضور دارد ۴) باعث ایجاد حفره در غشا سلول می شود.

۱۱- در مورد آنافیلاتوکسین ها کدام مورد صحیح است؟

۱) نفوذپذیری غشا عروق خونی را کاهش می دهند. ۲) باعث انقباض ماهیچه های صاف می شوند.

۳) بر روی فشار خون تاثیری ندارند. ۴) فراخوانی لکوسیت ها به ناحیه التهابی را مهار می کنند.

۱۲- موتاسیون در کدام ژن باعث بیماری آنژیوادم ارثی می شود؟

۱) C2b ۲) C1q ۳) مهار کننده C1q ۴) C2

۱۳- کدام کمپلکس پروتئینی با نفوذ در غشا سلول، باعث لیز آن می شود؟

۱) C4b 2b ۲) C3b Bb ۳) MAC ۴) C1qr2s2

۱۴- در مسیر آلترناتیو، C3 توسط کدام کانورتاز شکسته می شود؟

۱) پروپریدین ۲) فاکتور B ۳) C4b 2b ۴) C3b Bb

۱۵- کدام یک از گیرنده های زیر در فاگوسیتوز نقش ندارد؟

۱) CR1 ۲) CR2 ۳) CR3 ۴) CR4

۱۶- نقص در کدام یک از مهارکننده‌های کمپلمان باعث لیز گلبول‌های قرمز می‌شود؟

(۱) C4bp (۲) C1 INH (۳) فاکتور H (۴) CD59

۱۷- نقص در ژن کدام کمپلمان باعث بیماری لوپوس می‌شود؟

(۱) C1 (۲) C3 (۳) C7 (۴) C8

۱۸- کدام مولکول در سطح سلول‌های خودی، مک را مهار می‌کند؟

(۱) CD4 (۲) CD2 (۳) CD46 (۴) CD59

۱۹- برای فعال شدن کمپلمان؛ حضور کدام مولکول ضروری نیست؟

(۱) آنتی‌بادی (۲) آنتی‌ژن (۳) پروتئین‌های آب‌دوست (۴) قند مانوز

۲۰- مجموعه C3 کانورتاز، در مسیر آلترناتیو فعال شدن کدام کمپلمان است؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۸ - قطب تبریز)

(۱) C3BbB

(۲) C4b2a

(۳) C3bBb3b

(۴) C4b2a3b

۲۱- کدامیک از اجزای کمپلمان، خاصیت اپسونین، دارد؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۸ - قطب مشهد)

(۱) C3a

(۲) C4b

(۳) C3d

(۴) C4a

۲۲- آنتی‌بادی‌ها در کدامیک از مسیرهای فعال شدن کمپلمان، شرکت می‌کنند؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۸ - اصفهان و همدان)

(۱) Alternative pathway

(۲) Classical pathway

(۳) Lectin pathway

(۴) تمامی موارد

۲۳- فرمول میدل C5، در مسیر کلاسیک کدامیک از کمپلمان‌های زیر است؟ (دندانپزشکی اسفند ۹۷ - قطب مشهد)

(۱) C3bBbP

(۲) C4b2a

(۳) C4b2a3b

(۴) C3B(2) Bb

۲۴- کمپلکس C5-C9 کمپلمان، کدامیک از خاصیت‌های زیر را دارد؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۸ - قطب آزاد)

(۱) کموتاکتیک

(۲) آنافیلاتوکسین

(۳) سیتولیتیک

(۴) نوترالیزاسیون



۲۵- کمورسپتور CR1 گلبول‌های قرمز، با کدامیک از اختلالات زیر همراه است؟ (دندان شهریور ۹۷ - قطب اهواز)

- (۱) ادم آنژیونوروتیک ارثی
- (۲) بیماری هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه
- (۳) تجمع کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در گردش خون
- (۴) افزایش تولید C3dg و C3d

۲۶- کدام مورد زیر با فعال شدن سیستم کمپلمان، رخ نمی‌دهد؟ (دندان شهریور ۹۷ - قطب آزاد)

- (۱) فراخوانی سلول‌های فاگوسیتیک
- (۲) افزایش نفوذپذیری عروق
- (۳) تسهیل بیگانه‌خواری
- (۴) سرکوب ایمنی همورال

۲۷- C4h چیست و چه نقشی در سیستم ایمنی دارد؟ (دندان شهریور ۹۷ - قطب مشهد)

- (۱) مبدل C5 در مسیر لکتین کمپلمان و سبب شکسته شدن لکتین می‌شود.
- (۲) مبدل C3 در مسیر کلاسیک کمپلمان و سبب شکسته شدن C3 می‌شود.
- (۳) مبدل C3 در مسیر آلترناتیو کمپلمان و سبب شکسته شدن C3b می‌شود.
- (۴) مبدل C5 در مسیر کلاسیک کمپلمان و سبب شکسته شدن C5b می‌شود.

۲۸- کدامیک از مولکول‌های سیستم کمپلمان، در تشکیل کمپلکس حمله غشایی MAC نقش دارند؟ (دندان شهریور ۹۷ - قطب همدان)

- (۱) C2, C3, C4
- (۲) Cq, Cr, C8
- (۳) C1 تا C9
- (۴) C6 تا C9

۲۹- کدام آنتی‌بادی در عملکرد اپسونیزاسیون و فعال کردن مسیر کلاسیک کمپلمان را انجام می‌دهد؟ (دندان اسفند ۹۷ - قطب اهواز)

- (۱) IgM
- (۲) IgG
- (۳) IgA
- (۴) IgE

۳۰- دختری با سن پانزده سال، دچار حملات مکرر ادم لب‌ها، صورت، تنگی نفس و دل‌درد شده است. کمبود کدام فاکتور می‌تواند علت بروز این علائم باشد؟ (پزشکی ۹۵ - قطب شهیدبهرشتی)

- (۱) C1
- (۲) C1 Inhibitor
- (۳) C3
- (۴) C3 Convertase

۳۱- کمپلکس‌های ایمنی بزرگ در بدن توسط کدام یک از موارد زیر شکسته و به کمپلکس‌های کوچک تبدیل می‌شوند؟
(پزشکی ۹۶ - قطب آزاد)

- (۱) لیزوزیم
- (۲) پلاسمین
- (۳) کمپلمان
- (۴) اینتگرین

۳۲- سیستم کمپلمان در کدام مکانیسم اجرایی زیر نقشی ندارد؟ (پزشکی ۹۷ - قطب زنجان)

- (۱) خنثی کردن توکسین‌ها
- (۲) اپسونیزاسیون میکروب‌ها
- (۳) پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی از خون
- (۴) فعال کردن پاسخ‌های ایمنی

۳۳- کدامیک از آنتی‌بادی‌های زیر در فعال کردن مسیر کلاسیک کمپلمان نقشی ندارد؟ (پزشکی ۹۷ - قطب شهید بهشتی)

- (۱) IgG1
- (۲) IgG2
- (۳) IgG3
- (۴) IgG4

۳۴- کدام جزء کمپلمان در مسیر لکتین فعالیت ندارد؟ (دندان ۹۷ - مشترک کشوری)

- (۱) C1
- (۲) C2
- (۳) C3
- (۴) C4

۳۵- کدامیک از گیرنده‌های کمپلمان به عنوان گیرنده کمکی سلول لنفوسیت B است؟ (دندان ۹۷ - قطب شمال)

- (۱) CR1
- (۲) CR2
- (۳) CR3
- (۴) CR4

۳۶- کدام پروتئین زیر در مسیر آلترناتیو کمپلمان، نقش دارد؟ (دندان ۹۷ - قطب زنجان)

- (۱) C4
- (۲) C2
- (۳) B
- (۴) C1



۳۷- کدامیک از موارد زیر در مسیر فرعی سیستم کمپلمان، نقشی ندارند؟ (پزشکی ۹۴ - قطب شیراز)

- (۱) C3
- (۲) C4
- (۳) C5
- (۴) C8

۳۸- کدام پروتئین در مسیر آلترناتیو کمپلمان نقش دارد؟ (پزشکی ۹۵ - قطب زنجان)

- (۱) C3
- (۲) C1
- (۳) C2
- (۴) C4

۳۹- کدامیک از اجزای کمپلمان خاصیت آنزیمی دارد؟ (دندان ۹۴ - قطب شمال)

- (۱) C3
- (۲) فاکتور B
- (۳) پروپدین
- (۴) فاکتور D

۴۰- کدامیک از اجزای زیر در سیستم کمپلمان، نقش بازدارنده دارد؟ (دندان ۹۵ - قطب زنجان)

- (۱) فاکتور P
- (۲) فاکتور H
- (۳) فاکتور B
- (۴) فاکتور D

۴۱- سیستم کمپلمان در کدام مورد نقشی ندارد؟ (پزشکی ۹۵ - قطب اهواز)

- (۱) التهاب
- (۲) لیز سلولی
- (۳) انفجار تنفسی
- (۴) اپسونیزاسیون

۴۲- با فعال شدن سیستم کمپلمان، کدام مورد رخ نخواهد داد؟ (دندان ۹۳ - قطب شهید بهشتی)

- (۱) لیز سلول هدف
- (۲) تقویت بیگانه خواری
- (۳) رسوب کمپلکس ایمنی در بافت
- (۴) ایجاد التهاب

۴۳- تجزیه کدام جزء کمپلمان در همه مسیرها باعث فعال سازی کمپلمان می شود؟ (پزشکی ۹۳ - قطب اصفهان)

- (۱) C1
- (۲) C2
- (۳) C3
- (۴) C4

۴۴- فعال شدن کدام اجزای زیر تنها مربوط به مسیر کلاسیک کمپلمان است؟ (دندان ۹۵ - قطب آزاد)

- C3 (۱)
- C4 (۲)
- C5 (۳)
- C9 (۴)

۴۵- در واکنش آنافیلاکسی به علت فعال شدن مسیر کمپلمان، کدام مولکول موجب آزاد شدن هیستامین از ماست سل می شود؟ (دندان ۹۳ - قطب شمال)

- C4b2a (۱)
- C1 (۲)
- C5a (۳)
- DAF (۴)

۴۶- کدام عامل، مهم ترین فعال کننده مسیر کمپلمان است؟ (پزشکی شهریور ۹۴ - قطب شیراز)

- (۱) اتصال مستقیم C3b به میکروب
- (۲) اتصال ترکیبات کلسیمی به میکروب
- (۳) کمپلکس آنتی ژن - آنتی بادی
- (۴) فرم های پلیمری آنتی ژن

۴۷- اولین جزء مشترک در مسیر کلاسیک و آلترناتیو کمپلمان، کدام است؟ (دندان ۹۵ - مشترک کشوری)

- C2 (۱)
- C3 (۲)
- C4 (۳)
- C5 (۴)

۴۸- کدام جزء کمپلمان هم بر روی C2 و هم بر روی C4 اثر کرده و موجب شکسته شدن آن ها به قطعات a و b می شود؟ (پزشکی شهریور ۹۵ - قطب تهران)

- C1r (۱)
- C s (۲)
- فاکتور D (۳)
- C3b (۴)

۴۹- شناسایی پاتوژن در مسیر آلترناتیو، توسط کدام جزء کمپلمان صورت می گیرد؟ (پزشکی ۹۷ - میان دوره)

- C1q (۱)
- C2b (۲)
- C3b (۳)
- C4b (۴)



۵۰- مسیر لکتینی فعال شدن سیستم کمپلمان، MASP2، باعث تجزیه و فعال شدن کدام اجزای کمپلمان می‌شود؟ (دندان ۹۵ - قطب شیراز)

- ۱) C2, C4
- ۲) C1, C3
- ۳) C2, C3
- ۴) C3, C4

۵۱- در مسیر لکتینی کمپلمان، مولکول‌های MASP2، MASP1 و MBP به ترتیب معادل کدامیک از اجزای مسیر کلاسیک هستند؟ (دندان ۹۳ - قطب کرمان)

- ۱) C1q, C1s, C1r
- ۲) C1s, C1q, C1r
- ۳) C1s, C1r, C1q
- ۴) C1r, C1s, C1q

۵۲- کدامیک از اجزای کمپلمان بیش‌ترین نقش را در عملکرد سیستم به منظور اپسونیزاسیون ایفا می‌نماید؟ (دندان ۹۵ - قطب اصفهان)

- ۱) C1q
- ۲) C2b
- ۳) C3b
- ۴) C5b

۵۳- سیستم کمپلمان، در کدامیک از فعالیت‌های زیر مشارکت ندارد؟ (پزشکی ۹۳ - قطب شمال)

- ۱) اپسونیزاسیون
- ۲) التهاب
- ۳) کیموتاکسی
- ۴) کاهش پاسخ همورال

۵۴- کدامیک از اجزای کمپلمان، بیشترین غلظت سرمی را دارد؟ (پزشکی ۹۴ - قطب مشترک)

- ۱) C1
- ۲) C3
- ۳) C2
- ۴) C5

۵۵- بیماری آنژیوادم ارثی، در اثر کمبود کدام عامل زیر ایجاد می‌شود؟ (دندان ۹۶ - قطب مشترک)

- ۱) C3 Convertase
- ۲) C1 Inhibitor
- ۳) C4
- ۴) C3

۵۶- در تثبیت کمپلمان از مسیر کلاسیک (اصلی)، کدامیک از اجزای زیرواحد شناسایی را تشکیل می‌دهد؟ (پزشکی ۹۶ - قطب مشهد)

C1q (۱)

C1s (۲)

C1r (۳)

C3 (۴)

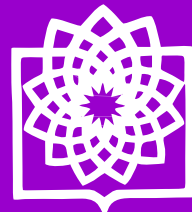
سوال ۳۹	۴
سوال ۴۰	۲
سوال ۴۱	۳
سوال ۴۲	۳
سوال ۴۳	۳
سوال ۴۴	۲
سوال ۴۵	۳
سوال ۴۶	۳
سوال ۴۷	۲
سوال ۴۸	۲
سوال ۴۹	۳
سوال ۵۰	۱
سوال ۵۱	۱
سوال ۵۲	۳
سوال ۵۳	۴
سوال ۵۴	۲
سوال ۵۵	۲
سوال ۵۶	۱

سوال ۲۰	۳
سوال ۲۱	۲
سوال ۲۲	۲
سوال ۲۳	۳
سوال ۲۴	۳
سوال ۲۵	۳
سوال ۲۶	۴
سوال ۲۷	۲
سوال ۲۸	۴
سوال ۲۹	۲
سوال ۳۰	۲
سوال ۳۱	۳
سوال ۳۲	۱
سوال ۳۳	۴
سوال ۳۴	۱
سوال ۳۵	۲
سوال ۳۶	۳
سوال ۳۷	۲
سوال ۳۸	۱

سوال ۱	۳
سوال ۲	۳
سوال ۳	۲
سوال ۴	۱
سوال ۵	۱
سوال ۶	۳
سوال ۷	۴
سوال ۸	۱
سوال ۹	۱
سوال ۱۰	۴
سوال ۱۱	۲
سوال ۱۲	۳
سوال ۱۳	۳
سوال ۱۴	۴
سوال ۱۵	۲
سوال ۱۶	۴
سوال ۱۷	۱
سوال ۱۸	۴
سوال ۱۹	۳

مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

Immunology
Immunology
Immunology
Immunology

جلسه ۷

دکتر کریمی

استاد:

جزوه این جلسه توسط استاد نگارش و ویرایش شده است.

علیرضا نجاری

علیرضا اسدی، صدرا سلامی

صفحه آرایی:

با تشکر از:



به نام خدا

سایتوکاین‌ها

اهداف آموزشی:

- آشنایی با اصطلاحات مرتبط با سایتوکاین‌ها
- آشنایی با سایتوکاین‌های مورد استفاده در سیستم دفاعی انسان

کلیات و تعاریف:

- ✓ سایتوکاین‌ها، پروتئین‌های ترشح‌شده با وزن ملکولی کم هستند که ماهیت، شدت، و مدت پاسخ ایمنی را با اعمال انواع اثرات بر لمفوسیت‌ها و/یا سلول‌های دیگر تنظیم می‌کنند.
- ✓ سیتوکین‌ها به گیرنده‌های خاصی روی سلول‌های هدف متصل می‌شوند.
- ✓ در ابتدا لمفوکاین نامیده می‌شدند؛ زیرا چنین تصور می‌شد که تنها توسط لمفوسایت‌ها تولید می‌شوند.
- ✓ سپس به آنها مونوکاین‌ها هم اضافه شدند؛ چون توسط مونوسایت‌ها و ماکروفاژها ترشح می‌شدند.
- ✓ در ادامه، برای نامیدن سایتوکاین‌هایی که توسط برخی از لوکوسیت‌ها تولید می‌شدند و روی سایر لوکوسیت‌ها اثر می‌گذاشتند، واژه اینترلوکین، مصطلح شد.
- ✓ اکنون، اصطلاح سایتوکاین، به طور وسیع‌تری مورد استفاده قرار می‌گیرد و همه انواع سایتوکاین‌های فوق را پوشش می‌دهد.
- ✓ کموکاین‌ها نیز جزو سایتوکاین‌ها محسوب می‌شوند.
- ✓ سایتوکاین‌ها فقط روی سلول‌های حامل گیرنده‌های خاص عمل می‌کنند.
- ✓ بیان سایتوکاین‌ها و گیرنده‌های آنها بسیار دقیق تنظیم شده است؛ به عنوان مثال: گیرنده اینترلوکین-۲.
- ✓ سایتوکاین‌ها می‌توانند به روشهای زیر عمل کنند:
 - اتوکراین (تأثیر بر سلول تولیدکننده همان سایتوکاین)،
 - پاراکراین (تأثیر بر سلول‌های مجاور)
 - اندوکراین (تأثیر بر مسافتهای طولانی)
- ✓ سایتوکاین‌ها، پلیوتروپیک (pleiotropic) هستند؛ یعنی یک سایتوکاین می‌تواند اثرات مختلفی بر سلول‌های مختلف داشته باشد.
- ✓ سایتوکاین‌ها می‌توانند redundant باشند؛ یعنی سایتوکاین‌های مختلف می‌توانند اثرات یکسانی داشته باشند.
- ✓ سایتوکاین‌ها می‌توانند با یکدیگر، اثرات هم‌افزایی داشته باشند.
- ✓ سایتوکاین‌ها می‌توانند اثرات مخالف هم داشته باشند.
- ✓ سایتوکاین‌ها می‌توانند اثر آبخاری داشته باشند؛ بدین معنی که می‌توانند تولید سایر سایتوکاین‌ها را تحریک کنند.
- ✓ سایتوکاین‌ها می‌توانند بر بیان گیرنده‌های سایتوکاین‌ها تأثیر بگذارند.
- ✓ سایتوکاین‌ها نقش کلیدی در تنظیم هماتوپوئز، ایمنی ذاتی، و ایمنی اکتسابی دارند.

✓ بنابراین، سایتوکاین‌ها می‌توانند اثرات زیادی داشته باشند؛ بسته به موارد زیر:

- سلول هدف

- وضعیت تمایز/فعال شدن سلول هدف

- وجود یا عدم وجود سایر سایتوکاین‌ها

✓ سایتوکاین‌های متعددی در سیستم ایمنی انسان تولید می‌شوند؛ تعدادی از آنها عبارتند از:

IL-1	IL-2	IL-3	IL-4
IL-5	IL-6	IL-7	IL-8
IL-9	IL-10	IL-11	IL-12
IL-13	IL-15	IL-16	IL-17
IL-18	IL-19	IL-20	IL-21
IL-22	IL-23		
IFN- α	IFN- β	IFN- γ	
TNF- α	TNF- β		
TGF- β 1			
M-CSF	G-CSF	GM-CSF	

✓ چهار خانواده ساختاری مهم از سایتوکاین‌ها وجود دارند که عبارتند از:

- Hematopoietin Family (IL-2, IL-4)
- Interferon Family (IFN- α , β , γ)
- Chemokine Family
- Tumor necrosis family

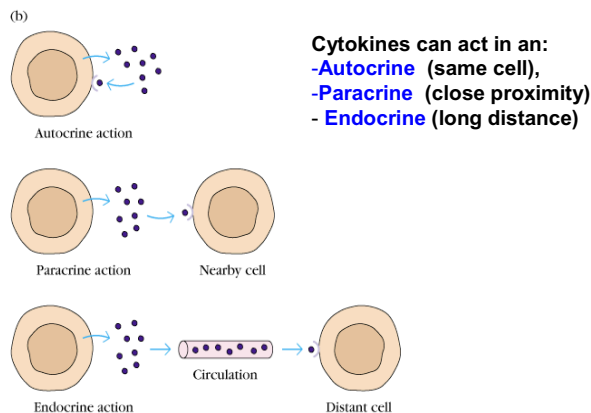
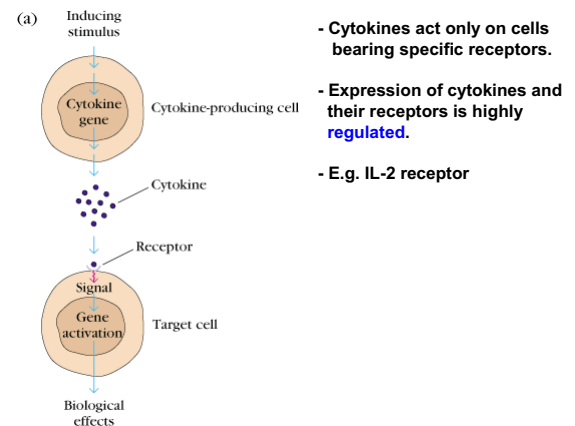


توجه: طبق گفته استاد مطالعه جزوه بالا برای امتحان کفایت می کند و طراحی سوال فقط از این بخش صورت می گیرد، اما برای اطمینان خاطر پاورهای استاد نیز در ادامه اضافه شده است.
پیشنهاد می شود در کنار جزوه مطالب پاور نیز مطالعه شود.

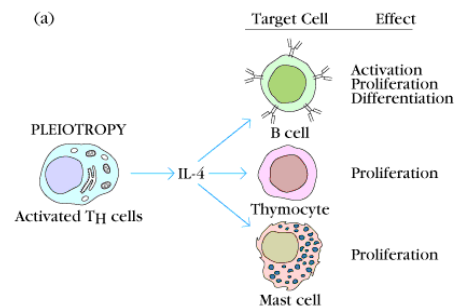
Chapter 13: Cytokines

Definition: secreted, low-molecular-weight proteins that regulate the nature, intensity and duration of the immune response by exerting a variety of effects on lymphocytes and/or other cells.

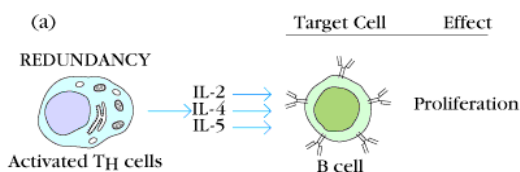
- Cytokines bind to specific **receptors** on target cells.
- Originally were called **lymphokines** because they were initially thought to be produced only by lymphocytes. Then **monokines** because they were secreted by monocytes and macrophages. Then **interleukin** because they are produced by some leukocytes and affect other leukocytes. The term "**cytokine**" is now used more widely and covers all of the above.
- Don't forget **chemokines**, they are also considered cytokines.



1. Cytokines are **pleiotropic** ... one cytokine can have different effects on different cells.

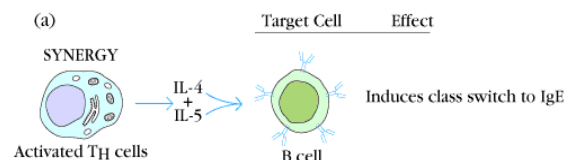


2. Cytokines can be **redundant** ... different cytokines can have the same effects.

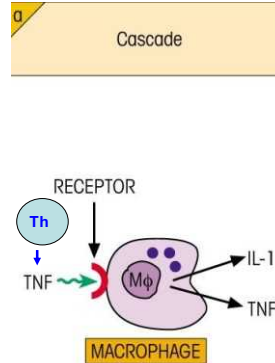
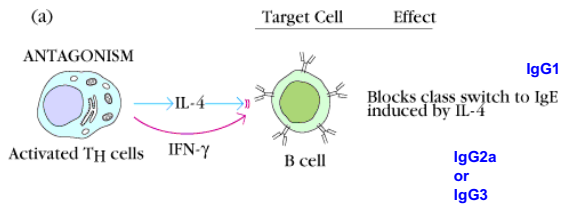


Kuby Fig 12-2a

3. Cytokines can **synergize** with each other.



4. Cytokines can **antagonize** each other.



5. **Cascade effect**, cytokines can stimulate the production of other cytokines.

Figure 10.5a

6. Cytokines can influence the expression of **cytokine receptors**.

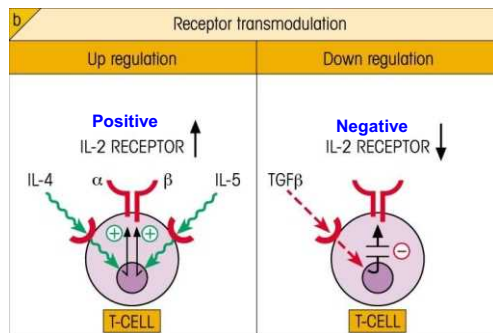


Figure 10.5b

7. Cytokines play key roles in regulating **hematopoiesis**, **innate immunity** and **acquired immunity**.

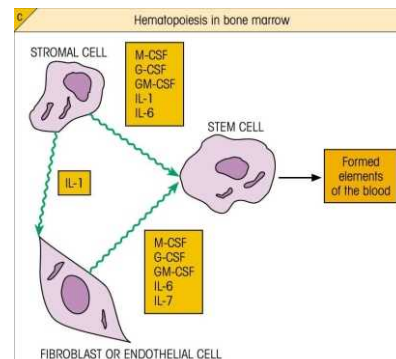
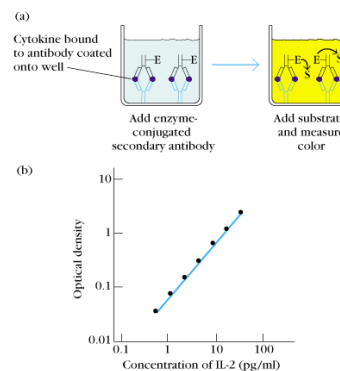


Figure 10.4c

SO...cytokines can have many effects, depending on:

- the target cell
- the state of differentiation/activation of the target cell
- the presence or absence of other cytokines

Sandwich ELISA



Cytokine levels in serum or in tissue culture supernatants can be measured with a **Sandwich ELISA** assay.



There are many cytokines, including...

IL-1	IL-2	IL-3	IL-4
IL-5	IL-6	IL-7	IL-8
IL-9	IL-10	IL-11	IL-12
IL-13	IL-15	IL-16	IL-17
IL-18	IL-19	IL-20	IL-21
IL-22	IL-23		
IFN- α	IFN- β	IFN- γ	
TNF- α	TNF- β		
TGF- β 1			
M-CSF	G-CSF	GM-CSF	

Four Structural Families

- Hematopoietin Family (IL-2, IL-4)
- Interferon Family (IFN α , β , γ)
- Chemokine Family
- Tumor necrosis family

Best way to learn about cytokines.... is by their action !!!

Cytokines and Immune Responses
Proinflammatory cytokines
TNF
IL-1
IL-6
chemokines (many)
Antinflammatory cytokines
IL-10
IL-1ra
TGF- β
Inhibition of virus replication
IFN- α , - β
Macrophage-activating cytokines
IFN- γ
B cell-activating cytokines
IL-4
IL-5
IL-6
IL-21
T cell-activating cytokines
IL-2
IL-4
IL-12
IFN- γ
Eosinophil- and/or mast cell-activating cytokines
IL-3
IL-4
IL-13
IL-5

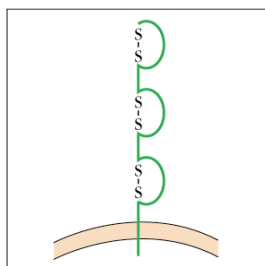
Based on structural homology, there are six major cytokine receptor families:

- Ig superfamily receptors
- Interferon receptors
- TNF receptor superfamily
- Chemokine receptors
- TGF receptor family
- Hematopoietin receptors (Cytokine receptor superfamily)

RECEPTOR FAMILY

LIGANDS

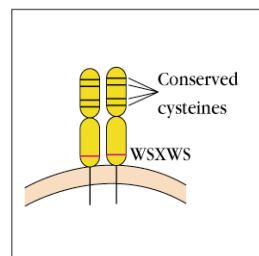
(a) Immunoglobulin superfamily receptors



IL-1
M-CSF
C-Kit

Kuby Fig 12-6a

(b) Class I cytokine receptors (hematopoietin)

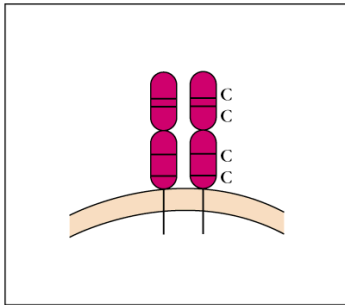


LIGANDS

IL-2	IL-13
IL-3	IL-15
IL-4	GM-CSF
IL-5	G-CSF
IL-6	OSM
IL-7	LIF
IL-9	CNTF
IL-11	Growth hormone
IL-12	Prolactin

Kuby Fig 12-6b

(c) Class II cytokine receptors (interferon)

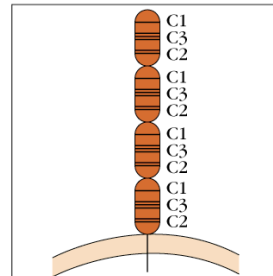


LIGANDS

IFN- α
IFN- β
IFN- γ
IL-10

Kuby Fig 12-6c

(d) TNF receptors

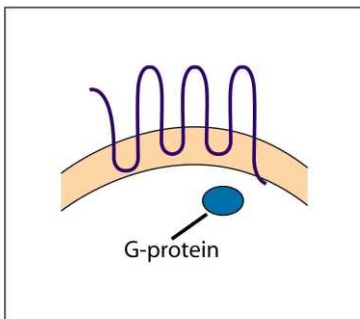


LIGANDS

TNF- α
TNF- β
CD40
Nerve growth factor (NGF)
FAS

Fig 12-6d

(e) Chemokine receptors

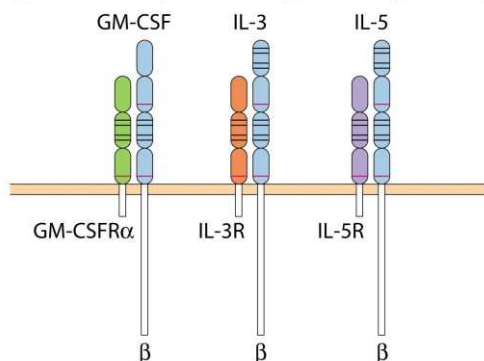


LIGANDS

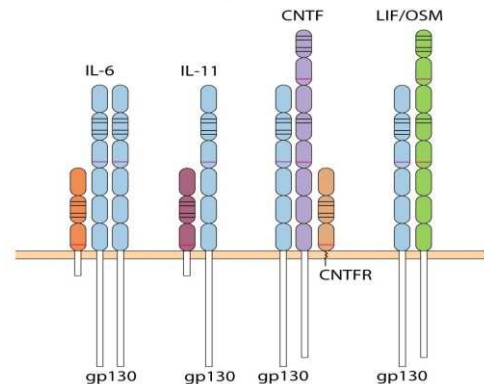
IL-8
RANTES
MIP-1
PF4
MCAF
NAP-2

Three subfamilies of the class I cytokine receptor family (hematopoietin)

(a) GM-CSF receptor subfamily (common β subunit)

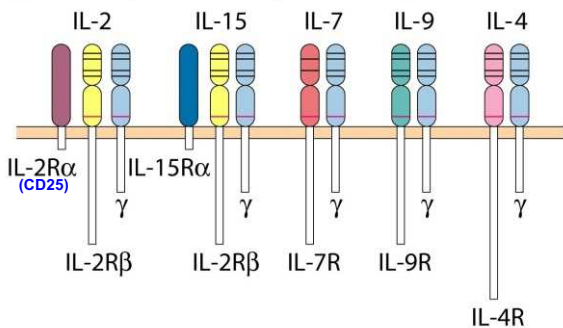


(b) IL-6 Receptor subfamily (common gp130 subunit)





(c) IL-2 receptor subfamily (common γ subunit)



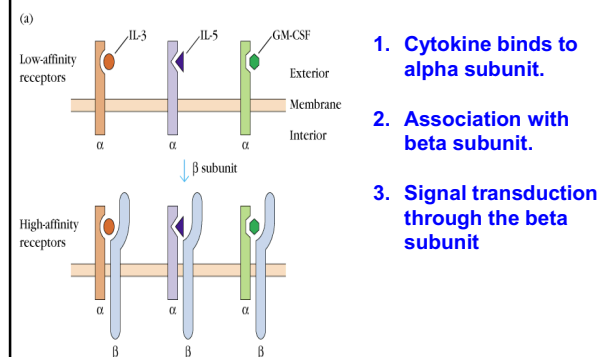
SHARED CYTOKINE RECEPTORS SUBUNITS

Shared Cytokine-Receptor Subunits	
Shared receptor chain	Cytokines recognized
γ_c	IL-2, -4, -7, -9, -15, -21
IL-2R β	IL-2, IL-15
IL-4R α	IL-4, -13
IL-13R α_1	IL-4, -13
β_c	IL-3, -5, GM-CSF
gp130	IL-6, -11, -27, -31, LIF, OSM, CNTF, CT-1, CLC
IL-12R β_1	IL-12, -23
IL-10R2	IL-10, -22
IL-20R2	IL-20, -19, -24
IL-22R	IL-22, -24, -20

© 1999–2007 New Science Press

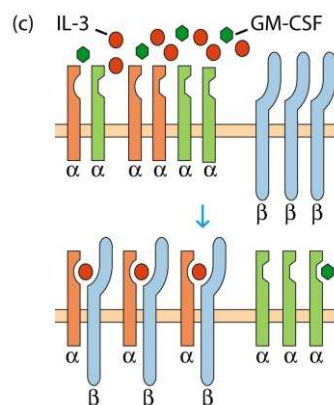
Cytokine receptors

- Sharing of signal transducing molecules explains the **redundancy** and **antagonism** exhibited by some cytokines



Competition of ligand-binding chains of different receptors for a common subunit.

This can result in antagonistic effects between cytokines



IL-2 Receptor

- Composed of 3 subunits: α , β , and γ chains
- IL-2 receptor is present in 3 forms: low, medium, and high affinity
- The low affinity (monomeric **IL-2R α**), medium affinity (dimeric **IL-2R $\alpha\beta$**), and high affinity (trimeric, **IL-2R $\alpha\beta\gamma$**)
- Binding components: **α chains**
- Transducing components: **β and γ chains**

	Intermediate affinity IL-2R	High affinity IL-2R	Low affinity IL-2R
Subunit composition:	IL-2R β IL-2R γ	IL-2R α IL-2R β IL-2R γ	IL-2R α
Affinity constant (K_d):	$10^7 M$	$10^{11} M$	$10^8 M$
Dissociation constant (K_d):	$10^{-9} M$	$10^{-11} M$	$10^{-8} M$
Cells expressed by:	NK cells Resting T cells (low numbers)	Activated CD4 $^{+}$ and CD8 $^{+}$ T cells (low numbers)	Activated B cells (low numbers)

Only in activated T cells

A number of cytokine receptors signal via the **JAK/STAT pathway**.

These include the receptors for IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 and IFN- γ .

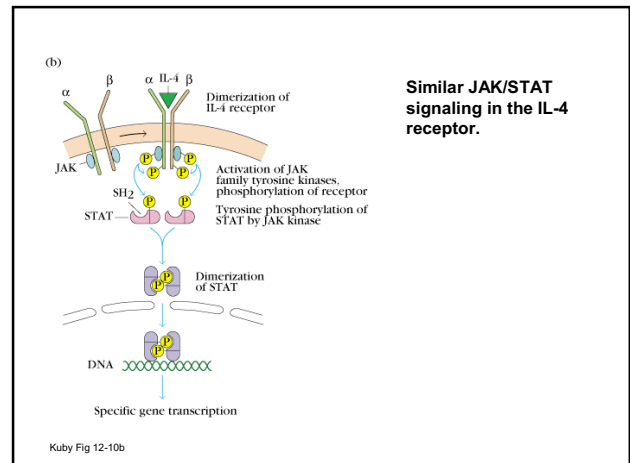
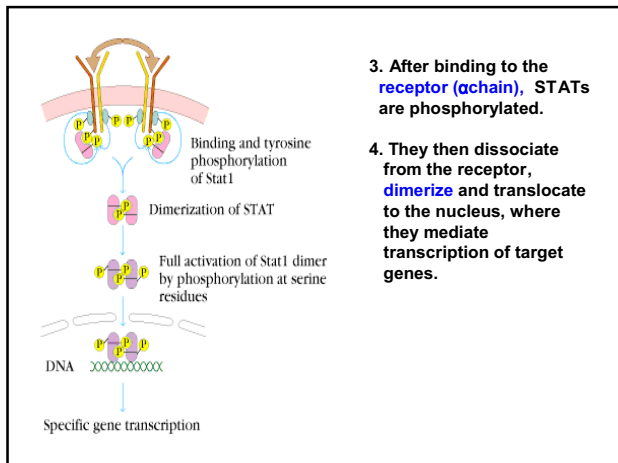
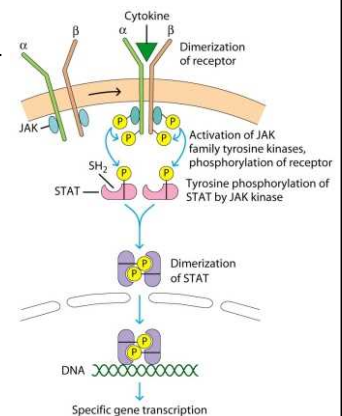
Cytokine receptor subunits are associated with **JAK kinases**.

1.- Binding of cytokine causes **dimerization of receptors and activation of JAK kinases**.

2.- Activated JAK kinases **phosphorylate receptor sites and create docking sites for STAT molecules**.

JAK = Janus Kinase - OR - Just Another Kinase

STAT = Signal Transducers and Activators of Transcription

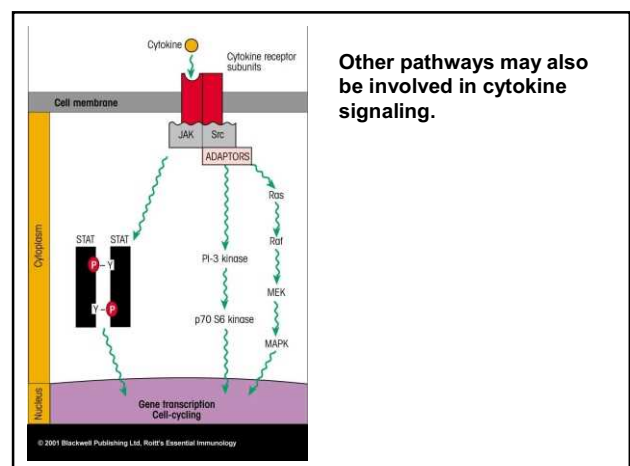


Different receptors associate with different JAK/STAT combinations

TABLE 12-2 STAT AND JAK INTERACTION WITH SELECTED CYTOKINE RECEPTORS DURING SIGNAL TRANSDUCTION

Cytokine receptor	JAK	STAT
IFN- γ	JAK1 and JAK2	Stat1*
IFN- α/β	JAK1 and Tyk-2	Stat2
IL-2	JAK1 and JAK3	Stat5
IL-3	JAK2	Stat5
IL-4	JAK1 and JAK3	Stat6*
IL-6	JAK1 (and sometimes others)	Stat3
IL-10	JAK1 and Tyk-2*	Stat3
IL-12	JAK2 and Tyk-2*	Stat4*

*Despite its name, Tyk-2 is also a Janus kinase.
SOURCE: Adapted from Bach, Aguet, and Schreiber, 1997, *Annu. Rev. Immun.* 15:563.



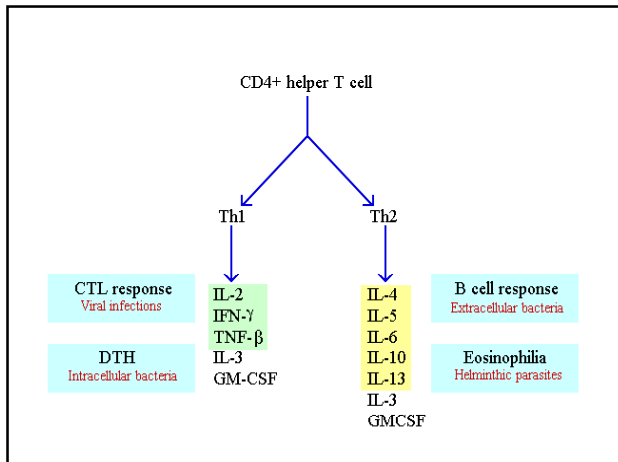


TABLE 12-4 CYTOKINE SECRETION AND PRINCIPAL FUNCTIONS OF MOUSE T_H1 AND T_H2 SUBSETS

Cytokine/function	T _H 1	T _H 2
Cytokine secretion		
IL-2	+	-
IFN- γ	++	-
TNF- β	++	-
GM-CSF	++	+
IL-3	++	++
IL-4	-	++
IL-5	-	++
IL-10	-	++
IL-13	-	++
Functions		
Help for total antibody production	+	++
Help for IgE production	-	++
Help for IgG2a production	++	+
Eosinophil and mast-cell production	-	++
Macrophage activation	++	-
Delayed-type hypersensitivity	++	-
T _C -cell activation	++	-

Helper T cells can be divided into two main types - T_H1 and T_H2 - with distinct patterns of cytokine secretion.

SOURCE: Adapted from F Powrie and RL Coffman, 1993, *Immunol Today* 14:270.

T_H1 cells produce cytokines (IFN- γ and IL-2) that promote immune responses against intracellular pathogens (DTH, cytotoxic T cell responses, opsonizing Abs).

T_H2 cells produce cytokines (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) that promote immune responses against extracellular pathogens (antibody responses, eosinophilic responses, allergic reactions).

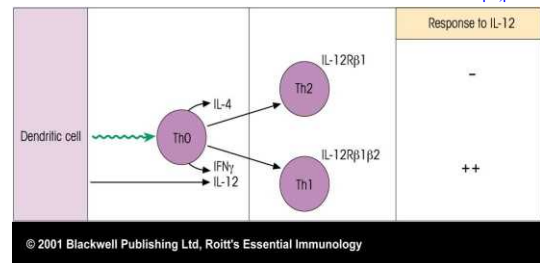
Some cytokines are produced by both T_H1 and T_H2 cells. These cytokines - GM-CSF and IL-3 - act on the bone marrow to increase production of leukocytes - so they are needed no matter what type of pathogen is present.

T_H1/T_H2 differentiation is influenced by the levels of key cytokines.

- IL-4 promotes T_H2 differentiation.

- IFN- γ and IL-12 promotes T_H1 differentiation.

IL-12R = β 1, β 2



© 2001 Blackwell Publishing Ltd, Roitt's Essential Immunology

Figure 10.7

Cytokine cross-regulation

- IFN- γ (Th-1) inhibits proliferation of Th-2
- IL-4 and IL-10 (Th-2) inhibits proliferation of Th-1 by decreasing IL-12 production
- IFN- γ (Th-1) promotes IgG2a production and decreases IgE by B cells
- IL-4 (Th-2) promotes production of IgE and IgG1 by B cells and decreases IgG2a

Cytokine & Diseases

Bacterial Septic Shock

- Due to several Gram (-) bacteria
- Stimulation of Macrophages by LPS $\uparrow$ TNF- α , IL-1 β
- Drop in blood pressure, fever, diarrhea, systemic blood clotting in various organs

Bacterial Toxic Shock

- Caused by superantigens (wide variety of toxins)
- Activation of T cells $\uparrow$ cytokines from T cells and activated M ϕ

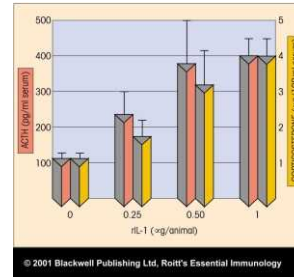
Infectious Diseases

- Leprosy, Chagas Disease.

Relative predominance of T_H1 vs T_H2 helper T cells can influence the course of infectious disease (*Mycobacterium leprae*)

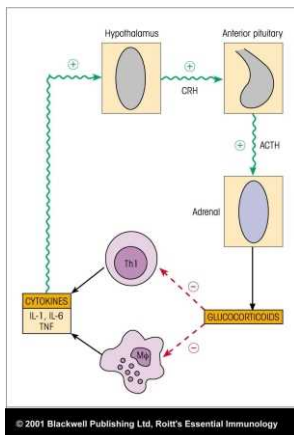
T_H1 activity		T_H2 activity	
Tuberculoid	Lepromatous	Tuberculoid	Lepromatous
IL-2		IL-4	
IFN- γ		IL-5	
TNF- β		IL-10	
Tuberculoid - $\uparrow$ CMI (granulomas) - No RIP		Lepromatous - $\uparrow$ HI (dissemination) - RIP	

Neuroendocrine regulation



IL-1, IL-6 and TNF- α can induce production of glucocorticoids by acting on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis.

Figure 11.19



Glucocorticoid hormones can influence ongoing immune responses - particularly suppressing inflammatory responses.

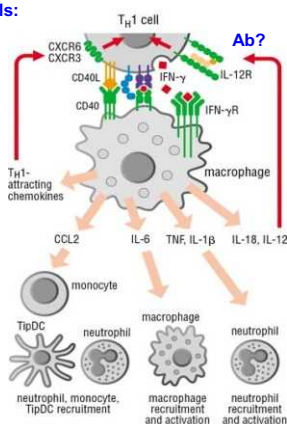
Sex hormones also influence immune responses - e.g. females tend to be more prone to autoimmune disorders than males.

Stress may suppress Th1 immune responses.

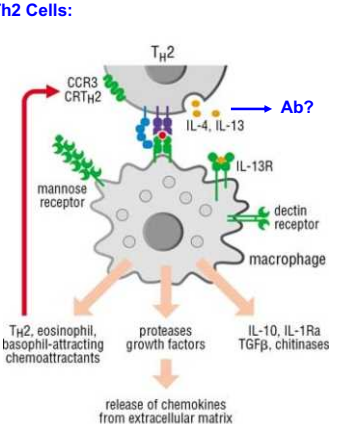
Figure 11.20

The End, but interesting material next!!

Macrophage activation by T_H1 Cells:



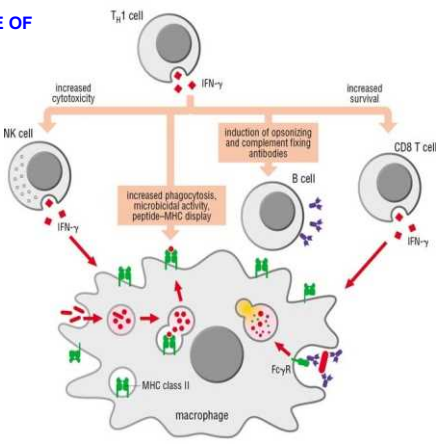
Macrophage activation by T_H2 Cells:





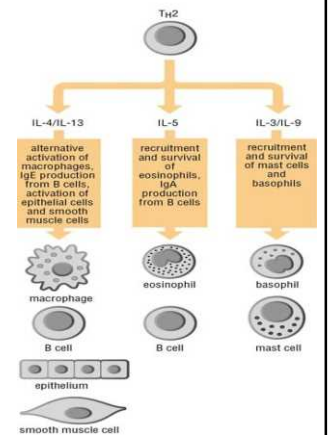
EFFECTOR ROLE OF Th1 CELLS:

- 1) Cytotoxicity
- 2) ↑ Phagocytosis
- 3) ↑ opsonizing & complement fixing Abs



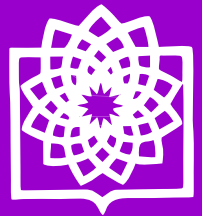
EFFECTOR ROLE OF Th2 CELLS:

- 1) IgE production
- 2) IgA production
- 3) Eosinophil recruitment
- 4) Basophil & Mast cell recruitment



مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

Immunology
Immunology
Immunology
Immunology

جلسه ۸

دکتر شعبانی

مهدی شاکری

محمد رضا پناهلو، مهدی پناهی، امیرحسین قاسمی،

آذین مرادیان، زهرا یوسفی پور

پارسا سعیدی، صدرا سلامی

امیرحسین مجیدی

امیرحسین قاسمی

علیرضا نجاری

استاد:

مسئول جزوه:

نویسندگان:

ویراست علمی:

ویراست ادبی:

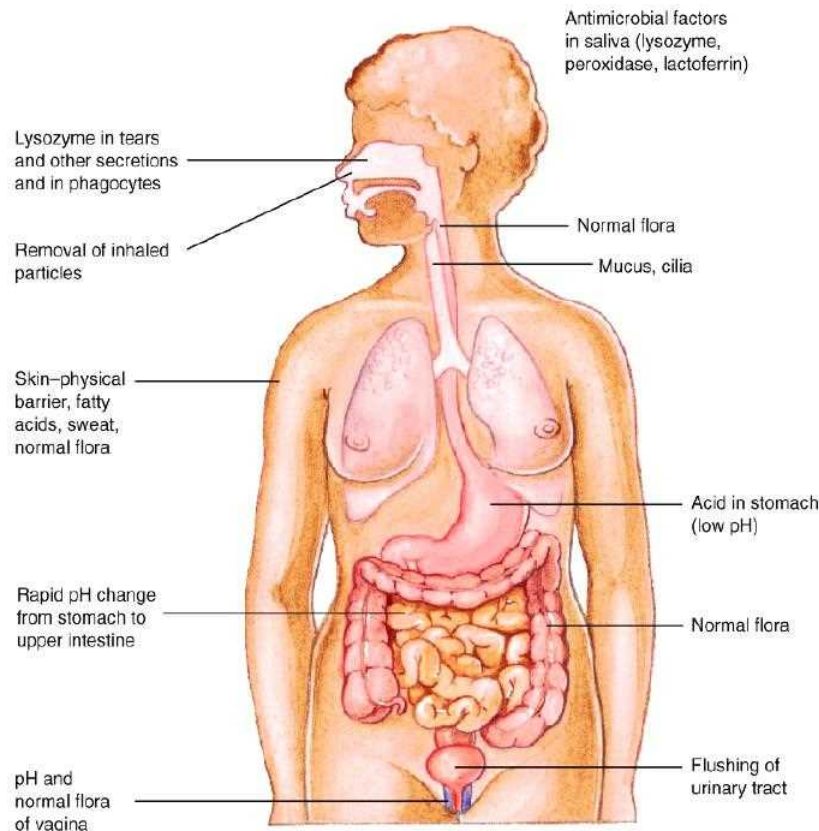
تایپ:

صفحه آرایی:



به نام دانای حکیم - جلسه هشتم

ایمنی ذاتی و التهاب



شکل ۱-۸: ایمنی ذاتی در کدام بخش‌های بدن حضور دارد؟

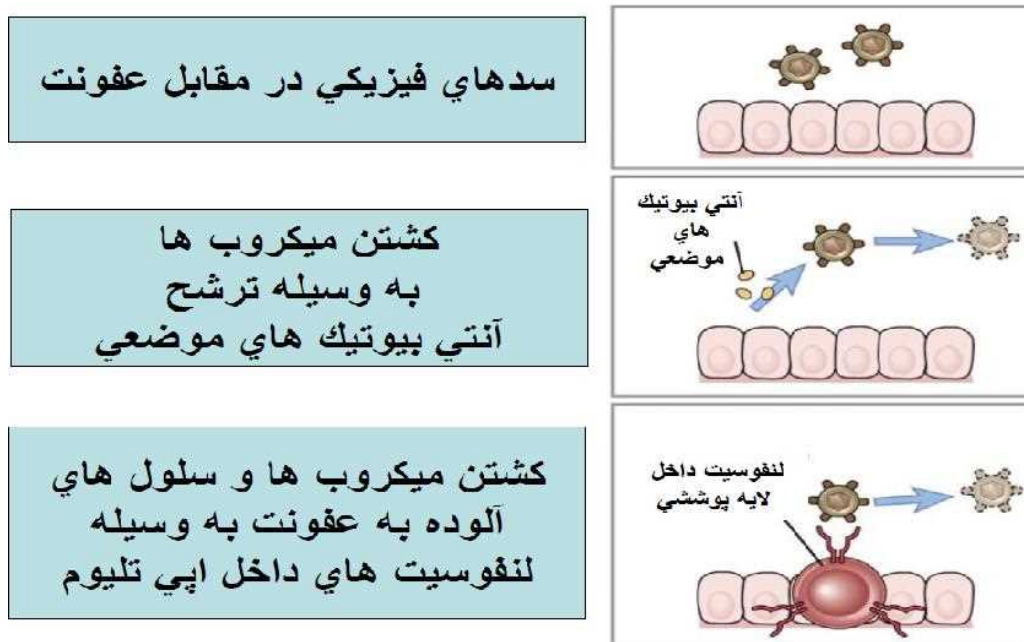
این سیستم‌ها به گونه‌ای برنامه‌ریزی شده‌اند که در شرایط ورود پاتوژن، بتوانند در سریع‌ترین حالت ممکن، بدن را از آن پاتوژن محفوظ بدارند.

اگر سیستم ایمنی ذاتی نبود، مدت زمان زیادی طول می‌کشید تا سیستم ایمنی اکتسابی واکنش نشان دهد و سلول‌ها و کمپلمان‌های مناسب را بر علیه پاتوژن فراهم کند؛ پس در این زمان پاتوژن می‌توانست به بافت‌ها تهاجم نموده و موجب آسیب به بدن انسان شود. ایمنی ذاتی به بدن کمک می‌کند تا به عنوان خط اول دفاعی عمل کند و شرایط و زمان لازم را برای سیستم ایمنی اکتسابی فراهم کند. بسیاری از اجزای ایمنی ذاتی به عنوان عامل اجرایی ایمنی اکتسابی عمل می‌کنند و در ایجاد پاسخ‌های آن نقش دارند.

مهم‌ترین وظیفه در ایمنی ذاتی، شناسایی و حذف پاتوژن‌ها و سلول‌های آسیب‌دیده است. بنابراین بین پاتوژن و سیستم دفاعی بدن یک تقابل شکل می‌گیرد و تعدادی از سلول‌ها در بافت‌ها مورد آسیب واقع شده و در نتیجه حذف می‌شوند. همان‌طور که پیش از این اشاره شد، سیستم ایمنی ذاتی شرایط را برای عملکرد سیستم ایمنی اکتسابی فراهم می‌کند. در واقع برخی اجزای سیستم ایمنی ذاتی مانند پلی بین ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی عمل می‌کنند.

دقت کنید ما برای سهولت مطالعه، این دو سیستم را از یکدیگر جدا می‌کنیم درحالی که در شرایط فیزیولوژیک، این دو سیستم هماهنگ بوده و باهم عمل می‌کنند.

پوست یک سد مکانیکی است که اجازه عبور پاتوژن‌ها را نداده و این سد فیزیکی یا physical barrier می‌تواند با ترشح اسید و عرق، از کلونیزه شدن پاتوژن‌ها جلوگیری کند.



شکل ۲-۸: سدهای اپی تلیالی

مخاط در سیستم گوارشی، تنفسی و تناسلی، طوری آرایش یافته است که در محل مربوطه، بهترین عملکرد را داشته باشد.

کمپلمان‌ها عوامل محدودی در گردش خون هستند.

اسید معده که علاوه بر عملکردهای گوارشی در عملکرد دفاعی نیز نقش دارد، شرایط را برای بقای پاتوژن‌ها نامناسب می‌سازد. هلیکوباکتری، می‌تواند با ترشح آنزیم‌هایی، این خاصیت اسیدی را خنثی کند و در واقع نسبت به اسید مقاوم است. در واقع می‌تواند با توانایی‌های خاص خود، به لایه‌ای دور از اسید معده (در زیر مخاط) نفوذ کرده و خود را از مواجهه با اسید، مصون بدارد. یکی از شناخته‌شده‌ترین باکتری‌های پاتوژن که اثر سرطان‌زایی آن مشخص شده، همین هلیکوباکتر پیلوری است. به همین سبب، برای درمان هلیکوباکتر پیلوری، نباید درنگ کرد چون کارسینوژن بودن آن در ایجاد سرطان ثابت شده است.

به تغییر سریع شرایط pH از معده (اسیدی) به روده باریک (بازی) که خود نوعی عامل دفاعی است توجه شود.

ترکیبات موجود در اشک و بزاق مانند لیزوزیم نیز در دفاع از بدن نقش دارند.

سوال: آیا سیستم ایمنی ذاتی برای ایفای عملکرد خود به زمان نیاز دارد؟

پاسخ: دقت کنید تمام عوامل ایمنی ذاتی، در لحظه صفر برخورد با عامل آسیب‌زا، حضور دارند و مانند دیواره‌های یک قلعه عمل می‌کنند و اگر سالم باشند می‌توانند نقش محافظتی خود را ایفا کنند.



اگر بخواهیم اجزای ایمنی ذاتی را طبقه‌بندی نماییم، می‌توانیم از سلول‌های پوششی، سلول‌های ایمنی و پروتئین‌های در گردش یاد کنیم.

سدهای پوششی، هر جا که باشند مانند دستگاه تنفس یا پوست، می‌توانند یک مانع فیزیکی را برای ورود عامل آسیب‌زا ایجاد کنند.

سوال: چرا ما در سوختگی‌ها و جراحات، نگران عفونت‌ها هستیم؟

پاسخ: زیرا پوست آسیب دیده است و شرایط برای حضور عوامل عفونت‌زا و آسیب‌زا مناسب است.

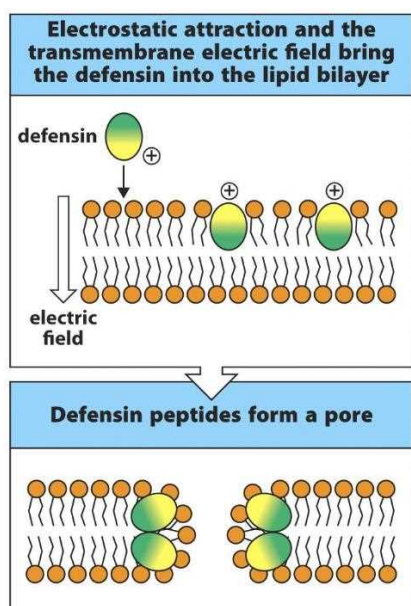
سوال: آیا سدهای مکانیکی مانند پوست، تنها در حد یک سد فیزیکی هستند؟

پاسخ: خیر. یک مجموعه عوامل دیگری نیز حضور دارند که باعث می‌شوند این بخش‌ها به نحوی موثر عمل کنند. یکی از این موارد، دیفنسین‌ها هستند که آنتی‌بیوتیک‌های موضعی بوده و مولکول‌های پپتیدی بسیار کوچکی هستند که توسط سلول‌های پوششی و بیگانه‌خوارها آزاد می‌شوند. این پپتیدها، خاصیت ضد میکروبی داشته و می‌توانند به صورت فعال باعث تخریب عامل آسیب‌زا مانند باکتری شوند. دقت کنید سد فیزیکی به تنهایی یک مانع است که آنتی‌ژن را نمی‌کشد بلکه مانع ورود آن به بدن می‌شود. بنابراین درون سلول‌های اپی‌تلیال لنفوسیت‌هایی داریم که این لنفوسیت‌ها توانایی شناسایی آنتی‌ژن بسیار محدودی دارند و برخی از آن‌ها، مایکوباکتریوم را شناسایی می‌کنند و به این دلیل که گیرنده‌های محدودی دارند، جزو سیستم ایمنی ذاتی طبقه‌بندی خواهند شد. (دقت کنید T سل‌ها و B سل‌ها، گیرنده‌های اختصاصی دارند و جزو سیستم ایمنی اکتسابی هستند). سلول‌های پوششی می‌توانند با ترشح عوامل ضد میکروبی، عملکرد این ناحیه را افزایش دهند. دیفنسین‌ها پپتیدهایی هستند که مستقیماً نقش کشندگی باکتری‌ها و عوامل آسیب‌زا را بر عهده دارند و به خاطر بارهایی که دارند، می‌توانند در غشای عامل آسیب‌زا یا غشای دولایه قرار بگیرند و با ایجاد منافذی، باعث به هم ریختن محتوای درون آن عامل آسیب‌زا یا باکتری یا قارچ شوند. دیفنسین‌ها می‌توانند از این طریق نقش سایتوتوکسیسیته داشته باشند.

کاتالاسیدین‌ها نیز ترکیباتی هستند که در قسمت C-terminal خود، قسمتی دارند که می‌تواند باعث خنثی‌سازی LPS باکتری‌های گرم منفی شود و برای باکتری‌ها خاصیت کشندگی دارند.

هیستامین‌ها دسته دیگری از این آنتی‌بیوتیک‌ها هستند که در مایعات serous موجود در بزاق، می‌توانند این عمل را انجام دهند.

می‌توان گفت ترکیبات ضد قارچی و ضد باکتریایی مفیدی در بدن داریم. به عنوان مثال، این دیفنسین‌ها، منبعی برای تولید تعدادی از داروها هستند؛ برای مثال پوست قورباغه سبز، برای استخراج این ماده، بسیار غنی است. متخصصین می‌توانند این ماده را استخراج نموده و به جای آنتی‌بیوتیک‌های شیمیایی که مقاومت دارویی ایجاد می‌کنند، مصرف نمایند.



دیفنسنین‌ها:

سلول‌های اپی‌تلیال در سطوح مخاطی

گرانولوسیت

توکسوسیتته مستقیم برای عوامل باکتریایی، قارچی

کاتلیسیدین‌ها:

توکسوسیتته مستقیم

خنثی سازی LPS

هیستاتین‌ها:

مایعات سروزی و بزاق

شکل ۳-۸: پپتیدهای ضد میکروبی

برخی موانع، در ایمنی ذاتی به صورت مکانیکی هستند: به عنوان مثال، سد پوششی با کمک tight junction ها یا اتصالات محکمی که بین سلول‌های پوششی وجود دارد، استحکام پیدا می‌کند.

تعدادی از موانع در ایمنی ذاتی به صورت حرکتی هستند: مانند مژه‌ها در دستگاه‌های مختلف بدن که با زنش خود، خروج عوامل آسیب‌زا را تسهیل می‌کنند.

تعدادی از موانع در ایمنی ذاتی به صورت عوامل شیمیایی هستند: به عنوان مثال در پوست، B دیفنسین‌ها این عملکرد را برعهده دارند. در دستگاه گوارش، شرایط مختلف pH یا اثر آنزیم‌ها مانند پپسین و آلفا دیفنسین این عملکرد را به عهده دارند. در ریه‌ها، سورفاکتانت نیز نقش دفاعی داشته و اتصال این عوامل را به ریه کاهش می‌دهد. آلفا دیفنسین‌ها و cathelicidin ها را نیز داریم. در چشم اشک را داریم که درون خود آنزیمی مانند لیزوزیم دارد.

	Skin	Gut	Lungs	Eyes/nose/ oral cavity
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions			
	Longitudinal flow of air or fluid		Movement of mucus by cilia	Tears Nasal cilia
Chemical	Fatty acids	Low pH	Pulmonary surfactant	Enzymes in tears and saliva (lysozyme)
		Enzymes (pepsin)		
	β -defensins Lamellar bodies Cathelicidin	α -defensins (cryptdins) RegIII (lecticidins) Cathelicidin	α -defensins Cathelicidin	Histatins β -defensins
Microbiological	Normal microbiota			

شکل ۴-۸: موانع اولیه در ایمنی ذاتی



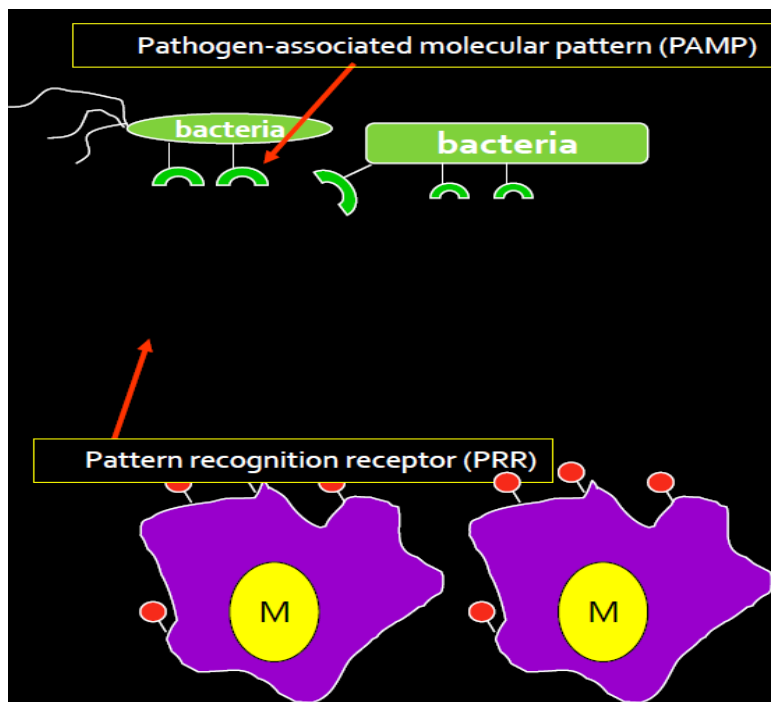
میکروب‌های همزیست با بدن انسان: در خط آخر میکروب‌ها هم این نقش را دارند (توسط normal flora صورت می‌گیرد). هرچایی که یک normal flora حضور داشته باشد، فضا برای تهاجم عوامل آسیب‌زا به شدت کاهش پیدا می‌کند.

در علم امروز تحقیقات زیادی در رابطه با میکروبیوتا (میکروارگانیسم‌های موجود در بدن و طبیعت) انجام می‌شود. مثلاً نقش این عوامل در بیماری مانند سلپاک، کاملاً شناخته شده است. میکروبیوتا عملکرد پاسخ‌های ایمنی را در سراسر بدن تحت تاثیر قرار داده و با آزادسازی ترکیباتی می‌تواند دستگاه را در حالت آماده‌باش نگه دارد. این فعالیت‌ها عملکرد دستگاه ایمنی را نه تنها در دستگاه گوارش بلکه در دستگاه عصبی مرکزی نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد.

برای این‌که سرعت پاسخ به عوامل آسیب‌زا را در محدوده بالایی نگه داریم و کمترین زمان را از دست بدهیم، نیاز است که ساختار مهمی در ایمنی ذاتی داشته باشیم. این استراتژی مربوط به این است که اجزای سیستم ایمنی ذاتی یک مجموعه از مولکول‌ها یا الگوهای مولکولی خاصی را در سطح عامل آسیب‌زا می‌شناسند که به آن‌ها، الگوی وابسته به پاتوژن یا PAMP می‌گویند. PAMP اشاره دارد به: Pathogen associated molecular pattern. این PAMP به بدن کمک می‌کند تا ایمنی ذاتی بتواند نقش خود را به درستی ایفا کند.

هنگامی که PAMP مورد استفاده قرار می‌گیرد، فرایند شناسایی راحت‌تر است. در ایمنی اکتسابی، قرار بر این شد هر اپی‌توپ توسط یک لنفوسیت شناسایی شود ولی این گیرنده‌ها، مولکول‌های شناسایی الگو هستند.

الگوها (Pattern) یک عضو کاملاً شناخته شده هستند که برای تقسیم‌بندی مورد استفاده قرار می‌گیرند. باکتری‌های گرم مثبت در ساختار غشایی خود، تیکوئیک‌اسید دارند. در مورد باکتری‌های گرم منفی، LPS موجود در دیواره‌شان، یک Pattern است. در ویروس‌های RNA دار، ساختار RNA از نظر ساختاری الگو محسوب می‌شود. لذا ایمنی ذاتی از طریق PRR، توانایی شناسایی PAMP را دارد.



تنوع محدود: تنوع الگوها در ایمنی ذاتی محدود هستند. در ایمنی اختصاصی، لنفوسیت‌های B و T، در حدود 10^9 گیرنده دارند که انواع آنتی‌ژن‌ها را به صورت اختصاصی، شناسایی می‌کنند. در واقع شناسایی در ایمنی ذاتی نسبت به ایمنی اختصاصی، بسیار سریع‌تر اتفاق می‌افتد.

PAMP ها مانند نوکلئیک‌اسیدها، پروتئین‌ها و لیپیدهای Cell Wall هستند.

dsRNA + SSRNA در برخی ویروس‌ها، CPG در باکتری‌ها و ویروس‌ها به عنوان PAMP شناخته می‌شوند و ساختارشان با ساختار RNA متفاوت است.

شکل ۵-۸: شناسایی پاتوژن‌ها در ایمنی ذاتی

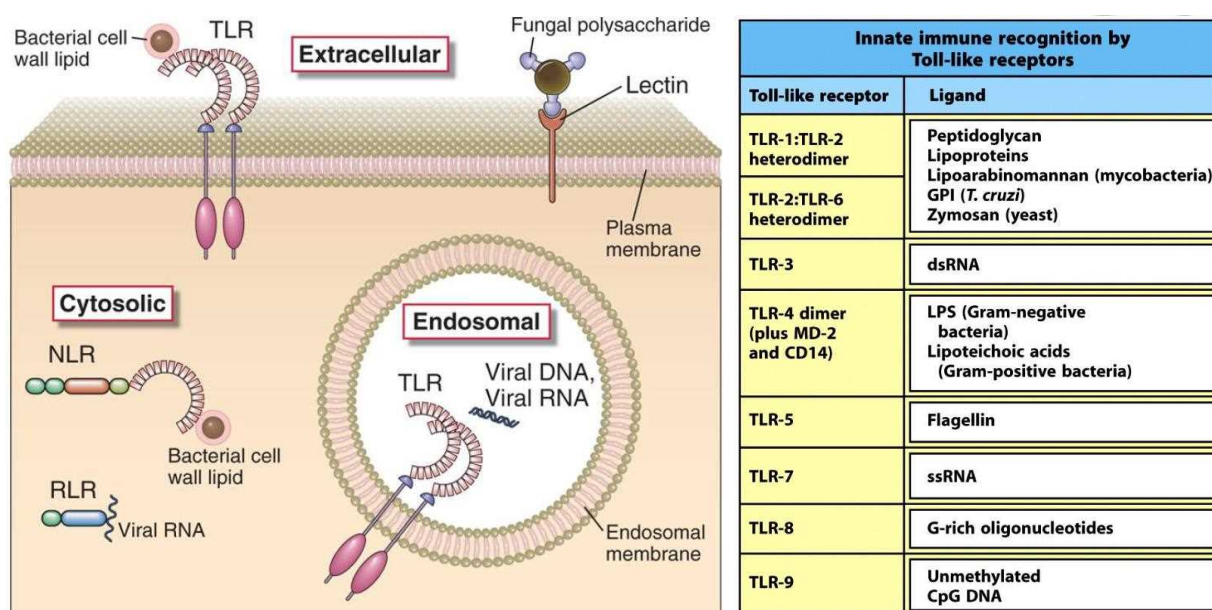
Pathogen-Associated Molecular Patterns		Microbe Type
Nucleic acids	ssRNA	Virus
	dsRNA	Virus
	CpG	Virus, bacteria
Proteins	Pilin	Bacteria
	Flagellin	Bacteria
Cell wall lipids	LPS	Gram-negative bacteria
	Lipoteichoic acid	Gram-positive bacteria
Carbohydrates	Mannan	Fungi, bacteria
	Dectin glucans	Fungi
Damage-Associated Molecular Patterns		
Stress-induced proteins	HSPs	
Crystals	Monosodium urate	
Nuclear proteins	HMGB1	
CpG, cytidine-guanine dinucleotide; dsRNA, double-stranded RNA; HMGB1, high-mobility group box 1; HSPs, heat shock proteins; LPS, lipopolysaccharide; ssRNA, single-stranded RNA.		

جدول ۱-۸: مثال‌هایی از PAMPs و DAMPs

دو نوع گیرنده در ارتباط با PRRها وجود دارد. برخی مرتبط با سلول و برخی مولکول‌های شناور در پلاسما هستند مانند پنتواکسین‌ها، فیکولین‌ها که کمپلمان را فعال می‌کنند.

مجموعه دفاع علیه عوامل بیگانه نباید متمرکز باشد به این سبب که احتمالات برای ورود عامل آسیب‌زا به بدن، مختلف است. درواقع در طول تکامل، سیستمی شکل گرفته است که عوامل آسیب‌زا را در نقاط مختلف بدن شناسایی کند.

اگر عامل آسیب‌زایی به عنوان خارج سلولی وجود داشته باشد، دیگر وارد سلول‌های بدن نخواهد شد؛ مانند باکتری خارج سلولی. برای شناسایی این موارد می‌توانیم از مجموعه‌ای از PRRها در خارج سلول، که باکتری نوع خاصی از این گیرنده‌ها (Toll-like) را دارد، استفاده کنیم. به عنوان مثال می‌توانند ساختار لکترین‌ها که در قند قارچ‌ها وجود دارد را شناسایی کنند. برای شناسایی عوامل بیگانه داخل سلولی مثل گروهی از باکتری‌ها و ویروس‌ها، نیازمند تعدادی دیگر از PRRها هستیم. این PRRها می‌توانند مثل Toll-like در دیواره اندوزوم‌ها و وزیکول‌های داخل سلولی باشند که اگر ویروسی وارد شد، ویروس-های RNA دار و DNA دار را شناسایی کنند. اگر ویروسی موفق به عبور از این ساختار شد و در سیتوپلاسم حضور پیدا کرد، گیرنده‌های RLR را داریم که می‌توانند ویروس‌های RNA دار را شناسایی کنند. اگر باکتری درون سلولی بتواند در سیتوپلاسم حضور پیدا کند، مجدداً ابزارهایی مثل NLR داریم که می‌توانند دیواره سلولی باکتری‌ها را نه در سطح سلول، بلکه درون سیتوپلاسم شناسایی کنند. گیرنده‌ها در سطح سلول، در غشای اندوزوم‌ها و در سیتوپلاسم حضور دارند و هرجایی به عامل مربوطه برخورد کنند، شناسایی را انجام می‌دهند که همراه با فعال کردن یک‌سری از فرایندهاست؛ مثلاً RLR، وقتی ویروس هپاتیت C وارد بدن می‌شود، آن‌را در کبد شناسایی می‌کند. با شکل گرفتن شناسایی، سلول را وادار می‌کند که فرایندهای تکثیر و پروتئین‌سازی سلول آلوده متوقف شود و با آزادسازی موادی مانند اینترفرون‌های یک و آلفا و بتا، می‌تواند به سلول‌های اطراف خود خبر دهد؛ لذا این سلول‌ها هم حالت دفاعی می‌گیرند.



جدول ۸-۲ و شکل ۸-۶: گیرنده‌های مرتبط با سلول

RLR بعد شناسایی، بقیه سلول‌ها را خبر می‌کند؛ یا همان سلول را جوری مجهز می‌کند که گروه تکثیر و پروتئین‌سازی سلول‌های آلوده، متوقف شود. از طرفی دیگر با آزادسازی تعدادی عوامل ذاتی مانند اینترفرون‌ها (اینترفرون ۱ - اینترفرون آلفا - اینترفرون بتا) و شناسایی آن‌ها توسط سلول‌های اطراف، این سلول‌ها نیز حالت دفاعی می‌گیرند. این حالت سبب می‌شود که ویروس نتواند عوامل لازم برای تکثیر و پروتئین‌سازی را در اختیار داشته باشد. برخی سلول‌ها، بعد آلوده شدن، خود را از بین می‌برند، اما سلول‌های کبدی برخلاف این سلول‌ها، خود را از بین نبرده بلکه با آزادسازی موادی همچون اینترفرون‌ها، دیگر سلول‌ها را خبر می‌کنند.

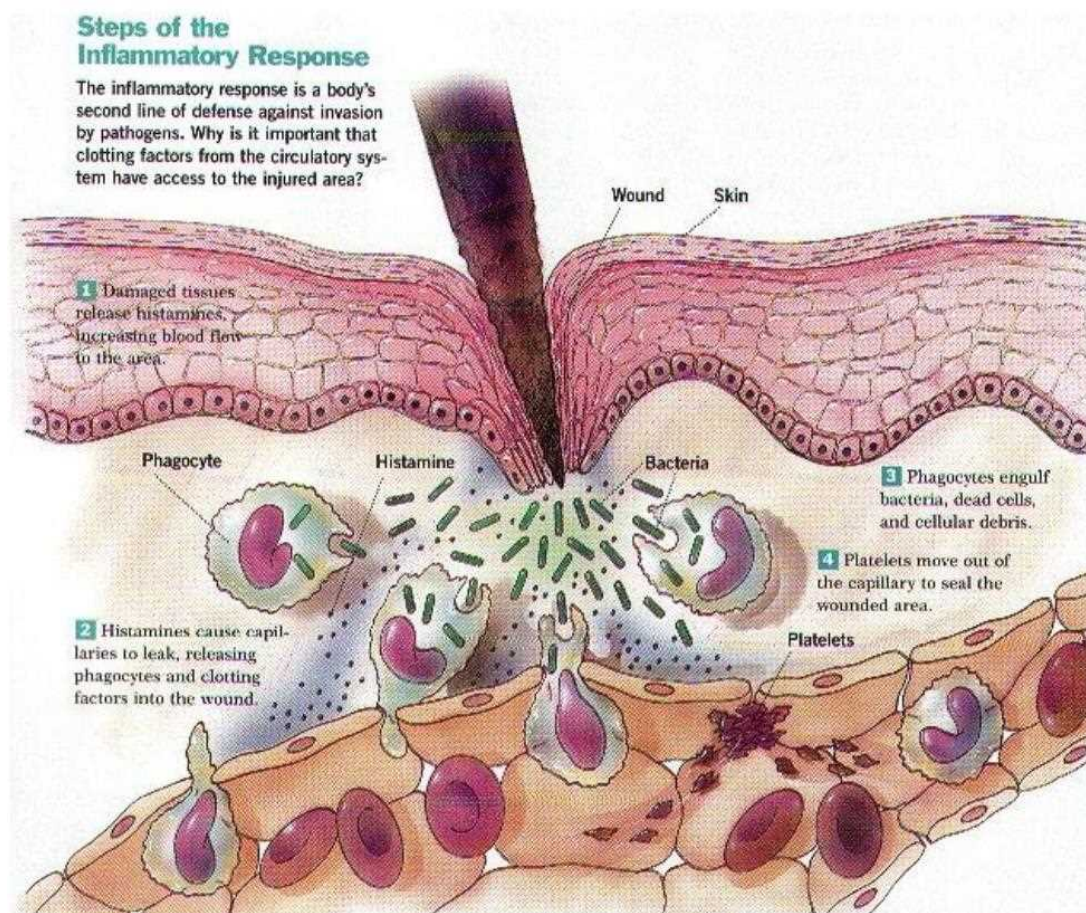
گیرنده‌های ایمنی ذاتی در محل‌های مختلفی، مستقر می‌شوند و منتظر برخورد با عوامل مختلف هستند. در انسان، TLRهای ۱ تا ۹ را داریم. برخی از آن‌ها در سطح و برخی در غشا قرار دارند و مسئول شناسایی عوامل مختلف هستند. هر TLR، اختصاصاً یک یا چندتا از این الگوها را شناسایی می‌کند. الگوی توزیع TLRها هم در سطح سلول‌های مختلف، متفاوت است.

گلبول‌های سفید سلول‌های اصلی ایمنی ذاتی هستند مانند ماست سل، ائوزینوفیل و حتی لنفوسیت B و C. لنفوسیت‌های B و C که تنوع آنتی‌ژنی محدودی دارند، جزو ایمنی ذاتی هستند (شناسایی PAMPها). به یاد دارید که PAMPها، توالی‌های آنتی‌ژنی خاصی در عامل آسیب‌زا هستند.

دندریتیک سل، ماکروفاژ و لنفوسیت B، خاصیت عرضه آنتی‌ژن دارند. همچنین سلول NK، مسئول کشتن سلول هدف است. اگر در بدن جراحی رخ دهد، تا زمانی که جراحت برطرف شود، نیاز به فراخوانی سلول‌های مورد نیاز است.

ایمنی ذاتی برخلاف ایمنی اکتسابی به صورت غیراختصاصی بوده و در آن برخلاف ایمنی اختصاصی که با توجه به عامل آسیب‌زا، سلول مخصوص به آن انتخاب می‌شود (در واقع Selection رخ می‌دهد)، سلول‌ها بدون توجه به نوع عامل، با آن مبارزه می‌کنند.

بسیاری از بیماری‌ها، بیماری‌های التهابی هستند. لذا خیلی از درمان‌ها و داروها هم بر اساس التهاب‌ها، انجام و ساخته می‌شوند مانند دسته دارویی NSAIDs.



شکل ۷-۸: مراحل پاسخ التهابی

التهاب:

دقت کنید در حوزه‌های پاتولوژی و ایمنی‌شناسی، تعریف التهاب با یکدیگر متفاوت است. در پاتولوژی، منظور از التهاب، واکنش عروق خونی است که منجر به تجمع مایعات در سرم و حضور لکوسیت‌ها در آن ناحیه می‌شود؛ اما در ایمنی‌شناسی، دفاعی که منجر به جمع شدن مایعات در سرم و حضور لکوسیت می‌شود، به عنوان تلاش برای محافظت تلقی می‌شود و هدف آن، برداشتن عوامل مضر و همچنین سلول‌های آسیب‌دیده و عوامل آسیب‌زا بعد از بهبودی است. دستگاه ایمنی این فرایند را بدون ترمیم رها نمی‌کند. کل فرایند پاسخ به عامل آسیب‌زا و برداشتن آن و پاکسازی سلول‌های آلوده و مرده و ترمیم آن‌ها، جزو فرایند التهاب است.

هلیکوباکتر پیلوری باعث ایجاد سرطان معده می‌شود. این باکتری با نفوذ به زیر لایه مخاط، خود را از مجاورت اسید معده، دور می‌کند. اگر حضور این عامل آسیب‌زا مداوم باشد، التهاب مزمن ایجاد می‌کند. لذا فراخوانی سلول‌های ایمنی باعث درگیری در این ناحیه می‌شود که می‌تواند به سلول‌های خودی نیز آسیب وارد کند. اگر در این مبارزه سلول ایمنی پیروز شود، آسیب وارده به سلول‌های معده را می‌توان با فیبرین ترمیم کرد. هنگامی که این آسیب گسترده شود، می‌تواند به فیروز تبدیل شود و اگر



ادامه یابد، مدیاتورهای آزاد شده از برخی سلول‌ها سبب تغییرات در ژنوم آن می‌شوند که این تغییرات می‌تواند سلول معده را به سمت سرطانی شدن ببرد. سرطانی که در نهایت شکل می‌گیرد، به سبب التهابی مزمن رخ داده است.

التهاب مزمن بی‌سر و صدا است و مدت زیادی طول می‌کشد (حتی بیش از ۶ ماه هم طول می‌کشد). این وقایع می‌تواند عواقبی را به همراه داشته باشد. اگر در بافتی آسیبی رخ دهد، مثلاً یک خار آلوده به پوست وارد شود، همراه آن عواملی دیگر مانند باکتری هم می‌توانند وارد پوست شوند. همزمان با آسیب، سلول‌های آسیب‌دیده بافت، مدیاتوری به نام هیستامین را آزاد می‌کنند که سبب افزایش نفوذپذیری اندوتلیال عروق، در آن ناحیه می‌شود (Leakage) که با ورود مایعات و خروج هدفمند سلول‌های لکوسیت و ایمنی و همراه ورود پلاکت و ایجاد لخته در آن ناحیه همراه است.

ترتیب وقایع: اتساع عروق خونی موجب پرخونی و افزایش حرارت می‌شود. پرخونی موجب افزایش حضور پلاکت‌ها و فاکتورهای انعقادی دیگر می‌شود که رسوب فیبرین را به همراه دارد. با رسوب فیبرین لخته ایجاد شده که لخته، انتشار باکتری در آن منطقه را محدود کرده و باعث می‌شود تا حدودی از حالت سیال خارج شده و حرکت باکتری کند شده و شروع به تکثیر نکند.

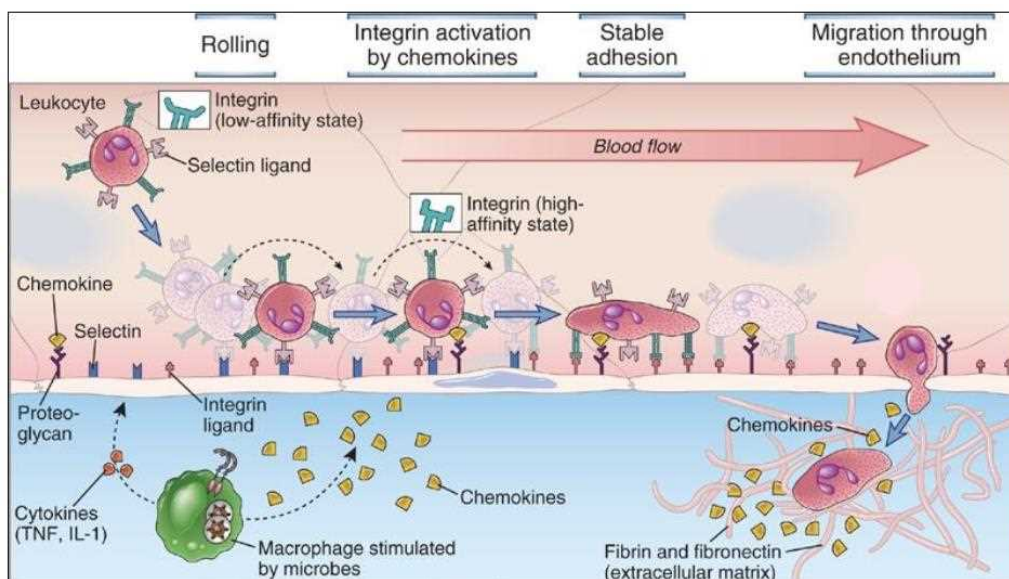
در ادامه، این نشت با نفوذ سلول‌های بیگانه‌خوار، به بیگانه‌خواری عامل آسیب‌زا منجر می‌شود.

التهاب در تظاهرات بالینی، همراه با درد و قرمزی و گرما و تورم است.

برادی‌کینین و سایر ترکیبات آزاد شده، ایجاد درد می‌کنند.

نحوه فراخواندن لکوسیت‌ها به محل التهاب و دیپدز

اگر در نواحی بدن در سطح سلول‌های اندوتلیال، عامل آسیب‌زا وارد شود، روی سلول‌های ذاتی تاثیر می‌گذارند. (دندریتی، مونوسیت، ماکروفاژ و...) و موجب شناسایی PRRهای سطح لکوسیت می‌شوند. در پی این اتفاق، عوامل آسیب‌زا می‌توانند بلعیده شوند و به تبع آن موادی را در خون ترشح می‌کنند. ماکروفاژها و سلول‌های دندریتی ترکیباتی مانند: اینترلوکین یک و شش و آلفا TNF را آزاد می‌کنند.



شکل ۸-۸: مهاجرت لکوسیت‌ها به محل عفونت

اینترلوکین شش موجب ایجاد طوفان سایتوکایینی در روند بیماری کووید می‌شود و موجب وخامت وضعیت بیمار می‌شود.

TNF عامل مهم التهابی در بیماری‌های روماتیسمی است. برای درمان این بیماری‌ها از آنتی‌بادی‌هایی مثل اینفلیکسیماب که اثر TNF را خنثی می‌کند می‌توانیم استفاده کنیم.

در نتیجه سلول‌های موضعی التهاب با چنین فرایندهایی سلول‌های ایمنی دیگر را به محل فرا می‌خوانند.

ترشح این ترکیبات در محل، موجب ایجاد تغییراتی در سلول‌های اندوتلیال عروق می‌شود، مثلاً موجب بیان ژن سلکتین می‌شوند. سلکتین‌ها گیرنده‌هایی در سطح لکوسیت دارند و به آن‌ها متصل می‌شوند و موجب ایجاد اتصالانی سست و شل می‌شوند. گردش خون موجب حالت Rolling در این اتصالات می‌شوند و لکوسیت‌ها به ترتیب به سلکتین‌هایی متصل و جدا می‌شوند. در همین حال اینترلوکین ۸ هم می‌تواند ترشح شود که گیرنده‌هایی در سطح لکوسیت‌های متصل به سلکتین دارد. اتصال این کموکاین به لکوسیت موجب ایجاد و انتقال سیگنال‌هایی به سلول‌های اندوتلیال می‌شود. این سیگنال موجب ظهور مولکول‌های اینتگرین می‌شود. اینتگرین با محکم کردن و پهن تر کردن اتصال لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال، موجب افزایش مقاومت در برابر جریان خون می‌شود. سلکتین‌ها مسئول ایجاد پیوندهای شل هستند و می‌توانند به کربوهیدرات‌هایی متصل شوند. از این رو این نام به آن‌ها داده شده است (سلول‌های شبیه به لکتین). این اتصالات شل در Post-capillary venule شکل می‌گیرند که با کاهش جریان خون، خروج از خون و ورود به بافت را تسهیل می‌کنند.

در مبحث فراخوانی گویچه‌های سفید، نیازمند یادگیری فرایند دیپدز هستیم که ماجرایی اصلی این فرایند در فیزیولوژی خون بررسی می‌شود. به طور کلی دیپدز دارای ۳ مرحله است:

۱- Margination and rolling

۲- Capture and adhesion

۳- Trans migration

توضیحات:

مرحله اول: به دلیل آسیب‌های رخ داده و مواد ترشح‌شده، گویچه‌های سفید از وسط مویرگ به سمت کناره‌ها حرکت می‌کنند. به این پدیده، Margination گویند. متعاقب ترشح این ترکیبات بیان ژن سلکتین در گویچه‌های سفید و سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها رخ می‌دهد که موجب اتصال سست و شل گویچه‌های سفید به دیواره مویرگ‌ها به مانند بوته‌های خار می‌شود که در نهایت موجب حالت Rolling می‌شود. در همین حال اینترلوکین ۸ نیز می‌تواند ترشح شود که گیرنده‌هایی در سطح گویچه‌های سفید متصل به سلکتین دارد. در ادامه باید توجه کنیم که ۳ نوع سلکتین وجود دارد: نوع L مخصوص گویچه‌های سفید و نوع E و P مخصوص اندوتلیوم عروق هستند.

سلکتین نوع P در سلول از پیش ساخته شده است و در سلول‌های اندوتلیال موجود است و به محض ورود عوامل آسیب‌زا و ترشح سایتوکاین‌ها، به سطح می‌آید. سلکتین نوع E از پیش ساخته شده نیست و با ترشح سایتوکاین‌ها (هیستامین و ترومبین) دستور سنتز آن صادر خواهد شد.



سلکتین‌ها خانوادهٔ کربوهیدراتی خاصی بر روی گویچه‌های سفید به نام لوییس (که دارای انواع a و X هستند) را شناسایی می‌کنند. در ساختار لوییس‌ها اسیدسیالیک وجود دارد. تفاوت نوع a و X در وجود قندهایی مانند فوکوز - گالاکتوز و یا N-استیل گلوکز آمین است.

سه نوع سلکتین وجود دارد؛ نوع L مخصوص لکوسیت‌ها و انواع E و P مخصوص اندوتلیوم عروق هستند.

سلکتین نوع P در سلول از پیش ساخته‌شده است و در سلول‌های اندوتلیال موجود است. این سلکتین به محض ورود عوامل آسیب‌زا و ترشح سایتوکاین‌ها به سطح می‌آید.

سلکتین نوع E از پیش ساخته‌شده نیست و با ترشح سایتوکاین‌ها (هیستامین و ترومبین) دستور سنتز آن صادر می‌شود.

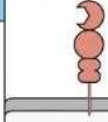
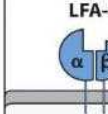
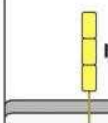
مرحلهٔ دوم: اتصال این کموکاین‌ها به لکوسیت موجب ایجاد و انتقال سیگنال‌هایی به سلول‌های اندوتلیال و موجب ظهور مولکول‌های اینتگرین می‌شود. اینتگرین‌ها از پیش ساخته نیستند و در شرایط التهابی روی گویچه‌های سفید بیان می‌شوند. و با محکم کردن و پهن کردن اتصال گویچه‌های سفید به سلول‌های اندوتلیال، باعث افزایش مقاومت آن‌ها در برابر جریان خون می‌شوند.

دیپدز در گردش خون عمومی (سیستمیک) در Post capillary venule رخ می‌دهد اما در گردش خون ششی (ریوی) در مویرگ‌های خونی رخ می‌دهد.

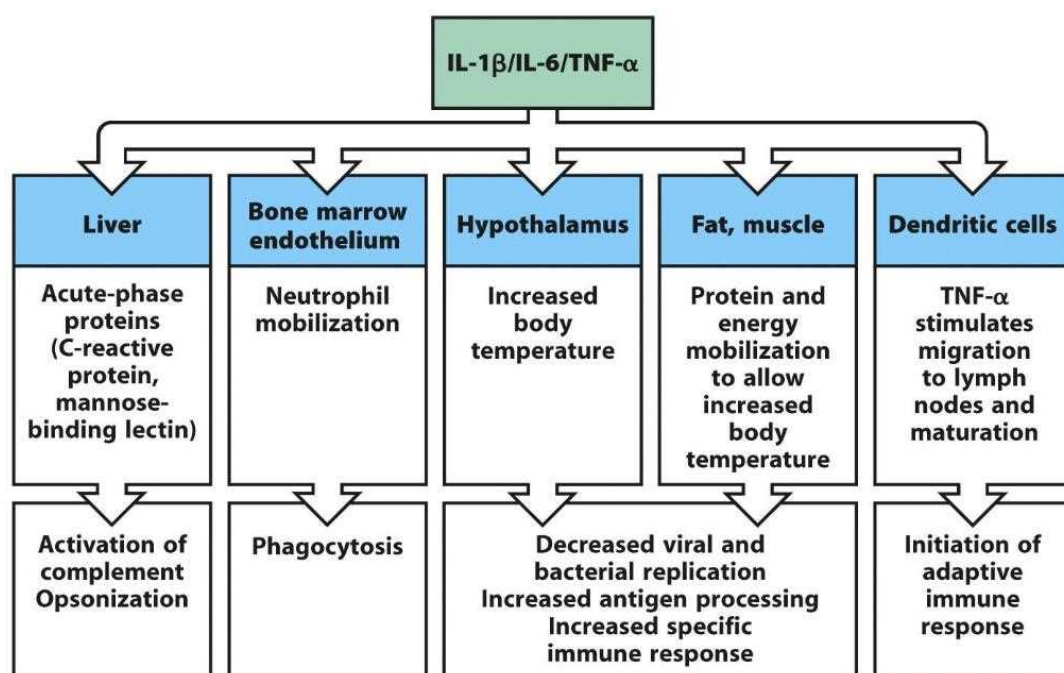
سوال: چرا در گردش خون عمومی دیپدز در Post capillary venule رخ می‌دهد؟

پاسخ: به دلیل کاهش جریان خون، خروج از خون و ورود به بافت تسهیل خواهد شد.

مرحلهٔ سوم: گویچه‌های سفید روی اندوتلیوم پخش شده و حالت آمیبی به خود می‌گیرند و با ترشح برخی آنزیم‌ها باعث سوراخ شدن و پارگی مویرگ خواهند شد. همراه با این عوامل، انقباض اندتلیوم رگ موجب بیشتر شدن فشار بین سلولی و عبور گویچه از دیواره می‌شود.

		Name	Tissue distribution	Ligand
Selectins		P-selectin (PADGEM, CD62P)	Activated endothelium and platelets	PSGL-1, sialyl-Lewis ^x
Bind carbohydrates. Initiate leukocyte-endothelial interaction		E-selectin (ELAM-1, CD62E)	Activated endothelium	Sialyl-Lewis ^x
Integrins		$\alpha_L:\beta_2$ (LFA-1, CD11a:CD18)	Monocytes, T cells, macrophages, neutrophils, dendritic cells, NK cells	ICAMs
Bind to cell-adhesion molecules and extracellular matrix. Strong adhesion		$\alpha_M:\beta_2$ (CR3, Mac-1, CD11b:CD18)	Neutrophils, monocytes, macrophages, NK cells	ICAM-1, iC3b, fibrinogen
		$\alpha_X:\beta_2$ (CR4, p150.95, CD11c:CD18)	Dendritic cells, macrophages, neutrophils, NK cells	iC3b
		$\alpha_5:\beta_1$ (VLA-5, CD49d:CD29)	Monocytes, macrophages	Fibronectin
Immunoglobulin superfamily		ICAM-1 (CD54)	Activated endothelium, activated leukocytes	LFA-1, Mac1
Various roles in cell adhesion. Ligand for integrins		ICAM-2 (CD102)	Resting endothelium, dendritic cells	LFA-1
		VCAM-1 (CD106)	Activated endothelium	VLA-4
		PECAM (CD31)	Activated leukocytes, endothelial cell-cell junctions	CD31

جدول ۳-۸: مولکول‌های چسبان دخیل در پاسخ التهابی



شکل ۹-۸: اعمال مختلف سیتوکاین‌ها در التهاب



نمونه سوالات جلسه هشتم

۱- کدام مورد جزو ایمنی ذاتی است؟

- (۱) لنفوسیت B (۲) لنفوسیت T (۳) پلاسماسل (۴) نوتروفیل

۲- در بدن انسان، پذیرنده شبه تول (TLR) برای شناسایی کدامیک از ترکیبات زیر وجود دارد؟

- (۱) فلازین (۲) RNA دو رشته‌ای (۳) نواحی CPG (۴) تمام موارد

۳- کدام نشانه مشخصه لنفوسیت‌های T است؟

- (۱) CD3 (۲) CD19 (۳) CD14 (۴) CD16

۴- فردی با باکتری گرم منفی آلوده شده است. دستگاه ایمنی این فرد برای شناسایی لیپوپلی ساکاریدهای این باکتری (LPS)، کدامیک از پذیرنده‌های شناسایی کننده الگو (PRRs) را استفاده میکند؟

- (۱) TLR8 (۲) TLR4 (۳) TLR5 (۴) TLR9

۵- کدام مورد جزو الگوهای مرتبط با پاتوژن (PAMPs) جهت شناسایی توسط ایمنی ذاتی نیست؟

- (۱) ssRNA (۲) LPS (۳) پپتید پردازش شده (۴) فلازین

۶- در ارتباط با ایمنی ذاتی، کدام مورد درست است؟

- (۱) خاطره ندارد. (۲) اثری در شکل‌گیری ایمنی اکتسابی ندارد. (۳) از نظر فیلوژنی قدیمی نیست. (۴) بلافاصله بعد از تماس با عامل آسیبزا پاسخ نمی‌دهد.

۷- در مورد مولکول‌های شناسایی الگو در ایمنی ذاتی، کدام گیرنده هم در سطح و هم در داخل سلول حضور داشته و فعالیت می‌کند؟

- (۱) TLR (۲) NLR (۳) Mannose receptor (۴) مولکول RLR

۸- ویژگی‌های زیر همگی مربوط به ایمنی ذاتی است به جز:

- (۱) توانایی شناسایی (۲) دارا بودن گیرنده (۳) حفظ خاطره ایمنی (۴) قدرت پاسخ و دگرگونی

۹- کدام ویژگی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی مشترک است؟

- (۱) اختصاصی بودن (۲) تنوع (۳) خاطره (۴) عدم واکنش با خود

۱۰- کدام لنفوسیت در ایمنی ذاتی شرکت دارد؟

- (۱) لنفوسیت B (۲) لنفوسیت T (۳) NK (۴) PMN

۱۱- در مورد مولکول‌های شناسایی الگو در ایمنی ذاتی، کدام گیرنده‌ها درون سلول حضور ندارند و تنها در سطح سلول یافت می‌شوند؟

- (۱) Scavenger receptor (۲) TLR (۳) TLR (۴) RLR

توجه: در سوالی دیگر بجای گزینه ۱، از Mannose receptor استفاده شده است.

۱۲- پروتئین‌های فاز حاد در کدام اندام تولید می‌شوند؟

- (۱) کبد (۲) روده (۳) طحال (۴) مغز

۱۳- کدام توصیف در ارتباط با ایمنی ذاتی نادرست است؟ (پزشکی شهریور ۹۵ - قطب همدان)

- (۱) خط اول دفاع بدن را تشکیل می‌دهد. (۲) از بدو تولد وجود دارد.
(۳) مانع ورود میکروب به بدن می‌شود. (۴) مطابق با نوع میکروب ایجاد می‌شود.

۱۴- کدام مورد ویژگی‌های ایمنی ذاتی را به درستی بیان کرده است؟ (پزشکی شهریور ۹۴ - قطب اصفهان)

- (۱) سریع - نسبتاً اختصاصی - دارای خاطره (۲) کند - نسبتاً غیراختصاصی - فاقد خاطره
(۳) سریع - نسبتاً غیراختصاصی - فاقد خاطره (۴) کند - نسبتاً اختصاصی - دارای خاطره

۱۵- کدام مورد از ویژگی‌های گیرنده‌های ایمنی ذاتی است؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۵ - قطب اصفهان)

- (۱) ویژگی بالا برای آنتی‌ژن دارند. (۲) فرم غشایی و محلول دارند.
(۳) بر سطح لنفوسیت‌های یافت می‌شوند. (۴) عوامل حیاتی غیرضروری را شناسایی می‌کنند.

۱۶- در سیستم ایمنی ذاتی، مولکول‌های لیپوپلی‌ساکاریدی (LPS)، توسط کدامیک از گیرنده‌های شبه تول شناسایی می‌شوند؟ (پزشکی شهریور ۹۷ - قطب شهید بهشتی)

- (۱) TLR2 (۲) TLR4 (۳) TLR5 (۴) TLR6

۱۷- کدامیک از موارد زیر ماکروفاژ بافتی نیست؟ (پزشکی شهریور ۹۵ - قطب همدان)

- (۱) هیپاتوسیت (۲) کوپفر (۳) میکروگلیال (۴) آلوئولار

۱۸- کدامیک از سلول‌های زیر نقش شناخته‌شده و بهتری را در برابر عفونت‌های ویروسی ایفا می‌کند؟ (پزشکی اسفند ۹۴ - قطب زنجان)

- (۱) مونوسیت‌ها (۲) ائوزینوفیل‌ها (۳) کشنده‌های طبیعی (۴) بازوفیل

۱۹- سیستم کمپلمان عضوی از ایمنی محسوب می‌شود. (دندانپزشکی شهریور ۹۵ - قطب آزاد)

- (۱) ذاتی (۲) اختصاصی (۳) اکتسابی (۴) فعال

۲۰- در شناسایی باکتری‌های ایجادکننده بیماری‌های پری‌تونال که غالباً از نوع گرم منفی هستند، کدام TLR (Toll like receptor) نقش مهمتری دارد؟ (دندانپزشکی اسفند ۹۴ - قطب تهران)

- (۱) TLR2 (۲) TLR4 (۳) TLR3 (۴) TLR5

۲۱- هیستامین باعث افزایش همه موارد زیر می‌شود به جز: (دندانپزشکی اسفند ۹۷ - قطب شمال)

- (۱) نفوذپذیری مویرگ‌ها (۲) قطر رگ‌ها (۳) جریان خون منطقه (۴) فشار خون منطقه

۲۲- کدام گیرنده ایمنی ذاتی برای ویروس‌ها نیست؟ (دندانپزشکی اسفند ۹۷ - قطب تبریز)

- (۱) TLR-4 (۲) TLR-3 (۳) TLR-7 (۴) RIG-1

۲۳- کدام گیرنده زیر در ایمنی ذاتی فاقد نقش است؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۷ - قطب مشهد)

- (۱) مانوز رسپتور (۲) TLR-4 (۳) TCR (۴) TLR-3



۲۴- کدام سلول واسطه‌های بین ایمنی ذاتی و اکتسابی است؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۹ - کشوری)

(۱) نوتروفیل (۲) سلول دندریتیک (۳) CTL (۴) NK

۲۵- کدام مورد از خصوصیات ایمنی ذاتی است؟ (پزشکی اسفند ۹۴ - قطب اصفهان)

(۱) سلول‌های آسیب‌دیده خودی را تشخیص می‌دهند. (۲) پاسخ خاطره‌ای ایجاد می‌کنند.
(۳) در پاسخ‌های ایمنی اختصاصی دخالت ندارد. (۴) پس از ایمنی اختصاصی وارد عمل می‌شود.

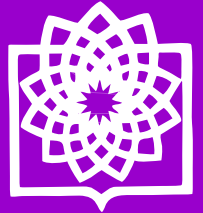
سوال ۱۷	۱
سوال ۱۸	۳
سوال ۱۹	۱
سوال ۲۰	۲
سوال ۲۱	۴
سوال ۲۲	۱
سوال ۲۳	۳
سوال ۲۴	۲
سوال ۲۵	۱

سوال ۹	۴
سوال ۱۰	۳
سوال ۱۱	۱
سوال ۱۲	۱
سوال ۱۳	۴
سوال ۱۴	۳
سوال ۱۵	۲
سوال ۱۶	۲

سوال ۱	۴
سوال ۲	۴
سوال ۳	۱
سوال ۴	۲
سوال ۵	۳
سوال ۶	۱
سوال ۷	۱
سوال ۸	۳

مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

Immunology
Immunology
Immunology
Immunology

جلسه ۹

دکتر یگانه

مهدی شاکری

گروه جزوه نویسی بهمن ۹۹، آذین مرادیان، زهرا یوسفی پور

محمد رضا پناهلو، پارسا سعیدی، صدرا سلامی

امیر حسین مجیدی

امیر حسین قاسمی

علیرضا نجاری

استاد:

مسئول جزوه:

نویسندگان:

ویراست علمی:

ویراست ادبی:

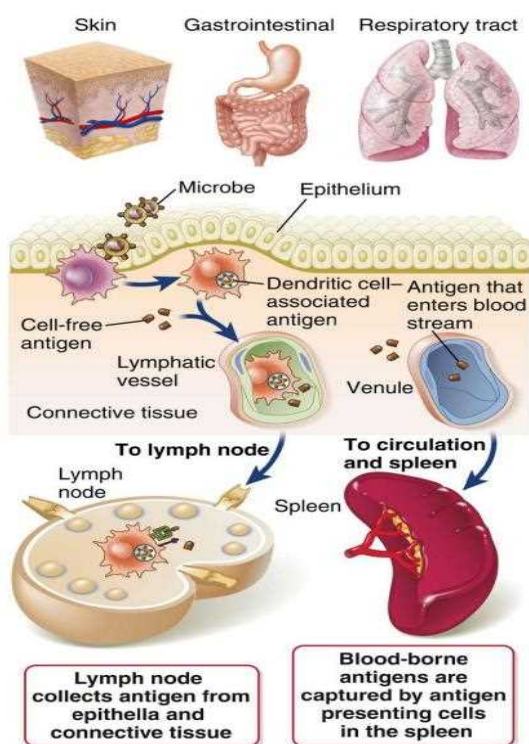
تایپ:

صفحه آرایی:



به نام دانای حکیم - جلسه نهم - باتشکر از گروه جزوه نویسی بهمن ۹۹

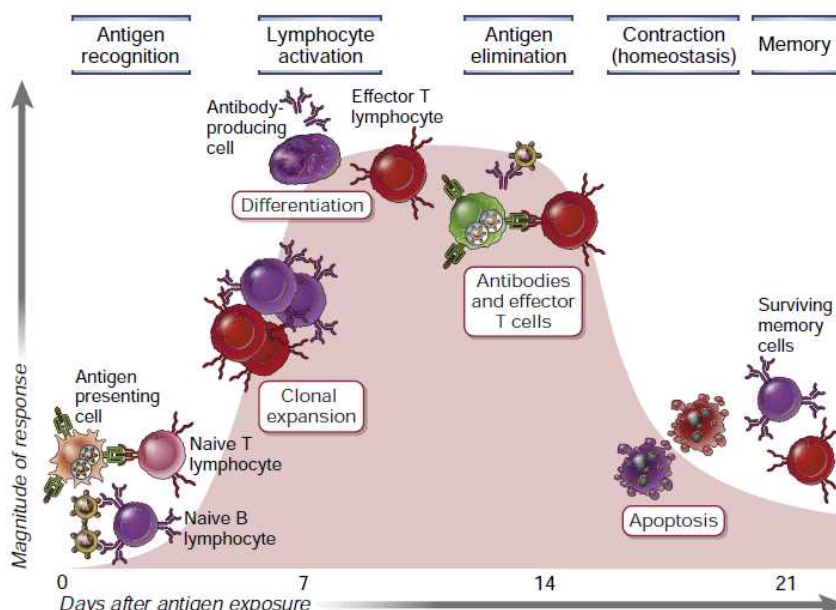
مسیر ورود و شناسایی آنتی ژن



پاسخ ایمنی اکتسابی از پنج مرحله تشکیل شده است؛ مرحله اول آن شناسایی آنتی ژن^۱ است. در این جلسه نحوه شناسایی آنتی ژن توسط لنفوسیت های T بررسی می شود.

پاسخ های ایمنی اکتسابی در محل های خاصی از بدن شروع می شوند. آنتی ژن از طریق دستگاه گوارش، دستگاه تنفس و یا پوست وارد بدن می شود. سپس از طریق خون یا عروق لنفاوی به ترتیب به طحال یا غدد لنفاوی می رسد. آنتی ژن در همان بافتی که به آن وارد می شود، مورد شناسایی سیستم ایمنی اکتسابی قرار نمی گیرد. برای شروع پاسخ ایمنی اکتسابی، آنتی ژن باید به اعضای لنفاوی ثانویه (عمدتاً غدد لنفاوی و طحال) منتقل شود. علاوه بر آنتی ژن، سلول های ایمنی اکتسابی نیز وارد بافت های لنفاوی ثانویه می شوند در نتیجه فرصتی برای نزدیکی آنتی ژن به سلول های ایمنی اکتسابی و شناسایی توسط آن ها فراهم می شود. (شکل ۱-۹)

شکل ۱-۹: مسیرهای ورود آنتی ژن



شکل ۲-۹: مراحل پاسخ ایمنی

¹ antigen recognition

ویژگی‌های شناسایی آنتی‌ژن وابسته به MHC توسط لنفوسیت T

- برای شناسایی آنتی‌ژن توسط لنفوسیت T، آنتی‌ژن‌ها حتماً باید توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن^۲ به لنفوسیت ارائه شوند.
- لنفوسیت T فقط آنتی‌ژن‌های پپتیدی را شناسایی می‌کند و بقیه آنتی‌ژن‌ها (لیپیدی، کربوهیدراتی، اسیدنوکلئیکی و...) را نمی‌تواند شناسایی کند؛^۳ زیرا فقط پپتیدها قابلیت پردازش^۴ و عرضه شدن توسط APC را دارند. لنفوسیت‌های T فقط زمانی آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند که توسط مولکول MHC^۵ که روی سلول‌های APC قرار دارد، به آن‌ها ارائه شده باشد. MHC فقط پپتیدها را ارائه می‌کند و بقیه آنتی‌ژن‌ها به آن متصل نمی‌شوند. برخلاف لنفوسیت T، لنفوسیت B هر چهار نوع مولکول زیستی (لیپید، کربوهیدرات، اسیدنوکلئیک و پروتئین) را شناسایی می‌کند.
- لنفوسیت T فقط توانایی شناسایی پپتیدها با اپی‌توپ‌های پیوسته یا خطی^۶ را دارد و اپی‌توپ‌های ناپیوسته یا فضایی^۷ را شناسایی نمی‌کند؛ زیرا اپی‌توپ‌های ناپیوسته در حین پردازش پروتئین و تبدیل شدن به پپتید، از دست می‌روند و فقط اپی‌توپ‌های پیوسته باقی می‌مانند و به مولکول MHC متصل می‌شوند. لنفوسیت B توانایی شناسایی هر دو نوع اپی‌توپ را دارد.
- لنفوسیت T فقط آنتی‌ژن‌های متصل به سلول (و نه آنتی‌ژن‌های محلول) را شناسایی می‌کند. حتی اگر پروتئینی شکسته و به پپتید تبدیل شود، تا زمانی که به مولکول MHC متصل نشود، لنفوسیت T نمی‌تواند آن را شناسایی کند. در واقع، لنفوسیت T مجموعه پپتید - MHC را شناسایی می‌کند و هیچ‌کدام به تنهایی توسط لنفوسیت T شناسایی نمی‌شوند. لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌های محلول را هم می‌توانند شناسایی کنند.
- زیرگروه‌های مختلف لنفوسیت T، مولکول‌های MHC متفاوتی را شناسایی می‌کنند. ۲ کلاس مختلف MHC وجود دارد (در ادامه جلسه توضیح داده می‌شود). لنفوسیت‌های T کمکی^۸ (CD4⁺ T cells) فقط آنتی‌ژن موجود در شکاف مولکول MHC کلاس II و لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک^۹ (CD8⁺ T cells) فقط آنتی‌ژن موجود در شکاف MHC کلاس I را شناسایی می‌کنند. این موضوع از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است و تفاوت‌های اثرگذاری ایجاد می‌کند.
- گیرنده لنفوسیت T^{۱۰}، شکل فضایی مجموعه پپتید - MHC را شناسایی می‌کند؛ به عبارت دیگر لنفوسیت بعضی از ویژگی‌های MHC و بعضی از ویژگی‌های آنتی‌ژن را مورد شناسایی قرار می‌دهد (شکل ۴-۹). این موضوع در درک فرایند رد پیوند^{۱۱} بسیار اهمیت دارد؛ زیرا اگر MHC دهنده پیوند با گیرنده پیوند سازگار نباشد، اندام پیوندی به سبب شناسایی مجموعه پپتید - MHC توسط لنفوسیت T، پس زده می‌شود.

^۲ Antigen presenting cells (APCs)

^۳ البته گروهی از لنفوسیت‌های T که درصد کمی از لنفوسیت‌ها را تشکیل می‌دهند، قابلیت شناسایی آنتی‌ژن‌های فسفولیپیدی را دارند.

^۴ Process

^۵ Major histocompatibility complex (MHC)

^۶ Linear

^۷ Conformational

^۸ T helper lymphocytes

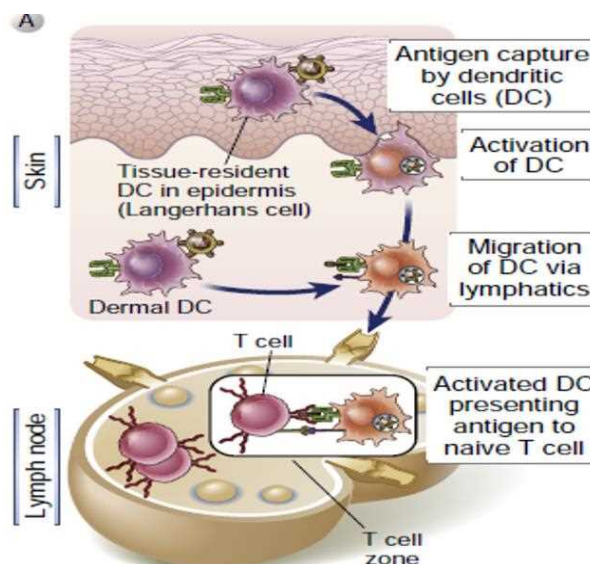
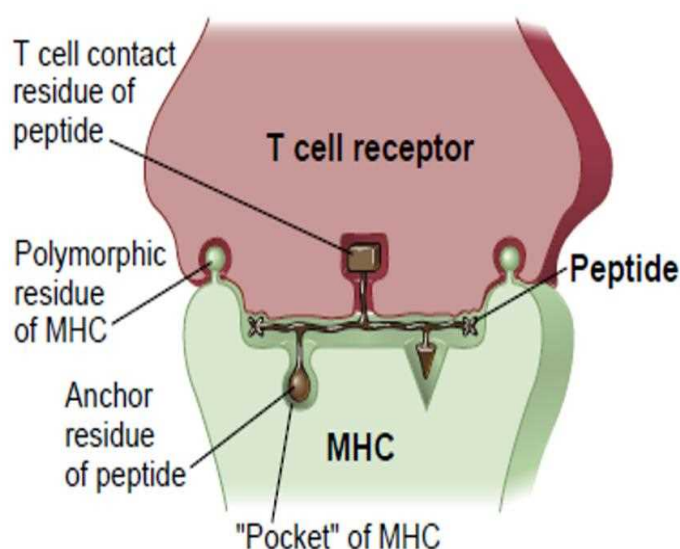
^۹ Cytotoxic T lymphocytes (CTL)

^{۱۰} T cell receptor (TCR)

^{۱۱} Transplant rejection



کارکرد عرضه آنتی ژن در سلول های عرضه کننده آنتی ژن در برخورد با فرآورده های میکروبی افزایش می یابد. دلیلی که سیستم ایمنی به میکروب ها بهتر از مواد بی ضرر غیر میکروبی پاسخ می دهد، همین است. سلول های دندریتیک و ماکروفاژ ها گیرنده های شبه Toll و دیگر حسگر های میکروبی را بارز می سازند. این گیرنده ها و حسگرها با افزایش بروز مولکول های MHC و کمک محرک ها (در نتیجه افزایش کارایی عرضه آنتی ژن)، و نیز با تحریک سلول های عرضه کننده آنتی ژن به تولید سایتوکاین ها، پاسخ سلول های T و پاسخ به میکروب ها را تحریک می کنند. افزون بر این، سلول های دندریتیک که با میکروب ها فعال شده اند، گیرنده های کموکاینی را بارز می سازند. این امر سبب تحریک مهاجرت آن ها به جایگاه های حضور سلول های T به آنتی ژن خالص پروتئینی می شود، باید آنتی ژن را به همراه موادی موسوم به همیار (ادجوانت) تجویز کرد. همیارها با فرآورده های میکروبی نظیر مایکوباکتریوم های کشته شده (که در آزمایش ها تقلید می کنند) سبب افزایش کمک محرک ها و سایتوکاین ها و نیز افزایش کارکردهای عرضه آنتی ژن در سلول های عرضه کننده آنتی ژن می شوند.



شکل ۴-۹: مدلی از شناسایی کمپلکس پپتید - MHC توسط سلول T. در این شکل TCR، پپتید پردازش شده و MHC دیده می شوند. پپتید در شکاف یا پاکت مولکول MHC قرار می گیرد و این مجموعه توسط TCR شناسایی می شود.

شکل ۳-۹: مسیر ورود آنتی ژن از طریق پوست؛ آنتی ژن وارد شده از طریق پوست، ۲ مسیر می تواند طی کند تا به غده لنفی برسد: ۱- حرکت در جریان لنف به طور محلول ۲- حرکت از طریق سلول های ایمنی ذاتی موجود در بافت.

ژنتیک مولکول MHC

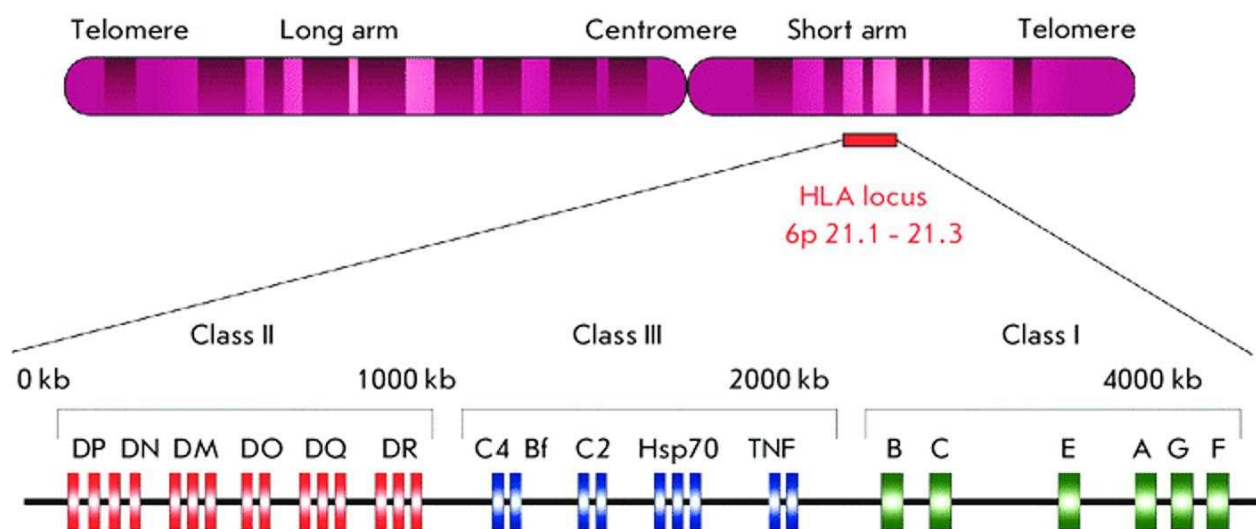
ژن MHC در انسان روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ قرار گرفته است. جایگاه ژنی آن بسیار بزرگ است به طوری که حدود ۷ میلیون جفت باز^{۱۲} دارد. از نظر ژنتیکی، MHC به سه کلاس I و II و III تقسیم می شود. جایگاه ژن MHC کلاس II به سانسروم و MHC کلاس I به تلومر نزدیک تر است. ژن های MHC کلاس III (TNF، Hsp70، فاکتور B و پروتئین های کمپلمان ۲ و ۴) بین ژن های کلاس I و II قرار دارند و هیچ ارتباطی به مولکول MHC ندارند. بنابراین هیچ ژنی

¹² 7000kb

از MHC در جایگاه ژنی کلاس III وجود ندارد و این نام‌گذاری فقط به دلیل جایگاه قرارگیری این ژن‌ها و در سطح ژنتیکی است. (۹-۵)

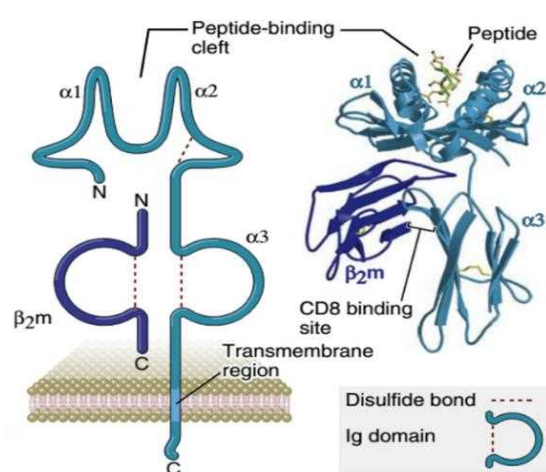
در انسان به مولکول MHC، **HLA**^{۱۳} نیز گفته می‌شود؛ ولی در بقیه موجودات از این نام استفاده نمی‌شود.

Chr 6



شکل ۹-۵: جایگاه ژنی مولکول MHC

ساختار مولکول MHC



شکل ۹-۶: ساختار مولکول MHC در کلاس I

MHC کلاس I از یک زنجیره آلفا و یک زنجیره بتا ۲ میکروگلوبولین^{۱۴} تشکیل شده است. زنجیره آلفا با توجه به پیچ‌خوردگی‌ها و شکل فضایی^{۱۵} که دارد، به چند حوزه^{۱۶} تقسیم می‌شود: از سمت N-terminal اولین حوزه، آلفا ۱، دومین حوزه، آلفا ۲ و سومین حوزه آلفا ۳ است. شکاف (پاکت) اتصال پپتید^{۱۷} بین دومین آلفا ۱ و آلفا ۲ قرار دارد و جایگاهی است که پپتید بعد از پردازش در آن قرار می‌گیرد. دومین آلفا ۳ محل اتصال مولکول CD8 از لنفوسیت T سایتوتوکسیک است؛ بنابراین MHC کلاس I فقط توسط لنفوسیت‌های CD8⁺ شناسایی می‌شود؛ به عبارت دیگر، APC دارای

¹³ Human leukocyte antigen

¹⁴ β 2microglobuline(β 2m)

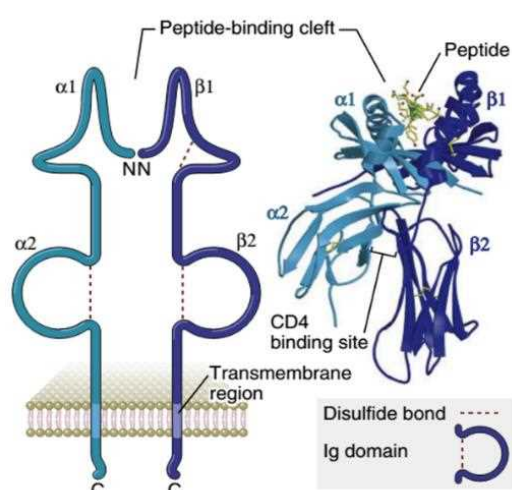
¹⁵ Conformation

¹⁶ Domain

¹⁷ Peptide binding cleft



MHC کلاس I، فقط آنتی ژن را به لنفوسیت T سایتوتوکسیک عرضه می کند. زنجیره آلفا دارای بخش خارج سلولی، عرض غشایی^{۱۸} و دم سیتوپلاسمی است. زنجیره بتا^۲ میکروگلوبولین هیچ پیوند کووالانسی با زنجیره آلفا برقرار نمی کند و به غشا هم وارد نمی شود؛ این زنجیره صرفاً در پیچ خوردگی های زنجیره آلفا گیر می کند. (شکل ۶-۹)



MHC کلاس II یک گلیکوپروتئین دو زنجیره ای متشکل از زنجیره آلفا و بتا است. زنجیره آلفا از سمت N-terminal، دارای دو دومین آلفا ۱ و آلفا ۲، ناحیه عرض غشایی و دم سیتوپلاسمی است. زنجیره بتا نیز متشکل از دو دومین بتا ۱ و بتا ۲، ناحیه عرض غشایی و دم سیتوپلاسمی است. شکاف اتصالی پپتید، حاصل کنار هم قرار گرفتن دومین های آلفا ۱ و بتا ۱ است. دومین آلفا ۲ محل اتصال مولکول CD4 از لنفوسیت T است^{۱۹}؛ بنابراین MHC کلاس II فقط توسط لنفوسیت های T کمکی شناسایی می شود. (شکل ۷-۹)

شکل ۷-۹: ساختار مولکول MHC در کلاس II

تفاوت های MHC کلاس I و II

MHC کلاس I از دو زنجیره آلفا و بتا^۲ میکروگلوبولین تشکیل شده است؛ اما MHC کلاس II از دو زنجیره آلفا و بتا تشکیل شده است. شکاف اتصالی پپتید در MHC کلاس I بین دومین های $\alpha 1$ و $\alpha 2$ قرار گرفته است؛ در حالی که در MHC کلاس II بین دومین های $\beta 1$ و $\alpha 1$ قرار دارد. CD8 به دومین آلفا ۳ در مولکول MHC کلاس I و CD4 به دومین آلفا ۲ در مولکول MHC کلاس II متصل می شود. اندازه شکاف در MHC کلاس I کوچک است و پپتیدهایی با طول ۸-۱۱ اسید آمینه در آن قرار می گیرند؛ اما اندازه شکاف MHC کلاس II بزرگ تر است و پپتیدهایی با اندازه ۱۰-۳۰ اسید آمینه و یا بیشتر در آن قرار می گیرند. در انسان انواع مختلفی از MHC کلاس I (HLA-A/B/C) و MHC کلاس II (HLA-DR/DQ/DP) وجود دارد. (جدول ۱-۹)

Feature	Class I MHC	Class II MHC
Polypeptide chains	α and β_2 -microglobulin	α and β
Locations of polymorphic residues	$\alpha 1$ and $\alpha 2$ domains	$\beta 1 > \alpha 1$ domains
Binding site for T cell coreceptor	CD8 binds mainly to the $\alpha 3$ domain	CD4 binds to a pocket created by parts of $\alpha 2$ and $\beta 2$ domains
Size of peptide-binding cleft	Accommodates peptides of 8-11 residues	Accommodates peptides of 10-30 residues or more
Nomenclature		
Human	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Mouse	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E

جدول ۱-۹: خلاصه تفاوت های کلاس I و ۲ MHC (در موش سیستم نام گذاری MHC متفاوت است و یادگیری آن اهمیتی ندارد).

¹⁸ Transmembrane

¹⁹ البته طبق شکل و جدول رفرنس، CD4 به بخشی از دومین آلفا ۲ و همچنین بخشی از دومین بتا ۲ وصل می شود.

پلی مورفیسم MHC

مولکول MHC مانند بسیاری از پروتئین‌های بدن، آلل‌های مختلف دارد و مورف‌های گوناگونی از ژن‌هایش در جمعیت وجود دارد. پلی مورفیسم مولکول MHC مربوط به دومین‌های سازنده شکاف اتصال پپتید است. بنابراین پلی مورفیسم MHC کلاس I مربوط به زنجیره آلفا ۱ و آلفا ۲ و پلی مورفیسم MHC کلاس II مربوط به زنجیره آلفا ۱ و بتا ۱ است. برای مثال اگر فردی دارای HLA-A نوع 01 و فرد دیگر دارای HLA-A نوع 02 باشد، تفاوت این دو مربوط به شکاف اتصال پپتید است که باعث می‌شود دو پپتید مختلف در شکاف MHC قرار بگیرند و سپس به لنفوسیت‌های T عرضه شوند. پلی مورفیسم MHC به شدت روی توانایی شناسایی آنتی‌ژن و عرضه آن به سلول‌های T تأثیر می‌گذارد. یکی از اصلی‌ترین دلایل تفاوت در پاسخ به عفونت‌ها، مربوط به پلی مورف‌های MHC است. به عنوان مثال، اگر فردی مورفی از MHC I را ارث برده باشد که توانایی بالایی در عرضه آنتی‌ژن‌های ویروسی داشته باشد، پاسخ بهتری به عفونت‌های ویروسی می‌دهد و بالعکس. در ایمونولوژی به دلیل اهمیت ژن‌های MHC در پاسخ ایمنی، به آن‌ها ژن‌های پاسخ ایمنی^{۲۰} نیز گفته می‌شود.

در هر فرد هر سه نوع HLA-A، HLA-B و HLA-C وجود دارد؛ ولی افراد مختلف پلی مورفیسم‌های مختلفی از A، B و C را دارند که باعث تفاوت افراد از نظر نوع HLA می‌شود. گروه‌های خونی ماژور (اصلی) شامل A، B، O و AB هستند و در نتیجه ۴ مورف در طبیعت برای گروه خونی وجود دارد.

سلول‌های تولیدکننده MHC

Tissue	MHC class I	MHC class II
Lymphoid tissues		
T cells	+++	+
B cells	+++	+++
Macrophages	+++	++
Dendritic cells	+++	+++
Epithelial cells of thymus	+	+++
Other nucleated cells		
Neutrophils	+++	—
Hepatocytes	+	—
Kidney	+	—
Brain	+	— [†]
Nonnucleated cells		
Red blood cells	—	—

از آنجایی که MHC کلاس I و II عملکرد و هدف متفاوتی دارند، بنابراین توزیع بافتی آن‌ها نیز با یکدیگر متفاوت خواهد بود. (جدول ۲-۹)

MHC کلاس I توسط تمام سلول‌های هسته‌دار بدن تولید می‌شود؛ بنابراین گلبول‌های قرمز توانایی تولید این مولکول را ندارند. تمام سلول‌های سیستم ایمنی، MHC I را به میزان زیادی بیان می‌کنند. مغز، کلیه و هپاتوسیت‌ها، MHC کلاس I را به میزان کمتری از سلول‌های سیستم ایمنی بیان می‌کنند.

MHC کلاس II مخصوص سیستم ایمنی است و فقط سلول‌های سیستم ایمنی در شرایط نرمال و فیزیولوژیک آن را بیان می‌کنند. نوتروفیل، MHC کلاس II را بیان نمی‌کند؛ اما اگر فعال شود ممکن است آن را بیان کند.

نکته: نوتروفیل به دلیل عمر کوتاه خود نمی‌تواند MHC کلاس II باشد.

جدول ۲-۹: سلول‌های بیان کننده MHC

²⁰ immune response gene

ویژگی‌های سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن حرفه‌ای^{۲۱}

تمام سلول‌های هسته‌دار بدن حداقل یک کلاس از MHC را روی سطح خود دارند. MHC آنتی‌ژن‌های پپتیدی را در شکاف خود قرار می‌دهد و به لنفوسیت‌های T عرضه می‌کند؛ بنابراین با این تعریف، تمام سلول‌های هسته‌دار بدن، سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن هستند؛ اما در ایمونولوژی منظور از سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن، سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن حرفه‌ای است که به اختصار به آن APC گفته می‌شود. مهم‌ترین APC حرفه‌ای، سلول‌های دندریتی هستند؛ علاوه بر آن ماکروفاژها، لنفوسیت‌های B، سلول‌های اندوتلیال عروق خونی^{۲۲}، سلول‌های اپیتلیال تیموس^{۲۳} و سلول‌های اپیتلیالی و مزانشیمی مختلف^{۲۴} در گروه سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن حرفه‌ای طبقه‌بندی می‌شوند. APC حرفه‌ای دارای ۲ ویژگی است که باعث تمایز آن از سایر سلول‌های بدن می‌شود:

(۱) APC حرفه‌ای، MHC کلاس II را ارائه می‌کند. دندریتیک سل‌ها همیشه MHC کلاس II را روی سطح خود بیان می‌کنند و با حضور اینترفرون گاما، فعال‌تر می‌شوند و بیان MHC کلاس II را افزایش می‌دهند. ماکروفاژ نیز همواره MHC کلاس II را بیان می‌کند و عرضه آن را بعد از برخورد با اینترفرون گاما و یا فعال شدن توسط لنفوسیت T، به شدت افزایش می‌دهد. لنفوسیت B نیز به طور دائم MHC کلاس II را روی سطح خود بیان می‌کند و بعد از برخورد با اینترلوکین ۴ و یا فعال شدن توسط لنفوسیت T، میزان آن را افزایش می‌دهد. سلول‌های اندوتلیال عروق در شرایط نرمال و فیزیولوژیک، MHC کلاس II را روی سطح خود بیان نمی‌کنند و فقط زمانی که التهاب اتفاق بیفتد و در محیط، اینترفرون گاما وجود داشته باشد، MHC کلاس II را روی سطح خود بیان می‌کنند و به APC حرفه‌ای تبدیل می‌شوند. سلول‌های اپیتلیال تیموس همواره روی سطح خود MHC کلاس II را بیان می‌کنند. سلول‌های اپیتلیال بافت‌های مزانشیمی در حالت معمول MHC کلاس II را بیان نمی‌کنند و تنها در صورتی که در معرض اینترفرون گاما قرار بگیرند، آن را تولید می‌کنند.

(۲) APC حرفه‌ای مولکول‌های کمک تحریکی^{۲۵} دارد. این مولکول‌ها در کنار MHC قرار می‌گیرند و به تحریک لنفوسیت‌های T کمک می‌کنند. از آنجایی که دندریتیک سل‌ها مهم‌ترین APC حرفه‌ای هستند، بنابراین همواره مولکول‌های کمک تحریکی را روی سطح خود دارند. ماکروفاژها بعد از تحریک شدن، این مولکول‌ها را تولید می‌کنند. لنفوسیت‌های B همیشه این مولکول‌ها را به میزان کم دارند؛ ولی بعد از فعال شدن توسط لنفوسیت‌های T، میزان آن‌ها را افزایش می‌دهند. سلول‌های اندوتلیال عروق، اپیتلیال تیموس و اپیتلیال بافت‌های مزانشیمی تقریباً مولکول‌های کمک تحریکی را روی سطح خود بیان نمی‌کنند و یا به میزان خیلی کم بیان می‌کنند؛ بنابراین در مقایسه با سه سلول اول، توانایی عرضه آنتی‌ژن بسیار کمتری دارند؛ اگرچه همچنان جزو APC‌های حرفه‌ای طبقه‌بندی می‌شوند.

²¹ Professional antigen presenting cell

²² Vascular endothelial cells

²³ Thymic epithelial cells

²⁴ استاد به این دسته از سلول‌ها، سلول‌های اپیتلیال بافت‌های مزانشیمی می‌گوید!!

²⁵ Costimulatory molecules

عملکرد APC حرفه‌ای

مهم‌ترین عملکرد دندریتیک سل، تحریک لنفوسیت‌های T بکر^{۲۶} است. ماکروفاژها لنفوسیت‌های بکر را تحریک می‌کنند، بیشتر لنفوسیت‌های $CD4^+$ T را فعال می‌کنند و پاسخ‌های ایمنی سلولی را افزایش می‌دهند. لنفوسیت‌های B برخلاف ماکروفاژها پاسخ‌های ایمنی همورال را تقویت می‌کنند. سلول‌های اندوتلیال عروق در بافت‌های دچار التهاب، پاسخ‌های ایمنی را تقویت می‌کنند. سلول‌های اپیتلیال تیموس در گزینش مثبت و منفی^{۲۷} نقش دارند. هنوز نقش فیزیولوژیک سلول‌های اپیتلیال مزانشیمی که MHC کلاس II را بیان می‌کنند، مشخص نشده است.

دندریتیک سل، ماکروفاژ و لنفوسیت B، سلول‌هایی با توانایی مهاجرت هستند و از طریق لنف یا خون، به غدد لنفاوی می‌رسند؛ اما سلول‌های اندوتلیال عروق، اپی‌تلیال تیموس و اپی‌تلیال مزانشیمی، سلول‌های بافتی هستند و فقط در بافتی که حضور دارند می‌توانند عمل کنند.

naive T cells سلول‌هایی هستند که قبلاً با آنتی‌ژن برخورد نکرده‌اند و فعال نشده‌اند. این سلول‌ها به‌سختی تحریک می‌شوند و فقط یک سلول عرضه‌کننده حرفه‌ای می‌تواند آن‌ها را فعال کند.

Cell Type	Expression of		
	Class II Major Histocompatibility Complex	Costimulators	Principal Function
Dendritic cells	Constitutive; increases with maturation; increased by IFN- γ and T cells (CD40L-CD40 interactions)	Constitutive; expression is increased with TLR signals, IFN- γ , CD40-CD40L interactions	Antigen presentation to naive T cells in initiation of T cell responses to protein antigens (priming)
Macrophages	Low or negative; increased by IFN- γ and T cells (CD40L-CD40 interactions)	Expression is increased by TLR signals, IFN- γ , CD40-CD40L interactions	Antigen presentation to effector $CD4^+$ T cells in effector phase of cell-mediated immune responses (T cell-enhanced killing of phagocytosed microbes)
B lymphocytes	Constitutive; increased by IL-4, antigen receptor cross-linking, and T cells (CD40L-CD40 interactions)	Expression is increased by T cells (CD40-CD40L interactions), antigen receptor cross-linking	Antigen presentation to $CD4^+$ helper T cells in humoral immune responses (helper T cell-B cell interactions)
Vascular endothelial cells	Inducible by IFN- γ ; constitutive in some human blood vessels	Low; may be inducible	May promote activation of antigen-specific T cells at site of antigen exposure and in organ grafts
Thymic epithelial cells	Constitutive	Probably none	Positive and negative selection of developing $CD4^+$ T cells
Various epithelial and mesenchymal cells	Inducible by IFN- γ	Probably none	No known physiologic function; possible role in inflammatory diseases

IFN- γ , Interferon- γ ; IL-4, interleukin-4; LPS, lipopolysaccharide; MHC, major histocompatibility complex.

^aAs mentioned in the text, class I MHC molecules are expressed on all nucleated cells and display peptides to $CD8^+$ T lymphocytes.

جدول ۳-۹: خلاصه ویژگی و عملکرد APC حرفه‌ای

²⁶ Naïve T cells

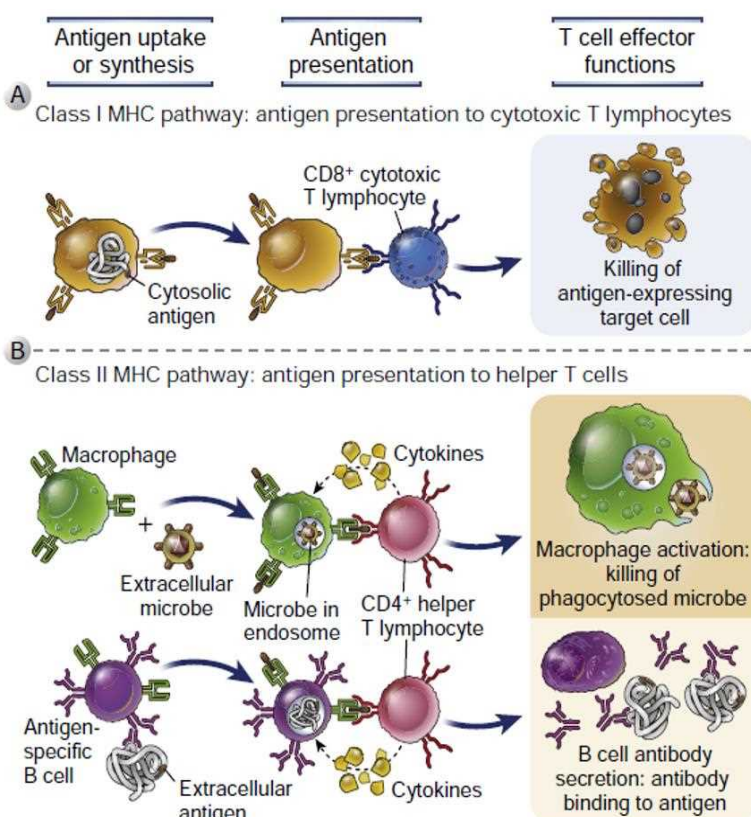
²⁷ positive and negative selection



عملکرد MHC

مولکول MHC، یک مولکول گزارشگر است که وضعیت داخل و خارج سلول را به سیستم ایمنی گزارش می‌دهد. تمام سلول‌های هسته‌دار بدن، دارای MHC کلاس I هستند که آنتی‌ژن را به لنفوسیت $CD8^+$ T عرضه می‌کند و بدین ترتیب وضعیت درون سلول‌های هسته‌دار را به سیستم ایمنی گزارش می‌کند. پپتید پرکننده شکاف MHC کلاس I، نمونه‌ای^{۲۸} از تمام پروتئین‌هایی است که درون سلول تولید می‌شوند. هر بار که سلول، پروتئینی را تولید می‌کند، تعدادی از آن‌ها به‌عنوان نمونه، پردازش می‌شوند و در شکاف MHC کلاس I قرار می‌گیرند و به لنفوسیت $CD8^+$ T معرفی می‌شوند. اگر سلول سالم باشد، پپتیدی که به لنفوسیت عرضه می‌شود، نرمال (سالم) است و لنفوسیت نسبت به آن تحمل^{۲۹} دارد و واکنشی نشان نخواهد داد؛ بنابراین سلول زنده می‌ماند. اما اگر سلول آلوده به ویروس، تومورال یا آسیب‌دیده باشد، هنگامی که MHC کلاس I نمونه‌گیری می‌کند، پروتئین غیرنرمال در شکاف آن قرار می‌گیرد و لنفوسیت $CD8^+$ T، یک آنتی‌ژن جدید شناسایی می‌کند که نسبت به آن تحمل ندارد؛ در نتیجه سلول را به عنوان یک سلول آلوده شناسایی می‌کند و آن را از بین می‌برد. (شکل A-۸-۹)

MHC کلاس II شرایط بیرون سلول را به سیستم ایمنی گزارش می‌کند و به بهبود عملکرد آن کمک می‌کند. فقط سلول‌های



سیستم ایمنی می‌توانند شرایط بیرون سلول را گزارش کنند؛ بنابراین تنها سلول‌های ایمنی هستند که MHC کلاس II را بیان می‌کنند. اگر آنتی‌ژن بیگانه باشد، ماکروفاژ یا دندریتیک سل آن را فاگوسیتوز می‌کند. هنگامی که یک آنتی‌ژن بیگانه فاگوسیت می‌شود، در مسیر MHC کلاس II قرار گرفته و پپتیدهایش در شکاف MHC کلاس II قرار می‌گیرند و به لنفوسیت $CD4^+$ T عرضه می‌شود، سپس لنفوسیت T کمکی مولکول را بیگانه اعلام می‌کند و سایتوکاین‌هایی نظیر اینترفرون گاما و $TNF-\alpha$ ترشح می‌کند که باعث فعال‌شدن ماکروفاژ و فاگوسیتوز و جمع‌آوری آنتی‌ژن‌های بیشتر می‌شود (شکل B-۸-۹). اگر آنتی‌ژنی که فاگوسیتوز می‌شود، آنتی‌ژن خودی باشد، هنگامی که در شکاف MHC کلاس II قرار

شکل ۸-۹: عملکرد MHC

²⁸ Sample

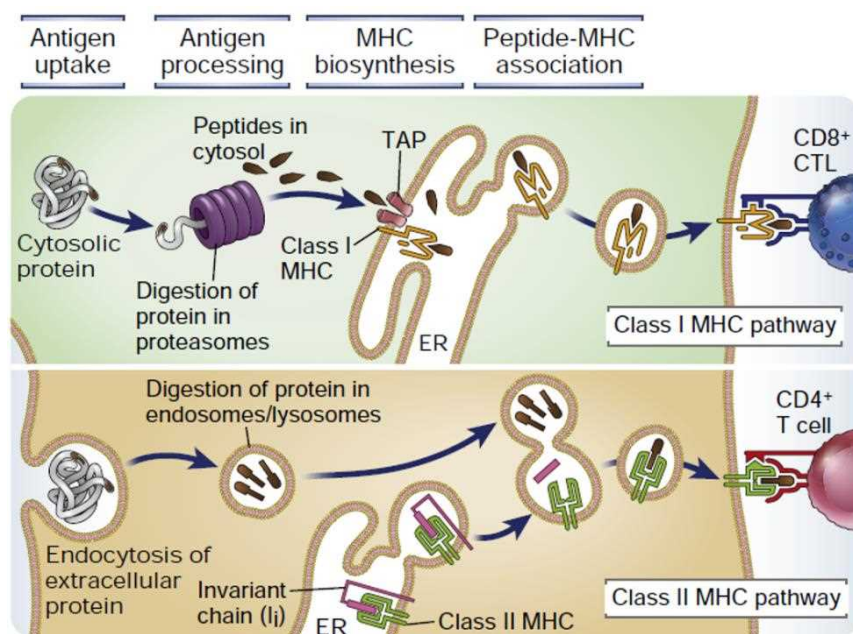
²⁹ Tolerance

می‌گیرد و به لنفوسیت ارائه می‌شود، لنفوسیت $CD4^+ T$ آن را به عنوان عامل خودی شناسایی می‌کند و به دلیل وجود تحمل، پاسخی بر علیه آن ایجاد نمی‌شود.

لنفوسیت B، آنتی‌ژن‌های محیطی (مانند توکسین باکتری‌ها یا آنتی‌ژن‌هایی که توسط انگل‌ها رها می‌شوند) را جمع‌آوری و فاگوسیت می‌کند و آن‌ها را در مسیر MHC کلاس II وارد می‌کند و در نهایت به لنفوسیت $CD4^+ T$ عرضه می‌کند. پس از شناسایی آنتی‌ژن بیگانه، لنفوسیت $CD4^+ T$ ، سایتوکاین‌هایی مانند اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۴ و اینترفرون گاما را ترشح می‌کند که موجب تمایز B سل‌ها به پلاسماسل و تولید آنتی‌بادی می‌شود. (شکل B-۸-۹)

مسیر پردازش و ارائه آنتی‌ژن

مسیر MHC کلاس I: در این مسیر آنتی‌ژن‌ها، پروتئین‌های سیتوزولی هستند که درون سلول توسط ریبوزوم‌ها تولید می‌شوند. از این آنتی‌ژن نمونه‌ای انتخاب می‌شود و به آن برجستگی به نام **یوبی کوئیتین**^{۳۰} متصل می‌شود. (به این فرآیند یوبی کوئیتینه شدن پروتئین می‌گویند). در مسیر پردازش، یک سیستم آنزیمی پیچیده‌ای وجود دارد که پروتئین‌های یوبی کوئیتینه شده را شناسایی می‌کند و آن‌ها را به پپتیدهایی تبدیل می‌کند که به MHC کلاس I برسند. از طرفی MHC کلاس I، در داخل شبکه اندوپلاسمی^{۳۱} در حال ساخته شدن است. هنگامی که قسمت عمده MHC کلاس I ساخته شد؛ پپتیدها وارد این شبکه می‌شوند و در شکاف MHC قرار می‌گیرند. مجموعه پپتید-MHC در گلژی بسته‌بندی می‌شود و به سمت غشا حرکت می‌کند و به لنفوسیت‌های $CD8^+ T$ عرضه می‌شود. (شکل ۹-۹)



مسیر MHC کلاس II: شروع مسیر با فاگوسیتوز است؛ یعنی مولکول از خارج به درون سلول وارد می‌شود. آنزیم‌های فراوان موجود در فاگوزوم و لیزوزوم، روی پروتئین اثر می‌گذارند و این پروتئین‌ها را به پپتیدهایی می‌شکنند. از طرفی MHC کلاس II در ER در حال ساخته شدن است و شکافش موقتاً توسط پروتئینی پر می‌شود تا چیزی در آن قسمت قرار نگیرد. نهایتاً این مولکول توسط دستگاه گلژی در وزیکول بسته‌بندی می‌شود. اندوزوم حاوی آنتی‌ژن پپتیدی در مسیر وزیکول

شکل ۹-۹: مسیر پردازش و ارائه آنتی ژن؛ مسیر MHC کلاس I در بالای تصویر و مسیر MHC کلاس II در پایین نشان داده شده است.

^{۳۰} Ubiquitin

^{۳۱} Endoplasmic reticulum (ER)



حاوی MHC کلاس II قرار می‌گیرد و به آن می‌رسد. سپس این دو وزیکول به هم متصل می‌شوند. در این زمان، آنزیم‌های پروتئازومی که درون وزیکول قرار دارند، پروتئین موقتی که داخل شکاف MHC کلاس II قرار دارد را می‌شکنند و شکاف خالی می‌شود؛ سپس این شکاف توسط پپتید مربوط به آنتی‌ژن پر می‌شود و MHC کلاس II پر شده با پپتید آنتی‌ژن در سطح سلول APC قرار می‌گیرد و به لنفوسیت $CD4^+ T$ ارائه می‌شود. (شکل ۹-۹)

در APC های حرفه‌ای، پدیده‌ای تحت عنوان **عرضه متقاطع**^{۳۲} وجود دارد که اجازه می‌دهد آنتی‌ژن‌هایی که مربوط به مسیر MHC کلاس I هستند، مسیر MHC کلاس II را نیز طی کنند و بالعکس؛ بنابراین اگر APC حرفه‌ای به ویروسی آلوده شود، آنتی‌ژن‌های ویروسی از طریق cross presentation، علاوه بر مسیر MHC کلاس I (مسیر معمول)، مسیر MHC کلاس II را نیز طی می‌کنند و در نتیجه آنتی‌ژن‌های ویروسی علاوه بر CTL، به لنفوسیت‌های T helper نیز ارائه می‌شوند. همچنین این پدیده اجازه می‌دهد که در APC های حرفه‌ای، آنتی‌ژن‌هایی که مربوط به مسیر MHC کلاس II هستند، به مسیر MHC کلاس I بروند و از این طریق علاوه بر لنفوسیت‌های T-helper، CTL ها را نیز فعال کنند.

تعدادی از سلول های دندریتیک، توانایی برداشت و بلع سلول های آلوده به ویروس یا سلول های توموری و عرضه آنتی ژن های ویروسی یا توموری به لنفوسیت $CD8^+ T$ مبتدی را دارند.

جزئیات مسیر MHC کلاس I (خلاصه‌ای از مطالب رفرنس که استاد به مطالعه آن تأکید کرده‌اند).

در ابتدا پروتئین سیتوزولی (ویروسی یا توموری یا آسیب‌دیده) به **یوبی کوئیتین** متصل و توسط **کلاhek پروتئازومی**^{۳۳} شناسایی می‌شود. سپس یوبی کوئیتین از پروتئین جدا شده و پروتئین از بین پروتئازوم عبور می‌کند و به پپتید تبدیل می‌شود. انتقال پپتید به ER توسط انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن (TAP)^{۳۴} صورت می‌گیرد. از طرفی MHC کلاس I تازه سنتز شده، به کمپلکس بارگذاری‌کننده پپتید^{۳۵} متصل است. پپتید وارد شده به ER اغلب توسط آمینوپپتیداز شبکه اندوپلاسمی (ERAP)^{۳۶}، به اندازه مناسب جهت اتصال به MHC تبدیل می‌شود. سپس پپتید به شکاف MHC کلاس I متصل می‌شود. MHC کلاس I پر شده با آنتی‌ژن پپتیدی، دیگر تمایلی به کمپلکس بارگذاری‌کننده پپتید (تاپاسین) ندارد و از آن جدا می‌شود. کمپلکس پپتید - MHC به دستگاه گلژی هدایت می‌شود و توسط وزیکول به سطح سلول منتقل می‌شود. (شکل ۱۰-۹)

پروتئازوم به شکل استوانه‌ای متشکل از دو حلقه فشرده داخلی β و دو حلقه خارجی α است و هر حلقه از ۷ زیرواحد همراه با یک ساختار کلاه‌مانند در انتهای هر کدام از سیلندرها (استوانه) تشکیل شده است. پروتئین‌های حلقه α خارجی ساختاری بوده و فعالیت پروتئولیتیک ندارند. حلقه‌های β محل‌های کاتالیتیک پروتئولیز هستند.

³² Cross presentation

³³ Proteasomal cap

³⁴ Transporter Associated with Antigen Processing

³⁵ Peptide loading complex

³⁶ Endoplasmic reticulum aminopeptidase

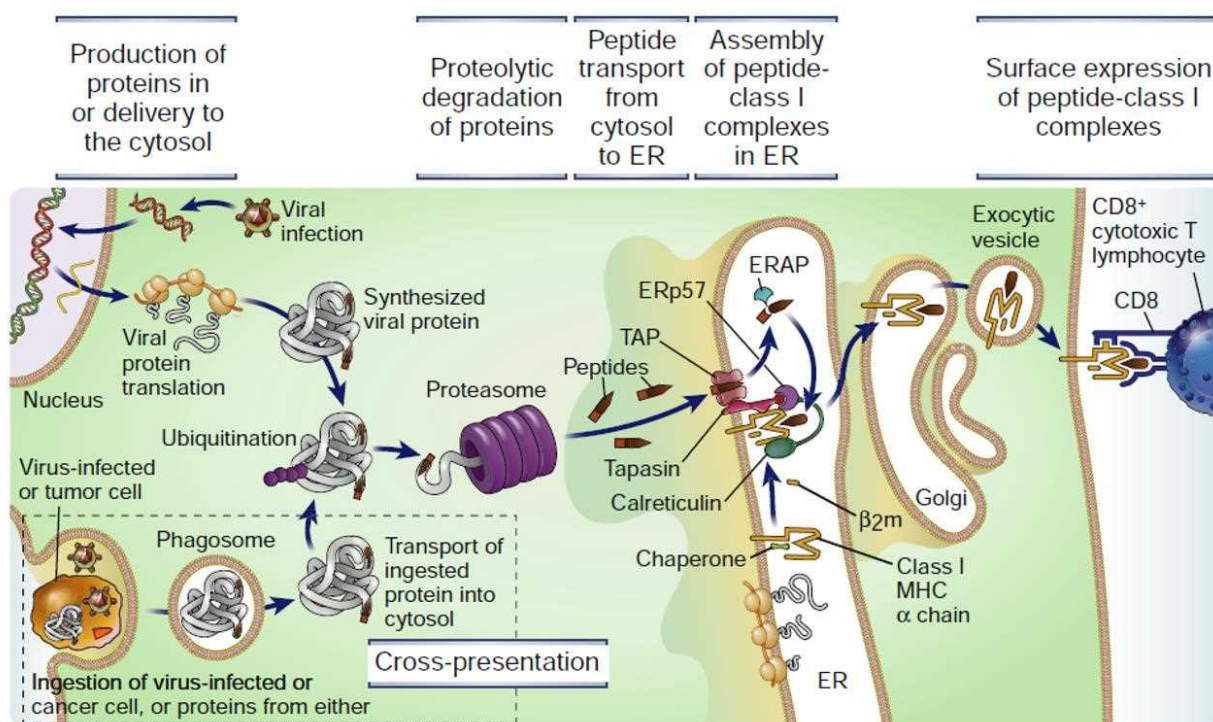
۲ نوع پروتئازوم با اعمال تخصصی در سیستم ایمنی وجود دارد: ایمونوپروتئازوم^{۳۷} و تیموپروتئازوم^{۳۸}. ایمونوپروتئازوم پپتیدهایی را تولید می‌کند که در انتهای کربوکسیلی خود دارای اسیدهای آمینه آب‌گریز یا بنیان‌های بازی هستند. ایمونوپروتئازوم در حلقه β دارای ۳ زیرواحد $\beta 1i$ ، $\beta 2i$ و $\beta 5i$ است. تیموپروتئازوم از یک زیرواحد منحصر به فرد به نام $\beta 5t$ تشکیل شده است و در روند گزینش مثبت اهمیت دارد.

TAP عضوی از پروتئین‌های خانواده ABC transporter و وابسته به ATP است. TAP در غشای شبکه اندوپلاسمی، فقط پپتیدهایی با انتهای کربوکسیلی هیدروفوبیک و یا بازی را منتقل می‌کند.

کمپلکس بارگذاری‌کننده پپتید، شامل تاپاسین^{۳۹}، $ERP57$ (تیول اکسیدوردکتاز) و کالرتیکولین^{۴۰} (چاپرون لومینال ER)^{۴۱} است. $ERP57$ پیوندهای دی‌سولفیدی را در پروتئین‌ها شکسته و دوباره می‌سازد. تاپاسین پیوند دی‌سولفیدی با $ERP57$ تشکیل می‌دهد و TAP را در مجاورت MHC کلاس I قرار می‌دهد.

تاخوردگی مناسب زنجیره‌های آلفا تازه سنتز شده^{۴۲} به وسیله چاپرون غشایی کالکسین^{۴۳} انجام می‌شود.

چاپرون‌ها در هدایت کمپلکس پپتید-MHC به سمت گلژی نقش دارند.



شکل ۹-۱۰: عرضه آنتی‌ژن از مسیر MHC کلاس I

³⁷ Immunoproteasome

³⁸ Thymoproteasome

³⁹ Tapasin

⁴⁰ Calreticulin

⁴¹ ER Luminal Chaperone

⁴² Nascent

⁴³ Calnexin



جزئیات مسیر MHC کلاس II (خلاصه‌ای از مطالب رفرنس که استاد به مطالعه آن تأکید کرده‌اند).

آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه بعد از ورود به سلول، در اندوزوم و یا فاگوزوم مستقر می‌شوند. سپس لیزوزوم به این وزیکول‌ها متصل می‌شود و پروتئین‌ها توسط آنزیم‌های مختلف به پپتیدهای موردنظر تبدیل می‌شوند. از طرفی پروتئین زنجیره ثابت^{۴۴} به شکاف MHC کلاس II تازه سنتز شده متصل می‌شود و کمپلکس MHC-Ii از ER خارج شده و به گلژی می‌رود. سپس از گلژی به لیزوزوم‌ها منتقل می‌شود. درون وزیکول اندوزومی-لیزوزومی، زنجیره ثابت توسط پروتئازها (مانند کاتپسین) تجزیه می‌شود و فقط قسمتی از آن به نام CLIP^{۴۵} (که در شکاف قرار دارد) باقی می‌ماند. مولکول HLA-DM، CLIP را از شکاف برداشته و با آنتی‌ژن پپتیدی جایگزین می‌کند. سپس کمپلکس پپتید-MHC توسط ادغام زوائد وزیکوتوبولار لیزوزوم با غشا، به سطح سلول می‌رسد. (شکل ۱۱-۹)

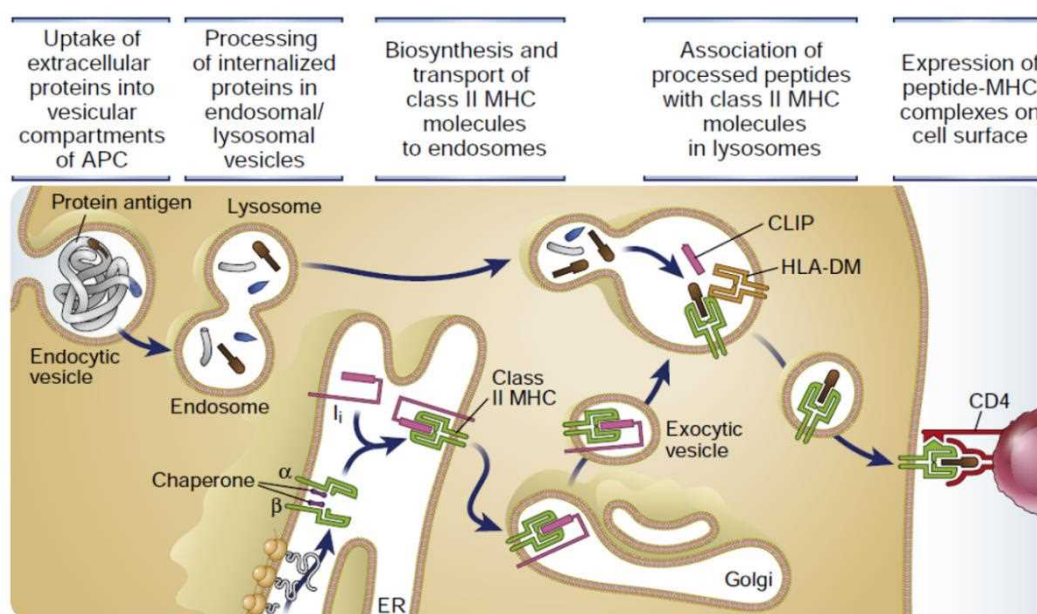
✚ کاتپسین فراوان‌ترین پروتئاز موجود در اندوزوم‌های انتهایی است.

✚ MHC کلاس II به پروتئازهای موجود در لیزوزوم مقاوم است.

✚ HLA-DM پلی‌مورفیک نیست و در سطح سلول بروز نمی‌کند. این مولکول به زنجیره β MHC کلاس II متصل می‌شود و پپتیدهای با اتصال ضعیف را از ناحیه شکاف این مولکول جدا می‌کند.

✚ HLA-DO به HLA-DM در لیزوزوم متصل می‌شود و عملکرد HLA-DM را به طور منفی تنظیم می‌کند (در واقع همانند چاپرون برای DM عمل می‌کند). DM تعویض پپتید را تنها بعد از آزادسازی DO انجام می‌دهد.

✚ سطح DM برخلاف DO، در پاسخ به سایتوکاین‌ها و محرک‌های دیگر افزایش می‌یابد.



شکل ۱۱-۹: عرضه آنتی‌ژن از مسیر MHC کلاس II

^{۴۴} Invariant chain (I_i)

^{۴۵} Class II associated Invariant chain Peptide (CLIP)

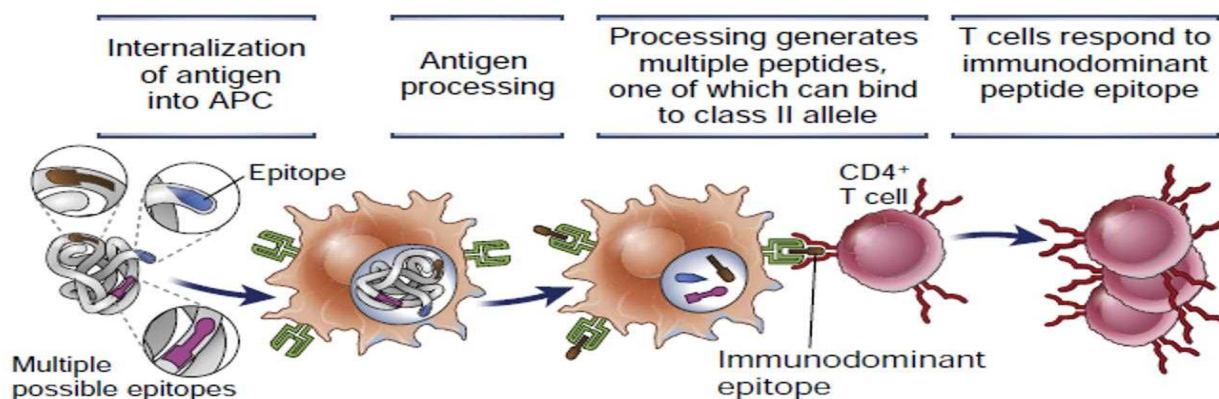
Feature	Class I MHC Pathway	Class II MHC Pathway
Composition of stable peptide-MHC complex	 Polymorphic α chain, β 2-microglobulin, peptide	 Polymorphic α and β chains, peptide
Types of APCs	All nucleated cells	Dendritic cells, mononuclear phagocytes, B lymphocytes, endothelial cells, thymic epithelium
Responsive T cells	CD8 ⁺ T cells	CD4 ⁺ T cells
Site of antigen degradation	Proteasome	Late endosomes and lysosomes
Source of protein antigens	Mainly cytosolic proteins (usually synthesized in the cell; may enter cytosol from phagosomes); also nuclear and membrane proteins	Endosomal and lysosomal proteins (mostly internalized from extracellular environment)
Enzymes responsible for protein degradation	β 1, β 2, and β 5 subunits of proteasomes	Endosomal and lysosomal proteases (e.g., cathepsins)
Site of peptide loading of MHC	Endoplasmic reticulum	Late endosomes/lysosomes
Molecules involved in transport of peptides and loading of MHC molecules	TAP, tapasin	Invariant chain, DM

جدول ۴-۹: خلاصه‌ای از مسیر پردازش و ارائه آنتی‌ژن

تأثیر پلی‌مورفیسم MHC روی پاسخ‌های ایمنی

آنتی‌ژنی که توسط APC شناسایی و به لنفوسیت‌ها ارائه می‌شود، اپی‌توپ‌های مختلفی دارد. اینکه چه اپی‌تویی در شکاف MHC قرار بگیرد، بستگی به پلی‌مورفیسم MHC دارد. به طور مثال فردی مورفی از MHC را به ارث برده است که اپی‌توپ ضعیفی در شکاف خود قرار می‌دهد (بقیه اپی‌توپ‌ها نمی‌توانند در شکاف قرار بگیرند)؛ در نتیجه این اپیتوپ به سیستم ایمنی معرفی می‌شود، آنتی‌بادی علیه آن شکل می‌گیرد و T سل‌ها بر علیه آن فعال می‌شوند؛ ولی در نهایت آسیبی به پاتوژن نمی‌رسانند و پاسخ علیه این اپی‌توپ، پاسخ مؤثری نخواهد بود؛ زیرا اپی‌توپ مورد هدف، ضعیف بوده است. اما اگر اپی‌توپ مورد هدف، اپی‌توپ غالب^{۴۶} باشد، پاسخ ایمنی مؤثر خواهد بود و پاتوژن از بین می‌رود. بنابراین همهٔ اپی‌توپ‌های یک پاتوژن، ارزش یکسانی ندارند و اپی‌توپ غالب است که اهمیت دارد (شکل ۱۲-۹). در بحث واکسن‌سازی، اپی‌تویی از پاتوژن انتخاب می‌شود که غالب و مؤثر باشد و بتوان به کمک آن، پاتوژن را کنترل کرد. در نتیجه، مورف‌های مختلف MHC، اپی‌توپ‌های مختلفی را شناسایی می‌کنند و باعث پاسخ‌های متفاوت در افراد مختلف می‌شوند.

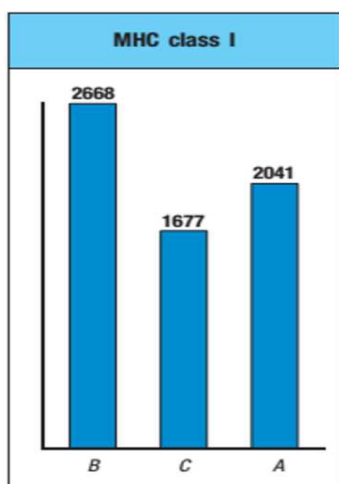
⁴⁶ Dominant



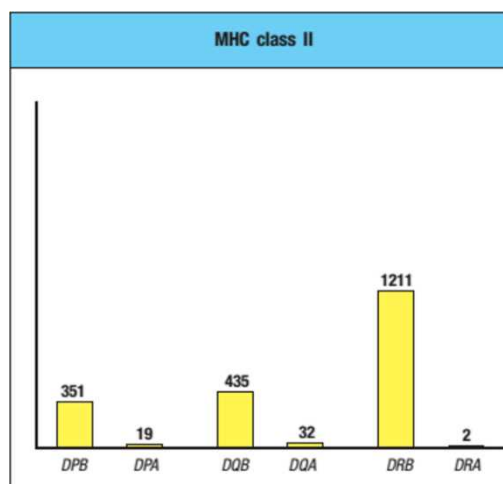
شکل ۹-۱۲: تاثیر پلی مورفیسم MHC روی پاسخ ایمنی

چگونگی پلی مورفیسم در MHC

پلی مورفیسم MHC کلاس I فقط در حوزه‌های آلفا و آلفا ۲ است. تا به امروز در انسان ۲۰۴۱ نوع HLA-A، ۲۶۶۸ نوع HLA-B و ۱۶۷۷ نوع HLA-C در جمعیت شناسایی شده است. انسان‌ها هر سه نوع HLA-A، HLA-B و HLA-C را دارند؛ در نتیجه احتمال اینکه دو نفر در جمعیت از نظر MHC کلاس I یکسان باشند، برابر با ۱ بر روی حاصل ضرب این ۳ عدد در یکدیگر است که احتمال بسیار کمی است. وضعیت MHC کلاس II پیچیده‌تر است؛ زیرا علاوه بر زنجیره آلفا، زنجیره بتا نیز پلی مورفیسم دارد. به طور مثال زنجیره بتای HLA-DP، ۳۵۱ نوع مورف و زنجیره آلفای آن، ۱۹ نوع مورف دارد. فراوانی HLA-DP در جمعیت برابر با حاصل ضرب ۱۹ در ۳۵۱ است. DQ و DR همانند DP هستند. انسان‌ها هر سه نوع HLA-DQ، HLA-DP و HLA-DR را دارند، پس احتمال اینکه ۲ شخص در MHC کلاس II یکسان باشند، برابر با ۱ بر روی حاصل ضرب همه اعداد شکل ۱۳ است و احتمال اینکه ۲ شخص در هر دو کلاس MHC با یکدیگر شباهت داشته باشند، برابر با ۱ بر روی حاصل ضرب اعداد شکل ۱۳ و ۱۴ است که احتمالاً در کل، فراوانی این مورف‌ها از جمعیت بشر بیشتر خواهد شد؛ بنابراین پلی مورفیسم HLA باعث می‌شود هر شخص از نظر HLA روی سلول‌هایش منحصربه‌فرد باشد و این انحصار حتی از اثر انگشت نیز دقیق‌تر است.



شکل ۹-۱۴: فراوانی مورف‌های MHC کلاس I



شکل ۹-۱۳: فراوانی مورف‌های MHC کلاس II

کاربردهای بالینی پلی مورفیسم MHC

✓ پیوند^{۴۷} اعضا: یکی از ضروریات برای پیوند اعضا، **HLA typing** است. بیان مولکول HLA روی سلول‌ها حالت هم‌بارزی^{۴۸} دارد و رابطه غالب و مغلوب میان ال‌های آن وجود ندارد. در نتیجه هر فرد یک HLA از پدر و یک HLA از مادر به ارث می‌برد و هر دو روی سلول‌ها بیان می‌شوند. پیدا کردن شخصی با HLAهای کاملاً مشابه، تقریباً غیرممکن است. پس برای یافتن اهداکننده ارزش‌گذاری می‌شود؛ به گونه‌ای که HLAهایی که در رد پیوند اهمیت کمتری دارند، در نظر گرفته نمی‌شوند. بر این اساس **HLA-A**، **HLA-B** و **HLA-DR** اولویت اول هستند و مابقی HLAها را علی‌رغم اینکه تأثیر دارند، فعلاً در نظر نمی‌گیرند. اگر اهداکننده‌ها زیاد باشند، در کنار این HLAها، یک HLA دیگر را نیز مورد بررسی قرار می‌دهند و پلی مورفیسم آن را بررسی می‌کنند و فردی که HLA او شباهت بیشتری با گیرنده دارد را انتخاب می‌کنند.

✓ نکته: به دلیل مبحث APCها ما سعی می‌کنیم در پیوند از افراد یک خانواده استفاده کنیم. (ما ۱۲ ال مختلف برای HLA داریم + ۷ درصد احتمال کراسینگ‌اور وجود دارد که کار را سخت‌تر می‌کند. علاوه بر آن در DR و DQ و DP ممکن است زنجیره‌های آن‌ها با هم کراسینگ‌اور انجام دهند. به عنوان مثال یک‌بار DRα با DRβ و یک‌بار DRα با DQβ کراسینگ‌اور تشکیل داده و ما بدون اینکه تنوع ژنتیکی داشته باشیم، شاهد تنوع پروتئینی خواهیم بود.

✓ انتقال خون: اگر انتقال پلاکت فقط برای یک‌بار باشد، می‌توان بدون HLA typing این کار را انجام داد؛ اما در صورت داشتن بیماری و نیاز همیشگی به پلاکت، باید از شخصی با HLA مشابه پلاکت گرفته شود.

✓ پزشکی قانونی: HLA می‌تواند هویت فرد را آشکار کند. برای اثبات رابطه پدر یا مادر فرزندی و همچنین در بررسی جرم و جنایات (بر اساس مو، بزاق و نمونه مایعات مثل اسپرم)، با HLA typing هویت فرد را شناسایی می‌کنند.

✓ مطالعه جمعیت^{۴۹}: در این نوع مطالعات می‌توان به چگونگی مهاجرت‌ها پی‌برد. مثلاً در گذشته این‌طور تصور می‌شد که جمعیت ایرانی‌ها و آلمانی‌ها منشأ مشترکی دارد. امروزه مشخص شده است که ایرانی‌ها با یوگسلاوها و صرب‌ها از لحاظ HLA شباهت بیشتری دارند و این موضوع نشان می‌دهد که این جمعیت‌ها چند هزار سال پیش، قبل از مهاجرت، یک جمعیت واحد بوده‌اند.

✓ ۹۰ درصد افرادی که بیماری به اسم **Ankylosing spondylitis** دارند دارای **HLA-B27** هستند ولی برعکس آن درست نیست. زیرا برای گرفتن بیماری، عوامل محیطی و شرایط دیگری نقش دارند و در تمایز با سایر بیماری‌ها و تشخیص می‌توان از این تست تشخیصی استفاده کرد. زیرا این بیماری علائمی شبیه آرتریت روماتیسمی دارد؛ مانند درگیری مفاصل و التهاب.

⁴⁷ Transplantation

⁴⁸ Codominant

⁴⁹ population study



✓ **Disease association:** امروزه مشخص شده است که نوع خاصی از HLA در افراد دیابتی وجود دارد که به دلیل این که آنتی ژن های مربوط به جزایر لانگرهانس توسط آن HLA خاص عرضه می شوند، اگر فرد آن HLA خاص را نداشته باشد، احتمال این که بتواند لنفوسیت های T خودش را فعال کند و به دیابت مبتلا شود، کمتر می شود. در مورد آرتريت روماتوئید نیز به همین شکل است. امروزه Disease association و ارتباطش با HLA یک بحث بسیار مهم است که در تشخیص و پیشگویی ابتلا به بیماری ها اهمیت دارد.

✓ **فارماکوژنومیک^{۵۰}:** HLA بر روی یک سری از درمان ها (مخصوصاً درمان های ایمونولوژیک) تأثیر می گذارد. در تکنیک پزشکی شخصی سازی شده^{۵۱} تلاش می شود تا با توجه به HLA های آن فرد، داروهای ایمونولوژیک مخصوص همان فرد طراحی شود. از این مورد می توان برای درمان سرطان استفاده کرد.

⁵⁰ Pharmacogenomics

⁵¹ Personalized medicine

نمونه سوالات جلسه نهم

۱) MHC کلاس II به کدام مولکولها در سطح T-cell متصل می‌شود؟

الف) TCR (ب) CD4 (ج) CD8 (د) الف و ب

۲) همه سلول‌های بدن مولکول MHC کلاس I را بیان می‌کنند، به جز:

الف) آستروسیت (ب) سلول‌های APC (ج) پلاکت (د) فیبروبلاست

۳) بیشترین میزان پلی‌مورفیسم در لوکوس MHC کلاس I مربوط به کدام ژن است؟

الف) HLA-A (ب) HLA-B (ج) HLA-C (د) HLA-G

۴) در کدام یک از لوکوس‌های مجموعه سازگاری نسجی (MHC) شاهد حضور ژن‌های شبه کلاس یک هستیم؟

الف) در تمامی لوکوس‌ها (ب) در هیچ یک از لوکوس‌ها (ج) در کلاس I (د) در کلاس II

۵) فعال‌ترین بخش مولکول HLA در سطح سلول‌های بدن کدام است؟

الف) بخش ترانس ممبران (ب) بخش داخل سیتوپلاسمی

(ج) نواحی C ترمینال زنجیره‌ها (د) نواحی N ترمینال زنجیره‌ها

۶) ژن‌های کدکننده اجزا کمپلمان و سایتوکاین در کدام بخش از MHC قرار دارند؟

الف) در محدوده کلاس I (ب) در محدوده کلاس III

(ج) در ساب‌لوکوس‌های غیر کلاسیک (د) در نواحی مشترک بین کلاس I و II

۷) کدام ساختار زیر از مولکول HLA می‌تواند پپتید اندوژن بیگانه را شناسایی کند؟

الف) شکاف بین زنجیره $\alpha 1$ و $\alpha 2$ از کلاس I (ب) زنجیره $\beta 2$ میکروگلوبولین

(ج) بخش $\beta 2$ از کلاس I (د) شکاف بین زنجیره $\alpha 1$ و $\alpha 2$ از کلاس II

۸) به چه دلیلی ژن‌های MHC پلی‌مورف‌ترین ژن‌های موجود در ژنوم انسانی هستند؟

الف) مهم‌ترین عامل هدف در رد پیوند بافت هستند.

(ب) از حیث طول ژنوم با سایر مجموعه‌ها برابرند.

(ج) نقش مهمی در بروز پاسخ‌های ایمنی اختصاصی ندارند.

(د) فاقد ردیف‌های نوکلئوتیدی تغییرشونده هستند.

۹) یکی از خصوصیات $\beta 2$ microglobulin این است که:

الف) کمک به پدیده اتصال پپتید به HLA(I) می‌نماید.

(ب) نقش مهمی در استحکام مولکول HLA(I) ندارد.

(ج) فاقد پلی‌مورفیسم است.

(د) دارای پلی‌مورفیسم بالایی است.



۱۰) اصلی ترین عملکرد فراورده های MHC چه است؟

- الف) تولید سیستم های آنتی ژنیک که سبب رد پیوند بافت در فرد گیرنده می شود.
 ب) دارای اهمیت در تفاوت های ساختاری بافت در بین افراد یک گونه
 ج) بروز اختصاصیت در پاسخ های ایمنی بر علیه آنتی ژن های پروتئین
 د) ایجاد واریاسیون ژنتیکی در بین افراد مختلف یک گونه

۱۱) کدام یک از ساختارهای مولکولی از انواع کلاس های سیستم HLA به صورت هتروداایمریک است؟

- الف) کلاس I و II (ب) فقط کلاس II (ج) کلاس III (د) کلاس I و III

۱۲) زنجیره پپتیدی $\beta 2$ microglobulin دارای کدام یک از خصوصیات زیر نمی باشد؟

- الف) به صورت غیر کلاسیک عرضه می شود. (ب) واجد پلی مورفیسم است.
 ج) دارای خصوصیات pseudogenes است. (د) فاقد پلی مورفیسم است.

۱۳) بخش متصل شونده به پپتید در مولکول HLA کلاس I (یک) از چه اجزایی تشکیل شده است؟

- الف) زنجیره $\beta 2$ میکروگلوبولین و $\alpha 1$ (ب) زنجیره $\alpha 1$ و $\alpha 2$
 ج) زنجیره $\alpha 2$ و $\alpha 3$ (د) زنجیره $\beta 2$ میکروگلوبولین و $\alpha 2$

۱۴) بالاترین غلظت آنتی ژن های MHC در سطح کدام سلول ها است؟

- الف) سلول های عرضه کننده آنتی ژن (ب) لنفوسیت های در گردش
 ج) در سطح سلول های هسته دار بدن (د) در سطح لکوسیت های در گردش

۱۵) کدام یک از لوکوس های ژنی مجموعه سازگاری نسجی در انسان، از پلی مورفیسم پایین تری برخوردار است؟

- الف) HLA-C (ب) HLA-B (ج) DRA (د) DRB

۱۶) آنتی ژن های غیر کلاسیک MHC با کدام خصوصیات مشخص می شوند؟

- الف) عدم دخالت در پاسخ های ایمنی (ب) دارا بودن نقاط بسیار پلی مورفیک
 ج) دخالت در عرضه اختصاصی آنتی ژن (د) فقدان یا کمبود پلی مورفیسم

۱۷) برای دخالت در واکنش های دفاع اختصاصی بر علیه میکروارگانیزم های داخل سلولی، کدام یک از ساختارهای MHC نقش دارد؟

- الف) MHC کلاس III (ب) MHC کلاس I (ج) MHC کلاس II (د) MHC کلاس I و II

۱۸) آنتی ژن های MHC کلاس II در همه سلول های صلاحیت دار ایمنی وجود دارند به جز:

- الف) سلول های دندریتیک (ب) لکوسیت های چند هسته ای
 ج) لکوسیت های تک هسته ای فعال شده (د) سلول های عرضه کننده آنتی ژن

۱۹) سلول عرضه کننده آنتی ژن برای سلول T سایتوتوکسیک کدام است؟

- الف) سلول B (ب) سلول T (ج) ماکروفاژها (د) هر سه

۲۰) پروتئین های حاصله از انکود شدن ژن های MHC به چه صورت در سلول های بافت ها حاضرند؟

- الف) داخل ممبران (ب) فقط به فرم ترشحی (ج) داخل سیتوپلاسم (د) عرضه سطحی کامل

(۲۱) زنجیرهٔ بتا ۲ میکروگلوبولین همهٔ خصوصیات زیر را دارا است به جز:

- الف) در ساختار MHC کلاس I ضروری است. (ب) در تثبیت عملکرد MHC کلاس I در سطح سلول نقش دارد.
ج) در اتصال به پپتید هیچ نقشی ندارد. (د) از لحاظ ژنومیک بی ارتباط با MHC است.

(۲۲) جمله صحیح را بیابید.

- الف) کل سلول‌های هسته‌دار بدن APC هستند برای جمعیت TH
ب) یک سلول هسته‌دار می‌تواند APC باشد برای هر دو جمعیت TH و TC
ج) کل سلول‌های هسته‌دار بدن APC هستند برای جمعیت B
د) هر سه

(۲۳) تاریخچهٔ کشف HLA به کدام بخش از شاخه‌های علم ایمنولوژی باز می‌گردد؟

- الف) پایه‌گذاری علم پیوند اعضا
ب) ابداع و تولید واکسن‌های حفاظتی
ج) کشف سیستم کمپلمان
د) کشف مکانیسم‌های ایمنی سلولی

(۲۴) مولکول CD4، مجموعهٔ HLA را در همراهی با کدام گروه از آنتی‌ژن‌های ایمنوژنیک شناسایی می‌نماید؟

- الف) پپتیدهای حاصله از روند آماده‌سازی اگزوزنوس در سلول APC با طول ۳۰-۴۰ اسید آمینه
ب) پپتیدهای حاصله از روند آماده‌سازی اگزوزنوس در سلول APC با طول ۸-۱۰ اسید آمینه
ج) پروتئین‌های با وزن مولکولی پایین
د) پروتئین‌های با وزن مولکولی بالا

(۲۵) شکاف متصل‌شونده به پپتید در ساختار HLA در کدام بخش مولکول قرار دارد؟

- الف) داخل سیتوپلاسمی (ب) ترانس ممبران (ج) C ترمینال (د) N ترمینال

(۲۶) همهٔ سلول‌های صلاحیت‌دار ایمنی واجد HLA کلاس دو هستند به غیر از:

- الف) لکوسیت‌های پلی مورفونوکلئار (ب) لنفوسیت‌های B (ج) لنفوسیت‌های T فعال (د) ماکروفاژها

(۲۷) کدام یک از اجزای کمپلمان در مجموعهٔ سازگاری نسجی در انسان (بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۶) جای دارد؟

- الف) C2، C4 و factor D
ب) C2، C3 و factor D
ج) C2، C4 و factor B
د) C2، C3 و factor B

(۲۸) اصلی‌ترین اختلاف بین منطقهٔ اتصال به پپتید در دو مولکول HLA کلاس ۱ و ۲ چیست؟

- الف) وزن مولکولی منطقه
ب) باز بودن یا بسته بودن شکاف
ج) تعداد آمینواسیدهای آن
د) برقراری پیوند با پپتید

(۲۹) کدام یک از عوامل ذیل در تجزیهٔ آنتی‌ژن‌های داخل سلولی نقش دارد؟

- الف) پروتئازوم (ب) TAP1 (ج) HLA-DM (د) زنجیرهٔ invariant

(۳۰) کدام یک از عوامل ذیل اجازهٔ اتصال پپتیدهای حاصل از تجزیهٔ آنتی‌ژن را به MHC کلاس II می‌دهد؟

- الف) پروتئازوم (ب) TAP1 (ج) HLA-DM (د) زنجیرهٔ invariant

(۳۱) مهم‌ترین نقش آنتی‌ژن‌های حاصله از MHC:

- الف) رد پیوند (ب) قبول پیوند
ج) پاسخ‌های دفاع اختصاصی (د) پاسخ‌های پیش التهابی



۳۲) تنها تفاوت ویژه بین کلاس یک و دو آنتی‌ژن‌های لکوسیتی انسانی:

- الف) وجود پلی‌مورفیسم
 ب) ساختار آلیک
 ج) ساختمان بیوشیمیایی
 د) استقرار کروموزومال

۳۳) سلول مؤثر در شناسایی پپتید همراه HLA کلاس I:

- الف) T cells CD4⁺
 ب) T cells regulatory
 ج) T cells CD8⁺
 د) T cells helper

۳۴) اندازه پپتید موجود در شکاف MHC class I کدام است؟

- الف) ۴-۶
 ب) ۸-۱۲
 ج) ۱۰-۳۰
 د) ۱۶-۲۴

۳۵) ساب‌لوکوس‌های مجموعه D روی کروموزوم ۶ انسانی در کدام گروه از آنتی‌ژن‌های MHC قرار می‌گیرند؟

- الف) کلاس ۱
 ب) کلاس ۲
 ج) کلاس ۳
 د) هر سه

۳۶) اصلی‌ترین مکان حضور آنتی‌ژن‌های MHC در سلول صلاحیت‌دار ایمنی که در عرضه پپتید نقش دارد، کدام است؟

- الف) سلول دندریتیک
 ب) لنفوسیت T
 ج) لنفوسیت B
 د) ماکروفاژ

۳۷) اصلی‌ترین جایگاه‌های تماس آنتی‌ژن با مولکول MHC کدام است؟

- الف) anchor residue of peptide
 ب) TCR on T cell
 ج) polymorphic residue
 د) out of pocket of MHC

۳۸) کدام گروه از آنتی‌ژن‌های زیر توسط HLA کلاس II آماده‌سازی و عرضه می‌شوند؟

- الف) آنتی‌ژن‌های ویروسی
 ب) آنتی‌ژن‌های تغییر یافته سلولی
 ج) فراورده‌های میکروبی
 د) فراورده‌های حاصل از ژن‌های موتاسیون یافته

۳۹) اهمیت زنجیره $\beta 2$ میکروگلوبولین کدام است؟

- الف) شناسایی پپتید بیگانه
 ب) استقرار در نواحی پلی‌مورفیک مولکول MHC کلاس I
 ج) حضور اتفاقی در کنار زنجیره α
 د) استواری زنجیره α و ثبات مولکولی برای شناسایی پپتید

۴۰) نقش ساختارهای غیر پلی‌مورفیک سیستم سازگاری نسجی چیست؟

- الف) در دفاع ذاتی نقش دارند.
 ب) تنظیم وقایع دفاع آداپتیو
 ج) فقط بیان جنینی دارند.
 د) اهمیت در سیتوتوکسیته دارند.

۴۱) عرضه متقاطع (cross presentation) آنتی‌ژن در فعال‌شدن کدام سلول ایمنی دخالت دارد؟

- الف) لنفوسیت‌های T کمکی
 ب) لنفوسیت‌های TCD8⁺
 ج) لنفوسیت‌های B
 د) لنفوسیت‌های T دارای گیرنده‌های $\gamma\delta$

۴۲) گزینه‌های زیر در مورد HLA-DM صحیح است، به جز:

- الف) عدم بروز بر سطح سلول
 ب) کد شدن از کروموزوم ۶
 ج) اتصال به MHC کلاس I
 د) آزاد کردن قطعه CLIP

۴۳) در مورد مسیر آندوژنی عرضه آنتی ژن کدام یک از گزینه های زیر درست است؟

- الف) اکثر پپتیدهای مشتق از پاتوژن های خارج سلولی از این مسیر عرضه می شوند.
 ب) در این مسیر آنتی ژن بر روی مولکول های MHC کلاس دو عرضه می شوند.
 ج) عرضه آنتی ژن در این مسیر وابسته به TAP است.
 د) عرضه آنتی ژن به سلول های TH2 از این مسیر صورت می گیرد.

۴۴) پروتئین TAP برای کدام یک از اعمال زیر لازم است؟

- الف) برای عرضه آنتی ژن توسط مولکول MHC I
 ب) برای ایجاد تنوع در BCR و TCR
 ج) برای عرضه آنتی ژن توسط مولکول MHC II
 د) برای تنظیم سیستم کمپلمان

۴۵) کدام یک از موارد زیر در جریان پردازش و ارائه آنتی ژن در مسیر MHC کلاس I و II مشابه است؟

- الف) پوشانده شدن شیار MHC قبل از اتصال
 ب) تولید مولکول های MHC کلاس I و II در شبکه اندوپلاسمی
 ج) انتقال پپتید به شبکه اندوپلاسمی
 د) تشکیل فاگولیزوزوم

۴۶) همه موارد زیر در خصوص CLIP صحیح است، به جز:

- الف) قطعه ای ۲۴ اسید آمینه ای از زنجیره نامتغیر است.
 ب) به جایگاه آنتی ژنی مولکول HLA-II متصل است.
 ج) HLA-DM آن را از HLA کلاس دو جدا می کند.
 د) بخشی از مولکول HLA-DR است.

۴۷) در مورد MHC کلاس ۲ کدام گزینه صحیح است؟

- الف) از یک زنجیره پلی پپتید تشکیل شده است.
 ب) اندازه شکاف اتصال به پپتید کوچک تر از کلاس یک است.
 ج) به مولکول CD4 متصل می شود.
 د) بر سطح همه سلول های هسته دار بدن حضور دارد.

۴۸) در مورد ژنتیک HLA کدام گزینه غلط است؟

- الف) پلی مورف است. ب) هموزیگوت است. ج) پلی ژن است. د) هم غالب است.

۴۹) در مورد عملکرد MHC کدام مورد صحیح است؟

- الف) پپتیدهای مختلف نمی توانند در زمان های مختلف به یک نوع MHC متصل شوند.
 ب) MHC می تواند به لیپید متصل شود.
 ج) هر MHC هم زمان می تواند به چند پپتید مختلف متصل شود.
 د) MHC به اسیدهای نوکلئیک متصل نمی شود.

۵۰) کدام سلول زیر عرضه کننده آنتی ژن است؟

- الف) لنفوسیت T ب) لنفوسیت B ج) ماست سل د) نوتروفیل

۵۱) منطقه قابل اتصال پپتیدهای آنتی ژنیک بر روی کدام زنجیره از مولکول MHC کلاسیک قرار دارد؟

- الف) زنجیره آلفا (بخش خارج سلولی)
 ب) زنجیره بتا ۲ میکروگلوبولین
 ج) زنجیره بتا (بخش ترانس ممبران)
 د) زنجیره آلفا (بخش ترانس ممبران)



(۵۲) ژن های MHC و $\beta 2$ -microglobulin به ترتیب از راست به چپ روی کدام کروموزوم ها قرار دارند؟
(پزشکی شهریور ۹۳ - قطب آزاد)

(۱) ۱۵ - ۶ (۲) ۱۵ - ۶ (۳) ۴ - ۱۵ (۴) ۴ - ۱۵

(۵۳) در سطح کدامیک از سلول های زیر، آنتی ژن HLA وجود ندارد؟ (پزشکی شهریور ۹۴ - قطب اصفهان)

(۱) پلاکت ها (۲) لنفوسیت های T (۳) گلبول های قرمز (۴) نوتروفیل ها

(۵۴) عرضه آنتی ژن به سلول های T سایتوتوکسیک، توسط کدامیک از مولکول های HLA صورت می گیرد؟
(دندانپزشکی اسفند ۹۴ - قطب شمال)

(۱) DR (۲) G (۳) D (۴) A

(۵۵) آنتی ژن HLA در کدام مورد زیر فاقد نقش است؟ (پزشکی شهریور ۹۵ - قطب آزاد)

(۱) رد پیوند آلوزنیک (۲) استعداد ابتلا به بیماری ها (۳) عرضه آنتی ژن به لنفوسیت (۴) فعال سازی سیستم کمپلمان

(۵۶) در ارتباط با مولکول های MHC، کدام گزینه صحیح است؟ (دندانپزشکی اسفند ۹۵ - قطب همدان)

(۱) این مولکول ها فقط بر سطح سلول ها عرضه شده و ترشح نمی شوند.

(۲) مولکول های 1 - MHC پروتئین های خارج سلولی را عرضه می کنند.

(۳) مولکول های 2 - MHC پروتئین های داخل سلولی را عرضه می کنند.

(۴) این مولکول ها در جمعیت انسانی تنوع کمی دارند.

(۵۷) تمام ویژگی های زیر در ارتباط با 1 - MHC درست هستند بجز: (دندانپزشکی شهریور ۹۵ - قطب شهید بهشتی)

(۱) عرضه آنتی ژن های خارج سلولی (۲) حضور در سطح تمامی سلول های هسته دار

(۳) دارای محل اتصال برای CD8 (۴) عرضه آنتی ژن به سلول های سایتوتوکسیک

(۵۸) در مورد مولکول های 1 - MHC کدام مورد درست است؟ (دندانپزشکی اسفند ۹۵ - قطب زنجان)

(۱) ساختار آن از زنجیره های α و β تشکیل شده اند.

(۲) دومن $\alpha 1$ و $\beta 1$ در اتصال به پپتید آنتی ژنی نقش دارد.

(۳) آنتی ژن های اندوژن را به سلول های CD8+T عرضه می نمایند.

(۴) آنتی ژن های اگزوژن را به سلول های CD4+T عرضه می نمایند

(۵۹) کدام گزینه در مورد مولکول های MHC کلاس ۱ صحیح است؟ (پزشکی اسفند ۹۵ - قطب تبریز)

(۱) مولکول $\beta 2M$ در ساختمان آن وجود دارد.

(۲) قسمتی از آن توسط کروموزوم شماره ۶ کدگذاری می شود.

(۳) HL-A-DM در جایگذاری پپتید آنتی ژنی در شیار آن نقش دارد.

(۴) آنتی ژن های عرضه شده توسط این مولکول توسط سلول های TCD8 شناسایی می شود.

۶۰) کدام مولکول MHC، آنتی‌ژن‌های داخل سیتوزول را به کدام سلول T عرضه می‌کند؟
(دندانپزشکی شهریور ۹۷ - قطب کرمان)

- ۱) TCD8 به MHC2
- ۲) TCD4 به MHC2
- ۳) TCD4 به MHC1
- ۴) TCD8 به MHC1

۶۱) کدامیک از موارد زیر در مورد عرضه آنتی‌ژن توسط مولکول‌های MHC صحیح است؟
(دندانپزشکی اسفند ۹۴ - قطب تبریز)

- ۱) آنتی‌ژن‌های فاگوسیت‌شده توسط MHC-1 به سلول TCD8 عرضه می‌شود.
- ۲) آنتی‌ژن‌های درون سلولی توسط MHC-2 به سلول TCD8 عرضه می‌شود.
- ۳) آنتی‌ژن‌های فاگوسیت‌شده توسط MHC-2 به سلول TCD8 عرضه می‌شود.
- ۴) آنتی‌ژن‌های درون سلولی توسط MHC-1 به سلول TCD4 عرضه می‌شود.

۶۲) در ارتباط با ساختمان MHC-2 کدام گزینه درست است؟ (پزشکی شهریور ۹۷ - قطب زنجان)

- ۱) دومن $\alpha 1$ و $\beta 1$ در شناسایی آنتی‌ژن نقش دارند.
- ۲) دومن $\alpha 1$ در اتصال به مولکول CD4 و شناسایی آنتی‌ژن نقش دارد.
- ۳) دومن $\beta 1$ در اتصال به مولکول CD4 نقش دارد.
- ۴) دومن $\alpha 2$ و $\beta 2$ در اتصال به آنتی‌ژن و مولکول CD4 نقش دارند.

۶۳) بیشترین پلی‌مورفیسم در کدامیک از مولکول‌های زیر دیده می‌شود؟ (دندانپزشکی اسفند ۹۷ - قطب زنجان)

- ۱) کمپلمان
- ۲) سایتوکاین
- ۳) MHC
- ۴) Adhesion molecule

۶۴) بیان مولکول‌های MHC کلاس ۲ در کدامیک از سلول‌های زیر بیشتر است؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۷ - قطب اهواز)

- ۱) نوتروفیل
- ۲) سلول‌های اپیتلیال تیموس
- ۳) سلول T
- ۴) ماکروفاژ

۶۵) آنتی‌ژن‌هایی که از خارج سلول وارد می‌شوند، (اگزوزن) توسط کدام سلول MHC به کدام سلول T عرضه می‌شوند؟
(دندانپزشکی اسفند ۹۵ - قطب تهران)

- ۱) MHC1 به TCD4 +
- ۲) MHC2 به TCD8 +
- ۳) MHC2 به TCD4 +
- ۴) MHC1 به TCD8 +

۶۶) در آزمایش تعیین HLA کلاس ۲ به روش سرولوژیک کدامیک از سلول‌های زیر مورد استفاده قرار می‌گیرد؟
(پزشکی اسفند ۹۴ - قطب تهران)

- ۱) نوتروفیل
- ۲) T Cell
- ۳) مونوسیت
- ۴) B Cell

۶۷) لنفوسیت‌های T کمک‌کننده، چگونه آنتی‌ژن را تشخیص می‌دهند؟ (دندانپزشکی شهریور ۹۳ - قطب اهواز)

- ۱) بدون نیاز به MHC
- ۲) در مجاورت MHC کلاس ۱
- ۳) در مجاورت MHC کلاس ۲
- ۴) در مجاورت CD1



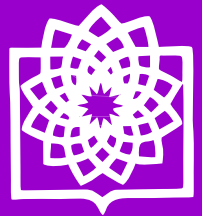
سوال ۴۵	۲
سوال ۴۶	۴
سوال ۴۷	۳
سوال ۴۸	۲
سوال ۴۹	۴
سوال ۵۰	۲
سوال ۵۱	۱
سوال ۵۲	۲
سوال ۵۳	۳
سوال ۵۴	۴
سوال ۵۵	۴
سوال ۵۶	۱
سوال ۵۷	۱
سوال ۵۸	۳
سوال ۵۹	۳
سوال ۶۰	۴
سوال ۶۱	۱
سوال ۶۲	۱
سوال ۶۳	۳
سوال ۶۴	۲
سوال ۶۵	۳
سوال ۶۶	۴
سوال ۶۷	۳

سوال ۲۳	۱
سوال ۲۴	۱
سوال ۲۵	۴
سوال ۲۶	۱
سوال ۲۷	۳
سوال ۲۸	۲
سوال ۲۹	۱
سوال ۳۰	۳
سوال ۳۱	۳
سوال ۳۲	۳
سوال ۳۳	۳
سوال ۳۴	۲
سوال ۳۵	۲
سوال ۳۶	۱
سوال ۳۷	۱
سوال ۳۸	۳
سوال ۳۹	۴
سوال ۴۰	۱
سوال ۴۱	۲
سوال ۴۲	۳
سوال ۴۳	۳
سوال ۴۴	۱

سوال ۱	۴
سوال ۲	۳
سوال ۳	۲
سوال ۴	۳
سوال ۵	۴
سوال ۶	۲
سوال ۷	۱
سوال ۸	۱
سوال ۹	۳
سوال ۱۰	۲
سوال ۱۱	۱
سوال ۱۲	۲
سوال ۱۳	۲
سوال ۱۴	۱
سوال ۱۵	۳
سوال ۱۶	۴
سوال ۱۷	۲
سوال ۱۸	۲
سوال ۱۹	۴
سوال ۲۰	۱
سوال ۲۱	۴
سوال ۲۲	۲

مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

Immunology
Immunology
Immunology

جلسه ۱۰

دکتر شعبانی

مهدی شاکری

محمدرضا پناهللو، پارسا سعیدی، زهرا یوسفی پور

پارسا سعیدی، صدرا سلامی

امیرحسین مجیدی

مجتبی جهانی، امیرحسین قاسمی، مهدی مرجانی

علیرضا نجاری

استاد:

مسئول جزوه:

نویسندگان:

ویراست علمی:

ویراست ادبی:

تایپ:

صفحه آرایی:



به نام دانای حکیم - جلسه دهم

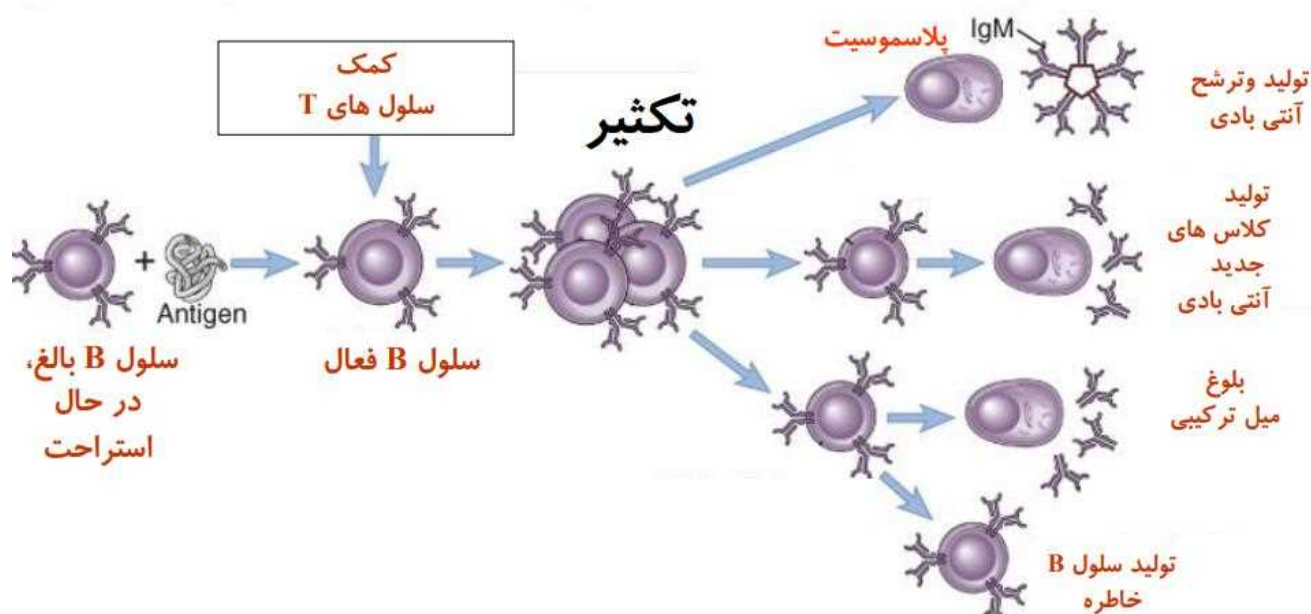
ایمنی هومرال:

ایمنی است که با اجزای مایع بدن منتقل می‌شود. به عنوان مثال وقتی دانشمندان در حال بررسی سیستم ایمنی هومورال و سلولار بودند، متوجه شدند اگر از خون سلول‌های آن را جدا کنند، بازهم مایع باقی‌مانده در دستگاه ایمنی نقش خود را ایفا می‌کند.

به عنوان مثال از کاربردهای ایمنی هومورال می‌توان به واکسن اشاره نمود. سلولی که آنتی‌بادی‌ها را ایجاد می‌کند، در حقیقت همان لنفوسیت B است و ما اول این فصل به چگونگی ایجاد آنتی‌بادی و کارکرد لنفوسیت B می‌پردازیم.

در بدن تمامی افراد سالم، کلون‌های لنفوسیتی وجود دارد و تفاوت این کلون‌ها در گیرنده‌های آن‌ها است؛ که این تفاوت برای این است که بتوانند هر آنتی‌ژن وارد شده به بدن را شناسایی کنند.

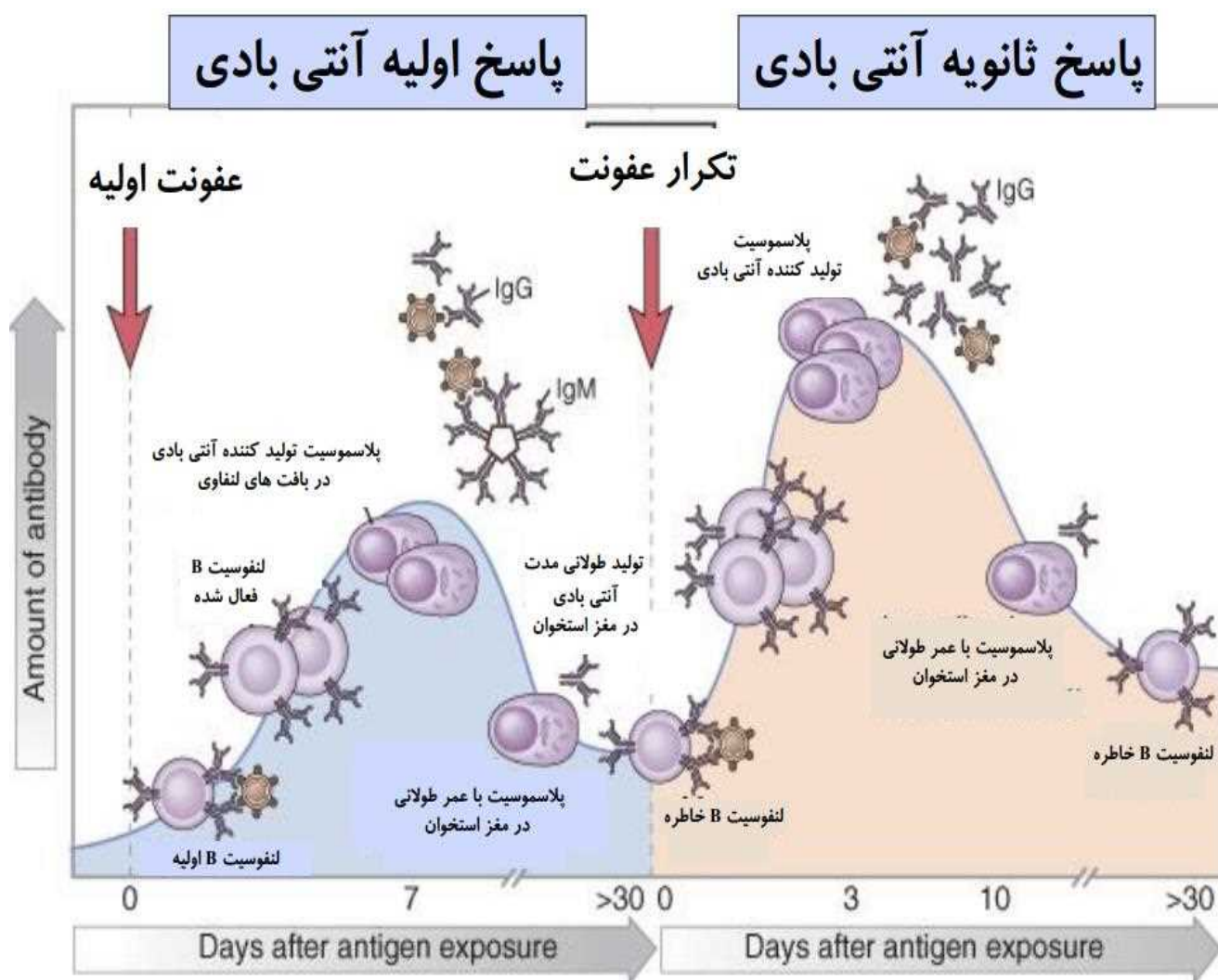
تعریف کلون: سلول‌هایی که از تقسیم یک سلول به وجود آمده و گیرنده‌هایی شبیه به همان سلول مادر را دارند، به همین دلیل ما فعالیت Clonal Selection داریم. حتی اگر روزی بدن ما با یک ویروس برخورد کند که برای اولین بار با آن روبرو شده است، برخی افراد آنتی‌بادی علیه این ویروس دارند. آنتی‌ژنی که وارد بدن می‌شود، اپی‌توپ‌هایی دارد که آن لنفوسیتی که گیرنده اختصاصی آن را دارد، با این آنتی‌ژن برخورد کرده و شروع به فعالیت می‌کند. (گاهی اوقات نیازمند فعالیت T cell و گاهی اوقات مستقل از T cell) برای اینکه پاسخ دفاعی به حداکثر میزان خود برسد، لازم است تا لنفوسیت B تکثیر شود. (در عفونت ویروسی تعداد لنفوسیت‌ها افزایش پیدا کرده است.) علاوه بر آن، لنفوسیت B باید تمایز یابد و به پلاسماسل تبدیل شود. چون برای پاسخ به ترشح آنتی‌بادی توسط پلاسماسل نیاز است.



شکل ۱-۱۰: فازهای پاسخ ایمنی هومرال

تولید ایزوتایپ جدید و کلاس جدید آنتی‌بادی: آنتی‌بادی‌ها ۵ دسته دارند. که شامل : IgG, IgM, IgE, IgA و IgD هستند. هر کدام از آن‌ها عملکرد متفاوتی دارند. به عنوان مثال IgA در سطوح مخاطی و ویروس را خنثی می‌کند و ما باید لنفوسیت B را پیدا کنیم که IgA را ترشح می‌کند.

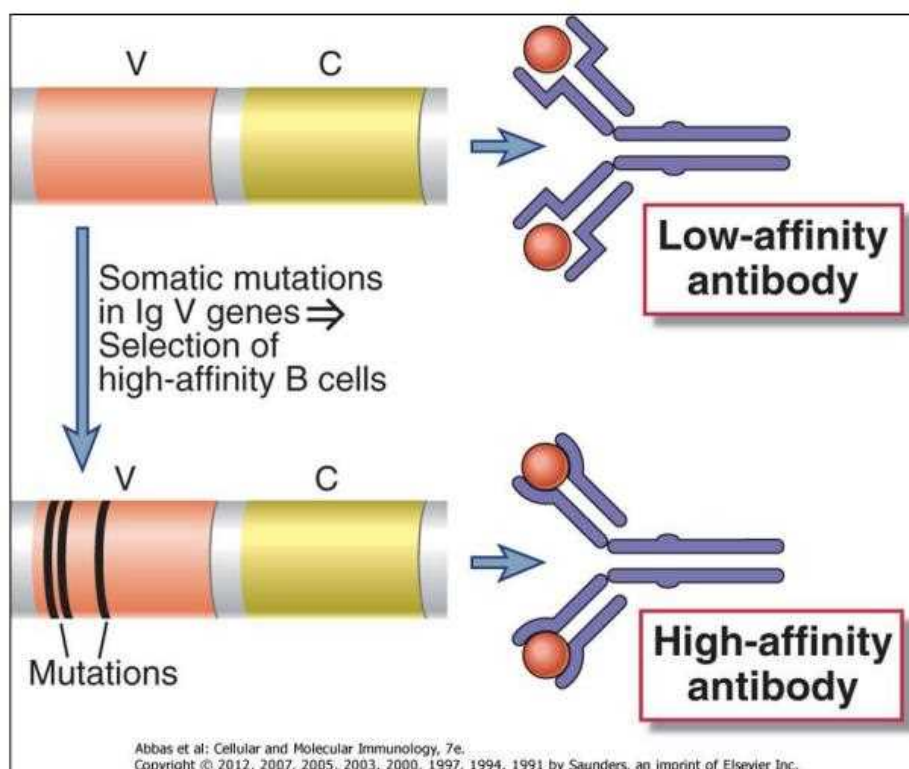
Affinity maturation یا بلوغ پیوندی آنتی‌بادی: فرایندی است که میل پیوندی آنتی‌بادی تولید شده در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، با در معرض قرار گرفتن مکرر و طولانی آنتی‌ژن افزایش می‌یابد. این اتفاق برای این است که با کمترین مقدار آنتی‌بادی بیشترین میزان عملکرد را داشته باشیم. اتفاقی است که در فولیکول‌های لنفاوی و Germinal center وقوع می‌پذیرد. این فرایند به دلیل برخی جهش‌های سوماتیک، در ژن کدکننده بخش متغیر ایمونوگلوبین صورت می‌گیرد. این جهش‌ها به صورت تصادفی رخ می‌دهند. این جهش‌ها می‌تواند موجب تغییر میزان Affinity شود. به دلیل وجود آنتی‌ژن‌هایی که در همان موضع حضور دارند، ژن‌های ایمونوگلوبین‌های جهش‌یافته‌ای که Affinity آن‌ها افزایش یافته است، تکثیر می‌شوند.



شکل ۲-۱۰: پاسخ اولیه و ثانویه آنتی‌بادی



Affinity: یعنی به یک بازوی آنتی بادی (پاراتوپ) یک اپی توپ آنتی ژن می چسبد. رجوع شود به جلسه ۴ (به تفاوت affinity و avidity دقت شود).



شکل ۳-۱۰: بلوغ میل ترکیبی در ناحیه متغیر ایمونوگلوبولین‌ها

B cell های دستگاه ایمنی، با تولید آنتی بادی‌هایی که affinity maturation بالایی دارند، بازدهی ایمنی را بالا برده و با تعداد کمتری آنتی بادی، ایمنی را به راه می‌اندازند. Affinity maturation موجب انتخاب آنتی بادی‌های درست برای شناسایی آنتی ژن‌ها می‌شود. پس از پاسخ ایمنی لازم است که تعداد پلاسмосیت‌ها، به میزان پایه بازگردد. اما در این پاسخ‌ها حتی پس از بازگشت به حالت پایه، تعداد پلاسмосیت‌ها از حالت اولیه کمتر نمی‌شود؛ چون هر لحظه ممکن است آنتی بادی‌ها مورد حمله آنتی ژن قرار بگیرند.

ویژگی های پاسخ ایمنی هومرال:

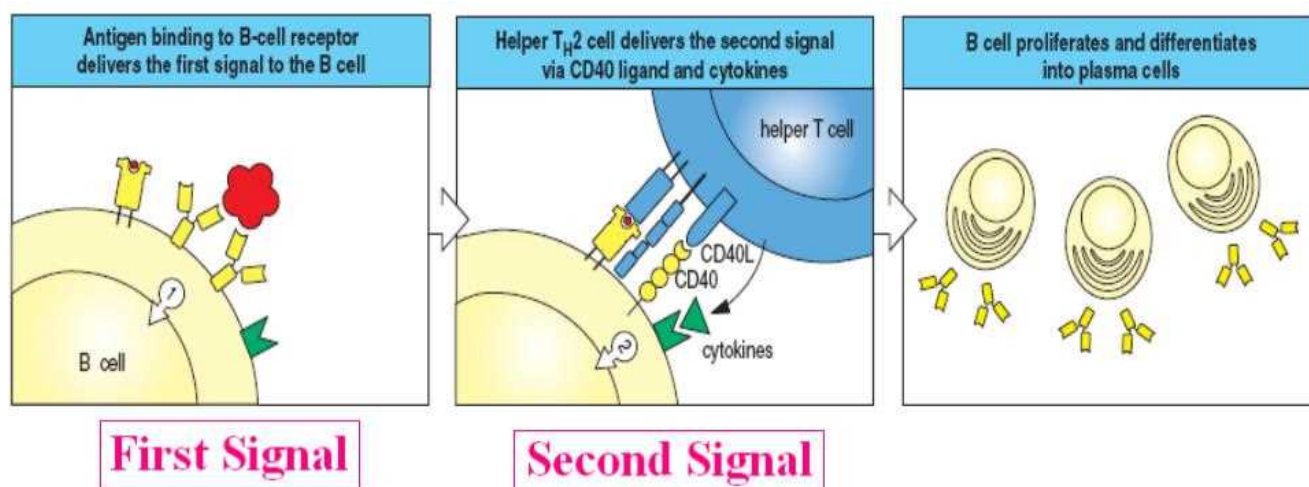
- ۱- فعال شدن لنفوسیت موجب گسترش کلونی و به دنبال آن تمایز و تبدیل شدن به سلول پلاسما سل و خاطره می‌گردد.
- ۲- نوع و مقدار آنتی بادی تولید شده بستگی به نوع آنتی ژن، کمک آنتی ژن T، سابقه برخورد با آنتی ژن و محل آناتومیک فعال شدن لنفوسیت دارد.
- ۳- پاسخ های آنتی بادی به آنتی ژن‌های پروتئینی نیاز به کمک لنفوسیت T دارد. درحالی که پاسخ به آنتی ژن‌های غیرپروتئینی مانند پلی ساکارید ، لیپیدها و اسید نوکلئیک اغلب به کمک لنفوسیت T نیازی ندارند.
- ۴- تعویض ایزوتوپ زنجیره سنگین و بلوغ میل ترکیبی در پاسخ به آنتی ژن‌های وابسته به لنفوسیت T ایجاد می‌گردد.
- ۵- زیرگروه‌های مجزای لنفوسیت B ترجیحا به آنتی ژن‌های مختلف پاسخ می‌دهند.

۶- پاسخ های ایمنی زمانی آغاز می شوند که **لنفوسیت های B اختصاصی** آنتی ژن را در طحال، غدد لنفاوی و بافت های لنفاوی مخاطی، شناسایی کنند.

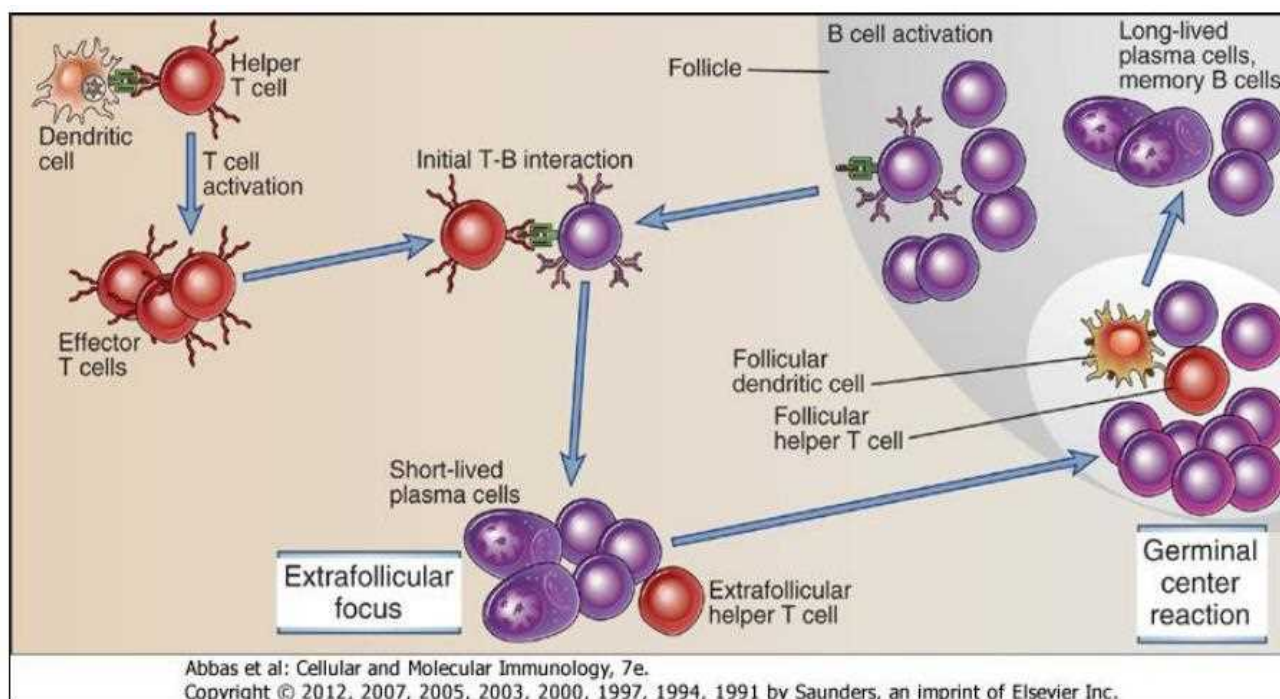
در پاسخ های ایمنی با تولید سلول های B خاطره، سرعت و شدت پاسخ ها در برخوردهای بعدی افزایش می یابد. در برخوردهای بعدی تعداد پلاسموسیت ها و سلول های خاطره بسیار بیشتر از قبل می شود. در برخی بیماری ها، مدتی پس از بهبودی، سطح ترشح آنتی بادی و مصونیت کاهش پیدا می کند. به همین خاطر نیازمند دریافت دوز یادآور (booster dose) در واکسن ها هستیم.

برخی از آنتی ژن ها، رفتارهای متفاوتی دارند. B cell ها، در روند برخی فرایندهایشان به کمک T cell ها نیاز دارند. در آنتی ژن هایی مانند کربوهیدرات ها که پلیمر بوده و بنیان های قندی در آن ها تکرار می شود، بدون نیاز به کمک T cell ها شناسایی صورت می پذیرد. به شرطی که این بنیان های تکرارشونده قندی، بین BCR ها (B cell receptor)، پلی ایجاد کرده و موجب فعال شدن B cell ها شوند. مثالی از این موضوع، کپسول پلی ساکاریدی باکتری است.

آنتی ژن های وابسته به تیموس، اغلب پروتئینی هستند. عرضه این آنتی ژن ها از طریق سلول های APC، به T cell ها صورت می گیرد. **CD40 لیگاند** از مهم ترین عناصر کمک کننده لنفوسیت های T به لنفوسیت های B است. این آنتی ژن های وابسته به تیموس در فعالیتهایی مانند Memory، Affinity maturation و... به سیگنال های CD40 نیازمند هستند. دلیل عدم پاسخ مستقیم B cell، به آنتی ژن های پروتئینی، عدم وجود بنیان های تکرارشونده به منظور اتصال به ایمونوگلوبین های B cell و ایجاد پل است.



شکل ۴-۱: انواع سیگنال های پاسخ ایمنی هومرال



شکل ۵-۱۰: ترتیب وقایعی که در پاسخ‌های ایمنی هومورال به آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به تیموس رخ می‌دهد

TABLE 11-2 Properties of Thymus-Dependent and Thymus-Independent Antigens		
	Thymus-Dependent Antigen	Thymus-Independent Antigen
Chemical nature	Proteins	Polymeric antigens, especially polysaccharides; also glycolipids, nucleic acids
Features of Antibody Response		
Isotype switching	Yes; IgG, IgE, and IgA	Little or no; may be some IgG and IgA
Affinity maturation	Yes	No
Secondary response (memory B cells)	Yes	Only seen with some antigens (e.g., polysaccharides)

جدول ۱-۱۰: ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های وابسته و غیروابسته به تیموس

انواع B cell ها:

انواع B cell وجود دارد. اولین نوع B cell، B1 بوده که در دوران جنینی در کبد تولید می‌شود.

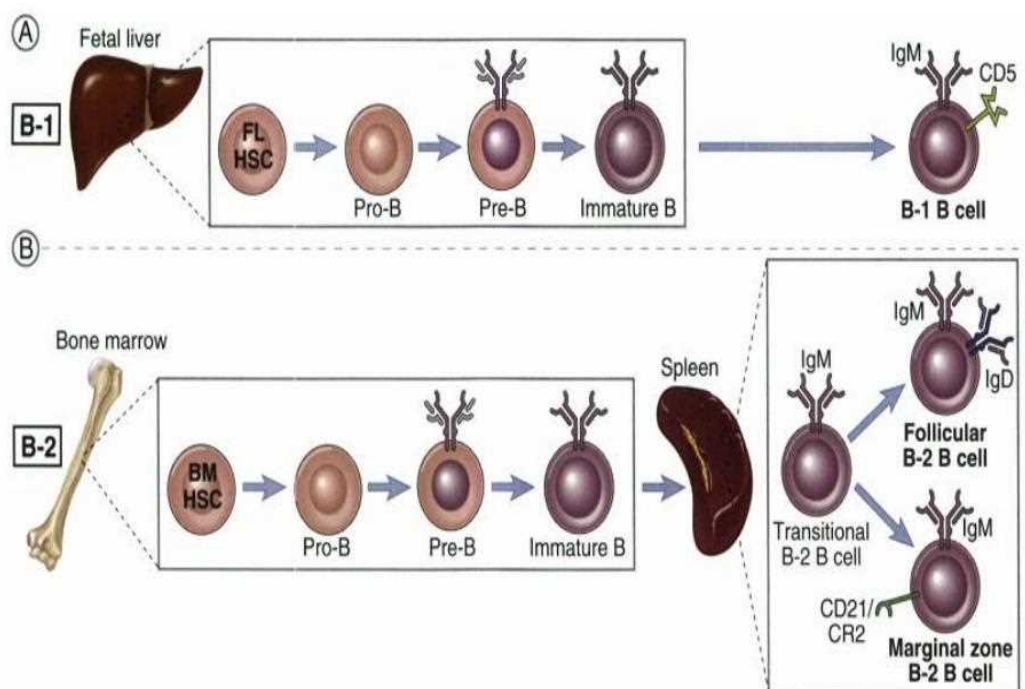
در سطح خود دارای IgM است و یک نشانگر CD5 هم در زن آن بیان می‌شود. B1 ها تولید آنتی‌بادی‌های گروه خونی را انجام می‌دهند که نسبت به آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی واکنش نشان می‌دهند.

به آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی در بافت‌های مخاطی و صفاق پاسخ می‌دهد.

سلول‌های B1 و سلول‌های B حاشیه‌ای گیرنده‌های آنتی‌ژنی محدودی بیان کرده و عمدتاً پاسخ‌های غیر وابسته به سلول T از نوع IgM را ایجاد می‌کنند. این آنتی‌بادی ممکن است بدون ایمونیزاسیون و به طور خود به خودی از این سلول‌ها تولید شود و

آنتی‌بادی طبیعی نامیده می‌شود که به پاکسازی سلول‌های آپوپتوز شده کمک می‌کند و در برابر پاتوژن‌های باکتریایی محافظت ایجاد می‌کند.

نوع B2 که نوع عمده لنفوسیت است در مغز استخوان تکامل پیدا کرده و با طی شدن مراحل هماتوپوئیتیک Stem-cell و تغییرات ژنتیکی تبدیلی به Immature می‌شود. سلول Transient immature وارد طحال می‌شود و به صورت سلول بالغ در می‌آید. این لنفوسیت‌ها عمدتاً فولیکولار هستند. برخی دیگر Marginal هستند و در مرز پالپ سفید و پالپ قرمز قرار دارند. این لنفوسیت‌ها CD-21 و IgM دارند. با بالغ شدن، IgD هم به آن‌ها اضافه می‌شود.



شکل ۶-۱۰: زیرگروه‌های مختلف لنفوسیت B

ما میلیون‌ها B Cell داریم که اکثراً مربوط به B Cell های فولیکولاراند. سلول‌های مارجینال و سلول‌های B1 از دسته B Cell ها، گیرنده‌های ایمنوگلوبینی محدودی دارند و علیه تمام آنتی‌ژن‌ها پاسخ نمی‌دهند لذا سلول‌های مارجینال نیز مانند B1 ها نسبت به آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس پاسخ می‌دهند. عمدتاً IgM را تولید می‌کنند و پلاسماسل‌هایی با عمر کوتاه تشکیل می‌دهند که می‌توانند این آنتی‌بادی را ترشح کنند. قسمت عمده B cell های ما مربوط به B Cell های فولیکولاراند که حتماً علیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی پاسخ می‌دهند، نیاز به کمک T Cell دارند و پاسخ‌هایشان نیز در ژرمینال سنتر فولیکول‌ها اتفاق می‌افتد.

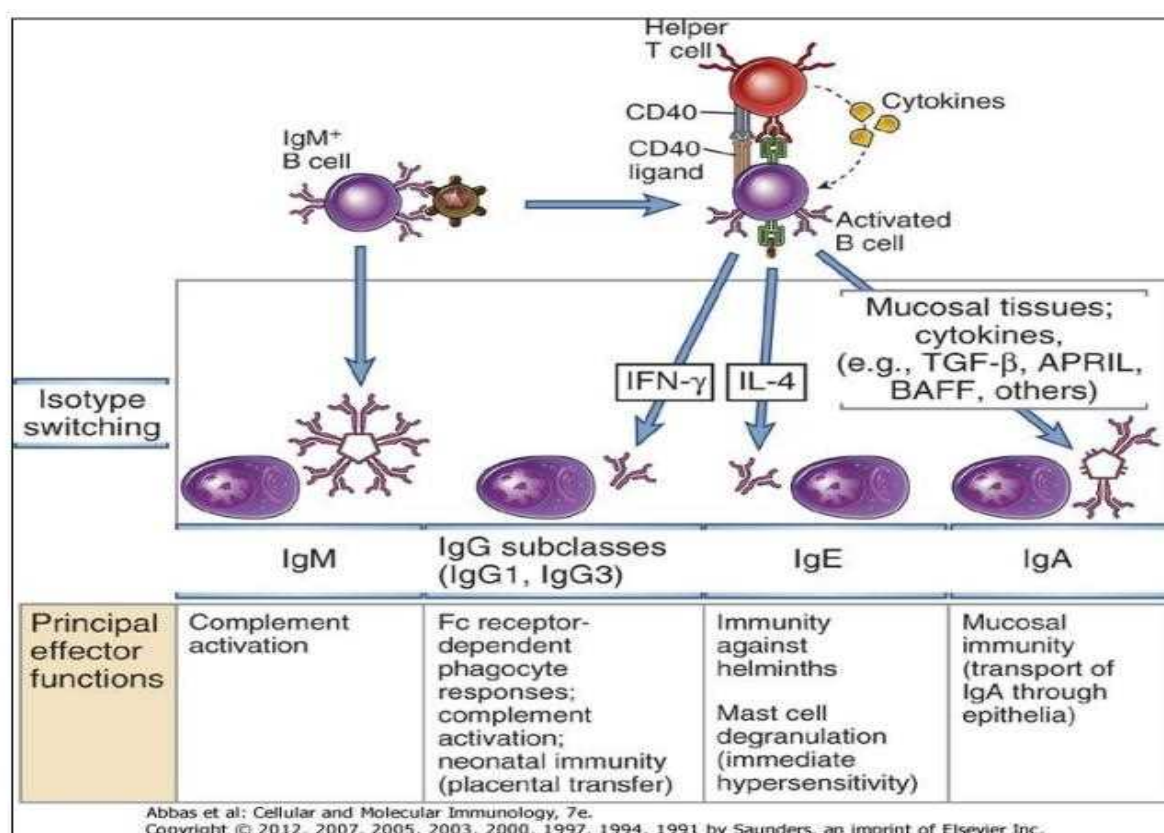
موارد ذکر شده یعنی Marginal و Memory cell ها به واکنش بین آنتی‌ژن‌های پروتئینی و B cell های فولیکولار کمک می‌کنند.

به یاد داشته باشید هرکدام از این سلول‌ها، تبدیل به سلول سرطانی شوند، سرطان مربوط به آن سلول پدید می‌آید. برای مثال follicular cell lymphoma یعنی سرطان مربوط به B cell هایی که در فولیکول سرطانی شده‌اند و Marginal zone B cell lymphoma، یعنی سرطانی شدن سلول‌های B ناحیه مارجینال و این سلول‌ها در نقاط مختلف ممکن است سرطانی شوند.



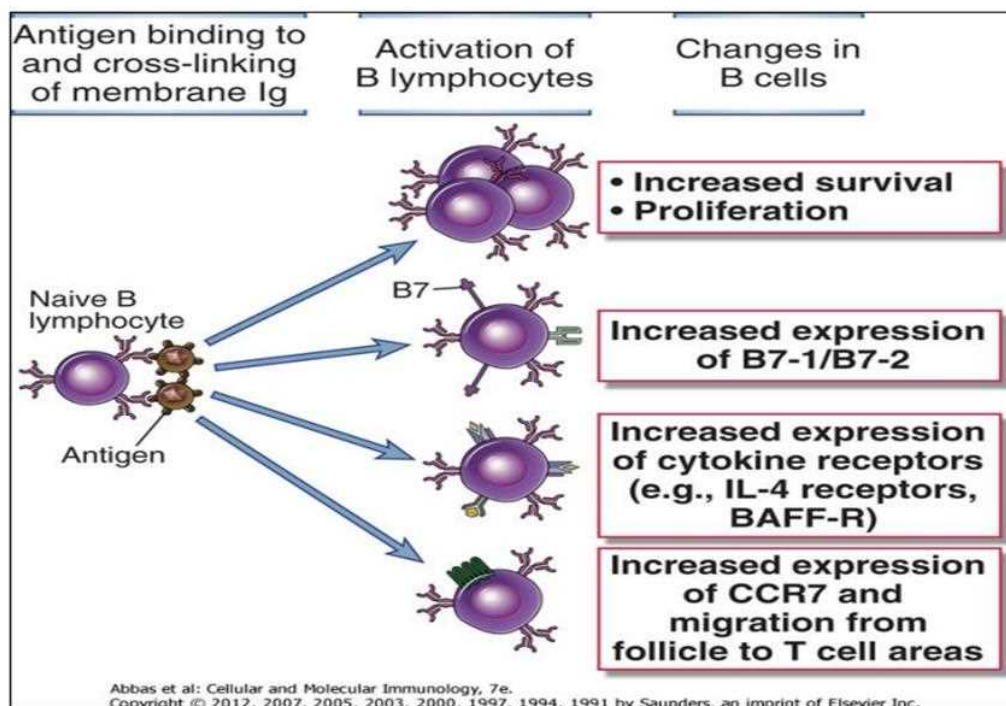
آنتی‌ژن‌هایی که توسط سلول‌های دندریتیک یا جریان لنف به گره لنفی آورده شده‌اند می‌توانند توسط سلول دندریتیک به لنفوسیت T که این گیرنده‌ها را دارد، ارائه شود. T helper که فعال شود، به Effector T cell تبدیل می‌شود که می‌تواند کمک‌های لازم برای پاسخ‌های B cell و یا حتی پاسخ‌هایی که منجر به حذف منشا این آنتی‌ژن که ویروس یا باکتری هست را فراهم کند.

در محل اتصال فولیکول و پاراکورتکس، B cell و T cell می‌توانند با یکدیگر تعاملاتی داشته باشند. زمانی که آنتی‌ژن در غده لنفاوی شروع به حرکت به همراه مایع لنف کند، Fullicular cell dendritic ای حضور دارد که نوعش متفاوت از آن Dendritic cell هایی است که آنتی‌ژن را به T cell ارائه می‌کنند. Fullicular DC ها، آنتی‌ژن را درون خود نمی‌برند بلکه یک مجموعه گیرنده مانند گیرنده‌های کمپلمان دارند که آنتی‌ژن را در سطح خود نگه می‌دارند و سپس B cell های موجود در فولیکول می‌توانند آنتی‌ژن مختص به خود را از سطح فولیکولار DC ها بگیرند و نقش APC را ایفا کنند. یعنی آنتی‌ژن را به داخل سلول برده، آن را قطعه قطعه کرده و همراه MHC، در سطح خود بارز کنند. همچنین تغییراتی در آن‌ها رخ می‌دهد که شروع به حرکت می‌کنند و به جایی می‌روند که T cell حضور دارد و عرضه آنتی‌ژن را به T cell انجام می‌دهند. در واقع این آنتی‌ژن هم برای سلول‌های B و هم اختصاصی است و این امر موجب می‌شود پلاسماسل‌ها و Helper T cell ها تشکیل شوند که این Short – lived پلاسماسل‌های ایجاشده، به سرعت آنتی‌بادی تولید می‌کنند. اما هدف ما، Long – lived پلاسماسل‌ها، Memory cell ها و Class Switching است. در ادامه این موضوع، B cell می‌تواند مجدداً به ژرمینال سنتر بازگردد و تبدیل به Long – lived پلاسماسل و Memory B cell ها شود.



شکل ۷-۱۰: تعویض ایزوتایپ زنجیره سنگین

حرکت B cell ها به سمت T cell ها به کمک کموکاین ها صورت می گیرد. در B cell بعد از فعال شدن ، نوعی کمورسپتور به نام **CCR7** افزایش می یابد. کموکاین مربوط به **CCR7** در محل حضور T cell ها قرار دارد و همین موجب حرکت B cell ها از فولیکول به سمت T cell می شود. همچنین T cell نیز **CCR7** را از سطح خود برداشته و به جای آن رسپتور **CXCR5** را در سطح خود قرار می دهد. **CXCR5** نیز موجب حرکت T cell ها به سمت B cell ها می شود.

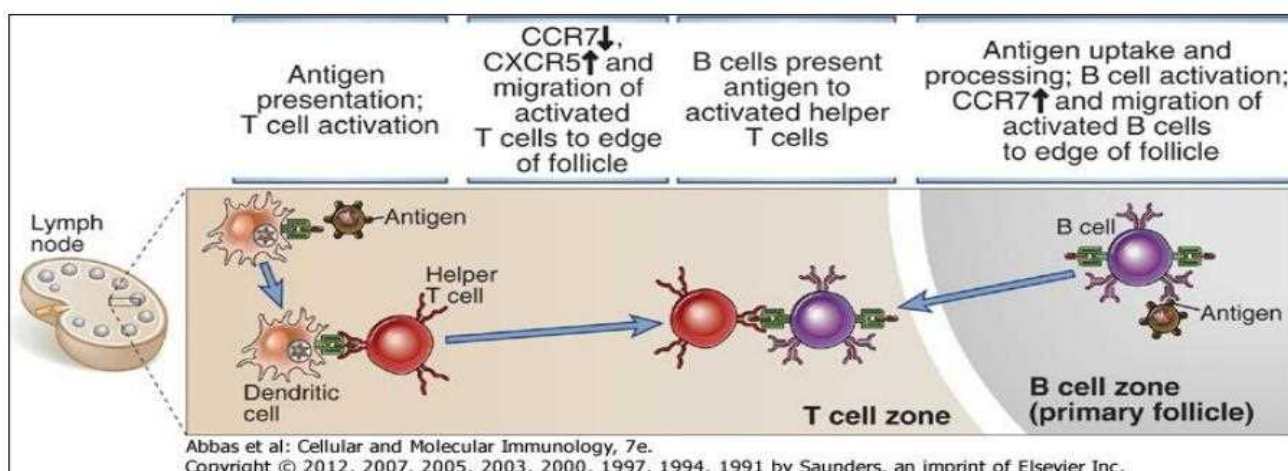


شکل ۸-۱۰: تغییرات القا شده در لنفوسیت های B پس از شناسایی آنتی ژن در غدد لنفاوی

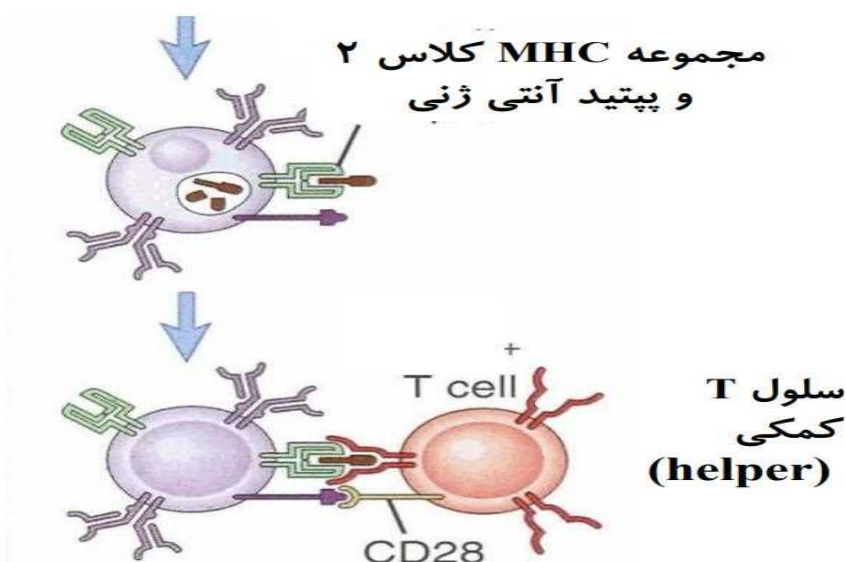
به یاد داشته باشید B cell برای فعال شدن به دو سیگنال نیاز دارد. سیگنال اول از طریق B cell receptor و سیگنال دوم از طریق helper T cell (CD40 و CD40L) و به همراه سایتوکاین هایی که T cell آزاد می کند. در نتیجه برای تبدیل B cell به پلاسما سل، memory B cell و یا رخداد class switching و affinity maturation در این سلول ها نیازمند کمک T cell و به خصوص مولکول CD40 است.

سایتوکاین هایی که توسط T helper ساخته می شوند تعیین می کنند که B cell ، IgE ، IgA و یا IgG را بسازد. این سلول اگر T helper TH1 باشد با تولید سایتوکاین هایی مثل اینترفرون گاما ، B cell را وادار به تولید IgG می کند تا به مقابله با عوامل ویروسی بپردازد چرا که قدرت خوب IgG در اپسونیزاسیون و فعال کردن کمپلمان به این نقش آن کمک می کند. اگر T helper از نوع TH2 باشد با تولید IL4 می تواند B cell را به سمت تولید IgE حرکت دهد و در دگرانولیزاسیون ماست سل ها در آلرژی و Hyper sensitivity نقش داشته باشد. زمانی که ما نیاز به فعال شدن IgA در سیستم مخاطی داریم ، TGF-β و B cell activator factor وارد عمل می شوند و T cell این فاکتورها را در اختیار B cell قرار می دهد تا IgA تشکیل دهد.

توجه کنید که یک B cell که در ابتدا IgM می ساخت اکنون در حال ساخت IgA یا IgE و یا IgG است که علت آن همان class switching است.



شکل ۹-۱۰: مهاجرت لنفوسیت‌های B و T کمکی و واکنش‌های بین آنها



شکل ۱۰-۱۰: عرضه آنتی‌ژن توسط لنفوسیت‌های B به لنفوسیت‌های T کمکی

B cell اولین آنتی‌بادی که تولید می‌کند حتماً IgM و IgD است. این B cell، IgM، ترشح می‌کند. در ژن‌های کدکننده این ایمونوگلوبین، در حضور سایتوکاین‌ها، اتفاقی رخ می‌دهد که IgG یا IgA بجای IgM قرار می‌گیرد. بسته به آن زمینه‌ای که وجود دارد، یکی از این کلاس‌ها انتخاب می‌شوند.

ساختار و عملکرد آنتی‌بادی‌ها:

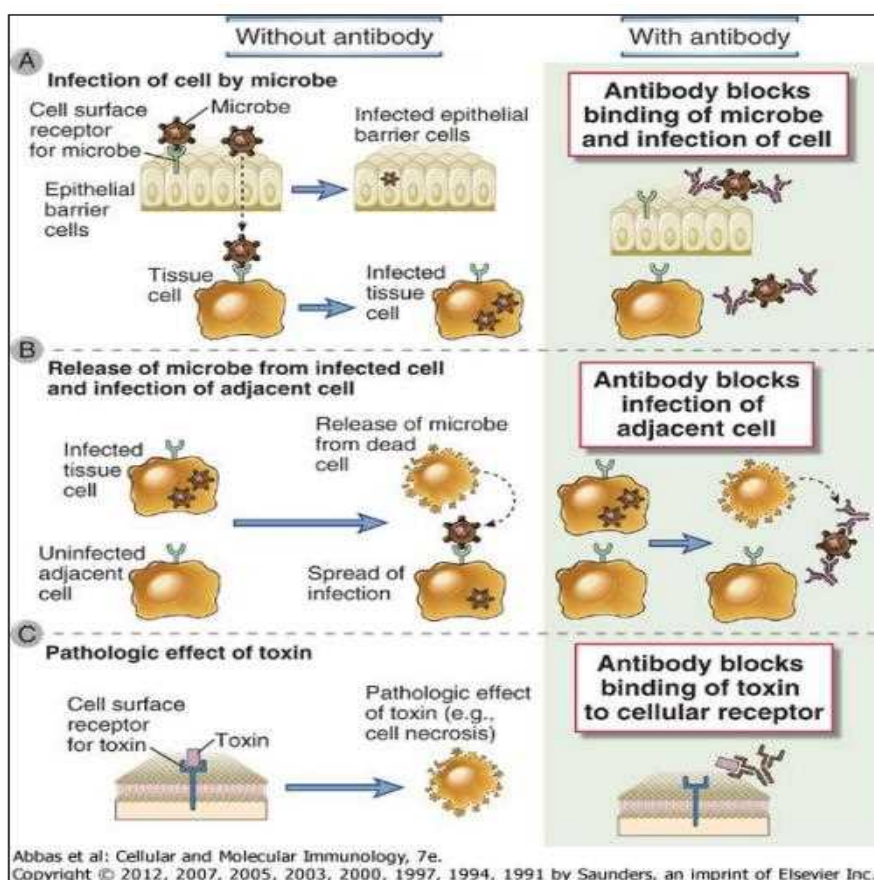
ما می‌دانیم تعدادی از میکروب‌ها با گیرنده‌هایی به سطح سلول‌های اپی‌تلیال متصل می‌شوند. لذا می‌توانند موجب آلودگی خود سلول شوند. حال اگر آنتی‌بادی حضور داشته باشد، این آنتی‌بادی می‌تواند میکروب را پوشانده پس در نتیجه مانع اتصال میکروب به گیرنده شود. لذا کار خنثی‌سازی در حال انجام شدن است. ویروس‌ها و عوامل آسیب‌زا سلول را آلوده کرده و سپس موجب لیز شدن و ترکیدن سلول می‌شوند و با ترکیدن سلول این عوامل برای آلوده کردن سلول‌های دیگر پخش می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها از این روند جلوگیری می‌کنند.

در مورد سموم نیز، سم آزاد شده از باکتری‌ها، می‌تواند به گیرنده خاص خود متصل شده و آنتی‌بادی مخصوص ضدسم می‌تواند این‌ها را خنثی کند.

خنثی‌سازی اتصال باکتری، ویروس و سم، تنها ویژگی اجرایی آنتی‌بادی هست که قسمت Fab در حال انجام آن است. Fab آنتی‌بادی یا همان ناحیه متغیر، می‌تواند خنثی‌سازی را انجام دهد اما همان‌طور که مشاهده می‌کنید، بقیه فعالیت‌های اجرایی متعلق به آنتی‌بادی، مربوط به قسمت FC است. آنتی‌بادی دو قسمت دارد:

۱- متغیر که به همراه یک قسمت متغیر بخش Fab را تشکیل می‌داد

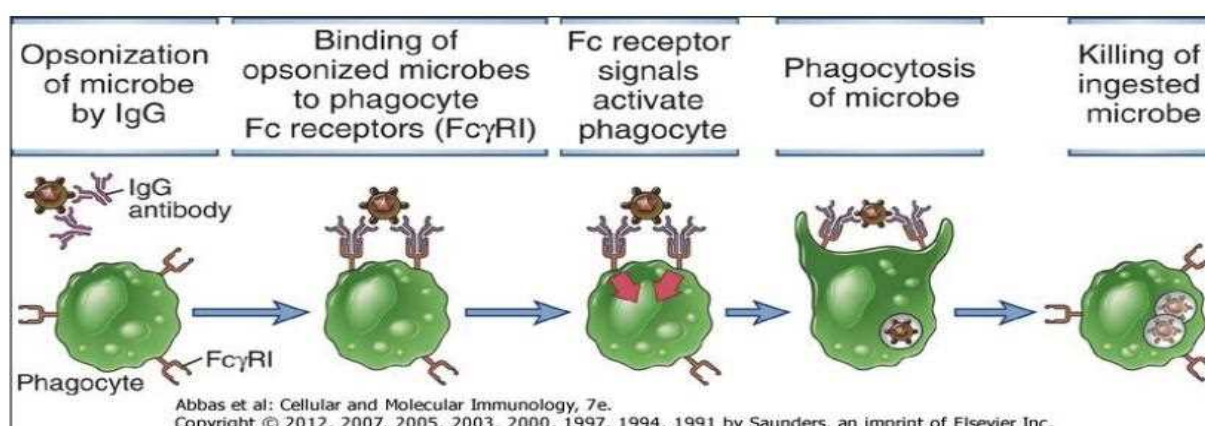
۲- قسمت ثابتی که به آن، FC می‌گفتیم. که در سطح بیشتر فاگوسیت‌ها گیرنده این قسمت وجود دارد.



شکل ۱۱-۱۰: خنثی‌سازی میکروب‌ها و توکسین‌ها بواسطه آنتی‌بادی‌ها

این عملکردهای اجرایی خنثی‌سازی، تنها فعالیتی است که قسمت Fab آنتی‌بادی دارد و گرنه سایر فعالیت‌های آنتی‌بادی در قسمت FC یا همان دم انجام می‌شود. یکی از فعالیت‌ها، اپسونیزاسیون است.

یعنی هنگامی که قرار است فاگوسیتوز عامل آسیب‌زا رخ دهد، این عامل آسیب‌زا باید در سطح ماکروفاژ و مونوسیت و ... گیرنده داشته باشد. حال برای اینکه این اتفاق بهتر رخ دهد، آنتی‌بادی می‌تواند به آنتی‌ژن‌های سطح عامل آسیب‌زا متصل شود. بسیاری از فاگوسیت‌ها، گیرنده‌هایی برای قسمت FC آنتی‌بادی دارند و می‌توانند از طریق اتصال FC به قسمت گیرنده FC (Receptor)، باعث برداشت بهتر عامل آسیب‌زا شوند. در نتیجه پاک‌سازی عامل آسیب‌زا را بهتر انجام دهند.



شکل ۱۰-۱۲: اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز بواسطه آنتی‌بادی‌ها

یکی از مهمترین ویژگی‌های آنتی‌بادی، **Anti body dependent cell mediated cytotoxicity** است. آنتی‌بادی این قدرت را دارد که اگر از نوع **IgG** باشد، بتواند بعد از اتصال به یک سلول مانند سلول توموری، یا یک سلول مثل سلول ویروسی، از طریق **Fab** به این آنتی‌ژن‌ها متصل شده و بعد از آن، از طریق ناحیه **FC**، **NK** سل‌ها را شناسایی کند. یعنی این بار گیرنده **FC** آنتی‌بادی، در سطح سلول‌های **NK** قرار دارد. **NK** سل نیز سلولی اثرگذار در حذف سلول‌های توموری و آلوده به ویروس است. حال آنتی‌بادی می‌تواند این پل را تشکیل دهد. یعنی آنتی‌ژن توسط آنتی‌بادی در سطح این سلول شناسایی شده و **FC** آن به دم گیرنده **FC**، در سطح **NK** سل متصل می‌شود. به همین خاطر، می‌تواند باعث مرگ سلول‌های توموری از طریق **NK** سل شود.

فعالیت دیگری نیز به **FC** مربوط است و آن هم فعال شدن کمپلمان (مسیر کلاسیک) است که این نیز جزو فعالیت‌های اجرایی آنتی‌بادی است.

در مورد خنثی‌سازی، به غیر از **IgD** و **IgE**، بقیه می‌توانند خاصیت خنثی‌سازی داشته باشند. اپسونیزاسیون در مورد **IgM** و **IgG** وجود دارد زیرا گیرنده آن در سطح فاگوسیت‌ها یافت می‌شود.

نمونه سوالات جلسه دهم

۱- در کدامیک از مراحل تکاملی سلول B تعویض ایزوتایپی (class switching) رخ می‌دهد؟

Pre-B → Immature B (۱)

Immature B → mature B (۲)

(۳) فعال شدن سلول B پس از برخورد با آنتی‌ژن

(۴) فعال شدن سلول B قبل از برخورد با آنتی‌ژن

۲- آنتی‌بادی IgM در کدامیک از پدیده‌های زیر نقش برجسته‌تری دارد؟

(۱) اپسونیزاسیون و تسهیل بیگانه‌خواری

(۲) انتقال ایمنی از مادر به جنین

(۳) فعال سازی کمپلمان

(۴) تحریک ترشح هیستامین

۳- کدام مکانیسم مولکولی در فرآیند بلوغ میل پیوندی (Affinity maturation) آنتی‌بادی‌ها نقش اساسی دارد؟

(۱) هیپر موتاسیون

(۲) پردازش RNA

(۳) ویرایش پذیرنده

(۴) بازآرایی (Recombination)

۴- کدام ویژگی در خصوص پاسخ ثانویه هومورال صحیح است؟

(۱) مقدار آنتی‌بادی تولید شده کم است.

(۲) مقدار کم آنتی‌ژن به منظور تحریک آن لازم است.

(۳) آنتی‌بادی تولید شده دارای میل پیوندی پایین است.

(۴) طول دوره تولید آنتی‌بادی کوتاه است.

۵- کدامیک از گزینه‌های زیر در مورد لنفوسیت‌های B صحیح است؟

(۱) آن‌ها قادر هستند به منزله سلول عرضه کننده آنتی‌ژن عمل نمایند.

(۲) فعالیت آن‌ها برای تولید تمام کلاس‌های آنتی‌بادی نیازمند لنفوسیت‌های T کمکی است.

(۳) فعالیت آن‌ها برای ترشح آنتی‌بادی همیشه نیازمند عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های دندریتیک است.

(۴) بیان مولکول‌های MHC II در سطح آنان بسیار ناچیز است.

۶- در پاسخ علیه کپسول پلی‌ساکاریدی coli.E عمدتاً کدام آنتی‌بادی تولید می‌شود؟

IgA (۱)

IgE (۲)

IgG (۳)

IgM (۴)



۷- برهم کنش کدام یک از مولکول های زیر در سطح سلول های B و T در تبدیل ایزوتایپی یا class switching نقش دارند؟

(۱) CD28-B7

(۲) MHC II-TCR

(۳) CD40L-CD40

(۴) CTLA4-B7

۸- کدام گزینه در مورد تکامل لنفوسیت های B صحیح نیست؟

(۱) اتصال CD40 بر روی سلول B به CD40-L بر روی سلول T فعالیت سلول B را مهار می کند.

(۲) سلول هایی که زنجیره μ را سنتز و بیان نمی کنند معمولاً می میرند.

(۳) Immature B cell اولین سلول B در حال تکامل است که می تواند زنجیره k را بسازد

(۴) حذف الی (allelic exclusion) یعنی یک ال از زنجیره سنگین و سبک بر روی هر سلول naive B بیان میشود.

۹- لنفوسیت های B1 در برخورد با آنتی ژن هدف کدام کلاس آنتی بادی را بیشتر ترشح می کنند؟

(۱) IgA

(۲) IgG

(۳) IgE

(۴) IgM

۱۰- کدام یک از مولکول های سیستم کمپلمان در آپسونیزاسیون پاتوژن ها مشارکت دارد؟

(۱) C3a

(۲) C4a

(۳) C5b

(۴) C3b

۱۱- کدام یک از خصوصیات زیر با ناحیه متغیر مولکول آنتی بادی مرتبط است؟

(۱) خاصیت انعطاف پذیری

(۲) عبور از عرض جفت (پلاسمتا)

(۳) فعال سازی کمپلمان

(۴) بلوغ میل پیوندی

۱۲- تغییرات ناشی از هیپرموتاسیون در کدام بخش از آنتی بادی های تولید شده در مقابل آنتی ژن های پروتئینی موجب افزایش

میل ترکیبی آنتی بادی خواهد شد؟

(۱) FC

(۲) Fab

(۳) Hinge

(۴) CH3

۱۳- کدامیک از آنتی‌ژن‌های زیر به عنوان شاخص شناسایی در سطح سلول‌های B1 یافت می‌شود؟

(۱) CD1

(۲) CD5

(۳) CD23

(۴) CD56

۱۴- برخورد کدامیک از مولکول‌های زیر در انتقال پیام دوم جهت فعال شدن لنفوسیت‌های B نقش اصلی را دارند؟

(۱) Ig غشایی ؛ آنتی‌ژن

(۲) ICAM- 1 ; LFA- 1

(۳) CD40L ; CD40

(۴) MHC- II ; CD4

۱۵- تیترا بالای کدامیک از انواع آنتی‌بادی‌های زیر در اغلب موارد نشان‌دهنده وجود عفونت اخیر است؟

(۱) IgM اختصاصی

(۲) IgG توتال

(۳) IgE اختصاصی

(۴) IgA توتال

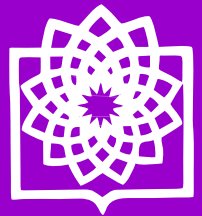
سوال ۱۱	۴
سوال ۱۲	۲
سوال ۱۳	۲
سوال ۱۴	۳
سوال ۱۵	۱

سوال ۶	۴
سوال ۷	۳
سوال ۸	۱
سوال ۹	۴
سوال ۱۰	۴

سوال ۱	۳
سوال ۲	۳
سوال ۳	۱
سوال ۴	۲
سوال ۵	۱

مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

Immunology
Immunology
Immunology

جلسه ۱۱

دکتر یگانه

مهدی شاکری

محمدرضا پناهللو، پارسا سعیدی، زهرا یوسفی پور

پارسا سعیدی، صدرا سلامی

امیرحسین مجیدی

کیوان توکلی، امیرحسین قاسمی

علیرضا نجاری

استاد:

مسئول جزوه:

نویسندگان:

ویراست علمی:

ویراست ادبی:

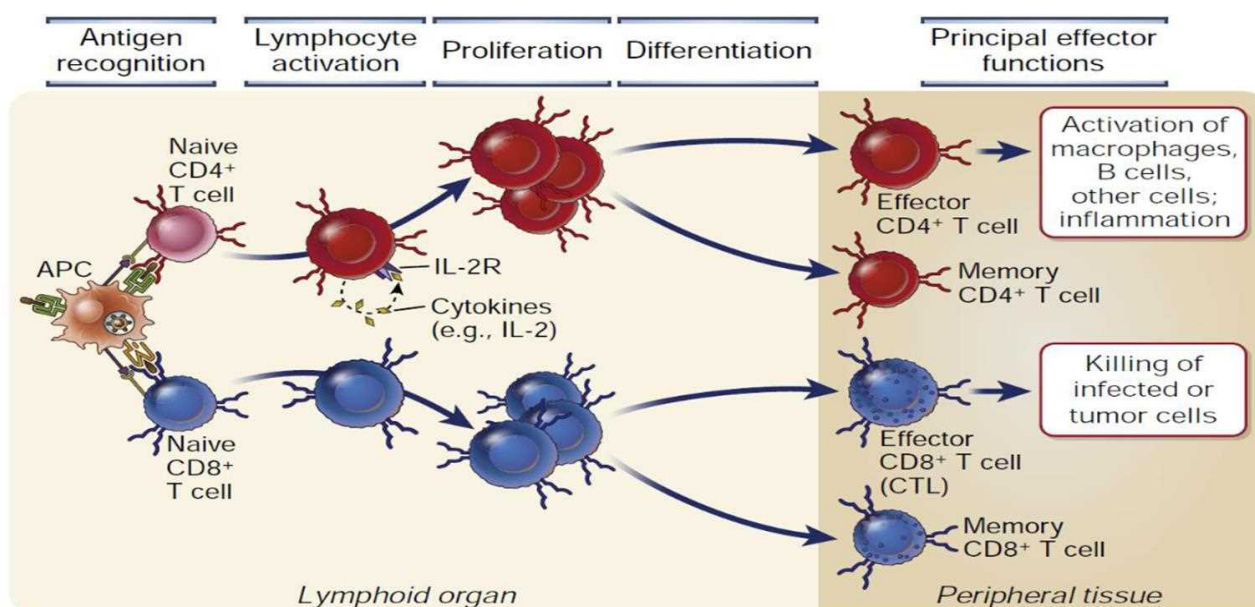
تایپ:

صفحه آرایی:



به نام دانای حکیم - جلسه یازدهم

ایمنی سلولار:



شکل ۱-۱: توالی رخدادها در پاسخ‌های T Cell

لنفوسیت‌های T naive برای فعال شدن به دو سیگنال نیاز دارند. سیگنال اول خود را از TCR در شکاف سلولی MHC دریافت می‌کنند و سیگنال دوم را از طریق **Co-stimulatory** مولکول دریافت می‌کنند. در صورتی که سیگنال دوم نباشد، دچار آنرژی می‌شوند.

تعریف آنرژی: حالتی است که بی‌پاسخ می‌باشد و Proliferation صورت نمی‌گیرد. APC professional مسئول ایجاد سیگنال دوم است و از آنرژی جلوگیری می‌کند.

وقتی سلول Activate می‌شود، از روی ژن‌های خود نسخه‌برداری کرده که مهم‌ترین‌شان، ژن IL-2 و ژن IL-2 رسپتور هستند (High affinity).

IL-2 به صورت اتوکراین اثر کرده و مهم‌ترین سیگنال برای Proliferation است که یک مایتوزن است. بعد آن دچار تمایز به دو سلول Memory cell و Effector cell می‌شود.

مایتوزن: هر مولکولی که باعث تحریک تقسیم میتوز شود، مایتوزن می‌باشد.

اگر CD4 فعال شود، بر سایر سلول‌های ایمنی مانند نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها یا سلول‌هایی در پوست و مخاط اثر می‌گذارد و آن‌ها با ترشح موادی علیه پاتوژن پاسخ ایمنی می‌دهند. ولی اگر CD8 فعال شود، خود وارد عمل شده و باعث کشتن سلول می‌شود (نه کشتن پاتوژن (cytotoxic)).

نکته: مزیت Memory cell ها این است که برای Proliferation به سیگنال دوم وابسته نیستند.

انواع T cell ها:

T cell نوع ۲: زنجیره β - α T cell نوع ۱: زنجیره گاما و دلتا

به این دلیل گاما و دلتا جزو T cell نوع ۱ هستند که در مرحله جنینی اول به وجود می آیند.

ابتدا گاما - دلتا T cell ها تولید می شوند و بعد به β - α T cell ها تبدیل می شوند. برای همین گاما - دلتا T cell ها نوع ۱ هستند و جمعیت آن ها محدود است و در محل های مشخصی مانند پوست و مخاط قرار دارند. در مکان های دیگر مانند گره های لنفی خیلی کم حضور دارند؛ در واقع در آن مناطق پراکندگی محدودی دارند. علاوه بر آن، Usage ژنی محدودی دارند (یعنی ژن هایی که گیرنده آن را می سازند).

زنجیره آلفا از دو domain ایمونوگلوبینی تشکیل شده است که از سمت End terminal به دومین Variable و دومین Constant منتهی می شود.

چرا Variable domain می گوئیم؟ چون بین آمینواسیدی که اختصاصی آنتی ژن A هست و زنجیره اسید آمینه ای که اختصاصی آنتی ژن B است، متفاوت است.

هنگامی که دومین Variable می خواهد ساخته شود، **Rearengment** رخ می دهد.

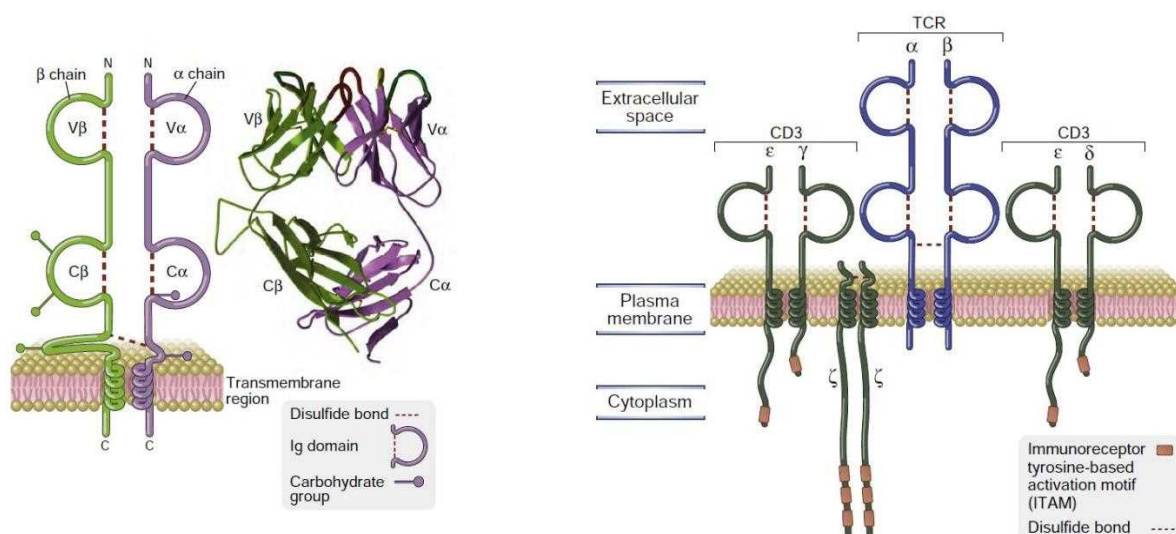
ناحیه داخل سلولی یا دم سیتوپلاسمی: این دم بسیار کوتاه است و نشان دهنده این است که در تولید سیگنال نقشی ندارد.

پس سیگنال ۱ از اتصال آنتی ژن به زنجیره α و β با مشارکت یک مجموعه پروتئین تولید می شود که به آن کمپلکس **CD3** می گوئیم.

نکته: همه لنفوسیت های T، $CD3^+$ هستند. ($CD3$ به طور کامل دور TCR را گرفته است) یا به عبارتی $CD3$ مارکر همه لنفوسیت های T می باشد.

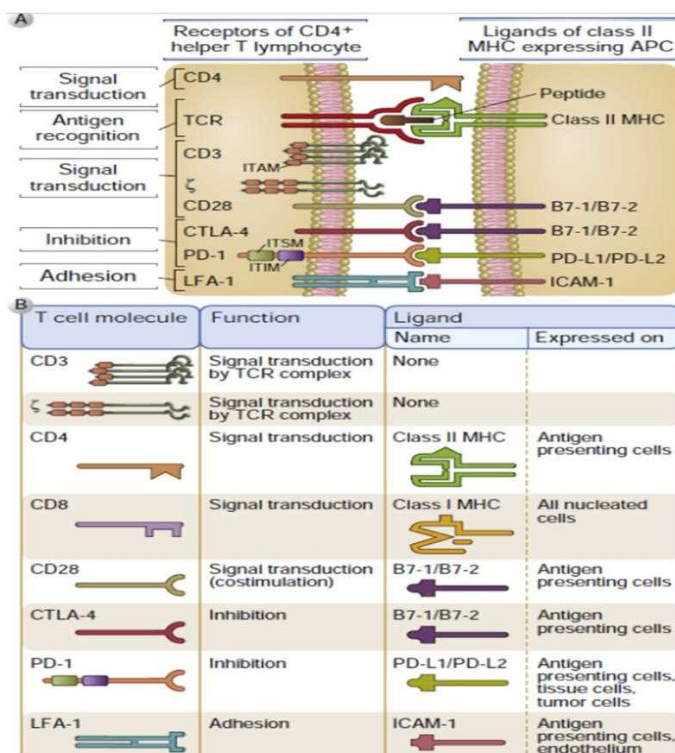
یک $CD3$ تشکیل شده از دو زنجیره اپسیلون، یک زنجیره گاما، یک زنجیره دلتا و دو زنجیره زتا است. زمانی که TCR به آنتی ژنی متصل شده، یک **Variation فضایی** اتفاق می افتد که باعث می شود $CD3$ فعال شود. این مولکول دارای دم سیتوپلاسمی بلند است و در انتقال سیگنال نقش دارد.

اگر به ناحیه دم سیتوپلاسمی نگاه کنیم، مجموعه توالی هایی وجود دارد که این توالی ها، محل شروع سیگنال هستند و مهم ترین ویژگی این توالی ها داشتن ۴ آمینواسید است که حتماً یک تیروزین دارند و از این محل توسط کینازها فسفریله می شود. به این توالی ها، ITAM گویند (مخفف Immune receptor tyrosine activation molecule). توالی های ITAM در هر جایی که در انتقال سیگنال نقش دارد، وجود دارند.

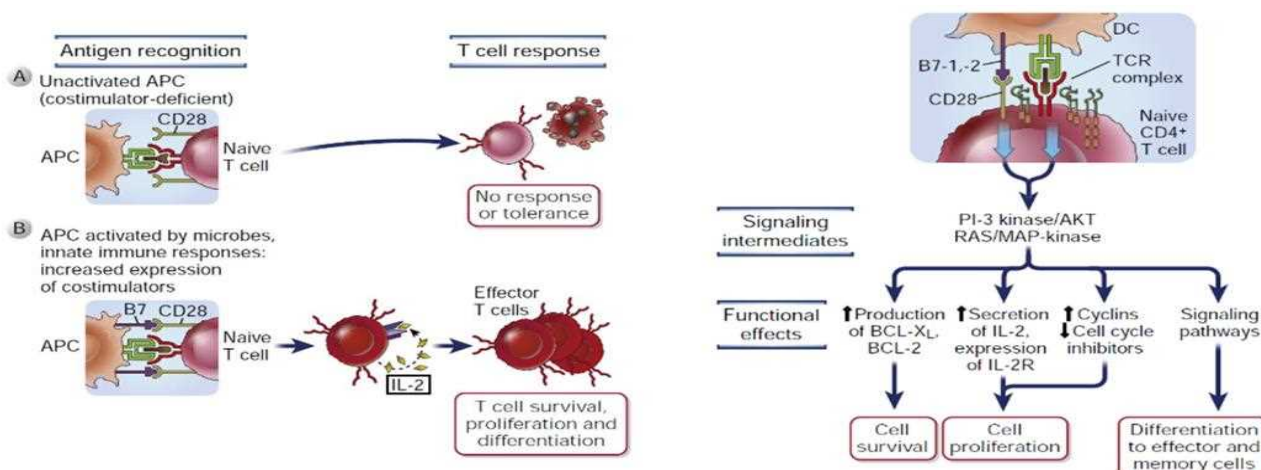


شکل ۲-۱: ساختار گیرنده T Cell

وقتی سیگنال ۱ ایجاد می شود و توالی های ITAM فسفریله می شوند، مجموعه آبشارهایی ایجاد می شوند که نهایتاً مجموعه ای از فاکتورهای غیرفعال را فعال می کنند. با جابجایی این فاکتورها از سیتوپلاسم به داخل هسته، این فاکتورهای نسخه برداری به اکلوموتور ژن های خود متصل می شوند و نسخه برداری از این ژن ها را شروع می کنند. علاوه بر سیگنال ۱، ما به سیگنال ۲ نیز نیاز داریم (تحت عنوان Co-stimulatory مولکول ها که تعداد آن ها زیاد است). مهم ترین آن ها، **CD28** است که روی لنفوسیت T-naive بیان می شود و با خانواده B7-1 و B7-2 که روی APC ها هستند، Interaction دارد. مثال های دیگر از Co-stimulatory مولکول ها: CD3-CD4-CD8 و... هستند. به عنوان مثال، LFA-1 یک Adhesion مولکول است که باعث اتصال T Cell به APC می شود؛ زیرا انتقال سیگنال دوم سریع اتفاق نمی افتد و ساعت ها باید این اتصال برقرار شود. این ارتباطات یک فرایند دوطرفه است.



جدول ۱-۱: فعال سازی T Cell



شکل ۳-۱۱: شناسایی آنتی ژن و مولکول های Co-stimulatory

لنفوسیت Naive سیگنال هایی برای APC می فرستد و باعث می شود APC سیگنال های بیشتری تولید و ارسال کند.

سیناپس ایمونولوژیک: به منطقه ای که APC و T cell در ارتباط هستند، سیناپس ایمونولوژیک می گویند. مانند سیناپس عصبی، این سیناپس دوطرفه است و برای پاسخ ایمنی ضروری است.

PDL-1 نیز یک مولکول کمک مھاری است.

چرا سلول توموری توسط سیستم ایمنی از بین نمی رود؟ سلول های توموری PD1

دارای مقادیر زیادی PDL-1 در سطح خودشان هستند که لیگاند PD-1 (Programmed death PD-1) است. اتصال PD-1 به لیگاندش باعث انتقال یک سیگنال آپوپتوتیک به لنفوسیت T می شود؛ در نتیجه لنفوسیت T در مواجهه با یک سلول توموری دچار آپوپتوز می شود. دارویی تولید شده که نوعی آنتی بادی ضد PDL-1 است و اجازه نمی دهد که PDL-1 به PD-1 متصل شود و بدین سبب لنفوسیت مھار نمی شود.

برای اولین بار ما توانستیم با کمک این روش یک سلول توموری را از بین ببریم. به این روش ایمونوتراپی می گویند که به صورت ترکیبی با روش های دیگر برای درمان سرطان استفاده می شود.

وقتی که توسط یک APC غیرحرفه ای، فقط سیگنال اول به لنفوسیت بکر وارد شود، لنفوسیت دچار آنرزی می شود که این آنرژیک T سل نسبت به نائو T سل طول عمرش کمتر است. (طول عمر نائو T سل ۶ سال و طول عمر آنرژیک T سل ۶ ماه است). این آنرژیک T سل در این ۶ ماه در هیچ فعالیت ایمنی شرکت نمی کند. اما اگر سیگنال دوم هم به لنفوسیت نائو داده شود، سبب تکثیر و تقسیم لنفوسیت می شود.

سطح سلول لنفوسیت مذاب است (چون عمده لیپیدهای غشای لنفوسیت از اسیدهای چرب غیراشباع است که در دمای بدن مذاب اند)؛ در نتیجه پروتئین های غشا شناورند. مولکول های مربوط به سیناپس ایمونولوژیک از جاهای دیگر غشا به محل سیناپس می آیند و همواره خودشان یک سری کیناز را به آن سمت غشا می آورند. این کینازها توالی های ITAM را از محل تیروزین شان فسفریله می کنند (شروع سیگنالینگ). پس فعال شدن Pi-3 کیناز، AKT، RAS، MAP کیناز رخ می دهد که هر کدام یک مسیر سیگنالینگ را فعال می کنند.



۱- لول پروتئین های BCL-XL و BCL-2 بالا می رود (این ها آنتی آپوپتیک پروتئین اند). در نتیجه مقدار این پروتئین ها نسبت به پروآپوپتیک ها افزایش می یابد و باعث زنده ماندن این لنفوسیت ها می شود.

۲- تولید IL-2 و IL-2R و سایکلین سیلیکا (تنظیم کننده ی مراحل میتوز) باعث Proliferation لنفوسیت می شود.

۳- در نهایت تمایز در لنفوسیت رخ می دهد.

سلول های نائبو همیشه از طریق سرخرگ لنفاوی وارد عقده های لنفاوی می شوند. این عروق دارای اندوتلیوم متفاوتی اند که به آن ها High Endothelial venule (HEV) می گویند. لنفوسیت نائبو دارای Adhesion مولکول هایی است که به این اندوتلیوم می چسبند و فرصت دیپدز پیدا می کنند و وارد گره لنفاوی می شوند. این لنفوسیت ابتدا وارد مدولای عقده لنفاوی می شود سپس به محل اصلی خود یعنی پاراکورتکس مهاجرت می کند.

آنتی ژن اختصاصی از طریق رگ آوران لنفاوی وارد گره لنفاوی می شود. عروق لنفاوی انتهای باز دارند و مایع لنفاوی که حاوی APC و آنتی ژن است را وارد گره لنفاوی می کنند. APC آنتی ژن را پرزنت می کند به لنفوسیت و مرحله ی که توضیح دادیم اتفاق می افتند و در نهایت افکتور T سل تولید می شود (پاسخ ایمنی در نزدیکترین گره لنفاوی محل ورود آنتی ژن ایجاد می شود). وقتی آنتی ژن وارد گره لنفاوی می شود، عروق و ابران لنفاوی بسته می شوند ولی عروق آوران همچنان بازند و باعث تورم آن عقده لنفاوی می شوند. بعد از ۷-۱۰ روز افکتور T سل ها از طریق رگ و ابران خارج می شوند، عروق لنفاوی به هم متصل می شوند و از طریق توراسیک داکت به خون وارد می شوند.

CTLA-4 با خانواده B7-1 و B7-2 Interaction داده است. تفاوت مهم آن با CD28 این است که این مولکول کمک مهایری است نه کمک تحریکی و سبب آنرژیک می شود و در جلوگیری از بیماری های Autoimmune نقش دارد.

اینترلوکین ۱۲ در طی تولید Th-1 از APC هایی از ایمنی ذاتی تولید می شود. ایمنی ذاتی مشخص می کند چه نوع کمکی از ایمنی سلولی می خواهد. اگر پاتوژن نیاز به فاگوسیت شدن داشته باشد، Th-1 بیشتری تولید خواهد شد.

Th-1 ها دارای T-bet (نوعی فاکتور) هستند که به وسیله آن، نسخه برداری از ژن های اینترلوکین ۱۲ و اینترفرون گاما انجام می شود. در نتیجه پاسخ های ایمنی سلولی را فعال می کنند.

اگر CD4 در زمان فعال شدن، در محیط اطرافش اینترلوکین ۴ موجود باشد، موجب تولید Th-2 خواهد شد. بیشترین میزان تولید اینترلوکین ۴، توسط Th-2 ها انجام می شود.

اٹوزینوفیل ها، ماست سل ها، بازوفیل ها اصلی ترین سلول هایی هستند که از Th-2 کمک می گیرند. این سلول ها تولید اینترلوکین ۴ و ۵ می کنند. Th-2 در مبارزه با پاتوژن هایی مانند انگل ها (مخصوصا نماتودها) نقش دارد.

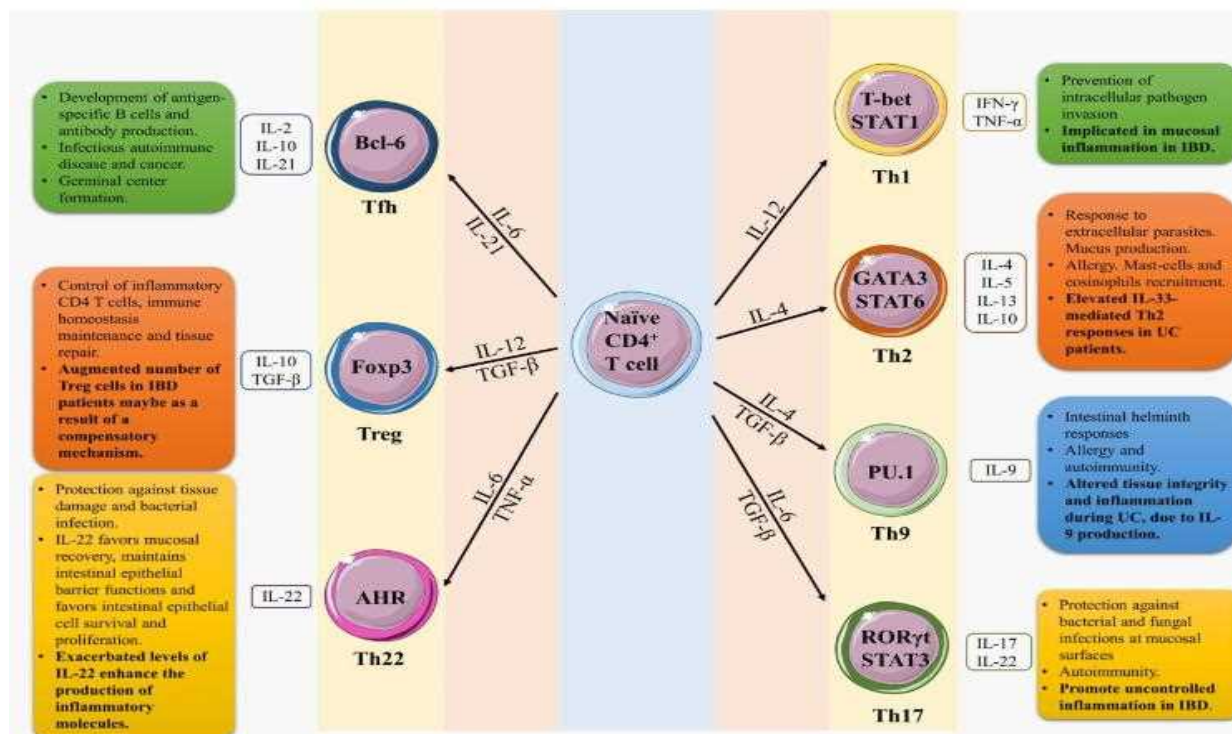
فاکتور رونویسی GATA-3 مهم ترین فاکتوری است که در Th-2 فعال شده و باعث رونویسی از ژن های اینترلوکین ۴ و ۵ در Th-2 می شود. اینترلوکین ۴ اولیه تحت تاثیر STAT6 تولید می شود که نوعی فاکتور رونویسی است.

اگر T cell در زمان فعال شدن در محیط اطراف خود همزمان اینترلوکین ۶ و TGF- β داشته باشد، همزمان این دو سایتوکاین باعث فعال سازی فاکتور رونویسی ROR γ t و تولید Th-17 می شوند. Th-17 ها، بیشترین سایتوکاینی که تولید می کنند، اول اینترلوکین ۱۷ و بعد اینترلوکین ۲۲ است. Th-17 ها، بیشتر از همه نوتروفیل ها را حمایت می کنند.

در برابر باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها، تولید $Th-17$ برای فعال‌سازی نوتروفیل‌ها انجام می‌پذیرد. اگر T cell در هنگام عرضه آنتی‌ژن در در محیط اطراف خود بیشتر حاوی $TGF-\beta$ باشد و اینترلوکین ۶ نداشته باشد، باعث تولید $T-reg$ می‌شود. $T-reg$ تولید اینترلوکین ۱۰ و $TGF-\beta$ (جزو سایتوکاین‌های ضدالتهاب بوده و پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کنند). را بر عهده دارند. این‌ها، فعالیت تمام سلول‌های سیستم ایمنی را سرکوب می‌کنند اعم از $Th-1$ ، $Th-2$ ، $Th-17$ و

فاکتور **FOXP-3** مهم‌ترین فاکتور نسخه‌برداری است که در $T-reg$ ها فعال می‌شود. $Th-9$ (در فعالیت‌های آلرژیک)، $Th-22$ (یک زیرگروه جدیدی که در برابر یک سری باکتری‌های خارج سلولی فعالیت می‌کند)، T فولوکولار هلیپر (زیرگروه کوچکی از T -helper ها که در فولیکول غده لنفاوی هستند و به لنفوسیت B naive کمک می‌رسانند). دیده می‌شود. در روماتوئید آرتریت (نوعی بیماری خودایمنی) فعالیت $Th-1$ ها با فعال کردن ماکروفاژها باعث آسیب به مفاصل می‌شود. در تومورها به‌جای تولید $Th-1$ ، پاسخ‌ها به سمت تولید **$T-reg$** هدایت می‌شود که این $T-reg$ نیز باعث سرکوب ایمنی و عدم مبارزه با تومور می‌شود.

هیچ پاتوژنی نمی‌تواند جلوی پاسخ ایمنی را بگیرد فقط پاسخ ایمنی را به سمتی که به سودش باشد هدایت می‌کند.

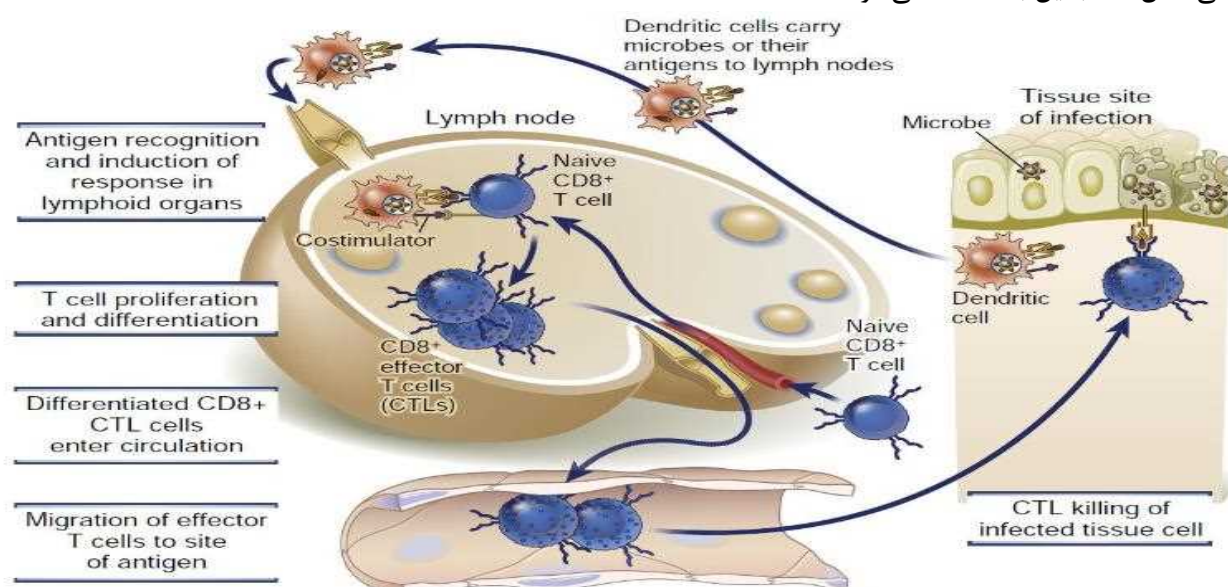


شکل ۴-۱۱: زیرمجموعه‌های T Cell

لنفوسیت T سایتوتوکسیک، پاسخ را در غدد لنفاوی شروع می‌کند. به عنوان مثال فرض کنید ویروس هپاتیت B در کبد است و می‌خواهیم لنفوسیت T CD8 را فعال کنیم. ویروس هپاتیت B به غده لنفاوی نمی‌رسد و لنفوسیت T naive نیز نمی‌تواند وارد کبد شود. ما نیاز به APC حرفه‌ای داریم تا آنتی‌ژن HBV را از کبد به غده لنفاوی ببرد (APC حرفه‌ای مانند دندریتیک سل). این APC ، ویروس را فاگوسیت کرده و به مسیر $MHC-2$ می‌برد و پپتید به $MHC-2$ متصل می‌شود ولی $MHC-2$ نمی‌تواند آنتی‌ژن را به $CD8^+$ ارائه دهد. بنابراین APC حرفه‌ای، به جای فاگوسیتوز ویروس، سلول آلوده به ویروس را فاگوسیتوز می‌کند. (باید این سلول آلوده به ویروس، ابتدا آپوپتوز شود سپس توسط دندریتیک سل، فاگوسیتوز می‌شود). سپس APC حرفه‌ای، آنتی‌ژن را به صورت یک آپوپتوتیک‌بادی دریافت می‌کند و آنتی‌ژن را هم به مسیر $MHC-1$ و هم در مسیر



MHC-2 می‌برد. به این پدیده، **Cross-presentation** می‌گویند. در نتیجه در APC حرفه‌ای، آنتی‌ژن را هم در MHC-2 داریم و هم در مسیر MHC-1 و هنگامی که به غدد لنفاوی می‌رسد، می‌تواند هم $CD4^+$ ها و هم $CD8^+$ ها را فعال کند. APC، سیگنال‌های اولیه و ثانویه را به T cell های naive می‌دهد و سلول افکتور تولید می‌کند. سلول T helper فعال شده می‌تواند سایتوکاین‌هایی مانند اینترلوکین ۲ را تولید کند که روی T سایتوتوکسیک، اثر می‌گذارند و باعث فعال شدن آن می‌شوند (زیرا $CD4^+$ و $CD8^+$ ها به یکدیگر نزدیک هستند). در نتیجه $CD8^+$ فول الکتیویتی می‌شود و علاوه بر Proliferation، دچار Differentiation نیز می‌گردد و به CTL تبدیل می‌شود. لنفوسیت T وقتی که Naive هست، $CD8^+$ نامیده می‌شود و وقتی فعال شد تبدیل به CTL می‌شود.

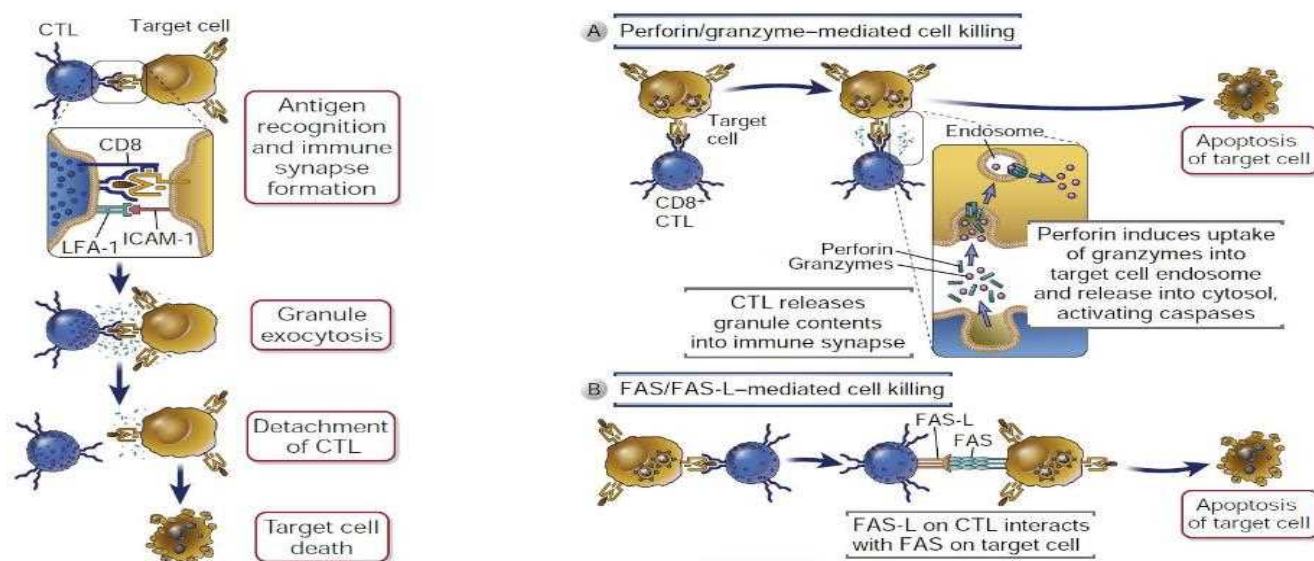


شکل ۵-۱۱: فازهای تحریک و تاثیرگذاری پاسخ‌های $CD8^+$ T Cell

هر آپوپتوتیک‌بادی دارای قسمتی از DNA شکسته شده سلول آسیب‌دیده، قسمتی از سیتوپلاسم و بخشی از غشای سلولی است که توسط APC حرفه‌ای فاگوسیتوز می‌شود. DNA شکسته شده سلول آسیب‌دیده نباید در محیط پخش شود زیرا باعث التهاب خواهد شد. حال CTL وارد کبد می‌شود و دارای دو فرایند برای از بین بردن سلول‌های آلوده است:

۱- ابتدا سلول هدفش را مشخص کرده و سپس توسط Adhesion، مولکول‌ها محکم به سلول هدف می‌چسبند، پس یک مجموعه آنزیم به نام گرانزیم آزاد می‌کند. گرانزیم اگر وارد سلول هدف شود، آن را وادار به آپوپتوز می‌کند. این گرانزیم‌ها از طریق مجاری به نام پرفورین وارد سلول هدف می‌شوند. مولکول‌های پرفورین ساخته شده توسط CTLها، سیلندری ایجاد می‌کنند (همان مجاری پرفورین).

۲- بعضی از سلول‌های هدف می‌توانند در سطح‌شان گیرنده FAS داشته باشند. همه $CD8^+$ های فعال شده دارای گیرنده FAS هستند؛ پس اگر سلول هدف گیرنده FAS داشته باشد، اتصال لیگاند FAS به گیرنده FAS، باعث القای واکنشی می‌شود که شروع آپوپتوز است.



شکل ۶-۱۱: مراحل و مکانیزم‌های لیز سلول هدف به کمک $CD8^+$ T Cell

سلول‌های $TH1$ ، سلول‌هایی هستند که فاکتور نسخه‌برداری T-bet دارند و به کمک آن، ژن‌های اینترفرون گاما و TNF را نسخه‌برداری می‌کنند و به سبب آن می‌توانند به خوبی پاسخ‌های ایمنی سلولی را فراهم کنند. اگر زمانی که لنفوسیت T فعال می‌شود، در محیط به جای $IL4$ ، $IL12$ حضور داشته‌باشد، این لنفوسیت T به گروه لنفوسیت‌های $TH2$ تمایز می‌یابد. لنفوسیت‌های $TH2$ تولیدکننده اصلی $IL4$ خواهند بود و موجب کمک به سلول‌های عامل ایمنی‌ذاتی می‌شوند. به عنوان مثال در مبارزه با انگل‌ها که ائوزینوفیل مسئول است، لنفوسیت‌های $TH2$ کمک می‌رسانند. فاکتور نسخه‌برداری فعال‌شده در این سلول‌ها، «gata3» است. اگر یک لنفوسیت naïve در حین فعال‌سازی در تماس با $IL6$ و $TGF-\beta$ قرار بگیرد، موجب فعال‌سازی یک فاکتور نسخه‌برداری به نام «تورگاماتی» می‌شود. به این دسته از لنفوسیت‌ها، $TH-17$ می‌گویند. بیشترین سایتوکاین تولیدشده توسط آن‌ها $IL17$ و $IL22$ است و به کمک نوتروفیل‌ها می‌روند. اگر لنفوسیت در حین فعال‌سازی در تماس با $TGF-\beta$ باشد، لنفوسیت T-reg تمایز می‌یابد که $TGF-\beta$ و $IL-10$ تولید می‌کند که ضدالتهابی و سرکوبگر هستند.

$TH-9$ در آلرژی نقش دارد. T-follicular helper، در فولیکول غدد لنفاوی حضور دارد و به لنفوسیت B کمک می‌کنند. در تماس با بیماری‌ها پاسخ‌های ایمنی نقش دارند مانند آلزایمر، سکت‌های قلبی و مغزی و... در درمان بیماری‌ها نقش شناسایی سلولی ایمنی در پاسخ فعال است که در روند فعالیت این سلول‌ها تاثیر می‌گذارد. در بیماری روماتیسم، $TH1$ ‌ها با فعال کردن ماکروفاژها، موجب آسیب به مفاصل می‌شوند. پاسخ‌های ایمنی در مرزهای لنفاوی ثانویه صورت می‌گیرند مانند غدد لنفاوی. لنفوسیت‌های T- $CD8$ هم در همین قسمت پاسخ خود را شروع می‌کنند. در اینجا سلول‌های APC pro آنتی‌ژن‌هایی مانند HBV را از کبد به غدد لنفاوی حمل می‌کنند. سلول‌های APC از طریق مسیر MHC-2 آنتی‌ژن را می‌برند؛ از این مسیر توانایی ارائه آن به لنفوسیت T- $CD8$ وجود ندارد.

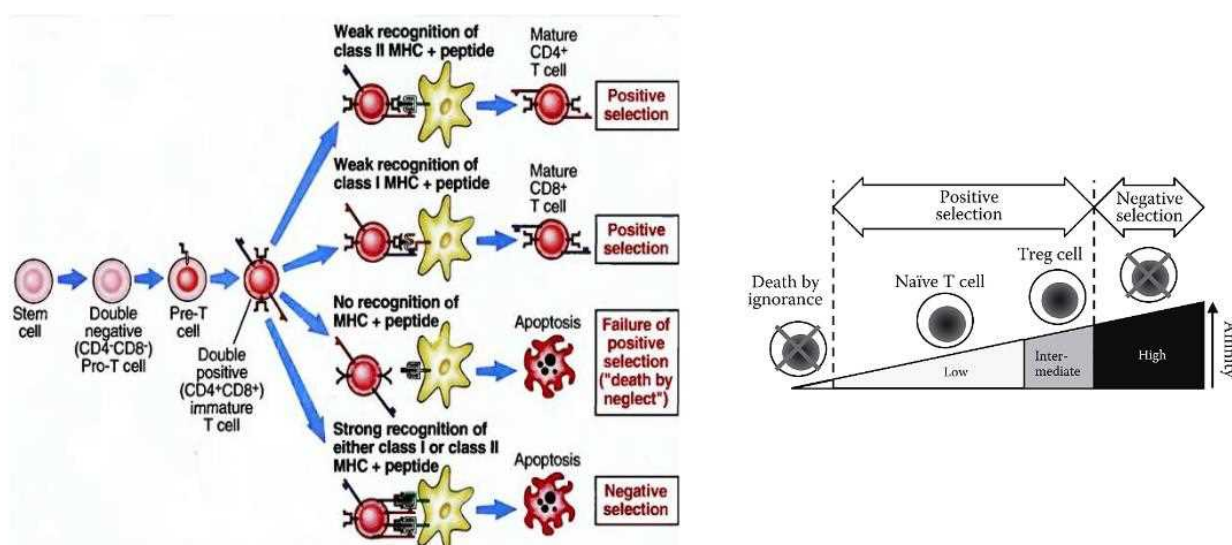
با آپوپتوز شدن هیپاتوسیت، سلول APC آن را حمل کرده و از طریق هر دو مسیر MHC-1 و MHC-2 انتقال می‌دهد که به آن، Cross-presentation می‌گویند. APC با ورود به غدد لنفاوی می‌تواند لنفوسیت‌های $TGF-\beta$ را تحریک کند. سلول‌های Effector با تحریک تبدیل به CTL می‌شوند. حالا سلول‌های $CD-8$ می‌توانند وارد کبد شوند و سلول‌های کبدی آلوده را از بین ببرند. از طریق دو فرایند می‌تواند Cytotoxicity داشته باشند.



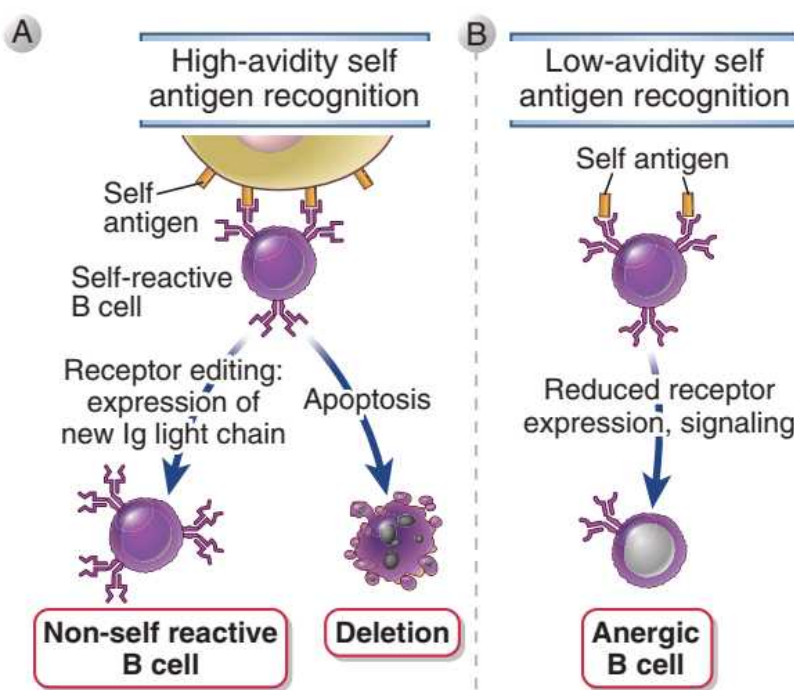
در مکانسیم اول ابتدا سلول را شناسایی کرده و محکم به آن متصل می‌شود. پس آنزیم‌هایی به نام گرانزیم تولید کرده و این آنزیم‌ها از طریق مجاری به نام پرفورین وارد سلول می‌شوند. گرانزیم باعث آپوپتوز سلول می‌شود.

در مکانسیم دوم برخی سلول‌های آلوده روی سطح خود گیرنده‌هایی دارند که توسط FAS ligand موجود روی لنفوسیت، سیگنال‌هایی را به آن منتقل می‌کند که موجب راه‌اندازی فرایند آپوپتوز می‌شود.

شکل‌های زیر توسط استاد تدریس نشده و صرفاً در انتهای پاور استاد به آن اشاره شده است. توصیه می‌شود پس از مطالعه مبحث تحمل ایمنی (جلسه ۱۲) به این شکل‌ها رجوع شود.



شکل ۷-۱۱



شکل ۸-۱۱

نمونه سوالات جلسه یازدهم

۱- در روند تمایز لنفوسیت T سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن با ترشح منجر به تمایز سلول‌های $CD4^+$ به می‌شوند.

- (۱) اینترفرون گاما و Th1
(۲) اینترفرون گاما و Th2
(۳) اینترلوکین ۱۲ و Th2
(۴) اینترلوکین ۱۲ و Th2

۲- کدام مورد در رابطه با MHC، درست است؟

- (۱) MHC-1 آنتی ژن را به لنفوسیت‌های $CD8^+$ ارائه می‌کند.
(۲) MHC-1 آنتی ژن‌های خارج سلولی را به لنفوسیت‌ها ارائه می‌کند.
(۳) MHC-2 بر روی تمام سلول‌های هسته‌دار بدن بیان می‌شود.
(۴) پلی مورفیسم در MHC-1 مربوط به زنجیره بتا ۲ میکروگلوبین است.

۳- در دفاع بر ضد کرم‌های انگلی، سلول‌های با تولید موجب فعال شدن ائوزینوفیل‌ها می‌شوند.

- (۱) IL4 – Th1
(۲) IL5 – Th1
(۳) IL4 – Th2
(۴) IL5 – Th2

۴- کدام گروه از سلول‌های زیر، به فعال سازی نوتروفیل‌ها و مبارزه علیه باکتری‌های خارج سلولی، کمک می‌کند؟

- (۱) Th17
(۲) Th1
(۳) Th2
(۴) T reg

۵- محل نهایی تمایز و بلوغ لنفوسیت‌های T کجاست؟

- (۱) تیموس
(۲) مغز استخوان
(۳) طحال
(۴) پلاک‌های پی‌یر

۶- همه سلول‌های زیر در ایمنی اختصاصی شرکت دارند. بجز؟

- (۱) T cell
(۲) B cell
(۳) NKC
(۴) plasma cell

۷- مولکول MHC، در کدامیک از موارد زیر دخالتی ندارد؟

- (۱) دفع پیوند
(۲) ابتلا به بیماری‌های خودایمنی
(۳) شناسایی خودی از بیگانه
(۴) عرضه آنتی ژن به B cell

۸- لنفوسیت $CD8^+$ T، با تمام روش‌های زیر در تخریب سلول آلوده مشارکت می‌کند بجز؟

- (۱) پرفورین
(۲) آپوپتوز
(۳) گرانزیم
(۴) فعال کردن ماکروفاژ

۹- نخستین سیگنال برای فعال شدن لنفوسیت‌های T، کدام است؟

- (۱) کمپلکس پپتید – MHC
(۲) اینترلوکین ۲
(۳) CD28
(۴) CD4 و CD8

۱۰- در سرطان کولون، میزان بیان مولکول MHC-1 کاهش می‌یابد. در این شرایط کدام سلول می‌تواند نقش اساسی در دفاع علیه سلول فوق ایجاد کند؟

- (۱) سلول کشنده طبیعی
(۲) لنفوسیت T کشنده
(۳) لنفوسیت T کمکی
(۴) نوتروفیل

۱۱- تعداد کدام سلول با پیری در بدن، کاهش پیدا می‌کند؟

- (۱) Naive T cell
(۲) Memory T cell
(۳) ماکروفاژ
(۴) T-regulator



۱۲- نشانگر مشخصه لنفوسیت های T، کدام است؟

CD3 (۱) CD19 (۲) CD14 (۳) CD16 (۴)

۱۳- کدامیک از ابزارهای T-cytotoxic، برای سلول کشی، می تواند در فروتنظیمی پاسخ این سلول نیز موثر باشد؟

(۱) پرفورین (۲) گرانزیم (۳) گرانولایزین (۴) FAS-L

۱۴- Missing self، روش شناسایی کدام سلول است؟

(۱) سلول کشنده طبیعی (NKC) (۲) B1 cell (۳) γ T cell (۴) M cell

۱۵- فردی در مراحل پیشرفته تومور ریه قرار دارد. افزایش کدام دسته از T cell در خون فرد قابل رویت است؟

(۱) Th1 (۲) Th17 (۳) Th2 (۴) I T reg

۱۶- کدام مورد در رابطه با سیگنال دوم برای فعال شدن لنفوسیت ها درست است؟

(۱) اختصاصی آنتی ژن است. (۲) همیشه همزمان با سیگنال اول است. (۳) به کمک Co-receptor انتقال می یابد. (۴) همان سیگنال Co-stimulatory است.

۱۷- سلول T-reg قادر به تولید کدامیک از سایتوکاین های زیر است؟

(۱) اینترلوکین ۹ (۲) اینترلوکین ۱۷ (۳) اینترفرون گاما (۴) $TGF-\beta$

۱۸- سلول موثر در شناسایی کمپلکس پپتید و MHC-1 کدام است؟

(۱) T cell $CD4^+$ (۲) T cell $CD8^+$ (۳) T- regulatory (۴) T- belper

۱۹- در مقایسه TCR و BCR، کدام مورد درست است؟

(۱) هر دو گیرنده از تنوع گسترده برخوردار هستند. (۲) هر دو می توانند به همراه هم در سطح یک سلول مشاهده شوند. (۳) BCR، برای شناسایی آنتی ژن نیازمند MHC است. (۴) TCR در فرم ترشحی قابلیت بیشتری دارد.

۲۰- کدام سلول در فروتنظیمی پاسخ های ایمنی نقش دارد؟

(۱) Th1 (۲) Th2 (۳) Th17 (۴) T reg

۲۱- کدام مورد ابزار کشندگی سلول محسوب نمی شود؟

(۱) پرفورین (۲) CTLA4 (۳) گرانزیم (۴) گرانولیزین

۲۲- مهم ترین سایتوکاین های مترشحه از T-reg کدام است؟

(۱) $TGF-\beta/IL-10$ (۲) $IL-17/TNF-\alpha$ (۳) $IL-4/IL-13$ (۴) $INF-\gamma/IL-12$

۲۳- کدامیک از سلول های زیر، یک Innate lymphoid cell محسوب نمی شود؟

(۱) لنفوسیت B1 (۲) لنفوسیت گاما - دلتا (۳) NKC (۴) Th17

۲۴- حداکثر وزن تیموس چه زمانی از مقطع زندگی انسان است؟

(۱) زمان تولد (۲) دوران کودکی (۳) دوران بلوغ (۴) دوران سالمندی

۲۵- کدام سایتوکاین در سرکوب سلول های عرضه کننده آنتی ژن، نقش دارد؟

(۱) IL-2 (۲) IL-6 (۳) IL-10 (۴) IL-12

۲۶- کدام دو سایتوکاین اثر مهارى روى يکديگر دارند؟

(۱) IFN-gamma و IL-1 (۲) IL-1 و IL-5 (۳) IFN-gamma و IL-4 (۴) IL-4 و IL-5

۲۷- عرضه متقاطع آنتی ژن (Cross presentation)، در کدام سلول ایمنی دخالت دارد؟

(۱) لنفوسیت‌های T کمکی (۲) لنفوسیت‌های T CDS⁺ (۳) لنفوسیت‌های B (۴) لنفوسیت‌های T با گیرنده γ

۲۸- تولید کدام سایتوکاین می‌تواند به نفع سلول‌های سرطانی باشد؟

(۱) IL-2 (۲) IL-12 (۳) TGF-β (۴) TGF-α

۲۹- کدام سایتوکاین در القای تمایز سلول‌های T helper 1 نقش دارد؟

(۱) IL-2 (۲) IL-4 (۳) IL-10 (۴) IL-12

۳۰- کدامیک از مولکول‌های زیر، Co-stimulator محسوب می‌شود؟

(۱) CD80 (۲) TCR (۳) CD3 (۴) MHC

۳۱- کدامیک از مولکول‌های زیر، سبب مهار پاسخ ایمنی می‌شود؟

(۱) CD40 (۲) CD28 (۳) CD40L (۴) CTLA-4

۳۲- کدام مولکول در سطح لنفوسیت فعال T وجود ندارد؟ (دندان پزشکی اسفند ۹۴ - قطب شیراز)

(۱) MHC

(۲) CD40L

(۳) CD34

(۴) CD3

۳۳- سیگنال کمک تحریکی سلول T از طریق کدام برهم‌کنش تامین می‌شود؟ (پزشکی اسفند ۹۳ - قطب تبریز / دندان پزشکی

اسفند ۹۴ - قطب شیراز / دندان پزشکی اسفند ۹۵ - قطب شمال / پزشکی اسفند ۹۵ - مشترک کشوری / پزشکی و دندان پزشکی

اسفند ۹۶ - قطب شمال، اصفهان، کرمان، تهران)

(۱) ICAM1-LFA1

(۲) B7-CD28

(۳) MHC-TCR پپتید

(۴) MHC-CD8/CD4

۳۴- فقدان کدامیک از اتصال‌های زیر موجب اختلال در فعال شدن لنفوسیت‌های T می‌شود؟ (دندان پزشکی شهریور ۹۴ - قطب

شمال)

(۱) B7-CTLA4

(۲) B7-CD28

(۳) CCL19-CCR7

(۴) B7-CD40



۳۵- کدام یک از مولکول‌های زیر دارای نقش مهارى است؟ (پزشكى شهريور ۹۴ - قطب شيراز / پزشكى اسفند ۹۴ - قطب تبريز / دندان پزشكى اسفند ۹۵ - قطب تبريز)

(۱) CE28

(۲) B7

(۳) CTLA-4

(۴) CD3

۳۶- کدام یک از مولکول‌های زیر در مکانیسم آلرژی و عملکرد سلول‌های T تنظيمى نقش دارند؟ (پزشكى اسفند ۹۴ - قطب اهواز)

(۱) CD28

(۲) CTLA-4

(۳) CD40L

(۴) LFA-2

۳۷- کدام یک از مولکول‌های زیر در جلوگیری از فعال شدن Autoreactive T Cells نقش دارد؟ (دندان پزشكى اسفند ۹۴ - قطب شمال)

(۱) CD3

(۲) CTLA4

(۳) CD45

(۴) CD28

۳۸- همه گزینه‌های زیر در مورد سلول‌های T سيتوتوكسيك صحيح است، به جز؟ (پزشكى شهريور ۹۴ - قطب شيراز)

(۱) وجود مولکول CD8 بر سطح آنها

(۲) شناسایی آنتی‌ژن در کنار مولکول‌های MHC-1

(۳) توانایی تولید سایتوکاین‌های متنوع به مقدار زیاد

(۴) کمتر بودن درصد آنها در خون محیطی از سلول‌های T كمكى

۳۹- نقطه اشتراك دو نوع رسيپتور α/β و δ/γ سلول‌های لنفوسیت T در چیست؟ (پزشكى شهريور ۹۵ - قطب تهران)

(۱) زنجیره CD3 δ

(۲) مولکول کامل CD3

(۳) زنجیره CD3 γ

(۴) زنجیره CD3 ϵ

۴۰- نحوه‌ی افتراق سلول‌های Th1 از Th2 مبتنى بر کدام یک از موارد زیر است؟ (پزشكى اسفند ۹۴ - قطب همدان)

(۱) الگوی ترشح سایتوکاین

(۲) داشتن مارکر CD4

(۳) داشتن مارکر CD25

(۴) بیان مولکول MHC

۴۱- کدامیک از موارد زیر جزء نقش‌های سلول $Th2$ در بروز واکنش‌های آلرژیک محسوب نمی‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۷ - قطب آزاد/ پزشکی اسفند ۹۴ - قطب مشهد)

(۱) تولید $IL-5$ جهت افزایش فعالیت ائوزینوفیل‌ها

(۲) تولید $IL-4$ جهت تولید IgE

(۳) تولید $IFN-\gamma$ جهت افزایش فعالیت ماکروفاژها

(۴) تولید $IL-13$ جهت افزایش ترشحات مخاطی

۴۲- مهمترین سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن به سلول‌های T بکر (Naive) کدام است؟ (دندان پزشکی اسفند ۹۴ - قطب شمال/ پزشکی و دندان پزشکی اسفند ۹۵ - قطب تهران/ دندان پزشکی اسفند ۹۶ - قطب شیراز، همدان، زنجان/ دندان پزشکی شهریور ۹۸ - قطب شمال)

(۱) سلول‌های دندریتیک

(۲) مونوسیت

(۳) لنفوسیت T

(۴) ماکروفاژ

۴۳- کدامیک از مولکول‌های سطحی زیر سبب انتقال پیام منفی به لنفوسیت‌های T می‌گردد؟ (دندان پزشکی اسفند ۹۶ - قطب شمال، اصفهان و کرمان)

(۱) $CD3$

(۲) $CD28$

(۳) $PD-1$

(۴) $LFA-1$

۴۴- کدام سایتوکاین در تمایز سلول‌های فعال‌شده T به سلول اجرایی $Th1$ نقش دارد؟ (دندان پزشکی اسفند ۹۷ - مشترک کشوری)

(۱) اینترلوکین ۱۲

(۲) اینترلوکین ۴

(۳) اینترلوکین ۱۰

(۴) اینترلوکین ۸

۴۵- کدام سلول T اجرایی در مقابل میکروب‌هایی که وارد سیتوپلاسم ماکروفاژ شده‌اند نقش مهم‌تری دارند؟ (پزشکی اسفند ۹۷ - قطب همدان)

(۱) CTL

(۲) $Th17$

(۳) $Th2$

(۴) $Th2$



۴۶- نقش سلول های TH17 چیست؟ (پزشکی و دندان پزشکی اسفند ۹۷ - قطب تبریز)

- ۱) تحریک پاسخ های ایمنی علیه میکروب های درون سلولی
- ۲) تحریک التهاب نوتروفیلی علیه باکتری های خارج سلولی و قارچ ها
- ۳) تحریک پاسخ های اختصاصی در مقابل کرم های انگلی
- ۴) مهار و تنظیم پاسخ های ایمنی در سطوح مخاطی

۴۷- کدامیک از زیرگروه های لنفوسیت T کمکی، نقش مهمی در بیماری های التهابی ایفا نموده و شاخص ترین سایتوکاین تولید شده توسط آن چه نام دارد؟ (دندان پزشکی اسفند ۹۷ - قطب مشهد)

۱) TG-B,IL-6/Th2

۲) IL-17/Th17

۳) IL-4/Th2

۴) IFN-y/Th1

۴۸- فعال کردن ماکروفاژ و تاثیر در تولید IgG جزء خصوصیات کدام زیررده از سلول های T است که نقش مهمی را در پاسخ دفاعی در برابر میکروب های داخل سلولی برعهده دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۷ - قطب مشهد)

۱) TH1

۲) TH2

۳) TH17

۴) Treg

۴۹- تحریک آنتی ژنیک سلول های T CD4+ در حضور اینترلوکین-۴ سبب تمایز این سلول ها به کدامیک از سلول های زیر می گردد؟ (پزشکی کلاسیک شهریور ۹۸ - قطب کرمان)

۱) Th17

۲) Th2

۳) Th1

۴) Treg

۵۰- مرحله ی نهایی تمایز سلول های CD8+ کدامیک از گزینه های زیر است؟ (پزشکی کلاسیک شهریور ۹۸-قطب اصفهان)

۱) Th17

۲) NK Cell

۳) Th1

۴) CTL

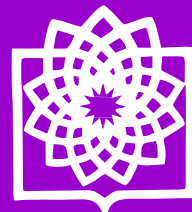
۳	سوال ۳۵
۲	سوال ۳۶
۲	سوال ۳۷
۳	سوال ۳۸
۲	سوال ۳۹
۱	سوال ۴۰
۳	سوال ۴۱
۱	سوال ۴۲
۳	سوال ۴۳
۱	سوال ۴۴
۱	سوال ۴۵
۲	سوال ۴۶
۴	سوال ۴۷
۱	سوال ۴۸
۲	سوال ۴۹
۴	سوال ۵۰

۲	سوال ۱۸
۱	سوال ۱۹
۴	سوال ۲۰
۲	سوال ۲۱
۱	سوال ۲۲
۴	سوال ۲۳
۳	سوال ۲۴
۳	سوال ۲۵
۳	سوال ۲۶
۲	سوال ۲۷
۳	سوال ۲۸
۴	سوال ۲۹
۱	سوال ۳۰
۴	سوال ۳۱
۳	سوال ۳۲
۲	سوال ۳۳
۲	سوال ۳۴

۳	سوال ۱
۱	سوال ۲
۴	سوال ۳
۱	سوال ۴
۱	سوال ۵
۳	سوال ۶
۴	سوال ۷
۴	سوال ۸
۱	سوال ۹
۱	سوال ۱۰
۱	سوال ۱۱
۱	سوال ۱۲
۴	سوال ۱۳
۱	سوال ۱۴
۴	سوال ۱۵
۴	سوال ۱۶
۴	سوال ۱۷

مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

Immunology
Immunology
Immunology
Immunology

جلسه ۱۲

دکتر کریمی

استاد:

جزوه این جلسه توسط استاد نگارش و ویرایش شده است.

علیرضا نجاری

علیرضا اسدی، صدرا سلامی

صفحه آرایی:

با تشکر از:



به نام خدا

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 می دهند را توضیح دهد.
۴. روش برقراری تولرانس محیطی در برابر سلول‌های T انسان را توضیح دهد.

فهرست

- ۲.....منابع
- ۲.....اهداف آموزشی
- ۳.....کلیات
- ۴.....گذار از تیموسیت تا سلول T بالغ
- ۶.....برقراری تحمل در سلول‌های T در محیط

کلیات

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

محیطی که انسان در آن زندگی می‌کند، مملو از ملوکول‌ها (آنتی ژن‌ها) می‌است که عده زیادی از این ملوکول‌ها، جزئی از ساختار عوامل مهاجم هستند. طبیعتاً تعداد قابل توجهی از ملوکول‌های 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 ملوکول‌هایی 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 ملوکول (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 ملوکول با ساختار سه بعدی مشخص و خاص است. البته ملوکول‌هایی 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 ملوکول‌هایی که بخشی از ساختار بدن انسان را تشکیل می‌دهند، اتصال برقرار کنند. نتیجه این اتصال، تحریک سیستم ایمنی در برابر آن ملوکول، هدایت پاسخهای مخرب سیستم ایمنی بسوی آن ملوکول و تخریب بافت خودی حامل آن ملوکول خواهد بود. به عبارت دیگر، سیستم ایمنی در عین اینکه باید سلول‌های دفاعی ضد آنتی ژن‌های بیگانه را تولید، ذخیره و حفظ کند، سلول‌هایی را که بالقوه می‌توانند با اجزای ساختار بدن واکنش دهند (= سلول‌های اتوراکتیو^۱)، 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 ملوکول‌های 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، ملوکول‌های 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 ملوکول‌ها، به تیموس و مغز استخوان راه می‌یابند. در واقع از نظر تئوری، این دو مکان، موزه‌ای هستند که مجموعه‌ای از این ملوکول‌ها (یعنی ملوکول‌ها یا همان آنتی ژن‌های خودی) را در خود نگاه می‌دارند. سلول‌های در حال رشد و تکامل، وقتی که در تماس با این ملوکول‌ها قرار می‌گیرند، با گیرنده‌های خود امکان اتصال با این ملوکول‌ها را امتحان می‌کنند: هر سلولی که با استفاده از گیرنده خود بتواند با یکی از این ملوکول‌ها اتصال محکمی برقرار کند، در واقع سلولی است که بالقوه می‌تواند به آن ملوکول/آنتی ژن خودی متصل شده و در آینده، مقدمات حمله سیستم ایمنی سلولی به آن ملوکول 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:

^۱ Autoreactive cells



- برخی از بافت ها از طریق انتشار تغذیه می کنند و بطور مستقیم با رگهای خونی در تماس نیستند. در واقع چنین بافتیهایی 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 لمفوییدی 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 بر جای 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.

^۱ Complete Di George syndrome

^۲ Thymectomy

^۳ Atrophy

^۴ T cell receptor

^۵ 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، مرحله‌ای است که طی آن، اگر سلول‌ها دارای گیرنده‌هایی (TCR) باشند که بوسیله آنها ملکول‌های MHC خودی را شناسایی کنند، حفظ می‌شوند (=گزینش مثبت)؛ و اگر دارای گیرنده‌هایی (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.

^۱ Progenitor cell

^۲ Self-tolerant

^۳ Self-restricted

^۴ Single positive

^۵ Lineage commitment

^۶ Double negative (DN)

^۷ 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- ره‌اشدن 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 مهار کننده‌ای 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

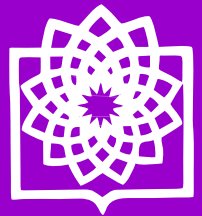
⁶ Transforming growth factor- beta

⁷ T regulatory cells (T reg)

⁸ Multisystem autoimmune disease

مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

Immunology
Immunology
Immunology
Immunology

جلسه ۱۳

دکتر شعبانی

مهدی شاکری

محمد رضا پناهلو، مهدی پناهی، امیرحسین قاسمی،

ملیکا ناظم زادگان، زهرا یوسفی پور

پارسا سعیدی، صدرا سلامی، ملیکا ناظم زادگان

امیرحسین مجیدی

کیوان توکلی، امیرحسین قاسمی، مهدی مرجانی

علیرضا نجاری

استاد:

مسئول جزوه:

نویسندگان:

ویراست علمی:

ویراست ادبی:

تایپ:

صفحه آرایی:

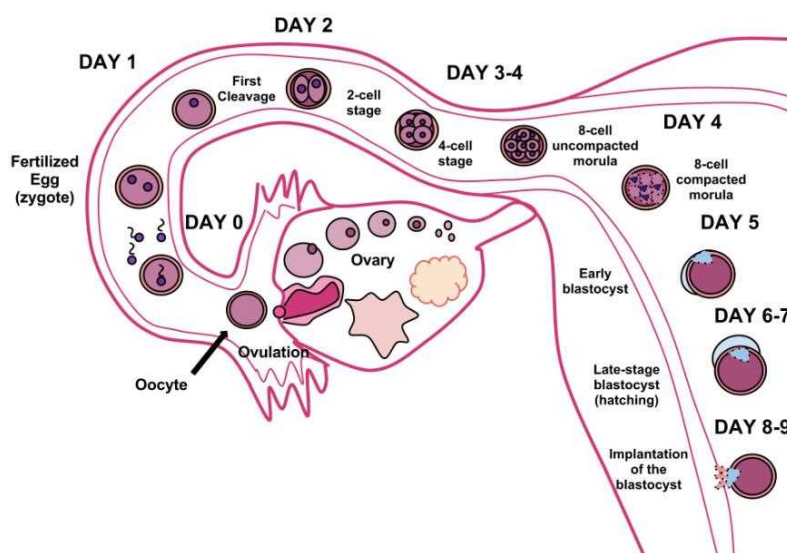


به نام دانای حکیم - جلسه سیزدهم

ایمنی حاملگی:

این جلسه در ارتباط با مباحث ایمونولوژیک مادر و جنین بحث خواهیم کرد. سال‌هاست که مشخص شده فرایند بارداری و رشد جنین نیز به نوبه خود تحت تاثیر علم ایمنی‌شناسی قرار می‌گیرد و البته شواهد و نمونه‌هایی نیز موجود است که به دلیل پاسخ‌ها و فعالیت‌های متاثر از ایمنی حین بارداری، متأسفانه باعث سقط جنین می‌شوند.

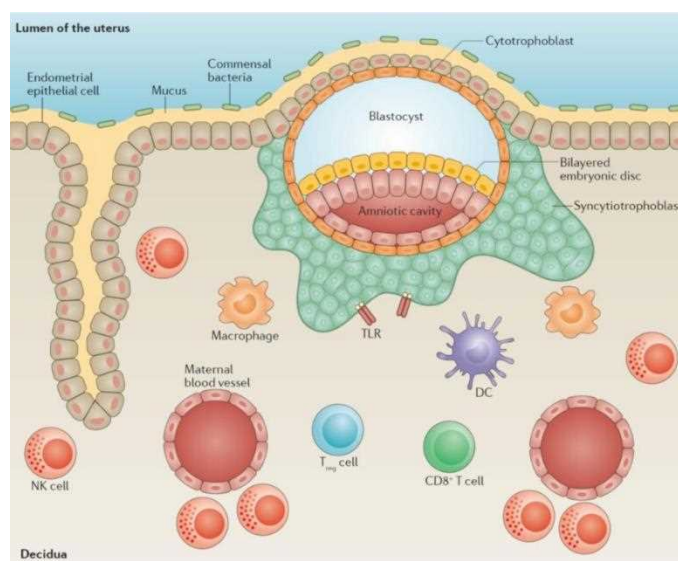
سوال اصلی اینجاست که با در نظر گرفتن این موضوع که جنین تشکیل شده، نیمی از ژن‌های خود را از مادر و نیمی را از پدر دریافت کرده است (طبیعتاً نیمی از ژن‌های مولکول‌های پلی‌مورف MHC را از مادر و نیمی دیگر را از پدر دریافت کرده)، چگونه تحت تاثیر دستگاه ایمنی مادر قرار نمی‌گیرد؟ در واقع مولکول‌های مادری طبیعتاً مورد پاسخ قرار نمی‌گیرند، اما چگونه مولکول‌های پدری به عنوان آنتی‌ژن بیگانه، تحت پاسخ ایمنی قرار نمی‌گیرند و جنین به صورت نوزاد متولد می‌شود؟ در واقع ما می‌خواهیم بفهمیم چه فرایندهایی جلوی این رد شدن یا Rejection را می‌گیرند؟



شکل ۱-۱۳: development اولیه جنین

مادر و جنین ارتباط تنگاتنگ خونی تغذیه‌ای باهم دارند و قطعاً این ارتباط موجب فعال شدن مجموعه‌ای از فرایندها در دوران بارداری می‌شود. در جنین‌شناسی خواندیم که بعد از لقاح، بلاستوسیست تشکیل می‌شود که از لحاظ اندازه نسبتاً بزرگ است (حدود ۰/۱ تا ۰/۲ میلی‌متر). در بلاستوسیست ما توده‌ای به همراه مجموعه‌ای از سلول‌های پوشاننده آن داریم. به این توده، **Inner cell mass** گفته می‌شود که اندام‌های جنین از این قسمت تشکیل می‌شود. مجموعه پوشاننده این حفره، تحت عنوان تروفوبلاست نام دارد که حفره بلاستوسیست (cavity Blastocyst) را پوشش می‌دهد. هنگام جایگزینی در دیواره رحم یا آندومتر، برهم‌کنشی بین تروفوبلاست و دیواره رحم وجود دارد؛ این ارتباط فیزیکی و مکانیکی می‌باشد. با مشاهده متوجه خواهیم شد دیواره رحم در دوران بارداری مشابه حالت عادی (غیربارداری) نیست و تغییراتی پیدا کرده است. در واقع فرایند دسیدوالیزاسیون (decidualization) در آن اتفاق افتاده است و دسیدوا به وجود آمده است که بستری برای جایگزینی و

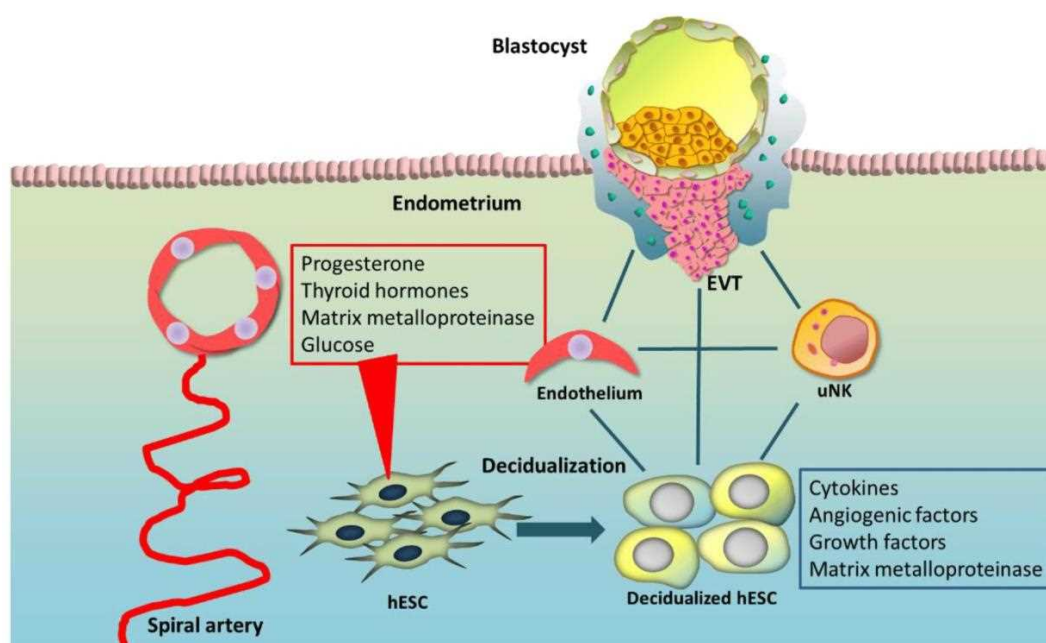
قرارگیری جنین و تشکیل جفت است. در واقع در این دیواره رحم هم **Cellular modification** و هم **Vascular alteration** اتفاق افتاده است. یعنی هم تغییر در سلول‌ها و هم تغییر در رگ‌های خونی.



شکل ۲-۱۳

به دیواره رحم آماده پذیرش بلاستوسیت دسیدوا می‌گویند.

سلول‌های Human endometrial stromal cell تحت تاثیر پروژسترون، هورمون‌های تیروئیدی، ماتریکس متالوپروتئینازها و گلوکز در فرایند دسیدوالیزاسیون موثر بوده و این سلول‌های مذکور، موادی مانند سایتوکاین‌ها، آنژیوژنین فاکتورها، فاکتورهای رشد و ماتریکس متالوپروتئینازهایی را آماده می‌کنند که می‌توانند سلول‌های ایمنی روی دیواره رحم را همراه با بلاستوسیت، تغییر دهند.



شکل ۳-۱۳: Human endometrial stromal cell decidualization



از زمان لقاح تا زمانی که جایگزینی می‌خواهد انجام شود، تقسیم توده سلولی جنین مشاهده می‌شود. هنگامی که Attachment رخ می‌دهد، بازهم تاثیری از فرایندهای ایمنی مشاهده می‌شود. مجموعه‌ای از مولکول‌های سلکتین به نام L-selectin در سطح سلول‌های تروفوبلاست و گیرنده این مولکول L-selectin ligand در سطح سلول‌های پوششی رحم، بیان می‌شود. Selectin ها و Integrin ها در التهاب دخیل هستند و موجب ارتباط بین سلول‌ها می‌شوند. اینجا هم تروفوبلاست از طریق همین سلکتین ارتباط خودش را برقرار می‌کند و یک Adhesion یا Attachment در حال انجام است و در ادامه آن به ترتیب: Invasion، penetration و Decidualization در حال وقوع است. هنگام وقوع Attachment از سمت تروفوبلاست، مجموعه‌ای از سلول‌های بسیار مهم، به نام Cytotrophoblast cell وجود دارند.

دقت کنید که سلول‌های Inner cell mass برای بدن مادر نیمه بیگانه هستند؛ لذا یکی از مجموعه‌هایی که این محافظت را از جنین انجام می‌دهد (تا توده درونی آسیب نبیند) همین Cytotrophoblast ها هستند که بین جنین و رحم قرار می‌گیرند. در کنار این سلول‌ها، سلول‌های دیگری به نام سن‌سی‌شیوتروفوبلاست‌ها حضور دارند که فضا را برای جایگیری بلاستوسیت در رحم با تهاجم باز می‌کنند. در ادامه لایه‌های سن‌سی‌شیوتروفوبلاست در حال وسیع شدن بوده و مرز بین جنین و مادر در حال شکل‌گیری است.

به طور خلاصه ۴ مرحله تهاجم جنین به اندومتر رحم به صورت زیر می‌باشد.

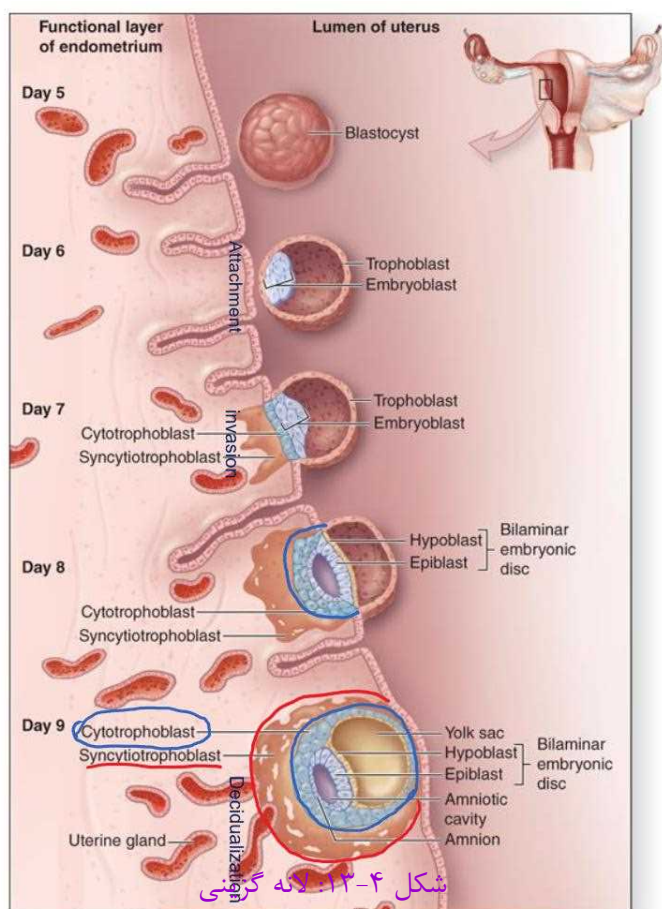
۱- implantation

۲- adhesion: در این مرحله سلکتین وارد عمل می‌شود.

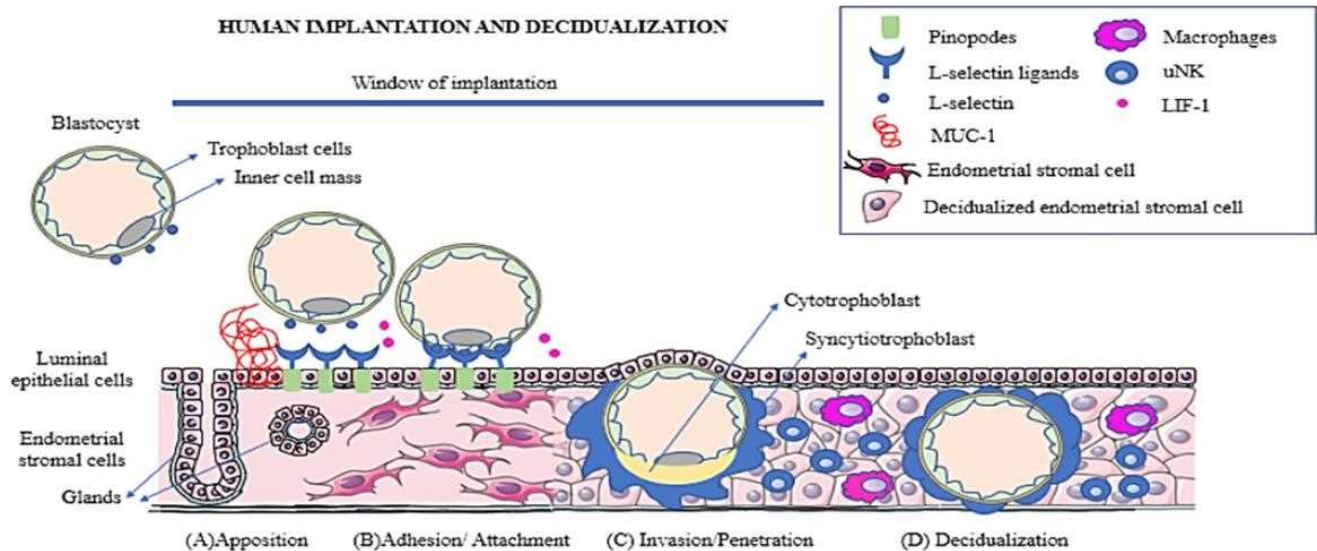
۳- invasion: در این مرحله سایتوتروفوبلاست‌ها سدی بین آندومتر و بلاستوسیت درست می‌کنند و در کنار این سلول‌ها سن‌سی‌شیوتروفوبلاست توده بزرگتری را ایجاد می‌کند و به تهاجم و پیشروی ادامه می‌دهد.

۴- decidualization

کمی که جلوتر برویم، سایتوتروفوبلاست کاملاً جنین را احاطه کرده و سن‌سی‌شیوتروفوبلاست تا حد امکان راه را باز کرده و جنین کاملاً در دیواره رحم قرار می‌گیرد. این‌ها علاوه بر محافظت از جنین، در انتقال مواد غذایی با ساختارهای خاص خود نقش دارند و این ارتباط بین مادر و جنین، تنظیم‌شده و دوطرفه است. با رشد جنین نیازهای جنین افزایش پیدا می‌کند. این نیازها شامل مواد غذایی، گازهای تنفسی و ... هستند. یکی از مهم‌ترین عوامل تضمین‌کننده بقای جنین، تشکیل ارتباط خونی موثر بین مادر و جنین است.



شکل ۴-۱۳ لانه گزینی



شکل ۵-۱۳: مراحل لانه گزینی

در تکامل جنین، روز به روز نیاز آن به تغذیه و اکسیژن بیشتر می‌شود که این نیاز، با تکامل متناسب عروق خونی مادر و جنین رفع خواهد شد. جنین در داخل دیواره رحم جایگذاری شده و سرخرگ‌های مارپیچی (**Spiral arteries**) موجود در رحم مادر، نقش مهمی در این فرایند دارند. سلول‌هایی به نام **Extravenous trophoblast** به این سلول‌های دیواره رحم حمله کرده و موجب جایگذاری جنین می‌شوند. پیش روی این سلول‌ها می‌تواند تا **Myometer** (بخش عضلانی رحم) ادامه یابد و موجب ایجاد ارتباط عروق خونی رحم با بخشی به نام جفت شود. انجام‌نشدن این فرایند موجب ایجاد مسمومیت در مادران باردار می‌شود که ناشی از افزایش فشار است (شباهت زیادی بین فرایند سرطان و بارداری وجود دارد. مانند رگ‌زایی، نقش برخی مولکول‌ها، فشار بالا در موضع مربوطه و...). در طی بارداری لازم است سطح ایمنی مادر باید در حدی باشد که نه خود مادر آسیب ببیند و نه باعث آسیب به جنین شود. بنابراین بالانسی بین **T cell** ها مثل **TH1** و **TH2** و **TH17** و **T reg** وجود دارد که افزایش هر کدام از این سلول‌ها موجب پاسخ ایمنولوژیکی می‌شود، مثلاً با افزایش **TH2** می‌توان از افزایش بیش‌ازحد التهاب جلوگیری کرد. کنترل این سلول‌ها توسط **T reg** انجام می‌شود.

تغذیه نقش مهمی را در طی بارداری ایفا می‌کند. بارداری فرایندی است که با التهاب آغاز می‌شود و اگر این التهاب اتفاق نیفتد، موجب عدم **Implantation** صحیح خواهد شد.

در نتیجه تغییرات ایمنولوژی، نقش بسیار مهمی در بارداری دارد. در دوران بارداری، برخی بیماری‌های خودایمنی بهبود و برخی وخیم‌تر خواهند شد. به عنوان مثال، **SLB**، بیماری است که می‌تواند تشدید شود ولی بیماری مثل روماتیسم مفصلی، بهبود پیدا می‌کند. این موضوعات نشانگر تغییرات ایمنولوژیک قابل توجه در دوران بارداری است.

NK سل‌ها که هفتاد درصد سلول‌های لایهٔ دسیدوا را تشکیل می‌دهند، اگر سلولی بخواهد سلول‌های بیگانه یا سلول غریبهٔ جنینی را مورد آسیب قرار دهد، خطر بزرگی محسوب می‌شود. به همین دلیل، با بررسی این **NK** سل‌ها، متوجه خواهیم شد که این سلول‌ها، با **NK** سل‌های درون خون، متفاوت هستند. به عنوان مثال، از نظر مارکر متفاوت بوده و مارکر آن‌ها، **CD56Y** و **CD16⁻** هستند. طی فرایند **ADCC** (**Antibody dependent cytotoxicity**)، سلول‌های **NK**، آنتی‌بادی که به



سلول‌های سرطانی متصل است را از ناحیه دم شناسایی می‌کنند و چیزی که شناسایی می‌کند، همین CD16 یا FC Gaba receptor3 است.

FC GABA receptor، با شناسایی دم IgG فعال شده و با آزادسازی پرفورین و گلاندین، سلول را از بین می‌برد. اما در اینجا مشاهده می‌کند که NK سل، CD16⁻ یا دارای FC GABA receptor منفی است. در نتیجه خاصیت Cytotoxicity آن با NK سل‌های گردش خون متفاوت است بدین سبب که این NK سل‌ها از هر کجا که آمده باشند، در پلازماسیون میکروتوبول‌ها برای آزادکردن پرفورین و گلاندین مشکل دارند که این موضوع به نفع جنین است. این NK سل‌ها، TGF β درست می‌کنند که می‌تواند سبب تکامل Treg شود یا به واسکولیشن کمک کند.

NK سل در دسیدوا، یک سلول Cytotoxic نیست و نقش‌های بسیار کمک‌کننده‌ای را ایفا می‌کند. برای مثال از پیشروی Extravenous trophoblast و تخریب سلول‌های اپی‌تلایال رگ‌ها، جلوگیری می‌کند.

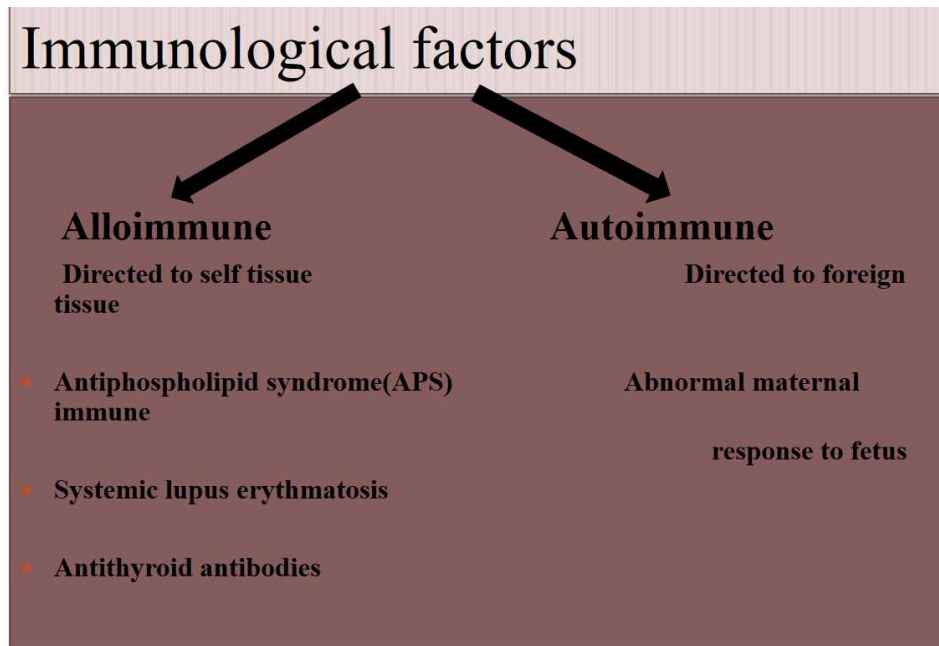
در محل دسیدوا، سلول‌های ایمنی به مقادیر مختلفی حضور دارند (ماکروفاژها به میزان ۲۰-۲۵ درصد، B cell به میزان ۱/۷ درصد و T cell، به میزان ۳-۱۰ درصد). که این موضوع نشان می‌دهد سلول‌های ایمنی، در این محل حضور دارند تا فعالیتی را انجام دهند که این فعالیت باید کنترل شود.

علاوه بر این که در سطح این NK cell، مارکرهای ویژه‌ای دیده می‌شود، در گردش خون مادر هم آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های پدري بروز پیدا می‌کنند که برخی از این آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌بادی بلوکان (آنتی‌بادی ناقص) هستند. یعنی می‌توانند مولکول‌هایی که در دسترس سیستم ایمنی قرار می‌گیرند را مخفی کنند. در کل، حضور آنتی‌بادی‌های بلوکان حائز اهمیت است اما می‌تواند خطراتی داشته باشد؛ مثلاً سبب فعال شدن سیستم کمپلمان بدن شود. حضور آنتی‌بادی‌های Cytotoxic ضد آنتی‌بادی‌های Paternal نشان‌دهنده فعال شدن سیستم ایمنی مادر نسبت به جنین است؛ اما از سویی دیگر، آنتی‌بادی متصل به ناحیه FAB سلول T خود یک آنتی‌ژن برای یک آنتی‌بادی دیگر به حساب می‌آید که anti-idiotypic نامیده می‌شود. در واقع آنتی‌بادی دوم، آنتی‌بادی اول یا TCR را مهار می‌کند. در نتیجه anti-idiotypic می‌تواند نقش محافظتی برای پاسخ این آنتی‌بادی به TCR داشته باشد یا می‌توان گفت این آنتی‌بادی، ضدآنتی‌بادی است که ضد TCR است. امروزه در لوسمی‌ها از این مولکول برای درمان استفاده شود.

مادرانی که سقط مکرر انجام می‌دهند، در واقع قبل از هفته بیستم سه یا تعداد بیشتری از بارداری‌ها موجب سقط شده است. spontaneous abortion Recurrent در ۳۰ درصد مواقع کاری مثل ایمونوتراپی لنفوسیت می‌تواند کمک‌کننده باشد. طی Lymphocyte immunotherapy، از پدر سلول‌های لنفوسیت یا سلول‌های تک‌هسته‌ای را جدا کرده و به مادر تزریق می‌کنیم و این کار موجب ورود آنتی‌ژن بیگانه به بدن مادر می‌شود. سپس آنتی‌بادی‌هایی علیه این آنتی‌ژن ساخته می‌شود که به نظر می‌رسد همان آنتی‌بادی‌های بلوکان هستند و به نوعی می‌توان گفت حساسیت مادر نسبت به آنتی‌ژن‌های پدري را از بین می‌برند. همچنین برای تشخیص این آنتی‌بادی ساخته شده آن‌ها را طی آزمایش Cross match، در مجاورت سلول‌های پدري قرار داده و از اتصال آن‌ها می‌توان به این موضوع پی برد. اگر در بدن مادر این آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن پدري ساخته شده باشد، احتمال بارداری و عدم سقط بیشتر است.

در رابطه با RSA، توجه کنید که در نیمی از مواقع، علت RSA مشخص نیست. اختلالات آناتومیک، مشکلات کروموزومی، عوامل وابسته به ایمنی و غیره نیم دیگر را شامل می‌شود.

از نظر ایمنی، هم پاسخ‌های autoimmune و هم پاسخ‌های alloimmune که بر علیه آنتی‌ژن‌های پدري در این افراد مشاهده می‌شود که ممکن است برای جنین خطر ایجاد کند.



شکل ۶-۱۳

با توجه به تکنولوژی‌های موجود، با مشاهده آنتی‌بادی‌های مختلف می‌توان پی برد که مشکلات ایمونولوژیک موجب RSA شده است و یا از طریق مشاهده تغییرات در NK cell می‌توان به این نتیجه رسید، پس وقتی که این عوامل ایمونولوژیک را در مادری می‌خواهیم درمان کنیم بررسی می‌کنیم؛ سراغ درمان‌های سرکوب یا تنظیم پاسخ ایمنی می‌رویم.

شانس موفقیت ایمونوتراپی را می‌توان از طریق Cross-matching پیش‌بینی کرد. در مورد MHC می‌دانیم که مولکول‌های بسیار پلی مورفیکی هستند. برای این که بقای انسان حفظ شود، هرچه تنوع MHC بالاتر باشد بهتر است و سبب آنتی‌بادی‌های مؤثرتری ایجاد کند.

از نظر تکاملی دیده شده است در جنس مرد و زن، آن‌هایی که تفاوت MHC بیشتری دارند تمایل بیشتری به باهم بودن دارند. در مرحله Delivery به نظر می‌رسد در معرض قرار گرفتن سورفاکتانت‌ها و فعال کردن‌شان از طریق TLR ها می‌تواند پاسخ‌های التهابی را شکل بدهد و سبب switching به سمت TH1 شود.

می‌توانیم بگوییم در دو سطح جنین و مادر باهم ارتباط دارند؛ ۱- extravenous تروفوبلاست‌ها که با NK cell های دسیدوا ارتباط دارند.

۲- سایتوتروفوبلاست‌ها و سن‌سی‌شیوتروفوبلاست‌ها که مولکول‌هایی دارند که به واسطه آن‌ها با سلول‌های خونی ارتباط دارند.



تروبوبلاست‌ها سلول‌هایی دارند که باعث مهار این پاسخ‌ها می‌شوند.

یکی از مولکول‌هایی که لنفوسیت‌های T برای پاسخ و تکثیر به آن نیاز دارند تریپتوفان می‌باشد که هم در سلول‌های سرطانی و هم در تروبوبلاست‌ها می‌توانند سبب ایجاد IDO شود.

در اینجا دوتا فرضیه داریم:

۱- تریپتوفان حذف می‌شود. ۲- تبدیل به متابولیت (کاتابولیت‌هایی) می‌شود که سلول‌های لنفوسیت را مهار می‌کند. که مورد دوم درست است، چون گردش خون جفت خیلی آزاد است و آنزیم IDO نمی‌تواند همه تریپتوفان‌ها را حذف کند.

در گردش خون مادر هیچگاه مقدار تریپتوفان کمتر از ۵۰۰-۱۰۰ میکرو مول نمی‌شود، چون مقدار تریپتوفان نسبت به حالت عادی ده‌ها و صدها برابر می‌شود.

موادی مانند دگزامتا A و دگزامتازول می‌توانند سبب کاهش فعالیت یا حذف لنفوسیت T شوند که می‌توانند جنین را محافظت کنند.

از طرفی دیگر شبیه سلول‌های سرطانی، در سطح سلول‌های تروبوبلاست مولکول‌هایی به اسم FAS ligand بیان می‌شود که می‌تواند سبب القای آپوپتوز شود. در سطح سن‌سی‌شیو تروبوبلاست‌ها Programmed death ligand 1 بیان می‌شود؛ PDL1 باعث می‌شود که سلول‌های خودی از بین برده نشوند. تروبوبلاست با بیان PDL1 می‌تواند مجدداً باعث مرگ یا عدم پاسخ T cell شود (همانند سرطان).

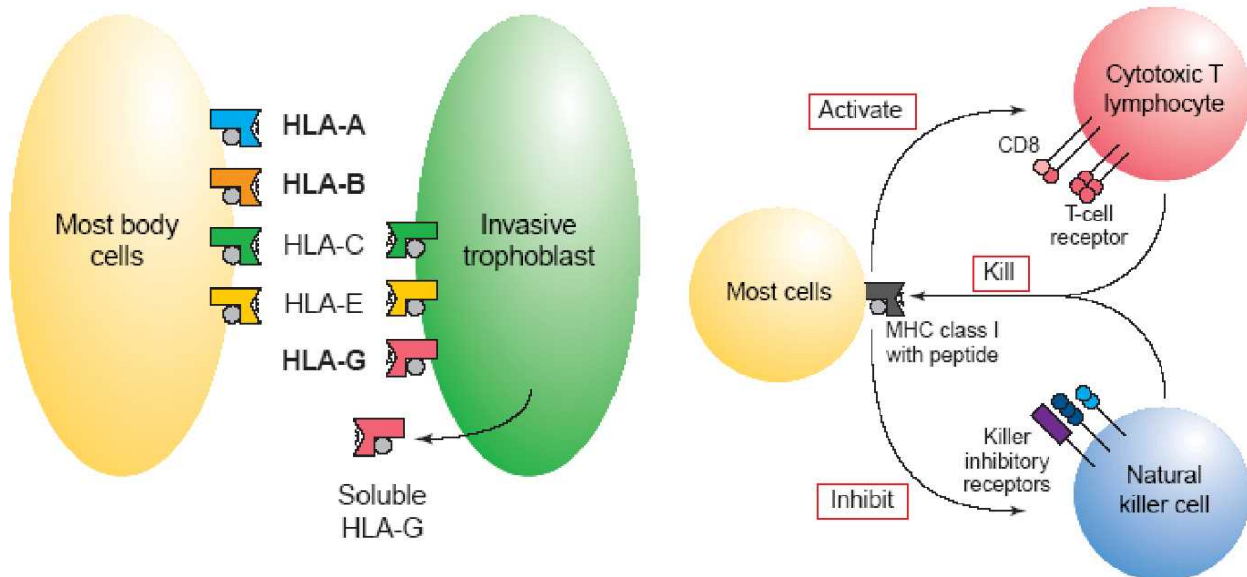
سلول‌های آلوده به ویروس با از بین بردن MHC1 از CTL فرار می‌کنند ولی NK Cell این کاهش MHC را متوجه می‌شود. NK Cell یک ترازو در سطح خود دارد که شامل مولکول‌های فعال‌کننده و مولکول‌های مهارکننده می‌باشد.

کاهش MHC سیگنال مهاری را کاهش می‌دهد. در تروبوبلاست MHC2 بیان نمی‌شود. MHC2 برای APC ها است، بنابراین از تروبوبلاست‌ها انتظاری برای بیان آنها نداریم، اما همه سلول‌های هسته‌دار MHC1 دارند زیرا اگر قرار باشد داخل سلول ویروسی رشد کند و تغییرات دیگری صورت گیرد، این MHC1 نمونه‌ای از این تغییرات و پروتئین‌های تولیدشده را در سطح خود بیان می‌کند، در واقع آنتی‌ژن‌های ویروسی همراه با آنتی‌ژن‌های خودی در سطح سلول بیان می‌شوند که سبب می‌شود CTL ها بتوانند MHC بیگانه را بشناسند. MHC1abc پلی‌مورفیک هستند، اما عده‌ای دیگر مانند HLA-E و G، nonpolymorphic هستند.

HLA-G جزء مواردی هست که تروبوبلاست‌ها آن را بیان می‌کنند و از طریق آن می‌توانند گیرنده‌های مهاری NK Cell را فعال کنند، بنابراین، NK Cell دیگر به آنها حمله نمی‌کند. در واقع درست است که تروبوبلاست HLA-A و HLA-B ندارد، اما از طریق HLA-G سبب می‌شود NK Cell با آن کاری نداشته باشد. در برخی سرطان‌ها نیز بیان HLA-G افزایش پیدا می‌کند که سبب اختلال فعالیت NK Cell و عدم تهاجم آن به سلول سرطانی می‌شود.

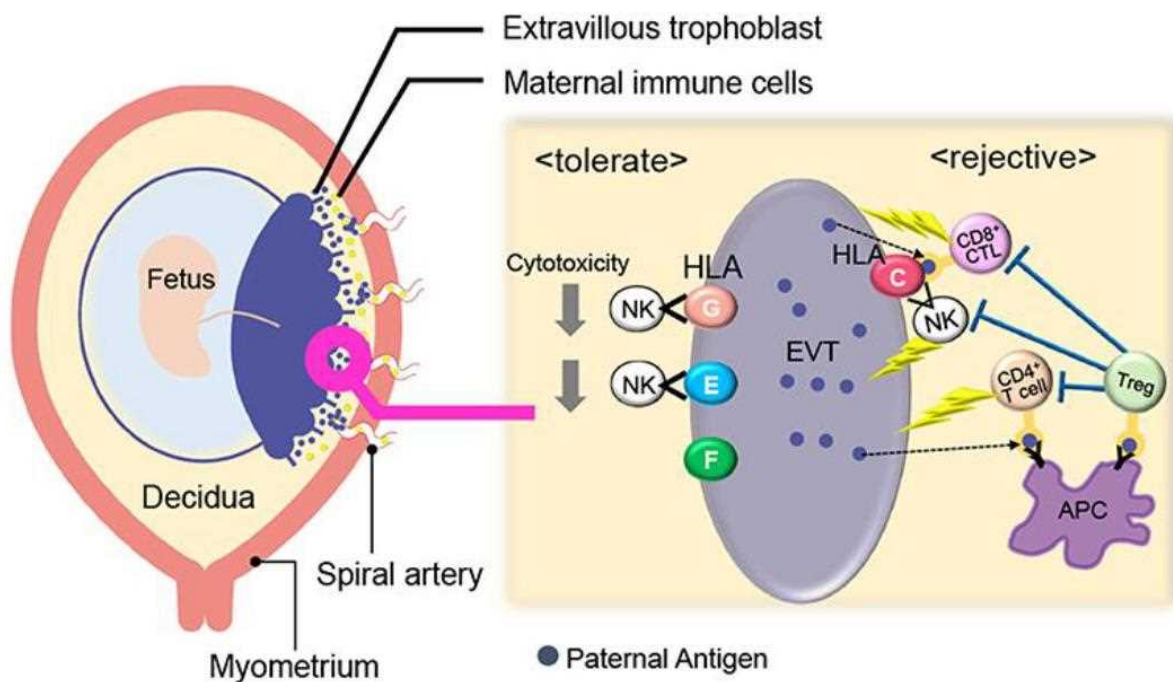
تروبوبلاست‌ها HLA-C را نیز بیان می‌کنند که به واسطه آن ممکن است توسط CTL مورد هدف قرار گیرند.

پس سدی دیگر از محافظت توسط سلول‌های T reg داریم که اختصاصی آنتی‌ژن‌های پدري است که CTL ها و $CD4^+$ T ها و NK Cell ها را مهار می‌کند که به تروفوبلاست حمله نکنند، بنابراین درست است که در تروفوبلاست‌ها HLA-A و HLA-B کاهش پیدا می‌کنند اما nonpolymorphic ها خصوصاً HLA-G می‌توانند یک سد مهاری در برابر پاسخ به حمله سلول‌های NK به تروفوبلاست‌ها ایجاد کنند.



شکل ۸-۱۳: Non-classic MHC class I expression by trophoblast cells

شکل ۷-۱۳: MHC recognition by CTL and NK cells



شکل ۹-۱۳: Immunological balance at the feto-maternal interface during early pregnancy

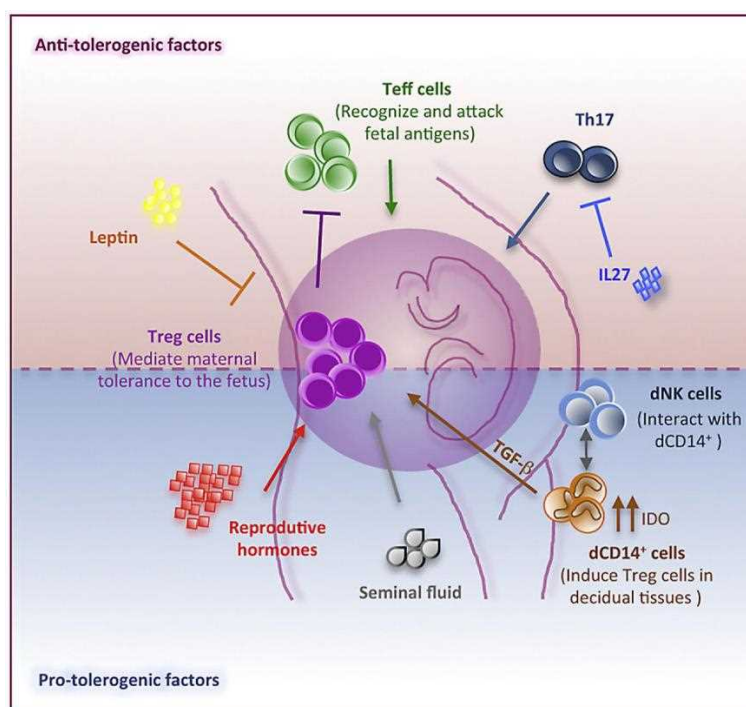


ما نمی‌توانیم از سلول کشنده‌ای که در Decidua وجود دارد نمونه برداری کنیم (به دلیل مسائل اخلاقی). بنابراین اگر میزان سلول‌های $CD56^+$ NK Cell (ها) بالاتر از ۱۲٪ باشد، می‌توانیم بگوییم که NK Cell ها در Decidua هم به اندازه کافی وجود دارند. اگر NK Cell موجود در Decidua حذف شود، Vasculature که یکی از عوامل مربوط به Decidua هست تشکیل نمی‌شود و بارداری اتفاق نمی‌افتد. به همین سبب ۷۰٪ این لکوسیت‌ها NK هستند (دقت کنید ما باید درصد $CD56^+$ و $CD16^+$ را بسنجیم، در حالی که $CD56^-$ سائیتوتوکسیک است و به این شکل قابل سنجش نیست).

T reg در ایجاد تحمل و بارداری نقش دارد. هم به صورت Local در جفت و اطراف جنین و هم به صورت Systematic دوران بارداری افزایش می‌یابد. اهمیت T reg آن قدر زیاد است که حذف سلول‌های $CD25^+$ T reg می‌تواند منجر به ختم بارداری شود. T reg سلولی بسیار تاثیرگذار است که پاسخ‌های **adaptive** را مهار می‌کند. عوامل موثر بر آن می‌توانند روی بارداری اثرگذار باشند.

لپتین هورمونی در ارتباط با تغذیه و بافت چربی است مخصوصاً در افراد چاق و دارای اضافه وزن (می‌توانند بارداری مخاطره‌آمیزی داشته باشند). لپتین شاید فقط یکی از دلایل سقط در افراد چاق باشد). لپتین مترشحه از بافت چربی می‌تواند فعالیت T reg یا تولیدش را متوقف کند. یک ارتباط لپتین با T reg همین است.

هورمون‌های Reproductive، Seminal Fluid و $TGF-\beta$ تولید شده توسط سلول‌های دندریتی و Decidual ماکروفاژها می‌تواند تولید T reg را افزایش دهند.



شکل ۱۰-۱۳

T effector Cell ها (که اثراتی بر جنین دارند)، توسط T reg ها سرکوب می‌شوند. در بحث مرتبط با NK Cell، Decidual ماکروفاژها و هورمون‌های مترشحه مثل لپتین با T reg تعامل دارند.

پاسخ‌هایی که علیه جنین ایجاد می‌شوند و جنین می‌تواند با مکانیسم‌هایی آن‌ها را رد کند، از لحاظ آناتومیکال با پوشش سلول‌های تروفوبلاست، سایتوتروفوبلاست‌ها، سن‌سی‌شیوتروفوبلاست‌ها در پوشش یا محوطه‌ای به اصطلاح Immunoprivileged Site قرار گرفته‌اند. مناطقی مثل مغز، چشم، بیضه و رحم، Immunoprivileged Site یا مناطق مصون هستند. سایتوتروفوبلاست به نوعی ارتباط‌ها را محدود کرده است.

به عنوان یک پزشک سوال پیش می‌آید که آیا ارتباط سلولی بین جنین و مادر وجود دارد؟ یعنی سلول‌های جنینی حین بارداری در خون مادر دیده می‌شوند یا خیر؟

پاسخ ما پروتئین Rh نمی‌تواند باشد زیرا حتی در بارداری اول حضور آن موجب اختلال نمی‌شود. همچنین IgM از جفت وارد نمی‌شود، اما می‌دانیم IgG وارد می‌شود. پاسخ سوال ما سلول‌هایی به نام میکروکایتری هستند که از جنین وارد خون مادر می‌شوند. این یعنی کاینیریسیم خیلی کوچکی اتفاق می‌افتد (در اصل میکروکایتری یعنی عامل آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن پدري در خون مادر). سلول‌های سایتوسن‌سی‌شیوتروفوبلاست نیز وزیکول‌هایی آزاد می‌کنند که سبب تحریک این فرآیند می‌شوند.

اهمیت بالینی این سلول‌ها در پیش‌بینی ناهنجاری‌های ژنتیکی مثل سندرم داون و چندین نوع سندرم دیگر توسط استخراج DNA از سلول‌های آزاد شده جنین در گردش خون مادر است. برای مثل قبل از هفته ۱۰ بارداری (حدود ۲/۵ ماه) از مادر خون‌گیری می‌کنیم. سپس حدود ۱۰ cc از DNA را استخراج می‌کنیم و در زیر میکروسکوپ کروموزوم‌های جنینی را از نظر شکل و تعداد بررسی می‌کنیم. این روش برای بررسی ناهنجاری‌ها به ویژه ناهنجاری‌های تعدادی (یا ناهنجاری‌های عددی) کروموزوم بسیار مناسب است (زیرا می‌دانیم نمونه‌برداری مستقیم از جنین یا اجزای آن خطر سقط را به شدت افزایش می‌دهد). این عوامل از نظر آناتومیکال peripheral هستند.

از نظر محتوای سلولی، ماکروفاژها و NK Cell ها می‌توانند با ترشح $TGF-\beta$ ، T Cell را مهار کنند. سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های موجود می‌توانند پاسخ‌ها را به سمت Th2 محافظتی یا T reg مهاری ببرند. هورمون‌هایی مثل پرولاکتین، β HCG و پروژسترون، سرکوب‌کننده T reg ها هستند (تغییرات هورمونی) و می‌توانند این پاسخ‌ها را تعدیل کنند (این موارد تغییرات هورمونی هستند).

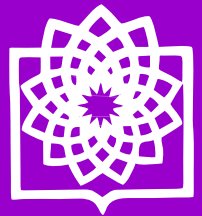
از نظر MHC، تروفوبلاست‌ها HLA-G را بیان می‌کنند که سبب ایجاد حفاظت در برابر NK می‌شود. همچنین تروفوبلاست‌ها MHC کلا I و II را بیان نمی‌کنند، که می‌تواند در برابر T Cell محافظت ایجاد کند.

IDO می‌تواند با کاتابولیسم تریپتوفان باعث سرکوب پاسخ‌های T شود. FAS Ligand و TDL1 نیز می‌توانند سبب این سرکوب شوند.

کانال‌هایی که در سطح تروفوبلاست حضور دارند انتقالاتی را انجام می‌دهند. در برخی مادران Auto-antibody علیه این کانال‌ها می‌تواند از مسیر کلاسیک، کمپلمان را فعال کند که سبب به خطر افتادن تروفوبلاست می‌شود. حضور این آنتی‌بادی سبب افزایش بیان مهارکننده‌های C3 و C4 inhibitor یا CRRY در سطح سایتوتروفوبلاست و سن‌سی‌شیوتروفوبلاست می‌شود تا این آنتی‌بادی‌ها مهار شوند. اگر مقدار آنتی‌بادی زیاد باشد، این مهار بی‌فایده خواهد بود. این مهار کمپلمان یک مکانیسم محافظتی است.

مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

Immunology
Immunology
Immunology
Immunology

جلسه ۱۴

دکتر شعبانی

مهدی شاکری

آنوشا روزبهانی

پارسا سعیدی، صدرا سلامی

امیرحسین مجیدی

علیرضا نجاری

استاد:

مسئول جزوه:

نویسنده:

ویراست علمی:

ویراست ادبی:

صفحه آرایی:



به نام دانای حکیم - جلسه چهاردهم

ایمنی سالمندی (Immunosenescence):

مفهوم aging یک زوال پیش‌رونده و عمومی در عملکردهای ارگانیسم‌های بدن است که باعث عملکرد نامناسب در پاسخ‌دهی به تغییرات محیطی و حفظ همئوستازی می‌شود.

طبق نظریه (۱۹۷۷) Strehler ؛ aging با ۴ ویژگی همراه است:

۱- **Universal**: تمامی گونه‌های حیوانی را شامل می‌شود. حیوانات چندسلولی مدلی از عدم عملکردهای مناسب جنسی را در طی aging نشان می‌دهند.

۲- **Progressive**: به صورت پیش‌رونده است و بعد از دوره بزرگسالی با rate ثابتی صورت می‌گیرد.

۳- **Intrinsic**: حتی در صورتی که شرایط محیطی مناسبی برای جاندار مهیا باشد؛ باز هم aging با سرعتی وابسته به گونه جاندار صورت می‌گیرد.

۴- **Deteriorative**: برای جاندار آسیب‌زننده است و در نهایت می‌تواند باعث مرگ شود.

موجودات طول عمر مشخصی دارند. طول عمر انسان ذاتا برای ۴۰ سال برنامه‌ریزی شده است که در صورت ایجاد تغییری در شرایط به ۷۹-۸۳ سال هم رسیده است.

Aging یک فرایند مولکولی است که می‌تواند اینگونه توصیف شود: تجمع آسیب‌های درون‌سلولی و برون‌سلولی به صورت پسماندهای مولکولی؛ عدم عملکرد مناسب میتوکندری؛ التهاب مزمن؛ فیبروزی شدن و کاهش تولید مجدد بافت‌ها.

همچنین می‌تواند به این صورت توصیف شود: یک مرحله‌ی pre-clinical مربوط به بیماری‌های وابسته به سن (از جمله بیماری‌های قلبی؛ دیابت نوع ۲؛ آلزایمر؛ پارکینسون و ...).

در دورانی که به سمت پیری پیش می‌رویم؛ این علائم به صورت علائم pre-clinical برای بیماری‌های آینده رخ می‌دهند. شروع این فرایند از ۱۸ سالگی است.

Aging همچنین باعث برهم‌خوردن همئوستاز می‌شود که باعث بیماری و مرگ‌ومیر و ضعف عمومی می‌شود.

Maximum longevity یا حداکثر طول عمر در ارتباط با انسان ۱۲۲ سال است که مربوط به Jeanne Calment می‌باشد. ولی این مقدار در mice سه سال و در rats چهار سال است.

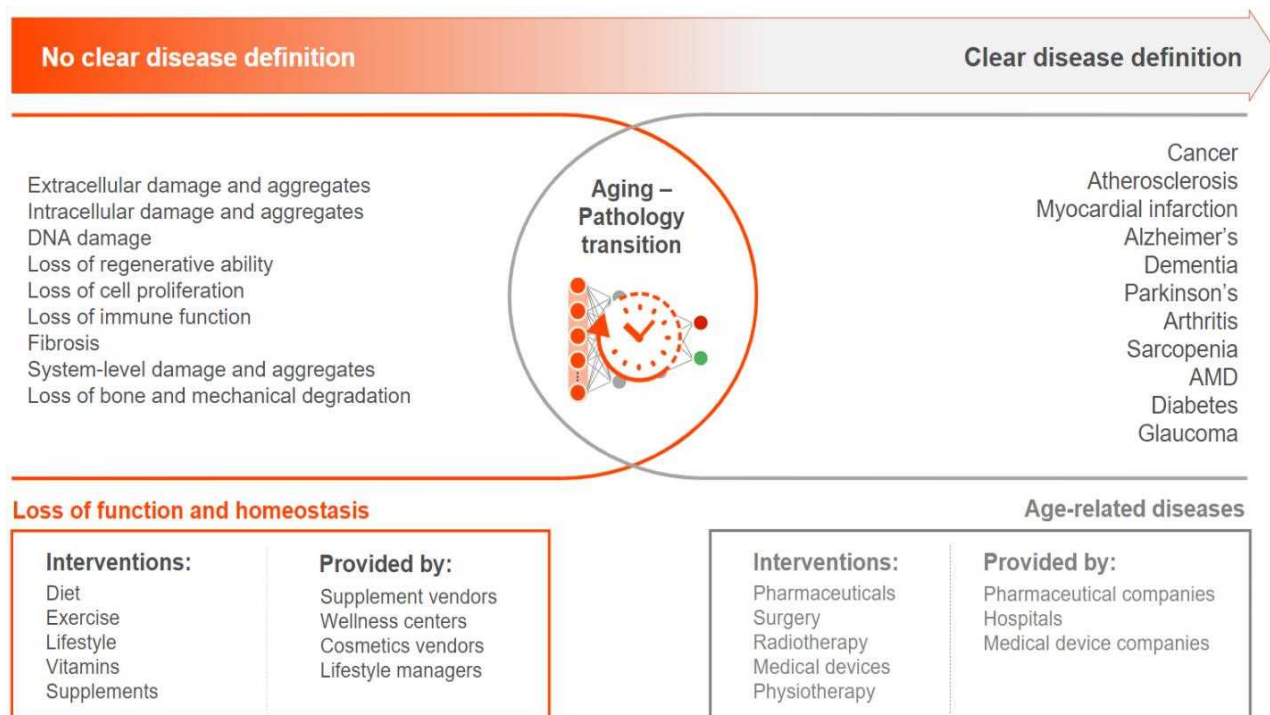
می‌توان longevity را افزایش داد. این افزایش در بهترین حالت ۷۵ درصد است که مربوط به بهبود شرایط محیطی و سلامتی می‌باشد. ولی ۲۵ درصد مابقی تحت تاثیر عوامل ژنتیکی است که قابل تغییر نمی‌باشد.

عواملی که باعث افزایش longevity در انسان‌ها شده است شامل: تشخیص زودهنگام؛ پیشگیری از بیماری‌های مزمن (پایان قرن ۲۰)؛ آنتی‌بیوتیک و واکسن (اواسط قرن ۲۰)؛ کلینیک آب و غذا (ابتدای قرن ۲۰) و بهداشت (اواخر قرن ۱۹) می‌باشد.

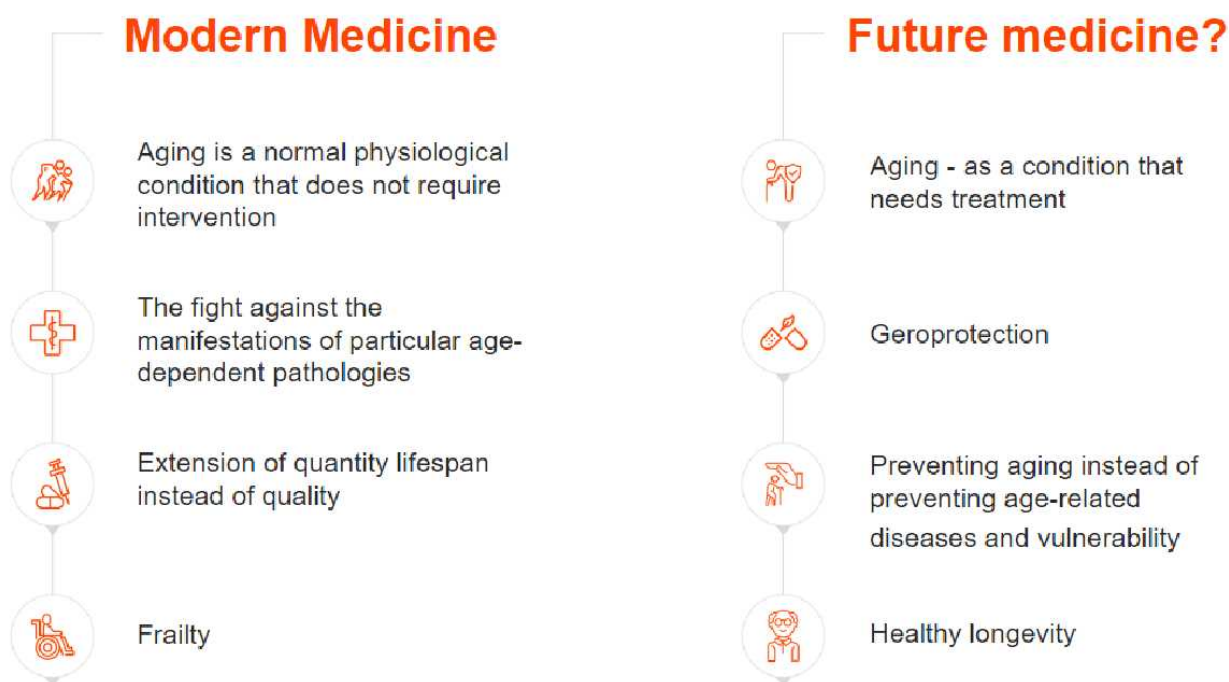
به منظور به تاخیر انداختن بیماری‌های مربوط به aging باید مداخلاتی برعلیه عامل آن‌ها یعنی aging صورت بگیرد.

در رابطه با مراقبت‌های **cardiovascular**: این مراقبت‌ها چه در نوزادی چه در ۶۵ سالگی صورت بگیرند، تفاوت بارزی در longevity صورت نمی‌گیرد؛ در نتیجه همه چیز مربوط به شرایط محیطی نمی‌شود.

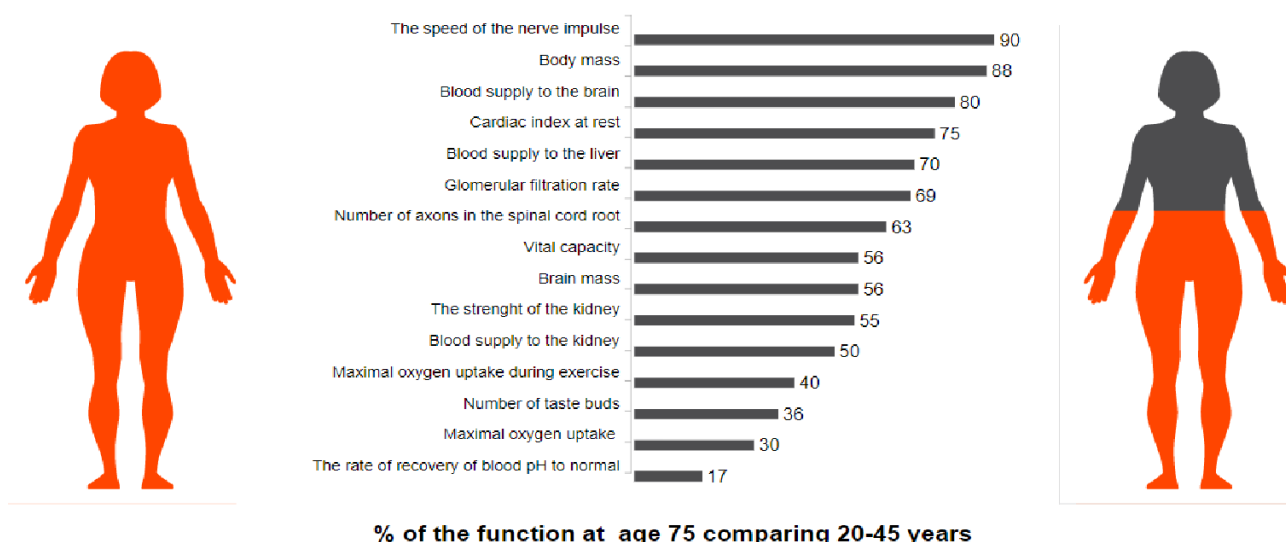
در مورد عملکردهای فیزیولوژیکی کاهش یافته با aging؛ بیشترین تغییرات مربوط به تنظیمات pH خون است. یعنی هومئوستاز بیشترین تغییر را دارد ولی مثلاً body mass یا blood supply to brain تغییر چندانی نمی‌کند.



شکل ۱-۱۴



شکل ۲-۱۴



شکل ۳-۱۴

Immunosenescence یعنی کاهش عملکرد سیستم ایمنی در پاسخ به aging.

باعث افزایش بروز عفونت‌ها، سرطان‌ها و بیماری‌های خودایمنی می‌شود.

سلول‌های ایمنی از hematopoietic stem cells (رجوع به جلسه ۲) نشأت می‌گیرند و شروع فرایند Immunosenescence هم از همین سلول‌هاست که توانایی تکثیر آن‌ها کاهش می‌یابد. این سلول‌ها توانایی تمایز هم دارند که در این باره تمایل تمایز به سلول‌های myeloid افزایش و تمایل تمایز به سلول‌های lymphoid کاهش می‌یابد. در نتیجه سطح سایتوکاین‌های التهابی به علت افزایش فیبروبلاست‌ها و میلوئیدها افزایش می‌یابد.

بیان ژن‌های cell-cycle inhibitor p16^{INKa} با aging افزایش می‌یابد که در اصل یک مهارکننده تکثیر سلول‌های بنیادی است. به همین علت پیوند مغز استخوان از افراد جوان بهتر پاسخ می‌دهد چون این عامل را ندارند.

در aging یکی از شناخته‌شده‌ترین تغییرات در تیموس صورت می‌گیرد که thymic involution نام دارد و به صورت کاهش فضای اپی‌تلیال و کاهش سلول‌های تیموس تعریف می‌شود. همچنین افزایشی در فضای دور عروقی صورت می‌گیرد که با بافت چربی جایگزین می‌شود.

پس سلول‌های اپی‌تلیال ترشح‌کننده سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد با چربی پر می‌شوند. این فرایند از همان زمان کودکی (۸ تا ۹ ماهگی) شروع می‌شود و گاهی سریع و گاهی کند است (در زیر ۱۰ سال و بین ۴۰-۵۰ سال سرعت می‌گیرد ولی در باقی موارد کند است) با این وجود output تیموس در تولید لنفوسیت T حتی در پیری هم صفر نمی‌شود. پس صرفاً کاهش قابل ملاحظه‌ای دارد.

تا ۲۰ سالگی حدود ۸۰ درصد تیموس از بافت لنفوئیدی تشکیل شده و از ۴۰ سال به بعد این درصد به تنها ۵ درصد کاهش می‌یابد. برخلاف گذشته که گفته می‌شد کاهش سایز تیموس از زمان بلوغ است؛ مشخص شده که thymic evolution از حدود ۹ ماهگی آغاز می‌شود.

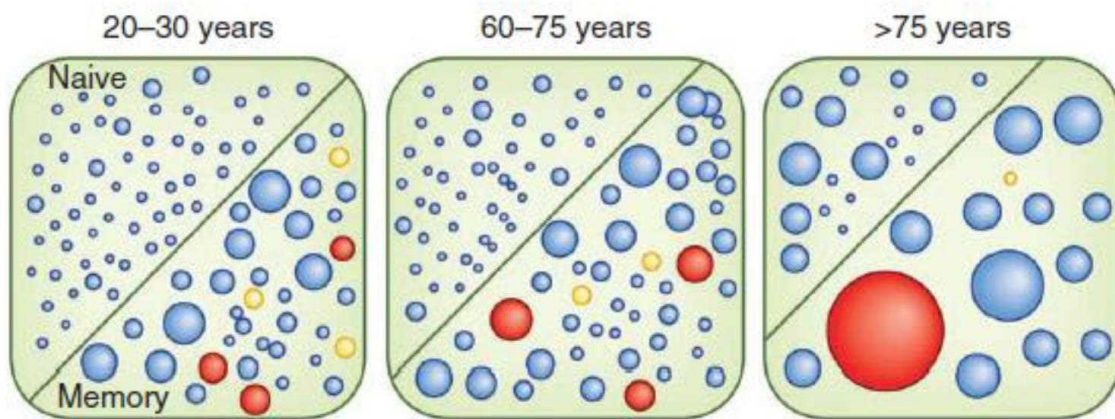
تغییرات زیادی در تعداد T-cell موجود در گردش خون محیطی دیده نمی‌شود زیرا T-cell های حافظه و naïve برای حفظ هومئوستاز تعدادشان حفظ می‌شود ولی عملکرد مناسبی ندارند.

گنجینه لنفوسیتی یعنی تنوعی از لنفوسیت‌ها که هر یک وظیفه شناسایی یک نوع اپی‌توپ را دارند.

بررسی زنجیره $V\beta$ از TCR نشان‌دهنده یک کاهش در گنجینه شناسایی‌کننده آنتی‌ژن؛ از 10^8 در جوانان به 10^6 در افراد پیرتر را نشان می‌دهد. همچنین در دهه‌ی ۷۰ و ۸۰ زندگی کاهش چشمگیری در تنوع T-cell های $CD4^+$ دیده می‌شود.

پس در سنین بالای ۷۵ سال تنوع Repertoire کاهش می‌یابد ولی تعداد T-cell ها به واسطه تکثیر سلول‌های naïve برای حفظ هومئوستاز ثابت می‌ماند.

بررسی طول عمر لنفوسیت‌ها نتایج مختلفی داشته است. طول عمر کاهش‌یافته این لنفوسیت‌ها به تلومر بستگی دارد که در لنفوسیت‌های T افراد پیر کاهش طول تلومر دیده می‌شود.



شکل ۴-۱۴

خلاصه ای از تغییرات ایمنی سلول در پیری:

Altered T Cell phenotype:

Naive T cell decrease ↓

Memory T cell increase ↑

Reduced T cell responses:

Response to TCR stimulation decrease ↓

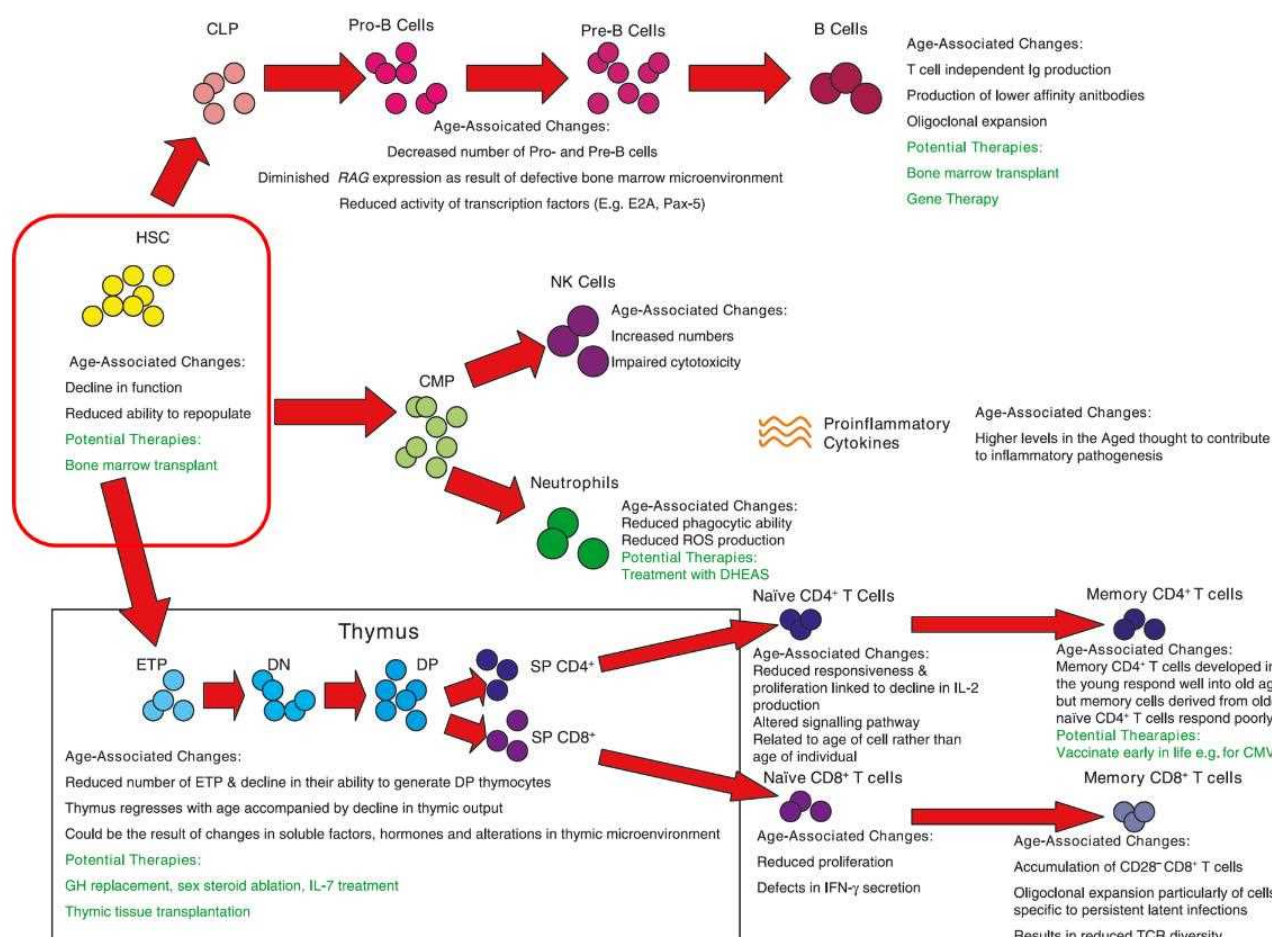
T cell proliferation decrease ↓

Expression of IL2-R decrease ↓

IL2 production decrease ↓



در رابطه با لنفوسیت های B در دوران پیری صرفاً یک سری پلاسماسل با طول عمر کوتاه دیده می شود. در رابطه با سلول های NK تعدادشان افزایش می یابد ولی مارکرهای لنفوسیتی آنها اکثر سایتوتوکسیک نیستند و بیشتر مارکرهای regulatory دارند که باعث افزایش تولید سایتوکاین ها و کموکاین ها می شود. در رابطه با سلول های NK، تولید سلول های $CD56^-$ افزایش می یابد که cytotoxicity کمتری دارند و قدرت ترشح سایتوکاین بیشتر.



شکل ۵-۱۴

تاثیرات aging بر ایمنی ذاتی: تولید سایتوکاین های التهابی از ماکروفاژها و فیبروبلاست ها افزایش می یابد که این مورد یکی از دلایل بروز بیماری های مربوط به سن مثل دیابت است.

دلایل ضعف ایمنی هومورال در پیری:

- ۱- تولید آنتی بادی های طولانی به علت ضعف های ذاتی و محیطی کاهش می یابد
- ۲- تنوع و تمایل (diversity & affinity) آنتی بادی های تولیدی کاهش می یابد.

همچنین تعامل B-cell و T-cell در پیری چه برای انسان و چه برای موش کاهش می یابد. این نقص در T helper cells تاثیر منفی بر ایمنی هومورال می گذارد زیرا تولید germinal center را کاهش می دهد.

خلاصه‌ای از پارامترهای ایمنولوژیک در پیری که همگی به عنوان immune risk profile شناخته می‌شوند:

Excess of CD8⁺ CD27⁻ CD28⁻ T-Cells

Low T-cell proliferation response in vitro

The low IL 2 secretion are predictors of mortality

These together with increased IL-6 levels

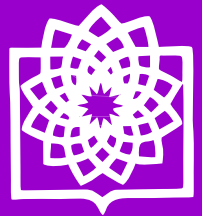
a CD4 : CD8 < 1 (این نسبت باید ۲ باشد.)

۷ رفتار سبک زندگی سالم:

- ۱- ورزش
- ۲- عدم استعمال دخانیات
- ۳- عدم مصرف الکل
- ۴- رژیم دارای سبزیجات و میوه
- ۵- استراحت کافی
- ۶- استرس کم
- ۷- داشتن سبک نگرش مثبت

مهر ۱۴۰۱

گروه جزوه نویسی
مهر ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

ایمنی شناسی

Immunology
Immunology
Immunology
Immunology

جلسه ۱۵

دکتر شعبانی

مهدی شاکری

آنوشا روزبهانی

پارسا سعیدی، صدرا سلامی

امیرحسین مجیدی

امیرحسین قاسمی

علیرضا نجاری

استاد:

مسئول جزوه:

نویسنده:

ویراست علمی:

ویراست ادبی:

تایپ:

صفحه آرایی:



به نام دانای حکیم - جلسه پانزدهم

کاربردهای ایمنی شناسی در پزشکی (Applied immunology in medicine):

در این جلسه به عواملی که باعث نقص کارکرد دفاعی میزبان در طی عمل‌های جراحی می‌شود و همچنین به معرفی مواد غذایی خاص که التهاب، فرایندهای متابولیکی و داخلی را تنظیم می‌کنند، می‌پردازیم.

مثال‌هایی از کاربرد ایمنی در پزشکی:

۱- در ایمونوتراپی، از یک مولکول آنتی‌بادی استفاده می‌شود ولی به گفته استاد یک مولکول آنتی‌بادی شاید به تنهایی نتواند مفید باشد زیرا سلول‌های سرطانی هم می‌توانند تکامل یافته و شاید آنتی‌ژن مورد نظر ما را بیان نکنند. در نتیجه، آنتی‌بادی تاثیر نداشته باشد.

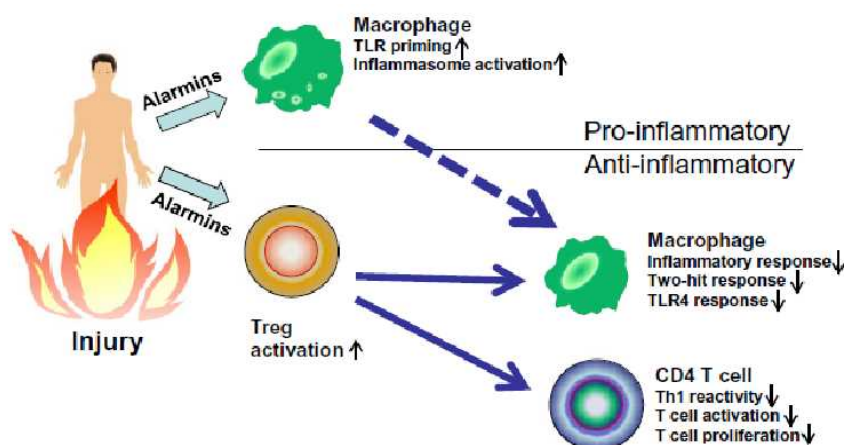
۲- Cell therapy یک روش درمانی مفید است اما از هزینه بالایی برخوردار است.

۳- یک مجموعه از داروهای شیمیایی می‌توانند عوامل مزاحم دستگاه ایمنی را از بین برده در نتیجه باعث بروز پاسخ بهتری شوند.

۴- در پیوند عضو، آنتی‌بادی‌های حمله‌کننده به HLA را هم بررسی می‌کنند و صرفاً تطابق HLA Typing کافی نیست.

واکنش به آسیب (Reaction to injury): در سوختگی‌های شدید یا مثلاً در عفونت‌ها، هم پاسخ‌های التهابی ایجاد می‌شود که در آن DAMP‌ها و حتی PAMP‌ها موثر هستند و در مقابل واکنش‌های Anti-inflammatory ایجاد می‌شود تا شدت التهاب ایجاد شده ضرری نداشته باشد.

تبدیل ماکروفاژهای M1 به M2، سلول‌های T-reg، پاسخ‌های Anti-inflammatory ایجاد می‌کنند ولی همین می‌تواند باعث سرکوب سیستم ایمنی هم بشود و در نتیجه، باکتری‌های Commensal باعث بیماری شوند.



شکل ۱-۱۵: پاسخ به آسیب

SIRS یا همان systemic inflammatory response syndrome یک پاسخ التهابی بوده که از اجزای Pro-inflammatory و Anti-inflammatory ایجاد شده است.

این سندروم معمولاً با نقص یک یا چند اندام همراه است و عوارض آن شامل موارد زیر است:

۱- صدمات شدید به کلیه

۲- شوک‌های Septic

۳- سندروم نقص عملکرد چند ارگان

دلایل موجود برای SIRS متنوع بوده و شامل عفونت باکتریایی، مالاریای شدید، تروما، سوختگی، التهاب پانکراس، ایسکمی، خون‌ریزی و همچنین دلایل دیگری مثل عوارض جراحی، نقص غده فوق کلیه، امبولیسم ریوی، آنوریسم آئورتی، آنافیلاکسی Cardiac tamponade و آوردوز دارویی است.

CARS یا Compensatory anti-inflammatory response syndrome یک اصطلاح مربوط به پاسخ‌های التهابی است.

برای تشخیص SIRS، نشانگرهای زیر مورد استفاده قرار می‌گیرد:

- دمای کمتر از ۳۶ درجه یا بیشتر از ۳۸ درجه بر حسب سانتی‌گراد
- ضربان قلب بالاتر از ۹۰ ضربان بر دقیقه
- سرعت تنفسی بیشتر از ۲۰ تنفس در دقیقه و یا فشار کربن‌دی‌اکسید کمتر از ۳۲
- گلبول‌های سفید به میزان کمتر از 4×10^9 در یک لیتر و یا بیشتر از 12×10^9 در یک لیتر

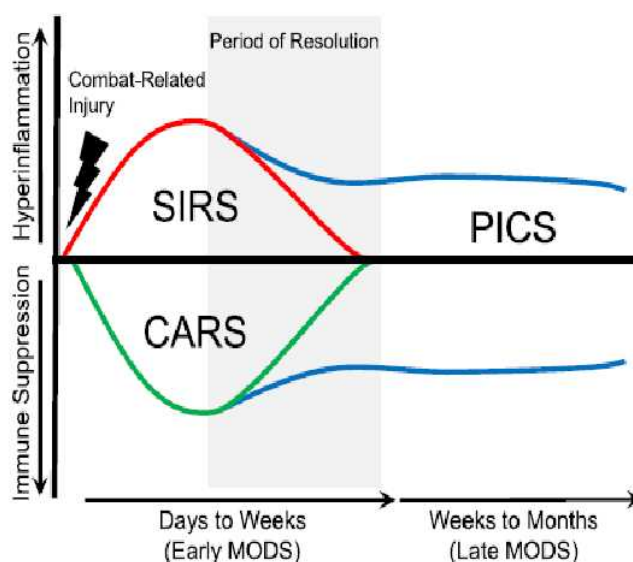
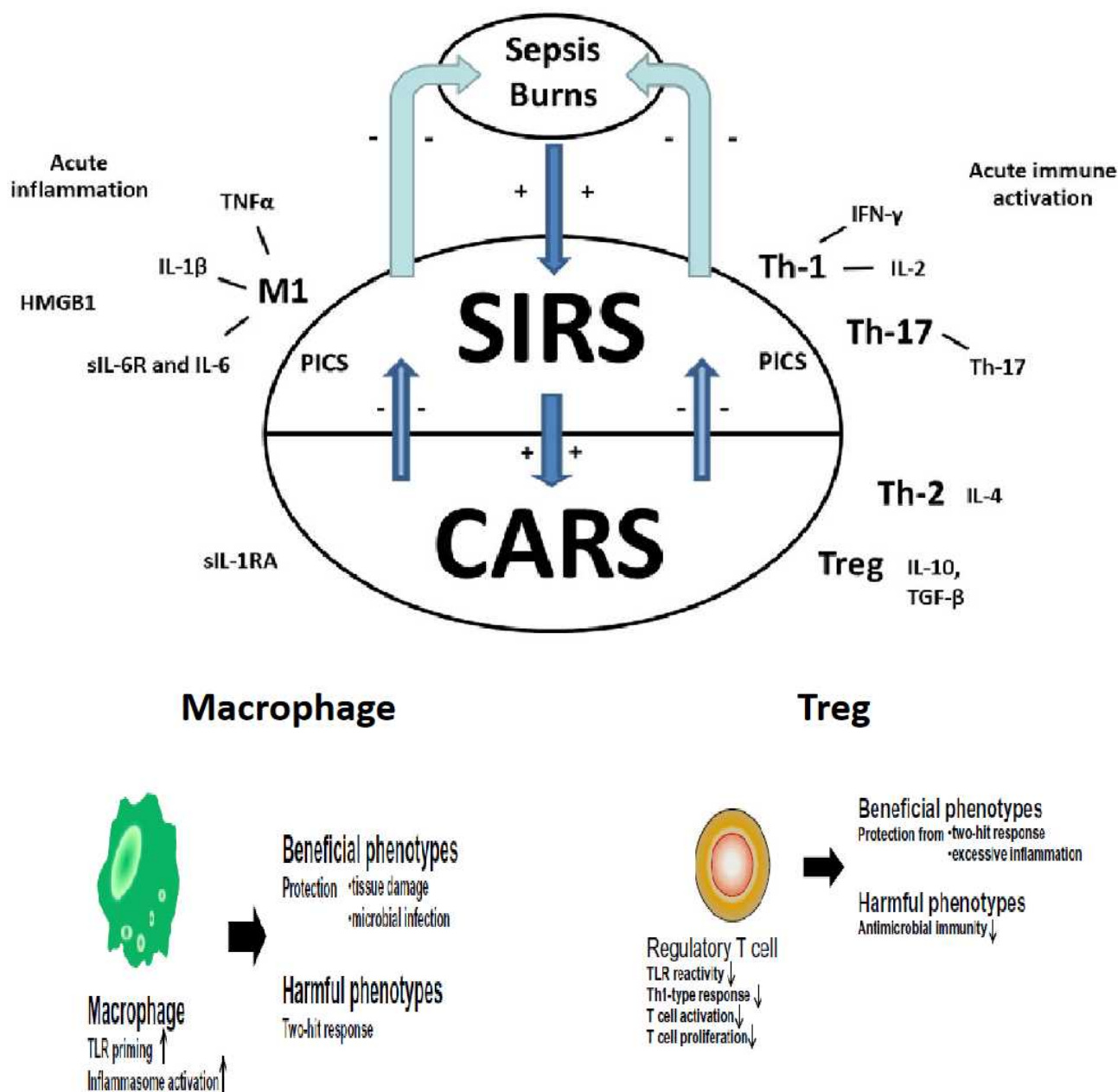


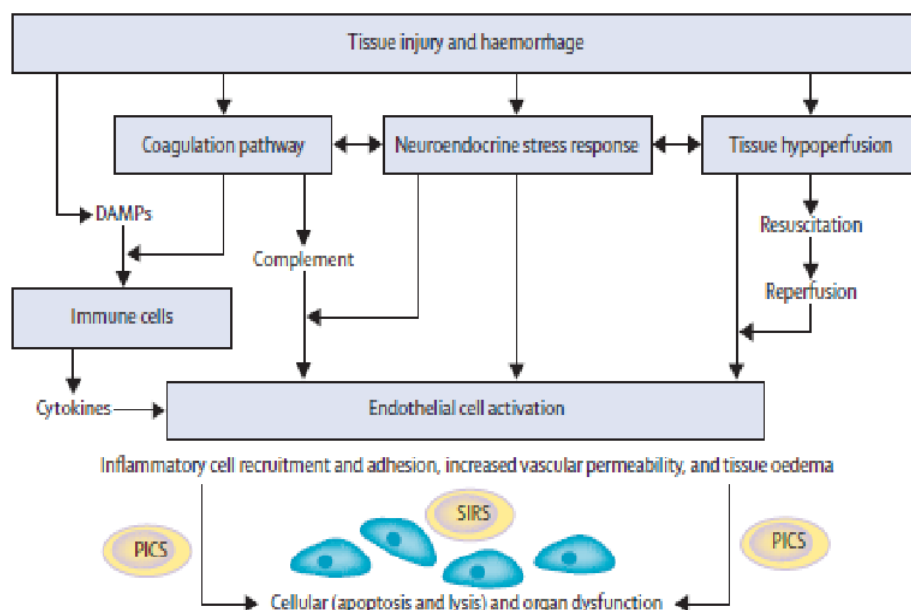
Fig. 1 Temporal association of immune dysfunction syndromes. After an initial combat-related injury, there is the development of a hyper-inflammatory response, termed the systemic inflammatory response syndrome (SIRS), and an immune suppressing response, termed the compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS). These two responses happen within minutes to days, occurring nearly simultaneously, and it is during these initial inflammatory phases that death from early multi-organ dysfunction syndrome (MODS) may occur. As both the pro-inflammatory and anti-inflammatory responses resolve, there is a period of resolution, typically within days to weeks, that allows for the return to homeostasis and survival after the injury. However, in a percentage of injured patients, the pro-inflammatory and/or anti-inflammatory responses never resolve, leading to a period of chronic critical illness termed persistent inflammatory-immunosuppressive and catabolic syndrome (PICS). This occurs in patients who have been critically ill for longer than 14 days with significant lymphopenia and chronic inflammation. PICS may persist for months and lead to the risk of developing later MODS and secondary infections with subsequent morbidity and late mortality

شکل ۲-۱۵: dysfunction ایمنی



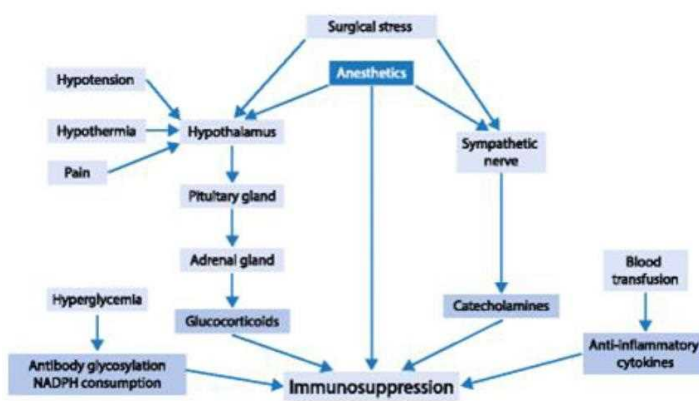
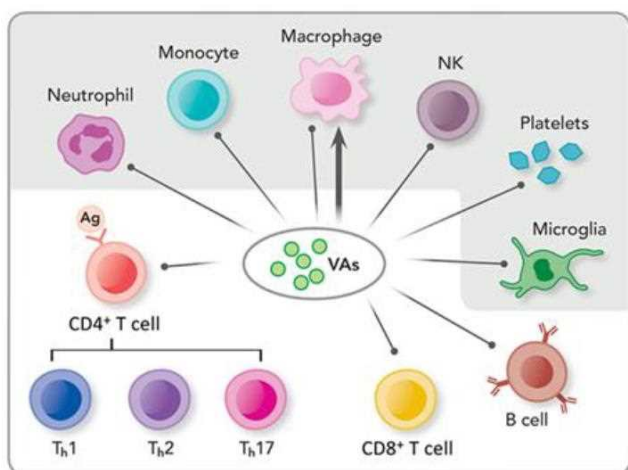
شکل ۳-۱۵: SIRS و CARS

Trauma: در تروماهای شدید، از طریق تحریکات اپیتلیال، SIRS می‌تواند رخ دهد. پاسخ‌های متفاوت در نهایت منجر به فعال‌سازی سلول‌های ایمنی شده که آن‌ها نیز به نوبه خود سلول‌های اندوتلیال را فعال می‌کنند.



شکل ۴-۱۵: تروما

Perioperative immunosuppression: داروهای بیهوش کننده عمومی می توانند باعث نقص عملکرد فاگوسیت ها، NK سل (ریسک بالاتر ابتلا به سرطان) شوند که اثرات موقتی هستند. روی سلول های B و T هم تاثیر می گذارند و باعث نقص عملکردی می شوند. در نتیجه هم روی ایمنی ذاتی و هم روی ایمنی اکتسابی، موثر هستند. همچنین با تاثیری که روی هیپوتالاموس و در نتیجه غده آدرنال دارد، با تولید کورتیکواستروئیدهایی مانند کورتیزول می تواند باعث سرکوب سیستم ایمنی شود. البته ناگفته نماند که انتقال خون در طی جراحی هم می تواند همین تاثیر را داشته باشد.



شکل ۵-۱۵: Perioperative immunosuppression

سیر کلی این مراحل به ترتیب به صورت مقابل است: جراحی - Injury - DAMP - IL-6 و TNF - پاسخ های التهابی - تخریب سلول هایی از جمله اپی تلئال



در یک تا سه ساعت پس از جراحی، مقادیر IL-6 در گردش خون افزایش پیدا می‌کند و در طی ۲ تا ۳ روز بعد از جراحی، همچنان بالا می‌ماند. طی بررسی بیماران تحت جراحی قلب، حداکثر مقدار TNF α ، IL-1 β ، IL-6، IL-10، IL-2R بلافاصله بعد از جراحی دیده شدند. البته IL-2R در روز اول بعد از جراحی به حداکثر مقدار خود رسید.

جراحی لاپاروسکوپی: کاهش عملکرد مونوسیت - تولید سایتوکاین‌هایی بیشتر - کاهش خاصیت کشندگی - کاهش میزان گرانول‌های نوتروفیل‌ها و همچنین اعمال پاسخ از Th1 به Th2.

Table 7.1 Impairment of host defences (innate and adaptive) following laparotomy and major abdominal surgery

Monocyte-macrophage suppression	Neutrophil dysfunction	Lymphocyte changes
Impaired phagocytosis	Decreased reactive O ₂ species production	Impaired delayed type hypersensitivity
Increased cytokine production	Decreased production of elastase and collagenase	Shift of Th:T suppressor ratio
Decreased HLA-DR expression	Diminished chemotaxis	Down-regulation of Th1 type cell function

Reproduced by kind permission from Novitsky YW, Litwin DE, Callery MP. The net immunologic advantage of laparoscopic surgery. Surg Endosc 2004;18:1411-19 [13].

جدول ۱-۱۵

روش IVIG در بیماری‌های خودایمنی استفاده می‌شود که از فرآورده‌های خون پالایش‌شده (ایمونوگلوبین‌های افراد نرمال) بهره می‌برند و می‌توانند موجب سرکوب سیستم ایمنی شوند.

رادیوتراپی و شیمی‌درمانی، نیز می‌توانند باعث سرکوب و هم تقویت سیستم ایمنی شوند که به نوع آن، دوز مصرف‌شده و برنامه استفاده شده بستگی دارد. در نتیجه عبارت Immune modulation مناسب‌تر به نظر می‌سد.

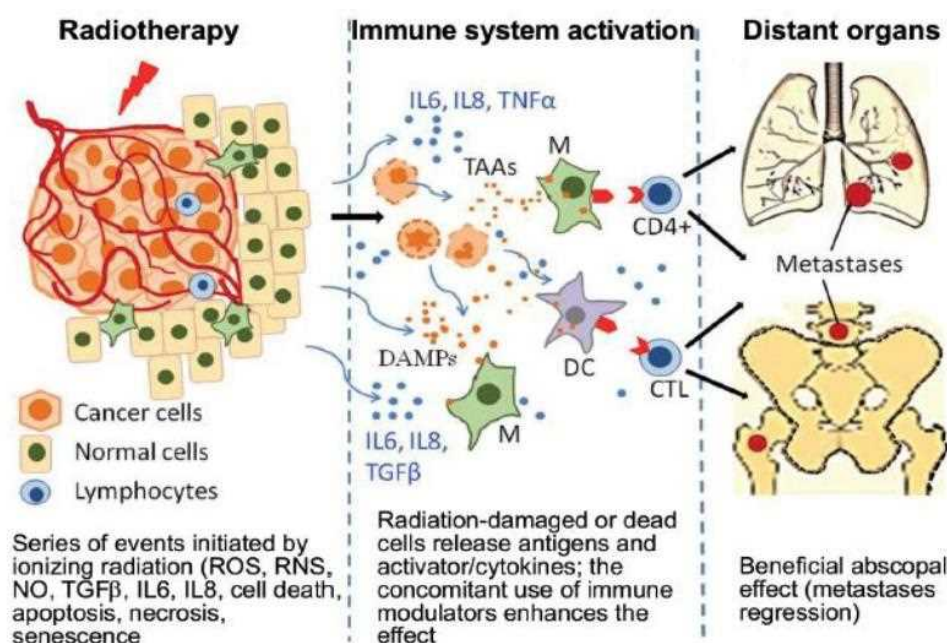
تحقیقات زیادی در سال‌های اخیر انجام شده است که از ترکیب شیمی‌درمانی و ایمونوتراپی استفاده شده و تاثیرات نویدبخشی به همراه داشته است. البته ایمونوتراپی در Context ایمنی سالم باید اتفاق بیفتد ولی این روش‌ها معمولاً در بیماران End-stage که به درمان‌های دیگر پاسخ نداده‌اند و با این روش‌های درمانی هم دچار نقص ایمنی شده‌اند، انجام می‌شود که تاثیرگذاری آن مشاهده نمی‌شود.

Table 7.2 Anticancer immune activation induced by chemotherapeutic agents

Agent	Immune activation
Cyclophosphamide (low dose), gemcitabine, taxanes	Reduction in circulating Tregs
Vincristine, vinblastine, paclitaxel, methotrexate	Activation of DCs (CD40, CD80, CD83)
Cisplatin, 5-fluorouracil, 5-aza-2'-deoxycytidine	Up-regulation of FasL and HLAs in tumours
Gemcitabine, antivascular flavonoids	Increased tumour homing by lymphocytes
Gemcitabine	Generation of T cell help (cross-presentation)
Alkylating agents, antimetabolites	Maintenance of tumour-lytic T cell clonotypes
Gemcitabine	Enhancement of CD14 ⁺ DC precursor proliferation

جدول ۲-۱۵

Radiotherapy: طی رادیوتراپی، انهدام سلول‌های توموری دیده می‌شود. در نتیجه، آنتی‌ژن‌های آن آزاد شده و به سیستم ایمنی عرضه می‌شود و پاسخ‌های ایمنولوژیک در پاسخ به آن ایجاد می‌شود. این پاسخ‌ها به نقاط دوردستی که سرطان به آن متاستاز داده است می‌روند و باعث تاثیری به نام Abscopal (out of field) effect می‌شود.



شکل ۶-۱۵: Radiotherapy & abscopal (out of field) effect

در این روش می‌توان با ترکیب آن مثلاً با ایمونوتراپی، سلول‌های ایمنی را تقویت کرد و از مرگ آن‌ها جلوگیری کرد.

Hormonal therapy: بسیاری از سلول‌های ایمنی از جمله سلول‌های B، بیگانه‌خوارها و سلول‌های دندریتی، گیرنده‌هایی استروژنی را بیان می‌کنند و استروژن می‌تواند روی عملکرد آن‌ها تاثیر بگذارد. استروژن، پاسخ‌های سلول‌های ایمنی را کاهش داده و موجب تقویت پاسخ‌های هومورال می‌شود. نقص عملکرد در استروژن تاثیری برعکس داشته و با تقویت ایمنی سلول، باعث تولید سایتوکاین‌های التهابی از جمله IL-1 و IL-6 و TNF-α می‌شود.

Protein – calorie malnutrition: در این فرایند، به علت کاهش جذب مواد غذایی، با اینکه مقدار لازم انرژی تامین می‌شود ولی ذخیره پروتئینی کاهش پیدا می‌کند. سلول‌های ایمنی هم برای تولید سایتوکاین، گرانول و ... به پروتئین نیاز دارند. با کمبود پروتئین، آتروفی بافت‌های Lymphoid و کاهش پاسخ‌های تکثیری B و T، کاهش CD4⁺، کاهش IgA در سطوح مخاطی، کاهش عملکرد ایمنی هومورال و کاهش سایتوکاین‌ها و کمپلمان‌ها رخ می‌دهد. این هم نوعی نقص ایمنی است که به علت مسائل ژنتیکی نبوده و قابل بهبود است.

Obesity: بیشتر این افراد دارای Pre-existing low grade inflammation هستند که طی جراحی، ممکن است مشکل ساز شود و باعث پاسخ‌های التهابی بیشتر در پاسخ به ترومای جراحی شود.

بافت چربی خودش منبع غذایی سلول‌های سرطانی و سلول‌های مزاحم ایمنی است.



کمبود آهن (Iron deficiency): مهم ترین تاثیر آن آتروفی تیموس است که پیامدهای زیر را به دنبال دارد:

۱- Impairment of respiratory burst and bacterial killing

۲- Impairment of T-cell proliferation

۳- Impairment of production of th1-cytokines

که در نهایت پاسخها را به سمت Th2 می برد.

عفونت های حاصل از ارگاناسم هایی که بخشی از چرخه زندگی خود را داخل سلول می گذرانند از جمله Plasmodia و Mycobacteria می تواند با آهن بهبود یابد.

روی (Zinc): تاثیر کمبود آن بر مغز استخوان و کاهش سلول های بنیادی، بارز است.

کمبود روی هم بر ایمنی ذاتی (فاگوسیت ها، NK سل ها و Respiratory burst) و هم روی ایمنی اکتسابی (کاهش و نقص عملکرد T-cell و بدون پاسخ به سمت Th2) نقش دارد.

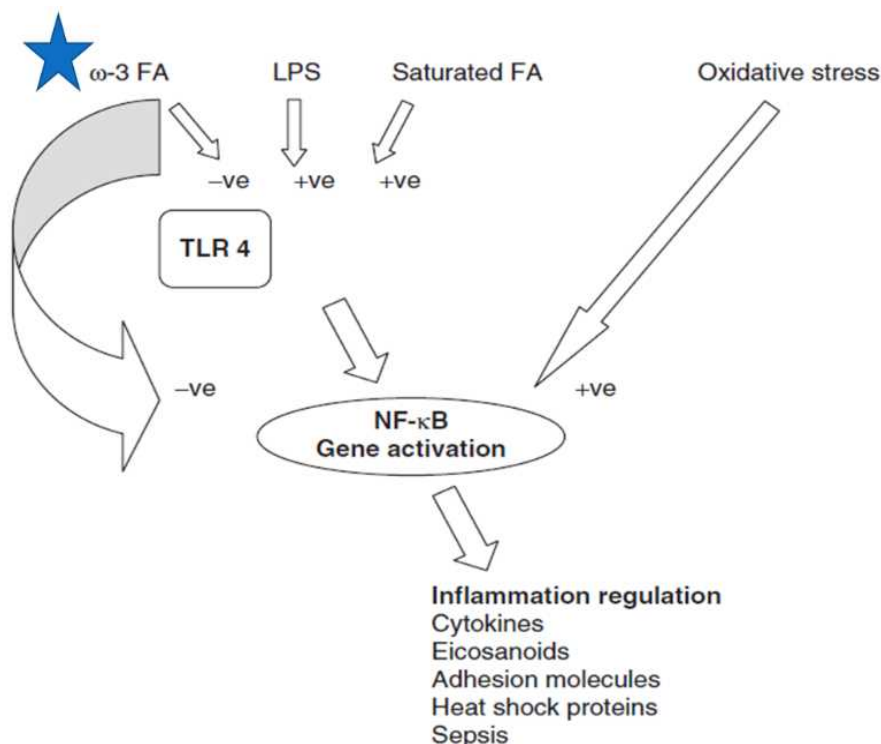
آمینواسیدها: در بین آمینواسیدها، L-glutamina و L-arginine برای عملکرد سیستم ایمنی مهم هستند. L-arginine می تواند باعث ترشح هورمون های کلیدی، تنظیم تولید NO و تغییراتی در تولید Polyamine شود.

Table 6.2 Effects of L-glutamine and L-arginine on the immune system

Effects on the immune system	L-Glutamine	L-Arginine
Neutrophil function	Increased phagocytosis and bactericidal activity	Not established
T cells	Increased proliferation, decreased apoptosis	Essential for normal cellular development, increased numbers and proliferation
B cell function	Increased antibody production, increased IgA secretion by GALT	Increased cell numbers and antibody production
NK cell activity	Increased numbers and activities of NK and LAK cells	Increased numbers and activities of NK and LAK cells
Macrophage cytotoxicity	Increased phagocytosis and increased cell surface receptors for phagocytosis, increased production of HSPs	Increased phagocytic activity, increased cytokine release, increased superoxide production
Cytokine release	IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ , and TNF- α	Not established

جدول ۳-۱۵

اسیدهای چرب: اسیدهای چربی مثل امگا ۳ برای رفع التهاب استفاده می‌شوند.



شکل ۷-۱۵: اسیدهای چرب

کمبود ویتامین A، به خصوص ایمنی ذاتی و پاسخ‌های Th2 را مهار می‌کند. ویتامین A خصوصاً در تولید IgA در بافت‌های ایمنی لوله گوارش اهمیت دارد.

ویتامین D مانع تکثیر و تمایز فعالیت سلول دندریتیک می‌شود. ویتامین D، عملکرد سلول‌های Th1 و Th17 را سرکوب می‌کند. همچنین تولید TNF-α و IL-6 و IL-23 را مهار می‌کند.

ویتامین به شدت وابسته به دوز (Dose-dependent) است. و هم می‌تواند باعث سرکوب و هم باعث مهار شود.

Nutritional support: بیمارانی که قرار است تحت جراحی Intra-abdominal و یا جراحی‌های مربوط به برداشت غده سرطانی قرار بگیرند یا بیماران دچار ARDS و بیماران دارای Sepsis ملایم (میزان Apache II score کمتر از ۱۵) پیشنهاد می‌شود که حمایت غذایی شوند.

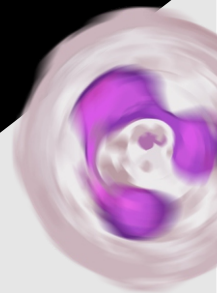
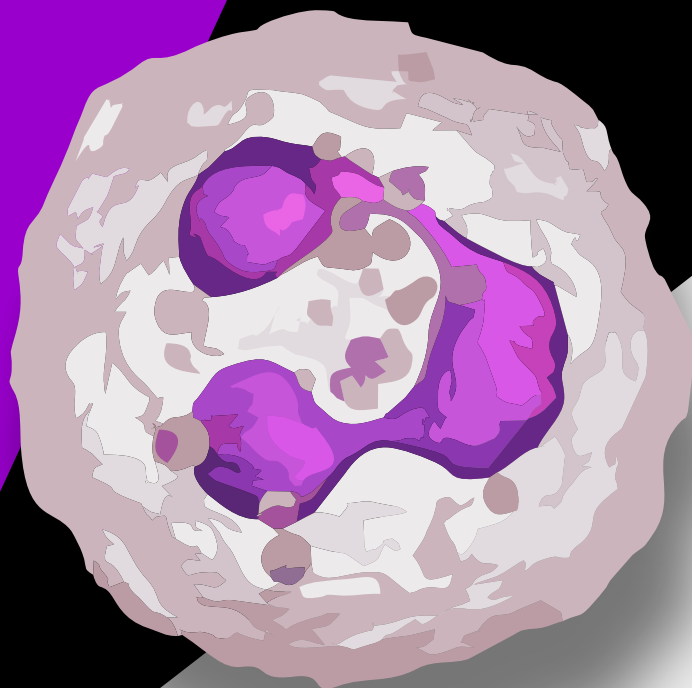
Box 6.2 Patient groups in whom immunonutritional support is recommended

- ◆ Patients about to undergo major intra-abdominal surgery and surgical resection of cancers
- ◆ Patients with ARDS
- ◆ Patients with mild sepsis (defined as an Apache II score <15)

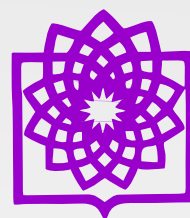
شکل ۸-۱۵



خلاصه کلی: جراحی، بیهوشی و انتقال خون و کورتیکواستروئیدها می توانند تاثیرات منفی روی سیستم ایمنی میزبان بگذارند. نتایج نویدبخشی از تاثیر Omega-3 بر کاهش التهابی در بیماری های التهابی مثل Rhrmatoid arthritis دیده شده است. تاثیر یک ماده غذایی واحد بر ایمنی خیلی بارز نیست ولی تاثیر ترکیب آمینواسیدها، FA، Micronutrients تاثیرات قابل توجهی در کاهش بیماری های شدید داشته است.



گروه جزوه نویسی
مهرآ ۱۴۰۱



دانشگاه علوم پزشکی
شهید بهشتی تهران
دانشکده پزشکی

با تشکر از تمامی عزیزانی که در تهیه این جزوه نقش داشتند.

دی ماه ۱۴۰۲