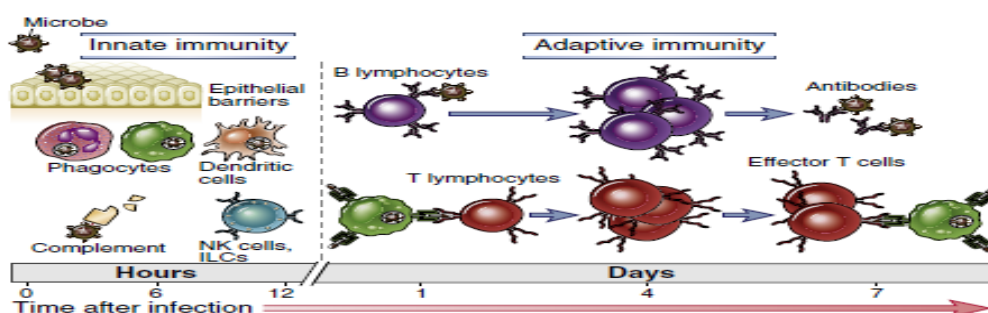


مقدمه ای بر ایمنی شناسی

اصطلاح ایمنی از واژه لاتین ایمونوتوس مشتق شده که به معنای معافیت از پیگرد قانونی است. در یک تعریف جامع، ایمنی، پاسخ به عوامل میکروبی و ماکرومولکولها (پروتئین ها، پلی ساکاریدها و غیره) صرف نظر از عواقب فیزیولوژیک و یا پاتولوژیک آن بوده و ایمنی شناسی مطالعه این واکنش ها در سطح سلولی و مولکولی می باشد.

هر چند که قدمت علم ایمنی شناسی به بلندای حیات آدمی است لیکن بر پایه مستندات، سابقه ایمنی شناسی به عنوان یک علم تجربی به سال ۱۷۹۶ باز می گردد، یعنی زمانی که دکتر ادوارد جنر با تلقیح مایع تاول حاصل از بیماری آبله گاوی (واکسینیا) به یک کودک، عملاً مقاومت علیه بیماری آبله انسانی smallpox را در او ایجاد نمود. بیماری آبله در آن زمان، یک بیماری تقریباً کشنده بود و تجربه موفق جنر، جان بسیاری از افراد را نجات داد. حدود دو قرن طول کشید تا سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۷۹ اعلام کرد که این بیماری در جهان ریشه کن شده است.

زمانی که جنر روش واکسیناسیون خود را معرفی نمود هیچگونه اطلاعی از عامل این بیماری وجود نداشت. تا این که در اواخر قرن ۱۹ روبرت کخ Robert Koch اثبات نمود که میکروارگانیسمها عامل بیماری های مختلفی هستند. امروزه این میکروارگانیسمهای بیماری زا را (پاتوژن) به چهار گروه ویروس ها، باکتری ها، قارچ های بیماری زا و مجموعه بزرگ و پیچیده ای از اکاریوتها تقسیم می کنند. کشف کخ و سایر بزرگان در وادی میکروب شناسی، استراتژی واکسیناسیون جنر را توسعه داد. در سال ۱۸۸۰ لوئی پاستور Louis Pasteur علیه بیماری وبای مرگی Cholera و هاری واکسن هایی را تهیه نمود که نتایج مناسبی را به همراه داشت. این تلاشهای موفق منجر به تحقیق در مکانیسمهای حفاظتی و گسترش علم ایمنی شناسی شد. در اوایل سال ۱۸۹۰ امیل فون بهرینگ و کیتازاتو متوجه شدند که سرم حیوان های ایمن به دیفتتری و کزاز فعالیت ضد سم داشته که موجب القا کوتاه مدت ایمنی در فرد غیر ایمن می شود. تولید آنتی بادی اختصاصی علیه یک پاتوژن خاص نمونه ای از پاسخ ایمنی اکتسابی است که عموماً منجر به ایمنی حافظتی شده و این فرایند تا سالها فرد را مصون نگاه می دارد.



در مقابل، نوعی دیگر از پاسخ ایمنی وجود دارد که در سایه تحقیقات ایمنی شناس روس الی مچینکوف Elie Metchnikoff کشف شد. او دریافت که ماکروفاژها توانایی به دام کشیدن عامل خارجی را دارند. این سلول ها بدون نیاز به تحریک قبلی به سرعت در برابر عامل خارجی فعال می شوند. به واقع این نکته یکی از وجوه تمایز ایمنی ذاتی از ایمنی

اكتسابی است. در دفاع علیه میکروب ها ، در ابتدا واکنش های ایمنی ذاتی و سپس پاسخ های ایمنی اکتسابی شکل می گیرند. ایمنی ذاتی خود مشتمل بر اجزای زیر می باشد:

۱. سدهای اپیتلیال

۲. سلول ها (سلول های بیگانه خوار و کشنده طبیعی)

۳. پروتئین های در گردش (کمپلمان، کالکتین ها ، پنتراکسین و فاکتورهای انعقادی)

۴. سایتوکین ها (کموکاین ها، IL-1, IFN, IL-12, IL-15, TNF)

ایمنی ذاتی اولین سد دفاعی در برابر میکروب ها است . مکانیسم های ایمنی ذاتی ، توسط ساختارهایی تحریک می شوند که در بین میکروب های مشابه، مشترک می باشند و اختلافات جزئی در بین آنها توسط سلول های سیستم ایمنی ذاتی تشخیص داده نمی شود. قدرت بیماری زایی میکروب، تا حدی به میزان مقاومت آن در برابر مکانیسم های ایمنی ذاتی وابسته است.

بر خلاف ایمنی ذاتی مکانیسم های دفاعی در ایمنی اکتسابی تکامل یافته تر بوده و باعث بهبود و ارتقا پاسخ های ایمنی ذاتی می گردند. این امر در سیر تکامل (فیلوژنی) مکانیسم های دفاعی در موجودات مختلف انعکاس یافته است به طوری که در بی مهرگان، دفاع از طریق فاگوسیت ها و مولکول های در گردش انجام می گیرد ، در صورتی که در مهره داران، لنفوسیت ها دیده می شوند.

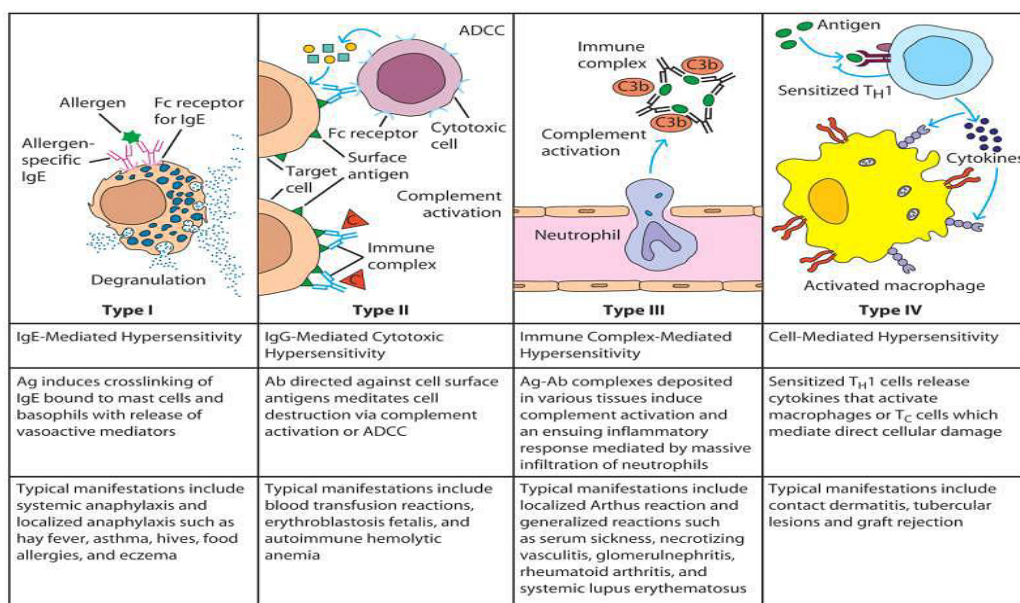
ایمنی اکتسابی، دارای دو خصلت ویژگی برای ماکرومولکول ها و خاطره می باشد . خاطره ایمنولوژیک توانایی منحصر به فرد ایمنی اکتسابی است که از طریق آن واکنش های امکان پذیر گشته است . نکته دیگری که حائز اهمیت است توجه به همپوشی عملکردی در سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی است به این معنا که پاسخ های ایمنی ذاتی از یک سو موجب جهت دهی پاسخ های ایمنی اکتسابی شده و از سوی دیگر سلول های موثر در ایمنی ذاتی به عنوان سلول های موثر در پاسخ های ایمنی اکتسابی ایفای نقش می کنند.

ایمنی اکتسابی خود به دو بخش همورال و ایمنی با واسطه سلولی (Cell Mediated Immunity (CMI تقسیم می شود . سلول اصلی در ایمنی همورال ، لنفوسیت B است که با تولید مولکول هایی به نام آنتی بادی به طور اختصاصی آنتی ژن های میکروبی را شناسایی می کند. علاوه بر ساختارهای عوامل پاتوژن، ترکیبات فراوانی هستند که قابلیت القا تولید آنتی بادی را دارا می باشند. به موادی که موجب تولید آنتی بادی می شوند آنتی ژن می گویند. امروزه به دلیل دانش حاصل از مطالعات متعدد و آگاهی از سایر سازوکارهای سیستم ایمنی جهت دفاع علیه عوامل بیگانه، تعریف آنتی ژن گسترش یافته و به هر ترکیب فعال کننده سیستم ایمنی ، آنتی ژن گفته می شود . آنتی بادی تولید شده در پاسخ ایمنی همورال، از طریق مکانیسم های مختلف از قبیل خنثی سازی، اپسونیزاسیون و فعال سازی سیستم کمپلمان عامل بیگانه را نابود می کند .

ایمنی همورال مسئول عمده پاسخ های ایمنی در برابر عوامل خارج سلولی است و امکان القا آن از طریق انتقال آنتی بادی در فرد غیر ایمن میسر می باشد.

در ایمنی سلولی CMI ، سلول اصلی لنفوسیت T است که در صورت فعال شدن ، از طریق سازو کارهای متنوع سلول آلوده را از بین می برد . این نوع از ایمنی ، عمدتاً در برابر عوامل درون سلولی نقش خود را ایفا کرده و جهت القا آن در فرد دیگر، بایستی لنفوسیت همخوان منتقل گردد. توجه به این نکته ضروری است که سلول های هر فرد دارای مولکول هایی به نام مولکول های سازگاری نسجی (MHC) هستند که همانند اثر انگشت هر فرد کاملاً اختصاصی می باشند، لذا در صورت عدم توجه به سازگاری این مولکول ها بین فرد گیرنده و فرد دهنده ، شاهد رد سلول یا بافت خواهیم بود.

از نظر بالینی ، ایمنی را نمی توان از طریق بررسی مقاومت فرد نسبت به یک عفونت سنجید. در واقع ایمنی با اندازه گیری میزان واکنش فرد در برخورد ثانویه نسبت به یک آنتی ژن که پیشتر با آن مواجه شده اندازه گیری می شود . چنین واکنشی نشان دهنده حساسیت فرد به آن آنتی ژن است. در برخی موارد پاسخ به عامل آنتی ژنیک ، فوق العاده شدید بوده که در چنین مواردی شاهد بیماری های ازدیاد حساسیت خواهیم بود.



به طور معمول تقسیم بندی بیماری های ازدیاد حساسیت بر اساس سازو کارهای ایمنولوژیک مسئول آسیب بافتی بنا شده است. نوع اول ازدیاد حساسیت ، گونه ای واکنش آسیب زا است که با رها شدن میانجی ها از ماست سلها به وجود می آید. این واکنش با ساخت IgE علیه آنتی ژنهای محیطی و پیوند IgE به ماست سلها در بافتهای گوناگون برانگیخته می شود. علاوه بر روش فوق آنتی بادی ها می توانند به دو روش دیگر نیز بیماری را باشند. گروهی از آنتی بادی ها که در برابر آنتی ژن های سلول یا بافت ساخته می شوند توانایی آسیب رسانی و یا کاهش درکارایی سلول ها و یا بافت ها را دارا می باشند. بیماری های وابسته به آنتی بادی را نوع دوم ازدیاد حساسیت می نامند . گاهی آنتی بادی برابر آنتی ژن محلول ساخته می شود و با آنتی ژن کمپلکسی را به نام کمپلکس ایمنی پدید می آورند کمپلکس ایمنی در رگ های خونی در بافت

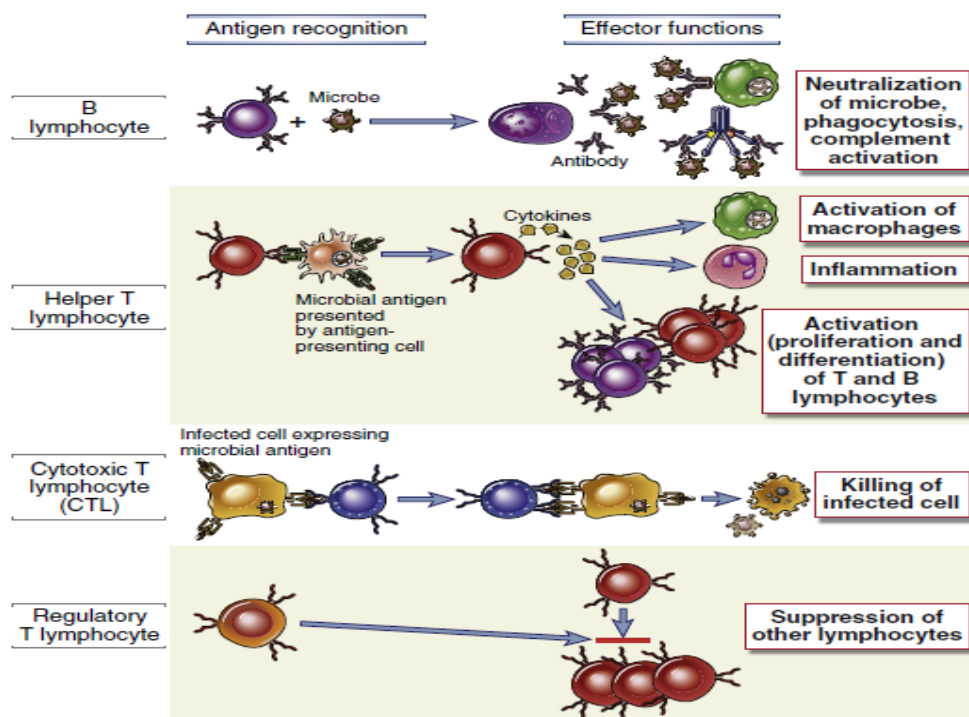
های گوناگون نشست می کند که التهاب و آسیب بافتی را در پی خواهد داشت . چنین بیماری هایی به نام بیماری های کمپلکس ایمنی یا نوع سوم ازدیاد حساسیت خوانده می شود . پاره ای از بیماری ها که وابسته به سلول T است و در پی واکنش لنفوسیت های T به آنتی ژن های بافتی خود فرد القا می شود که به نام نوع چهارم ازدیاد حساسیت شناخته می شوند.

ویژگی هایی پاسخ های ایمنی اکتسابی

- تمامی پاسخ های ایمنی اکتسابی دارای ویژگی هایی هستند که منبعث از ویژگی های لنفوسیت هاست که شامل:
۱. اختصاصی بودن : سیستم ایمنی اکتسابی به آنتی ژن های مختلف به صورت اختصاصی پاسخ می دهد. این به آن معناست که لنفوسیت ها به عنوان مهمترین سلول در ایمنی اکتسابی ، به کمک گیرنده های سطحی خود وظیفه شناسایی آنتی ژن را دارند. این گیرنده ها بخشهایی از آنتی ژن را که با عنوان " شاخص آنتی ژنی " و یا " اپی توپ " خوانده می شوند، شناسایی می کنند. هر فرد، پیش از برخورد با آنتی ژن دارای لنفوسیت های فراوان با ساختارهای گیرنده متنوع بوده که در صورت مواجهه با آنتی ژن ، لنفوسیت مختص به اپی توپ آن آنتی ژن، انتخاب می گردد. این مفهوم اساس فرضیه انتخاب رده ای تشکیل می دهد.
 ۲. تنوع : به دلیل تعدد لنفوسیت ها ، هر فرد دارای " گنجینه لنفوسیتی " است. تخمین زده می شود که هر فرد می تواند 10^7 تا 10^9 شاخص آنتی ژنی را شناسایی نماید. این خاصیت گنجینه لنفوسیتی را تنوع می گویند که در نتیجه وجود ساختارهای گیرنده متفاوت بر روی رده های لنفوسیتی است.
 ۳. خاطره : سلولهای سیستم ایمنی در برخورد مجدد با یک عامل آنتی ژنی، پاسخی به مراتب سریع تر، شدید تر و از نظر ماهیت متفاوت با پاسخ اولیه ارائه می دهند.
 ۴. گسترش رده ای : لنفوسیت پس از برخورد با آنتی ژن ، فعال شده و تکثیر می یابد، در نتیجه لنفوسیت هایی مشابه خود را تولید می نماید. این سلول ها دارای گیرنده ای مشابه سلول تحریک شده اولیه بوده و با ساختار آنتی ژنیک وارد واکنش خواهند شد. این تکثیر سلولی را گسترش رده ای می گویند.
 ۵. تخصصی شدن : سیستم ایمنی اکتسابی از طریق مسیرهای مجزا و اختصاصی به میکروب های مختلف پاسخ می دهد که باعث حداکثر اثر بخشی مکانیسم های دفاعی ضد میکروبی می گردد . به عنوان نمونه ایمنی هومورال به عفونت های برون سلولی و ایمنی سلولی به عفونت های درون سلولی پاسخ می دهد . حتی در درون این پاسخ ها، طبیعت آنتی بادی ها یا لنفوسیت های T تولید شده ممکن است از یک عامل عفونی تا عامل عفونی دیگر متفاوت باشد.
 ۶. خود تنظیمی : تمامی پاسخهای طبیعی سیستم ایمنی، با گذشت زمان از برخورد با عامل آنتی ژنی رو به کاهش رفته و سیستم به حالت استراحت بازمی گردد. این فرایند را " ثبات " یا " هموستاز " می گویند. دلیل عمده حفظ تعادل ،

نقش آنتی ژن به عنوان محرک اصلی در شروع و خاتمه پاسخ ایمنی است. علاوه بر این، خود آنتی ژن و پاسخ های القا شده علیه آن، از طریق سازوکارهای پس نورد (فیدبک)، موجب هموستاز می گردند.

۷. عدم پاسخ به خود: سیستم ایمنی توانایی تشخیص بین خود و غیر خود را داراست. عدم پاسخ به خود را تحت عنوان "تولرانس" یا "تحمل ایمنی" می شناسیم. تولرانس نسبت آنتی ژنهای خودی از طریق سازوکارهای مختلفی ایجاد و حفظ می شود که از جمله آنها حذف لنفوسیت واکنش گر و یا غیر فعال نمودن آن است. در صورت شکست تولرانس شاهد بیماری های "خود ایمنی" خواهیم بود.



با توجه به شکل فوق مشاهده می شود که در ایمنی همورال لنفوسیت B مسئول عمده پاسخهای ایمنی در برابر عوامل خارج سلولی است. این عمل در فاز اجرائی به کمک تولید ایمونوگلوبولین ها انجام می گیرد. در ایمنی سلولی، سلول اصلی لنفوسیت T است که در صورت فعال شدن، از طریق سازوکارهای متنوع سلول آلوده را از بین می برد. لنفوسیت های T خود به جمعیت های سلولی مختلفی تقسیم می شوند که شناخته شده ترین آنها لنفوسیت های T کمکی و لنفوسیت های T سیتوتوکسیک (CTL) می باشند. برخلاف لنفوسیت B که آنتی ژن را به شکل دست نخورده شناسایی می کند، لنفوسیت T جهت شناسایی نیازمند آنتی ژن پردازش شده می باشد. به این جهت گروهی از سلولهای غیر لنفوئیدی به نام سلولهای کمکی نقش خود را ایفا می کنند. این سلولها آنتی ژن را گرفته، به قطعات پپتیدی تبدیل و به همراه مولکول سازگاری نسجی (MHC) در سطح خود عرضه می نماید. لنفوسیت T مجموعه آنتی ژن پرورده شده در همراهی با MHC را به کمک گیرنده های سطحی خود شناسایی می کند. در نتیجه این شناسایی، سلول تحریک شده و وارد مرحله تکثیر و گسترش رده ای می شود. در صورتی که لنفوسیت T کمکی ایجاد شود این سلولها در فاز اجرائی، پروتئین هایی به نام سایتوکاین ترشح

می کنند که موجب تکثیر و تمایز لنفوسیت های T می گردد. همچنین سایتوکاینها سایر سلولها از قبیل لنفوسیت B ، ماکروفاژها و سایر لکوسیت ها را فعال می نمایند.

حال اگر در نتیجه شناخت آنتی ژن به طریق فوق، لنفوسیت های T سایتوتوکسیک فعال شوند، در فاز اجرایی این لنفوسیت ها، سلولهای آلوده به عوامل درون سلولی نظیر ویروس ها و یا باکتری های درون سلولی را منهدم می نمایند . گروهی دیگر از لنفوسیت های T وجود دارد که به عنوان لنفوسیت های T تنظیمی شناخته می شوند که عموماً عملکرد آنها در راستای ممانعت از پاسخهای ایمنی می باشد. سلول های کشنده طبیعی نیز گروهی از لنفوسیت ها هستند که در ایمنی ذاتی علیه ویروسها و عفونت های درون سلولی نقش ایفا می کنند . نکته حائز اهمیت این است که این سلولها جهت شناخت آنتی ژن چندان وابسته به مولکولهای سازگاری نسجی نمی باشند.

کلیه این سلول ها توسط پروتئین های سطحی خود قابل افتراق ، جداسازی و شناسایی می باش ند. لنفوسیت ها و سلولهای کمکی در اعضای لنفاوی در فضاهای مجزا استقرار یافته اند. پاسخ های ایمنی با برخورد این سلول ها در بافت لنفاوی آغاز می شود. به واقع، لنفوسیت های بکر موجود در خون در طی یک بازگردش از بافت های لنفاوی گذشته و در صورت وجود آنتی ژن با آن برخورد می نمایند. در نتیجه لنفوسیت مختص به آنتی ژن فعال شده و تکثیر یافته و به سلول اج رای تبدیل می گردد و در نهایت به ارگانی که آنتی ژن در آنجا حضور دارد مهاجرت نموده تا آن را منهدم نمایند.

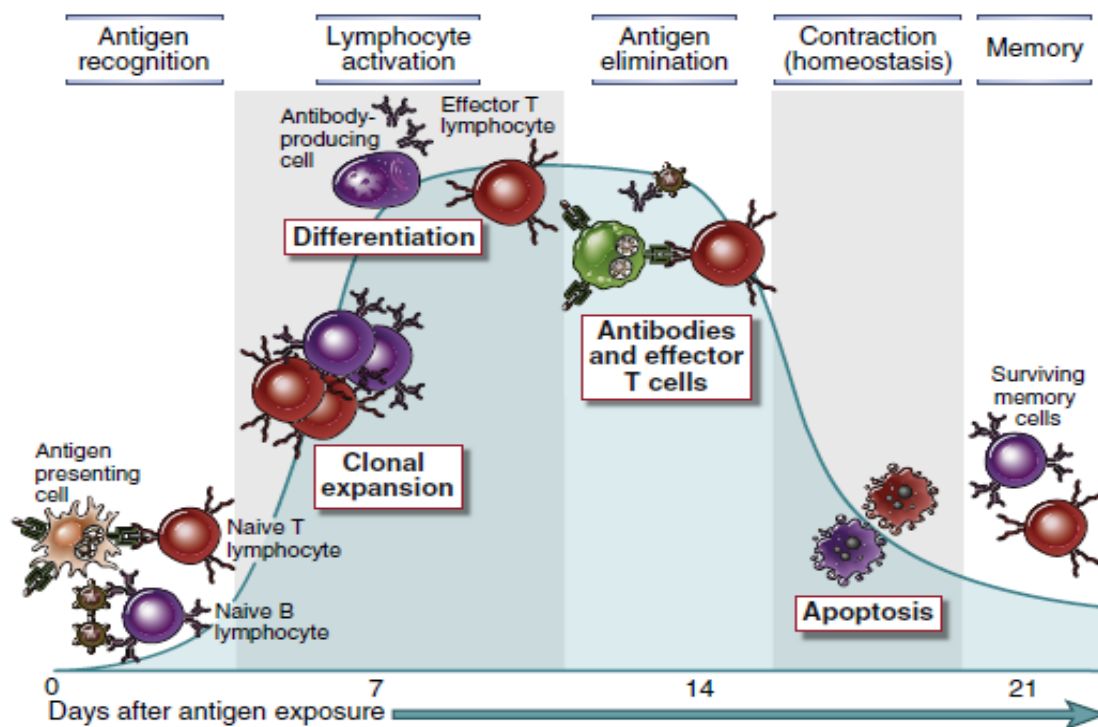
مراحل پاسخ ایمنی

پاسخ های ایمنی اکتسابی را می توان به سه مرحله عمده شناسایی، فعال شدن و اجرایی تقسیم نمود. هر فرد دارای تعداد بی شماری لنفوسیت است که گنجینه لنفوسیتی او را تشکیل می دهد . هر یک از این لنفوسیت ها دارای گیرنده خاص خود بوده که مختص به یک شاخص آنتی ژنی می باشند به طوری که تخمین می زنند که لنفوسیت های B و T بیش از یک میلیون ساختار متفاوت را شناسایی نمایند. از آنجا که تعداد لنفوسیت اختصاصی برای آنتی ژن بسیار کم است (حدود یک در صد هزار تا یک در میلیون) ، لنفوسیت انتخاب شده توسط آنتی ژن تکثیر یافته تا دفاع علیه عامل پاتوژن ممکن گردد . این مفهوم فرضیه انتخاب رده ای است که توسط یرن پیشنهاد گردید و امروزه شواهد متعددی در تائید آن وجود دارد.

جمله آنها می توان به سایتوکاین های جدید و گیرنده های آن اشاره نمود این پروتئین های جدید در تقسیم سلولی، رشد و تمایز دخالت دارند . از جمله این سایتوکاین ها ، اینترلوکین دو IL-2 می باشد که توسط لنفوسیت T کمکی ترشح شده و به عنوان یک فاکتور رشد عمل می کند . در نتیجه عملکرد فاکتورهای رشد، لنفوسیت از طریق تقسیمات میتوزی تکثیر یافته و مجموعه ای از لنفوسیت های مختص به آنتی ژن را تولید می نماید (گسترش رده ای).

برخی از اخلاف سلول های تحریک شده به سلول های اجرایی تمایز یافته که وظیفه حذف و از بین بردن آنتی ژن را به عهده خواهند داشت. لنفوسیت T کمکی در فاز اجرایی، سایتوکاین های مختلف را ترشح کرده که موجب فعال شدن

سایر سلول ها از قبیل لنفوسیت B ، ماکروفاژها و سایر لکوسیت ها می گردد . لنفوسیت های T سایتولیتیک در فاز اجرایی، سلول های آلوده به عوامل درون سلولی نظیر ویروس ها و یا باکتری های درون سلولی را منهدم می نمایند . لنفوسیت B در فاز اجرایی به پلاسماسل تبدیل شده و با تولید مولکول هایی به نام آنتی بادی به طور اختصاصی آنتی ژنهای میکروبی را شناسایی و از طریق مکانیسم های مختلف عامل بیگانه را نابود می نمایند.



برخی دیگر از اخلاف لنفوسیت های B و T تحریک شده با آنتی ژن، به سلول اجرایی تبدیل نشده در عوض به سلولهای خاطره ای تبدیل می گردند این سلول ها در شرایط خاموشی قرار گرفته و به مدت طولانی پس از حذف آنتی ژن زنده می مانند. به دلیل وجود همین سلول ها است که در برخورد مجدد با همان آنتی ژن شاهد پاسخی سریعتر و شدیدتر و از نظر ماهیت تا حدودی متفاوت از پاسخ اولیه خواهیم بود . در پایان یک پاسخ ایمنی ، سیستم به حالت پایه خود بر می گردد که گروهی آن را مرحله انقباضی می نامند . بخش عمده این بازگشت مرهون " مرگ برنامه ریزی شده سلولی " یا " آپوپتوز" لنفوسیت ها می باشد. آپوپتوز نوعی از مرگ سلولی است که در آن هسته متراکم و قطعه قطعه شده و درغشا پلاسمایی حباب های ظاهری شود . سلول مرده بدون از دست دادن محتویات درونی از طریق سلول های بیگانه خوار حذف می گردد . این پدیده برخلاف نکروز که در آن غشا پلاسمایی و هسته شکسته شده و ترکیبات سلولی به خارج می ریزند ، موجب التهاب نمی گردد.