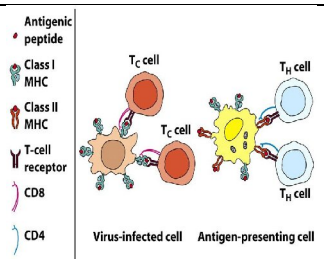
فصل اول

مروری بر سیستم ایمنی

- جنبه تاریخی
- مطالعات اولیه ایمنی هومورال و سلولی
- چالش‌های نظری
- عفونت و ایمنی
- ایمنی ذاتی و اکتسابی
- نقص عملکرد ایمنی و پیامدهای آن



سیستم ایمنی برای دفاع از بدن در برابر پاتوژن‌های متنوعی مثل ویروس عامل فلج اطفال و کرم‌های پهن که موجب شیستوزومیازیس می‌شوند، سازگار شده است. سیستم ایمنی از طیف وسیعی از سلول‌ها و مولکول‌های تخصص یافته به وجود آمده که قادر به شناسایی و از بین بردن عوامل مهاجم و بیگانه می‌باشند؛ تمام این عوامل در یک شبکه پویا با یکدیگر فعالیت می‌کنند.

حفاظت بدن توسط سیستم ایمنی را می‌توان به دو بخش شناسایی و پاسخ تقسیم کرد. شناسایی ایمنی، همان قابلیت سیستم ایمنی در تشخیص و تفکیک عوامل بیگانه از اجزای خودی می‌باشد. سیستم ایمنی قادر به شناسایی و عکس‌العمل قاطع و سریع در برابر الگوهای مولکولی که خصوصیات گروهی از پاتوژن‌های معمول می‌باشند،است. سیستم ایمنی حتی می‌تواند تفاوت‌های شیمیایی که موجب تشخیص یک پاتوژن از سایر پاتوژن‌ها می‌شود را به صورت دقیق شناسایی کند. علاوه بر این موارد، سیستم ایمنی می‌تواند بین مولکول‌های بیگانه و سلول‌ها و مولکول‌های خود بدن تفاوت قائل شود (تمایز خودی از غیر خودی) و همچنین این سیستم قادر به تشخیص سلول‌های تغییر یافته میزبان که می‌توانند به سرطان منجر شوند،می‌باشد. تشخیص پاتوژن توسط سیستم ایمنی، موجب راه‌اندازی یک پاسخ اجرایی می‌شود که منجر به از بین بردن یا خنثی کردن عوامل مهاجم می‌گردد. چندین جزء از اجزای سیستم ایمنی قادر به تغییر پاسخ‌های تشخیص اولیه به انواعی از پاسخ‌های مؤثر شوند که هر کدام از آنها به طور بی نظیری جهت از بین بردن نوع خاصی از پاتوژن مناسب می‌باشند. یکی از ویژگی‌های جالب توجه خاطره این است که مانع ابتلای ما به برخی از

بیماری‌ها برای دومین بار می‌شود. خاطرهٔ ایمنی اساس و مبنای واکسیناسیون بوده و ابـزاری جهت آموزش سیستم ایمنی به منظور آماده سازی آن برای حملات بعدی می‌باشند.

می‌بایست به این نکته توجه کرد که دو نوع سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی وجود دارد کـه در حفاظت از بدن ما با یکدیگر همکاری می‌کنند. ایمنی ذاتی شامل مکانیسم‌هـای سـلولی و مولکولی بوده که قبل از ایجاد عفونت سازماندهی شده و از آن جلوگیری کرده یـا آن را از بین می‌برند. این خط دفاعی کارآمد و اولیه در همان ابتدا از بسیاری عفونـت‌هـا جلـوگیری کرده و برخی عفونت‌ها طی چند ساعت پس از برخورد با سیستم ایمنی ذاتی از بین می‌روند. عناصر تشخیصی سیستم ایمنی ذاتی به صورت دقیقـی بـین پـاتوژن و خـودی تمـایز قائـل می‌شوند ولی به منظور تشخیص تفاوت‌های ناچیز در مولکـول‌هـای بیگانـه تخصـص یافتـه نمی‌باشند.

دومین سیستم ایمنی با نام ایمنی اکتسابی شناخته می‌شود که طی پاسخ به عفونت، شـکل گرفته و به منظور تشخیص، ریشه‌کنی و سپس یادآوری پاتوژن‌هـای مهـاجم سـازگار شـده است. ایمنی اکتسابی مشروط به ایمنی ذاتی بوده و چندین روز پس از عفونـت اولیـه ایجـاد می‌شود. ایمنی اکتسابی یک خط دفاعی گسترده وثانویه را بوجود می‌آورد که موجب از بـین رفتن پاتوژن هایی می شود که از پاسخ ذاتی فرار کرده و یا علیرغم وجود این پاسـخ‌هـا، در بدن باقی مانده‌اند.

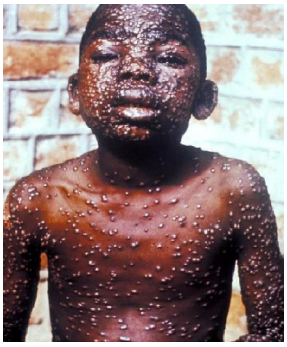
- جنبه تاریخی

رشته ایمونولوژی از مشاهده افرادی که از یک بیماری عفونی خاص بهبود یافته و پـس از آن در برابر بیماری مصون می‌ماندند، شکل گرفت. واژهٔ لاتین immunis به معنای معـاف، ریشه کلمهٔ ایمنی است که به معنای وضعیت مصون از بیماری عفونی می‌باشد. شاید اولـین مرجع مکتوب برای پدیدهٔ ایمنی به Thucydides برگردد. او در سال ۴۳۰ قبل از میلاد در توصیف بیماری طاعون در آتن نوشت، تنها کسانی از این بیماری بهبود یافته‌اند، می‌توانند از

بیماران پرستاری کنند ؛ زیرا آنها برای بار دوم به بیماری مبتلا نمی‌شوند. با وجودی که جوامع ابتدایی پدیدهٔ ایمنی را می‌شناختند، ولی تقریباً پس از گذشت ۲۰۰۰ سال این مفهوم به طور موفقیت آمیزی به یک واژهٔ کارآمد در پزشکی مبدل گردید.

- بررسی‌های اولیه واکسیناسیون منجر به راهی به سوی ایمونولوژی گردیدند

اولین تلاش‌های گزارش شده به منظور القای عمدی ایمنی در قرن پانزدهم توسط چینی‌ها و ترک‌ها صورت گرفت. آنها تلاش کردند تا از آبله که در ۳۰ درصد موارد کشنده بود و درافراد بهبود یافته نیز تا آخر عمر بد شکلی به جای می‌گذاشت، پیشگیری کنند (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱: کودک افریقایی مبتلا به راش های مشخصه آبله بر روی صورت، سینه و بازوها. مرگ و میر آبله (ناشی از ویروس *واریولا ماژور*) ۳۰٪ می باشد. در افرادی که از بیماری جان سالم به در می برند اسکار زخم باقی می ماند.

گزارشات حاکی از آن هستند که پوسته‌های خشک شده ناشی از زخم‌های آبله در سوراخ‌های بینی استنشاق می‌شدند و یا در زخم‌های کوچک سطح پوست (روشی که مایه‌کوبی نامیده می‌شود) وارد می‌گردیدند، تا از این بیماری خطرناک جلوگیری شود. در سال ۱۷۱۸، خانم ماری ورتلی مونتاگو[1] همسر سفیر انگلستان در قسطنتنیه اثرات مثبت

1- Mary Wortley Mountagu

مایه کوبی بر روی جمعیت‌های بومی ترکیه را مشاهده نمود و این روش را بر روی فرزندان خود انجام داد. در سال ۱۷۹۸ ادوارد جنر(پزشک انگلیسی) پیشرفت بزرگی را در ایجاد عمدی مصونیت به وجود آورد. با در نظر داشتن این واقعیت که دختران شیردوش مبتلا به بیماری خفیف آبلهٔ گاوی، در برابر بیماری شدیدتر آبله مصون می‌شدند، جنر استنباط کرد که تزریق مایع پوستول آبلهٔ گاوی به افراد، می‌تواند موجب مصونیت آنها در برابر آبله شود. جهت آزمودن این فرضیه ، وی یک پسر ۸ ساله را با مایع پوستول آبلهٔ گاوی تلقیح نمود و سپس عمداً بچه را با آبلهٔ انسانی آلوده ساخت. چنان که پیش‌بینی می‌شد، بچه به آبله مبتلا نشد.

روش جنر در تلقیح آبله گاوی جهت حفاظت در برابر آبله انسانی ، به سرعت در سرتا سر اروپا گسترش یافت. با این حال، نزدیک به صد سال قبل، از چنین روشی برای سایر بیماری‌ها استفاده می‌شد. همانند اغلب وقایعی که در علوم رخ می‌دهد، خوش‌شانسی به همراه مشاهدات دقیق و هوشمندانه منجر به پیشرفت ایمونولوژی (مثل معرفی ایمنی در برابر وبا) گردید. لویی پاستور موفق شد باکتری عامل وبای ماکیان را کشت دهد. نقش این باکتری هنگامی اثبات شد که جوجه‌های تلقیح شده با محیط کشت این باکتری، دچار وبای کشنده شدند. وی پس از بازگشت از تعطیلات تابستانی، محیط کشت کهنهٔ باکتری را به چند جوجه تلقیح نمود. جوجه‌ها مریض شدند و پاستور شگفت‌زده شد که چرا آنها بهبود یافتند. سپس پاستور محیط کشت تازه‌ای از باکتری تهیه کرد تا آن را به جوجه‌های سالم تزریق کند؛ چنان که در داستان آورده شده، به کارگیری جوجه‌ها محدودیت‌هایی داشت، بنابراین او از جوجه‌هایی استفاده کرد که قبلاًمورد تزریق قرار گرفته بود. به طور غیر منتظره، جوجه‌ها در برابر بیماری ایمن شده بودند. پاستور اثبات کرد که با کهنه شدن کشت، قدرت بیماری‌زایی پاتوژن کاهش می‌یابد، به گونه‌ای که می‌توان سویه‌های تخفیف حدت یافته را به منظور مصونیت از بیماری به بدن تزریق کرد. او این سویه‌های ضعیف

شده را واکسن نامید (از واژهٔ لاتین Vacca به معنی گاو) که در تأیید و به افتخار عمل جنر در تلقیح آبلهٔ گاوی بود.

پاستور این یافته‌ها را در مورد سایر بیماری‌ها بسط داد تا این که اثبات نمود امکان تضعیف یک پاتوژن و تزریق آن به عنوان واکسن وجود دارد.

این بررسی‌ها نقطهٔ آغاز رشته ایمونولوژی بودند. در سال ۱۸۸۵، پاستور اولین واکسن انسانی خود را به یک پسر بچه که توسط یک سگ هار گاز گرفته شده بود تزریق کرد. (شکل ۱-۲) .

شکل ۲-۱: مایه کوبی جوزف میستر توسط لویی پاستور و دریافت واکسن هاری.

این پسر بچه که جوزف میستر نام داشت، توسط یک سری از ویروس‌های هاری تضعیف شده، تلقیح گردید، او زنده ماند و پس از آن به عنوان متولی مؤسسه پاستور لقب گرفت.

- واکسیناسیون یک اقدام جهانی و در حال پیشرفت می‌باشد

ضرورت مطالعهٔ ایمونولوژی و کشف واکسن‌ها وابستگی کامل این دو را نشان می‌دهد. کشف، توسعه و استفاده مناسب از واکسن‌ها، امروزه هنوز به صورت یک مشکل برای ایمونولوژیست‌ها باقی مانده است. در سال ۱۹۷۷ آخرین مورد شناختهٔ شدهٔ آبله انسانی در سومالی مشاهده شد. این بیماری خطرناک بواسطه کاربرد جهانی واکسنی نه چندان متفاوت با واکسن مورد استفاده جنر در سال ۱۷۹۰، ریشه کن شد. دستاورد این ریشه‌کنی، بی‌نیازی

به واکسیناسیون می‌باشد که مزیتی عمده به حساب می‌آید. با ایـن وجـود، توقـف عمـومی واکسیناسیون یک جنبه مضر نیز دارد. با گذشت زمان، به ناچار برخی افـراد غیـر ایمـن در جامعه، به این بیماری مبتلا خواهند شد. هنوز این احتمال وجود دارد که روزی این بیمـاری دوباره به واسطهٔ روش‌های غیر طبیعی بازگردد. در واقع به نظر می‌رسـد کـه آبلـه یکـی از تهدیدهای بالقوهٔ بیوتروریسم باشد. در پاسخ به این امر، واکسن‌های جدید و مطمئنی بر علیه آبله در حال توسعه و گسترش می‌باشند.

نقطهٔ عطف واکسیناسیون در مقایسه با ریشه کنی آبله، فلج اطفال می‌باشد که در آینده‌ای نزدیک، هدف ریشه‌کنی قرار خواهد گرفت. مبارزهٔ سازمان بهداشت جهانی به منظـور حـل این مشکل، متکی به برنامه‌های واکسیناسیون گسترده می‌باشد. این پروژه در مناطق خاصـی به علت شایعاتی که ایمن سازی موجب عقیمی مردان جوان می‌شود، دچـار رکـود شـد. در نتیجهٔ این مشکل، فلج اطفال در مناطق خاصی از آسیا و آفریقا دوباره فعال شد. اما می‌تـوان با آموزش و تبلیغ مزایای واکسیناسیون بر این مسئله فائق آمد. این حقیقت که فلـج اطفـال یک تهدید جهانی نبوده و در بسیاری از کشورها ریشه‌کن شده است. نبایـد موجـب نادیـده گرفتن و تأخیر در طرح‌های ریشه‌کنی شود.

در آمریکا و برخی جوامع صنعتی، واکسیناسیون موجب حذف بیماری‌های دوران کـودکی که تا ۵۰ سال گذشته یکی از مشکلات در حال گسترش بود، شده است . سرخک، اوریـون، سیاه سرفه، کزاز، دیفتری و فلج اطفال بیماری‌هایی هستند که به علت اقدامات واکسیناسیون مکرر، اصلاً وجود نداشته و یا بسیار نادر می‌باشند (جدول ۱-۱) .

TABLE 1-1 Cases of selected infectious disease before and after the introduction of effective vaccines

	ANNUAL CASES/YR		CASES IN 2004
Disease	Prevaccine	Postvaccine	Reduction (%)
Smallpox	48,164	0	100
Diphtheria	175,885	0	100
Measles	503,282	37	99.99
Mumps	152,209	236	99.85
Pertussis (whooping cough)	147,271	18,957	87.13
Paralytic polio	16,316	0	100
Rubella (German measles)	47,745	12	99.97
Tetanus ("lockjaw")	1,314 (deaths)	26 (cases)	98.02
Invasive hemophilus influenzae	20,000	172	99.14

SOURCE: Adapted from W. A. Orenstein et al., 2005. Health Affairs 24:599.

در کنار مرگ و میر و آسیب‌های ناشی از این بیماری‌ها، هزینهٔ درمان بیماران و پیامد و عوارض آنها مثل فلج، کری، کوری و عقب ماندگی ذهنی، ارزش ایمونیزاسیون را بالا می‌برند.

در برخی از بیماری‌ها، ایمونیزاسیون نه تنها روش دفاعی مؤثری می‌باشد، بلکه بهترین روش می‌باشد. به علت داروهای ضد ویروسی اندکی که امروزه در دسترس می‌باشند، دفاع اصلی برعلیه آنفولانزا یک واکسن مؤثر می‌باشد.در صورتی که یک آنفولانزای جهان‌گیر عود کند، مطابق با پیش‌بینی متخصصین، میزان شیوع و گسترش بیماری، متناسب با ساخت و تزریق یک واکسن مؤثر می‌باشد. در زمان نوشتن این مطلب، بایستی توجه بیشتری به ظهور سویه‌های آنفولانزای پرندگان معطوف داشت. در حدود ۲۰۰ مورد عفونت در انسان ثبت شده است که حدود نیمی از آنها کشنده می‌باشند. در صورتی که این ویروس به صورت مؤثر میان افراد شیوع پیدا کند، پاندمی بزرگی رخ خواهد داد. در سال ۱۹۱۸، به علت عدم دسترسی به یک واکسن پیشگیری کننده، پاندمی مخرب آنفولانزا، ۵۰ میلیون کشته برجای گذاشت.

علیرغم گزارش‌هایی مبنی بر موفقیت این واکسن‌ها و اطمینان ما از آنها، مخالفین برنامه‌های واکسیناسیون ادعا می‌کنند که این واکسن‌ها بیشتر از این که مفید باشند، می‌توانند مضر بوده و واکسیناسیون دوران کودکی را بایستی کاهش داد و یا حتی متوقف

ساخت. هیچ بحثی نیست که واکسن‌ها موجب القای ایمنی بی‌نظیری می‌شوند وقتی این واکسن‌ها به افراد سالم تزریق می‌شوند. علاوه براین ، یک اتفاق نظر وجود دارد که واکسن‌ها باید کنترل شده باشند و افراد جامعه باید اطلاعات کامل و واضحی از آنها در اختیار داشته باشند. اگر چه انتقاد از واکسن‌ها باید مورد ارزیابی قرار گیرد اما در بسیاری از موارد، مفید بودن آنها در آزمون‌های علمی اثبات شده است. یک مثال اخیر که ادعا می‌شد نگهدارندهٔ تیمروسول[1] حاوی جیوه که مثلاً در بسیاری از موارد در تهیه واکسن استفاده می‌شد، موجب اوتیسم می‌شود و مسئول افزایش بروز اختلالات اخیرمی‌باشد که مشخصه آن خود شیفتگی[2] و عدم توانایی ارتباط با دیگران است. دورهٔ پنجره که در مورد بسیاری از واکسن‌ها مطرح است، در مورد اوتیسم عموماً در یکی دو سال اول زندگی خود را نشان می‌دهد (فصل ۱۹) . دولت دانمارک گزارش دقیقی از سلامت شهروندان خود در مورد عوامل فرضی بین تیمروسول و اوتیسم را تهیه نمود. این بررسی‌ها نشان می‌دهند که بروز اوتیسم از سال ۱۹۹۲ به طور قابل توجهی در دانمارک افزایش یافته است. با این وجود، این گزارشات همچنان نشان می‌دهند که استفاده از تیمروسول به عنوان مادهٔ نگهدارندهٔ واکسن تا قبل از این در چندین کشور به صورت کامل متوقف شده بود. چنین داده‌هایی، ارتباط اوتیسم و استفاده از تیمروسول را مشکل ساخت و پیشنهاد می‌کند که جهت یافتن عوامل افزایش دهندهٔ اوتیسم، تحقیقات بیشتری به عمل آید. شاید بزرگترین مسئلهٔ رایج در توسعهٔ واکسن، فقدان وجود واکسن‌های مؤثر برای بیماری‌های بسیار کشنده مثل مالاریا و ایدز باشد. امید است تا ایمونولوژیست‌های امروزی با استفاده از ابزارهای زیست شناسی سلولی و مولکولی، ژنومیک و پروتئومیک در پیشگیری از این بیماری‌ها سریع‌تر اقدام کنند.

یک مسئلهٔ دیگر در مورد واکسن‌ها این واقعیت است که میلیون‌ها کودک در کشورهای در حال توسعه در نتیجهٔ بیماری‌هایی که توسط واکسن‌های مطمئن و موجود کاملاً قابل

1- thimerosol
2- self-absorption

پیشگیری است، می‌میرند. هزینه‌های بالای تولید، ناپایداری محصولات و مشکلات مربوط به عرضهٔ آنها، مانع مزایای این واکسن‌ها شده‌اند. این مشکلات با توسعهٔ واکسن‌های نسل آینده که ارزان و مقاوم به حرارت بوده و بدون سرنگ تجویز می‌گردند، کاهش می‌یابند.

- مروری بر ایمنی هومورال و سلولی

پاستور اثبات کرد که واکسیناسیون انجام شدنی است اما او نمی‌دانست که چگونه این عمل انجام می‌گیرد. کارهای آزمایشگاهی امیل فون بهرینگ[1] و شیباسابورو کتیاساتو[2] در سال ۱۸۹۰ اولین بینش‌ها را در مورد مکانیسم ایمنی بوجود آوردند تا این که فون بهرینگ در سال ۱۹۰۱ جایزه نوبل پزشکی را دریافت کرد (جدول ۱-۲).

TABLE 1-2 Nobel prizes for immunologic research

Year	Recipient	Country	Research
1901	Emil von Behring	Germany	Serum antitoxins
1905	Robert Koch	Germany	Cellular immunity to tuberculosis
1908	Elie Metchnikoff Paul Ehrlich	Russia Germany	Role of phagocytosis (Metchnikoff) and antitoxins (Ehrlich) in immunity
1913	Charles Richet	France	Anaphylaxis
1919	Jules Bordet	Belgium	Complement-mediated bacteriolysis
1930	Karl Landsteiner	United States	Discovery of human blood groups
1951	Max Theiler	South Africa	Development of yellow fever vaccine
1957	Daniel Bovet	Switzerland	Antihistamines
1960	F. Macfarlane Burnet Peter Medawar	Australia Great Britain	Discovery of acquired immunological tolerance
1972	Rodney R. Porter Gerald M. Edelman	Great Britain United States	Chemical structure of antibodies
1977	Rosalyn R. Yalow	United States	Development of radioimmunoassay
1980	George Snell Jean Dausset Baruj Benacerraf	United States France United States	Major histocompatibility complex
1984	Cesar Milstein Georges E. Köhler Niels K. Jerne	Great Britain Germany Denmark	Monoclonal antibodies Immune regulatory theories
1987	Susumu Tonegawa	Japan	Gene rearrangement in antibody production
1991	E. Donnall Thomas Joseph Murray	United States United States	Transplantation immunology
1996	Peter C. Doherty Rolf M. Zinkernagel	Australia Switzerland	Role of major histocompatibility complex in antigen recognition by T cells
2002	Sydney Brenner H. Robert Horvitz J. E. Sulston	S. Africa United States Great Britain	Genetic regulation of organ development and cell death (apoptosis)

فون بهرینگ وکتیاساتو نشان دادند که سرم[3] (اجزا و ترکیبات مایع بدون سلول که از خون لخته جدا می‌شوند) جانورانی که قبلاً علیه دیفتری ایمن شدند، می‌تواند ایمنی را به

1 -Emil von Behring
2- Shibasaburo Kitasato
3 -Serum

جانوران غیر ایمن انتقال دهد. در بررسی عوامل ایمنی‌زا، تحقیقات مختلف در طی دهۀ بعدی نشان دادند که یک ترکیب فعال از سرم ایمن می‌تواند توکسین‌ها را خنثی کرده، رسوب دهد و باکتری‌ها را آگلوتینه نماید. در هر سه مورد، عوامل را برحسب فعالیتی که از خود نشان می‌دادند نامگذاری کردند؛ به ترتیب آنتی توکسین، پرسی پیتین و آگلوتینین.

در ابتدا تصور می‌شد که ترکیبات مختلفی از سرم، مسئول هر کدام از این اعمال باشند، اما طی دهۀ ۱۹۳۰ با تلاش‌های الوین کابات[1] مشخص شد که قسمتی از سرم که در ابتدا گاماگلبولین نام گرفت و امروزه با نام ایمونوگلبولین[2] خوانده می‌شود، مسئول تمام این فعالیت‌ها می‌باشد. مولکول‌های فعال در بخش ایمونوگلبولین، آنتی‌بادی[3] نامیده شدند (واژه آنتی‌بادی و ایمونوگلبولین را می‌توان به صورت معادل یکدیگر به کار برد، اما معمولاً واژۀ آنتی‌بادی برای ایمونوگلبولین با ویژگی علیه یک آنتی‌ژن به کار می‌رود). بدلیل این که مصونیت ایمنی بواسطۀ آنتی‌بادی‌های موجود در مایعات بدن (humor) بوجود می‌آید. ایمنی هومورال نامیده می‌شود.

بررسی‌های فون بهرینگ و کتیاساتو در حوزۀ بالینی نیز به کار گرفته شدند. قبل از پیدایش درمان آنتی‌بیوتیک برای بیماری‌های عفونی، آنتی‌سرم‌هایی که اغلب از اسب‌ها تهیه می‌شدند، در بیماران مختلف مورد استفاده قرار می‌گرفتند. امروزه درمان‌ها به انتقال ایمونوگلبولین‌ها متکی بوده و با توسعه تکنولوژی آنتی‌بادی‌های منوکلونال، آنتی‌بادی درمانی به صورت یک روش تجاری مناسب درآمده است (بخش تمرکز بالینی فصل ۴). استفاده فوری از سرم‌های حاوی آنتی‌بادی ضد سم عقرب و مار در افرادی که مورد گزش قرار گرفته‌اند، یک شیوه معمول و رایج می‌باشد. اگر چه گفته می‌شود که واکسن منجر به القای ایمنی فعال[4] در میزبان می‌گردد، انتقال آنتی‌بادی با یک ویژگی معین منجر به ایمنی غیر

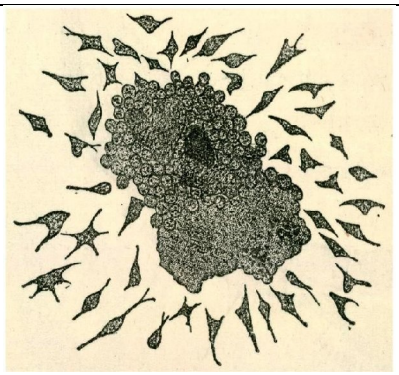
1- Elvin Kabat
2- Immunoglobulin
3 -antibody
4 - active immunity

فعال[1] در میزبان می‌شود. نوزادان تازه متولد شده از ایمنی غیر فعال بهره می‌برند که ناشی از آنتی‌بادی‌های مادری موجود درگردش خون آنها می‌باشد. از ایمنی غیر فعال می‌توان به عنوان پروفیلاکسی برای کسانی که در معرض یک بیماری معین می‌باشند و همچنین افراد با ایمنی تضعیف شده استفاده نمود.

آنتی سرم‌های برخی توکسین‌های باکتریایی مثل دیفتری یا کزاز را می‌توان به افراد آلوده تزریق کرد تا از ایجاد بیماری توسط توکسین جلوگیری نماید. شکل نمایشی این کاربرد، اقدام امدادی سگ‌های سورتمه در ۶۷۴ مایل سرزمین یخبندان آلاسکا جهت منتقل کردن آنتی توکسین از فیربنکس[2] به کودکان مبتلا در شهر احاطه شده با یخ نوم[3] در طی یک شیوع دیفتری در سال ۱۹۲۵ بود. هر ساله این اقدام موفقیت‌آمیز در رقابت‌های سورتمه سواری با سگ، جشن گرفته می‌شود و یک تندیس از یکی از سگ‌های رهبر که در مرحلهٔ پایانی استفاده شد و بالتوم نام داشت در پارک مرکزی شهر نیویورک وجود دارد.

در سال ۱۸۸۳ حتی قبل از کشف این که ترکیبات سرم می‌توانند موجب انتقال ایمنی شوند، الی‌مچنیکوف[4] نشان داد که سلول‌ها نیز در ایجاد وضعیت ایمنی بدن یک جانور دخالت دارند. او مشاهده کرد که برخی سلول‌های سفید خونی که فاگوسیت[5] یا بیگانه خوار نامیده می‌شوند، میکروارگانیسم‌ها و مواد خارجی دیگر را بیگانه خواری می‌کنند (شکل ۱-۳).

1 -inactive immunity
3-Fairbanks
3 -Nome
4-Elie Metchnikoff
5 - Phagocyte



شکل ۳-۱: طرح ترسیمی مچنیکوف از سلول های بیگانه خوار پیرامون یک ذره خارجی. مچنیکوف اولین بار فرآیند بیگانه خواری را توصیف و نامگذاری کرد.

با توجه به این که هیچ یک از این سلول‌های بیگانه‌خوار در جانوران ایمن شده فعالیت بیشتری از خود نشان نمی‌دهند، مچنیکوف تصور کرد که سلول‌ها نسبت به اجزای سرم در ایمنی بدن نقش مؤثرتری دارند. سلول‌های بیگانه‌خوار فعالی که مچنیکوف تشخیص داده بوده احتمالاً منوسیت‌ها یا نوتروفیل‌های خونی بودند(فصل ۲).

- چالش‌های نظری

با وجود توسعه واکسن‌های مطمئن و مؤثر و استفاده از درمان‌های ایمنی غیرفعال (که انتقالی نیز نامیده می‌شوند) هنوزهم مشکلاتی در تحقیقات بالینی وجود دارد. سئوالات نظری گیج کننده‌ای نیز در ایمونولوژی به وجود آمد که ذهن جامعهٔ متخصصین را مشغول خود نمود.

سئوالی که در وهلهٔ اول مطرح می‌شود، نقش نسبی ایمنی سلولی و هومورال است. بحث بین کسانی که به مفهوم ایمنی هومورال عقیده داشتند و کسانی که با نظریه ایمنی سلولی مچینکوف موافق بودند، بالا گرفت. اکنون مشخص شده که هر دو نظریه صحیح بوده و پاسخ کامل ایمنی به هر دو پاسخ سلولی و هومورال نیازمند می‌باشد. بررسی اولیهٔ سلول‌های

ایمنی ، به علت عدم وجود مدل‌های حیوانی تعریف شده از لحاظ ژنتیکی و روش‌های مدرن کشت بافت به تأخیر افتاد؛ با این وجود، بررسی سرم بعلت در دسترس بودن خون و انجام روش‌های بیوشیمیایی جهت خالص‌سازی میانجی‌های پروتئینی ایمنی هومورال مفید واقع شد. بنابراین اطلاعات مربوط به ایمنی سلولی تا آشکار سازی و درک ایمنی هومورال به تأخیر افتاد.

در یک آزمایش کلیدی در سال ۱۹۴۰، مریل چیس[1] که در مؤسسه راک‌فلر کار می‌کرد، موفق شد تا با انتقال سلول‌های سفید خونی میان خوکچه‌های هندی، ایمنی علیه عامل سل را بین آنها منتقل کند. تا قبل از انجام این مهم، تلاش‌ها جهت تولید و توسعهٔ یک واکسن مؤثر یا درمان با آنتی‌بادی علیه سل با مشکل مواجهه بود. بنابراین، یافته چیس به تلاش جهت شناخت ایمنی سلولی نیروی تازه ای بخشید. با ظهور روش‌های اصلاح شده کشت سلول در سال ۱۹۵۰، **لنفوسیت** به عنوان سلول مسئول هر دو نوع پاسخ ایمنی هومورال و سلولی مشخص شد. بلافاصله پس از آن، آزمایش‌هایی که بر روی جوجه‌ها توسط بروس گلیک[2] در دانشگاه ایالت می‌سی‌سی‌پی صورت گرفت نشان داد که دو نوع لنفوسیت وجود دارد: لنفوسیت‌های T که از تیموس مشتق شده و ایمنی سلولی را میانجی‌گری می‌کنند و لنفوسیت‌های B که از بورسافابریسیوس[3] (یک بخش مشتق از رشد کلوآک در پرندگان) مشتق شده و در ایمنی هومورال دخیل می‌باشند. بحث و مجادله در مورد نقش ایمنی سلولی و هومورال زمانی برطرف شد که پیچیدگی این سیستم‌ها آشکار گشت و مشخص شد که هردوی این سیستم‌ها جهت پاسخ ایمنی ضروری می‌باشند.

یکی از معماهای بزرگی که ایمونولوژیست‌ها در ابتدا با آن مواجه شدند، ویژگی مولکول آنتی‌بادی برای مواد خارجی یا **آنتی‌ژن** (واژه‌ای کلی برای موادی که به یک آنتی‌بادی ویژه

1 - Merrill Chase
2- Bruce Glick
3 - bursa of Fabricius

اتصال می‌یابند) بود. در حدود سال ۱۹۰۰، جولز بورده[1] در انستیتوپاستور، به واسطه استدلال این که مواد غیرپاتوژن مثل گلبول‌های قرمز خونی سایر گونه‌ها نیز می‌توانند به عنوان آنتی‌ژن تلقی شوند، مفهوم ایمنی را در رابطه با بیماری‌های عفونی توسعه داد. عمل کارل لاندشتاینر[2] و همکارانش نشان داد که تقریباً با تزریق هر ماده شیمیایی آلی به یک جانور، می‌توان تولید آنتی‌بادی‌هایی را تحریک نمود که به طور ویژه به این مادهٔ شیمیایی اتصال می‌یابند. این بررسی‌ها اثبات نمود که آنتی‌بادی‌ها قابلیت واکنش‌پذیری نامحدودی دارند که شامل پاسخ به ترکیباتی است که اخیراً در آزمایشگاه ساخته شده و قبل از آن در طبیعت وجود نداشته‌اند. علاوه بر این مشخص شد که مولکول‌هایی که حتی در کوچکترین جزئیات با یکدیگر تفاوت دارند، توسط واکنش‌پذیری آنتی‌بادی‌های مختلف، تشخیص داده می‌شوند. دو نظریه مهم که مسئول این ویژگی می‌باشند، نظریهٔ گزینشی[3] و نظریه آموزشی[4] می‌باشند.

مفهوم ابتدایی *نظریه گزینشی* به سال ۱۹۰۰ بر می‌گردد که مربوط به پاول ارلیش[5] می‌باشد. ارلیش در یک اقدام برای توصیف منشأ آنی‌بادی‌های سرم، پیشنهاد نمود که سلول‌های خونی، پذیرنده‌های متنوعی را عرضه می‌کنند و او آنها را «پذیره‌های زنجیره جانبی» نامید. این پذیرنده‌ها می‌توانند با عوامل عفونی واکنش داده و آنها را غیر فعال نمایند. با اقتباس از نظریه‌ای که امیل فیشر در سال ۱۸۹۴ جهت توصیف واکنش بین یک آنزیم و سوبسترا به کار برد، ارلیش پیشنهاد کرد که اتصال پذیرنده به یک عامل عفونی، شبیه چفت شدن قفل و کلید است. او همچنین اظهار نمود که میانکنش بین یک عامل

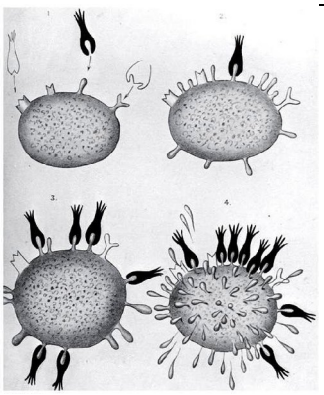
1 -Jules Bordet
2 - Karl Londsteiner
3 - Selective theory
4 -instructional theory
5 -Paul Ehrlich

عفونی و پذیرنده غشایی، منجر به رها سازی بیشتر پذیرنده‌ها با همان ویژگی می‌گردد (شکل ۱-۴).

بر طبق نظریه ارلیش، ویژگی پذیرنده در یک میزبان، پیش از مجاورت آن با آنتی‌ژن تعیین می‌شود و آنتی‌ژن، پذیرندهٔ مناسب را گزینش می‌کند. نهایتاً تمامی جنبه های نظریه ارلیش به درستی اثبات شدند، به جز یک استثنای جزئی که پذیرنده هم به عنوان یک مولکول محلول آنتی‌بادی و هم به عنوان یک پذیرنده متصل به سلول تلقی می‌شود؛ شکل محلول بیش‌تر از شکل غشایی رها می‌شود.

در دهۀ ۱۹۳۰ و ۱۹۴۰ نظریه گزینشی با *نظریه آموزشی* که در آن، آنتی‌ژن نقش اصلی را در تعیین ویژگی مولکول آنتی‌بادی بازی می‌کند، مورد چالش قرار گرفت. طبق نظریه آموزشی، یک آنتی‌ژن در مجاورت آنتی‌بادی به عنوان الگویی عمل می‌کند تا آنتی‌بادی به طور مناسبی چین‌خوردگی پیدا کند. بنابراین، مولکول آنتی‌بادی آرایش فضای مکملی مطابق با آنتی‌ژن الگو به خود می‌گیرد. این نظریه ابتدا توسط فردریش برینل[1] و فلیکس‌هارویتز[2] در سال ۱۹۳۰ بیان شد و مجدداً در سال ۱۹۴۰ توسط لینوس پالینگ[3] در قالب ویژه چین خوردگی پروتئین تعریف شد. نظریۀ آموزشی به طور رسمی در سال ۱۹۶۰ و با شناخت چگونگی ساختار پروتئین، RNA و DNA رد شد.

1 -Fredrich Breinl
2-Felix Haurowitz
3-Linus Pauling



شکل: ۴-۱: تئوری زنجیره جانبی توسط پاول ارلیش در تولید آنتی بادی. در سلول صلاحیت دار، پذیرنده های جانبی متعددی عرضه می شوند که ویژگی های مختلف آنها را منعکس می سازد.

شکل ۱-۴ معرف نظریه زنجیره جانبی پاول ارلیش جهت توصیف تشکیل آنتی‌بادی می‌باشد. یک سلول، شماری از پذیرنده‌های مختلف یا زنجیره‌هایی جانبی را عرضه می‌کند که هر یک خواص متفاوتی دارند؛ در صورت مواجه شدن این سلول با آنتی‌ژن و قالب شدن با یکی از زنجیره‌های جانبی آن، ساخت پذیرنده آغاز شده و پذیرنده‌ها تولید می‌شوند.

در دهۀ ۱۹۵۰ نظریۀ گزینشی، مجدداً در نتیجه داده‌های تجربی جدید و یا بینش‌هایی که توسط نیلزیرن[۱] و دیوید تالمیج[۲] و مک‌فارلین برفه[۳] مطرح گردید، به یک نظریۀ اصلاح شده تحت عنوان گزینش کلونی[۴] تبدیل شد. بر طبق این نظریه، یک لنفوسیت معین، پذیرنده های غشایی را عرصه می‌کنند که ویژۀ یک آنتی‌ژن می‌باشند. این ویژگی بی‌نظیر پذیرنده پیش از آن که لنفوسیت در معرض آنتی‌ژن قرار گیرد تعیین می‌گردد. اتصال آنتی‌ژن به این پذیرنده ویژه ، سلول را فعال کرده و موجب می‌شود تا تکثیر یابد و کلونی از سلول‌ها را به وجود آورد که ویژگی ایمنی تمام آنها مشابه با سلول می باشد. نظریۀ گزینش کلونال

1-Niels Jerne
2- David Talmadge
3-F.Macfarlane Burnet
4-Clonal Selection

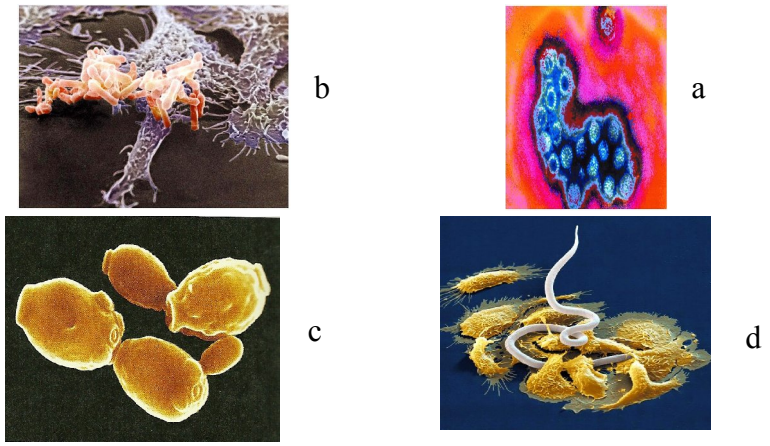
دچار اصلاحات بیشتر شده است و اکنون به عنوان یک شاخص اساسی ایمونولـوژی مـدرن پذیرفته شده می‌باشد.

Major groups of human pathogens	Examples of diseases
Viruses	Polio, smallpox, influenza, measles, AIDS
Bacteria	Tuberculosis, tetanus, whooping cough
Fungi	Thrush
Parasites	Malaria, leishmaniasis

- عفونت و ایمنی

همزمان با پیشرفت در زمینه ایمونولوژی، تحقیقات در میکرب‌شناسی پزشکی ترقی یافتـه و امکان تشخیص عوامل عفونت‌زا و نوع بیماری‌های ایجاد شده توسط آنها فـراهم گردیـده است. ارگانیسم‌های عامل این بیماری‌ها، **پاتوژن** نامیده می‌شوند و چگونگی حملـهٔ آنهـا بـه میزبان، **بیماری‌زایی**[1] خوانده می‌شود. پاتوژن‌های انسانی را می‌توان بـه صـورت شـکل ۵-۱ گروه‌بندی نمود.

1 -Pathogenesis



شکل ۵-۱: پاتوژن های معروف، عمده ترین میکروارگانیسم های عامل بیماری های انسانی می باشند. (a) ویروس ها: میکروگراف الکترونی گزاره از *روتاویروس* (عامل عمده اسهال کودکان) که مسئول تقریباً یک میلیون مرگ و میر سالانه کودکان در کشورهای در حال توسعه و بستری شدن سالیانه تقریبا ۵۰۰۰۰ نوزاد در ایالات متحده می باشد.(b) باکتری ها: سودوموناس که یک پاتوژن فرصت طلب انسانی بوده و توسط ماکروفاژهای انسان بلعیده می شود. (c) قارچ ها: کاندیدا آلبیکنس موجب برفک یا واژینیت در افرادی که ایمنی آنها سرکوب شده است یا افرادی که در نتیجه مصرف بی رویه آنتی بیوتیک ها فلور باکتریایی طبیعی آنها از بین رفته، می گردد. (d) انگل ها: فرم لاروی فیلاریا که مورد تهاجم ماکروفاژها قرار گرفته است.

یکی از جالب‌ترین موارد، روشی می‌باشد که یک ایمنی کارآمد علیه پاتوژن‌ها از آن بهره می‌گیرد. یک دفاع مؤثر، به شدت وابسته به ماهیت میکروارگانیسم می‌باشد. برای مثال، چون ویروس‌ها جهت تکثیر و ازدیاد خود به سلول‌های پستانداران نیاز دارند، یک راهکار دفاعی کارآمد شامل تشخیص و کشتار سلول‌های آلوده به ویروس قبل از کامل شدن چرخهٔ زندگی ویروس می‌باشد. در مورد ارگانیسم‌هایی که در خارج از سلول میزبان تکثیر می‌شوند، تشخیص سریع این عوامل مهاجم ممکن است توسط آنتی‌بادی‌ها یا مولکول‌های محلول صورت گرفته و بدنبال آن مکانیسم‌های ایمنی مولکول و سلولی پاتوژن ها را از بین ببرند.

برخی از پاتوژن‌هایی که به وفور در محیط زندگی ما یافت می‌شوند، هیچ‌گونه مشکلی برای سلامتی ما ایجاد نمی‌کنند زیرا ایمنی علیه آنها از پیش و به میزان کافی در بدن وجود دارد. با این وجود، افرادی که در عملکرد ایمنی خود دچار نقص می‌باشند، ممکن است به بیماری‌های ایجاد شده توسط این میکرب‌ها حساس باشند. برای مثال قارچ *کاندیدا آلبیکنس*[1] تقریباً در تمام افراد وجود داشته و برای اغلب آنها هیچ‌گونه مشکلی ایجاد نمی‌کند. با این وجود، در افرادی که سطح ایمنی آنها کاهش یافته، این قارچ می‌تواند موجب راش‌هایی با خارش و سوزش و یک عفونت منتشر در آستر مخاطی حفرات دهان و واژن شود. راش که برفک نامیده می‌شود، ممکن است از اولین علائم اختلال در عملکرد ایمنی باشد. در صورتی که عفونت کنترل نشود، *کاندیدا آلبیکنس* منتشر شده، موجب کاندیدیازیس سیستمیک می‌شود که یک وضعیت تهدید کنندهٔ حیات می‌باشد. مثال دیگر، ویروس هرپس سیمپلکس[2] می‌باشد که معمولاً موجب زخم‌های کوچکی در اطراف لب‌ها یا اندام‌های تناسلی می‌شود. در افرادی که دچار نقص ایمنی هستند، این زخم‌ها گسترش یافته و بخش‌های وسیعی از بدن فرد را در بر می‌گیرند. چنین عفونت هایی که در نتیجه میکروارگانیسم‌های رایج و اغلب در موارد نقص ایمنی مشاهده می‌شوند، ***عفونت‌های فرصت‌طلب*** نام دارند. چندین عفونت فرصت طلب که به ندرت در بیماران ایدزی تشخیص داده شده‌اند، حاکی از وضعیت سیستم ایمنی این بیماران می‌باشد که به شدت تضعیف شده‌است.

در مورد برخی پاتوژن‌هایی که به عنوان عامل این بیماری‌های شدید، شناخته شده‌اند، روش کسب ایمنی اثبات شده و امکان کنترل این بیماری‌ها فراهم گردیده است. برای مثال کزاز[3] که معمولاً فک قفل شده[4] نامیده می‌شود، توسط یک باکتری شایع موجود در خاک

1 -Candida albicans
2-Herpes Simplex virus (HSV)
3-Tetanus
4 -LackJow

بنام *کلستریدیوم تتانی*[1] بوجود می‌آید که از طریق توکسینی که بـه سیسـتم عصـبی حملـه می‌کند (نوروتوکسین) عمل می‌نماید. در صورت عدم درمان، کزاز در مدت زمـان کوتـاهی منجر به مرگ می‌شود. واکسن مؤثری برای کزاز وجود دارد ولی در صورت واکسینه نبودن در مراحل اولیه این بیماری بالقوه کشنده، می‌توان آنتی‌بادی‌های ضد توکسین را تجویزنمود.

قبل از پیشگیری‌ها و اقدامات درمانی، افرادی که در معرض تلقیح زخم‌ها با مـواد آلـوده مثل ناخن گل‌آلود قرار می‌گرفتند، در خطر عفونت کشندهٔ کزاز بودند. علیرغم موفقیـت در کنترل کزاز، راهکارهای ایمنی جهت کنترل عفونت HIV که منجـر بـه ایـدز مـی‌شـود، بـا شکست روبرو شده است.

سیستم ایمنی بایستی با انواع پاتوژن‌ها مواجه شود وجهت مقابله با تهاجم پـاتوژنی کـه از اولین سد دفاعی پوست و مخاط عبور می‌کند، چندین راهکار را در پیش می‌گیرد. ما خواهیم دید که برخی از این راهکارها در پاسخ به مواقعی که پاتوژن از سدهای دفاعی میزبان عبـور می‌کند، بلافاصله صورت می‌گیرند و سایر پاسخ‌هـای دفـاعی، پـس از وقـوع عفونـت عمـل می‌کنند.

- ایمنی ذاتی و اکتسابی

ایمنی (محافظت در برابر یک بیماری عفونی)، هـم دارای اجـزای بسـیار تخصصـی و هـم دارای اجزای کمتر تخصص یافته می‌باشد. اجزای با تخصص یـافتگی کمتـر (ایمنـی ذاتـی[2]) اولین خط دفاعی علیه عفونت را تشکیل می‌دهد. اکثر اجزای ایمنـی ذاتـی، پـیش از تهـاجم عفونت وجود داشته و یک سری مکانیسم‌های مقاومت در برابر بیماری را به وجود می‌آورند که تنها مختص یک پاتوژن نمی‌باشند و شامل اجزای سلولی و مولکولی بـوده کـه اغلـب در مواجهه با پاتوژن‌ها، برخی مولکول‌هایی این پاتوژن‌ها را شناسایی می‌کنند.

1-Clostridium tetani
2 -innate immunity

اولین مانعی که پاتوژن بایستی بر آن غلبه کند، نفوذ در سدهای محافظتی میزبان می‌باشد. سدهای قابل مشاهده شامل پوست و غشاهای مخاطی می‌باشند. اسیدیته محتویات معـده و عرق بدن سدهای دیگر می‌باشند که شرایط اسیدی جهت ممانعت از رشـد ارگانیسـم‌هـا را فراهم می‌آورند. آنزیم‌هایی چون لیزوزیم که در اشـک وجـود دارنـد، در تمـاس بـا دیـوارهٔ باکتری به آن آسیب می‌رسانند. اهمیت این سـدها بـه هنگـام از بـین رفـتن آنهـا آشـکار می‌گردد. گزش پوست توسط جانوران و یا نیش پشه‌ها، پوست را سوراخ کـرده و مـی‌توانـد سبب ابتلا به برخی بیماری‌ها شود. جانورانی که گاز می گیرند ممکن است سـبب کـزاز یـا هاری شوند. حشراتی که بیماری را به میزبان منتقل می‌کنند شامل مالاریا از پشه، طاعون از کک و لایم از کنه می‌باشند. مثالی برجسته از فقدان این سـدها، در سـوختگی‌هـا بـه چشـم می‌خورد. کسانی که پوست محافظتی خود را در محل سوختگی از دسـت داده‌انـد، بایسـتی جهت جلوگیری از عفونت‌های قارچی و باکتریایی تحت درمان جدی قرار گیرند عـلاوه بـر سدهای اولیهٔ ایمنی ذاتی، بدن دارای سلول‌هایی چـون فاگوسـیت‌هـا مـی باشـد کـه توسـط مچنیکوف شناخته شدند و همچنین ترکیبات ضد میکربی (مولکول‌هایی با توانـایی شناسـایی الگو) که توسط بدن ساخته شده و براساس آن، عوامل مهاجم را شناسایی و خنثی می‌کنند.

- سلول‌های بیگانه‌خوار، سدی در برابر عفونت می‌باشند.

یک مکانیسم مهم دفاع ذاتی، بلعیدن مواد خارج سلولی توسط عمل فاگوستیوز می‌باشـد. فاگوستیوز یکی از انواع **اندوستیوز**[1] می‌باشد. اندوستیوز واژه‌ای عمومی برای بیـان برداشـت مواد محیطی توسط سلول می‌باشد. در فاگوستیوز غشای پلاسمایی سلول، اطراف یـک ذره را فرا می‌گیرد؛ این ذرات ممکن است شامل کل پیکـره میکروارگانیسـم‌هـای پـاتوژن باشـند. فاگوستیوز اغلب توسط سلول‌های تخصص یافته مانند منوسـیت و نوتروفیـل‌هـای خـونی و ماکروفاژهای بافتی صورت می‌گیرد(فصل ۲). بسیاری از انواع سلول‌ها توانایی اشکال دیگری

1- endocytosis

از اندوستیوز را نیز دارند، مانند **اندوستیوز با واسطهٔ پذیرنده**[1] (مولکول‌های خارج سلولی پس از اتصال به پذیرنده، وارد سلول می‌شوند) و پینوسیتوز[2] (فرآیندی که سلول‌ها، مایع محیط پیرامون خود را به همراه مولکول‌های موجود در آن جذب و برداشت می‌کنند).

- مولکول‌های محلول نیز در ایمنی ذاتی دخیل می‌باشند.

انواعی از عوامل در ایمنی ذاتی شرکت دارند. از میان این عوامل می‌توان پروتئین لیزوزیم، پروتئین‌های اینترفرون و اجزای سیستم کمپلمان را نام برد (فصل ۷). **لیزوزیم**[3]، آنزیم هیدرولیتیکی بوده که در ترشحات مخاطی و اشک یافت می‌شود و قادر به تخریب لایهٔ پپتیدوگلیکان دیواره سلولی باکتری‌ها می‌باشد. **اینترفرون‌ها**[4] گروهی از پروتئین‌ها می‌باشند که توسط سلول‌های آلوده به ویروس تولید می‌شوند. از جمله عملکردهای اینترفرون توانایی آن در اتصال به سلول‌های مجاور و القای وضعیت ضد ویروسی می باشد.

همان‌طور که به طور مفصل در فصل ۷ بحث می‌شود، **کمپلمان**[5] گروهی از پروتئین‌های سرمی بوده که در حالت غیرفعال در خون گردش می‌کنند. انواع مکانیسم‌های ایمنی اختصاصی و غیر اختصاصی می‌توانند اشکال غیر فعال پروتئین‌های کمپلمان را به حالت فعال در آورده و حالتی را به وجود می‌آورند که قادر است غشای ارگانیسم پاتوژن را تخریب نماید و یا حتی پاتوژن را منهدم کرده یا پاکسازی آن را تسهیل نماید. موقعیت کمپلمان به گونه‌ای می‌باشد که یک پل ارتباطی بین ایمنی ذاتی و اکتسابی ایجاد می‌کند. اجزای مشخصی از آن می‌توانند به طور مستقیم با پاتوژن‌ها واکنش دهند، در حالی که سایر سیستم‌ها جهت فعال کردن سیستم اجرایی کمپلمان، لازم است تا اتصال آنتی‌بادی با پاتوژن

1-receptor medicated endocytosis
2- Pinocytosis
3-lysozyme
4- Interferons
5-Complement

از پیش صورت گرفته باشد. واکنش بین مولکول‌های کمپلمان یا اجزای ناشی از شکست آن و پذیرنده‌های مولکولی موجب آغاز فعال‌سازی سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌شود. مطالعات اخیر برروی **کالکتین‌ها**[1] نشان می‌دهند که این پروتئین‌ها قادرند باکتری‌های خاصی را مستقیماً با تخریب غشای لیپیدی آنها از بین ببرند و یا به طور غیر مستقیم با تجمع باکتری‌ها، حساسیت آنها را جهت فاگوستیوز افزایش دهند.

بسیاری از مولکول‌های دخیل در ایمنی ذاتی دارای ویژگی **شناسایی الگو** [2] می‌باشند که از طریق آن، ردهٔ معینی از مولکول‌ها را تشخیص می‌دهند. به دلیل این که انواع مشخصی از مولکول‌ها مختص میکرب‌ها بوده و در هیچ ارگانیسم چند سلولی دیگری یافت نمی‌شوند، توانایی تشخیص سریع و مبارزه با عوامل مهاجم که حاوی چنین مولکوهایی هستند، یکی از جنبه‌های قدرتمند ایمنی ذاتی محسوب می‌شود. مولکول‌های شناسایی کنندهٔ الگو ممکن است محلول باشند مثل لیزوزیم و اجزای کمپلمان و یا ممکن است مانند پذیرنده‌های شبه Toll[3] که در فصل ۳ توضیح داده می‌شوند، پذیرنده‌های مرتبط با غشای سلول باشند.

پاتوژن مهاجم، از سدهای فیزیکی و شیمیایی میزبان عبور کرده و سپس توسط مولکول‌های شناسایی کنندهٔ الگو در میزبان شناسایی شده و توسط فاگوسیت‌ها برداشته می‌شود و در نتیجه سیستم با یک پاسخ التهابی به آن پاسخ می‌دهد (فصل ۱۲-۱۳). این پاسخ، موجب افزایش تراکم عناصر ایمنی ذاتی در محل التهاب شده و موجب تنظیم و هدایت یک پاسخ ایمنی ویژه علیه پاتوژن مهاجم می‌گردد. پاسخی که توسط التهاب فراخوانده می‌شود، پاسخ ایمنی اکتسابی می‌باشد.

در مقایسه با فعالیت وسیع و گسترده سیستم ایمنی ذاتی که به طور یکنواخت در تمام اعضای یک گونه صورت می‌گیرد، اجزای اختصاصی (ایمنی اکتسابی) تا زمانی که آنتی‌ژن مربوط به ارگانیسم شناسایی نشود، نقشی ایفا نمی‌کنند. پاسخ‌های ایمنی اکتسابی ،

1- Collectins
2-Pattern recognition
3-Toll-like Receptors (TLRs)

واکنش‌های باویژگی بسیار بالا و همچنین دارای خصوصیت برجسته خاطره[1] می‌باشند. عموماً پاسخ ایمنی اکتسابی علیه آنتی‌ژن، پنج تا شش روز پس از اولین مواجهه با آنتی‌ژن به وجود می‌آید. مواجههٔ بعدی با آنتی‌ژن مشابه، موجب یک پاسخ خاطره‌ای می‌شود که نسبت به واکنش اولیه سریع‌تر رخ داده، قوی‌تر بوده و اغلب در خنثی سازی و پاکسازی پاتوژن، کارآمدتر می‌باشد. عوامل عمدهٔ ایمنی اکتسابی، لنفوسیت‌ها و آنتی‌بادی‌های آنها می‌باشند. جدول ۳-۱ ایمنی اکتسابی و ذاتی را با یکدیگر مقایسه می‌کند.

TABLE 1-3 Comparison of innate and adaptive immunity

	Innate	Adaptive
Response time	Hours	Days
Specificity	Limited and fixed	Highly diverse; improves during the course of immune response
Response to repeat infection	Identical to primary response	Much more rapid than primary response
Major components	Barriers (e.g., skin); phagocytes; pattern recognition molecules	Lymphocytes; antigen-specific receptors; antibodies

به دلیل این که پاسخ‌های ایمنی اکتسابی گاهی اوقات نیاز به آماده شدن دارند، ایمنی ذاتی در طول دوره اولیه و بلافاصله پس از مواجهه میزبان با پاتوژن، خط اولیه دفاعی را فراهم می‌آورد. به صورت کلی،بیشتر میکروارگانیسم‌های مواجه شده با افراد سالم، پس از چند روز توسط مکانیسم‌های دفاعی سیستم ایمنی ذاتی و قبل از فعال شدن سیستم ایمنی اکتسابی، از بین می‌روند.

- همکاری ایمنی ذاتی و اکتسابی، پاسخ‌دهی ایمنی را افزایش می‌دهد

این که سیستم‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی مستقل از یکدیگر عمل نمی‌کنند، بر اهمیت آنها افزوده است. این دو به عنوان یک سیستم مشارکتی عمل کرده و موجب ایجاد پاسخ پیچیده‌ای می‌شوند که نسبت به پاسخ‌هایی که توسط هر کدام از آنها به تنهایی ایجاد

1-memory

می‌شود، کارآمدتر می‌باشد. اجزای سلولی و مولکولی ایمنی نقش مهمی در هر دو نوع ایمنی ایفا می‌کنند.

یک مثال از این همکاری، در مواجههٔ میکرب‌ها و ماکروفاژها مشاهده می‌شود. میانکنش پذیرنده‌های موجود بر سطح ماکروفاژها و اجزای میکربی موجب تولید پروتئین‌های محلولی می‌شود که پاسخ‌های ایمنی اختصاصی را تحریک و رهبری می‌کنند و موجب تسهیل در سرعت عملکرد سیستم ایمنی اکتسابی در از بین بردن پاتوژن می‌شوند. این پروتئین‌های محلول، مولکول‌های شبیه فاکتور رشد بوده که با نام عمومی **سایتوکاین‌ها**[1] شناخته می‌شوند. سایتوکاین‌ها با پذیرنده‌های موجود بر روی انواع سلول‌ها واکنش داده و پیام‌هایی به وجود می‌آورند که سبب عملکردهای سلولی مانند تولید عوامل جدید و یا تمایز انواع سلول‌های جدید می‌شوند. ردهٔ محدودی از سایتوکاین‌ها فعالیت کموتاکتیک داشته و سلول‌های خاصی را به محل ترشح خود فرا می‌خوانند . این سایتوکاین‌ها کموکاین[2] نامیده می‌شوند.

به این نوع ارتباط داخل سلولی که توسط سایتوکاین‌ها میانجی‌گری می‌شود، پیام‌رسانی[3] گفته می‌شود. پیام‌رسانی شامل واکنش بین یک مولکول محلول (بیگانه) و یک مولکول غشایی (پذیرنده) و یا واکنش میان مولکول‌های غشایی د, نوع سلول مختلف می باشد. میانکنش بین پذیرنده و لیگاند منجر به سازش متابولیکی در سلول‌ها می‌شود. شمار قابل توجهی از مسیرهای انتقال پیام وجود دارد که تمام آنها مراحل مشابهی دارند.

- *انتقال پیام با اتصال مولکول پیام‌رسان به پذیرنده خود آغاز می‌شود.* پذیرنده‌ها ممکن است در داخل یا خارج سلول باشند. مولکول های پیام‌رسانی که نمی‌توانند از غشای سلولی عبور کنند، به پذیرنده‌های موجود در سطح سلول متصل می‌شوند. این گروه شامل مولکول‌های پیام رسان محلول در آب و لیگاندهای متصل به غشأ مثل مجموعهٔ

1-Cytokines
2-Chemokine
3-Signaling

پتپید – MHC می‌باشند. مولکول‌های پیام رسان آبگریز مثل استروئیدها می‌توانند از غشأی سلولی عبور کرده و به پذیرنده‌های داخل سلولی اتصال یابند.

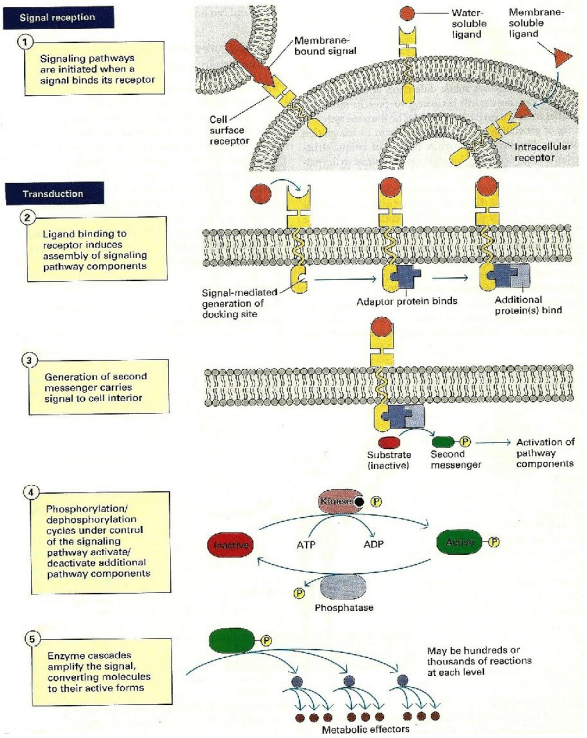
- *بسیاری از مسیرهای انتقال پیام سبب القای تجمع اجزای مسیر می‌شوند.* مولکول‌هایی که به عنوان پروتئین‌های تطبیق‌گر[1] شناخته می‌شوند، به صورت اختصاصی و همزمان به دو یا چند مولکول دخیل در مسیرهای پیام‌رسانی مختلف اتصال یافته و آنها را به مجاورت یکدیگر می‌آورند تا فعالیت ترکیبی آنها سریع‌تر صورت گیرد.

دریافت پیام، اغلب منجربه تولید پیامبر ثانویه شده و باعث القای تغییرات متابولیکی می‌گردد، که مثال این مولکول‌ها، نوکلئوتیدهای حلقوی (cGMP,cAMP)، یون کلیسم (Ca^{2+}) و مشتقات فسفولیپیدی غشأ مثل دی‌آسیل گلیسرول[2] (DAG) و اینوزیتول تری فسفات[3] (IP_3) می‌باشند.

- *پروتئین کنیازها و پروتئین فسفاتازها فعال یا مهار می‌شوند.* کنیازها فسفریلاسیون زیر واحدهای هدف (تیروزین، سرین وترئونین) پروتئین‌های کلیدی انتقال پیام را کاتالیز می‌کنند. فسفاتازها، واکنش‌های دفسفریلاسیون را کاتالیز کرده و عملکرد آنها بر عکس کنیازها می‌باشد. این آنزیم‌ها در بسیاری از مسیرهای انتقال پیام ایمنی نقش حیاتی ایفا می‌کنند.
- *پیام‌ها توسط آبشارهای آنزیمی تقویت می‌شوند.* یک آنزیم در مسیر انتقال پیام به محض فعالیت، بسیاری از واکنش‌ها را کاتالیز می‌کند. این آنزیم می‌تواند مولکوهای زیادی با ترکیبات جدید در این مسیر به وجود آورده و یا نسخه‌های بیش‌تری از آنزیم بعدی را به طور متوالی فعال کند. این امر، پیام را در هر مرحله به شدت تقویت نموده و امکان تنظیم و تشدید یک پیام را فراهم می‌آورد.

این فرآیند به طور شماتیک در شکل ۶-۱ ترسیم شده است.

1-adaptor proteins
2- Diacylglycerol
3-inositol triphosphate



شکل مروری ۶-۱: شمای کلی از انتقال پیام

فعالیت در نتیجهٔ انتقال پیام موجب تولید و یا ترشح پروتئین‌های خاص، تمایز و شروع یا توقف یک عملکرد ویژه می‌شوند. برای مثال، ماکروفاژهای تحریک شده، سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که می‌توانند پاسخ‌های ایمنی اکتسابی لنفوسیت‌ها را علیه پاتوژن خاصی هدایت کنند.

سیستم ایمنی اکتسابی، پیام‌ها و ترکیباتی را به وجود می‌آورد که کارآیی پاسخ‌های ذاتی را افزایش می‌دهند. برخی سلول‌های T هنگامی که به طور مناسبی با آنتی‌ژن‌های عرضه شده مواجه می‌شوند، سایتوکاین‌هایی را تولید و ترشح می‌کنند که توانایی ماکروفاژها جهت کشتار میکرب‌های بلیعده شده را افزایش می‌دهند. همچنین آنتی‌بادی‌هایی که علیه یک پاتوژن مهاجم تولید می‌شوند، به پاتوژن متصل شده و آن را به عنوان هدفی جهت تهاجم

ماکروفاژها و یا پروتئین‌های کمپلمان، نشاندار کرده و به عنوان تقویت کننده‌های تهاجم به کار گرفته می‌شوند.

یک تفاوت عمده بین ایمنی ذاتی و اکتسابی، سرعت پاسخ ایمنی ذاتی است که مدیون وجود از پیش تشکیل شده آن می‌باشد؛ اما گنجینه اجزای پاسخ دهندهٔآن محدود می‌باشد. ایمنی اکتسابی، سرعت پایین فعالیت خود در آغاز تهاجم را، با توانایی تشخیص گستردهٔ مواد بیگانه و همچنین توانایی بهبود این تشخیص درحین پاسخ به پاتوژن، جبران می‌کند؛ در صورتی که توانایی ایمنی ذاتی ثابت باقی می‌ماند.

- ایمنی اکتسابی بسیار اختصاصی می‌باشد.

ایمنی اکتسابی قادر به شناسایی و کشتن انتخابی میکروارگانیسم‌ها و مولکول‌های بیگانه می‌باشد. برخلاف پاسخ‌های ایمنی ذاتی، پاسخ‌های ایمنی اکتسابی در تمام اعضای یک گونه یکسان نبوده و واکنش‌ها، ویژه آنتی‌ژن می‌باشند. ایمنی اکتسابی چهار خصوصیت بارز دارد:

- ویژگی آنتی‌ژن[۱]
- تنوع[۲]
- خاطره ایمنی[۳]
- تشخیص خودی از غیر خودی[۴]

ویژگی آنتی‌ژنی سیستم ایمنی اکتسابی، این امکان را فراهم می‌آورد تا تفاوت‌های ناچیز بین آنتی‌ژن‌ها را از یکدیگر افتراق دهد. آنتی‌بادی‌ها قادرند دو مولکول پروتئین را که تنها در یک اسیدآمینه با هم اختلاف دارند، از یکدیگر متمایز سازند. سیستم ایمنی قادر به تولید تنوع زیادی از پذیرنده‌ها می‌باشد که این ویژگی امکان تشخیص میلیاردها ساختار موجود

1-antigenic specificity
2- diversity
3-immunologic memory
4-self-nonself recognition

در آنتی‌ژن‌های بیگانه را فراهم می‌آورد. این توانایی با توانایی مولکول‌های شناسایی کننده الگو در سیستم ذاتی متفاوت می‌باشد. سیستم ایمنی اکتسابی می‌تواند یک نوع ارگانیسم را تشخیص داده و حتی بین ارگانیسم‌هایی که تغییرات ژنتیکی اندکی در آنها رخ داده است تمایز قائل شود.

زمانی که سیستم ایمنی اکتسابی یک آنتی‌ژن را شناسایی نموده و به آن پاسخ می‌دهد، *خاطرهٔ ایمنی* شکل می‌گیرد. خاطرهٔ ایمنی در واقع روندی است که در نتیجه مواجههٔ مجدد با همان آنتی‌ژن، موجب تحریک قوی‌تر فعال سازی ایمنی می‌شود. به دلیل این ویژگی، سیستم ایمنی قادر است در برابر بسیاری از عوامل عفونت‌زا ایمنی پایدارتری اعمال نماید و در نهایت این که، سیستم ایمنی به طور معمول تنها به آنتی‌ژن‌های بیگانه پاسخ می‌دهد، که این امر حاکی از آن است که قادر به *تشخیص خودی از غیرخودی* می‌باشد.

- لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن با سیستم ایمنی اکتسابی همکاری می‌کنند.

یک پاسخ ایمنی مؤثر شامل دو گروه از سلول‌ها می‌باشد: *لنفوسیت‌ها* و *سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن*[1]. لنفوسیت‌ها یکی از انواع گلبول‌های سفید خونی می‌باشند که توسط فرآیند خونسازی در مغز استخوان تولید می‌شوند (فصل ۲). لنفوسیت‌ها مغز استخوان را ترک کرده، وارد گردش خون و سیستم لنفاوی می‌شوند و در اندام‌های لنفاوی مختلف مستقر می‌شوند. به علت این که لنفوسیت‌ها پذیرنده‌های سطحی جهت اتصال با آنتی‌ژن را تولید کرده و در سطح خود عرضه می‌دارند، این سلول‌ها دارای خصوصیت برجستهٔ ایمنی مثل ویژگی، تنوع، خاطره و تشخیص خودی از غیر خودی می باشند. دو جمعیت عمده

1-antigen presenting cells (APCs)

لنفوسیت‌ها شامل لنفوسیت‌های B (سلول‌های B)[1] و لنفوسیت‌های T(سلول‌های T)[2] به طور خلاصه در اینجا توصیف شده و در فصول بعد به تفصیل شرح داده می‌شوند.

- لنفوسیت‌های B

لنفوسیت‌های B در مغز استخوان بالغ شده و در حین رهاسازی هر کدام، یک پذیرنده ویژه آنتی‌ژن بر روی غشای خود عرضه می‌کنند (شکل ۷-۱). این پذیرنده‌های ویژه آنتی‌ژن یا **گیرنده‌های سلول** B، مولکول آنتی‌بادی غشایی هستند (شکل a و 7b-۱) .

شکل ۷-۱: سلول B. (a) سطح سلول های B حدوداً دارای 10^5 مولکول آنتی بادی غشایی می باشد. تمام مولکول های آنتی بادی موجود بر روی یک قارچ ها: کاندیدا آلبیکنس که معمولا موجب برفک یا واژینیت در افراد با ایمنی تضعیف شده یا افرادی که در اثر مصرف بی سلول B ویژگی آنتی ژنی مشترکی داشته و می توانند مستقیما با آنتی ژن واکنش دهند. (b) آنتی بادی‌های غشایی و (ترشحی) دارای زنجیره های سنگین و سبک می باشند.

آنتی‌بادی‌ها گلیکوپروتئین هایی هستند که از دوپلی پپتید یکسان که زنجیره سنگین نامیده می‌شوند و دو پلی پپتید یکسان کوچک‌تر که زنجیرهٔ سیک نامیده می‌شوند، تشکیل شده‌اند. زنجیره‌های سنگین توسط پیوندهای دی‌سولفید به یکدیگر متصل شده و جفت زنجیره‌ی سبک- سنگین توسط پیوندهای دی‌سولفید دیگری با یکدیگر ارتباط دارند. انتهای آمینی جفت‌زنجیره‌های سنگین و سبک جایگاه اتصال به آنتی‌ژن را بوجود می‌آورند. هنگامی که یک سلول B **دست نخورده**[3] (سلولی که قبلاً با آنتی‌ژن مواجه نشده) برای اولین بار با

1-B lymphocytes (B-cells)
2-T lymphocytes (T-cells)
3-naïve Bcell

آنتی‌ژن مواجه می‌شود، در صورت مکمل بودن آنتی‌ژن با آنتی‌بادی غشایی، این دو به یکدیگر اتصال یافته و سلول به سرعت شروع به تقسیم می کند. نوادگان این سلول به سلول‌های *Bخاطره‌ای* و *سلول‌های B*اجرایی به نام *پلاسماسل*[1] تمایز می‌یابند. سلول‌های B خاطره‌ای نسبت به سلول‌های دست نخورده عمر طولانی‌تری داشته و همانند سلول‌های B والد، آنتی‌بادی‌های غشایی مشابهی را عرضه می‌کنند. پلاسماسل‌ها قادرند آنتی‌بادی‌های ترشحی تولید کنند (شکل ۷-۱ b) و فاقد آنتی‌بادی‌های غشایی می‌باشند و یا تعداد کمی آنتی‌بادی غشایی دارند. اگر چه پلاسماسل‌ها تنها چند روز زنده می‌مانند. اما آنها در طول حیات خود مقادیر قابل توجهی آنتی‌بادی ترشح می‌کنند. یک پلاسماسل می‌تواند در هر ثانیه صدها تا هزاران مولکول آنتی‌بادی تولید کند. آنتی‌بادی‌های ترشحی ، عمده‌ترین مولکول‌های اجرایی ایمنی هومورال می‌باشند.

- لنفوسیت‌های T

لنفوسیت‌های T از مغز استخوان مشتق می‌شوند. برخلاف سلول‌های B که در مغز استخوان بالغ می‌شوند، سلول‌های T به غدهٔ تیموس مهاجرت کرده و در آنجا بالغ می‌شوند. سلول‌های T بالغ، مولکول های ویژه آنتی‌ژن به نام پذیرنده سلولT[2](TCR) را بر روی غشای خود عرضه می‌کنند. دو زیر جمعیت شناخته شده از سلول‌های Tوجود دارند: **سلول‌های T کمک کننده (T_H)**[3] و **سلول‌های T سیتوتوکسیک (T_C)**[4] . سلول‌های T_H و T_C(شکل ۸-۱ a و b) به واسطهٔ وجود گلیکوپروتئین‌های غشایی CD_4 و CD_8خود، از یکدیگرمتمایز می‌شوند. سلول‌های T که CD_4را عرضه می‌کنند، عموماً به عنوان سلول‌های

1-plasma cell
2-T cell Receptor
3-T helper
4-T cytotoxic

T کمک کننده و آنهایی که CD_8را عرضه می‌کنند به عنوان سلول‌های T سایتوتوکسیک فعالیت دارند (فصل ۲).

شکل ۸-۱: سلول های T دارای CD4 به عنوان سلول های یاریگر (a) و سلول های $CD8^+$ به عنوان سلول‌های سایتوتوکسیک (b) عمل می کنند. (c) سلول های $CD4^+$ تنها آنتی ژن هایی را شناسایی می کنند که به مولکول های MHC-II سطح APCها متصل می شوند. سلول های $CD8^+$ آنتی ژن را همراه مولکول‌های MHC-I شناسایی می کنند.

اخیراً نوع سومی از سلول‌های Tشناسایی شده که **سلول T تنظیمی** [1](Treg) نامیده می‌شود. این سلول‌ها CD_4 را بر روی خود عرضه می‌کنند اما ممکن است به واسطهٔ شاخص‌های سطحی سلولی که در ارتباط با مرحلهٔ فعال‌سازی آن می‌باشد، از سلول‌های T_Hو T_C تفکیک شود.

برخلاف آنتی‌بادی‌های غشایی سلول‌های B که آنتی‌ژن‌های آزاد را تشخیص می‌دهند، بیشتر پذیرنده‌های سلول T، تنها آنتی‌ژن را همراه با پروتئین‌های غشایی با نام مولکول‌های **کمپلکس اصلی سازگاری بافتی** [2] (MHC) شناسایی می‌کنند.

مولکول‌های MHC گلیکوپروتئین‌های پلی‌مورف می‌باشند که بر روی غشای سلولی یافت می‌شوند (فصل ۸). دو نوع عمده از مولکول‌های MHC وجوددارد. مولکول‌های MHCکلاس یک (MHC-I) که تقریباً بر روی تمام سلول‌های هسته‌دار گونه‌های مهره‌داران یافت می‌شوند و مولکول‌های MHC کلاس دو (MHC-II) که تنها بر روی سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCs) بارز می‌شوند (شکل ۸c-۱). زمانی که یک سلول T دست نخورده

1-T regulatory
2-Major Histocompatibility Complex

با آنتی‌ژن متصل به مولکول MHC سطح یک سلول مواجه می‌شود، سلول‌های T تکثیر یافته و به سلول‌های T خاطره‌ای و انواعی از سلول‌های T اجرایی تمایز می‌یابند.

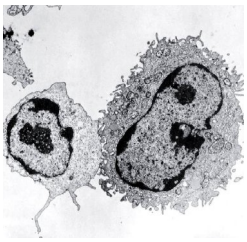
پس از این که سلول T_H،کمپلکس آنتی‌ژن – MHC-II را شناسایی کرد و بـا آن واکـنش داد، فعال شده و سایتوکاین ترشح می‌کنـد. سـایتوکاین‌هـای ترشـح شـده در فعـال سـازی سلول‌های B، سلول‌های Tc ، ماکروفاژها و سایر سلول‌های درگیر در پاسخ‌های ایمنـی نقـش مهمی بر عهده دارند. تفاوت در انواع سایتوکاین‌هایی که توسط سـلول‌هـای T_Hفعـال شـده تولید می‌شود، منجر به الگوهای مختلف پاسخ ایمنی می‌شود. یک پاسخ ممکن اسـت سـبب تحریک تغییر در سلول‌های Tc جهت تولید لنفوسیت‌های T سایتوتوکسـیک (CTLs) شـود که دارای فعالیت سلول کشی می‌باشند. CTLها عملکرد حیاتی در پایش سلول‌هـای بـدن و حذف سلول‌های آلوده به ویروس، سلول‌های توموری و سلول‌های بافت پیوندی بیگانه دارند.

- سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن با سلول‌های T میانکنش می‌دهند.

فعال‌سازی بازوهای هومورال و سلولی سیستم ایمنی نیازمند سایتوکاین‌های است که توسط T_H تولید می‌شوند، فعال‌سازی خود به خودی سلول‌های T_H باید به طور دقیقی تنظیم شـود، زیرا یک پاسخ مربوط به سلول T که علیه اجزای خودی هدایت شود، ممکن اسـت عواقـب کشندهٔ **خود ایمنی**[1] را در برداشته باشد. یکی از سیستم‌های محافظتی علیه فعال‌سازی غیـر منظم سلول‌های T_H این است که پذیرنده‌های آنتی‌ژن سلول‌های T_H تنها قادر به تشـخیص آنتی‌ژن در کنار مولکول‌های MHC-II بر سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن مـی‌باشـند. این سلول‌های تخصص یافته که شامل ماکروفاژها، لنفوسیت‌های B و سلول‌هـای دنـدریتیک می‌باشند، به واسطه دو ویژگی متمایز شناخته مـی‌شـوند: ۱- آنهـا مولکـول‌هـای MHC-II غشایی را عرضه می‌کنند. ۲- قادرند سایتوکاین‌هایی تولید کننـد کـه موجـب فعـال‌سـازی سلول‌های T_H می‌شوند.

1-autoimmune

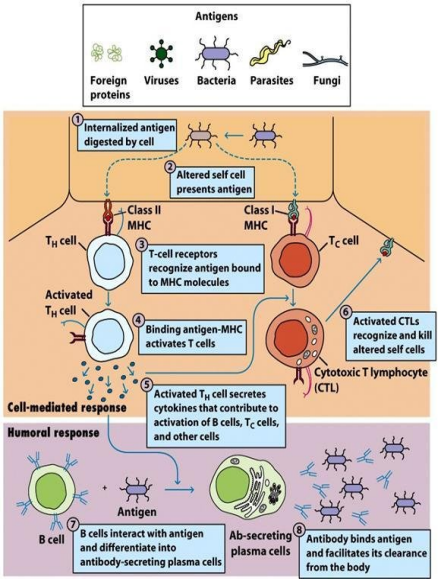
سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن، ابتدا توسط اندوسیتوز یا بیگانه‌خواری، آنتی‌ژن را به داخل خود می‌کشند، سپس بخشی از آنتی‌ژن را همراه MHC-II بر روی غشای خود عرضه می‌دارند. سلول T_H با این مجموعه میانکنش داده (شکل ۹-۱) سپس سلول عرضه کننده آنتی‌ژن پیام‌های دیگری تولید می‌کند که منجر به فعال‌سازی سلول‌های T_H می‌شود.



شکل ۹-۱: میکروگراف الکترونی از یک ماکروفاژ عرضه کننده آنتی ژن (سمت راست) همراه با یک لنفوسیت.

- پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال، اعمال اجرایی متفاوتی نشان می‌دهند

چنان که پیش‌تر بیان شد، پاسخ‌های ایمنی را می‌توان به دو نوع پاسخ سلولی و هومورال تقسیم‌بندی نمود. ایمنی هومورال به ایمنی گفته می‌شود که بتوان به واسطهٔ تزریق آنتی‌بادی‌های سرم یک فرد ایمن، آن را به یک فرد غیر ایمن انتقال داد. در مقابل، ایمنی سلولی را تنها با تزریق سلول‌های T یک فرد ایمن می‌توان انتقال داد. بازوی هومورال سیستم ایمنی شامل میانکنش سلول‌های B با آنتی‌ژن بوده که تکثیر و تمایز این سلول‌ها به پلاسماسل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی را موجب می‌شود (شکل ۱۰-۱).



شکل مروری ۱۰-۱: بازوهای هومورال و سلولی سیستم ایمنی

آنتی‌بادی به عنوان جزء اجرایی پاسخ هومورال، به آنتی‌ژن متصل شده و سبب تسهیل حذف آن می‌شود. آنتی‌ژن پوشیده شده با آنتی‌بادی به چند طریق از بین می‌رود. برای مثال، آنتی‌بادی می‌تواند بین چند آنتی‌ژن اتصال متقاطع ایجاد کند و توده‌ای تشکیل دهد که آسان‌تر توسط سلول‌های بیگانه خوار بلعیده می‌شود. همچنین آنتی‌بادی با اتصال به آنتی‌ژن موجود بر روی میکروارگانیسم‌ها می‌تواند سیستم کمپلمان را فعال کرده و سبب انهدام ارگانیسم‌های بیگانه شود. علاوه براین ، آنتی‌بادی قادر است توکسین‌ها یا ذرات ویروسی را با پوشاندن آنها خنثی کند و به این ترتیب از اتصال آنها به سلول‌های میزبان جلوگیری نماید.

سلول‌های T اجرایی[1] که در پاسخ به آنتی‌ژن تولید می‌شوند، مسئول ایمنی سلولی می‌باشند (شکل ۱۰-۱) .

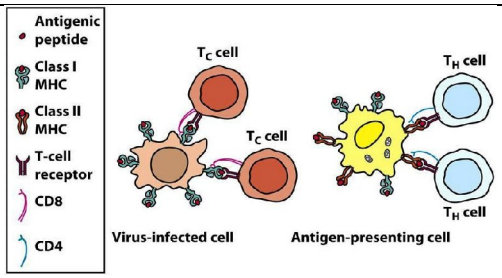
1-effector Tcells

هر دو سلول‌ها T_H و Tc فعال شده، به عنوان سلول‌های اجرایی در واکنش‌های ایمنی سلولی به کار گرفته می‌شوند. سایتوکاین‌های ترشح شده از سلول‌های T_H می‌توانند انواع سلول‌های بیگانه‌خوار را فعال کنند و آنها را قادر می‌سازند تا به طور کارآمدتری میکروارگانیسم‌ها را فاگوستیوز کرده و از بین ببرند. این نوع پاسخ ایمنی سلولی به ویژه در پاکسازی میزبان از باکتری‌ها و پروتوزوئرهای موجود در سلول‌های آلوده میزبان حائز اهمیت می‌باشد. CTLهایی که در واکنش‌های ایمنی سلولی شرکت می‌کنند موجب کشتار سلول‌های تغییر یافته خودی (سلول‌های آلوده به ویروس و سلول‌های توموری) می‌شوند.

- مولکول‌های کمپلکس اصلی سازگاری بافتی، به پپتیدهای آنتی‌ژن متصل می‌شوند

کمپلکس اصلی سازگاری بافتی یک مجموعهٔ ژنتیکی بزرگ با چندین جایگاه می‌باشد. این گروه از ژن‌ها در ابتدا به عنوان مانعی بزرگ برای پیوند بافت مورد توجه قرار گرفتند. ژن‌های MHC نا همسان موجب رد پیوند می‌شوند و از این رو سازگاری بافتی نام گرفته‌اند. جایگاه‌های موجود در MHC، دو رده از گلیکوپروتئین‌های غشایی به نام های MHC-Iو MHC-II راکد می‌کنند. معمولاً سلول‌های T_H آنتی‌ژن‌های متصل به مولکول‌های کلاس II را شناسایی می‌کنند، در حالی که سلول‌های Tc عموماً آنتی‌ژن‌های متصل به مولکول‌های کلاس I را تشخیص می‌هند (شکل ۱۱-۱). مولکول‌های MHC به عنوان مولکول‌های شناساگر آنتی‌ژن عمل می‌کنند اما آنها همانند پذیرنده‌های سلول‌های T و آنتی‌بادی‌ها نبوده و فاقد ویژگی شناسایی دقیق آنتی‌ژن می‌باشند.

بنابراین، هر مولکول MHC می‌تواند به طیفی از پپتیدهای آنتی‌ژنی ناشی از تخریب مولکول پروتئین متصل شود. در هر دو کلاس مولکول‌های MHC شیاری وجود دارد که جایگاه پپتید آنتی‌ژن می‌باشد که به لنفوسیت‌های T عرضه می‌گردد(شکل ۱۱-۱).



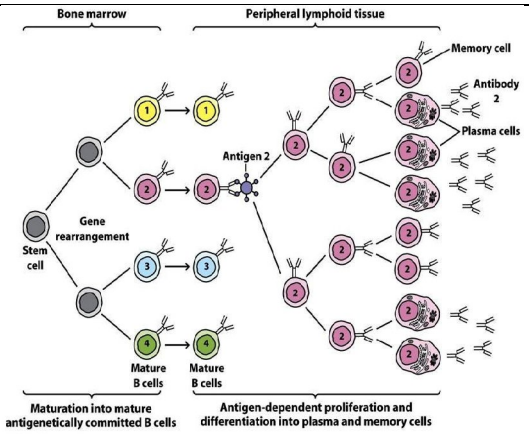
شکل ۱۱-۱: نقش مولکول های MHC در شناسایی آنتی ژن ها توسط سلول های T. مولکول های MHC-I تقریباً بر روی تمام سلول های هسته دار عرضه می شوند. مولکول های MHC-II تنها بر روی سلول های عرضه کننده آنتی ژن بیان می گردند.

- گزینش آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها موجب گسترش کلونی می‌گردد

جانوران بالغ صلاحیت دار ایمنی[1]، حاوی کلون‌های بسیاری از لنفوسیت‌های B و T ویژه آنتی‌ژن می‌باشند. ویژگی آنتی‌ژنی هر یک از این کلون‌ها توسط ویژگی پذیرنده متصل شونده به آنتی‌ژن موجود بر روی غشای لنفوسیت‌های کلون، تعیین می‌شود. چنانچه قبلاً اشاره شد، ویژگی هر یک از لنفوسیت‌های B و T، قبل از مواجهه آنتی‌ژنی طی بلوغ در تیموس یا مغز استخوان تعیین می‌شود.

نقش آنتی‌ژن زمانی با اهمیت می‌شود که با لنفوسیت‌های بالغ میانکنش داده و در نتیجه موجب گسترش جمعیت سلولی ویژه آنتی‌ژن گردد. در این روند **گزینش کلونی**، یک آنتی‌ژن به یک سلول B یا T خاص اتصال یافته و موجب تحریک تقسیم‌های مکرر در آن می‌گردد تا کلونی از سلول‌ها با ویژگی آنتی‌ژنی مشابه با سلول والد ایجاد شود (شکل ۱۲-۱).

1-immunocompetent

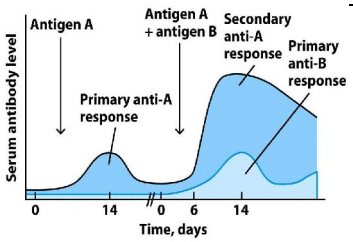


شکل ۱۲-۱: بلوغ و گزینش کلنی لنفوسیت های B.

گزینش کلونی زمینه‌ای جهت درک ویژگی و شناسایی خودی از غیر خودی به وجود می‌آورد که از خصوصیات ایمنی اکتسابی می‌باشد. ویژگی، به این معنی است که تنها لنفوسیت‌هایی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی آنها مختص یک آنتی‌ژن معین باشند. گسترش یافته و به منظور ایجاد پاسخ ایمنی ، بسیج می‌شوند. تمایز خودی از غیر خودی، با حذف لنفوسیت‌های خود واکنشگر[۱] یا سرکوب عملکرد این سلول‌ها صورت می‌پذیرد.

خاطره ایمنی از دیگر پیامدهای گزینش کلونی است. در طی گزینش کلونی، شماری از لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن به شدت تکثیر می‌یابند. با این حال بسیاری از این لنفوسیت‌ها که به عنوان سلول‌های خاطره‌ای تلقی می‌شوند، نسبت به لنفوسیت‌های دست نخورده که از آنها به وجود می‌آیند، طول عمر بیشتری دارند.

۱-auto reactive lymphocytes



شکل ۱۳-۱: تفاوت های پاسخ اولیه و ثانویه به آنتی ژن تزریقی (پاسخ های هومورال) منعکس کننده پدیده ی خاطره ایمنی می باشد. زمانی که آنتی ژن به یک حیوان تزریق می شود، پاسخ آنتی بادی سرمی اولیه اندکی ایجاد شده و مدت زمان کمی دوام دارد که در روز ۱۷-۱۰ به حداکثر خود می رسد. ایمونیزاسیون ثانویه با همان آنتی ژن موجب پاسخ ثانویه قوی تری بوده که در روز ۷-۲ به حداکثر خود می رسد.

در بخش بازوی هومورال سیستم ایمنی، آنتی‌ژن موجب تحریک تکثیر کلونی لنفوسیت‌های B به پلاسماسل‌های ترشح کنندهٔ آنتی‌بادی و سلول‌های B خاطره‌ای می‌شود. همان‌گونه که در شکل ۱۳-۱ مشاهده می‌شود، در **پاسخ اولیه**[1] (در حدود پنج تا هفت روز قبل از این که سطح آنتی‌بادی شروع به افزایش کند) یک فاز تأخیری وجود دارد. این فاز تأخیری، مدت زمان لازم جهت فعال‌سازی سلول‌های Bدست نخورده T_H توسط آنتی‌ژن و همچنین تکثیر و تمایز سلول‌های B فعال شده به پلاسماسل می‌باشد. حداکثر میزان آنتی‌بادی تولید شده در پاسخ اولیه، در حدود روز چهاردهم بوده و سپس با از بین رفتن پلاسماسل‌ها کاهش می‌یابد: در **پاسخ ثانویه**[2]، فاز تأخیری بسیار کوتاه می‌باشد (تنها ۱ تا ۲ روز)، میزان آنتی‌بادی بسیار بالاتر بوده و به مدت طولانی‌تری نیز باقی می‌ماند . پاسخ ثانویه معرف فعالیت جمعیت گسترش یافته کلونال سلول‌های B خاطره‌ای می‌باشد.

این سلول‌های خاطره‌ای نسبت به سلول‌های B دست نخورده، سریع‌تر به آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند؛ علاوه براین، به دلیل این که تعداد سلول‌های خاطره‌ای بسیار بیشتر از سلول‌های نابالغ در پاسخ اولیه می‌باشد، در پاسخ ثانویه، پلاسماسل‌های بیشتری تولید شده و در نتیجه میزان آنتی‌بادی صدتاهزار برابر بیشتر می‌باشد.

1-primary response
2- secondary response

در بخش بازوی سلولی پاسخ ایمنی، شناسایی مجموعه آنتی‌ژن – MHC توسط لفنوسیت بالغ، سبب تحریک گسترش کلونی به سلول‌های T اجرایی و سلول‌های T خاطره‌ای می‌گردد. همانند پاسخ ایمنی هومورال، پاسخ ثانویه سلولی سریع‌تر و قدرتمندتر از پاسخ اولیه می‌باشد.

- نقص عملکرد ایمنی و پیامدهای آن

مروری اجمالی بر ایمنی اکتسابی و ذاتی به گونه‌ای که در بالا اشاره شد، شمایی از یک سیستم فعال چند جزئی را ترسیم می‌کند که میزبان را در برابر تهاجم پاتوژن‌های عامل بیماری‌های عفونی و نیز سلول‌های تغییر یافته محافظت می‌کند. گاهی اوقات نقایصی در سیستم ایمنی به وجود می‌آید که این سیستم در دفاع از میزبان دچار شکست می‌شود و گاهی اوقات فعالیت بیش از حد آن موجب ناراحتی‌ها، بیماری‌های ناتوان کننده و حتی مرگ می‌شود. شماری از تظاهرات شایع نقص عملکرد ایمنی به قرار زیر می‌باشد:

- آلرژی و آسم
- رد پیوند و بیماری پیوند علیه میزبان
- بیماری خود ایمن
- نقص ایمنی

آلرژی و آسم از نتایج پاسخ‌های نامناسب ایمنی بوده واغلب مربوط به آنتی‌ژن‌های شایعی مانند گردهٔ گیاهان، غذا و یا شوره بدن حیوانات می‌باشند. این امکان که برخی مواد به جای این که سبب مصونیت شوند، باعث القای افزایش حساسیت می‌شوند، در حدود سال ۱۹۰۳ و توسط چارلز ریچه[1] تشخیص داده شد. وی تلاش کرد تا سگ‌ها را علیه توکسین یک نوع عروس دریایی ایمن کند. او و همکارش پاول پورتیه مشاهده نمودند سگ‌هایی که در معرض دوزهای غیر کشندهٔ این توکسین قرار می‌گرفتند، به سرعت با آن واکنش داده و در

1-Charles Richet

مواجهۀ بعـدی حتـی مقـادیر انـدکی از توکسـین کشـنده بـود. ریچـه نتیجـه گرفـت کـه ایمونیزاسیون یا واکسیناسیون موفق و کارآمد منجر به مصونیت (فیلاکسی)می‌شود، درحـالی که پیامد عکس آن منجر به آنافیلاکسی می‌گردد، در نتیجه برخورد با آنتی‌ژن در صـورت تکرار، به صورت بالقوه می‌تواند منجر به یک حساسیت کشنده شود. ریچـه بواسـطۀ کشـف پاسخ آنافیلاکسی در سال ۱۹۱۳ جایزه نوبل را دریافت نمود.

خوشبختانه اغلب واکنش‌های آلرژیک در انسان به سرعت کشنده نمی‌باشند. یک پاسخ آنافیلاکسی یا آلرژیک، معمولاً با دخالت یک نوع آنتی‌بادی با نام IgE صورت می‌گیـرد. با اتصال IgE به آنتی‌ژن (آلرژن)، موادی رهـا مـی‌شـوند کـه موجـب خـارش والتهـاب می‌گردند. هنگامی که یک فرد آلرژیک با یک آلرژن مواجه می‌شود،علائمی چون سـرفه، عطسه، دشواری تنفس (آسم) ودرماتیت یا جوش‌های پوستی را نشان می‌دهد و یا این که در موارد بسیار نادر در نتیجه انسداد مجاری هوایی بواسطۀ التهاب، دچارخفگی مـی‌شـود (شکل ۱۴-۱).

شکل ۱۴-۱: بیماری که از تورم چشم راست خود در نتیجه واکنش آلرژی به نیش زنبور عسل رنج می برد. این واکنش ازدیاد حساسیت ناشی از حساس شدن در مواجهه قبلی با زهر زنبور عسل می باشد.

بخش وسیعی از مرکز بهداشتی جهت مراقبت از مبتلایان به آسم و آلرژی تخصص یافته است. در ایالات متحده، اغلـب از معمـولی‌تـرین دلایـل مراجعـه بـه مطـب پزشـکان و یـا بخش‌های اورژانس بیمارستان‌ها موارد آسم و آلرژی می‌باشند.

زمانی که سیستم ایمنی با سلول‌ها و یا بافت بیگانه مواجه می‌شود، جهت پاکسازی میزبان از عامل مهاجم، به شدت بـه آن پاسـخ مـی‌دهـد. چنـین پاسـخی ممکـن اسـت در برابـر سلول‌های جهش یافته میزبان همچون سلول‌های سرطانی نیز به وجود آید. با ایـن حـال، در برخی موارد، پیوند سلول‌ها و یا یک عضو از یک فرد دیگر اگر چه توسط سیستم ایمنـی بـه عنوان بیگانه تلقی می‌شود ولی تنها درمان ممکن بـرای برخـی بیمـاری‌هـای تهدیـد کننـده می‌باشد. برای مثال، برآورد می‌شود تنها بیش از ۷۰۰۰۰ نفر در ایالات متحده از پیوند کلیه بهره‌مند هستند. این واقعیت که سیستم ایمنی در نتیجه تشخیص اعضای پیوندی به عنـوان بیگانه به آنها حمله کرده و آنها را پس خواهد زد، مانعی بر سر راه چنین درمان‌های نجـات بخشی می‌باشد. خطر دیگری که در پیوند وجود دارد، این است که تمام سلول‌های پیونـدی با عملکرد ایمنی (مثل زمانی که مغز استخوان به منظور بازسازی عملکرد ایمنی، پیونـد زده می‌شود) ممکن است میزبان جدید را به عنوان بیگانه تلقی کرده و علیه آن فعال شوند. ایـن واکنش که **بیماری پیوند علیه میزبان**[1] نامیده می‌شود ممکن است کشنده باشد. واکـنش رد پیوند و بیماری پیوند علیه میزبان را می‌توان با داروهایی سرکوب نمود؛ امـا درمـان بـا ایـن داروها عملکرد عمومی ایمنی بدن را سرکوب می‌کند، به گونه‌ای که میزبان دیگـر قـادر بـه دفاع از طریق سیستم ایمنی خود نبوده ومستعد ابتلا بـه بیمـاری هـای عفـونی مـی‌گـردد. بررسی‌ها در زمینهٔ پیوند، نقش به سزایی در پیشرت علم ایمونولوژی داشته‌اند. جایزه نوبـل در سال ۱۹۳۰ به علت کشف گروه‌های خونی ABO بـه کـارل لاندشـتاینر اعطـا گردیـد. کشف گروه‌های خونی ABO امکان انجام انتقال خون بـی خطـــر را فـــراهم سـاخت. در ســـال ۱۹۸۰اسنـــل[2]، داست[3] و بناسراف[4] مجمـــوعه اصل ســـازگـــاری بافتی را کشف

1-Graft versus host Disease (GVHD)
2-G. Snell
3- J. Dausset
4-B. Benacerraf

کردند و در سال ۱۹۹۱ توماس[1] و موری[2] بدلیل پیشرفت‌هایی که در علم پیوند ایجاد کردند جایزهٔ نوبل را دریافت نمودند. امکان پذیرش یک عضو بیگانه بدون سرکوب ایمنی بر علیه تمام آنتی‌ژن‌ها امروزه هنوز به صورت یک چالش برای ایمونولوژیست‌ها باقی مانده است.

در برخی افراد که سیستم ایمنی آنها بواسطه عدم تشخیص خودی از غیر خودی دچار نقص شده است، سیستم ایمنی به خود میزبان حمله می‌کند. این شرایط (خود ایمنی[3]) می‌تواند موجب برخی بیماری‌های مزمن ناتوان کننده شود. علائم بیماری‌های خود ایمنی متفاوت بوده وبه نوع بافت یا عضو مورد حمله قرار گرفته بستگی دارد. برای مثال مالتیپل اسکلروزیس[4] به موجب حمله سیستم ایمنی به پروتئین موجود در غلاف‌های عصبی مغز و سیستم اعصاب مرکزی شکل می‌گیرد. بیماری کرون[5] ناشی از حمله به بافت روده و آرتریت روماتوئید[6] در نتیجه حمله به مفاصل دست‌ها، پاها، بازوها و ساق پا ایجاد می‌شود. عوامل محیطی و ژنتیکی که سبب به راه‌اندازی و حمایت بیماری‌های خود ایمن می‌شوند، از مباحث رایج در تحقیقات ایمنی بویژه تحقیقات مربوط به بهبود روش‌های درمانی می‌باشند.

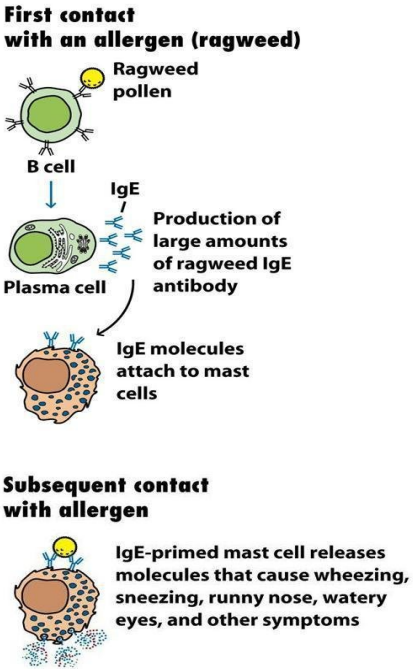
در صورتی که تمام اجزای ایمنی ذاتی و اکتسابی به علت اختلالات ژنتیکی دچار نقص شوند و یا این که تمام عملکرد ایمنی به علت تخریب توسط عوامل شیمیایی، فیزیکی یا زیستی از دست بروند، میزبان به **نقص ایمنی**[7] مبتلا خواهد شد. شدت بیماری‌های نقص ایمنی انتخابی می‌باشد که فقدان تنها یک نوع از ایمونوگلوبین‌ها (IgA) می‌باشد. علائم نقص ایمنی ممکن است شامل افزایش انواع خاصی از عفونت‌ها یا هیچ علامتی نداشته باشد.

1-E. D. Thomas
2-J. Murray
3-autoimmunity
4-multiple sclerosis
5-Crohn's disease
6-Rheumatoid Arthritis
7-immunodeficiency

این بخش به طور خلاصه به معرض سیستم ایمنی پرداخت و کلیات اصلی نحوه عملکرد این سیستم پیچیده جهت حفاظت میزبان علیه بیماری‌ها را شرح داد. در فصل‌های بعدی ساختار و عملکرد سلول‌ها، اعضا و مولکول‌های تشکیل دهندهٔ این سیستم را مورد بررسی قرا می‌دهیم؛ همچنین اصول رایج فعالیت اجزای ایمنی و بررسی‌هایی که منجر به کشف این مکانیسم‌ها شد را توضیح خواهیم داد. زمینه‌های بخصوصی از ایمونولوژی کاربردی، مانند ایمنی علیه بیماری‌های عفونی ، سرطان، اقدامات متداول جهت واکسیناسیون وانواع اختلالات ایمنی، موضوع فصل‌های بعدی خواهند بود.

- تمرکز بالینی

اگر چه سیستم ایمنی جهت محافظت از میزبان در برابر عفونت و سرطان به کار گرفته می شود، اما پاسخ‌های نامناسب این سیستم ممکن است به بیماری منجر شود. از جمله نتایج نقص عملکرد ایمنی آلرژی و آسم می‌باشد که هردو از مشکلات جدی در سلامت عمومی محسوب می‌شوند. اساس پاسخ‌های آسم و آلرژی به آنتی‌ژن‌های محیطی در فصل ۱۵ به تفصیل بیان خواهد شد. به طور ساده می‌توان چنین بیان نمود که واکنش‌های آلرژی، پاسخ‌های مربوط به یک محرک آنتی‌ژنی می‌باشند که ایمنی ایجاد شده بر علیه آن معمولاً بر پایه تولید IgE می‌باشد . مواجهه آنتی‌ژن با IgE موجب رهاسازی مولکول هایی می‌شود که سبب بروز علائم عطسه و درماتیت تا التهاب ریه‌ها (در حملات آسم) می‌شود. سری وقایع ایجاد شده در یک پاسخ آلرژی در شکل ترسیم شده است.



سری وقایعی که منجر به پاسخ آلرژیک می گردد. زمانی که آنتی بادی تولید شده در اثر مواجهه بـا آلـرژن از رده IgE باشد، این آنتی بادی ها با ماست سل ها واکنش می دهنـد. واکـنش بعـدی آنتـی بـادی متصـل بـه پذیرنده و آلرژن منجر به ترشح مولکول هایی از ماست سل می شود که مسئول علائم آلرژی می باشند.

رنج ناشی از آلرژی‌های شایع مثل آلرژی به گردهٔ گیاهان زودگذر بوده وشامل عطسـه و آبریزش بینی می‌باشد که در مقایسه با عوارض ناشی از سرطان، ایست قلبی یا عفونت‌هـای جدی، بسیار جزئی وناچیز می‌باشند. یک واکنش آلرژی وخیم‌تر، آسم می‌باشـد؛ آسـم یـک بیماری ریوی مزمن همراه با التهاب بوده که بواسطه آنتی‌ژن‌های محیطی یا عوامل عفونت‌زا ایجاد می‌شود و موجب اختلالاتی در تنفس می‌گردد. طبق آمار سال ۲۰۰۲ از مراکز کنتـرل بیماری ایالات متحده، بیست میلیون نفر از این بیماری رنج می‌برند و هرساله دوازده میلـون نفر یک حملهٔ آسم را تجربه می‌کنند و همچنین حدود پنج هزار نفـر از آسـم جـان خـود را ازدست می‌دهند. در بیست سال گذشته شیوع آسم در دنیای غرب دو برابر شده است.

اهمیت آلرژی به عنوان یک مشکل سلامت عمومی به واسطهٔ این واقعیت تأکید می‌شود که هر ساله شمار افرادی که به دلیل فشار خون، آزمون‌های معمول پزشکی و یا بارداری طبیعی به پزشک مراجعه می‌کنند از افرادی که در نتیجه آلرژی به پزشک مراجعه می‌کنند، کمتر می‌باشد. در واقع شایع‌ترین علت بستری شدن در بخش اورژانس بیمارستان، حملات آسم می‌باشد که حدود یک سوم مراجعین را شامل می‌شود. علاوه برافرادی که در بخش اورژانس درمان شده‌اند، در سال گذشته حدود ۱۶۰۰۰۰ نفر از آنها به علت آسم به مدت ۴-۳ روز در بیمارستان بستری شدند.

اگر چه تمام سنین و نژادها به بیماری مبتلا می‌شوند ولی مرگ ناشی از آسم در بین بچه‌های آمریکایی – آفریقایی ۳/۵ برابر بیش از حد معمول می‌باشد. عامل افزایش موارد آسم ومیزان بالای مرگ ومیر در بچه‌های آمریکایی – آفریقایی هنوز ناشناخته است. با این وجود بررسی‌های اخیر در رابطه با عوامل ژنتیکی دخیل در بیماری آلرژی می‌تواند برخی از آنها را آشکار سازد. مشکلات جدی سلامت عمومی در نتیجه آلرژی غذایی به ویژه بادام زمینی و آجیل‌ها (بادام، فندق و گردو) در حال افزایش است. تقریباً ۳ میلیون آمریکایی به این غذاها آلرژی دارند که منجر به واکنش‌های آلرژی غذایی کشنده و یا نیمه کشنده (آنافیلاکسی) در آنها می‌شود. اگر چه پرهیز از این غذاها می‌تواند از عوارض مضر آنها پیشگیری نماید، اما استفاده رایج از پروتئین‌های بادام زمینی در انواع غذاها اجتناب افراد آلرژیک از این مواد را بسیار دشوار ساخته است.

حداقل ۵۰٪ واکنش‌های جدی، ناشی از در معرض قرار گرفتن تصادفی با بادام زمینی، آجیل‌ها یا دیگر محصولات می‌باشد. این امر منجربه رویکرد بحث‌برانگیز ممنوعیت بادام زمینی در مدارس و هواپیماها شده است. معمولاً آنافیلاکسی طی یک ساعت پس از هضم آلرژن‌های غذایی رخ داده و درمان مؤثر، اپی نفرین تزریقی می‌باشد. در افرادی که مستعد حملات آنافیلاکسی می‌باشند، در مواقع مواجهه با آلرژن، اغلب از اپی‌نفرین تزریق استفاده می‌شود.

علاوه بر ناراحتی‌ها و رنج‌های ناشی از پاسخ‌های نامناسب ایمنی یا آلرژی به آنتی‌ژن‌هـای محیطی ، هزینه مربوط به زمان کاری تلف شده و مراقبت بیمارانی که از این بیماری‌ها رنج می‌برند و حدود ۲۰ میلیارد دلار برآورد می‌شود، حیرت‌آور می‌باشد. این هزینه‌ها تلاش‌های وسیع ایمونولوژیست‌های پایه و بالینی و متخصصین آلرژی را جهت رفع رنـج ناشـی از ایـن اختلالات، به خوبی توجیه می‌کند.

- خلاصه

- ایمنی، حالت دفاعی علیه مواد یا ارگانیسم‌های بیگانه (آنتی‌ژن‌ها)می‌باشد. مهره‌داران دو نوع ایمنی ذاتی و اکتسابی دارند.
- ایمنی ذاتی یک خط دفاعی اولیه را تشکیل می‌دهد که شامل سدها، سلول‌های بیگانه خوار و مولکول‌هایی می‌باشند که پاتوژن‌ها را شناسایی می‌کنند.
- ایمنی اکتسابی و ذاتی به صورت مشترک عمل می‌کنند. با فعال شدن پاسخ ایمنی ذاتی، پیام‌هایی به وجود می‌آیند که متعاقب آنها، پاسخ ایمنی اکتسابی تحریک می‌شود.
- پاسخ‌های ایمنی اکتسابی چهار خصوصیت دارند: ویژگی، تنوع، خاطره و تشخیص خودی از غیرخودی.
- ویژگی بالای ایمنی اکتسابی، در مولکول‌هایی (آنتی‌بادی‌ها و پذیرنده‌های سلول T) که آنتی‌ژن خاصی را تشخیص داده و به آن متصل می‌شوند،نهفته می‌باشد.
- آنتی‌بادی‌ها مستقیماً آنتی‌ژن را تشخیص داده و با آن واکنش می‌دهند. پذیرنده‌های سلول T تنها آنتی‌ژن را همراه با مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) تشخیص می‌دهند.
- دو زیر جمعیت عمده از لنفوسیت‌های T وجوددارند، سلول‌های T کمک کننده $CD4^+$ (T_H) و سایتوتوکسیک $CD8^+$ (T_C)که سلول‌های T ساتیوتوکسیک (CTLs) از آنها به وجود می‌آیند.

- اختلال عملکرد ایمنی شامل بیماری‌هایی همچون آلرژی و آسم و همچنین نقص ایمنی و خود ایمنی می‌باشد.

سئوالات درسی

۱- چرا واکسن جنر در گذشته بهترین روش برای اعطای مقاومت نسبت به آبله بود؟

۲- در درمان هاری که توسط پاستور صورت گرفت، ایمنی فعال یا غیر فعال نسبت به ویروس هاری اعمال می‌شد؟ آیا روشی جهت آزمودن این موضوع وجود دارد؟

۳- نوزادان بلافاصله پس از تولد، اغلب در خطر عفونت با استرپتوکوک‌های گروه B می‌باشند. واکسنی جهت تزریق در دوران بارداری به مادران پیشنهاد شده است. چگونه ایمن سازی مادر می‌تواند به نوزاد کمک کند؟

۴- هر کدام از گزینه‌های زیر مربوط به کدام سیستم ایمنی می‌باشند. از H برای بازوی هومورال و از CM برای بازوی سلولی استفاده کنید. برخی از گزینه‌ها ممکن است هر دو نوع ایمنی را شامل شوند:

الف) مولکول‌های MHC کلاس I

ب) پاسخ به عفونت ویروسی

پ) سلول‌های T_H

ت) پاسخ متعاقب پیوند عضو

ث) پردازش آنتی‌ژن

ج) سلول‌های Tc

چ) سلول‌های B

ح)سلول‌های T

خ) پاسخ به عفونت باکتریایی خارج سلول

د) ترشح آنتی‌بادی‌ها

ذ) کشتن سلول‌های خودی آلوده به ویروس

۵- ایمنی اکتسابی، چهار خصوصیت بارز دارد که مربوط به لنفوسیت‌ها می‌باشد. این چهار خصوصیت را نام برده و به اختصار توضیح دهید که چگونه به وجود می‌آیند؟

۶- سه خصوصیت از پاسخ ایمنی ثانویه که آنها را پاسخ ایمنی اولیه متمایز می‌سازند را نام ببرید؟

۷- چهار نوع از مولکول‌های متصل شونده به آنتی‌ژن که توسط سیستم ایمنی به کار گرفته می‌شوند (پذیرنده‌های سلول MHC,T کلاس II, I و آنتی‌بادی‌ها) را در خصوصیات زیر با هم مقایسه کرده و از یکدیگر متمایز کنید:

الف) ویژگی برای آنتی‌ژن

ب) عرضه سلولی

پ) روش شناسایی آنتی‌ژن

۸- جاهای خالی را با مناسب‌ترین گزینه پر کنید.

الف) ----------، ---------- و ---------- همگی به عنوان سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن عمل می‌نمایند.

ب) سلول‌های عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن، یک پیام ---------- برای سلول‌های ---------- ارائه می‌دهند.

پ) تنها سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن مولکول‌های MHC کلاس ----- را عرضه می‌کنند، در حای که تقریباً تمام سلول‌ها مولکول‌های MHC -------کلاس را عرضه می‌کنند.

ت) ---------- بازویی از سیستم ایمنی می‌باشد که به دلیل آنتی‌بادی‌هایی که در پاسخ به برخی پاتوژن‌ها تولید می‌کند به این نام خوانده می‌شود و قبل از مواجهه با پاتوژن لازم است تا این بخش از ایمنی ایجاد شود.

ث) یک واژه علمی که عموماً به سلول‌های سفید خونی اتلاق می‌شود ------- می‌باشد.

ج) برای این که سلول‌های T بتوانند به طور مؤثری به مولکول‌های MHC متصل شوند، بایستی کمک پذیرنده‌هایی داشته باشند. کمک پذیرنده جهت تشخیص MHC-I---------- و کمک پذیرنده برای تشخیص MHC-II ---------- می‌باشد.

چ) بخشی از آنتی‌ژن که آنتی‌بادی به آن متصل می‌شود ------- خوانده می‌شود.

۹- سلول T ، محدود به MHC-I می‌باشد. این به چه معنی است؟

۱۰- ایمنی ذاتی و اکتسابی به طور مشترک با هم عمل می‌کنند و با مسیرهای وابسته به یکدیگر نقش محافظتی میزبان را بر عهده دارند. همکاری این دو را شرح دهید.

۱۱- نمونه‌هایی از پیامدهای شدید و ملایم نقص عملکرد ایمنی را نام ببرید. امروزه معمول‌ترین عامل نقص ایمنی در سراسر جهان چیست؟

۱۲- کدامیک از جملات زیر در مورد شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های B و Tصحیح می‌باشد؟

الف) سلول‌های B آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط مولکول‌های MHC کلاس I و II را تشخیص می‌دهند.

ب) هردوی این سلول‌ها آنی‌ژن‌های متصل به ماتریکس خارج سلولی را تشخیص می‌دهند.

ت) سلول‌های T تنها آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط مولکول‌های MHCکلاس I و II را تشخیص می‌دهند.

۱۳- کدامیک از جملات زیر درست و کدامیک نادرست می‌باشند؟ اگر فکر می‌کنید گزینه‌ای نادرست است دلیل خود را بیان کنید.

الف) تزریقات یادآور لازم می‌باشند، زیرا مواجهه مکرر با یک آنتی‌ژن موجب تولید پاسخ ایمنی قوی‌تر می‌شود.

ب) ژن مربوط به پذیرنده سلول T قبل از این که نسخه‌برداری شود، بایستی برش داده شده، پردازش شود و قطعاتی از آن به دقت حذف شود.

پ) بدن ما از طریق غشاهای مخاطی، با بیشترین حملات از جانب مهاجمین بیگانه مواجه می‌باشد.

ت) افزایش تولید آنتی‌بادی در سیستم ایمنی ناشی ازحضور آنتی‌ژن می‌باشد.

ث) آنتی‌ژن مستقیماً به سلول T متصل می‌شود.

ج) پپتیدهای متصل به شیار مولکول‌های MHC-I در سیتوزول اضافه می‌شوند.

چ) به منظور بلوغ سلول‌های B به پلاسماسل، آنها به کمک سلول‌های T نیاز دارند.

۱۴- نوع سلول را با پذیرنده‌ای که بر روی آن یافت می‌شود تطبیق دهید.

الف) سلول عرضه کننده آنتی‌ژن	۱- CD8
ب) سلول B	۲- MHC
پ) سلول T_H	۳- BCR
ت) سلول Tc	۴- CD4