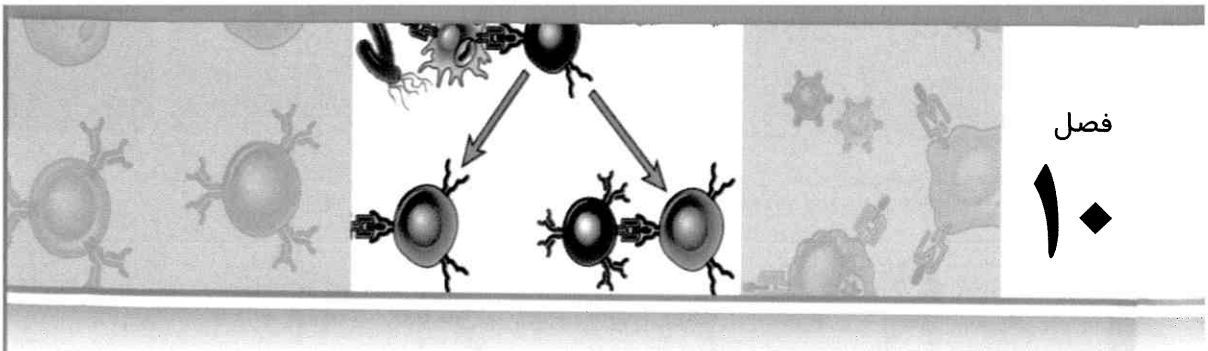


فصل

۱۰

تمایز و کارکردهای سلول‌های T اجرایی $CD4^+$

مروری کلی بر ایمنی سلولی، ۳۱۹

زیرگروه‌های سلول‌های T اجرایی $CD4^+$، ۳۲۳

ویژگی‌های زیرگروه‌های T_H1، T_H2 و T_H17، ۳۲۴

تکامل زیرگروه‌های T_H1، T_H2 و T_H17، ۳۲۶

زیرگروه T_H1، ۳۲۸

تکامل سلول‌های T_H1، ۳۲۸

کارکرد سلول‌های T_H1، ۳۲۹

زیرگروه T_H2، ۳۳۳

تکامل سلول‌های T_H2، ۳۳۳

کارکردهای سلول‌های T_H2، ۳۳۴

زیرگروه سلول‌های T_H17، ۳۳۸

تکامل سلول‌های T_H17، ۳۳۹

کارکردهای سلول‌های T_H17، ۳۳۹

کارکردهای دیگر زیرگروه‌های سلول‌های T، ۳۴۱

سلول‌های $T\gamma\delta$، ۳۴۲

سلول‌های NKT، ۳۴۳

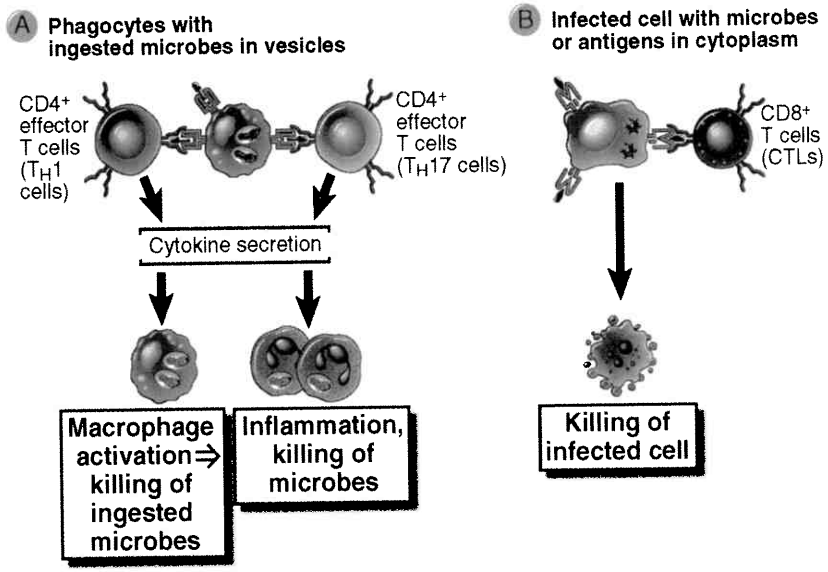
چکیده، ۳۴۳

کارکردهای سلول T اجرای $CD4^+$ فراخوانی و فعال کردن بیگانه‌خوارها (ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها) و دیگر لکوسیت‌ها است که میکروب‌های درون سلولی و بعضی از میکروب‌های خارج سلولی را تخریب می‌کنند و نیز در ساخت آنتی‌بادی‌ها به سلول‌های B کمک می‌کنند. لنفوسیت‌های $CD4^+$ T برای حذف میکروب‌ها به میانجی‌گری سلول‌های بیگانه‌خوار نیازمند است اما سلول‌های $CD8^+$ T اجرایی خود قادر به ریشه‌کنی میکروب‌های می‌باشند که به‌طور معمول ویروس‌هایی هستند که تمام سلول‌ها را آلوده کرده و درون آن‌ها تکثیر می‌یابند و شامل سلول‌های غیربیگانه‌خوار می‌باشند (شکل ۱-۱۰). بنا بر دلایل تاریخی، ایمنی سلولی به روندی اشاره می‌کند که سلول‌های $CD4^+$ T، بیگانه‌خوارها را برای کشتن میکروب‌ها تحریک می‌کنند.

بعضی از سلول‌های $CD4^+$ T، سلول‌هایی غیر از بیگانه‌خوارها را مانند ائوزینوفیل‌ها، به‌منظور از بین بردن بعضی از انواع خاص میکروب‌ها، فعال می‌کنند. اگرچه این واکنش‌ها به‌عنوان تعریف اصلی ایمنی سلولی در نظر گرفته نمی‌شوند اما از کارکردهای مهم سلول‌های T اجرایی می‌باشند. در این فصل نقش سلول‌های $CD4^+$ T را در حذف میکروب‌ها مورد بررسی قرار می‌دهیم. در پایان بعضی از جمعیت‌های سلول‌های T با تعداد کمتر را که کارکرد اصلی‌شان ترشح سایتوکاین‌ها است بحث خواهیم کرد. تمایز و کارکرد سلول‌های اجرایی $CD8^+$ در فصل ۱۱ و نقش سلول‌های T کمکی در پاسخ‌های آنتی‌بادی در فصل ۱۲ مورد ملاحظه قرار می‌گیرند.

مروری کلی بر ایمنی سلولی

ایمنی سلولی نوعی از دفاع میزبان می‌باشد که آن را ایجاد لنفوسیت‌های سازوکار دفاعی در T می‌کنند و

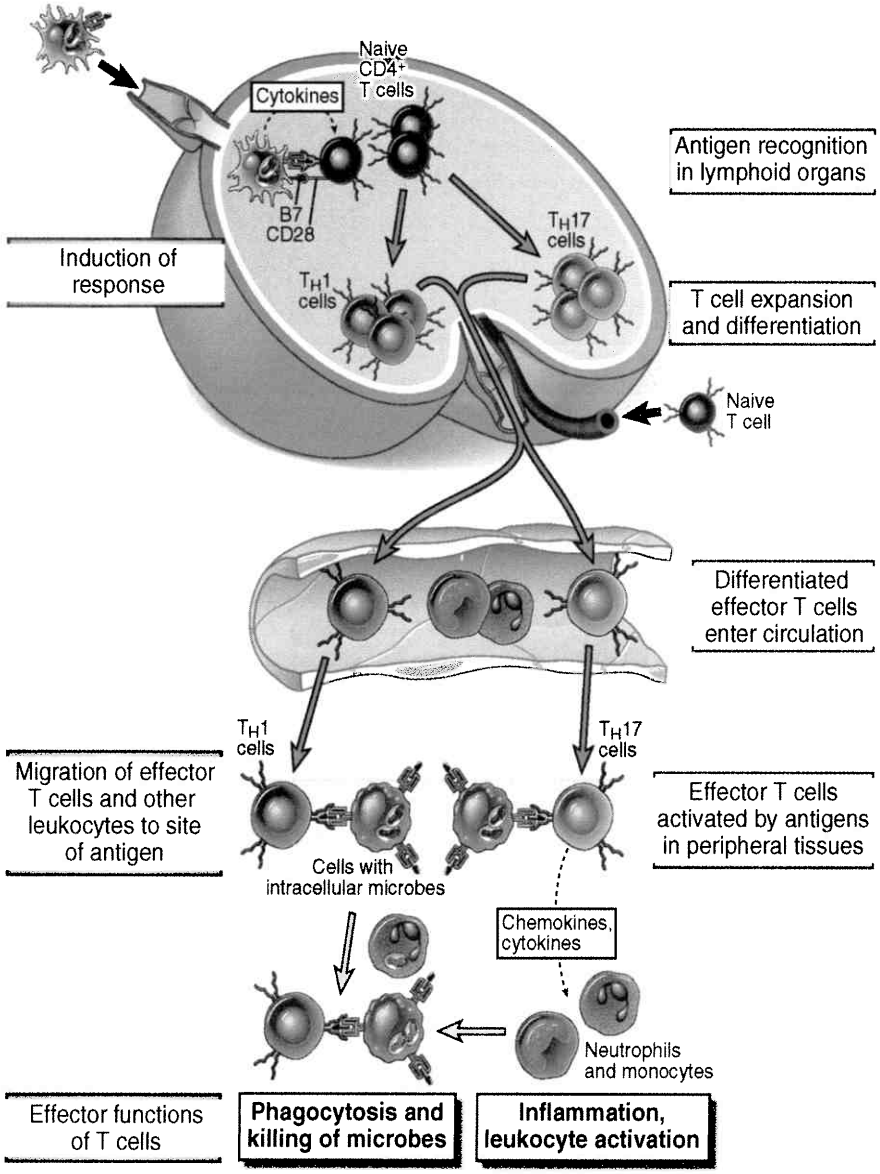


شکل ۱-۱۰. نقش سلول‌های T در ریشه‌کنی عفونت. A. سلول‌های T $CD4^+$ آنتی‌ژن‌های بلعیده شده و میکروب‌های برون سلولی را شناسایی کرده و سایتوکاین‌هایی می‌سازند که بیگانه‌خوارها را برای کشتن میکروب‌ها و تحریک التهاب، فعال می‌کنند. سلول‌های T $CD8^+$ نیز می‌توانند سایتوکاین‌هایی ترشح کرده و در واکنش‌های مشابه شرکت کنند. **B.** لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (سلول‌کش) $CD8^+$ (CTL ها) آنتی‌ژن‌های میکروبی جای گرفته در سیتوزولی سلول‌های آلوده را شناسایی کرده و این سلول‌ها را از بین می‌برند.

به‌عنوان یک برابر میکروب‌ها درون سلولی یا بلعیده شده توسط بیگانه‌خوارها در نظر گرفته می‌شود. از لحاظ تاریخی ایمنی‌شناسان، ایمنی تطبیقی را به ایمنی هومورال و سلولی تقسیم می‌کنند. ایمنی هومورال را با انتقال انتخابی آنتی‌بادی‌ها و ایمنی سلولی را با انتقال انتخابی زیستا[1]، لنفوسیت‌های غیرایمن منتقل T می‌توان از فرد ایمن به فرد نمود. مرحله اجرایی ایمنی هومورال با شناسایی آنتی‌ژن با آنتی‌بادی‌های ترشح‌شده، آغاز می‌گردد. بنابراین ایمنی هومورال میکروب‌های خارج سلولی و سموم آن‌ها را که در دسترس آنتی‌بادی می‌باشند، خنثی و حذف می‌کند. اما این شیوه در برابر میکروب‌های درون سلولی، چندان ایمنی T کارآمد نیست. برعکس در مرحله اجرایی شروع سلولی با شناسایی آنتی‌ژن‌ها با لنفوسیت ، آنتی‌ژن‌های می‌شود. لنفوسیت‌های میکروب‌ها را که در Tپروتئینی سطح سلول‌های آلوده، در کنار عرضه می‌شوند، شناسایی مولکول‌های بنابراین ایمنی سلولی در MHC می‌کنند. برابر میکروب‌های همراه با سلول مانند میکروب‌های بلعیده شده و دیگر میکروب‌ها درون سلولی، کارآمد می‌باشد. نقص در ایمنی سلولی موجب افزایش استعداد ابتلای فرد به عفونت‌های ویروسی، باکتری‌های درون سلولی و هم‌چنین بعضی باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌هایی که به‌طور معمول توسط ماکروفاژها حذف می‌شوند، می‌گردد. هم‌چنین این نوع ایمنی در رد پیوند آلوگرافت (بازگشت به فصل ۱۷)، ایمنی ضدتوموری (بازگشت به فصل ۱۸) و بیماری‌های التهابی با میانجی‌گری سیستم ایمنی (بازگشت به فصل ۱۹) مهم می‌باشد.

سلسله رویدادهایی که در پاسخ‌های سلول T $CD4^+$ رخ می‌دهند شامل فعال‌شدن آغازین این سلول‌ها در اعضای لنفوئید برای ایجاد سلول‌های T اجرایی و خاطره، سپس مهاجرت سلول‌های اجرایی به جایگاه‌های عفونت و در نهایت حذف عوامل بیماری‌زای عفونی در این جایگاه‌ها می‌باشد (شکل ۲-۱۰). مراحل اولیه در فعال‌شدن سلول‌های T در فصل ۹ گفته شد و حال مراحل بعدی در

1. Viable



شکل ۲-۱۰. واکنش‌های سلول‌های $CD4^+$ در ایمنی با میانجی‌گری سلول T. القا پاسخ: سلول‌های T $CD4^+$ پپتیدهایی را که از آنتی‌ژن‌های پروتئینی مشتق می‌شوند و در اعضای لنفوئید محیطی با سلول‌های دندریتیک عرضه می‌شوند، شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های تحریک‌شده، تکثیر یافته و به سلول‌های اجرایی (خاطره) تمایز می‌یابند که به گردش خون، باز می‌گردند. مهاجرت دیگر سلول‌های T اجرایی و دیگر لکوسیت‌ها به جایگاه آنتی‌ژن: سلول‌های T اجرایی دیگر لکوسیت‌ها از راه رگ‌های خونی و اتصال به سلول‌های اندوتلیال به بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کنند که در پاسخ به عفونت‌ها در این بافت‌ها و به کمک سایتوکاین‌ها، القا می‌شوند. کارهای اجرایی سلول‌های T: سلول‌های T اجرایی آنتی‌ژن را در بافت‌ها شناسایی کرده و با ترشح سایتوکاین‌هایی که لکوسیت‌های بیشتری را فراخوانده و بیگانه‌خوارها را برای ریشه‌کنی عفونت، فعال می‌کنند؛ موجب پاسخ دادن به این آنتی‌ژن‌ها می‌گردند.

ایجاد و کارکردهای سلول‌های $CD4^+$ T اجرایی را در این فصل توصیف می‌کنیم.

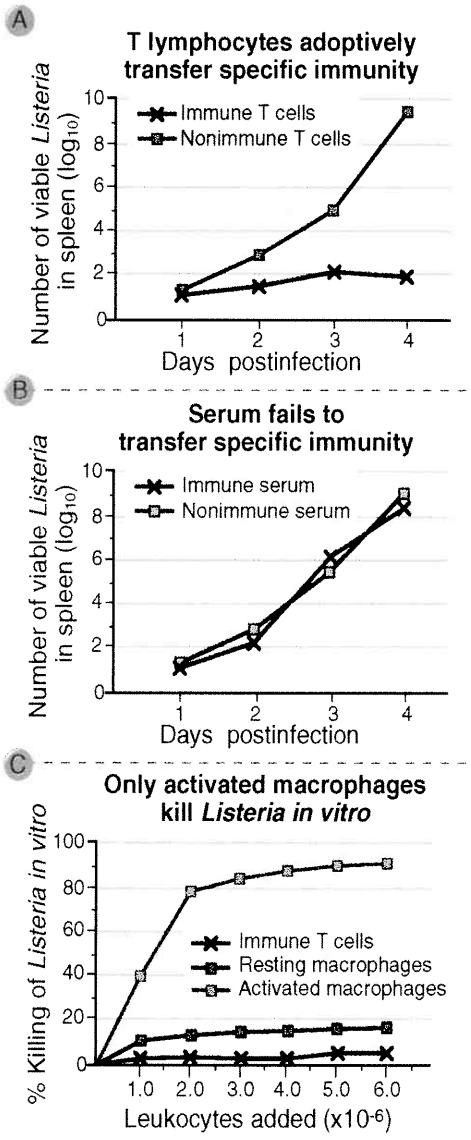
سلول‌های $CD4^+$ T اجرایی با شناسایی آنتی‌ژن در اعضای لنفوئید ثانویه ایجاد می‌شوند اما بیش‌تر آن‌ها، اعضای لنفوئید ثانویه را ترک کرده و به جایگاه‌های محیطی عفونت مهاجرت می‌کنند تا کار خود را که حذف میکروب می‌باشد، انجام دهند. این مهاجرت سلول‌های T اجرایی به جایگاه‌های عفونت به مولکول‌های چسبان سطح سلول‌های اندوتلیال و کموکاین‌های بروز یافته در این جایگاه‌ها، بستگی دارد (بازگشت به فصل ۳). اگرچه مهاجرت به میزان زیادی مستقل از آنتی‌ژن می‌باشد، سلول‌های T که آنتی‌ژن را در بافت‌های خارج رگی شناسایی می‌کنند، ممکن است به‌طور ترجیحی در آنجا گیر بیافتند. هرگاه در این بافت‌ها سلول‌های T با آنتی‌ژن‌های میکروبی عرضه‌شده توسط ماکروفاژها و دیگر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن برخورد کنند، چنین حالتی رخ می‌دهد. سلول‌های T که به‌طور ویژه آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند پیام‌هایی را از راه گیرنده‌های آنتی‌ژنی خود دریافت می‌کنند که میل پیوندی اینتگرین‌ها را برای لیگاندهایشان افزایش می‌دهد. دو نمونه از این اینتگرین‌ها VLA-4 و VLA-5 می‌باشند که به فیبرونکتین و بستر (ماتریکس) خارج سلولی متصل می‌شوند و سومین مولکول چسبندگی، CD44 می‌باشد که در سطح سلول‌های T نیز به میزان بالایی بروز می‌یابد و به هیالورونان متصل می‌شود. در نتیجه، سلول‌های T اجرایی و خاطره اختصاصی آنتی‌ژن که با آنتی‌ژن برخورد می‌کنند به‌طور ترجیحی در جایگاه‌های خارج رگی گیر می‌افتند. سلول‌های T که برای آنتی‌ژن اختصاصی نمی‌باشند و به جایگاه التهاب مهاجرت نموده‌اند ممکن است در آن بافت بمیرند یا از راه رگ‌های لنفاوی به جریان خون بازگردند.

بعضی از سلول‌های $CD4^+$ T که در اعضای لنفوئید ثانویه فعال شده‌اند از این اعضا خارج نمی‌شوند اما به فولیکول‌های لنفوئید موجود در این اعضا مهاجرت می‌کنند تا در ساختن آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بالا با ایزوتایپ‌های مختلف به سلول‌های B کمک نمایند. شناخته‌شده‌ترین سلول‌های T کمکی، سلول‌های T کمکی فولیکولی نامیده می‌شوند. این سلول‌ها و کارکردشان در پاسخ‌های ایمنی هومورال در فصل ۱۲ توصیف می‌شوند.

در پاسخ‌های ایمنی سلولی بر ضد میکروب‌های بلعیده شده، سلول‌های T به‌طور اختصاصی آنتی‌ژن‌های میکروبی را شناسایی می‌کنند اما در واقع این بیگانه‌خوارها می‌باشند که عوامل بیماری‌زا را از بین می‌برند. بنابراین سلول‌های T اجرایی از رده $CD4^+$ شناسایی اختصاصی میکروب‌ها را با فراخوانی و فعال‌شدن دیگر لکوسیت‌ها که میکروب‌ها را از بین می‌برند، مرتبط می‌سازند. این مفهوم بنیادین برای نخستین‌بار از مطالعات ایمنی سلولی در برابر باکتری درون سلولی **لیستریا مونوسیتوژنز** به‌دست آمد (شکل ۳-۱۰). در دهه ۱۹۵۰ نشان داده شد، موش‌هایی که پیش‌تر با دوز اندک لیستریا آلوده شده بودند در برابر چالش[1] با دوزهای بالاتر لیستریا که در موش‌های غیرآلوده (پیش‌تر آلوده نشده بودند) کشنده می‌باشد، از خود محافظت نشان می‌دهند. این نوع محافظت را می‌توان با لنفوسیت‌ها (پیش‌تر نشان داده شد که باید لنفوسیت T باشند) از موش‌های آلوده به موش‌های مبتدی (غیرآلوده منتقل نمود اما این کار با سرم امکان‌پذیر نیست (سرم بخش مایع خون لخته شده است که دارای آنتی‌بادی‌ها می‌باشد). در محیط آزمایشگاهی (in vitro) این سلول‌های T نیستند که باکتری‌ها را می‌کشند بلکه ماکروفاژهای فعال‌شده می‌باشند که آن‌ها را می‌کشند. این امر بر نقش مرکزی ماکروفاژها در انجام مراحل اجرایی، تأکید می‌کند.

بلع و حذف میکروب‌ها توسط بیگانه‌خوارها نیز واکنشی مهم از ایمنی ذاتی است، اما سلول‌های T این کارکرد سلول‌های بیگانه‌خوار را به شدت زیادی، افزایش می‌دهند. همچنان‌که در فصل ۴ گفته شد بیگانه‌خوارها میکروب‌ها را شناسایی کرده و با لیگاندهای میکروبی فعال می‌شوند که در از بین بردن انواع میکروب پرتوان می‌باشند. اگرچه بسیاری از عوامل بیماری‌زای عفونی برای مقاومت در برابر این سازوکار ایمنی ذاتی، راهکارهایی را تکامل داده‌اند و می‌توانند درون ماکروفاژها زنده مانده و حتی تکثیر کنند. در این شرایط سلول‌های T آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروبی را شناسایی کرده و

1. Challenge



شکل ۳-۱۰. ایمنی با میانجی‌گری سلول بر ضد لیستریا مونوسیتوژنز. ایمنی بر ضد لیستریا مونوسیتوژنز بامیزان جلوگیری از رشد باکتری در طحال حیوان پس از تزریق مقدار مشخص باکتری زنده سنجیده می‌شود. این‌چنین ایمنی فقط باانتقال لنفوسیت‌های T (A)، نه با سرم (B)، از موش مصون‌شده به غیرمصون انتقال‌پذیر است. در نواحی از سنجش ایمنی با واسطه سلول که در شرایط آزمایشگاهی انجام می‌شود، باکتری‌ها را ماکروفاژها، و نه سلول‌های T، می‌کشند (C).

بیگانه‌خوارها را فراخوانده و فعال می‌کنند. در نتیجه آن‌ها را قادر می‌سازند تا عفونت‌هایی که ممکن نیست ایمنی ذاتی به تنهایی در مبارزه با آن‌ها پیروز شود، ریشه‌کن سازند. سلول‌های T اجرایی $CD4^+$، بیگانه‌خوارها را با مولکول‌های سطحی به‌ویژه لیگاند CD40 (CD40L) فعال کرده و سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند. خواهیم دید که چگونه این پیام‌ها هنگام فعال‌شدن ماکروفاژها (که در ادامه همین فصل بحث می‌شود) و نیز فعال‌شدن سلول‌های B (در فصل ۱۲) با یکدیگر همکاری می‌کنند.

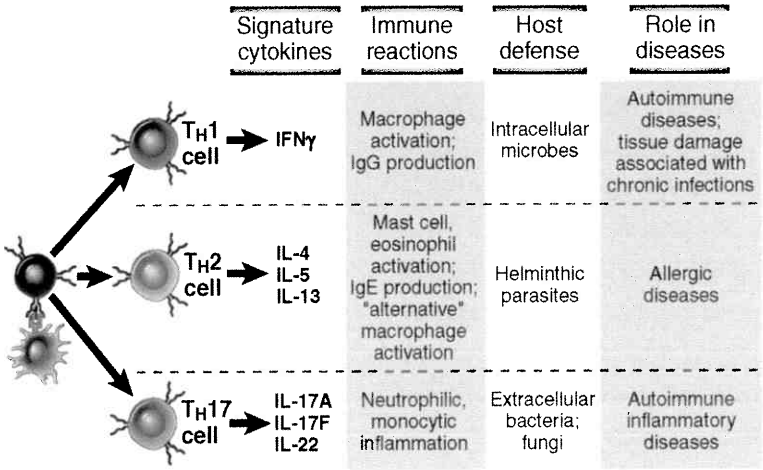
بسیاری از واکنش‌های لنفوسیت‌های $CD4^+$ T با التهاب، فراخوانی و فعال‌شدن پایدار لکوسیت‌ها همراه هستند و ممکن است به بافت‌های طبیعی آسیب بزنند. این واکنش‌های آسیب‌رسان وابسته به سلول T ازدیاد حساسیت نوع دیررس[1] (DTH) گفته می‌شود. واژه ازدیاد حساسیت به این موضوع اشاره می‌کند که آسیب به بافت در نتیجه یک پاسخ ایمنی به‌وجود می‌آید. DTH به فراوانی همراه با ایمنی سلولی محافظتی در برابر میکروب‌ها رخ می‌دهد و ممکن است دلیل تعدادی از آسیب‌های بافتی در پی انواع خاصی از عفونت‌ها باشد (بازگشت به فصل‌های ۱۶ و ۱۹).

از آنجا که کارکردهای سلول‌های $CD4^+$ T به مقدار زیادی به سایتوکاین‌ها وابسته است، تلاش‌های زیادی برای شناسایی این سایتوکاین‌ها صورت گرفته است که چه سلول‌هایی آن را ساخته و چگونه کار می‌کنند؟ یکی از مهم‌ترین اکتشافات در ایمنی‌شناسی، جمعیت‌های سلول $CD4^+$ T اجرایی است که می‌توان آن‌ها را براساس سایتوکاین‌های ساخته شده و نیز عوامل رونویسی که بروز می‌دهند، شناسایی نمود. اکنون با شرح اصلی‌ترین ویژگی‌های این زیرگروه‌ها، بحث خود را آغاز می‌کنیم و سپس چگونگی تکامل و کارکردهای هر زیرگروه را توصیف می‌کنیم.

زیرگروه‌های سلول‌های T اجرایی $CD4^+$

سه زیرگروه اصلی از سلول‌های T $CD4^+$ وجود دارند

1. Delayed Type Hypersensitivity



شکل ۴-۱۰. ویژگی‌های زیرگروه‌های T_H1، T_H2، T_H17 از سلول‌های T کمکی $CD4^+$. سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی ممکن است در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها، کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها به زیرگروه‌های جداگانه‌ای از سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند. متون‌ها، نمایانگر اصلی‌ترین تفاوت‌های بین زیرگروه‌ها است که تاکنون شناسایی شده‌اند.

که سلول‌های T_H1، T_H2، T_H17 نامیده می‌شوند. وظیفه آن‌ها شرکت در دفاع میزبان در برابر انواع گوناگون عوامل بیماری‌زای عفونی است و در انواع مختلف آسیب‌های بافتی در بیماری‌های با منشأ ایمونولوژیک نیز نقش دارند (شکل ۴-۱۰). چهارمین زیرگروه که سلول‌های T کمکی فولیکولی (T_{FH}) نامیده می‌شوند، در پاسخ‌های آنتی‌بادی اهمیت دارند (بازگشت به فصل ۱۲). سلول‌های T تنظیمی (Treg) دیگر زیرگروه جداگانه‌ای از جمعیت سلول‌های $CD4^+$ T می‌باشند. این سلول‌ها فعالیت اجرایی نداشته اما کار آن‌ها کنترل واکنش‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های خودی و بیگانه است. در فصل ۱۵ در زمینه تحمل ایمنی آن‌ها را بیش‌تر شرح می‌دهیم.

ویژگی‌های زیرگروه‌های T_H1، T_H2 و T_H17

از سال‌های بسیار دور گمان می‌رفت که پاسخ‌های میزبان به عفونت‌های گوناگون، بسیار متغیر می‌باشند؛ همان‌طور که واکنش‌های متغیری در بیماری‌های مختلف با منشأ ایمونولوژیک وجود داشت. برای نمونه، واکنش‌های ایمنی به باکتری‌های درون سلولی مانند مایکوباکتریوم توبرکولوزیس با حضور غالب ماکروفاژهای فعال‌شده همراه است، در حالی که واکنش به کرم‌های انگلی شامل ساخت آنتی‌بادی IgE و فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها می‌باشد. از آن گذشته، در بسیاری از بیماری‌های خودایمن مزمن، به‌علت التهاب و تجمع نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها آسیب بافتی ایجاد می‌شود؛ در حالی که در اختلالات آلرژیک، ضایعات دارای ائوزینوفیل‌های فراوان در کنار دیگر لکوسیت‌ها می‌باشند. با دانستن این که تمام چنین واکنش‌های ایمنی که از لحاظ فنوتیپ متنوع می‌باشند، به سلول‌های $CD4^+$ T وابسته هستند، یک سؤال واضح در ذهن برانگیخته می‌شود: چگونه همان سلول $CD4^+$ T، چنین پاسخ‌های گوناگونی رابه راه می‌اندازد؟ با توجه به دانش کنونی ما پاسخ آن است که سلول‌های $CD4^+$ T شامل زیرگروه‌هایی از سلول‌های اجرایی می‌باشند که مجموعه‌های سایتوکاینی جداگانه را می‌سازند و واکنش‌های به‌طور کامل مختلفی را راه‌اندازی می‌کنند که در دفاع میزبان بر ضد میکروب‌های گوناگون و هم‌چنین انواع جداگانه بیماری‌های با منشأ ایمونولویک شرکت می‌کنند.

نخستین زیرگروه‌هایی که کشف شدند، زیرگروه‌های سلول‌های T کمکی نوع ۱ و ۲ یا T_H1 و T_H2 نامیده شدند. زیرگروه T_H17 که به‌دلیل سایتوکاین شاخص آن یعنی

IL-17 به این نام خوانده شد، سال‌ها پس از سلول‌های T_H1 و T_H17 کشف شد. سلول‌های T_H17 به‌عنوان سلول‌های T شرکت‌کننده در بعضی بیماری‌های التهابی با میانجی‌گری $CD4^+$ T شناخته شدند که نمی‌توان آن‌ها را به سلول‌های T_H1 و T_H2 نسبت داد.

ویژگی‌های تعیین‌کننده هر یک از زیرگروه‌های تمایز یافته سلول‌های اجرایی عبارتند از: سایتوکاین‌هایی که این سلول‌ها می‌سازند، عوامل رونویسی که بروز می‌دهند و تغییرات اپی‌ژنتیک در جایگاه‌های ژنی سایتوکاین‌های خاص. ویژگی‌های هر زیرگروه در ادامه شرح داده می‌شود. ***سایتوکاین‌های شاخص ساخته شده در زیرگروه‌های اصلی سلول‌های $CD4^+$ T شامل IFN-γ برای سلول‌های T_H1، IL-4، IL-5 و IL-13 برای سلول‌های T_H2، IL-17 و IL-22 برای سلول‌های T_H17 می‌باشند*** (بازگشت به شکل ۴-۱۰). سایتوکاین‌های ساخته‌شده در این زیرگروه‌های سلول T، کارکردهای اجرایی و نقش آن‌ها در بیماری‌ها را تعیین می‌کنند. این سایتوکاین‌ها، هم‌چنین در تکامل و تکثیر هر کدام از زیرگروه‌ها شرکت می‌کنند (در ادامه گفته می‌شود).

هر کدام از سلول‌های T_H1، T_H2 و T_H17 الگوهای لانه‌گزینی جداگانه‌ای دارند که به میزان زیادی با گیرنده‌های کموکاینی و مولکول‌های چسبانی بروز یافته در سطح آن‌ها تعیین می‌شود که آن‌ها را برای مهاجرت به جایگاه‌های گوناگون عفونت هدایت می‌کنند. در فصل ۳ چگونگی مهاجرت لنفوسیت‌ها را به بحث گذاردیم. سلول‌های T_H1 و نه T_H2 سطوح بالایی از گیرنده‌های کموکاینی CXCR3 و CCR5 را بروز می‌دهند که به کموکاینهای به‌دقت ساخته‌شده در بافت‌ها طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی، می‌چسبند. بنابراین سلول‌های T_H1 به جایگاه‌های عفونت تمایل زیادی دارند زیرا عوامل عفونی واکنش‌های ایمنی ذاتی نیرومندی را آغاز می‌کنند. این عوامل شامل بسیاری از باکتری‌ها و ویروس‌ها می‌باشند. هم‌چنین سلول‌های T_H1 سطوح بالایی از لیگاندها را برای سلکتین -E و سلکتین -P را بروز می‌دهند که در مهاجرت این سلول‌ها به جایگاه‌های التهاب قوی (که این سلکتین‌ها بر روی اندوتلیوم آن جایگاه‌ها بروز یافته‌اند) همکاری می‌کنند. در مقابل، سلول‌های T_H2 گیرنده‌های کموکاین CCR3 و CCR4 و CCR8 را بروز می‌دهند که آن دسته از کموکاین‌هایی را شناسایی می‌کنند که به میزان بالا در جایگاه‌های عفونت‌های کرمی یا واکنش‌های آلرژیک به‌ویژه در بافت‌های مخاطی بروز می‌یابند و بنابراین سلول‌های T_H2 تمایل زیادی برای مهاجرت به این جایگاه‌ها دارند. T_H17، گیرنده کموکاین CCR6 را بروز می‌دهند که به کموکاین CCL20 متصل می‌شوند. CCL20 از سلول‌های متنوع بافتی و ماکروفاژها در بعضی عفونت‌های باکتریایی و قارچی ساخته می‌شود.

این جمعیت‌های سلول‌های T تمایز یافته، در واکنش‌های ایمنی قابل شناسایی می‌باشند و دیدگاه‌های بسیار ارزشمندی را به پاسخ‌های لنفوسیت باز نموده است. با این وجود این ایده که تمام سلول‌های $CD4^+$ T اجرایی را می‌توان براساس معیارهای تعریف شده به زیرگروه‌های مشخص تقسیم نمود، باید با دقت بیش‌تری مورد بررسی قرار گیرد.

- بسیاری از سلول‌های $CD4^+$ T اجرایی ترکیبات متنوعی از سایتوکاین‌ها یا تنها بعضی از سایتوکاین‌های شاخص برای یک زیرگروه را می‌سازند و بنابراین به‌راحتی به جمعیت‌های جداگانه، دسته‌بندی نمی‌شوند. برای نمونه، در بسیاری از واکنش‌های التهابی ممکن است سلول‌های T: هر دو سایتوکاین IFN-γ (شاخص سلول‌های T_H1) و IL-17 (شاخص سلول‌های T_H1) را بسازند. برعکس، برخی از سلول‌های T ممکن است سایتوکاین‌هایی را بسازند که شاخص هیچ‌کدام از سه گروه نباشند (مانند IL-9) یا تنها بعضی از سایتوکاین‌های ساخته شده از زیرگروه‌های خاص باشند. این پروفایل سایتوکاینی محدود، منجر به بسط نام‌گذاری معرف این جمعیت‌ها گردیده است (مانند سلول‌های T_H9، T_H22 و...). این‌که آیا جمعیت‌های سلولی با الگوی سایتوکاین مختلط یا محدود، در تکامل جهت‌گیری کلاسیک سلول‌های اجرایی به‌عنوان سلول‌هایی حد میانه بوده یا اینکه خودشان سلول‌های نهایی و غیرمتغیری می‌باشند، هنوز مشخص نشد است.
- هم‌چنین روشن شده است که بعضی از این سلول‌های

اجـرایـی تـمایز یـافته، مـمکن است از یک پـروفایل سایتوکاینی در شرایطی که در فعالیت‌شان تغییری ایجاد شود، به پروفایل سـایتوکاینی دیگـری تـبدیل شـوند. اهمیت و چشمگیری بودن چنین تنوعی مـوضوع داغ پژوهش‌ها است.

- اگـرچـه سـلول‌های T تـمایز یـافته $CD4^+$ اجـرایـی به‌عنوان منبع بسـیاری از سـایتوکاین‌ها در پـاسخ‌های ایمنی تطبیقی محافظتی و پاتولوژیک (آسیب‌رسان) در نظر گرفته شده‌اند، اما همان سایتوکاین‌ها ممکن است از دیگر سلول‌ها نیز ساخته شـوند: مـانند سـلول‌های Tγδ و سلول‌های لنفوئید ذاتی. برای نمونه در بعضی واکنش‌های التهابی با غالبیت IL-17 تنها ۳۰٪ تا ۳۵٪ سلول‌های ترشح‌کننده سایتوکاین IL-17، سـلول‌های $CD4^+$ T_H17 می‌باشند؛ یـعنی IL-17 تـوسط دیگـر جمعیت‌های سلولی تولید می‌شوند.

تکامل زیرگروه‌های T_H1، T_H2 و T_H17

سلول‌های T_H1، T_H2 و T_H17 تـمایز یـافته هـمگی از تکامل سلول‌های $CD4^+$ T به‌وجود می‌آیند که بـه‌طور عمده در پاسخ به سایتوکاین‌های اولیه به‌وجود آمده در پاسخ‌های ایمنی شکل می‌گیرند و این تـمایز نـاشی از فـعال‌شدن رونـویسی و تـغییرات اپـی‌ژنتیک در ژن‌هـا سایتوکاین‌ها می‌باشد. فرآیند تمایز را کـه گـهگاه از آن بـا عنوان جهت‌گیری[1] سلول‌های T یاد می‌شود، می‌توان بـه بخش‌های القا، تعهد پایدار و تکثیر، تقسیم نمود.

- ***القـا:*** سـایتوکاین‌ها روی آن دسـته از سـلول‌های T فعال‌شده با آنـتی‌ژن و کـمک مـحرک‌ها اثـر نـموده و رونویسی از ژن‌هـای سـایتوکاین‌ها را کـه ویـژگی هـر زیرگروه را مشخص می‌کنند، القا می‌کنند.
- ***تعهد[2]:*** در پی فعال‌شدن مستمر، تغییرات اپی‌ژنتیک که موجب بیان ژن‌های سایتوکاینی هر زیرگروه مـی‌شود، در سطح رونویسی بـه یک حـالت فـعال و پـایدار در می‌آیند. برعکس، ژن‌های آن سایتوکاین‌هایی کـه از آن زیـرگروه تـولید نـمی‌شوند بـه حـالت غـیرفعال بـاقی می‌مانند. به‌علت این تغییرات، سلول‌های T تمایز یافته به‌طور پیش‌رونده‌ای به یکی از مسیرهای اخـتصاصی متعهد می‌شوند.
- ***تقویت[3]:*** سایتوکاین‌های سـاخته‌شده از هـر زیـرگروه تکـامل ایـن زیـرگروه و مـهار تـمایز بـه دیگـر زیـر جمعیت‌های سلول‌های $CD4^+$ T را تقویت مـی‌کنند. نتیجه خالص این امر، گرد هم آمدن سلول‌های یک زیر گروه می‌باشد.

چندین ویژگی کلی و مهم تمایز زیرگروه‌های سلول T، عبارتند از:

- ***سایتوکاین‌هایی کـه تکـامل زیـرگروه‌های سـلول T $CD4^+$ را هدایت می‌کنند، از سلول‌های عرضه‌کننده آنـتی‌ژن (نـخست از سـلول‌های دنـدریتیک و مـاکـروفاژها) و دیگـر سـلول‌های ایـمنی (مـانند سلول‌های NK، بازوفیل‌ها یا ماست‌سل‌ها) حاضر در اعضای لنفوئیدکه در آن جـایگاه‌ها، پـاسخ‌های ایمنی آغاز می‌شوند، تـولید مـی‌شوند.*** سـلول‌های دندریتیک پس از برخورد با مـیکروب‌ها، آنـتی‌ژن‌های میکروبی را عرضه کـرده و بـرای تـولید سـایتوکاین‌ها (هـم‌چنین کـمک مـحرک‌ها) بـه‌عنوان بـخشی از پـاسخ‌های ایـمنی بـه مـیکروب‌ها، فـعال مـی‌شوند (بازگشت به فصل ۴). میکروب‌های گوناگـون مـمکن است سـلول‌های دنـدریتیک رابـرای گـروه‌های سایتوکاینی جداگانه‌ای، تحریک کنند که شاید دلیل آن شناسایی میکروب‌های مختلف با حس‌گرهای گوناگون می‌باشد. دیگر سلول‌های ایمنی ذاتی مانند سلول‌های NK و ماست‌سل‌ها نیز سایتوکاین‌هایی مـی‌سازند کـه الگوی تکامل زیـرگروه‌های سـلول T را دسـتخـوش تغییر قرار می‌دهد.
- ***محرک‌های دیگری غیر از سایتوکاین‌ها نیز مـمکن است الگوی تمایز سلول‌های Tکمکی را تحت تأثیر قـرار دهـند.*** بـعضی مـطالعات مشـخص کـردند کـه زیرگروه‌های سـلول‌های دنـدریتیک بـه‌طور انـتخابی، تمایز به سلول‌های T_H1 یا T_H2 را تـقویت مـی‌کنند. هـمین اصـل مـمکن است بـرای سـلول‌های T_H17 مصداق پیدا کند. افـزون بـر ایـن، سـاختمان ژنـتیکی

1. Polarization
2. Commitment
3. Amplification

میزبان یک عامل مهم در چگونگی الگوی تمایز سلول‌های T می‌باشد. بعضی از نژادهای موش‌های inbred پاسخ‌های T_H2 را در پاسخ به میکروب‌هایی تکامل می‌دهند که همان آنتی‌ژن در نژادهای دیگر موجب راه‌اندازی پاسخ‌های T_H1 می‌گردد. سوش‌های موش‌هایی که پاسخ‌های T_H2 غالب را تکامل می‌دهند به عفونت با باکتری‌های درون سلولی حساس می‌باشند (بازگشت به فصل ۱۶).

- ***پروفایل‌های سایتوکاینی جداگانه در جمعیت‌های سلولی تمایز یافته با عوامل رونویسی ویژه‌ای کنترل می‌شوند که بروز ژن‌های سایتوکاین‌ها را تنظیم می‌کنند. اتصال این عوامل رونویسی تغییراتی در کروماتین ایجاد می‌کنند که موجب می‌شوند پروموترها و عناصر تنظیمی ژن‌های این سایتوکاین‌ها، بیش‌تر در دسترس قرار گیرند.*** عوامل رونویسی یا خودشان فعال می‌شوند و یا به کمک پیام‌های منتقل‌شده از گیرنده‌های آنتی‌ژنی، گیرنده‌های ایمنی ذاتی، کمک محرک‌ها و دیگر گیرنده‌های سایتوکاینی، القا می‌شوند. هر زیرگروه عوامل رونویسی اختصاصی مربوط به خود را بروز می‌دهد. هنگامی که زیرگروه‌ها به‌طور افزاینده‌ای جهت‌گیری کردند (پلاریزه شدند)، جایگاه‌های ژنی رمزکننده برای هر زیرگروه سایتوکاینی شاخص، دچار تغییرات هیستونی (مانند تغییرات متیلاسیون و استیلاسیون) و دیگر تغییرات کروماتین می‌گردند. بنابراین این جایگاه‌های ژنی در دسترس RNA پلیمراز و عوامل رونویسی قرار می‌گیرند، در حالی‌که جایگاه‌های ژنی دیگر سایتوکاین‌ها (آن‌ها که از آن زیرگروه ساخته نمی‌شوند) در حالت کروماتین غیرقابل دسترس، قرار می‌گیرند. این تغییرات اپی‌ژنتیک تضمین می‌کند که هر زیرگروه می‌تواند تنها مجموعه‌ای از سایتوکاین‌های ویژه خود را بسازد. احتمال دارد که تغییرات اپی‌ژنتیک در جایگاه‌های ژنی سایتوکاین‌ها با فنوتایپ‌های پایداری در ارتباط باشند و پیش از آنکه این تغییرات پایدار گردند، امکان داردکه زیرگروه‌ها قابلیت تغییر و تبدیل به زیرگروه‌های دیگر را داشته باشند.
- ***هر زیرگروه از سلول‌های اجرایی تمایز یافته سایتوکاین‌هایی می‌سازندکه تکامل زیرگروه مربوط به خود را تقویت می‌کنند و ممکن است تکامل دیگر زیرگروه‌ها را سرکوب کنند.*** این ویژگی در تکامل زیرگروه‌های سلول‌های T، سازوکار تکثیری قدرتمندی را فراهم می‌آورد. برای نمونه، IFN-γ ترشح شده از سلول‌های T_H1، تمایز سلول‌های T_H1 را تقویت کرده اما ایجاد سلول‌های T_H2 و T_H17 را سرکوب می‌کند به‌طور مشابهی، IL-4 تولیدشده از سلول‌های T_H2، تمایز سلول‌های T_H2 را سبب می‌شود و نیز IL-2 ساخته شده از سلول‌های T_H17، تمایز سلول‌های T_H17 را افزایش می‌دهد. بنابراین، هر زیرگروه، تنها خودش را تکثیر می‌دهد و ممکن است دیگر زیرگروه‌ها را مهار کند. دلیل این ادعا آن است که هر بار یک پاسخ ایمنی در یک مسیر اجرایی گام بردارد، سلول‌های T در آن مسیر، به‌شدت جهت‌گیری می‌کنند (پلاریزه می‌شوند) و بزرگ‌ترین جهت‌گیری در هنگام عفونت‌های مزمن یا در برخوردهای مزمن با آنتی‌ژن‌هایی محیطی رخ می‌دهد که تحریک سیستم ایمنی به مدت طولانی ایجاد می‌شود.
- ***تمایز هر زیرگروه باانواعی از میکروب‌ها القا می‌شود تا آن زیرگروه به بهترین شکل در مقابل آن میکروب‌ها پیکار کنند.*** برای نمونه، میکروب‌های درون سلولی موجب تکامل سلول‌های T_H1 می‌شوند که راه دفاعی اصلی در برابر این میکروب‌ها با سلول‌های T_H1 میانجی‌گری می‌شود در عوض، سیستم ایمنی با تکامل سلول‌های T_H2 به کرم‌های انگلی پاسخ می‌دهد و سایتوکاین‌های ساخته شده از این سلول‌ها برای نبرد با این کرم‌ها حیاتی می‌باشند. به‌طور مشابهی، پاسخ‌های T_H17 با بعضی از باکتری‌ها و قارچ‌ها القا می‌شوندو در دفاع بر ضد این میکروب‌ها بسیار کارآمد می‌باشند. شیوه تولید و کارهای اجرایی این سلول‌های T تمایز یافته، تصویری شگرف از مفهوم اختصاصی‌شدن ایمنی تطبیقی را به تابلو می‌کشد که به توانایی سیستم ایمنی در پاسخ به میکروب‌های گوناگون اشاره می‌کند تا بدین شیوه، پاسخ‌های بهینه در پیکار با آن میکروب‌ها ایجاد شود.

با این پیش‌زمینه، چگونگی تکامل و کارهای اجرایی هر زیرگروه را در پیش می‌گیریم.

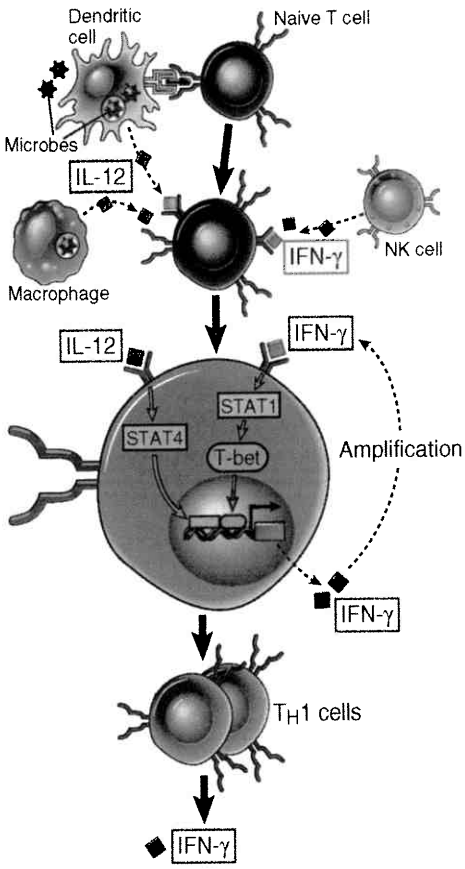
زیرگروه T_H1

زیرگروه T_H1 با میکروب‌هایی القا می‌شود که توسط بیگانه‌خوارها بلعیده شده و آن‌ها را فعال می‌کنند و اصلی‌ترین جمعیت سلولی T اجرایی در دفاع میزبان می‌باشد که با میانجی‌گری بیگانه‌خوارها صورت می‌گیرد که واکنش اصلی ایمنی سلولی می‌باشد. سلول‌های T_H1 از دیرباز به‌عنوان میانجی‌های کلیدی ایمنی سلولی در نظر گرفته شده‌اند، اگرچه امروز می‌دانیم که دیگر سلول‌های اجرایی T نیز در این شکل از دفاع میزبان، مشارکت دارند.

تکامل سلول‌های T_H1

تمایز سلول‌های T_H1 به‌طور عمده با سایتوکاین‌های IL-12 و IFN-γ هدایت می‌شود و در پاسخ به میکروب‌هایی رخ می‌دهد که سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های NK را فعال می‌کنند (شکل ۵-۱۰). تمایز T $CD4^+$ فعال‌شده با آنتی‌ژن به سلول T_H1 اجرایی، با بسیاری از باکتری‌های درون سلولی مانند لیستریا و مایکوباکتریوم‌ها و بعضی انگل‌ها مانند لیشمانیا، تحریک می‌شود که تمامی آن‌ها سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها را آلوده می‌سازند. تمایز سلول‌های T_H1 با ویروس‌ها و آنتی‌ژن‌های پروتئینی تجویزشده با همیاری (ادجوانت) قوی نیز تحریک می‌شود. یک ویژگی مشترک از این عفونت‌ها و شرایط ایمنی‌زایی آن است که چنین شرایطی، واکنش‌های ایمنی ذاتی را برمی‌انگیزند که با تولید سایتوکاین‌های خاص مانند IL-12، IL-18 و اینترفرون‌های نوع I همراه می‌باشند. تمام این سایتوکاین‌ها تکامل سلول‌های T_H1 را تقویت می‌کنند. از میان این سایتوکاین‌ها، به احتمال زیاد IL-12 مهمترین می‌باشد.

موش‌های حذف ژن شده فاقد IL-12 به‌شدت به عفونت‌های میکروب‌های درون سلولی، حساس می‌باشند. IL-18 با IL-12 و اینترفرون‌های نوع I اثر سینرژیک (هم‌افزایی) دارد که ممکن است در تمایز سلول‌های T_H1 در پاسخ به عفونت‌های ویروسی، به‌ویژه در انسان‌ها، مهم باشد. دیگر میکروب‌ها سلول‌های NK را



شکل ۵-۱۰. تکامل سلول‌های T_H1. در پاسخ به‌میکروب‌هایی مانند میکروب‌های درون‌سلولی IL-12 از سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها ترشح می‌شود و IFN-γ از سلول‌های NK ساخته می‌شود (همگی بخشی از پاسخ‌های ایمنی زودهنگام به میکروب‌ها می‌باشند) که باعث می‌شوند عوامل رونویسی T-bet، STAT1 و STAT4 فعال شوند و سلول‌های T $CD4^+$ مبتدی را برای تمایز به سلول‌های T_H1 تحریک کنند. IFN-γ ساخته‌شده از سلول‌های T_H1، این پاسخ را تقویت کرده و از تکامل سلول‌های T_H2 و T_H17 جلوگیری می‌کند.

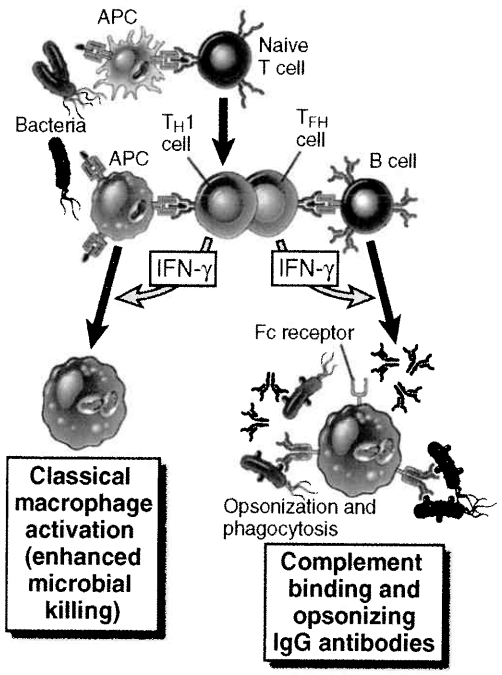
برای ساختن IFN-γ تحریک می‌کنند که خود، سایتوکاینی قوی در القای سلول‌های T_H1 می‌باشد و نیز با تأثیر بر سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها آن‌ها را برای ترشح IL-12، تحریک می‌کنند. هرگاه که سلول‌های T_H1 تکامل

یابن، IFN-γ ترشح می‌کنند که تمایز بیش‌تر سلول‌های T_H1 را تقویت کرده و بنابراین واکنش را تقویت می‌کند. افزون بر این، IFN-γ از تمایز سلول‌های T $CD4^+$ مبتدی به سلول‌های T_H2 و T_H17 جلوگیری می‌کند، بنابراین موجب جهت‌گیری (پلاریزه‌شدن) پاسخ‌های ایمنی در یک راستا می‌گردد. سلول‌های T با لیگاند CD40 (CD40L) در سطح سلول‌های T فعال‌شده و به‌کارگیری CD40 موجود در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و ترشح IL-12 تحریک‌کننده، ممکن است تولید سایتوکاین از سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها را بیش‌تر افزایش دهند.

IFN-γ و IL-12 تمایز سلول‌های T_H1 را با فعال کردن عوامل رونویسی T-bet، STAT1 و STAT4 تحریک می‌کنند (شکل ۵-۱۰). T-bet یک عضو از خانواده عوامل رونویسی T-box می‌باشد که در پاسخ به آنتی‌ژن و IFN-γ در سلول‌های T CD_4^+ القا می‌شود. هم‌چنین IFN-γ، عامل رونویسی STAT1 را فعال می‌کند که آن نیز در عوض بروز T-bet را تحریک می‌کند. سپس عامل رونویسی T-bet تولید IFN-γ را از راه فعال‌سازی مستقیم ژن IFN-γ با القای تغییرات کروماتین در ناحیه پروموتر IFN-γ، تقویت می‌کند. توانایی IFN-γ در تحریک بروز T-bet و توانایی T-bet در افزایش رونویسی از IFN-γ، یک حلقه تکثیری مثبت را بر پا می‌کند که تمایز سلول‌های T را به سمت فنوتایپ T_H1، هدایت می‌کند. IL-12 با اتصال به گیرنده‌های روی سلول‌های T $CD4^+$ فعال‌شده با آنتی‌ژن با فعال‌کردن عامل رونویسی STAT4 که تولید IFN-γ را افزایش می‌دهد، در تعهد سلول‌های T_H1، مشارکت می‌کند.

کارکردهای سلول‌های T_H1

اصلی‌ترین کارکرد سلول‌های T_H1، فعال‌سازی ماکروفاژها برای بلع و تخریب میکروب‌ها است (شکل ۶-۱۰). همان واکنش فعال‌شدن ماکروفاژ که با میانجی‌گری سلول‌های T_H1 صورت می‌گیرد، موجب ازدیاد حساسیت نوع دیررس می‌شود که آسیب‌رسان است. این حالت جزئی از بسیاری از بیماری‌های التهابی و التهاب گرانولومایی است که مشخصه بیماری سل و نیز در دیگر اختلالات عفونی و التهابی دیده می‌شوند. این واکنش‌های پاتولوژیک در فصل



شکل ۶-۱۰. کارکردهای سلول‌های T_H1. سلول‌های T_H1، سایتوکاین IFN-γ را ترشح می‌کنند که موجب افزایش فاگوسیتوز و کشتن میکروب‌ها در فاگولیزوم‌ها شده و نیز سلول‌های B را برای ساختن آنتی‌بادی‌های IgG تحریک می‌کنند که میکروب‌ها را برای لیگاند بیگانه‌خواری، اپسونیزه می‌کنند. کمک برای ساخت آنتی‌بادی نه تنها از سلول‌های T_H1 فراهم می‌شود که بیش‌تر آن‌ها از اعضای لنفوئید به بافت‌های عفونی و التهابی مهاجرت کرده‌اند، بلکه از سلول‌های T کمکی فولیکولی (T_{FH}) که در اعضای لنفوئید مانده و IFN-γ ترشح می‌کنند نیز فراهم می‌شود. نقش IFN-γ در ساختن آنتی‌بادی در موش‌ها به اثبات رسیده اما در انسان‌ها هنوز ثابت نشده است. سلول‌های T_H1، هم‌چنین TNF را می‌سازند که نوتروفیل‌ها را فعال کرده و التهاب را تقویت می‌کنند (نشان داده نشده است).

۱۹ توصیف شده‌اند. سلول‌های T_H1 یا سلول‌های T کمکی فولیکولی که سایتوکاین مخصوص T_H1 یعنی IFN-γ را می‌سازند، نیز ساخت بعضی آنتی‌بادی‌های IgG را به‌ویژه در جوندگان تحریک می‌کنند.

پیش از بیان فعال‌سازی ماکروفاژها و چگونگی تخریب میکروب‌ها، به ویژگی‌های اینترفرون گاما (IFN-γ)، سایتوکاینی که مسئول بسیاری از کارهای تخصصی سلول‌های T است، می‌پردازیم.

اینترفرون گاما (IFN-γ)

اینترفرون گاما سایتوکاین اصلی برای فعال‌سازی ماکروفاژ است و در مهم‌ترین فعالیت ایمنی بر ضد میکروب‌های درون سلولی شرکت می‌کند. به اینترفرون گاما، اینترفرون ایمنی[1] یا نوع II[2] نیز گفته می‌شود. اگرچه این نوع اینترفرون خاصیت ضدویروسی دارد، اما سایتوکاین ضدویروسی قوی نیست، بلکه کار آن به‌طور عمده، فعال‌کردن سلول‌های اجرایی سیستم ایمنی می‌باشد.

اینترفرون گاما پروتئینی با دو زیرواحد همسان (هومولوگ) از خانواده سایتوکاین نوع دو است (بازگشت به فصل ۷). افزون بر سلول‌های T_H1، سلول‌های NK و T $CD8^+$ نیز آن را تولید می‌کنند. سلول‌های NK در پاسخ به لیگاندهای فعال‌کننده سطح سلول‌های آلوده یا تحت استرس (بازگشت به فصل ۴) یا در پاسخ به IL-12، اینترفرون گاما می‌سازند که در چنین شرایطی به‌عنوان یک میانجی ایمنی ذاتی کار می‌کند. در پاسخ ایمنی تطبیقی، سلول‌های T در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن IFN-γ تولید می‌کنند که این تولید با اثر Il-12 و Il-18 افزایش می‌یابد.

گیرنده IFN-γ از دو پلی‌پپتید همسان (هومولوگ) از لحاظ ساختمانی تشکیل شده است که از خانواده گیرنده‌های سایتوکاینی نوع II هستند و IFN-γR1 و IFN-γR2 نام دارند. اینترفرون گاما به این پلی‌پپتیدها متصل می‌شود و سبب دو واحدی شدن (دایمریزه شدن) دو زنجیره‌های گیرنده می‌شود. این امر موجب فعال‌شدن کینازهای JAK1 و JAK2 و به‌طور کلی فسفوریلاسیون و دو واحدی شدن STAT1 می‌شود و بدین ترتیب رونویسی از چندین ژن تحریک می‌گردد (بازگشت به فصل ۷). بنابراین ژن‌هایی القایی با IFN-γ مولکول‌های بسیار گوناگونی را رمز می‌کنند که فعالیت‌های زیستی این سایتوکاین را میانجی‌گری می‌کنند و بعدها بیان می‌گردد.

کارکردهای اینترفرون گاما در ایمنی با میانجی‌گری سلول بر ضدمیکروب‌های درون سلولی اهمیت دارد (بازگشت به شکل ۶-۱۰).

- ***IFN-γ، ماکروفاژها را برای کشتن میکروب‌های بلعیده شده، فعال می‌کند.*** فعال شدن ماکروفاژها که موجب افزایش فعالیت میکروب‌کشی گردد را فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ می‌نامند و رو در روی مسیر فعال‌شدن آلترناتیو (فرعی) ماکروفاژ قرار می‌گیرد که با سایتوکاین‌های T_H2 القا می‌شود. این انواع فعال شدن ماکروفاژ با جزئیات بیش‌تر به‌زودی شرح داده می‌شود. در واکنش‌های ایمنی ذاتی IFN-γ از سلول‌های NK تولید می‌شوند. این عمل همراه با پیام‌های حاصل از گیرنده‌های شبه Toll (TLR) که با شناسایی میکروب‌ها تولید می‌شود (بازگشت به فل ۴)، ماکروفاژها را فعال می‌کنند. در ایمنی تطبیقی با میانجی‌گری سلول، اینترفرون گاما که از T_H1 آزاد می‌شود، همراه با لیگاند CD40 غشایی، ماکروفاژها را فعال می‌نمایند.
- ***اثر اینترفرون‌گاما بر سلول‌های B، تقویت تعویض زیرکلاس‌های مشخصی از IgG. IgG2c (در موش) و مهار تعویض به ایزوتایپ‌های وابسته به IL-4 مانند IgE خواهد بود.*** زیر کلاس‌های IgG که با اثر اینترفرون گاما تولید شده‌اند، به گیرنده‌های Fcγ (FcγR) در سطح بیگانه‌خوارها متصل می‌شوند یا کمپلمان را فعال می‌کنند. این دو سازوکار باعث پیشبرد فعالیت بیگانه‌خواری میکروب‌های اپسونیزه شده می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۲). بنابراین IFN-γ پاسخ‌هایی از آنتی‌بادی را القا می‌کند که در ریشه‌کنی میکروب‌ها با واسطه بیگانه‌خوارها شرکت دارند و به موازات اثرات مستقیم فعال‌کنندگی ماکروفاژ توسط این سایتوکاین می‌باشد. سازوکار تعویض ایزوتایپ و نقش سایتوکاین‌ها در این فرآیند در فصل دوازدهم تشریح گردیده است. منبع اصلی IFN-γ در پاسخ‌های آنتی‌بادی، سلول‌های T کمکی فولیکولی باشد که این سایتوکاین را می‌سازند و سلول‌های T_H1 کلاسیک نباشد (بازگشت به فصل ۱۲). این پیامد IFN-γ روی

1. Immune IFN
2. IFN Type II

سلول‌های B در موش‌ها بهتر از انسان‌ها اثبات شده است.

- ***اینترفرون‌گاما تمایز سلول‌های $CD4^+$ T به سلول‌های T_H1 را پیش می‌برد و از تمایز آن‌ها به T_H1 و T_H17 جلوگیری می‌کند.*** این آثار IFN-γ برای تشدید فعالیت T_H1 پیش‌تر بیان شده است.
- ***اینترفرون‌گاما بروز چندین پروتئین مختلف را که در تقویت عرضه آنتی‌ژن وابسته به MHC دخالت دارند و سبب آغاز و تشدید پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول می‌شوند، تحریک می‌کند*** (بازگشت به شکل ۹-۶). این پروتئین‌ها شامل مولکول‌های MHC، چندین مولکول دیگر کارآمد در پردازش آنتی‌ژن مانند TAP، اجزای پروتئازوم، HLA-DM و کمک محرک‌های B7 در سطح APC می‌باشند.

کارکردهای IFN-γ در کل باعث افزایش بلع میکروب‌ها و تخریب آن‌ها خواهد شد. افرادی که دارای جهش‌های نادر غیرفعال‌کننده ارثی در گیرنده IFN-γ (شامل IL-12، گیرنده IL-12، T-bet و STAT1) می‌باشند. به دلیل نقص در کشتن میکروب با میانجی‌گری ماکروفاژها، به عفونت با میکروب‌های درون سلولی مانند مایکوباکتریوم‌ها حساس خواهند بود.

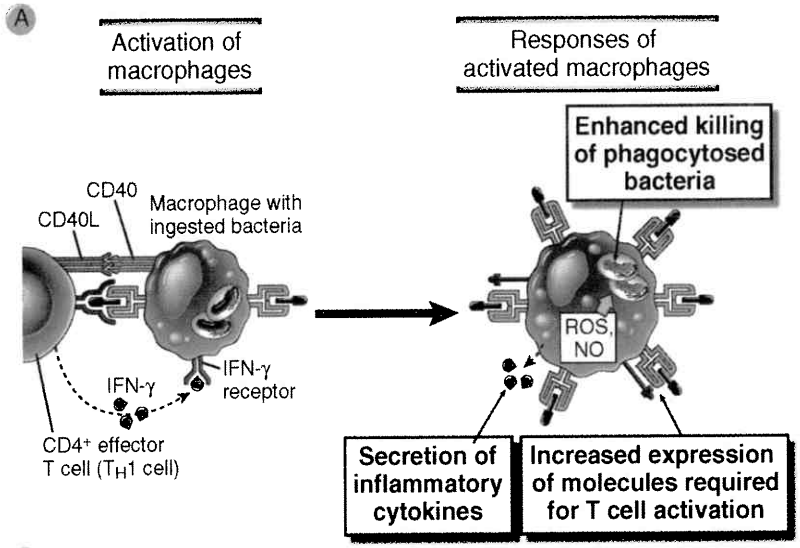
دیگر سایتوکاین‌های T_H1

افزون بر IFN-γ سلول‌های T_H1 کموکاین‌های متعدد و هم‌چنین TNF را که در فراخوانی لکوسیت‌ها و روند التهاب شرکت دارند، تولید می‌کنند. شگفت‌آور است سلول‌های T_H1 از منابع مهم تولید IL-10 نیز هستند که به‌طور عمده فعالیت سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها را مهار کرده و در نتیجه از فعال‌شدن T_H1 جلوگیری می‌نمایند. این حالت نمونه‌ای از حلقه بازخورد منفی در پاسخ‌های سلول T است.

فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژها با میانجی‌گری سلول‌های T_H1 و کشتن میکروب‌های بلعیده شده

سلول‌های $CD4^+$ T_H1، ماکروفاژها را با پیام‌های حاصل از تماس ناشی از برهم‌کنش CD40L-CD40L و IFN-γ فعال می‌کنند (شکل ۷-۱۰). هنگامی که سلول‌های T_H1 با آنتی‌ژن‌ها تحریک می‌شوند، این سلول‌ها لیگاند CD40 را در سطح خودشان بروز می‌دهند و IFN-γ ترشح می‌کنند. آثار IFN-γ بر ماکروفاژها (که پیش‌تر بیان گردید) با آثار لیگاند CD40 (CD40L) هم‌افزایی (سینرژیک) نشان داده و در کنار هم محرک‌های نیرومندی را برای فعال‌کردن ماکروفاژها به‌وجود می‌آورند. پیام‌های ناشی از CD40 عوامل رونویسی NF-κB و پروتئین فعال ـ ۱ (AP-1) را فعال می‌کنند (پیش‌تر بیان شد). IFN-γ عامل رونویسی STAT1 را فعال می‌کنند. این عوامل رونویسی در کنار هم بیان چندین آنزیم موجود در فاگولیزوزوم ماکروفاژها را مانند اکسیداز فاگوسیتی تحریک می‌کند که تولید گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (ROS) را القا می‌کند. از دیگر آنزیم می‌توان به نیتریک اکسید سنتاز (iNOS) که ساخت اکسید نیتریک را تحریک می‌کند و نیز آنزیم‌های لیزوزومی، اشاره کرد. نیاز به برهم‌کنش بین مولکول CD40 در سطح ماکروفاژ با CD40L در سطح سلول‌های T، این اطمینان را ایجاد می‌کند که ماکروفاژهایی که در حال ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های T هستند (یعنی ماکروفاژهایی که به میکروب‌های درون سلولی آلوده شده‌اند)، همان ماکروفاژهایی می‌باشند که با کارآمدترین شیوه با سلول‌های T فعال می‌شوند.

ماکروفاژهای فعال‌شده، میکروب‌های بلعیده‌شده‌خود را به‌طور عمده با گونه‌های واکنشگر اکسیژن، اکسید نیتریک و آنزیم‌های لیزوزومی می‌کشند. تمام این عوامل میکروب‌کش قوی در درون لیزوزوم‌های ماکروفاژها ساخته می‌شوند و پس از ادغام فاگوزوم یا لیزوزوم، میکروب‌های بلعیده‌شده را از بین می‌برند (بازگشت به شکل ۱۲-۴). ممکن است این مواد سمی در جایی که مشغول کشتن باکتری‌های خارج سلولی می‌باشند، روی بافت‌های کناری نیز آزادشده و موجب آسیب به بافت‌های طبیعی گردند. به این نوع از فعال شدن ماکروفاژ، فعال‌شدن مسیر کلاسیک می‌گویند. نقایص وراثتی و هم‌چنین حذف ژن در موش‌ها، اهمیت حیاتی برهم‌کنش‌های CD40-CD40L را افزون بر IFN-γ، در پاسخ‌های ایمنی سلول بر ضد عوامل بیماری‌زای درون



B

Macrophage response	Role in cell-mediated immunity
Production of reactive oxygen species, nitric oxide, increased lysosomal enzymes	Killing of microbes in phagolysosomes (effector function of macrophages)
Secretion of cytokines (TNF, IL-1, IL-12) and chemokines	TNF, IL-1, chemokines: leukocyte recruitment (inflammation)
	IL-12: T_H1 differentiation, IFN-γ production
Increased expression of B7 costimulators, MHC molecules	Increased T cell activation (amplification of T cell response)

شکل ۷-۱۰. فعال شدن ماکروفاژ با سلول‌های T_H1. A. ماکروفاژها با برهم‌کنش دو مولکول CD40 CD40L و هم‌چنین اثر IFN-γ که هر دو از سلول T_H1 ایجاد می‌شوند، فعال شده تا میکروب‌ها را از بین ببرند، التهاب را القا نمایند و فعالیت عرضه آنتی‌ژن شود در آن‌ها تقویت شود. **B.** مولکول‌های اصلی که سبب ایجاد فعالیت‌های ماکروفاژها می‌شوند در شکل آمده است. ماکروفاژها در واکنش‌های ایمنی ذاتی نیز فعال شده که فعالیت مشابهی را نیز ایجاد می‌کنند (بازگشت به فصل ۴).

سلولی به اثبات رسانده است. افراد دارای جهش‌های ارثی در CD40L (سندرم افزایش IgM وابسته به X) و موش‌هایی که در آن‌ها CD40 یا CD40L حذف ژن شده‌اند، به شدت به عفونت‌های درون سلولی حتی اگر بی‌ضرر هم باشند، مانند قارچ درون سلولی پنوموسیستیس جیرووسی (بازگشت به فصل ۲۱)، حساس می‌باشند و برای ریشه کنی کامل آن‌ها به فعال‌شدن ماکروفاژها که وابسته سلول‌های T می‌باشد، نیاز داریم. همان‌گونه که انتظار می‌رود، این بیماران و موش‌های حذف ژن شده، نقایصی در ساختن آنتی‌بادی‌های وابسته به سلول T نیز دارند.

ماکروفاژهای فعال‌شده در چندین واکنش دفاعی میزبان شرکت می‌کنند (بازگشت به شکل ۷-۱۰). این ماکروفاژها با ترشح سایتوکاین‌ها به‌طور عمده TNF، IL-1، کموکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی با عمر کوتاه نظیر پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها و عامل فعال‌کننده پلاکت، سبب بروز التهاب می‌شوند. فعالیت کلی این میانجی‌های التهابی مشتق از ماکروفاژ موجب فراخوانی تعداد بیش‌تری

لکوسیت به محل می‌شود که این سلول‌ها دارای توانایی تخریب ارگانیسم‌های عفونت‌زا می‌باشند. ماکروفاژهای فعال‌شده، پاسخ‌های ایمنی سلولی را با تبدیل شدن به APC های کارآمدتر، تقویت می‌کنند، زیرا مولکول‌های درگیر در پردازش آنتی‌ژن‌ها و بروز سطحی مولکول‌های MHCII و کمک محرک‌ها در این ماکروفاژها افزایش می‌یابد و با ساختن سایتوکاین‌ها (مانند IL-12) تمایز سلول‌های T به سلول‌های اجرایی را تحریک می‌کنند.

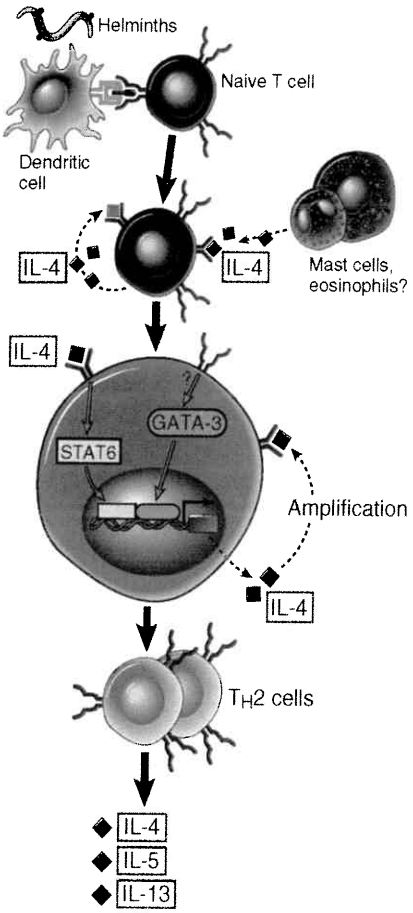
بعضی از آسیب‌های بافتی ممکن است به‌صورت طبیعی با پاسخ‌های ایمنی سلول به میکروب‌ها نیز همراه باشند، زیرا مواد میکروب‌کش رهاشده از ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها می‌توانند به بافت‌های طبیعی آسیب بزنند و میکروب‌ها را از سلول‌های میزبان افتراق نمی‌دهند. اگرچه وسعت این آسیب بافتی به مرور زمان محدود می‌شود و پس از پاکسازی عفونت، برطرف می‌شود. همچنان‌که پیش‌تر گفته شد، ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) یک نمونه از واکنش‌های با میانجی‌گری سلول T_H1 می‌باشد که می‌تواند آسیب‌های بافتی چشمگیری را ایجاد کند (بازگشت به فصل ۱۹).

زیرگروه T_H2

زیرگروه T_H2 میانجی دفاع غیروابسته به بیگانه‌خوارها می‌باشد که در آن ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها نقش‌های مرکزی بازی می‌کنند. این واکنش‌ها برای ریشه‌کنی عفونت‌های کرم‌های انگلی و شاید برای حذف دیگر میکروب‌های موجود در بافت‌ها و مخاطی نیز مهم می‌باشند. آن‌ها همچنین در پیشبرد بیماری‌های آلرژیک نقش مرکزی دارند (بازگشت به فصل ۲۰).

تکامل سلول‌های T_H2

تمایز سلول‌های T_H2 با سایتوکاین IL-4 تحریک می‌شود و در پاسخ به کرم‌ها و آلرژن‌ها رخ می‌دهد (شکل ۸-۱۰). کرم‌ها و آلرژن‌ها اغلب بدون تحریک قوی پاسخ‌های ایمنی ذاتی که برای تمایز T_H1 مورد نیاز می‌باشند، باعث تحریک مزمن سلول T می‌شوند. بنابراین ممکن است سلول‌های T_H2 در پاسخ به میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌هایی که باعث تحریک پایدار یا پی‌درپی سلول‌های



شکل ۸-۱۰. تکامل سلول‌های T_H2. IL-4 ساخته شده از خود سلول‌های T فعال‌شده یا ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها، به‌ویژه در پاسخ به کرم‌ها، عوامل رونویسی GATA-3 و STAT6 را فعال می‌کنند که تمایز سلول‌های $CD4^+$ T را به زیرگروه T_H2 تحریک می‌کنند. IL-4 تولید شده از سلول‌های T_H2 این پاسخ‌ها را تقویت کرده و از تکامل سلول‌های T_H1 و T_H17 جلوگیری می‌کند.

T، بدون التهاب یا ساختن سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شوند که پاسخ‌های T_H1 و T_H17 را به راه می‌اندازند، تکامل یابند. وابستگی تمایز سلول‌های T_H2 به IL-4، یک پرسش جذاب را در ذهن برمی‌انگیزد: از آنجا که سلول‌های T_H2 تمایز یافته، منبع اصلی IL-4 در طی پاسخ‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی می‌باشند، بنابراین IL-4 پیش از

آنکه سلول‌های T_H2، تکامل یابند، از کجا می‌آید؟ در بعضی شرایط، مانند عفونت‌های کرمی، IL-4 از ماست سل‌ها و به احتمال زیاد دیگر جمعیت‌های سلولی مانند سلول‌های لنفوئید ذاتی، ساخته می‌شود که ممکن است در تکامل سلول‌های T_H2 شرکت کنند. احتمال دیگر آن است که سلول‌های $CD4^+$ T تحریک شده با آنتی‌ژن مقادیر کمی از IL-4 را برای فعال‌سازی آغازین خود ترشح کنند. اگر آنتی‌ژن در غلظت‌های پایدار حضور داشته باشد، غلظت موضعی IL-4 رفته رفته افزایش می‌یابد. اگر آنتی‌ژن پاسخ التهابی را با کمک به ساختن IL-12 شروع نکند، باعث تمایز سلول‌های T به زیرگروه T_H2 می‌گردد. هرگاه سلول‌های T_H2 تکامل یابند، با IL-4 که ترشح می‌کنند موجب تقویت این‌گونه واکنش‌ها گردیده و تکامل سلول‌های T_H1 و T_H17 را مهار می‌کنند.

IL-4 تکامل سلول‌های T_H2 را با فعال کردن عامل رونویسی STAT6، تحریک می‌کند که در کنار پیام‌های ناشی از TCR، موجب القای بیان ژن GATA-3 می‌گردند (بازگشت به شکل ۸-۱۰). GATA-3 یک عامل رونویسی است که به‌عنوان مهم‌ترین تنظیم‌کننده تمایز T_H2، فعالیت می‌کند. GATA-3 موجب افزایش بیان ژن‌های سایتوکاینی T_H2 مانند IL-4، IL-5 و IL-13 می‌شود که در همان جایگاه ژنتیکی قرار گرفته‌اند. GATA-3 به‌طور مستقیم با پروموتر این ژن‌ها و نیز تغییرات کروماتین برهم‌کنش می‌دهد که این جایگاه‌های ژنی را برای دسترسی دیگر عوامل رونویسی، باز می‌کند. این روند شبیه روشی است که در آن T-bet، بیان IFN-γ را تحت تأثیر قرار می‌دهد. GATA-3 موجب تعهد پایدار برای تمایز به فنوتیپ T_H2 می‌گردد که این کار را با افزایش بیان ژن خود با یک حلقه بازخورد مثبت انجام می‌دهد. از این گذشته، GATA-3 از تمایز T_H1 با مهار بیان زنجیره پیام‌رسانی گیرنده IL-12، جلوگیری می‌کند. موش‌های حذف ژن شده فاقد IL-4، STAT-6 و GATA-3 در پاسخ‌های T_H2 دچار نقص می‌باشند.

کارکردهای سلول‌های T_H2

سلول‌های T_H2 واکنش‌های با میانجی‌گری IgE، ماست سل و ائوزینوفیل‌ها را تحریک می‌کنند که موجب ریشه‌کنی عفونت‌های انگلی می‌گردند (شکل ۹-۱۰). کرم‌های انگلی آن‌قدر بزرگ هستند که توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها بلعیده نمی‌شوند و شاید در مقابل فعالیت‌های میکروب‌کشی این بیگانه‌خوارها مقاوم‌تر از بیش‌تر باکتری‌ها و ویروس‌ها باشد. بنابراین سازوکارهای خاصی برای مقابله با عفونت‌های انگلی نیاز می‌باشد. کارکردهای سلول‌های T_H2 با میانجی‌گری موارد زیر صورت می‌گیرد: IL-4، که پاسخ‌های آنتی‌بادی IgE را القا می‌کند، IL-5، که ائوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند و IL-13، که دارای فعالیت‌های متنوعی می‌باشد. نخست ویژگی‌های این سایتوکاین‌ها را توصیف می‌کنیم و سپس نقش هر کدام را در دفاع میزبان شرح می‌دهیم.

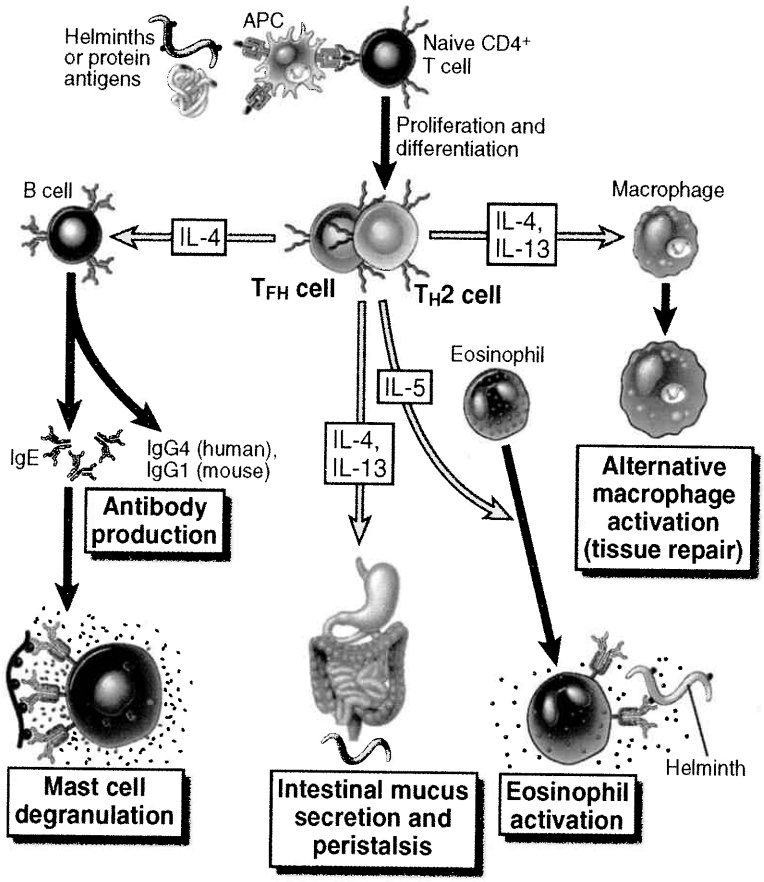
اینترلوکین ـ چهار (IL-4)

IL-4 سایتوکاین شاخص[1] زیرگروه T_H2 است و در نقش سایتوکاین القاکننده و اجرایی برای این سلول‌ها عمل می‌کند. IL-4 عضوی از خانواده سایتوکاین‌های دارای چهار مارپیچ آلفا می‌باشد. منابع سلولی اصلی IL-4 زیرگروه T_H2 از لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و ماست‌سل‌های فعال‌شده می‌باشد. گیرنده سلولی IL-4 سلول‌های لنفاوی، از زنجیره آلفای متصل‌شونده به سایتوکاین، که عضوی از زنجیره آلفای متصل‌شونده به سایتوکاین، که عضوی از خانواده گیرنده سایتوکاین نوع یک است، و هم‌چنین یک زنجیره γc که در گیرنده‌های سایتوکاین‌های دیگر نیز مشترک می‌باشد، تشکیل شده است. گیرنده IL-4 R$\alpha\gamma c$ برای انتقال پیام، مسیر JAK-STAT (JAK3 یا JAK1 و STAT6) را به‌کار می‌گیرد. هم‌چنین گیرنده مزبور برای پیام‌دهی از نوعی مسیر که در آن سوبسترای پاسخ به انسولینی (IRS) به نام IRS-2 شرکت دارد، استفاده می‌نماید. پروتئین STAT-6 رونویسی از ژن‌هایی را القا می‌کند که بنیادی از فعالیت‌های این سایتوکاین را در بر می‌گیرد. IL-4 هم‌چنین به گیرنده IL-13 نیز متصل می‌شود (در ادامه بیان خواهد شد).

IL-4 کارهای مهمی را در چندین نوع سلول ایجاد می‌نماید.

---

1. Signature cytokine



شکل ۹-۱۰. فعالیت سلول‌های T_H2. سلول‌های $CD4^+$ T که به سلول‌های T_H2 تمایز می‌یابند. IL-4 و IL-5 ترشح می‌کنند. اینترلوکین چهار (IL-4) و اینترلوکین سیزده (IL-13) بر سلول‌های B اثر نموده و سبب تحریک تولید آنتی‌بادی از قبیل IgE گردیده که به ماستوسیت‌ها متصل می‌شود. IL-4 هم‌چنین به‌طور اثر بر خود (اتوکرین) باعث رشد و تبدیل سلول‌های T به T_H2 می‌شود. IL-5 ائوزینوفیل‌ها را فعال نموده که این امر در دفاع در مقابل بر ضد عفونت‌های کرمی بسیار اهمیت دارد. IL-4 و IL-13 در ایمنی سدکننده شرکت می‌کنند تا فعال‌سازی ماکروفاژها را از مسیر آلترناتیو ایجاد نمایند و مسیر کلاسیک فعال‌شدن با میانجی‌گری سلول T_H1 را مهار کنند.

- ***IL-4 سایتوکاین محرک تعویض زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین به ایزوتایپ IgE در سلول B می‌باشد.*** سازوکارهای تعویض کلاس در فصل دوازدهم توصیف شده است. در موش‌های حذف ژن شده فاقد IL-4 سطح IgE کم‌تر از ۱۰ درصد حد طبیعی است. آنتی‌بادی IgE در دفاع با میانجی‌گری ائوزینوفیل در مقابل عفونت‌های کرم‌های انگلی (و برخی از بندپایان) نقش دارد. IgE هم‌چنین میانجی اصلی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (واکنش‌های آلرژیک) است و تولید IL-4 برای بروز آلرژی‌ها اهمیت دارد (بازگشت به فصل ۲۰). IL-4 هم‌چنین تعویض کلاس به IgG4 (در انسان یا هومولوگ آن یعنی، IgG1 درموش‌ها) را افزایش می‌دهد و سبب مهار تعویض کلاس به ایزوتایپ‌های

IgG2a و IgG2c در موش می‌شود که تعویض آن‌ها با IFN-γ می‌باشد. IL-13 می‌تواند هم‌چنین در تعویض کلاس به ایزوتایپ IgE نقش داشته باشد. سلول‌های اجرایی محرک تعویض ایزوتایپ ممکن است سلول‌های T_{FH} باشند که IL-4 و شاید IL-13 را می‌سازند، نه سلول‌های T_H2 کلاسیک (بازگشت به فصل ۱۲).

- ***IL-4 تکامل سلول‌های T_H2 را تحریک می‌نماید و در نقش عامل رشد اثر بر خود (اتوکرین) برای سلول‌های T_H2 تمایز یافته عمل می‌کند.*** این پیش‌تر بیان شد.
- ***IL-4 همراه با IL-13 در نوع آلترناتیو فعال‌شدن ماکروفاژ که متمایز از پاسخ ماکروفاژ به IFN-γ می‌باشد، نقش داشته و در ادامه بحث خواهد شد.*** IL-4 و IL-13 روند فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ با میانجی‌گری IFN-γ را مهار نموده و بنابراین مانع دفاع در مقابل میکروب‌های درون سلولی می‌باشد.
- ***IL-4 (و IL-13) محرک حرکات دودی در مجرای معده ـ روده‌ای بوده و IL-13 ترشح موکوس از سلول‌های راه‌های هوایی و پوشش روده را افزایش می‌دهد.*** این دو فعالیت به حذف میکروب‌ها در سطوح اپی‌تلیال منتهی می‌شود.
- ***IL-4 و IL-13 محرک فراخوانی لکوسیت‌ها به‌ویژه ائوزینوفیل‌ها می‌باشند.*** این کار با واسطه افزایش بیان مولکول‌های چسبان بر روی اندوتلیوم و ترشح کموکاین‌ها اعمال می‌شود. کموکاین‌های مزبور به گیرنده‌های خود بر سطح ائوزینوفیل‌ها متصل می‌شوند.

اینترلوکین ـ سیزده (IL-13)

IL-13 از نظر ساختار و کارکرد شبیه IL-4 است و نقش کلیدی در دفاع بر ضد کرم‌های انگلی (بازگشت به فصل ۱۶) و بیماری‌های آلرژیک (بازگشت به فصل ۲۰) دارد. IL-13 عضوی از خانواده سایتوکاین‌ها با چهار مارپیچ آلفا می‌باشد که از نظر توالی با IL-4 شباهت کمی دارد، اما از نظر ساختاری با این سایتوکاین شباهت قابل توجهی دارد. IL-13 به‌طور عمده از زیرگروه T_H2 تولید می‌شود اما بازوفیل‌ها ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های NKT نیز IL-13 تولید می‌کنند. گیرنده فعال IL-13 هترودایمری می‌باشد که از زنجیره IL-4Rα و زنجیره IL-13Rα1 تشکیل شده است. این مجموعه می‌تواند به هر دو سایتوکاین IL-4 و IL-13 با میل پیوندی زیادی متصل گردد و نیز از مسیر JAK1، JAK3 و STAT6 پیام‌رسانی کند. به همین دلیل اغلب آثار بیولوژیک IL-13 یا IL-4 مشترک است. گیرنده IL-13 در سطح طیف گسترده‌ای از سلول‌ها از قبیل سلول‌های B، بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای، سلول‌های دندریتیک ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های پوشش برونش‌ها، بارز می‌گردد. سلول‌های T گیرنده IL-13 را بروز نمی‌دهند. پیام‌دهی IL-13R، شبیه به پیام‌دهی IL-4R می‌باشد.

IL-13 در کنار IL-4، در دفاع بر ضد کرم‌ها و نیز در التهاب آلرژیک شرکت می‌کند. برخی از کارکردهای IL-13 مشابه IL-4 و بعضی متفاوت از آن می‌باشد. IL-13 همراه با IL-4 روند فعال‌شدن آلترناتیو ماکروفاژ، که در ترمیم بافت و فیبروز نقش دارد، را القا می‌نماید. IL-13 تولید موکوس را از سلول‌های اپی‌تلیال ریه تحریک می‌کند و از اجزای مهم واکنش‌های آلرژیک نظیر آسم می‌باشد. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، هر دو سایتوکاین IL-13 و IL-4 در فعال‌کردن سلول‌های B و تعویض کلاس به آنتی‌بادی IgE و بعضی ایزوتایپ‌های IgG و فراخوانی لکوسیت‌ها نقش دارند. برخلاف IL-4، IL-13 در دگرگونی T_H2 نقش ندارد.

اینترلوکین ـ پنج (IL-5)

IL-5 فعال‌کننده ائوزینوفیل‌ها می‌باشد ودر نقش پل اصلی بین فعال‌شدن سلول T و التهاب ائوزینوفیلی عمل می‌کنند. IL-5 پلی‌پپتید دو رشته‌ای همسانی (هومولوگ) است که هر زیرواحد دارای یک دمین با چهار مارپیچ آلفا می‌باشد و عضوی از خانواده سایتوکاین نوع یک می‌باشد. IL-5 از سلول‌های T_H2 و ماستوسیت‌های فعال‌شده تولید می‌گردد. گیرنده IL-5 دو رشته‌ای ناهمسان (هترودایمر) شامل یک زنجیره آلفای منحصر به فرد و یک زنجیره بتای مشترک (β_c) است. زنجیره β_c بخشی از گیرنده‌های IL-3 و عامل محرک رده گرانولوسیتی ـ مونوسیتی (GM-CSF) می‌باشد (بازگشت به شکل ۲۳-۷). مسیر اصلی انتقال پیام

با میانجی IL-5، شامل JAK و STAT3 می‌باشد.

کار اصلی IL-5 فعال‌سازی ائوزینوفیل‌های بالغ و تحریک رشد و تمایز ائوزینوفیل‌ها می‌باشد. ائوزینوفیل‌های فعال توانایی کشتن کرم‌های انگلی را دارند. ائوزینوفیل‌ها گیرنده‌های Fc اختصاصی برای IgE و برخی از آنتی‌بادی‌های IgG را بارز می‌سازند و بدین طریق می‌توانند به میکروب‌های اپسونیزه شده با این آنتی‌بادی‌ها، نظیر کرم‌های انگلی، متصل شوند. IL-5 هم‌چنین تولید آنتی‌بادی IgA را تحریک می‌کند.

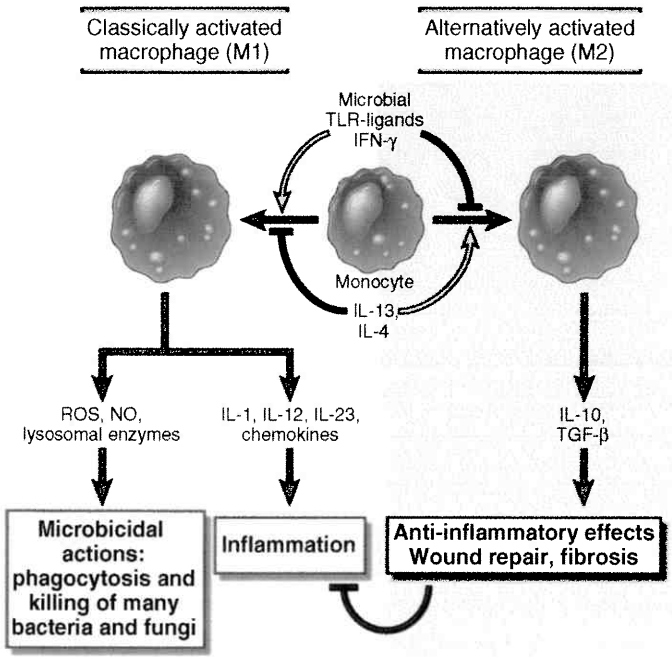
نقش‌های سلول‌های T_H2 در دفاع میزبان

سلول‌های T_H2 از راه چندین سازوکار در دفاع برابر عفونت‌های کرم‌های انگلی نقش دارند (بازگشت به شکل ۹-۱۰).

- ***واکنش‌های با میانجی‌گری IgE و ائوزینوفیل.*** IL-4 (و IL-13) تولید آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی کرم‌های انگلی را که سبب اپسونیزه شدن این کرم‌ها می‌شود، تحریک می‌نماید. این امر موجب تقویت اتصال ائوزینوفیل‌ها به کرم‌های انگلی پوشیده‌شده با IgE می‌گردد. IL-5 ائوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند. ائوزینوفیل‌های فعال‌شده محتوای گرانولی خود را که شامل پروتئین بازی اصلی[1] و پروتئین کاتیونی اصلی[2] می‌باشند، رها می‌کنند. این پروتئین‌ها قادرند حتی پوشش سخت کرم‌ها را نیز نابود کنند (بازگشت به فصل‌های ۱۶ و ۲۰).
- ***فعال شدن ماست سل‌ها.*** ماست سل‌ها گیرنده‌های Fcε با میل پیوندی بالا را بروز می‌دهند و با کرم‌های انگلی پوشیده از IgE و دیگر آنتی‌ژن‌هایی که به IgE اتصال یافته‌اند. فعال می‌گردند که این امر منجر به تخلیل گرانول‌های آن‌ها می‌شود. گرانول‌های ماست سل‌ها سرشار از آمین‌های کارآمد بر رگ‌ها[3]، سایتوکاین‌هایی مانند TNF، کموکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی می‌باشند. همه این عوامل موجب التهاب موضعی شده و در جهت تخریب انگل‌ها عمل می‌نمایند. ماست‌سل‌ها هم‌چنین در ناهنجاری‌های عروقی و التهاب در واکنش‌های آلرژیک نقش دارند (بازگشت به فصل ۲۰).
- ***دفاع میزبان در سدهای مخاطی.*** سایتوکاین‌های تولیدی از T_H2 در مهار ورود و پیشبرد پاکسازی میکروب‌ها در بافت‌های مخاطی نقش ایفا می‌نمایند. به‌عنوان مثال IL-13 تولید موکوس را تحریک می‌کند و IL-4 ممکن است حرکات دودی سیستم معده - روده‌ای را تحریک نماید. بنابراین، سلول‌های T_H2 نقش مهمی در ایمنی مانعی دفاع میزبان در سدهای پوششی در تماس با محیط خارجی دارند. این فرآیند را گهگاه ایمنی سدی[4] می‌نامند.
- ***فعال شدن آلترناتیو ماکروفاژ[5].*** IL-4 و IL-13 قادرند ماکروفاژها را برای تولید آنزیم‌های کارآمد در سنتز کلاژن وایجاد فیبروز، فعال کنند. پاسخ ماکروفاژ به سایتوکاین‌های T_H2 را فعال‌شدن آلترناتیو ماکروفاژ می‌گویند (بازگشت به شکل ۱۰-۱۰) تا از روند فعال‌شدن ماکروفاژ با IFNγ که «فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ» نامیده می‌شود و پیامد آن فعالیت‌های نیرومند میکروب‌کشی و التهاب است، قابل تشخیص باشد (بازگشت به شکل ۷-۱۰). ماکروفاژهایی فعال‌شده از راه آلترناتیو، در ترمیم بافتی و فیبروز که پیامدهای عفونت‌های مزمن انگلی و بیماری آلرژی می‌باشند، نقش دارند. احتمال دارد ماکروفاژهای فعال‌شده از این طریق در شروع روند ترمیم بافتی متعاقب انواع آسیب‌های بافتی که ممکن است عامل آن‌ها عوامل عفونی و یا پاسخ‌های ایمنی نباشند، شرکت داشته باشند. ماکروفاژهای فعال‌شده از مسیر آلترناتیو و هم‌چنین خود سلول‌های T_H2، با ترشح عوامل رشد موجب تحریک تکثیر فیبروبلاست‌ها (با اثر عامل رشد حاصل از پلاکت)، ساخت کلاژن (با اثر TGF-β) و رگزایی جدید (با اثر عامل رشد فیبروبلاست) می‌شوند و به ترمیم بافت کمک می‌کنند. سایتوکاین‌های T_H2 فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژها را مهار نموده و با پاسخ‌های حفاظتی ایمنی با میانجی‌گری T_H1 به عفونت‌های درون سلولی، تداخل ایجاد می‌کند (بازگشت به فصل ۱۶). مهار فعال‌شدن

---

1. Major basic protein
2. Major cationic protein
3. Vasoactive amines
4. Barrier immunity
5. Alternative macrophage activation



شکل ۱۰-۱۰. فعال‌شدن کلاسیک و آلترناتیو ماکروفاژها. زیرگروه‌های ماکروفاژهای فعال‌شده. محرک‌های متفاوتی مونوسیت‌ها و ماکروفاژها را فعال می‌کنند تا به جمعیت‌های متفاوت اجرایی تبدیل شوند. ماکروفاژها به‌طور کلاسیک بیش‌تر با فرآورده‌های میکروبی و سایتوکاین‌ها (به‌خصوص IFN-γ) فعال می‌شوند و در فعالیت‌های میکروب‌کشی و در ایجاد التهاب بالقوه مخرب شرکت می‌کنند. اما ماکروفاژهایی که به‌طور آلترناتیو با اثر IL-4 و IL-13 از سلول‌ها T_H2 و دیگر لکوسیت‌ها القا می‌شوند، در تقویت ترمیم بافتی و فیبروز دخالت دارند.

کلاسیک ماکروفاژها تا اندازه‌ای به‌علت IL-4 تولیدشده از ماکروفاژهای آلترناتیو است که ساخت سایتوکاین‌های IL-10 و TGF-β را تحریک می‌کنند. این دو سایتوکاین تکامل و فعالیت سلول‌های T_H1 را مهار می‌کنند.

زیرگروه سلول‌های T_H17

زیرگروه سلول‌های T_H17 با سایتوکاین‌های التهابی که در پاسخ به باکتری‌ها و قارچ‌ها ساخته می‌شوند، تحریک می‌شود (شکل ۱۱-۱۰). باکتری‌ها و قارچ‌های گوناگونی بر سلول‌های دندریتیک اثر کرده و تولید سایتوکاین‌های IL-6، IL-1 و IL-23 را که همگی در تمایز سلول‌های T $CD4^+$ به زیرگروه سلول‌های T_H17 نقش دارند، تحریک می‌کنند. درگیر شدن گیرنده شبه لکتینی Dectin-1 با گلوکان‌های قارچی که در سطح سلول‌های دندریتیک وجود دارد، یک پیام برای ساخت این سایتوکاین‌ها است.

مجموعه این سایتوکاین‌ها، تکامل سلول‌های T_H17 را به راه می‌اندازند که ممکن است نه تنها در پاسخ به میکروب‌های خاص مانند قارچ‌ها، بلکه در هنگام آلودگی سلول‌ها به باکتری‌ها و قارچ‌های گوناگون که سلول را دچار آپوپتوز می‌کنند و توسط سلول‌های دندریتیک بلعیده می‌شوند، ساخت گردند. با وجود این‌که IL-6 و IL-1 مراحل نخستین تمایز سلول‌های T_H17 را تحریک می‌کنند، اما ممکن است IL-23 برای تکثیر و پایداری نکتیز سلول‌های T_H17 مهم‌تر باشد. یک جنبه شگفت‌آور از تمایز سلول‌های T_H17 آن است که TGF-β که از بسیاری از انواع سلول‌ها ساخته می‌شو و سایتوکاینی ضدالتهابی است (بازگشت به فصل ۱۵)، تکامل سلول‌های پیش‌التهابی T_H17 را هنگامی که دیگر میانجی‌های التهابی، مانند IL-6 و IL-1 حضور دارند، تقویت می‌کند. تمایز سلول‌های T_H17 با IFN-γ و IL-4 مهار می‌شود، بنابراین پاسخ‌های قوی T_H1 و T_H2 تمایل دارند تا تکامل سلول‌های T_H17 را سرکوب کند.

تکامل سلول‌های T_H17

تکامل سلول‌های T_H17 به عوامل رونویسی RORγt و STAT3 وابسته است (شکل ۱۱-۱۰). TGF-β و سایتوکاین‌های التهابی به‌طور عمده IL-6 و IL-1 با همکاری یکدیگر ساخت RORγt که یک عامل رونویسی از خانواده گیرنده اسید رتینوئیک می‌باشد را القا می‌کنند. RORγt یک پروتئین محدود به سلول T می‌باشد که توسط ژن RORC رمز می‌شود، بنابراین پروتئین آن را RORC نیز می‌نامند. سایتوکاین‌های التهابی به‌ویژه IL-6، عامل رونویسی STAT3 را فعال می‌کنند که با RORγt، پاسخ T_H17 را راه‌اندازی می‌کند.

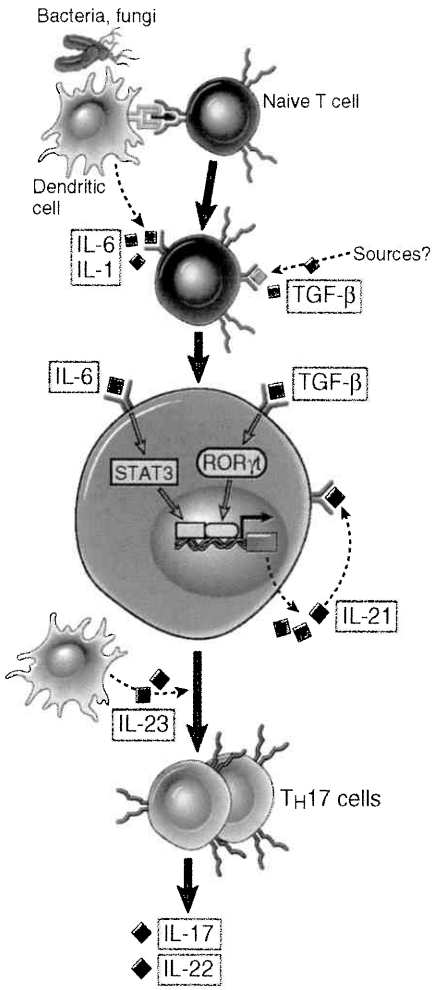
به نظر می‌رسد سلول‌های T_H17 در بافت‌های مخاطی به‌ویژه مجاری گوارشی به میزان زیادی وجود داشته باشند، که گمان می‌رود محیط بافت ایجاد این زیرگروه را با فراهم آوردن غلظت‌های بالای موضعی TGF-β و سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی، تحت تأثیر قرار دهد. این مشاهده هم‌چنین پیشنهاد می‌کند که ممکن است سلول‌های T_H17 در مبارزه با عفونت‌های روده‌ای و گسترش التهاب روده‌ای، اهمیت ویژه‌ای داشته باشند. تکامل سلول‌های T_H17 در مجرای گوارشی به جمعیت میکروبی موضعی وابسته است؛ بعضی باکتری‌های همسفره[1] از گونه‌های کلوستریدیوم از القاکننده‌های توانمند سلول‌های T_H17 می‌باشند.

کارکردهای سلول‌های T_H17

سلول‌های T_H17 با فراخوانی لکوسیت‌ها به‌طور عمده نوتروفیل‌ها به جایگاه‌های عفونت با میکروب‌ها نبرد می‌کنند (شکل ۱۲-۱۰). به دلیل آن‌که نوتروفیل‌ها سازوکار دفاعی اصلی در مقابل باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها می‌باشند، بنابراین سلول‌های T_H17 نقش ویژه‌ای در دفاع در مقابل این عفونت‌ها ایفا می‌نمایند. بیش‌تر فعالیت‌های التهابی این سلول‌ها با T_H17 میانجی‌گری می‌شود، اما دیگر سایتوکاین‌های ساخته‌شده از این زیرگروه نیز ممکن است مشارکت داشته باشد.

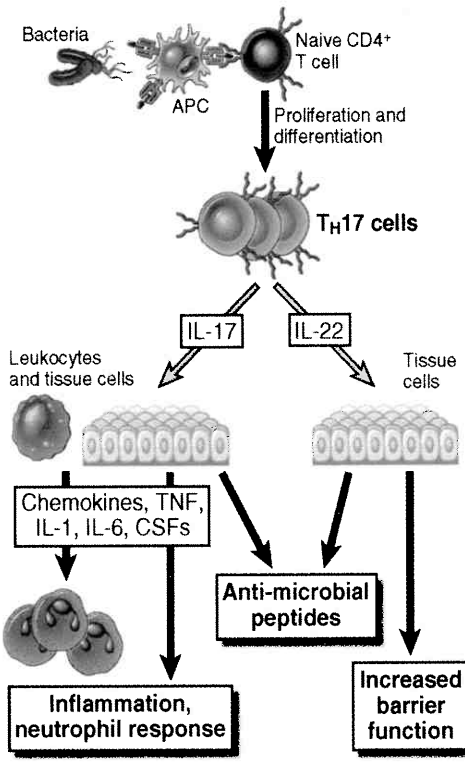
اینترلوکین ـ هفده (IL-17)

اینترلوکین ـ هفده (IL-17) سایتوکاینی غیرمعمول است زیرا خود سایتوکاین و گیرنده آن شباهتی با دیگر



شکل ۱۱-۱۰. تکامل سلول‌های T_H17. IL-1 و IL-6 از APC ها تولیدشده و TGF-β از سلول‌های گوناگونی تولید می‌شود که عوامل رونویسی RORγt و STAT3 را فعال می‌کنند که تمایز سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی به زیرگروه T_H17 را تحریک می‌کنند. IL-23 نیز در APC ها و به‌ویژه در پاسخ به قارچ‌ها ساخته می‌شود که سلول‌های T_H17 را تثبیت می‌کند. ممکن است TGF-β به‌صورت غیرمستقیم پاسخ‌های T_H17 را با سرکوب سلول‌های T_H1 و T_H2، تقویت کند. هر دوی این سلول‌های تمایز سلول‌های T_H17 را مهار می‌کنند (نشان داده شده است). IL-21 ساخته شده از سلول‌های T_H17، این پاسخ را تقویت می‌کند.

1. Commensal



شکل ۱۲-۱۰. کارکردهای سلول‌های T_H17. سایتوکاین‌های تولید شده از سلول‌های T_H17 به‌طور موضعی ترشح سایتوکاین‌های التهابی و تولید مواد ضدمیکروبی (دفنسین‌ها) را تحریک می‌کنند و سبب تقویت فعالیت سدهای پوششی (اپی‌تلیال) می‌شوند.

سایتوکاینهای شناخته شده و یا گیرنده‌ها آن‌ها ندارد. خانواده IL-17 شامل شش پروتئین است که از نظر ساختار شبیه به هم می‌باشند. در این خانواده IL-17A و IL-17F شباهت زیادی با هم دارند و به نظر می‌رسد که فعالیت‌های ایمنی شناختی بیش‌تر از طریق IL-17A صورت می‌گیرد. IL-17A و IL-17F به‌طور عمده از سلول‌های T_H17 تولید می‌شوند، در حالی که اعضای دیگر این خانواده از انواع مختلف سلول‌ها تولید می‌شوند. گیرنده‌های T_H17 چند زنجیره‌ای بوده و در طیف وسیعی از سلول‌های بارز می‌شوند. ساختار و سازوکارهای پیام‌دهی این گیرنده‌ها به خوبی مشخص نشده است. IL-17 پلی مهم بین ایمنی تطبیقی با میانجی‌گری سلول T و پاسخ التهابی حاد، که در فصل ۴ به‌عنوان واکنش‌های اصلی ایمنی ذاتی بحث شد، برقرار می‌کند. واژه **التهاب ایمنی** گهگاه برای این‌گونه واکنش‌های التهابی حاد نیرومند که ممکن است با پاسخ‌های سلول‌های T همراه باشند، به‌کار می‌رود. در بسیاری موارد این واکنش‌ها از آنچه که در ایمنی ذاتی به تنهایی دیده می‌شود، پر شاخ وبرگ‌تر می‌باشند.

- ***IL-17 واکنش‌های التهابی غنی از نوتروفیل را القا می‌کند.*** IL-17 تولید کموکاین‌ها و دیگر سایتوکاین‌ها (مانند TNF) که موجب فراخوانی نوتروفیل‌ها و تا اندازه کمتری، مونوسیت‌ها به محل فعال‌شدن سلول T می‌شوند را تحریک می‌نماید. این سایتوکاین‌ها با افزایش تولید G-CSF و گیرنده‌هایش می‌شود.
- ***IL-17 موجب تحریک تولید مواد ضدباکتری مانند دفنسین‌ها از انواع مختلفی از سلول‌ها می‌شود*** (بازگشت به فصل‌های ۴ و ۱۳).

دیگر سایتوکاین‌های T_H17

اینترلوکین - بیست و دو (IL-22) عضوی از خانواده سایتوکاین نوع II می‌باشد. این سایتوکاین از سلول‌های T فعال‌شده به‌ویژه سلول‌های T_H17، بعضی از سلول‌های NK و سلول‌های لنفوئید ذاتی گروه ۳ ساخته می‌شود. هم‌چنین IL-22 در بافت‌های مخاطی، به‌ویژه در پوست و مجرای گوارشی ساخته می‌شود که در حفظ یکپارچگی اپی‌تلیوم‌ها به‌طور عمده با تقویت خاصیت سدکنندگی اپی‌تلیوم‌ها نقش دارد و نیز واکنش‌های ترمیمی را تحریک کرده و در نهایت موجب القای ساخت پپتیدهای ضدمیکروبی می‌گردد. IL-22 هم‌چنین با تحریک ساخت کموکاین‌ها در اپی‌تلیوم‌ها، تا حدودی در التهاب مشارکت می‌کند و بنابراین ممکن است در آسیب بافتی ناشی از بیماری‌های التهابی دخالت داشته باشد.

اینترلوکین - بیست و یک (IL-21) از سلول‌های $CD4^+$ فعال‌شده مانند سلول‌های T_H17 و سلول‌های کمکی T فولیکولی ساخته می‌شد که پیامدهای گسترده‌ای بر سلول‌های B، T و NK دارد. گیرنده IL-21 عضوی از خانواده گیرنده سایتوکاین نوع I است و شامل یک زنجیره متصل‌شونده به لیگاند و زیرواحد زنجیره گامای مشترک

(γ_c) می‌باشد. این سایتوکاین مسیر انتقال پیام JAK-STAT را فعال می‌کند که در آن STAT3 نقش برجسته‌ای دارد. یکی از عملکردهای مهم IL-21، در پاسخ‌های آنتی‌بادی به‌ویژه واکنش‌هایی که در مراکز زایا رخ می‌دهد، می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۲). IL-21 برای تولید سلول‌های T کمکی فولیکولی ضروری می‌باشد. این سایتوکاین از سلول‌های کمکی فولیکولی (T_{FH}) تولید گردیده و سلول‌های B را در مراکز زایا تحریک می‌کند. هم‌چنین مشخص شده است که IL-21 موجب پیشبرد تمایز سلول‌های T_H17، به‌ویژه در انسان شده که این امر نوعی مسیر اتوکرین (اثر بر خود) تقویتی برای پاسخ‌های T_H17 فراهم می‌آورد. برخی از دیگر فعالیت‌های گزارش شده IL-21 عبارتند از: افزایش تمایز و فعالیت اجرایی سلول‌های $CD8^+$ T و سلول‌های NK.

نقش سلول‌های TH17 در دفاع میزبان

نقش اساسی سلول‌های T_H17، القای واکنش‌های التهابی غنی از نوتروفیل می‌باشد که این امر در تخریب باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها شرکت دارد (بازگشت به شکل ۱۲-۱۰). نوتروفیل‌های فراخوانده‌شده، میکروب‌های خارج سلولی مانند قارچ‌ها و باکتری‌ها را بلعیده و از بین می‌برند. اهمیت نقش اخیر سلول‌های T_H17 یا نوعی بیماری ارثی به نام سندرم جاب (سندرم ایوب یا سندرم افزایش IgE) نشان داده شده است. مشخصه بیماری مزبور افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های قارچی جلدی و باکتریایی است که در اثر جهش در عامل رونویسی STAT3 ایجاد می‌گردد. این بیماران از آبسه‌های متعدد باکتریایی و قارچی پوستی رنج می‌برند و شبیه شکنجه‌های ایوب پیامبر است که در انجیل اشاره شده است. پاسخ‌های ناقص T_H17 هم‌چنین با کاندیدیازیس جلدی ـ مخاطی مزمن در ارتباط می‌باشند.

سلول‌های T_H1 و T_H17 با یکدیگر در حذف وابسته به بیگانه‌خوارهای میکروب‌ها در ایمنی سلولی، همکاری می‌کنند. پیش از کشف زیرگروه T_H17، گمان می‌رفت که ایمنی سلولی در تیررس سلول‌های T_H1 می‌باشد که از آنالیز آزمایش‌های کلاسیک انجام گرفته بر روی طحال، بر این تکیه می‌شد. اما امروزه می‌دانیم که در بسیاری از عفونت‌ها، سلول‌های T_H17 به احتمال زیاد مهم‌ترین سلول‌های T اجرایی در فراخوانی سلول‌های بیگانه‌خوار (نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها) به جایگاه عفونت می‌باشند. این فرآیند فراخوانی سلول‌ها با کموکاین‌های ساخته شده از سلول‌های T و دیگر سلول‌های بافتی که در پاسخ به سایتوکاین‌های سلول T و نیز خود میکروب‌ها، راه‌اندازی می‌شود. هرگاه که بیگانه‌خوارها به جایگاه عفونت وارد شوند، ممکن است با سلول‌های T_H1 برای بلعیدن و از بین بردن میکروب‌ها فعال شوند.

سلول‌های T_H17 با پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های التهابی همکاری دارند. اثبات شده است که پاسخ‌های T_H17 با بیماری پسوریازیس، بیماری التهابی روده، آرتریت روماتوئید و MS در ارتباط است. عواملی که از تکامل یا کارکرد سلول‌های T_H17 جلوگیری می‌کنند، در دست کارآزمایی بالینی قرار دارند و برای چند نمونه از این بیماری‌های اقداماتی صورت گرفته است که در بیماری پسوریازیس اثربخشی خیره‌کننده‌ای داشته است. این آنتاگونیست‌ها در بیماری IBD و نیز آرتریت روماتوئید چندان کارآمد نبوده است، بنابراین نقش سلول‌های T_H17 در این بیماری‌ها، نامشخص است. سلول‌های T_H1 و T_H17 در ضایعات بیماری‌های التهابی گوناگون حضور دارند و ارتباط نسبی آن‌ها در گسترش و پیشبرد این اختلالات، از موضوعات داغ حوزه پژوهش است.

کارکردهای زیرگروه‌های دیگر سلول T

افزون بر سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$، جمعیت‌های کوچکتری از سلول‌های T با ویژگی‌های جداگانه‌ای هستند و احتمال می‌رود کارکردهای خاصی در دفاع میزبان داشته باشند. شناخته‌شده‌ترین زیرگروه‌ها، سلول‌های $T\gamma\delta$ و سلول‌های NK می‌باشند. هر دوی این زیرگروه‌ها دارای ویژگی‌های مشترکی هستند که آن‌ها را از سلول‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ T جدا می‌سازد.

- سلول‌های $T\gamma\delta$ و سلول‌های NKT طیف گسترده‌ای از آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، بسیاری از آن‌ها پپتید نیستند و با مولکول‌های MHC کلاس I و II بر سطح APC ها عرضه نمی‌شوند.
- گیرنده‌های آنتی‌ژنی بسیاری از سلول‌های $T\gamma\delta$ و

سلول‌های NKT دارای تنوع محدودی می‌باشند، به‌طوری که به نظر می‌رسد هر دو نوع سلول برای شناسایی گروه کوچکی از میکروب‌ها تکامل یافته‌اند. به این دلیل اغلب گفته می‌شود این نوع سلول‌های T در نقش پلی میان ایمنی ذاتی می‌باشند.

- هر دو نوع سلول در بافت‌های اپی‌تلیال نظیر مجرای گوارشی به میزان فراوانی یافت می‌شوند.

به دلیل این ویژگی‌های غیرمعمول، سلول‌های Tγδ و سلول‌های NKT نقش‌های ویژه‌ای را در دفاع میزبان برعهده دارند که شبیه به نقش‌های سلول‌های لنفوئید ذاتی است (بازگشت به فصل ۴). کارکردهای مشترک آن‌ها ممکن است شامل موارد زیر باشد:

- دفاع زودهنگام در برابر میکروب‌هایی که در اپی‌تلیوم‌ها با آن‌ها برخورد می‌شود، پیش از آن‌که پاسخ‌های ایمنی تطبیقی شکل بگیرد.
- مراقبت ایمنی در برابر سلول‌های استرس دیده مانند سلول هایی که دچار آسیب DNA شده‌اند یا آلوده شده باشند و حذف این سلول‌ها.
- ساختن سایتوکاین‌هایی که بعدها پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

سلول‌های T گاما دلتا (γδ)

گیرنده آنتی‌ژن محدود به MHC لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$، هترودایمری است که از زنجیره‌های آلفا و بتا تشکیل می‌شود (بازگشت به فصل ۷). نوع دومی از گیرنده متشکل از هترودایمری از زنجیره‌های گاما و دلتا نیز وجود دارد که هومولوگ زنجیره‌های آلفا و بتا TCR های موجود بر سطح لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ می‌باشند. سلول‌های T دارای گیرنده TCR از نوع αβ هستند. درصد سلول‌های T گاما دلتا در اعضا و بافت‌های مختلف بسیار متغیر است. اما به‌طور کلی کم‌تر از ۵ درصد سلول‌های T، این گیرنده را بروز می‌دهند. هترودایمر γδ، همانند هترودایمرهای αβ، با پروتئین‌های CD3 و زتا مرتبط می‌باشد و وقایع انتقال پیام القاشده با سلول‌های T آلفا بتا مشابه با سلول‌های T گاما دلتا است. اگرچه از نظر تئوری تنوع بالقوه TCR گاما دلتا از TCR آلفا بتا بیش‌تر است اما در واقعیت، فقط شمار محدودی از نواحی V زنجیره‌های گاما و دلتا بر سطح برخی از زیرگروه‌های این سلول‌ها بارز شده و هم‌چنین به مقدار اندک و یا هیچ تنوع اتصالی نیز وجود ندارد.

ممکن است جمعیت‌های گوناگونی از سلول‌های T گاما دلتا در زمان‌های متمایز در طی مراحل تکامل سلولی با نواحی V متفاوت، در بافت‌های مختلف جایگزین شوند و احتمال دارد چنین سلول‌هایی توانایی محدودی برای بازگردش در میان این بافت‌ها داشته باشند. در موش‌ها، بسیاری از سلول‌های Tγδ در پوست در اوایل زندگی حیوان ایجاد می‌شوند و نوعی TCR خاص بدون تغییرپذیری در ناحیه متغیر بروز می‌دهند، در حالی که بسیاری از سلول‌ها T گاما دلتای واژن، رحم و زبان، دیرتر پدید می‌آیند و نوع دیگری از TCR با ناحیه متغیر متفاوت دارند. تنوع محدود TCR های گاما دلتا در بسیاری از بافت‌ها ممکن است بازتاب نامتغیر و ثابت‌بودن لیگاندهای این گیرنده‌ها باشد. ویژگی مهم سلول‌های Tγδ، فراوانی آن‌ها در بافت‌های پوششی مختلف گونه‌های معین است. برای نمونه بیش از ۵۰٪ لنفوسیت‌های مخاط روده کوچک موش و جوجه‌ها که لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی نام دارند از نوع سلول‌های Tγδ هستند. در پوست موش بسیاری سلول‌های T درون اپی‌تلیالی گیرنده γδ را بارز می‌کنند. چنین جمعیت سلولی انبوهی، در انسان مشاهده نشده است و فقط ۱۰٪ از سلول‌های T درون اپی‌تلیالی روده انسان، گیرنده γδ را بروز می‌دهند. سلول‌های Tγδ پپتیدهای آنتی‌ژنی را به حالت محدود به MHC شناسایی نمی‌کنند. سلول‌های Tγδ در اعضای لنفوئید TCR های متنوع‌تری نسبت به سلول‌های Tγδ مولکول‌های فسفوریله کوچک، آمین‌های آلکیل یا لیپیدها را که به‌طور معمول در مایکوباکتریوم‌ها و دیگر میکروب‌ها مشاهده می‌شوند، شناسایی می‌نمایند. این آنتی‌ژن‌ها با مولکول‌های شبه MHC کلاس I «غیرکلاسیک» عرضه می‌شوند. دیگر سلول‌های Tγδ آنتی‌ژن‌های پروتئینی یا غیرپروتئینی را که نیازی به پردازش و یا عرضه با نوع خاصی از APC ها ندارند، شناسایی می‌کنند. بسیاری از سلول‌های Tγδ با پروتئین‌های شوک حرارتی میکروبی تحریک می‌شوند. نظریه کاربردی برای فعالیت و اختصاصی‌بودن سلول‌های

$T\gamma\delta$ آن است که آنها احتمال دارد آنتی‌ژن‌هایی را که به‌طور مداوم در سدهای پوششی بین میزبان و محیط بیرونی عرضه می‌شوند، مورد شناسایی قرار دهند.

تعدادی از فعالیت‌های زیستی منسوب به سلول‌های T $\gamma\delta$، ترشح سایتوکاین‌ها و کشتن سلول‌های آلوده می‌باشد؛ اما کارکرد این سلول‌ها به میزان اندکی شناخته شده است. گمان می‌رود این زیرگروه از سلول‌های T در شروع پاسخ‌های ایمنی به برخی از میکروب‌ها در سطوح پوششی، پیش از آن که سلول‌های $T\alpha\beta$ اختصاصی‌تر فراخوانده شوند، کارآمد باشند. اما موش‌های فاقد سلول‌های $T\gamma\delta$ که با روش حذف ژن رمزکننده، زنجیره‌های گاما دلتای سلول‌های T آن‌ها از بین رفته‌اند، به میزان کم دچار نقص ایمنی می‌شوند و یا دچار نمی‌شوند و فقط اندکی حساسیت آن‌ها به عفونت‌های درون سلولی باکتریایی افزایش می‌یابد. جالب توجه است که در بیماری التهابی پوستی پسوریازیس، IL-17 نقش آسیب‌زای مهمی را بازی می‌کند و در یک مدل موشی به نظر می‌رسد نخستین سلول‌های تولیدکننده IL-17 در ضایعات، سلول‌های $T\gamma\delta$ چه چیز را شناسایی می‌کنند یا چگونه در گسترش بیماری شرکت می‌کنند، ناشناخته است.

سلول‌های NKT

جمعیت کوچکی از سلول‌های T، شاخص‌هایی، مانند CD56، را بارز می‌نمایند که بر سطح سلول‌های NK موسوم می‌باشند. زنجیره‌های آلفای TCR بارز شده بر سطح سلول‌های NKT تنوع محدودی دارند و در انسان این سلول‌ها با ناحیه V رمزدهی شده با قطعه ژنی $V\alpha$-24-$J\alpha$18، با میزان اندک و یا بدون تنوع اتصالی مشخص می‌شوند. این زنجیره آلفا به یک یا سه زنجیره بتا متصل است. به‌دلیل تنوع محدود، این سلول‌ها را سلول‌های NKT نامتغیر[1] (iNKT) نیز می‌نامند. دیگر سلول‌های NKT، دارای گیرنده‌های آنتی‌ژنی به‌طور کامل متنوعی می‌باشند. TCR های شبه MHC کلاس I، به نام CD1، متصل هستند را شناسایی می‌نمایند. سلول‌های $T\alpha\beta$ شاخص‌های NKT را بارز نمی‌کنند ولی آنتی‌ژن‌های لیپیدی متصل به CD1 را شناسایی می‌نمایند. سلول‌های NKT و دیگر سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن لیپیدی، قادرند به سرعت سایتوکاین‌هایی مانند IL-4 و اینترفرون گاما را متعاقب فعال‌شدن، تولید نمایند و آن‌ها احتمال دارد در تولید آنتی‌بادی‌ها در مقابل آنتی‌ژن‌های لیپیدی برای سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای نقش کمکی داشته باشند. سلول‌های NKT میانجی پاسخ‌های ایمنی ذاتی برضد برخی از عوامل بیماری‌زا، مانند مایکوباکتریوم‌ها (دارای دیواره سلولی غنی از لیپید) می‌باشند و سلول‌های NKT ممکن است با ترشح سایتوکاین‌ها در تنظیم پاسخ‌های عمده ایمنی تطبیقی نقش داشته باشند. اگرچه نقش این سلول‌ها در ایمنی حفاظتی یا بیماری در انسان روشن نشده است.

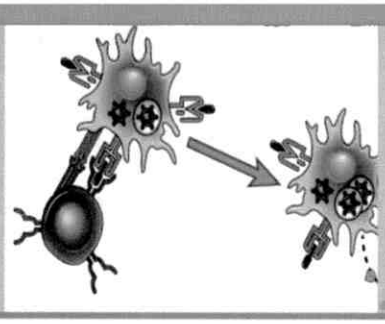
در این مبحث به کارکردهای سلول‌های $CD4^+$ T و بعضی از جمعیت‌های سلول T که کمتر شایع می‌باشند، اشاره شد. در فصل ۱۱، سلول‌های اجرایی رده $CD8^+$ را که نقش‌های اصلی آن‌ها دفاع در برابر عفونت‌های ویروسی می‌باشد، از پیشگاه دیده‌گانتان گذر خواهیم داد.

چکیده

- ایمنی با میانجی‌گری سلول (CMI)، پاسخ ایمنی تطبیقی بر ضد میکروب‌های درون سلول‌های میزبان است. لنفوسیت‌های T مسئول ایجاد این نوع ایمنی هستند و انتقال آن از فرد ایمن به فرد غیرایمن با انتقال سلول‌های T و ۹ آنتی‌بادی‌ها، امکان‌پذیر است.
- لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ ممکن است یا به سلول‌های T_H1 اجرایی اختصاصی تمایز یابند که IFN-γ ترشح می‌کنند و دفاع بر ضد میکروب‌های درون سلولی را میانجی‌گری می‌کنند و یا به سلول‌های T_H2 تمایز یابند که IL-4 و IL-5 ترشح کرده و واکنش‌های ایمنی با میانجی‌گری IgE، ائوزینوفیل /ماست سل را در برابر انگل‌ها به راه می‌اندازند و یا به سلول‌های T_H17 دگرگون می‌شوند که التهاب را تقویت کرده و دفاع بر ضد باکتری‌ها و قارچ‌های خارج سلولی را میانجی‌گری می‌کنند.

1. invariant NKT cells (iNKT)

- تمایز سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی، به زیرگروه‌های اجرایی با سایتوکاین‌های ساخته شده از APC ها، خود سلول‌های T و دیگر سلول‌ها القا می‌شود. پیشبرد تمایز به کمک عوامل رونویسی صورت می‌گیرد که بیان ژن سایتوکاین در سلول‌های T و تغییرات اپی‌ژنتیک در جایگاه‌های ژنی سایتوکاین‌ها را تقویت می‌کنند و ممکن است در تعهد پایدار به یک زیرگروه نقش داشته باشند. هر زیرگروه سایتوکاین‌هایی را می‌سازد که تکامل همان زیرگروه را افزایش داده اما از تکامل دیگر زیرگروه‌ها جلوگیری می‌کند؛ بنابراین به افزایش جهت‌گیری (پلاریزه‌شدن) در پاسخ‌ها منجر می‌شود.
- سلول‌های $CD4^+$ T_H1 آنتی‌ژن‌های میکروب‌هایی را که بیگانه‌خوارها بلعیده‌اند، شناسایی نموده و آن‌ها را برای کشتن این میکروب‌ها فعال می‌نمایند. فعال‌شدن ماکروفاژها با سلول‌های T_H1 یا میانجی‌گری IFN-γ و برهم‌کنش CD40L-CD40 صورت می‌گیرد. ماکروفاژهای فعال‌شده میکروب‌های بلعیده شده به درون فاگولیزوزوم را با اثر گونه‌های واکنشگر اکسیژن و نیتروژن و آنزیم‌ها (به نام فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ) نابود می‌کنند. ماکروفاژهای فعال‌شده هم‌چنین التهاب را تحریک می‌نمایند و سبب آسیب بافتی می‌شوند.
- سلول‌های $CD4^+$ T_H2 آنتی‌ژن‌های حاصل از کرم‌های انگلی و دیگر میکروب‌ها و هم‌چنین آنتی‌ژن‌های محیطی مرتبط با آلرژی‌ها را شناسایی می‌نمایند. IL-4 از سلول‌های T_H2 ترشح می‌شود و موجب پیشبرد تعویض ایزوتایپ در سلول‌های B و تولید IgE می‌شوند. IgE کرم‌های انگلی را می‌پوشاند و هم‌چنین موجب تخلیه گرانول‌های ماستوسیت‌ها و ایجاد التهاب می‌گردد. IL-5 مترشحه از سلول‌های T_H2 فعال شده، ائوزینوفیل‌ها را برای رهاسازی محتویات گرانول‌هایشان، فعال می‌نماید. این امر موجب تخریب پوشش سخت کرم‌های انگلی می‌شود ولی عامل تخریب بافت‌های میزبان نیز می‌باشد. IL-4 و IL-13 با همدیگر اثر حفاظتی در سدهای اپی‌تلیالی (ایمنی مانعی) دارند و موجب القای شکل دیگری (آلترناتیو) از فعال‌شدن ماکروفاژها که واسطه ترمیم بافتی و فیبروز است، می‌شوند.
- سلول‌های $CD4^+$ T_H17 پاسخ‌های التهابی غنی از نوتروفیل را تحریک می‌نمایند. باکتری‌ها و قارچ‌های خارج سلولی را از بین می‌برند. سلول‌های T_H17 ممن است نقش مهمی در تخریب بافت در بیماری‌های خودایمنی ایفا نمایند.
- هر دو سلول T_H1 و T_H17 در ایمنی سلولی شرکت می‌کنند که هر زیرگروه نقش‌های گوناگونی در ریشه‌کنی وابسته به بیگانه‌خواری عفونت بر عهده دارند.
- سلول‌های $T\gamma\delta$ و سلول‌های NKT جمعیت‌های کوچکی از لنفوسیت‌ها بوده که گیرنده آنتی‌ژنی با تنوع محدود را بارز می‌سازند و آنتی‌ژن‌های مختلف را بدون نیاز به عرضه شدن به همراه MHC شناسایی می‌کنند. این سلول‌ها سایتوکاین‌هایی را می‌سازند و احتمال دارد که در دفاع میزبان و بیماری‌های التهابی شرکت کنند.



فصل

۱۱

تمایز وکارکردهای سلول‌های T اجرایی $CD8^+$

تمایز سلول‌های T $CD8^+$ به لنفوسیت‌های T سلول‌کش یا سایتوتوکسیک (CTL)، ۳۴۶

ماهیت آنتی‌ژن و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای فعال‌کردن لنفوسیت‌های T $CD8^+$، ۳۴۷

نقش سلول‌های T کمکی، ۳۴۷

نقش سایتوکاین‌ها، ۳۴۸

مهار پاسخ‌های سلول T $CD8^+$: اصل خستگی سلول T، ۳۴۸

کارکردهای اجرایی لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$، ۳۴۹

سازوکارهای سایتوتوکسیسیتی (سلول‌کشی) با میانجی‌گری‌های سلول CTL، ۳۴۹

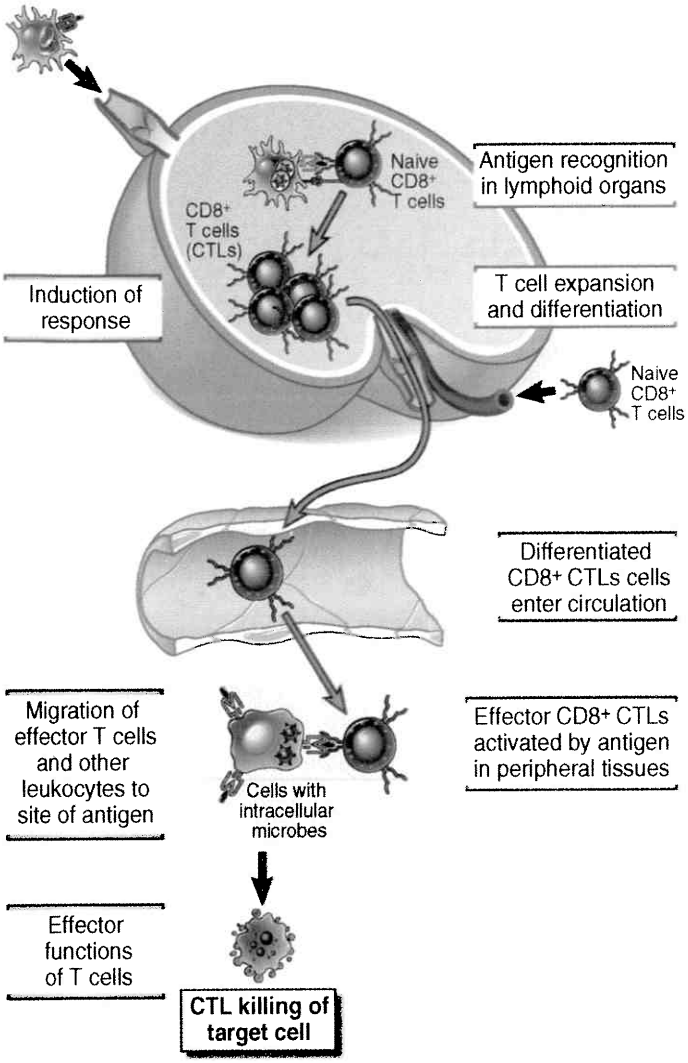
تولید سایتوکاین‌ها از سلول‌های T اجرایی $CD8^+$، ۳۵۴

نقش‌های CTL‌های $CD8^+$ در دفاع میزبان، ۳۵۵

چکیده، ۳۵۵

ویروس‌ها مولکول‌های سطحی گوناگونی را طی تکامل به دست آورده‌اند تا بتوانند به سلول‌های میزبان وارد شده و از ژنتیک سلول میزبان و ماشین پروتئین‌سازی آن جهت تکثیر و انتظار از یک سلول به سلول دیگر، بهره بگیرند. ویروس‌ها می‌توانند طیف گسترده‌ای از سلول‌ها را آلوده کرده و در آن‌ها زنده بمانند. اگر سلول آلوده، فاقد سازوکارهای میکروب‌کشی درونی نباشد و یا ویروس‌ها آزادانه درون سیتوزول قرار داشته باشند (جایی که از دسترس این سازوکارهای کشندگی دور می‌باشند)، نمی‌تواند ویروس‌ها را از بین ببرد. در این شرایط، تنها راه ریشه‌کنی عفونت شکل‌گرفته، کشتن سلول آلوده می‌باشد که باعث آزادشدن ویروس از پناهگاهش شده و با این راه توانایی‌اش را برای زنده‌ماندن و تکثیر، از دست می‌دهد. این کارکردهای سلول‌های کشنده در برابر ویروس‌هایی که درون‌سیتوزول قرار دارند با **لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$** میانجی‌گری می‌شود. این سلول‌های اجرایی از رده $CD8^+$ می‌باشند (بازگشت به شکل ۱B-۱۰). سایتوکاین‌های ساخته شده از سلول‌های T اجرایی $CD8^+$ نیز در حذف میکروب‌های درون‌سلولی متنوعی شرکت می‌کنند. افزون بر نقش آنها در دفاع بر ضد میکروب‌ها، دومین کارکرد مهم CTL‌های $CD8^+$، ریشه‌کنی بسیاری از تومورها است. این سلول‌ها هم‌چنین نقش‌هایی حیاتی در رد حاد پیوند اعضای آلوگرافت، بازی می‌کنند.

در فصل ۶، ماهیت مجموعه‌های MHC/پپتید را که توسط سلول‌های T $CD8^+$ شناسایی می‌شوند، بحث کردیم. هم‌چنین نخستین مراحل فعال‌شدن سلول‌های T را در فصل ۹ بحث کردیم که در آن بعضی از ویژگی‌های فعال‌شدن سلول‌های T $CD8^+$ را، مانند گسترش کلونی برجسته آن‌ها در پی فعال‌شدن با آنتی‌ژن و دیگر پیام‌ها، بازگو کردیم. تمایز سلول‌های $CD8^+$ مبتدی که فاقد توانایی کشتن می‌باشند، به سلول‌های CTL کاربردی، دارای چندین ویژگی خاص می‌باشد که بهتر است هر کدام را جداگانه بیان نمود. در این فصل، چگونگی به‌وجود آمدن سلول‌های CTL اجرایی کارآمد، چگونگی کشتن دیگر



شکل ۱-۱۱. چگونگی القا و مراحل اجرایی پاسخ‌های سلول‌های T $CD8^+$. القا پاسخ: سلول‌های T $CD8^+$، پپتیدهایی را که از آنتی ژن‌های پروتئینی مشتق شده‌اند و توسط سلول‌های دندریتیک اعضای لنفوئید عرضه شده‌اند، شناسایی می‌کنند. پس از تحریک، لنفوسیت‌های T تکثیرشده و به CTLها (و سلول‌های خاطره) تمایز می‌یابند و به جریان خون راه می‌یابند. مهاجرت سلول‌های T اجرایی و دیگر لکوسیت‌ها به جایگاه آنتی‌ژن: سلول‌های T اجرایی به بافت‌هایی که در آن عفونت مستقر شده یا رشد تومور وجود دارد و یا رد پیوند صورت گرفته است، مهاجرت می‌کنند. کارکردهای اجرایی سلول‌های T: CTLهای $CD8^+$ آنتی‌ژن را در بافت‌ها شناسایی کرده و هر آن کجا که آنتی‌ژن تولید شود را با کشتن آن سلول پاسخ می‌دهد.

سلول‌ها و سپس نقش‌های سلول‌های CTL در دفاع میزبان را توصیف خواهیم کرد.

تمایز سلول‌های T $CD8^+$ به لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک

فعال‌شدن سلول‌های T $CD8^+$ مبتدی نیازمند شناسایی آنتی‌ژن و پیام‌های ثانویه است و مراحل پیشبرد آن بسیار شبیه به آن چیزی است که در دیگر پاسخ‌های سلول T رخ می‌دهد (شکل ۱-۱۱). اگرچه فعال‌شدن سلول‌های T $CD8^+$ به یک مسیر عرضه آنتی‌ژن با یک زیرگروه اختصاصی از سلول‌های دندریتیک وابسته است، اما ممکن است به کمک سلول‌های T $CD4^+$ نیز نیازمند باشد.

از تمایز سلول‌های T $CD8^+$ به CTLهای اجرایی، ماشینی به‌وجود می‌آید که سلول‌های هدف را می‌کشد. سلول آلوده یا توموری که با CTL کشته می‌شود را به‌طور معمول، سلول هدف می‌نامند. سلول‌های $CD8^+$ مبتدی آنتی‌ژنی را شناسایی کرده اما برای به‌وجودآوردن گنجینه‌ای مناسب از سلول‌های T به منظور از بین بردن منبع آنتی‌ژن، نیازمند تکثیر و تمایز می‌باشند. درون سیتوپلاسم CTLهای تمایز یافته لیزوزوم‌های تغییریافته

متعددی وجود دارد (گرانول نامیده می‌شوند) که دارای پروتئین‌هایی مانند پرفوزین و گرآنزیم‌ها می‌باشند که وظیفه آن‌ها کشتن دیگر سلول‌ها می‌باشد (پیش‌تر شرح داده شد). افزون بر این CTL های تمایز یافته توانایی ترشح سایتوکاین‌ها، به‌طور عمده IFN-γ، را دارند که موجب فعال‌کردن بیگانه‌خوارها می‌شود.

رویدادهای مولکولی صورت‌گرفته در طی تمایز CTL، موجب رونویسی از ژن‌هایی می‌گردد که این مولکول‌های اجرایی را رمز می‌کنند. دو عامل رونویسی که برای پیشبرد بیان این ژن‌های جدید مورد نیاز می‌باشند عبارتند از: T-bet (که در ارتباط با تمایز سلول‌های T_H1 در فصل ۱۰ مورد بحث قرار گرفت) و ائومزودرمین[1]، که از لحاظ ساختار با T-bet در ارتباط است. T-bet و ائومزودرمین در بروز بالای پرفورین، گرآنزیم‌ها و برخی سایتوکاین‌ها به‌ویژه اینترفرون گاما با یکدیگر همکاری می‌کنند.

ماهیت آنتی‌ژن و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای فعال‌کردن لنفوسیت‌های $CD8^+$ T

فعال‌شدن سلول‌های $CD8^+$ T مبتدی، مانند همه سلول‌های T مبتدی، با عرضه آنتی‌ژن با سلول‌های دندریتیک به بهترین شکل آغاز می‌شود. چنین نیازی، مشکلی را در شناسایی آنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های $CD8^+$ T ایجاد می‌کند؛ ممکن است ویروس‌هایی باشند که بسیاری از انواع سلولی را مانند سلول‌هایی غیر از سلول‌های دندریتیک، آلوده کرده باشند یا آنتی‌ژن‌های توموری باشند، که آنها نیز از انواع گوناگون سلول‌ها مشتق شده باشند. مسیر آنتی‌ژن MHCI به سلول‌های $CD8^+$ T، نیازمند عرضه آنتی‌ژن‌های پروتئینی موجود در سیتوزول سلول آلوده است که بدین‌منظور این پروتئین‌ها می‌توانند در پروتئازوم‌ها تجزیه شده و سپس با ناقل TAP به درون شبکه اندوپلاسمی راه یابند. پروتئین‌های یک ویروس که یک نوع سلول خاص مانند سلول‌های کبدی را آلوده می‌سازد، توانایی دسترسی به سیتوزول و پروتئازم‌های این سلول‌ها را دارد اما این سلول‌ها قادر نیستند مانند بیش‌تر سلول‌های APC رفتار کنند، زیرا همین سلول‌های APC با ویروس آلوده نشده‌اند و آنتی‌ژن ویروسی را به‌صورت درون‌زاد نمی‌سازند. همچنان که در فصل ۶ بحث شد، سیستم ایمنی با فرآیند عرضه متقاطع از پس این مشکل بر می‌آید. در این فرآیند، سلول‌های دندریتیک اختصاصی، سلول آلوده یا توموری و یا پروتئین‌های بروز یافته توسط این سلول‌ها را بلعیده و آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به سیتوزول منتقل می‌کند و در نهایت آنتی‌ژن‌ها را برای راه‌یابی به مسیر عرضه آنتی‌ژن MHC کلاس I و شناسایی توسط سلول‌های $CD8^+$ T، مورد پردازش قرار می‌دهد (بازگشت به شکل ۲۰-۶). تنها بعضی از زیرگروه‌های سلول‌های دندریتیک در عرضه متقاطع کارآمد می‌باشند و بنابراین این زیرگروه‌ها برای فعال‌کردن سلول‌های $CD8^+$ T مبتدی، حیاتی می‌باشند. نتایج آزمایشات صورت گرفته برروی موش‌ها پیشنهاد می‌کنند که بیش‌تر APC های کارآمد در عرضه متقاطع، سلول‌های دندریتیک بافت لنفوئید می‌باشند که اینتگرین CD103 را بروز می‌دهند (بازگشت به فصل ۶). معادل سلول‌های دندریتیک عرضه‌کننده متقاطع در بافت‌های انسانی، سطوح بالایی از CD141 را که به‌عنوان BDCA-3 نیز شناخته می شود، بروز می‌دهند. افزون بر این، سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید نیز ممکن است پروتئین‌های آزاد مشتق از ویروس را از خون گرفته و به سلول‌های $CD8^+$ T مبتدی موجود در طحال عرضه متقاطع کنند.

افزون بر عرضه آنتی‌ژن‌ها به شکل مجموعه‌ای پپتید/MHC احتمال دارد سلول‌های دندریتیک محرک‌های کمکی را از راه B7 یا دیگر مولکول‌ها، فراهم آورند (بازگشت به فصل ۹).

نقش سلول‌های T کمکی

فعال‌شدن کامل سلول‌های $CD8^+$ T و تمایز آن‌ها به CTLها و سلول‌های T خاطره کارآمد ممکن است نیازمند حضور سلول‌های کمکی $CD4^+$ T باشد. به‌عبارت دیگر، سلول‌های T کمکی می‌توانند دومین پیام‌ها برای سلول‌های $CD8^+$ T فراهم کنند. سلول‌های T کمکی با آنتی‌ژن عرضه‌شده در سطح مولکول‌های MHC کلاس II و کمک محرک‌های B7 بارزشده در سطح سلول‌های دندریتیک، فعال می‌شوند.

1. eomesodermin

بسته به نوع آنتی‌ژنی که با آن برخورد می‌شود، ممکن است نیاز به سلول‌های T کمکی فرق کند. در شرایط یک پاسخ ایمنی ذاتی قوی به یک میکروب یا هنگامی که APC ها به‌طور مستقیم به میکروب آلوده شده باشند، ممکن است کمک سلول T $CD4^+$ چندان مهم نباشد. سلول‌های T کمکی $CD4^+$ ممکن است برای پاسخ به عفونت‌های ویروسی نهفته، پیوند عضو و یا تومورها مورد نیاز باشد که تمام آن‌ها تمایل دارند واکنش‌های ایمنی ذاتی به نسبت ضعیفی را برانگیزند. اهمیت متغیر سلول‌های T $CD4^+$ در تکامل پاسخ‌های CTL، با مطالعات موشی فاقد سلول‌های T کمکی مورد بررسی قرار گرفته است. در این موش‌ها بعضی از عفونت‌های ویروس در ایجاد CTL های کارآمد یا سلول‌های خاطره $CD8^+$ ناتوان هستند و نمی‌توانند ویروس‌ها را ریشه‌کن کنند. در حالی که دیگر ویروس‌ها به‌خوبی پاسخ‌های CTL کارآمدی را تحریک می‌کنند. فقدان کارکرد سلول‌های T کمکی $CD4^+$، توضیحی پذیرفته شده برای نقایص در ایجاد سلول‌های CTL دیده شده در افراد مبتلا به ایدز می‌باشد که این ویروس فقط سلول‌های T $CD4^+$ را آلوده کرده و حذف می‌کند. هم‌چنین مدارکی در دست است که سلول‌های T کمکی $CD4^+$ برای ایجاد سلول‌های T خاطره‌ای مهم‌تر از تمایز سلول‌های T $CD8^+$ مبتدی به CTL های اجرایی می‌باشند.

سلول‌های T کمکی ممکن است فعال‌شدن سلول‌های T $CD8^+$ را با چندین سازوکار تقویت کنند (شکل ۲-۱۱).

- سلول‌های T کمکی ممکن است سایتوکاین‌هایی را ترشح کنند که تمایز سلول‌های T $CD8^+$ را تحریک کنند. ماهیت این سایتوکاین‌ها در بخش پیش رو به بحث گذارده می‌شود.
- سلول‌های T کمکی فعال‌شده لیگاند CD40 (CD40L) را بروز می‌دهند که ممکن است با CD40 موجود در سطح سلول‌های دندریتیک دارای بار آنتی‌ژنی اتصال برقرار کند. این برهم‌کنش APC ها را برای این‌که در تحریک تمایز سلول‌های T $CD8^+$ کارآمدتر شوند که منظور القای بروز کمک محرک‌ها می‌باشد، فعال می‌کند. این فرآیند اجازه‌دادن[1] به APC ها نامیده شده است.

نقش سایتوکاین‌ها

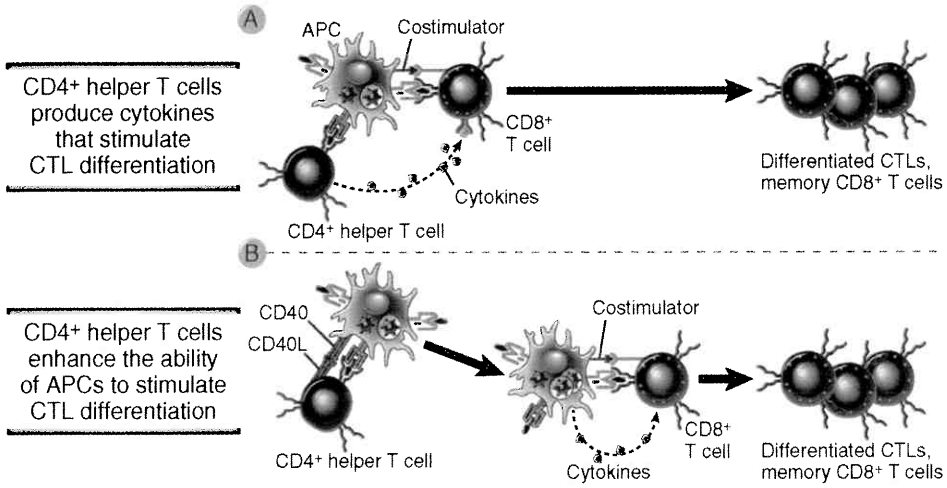
چندین سایتوکاین در تمایز سلول‌های T $CD8^+$ و حفظ سلول‌های اجرایی و خاطره‌ای این رده، مشارکت دارند.

- IL-2 تکثیر و تمایز سلول‌های T $CD8^+$ را به سلول‌های CTL و خاطره تقویت می‌کند. سلول‌های $CD8^+$ زنجیره‌های β و γ مربوط به گیرنده IL-2 را بروز داده و ممکن است سطوح بالایی از زنجیره α را پس از فعال شدن بروز دهند (بازگشت به فصل ۹).
- IL-2 و IFN های نوع I نشان داده شده است که هر دوی این سایتوکاین‌ها تمایز سلول‌های T $CD8^+$ مبتدی را به CTL های اجرایی، تحریک می‌کنند. این سایتوکاین‌ها ممکن است در طی پاسخ ایمنی ذاتی به ویروس‌ها و بعضی از باکتری‌ها، از جمعیت‌های گوناگون سلول‌های دندریتیک ساخته شوند. به یاد داریم که همین سایتوکاین‌ها در تمایز سلول‌های T $CD4^+$ به سلول‌های T_H1 نیز دخالت دارند. این شباهت ممکن است این حقیقت را بازتاب دهد که تکامل هردو جمعیت اجرایی T_H1 و CTL به عوامل رونویسی مشابهی مانند T-bet (برای هر دو) و ائوموزودرمین مرتبط با آن (برای CTL ها)، وابسته است.
- IL-15 برای بقای سلول‌های خاطره $CD8^+$ مهم می‌باشد. IL-15 ممکن است در بسیاری از انواع سلول‌ها مانند سلول‌های دندریتیک ساخته شوند. موش‌ها فاقد IL-15 کاهش چشمگیری در سلول‌های T $CD8^+$ خاطره از خود نشان می‌دهند.
- IL-21: از سلول‌های T $CD4^+$ فعال شده ترشح می‌شود و نشان داده شده است که نقشی در القای خاطره سلول‌های T $CD8^+$ داشته و از خستگی سلول T $CD8^+$ جلوگیری می‌کند (در ادامه همین بحث بحث می‌شود).

مهار پاسخ‌های سلول T $CD8^+$: اصل خستگی[2] سلول T

در بعضی از عفونت‌های ویروسی مزمن، پاسخ‌های سلول‌های T $CD8^+$ ممکن است آغاز شده اما اندک

1. Licensing
2. Exhaustion



شکل ۲-۱۱. نقش سلول‌های T کمکی در تمایز لنفوسیت‌های $CD4^+$. سلول‌های T کمکی $CD4^+$ تکامل CTL ها و سلول‌های خاطره $CD8^+$ را با ترشح سایتوکاین‌هایی که به صورت مستقیم به سلول‌های $CD8^+$ اثر می‌کنند، تقویت می‌کنند **(A)**. هم‌چنین سلول‌های T $CD4^+$ با فعال‌کردن APC ها، آن‌ها را برای تحریک تمایز سلول‌های T $CD8^+$، کارآمدتر می‌کنند **(B)**.

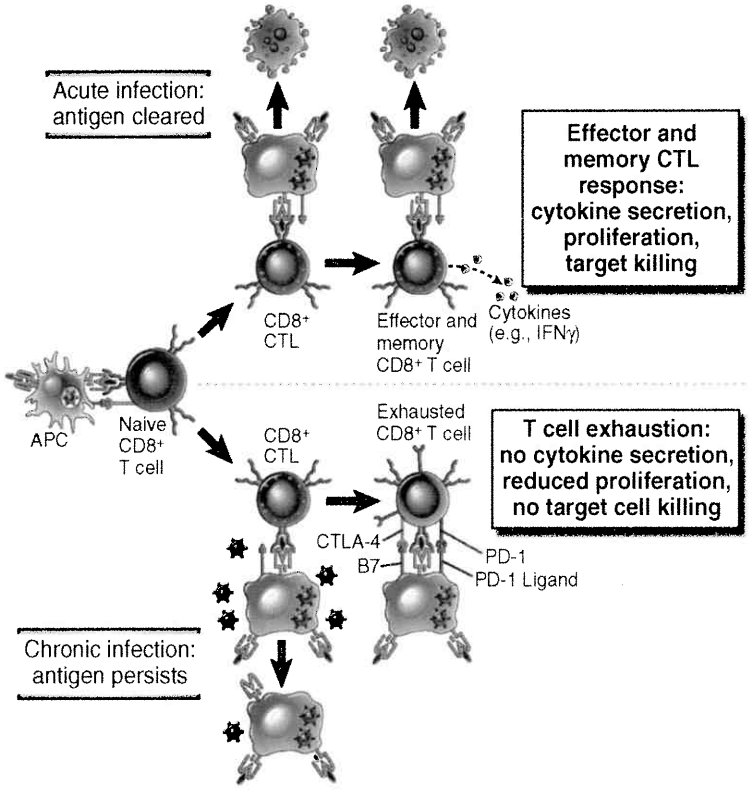
اندک فروکش کنند؛ این پدیده را خستگی می‌نامند (شکل ۳-۱۱). واژه خستگی برای نشان دادن این امر به‌کار رفته است که پاسخ اجرایی با این‌که گسترش می‌یابد اما به‌طور فعالی خاموش می‌گردد (برخلاف تحمل، هنگامی که اتفاق می‌افتد به‌طور معمول تکامل سلول‌های اجرایی، با شکست مواجه می‌شود). این پدیده خستگی برای نخستین‌بار در یک عفونت ویروسی مزمن در موش‌ها شرح داده شد و نشانی از حضور بلندمدت و پایدار ویروس بود. سلول‌های T $CD8^+$ خسته، تغییرات کارکردی و فنوتیپی بی‌شماری را از خود نشان می‌دهند که عبارتند از: کاهش تولید IFN-γ و افزایش بروز چندین گیرنده مهاری به‌ویژه PD-1 (بازگشت به فصل ۹). یک سازوکار مهم در پایان بخشیدن به پاسخ، پیام‌های مهاری PD-1 می‌باشد که فعال‌شدن CTL ها را مهار می‌کند. همین پدیده خستگی سلول T ناشی از PD-1 ممکن است در مزمن شدن بعضی از عفونت‌های ویروسی در انسان‌ها، مانند HIV، ویروس هپاتیت C (بازگشت به فصل ۱۸). آنتی‌بادی‌هایی که PD-1 را مهار می‌کنند در ایمونوتراپی تومورها کارآمد هستند و در حال آزمایش بر روی عفونت‌های ویروسی مزمن می‌باشند. خستگی، ممکن است به‌عنوان راهکاری برای کاهش دادن آسیب‌های بافتی حاصل از عفونت ویروس مزمن، تکامل یافته باشد.

کارکردهای اجرایی لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$

CTL های $CD8^+$، میکروب‌های درون سلولی را به‌طور عمده با کشتن سلول‌های آلوده، حذف می‌کنند (شکل ۱B-۱۰). افزون بر کشتن مستقیم سلول آلوده، سلول‌های T $CD8^+$ می‌توانند IFN-γ ترشح کرده و بنابراین با فعال‌کردن ماکروفاژها از راه کلاسیک در دفاع میزبان و واکنش‌های ازدیاد حساسیت، شرکت کنند. در اینجا سازوکارهایی را مورد بررسی قرار می‌دهیم که به کمک آن‌ها، CTL های تمایز یافته، سلول‌هایی را که پناهگاه میکروب‌ها شده‌اند، می‌کشند.

سازوکارهای سایتوتوکسیسیتی (سلول‌کشی) با میانجی‌گری‌های سلول CTL

کشتن سلول هدف با میانجی‌گری CTL، درگرو شناسایی اختصاصی سلول‌های هدف و تحویل پروتئین‌هایی می‌باشد که مرگ سلولی را القا می‌کنند.



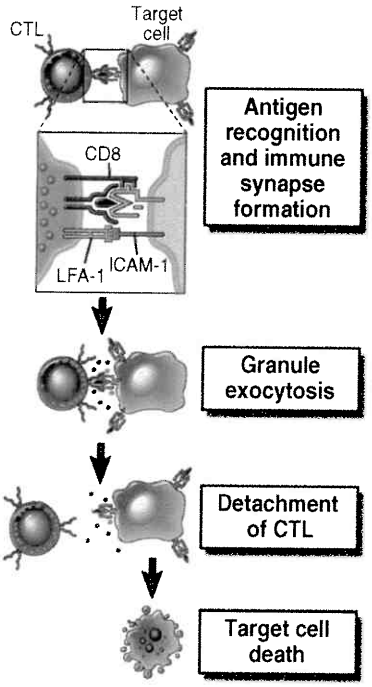
شکل ۳-۱۱. خستگی سلول T. در عفونت‌های حاد، سلول‌های $CD8^+$ T به CTL های تمایز می‌یابند که سلول‌های آلوده را حذف می‌کنند. در حالت‌هایی که برخورد پی‌درپی یا مزمن با یک آنتی‌ژن رخ می‌دهد، پاسخ سلول‌های $CD8^+$ T با بروز و به‌کارگیری PD-1 و دیگر گیرنده‌های مهاری، سرکوب می‌گردد.

سلول‌های CTL تنها سلول‌های هدف را می‌کشند که همان آنتی‌ژنی را که برای نخستین‌بار موجب تکثیر و تمایز سلول‌های $CD8^+$ T مبتدی با آن شده بود، در کنار مولکول‌های MHCI عرضه می‌کنند و سلول‌های غیرآلوده کناری را که آنتی‌ژن مورد نظر را بروز نمی‌دهند، نمی‌کشند. در حقیقت، حتی خود سلول‌های CTL در طی کشتن اهداف بروزدهنده آنتی‌ژن، آسیبی نمی‌بینند. این اختصاصیت در کارکرد جرایی CTL تضمین می‌کند که سلول‌های طبیعی توسط سلول‌های CTL واکنش‌دهنده با سلول‌های آلوده، آسیب نمی‌بینند. فرآیند کشتن بسیار اختصاصی صورت می‌گرد زیرا تماس نزدیکی که سیناپس نیز نامیده می‌شود (بازگشت به فصل ۷)، جایگاه تماس CTL با سلول هدف بروزدهنده آنتی‌ژن شکل می‌گیرد و مولکول‌هایی که در حقیقت فرآیند کشتن را انجام می‌دهند به درون سیناپس ترشح می‌شوند و نمی‌توانند به سمت دیگر سلول‌های پیرامون، انتشار یابند.

این فرآیند کشتن سلول‌های هدف که با CTL ها میانجی‌گری می‌شود شامل شناسایی آنتی‌ژن، فعال‌شدن CTL ها، تحویل ضربه کشنده که سلول‌های هدف را می‌کشد و جداشدن CTL ها می‌باشد (شکل ۴-۱۱). هر کدام از این مراحل با برهم‌کنش‌های مولکولی ویژه‌ای کنترل می‌شوند.

شناسایی آنتی‌ژن و فعال‌شدن سلول‌های CTL

سلول CTL با استفاده از گیرنده آنتی‌ژنی خود، کمک گیرنده (CD8) و مولکول‌های چسبان به سلول هدف

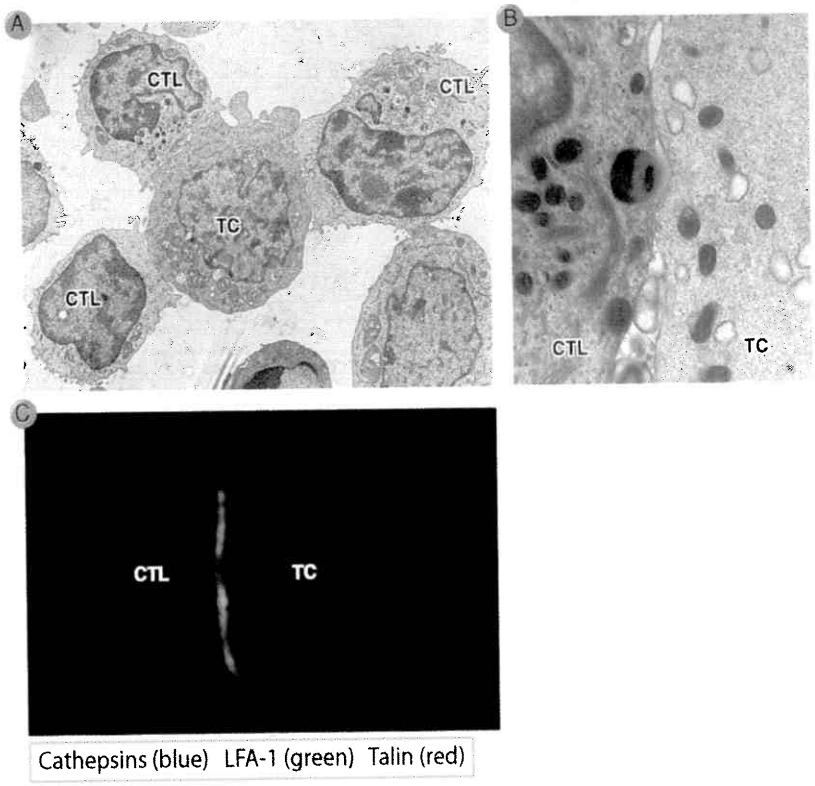


شکل ۴-۱۱. مراحل کشتن سلول‌های هدف با میانجی‌گری سلول‌های T سلول‌کش (CTLs). هر سلول CTL، سلول‌های هدفی را که آنتی‌ژنی را عرضه می‌کنند شناسایی نموده و فعال می‌شوند. نتیجه فعال‌شدن آزادسازی محتوای گرانول‌ها از CTL به فضای تماس با سلول هدف (سیناپس ایمونولوژیک) است. این مواد ضربه کشنده را به سلول هدف وارد می‌کنند و احتمال دارد پس از آن CTL جداشده و به سلول هدف دیگری متصل شود. پیوندگاه (سیناپس) بین سلول CTL و سلول هدف آن و فعال‌شدن به برهم‌کنش مولکول‌های کمکی (LFA-1 و CD8 از سلول CTL با لیگاندهای اختصاصی آن در سطح سلول هدف نیاز دارد (در شکل نشان داده نشده است).

چسبیده و با آن واکنش می‌دهد. به منظور شناسایی هر چه کارآمدتر سلول‌های CTL، سلول‌های هدف باید مولکول‌های MHC کلاس I را در ترکیب با پپتید (این مجموعه به‌عنوان لیگاندی برای گیرنده سلول T (TCR) می‌باشد و نیز به کمک محرک CD8 متصل می‌شود) بروز داده و نیز مولکول چسبندگی درون سلولی -۱ (ICAM-1 که لیگاند اصلی برای اینتگرین LFA-1 می‌باشد) را بروز دهند. سلول‌های CTL و سلول‌های هدفشان ارتباطات محکمی را شکل می‌دهند (شکل ۵-۱۱). این سیناپس ایمنی (بازگشت به فصل ۷) که بین دو سلول مزبور شکل گرفته با یک حلقه نزدیک بین CTL و سلول هدف (که با اتصال LFA-1 به ICAM-1 میانجی‌گری می‌شود) و یک شکاف به هم پیوسته یا فضای درون حلقه، مشخص می‌شود. نواحی جداگانه غشای CTL را می‌توان درون حلقه و با کمک میکروسکوپ ایمونوفلورسانس مشاهده کرد که شامل لکه پیام‌رسانی[1] (که خود متشکل از TCR، PKC-θ و LCK می‌باشد) و نیز دمین ترشحی (که به نظر می‌رسد به‌عنوان شکافی در یک طرف لکه پیام‌رسانی باشد) می‌باشد. پیامد این برهم‌کنش، آغاز پیام‌های بیوشیمیایی است که CTL‌ها را فعال می‌کند و در واقع همان پیام‌هایی می‌باشند که برای فعال کردن سلول‌های T کمکی ضروری می‌باشند. سلول‌های دندریتیک، سایتوکاین‌ها و کمک محرک‌هایی را فراهم می‌کنند که برای تمایز سلول‌های T $CD8^+$ به CTL مورد نیاز می‌باشند اما برای راه‌اندازی کارکردهای اجرایی CTL‌ها، ضروری نمی‌باشند (برای نمونه کشتن سلول هدف). بنابراین هرگاه که سلول‌های T $CD8^+$ اختصاصی یک آنتی‌ژ به‌طور کامل به CTL‌های اجرایی تمایز یافته، می‌توانند هر سلول هسته‌داری که آن آنتی‌ژن را بروز می‌دهند، از بین ببرند.

افزون بر TCR، لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ گیرنده‌های دیگری را که بر سطح سلول‌های NK نیز حضور دارند، بارز می‌کنند. این گیرنده‌ها در هر دو روند تنظیم و فعال‌شدن CTL‌ها نقش دارند. برخی از این گیرنده‌ها متعلق به خانواده گیرنده کشندگی ایمونوگلوبولینی (KIR)، که در فصل چهارم بیان شده‌اند، می‌باشند. این گیرنده‌ها مولکول‌های MHC کلاس I در سطح سلول‌های هدف را شناسایی می‌کنند، ولی برای مجموعه پپتید ـ MHC اختصاصی نیستند. این KIR‌ها پیام‌های مهاری را انتقال می‌دهند که در پیشگیری از کشته‌شدن سلول‌های طبیعی با CTL نقش دارند. افزون بر این، CTL‌ها گیرنده NKG_2D را که در فصل چهارم بیان شده است، بارز می‌کنند. این گیرنده مولکول‌های شبه MHC کلاس I یعنی MIC-A،

1. Signalling patch



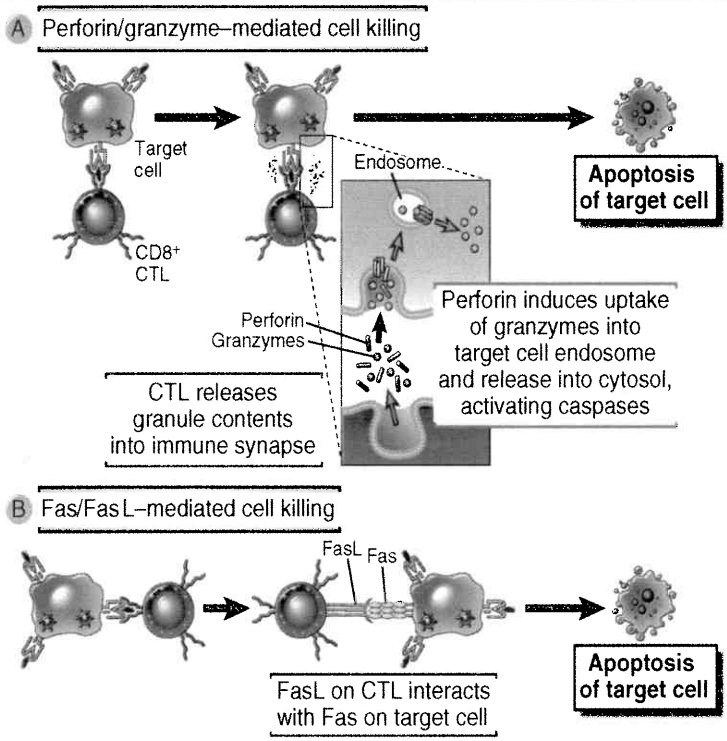
شکل ۵-۱۱. ایجاد ارتباطات بین سلول‌های CTL و سلول هدف. A. تصویر میکروسکوپ الکترونی سه سلول CTL از رده سلولی کلون‌شده که اختصاصی برای مولکول MHC HLA-A2 انسان هستند که به سلول هدف عرضه‌کننده HLA-A2 پس از یک دقیقه از مخلوط کردن آن‌ها با هم متصل می‌شوند. به سلول CTL در سمت بالا (چپ) توجه شود. گرانول‌ها به سمت سلول هدف در حرکت هستند. **B.** تصویر میکروسکوپ الکترونی از نقطه تماس غشای سلول CTL (چپ) و سلول هدف (راست) که دو گرانول آن نزدیک به منقطه پیوندگاه (سیناپس) هستند. چندین میتوکندری نیز مشاهده می‌شود. **C.** تصویر میکروسکوپ کونفوکال[1] از سیناپس ایمنی بین CTL (چپ) و سلول هدف راست) که با آنتی‌بادی‌های ضد کاتپسین (آبی)، LFA-1 (سبز) و تالین از پروتئین‌های اسکلت سلولی (قرمز) رنگ‌آمیزی شده است. تصویر محل گرانول‌های ترشحی در مرکز، جای مولکول چسبان LFA-1 به‌طور محیطی و پروتئین اسکلت سلولی تالین را نشان می‌دهد.

MIC-B و ULBP را که در سطح سلول‌های استرس‌دیده (آلوده یا تغییر شکل یافته) بارز می‌شوند، شناسایی می‌کند. NKG2D ممکن است در ایجاد پیام‌هایی نقش داشته باشد که همراه با شناسایی آنتی‌ژن با TCR، موجب افزایش فعالیت کشندگی گردد.

کشتن سلول‌های هدف با کمک CTL ها

چند دقیقه پس از آن‌که گیرنده آنتی‌ژنی CTL آنتی‌ژن خود را بر سطح سلول هدف شناسایی نمود. در سلول هدف تغییراتی ایجاد خواهد شد که موجب مرگ آن در اثر آپوپتوز می‌شود. مرگ سلول هدف پس از ۲ تا ۶ ساعت روی می‌دهد و حتی پس از جداشدن CTL نیز ادامه می‌یابد. بنابراین CTL ضربه‌ای کشنده[2] به سلول هدف وارد می‌کند که موجب مرگ آن می‌شود. سازوکار اصلی

1. Confocal
2. Lethal hit



شکل ۶-۱۱. سازوکارهای کشتن سلول‌های هدف با میانجی‌گری CTL. لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) با دو سازوکار اصلی سلول‌های هدف را تخریب می‌کند. **A.** مجموعه پرفورین و گرآنزیم از CTL با روند اگزوسیتوز گرانول آزاد می‌شوند و وارد سلول‌های هدف می‌شوند. گرآنزیم با سازوکار وابسته به پرفورین به سیتوپلاسم سلول هدف وارد می‌شود و آپوپتوز را القا می‌کند. **B.** لیگاند Fas (FasL) در سطح سلول CTL به مولکول Fas در غشای سلول‌های هدف متصل می‌شود و آپوپتوز را القا می‌کند.

کشتن سلول هدف با میانجی‌گری CTL، رهاشدن پروتئین‌های سلول‌کش از گرانول‌های سیتوپلاسمی (هم‌چنین به نام لیزوزوم‌های ترشحی[1] نیز خوانده می‌شوند) در سطح سلول هدف می‌باشد. این امر موجب آغاز مرگ برنامه‌ریزی شده سلول هدف می‌گردد (شکل ۶-۱۱). همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، شناسایی سلول هدف با CTL منجر به فعال‌شدن CTL می‌گردد که این امر سبب القای بازآرایی اسکلت سلولی می‌شود، بدین شکل که میکروتوبول‌هایی که در مرکز CTL قرار دارند به ناحیه سیتوپلاسمی نزدیک محل تماس با سلول‌های هدف حرکت می‌نمایند. گرانول‌های سیتوپلاسمی CTL در امتداد میکروتوبول‌ها انتقال یافته و در ناحیه سیناپس متمرکز می‌گردند. گرانول‌ها سپس با غشای پلاسمایی در دمین ترشحی ادغام می‌شوند. پیامد ادغام غشا، اگزوسیتوز محتویات گرانول CTL به‌داخل فضایی محدود در میان حلقه سیناپسی، بین غشای پلاسمایی CTL و سلول هدف، می‌باشد.

گرانول‌های لنفوسیت‌های T سلول‌کش (و نیز سلول‌های NK) حاوی پروتئین‌های سلول‌کشی مانند گرانزیم‌ها[2] و پرفورین[3] می‌باشند. گرآنزیم‌های A، B و C، سرین پروتئازهایی هستند که دارای یک توالی مشترک His-Asp-Ser در دمین‌های کاتالیزکنندگی خود می‌باشند. گرآنزیم B پروتئین‌ها را پس از بنیان‌های آسپارتات می‌شکند و نشان داده شده است که بدون شک برای خاصیت

1. Secretory lysosomes 2. Granzymes
3. Perforin

سلول‌کشی CTL در محیط بدن زنده (in vivo)، مورد نیاز می‌باشد. گرآنزیم B، کاسپازهایی را که موجب مرگ سلول می‌شوند، فعال می‌کنند (کاسپارهای اجرایی). پرفورین یک مولکول نفوذکننده در غشا که هومولوگ پروتئین C9 کمپلمان است. گرانول‌ها هم‌چنین شامل نوعی پروتئوگلیکان، سولفاته به نام سرگلایسین[1] می‌باشند که در هم‌آوری مجموعه‌ای شامل گرآنزیم‌ها و پرفورین نقش دارد. کارکرد اصلی پرفورین تسهیل ورود گرآنزیم‌ها به‌داخل سیتوزول سلول هدف می‌باشد، اما چگونگی انجام این عمل تاکنون به‌خوبی شناخته نشده است. پرفورین می‌تواند، پلیمریزه‌شده و سوراخ‌هایی در غشاء سلول هدف ایجاد کند که از طریق آن‌ها گرآنزیم‌ها وارد شوند. اما ممکن است این سوراخ‌ها اندازه مناسبی برای اجازه راه‌یابی گرآنزیم نداشته باشد. بر طبق مدل کونی، مجموعه‌های گرآنزیم B، پرفورین و سرگلایسین از CTL بر سطح سلول هدف رها می‌شوند که این عوامل از راه اندوسیتوز با میانجی گیرنده توسط اندوزوم‌ها به درون سلول هدف می‌رند. سپس ممکن است پرفورین، بر سطح غشای اندوزومی اثر کرده و سبب تسهیل رهاشدن گرآنزیم‌ها به‌داخل سیتوپلاسم سلول هدف شود. هرگاه در سیتوپلاسم، گرآنزیم‌ها سوبستراهای مختلفی شامل کاسپازها[2] را بشکنند موجب آغاز مرگ سلول در اثر آپوپتوز می‌شوند. برای نمونه، گرآنزیم B، کاسپاز ـ ۳ و عضوی از خانواده Bcl-2 به نام Bid را فعال می‌کند این امر موجب فعال‌شدن مسیر میتوکندریایی آپوپتوز می‌شود (بازگشت به شکل ۸-۱۵). پروتئین دیگری در گرانول‌های CTL انسان (و سلول NK)به نام گرانولیزین[3]، یافت می‌شود که قادر به تغییر نفوذپذیری غشاهای سلول هدف و میکروب می‌باشد، اما اهمیت آن در از بین بردن سلول با اثر CTL‌ها به اثبات نرسیده است.

لنفوسیت‌های T سلول‌کش (سایتوتوکسیک) نیز سازوکار غیروابسته به گرانول برای کشتن سلول‌ها دارند که در نتیجه برهم‌کنش بین مولکول‌های غشایی سطح CTL‌ها و سلول‌های هدف اعمال می‌شود. سلول‌های CTL پس از فعال‌شدن، پروتئین غشایی با نام لیگاند Fas (FasL) را بروز می‌دهند که به گیرنده مرگ Fas، که سلول‌های بسیاری آن را بروز می‌دهند، متصل می‌گردد. این برهم‌کنش نیز منجر به فعال‌شدن کاسپازها و در نتیجه مرگ سلول‌های هدفی که Fas را بروز می‌دهند، می‌گردد (بازگشت به شکل ۸-۱۵). پژوهش‌ها بر روی موش‌های حذف ژن شده فاقد پرفورین، گرآنزیم B یا FasL نشان می‌دهند که گرانول‌های پروتئینی میانجی‌های اصلی فعالیت تخریب سلولی با میانجی‌گری لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ می‌باشند.

بعضی از سلول‌های T $CD4^+$ که اغلب به‌دنبال عفونت‌های ویروس، در روده یافت می‌شوند، پرفورین و گرآنزیم‌ها را بیان می‌کنند و نیز می‌توانند سلول‌های هدف را از بین ببرند (که البته باید پپتیدها را برای شناسایی سلول‌های T $CD4^+$، در کنار مولکول‌های MHC II عرضه کنند).

پس از ایجاد ضربه کشنده، CTL از سلول هدف جدا می‌شود. این جداشدن اغلب حتی پیش از شروع مرگ سلول هدف روی می‌دهد. طی تخریب سلول هدف، خود لنفوسیت T سلول‌کش آسیب نمی‌بیند، زیرا در جریان اگزوسیتوز گرانول‌ها، محتویات آن‌ها به سوی سلول هدف حرکت می‌کنند و به دور از سلول T رها می‌شوند. افزون بر این، گرانول‌های CTL محتوی نوعی آنزیم پروتئولیتیک به نام کاتپسین B[4] می‌باشند که در طی اگزوسیتوز گرانول‌ها بر سطح CTL قرار می‌گیرند. کاتاپسین B مولکول‌های سرگردان پرفورین را که به نزدیکی غشای CTL آمده‌اند، تجزیه می‌کند.

تولید سایتوکاین‌ها از سلول‌های T اجرایی $CD8^+$

سلول‌های T $CD8^+$ سایتوکاین IFN-γ را می‌سازند که فعال‌کننده ماکروفاژ می‌باشد. در حقیقت میزان ترشح IFN-γ در پاسخ به پپتیدهای اختصاصی، آزمونی حساس برای دانستن فراوانی سلول‌های T $CD8^+$ اختصاصی آنتی‌ژن در یک جمعیت از لنفوسیت‌ها می‌باشد. ساخت این سایتوکاین از دیگر تشابهات سلول‌های T $CD8^+$ با T_H1 می‌باشد. احتمال آن می‌رود که هر دوی این زیرگروه‌های سلول T در پاک‌سازی میکروب‌های بلعیده شده (که با IFN-γ این بیگانه‌خوارها فعال می‌شوند) با یکدیگر

1. Serglycin
2. Caspases
3. Granulysin
4. Cathepsin B

همکاری می‌کنند. سلول‌های $CD8^+$ T ممکن است نقش در بعضی از واکنش‌های التهابی ناشی از سایتوکاین‌ها مانند واکنش‌های پوستی حساسیت تماسی القاشده در اثر مواد شیمیایی محیطی، نیز نقش داشته باشند. در این واکنش‌ها، سلول‌های $CD8^+$ T تولیدکننده IFN-γ اغلب زوتر از سلول‌های $CD4^+$ T بی‌شمار، به محل می‌رسند.

نقش لنفوسیت‌های T سلولکش $CD8^+$ در دفاع میزبان

در عفونت‌ها با میکروب‌های درون سلولی فعالیت سلولکش CTLها برای از بین بردن مخزن عفونت، اهمیت دارد (بازگشت به شکل B۱-۱۰). این حالت در دو زمینه دارای اهمیت ویژه است که در آن سلول‌ها نمی‌توانند میکروب‌هایی که آن‌ها را آلوده ساخته‌اند، از بین ببرند. نخست، بیش‌تر ویروس‌ها در سلول‌هایی که فاقد ماشین فاگوزوم/لیزوزوم برای از بین بردن میکروب‌ها می‌باشند، زنده ماند و تکثیر می‌یابند (مانند ویروس هپاتیت B در سلول‌های کبد). دوم، حتی درون بیگانه‌خوارها، بعضی از میکروب‌ها از وزیکول‌ها گریخته و در سیتوزول زنده می‌مانند که در آنجا سازوکارهای میکروب‌کشی بیگانه‌خوارها ناکارآمد می‌باشند، زیرا این سازوکارها به شدت در این وزیکول محدود شده‌اند (برای جلوگیری از آسیب سلول‌ها). چنین عفونت‌هایی می‌توانند تنها با کشتن سلول‌های آلوده و پاسخ‌های ایمنی تطبیقی از بین بروند که سلول‌های $CD8^+$ CTL اصلی‌ترین سازوکار برای کشتن این نوع سلول‌های آلوده می‌باشد (بازگشت به‌شکل ۴-۱۶). افزون بر این، کاسپازها که در سلول هدف با گرانزیم‌ها و FasL فعال می‌شوند، بسیای از سوبستراها را شکسته و آنزیم‌هایی را فعال می‌کنند که DNA را تجزیه می‌کنند؛ اما آنها بین پروتئین‌های میزبان و میکروب تفاوتی نمی‌گذارند. بنابراین با فعال‌شدن نوکلئازها در سلول‌های هدف، CTLها می‌تواند تخریب DNA میکروبی و همچنین ژنوم سلول هدف را آغاز کنند که با این‌شیوه DNA بالقوه عفونی را حذف می‌کنند. تکثیر، با اندازه بزرگ سلول‌های $CD8^+$ T در پی عفونت‌ها (بازگشت به شکل ۱۲-۹) گنجینه‌ای بزرگ از CTLها را برای نبرد با این عفونت‌های باکتریایی و همچنین فعال‌شدن دوباره عفونت‌های ویروسی نهفته (مانند عفونت با ویروس اپشتین‌بار [EBV]) می‌گردد که در شرایط طبیعی با CTLهای اختصاصی ویروس، مورد بازرسی قرار می‌گیرند.

افزون بر نقش آنها در حذف سلول‌های آلوده به ویروس، نشان داده شده است که CTLها برای دفاع میزبان در برابر باکتری‌های درون‌سلولی خاصی مانند مایکوباکتریوم توبرکولوزیس و نیز پاک‌سازی تعدادی از دیگر ارگانیسم‌ها مانند تک‌یاختگان (پروتوزوآ) انگلی که مالاریا را ایجاد می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۶) نقش حیاتی دارند.

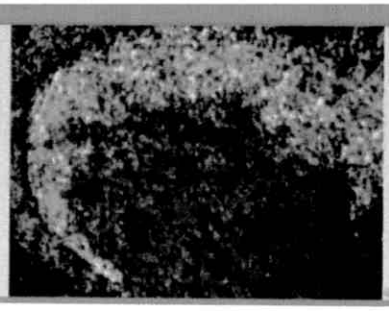
در برخی از بیماری‌های عفونی، تخریب سلول‌های آلوده با CTL، مسبب آسیب بافتی است. برای نمونه، در عفونت با ویروس‌های هپاتیت B و C، سلول‌های آلوده کبد در اثر پاسخ CTLهای میزبان (و سلول‌های NK)، و نه به‌علت ویروس‌ها، از بین می‌روند. این ویروس‌ها برای سلول آسیب‌رسان نیستند اما میزبان حضور آن‌ها را حس نموده و در برابر این میکروب‌های عفونی، واکنش نشان می‌دهد و توانایی تشخیص این میکروب‌های مضر درون سلولی یا به نسبت بی‌ضرر را ندارد (بازگشت به فصل ۱۹).

CTLها میانجی‌های مهمی برای ایمنی در برابر تومور و عضو پیوندی به‌شمار می‌آیند. این نقش‌های CTLها در فصل‌های بعدی توصیف می‌شوند.

چکیده

- زیرگروه سلول‌های $CD8^+$ T تکثیر یافته به لنفوسیت‌ها T سایتوتوکسیک (CTL)، که گرانول‌های سلولکش بیان کرده و سلول‌های آلوده را می‌کشند، تمایز می‌یابند.
- تمایز سلول‌های $CD8^+$ T به CTLهای اجرایی و خاطره نیازمند شناسایی آنتی‌ژن عرضه شده با سلول‌های دندریتیک، پیام‌هایی از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ در بعضی از موارد، کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها، می‌باشد. CTLهای تمایز یافته، ماشینی را برای کشتن سلول‌های هدف به‌دست می‌آورند که با عوامل رونویسی گوناگونی راه‌اندازی می‌شود.

- در بعضی شرایط برخورد مزمن با یک آنتی‌ژن (مانند تومورها و عفونت‌های ویروسی مزمن)، سلول‌های $CD8^+$ T پاسخی را آغاز کرده اما بروز گیرنده‌های مهاری را شروع می‌کنند که پاسخ‌ها را سرکوب می‌کند، این فرآیند را خستگی می‌نامند.
- سلول‌های $CD8^+$ CTL سلول‌هایی را که پپتیدهای برگرفته از آنتی‌ژن‌های سیتوزولی (مانند آنتی‌ژن‌های ویروسی) عرضه شده در کنار مولکول‌های MHCI را شناسایی می‌کنند. کشتن وابسته به CTL به‌طور عمده با اگزوسیتوز گرانولی که گرآنزیم‌ها و پرفورین را آزاد می‌کند، میانجی‌گری می‌شود. پرفورین ورو گرآنزیم‌ها به سیتوپلاسم و سلول‌های هدف را راحت‌تر نموده و گرآنزیم‌ها چندین مسیر آپوپتوز را آغاز می‌کنند.
- سلول‌های $CD8^+$ T هم‌چنین IFN-γ ترشح می‌کنند و بنابراین ممکن است در دفاع بر ضد میکروب‌های بلعیده شده و واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) شرکت کنند.



فصل

۱۲

فعال‌شدن سلول B و تولید آنتی‌بادی

مروری کلی بر پاسخ‌های ایمنی هومورال، ۳۵۷

شناسایی آنتی‌ژن و فعال‌شدن سلول B القایی با آنتی‌ژنی، ۳۶۰

فعال‌شدن سلول‌های B با آنتی‌ژن‌ها و دیگر پیام‌ها، ۳۶۳

پاسخ‌های کاربردی سلول‌های B به آنتی‌ژن‌ها، ۳۶۴

پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T کمکی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، ۳۶۶

ترتیب وقایع در طی پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T، ۳۶۶

فعال شدن آغازین و مهاجرت سلول‌های T کمکی و سلول‌های B، ۳۶۷

عرضه آنتی‌ژن با سلول‌های B و اثر هاپتن ـ حامل، ۳۶۸

نقش برهم‌کنش CD40L-CD40 در فعال‌شدن سلول B وابسته به T، ۳۷۰

فعال‌شدن خارج فولیکولی سلول B، ۳۷۱

واکنش مرکز زایا، ۳۷۲

القای سلول‌های T کمکی فولیکولی (T_{FH})، ۳۷۴

تعویض ایزوتایپ (کلاس) زنجیره سنگین، ۳۷۶

بلوغ میل پیوندی: جهش سوماتیک در ژن‌های ایمونوگلوبولین و گزینش سلول‌های B با میل پیوندی زیاد، ۳۸۰

تمایز سلول B به پلاسما سل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی، ۳۸۳

تولید سلول‌های B خاطره، ۳۸۵

نقش تنظیم‌کننده‌های رونویسی در تعیین سرنوشت سلول‌های B فعال‌شده، ۳۸۶

پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T، ۳۸۷

زیرگروه‌های سلول‌های B پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T، ۳۸۷

سازوکارهای پاسخ‌های آنتی‌بادی مستقل از سلول T، ۳۸۷

محافظت با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌های مستقل از T، ۳۸۸

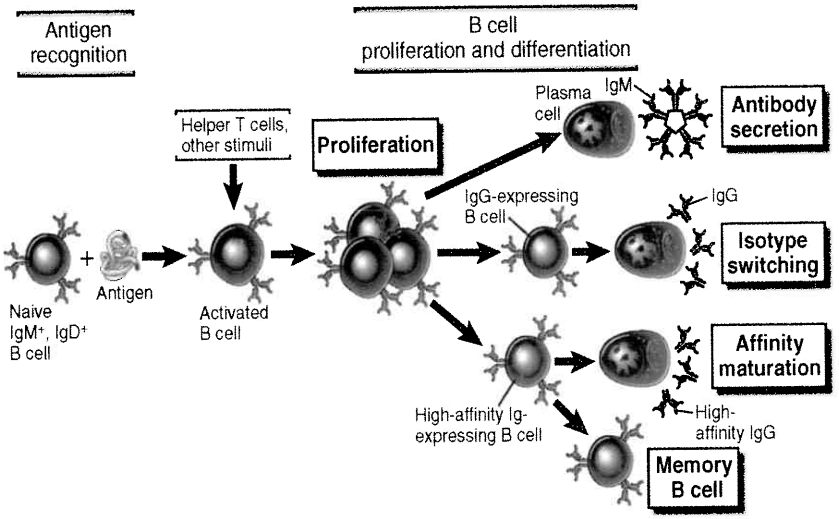
بازخورد آنتی‌بادی: تنظیم پاسخ‌های ایمنی هومورال با گیرنده‌های Fc، ۳۸۹

چکیده، ۳۹۰

آنتی‌بادی‌های ترشحی مسئول ایجاد ایمنی هومورال هستند که از سلول‌های رده لنفوسیت B ساخته می‌شوند. این فصل به بررسی رویدادهای سلولی و مولکولی پاسخ ایمنی هومورال اختصاص دارد. محرک‌هایی که سبب تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های B می‌شوند و هم‌چنین چگونگی اثر این محرک‌ها بر تولید آنتی بادی‌های مختلف نیز شرح داده شده است. سازوکارهایی که آنتی‌بادی‌ها به کمک آن‌ها میکروب‌ها را از بین می‌برند در فصل سیزدهم شرح داده می‌شوند.

مرور کلی بر پاسخ‌های ایمنی هومورال

نخستین پژوهش‌های ایمنی تطبیقی به بررسی آنتی‌بادی‌هایی که در پاسخ به میکروب‌ها، سموم میکروبی و مدل‌های آنتی‌ژنی ایجاد می‌شدند، اختصاص داشت. بسیاری از دانسته‌های کنونی ما درباره پاسخ‌های ایمنی تطبیقی و برهم‌کنش‌های سلولی نتیجه پژوهش‌ها درباره فرآیند تولید آنتی‌بادی است. بحث با چکیده‌ای از ویژگی‌های کلیدی تولید آنتی‌بادی و فعال شدن سلول B آغاز می‌گردد.



شکل ۱-۱۲. مراحل پاسخ‌های ایمنی هومورال. فعال شدن سلول‌های B با شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌ها توسط گیرنده‌های ایمونوگلوبولینی سطح این سلول‌ها، آغاز می‌شود. آنتی‌ژن و دیگر محرک‌ها، مانند سلول‌های T کمکی، تکثیر و تمایز کلون سلول B اختصاصی را تحریک می‌کنند. ممکن است نسلی از کلون مربوطه به پلاسما سل‌ها تمایز یابند که IgM یا دیگر ایزوتایپ‌های ایمونوگلوبولین را تولید می‌کند (مانند IgG) و دچار بلوغ میل پیوندی می‌شوند یا ممکن است به صورت سلول‌های خاطره، به بقای خود ادامه دهند.

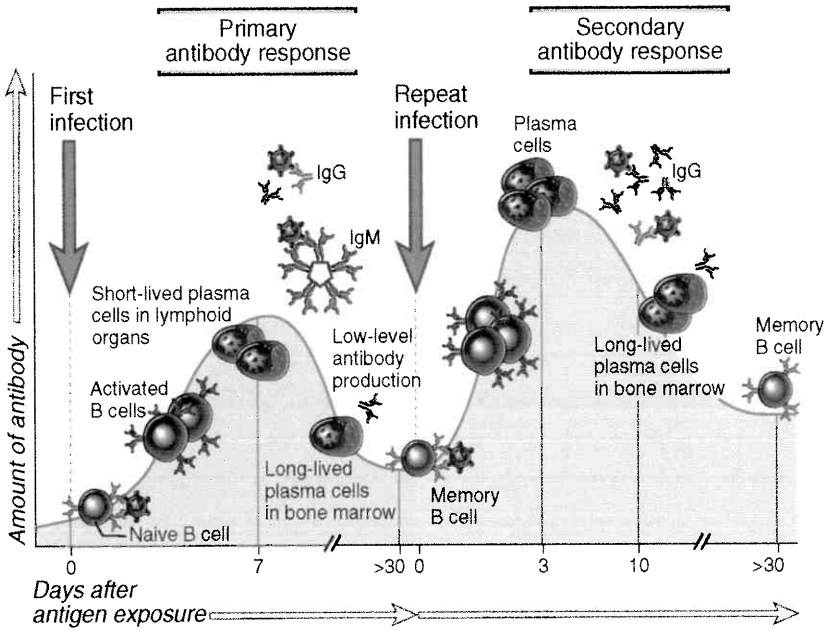
- ***فعال‌شدن سلول‌های B منجر به تکثیر آن‌ها شده و به گسترش کلونی و تمایز به سلول‌های خاطره و سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی منتهی می‌شود*** (شکل ۱-۱۲). همان‌طور که در فصل هشتم بیان شد لنفوسیت‌های B بالغ پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن از پیش‌سازهای مغز استخوان، قبل از تحریک آنتی‌ژنی، تکامل می‌یابند و سپس در بافت‌های لنفوئید محیطی که محل برخورد آنها با آنتی‌ژن‌های بیگانه است، تجمع می‌یابند. پاسخ‌های ایمنی هومورال به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن با لنفوسیت‌های B اختصاصی آنتی‌ژن، آغاز می‌گردند. آنتی‌ژن به گیرنده‌های آنتی‌ژنی ایمونوگلوبولین IgM و IgD بر سطح سلول‌های B بالغ مبتدی متصل شده و این سلول‌ها را فعال می‌نماید. فعال‌شدن سلول B منجر به تکثیر سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن و تمایز آن‌ها به سلول‌های خاطره و سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی می‌شود. احتمال دارد یک سلول B طی یک هفته به بیش از ۵۰۰۰ سلول تولیدکننده آنتی‌بادی تبدیل شود که بیش از 10^{12} مولکول آنتی‌بادی در روز تولید می‌کنند. بعضی از سلول‌های B فعال‌شده شروع به تولید آنتی‌بادی‌هایی غیر از IgM و IgD می‌کنند؛ این روند موسوم به تعویض ایزوتایپ (کلاس) زنجیره سنگین[1] می‌باشد. همان‌طور که پاسخ‌های ایمنی هومورال توسعه می‌یابند، سلول‌های B فعال شده‌ای که آنتی‌بادی با میل پیوندی زیاد برای اتصال به آنتی‌ژن تولید می‌کنند و پاسخ‌های غالب را ایجاد می‌نمایند؛ این روند بلوغ میل پیوندی[2] خوانده می‌شود.
- ***نوع و مقدار آنتی‌بادی‌های تولیدشده بر حسب نوع آنتی‌ژن، حضور سلول‌های T، سابقه قبلی برخورد با آنتی‌ژن و جایگاه آناتومی، متفاوت است.*** در طول این فصل تأثیر این عوامل بر پاسخ‌های ایمنی هومورال به‌طور خلاصه شرح داده خواهند شد.
- ***برای ایجاد پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی***

1. Heavy chin isotype (class) switching
2. Affinity maturation

نیاز است که آنتی‌ژن به‌طور اختصاصی شناسایی شده و وارد سلول B شود. سپس یک قطعه پپتیدی از آن به لنفوسیت‌های کمکی $CD4^+$ عرضه می‌شود که موجب فعال‌شدن سلول‌های B می‌گردند. به‌همین دلیل، پروتئین‌ها به‌عنوان آنتی‌ژن‌های وابسته به تیموس یا وابسته به سلول T دسته‌بندی می‌شوند. واژه لنفوسیت T کمکی از این مفهوم آمده است که این سلول‌های لنفوسیت‌های B را برای تولید آنتی‌بادی‌ها، تحریک یا کمک می‌کنند. نوع خاصی از سلول‌های T کمکی که سلول‌های T کمکی فولیکولی (T_{FH}) نامیده می‌شوند، تشکیل مراکز زایا را که ساختارهای اختصاصی در بافت‌های لنفوئید هستند، تسهیل می‌کنند. این ساختارها طی پاسخ‌های ایمنی هومورال وابسته به T تولید می‌شوند.

- ***پاسخ‌های آنتی‌بای به آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی چند ظرفیتی با شاخص‌های تکراری مانند پلی‌ساکاریدها و بعضی لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک، نیازی به لنفوسیت‌های T کمکی اختصاصی آنتی‌ژن ندارند.*** آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی (از این رویه این نام خوانده می‌شوند که دارای چندین اپی‌توپ یکسان هستند) آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس یا مستقل از سلول T[1] (TI) نامیده می‌شوند. پاسخ بر ضد این آنتی‌ژن‌ها با به‌کارگیری BCR همراه است. ممکن است با پیام‌هایی از دیگر گیرنده‌های موجود در سطح سلول‌های B، افزایش یابد.
- ***سلول‌های B فعال‌شده به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند.*** در پاسخ‌های وابسته به T، پلاسماسل‌ها یا پیش‌سازهای آن‌ها از مراکز زایای موجود در اعضای لنفوئید محیطی (جایی که آن‌ها ساخته می‌شوند) به مغز استخوان (جایی که آن‌ها ممکن است برای سال‌های طولانی زنده بمانند) مهاجرت می‌کنند. این پلاسماسل‌های با طول عمر زیاد به‌طور پیوسته آنتی‌بادی‌هایی را ترشح می‌کنند که هرگاه یک میکروب با آن آنتی‌بادی‌ها مورد شناسایی قرار گیرد، موجب فراهم آمدن محافظت فوری می‌گردد.
- ***بعضی از نسل‌های سلول‌های B فعال‌شده ممکن است با یک حالت وابسته به T به سلول‌های خاطره تمایز یابند.*** این سلول‌های T خاطره در یک حالت استراحت و بدون ترشح آنتی‌بادی به‌مدت چندین سال زنده می‌مانند، اما در پی برخوردبا یک آنتی‌ژن پاسخ‌های سریعی را برقرار می‌کنند.
- ***تعویض ایروتایپ (کلاس) و بلوغ میل پیوندی به‌طور معمول در پاسخ‌های ایمنی هومورال وابسته به سلول T کمکی دیده می‌شوند.*** هر دو فرآیند نام برده، ناشی از تحریک سلول‌های B با سلول‌های T کمکی به‌وجود می‌آیند. پیام‌های سلول T موجب هدایت تعویض ایزوتایپ و بلوغ میل پیوندی می‌شود و سازوکارهای مولکولی و اهمیت کاربردی آن‌ها در همین فصل به‌زودی شرح داده خواهند شد.
- ***پاسخ‌های اولیه و ثانویه به آنتی‌ژن‌های پروتئینی از نظر کیفی و کمی متمایز از هم می‌باشند*** (شکل ۲-۱۲). پاسخ‌های اولیه حاصل فعال‌شدن آن‌دسته از سلول‌های B مبتدی می‌باشند که پیش‌تر تحریک نشده‌اند، اما پاسخ‌های ثانویه به‌واسطه تحریک کلون‌های گسترش یافته سلول‌های B خاطره ایجاد می‌شوند. بنابراین پاسخ ثانویه سریع‌تر از پاسخ اولیه ایجاد می‌گردد و مقادیر زیادی آنتی‌بادی نیز در پاسخ ثانویه تولید می‌شود. تعویض ایزوتایپ زنجیره سنگین و بلوغ میل پیوندی نیز در اثر برخورد پی‌درپی با آنتی‌ژن‌های پروتئینی افزایش می‌یابند.
- ***زیرگروه‌های مختلف سلول‌های B به‌طور ترجیحی به انواع متفاوت آنتی‌ژن‌ها پاسخ می‌دهند*** (شکل ۳-۱۲). سلول‌های B فولیکولی در اعضای لنفوئید محیطی در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، آنتی‌بادی تولید می‌نمایند که این امر با همکاری سلول‌های T کمکی صورت می‌گیرد. سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای در طحال و دیگر بافت‌های لنفوئید آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی مانند پلی‌ساکاریدهای موجود در خون را شناسایی می‌کنند و سبب ایجاد پاسخ‌های آنتی‌بادی مستقل از سلول T می‌شوند. هم‌چنین سلول‌های B-1 بیش‌تر میانجی پاسخ‌های مستقل از سلول T در بافت‌های مخاطی و صفاق می‌باشند.

1. T-independent antigens



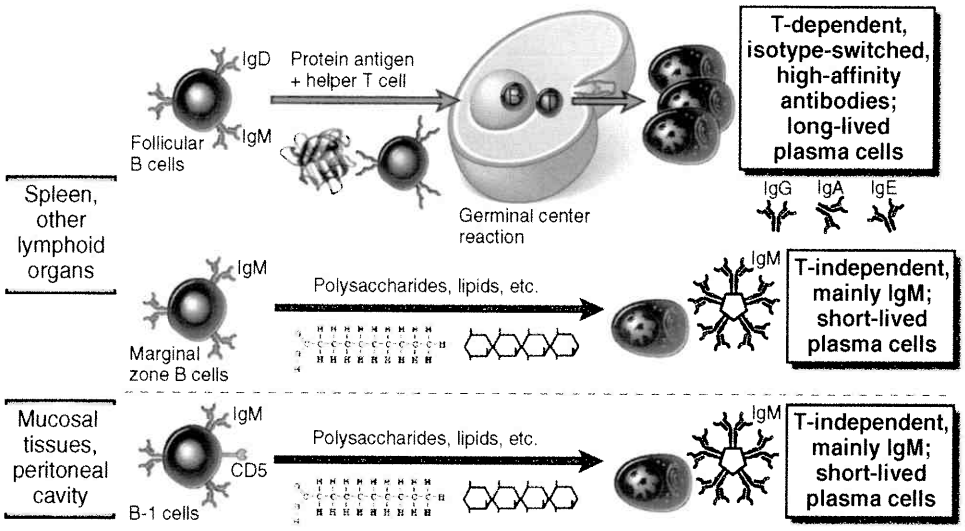
Feature	Primary response	Secondary response
Peak response	Smaller	Larger
Antibody isotype	Usually IgM > IgG	Relative increase in IgG and, under certain situations, in IgA or IgE
Antibody affinity	Lower average affinity, more variable	Higher average affinity (affinity maturation)
Induced by	All immunogens	Mainly protein antigens

شکل ۲-۱۲. پاسخ‌های ایمنی هومورال اولیه و ثانویه. در یک پاسخ ایمنی اولیه، لنفوسیت‌های B مبتدی با آنتی‌ژن تحریک شده و فعال می‌گردند. سپس این سلولها با سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند و آنتی‌بادی اختصاصی بر ضد آنتی‌ژن تولید می‌نماید. پاسخ ایمنی ثانویه متعاقب شناسایی مجدد همان آنتی‌ژن و تحریک سلول‌های B خاطره ایجاد می‌شود که منجر به تکثیر و تمایز سریع سلول‌ها و تولید مقادیر بیش‌تر آنتی‌بادی اختصای نسبت به پاسخ اولیه می‌گردد. مشخصات اصلی پاسخ‌های اولیه و ثانویه در جدول فهرست شده‌اند. این ویژگی‌ها به‌طور معمول در پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T بر ضد آنتی‌ژن‌های پروتئینی مشاهده می‌شود.

با این پیش‌زمینه، بحث را پیرامون فعال‌شدن سلول B پیش می‌بریم. در آغاز برهم‌کنش سلول B با آنتی‌ژن بیان می‌شود و سپس پیرامون نقش سلول‌های T کمکی در پاسخ‌های سلول B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی و سازوکارهای تعویض ایزوتایپ و بلوغ میل پیوندی بحث خواهیم کرد. سرانجام در انتهای فصل پاسخ‌های آنتی‌بادی مستقل از سلول T شرح داده می‌شوند.

شناسایی آنتی‌ژن و فعال‌شدن سلول B القایی با آنتی‌ژن

برای شروع پاسخ‌های آنتی‌بادی باید آنتی‌ژن‌ها برداشت شده و به نواحی سلول B اعضای لنفوئید بروند. آنتی‌ژن‌ها سپس همراه با دیگر پیام‌های ناشی از پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها یا با کمک همیار (ادجوانت) موجود در واکسن، فرآیند فعال‌شدن سلول B را به‌راه می‌اندازند.

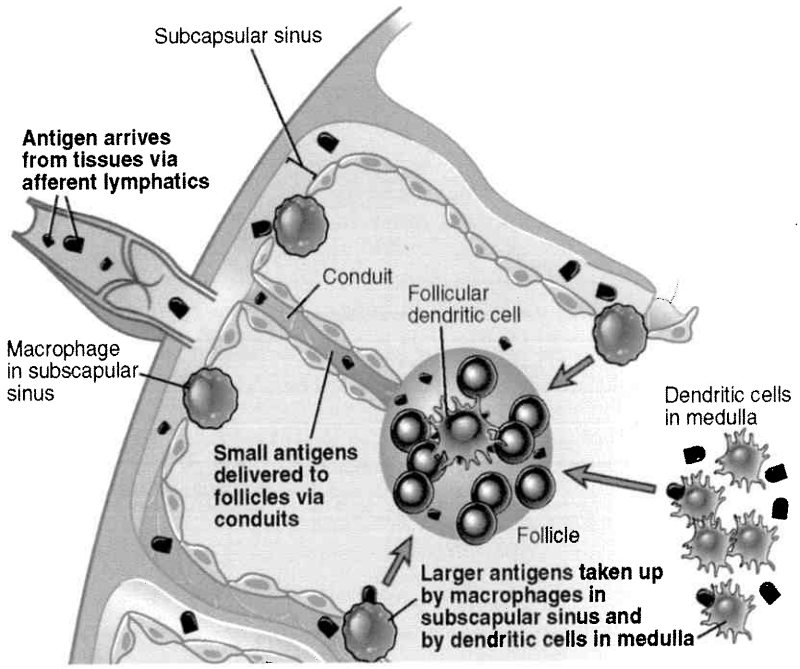


شکل ۳-۱۲. زیرگروه‌های جداگانه سلول B پاسخ‌های متفاوت آنتی‌بادی ایجاد می‌کنند. سلول‌های B فولیکولی، سلول‌های گردشی هستند که هنگام پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، کمک سلول‌های T را دریافت می‌کنند. بنابراین پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به T را آغاز خواهند کرد. این پاسخ‌ها موجب تشکیل مرکز زایا می‌شوند. در مراکز زایا تعویض کلاس و جهش سوماتیک در ژن آنتی‌بادی رخ می‌دهد. این امر سبب ایجاد پاسخ‌های آنتی‌بادی‌های اختصاصی با میل پیوندی زیاد می‌شود. پاسخ‌های غیروابسته به T بر ضد آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی مانند لیپیدها پلی ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک، اغلب با سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای طحال و سلول‌های B-1 در مخاط رخ می‌دهند. این تفاوت‌ها کارکردی بین زیرگروه‌های سلول B روندی مطلق نمی‌باشد.

وقایع اولیه در فعال‌شدن سلول B در ادامه تشریح خواهد شد. بیش‌تر لنفوسیت‌های B بالغ مبتدی سلول‌های B فولیکولی (گهگاه نیز سلول‌های B در حال گردش نامیده می‌شوند) می‌باشد که به‌طور پیوسته در خون گردش کرده و در جستجوی آنتی‌ژن از یک عضو لنفوئید ثانویه به عضو لنفوئید ثانویه بعدی مهاجرت می‌کنند. سلول‌های B فولیکولی به بافت‌های لنفوئید ثانویه (طحال، گره‌های لنفاوی و بافت‌های لنفوئید مخاطی) از راه رگ‌های جای گرفته در مناطق سلول T وارد می‌شوند و سپس به فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند (مناطق سلول B در این بافت‌ها). جابه‌جایی در فولیکول‌های لنفوئید به کمک کموکاین CXCL13 هدایت می‌گردد، که توسط سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDC) که اصلی‌ترین نوع سلول زمینه‌ای (استرومایی) در فولیکول می‌باشد و هم‌چنین از دیگر سلول‌های استرومایی ترشح می‌شود. CXCL13 به گیرنده کموکاین CXCR5 موجود در سطح سلول‌های B مبتدی در حال گردش متصل شده واین سلول‌ها را به درون فولیکول‌ها جذب می‌کند. هم‌چنان‌که بعدها شرح داده خواهد شد، این جفت‌شدن کموکاین گیرنده در طی پاسخ‌های ایمنی نیز دارای اهمیت است زیرا می‌تواند موجب فراخوانی یک زیرگروه از سلول‌های T فعال‌شده به فولیکول گردد.

آنتی‌ژن ممکن است در شکل‌های متفاوت و از مسیرهای مختلف به سلول‌های B مبتدی اپی‌تلیالی وارد شوند. آنتی‌ژن‌هایی که از سدهای اپی‌تلیال گذشته و هم‌چنین آنتی‌ژن‌های موجود در گردش خون از طریق چندین سازوکار به نواحی سلول‌های B آورده می‌شوند (شکل ۴-۱۲).

- بیش‌تر آنتی‌ژن‌ها را رگ‌های لنفاوی آوران از جایگاه‌های بافتی به گره‌های لنفی می‌آورند و از آن‌جا



شکل ۴-۱۲. مسیرهای تحویل آنتی‌ژن به سلول‌های B فولیکولی. آنتی‌ژن‌ها اغلب از طریق رگ‌های لنفاوی آوران به سلول‌های B در فولیکول‌ها تحویل داده می‌شوند که به سینوس زیرکپسول گره لنفاوی تخلیه می‌شوند. آنتی‌ژن‌های کوچک احتمال دارد از طریق مجرا وارد فولیکول شوند. آنتی‌ژن‌های بزرگ‌تر توسط ماکروفاژهای سینوس زیرکپسول را برداشت کرده و به فولیکول‌ها تحویل می‌دهند یا به‌طور مستقیم با سلول‌های دندریتیک در مدولا برداشت شده و به ناحیه سلول T و یا فولیکول‌های حاوی سلول‌های B تحویل داده می‌شوند.

وارد سینوس زیرکپسولی گره شوند. آنتی‌ژن‌های محلول به‌طور معمول کمتر از ۷۰ کیلودالتون هستند. این آنتی‌ژن‌ها از راه مجاریی که بین سینوس زیرکپسولی و فولیکول‌ها قرار دارند به نواحی سلول‌های B رسیده و به‌طور مستقیم با سلول‌های اختصاصی B برهم‌کنش می‌دهند.

- ماکروفاژهای سینوس زیرکپسولی میکروب‌های بزرگ و مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی را برداشت نموده و آن‌ها را به فولیکول‌های درون سینوس تحویل می‌دهند.
- بسیاری از آنتی‌ژن‌های به نسبت بزرگ که از راه رگ‌های لنفاوی آوران وارد گره لنفی شده‌اند، با ماکروفاژهای زیرکپسولی برداشت نمی‌شوند و آن‌قدر بزرگ هستند که نمی‌توانند وارد مجرا شوند. این آنتی‌ژن‌ها در نواحی مرکزی (مدولا) توسط سلول‌های دندریتیک مقیم برداشت می‌شوند و به فولیکول‌ها، برای فعال‌کردن سلول‌های B منتقل می‌شوند.
- آنتی‌ژن‌های موجود در مجموعه ایمنی به گیرنده‌های کمپلمان (به‌ویژه گیرنده‌های کمپلمان نوع ۲ یا CR2) روی سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای متصل می‌شوند و این سلول‌ها می‌توانند مجموعه ایمنی حاوی آنتی‌ژن را به سلول‌های B فولیکولی منتقل نمایند.
- مجموعه‌های ایمنی ممکن است به CR2 سطح سلول‌های دندریتیک فولیکولی متصل شوند و به سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن عرضه شوند.
- عوامل بیماری‌زای موجود در خون احتمال دارد با سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید که در خون حضور دارند برداشت‌شده و سپس به طحال منتقل

می‌شوند تا به سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای تحویل داده شوند.
- آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی با ماکروفاژهای ناحیه حاشیه‌ای فولیکول‌های لنفوئید طحال برداشت شده و به سلول‌های B این ناحیه انتقال داده می‌شوند.

در همه این موارد، ***آنتی‌ژنی که به سلول‌های B عرضه می‌شود، به‌طور معمول به شکل طبیعی و دست‌نخورده است و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن آن را پردازش نمی‌کنند.*** البته این امر یکی از تفاوت‌های مهم بین انواع آنتی‌ژن بوده که با لنفوسیت‌های B و T شناسایی می‌شوند (بازگشت به فصل ۶).

فعال‌شدن سلول‌های B با آنتی‌ژن‌ها و دیگر پیام‌ها

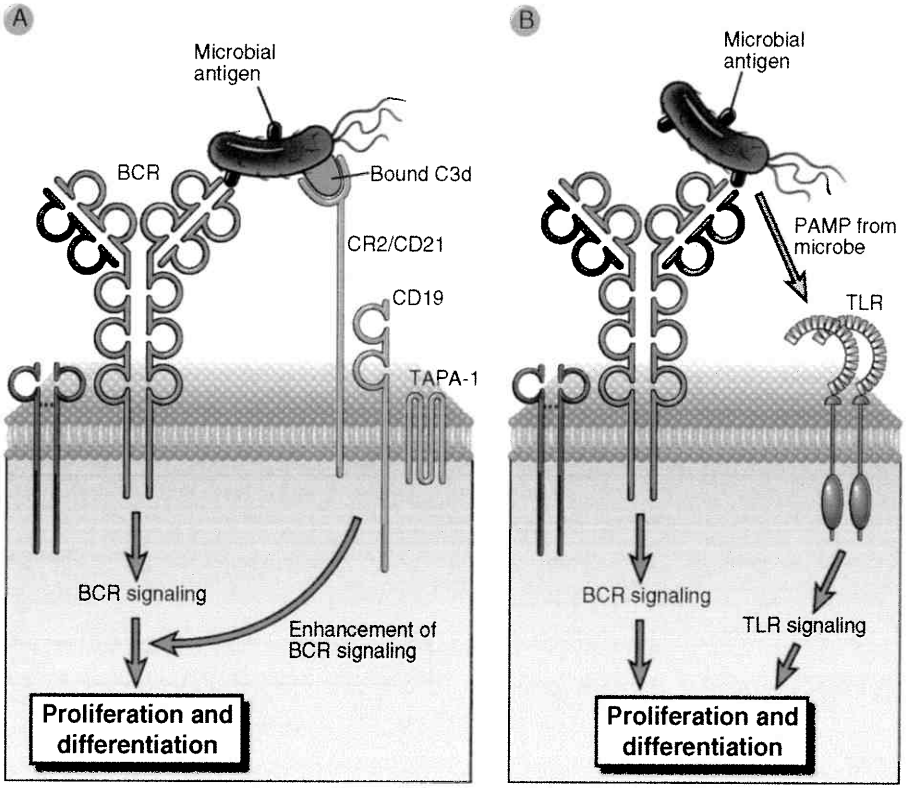
آنتی‌ژن و سایتوکاین‌ها نقش‌های مهمی در بقای سلول‌های B مبتدی بازی می‌کنند. سلول‌های B فولیکولی مبتدی به‌دست دوره‌های محدود تا زمانی که با آنتی‌ژن برخورد کنند، زنده می‌مانند (بازگشت به فصل ۲). بقای سلول B فولیکولی به پیام‌های منتقله از BCR و هم‌چنین پیام‌های رسیده از یک سایتوکاین از ابرخانواده عامل نکروزدهنده تومور (TNF) به نام BAFF (عامل فعال‌کننده سلول B از خانواده TNF که هم‌چنین به‌عنوان BLYS یا محرک لنفوسیت B شناخته می‌شود)، وابسته است. BAFF پیام‌های بلوغ و بقا را از راه گیرنده BAFF، منتقل می‌کند. BAFF و یک لیگاند مرتبط با آن به نام APRIL می‌توانند دو گیرنده دیگر به نام‌های TACI و BCMA را فعال کنند که در مراحل بعدی فعال‌شدن و تمایز سلول‌های B شرکت می‌کنند (بعدها شرح داده خواهد شد). این سایتوکاین‌ها به‌طور عمده از سلول‌های میلوئید موجود در فولیکول‌های لنفوئید و مغز استخوان، ساخته می‌شوند.

فعال‌شدن لنفوسیت‌های B اختصاصی آنتی‌ژن در پی اتصال آنتی‌ژن به مولکول‌های ایمونوگلوبولین (Ig) غشایی که با زنجیره‌های Igα و Igβ مرتبط هستند و مجموعه گیرنده آنتی‌ژن سلول‌های B بالغ را تشکیل می‌دهند، آغاز می‌شود. گیرنده آنتی‌ژن لنفوسیت B (که در فصل هفتم توضیح داده شده است) دو نقش کلیدی در فعال‌شدن سلول B دارد. نخست این‌که، اتصال آنتی‌ژن به گیرنده پیام‌های بیوشیمیایی را به سلول‌های B ارسال می‌کند که سبب آغاز فعال‌شدن این سلول‌ها می‌گردد (بازگشت به فصل ۷). دوم آن‌که، گیرنده به آنتی‌ژن متصل گردیده و آن را به درون وزیکول‌های اندوزومی می‌کشد. اگر آنتی‌ژن پروتئینی باشد، پردازش می‌شود و به‌صورت پپتیدهای آنتی‌ژنی بر سطح سلول B برای شناسایی شدن با سلول‌های T کمکی عرضه می‌گردد. این فعالیت عرضه کنندگی آنتی‌ژن با سلول‌های B در ادامه در بحث فعال‌شدن سلول وابسته به T بیان خواهد شد.

اگرچه شناسایی آنتی‌ژن موجب آغاز پاسخ‌های سلول B می‌شود اما به‌طور معمول این رویداد نمی‌تواند سبب تحریک تکثیر و تمایز سلول‌های B به اندازه کافی گردد. برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی کامل محرک‌های دیگر با گیرنده سلول B (BCR) همکاری می‌نمایند که شامل پروتئین‌های کمپلمان، گیرنده‌های شناسایی الگو و در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی، سلول‌های T کمکی می‌باشند (در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند).

فعال شدن سلول B با گیرنده‌کمکی CR2 (CD21) بر سطح سلول B تسهیل می‌شود. این گیرنده‌کمکی قطعات کمپلمانی را که به‌طور کووالان به آنتی‌ژن متصل شده‌اند و یا بخشی از مجموعه ایمنی هستند را شناسایی می‌کند (شکل ۵A-۱۲). فعال‌شدن کمپلمان یا میکروب‌ها و در فقدان آنتی‌بادی، طی مسیرهای آلترناتیو و لکتین صورت می‌گیرد و در حضور آنتی‌بادی‌ها کمپلمان از مسیر کلاسیک فعال می‌شود (بازگشت به فصل‌های ۴ و ۱۳). در همه این روندها قطعاتی از کمپلمان تولید می‌شوند که به میکروب‌ها متصل می‌شوند. یکی از این قطعات کمپلمان C3d است. گیرنده نوع ۲ کمپلمان یا CR2 (هم‌چنین CD21 نیز خوانده می‌شود) این قطعه را شناسایی می‌کند. این قطعه پیام حاصل از گیرنده آنتی‌ژن سلول B (BCR) را افزایش می‌دهد و در نقش گیرنده کمکی برای سلول B عمل می‌کند (بازگشت به فصل ۷). بعضی پلی‌ساکاریدهای غیرمیکروبی، کمپلمان را از مسیر آلترناتیو یا لکتین فعال می‌کنند و به این دلیل چنین آنتی‌ژن‌هایی قادر به تولید پاسخ‌های آنتی‌بادی در فقدان کمک سلول T می‌باشند.

فرآورده‌های میکروبی به گیرنده‌های شبه Toll

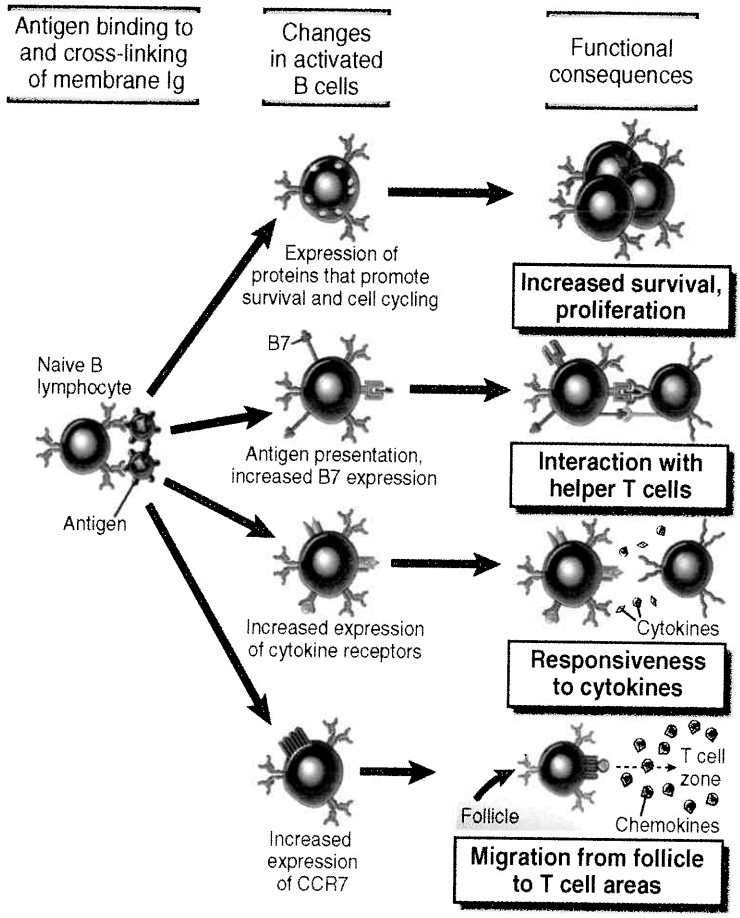


شکل ۵-۱۲. نقش CR2 و TLR ها در فعال شدن سلول B. آنتی‌ژن پوشیده شده با کمپلمان می‌تواند به‌طور هم‌زمان به مولکول‌های BCR و CR2 متصل شود. این امر منجر به افزایش فعال شدن سلول‌های B در پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها می‌شود (A). هم‌چنین مولکول‌های PAMP (الگوهای مولکولی وابسته به عامل بیماری‌زا نامیده می‌شوند) از میکروب قادرند به‌طور هم‌زمان به TLR سطح سلول‌های B متصل شوند و آن‌ها را فعال کنند (B).

(TLR) بر سطح سلول‌های B اتصال یافته و بدین ترتیب روند فعال‌شدن سلول B را تقویت می‌نمایند (بازگشت به شکل ۵B-۱۲). سلول‌های B انسانی چندین TLR را بارز می‌سازند که شامل TLR5 که فلاژلین باکتریایی را شناسایی می‌کند، TLR7 اندوزومی که RNA تک‌رشته‌ای را مورد شناسایی قرار می‌دهد و TLR9 که اختصاص به DNA غنی از CpG غیرمتیله در اندوزوم‌های B موشی (و نه سلول‌های انسانی) هم‌چنین TLR4 را بر سطح خود بارز می‌نند. این گیرنده‌های شناسایی الگو به‌طور مستقیم سلول‌های B را فعال می‌نمایند. افزون بر این، فعال‌شدن سلول‌های میلوئیدی از راه گیرنده‌های شناسایی الگو، به نوبه خود می‌تواند به‌طور غیرمستقیم از دو راه موجب پیشبرد روند فعال‌شدن سلول‌های B شود. سلول‌های دندریتیکی که از راه TLR ها فعال شده‌اند. در فعال‌سازی سلولهای T کمکی نقش دارند که سلول‌های B را در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی تحریک می‌کنند. سلول‌های میلوئید که با TLR ها فعال می‌شوند. احتمال دارد APRIL و BAFF را ترشح کنند. سایتوکاین‌های مزبور می‌توانند پاسخ‌های سلول B مستقل از سلول T را القا نمایند.

پاسخ‌های کاربردی سلول‌های B به آنتی‌ژن‌ها

وقایع سلولی جداگانه‌ای در پی اتصال متقاطع مجموعه BCR با انواع مختلف آنتی‌ژن‌ها القا می‌شوند:



شکل ۶-۱۲. پاسخ‌های کاربردی القاشده در اثر اتصال متقاطع مجموعه BCR. اتصال متقاطع گیرنده آنتی‌ژنی سلول B با آنتی‌ژن چندین پاسخ سلولی را القا می‌کند که شامل تکثیر، بروز مولکول‌های سطحی جدید مانند کمک محرک‌ها، گیرنده‌های سایتوکاین‌ها و تغییر مهاجرت سلول‌های گره لنفی در اثر بروز CCR7 می‌باشد.

آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی آغازگر تکثیر و تمایز سلول B بوده و آنتی‌ژن‌های پروتئینی، سلول‌های B را برای برهم‌کنش‌های بعدی با سلول‌های T کمکی آماده می‌کنند. اتصال متقاطع گیرنده آنتی‌ژن با برخی از آنتی‌ژن‌ها چندین تغییر مهم را در سلول‌های B ایجاد می‌نماید (شکل ۶-۱۲). در پاسخ به آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی سلول‌های در حال استراحت پیشین به مرحله G1 چرخه سلول وارد می‌شوند که این امر همراه با افزایش اندازه سلول مقدار RNA سیتوپلاسمی و بیوسنتز اندامک‌هایی مانند ریبوزوم است. بعضی سلول‌های B فعال‌شده به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با عمر کوتاه تمایز می‌یابند. بقای سلول‌های B تحریک شده به‌دنبال تولید پروتئین‌های ضدآپوپتوز مختلف، به‌خصوص Bcl-2 افزایش می‌یابد (بازگشت به شکل ۸-۱۵). در سلول‌های B فعال‌شده بروز مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) کلاس II و محرک‌های کمکی B7، افزایش می‌یابند؛ زیرا سلول‌های B تحریک‌شده با آنتی‌ژن نسبت به سلول‌های B مبتدی، فعال‌کننده‌های کارآمدتری برای لنفوسیت‌های T کمکی محسوب می‌شوند. هم‌چنین بروز گیرنده‌های چندین سایتوکاین منشأ گرفته از سلول T نیز افزایش

مـی‌یابد. افـزایش بـروز ایـن گـیرنده‌ها لنـفوسیت‌های B اختصاصی آنتی‌ژن را قادر می‌سازد تـا بـه سـایتوکاین‌های سلول T پاسخ دهند. هـمزمان بـا آن، سـلول‌های B بـروز گیرنده‌های کموکاینی خود را نیز تـغییر مـی‌دهند کـه ایـن امر آنها را قادر می‌سازد تا به بیورن از فـولیکول‌ها حـرکت کنند.

اهمیت انتقال پیام از مجموعه BCR بـرای پـاسخ‌های بـعدی سـلول‌ها احـتمال دارد بـراسـاس مـاهیت آنـتی‌ژن مـتفاوت بـاشد. بـیش‌تر آنـتی‌ژن‌های مسـتقل از T نـظیر پلی‌ساکاریدها، چندین اپی‌توپ یکسان دارند که بر سـطح مـولکول یـا سـطح سـلول عـرضه مـی‌شوند. بـنابرایـن آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی به‌طور کـارآمـدی مـوجب اتـصال متقاطع گیرنده‌های آنتی‌ژن سلول B مـی‌گردند و پـاسخ‌ها، حتی اگر آنتی‌ژن‌ها با سلول‌های T کمکی شناسایی نگردد، آغاز می‌شوند. در مقابل، بسیاری از آنتی‌ژن‌های پـروتئینی کروی طبیعی، فقط یک رونوشت از هر اپی‌توپ در مولکول دارند. بنابرایـن، چـنین آنـتی‌ژن‌های پـروتئینی نـمی‌توانـند به‌طور هم‌زمان به چندین مولکول ایمونوگلوبولین متصل و باعث اتصال متقاطع آن‌ها شوند. از این رو، تـوانـایی ایـن نوع آنتی‌ژن‌ها بـرای فـعال‌سازی BCR مـحدود مـی‌باشد. بنابراین آنتی‌ژن‌های مزبور پیام‌های تکثیر و تمایز سلول‌های B را القا نمی‌کنند. به‌هرحال آن‌ها برای تأثیر بر بقا و القـای بـروز تـغییرات در گـیرنده کـموکاین و تـقویت انـدوسیتوز آنتی‌ژن، مناسب می‌باشند. بـرخـی آنـتی‌ژن‌های پـروتئینی مـمکن است بـه‌صورت ردیـف‌هایی از آنـتی‌ژن‌های چـند ظرفیتی در سطح میکروب‌ها یا سلول‌ها به نمایش در آمده یا ممکن است به علت گردهم آمدن به‌صورت چندظرفیتی در آیند.

آنتی‌ژن‌های پروتئینی به کمک BCR بـه درون سـلول کشیده و پردازش شده و بـه شکـل پـپتیدهای مـتصل بـه مولکول MHC به سلول‌های T کمکی عرضه می‌شوند.

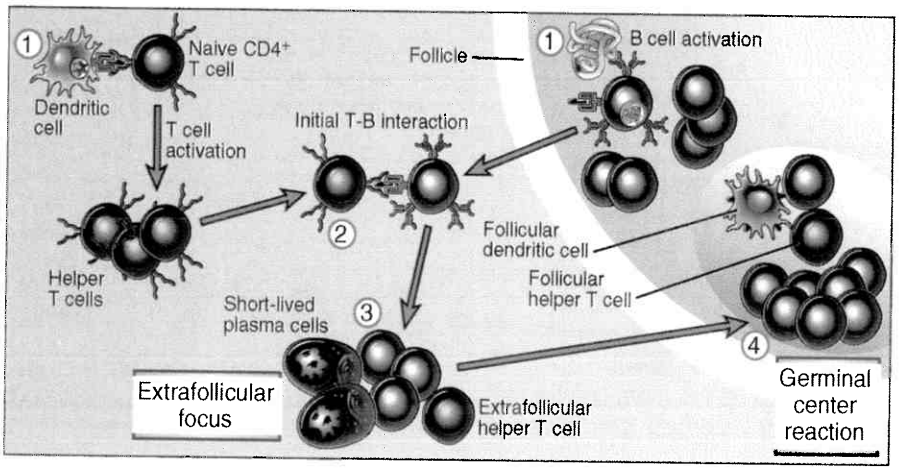
پس از ایـن‌که سـلول‌های B اخـتصاصی، آنـتی‌ژن را شناسایی کردند مراحل بعدی پاسخ‌های ایمنی هومورال در پاسخ‌های وابسته به سلول T و مستقل از سلول T بسیار متفاوت است. در ادامه، فعال‌شدن سلول‌های B در حضور آنتی‌ژن‌های پروتئینی و سلوهای T کمکی تشریح خواهـد شد.

پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T کمکی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی

نقش کمکی (یاوری) لنفوسیت‌های T در پاسخ‌های ایمنی با آزمـایش‌هایی کـه در اواخـر دهـه ۱۹۶۰ انـجام گـرفت. مشخص شد این آزمایش‌ها نشان دادند که پاسخ آنتی‌بادی به همکاری دو جمعیت جداگانه سلولی که بعدها مشخص شدند کـه بـاید سـلول‌های B و T بـاشند، نـیاز دارد. ایـن پژوهش‌ها تجربی کلاسیک نـخستین بـرهم‌کنش‌های مـهم بین دو جمعیت سلولی که به‌طور کامل متمایز هستند را در سیستم ایمنی نشان دادند. اثبات این که بیش‌تر سلول‌های T کـمکی $CD4^+$ $CD8^+$ هسـتند و پـپتیدهای آنـتی‌ژنی عرضه‌شده همراه مولکول‌های MHC کلاس II را شناسایی مـی‌نمایند، سـال‌ها بـه‌طول انـجامید. یکـی از مـهم‌ترین دستاوردهای ایـمنی‌شناسی روشـن سـاختن سـازوکارهای برهم‌کنش سلول B و سلول T کمکی در ایجاد پـاسخ‌های آنتی‌بادی می‌باشد.

ترتیب وقایع در طی پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T

آنتی‌ژن‌های پـروتئینی را در اعـضای لنـفوئید مـحیطی لنفوسیت‌های B و T اخـتصاصی شـناسایی مـی‌کنند و جمعیت‌های سلولی فعال‌شده در این اعضا برای آغـاز پاسخ‌های ایمنی هومورال به‌کنار یکدیگر می‌آیند (شکل ۷-۱۲). بـــرهم‌کنش بـــین ســـلول‌های T کـمکی و لنفوسیت‌های B به‌دنبال شـناسایی آنـتی‌ژن‌های پـروتئینی آغاز مـی‌کرد و پس از آن سـلسله رویـدادهـای دقـیقی رخ می‌دهند. سلول‌های T $CD4^+$ مبتدی در نواحی سلول‌های T به کمک آنتی‌ژن عرضه‌شده از سـلول دنـدریتیک فـعال می‌شود (به شکل پپتیدهای پردازش‌شده) و به سلول‌های T کـمکی تـمایز مـی‌یابند. سـلول‌های B مـبتدی نـیز در فولیکول‌ها به کمک همان آنتی‌ژن (به حالت فضایی ذاتـی خود) منتقل شده به فولیکول‌ها، فعال می‌شوند. سلول‌های T کمکی و B فعال‌شده به‌سوی یکدیگر مهاجرت کرده و در لبه فولیکول‌ها با هم واکنش می‌دهند کـه در ایـن جـایگاه نخستین پاسخ آنتی‌بادی شکل می‌گیرد. بعضی از سلول‌های T به فولیکول باز می‌گردند تا مراکز زایا را شکل دهند که در این‌جا پـاسخ‌های آنـتی‌بادی بـا اخـتصاصیت بـیش‌تر القـا



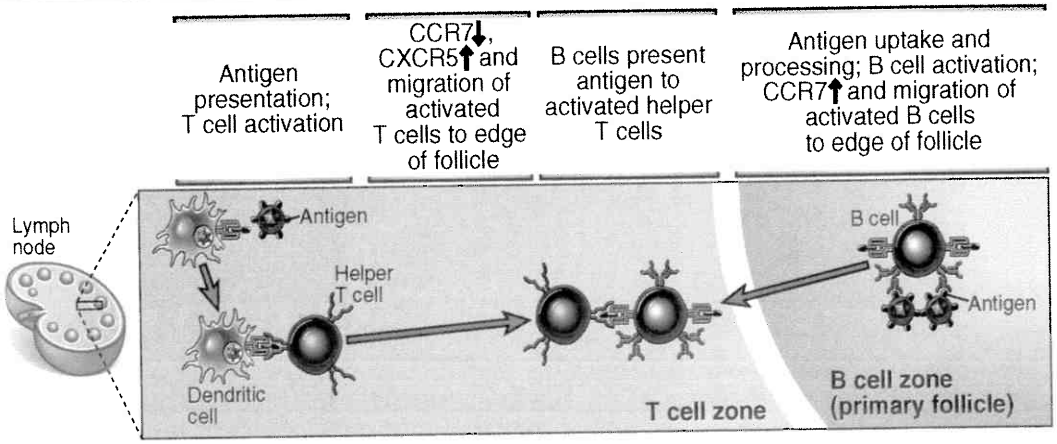
شکل ۷-۱۲. توالی وقایع در پاسخ‌های ایمنی هومورال به آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T. پاسخ‌های ایمنی به دنبال شناسایی آنتی‌ژن‌ها با واسطه سلول‌های B و سلول‌های T کمکی آغاز می‌گردند. لنفوسیت‌های فعال‌شده به‌سوی یکدیگر مهاجرت نموده و برهم‌کنش می‌دهند. نتیجه این رویداد تکثیر و تمایز سلول‌های B است. تحریک دوباره سلول‌های B با سلول‌های T در نواحی خارج فولیکولی موجب تعویض ایزوتایپ اولیه و تولید پلاسماسل‌های با طول عمر کوتاه می‌شود. وقایع نهایی در مراکز زایا رخ می‌دهد که شامل جهش سوماتیک و انتخاب سلول‌های با میل پیوندی زیاد (بلوغ میل پیوندی) و هم‌چنین تعویض ایزوتایپ، ایجاد سلول‌های B خاطره و پلاسماسل‌های با طول عمر زیاد هستند.

می‌شوند. بعدها هر کدام از این مراحل را به جزئیات توصیف خواهیم کرد.

فعال‌شدن آغازین و مهاجرت سلول‌های T کمکی و سلول‌های B

فعال‌شدن سلول‌های B و T اختصاصی با همان آنتی‌ژن برای برهم‌کنش کارآمد آن‌ها ضروری است و آن‌ها را برای افزایش احتمال قرارگیری نزدیک هم سلول‌های B و T اختصاصی آنتی‌ژن، کنار هم می‌آورد (شکل ۸-۱۲). شمار سلول‌های B مبتدی یا سلول‌های T اختصاصی برای یک اپی‌توپ در یک آنتی‌ژن در حدود ۱ سلول در 10^5 تا 10^6 لنفوسیت است. سلول‌های B و T اختصاصی یکدیگر را می‌یابند و به‌طور فیزیکی با یکدیگر برهم‌کنش می‌دهند. این برهم‌کنش منجر به ایجاد پاسخ‌های قوی آنتی‌بادی می‌گردد. این امر با حرکت تنظیم شده سلول‌های در پی شناسایی آنتی‌ژن صورت می‌پذیرد. هم‌چنین این سلول‌ها بروز گیرنده کموکاینی CCR7 را کاهش و CXCR5 را افزایش می‌دهند. پیامد این امر ترک ناحیه سلول T و مهاجرت به‌سوی فولیکول می‌باشد. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، CXCL13 یعنی لیگاند CXCR5، از سلول‌های دندریتیک فولیکولی و دیگر سلول‌های (استرومال) فولیکولی تولید می‌شود و در مهاجرت سلول‌های T $CD4^+$ فعال‌شده به‌سوی فولیکول نقش دارد.

هم‌چنان‌که پیش‌تر گفته شد، CXCL13، لیگاند گیرنده CXCR5، از سلول‌های دندریتیک و دیگر سلول‌های استرومایی فولیکولی ترشح‌شده و سلول‌های T $CD4^+$ فعال‌شده را به‌سوی فولیکول‌ها جذب می‌کند. هم‌چنان‌که پیش‌تر نیز گفته شد، سلول‌های B با کاهش بروز سطحی گیرنده کموکاینی CXCR5 و افزایش بروز CCR7 به این آنتی‌ژن‌ها پاسخ می‌دهند. نتیجه سلول‌های B فعال‌شده به‌سوی ناحیه سلول T در راستای شیب غلظتی CCL19، CCL21 (لیگاندهای CCR7) مهاجرت می‌کنند. سلول‌های B فعال‌شده با آنتی‌ژن‌ها، CD69 را نیز بارز می‌کنند. این شاخص بروز سطحی گیرنده‌های اسفنگوزین ۱ فسفات را مهار می‌کند. این امر باعث گرفتارشدن سلول‌های B فعال‌شده در گره‌های لنفاوی می‌شود (بازگشت به فصل ۳).



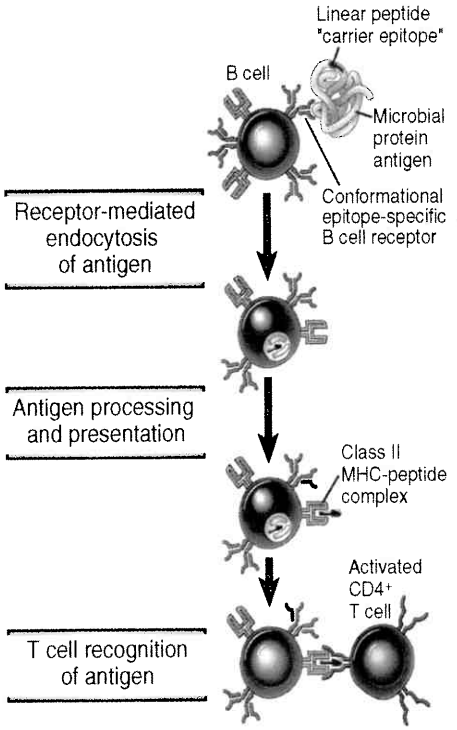
شکل ۸-۱۲. مهاجرت و برهم‌کنش سلول‌های B و سلول‌های T. سلول‌های B و T فعال‌شده با آنتی‌ژن با میانجی‌گری پیام‌های کموکاینی به‌سوی یکدیگر حرکت نموده و در کناره‌های فولیکول‌های اولیه، با هم تماس حاصل می‌نمایند.

نتیجه خالص این تغییرات آن است که لنفوسیت‌های T و B فعال‌شده به سمت یکدیگر کشیده می‌شوند.

آنتی‌ژن‌های پروتئینی توسط سلول‌های B اندوسیتوز شده و به شکل عرضه می‌شوند که بتوانند توسط سلول‌های T کمکی مورد شناسایی واقع شوند و این امر مرحله بعدی در فرآیند فعال‌شدن سلول B که وابسته به T می‌باشد را نشان می‌دهد.

عرضه آنتی‌ژن با سلول‌های B و اثر هاپتن ـ حامل

آنتی‌ژن‌های پروتئینی را که گیرنده‌های اختصاصی آنتی‌ژن سلول B شناسایی می‌کنند. اندوسیتوز شده و پردازش می‌شوند تا پپتیدهایی را ایجاد کنند که به مولکول‌های MHC کلاس II متصل‌شده و به سلول‌های $CD4^+$ T عرضه شوند (شکل ۹-۱۲). این مسیر MHC کلاس II عرضه آنتی‌ژن با جزئیات کامل در فصل ۶ شرح داده شد. پپتیدهایی که توسط سلول T کمکی عرضه می‌شوند، همان پپتیدهایی هستند که نخستین‌بار پیش‌سازهای سلول $CD4^+$ T را فعال کردند، یعنی درست هنگامی که سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن را در ناحیه سلول T عرضه می‌کردند. به‌دلیل این‌که BCR یک اپی‌توپ از پروتئین طبیعی را با میل پیوندی زیاد شناسایی می‌کند، بنابراین سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن (برای مثال در غلظت‌های بسیار پایین‌تر) بسیار کارآمدتر از سلول‌های غیراختصاصی به آنتی‌ژن متصل می‌شوند و آن را عرضه می‌نمایند. به این دلیل است که چرا یک سلول B اختصاصی برای یک آنتی‌ژن، نسبت به دیگر سلول‌ها به‌طور ترجیحی به آن آنتی‌ژن پاسخ می‌دهد. حداقل در اپی‌توپ از آنتی‌ژن پروتئینی که پاسخ‌های سلول B وابسته به T را ایجاد می‌کند، برای فعال‌شن سلول‌های B لازم است. یک اپی‌توپ سطحی روی پروتئین طبیعی که با کمک سلول B با ویژگی زیاد شناسایی می‌شود و اپی‌توپ دیگر که از پروتئین منشأ می‌گیرد، پپتید خطی داخل‌تر بوده و به مولکول‌های MHC کلاس II متصل است و با سلول‌های T کمکی شناسایی می‌شود. آنتی‌بادی‌هایی که در نهایت ترشح می‌شوند، اغلب اختصاصی شاخص‌های فضایی آنتی‌ژن هستند، زیرا ایمونوگلوبولین (Ig) غشایی سطح سلول‌های B قابلیت اتصال به اپی‌توپ‌های فضایی پروتئین‌ها را داشته و سرانجام همان ایمونوگلوبولین از پلاسماسل‌های حاصل از تمایز سلول‌های B مزبور ترشح خواهد شد. این ویژگی شناسایی آنتی‌ژن به کمک سلول B، تعیین‌کننده اختصاصی بودن دقیق پاسخ آنتی‌بادی می‌باشد و مستقل از این امر است که سلول‌های T کمکی فقط اپی‌توپ‌های خطی پپتیدهای پردازش‌شده را شناسایی می‌نمایند. در حقیقت هر لنفوسیت B اختصاصی به یک پروتئین متصل‌شده و آن را اندوسیتوز می‌نماید و در ادامه چندین پپتید مختلف از آن آنتی‌ژن را متصل به مولکول‌های



شکل ۹-۱۲. عرضه آنتی‌ژن سلول B به سلول T کمکی. آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل به Ig غشایی اندوسیتوز شده و پردازش می‌شوند. سپس قطعات پپتیدی همراه با مولکول‌های MHC کلاس II عرضه می‌شوند. سلول‌های T که پیش‌تر با سلول‌های دندریتیک فعال شده‌اند. مجموعه پپتید MHC را در سطح سلول‌های B شناسایی می‌کنند و پاسخ‌های سلول B را تحریک می‌نمایند. سلول‌های B فعال‌شده، هم‌چنین محرک‌های کمکی (در شکل نشان داده نشده است) را نیز برای افزایش پاسخ‌های سلول‌های T بارز می‌کنند. در پاسخ‌های هاپتن ـ حامل، پروتئین به هاپتن (اپی‌توپ سلول B) متصل می‌شود و سلول B اختصاصی هاپتن را می‌بلعد. سپس آنتی‌ژن در سلول B پردازش شده و پپتید خطی (اپی‌توپ سلول T، به آن «شاخص حامل» نیز می‌گویند) با مولکول‌های MHC کلاس II به سلول‌های T کمکی فعال‌شده عرضه می‌شود.

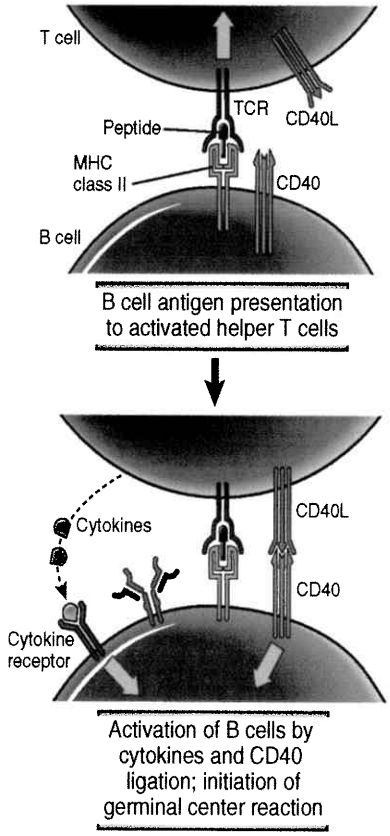
MHC کلاس II به سلول‌های T کمکی مختلف عرضه نماید. اما سرانجام پاسخ آنتی‌بادی، اختصاصی پروتئین طبیعی خواهد بود.

اصول بیان‌شده فوق پیرامون همکاری سلول T و B زمینه شناخت پدیده‌ای به نام اثر هاپتن ـ حامل بود. آنالیز پاسخ‌های آنتی‌بادی به کونژوگه‌های هاپتن ـ حامل یکی از نخستین دستاوردهایی بود که چگونگی نقش عرضه آنتی‌ژن با لنفوسیت‌های B را در تکامل پاسخ‌های ایمنی هومورال را نشان می‌داد. هاپتن‌ها، مانند دی نیتروفنل، مواد شیمیایی کوچکی هستند که می‌توانند به آنتی‌بادی‌های اختصاصی متصل شوند ولی به تنهایی ایمنی‌زا نیستند و پاسخ ایمنی را برنمی‌انگیزند. با این وجود اگر هاپتن‌ها به مولکول‌های پروتئینی، که در نقش حامل عمل می‌کنند، متصل شوند، کونژوگه هاپتن ـ حامل می‌تواند تولید آنتی بادی برضد هاپتن را تحریک کند. پاسخ‌های آنتی‌بادی ضد هاپتن به مجموعه هاپتن ـ پروتئین سه مشخصه اصلی دارد. نخست، چنین پاسخ‌هایی به هر دو سلول‌های B اختصاصی هاپتن و سلول‌های T کمکی اختصاص پروتئین (حامل) نیاز دارد. دوم آنکه، برای تحریک پاسخ به هاپتن و پروتئین‌های حامل، باید آن‌ها به‌طور فیزیکی به هم متصل بوده و جدا از هم تجویز نشوند. سوم این‌که، واکنش محدود به MHC کلاس II است یعنی لنفوسیت‌های T کمکی فقط با آن دسته از لنفوسیت‌های T همکاری می‌کنند که مولکول‌های MHC کلاس II آن‌ها با مولکول‌های MHC کلاس II بارزشده در سلول‌های دندریتیک طی فعال‌شدن اولیه سلول‌های T مبتدی یکسان باشد. همه این ویژگی‌ها پاسخ‌های آنتی‌بادی به کونژوگه‌های هاپتن ـ پروتئین می‌تواند با فعالیت‌های عرضه کنندگی آنتی‌ژن لنفوسیت B توضیح داده شود. لنفوسیت B اختصاصی هاپتن به شاخص‌هایش متصل می‌شود و سپس مجموعه هاپتن ـ حامل را به درون می‌کشند و پپتیدهای حاصل از حامل پروتئینی را به لنفوسیت‌های T کمکی اختصاصی حامل عرضه می‌کند (بازگشت به شکل ۹-۱۲). بنابراین دو نوع لنفوسیت با شناسایی شاخص‌های مختلف مربوط به آنتی‌ژن پیچیده با هم همکاری می‌کنند. هاپتن مسئول برداشت کارآمد حامل است و این، علت اتصال فیزیکی هاپتن و حامل است. پپتیدهای آنتی‌ژنی حاصل‌شده فقط زمانی که به همراه MHC کلاس II عرضه شوند قادر به فعال‌سازی لنفوسیت T خواهند بود، یعنی برهم‌کنش سلول B ـ سلول T محدود به MHC است.

ویژگی‌های پاسخ‌های هومورال برانگیخته‌شده بر ضد کونژوگه‌های هاپتن ـ حامل قابل تعمیم به همه آنتی‌ژن‌های پروتئینی می‌باشد. به‌طور معمول شاخص فضایی دست‌نخورده مورد شناسایی سلول‌های B قرار می‌گیرد (بنابراین مشابه هاپتن است) و شاخص دیگر در شکل پپتید خطی متصل به MHC کلاس II، را سلول‌های T شناسایی می‌کنند (و مشابه حاملی است که منبع پپتید می‌باشد). اثر هاپتن ـ حامل اساس گسترش واکسن‌های کونژوگه می‌باشد که در آن اپی‌توپ‌های کربوهیدراتی شناسایی شونده با سلول‌های B به پروتئین‌های شناسایی شونده با سلول های T متصل می‌شوند که در ادامه فصل بیان خواهند شد.

نقش برهم‌کنش CD40L-CD40 در فعال‌شدن سلول B وابسته به T

سلول‌های T کمکی فعال‌شده، مولکول سطحی به نام لیگاند CD40 (CD40L) را بروز می‌دهند که با گیرنده‌های خود CD40 بر سطح سلول‌های B تحریک‌شده با آنتی‌ژن، در محل تماس سلول B و T برهم‌کنش می‌دهد. این برهم‌کنش محرک تکثیر و تمایز اولیه سلول B در کانون‌های برون فولیکولی و هم‌چنین محرک تکثیر و تمایز بعدی آن در مراکز زایا نیز می‌باشد (شکل ۱۰-۱۲). به یاد دارید که مولکول CD40 عضوی از خانواده گیرنده TNF است (بازگشت به فصل ۱۰). لیگاند آن یعنی CD40L (CD154) پروتئین سه واحدی (تریمری) غشایی می‌باشد که از نظر ساختاری همسان TNF است. CD40 به‌طور ذاتی در سطح سلول‌های B بارز می‌شود در حالی که مولکول CD40L در سطح سلول‌های T کمکی پس از فعال‌شدن با آنتی‌ژن و کمک محرک‌ها بروز می‌یابد. هنگامی که سلول‌های T کمکی فعال‌شده به سلول‌های B عرضه‌کننده آنتی‌ژن متصل می‌شوند. مولکول CD40L با CD40 سطح سلول‌های B برهم‌کنش می‌دهد. اتصال CD40L به CD40 سبب تغییر ساختار فضایی مجموعه‌های سه واحدی (تریمری) CD40 می‌گردد و این امر خود موجب اتصال پروتئین‌های سیتوزولی به نام TRAF (عوامل مرتبط با گیرنده TNF) با دمین سیتوپلاسمی CD40 می‌شود. TRAF های اتصال‌یافته به CD40، آغازگر آبشارهای آنزیمی هستند که منجر به



شکل ۱۰-۱۲. سازوکارهای فعال‌شدن سلول‌های B با میانجی‌گری سلول T کمکی. سلول‌های T کمکی که با شناسایی آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده توسط سلول B فعال‌شده و CD40L را بروز می‌دهند که CD40 موجود در سطح سلول‌های B متصل‌شده و تکثیر و تمایز سلول‌های B را تحریک می‌کند. سایتوکاین‌های تولیدشده از سلول‌های T کمکی نیز، در پاسخ‌های سلول B مشارکت می‌کنند.

فعال‌شدن و انتقال عوامل هسته‌ای نظیر NF-κB و AP-1 به درون هسته می‌شوند. در مجموع این فعالیت‌ها منجر به تکثیر و افزایش سنتز آنتی‌بادی می‌شود. مسیرهای پیام‌رسانی مشابهی با گیرنده‌های TNF فعال می‌شوند (بازگشت به فصل ۷). القای عامل رونویسی با CD40 در شکل‌گیری بعدی مرکز زایا و بروز ژن رمزکننده دِآمیناز القایی با فعال‌شدن (AID) ـ آنزیمی ضروری برای جهش

سوماتیک و تعویض ایزوتایپ ـ نقش دارد که در ادامه شرح داده می‌شود. هم‌چنین در فعال‌شدن سلول دندریتیک و ماکروفاژ با میانجی‌گری سلول T، برهم‌کنش CD40L در سطح سلول‌های T با مولکول CD40 بر روی سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها نیز نقش دارد (بازگشت به فصل‌های ۶ و ۱۰).

جهش‌های ژن CD40L منجر به ایجاد بیماری به نام سندرم افزایش IgM وابسته به X می‌شود. این بیماری با اختلال در تولید آنتی‌بادی، تعویض ایزوتایپ، بلوغ میل پیوندی و تولید سلول B خاطره در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی و نیز نقص ایمنی سلولی مشخص می‌شود (بازگشت به فصل ۲۱). مشابه چنین ناهنجاری‌هایی در موش‌های حذف ژن شده فاقد ژن CD40 یا CD40L نیز مشاهده می‌شود. شایان توجه است که DNA ویروسی به نام اپشتین‌بار (EBV) که سلول‌های B انسان را آلوده می‌کند، موجب القای تکثیر این سلول‌ها می‌گردد. این حالت شاید حتی به نامیراشدن سلول‌ها و گسترش لنفوم منتهی شود. دنباله سیتوپلاسمی نوعی پروتئین تمایزدهنده EBV به نام LMP1 (پروتئین غشایی نهفته یک)[1] با مولکول‌های TRAF، که در دمین سیتوپلاسمی CD40 نیز وجود داشت، وابسته است. به‌نظر می‌آید LMP1 مسئول برانگیختن تکثیر سلول B است. بنابراین LMP1 این ویروس، همسان (هومولوگ) نوعی مولکول انتقال پیام فیزیولوژیک سلول B می‌باشد و به‌نظر می‌آید یکی از مسیرهای طبیعی فعال‌شدن لنفوسیت B را برای پیشبرد بقا و تکثیر سلول‌های B آلوده به ویروس انتخاب می‌نماید.

افزون بر CD40L غشای سلول‌های T کمکی که در فعال کردن سلول‌های B نقش دارند، سلول‌های T کمکی، سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که در پاسخ‌های سلول‌های B شرکت می‌کنند. معروف‌ترین نقش سایتوکاین‌های T در ایمنی هومورال تعویض ایزوتایپ آنتی‌بادی می‌باشد که پیش‌تر شرح داده شده است. چندین سایتوکاین در مراحل اولیه تکثیر و تمایز سلول‌های B نقش دارند، اما هنوز ضرورت آن‌ها برای این پاسخ‌ها مشخص نشده است.

پس از برهم‌کنش آغازین سلول‌های B با سلول‌های T کمکی در مرز بین فولیکول و ناحیه سلول T، فعال‌شدن بعدی سلول‌های B به کمک سلول‌های T کمکی می‌تواند در دو جایگاه گوناگون رخ دهد، یکی بیرون فولیکول‌ها در یک کانون خارج فولیکولی و دیگری در مراکز زایای فولیکول‌ها. ماهیت پاسخ سلول B در این جایگاه‌ها متفاوت است (جدول ۱-۱۲).

فعال شدن خارج فولیکولی سلول B

فعال‌شدن سلول B در کانون خارج فولیکولی یک پاسخ آنتی‌بادی اولیه به آنتی‌ژن‌ها را فراهم می‌آورد و تشکیل آهسته‌تر اما در عین حال کارآمدتر پاسخ مرکز زایا را سازماندهی می‌کند. کانون‌های خارج فولیکولی فعال‌شدن سلول‌های B که وابسته به T می‌باشند آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی پایین می‌سازند که می‌توانند در بدن گردش کرده و پخش شدن یک عفونت را محدود کنند. پاسخ خارج فولیکولی، هم‌چنین ایجاد سلول‌های T کمکی فولیکولی (T_{FH}) را یاری می‌کنند که به فولیکول‌ها مهاجرت کرده و برای شکل‌گیری مرکز زایا مورد نیاز می‌باشند. بعضی از سلول‌های B فعال‌شده با آنتی‌ژن نیز از کانون خارج فولیکولی به فولیکول باز می‌گردند، در شکل‌گیری مرکز زایا شرکت می‌کنند و دچار تغییراتی می‌شوند که نتیجه آن پاسخ آنتی‌بادی قوی‌تر و با طول عمر بیشتر می‌باشد. هر یک از چنین کانون‌هایی خارج فولیکولی در بخش‌های خارجی پوشش لنفاوی دور شریانچه‌ای (PALS) غنی از سلول T و یا بین ناحیه سلول T و پالپ قرمز قرار دارند. این مجموعه‌های سلولی را اغلب کانون‌های PALS[2] می‌گویند. کانون‌های وابسته به T مشابهی نیز در ناحیه مرکزی (مدولا) گره‌های لنفاوی مشاهده می‌شود. سلول‌های B که با CD40L مربوط به سلول‌های T کمکی در کانون‌های خارج فولیکولی، فعال شده‌اند، دچار تعویض ایزوتایپ محدود می‌شوند. سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی گردشی، به نام پلاسمابلاست، و پلاسماسل‌های بافتی که در کانون‌های خارج فولیکولی تولید می‌شوند، اغلب دارای طول عمر کوتاهی هستند و توانایی مهاجرت به جایگاه‌های دور مانند مغز استخوان را ندارند. مقدار اندک آنتی‌بادی که در این کانون‌ها تولید می‌شود در تشکیل مجموعه ایمنی

1. Latent membrane protein
2. PALS foci

جدول ۱-۱۲. پاسخ‌های سلول B در مرکز زایا و نواحی خارج فولیکولی

ویژگی	فولیکولی - مرکز زایا	خارج فولیکول
مکان	فولیکول‌های ثانویه	ناحیه مدولای گره‌هایهای لنفاوی و در اتصالات بین ناحیه سلول T و پالپ قرمز طحال
پیام‌های CD40	لازم است	لازم است
کمک سلول‌های T تخصص‌یافته	سلول‌های T_{FH} در مرکز زایا	سلول‌های T کمکی خارج فولیکولی
بیان AID	بله	بله
تعویض کلاس	بله	بله
هایپرموتاسیون سوماتیک	به میزان زیاد	به میزان کم
میل پیوندی آنتی‌بادی	زیاد	کم
سلول‌های B تمایزیافته نهایی	پلاسماسل‌های با طول عمر طولانی وسلول‌های خاطره	پلاسماسل‌های با طول عمر کوتاه (طول عمر تقریبی ۳ روز)
عوامل رونویسی سلول B	Bcl-6	Blimp-1

اختصارات: AID= سیتیدین دِآمیناز القائی در اثر فعال‌شدن؛ Bcl-6= لنفوم ۵ سلول B؛ Blimp-1= پروتئین‌بلوغ نوع ۱ القا شده با لنفوسیت B؛ IL-21R= گیرنده اینترلوکین ۲۱؛ MALT= بافت لنفوئید و بسته به مخاط؛ T_{FH}= سلول T کمکی فولیکولی

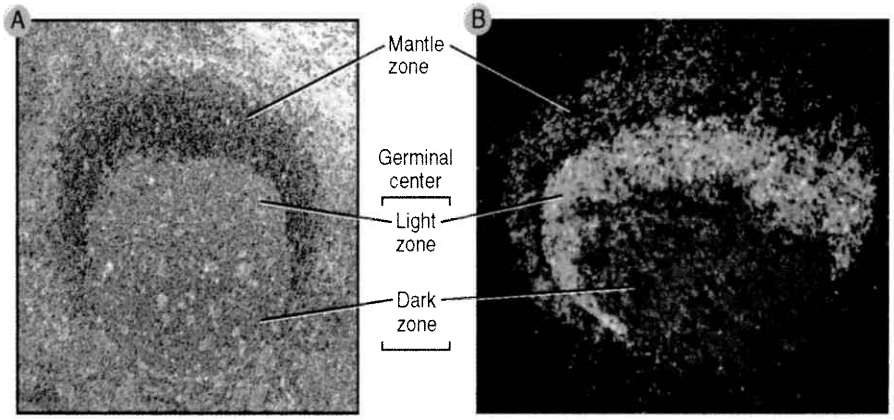
(حاوی آنتی‌ژن، آنتی‌بادی و شاید کمپلمان) که با سلول‌های دندریتیک فولیکولی در فولیکول‌های لنفاوی به دام می‌افتند، نقش دارند. سپس سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDC) کموکاین‌ها را آزاد می‌کنند، شاید در پاسخ به مجموعه‌های ایمنی که تعداد کمی از سلول‌های B فعال‌شده (شاید تنها یک یا دو) از کانون خارج فولیکولی به فولیکول می‌شود که موجب آغاز واکنش مرکز زایا می‌گردد.

واکنش مرکز زایا

رویدادهایی که مشخصه پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T کمکی می‌باشند، شامل بلوغ میل پیوندی، تعویض ایزوتایپ و تولید سلول‌های B خاطره و تمایز پلاسماسل با طول عمر طولانی به‌طور عمده در مراکز زایای فولیکول‌های لنفاوی روی می‌دهند. تکامل مراکز زایا و فرآیند پیچیده تنوع ژنتیکی سلول‌های B فعال‌شده و نیز بقای شایسته‌ترین سلول‌ها که در این جایگاه رخ می‌دهد را واکنش مرکز زایا می‌نامند.

نزدیک به ۴ تا ۷ روز پس از آغاز پاسخ وابسته به T سلول B، مراکز زایا شکل می‌گیرند. در این هنگام، تعدا کمی از سلول‌های B که در کانون‌های خارج فولیکولی فعال شده‌اند به فولیکول بازگشته و به سرعت تکثیر خود را شروع می‌کنند که ناحیه‌ای جداگانه را درون فولیکول شکل می‌دهند (شکل ۱۱-۱۲). این ناحیه توسط ریخت‌شناسان، مرکز زایا[1] نامیده شد، زیرا پیش از آن‌که اهمیت کاربردی آن شناخته شود، اعتقاد بر این بود که سلول‌های تازه‌ای در آنجا ساخته می‌شوند و هر مرکز زایایی که به‌طور کامل شکل گرفته، دارای سلول‌های است که از همان یک یا چند کلون سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن، مشتق شده‌اند. درون مرکز زایا یا یک ناحیه تاریک وجود دارد که بی‌شماری از سلول B در حال تکثیر با سرعت زیاد، در آن دیده می‌شود، مدت زمانی که طول می‌کشد تا این سلول‌های B در حال تکثیر در مرکز زایا (سنتروبلاست[2] نیز نامیده می‌شوند) دو برابر شوند، ۶ تا ۱۲ ساعت برآورد می‌شود که با این حساب طی ۵ روز از یک لنفوسیت منفرد، به تعداد ۵۰۰۰ نسل به‌وجود می‌آید. این نسل‌های سلول‌های B در حال تکثیر که در مراکز زایا وجود دارند، سلول‌های کوچکتری هستند (گهگاه سنتروسیت[3] خوانده می‌شوند که دچار تمایز و فرآیندهای گزینش در ناحیه روشن می‌شوند که به‌زودی

1. Germinal center
2. Centroblast
3. Centrocyte



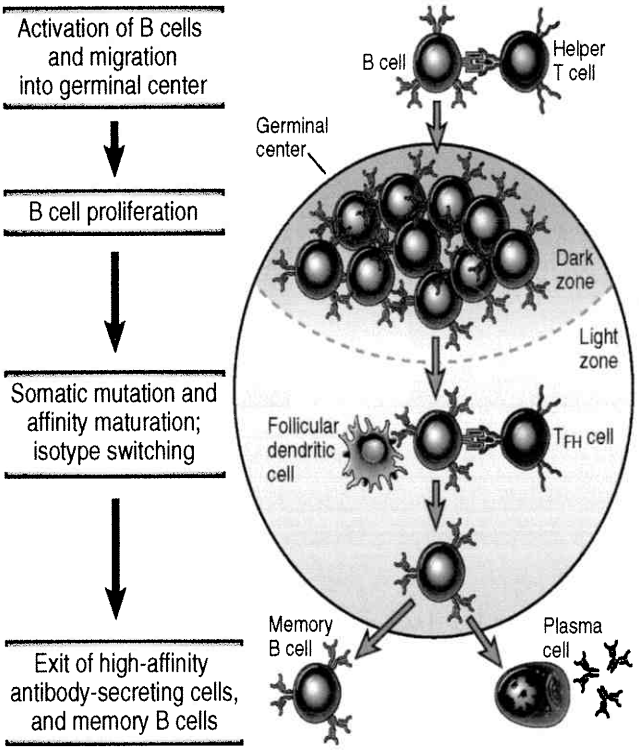
شکل ۱۱-۱۲. مراکز زایا در بافت‌های لنفوئید ثانویه. A. مرکز زایا در داخل فولیکول یک ناحیه قاعده‌ای تاریک و ناحیه روشن مجاور آن دارد. ناحیه پوششی سرچشمه فولیکول می‌باشد که مرکز زایا در درون آن شکل گرفته است. **B.** اجزای سلولی مرکز زایا. فولیکول ثانویه با آنتی‌بادی ضد CD23 (سبزرنگ) رنگ‌آمیزی شده است. سلول‌های دندریتیک فولیکولی در ناحیه روشن مرکز زایا به‌صورت درخشان رنگ‌آمیزی شده‌اند و سلول‌های B مبتدی در ناحیه پوششی به‌صورت کم‌رنگ، رنگ گرفته‌اند. Anti-ki67 (قرمز رنگ) که سلول‌های در حال تکثیر را شناسایی می‌کند، بلاست‌های سلول B فعال از نظر تقسیم میتوز را در ناحیه تاریک مرکز زایا رنگ‌آمیزی نموده است.

شرح داده خواهد شد). سلول‌های B در مراکز زایا یک عامل سرکوب‌کننده رونویسی به نام Bcl-6 (ژن ۶ لنفومای سلول B) را بروز می‌دهند که نقش آن را بعدها، هنگامی که تنظیم رونویسی تعیین‌کننده سرنوشت سلول B را شرح می‌دهیم، بیان خواهد شد.

ساختان فولیکول‌های لنفوئید و واکنش مراکز زایا درون فولیکول‌ها به حضور سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDC) بستگی دارد. سلول‌های دندریتیک فولیکولی فقط در فولیکول‌های لنفوئید یافت می‌شوند و گیرنده‌های کمپلمان (CR1، CR2 و CR3) و گیرنده‌های ناحیه Fc را در سطح خود بروز می‌دهند. همه این مولکول‌ها در گزینش لنفوسیت‌های B مرکز زایا درگیر هستند. سلول‌های دندریتیک فولیکولی مولکول‌های MHC کلاس II را در غشای خود بروز نمی‌دهند و منشأ آن‌ها از پیش‌تازهای مغز استخوان نیست. برخلاف نام آن‌ها، با سلول‌های دندریتیک عرضه‌کننده MHC کلاس II که آنتی‌ژن‌ها را در بافت‌ها گرفته و به اعضای لنفوئید منتقل می‌کنند که در آنجا پپتیدها را به لنفوسیت‌های T عرضه می‌کنند، فرق دارند. زوائد بلند سیتوپلاسمی سلول‌های دندریتیک فولیکولی یک شبکه توری مانند را شکل می‌دهد که مراکز زایا پیرامون آن‌ها شکل می‌گیرند.

واکنش مرکز زایا شامل مراحلی پی‌درپی است(شکل ۱۲-۱۲)، سلول‌های B در حال تکثیر، در ناحیه تاریک مرکز زایا گرد هم می‌آیند که نه سلول‌های FDC وجود دارند و نه سلول‌های T. آن نسل[1] از سلول‌های B کوچک که در حال تقسیم نیستند به نزدیکی ناحیه روشن مهاجرت می‌کنند که در آنجا با سلول‌های FDC فراوان و نیز سلول‌های T_{FH} در تماس نزدیک قرار می‌گیرند و در اینجا رویدادهای گزینش بعدی رخ می‌دهد. به حاشیه سلول‌های B مبتدی در فولیکول که گرداگرد مرکز زایا را فرا می‌گیرند، ناحیه حاشیه‌ای[2] می‌گویند. تشکیل مرکز زایا به CD40L روی سلول‌های T_{FH} وابسته است که با CD40 موجود در سطح سلول‌های B برهم‌کنش می‌دهد. این برهم‌کنش‌ها برای تکثیر سلول های‌B حیاتی می‌باشند که برای افزایش سلول‌های B درون مراکز زایا و نیز برای تعویض ایزوتایپ و بلوغ میل پیوندی مورد نیاز می‌باشد. تشکیل مراکز زایا در

1. Progeny
2. Mantle zone



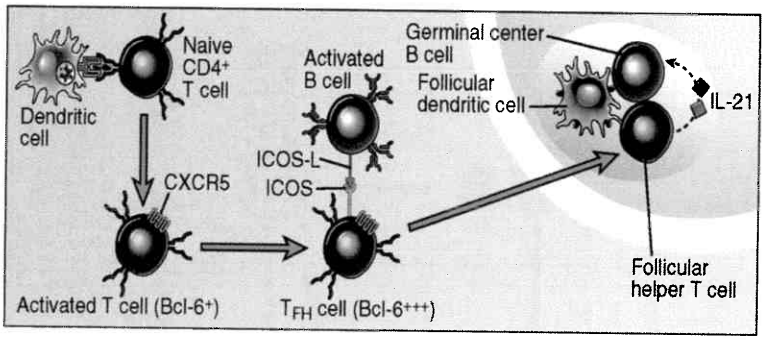
شکل ۱۲-۱۲. واکنش مرکز زایا در گره لنفی. سلول‌های B که با سلول‌های T کمکی در کناره فولیکول فعال شده‌اند به داخل فولیکول مهاجرت نموده و پس از تکثیر، ناحیه تاریک مرکز زایا را شکل می‌دهد. سلول‌های B مرکز زایا دچار تعویض ایزوتایپ وسیع می‌شوند. جهش‌های سوماتیک ژن‌های V ایمونوگلوبولین در این سلول‌های B رخ داده و سلول‌های مزبور به داخل ناحیه روشن مهاجرت می‌نمایند. در محل اخیر، آن‌ها با سلولهای دندریتیک فولیکولی عرضه‌کننده آنتی‌ژن و سلول‌های T_{FH} مواجه می‌شوند. سلول‌های B با بیش‌ترین میل پیوندی برای بقا انتخاب می‌شوند و سپس آن‌ها به سلول‌های B ترشح‌کننده آنتی‌بادی یا سلول‌های B خاطره تمایز می‌یابند. سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی از فولیکول خارج شده وبه‌صورت پلاسماسل‌های با طور عمر طولانی در مغز استخوان جایگیری می‌کنند و سلول‌های B خاطره وارد گردش می‌شوند.

انسان‌ها و موش‌های دارای نقص ژنتیکی در تکامل یا فعال‌شدن سلول T و جهش‌هایی که هم در CD40 و هم لیگاندش (که بیش‌تر توضیح داده شد) می‌باشند، دچار نقص است.

القای سلول‌های T کمکی فولیکولی (T_{FH})

طی ۴ تا ۷ روز پس از برخورد با آنتی‌ژن به سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن موجب می‌شوند که بعضی از سلول‌های T از پیش فعال‌شده به سلول‌های T کمکی فولیکولی (T_{FH}) تمایز می‌یابند که سطوح بالایی از گیرنده کموکاین CXCR5 را بروز می‌دهند و به‌دنبال CXCL13 به فولیکول‌های لنفوئید، کشانده می‌شوند. CXCL13 لیگاند CXCR5 بوده و نقش‌های مهمی در شکل‌گیری مرکز زایا و کارکرد آن بازی می‌کند.

سلول‌های T_{FH} افزون بر CXCR5، مولکول ICOS (کمک محرک القایی)، PD-1 (مرگ برنامه‌ریزی شده -۱)، سایتوکاین IL-21 و عامل رونویسی Bcl-6 را بروز می‌دهند. سلول‌های T_{FH} فنوتایپی دارند که آن‌ها را از سلول‌های T_H1، T_H2 و T_H17 (از دیگر زیرگروه‌های اجرایی سلول T) جدا می‌کند (بازگشت به فصل ۱۰).



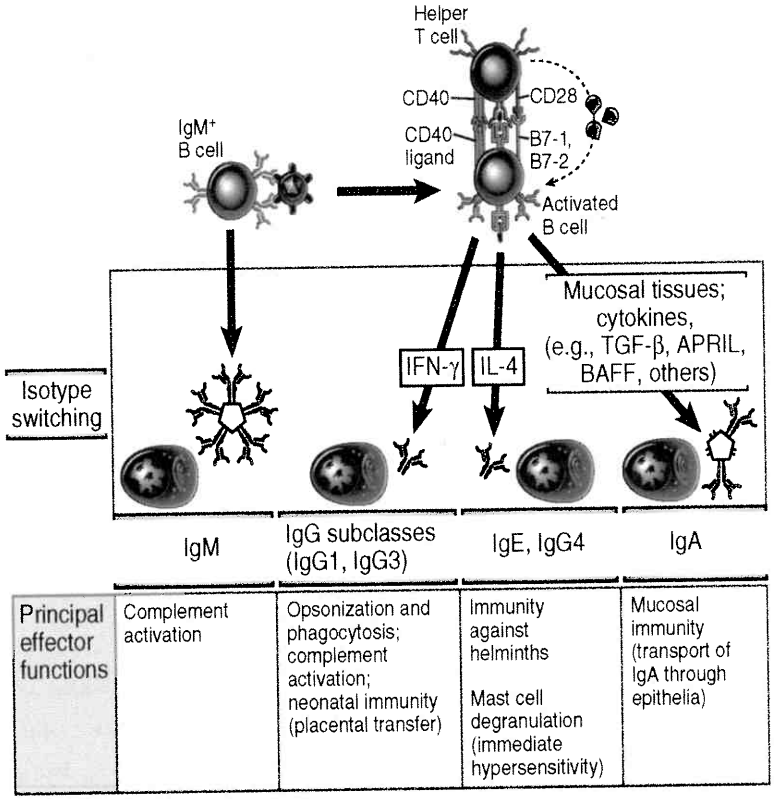
شکل ۱۳-۱۲. رویدادهای مولکولی در ایجاد سلول‌های T کمکی فولیکولی. ایجاد سلول‌های T_{FH} نیازمند فعال‌شدن چند مرحله‌ای سلول‌های T، نخست با سلول‌های دندریتیک و سپس سلول‌های B فعال‌شده می‌باشد. سلول‌های T_{FH} تمایز یافته به مراکز زایا مهاجرت کرده و در آنجا سلول‌های B را فعال می‌کنند.

تمایز سلول‌های T_{FH} از سلول‌های $CD4^+$ نیازمند دو مرحله است: فعال‌شدن آغازین با سلول‌های دندریتیک عرضه‌کننده آنتی‌ژن و فعال‌شدن بعدی به کمک سلول‌های B (شکل ۱۳-۱۲). انتخاب بین سرنوشت سلول‌های T_H1، T_H2 و T_H17 از یک‌سو و سرنوشت سلول‌های T_{FH} از سوی دیگر به‌طور مجزایی به قدرت برهم‌کنش آغازین بین پپتیدهای متصل به مجموعه‌های MHC کلاس II روی سلول دندریتیک و گیرنده سلول T روی سلول‌های T $CD4^+$ مبتدی بستگی دارد. فعال‌شدن قدرتمند TCR با سلول دندریتیک موجب القای بیان عامل مهارکننده رونویسی Bcl-6 و مقادیر اندک زنجیره آلفای (α) گیرنده اینترلوکین ـ ۲ (IL-2R) بر روی سلول‌های T $CD4^+$ می‌گردد. این بیان آغازین سطوح متوسط Bcl-6 در ترکیب با پیام‌رسانی ضعیف IL-2R مانع از به‌دست آوردن سرنوشت سلول‌های T_H1، T_H2 و T_H17 می‌شود. بعضی از این سلول‌های T فعال‌شده شروع به بروز CXCR5 می‌کنند. تمایز سلول‌های T_{FH} با فعال‌شدن سلول‌های T_{FH} نارس به کمک سلول‌های B فعال‌شده، کامل می‌گردد. تعدادی از مولکول‌های موجود بر سطح سلول‌های B و سلول‌های T کمکی شناخته شده‌اند که نقش‌های کلیدی در ایجاد سلول‌های T_{FH} بازی می‌کنند. کمک محرک ICOS که با خانواده CD28 مربوط است و بر روی سلول‌های T_{FH} بروز می‌یابد، برای واکنش مرکز زایا ضروری است. برهم‌کنش ICOS با لیگاند ICOS (ICOS-L) موجود بر روی سلول‌های B فعال‌شده موجب افزایش تمایز سلول‌های T به سلول‌های T_{FH} می‌شود.

برهم‌کنش‌های بین سلول‌های B فعال‌شده و سلول‌های T کمکی با اینتگرین‌ها و اعضایی از خانواده کمک محرک‌ها SLAM، میانجی‌گری می‌شوند. یک مولکول پیام‌رسانی که مربوط به این خانواده پروتئین‌های SLAM در سلول‌های T_{FH} می‌باشد، SAP نامیده می‌شود. پیام‌رسانی SAP بروز تنظیم‌کننده‌های رونویسی، به‌ویژه Bcl-6 را پایدار می‌کند که برای تکامل سلول‌های T_{FH} مورد نیاز می‌باشند. در بیماران مبتلا به سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X دچار جهش می‌شود که با نقایص در پاسخ‌های آنتی‌بادی و سلول T سایتوتوکسیک همراه می‌باشد (بازگشت به فصل ۲۱).

سایتوکاین شاخص سلول‌های T_{FH}، IL-21 می‌باشد. این سایتوکاین برای تکامل مرکز زایا و ایجاد پلاسماسل در واکنش مرکز زایا مورد نیاز می‌باشد. IL-21 ترشح شده از سلول‌های T_{FH}، رویدادهای گزینش سلول B در مرکز زایا و نیز تمایز سلول‌های B فعال‌شده به پلاسمابلاست‌ها را آسان‌تر می‌کند. افزون بر IL-21، سلول‌های T_{FH} دیگر سایتوکاین‌ها مانند IFN-γ یا IL-4 و به احتمال زیاد سطوح اندکی IL-17 را ترشح می‌کنند و تمام این سایتوکاین‌ها در تعرویض ایزوتایپ شرکت می‌کنند.

سلول‌های T_{FH} چندین نقش مهم در فعال‌سازی و تمایز سلول‌های B در واکنش مرکز زایا، بازی می‌کنند. این



شکل ۱۴-۱۲. تعویض ایزوتایپ زنجیره سنگین Ig. سلول‌های B فعال‌شده با پیام‌های (CD40L و سایتوکاین‌ها) حاصل از سلول T کمکی، دچار تعویض ایزوتایپ Ig به ایزوتایپ‌های مختلف می‌شوند. این ایزوتایپ Ig عملکردهای اجرایی متفاوتی دارند. نمونه‌های برگزیده از ایزوتایپ‌های تعویض شده در شکل نشان داده شده است. نقش IFN-γ در جهت‌دهی به وقایع تعویض ایزوتایپ اختصاصی فقط در جوندگان ثابت شده است.

نقش‌ها به چندین پیام بستگی دارند که عبارتند از ICOSL، CD40L و IL-21 که در ادامه با جزئیات بیش‌تر شرح داده می‌شوند.

تعویض ایزوتایپ (کلاس) زنجیره سنگین

در پاسخ‌های وابسته به T، بعضی از نسل‌های سلول‌های B فعال‌شده که IgM و IgD در غشای خود دارند، دچار تعویض ایزوتایپ (کلاس) زنجیره سنگین آنتی‌بادی می‌شوند. این عمل منجر به تغییر کلاس زنجیره سنگین و در نتیجه تولید آنتی‌بادی‌هایی با زنجیره‌های سنگین گاما (γ)، آلفا (α) و اپسیلون (ε) می‌شود (شکل ۱۴-۱۲). بعضی از تعویض‌های ایزوتایپ در سلول‌های B در کانون خارج فولیکولی به کمک سلول‌های T کمکی خارج فولیکولی هدایت‌شده و در مراکز زایا بیش‌تر توسط سلول‌های T_{FH} تحریک می‌شود. توانایی سلول‌های B برای تولید ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی، باعث انعطاف‌پذیری قابل توجهی در پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌شود. این امر با تولید آنتی‌بادی‌ها با فعالیت‌های اجرایی مختلف که در دفاع بر ضد انواع گوناگون عوامل عفونت‌زا را نقش دارند، محقق می‌شود. سلول‌های B ایزوتایپ آنتی‌بادی تولید خود را با تغییر در نواحی ثابت زنجیره‌های سنگین تغییر می‌دهند اما اختصاصیت آنتی‌بادی‌ها (که با نواحی متغیر مشخص می‌شود) بدون تغییر باقی می‌ماند. سازوکارهای مولکولی

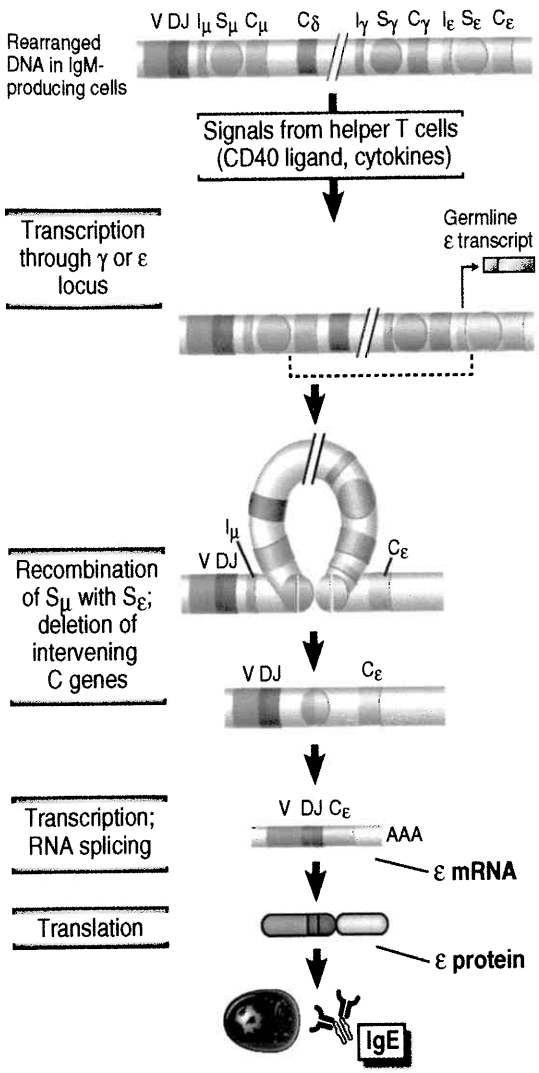
که باعث تغییر در نواحی ثابت زنجیره سنگین می‌شوند در زیر گفته خواهد شد.

تعویض ایزوتایپ در پاسخ به انواع گوناگون میکروب‌ها از راه سایتوکاین‌های سلول‌های T کمکی که با این میکروب‌ها فعال شده‌اند صورت می‌گیرد. IFN-γ سلول‌های B را برای تعویض ایزوتایپ آنتی‌بادی به IgG (در موش به بهترین شکل ثابت شده است) و IL-4 برای تعویض به IgE را تحریک می‌کند. در پاسخ به بسیاری از ویروس‌ها و باکتری‌های درون سلولی ساخت آنتی‌بادی‌های IgG القا می‌شد که از ورود میکروب‌ها به سلول‌های میزبان جلوگیری کرده و نیز بیگانه‌خواری را در سلول‌های بیگانه‌خوار تقویت می‌کند. ویروس‌ها و بسیاری از باکتری‌ها سلول‌های T کمکی از زیرگروه T_H1 را فعال می‌کنند که ساخت سایتوکاین IFN-γ و نیز به احتمال زیاد القای سلول T_{FH} را برای افزایش مقادیر IFN-γ، موجب می‌شوند. پاسخ هومورال به بسیاری از کرم‌های انگلی به‌طورعمده با آنتی‌بادی‌های IgE صورت می‌پذیرد که در حذف کرم‌ها با میانجی‌گری ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها شرکت دارد (بازگشت به فصل‌های ۱۳ و ۱۶). آنتی‌بادی‌های IgE هم‌چنین واکنش ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژیک) را میانجی‌گری می‌کنند (بازگشت به فصل ۲۰). کرم‌ها به احتمال زیاد بر تمایز سلول‌های T_{FH} تأثیر گذاشته و این سلول‌های کمکی را برای ساخت سایتوکاین‌های نوع T_H2 در طی واکنش مرکز زایا، تحریک می‌کنند. افزون بر این، سلول‌های B در جایگاه‌های آناتومی متفاوت، سلول‌های B در جایگاه‌های آناتومی متفاوت، ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها را تولید می‌نمایند. به‌طور اختصاصی سلول‌های B در بافت‌های مخاطی IgA ترشح می‌کنند. IgA کلاسی از آنتی‌بادی‌ها است که به‌طور کارآمدی از طریق اپی‌تلیال به درون ترشحات مخاطی منتقل می‌شود و در ین محل بر ضد میکروب‌هایی که قصد ورود از میان سطوح اپی‌تلیال را دارند، وارد عمل می‌شود (بازگشت به فصل ۱۴). تعویض ایزوتایپ به IgA در اثر عامل تغییر رشد ـ بتا (TGF-β) که توسط بسیاری از انواع سلول‌ها مانند سلول‌های T کمکی در بافت‌های مخاطی و دیگر بافت‌ها تولید می‌شود، تحریک می‌گردد. سایتوکاین‌های خانواده TNF مانند APRIL و BAFF هم‌چنین تعویض ایزوتایپ به IgA را تحریک میک نند. به دلیل آن‌که این سایتوکاین‌ها از سلول‌های میلوئید تولید می‌شوند آن‌ها می‌توانند پاسخ‌های IgA را در غیاب کمک سلول T تحریک نمایند. بعضی از افراد که نوع جهش‌یافته ژن TACI (ژن TACI گیرنده این سایتوکاین‌ها را رمز می‌کند) را به ارث می‌برند، دچار کمبود انتخابی تولید IgA می‌شوند (بازگشت به فصل ۲۱).

پیام‌های CD40 در القای تعویض ایزوتایپ، با سایتوکاین‌ها همکاری می‌کنند. CD40 منجر به فعال‌شدن آنزیم دِآمیناز القایی با فعال‌شدن (AID) که در ادامه توضیح داده خواهد شد، می‌شود. این آنزیم هم برای تعویض ایزوتایپ و هم بلوغ میل پیوندی ضروری است. با مطالعه موش‌ها و افراد فاقد CD40، CD40L یا AID، نیاز به پیام‌رسانی CD40 و AID برای تسریع تعویض ایزوتایپ در سلول‌های B ثابت شده است. در همه این موارد پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، آنتی‌بادی‌های IgM می‌باشد و تعویض ایزوتایپ به ایزوتایپ‌های دیگر محدود است.

سازوکار مولکولی تعویض ایزوتایپ روندی است که نوترکیبی تعویضی نام دارد. در این روند، قطعه ژن VDJ که V زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین را رمز می‌کند، بازآرایی شده و به قطعه ژن ناحیه C بعدی متصل می‌شود و DNA بین نها حذف می‌شود (شکل ۱۵-۱۲). این وقایع نوترکیبی DNA، توالی‌های نوکلئوتیدی به نام **نواحی تعویض**[1] شرکت دارند. این نواحی در اینترون‌های بین C و J در انتهای ۵ هر یک از جایگاه‌های C_H (به‌جز ژن δ) قرار دارند. نواحی تعویض ۱ تا ۱۰ کیلوباز طول داشته و تعداد فراوانی از توالی‌های تکرارشونده DNA غنی از GC دارند. نواحی تعویض در فرادست هر یک از ژن‌های زنجیره سنگین قرار دارند. فرادست هر ناحیه تعویض یک اگزون کوچک به نام اگزون I (آغازگر[2] رونویسی) وجود دارد که بیش از آن راه‌انداز (پروموتر) ناحیه I قرار گرفته است. پیام‌های CD40 و سایتوکاین‌ها سبب القای رونویسی از اگزون I ناحیه تعویض و اگزون‌های C_H مجاور می‌شوند. این رونوشت‌ها، موسوم به

1. Switch regions
2. Initiator

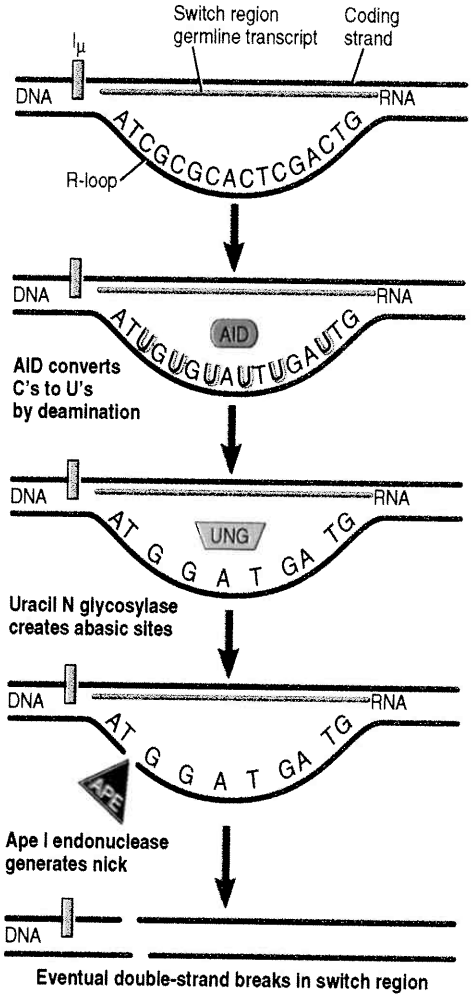


شکل ۱۵-۱۲. سازوکارهای تعویض ایزوتایپ زنجیره سنگین. هنگامی که سلول‌های B فعال‌شده با آنتی‌ژن با پیام‌های سلول T کمکی (CD40L و در این مثال IL-4) مواجه می‌شوند، دچار تعویض ایزوتایپ به ایزوتایپ دیگر Ig (در این مثال، IgE) می‌گردند. این محرک‌ها سبب آغاز رونویسی ژن رده زاینده از جایگاه ژنی I_ε-S_ε-C_ε می‌گردند. حذف ژن‌های CH نزدیک در یک حلقه DNA منجر به ناحیه تعویض برای نوترکیبی اگزون VDJ با ژن C_ε می‌شود. نواحی S_μ یا S_γ نشان داده شده است. اگرچه ژن δ (دلتا) نشان داده نشده است. در انسان ناحیه‌ای شبه تعویض در فرادست ژن δ وجود دارد که دارای نقش عملکردی است I_μ و I_ε جایگاه آغاز رونویسی ژن پایه می‌باشد (شایان توجه است که چندین ژن $C\gamma$ بین C_δ و C وجود دارد که در این قسمت نشان داده نشده است).

رونوشت‌های ژن رده زاینده (ژرم‌لاین) می‌باشند. آن‌ها پروتئین خاصی را رمز نمی‌کنند اما برای تعویض ایزوتایپ لازم می‌باشند. رونوشت‌های ژن رده زاینده، هم در جایگاه ژنی μو هم در جایگاه‌های ژنی فرودست زنجیره سنگین در سلول‌های B فعال‌شده که برای تعویض ایزوتایپ القا شده‌اند، وجود دارند. در هر ناحیه تعویض ویژه، رونوشت‌های ژن زاینده اولیه، ایجاد شکاف‌های DNA دورشته‌ای را تسهیل می‌کنند. همان‌طور که در ادامه بحث می‌شود، شکاف DNA در فرادست ناحیه تعویض μ به شکاف ناحیه فرودست انتخاب شده متصل می‌شود. پیامد این وقایع، نوترکیبی اگزون VDJ بازآرایی شده فرادست ناحیه تعویض μ در سلول‌های B تولیدکننده IgM با ناحیه تعویض فرودست که از نظر رونویسی فعال است، می‌باشد. سایتوکاین‌ها، رونویسی ژن رده زاینده را از ناحیه ویژه C_H تعیین می‌کنند، برای نمونه IL-4 رونویسی ژن زاینده اولیه را از جایگاه ژنی I_ε-S_ε-C_ε القا می‌نماید (بازگشت به شکل ۱۵-۱۲). این امر ابتدا منجر به تولید رونویسی‌های ژن رده زاینده ε در سلول B بروزدهنده IgM می‌شود و سپس باعث نوترکیبی ناحیه تعویض S_μ یا ناحیه تعویض S_ε می‌شود. DNA حد واسط و اگزون VDJ مجاور C_ε قرار

می‌گیرد. آنتی‌بادی IgE تولیدشده دارای ناحیه V یکسان با IgM اصلی تولیدشده در سلول B هستند.

آنزیم کلیدی برای تعویض ایزوتایپ (و بلوغ میل پیوندی که در ادامه کتاب شرح داده می‌شود)، دِآمیناز القایی با فعال‌شدن[1] (AID) است. همچنان‌که پیش‌تر یادآوری کردیم، بیان AID به‌طور عمده از راه پیام‌های CD40 از سلول‌های T_{FH}، فعال می‌شود. آنزیم، سیتوزین‌ها را در DNA تک رشته‌ای الگو دِآمینه می‌کند و بنیان‌های C را به بنیان‌های اوراسیل (U) تبدیل می‌کند (شکل ۱۶-۱۲). نواحی تعویض، غنی از بازهای G و C هستند. رونویسی نواحی تعویض، تمایل به تشکیل هیبریدهای پایداری از DNA-RNA دارند که شامل DNA رشته رمزکننده (بالایی) می‌باشد. سپس آزادشدن رشته پایین یا رشته غیرالگو سبب تشکیل یک حلقه DNA تک رشته‌ای باز به نام حلقه R می‌شود. حلقه R جایگاهی است که تعداد زیادی بنیان C (سیتورین) در توالی DNA تعویض ایزوتایپ، با AID به بنیان U (یوراسیل) تبدیل می‌گردند. آنزیمی به نام یوراسیل N گلیکوزیلاز (UNG) بنیان‌های U را برداشته و موجب ایجاد جایگاه‌های بدون باز می‌شود. اندونوکلئاز ApeI و احتمال می‌رود اندونوکلئازهای دیگر جایگاه‌های بدون باز مزبور را شکسته و در هر یک از این جایگاه‌ها یک شکاف[2] ایجاد کنند. بعضی شکاف‌ها در زنجیره بالایی در یک الگوی وابسته به AID رخ می‌دهند، اما نحوه بروز آن‌ها کم‌تر شناخته شده است. شکاف‌ها در هر دو رشته در شکستگی‌های دورشته‌ای در ناحیه S_μ و در جایگاه ژنی تعویض فرودست که در تعویض ایزوتایپ خاصی نقش دارند، شرکت می‌کنند. شکستگی‌های دورشته‌ای در دو ناحیه تعویضی با استفاده از یک ماشین ترمیم‌کننده شکست DNA دورشته‌ای با اتصال انتهاهای غیرهمسان (غیرهمولوگ)، درکنار یکدیگر قرار می‌گیرند (ترمیم می‌شوند). در این فرآیند، DNA بین دو ناحیه حذف شده و نتیجه خالص آن است که ناحیه V بازآرایی شده اولیه، در کنار نواحی ثابت جدیدی قرار داده می‌شود.



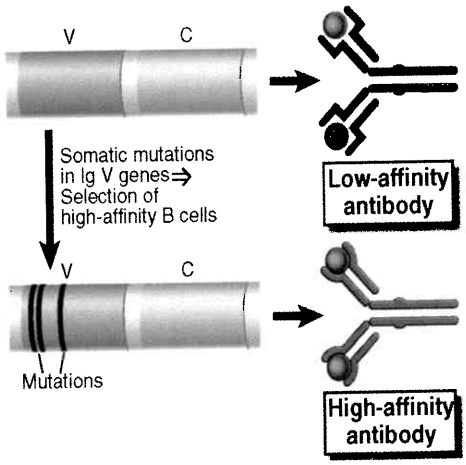
شکل ۱۶-۱۲. سازوکاری که با آن AID و رونویسی از ژن پایه به منظور ایجاد شکستگی‌های دورشته‌ای در نواحی تعویض، با یکدیگر همکاری می‌کنند. رونوشت‌های ژن رده زاینده، هیبریدهای RNA و DNA در ناحیه تعویض تشکیل داده و AID بنیان‌های سیتوزین را برای ایجاد بنیان‌های یوراسیل در DNA تک رشته‌ای، دِآمینه می‌کند. یوراسیل N گلیکوزیلاز (UNG) بنیان‌های یوراسیل را برای ایجاد جایگاه‌های بدون باز، برداشته که در آنجا اندونوکلئاز APeI، برش‌هایی را ایجاد می‌کند که به شکستگی دورشته‌ای می‌انجامد.

1. Activation-induced deaminase
2. Nick

بلوغ میل پیوندی[1]: جهش سوماتیک در ژن‌های ایمونوگلوبولین و گزینش سلول‌های B با میل پیوندی زیاد

بلوغ میل پیوندی روندی است که سبب افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای یک آنتی‌ژن خاص می‌شود. این پدیده در پاسخ ایمنی هومورال وابسته به T روی می‌دهد و در اثر جهش سوماتیک در ژن‌های ایمونوگلوبولین (Ig) و سپس گزینش سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی با بیش‌ترین میل پیوندی صورت می‌گیرد. روند بلوغ میل پیوندی، آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌نماید که توانایی اتصال آن‌ها به آنتی‌ژن‌های افزایش یافته است. بنابراین به‌طور کارآمدتری میکروب‌ها را خنثی و حذف می‌کنند (شکل ۱۷-۱۲). سلول‌های T کمکی و برهم‌کنش‌های CD40:CD40L برای پیشبرد بلوغ میل پیوندی لازم هستند و از این رو بلوغ میل پیوندی فقط در پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به T در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی روی می‌دهد.

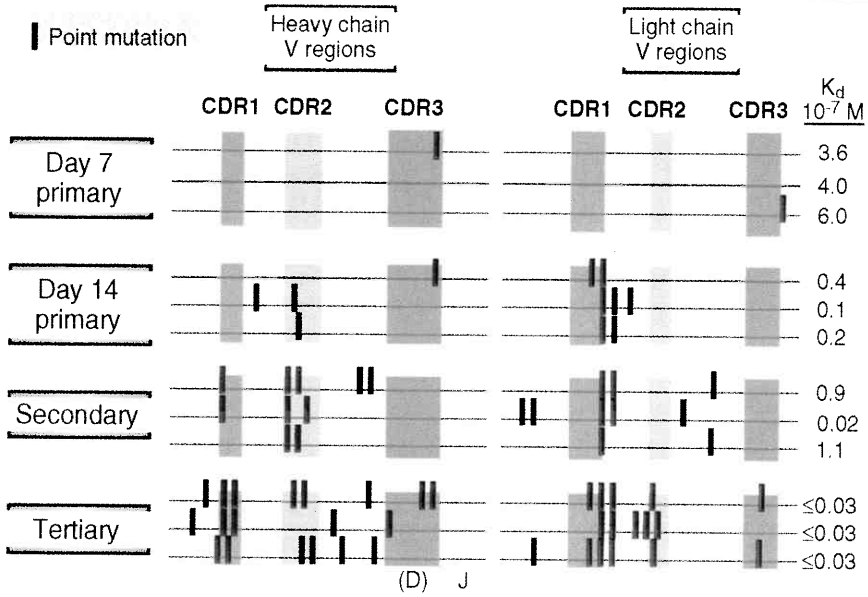
در سلول‌های B در حال تکثیر در ناحیه تاریک مرکز زایا، ژن‌های V ایمونوگلوبولینی (Ig) به میزان فوق‌العاده زیاد دچار جهش‌های نقطه‌ای می‌شوند. برآورد می‌شود که این میزان ۱ جهش در ۱۰۳ جفت باز ژن V در هر تقسیم سلول باشد. این مقدار هزار برابر بیش‌تر از میزان وقوع جهش خودبه‌خودی در دیگر ژن‌های پستانداران می‌باشد به‌همین دلیل جهش در ژنها V ایمونوگلوبولینی هایپرموتاسیون[2] سوماتیک نیز نامیده می‌شود. ژن‌های V زنجیره‌های سنگین و سبک بارز شده در هر سلول B در مجموع ۷۰۰ نوکلئوتید دارند. بنابراین جهش‌ها در نواحی V بارز شده با میزان متوسطی، در حدود یک جهش در هر تقسیم سلولی، تجمع می‌یابند. وقوع جهش که ژن IgV در نسل‌های سلول‌های B نیز ادامه می‌یابد که پیامد این تجمع هر چه بیش‌تر جهش‌ها در هر کلون سلول B در طی عمر خود در مرکز زایا می‌باشد. برآورد می‌شود که در اثر جهش‌های سوماتیک، توالی نوکلئوتیدی آنتی‌بادی‌های IgG مشتق از هر کلون سلول B در حدود ۵ درصد با توالی پایه تفاوت داشته باشد. این میزان به‌طور معمول سبب جایگزینی حدود ۱۰اسیدآمینه در روند ترجمه می‌شود. چندین ویژگی این جهش‌ها قابل توجه است. نخست این‌که، جهش‌ها در نواحی V به‌طور عمده در نواحی تعیین مکمل متصل‌شونده به آنتی‌ژن، تجمع می‌یابند (شکل ۱۸-۱۲). دوم آن‌که، جهش‌ها در IgG بیش‌تر از IgM می‌باشد و سوم این‌که، حضور جهش‌ها با افزایش میل پیوندی آنتی بادی‌های تولیدشده در مقابل آنتی‌ژن، همراه است.



شکل ۱۷-۱۲. مروری بر بلوغ میل پیوندی. در مراحل اولیه پاسخ ایمنی، آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی کم تولید می‌شوند. طی واکنش‌های مرکز زایا، جهش‌های سوماتیک در ژن‌های V ایمونوگلوبولین و انتخاب سلول‌های B جهش‌یافته با گیرنده دارای میل پیوندی زیاد، آنتی‌بادی با میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن تولید می‌شوند.

سازوکارهای اساسی جهش سوماتیک در ژن‌های Ig به‌خوبی شناخته نشده‌اند. اما آن‌چه مشخص است DNA مربوط به اگزون VDJ بازآرایی شده Ig بسیار مستعد جهش یافتن می‌شود و شاید نشان‌دهنده افزایش استعداد این ناحیه می‌شوند، باشد. آنزیم AID، که پیش‌تر بیان شد. نقش مهمی در بلوغ میل پیوندی دارد. AID نوعی DNA دِآمیناز است که در مناطق مستعد جهش سبب تبدیل بنیان‌های C به بنیان‌های U می‌گردد. یوراسیل‌ها ممکن است طی همانندسازی DNA به تیمین تغییر یابند و بدین روش نوعی جهش شایع C به T تولید می‌شود. هم‌چنین یوراسیل احتمال دارد با یوراسیل N- گلیکوزیلاز (UNG) برداشته

1. Affinity maturation 2. Hypermutation



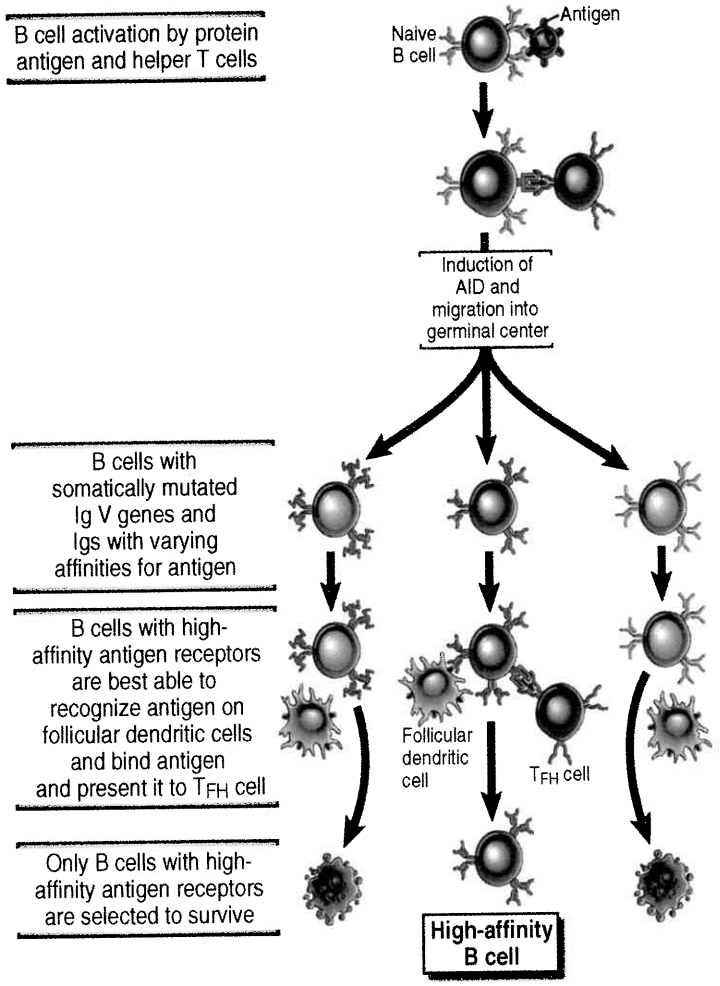
شکل ۱۸-۱۲. جهش‌های سوماتیک در ژن‌های V ایمونوگلوبولین. هیبریدوماها از سلول‌های طحالی موشی که ۷ یا ۱۴ روز پیش‌تر با کونژوگه هاپتنی (به نام اکسازولون) ایمن شده‌اند، تهیه می‌شوند و پس از ۲ یا ۳ بار ایمنی‌زایی با همان آنتی‌ژن از سلول‌های طحالی جدا می‌شوند. هیبریدوماهای تولیدکننده آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی اکسازولون را خالص می‌کنند و توالی ژن‌های ناحیه متغیر زنجیره‌های سنگین و سبک آن‌ها را مشخص می‌کنند. بروز جهش در ژن‌های متغیر با گذشت زمان و تکرار ایمنی‌زایی افزایش می‌یابد. جهش‌ها در نواحی تعیین مکمل (CDR) متمرکز می‌شوند. جایگاه CDR3 در زنجیره‌های سنگین تقریبی است. میل پیوندی آنتی‌بادی‌های تولیدشده در پی وقوع جهش‌های بیش‌تر، افزایش می‌یابد، زیرا ثابت تفکیک (K_d) اتصال هاپتن با افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی کم می‌شود.

شود و جایگاه بدو باز با روند مستعد خطا ترمیم گردد. بنابراین در محل دِآمیناسیون سایتیدن یا AID، امکان وقوع انواع واکنش‌های جایگزینی وجود دارد. این روند ترمیم مستعد خطا[1] موجب گسترش جهش به بنیان‌های دیگری علاوه بر C (مورد هدف AID) می‌گردد.

تحریک مکرر با آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T منجر به افزایش تعداد جهش‌ها در ژن‌های Ig در سلول‌های B مرکز زایای اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود. احتمال می‌رود برخی از این جهش‌ها مفید باشند، زیرا آن‌ها موجب ایجاد آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی زیاد می‌شوند. با وجود این، بسیاری از جهش‌ها شاید سبب کاهش و یا حتی از دست رفتن توانایی اتصال به آنتی‌ژن گردند. از این رو، مرحله مهم بعدی در روند بلوغ میل پیوندی گزینش بهترین سلول‌های B دارای میل پیوندی زیادی باشد که نوعی گزینش طبیعی براساس نظریه داروین می‌باشد و بقای بهترین سلول‌های B (مناسب‌ترین در اصطلاحات اتصال به آنتی‌ژن) را تضمین می‌کند.

سلول‌های B که با میل پیوندی زیاد در مراکز زایا به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند، برای ادامه بقا انتخاب می‌گردند (شکل ۱۹-۱۲). پاسخ اولیه به آنتی‌ژن موجب تولید آنتی‌بادی‌هایی می‌شود که بعضی از آن‌ها با آنتی‌ژن باقی‌مانده تشکیل مجموعه می‌دهند و احتمال دارد کمپلمان را فعال نمایند. سلول‌های دندریتیک فولیکولی گیرنده‌هایی برای پروتئین‌های Fc آنتی‌بادی‌ها و فرآورده‌های حاصل از فعال‌شدن کمپلمان نظیر C3b و C3d بارز می‌نمایند. این گیرنده‌ها به آنتی‌ژن‌ها اتصال یافته و آن‌ها

1. Error prone repair



شکل ۱۹-۱۲. گزینش سلول B در مراکز زایا. جهش سوماتیک در ژن‌های ناحیه V ایمونوگلوبولین در سلول‌های B مرکز زایا سبب تولید آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی متفاوت برای آنتی‌ژن می‌شود. سپس اتصال سلول‌های B به آنتی‌ژن سطح سلول‌های دندریتیک فولیکول سبب رهایی لنفوسیت‌های B از مرگ برنامه‌ریزی شده خواهد شد. سلول‌های B هم‌چنین احتمال دارد آنتی‌ژن را در مرکز زایا به سلول‌های T_{FH} عرضه کنند و بقا یابند. در این شرایط سلول‌های B که میل پیوندی بیش‌تری برای آنتی‌ژن دارند، احتمال بیش‌تری برای زنده ماندن در زمان کاهش مقدار آنتی‌ژن قابل دسترس در طول پاسخ ایمنی خواهند داشت. این روند طی پیشرفت پاسخ ایمنی هومورال منجر به افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن می‌شود.

را که به آنتی‌بادی‌ها و یا فرآورده‌های کمپلمان متصل شده‌اند، عرضه می‌کنند. البته ممکن است آنتی‌ژن به شکل آزاد در مرکز زایا نیز عرضه شود. در این زمان، سلول‌های B مرکز زایا که موتاسیون سوماتیک را طی کرده‌اند. درون ناحیه روشن غنی از سلول‌های FDC در مرکز زایا مهاجرت می‌کنند. سلول‌های B در اثر آپوپتوز دچار مرگ می‌شوند مگر این‌که با شناسایی آنتی‌ژن از مرگ رهایی یابند. سلول‌های B که دارای میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن هستند. توانایی زیادی در اتصال به آنتی‌ژن دارند؛ به‌ویژه زمانی که آنتی‌ژن در غلظت‌های کم وجود دارد. این

سلول‌های B با کمک چندین سازوکار زنده می‌مانند. نخست، شناسایی آنتی‌ژن با سلول B منجر به بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز از خانواده Bcl-2 می‌شود. دوم، سلول‌های B با میل پیوندی زیاد به‌طور ترجیحی آنتی‌ژن را اندوسیتوز نموده و آن را به‌طور پایدار به تعداد محدودی سلول‌های T_{FH} در مرکز زایا عرضه می‌کنند. سلول‌های T کمکی مزبور با استفاده از CD40L ممکن است باعث افزایش بقای سلول‌های B که با آن‌ها برهم‌کنش دارند، شوند. سوم، بعضی از سلول‌های T_{FH} لیگاند Fas را بارز می‌کنند. این لیگاند گیرنده مرگ Fas را روی سلول‌های B تحویل می‌دهند. سلول‌های B با میل پیوندی زیاد که بیش‌ترین توانایی را در شناسایی و پاسخ به آنتی‌ژن دارند ممکن است هنگام شناسایی آنتی‌ژن با BCR هایشان مهارکننده‌های داخلی Fas را فعال کنند و بنابراین از مرگ در امان بمانند، اما سلول‌های B با میل پیوندی کم دچار مرگ می‌شوند.

هم‌گام با تولید بیش‌تر آنتی‌بادی، آنتی‌ژن‌های بیش‌تری نیز حذف می‌گردند و در نتیجه آنتی‌ژن کم‌تری در مراکز زایا در دسترس خواهد بود. از این رو، سلول‌های B که به‌طور اختصاصی به این آنتی‌ژن متصل می‌شوند و از مرگ نجات می‌یابند، نیازمند بروز گیرنده‌های آنتی‌ژنی با میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن هستند. پیامد این امر آن است که هم‌زمان با پیشرفت پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن سلول‌های B انتخاب‌شده در مراکز زایا ایمونوگلوبولی با میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن تولید می‌کنند. روند گزینش موجب بلوغ میل پیوندی پاسخ آنتی‌بادی می‌شود. هم‌چنین به‌دلیل جهش‌های سوماتیک سلول‌های B زیادی تولید می‌گردد که فاقد گیرنده‌های آنتی‌ژنی با میل پیوندی زیاد هستند و بنابراین برای بقا انتخاب نمی‌شوند. بنابراین مراکز زایا جایگاه‌های وسیع آپوپتوز هستند.

جهش سوماتیک در سنتروبلاست‌های دارای AID هسته‌ای واقع در ناحیه قاعده‌ای تاریک مراکز زایا روی داده و سپس احتمال دارد سلول‌های جهش‌یافته به‌طور متوالی بین ناحیه قاعده‌ای تاریک و ناحیه روشن رأسی گردش کنند، در ناحیه روشن رأسی سنتروبلاست‌ها به سلول‌هایی که از لحاظ ریخت‌شناسی قابل جداسازی می‌باشند و سنتروسیت نامیده می‌شوند، تبدیل می‌گردند. سرانجام سنتروسیت‌های با میل پیوندی زیاد در ناحیه روشن رأسی توسط آنتی‌ژن و با کمک از سلول‌های T_{FH} انتخاب می‌شوند و ممکن است این سلول‌ها دچار تعویض ایزوتایپ بیش‌تری گردند. سلول‌های گزینش شده یا به سلول‌های خاطره و یا به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی که از مراکز زایا خارج می‌شوند، تمایز می‌یابند.

جهش به میزان غیرعادی در سلول‌های B مرکز زایا موجب ایجاد نئوپلاسم بدخیم لنفوئیدی می‌شود، زیرا شکست‌های DNA در اثر تعویض ایزوتایپ و جهش منجر به جابه‌جایی کروموزومی انواع ژن‌های سرطانی به‌جایگاه‌های ژن Ig می‌شود. این امر موجب ایجاد تومورهای سلول‌های B (لنفوما) می‌شود. مراکز زایا ممکن است در پاتوژنز بیماری‌های خودایمن نیز مشارکت داشته باشند مشروط بر این‌که جهش‌های سوماتیک (پیکری) یک کلون سلول B در مرکز زایا به‌ندرت خودواکنش‌گر شده باشد.

تمایز سلول B به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی

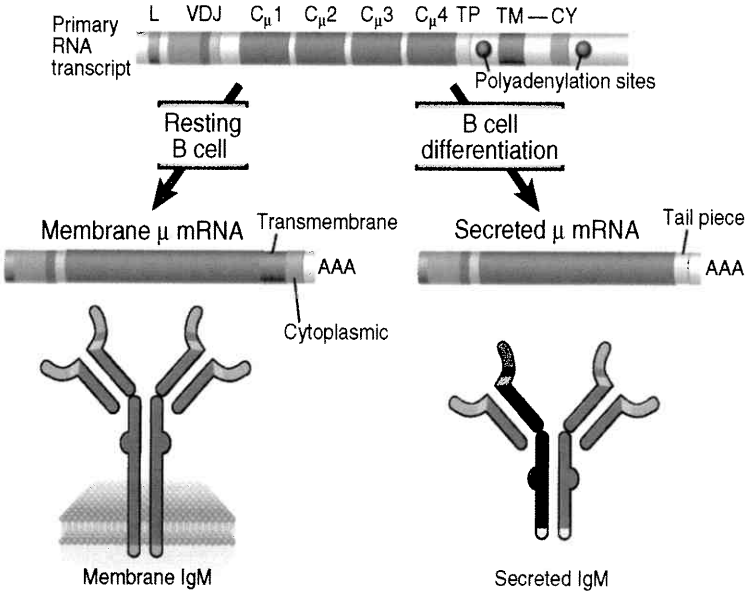
پلاسماسل‌ها از لحاظ شکل ظاهری متمایز هستند و سلول‌های B تمایزیافته مرحله نهایی، متعهد به تولید فراوان آنتی‌بادی می‌باشند (بازگشت به فصل ۲). پلاسماسل‌ها متعاقب فعال‌شدن سلول‌های B از طریق BCR، CD40 و TLR ها و دیگر گیرنده‌ها شامل گیرنده‌های سایتوکاین، تولید می‌شوند. دونوع پلاسماسل وجود دارد:

- پلاسماسل‌های با عمر کوتاه در طی پاسخ‌های مستقل از سلول T و در ابتدای پاسخ وابسته به سلول T در کانون‌های سلول B خارج فولیکولی، که پیش‌تر بیان شد، تولید می‌شوند. این سلول‌ها به‌طور کلی در اعضای لنفوئید ثانویه و بافت‌های غیرلنفوئید محیطی بافت می‌شوند.
- پلاسماسل‌های با عمر طولانی در پاسخ‌های مرکز زایا وابسته به T بر ضد آنتی‌ژن‌های پروتئینی تولید می‌گردند. پیام‌های ناشی از گیرنده آنتی‌ژنی سلول B و IL-21 در ایجاد پلاسماسل‌ها و پیش‌سازهای آن‌ها که پلاسمابلاست نامیده می‌شوند، با یکدیگر همکاری

می‌کنند. پلاسمابلاست‌ها به‌طور عمده در گردش خون دیده شوند که در آنجا می‌توان آن‌ها را به‌عنوان سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی که CD20 را بروز نمی‌دهند (یک شاخص سلول B بالغ) شناسایی نمود. پلاسمابلاست‌های به‌وجود آمده در مرکز زایا به جریان خون وارد شده و در مغز استخوان لانه‌گزینی می‌کنند که در آنجا پلاسماسل‌های با طول عمر زیاد، می‌شوند. در مغز استخوان پلاسماسل‌ها به کمک سایتوکاین‌های خانواده BAFF زنده می‌مانند. این سایتوکاین‌ها به گیرنده غاشی BCMA متصل شده و موجب بقای پلاسماسل‌ها برای مدت طولانی و حتی طول عمر میزبان می‌شوند. به‌طور معمول ۲ تا ۳ هفته پس از ایمنی‌زایی با آنتی‌ژن وابسته به سلول T، مغز استخوان جایگاه اصلی تولید آنتی‌بادی خواهد شد. پلاسماسل‌ها در مغز استخوان احتمال دارد. آنتی‌بادی‌ها را برای ماه‌ها یا حتی سال‌ها پس از حذف آنتی‌ژن ترشح نمایند این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند در برخورد بعدی با آنتی‌ژن باعث حفاظت سریع در مقابل آن آنتی‌ژن شوند. برآورد می‌شود که در حدود نیمی از آنتی‌بادی‌ها در خون یک فرد بالغ از پلاسماسل‌های با عمر طولانی تولید می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها، اختصاصی آنتی‌ژن‌هایی هستند که در گذشته با آن مواجه شده‌اند. آنتی‌بادی‌های ترشح‌شده وارد خون و ترشحات مخاطی می‌گردند اما پلاسماسل‌های بالغ در جریان خون گردش نمی‌کنند.

هنگام تمایز سلول‌های B به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی، تغییرات ساختاری مهمی در اجزای شبکه اندوپلاسمی، مسیر ترشحی و هم‌چنین افزایش تولید آنتی‌بادی و تغییر در بروز زنجیره سنگین Ig از شکل غشایی به شکل ترشحی به‌وجود می‌آید. به‌طور قابل‌توجهی سلول بزرگ شده و نسبت سیتوپلاسم به هسته افزایش می‌یابد که در زیر میکروسکوپ قابل مشاهده است (بازگشت به شکل ۸-۲). هم‌چنین شبکه اندوپلاسمی وسیع می‌شود و سلول‌های به سلول ترشحی تبدیل می‌شوند. از نظر ظاهری سلول پلاسمایی شبیه به سلول B نیست یا احتمال دارد شباهت کمی داشته باشد. بسیاری از این تغییرات در مرحله گذرا (انتقالی) از پلاسمابلاست به پلاسماسل بالغ برجسته‌ترین نقش‌ها را دارند.

تغییر درتولید آنتی‌بادی از شکل غشایی (ویژگی سلول‌های B) به شکل ترشحی (در پلاسماسل‌ها) در اثر تغییر پایانه کربوکسیلی زنجیره سنگین Ig می‌باشد (شکل ۲۰-۱۲). برای نمونه در زنجیره μ غشایی بعد از دمین $C\mu4$ یک توالی فاصله‌گذار کوتاه شامل ۲۶ بنیان آب‌گریز (هیدروفوب) درون غشایی و یک دنباله سیتوپلاسمی شامل ۳ اسیدآمینه (لیزین، والین و لیزین) وجود دارد. در IgM ترشحی پس از دمین $C\mu4$ یک قطعه دمی شامل اسیدآمینه‌های قطبی وجود دارد. تبدیل شکل غشایی به نوع ترشحی ایمونوگلوبولین نشان‌دهنده تغییر در پردازش mRNA زنجیره سنگین می‌باشد. رونوشت اولیه RNA در همه سلول‌های B تولیدکننده IgM دارای مجموعه VDJ بازآرایی شده، چهار اگزون Cm رمزکننده دمین‌های ناحیه ثابت (C) و دو اگزون رمزکننده دمین‌های سیتوپلاسمی و درون غشایی می‌باشد. پیرایش متناوب این رونوشت اولیه RNA که از طریق شکاف RNA و انتخاب جایگاه‌های پلی‌آدنیلاسیون تنظیم می‌شود، تعیین‌کننده حضور اگزون‌های درون غشایی و سیتوپلاسمی در mRNA بالغ می‌باشند. در صورت تولید زنجیره سنگین m درون غشایی، این زنجیره دارای اسیدآمینه‌هایی است که قطعات درون غشایی و سیتوپلاسمی را ایجاد می‌کنند و این قطعات در غشای پلاسمایی لیپیدی دو لایه قرار می‌گیرند.از سوی دیگر، اگر قطعه درون غشایی از زنجیره سنگین حذف شود، انتهای کربوکسیلی شامل حدود ۲۰ اسیدآمینه است که قطعه دمی را تشکیل می‌دهند. از آن‌جا که این پروتئین فاقد توالی اسیدآمینه‌های آب‌گریز یا دنباله سیتوپلاسمی با بار مثبت می‌باشد، بنابراین نمی‌تواند در غشای شبکه اندوپلاسمی باقی بماند و در این حالت در فضای مسیر ترشحی قرار گرفته و ترشح می‌شود. بنابرین، هر سلول B می‌تواند هر دو ایمونوگلوبولین غشایی و ترشح را تولید نماید. بیش‌تر mRNA زنجیره سنگین Ig در پلاسماسل در فرادست ناحیه پلی‌آدنیلاسیون برش داده می‌شود. بنابراین اغلب این mRNAها نوع ترشحی هستند. همه ژن‌های C_H، اگزون‌های غشایی مشابه دارند و هم‌چنین همه زنجیره‌های سنگین به نظر می‌توانند به شکل غشایی یا ترشحی بارز گردند. شکل ترشحی زنجیره سنگین دلتا (δ)



شکل ۲۰-۱۲. تولید زنجیره‌های μ غشایی و ترشحی در لنفوسیت‌های B. پیرایش متناوب رونوشت اولیه RNA سبب شکل‌گیری رشته mRNA برای شکل غشای یا ترشحی زنجیره سنگین μ می‌شود. تمایز سلول B سبب افزایش تولید پروتئین μ ترشحی می‌گردد. TP، TM و CY به‌ترتیبی قطعه دمی، قطعه داخل غشایی و قطعه سیتوپلاسمی $C_\mu1$، $C_\mu2$، $C_\mu3$ و $C_\mu4$ و چهار اگزون ژن C_μ هستند.

به‌ندرت ساخته می‌شود، با این وجود به‌طور معمول IgD فقط به‌صورت پروتئین متصل به غشا وجود دارد.

تولید سلول‌های B خاطره

سلول‌های B خاطره در طی واکنش مرکز زایا به‌وجود آمده و می‌توانند در برخوردهای بعدی با آنتی‌ژن موجب پاسخ‌های سریع گردند. به دلیل این‌که اکثر سلول‌های خاطر در مراکز زایا تولید می‌شوند به‌طور معمول آن‌ها را در پاسخ‌های ایمنی وابسته به T هم‌گام با سلول‌های T کمکی خاطره تولید می‌شوند. بعضی از سلول‌های B که در مراکز زایا فعال شده‌اند، توانایی بقا برای مدت‌های طولانی را به‌دست می‌آورند؛ این امر به‌طور واضح، بدون تحریک آنتی‌ژنی پیوسته‌ای صورت می‌گیرد. سلول‌های B خاطره میزان زیادی پروتئین ضدآپوپتوز Bcl-2 را بارز می‌سازند که منجر به طول عمر زیاد این سلول‌ها می‌شود. بعضی از سلول‌های B خاطره در اعضای لنفوئید می‌مانند و بعضی دیگر از مراکز زایا خارج شده و بین خود و اعضای لنفوئید گردش می‌نمایند. سلول‌های خاطره به‌طور معمول گیرنده‌های آنتی‌ژن با میل پیوندی زیاد (جهش‌یافته) دارند و در این سلول‌های تعویض ایزوتایپ مولکول‌های Ig بیش‌تر از لنفوسیت‌های B مبتدی است. تولید مقادیر زیاد آنتی‌بادی‌های تعویض ایزوتایپ‌شده با میل پیوندی زیاد پس از تماس مجدد با آنتی‌ژن‌ها افزایش می‌یابد و این می‌تواند منجر به فعال‌شدن سلول‌های خاطره در مراکز زایا شود. بسیاری از ویژگی‌های پاسخ‌های ثانویه آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی و تفاوت‌های آن‌ها از پاسخ‌های اولیه (بازگشت به شکل ۲-۱۲)، نشانگر تفاوت بین پاسخ‌های سلول‌های B خاطره و B مبتدی می‌باشد.

واکسن‌های کارآمد بر ضد این میکروب‌ها و سموم میکروبی باید بلوغ میل پیوندی و تشکیل سلول B خاطره را القا نمایند و هر دوی این وقایع فقط در صورتی که واکسن‌های کمکی قابلیت فعال‌سازی سلول‌های T را داشته باشند، روی می‌دهند. این مفهوم برای طراحی واکسن‌ها کارآمد بر ضد برخی از عفونت‌های باکتریایی که آنتی‌ژن هدف پلی‌ساکاریدهای کپسول می‌باشد، به‌کار رفته است. این‌چنین آنتی‌ژن‌هایی قادر به تحریک سلول‌های T نمی‌باشند. در این موارد پلی‌ساکارید به‌طور کووالان به پروتئینی بیگانه متصل می‌شود و مجموعه‌ای معادل کونژوگه هاپتن ـ حامل، که سلول‌های T کمکی را داشته باشند، روی می‌دهند. این مفهوم برای طراحی واکسن‌ها بر ضد برخی از عفونت‌های باکتریایی که آنتی‌ژن هدف پلی‌ساکاریدهای کپسول می‌باشد، به‌کار رفته است.

این‌چنین آنتی‌ژن‌هایی قادر به تحریک سلول T نمی‌باشند. در این موارد پلی‌ساکارید به‌طور کووالان به پروتئینی بیگانه متصل می‌شود و مجموعه‌ای معادل کونژوگه هاپتن - حامل، که سلول‌های T کمکی را فعال می‌سازد، تشکیل می‌دهد. چنین واکسن‌هایی که واکسن‌های کونژوگه[1] نامیده می‌شوند، نسبت به واکسن‌های حاوی پلی‌ساکارید بدون پروتئین متصل به آن، با آسانی بیش‌تری آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی زیاد و سلول‌های خاطره را القا می‌نمایند. واکسن‌های کونژوگه در القای ایمنی محافظتی در کودکان بسیار کارآمد می‌باشند، زیرا که کودکان نسبت به بالغین توانایی کمتری در تولید پاسخ بر ضد آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی مستقل از T دارند.

نقش تنظیم‌کننده‌های رونویسی در تعیین سرنوشت سلول‌های B عال‌شده

با القا و فعال‌شدن عوامل رونویسی گوناگون، پیامد تمایز سلول B تنظیم می‌شود. تاکنون مشخص شده است که سلول‌های B فعال‌شده سرنوشت‌های متفاوتی دارند. آن‌ها می‌توانند به پلاسماسل با طول عمر کوتاه و یا با طول عمر طولانی تمایز یابند و مقدار زیادی آنتی‌بادی تولید کنند. هم‌چنین سلول‌های B فعال‌شده می‌توانند به سلول‌های خاطره با طول عمر زیاد تبدیل شوند که آنتی‌بادی تولید نمی‌کنند اما برای مدت طولانی زنده می‌مانند و به سرعت در مواجهه با آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند. در فصل دهم پیرامون سرنوشت سلول‌های T که اغلب با بروز انواع فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌های رونویسی، تعیین می‌شود، بحث شد. همان اصول اساسی برای تعیین سرنوشت سلول‌های B فعال‌شده نیز به کار برده می‌شود.

- ***Bcl-6:*** در سلول‌های B مرکز زایا پیام‌های CD40 و گیرنده IL-21 بروز Bcl-6 را القا می‌کند که به‌عنوان یک مهارکننده رونویسی برای حفظ واکنش مرکز زایا، به‌ویژه تکثیر گسترده سلول‌های B مرکز زایا، کار می‌کند. Bcl-6 بروز مهارکننده‌های کیناز وابسته به سایکلین را مهار کرده و بنابراین با فعال‌کننده‌های رونویسی همچون c-Myb همکاری می‌کند که ورود سلول‌های B مرکز زایا را به چرخه سلولی سرعت می‌بخشد. Bcl-6 هم‌چنین بروز p53 را (یک عامل رونویسی است که توقف چرخه سلولی و مرگ آپوپتوزی را بعد از آسیب به DNA، میانجی‌گری می‌کند) مهار می‌کند. در نتیجه،، سنتروبلاست‌ها می‌توانند آسیب به DNA را که با هایپرموتاسیون سوماتیک و تعویض ایزوتایپ همراه است را تحمل کنند و دچار آپوپتوز نشوند. Bcl-6 مخالف مهارکننده دیگری به نام Blimp-1 است که برای توسعه پلاسماسل‌ها لازم است (در ادامه تشریح می‌گردد). بنابراین این امر از تمایز سلول‌ها در مرکز زایا به پلاسماسل‌ها طی تکثیر وسیع که ویژگی واکنش‌های مرکز زایاست، جلوگیری می‌کند.
- ***Blimp-1 و IRF-4:*** Blimp-1 یک مهارکننده رونویسی و IRF-4 یک فعال‌کننده رونویسی است که در بعضی از سلول‌های B فعال‌شده القا می‌شوند و این سلول‌ها را به‌سوی سرنوشت پلاسماسل، هدایت می‌کنند. افزون بر مهار Bcl-6 (برای تداوم واکنش سلول B در مرکز زایا)، Blimp-1 دومین عامل رونویسی به نام PaX5 را که برای نگه‌داری سلول‌های B بالغ مورد نیاز می‌باشد، مهار می‌کند. بنابرین Blimp-1 برای تکامل پلاسماسل‌ها ضروری است. IRF4 با بروز XBP-1 (یک عامل رونویسی است که نقشی حیاتی در پاسخ به پروتئین‌های چین نخورده (که به‌عنوان یک اثر نامطلوب از افزایش گسترده ساخت پروتئین به‌وجود می‌آیند) محافظت می‌کند و در بلوغ پلاسماسل‌ها و افزایش ساخت ایمونوگلوبولین دیده شده در این سلول‌ها، مشارکت می‌کنند.
- هنوز چگونگی تبدیل سلول B مرکز زایا به سلول B خاطره و یا پاسموسیت با طول عمر طولانی به‌طور دقیق مشخص نشده است. عوامل رونویسی که منجر به توسعه سلول‌های B خاطره می‌شوند، معلوم نشده‌اند. به نظر می‌رسد برخی از نسل‌های کلون سلول B تحریک‌شده با آنتی‌ژن، سطح پایینی از IRF4 را بروز می‌دهند و این سلول‌ها به سلول‌های خاطره با طول عمر زیاد تبدیل می‌شوند. هم‌چنین این سلول‌ها خود احیاشونده و ازنظر کاربردی خاموش هستند، در حالی

1. Conjugate vaccines

که میزان زیاد IRF4 منجر به تمایز به پلاسماسل‌ها می‌شود، سطح پایین‌تر IRF4 برای تمایز سلول B فعال‌شده به پلاسماسل کافی نمی‌باشد و بنابراین ممکن است منجر به تولید سلول B خاطره شود.

پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های مستقل از T

بسیاری از آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی مانند پلی‌ساکاریدها و لیپیدها در نبود سلول‌های T کمکی تولید آنتی‌بادی را تحریک می‌کنند. این آنتی‌ژن‌ها و پاسخ‌های برانگیخته‌شده آن‌ها یا پاسخ‌های مستقل از تیموس[1] یا مستقل از سلول T (TI) می‌نامند این نوع پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T هستند (جدول ۲-۱۲). آنتی‌بادی‌هایی که در غیاب سلول T تولید می‌شوند به‌طور کلی دارای میل پیوندی کم هستند. این آنتی‌بادی‌ها به‌طور عمده از رده IgM و یا تعویض ایزوتایپ محدود به بعضی از ایزوتایپ‌های IgG و هم‌چنین IgA می‌باشند.

زیرگروه‌های سلول‌های B پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T

سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای و سلول‌های B-1 در پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌بادی‌های مستقل از سلول T مهم هستند. در حالی که پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به T اغلب از سلول‌های B فولیکولی ایجاد می‌شوند، احتمال می‌رود زیرگروه‌های دیگر سلول B سلول‌های اولیه پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T باشد (بازگشت به شکل ۳-۱۲). سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای[2] زیرگروه متمایزی از سلول‌های B هستند که به‌طور عمده به پلی‌ساکارید پاسخ می‌دهند و به دنبال فعال‌شدن به پلاسماسل‌های با عمر کوتاه تمایز می‌یابند. این سلول‌ها اغلب IgM تولید می‌کنند و در انسان سلول‌های خاطره IgM نامیده می‌شوند. یکی دیگر از رده‌های سلول‌های B که به سهولت به آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T پاسخ می‌دهند رده سلول‌های B-1[3] هستند که به‌طور عمده در صفاق و جایگاه‌های مخاطی با آنتی‌ژن مواجه می‌شوند.

پاسخ‌های مستقل از سلول T ممکن است در طحال، مغز استخوان حفره صفاقی و جایگاه‌های مخاطی آغاز شوند. ماکروفاژهای واقع در نواحی حاشیه‌ای اطراف فولیکول‌های لنفاوی در طحال به‌طور کارآمدی در به دام انداختن پلی‌ساکاریدها زمانی که این آنتی‌ژن‌ها به‌صورت داخل وریدی تزریق شوند، نقش دارند. آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T احتمال دارد که در سطح ماکروفاژهای ناحیه حاشیه‌ای باقی بمانند. در این نواحی سلول‌های B اختصاصی این آنتی‌ژن‌ها شناسایی می‌کنند.

سازوکارهای پاسخ‌های آنتی‌بادی مستقل از سلول T

آنتی‌ژن‌های مستقل از T توانایی تحریک تکثیر و تمایز سلول‌های B را در غیاب سلول‌های T کمکی دارا می‌باشند. مهم‌ترین آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T پلی‌ساکاریدها، گلیکولیپیدها و اسیدهای نوکلئیک می‌باشند. همه این نوع آنتی‌ژن‌ها سبب القای تولید آنتی‌بادی اختصاصی در حیوانات فاقد سلول T می‌شوند. این آنتی‌ژن‌ها پردازش نمی‌شود و در کنار مولکول‌های MHC عرضه نمی‌گردند، بنابراین توسط سلول‌های T کمکی شناسایی نمی‌شوند. بیش‌تر آنتی‌ژن‌های مستقل کمکی $CD4^+$ از سلول T چندظرفیتی هستند و از چندین اپی‌توپ آنتی‌ژن یکسان تشکیل شده‌اند. چنین آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی سبب حداکثر اتصال متقاطع در مجموعه BCR در سطح سلول‌های B اختصاصی گردند که این امر منجر به فعال‌شدن سلول B بدون نیاز به سلول T می‌شود، افزون بر این، بسیاری از پلی‌ساکاریدها، سیستم کمپلمان را از مسیر آلترناتیو فعال می‌نمایند. C3d تولیدشده به آنتی‌ژن متصل گردیده و با CR2 شناسایی می‌شود و سبب تشدید فعال‌شدن سلول B می‌شود (بازگشت به شکل ۵-۱۲). پروتئین‌های غشایی با تراکم زیاد در سطح میکروبی احتمال دارد از نظر عملکردی چندظرفیتی باشند و به‌صورت آنتی‌ژن مستقل از سلول T و یا وابسته به سلول T عمل نمایند. همان‌طور که پیش‌تر شرح داده شد، پاسخ‌های

1. Thymus-independent antigens or (responses)
2. Marginal zone B cells
3. B-1 cells

جدول ۲-۱۲. ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس و وابسته به تیموس

	آنتی‌ژن وابسته به تیموس	آنتی‌ژن مستقل از تیموس
ماهیت شیمیایی	پروتئین	آنتی‌ژن‌های پلیمر، به‌خصوص پلی‌ساکاریدها و هم‌چنین گلیکولیپیدها و اسیدهای نوکلئیک
تعویض ایزوتایپ	بله؛ IgA، IgE، IgG	خیر یا کم؛ ممکن است مقداری IgG و Iga تولید شود
بلوغ میل پیوندی	بله	خیر
پاسخ ثانویه (سلول‌های B خاطره‌ای)	بله	فقط با برخی آنتی‌ژن‌ها دیده می‌شود (مانند پلی‌ساکاریدها

مستقل از سلول T با پیام‌های ناشی از فرآورده‌های میکروبی تسهیل می‌گردد. این پیام‌ها منجر به فعال‌شدن TLR ها در سطح سلول‌های B می‌گردد.

اگرچه در پاسخ‌های مستقل از سلول T به‌طور معمول به میزان اندکی تعویض ایزوتایپ صورت می‌گرد. برخی از آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی مستقل از سلول T موجب تعویض ایزوتایپ ایمونوگلوبولین به‌غیر از IgM می‌شوند. در انسان آنتی‌بادی شاخص القاشده با پلی‌ساکارید کپسول پنوموکوک، IgG2 است. در موش‌های مهندسی شده که فاقد CD40 هستند، IgE و بسیاری از ایزوتایپ‌های IgG به‌ندرت در سرم قابل تشخیص می‌باشند و مقادیر IgG3 (که شبیه IgG2 انسان است) و IgA در سرم نیز به نصف حد طبیعی خود کاهش می‌یابند. سایتوکاین‌های تولید شده از سلول‌های غیر T احتمال دارد تعویض ایزوتایپ را در پاسخ‌های مستقل از سلول T نیز تحریک کنند. همان‌طور که پیش‌تر شرح داده شد در غیاب سلول‌های T، BAFF و APRIL در سطح سلول‌های میلوئیدی از قبیل سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها سبب القای سنتز AID در سلول‌های B فعال‌شده با آنتی‌ژن از طریق گیرنده‌ای متعلق به خانواده گیرنده BAFF به نام TACI می‌شوند. این امر از طریق فعال‌شدن TLR ها در سلول‌های B نیز تسهیل می‌گردد. افزون بر این، سایتوکاین‌هایی نظیر TGF-β که به تعویض ایزوتایپ به IgA کمک می‌نمایند از بسیاری از سلولهای غیرلنفاوی در مخاط ترشح می‌شوند و ممکن است در تولید آنتی‌بادی‌های IgA بر ضد آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی نقش داشته باشند (بازگشت به فصل ۱۴).

محافظت با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌های مستقل از T

اهمیت کاربردی آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس آن است که پلی‌ساکاریدهای دیواره سلولی باکتری‌ها از این دسته آنتی‌ژن‌ها هستند و ایمنی هومورال سازوکار عمده دفاعی میزبان در مقابله با چنین باکتری‌های کپسول داری است. به‌همین دلیل افرادی که دچار کمبود مادرزادی یا اکتسابی سیستم ایمنی هومورال هستند مستعد ابتلا به عفونت‌های کشنده به‌ویژه باکتری‌های کپسول‌دار مانند پنوموکوک، منگوکوک و هموفیلوس می‌باشند.

آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T (TI) در تولید آنتی‌بادی‌های طبیعی[1] نقش دارند. این آنتی‌بادی‌ها در گردش خون افراد طبیعی وجود دارند و به‌نظر می‌رسد بدون تماس با عوامل بیماری‌زا تولید می‌شوند. بیش‌تر آنتی‌بادی‌های طبیعی از آنتی‌بادی‌های ضدکربوهیدراتی با میل پیوندی کم هستند و شاید از سلول‌های B-1 صفاق در اثر تحریک باکتری‌های کلونیزه (تجمع‌یافته) در مجرای دستگاه گوارش و از سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای در طحال ایجاد می‌گردند. نسبت قابل‌توجهی از آنتی‌بادی‌های طبیعی در انسان‌ها و موش‌ها برای لیپیدهای اکسیده اختصاصی می‌باشند که شامل گروه‌هایی با سر فسفولیپیدی مانند لیزوفسفاتیدل‌کولین و فسفاتیدیل‌کولین می‌باشند که در غشای باکتری‌ها و سلول‌های آپوپتوزی یافت شده اما در سطح سلول‌های سالم میزبان بارز نمی‌شوند. بعضی مدارک تجربی نشان می‌دهند، آنتی‌بادی‌های طبیعی که برای این فسفولیپیدها اختصاصی هستند، موجب محافظت در برابر

1. Natural antibodies

عفونت‌های باکتریایی شده و بلع سلول‌های آپوپتوزی را توسط بیگانه‌خوارها، آسان‌تر می‌کنند. آنتی‌بادی‌های ضدگروه‌های خونی ABO نمونه‌ای دیگر از آنتی‌بادی‌های طبیعی می‌باشند که گلیکولیپیدهای خاص (آنتی‌ژن‌های گروه خونی) بارز شده در سطح بسیاری از انواع سلولی را (مانند سلول‌های خونی) مورد شناسایی قرار می‌دهند. آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی و آنتی‌بادی‌های آن‌ها برای انتقال خون و پیوند مهم می‌باشند اما برای دفاع میزبان اهمیتی ندارند که در فصل ۱۷ شرح داده می‌شود.

برخلاف ناتوانی آن‌ها در فعال‌کردن اختصاصی سلول‌های T کمکی، بسیاری از واکسن‌های پلی‌ساکاریدی مانند واکسن‌های پنوموکوک، ایمنی محافظتی به‌طور کامل طولانی‌مدتی را القا می‌کنند. پاسخ‌های ثانویه و گسترده‌ای که نمایانگر پاسخ‌های خاطره (اما بدون تعویض ایزوتایپ یا بلوغ میل پیوندی زیاد) نیز ممکن است در برخوردهای ثانویه با این آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی رخ دهد.

بازخورد آنتی‌بادی[1]: تنظیم پاسخ‌های ایمنی هومورال با گیرنده‌های Fc

آنتی‌بادی‌های ترشح‌شده از ادامه فعال‌شدن سلول B جلوگیری می‌کنند. آن‌ها این عمل را از طریق تشکیل مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی که به‌طور هم‌زمان به گیرنده‌های آنتی‌ژن و گیرنده‌های Fcγ در سطح سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن متصل می‌شوند، انجام می‌دهند (شکل ۲۱-۱۲). این پدیده را بازخورد آنتی‌بادی می‌گویند. در این روند تولید آنتی‌بادی با اثر آنتی‌بادی‌های IgG ترشح‌شده قبلی کاهش می‌یابد. آنتی‌بادی‌های هلل، از فعال‌شدن سلول B جلوگیری می‌کنند. این آنتی‌بادی‌ها با آنتی‌ژن، مجموعه‌ای تشکیل می‌دهند که به نوعی گیرنده سلول B برای ناحیه Fc آنتی‌بادی IgG به نام گیرنده Fcγ نوع دو (FcγRIIB یا CD32) متصل می‌شوند. گیرنده‌های Fc در فصل ۱۳ بیان شده است). هنگامی که گیرنده Fcγ سلول‌های B با مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی اشغال گردید، بنیان‌های تیروزین[2] ITIM در دنباله سیتوپلاسمی گیرنده، فسفوریله می‌شود و جایگاه اتصال برای ایزوزیتول ۵ فسفاتاز SHIP (ایزوزیتول‌فسفات دارای دمین SH2)[3] شکل می‌گیرد. SHIP فراخوانده شده، فسفات روی میانجی لیپیدی انتقال پیام PIP3 را هیدرولیز می‌کند. با این سازوکار، در هم تنیده شدن FcγRII پاسخ سلول B را به آنتی‌ژن پایان می‌دهد. مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی به‌طور هم‌زمان با گیرنده آنتی‌ژنی (از طریق آنتی‌ژن) و FcγRIIB (از طریق آنتی‌بادی) برهم‌کنش می‌دهند و موجب نزدیک شدن فسفاتازهای مهاری به گیرنده‌های آنتی‌ژنی که پیام‌دهی آن‌ها مهار شده است، می‌شود.

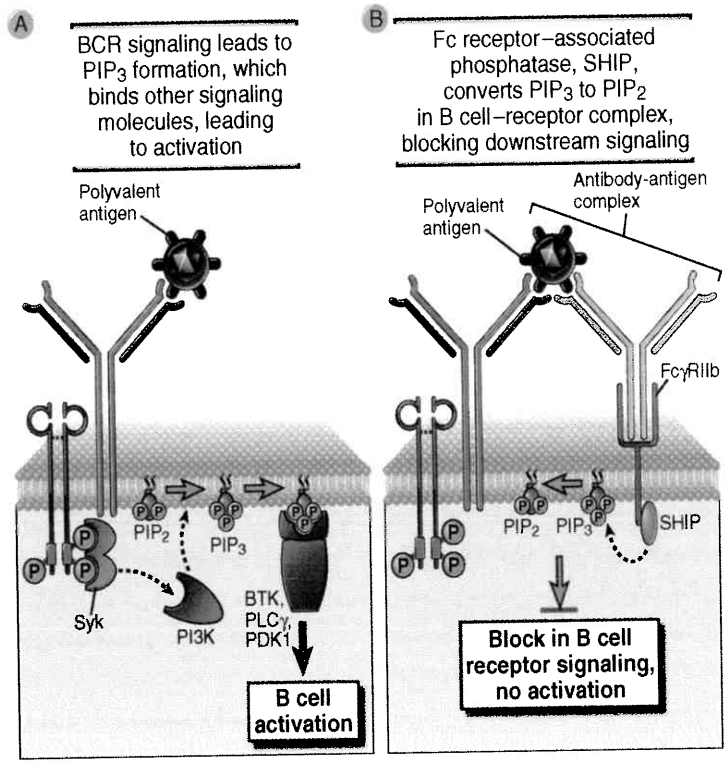
بازخورد منفی آنتی‌بادی با واسطه گیرنده Fc نوعی سازوکار کنترل‌کننده فیزیولوژیک پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌باشد زیرا این سازوکار به‌دنبال ترشح آنتی‌بادی برانگیخته می‌شود و از تولید بیش‌تر آنتی‌بادی جلوگیری می‌کند. پیش‌تر در این فصل بیان شد که آنتی‌بادی‌ها هم‌چنین می‌توانند تولید آنتی‌بادی را از راه فعال‌سازی کمپلمان و تولید C3d نیز تقویت نمایند. روشن نیست تحت چه شرایطی آنتی‌بادی‌های سبب تقویت تولی آنتی‌بادی با واسطه کمپلمان یا مهار آن با واسطه گیرنده Fc می‌شوند. نظریه اصلی آن است که در پاسخ‌های ایمنی هومورال اولیه، آنتی‌بادی‌های IgM در پاسخ‌های ایمنی هومورال اولیه، آنتی‌بادی‌های IgM (که کمپلمان را فعال می‌کند اما به گیرنده Fcγ متصل نمی‌شود) در تقویت آنتی‌بادی با واسطه کپلمان نقش دارند، در حالی که افزایش تولید IgG منجر به مهار بازخوردی می‌شود.

اهمیت مهار با واسطه FcγRIIB با تولید بدون کنترل آنتی‌بادی در موش‌هایی که ژن رمزکننده این گیرنده تخریب شده، مشخص گردیده است. نوعی پلی‌مورفیسم در ژن FcγRIIB با افزایش استعداد ابتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) در انسان مرتبط است.

سلول B نوع دیگری از گیرنده‌های مهاری به نام مولکول CD22 را نیز بارز می‌کند. CD22 نوعی لکتین متصل‌شونده به اسید سیالیک می‌باشد که لیگاند طبیعی آن مشخص نیست و چگونگی اشغال این گیرنده طی پاسخ‌های فیزیولوژیک سلول B شناخته نشده است.

---

1. Antibody feedback
2. Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif (ITIM)
3. SH2 domain-containing inositol phosphatse (SHIP)



شکل ۲۱-۱۲. تنظیم فعال‌شدن سلول B با گیرنده FcγRIIB. مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی می‌تواند به‌طور هم‌زمان به Ig غشایی (از طریق آنتی‌ژن) و گیرنده FcγRIIB (از طریق بخش Fc آنتی‌بادی) متصل شوند (A). پیامد این اتصال هم‌زمان گیرنده‌ها، مهار پیام‌دهی مجموعهی BCR و توقف روند فعال‌شدن سلول B با فسفاتازهای متصل به دنباله سیتوپلاسمی FcγRIIB می‌باشد (B).

اگرچه، در موش‌های حذف ژن شده فاقد CD22، فعال‌شدن سلول B تشدید شده است. دنباله سیتوپلاسمی این مولکول دارای ITIM می‌باشد. ITIM پس از فسفوریله‌شدن با Lyn، کینازی خانواده Src به دمین SH2 از تیروزین فسفاتاز SHP-1 متصل می‌شود. فسفاتاز SHP-1 فسفات‌ها را از بنیان‌های تیروزین چندین آنزیم و پروتئین سازواگر که در انتقال پیام BCR نقش دارند، حذف می‌کند و بنابراین فعال‌شدن سلول B را متوقف می‌کند. نوعی نژاد موش به نام بیدخورده (moth-eaten) که دچار بیماری خودایمنی شدید با فعال‌شدن بدون کنترل سلول B و تولید اتوآنتی‌بادی می‌باشد، مولکول SHP-1 به‌طور ارث به‌صورت جهش‌یافته است. حذف SHP-1 و نیز فقدان Lyn در سلول‌های B منجر به شکست تحمل محیطی سلول B و گسترش بیماری‌های خودایمنی می‌شود.

چکیده

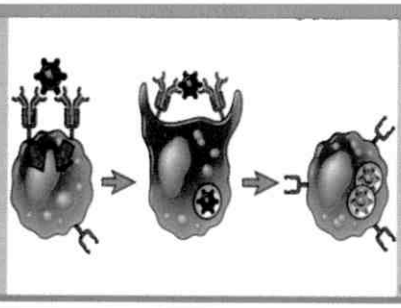
- در پاسخ‌های ایمنی هومورال، لنفوسیت‌های B با آنتی‌ژن فعال می‌گردند و آنتی‌بادی‌ها را برای حذف آنتی‌ژن ترشح می‌کنند. هر دو گروه آنتی‌ژن‌های پروتئینی و غیرپروتئینی می‌توانند پاسخ‌های هومورال را تحریک کنند ولی پاسخ‌دهی لنفوسیت‌های B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نیاز به مشارکت لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ اختصاصی آنتی‌ژن دارد.
- پاسخ‌های سلول B وابسته به سلول T کمکی در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی نیازمند فعال‌شدن ابتدایی سلول‌های T در نواحی سلول T و سلول‌های B در فولیکول‌های لنفاوی در اعضای

لنفوئید می‌باشد. لنفوسیت‌های فعال‌شده به‌سوی یکدیگر مهاجرت می‌کنند و در کناره فولیکول‌ها، جایی که سلول‌های B آنتی‌ژن را به سلول‌های T کمکی عرضه می‌نمایند، برهم‌کنش می‌دهند.

- سلول‌های T فعال‌شده، مولکول CD40L را بروز می‌دهند که به CD40 سطح سلول‌های B متصل می‌گردد. هم‌چنین سلول‌های T سایتوکاین‌ها را ترشح می‌کنند. سایتوکاین‌ها به گیرنده‌های خود در سطح سلول‌های B اتصال می‌یابند. ترکیب پیام‌های CD40 و سایتوکاین، محرک آغاز تکثیر و تمایز سلول B می‌باشند.
- تحریک سلول‌های B فعال‌شده با سلول‌های T کمکی در کانون‌های خارج فولیکولی منجر به تشکیل کانون‌های خارج فولیکولی می‌شود. در این مکان تا حدی تعویض ایزوتایپ رخ می‌دهد، هم‌چنین پلاسماسل‌های با طول عمر کوتاه تولید می‌شوند.
- بعضی از سلول‌های T کمکی فعال‌شده به سلول‌های تخصصی T_{FH} تمایز می‌یابند که مقدار زیادی ICOS و CXCR5 را بروز می‌دهند و IL-21 ترشح می‌کنند. سلول‌های T_{FH} و سلول‌های B فعال‌شده به فولیکول مهاجرت می‌کنند و سلول‌های T_{FH} سلول‌های B اختصاصی را برای تشکیل مراکز زایا فعال می‌کنند. رویدادهای نهایی در پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T شامل تعویض ایزوتایپ، جهش‌های سوماتیک، بلوغ میل پیوندی، تولید سلول‌های B خاطره و القای پلاسماسل‌های با عمر طولانی، مراکز زایا به‌وقوع می‌پیوندد.
- پیام‌های حاصل از سلول T کمکی شامل CD40L و سایتوکاین‌ها، تعویض ایزوتایپ را در سلول‌های B از طریق روند نوترکیبی تعویضی القا می‌نمایند. این امر منجر به تولید ایزوتایپ‌های مختلف ایمونوگلوبولینی می‌شود. تعویض ایزوتایپ نیازمند القای AID می‌باشد. AID نوعی سیتیدن دِآمیناز است که در DNA تک‌رشته‌ای سیتوزین را به یوراسیل تبدیل می‌کند. سایتوکاین‌های مختلف سبب می‌گردند که AID به جایگاه‌های ژنی زنجیره سنگین جداگانه پایین‌دست دسترسی پیدا کند.
- بلوغ میل پیوندی منجر به افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها در طی پاسخ هومورال وابسته به سلول T می‌شود. بلوغ میل پیوندی در اثر هایپرموتاسیون سوماتیک ژن‌های زنجیره سنگین و سبک ایمونوگلوبولین است با انتخاب سلول‌های B که آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی زیاد تولید می‌کنند، دنبال می‌شود.این لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده با سلول‌های دندریتیک فولیکولی در مراکز زایا متصل می‌شوند. سلول‌های T_{FH} هم‌چنین در انتخاب سلول‌های B با میل پیوندی زیاد نقش دارند.
- برخی از نسل‌های سلول‌های B مراکز زایا به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند. این سلول‌ها به مغز استخوان مهاجرت می‌نمایند. برخی دیگر از سلول‌های B به سلول‌های B خاطره تبدیل می‌شوند. سلول‌های B خاطره به مدت طولانی زنده می‌مانند و بین گره‌های لنفاوی و طحال گردش می‌کنند. این سلول‌ها در نواحی مزبور به‌سرعت با برخوردهای بعدی با آنتی‌ژن و تمایز به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با میل پیوندی زیاد، پاسخ می‌دهند. تمایز سلول‌های B فعال‌شده به پلاسماسل‌ها و یا سلول‌های خاطره با بروز عوامل رونویسی متفاوت کنترل می‌شود.
- به آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی که محرک پاسخ‌های ایمنی هومورال بدون کمک سلول‌های T کمکی هستند، آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T (TI) می‌گویند. بسیاری از آنتی‌ژن‌های TI، شامل پلی‌ساکاریدها، گلیکولیپیدهای غشایی و اسیدهای نوکلئیک می‌باشند. این آنتی‌ژن‌ها چندظرفیتی هستند و سبب اتصال متقاطع مولکول‌های Ig غشایی در سطح سلول B می‌شوند. این آنتی‌ژن‌ها کمپلمان را فعال می‌نمایند، از این‌رو موجب فعال‌شدن سلول‌های B بدون کمک سلول T می‌گردند. فعال‌شدن TLR یا فرآورده‌های میکروبی، فعال‌شدن سلول‌های B مستقل از سلول T را تسهیل می‌کند. آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T محرک پاسخ‌های آنتی‌بادی هستند در آن نوع پاسخ‌ها، تعویض کلاس زنجیره سنگین، بلوغ میل پیوندی یا تولید سلول B

خاطره به‌طور محدود روی می‌دهد. علت آن است که این ویژگی‌ها مربوط به سلول‌های T کمکی است و از آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی ایجاد نمی‌شوند. با این وجود تعویض ایزوتایپ مستقل از T به‌میزان اندک می‌تواند با تحریک TLR با میکروب‌ها القا شود. این امر منجر به تولید سایتوکاین‌های خانواده TNF می‌شود که سلول‌های B را برای القای AID فعال می‌کنند.

- بازخورد آنتی‌بادی سازوکاری است که با آن پاسخ‌های ایمنی هومورال زمانی که آنتی‌بادی به اندازه کافی تولید شده و مجموعه آنتی‌بادی ـ آنتی‌ژن محلول وجود داشته باشد، کاهش می‌یابد. ایمونوگلوبولین غشایی سلول B و گیرنده سطحی سلول B برای ناحیه Fc مولکول IgG، یعنی FcγRIIB، با مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی درهم تنیده می‌شوند. این امر سبب فعال‌شدن آبشار پیام‌های فعال‌سازی از طریق دنباله سیتوپلاسمی FcγRIIB شده و فعال‌شدن سلول B را پایان می‌بخشد.



فصل
۱۳

سازوکارهای اجرایی ایمنی هومورال

مروری کلی برایمنی هومورال، ۳۹۳
خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم میکروبی، ۳۹۶
اپسونیزه‌شدن (تسهیل بلع) با میانجی‌گری آنتی‌بادی و بیگانه‌خواری، ۳۹۷
گیرنده‌های Fc لکوسیت، ۳۹۸
سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی، ۴۰۲
پاک‌سازی کرم‌ها با میانجی‌گری آنتی‌بادی، ۴۰۳
سیستم کمپلمان، ۴۰۳
مسیرهای فعال‌شدن کمپلمان، ۴۰۴
گیرنده‌های پروتئین‌های کمپلمان، ۴۱۳
تنظیم فعال‌شدن کمپلمان، ۴۱۶
کارکرد کمپلمان، ۴۲۰
نقایص سیستم کمپلمان، ۴۲۳
آثار آسیب‌شناختی (پاتولوژیک) سیستم کمپلمان، ۴۲۴
گریز میکروب‌ها از کمپلمان، ۴۲۵
ایمنی در نوزادان، ۴۲۶
چکیده، ۴۲۶

مولکول‌های آنتی‌بادی ترشحی مسئول ایجاد ایمنی هومورال بوده و فعالیت فیزیولوژیک آن‌ها دفاع بر ضد میکروب‌های خارج سلولی و سموم میکروبی است. هم‌چنین ایمنی سلولی، دیگر بازوی اجرایی سیستم ایمنی تطبیقی است که لنفوسیت‌های T مسئول بروز فعالیت‌های آن هستند و فعالیت آن‌ها تخریب میکروب‌های درون سلول میزبان است (بازگشت به فصل‌های ۱۰ و ۱۱).

ایمنی هومورال شکلی از ایمنی است که می‌توان آن را با سرم افراد ایمن به افراد غیرایمن انتقال داد. ایمنی هومورال دفاع میزبان در مقابل میکروب‌ها از قبیل باکتری‌ها، قارچ‌ها و حتی میکروب‌های درون سلولی اجباری نظیر ویروس‌ها می‌باشد. آنتی‌بادی‌ها ویروس‌ها را پیش از آلوده نمودن سلول و یا زمان رهاشدن از سلول‌های آلوده مورد هدف قرار می‌دهند. نقص در تولید آنتی‌بادی سبب مستعدشدن فرد به آلودگی با بسیاری از میکروب‌ها شامل باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها می‌شود. واکسن‌هایی که امروزه استفاده می‌شوند، با تولید آنتی‌بادی‌ها باعث حفاظت می‌شوند (جدول ۱-۱۳). اما جدا از نقش‌های محافظتی و حیانی آنتی‌بادی‌ها، در افراد آلرژیک و در برخی از بیماری‌های خودایمنی، بعضی از آنتی‌بادی‌ها آسیب‌رسان بوده و موجب آسیب بافتی می‌شوند. در این فصل سازوکارهای اجرایی آنتی‌بادی‌ها برای حذف آنتی‌ژن مورد بحث قرار می‌گیرند. ساختار آنتی‌بادی‌ها در فصل پنجم و روند تولید آنتی‌بادی در فصل دوازدهم تشریح شده‌اند.

مروری کلی بر ایمنی هومورال

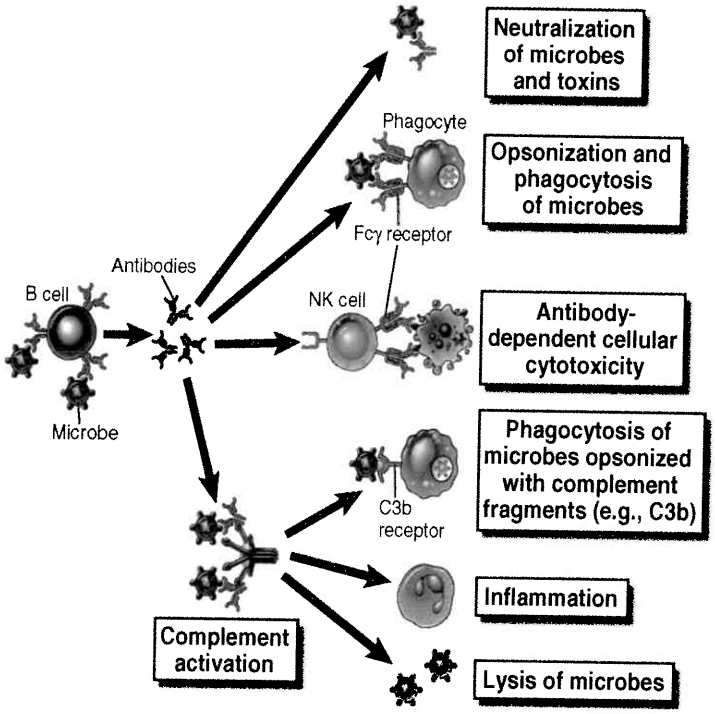
پیش از بحث در مورد سازوکارهای اصلی آنتی‌بادی‌ها برای حفاظت بر ضد میکروب‌ها، برخی از ویژگی‌های برجسته دفاع میزبان با میانجی‌گری آنتی‌بادی به‌طور خلاصه بیان خواهد شد.

جدول ۱-۱۳. ایمنی هومورال با القای واکسن

بیماری عفونی	واکسن	سازوکار ایمنی محافظتی
پولیو (فلج اطفال)	پولیوویروس ضعیف‌شده خوراکی	خنثی‌کردن ویروس با آنتی بادی IgA مخاطی
کزاز ـ دیفتری	توکسوئید	خنثی‌کردن سم با آنتی‌بادی IgG سیستمیک
هپاتیت A یا B	پروتئین‌های نوترکیب پوشش ویروس	خنثی‌کردن ویروس با IgA مخاطی یا IgG سیستمیک
پنومونی پنوموکوکی، هموفیلوس	واکسن‌های کونژوگه شامل کپسول باکتریایی پلی‌ساکاریدی متصل به پروتئین حامل	اپسونیزه کردن و بیگانه‌خواری با IgM و IgG، به‌طور مستقیم یا بر اثر فعال شدن ثانویه کمپلمان

در اینجا مثال‌هایی برگزیده از واکسن‌هایی که با تحریک ایمنی هومورال حفاظتی کار می‌کنند، فهرست شده‌اند.

- ***عمل اصلی آنتی‌بادی‌ها، خنثی‌سازی و حذف میکروب‌های عفونی و سموم میکروبی است*** (شکل ۱-۱۳). هم‌چنان‌که بعدها خواهیم دید، که آنتی‌بادی‌ها برای حذف آنتی‌ژن‌ها به سازوکار اجرایی متعدد نیاز دارند و با دیگر عوامل سلولی و هومورال سیستم ایمنی بدن نظیر بیگانه‌خوارها و کمپلمان نیز همکاری می‌کنند.
- ***آنتی‌بادی‌ها از پلاسماسل‌های موجود در اعضای لنفاوی و مغزاستخوان تولید می‌شوند، ولی فعالیت‌های اجرایی آن‌ها در مناطقی دور از محل تولیدشان انجام می‌گیرد.*** آنتی‌بادی‌ها در گره‌های لنفی، طحال و مغز استخوان تولید شده و احتمال دارد وارد خون شده و در سراسر بدن گردش نمایند. آنتی‌بادی‌های تولیدشده در بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط از سدهای پوششی عبور کرده و وارد مجاری اندام‌های مخاطی مانند روده و راه‌های هوایی، می‌شوند. جایی که این آنتی‌بادی‌ها ترشحی موجب مهار ورود میکروب‌های بلعیده شده یا تنفس شده می‌گردند (بازگشت به فصل ۱۴). آنتی‌بادی‌ها هم‌چنین به‌طور فعال از جفت عبور کرده و وارد جریان خون جنین در حال نمو می‌شوند. در ایمنی سلولی لنفوسیت‌های T فعال‌شده قادر به مهاجرت به جایگاه‌های عفونت و التهاب در اندام‌های محیطی می‌باشند ولی نمی‌توانند وارد ترشحات مخاطی شده و یا از جدار جفت عبور نمایند.
- ***آنتی‌بادی‌هایی که ایمنی محافظتی را در بدن میانجی‌گری می‌کنند، ممکن است از پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با طول عمر کوتاه یا بلند مشتق شوند.*** نخستین برخورد با آنتی‌ژن، هم با عفونت و چه با واکسیناسیون منجر به فعال‌شدن لنفوسیت‌های B مبتدی شده و به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی و سلول‌های خاطره تمایز می‌یابند (بازگشت به فصل ۱۲). برخورد بعدی با همان آنتی‌ژن‌ها منجر به فعال‌شدن سلول‌های B خاطره و ایجاد پاسخ آنتی‌بادی قوی‌تر و سریع‌تر می‌گردد. پلاسماسل‌هایی که در پاسخ اولیه ایمنی از ناحیه حاشیه‌ای و یا سلول‌های B نوع B-1 در پاسخ‌های ایمنی مستقل از T تولید می‌شوند، طول عمر کوتاهی دارند. در مقابل، پلاسماسل‌های واقع در مرکز زایا که تولیدکننده آنتی‌بادی تعویض کلاس شده می‌باشند، به مغز استخوان مهاجرت نموده و در آن‌جا باقی می‌مانند. در مغز استخوان این سلول‌ها تولید آنتی‌بادی‌ها را برای سال‌ها پس از حذف آنتی‌ژن ادامه می‌دهند. بیش‌تر IgG موجود در سرم افراد سالم از همین سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی با عمر طولانی تولید می‌شود که القای آن‌ها پس از برخورد سلول‌های B مبتدی و خاطره با آنتی‌ژن‌های مختلف در طی زندگی فرد صورت گرفته است. فرد ایمن اگر با آنتی‌ژنی مانند یک میکروب که پیش‌تر وارد بدن شده مواجه شود، سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با طول عمر زیاد، مقدار آنتی‌بادی‌های گردشی را برای حفاظت سریع بر ضد آنتی‌ژن افزایش می‌دهند، در همان هنگام فعال‌شدن سلول‌های خاطره موجب ساخته‌شدن مقدار زیادی از آنتی‌بادی به‌صورت یک‌باره می‌شوند که دامنه



شکل ۱-۱۳. کارکردهای اجرایی آنتی‌بادی‌ها. آنتی‌بادی‌های ضدمیکروبی، میکروب‌ها (و سموم آن‌ها را که در شکل نشان داده نشده) را خنثی می‌کنند، آن‌ها را برای فاگوسیتوز و سلول‌کشی با میاجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی اپسونیزه نموده و سیستم کمپلمان را نیز فعال می‌کنند. این کارهای اجرایی گوناگون با میانجی‌گری ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها صورت می‌گیرد.

محافظتی کارآمدتری را برای برخوردهای بعدی فراهم می‌آورد.

- ***بسیاری از کارکردهای اجرایی آنتی‌بادی‌ها از طریق نواحی ثابت موجود در زنجیره سنگین مولکول ایمونوگلوبولین (Ig) انجام می‌شود، یعنی ایزوتایپ‌های مختلف زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین مسئول اجرای کارهای متفاوتی می‌باشند*** (جدول ۲-۱۳). به‌طور مثال، برخی از زیرگروه‌های IgG با اتصال به گیرنده‌های Fc باعث تسهیل بیگانه‌خواری ذرات متصل به آنتی‌بادی می‌شوند، مولکول‌های IgM و بعضی از زیرگروه‌های IgG (IgG1، IgG2 و IgG3 اما نه IgG4) سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند و IgE با اتصال به گیرنده‌های Fc در سطح ماستوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها، آن‌ها را برای فعال‌شدن تحریک می‌کند. هر کدام از این سازوکارهای اجرایی در ادامه همین فصل تشریح خواهند شد. از آن‌جا که سیستم ایمنی هومورال برای عوامل بیگانه اختصاصی عمل می‌کند، هنگام مواجهه بدن با میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های مختلف، تعویض نوع

جدول ۲-۱۳. کارکردهای ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی

ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی	کارهای اجرایی اختصاصی ایزوتایپ
IgG	اپسونیزه کردن آنتی‌ژن‌ها برای بلعیده‌شدن توسط ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها فعال‌سازی مسیر کلاسیک کمپلمان سلول‌کشی وابسته به آنتی‌بادی با واسطه سلول‌های کشنده طبیعی ایمنی نوزادی: انتقال آنتی‌بادی مادری از راه جفت و روده مهار پس‌خورد (فیدبکی) فعال شدن سلول B
IgM	فعال‌سازی مسیر کلاسیک کمپلمان گیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های B مبتدی*
IgA	ایمنی مخاطی: ترشح IgA به فضای داخلی مجاری گوارشی و تنفسی فعال‌سازی کمپلمان از طریق مسیر لکتین یا مسیر آلترناتیو
IgE	تخلیه گرانولی ماستوسیت (با واکنش‌های حساسیت شدید زودرس)
IgD	گیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های B مبتدی*

ایمونوگلوبولین در لنفوسیت‌های B روی می‌دهد که این امر بهترین روش برای نبرد با میکروب‌ها می‌باشد. در روند فعالیت سلول‌های B، سایتوکاین‌های مترشحه از سلول‌های T کمکی فولیکولی به همراه لیگاندهای CD40 سطح این سلول‌ها، مهم‌ترین محرک برای تعویض ایزوتایپ ایمونوگلوبولین می‌باشند (بازگشت به فصل ۱۲). خنثی‌سازی آنتی‌ژن تنها فعالیت آنتی‌بادی است که فقط با اتصال به آنتی‌ژن انجام می‌شود و نیاز به مشارکت نواحی ثابت ایمونوگلوبولین ندارد.

اگرچه بسیاری از کارکردهای اجرایی آنتی‌بادی‌ها از راه نواحی ثابت زنجیره سنگین آنتی‌بادی انجام می‌شود، ولی عامل محرک اولیه این اعمال، اتصال آنتی‌ژن به نواحی متغیر می‌باشد. اتصال آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی مانند پلی‌ساکاریدها و با اتصال به اپی‌توپ‌های تکراری بر سطح میکروب‌ها، سبب نزدیک‌شدن نواحی Fc آنتی‌بادی‌ها به یکدیگر می‌شود. این امر به فعال‌شدن کمپلمان و افزایش برهم‌کنش‌های آنتی‌بادی‌ها با گیرنده‌های Fc سطح بیگانه‌خوارها می‌شود. ضرورت اتصال به آنتی‌ژن سبب می‌شود که آنتی‌بادی با اتصال به آنتی‌ژن سازوکارهای اجرایی متعددی را فقط در شرایط مورد نیاز فعال کند؛ یعنی هنگامی که مولکول‌های آنتی‌بادی به‌طور اختصاصی به آنتی‌ژن متصل شوند، فعالیت‌های اجرایی بروز می‌کنند نه در زمانی که آنتی‌بادی به صورت آزاد یا گردشی در خون و بدون اتصال به آنتی‌ژن حضور داشته باشد.

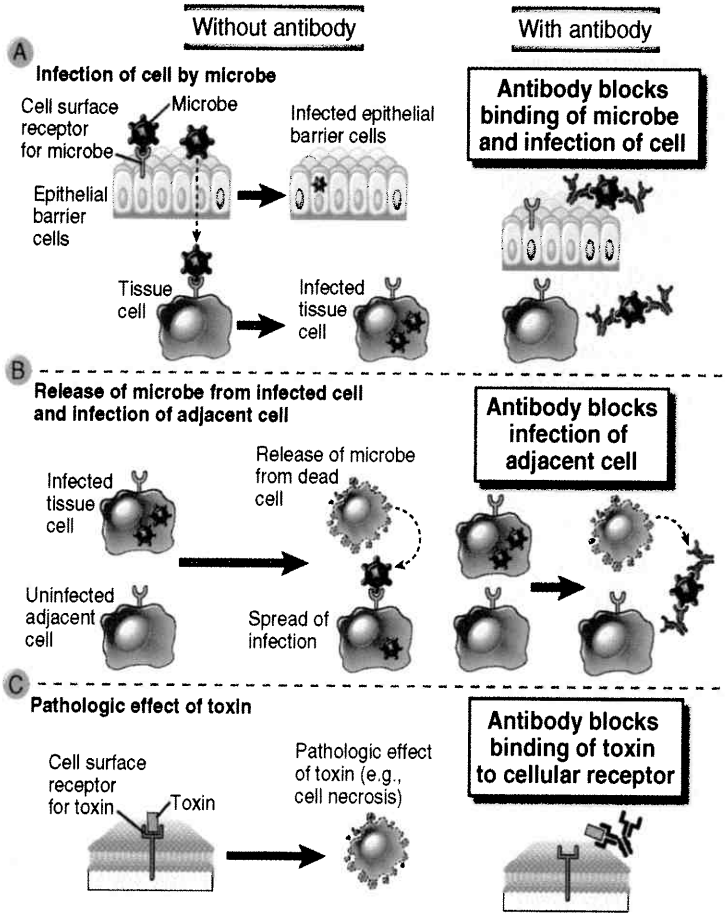
با این مقدمه از ایمنی هومورال، بحث در مورد فعالیت‌های متعدد آنتی‌بادی‌ها در دفاع از میزبان را آغاز می‌کنیم.

خنثی‌سازی[1] میکروب‌ها و سموم میکروبی

آنتی‌بادی‌های تولیدشده بر ضد میکروب‌ها و سموم میکروبی، از اتصال آن‌ها به گیرنده‌های سلولی جلوگیری می‌کنند (شکل ۲-۱۳). با این راهکار آنتی‌بادی‌ها با مهار و خنثی‌سازی عفونت‌های میکروبی از آثار زیان‌بار عفونت‌ها نیز جلوگیری خواهند کرد. بسیاری از میکروب‌ها با اتصال مولکول‌های سطحی خاص میکروبی به پروتئین‌ها و لیپیدهای غشای سلول‌های میزبان وارد سلول می‌شوند. برای نمونه ویروس‌های آنفلوانزا با کمک هماگلوتینین پوشش خود، سلول‌های پوششی دستگاه تنفسی را آلوده نموده و باکتری‌های گرم منفی با استفاده از مژک‌های اتصالی، انواع مختلفی از سلول‌های میزبان را آلوده می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها با اتصال به ساختارهای میکروبی و ایجاد ممانعت فضایی از اتصال آن‌ها به گیرنده‌های سلولی و در نتیجه از عفونت جلوگیری می‌کنند. در بعضی موارد ممکن است آنتی‌بادی‌ها با اتصال به میکروب با تغییرات آلوستریک (شکل فضایی) موجب تغییر در ساختار پروتئین‌های مهم میکوربی می‌شوند، به نحوی که از واکنش میکروب با گیرنده‌های سلولی جلوگیری می‌شود. چنین واکنش‌هایی، مثال‌هایی از آثار آلوستریکی (تغییر شکل فضایی) القایی با آنتی‌بادی‌ها می‌باشند. بسیاری از سموم میکروبی با اتصال به گیرنده‌های خاص باعث آسیب سلولی می‌شوند. برای نمونه، سم میکروب کزاز با اتصال به گیرنده‌های موجود در صفحه انتهایی محرک انتقال عصبی - عضلانی را در محل اتصال عصب به عضله مهار می‌کند و سبب بی‌حسی و فلج می‌شود. سم دیفتری با اتصال به گیرنده‌های سلولی به سلول‌های مختلف وارد می‌شود و سنتز پروتئین را مهار می‌کند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی بر ضد چنین سمومی با ایجاد ممانعت فضایی از واکنش سم بر سلول‌های میزبان جلوگیری نموده و بدین صورت از آسیب بافتی و بیماری متعاقب آن ممانعت به عمل می‌آورند.

به‌طور کلی برای خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم آن‌ها با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها، فقط به نواحی اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن نیاز است. بنابراین خنثی‌سازی به کمک همه ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی موجود در گردش خون و با ترشحات مخاطی ایجاد می‌شود. به‌طور تجربی قطعات Fab یا F(ab′) حاصل از آنتی‌بادی‌های اختصاصی که فاقد نواحی Fc زنجیره سنگین هستند نیز قادرند سم خاصی را خنثی کنند. بیش‌تر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده موجود در

1. Neutralisation



شکل ۲-۱۳. خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم آن‌ها به وسیله آنتی‌بادی‌ها. A. آنتی‌بادی‌ها از اتصال میکروب‌ها به سلول‌ها جلوگیری نموده و بدین طریق سبب مهار توانایی میکروب‌ها برای آلوده‌ساختن سلول‌ها می‌شوند. **B.** آنتی‌بادی‌ها انتشار میکروب‌ها را از یک سلول آلوده به سلول‌های مجاور غیرآلوده مهار می‌نمایند. **C.** آنتی‌بادی‌ها اتصال سموم میکروبی را به سلول‌ها مهار کرده و بنابراین آثار آسیب رسانی این سموم را مهار می‌کنند.

خون به‌طور معمول ایزوتایپ‌های IgG و در اندام‌های مخاطی، ایزوتایپ Iga می‌باشند. کارآمدترین آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، آن‌هایی هستند که میل پیوندی زیادی برای آنتی‌ژن‌های اختصاصی خود دارند. این‌گونه آنتی‌بادی‌ها در طی روند بلوغ میل پیوندی تولید می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۲). بسیاری از واکسن‌های ایمنی‌زا با تحریک تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده با میل پیوندی زیاد کارکرد خود را انجام دهند (جدول ۱-۱۳).

یک سازوکار که میکروب‌ها آن را برای گریز از چنگال ایمنی میزبان تکامل داده‌اند، جهش در ژن‌های رمزکننده آنتی‌ژن‌های سطحی است که اهدافی برای آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده می‌باشند.

اپسونیزه‌شدن (تسهیل بلع) با میانجی‌گری آنتی‌بادی و بیگانه‌خواری

آنتی‌بادی‌های ایزوتایپ IgG، میکروب‌ها را پوشانده (اپسونیزه کرده) و سبب تسریع بیگانه‌خواری آن‌ها با اتصال به گیرنده‌های Fc در سطح بیگانه‌خوارها می‌شوند. بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای و نوتروفیل‌ها میکروب‌ها را برای سرآغاز راهی که به کشته شدن درون سلولی و تجزیه شدن آن‌ها منتهی می‌گردد، می‌بلعند. این بیگانه‌خوارها گیرنده‌هایی را در سطح خود ظاهر می‌کنند که به میکروب‌ها به‌طور مستقیم و حتی در غیاب آنتی‌بادی متصل می‌شوند و پس از بلع، آن‌ها را هضم می‌کنند که یک سازوکار از ایمنی ذاتی در پاک‌سازی میکروب‌ها می‌باشد (بازگشت به فصل ۴). در صورتی که بیگانه‌خوار بتواند به

ذراتی با میل پیوندی زیاد متصل می‌شود، کارآیی بیگانه‌خواری به‌طور مشخص افزایش خواهد یافت. بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای و نوتروفیل‌ها گیرنده‌هایی برای نواحی Fc آنتی‌بادی‌های IgG دارند که می‌توانند به‌طور اختصاصی به ذرات پوشیده از آنتی‌بادی (اپسونیزه‌شدن) متصل شوند. هم‌چنین میکروب‌ها ممکن است با یکی از فرآورده‌های فعال‌شدن کمپلمان به نام C3b اپسونیزه‌شده و با اتصال به گیرنده لکوسیت برای C3b بلع شوند (این روند در ادامه این فصل تشریح خواهد شد) روند پوشانده‌شدن ذرات هدف برای تقویت بیگانه‌خواری، اپسونیزه‌شدن[1] نامیده می‌شود و موادی که این کار را انجام می‌دهند، آنتی‌بادی‌ها و پروتئین‌های کمپلمان هستند که ***اپسونین*** نامیده می‌شود.

گیرنده‌های Fc لکوسیت

لکوسیت‌ها، گیرنده‌های Fc را بر سطح خود بروز می‌دهند. این گیرنده‌ها به نواحی ثابت آنتی‌بادی متصل می‌شوند و بدین شکل باعث تقویت بیگانه‌خواری ذرات پوشیده شده با آنتی‌بادی می‌شوند و پیام‌هایی را تحویل می‌دهند که فعالیت‌های لکوسیت‌ها را تنظیم می‌کنند. دیگر گیرنده‌های Fc انتقال آنتی‌بادی‌ها به جایگاه‌های گوناگون را میانجی‌گری می‌کنند. گیرنده‌های Fc برای انواع مختلف ایزوتایپ‌های زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین، در بسیاری از جمعیت‌های لکوسیت‌ها بروز می‌کنند و فعالیت‌های گوناگونی را در سیستم ایمنی برعهده دارند. مهم‌ترین گیرنده Fc برای بیگانه‌خواری ذرات اپسونیزه‌شده، گیرنده Fcγ هستند که به زنجیره سنگین آنتی‌بادی IgG متصل می‌شوند. در این فصل این گیرنده‌ها مورد بحث قرار خواهند گرفت. گیرنده‌های Fc که به IgE متصل می‌شند، در فصل بیستم بیان می‌شوند. گیرنده Fc نوزادان (FcγRn) که در جفت، سلول‌های اپی‌تلیال روده و اندوتلیوم رگ‌ها ظاهر می‌شوند، در فصل پنجم تشریح شد. گیرنده Poly-Ig که در انتقال IgA و IgM از میان سلول (ترانس سیتوز) نقش دارند، و در فصل چهاردهم بیان می‌شوند).

گیرنده‌های Fc براساس میل پیوندیشان برای زنجیره‌های سنگین زیرگروه‌های IgG به سه گروه I، II و III دسته‌بندی می‌شوند. گیرنده‌های Fc مختلفی نیز در انواع سلول گوناگون بروز می‌یابند (جدول ۳-۱۳). در کل مجموعه‌های ایمنی دارای IgG1 و IgG3 به‌طور کارآمدی به گیرنده‌های Fc فعال‌کننده متصل‌شده اما مجموعه‌های دارای IgG2 به‌خوبی متصل نمی‌شوند. IgG4 میل پیوندی ضعیفی برای گیرنده‌های Fc فعال‌کننده دارد و کارکرد زیستی این ایزوتایپ به‌خوبی شناخته نشده است. بیش‌تر گیرنده‌های Fc منجر به فعال‌شدن سلول می‌شوند، غیر از FcγRII که گیرنده مهاری می‌باشد. همه گیرنده‌های Fcγ دارای زنجیره متصل به لیگاند به نام زنجیره α می‌باشند که لیگاندهای IgG را شناسایی می‌کند. تفاوت‌ها در اختصاصی بودن یا میل پیوندی هر یک از گیرنده‌های Fcα برای انواع ایزوتایپ‌های IgG براساس تفاوت در ساختار زنجیره‌های آلفای این گیرنده‌ها می‌باشد. همه گیرنده‌های Fc از راه آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن فعال می‌شوند و آنتی‌بادی‌های آزاد یا در حال گردش فاقد این کارکرد هستند. در همه گیرنده‌های FcR غیر از FcγRII زنجیره آلفا همراه با یک یا چند زنجیره پلی‌پپتیدی دیگر می‌باشد که در انتقال پیام نقش دارند (شکل ۳-۱۳). اعمال انتقال پیام در FcγRII به کمک دنباله سیتوپلاسمی زنجیره آلفا صورت می‌پذیرد.

سه گروه اصلی از گیرنده‌های Fc اختصاصی برای IgG چندین ایزوفورم دارند که ممکن است از دیدگاه ساختار و کارکرد متفاوت باشند (بازگشت به جدول ۳-۱۳) و در ادامه شرح داده می‌شوند. FcRn یک کارکرد بی‌همتا دارد که در فصل ۵ مورد بحث قرار گرفت.

- ***FcγRI (CD64)*** مهم‌ترین گیرنده Fcγ در سطح بیگانه‌خوارها می‌باشد. این گیرنده در سطح ماکروفاژها ونوتروفیل‌ها بروز می‌کند و با میل پیوندیزیاد (Kd آن 10^{-8} تا 10^{-9} مولار) به IgG1 و IgG3 متصل می‌شود (در موش گیرنده FcγRI با میل پیوندی زیاد به‌طور ترجیحی به آنتی‌بادی‌های IgG2a و IgG2b/2c متصل می‌گردد). ناحیه بزرگ پایانه آمینی زنجیره آلفا، سه دمین شبه ایمونوگلوبولینی دارد که در بیرون سلول به‌صورت چین‌خورده قرار دارند. زنجیره آلفا، ناحیه

1. Opsonization

جدول ۳-۱۳. گیرنده‌های Fc

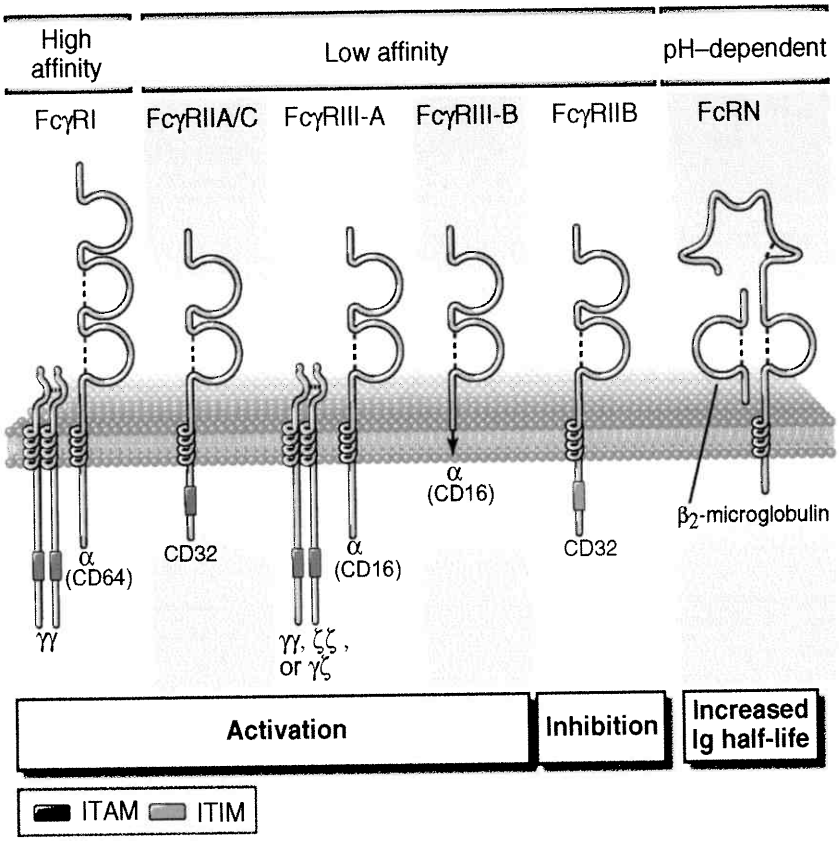
نوع گیرنده Fc	میل پیوندی برای ایمونوگلوبولین	توزیع سلولی	عملکرد
FcγRI (CD46)	زیاد ($K_d < 10^{-9}$ M)، به IgG1 و IgG3 وصل می‌شود. می‌تواند به IgG تک واحدی متصل شود	ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و هم‌چنین ائوزینوفیل‌ها	بیگانه‌خواری، فعال‌سازی بیگانه‌خوارها
FCγRIIA (CD23)	کم ($K_d > 10^{-7}$ M)	ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، پلاکت‌ها	بیگانه‌خورای، فعالی‌سازی سلولی
FcγRIIB (CD23)	کم ($K_d > 10^{-7}$ M)	لنفوسیت‌های B	مهار فیدبکی پاسخ‌های گوناگون سلولی
FcγRIIC (CD23)	کم ($K_d > 10^{-7}$ M)	ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، NK	بیگانه‌خواری، فعال‌سازی سلولی
FcγRIIIA (CD16)	کم ($K_d > 10^{-6}$ M)	سلول‌های کشنده طبیعی	سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی
FcεRIIIB (CD16)	کم ($K_d > 10^{-6}$ M)؛ پروتئین متصل به GPT	نوتروفیل‌ها	بیگانه‌خواری (ناکارآمد)
FcεRI	بالا ($K_d > 10^{-10}$ M)؛ به IgE تک‌واحدی (مونومر) وصل می‌شود	ماستوسیت‌ها، بازوفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها	فعال‌سازی سلولی (دگرانوله کردن)
RcεRII (CD23)	کم ($K_d > 10^{-7}$ M)	لنفوسیت‌های B، ائوزینوفیل‌ها، سلول‌های لانگرهانس	ناشناخته
FcαR (CD89)	کم ($K_d > 10^{-6}$ M)	نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، مونوسیت‌ها	فعال‌سازی سلولی؟

اختصارات: GPI= گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول؛ NK= کشنده طبیعی

متصل‌شونده به Fc می‌باشد. این ناحیه از FcγRI با پروتئین پیام‌رسان دو رشته‌ای همسانی همراه است که با پیوند دی سولفیدی به هم متصلند و موسوم به زنجیره گاما FcR می‌باشند. زنجیره گاما در مجموعه پیام‌رسان FcγRIII، FcαR و FcεRI نیز مشاهده می‌شود. زنجیره گاما فقط دارای یک پایانه آمنی خارج سلولی کوتاه ولی پایانه کربوکسیلی بلند بوده که همسان (هومولوگ) زنجیره زتای مجموعه TCR است. همانند زنجیره زتای TCR، زنجیره گامای FcR نیز دارای الگوهای گیرنده ایمنی فعال‌شده با تیروزین (ITAM) بوده که اتصال آن به گیرنده‌های مجتمع شده باعث فعال‌شدن تیروزین کینازهای پروتئینی می‌شود. FcγRI همانند گیرنده با میل پیوندی زیاد برای IgE (بازگش به فصل بیستم) با لیگاندهای ایمونوگلوبولین خود اشباع می‌شود. تحریک گیرنده‌های Fc نیاز به تجمع آن‌ها در سطح غشا داشته و فعال‌شدن آن‌ها از طریق ایمونوگلوبولین‌های متصل به آنتی‌ژن که به صورت لیگاندی چندظرفیتی می‌باشند، صورت می‌گیرد.

رونویسی از ژن FcγRI و بروز FcγRI در ماکروفاژها با IFN-γ تحریک می‌شود. ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی که به‌خوبی به گیرنده Fcγ متصل می‌شوند (مانند IgG2a در موش) در نتیجه تعویض ایزوتایپ سلول‌های B با میانجی‌گری IFN-γ تولید می‌شوند. افزون بر این، IFN-γ به‌طور مستقیم فعالیت میکروب‌کشی ماکروفاژها را تحریک می‌کند (بازگشت به فصل ۱۱).

- ***FcγRII (CD32)*** به زیرکلاس‌های IgG (IgG1 و IgG3) با میل پیوندی کم (مولار K_d 10^{-6}) متصل می‌شود. ژن و تنوع منجر به تولید سه ایزوفرم A، B و C گیرنده FcγRII می‌شود. این ایزوفرم‌ها دمین‌های سلولی و اختصاصی بودن لیگاندی مشابهی دارند ولی



شکل ۳-۱۳. ترکیب زیرواحد گیرنده‌های Fcγ. مدل‌های نمادین گیرنده‌های Fc انسانی شامل زنجیره‌های آلفا متصل شونده به Fc و زیرواحدهای انتقال پیام FcγRIII-B پروتئین متصل به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول است که کارکرد انتقال پایم آن ناشناخته است. FcγRIIA و FcγRIIC از نظر ساختاری مشابه گیرنده‌های فعال‌کننده با میل پیوندی کم می‌باشند که اندکی الگوی بیان متفاوتی دارند.

در ساختار دنباله سیتوپلاسمی، توزیع سلولی و اعمال خود با یکدیگر متفاوت هستند. FcγRIIA در سطح نوتروفیل‌ها و بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای بروز می‌کند و احتمال دارد در بیگانه‌خواری ذرات اپسونیزه‌شده شرکت کند. در حالی که مولکول FcγRIIC در سطح نوتروفیل‌ها و بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای و سلول‌های NK بروز می‌کند. دنباله سیتوپلاسمی FcγRIIA و FcγRIIC دارای ITAM می‌باشند و اتصال به سلول‌ها یا ذرات پوشیده از IgG1 یا IgG3 قادرند پیام فعال‌کننده را به بیگانه‌خوارها ارسال نمایند. گیرنده مهاری FcγRIIB بر روی تمام سلول‌های ایمنی به غیر از سلول‌های NK ظاهر می‌شوند و تنها گیرنده Fc برای سلول‌های B می‌باشند. کارکرد آن در مباحث بعد شرح داده می‌شود.

- ***FcγRIII (CD16)*** نیز گیرنده با میل پیوندی کم برای IgG می‌باشد. بخش خارج سلولی و متصل‌شونده به لیگاند آن از نظر ساختار و میل پیوندی و اختصاصی‌بودن برای IgG شبیه FcγRII است. این گیرنده به دو شکل وجود دارد که هر یک با یک ژن جداگانه می‌شوند. ایزوفرم FcγRIIIA پروتئینی غشا گذر است که به‌طور عمده در سطح سلول‌های NK ظاهر می‌شود. مولکول FcγRIIIA با هموداپمر زنجیره گامای FcR یا هموداپمر زنجیره زتای TCR و یا هترودایمر زنجیره گامای FcR و زتای TCR همراه

است. این همراهی برای بروز آن در سطح سلول و کارکرد آن لازم می‌باشد، زیرا پیام‌های فعال‌کنند درون سلولی در این زنجیره‌ها از طریق مولکول‌های ITAM تحویل داده می‌شوند. ایزوفرم FcγIIIB نوعی پروتئین متصل به گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) است که در سطح نوتروفیل‌ها بروز می‌کند. این ایزوفرم در فعال‌کردن بیگانه‌خواری با فعال‌سازی نوتروفیل‌ها نقشی ندارد و کارکرد آن به خوبی شناخته نشده است.

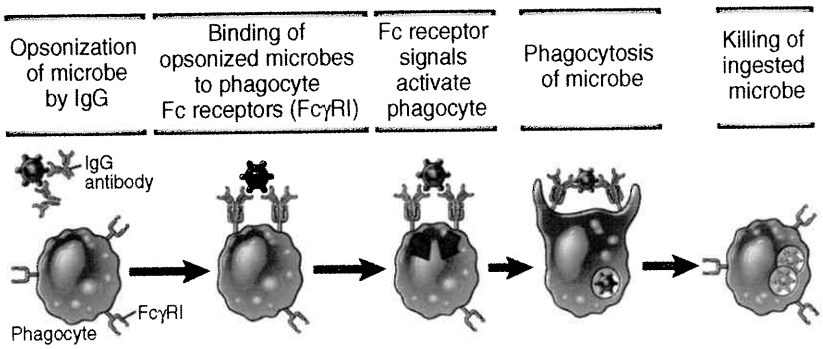
افزون بر این گیرنده‌های Fcγ، گیرنده‌های دیگری برای زنجیره‌های سنگین IgE و IgA وجود دارد (بازگشت به جدول ۳-۱۳). FcεRI را در فصل ۲۰ در زمینه فعال‌شدن ماست‌سل‌ها بحث خواهیم کرد. کارکرد FcαR هنوز به خوبی اثبات نشده است.

نقش گیرنده‌های Fcγ در بیگانه‌خواری و فعال‌کردن بیگانه‌خوارها

بیگانه‌خواری ذرات پوشیده با IgG با اتصال قسمت‌های Fc آنتی‌بادی‌های پوشاننده به گیرنده‌های Fc موجود در سطح سلول‌های بیگانه‌خوار انجام می‌شود (شکل ۴-۱۳). زیرگروه‌های IgG (IgG1 و IgG3) که به بهترین نحو به این گیرنده‌ها متصل می‌شوند، کارآمدترین اپسونین‌ها برای تقویت بیگانه‌خواری می‌باشند. همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، FcγRI (CD64) گیرنده با میل پیوندی زیاد در سلول‌های بیگانه‌خواری ذرات اپسونیزه‌شده می‌باشد. ذرات اپسونیزه شده به درون وزیکول‌هایی که فاگوزوم نام دارند، کشانده می‌شوند که با لیزوزوم‌ها ادغام شده و ذرات بلع‌شده در این فاگولیزوزوم‌ها تخریب می‌شوند. روند فعال‌شدن به اتصال متقاطع FcR‌ها با چند مولکول ایمونوگلوبولین (به‌طور مثال میکروب‌های پوشیده از ایمونوگلوبولین یا مجموعه ایمنی) نیاز دارد. اتصال متقاطع زنجیره‌های آلفای این گیرنده‌ها باعث ایجاد وقایع انتقال پیام نظیر آن‌چه که در اتصال متقاطع گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها دیده می‌شود (بازگشت به فصل ۷) می‌گردد. این رویدادها عبارتند از: فسفوریلاسیون تیروزن با واسطه کیناز Src در ITAM‌های زنجیره‌های پیام‌دهنده FcR‌ها، فراخوانی وابسته به دمین SH2 کینازهای خانواده Src به محل ITAM، فعال‌شدن کیناز PI-3، فراخوانی مولکول‌های سازواگر شامل SLP-76 و BLNK و در نهایت فرخوانی آنزیم‌هایی نظیر فسفولیپاز Cγ و کینازهای خانواده Tec، این رویدادها منجر به ساخته شدن اینوزیتول تری فسفات و دی آسیل گلیسرول شده و گسیل کردن کلسیم را یکنواخت نگه می‌دارد. این مسیرهای پیام‌رسانی تعدادی از پاسخ‌ها را در لکوسیت‌ها القا می‌کنند که شامل رونویسی از ژن‌های رمزکننده سایتوکاین‌ها، میانجی‌های التهابی و آنزیم‌های میکروب‌کش بوده و سیال شدن اسکلت سلولی نیز منجر به بیگانه‌خواری، اگزوسیتوز گرانولی و مهاجرت سلول می‌گردد. اصلی‌ترین مواد ضدمیکروبی ساخته شده در بیگانه‌خوارهای فعال‌شده عبارتند از: گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن، اکسید نیتریک و آنزیم‌های هیدرولیز کنند. این‌ها همان موادی هستند که در پاسخ‌های ایمنی ذاتی (که در فصل ۴ گفته شد) ساخته می‌شوند. ممکن است همین مواد ضدمیکروبی باعث آسیب بافتی شوند. این سازوکار آسیب بافتی با میانجی‌گری آنتی‌بادی در بیماری‌های ازدیاد حساسیت دارای اهمیت می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۹). موش‌های حذف ژن شده که در آن‌ها ژن زنجیره α از FcγRI که به قطعه Fc آنتی‌بادی متصل می‌شود یا زنجیره γ که پیام‌ها را منتقل می‌کند، از بین رفته است. در دفاع در مقابل میکروب‌هایی که با میانجی‌گری آنتی‌بادی صورت می‌گیرد، اختلال خواهند داشت و هم‌چنین انواعی از زیرگروه‌های IgG را که باعث آسیب بافتی می‌شوند، نمی‌سازند. این مطلب نشان‌گر نقش اصلی گیرنده‌های Fc در این فرآیندها می‌باشد.

انتقال پیام مهاری از طریق گیرنده FcγRIIB

گیرنده FcγRIIB نوعی گیرنده Fc مهاری بوده که پیش‌تر در مبحث پیام مهاری در سلول‌های B و فرآیند بازخورد آنتی‌بادی مورد بحث قرار گرفت (بازگشت به فصل ۱۲). FcγRIIB تنها گیرنده Fc است که حاوی الگوی ITIM در دنباله سیتوپلاسمی می‌باشد. FcγRIIB نیز در سطح سلول‌های دندریتیک، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و ماستوسیت‌ها بروز یافته و ممکن است در تنظیم پاسخ‌های این سلول‌ها به گیرنده‌های Fc فعال‌کننده و دیگر محرک‌ها نقش داشته باشد. نوعی شیوه درمانی تجربی اما سودمند

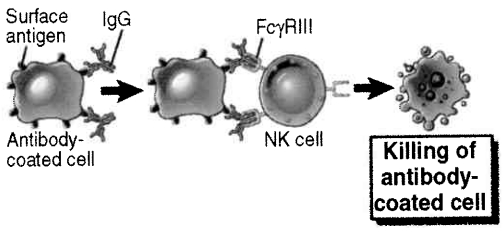


شکل ۴-۱۳. اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز میکروب‌ها با میانجی‌گری آنتی‌بادی. آنتی‌بادی‌های برخی از زیرگروه‌های IgG به میکرب‌ها متصل‌شده و سپس توسط گیرنده‌های Fc برروی بیگانه‌خوارها شناسایی می‌شوند. پیام‌های حاصل از گیرنده Fc، فاگوسیتوز میکروب‌های اپسونیزه شده را تسریع کرده و سبب فعال‌شدن بیگانه‌خوارها برای تخریب این میکروب‌ها می‌گردند. سازوکار باکتری‌کشی بیگانه‌خوارها در فصل چهارم (بازگشت به شکل ۱۳-۴) و فصل ۱۰ (بازگشت به شکل ۷-۱۰) شرح داده شده است.

بسیاری از بیماری‌های خودایمن، تزریق درون رگی **مخلوط**[1] IgG انسانی (IVIG) می‌باشد. IVIG ممکن است سبب تحریک FcγRIIB برای تولید پیام‌های مهاری در لنفوسیت‌های B و دیگر سلول‌ها گردد. پیامد این امر کاهش تولید آنتی‌بادی و فرونشاندن التهاب است. سازوکار دیگری که ازطریق آن ممکن است IVIG سبب بهبودی بیماری شود، رقابت با اتو آنتی‌بادی‌های (آنتی‌بادی‌های خودی) گردشی برای گیرنده Fc نوزادی می‌باشد که این امر منجر به افزایش پاک‌سازی آنتی‌بادی می‌شود (بازگشت به فصل ۵).

سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی[2]

سلول‌های NK و دیگر لکوسیت‌ها از طریق گیرنده‌های Fc خود به سلول‌های پوشیده از آنتی‌بادی متصل شده و آن‌ها را تخریب می‌نمایند. این روند به نام سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) موسوم می‌باشد (شکل ۵-۱۳). روند ADCC نخست در نقش عملکردی مهم از سوی سلول‌های NK مطرح شد. این سلول‌ها قادرند با استفاده از گیرنده‌های Fc خود یعنی FcγRIIIA به سلول‌های پوشیده از آنتی‌بادی متصل شوند. مولکول FcγRIIIA (CD16) گیرنده‌ای با میل پیوندی کم



شکل ۵-۱۳. سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی. برخی از زیرگروه‌های IgG به سلول‌ها (نظیر سلول‌های آلوده) متصل می‌شوند و سپس Fc این آنتی‌بادی‌های متصل شده به وسیله گیرنده Fc سلول‌های NK مورد شناسایی قرار می‌گیرند. سلول‌های NK فعال شده سلول‌های پوشیده شده از آنتی‌بادی را از بین می‌برند. احتمال می‌رود سلول‌های NK حتی بتوانند سلول‌های هدف بارزکننده مولکول‌های MHC کلاس I را زمانی که اپسونیزه شده‌اند، تخریب نمایند.

است که به مولکول‌های IgG متصل به سطح سلول اتصال یافته ولی به IgG مونومر موجود در گردش خون متصل نمی‌شود. بنابراین ADCC فقط زمانی روی می‌دهد که

1. Pooled Intra Venous IgG
2. Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity

سلول هدف با آنتی‌بادی پوشیده شده باشد. بنابراین IgG آزاد پلاسما قابلیت فعال‌سازی سلول‌های کشنده طبیعی را ندارد و هم‌چنین نمی‌تواند با IgG موجود در سطح سلول‌ها برای اتصال به مولکول‌های FcγRIII رقابت نماید. اتصال مولکول‌های FcγRIII به سلول‌های هدف پوشیده با آنتی‌بادی، سلول‌های کشنده طبیعی (NK) را برای ساخت و ترشح سایتوکاین‌ها به‌خصوص IFN-γ فعال می‌کند. هم‌چنین این رویداد باعث رهاشدن محتویات گرانول‌های سیتوپلاسمی نیز می‌شود که فعالیت سلول‌کشی سلول‌های کشنده طبیعی را میانجی‌گری می‌کند (بازگشت به فصل ۴) روند سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی به راحتی در محیط آزمایشگاه (in vitro) قابل مشاهده می‌باشد، ولی نقش آن در دفاع بدن بر ضد میکروب‌ها به‌طور قطعی به اثبات نرسیده است. احتمال دارد ADCC سازوکار مهمی برای حذف سلول‌هایی باشد که در روش‌های درمانی اختصاصی با استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال پوشیده شده‌اند، مانند سلول‌های B و سلول‌های توموری مشتق از B که با مولکول‌های آنتی CD20 مورد هدف قرار می‌گیرند.

پاک‌سازی کرم‌ها با میانجی‌گری آنتی‌بادی

آنتی‌بادی‌ها، ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها با یکدیگر میانجی دفع و کشته‌شدن برخی از کرم‌های انگلی می‌باشند. کرم‌های بزرگ‌تر از آن هستند که بیگانه‌خوارها آن‌ها را ببلعند. هم‌چنین پوشش آن‌ها به‌طور نسبی به فرآورده‌های ضد میکروب نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مقاوم می‌باشد، ولی با نوعی پروتئین کاتیونی و سمی موسوم به پروتئین بازی اصلی که در گرانول‌های ائوزینوفیل موجود است، تخریب می‌شوند. آنتی‌بادی‌های IgE، IgG و IgA که کرم‌ها را پوشانده‌اند، می‌توانند به گیرنده‌های Fc در سطح ائوزینوفیل‌ها متصل شده و موجب دگرانوله شدن این سلول‌ها شوند. رهاشدن پروتئین بازی و دیگر محتویات گرانول‌های ائوزینوفیل سبب از بین رفتن انگل‌ها می‌شود. گیرنده Fcε ائوزینوفیل‌ها (FcεRI) با میل پیوندی زیاد فاقد زنجیره انتقال پیام β است و فقط به‌طور ضعیف از طریق زنجیره γ انتقال پیام رخ می‌دهد. افزون بر این، آنتی‌بادی‌های IgE که آنتی‌ژن‌ها را در سطح کرم‌ها شناسایی کرده‌اند، ممکن است موجب دگرانوله شدن ماستوسیت‌ها از طریق گیرنده IgE با میل پیوندی زیاد شوند (بازگشت به فصل ۲۰). میانجی‌های ماستوسیت برونش‌ها دخالت دارند. افزایش حرکات دودی در دفع کرم‌ها از جایگاه‌هایی از قبیل راه‌های هوایی و مجاری معده ـ روده‌ای کارآمد می‌باشد. کموکاین‌ها و سایتوکاین‌های رهاشده از ماستوسیت‌های فعال‌شده موجب جذب ائوزینوفیل‌ها و نیز دگرانوله‌شدن آن‌ها می‌گردند.

سیستم کمپلمان

سیستم کمپلمان یکی از سازوکارهای اجرایی اصلی برای ایمنی هومورال و ایمنی ذاتی می‌باشد. در فصل چهارم به ایجاز پیرامون با نقش کمپلمان در ایمنی ذاتی بحث شد. در این قسمت با جزئیات بیش‌تر درباره فعال‌شدن و تنظیم کمپلمان بحث خواهیم کرد.

نام «کمپلمان» برگرفته از نتایج آزمایش‌هایی است که ژول بورده اندکی پس از کشف آنتی‌بادی ارائه نمود. او ثابت کرد که اگر سرم تازه‌ای که حاوی آنتی‌بادی ضدباکتری است، در درجه حرارت فیزیولوژیک (۳۷ درجه سانتی‌گراد) به محیط باکتری اضافه شود، باکتری را تخریب می‌کند. در حالی که اگر همین سرم در حرارت ۵۶ درجه سانتی‌گراد و یا بیش‌تر قرار گیرد، قدرت تخریبی خود را از دست می‌دهد. این اثر به‌دلیل از بین رفتن فعالیت آنتی‌بادی نبود، زیرا آنتی‌بادی‌ها مقاوم به حرارت می‌باشند و حتی سرم حرارت‌دیده قادر به آگلوتیناسیون باکتری‌ها می‌باشند. بنابراین بورده نتیجه گرفت که سرم تازه باید حاوی ماده دیگری نیز باشد که به حرارت حساس است و برای تخریب باکتری به آنتی‌بادی‌ها کمک می‌کند یا مکمل آن‌ها است. این ماده بعدها کمپلمان نامیده شد.

سیستم کمپلمان شامل مجموعه‌ای از پروتئین‌های سرمی و سطح سلول است که تحت کنترل دقیق عوامل تنظیم‌کننده قوی، با یکدیگر یا دیگر مولکول‌های سیستم، برای تولید فرآورده‌هایی که عملکرد آن‌ها حذف میکروب‌ها می‌باشد، ارتباط متقابل دارند. پروتئین‌های کمپلمان همان پروتئین‌های موجود در پلاسما هستند که در حالت طبیعی غیرفعال می‌باشند و فقط در شرایط خاصی که بتوانند فرآورده‌هایی برای القای فعالیت‌های اجرایی

مختلف کمپلمان ایجاد کنند، فعال می‌شوند. فعال شدن کمپلمان دارای چندین ویژگی است که برای کارکرد بیعی آن ضروری است.

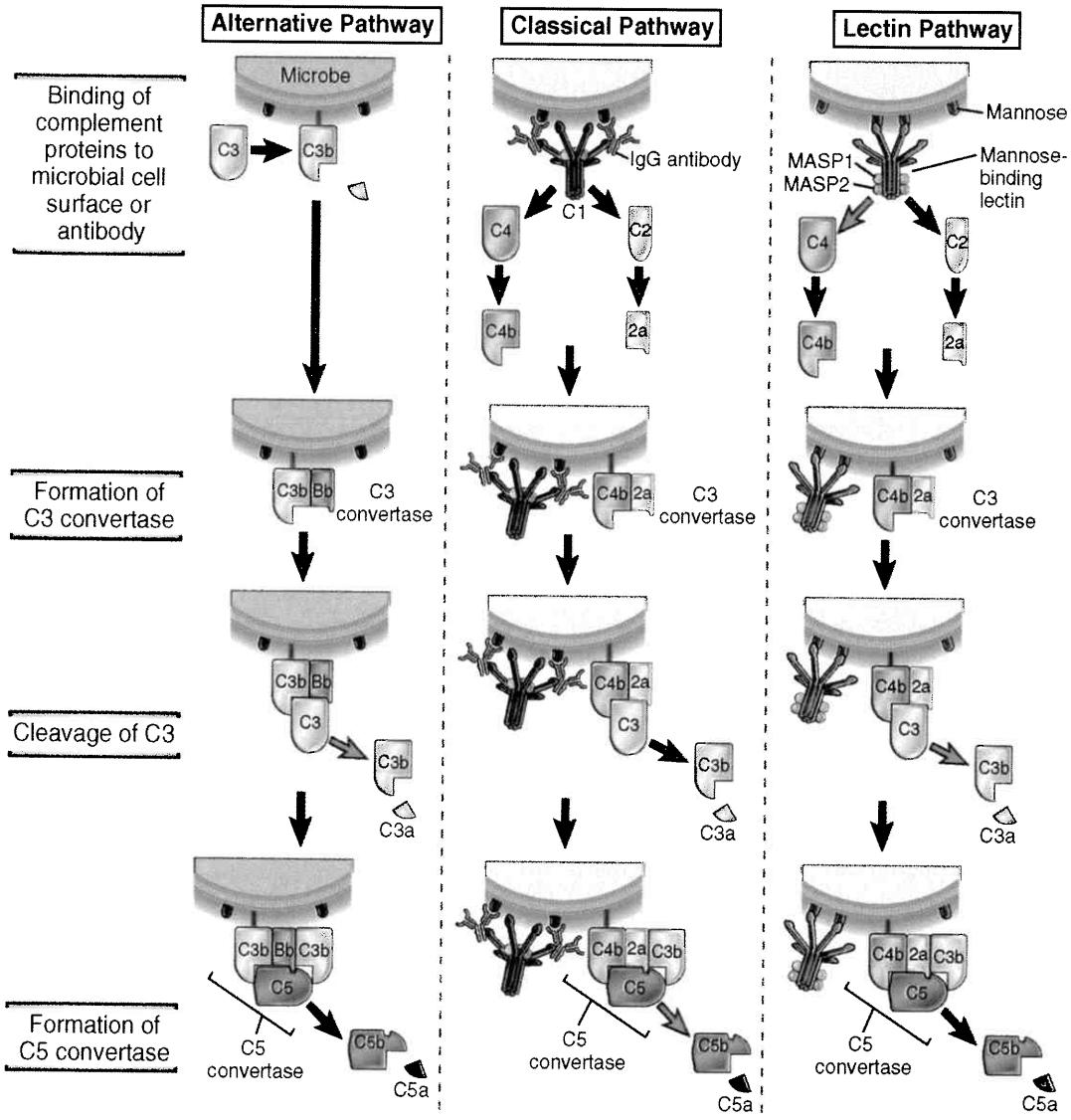
- ***سیستم کمپلمان با میکروب‌ها و آنتی‌بادی‌های متصل به میکروب‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌ها فعال می‌شود.*** این سازوکارها در ادامه تشریح می‌شود.
- ***فعال‌شدن کمپلمان باعث شکسته‌شدن پروتئولیتیک پروتئین‌ها برای تولید مجموعه آنزیمی با فعالیت پروتئولیزکنندگی می‌گردد.*** پروتئین‌هایی که فعالیت آنزیمی پروتئولیزکنندگی خود را با کمک عمل پروتئازهای دیگر کسب می‌کنند، زایموژن[1] یا پیش‌آنزیم نامیده می‌شود. روند فعال‌شدن پی‌درپی زایموژن‌ها، ویژگی شناخته‌شده آبشارهای[2] آنزیمی پروتئولیتیک، هم‌چنین از ویژگی‌های سیستم‌هایی مانند سیستم انعقادی و کینین می‌باشد. آبشارهای پروتئولیزکننده موجب تقویت شگرف مسیرهای مربوطه می‌گردند، زیرا هر مولکول آنزیم فعال‌شده در یک مرحله می‌تواند مولکول‌های بیش‌تری از آنزیم‌ها را در مرحله بعدی فعال کند.
- ***فرآورده‌های حاصل از فعال‌شدن کمپلمان با پیوندهای کووالان به سطح سلول‌های میکروبی، آنتی‌بادی‌های متصل به میکروب یا دیگر آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند.*** پروتئین‌های کمپلمان در حالت محلول غیرفعال بوده و یا فقط به‌صورت گذرا (برای چند ثانیه) فعال می‌باشند. با وجود این پروتئین‌های کمپلمان پس از اتصال به میکروب‌ها، آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های در حال مرگ به‌طور پایداری، فعال می‌شوند. بسیاری از فرآورده‌های ناشی از شکسته‌شدن پروتئین‌های کمپلمان که از نظر زیستی فعال می‌باشند نیز به‌طور کووالان به میکروب‌ها، آنتی‌بادی‌ها و بافت‌هایی که در آن کمپلمان فعال شده باشد، متصل می‌گردند. این ویژگی تضمین می‌کند که فعالیت زیست‌شناختی سیستم کمپلمان به سطح سلول‌های میکروبی و یا محل اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی محدود است و در جریان خون به وقوع نمی‌پیوندد.
- ***فعال‌شدن کمپلمان با پروتئین‌های تنظیم‌کننده‌ای که در سطح سلول‌های طبیعی میزبان وجود دارند و میکروب‌ها فاقد آن هستند، مهار می‌شود.*** پروتئین‌های تنظیم‌کننده، نوعی سازگاری سلول‌های طبیعی برای به حداقل رساندن آسیب سلول‌های میزبان با کمپلمان می‌باشد. در حالی که میکروب‌ها این پروتئین‌های تنظیم‌کننده را ندارند و بنابراین سیستم کمپلمان در سطوح میکروبی فعال می‌شود. اجسام آپوپتوزی بدون مهارکننده‌های کمپلمان متصل به غشا است اما می‌توانند پروتئین‌های مهاری را از خون جذب خود کنند، بنابراین فعال‌شدن کمپلمان و شدت التهاب را کاهش می‌دهند.

مسیرهای فعال‌شدن کمپلمان

سه مسیر اصلی فعال‌شدن کمپلمان عبارتند از مسیر کلاسیک، که با ایزوتایپ‌های خاصی از آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن‌ها فعال می‌شود: مسیر آلترناتیو[3] که بر روی سطوح سلول میکروبی و در غیاب آنتی‌بادی فعال می‌شود: مسیر لکتین[4] که با نوعی لکتین پلاسمایی که به بنیان‌های مانوز میکروب‌ها اتصال می‌یابد، فعال می‌گردد (شکل ۶-۱۳). اسامی کلاسیک و آلترناتیو به‌دلیل آن است که مسیر کلاسیک ابتدا کشف و مشخص گردید، اما از نظر تکاملی (فیلوژنی) مسیر آلترناتیو قدیمی‌تر است. اگرچه این مسیرها در نحوه شروع فعال‌شدن کمپلمان با یکدیگر اختلاف دارند، همه آن‌ها مجموعه آنزیمی را تشکیل می‌دهند که قادر به تجزیه پروتئین C3 می‌باشند. مسیرهای آلترناتیو و لکتین از سازوکارهای اجرایی ایمنی ذاتی هستند. در حالی که مسیر کلاسیک یک سازوکاری مهم ایمنی هومورال می‌باشد.

مرحله کلیدی در روند فعال‌شدن کمپلمان، پروتئولیز پروتئین C3 برای تشکیل فرآورده‌های بیولوژیک و سپس پیوند کووالان قطعه حاصل از C3 با نام C3b به سطوح سلول‌های میکروبی و یا آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن می‌باشد (بازگشت به شکل ۶-۱۳). فعال‌شدن کمپلمان به تولید دو مجموعه پروتئولیزکننده شامل صبدل C3 که C3 را به دو قطعه

1. Zymogen
2. Cascade
3. Classical pathway
4. Lectin pathway



شکل ۶-۱۳. مراحل ابتدایی فعال شدن کمپلمان از مسیرهای آلترناتیو و کلاسیک و لکتین. مسیر آلترناتیو با اتصال C3b به سطوح فعال‌کننده‌ای مانند دیواره سلولی میکروبی فعال می‌شود و مسیر کلاسیک با اتصال C1 به مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی آغاز می‌گردد و مسیر لکتین با اتصال نوعی لکتین پلاسمایی به میکروب‌ها فعال می‌شود. C3b که در اثر عمل مبدل C3 ایجاد شده به سطح سلول میکروبی یا آنتی‌بادی متصل گردیده و در قالب بخشی از آنزیم تجزیه‌کننده C5 (مبدل C5) قرار می‌گیرد. به‌دنبال شکسته‌شدن C5 مراحل انتهایی روند فعال شدن کمپلمان به راه می‌افتد. مراحل انتهایی هر سه مسیر مشابه است (در شکل نشان داده نشده) و کمپلمان فعال شده از هر سه مسیر کارکردهای مشابهی خواهد داشت.

پروتئولیزکننده به نام‌های C3a و C3b می‌شکند ـ و مبدل C5 که C5 را به C5a و C5b می‌شکند ـ بستگی دارد. به‌طور قراردادی، فرآورده‌های پروتئولیتیک حاصل از تجزیه آنزیمی هر یک از پروتئین‌های کمپلمان را با پسوندی از حروف کوچک انگلیسی نشان می‌دهند. حرف a به فرآورده کوچک‌تر و حرف B به فرآورده بزرگ‌تر گفته می‌شود. C3b با پیوند کووالان به سطح میکروب‌ها و یا مولکول‌های آنتی‌بادی در محل فعال‌شدن کمپلمان متصل می‌شود. مرکز همه فعالیت‌های زیست‌شناختی کمپلمان، پروتئولیز C3 است. برای نمونه فعال‌شدن کمپلمان منجر به تسهیل عمل بیگانه‌خواری می‌شود، زیرا بیگانه‌خوارها (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) گیرنده‌هایی برای C3b دارند. پپتیدهای تولیدشده از پروتئولیز C3 (و پروتئین‌های دیگر کمپلمان) روند التهاب را تحریک می‌کنند. مبدل C5 پس از تولید C3b، هم‌آوری شده و در ایجاد التهاب (با تولید قطعه C5a) و تشکیل منافذ در غشاهای میکروب‌های هدف شرکت می‌کند. مسیرهای فعال‌شدن کمپلمان در چگونگی ایجاد C3b با یکدیگر متفاوت هستند، اگرچه یک سلسله از واکنش‌ها پس از شکسته‌شدن C5، مشترک می‌شوند.

با این پیش‌زمینه، به جزئیات بیش‌تری از مسیرهای آلترناتیو، کلاسیک و لکتین پرداخته می‌شود.

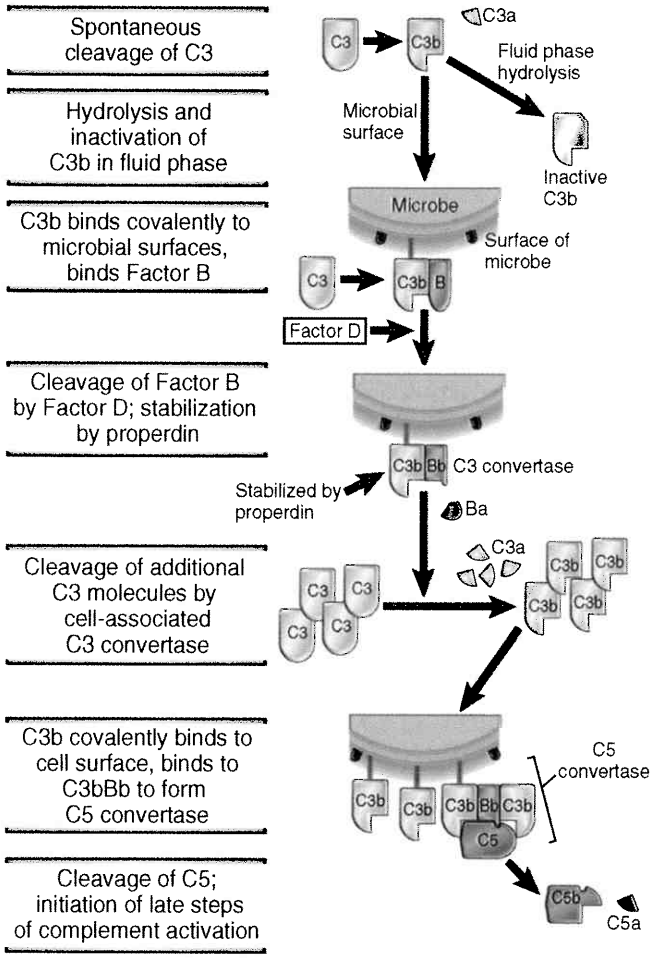
مسیر آلترناتیو

فعال شدن کمپلمان از مسیر آلترناتیو سبب تجزیه پروتئین C3 و اتصال پایدار C3b به سطح میکروب‌ها می‌شود، بدون آن که آنتی‌بادی نقشی در این فرآیند داشته باشد (شکل ۷-۱۳ و جدول ۴-۱۳). به‌طور معمول، پروتئین C3 در پلاسما با میزان اندک اما پیوسته‌ای شکسته می‌شود و طی روندی که آماده‌باش[1] C3 نامیده می‌شود، قطعه C3b را ایجاد می‌کند. پروتئین C3 دارای یک پیوند فعال تیواستری است که در دمین به نسبت بزرگ به نام دمینی تیواستر قرار گرفته است. هنگامی که C3 شکسته می‌شود. پروتئین C3b دچار تغییر فضایی چشمگیری شده و در نتیجه پیوند تیواستر فعال نمایان می‌گردد (نزدیک به ۸۵ آنگستروم تغییرجهت می‌دهد) که با پیوند استری واکنش‌دهنده را که پیش‌تر پنهان بود، آشکار می‌کند. مقدار کمی از مولکول‌های C3b به‌طور کووالان با دمین تیواستری خود به سطح سلول‌ها از جمله میکروب‌ها اتصال برقرار می‌کند که با گروه‌های آمینی یا هیدروکسیل از پروتئین‌ها یا پلی‌ساکاریدی سطح سلول برای تشکیل پیوندهای آمید و یا استر واکنش می‌دهد (شکل ۸-۱۳). اگر این پیوندها شکل نگیرند، C3b در محیط مایع باقی می‌ماند، پیوند تیواستر فعال و بارزشده آن، به‌سرعت هیدرولیز و غیرفعال خواهد شد و در نتیجه، فعال‌شدن بیش‌تر کمپلمان متوقف می‌شود.

هنگامی که C3b دچار تغییرات فضایی پس از شکسته‌شدن گردید، جایگاهی برای اتصال نوعی پروتئین پلاسمایی به نام فاکتور B بر سطح C3b که اکنون به‌طور کووالان به سطح میکروب‌ها یا سلول‌های میزبان متصل است، نمایان می‌شود. فاکتور B سپس به C3b که هم‌اکنون به سطح میکروب یا سلول میزبان به‌طور کووالان کمند انداخته است، متصل می‌شود. این پروتئین (فاکتور B) با نوعی سرین پروتئاز پلاسمایی موسوم به ***فاکتور D*** شکسته می‌شود. در اثر شکسته‌شدن فاکتور B، قطعه‌ای کوچک‌تر با نام Ba که در محیط مایع رها می‌شود و قطعه‌ای بزرگ‌تر موسوم به Bb که متصل به C3b باقی می‌ماند، تولید می‌شوند. مجموعه C3bBb، مبدل C3 مسیر آلترناتیو[2] خوانده می‌شود و کارکرد آن شکستن مولکول‌های بیش‌تری از C3 می‌باشد که در نهایت نوعی چرخه تقویت‌کننده[3] ایجاد می‌شود. حتی زمانی که C3b از مسیر کلاسیک یا لکتین تشکیل می‌گردد، قادر است که مجموعه C3bBb را ایجاد نماید و این مجموعه C3 بیش‌تری را خواهد شکست. بنابراین مبدل C3 مسیر آلترناتیوی فعال‌شدن کمپلمان را در هنگامی که هر یک از مسیرهای آلترناتیو، کلاسیک و یا لکتین فعال‌شده باشد، تقویت خواهد کرد. به دنبال شکسته شدن C3 و اتصال C3b به سطح میکروبی، C3a نیز در محیط پیرامون آزاد می‌شود. این قطعه محلول چندین فعالیت زیستی دارد که بعدها شرح داده می‌شوند.

فعال شدن پایدار مسیر آلترناتیو به آسانی بر سطح سلول‌های میکروبی و نه بر سطح سلول‌های پستانداران روی می‌دهد. اگر مجموعه C3bBb در سطح سلول‌های پستانداران تشکیل شود، با فعالیت چندین پروتئین

1. C3 tickover
2. Alternative C3 convertase
3. Amplification sequence



شکل ۷-۱۳. مسیر آلترناتیو فعال‌سازی کمپلمان. C3 محلی در پلاسما دچار هیدرولیز خودبه‌خودی در پیوند تیواستر داخلی خود می‌گردد که منجر به شکل‌گیری آنزیم مبدل C3 در محیط مایع (در شکل نشان داده نشده) و تولید C3b می‌شود. اگر C3b در سطح میکروب‌ها تثبیت گردد به فاکتور B متصل می‌شود و آنزیم مبدل C3، C3 را برای تولید C3b بیش‌تر می‌شکند و بعضی از مولکول‌های C3b حاصله به سطح میکروب‌ها در کنار مجموعه قبلی متصل می‌گردند و مبدل C5 را به وجود می‌آورند. مبدل C5 را برای تولید C5b می‌شکند که این واقعه آغازگر مراحل نهایی فعال‌سازی کمپلمان است.

تنظیم‌کننده که این سلول‌ها دارند، به‌سرعت تجزیه شده و آبشار کمپلمان متوقف خواهد شد (درباره این مطلب در ادامه بحث خواهیم کرد) نبود پروتئین‌های تنظیم کننده در سطح سلول‌های میکروبی، موجب اتصال و فعال‌شدن C3 کانورتاز مسیر آلترناتیو می‌گردد. افزون بر این، پروتئین دیگر مسیر آلترناتیو که پروپردین[1] نام دارد، می‌تواند در سطح میکروب‌ها به مجموعه C3bBb متصل شود و آن را پایدارتر کند، در حالی که امکان اتصال آن به سطح سلول‌های سالم میزبان وجود ندارد. پروپردین تنها تنظیم‌کننده مثبت کمپلمان شناخته شده است.

برخی از مولکول‌های C3b که C3 کانورتاز مسیر آلترناتیو باعث ایجاد آن‌ها شده است. به خود مجموعه متصل می‌شوند. این امر موجب ایجاد مجموعه‌ای شامل یک بنیان Bb و دو مولکول C3b که نقش مبدل C5[2] مسیر آلترناتیو را بازی می‌کند، می‌شود. بنابراین، این مجموعه باعث شکسته‌شدن C5 و آغاز مجموعه وقایع مراحل نهایی فعال‌سازی کمپلمان خواهد شد.

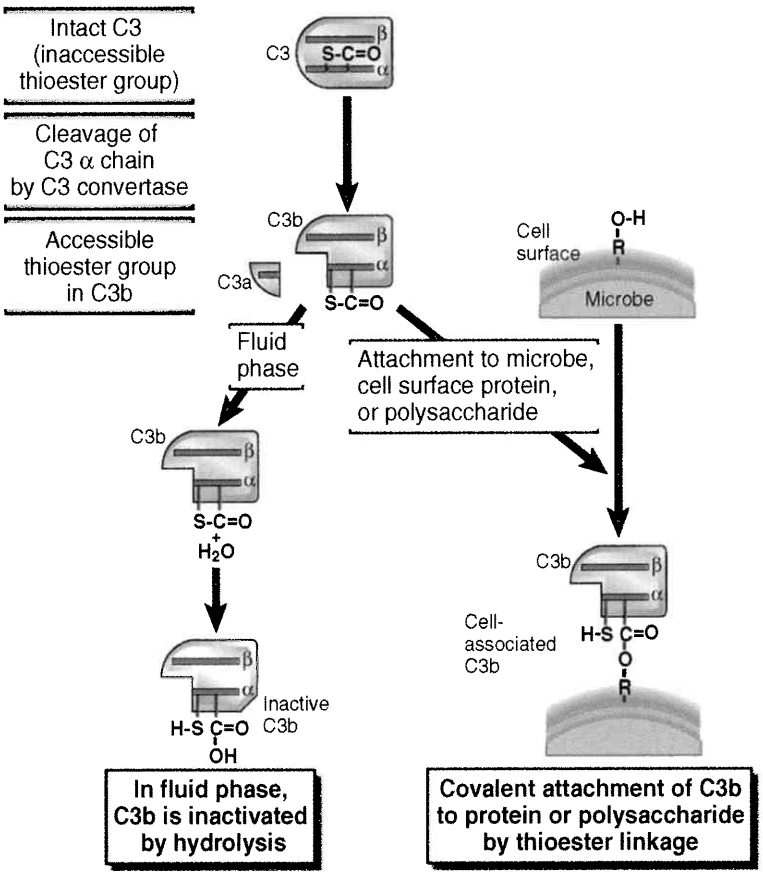
مسیر کلاسیک

مسیر کلاسیک با اتصال پروتئین C1 کمپلمان به دمین‌های C_H2 از مولکول‌های IgG یا دمین‌های C_H3 از آنتی‌بادی IgM که متصل به آنتی‌ژن می‌باشند، آغاز می‌شود (شکل ۹-۱۳ و جدول ۵-۱۳). در میان

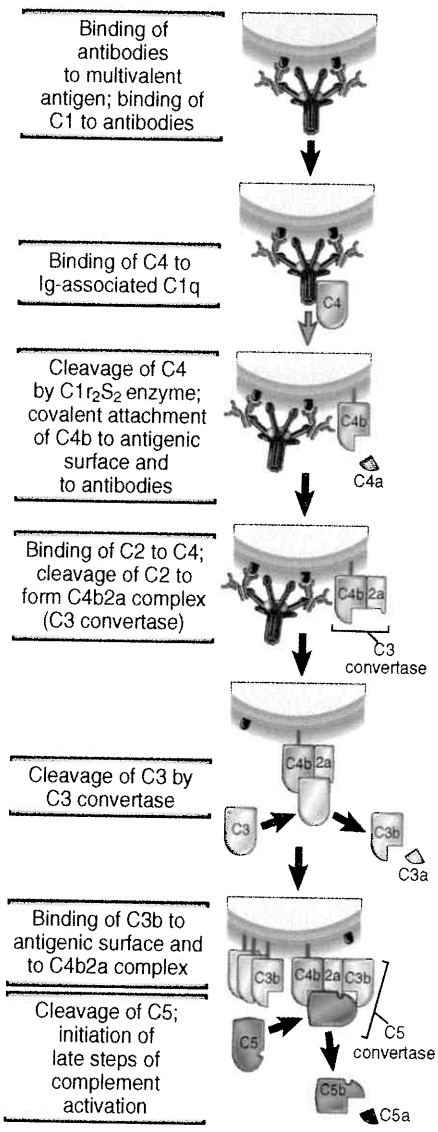
1. Properdin
2. C5 convertase

جدول ۴-۱۳. پروتئین‌های مسیر آلترناتیو کمپلمان

پروتئین	ساختار	غلظت سرمی ($\mu g/mL$)	عملکرد
C3	(۱۸۵ کیلودالتون) زیرواحد آلفا، کیلودالتون ۱۱۰ و زیرواحد بتا، کیلودالتون ۷۵ است	۱۲۰۰-۱۰۰۰	C3b به سطح میکروب متصل می‌شود و در آنجا نقش اپسونین را دارد. هم‌چنین جزئی از آنزیم مبدل C3 و C5 می‌باشد. C3a محرک التهاب است (آنافیلاتوکسین)
عامل B	مونومر ۹۳کیلودالتونی	۲۰۰	Bb سرین پروتئاز است و آنزیم فعال مبدل‌های C3 و C5 است
عامل D	مونومر ۲۵کیلودالتونی	۲-۱	سرین پروتئاز پلاسمایی، عامل B را در اتصال به C3b می‌شکند
پروپردین	از حداکثر چهار زیرواحد kD ۵۶ تشکیل شده است	۲۵	مبدل C3 (C3bBb) را بر سطوح میکروبی تثبیت می‌کند



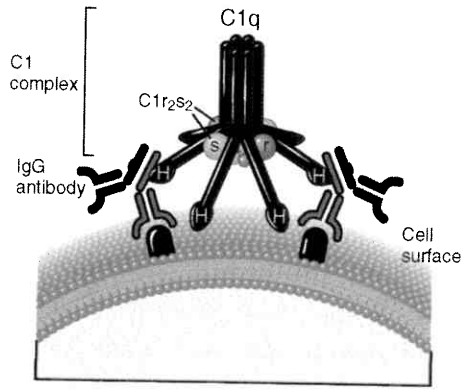
شکل ۸-۱۳. پیوندهای تیواستر داخلی مولکول‌های C3. شکل، شمایی از گروه‌هایی تیواستر داخلی مولکول C3 نقش آنها در تشکیل پیوندهای کووالانی با مولکول‌های دیگر را نشان می‌دهد. شکستن پروتئولیتیک زنجیره آلفا از C3، آن را به شکل ناپایداری تبدیل می‌کند که در آن پیوندهای تیواستر داخلی در معرض حمله گروه‌های نوکلئوفیلی از قبیل اتم‌های اکسیژن یا نیتروژن قرار می‌گیرند: در نتیجه اتصال‌های کووالانی با پروتئین‌ها یا کربوهیدرات‌های سطوح سلولی شکل می‌گیرد. ساختار C4 مشابه C3 بوده و دارای گروه تیواستر یکسان می‌باشند.



شکل ۹-۱۳. مسیر کلاسیک فعال‌سازی کمپلمان. مجموعه‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی که مسیر کلاسیک را فعال می‌نمایند احتمال دارد محلول بوده در سطح سلول‌ها تثبیت شده باشد (هم‌چنان‌که نشان داده شد) و با این که روی بستر (ماتریکس) خارج سلولی رسوب کرده باشند. مسیر کلاسیک با اتصال C1 به مولکول‌های آنتی‌بادی متصل به آنتی‌ژن آغاز می‌شود و به تولید مبدل‌های C3 و C5 می‌انجامد که متصل به سطح سلول یعنی جایی که آنتی‌بادی تثبیت شده است، باقی می‌ماند. مبدل C5، C5 را برای آغاز مراحل نهایی فعال‌سازی کمپلمان می‌شکند.

زیرکلاس‌های مختلف IgG، آنتی‌بادی‌های IgG1 و IgG3 (در انسان) در فعال‌سازی کمپلمان کارآمدتر از دیگر زیر کلاس‌های آن می‌باشند. C1 مجموعه پروتئینی چندواحدی بزرگی است که از زیرواحدهای C1q، C1s و C1r تشکیل شده است. C1q به آنتی‌بادی متصل می‌شود در حالی که مولکول‌های C1s و C1r نقش پروتئازی دارند. زیرواحد C1q از شش زنجیره ساخته شده است که چترمانند می‌باشد. هر یک از این رشته‌ها از یک سر کروی که با بازوی شبه کلاژنی به تنه مرکزی متصل می‌باشند، تشکیل شده‌اند (شکل ۱۰-۱۳). کار این مولکول هگزامر شناسایی و اتصال اختصاصی به نواحی Fc از زنجیره سنگین μ و برخی از زنجیره‌های سنگین γ می‌باشد.

تنها آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن و نه آنتی‌بادی‌های آزاد در حال گردش، می‌توانند مسیر فعال‌شدن کلاسیک کمپلمان را آغاز کنند (شکل ۱۱-۱۳). دلیل این امر آن است که، هر مولکول C1q باید حداقل به دو زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین متصل شده تا فعال شود و هر کدام از نواحی Fc مربوط به



شکل ۱۰-۱۳. ساختار C1. C1q از شش زیرواحد مشابه که برای شکل دادن یک هسته مرکزی و بازوهای متقارن سازمان‌دهی شده‌اند، تشکیل گردیده است. سرهای کروی در انتهای هر بازو که با H نشان داده شده‌اند. محل‌های اتصال به آنتی‌بادی هستند. C1r و C1s یک تترامر، مرکب از دو مولکول C1r و دو مولکول C1s را تشکیل می‌دهند. انتهاهای C1r و C1sحاوی دمین‌های کاتالیتیک این پروتئین‌ها می‌باشند. تترامر $C1r_2s_2$ به دور بازوهای C1q می‌پیچد و نواحی کاتالیتیک دمین‌های C1r و C1s را کنار هم قرار می‌دهد.

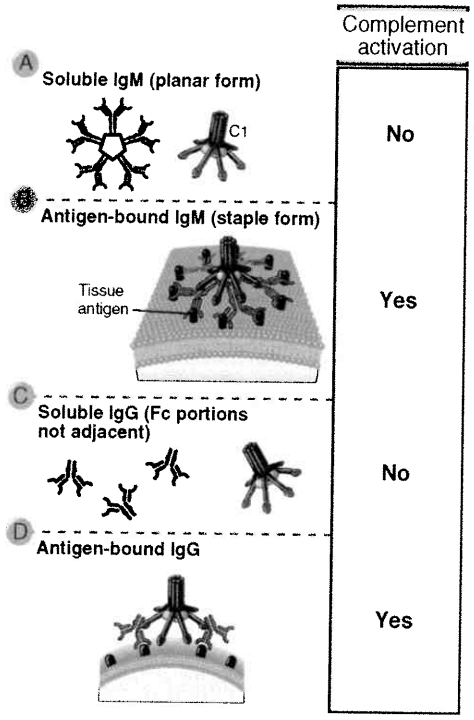
جدول ۵-۱۳. پروتئین‌های مسیر کلاسیک کمپلمان

پروتئین	ساختار	غلظت سرمی ($\mu g/mL$)	عملکرد
$C1(Clqr_2s_2)$	۷۵۰کیلودالتون		مسیرکلاسیک را آغاز می‌کند
C1q	۴۶۰کیلودالتون مولکول ۶ واحدی مرکب از سه جفت زنجیره (۲۲، ۲۳ و ۲۴kD)	۱۵۰-۷۵	به قسمت Fc آنتی‌بادی که به آنتی‌ژن متصل شده، به سلول‌های آپوپتوز شده و به سطوح کاتیونیک متصل می‌شود
C1r	۸۵کیلودالتون، دو زنجیره‌ای	۵۰	سرین پروتئاز، C1s را می‌شکند تا آن را به یک پروتئاز فعال تبدیل کند
C1s	۸۵کیلودالتون، دو زنجیره‌ای	۵۰	سرین پروتئاز، C2 و C4 را می‌شکند
C4	۲۱۰کیلودالتون، مرکب از سه زنجیره ۷۵ و ۹۷ و ۳۳کیلودالتونی	۶۰۰-۳۰۰	C4b به‌صورت کووالانسی به سطح سلول یا میکروب متصل می‌شود، جایی که آنتی‌بادی متصل شده و کمپلمان فعال گردیده است.
C2	۱۰۲کیلودالتون، تک زنجیره‌ای	۲۰	C2C4b متصل می‌شود تا به C1s شکسته شود C4a التهاب را تحریک می‌کند (آنافیلاتوکسین)
C3	جدول ۵-۱۳ را ببینید		

ایمونوگلوبولین‌ها فقط یک ناحیه اتصالی به C1q را دارند. بنابراین دو یا چند ناحیه Fc باید در سترس C1 قرار گیرند تا فعال‌شدن مسیر کلاسیک را آغاز نمایند. به‌دلیل آنکه هر مولکول ایمونوگلوبولین IgG فقط یک ناحیه Fc دارد، بنابراین برای آنکه C1q بتواند پیوندهای مناسب ایجاد کند، بایستی چندین مولکول IgG در کنار هم قرار گیرند و این امر فقط زمانی میسر می‌شود که مولکول‌های IgG به مولکول آنتی‌ژنی چندظرفیتی متصل شوند. هر چند IgM آزاد (گردشی) مولکولی پنتامر است، با وجود این IgM گردشی قادر به فعال‌سازی C1q نیست. زیرا C1q به نواحی Fc از IgM آزاد که به شکل مسطح می‌باشد، دسترسی ندارد. اتصال IgM به آنتی‌ژن باعث تغییر فضایی آن گردیده و جایگاه‌های اتصال به C1q در نواحی Fc نمایان می‌شوند. هر مولکول IgM به‌دلیل ساختار پنتامری خود قادر است به دو مولکول C1q متصل شود و این دلیلی است که IgM به IgG آنتی‌بادی کارآمدتری برای اتصال به کمپلمان (هم‌چنین این روند به نام تثبیت کمپلمان[1] نیز خوانده می‌شود) می‌باشد.

مولکول‌های C1r و C1s سرین استرازهایی می‌باشند که با قرار گرفتن دو مولکول C1r در کنار دو مولکول C1s، مولکول تترامری را تشکیل داده و فعالیت خود را انجام می‌دهند. پیوند دو یا بیشتر از دو سر کروی C1q به نواحی Fc مولکول‌های IgG یا IgM، باعث فعال‌شدن آنزیم C1r می‌شود که C1s را شکسته و فعال می‌نماید (بازگشت به شکل ۹-۱۳). C1s فعال شده، پروتئین بعدی در آبشار کمپلمان، یعنی C4 را می‌شکند. در اثر این امر C4b تشکیل می‌شود (قطعه کوچک‌تر یعنی C4a در محیط مایع منتشر می‌شد که فعالیت‌های زیستی آن در ادامه بحث خواهد شد). C4 مشابه C3 دارای پیوند تیواستر داخلی می‌باشد. این پیوند نیز اتصال آمیدی یا استری کووالان با مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی و یا با سطح سلولی که آنتی‌بادی به آن متصل می‌باشد، برقرار می‌کند. اتصال C4b سبب می‌شود که فعالتی کمپلمان از مسیر کلاسیک فقط بر روی سطح سلول هدف یا مجموعه ایمنی متمرکز شود. در ادامه فعال‌سازی، پروتئین بعدی کمپلمان یعنی C2 به C4b سطح سلول متصل می‌شود و با عمل آنزیمی C1s به قطعه C2b محلول با عمل ناشناخته و قطعه بزرگ‌تر C2a شکسته می‌شود. قطعه C2a در کنار C4b بر سطح سلول باقی می‌ماند (شایان توجه این‌که نام‌گذاری قطعات C2 که به‌تازگی پذیرفته شده است از دیگر پروتئین‌های کمپلمان

1. Complement fixation



شکل ۱۱-۱۳. اتصال C1 به نواحی Fc از آنتی‌بادی‌های IgM و IgG. C1 باید به دو یا بیش‌تر از نواحی Fc متصل گردد تا آبشار کمپلمان آغاز شود. نواحی Fc از آنتی‌بادی IgM پنتامری محلول برای C1 قابل دسترس نیستند (A). بعد از آن که IgM به آنتی‌ژن‌های متصل به سطح متصل شد، دچار تغییر شکل گردیده و به C1 اجازه اتصال و فعال‌شدن می‌دهد (B). مولکول‌های IgG محلول C1 را فعال نخواهند کرد، چون هر مولکول IgG فقط یک ناحیه Fc دارد (C) اما پس از اتصال به آنتی‌ژن‌های سطح سلول، بخش‌های Fc از IgG های مجاور می‌توانند به C1 متصل و آن را فعال کنند (D).

متفاوت است زیرا قطعه متصل به C4b را قطعه a، قطعه آزادشده در محیط مایع را b می‌نامند. به این دلیل برای پروتئین C2 قطعه متصل شده، قطعه بزرگ‌تر [C2a] است). بنابراین مجموعه C4b2a، C3 کانورتاز مسیر کلاسیک خوانده می‌شود و توانایی لازم برای اتصال و شکستن آنزیمی C3 را دارد. اتصال این مجموعه آنزیمی به C3 با کمک قسمت C4b انجام می‌شود و C2a آن را برای پروتئولیز آماده می‌کند. پروتئولیز C3 باعث می‌شود که قطعه کوچکی از آن با نام C3a و قطعه بزرگ‌تری با نام C3b ایجاد شود. مولکول C3b یا هیدرولیز می‌شود و یا با سطوح میکروبی و یا آنتی‌بادی در محل فعال‌شدن کمپلمان پیوند کووالان برقرار می‌کند. به محض آن‌که C3b ایجاد شد، قادر است به فاکتور B اتصال یابد و تعداد بیش‌تری C3 کانورتاز از طریق مسیر آلترناتیو تولید کند. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، برآیند اثر چند آنزیم متعدد و تقویت اثر آن‌ها سبب می‌شود که مولکول C3 کانورتاز باعث تشکیل صدها و یا هزاران مولکول C3b در سطح سلول فعال‌کننده کمپلمان شود. مراحل کلیدی اولیه در مسیر کلاسیک و آلترناتیو شبیه به هم می‌باشند: مولکول C3 در مسیر آلترناتیو همسان (هومولوگ) C4 در مسیر کلاسیک و فاکتور (B) همسان C می‌باشد.

برخی از مولکول‌های C3b حاصل از C3 کانورتاز مسیر کلاسیک به این مبدل آنزیمی متصل می‌شوند (همانند مسیر آلترناتیو) و مجموعه C4b2a3b را تشکیل می‌دهند. این مجموعه نقش C5 کانورتاز مسیر کلاسیک را دارد که C5 را شکسته و مراحل نهایی فعال‌سازی کمپلمان را راه‌اندازی می‌کند.

در ارتباط با عفونت‌های پنوموکوکی نوع غیرمعمولی از مسیر کلاسیک مستقل از آنتی‌بادی اما وابسته به C1 که با اتصال لکتین به کربوهیدرات‌های سطح میکروب فعال می‌شود، توصیف شده است. ماکروفاژهای ناحیه حاشیه‌ای طحال نوعی لکتین نوع C سطح سلولی به نام SIGN-R1 بارز می‌کنند. SIGN-R1 قادر است پلی‌ساکارید پنوموکوکی را شناسایی نموده و هم‌چنین به C1q نیز متصل شود. اتصال باکتری‌های چندظرفیتی یا پلی‌ساکاریدها به SIGN-R1 موجب فعال‌شدن مسیر کلاسیک می‌گردد. این امر موجب پوشیده‌شدن پلی‌ساکارید پنوموکوکی با C3b می‌شود. این، نمونه‌ای از نوعی لکتین سطح سلولی است که میانجی فعال‌شدن مسیر کلاسیک بدون نیاز به آنتی‌بادی می‌شود.

مسیر لکتین

فعال شدن کمپلمان از مسیر لکتین در غیاب آنتی‌بادی و

جدول ۶-۱۳. پروتئین‌های مسیر لکتین کمپلمان

پروتئین	ساختار	غلظت سرمی ($\mu g/mL$)	عملکرد
لکتین متصل شونده به مانوز	مارپیچ سه تائی از زنجیره ۳۲ کیلو دالتون که به فرم دو تائی یا شش تائی از این مارپیچ سه تائی وجود دارد	۸-۱	آگلوتینین، اپسونین، لکتین فعال‌کننده کمپلمان
فیکولین M (فیکولین ۱)	مارپیچ سه تائی از زنجیره ۳۴ کیلو دالتون که به فرم چهار مارپیچ سه تائی می‌باشد	شناسایی نشده	آگلوتینین، اپسونین، پروتئین فعال‌کننده کمپلمان
فیکولین L (فیکولین ۲)	مارپیچ سه تائی از زنجیره ۳۴ کیلو دالتون که به فرم چهار مارپیچ سه تائی می‌باشد	۷-۱	آگلوتینین، اپسونین، پروتئین پلاسمایی فعال‌کننده کمپلمان
فیکولین H (فیکولین ۳)	مارپیچ سه تائی از زنجیره ۳۴ کیلو دالتون که به فرم چهار مارپیچ سه تائی می‌باشد	۸۳-۶	آگلوتینین، اپسونین، پروتئین پلاسمائی فعال‌کننده کمپلمان
MASP1	۹۰ کیلو دالتون دو زنجیره شبیه هم (هوموداِیمر)، با $C1_s$، $C1_r$ مشابه است	۱۳*-۲	با MASP2 و کالکتین‌ها یا فیکولین‌ها کمپلکس تشکیل داده و MASP3 را فعال می‌کند.
MASP2	۱۱۰ کیلو دالتون دو زنجیره شبیه هم (هوموداِیمر)، با $C1_s$، $C1_r$ مشابه است	۱۳-۲	با لکتین‌ها به‌خصوص فیکولین ۳ کمپلکس تشکیل می‌دهد
MASP3	۷۶ کیلو دالتون دو زنجیره شبیه هم، با $C1_s$، $C1_r$ مشابه است	۱/۰-۰/۰۲	با کالکتین‌ها یا فیکولین‌ها، و MASP1 همراه است و C4 را می‌شکند

غلظت‌ها ممکن است تحت تأثیر واکنش‌های اتصال متقاطع آنتی‌بادی‌ها با MASP3 قرار گیرد. غلظت‌ها با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی به‌دست آمده‌اند. بیش‌تر این پروتئین‌های پلاسمایی می‌باشند به‌جز فیکولین M که از ماکروفاژهای فعال‌شده ترشح می‌شود.

با اتصال پلی‌ساکاریدهای میکروبی به لکتین‌های گردشی نظیر لکتین متصل‌شونده به مانوز (یا مانان) پلاسمایی (MBL)[1] یا فیکولین‌ها، تحریک می‌شود (جدول ۶-۱۳). این لکتین‌های محلول، پروتئین‌های شبه کلاژنی بوده و از نظر ساختاری شبیه C1q می‌باشند (بازگشت به شکل ۱۰-۴). MBL، لیکولین L و فیکولین H، پروتئین‌های پلاسمایی بوه در حالی که فیکولین M، به‌طور عمده از ماکروفاژهای فعال‌شده، در بافت‌ها ترشح می‌شود. MBL عضو خانواده کالکتین‌ها بوده و دارای دمین شبه کلاژنی در ناحیه پایانه آمینی و دمین شناسایی کربوهیدرات در پایانه کربوکسی می‌باشد. فیکولین‌ها دارای ساختاری مشابه با یک دمین شبه کلاژنی در پایانه آمینی و دمین شبه‌فیبرینوژن در پایانه کربوکسی می‌باشند. دمین شبه کلاژن باعث تجمع ساختارهای مارپیچ سه‌تایی و شکل‌گیری الیگومرهای بزرگ‌تر می‌شوند. MBL به بنیان‌های مانوز موجود در پلی‌ساکاریدها متصل می‌شود. دمین شبه‌فیبرینوژن در فیکولین‌ها به گلیکان‌های حاوی N - استیل گلوکز آمین متصل می‌شوند. MBL و فیکولین‌ها هم‌چنین به سرین پروتئازهای مرتبط با MBL[2] (MASPs) مانند MASP1، MASP2 و MASP3 متصل می‌شود (بازگشت به جدول ۶-۱۳). پروتئین‌های MASP از نظر ساختاری مشابه با پروتئازهای C1r و C1s بوده و با کارکردی مشابه منجر به تجزیه C4 و C2 و فعال‌شدن مسیر کمپلمان می‌شوند. اولیگومرهای رده‌های بالاتر MBL به MASP1 و MASP2 متصل می‌شود. اگرچه مجموعه MASP1 و MASP2 متصل می‌شود. اگرچه مجموعه

1. Mannose Binding Lectin
2. MBL Associated Serine Protease

جدول ۷-۱۳. پروتئین‌های مراحل نهایی فعال‌شدن کمپلمان

پروتئین	ساختار	غلظت سرمی ($\mu g/mL$)	عملکرد
C5	۱۹۰کیلودالتون مرکب از دو زنجیره ۱۱۵ و ۷۵کیلودالتونی	۸۰	C5a هم‌آوری متوالی اجزای مجموعه حمله به غشا را آغاز می‌کند C5a التهاب را تحریک می‌کند (آنافیلاتوکسین)
C6	۱۱۰کیلودالتون، تک زنجیره‌ای	۴۵	جزئی از MAC به C5b متصل می‌شود و گیرنده C7 است
C7	۱۰۰کیلودالتون، تک زنجیره‌ای	۹۰	جزئی از MAC به C5b,6 متصل می‌شود و در غشاهای لیپیدی فرو می‌رود
C8	۱۵۵کیلودالتون، مرکب از سه زنجیره ۶۴ و ۶۴ و ۲۲کیلودالتون	۶۰	جزئی از MAC به C5b,6,7 متصل می‌شود و اتصال بر پلیمریزه شدن C9 را آغاز می‌کند
C9	۷۹کیلودالتون، تک زنجیره‌ای	۶۰	جزئی از MAC به C5b,6,7,8 متصل می‌شود و برای ایجاد سوراخ‌هایی در غشا پلیمریزه می‌شود

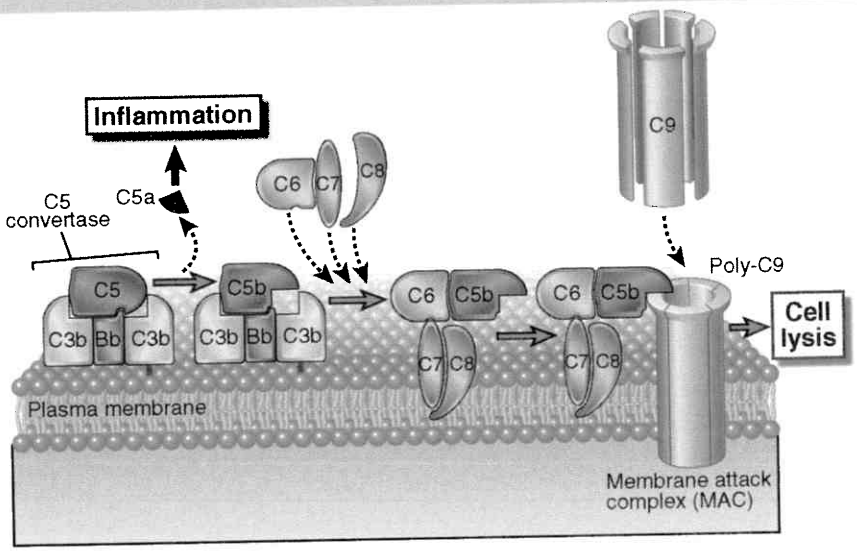
MASP3/MASP2 نیز مشاهده شده است. MASP1 (یا MASP3) با MASP2 مجموعه تترامری شبیه به آن‌چه که با C1r و C1s شکل می‌گیرد، ایجاد می‌کنند. MASP2، C2 و C4 را می‌شکنند. رویدادهای بعدی در این مسیر با مسیر کلاسیک یکسان است.

مراحل نهایی فعال‌سازی کمپلمان

C5 کانورتاز مسیر کلاسیک، آلترناتیو و یا لکتین، موجب راه‌اندازی اجزای نهایی سیستم کمپلمان می‌شود که سرانجام منجر به تشکیل مجموعه حمله به غشا (MAC) با خاصیت تخریب سلولی می‌گردد (جدول ۷-۱۳ و شکل ۱۲-۱۳). C5 کانورتاز، C5 را به دو قطعه می‌شکند. قطعه کوچک‌تر که در محیط مایع منتشر می‌شود و قطعه دو زنجیره‌ای بزرگ‌تر C5b که بر سطح سلول رسوب می‌کند. قطعه C5a پیامدهای زیستی قوی بر سلول‌های مختلف بدن دارد که در ادامه همین فصل بیان خواهند شد. اجزای باقی‌مانده آبشار کمپلمان C6، C7، C8 و C9 از نظر ساختاری پروتئین‌هایی هستند که فعالیت آنزیمی ندارند. C5b به‌طور گذرا به‌صورتی تبدیل می‌شود که بتواند در روند آبشار کمپلمان به پروتئین‌های بعدی C6 و C7 متصل گردد. بخش C7 از مجموعه C5b67 ویژگی هیدروفوب (آب‌گریز) دارد و وارد غشای دو لایه‌ای لیپیدی می‌شود و در آن‌جا به‌صورت گیرنده‌ای با میل پیوندی زیادی برای مولکول C8 عمل می‌نماید. پروتئین C8 مولکولی سه واحدی است که از سه زنجیره تشکیل شده است که یک زنجیره به مجموعه C6b67 متصل گردیده و تشکیل هتروداپمر کووالان با زنجیره دوم می‌دهد و زنجیره سوم وارد غشای دولایه‌ای پپتیدی می‌شود. این مجموعه پایدار C5b678 (C5b-8) وارد غشا شده است. توانایی محدودی برای لیز سلولی دارد. مجموعه فعال حمله به غشا (MAC) پس از اتصال C9، یعنی آخرین بخش از آبشار کمپلمان به مجموعه C5b-8 تشکیل می‌شود. C9 نوعی پروتئین سرمی است که در محل اتصال C5b-8 به غشا، پلیمریزه می‌شود و منافذی را در غشای پلاسمایی ایجاد می‌کند. قطر این منافذ حدود ۱۰۰ آنگستروم است و کانال‌هایی را برای عبور آزاد آب و یون‌ها تشکیل می‌دهند. ورود آب باعث تورم اسمزی و پارگی سلول‌هایی که مجموعه حمله به غشا در سطح آن‌ها رسوب کرده، خواهد شد. منافذی که با پلیمریزه شدن C9 به‌وجود می‌آیند، شبیه منافذی هستند که پرفورین ایجاد می‌کند. پرفورین پروتئینی است که در گرانول‌های لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL) و سلول‌های NK وجود دارد (بازگشت به فصل ۱۱). C9 از لحاظ ساختاری شبیه پرفورین می‌باشد.

گیرنده‌های پروتئین‌های کمپلمان

بسیاری از فعالیت‌های زیستی سیستم کمپلمان با اتصال قطعات کمپلمان به گیرنده‌های غشایی موجود در سطح سلول‌های مختلف به‌وجود می‌آیند. شناخته‌شده‌ترین



شکل ۱۲-۱۳. مراحل نهایی فعال‌شدن کمپلمان و شکل‌گیری مجموعه حمله به غشا (MAC). نمای شماتیکی از وقایع سطح سلول که به شکل‌گیری مجموعه حمله به غشا (MAC) منتهی می‌شود، نشان داده شده است. C5 کانورتاز سطح سلول C5 را می‌شکند و C5b تولید می‌شود که به آنزیم کانورتاز متصل می‌گردد. سپس C6 و C7 به‌طور متوالی متصل گردیده و مجموعه C5b67 وارد لیپید دولایه‌ای غشای پلاسمایی می‌شود. در این شرایط C8 متصل شده و به‌دنبال آن بیش از ۱۵ مولکول C9 برای ایجاد MAC و در نتیجه منافذی در غشا، پلیمریزه می‌گردند. C5a حاصل از پروتئولیز C5 سبب تحریک روند التهاب می‌شود.

ویژگی این گیرنده‌ها، اختصاصی بودن آن‌ها برای اجزای حاصل از تجزیه C3 می‌باشد که در ادامه تشریح می‌شوند (جدول ۸-۱۳). دیگر گیرنده‌ها شامل گیرنده‌های C3a، C4a و C5a هستند که واکنش‌های التهابی را برمی‌انگیزند و برخی نیز فعالیت کمپلمان را تنظیم می‌کنند.

- ***گیرنده کمپلمان[1] نوع یک CR1 یا CD35، به‌طور عمده برای تقویت بلع ذرات پوسیده با C3b و C4b و پاک‌سازی مجموعه ایمنی از گردش خون عمل می‌کند.*** CR1 گیرنده‌ای با میل پیوندی زیاد برای C3b و C4b می‌باشد. این گیرنده اغلب در سطح سلول‌های مشتق از مغز استخوان مانند اریتروسیت‌ها، نوتروفیل‌ها مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، ائوزینوفیل‌ها و نیز لنفوسیت T و B بروز می‌یابد. هم‌چنین آن را می‌تواند در سطح سلول‌های دندریتیک فولیکولی در فولیکول‌های اعضای لنفوئید نیز یافت کرد. بیگانه‌خوارها با این گیرنده‌ها به ذرات اپسونیزه شده با C3b یا C4b متصل می‌شوند و آن‌ها را به درون خود می‌کشند. اتصال ذرات پوشیده‌شده با C3b یا C4b به گیرنده CR1 موجب فرستادن پیام‌هایی می‌شود که سازوکارهای بیگانه‌خواری لکوسیت‌ها را فعال می‌کنند. این امر به‌ویژه هنگامی که گیرنده Fc نیز به‌طور هم‌زمان به ذرات پوشیده‌شده با آنتی‌بادی متصل می‌شود، مشخص است. CR1 غشای گلبول‌های قرمز با اتصال به C3b و C4b، به مجموعه ایمنی گردشی متصل می‌شود و آن‌ها را به کبد و طحال حمل می‌کند (به این فرآیند چسبندگی ایمنی[2] نیز می‌گویند، مترجم). در کبد و طحال بیگانه‌خوارها مجموعه ایمنی را از سطح گلبول‌های قرمز پاک‌سازی کرده و گلبول‌های قرمز به گردش خون باز می‌گردند. هم‌چنین CR1 تنظیم‌کننده مسیرهای فعال‌سازی کمپلمان نیز می‌باشد (در بخش بعدی پی‌گیری می‌شود).

1. Complement receptor
2. Immune adherence

جدول ۸-۱۳. گیرنده‌های قطعات C3

گیرنده	ساختار	لیگاندها	توزیع سلولی	عملکرد
نوع یک گیرنده کمپلمان (CR1,CD35)	۲۵۰-۱۶۰ کیلودالتون؛ چندین CCPR	C3b > C4b > iC3b	بیگانه‌خوارهای تک هسته‌ای، نوتروفیل‌ها، سلول‌های B و T، گلبول‌های قرمز، ائوزینوفیل‌ها، سلول‌های دندریتیک فولیکولی	بیگانه‌خواری، پاکسازی مجموعه‌های ایمنی، جداسازی مجموعه مبدل C3 را تسریع می‌کند زیرا این مولکول نقش عامل کمکی برای شکستن C3b و C4b
(CR2,CD21)	۱۴۵ کیلودالتون با چندین CCPR	C3d, C3dg > iCeb	لنفوسیت‌های سلول B دندریتیک فولیکولی، اپی‌تلیوم بینی ـ حلقی	گیرنده کمکی برای فعال‌سازی لنفوسیت B به دام انداختن آنتی‌ژن‌ها در مراکز زایا، گیرنده برای EBV
نوع سوم گیرنده کمپلمان (CR3, Mac-1, CD11bCD18)	اینتگرین، با زنجیره آلفای ۱۶۵ کیلودالتونی و زنجیره بتای ۹۵کیلودالتونی	iC3b,ICAM-1؛ هم‌چنین به میکروب‌ها متصل می‌شود	بیگانه‌خوارهای تک هسته‌ای، نوتروفیل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی	بیگانه‌خواری، اتصال لکوسیت به اندوتلیوم (از طریق ICAM-1)
نوع چهارم گیرنده کمپلمان (CR4,p150,95, CD11cCD18)	اینتگرین، با زنجیره آلفای ۱۵۰ کیلودالتونی و زنجیره بتای ۹۵کیلودالتونی	iC3b	بیگانه‌خوارهای تک هسته‌ای، نوتروفیل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی	بیگانه‌خواری، چسبندگی سلولی

اختصارات: CCPR= الگوی تکرارشونده در پروتئین کنترلی کمپلمان؛ EBV= ویروس اپشتین‌بار؛ FDC= سلول دندریتیک فولیکولی؛ ICAM-1= مولکول چسبان بین سلولی ـ یک

- ***گیرنده کمپلمان نوع دو (CR2 یا CD21) پاسخ‌های ایمنی هومورال را با افزایش فعال‌سازی سلول‌های B با آنتی‌ژن و با تشدید به دام‌اندازی مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در مراکز زایای فولیکول‌های لنفاوی، برمی‌انگیزد.*** CR2 در سطح لنفوسیت‌های B، سلول‌های دندریتیک فولیکولی و برخی از سلول‌های اپی‌تلیال حضور دارد. این گیرنده به‌طور اختصاصی به فرآورده‌های حاصل از تجزیه C3b با اثر آنزیمی فاکتورI، شامل C3d، C3dg و iC3b (منظور از i یعنی غیرفعال) متصل می‌گردد. مولکول‌های CR2 در سطح سلول‌های B بخشی از مجموعه سه مولکولی است که دو مولکول دیگر CD19 و مولکول هدف ضدتکثیری آنتی‌بادی نوع یک (TAPA-1 یا CD81) بوده که به‌طور کووالان به هم متصل می‌باشند. این مجموعه پیام‌هایی به سلول‌های B ارسال می‌کند که پاسخ‌های سلول‌های B را به آنتی‌ژن تقویت می‌نمایند (بازگشت به شکل ۲۰-۷). گیرنده‌های نوع دو کمپلمان در سطح سلول‌های دندریتیک فولیکولی نوع دو کمپلمان در سطح سلول‌های دندریتیک فولیکولی در مراکز زایا، مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی پوشیده شده با iC3b و C3dg را به دام می‌اندازند. کارکرد CR2 در فعال‌کردن سلول B در ادامه کتاب تشریح خواهد شد.

  CR2 در انسان گیرنده ویروس اپشتین‌بار (EBV) است. ویروس اپشتین‌بار از انواع ویروس‌های هرپسی است که به بیماری مونونوکلئوز عفونی را ایجاد کرده و نیز با چندین تومور بدخیم در انسان در ارتباط می‌باشد. EBV سلول‌های B را آلوده ساخته و احتمال دارد که در سراسر عمر در آن‌ها نهفته باقی بماند.

- گیرنده کمپلمان نوع سه که با نام Mac-1 (CR3 یا CD11bCD18) نیز خوانده می‌شود. نوعی اینتگرین بوده و گیرنده قطعه iC3b حاصل از تجزیه C3b می‌باشد. Mac-1 بر روی سلول‌های مختلف از جمله

نوتروفیل‌ها، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای ماست‌سل‌ها و سلول‌های NK وجود دارد. این گیرنده یکی از اعضای گیرنده‌های سطحی سلول از خانواده اینتگرین می‌باشد (بازگشت به فصل ۳)، که از یک زنجیره آلفا (CD11b) و یک زنجیره بتا (CD18) که به‌صورت غیرکووالان به یکدیگر اتصال یافته‌اند، تشکیل شده است. زنجیره‌های بتا مشابه زنجیره بتای موجود در دو مولکول اینتگرین دیگر با نام‌های آنتی‌ژن وابسته به کارکرد لکوسیت (LFA-1) و p150,95 می‌باشد. مولکول‌های Mac-1 سطح نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها بیگانه‌خواری میکروب‌های اپسونیزه شده با iC3b را افزایش می‌دهد. افزون بر این، Mac-1 به‌طور مستقیم باکتری‌ها را برای بیگانه‌خواری از طریق برخی از مولکول‌های میکروبی ناشناخته، شناسایی می‌کند (بازگشت به فصل ۴). مولکول Mac-1 به غشای سلول‌های اندوتلیوم متصل می‌شود و قدرت اتصال لکوسیت‌ها به اندوتلیوم را حتی بدون فعال‌شدن کمپلمان، تقویت می‌کند. این اتصال موجب فراخوانی لکوسیت‌ها به محل عفونت و آسیب بافتی می‌شود (بازگشت به فصل ۳).

- ***گیرنده کمپلمان نوع چهار (CR4 یا 95 و p150 یا CD11c/CD18) یکی دیگر از انواع اینتگرین‌ها می‌باشد که از یک زنجیره α متفاوت (CD11c) و یک زنجیره β مشابه Mac-1 تشکیل شده است.*** این گیرنده به iC3b متصل می‌شود و احتمال دارد فعالیتی شبیه به Mac-1 داشته باشد. زنجیره CD11c به مقدار فراوان در سطح سلول‌های دندریتیک بروز یافته و از آن می‌توان به‌عنوان شاخص برای شناسایی این سلول‌ها استفاده کرد.
- ***گیرنده کمپلمان خانواده ایمونوگلوبولین (CRIg) در سطح ماکروفاژهای کبد موسوم به سلول‌های کوپفر، بارز می‌شود.*** CRIg نوعی پروتئین غشایی با نواحی سلولی است که این نواحی از دمین‌های ایمونوگلوبولین ساخته شده‌اند. این گیرنده به قطعات C3b و iC3b اتصال یافته و در پاک‌سازی باکتری‌های اپسونیزه شده و دیگر عوامل بیماری‌زای خونی نقش دارد.

تنظیم فعال‌شدن کمپلمان

برای جلوگیری از فعال‌شدن کمپلمان در سطح سلول‌های طبیعی میزبان و هم‌چنین برای محدودکردن زمان فعالیت آن، حتی در سطح سلول‌های میکروبی و مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی، لازم است فعال‌شدن آبشار کمپلمان و پایداری فرآورده‌های فعال آن به دقت کنترل شوند. فعالیت کمپلمان با چندین پروتئین‌های گردشی در خون و هم‌چنین پروتئین‌های غشایی تنظیم می‌شود (جدول ۹-۱۳). بسیاری از این پروتئین‌ها مشابه چندین پروتئین دیگر مسیرهای کلاسیک و آلترناتیو، عضو خانواده تنظیم‌کننده فعال‌سازی کمپلمان (RCA) بوده و با ژن‌های همسان نزدیک یکدیگر بر روی ژنوم، رمز می‌شوند.

کنترل فعال‌شدن کمپلمان به دو دلیل ضروری می‌باشد؛ اول آن‌که، آبشار کمپلمان به مقدار اندک به‌طور خودبه‌خودی فعال می‌شود ولی اگر این فعالیت ادامه یابد و دامنه آن به سلول‌های طبیعی هم کشیده شود، احتمال دارد که سبب تخریب سلول‌ها و بافت‌های طبیعی شود. دوم آن‌که، کنترل فعالیت کمپلمان حتی در مواقعی که نیاز به فعالیت آن می‌باشد، ضروری است. برای نمونه حتی فعال‌شدن کمپلمان در سطوح میکروبی و یا مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی باید کنترل شده باشد. زیرا فرآورده‌های حاصل از فعال‌شدن کمپلمان قادرند با گسترش به سلول‌های مجاور باعث آسیب بافتی شوند. سازوکار تنظیم‌کننده مختلف، در مراحل اولیه فعال‌شدن کمپلمان از تشکیل C3 کانورتازها جلوگیری کرده و C3 و C5 کانورتازها را نیز تجزیه و غیرفعال می‌کنند. هم‌چنین در مراحل نهایی فعالیت کمپلمان نیز مانع از تشکیل مجموعه حمله به غشا می‌شوند.

- ***فعالیت پروتئولیزکنندگی مولکول‌های Clr و Cls را نوعی پروتئین پلاسمایی موسوم به مهارکننده C1 (C1INH)[1] متوقف می‌کند.*** مهارکننده C1 کمپلمان از خانواده مهارکننده سرین پروتئازها (سرپین) است و ساختمانی مشابه سوبستراهای Cls و Clr دارد. بنابراین با اتصال Clq به آنتی‌بادی و آغاز روند فعال‌شدن کمپلمان، C1INH به‌عنوان هدفی برای فعالیت آنزیمی

1. C1 inhibitor

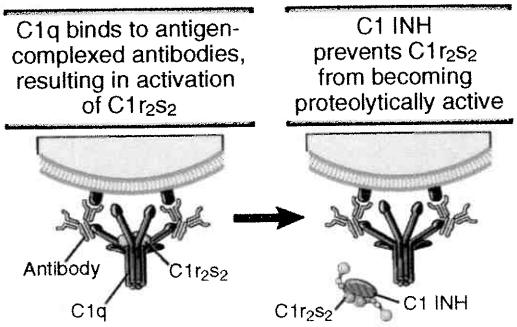
جدول ۹-۱۳. تنظیم‌کننده‌های فعال‌شدن کمپلمان

گیرنده	ساختار	لیگاندها	توزیع سلولی	عملکرد
مهارکننده C1 (C1INH)	۱۰۴ کیلودالتون	پروتئین پلاسمایی؛ غلظت ۲۰۰μg/ml	C1r, C1s	مهارکننده سرین پروتئاز، به C1r، C1s متصل می‌شود و آن‌ها را از C1q جدا می‌کند
فاکتور I	دایمر ۸۸ کیلودالتونی متشکل از دو زیرواحد ۵۰ و ۳۸ کیلودالتونی	پروتئین پلاسمایی؛ غلظت ۳۵μg/ml	C4b, C3b	سرین پروتئاز، با استفاده از عوامل MCP، H، C4BP یا CR1 در نقش عامل کمکی C3b و C4b را می‌شکند
فاکتور H	۱۵۰ کیلودالتون؛ چندین CCPR	پروتئین پلاسمایی؛ غلظت ۴۸۰μg/ml	C3b	به C3b متصل می‌شود و عامل Bb را جدا می‌کند که فاکتور I بتواند C3b را بشکند
پروتئین متصل‌شونده به C4 (CABP)	۵۷۰ کیلودالتون؛ چندین CCPR	پروتئین پلاسمایی؛ غلظت ۳۰۰μg/ml	C4b	به C4b متصل می‌شود و جزء C2 را جدا می‌کند که فاکتور I بتواند C4b را بشکند
پروتئین کوفاکتور غشایی (MCP یا CD46)	۷۰-۴۵ کیلودالتون؛ چهار CCPR	لکوسیت‌ها، سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های اندوتلیال	C3b, C4b	کوفاکتو برای عمل فاکتور I در شکستن C3b و C4b
فاکتور تسریع‌کننده زوال (DAF)	۷۰کیلودالتون؛ متصل به GPI، چهار CCPR	سلول‌های خونی، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپی‌تلیال	C4b2a, C3bBb	C2b را از C4b و Bb را از C3b جدا می‌کند (اجزای مبدل C3 را از هم جدا می‌کند)
CD59	۱۸کیلودالتون؛ متصل به GPI	سلول‌های خونی، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اپی‌تلیال	C8, C7	اتصال C9 و شکل‌گیری MAC را مهار می‌کند

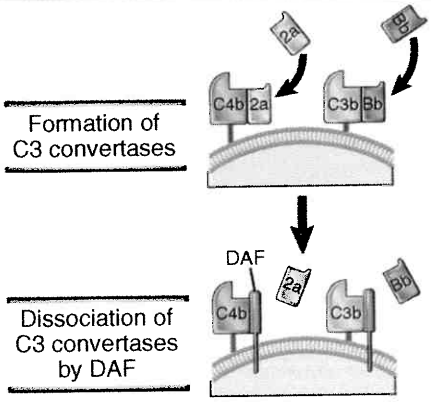
اختصارات: CCPR، الگوی تکرارشونده در پروتئین کنترل کمپلمان؛ GPI، گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول؛ MAC، مجموعه حمله به غشا

مجموعه Clr_2-Cls_2 در می‌آید. C1INH با این پروتئین‌ها شکسته می‌شود و به‌طور کووالان به آن‌ها متصل می‌گردد. بنابراین تترامر Clr_2-Cls_2 از Clq جدا می‌شود و فعالیت مسیر کلاسیک متوقف خواهد شد (شکل ۱۳-۱۳). در این مسیر، C1INH مانع از تجمع مجموعه Clr_2-Cls_2 فعال در پلاسما شده و زمان مورد نیاز برای ادامه مراحل بعدی آبشار کمپلمان را با مجموع فعال‌شده Clr_2-Cls_2 محدود می‌کند. **ادم آنژیونوروتیک ارثی**[1] که نوعی بیماری ارثی اتوزوم غالب است در اثر کمبود C1INH ایجاد می‌شود. علائم بالینی این بیماری عودکننده حاد در پوست و پوشش‌های مخاطی است که باعث دردهای شکمی، استفراغ، اسهال و انسداد راه هوایی می‌شود. انسداد راه‌های هوایی احتمال دارد کشنده باشد. در این بیماران سطح پلاسمایی پروتئین C1IHN کاهش می‌یابد (کمتر از ۲۰ تا ۳۰ درصد حالت طبیعی)، فعالیت C1 با مجموعه ایمنی به خوبی کنترل نمی‌شود و شکسته‌شدن مولکول‌های C2 و C4 افزایش می‌یابد. دلیل ایجاد خیز (ادم) در بیماران مبتلا به آنژیوادم، قطعه‌ای از C2 با نام C2 کینین و برادی‌کینین می‌باشد که در روند تجزیه C2 ایجاد می‌شوند. C1INH گذشته از C1، فعالیت دیگرین سرین پروتئازهای پلاسما از قبیل کالیکرئین و فاکتور انعقادی دوازدهه را نیز تنظیم می‌کند. شایان توجه است که این دو ماده یعنی

1. Hereditary Angioneurotic Edema (HAE)



شکل ۱۳-۱۳. تنظیم فعالیت C به توسط C1INH. C1INH سبب دور نگاه‌داشتن $C1r_2s_2$ از C1q و خاتمه فعال‌شدن مسیر کلاسیک کمپلمان می‌شود.



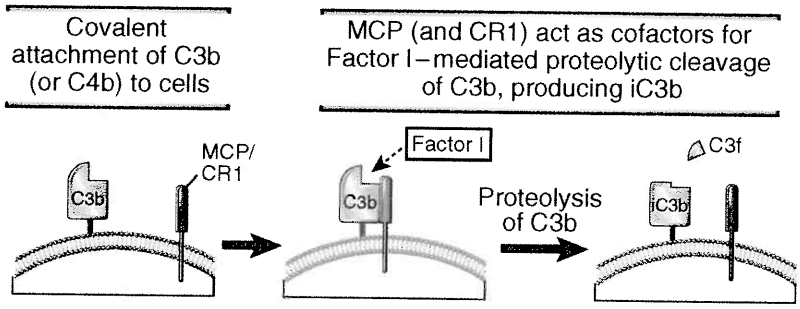
شکل ۱۴-۱۳. مهار تشکیل C3 کانورتاز. حضور چندین پروتئین غشایی در سلول‌های طبیعی موجب جداشدن C2a از C3 کانورتاز مسیر کلاسیک گردیده و یا از اتصال Bb به C3 کانورتاز مسیر آلترناتیو جلوگیری می‌کند. پیامد این وقایع، توقف فعال‌شدن کمپلمان است.

کالیکرئین و فاکتور دوازده (XII) باعث افزایش تولید برادی‌کینین می‌شوند. هم‌اکنون از C1INH نوترکیب برای درمان این نقص استفاده می‌شود.

- ***پروتئین‌های تنظیم‌کننده با اتصال به C3b و C4b سطح سلول از هم‌آوری اجزای C3 و C5 کانورتازها (مبدل C3 و C5) جلوگیری می‌کنند*** (شکل ۱۴-۱۳). اگر مولکول‌های C3b در سطح سلول‌های طبیعی پستانداران رسوب‌کننده، به پروتئین‌های غشایی متعددی از جمله پروتئین کوفاکتور غشایی[1] (MCP یا CD46)، گیرنده کمپلمان نوع یک (CR1)، عامل تسریع‌کننده زوال[2] (DAF) و پروتئین پلاسمایی با نام فاکتور H متصل می‌شوند. به‌همین روش، C4b موجود در سطح سلول‌های سالم به DAF، CR1 و پروتئین پلاسمایی دیگری با نام پروتئین متصل‌شونده به C4[3] (G4BP) متصل می‌شود. این پروتئین‌ها با اتصال به C3b یا C4b به‌طور رقابتی از به‌هم پیوستن اجزای C3 کانورتاز نظیر مولکول‌های Bb مسیر آلترناتیو و C2b مسیر کلاسیک جلوگیری می‌کنند و با این روش، فعال‌شدن بیش‌تر آبشار کمپلمان را متوقف می‌نمایند (فاکتور H فقط اتصال Bb به C3b را مهار می‌کند، در نتیجه فقط عامل تنظیم‌کننده در مسیر آلترناتیو خواهد بود و در مسیر کلاسیک اثر تنظیمی ندارد). مولکول‌های MCP، CR1 و DAF فقط در سطح سلول‌های پستانداران یافت شده‌اند، در حالی‌که در سطح سلول‌های میکروبی وجود ندارد. بنابراین کمپلمان در سطح سلول‌های میزبان فعال نمی‌شود ولی در سطح سلول‌های میکروبی فعال‌گردیده و به پیش می‌رود. افزون بر این، سطوحی از سلول‌ها که پوشیده از اسیدسیالیک هستند. تمایل به پیوند با فاکتور تنظیم‌کننده H به‌جای فاکتور B دارند. سلول‌های پستانداران در مقایسه با میکروب‌های اسیدسیالیک زیادی دارند که این دلیل دیگری است برای این سؤال که چرا فعالیت کمپلمان در سطح سلول‌های سالم میزبان متوقف می‌شود در حالی ک در سطح سلول‌های میکروبی ادامه می‌یابد.

عامل تسریع‌کننده زوال (DAF)، پروتئین غشایی است که به‌صورت متصل به گلیکوفسفاتیدیل ایزوزیتول غشا در سطح سلول‌های اندوتلیال و اریتروسیت‌ها بارز می‌شود. نقص ژنتیکی در آنزیمی که باعث ایجاد اتصال پروتئین به لیپید می‌شود، موجب

1. Membrane cofactor protein (MCP)
2. Decay-accelerating factor (DAF)
3. C4 binding protein (C4BP)

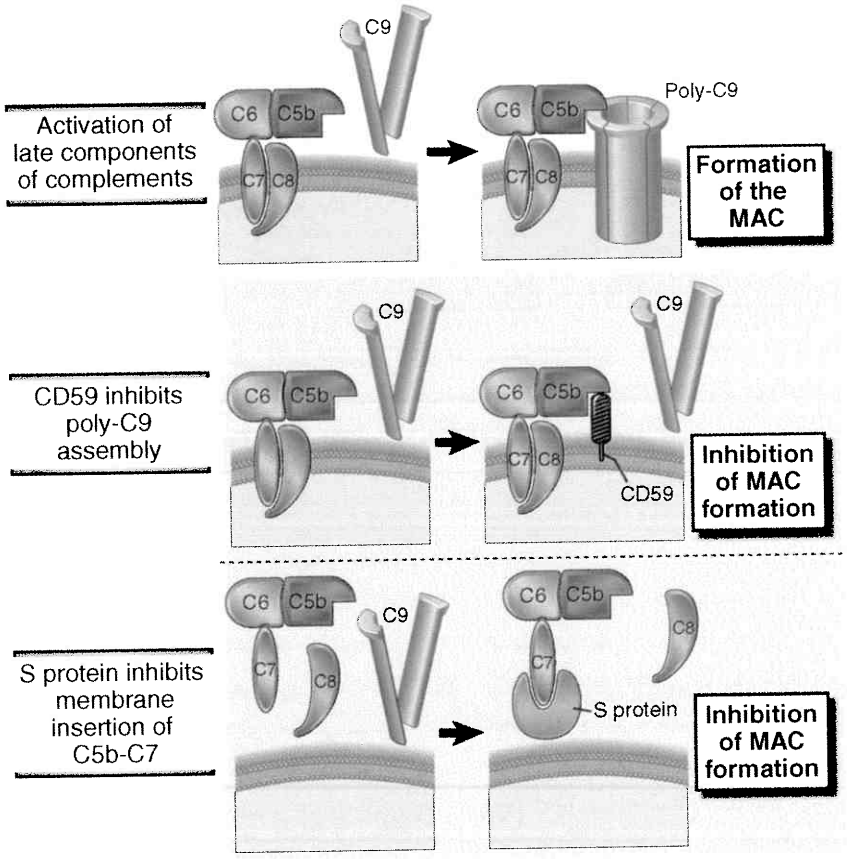


شکل ۱۵-۱۳. تجزیه C3b با واسطه فاکتور I. در حضور کوفاکتورهای متصل به غشای سلول (MCP یا CRI) فاکتور I پلاسما به‌طور پروتئولیتیک C3b متصل به سطوح سلول را می‌شکند و سبب ایجاد نوع غیرفعال C3b (iC3b) می‌شود. فاکتور H و پروتئین متصل‌شونده به C4 می‌توانند در نقش کوفاکتورهایی برای تجزیه C3b با واسطه فاکتور I عمل نمایند. روندی مشابه برای پروتئولیز C4 وجود دارد.

می‌گردد که بسیاری از پروتئین‌های غشایی که از راه گلیکوفسفاتیدل اینوزیتول به غشا متصل می‌شوند، از قبیل DAF و CD59، در سطح سلول بروز پیدا نکنند (در ادامه گفته می‌شود) و بیماری خاصی با نام هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه[1] (PNH) ایجاد شود. این بیماری با دوره‌های پی‌درپی همولیز درون رگی، منجر به آنمی‌همولیتیک مزمن و ایجاد لخته وریدی خواهد شد. ویژگی غیرمعمول این بیماری آن است که جهش در ژن ناقص به ارث نمی‌رسد، اما بیانگر نوعی جهش اکتسابی در سلول‌های بنیادی خون‌ساز است.

- ***نوعی سرین پروتئاز پلاسما با نام فاکتور I سبب تجزیه C3b در سطح سلول می‌شود. این پروتئاز فقط در حضور پروتئین‌های تنظیم‌کننده فعال می‌شود*** (شکل ۱۵-۱۳). MCP، فاتور H، C4BP و CR1 همه عامل کمکی کوفاکتور برای فاکتور I برای تجزیه C3b (و C4b) به‌شمار می‌آیند. بنابراین پروتئین‌های تنظیم‌کننده سلول میزبان که باعث جداشدن مجموعه دارای C4b و C3b می‌شوند، به تخریب پروتئولیتیک پروتئین‌های این مجموعه نیز کمک می‌کنند. فاکتور I آنزیمی است که تجزیه C3b به قطعه‌های iC3b، C3d و C3dg را بر عهده دارد. این قطعه‌ها در فعال‌شدن کمپلمان نقشی ندارند ولی گیرنده‌های سلول‌های بیگانه‌خوار و لنفوسیت‌های B آن‌ها را تشخیص می‌دهند و عمل بیگانه‌خواری را تسهیل می‌کنند.
- ***نوعی پروتئین غشایی با نام CD59 مانع تشکیل مجموعه حمله به غشا می‌شود.*** CD59 پروتئینی متصل به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول (GPI-inked) بوده که در سطح انواع سلول‌ها بروز می‌کند. این پروتئین پس از تشکیل مجموعه C5b-8 در غشا، به مجموعه حمله به غشا متصل می‌شود و از اتصال مولکول‌های C9 به این مجموعه جلوگیری می‌کند (شکل ۱۶-۱۳). CD59 در سطح سلول‌های سالم میزبان حضور دارد جایی که از شکل‌گیری MHC جلوگیری می‌نماید، در حالی که در سطح سلول‌های میکروبی بروز نمی‌کند. برخی از پروتئین‌های پلاسما نظیر پروتئین S نیز با اتصال به مجموعه محلول C6b67 مانع از نفوذ MAC به غشاهای سلول می‌شود. مجموعه‌های حمله به غشا در حال تشکیل می‌توانند به غشا هر سلولی که در نزدیکی محل شکل‌گیری آن‌ها قرار گرفته باشد، وارد شوند. مهارکننده‌های MAC موجود در پلاسما و غشاهای سلولی میزبان از تخریب سلول‌های نزدیک به محل فعال‌شدن کمپلمان جلوگیری می‌کنند.

1. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuruia



شکل ۱۶-۱۳. تنظیم شکل MAC. تشکیل MAC بر سطح سلول‌ها نتیجه نهایی فعال‌شدن کمپلمان است. پروتئین غشایی CD59 و پروتئین S در پلاسما از تشکیل MAC جلوگیری می‌کنند.

بیش‌تر آنالیزهای مربوط به کارکرد پروتئین‌های تنظیم‌کننده کمپلمان بر پایه تجربیات حاصل از آزمایش‌ها در شرایط in vitro استوار می‌باشند و بیش‌تر آزمایش‌ها بر سنجش‌هایی متمرکز شده‌اند که تخریب سلول با واسطه MAC را که آخرین مرحله فعالیت آبشار کمپلمان است، اندازه‌گیری می‌کنند. براساس این پژوهش‌ها به نظر می‌رسد که ترتیب اهمیت عوامل مهارکننده فعالیت کمپلمان به‌صورت CD59> DAF> MCP باشد و شاید نشان‌دهنده فراوانی این پروتئین‌ها در غشای سلول‌های میزبان است.

ممکن است کارکرد پروتئین‌های تنظیمی به‌دنبال فعال‌شدن مسیرهای کمپلمان به مقادیر زیاد، دچار اختلال شود. ما بر این نکته تأکید کرده‌ایم که اهمیت بارز این پروتئین‌های تنظیمی در جلوگیری از فعال‌شدن کمپلمان بر روی سلول‌های طبیعی می‌باشد. با این حال بیگانه‌خواری با میانجی‌گری کمپلمان و تخریب سلول‌های طبیعی، از سازوکارهای آسیب‌شناختی مهم در بسیاری از بیماری‌های ایمنی‌شناسی می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۹). در این بیماری‌ها مقادیر زیادی از آنتی‌بادی‌ها ممکن است بر سطح سلول‌های میزبان رسوب کرده و باعث فعال‌شدن پروتئین‌های کمپلمان گردد و در این حالت مولکول‌های تنظیم‌کننده قادر به کنترل فعال شد کمپمان نیستند.

کارکردهای کمپلمان

فعالیت اجرایی اصلی سیستم کمپلمان در ایمنی ذاتی و

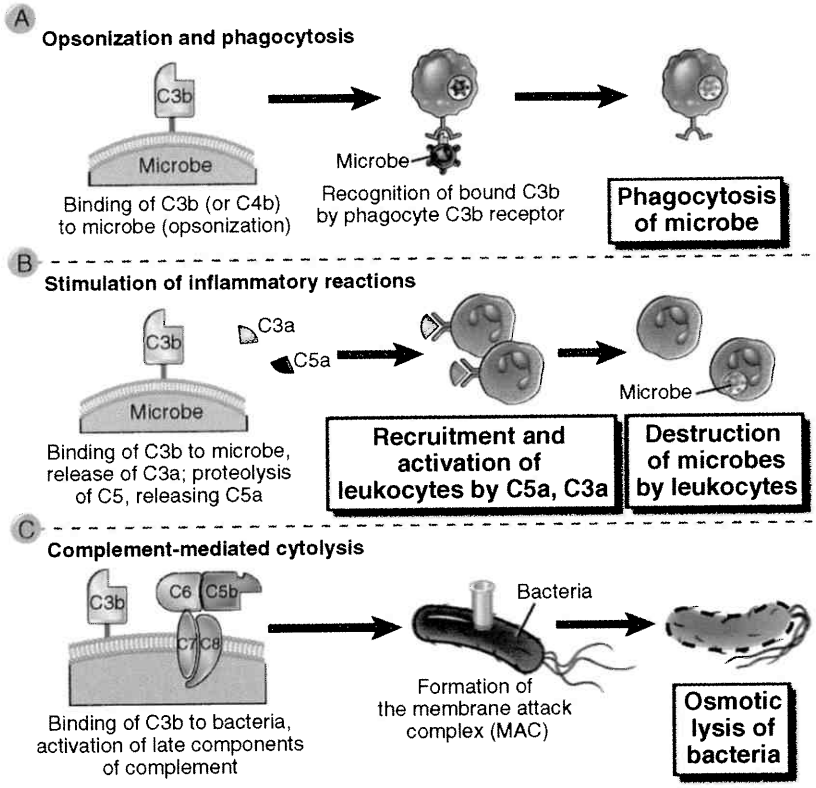
ایمنی هومورال اختصاصی، تقویت بیگانه‌خواری میکروب‌ها در محل فعال‌شدن کمپلمان راه‌اندازی التهاب و القای تخریب این میکروب‌ها می‌باشد. افزون بر این، فرآورده‌های حاصل از فعال‌شدن کمپلمان، پیام‌های ثانویه برای فعال‌شدن لنفوسیت‌های B و تولید آنتی‌بادی‌ها را نیز ایجاد می‌کنند. بیگانه‌خواری، ایجاد التهاب و تحریک ایمنی هومورال همه با واسطه اتصال قطعات فعال‌شده کمپلمان به گیرنده‌های سلولی انجام می‌شوند. اما تخریب سلولی، با ایجاد مجموعه حمله به غشا (MAC) میانجی‌گری می‌شود. در قسمت بعدی همین فصل این فعالیت‌ها و نقش آن‌ها در دفاع میزبان تشریح خواهند شد.

اپسونیزاسیون و بیگانه‌خواری

در جریان فعال‌شدن کمپلمان از مسیر کلاسیک یا مسیر آلترناتیو، میکروب‌ها با C3b، iC3b و یا C4b پوشیده می‌شوند و سپس این پروتئین‌ها به گیرنده‌های اختصاصی غشای ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها متصل و برداشت می‌شوند (شکل ۱۷A-۱۳). همان‌طور که پیش‌تر گفته شد فعال‌شدن هر دو مسیر کلاسیک و آلترناتیو باعث می‌شود که C3b و iC3b تولیدشده با پیوندهای کووالان به سطح سلول‌ها متصل گردند. C3b و iC3b هر دو نقش اپسونین دارند، زیرا آن‌ها می‌توانند به‌طور اختصاصی به گیرنده‌های سطح نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها متصل شوند. C3b و C4b (C4b فقط در مسیر کلاسیک ایجاد می‌گردد) به CR1 و iC3b به CR3 (Mac-1) و CR4 متصل می‌شوند. CR1 به تنهایی در القای بلع میکروب‌ها پوشیده‌شده با C3b ناکارآمد می‌باشد، اما اگر این میکروب‌ها با آنتی‌بادی‌های Fcγ سطح بیگانه‌خوارها، توانایی CR1 برای بیگانه‌خواری افزایش می‌یابد. فعال‌شدن ماکروفاژها با سایتوکاین IFN-γ توانایی بیگانه‌خواری میکروارگانیسم‌ها با کمک C3b و iC3b سازوکار دفاعی مهم بر ضد عفونت‌ها در ایمنی ذاتی و تطبیقی می‌باشد. این نمونه‌ای از اهمیت کمپلمان، در دفاع میزبان بر ضد باکتری‌های کپسول‌دار پلی‌ساکایدی نظیر پنوموکوک و مننگوکوک با میانجی‌گری ایمنی هومورال می‌باشد. آنتی‌بادی‌های IgM بر ضد پلی‌ساکاریدهای کپسول‌دار با اتصال به باکتری، مسیر کلاسیک کمپلمان را فعال می‌کنند و با تسهیل بیگانه‌خوای باکتری، موجب پاک‌سازی آن در طحال می‌شوند. این امر علت افزایش استعداد ابتلا به بیماری پنوموکوکی سیستمیک و سپتی‌سمی مننگوکوکی در افراد فاقد طحال (برای نمونه برداشت طحال (اسپلنکتومی) به‌علت تخریب، با عمل جراحی یا در بیماران مبتلا به آنمی‌همولیتیک خودایمن یا ترومبوسیتوپنی) می‌باشد. در انسان و موش‌هایی که دارای نقص در C3b می‌باشند، استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی کشنده به‌شدت افزایش می‌یابد.

راه‌اندازی پاسخ‌های التهابی

C5a، C4a و C3a حاصل از تجزیه پروتئولیتیک اجزای کمپلمان با اثر بر ماستوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها موجب القای واکنش‌های التهابی حاد می‌شوند (شکل ۱۷B-۱۳). هر سه پپتید نام برده به ماست‌سل‌ها متصل شده و دگرانولاسیون یا رهاسازی میانجی‌های فعال‌کننده رگی مانند هیستامین را القا می‌کنند. این پپتیدها آنافیلاتوکسین نیز نامیده می‌شوند زیرا واکنش‌هایی را در ماست‌سل‌ها برمی‌انگیزند که از ویژگی‌های آنافیلاکسی می‌باشد (بازگشت به فصل ۲۰). آثار C5a بر نوتروفل‌ها، جذب آن‌ها به محل التهاب، اتصال محکم به سلول‌های اندوتلیال و در مقادیر زیاد، تحریک انفجار تنفسی و تولید میانجی‌های واکنشگر اکسیژن می‌باشد. افزون بر این، C5a با اثر بر سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها باعث افزایش نفوذپذیری می‌شود. هم‌چنین با تقویت بروز سلکتین P- توانایی اتصال به نوتروفیل در سلول‌های اندوتلیال تقویت می‌گردد. این مجموعه کارهای C5a بر ماست‌سل‌ها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال چرخه واکنش‌های التهابی را در محل‌هایی که کمپلمان فعال می‌شود، تشدید می‌کند. C5a قوی‌ترین میانجی برای آزادسازی گرانول‌ها از ماست‌سل‌ها می‌باشد. قطعه C3a ۲۰ برابر و C4a ۲۵۰۰ برابر ضعیف‌تر از C3a می‌باشند. آثار پیش‌التهابی فرآورده‌های حاصل از فعال‌سازی کمپلمان با اتصال پپتیدها به گیرنده‌های اختصاصی غشای سلول‌های مختلف انجام می‌شود. در این میان، گیرنده C5a بهتر از بقیه شناسایی شده است. این گیرنده عضوی از خانواده گیرنده‌های متصل به پروتئین G می‌باشد. گیرنده C5a در سطح بسیاری از



شکل ۱۷-۱۳. کارکردهای کمپلمان. کارهای اصلی سیستم کمپلمان در دفاع از میزبان نمایش داده شده است (الف). C3b متصل به سلول در نقش اپسونین سبب افزایش فاگوسیتوز سلول‌های پوشیده شده می‌شود (ب). فرآورده‌های پروتئولیتیک C5a و C3a (به مقدار کمتر) C4a فراخوانی لکوسیت و التهاب را تحریک می‌نماید (ج). MAC سلول‌ها را از بین می‌برد.

سلول‌ها از قبیل نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، ماستوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و آستروسیت‌ها وجود دارد. گیرنده C3a نیز عضوی از خانواده گیرنده‌های متصل به پروتئین G می‌باشد.

تخریب سلولی با میانجی‌گری کمپلمان

تخریب ارگانیسم‌های بیگانه در چرخه فعال‌شدن کمپلمان با مجموعه حمله به غشا (MAC) انجام می‌گیرد (شکل ۱۷C-۱۳). بیش‌تر عوامل بیماری‌زا دارای دیواره‌های سلولی ضخیم و یا کپسول بوده که از دسترسی کمپلمان به غشاهای پلاسمایی آن‌ها جلوگیری می‌کند. به نظر می‌رسد این روش دفاعی فقط بر ضد تعداد اندکی از میکروب‌ها که قادر به مقاومت نسبت به ورود MAC نیستند، مانند باکتری‌های جنس نایسریا که دارای دیواره‌های سلولی بسیار نازک هستند، مهم باشد.

دیگر کارهای سیستم کمپلمان

پروتئین‌های کمپلمان با اتصال به مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی، حلالیت و پاک‌سازی آن‌ها را با روند بیگانه‌خواری تسهیل می‌کنند. تعداد اندکی از مجموعه‌های ایمنی به‌طور مداوم در گردش خون تشکیل می‌شود ولی هنگامی که پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن گردشی افزایش یابد، مقادیر مجموعه ایمنی زیاد می‌شود. اگر مجموعه ایمنی در خون تجمع یابد در دیواره رگ‌ها رسوب می‌کند و واکنش‌های التهابی بروز کرده و بافت اطراف دچار

آسیب خواهد شد. ممکن است که شکل‌گیری مجموعه ایمنی بزرگ و بالقوه مضر فقط به‌دلیل اتصال مناطق Fab ایمونوگلوبولین به آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی نباشد، بلکه واکنش‌های غیرکووالان نواحی Fc مولکول‌های ایمونوگلوبولین نیز در آن دخالت داشته باشند. فعال‌شدن کمپلمان بر روی مولکول‌های ایمونوگلوبولین یا ممانعت فضایی، از ایجاد برهم‌کنش‌های بین نواحی Fc-Fc جلوگیری می‌کند و با این کار مانع بزرگ‌شدن مجموعه ایمنی جدید گردیده و مجموعه ساخته شده را نیز ناپایدار می‌نماید. افزون بر این، همان‌طور که پیش‌تر خواندید، مجموعه ایمنی متصل به C3b به CR1 در سطح گلبول‌های قرمز متصل می‌شود و این مجموعه را بیگانه‌خوارهای کبد از جریان خون برداشت می‌کنند.

پروتئین C3d حاصل از تجزیه C3، به CR2 در سطح سلول‌های B متصل می‌شود و پیام لازم را برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی هومورال مهیا می‌سازد. C3d هنگامی تشکیل می‌شود که کمپلمان از طریق آنتی‌ژن، به‌طور مستقیم (برای نمونه زمانی که آنتی‌ژن، پلی‌ساکارید میکروبی می‌باشد) یا با میانجی‌گری آنتی‌بادی، فعال شده باشد. فعال‌شدن کمپلمان موجب اتصال کووالان C3b به آنتی‌ژن می‌شود و از تجزیه آن، C3d حاصل می‌شود. لنفوسیت‌های B از طریق گیرنده‌های ایمونوگلوبولینی خود به آنتی‌ژن و از طریق CR2 به C3d متصل می‌شوند. بنابراین پیام‌های ناشی از آنتی‌ژن را افزایش می‌دهد (بازگشت به فصل ۱۲). آنتی‌ژن‌های پوشیده از قطعه‌های کمپلمان (اپسونیزه شده) در مراکز زایای اعضای لنفوئید به سلول‌های دندریتیک فولیکولی متصل می‌شوند. سلول‌های دندریتیک فولیکولی، آنتی‌ژن‌ها را در مرکز زایا به سلول‌های B عرضه می‌کنند و این روند برای گزینش سلول‌های B دارای میل پیوندی زیاد، اهمیت دارد (بازگشت به شکل ۱۹-۱۲). اهمیت کمپلمان در پاسخ‌های ایمنی هومورال با مطالعه موش‌های حذف ژن شده که ژن‌های سازنده C3 یا C4 یا پروتئین CR2 کمپلمان را نداشتند، مشخص شد.

نقایص سیستم کمپلمان

علت بروز بسیاری از بیماری‌های انسان، نقص‌های ژنتیکی در سیستم کمپلمان و پروتئین‌های تنظیم‌کننده آن می‌باشد. کمبودهای ارثی یا خودبه‌خودی بسیاری از پروتئین‌های کمپلمان در انسان مشاهده شده است.

- نقص‌های ژنتیکی در اجزای مسیر کلاسیک از قبیل C1q، C1r، C4، C2 و C3 توصیف شده است. کمبود C2 شایع‌ترین نارسایی کمپلمان در انسان می‌باشد. در بیش از ۵۰ درصد از بیمارانی که دچار کمبود C2 و C4 می‌باشند، بیماری خودایمنی لوپوس اریتماتوز سیستمیک دیده می‌شود. دلیل این ارتباط هنوز مشخص نشده است ولی ممکن است که اختلال در فعال‌شدن کمپلمان منجر به اختلال در پاک‌سازی مجموعه ایمنی در گردش به‌طور مداوم از گردش خون پاک‌سازی نشود، ممکن است که در دیواره رگ‌های خونی و نیز در بافت‌ها رسوب کند. این امر موجب فعال‌شدن لکوسیت‌ها از طریق گیرنده‌های Fc سطح سلول گردیده و التهاب موضعی ایجاد می‌نماید. کمپلمان نقش مهمی در پاک‌سازی اجسام آپوپتوزشده که حاوی قطعات DNA می‌باشند، دارد. احتمال می‌رود اجسام آپوپتوزشده منبع آنتی‌ژن‌های هسته‌ای در بیماران مبتلا به لوپوس باشد که منجر به پیشبرد پاسخ‌های اتوآنتی‌بادی‌ها می‌شوند. افزون بر این، پروتئین‌های کمپلمان، پیام‌های القاشده از آنتی‌ژن‌ها را در سلول‌های B تنظیم می‌کنند، بنابراین در صورت نارسایی پروتئین‌های کمپلمان، آنتی‌ژن‌های خودی شاید قادر به القای تحمل در سلول‌های B نباشند و در نتیجه بیماری‌های خودایمنی ایجاد می‌شود، تا حدودی شگفت‌آور است. کمبود C2 و C4 به‌طور معمول باعث افزایش ابتلا به عفونت‌ها نمی‌گردد و این مطلب نشان می‌دهد که مسیر آلترناتیو و سازوکارهای مربوط به گیرنده Fc آنتی‌بادی‌ها برای مقابله میزبان بر ضد میکروب‌ها کفایت می‌کند. کمبود C با افزایش عفونت‌های باکتریایی چرک‌زای شدیدی که ممکن است موجب مرگ شوند، در ارتباط می‌باشد. این امر نقش مرکزی C3 و اهمیت آن را در اپسونیزه کردن، افزایش بیگانه‌خواری و تخریب این ارگانیسم‌ها را نشان می‌دهد.
- نقص در اجزای مسیر آلترناتیو نظیر پروپردین و فاکتور D، فرد را به عفونت‌های میکروبی چرک‌زا بسیار

مستعد می‌کند. جهش در ژن رمزکننده لکتین متصل‌شونده به مانوز (MBL) باعث ایجاد نقص ایمنی در بعضی از بیماران می‌شود. این حالت در فصل بیست و یکم خواهد شد.

- نقص در اجزای مسیر انتهایی کمپلمان شامل C5، C6، C7، C8 و C9 نیز گزارش شده است. جالب است که تنها مشکل بالینی موجود در این بیماران استعداد ابتلا به عفونت‌های سیستمیک با باکتری‌های نایسریا شامل منتژیت نایسریایی و گونوره می‌باشد. بنابراین گمان می‌رود که تخریب باکتری‌های فوق با فعال شدن مسیر انتهایی کمپلمان برای دفاع در مقابل تهاجم آن‌ها اهمیت دارد.
- نقص در پروتئین‌های تنظیم‌کننده سیستم کمپلمان سبب فعالیت غیرطبیعی کمپلمان و بروز اختلالات بالینی متنوعی می‌شود. نقص در مهارکننده C1 کمپلمان و عامل تسریع‌کننده زوال در متن کتاب بیان شده است. در بیمارانی که با نقص در فاکتور I مواجه می‌باشند، C3 پلاسمایی به‌دلیل تشکیل مداوم و نامنظم مبدل C3 فاز مایع به‌طور کامل مصرف می‌شود (با کمک سازوکار طبیعی «آماده‌باش»). علائم بالینی در این مورد بیش‌تر افزایش عفونت باکتری‌های چرکزا می‌باشد. موارد نادری از کمبود فاکتور H، با افزایش بیش از حد فعالیت مسیر آلترناتیو، مصرف C3 و بروز گلومرولونفریت به‌دلیل پاک‌سازی غیرکارآمد مجموعه ایمنی و رسوب آن‌ها در کلیه همراه است. هم‌چنین نقص در تنظیم کمپلمان و جهش در ژن فاکتور H همراه با نوعی شکل غیرطبیعی از **سندرم اورمی خونریزی‌دهنده**[1] می‌باشد. انواع خاصی از آلل‌های فاکتور H به‌طور قوی با دژنراسیون ماکولار مرتبط با سن همراه هستند. عوارض حاصل از کمبود فاکتور I یا H شبیه آثار اتوآنتی‌بادی عامل نفریتیک C3 (C3NeF) می‌باشد. این عامل برای تبدیل C3 مسیر آلترناتیو (C3bBb) اختصاصی عمل می‌کند و باعث پایداری مجموعه C3bBb گردیده و مجموعه را از آثار تخریبی عامل H محافظت می‌کند. این امر موجب مصرف بی‌رویه C3 خواهد شد. بیمارانی که این آنتی‌بادی را تولید می‌کنند. اغلب به گلومرولونفریت مبتلا می‌شوند. علت بروز گلومرولونفریت در این افراد فقدان پاک‌سازی مجموعه ایمنی گردشی خواهد بود.
- نقص در گیرنده‌های سیستم کمپلمان که شامل فقدان گیرنده نوع سه کمپلمان (CR3) و نوع چهار (CR4) می‌باشد. هر دو از جهش‌های نادری هستند که در زنجیره β(CD18) اتفاق می‌افتد. این زنجیره در خانواده CD11CD18 مولکول‌های اینتگرین مشترک می‌باشد. بیماری ارثی که به‌دلیل کمبود این ژن ایجاد می‌شود، نقص چسبندگی لکوسیتی نامیده می‌شود (بازگشت به فصل ۲۱). علائم این اختلال به‌صورت عفونت‌های مکرر چرکزا و به‌دلیل نارسایی در اتصال نوتروفیل‌ها به اندوتلیوم محل بروز عفونت بافتی و هم‌چنین اختلال در بیگانه‌خواری نوتروفیل‌ها وابسته به iC3b ایجاد می‌شود.

آثار آسیب‌شناختی (پاتولوژیک) سیستم کمپلمان

سیستم کمپلمان حتی هنگامی که به‌طور دقیق تنظیم می‌شود و به‌طور طبیعی فعال شود نیز احتمال دارد که باعث آسیب بافتی شود. علت برخی از آسیب‌های بافتی به علت عفونت‌های باکتریایی ناشی از پاسخ‌های التهابی حادی است که کمپلمان ایجاد می‌کند. گاهی فعال‌شدن سیستم کمپلمان باعث ترومبوز درون رگی می‌شود که آسیب‌های ناشی از ایسکمی در بافت به‌وجود می‌آورد برای نمونه، آنتی‌بادی‌های ضد اندوتلیال بر ضد پیوند اعضای رگ‌دار و مجموعه ایمنی که در طی بیماری‌های خودایمنی تشکیل می‌شوند، به اندوتلیوم عروق متصل شده و کمپلمان را فعال می‌کنند. بنابراین با ایجاد التهاب و تشکیل مجموعه حمله به غشا (MAC) سطح اندوتلیوم آسیب می‌بیند و انعقاد ایجاد می‌شود. شواهدی وجود دارد که برخی از پروتئین‌های مسیر انتهایی کمپلمان باعث فعال‌شدن پروترومبیناز گردشی شده که این امر موجب تشکیل ترومبوز می‌گردد. ترومبوز ایجادشده ارتباطی به آسیب جدار رگی ناشی از مجموعه حمله به غشا (MAC) ندارد. در یک اختلال وابسته به آنتی‌بادی کلیه، نفروپاتی غشایی و آسیب با لیز اندک سلول‌های اپی‌تلیال گلومرولی

1. Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)

می‌تواند با مجموعه MAC ایجاد شود که پس از چسبیدن آنتی‌بادی به آنتی‌ژن گلومرولی خودی ایجاد می‌شود. در این بیماری، التهاب یا مجموعه‌های ایمنی در حال گردش وجود نداشته و نشت گلومرولی پیامد فعال‌شدن کمپلمان می‌باشد.

بارزترین نمونه آسیب بافتی ناشی از فعال‌شدن کمپلمان، بیماری‌های مجموعه ایمنی هستند. واسکولیت سیستمیک و گلومرولونفریت ناشی از مجموعه ایمنی، به‌دلیل رسوب مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در دیواره رگ‌ها و گلومرول‌های کلیه ایجاد می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۹). فعال‌شدن کمپلمان با ایمونوگلوبولین موجود در مجموعه ایمنی سبب شروع پاسخ‌های التهابی حاد و تخریب دیواره رگ‌ها یا گلومرول‌ها می‌شود. به‌هرحال در این شرایط، لخته، آسیب رگی در بافت‌ها و در نهایت بافت اسکار تشکیل می‌شود. مطالعه موش‌های حذف ژن شده که ژن پروتئین C3 یا C4 و یا گیرنده $Fc\gamma$ در آن‌ها از بین رفته است، نشان می‌دهد که فعال‌شدن لکوسیت‌ها با میانجی‌گری گیرنده Fc به‌دلیل رسوب IgG حتی بدون فعال‌شدن کمپلمان نیز می‌تواند باعث التهاب و آسیب بافتی می‌شود.

گریز میکروب‌ها از کمپلمان

عوامل بیماری‌زای سازوکارهای گوناگونی برای گریز از سیستم کمپلمان دارند. برخی از میکروب‌ها دارای دیواره‌های سلولی ضخیم بوده که سبب ممانعت از اتصال پروتئین‌های کمپلمان نظیر MAC به این دیواره‌ها می‌شوند. باکتری‌های گرم مثبت و برخی از قارچ‌ها مثال‌هایی از چنین میکروب‌ها بوده که از این شیوه گریز به نسبت غیراختصاصی، استفاده می‌نمایند. تعدادی از سازوکارهای اختصاصی‌تر که با زیرگروهی از این عوامل بیماری‌زا مورد استفاده قرار می‌گیرد، در ادامه شرح داده شده است. این سازوکارهای گریز به سه گروه تقسیم می‌شوند.

- ***میکروب‌ها می‌توانند با فراخواندن پروتئین‌های تنظیم‌کننده میزبان از سیستم کمپلمان بگریزند.*** بسیاری از عوامل بیماری‌زا (برعکس عوامل غیربیماری‌زا) اسید سیالیک را بارز می‌نمایند که سبب مهار مسیر آلترناتیو کمپلمان می‌شود. این امر از طریق فراخوانی فاکتور H که C3b را از Bb جدا می‌کند، صورت می‌گیرد. برخی از عوامل بیماری‌زا مانند شیستوزوماها، نیسریاگونوره و بعضی از گونه‌های هموفیلوس، اسیدهای سیالیک میزبان را گرفته و به شیوه آنزیمی این قند را به سطوح سلولی خود انتقال می‌دهند. دیگر عوامل بیماری‌زا شامل اشریشیا کلی K1 و برخی از منگوکوک‌ها، مسیرهای بیوسنتزی تکامل یافته‌ای برای تولید اسید سیالیک دارند. برخی از میکروب‌ها پروتئین‌هایی سنتز می‌کنند که موجب فراخوانی فاکتور H به سطح سلول می‌شوند. در HIV مولکول gp41 می‌تواند به فاکتور H متصل شود. اعتقاد بر این است که این ویژگی ویروس در حفاظت آن کارآمد است. بسیاری دیگر از عوامل بیماری‌زا پروتئین‌هایی تولید می‌نمایند که فراخوانی فاکتور H را به دیواره‌های سلولی آن‌ها تسهیل می‌کنند. این باکتری‌ها شامل **استرپتوکوکوس پیوژنز**، **بورلیا بورگدورفری** (عامل بیماری لایم) **نیسریا گونوره**، **نیسریا منتژیتیدس** می‌باشند. هم‌چنین از عوامل بیماری‌زای قارچی می‌توان به **کاندیدا آلبیکانس** و یا از نماتودها می‌توان به **اکینوکوکوس گرانولوزوس**، اشاره نمود. دیگر میکروب‌ها نظیر HIV، چندین پروتئین تنظیم‌کننده میزبان را در پوشش‌های خود ادغام می‌نمایند. برای مثال HIV، پروتئین‌های تنظیم‌کننده کمپلمان DAF و CD59 را که به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول متصل هستند (GPI-linked)، در هنگام جوانه‌زدن از سلول آلوده در پوشش خود وارد می‌کند.
- ***شماری از عوامل بیماری‌زا، پروتئین‌های اختصاصی تولید می‌کنند که شبیه پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان انسان هستند.*** اشریشیا کولی *(E.coli)* نوعی پروتئین متصل‌شونده به C1q (C1qBb) تولید می‌کند که موجب مهار تشکیل یک مجموعه بین C1q و C1r و C1s می‌گردد. استافیلوکوکوس اورئوس پروتئینی به نام SCIN (مهارکننده کمپلمان استافیلوکوکی) تولید می‌کند که به مبدل C3 مسیرهای کلاسیک و آلترناتیو متصل شده و آن را به‌طور پایدار مهار می‌کند. این امر سبب مهار هر سه مسیر کمپلمان می‌شود. گلیکوپروتئین C1

ویروس‌های هرپس سیمپلکس مبدل‌های مسیر آلترناتیو را ناپایدار می‌نمایند. این عمل با جلوگیری از اتصال بخش C3b به پروپردین صورت می‌پذیرد. GP160، نوعی پروتئین غشایی در تریپانوزوما کروزی، عامل بیماری شاگاس، به C3b متصل شده و از تشکیل مبدل C3 ممانعت به‌عمل می‌آورد. هم‌چنین GP160 سبب افزایش میزان تجزیه مبدل C3 می‌شود. VCP-1 (پروتئین ـ ۱ مهارکننده کمپلمان ویروس واکسینیا)، پروتئینی که از ویروس واکسینیا تولید می‌شود از نظر ساختاری شبیه C4BP انسان بوده اما می‌تواند هم به C4b و هم به C3b متصل شود. هم‌چنین این پروتئین سبب افزایش میزان تجزیه مبدل‌های C3 و C5 می‌شود.

- ***روند التهاب با میانجی‌گری کمپلمان می‌تواند با فرآورده‌های ژن میکروب‌ها مهار شود.*** استافیلوکوکوس اورئوس پروتئینی به نام CHIPS (پروتئین مهارکننده کموکاین استافیلوکوکی) تولید نموده که آنتاگونیست آنافیلاتوکسین C5a می‌باشد.

این نمونه‌ها نشان می‌دهند که چگونه میکروب‌ها توانایی گریز از سیستم کمپلمان را کسب نموده‌اید و احتمال می‌رود این توانایی در بیماری‌زایی آن‌ها نقش به‌سزایی داشته باشد.

ایمنی در نوزادان

نوزاد پستانداران با آنتی‌بادی‌های مادری در مقابل عفونت‌های محافظت می‌گردد. این آنتی‌بادی‌ها یا از طریق جفت به گردش خون جنین وارد می‌شوند و یا این‌که از طریق شیر مادر و با عبور از سلول‌های اپی‌تلیال روده نوزاد از طریق روندی تخصص‌یافته‌ای به نام انتقال از میان سلول (ترانسیتوز[1]) به بدن منتقل می‌گردند. نوزادان فاقد توانایی ایجاد پاسخ‌های ایمنی کارآمد بر ضد میکروب‌ها هستند و تا چندین ماه پس از تولد سازوکار اصلی دفاع در مقابل عفونت را آنتی‌بادی‌ها تشکیل می‌دهند که به‌صورت غیرفعال از مادر به نوزاد منتقل شده است. مولکول‌های IgG مادری با عبور از جفت و IgA و IgG موجود در شیر مادر با تغذیه نوزاد به وی می‌رسند. آنتی‌بادی IgA مادر از طریق سلول‌های اپی‌تلیال و به‌واسطه گیرنده poly-Ig وارد شیر مادر می‌شوند (در فصل ۱۴ شرح داده شده است). مولکول‌های IgA و IgG بلعیده‌شده سبب خنثی‌سازی ارگانیسم‌های بیماری‌زای روده نوزاد می‌شوند و از جایگزینی آن‌ها جلوگیری می‌نمایند. آنتی‌بادی‌های IgG موجود در شیر با عبور از سلول‌های پوشش روده وارد جریان خون نوزاد می‌گردند، در نتیجه نوزاد آنتی‌بادی IgG مشابه آنتی‌بادی‌های مادری دارد.

IgG مادری از طریق جفت و سلول‌های اپی‌تلیال نوزاد، به کمک گیرنده Fc که برای IgG اختصاصی بوده و **گیرنده Fc نوزادی (FcRn)** نامیده می‌شود، منتقل می‌گردد. گیرنده FcRn در میان گیرنده‌های Fc منحصر به فرد بوده و شبیه مولول MHC کلاس I می‌باشد که دارای زنجیره سنگین درون غشایی بوده و با $\beta 2$- میکروگلوبولین به‌صورت غیرکووالان متصل شده است. با این حال برهم‌کنش IgG با FcRn به شکاف متصل‌شونده به پپتید که با مولکول‌های MHC کلاس I برای عرضه پپتیدها به سلول T مورد استفاده قرار می‌گیرد، ارتباطی ندارد.

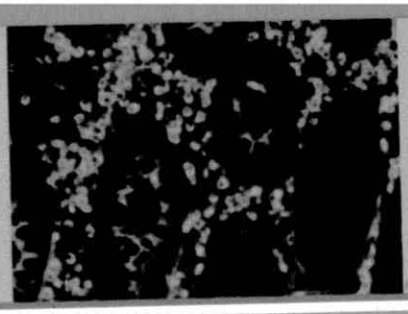
در بالغین هم‌چنین گیرنده Fc همسان با FcRn وجود دارد که در سطح اندوتلیوم و بسیاری از بافت‌های پوششی بروز می‌کند. در دوره پس از تولد، این گیرنده مانع تخریب آنتی‌بادی‌های IgG موجود در پلاسما می‌شود (این فرآیند در فصل پنجم توضیح داده شده است).

چکیده

- ایمنی هومورال بازوی اجرایی سیستم ایمنی تطبیقی است که با کمک آنتی‌بادی‌ها، سیستم دفاع در مقابل میکروب‌های خارج سلولی و سموم میکروبی را تشکیل می‌دهد. آنتی‌بادی‌هایی که وظیفه دفاع از بدن در مقابل عفونت را بر عهده دارند، از سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با طول عمر طولانی که برای نخستین‌بار با آنتی‌ژن‌های میکروبی مواجه می‌شوند و یا از سلول‌های B خاطره در مواجهه مجدد با آنتی‌ژن، تولید می‌شوند.

1. Transcytosis

- آنتی‌بادی‌ها، عفونت‌زایی میکروب‌ها را با اتصال به آنها، مهار یا خنثی می‌نمایند و با ایجاد ممانعت فضایی از واکنش‌های بین میکروب‌ها و گیرنده‌های سلولی، جلوگیری می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها با جلوگیری از اتصال سموم به سلول‌های میزبان باعث مهار فعالیت آسیب‌زایی سموم می‌شوند.
- ذرات پوشیده با آنتی‌بادی (اپسونیزه شده) با اتصال نواحی Fc آنتی‌بادی به گیرنده‌های Fc بیگانه‌خوارها برداشت می‌شوند. انواع مختلفی از گیرنده‌های Fc که برای زیرگروه‌های IgG و برای IgA و IgE اختصاصی می‌باشند، وجود دارند. هم‌چنین گیرنده‌های Fc مختلف در اتصال به آنتی‌بادی‌ها میل پیوندی متفاوتی دارند. اتصال مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی به گیرنده‌های Fc بیگانه‌خوارها موجب ارسال پیام‌هایی می‌شود که فعالیت‌های میکروب‌کشی بیگانه‌خوارها را تحریک می‌کنند.
- سیستم کمپلمان مجموعه‌ای از پروتئین‌های غشایی و سرمی است که برهم‌کنش‌های بسیار کنترل‌شده برای تولید فرآورده‌های بیولوژیک فعال می‌باشند. سه مسیر اصلی فعال‌شده کمپلمان عبارتند از: مسیر آلترناتیو که در سطح میکروب‌ها و بدون حضور آنتی‌بادی فعال شده، مسیر کلاسیک که با مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی فعال می‌شود و سرانجام مسیر لکتین که با اتصال کالکتین‌ها به آنتی‌ژن‌ها فعال می‌گردد. در این مسیرها آنزیم‌هایی تولید می‌شود که پروتئین C3 را تجزیه می‌کنند و فرآورده‌های حاصل از آن به‌طور کووالان به سطوح میکروبی و یا آنتی‌بادی متصل می‌شوند. بنابراین مراحل بعدی فعال‌سازی کمپلمان محدود به این جایگاه‌ها می‌باشد. هر سه مسیر، پس از تجزیه پروتئولیتیک C3 در مسیر مشترکی ادغام می‌گردند که شامل تجزیه C5 و به‌دنبال آن تشکیل حفره در غشا می‌باشد.
- فعال شدن کمپلمان از طریق پروتئین‌های متعدد پلاسمایی و غشایی تنظیم می‌شود و از فعال‌شدن مراحل مختلف کمپلمان جلوگیری می‌کنند.
- کارکردهای زیستی سیستم کمپلمان عبارتند از: اپسونیزه شدن ارگانیسم‌ها و مجموعه ایمنی با قطعه‌های حاصل از تجزیه C3 و سپس اتصال گیرنده‌های بیگانه‌خوارها به آن‌ها برای پاک‌سازی، فعال‌سازی سلول‌های التهابی با قطعه‌های کوچک‌تر حاصل از تجزیه پروتئین‌های کمپلمان به نام آنافیلاکسین‌ها (C3a، C4a و C5a)، تخریب سلولی با تشکیل مجموعه حمله به غشا (MAC) در غشای سلول‌ها، پاک‌سازی و محلول کردن مجموعه ایمنی و سرانجام افزایش پاسخ‌های ایمنی هومورال.
- ایمنی محافظتی در نوزادان، نوعی از ایمنی غیرفعال است که با عبور آنتی‌بادی‌های مادری از جفت و یا جذب آنتی‌بادی‌های شیر مادر که از سلول‌های پوششی روده و با کمک گیرنده‌های اختصاصی Fc نوزادان به بدن منتقل می‌شوند، ایجاد می‌گردد.



فصل

۱۴

ایمنی ناحیه‌ای: پاسخ‌های اختصاصی ایمنی در بافت‌های اپی‌تلیالی و بافت‌های ممتاز ایمنی

ویژگی‌های عمومی ایمنی در سدهای اپی‌تلیال، ۴۲۸

ایمنی در سیستم گوارشی، ۴۳۱

ایمنی ذاتی در مجرای گوارشی، ۴۳۲

ایمنی تطبیقی در مجرای گوارشی، ۴۳۵

تنظیم ایمنی در مجرای گوارشی با سلول‌های T تنظیمی و سایتوکاین‌ها، ۴۴۷

تحمل دهانی و واکسن‌های خوراکی، ۴۴۷

نقش میکروبیوم همسفره در تنظیم ایمنی، ۴۴۸

بیماری‌های مرتبط با پاسخ‌های ایمنی در روده، ۴۴۹

ایمنی در دیگر بافت‌های مخاطی، ۴۵۲

ایمنی مخاطی در سیستم تنفسی، ۴۵۲

ایمنی مخاطی در سیستم ادراری ـ تناسلی، ۴۵۴

سیستم ایمنی پوستی، ۴۵۴

پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی در پوست، ۴۵۴

بیماری‌های مرتبط با پاسخ‌های ایمنی در پوست، ۴۵۷

بافت‌های ممتاز ایمنی، ۴۵۹

ممتاز بودن ایمنی در چشم، مغز و بیضه، ۴۶۰

ممتاز بودن ایمنی در جنین پستانداران، ۴۶۱

چکیده، ۴۶۳

بیشتر بحثی که تاکنون از ایمنی ذاتی و تطبیقی در این کتاب مطرح شد. ویژگی‌های و سازوکارهای پاسخ‌های ایمنی در هر یک از مناطق بدن پستانداران از لحاظ آناتومی را پوشش می‌دهد با وجود این، سیستم ایمنی در هر یک از اجزای مختلف بدن به‌خصوص در سطوح در هر یک از اجزای مختلف بدن خود را دارا می‌باشد. این ویژگی‌ها برای محافظت در مقابل انواع مختلف میکروب‌ها که اغلب در این مناطق حضور دارند و هم‌چنین اطمینان از القای تحمل در مقابل موجودات غیربیماری‌زا که روی سطوح اپی‌تلیال و در مجاری اعضای مخاطی یافت می‌شوند، ضروری می‌باشد (جدول ۱-۱۴). سلول‌ها و مولکول‌های ایمنی که در یک جایگاه آناتومیک مشخص کارهای ویژه‌ای را انجام می‌دهند، سیستم ایمنی ناحیه‌ای می‌گویند. بیش‌تر مطالب این فصل درباره با ویژگی‌های اختصاصی این سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای می‌باشد. در پایان این فصل بعضی از بافت‌ها را که در شرایط عادی پاسخ‌های ایمنی در آن‌ها صورت نمی‌گیرد و مناطق ممتاز ایمنی خوانده می‌شوند را از پیشگاه دیدگانتان خواهیم گذراند.

ویژگی‌های عمومی ایمنی در سدهای اپی‌تلیال

سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای شامل سیستم ایمنی مخاطی که از سدهای مخاطی گوارشی، تنفسی و ادراری ـ تناسلی محافظت می‌کند، و هم‌چنین سیستم ایمنی در پوست (جلد) می‌باشد. سیستم ایمنی گوارشی بیش‌ترین اندازه و پیچیدگی را دارا می‌باشد. با اندازه‌گیری تعداد لنفوسیت‌هایی که در این بافت قرار دارند و مقدار آنتی‌بادی که ساخته می‌شود، می‌توان گفت سیستم ایمنی گوارشی

جدول ۱-۱۴. ویژگی‌های ایمنی ناحیه‌ای

ناحیه	چاش‌های ویژه	ویژگی‌های اختصاصی از لحاظ آناتومی	مولکول‌های اختصاصی فعالیت‌ها
مجرای گوارشی	تحمل در مقابل آنتی‌ژن‌های غذایی تحمل در مقابل میکروب‌های همسفره اما پاسخ درمقابل عوامل بیماری زای نادر ناحیه سطحی وسیع	لوزه‌ها پلاک‌های پی‌یر فولیکول‌های آستر مخاط	سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای: ترشح موکوس سلول‌های M: برداشت آنتی‌ژن‌ها از سطح مجرا سلول‌های پانت: تولیددفنسین IgA و IgM ترشحی: خنثی‌سازی میکروب هار در مجرا زیرگروه‌های DC: برداشت آنتی‌ژن‌های مجرا، برداشت آنتی‌ژن‌ها در لامینا پروپریا، القای تحمل در سلول‌های T، فعال‌ساز سلول‌های T اجرایی، القای تعویض نوع آنتی‌بادی به IgA در سلول‌های B، نشانه‌گذاری سلول‌های T و B برای لانه‌گزینی در روده
سیستم تنفسی	قرارگرفتن در معرض مخلوطی از عوامل بیماری‌زای موجود در هوا، میکروب‌های بی‌آزار و ذرات معلقدر هوا	آدنوئیدها لوزه‌ها	سلول‌های اپی‌تلیال مژک‌دار تنفسی: تولید موکوس و دفنسین و حرکت موکوس به همراه میکروب‌ها و ذرات به‌دام افتاده در آن به‌سمت خارج از راه‌های هوایی IgA، IgM و IgG ترشحی: خنثی‌سازی میکروب‌های خارج از سد اپی‌تلیالی
سیستم ایمنی پوستی	ناحیه سطحی بسیار بزرگ	سد سلول‌های اپی‌تلیال سنگ‌فرشی چند لایه کراتینه کننده	کراتینوسیت‌ها تولید کراتین، ترشح سایتوکاین و دفنسین سلول‌های لانگرهانس: برداشت آنتی‌ژن‌های اپیدرمی زیرگروه‌های سلول‌های دندریتیک: برداشت آنتی‌ژن‌های جلدی، القای تحمل در سلول‌های T، فعال‌سازی سلول‌های T اجرایی و نشانه‌گذاری سلول‌ها برای لانه‌گزینی در پوست

تصویری کوچک از همه اجزای ایمنی درکنار هم می‌باشد. تعداد لنفوسیت‌ها در مخاط روده انسان ۵۰×۱۰^{۹} عدد برآورد می‌شود (جدول ۲-۱۴). اختصاص دادن بخش زیادی از اجزای سیستم ایمنی در روده بازتابی از بزرگی اندازه و وسعت مخاط در روده‌ها، که توانایی آن را برای کارکرد اصلی یعنی جذب، به حداکثر می‌رساند و هم‌چنین مقاومت در مقابل هجوم تریلیونی باکتری‌هایی که در مجرای روده قرار دارند، می‌باشد. پوست سطح وسیعی است که باید به‌صورت سدی در مقابل میکروب‌های محیط که به راحتی در سطح خارجی آن قرار می‌گیرند، محافظت ایجاد کند. تعداد کل لنفوسیت‌هایی که در پوست حضور دارند ۲۰×۱۰^{۹} عدد برآورد می‌شود. نزدیک به دو برابر لنفوسیت‌هایی که در گردش خون هستند (بازگشت به جدول ۲-۱۴). ویژگی‌های مختلف فیزیکی مخاط (نرمی، رطوبت و گرمی) و پوست (سفتی، خشکی و سردی) موجب ساکن‌شدن میکروب‌های مختلف در این نواحی می‌شود. بنابراین تفاوت ویژگی‌های سیستم ایمنی در این دو بافت دور از انتظار نیست.

جدول ۲-۱۴. تعداد لنفوسیت‌ها در بافت‌های مختلف

طحال	۷۰×۱۰^{۹}
گره‌های لنفاوی	۱۹۰×۱۰^{۹}
مغز استخوان	۱۰×۱۰^{۹}
خون	۱۰×۱۰^{۹}
پوست	۲۰×۱۰^{۹}
روده	۵۰×۱۰^{۹}
کبد	۱۰×۱۰^{۹}
ریه‌ها	۳۰×۱۰^{۹}

سیستم ایمنی در سدهای اپی‌تلیال از یک سازماندهی آناتومیک بهره می‌برد که عبارتند از: سد اپی‌تلیالی بیرونی که کار اصلی آن جلوگیری از هجوم میکروب‌ها می‌باشد. بافت پیوند زیرین سد اپی‌تلیال که دارای انواع مختلفی از سلول‌ها بوده و هم‌چنین گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده که با فاصله از این دو ناحیه قرار گرفته و برای القای پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در مقابل تهاجم میکروب‌هایی که از سدهای مختلف عبور کرده‌اند را آغاز و تقویت می‌کنند. سد اپی‌تلیالی ممکن است دارای چندین لایه ضخیم، مانند پوست، یا به‌صورت تک لایه‌ای که در زیر لایه اپی‌تلیال قرار گرفته، مانند درم در پوست یا آستر مخاط یا در روده شامل تعداد زیادی لنفوسیت‌های پراکنده، سلول‌های دندریتیک (DCs)، ماکروفاژها و ماست‌سل‌ها بوده که واسطه پاسخ‌های ایمنی ذاتی و بازوی اجرایی ایمنی تطبیقی می‌باشند. در بافت‌های مخاطی نیز مجموعه سازمان‌یافته بدون کپسولی از بافت‌های لنفوئید یافت می‌شود که فقط در زیر سد اپی‌تلیالی قرار دارند و شامل لنفوسیت‌های T، لنفوسیت‌های B، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها می‌باشند. این مجموعه از سلول‌های ایمنی اغلب به‌عنوان **بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط** (MALT) نامیده می‌شوند که جایگاه‌هایی برای القای پاسخ‌های اختصاصی ایمنی تطبیقی ویژه مخاط می‌باشند. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای افزون بر MALT در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده که خارج از محدوده سد بافتی قرار دارند، اتفاق می‌افتد. در پوست و بافت‌های مخاطی، آنتی‌ژن‌هایی که در خارج از محدوده سد اپی‌تلیالی قرار دارند از طریق سلول‌های اختصاصی برداشت‌کننده آنتی‌ژن که در اپی‌تلیوم جای دارند، گرفته شده و تحویل MALT یا گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده داده می‌شوند.

هر یک از سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای دربرگیرنده انواع سلول‌ها و مولکول‌های اختصاصی می‌باشند که در دیگر نواحی به‌صورت فراوان یافت نمی‌شوند. انواع سلول‌هایی که محدود به یک یا چندین سیستم ایمنی ناحیه‌ای می‌باشند. در سراسر سیستم ایمنی یافت نمی‌شوند که از آن جمله می‌توان به انواع مختلف سلول‌های دندریتیک (مانند سلول‌های لانگرهانس در پوست)، سلول‌های انتقال‌دهنده آنتی‌ژن (سلول‌های M در روده)، لنفوسیت‌های T (لنفوسیت‌های $\gamma\delta$ در اپی‌تلیال) و زیرگروه‌هایی از لنفوسیت‌های B (مانند لنفوسیت‌های B و پلاسماسل‌هایی که در بافت‌های مخاطی ساکن شده‌اند و IgA تولید می‌کنند و سلول‌های لنفوئید ذاتی گوناگونی، اشاره کرد. ویژگی‌های بی‌همتای آناتومیک و انواع سلول در هر بافت، ویژگی‌های کاربردی خاصی را به آن بافت می‌بخشد. برای نمونه، برداشت آنتی‌ژن در روده و انتقال آن‌ها به بافت‌های لنفوئید ثانویه به انواع سلول مستقر در آن‌جا و راه‌های ورود به سیستم لنفاوی بستگی دارد که برحسب این که در پوست یا اعضای درونی رخ دهد، متفاوت می‌باشند. افزون بر این، ساختارهای MALT در مناطق مختلف روده و دیگر اعضا مخاطی، ویژگی‌های جداگانه‌ای دارند.

لنفوسیت‌های اجرایی که در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده یا MALT مربوط به یک سیستم ایمنی ناحیه‌ای خاص به‌وجود می‌آیند (برای نمونه پوست یا روده کوچک) به خون وارد شده و به‌طور ترجیحی در همان عضو (برای نمونه درم یا آستر مخاط) لانه‌گزینی می‌کنند. مهاجرت و جای‌گیری زیرگروه‌های لنفوسیت‌ها به بافت‌های گوناگون به‌طور ویژه‌ای به سازوکارهای لانه‌گزینی اختصاصی هر بافت وابسته است که این زیرگروه‌ها را از خون به بافت‌های خاص هدایت می‌کنند. در ادامه همین فصل با جزئیات بیش‌تر در این رابطه بحث خواهیم کرد.

سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای دارای عملکردهای مهم تنظیمی بوده که از پاسخ‌های ناخواسته و مقابل میکروب‌های غیربیماری زا و مواد خارجی که در سدهای مختلف حضور دارند جلوگیری می‌کند. واضح‌ترین مثال در این خصوص در سیستم ایمنی وابسته به روده مشاهده می‌شود، به این صورت که پاسخ‌های ایمنی در مقابل باکتری‌های همسفره[1] واقع در مخاط روده و هم‌چنین مواد غذایی خارجی نسبت به باکتری‌های بیماری‌زا از شدت و تکرار کم‌تری برخوردار می‌باشند. سرکوب پاسخ‌های ایمنی در مقابل میکروارگانیسم‌های غیربیماری‌زا و مواد خارجی غیرمضر در دیگر نواحی بدن از

1. Commensal

جمله پوست، ریه و مجاری ادراری - تناسلی که استریل نیستند و به‌طور مداوم با محیط خارج در ارتباط هستند، از اهمیت زیادی برخوردار است. با این مقدمه جزئیات ویژگی‌های متفاوت در هر یک از سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای مختلف با بزرگ‌ترین آن‌ها آغاز می‌گردد.

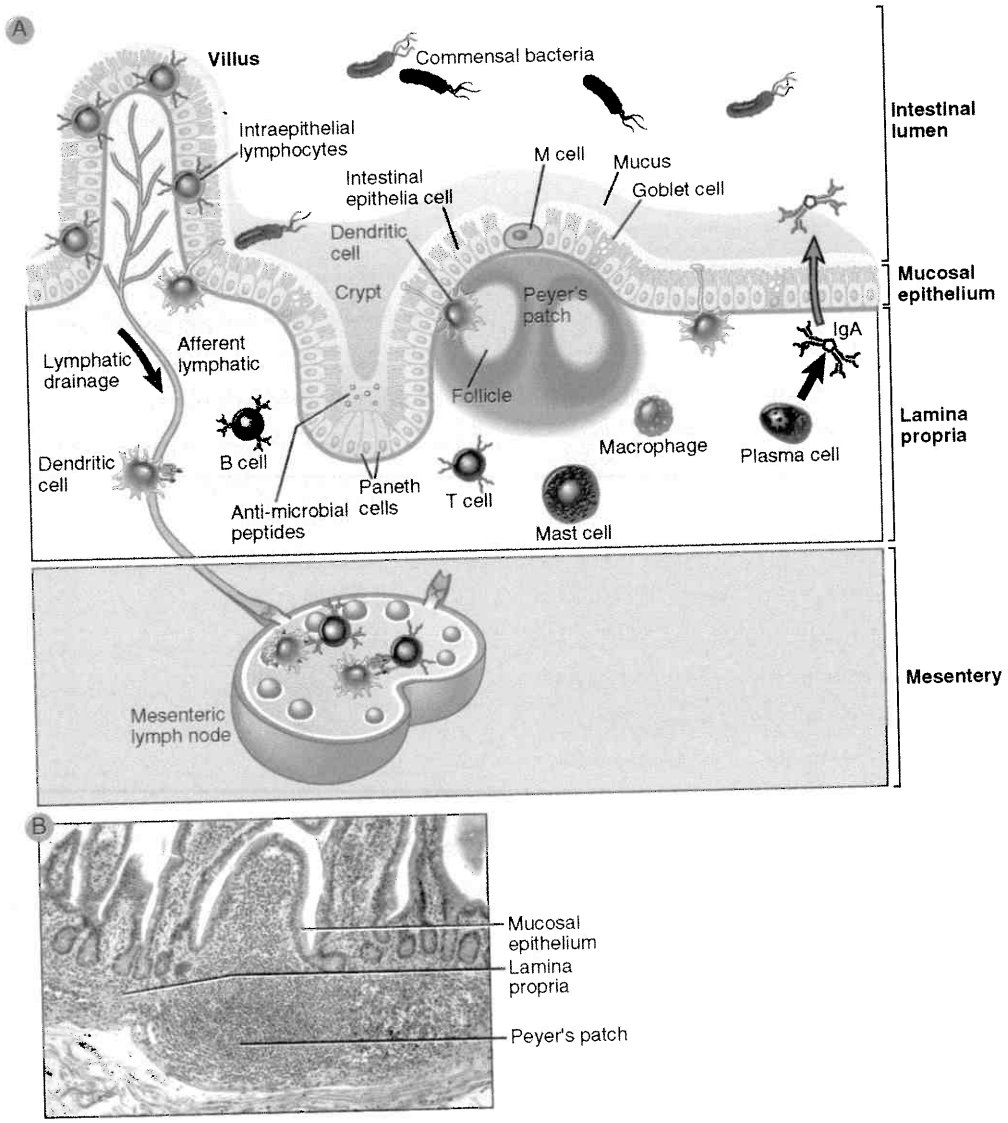
ایمنی در سیستم گوارشی

سیستم ایمنی گوارشی همانند دیگر بافت‌های مخاطی دارای ساختاری شبیه لوله است و از لایه‌ای از سلول‌های اپی‌تلیال به هم پیوسته ساخته شده که روی غشای پایه قرار گرفته و سدی فیزیکی در مقابل محیط خارجی فراهم می‌کند. در زیر این لایه اپی‌تلیالی، لایه‌ای از بافت پیوندی نرم قرار گرفته است که در روده آستر مخاط[1] نامیده شده و در برگیرنده رگ‌های خونی و لنفاوی و هم‌چنین بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط (MALT) می‌باشد (شکل ۱-۱۴). ناحیه زیر مخاط، لایه‌ای فشرده از بافت پیوندی است که مخاط را به لایه‌ای از عضلات صاف متصل می‌کند.

از نگاه ایمنی شناسان مجرای گوارشی دو ویژگی قابل ملاحظه دارد: نخست این‌که، مجموع لایه مخاطی در روده کوچک و بزرگ سطحی بیش از ۲۰۰ مترمربع دارند (به اندازه یک زمین تنیس) که این سطح اغلب از پرزهای ریز روده کوچک ساخته شده است. دوم این‌که، مجرای روده محلی است برای قرارگرفتن میکروب‌ها که تعداد زیادی از این ارگانیسم‌ها به همراه غذا وارد می‌شوند و اغلب به‌طور پیوسته در حال رشد و تکثیر در سطح مخاط هستند و در افراد سالم تحت عنوان میکروب‌های همسفره گفته می‌شوند. به‌طور تقریبی بیش‌تر از ۵۰۰ گونه مختلف باکتری در روده پستانداران ساکن هستند که تعدادی معادل 10^{14} سلول را تشکیل می‌دهند. این تعداد از باکتری‌ها ۱۰ برابر تعداد کل سلول‌های بدن انسان است که تعدادی از میکروب‌شناسان با زیرکی از این موضوع استفاده می‌کنند و اظهار می‌دارند که در حقیقت فقط ۱۰ درصد از بدن ما انسان بوده و ۹۰ درصد بقیه را باکتری‌ها تشکیل می‌دهند. نتیجه‌ای که از این موضوع حاصل می‌شود این است که باکتری‌های همسفره دارای چندین عملکرد تخصص‌یافته هستند، از جمله تجزیه ترکیباتی از رژیم غذایی که سلول‌های بدن انسان قادر به تجزیه آن‌ها نمی‌باشند. اگرچه باکتری‌های همسفره دارای چندین عملکرد تخصص‌یافته هستند، از جمله تجزیه رکیباتی از رژیم غذایی که سلول‌های بدن انسان قادر به تجزیه آن‌ها نمی‌باشند. اگرچه باکتری‌های همسفره هنگامی که در خارج از سدهای مخاطی روده قرار گرفته باشند، مفید هستند. اما هنگامی که از سدهای مخاطی عبور کرده و وارد جریان خون شوند و یا از دیواره روده عبور کنند، برای میزبان‌هایی که سیستم ایمنی آن‌ها ضعیف است، خطرناک بوده و بالقوه کشنده هستند. سطح وسیع و تراکم زیاد باکتری‌های همسفره مخاطی در روده بیانگر خطری دائمی بوده که باید در مقابل آن محافظت به‌عمل آید. افزون بر این میکروارگانیسم‌های بیماری‌زای غیرهمسفره اگر همراه آب یا غذای آلوده وارد روده شوند موجب تنوع در ترکیب میکروارگانیسم‌ها می‌شوند که فلور جدید ایجاد می‌کنند. این ارگانیسم‌های بیماری‌زا از جمله باکتری‌ها، ویروس‌ها، تک یاخته‌ها و کرم‌های انگلی اغلب بدون تهاجم به لایه اپی‌تلیال بیماری‌های چشمگیری ایجاد نموده، حتی اگر تعداد کمی از میکروب‌های درون مجرای روده باشند. برای حفظ سلامتی سیستم ایمنی مخاطی باید قادر به شناسایی و حذف این تعداد اندک از ارگانیسم‌های بیماری‌زا در حضور انبوه میکروب‌های غیربیماری‌زا باشد.

این تقابل بین سیستم ایمنی و میکروب‌ها با تکامل در تنظیم مجموعه‌ای از شیوه‌های شناسایی سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی و هم‌چنین سازوکارهای اجرایی آن‌ها که در ادامه بحث خواهد شد، همراه است. برخی از این موارد به‌خوبی شناخته شده‌اند و بقیه در حال مطالعه بوده و به‌طور کامل شناسایی نشده‌اند. تعداد زیادی از ویژگی‌های سیستم ایمنی گوارشی با دیگر بافت‌های مخاطی مشابه بوده و تأکید ما بیش‌تر بر ویژگی‌هایی خواهد بود که جزء این ویژگی‌های عمومی نباشد. متأسفانه عفونت‌های روده‌ای با ارگانیسم‌های بیماری‌زا به‌طور مکرر اتفاق می‌افتد و سیستم ایمنی مخاطی توانایی کنترل آن‌ها را ندارد به همین دلیل هر سال این عفونت‌های منجر به مرگ میلیون‌ها نفر در سراسر جهان می‌شود.

1. Lamina propria



شکل ۱-۱۴. سیستم ایمنی گوارشی. A. تصویر شماتیک از اجزای سلولی سیستم ایمنی مخاطی در روده. **B.** تصویر میکروسکوپی از بافت لنفوئید در روده انسان. این چنین مجموعه‌ای از بافت لنفوئید در سرتاسر مجرای گوارشی یافت می‌شود.

ایمنی ذاتی در مجرای گوارشی

سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای که در سطح روده کوچک و بزرگ قرار گرفته و بخشی جدایی‌ناپذیر از سیستم ایمنی ذاتی را در بافت‌های گوارشی تشکیل می‌دهند، در پاسخ به عوامل بیماری‌زا شرکت می‌کند و در مقابل ارگانیسم‌های همسفره تحمل ایجاد می‌نمایند. این سلول‌ها هم‌چنین در برداشت آنتی‌ژن‌ها و عرضه آن‌ها به سیستم ایمنی تطبیقی در روده فعالیت می‌کنند. انواع مختلفی از سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای در این نواحی وجود دارند که همگی از پیش‌سازی مشترک در کریپت‌های

موجود در غدد روده‌ای منشأ می‌گیرند. در میان این سلول‌ها، سلول‌های مختلفی یافت می‌شود، از جمله سلول‌های جامی[1] ترشح‌کننده موکوس که در سطح پرزهای روده‌ای قرار دارند، سلول‌های اپی‌تلیال ترشح‌کننده و جاذب سایتوکاین، سلول‌های M گیرنده آنتی‌ژن که در ساختارهای گنبدی شکل اختصاصی روی بافت‌های لنفوئید قرار گرفته‌اند و سرانجام سلول‌های پانت تولیدکننده پپتیدهای ضدمیکروبی که در زیر کریپت‌ها یافت می‌شوند. همه این انواع سلولی از راه‌های مختلف برای ایجاد سد در مخاط* مشارکت دارند که در ادامه تشریح خواهند شد.

نقش محافظتی ایمنی ذاتی در روده از طریق سدهای فیزیکی و شیمیایی که با سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی و ترشحات مخاطی آن‌ها فراهم شده، القا می‌شود. پروتئین‌های تشکیل‌دهنده اتصالات محکم بین سلولی از جمله Zonula occludens-1 و Claudin ها سلول‌های اپی تلیال را به‌صورت منظم در کنار هم نگه داشته و از ورود باکتری‌ها و اتصال آن‌ها به PAMP ها برای درون شدن به آستر مخاط جلوگیری به‌عمل می‌آورند. افزون بر این سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی مواد ضدمیکروبی (مانند دفنسین‌ها) را می‌سازند (بازگشت به فصل ۴). هم‌چنین انواع مختلفی از سلول‌ها در مخاط قرار گرفته‌اند، مانند سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها که توانایی پایدارکردن پاسخ‌های التهابی و ضدویروسی را دارند. اغلب این پاسخ‌ها با گیرنده‌های شناسایی الگو که PAMP ها را درگیر می‌کنند، القا می‌شوند. این موضوع در فصل چهارم به‌طور مفصل شرح داده شده است. یکی از نکات جالب این است که برخی از گیرنده‌های ایمنی ذاتی که سبب القای التهاب در دیگر اعضای بدن می‌شوند، در روده پاسخ‌های ضدالتهابی را القا می‌کنند. در این قسمت ویژگی‌های ایمنی ذاتی که مختص روده هستند، بحث خواهد شد.

چندین پروتئین مختلف به شدت گلیکوزیله که موسین نام دارند، سد فیزیکی چسبنده ایجاد کرده که مانع از تماس میکروب‌ها با سلول‌های مجرای گوارشی می‌شوند. موسین‌ها شامل تعداد زیادی از الیگوساکاریدهای دارای اتصالات O-linked هستند که به‌صورت گلیکوپروتئین‌های ترشحی و سطح سلولی یافت می‌شوند. موسین‌های ترشحی شامل MUC2، MUC5 و MUC6 بوده که ژلی آب‌دار با ضخامت ۳۰۰ تا ۷۰۰ میکرومتر ایجاد کرده و مانع از تماس میکروب‌ها با سلول‌های اپی‌تلیال می‌شوند و هم‌چنین با ایجاد نوعی ماتریکس، پپتیدهای ضدمیکروبی ترشح‌شده از سلول‌های اپی‌تلیال در آن قرار می‌گیرند. برخی از موسین‌ها نقش دام را بازی می‌کنند، به این صورت که از سطح سلول‌های اپی‌تلیال جداشده و به پروتئین‌های اتصالی که میکروب‌ها از آن‌ها برای اتصال به غشای سلولی استفاده می‌کنند متصل می‌شوند. افزون بر موسین‌های ترشحی در سطح قاعده‌ای سلول‌های اپی‌تلیال گوارشی، موسین‌های متصل به پروتئین‌های غشایی قرار دارند و شامل MUC1، MUC3A/b، MUC12، MUC13 و MUC17 می‌باشند. این دسته از موسین‌ها با گلیکولیپیدهای مختلف در غشای سلولی ترکیب شده تا لایه‌ای ماکرومولکولی با عنوان گلیکوکالیکس در سطح سلول‌های اپی‌تلیال ایجاد کند. ضخامت این لایه از ۳۰ تا ۵۰۰ نانومتر در مناطق مختلف متغیر است. گلیکوکالیکس همانند موکوس‌های ترشحی، سدی فیزیکی برای جلوگیری از اتصال میکروب‌ها با سلول‌های اپی‌تلیال ایجاد می‌کند.

سد مخاطی روده در پاسخ به پیام‌های گوناگون محیطی و ایمنی که موجب افزایش سریع کارکردهای سد مخاطی می‌شوند، دچار بازسازی[2] و تغییرات شیمیایی می‌گردد. موسین‌ها به‌طور پیوسته ازسلول‌های اپی‌تلیال سطحی و هم‌چنین گره‌های زیرمخاطی در مجرای گوارشی تولید می‌شوند و هر ۶ تا ۱۲ ساعت مولکول‌های موسین جدید جایگزین موسین‌های قبلی می‌گردند. چندین محرک مختلف محیطی یا ایمنی موجب افزایش کارآمد در تولید موسین می‌شوند. این محرک‌ها شامل سایتوکاین‌ها (IL-1، IL-4، IL-6، IL-9، IL-13 و TNF و اینترفرون‌های نوع ۱). فرآورده‌های نوتروفیل‌ها (مانند الاستاز و پروتئین‌های چسبندگی به میکروب‌ها می‌باشد. این محرک‌ها نه تنها موجب افزایش بروز ژن موسین‌ها

1. Goblet cells

* Mucos به معنای مخاط اما Mucus به معنای موکوس می‌باشد. [مترجم]

2. Turover

می‌شوند بلکه گلیکوزیلاسیون موسین‌ها را از طریق تغییر در بروز آنزیم کارآمد در گلیکوزیل ترانسفراز، تغییر می‌دهند. تغییر در مقدار و گلیکوزیله‌شدن موسین‌ها موجب افزایش عملکرد سد مخاطی در مقابل عوامل بیماری‌زا می‌شود.

دفنسین‌های تولیدشده از سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای، ایمنی ذاتی بر ضد باکتری‌های مجرا ایجاد نموده و نقص در تولید آنها با تهاجم باکتری‌ها و بیماری التهابی روده همراه می‌باشد. دفنسین‌ها پپتیدهایی هستند که از سلول‌های مختلفی در بدن تولید شده و دارای آثار سمی کشنده بر میکروب‌ها می‌باشند. این فعالیت از طریق داخل‌شدن به آن‌ها و از بین بردن یکپارچگی غشای فسفولیپید خارجی اعمال می‌شود (بازگشت به فصل ۴). مهم‌ترین دفنسین‌ها دو نوع با نام دفنسین انسانی نوع ۵ (HD5) و ۶ (HD6) از دیگر انواع بیش‌تر تولید می‌شوند. دفنسین‌ها به‌صورت پروتئین پیش‌ساز غیرفعال از سلول‌های پانت واقع در قاعده کریپت‌های بین پرزها تولید می‌شوند. نوع غیرفعال HD5 و HD6 از طریق برشی آنزیمی با آنزیم تریپسین به نوع فعال تبدیل می‌شوند. سلول‌های پانت تریپسین را هم تولید می‌کنند. در کولون β-دیفنسین‌ها در سلول‌های اپی‌تلیال جذب‌کننده در کریپت‌های روده ساخته می‌شوند، یعنی به صورت پیوسته و بعضی دیگر در پاسخ به IL-1 یا باکتری‌های مهاجم ساخته می‌شوند. افزون بر این، نوتروفیل‌ها هم دارای گرانول‌های غنی از α-دفنسین هستند که در عملکردهایی ضدمیکروبی در همراهی با دیگر منابع تولیدکننده α-دفنسین در کنترل عفونت در دیواره مشارکت دارند. چندین مطالعه نشان داده‌اند که نقص در دفنسین تولیدشده از سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای در ایجاد بیماری کرون (Crohn's) کارآمد است. کرون نوعی بیماری التهابی مزمن است که می‌تواند سراسر مجرای گوارشی را درگیر کند.

هم‌چنین سلول‌های پانت* و دیگر سلول‌های اپی‌تلیال روده یک لکتین نوع C به نام پروتئین ***بازسازی‌کننده مشتق از جزیره***[1] (REGIIIγ) را ترشح می‌کنند که کلنی‌سازی باکتری‌ها را در سطح اپی‌تلیال مهار می‌کند. REGIIIγ و همسان (هومولوگ) انسانی آن یعنی REGIIIα به پپتیدوگلیکان باکتری‌های گرم منفی متصل می‌شوند. بروز REGIIIγ در سلول‌های اپی‌تلیال روده نیازمند پیام‌رسانی TLR در پاسخ به ارگانیسم‌های همسفره می‌باشد و ساخت آن پس از کلونیزه‌شدن و عفونت با عوامل بیماری‌زا، افزایش می‌یابد.

گیرنده‌های شبه Toll (TLR) و گیرنده‌های شبه NOD درون سیتوپلاسمی (NLR) در سلول‌های اپی‌تلیال روده بارز می‌شوند که موجب تقویت پاسخ‌های ایمنی در مقابل عوامل بیماری‌زای مهاجم شده و هم‌چنین تنظیم‌کننده‌هایی برای محدود کردن پاسخ‌های التهابی بر ضد باکتری‌های همسفره هستند. در فصل چهارم، TLR‌ها و NLR‌ها به‌عنوان گیرنده‌های سلولی برای PAMP‌ها تولیدشده از میکروب‌ها شرح داده شد که در اثر تحریک، پیام‌هایی را ایجاد می‌کنند که سبب تقویت التهاب و ایجاد پاسخ‌های ضدویروسی می‌شود. بیش‌تر باکتری‌های درون مجرا روده غیربیماری‌زا می‌باشند، البته اگر در خارج از سدهای اپی‌تلیال قرار گرفته باشند. اگرچه ممکن است این باکتری‌ها، همانند باکتری‌های بیماری‌زا، گیرنده‌های PAMP از قبیل لیپوپلی‌ساکارید، پپتیدوگلیکان، GpG DNA و فلاژلین را بروز دهند. پاسخ‌های التهابی که در آن سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای شرکت می‌کنند، می‌توانند در عملکرد این سلول‌ها به‌عنوان سدی دفاعی اختلال ایجاد کند و منجر به تهاجم باکتری‌ها و التهاب آسیب‌شناختی شود، بنابراین جای شگفتی نیست اگر سیستم کنترلی دقیق برای محدود کردن پاسخ‌های التهابی تحریک شده با TLR‌ها برای باکتری‌های همسفره در این مناطق حضور داشته باشد. سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای طیف گسترده‌ای از TLR‌ها را بارز می‌کنند که شامل گیرنده‌های شبه Toll ۲، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۹ که در نواحی مختلف روده بروز می‌یابند، می‌باشد. اتصال برخی از این TLR‌ها به لیگاندهایشان موجب فسفوریلاسیون و سازمان‌دهی مجدد در پروتئین‌های اتصال سلولی به نام Zona occludens 1 می‌شود که قدرت اتصالات محکم بین سلول‌های اپی‌تلیال را افزایش و هم‌چنین با پیام‌دهی از طریق TLR‌ها موجب افزایش تحریک و تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود. این پاسخ‌های کاربردی به پیام‌دهی از

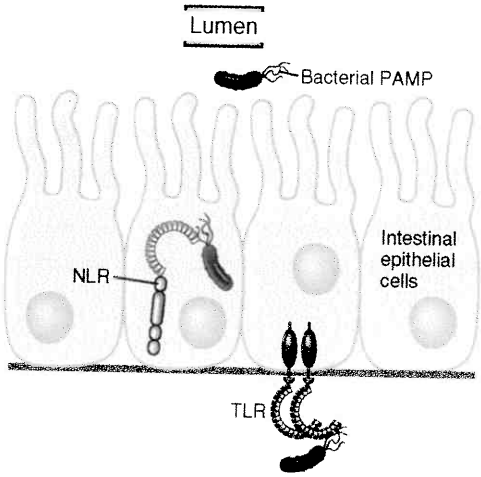
#. Paneth cells

1. Regenerating islet derived protein IIIγ

طریق TLR ها سبب افزایش فعالیت سد بودن سلول‌های اپی‌تلیال و نه التهاب می‌شوند. پاسخ‌های TLR در روده با تنظیم میزان بروز و هم‌چنین ناحیه‌بندی برای بروز در مناطق معین کنترل می‌شود (شکل ۲-۱۴). برای نمونه، TLR5 که فلاژلین‌های باکتری را شناسایی می‌کند به‌صورت انحصاری در سطح قاعده جانبی[1] سلول‌های اپی‌تلیال بارز می‌شود و فقط به باکتری‌هایی دسترسی خواهد داشت که از سدهای محافظتی عبور کرده باشند. اعضای خانواده گیرنده‌های NLR برای فلاژلین (NAIP و IPAF) در سیتوپلاسم سلول‌های اپی‌تلیال بروز می‌کنند و پاسخ‌های التهابی را زمانی فعال می‌کنند که باکتری بیماری‌زا یا فرآورده‌های آن‌ها وارد سیتوپلاسم سلول‌های اپی‌تلیال شود. شواهد موجود نشان می‌دهد تنظیم‌کننده‌های پیام‌دهی برای TLR ها در سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای، آستانه فعالیت و تحریک این سلول‌ها را نسبت به سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های دندریتیک دیگر بافت‌ها برای القای پاسخ‌های التهابی خیلی بالاتر برده است.

در افراد سالم، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای آستر مخاط روده، التهاب را مهار و موجب حفظ هوموستاز می‌شوند. بعضی ماکروفاژهای روده‌ای دارای فنوتایپ بی‌همتایی هستند که این توانایی را به آن‌ها می‌دهد تا بتوانند میکروب‌ها را بلعیده و آن‌ها را از بین ببرند و هم‌زمان سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 را نیز تولید کنند. این فنوتایپ سلولی با TGF-β که در محل موجود است، القا می‌شود. میزان بروی TLR4 در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک که در آستر مخاط قرار دارند در مقایسه با دیگر بافت‌ها کم‌تر است و بروز ژن‌های التهابی در این سلول‌ها اغلب با فرآورده‌های میکروبی مهار می‌گردد. ممکن است این سازوکار در محافظت از آسیب‌های حاصل از التاب در پاسخ به باکتری‌های همسفره و فرآورده‌های آن‌ها در هنگام عبور از سد اپی‌تلیال دخالت داشته باشد.

سلول‌های لنفوئید ذاتی که IL-17 و IL-22 را می‌سازند، به‌طور عمده در مخاط روده‌ای یافت شده و در دفاع ایمنی بر ضد بعضی از باکتری‌ها و هم‌چنین در کارکرد سد اپی‌تلیال مخاطی شرکت می‌کنند. از فصل‌های ۲ و ۴ به یاد داریم که سلول‌های لنفوئید ذاتی، TCR ها را



شکل ۲-۱۴. بروز گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو در مخاط روده. گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو که فلاژلین باکتریایی را شناسایی می‌کنند در درون سیتوزول (NLR) یا غشا پایه (TLR5) از سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای متمرکز شده‌اند اما در سطح رأسی/ مجرایی وجود ندارد و بنابراین میکروب‌های مجاری را شناسایی نمی‌کنند.

بروز نمی‌دهند اما زیرگروه‌های این سلول‌های شبیه زیرگروه‌های سلول‌های T کمکی می‌باشند. گروه سه سلول‌های لنفوئید ذاتی مانند سلول‌های T_H17، IL-17 و IL-22 را ترشح می‌کنند. این سایتوکاین‌ها کارکرد سد مخاطی روده را با تحریک تولید موکوس و دیفنسین‌ها افزایش داده و نیز کارکرد اتصالات محکم بین سلول‌های اپی‌تلیال را تقویت می‌کنند. سایتوکاین‌ها نیز انتقال شIg به مجرای روده را افزایش می‌دهند که بخش مهمی از ایمنی تطبیقی در روده می‌باشد و در ادامه توضیح داده می‌شود.

ایمنی تطبیقی در مجرای گوارشی

سیستم ایمنی تطبیقی در مجرای گوارشی دارای ویژگی‌هایی است که از کارکرد سیستم ایمنی تطبیقی در دیگر اعضا مجزا می‌باشد.

* ***نوع اصلی ایمنی تطبیقی در روده ایمنی هومورال***

1. Basolateral

است که میکروب‌های مجرا را به‌صورت مستقیم مورد هدف قرار داده و از ساکن شدن و تهاجم میکروب‌ها به سدهای اپی‌تلیال جلوگیری می‌کند. این عملکرد با آنتی‌بادی دایمر IgA اعمال می‌شود که در مجرا روده ترشح شده یا در شیری که نوزادان آن را دریافت کرده است، وجود دارد (IgA در آغوز (کلستروم) و شیر مادر ترشح می‌شود). مقدار قابل توجهی از IgG و IgM نیز در مجرا روده حضور دارند که در القای ایمنی هومورال در این ناحیه مشارکت دارند.

- ***شکل غالب پاسخ ایمنی با واسطه سلولی در این مناطق را سلول‌های T_H17 اجرایی تشکیل می‌دهند.*** که بیش‌ترین تعداد زیرگروه سلول T اجرایی یافت شده در مخاط روده می‌باشند.
- ***سازوکار اصلی برای کنترل پاسخ‌ها در رودع فعال شدن سلول‌های T تنظیمی (Treg) می‌باشد.*** سیستم ایمنی تطبیقی در روده باید به‌صورت مداوم پتانسیل پاسخ ایمنی در مقابل آنتی‌ژن‌های غذایی و آنتی‌ژن‌های میکروب‌های همسفره را سرکوب کرده و از واکنش‌های التهابی که سدهای اپی‌تلیالی را در بر می‌گیرد، جلوگیری می‌کند. در هیچ نقطه دیگری از بدن این چنین تعهد گسترده در سیستم ایمنی برای حفظ تحمل بر ضد آنتی‌ژن‌های خارجی وجود ندارد. سازوکار مهم برای کنترل پاسخ‌های ایمنی در روده فعال‌شدن سلول‌های T تنظیمی (Treg) است. تعداد زیرگروه‌های Treg در بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط (MALT) بسیار بیش‌تر از دیگر اعضای لنفوئید می‌باشد.

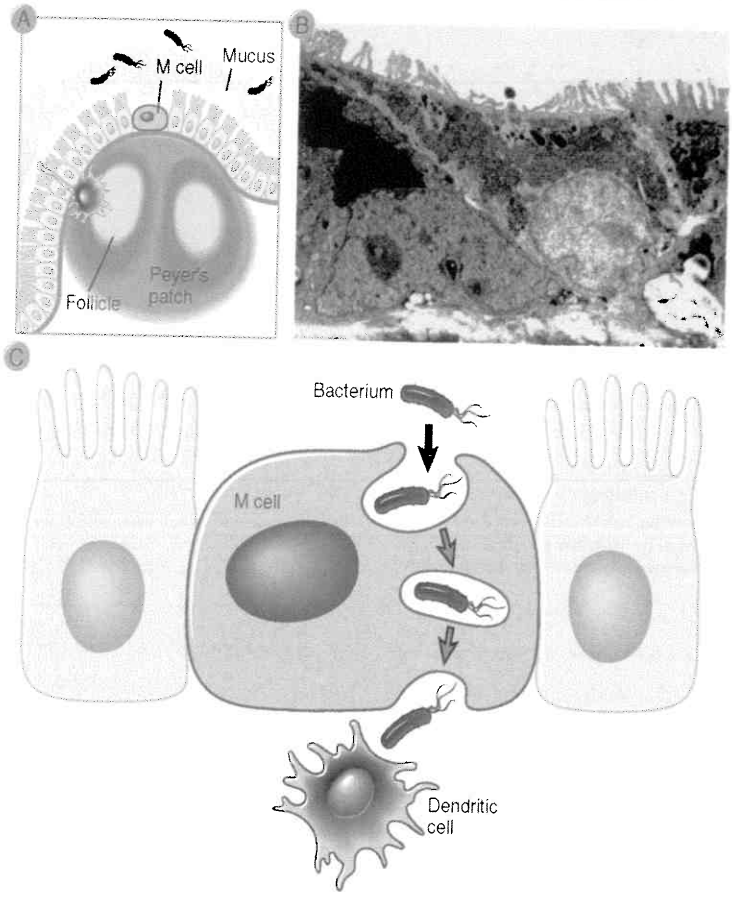
در ادامه در مورد ویژگی‌های اختصاصی ایمنی تطبیقی در سیستم گوارشی که شامل سازمان‌دهی از لحاظ آناتومی، برداشت آنتی‌ژن، لانه‌گزینی، تمایز لنفوسیت‌ها و تحویل آنتی‌بادی به مجرا می‌شود، بحث می‌گردد.

آناتومی کاربردی سیستم ایمنی تطبیقی در مجرای گوارشی

در این بخش در مورد سازمان‌دهی سلول‌های درون روده‌ها از لحاظ آناتومی و ارتباط این سازمان‌دهی با چگونگی آغاز پاسخ‌های ایمنی تطبیقی و تنظیم این پاسخ‌ها بحث می‌شود. در اصطلاحات عمومی آناتومی کارکردی سیستم ایمنی تطبیقی در روده به‌منظور مقابله با شرایطی که پیش‌تر بیان گردید، یعنی میکروب‌های همسفره فراوان و عوامل بیماری‌زای نادر در خارج از سد اپی‌تلیالی با سطح مقطع زیاد تکامل یافته است.

پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در روده در مجموعه سازمان‌دهی شده مجزایی از لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن که هماهنگی تنگاتنگی با لایه اپی‌تلیال مخاطی روده و گره‌های لنفاوی مزانتریک دارند، آغاز می‌شوند (بازگشت به شکل ۱-۱۴). لنفوسیت‌های مبتدی در این جایگاه‌ها در معرض آنتی‌ژن قرار گرفته و به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند. بافت‌های لنفوئید وابسته به روده در مجاورت با اپی‌تلیوم مخاطی که گاهی بافت لنفوئیدی همراه روده GALT نامیده می‌شود، در واقع همان MALT در سیستم گوارشی است که این دو واژه به‌جای هم استفاده می‌شود. فراوان‌ترین ساختارهای GALT، پلاک‌های پی‌یر[1] می‌باشند که به‌طور عمده در انتهای ایلئوم یافت می‌شوند و هم‌چنین تجمع‌های کوچک از فولیکول‌های لنفاوی یا فولیکول‌های مجزا در آپاندیس و کولون دارای اهمیت می‌باشند. پلاک‌های پی‌یر ساختمانی همانند فولیکول‌های لنفاوی دارند و دارای مراکز زایا که حاوی لنفوسیت‌های B، سلول‌های T کمکی فولیکولی، سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDCs) و ماکروفاژها می‌باشند. مراکز زایای این فولیکول‌ها با سلول‌های B مبتدی فولیکولی از تولیدکننده IgM و IgD احاطه شده است. ناحیه فوقانی فولیکول به نام گنبد (Dome) بین فولیکول‌ها و اپی‌تلیوم قرار گرفته که شامل لنفوسیت‌های B، T، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها می‌باشد. در بین فولیکول‌های نواحی اطراف فولیکولی غنی از سلول‌های T قرار دارد، که شبیه به گره‌های لنفاوی است، اما در همه جای GALT نسبت به سلول‌های B به T پنج برابر بیش‌تر از گره‌های لنفاونی است. گره‌های لنفاوی در GALT کپسول ندارند و مسیر تحویل آنتی‌ژن به این گره‌های لنفاوی، به

1. Peyer's patch



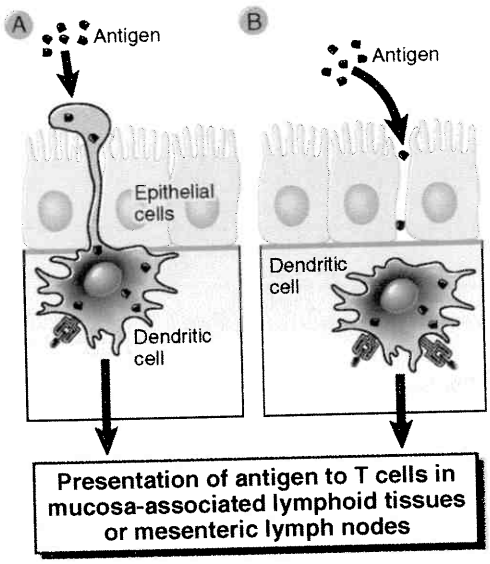
شکل ۳-۱۴. سلول‌های M در روده کوچک. سلول‌های M، سلول‌های اپی‌تلیال تخصص یافته‌ای هستند که در اپی‌تلیوم روده کوچک و در روی پلاک‌های پی‌یر و فولیکول لنفاوی آستر مخاط قرار دارند **(A)**. برخلاف سلول‌های اپی‌تلیال اطراف که پوشیده از ریز پرزها هستند و فعالیت اصلی آن‌ها جذب است، سلول‌های M پرزهای کوتاه‌تری دارند **(B)**. و عمل انتقال میکروب‌ها و مولکول‌ها به شکل دست‌نخورده از سدهای مخاطی به بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط را دارند، جایی که آن‌ها به سلول‌های دندریتیک تحویل داده می‌شود **(C)**.

لنف و مسیرهای لنفاوی وابسته نیست. تکامل تجمع‌ها فولیکولی ر GALT مانند پلاک‌های پی‌یر و فولیکول‌های مجزا در آستر مخاط نیاز به سلول‌های القاکننده بافت‌های لنفوئید دارد تا عامل رونویسی RORγT را بروز دهند و هم‌چنین سایتوکاین لنفوتوکسین- بتا (LTβ) را تولید نمایند.

یک مسیر اصلی برای تحویل آنتی‌ژن از مجرا به GALT طریق سلول‌های تخصص یافته‌ای به نام سلول‌های Mکه در اپی‌تلیوم روده قرار دارند، صورت **می‌گیرد** (شکل ۳-۱۴). سلول‌های M در ناحیه‌ای از اپی‌تلیوم روده به نام نواحی وابسته به فولیکول یا بخش گنبدی اپی‌تلیوم که روی پلاک‌های پی‌یر و دیگر ساختارهای GALT قرار دارند، یافت می‌شوند. اگرچه سلول‌های M و جمعیت انبوهی از سلول‌های اپی‌تلیال که عملکرد جذبی دارند همگی از پیش‌سازی مشترک منشأ گرفته‌اند، اما سلول‌های M دارای تغییراتی در ساختار خود می‌باشند که این سلول را از دیگر سلول‌های اپی‌تلیوم مجزا

کرده و این تغییرات شامل نازک و کوتاه بودن گلیکوکالیکس سطحی، پرزهای کوتاه و نامنظم (به همین علت microfold نامیده می‌شوند) و دریچه‌های بزرگ در غشای سلولی می‌باشد، که این ویژگی‌ها برداشت آنتی‌ژن از مجرا روده را افزایش می‌دهد. کارکرد اصلی سلول‌های M انتقال درون سلولی مواد مختلف از مجرا روده‌ها، جایی که سدهای اپی‌تلیالی قرار گرفته‌اند، به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن که در زیر آن‌ها قرار گرفته‌اند، می‌باشد. سلول‌های M محتویات مجرا را از راه‌های مختلف می‌گیرند که شامل بیگانه‌خواری با روش مشابه ماکروفاژها و اندوسیتوز با واسطه پروتئین‌های کلاترین یا از فاز مایع می‌باشد. این مسیرها قادر به برداشت همه باکتری‌ها، ویروس‌ها و فرآورده‌های میکروبی می‌باشد. سلول‌های M برخلاف سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها توانایی پردازش آنتی‌ژن را ندارند و فقط انتقال آن‌ها را به‌صورت ذرات یا مولکول‌هایی که به شکل وزیکول‌های اندوسیتوزی از سیتوزول عبور داده، بر عهده دارند و بالاخره این وزیکول‌ها را در ناحیه گنبدی ساختارهای GALT از طریق اگزوسیتوز به سلول‌های دندریتیک تحویل می‌دهند. اگرچه سلول‌های M نقش مهمی در القای ایمنی محافظتی در مقابل میکروب‌های داخل مجرا ایفا می‌کنند، اما برخی از میکروب‌ها از این ویژگی سلول‌های M برای تهاجم به سد مخاطی استفاده می‌کنند. بهترین مثال برای توصیف این مسئله، باکتری سالمونلاتایفی موریوم است که همانند عامل بیماری‌زای انسانی سالمونلاتایفی سبب تب تیفوئیدی می‌شود. سلول‌های M لکتین‌های اختصاصی در سطح خود بروز می‌دهند که سبب اتصال اختصاصی باکتری‌ها و به داخل کشیده شدن آن‌ها می‌شود. باکتری‌هایی که برای سلول‌های M سمی هستند شکافی در سد اپی‌تلیوم ایجاد می‌کنند. این شکاف، تهاجم دیگر ارگانیسم‌ها را تقویت می‌کند. احتمال دارد لکتین‌های سلول M عفونت با دسته‌ای از ویروس‌های روده‌ای را تقویت کند.

آن دسته از سلول‌های دندریتیک که در آستر مخاط (لامینا پروپریا) قرار دارند، می‌توانند با استفاده از زوائد سیتوپلاسمی که از بین سلول‌های اپی‌تلیال روده عبور می‌دهند آنتی‌ژن‌های میکروبی موجود در مجرا روده را برداشت نمایند (شکل ۴-۱۴). سلول‌های



شکل ۴-۱۴. نمونه‌برداری از آنتی‌ژن با سلول‌های دندریتیک روده‌ای. سلول‌های دندریتیک در مخاط روده حضور داشته و از آنتی‌ژن‌ها برای عرضه به سلول‌های T موجود در GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک، نمونه‌برداری می‌کند. **A.** بعضی از سلول‌های دندریتیک زوائد دندریتیکی خود را از بین سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای به فضای مجرا (لومن) به‌منظور نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌ها، گسترش می‌دهند. ماکروفاژها نیز ممکن است با این حالت از آنتی‌ژن‌های مجرای روده نمونه‌برداری کنند. **B.** دیگر سلول‌های دندریتیک حاضر در آستر مخاط از آنتی‌ژن‌های مشتق از محتویات روده و گذر کرده از سد اپی‌تلیالی نمونه‌برداری می‌کند.

دندریتیک گیرنده آنتی‌ژن، به تعداد زیاد در قسمت‌های معینی از روده به‌خصوص در انتهای ایلئوم قرار دارند، که در اینجا زوائد سیتوپلاسمی سلول‌های دندریتیک، بدون ایجاد اختلال واضحی در اتصالات محکم، از بین اتصالات بین سلولی اپی‌تلیال عبور کرده و آنتی‌ژن‌های میکروبی را از مجرا روده می‌گیرند. این گروه از سلول‌های دندریتیک گیرنده آنتی‌ژن متعلق به دسته‌ای از سلول‌های دندریتیک مخاطی هستند که پاسخ‌های سلول‌های T اجرایی را آغاز می‌کنند که در ادامه این فصل بحث خواهد شد. برخلاف سلول‌های M، این سلول‌های دندریتیک قادرند آنتی‌ن‌های

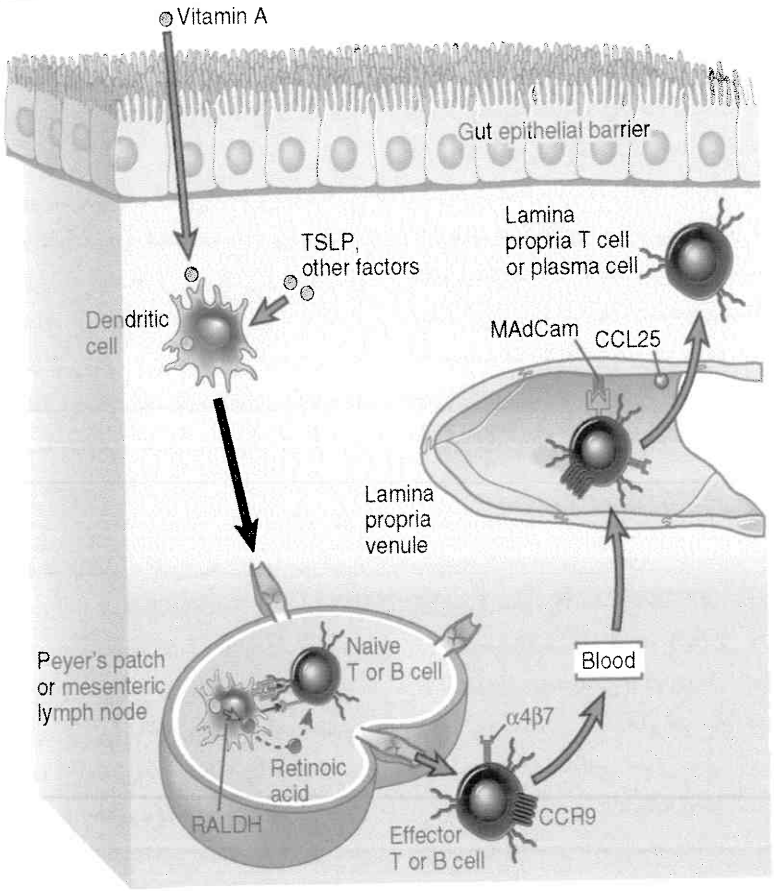
پروتئینی را پردازش نموده و به سلول‌های درون GALT عرضه می‌کنند. سلول‌های دندریتیک مستقر در آستر مخاط آنتی‌ژن‌هایی را که در بین سلول‌ها وارد می‌شوند، نیز برداشت می‌کنند.

گره‌های لنفاوی مزانتریک آنتی‌ژن‌هایی را که از روده‌های کوچک و بزرگ وارد شده جمع‌آوری می‌کنند و مکانی برای تمایز لنفوسیت‌های اجرایی و تنظیمی بوده که به آستر مخاط باز می‌گردند. ۱۰۰ تا ۱۵۰ گره لنفاوی مزانتریک در بین لایه‌های غشایی مزانتر قرار گرفته‌اند. گره‌های لنفاوی مزانتریک کارکردهایی مشابه با GALT دارند، که شامل تمایز سلول‌های B به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA و تکامل سلول T اجرایی و تنظیمی می‌باشد. سلول‌های تمایز یافته در گره‌های لنفاوی مزانتریک که در پاسخ به آنتی‌ژن‌های مهاجم که از طریق دیواره روده وارد شده‌اند (عامل بیماری زا یا همسفره)، اغلب به آستر مخاط باز می‌گردند (در ادامه بحث خواهد شد).

لوزه‌های زبانی و کامی ساختارهای لنفاوی بدون کپسول هستند که در زیر اپی‌تلیوم مخاطی سنگ‌فرشی در قاعده زبان و ناحیه حلقی ـ دهانی قرار گرفته‌اند و مکانی برای القای پاسخ‌های ایمنی در مقابل میکروب‌هایی که در حفره دهان قرار می‌گیرند، می‌باشند. این لوزه‌ها به همراه لوزه‌های نازوفارنکس حلقه‌ای از بافت لنفوئید به نام حلقه والدیر[1] تشکیل می‌دهند. بافت لوزه به‌طور معمول دارای فولیکول‌های لنفاوی بوده که مرکز زایا هم دارد. در بافت‌های فولیکولی در سطح اپی‌تلیوم سنگ‌فرشی چندین فرورفتگی باریک و عمیق ایجاد می‌شود که تحت عنوان کریپت‌ها نام‌گذاری می‌شوند. اگرچه اغلب لوزه‌ها را بخشی از GALT در نظر می‌گیرند اما آن‌ها از GALT مجزا هستند زیرا در دهان که مملو از میکروب‌ها می‌باشد لوزه‌ها به‌جای استفاده از یک لایه سلول‌های اپی‌تلیال از چندین لایه سلول اپی‌تلیال سنگ‌فرشی استفاده می‌کنند (در روده یک لایه سلول‌های اپی‌تلیال قرار دارد). سازوکار برداشت آنتی‌ژن از میکروب‌هایی که در حفره دهانی قرار دارند، هنوز به‌خوبی توصیف نشده است. کریپت‌ها مکان‌هایی هستند که احتمال دارد این وقایع در آن‌جا اتفاق افتد. با وجود این پاسخ لوزه‌های زبانی و کامی به عفونت‌های اپی‌تلیال مخاطی با بزرگ شدن شاخص لوزه‌ها و پاسخ آنتی‌بادی شدید (به‌طور عمده IgA) همراه است. عفونت‌های معمول در کودکان که با بزرگ‌شد لوزه‌ها همراه هستند، بیش‌تر با استرپتوکوک‌ها و ویروس EBV ایجاد می‌گردند.

لنفوسیت‌های اجرایی که در GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک تولید می‌شوند، به‌طور انتخابی با اینتگرین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی نشانه‌گذاری می‌شوند که مخصوص لانه‌گزینی در روده هستند و از طریق جریان خون به آستر مخاط در روده باز می‌گردند (شکل ۵-۱۴). کارکردهای سیستم ایمنی گوارشی به تعداد بسیار زیاد سلول‌های T و سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی بستگی دارد که می‌توانند به آستر مخاط بازگردش داشته و به سرعت به عوامل بیماری‌زا پاسخ دهند. هر دو سلول T اجرایی و سلول B ترشح‌کننده IgA این فنوتایپ لانه‌گزینی در روده را به‌دست می‌آورند. دلیل این تغییراتی است که در مولکول‌های چسبندگی و گیرنده‌های کموکاین در طی فعال شدن لنفوسیت در GALT و گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده به دست می‌آیند. اینتگرین اصلی برای لانه‌گزینی لنفوسیت B و T درروده مولکول $\alpha\beta_7$ است که به پروتئین MadCAM-1 در سطح سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های پس‌مویرگی در آستر مخاط روده متصل می‌شوند. برای لانه‌گزینی در روده به گیرنده کموکاینی CCR9 که در سطح سلول‌های T و B بارز می‌شود نیز نیاز می‌باشد. لیگاند CCR9 کموکاین CCL25 است که با سلول‌های اپی‌تلیال روده بارز می‌شود. بروز MadCAM-1 و CCL25 محدود به روده است. لانه‌گزینی سلول‌های تولیدکننده IgA در کولون، افزون بر گیرنده‌های قبلی، به مولکول CCR10 که به کموکاین CCL28 متصل می‌شود، نیاز دارد. اما این مولکول، اختصاصی برای مسیر روده نیست زیرا CCL28 در سلول‌های اپی‌تلیال دیگر بافت‌های مخاطی از جمله ریه و مجاری ادراری ـ تناسلی نیز بارز می‌شود. با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بازدارنده اختصاصی برای زنجیره α_4 از مولکول $\alpha_4\beta_7$، بیماران مبتلا به بیماری روده التهابی را درمان می‌کنند، بر این اساس که در این بیماری سلول‌های

1. Waldeyer's ring



شکل ۵-۱۴. ویژگی لانه‌گزینی لنفوسیت‌های روده‌ای. ویژگی‌های لنفوسیت‌های اجرایی برای لانه‌گزینی در روده در بافت‌های لنفوئید مشخص می‌شوند که در آن‌جا در اثر تمایز از پیش‌سازهای مبتدی خود ایجاد شده‌اند. سلول‌های دندریتیک در بافت‌های لنفوئید وابسته به روده، شامل پلاک‌های پی‌یر و گره‌های لنفاوی مزانتریک در اثر لنفوپوئیتین استرومال تیموسی (TSLP) و دیگر عوامل که بروز آنزیم رتینالدئید دهیدروژناز (RALDH) (که ویتامین A مواد غذایی را به اسید رتینوئیک RA تبدیل می‌کند) را القا می‌کنند، ایجاد می‌شوند. هنگامی که سلول‌های T و B مبتدی با آنتی‌ژن در GALT فعال می‌شوند، در معرض RA تولیدشده با سلول‌های دندریتیک قرار می‌گیرند که سبب القای بروز گیرنده کموکاینی CCR9 و اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ روز سلول‌های پلاسماسل و سلول‌های T اجرایی که از این سلول‌های مبتدی حاصل شده‌اند، می‌شود. لنفوسیت‌های اجرایی وارد جریان خون شده و به‌علت بروز کموکاین CC125 (لیگاندی برای CCR9) و مولکول‌های اتصالی MadCAM-1 (لیگاند برای $\alpha_4\beta_7$) در سطح سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های آستر مخاط روده باز می‌گردند.

T اجرایی از این اینتگرین برای ورود به بافت‌های روده استفاده می‌کنند (در ادامه این فصل بیماری التهابی روده بیان خواهد شد).

فنوتایپ لانه‌گزینی سلول‌های تولیدکننده IgA و سلول‌های T اجرایی برای روده با نشانه‌گذاری از طریق DCها و عملکرد اسید رتینوئیک در خلال فعال‌شدن سلول T ایجاد می‌شود (شکل ۵-۱۴). سلول‌های دندریتیک افزون بر این که تمایز سلول‌های T مبتدی به

سلول‌های اجرایی و سلول‌های B مبتدی به سلول‌های ترشح آنتی‌بادی IgA را تقویت می‌کنند، در روده و گره‌های لنفاوی مزانتریک پیام‌هایی را ایجاد می‌کنند که سبب بروز مولکول‌های $\alpha\beta_7$ و CCR9 در این سلول‌های اجرایی می‌شود. القای این مولکول‌های لانه‌گزینی وابسته به ترشح اسید رتینوئیک از سلول‌های دندریتیک می‌باشد. اگرچه هنوز سازوکار این عملکرد به‌خوبی شناخته نشده است. القای انتخابی لانه‌گزینی در بافت‌های لنفوئید روده برای سلول‌ها این‌گونه توضیح داده می‌شود که بافت‌های لنفوئید و DC های GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک آنزیم رتینال دهیدروژناز را بارز می‌کنند، آنزیمی که برای تولید اسید رتینوئیک از ویتامین A لازم است، در حالی که DC های دیگر بافت‌ها این آنزیم را بارز نمی‌کنند. افزون بر این، سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای هم آنزیم رتینالدئید دهیدروژناز (RALDH) تولید کرده که موجب سنتز اسید رتینوئیک می‌شود. براساس ویژگی‌های گفته شده در مورد سیستم ایمنی هومورال روده‌ای این موضوع درک می‌شود که واکسیناسیون از طریق دهان نه فقط موجب گسترش سلول‌های B تولیدکننده IgA می‌شود (در مقایسه با ایمنی‌زایی از طریق زیرجلدی)، بلکه سبب القای بیش‌تر سلول‌های B با شخاص $\alpha\beta_7$ می‌شود.

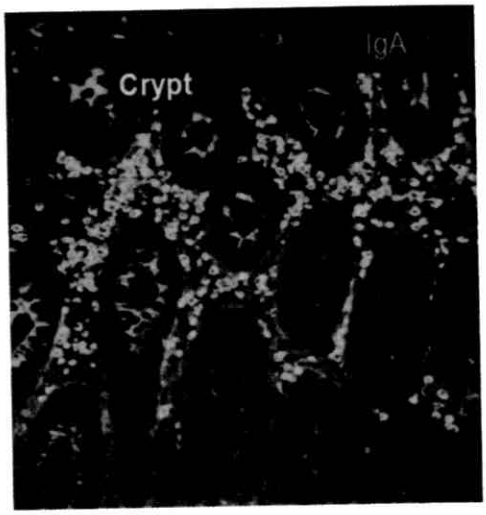
در آستر مخاط و قسمت‌هایی از روده که فاز اجرایی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی رخ می‌دهد، لنفوسیت‌های اجرایی DC‌ها و ماکروفاژهای پراکنده یافت می‌شود. همان‌طور پیش‌تر توضیح داده شد لنفوسیت‌های اجرایی تولیدشده در پلاک‌های پی‌یر، ساختارهای GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک می‌توانند به آستر مخاط باز گردند. آستر مخاط با سلول‌های T قادرند به عوامل بیماری زای مهاجم پاسخ دهند و سلول‌های B هم توانایی تولید آنتی‌بادی‌هایی را کسب می‌کنند که به مجرا منتقل شده و مانع تهاجم عوامل بیماری‌زا از طریق خنثی کرد آن‌ها می‌شوند.

ایمنی هومورال در مجرای گوارش

کارکردهای اصلی ایمنی هومورال در لوله گوارش خنثی‌کردن میکروب‌های درون مجرا است و این کارکرد به‌طور عمده با IgA تولیدشده در GALT و انتقال آن از بیان اپی‌تلیوم مخاطی به درون مجرا، میانجی‌گری می‌شود. مقدار اندک اما ارزشمندی از IgG و IgM هم در مجرا روده ترشح می‌شوند. در درون مجرا آنتی‌بادی‌های IgA، IgG و IgM با اتصال به میکروب‌ها و سموم و خنثی کردن آن‌ها مانع از اتصال‌شان به گیرنده‌های سطحی سلول‌های میزبان می‌شوند. این شکل از ایمنی هومورال را گاهی اوقات ایمنی **ترشحی** نام‌گذاری می‌کنند و به‌طور ویژه‌ای در پستانداران تکامل یافته است. پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های بلعیده‌شده به‌طور عمده IgA است و ایمنی ترشحی، سازوکار محافظتی القاشده با واکسن‌های خوراکی مانند واکسن فلج اطفال می‌باشد. چند ویژگی منحصر به فرد محیط روده منجر به ایجاد سلول‌های ترشح‌کننده IgA می‌گردد که یا در مجرای گوارشی باقی می‌مانند و یا با ورود به گردش خون، دوباره به آستر مخاط روده باز می‌گردند. از این رو سلول‌های ترشح‌کننده IgA در کنار اپی‌تلیوم به‌صورت کارآمدی تجمع‌یافته و مولکول‌های IgA را ترشح می‌کنند که به درون مجرا منتقل می‌شوند.

IgA نسبت به دیگر ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی به مقدار بیش‌تری تولید می‌شود. برآورد می‌شود در هر فرد بالغ ۷۰ کیلوگرمی روزانه ۲g آنتی‌بادی IgA ترشح می‌شود که این مقدار ۶۰ تا ۷۰ درصد کل آنتی‌بادی‌های تولیدی را شامل می‌شود. برخی برآورد می‌کنند که ۸۰٪ تمام پلاسما سل‌ها ترشح‌کننده آنتی‌بادی در بدن، IgA می‌سازند (شکل ۶-۱۴). این مقدار زیاد تولید IgA به این دلیل است که تعداد زیادی از پلاسما سل‌های تولیدکننده IgA در GALT قرار دارند. از آن‌جایی که تولید IgA به‌طور عمده در بافت‌های لنفوئید مخاطی صورت می‌گیرد و انتقال آن به داخل مجرا مخاطی به شکل بهینه اتفاق می‌افتد، مقدار این ایزوتایپ را آنتی‌بادی در پلاسما کم‌تر از یک چهارم آنتی‌بادی‌های پلاسما است و در مقایسه با IgG و IgM توانایی اندکی در القای ایمنی هومورال سیستمیک دارد.

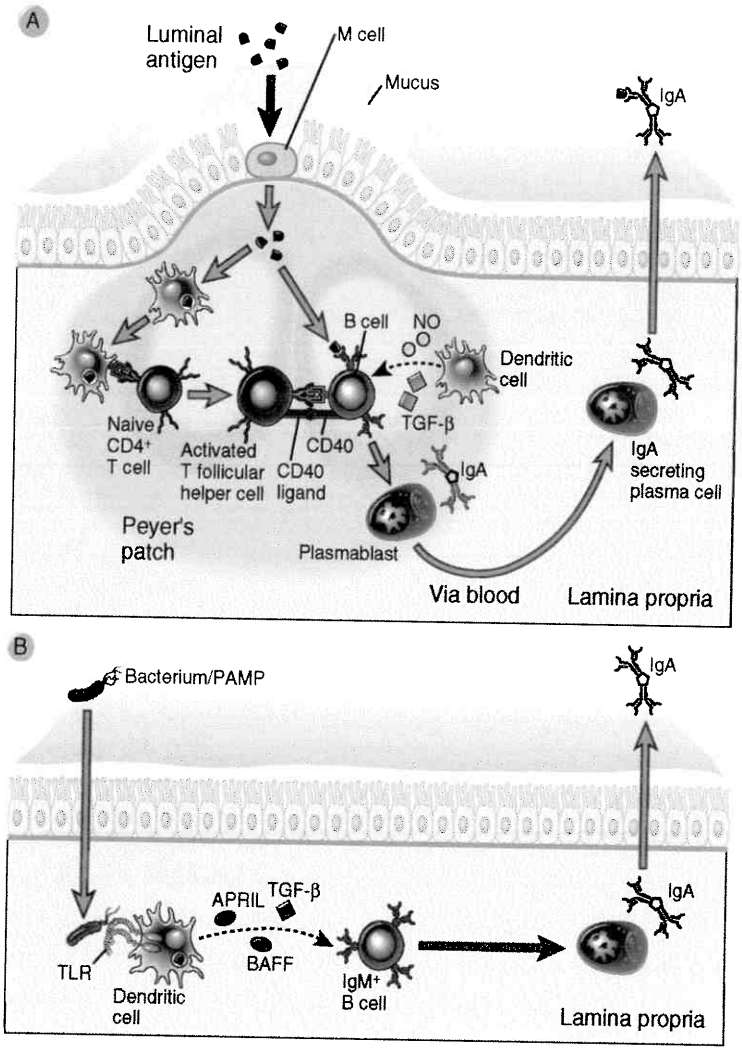
تولید غالب آنتی‌بادی IgA در پلاسما سل‌های روده‌ای تا اندازه‌ای به‌علت القای انتخابی تعویض ایزوتایپ IgA در سلول‌های B واقع در GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک می‌باشد. تعویض ایزوتایپ به IgA در روده می‌تواند با سازوکارهای وابسته و غیروابسته به سلول T رخ دهد (شکل ۷-۱۴). در هر دو حالت



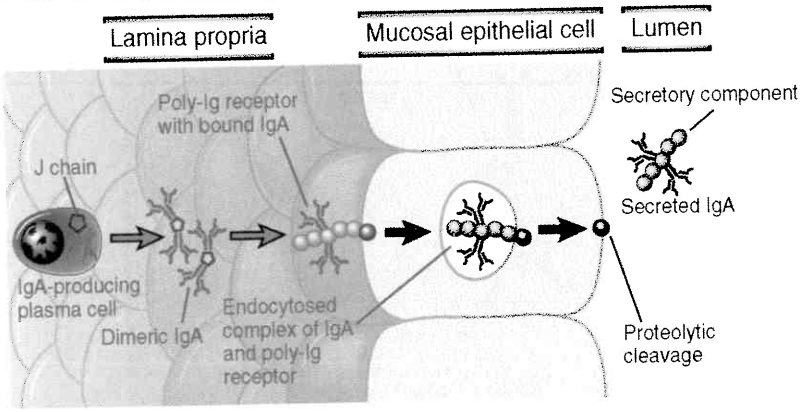
شکل ۶-۱۴. سلول‌های پلاسماسل ترشح‌کننده IgA در روده. فراوانی پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA (سبز) در مخاط کولون در مقایسه با سلول‌های ترشح‌کننده IgG (قرمز) با رنگ‌آمیزی ایمونوفلوئورسانس نشان داده شده است. IgA که در حال ترشح را می‌توان به‌صورت سیتوپلاسم سبزرنگ در بین سلول‌های اپی‌تلیال کریپت مشاهده کرد.

مولکول‌هایی که موجب تعویض ایزوتایپ IgA می‌شوند شامل سایتوکاین‌های محلول و پروتئین‌های غشایی در سطح دیگر سلول‌ها بوده که به گیرنده‌هایشان در سطح سلول B متصل شده و موجب انتقال پیام می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۲). برای تعویض نوع آنتی‌بادی به IgA در روده و دیگر تجمع‌های مخاطی نیاز به TGF-β است که از سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای و DC‌ها در GALT تولید می‌شود. افزون بر این DC‌های GALT اینتگرین $\alpha_v\beta_8$ را بروز می‌دهند که برای فعال ساختن TGF-β لازم است در سلول‌های اپی‌تلیال روده یا DC‌های GALT در پاسخ به پیام‌دهی از طریق TLR‌ها ساخته و بارز می‌شوند، و باکتری‌های همسفره در مجرا روده لیگاندهایی را تولید می‌کنند که به این TLR‌ها متصل می‌شوند. به‌طور مثال، تعویض نوع آنتی‌بادی به تولید IgA و IgG در حالت مستقل از سلول T نیاز به اتصال سایتوکاین APRIL از خانواده TNF و اتصال به گیرنده‌اش به نام TACI در سطح سلول‌های B دارد که در سلول‌های اپی‌تلیال روده APRIL در پاسخ به پیام‌دهی از طریق TL‌ها که با باکتری‌های همسفره فعال شده‌اند، تولید می‌شود. هم‌چنین سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای مولکول TSLP در پاسخ به پیام‌دهی از طریق TLR‌ها تولید می‌کنند که این TSLP توانایی تحریک سلول‌های دندریتیک روده برای APRIL را دارد. لیگاندهای TLR تولیدشده از باکتری‌های همسفره در روده سبب افزایش نیتریک اکساید سنتاز القاشونده (iNOS) در DC‌ها شده که منجر به تولید نیتریک اکساید (NO) می‌شود. NO تعویض نوع به طرف IgA را هم در حالت وابسته به T و هم در حالت مستقل از T تقویت می‌کند که تا اندازه‌ای به این علت است که NO پیام‌دهی TGF-β در سلول‌های B را افزایش داده و هم‌چنین تولید APRIL از DC‌های GALT را افزایش می‌دهد. در نهایت تولید IgA در سلول‌های B روده تا حدودی وابسته به **رتینوئیک اسید ترانس** است که از متابولیت‌های ویتامین A می‌باشد. این متابولیت در سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای و DC‌های GALT ساخته می‌شود. اگرچه هنوز سازوکاری که اسید رتینوئیک با آن تولید IgA را افزایش می‌دهد، شناخته نشده است. اسید رتینوئیک هم‌چنین برای لانه‌گزینی سلول‌های B در روده مهم است که پیش‌تر بحث شد. در مقایسه بین بافت‌های لنفوئید غیرمخاطی از قبیل طحال و گره‌های تخلیه‌کننده لنف در پوست با GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک در خصوص فراوانی تعداد زیادی از مولکول‌ها که موجب تعویض ایزوتایپ آنتی‌بادی به IgA می‌شود، مشخص‌شده تعداد بسیار زیادی از این مولکول‌ها در GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک قرار دارند.

سطح بالای ساخت IgA پلاسماسل‌های روده‌ای از طریق انتخاب در لانه‌گزینی سلول‌های تولیدکننده IgA که از GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک حاصل شده‌اند، افزایش می‌یابد (بازگشت به شکل ۵-۱۴). تعدادی از مولکول‌های IgA که از طریق اپی‌تلیوم روده‌ای انتقال داده می‌شوند احتمال دارد از پلاسماسل‌های GALT لایه زیرین قرار دارند. اما پلاسماسل‌های ترشح‌کننده به‌طور گسترده‌ای در آستر مخاط مجرای گوارشی پراکنده شده‌اند و فقط در فولیکول‌های لنفاوی حضور ندارند. هم‌چنان‌که پیش‌تر بحث شد سلول‌های B فعال‌شده که دچار تعویض



شکل ۷-۱۴. تعویض کلاس به IgA در روده. تعویض ایزوتایپ به IgA در روده با دو سازوکار وابسته به سلول T و مستقل از T صورت می‌گیرد. **A.** تعویض کلاس به IgA در مسیر وابسته به T، سلول‌های دندریتیک در ناحیه زیر گنبدی سلول‌های اپی‌تلیال در پلاک‌های پی‌یر آنتی‌ژن‌های باکتریایی تحویل داده شده با سلول‌های M را گرفته و به ناحیه دور فولیکولی مهاجرت می‌کنند، که در آن‌جا آنتی‌ژن را به سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی عرضه می‌کنند. سلول‌های T فعال‌شده به سلول‌های T کمی تمایز پیدا کرده و با سلول‌های IgM B IgD عرضه‌کننده که آنتی‌ژن‌های باکتریایی را گرفته و عرضه می‌کنند، واکنش می‌دهند. تعویض کلاس در سلول‌های B به IgA از طریق اتصال مولکول CD40L سلول‌های T به CD40 سطح سلول‌های B تحریک می‌شود که TGF-β در سطح سلول‌های B را افزایش می‌دهد، زیاد می‌شود. این مسیر وابسته به سلول T، آنتی‌بادی‌های IgA با میل پیوندی تام زیاد تولید می‌کند که به‌طور ترجیحی عوامل بیماری‌زا و سموم را هدف قرار می‌دهند. **B.** تعویض ایزوتایپ به IgA در مسیر غیروابسته به سلول T شامل سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B IgD^+ IgM^+ (مانند سلول‌های B-1) می‌باشد. سلول‌های دندریتیک فعال‌شده با لیگاندهای TLR عواملی تولید می‌کنند که سبب القای تعویض کلاس به IgA می‌شود که این عوامل شامل BAFF، APRIL و TGF-β می‌باشد. سلول‌های دندریتیک هم‌چنین IL-6 و اسید رتینوئیک تولید می‌کنند. در مسیر غیروابسته به سلول T، آنتی‌بادی‌های IgA تولیدشده از میل پیوندی تام کم‌تری برای باکتری‌های روده‌ای برخوردارند. سازوکار مولکولی تعویض نوع در فصل ۱۲ شرح داده شده است.



شکل ۸-۱۴. انتقال IgA از میان سلول‌های اپی‌تلیال. IgA با پلاسماسل‌های آستر مخاط بافت مخاطی تولید و به گیرنده poly-Ig در سطح قاعده‌ای سلول اپی‌تلیال متصل می‌شود. این مجموعه از میان سلول‌های اپی‌تلیال انتقال داده شده و با تجزیه پروتئولیتیک IgA ر سطح مجرا آزاد می‌شود. فرآیند انتقال از سطح قاعده‌ای ـ جانبی سلول به سطح مجرایی در این حالت ترانس سیتوز نامیده می‌شود.

ایزوتایپ به IgA شده‌اند. ممکن است از GALT یا گره‌های لنفاوی مزانتریک خارج و وارد جریان سیستمیک شوند به‌طور انتخابی به آستر مخاط روده بازگشته و به‌صورت پلاسماسل مستقر شود.

IgA ترشح‌شده از سلول‌های اپی‌تلیال و با استفاده از گیرنده اختصاصی Fc برای IgM و IgAکه تحت عنوان گیرنده poly-Ig نامیده می‌شود به درون مجرا روده انتقال داده می‌شود (شکل ۸-۱۴). IgA تولیدشده از پلاسماسل‌ها در آستر مخاط به‌صورد (دوواحدی) دایمر می‌باشد که از طریق زنجیره اتصالی به نام زنجیره J در کنار هم قرار می‌گیرند. این زنجیره با برقراری پیوند کووالانسی بین باندهای دی سولفیدی ناحیه Fc دو زنجیره سنگین α از دو مولکول IgA موجب دایمرشدن IgA می‌شود. پلاسماسل‌های مخاطی میزان زیادی از زنجیره J را بسیار بیش‌تر از پلاسماسل‌هایی که در بافت‌های غیرلنفاوی قرار دارند، تولید می‌کنند؛ در حالی که IgA سرمی به‌طور معمول مونومر بوده و فاقد زنجیره J است. IgA تولیدشده در آستر مخاط باید از اپی‌تلیوم عبور کرده و درون مجرا شود. به این فرآیند ترانس سیتوز می‌گویند که با میانجی‌گری **گیرنده poly-Ig** انجام می‌شود. این گیرنده از سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی تولید و در سطوح قاعده‌ای و جانبی این سلول‌ها بارز می‌شود. این گیرنده یک گلیکوپروتئین اینتگرال غشایی با پنج دمین خارج سلولی هومولوگ با دمین‌های Ig است. به همین علت عضوی از خانواده بزرگ Ig است.

زنجیره J در مولکول IgA دایمر ترشحی و IgM پنتامر دمینی برای اتصال به گیرنده poly-Ig در سطح سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی متصل می‌شوند (بازگشت به شکل ۸-۱۴). این مجموعه به درون سلول‌های اپی‌تلیال اندوسیتوز شده و به صورت فعال از طریق وزیکول‌ها به سطح مجرای انتقال داده می‌شود. در سطح مجرای، گیرنده poly-Ig با برش آنزیمی از سلول اپی‌تلیال جدا می‌شود. دمین‌های سیتوپلاسمی متصل به سلول باقی می‌مانند اما دمین‌های خارج سلولی همراه با IgA دایمر وارد فضای مجرا می‌شود. این قطعه متصل به IgA دیمر را به نام قسمت ترشحی IgA محلول می‌شناسند. IgM تولیدشده از پلاسماسل‌های آستر مخاط باهم به‌صورت پلیمر (پنتامر) بوده که از زنجیره J از طریق پیوند غیرکووالانسی به آن متصل است و گیرنده poly-Ig سبب ترشح IgM به مجرا روده‌ها می‌شود. این موضوع دلیل نام‌گذاری این گیرنده تحت عنوان گیرنده poly-Ig می‌باشد. اعتقاد بر این است که بخش ترشحی همراه با IgA و IgM پلیمراز از تجزیه آنزیمی این آنتی‌بادی‌ها با آنزیم‌های روده محافظت می‌کند،

از این رو توانایی این آنتی‌بادی‌ها برای خنثی کردن میکروب‌ها و سموم در مجرا حفظ می‌شود. هم‌چنین قسمت ترشحی مسئول ترشح IgA درون صفرا، شیر، خلط، بزاق و عرق است.

IgG در حد مساوی با IgM اما کم‌تر از IgA (از قبیل رکتوم، مجرای ادراری ـ تناسلی و راه‌های هوایی) سطح IgG زیاد و اغلب بیش‌تر از IgA است. انتقال IgG به‌داخل ترشحات مخاطی با گیرنده دیگری و با اندوسیتوز صورت می‌گیرد، گیرنده Fc نوزادی (FcRn)، که در فصل‌های ۵ و ۱۳ شرح داده شد. برخلاف گیرنده poly-Ig که فقط در یک جهت (از سطح قاعده‌ای به رأس و مجرا) IgA را انتقال می‌دهد. FcRn می‌تواند در هر دو جهت IgG را انتقال دهد. بنابراین FcRn واسطه‌ای است برای انتقال IgG برای شرکت در ایمنی هومورال در مقابل عوامل بیماری‌زای مجرای روده و هم‌چنین احتمال دارد در گرفتن میکروب‌هایی که با آنتی‌بادی پوشیده شده‌اند از سطح مجرای به‌داخل GALT فعالیت دشاته باشد.

IgA تولیدشده در بافت‌های لنفوئید غدد پستانی به داخل آغوز (کلوستروم) و شیر از طریق گیرنده poly-Ig و ترانس سیتوز ترشح می‌شود و سبب انتقال ایمنی غیرفعال مخاطی به‌کودکانی‌که از شیر مادر تغذیه می‌کنند، می‌شود. غدد شیری پستانداران حاوی تعداد زیادی از پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA می‌باشند و اپی‌تلیوم این غدد قادر است مقدار زیادی از IgA ترشحی را در خود ذخیره کند. پلاسما سل‌های درون پستان از بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط مختلف منشأ گرفته‌اند. پلاسما سل‌هایی که در پستان لانه‌گزینی می‌کنند، گیرنده کموکاینی CCR10 را بارز می‌کنند که به مولکول‌های CCL28 که در بافت پستان بارز می‌شود متصل می‌شوند. بنابراین در دوران شیرخواری، کودک مقدار زیادی از IgA مادری را می‌خورد که محافظت وسیع بر ضد طیف زیادی از میکروب‌ها در روده نوزادان ایجاد می‌کند. مقدار متوسطی از IgG و IgM هم در شیر ترشح می‌شوند که موجب انتقال ایمنی غیرفعال به نوزاد می‌شود. پژوهش‌های مختلف و متعدد همه‌گیری‌شناسی نشان داده‌اند که تغذیه با شیر مادر به‌طور خاصی خطر بیماری‌های اسهال و عفونت را کاهش می‌دهد. به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه، که این مورد با حضور IgA ترشحی در شیر به‌خصوص برای گونه‌های انتروتوکسیک باکتری‌های **اشریشیا کولی** و **کامپیلوباکتر** در ارتباط می‌باشد.

ایمنی با میانجی‌گری سلول T در مجرای گوارشی

سلول‌های T نقش مهمی در محافظت بر ضد عوامل بیماری‌زای میکروبی در سیستم گوارشی دارند و هم‌چنین در تنظیم پاسخ‌های ایمنی بر ضد غذاها و آنتی‌ژن‌های آستر مخاط اهمیت زیادی دارند. افزون بر این سلول‌های T در بیماری‌های التهابی مجرای گوارشی دخیل هستند. زیرگروه‌های مختلفی از سلول T که با دسته‌های مختلفی از DC های عرضه‌کننده آنتی‌ژن فعال شده‌اند، در القای ایمنی دخالت دارند. در این قسمت اهمیت فعالیت سلول‌های T و DC ها در روده‌ها توضیح داده می‌شود.

سلول‌های T درون لایه اپی‌تلیال روده به‌صورت پراکنده در آستر مخاط و زیر مخاط و درون پلاک‌های پی‌یر و دیگر مجموعه سازمان‌دهی شده از فولیکول‌ها یافت می‌شوند. در انسان بیش‌تر سلول‌های T درون اپی‌تلیال سلول‌های $CD8^+$ هستند. در موش در حدود ۵۰ درصد از لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیال، همانند لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیال در پوست، برای TCR زنجیره‌های $\gamma\delta$ را بارز می‌کنند. در انسان فقط ۱۰ درصد از لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیال سلول‌های $\gamma\delta$ هستند، اما همین نسبت هنوز بیش‌تر از میزان لنفوسیت‌های $\gamma\delta$ T نسبت به دیگر سلول‌های T در دیگر بافت‌ها می‌باشد. هر دو دسته سلول‌های T دارای TCR، یعنی $\alpha\beta$ و $\gamma\delta$ در اپی‌تلیال روده تنوع محدودی در گیرنده‌های آنتی‌ژنی خود دارند. این یافته‌ها این ایده را تقویت می‌کند که لنفوسیت‌های اپی‌تلیال مخاطی محدوده اختصاصی‌بودن محدودی دارند که این ویژگی، آنها را اغلب سلول‌های T متمایز می‌کند و این محدودیت درگیرنده ممکن است نوعی فرآیند تکاملی باشد برای شناسایی میکروب‌هایی که به صورت معمول در سطح اپی‌تلیال با آن‌ها مواجه هستند. سلول‌های T در آستر مخاط یا بیش‌تر $CD4^+$ هستند و فنوتایپ سلول‌های اجرایی فعال‌شده یا خاطره دارند که فنوتایپ خاطره از نوع اجرایی می‌باشد (بازگشت به فصل ۹). لنفوسیت‌های T اجرایی فعال‌شده و T خاطره‌ای از

پیش‌سازهای مبتدی خود در GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک تولید شده‌اند که وارد جریان خون شده و به‌صورت ترجیحی به آسترمخاط می‌آیند (شکل ۵-۱۳). سلول‌های T درون پلاک‌های پی‌یر و در دیگر فولیکول‌های اپی‌تلیوم روده دربرگیرنده سلول‌های $CD4^+$ T کمکی و سلول‌های T تنظیمی هستند.

سلول‌های DC و ماکرفاژها در سیستم ایمنی گوارش فراوان هستند و می‌توانند در راه‌اندازی پاسخ‌های محافظتی سلول T اجرایی شرکت کنند و یا موجب القای سلول‌های T تنظیمی شوند که پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های خورده شده و ارگانیسم‌های همسفره را مهار می‌کنند. در روده و دیگر بافت‌های مخاطی، DC ها با استفاده از زوائد سیتوپلاسمی‌که از لابه‌لای سلول‌های اپی‌تلیال عبور می‌دهند، آنتی‌ژن‌ها را از محتویات مجرا می‌گیرد (هم‌چنان‌که پیش‌تر گفته شد). سلول‌های دندریتیک که آنتی‌ژن‌ها را برداشت کرده‌اند، با مهاجرت از طریق مجاری لنفاوی تخلیه‌کننده وارد گره‌های لنفاوی مزانتریک شده و در آن‌جا آنتی‌ژن‌های پروتئینی پردازش‌شده را به سلول‌های T مبتدی عرضه کنند، که این سلول‌ها را به سلول‌های اجرایی تولیدکننده IFN-γ یا IL-17 یا IL-4 و یا به سلول‌های T تنظیمی $FoxP3^+$ تمایز می‌دهند. ماکروفاژهای بافت روده نیز می‌توانند تکامل موضعی سلول‌های T تنظیمی را تقویت کنند. توانایی سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها برای جهت دادن به القا و یا گسترش سلول‌های T تنظیمی به توانایی آن‌ها در تولید TGF-β و اسید رتینوئیک در هنگام عرضه آنتی‌ژن به سلول T، بستگی دارد.

در مجاری گوارشی زیرگروه‌های مختلفی از سلول T اجرایی $CD4^+$ القاشده که محافظت در مقابل گونه‌های مختلف میکروبی را بر عهده دارند. در فصل دهم زیرگروه‌های مختلفی از سلول‌های T کمکی که هر کدام سایتوکاین‌های مختلفی را ترشح میکنند، برای ایجاد پاسخ بر ضد گروه خاصی از میکروب‌ها تخصص یافته‌اند. این مفهوم بنیادین با سیستم ایمنی مخاطی ارتباط بسیار دارد. میکروفلور باکتری‌های همسفره در مجرای روده آثار مهمی بر فنوتایپ سلول‌های T، حتی در زمان هوموستاز، اعمال می‌کند.

- ***سلول‌های T_H17.*** مطالعه در موش نشان داده است که رده‌هایی از باکتری‌ها، در تعدادی از افراد گونه‌های خاصی از باکتری‌ها موجب تغییر در الگوی تولید سایتوکاین‌های سلول‌های T به‌صورت غالب می‌شود. به‌عنوان مثال آستر مخاط در روده کوچک موش‌های سالم به‌طور ویژه‌ای سرشار از سلول‌های تولیدکننده IL-17 است. در حالی که در کولون این وضعیت مشاهده نمی‌شود، و حضور سلوهای T_H17 وابسته به کلونیزه‌شدن راسته خاصی از باکتری‌ها (باکتری‌های رشته‌ای) در روده در دوران پس از تولد می‌باشد. این حالت پایدار از حضور سلول‌های T_H17 برای محافظت بر ضد گونه‌های بیماری‌زای باکتری‌ها (مانند **سیتروباکتر رودنتیوم**) ضروری است. مثال دیگری از باکتری‌های میکروفلور که موجب القای تغییر در فنوتایپ سلول‌های T روده می‌شود کلونیزه‌شدن روده با باکتری **باکتروئیدس فراژیلیس** بارزکننده پلی‌ساکارید A است که موجب القای سلول‌های T تولیدکننده IL-17 می‌شود در حالی که گونه‌های از همین باکتری که پلی‌ساکارید A را بارز نمی‌کند موجب القای سلول‌های T تنظیمی تولیدکننده IL-10 می‌شود. به نظر می‌رسد سلول‌های TL-17 نقش ویژه‌ای در حفظ عملکرد سدهای اپی‌تلیال مخاطی دارد که نقش خود را از طریق تولید دو سایتوکاین IL-17 و IL-22 اعمال می‌کند. در سطح سلول‌های اپی‌تلیال روده گیرنده‌های این دو سایتوکاین بارز می‌شود و هر دو سایتوکاین موجب بروز پروتئین‌ها می‌شوند که برای فعالیت سدکنندگی مهم هستند، از جمله موسین‌ها و β دفنسین‌ها، که این پروتئین‌ها از سلول‌های اپی‌تلیال در مقابل تهاجم و زخم‌های ایجادشده میکروب‌ها محافظت می‌کنند. سازوکارهایی که تحت اثر آن‌ها میکروب‌ها سبب القای تغییر در پاسخ‌های سلول‌های T می‌شوند هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند، اما به‌نظر می‌رسد به پیام‌هایی که در اثر میکروب‌ها در سلول‌های اپی‌تلیال و DC ها القا می‌شود، مربوط باشد. این پیام‌ها فنوتایپ و الگوی ترشح سایتوکاین در DC ها را در هنگام عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T مبتدی اختصاصی آنتی‌ژن که موجب القای تمایز به

زیرگروه‌های خاصی از سلول T می‌شود، تغییر می‌دهد.

- ***سلول‌های T_H2***. عفونت‌های کرمی در روده پاسخ‌های قوی T_H2 را القا می‌کنند که برای حذف کرم‌ها بسیار کارآمد است، زیرا سایتوکاین‌های IL-4 و IL-13 تولیدشده از سلول‌های T_H2 در همکاری با هم موجب افزایش مایع و ترشح موکوس و هم‌چنین انقباض عضله صاف و تحرک روده می‌شود.

تنظیم ایمنی در مجرای گوارشی با سلول‌های T تنظیمی و سایتوکاین‌ها

سلول‌های T تنظیمی به فراوانی در GALT، حضور دارند و از واکنش‌های التهابی بر ضد میکروب‌های همسفره روده‌ای جلوگیری می‌کنند. برآورد می‌شود تعداد سلول‌های $CD4^+$ Treg $FoxP3^+$ در بین سلول‌های $CD4^+$ در آستر مخاط دو برابر این سلول‌ها در دیگر بافت‌های لنفوئید محیطی باشند. تعداد زیادی از این سلول‌های Treg همانند سلول‌هایی هستند که در روده در پاسخ به آنتی‌ژن‌های موضعی القا شده‌اند؛ بنابراین متعلق به سلول‌های دسته Treg محیطی هستند (بازگشت به فصل ۱۵). عواملی که در تولید این دسته از سلول‌های Treg دخالت دارند شامل DC های $CD103^+$، تولید موضعی اسید رتینوئیک (که بروز مولکول FoxP3 را تقویت می‌کند) و هم‌چنین تولید موضعی TGF-β (که بروز مولکول FoxP3 را تقویت کرده و هم‌چنین تولید سلول‌های T_H1 و T_H2 را مهار میک ند) در فصل پنجم سازوکارهای مختلف که از طریق آن‌ها سلول‌های Treg پاسخ‌های ایمنی را سرکوب می‌کنند، بحث می‌گردد. چیره‌ترین سازوکاری که سلول‌های Treg پاسخ‌های ایمنی در روده را سرکوب می‌کنند از طریق تولید سایتوکاین IL-10 می‌باشد.

به نظر می‌رسد چندین سایتوکاین، شامل TGF-β، IL-10 و IL-2، نقش‌های حیاتی برای حفظ هوموستاز در سیستم ایمنی روده ایفا می‌کنند و نقص در این سایتوکاین‌ها با گیرنده‌هایشان موجب ایجاد التهاب‌های پاتولوژیک در روده می‌شود. بیش‌تر دانش ما در ارتباط با سایتوکاین‌ها و نقش‌های تنظیمی آن‌ها در روده از طریق مطالعه در موش‌هایی که ژن این سایتوکاین‌ها یا گیرنده‌هایشان حذف شده‌اند، به‌دست آمده است. التهاب کنترل نشده در روده، ویژگی بارز فنوتایپی موش‌هایی که نقص مهندسی شده در TGF-β، IL-10، گیرنده IL-10، Il-2 دارند، می‌باشد. جهش در ژن IL-10 و گیرنده‌اش با بیماری شدید التهاب روده در کودکان همراه است که اهمیت IL-10 در ممانعت از التهاب‌های پاتولوژیک روده در انسان را نشان می‌دهد. التهاب‌های کنترل‌نشده در روده که در غیاب این سایتوکاین‌ها یا گیرنده‌هایشان اغلب به‌علت پاسخ‌های ایمنی ذاتی یا تطبیقی در مقابل فلور همسفره روده می‌باشد، زیرا این التهاب‌ها در موش‌های عاری از هرگونه میکروب افتاق نمی‌افتد.

منابع سلولی تولیدکننده این سایتوکاین‌ها و هم‌چنین سلول‌های هدف بارزکننده گیرنده این سایتوکاین‌ها که برای ممانعت از التهاب روده مهم هستند، هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. مدل‌های موشی که سایتوکاین‌ها، گیرنده‌های سایتوکاینی و مسیرهای پیام‌دهی که فقط در نوعی خاص از سلول‌های آن‌ها حذف شده است، برای جواب‌گویی به این سؤال‌ها ایجاد شده‌اند. در حالتی که التهاب روده وابسته به تنظیم TGF-β و IL-10 می‌باشد، شواهد نشان می‌دهند که سلول‌های Treg و ماکروفاژها دو منبع مهم برای تولید این سایتوکاین‌ها هستند. به‌عنوان مثال، حذف انتخابی ژن IL-10 در سلول‌های $FoxP^+$ منجر به کولیت شدید می‌شود و دیگر نشانه‌های بیماری‌های التهابی را نشان نمی‌دهد، که این موضوع دلالت بر نقش حیاتی IL-10 تولیدشده از سلول‌های Treg در حفظ هوموستاز مجرای گوارشی دارد. سلول‌های هدف که برای TGF-β و IL-10 گیرنده بارز می‌کنند و یا این سایتوکاین‌ها تنظیم می‌شوند، شامل DC ها، سلول‌های T اجرایی، سلول‌های اجرایی ذاتی نظیر ماکروفاژها و سلول‌های اپی‌تلیال می‌باشند. بیماری التهابی روده در موش‌هایی که ژن IL-2 یا گیرنده‌هاش حذف شده است در نتیجه نقص در تکامل و کارکرد سلول‌های Treg ایجاد می‌شود که به IL-2 نیاز دارند (بازگشت به فصل ۱۵).

تحمل دهانی و واکسن‌های خوراکی

تحمل دهانی، تحمل سیستمیک ایمنی تطبیقی در مقابل آنتی‌ژن‌هایی است که از طریق دهان خورده

می‌شوند یا به صورت واکسن دهانی تجویز می‌شوند و راه‌کارآمدی است برای درمان بیماری‌هایی، از جمله بیماری‌های خودایمنی، که پاسخ‌های ایمنی ناخواسته ایجاد می‌شود. تحمل دهانی در آزمایش‌هایی که در مدل‌های حیوانی جوندگان انجام گرفته به‌طور واضح نشان داده شده است. موش‌هایی که مقادیر زیادی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی به آن‌ها خورانده شده است. پاسخ‌های هومورال و با واسطه سلول T در برخورد بعدی با همین آنتی‌ژن‌ها از راه‌های دیگر مانند پوست ناقص خواهد بود. چنین پدیده مشابهی در مقابل آنتی‌ژن‌هایی که از راه بینی تجویز شده بودند، مشاهده شد و از واژه عمومی تحت عنوان تحمل مخاطی برای توصیف تحمل القاشده از راه دهان یا بینی استفاده گردید. این‌گونه فرض می‌شود که نقش فیزیولوژیک تحمل دهانی، جلوگیری از القای پاسخ‌های ایمنی مخرب بر ضد پروتئین‌های غذایی و باکتری‌های همسفره می‌باشد. اگرچه هنوز سازوکارهای القای تحمل دهانی به‌طور کامل شناخته نشده‌اند اما شبیه به سازوکارهایی هستند که در تحمل محیطی فعالیت می‌کنند و در فصل پانزدهم بحث می‌شوند از جمله این سازوکارها مثل انرژی، حذف و سرکوب با واسطه سلول‌های Treg، تمایل سیستم ایمنی برای سرکوب پاسخ‌های موضعی ایمنی در مجرا روده را می‌توان در دیگر قسمت‌های بدن مشاهده کرد چون سلول‌های Treg وارد گردش شده و وارد دیگر بافت‌ها می‌شود و هم‌چنین حذف یا انرژی سلول‌های T اجرایی در روده از دسترسی به آنتی‌ژن در دیگر بافت‌ها ممانعت به عمل می‌آورد. تلاش‌ها برای درمان بیماری‌های خودایمنی یا آلرژی با تجویز آنتی‌ژن‌ها یا آلرژن‌های مربوطه از طریق دهان یا بینی تاکنون موفقیت‌آمیز نبوده است.

تجویز دهانی آنتی‌ژن به‌صورت تحریک هم‌زمان سیستم ایمنی ذاتی می‌تواند منجر به القای پاسخ‌های ایمنی تطبیقی شود، و از واکسن‌های ویروسی دهانی برای القا پاسخ‌های آنتی‌بادی حفاظتی در مقابل ویروس‌های زنده ضعیف شده هستند که ممکن است DC‌های روده‌ای را آلوده کرده و نوعی پاسخ قوی ایمنی ذاتی ایجاد کند که سپس فعال‌شدن سلول‌های T و B را تقویت کند.

نقش میکروبیوم همسفره در تنظیم ایمنی

میکروبیوم روده‌ای انسان شامل تمام باکتریهای همسفره‌ای که به صورت معمول در روده قرار گرفته‌اند (پیش‌تر توضیح داده شد). هم‌چنین هزاران گونه ویروس، قارچ و تک یاخته‌ها نیز درون روده یافت می‌شود. انسان‌ها و میکروبیوم روده‌ای آن‌ها سازوکارهایی را برای همکاری‌های سودمند با هم تکامل داده‌اند که شامل سازوکارهایی برای دفاع در برابر هجوم عوامل بیماری‌زا می‌باشد. این ارگانیسم‌ها در کنار یکدیگر سازوکارهایی را به کار می‌گیرند که با به حداقل رساندن پاسخ‌های ایمنی پیش‌التهابی غیرضروری به ارگانیسم‌های همسفره روده، شرایط تعادل را حفظ می‌کنند. یکی از نتایج این هم تکاملی، تأثیر ژرف میکروبیوم بر سیستم ایمنی می‌باشد. میکروبیوم با گذر عمر، تغذیه و بیماری تغییر می‌کند و مطالعات موشی نشان داده‌اند که این تغییرات چه تأثیری بر کارکردایمنی هم به‌صورت موضعی در روده و هم به‌صورت سیستمیک، دارند.

ارگانیسم‌های همسفره برای تنظیم پاسخ‌های ایمنی ذاتی در روده مورد نیاز می‌باشند و نیز سیستم ایمنی ذاتی را به‌صورت سیستمیک آماج تأثیر خود قرار می‌دهند. مطالعات در موش‌ها نشان داده‌اند که باکتری‌های همسفره برای تکثیر و ترمیم سد اپی‌تلیالی روده پس از آسیب ضروری می‌باشند. این تأثیر با میانجی‌گری PAMP‌های دیواره سلولی باکتری‌ها که به TLR‌های سطح سلول‌های اپی‌تیال متصل می‌شوند، صورت می‌گیرد. همچنان‌که پیش‌تر گفته شد، میکروفلور موجود در روده، بروز موسین‌ها و پپتیدهای ضدمیکروبی گرم مثبت جلوگیری می‌کنند. افزون بر این چندین مطالعه در موش‌ها نشان داده‌اند که فرآورده‌های باکتری‌های همسفره در روده، شیوه گردش نوتروفیل‌ها و کارکرد ماکروفاژها را به‌صورت سیستمیک آماج تأثیر خود می‌گیرند. برای نمونه اسیدهای چرب کوتاه زنجیر که از باکتری‌های روده، ساخته می‌شوند، پاسخ‌های التهابی نوتروپل‌ها را تعدیل می‌کنند. در حالی که قطعاتی از پپتید و گلیکان‌های باکتری‌های روده‌ای، توانایی گردش نوتروفیل‌ها برای کشتن باکتری‌های گرم مثبت را افزایش می‌دهند. هم‌چنین به نظر می‌رسد باکتری‌های روده برای کارکردهای ضدویروسی سیستمیک ماکروفاژها، DC‌ها و سلول‌های NK مورد نیاز می‌باشند.

ارگانیسم‌های همسفره روده به‌طور موضعی و سیستمیک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را آماج تأثیر خود قرار می‌دهند. ساخت IgA در مخاط روده که اساسی‌ترین سازوکار ایمنی تطبیقی برای محافظت در برابر تهاجم میکروب‌ها از میان سد اپی‌تلیالی روده می‌باشد، به حضور فلور مجرای گوارشی بستگی دارد. آنتی‌ژن‌های باکتریایی همسفره پاسخ‌های IgA وابسته به T را که برای آنتی‌ژن‌ها اختصاصی می‌باشد، فعال می‌کنند. از این گذشته، ارگانیسم‌های همسفره بروز عوامل تعویض به IgA مانند BAFF، APRIL و اسید رتینوئیک را برای تعویض کلاس IgA در سلول‌های B که هم وابسته به T و هم مستقل از T می‌باشد، القا می‌کنند (پیش‌تر گفته شد). IgA با جلوگیری از رسیدن همسفره‌ها به سد اپی‌تلیالی، پاسخ‌های ایمنی به این ارگانیسم‌ها را کاهش داده و نیز فعال‌شدن سلول B و پاسخ‌های آنتی‌بادی را به هر دو صورت موضعی و سیستمیک محدود می‌کند. برای نمونه سطح IgE سرمی، تعداد بازوفیل‌های خونی و واکنش‌های آلرژیک وابسته به ماست سل‌های بیرون از روده در موش‌های بدون فلور میکروبی، افزایش می‌یابد. گونه‌های خاص ارگانیسم‌های همسفره درروده نیز به تجمع سلول‌های T_H17 نیازمند می‌باشند و حضور این گونه‌ها مقاومت به بعضی عوامل روده‌ای را کاهش می‌دهد اما ممکن است حساسیت به بیماری‌های خودایمن خارج از روده را افزایش دهد. دیگر گونه‌های همسفره در تکامل سلول‌های Treg مشارکت دارند.

در انسان‌ها، تأثیر میکروفلور روده‌ای به پاسخ‌های موضعی و سیستمیک از بسیاری از مشاهدات کلینیکی و درمان‌های تجربی به‌دست آمده است. به نظر می‌رسد فلور طبیعی برای جلوگیری از پاسخ‌های آسیب‌رسان ایمنی ذاتی در روده و التهاب ناشی از باکتری‌های بیماری‌زا، مورد نیاز باشد. برای نمونه، درمان آنتی‌بیوتیکی برای عفونت‌های بیرون از روده به طور پایداری چیدمان میکروفلور را تغییر خواهد داد و این امر با افزایش خطر عفونت‌های باکتریای بیماری‌زا در کولون به‌ویژه با کلوستریدیوم دیفیسیل (C.defficile) همراه است. بیمارانی که به عفونت مزمن با کلوستریدیوم دیفیسیل مبتلا می‌باشند، می‌توانند از باکتری‌های موجود در مدفوع که به‌صورت خوراکی تجویز می‌شوند، بهره ببرند که جمعیت فلور طبیعی از افراد سالم را دوباره در روده افراد بیمار، تنظیم می‌کنند. بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (پیش‌تر بحث شد) فلور غیرطبیعی روده داشته که هم انتقال باکتری‌های موجود در مدفوع و هم درمان آنتی‌بیوتیکی توانسته‌اند در درمان بعضی از این بیماران موفقیت‌آمیز باشند.

شیوه‌ای که فلور همسفره‌ای انسانی، ایمنی افراد سالم را به‌صورت سیستمیک تحت تأثیر می‌گذارند، به خوبی شناخته نشده است. خطر گسترش بیماری‌های آلرژیک مانند آسم با تغییرات در میکروفلور روده‌ای در اوایل دوران کودکی و نوع زایمان (از واژن یا از راه سزارین)، شیردهی از پستان و استفاده از آنتی‌بیوتیک ارتباط مستقیم دارد. در حال حاضر میکروبیوم جمعیت‌های گونگونی از افراد سام و بیمار با مطالعات ژنتیکی در حال شناسایی می‌باشند و ممکن است داده‌های گردآوری شده به فهم بهتر این که چگونه سیستم ایمنی با باکتری‌های روده تنظیم می‌شود، منجر شود.

بیماری‌های مرتبط با پاسخ‌های ایمنی در روده

به‌علت حضور تعداد زیاد سلول‌های ایمنی و فعال بودن دائمی آن‌ها در مخاط روده ایجاد انواع بیماری‌های روده‌ای مرتبط با پاسخ‌های غیرطبیعی ایمنی در روده‌ها دور از انتظار نیست. این بیماری‌ها به‌طور کلی به‌علت تنظیم نبودن پاسخ‌ها در مقابل ارگانیسم‌های همسفره و آنتی‌ژن‌های غذایی ایجاد می‌شوند. در ادامه تعدادی از این بیماری‌ها بیان می‌گردد که در سرتاسر این کتاب با جزئیات کامل‌تر توصیف خواهند شد.

بیماری التهابی روده

بیماری التهاب روده (IBD) گروهی از اختلال‌های ناهمگون (هتروژن) است که با التهاب مزمن عودکننده در روده کوچک و بزرگ توصیف می‌شود و به‌علت تنظیم ضعیف پاسخ‌ها در مقابل باکتری‌ها همسفره می‌باشد. دو نوع اصلی از بیماری التهاب روده، شامل بیماری کرون که ضخامت بافت دیواره روده را در همه قسمت‌های مجرای گوارشی تحت تأثیر قرار می‌دهد، اما بیش‌ترین مکان درگیر، انتهای ایلئوم می‌باشد، و هم‌چنین

کولیت اولسراتیو که محدود به مخاط کولون است، می‌باشد. علائم با درد شکم، استفراغ، اسهال و کاهش وزن است. درمان شامل داروهای ضدالتهابی مختلف نظیر سولفاسالازین، کورتیکواستروئیدها، آنتاگونیست‌های TNF و آنتی‌متابولیت‌ها انجام می‌گیرد. اگرچه عامل اصلی بیماری‌های کرون و کولیت اولسراتیو به میزان کم شناخته شده است اما شواهد مختلف نشان می‌دهد که این اختلالات نتیجه نقص در تنظیم پاسخ‌های ایمنی در مقابل ارگانیسم‌های همسفره در میزبان‌هایی که از نظر ژنتیکی مستعد هستند، می‌باشد. تعدادی از ناهنجاری‌های ایمونولوژیک ممکن است در پیش‌برد بیماری التهابی روده مشارکت داشته باشند.

- ***نقص در ایمنی ذاتی در مقابل عوامل همسفره روده.*** پیش‌تر بحث شد که بیماری التهاب روده احتمال دارد در نتیجه یک یا هر دو نوع نقص در سیستم ایمنی ذاتی باشد. اول این‌که، ممکن است نقص در بروز مولکول‌هایی مثل دفنسین باشد که منجر به افزایش تهاجم باکتری‌های همسفره از طریق اپی‌تلیوم روده می‌شود. دوم این‌که، احتمال دارد تنظیم‌کننده‌های منفی پاسخ‌های ایمنی ذاتی در مقابل باکتری‌های همسفره کافی نباشند. پلی‌مورفیسم در ژن رمزکننده حس‌گر سیتوپلاسمی ایمنی ذاتی NOD2 همراه است با زیرگروهی از بیماری کرون که شاید در اثر هر یک از دو نوع ناهنجاری سیستم ایمنی ذاتی رخ دهد.
- ***پاسخ‌های غیرطبیعی T_H17 و T_H1.*** ارزیابی پاسخ‌های سلول T در مدل‌های حیوانی و بیماران مبتلا به بیماری التهاب روده بر این موضوع دلالت می‌کنند که پاسخ T_H17 فعال، در مکان‌های تحت تأثیر در روده وجود دارد. بیماری کرون هم‌چنین با التهاب گرانولوماتوز ایجادشده با سلول‌های T_H1 تولیدکننده TNF-γ فعال در مکان‌های تحت تأثیر در روده وجود دارد. بیماری کرون هم‌چنین با التهاب گرانولوماتوز ایجادشده با سلول‌های T_H1 تولیدکننده TNF-γ توصیف می‌شود (بازگشت به فصل ۱۹). این یافته‌ها پایه و اساسی هستند برای درمان بیماران مبتلا به بیماری التهاب روده که با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که به پلی‌پپتید p40 متصل می‌شود. p40 در گیرنده سایتوکاین‌های IL-23 و IL-12 وجود دارد. IL-23 برای پاسخ‌های با میانجی‌گری سلول‌های T_H17 T ضروری می‌باشد و همان‌طور که پیش‌تر گفته شد IL-12 برای پاسخ‌های T_H1 مورد نیاز می‌باشد. کارآزمایی‌های بالینی آنتاگونیست IL-17 برای بیماری التهابی روده هنوز کارآمدی خود را نشان نداده‌اند که گویای آن است که تولید زیاد IL-17، به تنهایی مسئول این اختلالات نیست.
- ***نقص در عملکرد سلول‌های T تنظیمی.*** امکان دارد بیماری التهاب روده به‌علت کافی‌نبودن سرکوب پاسخ‌های ایمنی در مقابل ارگانیسم‌های همسفره از سلول‌های Treg ایجاد شود. شواهدی که این فرضی را تقویت می‌کنند از مدل‌های موشی به‌دست آمده‌اند که در غیاب سلول‌های Treg بیماری التهاب روده القا شده است. در حقیقت یکی از اولین آزمایش‌ها نشان داد که حضور سلول‌های Treg در موش‌هایی که نقص ایمنی داشتند و سلول‌های مبتدی $CD4^+$ CD25 T به آن‌ها تزریق شده بود با پیشرفت بیماری التهاب روده همراه بوده است، اکنون مشخص است که این سلول‌های تزریقی پیش‌سازهای سلول‌های T اجرایی بودند که سلول‌های Treg $CD4^+$ $CD25^+$ در میان آن‌ها نبود. موش‌هایی که سولل‌های Terg آن‌ها به‌علت حذف ژن IL-2 و هم‌چنین حذف ژن FoxP3 کافی نباشند بیماری التهاب روده پیشرفت می‌کند. در انسان جهش در ژن FoxP3 موجب نقص دو تکامل سلول‌های Treg شده که سبب ایجاد بیماری تحت عنوان اختلال در تنظیم ایمنی پلی‌اندوکرینوپاتی، آنتروپاتی، وابسته به X (IPEX) می‌شود که نتیجه آن التهاب شدید در روده و خودایمنی در تعداد زیادی از بافت‌ها می‌باشد. اگرچه همه این یافته‌ها بر نیاز به سلول‌های Treg برای حفظ هوموستاز در روده دلالت دارند، که پیش‌تر نیز بحث شد، اما هنوز مشخص نشده چگونه نقص در سلول‌های Treg پیش‌تر بیماری التهاب روده در انسان را تحت تأثیر قرار می‌دهد.
- ***پلی‌مورفیسم در ژن‌های دخیل در فرآیند ماکروفاژی و ژن‌های مرتبط با پاسخ پروتئین‌های بدون چین‌خوردگی در استرس شبکه***

اندوپلاسمی عوامل خطر برای ابتلا به بیماری التهاب روده محسوب می‌شوند. براساس شواهد تجربی پیشنهادشده که ارتباط بین بیماری التهابی روده و چگونگی پاسخ‌های پروتئین‌های بدون چین‌خوردگی و ژن‌های اتوفاژی مربوط به کاهش ترشح آنزیم‌های اتوفاژی مربوط به کاهش ترشح آنزیم‌های ضدمیکروبی و دفنسین‌ها از سلول‌های پانت می‌باشد. ماکرواتوفاژی فرآیندی است که در آن اندامک‌های درون سیتوپلاسم داخل اتوفاگوزوم قرار گرفته و سپس لیزوزوم‌ها با آن‌ها ترکیب شده که در نهایت اندامک‌ها تخریب می‌شوند. گوناگونی ژنتیکی در ژن‌های اتوفاژی (از جمله ATG16L1 و IRGM) با بیماری کرون همراهی دارد که موجب نقص در اتوفاژی سلول‌های پانت می‌شود و هم‌چنین به دلایل نامشخص ترشح لیزوزیم و دفنسین‌ها به درون مجرا روده کاهش می‌یابد. استرس‌های شبکه آندوپلاسمی زمانی رخ می‌دهد که پروتئین‌های با چین‌خوردگی اشتباه در شبکه اندوپلاسمی تجمع می‌یابند. این وقایع منجر به فعال‌شدن XBP-1 می‌شود که هم ترجمه پروتئین‌ها را متوقف می‌کند و هم بروز چاپرون‌ها را که چین‌خوردگی صحیح در پروتئین‌ها را القا می‌کنند، افزایش می‌دهد. سلول‌های پانت همانند دیگر سلول‌های ترشحی بسته به پاسخ پروتئین‌های بدون چین‌خوردگی کارکرد ترشحی پروتئین را حفظ می‌کند.

بیماری سلیاک (Celiac)

بیماری سلیاک (انتروپاتی حساس به گلوتن یا اسپروی غیرگرمسیری) نوعی بیماری التهابی در مخاط روده کوچک است که به‌علت پاسخ ایمنی در مقابل پروتئین گلوتن موجود در گندم ایجاد می‌شود. بیماری سلیاک با التهاب مزمن در مخاط روده کوچک که منجر به آتروفی پرزهای روده، سوءجذب و کمبودهای مختلف تغذیه‌ای که نشانه‌های غیرروده‌ای را بارز می‌کند، توصیف می‌شود. این بیماری با رژیم غذایی محدود که عاری از گلوتن است درمان می‌شود. در این بیماران آنتی‌بادی‌های IgA و IgG اختصاصی ضدگلوتن و هم‌چنین اتوآنتی‌بادی‌های اختصاصی برای آنزیم ترانس گلوتامیناز 2A، که این آنزیم گلوتن را به پروتئین گلیادین اصلاح می‌کند، تولید می‌شود. این اتوآنتی‌بادی‌ها زمانی که سلول‌های B اختصاصی آنزیم ترانس گلوتامیناز را از طریق اندوسیتوز گلوتامیناز میزبان که با پیوند کووالانسی به گلیادین متصل است، برداشت کرده و سپس پپتدهای گلیادین را به سلول‌های T کمکی عرضه می‌کند که این سلول‌ها برای پاسخ اتوآنتی‌بادی کمک لازم را فراهم می‌کنند. این‌که آیا این آنتی‌بادی‌ها در پیشرفت بیماری کارآمد هستند هنوز مشخص نشده اما شاخص‌های مناسبی برای تشخیص این بیماری می‌باشند. شواهد قوی وجود دارد که نشان می‌دهند پاسخ سلول‌های T کمکی به گلیادین در بیماری‌زایی این بیماری دخالت دارند. سلول‌های T اختصاصی برای پپتیدهای گلیادین در بیماران مبتلا به بیماری سلیاک یافت می‌شوند و فرآیند التهاب در روده شامل سلول‌های T و سایتوکاین‌های این سلول‌ها می‌باشد. پپتیدهای گلیادین به شکل بسیار محکم به دو آلل مولکول MHC نوع II به نام‌های HLA-DQ2 و HLA-DQ8 متصل می‌شود و این دو آلل خطر نسبی ابتلا به بیماری سلیاک را افزایش می‌دهند. ارتباط آلل‌های مختلف MHC با بیماری‌های خودایمنی در فصل پانزدهم با جزئیات کامل شرح داده خواهد شد. افزون بر پاسخ‌های سلول T $CD4^+$، لنفوسیت‌های T $CD8^+$ سلول‌کش، با این‌که پپتیدهای گلیادین را شناسایی نمی‌کنند، احتمال دارد از طریق کشتن سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای در بیماری‌زایی بیماری سلیاک دخیل باشند. اگرچه منبع اصلی پپتیدهایی که با سلول‌های CTL شناسایی می‌شوند هنوز مشخص نشده است، اما آستانه سلول‌های CTL برای کشتن سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای کاهش می‌یابد.

دیگر بیماری‌ها

آلرژی‌های غذایی با پاسخ‌های سلول T_H2 در مقابل تعداد زیادی از پروتئین‌های مختلف غذایی ایجاد می‌شود و موجب بروز پاسخ‌های التهابی موضعی حاد در روده و سیستمیک با بلع این پروتئین‌ها می‌شود. آلرژی نتیجه پاسخ‌های سلول‌های T_H2 با میانجی‌گری آنتی‌بادی IgE به آنتی‌ژن‌های محیطی (آلرژن‌ها) می‌باشد که این آنتی‌ژن‌ها می‌توانند پروتئین‌ها یا مواد شیمیایی که پروتئین‌های خودی را تغییر می‌دهند (هاپتن) باشند درمورد

آلرژی‌های غذایی، آنتی‌ژن‌های محیطی بلعیده می‌شوند و این مورد هم یکی از مثال‌هایی است که تحمل ایمنی تطبیقی در مقابل آنتی‌ژن‌های غذایی نقص دارد. آنتی‌بادی‌های ضدآلرژن به گیرنده‌های Fc سطح ماستوسیت‌ها متصل شده و برخورد بعدی با آلرژن موجب اتصال متقاطع این گیرنده‌های Fc می‌شود که فعال‌شدن ماستوسیت‌ها را به‌دنبال دارد که آمین‌های پیش‌التهابی قوی، میانجی‌های لیپیدی و سایتوکاین‌ها آزاد می‌شوند. تعداد زیادی از ماستوسیت‌ها در آستر مخاط روده قرار دارند. بنابراین دوباره بلعیدن آلرژن غذایی با شخصی که از قبل سلول‌های T_H2 و پاسخ آنتی‌بادی IgA ضد این آلرژن ایجاد کرده است منجر به فعال‌شدن ماستوسیت‌ها با آلرژن می‌شود و وقایع پاتولوژیک در روده رخ می‌دهد. سایتوکاین‌های تولیدی از سلول T_H2 به‌طور مستقیم و حتی بدون شرکت IgE موجب تحریک حرکات دودی و هم‌چنین بروز علائم آلرژی غذایی می‌شود. این واکنش‌ها ممکن است سبب بروز علائم گوارشی نظیر تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکمی شود، اما آلرژن می‌تواند جذب خون شود و موجب فعال‌ساختن ماستوسیت‌ها در تعداد زیادی از بافت‌های مختلف شود و علائم سیستمیک ایجاد نماید واکنش‌های آلرژیک با جزئیات بیش‌تر در فصل بیستم بحث خواهد شد.

پاسخ‌های طولانی ایمنی در مقابل میکروب‌های سیستم گوارشی می‌تواند منجر به ایجاد تومورهایی در مجرای گوارشی شود. بهترین نمونه ثبت شده، لنفوماهای MALT نامیده می‌شوند که در معده افرادی که عفونت مزمن باکتری هلیکوباکتر پیلوری دارند، دیده می‌شود. این لنفوماها تومورهایی هستند که از بدخیم شدن سلول‌های B فولیکولی در فولیکول‌های لنفاوی آستر مخاط ایجاد شده‌اند. اعتقاد بر این است که **هلیکوباکتر پیلوری** موجب تنظیم واکنش‌های التهابی می‌شود که باعث رشد و پیشرفت تومورها با القای سلول‌های B از طریق پیشبرد حوادث انکوژنیک ذاتی در این سلول‌ها می‌شود. در صورتی که لنفومای MALT معده قبل از گسترش به دیواره معده تشخیص داده شود، بیماران با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌هایی که در درمان عفونت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری استفاده می‌شوند، درمان‌پذیر است.

ایمنی در دیگر بافت‌های مخاطی

همانند مخاط گوارشی، مخاط در سیستم تنفسی، سیستم ادراری ـ تناسلی و چشم باید سد محافظتی در مقابل تهاجم میکروب‌های مختلف که در محیط قرار دارند ایجاد کنند و هم‌چنین تعادل بین پاسخ‌های کارآمد در مقابل میکروب‌های مهاجم و سرکوب پاسخ‌های ایمنی در مقابل تعداد زیاد میکروارگانیسم‌های همسفره به‌وجود آورد. تعداد زیادی از ویژگی ایمنی که برای سیستم ایمنی مخاطی در مخاط سیستم گوارشی توصیف شد در مورد دیگر بافت‌های مخاطی هم صدق می‌کند. این ویژگی‌های مشترک شامل سدهای اپی‌تلیالی ترشح‌کننده موکوس و دفنسین، بافت‌های لنفوئید متمرکز که فقط در زیر اپی‌تلیوم قرار دارند، برداشت مداوم آنتی‌ژن‌ها از خارج از سدهای اپی‌تلیالی با سلول‌های ایمنی که در سدها قرار دارند، تولید مداوم پیام‌های پیش‌التهابی و تنظیمی از فرآورده‌های میکروبی که به گیرنده‌های TLR سلول‌های اپی‌تلیال و DC‌ها متصل می‌شوند، تکیه قوی بر ایمنی هومورال با واسطه IgA برای ممانعت از تهاجم میکروب‌ها و حضور جمعیت‌هایی از DC‌های اجرایی و تنظیمی که موجب تحریک انواع خاصی از پاسخ‌های سلول‌های T اجرایی یا تنظیمی می‌شود، می‌باشد. افزون بر این ویژگی‌های مشترک هر یک از بافت‌های مخاطی مختلف ویژگی‌های بی‌همتایی دارند که بازتابی از عملکردهای مجزا و هم‌چنین آناتومی متفاوت آن بافت است و از طرف دیگر مقادیر و متفاوتی از آنتی‌ژن‌های محیطی و میکروب‌ها در هر یک از این جایگاه‌ها حضور دارند. در ادامه ویژگی‌های بارز ایمنی مخاطی در این اعضا بحث خواهد شد و تمرکز اصلی به‌طور عمده بر سیستم تنفسی خواهد بود.

ایمنی مخاطی در سیستم تنفسی

مخاط سیستم تنفسی در راه‌های بینی، نازوفارنکس، نای و درخت برونشی قرار دارد. در انتهای برونشیول‌های هوایی اپی‌تلیومی کیسه مانند، یا آلوئول قرار گرفته است که ممکن است به‌عنوان قسمتی از مخاط تنفسی در نظر گرفته شود. تنفس هوا، مخاط تنفسی را در معرض طیف مختلفی از مواد خارجی شامل ارگانیسم‌های عفونی معلق در هوا، گرده‌های گیاهان، ذرات گردوغبار و دیگر آنتی‌ژن‌های

مختلف محیطی قرار می‌دهد. فلور میکروبی در مخاط تنفسی در مقایسه روده از تراکم و تنوع کم‌تری برخوردار است و راه‌های هوایی عمقی و آلوئول‌ها به‌طور معمول عاری از ارگانیسم است. با وجود این، سازوکارهای مشابهی در سیستم ایمنی مخاط تنفسی برای حفظ تعادل بهینه بین فعال‌شدن ایمنی برای محافظت در مقابل عوامل بیماری‌زا و تنظیم ایمنی برای ممانعت از پاسخ‌های غیرضروری و زیادی که منجر به نقص در عملکرد فیزیولوژیک سیستم تنفسی شود، شرکت می‌کنند. شکست سیستم ایمنی در کنترل عفونت‌های تنفسی و پاسخ‌ها بیش از حد یا التهابی به عفونت‌ها از عوامل اصلی ایجاد بیماری و مرگ در سراسر دنیا هستند.

ایمنی ذاتی در سیستم تنفسی

اپی‌تلیوم چند لایه کاذب و استوانه‌ای مژک‌دار در اغلب بخش‌های مخاط تنفسی از جمله راه‌های بینی، برونش‌ها و نازوفارنکس قرار دارد که همانند اپی‌تلیوم مخاطی در روده سد فیزیکی و شیمیایی عملکردی ایجاد می‌کند که سلول‌ها با اتصالات محکم بین سلولی، ترشح موکوس، دفنسین‌ها و کاتلسیدین‌ها فعالیت می‌کنند. موکوس موجود در راه‌های هوایی مواد خارجی از جمله میکروب‌ها را به دام انداخته و مژک‌ها موکوس و میکروب‌های به دام افتاده را به سمت بالا و خارج از ریه حرکت می‌دهند. اهمیت موکوس و مژک در اجرای نقش حفاظتی ایمنی ذاتی در ریه با افزایش عفونت‌های ریوی شدید و خطرناک در افرادی که عملکرد مژک‌ها کاهش یافته، مانند افراد سیگاری یا نقص در تولید موکوس در بیماران مبتلا به فیبروز، نشان داده شده است.

پاسخ ایمنی ذاتی در آلوئول‌ها با کارکردهای ضدمیکروبی بسیار کنترل‌شده اعمال می‌شود تا از ایجاد التهاب ممانعت کند، زیرا احتمال دارد در تبادل گاز نقص ایجاد کند. آلوئول‌ها در حالت طبیعی استریل هستند اما به عفونت و پنومونی برونش‌ها مستعد هستند و هم‌چنین سلول‌های آستر آلوئول‌ها می‌توانند به‌طور مستقیم با ویروس‌ها عفونی شوند. پروتئین‌های سورفکتانت A (SP-A) و D (SP-D) که از اعضای خانواده کالکتین‌ها هستند (بازگشت به فصل ۴). در درون فضای آلوئول‌ها ترشح می‌شوند و به کربوهیدرات PAMP‌ها تعداد زیادی از عوامل بیماری‌زا متصل می‌شوند. این سورفکتانت‌ها در خنثی‌سازی ویروس‌ها و پاک‌سازی میکروب‌ها از فضای هوایی شرکت می‌کنند، اما آن‌ها هم‌چنین پاسخ‌های التهابی و آلرژیک در ریه را سرکوب می‌کنند. به‌عنوان مثال، SP-A پیام‌دهی TLR2 و TLR4 و بروز سایتوکاین‌های التهابی در ماکروفاژهای آلوئولی را مهار می‌کند و هم‌چنین SP-A با اتصال به TLR4 مانع از اتصال لیپوپلی‌ساکارید می‌شود SP-A و SP-D فعالیت بیگانه‌خواری ماکروفاژهای آلوئولی را کاهش می‌دهند.

ماکروفاژهای آلوئولی نماینده اکثریت سلول‌های آزاد در فضای درون آلوئولی هستند. این سلول‌ها از لحاظ کارکردی از ماکروفاژهای اغلب بافت‌ها متفاوت هستند، زیرا دارای فنوتایپی ضدالتهابی هستند. این دسته از ماکروفاژها IL-10، نیتریک اکساید و TGF-β را بارز می‌کنند و در مقایسه با ماکروفاژهای مستقر در دیگر بافت‌ها مانند طحال و کبد از قدرت بیگانه‌خواری ضعیفی برخوردار هستند. ماکروفاژهای آلوئولی پاسخ‌های سلول T و عرضهٔ آنتی‌ژن با DC های $CD103^+$ در راه‌های هوایی را مهار می‌کند.

ایمنی تطبیقی در سیستم تنفسی

اگرچه مقدار IgA ترشحی در راه‌های هوایی خیلی کم‌تر از میزان آن در مجرای گوارشی است، اما سیستم غالب ایمنی حفاظتی هومورال همانند دیگر بافت‌های مخاطی IgA ترشحی است. IgG ترشحی نقش مهمی در راه‌های هوایی فوقانی دارد. جایگاه‌های آناتومی برای فعال‌شدن، تمایز و تعویض نوع ایزوتایپ آنتی‌بادی به IgA در سلول‌های B مبتدی متفاوت می‌باشد و شامل لوزه‌ها و آدنوئیدها در نازوفارنکس و گره‌های لنفاوی قفسه سینه و یا برونش‌ها در ریه‌ها می‌باشد. در مقایسه با روده تعداد کمی از فولیکول‌های لنفاوی مجتمع و مجزا در آستر مخاط راه‌های هوایی پایینی وجود دارند و هم‌چنین تعداد اندکی از پاسخ‌های ایمنی هومورال در این جایگاه‌ها شروع می‌شود. لانه‌گزینی پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA در درون بافت راه‌های هوایی و در اپی‌تلیوم مخاط تنفسی وابسته به ترشح کموکاین CCL28 از سلول‌های اپی‌تلیوم تنفسی و بروز گیرند آن، CCR10، روی پلاسماسل‌ها می‌باشد. IgA و IgG از راه سازوکارهای گیرنده poly-Ig و FcRn که برای

انتقال درون سلولی در روده استفاده می‌شد به مجرا راه‌های هوایی انتقال داده می‌شوند. پاسخ‌های IgE در مقابل آنتی‌ژن‌های راه‌های هوایی به‌طور مکرر در بیماری‌های آلرژیک در سیستم تنفسی رخ می‌دهد، از جلمه این بیماری‌ها مثل تب یونه و آسم می‌باشد. IgE عملکرد اجرایی خود را از طریق اتصال به ماستوسیت‌ها که به فراوانی در راه‌های هوایی یافت می‌شوند، انجام می‌دهد.

پاسخ‌های سلول‌های T در ریه از طریق عرضه آنتی‌ژن با DC هایی که آنتی‌ژن را از راه‌های هوایی گرفته‌اند شروع می‌شود و این عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T مبتدی در گره‌های لنفاوی قفسه سینه‌ای و پیش برونشی صورت می‌گیرد. شبکه‌ای از سلول‌های DC در مخاط راه‌های هوایی حضور دارند که این DC ها را می‌توان براساس بروز شاخص‌های سطح و جایگاه آن‌ها به زیرگروه‌هایی تقسیم کرد DC های $CD103^+$ $CD11b^-$ زوائد دندریتی خود را از بین سلول‌های اپی‌تلیال برونشی عبور داده و وارد مجرا راه‌های هایی می‌کنند. این دسته از DC ها آنتی‌ژن را گرفته، به گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده مهاجرت کرده و آنتی‌ژن‌های پردازش شده را به سلول‌های T مبتدی عرضه می‌کنند و موجب تمایز سلول‌های T به زیرگروه T_H2 می‌گردند. سلول‌های T_H2 به مخاط برونش باز می‌گردند، جایی که با آلرژن‌های ارائه‌شده با سلول‌های DC در آستر مخاط دوباره فعال می‌شوند. این، مسیر اصلی برای پیشرفت آسم آلرژیک است (بازگشت به فصل ۲۰). دیگر DC های آستر مخاط در قسمت زیرین سلول‌های اپی‌تلیال یافت می‌شوند که به‌طور عمده $CD103^-$ $CD11b^+$ هستند.

ایمنی مخاط در سیستم ادراری ـ تناسلی

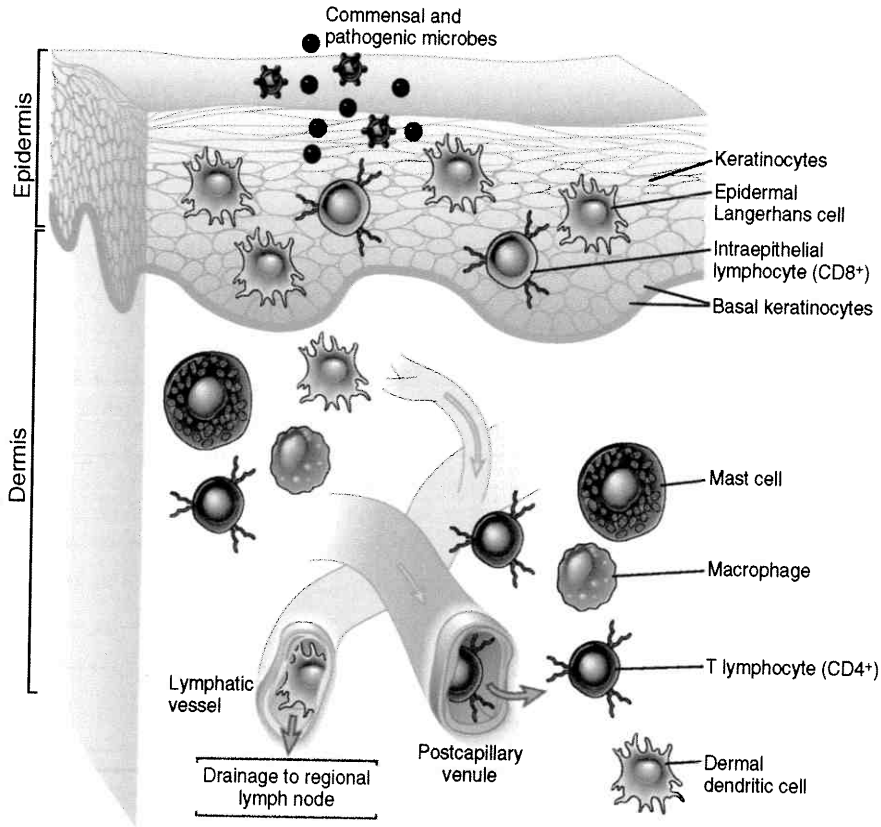
دفاع ایمنی ذاتی مقابل تهاجم میکروب‌ها و عفونت‌ها همانند دیگر سدهای مخاطی در واقع به‌علت قرارگرفتن اپی‌تلیال به‌صورت لایه پوششی است. اپی‌تلیوم سنگ‌فرشی چند لایه در مخاط واژن و انتهای پیش آبراه مردان قرار دارد و لایه‌ای از اپی‌تلیوم استوانه‌ای ترشح‌کننده در مجرای تناسلی فوقانی زن‌ها قرار گرفته است. اپی‌تلیوم واژن شامل سلول‌های لانگرهانس، انواع مختلفی از DC ها و ماکروفاژها می‌باشد که در زیر اپی‌تلیوم واژن، دهانه داخلی رحم و پیش آبراه قرار دارند. هم‌چنین سلول‌های T و B مستقر در مخاط تناسلی یافت شده‌اند. تفاوت در فنوتایپ DC ها و ماکروفاژهای مخاطی در سیستم تناسلی زن‌ها با آن‌هایی که در مجرای گوارشی وجود دارند احتمال دارد استعداد بیش‌تر برای ابتلا به عفونت HIV را تحت تأثیر قرار دهد. به‌علت فقدان بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط، تعداد بسیار کمی از بازوهای ایمنی تطبیقی به این نواحی اختصاص داده شده‌اند. برخلاف دیگر مخاط‌ها که IgA، آنتی‌بادی اصلی را تشکیل می‌داد، بیش‌تر آنتی‌بادی‌های موجود در ترشحات تناسلی IgG می‌باشند، نزدیک به نیمی از پلاسماسل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی در مخاط مجرای تناسلی، IgG ترشح می‌کنند.

سیستم ایمنی پوستی

پوست از دو لایه اصلی تشکیل شده است، لایه خارجی یا اپی‌درم که به‌طور عمده از سلول‌های اپی‌تلیال تشکیل شده و با لایه نازکی از غشای پایه جدا شده است. لایه دیگر درم است در زیر اپی‌درم قرار گرفته، این لایه شامل بافت پیوندی و ساختارهای ویژه‌ای مثل فولیکول‌ها مو و غدد عرق می‌باشد. در درون هر دو لایه انواع مختلفی از سلول‌ها و محصول‌های آن‌ها قرار دارد که سیستم ایمنی پوستی را تشکیل می‌دهند (شکل ۹-۱۴) که سد فیزیکی و فعالیت دفاعی ایمنی ضدمیکروب‌ها را فراهم می‌کند، پوست افراد بالغ بر سطحی معادل ۲ مترمربع دارد و دومین سد بزرگ دفاعی بدن در مقابل میکروب‌های محیطی و دیگر مواد خارجی است. با وجود این در خارجی‌ترین قسمت پوست تعداد زیادی از میکروب‌ها به‌صورت نرمال کلونیزه می‌شوند و این سد فیزیکی به‌طور مکرر با ضربه یا سوختگی شکاف بر می‌دارد. بنابراین پوست جایگاه ورود عمومی برای طیف مختلفی از میکروب‌ها و دیگر مواد خارجی و هم‌چنین محلی برای تعداد زیادی از پاسخ‌های ایمنی است.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی در پوست

اپی‌درم سد فیزیکی در مقابل تهاجم میکروب‌ها فراهم می‌کند. اپی‌درم از چندین لایه اپی‌تلیوم سنگ‌فرشی چند لایه ساخته شده که به‌طور تقریبی کل لایه‌ها به‌طور کامل از نوعی سلول اپی‌تلیال تخصصی به نام کراتینوسیت ساخته



شکل ۹-۱۴. اجزای سلولی سیستم ایمنی پوست. اجزای اصلی سیستم ایمنی پوستی در این تصویر نشان داده شده که شامل کراتینوسیت‌ها، سلول‌های لانگرهانس و لنفوسیت‌های درون اپی‌درمی که همگی در اپی‌درم قرار گرفته‌اند و لنفوسیت‌های T، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها در درم قرار دارند.

شده است. لایه پایه از سلول‌های کراتینوسیت در غشای پایه لنگر انداخته و به‌طور مداوم در حال تکثیر می‌باشند و سلول‌های پیشتاز در حال بلوغ به سمت بالای غشای پایه حرکت کرده و به چندین لایه مختلف تمایز می‌یابند. در لایه بالایی، لایه‌ای با عنوان لایه شاخی قرار دارد که سلول‌های دچار مرگ برنامه‌ریزی شده و از این رو نوعی سد دائمی غنی از لیپید و کراتین ایجاد می‌کند که برای محافظت در مقابل میکروب‌ها و عوامل خطرساز فیزیکی و شیمیایی مهم می‌باشد.

افزون بر نقش پوست در ایجاد سد فیزیکی، کراتینوسیت‌ها به عوامل بیماری‌زا پاسخ داده و از طریق تولید پپتیدهای ضدمیکروبی به میکروب‌ها آسیب وارد کرده و آن‌ها را می‌شکنند و هم‌چنین سایتوکاین‌های مختلف تولید کرده که پاسخ‌های ایمنی را تقویت و تنظیم می‌کنند. پپتیدهای ضدمیکروبی که ازکراتینوسیت‌ها تولید می‌شوند شامل دفنسین‌ها، S100 و کاتلسیدین‌ها می‌باشند (بازگشت به فصل ۴). سایتوکاین‌هایی که از کراتینوسیت‌ها تولید می‌شوند شامل TNF، IL-1، IL-6، IL-18 و IL-33 که تمایز و فعال‌شدن DC ها در اپی‌درم می‌شود و IL-10 که پاسخ‌های ایمنی را کنترل می‌کنند. کراتینوسیت‌ها کموکاین‌های CC127 را تولید می‌کنند که در فراخوانی لنفوسیت‌های بارزکننده

CCR10 شرکت می‌کنند. عوامل کارآمد در القای بروز دفنسین‌ها، سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها به گیرنده‌های ایمنی ذاتی شامل TLRs و NLRs وابسته است. کراتینوسیت‌ها اغلب TLR‌ها و NLRP3 را بارز می‌کند که موجب تشکیل جسم التهابی پردازش‌گر IL-1 می‌شود (بازگشت به فصل چهارم). کراتینوسیت‌ها در پوست طبیعی به‌طور ذاتی سایتوکاین‌های pro-IL-1 و pro-IL-18 تولید می‌کنند. محرکی مانند تابش ماورای بنفش (UV) موجب فعال‌شدن جسم التهابی می‌شود که این پیش سایتوکاین‌ها را به شکل فعال تبدیل می‌کند و دلیلی بر پاسخ التهابی در آفتاب سوختگی است. هنگامی که مسیرهای انتقال پیام با پاسخ‌های التهابی همراه شوند، همانند مسیرهای NF-κB و STAT3 که به‌طور ژنتیکی فقط در کراتینوسیت‌های فعال شده باشند، موجب توسعه بیماری‌های التهابی پوست در موش‌ها می‌شود که نشان‌دهنده پتانسیل کراتینوسیت‌ها به‌عنوان بازیگر اصلی پاسخ‌های ایمنی پوستی می‌باشد.

چندین جمعیت از DCها به‌طور طبیعی در پوست حضور دارند که در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آغاز پاسخ سلول‌های T در مقابل میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های محیطی که از طریق پوست وارد بدن شده‌اند، شرکت می‌کنند. در اپی‌درم، سلول هایلانگرهانس بیش‌ترین تعداد از DC‌ها را شامل می‌شوند که گیرنده لکتینی نوع C به نام لانگرین (CD207) را بروز می‌دهند و تعداد زیادی گرانول‌های سیتوپلاسمی به نام بیربک[1] دارند (بازگشت به شکل ۴-۶). زوائد دندریتی به سلول‌های لانگرهانس شبکه‌ای تورمانند متراکم بین کراتینوسیت‌های اپی‌درم ایجاد می‌کنند. در درم، DC‌های بارزکننده لانگرین و $CD103^+$ که از رده سلول‌های لانگرهانس جدا هستند به‌صورت پراکنده حضور دارند و هم‌چنین DC‌هایی که برای لانگرین منفی بوده، مانند DC‌های پلاسموسیتوئید در درم یافت می‌شوند. هر یک از این جمعیت‌های DC گیرنده‌های شناسایی الگویی ذاتی بارز می‌کنند که به DAMP‌های بارزشده در میکروب‌ها و DAMP‌های بارزشده در سلول‌های آسیب‌دیده متصل می‌شوند و از طریق تولید سایتوکاین‌های التهابی پاسخ می‌دهند.

DC‌های پوست پروتئین‌های خارجی را برداشت کرده و آن‌ها را به گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده منتقل کرده و پپتیدهای پردازش‌شده از این پروتئین‌ها را به سلول‌های T عرضه می‌کنند و یا این‌که آنتی‌ژن‌های پروتئینی را عبور داده و به دیگر DC‌های ساکن در گره‌های لنفاوی تحویل می‌دهند. هنگامی که سلول‌های لانگرهانس با میکروب‌ها مواجه می‌شوند. از طریق گیرنده‌های شبه Toll و دیگر حس‌گرهای میکروبی فعال می‌شوند (بازگشت به فصل ۶). سلول‌ها اتصالات خود برای ماندن در اپی‌درم را از دست داده، وارد رگ‌های لنفاوی شده و شروع به بارز گیرنه کموکاینی CCR7 نموده و در پاسخ به کموکاین‌ها تولیدشده در محل به نواحی تخلیه‌کننده قرار دارند. هم‌چنین سلول‌های لانگرهانس در حین مهاجرت به سلول‌های عرضه‌کنند کارا بالغ می‌شوند. چیزی که هنوز مشخص نشده میزان شرکت زیرگروه‌های مختلف DC پوست برای القای پاسخ سلول‌های T است. مدل‌های موشی تهیه شده‌اند که تحت شرایط مناسب سلول‌های DC بارزکننده لانگرین به‌طور انتخابی حذف شده‌اند که نتیجه آن موش‌هایی هستند که سلول‌های لانگرهانس را ندارند ولی DC‌های درم را دارند. با استفاده از این مدل‌ها محققان نشان داده‌اند که پاسخ تعدادی از سلول‌های T در مقابل پروتئین‌های خودی که به‌طور شیمیایی تغییر داده شده‌اند، مدلی برای ازدیاد حساسیت شدید تماسی، در غیاب سلول‌های لانگرهانس اتفاق می‌افتند. گذشته از این، پاسخ سلول‌های در مقابل ویروس‌های معینی، از جمله هرپس ویروس‌ها، وابسته به DC‌های $CD103^+$ بارزکننده لانگرین می‌باشد نه به سلول‌های لانگرهانس. به نظر می‌رسد سلول‌های لانگرهانس برای ایجاد پاسخ سلول‌ها T_H2 که موجب درماتیت اتوپیک می‌شوند لازم هستند. نقش جمعیت‌های مختلف DC پوست با توجه به مقدار و نوع آنتی‌ژن می‌تواند متفاوت باشد و به همین صورت هم بین انسان و موش متفاوت است.

در شرایط طبیعی، پوست انسان شامل تعداد زیادی سلول T است که ۹۵٪ این سلول‌ها فنوتایپ خاطره دارند. در هر سانتی‌مترمربع از پوست انسان یک میلیون سلول T قرار گرفته که در مجموعه ۲×۱۰^{۱۰} سلول T در پوست وجود دارد. ۹۸٪ از این سلول‌های T در درم حضور

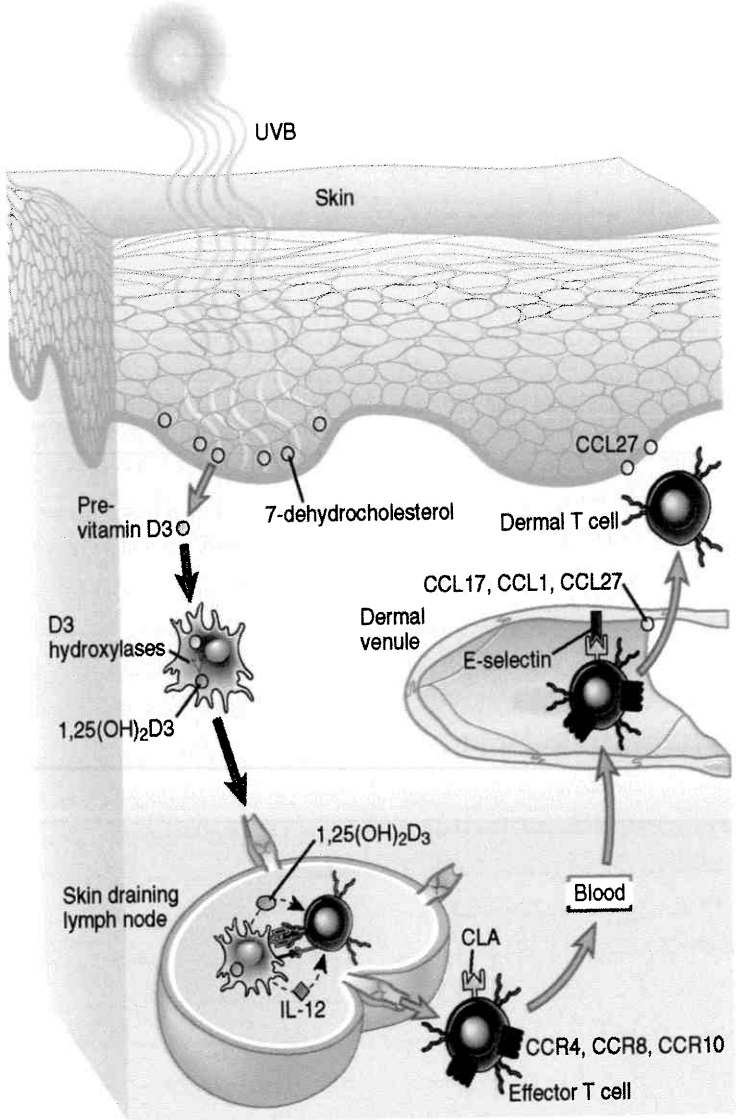
1. Birbeck

دارند و ۲٪ لنفوسیت‌ها درون اپی‌درم هستند. لنفوسیت‌های درم (هردو گروه لنفوسیت $CD4^+$ و $CD8^+$) به‌طور غالب در نواحی اطراف رگ‌ها قرار دارند و به‌طور معمول شاخص‌های فنوتایپی معمول برای سلول‌های فعال‌شده یا خاطره‌ای را بارز می‌کنند. هنوز مشخص نشده این سلول‌ها به‌طور مداوم ساکن درم هستند یا فقط به صورت موقتی به عنوان قسمتی از گردش سلول‌های T خاطره‌ای بین خون و مویرگ‌های لنفاوی درحال عبورند. سلول‌های $CD4^+$ T از هریک از زیرگروه‌های اصلی، T_H1، T_H2، T_H17 و Treg، در پوست یافت می‌شوند. سلول‌های T_H1 و T_H17 به‌ترتیب برای دفاع در مقابل میکروب‌های درون و خارج‌سلولی اهمیت دارند (همانند دیگر بافت‌ها). دو سایتوکاین شناساگر سلول‌های T_H17، IL-17، IL-22، به‌عنوان القاکننده بروز دفنسین و کاتلیسیدین‌ها از کراتینوسیت‌ها شناخته شده‌اند. لنفوسیت‌های T درون اپی‌درم که اغلب $CD8^+$ هستند نسبت به لنفوسیت‌های T دیگر بافت‌های خارج از پوست گیرنده‌های آنتی‌ژنی محدودتری را بارز می‌کنند. در موش‌ها (و تعدادی از گونه‌های دیگر) بیش‌تر لنفوسیت‌های درون اپی‌درم، سلول‌های T هستند که گیرنده آنتی‌ژن $\gamma\delta$ را بارز می‌کنند.

سلول‌های T در پوست مولکول‌های لانه‌گزینی را بروز می‌دهند که مهاجرت آن‌ها به بیرون از رگ‌های کوچک درمی را هدایت می‌کند (شکل ۱۰-۱۴). مهاجرت سلول‌های اجرایی و خاطره سلول‌های T به درون پوست وابسته به بروز آنتی‌ژن‌های پوستی لنفوسیتی (CLA) در سطح سلول‌های T است که نوعی سلکتین E- بوده و به قسمتی از کربوهیدارت‌هایی روی گلیکوپروتئین‌های مختلف در سطح سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شود. افزون بر این سلول‌های T گیرنده‌های کموکاینی CCR4، CCR8 و CCR10 را بارز می‌کنند که به ترتیب به کموکاین‌های CCL17، CCL1 و CCL27 متصل شده و برای عبور و مرور سلول T به پوست لازم هستند. ویژگی‌های لانه‌گزینی سلول‌های T در پوست در طول فعال‌شدن این سلول‌ها در گره‌های لنفاوی نشانه‌گذاری سلول‌های T در گره‌های لنفاوی مزانتریک برای لانه‌گزینی در روده، که پیش‌تر در این فصل شرح داده شد. هنگامی که سلول‌های T مبتدی آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده با DC‌ها در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده پوست را شناسایی کرده پیام‌هایی از DC‌ها دریافت می‌کنند که نه فقط تکثیر و تمایز سلول‌های T اجرایی را القا می‌کنند بلکه هم‌چنین موجب القای بروز مولکول‌های لانه‌گزینی پوست ازجمله CLA، CCR4، CCR8 و CCR10 می‌شود. شگفت‌آور است که نور خورشید و ویتامین D نقش مهمی در مهاجرت سلول‌های T به پوست، مشابه نقش ویتامین A و متابولیت آن اسید رتینوئیک در مهاجرت لنفوسیت‌ها به روده، ایفا می‌کنند. اشعه ماورای بنفش B (UVB) نور خورشید بر ۷- دهیدروکلسترول ساخته‌شده در لایه پایه از اپی‌درم عمل کرده و آن را به پیش ویتامین D_3 تبدیل می‌کند. DC‌های درم آنزیم ویتامین D_3 هیدروکسیلاز را بارز می‌کنند که پیش ویتامین D_3 را به فرم فعال آن یعنی $1,25(OH)_2D_3$ تبدیل می‌کند. هنگامی که DC‌ها آنتی‌ژن را به سلول‌های T عرضه می‌کنند فرم فعال ویتامین D_3 را آزاد کرده که وارد سلول T می‌شود، سپس به هسته منتقل شده و رونویسی از گیرنده کموکاینی CCR10 را فعال می‌کند. ویتامین $1,25(OH)_2D_3$ بروز مولکول CCR10 در سطح سلول‌های T مبتدی فعال‌شده با DC‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن را القا می‌کند. IL-12 ساخته‌شده با DC‌ها در القای مولکول CLA شرکت می‌کند. در طول فعال‌شدن سلول T در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده پوست به‌علت پیام‌هایی که هنوز شناخته نشده‌اند بروز CCR4 و CCR8 افزایش و اینتگرین لانه‌گزینی در روده $\alpha_4\beta_7$ کاهش می‌یابد. از این رو سلول‌های T فعال‌شدن در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده پوست به سلول‌های T اجرایی متمایز شد که به‌طور ترجیحی به پوست باز می‌گردند. هم‌چنین $1,25(OH)_2D_3$ احتمال دارد به‌طور موضعی در سلول‌های T اجرایی و خاطره درم عمل‌کرده بروز CCR10 را افزایش داده و مهاجرت سلول‌های T به اپی‌درم را تقویت می‌کند. زیرا کموکاین CCL27 که لیگاند CCR10 می‌باشد در کراتینوسیت‌ها ساخته می‌شود.

بیماری‌های مرتبط با پاسخ‌های ایمنی در پوست

تعداد زیادی از بیماری‌های التهابی مختلف به‌علت نقص در تنظیم یا نامناسب بودن پاسخ‌های ایمنی در پوست ایجاد می‌شوند. تنها دو نمونه از این بیماری‌ها در ادامه این فصل



شکل ۱۰-۱۴. ویژگی‌های لانه‌گزینی لنفوسیت‌ها در پوست. ویژگی‌های لانه‌گزینی در پوست برای لنفوسیت‌های اجرایی، هنگام تمایز یافتن از پیش‌سازهای مبتدی در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده پوست نشانه‌گذاری می‌شوند. ۷- دهیدروکلسترول که پیش‌ساز ویتامین D است در لایه قاعده‌ای اپیدرمی ساخته شده و با یک سری از اعمال مثل اشعه‌های ماورای بنفش در نور خورشید و آنزیم هیدروکسیلاز در سلول‌های دندریتیک درم به فرم فعال ویتامین $1,25(OH)_2D_3$ تبدیل می‌شود. در طی فعال‌شدن سلول‌های T مبتدی با سلول‌های دندریتیک در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده پوست $1,25(OH)_2D_3$ سبب القای بروز CCR10 شده IL-12 بروز سلکتین -E لیگاند آنتی‌ژن لنفوسیتی پوست (CLA) را القا می‌کند و دیگر پیام‌ها بروز CCR4 را القا می‌کنند. سلول T اجرایی تمایز یافته وارد جریان شده و مولکول‌های لانه‌گزینی که در سطح سلول بارز شده موجب ورود مستقیم از وریدچه‌های درم و درون پوست می‌شوند، زیرا مولکول القای سلکتین -E و کموکاین CCL27، CCL1 و CCL17 (لیگاندهایی برای CCR10، CCR8 و CCR4) در اندوتلیوم وریدچه‌ها در پوست بارز می‌شوند.

بحث خواهد شد. تنها بر این بیماری‌های التهابی پوستی، چندین لنفومای بدخیم به‌طور اولیه پوست را تحت تأثیر قرار می‌دهند که بیش‌تر این‌ها از سلول‌های T لانه‌گزینی در پوست مشتق می‌شوند.

سوریازیس؛ نوعی اختلال التهابی مزمن در پوست است که با پلاک‌های قرمز پوسته پوسته توصیف می‌شود و دلیل ایجاد آن نقص در تنظیم پاسخ‌های ایمنی ذاتی و سلول‌ها T تحریک‌شده با محرک‌های مختلف محیطی می‌باشد. شواهدی موجود است که نشان میدهد سوریازیس هنگامی آغاز می‌گردد که ضربه‌ای یا عفونتی تولید کاتلسیدین IL-37 از کراتینوسیت‌ها را القا کرده که با DNA میزبان تشکیل مجموعه‌ای می‌دهد و از طریق TLR9، DC های پلاسموسیتوئید پوست را فعال می‌کنند. DC های پلاسموسیتوئید فعال‌شده مقدار فراوانی از IFN-α را تولید کرده و پوست دچار پسوریازیس نشانه‌های قوی از حضور اینترفرون نوع I دارند (بروز بسیاری از ژن‌های القاشده توسط اینترفرون‌ها). یکی از آثار IFN-α فعال کردن دیگر DC ها می‌باشد که مهاجرت آن‌ها به گره‌های لنفاوی را القا کرده و در آن‌جا سلول‌های T کمکی با اختصاصی بود آنتی‌ژنی ناشناخته را فعال می‌کنند و در نهایت این سلول‌های T به سلول‌های اجرایی لانه‌گزین در پوست دگرگون می‌شوند. این سلول‌های T درم گردش کرده و موجب تقویت آبشار التهابی و هم‌چنین باعث دوام تکثیر کراتینوسیت‌ها می‌شوند. هر دو سلول T_H1 و T_H17 در این مرحله از بیماری دخالت دارند. کارآزمایی‌های بالینی آنتاگونیست‌های IL-17 همین‌طور مهارکننده‌های TNF اثربخشی چشمگیری را در بیماری سوریازیس نشان داده‌اند. سؤال اساسی که درباره این بیماری هنوز بدون پاسخ مانده است، شناسایی آنتی‌ژن‌هایی است که با سلول‌های T شناسایی می‌شوند.

درماتیت آتوپیک، بیماری التهابی مزمن در پوست است که با راش‌های (بثورات پوستی) خارش‌دار توصیف می‌شود. درماتیت آتوپیک ناشی از پاسخ‌ها به آنتی‌ژن‌های محیطی در افراد حساس می‌باشد. مدارکی در دست که نشان می‌دهد این بیماری هنگامی که نقایصی در سد اپیدرمی وجود داشته باشدکه منجر به افزایش ورود آنتی‌ژن به پوست می‌گردد و نیز با تکیه بر پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول‌های T_H2 به آنتی‌ژن‌هایی بی‌ضرر، به‌وجود می‌آید. جهش‌ها در یک پروتئین ساختمانی درگیر در تمایز کراتینوسیت‌ها و کارکرد سد اپیدرمی که فیلاگرین[1] نامیده می‌شود. اغلب با درماتیت آتوپیک در ارتباط بوده است. پاسخ‌های ثانویه ناشی از سلول‌های T_H2 سلول‌های B را برای ساخت IgE اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های محیطی تحریک می‌کند و هم‌چنین فعال‌شدن وابسته به IgE ماست‌سل در پاسخ به آن آنتی‌ژن‌ها (بازگشت به فصل ۲۰) در ایجاد علائم بالینی این بیماری شرکت می‌کند.

بافت‌های ممتاز ایمنی

پاسخ‌های ایمنی و التهاب همراه با آن در قسمت‌های معینی از بدن از جمله مغز، چشم، بیضه‌ها، جفت و جنین با خطر زیادی همراه است که احتمال دارد منجر به مرگ، از کار افتادگی عضو یا اختلال در تولیدمثل شود. این بافت‌ها که به درجات مختلف در مقابل پاسخ‌های ایمنی محافظت شده‌اند، **جایگاه‌های ممتاز ایمنی**[2] نام‌گذاری می‌شوند. آقای پیتر مداوار، برنده جایزه نوبل، واژهٔ ممتاز بودن ایمنی را در سال ۱۹۴۰ برای توصیف بی‌پاسخی ایمنی در بافت‌های پیوندی درون مغز و حفره قدامی چشم در حیوانات آزمایشگاهی پایه‌گذاری کرد. آنتی‌ژن‌های خارجی که پاسخ‌های ایمنی در بیش‌تر بافت‌ها ایجاد می‌کنند، در جایگاه‌های ممتاز ایمنی اغلب موجب ایجاد تحمل می‌شوند. سازوکارهایی که ممتاز شدن ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهد در این بافت‌ها متفاوت بوده و هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. تعدادی از این سازوکارها شبیه به سازوکارهای تنظیمی در روده و پوست بوده که پیش‌تر در این فصل بحث شد و سازوکارهای تحمل به خود در فصل پانزدهم مورد بحث قرار خواهد گرفت. در این قسمت از فصل تعدادی از ویژگی‌های شناخته شده بافت‌های مختلف ممتاز ایمنی را مورد بحث قرار خواهیم داد.

---

1. Filaggrin
2. Immune privileged

در بعضی از کتاب‌ها به این نواحی، مناطق مصون از ایمنی گفته می‌شود اما تا حدودی اشتباه است زیرا عبور و مرور لکوسیت‌ها در شرایط «فیزیولوژیک» در اینجا صورت می‌گیرد اما پاسخ ایمنی دیده نمی‌شود، در حالی که در شرایط «پاتولوژیک» در همین نواحی شاهد پاسخ‌های ایمنی خواهیم بود ـ [مترجم].

ممتاز بودن ایمنی در چشم، مغز و بیضه

چشم

بینایی که برای بقای بیش‌تر پستانداران ضروری است به راحتی در اثر التهاب درون چشم دچار مشکل می‌شود. سازوکارهای تکاملی که پاسخ‌های ایمنی و التهاب را در چشم کاهش می‌دهند در حفره قدامی چشم به‌طور کامل توصیف شده‌اند، حفره قدامی شامل فضایی پر از مایع است که در جلوی آن قرنیه به‌صورت شفاف قرار گرفته و در پشت آن عنبیه و عدسی قرار دارند. التهاب در این حفره می‌تواند منجر به کدورت در قرنیه و عدسی شده و دید را کم کند. تعدادی از ویژگی‌های ممتاز بودن ایمنی که با مطالعه در اتاقک قدامی چشم توصیف شده‌اند، قابل ارائه برای دیگر جایگاه‌های بینایی از جمله: حفره زجاجیه و فضای زیرین ناحیه شبکیه می‌باشند. ویژگی‌های آناتومی حفره قدامی که در ممتاز بودن ایمنی دخالت دارند، شامل اتصالات محکم و مقاومت به ورود و نشست رگ‌های خونی در بافت‌هایی که مجاور اتاقک قدامی قرار دارند (تحت عنوان سد خونی - چشمی[1])، ماهیت بدون رگ قرنیه، فقدان مجاری تخلیه‌کننده لنف در حفره قدامی که دسترسی سیستم ایمنی تطبیقی به آنتی‌ژن‌های چشم را محدود می‌کند، می‌باشند. چندین عامل محلول که ویژگی سرکوب ایمنی و ضدالتهابی دارند در زجاجیه اتاقک قرار گرفته‌اند و شامل نوروپپتیدها (هورمون محرک ملانوسیت ـ آلفا، پپتید محرک رگی روده‌ای و سوماتواستاتین)، TGF-β و ایندول آمین ۲و۳- دی‌اکسیژناز (IDO) می‌باشند. سلول‌های اتاقک قدامی شامل اپی‌تلیوم عنبیه و اندوتلیوم بوده که به‌طور ساختاری و Fas-L و PD-L1 را بارز کرده که در اتصال به سلول‌های T به ترتیب موجب مرگ و غیرفعال شدن سلول‌های T می‌شوند.

انحراف ایمنی[2] در اتاقک قدامی پدیده‌ای است که آنتی‌ژن پروتئینی خارجی به درون اتاقک قدامی معرفی شده و موجب القای تحمل سیستمیک مستقیم به این آنتی‌ژن‌ها می‌شود. در واقع، این پدیده احتمال ایجاد پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در مقابل آنتی‌ژن‌های خارجی که در چشم قرار می‌گیرند را کاهش می‌دهد. تحمل از طریق کاهش‌دادن پاسخ‌های التهابی سلول T یا آنتی‌بادی بر ضد همین آنتی‌ژن‌ها هنگامی که به صورت جایگاه‌های خارج چشمی معرفی می‌شوند، در مقایسه با پاسخ‌هایی که در اشخاص فاقد این آنتی‌ژن‌های درون چشمی هستند، قابل اندازه‌گیری خواهد بود. انحراف ایمنی در اتاقک قدامی احتمال دارد با میانجی‌گری سلول‌های Treg انجام گیرد. مطالعه در موش‌ها نشان داده است که معرفی آنتی‌ژن در حفره قدامی چشم موجب انتقال این آنتی‌ژن‌ها با سلول‌های DC و ماکروفاژها و از طریق جریان خون وارد طحال شده و با سلول‌های B طحالی آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T مبتدی عرضه می‌کنند و سبب تولید سلول‌های T تنظیمی اختصاصی برای آنتی‌ژن‌ها می‌شوند.

برخلاف آن‌چه که تاکنون پیرامون تحمل القا شده به آنتی‌ژن‌های بیگانه در اتاقک قدامی چشم گفته شد، آنتی‌ژن‌های خودی در چشم از دسترس سیستم ایمنی دور نگه داشته می‌شوند و به این علت تحمل سیستمیک در برابر این آنتی‌ژن‌ها القا نمی‌شود. این بی‌تحملی سبب ایجاد این مشکل می‌شود که فقط هنگام آسیب به چشم، آنتی‌ژن‌های چشمی درمعرض سیستم ایمنی قرار می‌گیرند. یک نمونه بارز از این امر؛ افتالمی سمپاتیک است که در اثر ضربه یا آسیب، آنتی‌ژن‌های چشمی در یکی از چشم‌ها آزاد شود، بیماری خودایمنی در هر دو چشم آسیب‌دیده و غیرآسیب‌دیده القا می‌شود. در واقع، اگرچه آنتی‌ژن‌های خودی در چشم طبیعی دور از دسترسی سیستم ایمنی خارج چشمی برای القای تحمل هستند. سلول‌های اجرایی فعال ایمنی و آنتی‌بادی‌ها که در محیط تولید شده‌اند، هنگامی که یکی از چشم‌ها آسیب می‌بیند، به چشم آسیب‌دیده و طبیعی دسترسی پیدا خواهد کرد.

مغز

التهاب در مغز می‌تواند منجر به اختلال عملکردی و مرگ نورون‌ها شود که نتایج مصیبت‌باری حاصل می‌شود. ویژگیهای آناتومی مغز که موجب نقص در شروع پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در مقابل آنتی‌ژن‌ها می‌شود، شامل نبود مجاری لنفاوی تخلیه‌کننده معمول و تعداد خیلی کم DC ها می‌باشد. تحویل سلول‌های ایمنی و میانجی‌های التهابی به

1. Blood Ocular Barrier
2. Immune skewing (deviation)

مغز دچار نقص می‌باشد، زیرا طبیعت سلول‌های اندوتلیال به مغز دچار نقص می‌باشد، زیرا طبیعت سلول‌های اندوتلیال در رگ‌های کوچک مغز به این صورت است که با اتصالات محکم به هم دیگر متصل شده‌اند (با عنوان سد خونی ـ مغزی[1]) تعدادی از سازوکارهای اجرایی که در چشم فعالیت داشتند احتمال دارد در مغز هم کارآمد باشند، یکی از این موارد فعالیت نوروپپتیدها می‌باشد. مغز غنی از ماکروفاژهای ساکن با عنوان میکروگلیا می‌باشد که در پاسخ به آسیب بافتی و عفونت‌ها در مغز فعال می‌شوند. آستانه فعال‌شدن این ماکروفاژها نسبت به ماکروفاژهای دیگر بافت‌ها بیشتر است. یک سازوکار مهم برای حفظ این آستانه زیاد پیام‌رسانی مهاری با گیرنده CD200 می‌باشد که در میکروگلیا بروز می‌یابد. لیگاند این گیرنده، CD200، به میزان زیادی در نورون‌های مغز و دیگر انواع سلولی بارز می‌شود.

برخلاف تصورهای عمومی پیشین که بر پایه آزمایش‌های معمول بودند، شواهدی موجود است که مراقبت ایمنی در مقابل میکروب‌ها در سیستم عصبی مرکزی اتفاق می‌افتد. به‌عنوان مثال، تکرار تعدادی از عفونت‌های فرصت‌طلب در مغز به‌طور شاخصی در بیمارانی که سیستم ایمنی آن‌ها سرکوب‌شده است، افزایش می‌یابد. بیمارانی که تحت درمان با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال معین که اتصال لنفوسیت‌ها و مونوسیت‌ها را به سلول‌های اندوتلیال مهار می‌کند، قرار گرفته‌اند به‌طور قابل ملاحظه‌ای فعال‌شدن ویروس‌های نهفته JC افزایش می‌یابد که منجر به یک بیماری کشنده غیرمعمول سیستم عصبی مرکزی با عنوان لکوانسفالوپاتی چندکانونی پیش‌رونده می‌شود. این یافته پیشنهاد می‌کند که عبور و مرور سلول‌های T و مونوسیت‌های درون مغز برای مراقبت از ویروس‌های در حالت نهفته لازم می‌باشد و نیز این‌که مغز جایگاه ممتاز ایمنی دقیقی نیست.

بیضه

ممتازبودن ایمنی در بیضه‌ها برای محدود کردن التهاب که احتمال دارد باروری مرد را معیوب کند، فعالیت می‌کند. تعداد زیادی از آنتی‌ژن‌های خودی در بیضه بزرگسالان برای اولین‌بار در دوران بلوغ، پس از تکمیل سیستم ایمنی صلاحیت‌دار، که احتمال دارد شامل پیش‌سازهای سلول‌های T و B اختصاصی آنتی‌ژن باشد، بارز می‌شوند. از این رو ممتاز بودن ایمنی در بیضه‌ها برای جلوگیری از خودایمنی عمل کند. بیضه‌ها مانند چشم و مغز سد خونی - بیضه‌ای[2] با سلول‌های اندوتلیال تخصصی دارد که با اتصالات محکم بین سلولی به‌هم متصل شده‌اند و ارائه سلول‌ها و مولکول‌ها به جایگاه اسپرماتوژنز را محدود می‌کند.

این سد از سلول‌های اندوتلیال ساخته نشده است بلکه از سلول‌های سرتولی تشکیل شده که لایه خارجی لوله‌های منی‌ساز[3] (جایگاهی که در آن اسپرماتوژنز رخ می‌دهد) را می‌پوشانند. محیط هورمونی بیضه‌ها که سرشار از اندروژن است، آثار ضدالتهابی بر ماکروفاژها دارد TGF-β تولیدشده از سلول‌های لایدیگ[4]، سرتولی و دور توبولی در سرکوب ایمنی به‌صورت موضعی نقش دارد.

ممتازبودن ایمنی در جنین پستانداران

جنین پستانداران ژن‌های به ارث رسیده از پدر را که برای مادر آلوژنیک هستند، بارز می‌کنند؛ اما دفع جنین از مادر، عملی طبیعی نمی‌باشد. در حقیقت، جنین نوعی پیوند آلوگرافت طبیعی است که از ردشدن محافظت می‌شود (رد پیوند آلوگرافت در فصل ۱۷ بحث می‌شود). این موضوع واضح است که مادر در طول حاملگی در معرض آنتی‌ژن‌های جنین قرار می‌گیرد، زیرا آنتی‌بادی‌های مادری ضد مولکول‌های MHC پدری به آسانی در بدن مادر قابل شناسایی هستند. آن‌چه آشکار است وجود فشارهای خیلی قوی انتخابی که منجر به تکامل سازوکارهای حفاظتی در حفظ جنین از سیستم ایمنی مادر می‌باشد که هنوز قسمت عمده‌ای از سازوکارها شناخته نشده است. احتمال دارد چندین ویژگی مختلف و اختصاصی از جفت از جمله ویژگی‌ها مولکولی و سد بودن در سرکوب ایمنی به‌صورت موضعی دخیل باشند.

چندین آزمایش مرتبط نشان داده‌اند که جایگاه آناتومی جنیسن عاملی حیاتی برای حفظ جنین از

1. Blood Brain Barrier
2. Blood Testis Barrier
3. Seminiferous
4. Leydig

ردشدن با میانجی‌گری سیستم ایمنی می‌باشد. برای نمونه، حیوانات باردار توانایی شناسایی و رد آلوگرافت سینژنیک جنینی که در خارج از رحم قرار گرفته را بدون سازگاری برای بقا دارند. بلاستوسیت‌های به‌طور کامل آلوژنیک جنینی که ژن‌های مادری را ندارند، به‌طور موفقیت‌آمیزی در مادرهای باردار یا دارای بارداری تکامی می‌یابند. بنابراین هیچ‌کدام از ژن‌های اختصاصی پدری یا مادری برای بقای جنین لازم نیستند.

علت شکست در رد جنین در ناحیه فیزیکی تماس میان مادر و جنین[1] تمرکز شده است. بافت‌های جنینی از جفت که موجب تماس نزدیک با مادر می‌شوند، از تروفوبلاست‌هایی تشکیل‌دهنده رگی که در معرض خون مادر قرار دارند، تشکیل شده است که با میانجی تبادل غذا می‌باشند و یا جایگاه کاشت تروفوبلاست می‌باشند که به‌طور پراکنده به بافت پوشاننده رحم (آستر یا دسیدوا[2]) به منظور لنگر انداختن جفت در بدن مادر، وارد می‌شوند. یکی از توضیح‌های ساده برای بقای جنین این است که سلول‌های تروفوبلاست برای بارزکردن مولکول‌های MHC پدری ناتوان هستند. مولکول‌های MHC نوع II در سلول‌های تروفوبلاست شناسایی نشده‌اند. در موش سلوهای تروفوبلاست پیوندی، مولکول‌های MHC-I پدری را بارز می‌کنند در صورتی که تروفوبلاست‌های رگی آن‌ها را بروز نمی‌دهند. در انسان موقعیت سلول‌های تروفوبلاست احتمال دارد خیلی پیچیده‌تر باشد، زیرا این‌ها فقط نوعی مولکول غیرپلیمورف نوع IB با نام HLA-G را بارز می‌کنند. این مولکول در فرآیند محافظت از سلول‌های تروفوبلاست در مقابل لیز با واسطه سلول‌های NK مادری شرکت می‌کند. یک دسته از سلول‌های تخصص‌یافته NK با عنوان سلول‌های NK رحمی نوع اصلی و مهم از لنفوسیت‌های حاضر در جایگاه پیوند هستند و IFN-γ تولیدشده از این سلول‌ها برای تکامل دسیدوا ضروری است. مسیری که سلول‌های NK رحمی تحریک می‌شود و هم‌چنین ناشناخته است. حتی اگر سلول‌های تروفوبلاست مولکول‌های کلاس MCH I را بروز دهند آن‌ها احتمال دارد مولکول‌های کمک تحریکی را نداشته باشند و نتوانند به‌عنوان سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن عمل کنند.

دسیدوای رحم ممکن است جایگاهی باشد که در آن، پاسخ‌های ایمنی به‌طور عملی مهار می‌شوند. در تأیید این ایده، شواهد نشان می‌دهند که دسیدوای موش استعداد زیادی برای ابتلا به عفونت لیستریا مونوسیتوژنز دارد و نمی‌تواند پاسخ ازدیاد حساسیت دیررس را تقویت کند. اساس ممتاز بودن ایمنی به‌طور واضح به سادگی وجود این سد آناتومی نیست، زیرا خون مادر به‌صورت گسترده‌ای در تماس با سلول‌های تروفوبلاست به نسبت احتمال دارد که این سد موجب مهار عملی گردد که می‌توان آن را به چندین سازوکار نسبت داد.

تحمل در مادر برای محافظت از جنین ممکن است با سلول‌های Treg میانجی‌گری شود. شواهد تجربی نشان می‌دهد سلول‌های T تنظیمی از واکنش‌های ایمن در برابر آنتی‌ژن‌های مشتق از پدر که در مادر بروز نمی‌یابند جلوگیری می‌کنند. آنتی‌ژن‌های جنینی موجب القای سلول‌های T تنظیمی $FoxP3^+$ با طول عمر زیاد ر موش‌ها می‌شوند و حذف این سلول‌ها موجب از دست رفتن جنین می‌شود. طی دوران حاملگی سلول‌های Treg سیستمیک و موجود در دسیدوای مادری افزایش می‌یابد و نیز مقادیر فراوانی از سلول‌های Treg در جنین یافت می‌گردد. در عوض، پستانداران eutherian (که دارای جفت می‌باشند) یک تغییر با میانجی‌گری ترانسپوزون را در یک توالی تنظیمی ژن FoxP3 خود، تکامل داده‌اند که به این نوع پستانداران اجازه می‌دهد سلول‌های Treg محیطی بسازند. این ناحیه تنظیمی دو ژن FoxP3 در مهره‌داران اولیه یا حتی پستانداران Metatherian مانند کانگورو و کانگوروهای گردن قرمز یافت نمی‌گردد. مشارکت سلول‌های Treg در دوران حاملگی در حال بررسی است چرا که احتمال می‌رود سلول‌های Treg اساس سقط‌های خودبه‌خودی و پی‌درپی باشند.

پاسخ‌های ایمنی در مقابل جنین امکان دارد با غلظت موضعی از تریپتوفان و متابولیت‌هایش تنظیم شود. آنزیم ایندول ـ آمین ۲و۳- دی اکسیژناز (IDO) تریپتوفان را کاتابولیزه کرده و داروی ۱- متیل تریپتوفان که مهارکننده آنزیم IDO است سبب القای سقط با روش

1. Fetal-Meternal interface
2. Decidua

وابسته به سلول T در موش می‌شود. این شواهد منجر به این فرضیه شد که پاسخ سلول‌های T در مقابل جنین به‌طور طبیعی سد می‌شوند، زیرا سطح تریپتوفان دسیدوا پایین نگه داشته می‌شود یا این‌که سطح متابولیت‌های سمی زیاد می‌باشد.

چندین سازوکار دیگر احتمال دارد پاسخ‌های ایمنی مادر در مقابل جنین را تعدیل کنند که از جمله می‌توان به بروز Fas-L با سلول‌های تروفوبلاست جنینی که موجب تقویت آپوپتوز لنفوسیت‌های فعال‌شده بارزکننده Fas می‌شود. تولید DC های تحمل‌زا در پاسخ به گالکتین - ۱ بارزشده در دسیدوا و نقص در مهاجرت DC ها از رحم به گره‌های لنفاوی، اشاره کرد.

تروفوبلاست و دسیدوار هم‌چنین در مقابل آسیب‌های ناشی از فعال‌شدن کمپلمان مقاومت می‌کنند. در موش این بافت‌ها، مهارکننده C3 و C4با عنوان Crry را بارز می‌کنند. جنین‌هایی دارای نقص در Crry پیش از تولد می‌میرند و شواهدی از فعال‌شدن کمپلمان در سلول‌های تروفولاست نشان می‌دهند. بنابراین، مجموع این مهارکننده، آلوآنتی‌بادی مادری و تخریب با میانجی‌گری کمپلمان را سد می‌کنند. با وجود این، Crry یا مولکول‌های مشابه آن در انسان یافت نشده است.

چکیده

- سیستم ایمنی ناحیه‌ای مجموعه تخصص‌یافته‌ای از سلول‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی در جایگاه‌های آناتومی ویژه‌ای است که فعالیت حفاظتی و تنظیمی که برای این جایگاه‌های بی‌همتا لازم‌اند را انجام می‌دهند. سیستم‌های اصلی ایمنی ناحیه‌ای در مجرای گوارشی و پوست قرار دارند که باهم در مقابل تهاجم میکروب‌های واردشده از سدها و سطوحی که درمعرض محیط قرار دارند محافظت می‌کنند.
- سیستم ایمنی گوارشی باید درمقابل حضور میلیاردها باکتری همسفره در مجرا روده ازطریق ممانعت از تهاجم آن‌ها و تحمل در مقابل حضور آنها در مجرا محافظت کند، در حالی‌که هم‌چنین باید تعداد محدود ارگانیسم‌های بیماری‌زا را شناخته و به آنها پاسخ دهد.
- ایمنی ذاتی در سیستم گوارشی تا حدی با سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی انجام می‌گیرد، که از طریق اتصالات محکم بین سلولی مانع از تهاجم میکروبی می‌شود، با ترشح موکوس از اتصال میکروب‌ها به سلول‌های مخاط ممانعت به‌عمل می‌آورد، و هم‌چنین پپتیدهای ضدمیکروبی مانند دفنسین تولید می‌کند. سلول‌های اجرایی ایمنی ذاتی در آستر مخاط شامل ماکروفاژها، DC ها و ماستوسیت‌ها می‌باشد. لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیال از جمله سلول‌های $T\gamma\delta$ دفاع ذاتی در مقابل میکروب‌هایی که در سد اپی‌تلیال روده‌ای قرار دارند، فراهم می‌کنند.
- ویژگی‌های آناتومی تخصصی ایمنی تطبیقی در مجرای روده‌ای شامل مجموعه‌ای از بافت‌های لنفوئید که فقط زیر لایه آستری اپی‌تلیال دربرگیرنده بافت‌های لنفوئید همراه به روده (GALT) قرار گرفته‌اند و شامل لوزه‌های اوروفارنژیال، پلاک‌های پی‌یر در ایلئوم و مجموعه مشابه در کولون می‌باشد. سلول‌های M آنتی‌ژن‌های مجرا را گرفته و آن‌ها را به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در GALT منتقل می‌کنند. DC های آستر مخاط زوائد سیتوپلاسمی خود را از طریق فضای بین سلول‌های آستری اپی‌تلیال روده عبور داده و آنتی‌ژن‌های مجرا را برداشت می‌کنند. هم‌چنین لنفوسیت‌های اجرایی پراکنده در آستر مخاط روده و گره‌های لنفاوی مزانتریک قرار دارند.
- لنفوسیت‌های B و T اجرایی که از لنفوسیت‌های T و B مبتدی در روده یا گره‌های لنفاوی مزانتریک تمایز یافته‌اند، وارد جریان خون شده و به‌طور انتخابی به آستر مخاط روده باز می‌گردند. این لانه‌گزینی برای هر بافت خاص به‌علت پیام‌های ارسالی از DC ها به سلول‌های T مبتدی در GALT و گره‌های لنفاوی

مزانتریک است از جمله اسید رتینوئیک مشتق شده از ویتامین A رژیم غذایی که بروز گیرنده‌های کموکاینی و مولکول‌های اتصالی در سلول‌های اجرایی تمایز برای بازگشت به روده را القا می‌کنند.

- ایمنی هومورال در مجرای گوارشی به‌طور غالب با IgA ترشحی در مجرا اعمال می‌شود، جایی که آنتی‌بادی‌ها پتانسیل تهاجم عوامل بیماری‌زا را خنثی می‌کنند. سلول‌های B در GALT و گره‌های لنفاوی مزانتریک تحت تأثیر TGF-β و BAFF و دیگر سایتوکاین‌ها به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA تمایز یافته که از طریق دو سازوکار وابسته به سلول T و مستقل از سلول T انجام می‌گیرد و پلاسماسل‌ها به آستر مخاط در زیر سد اپی‌تلیالی مهاجرت کرده و IgA ترشح می‌کنند. IgA دو واحدی با گیرنده poly-Ig از اپی‌تلیوم عبور کرده به داخل مجرا آزاد می‌شود. هم‌چنین IgA به درون شیر مادر ترشح شده و واسطه ایمنی غیرفعال در روده نوزادانی که با شیر ماد تغذیه شده‌اند، می‌باشد.
- سلول‌های T_H17 نقش غالبی در القای ایمنی با واسطه سلول T در مجرای روده ایفا می‌کنند، تا اندازه‌ای به‌علت IL-17 و IL-22 می‌باشد که ترشح آن‌ها عملکرد سد بودن اپی‌تلیال را افزایش می‌دهد. سلول‌های T_H2 برای دفاع در مقابل انگل‌های روده‌ای اهمیت دارند. تغییر در فلور باکتریایی می‌تواند تعادل بین پاسخ زیرگروه‌های مختلف سلول T را تحت تأثیر قرار دهد.
- پاسخ‌های ایمنی در مقابل ارگانیسم‌های همسفره و آنتی‌ژن‌های غذایی در مجرا مجرای روده‌ای با سازوکارهای متنوعی کاهش یافته است که شامل بروز انتخابی گیرنده‌های شناسایی الگو در سیتوپلاسم و سطوح جانبی سلول‌های اپی‌تلیال پوشاننده و گرفتن آنتی‌ژن‌های میکروبی لومینال با DC هایی که برای القای سلول‌های Treg سرکوب‌کننده پاسخ‌های ایمنی تطبیقی تخصص یافته‌اند، می‌شود. چندین سایتوکاین برای حفظ هومئوستاز ایمنی در دیواره روده ضروری هستند که شامل TGF-β، IL-10 و IL-2 می‌باشند. تحمل سیستمیک بر ضد تعدادی از آنتی‌ژن‌ها را می‌توان با خوراندن این آنتی‌ژن‌ها به موش با پدیده‌ای به نام تحمل دهانی القا کرد.
- چندین بیماری روده‌ای مرتبط با پاسخ‌های غیرطبیعی ایمنی می‌باشند، از جمله می‌توان به بیماری التهاب روده (بیماری کرون و کولیت اولسراتیو) که پاسخ‌های تنظیمی ایمنی ذاتی و تطبیقی در مقابل فلور طبیعی روده کافی نبوده و بیماری سلیاک که پاسخ‌های ایمنی با واسطه هومورال و سلولی در مقابل گلوتن گندم رژیم غذایی رخ می‌دهد، اشاره کرد.
- ایمنی مخاطی در سیستم تنفسی در مقابل عوامل بیماری‌زای موجود در هوا فعالیت می‌کند که موجب ایجاد بیماری‌های آلرژیک راه‌های هوایی مانند آسم می‌شود. ایمنی ذاتی در درخت برونشی وابسته به اپی‌تلیال مژه‌دار آستری بوده که دفنسین ترشح کرده و موکوس را که میکروب‌ها را در خود به دام انداخته و به سمت خارج از ریه حرکت می‌دهد، می‌سازد. پروتئین‌های سورفاکتانت و ماکروفاژهای آلوئولار هر دو عملکردهای ضدالتهابی و ضدمیکروبی فراهم می‌کنند. همانند روده‌ها، سازوکارهای تنظیمی شامل سلول‌های Treg و سایتوکاین‌های سرکوب‌کننده ایمنی برای ممانعت از ایجاد پاسخ‌های مضر در مقابل ارگانیسم‌های غیربیماری‌زا با دیگر آنتی‌ژن‌های تنفسی اهمیت دارند.
- سیستم ایمنی پوستی بدن را در مقابل تهاجم میکروبی از طریق پوست محافظت می‌کند و پاسخ‌ها در مقابل تعداد بی‌شمار ارگانیسم‌های همسفره را سرکوب می‌کند. پوشش چند لایه‌ای خارجی سلول‌های اپی‌تلیال سنگ‌فرشی کراتینه‌شده، تحت عنوان اپی‌درم، عملکردهای دفاعی ایمنی ذاتی را انجام می‌دهد و سدی فیزیکی در مقابل تهاجم میکروب‌ها را فراهم می‌کند. کراتینوسیت‌ها دفنسین و هم‌چنین سایتوکاین‌های التهابی در پاسخ به PAMP ها و DAMP های مختلف ترشح می‌کنند. درم شامل مخلوطی از ماستوسیت‌ها، ماکروفاژها و DC ها بوه که در مقابل میکروب‌ها و صدمات پاسخ داده و پاسخ‌های التهابی را هدایت می‌کنند.

- DC‌ها به فراوانی در پوست یافت می‌شوند و میانجی پاسخ‌های ایمنی ذاتی هستند. این DC‌ها هم‌چنین آنتی‌ژن‌هایی میکروبی و محیطی را که از طریق پوست وارد شده‌اند برداشت کرده و به گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده منتقل می‌کنند که در آن‌جا پاسخ‌های ابتدایی سلول‌های T را القا می‌کنند. نوع اصلی DC در پوست سلول‌های لانگرهانس می‌باشند و چندین نوع از زیرگروه‌های مختلف DC در درم حضور دارند. DC‌های مشتق از پوست پیام‌های فعال‌سازی سلول T مبتدی در گره‌های لنفاوی تخیه‌کننده پوست ازجمله ویتامین D را فراهم می‌کنند و موجب القای کموکاین‌ها و مولکول‌های اتصالی در سلول‌های T اجرایی برای لانه‌گزینی آن‌ها در پوست می‌شوند.
- سلول‌های T اجرایی و خاطره $CD4^+$ یا $CD8^+$ در درم حضور دارند. سلول‌های T_H1، T_H2 و T_H17 برای دفاع در مقابل عوامل بیماریزای مختلف که ازطریق پوست تهاجم کرده‌اند مهم می‌باشند، درحالی‌که سلول‌های T_H1 و T_H17 ممکن است در درماتیت‌های التهابی مانند پسوریازیس و سلول‌های T_H2 در درماتیت آتوپیک شرکت کنند.
- جایگاه‌های ممتاز ایمنی، بافت‌هایی هستند که پاسخ‌های ایمنی در آن‌جا به‌راحتی شروع نمی‌شوند و شامل مغز، حفره‌های قدامی چشم، بیضه‌ها و ناحیه تماس بین مادر و جنین می‌شود. سازوکارهای مصونیت از ایمنی شامل اتصالات محکم بین سلولی و سلول‌های اندوتلیال رگ خونی، تولید موضعی سایتوکاین‌های سرکوب‌کننده پاسخ ایمنی و بروز مولکول‌های سطحی که موجب القای مرگ یا غیرفعال‌شدن لنفوسیت‌ها هستند.
- تحمل ایمونولوژیک مادر در پستانداران در حال تکامل که آنتی‌ژن‌های آلوژنیک پدری را بروز می‌دهند به چندین سازوکار وابسته است که به صورت موضعی در حد فاصل مادری ـ جنینی جفتی کار خود را انجام می‌دهند. این سازوکارهای احتمالی عبارتند از: بارزنشدن مولکول‌های MHC در سطح سلول‌های تروفوبلاست جنینی، فعالیت سلول‌های Treg و بروز موضعی آنزیم اندول آمین ۲و۳- دی اکسیژناز (IDO) که واسطه حذف اسید آمینه تریپتوفان که برای رشد لنفوسیت‌ها لازم است، می‌باشد.