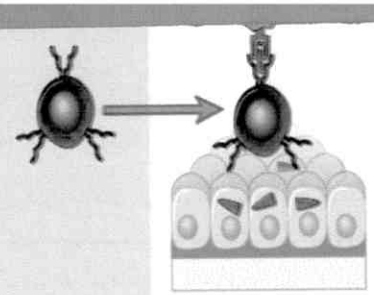


فصل

۱۵

تحمل ایمونولوژیک و خودایمنی

مرور کلی بر تحمل ایمونولوژیک، ۴۶۷

تحمل در لنفوسیت T، ۴۶۹

تحمل مرکزی در سلول T، ۴۷۰

تحمل محیطی در سلول T، ۴۷۱

عواملی که تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی را مشخص می‌کنند، ۴۸۴

تحمل در لنفوسیت B، ۴۸۵

تحمل مرکزی در سلول B، ۴۸۵

تحمل محیطی در سلول B، ۴۸۶

تحمل القاشده با آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه، ۴۸۷

سازوکارهای خودایمنی، ۴۸۸

ویژگی‌های کلی اختلالات خودایمن، ۴۸۸

ناهنجاری‌های ایمونولوژیک که منجر به خودایمنی می‌شوند، ۴۸۹

اساس ژنتیکی خودایمنی، ۴۹۰

نقش عفونت‌ها در خودایمنی، ۴۹۶

دیگر عوامل درگیر در خودایمنی، ۴۹۷

چکیده، ۴۹۸

تحمل[1] (تولرانس) ایمونولوژیک به مفهوم بی‌پاسخی به آنتی‌ژن است که در اثر برخورد قبلی با آن آنتی‌ژن به‌وجود می‌آید. این واژه از مشاهدات تجربی به‌دست آمد که در آن‌ها حیواناتی که در شرایط خاص با یک آنتی‌ژن برخورد کرده بودند، در برخوردهای بعدی به همان آنتی‌ژن پاسخ ندادند یا به‌عبارت دیگر نسبت به آن تحمل کسب کردند.

هنگامی که لنفوسیت‌های اختصاصی با آنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کنند، ممکن است فعال‌شده و منجر به پاسخ ایمنی شوند، یا غیرفعال شده و یا حذف گردند که منجر به تحمل می‌شود. اشکال مختلف هر آنتی‌ژنی می‌تواند سبب ایجاد پاسخ ایمنی و یا تحمل گردد. آنتی‌ژن‌هایی را که سبب القای تحمل می‌شوند، آنتی‌ژن‌های تحمل‌زا[2] (تولروژن) می‌نامند؛ تا بدین طریق از ایمنی‌زاها (ایمونوژن‌ها) که پاسخ ایمنی ایجاد می‌کنند، افتراق داده شوند.

هر آنتی‌ژن می‌تواند با توجه به شرایطی که در آن با لنفوسیت‌های اختصاصی روبه‌رو می‌شود (به‌طور مثال، در حضور یا غیاب التهاب و پاسخ‌های ایمنی ذاتی) به ترتیب ایمنی‌زا باشد. تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی را تحمل به خود[3] می‌گویند که از ویژگی‌های سیستم ایمنی طبیعی می‌باشد و نقص در آن به واکنش‌های ایمنی بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی (اتولوگ) می‌انجامد. چنین واکنش‌هایی را خودایمن[4] می‌نامند که منجر به بیماری‌های خودایمن می‌گردد. اهمیت تحمل به خود در افراد سالم از نخستین روزهای آغاز علم ایمن‌شناسی مورد توجه واقع شد. در فصل ۱، مفهوم اصل تشخیص خودی از غیرخودی را معرفی کردیم که توانایی سیستم ایمنی در شناسایی و پاسخ به آنتی‌ژن‌های خارجی و نه آنتی‌ژن‌های خودی، می‌باشد.

در این فصل، به‌طور عمده تحمل ایمونولوژیک را در

1. Tolerance
2. Tolerogens
3. Self-tolerance
4. Auto immune

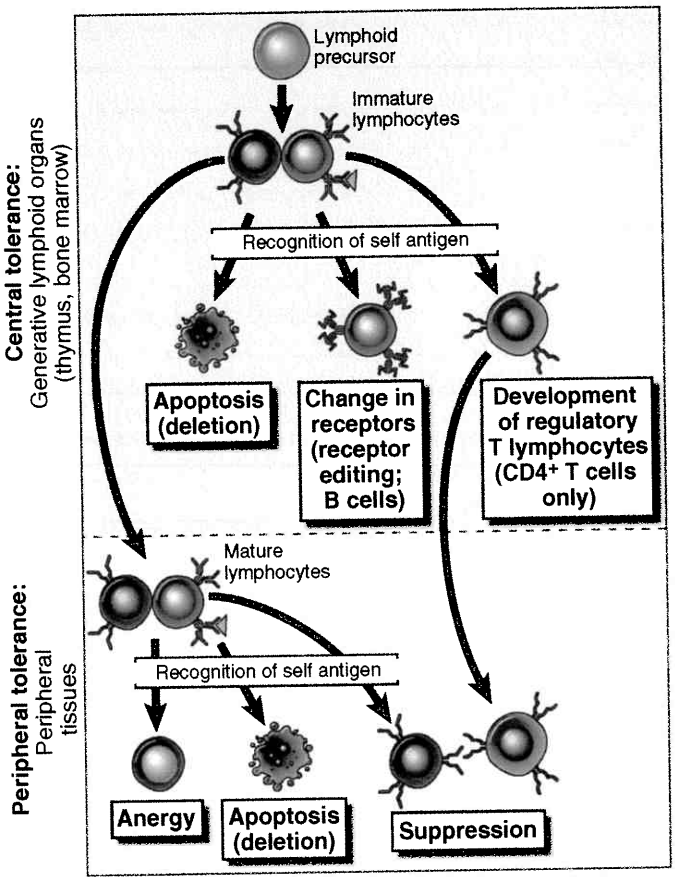
قالب تحمل به خود مورد بحث قرار داده و بیان می‌گردد که چه‌طور شکست این تحمل منجر به خودایمنی خواهد شد. همین‌طور ارتباط تحمل را با بی‌پاسخی به آنتی‌ژن‌های بیگانه بیان کرده و در مورد القای تحمل به‌عنوان نوعی شیوه درمانی برای بیماری‌های ایمونولوژیک و برای پیشگیری از رد عضو و سلول در پیوند اعضا بحث می‌گردد.

مرور کلی بر تحمل ایمونولوژیک

چندین ویژگی در مورد تحمل در لنفوسیت‌های T و B وجود دارد که دانستن اصول کلی آن‌ها پیش از شروع بحث در مورد سازوکارهای تخصصی تحمل در این لنفوسیت‌ها دارای اهمیت است.

- ***افراد طبیعی نسبت به آنتی‌ژن‌های خودشان تحمل دارند زیرا لنفوسیت‌هایی که این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند یا از بین رفته یا غیرفعال شده‌اند و یا این‌که اختصاصیت آن‌ها تغییر یافته است.*** همه افراد به ضرورت ژن‌های یکسانی را برای گیرنده‌های آنتی‌ژنی به ارث می‌برند و هنگامی که لنفوسیت‌ها از سلول‌های پیش‌ساز به‌وجود می‌آیند، این ژن‌ها نیز بازآرایی شده و در لنفوسیت‌ها بروز می‌کنند. اختصاصی بودن گیرنده‌های رمز شده با ژن‌های نوترکیب، تصادفی هستند و تحت تأثیر آن‌چه که برای هر فرد بیگانه یا خودی شناخته می‌شود قرار نمی‌گیرد (بازگشت به فصل ۸). شگفت‌آور نیست که در طول تکامل گنجینه بزرگ و متنوع لنفوسیت‌ها برخی سلول‌های B و T در حال تکامل در هر فرد بتوانند گیرنده‌هایی را که قادر به شناسایی مولکول‌های طبیعی مانند آنتی‌ژن‌های خودی هستند بارز نمایند (مانند آنتی‌ژن‌های خودی). بنابراین، این خطر وجود دارد که لنفوسیت‌ها بتوانند با سلول‌ها و بافت‌های فرد واکنش داده و باعث بیماری می‌شوند. سازوکارهای تحمل ایمونولوژیک برای جلوگیری از چنین واکنش‌هایی طراحی شده‌اند.
- ***تحمل پیامد شناسایی آنتی‌ژن‌ها با لنفوسیت‌های اختصاصی است به بیان دیگر تحمل در تعریف خود، اختصاصی آنتی‌ژن است. این امر با درمان‌هایی که موجب سرکوب ایمنی می‌شوند در تعارض است زیرا لنفوسیت‌های زیادی از لحاظ اختصاصیت را تحت تأثیر قرار می‌دهند.*** پیشرفت کلیدی که برای ایمنی‌شناسان امکان مطالعه تحمل را فراهم نمود، القای تحمل در حیوانات از طریق در معرض قراردادن آن‌ها با آنتی‌ژن‌های مشخص در شرایط مختلف و سپس بررسی بقا و کارکرد لنفوسیت‌ها در برخورد با آنتی‌ژن‌های تحمل‌زا بوده است. نتایجی که تحمل را به‌عنوان پدیده‌ای اختصاصی و ایمونولوژیک معرفی می‌کرد به‌طور تجربی از پژوهش‌های رد پیوند در موش‌های خالصی بود که پیتر مداوار[1] و همکارانش در دهه ۱۹۵۰ انجام دادند که در آن موش‌های تازه متولد شده از یک نژاد را با سلول‌های یک نژاد دیگر مواجه کردند و موجب بی‌پاسخی به پیوندهای پوستی بعدی از همان نژاد دهنده شدند. مطالعات بعدی نشان داد که تحمل نه تنها به آنتی‌ژن‌های خارجی بلکه به پروتئین‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌ها نیز قابل القا است.
- ***ممکن است تحمل به خود در لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر نابالغ در اعضای لنفوئید زایا القا شود (تحمل مرکزی[2]) و یا در لنفوسیت‌ها بالغ در بافت‌های محیطی به‌وقوع پیوندد (تحمل محیطی[3])*** (شکل ۱-۱۵). تحمل مرکزی این را تضمین می‌کند که گنجینهٔ لنفوسیت‌های بالغ قادر به پاسخ‌گویی به آنتی‌ژن‌های خودی که در اعضای لنفوئید زایا بیان می‌شوند (تیموس برای لنفوسیت‌های T و مغز استخوان برای لنفوسیت‌های B) نیست. اگرچه تحمل مرکزی کامل نیست و بعضی از لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر بلوغ خود را کامل می‌کنند. بنابراین، سازوکارهای تحمل محیطی به منظور جلوگیری از فعال‌شدن این لنفوسیت‌های بالقوه خطرناک، مورد نیاز می‌باشد.
- ***تحمل مرکزی در یک مرحله از بلوغ لنفوسیت‌ها در اعضای لنفوئید زایا رخ می‌دهد، جایی که این لنفوسیت‌ها در مرحله‌ای با آنتی‌ژن مواجه***

1. Peter Medawar
2. Central tolerance
3. Peripheral tolerance



شکل ۱-۱۵. تحمل مرکزی و محیطی به آنتی‌ژن‌های خودی. لنفوسیت‌های نابالغ مختص آنتی‌ژن‌های خودی ممکن است در اعضای لنفوئید زایا با این آنتی‌ژن‌ها برخورد کنند و حذف شوند، تغییر در ویژگی (فقط در سلول B) یا تبدیل به سلول‌های تنظیمی شوند (در مورد سلول‌های $CD4^+$ T) (تحمل مرکزی) نیز از موارد دیگر هستند. برخی لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر بالغ شده و به بافت‌های محیطی وارد می‌شوند و در آن‌جا به دنبال برخورد با آنتی‌ژن‌های خودی غیرفعال شده، یا حذف خواهند شد و یا با سلول‌های T مهاری و تنظیمی مهار می‌شوند (تحمل محیطی). توجه کنید که سلول‌های T آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده با سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن را می‌شناسند (که در شکل نشان داده نشده است).

می‌شوند که شناسایی آن‌ها ممکن است منجر به مرگ سلولی یا جایگزینی گیرنده آنتی‌ژن خودواکنش‌گر با یک گیرنده غیرخودواکنش‌گر شود. اعضای لنفوئید زایا دارای بیش‌ترین آنتی‌ژن‌های خودی بوده و آنتی‌ژن‌های بیگانه در آن‌ها وجود ندارد، زیرا آنتی‌ژن‌های بیگانه (مانند آنتی‌ژن‌های میکروبی) که از محیط بیرونی وارد بدن می‌شوند، به‌طور معمول برداشت شده و به اعضای لنفوئید محیطی مانند گره‌های لنفی، طحال و بافت‌های لنفوئید مخاطی منتقل می‌شوند و به تیموس یا مغز استخوان منتقل نمی‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که به‌طور طبیعی در تیموس و مغز استخوان حضور دارند شامل آنتی‌ژن‌هایی هستند که ***در همه‌جا یافت شده***[1]، انتشارگسترده داشته و در جریان خون به این محل آورده شده‌اند. افزون بر این بسیاری از آنتی‌ژن‌های اختصاصی بافت‌های محیطی با سازوکارهای اختصاصی که در ادامه گفته می‌شود، بروز می‌یابند. بنابراین، در اعضای لنفوئید زایا، لنفوسیت‌های نابالغ به‌طور اختصاصی آنتی‌ژن‌هایی را شناسایی می‌کنند که به‌طور معمول اختصاصی سلول‌های خودی هستند نه بیگانه. سرنوشت لنفوسیت‌های نابالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی بالا شناسایی می‌کنند، بعدها توصیف می‌شود (بازگشت به شکل ۱-۱۵).

تحمل محیطی هنگامی رخ می‌دهد که لنفوسیت‌های بالغ آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی کرده، و با آپوپتوز می‌میرند یا در

1. Ubiquitous

صورت برخورد دوباره با همان آنتی‌ژن نمی‌توانند فعال شوند. تحمل محیطی سازوکار مهمی برای حفظ بی‌پاسخی بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی موجود در بافت‌های محیطی که در اعضای لنفوئید زایا وجود ندارند و برای تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی که تنها در طول زندگی فرد بالغ و پس از بلوغ لنفوسیت‌های اختصاصی بر ضد این آنتی‌ژن‌ها، ممکن است ایجاد شده باشند، می‌باشد. همچنان‌که پیش‌تر گفته شد، ممکن است سازوکارهای محیطی به منظور پشتیبانی از سازوکارهای مرکزی به‌وجود آمده باشند که تمام لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر در آن حذف نمی‌شوند.

- ***تحمل محیطی با سلول‌های T تنظیمی (Treg) نیز حفظ می‌شود که به‌طور فعال لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن را سرکوب می‌کنند.*** سرکوب Treg در اعضای لنفوئید ثانویه و بافت‌های غیرلنفوئید رخ می‌دهد.
- ***برخی از آنتی‌ژن‌ها از تیررس سیستم ایمنی پنهان می‌شوند و برخی دیگر مورد بی‌اعتنایی[1] قرار می‌گیرند.*** ممکن است آنتی‌ژن‌ها با سدهای ایمنی مانند بیضه‌ها و چشم‌ها از دید سیستم ایمنی پنهان شوند و بنابراین مورد شناسایی گیرنده‌های آنتی‌ژنی قرار نگیرند (بازگشت به فصل ۱۴). در مدل‌های تجربی، برخی آنتی‌ژن‌های خودی برای شناسایی توسط لنفوسیت‌ها در دسترس قرار گرفتند، اما به دلایل نامعلوم، در برانگیختن هرگونه پاسخی ناتوان بوده و از لحاظ کارکردی بی‌اعتنا بودند. اهمیت این پدیده بی‌اعتنایی در حفظ تحمل به خود، هنوز اثبات نشده است.
- ***آنتی‌ژن‌های بیگانه در غیاب پیام‌های کمک محرک، ممکن است با القای تحمل در لنفوسیت‌های اختصاصی سبب مهار پاسخ‌های ایمنی گردند.*** بخش زیادی از سازوکارهای تحمل بر ضد آنتی‌ژن‌های بیگانه مشابه همان‌هایی هستند که در تحمل به خود در لنفوسیت‌های بالغ گفته شد (تحمل محیطی). هم‌چنین ممکن است بعضی میکروب‌ها و تومورها با القای بی‌پاسخی در لنفوسیت‌های اختصاصی از یورش سیستم ایمنی گریز کنند.
- ***القای تحمل ایمونولوژیک به‌عنوان رویکردی درمانی برای جلوگیری از پاسخ‌های ایمنی زیان‌آور، به‌کار گرفته شده است.*** بخش زیادی از تلاش‌ها به پیشبرد استراتژی‌هایی برای القای تحمل در درمان بیماری‌های آلرژی و خودایمنی و نیز جلوگیری از رد پیوند بافتی معطوف شده است. هم‌چنین القای تحمل، ممکن است در جلوگیری از واکنش‌های ایمنی در مقابل فرآورده‌های ژن‌های تازه بروز یافته در برنامه‌های ژن‌درمانی و جلوگیری از بروز واکنش بر ضد پروتئین‌های تزریقی در بیماران مبتلا به نقص این پروتئین‌ها (مانند هموفیلی‌های تحت درمان با عامل VIII) و تقویت پذیرش پیوندهای سلول بنیادی، سودمند باشد.

رویکردهای تجربی، به‌ویژه به‌وجود آوردن نژادهای تغییریافته از لحاظ ژنتیکی، مدل‌های ارزشمندی را برای بررسی تحمل به خود فراهم آورده‌اند و بسیاری از مفاهیم دانش ما براساس مطالعه چنین مدل‌هایی پایه‌گذاری شده‌اند. از این گذشته، با شناسایی ژن‌هایی که ممکن است با خودایمنی در موش و انسان‌ها در ارتباط باشد، یافتن سازوکارهای حیاتی تحمل به خود، امکان‌پذیر شده است. اگرچه هنوز نمی‌دانیم که کدام آنتی‌ژن‌های خودی در القای تحمل مرکزی یا محیطی (یا آن‌هایی که بی‌اعتنا می‌شوند) نقش دارند. مهم‌تر از همه، این‌که کدام سازوکارهای تحمل ممکن است در بیماری‌های خودایمن شایع با شکست روبه‌رو شوند، بیش‌تر ناشناخته مانده‌اند و به‌عنوان چالشی اساسی در فهم خودایمنی باقی‌مانده است.

در بخش‌های بعدی، تحمل مرکزی و محیطی را نخست در سلول‌های T و سپس در سلول‌های B بررسی می‌کنیم اما بسیاری از جنبه‌هایی که در روند تحمل رخ می‌دهند، در هر دورده مشترک می‌باشند.

تحمل در لنفوسیت T

تحمل در لنفوسیت‌های T کمکی $CD4^+$ راهی کارآمد در

1. Ignore

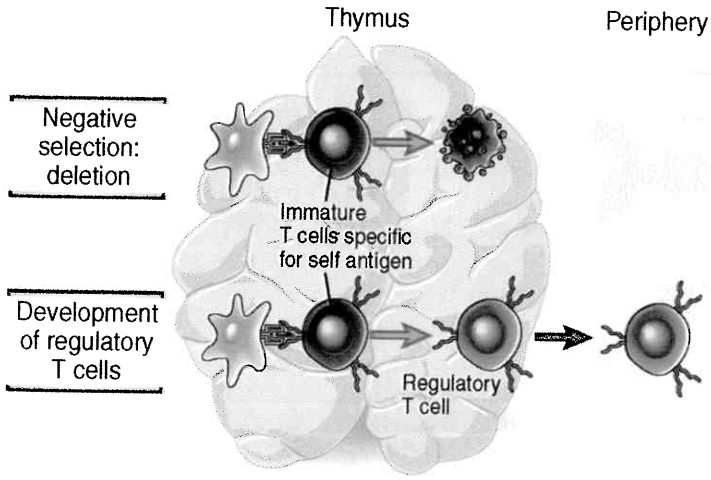
جلوگیری از پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال بر ضد آنتی‌ژن‌های پروتئینی است. زیرا سلول‌های T کمکی برای القای چنین پاسخ‌هایی، ضروری می‌باشند. این موضوع انگیزه‌ای برای انجام پژوهش‌های زیادی درباره سازوکارهای تحمل در سلول‌های $CD4^+$ T بوده است. ایمنی‌شناسان مدل‌های تجربی بسیاری را در زمین مطالعه تحمل در سلول‌های $CD4^+$ T توسعه دادند که اطلاعات مفیدی را به اثبات رسانده‌اند. هم‌چنین بخش زیادی از نگرش‌های درمانی برای القای تحمل بر ضد پیوند و آنتی‌ژن‌های خودی با هدف سلول‌های T توسعه یافته است. بنابراین بیش‌تر بحثی که در ادامه می‌شود (به‌ویژه تحمل محیطی)، بر سلول‌های $CD4^+$ T، متمرکز می‌شود. پیرامون تحمل محیطی در سلول‌های $CD4^+$ T اطلاعات کم‌تری موجود است که در انتهای بخش به‌طور خلاصه تقدیم می‌گردد.

تحمل مرکزی در سلول T

در طول بلوغ سلول‌های T در تیموس انواع نابالغ که بتوانند آنتی‌ژن را با میل پیوندی زیاد شناسایی کنند، حذف خواهند شد و سلول‌های باقی‌مانده نیز به سلول‌های T تنظیمی تبدیل می‌شوند (شکل ۲-۱۵). فرآیند حذف یا گزینش منفی در سلول‌های T در فصل هشتم و در طی بلوغ این سلول‌ها توضیح داده شد. این فرآیند سلول‌های T محدود به هر دو کلاس MHC I و MHC II تحت تأثیر می‌گذارد، بنابراین در تحمل هر دو جمعیت سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ اهمیت دارد. گزینش منفی تیموسیت‌ها مسئول این حقیقت است که گنجینهٔ سلول‌های T بالغ که تیموس را ترک کرده و به بافت‌های لنفوئید محیطی می‌روند در هنگام برخورد با بسیاری از آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده در تیموس بی‌پاسخ هستند. دو عامل اصلی که تعیین می‌کنند آیا آنتی‌ژن‌های خودی خاص، می‌توانند گزینش منفی تیموسیت‌های خودواکنش‌گر را القا کنند یا خیر، عبارتند از غلظت آنتی‌ژن در تیموس و میل پیوندی TCR تیموسی که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کند. بنابراین در مورد گزینش منفی مهم این است که چه آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس حضور دارند و چگونه سلول‌های T نابالغ که این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، حذف می‌شوند.

گزینش منفی در سلول‌های T دوگانه مثبت در کورتکس (قشر) تیموس و نیز سلول‌های T یگانه مثبت در مدولا (مرکز)، رخ می‌دهد. در هر دو جایگاه، تیموسیت‌ها و نابالغ دارای گیرنده‌های با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن‌های خودی که با این آنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کنند، در اثر آپوپتوز دچار مرگ می‌شوند. پیام‌رسانی سلول گیرنده سلول T (TCR) در سلول‌های T نابالغ، آغازگر مسیر میتوکندریایی آپوپتوز می‌شود. سازوکارهای آپوپتوز در ادامه این فصل و هنگامی که حذف را به‌عنوان سازوکاری از تحمل محیطی بحث می‌کنیم، توصیف خواهند شد. واضح است که لنفوسیت‌های نابالغ و بالغ پیام‌های گیرنده‌های آنتی‌ژنی را متفاوت از یکدیگر تفسیر می‌کنند، نخستی دچار مرگ می‌شود ولی بعدی فعال می‌شود. اساس بیوشیمیایی این تفاوت‌ها هنوز ناشناخته است.

آنتی‌ژن‌های موجود در تیموس شامل تعداد زیادی از پروتئین‌های همراه سلول و یا گردشی هستند که به‌طور گسترده‌ای در بافت‌ها توزیع شده‌اند. تیموس هم‌چنین دارای سازوکار غیرمعمولی برای بروز آنتی‌ژن‌های پروتئینی می‌باشد که به‌طور طبیعی فقط در بافت‌های محیطی خاص بروز می‌یابند، به‌طور که سلول‌های T نابالغ اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها از گنجینه سلول‌های T در حال تکامل حذف می‌شوند. برخی از این آنتی‌ژن‌های موجود در بافت‌های محیطی می‌توانند تحت کنترل پروتئین تنظیم‌کننده خودایمن (AIRE) در سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموس بارز شوند. جهش‌های این ژن (AIRE) موجب نوعی بیماری خودایمن چندگانه با عنوان سندرم پلی‌اندوکرین خودایمن (APS) می‌شود. از مشخصات این گروه از بیماری‌ها می‌توان به آسیب‌های ایجاد شده با میانجی‌گری لنفوسیت‌ها و آنتی‌بادی‌ها در غدد درون‌ریز مانند غدد پاراتیروئید فوق کلیوی و جزایر پانکراس اشاره نمود. یک مدل موشی سندرم APS ایجاد شده است که در نسل‌های پی‌درپی، بسیاری از ویژگی‌های بیماری انسان را نشان می‌دهند. پژوهش‌ها بر روی موش‌ها نشان می‌دهند که چندین پروتئین در اعضای محیطی (مانند انسولین جزایر پانکراس) نیز در سطح طبیعی و معمول در سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموس بارز شده و سلول‌های T نابالغ که این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کند در تیموس حذف خواهند



شکل ۲-۱۵. تحمل مرکزی سلول T. شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی با سلول T نابالغ در تیموس منجر به مرگ این سلول‌ها می‌شود (گزینش منفی یا حذف) یا این‌که سبب تکامل سلول‌های T تنظیمی می‌شود که به بافت‌های محیطی وارد می‌شوند.

شد. در غیاب پروتئین کاربردی AIRE (به‌طور مثال در غیاب بیماران و یا موش حذف ژن شده)، این آنتی‌ژن‌ها در تیموس عرضه نشده و درنتیجه سلول‌های T اختصاصی برای آنتی‌ژن‌ها از حذف شدن می‌گریزند و پس از بلوغ وارد محیط‌شده و در آنجا به بافت‌های هدفی که این آنتی‌ژن‌ها را به صورت مستقل از AIRE دارند حمله می‌کنند (شکل ۳-۱۵).

ممکن است پروتئین AIRE به‌عنوان یک تنظیم‌کننده رونویسی برای افزایش بیان آنتی‌ژن‌های محدود به بافت گزینش شده در تیموس، نقش بازی کند. AIRE جزئی از یک مجموعه چند پروتئینی می‌باشد که در طویل‌سازی و تغییرات و بازکردن پیچ‌وتاب کروماتین دخالت می‌کنند. این‌که چگونه AIRE، بیان طیف گسترده‌ای از آنتی‌ژن‌های اختصاصی بافت را در یک جمعیت سلولی در تیموس، راه‌اندازی می‌کند، هنوز نامشخص است.

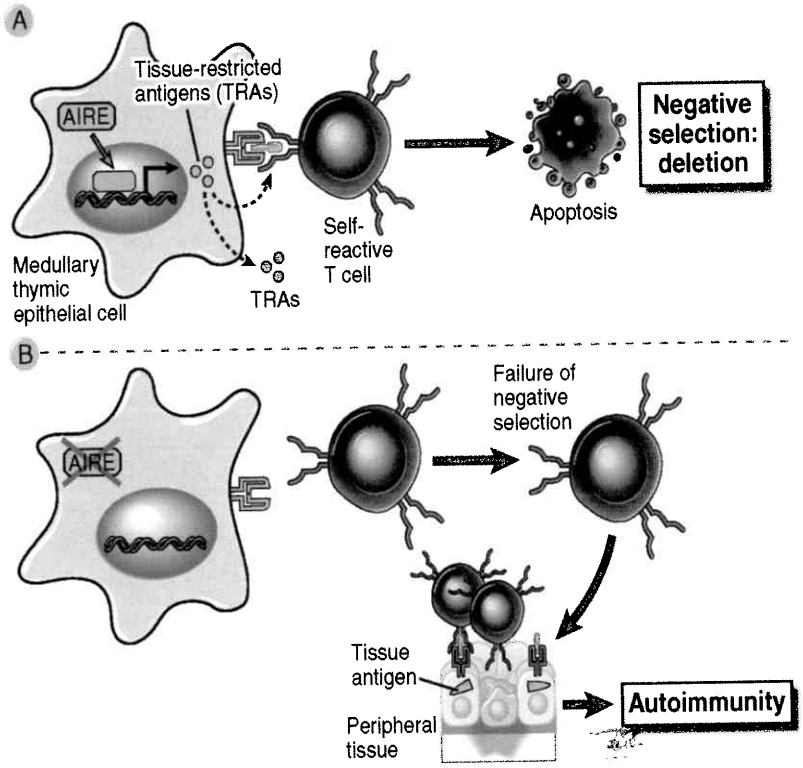
بعضی از سلول‌های $CD4^+$ T خودواکنش‌گر در پی برخورد با آنتی‌ژن‌های خودی به سلول‌های T تنظیمی اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها تبدیل می‌شوند (بازگشت به شکل ۲-۱۵). سلول‌های تنظیمی تیموس را ترک گفته و در بافت‌های محیطی، پاسخ‌های ضد بافت‌های خودی را مهار می‌کنند. آن‌چه که گزینش بین حذف و تکامل سلول‌های Treg را مشخص می‌کند، هنوز شناخته نشده است. عوامل احتمالی شامل میل پیوندی شناسایی آنتی‌ژن، انواع سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC ها) که آنتی‌ژن را عرضه می‌کنند و دسترسی به سایتوکاین‌های خاصی است که به‌طور موضعی در تیموس وجود دارند، می‌باشد. بعدها کارکردها و ویژگی‌های سلول‌های Treg را در زمینه تحمل محیطی توصیف خواهیم کرد، زیرا این سلول‌ها پاسخ‌های ایمنی را در بافت‌های محیطی سرکوب می‌کنند.

تحمل محیطی در سلول T

سازوکارهای تحمل محیطی عبارتند از آنرژی (بی‌پاسخی کارکردی)، سرکوب با سلول‌های T تنظیمی و حذف (مرگ سلولی) (شکل ۴-۱۵). این سازوکارها ممکن است مسئول تحمل سلول T به آنتی‌ژن‌های خودی اختصاصی یافت، به‌ویژه آن‌هایی که در تیموس به اندازه فراوان وجود ندارند، باشند. ما هنوز نمی‌دانیم در چه شرایطی تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی مختلف و با کدام سازوکار یا سازوکارها حفظ می‌شود یا اینکه آیا همه این سازوکارها چگونه در همکاری با یکدیگر از خودایمنی جلوگیری می‌کنند. همان سازوکارها ممکن است موجب بی‌پاسخی به اشکال تولروژنیک آنتی‌ژن‌های خارجی گردند.

آنرژی (بی‌پاسخی کارکردی)

برخورد سلول‌های $CD4^+$ T بالغ با آنتی‌ژن در غیاب محرک‌های کمکی یا ایمنی ذاتی ممکن است آن‌ها را

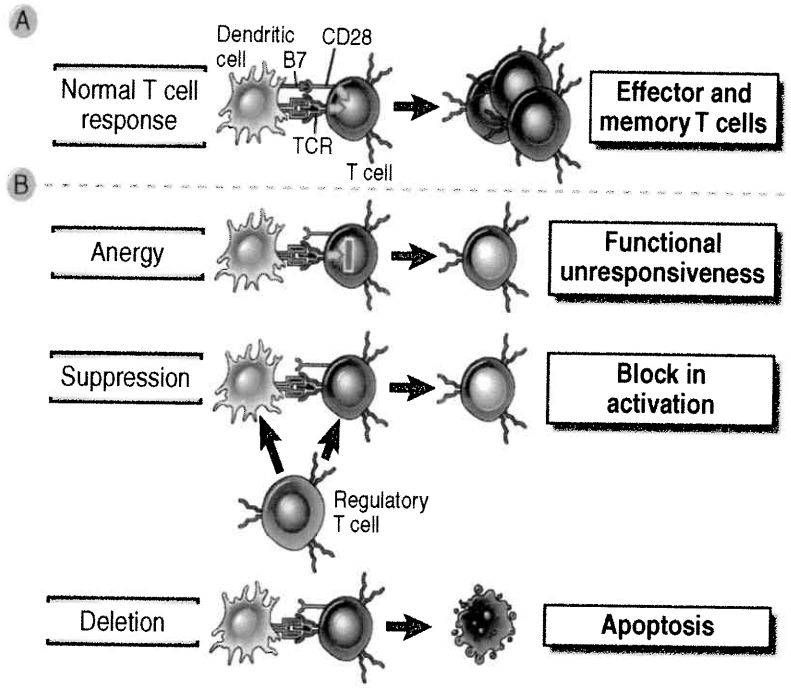


شکل ۳-۱۵. کارکرد AIRE در حذف سلول‌های T در تیموس. A. پروتئین AIRE بخشی از مجموعه‌ای است که بروز آنتی‌ژن‌های محدود به بافت[1] (TRA ها) را در سلول‌های اپی‌تلیال مرکزی (مدولاری) تیموس (MTEC) تنظیم می‌کند. پپتیدهای مشتق از این آنتی‌ژن‌ها در سطح MTEC ها عرضه شده و با سلول‌های T نابالغ اختصاصی آنتی‌ژن شناسایی می‌شوند که به حذف بسیاری از سلول‌های T خودواکنش‌گر منجر می‌شود. B. در غیاب AIRE کاربردی، این سلول‌های T خودواکنش‌گر حذف نمی‌شوند. این سلول‌ها به بافت‌هایی وارد شده که در آنجا آنتی‌ژن‌ها به‌طور پیوسته ساخته می‌شوند و موجب آسیب بافتی می‌شوند.

در پاسخ به آن آنتی‌ژن ناتوان کند. در این فرآیند سلول‌های خودواکنش‌گر نمی‌میرند بلکه بر ضد آن آنتی‌ژن بی‌پاسخ می‌شوند. ما پیش‌تر گفتیم که فعال‌شدن کامل سلول‌های T به شناسایی آنتی‌ژن یا TCR (پیام اول) و شناسایی کمک محرک‌ها به‌ویژه B7-1 و B7-2 با CD28 (پیام دوم) نیازمند است (بازگشت به فصل ۹). پیام اول طولانی‌مدت (برای نمونه شناسایی آنتی‌ژن) به تنهایی منجر به آنرژی می‌شود. این احتمال نیز وجود دارد که آنتی‌ژن‌های خودی اختصاصی در غیاب ایمنی ذاتی و کمک محرک‌های قوی به لنفوسیت‌های T عرضه شوند.

آنرژی (بی‌پاسخی) القاشده با آنتی‌ژن در تعدادی از مدل‌های تجربی مانند پژوهش‌های انجام شده در رده کلون‌های سلول‌های T با آنتی‌ژن‌ها در آزمایشگاه (به‌عنوان پایه‌ای برای نخستین تعریف آنرژی)، آزمایش‌هایی که در آن‌ها، آنتی‌ژن‌ها بدون حضور همیارها (ادجوانت‌ها) به موش داده شدند، و یا پژوهش در موش‌های تغییر ژنی یافته که در این آزمایش‌ها، آنتی‌ژن‌های پروتئینی خاصی در سرتاسر زندگی حیوان بروز می‌یابند و در غیاب التهاب و

1. Tissue restricted antigens



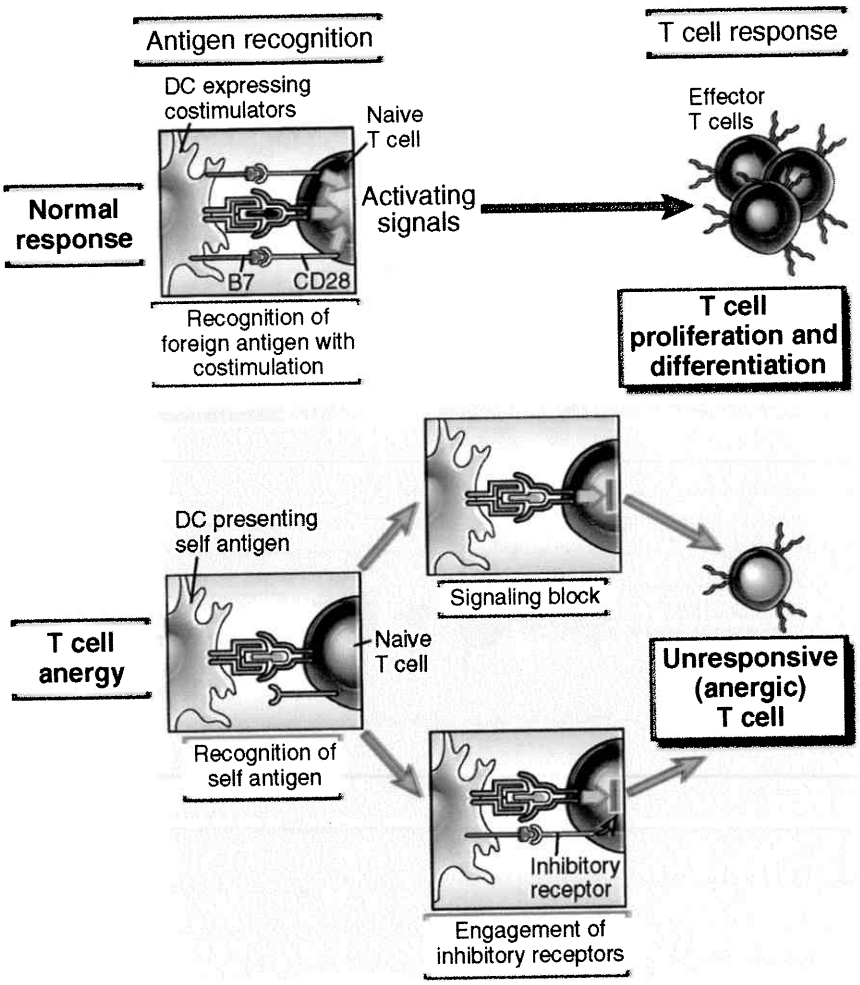
شکل ۴-۱۵. سازوکارهای تحمل محیطی سلول T. پیام‌های درگیر در هر یک پاسخ ایمنی طبیعی (A) و سه سازوکار اصلی تحمل محیطی سلول T (B) نشان داده شده است.

پاسخ ایمنی ذاتی با سلول‌های T شناسایی می‌شوند، نشان داده شده است. در بسیاری از این پژوهش‌ها، سلول‌های T پس از شناسایی آنتی‌ژن‌ها از لحاظ کارکردی بی‌پاسخ شده، روزها و هفته‌ها در یک حالت خاموش زنده می‌ماندند.

آنرژی پیامد تغییرات بیوشیمیایی است که توانایی لنفوسیت‌ها را برای پاسخ به پیام‌های گیرنده آنتی‌ژن‌شان کاهش می‌دهد (شکل ۵-۱۵). عقیده بر این است که چندین مسیر بیوشیمیایی برای حفظ حالت بی‌پاسخی با یکدیگر همکاری دارند.

در سلول‌های آنرژیک، انتقال پیام ناشی از TCR، مهار می‌شود. سازوکارهای این مهار انتقال پیام به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. در مدل‌های تجربی مختلف، این امر به کاهش بیان TCR نسبت (شاید به علت افزایش تجزیه باشد، در ادامه بیشتر توضیح داده می‌شود) و نیز فراخوانی مولکول‌ها و مهاری مانند تیروزین فسفاتازها به مجموع TCR نسبت داده شده است.

شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی ممکن است، لیگازهای یوبیکوئیتین سلولی را فعال کرده، پروتئین‌های همراه TCR را یوبیکوئیتینه کند و آن‌ها را هدف تخریب در پروتئازم با لیزوزوم قرار دهد. نتیجه نهایی این فرآیند، از دست دادن این مولکول‌های پیام‌رسان و نقص در فعال‌شدن سلول‌های T می‌باشد (بازگشت به شکل ۲۲-۷). لیگاز یوبیکوئیتین که در سلول‌های T اهمیت دارد، Cbl-b نامیده می‌شود. موش‌های حذف ژن شه Cbl-b تکثیر خودبه‌خودی سلول‌های T و تظاهرات خودایمنی را نشان می‌دهند که نشان‌دهنده اهمیت این آنزیم در حفظ بی‌پاسخی سلول‌های T به آنتی‌ژن‌های خودی است. این‌که چرا شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی به‌طور طبیعی و در غیاب کمک محرک‌های قوی می‌تواند لیگازهای



شکل ۵-۱۵. سازوکارهای آنرژی در سلول T. پاسخ‌های سلول T زمانی القا می‌شوند که سلول‌ها آنتی‌ژن را که با APC حرفه‌ای عرضه‌شده، شناسایی کنند و گیرنده‌های فعال‌سازی در سطح سلول‌های T (مانند CD28) بتوانند با شناسایی کمک محرک‌ها (مانند B7) در سطح APC وارد واکنش گردند. اگر سلول آنتی‌ژن خودی را بدون کمک محرک‌ها شناسایی کند، سلول T به آنتی‌ژن بی‌پاسخ می‌شود، زیرا در این صورت وقفه در پیام‌دهی مجموعه TCR یا به‌کارگیری گیرنده‌های مهاری (مانند CTLA-4) رخ می‌دهد. این وقفه در پیام‌دهی می‌تواند سبب فراخوانی فسفاتازها به مجموعه TCR یا فعال‌سازی لیگازهای یوبیکوئیتین شود که در نتیجه پروتئین‌های پیام‌دهی را تخریب می‌کند. سلول T زنده می‌ماند اما قادر به پاسخ‌گویی به آنتی‌ژن خودی نمی‌باشد (DC: سلول دندریتیک).

یوبیکوئیتین را فعال کند، در حالی که شناسایی آنتی‌ژن‌های بیگانه در حضور کمک محرک‌ها ضعیف‌تر کارکرده یا این‌گونه عمل نمی‌کند، شناخته شده نیست.

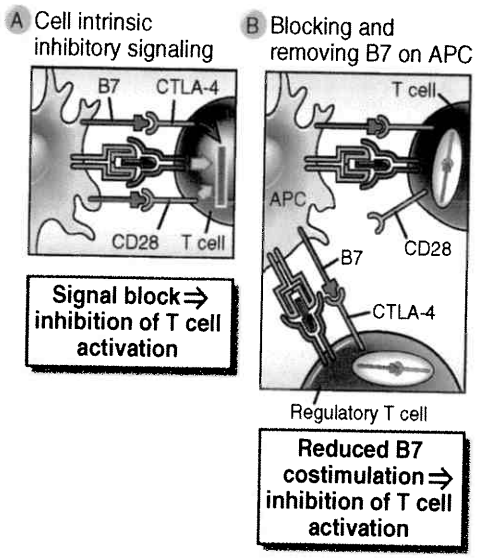
هنگامی که سلول‌های T آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند، ممکن است گیرنده‌های مهاری خانواده CD28 را که پاسخ‌ها ایمنی را

پایان می‌دهند، فعال کنند. کارکردهای شناخته‌شده‌ترین گیرنده‌های مهاری سلول‌های T در بخش پیش رو شرح داده می‌شوند.

تنظیم پاسخ‌های سلول T با گیرنده‌های مهاری

در فصل ۹، این مفهوم کلی را عنوان کردیم که پیامد شناسایی آنتی‌ژن با سلول‌های T، به‌ویژه سلول‌های $CD4^+$ با تعادل بین به‌کارگیری گیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری تعیین می‌شود. اگرچه بسیاری از گیرنده‌های مهاری را توصیف کردیم، از این میان ۲ گیرنده که نقش فیزیولوژیک آن‌ها در تحمل به خود، به بهترین شکل شناسایی شده است، CLTA-4 و PD-1 می‌باشند. مطالعات این گیرنده‌های مهاری دانش ما را پیرامون سازوکارهای تحمل افزایش داده و به رویکردهای جدید درمانی به منظور دستکاری پاسخ‌های ایمنی انجامیده است. کارکردها و سازوکارهای فعالیت این گیرنده‌ها در اینجا بحث می‌شود.

CTLA-4. CTLA-4 عضوی از خانواده گیرنده CD28 است (بازگشت به شکل ۵-۹) و هم‌چون گیرنده فعال‌کننده CD28 به مولکول‌های B7 متصل می‌شود. اهمیت CTLA-4 در القا تحمل با این یافته به اثبات می‌رسد که موش‌های حذف ژن شده فاقد CTLA-4 فعالیت غیرکنترل‌شده لنفوسیتی از خود نشان داده، دچار بزرگی شدید گره‌های لنفاوی و طحال شده و ارتشاح لنفوسیت‌ها به چندین عضو نمایانگر خودایمنی سیستمیک می‌باشد. به بیان دیگر،حذف این سازوکار کنترلی، به شکست در تحمل محیطی و یک بیماری شدید یا میانجی‌گری سلول T می‌انجامد. مهار CTLA-4 با آنتی‌بادیها نیز بیماری‌های خودایمن را در مول‌های حیوانی مانند آنسفالومیلیت القاشده در پی ایمن‌سازی با آنتی‌ژن‌های میلین و دیابت القاشده با سلول‌های T واکنشگر با آنتی‌ژن‌های سلول β جزایر پانکراس، افزایش می‌دهد. پلی‌مورفیسم‌ها در ژن CTLA-4 با چندین بیماری خودایمن در انسان همراه هستند، مانند دیابت نوع ۱ و بیماری گریوز. تمام این یافته‌ها و هم‌چنین نتایج کارآزمایی‌های بالینی که در زیر بحث می‌شوند، نشان می‌دهند TLA-4 به‌طور پیوسته، سلول‌های T خودواکنشگر را مورد بررسی و کنترل قرار می‌دهد.



شکل ۶-۱۵. سازوکارهای فعالیت CTLA-4. A. به‌کارگیری CTLA-4 در سطح سلول T ممکن ست پیام‌های مهاری را ایجاد کند که فعال‌شدن بیش‌تر همان سلول T را پایان می‌بخشد (کارکرد با منشأ درونی سلول). **B.** CTLA-4 موجود در سطح سلول‌های تنظیمی یا سلول‌های T پاسخ‌دهنده به مولکول‌های B7 موجود بر سطح APC ها متصل‌شده یا این مولکول‌ها را از سطح APC ها بر می‌دارد، در نتیجه کمک محرک‌های B7 برای CD28 دور از دسترس می‌شوند و فعال‌شدن سلول T متوقف می‌شود. مهار با میانجی‌گری CTLA-4 به کمک سلول‌های Treg یک فعالیت مهاری از این گیرنده با منشأ خارج سلولی می‌باشد (زیرا سلول T پاسخ‌دهنده با سلول دیگر سرکوب می‌شود).

CTLA-4 دارای دو فعالیت مهم می‌باشد:

- بروز CTLA-4 در سطح بیش‌تر سلول‌های T، کم بوده و تا زمانی که این سلول‌ها با آنتی‌ژن فعال نشوند، افزایش نمی‌یابد و هرگاه CTLA-4 بروز پیدا کرد، ادامه فعالیت این سلول‌های T پاسخ‌دهنده را پایان می‌بخشد.
- CTLA-4 در سطح سلول‌های Treg بارز می‌شود (پیش‌تر گفته شد) و کارکردهای سرکوبی این سلول‌ها را با مهار فعال‌شدن سلول‌های T مبتدی، میانجی‌گری می‌کند.

به نظر می‌رسد CTLA-4، فعالیت مهاری خود را با دو سازوکار عمده انجام می‌دهد (شکل ۶-۱۵):

- **مهار پیام‌رسانی.** درگیرشدن CTLA-4 با B7 یک فسفاتاز را فعال می‌کند که فسفات‌های مولکول‌های پیام‌رسانی همراه با TCR و CD28 را بر می‌دارد و بنابراین پاسخ‌ها را پایان می‌دهد.
- **کاهش دسترسی به *B7*.** CTLA-4 به‌ویژه در سطح سلول‌های Treg، به مولکول‌های B7 موجود بر سطح APC‌ها متصل‌شده و مانع از اتصال آن‌ها به CD28 می‌شود. هم‌چنین مولکول‌های B7 را برداشته و آن‌ها را اندوسیتوز می‌کند، بنابراین بروز آن‌ها را در سطح APC‌ها کاهش می‌دهد. نتیجه خالص آن می‌شود که سطح B7 دردسترس بر روی APC‌ها برای اتصال به CD28 کاهش می‌یابد و چنین نقصی در تحریک کمکی به کاهش پاسخ سلول T می‌انجامد.

هنوز روشن نیست چه چیز مشخص می‌کند که در چه شرایطی CD28 به مولکول‌های B7 متصل‌شده و سلول‌های T را فعال می‌کند (هنگام عفونت یا ایمن کردن با همیارها) و یا در چه شرایطی CTLA-4 به B7 متصل خواهد شد و پاسخ‌های سلول T را مهار می‌کند (برای نمونه هنگامی که آنتی‌ژن خودی در حال عرضه باشد). در فصل ۹، پیرامون فرضیه‌ای بحث کردیم که CTLA-4، میل پیوندی بالاتری نسبت به CD28 برای اتصال به B7 و به‌طور ترجیحی ،هنگامی که APC‌ها آنتی‌ژن‌های خودی را همراه با مقادیر اندک B7 عرضه می‌کنند، اهمیت دارد. در مقابل میکروب‌ها بروز B7 را افزایش داده و تعادل را به سمت به‌کارگیری CD28 منحرف کرده و سلول T فعال می‌شود. از دیگر احتمالات آن است که، CD28 (که در سطح سلول‌های T مبتدی بروز می‌یابد) در آغاز پاسخ یک سلول T به مولکول B7 متصل می‌شود، در حالی که CTLA-4 (که پس از فعال‌شدن سلول‌های T بروز می‌یابد) به این‌گونه پاسخ‌ها، پایان می‌بخشد.

درک این‌که CTLA-4، نقاط وارسی در سیستم ایمنی را فراهم می‌آورد به یک ایده منجر شده است که در صورت کاهش مهارشدن، فعال‌شدن لنفوسیت‌ها می‌تواند افزایش یابد. این فرآیند را به‌عنوان مهار نقطه وارسی می‌شناسند.

مهار CTLA-4 با آنتی‌بادی‌ها موجب افزایش پاسخ‌های ایمنی به تومورها می‌گردد (بازگشت به فصل ۱۸). آنتی‌بادی ضد CTLA-4 به منظور درمان ملانوماهای پیشرفته مهر تأیید گرفته است و نیز در دیگر سرطان‌ها نیز کارآمد می‌باشد. البته قابل پیش‌بینی است که بعضی از بیماران درمان‌شده، تظاهرات خودایمنی با التهاب در اعضای مختلفی را از خود نشان می‌دهند.

***PD-1*.** دیگر گیرنده مهاری از خانواده CD28، مولکول PD-1 است (مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده ـ ۱)، این نام‌گذاری قدیمی است زیرا نخست تصور می‌شد که در مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده دخالت دارد اما امروزه مشخص شده است که نقشی در آپوپتوز سلول T ندارد). PD-1 دو لیگاند را شناسایی می‌کند که PD-L1 و PD-L2 نامیده می‌شوند؛ PD-L1 در سطح APC‌ها و بسیاری دیگر از انواع سلولهای بافتی بروز می‌یابد و PD-L2 به‌طور عمده در سطح APC‌ها بروز می‌یابد. درگیرشدن PD-1 حذف شده است، دچار بیماری‌های خودایمن مانند بیماری کلیوی مشابه لوپوس و التهاب مفصل (آرتریت) در نژادهای خالص (inbred) مختلف، می‌شوند. اختلالات خودایمن در موش‌های حذف ژن شده PD-1 نسبت به موش‌های حذف ژن شده CTLA-4 از شدت کمتری برخوردار می‌باشد. PD-1 پاسخ‌های سلول T به تحریک آنتی‌ژن را مهار می‌کنند که به نظر می‌رسد با القای پیام‌های مهاری در سلول‌های T این کار را انجام می‌دهد. مهار نقطه وارسی با آنتی‌بادی‌های ضد PD-1 و PD-L1 نشان می‌دهد که در چندین سرطان، نسبت به آنتی‌بادی‌های ضد CTLA-4، حتی اثربخشی بیش‌تر و سمیت کمتری دارند (بازگشت به فصل ۱۸).

اگرچه CTLA-4 و PD-1 هر دو گیرنده‌های مهاری از یک خانواده می‌باشند اما کارکردشان ممکن نیست، هم‌پوشانی داشته باشد. ممکن است CTLA-4 برای کنترل شروع فعال‌شدن سلول‌های $CD4^+$ در اعضای لنفوئید بیمار مهم‌تر باشد و یک میانجی اثرات سرکوبی سلول‌های Treg است، در حالی که PD-1 به روشنی در پایان بخشیدن به پاسخ‌های سلول‌های T اجرایی در بافت‌های محیطی به‌ویژه سلول‌های $CD8^+$ مهم می‌باشد و ممکن است برای کارکرد سلول‌های Treg مورد نیاز نباشد، هم‌چنین چندین

گیرنده مهاری دیگر مانند بعضی از آن‌هایی که به خانواده TNFR (گیرنده TNF) تعلق دارند، و بعضی دیگر از خانواده TIM، معرفی شده‌اند. امروزه توجه زیادی به نقش این گیرنده‌ها در تحمل به خود، تنظیم پاسخ‌های ایمنی و نیز پتانسیل هدف قرار دادن این مولکول‌ها با مقاصد درمانی، معطوف شده است.

سرکوب با سلول‌های T تنظیمی

این مفهوم که بعضی از لنفوسیت‌ها می‌توانند سبب کنترل برخی لنفوسیت‌های دیگر شوند، سال‌ها پیش مطرح شد و به دنبال آن مدل‌های تجربی چنین تفکری را که برخی جمعیت‌های سلول‌های T می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را سرکوب کنند اثبات نمودند. این یافته‌های اولیه، منجر به جلب توجه زیادی به این موضوع گردید و سلول‌های T سرکوبگر یکی از برجسته‌ترین موضوعات پژوهش‌های ایمنی‌شناسی در دهه ۱۹۴۰ گردید.

به‌هرحال تاریخچه این زمینه از پژوهش‌ها با پیشرفت اندکی داشته است و علت عمده آن بود که تلاش‌های ابتدایی برای تعریف جمعیت سلول‌های مهاری و سازوکارهای فعالیت آن‌ها با موفقیت‌های بزرگی همراه نبوده است. بیش از ۲۰ سال بعد با به‌کارگیری رویکردهای بهتر در زمینه معرفی، خالص‌سازی و آنالیز جمعیت‌های لنفوسیت T که می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را مهار کنند، این ایده، جان تازه‌ای یافت. این سلول‌ها، سلول‌های T تنظیمی نامیده می‌شوند. ویژگی‌های کاربردی آن‌ها در ادامه بحث خواهد شد.

لنفوسیت‌های T تنظیمی جمعیتی از سلول‌های T $CD4^+$ هستند که کار آن‌ها سرکوب پاسخ‌های ایمنی و حفظ تحمل به خود است (شکل ۷-۱۵). بیش‌تر لنفوسیت‌های $CD4^+$ T تنظیمی مقادیر زیادی از زنجیره α گیرنده (CD25) IL-2 را بروز می‌دهند. یک عامل رونویسی به نام FoxP3، عضوی از عوامل رونویسی خانواده سر چنگالی (Fork head) برای تکامل و کارکرد این سلول‌های تنظیمی حیاتی می‌باشد. موش‌هایی که دچار جهش‌های خودبه‌خودی یا القاشده تجربی در ژن FoxP3 می‌باشند، بیماری خودایمن چند سیستمی همراه با فقدان سلول‌های T تنظیمی را بروز می‌دهند. یک بیماری خودایمن نادر در انسان نیز که همراه با جهش‌هایی در ژن FoxP3 می‌باشد به نام ***IPEX*** (سندرم وابسته به X همراه با انتروپاتی با پلی‌اندوکرینوپاتی و از دست‌رفتن تنظیم ایمنی شناسایی شده است که همراه با نقایصی در سلول‌های T تنظیمی می‌باشد. این مشاهدات، اهمیت سلول‌های T تنظیمی را در حفظ تحمل به خود نشان می‌دهد.

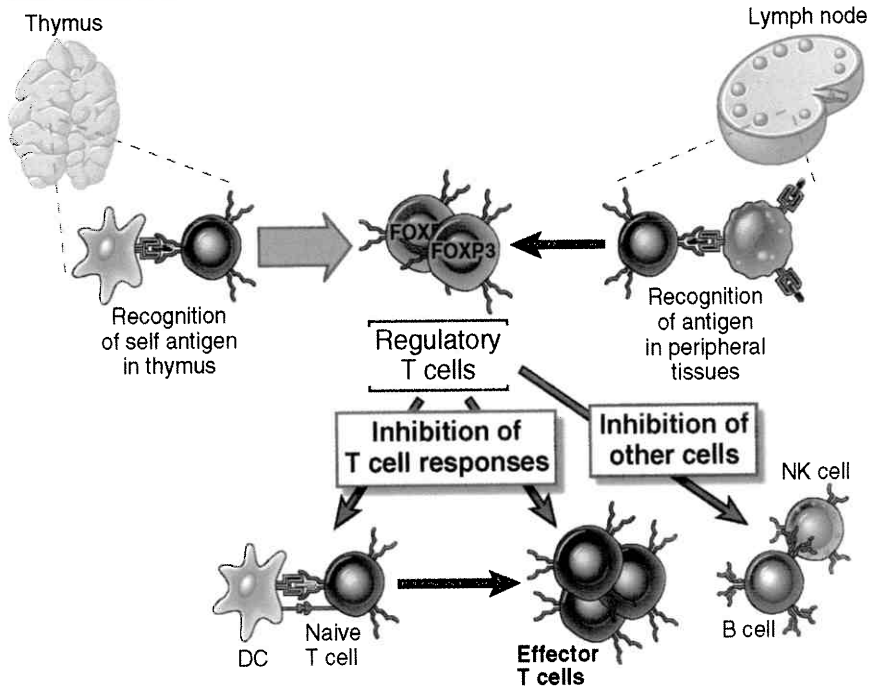
پژوهش‌های زیادی که به تازگی بر روی سلول‌های Treg انجام می‌گیرد، به‌علت نقض فیزیولوژیک بسیار مهم این سلول‌هاست و این‌که نقایص این سلول‌های تنظیمی همراه با بیماری مختلف خودایمن است. از طرفی سلول‌های T تنظیمی می‌توانند در نقش عوامل مهارکننده برای درمان بیماری‌های التهابی ستفاده شوند.

شاخص‌های فنوتایپی و ناهمگونی سلول‌های T تنظیمی

اگرچه انواع بسیاری از سلول‌های T فعالیت مهاری دارند اما در این میان نقش تنظیمی به سلول‌های $CD25^{high}$ $CD4^+$ $FoxP3^+$ T نسبت داده می‌شود. وجود هر دو عامل CD25 و FoxP3 در تولید، حفظ و کارکرد این سلول‌ها ضروری است. این سلول‌ها به‌طور معمول مقدار کمی از گیرنده IL-7 (CD127) را بروز می‌دهند و هم‌چنان‌که می‌توان از این الگوی گیرنده پیش‌بینی نمود، آن‌ها از IL-2 و نه IL-7 برای رشد و بقای خود استفاده می‌کنند. سلول‌های T تنظیمی FoxP3 به‌طور معمول سطوح بالایی از CTLA-4 را بروز می‌دهند که برای کارکردشان نیز مورد نیاز است (پیش‌تر گفته شد). دمتیلاسیون جایگاه ژنی FoxP3 و هم‌چنین دیگر جایگاه‌های ژنی که در این سلول‌ها بیان می‌شوند در حفظ فنوتیپ سلول‌های Treg در یک حالت پایدار نقش دارند و این تغییرات اپی‌ژنتیک را امروزه برای شناسایی سلول‌های Treg در پژوهش‌های پایه و بالینی به کار می‌برند.

تولید و حفظ سلول‌های T تنظیمی

به‌طور عمده سلول‌های T تنظیمی پس از شناسایی آنتی‌ژن خودی در تیموس و یا با شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی و بیگانه اعضای لنفوئید محیطی تولید می‌شوند. در تیموس، تکامل سلول‌های T تنظیمی به رده CD4 به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی انجام



شکل ۷-۱۵. سلول‌های T تنظیمی. سلول‌های T تنظیمی با شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس تولید می‌شوند (گاهی سلولهای T تنظیمی طبیعی نامیده می‌شوند) و یا به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن در اعضای لنفوئید محیطی (سلول‌های T تنظیمی القایی یا تطبیقی نامیده می‌شوند) ایجاد می‌گردند. تکامل و بقای این سلول‌های T تنظیمی نیازمند IL-2 و عامل رونویسی به نام FoxP3 است. در بافت‌های محیطی، سلول‌های T تنظیمی فعال‌شدن و اعمال اجرایی لنفوسیت‌های بیماری‌زا، خودواکنشگر و دیگر سلول‌ها را مهار می‌کنند.

می‌شود. این سلول‌های T تنظیمی تیموس (tTreg) را نیز سلول‌های T تنظیمی طبیعی می‌نامند. در اعضای لنفوئید محیطی، شناسایی آنتی‌ژن در غیاب پاسخ‌های ایمنی ذاتی قوی سبب تولید سلول‌های T تنظیمی از لنفوسیت‌های $CD4^+$ مبتدی می‌شود. البته سلول‌های T تنظیمی هم‌چنین می‌توانند پس از واکنش‌های التهابی به‌وجود آیند. این سلول‌های T تنظیمی تولیدشده در بافت‌های محیطی (pTreg) را تطبیقی یا القایی نیز نامیده‌اند، زیرا ممکن است در بافت‌های لنفوئید محیطی به‌عنوان یک سازگاری سیستم ایمنی در پاسخ به برخورد با انواع آنتی‌ژن خاصی، در سلول‌های $CD4^+$ مبتدی القا شوند. قابل پیش‌بینی است که سلول‌های T تنظیمی مشتق از تیموس برای آنتی‌ژن‌های خودی اختصاصی هستند زیرا این آنتی‌ژن‌ها به‌طور عمده در تیموس وجود دارند. سلول‌های تنظیمی محیطی ممکن است برای آنتی‌ژن‌های خودی یا بیگانه اختصاصی باشند.

تولید بعضی از سلول‌های T تنظیمی نیازمند سایتوکاین‌های TGF-β است. کشت سلول‌های T مبتدی با آنتی‌بادی‌های فعال‌کننده ضد TCR همراه با TGF-β (و IL-2 که در ادامه بحث می‌شود) سبب تکامل سلول‌های T تنظیمی در شرایط in vitro می‌شود. در موش، حذف TGF-β یا مهار مسیر پیام‌رسانی آن در سلوله‌ای T منجر به بیماری التهابی سیستمیک می‌شود که علت عمده آن فعال‌شده غیرکنترل‌شده لکوسیت‌ها و نقص در کارکرد سلول‌های Tتنظیمی است. TGF-β همان عامل رونویسی مهم در تکامل و کارکرد سلول‌های T به رده تنظیمی است.

بقا و توانمندی‌های اجرایی سلول‌های T تنظیمی به سایتوکاین IL-2 وابسته است. موش‌هایی که در ژن IL-2 یا زنجیره‌های α و β گیرنده IL-2، حذف ژن شده‌اند، تظاهرات خودایمنی را مانند بیماری التهابی روده (IBD)، آنمی همولیتیک خودایمن و چندین اتوآنتی‌بادی (مانند آنتی‌بادی ضدگلبول‌های قرمز و DNA) را بروز می‌دهد. چنین موش‌هایی فاقد سلول‌های T تنظیمی $FoxP3^+CD25^+$ هستند و بیماری آن‌ها می‌تواند با بازگرداندن این سلول‌ها (فراهم‌کردن سلول‌های مغز استخوان از حیوانی که سلول‌های $FoxP3^+$ را تولید کند) بهبود یابد. IL-2 می‌تواند تمایز سلول‌های T به سلول‌های T تنظیمی شده را تقویت کند و هم‌چنین برای حفظ این جمعیت سلولی ضروری می‌باشد. IL-2 را فعال کرده و سبب افزایش بروز ژن FoxP3 و دیگر ژن‌های درگیر در کارکرد سلول‌های T تنظیمی شود. این نتایج پایه‌ای جهت پیشبرد کارآزمایی‌های بالینی به منظور آزمودن توانایی Il-2 در تقویت سلول‌های Treg انسانی می‌باشند که با آن می‌توان بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)، التهاب خودایمن و دفع پیوند را کنترل کرد.

جمعیت‌ها یا زیرگروه‌های خاصی از سلول‌های دندریتیک ممکن است برای تحریک تکامل سلول‌های T تنظیمی در بافت‌های محیطی اهمیت ویژه‌ای داشته باشند. برخی شواهد نشان می‌دهد که سلول‌های دندریتیک که در معرض رتینوئیک اسید به‌عنوان آنالوگ ویتامین A قرار می‌گیرند، می‌توانند محرک سلول‌های T تنظیمی به‌ویژه در بافت‌های لنفوئید مخاطی باشند (بازگشت به فصل ۱۴).

سازوکارهای فعالیت سلول‌های T تنظیمی

به‌نظر می‌رسد سلول‌های T تنظیمی قادر به سرکوب پاسخ‌های ایمنی در مراحل مختلف مانند القای فعال‌سازی سلول T در اعضای لنفوئید و هم‌چنین در مرحله اجرایی این پاسخ‌ها در بافت‌ها باشند. ممکن است آن‌ها به‌طور مستقیم فعال‌شدن سلول‌های B را سرکوب کرده و از تکثیر و تمایز سلول‌های کشنده طبیعی (NK) جلوگیری کنند. اگرچه چندین سازوکار سرکوبی، پیشنهادشده است اما بهترین‌های آن‌ها که با داده‌های موجود همخوانی دارند، عبارتند از:

- ***سلول‌های T تنظیمی سایتوکاین‌های سرکوب‌کننده ایمنی IL-10 و TGF-β تولید می‌کنند.*** این دو سایتوکاین، پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کنند. آثار زیستی این سایتوکاینها با جزئیات بیش‌تر در ادامه آمده است.
- ***سلول‌های T تنظیمی توانایی APC را برای تحریک سلول‌های T کم می‌کنند.*** سازوکار پیشنهادی در مورد این کار، وابسته به‌وجود CTLA-4 در سطح سلولهای Treg است که مولکولهای B7 سطح APC‌ها متصل می‌شود. پیش‌تر گفته شد (بازگشت به شکل ۶-۱۵).
- ***مصرف IL-2.*** به‌علت سطح بالای بروزگیرنده IL-2، این سلول‌ها ممکن است IL-2 را به سمت خود جذب کرده و دیگر جمعیت‌های سلولی را از این عامل رشد محروم کنند؛ در نتیجه تکثیر و تمایز وابسته به IL-2 را در دیگر سلول‌ها کاهش می‌دهند.

این‌که همه سلول‌های تنظیمی با تمام این سازوکارها کار می‌کنند یا این‌که آیا زیرجمعیت‌هایی وجود دارند که از سازوکارهای مختلف دیگری برای کنترل پاسخ‌های ایمنی استفاده کنند، هنوز اثبات نشده است. در حقیقت شواهدی در انسان وجود دارد که دو زیرمجموعه سلول‌های T تنظیمی تشخیص داده شده‌اند. یکی با بروز FoxP3 و دیگری تولید Il-10، اما ممکن است این تقسیم‌بندی مطلق نباشد.

سایتوکاین‌های مهاری تولیدشده از سلول‌های T تنظیمی

TGF-β و IL-10 در هر دو مسیر ایجاد و کارکردهای سلول‌های T تنظیمی دخیل هستند. این سایتوکاین‌ها پس از تولید بر سلول‌های مختلفی که در نزدیکی سلول‌های تنظیمی هستند، عمل می‌کند. در این قسمت، ویژگی‌ها و فعالیت‌های این سایتوکاین‌ها را بیان می‌کنیم.

عامل تغییر رشد بتا (TGF-β)

TGF-β در ابتدا در نقش فرآورده‌ای توموری که عامل بقای سلول‌های توموری در شرایط in vitro بود، کشف شد. در حقیقت این سایتوکاین‌ها خانواده‌ای از مولکول‌های با

ارتباط نزدیک هستند که با ژن‌های مجزایی شامل TGF-β1، TGF-β2 و TGF-β3 رمز می‌شوند. به‌طور عمده سلول‌های ایمنی نوع TGF-β1 را رمز می‌کنند. این سایتوکاین پروتئین دو زنجیره‌ای همسان است که سلول‌های T تنظیمی، ماکروفاژهای فعال‌شده و بسیاری دیگر از انواع سلول‌ها آن را می‌سازند. سایتوکاین در ابتدا به‌صورت پیش‌سازی غیرفعال ساخته می‌شود و سپس در نتیجه‌برش پروتئولیتیک در دستگاه گلژی هوموداپمر تشکیل می‌دهد. این فرم هوموداپمری فعال TGF-β1 به شکل پنهان و همراه با پلی‌پپتیدهای دیگر ترشح می‌شود و باید به‌صورت خارج سلولی و با هضم آنزیمی قبل از این‌که سایتوکاین به گیرنده خود متصل شده و فعالیت‌های زیستی خود را اجرا کند، برداشته شود. گیرنده TGF-β1 شامل دو پروتئین متفاوت به نام‌های TGF-βRI و TGF-βRII است، که این دو گیرنده، گروهی از عوامل رونویسی به نام SMAD را فسفوریله می‌کنند. با اتصال سایتوکاین به گیرنده خود، دمین سرین / ترئونین کینازی TGF-βRI، SMAD2 و SMAD3 را که با SMAD4 یک مجموعه را تشکیل می‌دهند، فسفوریله کرده و پس از آن به هسته انتقال می‌یابند. در هسته، آن‌ها به پروموتر ژن‌های هدف متصل شده و رونویسی از این ژن‌ها را تنظیم می‌کنند.

TGF-β دارای آثار بسیار مهم و کاملاً متنوعی در سیستم ایمنی می‌باشد.

- ***TGF-β تکثیر و کارکرد اجرایی سلول‌های T و فعال‌شدن ماکروفاژها را مهار می‌کند.*** TGF-β از فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژها جلوگیری کرده اما یکی از سایتوکاین‌هایی است که از ماکروفاژهای فعال‌شده از مسیر آلترناتیو ترشح می‌شود (بازگشت به فصل ۱۰). هم‌چنین از TGF-β فعال‌سازی دیگر سلول‌ها مانند نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال را مهار می‌کند.
- ***TGF-β تمایز جمعیت‌های مختلف سلول T را از لحاظ کارکرد تنظیم می‌کند.*** همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، TGF-β، تکامل سلول‌های T تنظیمی $FoxP3^+$ محیطی را ترک می‌کند. این سایتوکاین در ترکیب با سایتوکاین‌های ساخته‌شده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی مانند IL-1 و IL-6، تکامل رده T_H17 از سلول‌های $CD4^+$ T را عامل رونویسی RORγt پیش می‌رود (بازگشت به فصل ۱۰). توانایی TGF-β برای سرکوب ایمنی و پاسخ‌های التهابی، از یک‌سو موجب تولید سلول‌های T تنظیمی شده و نیز از سوی دیگر تکامل سلول‌های پیش‌التهابی T_H17 را در حضور دیگر سایتوکاین‌ها تقویت می‌کند. این امر نمونه جالبی است که چگونه یک سایتوکاین به تنهایی می‌تواند فعالیت‌های متنوع و گهگاه متضادی وابسته به محیطی که در آن ساخته می‌شود، داشته باشد. TGF-β هم‌چنین می‌تواند رده‌های T_H1 و T_H2 را مهار می‌کند.
- ***TGF-β می‌تواند از راه تعویض کلاس در سلول‌های B، تولید آنتی‌بادی‌های IgA را القا کند.*** IgA اصلی‌ترین ایزوتایپی از آنتی‌بادی‌ها می‌باشد که برای ایمنی مخاطی مورد نیاز است (بازگشت به فصل ۱۴).
- ***TGF-β پس از فروکش نمودن واکنش‌های ایمنی موضعی و التهابی، ترمیم بافتی را تقویت می‌کند.*** این کارکرد TGF-β به‌طور عمده ناشی از تحریک سنتز کلاژن و تولید آنزیم‌های ترمیم‌کننده ماتریکس ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها و تقویت رگ‌زایی است. ممکن است این سایتوکاین در بیماری‌هایی که فیبروز جز مهمی از آن‌ها می‌باشد، مانند فیبروز ریوی و اسکلروز سیستمیک، یک نقش آسیب‌شناختی را بازی کند.

IL-10. IL-10 مهارکننده ماکروفاژهای و سلول‌های دندریتیک فعال‌شده می‌باشد. بنابراین در کنترل واکنش‌های ایمنی ذاتی و نیز ایمنی سلولی دخالت می‌کند. IL-10 عضوی از خانواده سایتوکاین‌های هترودایمر است که شامل IL-22 و IL-27 و سایتوکاین‌های دیگر می‌شود. گیرنده IL-10 به خانواده گیرنده‌های سایتوکاینی نوع دو تعلق دارد (مشابه گیرنده اینترفرون‌ها) و شامل دو زنجیره می‌باشد که همراه با کینازهای خانواده جانوس TYK2 و JAK1 بوده و STAT3 را فعال می‌کنند. بسیاری از سلول‌های ایمنی شامل ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فعال‌شده، سلول‌های T تنظیمی و سلول‌های T_H1 و T_H2، IL-10 را تولید می‌کنند. از آن‌جایی که ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک این سایتوکاین را سنتز نموده و IL-10 نیز همین

سلول‌ها را مهار می‌کند، این سایتوکاین نمونه خوبی از تنظیم‌کننده بازخورد (فیدبک) مفی می‌باشد. نشان داده شده است که IL-10 از بعضی لنفوسیت‌های B نیز تولید می‌شود که کارکردهای سرکوبی دارند و سلول‌های B تنظیمی (Breg) نامیده می‌شوند.

آثار زیستی IL-10، ناشی از توانایی این سایتوکاین در مهار بسیاری از کارکردهای ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فعال‌شده می‌باشد.

- ***IL-10 تولید IL-12 را از سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهای فعال‌شده مهار می‌کند.*** چون IL-12 محرک حیاتی برای ترشح IFN-γ می‌باشد که نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و ایمنی تطبیقی سلولی بر ضد میکروب‌های درون سلولی ایفا می‌کند، IL-10 تمام چنین واکنش‌هایی را سرکوب می‌کند. در حقیقت، نخستین‌بار IL-10 به‌عنوان یک پروتئین شناخته شد که ساخت IFN-γ را مهار می‌کرد.
- ***IL-10 بروز مولکول‌های کمک محرک و MHC کلاس II را در سطح سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها مهار می‌کند.*** به‌علت این فعالیت، IL-10 فعال‌سازی سلول‌های T را مهار کرده و به واکنش‌های ایمنی سلولی پایان می‌بخشد.

یک بیماری ارثی خودایمن نادر که به‌علت جهش‌هایی در گیرنده IL-10 ایجاد می‌شود به‌صورت کولیت شدید و پیش‌رونده در ابتدای زندگی و قبل از یک سالگی معرفی شده است. موش، در نتیجه فعال‌شدن ماکروفاژهایی که با میکروب‌های روده‌ای واکنش می‌دهند، کولیت را بروز می‌دهد. بر مبنای این یافته‌ها، عقیده بر این است که IL-10 برای کنترل واکنش‌های التهابی در بافت‌های مخاطی به‌ویژه در دستگاه گوارش مهم می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۴).

ویروس اپشتین‌بار (EBV) ژنی مشابه IL-10 انسانی دارد که این ژن مانند سایتوکاین طبیعی کارکردی مشابه IL-10 دارد. این امر احتمال جالبی را بالا می‌برد که به‌دست آوردن ژنی شبیه IL-10 در طی تکامل این توانایی را به ویروس بخشیده تا ایمنی میزبان را مهار کند، بنابراین مزیتی است تا در سلول‌های آلوده میزبان، زنده بماند.

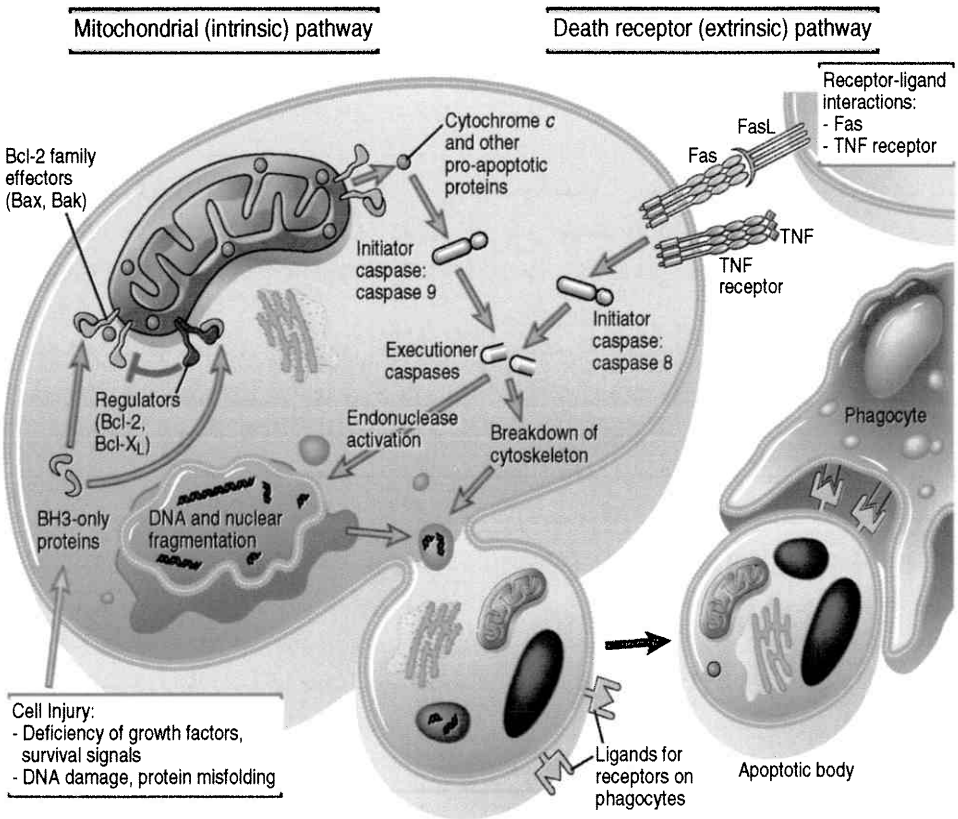
نقش سلول‌های T تنظیمی در تحمل به خود و خودایمنی

با روشن شدن پایه ژنتیکی سندرم IPEX و بیماری شبیه با آن در موش‌ها بر اثر جهش‌هایی که در ژن FoxP3 (پیش‌تر گفته شد) این ادعا اثبات می‌شود که سلول‌های T تنظیمی تا چه اندازه در حفظ تحمل به خود و هومئوستاز سیستم ایمنی اهمیت دارند. تلاش‌های بسیاری برای شناسایی نقایص در تکامل یا کارکرد سلول‌های T تنظیمی در بیماری‌های خودایمن معمول‌تر مانند بیماری التهابی روده (IBD) دیابت نوع I و MS در انسان انجام شده است. به‌نظر می‌رسد که نقص در تولید یا کارکرد سلول‌های T تنظیمی یا مقاومت سلول‌های اجرایی بر اثر مهار سلول‌های تنظیمی احتمال‌دارد که با آسیب شناختی بیماری‌های خودایمن و آلرژیک در ارتباط باشد. هم‌چنین این پتانسیل وجود دارد که سلول‌های Treg را با کشت، افزایش داده و آن‌ها را با تزریق به بیمار بازگردانیم تا پاسخ‌های ایمنی آسیب‌رسان را کنترل نماییم. کارآزمایی‌های بالینی برای انتقال سلول‌های Treg، با تلاش بسیاری رو به پیشرفت دارد تا به کمک آن دفع پیوند، بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) و اختلالات خودایمن و دیگر اختلالات التهابی درمان شوند. بنابراین در راه القا این سلول‌ها در بیماران با تجویز پپتیدی‌های خودی تلاش‌هایی در حال انجام است که برای خودایمنی یا مقادیر پایین IL-2 چه جداگانه و چه در ترکیب با هم، اهداف درمانی می‌باشند.

حذف سلول‌های T یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی لنفوسیت‌های T که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی بالا شناسایی کرده یا با آنتی‌ژن‌ها به‌طور پی‌درپی تحریک می‌شوند، ممکن است با آپوپتوز دچار مرگ شوند.

دو مسیر عمده آپوپتوز در انواع مختلف سلولی وجود دارد (شکل ۸-۱۵) که هر دو نقش مهمی در حذف سلول‌های T خودواکنش‌گر ایفا می‌کنند.

- ***مسیر میتوکندریایی (یا مسیر درونی) که با پروتئین‌های خانواده Bcl-2 تنظیم می‌شود.*** Bcl-2 در ابتدا به‌عنوان اونکوژن در لنفومای سلول B کشف شد که نشان داده شد، آپوپتوز را مهار می‌کند. برخی از اعضای این خانواده دارای فعالیت پیش آپوپتوزی و برخی نیز ضد آپوپتوزی هستند. زمانی که پروتئین‌های



شکل ۸-۱۵. مسیرهای آپوپتوز. آپوپتوز از مسیرهای میتوکندریایی و گیرنده مرگ القا می‌شود (در ادامه شرح داده می‌شود) که به تکه‌تکه شدن سلول مرده و بیگانه‌خواری اجسام آپوپتوزی منتهی می‌گردد.

سیتوپلاسمی خانواده Bcl-2 متلق به زیرخانواده BH3-only (به این دلیل که آن‌ها دمینی مشابه سومین دمین محافظت‌شده Bcl-2 دارند). در نتیجه پیام‌رسانی سلول، محرومیت از عوامل رشد، استرس یا آسیب DNA یا انواع خاصی از پیام‌های ناشی ازگیرنده (مانند پیام‌های قوی که توسط آنتی‌ژن‌های خودی در لنفوسیت‌های نابالغ، تحویل داده می‌شوند) تحریک می‌شوند، مسیر درونی آپوپتوز آغاز می‌شود. پروتئین‌های خانواده BH3-only در نقش حسگر استرس سلولی مطرح هستند که می‌توانند پس از انتقال، بر اجراکننده‌ها و تنظیم‌کننده‌های مرگ سلولی تأثیر بگذارند. مهم‌ترین این حسگرها در لنفوسیت‌ها، پروتئینی به نام Bim میباشد. Bim فعال‌شده به دور پروتئین اجرایی پیش آپوپتوزی از خانواده Bcl-2 به نام‌های Bax و Bak متصل شده، پس از اولیگومریزه شدن به غشای خارجی میتوکندری وارد می‌شود و در نهایت منجر به افزایش نفوذپذیری غشای میتوکندری می‌گردد. عوامل رشد و دیگر پیام‌های بقا سبب افزایش بروز اعضای ضدآپوپتوزی خانواده Bcl-2 مانند BCl-2 و $Bcl\text{-}X_L$ می‌شوند که به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های آپوپتوز از طریق اتصال به Bax و Bak و حفظ یکپارچگی میتوکندری عمل می‌کنند. پروتئین‌های خانواده BH3-only، BCl_2 و $Bcl\text{-}X_L$ هستند. وقتی سلول‌ها از پیام‌های بقا محروم می‌شوند، میتوکندری به‌علت آثار پروتئین‌های BH3 و Bax و Bak و نقایص Bcl-2 و $Bcl\text{-}X_L$ دچار نشت می‌شود. نتیجه آن می‌شود که

مقدار زیادی از محتویات میتوکندری مانند سیتوکروم C به سیتوپلاسم نشت می‌کنند. این پروتئین‌ها، آنزیم‌های سیتوپلاسمی به نام ***کاسپازها*** را فعال می‌نمایند. در ابتدا کاسپاز -۹ (Caspase-9) با برش، تعدادی دیگر از کاسپازها را فعال می‌کند که در نهایت منجر به تکه‌تکه‌شدن DNA و دیگر تغییراتی می‌شود که آپوپتوز را در پی دارد.

در مسیر گیرنده مرگ یا مسیر بیرونی، گیرنده‌های سطح سلول که هومولوگ گیرنده TNF هستند با لیگاندهایشان درگیر می‌شوند. این لیگاندها نیز هومولوگ سایتوکاین می‌باشند. گیرنده‌ها اولیگومریزه شده و پروتئین‌های سازواگر سیتوپلاسمی را فعال می‌کنند. در مرحله بعد این پروتئین‌ها تجمع یافته و با برش کاسپاز -۸ آن را فعال می‌کنند. سپس کاسپاز -۸ فعال شده، کاسپازهای فرودست را شکسته که دوباره موجب آپوپتوز می‌شود. در بسیاری از انواع سلول‌ها، کاسپاز -۸ با برش پروتئین BH3-only آن را فعال می‌کند، در نتیجه آپوپتوز از مسیر درونی یا میتوکندری اتفاق می‌افتد. بنابراین مسیر میتوکندری می‌تواند برای تقویت پیام‌رسانی مسیر بیرونی به کار رود.

سلول هایی که دچار آپوپتوز می‌شوند حباب‌های غشایی، قطعه‌قطعه شدن هسته و شکستگی‌هایی در سیتوپلاسم و ساختارهای همراه غشای خود بروز می‌دهند که اجسام آپوپتوزی نام دارند. این پدیده همراه با تغییرات بیوشیمایی در غشای پلاسمایی، مانند درمعرض قرار گرفتن لیپیدهایی هم‌چون فسفاتیدیل سرین است که در حالت طبیعی در قسمت درون غشایی پلاسمایی قرار داد. گیرنده‌های موجود بر سطح سلول‌های بیگانه‌خواری این تغییرات را تشخیص داده و بدین ترتیب بیگانه‌خوارها به سرعت سلول‌های آپوپتوز شده را بلعیده و حذف می‌کنند. این کار بدون این‌که هیچ پاسخ التهابی میزبان برانگیخته شود، انجام می‌گیرد.

بهترین مدرک برای درگیری هر دو مسیر آپوپتوز در حذف لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر بالغ حذف ژنتیکی هر دو مسیر در موش‌ها است که منجر به بیماری‌های خودایمن سیستمیک می‌شود. این دو مسیر مرگ ممکن است با شیوه‌های متفاوتی برای حفظ تحمل به خود عمل کنند.

- ***سلول‌های T که آنتی‌ژن‌های خودی را در غیاب کمک محرک‌ها شناسایی می‌کنند، Bim را فعال کرده و در نهایت دچار آپوپتوز از مسیر میتوکندریایی می‌شوند.*** در هنگام پاسخ‌های طبیعی ایمنی لنفوسیت‌های پاسخ‌دهنده پیام‌هایی را از TCR، کمک محرک‌ها و عوامل رشد دریافت می‌کنند. این پیام‌ها بروز پروتئین‌های ضد مرگ را از خانواده Bcl-2 (Bcl-2 و $Bcl\text{-}X_L$) تحریک کرده و بنابراین به‌جای آپوپتوز، بقای سلول را که برای تکثیر لازم است پیش می‌برند. همان‌طور که پیش‌تر گفته شد وقتی که سلول‌های T با میل پیوندی زیاد آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند، آن‌ها ممکن است به‌طور مستقیم Bim را فعال کرده و مسیر میتوکندریایی آپوپتوز به راه می‌افتد. در همان زمان، به‌علت فقدان نسبی کمک محرک‌ها و عوامل رشد، اعضای خانواده ضدآپوپتوزی Bcl-2 یعنی $Bcl\text{-}X_L$ در مقادیر کم بروز می‌کنند و بنابراین فعالیت‌های Bim، Bal و Bax از بین نمی‌رود.
- مسیر میتوکندری آپوپتوز با میانجی‌گری Bim در گزینش منفی لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر در تیموس (پیشتر گفته شد) و نیز در مرحله کاهش پاسخ‌های ایمنی پس از حذف آنتی‌ژن دخیل است (بازگشت به فصل ۹).
- ***تحریک مداوم سلول‌های T سبب بروز هم‌زمان گیرنده‌های مرگ و لیگاندهایشان شده که پس از اتصال گیرنده و لیگاند آن، مرگ آپوپتوزی آغاز می‌شود.*** در سلول‌های $CD4^+$ T، مهم‌ترین گیرنده مرگ Fas (CD95) نام دارد که لیگاند آن FasL است. Fas عضوی از خانواده گیرنده TNF بوده و FasL هومولوگ TNF می‌باشد. پس از آن که سلول‌های T به‌صورت پیوسته فعال شدند، FasL در سطح آن‌ها بروز یافته و به Fas موجود در سطح سلول‌های مجاور متصل می‌شود که در نتیجه مرگ آپوپتوزی سلول را به‌دنبال دارد. مشابه این مسیر آپوپتوزی ممکن است در حذف لنفوسیت‌های B خودواکنش‌گر رخ دهد (در ادامه توضیح داده خواهد شد). موش‌های حاصل

جهش‌های هوموزیگوت در ژن‌های رمزکننده Fas یا FasL، عوارض بارز ناشی از نقص آپوپتوز را نشان می‌دهند. این موش‌ها بیماری خودایمن سیستمیک با چندین اتوآنتی‌بادی و نفریت، مشابه با لوپوس اریتماتوز انسانی نشان می‌دهند (بازگشت به فصل ۱۹). نوعی نژاد موشی به نام lpr (برای لنفوپرولیفراسیون) سطح کمی از پروتئین Fas را تولید میکند و نژاد دیگری به نام gld (برای بیماری لنفوپرولیفرتیو منتشر) دارای نوعی جهش نقطه‌ای در FasLاست که در مسیر پیام‌رسانی آن اختلال ایجاد می‌کند. عقیده بر این است که دلیل خودایمنی ممکن است ناشی از حذف محیطی ناقص و تجمع سلول‌های B و T کمکی خودواکنشگر باشد. کودکان با بیماری مشابه به لحاظ فنوتایپی نیز شناسایی شده‌اند که دارای جهش‌هایی در ژن رمزدهنده Fas و یا ژن‌های دخیل در مرگ با میانجی‌گری Fas و در مسیر مرگ سلولی القاشده در اثر فعال‌شدن ناقص هستند. این بیماری سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمن (ALPS) نامیده می‌شود.

تحمل محیطی در لنفوسیت‌های $CD8^+$ T

بخش زیادی از دانش ما در مورد تحمل محیطی سلول‌های T محدود به سلول‌های $CD4^+$ T است. در حالی که سازوکارهای تحمل در سلول‌های $CD8^+$ T بالغ کم‌تر شناخته شده‌اند. این احتمال وجود دارد که اگر سلول‌های T $CD8^+$ پپتیدهای همراه با MHC نوع I را بدون کمک محرک‌ها یا ایمنی ذاتی و یا کمک سلول T شناسایی کنند، دچار آنرژی شوند. در این شرایط بدون پیام دوم برخورد می‌کنند و سازوکار آنرژی به اجبار شبیه همان چیزی است که برای سلول‌های $CD4^+$ T اتفاق می‌افتد.

گیرنده‌های مهاری مانند PD-1، فعال‌شدن سلول‌های $CD8^+$ T را سرکوب کرده و ممکن است در پایان دادن به پاسخ‌های آن‌ها با پدیده‌ای به نام خستگی، دخالت کنند (بازگشت به فصل ۱۱). سلول‌های T تنظیمی $CD25^+$ می‌توانند به‌طور مستقیم فعال‌شدن سلول‌های $CD8^+$ T را مهار کرده یا سلول‌های کمکی $CD4^+$ را که برای پاسخ‌های کامل سلول $CD8^+$ T مورد نیاز می‌باشند را سرکوب کنند. سلول‌های $CD8^+$ T که با غلظت‌های بالای آنتی‌ژن‌های خودی روبه‌رو می‌شوند نیز ممکن است دچار مرگ سلولی آپوپتوزی شوند.

عواملی که تحمل‌زا بودن آنتی‌ژن‌های خودی را مشخص می‌کنند

پژوهش در مدل‌های تجربی متنوعی نشان داده‌اند که ویژگی‌های زیادی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی تعیین می‌کنند که آیا این آنتی‌ژن‌ها سبب فعال‌سازی سلول T می‌شوند یا القای تحمل در آن (جدول ۱-۱۵). آنتی‌ژن‌های خودی دارای چندین ویژگی هستند که آن‌ها را تحمل‌زا می‌کند. این آنتی‌ژن‌ها در اعضای لنفوئید زایا که با لنفوسیت‌های نابالغ شناسایی می‌شوند، عرضه می‌گردند. در بافت‌های محیطی، آنتی‌ژن‌های خودی به مدت‌های طولانی و بدون التهاب یا ایمنی ذاتی، گیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های اختصاصی را تحریک می‌کنند.

ماهیت سلول دندریتیک که آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های T عرضه می‌کنند، یک شاخص مهم در تعیین پاسخ‌های بعدی به آن آنتی‌ژن می‌باشد.

سلول‌های دندریتیک که در اعضای لنفوئید و بافت‌های غیرلنفوئید جای گرفته‌اند ممکن است آنتی‌ژن‌های خودی را به لنفوسیت‌های T عرضه کرده و تحمل به خود را حفظ می‌کنند. سلول‌های دندریتیک بافتی به‌طور معمول در یک حالت استراحت (نابالغ) هستند و یا کمک محرک‌های اندک یا هیچ بروز می‌دهند. چنین APC هایی ممکن است به‌طور پیوسته آنتی‌ژن‌های خودی را بدون فراهم آوردن پیام‌های فعال‌کننده، عرضه کنند و اگر سلول‌های T این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی کنند یا آنرژیک (بی‌پاسخ) می‌شوند یا به‌جای لنفوسیت‌های اجرایی یا خاطره به لنفوسیت‌های T تنظیمی تبدیل می‌شوند. در مقابل سلول‌های دندریتیک که با میکروب‌ها فعال می‌شوند، اصلی‌ترین APC ها برای آغاز پاسخ‌های سلول T می‌باشند (بازگشت به فصل ۶). هم‌چنان‌که در ادامه گفته می‌شود، عفونت‌های موضعی و التهابی ممکن است سلول‌های دندریتیک بیش‌تر در بافت‌ها را فعال کرده و منجر به افزایش بروز کمک محرک‌ها شوند که در نهایت موجب شکست تحمل و واکنش‌های خودایمن در برابر آنتی‌ژن‌های بافتی خودی شوند. ویژگی‌های سلول‌های دندریتیک که آن‌ها را تحمل‌زا می‌کند

جدول ۱-۱۵ عوامل تعیین‌کننده ایمنی‌زا بودن آنتی‌ژن‌های پروتئینی

عامل	ویژگی‌های مناسب برای تحریک پاسخ‌های ایمنی	ویژگی‌های مناسب برای تحمل
پایداری	کوتاه‌مدت (با پاسخ ایمنی حذف می‌شود)	بلندمدت
راه ورود و محل استقرار	زیرجلدی، درون جلدی، فقدان حضور در اعضای زایا	وریدی، مخاطی، حضور در اعضای زایا
حضور همیارها	آنتی‌ژن همراه با همیار، سلول‌های T کمکی تحریک می‌کند	آنتی‌ژن بدون همیار: غیرایمنی‌زا است و ایجاد تحمل می‌کند
ویژگی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن	میزان زیاد کمک محرک‌ها	میزان کم کمک‌محرک‌ها و سایتوکاین‌ها

تعریف نشده‌اند اما گمان می‌رود شامل کاهش بروز کمک محرک‌ها باشد. علاقه بسیاری در دستکاری سلول‌های دندریتیک به‌عنوان یک راه برای افزایش یا مهار پاسخ‌های ایمنی با مقاصد درمانی به‌وجود آمده است.

فهم ما از سازوکارهایی که پیام‌های دریافت شده از سلول‌های T را به هنگام شناسایی آنتی‌ژن با سرنوشت آن سلول T را به گره می‌زنند، ناکامل مانده است. این مفاهیم به‌طور گسترده‌ای بر پایه روش‌های تجربی به‌دست آمده‌اند که در آن‌هاآنتی‌ژن‌ها به موش‌ها تزریق شده‌اند یا این‌که به‌صورت تراریخته در موش‌ها تولید شده و بروز می‌یابند. یکی از چالش‌های پیش رو در این زمینه، تعیین سازوکارهایی است که به کمک آن‌ها آنتی‌ژن‌های خودی گوناگونی که به‌طور طبیعی بروز می‌یابند، به‌ویژه در انسان، تحمل را القا می‌کنند.

تحمل در لنفوسیت B

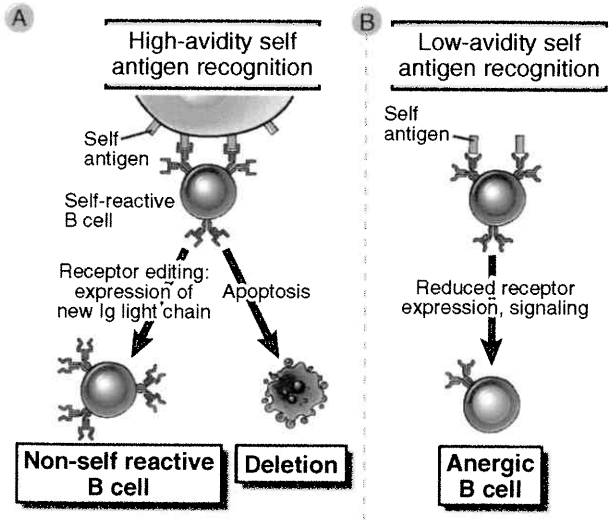
تحمل در لنفوسیت B برای حفظ بی‌پاسخی به آنتی‌ژن‌های خودی غیروابسته به تیموس مانند پلی‌ساکاریدها و لیپیدها ضروری است. تحمل سلول B هم‌چنین نقش مهمی در جلوگیری از پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی ایفا می‌کند. مطالعات تجربی نشان داده‌اند که چندین سازوکار هنگام برخورد سلول B با آنتی‌ژن‌های خودی در جلوگیری از بلوغ و فعال‌شدن سلول B شناخته شده‌اند.

تحمل مرکزی در سلول B

لنفوسیت‌های B نابالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را در مغز استخوان با میل پیوندی زیاد شناسایی می‌کنند یا اختصاصیت خود را تغییر می‌دهند، یا این‌که حذف می‌شوند. سازوکارهای تحمل سلول B در مدل‌های تجربی به‌خوبی توضیح داده شده‌اند (شکل ۹-۱۵).

- ***ویرایش گیرنده***[1]. اگر سلول‌های B نابالغ آنتی‌ژن‌های خودی را که در غلظت‌های زیاد در مغز استخوان حضور دارند و به‌ویژه آنتی‌ژن‌هایی که به شکل حذف چندظرفیتی هستند (به‌طور مثال، در سطح سلول) شناسایی کنند. بسیاری از گیرنده‌های آنتی‌ژنی در سطح سلول B با یکدیگر اتصال متقاطع برقرار کرده و بنابراین پیام‌های قوی به سلول‌ها منتقل می‌شود. هم‌چنان‌که در فصل ۸ بحث شد، نتیجه چنین پیام‌رسانی آن است که سلول‌های B ژن‌های RAG1 و RAG2 را دوباره فعال کرده و شروع به بازآرایی جید VJ در زنجیره سبک کاپا (κ) ایمونوگلوبولین می‌کنند. یک قطعه V_κ در فرادست واحد $V_\kappa J_\kappa$ بازآرایی شده قبلی، به پایین‌دست J_κ حذف می‌شود. در نتیجه، اگر زونه $V_\kappa J_\kappa$ بازآرایی شده قبلی در سلول B خودواکنش‌گر نابالغ حذف شده و یک زنجیره سبک جدید ایمونوگلوبولین بارز می‌شود که گیرنده سلول B با اختصاصیت جدید ایجاد می‌کند. این پدیده ویرایش گیرنده نام دارد (بازگشت به فصل ۸) و سازوکار مهمی برای حذف سلول B بالغ خودواکنش‌گر از گنجینه سلول‌های B بالغ می‌باشد. اگر بازآرایی زنجیره سبک جانشین کارآمد و مولد نباشد، بازآرایی در جایگاه ژنی

1. Receptor editting



شکل ۹-۱۵. تحمل مرکزی در سلول‌های B. سلول‌های B نابالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی زیاد در مغز استخوان شناسایی می‌کنند (مانند آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی در سطح سلول‌ها) یا دچار آپوپتوز می‌شوند و یا این‌که اختصاصی بودن گیرنده‌های آنتی‌ژنی‌شان را تغییر می‌دهند (ویرایش گیرنده) شناسایی ضعیف آنتی‌ژن‌های خودی در مغز استخوان شاید منجر به آنرژی (بی‌پاسخی‌شدن کاربردی) سلول‌های B شود.

کاپا (κ) در کروموزوم دیگر پیش می‌رود و در صورتی که این بازآرایی نیز مولد نباشد، بازآرایی در جایگاه ژنی زنجیره لامبدا (λ) به‌طور فراوان دچار ویرایش گیرنده می‌شود.

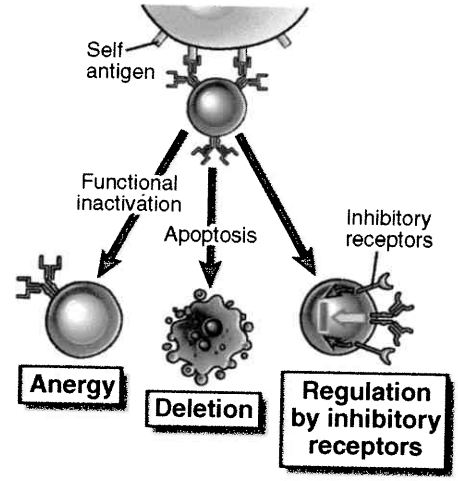
- ***حذف.*** اگر ویرایش گیرنده با شکست روبه‌رو شود سلول‌های B نابالغ ممکن است با آپوپتوز دچار مرگ شوند. سازوکارهای حذف به‌خوبی شناسایی نشده‌اند.
- ***آنرژی یا بی‌پاسخی.*** اگر سلول‌های B در حال تکامل آنتی‌ژن‌های خودی را به‌صورت ضعیف شناسایی کند (به‌طور مثال، وقتی که آنتی‌ژن محلول است و اتصال متقاطع بین گیرنده‌ها اتفاق نمی‌افتد، یا وقتی گیرنده‌های سلول B آنتی‌ژن را با میل پیوندی کم شناسایی می‌کنند)، سلول‌ها از لحاظ کارکردی بی‌پاسخ (آنرژیک) می‌شود و از مغز استخوان با همین حالت بی‌پاسخی، خارج می‌شوند. آنرژی در نتیجه فروتنظیمی بروز گیرنده آنتی‌ژن و هم‌چنین توقف در مسیر پیام‌رسانی گیرنده آنتی‌ژن رخ می‌دهد.

تحمل محیطی در سلول B

لنفوسیت‌های B بالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را در بافت‌های محیطی در غیاب سلول‌های T کمکی اختصاصی شناسایی می‌کنند، ممکن است از لحاظ کارکردی بی‌پاسخ شده یا با آپوپتوز دچار مرگ شوند

(شکل ۱۰-۱۵). اگر سلول‌های T کمکی حذف شده یا دچار آنرژی شوند یا در صورتی که آنتی‌ژن‌های خودی، غیرپروتئینی باشند، ممکن است پیام‌های ناشی از سلول‌های T کمکی از بین بروند. از آن‌جایی که آنتی‌ژن‌های خودی به‌طور معمول پاسخ‌های ایمنی ذاتی را بر نمی‌انگیزند، سلول‌های B نیز از راه گیرنده‌های کمپلمان یا گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو، فعال نخواهند شد. بنابراین، همان‌طور که در سلول T شناسایی آنتی‌ژن بدون تحریک اضافی موجب تحمل می‌شود، این پدیده در سلول B هم رخ می‌دهد. هم‌چنین سازوکارهای تحمل محیطی، کلون‌های سلول B خودواکنش‌گر را که در نتیجه موتاسیون سوماتیک در مراکز زایا تولید شده‌اند، حذف می‌کنند.

- ***آنرژی و حذف.*** بعضی از سلول‌های B خودواکنش‌گر که به‌صورت پی‌درپی با آنتی‌ژن‌های خودی تحریک شده‌اند با فعال‌شدن بیش‌تر بی‌پاسخ می‌شوند. این سلول‌ها به سطح زیادی از عامل رشد BAFF/BLys برای بقای خود نیازمندند (بازگشت به فصل ۱۲) و نمی‌توانند به‌طور کامل و کارآمدی نیازمند هستند، رقابت کنند. در نتیجه، این سلول‌های B در مواجهه با آنتی‌ژن‌های خودی دوره زندگی کوتاهی دارند و سریع‌تر از سلول‌هایی که آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی نمی‌کنند، حذف می‌شوند. سلول‌های B که با میل پیوندی زیاد به آنتی‌ژن‌های خودی در بافت‌های



شکل ۱۰-۱۵. تحمل محیطی در سلول‌های B. سلول‌های B که با آنتی‌ژن‌های خودی در بافت‌های محیطی برخورد می‌کنند دچار آنرژی و یا مرگ آپوپتوزی می‌شوند. در چنین شرایطی، شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی شاید سبب شود که گیرنده‌های مهاری از فعال‌شدن سلول B جلوگیری کنند.

محیطی متصل می‌شوند. هم‌چنین شاید ممکن است از مسیر میتوکندریایی دچار مرگ آپوپتوزی شوند.

میزان زیادی از جهش‌های سوماتیک ژن‌های ایمونوگلوبولین که در مراکز زایا رخ می‌دهد همراه با خطر تولید سلول‌های B خودواکنش‌گر می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۲). این سلول‌های B ممکن است فعالانه و در نتیجه برهم‌کنش با FasL در سطح سلول‌های T کمکی با Fas در سطح سلول‌های B فعال، حذف شوند. همین برهم‌کنش بیش‌تر به‌عنوان نوعی سازوکار برای مرگ سلول‌های T خودواکنش‌گر توضیح داده شد. شکست در مسیر تحمل محیطی سلول B می‌تواند منجر به خودایمنی شود که به‌علت جهش‌هایی در ژن‌های ***Fas*** و ***FasL*** در موش و در بیماران مبتلا به سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمن (ALPS) که پیش‌تر توضیح داده شد، می‌باشد.

- ***پیام‌رسانی با گیرنده‌های مهاری.*** سلول‌های B که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی کم شناسایی می‌کنند، ممکن است به‌علت به‌کارگیری گیرنده‌های مهاری گوناگون، از پاسخ آن‌ها جلوگیری می‌شود. کارکرد این گیرنده‌های مهاری فراهم کردن آستانه‌ای برای فعال‌شدن سلول B می‌باشد که اجازه پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه را با کمک سلول‌های T کمکی می‌دهد اما چنین اجازه‌ای را در برخورد با آنتی‌ژن‌های خودی نمی‌دهد. این سازوکار تحمل محیطی با مطالعاتی که نشان دادند موش‌های دارای نقص در تیروزین فسفاتاز SHP-1 (تیروزین کیناز Lyn) و گیرنده مهار CD22 دچار خودایمنی می‌شوند، کشف شد. موتیف‌های مهاری ITIM در دم سیتوپلاسمی CD22 با Lyn فسفوریله می‌شوند و سپس این گیرنده مهاری، SHP-1 را فراخوانده و بنابراین باعث کاهش پیام‌رسانی گیرنده سلول B خواهد شد. با این وجود، این‌که چه موقع گیرنده‌های مهاری مانند CD22 به‌کار گرفته شده و چه لیگاندهایی آن‌ها را شناسایی می‌کنند، هنوز شناخته نشده است.

پیرامون سازوکارهای تحمل در لنفوسیت‌های B و T، آموخته‌های زیادی به‌دست آمده است که بیش‌تر آن‌ها با استفاده از مدل‌های حیوانی مانند موش‌های اصلاح شده از لحاظ ژنتیکی حاصل شده است. این اطلاعات در درک سازوکارهای تحمل بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی مختلف در افراد طبیعی و پاسخ به این سؤال که چرا تحمل با شکست روبه‌رو می‌شود و موجب افزایش بیماری‌های خودایمنی می‌شود، حوزه پژوهشی فعالی را به خود اختصاص داده است.

تحمل القاشده با آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه

ممکن است آنتی‌ژن‌های لیگاند به شیوه‌هایی تجویز شوند که به‌طور ترجیحی، به‌جای پاسخ‌های ایمنی، موجب القای تحمل شوند. دانستن این مطلب که تحمل چه‌طور با استفاده از آنتی‌ژن القا می‌شود، نکته کلیدی در توسعه تحمل اختصاصی آنتی‌ژن نوعی استراتژی درمانی برای بیماری‌های ایمونولوژیک می‌باشد. در کل، آنتی‌ژن‌هایی که به‌صورت زیرپوستی یا درون پوستی همراه با همیارها تجویز می‌شوند سبب ایجاد پاسخ ایمنی

می‌شوند، در حالی که مقادیر زیاد آنتی‌ژن‌ها بدون همیار تمایل به القای تحمل دارند. دلیل احتمالی این پدیده این است که همیارها پاسخ‌های ایمنی ذاتی و بروز کمک محرک‌ها را در APC ها القا می‌کنند و در غیاب این پیام‌های دوم، سلول‌های T که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند دچار آنرژی یا مرگ شده و یا این‌که به سلول‌های تنظیمی تمایز می‌یابند. بسیاری از ویژگی‌های دیگر آنتی‌ژن‌ها و این‌که چه‌طور استفاده شوند نیز ممکن است بر تعادل بین پاسخ ایمنی یا تحمل تأثیرگذار باشند (بازگشت به جدول ۱-۱۵).

تجویز خوراکی آنتی‌ژن پروتئینی اغلب منجر به مهار پاسخ‌های ایمنی سلول و هومورال سیستمیک که همان آنتی‌ژن می‌شود. این پدیده تحمل خوراکی نام دارد که در فصل چهاردهم بحث می‌شد.

سازوکارهای خودایمنی

احتمال این‌که سیستم ایمنی افراد شروع به واکنش بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی و ایجاد آسیب بافتی کند، از زمان کشف اختصاصی بودن سیستم ایمنی در مقابل آنتی‌ژن‌های بیگانه مطرح بود. در اوایل دهه ۱۹۰۰، پاول ارلیش واژه به نسبت ملودرام (نمایشی همراه با موسیقی و آواز که پایانی خوش دارد، مترجم) مسمومسازی ترسناک را برای واکنش‌های ایمنی مضر (یا سمی) بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی رقم زد. خودایمنی یکی از علل مهم بیماری در انسان است و برآورد می‌شود در آمریکا ۵-۲ درصد جمعیت را درگیر می‌کند. واژه خودایمنی به آن دسته از بیماری‌هایی گفته می‌شود که بافت‌ها را تخریب می‌کنند، حتی اگر تعیین چنین نقشی برای سیستم ایمنی در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی ایجادکننده این اختلالات سخت یا ناممکن باشد. از آن‌جایی که التهاب جز غالب این اختلالات است، گاهی در گروه بیماری التهابی با میانجی‌گری ایمنی دسته‌بندی می‌شوند، که نشان می‌دهد علت آسیب شناختی خاصی ضد آنتی‌ژن‌های خودی وجود ندارد (بازگشت به فصل ۱۹).

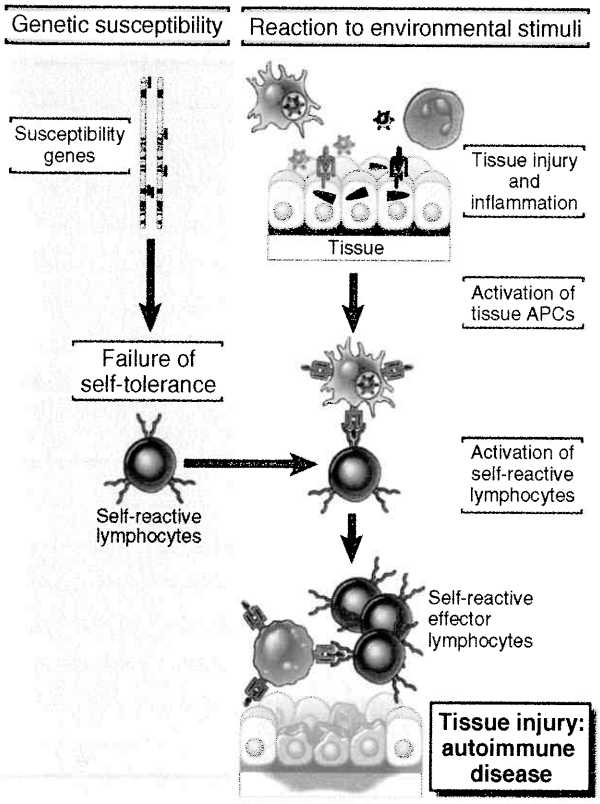
پرسش‌های اساسی در مورد خودایمنی چگونگی از دست رفتن تحمل به خود و یا فعال‌شدن لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر را مطرح می‌کنند. پاسخ دادن به این پرسش‌ها نیازمند درک علت و بیماری‌زایی بیماری‌های خودایمنی است که امروزه چالش اصلی در ایمنی‌شناسی می‌باشد. فهم ما از خودایمنی در طی دو دهه گذشته پیشرفت زیادی نموده است که به‌طور عمده به‌علت توسعه مدل‌های حیوانی به منظور آگاهی یافتن از این بیماری‌ها، شناسایی ژن‌هایی که ممکن است فرد را مستعد خودایمنی کنند، و روش‌های پیشرفته برای آنالیز پاسخ‌های ایمنی در انسان‌ها، می‌باشد. چندین مفهوم عمومی مهم از پژوهش‌ها خودایمنی به‌دست آمده است.

عواملی که در پیشبرد خودایمنی شرکت می‌کنند عبارتند از حساسیت ژنتیکی و محرک‌های محیطی مانند عفونت‌ها و آسیب بافتی موضعی. ژن‌هایی که موجب حساسیت افراد به بیماری‌ها می‌شوند، ممکن است سازوکارهای تحمل به خود را بر هم زنند و عفونت یا نکروز در بافت‌ها موجب تقویت ورود لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر و فعال‌شدن این سلول‌ها می‌شود که نتیجه آن آسیب بافتی می‌باشد (شکل ۱۱-۱۵). هم‌چنین عفونت‌ها و آسیب بافتی ممکن است راهی را که با آن، آنتی‌ژن‌های خودی به سیستم ایمنی عرضه می‌شوند، تغییر دهند که منجر به شکست در تحمل به خود و فعال‌شدن لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر می‌شود. نقش‌های این عوامل در پیشبرد خودایمنی، در ادامه بحث می‌شود. دیگر عوامل مانند تغییرات در میکروبیوم میزبان و تغییرات ژنتیکی در سلول‌های ایمنی ممکن است نقش‌های مهمی در بیماری‌زایی داشته باشند اما پژوهش درباره این موضوعات هنوز در ابتدای راه خود هستند.

ویژگی‌های کلی اختلالات خودایمن

بیماری‌های خودایمن چندین ویژگی دارند که با سازوکارهای تعریف شده نهفته در پس آن‌ها، در ارتباط می‌باشد.

- ***بیماری‌های خودایمن براساس توزیع آنتی‌ژن‌های خودی که شناسایی می‌شوند، ممکن است سیستمیک یا مختص عضو باشند.*** برای مثال نوکلئوپروتئین‌های خودی و آنتی‌بادی‌های اختصاصی که به‌طور معمول دربیماری‌های سیستمیک، مانند لوپوس اریتروماتوز سیستمیک (SLE) ساخته می‌شوند. در مقابل، اتوآنتی‌بادی یا پاسخ‌های سلول T بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی که دارای



شکل ۱۱-۱۵. سازوکارهای پیشنهادی خودایمنی. در این مدل پیشنهادی بیماری خودایمنی با میانجی‌گری سلول‌های T مختص عضو ایجاد می‌شود، جایگاه‌های ژنتیکی مختلفی با تأثیر بر تحمل، مسئول استعداد ابتلا به خودایمنی باشند. عوامل محیطی مانند عفونت‌ها و تحریک‌های التهابی دیگر، نفوذ لنفوسیت‌ها به بافت و فعال‌شدن سلول‌های T خودواکنش‌گر را به دنبال تخریب بافتی القا می‌کنند.

توزیع بافتی محدود هستند، منجر به بیماری‌های مختص عضو مانند میاستنی گراویس، دیابت نوع I و مالتیپل اسکلرزیس (MS) می‌شوند.

- ***سازوکارهای اجرایی مختلفی مسئول آسیب بافت در بیماری‌های خودایمن مختلف می‌باشند.*** این سازوکارها شامل مجموعه‌های ایمنی، اتوآنتی‌بادی‌های در گردش و لنفوسیت‌های T خودواکنش‌گر هستند که در فصل نوزدهم بحث می‌شوند. ویژگی‌های کلینیکی و آسیب‌شناختی این بیماری‌ها به‌طور معمول با توجه به ماهیت غالب پاسخ ایمنی بیمار تعیین می‌شود.
- ***بیماری‌های خودایمنی تمایل به مزمن شدن پیشرفت و دائمی نمودن خود (self-perpetuating) دارند.*** دلیل این ویژگی‌ها، آن است که آنتی‌ژن‌های خودی که این واکنش‌ها را به راه می‌اندازند پایدار هستند و هرگاه پاسخ ایمنی آغاز می‌شود، تعداد زیادی را سازوکارهای تقویت‌کننده نیز فعال شده که پاسخ‌ها را دائمی می‌کنند. افزون بر این، وقتی پاسخ ایمنی که بر ضد آنتی‌ژن خودی به راه افتاده و سبب تخریب بافتی شده است، به خودی خود منجر به آزادشدن و تغییراتی در آنتی‌ژن‌های خودی و فعال‌شدن لنفوسیت‌های اختصاصی آن‌ها می‌شوند و بیماری را بدتر می‌کنند. این پدیده انتشار اپی‌توپ[1] نام دارد و ممکن است این‌که چرا وقتی یک بیماری خودایمن ایجاد می‌شود طولانی‌تر شده و تداوم می‌یابد را توضیح دهد.

ناهنجاری‌های ایمونولوژیک که منجر به خودایمنی می‌شوند

سه خطای اصلی در سیستم ایمنی وجود دارد که خودایمنی از ترکیب بعضی از این عوامل به‌وجود می‌آید.

1. Epitope spreading

- ***تحمل یا تنظیم ناقص. شکست در سازوکارهای تحمل به خود در سلول‌های T و B، منجر به عدم تعادل بین فعال‌شدن لنفوسیت‌ها و کنترل آن‌ها می‌شود که دلیل نهفته در بین تمام بیماری‌های خودایمن می‌باشد.*** در تمام افراد پتانسیلی برای خودایمنی وجود دارد زیرا بعضی از کلون‌های لنفوسیت‌های در حال تکامل ممکن است با اختصاصیت‌های تصادفی بر ضدآنتی‌ژن‌های خودی به وجود آیند که بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی، به آسانی در دسترس لنفوسیت‌ها قرار دارند. هم‌چنان‌که پیش‌تر گفته شد، تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی به‌طور طبیعی با فرآیندهای گزینش حفظ می‌شوند که در آن از بلوغ بعضی از لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن‌های خودی با سازوکارهای مانند غیرفعال‌شدن یا حذف این لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر، جلوگیری شده و مانع بلوغ آن‌ها می‌شوند. ممکن است از دست دادن تحمل به خود نتیجه همان لنفوسیت‌های خودواکنش‌های باشد که در طی بلوغ یا پس از بلوغشان، حذف یا غیرفعال نشده‌اند یا اینکه APC ها فعال شده باشند و بنابراین آنتی‌ژن‌های خودی را به سیستم ایمنی در یک حالت ایمونوژن عرضه کنند. مدل‌های تجربی و پژوهش‌های محدود در انسان‌ها نشان داده‌اند که هر کدام از سازوکارهای زیر ممکن است در شکست تحمل به خود، همکاری داشته باشند:
  - نقص در حذف (گزینش منفی) سلول‌های T یا B یا ویرایش گیرنده در سلول‌های B در طی بلوغ این سلول‌ها در اعضای لنفوئید زایا.
  - نقص در تعداد و کارکرد لنفوسیت‌های T تنظیمی
  - آپوپتوز ناقص در لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر بالغ
  - کارکرد نامناسب گیرنده‌های مهاری
- ***عرضه غیرعادی آنتی‌ژن‌های خودی.*** این ناهنجاری‌ها ممکن است شامل افزایش بروز و پایداری آنتی‌ژن‌های خودی باشد که به‌طور طبیعی پاکسازی می‌شوند یا تغییرات فضایی در ساختمان این آنتی‌ژن‌ها باشد که ناشی از تغییرات آنزیمی یا استرس سلولی و یا آسیب باشد. اگر این تغییرات به عرضه اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی که در حالت عادی وجود ندارند، منجر شود؛ ممکن است سیستم ایمنی به این اپی‌توپ‌ها تحمل نشان ندهد و بنابراین به این پاسخ‌های ضد خودی، اجازه پیشرفت دهد.
- ***التهاب یا یک پاسخ ایمنی ذاتی ابتدایی.*** هم‌چنان‌که در فصل‌های پیشین بحث نموده‌ایم، پاسخ ایمنی ذاتی یک محرک نیرومند برای فعال‌شدن بعدی لنفوسیت‌ها و ایجاد پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌باشد. عفونت‌ها یا آسیب سلولی، ممکن است واکنش‌های ایمنی ذاتی موضعی را همراه با التهاب، برانگیزند. این شرایط ممکن است با پیشبرد بیماری‌های خودایمنی و با فعال کردن APC ها همراه باشند که بر سازوکارهای تنظیمی چیره شده و موجب فعال‌شدن بیش از حد سلول T می‌گردند.

به‌تازگی به دو دلیل عمده، توجه بیش‌تری بر نقش سلول‌های T در خودایمنی متمرکز شده است. نخست، سلول‌های T کمکی تنظیم‌کننده‌های کلیدی تمام پاسخ‌های ایمنی به پروتئین‌ها می‌باشند و بیش‌تر آنتی‌ژن‌های خودی درگیر در بیماری‌های خودایمن، پروتئینی می‌باشد. دوم چندین بیماری خودایمن از لحاظ ژنتیکی با MHC (مجموعه HLA در انسان) در ارتباط می‌باشند و کار مولکول‌های MHC، عرضه پپتیدهای آنتی‌ژنی به سلول‌های T می‌باشد. شکست لنفوسیت‌های T در تحمل به خود ممکن است موجب بیماری‌های خودایمن گردد که در آن به‌علت واکنش‌های ایمنی سلولی، بافت دچار آسیب می‌شود. ناهنجاری‌های سلول T کمکی نیز ممکن است منجر به تولید آنتی‌بادی‌ها و خودی شده، زیرا سلول‌های T کمکی برای ساختن آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بالا بر ضد آنتی‌ژن‌های پروتئینی، ضروری می‌باشند. در بخش بعدی اصول کلی بیماری‌زایی در بیماری‌های خودایمن را شرح می‌دهیم و بر ژن‌های مستعدکننده، عفونت‌ها و دیگر عواملی که با پیشبرد خودایمنی همراه می‌باشند، تأکید می‌کنیم. در فصل ۱۹ به بیماری‌زایی و ویژگی‌های بعضی از بیماری‌های خودایمن معروف اشاره خواهیم کرد.

اساس ژنتیکی خودایمنی

از نخستین مطالعات صورت گرفته در زمینه بیماری‌های خودایمن به کمک بیماران و مدل‌های تجربی، این موضوع مورد توجه بوده است که این بیماری‌ها، یک ارتباط قوی با

اجزا ژنتیکی دارند. به‌عنوان مثال دیابت نوع یک در ۵۰-۳۵٪ دوقلوهای تک تخمی و ۶-۵٪ دوقلوهای دوتخمی هم‌زمان بروز پیدا کرده است. در مورد دیگر بیماری‌های خودایمنی نیز چنین شواهدی موجود است. آنالیزهای پیوستگی در خانواده‌ها، مطالعات ارتباط گسترده ژنوم (GWAS) و تلاش‌هایی که در جهت تعیین توالی با مقیاس بزرگ صورت گرفته‌اند، در حال آشکار ساختن اطلاعات جدیدی پیرامون ژن‌ها می‌باشند که ممکن است آن‌ها نقش‌هایی اتفاقی در گسترش خودایمنی و اختلالات التهابی مزمن بازی کنند. از میان این مطالعات، چندین ویژگی کلی استعداد ژنتیکی روشن شده است.

بیش‌تر بیماری‌های خودایمنی مجموعه‌ای چند ژنی (پلی‌ژنیک) هستند که در آن افراد مبتلا چندین پلی‌مورفیسم ژنتیکی را به ارث می‌برند که در استعداد ابتلا به بیماری نقش داشته و این ژن‌ها همراه با عوامل محیطی باعث ایجاد بیماری‌ها می‌شوند.

برخی از این پلی‌مورفیسم‌ها با چندین بیماری خودایمن در ارتباط می‌باشند که پیشنهاد می‌کنند، ژن‌ها سبب تأثیر بر سازوکارهای کلی تنظیم ایمنی و تحمل به خود می‌باشند. دیگر جایگاه‌های ژنی نیز شاید با بیماری خاصی در ارتباط باشند، که پیشنهاد می‌کند، ممکن است آن‌ها بر آسیب عضو یا لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر خاص تأثیر داشته باشند. هر پلی‌مورفیسم سهم کوچکی در گسترش بیماری‌های خودایمنی خاص دارد و نیز با فراوانی کمتری نسبت به افراد بیمار، در افراد سالم یافت می‌شوند. گمان می‌رود که در بیماران دچار خودایمنی چندین پلی‌مورفیسم وجود دارد که همگی با هم به ارث رسیده و در گسترش بیماری کارآمدند. در فهم چگونگی فعل و انفعالی چندین ژن با یکدیگر و یا در همراهی با عوامل محیطی از چالش‌های کنونی در این زمینه است. شناخته‌شده‌ترین ژن‌های مرتبط با بیماری‌های خودایمن و نیز درک امروزه ما از این‌که چگونه ممکن است این ژن‌ها با از دست رفتن تحمل همکاری داشته باشند، در این قسمت مورد بحث قرار می‌گیرند.

همراهی آلل‌های MHC با خودایمنی

از میان همه ژن‌هایی که با خودایمنی ارتباط دارند، قوی‌ترین ارتباط مربوط به ژن‌های MHC می‌باشد. در حقیقت، در بسیاری از بیماری‌های خودایمن مانند دیابت نوع یک، حدود ۳۰-۲۰ ژن مرتبط با بیماری مشخص شده‌اند. در بیش‌تر این بیماری‌ها جایگاه HLA به‌تنهایی حدود نصف یا حتی بیش‌تر از نیمی از سهم استعداد ابتلا را از لحاظ ژنتیکی به خود اختصاص داده است. تعیین HLA (HLA typing) در گروه زیادی از بیماران خودایمنی با بیماری‌های مختلف نشان می‌دهد که فراوانی برخی آلل‌های HLA در بیماران بیش‌تر از فراوانی کلی جامعه است. از چنین پژوهش‌هایی می‌توان نسبت شانس (odd ratio) ابتلا را در گسترش بیماری برای بیمارانی که آلل‌های مختلف HLA را به ارث می‌برند حساب کرد (اغلب به‌عنوان خطر نسبی نام برده می‌شود) (جدول ۲-۱۵). قوی‌ترین ارتباطات این چنین بین اسپوندیلت آنکیلوزان که نوعی بیماری التهابی و خودایمنی مفاصل مهره‌ای است و آلل B27 از HLA نوع یک وجود دارد. افرادی که دارای HLA-B27 هستند، در مقایسه با افراد فاقد این آلل، بیش‌تر از ۱۰۰ برابر احتمال ابتلا به اسپوندیلیت را دارند. سازوکار این بیماران و یا اساس ارتباط آن با HLA-B27 شناخته شده نیست. امروزه به ارتباط آلل‌های HLA-DR و HLA-DQ کلاس دو با بیماری‌های خودایمنی توجه زیادی شده است. دلیل عمده آن است که مولکول‌های MHC کلاس II در گزینش و فعال کردن سلول‌های $CD4^+$ T و سلول‌های تنظیمی $CD4^+$ T که هر دو نوع پاسخ ایمنی هومورال و سلولی را در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی تنظیم می‌کنند، دخیل هستند.

چندین نوع از همراهی آلل‌های HLA با بیماری‌های خودایمنی مورد توجه‌اند.

- ارتباط HLA و بیماری می‌تواند با تعیین سرولوژیک جایگاه HLA تعیین شود اما احتمال دارد که ارتباط واقعی با آلل‌های دیگری غیر از HLA باشد که با آلل تعیین شده پیوستگی داشته و همراه آن به ارث می‌رسند. برای نمونه افرادی که یک آلل HLA-DR خاص دارند (به فرض، HLA-DR1) ممکن است شانس بیش‌تری برای به اثر بردن یک آلل HLA-DQ خاص داشته باشد (به فرض، DQ2). نسبت به شانس این‌که این آلل‌ها به‌طور جداگانه و تصادفی (برای نمونه در تعادل) در جمعیت به ارث برسند. چنین توارثی

جدول ۲-۱۵ آلل‌های HLA مرتبط با بیماری‌های خودایمن

بیماری	آلل HLA[1]	خطر نسبی
روماتوئید آرتریت	*DRB1* آلل[3] *1SE*	۴
(آنتی‌بادی مثبت)[2] Anti-CCP	*DRB2* آلل‌های *2SE*	۱۲
دیابت نوع ۱	*DRB1*0301-DQA1*0501 DQB1*0201* haplotype	۴
	*DRB1*0401-DQA1*0301 DQB1*0302* haplotype	۸
	*DRB1*0301/0401* heterozygotes	۳۵
مولتیپل اسکلروزیس	*DRB1*1501*	۳
لوپوس اریتماتوز سیستمیک	*DRB1*0301*	۲
	*DRB1*1501*	۱/۳
اسپوندیلیت انکیلوزان	*B*27* (به‌طور عمده *B*2705* و *B*2702*)	۲۰۰-۱۰۰
بیماری سلیاک	*DQA1*0501-DQB1*0201* haplotype	۷

۱. برآورد میزان خطر ابتلا به بیماری در افرادی که آلل‌های HLA خاصی را به ارث برده‌اند را نشان می‌دهد. داده‌ها از جمعیت اروپایی به‌دست آمده است.

۲. Anti-CCP Ab، آنتی‌بادی‌هایی که به‌طور مستقیم بر ضد پپتیدهای سیترولینه گردشی تولید می‌شوند. داده‌ها از بیمارانی که این آنتی‌بادی رادر سرم خود داشتند فراهم شده است.

۳. SE به اپی‌توپ‌های مشترک بر می‌گردد زیرا آلل‌های مستعدکننده با منطقه از پروتئین DRB1 مشابه‌اند (دکتر فرناندو، دانشکده Imperical، لندن).

نمونه‌ای از پیوستگی غیرمتعادل است. ممکن است یک بیماری یافت شود که پس از تعیین HLA، به نظر با DR1 در ارتباط باشد، اما در حقیقت این امکان نیز وجود دارد که یک ارتباط اتفاقی با DQ2 وجود داشته باشد که با هم به ارث می‌رسند. این نکته بر مفهوم هاپلوتایپ‌های گسترده HLA تأکید می‌کند که به مجموعه‌ای از ژن‌های پیوسته هر دو ژن‌های HLA کلاسیک دو ژن‌های غیر HLA اشاره می‌کند که تمایل دارند به‌صورت مجموعه‌ای واحد به ارث برسند.

- در بسیاری از بیماری‌های خودایمنی پلی‌مورفیسم‌های نوکلئوتیدی ژن مرتبط با بیماری اسید آمینه‌هایی را رمز می‌کنند که مربوط به شکاف اتصال پپتید در مولکول‌های MHC است. این مشاهده، شگفت‌آور نیست، زیرا قسمت‌های پلی‌مورفیک مولکول‌های MHC در درون و کناره شکاف قرار گرفته‌اند و ساختار شکاف، تعیین‌کننده کلیدی هر دو کارکرد مولکول‌های MHC، یعنی عرضه آنتی‌ژن و شناسایی با سلول T می‌باشد (بازگشت به فصل ۶).
- توالی‌های HLA مرتبط با بیماری در افراد سالم هم یافت می‌شوند. در حقیقت، اگر همه افراد دارای HLA خاص مرتبط با بیماری تحت نظر قرار بگیرند. بیش‌تر آن‌ها هرگز دچار بیماری نمی‌شوند. بنابراین، بروز یک HLA خاص به تنهایی نمی‌تواند علت بیماری خودایمنی باشد، اما با همراهی آن با چندین عامل دیگر ممکن است، با خودایمنی در ارتباط باشد.

سازوکارهایی که در پس ارتباط آلل‌های خاصی از HLA با بیماری‌های خودایمنی مختلف هستند، هنوز مشخص نشده‌اند. مولکول MHC مرتبط با هر بیماری ممکن است که پپتید خودی خاصی را عرضه کرده و سلول‌های T بیماری‌زا را فعال کند، چنین حالتی در برخی موارد اثبات شده است. وقتی که آللی خاص دارای نقش محافظت‌کننده باشد (یعنی ارتباط منفی با بیماری دارد)، این آلل می‌تواند گزینش منفی برخی سلول‌های T بیماری‌زای در حال تکامل را القا کند یا تکامل سلول‌های T تنظیمی را تقویت می‌کند.

پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های غیر HLA مرتبط با خودایمنی

آنالیزهای پیوستگی بیماری‌های خودایمن، تعداد اندکی از ژن‌های همراه با بیماری و نواحی کروموزومی بسیاری را مشخص نمود که در آن‌ها به ارتباط ژن‌ها مشکوک می‌باشیم اما ارتباط قطعی آن‌ها اثبات نشده است. تکنیک مطالعات ارتباط گسترده ژنوم (GWAS) به شناسایی

پلی‌مورفیسم‌های نوکلئوتیدی (واریانت‌ها) چندین ژن که مورد قبول همگان قرار گرفت، منجر شد که ارتباط آن با بیماری‌های خودایمن را نشان می‌داد و این امر با تلاش‌هایی که در تعیین توالی ژنوم صورت گرفته، توسعه بسیار زیادی یافته است (جدول ۳-۱۵). پیش از بحث پیرامون ژن‌هایی که تابه‌حال ارتباط واضح آن‌ها مورد تأیید قرار گرفته است، مهم است که بعضی از ویژگی‌های کلی این ژن‌ها را به‌طور خلاصه بیان کنیم.

- احتمال دارد چندین پلی‌مورفیسم ژنتیکی در ترکیب با هم به ارث رسیده، با عوامل محیطی برهم‌کنش داده و موجب القای ناهنجاری‌های ایمونولوژیک شوند که به خودایمنی منجر شود. اگرچه نمونه‌هایی از واریانت‌های نادر ژنی وجود دارند که ارتباط فرد با بعضی از بیماریهای خاص را بسیار بیش‌تر می‌کنند.
- بسیاری از پلی‌مورفیسم‌هایی که مرتط با بیماری‌های خودایمنی هستند. در ژن‌هایی به‌وجود می‌آیند که تکامل و تنظیم پاسخ‌های ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. اگرچه این نتیجه به نظر قابل پیش‌بینی می‌باشد اما استفاده از رویکردهایی که ژن‌های مرتبط با این بیماری‌ها را شناسایی می‌کنند، باید افزایش یابند.
- پلی‌مورفیسم‌های مختلفی ممکن است از پیشرفت بیماری یا افزایش شیوع آن جلوگیری کنند. روش‌های به‌کار رفته در GWAS هر دو نوع ارتباط را آشکار ساخته‌اند.
- پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با بیماری‌ها اغلب در نواحی غیررمزدهنده ژنی واقع شده‌اند، این امر پیشنهاد می‌کند که ممکن است بسیاری از پلی‌مورفیسم‌ها بروز پروتئین‌های رمزشده را تحت تأثیر بگذارند.

برخی از ژن‌های مرتبط با بیماری‌های خودایمنی انسان که با آنالیز پیوستگی، GWAS و تعیین توالی کل ژنوم، شناسایی شده‌اند، به‌طور مختصر توضیح داده می‌شوند.

- ***PTPN22***. یک واریانت پروتئین تیروزین فسفاتاز PTPN22 است که در آن آرژنین موقعیت ۶۲۰ با یک تریپتوفان جایگزین می‌شود. این ژن با بیماری‌های آرتریت روماتوئید، دیابت نوع I، التهاب تیروئید خودایمن و بیماری‌های خودایمنی دیگری مرتبط می‌باشد. واریانت مرتبط با بیماری سبب مجموعه‌ای از تغییرات پیام‌رسانی در چندین جمعیت سلول‌های ایمنی می‌گردد. این‌که چگونه این تغییرات به خودایمنی منجر می‌شوند، به‌طور دقیق شناخته نشده است.
- ***NOD2***. پلی‌مورفیسم در این ژن با بیماری کرون (نوعی بیماری التهابی روده) مرتبط هستند. NOD2 حس‌گر سیتوپلاسمی پپتیدوگلیکان دیواره باکتری است (بازگشت به فصل ۴) و در چندین نوع سلول مانند سلول‌های اپی‌تلیال روده بروز می‌یابد. به نظر می‌رسد که پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با بیماری سبب کاهش کارکرد NOD2 شده که نمی‌تواند دفاع کارآمدی بر ضد میکروب‌های روده‌ای داشته باشد. در نتیجه، این میکروب‌ها می‌توانند وارد اپی‌تلیوم روده شوند و واکنش التهابی مزمن در دیواره روده را راه‌اندازی کنند که نشانه مهم بیماری التهابی روده است (بازگشت به فصل ۱۴).
- ***انسولین***. پلی‌مورفیسم‌ها در ژن انسولی که تعداد متغیری از توالی‌های تکراری را رمز می‌کند با دیابت نوع I در ارتباط می‌باشند. این پلی‌مورفیسم‌ها ممکن است بروز انسولین را در تیموس تحت تأثیر قرار دهند. گمان می‌رود که اگر پروتئین انسولین به‌علت پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی به میزان کم در تیموس بروز کند ممکن است سلول‌های T در حال تکامل و اختصاصی برای انسولین گزینش منفی نشوند. این سلول‌ها در گنجینه ایمنی بالغ زنده مانده و توانایی حمله به جزایر β سازنده انسولین را به‌دست آورده و موجب دیابت می‌شوند.
- ***CD25***. پلی‌مورفیسم‌هایی که بروز یا کارکرد CD25، زنجیره α گیرنده IL-2 را تحت تأثیر قرار می‌دهد با مولتیپل اسکلروز (MS)، دیابت نوع I و دیگر بیماری‌های خودایمن در ارتباط می‌باشند. این تغییرات در CD25، ممکن است ایجاد یا کارکرد سلول‌های T تنظیمی را تحت تأثیر بگذارد. اگرچه هنوز مدرکی قطعی برای ارتباط اتفاقی بین ناهنجاری CD25، نقایص سلول T تنظیمی و بیماری‌های خودایمن در دست نیست.

جدول ۳-۱۵ ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی غیر HLA برگزیده با بیماری‌های خودایمن

ژن موردنظر	کارکرد	بیماری
ژن‌های مسئول در تنظیم ایمنی		
PTPN2	پروتئین تیروزن فسفاتاز، نقش در پیام‌رسانی گیرنده‌های سلول T و B	RA,T1D, IBD
CD2/CD58	کمک محرک‌های سلول T	MS,RA
IL-23R	جزئی از گیرنده IL-23 نقش در تولید و حفظ سلول‌های T_H17	IBD,PS, AS
IL-10	کاهش بیان کمک محرک‌ها مولکول‌های MHC، IL-12 در سلول‌های دندریتیک و مهار پاسخ‌های T_H1	IBD,SLE, T1D
CTLA4	گیرنده مهاری سلول‌های T، مولکول اجرایی سلول‌های T تنظیمی	T1D,RA
IL-2/IL-21	عامل رشد و تمایز سلول‌های T، IL-2 مهم در حفظ کارکرد سلول‌های Treg	IBD,CeD, RA,T1D, MS
IL-12B	زیرواحد P40 از IL-12 (سایتوکاین محرک T_H1) و IL-23 (سایتوکاین محرک T_H17)	IBD,PS
BLK	تیروزین کیناز لنفوسیت B، مهم در فعال‌شدن سلول B	SLE,RA
IL-2RA	زنجیره α گیرنده IL-2 (CD25)، مهم در فعال‌شدن سلول و حفظ سلول‌های T تنظیمی	MS,T1D
ژن‌های مسئول در پاسخ به میکروب‌ها		
NOD2	حس‌گر سیتوپلاسمی باکتری‌ها	IBD
ATG16	اتوفاژی (تخریب میکروب‌ها، حفظ یکپارچگی سلول اپی‌تلیال)	IBD
IRF5,IFIH1	پاسخ‌های اینترفرون نوع I به ویروس‌ها	SLE

AS: اسپوندیلیت انکیلوزان، CeD: بیماری سیلیاک، IBD: بیماری التهابی روده، MS: مولتیپل اسکلروزیس، PS: پسوریازیس، RA: آرتریت روماتوئید، SLE: لوپوس اریتماتوز سیستمیک، T1D: دیابت نوع ۱

- ***گیرنده IL-23 (IL-23R)***. بعضی پلی‌مورفیسم‌ها در ژن IL-23R با افزایش استعداد به بیماری التهابی روده و بیماری پوستی پسوریازیس دارد. در حالی که دیگر پلی‌مورفیسم‌ها در مقابل گسترش این بیماری‌ها، نقش محافظتی دارند. IL-23 یکی از سایتوکاین‌های درگیر در تکامل سلول‌های T_H17 می‌باشد که واکنش‌های التهابی را تحریک می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۰).
- ***ATG16L1***. یک پلی‌مورفیسم در این ژن که موجب کاهش کارکرد آن می‌شود، ترئونین را در موقعیت ۳۰۰ با یک آلانین جایگزین می‌کند که با بیماری التهابی روده در ارتباط می‌باشد. GTG16L1 یکی از اعضای خانواده پروتئین‌های درگیر در اتوفاژی است، یک پاسخ سلولی به عفونت، محرومیت از مواد غذایی و دیگر شکل‌های استرس، که در این فرآیند، سلول استرس دیده اندامک‌های درونی خود را برای تأمین پیش‌ماده برای تولید انرژی و متابولیسم می‌خورد یا یک سلول آلوده میکروب‌های درون سلولی را گرفته و آن‌ها را به هدفی برای لیزوزوم‌ها تبدیل می‌کند. اتوفاژی ممکن است نقش در حفظ یکپارچگی سلول‌های اپی‌تلیال روده یا تخریب میکروب‌هایی که به سیتوپلاسم راه یافته‌اند، داشته باشد. اما این‌که چه‌طور پلی مورفیسم‌های ATG16L1 مرتبط با بیماری التهابی روده است، مشخص نیست.

اگرچه تاکنون همراهی‌های ژنتیکی بسیاری با بیماری‌های خودایمن، گزارش شده‌اند اما چالش پیش رو آن است که این پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی را با بیماری‌زایی این بیماری‌ها، ارتباط دهیم. هم‌چنین امکان دارد که تغییرات اپی‌ژنتیک بیان ژن را تنظیم کرده و بنابراین در شروع بیماری همکاری داشته باشند؛ این امکان هنوز به اثبات نرسیده است.

ناهنجاری‌های تک ژنی (مندلی) وراثتی که سبب خودایمنی می‌شوند

پژوهش‌ها در مدل‌های موشی و بیماران نشان داده‌اند که چندین ژن به‌طور قوی بر حفظ تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی تأثیر دارند (جدول ۴-۱۵).

جدول ۴-۱۵ نمونه‌هایی از جهش‌های تک ژنی که منجر به بیماری خودایمنی می‌شوند

ژن	فنوتیپ موش جهش‌یافته با حذف ژن شده	سازوکار شکست تحمل	بیماری انسانی؟
AIRE	تخریب اعضای درون ریز با آنتی‌بادی‌ها و لنفوسیت‌ها	شکست تحمل مرکزی	سندرم پلی‌اندکرین خودایمن (APS)
C4	SLE	نقص در پاک‌سازی کمپلکس‌های ایمنی، ناتوانی در تحمل سلول B	SLE
CTLA-4	لنفوپرولیفراسیون، ارتشاح سلول‌های T به چند اندام به‌ویژه در قلب، ظرف ۴-۳ هفته کشنده می‌باشد.	شکست آنرژی به سلول‌های $CD4^+$ T، نقص در کارکرد سلول‌ها T تنظیمی	پلی مورفیسم‌های CTLA-4 با چندینبیماری خودایمن ارتباط دارند
Fas/FasL	آنتی DNA و دیگر اتوآنتی‌بادی‌ها، نفریت، کمپلکس ایمنی، آرتریت، لنفوپرولیفراسیون	نقص در حذف سلول‌های $CD4^+$ T آنرژیک خودواکنش‌گر، حذف کاهش یافته سلول‌های T بالغ	سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمن (ALPS)
FoxP3	ارتشاح لنفوسیتی به اعضای مختلف، ضعیف‌شدن و تخریب	نقص کارکردی در سلول‌های T تنظیمی	IPEX
IL-2, IL-2Rα/β	بیماری التهابی روده، اتوآنتی‌بادی‌ها ضد اریتروسیت و ضد DNA	نقص در تکامل، بقا و سلول‌های T تنظیمی	ناشناخته
SHP-1	اتوآنتی‌بادی‌های چندگانه	شکست در تنظیم منفی سلول‌ها B	ناشناخته

AIRE= ژن تنظیم‌کننده خودایمنی؛ IL-2= اینترلوکین 2، IPEX= اختال ایمنی پلی‌اندوکرینوپاتی، انتروپاتی، سندرم وابسته به X؛ SHP-1= فسفاتاز ادراری SH2؛ SLE= لوپوس اریتماتوز سیستمیک؛

برخلاف پلی‌مورفیسم‌های پیچیده که پیش‌تر گفته شد، این نقایص تک ژنی مثال‌هایی از اختلالات مندلی هستند که در آن‌ها جهش نادر است اما نفوذ زیادی دارد. بنابراین بیش‌تر افراد حامل این جهش‌ها مبتلا می‌شوند. تعداد زیادی از این ژن‌ها را بیش‌تر در همین فصل در قسمتی که در مورد سازوکارهای تحمل به خود بحث می‌شد، بیان کردیم. اگرچه این ژن‌ها همراه با بیماری‌های خودایمنی نادر هستند، شناخت آن‌ها اطلاعات ارزشمندی را در مورد اهمیت مسیرهای مولکولی مختلف در تحمل فراهم می‌کند. این ژن‌ها مربوط به سازوکارهای تحمل مرکزی (AIRE)، تولید سلول‌های T تنظیمی (IL-2، IL-2R و FoxP3) آنرژی و کارکرد سلول‌های T تنظیمی (CTLA-4) و حذف محیطی سلول‌های B و T (FasL و Fas) هستند. در این قسمت دوژن دیگر که همراه با بیماری خودایمنی در انسان هستند، بیان می‌گردد.

- ***ژن‌های رمزکننده پروتئین‌های کمپلمان.*** نقایص ژنتیکی چندین پروتئین کمپلمان مانند C1q، C2 و C4 (بازگشت به فصل ۱۳). همراه با بیماری خودایمنی مشابه لوپوس گزارش شده‌اند. سازوکار احتمالی درگیر در این بیماری این است که فعال‌شدن کمپلمان سبب تقویت پاک‌سازی کمپلکس‌های ایمنی در گردش و اجسام آپوپتوزشده و در غیاب اجزای کمپلمان این مجموعه در خون و در بافت‌های رسوب کرده، تجمع یافته و آنتی‌ژن‌های حاصل از سلول‌های مرده پایدار می‌شوند.
- ***FcγRIIB.*** یک پلی‌مورفیسم که یک ایزولوسین به ترئونین را در دمین غشاگذر این گیرنده Fc مهاری، تغییر می‌دهد (بازگشت به فصل ۱۲) پیام‌رسانی مهاری را از بین برده و با بیماری SLE در انسان، مرتبط می‌باشد. حذف ژنتیکی این گیرنده در موش‌ها ایجاد نوعی بیماری خودایمنی مشابه لوپوس می‌کند. سازوکار احتمالی این بیماری شکست در کنترل مهار فیدبکی سلول‌های B با میانجی‌گری آنتی‌بادی می‌باشد.

نقش عفونت‌ها در خودایمنی

عفونت‌های ویروسی و باکتریایی نیز ممکن است موجب گسترش بیماری‌های خودایمنی شوند. در بیماران و نیز برخی مدل‌های حیوانی، شروع بیماری خودایمنی اغلب همراه یا به دنبال عفونت‌ها می‌باشد. در بیش‌تر این موارد، میکروارگانیسم عفونی در ضایعه وجود ندارد و حتی در طول پیشرفت خودایمنی درفرد قابل ردیابی نیستند. بنابراین، ضایعات خودایمنی فقط نتیجه عامل عفونی نبوده بلکه ممکن است ناشی از پاسخ‌های ایمنی میزبان باشد که در پاسخ به میکروب‌ها آغاز یا تنظیم نامناسب شده‌اند.

عفونت‌ها ممکن است با دو سازوکار اصلی پیشرفت بیماری‌های خودایمنی را تقویت کنند (شکل ۱۲-۱۵).

- عفونت‌ها در برخی بافت‌های خاص می‌توانند سبب القای پاسخ‌های ایمنی ذاتی شدند که به دنبال آن لکوسیت‌ها به بافت فراخوانده می‌شوند و سبب فعال‌شدن APC های بافتی خواهند شد. این APC ها شروع به بروز کمک نموده و سایتوکاین‌های فعال‌کننده سلول T را ترشح می‌کنند، در نتیجه موجب شکسته‌شدن تحمل سلول T می‌شوند. بنابراین عفونت سبب فعال‌شدن سلول‌های T می‌شود که این سلول‌ها نیز برای عامل عفونی اختصاصی نیستند. این نوع از پاسخ را فعال‌شدن جانبی[1] گویند. اهمیت بروز نابه‌جای محرک‌های کمکی از روی شواهد و مدارک تجربی اثبات شده است به‌طوری که ایمن کردن موش با آنتی‌ژن‌های خودی به همراه همیارهای قوی (که الگوی میکروب‌ها را تقلید می‌کنند) سبب شکسته شدن تحمل به خود و پیشرفت بیماری‌های خودایمنی می‌شود. در مدل‌های تجربی دیگر، آنتی‌ژن‌های ویروسی که در بافت‌هایی مانند سلول‌های جزایر β بروز می‌کنند سبب القای تحمل در سلول T می‌شوند. اما عفونت سیستمیک موش‌ها با ویروس، منجر به شکست تحمل و تخریب خودایمنی سلول‌های سازنده انسولین می‌گردد.

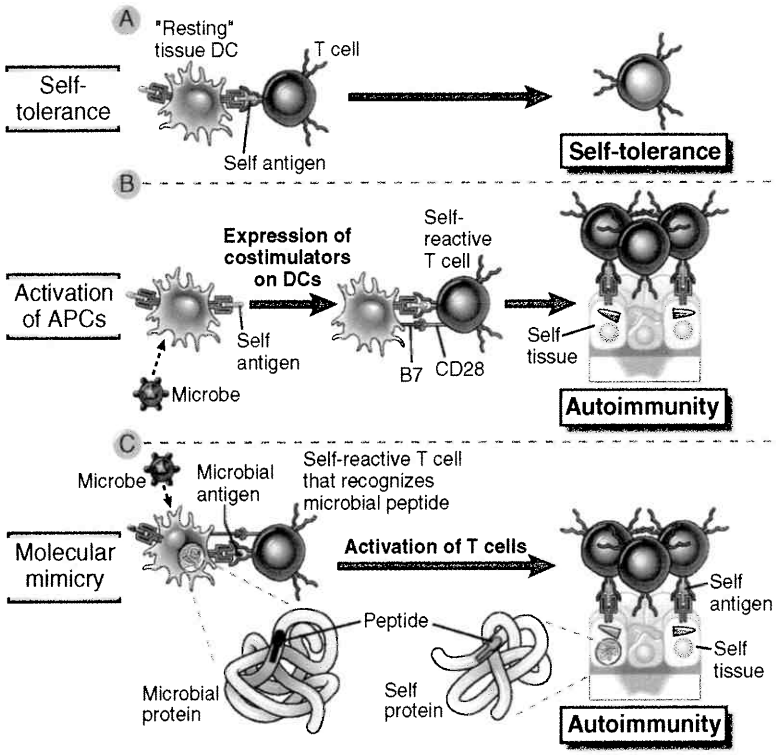
میکروب‌ها هم‌چنین ممکن است با گیرنده‌های شبه Toll (TLR) موجود در سطح سلول‌های دندریتیک واکنش داده، منجر به تولید سایتوکاین‌های فعال‌کننده لنفوسیتی شده و نیز با تحریک تولید اتوآنتی‌بادی سبب ایجاد سلول‌های B خودواکنش‌گر شوند. نقش پیام‌رسانی TLR در مدل‌های موشی SLE به‌عنوان نوعی بیماری خودایمنی اثبات شده است.

- ممکن است میکروب‌های عفونی دارای آنتی‌ژن‌هایی باشند که با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع دهند، بنابراین پاسخ ایمنی بر ضد میکروب‌ها سبب واکنش ضد آنتی‌ژن‌های خودی می‌شود. این پدیده تقلید مولکولی[2] نامیده می‌شود زیرا آنتی‌ژن‌های میکروبی دارای واکنش متقاطع با آنتی‌ژن‌های خودی یا تقلیدکننده از آن‌ها هستند. نمونه ایمنی‌شناختی از واکنش متقاطع بین میکروب‌ها و آنتی‌ژن‌های خودی شبه روماتیسمی است. این بیماری پس از عفونت استرپتوکوکی و به علت آنتی‌بادی‌های ضد استرپتوکوک که با پروتئین‌های میوکارد قلب واکنش متقاطع دارند به وجود می‌آید. این آنتی‌بادی‌ها در قلب رسوب‌یافته و موجب التهاب میوکارد (myocarditis) می‌شوند. توالی‌یابی مولکول، توالی‌های کوتاه فراوانی را با هومولوژی زیاد بین پروتئین‌های میوکارد قلب و استرپتوکوک نشان داده است. اگرچه اهمیت هومولوژی‌های محدود بین آنتی‌ژن‌های خودی و میکروبی در بیماری‌های خودایمنی شایع، هنوز اثبات نشده است.

برخی عفونت‌ها ممکن است از پیشرفت خودایمنی جلوگیری کنند. پژوهش‌های اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌کنند که کاهش عفونت‌ها سبب افزایش شیوع دیابت نوع I و مولتیپل اسکلروزیس (MS) می‌شود و پژوهش‌های تجربی نشان می‌دهند که بیماری موش‌های NOD (مدل موشی دیابت نوع یک)، در صورتی که موش دچار عفونت باشند، به‌شدت به تأخیر می‌افتد. این موضوع که عفونت‌ها از یک سو می‌توانند خودایمنی را تحریک کنند و از سوی دیگر از بیماری‌های خودایمنی جلوگیری کنند، متناقض به نظر می‌رسد. این‌که عفونت‌ها چگونه می‌توانند بروز بیماری‌های خودایمن را کاهش دهند، ناشناخته است.

---

1. Bystander activation 2. Molecular mimicry



شکل ۱۲-۱۵. نقش عفونت‌ها در پیشرفت خودایمنی. A. به‌طور طبیعی، برخورد سلول T بالغ خودواکنش‌گر با آنتی‌ژن خودی که APC بافتی در حال استراحت و دارای نقص در کمک محرک‌ها عرضه می‌شود، منجر به آنرژی شده است (سازوکارهای احتمالی دیگر تحمل به خود نشان داده نشده است). B. میکروب‌ها ممکن است APC را برای بروز کمک محرک‌ها فعال کنند و وقتی که APC آنتی‌ژن‌های خودی را عرضه کند، سلول‌های T خودواکنش‌گر به‌جای این‌که دچار تحمل شوند، فعال می‌شوند. C. احتمال دارد برخی آنتی‌ژن‌های میکروبی با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع داشته باشند (تقلید مولکولی). بنابراین پاسخ‌های ایمنی که با میکروب‌ها آغاز شده‌اند، سلول‌های T اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی را نیز فعال می‌کنند.

میکروب‌های (میکروبیوم) روده‌ای و جلدی، ممکن است گسترش بیماری‌های خودایمن را تحت تأثیر قرار دهد. هم‌چنان‌که در فصل چهارده بحث کردیم، با توجه به ایده‌ای که طرفداران بسیاری دارد، میکروب‌های همسفره درون بدن انسان‌ها کلونیزه شده و آثار چشمگیری بر بلوغ و فعال شدن سیستم ایمنی دارند. شگفت‌آور نیست که تغییر در میکروبیوم نیز بروز و شدت بیماری‌های خودایمن را در مدل‌های تجربی، تحت تأثیر قرار می‌دهد. اگرچه با این ایده چگونه بتوان درمانی برای خودایمنی ایجاد کرد، به یک موضوع جذاب تبدیل شده است.

دیگر عوامل درگیر در خودایمنی

پیشرفت خودایمنی، افزون بر ژن‌های مستعدکننده و عفونت‌ها به وجود عوامل دیگری نیز وابسته است.

- ***تغییرات آناتومیک در بافت‌ها در اثر التهاب (احتمال دارد ثانویه به عفونت‌ها باشد)، آسیب ایسکمیک یا ضربه،*** ممکن است منجر به بروز آن دسته از آنتی‌ژن‌های خودی شوند که در حالت طبیعی از تیررس سیستم ایمنی پنهان هستند. چنین آنتی‌ژن‌های پنهانی، می‌توانند با لنفوسیت‌های صلاحیت‌دار ایمنی واکنش داده و سبب پاسخ ایمنی

اختصاصی شوند. نمونه‌هایی از آنتی‌ژن‌هایی که از لحاظ آناتومی پنهان هستند، پروتئین‌های درون چشمی و اسپرم می‌باشند تصور می‌شود که یووئیت و اورکیت در نتیجه پاسخ‌های ایمنی ایجادشده بر ضد آن‌دسته از آنتی‌ژن‌های خودی هستند که به‌علت ضربه (تروما) از جایگاه طبیعی خود آزاد شده‌اند.

- ***تأثیرات هورمونی نقشی در بعضی بیماری‌های خودایمنی دارند.*** تعداد زیادی از بیماری‌های خودایمنی شیوع بیش‌تری در زنان نسبت به مردان دارند. به‌طور مثال، فراوانی SLE در زنان حدود ۱۰ برابر بیش‌تر از مردان است. بیماری مشابه لوپوس در موش‌های F_1 که حاصل آمیزش نژادهای (NZB×NZW) هستند نیز فقط در ماده‌ها پیشرفت می‌کند در حالی که با آندروژن درمانی به تأخیر می‌افتد. اما آیا این پیش غالبیت زنان (ماده‌ها) ناشی از تأثیر هورمون‌های جنسی است یا دیگر عوامل مربوط به جنس، هنوز مشخص نیست.

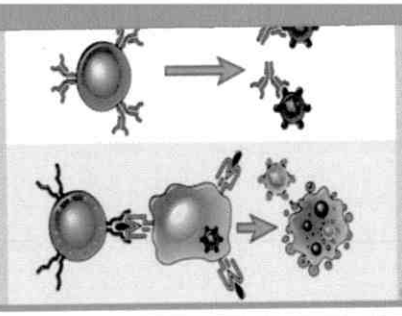
در ایمنی‌شناسی، بیماری‌های خودایمنی به‌عنوان چالش‌برانگیزترین مشکلات علمی و بالینی به‌شمار می‌آیند. دانش کنونی ما از درک سازوکارهای بیماری‌زایی، ناتوان مانده است؛ بنابراین نظریه‌ها و فرضیه‌ها هم‌چنان بر حقایق می‌چربند. امید است که به‌کارگیری تکنیک‌های پیشرفته جدید و فهم ما از تحمل به خود که به سرعت رو به رشد است، به پاسخ‌های روشن‌تر و دقیق‌تری برای معماهای خودایمنی منجر شوند.

چکیده

- تحمل ایمونولوژیک نوعی بی‌پاسخی به آنتی‌ژن است که در نتیجه برخورد لنفوسیت‌های اختصاصی باآن آنتی‌ژن القا می‌شود. تحمل بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی نوعی ویژگی اساسی سیستم ایمنی طبیعی محسوب می‌شود و شکست این تحمل منجر به بیماری‌های خودایمن خواهد شد. آنتی‌ژن‌ها ممکن است از مسیرهای تجویز شوند که به‌جای ایجاد پاسخ ایمنی، تحمل را القا کنند. این موضوع برای پیشگیری و درمان رد پیوند، بیماری‌های خودایمنی و آلرژی مهم می‌باشد.
- تحمل مرکزی در اعضای لنفوئید زایا (تیموس و مغز استخوان) در مرحله‌ای که لنفوسیت‌های نابالغ با آنتی‌ژن‌های خودی موجود در این اعضا مواجه می‌شوند، القا می‌گردد. تحمل محیطی زمانی اتفاق می‌افتد که لنفوسیت‌های بالغ، آنتی‌ژن‌های خودی را در شرایط خاص در بافت‌های محیطی شناسایی کنند.
- در لنفوسیت‌های T، تحمل مرکزی (گزینش منفی) زمانی که تیموسیت‌های نابالغ با میل پیوندی زیاد آنتی‌ژن‌های خودی، را در تیموس شناسایی می‌کنند، اتفاق می‌افتد. برخی از سلول‌های T نابالغ به‌دنبال این برخورد در تیموس از بین رفته و برخی نیز تبدیل به سلول‌های T تنظیمی $FoxP3^+$ می‌شوند که نقش مهمی در کنترل پاسخ بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی در بافت‌های محیطی بازی می‌کنند.
- چندین سازوکار برای تحمل محیطی در سلول‌های T بالغ وجود دارد. در سلول‌های T $CD4^+$، آنرژی به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن بدون کمک محرک‌های کافی یا با به‌کارگیری گیرنده‌های مهاری مانند CTLA-4 و PD-1 به‌وجود می‌آید. سلول‌های T تنظیمی پاسخ‌های ایمنی را با چندین سازوکار، مهار می‌کنند. سلول‌های T که بدون حضور کمک محرک‌ها با آنتی‌ژن‌های خودی برخورد می‌کنند و یا در شرایطی که دچار تحریک پی‌درپی آنتی‌ژنی می‌شوند ممکن است با آپوپتوز بمیرند.
- در لنفوسیت‌های B، تحمل مرکزی زمانی القا می‌شود که سلول‌های B نابالغ آنتی‌ژن‌های خودی چندظرفیتی را در مغز استخوان شناسایی کنند. نتیجه به‌دست آوردن یک اختصاصیت جدید می‌باشد که ویرایش گیرنده نام دارد و یا این‌که سلول‌های B نابالغ دچار مرگ با آپوپتوز می‌شوند. سلول‌های B بالغ که

آنتی‌ژن‌های خودی را در غیاب کمک سلول T در محیط شناسایی می‌کنند ممکن است دچار آنرژی شده و در نهایت با فرآیند آپوپتوز حذف شوند. یا این‌که از لحاظ کارکردی، به‌علت فعال‌شدن گیرنده‌های مهاری بی‌پاسخ گردند.

- خودایمنی ناشی از شکست در تحمل به خود می‌باشد. ممکن است واکنش‌های خودایمنی در نتیجه محرک‌های محیطی مانند عفونت‌ها در افراد مستعد از نظر ژنتیکی به‌وقوع بپیوندند.
- بیش‌تر بیماری‌های خودایمنی چندژنی هستند و ژن‌های مستعدکننده فراوانی برای گسترش این بیماری‌ها وجود دارند، بیش‌ترین ارتباط، مربوط به ژن‌های MHC می‌باشد. به‌نظر می‌رسد ژن‌های دیگری نیز در گزینش و تنظیم لنفوسیت‌های خود واکنشگر مؤثر باشند.
- عفونت‌ها ممکن است که با چندین سازوکار مانند افزایش بروز کمک محرک‌ها در بافت‌ها و واکنش‌های متقاطع بین آنتی‌ن‌های میکروبی و آنتی‌ژن‌های خودی، فرد را مستعد خودایمنی کنند. برخی عفونت‌های نیز ممکن است افراد را در مقابل بیماری‌های خودایمنی محافظت کنند، اگرچه سازوکار آن شناخته شده نیست.



فصل

۱۶

ایمنی بر ضد میکروب‌ها

مروری کلی بر پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها، ۵۰۱

ایمنی بر ضد باکتری‌های خارج سلولی، ۵۰۲

ایمنی ذاتی بر ضد باکتری‌های خارج سلولی، ۵۰۲

ایمنی تطبیقی بر ضد باکتری‌های خارج سلولی، ۵۰۴

آثار آسیب‌زننده پاسخ‌های ایمنی به باکتری‌های خارج‌سلولی، ۵۰۵

گریز باکتری‌های خارج سلولی از سیستم ایمنی، ۵۰۶

ایمنی بر ضد باکتری‌های درون سلولی، ۵۰۷

ایمنی ذاتی بر ضد باکتری‌های درون سلولی، ۵۰۷

ایمنی تطبیقی بر ضد باکتری‌های درون سلولی، ۵۰۸

گریز باکتری‌های درون سلولی از سیستم ایمنی، ۵۱۱

ایمنی بر ضد قارچ‌ها، ۵۱۲

ایمنی ذاتی و تطبیقی بر ضد قارچ‌ها، ۵۱۲

ایمنی بر ضد ویروس‌ها، ۵۱۳

ایمنی ذاتی بر ضد ویروس‌ها، ۵۱۳

ایمنی تطبیقی بر ضد ویروس‌ها، ۵۱۵

گریز ویروس‌ها از سیستم ایمنی، ۵۱۶

ایمنی بر ضد انگل‌ها، ۵۱۹

ایمنی ذاتی بر ضد انگل‌ها، ۵۲۰

ایمنی تطبیقی بر ضد انگل‌ها، ۵۲۰

گریز انگل‌ها از پاسخ‌های ایمنی، ۵۲۲

شیوه‌های ساخت واکسن، ۵۲۳

واکسن‌های باکتریایی و ویروس ضعیف‌شده و غیرفعال، ۵۲۴

واکسن‌های آنتی‌ژنی (زیرواحد) خالص، ۵۲۴

واکسن‌های ساخته‌شده از آنتی‌ژن مصنوعی، ۵۲۵

واکسن‌های ویروسی زنده با کمک ویروس‌های نوترکیب، ۵۲۵

واکسن‌های DNA، ۵۲۵

همیارها و تعدیل‌کننده‌های ایمنی، ۵۲۶

ایمن‌سازی غیرفعال، ۵۲۶

چکیده، ۵۲۶

در فصل‌های پیشین، اجزای سیستم ایمنی، گسترش و کارکردهای پاسخ‌های ایمنی توصیف شد. در سراسر این کتاب از محافظت بر ضد عفونت‌ها به‌عنوان کارکرد فیزیولوژیک اصلی سیستم ایمنی یاد کردیم و پاسخ‌های ایمنی در زمینه پاسخ به میکروب‌ها بحث شد. در این فصل، همین اطلاعات را تفسیر کرده و در مورد ویژگی‌های اصلی ایمنی بر ضد انواع مختلف میکروارگانیسم‌ها و هم‌چنین سازوکارهایی که میکروب‌ها برای مقاومت بر ضد دفاع ایمنی استفاده می‌کنند، بحث خواهیم کرد.

پیشرفت یک بیماری عفونی در یک فرد در گرو برهم‌کنش‌های پیچیده بین میکروب و میزبان می‌باشد. رویدادهای کلیدی در طی یک عفونت عبارتند از ورود میکروب، تهاجم و کلونیزه‌شدن در بافت‌های میزبان، فرار از سیستم ایمنی میزبان و آسیب بافتی یا نقص کارکردی

میکروب‌ها با کشش مستقیم سلول‌های میزبان با آزادسازی سمومی که می‌توانند سبب آسیب بافتی و برهم‌زدن کارکرد سلول‌های مجاور یا دوردست و نیز بافت‌هایی شوند که آلوده نیستند، بیماری را ایجاد می‌کنند. در برخی عفونت‌ها، پاسخ ایمنی میزبان علت اصلی تخریب بافتی و بیماری است. میکروب‌ها اغلب با تحریک پاسخ‌های ایمنی که هم بافت‌های سالم و هم بافت‌های آلوده را آسیب می‌زنند، موجب بیماری می‌شوند. بسیاری از ویژگی‌های میکروارگانیسم‌ها قدرت بیماری‌زایی آن‌ها را مشخص می‌کنند و سازوکارهای متنوع بسیاری با بیماری‌زایی (پاتوژنز) بیماری‌های عفونی همکاری می‌کنند. بحث بیماری‌زایی میکروبی فراتر از موضوع این بخش کتاب است و در این فصل گنجانده نمی‌شود. بنابراین بیش‌تر توجه خود را به بحث درباره پاسخ‌های ایمنی میزبان در برابر میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا متمرکز می‌کنیم.

ویژگی‌های کلی پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها

اگرچه واکنش‌های دفاعی ضدمیکروبی در میزبان، متعدد و متنوع می‌باشند اما از چندین ویژگی مهم و کلی در ایمنی بر ضد میکروب‌ها تبعیت می‌کنند.

- ***دفاع در برابر میکروب‌ها با سازوکارهای اجرایی ایمنی ذاتی و تطبیقی میانجی‌گری می‌شود.*** سیستم ایمنی ذاتی خط اول دفاع را فراهم می‌کند و سیستم ایمنی تطبیقی مسئول پاسخی قوی‌تر و طولانی‌تر است. تعداد زیادی از عوامل بیماری‌زا در مقابل ایمنی ذاتی مقاومت می‌کنند و محافظت درمقابل این عفونت‌ها به‌طور کامل وابسته به پاسخ‌های ایمنی تطبیقی است. در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، تعداد زیادی از سلول‌های اجرایی و مولکول‌های آنتی‌بادی‌ها ایجاد می‌شوند که کار آن‌ها حذف میکروب‌ها است و نیز سلول‌های خاطره به‌وجود می‌آیند که افراد را از عفونت‌های پی‌درپی، محافظت می‌کنند.
- ***سیستم ایمنی به انواع مختلف میکروب‌ها با شیوه‌های اختصاصی و جداگانه‌ای پاسخ می‌دهد تا کارآمدترین مبارزه را با این عوامل عفونی به اجرا گذارد.*** میکروب‌های گوناگون برای حذف نیازمند سازوکارهای متفاوتی می‌باشند و بدین منظور، سیستم ایمنی تطبیقی برای پاسخ بهینه به میکروب‌ها، تکامل یافته است. تولید زیرگروه‌های سلولی $CD4^+$ T اجرایی در قالب T_H1، T_H2 و T_H17 تولید ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی‌ها مثال‌هایی از تخصصی‌شدن سیستم ایمنی تطبیقی می‌باشند. هر دو نوع این پاسخ‌ها در فصل‌های پیشین توضیح داده شدند؛ اهمیت آن‌ها در دفاع در برابر انواع مختلف میکروب‌ها در این فصل بیان می‌شود.
- ***بقا و بیماری‌زایی میکروب‌ها در هر میزبان به طور حیاتی تحت تأثیر توانایی میکروب‌ها برای فرار یا مقاومت در مقابل سازوکارهای اجرایی سیستم ایمنی می‌باشد.*** میکروب‌های عفونی و سیستم ایمنی با یکدیگر تکامل یافته و برای بقا همواره در حال کشمکش بوده‌اند. تعادل بین شیوه‌های میکروبی برای مقاومت در برابر سیستم ایمنی و پاسخ‌های ایمنی میزبان نتیجه نهایی عفونت‌ها را مشخص می‌کند. هم‌چنان‌که در ادامه این فصل خواهیم دید، میکروارگانیسم‌های پرقدرت دفاع ایمونولوژیک، استراتژی‌های گوناگونی را کسب کرده‌اند.
- ***تعداد زیادی از میکروب‌ها نهفته می‌شوند یا عفونت‌های پایداری ایجاد می‌کنند که در آن‌ها سیستم ایمنی قادر به کنترل بیماری بوده اما نمی‌تواند میکروب را حذف کنند.*** میکروب‌ها بدون گسترش عفونت یا برخی ویروس‌ها به‌خصوص ویروس‌های DNA‌دار و سیستم ایمنی با یکدیگر تکامل یافته و برای بقا همواره در حال کشمکش بوده‌اند، می‌باشد. در عفونت‌های ویروسی نهفته، ممکن است DNA ویروسی درون DNA سلول آلوده درج شود و با هم DNA یکپارچه‌ای را تشکیل دهند. اما ویروس عفونی تولید نمی‌کنند. در عفونت‌های باکتریایی پایدار مانند سل، باکتری‌ها در وزیکول‌های اندوزومی سلول‌های عفونی باقی می‌مانند. در همه این شرایط، اگر سیستم ایمنی میزبان به هر دلیلی (مانند سرطان، درمان سرطان، نقص ایمنی برای درمان رد پیوند یا عفونتی HIV)، دچار نقص باشد میکروب‌های مخفی دوباره فعال شده و عفونت‌هایی با مشکلات بالینی چشمگیر ایجاد می‌کنند.
- ***در بسیاری از عفونت‌ها، آسیب بافتی و بروز***

بیماری ممکن است به سبب پاسخ میزبان به میکروب‌ها باشد و خود میکروب به تنهایی مسئول این آسیب نیست. پاسخ ایمنی، نه تنها برای بقای میزبان ضروری است بلکه پتانسیل آسیب به میزبان را دارد.

- ***نقایص وراثتی یا اکتسابی در ایمن ذاتی و تطبیقی از دلایل مهم استعداد برای عفونت‌ها می‌باشند.*** بسیاری از این نقایص شناخته شده‌اند که شامل اختلالات اکتسابی مانند سندرم نقص ایمنی اکتساب (AIDS) می‌باشد که ناشی از ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) است و نیز دیگر سندرم‌های نقص ایمنی وراثتی که کمتر شایع می‌باشند. افزون بر این، نقایص کوچک و به‌ندرت شناخته شده در سیستم ایمنی میزبان، ممکن است در بین بسیاری از عفونت‌های شایع خفته باشد. نقایص ایمنی را با جزئیات کامل در فصل ۲۱، توصیف خواهیم کرد.

در این فصل ویژگی‌های عمده ایمنی در مقابل پنج گروه اصلی از میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا شامل باکتری‌های خارج سلولی، باکتری‌های درون سلولی، قارچ‌ها، ویروس‌ها و تک‌یاخته‌ها و انگل‌های چندسلولی را مورد بحث قرار می‌دهیم (جدول ۱-۱۶، هم‌چنین بازگشت به جدول ۴-۱۶). بحث در مورد پاسخ‌های ایمنی به این میکروب‌ها، تنوع پاسخ‌های ایمنی ضدمیکروبی و اهمیت فیزیولوژیک کارکردهای اجرایی لنفوسیت‌ها که در فصل‌های پیشین به آن اشاره شد، را به تصویر می‌کشد.

ایمنی بر ضد باکتری‌های خارج‌سلولی

باکتری‌های خارج‌سلولی قادر به همانندسازی در خارج از سلول‌های میزبان هستند. به‌طور مثال، آن‌ها در خون، بافت همبند و فضاهای بین‌بافتی مانند مجاری راه‌های هوایی و دستگاه گوارش حضور دارند. گونه‌های مختلف بسیاری از باکتری‌های خارج‌سلولی، بیماری‌زا هستند و موجب بروز بیماری با دو سازوکار اصلی می‌شوند. نخست این‌که، این باکتری‌ها التهاب را القا می‌کنند، درنتیجه تخریب بافتی در جایگاه عفونت به‌وقوع می‌پیوندد. دوم آنکه، باکتری‌ها سمومی می‌سازند که آثار آسیب‌شناختی متفاوتی دارند. سموم ممکن است اندوتوکسین یعنی جزئی از دیواره‌سلول باکتری باشند و یا اینکه از دسته اگزوتوکسین‌ها هستند که از باکتری‌ها ترشح می‌شوند. اندوتوکسین باکتری‌های گرم منفی که لیپوپلی‌ساکارید (LPS) نیز نام دارد، در فصل چهارم به‌عنوان فعال‌کننده مهم سلول‌های ماکروفاژ، دندریتیک و سلول‌های اندوتلیال مطرح شد. تعداد زیادی از اگزوتوکسین‌ها، سلول‌کش هستند و بسیاری دیگر با سازوکارهای گوناگونی موجب بیماری می‌شوند. برای نمونه، سم دیفتری ساخت پروتئین در سلول‌های آلوده را مهار می‌کند، سم وبا انتقال آب و یون‌ها (الکترولیت‌ها) را مختل می‌کند، سم کزاز انتقال عصبی ماهیچه‌ای را مهار می‌کند و سم سیاه‌زخم، چندین‌مسیر پیام‌رسانی بیوشیمیایی در سلول‌های آلوده را به‌هم می‌ریزد. دیگر سموم با کارکردهای طبیعی سلولی و بدون آنکه آنها را ازبین ببرند، تداخل ایجاد کرده و نیز دیگر سموم‌خارجی، ساخت سایتوکاین‌هایی را تحریک می‌کنند که سبب بیماری می‌شود.

ایمنی ذاتی بر ضد باکتری‌های خارج‌سلولی

سازوکارهای اصلی سیستم ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های خارج سلولی شامل فعال‌شدن کمپلمان، بیگانه‌خواری و پاسخ التهابی می‌باشد.

- ***فعال‌شدن کمپلمان پپتیدوگلیکان‌های موجود در دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت و LPS در باکتری‌های گرم منفی سیستم‌کمپلمان را از مسیر آلترناتیو فعال می‌کنند*** (بازگشت به فصل ۱۳). باکتری‌هایی که مانوز را در سطح خود بارز می‌کند به لکتین متصل‌شونده به مانوز وصل شده و کمپلمان را از مسیر لکتین فعال می‌نمایند. نتیجه فعال‌شدن کمپلمان، اوپسونیزه شدن و افزایش بیگانه‌خواری باکتری می‌باشد. افزون بر این، مجموعه حمله به غشا، باکتری‌ها و به‌ویژه گونه‌های نیسریا را که دارای دیواره سلولی نازک هستند، لیز می‌کنند و فرآورده‌های جانبی کمپلمان نیز پاسخ‌های التهابی را با فراخوانی و فعال‌کردن لکوسیت‌ها تحریک می‌کنند.
- ***فعال‌شدن بیگانه‌خوارها و التهاب بیگانه‌خوارها و فرآورده‌های جانبی گیرنده‌های سطحی***

جدول ۱-۱۶ نمونه‌هایی از میکروب‌های بیماری‌زا

میکروب	مثال‌هایی از بیماری‌های انسان	سازوکارهای بیماری‌زایی
استافیلوکوک اورئوس	عفونت‌های پوستی و بافت نرم، آبسه ریوی	عفونت‌های پوستی؛ التهاب حاد ناشی از سموم، مرگ سلولی در اثر سمومی مولد منفذ در غشای سلولی
	سیستمیک؛ سندرم شوک توکسیک، مسمومیت غذایی	سیستمیک: تولید سایتوکاین‌هایی که موجب نکروز جلدی، شوک و اسهال می‌گردند، با لنفوسیت‌های T در اثر تحریک با انتروتوکسین (سوپر آنتی‌ژن)
استرپتوکوک پیوژن (گروه A)	فارنژیت عفونت‌های پوستی: زردزخم، باد سرخ، سلولیت سیستمیک: مخملک	التهاب حاد در اثر سمم مختلف، به‌طور مثال استرپتولیزین غشای سلولی را تخریب می‌کند.
استرپتوکوک پیوژن (پنوموکوک)	پنومونی منتژیت	التهاب حاد در اثر اجزای دیواره سلولی؛ پنومولیزین مشابه استرپتولیزین O می‌باشد
اشریشیا کلی	عفونت‌های مجاری ادراری، گاستروانتریت، شوک سپتیک	سم بر اپی‌تلیوم روده اثر کرده و ترشح کلر و آب را افزایش می‌دهد، اندوتوکسین (LPS) ترشح سایتوکاین‌های ماکروفاژها را تحریک می‌کند.
ویبریو کلرا	اسهال (وبا)	سم و یا زیرواحد پروتئین G را ADP ریبوزیله کرده تا AMP حلقوی در سلول‌های اپی‌تلیال روده افزایش یابد و در نتیجه ترشح یون‌های کلر و از دست‌دادن آب افزایش پیدا کند
کلستریدیوم تتانی	کزاز	سم کزاز به صفحه انتهایی اعصاب حرکتی در محل اتصال عصب ـ عضله متصل شده، موجب انقباض غیرقابل برگشت عضله می‌شود
نیسریا منتژیتیدیس (منتگوکوک)	دیفتری	سم دیفتری عامل طویل‌سازی دو (EF-2) را ADP ریبوزیله کرده و سنتز پروتئین را مهار می‌کند
باکتری‌های درون سلولی		
مایکوباکتریوم	سل، جذام	فعال‌شدن ماکروفاژها منجر به التهاب گرانولوماتوز و تخریب بافتی می‌شود
لیستریامونوسیتوژنز	لیستریوزیس	لیستریولیزین غشای سلولی را تخریب می‌کند
لژیونلا پنوموفیلا	بیماری لژیونرها	سایتوتوکسین سلول‌ها را لیز کرده و سبب آسیب به بافت ریه و التهاب می‌گردد
قارچ‌ها		
کاندیدا آلبیکنس	کاندیدیازیس	ناشناخته؛ به پروتئین‌های کمپلمان را وصل می‌شود
آسپرژیلوس فومیگاتوس	آسپوژیلوزیس	تهاجم و ترومبوز رگ‌های خونی که منجر به نکروز ایسکمیک و آسیب سلولی می‌گردد
هیستوپلاسماکپسولاتوم	هیستوپلاسموزیس	عفونت ریه موجب التهاب گرانولوماتوز می‌شود
ویروس‌ها		
پولیو	فلج اطفال (پولیومیلیت)	سنتز پروتئین سلولی را مهار می‌کند (تمایل به نورون‌های حرکتی در شاخ قدامی نخاع دارد
آنفلوانزا	پنومونی آنفلوانزا	سنتز پروتئین را در سلول میزبان مهار می‌کند (تمایل به سلول‌های اپی‌تلیال مژک‌دار دارد)

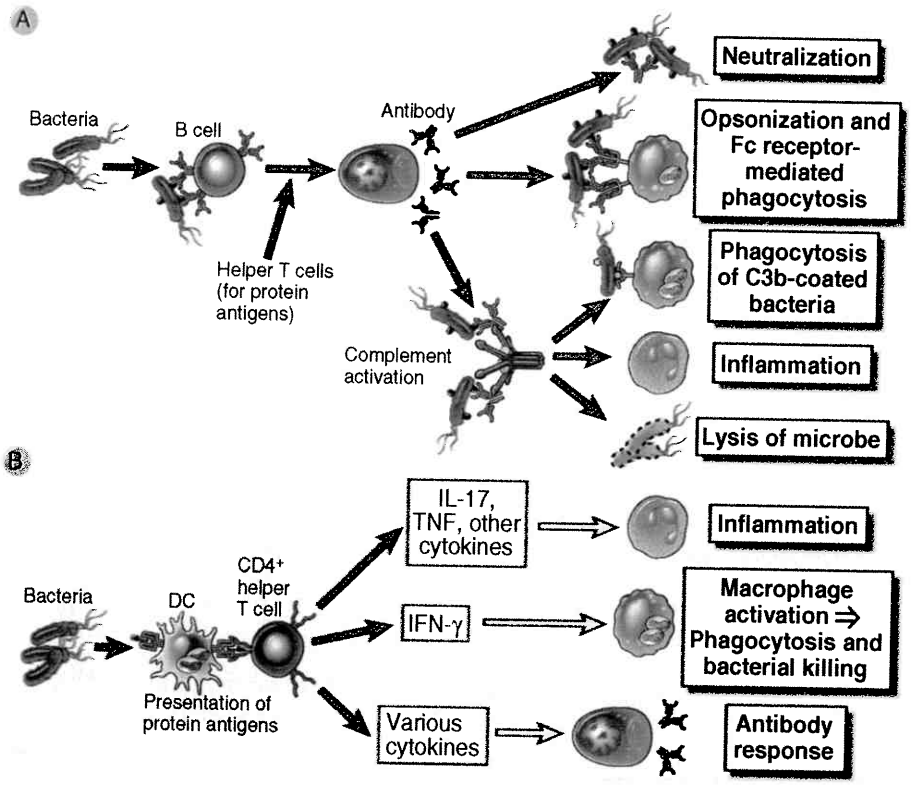
جدول ۱-۱۶ نمونه‌هایی از میکروب‌های بیماری‌زا (ادامه)		
میکروب	مثال‌هایی از بیماری‌های انسان	سازوکارهای بیماری‌زایی
هاری	انسفالیت هاری	سنتز پروتئین در میزبان را مهار می‌کند، اختلال در کارکرد سلول‌های ایمنی ایجاد می‌نماید
هرپس سیمپلکس	عفونت‌های متنوع هرپس (پوست، سیستمیک)	مهار سنتز پروتئین در سلول میزبان، اختلال در کارکرد سلول‌های ایمنی
هپاتیت B	هپاتیت ویروسی	پاسخ CTL میزبان به سلول‌های کبدی آلوده
اپشتین‌بار ویروس	مونونوکلئوز عفونی، تکثیر سلول B در لنفوم	عفونت حاد: تخریب سلولی (به لنفوسیت B تمایل دارد) عفونت نهفته: تحریک تکثیر لنفوسیت B
ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)	سندرم نقص ایمنی تطبیقی (AIDS)	متعدد: کشتن سلول‌های $CD4^+$ T، اختلال کارکرد سلول‌های ایمنی (بازگشت به فصل ۲۰)
نمونه‌هایی از میکروب‌های بیماری زا همراه با مختصری از سازوکارهای شناخته شده یا فرضی از آسیب بافتی و بیماری‌های فهرست شده‌اند. مثال‌های انگلی در جدول ۴-۱۶ آورده شده‌اند. ADP = آدنوزین دی فسفات؛ AMP = آدنوزین مونوفسفات؛ CTL، لنفوسیت T سلول‌کش؛ LPS = لیپوپلی‌ساکارید.		

مختلفی را مانند گیرنده‌های مانوز و نیز گیرنده‌های رفتگر برای شناسایی باکتری‌های خارج سلولی استفاده می‌کنند. هم‌چنین آن‌ها دارای گیرنده‌های Fc و کمپلمان هستند که می‌تواند به‌ترتیب، باکتری‌های اوپسونیزه هستند که می‌تواند به‌ترتیب، باکتری‌های اوپسونیزه شده با آنتی‌بادی‌ها و پروتئین‌های کمپلمان را شناسایی کند. فرآورده‌های میکروبی، گیرنده‌های شبه Toll (TLR ها) و حسگرهای سیتوپلاسمی گوناگونی را در بیگانه‌خوارها و دیگر سلول‌ها، فعال می‌کنند. کارکرد بعضی از این گیرنده‌ها، پیش‌برد بیگانه‌خواری میکروب‌ها می‌باشد (مانند گیرنده‌های مانوز و رفتگر)؛ برخی دیگر سبب تحریک فعالیت میکروب‌کشی بیگانه‌خوارها شده (به‌طور غالب TLR ها) و برخی نیز هر دو مورد بیگانه‌خواری و فعال‌کردن بیگانه‌خواری را تحریک می‌کنند (گیرنده‌های Fc و کمپلمان) (بازگشت به فصل ۴). افزون بر این، سلول‌های دندریتیک و بیگانه‌خوارهایی که با میکروب‌ها فعال شده‌اند، سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که سبب ارتشاح لکوسیت‌ها به جایگاه‌های عفونت (التهاب) می‌شوند. لکوسیت‌های فراخوانده شده باکتری‌ها را هضم و تخریب می‌کنند.

ایمنی تطبیقی بر ضد باکتری‌های خارج‌سلولی

ایمنی هومورال محافظت‌کننده‌ترین پاسخ در برابر باکتری‌های خارج سلولی می‌باشد که سبب مهار عفونت، حذف میکروب‌ها و خنثی‌کردن سموم آن‌ها می‌گردد (شکل ۱A-۱۶). پاسخ‌های آنتی‌بادی در برابر باکتری‌های خارج سلولی بر ضد آنتی‌ژن‌های دیواره سلولی آن‌ها و یا سموم ترشحی و سلولی وارد عمل می‌شوند که ممکن است این ترکیبات از جنس پلی‌ساکارید یا پروتئین باشند. پلی‌ساکاریدها نمونه بارز آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس بوده و ایمنی هومورال، سازوکار اصلی دفاع بر ضد باکتری‌های کپسول‌دار غنی از پلی‌ساکارید می‌باشد. سازوکارهای اجرایی مورد استفاده آنتی‌بادی‌ها در برابر عفونت‌ها شامل خنثی‌کردن، اوپسونیزه‌شدن، بیگانه‌خواری و فعال‌کردن کمپلمان از مسیر کلاسیک می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۳). خنثی‌کردن با ایزوتایپ‌هایی مانند IgG، IgM و IgA با میل پیوندی زیاد میانجی‌گری می‌شود که IgA به‌طور عمده در مجرای اعضای مخاطی عمل می‌کند. اوپسونیزه کردن نیز با برخی زیر نوع‌های IgG و فعال‌کردن کمپلمان با IgM و زیرنوع‌های IgG انجام می‌گیرد.

آنتی‌ژن‌های پروتئینی باکتری‌های خارج‌سلولی، نیز سلول‌های $CD4^+$ T را با تولید سایتوکاین‌هایی که سبب القای عفونت موضعی، افزایش فعالیت‌های



شکل ۱-۱۶. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در برابر باکتری‌های خارج‌سلولی. پاسخ‌های ایمنی اختصاصی به میکروب‌های خارج‌سلولی مانند باکتری‌ها و سموم آن‌ها شامل تولید آنتی‌بادی (A) و فعال‌شدن سلول‌های T $CD4^+$ کمکی می‌باشد (B) آنتی‌بادی‌ها سبب خنثی‌کردن و حذف میکروب‌ها و سموم با چندین سازوکار می‌شوند. سلول‌های T کمکی سایتوکاین‌هایی ایجاد می‌کنند که سبب تحریک التهاب فعال‌شدن ماکروفاژها و پاسخ‌های سلول B می‌شوند.

بیگانه‌خواری و میکروب‌کشی ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها و تحریک تولید آنتی‌بادی می‌شوند، فعال می‌کنند (شکل ۱B-۱۶). پاسخ‌های T_H17 که با این باکتری‌ها القا می‌شوند، سبب فراخوانی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها شده و بنابراین التهاب موضعی در جایگاه‌های عفونت باکتریایی را تقویت می‌کنند. نقایص ژنتیکی در تکامل سلول‌های T_H17 و بیمارانی که آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده اختصاصی علیه IL-17 می‌سازند، استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی و قارچی و تشکیل چندین آبسه پوستی در آنان افزایش می‌یابد. هم‌چنین باکتری‌ها با القا تحریک T_H17 و تولید IFN-γ از این سلول‌ها، ماکروفاژها را برای تخریب میکروب‌های بلعیده‌شده فعال می‌کند. این سایتوکاین ممکن است ساخت ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی‌های متصل‌شونده به کمپلمان و اپسونیزه‌کننده را نیز تحریک کند.

آثار آسیب‌زننده پاسخ‌های ایمنی به باکتری‌های خارج‌سلولی

آسیب‌های اصلی ایجادشده به‌دنبال پاسخ‌های ایمنی میزبان در برابر باکتری‌های خارج سلولی شامل التهاب و شوک سپتیک می‌باشد. همان واکنش‌های ناشی از کارکرد نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها برای ریشه‌کن‌سازی عفونت می‌تواند منجر به آسیب بافتی به‌دنبال تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن و آنزیم‌های لیزوزومی شود. این واکنش‌های التهابی به‌طور معمول

خودمحدودشونده و قابل کنترل هستند. سایتوکاین‌های ترشح‌شده از لکوسیت‌ها در پاسخ به فرآورده‌های میکروبی تولید پروتئین‌های فاز حاد را تحریک کرده و تظاهرات سیستمیک عفونت را موجب می‌شوند (بازگشت به فصل ۴). شوک سپتیک یک واکنش آسیب‌شناختی شدید به عفونت منتشر با برخی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی می‌باشد. این بیماری سندرمی است که با کلاپس گردش خون و انعقاد درون رگی منتشر (DIC) به‌دنبال تحریک با فرآورده‌های میکروبی مانند LPS و پپتیدوگلیکان فعال شده‌اند مرحله اولیه شوک سپتیک را میانجی‌گری می‌کنند. TNF، IL-6 و IL-1 اصلی‌ترین میانجیان سایتوکاینی شوک سپتیک هستند. اما IFN-γ و IL-12 نیز ممکن است در این فرآیند همکاری کنند (بازگشت به فصل ۴). این انفجار ابتدایی مقادیر زیاد سایتوکاین‌ها، گاهی اوقات طوفان سایتوکاینی[1] نامیده می‌شود. مدارکی در دست است که نشان می‌دهد پیشرفت شوک سپتیک مربوط به پاسخ‌های ایمنی ناقص است و شاید با تخلیه یا سرکوب سلول‌های T همراه باشد؛ در نتیجه سبب پخش‌شدن غیرقابل کنترل میکروب‌ها می‌شود.

سموم باکتریایی خاص می‌توانند همه سلول‌های T یک فرد را که یک خانواده خاص از ژن‌های Vβ موجود در گیرنده‌های سلول T (TCR) را بروز می‌دهند، تحریک نمایند. چنین سمومی را سوپرآنتی‌ژن[2] می‌گویند، چرا که آن‌ها به لحاظ اتصال به TCR و مولکول‌های MHC کلاس II مشابه آنتی‌ژن‌ها بوده (اگرچه که به شکاف اتصال پپتید وصل نمی‌شوند)، اما تعداد بسیار بیش‌تری از سلول‌های T را در مقایسه با آنتی‌ژن‌های معمولی فعال می‌کنند (شکل ۲-۱۶). اهمیت این سوپر آنتی‌ژن‌ها توانایی آن‌ها برای فعال کردن تعداد زیادی از سلول‌های T و تولید مقادیر زیادی از سایتوکاین‌هایی است که ایجاد یک سندرم التهابی سیستمیک می‌کنند.

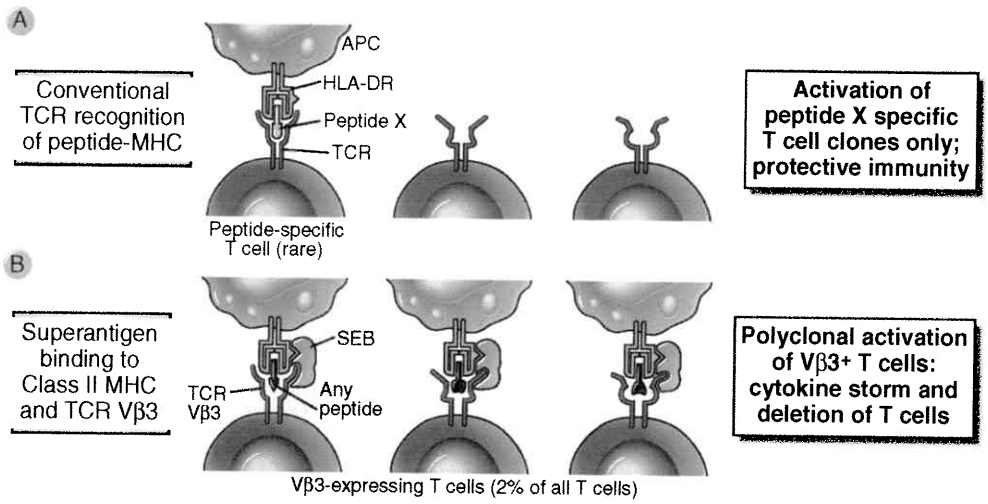
ممکن است اشکال بزرگ پاسخ‌های ایمنی هومورال در مقابل عفونت‌های باکتریایی ایجاد اتوآنتی‌بادی‌هایی باشد که موجب بیماری شوند. بهترین نمونه از چنین واکنش‌هایی به‌دنبال عفونت‌های استرپتوکوکی گلو یا پوست رخ می‌دهد که تظاهرات بیماری هفته‌ها یا حتی ماه‌ها پس از عفونت بارز می‌شوند. تب روماتیسمی به‌دنبال عفونت گلو با برخی از نژادهای استرپتوکوک‌های β همولیتیک اتفاق می‌افتد. عفونت منجر به تولید اتوآنتی‌بادی‌هایی بر ضد بخشی از دیواره سلولی باکتری (پروتئین M) می‌شود. برخی از این آنتی‌بادی‌ها با پروتئین‌های میوکارد قلب واکنش متقاطع داشته و پس از رسوب در قلب، در نهایت ایجاد التهاب (کاردیت) می‌کنند. گلومرولونفریت ایجاد شده پس از ابتلا به استرپتوکوک نیز به‌دنبال عفونت گلو با پوست با دیگر سروتایپ‌های استرپتوکوک β همولیتیک رخ می‌دهد. آنتی‌بادی‌های تولیدشده بر ضد این باکتری‌ها مجموعه ایمنی با آنتی‌ژن‌های باکتریایی تشکیل می‌دهند که در گلومرول‌های کلیه رسوب کرده و نفریت ایجاد می‌کند.

گریز باکتری‌های خارج‌سلولی از سیستم ایمنی

توانایی بیماری‌زایی باکتری‌های خارج سلولی در گروه تعدادی از سازوکارها است که میکروب‌ها را برای مقاومت در برابر ایمنی ذاتی، توانمند می‌سازد (جدول ۲-۱۶). باکتری‌هایی که دارای کپسول‌های غنی از پلی‌ساکارید هستند در برابر بیگانه‌خواری مقاومت کرده و بنابراین در مقایسه با نژادهای غیرکپسول‌دار هومولوگ خود قدرت بیماری‌زایی بیش‌تری دارند. کپسول تعداد زیادی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی دارای اسید سیالیک است که فعال‌شدن کمپلمان را از مسیر آلترناتیو مهار می‌کند.

یک سازوکار مورد استفاده باکتری‌ها برای گریز از سیستم ایمنی هومورال، تغییر ژنتیکی آنتی‌ژن‌های سطحی می‌باشد (شکل ۳-۱۶). برخی از آنتی‌ژن‌های سطحی باکتریایی مانند گنوکوک‌ها و اشرشیا کلی در قسمت پیلی قرار دارند که از لحاظ ساختاری مسئول اتصال باکتری به سلول‌های میزبان می‌باشد. آنتی‌ژن اصلی پیلی، پروتئینی است که پیلین نام دارد. ژن‌های پیلین باکتری‌های جنس گنوکوک متحمل تغییرات ژنتیکی وسیعی می‌شود. به همین لیل باکتری می‌تواند تا ۱۰۶ مولکول پیلین مختلف از این آنتی‌ژنی تولید کند. لحاظ توانایی تغییر آنتی‌ژن‌ها به باکتری کمک می‌کند تا بتواند از چنگ حمله آنتی‌بادی‌های اختصاصی پیلی فرار کند. اگرچه ممکن است اهمیت اصلی پیلی برای باکتری‌ها، گزینش آن پیلی باشد که با چسبندگی

1. Cytokinic strom
2. Superantigen



شکل ۲-۱۶. فعال‌شدن پلی‌کلونال سلول‌های T با سوپرآنتی‌ژن‌های باکتریایی. A. آنتی‌ژن‌های میکروبی معمول برای سلول T دارای پپتیدی است که به شکاف اتصالی پپتید در مولکول MHC متصل می‌شود و سپس با بخش بسیار کوچکی از سلول‌های T در آن فرد شناسایی شده و فقط همین تعداد سلول T فعال و تبدیل به سلول‌های اجرایی در مقابل این میکروب‌ها می‌شوند. B. در مقابل، سوپرآنتی‌ژن به مولکول MHC کلاس II در خارج از شکاف اتصالی پپتید یعنی به ناحیه متغیر هر زنجیرهٔ بتا TCR که عضوی از خانواده $V\beta$ می‌باشد و البته بدون در نظر گرفتن اختصاصی بودن پپتید ـ MHC و TCR متصل می‌گردد. چون‌که بسیاری از سلول‌های T زنجیره TCR β از خانواده $V\beta$ خاصی را بارز می‌کنند، بنابراین سوپرآنتی‌ژن‌ها می‌توانند سبب ترشح مقادیر بسیار زیادی از سایتوکاین‌ها شده (طوفان سایتوکاینی) و سبب حذف تعداد زیادی از سلول‌های T شوند. در نمونه بالا، انتروتوکسین B استافیلوکوک (SEB) سوپرآنتی‌ژنی است که به HLA-DR و قطعات $V\beta$ از TCR متعلق به خانواده $V\beta 3$ وصل می‌شود.

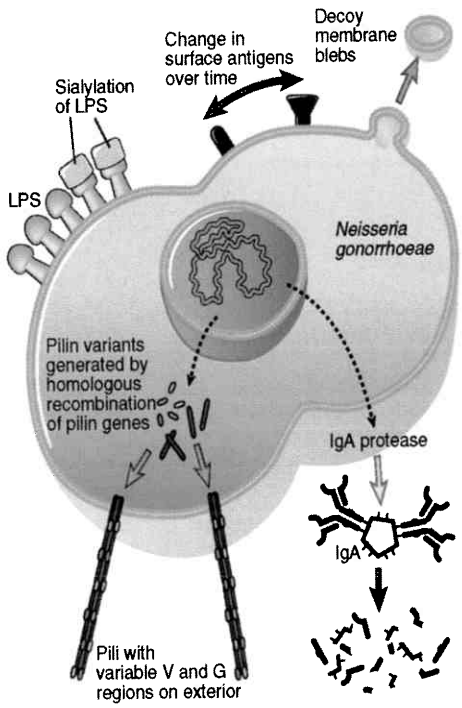
بیش‌تری به سلول‌های میزبان متصل می‌شوند، بنابراین توانایی بیماری‌زایی باکتری افزایش می‌یابد. تغییر در تولید گلیکوزیدازها منجر به تغییرات شیمیایی در LPS سطحی و دیگر پلی‌ساکاریدها می‌شود که باکتری را برای گریز از پاسخ‌های ایمنی هومورال در مقابل این آنتی‌ژن‌ها توانمند می‌سازد. هم‌چنین باکتری‌ها می‌توانند ساخت آنتی‌ژن‌های سطحی را به مرور زمان تغییر دهند یا این آنتی‌ژن‌ها را در قالب حباب‌های غشای از خود جدا کنند.

ایمنی بر ضد باکتری‌های درون سلولی

یکی از ویژگی‌های باکتری‌ها درون سلولی اختیاری، توانایی آن‌ها برای زنده‌ماندن و حتی همانندسازی در داخل بیگانه‌خوارها است. از آن‌جایی که این میکروب‌ها قادر به یافتن جایگاهی هستند که در آن‌جا دور از دسترس آنتی‌بادی‌های گردشی قرار گیرند، حذف آن‌ها نیازمند سازوکارهای ایمنی سلولی می‌باشد (شکل ۴-۱۶). همان‌طور که در ادامه بیان خواهیم کرد. در تعداد زیادی از عفونت‌های باکتری‌های درون سلولی، پاسخ ایمنی میزبان نیز موجب آسیب بافتی می‌باشد.

ایمنی ذاتی بر ضد باکتری‌های درون‌سلولی

پاسخ ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های درون سلولی به‌طور عمده با میانجی‌گری بیگانه‌خوارها بر سلول‌های NK رخ می‌دهد. بیگانه‌خوارها، در ابتدا نوتروفیل‌ها و سپس ماکروفاژها، این میکروب‌ها را بلعیده و تلاش می‌کنند آن‌ها را تخریب نمایند، اما باکتری‌های درون سلولی بیماری‌زا به تجزیه با بیگانه‌خوارها مقاومند.



شکل ۳-۱۶. سازوکارهای گریز باکتری‌ها از سیستم ایمنی. هم‌چنان‌که در شکل نشان داده شده است، چند سازوکار توسط یک گونه باکتریایی، نیسریا، برای گریز از ایمنی هومورال به کار گرفته می‌شود.

جدول ۲-۱۶ سازوکارهای گریز باکتری‌ها از سیستم ایمنی

سازوکارهای فرار از سیستم ایمنی	مثال‌ها
باکتری‌های خارج سلولی	
تغییر آنتی‌ژن	نیسریا گنوره‌آ، اشریشیا کلی، سالمونلا تیفی‌موریوم
مهار فعال‌شدن کمپلمان	تعداد زیادی از باکتری‌ها
مقاومت به بیگانه‌خواری	پنوموکوک
رفتگری گونه‌های واکنشگر اکسیژن	استافیلوکوک‌های کاتالاز مثبت
باکتری‌های درون سلولی	
مهار تشکیل فاگولیزوزوم	مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و لژیونلا پنوموفیلا
غیرفعال‌کردن گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن	مایکوباکترویم لپره (گلیکولیپیدفنولی)
تخریب غشای فاگوزوم‌ها، فرار به سیتوپلاسم	لیستر تامونوسیتوژنز (پروتئین همولیزین)

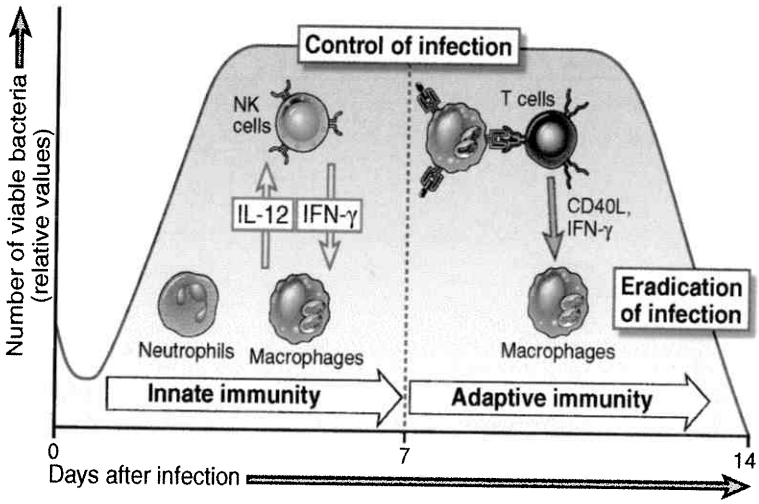
فرآورده‌های این باکتری‌ها با TLR ها و پروتئین‌های سیتوپلاسمی خانواده NLR (گیرنده‌های شبه NOD) شناسایی می‌شود. در نتیجه سبب فعال‌شدن بیگانه‌خوارها می‌گردد (بازگشت به فصل ۴).

باکتری‌های درون سلولی، سلول‌های NK را از طریق تحریک بروز لیگاندهای فعال‌کننده سلول NK که در سطح سلول‌های آلوده بروز می‌کنند و نیز با تحریک سلول‌های دندریتیک و ماکروفاها به تولید IL-10 و IL-12 به‌عنوان سایتوکاین‌های فعال‌کننده NK، فعال می‌نمایند. سلول‌های NK نیز IFN-γ تولید می‌کنند که در عوض فعال‌شدن ماکروفاژها و کشتن باکتری‌های بلعیده‌شده را تقویت می‌کند. بنابراین، سلول‌های NK خط اول دفاع در برابر این میکروب‌ها را پیش از گسترش پاسخ ایمنی تطبیقی، فراهم می‌کنند. در حقیقت، موش‌های مبتلا به نقص ایمنی مرکب شدید[1] (SCID) که فاقد سلول‌های B و T می‌باشد، قادر به کنترل موقت عفونت با نوعی باکتری درون سلولی به نام لیستریا مونوسیتوژنز بوده که IFN-γ ناشی از سلول‌های NK مسئول این پدیده می‌باشد. اگرچه پاسخ ایمنی ذاتی به‌طور معمول بر ضد چنین عفونت‌هایی شکست خورده و ریشه‌کنی عفونت نیازمند ایمنی سلولی تطبیقی می‌باشد.

ایمنی تطبیقی بر ضد باکتری‌ها درون‌سلولی

اصلی‌ترین پاسخ ایمنی محافظت‌کننده در برابر باکتری‌های درون سلولی، ایمنی سلولی با میانجی‌گری سلول‌های T می‌باشد. افرادی که دارای نقص در ایمنی سلولی با میانجی‌گری سلول T هستند مانند بیماران، مبتلا به ایدز به‌شدت مستعد ابتلا به عفونت با باکتری‌های درون سلولی (هم‌چنین قارچ‌های درون سلولی و ویروس‌ها) می‌باشند. بسیاری ازویژگی‌های مهم ایمنی سلولی در دهه ۱۹۵۰ در موش‌های مبتلا به عفونت

1. Sever combined immunodeficiency

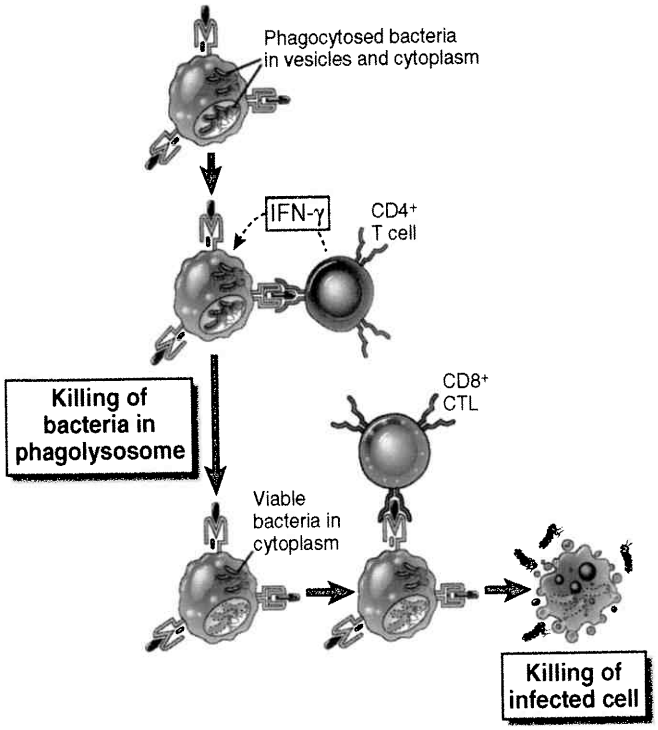


شکل ۴-۱۶. ایمنی ذاتی و تطبیقی در مقابل باکتری‌های درون سلولی. پاسخ ایمنی ذاتی بر ضد باکتری‌های درون سلولی شامل بیگانه‌خوارها و سلول‌های NK می‌باشد. این واکنش‌ها با میانجی‌گری سایتوکاین‌ها (IFN-γ و IL-12) انجام می‌شود. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی معمول برای میکروب‌ها، ایمنی سلولی می‌باشد که در آن سلول‌های T بیگانه‌خوارها را فعال می‌کنند تا میکروب را از بین ببرند. ایمنی ذاتی اگرچه ممکن است شد باکتری را کنترل کند اما حذف آن نیازمند ایمنی اختصاصی است. این اصول بر پایه پژوهش‌های تجربی در موش‌های آلوده به لیستریا مونوسیتوژنز به‌دست آمده‌اند. تعداد باکتری‌های زنده در محور Y به‌صورت درصدی نسبی از کلونی‌های باکتری است که بتوانند در بافت‌های موش آلوده رشد کنند.

لیستریا مونوسیتوژنز اثبات شد. این شکل از ایمنی را می‌توان به‌طور انتقالی یا میانجی‌گری سلول‌های لنفاوی به دیگر حیوانات مبتدی منتقل کرد اما از طریق سرم قابل انتقال نیست (بازگشت به شکل ۲-۱۰).

همان‌طور که در فصل‌های دهم و یازدهم توضیح داده شد، ایمنی سلولی شامل دو نوع واکنش می‌باشد: سلول‌های T $CD4^+$ که با فراخوانی بیگانه‌خوارها، آن‌ها را از طریق لیگاند CD40 و IFN-γ فعال می‌کنند و در نهایت به کشته‌شدن باکتری‌های بلعیده‌شده می‌انجامد و لنفوسیت‌های T سلول‌کش CD_8^+ (CTL) که سلول‌های گریخته از سازوکارهای کشتن بیگانه‌خوارها را حذف می‌کنند. سلول‌های T $CD4^+$ تحت تأثیر IL-12 ساخته‌شده از ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک به سلول‌های اجرایی T_H1 تمایز می‌یابند. سلول‌های T لیگاند CD40 را بارز کرده و IFN-γ ترشح می‌کنند که هر دو این محرک‌ها، ماکروفاژها را برای تولید مواد میکروب‌کش مختلفی مانند گونه‌های واکنشگر اکسیژن، نیتریک اکسید و آنزیم‌های لیزوزومی فعال می‌کنند. IFN-γ، هم‌چنین تولید برخی از ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی را در موش‌ها فعال کرده که سبب فعال‌شدن کمپلمان و اوپسونیزه‌کردن باکتری‌ها و در نتیجه کمک به کارکردهای اجرایی ماکروفاژها خواهد شد. محرک‌های ساخت این آنتی‌بادی‌ها در انسان به‌خوبی شناخته نشده است. اهمیت IL-12 و IFN-γ در ایمنی بر ضد باکتری‌های درون سلولی در مدل‌های تجربی و در نقایص ایمنی مادرزادی اثبات شده‌است. برای نمونه افرادی که دارای جهش‌های ارثی درگیرنده IFN-γ و یا IL-12 هستند. به شدت مستعد ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریوم‌های آتیپیک می‌باشند.

باکتری‌های بلعیده‌شده پاسخ سلول‌های T $CD8^+$ را در صورتی که آنتی‌ژن باکتریایی از فاگوزوم به سیتوزول سلول آلوده منتقل شود، تحریک می‌کنند. در سیتوپلاسم این باکتری‌ها به سازوکارهای میکروب‌کش بیگانه‌خوارها خیلی حساس نیستند و برای ریشه‌کن شدن عفونت، سلول‌های آلوده باید با CTL‌ها از بین بروند. بنابراین،



شکل ۵-۱۶. همکاری سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T در دفاع بر ضد باکتری‌های درون‌سلولی. باکتری‌های درون‌سلولی مانند لیستریا مونوسیتوژنز با ماکروفاژها بلعیده شده و ممکن است در فاگوزوم زنده مانده و یا به سیتوپلاسم فرار کنند. سلول‌های $CD4^+$ T به آنتی‌ژن‌های پپتیدی مشتق از باکتری‌های درون سلولی به همراه کمپلکس MHC نوع II پاسخ می‌دهند. این سلول‌های T، IFN-γ تولید می‌کنند و ماکروفاژها را برای تخریب میکروب‌ها در فاگوزوم فعال می‌کنند. سلول‌های $CD8^+$ T به پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژن‌ها سیتوزولی به همراه کمپلکس MHC نوع I پاسخ داده و سلول‌های آلوده را می‌کشند.

مجریان ایمنی سلولی، سلول‌های $CD4^+$ T که ماکروفاژها را فعال می‌کنند و سلول‌های $CD8^+$ CTL می‌باشند که با یکدیگر همکاری کرده و در دفاع بر ضد باکتری‌های درون‌سلولی مشارکت می‌نمایند (شکل ۵-۱۶).

فعال‌شدن ماکروفاژها که در پاسخ به میکروب‌های درون سلولی رخ می‌دهد، قادر به ایجاد آسیب بافتی می‌باشد. این آسیب ممکن است در نتیجه واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروب‌ها باشد (بازگشت به فصل ۱۹). از آن‌جایی که باکتری‌های درون سلولی بر ضد کشته‌شدن با بیگانه‌خوارها مقاوم هستند، آن‌ها اغلب برای مدت‌های طولانی باقی مانده، سبب تحریک مزمن آنتی‌ژنی و فعال‌شدن مداوم سلول T و ماکروفاژها می‌شوند که ممکن است به تشکیل گرانولوما بیانجامد (بازگشت به شکل ۸-۱۹). مشخصه بافت‌شناختی عفونت با چنین باکتری‌هایی التهاب گرانولوماتوز می‌باشد. این نوع واکنش التهابی امکان دارد برای محدود کردن و جلوگیری پخش شدن میکروب‌ها به کار رود اما سبب اختلال و آسیب‌های کارکردی شدید به‌دنبال نکروز و فیبروز بافتی نیز می‌شود.

سل نمونه‌ای از عفونت با باکتری‌های درون سلولی است که ایمنی مصونیت‌بخش و ازدیاد حساسیت پاتولوژیک هر دو حضور دارند و پاسخ میزبان به‌طور قابل ملاحظه‌ای در آسیب‌شناختی بیماری سهیم است. در عفونت اولیه با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، باسیل‌ها به آهستگی در ریه‌ها تکثیر شده و فقط التهاب ملایمی ایجاد می‌کنند. ماکروفاژهای آلوئولار (و به‌طور احتمالی سلول‌های دندریتیک) باسیل‌ها را می‌بلعند. بیش‌تر از ۹۰ درصد بیماران مبتلا بدون علامت هستند، اما باکتری‌ها در ریه و به‌طور عمده در ماکروفاژها زنده می‌مانند. نزدیک ۸-۶ هفته پس از عفونت، ماکروفاژها به گره‌های لنفی تخلیه‌کننده مهاجرت کرده و سلول‌های $CD4^+$ T فعال می‌شوند. اما سلول‌های $CD8^+$ T نیز ممکن است در ادامه فعال شوند. این سلول‌های T، IFN-γ تولید می‌کنند که ماکروفاژها را فعال کرده و توانایی آن‌ها را برای کشتن باسیل‌های بلعیده شده افزایش می‌دهد. TNF تولیدشده از سلول‌های T و ماکروفاژها نیز نقش مهمی در التهاب

موضعی و فعال‌کردن ماکروفاژها بازی می‌کند. اگرچه واکنش سلول T برای کنترل پخش‌شدن باکتری‌ها کافی است. اما باسیل سل قادر به بقا در ماکروفاژها می‌باشد. زیرا محتویات دیواره سلولی باکتری از ادغام واگوئل‌های بیگانه‌خواری با لیزوزوم‌ها جلوگیری می‌کنند. در نتیجه فعال‌شدن مداوم سلول T منجر به تشکیل گرانولوما خواهد شد که با ایجاد دیوارهایی باکتری را احاطه می‌کند و اغلب در قسمت مرکزی خود دارای نکروز است که نکروز کازئوس یا نکروز پنیری نامیده می‌شود. این نکروز در نتیجه فرآورده‌های ماکروفاژی مانند آنزیم‌های لیزوزومی و گونه‌های واکنشگر اکسیژن تشکیل می‌شود. گرانولومای نکروزان و فیبروز (اسکار) که همراه با التهاب گرانولوما یافت می‌شوند. دلایل اصلی تخریب بافتی و علائم کلینیکی بیماری سل محسوب می‌گردنند. افرادی که پیش‌تر به بیماری سل مبتلا بوده‌اند، در ناحیه پوست خود دارای واکنش DTH در تماس پوستی با آنتی‌ژن باکتریایی (مشتق پروتئینی خالص یا PPD) هستند. باسیل‌ها ممکن است بدون هیچ تظاهر آسیب‌شناختی به مدت سال‌ها باقی بمانند و در هر زمانی، به‌ویژه اگر سیستم ایمنی قادر به کنترل عفونت نباشد، دوباره فعال شوند.

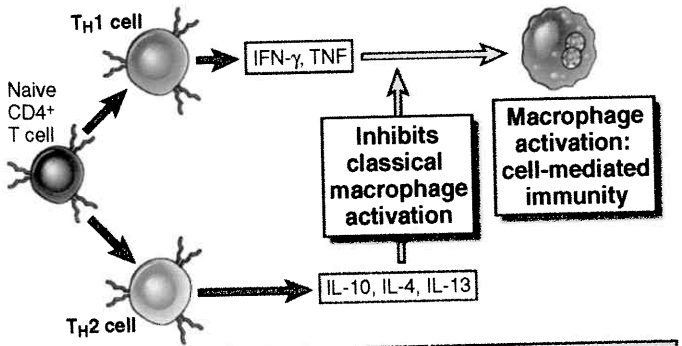
تفاوت‌های میان افراد مختلف در الگوی پاسخ‌های سلول T در برابر میکرب‌های درون سلولی شاخص‌های مهمی در پیشرفت بیماری و نتیجه بالینی بیماری هستند (شکل ۶-۱۶). نقش سایتوکاین‌های ترشح‌شده از T_H1 و T_H2 در تعیین نتیجه عفونت با انگل تک‌یاخته لیشمانیاماژور در نژادهای مختلف موشی به‌طور واضح، اثبات شده است (در ادامه همین فصل بحث می‌شود). یک نمونه از چنین رابطه‌ای جذام است که با مایکوباکتریوم لپره ایجاد می‌شود. اگرچه تعداد زیادی از بیماران در گروه حد واسط قرار می‌گیرند. بیماری در قالب دو شکل جداگانه دسته‌بندی می‌شود، شکل لپروماتوز و فرم توبرکلوئید. در جذام لپروماتوز بیماران تیتر بالایی از آنتی‌بادی‌های اختصاصی دارند اما پاسخ‌های ایمنی سلولی آن‌ها در تعامل با آنتی‌ژن‌های باسیل جذام ضعیف است. مایکوباکتریوم‌ها در ماکروفاژها تکثیر می‌یابند و به تعداد زیاد قابل ردیابی هستند. باکتری‌ها هم‌چنان رشد کرده و پایدار می‌شوند اما فعال‌شدن ماکروفاژها سبب ایجاد ضایعات تخریب‌کننده در پوست و بافتهای زیرین آن می‌شود. در مقابل، بیماران مبتلا به شکل توبرکلوئید بیماری، پاسخ‌های ایمنی سلولی قوی اما تیتر آنتی‌بادی کمی دارند. این امر بازتاب‌دهنده الگوی ایمنی گرانولومایی است که اطراف اعصاب تشکیل شده و اختلالات عصبی - حسی و ضایعات پوستی تروماتیک ثانویه ایجاد می‌کند. اما تخریب بافتی کم‌تر رخ داده و تعداد اندکی از باکتری‌ها در ضایعات دیده می‌شود. یکی از دلایل احتمالی در تفاوت هایی که بین این دو شکل بیماری جذام که هر دو نیز با یک نوع باکتری ایجد می‌شوند، این است که الگوی متفاوتی از تمایز سلول T و تولید سایتوکاین در افراد مختلف دارند. برخی مطالعات نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به شکل توبرکلوئید در ضایعات خود IFN-γ و IL-12[1] تولید می‌کنند (نشانه فعال‌شدن T_H1)، در حالی که بیماران مبتلا به شکل لپروماتوز دارای IFN-γ کم‌تر اما IL-4 و IL-10 بیش‌تر هستند (نشانه رده سلول‌های T_H2). از آنجا که بیماران مبتلا به شکل لپروماتوز جذام IFN-γ کمتری تولید می‌کنند، بنابراین ممکن است ایمنی سلولی ضعیفی از خود نشان داده و در کنترل پخش‌شدن باکتری‌ها، با شکست روبه‌رو شوند.

گریز باکتری‌های درون‌سلولی از سیستم ایمنی

باکتری‌های درون سلولی مختلف استراتژی‌های متفاوتی برای مقاومت در برابر حذف‌شدن با بیگانه‌خوارها را تکامل داده‌اند (بازگشت به جدول ۲-۱۶). این استراتژی‌ها شامل مهار ادغام فاگولیزوزوم یا فرار از فاگوزوم به سیتوزول است. بنابراین، این باکتری‌ها از سازوکارهای میکروب‌کشی لیزوزوم‌ها پنهان شده و با غیرفعال‌کردن مستقیم مواد میکروب‌کش مانند گونه‌های واکنشگر اکسیژن از سیستم ایمنی فرار می‌کنند. نتیجه عفونت با این میکروارگانیسم‌ها اغلب به این که آیا سازوکارهای ضدمیکروبی تحریک‌کننده سلول‌های T برای ماکروفاژها پیروز میدان هستند یا مقاومت میکروب‌ها بر ضد کشته‌شدن وابسته است. دلیل دیگری نیز که موجب ایجاد عفونت‌های مزمن می‌شود، مقاومت باکتری‌ها در برابر حذف شده با میانجی‌گری

---

۱. در متن اصلی کتاب به اشتباه IL-2 نوشته شده است!!!



Infection	Response	Outcome
Leishmania major	Most mouse strains: T_H1	⇒ Recovery
	BALB/c mice: T_H2	⇒ Disseminated infection
Mycobacterium leprae	Some patients: T_H1	⇒ Tuberculoid leprosy
	Some patients: Defective T_H1 or dominant T_H2	⇒ Lepromatous leprosy (high bacterial count)

شکل ۶-۱۶. نقش سلول‌های T و سایتوکاین‌ها در تعیین نتیجه عفونت. لنفوسیت‌های $CD4^+$ T مبتدی ممکن است به سلول‌های T_H1 تمایز یابند که بیگانه‌خوارها را برای کشتن میکروب‌ها فعال می‌کنند و یا به سلول‌های T_H2 تبدیل شوند که مسیرهای کلاسیک فعال‌شدن ماکروفاژها را مهار می‌کنند. تعادل بین این دو زیرجمعیت سلول‌های T ممکن است بر نتیجه عفونت لیشمانیازیس در موش و عفونت جذام را در انسان به تصویر کشیده شده است.

بیگانه‌خوارها می‌باشد. چنین عفونت هایی شاید سال‌ها باقی مانده، پس از درمان کامل دوباره عود کنند و ریشه کنی آن‌ها مشکل باشد.

ایمنی بر ضد قارچ‌ها

عفونت‌های قارچی (مایکوزز[1] جمع آن و مایکوزیس[2] مفرد آن می‌باشد، مترجم) از عوامل مهم بیماری و مرگ‌ومیر در انسان هستند. برخی عفونت‌های قارچی اندمیک بوده و این عفونت‌ها به‌طور معمول با قارچ‌هایی ایجاد می‌شوند که در محیط یافت شده و اسپور آن‌ها وارد بدن انسان‌ها می‌شود. دیگر عفونت‌های قارچی دیگر فرصت‌طلب هستند زیرا عوامل به‌وجود آورنده آن هیچ بیماری خاصی را ایجاد نکرده و یا موجب بیماری‌های خفیفی در افراد سالم می‌شوند اما ممکن است در افراد مبتلا به نقص ایمنی بیماری شدیدی را به‌وجود آورند. ضعف ایمنی مهم‌ترین عامل مستعدکننده برای عفونت‌های قارچی چشمگیر از لحاظ بالینی می‌باشد. نقص در نوتروفیل‌ها در نتیجه سرکوب یا آسیب مغز استخوان به‌طور فراوان با عفونت‌های قارچی همراه است. عفونت‌های قارچی فرصت‌طلب نیز با نقایص ایمنی ناشی از HIV، درمان سرطان منتشر و رد پیوند، در ارتباط می‌باشند. یک عفونت قارچی فرصت‌طلب بسیار مهم همراه با ایدز، پنومونی ناشی از **پنوموسیستیس جیرووسی** می‌باشد. با وجود این، عفونت‌های دیگر بسیاری در ایجاد بیماری و مرگ‌ومیر ناشی از کمبودهای ایمنی شرکت دارند.

قارچ‌های گوناگونی انسان را آلوده کرده و ممکن است در بافت‌های خارج سلولی و در بیگانه‌خوارها زنده بمانند. بنابراین، پاسخ ایمنی به این میکروب‌ها در مقابل باکتری‌های درون سلولی و خارج سلولی می‌باشد. با این وجود ایمنی بر ضد قارچ‌ها به اندازه ایمنی در مقابل باکتری‌ها و ویروس‌ها شناخته شده نیست. دلیل فقدان این دانش، آن است که مدل‌های حیوانی مناسبی برای قارچ‌ها بسیار اندک می‌باشند. بخشی دیگر نیز به این حقیقت برمی‌گردد که این عفونت‌ها در افرادی رخ می‌دهند که قادر به ایجاد پاسخ‌های ایمنی کارآمدی نیستند.

ایمنی ذاتی و تطبیقی بر ضد قارچ‌ها

میانجیان اصلی ایمی ذاتی در برابر قارچ‌ها، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها هستند. بیماران مبتلا به نوتروپنی به‌شدت به عفونت‌های قارچی فرصت‌طلب حساس می‌باشند. بیگانه‌خوارها و سلول‌های دندریتیک قارچ‌ها را از طریق TLR ها و گیرنده‌های شبه لکتین که دکتین نامیده می‌شوند

1. Mycoses
2. Mycosis

احساس می‌کنند (بازگشت به فصل ۴). نوتروفیل‌ها به‌طور احتمالی مواد قارچ‌کش مانند گونه‌های واکنشگر اکسیژن و آنزیم‌های لیزوزومی آزاد می‌کنند و قارچ‌ها را برای کشتن درون سلولی می‌بلعند. نژادهای بیماری‌زای کریپتوکوکوس نئوفورمنس، تولید سایتوکاین‌هایی مانند TNF و IL-12 از ماکروفاژها را مهار کرده و در مقابل با تحریک تولید IL-10 از فعال‌شدن ماکروفاژها جلوگیری می‌کند.

ایمنی سلولی با میانجی‌گری سلولی، اصلی‌ترین سازوکار در برابر عفونت‌های قارچی می‌باشد. هیستوپلاسما کپسولاتوم، انگل درون سلولی اختیاری که در ماکروفاژها زندگی می‌کند، با سازوکارهای مشابه با باکتری‌های درون سلولی حذف می‌شود. سلول‌های T $CD4^+$ با همکاری یکدیگر شکل مخمری کریپتوکوکوس نئوفورمنس را که تمایل به کلونیزه‌شدن در ریه‌ها و مغز میزبان دچار نقص ایمنی دارد، حذف می‌کنند. **پنوموسیستیس جیرووسی**، قارچ دیگری است که باعث عفونت‌های مهم در افرادی می‌شود که ایمنی سلولی ناقص دارند.

بسیاری از قارچ‌های خارج سلولی ایجاد پاسخ‌های قوی T_H17 می‌کنند که قسمتی از آن در نتیجه فعال‌شدن سلول‌های دندریتیک با گلوکان‌های قارچی متصل به دکتین -۱، به‌عنوان گیرنده‌ای برای پلی‌ساکارید قارچی می‌باشد. چنین رخدادی سبب تولید سایتوکاین‌های القاکننده مسیر T_H17 یعنی IL-23 و IL-6 از سلول‌های دندریتیک می‌گردد (بازگشت به فصل ۱۰). سلول‌های T_H17 التهاب را تحریک کرد و نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های فراخوانده شده، قارچ‌ها را تخریب می‌کنند. افرادی که پاسخ‌های T_H17 ناقص دارند، به عفونت‌های مزمن جلدی مخاطی ناشی از کاندیدا حساس می‌باشند. پاسخ‌های T_H1 بر ضد عفونت‌های قارچی درون سلولی مانند هیستوپلاسموزیس حفاظتی هستند، اما این پاسخ‌ها ممکن است سبب التهاب گرانولوماتوز شوند که علت مهم آسیب بافتی میزبان به‌دنبال این عفونت‌ها محسوب می‌شود. هم‌چنین قارچ‌ها می‌توانند سبب ایجاد پاسخ‌های اختصاصی آنتی‌بادی شوند که ممکن است عیار حفاظتی داشته باشند.

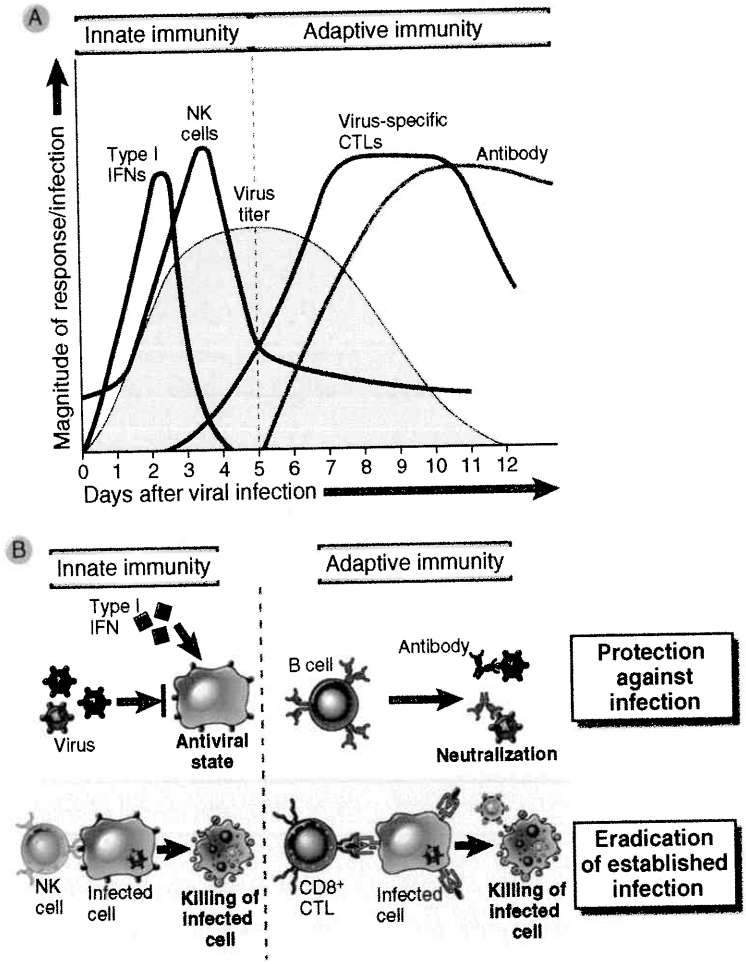
ایمنی بر ضد ویروس‌ها

ویروس‌ها میکروارگانیسم‌های درون سلولی اجباری هستند که در سلول‌ها زندگی کرده و با استفاده از اسید نوکلئیک و ماشین سنتز پروتئین میزبان خود، همانندسازی کرده و پخش می‌شوند. به‌طور معمول، ویروس‌ها انواع مختلفی از سلول‌ها را از طریق مولکول‌های سطح سلول درنقش گیرنده آلوده می‌کنند. پس از ورود به سلول، ویروس‌ها می‌توانند آسیب بافتی و بیماری با چندین سازوکار مختلف به وجود آورند. همانندسازی ویروس با ساخت و کارکرد پروتئین در سلول میزبان تداخل کرده و به آسیب و در نهایت مرگ سلول آلوده می‌انجامد. این حالت از آثار سایتوپاتیک ویروس است و گفته می‌شود که عفونت از نوع تخریبی است؛ یعنی سلول آلوده لیز می‌شود. ویروس‌ها نیز ممکن است موجب عفونت‌های نهفته شوند که در ادامه بحث می‌شود.

هدف پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی در برابر ویروس‌ها مسدودکردن و توقف عفونت و حذف سلول‌های آلوده می‌باشد (شکل ۷-۱۶). عفونت با اینترفرون‌های نوع I به‌عنوان بخشی از ایمنی ذاتی و آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در ایمنی تطبیقی پیشگیری می‌شود. وقتی عفونتی مستقر می‌شود، سلول‌های آلوده با سلول‌های NK در پاسخ ایمنی ذاتی و CTL در پاسخ ایمنی تطبیقی حذف می‌شوند.

ایمنی ذاتی بر ضد ویروس‌ها

سازوکارهای اصلی ایمنی ذاتی بر ضد ویروس‌ها شامل مهار عفونت با اینترفرون‌های نوع I و کشتن سلول‌های آلوده با میانجی‌گری سلول‌های NK می‌باشند. عفونت ایجاد شده ناشی از بسیاری از ویروس‌ها همراه با تولید اینترفرون‌های نوع I است که سلول‌های آلوده به‌ویژه سلول‌های دندریتیک پلاسموسیتوئید آن‌ها را تولید می‌کنند (بازگشت به فصل ۴). چندین مسیر بیوشیمیایی وجود دارند که ساخت اینترفرون را کلید می‌زنند (بازگشت به شکل ۱۶-۴). این مسیرها شامل شناسایی RNA و DNA ویروسی با TLR‌های اندوزومی و فعال‌شدن گیرنده‌های شبیه RIG سیتوپلاسمی و مسیر STING به ترتیب با RNA و DNA ویروسی می‌باشند. این مسیرها با



شکل ۷-۱۶. پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی بر ضد ویروس‌ها. A. کینتیک پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی درمقابل عفونت ویروسی. B. سازوکارهایی که ایمنی ذاتی و تطبیقی برای پیشگیری و ریشه‌کن‌سازی عفونت ویروسی عمل می‌کنند. ایمنی ذاتی با میانجی‌گری اینترفرون‌های نوع I انجام می‌شود که از عفونت جلوگیری می‌کنند و سلول‌های NK که سلول‌های آلوده را می‌کشند. ایمنی تطبیقی با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها و CTL ها صورت می‌گیرد که به‌ترتیب سبب توقف عفونت و کشتن سلول‌های آلوده می‌شوند.

فعال‌کردن آنزیم پروتئین کیناز سبب فعال‌شدن عامل رونویسی IRF، و رونویسی از ژن اینترفرون‌های نوع I اینترفرون‌های نوع I از همانندسازی ویروسی در هر دو سلول‌های آلوده و غیرآلوده جلوگیری می‌کند. سازوکارهای کارکرد آن‌ها در مهار همانندسازی ویروس در فصل چهارم بحث شد (شکل ۱۷-۴).

سلول‌های NK، دیگر سلول‌های آلوده به ویروس‌های گوناگون را از بین برده و سازوکار مهمی در ایمنی ضد ویروس‌ها به‌خصوص در اوایل عفونت و پیش از شروع پاسخ‌های ایمنی تطبیقی فراهم نمایند. بروز مولکول‌های MHC کلاس I، اغلب در هنگام آلوده‌شدن سلول به ویروس و به‌عنوان یک سازوکار گریز از پاسخ‌های CTL،

کاهش می‌یابد یا متوقف می‌شود. این امر سلول‌های NK را برای کشتن سلول‌های آلوده، توانمند می‌سازد زیرا در غیاب MHC I سلول‌های NK از یک حالت پایه مهاری خارج‌شده و فعال می‌شوند.

ایمنی تطبیقی بر ضد ویروس‌ها

ایمنی تطبیقی بر ضد عفونت‌های ویروسی با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها که اتصال وورود ویروس به سلول‌های میزبان رامهار نموده ونیز CTL هایی که عفونت را با کشتن سلول‌های آلوده ریشه‌کن می‌نمایند، صورت می‌گیرد (شکل ۷-۱۶ را ببینید). کارآمدترین آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی زیاد هستند که در نتیجه واکنش‌های مراکز زایا وابسته به سلول T تولید شده‌اند (بازگشت به فصل ۱۲). آنتی‌بادی‌ها فقط بر ضد ویروس‌ها در طی مرحله خارج سلولی از زندگی این میکروب‌ها، کارآمد می‌باشند. ویروس‌ها در ابتدای مسیر عفونت در بیرون سلول یافت می‌شوند یعنی درست قبل از این‌که سلول‌های میزبان را آلوده کنند. هم‌چنین وقتی که آن‌ها از سلول‌های آلوده به واسطه جوانه‌زدن و یا مرگ سلول انتشار می‌یابند، در دسترس آنتی‌بادی‌ها قرار می‌گیرند. آنتی‌بادی‌های ضدویروسی به پوشش ویروسی و نیز آنتی‌ژن‌ها کپسید متصل شده و به‌عنوان آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده برای جلوگیری از اتصال ویروس و ورود به سلول‌های میزبان عمل می‌کنند. بنابراین، آنتی‌بادی‌ها از هر دو پدیده شروع عفونت و انتشار سلول به سلول ویروس‌ها جلوگیری می‌نمایند. آنتی‌بادی‌های ترشحی ایزوتایپ IgA برای خنثی‌کردن ویروس‌های تنفسی و روده‌ای بسیار مهم هستند. ایمن‌سازی خوراکی در مقابل پولیومیلیت (فلج اطفال) نیز از طریق ایمنی مخاطی، القاپذیر است. افزون بر خنثی‌سازی، آنتی‌بادی‌ها می‌توانند اجزای ویروس را اوپسونیزه کرده و سبب پاک‌سازی ویروس‌ها با بیگانه‌خوارها شوند. هم‌چنین فعال‌شدن کمپلمان به‌دنبال اثر آنتی‌بادی‌ها نقش مهمی در پیش‌برد بیگانه‌خواری و به‌طور احتمالی لیز ویروس‌هایی که دارای پوشش لیپیدی هستند، بازی می‌کند.

اهمیت ایمنی هومورال در دفاع در برابر عفونت ویروسی با مشاهداتی اثبات می‌شود که در آن‌ها مقاومت به نژاد خاصی از ویروس می‌تواند از هر دو مسیر ایجاد عفونت یا واکسیناسیون بر ضد همان نژاد حاصل شود. نمونه آن ویروس آنفلوانزا است که در معرض قرار گرفتن افراد با نوع سرولوژیک ویروس نمی‌توانند مقاومت آن‌ها را در برابر دیگر سروتیپ‌ها، تضمین نماید. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده قادر به توقف عفونت ویروسی و انتشار سلول به سلول ویروس‌ها می‌باشند، اما زمانی که ویروس وارد سلول شد و شروع به همانندسازی در درون سلول نمود، دیگر در دسترس آنتی‌بادی‌ها نخواهد بود. بنابراین ایمنی هومورال القاشده در عفونت قبلی یا در پی واکسیناسیون، اگرچه می‌تواند فرد را در برابر عفونت ویروسی محافظت نماید اما نمی‌تواند به تنهایی عفونت مستقرشده را ریشه‌کن سازد.

حذف ویروس‌هایی که درون سلول‌ها مستقر هستند با میانجی‌گری CTL صورت می‌گیرد که سلول‌های عفونی را از بین می‌برند. هم‌چنان‌که در فصل‌های گذشته بیان شد، کارکرد فیزیولوژیک اصلی CTL‌ها محافظت در برابر عفونت‌های ویروسی می‌باشد. بیش‌تر CTL‌های اختصاصی ویروس‌ها، سلول‌های T $CD8^+$ هستند که پپتیدهای سیتوزولی را که به‌طور معمول درون سلول ساخته شده و منشأ ویروسی نیز دارند شناسایی می‌کنند. این پپتیدها با مولکول‌های MHC نوع I عرضه می‌شوند. اگر سلول‌های آلوده، یک سلول بافتی باشد و سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن حرفه‌ای (APC) نباشد، مانند سلول دندریتیک، ممکن است سلول آلوده با سلول دندریتیک بلعیده شده، آنتی‌ژن‌های ویروسی را پردازش نموده و آن‌ها را به سلول‌های T $CD8^+$ مبتدی عرضه کنند (بازگشت به شکل ۲۰-۶). تمایز کامل سلول‌های T $CD4^+$ کمکی و یا مولکول‌های کمک محرک بارزشده در سطح سلول‌های آلوده است (بازگشت به فصل ۱۱). همان‌طور که در فصل‌های نهم و یازدهم بحث شد، سلول‌های T $CD8^+$ در طول عفونت ویروسی دچار تکثیر فراوانی شده و این سلول‌های تکثیریافته اغلب برای تعداد کمی از پپتیدهای ویروسی اختصاصی هستند. برخی از سلول‌های T فعال‌شده به CTL‌های اجرایی تمایز می‌یابند و می‌توانند هر سلول هسته‌دار آلوده‌ای را از بین ببرند. آثار ضدویروسی CTL‌ها به‌طور عمده منجر

به ازبین بردن سلول‌های آلوده می‌شود. اما دیگر سازوکارها شامل فعال‌شدن نوکلئازها در سلول‌های آلوده که ژنوم ویروسی را تخریب کرده و ترشح سایتوکاین‌هایی مانند IFN-γ را سبب می‌شوند، که بیگانه‌خوارها را فعال نموده و ممکن است دارای برخی کارکردهای ضدویروسی باشند.

اهمیت CTL ها در دفاع بر ضد عفونت‌های ویروسی با افزایش استعداد ابتلا به چنین عفونت‌هایی در بیماران و حیواناتی که در لنفوسیت‌های T خود نقص دارند و نیز با توجه به مشاهداتی که در مدل موشی می‌توان با انتقال انتخابی CTL های اختصاصی ویروسی و محدود به MHC نوع I، موش را در برابر عفونت محافظت نمایند، اثبات شده است. گذشته از این بسیاری از ویروس‌ها با تغییر آنتی‌ژن‌های سطحی خود مانند گلیکوپروتئین‌های پوشش از جمله آنتی‌بادی‌ها می‌گریزند. اگرچه ممکن است سلول‌های آلوده بعضی از پروتئین‌های ویروسی را بسازند که بدون تغییر می‌باشند، بنابراین دفاع کارآمد بر ضد چنین ویروس‌هایی بر عهده سلول‌های CTL می‌باشد.

در عفونت‌های پنهان، DNA ویروسی در سلول میزبان باقی می‌ماند اما با ویروس همانندسازی نکرده و یا سلول آلوده را می‌کشد. پنهان شدن، اغلب حالتی از تعادل بین عفونت و پاسخ‌های ایمنی میزبان است. در چنین شرایطی CTL های تولید شده در پاسخ به ویروس می‌توانند عفونت را کنترل کنند اما نمی‌توانند آن را ریشه‌کن نمایند. در نتیجه، ویروس در سلول‌های آلوده باقی مانده و گهگاه تا پایان زندگی فرد، همراه او می‌باشد. هرگونه نقص در پاسخ ایمنی میزبان می‌تواند سبب فعال‌شدن دوباره عفونت پنهان شده و به بروز ژن‌های ویروسی مسئول آثار سایتوپاتیک و نیز پخش شدن ویروس بیانجامد. این آثار سایتوپاتیک ممکن است شامل لیز سلول‌های آلوده یا تکثیر غیرقابل کنترل آن‌ها باشد. چنین عفونت‌هایی با ویروس اپشتین‌بار و چندین ویروسی DNA دار دیگر مانند خانواده هرپس ویروس‌ها شایع می‌باشند.

در برخی عفونت‌های ویروسی، آسیب بافتی ممکن است به سبب پاسخ CTL ها ایجاد شود. یک مدل تجربی که در آن آسیب ایجادشده به‌علت پاسخ ایمنی میزبان باشد، عفونت ویروسی لنفوکوریومننژیتیدیس (LCMV) است که با التهاب مننژهای طناب نخاعی موش همراه است. با وجود این‌که LCMV، سلول‌های مننژ را آلوده می‌کند اما آثار سایتوپاتیک ندارد و مسبب آسیب مستقیم به سلول‌های آلوده نمی‌شود. ویروس با تحریک تکامل CTL های اختصاصی، سلول‌های مننژ را طی یک تلاش فیزیولوژیک، برای ریشه‌کن ساختن عفونت از بین می‌برد. بنابراین مننژیت در موش‌های سالم ایجاد می‌شود و موشی که نقص در سلول‌های T دارد، بیماری پیشرفت نمی‌کند و فقط ناقل ویروس می‌شود. در ظاهر این مشاهدات با آنچه در شرایط معمول رخ می‌دهد در تناقض باشند. زیرا افرادی که دچار کمبودهای ایمنی هستند نسبت به افراد سالم بر ضد بیماری‌های عفونی مستعدترند. آلودگی با ویروس هپاتیت B نیز در انسان تا اندازه‌ای مشابه LCMV موشی است. زیرا افراد مبتلا به کمبود ایمنی در صورت آلوده‌شدن با ویروس، بیمار نمی‌شوند اما به‌صورت ناقل در می‌آیند و می‌توانند عفونت را به دیگر افراد سالم انتقال دهند. کبد بیماران مبتلا به هپاتیت فعال حاد و مزمن حاوی تعداد زیادی از سلول‌های $CD8^+$ T است و CTL های محدودل به MHC کلاس I و اختصاصی ویروس را می‌توان از بیوپسی‌های کبد جدا کرده و در شرایط in vitro تکثیر داد.

پاسخ‌های ایمنی بر ضد عفونت‌های ویروسی شاید از راه‌های دیگری نیز در ایجاد بیماری نقش داشته باشند. نتیجه عفونت پایدار با برخی ویروس‌ها مانند هپاتیت B، به‌دنبال تشکیل مجموعه ایمنی در گردش شامل آنتی‌ژن‌های ویروسی و آنتی‌بادی‌های اختصاصی است (بازگشت به فصل ۱۹). بنابراین مجموعه در رگ‌های خونی رسوب کرده و به واسکولیت سیستمیک منجر می‌شوند. برخی پروتئین‌های ویروسی، دارای توالی‌هایی از اسیدآمینه‌ها هستند که در برخی از آنتی‌ژن‌های خودی نیز حضور دارند و به‌علت این تقلید و شباهت مولکولی، ایمنی ضدویروسی منجر به پاسخ ایمنی در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی نیز می‌گردد.

گریز ویروس‌ها از سیستم ایمنی

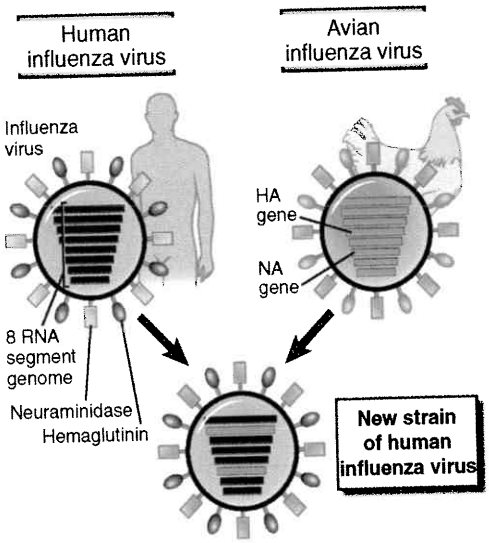
ویروس‌ها سازوکارهای فراوانی را برای فرار از سیستم ایمنی میزبان، در خود تکامل داده‌اند (جدول ۳-۱۶).

جدول ۳-۱۶ سازوکارهای گریز ویرو ایمنی	
سازوکار گریز از سیستم ایمنی	مثال‌ها
تغییرات آنتی‌ژنی	آنفلوانزا، رینوویروس و HIV
مهار پردازش آنتی‌ژن	
مهار ناقل TAP	هرپس سیمپلکس ویروس (HSV)
برداشت مولکول‌های کلاس I از شبکه اندوپلاسمی	سایتومگالوویروس (CMV)
تولید مولول‌های مشابه گیرنده سایتوکاین	واکسینیا، پاکس ویروس‌ها (IFN-γ,IL-1) سایتومگالوویروس (کموکاین)
تولید سایتوکاین‌های مهارکننده ایمنی	ویروس اپشتین‌بار (IL-10)
آلوده‌کردن، مرگ یا نقص کارکردی سلول‌های ایمنی	HIV
مهار فعال‌سازی کمپلمان	
فراخوانی عامل H	HIV
الحاق CD59 با پوشش ویروس	HIV، واکسینیا، CMV انسانی
مهار ایمنی ذاتی	
مهار دسترسی به حسگر RNA درون سلولی (RIG-I)	HIV، واکسینیا
مهار PKR (پیام‌رسانی از گیرنده IFN)	HIV، HCV، HSV و پولیو
نمونه‌هایی از سازوکارهای مختلف استفاده شده با ویروس‌ها برای ثبات آن‌ها در مقابل ایمنی میزبان فهرست شده‌اند. ER، شبکه اندوپلاسمی؛ HLV، ویروس نقص ایمنی انسان؛ TAP، انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن.	

* ***ویروس‌ها آنتی‌ژن‌های خود را تغییر می‌دهند و بنابراین پس از آن دیگر هدف پاسخ‌های ایمنی قرار نمی‌گیرند.*** شایع‌ترین آنتی‌ژن‌هایی که تحت تأثیر این تغییرات واقع می‌شوند، گلیکوپروتئین‌های سطحی هستند که آنتی‌بادی‌ها آن‌ها را شناسایی می‌کنند، اما اپی‌توپ‌های سلول T نیز امکان دارد دچار این تغییرات شوند. سازوکار اساسی تغییرات آنتی‌ژنیک شامل جهش‌های نقطه‌ای و نوترکیبی ژنوم RNA (در ویروس‌های RNA دار) می‌باشد که منجر به تغییرات آنتی‌ژنی کوچک و بزرگ می‌شود. این دو فرآیند مهم‌ترین نقش را در پخش‌شدن ویروس آنفلوانزا بر عهده دارند. دو آنتی‌ژن اصلی ویروس آنفلوانزا شامل هماگلوتینین (پروتئین «خار» ویروسی) و نورآمینیداز می‌باشد. ژنوم ویروسی می‌تواند دچار جهش‌هایی در ژن‌های رمزدهنده این پروتئین‌های سطحی شده و بدین ترتیب تنوع ایجادشده تغییر کم آنتی‌ژنیک[1] نامیده می‌شود. ژنوم قطعه قطعه RNA در ویروس‌های آنفلوانزا که به‌طور طبیعی گونه‌هایی از میزبان‌های مختلف را آلوده می‌کنند می‌توانند در گونه‌های میزبان، نوترکیبی انجام دهند که این ویروس‌های بازآرایش کرده (reassorted) می‌توانند با موش‌هایی که پیش‌تر شیوع داشتند، به‌طور کامل متفاوت باشند (شکل ۸-۱۶). بازآرایش ژن‌های ویروسی موجب تغییراتی اساسی در ساختمان آنتی‌ژنیک می‌شود که تغییر زیاد آنتی‌ژنیک[2] نامیده می‌شود و ویروس‌های متفاوتی مانند آنفلوانزای پرندگان یا نوع خوکی ایجاد می‌کند. به‌علت همین تغییرات آنتی‌ژنی، پاندمی‌های آنفلوانزا که در سال‌های ۱۹۱۸، ۱۹۵۷ و ۱۹۶۸ رخ داده‌اند، همگی با سویه‌های مختلف این ویروس به‌وجود آمده‌اند و پاندمی ۲۰۰۹ با H1N1 در نتیجه سویه‌ای بود که رشته‌های RNA ژنومی آن در میان سویه‌های اندمیک در خوک، پرنده و انسان نوترکیبی کرده بود که واریانت‌های ویروسی باهوش‌تر با فراوانی بیش‌تر به‌وجود می‌آیند. از آن‌جایی که سروتایپ‌های متعددی از رینوویروس‌ها وجود دارند در نتیجه، ایمنی‌زایی اختصاصی بر ضد سرماخوردگی روش پیشگیری مناسبی برای این بیماری نمی‌باشد. ویروس نقص ایمنی اکتسابی (HIV-1) که عامل بیماری ایدز است نیز توانایی بالایی در تغییر آنتی‌ژن‌های خود دارد (بازگشت به فصل ۲۱). در این شرایط، واکسیناسیون به‌منظور پیش‌گیری را باید بر ضد پروتئین‌های ویروسی ثابت و غیرمتغیر انجام داد.

* ***برخی ویروسی‌ها عرضه آنتی‌ژن‌های پروتئینی واقع در سیتوزول را در کنار MHC نوع I مهار***

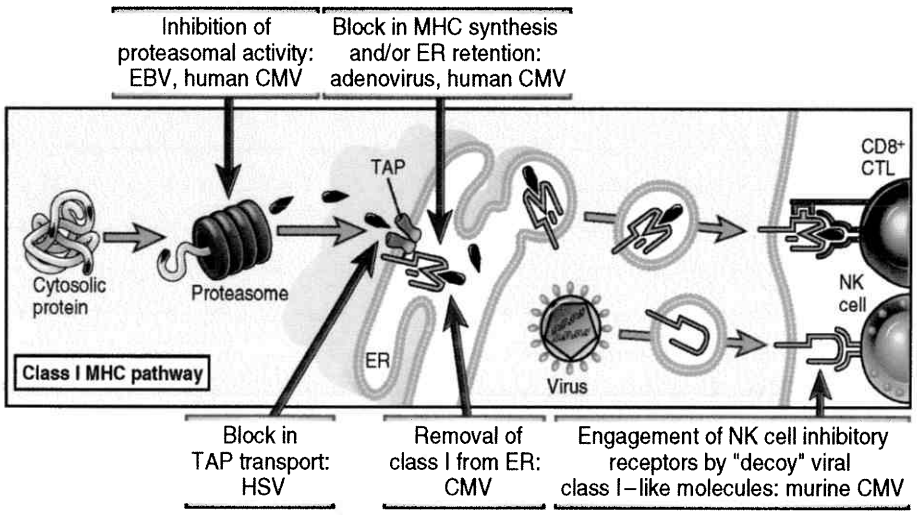
1. Antigenic drift
2. antigenic shift



شکل ۸-۱۶. تولید سویه‌های جدید ویروس آنفلوانزا یا نوترکیبی ژنتیکی (تغییر عمده آنتی‌ژنی). ژنوم ویروس آنفلوانزا حاوی هشت رشته RNA مجزاست که اجازه نوترکیبی ژنتیکی از طریق نوترکیبی قطعات در میزبان‌های مختلف مانند خوک، پرنده و انسان را که با دوسویه مختلف ویروس آلوده شده‌اند، فراهم می‌کند. این نوترکیبی‌های ژنتیکی، ویروس‌های جدیدی ایجاد می‌کند که به لحاظ آنتی‌ژنی به‌طور کامل متفاوت از پیش‌سازهای خود هستند و بنابراین قادر به گریز از سیستم ایمنی در تعداد بسیاری از میزبان‌هایی که به تازگی آلوده شده‌اند× می‌باشند. در مثال، ویروس آنفلوانزا H1N1 مسئول پاندمی سال ۲۰۰۹، از طریق نوترکیبی و یا کنار هم قرار گرفتن ویروس‌های خوک، پرندگان و انسان در خوک‌ها ایجاد شده و سپس دوباره به انسان منتقل شده است.

می‌کنند. ویروس‌ها تعداد متنوعی از پروتئین‌ها را می‌سازند که قادر به مهار مراحل مختلف پردازش، انتقال و عرضه آنتی‌ژن‌ها هستند (شکل ۹-۱۶). مهار عرضه آنتی‌ژن سبب توقف فراهم‌آوری و روز مولکول‌های MHC نوع I پایدار و عرضه پپتیدهای ویروسی می‌شود. در نتیجه سلول‌های CTL و $CD8^+$ شناسایی و نابود شوند. همچنان‌که پیش‌تر گفته شد، سلول‌های NK با سلول‌های آلوده، به‌ویژه در غیاب مولکول‌های MHC کلاس I فعال می‌شوند. بعضی ویروس‌ها ممکن است پروتئین‌هایی را بسازند که به‌عنوان لیگاندهایی برای گیرنده‌های مهاری سلول NK عمل کنند و بنابراین از فعال شدن سلول NK جلوگیری می‌کنند.

- ***برخی از ویروس‌ها مولکول‌هایی تولید می‌کنند که پاسخ‌های ایمنی میزبان را مهار می‌کنند.*** پاکس‌ویروس‌ها مولکول‌هایی را رمز می‌کنند که سلول‌های عفونی آن‌ها را ترشح کرده و به چندین سایتوکاین مانند IFN-γ، TNF، IL-1، IL-18 و کموکاین‌ها متصل می‌شوند. این پروتئین‌های ترشحی متصل شده به سایتوکاین می‌توانند به‌عنوان آنتاگونیست‌های رقابتی سایتوکاین‌ها عمل کنند، ویروس اپشتین بار، پروتئینی می‌سازد که هومولوگ IL-10 است و بنابراین فال‌شدن ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک را مهار کرده و در نتیجه سیستم ایمنی را سرکوب می‌کند. این نمونه‌ها ممکن است تنها بخش کوچکی از مولکول‌های مهارکننده ایمنی را نمایان کنند. شناسایی این مولکول‌ها، این احتمال جالب را بر می‌انگیزد که ویروس‌ها ژن‌هایی را به‌دست آورده‌اند که مهارکننده‌های درونزاد (منشأ میزبانی) را رمز می‌کنند. به نظر می‌رسد ویروس‌ها این فرآیند را طی عبور و مرور از میزبان‌های انسانی به‌دست آورده باشند و بنابراین برای آلوده‌کردن و کلونیزه شدن در انسان‌ها تکامل یافته‌اند.
- ***برخی عفونت‌های مزمن ویروسی، همراه با شکست پاسخ‌های CTL هستند که به عفونت‌های ویروسی اجازه زنده ماندن می‌دهد.*** مطالعات درباره عفونت مزمن لنفوکوریومننژیتیدیس در موش‌ها نشان می‌دهد که این نوع نقص ایمنی می‌تواند در نتیجه فعال‌شدن مسیرهای مهاری سلول‌های T مانند مسیر PD-1 باشد که در حالت طبیعی برای حفظ تحمل بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی به‌کار می‌رود (بازگشت به شکل ۳-۱۱). بنابراین ویروس‌ها می‌توانند یاد بگیرند که چگونه سازوکارهای طبیعی تنظیم پاسخ‌های ایمنی را به‌کار گرفته و این مسیرها را در سلول‌های T فعال کنند. این پدیده خستگی نامیده



شکل ۹-۱۶. سازوکارهایی که ویروس‌ها به کمک آن‌ها پردازش و عرضه آنتی‌ژن را مهار می‌کنند. شکل، عرضه آنتی‌ژن را به همراه مولکول‌های MHC نوع I نشان می‌دهد و نمونه‌هایی از ویروس‌هایی که مراحل مختلف این مسیر را متوقف می‌کنند در شکل آمده است. CMV، سیستومگالوویروس؛ EBV، اپشتین بار ویروس؛ ER، شبکه اندوپلاسمی؛ HSV، ویروس هرپس سیمپلکس؛ TAP، انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن.

می‌شود و به این موضوع اشاره می‌کند که پاسخ‌های ایمنی می‌توانند در مقابل ویروس‌ها آغاز شوند اما در مرحله نابالغ خاموش می‌شوند. مدارکی در دست است که نشان می‌دهد خستگی سلول $CD8^+$ T در عفونت‌های ویروسی انسانی مزمن، مانند HIV و عفونت ویروس هپاتیت، رخ می‌دهد.

- ***ویروس‌ها شاید سلول‌های صلاحیت‌دار ایمنی را آلوده کرده یا از بین برده و یا غیرفعال نمایند.*** نمونه واضح آن ویروس HIV است که با آلوده ساختن و حذف سلول‌های $CD4^+$ T که محرک اصلی پاسخ‌های ایمنی در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی هستند، باقی بماند.

ایمنی بر ضد انگل‌ها

در واژه‌شناسی بیماری‌های عفونی، عفونت انگلی به عفونت ایجادشده با انگل‌های حیوانی مانند تک‌یاخته‌ها، کرم‌ها و انگل‌های خارج بدن (مانند کنه‌ها و جرب‌ها) گفته می‌شود. امروزه این انگل‌ها نسبت به دیگر ارگانیسم‌های عفونی، آمار مرگ‌ومیر و بیماری شدیدتری را به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه به خود اختصاص می‌دهند. برآورد می‌شود که نزدیک به ۳۰ درصد جمعیت جهان از آلودگی‌های انگلی رنج می‌برند. مالاریا فقط سالانه حدود ۱۰۰ میلیون نفر از مردم سراسر جهان را مبتلا کرده و سالیانه مسئول مرگ نزدیک به ۵۰۰,۰۰۰ نفر می‌باشد. این معضل بداشت عمومی، علت اصلی توجه زیاد ایمنی بر ضد انگل‌ها و به‌وجود آمدن ایمونوپارازیتولوژی به‌عنوان شاخه‌ای مجزا از علم ایمنی‌شناسی می‌باشد.

بیش‌تر انگل‌ها چرخه زندگی پیچیده‌ای را می‌گذرانند که بخشی از آن در انسان (یا دیگر مهره‌داران) رخ می‌دهد و بخشی دیگر آن نیز در میزبان‌های واسط مانند مگس‌ها، کنه‌ها و حلزون‌ها اتفاق می‌افتد. انسان‌ها به‌طور معمول از طریق میزبان‌های حد واسط آلوده یا قرارگرفتن در محیط مشترک با آن‌ها آلوده می‌شوند. برای نمونه، مالاریا و تریپانوزومیازیس از طریق نیش حشرات و شیستوزومیازیس از طریق تماس با آب‌هایی که حلزون‌های آلوده در آن ساکن هستند، به انسان منتقل می‌شوند. بیش‌تر

عفونت‌های انگلی در نتیجه ایمنی ذاتی ضعیف و توانایی انگل‌ها برای فرار از حذف شدن کامل با پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، به‌صورت مزمن بارز می‌شوند. از این گذشته، بسیاری از داروهای ضدانگلی در کشتن این موجودات ناکارآمد می‌باشند. افرادی که در مناطق اندمیک زندگی می‌کند به‌علت تماس مداوم به‌طور مکرر به شیمی‌درمانی نیاز پیدا می‌کنند و چنین درمان‌هایی اغلب به‌دلیل هزینه زیاد و مشکلات حمل و نقل خاص این داروها غیرممکن می‌باشد.

ایمنی ذاتی بر ضد انگل‌ها

اگرچه که تک‌یاخته‌های مختلف و انگل‌های کرمی نشان داده‌اند که سازوکارهای ایمنی ذاتی مختلف را فعال می‌کنند اما این ارگانیسم‌ها اغلب قادر به بقا و همانندسازی در میزبان خود هستند. چرا که آن‌ها به‌خوبی سازگاری یافته و یا بر ضد دفاع میزبان مقاوم شده‌اند. پاسخ ایمنی ذاتی اصلی در مقابل تک‌یاخته‌ها همان بیگانه‌خواری است اما تعداد بسیاری از این تک‌یاخته‌ها نسبت به بیگانه‌خواری مقاوم بوده و حتی می‌توانند درون ماکروفاژها همانندسازی کنند. برخی از تک‌یاخته‌های نیز می‌توانند با بروز مولکول‌های سطحی با TLR ها شناسایی شده و بیگانه‌خوارها را فعال کنند. گونه‌های **پلاسمودیوم** (تک‌یاخته‌ای که عامل مالاریا می‌باشد)، **توکسوپلاسما گوندی** (عامل توکسوپلاسموز) و گونه‌های **کریپتوسپوریدیوم** (عامل اصلی اسهال در بیماران آلوده به HIV) می‌توانند با بروز فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکوزیله شده، TLR2 و TLR4 را فعال نمایند. هم‌چنین بیگانه‌خوارها ممکن است به کرم‌ها حمله کرده و مواد کشنده میکروبی خود را برای کشتن ارگانیسم‌هایی که برای بیگانه‌خواری بزرگ هستند، ترشح کنند. در هر صورت تعداد بی‌شماری از کرم‌ها که دارای پوشش ضخیم هستند بر ضد سازوکارهای سلول‌کشی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مقاومند و یا اینکه بزرگ‌تر از آن هستند که هدف بیگانه‌خواری قرار گیرند. برخی کرم‌ها ممکن است مسیر آلترناتیو کمپلمان را فعال کنند. همان‌طور که در ادامه بحث خواهد شد، انگل‌هایی که از میزبان‌های آلوده جدا شده‌اند، به نظر می‌رسد که بر ضد لیز کمپلمان نیز مقاومت داشته باشند.

ایمنی تطبیقی بر ضد انگل‌ها

تک‌یاخته‌ها و کرم‌های مختلف تفاوت‌های زیادی در ویژگی‌های ساختاری، بیوشیمیایی، چرخه زندگی و سازوکار بیماری‌زایی دارند. بنابراین شگفت‌آور نیست که انگل‌های مختلف پاسخ‌های ایمنی تطبیقی متفاوتی را به راه بیاندازند (جدول ۴-۱۶). برخی تک‌یاخته‌های بیماری‌زا، درون سلول‌های میزبان زنده می‌مانند و ایمنی حفاظتی در برابر این عوامل به‌واسطه سازوکارهایی مشابه با باکتری‌های درون سلولی و ویروس‌ها می‌باشد. در مقابل، متازوآ (مانند کرم‌ها) در بافت‌های خارج سلولی مستقر می‌شوند و پاک‌سازی آن‌ها اغلب به انواع خاصی از پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته است.

سازوکار دفاعی اصلی در مقابل تک‌یاخته‌هایی که درون ماکروفاژها زنده می‌مانند، ایمنی سلولی به‌ویژه فعال‌شدن ماکروفاژها با سایتوکاین‌های مشتق از سلول‌های T_H1 است. عفونت موش یا لیشمانیاماژور، تک‌یاخته‌ای که درون اندوزوم‌های ماکروفاژ زنده می‌ماند، از جمله مثال‌هایی است که نشان می‌دهد چطور پاسخ‌های T_H1 یا T_H2 مقاومت یا استعداد ابتلا به بیماری را تعیین می‌کنند (بازگشت به شکل ۶-۱۶). مقاومت در برابر این عفونت مرتبط با فعال‌شدن سلول‌های $CD4^+$ T_H1 اختصاصی لیشمانیا است که با تولید IFN-γ و فعال کردن ماکروفاژها، انگل‌های درون سلولی را تخریب می‌کند. برعکس، فعال‌شدن سلول‌های T_H2 با این تک‌یاخته‌ها سبب افزایش بقا و تداوم ویروس و بدترشدن آسیب‌های می‌شود. چرا که سایتوکاین‌های T_H2 دارای فعالیت‌های سرکوب‌کنندگی برای ماکروفاژها می‌باشد. یک نمونه خوب از این تفاوت و گوناگونی در عفونت‌های لیشمانیا در نژادهای موشی خالص (inbred) مختلف دیده می‌شود. اغلب نژادهای درون‌زاد موش به عفونت لیشمانیا ماژور مقاوم هستنداما موش نژاد BALB/C و برخی نژادهای مرتبط دیگر به‌شدت حساس بوده و اگر با مقدار کافی از انگل‌ها آلوده شوند، خواهند مرد. پس از عفونت، نژادهای حساس به لیشمانیازیس کشنده بیش‌تر IL-4 می‌سازند. تقویت پاسخ‌های T_H1 و یا مهار پاسخ‌های رده T_H2 در نژادهای حساس، مقاومت آن‌ها را بر ضد عفونت افزایش می‌دهد. سازوکارهای چنین تفاوت بارزی، بین نژادهای موشی هنوز مشخص نشده است.

جدول ۴-۱۶ پاسخ‌های ایمنی بر ضد انگل‌های بیماری‌زا

انگل	بیماری	سازوکارهای اصلی ایمنی حفاظتی
پروتوزوا (تک‌یاخته‌ها)		
گونه‌های پلاسمودیوم	مالاریا	آنتی‌بادی‌ها و CTLهای $CD8^+$
لیشمانیا دونووانی	لیشمانیازیس (جلدی- مخاطی- منتشر)	سلول‌های T_H1 $CD4^+$ ماکروفاژها را برای کشتن انگل‌های بلعیده‌شده فعال می‌کنند
تریپانوزوم بروسئی	تریپانوزومیازیس آفریقایی	آنتی‌بادی‌ها
آنتامابا هیستولیتیکا	آمیبیازیس	آنتی‌بادی‌ها، بیگانه‌خواری
متازوآ		
گونه‌های شیستوزوما	شیستوزومیازیس	کشته‌شدن با ائوزینوفیل‌ها و ماکروفاژها
فیلاریا نظیر ووشریا بانکروفتی	فیلازیازیس	ایمنی سلولی، نقش آنتی‌بادی‌ها

تک‌یاخته‌هایی که درون سلول‌های مختلف میزبان همانندسازی کرده و این سلول‌ها را لیز می‌کنند، پاسخ‌های اختصاصی آنتی‌بادی و CTL را شبیه با ویروس‌های سایتوپاتیک تحریک می‌کنند. نمونه چنین تک‌یاخته‌هایی، انگل مالاریاست که به‌طور عمده در گلبول‌های قرمز و سلول‌های کبدی در طول چرخه زندگی خود ساکن می‌شود. سال‌های زیادی تصور می‌شد که سازوکار اصلی دفاع در مقابل مالاریا، آنتی‌بادی‌ها هستند اما اکنون مشخص شده است که پاسخ‌های CTL در برابر انگل‌هایی که در سلول‌های کبدی ساکن هستند، مهم‌ترین دفاع بر ضد انتشار این تک‌یاخته درون سلولی محسوب می‌شوند. نشان داده شده است که در بسیاری از عفونت‌های با تک‌یاخته‌ها مانند مالاریا: توکسوپلاسموز، و کریپتوسپوریدیازیس، سایتوکاین IFN-γ محافظت‌کننده است.

دفاع بر ضد بسیاری از عفونت‌های کرمی با میانجی‌گری فعال‌شدن سلول‌های T_H2 می‌باشد که سبب تولید آنتی‌بادی‌های IgE و فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها می‌شوند. کرم‌ها می‌توانند سبب تحریک تمایز سلول‌های $CD4^+$ T مبتدی به رده سلول‌های اجرایی T_H2 شده و این سلول‌ها IL-4 و IL-5 ساخته و سبب تولید IgE و اتصال آن به گیرنده Fcε (FcεR) در سطح ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها شوند. IL-5 نیز سبب تکامل ائوزینوفیل‌ها و فعال‌شدن آن‌ها می‌شود. IgE انگل‌ها را می‌پوشاند و ائوزینوفیل‌ها به IgE متصل‌شده و برای تخلیه محتویات گرانولی خود که موجب تخریب کرم‌ها می‌شوند، فعال می‌گردند (بازگشت به فصل ۲۰). هم‌چنین ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها برای بیرون راندن انگل‌ها از روده با یکدیگر فعالیت‌های ترکیبی انجام می‌دهند (بازگشت به شکل ۹-۱۰). بیرون رانده‌شدن برخی نماتودهای روده‌ای ممکن است در نتیجه سازوکارهای وابسته به IL-4 مانند حرکات دودی افزایش یافته باشد که نیازمند IgE نیستند.

هم‌چنین پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در برابر انگل‌ها می‌تواند به آسیب‌های بافتی منجر شود. برخی انگل‌ها و فرآورده‌های تولیدی آن‌ها تحریک پاسخ‌های گرانولوماتوز را به همراه فیبروز به‌دنبال دارند. تخم‌های **شیستوزوما مانسونی** می‌توانند در کبد رسوب کرده و با فعال‌کردن سلول‌های T $CD4^+$ و ماکروفاژها واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) را القا کنند. این واکنش‌ها نیز سبب تشکیل گرانولوم اطراف تخم‌ها می‌شوند. ویژگی غیرمعمول این گرانولوم‌ها به‌ویژه در موش‌ها همراهی آن با پاسخ‌های T_H2 است (گرانولوم‌ها به‌طورکلی با پاسخ‌های رده T_H1 بر ضد آنتی‌ژن‌های پایدار القا می‌شود (بازگشت به فصل ۱۹). چنین گرانولوماهایی که ناشی از سلول‌های T_H2 می‌باشند، می‌توانند اطراف تخم‌های شیستوزوما را احاطه کنند، اما فیبروز شدید که همراه این پاسخ سلولی مزمن به‌وجود می‌آید موجب اختلال در جریان خون سیاهرگی در کبد، افزایش فشار ورید باب و سیروز گردد. در فیلاریازیس

لنفاوی، قرار گرفتن انگل‌ها در رگ‌های لنفاوی منجر به پاسخ‌های ایمنی مزمن سلولی و در نهایت فیبروز می‌شود. فیبروز نیز به انسداد لنفاوی و ادم لنفی شدید می‌انجامد. عوارض عفونت انگلی مزمن و پایدار اغلب همراه با تشکیل مجموعه‌ای از آنتی‌ژن‌های انگلی و آنتی‌بادی‌های اختصاصی بروز می‌کند. این مجموعه‌ها در رگ‌های خونی و گلومرول‌های کلیوی رسوب کرده و به‌ترتیب واسکولیت و نفریت ایجاد می‌نماید (بازگشت به فصل ۱۹). بیماری مجموعه ایمنی در شیستوزومیازیس و مالاریا مشاهده می‌شود.

جدول ۵-۱۶ سازوکارهای گریز انگل‌ها از سیستم ایمنی

سازوکار گریز از سیستم ایمنی	مثال‌ها
تغییرات آنتی‌ژنی	تریپانوزوم و پلاسمودیوم
مقاومت اکتسابی به کمپلمان، CTLها	شیستوزوم‌ها
مهار پاسخ‌های ایمنی میزبان	فیلاریا (ثانویه بر انسداد رگ‌های لنفاوی) و تریپانوزوم‌ها
ریزش آنتی‌ژنی	انتاموبا
CTL= لنفوسیت سلول‌کش	

گریز انگل‌ها از پاسخ‌های ایمنی

انگل‌ها از طریق کاهش ایمنی‌زایی خود و نیز مهار پاسخ‌های ایمنی میزان از دسترس سیستم ایمنی فرار می‌کنند. انگل‌های مختلف روش‌های بسیار کارآمدی را برای مقاومت در برابر سیستم ایمنی در طول تکامل به‌دست آورده‌اند (جدول ۵-۱۶).

- انگل‌ها آنتی‌ژن‌های سطحی خود را در طول چرخه زندگیشان در میزبان‌های مهره‌دار تغییر می‌دهد. دو شکل از این تغییرات آنتی‌ژنی به‌خوبی تعریف و شناسایی شده‌اند. نخستین شکل آن تغییرات اختصاصی مرحله‌ای در بروز آنتی‌ژن است. به‌طور مثال، انگل‌ها در دوران بلوغ زندگی خود آنتی‌ژن‌هایی را تولید می‌کنند که در مقایسه با آنتی‌ژن‌های مرحله عفونی متفاوت هستند. برای نمونه، مرحله اسپوروزوئیت عفونی انگل‌های مالاریا به لحاظ آنتی‌ژنی متفاوت از مروزوئیت‌هایی هستند که در میزبان ساکن بوده و مسئول عفونت مزمن می‌باشند. به محض این‌که سیستم ایمنی به عفونت ایجادشده با اسپوروزوئیت‌ها پاسخ می‌دهد، انگل‌هایی که تمایز یافته‌اند، آنتی‌ژن‌های جدیدی را بارز کرده و از این پس هدف پاسخ‌های ایمنی قرار نمی‌گیرند. دومین نمونه‌ای که قابل توجه‌تر می‌باشد، تغییرات آنتی‌ژنی در انگل‌ها می‌باشد و تغییرات مداومی است که در آنتی‌ژن‌های سطحی اصلی تریپانوزوم‌های افریقایی مانند **تریپانوزوم بروسی** و **تریپانوزوم رودزینس** رخ می‌دهد. تغییرات مداوم آنتی‌ژنی در تریپانوزوم‌ها به‌طور عمده در نتیجه تغییرات برنامه‌ریزی شده در بروز ژن‌های رمزدهنده آنتی‌ژن‌های سطحی آن‌ها می‌باشد. افراد آلوده دوره‌های موج‌مانندی از حضور انگل‌ها در خون (پارازیتمی) را نشان می‌دهند و در هر دوره، انگل‌ها از آنتی‌ژنی به‌خصوص استفاده می‌کنند که با آنتی‌ژن دوره قبلی متفاوت است. بنابراین، به محض این‌که میزبان آنتی‌بادی در مقابل انگل‌ها می‌سازد، ارگانیسمی متفاوت به لحاظ آنتی‌ژنی ظاهر می‌شود و در طی یک عفونت بیش از صد دوره پارازیتمی موجی شکل می‌تواند اتفاق بیافتد. نتیجه این تغییرات آنتی‌ژنی در انگل‌ها آن است که نمی‌توان به‌طور کارآمدی افراد را بر ضد این نوع عفونت‌ها واکسینه کرد.
- انگل‌ها در طول سکونت خود در میزبان مهره‌دار بر ضد سازوکارهای ایمنی اجرایی مقاوم می‌شوند. شاید بهترین مثال لاروهای شیستوزوما باشد که به ریه حیوانات آلوده مهاجرت کرده و در طی این مهاجرت پوششی اطراف خود دارند که در برابر تخریب کمپلمان و CTLها مقاوم می‌باشد. اساس بیوشیمیایی این تغییر ناشناخته است.
- تک‌یاخته‌ها ممکن است از طریق زندگی کردن درون سلول‌های میزبان و یا تکامل کیست‌های مقاوم بر ضد سلول‌های ایمنی خود را از سیستم ایمنی پنهان نگهدارند. برخی از انگل‌های کرمی در مجرای رود ساکن می‌شوند و از دید سازوکارهای اجرایی ایمنی سلولی پنهان می‌مانند. هم‌چنین پوشش آنتی‌ژنی انگل‌ها به‌طور خودبه‌خودی یا پس از اتصال به

آنتی‌بادی اختصاصی جدا می‌شود. ریزش این آنتی‌ژن‌ها سبب می‌شود که انگل‌ها به حمله بعدی با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها، مقاوم شوند. انتاموبا هیستولیتیکا تک‌یاخته‌ای است که دارای ریزش آنتی‌ژنی بوده و نیز می‌تواند در مجرای روده بزرگ به کیست تبدیل شود.

- انگل‌ها پاسخ‌های ایمنی میزبان را با سازوکارهای مختلفی مهار می‌کنند. در شیستوزومیازیس شدید کبد و طحال و در عفونت‌های فیلاریایی، آنرژی سلول‌های T بر ضد آنتی‌ژن‌های انگلی مشاهده شده است. سازوکارهای بی‌پاسخی ایمونولوژیک در این عفونت‌ها به‌خوبی شناخته نشده است. در فیلاریازیس لنفاوی، آلودگی گره‌های لنفی همراه با تخریب ساختار آن‌ها به اختلال سیستم ایمنی نسبت داده می‌شود. برخی انگل‌ها مانند لیشمانیا، تکامل سلول‌های T تنظیمی را تحریک می‌کنند و این سلول‌ها نیز تا جایی که اجازه بقا و پایداری انگل را فراهم کند سبب مهار پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. سرکوب ایمنی منتشر و غیراختصاصی نیز در مالاریا و تریپانوزومیازیس آفریقایی دیده می‌شود. این اختلال ایمنی به تولید سایتوکاین‌های سرکوب‌گر ایمنی از ماکروفاژها و سلول‌های T فعال‌شده ونقص در فعال‌سازی سلول T نسبت داده می‌شود.

پیامدهای معضلات انگلی برای بهداشت و توسعه اقتصادی، ویرانگر می‌باشند. سال‌ها است که تلاش‌ها برای ساخت واکسن‌های کارآمد بر ضد این عفونت‌ها به‌طور فعالی دنبال می‌شود. اگرچه پیشرفت در این زمینه کندتر از حد انتظار بوده است، اما روشن‌شدن سازوکارهای اساسی پاسخ‌های ایمنی بر ضد انگل‌ها و روش‌های گریز آن‌ها از سیستم ایمنی، امیدهای فراوانی برای آینده پدید آورده است.

شیوه‌های ساخت واکسن

تولد ایمنی‌شاسی را به‌عنوان یک علم می‌توان از زمان واکسیناسیون موفقیت‌آمیزی دانست که ادوارد جنر در سال ۱۷۹۶ بر ضد بیماری آبه به ثبت رساند. اهمیت ایمنی‌زایی پیشگیری‌کننده بر ضد بیماری‌های عفونی با این واقعیت که برنامه‌های جهانی واکسیناسیون به ریشه‌کن‌سازی کامل یا تا حدودی کامل بسیاری از این بیماری‌ها در کشورهای توسعه یافته انجامیده است، به بهترین شکل مشخص می‌شود. (بازگشت به جدول ۱-۱). اصل بنیادی واکسیناسیون این است که به نوعی بتوان از شکل ضعیف‌شده یا کشته‌شده عامل عفونی و یا بخشی از میکروب که موجب بیماری نشود استفاده نمود اما پاسخ ایمنی محافظتی را بر ضد عفونت با نوع زنده و بیماری‌زای همان میکروب ایجاد نماید.

موفقیت واکسیناسیون در ریشه کنی بیماری‌های عفونی به چندین ویژگی میکروب‌ها وابسته می‌باشد. واکسن‌ها زمانی کارآمد هستند که عامل عفونی، حالت نهفتگی ایجاد نکند یا دچار تغییرات آنتی‌ژنی زیادی نشود و یا این‌که به هیچ وجه تغییر آنتی‌ژنی نداشته باشد، و یا در پاسخ‌های ایمنی میزبان تداخل ایجاد نکند. واکسیناسیون کارآمد در برابر میکروب‌هایی مانند HIV دشوار است، زیرا ویروس مورد نظر عفونت نهفته پایداری ایجاد کرده و به‌شدت متغیر است. واکسن‌ها به‌طور تقریبی بر ضد عفونت‌هایی که محدود به انسان بوده و مخازن حیوانی ندارند، بسیار کارآمد می‌باشند.

بیش‌تر واکسن‌هایی که امروزه استفاده می‌شوند از طریق القای ایمنی هومورال عمل می‌کنند. آنتی‌بادی تنها سازوکارهایی ایمنی هستند که بر ضد عفونت‌ها از طریق خنثی‌کردن و پاک‌سازی میکروب‌ها پیش از این‌که به جایگاه هدف خود در میزبان برسند عمل می‌کنند. بهترین واکسن‌ها آن‌هایی هستند که تکامل پلاسماسل‌هایی با طول عمر زیاد که آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی زیاد تولید می‌کنند. نیز سلول‌های B خاطره را تحریک می‌کنند. این شکل از پاسخ‌های ایمنی هومورال به بهترین مشکل خود با واکنش‌های مراکز زایا تحریک می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۲) و نیازمند کمک‌رسانی سلول‌های $CD4^+$ T اختصاصی آنتی‌ژن‌های پروتئینی هستند.

در بخش بعدی، روش‌های مورد استفاده برای واکسیناسیون و مزایا و معایب اصلی آن‌ها را به‌طور خلاصه بیان می‌کنیم (جدول ۶-۱۶).

جدول ۶-۱۶ انواع واکسن‌ها

نوع واکسن	مثال‌ها
باکتری زنده ضعیف‌شده یا کشته‌شده	BCG، وبا
ویروس زنده ضعیف‌شده	پولیو، هاری
واکسن زیرواحد (آنتی‌ژنی)	توکسوئید کزاز، توکسوئید دیفتری
واکسن کونژوگه	هموفیلوس آنفلو انزا، پنوموکوک
واکسن مصنوعی	هپاتیت (پروتئین‌های نوترکیب)
ناقلین ویروسی	موارد بالینی آنتی‌ژن‌های HIV در ناقل canarypox (آبله قناری)
واکسن‌های DNA	کارآزمایی‌های بالینی برای چندین عفونت در دست انجام است

واکسن‌های باکتریایی و ویروسی ضعیف‌شده و غیرفعال

واکسن‌ها شامل میکروب‌های غیربیماری‌زا و دست‌نخورده‌ای هستند که از تیمار این میکروب‌ها با شیوه‌ای که دیگر قادر به ایجاد بیماری نباشند، ساخته می‌شوند (یعنی حدت آن‌ها کاهش یافته باشد) یا این‌که آن‌ها را می‌کشند در حالی که ایمنی‌زایی آن‌ها حفظ شود. مزیت اصلی واکسن‌های میکروبی ضعیف‌شده آن است که این واکسن‌ها همه پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی (هر دو نوع پاسخ هومورال و سلولی) مربوط به میکروب را تحریک کرده و در نتیجه شیوه ایده‌الی برای القای ایمنی محافظتی به حساب می‌آیند. لویی پاستور برای نخستین‌بار باکتری‌های زنده اما ضعیف‌شده را معرفی کرد و نشان داد که آن‌ها می‌توانند ایمنی اختصاصی ایجاد کنند. واکسن‌های باکتریایی کشته‌شده یا ضعیف‌شده که امروزه استفاده می‌شوند. مصونیت محدودی را ایجاد کرده و فقط برای مدت کوتاهی کارآمد هستند. واکسن‌های زنده ضعیف‌شده به‌طور معمول کارآمدتر هستند: فلج اطفال، سرخک و تب زرد، سه نمونه خوب از این نوع واکسن‌ها می‌باشند. فراوان‌ترین رویکرد جهت ساخت ویروس‌های ضعیف شده، پاساژ مکرر آن‌ها در محیط کشت سلول است. به‌تازگی، برای این منظور موتانت‌های حساس به حرارت و حذف ژن نیز تولید شده‌اند. واکسن‌های ویروسی اغلب ایمنی اختصاصی طولانی مدتی ایجاد می‌کنند و به همین علت ایمنی‌زایی در دوران کودکی برای محافظت در طول عمر فرد، مناسب است. نگرانی اصلی واکسن‌های باکتریایی و ویروسی ضعیف‌شده، بی‌خطر و سالم بودن آن‌ها است. واکسن خوراکی ضعیف‌شده فلج اطفال به‌طور تقریبی این بیماری را ریشه‌کن کرده است اما در موارد نادر ویروس موجود در واکسن دوباره فعال‌شده و خود موجب فلج اندام فرد می‌شود. در حقیقت، دستاورد واکسیناسیون جهانی به‌وجود آوردن مشکلی، اگرچه نادر، به نام بیماری القاشده توسط واکسن می‌باشد که فراوانی وقوع آن از بیماری ایجاد شده از راه طبیعی آن، بیش‌تر می‌باشد. با بازگشتن به همان واکسن ویروسی کشته‌شده می‌توان از عهده این مشکل اساسی و ریشه‌کنی آن، به در آمد.

یک واکسن غیرفعال‌شده با استفاده گسترده که برای بهداشت عمومی اهمیت قابل ملاحظه‌ای دارد، واکسن آنفلوانزا می‌باشد. ویروس آنفلوانزا در جنین تخم‌مرغ رشد می‌کند. دو شکل از این واکسن وجود دارد. شایع‌ترین نوع آن واکسن غیرفعال (کشته‌شده) تری‌والان است که در Flu shot استفاده شده و به‌صورت درون ماهیچه‌ای کاربرد دارد. سه نوع از شایع‌ترین نژادهای مشکل‌ساز آنفلوانزا در هر سال انتخاب شده و در حالت واکسن به کار می‌روند. نوع دوم واکسن آنفلوانزا شامل سه نژاد مشابه است، اما واکسن به شکل ویروس‌های زنده ضعیف‌شده بوده و به‌صورت اسپری بینی تجویز می‌شود.

واکسن‌های آنتی‌ژنی (زیرواحد) خالص

واکسن‌های زیرواحد متشکل از آنتی‌ژن‌های خالص شده از میکروب‌ها یا سموم غیرفعال است که به‌طور معمول همراه با همیار استفاده می‌شود. کاربرد کارآمد آنتی‌ژن‌های خالص به‌عنوان واکسن برای جلوگیری از بیماری‌هایی است که با سموم باکتری ایجاد می‌شوند. سموم می‌توانند خواص مضر خود را با وجود حفظ ایمنی‌زایی از دست بدهند و چنین شبه‌سم‌هایی «توکسوئیدهایی» پاسخ‌های کارآمد و قوی آنتی‌بادی را تحریک می‌کنند. دیفتری و کزاز، دو مورد از عفونت‌هایی هستند که با وجود تهدید حیات فرد به‌شکل وسیعی کنترل شده‌اند و علت اصلی موفقیت این واکسن‌ها

ایمن‌سازی کودکان با توکسوئید باکتری بوده است. واکسن‌های تشکیل شده از آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی باکتریایی بر ضد پنوموکوک و **هموفیلوس آنفلوانزا** به‌کار می‌روند. از آن‌جایی که پلی‌ساکاریدها از آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول‌های T هستند آن‌ها به‌طور معمول پاسخ‌هایی با میل پیوندی کم از آنتی‌بادی‌ها را بر می‌انگیزند و احتمال دارد ایمنی‌زایی ضعیفی در کودکان داشته باشد (در این گروه پاسخ‌های قوی آنتی‌بادی مستقل از سلول T وجود ندارد). پاسخ‌های ایمنی شامل آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی زیاد حتی در کودکان به‌طور احتمالی در مقابل آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی با جفت‌شدن آن‌ها همراه با پروتئین‌ها برای تشکیل واکسن‌های کونژوگه به‌وجود می‌آیند. چنین واکسن‌هایی مشابه کونژوگه‌های هاپتن ـ حامل عمل کرده و کاربردی عملی در ایجاد پاسخ‌های سلول B و T در همراهی با یکدیگر ایفا می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۲). واکسن‌های هموفیلوس آنفلوانزا پنوموکوک و مننگوکوک نمونه‌هایی از واکسن‌های کونژوگه به‌شمار می‌روند که در حال حاضر به‌کار می‌روند. واکسن‌های پروتئینی خالص نیز می‌توانند پاسخ‌هایی شامل سلول‌های T کمکی و آنتی‌بادی را برانگیزند اما نمی‌توانند سلول‌های سلول‌کش T را تحریک کنند. به همین دلیل، برخلاف واکسن‌های میکروبی ضعیف‌شده، پروتئین‌ها و پپتیدهای اگزوژن در مسیر عرضه آنتی‌ژن به MHC نوع I کارآمد نبوده و این واکسن‌ها نمی‌توانند پپتیدها را از سطح مولکول‌های MHC نوع I کارآمد نبوده و این واکسن‌ها نمی‌توانند پپتیدها را از سطح مولکول‌های MHC نوع I جدا و جابه‌جا کنند. در نتیجه، واکسن‌های پروتئینی به‌طور کارآمدی با سلول‌های T $CD8^+$ محدود به MHC نوع I شناسایی نمی‌شوند.

واکسن‌های ساخته‌شده از آنتی‌ژن مصنوعی

یکی از اهداف پژوهش در زمینه واکسن‌ها، شناسایی آنتی‌ژن‌ها یا اپی‌توپ‌هایی از آنتی‌ژن‌های میکروبی با حداکثر ایمنی‌زایی، سنتز آن‌ها در آزمایشگاه و استفاده از آنتی‌ژن‌های مصنوعی به‌عنوان واکسن می‌باشد امروزه می‌توان از طریق اطلاعات توالی‌های نوکلئوتیدی، به توالی‌های پروتئینی آنتی‌ژن‌های میکروبی دست یافت و با استفاده از فن‌آوری DNA نوترکیب مقدار زیادی از پروتئین را تهیه نمود. واکسن‌های ساخته‌شده از آنتی‌ژن‌های حاصل از DNA نوترکیب، در حال حاضر برای ویروس هپاتیت، ویروس هرپس سیمپلکس، ویروس بیماری تب برفکی (عامل بیماری‌زای اصلی برای احشام) پاپیلوماویروس انسانی و روتاویروس به‌کار می‌روند. در مورد پرکاربردترین این واکسن‌ها یعنی واکسن پاپیلوماویروس انسانی، پروتئین‌های نوترکیب ویروسی از چهار سویه HPV ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ به‌دست می‌آیند که در مخمر ساخته‌شده و با یک همیار، ترکیب می‌شوند. سویه‌های ۶ و ۱۱ HPV شایع‌ترین علت زگیل و سویه‌های ۱۶ و ۱۸ شایع‌ترین علت سرطان گردن رحم می‌باشند.

واکسن‌های ویروسی زنده با کمک ویروس‌های نوترکیب

یکی دیگر از روش‌های ساخت واکسن، وارد نمودن ژن‌های رمزدهنده آنتی‌ژن‌های میکروبی به درون ویروس غیرسایتوپاتیک و آلوده‌ساختن افراد با این ویروس است. بنابراین، ویروس به‌عنوان منبع آنتی‌ژن در هر فرد تلقیح‌شده عمل می‌کند. مزیت مهم ناقلین ویروسی این است که همانند دیگر ویروس‌های زنده انواع پاسخ‌های ایمنی به‌ویژه پاسخ‌های CTL قوی را القا می‌کنند. تاکنون رایج‌ترین ناقل در این تکنیک ویروس واکسینیا بوده است. تلقیح چنین ویروس نوترکیبی به بسیاری از گونه‌های حیوانات، هر دو نوع ایمنی هومورال و سلولی را که بر ضد آنتی‌ژن ساخته شده (و البته بر ضد آنتی‌ژن‌های ویروسی واکسینیا) بر می‌انگیزد. مشکل اصلی ناقل‌های ویروسی آن است که ویروس‌ها احتمال دارد سلول‌های مختلف میزبان را آلوده کنند و با وجود این‌که بیماری‌زا نیستند آنتی‌ژن‌هایی تولید کنند که سبب تحریک پاسخ‌های CTL شده و سلول‌های آلوده میزبان را از بین ببرند. این موارد و دیگر نگرانی‌های سالم بودن این واکسن‌ها، استفاده وسیع از ناقلین ویروسی برای واکسیناسیون را محدود کرده است.

واکسن‌های DNA

یک روش جالب واکسیناسیون، بر پایه یک مشاهده غیرمنتظره بنا گذاشته شد. تلقیح پلاسمیدی که حاوی DNA مکمل (cDNA) رمزدهنده آنتی‌ژن پروتئینی است،

می‌تواند پاسخ‌های هومورال و سلولی قوی و بلندمدتی را بر ضد آنتی‌ژن به راه اندازد. احتمال دارد برخی از سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) مانند سلول‌های دندریتیک به این پلاسمید آلوده شده و cDNA پس از رونویسی و ترجمه، به پروتئین ایمنی‌زایی می‌انجامد که پاسخ‌های اختصاصی را بر می‌انگیزد. پلاسمیدهای باکتریایی غنی از نوکلئوتیدی CpG غیرمتیله می‌باشند. با گیرنده‌های TLR9 در سطح ماکروفاژها و دیگر سلول‌ها شناسایی شده، می‌توانند با ایجاد پاسخ‌های ایمنی ذاتی سبب تقویت ایمنی اختصاصی گردند (بازگشت به فصل ۴). بنابراین واکسن‌های DNA پلاسمیدی حتی هنگامی که بدون همیار تجویز شوند نیز کارآمد می‌باشند. توانایی نگهداری DNA بدون یخچال کاربرد این روش را محتمل می‌کند. اگرچه، واکسن‌های DNA برخلاف انتظار در موارد بالینی چندان کارآمد واقع نشدند و عواملی که کارآیی این واکسن‌ها را به‌ویژه در انسان تعیین می‌کنند هنوز به‌طور کامل شناسایی نشده‌اند.

همیارها و تعدیل‌کننده‌های ایمنی

آغاز پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول T بر ضد آنتی‌ژن‌های پروتئینی به همراهی آنتی‌ژن‌ها با همیارها نیازمند است. بیش‌تر همیارها با افزایش بروز مولکول‌های کمک محرک و تولید سایتوکاین‌هایی مانند IL-12 که رشد و تمایز سلول‌های T را به‌دنبال دارد. پاسخ‌های قدرتمندی از ایمنی ذاتی ایجاد می‌کنند. باکتری‌های کشته‌شده با حرارت، همیاری قوی هستند که به‌طور معمول در حیوانات آزمایشگاهی به‌کار می‌روند. با این وجود التهاب موضعی شدیدی که چنین همیارهایی ایجاد می‌کنند مانع استفاده از آن‌ها در انسان شده است. به‌تازگی، تلاش‌های زیادی به ساخت همیارهای بی‌خطر و کارآمد برای انسان معطوف شده است، تنها دو نمونه از این‌ها برای بیماران تأیید شده‌اند. مانند ژل هیدروکسید آلومینیوم (که به نظر می‌رسد پاسخ سلول B را تحریک می‌کند) و فرمولاسیون‌های لیپیدی که اسکوالن نامیده شده و بیگانه‌خوارها را فعال می‌کند. البته نوعی جایگزین برای همیار هم وجود دارد و آن این است که آنتی‌ژن‌ها را همراه با مواد طبیعی تجویز کرد که بتوانند پاسخ‌های سلول T را تحریک کنند. برای مثال، استفاده از IL-12 در واکسن‌ها سبب ایجاد ایمنی سلولی قدرتمندی می‌شود. همان‌طور که اشاره شد DNA پلاسمیدی فعالیت شبه همیاری ذاتی دارد و می‌توان مولکول‌های کمک محرک (مانند مولکول‌های B7) یا سایتوکاین‌ها را در واکسن‌های DNA پلاسمیدی وارد کرد. چنین ایده‌های جذابی هم‌اکنون در حد آزمایش باقی مانده‌اند.

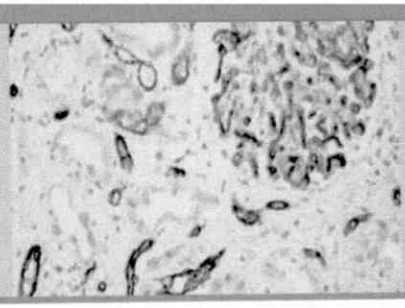
ایمنی‌سازی غیرفعال

ایمنی محافظتی را می‌توان با ایمنی‌سازی غیرفعال نیز انتقال داد که این کار با انتقال آنتی‌بادی‌های اختصاصی صورت می‌گیرد. در زمینه بالینی، ایمن‌سازی غیرفعال شایع‌ترین روش به‌کار رفته برای درمان فوری بیماری‌های کشنده‌ای نظیر کزاز که با سموم ایجاد می‌شوند و نیز برای حفاظت در برابر بیماری هاری و هپاتیت مورد استفاده قرار می‌گیرد. آنتی‌بادی‌های ضد سم مار می‌توانند پس از مارگزیدگی‌های سمی تجویز شده و جان فرد را نجات دهند. ایمنی غیرفعال تداوم اندکی دارد زیرا میزبان با ایمنی‌زایی فعال پاسخ نمی‌دهد و مصونیت تا زمانی که آنتی‌بادی تزریق شده در بدن فرد حضورداشته باشد، ادامه خواهد داشت. از طرفی، ایمن‌سازی غیرفعال خاطره ایمنی ایجاد نمی‌کند. بنابراین افراد ایمن‌شده بر ضد برخوردهای بعدی با سم یا میکروب، دیگر ایمن نخواهند بود.

چکیده

- برهم‌کنش سیستم ایمنی بر ضد عوامل عفونی رابطه متقابل و فعالی است بین سازوکارهای میزبان که قصد ریشه کنی عفونت را دارند و استراتژی‌هایی که میکروب‌ها برای مقابله با سازوکارهای دفاعی قدرتمند سیستم ایمنی، ادامه بقا و پایداری خود به‌کار می‌گیرند. انواع مختلف عوامل عفونی، پاسخ‌های ایمنی متفاوتی را تحریک کرده و از سازوکارهای ویژه‌ای برای فرار از سیستم ایمنی سبب ایجاد آسیب بافتی و بیماری می‌شود.

- ایمنی ذاتی بر ضد باکتری‌های خارج سلولی با بیگانه‌خوارها و سیستم کمپلمان (مسیر فرعی و لکتین) انجام می‌پذیرد.
- اساسی‌ترین پاسخ ایمنی تطبیقی بر ضد باکتری‌های خارج سلولی، آنتی‌بادی‌های اختصاصی هستند که باکتری‌ها را برای بیگانه‌خواری اوپسونیزه نموده و سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند. سموم تولیدشده از این باکتری‌ها با آنتی‌بادی‌های اختصاصی خنثی می‌شوند. برخی از سموم باکتریایی، محرک‌های قوی تولید سایتوکاین‌ها هستند و این سایتوکارین‌ها مسئول اغلب آسیب‌های سیستمیک در عفونت‌های شدید و سیستمیک میکروبی به‌شمار می‌روند.
- ایمنی ذاتی بر ضد باکتری‌های درون سلولی با ماکروفاژها انجام می‌پذیرد. بااین‌حال، باکتری‌های درون سلولی قادر به بقا و تکثیر در سلول‌های میزبان نظیر بیگانه‌خوارها می‌باشند. زیرا آن‌ها مجهز به سازوکارهایی برای مقاومت در برابر از بین رفتن در درون بیگانه‌خوارها هستند.
- ایمنی تطبیقی بر ضد باکتری‌های درون سلولی به‌طور اساسی ایمنی سلولی است که سلول‌های $T\ CD4^+$ فعال‌کننده ماکروفاژها (مانند DTH) و نیز CTL های $CD8^+$ لیزکننده سلول‌های آلوده را شامل می‌شود. ویژگی پاسخ آسیب‌رسان عفونت‌های ایجادشده با این باکتری‌ها، التهاب گرانولومایی می‌باشد.
- پاسخ محافظتی بر ضد قارچ‌ها شامل ایمنی ذاتی با میانجی‌گری نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، ایمنی سلولی تطبیقی و ایمنی هومورال است، قارچ‌ها، به‌طور معمول به‌راحتی با بیگانه‌خوارها و سیستم ایمنی سالم حذف می‌شوند زیرا که عفونت‌های قارچی منتشر در بیش‌تر موارد در افراد دچار نقص ایمنی به‌وجود می‌آیند.
- ایمنی ذاتی بر ضد ویروس‌ها را اینترفرون‌های نوع I و سلول‌های NK میانجی‌گری می‌کنند. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در مراحل اولیه عفونت و نیز در مراحل انتهایی یعنی در وقت آزادشدن ویروس‌ها از سلول‌های آلوده‌ای که لیز می‌شوند، عمل کرده و از ورود ویروس به درون سلول‌ها جلوگیری می‌کنند. در برابر عفونت‌های استقراریافته ویروسی، لیز سلول‌های آلوده با CTL ها می‌باشد. CTL ها حتی زمانی که ویروس آلوده‌کننده به خودی خود آسیب‌رسان نباشد، در ایجاد آسیب و آسیب بافتی شرکت می‌کنند. ویروس‌ها با تغییر آنتی‌ژن‌های خودی، مهار عرضه آنتی‌ژن و تولید مولکول‌های سرکوب‌کننده ایمنی از پاسخ‌های ایمنی میزبان می‌گریزند.
- انگل‌ها مانند تک‌یاخته‌ها و کرم‌ها، عفونت‌های مزمن و پایداری ایجاد می‌کنند؛ زیرا ایمنی ذاتی در برابر آن‌ها ضعیف بوده و انگل‌ها از چندین سازوکار برای فرار و مقاومت بر ضد ایمنی اختصاصی استفاده می‌کنند. تنوع ساختاری و آنتی‌ژنی انگل‌های بیماری‌زا باعث می‌شود تا پاسخ‌های ایمنی تطبیقی ناهمگونی را تحریک نمایند. تک‌یاخته‌هایی که در درون سلول میزبان زندگی می‌کنند با ایمنی سلولی نابود می‌شوند، در حالی که کرم‌ها با آنتی‌بادی IgE و ائوزینوفیل‌ها و نیز دیگر لکوسیت‌ها از بین می‌روند. انگل‌ها با تغییر آنتی‌ژن‌های خودی در طی سکونت در بدن میزبان مهره‌دار با کسب مقاومت در برابر سازوکارهای اجرایی سیستم ایمنی و با پوشاندن و ریزش آنتی‌ژن‌های سطحی خود از سیستم ایمنی می‌گریزند.
- واکسیناسیون استراتژی قدرتمندی برای پیشگیری از عفونت‌ها می‌باشد. کارآمدترین واکسن‌ها آن‌هایی هستند که بتوانند آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی زیاد و نیز سلول‌های خاطره‌ای را برانگیزند. رویکردهای بسیاری برای کاربرد بالینی واکسیناسیون وجود دارند و برای عفونت‌های گوناگون در حال انجام می‌باشند.



فصل

۱۷

ایمنی‌شناسی پیوند

ویژگی‌های کلی ایمنی‌شناسی پیوند، ۵۲۹

پاسخ‌های ایمنی تطبیقی به آلوگرافت‌ها، ۵۳۱

ماهیت آلوآنتی‌ژن‌ها، ۵۳۱

شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها با سلول‌های T، ۵۳۳

فعال‌شدن و کارکردهای اجرایی لنفوسیت‌های B آلوراکتیو، ۵۳۷

فعال‌شدن سلول‌های B آلوراکتیو، ساخت و کارکردهای آلوآنتی‌بادی‌ها، ۵۴۱

الگوها و سازوکارهای رد آلوگرافت، ۵۴۱

رد فوق حاد، ۵۴۱

رد حاد، ۵۴۳

رد مزمن و اختلال رگ‌های پیوند، ۵۴۵

پیشگیری و درمان رد آلوگرافت، ۵۴۵

روش‌های کاهش ایمنی‌زایی آلوگرافت‌ها، ۵۴۵

سرکوب ایمنی به‌منظور پیشگیری یا درمان رد آلوگرافت، ۵۴۸

روش‌های القای تحمل اختصاصی دهنده، ۵۵۳

پیوند از گونه‌های دیگر (گزنوگرافت)، ۵۵۴

انتقال خون و آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO و Rh، ۵۵۵

آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO، ۵۵۵

آنتی‌ژن‌های دیگر گروه‌های خونی، ۵۵۷

پیوند سلول بنیادی خون‌ساز، ۵۵۸

بیماری پیوند بر ضد میزبان، ۵۵۹

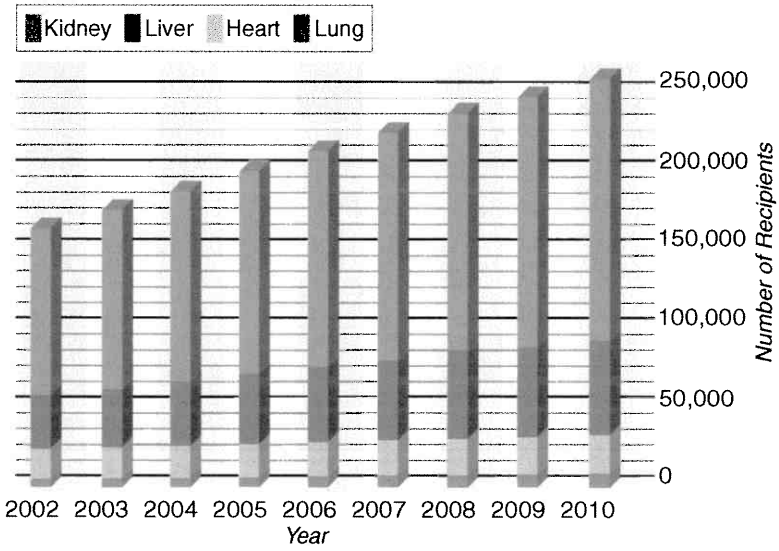
نقص ایمنی پس از پیوند مغز استخوان، ۵۶۰

چکیده، ۵۶۱

پیوند عضو به‌طور گسترده‌ای برای درمان و جایگزینی اعضا و بافت‌های از کار افتاده با اعضا و بافت‌های سالم انجام می‌شود. از نظر عملی، پیوند عضو به روند برداشت سلول، بافت یا اعضا، به نام عضو پیوندی[1]، از یک فرد و قراردادن آن در بدن (به‌طور معمول) فرد دیگر گفته می‌شود. شخصی که پیوند را می‌دهد دهنده[2] و فردی که عضو را می‌گیرد گیرنده[3] یا میزبان نامیده می‌شود. اگر پیوند در جایگاه آناتومیک خود قرار گیرد، آن را انتقال عضو اُرتوتوپیک[4] و اگر عضو در جایگاه متفاوتی قرار گیرد آن را انتقال عضو هتروتوپیک[5] می‌گویند. انتقال خون[6] که انتقال سلول‌های گردش خون و یا پلاسما از فردی به فرد دیگر است، نیز نوعی پیوند می‌باشد. پیوند عضو برای درمان بیماری‌های انسان در ۴۵ سال گذشته به‌طور یکنواخت افزایش یافته است. پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز، کلیه، کبد و قلب امروزه به‌طور گسترده‌ای به کار می‌رود و پیوند دیگر اعضای مانند ریه‌ها و پانکراس رو به افزایش است (شکل ۱-۱۷). هر ساله در ایالات متحده بیش از ۳۰ هزار کلیه، قلب، ریه، کبد و پانکراس پیوند می‌شوند. افزون بر این، امکان پیوند بسیاری دیگر از اعضا یا سلول‌ها مانند سلول‌های بنیادی بافت‌ها، در دست تلاش است.

پس از آنکه بر چالش تکنیکی پیوند اعضا از لحاظ جراحی چیره شدیم، روشن شد که سد اصلی پیوند اعضا،

1. Graft
2. Donor
3. Recipient
4. Orthotopic
5. Heterotopic
6. Transfusion



شکل ۱-۱۷. ساکنین ایالات متحده که با اعضا پیوندی کارا، زندگی می‌کنند، ۲۰۱۰-۲۰۰۲.

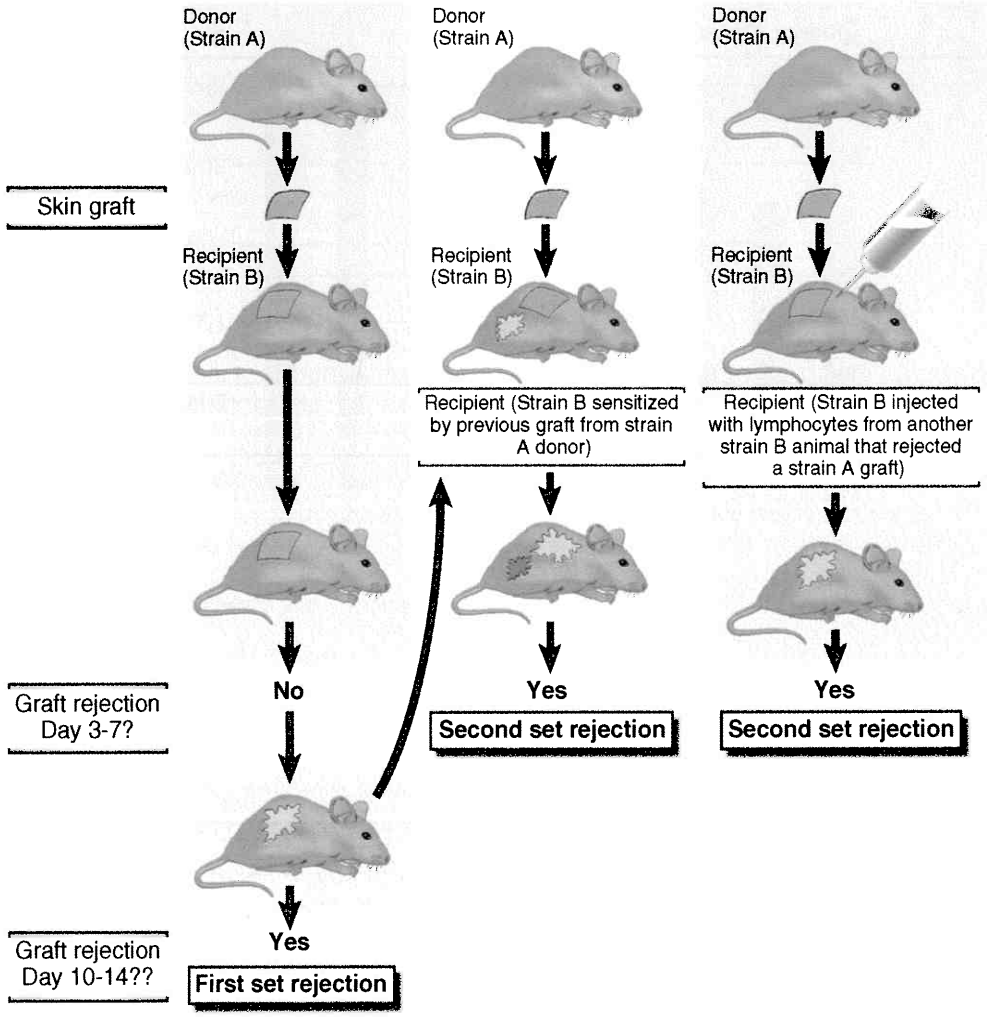
پاسخ ایمنی بر ضد بافت‌های پیوندی است. بر عکس، کنترل این پاسخ ایمنی، کلید موفقیت در پیوند می‌باشد. آگاهی از این موارد به گسترش ایمنی‌شناسی پیوند به‌عنوان یک نظم و ترتیب خاص درون یک موضوع وسیع‌تر ایمنی‌شناسی منجر شد و همه آن‌ها در این فصل بررسی می‌شوند.

ویژگی‌های کلی ایمنی‌شناسی پیوند

بر پایه مطالعات آزمایشگاهی و مشاهدات بالینی، امروز چندین اصل به اثبات رسیده است که برای واکنش‌های پیوند و نه دیگر پاسخ‌های ایمنی به کار می‌روند. این اصول در ادامه به‌طور خلاصه تقدیم‌تان می‌گردد.

پیوند سلول یا بافت از یک فرد به فرد دیگر که از نظر ژنتیکی یکسان نیستند، همواره منجر به رد عضو پیوند یافته به‌علت پاسخ ایمنی تطبیقی خواهد شد. این مشکل نخستین‌بار وقتی مشخص شد که تلاش‌ها برای جایگزینی پوست آسیب‌دیده بیماران دچار سوختگی از دهندگان غیرخویشاوند به‌طور کامل ناموفق بود؛ دچار نکروز گردیده و پس زده می‌شد. شکست در پیوند، پیتر مداوار[1] و دیگر پژوهشگران را به مطالعه پیوند پوست در مدل‌های حیوانی وادار نمود. این آزمایشات ثابت نمود که شکست پیوند پوست به‌علت واکنش‌های التهابی است که به آن رد پیوند[2] می‌گویند. نتیجه آن‌که رد پیوند پیامد پاسخ ایمنی تطبیقی است که این حقیقت حاصل آزمایشاتی بود که اثبات نمودند، مشخصه روند رد پیوند خاطره و اختصاصی بودن است و با میانجی‌گری لنفوسیت‌ها ایجاد می‌شود (شکل ۲-۱۷). برای نمونه، رد پیوند ۱۰ تا ۱۴ روز پس از اولین پیوند عضو از دهنده به یک گیرنده (به نام رد پیوند اولیه) و سریع‌تر از آن پس از پیوند عضو برای بار دوم از همان دهنده به همان گیرنده (به نام رد پیوند ثانویه) روی می‌دهد. این حالت مؤید آن است که در گیرنده خاطره‌ای برای عضو پیوندی ایجاد شده است. افرادی که عضو پیوندی از یک دهنده را رد نموده‌اند پیوند عضوی دیگر از همان دهنده، نه دهنده دیگر، را با سرعت بیش‌تری رد می‌نمایند که این امر حاکی از آن است که روند رد پیوند از نظر ایمونولوژیکی اختصاصی می‌باشد. این نتایج تجربی به‌طور بالینی در انتقال پیوند نیز در نسل‌های بعدی دیده می‌شود. شاید از

1. Peter Medawar 2. Rejection



شکل ۲-۱۷. رد اولیه و ثانویه آلوگرافت. نایج آزمایش‌ها نشان می‌دهند که رد پیوند ویژگی‌های پاسخ ایمنی تطبیقی مانند خاطره، را دارد با میانجی‌گری لنفوسیت‌ها روی می‌دهد. موش خالص نژاد B (در تصاویر سمت چپ) پیوند از موش خالص A را با پاسخ اولیه ایمنی رد خوهد کرد. موش خالص نژاد B در صورتی که به دلیل گرفتن پیوند قبلی از موش خالص A حساس شده باشد، پیوند را با پاسخ ایمنی ثانویه رد خواهد نمود (تصویر میانی). این آزمایش نشان می‌دهد که رد پیوند خاطره ایمنی دارد. موش خالص نژاد B که پیش‌تر با تزریق لنفوسیت‌های موش خالص B دیگری که پیوندی از موش خالص A را رد نموده است، حساس شده باشد، اگر پیوند را از موش خالص نژاد A دریافت کند با پاسخ ایمنی ثانویه (تصویر سمت راست) پیوند را پس می‌زند که بیانگر نقش لنفوسیت‌ها در پس زدن پیوند و خاطره ایمنی است. موش خالص نژاد B با دریافت پیوند از نژاد خالص A حساس شده است. پیوند از نژاد سوم غیرمرتبط را با پاسخ اولیه ایمنی رد خواهد کرد که بیانگر یکی دیگر از ویژگی‌های سیستم ایمنی تطبیقی یعنی اختصاصی بودن پاسخ می‌باشد (نشان داده نشده است). پیوندهای هم‌ژن (syngenic) هرگز رد نخواهند شد (نشان داده نشده است).

روشن‌ترین مدارک نشان‌دهنده رد پیوند که نوعی پاسخ ایمنی تطبیقی می‌باشد، آن است که توانایی سریع رد پیوند را می‌توان با لنفوسیت‌ها از فرد حساس شده به میزبان مبتدی انتقال داد.

ایمن‌شناسان که در زمینه انتقال عضو کار می‌کنند، برای توصیف سلول‌ها و بافت‌هایی که در فرآیند پیوند عضو شرکت دارند، واژه‌های مشخصی به‌کار می‌برند. پیوند بافت فرد به خودش را پیوند خودی[1] می‌گویند. پیوند بین دو فرد همسان از نظر ژنتیکی را پیوند هم‌ژن[2] و پیوند بین افراد مختلف یک گونه را پیوند آلوژن[3] (یا آلوگرافت[4]) می‌نامند. پیوند بین افراد از گونه‌های مختلف را پیوند گزنوژن[5] (یا گزنوگرافت[6]) می‌گویند. مولکول‌هایی که در آلوگرافت‌ها در نقش بیگانه شناسایی می‌شوند، آلوآنتی‌ژن[7] و آن‌هایی که در گزنوگرافت‌ها شناسایی می‌شوند، موسوم به گزنوآنتی‌ژن[8] می‌باشند. لنفوسیت‌ها و آنتی‌بادی‌هایی که با آلوآنتی‌ژن‌ها یا گزنوآنتی‌ژن‌ها واکنش می‌دهند به ترتیب آلوراکتیو (واکنش‌گر با غیرخودی) و گزنوراکتیو (واکنش‌گر با گونه دیگر) گفته می‌شود.

بیش‌تر این فصل بر پیوند آلوژن تمرکز دارد، زیرا تاکنون به‌طور رایج‌تری انجام گرفته و دانش ما از آن، نسبت به پیوند گزنوژن که در پایان این فصل به اختصار پیرامون آن بحث می‌شود، بیش‌تر می‌باشد. در اینجا به هر دو زمینه ایمنی‌شناسی پایه و بعضی از جنبه‌های بالینی عملی پیوند خواهیم پرداخت. در نهایت، این فصل را با بحث پیرامون پیوند سلول‌های بنیادی خونساز که در آن با مشکلات خاصی روبه‌رو می‌شویم که در پیوند اعضای توپر (solid) با آن برخورد نمی‌کنیم، به پایان می‌رسانیم.

پاسخ‌های ایمنی تطبیقی به آلوگرافت‌ها

آلوآنتی‌ژن‌ها هر دو پاسخ ایمنی سلولی و هومورال را برمی‌انگیزند. در این بخش سازوکارهای مولکولی و سلولی شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها با تأکید بر ماهیت آنتی‌ژن‌های پیوند پاسخ‌های آلوژن را تحریک می‌کنند و نیز ویژگی‌های لنفوسیت‌های پاسخ‌دهنده را بحث خواهیم کرد.

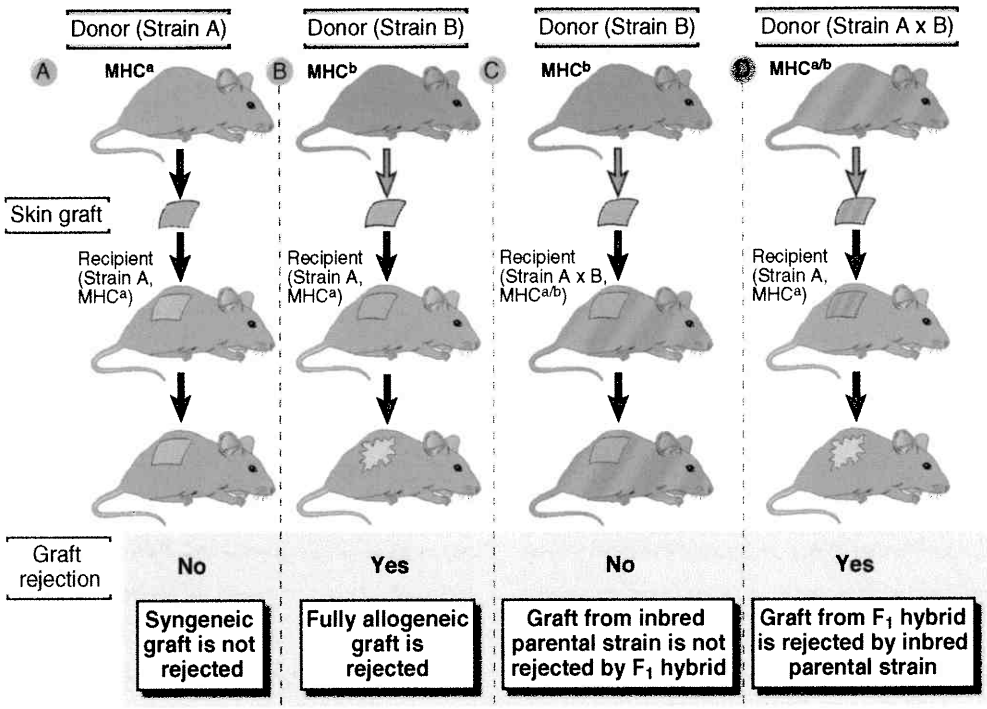
ماهیت آلوآنتی‌ژن‌ها

آنتی‌ژن‌هایی که پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را در برابر آلوگرافت‌ها تحریک می‌کنند، پروتئین‌های سازگاری بافتی رمز شده با ژن‌های پلی‌مورف می‌باشند که در میان افراد متفاوت است. همچنان‌که در فصل ۶ بحث کردیم. تمام نژادهای حیوانی خالص (inbred) از لحاظ ژنتیکی همسان می‌باشند و برای همه ژن‌ها، هوموزیگوت می‌باشد (به‌جز کروموزوم‌های جنسی در حیوانات نر). در مقابل، حیوانات خالص از نژادهای مختلف و افرادی که از گونه‌های ناخالص (outbred) می‌باشند (به‌جز دوقلوهای همسان) در ژن‌هایی که به ارث می‌برند مانند ژن‌های سازگاری بافتی، تفاوت دارند. قوانین پایه ایمنی‌شناسی پیوند که برای نخستین‌بار از آزمایشات گسترده انجام گرفته بر روی موش‌های تعریف شده از لحاظ ژنتیکی، به اثبات رسید؛ در ادامه گفته می‌شود (شکل ۳-۱۷).

- سلول‌ها یا اعضای پیوندشده بین افراد که از نظر ژنتیکی یکسان هستند (دوقلوهای یکسان یا اعضای همان نژاد خالص حیوانات) هرگز رد نمی‌شوند.
- سلول‌ها یا اعضای پیوندشده بین افرادی که از نظر ژنتیکی یکسان نیستند و یا اعضای نژادهای خالص یک‌گونه، همیشه رد می‌شوند.
- نسل حاصل از آمیزش دو نژاد خالص مختلف، پیوندهای دریافتی از والدین خود را رد نمی‌کنند. به بیان دیگر نسل F1 (A×B)، پیوندهای دریافتی از نژاد A یا B را رد نمی‌کنند (این قانون در پیوند مغز استخوان زیر پا گذارده می‌شود که در ادامه در این فصل مورد بحث قرار خواهد گرفت).
- پیوند بافت از نسل حاصل از آمیزش بین دو نژاد خالص مختلف به هر والد به‌طور تقریبی همواره رد می‌شود. به بیان دیگر پیوند بافت از حیوانات نسل F1 (A×B) به هر یک از حیوانات نژاد A یا B رد می‌شود.

---

1. Autologous graft
2. Syngeneic graft
3. Allogeneic graft
4. Allograft
5. Xenogeneic graft
6. Xenograft
7. Alloantigens
8. Xenoantigens



شکل ۳-۱۷. ژنتیک رد پیوند. در این تصویر دو نژاد خالص موشی با رنگ‌های متفاوت، هاپلوتایپ‌های مختلفی از MHC دارند. آلل‌های MHC در فرزندان حاصل از آمیزش نژاد A و B به‌صورت هم‌غالب بروز می‌کنند و بنابراین این موش‌ها با طرح مشترک نمایش داده شده‌اند. پیوندهای هم‌ژن رد نمی‌شوند (A). پیوند از فرد دیگر (آلوگرافت) همیشه رد می‌شود (B). پیوند از والدین A یا B به فرزندان F1 (A×B) رد نمی‌گردد (C). اما پیوند از فرزندان به هر یک از والدین رد خواهد شد (D). این پدیده‌ها به دلیل این واقعیت است که فرآورده‌های ژن MHC مسئول رد پیوند می‌باشند. تنها در صورتی پیوندها رد می‌شوند که نوعی از MHC را بروز دهند (با رنگ سبز یا نارنجی نشان داده شده است) که توسط موش گیرنده بروز پیدا نمی‌کند.

چنین نتایجی پیشنهاد می‌کنند که مولکول‌های پلی‌مورف و هم غالب از لحاظ بروز ژن مسئول ایجاد رد پیوند می‌باشند. واژه پلی‌مورف به این واقعیت اشاره دارد که این آنتی‌ژن‌های پیوند در افراد یک گونه (به‌غیر از دوقلوهای یکسان) یا نژادهای خالص مختلف متفاوتند. بروز هم غالب به این معنی است که در هر فرد ژن‌های رمزدهنده این مولکول‌ها را از هر دو والد به ارث برده و هر دو را بارز می‌کند. بنابراین حیوانات نسل اول یا F1 (A×B) هم آلل‌های A و هم آلل‌های B را بروز می‌دهند و بافت‌های هر دو A و B راخودی فرض می‌کنند. اما حیوان‌های نژاد خالص A یا B تنها یک آلل را بارز نموده و بافت‌های F1 (A×B) را تا اندازه‌ای بیگانه فرض می‌نمایند. به همین دلیل است که حیوان F1 (A×B) پیوندهای نژاد A یا B را رد نمی‌کند ولی نژادهای A یا B به‌عنوان گیرنده، پیوند از F1 (A×B) را رد می‌کنند.

مولکول‌های مسئول همه واکنش‌های رد شدید (سریع) پیوند، مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) نامیده می‌شوند. جورج اسنل و همکارانش با انجام آزمایش‌هایی در نژادهای کانژنیک از موش‌های خالص که از نظر ژنتیکی به استثنای ژن‌های مورد نیاز برای رد پیوند، یکسان می‌باشند، توانستند ژن‌های پلی‌مورفی که رمزکننده اهداف مولکولی رد آلوگرافت پیوند

هستند را شناسایی نمایند. این نتایج به شناسایی ژن‌های MHC، که اساس ژنتیکی رد پیوند بودند، منتهی گردید. پیوند بیش‌تر بافت‌ها بین هر جفت از افراد به استثنای دوقلوهای یکسان رد می‌شود زیرا مولکول‌های MHC به شدت پلی‌مورف می‌باشند که هیچ دو فردی چنین ژن‌هایی را به ارث نمی‌برند. همان‌طور که در فصل ششم بیان شد، کارکرد طبیعی مولکول‌های MHC، عرضه پپتیدهای مشتق‌شده از آنتی‌ژن‌های پروتئینی بوده به شکلی که قابل شناسایی برای سلول T باشند. نقش مولکول‌های MHC به‌عنوان آنتی‌ژن‌هایی که عامل رد پیوند می‌باشند پیامد ماهیت شناسیی آنتی‌ژن با سلول T، که در ادامه بیان خواهد شد، است. به یاد داشته باشید که مولکول‌های MHC، آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی (HLA) نیز خوانده می‌شوند و در مبحث پیوند عضو واژه MHC و HLA به‌جای هم استفاده می‌شوند.

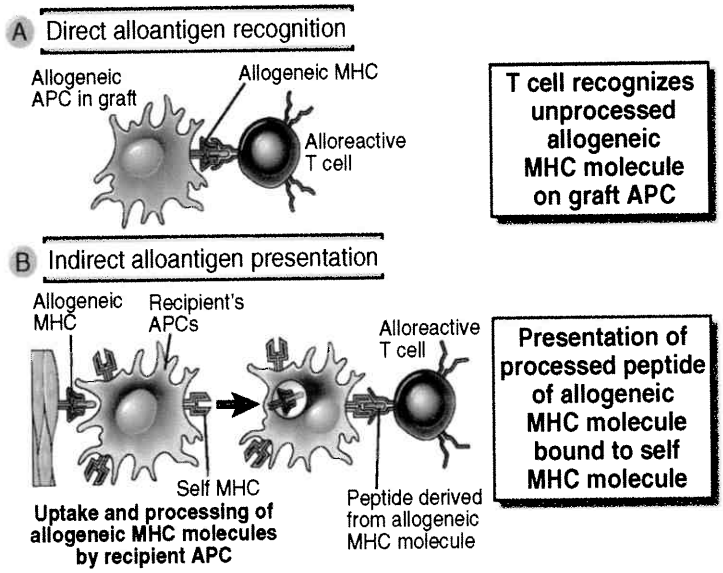
در زمینه هر پیوند بین دهنده و گیرنده که از لحاظ ژنتیکی ناهمسان می‌باشند، غیر از مولکول‌های MHC، آنتی‌ژن‌های پلی‌مورف دیگری نیز وجود دارند که گیرنده ممکن است در برابر آن‌ها، پاسخ‌های اینی از خود نشان دهند. این آنتی‌ژن‌ها به‌طور عادی واکنش‌های رد پیوند ضعیف یا آهسته‌تری را القا می‌کنند، بنابراین به نام آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی (minor) خوانده می‌شوند. بیشتر آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی، پروتئین‌هایی هستند که پردازش شد و در کنار مولکول‌های MHC سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن میزبان (APC ها) به سلول‌های T میزبان عرضه می‌شوند، این حالت شبیه حالتی است که برای هر آنتی‌ژن پروتئینی رخ می‌دهد. ارتباط آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی با پیوند اعضای توپر (solid) از لحاظ بالنی، نامشخص است که دلیل عمده آن، موفقیت محدود در شناسایی هویت آنتی‌ژن‌های مرتبط می‌باشد. در موش‌ها، آنتی‌ژن H-Y موش نر به ظاهر می‌تواند هدفی برای شناسایی ایمنی در موش گیرنده ماده باشد که از موش‌های دهنده نر، پیوند گرفته باشند. اگرچه در انسان‌ها، خطر (ریسک) رد پیوند قلب از یک دهنده مرد به یک گیرنده زن، در مقایسه با پیوندهایی که از لحاظ جنسیت همخوانی دارند، بالاتر می‌باشد، با این وجود به علت نادر بودن دهندگان قلب، همخوانی از لحاظ جنسیت، عملی نیست. آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی (minor) نقش چشمگیرتری در تحریک پاسخ‌های پیوند بر ضد میزبان پس از پیوند سلول‌های بنیادی خونساز بازی می‌کنند که در ادامه شرح داده می‌شود، اما ماهیت آنتی‌ژن‌های مرتبط با این زمینه نیز معرفی نشده است.

شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها با سلول‌های T

مولکول‌های MHC آلوژن از یک پیوند، می‌توانند برای شناسایی با سلول‌های T گیرنده به دو روش متفاوت از لحاظ بنیادی که مسیرهای مستقیم و غیرمستقیم نامیده می‌شوند، عرضه شوند (شکل ۴-۱۷). مطالعات اولیه نشان داد که سلول‌های T گیرنده، مولکول‌های دست‌نخورده و غیرپردازش شده MHC پیوند را شناسایی می‌کنند و این روند، شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها، نامیده می‌شود. مطالعات بعدی نشان داد که گهگاه سلول‌های T گیرنده، مولکول‌های MHC پیوند را تنها در قالب مولکول‌های MHC گیرنده شناسایی می‌کنند و نشانگر ان است که مولکول‌های MHC گیرنده باید پروتئین‌های MHC پیوند آلوژن را به سلول‌های T گیرنده، عرضه کنند. این روند، شناسایی غیرمستقیم نامیده می‌شود و به اجبار همان روندی است که در شناسایی هر آنتی‌ژن پروتئینی بیگانه (میکروبی) صورت می‌گیرد. نه تنها مولکول‌های MHC بلکه آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی نیز می‌توانند به شیوه غیرمستقیم به سلول‌های T میزبان عرضه شوند. هر دو مسیر شناسایی مستقیم و غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها، یک مرحله اولیه در بیش‌تر فرم‌های رد پیوند آلوگرافت، می‌باشند. احتمال دارد، بدون توجه به این که سلول‌های T میزبان با کدامین مسیر آنتی‌ژن‌های پیوند را شناسایی کنند، پاسخ اولیه در گره‌های لنفاوی تخلیه‌کننده بافت رخ دهد که در ادامه آن را بیان خواهیم کرد. در این مورد، APC های حمل‌کننده آنتی‌ژن باید قادر به مهاجرت از پیوند به گره‌های لنفاوی باشند.

شناسایی مستقیم MHC های آلوژن روی سلول‌های دهنده (Direct)

در مورد شناسایی مستقیم، مولکول‌های MHC دست‌نخورده پیوند با سلول‌های T گیرنده و بدون



شکل ۴-۱۷. شناسایی مستقیم و غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن. A. در شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن سلول‌های T بدون هیچ واسطه‌ای به مولکول‌های MHC آلوژن دست‌نخورده در سطح سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن عضو پیوندی (دهنده) متصل می‌شوند. B. در شناسایی غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن سلول‌های عضو پیوندی، با APC های گیرنده برداشته و پردازش می‌شوند. سپس قطعات پپتیدی مولکول‌های MHC آلرژن حاوی بنیان‌های اسیدآمینه‌ای پلی‌مورف به مولکول‌های MHC گیرنده (خودی) متصل شده و عرضه می‌گردند.

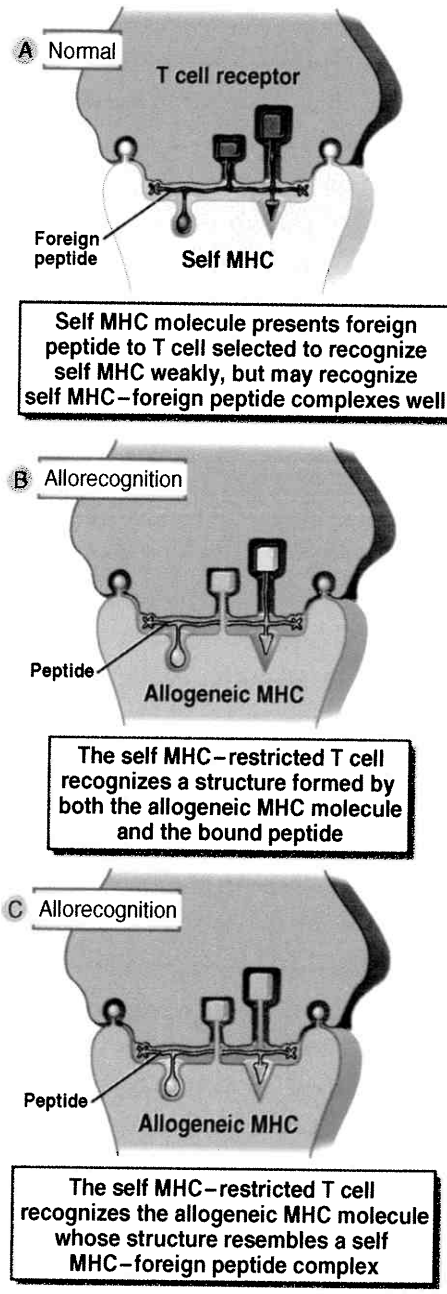
نیاز به پردازش توسط APC های میزبان، شناسایی می‌شوند (شکل ۵A-۱۷). ممکن است شبیه یک معما به نظر رسد که سلول‌های T که به‌طور طبیعی در طی بلوغشان به مولکول‌های HC خودی محدودیت دارند، چگونه می‌توانند مولکول‌های MHC بیگانه (آلوژن یا گزنوژن) را شناسایی کنند؟ یک توضیح احتمالی آن است که گیرنده‌های سلول T (TCR ها) بدون توجه به این که خودی هستند یا بیگانه، یک اختصاصیت ذاتی برای مولکوهای MHC دارند.

به بیان دیگر، ژن‌های TCR برای رمز کردن یک ساختمان گیرنده تکامل یافته‌اند که میل پیوندی ذاتی برای مولکول‌های MHC دارند. از این گذشته، طی تکامل سلول T در تیموس گزینش مثبت، بقای آن دسته از سلول‌های T را که با MHC های خودی واکنش ضعیفی می‌دهند تقویت می‌کند و در میان این سلول‌های T، ممکن است تعداد بسیار زیادی وجود داشته باشند که با مولکول‌های MHC آلوژن پیوند قوی برقرار می‌کنند. اگرچه گزینش منفی در تیموس، به‌طور کارآمدی سلول‌های T را که با میل پیوندی زیاد به مولکول‌های MHC خودی واکنش می‌دهند، حذف می‌کند (بازگشت به فصل‌های ۸ و ۱۵)، با این وجود به اجبار سلول‌های T که به مولکول‌های MHC آلوژن با میل پیوندی زیاد متصل می‌شوند را حذف نمی‌کند. دلیل ساده آن عدم حضور این مولکول‌ها در تیموس می‌باشد. نتیجه آن است که گنجینه بالغ سلول‌های T، یک میل پیوندی ذاتی ضعیف برای مولکول‌های MHC خودی دارد و شامل بسیاری از سلول‌های T می‌باشد که به مولکول‌های MHC آلوژن با میل پیوندی بالا متصل می‌شوند. بنابراین می‌توان شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها را به‌عنوان یک نمونه واکنش متقاطع ایمنی شناختی در نظر گرفت که در آن، یک سلول T که برای نخستین‌بار برای محدودیت به MHC های خودی گزینش شده بود، قادر است به مولکول‌های MHC آلوژن که از لحاظ ساختمانی با MHC های خودی شبیه می‌باشند، با میل پیوند به اندازه کافی زیاد متصل شده و به سلول T اجازه دهند که فعال شوند.

مولکول‌های MHC که در سطح سلول‌ها بروز می‌یابند، به‌طور طبیعی دارای پیوندهای پپتیدی می‌باشند و در بعضی موارد این پپتید در ساختمان MHC شرکت می‌کند که با سلول T آلوراکتیو شناسایی می‌شود. این حالت به‌طور دقیق شبیه نقش پپتیدها در شناسایی طبیعی آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌باشد که سلول‌های T محدود به MHC خودی انجام می‌دهند (شکل ۵B-۱۷). اگرچه این پپتیدها ممکن است از پروتئین‌های موجود در هر دو فرد دهنده و گیرند مشتق شده باشند، در سطح سلول‌های پیوند، با مولکول‌های MHC آلوژن عرضه می‌شوند. بنابراین مجموعه‌های پپتیدها (خودی یا بیگانه) در کنار مولکول‌های MHC آلوژن به شکل متفاوتی با مجموعه‌های پپتید خودی ـ MHC خودی ظاهر خواهند شد. در دیگر موارد، شناسایی و فعال شدن مستقیم یک سلول T آلوراکتیو ممکن است بدون توجه به این که کدام پپتید در سطح مولکول MHC آلوژن حمل می‌شود، صورت پذیرد؛ زیرا بنیان‌های پلی‌مورف اسیدهای آمینه مولکول MHC آلوژن به تنهایی ساختاری را شکل می‌دهند که شبیه MHC خودی به اضافه پپتید می‌باشد (شکل ۵C-۱۷).

پاسخ‌های سلول T به مولکول MHC آلوژن که به‌طور مستقیم عرضه شده‌اند، بسیار نیرومند می‌باشند زیرا فراوانی سلول‌های T که می‌توانند به صورت مستقیم هرگونه MHC آلوژن منفرد را شناسایی کنند، بسیار زیاد می‌باشد. برآورد می‌شود که ۲-۱٪ تمام سلول‌های T هر فرد به‌طور مستقیم مولکول MHC آلوژن روی سلول دهنده را شناسایی می‌کنند که ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر بزرگتر از فراوانی سلول‌های T اختصاصی برای هر پپتید میکروبی است که با مولکول‌های MHC خودی عرضه می‌شود. چندین توضیح برای این فراوانی زیاد سلول‌های T که می‌توانند به‌طور مستقیم MHC های بیگانه (ALLO-MHC) را شناسایی کنند، مطرح شده است.

- بسیاری از پپتیدهای گوناگون مشتق از پروتئین‌های سلولی دهنده، ممکن است با یک مولکول MHC آلوژن منفرد ترکیب شوند و هر کدام از این مجموعه‌های پپتید ـ MHC از لحاظ تئوری، می‌توانند



شکل ۵-۱۷. اساس مولکولی شناسایی مستقیم مولکول‌های MHC آلوژن. شناسایی مستقیم مولکول‌های MHC آلوژن به‌نظر می‌آید حاصل واکنش متقاطع سلول T اختصاصی مجموعه MHC خودی ـ پپتید بیگانه باشد (A). با مولکول‌های MHC آلوژن نیز می‌باشد (B,C). پپتیدهایی که به مولکول‌های MHC پیوند متصل می‌شوند ممکن است با شناسایی آلوآنتی‌ژن همکاری کنند (B) یا نکنند (C).

یک کلون مختلف از سلول‌های T گیرنده را فعال کنند. این بدان دلیل است که شیار متصل شوند به پپتید مربوط به مولکول‌های MHC می‌توانند با بسیاری از پپتیدهای گوناگون، سازگار شود و هر پپتید در ترکیب با همان مولکول MHC برای TCR ها، متفاوت به نظر می‌رسد و به کلون‌های مختلفی از سلول‌های T متصل می‌شود.

- هر APC هزاران رونوشت از مولکول‌های MHC را در سطح خود بارز می‌کند و اگر این رونوشت‌ها، مولکول‌های MHC بیگانه باشند، همه یا بسیاری از آن‌ها می‌توانند با سلول‌های T آلوراکتیو شناسایی شوند. در مقابل، در مورد یک عفونت، کمتر از ۱٪ (و شاید کمتر از ۰/۱٪) مولکول‌های MHC خودی موجود در سطح یک APC، به‌طور طبیعی هر پپتید میکروبی را در آن زمان عرضه می‌کند و تنها این‌ها با سلول‌های T اختصاصی برای آنتی‌ژن میکروبی شناسایی می‌شوند.
- بسیاری از سلول‌های T که به یک مولکول MHC آلوژن پاسخ می‌دهند، حتی برای نخستین برخورد، سلول‌های T خاطره می‌باشند. احتمال دارد که این سلول‌های خاطره طی برخوردهای پیشین با دیگر آنتی‌ژن‌های بیگانه (میکروبی) به‌وجود آمده باشند و با مولکول‌های MHC آلوژن واکنش متقاطع دهند. این سلول‌های خاطره نه تنها از جمعیت‌های سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن تکثیر می‌یابند، بلکه پاسخ‌دهنده‌های سریع‌تر و نیرومندتری نسبت به لنفوسیت‌های مبتدی می‌باشد و بنابراین با قدرت بیش‌تری در پاسخ سلول T آلوراکتیو، مشارکت می‌کنند.

شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن می‌تواند هر دو نوع سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ را ایجاد کند که آنتی‌ژن‌های پیوند را شناسایی کرده و در رد پیوند شرکت می‌کنند. نقش پاسخ سلول T آلوراکتیو در رد پیوند، در ادامه بیان می‌شود.

شناسایی غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها (Indirect) در مسیر غیرمستقیم مولکول‌های MHC (آلوژن)

دهنده با APC های گیرنده وارد شده به عضو پیوندی برداشت شده و پردازش می‌گردند پپتیدهایی مشتق از این مولکول‌های MHC آلوژن در کنار مولکول‌های MHC خودی عرضه می‌شوند (بازگشت به شکل ۴B-۱۷). بنابراین، پپتیدهای میزبان عرضه شده و همانند آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه مورد شناسایی سلول‌های T قرار می‌گیرند. به دلیل آنکه مولکول‌های MHC آلوژن دارای توالی‌های اسیدآمینه‌های متفاوت از MHC میزبان می‌باشند، آن‌ها می‌توانند پپتیدهای بیگانه مرتبط با مولکول‌های MHC خودی بر سطح APC های میزبان ایجاد کنند. در حقیقت مولکول‌های MHC، پلی‌مورف‌ترین پروتئین‌ها در ژنوم بوده و بنابراین هر مولکول MHC آلوژن ممکن است چندین پپتید بیگانه ایجاد کرده که هر کدام با سلول‌های T مختلفی شناسایی شوند. در عرضه غیرمستقیم، آلوآنتی‌ژن‌ها را سلول‌های T $CD4^+$ شناسایی می‌نمایند، زیرا آلوآنتی‌ژن‌ها در ابتدا از مسیر وزیکولی اندوزومی (برای نمونه به عنوان یک پیامد بیگانه‌خواری) وارد APC های میزبان می‌شوند و بنابراین همراه مولکول‌های MHC کلاس II عرضه خواهند شد. بعضی آنتی‌ژن‌های سلول‌های پیوند پس از بیگانه‌خواری وارد مسیر کلاس I می‌شوند و مورد شناسایی سلول‌های T $CD8^+$ قرار می‌گیرند. این پدیده نمونه‌ای از عرضه متقاطع[1] یا حساس‌سازی متقاطع[2] است (بازگشت به شکل ۲۰-۶). در این پدیده سلول‌های دندریتیک، آنتی‌ژن‌های سلول دیگر، از عضو پیوندی، را بلعیده و برای فعال کردن (حساس‌سازی) لنفوسیت‌های T $CD8^+$، این آنتی‌ژن‌ها را در کنار مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌کنند.

شواهدی که نشان می‌داد، شناسایی غیرمستقیم مولکول‌های MHC آلوژن نقش قابل توجهی در رد پیوند بازی می‌کنند، از مطالعات بر روی موش‌های حذف ژن شده فاقد مولکول MHC کلاس II به‌دست آمد. برای نمونه پیوند پوست از موش دهنده فاقد MHC کلاس II، قادر به تحریک پاسخ سلول‌های T $CD4^+$ (یعنی محدود به کلاس II) به آلوآنتی‌ژن‌های دهنده پیوند، مانند پپتیدهای مشتق از مولکول‌های MHC کلاس I می‌باشند. در این آزمایشات

1. Cross preseutation 2. Cross priming

مولکول‌های MHC کلاس I دهنده به پیوند، پردازش شده و با مولکول‌های MHC کلاس II بر سطح APC های گیرنده، عرضه می‌شوند. این امر موجب تحریک سلول‌های T کمکی فرد گیرنده می‌شود. براساس شواهد به‌دست آمده، مشخص شده است که عرضه آنتی‌ژن می‌تواند در رد پیوند دیررس آلوگرافت‌ها در انسان‌ها نیز نقش داشته باشد. سلول‌های T $CD4^+$ گیرنده‌های آلوگرافت قلب و کبد، پپتیدهای مشتق از MHC دهنده که با APC های خودی عرضه شده‌اند را شناسایی نموده و فعال می‌شوند.

اهمیت نسبی شناسایی مستقیم و غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها در رد پیوند، موضوعی است که بحث پیرامون آن ادامه دارد. اغلب عنوان شده است که رد حاد پیوند، به‌طور عمده با شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها میانجی‌گری می‌شود؛ به‌طور مشابه سلول‌های T $CD8^+$ پیوند را به‌طور مستقیم از بین می‌برند، در حالی که در رد مزمن پیوند، قسمت اعظم شناسایی به شکل غیرمستقیم صورت می‌گیرد، در نتیجه فعال شدن سلول‌های T $CD4^+$ که موجب رد پیوند می‌شوند، به‌طور عمده با سایتوکاین‌های التهابی آغاز می‌شود و به سلول‌های B در تولید آنتی‌بادی‌های ضد آلوآنتی‌ژن‌ها کمک می‌کنند.

فعال شدن و کارکردهای اجرایی لنفوسیت‌های T آلوراکتیو

هنگامی که لنفوسیت‌ها آلوآنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، برای تکثیر، تمایز و انجام کارهای اجرایی فعال می‌شوند که می‌توانند به پیوندها آسیب برسانند. مراحل فعال شدن این لنفوسیت‌ها، شبیه آنچه که در هنگام واکنش لنفوسیت‌ها به آنتی‌ژن‌های میکروبی توصیف شد، می‌باشد.

فعال شدن لنفوسیت‌های T آلوراکتیو

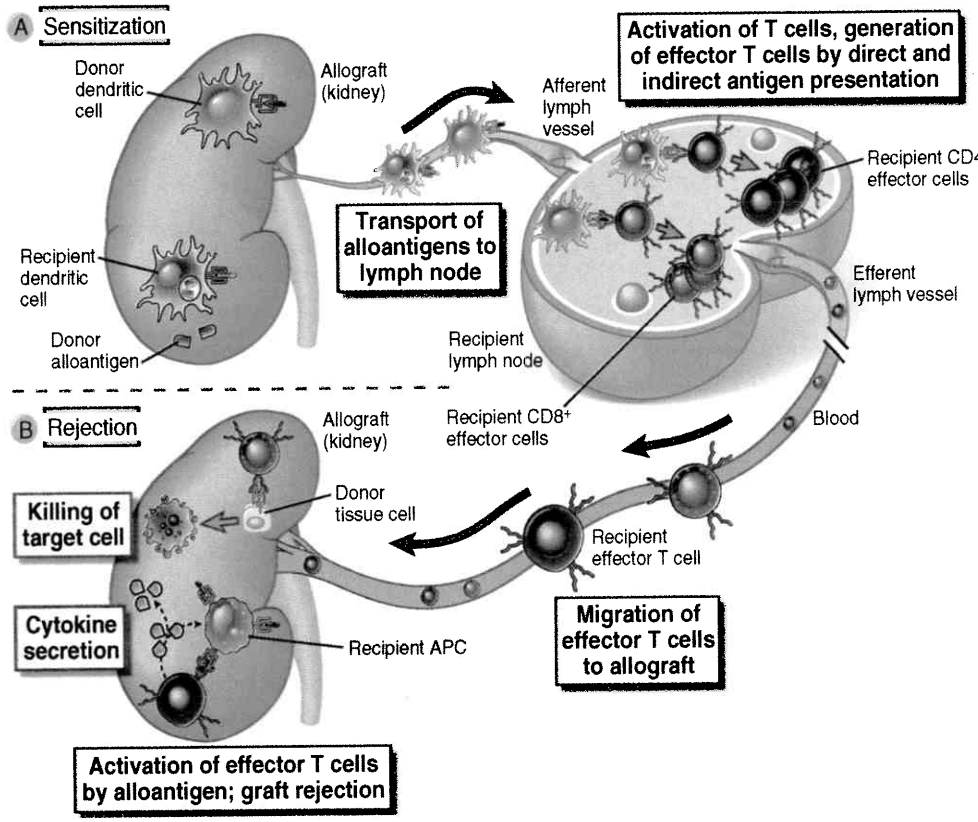
پاسخ سلول T به یک عضو پیوندی، ممکن است در گره‌های لنفاوی تخلیه شونده به پیوند آغاز شود (شکل ۶-۱۷). بیش‌تر اعضای بدن دارای APC های مقیم مانند سلول‌های دندریتیک هستند و بنابراین پیوند این اعضا به یک گیرنده آلوژن باعث می‌شود که این APC ها مولکول‌های MHC فرد دهنده و هم‌چنین کمک محرک‌ها را بروز دهند. عقیده بر این است که این APC های فرد دهنده به گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای مهاجرت کرده و مولکول‌های MHC آلوژن پردازش نشده موجود در سطح خود به سلول‌های T فرد گیرنده، عرضه می‌کنند (مسیر مستقیم شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها). سلول‌های دندریتیک میزبان نیز ممکن است از فرد گیرنده به پیوند مهاجرت نموده و آلوآنتی‌ژن‌های پیوند را برداشت کرده و این آنتی‌ژن‌ها را به گره‌های لنفاوی تخلیه شونده برگردانند و در آنجا عرضه شوند (مسیر غیرمستقیم). ارتباط بین رگ‌های لنفاوی در آلوگرافت‌ها و گره‌های لنفاوی میزبان با کمک جراحی ایجاد نمی‌شود و احتمال دارد با رشد کانال‌های لنفاوی جدید در پاسخ به محرک‌های التهابی که در طی پیوند زدن، تولید می‌شوند، به‌وجود آیند. لنفوسیت‌های مبتدی که به‌طور طبیعی از گره لنفاوی عبور و مرور می‌کنند با این آلوآنتی‌ژن‌ها برخورد کرده و تکثیر می‌یابند و به سلول‌های اجرایی، تمایز می‌یابند. این فرآیند، گهگاه حساس‌شدن[1] به آلوآنتی‌ژن‌ها نامیده می‌شود. سلول‌های T اجرایی دوباره به پیوند مهاجرت کرده و موجب رد پیوند می‌شوند.

هم‌چنان‌که پیش‌تر عوض شد، بسیاری از سلول‌های T که به آنتی‌ژن‌های MHC آلوژن در یک پیوند جدید پاسخ می‌دهند، سلول‌های T خاطره با قابلیت واکنش متقاطع هستند که پیش‌تر با آنتی‌ژن‌های محیطی و قبل از پیوند ایجاد شده‌اند. برخلاف سلول‌های T مبتدی، سلول‌های T خاطره ممکن است برای فعال‌شدن به عرضه آنتی‌ژن‌ها از سلول‌های دندریتیک موجود در گره‌های لنفاوی نیاز نداشته باشند، و ممکن است که این سلول‌های خاطره به‌طور مستقیم به بافت‌های پیوندی مهاجرت کرده و در آنجا به کمک APC ها یا آلوآنتی‌ژن‌های بروز یافته از سلول‌های بافتی، فعال شوند.

نقش کمک محرک در پاسخ‌های سلول T به آلوآنتی‌ژن‌ها

افزون بر شناسایی آلوآنتی‌ژن، تحریک کمکی سلول‌های T با مولکول‌های B7 در سطح APC ها برای فعال‌سازی سلول‌های T آلوراکتیو اهمیت دارد.

1. Sensitization



شکل ۶-۱۷. فعال‌شدن سلول‌های T آلوراکتیو. A. در مورد شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن، سلول‌های دندریتیک دهنده در آلوگرافت به درون بافت‌های لنفوئید ثانویه مهاجرت نموده و در آن‌جا مولکول‌های MHC آلوژن را به سلول‌های T میزبان عرضه می‌کنند. در مورد شناسایی غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن سلول‌های دندریتیک گیرنده وارد عضو پیوندی شده و پروتئین‌های MHC دهنده را به بافت‌های لنفوئید ثانویه انتقال داده و در آن‌جا پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های MHC را به سلول‌های T آلوراکتیو میزبان عرضه می‌نمایند. در هر دو مورد سلول‌های T فعال‌شده و به سلول‌های T اجرایی تمایز می‌یابند. B. سلول‌های T اجرایی آلوراکتیو به درون عضو پیوندی مهاجرت نموده و دوباره با آلوآنتی‌ژن فعال‌شده و در نهایت بافت را تخریب می‌کنند.

رد آلوگرافت‌ها و تحریک سلول‌های T آلوراکتیو را در واکنش مختلط لکوسیتی (در ادامه توضیح داده می‌شود)، می‌توان با عواملی که مولکول B7 را مهار می‌کنند، متوقف ساخت. در مقایسه با گیرنده‌های طبیعی، وقتی آلوگرافت‌ها به موش‌های حذف ژن شده فاقد B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) پیوند می‌شوند، به مدت طولانی‌تری بقا می‌یابند. همان‌طور که در ادامه بیان می‌کنیم مهار کمک محرک B7، شیوه درمانی برای جلوگیری از رد پیوند در انسان نیز می‌باشد.

نیاز وجود تحریک کمکی به طرح این پرسش جالب منجر می‌گردد که چرا در نبود عفونت، این کمک محرک‌ها با APC های بافت پیوندی بارز می‌گردند، در حالی که همان‌طور که پیش‌تر بیان گردید، عفونت، محرک فیزیولوژیک برای بروز کمک محرک‌ها می‌باشد (بازگشت به فصل ۹). این احتمال وجود دارد که فرآیند پیوند عضو، در فاصله زمانی برداشت عضو از فرد دهنده و ایجاد ارتباط عضو با سیستم گردش خون فرد گیرنده به کمک جراحی، با آسیب ایسکمیک و مرگ برخی از سلول‌های بافت پیوندی

همراه است. چندین مولکول (یا به اصطلاح، الگوهای مولکولی وابسته به آسیب) از این سلول‌های آسیب دیده از لحاظ ایسکمیک بروز یافته یا آزاد می‌شوند که با تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی موجب افزایش بروز محرک‌های کمکی در سطح APC ها می‌گردند (بازگشت به فصل ۴). در حقیقت، تجربه بالینی می‌گوید که زمان ایسکمی یک عضو، تعیین‌کننده میزان و شدت رد پیوند است و یک دلیل برای این امر، ممکن است مرگ سلول‌های پیوندی در طی ایسکمی باشد که پاسخ‌های ایمنی ضد پیوند بعدی را تحرک می‌کند.

واکنش مختلط لکوسیتی (MLR)

پاسخ سلول‌های T آلوراکتیو به مولکول‌های MHC بیگانه با نوعی واکنش آزمایشگاهی به نام واکنش مختلط لکوسیتی (MLR) قابل ارزیابی است. این آزمایش برای پیش‌بینی رد پیوند با میانجی‌گری سلول T به‌کار می‌رود. پژوهش‌ها مربوط به MLR برای تعیین نقش مولکول‌های MHC کلاس I و II در جمعیت‌های متمایز فعال‌کننده سلول‌های T (به ترتیب، $CD8^+$ و $CD4^+$) از نخستین موارد آن محسوب می‌گردد.

MLR با کشت لکوسیت‌های تک‌هسته‌ای (شامل سلول‌های T و B، سلول‌های NK، بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای و سلول‌های دندریتیک) از یک فرد همراه با لکوسیت‌های تک‌هسته‌ای فرد دیگر القا می‌گردد. در کارهای بالینی، این سلول‌ها به‌طور معمول از خون محیطی جدا می‌گردند. در آزمایش‌های صورت گرفته در موش یا رت، لکوسیت‌های تک‌هسته‌ای به‌طور معمول از طحال یا گره‌های لنفاوی تخلیص می‌شوند. اگر تفاوت‌هایی در آلل‌های ژن‌های MHC دو فرد وجود داشته باشد، نسبت زیادی از سلول‌های تک‌هسته‌ای طی دوره زمانی ۴ تا ۷ روز تکثیر می‌یابند. این نوع پاسخ تکثیری، MLR آلوژنیک نامیده می‌شود (شکل ۷-۱۷). اگر سلول‌های دو فرد با MHC متفاوت با یکدیگر مخطوط گردند، هر کدام تکثیر یافته و بر ضد هم‌دیگر واکنش می‌دهند. ولی برای بررسی بهتر، سلول‌های یکی از افراد مرد بررسی را می‌توان با مواد پرتوزا نظیر اشعه گاما یا داروی ضدمیتوزی مانند میتومایسین C قبل از کشت غیرفعال کرد. این واکنش، مختلط لکوسیتی یک‌طرفه[1] خواهد بود و سلول‌های تحت تأثیر پرتو یا دارو که غیرفعال شده‌اند، نقش محرک و سلول‌های فرد دیگر که غیرفعال نشده‌اند و قادر به تکثیر هستند، نقش سلول‌های پاسخ‌دهنده را خواهند داشت. در میان سلول‌های T که در MLR پاسخ می‌دهند، سلول‌های $CD4^+$ اختصاصی مولکول‌های MHC کلاس II آلوژن بوده و سلول‌های $CD8^+$ T اختصاصی مولکول‌های کلاس I می‌باشند.

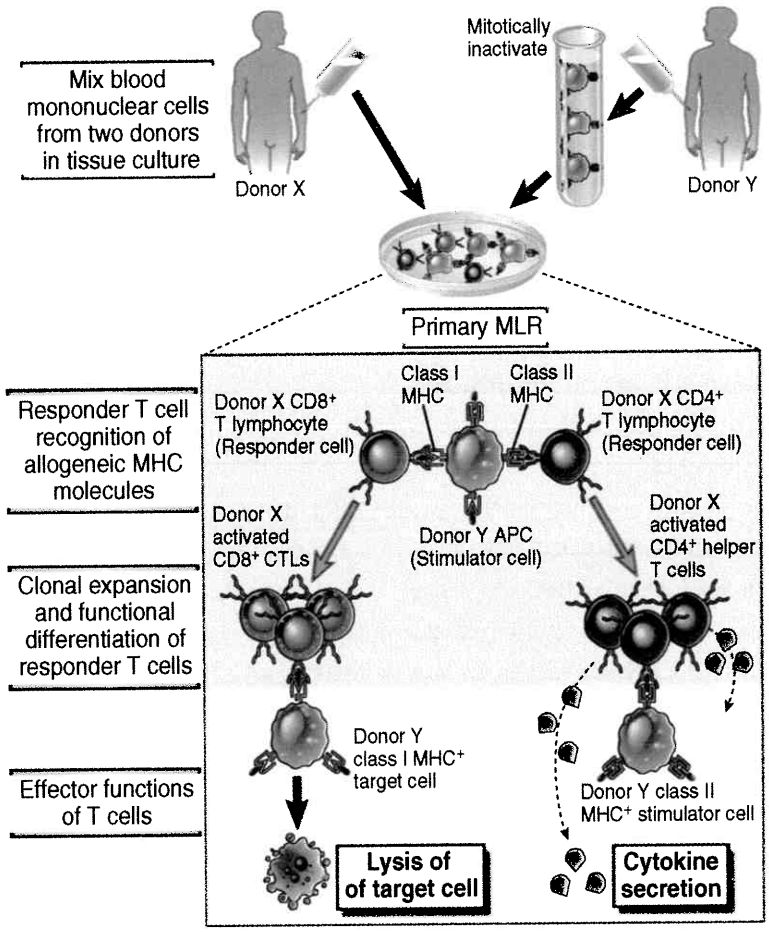
به‌علت فراوانی زیاد سلول‌های T که می‌توانند به‌طور مستقیم MHC آلوژن را شناسایی کنند، پاسخ‌های سلول T مبتدی تنها پاسخ‌ها به آلوآنتی‌ژن‌ها می‌باشند (برای نمونه پاسخ‌ها به یک آنتی‌ژن در یک فرد که پیش‌تر با آن آنتی‌ژن برخورد نداشته است) که به راحتی در شرایط in vitro قابل ردیابی است. پاسخ‌های سلول‌های T به یک آنتی‌ژن پروتئینی غیر MHC در شرایط In vitro را می‌توان تنها با سلول‌های T گرفته شده از فردی انجام داد که پیش‌تر با همان آنتی‌ژن ایمن شده باشد (برای نمونه با عفونت یا واکسیناسیون)، زیرا تعداد سلول‌های T مبتدی اختصاصی آنتی‌ژن برای اندازه‌گیری پاسخ در شرایط in vitro بسیار اندک است.

کارکردهای اجرایی سلول‌های T آلوراکتیو

سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ آلوراکتیو که با آلوآنتی‌ژن‌های عضو پیوندی فعال شده‌اند سبب رد پیوند با سازوکارهای جداگانه‌ای می‌باشند. سلول‌های T کمکی $CD4^+$ به سلول‌های اجرایی تولیدکننده سایتوکاین تمایز یافته و از طریق التهاب با واسطه سایتوکاین، شبیه به ازدیاد حساسیت تأخیری (DTH)، عضو پیوندی را تخریب می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۰). سلول‌های $CD8^+$ T آلوراکتیو به سلول‌های T سلول‌کش (CTLs) تمایز یافته و سلول‌های هسته‌دار عضو پیوندی را که مولکول‌های MHC کلاس I آلوژن را بارز نموده‌اند، از بین می‌برند. هم‌چنین CTL ها سایتوکاین‌های التهابی را نیز که می‌توانند در تخریب عضو پیوندی نقش داشته باشند، ترشح می‌کنند.

تنها CTL هایی که از راه شناسایی مستقیم MHC

1. One-way MLR



شکل ۷-۱۷. واکنش مختلط لکوسیتی (MLR). در واکنش مختلط لکوسیتی یک‌طرفه اولیه، سلول‌های محرک (از دهنده Y) سبب فعال‌سازی و تکثیر دو نوع سلول T پاسخ‌دهنده (از دهنده X) می‌شوند. سلول‌های $CD4^+$ T از دهنده X با مولکول‌های MHC کلاس II از دهنده Y وارد واکنش می‌شوند و سلول‌های $CD8^+$ T از دهنده X با مولکول‌های کلاس I از دهنده Y واکنش می‌دهند. سلول‌های $CD4^+$ T به سلول‌های T کمکی ترشح‌کننده سایتوکاین و سلول‌های $CD8^+$ T به سلول‌های T سلول‌کش (CTL) تمایز می‌یابند.

آلوژن ایجاد می‌شوند، می‌توانند سلول‌های عضو پیوندی را از بین ببرند، در حالی که CTL ها با سلول‌های T کمکی که از راه شناسایی مستقیم یا غیرمستقیم تولید شده‌اند می‌توانند موجب تخریب بافت پیوندی با میانجی‌گری سایتوکاین شوند.

CTL های $CD8^+$ که از راه شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها ایجاد شده‌اند، آلوآنتی‌ژن‌های بافت پیوندی را شناسایی نموده و می‌توانند سلول‌های بافت پیوندی راکه همسان آلوآنتی‌ژن‌ها را بارز کرده‌اند، از بین ببرند. در مقابل، CTL های $CD8^+$ که از مسیر غیرمستقیم تولید شده‌اند محدود به MHC خودی می‌باشند و این سلول‌ها نمی‌توانند سلول‌های بیگانه عضو پیوندی را از بین ببرند، زیرا سلول‌های مزبور آلل‌های MHC خودی عرضه‌کننده پپتیدهای آلوژن را بارز نمی‌کنند. بنابراین، زمانی که

سلول‌های T آلوراکتیو از راه مسیر غیرمستقیم تحریک شده‌اند، سازوکار اصلی رد پیوند، کشتن سلول‌های بافت پیوندی با CTL‌ها نبوده بلکه التهاب ناشی از سایتوکاین‌های تولیدی با سلول‌های T $CD4^+$ یا $CD8^+$ عامل رد پیوند است. احتمال می‌رود سلول‌های اجرایی به داخل بافت پیوندی ارتشاح یافته و در آن‌جا آلوآنتی‌ژن‌های بافت پیوندی عرضه شده با APC های میزبان که به درون بافت پیوندی وارد شده‌اند، را شناسایی نمایند.

فعال شدن سلول‌های B آلوراکتیو ساخت و کارکردهای آلوآنتی‌بادی‌ها

بیش‌تر آلوآنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی زیاد از راه فعال‌شدن سلول‌های B آلوراکتیو وابسته به سلول T کمکی تولید می‌شوند. این روند شبیه به تولید آنتی‌بادی ضدآنتی‌ژن‌های پروتئینی می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۲). آنتی‌ژن‌هایی که در بیش‌تر موارد رد پیوند با آلوآنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند، مولکول‌های HLA دهنده شامل پروتئین‌های MHC کلاس I و کلاس II هستند. توالی رویدادهای احتمالی که به تولید سلول‌های تولیدکننده آلوآنتی‌بادی‌ها منتهی می‌شود شامل شناسایی مولکول‌های MHC بیگانه با لنفوسیت‌های B مبتدی، بلع و پردازش این پروتئین‌ها کمکی است که پیش‌تر با همان پپتیدهای عرضه‌شده با سلول‌های دندریتیک، فعال‌شده‌اند. این امر به اجبار، همان سلسله رویدادها صورت گرفته برای هر پاسخ آنتی‌بادی وابسته به سلول T می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۲). بنابراین فعال‌شدن سلول‌های B آلوراکتیو یک نمونه از عرضه غیرمستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها می‌باشد.

آنتی‌بادی‌های آلوراکتیو ساخته شد در گیرنده‌های پیوند، همان سازوکارهایی را در پیش می‌گیرند که دیگر آنتی‌بادی‌ها در پیکار با عفونت‌ها به کار می‌برند. مانند فعال کردن کمپلمان، هدف گردش و فعال کردن نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های NK به کمک اتصال به گیرنده‌های Fc موجود در سطح آن‌ها. از آن‌جا که آنتی‌ژن‌های HLA در سطح سلول‌های اندوتلیال بارز می‌شوند، بیش‌تر آسیب ناشی از آلوآنتی‌بادی‌ها متوجه پیوندهایی رگ‌دار است که بحث پیرامون آن در ادامه این بخش دنبال می‌شود.

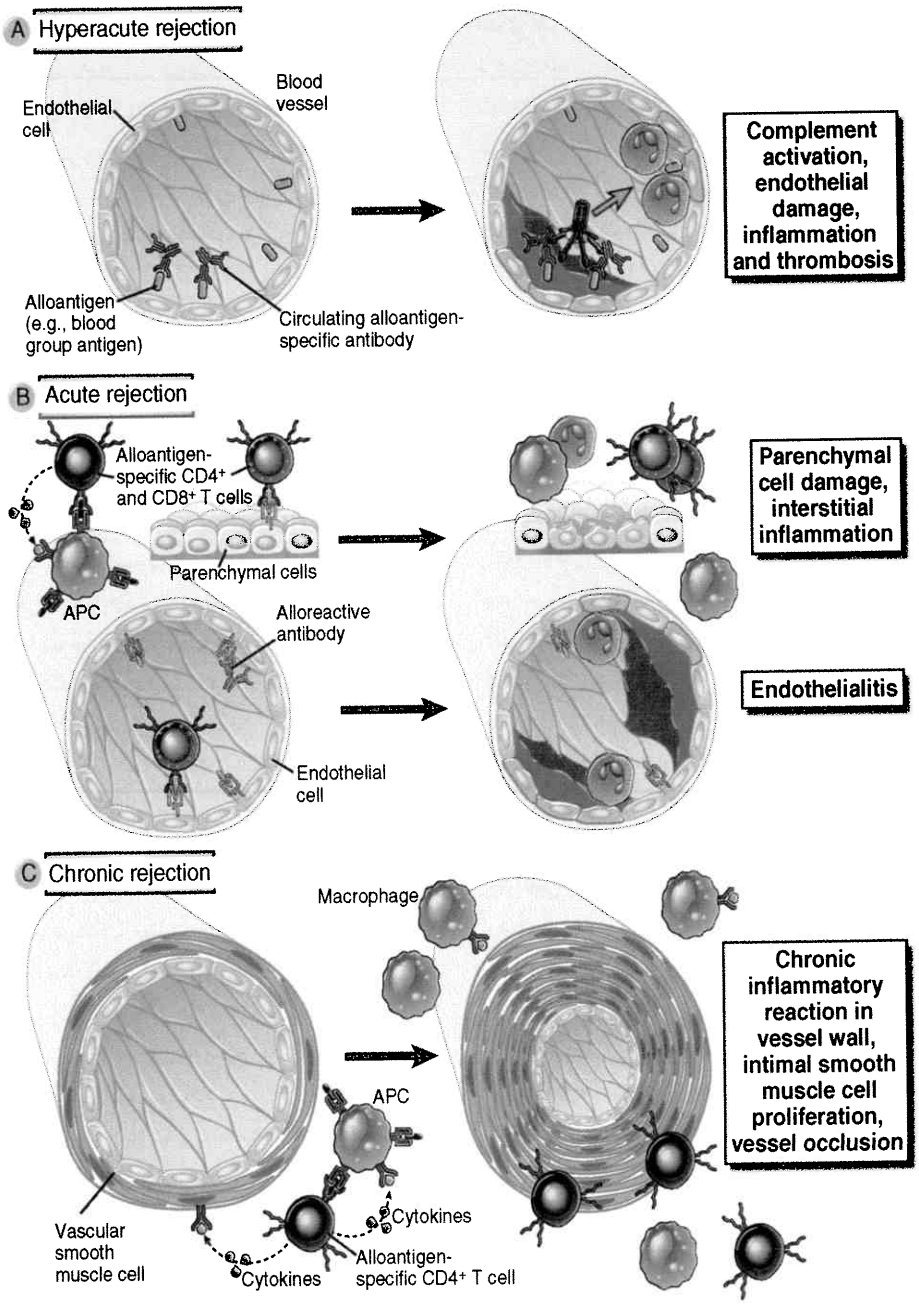
الگوها و سازوکارهای رد آلوگرافت

تاکنون اساس شناسایی مولکولی آلوآنتی‌ژن‌ها و سلول‌های شناسایی‌کننده و پاسخ‌دهنده به پیوند آلوگرافت را بیان کردیم. حال سازوکارهای اجرایی سیستم مسئول رد ایمونولوژیک آلوگرافت تشریح خواهد شد. در مدل‌های گوناگون آزمایشگاهی و در پیوند عضو، لنفوسیت‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ آلوراکتیو یا آلوآنتی‌بادی‌های اختصاصی، همگی قادر به بروز واکنش رد پیوند می‌باشند. هر یک از پاسخ‌های مختلف ایمنی باعث رد پیوند با سازوکارهای متفاوتی می‌شوند و هر سه عامل اجرایی به‌طور هم‌زمان در رد پیوند نقش دارند.

به دلایل تاریخی رد پیوند براساس عوارض آسیب‌شناسی یا سیر زمانی رد پیوند، به‌جای پایه سازوکارهای اجرایی ایمنی دسته‌بندی شده است. رد پیوند براساس تجربیات حاصل از پیوند کلیه و الگوهای آسیب‌شناسی ایجادشده به رد فوق حاد، حاد و رد مزمن دسته‌بندی می‌شوند (شکل ۸-۱۷). این الگوها با سازوکارهای اجرایی ایمنی خاصی مرتبط می‌باشند. این الگوهای رد پیوند را با تأکید بر سازوکارهای ایمنی نهفته در پس آن‌ها، شرح خواهیم داد.

رد فوق حاد (Hyperacute rejection)

رد فوق حاد با انسداد لخته‌ای رگ خونی پیوند مشخص می‌گردد که چند دقیقه تا چند ساعت پس از اتصال رگ‌ها خونی گیرنده به رگ‌های عضو پیوندی، شروع می‌شود. رد فوق حاد به دلیل وجود آنتی‌بادی‌هایی است که از قبل در بدن گیرنده وجود دارند و به آنتی‌ژن‌های اندوتلیوم رگ‌های عضو پیوندی دهنده متصل می‌شوند (شکل ۸A-۱۷). اتصال آنتی‌بادی به اندوتلیوم باعث فعال‌شدن کمپلمان می‌شود. آنتی‌بادی و کمپلمان تغییرات متعددی در اندوتلیوم رگ‌های عضو پیوندی ایجاد می‌نمایند که در نهایت لخته درون رگی به‌وجود خواهد آمد. فعال شدن کمپلمان منجر به آسیب سلول اندوتلیال و نمایان‌شدن پروتئین‌های غشای پایه زیر اندوتلیال و در نهایت فعال‌شدن پلاکت‌ها می‌گردد. تحریک سلول‌های اندوتلیال سبب ترشح عامل فون ویلبراند با وزن مولکولی زیاد می‌شود که باعث چسبیدن پلاکت‌ها و تجمع



شکل ۸-۱۷. سازوکارهای ایمنی رد پیوند. A. رد فوق حاد، آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده واکنش‌دهنده با اندوتلیوم رگ‌ها، سبب فعال شدن کمپلمان و آغاز ترومبوز سریع درون رگی و نکروز دیواره رگ می‌گردند. B. در رد حاد لنفوسیت‌های $CD8^+$ T که با آلوآنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های پارانشیمی وارد واکنش شده‌اند، سبب آسیب به سلول‌های مزبور می‌شوند. آنتی‌بادی‌های واکنش‌دهنده با آلوآنتی‌ژن‌ها که بعد از انجام پیوند تولید شده‌اند نیز ممکن است در آسیب پارانشیم رگ شرکت داشته باشد. C. در رد مزمن پیوند که با آرتریواسکلروز همراه است، آسیب دیواره عروق منجر به تکثیر سلول‌های عضلانی صاف انتیما و انسداد لومن رگ می‌شود ممکن است که این ضایعه واکنش التهابی مزمن به آلوآنتی‌ژن‌های دیواره رگ‌ها باشد.

آن‌ها در محل التهاب می‌شود. سپس سلول‌های اندوتلیال و پلاکت‌ها باعث ریزش ذرات چربی و فعال‌شدن روند انعقاد می‌گردند. سلول‌های اندوتلیال پروتئوگلیکان‌های هپاران سولفات سطحی را که در شرایط طبیعی با آنتی‌ترومبین III برهم‌کنش داده و مانع انعقاد می‌شود، از دست می‌دهند این روندها در تشکیل لخته و انسداد رگ شرکت می‌کنند (شکل ۹A-۱۷) و عضو پیوندی، دچار ایسکمی و تخریب برگشت‌ناپذیر می‌شود.

در نخستین روزهای پیوند، رد پیوند فوق حاد بیش‌تر به‌خاط وجود آلوآنتی‌بادی‌های کلاس IgM بود که قبل از پیوند در بدن گیرنده به میزان زیاد وجود داشتند. عقیده بر این است که چنین آنتی‌بادی‌های طبیعی، در پاسخ به آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی باکتری‌های فلور طبیعی روده، به‌وجود می‌آیند و با آلوآنتی‌ژن‌های متنوعی واکنش متقاطع نشان می‌دهند. شناخته‌شده‌ترین نمونه این آلوآنتی‌بادی‌ها، آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO می‌باشند که در سطح گلبول‌های قرمز بروز می‌نمایند و در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد. آنتی‌ژن‌های ABO هم‌چنین بر سطح سلول‌های اندوتلیال رگ نیز بارز می‌شوند. امروزه رد فوق حاد با آنتی‌بادی‌های ضد گروه‌های خونی ABO بسیار نادر است، زیرا گیرندگان و دهندگان پیوند به‌گونه‌ای گزینش می‌شوند که از لحاظ آنتی‌ژن‌های ABO سازگار باشند. همان‌طور که در ادامه همین فصل تشریح می‌شود، رد فوق حاد ناشی از آنتی‌بادی‌های طبیعی، هنوز مهم‌ترین سد پیوند عضو از حیوان به انسان می‌باشد و استفاده از اعضای حیوانی را برای پیوند به انسان محدود می‌کند.

در حال حاضر رد فوق حاد آلوگرافت ناشی از آنتی‌بادی‌هایی از نوع IgG می‌باشد. این آنتی‌بادی‌ها ضد آلوآنتی‌ژن‌های پروتئینی مانند مولکول‌های MHC دهنده یا آلوآنتی‌ژن‌های ناشناخته سطح سلول‌های اندوتلیال رگ هستند. چنین آنتی‌بادی‌های برخورد با آلوآنتی‌ژن‌ها از راه انتقال خون، پیوند عضو قبلی یا حاملگی‌های متعدد تشکیل می‌شوند. اگر مقدار یا حاملگی‌های متعدد تشکیل می‌شوند. اگر مقدار این آلوآنتی‌بادی‌ها کم باشد، رد فوق حاد ممکن است آهسته و در طی چند روز روی دهد. اما زمان شروع آن هم‌چنان زودتر از زمان معمول برای رد حاد می‌باشد. همان‌طور که در ادامه در همین فصل بیان خواهد شد، بیماران نیازمند آلوگرافت، برای جلوگیری از رد فوق حاد به‌طور معمول پیش از پیوند از نظر حضور آنتی‌بادی‌هایی که به سلول‌های دهنده احتمالی عضو متصل می‌شوند، غربال (screening) می‌گردند.

درموارد نادری که پیوند عضو باید در گیرندگان ناسازگار از لحاظ گروه خونی ABO صورت گیرد، می‌توان با تخلیه آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های B، بقای عضو پیوندی را افزایش داد. گهگاه اگر عضو پیوندی به سرعت رد نشد، می‌توان حتی در حضور آنتی‌بادی ضد عضو پیوندی نیز بقای یابد. یکی از سازوکارهای احتمالی این مقاومت در مقابل رد فوق حاد افزایش بروز پروتئین‌های تنظیم‌کننده کمپلمان بر سطح سلول‌های اندوتلیال عضو پیوندی می‌باشد. این حالت نوعی سازگار شدن سودمند بافت است که سازگاری[1] نیز نامیده می‌شود.

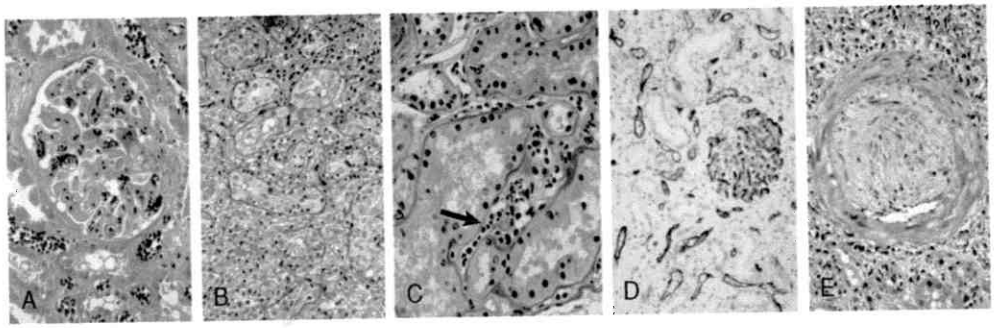
رد حاد (Acute rejection)

رد حاد روند آسیب رگی و پارانشیمی است که سلول‌های T آلورا کتیو و آنتی‌بادی‌ها در بروز آن نقش دارند. پیش از روش‌های نوین سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی، رد حاد پیوند اغلب از چند روز تا چند هفته پس از عمل پیوند عضو روی می‌داد. علت تأخیر در شروع رد حاد پیوند آن بود که تولید سلول‌های T اجرایی آلوراکتیو و آنتی‌بادی‌ها از سلول‌های T مبتدی و خاطره در پاسخ به عضو پیوندی به زمان نیاز داشت. در آزمایش بالینی اخیر، زمان شروع رد حاد با تأخیر بیش‌تری، حتی چند سال پس از عمل پیوند (اگر به دلایلی عمل سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی کاهش یابد)، روی می‌دهد. اگرچه الگوهای رد حاد پیوند به ایمنی سلولی (با میانجی‌گری سلول‌های T) و هومورال (با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها) تقسیم می‌شوند، اما هر دو الگو در رد حاد عضو پیوندی نقش دارند.

رد حاد با میانجی‌گری سلول[2] (سلولی)

سازوکارهای اصلی رد حاد با میانجی‌گری سلول عبارتند از التهاب ناشی از سایتوکاین‌های تولید شده

1. Accommodation
2. Acute cell-mediated rejection



شکل ۹-۱۷. آسیب‌شناسی بافتی انواع مختلف رد پیوند. A. رد فوق حاد پیوند کلیه آلوگرافت با آسیب اندوتلیال ترومبین و پلاکتی و ارتشاح زودرس نوتروفیل به درون گلومرول‌ها مشخص می‌شود. **B.** رد حاد کلیه با سلول‌های التهابی در بافت همبند اطراف توبول‌ها و بین سلول‌های اپی‌تلیال توبول‌ها مشخص می‌شود. **C.** رد حاد کلیه با میانجی‌گری آنتی‌بادی که با سلول‌های التهابی در اطراف مویرگ‌ها مشخص می‌شود. **D.** رسوب C4d کمپلمان در رگ‌ها رد حاد با میانجی گری آنتی‌بادی. **E.** رد مزمن کلیه آلوگرافت با آرتریواسکلروز جدار رگ و تجمع سلول‌های عضلانی صاف و بافت همبندی در انتیمای رگ مشخص می‌شود.

از سلول‌های T کمکی و کشتن سلول‌های پارانشیمی و اندوتلیالی پیوند با میانجی‌گری CTL ها (بازگشت به شکل ۸B-۱۷). در آزمایش بافت‌شناسی صورت گرفته بر روی پیوندهای کلیه، که این بهترین نوع مطالعه شده رد پیوند می‌باشد، ارتشاح لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها دیده می‌شود (شکل ۹B-۱۷). این ارتشاحات ممکن است توبول‌ها را درگیر کند (التهاب توبول‌ها) که با نکروز توبولی همراه است و نیز رگ‌های خونی را درگیر می‌کند (التهاب اندوتلیال) که با نکروز دیواره مویرگ‌ها و سرخرگ‌های کوچک همراه است. ارتشاحات سلولی حاضر در بافت که رد حاد با میانجی‌گری سلول را باعث می‌شوند، هر دو سلول T کمکی $CD4^+$ و CTL های $CD8^+$ اختصاصی برای آلوآنتی‌ژن‌های پیوند می‌باشند و ممکن است هر دو نوع سلول T مزبور در آسیب پارانشیمی و اندوتلیالی شرکت کنند. سلول‌های T کمکی شامل سلول‌های T_H1 ترشح‌کننده IFN-γ و TNF و سلول‌های T_H17 ترشح‌کننده IL-17 هر دو در فعال کردن ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیالی و آسیب التهابی به عضو، مشارکت دارند. از لحاظ تجربی، انتقال انتخابی سلول‌های T کمکی $CD4^+$ آلوراکتیو یا CTL های $CD8^+$ آلوراکتیو می‌تواند باعث رد حاد با میانجی‌گری سلول در موش‌های گیرنده شود.

رد حاد با میانجی‌گری آنتی‌بادی[1]

آلوآنتی‌بادی‌ها با اتصال به آلوآنتی‌ژن‌ها، به‌طور عمده مولکول‌های HLA، بر سطح اندوتلیال رگ، موجب رد حاد پیوند شده که پیامد آن آسیب اندوتلیال و ترمبوز درون رگی شده که به از بین رفتن پیوند می‌انجامد (بازگشت به شکل ۸B-۱۷). اتصال آلوآنتی‌بادی‌ها به سطح سلول اندوتلیال موجب فعال‌شدن موضعی کمپلمان گردیده که نتیجه آن لیز سلول‌ها، فراخوانی و فعال‌شدن نوتروفیل‌ها و تشکیل لخته است. هم‌چنین ممکن است آلوآنتی‌بادی‌ها به گیرنده‌های Fc سطح نوتروفیل‌ها و سلول‌های NK متصل شوند که سپس سلول‌های اندوتلیال را می‌کشند. افزون بر این آلوآنتی‌بادی‌ها که به سطح اندوتلیال متصل می‌شوند ممکن است به‌طور مستقیم کارکرد اندوتلیال را تغییردهند که این تغییر رانیز با القای پیام‌های درون سلولی که موجب افزایش بروز سطحی مولکول‌های پیش‌التهابی و پیش‌انعقادی می‌شوند، صورت می‌دهند.

الگوی بافت‌شناسی بارز رد حاد پیوندهای کلیه با میانجی‌گری آنتی‌بادی، التهاب حاد گلومرول‌ها و مویرگ‌های اطراف توبول‌ها با انسداد لخته‌ای مویرگ‌های

1. Acute antibody-mediated rejection

موضعی است (شکل ۹C-۱۷). شناسایی قطعه Cd4 کمپلمان از طریق ایمونوهیستوشیمی در مویرگ‌های آلوگرافت‌های کلیه در نقش شاخص بالینی از فعال‌شدن مسیر کلاسیک کمپلمان و رد هومورال به‌کار می‌رود (شکل ۹-۱۷). در بخش قابل‌توجهی از موارد رد پیوند با میانجی‌گری آنتی‌بادی، رسوب Cd4 قابل‌شناسایی نبوده که این حالت نشانگر تخریب سلول‌های اندوتلیال با آثار مستقل از کمپلمان آلوآنتی‌بادی‌ها می‌باشد که پیش‌تر بیان شد.

رد مزمن و اختلال رگ‌های پیوند

با وجود این‌که درمان رد حاد پیشرفت نموده است، اما مسبب اصلی شکست خوردن در پیوندهای عضو رگ‌دار، رد مزمن شده است. از سال ۱۹۹۰ تاکنون با وجود پیشرفت‌در زمینه درمان سرکوب‌کنندگی ایمنی، بقای یک ساله کلیه پیوندشده بیش از ۹۰ درصد بوده اما بقای ده ساله کلیه پیوندشده هنوز نزدیک به ۶۰ درصد باقی مانده است. رد مزمن پیوند به‌تدریج در طی ماه‌ها و یا سال‌ها ایجاد و گسترش می‌یابد که ممکن است با بروز رد حاد پیوند همراه شود هر چند که این حالت همیشگی نیست. رد مزمن بافت‌های پیوندی مختلف با تغییرات آسیب‌شناختی متفاوت و جداگانه‌ای همراه می‌باشد. در کلیه و قلب، رد مزمن پیوند موجب انسداد رگی و فیبروز می‌شود. در ریه‌های پیوندی رد مزمن همراه با ضخیم‌شدن راه‌های هوایی کوچک (التهاب تحلیل‌برنده برونشیول‌ها[1]) بوده و در پیوندهای کبد، مجاری صفراوی فیبروزه و غیر کارا خواهند شد.

ضایعه شخص رد مزمن در اعضای پیوندی رگ‌دار انسداد شریانی در اثر تکثیر سلول‌های عضله صاف انتیما بوده و در نهایت عضو پیوندی در اثر آسیب ناشی از ایسکمی از دست می‌رود (شکل ۸C-۱۷). تغییرات در شریان‌ها موسوم به اختلال رگ‌های عضو پیوندی[2] یا آرتریواسکلروز تسریع شده[3] (شکل ۹E-۱۷) می‌باشد. اختلال رگ‌های عضو پیوندی به وفور در رد آلوگرافت‌های قلبی و کلیوی مشاهده می‌شود و در هر عضو پیوندی رگ‌دار در طی ۶ ماه تا یک سال بروز می‌کند. سازوکارهای احتمالی ضایعات انسدادی رگی رد مزمن عبارتند از: فعال‌شدن سلول‌های T آلوراکتیو و ترشح سایتوکاین‌هایی که تکثیر سلول‌های اندوتلیال و عضله صاف را تحریک می‌کنند. همگام با پیشرفت ضایعات شریان‌ها در اثر آرتریواسکلروز پیوند، جریان خون به پارانشیم عضو پیوندی کاهش می‌یابد. پارانشیم به آهستگی با نوعی بافت فیبروز غیرکارآمد جایگزین می‌شود. هم‌چنین فیبروز بینابینی که در رد مزمن دیده می‌شود، ممکن است یک پاسخ ترمیمی به آسیب سلول‌های پارانشیمی باشد که در اثر کشمکش‌های پی‌درپی رد حاد با میانجی‌گری آنتی‌بادی یا سلولی، ایسکمی پیش از عمل جراحی، آثار سمی داروهای سرکوب‌کننده ایمنی و حتی عفونت‌های ویروسی مزمن به وجود آمده باشد. این روند به اختلال قلبی همراه با پرخونی یا آریتمی در قلب پیوندشده در بیماران و یا از دست رفتن کارکرد گلومرول و اختلال ایسکمی کلیوی در کلیه پیوندی در بیماران منتهی می‌شود.

پیشگیری و درمان رد آلوگرافت

چنان‌چه گیرنده عضو پیوندی آلوگرافت از سیستم ایمنی کارایی برخوردار باشد، پیوند به‌طور تقریبی همواره به نوعی از رد پیوند می‌انجامد. شیوه‌های مورد استفاده در کار بالینی و مدل‌های آزمایشگاهی، که به منظور پیشگیری یا تأخیر رد پیوند به‌کار می‌روند عبارتند از: سرکوب عمومی سیستم ایمنی و به حداقل رساندن قدرت پاسخ ایمنی اختصاصی علیه آلوآنتی‌ژن‌ها. هدف مهم در پیوند اعضا، القای‌تحمل اختصاصی به بافت دهنده، که سبب بقای عضو پیوندی بدون‌سرکوب غیراختصاصی ایمنی می‌باشد، است.

روش‌های کاهش ایمنی‌زایی آلوگرافت‌ها

در پیوند اعضا در انسان، مهم‌ترین شیوه برای کاهش دادن ایمنی‌زایی پیوند، کم کردن تفاوت‌های آلوآنتی‌ژن‌های دهنده و گیرنده می‌باشد. به‌طور معمول چندین آزمایش برای کاهش خطر رد ایمونولوژیک عضو پیوندی وجود دارد که عبارتند از: تعیین گروه خون، تعیین آلل‌های HLA بارزشده بر سطح سلول‌های دهنده و گیرنده

1. Bronchiolitis obliterans
2. Graft vasculopathy
3. Accelerated graft arteriosclerosis

به نام آزمایش تعیین بافت[1]؛ شناسایی آنتی‌بادی‌های از پیش تولیدشده در گیرنده‌ای که HLA و دیگر آنتی‌ژن‌های مربوط به مـعیت دهـنده را شـناسایی مـی‌نمایند؛ شـناسایی آنتی‌بادی‌های از پیش تولیدشده در گیرنده که به آنتی‌ژن‌های لکـوسیت‌های دهـنده مـتصل مـی‌شوند (بـه نـام آزمـایش سازگاری متقاطع[2]). همه این آزمایش‌ها در مـواردمـختلف عمل پیوند عضو انجام نمی‌شوند. هر یک از این آزمایش‌ها در ادامه به‌صورت خلاصه بیان شده و در مورد اهمیت آن‌ها بحث خواهد شد.

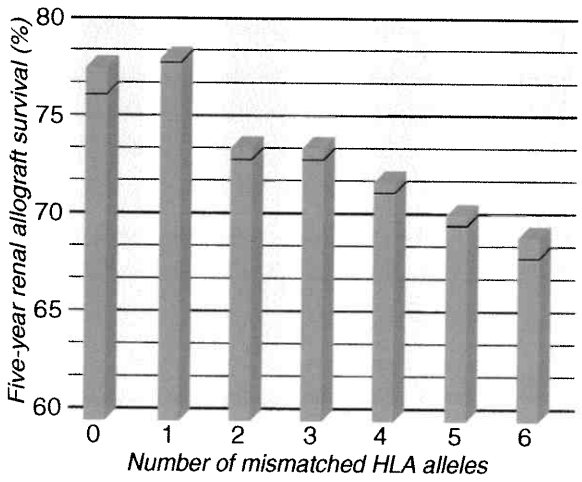
برای جلوگیری از رد فوق حاد دهنده، پیوند از نظر آنتی‌ژن‌های گروه خـونی ABO طـوری گـزینش می‌شود کـه مشـابه آنـتی‌ژن‌های گـیرنده بـاشد. ایـن آزمایش به‌طور ثابت برای پیوند کلیه و قلب انجام می‌شود، زیرا کلیه و قـلب پـیوندشده در صـورت نـاسازگاری گـروه خونی ABO بـین دهـنده و گـیرنده بـقا نـخواهـند یـافت. آنتی‌بادی‌های IgM طبیعی اختصاصی بـرای آنـتی‌ژن‌های گروه خونی ABO آلوژن (پیش‌تر بیان شد) موجب رد فوق حاد می‌شوند. تعیین گروه خونی با مخلوط کردن گلبول‌های قرمز خونی بیمار با سرم‌های استاندارد حاوی آنـتی‌بادی‌ها *anti-A* و *anti-B* صورت مـی‌گیرد. اگـر بـیمار هـر یک از آنتی‌ژن‌های گروه خونی را بارز سازد، سرم اختصاصی برای آنتی‌ژن گلبول‌های قرمز را آگلوتینه می‌نماید. زیست‌شناسی سیستم گروه خونی ABO در ادامه در همین فصل، در زمینه انتقال خون مورد بحث قرار می‌گیرد.

در عمل پیوند کلیه هر چه تعداد آلل‌های MHC مشابه بین دهنده و گیرنده بیش‌تر باشد بقای عضو پیوندی بیش‌تر است (شکل ۱۰-۱۷). سازگاری HLA اثر مهمی بر بقای پیوند پیش از استفاده معمول از داروهای سرکوب‌گر ایمنی داشت، اما هنوز هم در مواقعی که آلل‌های HLA در دهنده و گیرنده از ناسازگاری کم‌تری برخوردارند بـه‌طور قـابل تـوجهی بـقای عـضو پـیوندی افـزایش دارد. آزمایش‌های بالینی در گذشته با استفاده از روش‌های قدیمی تعیین سازگاری بافتی نشان داده بودند که بـرای پـیش‌بینی بقای کلیه پیوندشده، در میان همه آلل‌های جایگاه کلاس I و II سازگاربودن HLA-A، HLA-B و HLA-DR از همه مهم‌تر می‌باشند. HLA-C به انـدازه HLA-A و HLA-B پلی‌مورف نبوده و HLA-DR و HLA-DQ نیز پیوستگی غیرمتعادل داشته به‌طوری که بررسی سازگاری در جـایگاه DR سبب سازگاری در جایگاه DQ نیز خواهد شد. اگرچه روش‌های تعیین سازگاری بافتی در بسیاری از مراکز شامل جـــایگاه‌های HLA-C، HLA-DQ و HLA-DP نـــیز می‌باشد، اما غالب اطلاعات موجود در بقای عضو پیوندی مربوط به ناسازگاری در جایگاه‌های HLA-A، HLA-B و HLA-DR می‌باشد. از آن‌جا که برای هر ژن HLA دو آلل به شکل هم غالب به ارث می‌رسند، احتمال سازگاری بین دهنده و گیرنده از صفر تا شش آنتی‌ژن HLA از ایـن سـه جایگاه، متغیر است. چنان‌چه هر شش آنتی‌ژن سازگار باشد (صفر آنتی‌ژن ناسازگار)، بهترین بقای پیوند قابل پـیش‌بینی است و پیوندهایی با یک آنتی‌ژن ناسازگار، دارای سرنوشت اندکی بدتر است. ناسازگاری ۲ یا بیش‌تر از ژن‌های HLA حتی تأثیر بیش‌تری بر روی پیوندهای کلیه دهنده، از افراد غیر زنده (غیر خویشاوند) دارد. بنابراین، سعی می‌شود تـا تـعداد تـفاوت‌ها در آلل‌هـای HLA بـارز شـده بـر سـطح سلول‌های دهنده و گیرنده اندک باشد تا بدین شکل احتمال رد پیوند کاهش نسبی داشته باشد.

در پیوند کلیه احتمال یافتن کلیه سازگار از نـظر HLA وجود دارد، چرا که کلیه‌های دهنده قبل از پیوند در بـانک اعضا نگهداری می‌شود تا گیرنده‌ای که به‌طور کامل سازگار است، شناسایی شود. هم‌چنین بیماران در انتظار پیوند کلیه به‌طور معمول تا پیداشدن عضوی با سازگاری مـناسب بـا دیالیز قابل درمـان هسـتند. در مـورد پـیوند قـلب و کـبد، نگهداری عضو دشوارتر است و بیش‌تر گیرنده‌ها در شرایط بحرانی به سر می‌برند. بـه ایـن دلایـل تـعیین HLA بـرای دهندگان و گیرندگان مورد ملاحظه قرار نمی‌گیرند و گزینش دهنده فقط براساس سازگاری گروه خونی ABO و سازگاری از لحاظ آناتومی صورت می‌گیرد. در پیوند قلب، به عـلت تعداد اندک دهـنده‌ها، نـیاز مـبرم بـرای پـیوند و هـم‌چنین موفقیت در سرکوب ایمنی، بـر سـودمندی امکـان کـاهش نـاسازگاری HLA بـین دهـنده و گـیرنده، بـرتری دارد. همان‌طور که در ادامـه بـیان خـواهـد شـد، در پـیوند مـغز استخوان، سازگاری HLA برای کاهش خطر بیماری پیوند بر ضد میزبان ضروری است.

---

1. Tissue typing
2. Cross-matching



شکل ۱۰-۱۷. تأثیر سازگاری MHC بر بقای پیوند. سازگار بودن آلل‌های MHC بین دهنده و گیرنده به‌طور چشمگیری بقای پیوند کلیه آلوگرافت را افزایش می‌دهد. اطلاعات نشان داده شده مربوط به عضوهای پیوندی از دهنده‌های مرده[1] (جسد) می‌باشند. سازگار بودن HLA بر روی بقای کلیه آلوگرافت از دهنده‌های زنده اثر کم‌تری دارد و برخی از آلل‌های MHC نقش بیش‌تری در نتایج حاصل از پیوند دارند.

بیش‌تر روش‌های تعیین هاپلوتایپ HLA براساس واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) بوده که به‌جای روش‌های سرولوژیک قدیمی انجام می‌شود. ژن‌های MHC را می‌توان با PCR تکثیر نمود که این امر با استفاده از پرایمرهایی که به توالی‌های حفاظت‌شده بین انتهای ′5 و ′3 اگزون‌های رمزکننده نواحی پلی‌مورف مولکول‌های MHC کلاس I و II متصل می‌شوند، انجام می‌گیرد. سپس قطعه تکثیر یافته را می‌توان تعیین توالی نمود. بنابراین با تعیین توالی نوکلئوتیدی و همین‌طور پیش‌بینی توالی اسید آمینه‌ای می‌توان آلل‌های MHC هر سلولی را تعیین کرد و بدین روش تعیین بافت به‌طور مولکولی و دقیق انجام خواهد شد. بر پایه این‌گونه آزمایش‌ها تعیین توالی DNA، اساس نام‌گذاری آلل‌های HLA به‌صورتی تغییر نمود که بسیاری از آلل‌هایی که پیش‌تر با روش‌های سرولوژیک شناسایی نشده بودند را نیز در بر گیرد. هر آلل با توالی از حداقل ۴ عدد مشخص می‌شود هر چند که برخی از آلل‌ها برای معرفی دقیق نیاز به ۶ یا ۸ عدد دارند. به‌طور معمول دو عدد نخست مربوط به آلوتایپ سرولوژیک قدیمی بوده و اعداد سوم و چهارم نشان‌گر زیرنوع می‌باشند. آلل‌هایی که در چهار عدد نخست با یکدیگر متفاوت هستند، پروتئین‌هایی با اسیدآمینه‌های مختلف رمز می‌نمایند. برای نمونه HLA-DRB1*1301 آلل 01 از خانواده HLA-DR13 آللی ژن رمزکننده پروتئین $\beta 1$ مولکول HLA-DR می‌باشد.

بیماران در انتظار پیوند آلوگرافت هم‌چنین از نظر وجود آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده بر ضد مولکول‌های MHC دهنده با دیگر آنتی‌ژن‌های سطحی سلول آزمایش می‌شوند. دو نوع آزمایش برای ردیابی این نوع آنتی‌بادی‌ها انجام می‌شود. در آزمایش آنتی‌بادی واکنش‌دهنده پانل[2]، بیماران در انتظار پیوند عضو از نظر حضور آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته‌شده واکنش دهنده با مولکول‌های HLA آلوژن شایع در جمعیت، مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. این نوع آنتی‌بادی‌ها که ممکن است تولید آن‌ها پیامد حاملگی‌های قبلی، انتقال خون یا عمل پیوند عضو باشد، می‌توانند خطر رد فوق حاد یا رد حاد رگی را تعیین نمایند. مقادیر اندکی از سرم بیماران با دانه‌های نشان‌دار شده با ماده فلوئورسنت و پوشیده از مولکول‌های MHC مشخص، مخلوط می‌شوند. مولکول‌های MHC مزبور نماینده آلل‌های MHC که ممکن است در عضو پیوندی وجود داشته باشند، خواهند بود. هر آلل MHC به یک دانه با ماده فلوئورسنت متفاوت متصل است. اتصال آنتی‌بادی‌های بیمار به دانه‌ها با فلوسایتومتری تعیین می‌شود. نتایج به‌صورت درصد آنتی‌بادی واکنش‌دهنده[3] (PRA)، که مقدار درصد آلل MHC که سرم بیمار با آن واکنش داده است، گزارش

1. Cadaver
2. Panel reactive antibody test
3. Percent reactive antibody test

می‌گردد. PRA در موارد مختلفی در زمانی که بیمار در انتظار پیوند عضو می‌باشد، تعیین می‌شود؛ زیرا PRA می‌تواند با توجه به پانلی که به‌طور اتفاقی انتخاب می‌شود و یا تغییرات احتمالی مقدار آنتی‌بادی سرم با گذشت زمان، متغیر باشد.

اگر فرد دهنده عضو واجد شرایط مشخص شود، آزمایش سازگاری متقاطع انجام می‌شود تا در بیمار احتمال وجود آنتی‌بادی‌هایی که به‌طور اختصاصی با سلول‌های دهنده واکنش می‌دهند، مشخص گردد. در این آزمایش سرم گیرنده با لنفوسیت‌های خونی دهنده مخلوط می‌شوند. سپس از آزمایش‌های سلول‌کشی با میانجی‌گری کمپلمان[1] یا فلوسایتومتری برای تعیین آنتی‌بادی‌ها در سرم فرد گیرنده که به سلول‌های دهنده متصل شده‌اند، استفاده می‌شود. برای نمونه، کمپلمان به مخلوط سلول‌ها و کمپلمان افزوده شده و در صورت آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده که به‌طور معمول بر ضد مولکول‌های MHC دهنده وجود دارند، سازگاری متقاطع مثبت می‌شود و نشان‌دهنده آن است که دهنده برای گیرنده مناسب نمی‌باشد.

سرکوب ایمنی به منظور پیشگیری یا درمان رد آلوگرافت

داروهای سرکوب‌کننده ایمنی که لنفوسیت‌های T را مهارکرده یا از بین می‌برند، اصلی‌ترین عوامل به کار رفته در درمان یا پیشگیری رد پیوند می‌باشند. چندین روش سرکوب ایمنی به‌طور رایج در حال استفاده می‌باشند (شکل ۱۱-۱۷).

مهارکننده‌های مسیرهای پیام‌رسانی سلول T

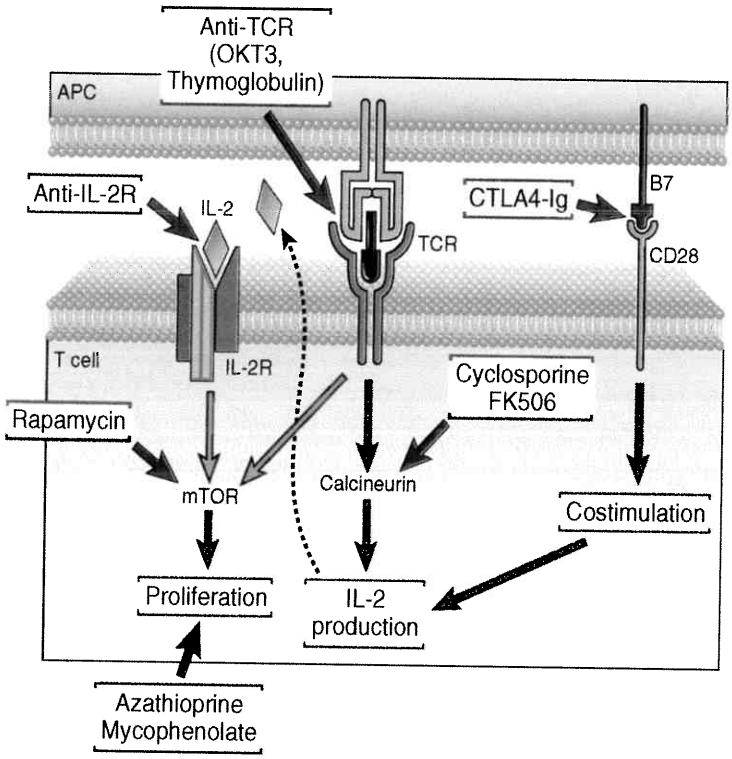
سایکلوسپورین و FK506 (تاکرولیموس) از مهارکننده‌های کلسینورین می‌باشد که رونویسی از ژن‌های خاصی در سلول‌های T را که به‌طور جالب توجهی ژن‌های رمزکننده سایتوکاین‌ها مانند IL-2 را مهار می‌کنند. سایکلوسپورین یک پپتید قارچی است و با میل پیوندی زیادی به یک پروتئین سلولی که در همه جا یافت می‌گردد و سایکلوفیلین نامیده می‌شود، متصل می‌شود. مجموعه سایکلوسپورین و سایکلوفیلین به سرین/ترئونین فسفاتاز کلسینورین که با کلسیم/کالمودولین فعال‌شده، متصل شده و فعالیت آنزیمی آن را مهار می‌کند (بازگشت به فصل ۷). از آن‌جا که کلسینورین برای فعال کردن عامل رونویسی NFAT (عامل هسته‌ای سلول‌های T فعال‌شده) مورد نیاز می‌باشد، سایکلوسپورین فعال‌شدن NFAT، رونویسی از IL-2 و دیگر ژن‌های سایتوکاینی را مهار می‌کند.

پیامد نهایی این اثر سایکلوسپورین، مهار رشد و تمایز سلول‌های T تحت تأثیر IL-2 است. FK506 نوعی ماکرولید است که باکتری آن را می‌سازد و کارکرد آن شبیه به سایکلوسپورین است. FK506 و پروتئین متصل‌شونده به آن (به نام FKBP)، مانند مجموعه سایکلوسپورین - سایکلوسپورین است. FK506 و پروتئین متصل‌شونده به آن (به‌نام FKBP)، ***مانند مجموعه سایکلوسپورین - سایکلوفیلین قادر به اتصال به کلسی‌نورینن و مهار فعالیت آن است.***

با شروع استفاده از سایکلوسپورین در کار بالینی، عصر نوین پیوند اعضا آغاز شد. امروزه، نتیجه استفاده از سایکلوسپورین، FK506 و دیگر داروهایی که به تازگی معرفی شده‌اند افزایش بقای اکثر پیوندهای آلوگرافت به بیش از ۵ سال می‌باشد (شکل ۱۲-۱۷). با وجود این، این داروها محدودیت‌هایی نیز دارند. برای نمونه، غلظتی از داروی سایکلوسپورین که سبب سرکوب مناسب سیستم ایمنی می‌شود، موجب آسیب کلیه و گاهی حملات رد پیوند مقاوم به سایکلوسپورین میشود. FK506 در ابتدا برای گیرندگان پیوند کبد استفاده می‌شد، اما اکنون به‌طور گسترده برای سرکوب ایمنی در گیرندگانه پیوند کلیه، شامل آن‌هایی که به‌طور مناسب با سایکلوسپورین کنترل نمی‌شوند، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

داروی سرکوب‌گر ایمنی راپامایسین[2] (سیرولیموس[3]) تکثیر سلول T با میانجی‌گری عامل رشد را مهار می‌کند. همانند FK506، راپامایسین به FKBP متصل شده اما مجموعه راپامایسین - FKBP کلسی‌نورین را مهار نمی‌نماید. به‌جای آن مجموعه مزبور به

1. Subtype
2. Rapamycin
3. Sirolimus

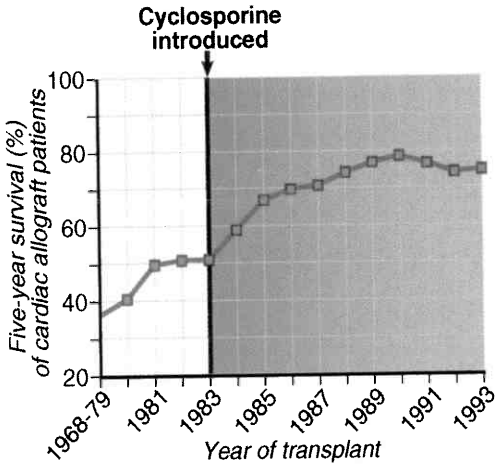


شکل ۱۱-۱۷. سازوکارهای فعالیت داروهای سرکوب‌کننده ایمنی. هر گروه اصلی از داروهای به کار برده برای پیشگیری یا درمان رد پیوند، با اهداف مولکولی این داروها، نشان داده شده است.

نوعی آنزیم سلولی موسوم به مجموعه ۱ هدف راپامایسین در پستانداران[1] (mTORC1) متصل شده و آن را مهار می‌کند. mTORC1 نوعی پروتئین کیناز سرین/ترئونین است که برای ترجمه پروتئین‌هایی که بقا و تکثیر سلول را پیش می‌برند، مورد نیاز است. mTORC1 به‌طورمنفی با نوعی مجموعه پروتئینی به نام مجموعه ۱ اسکلروزیس گره‌دار[2] (TSC1-TSC2) کنترل می‌شود. انتقال پیام از فسفاتیدل اینوزیتول -۳ کیناز[3] - Akt (PI3K) موجب فسفوریله‌شدن TSC2 و رهاشدن mTOR از کنترل می‌گردد. چندین مسیر انتقال پیام گیرنده عامل رشد شامل مسیر گیرنده IL-2 در سلول‌های T، mTOR را از طریق PI3K-Akt فعال نموده که این امر سبب ترجمه پروتئین‌های مورد نیاز برای پیشرفت چرخه سلولی می‌شود. بنابراین با مهار کارکرد mTORC1 راپامایسین تکثیر سلول T را تحت تأثیر IL-2، مهار می‌کند. استفاده ترکیبی سایکلوسپورین (متوقف‌کننده سنتز IL-2) و راپامایسین (متوقف‌کننده تکثیر با واسطه IL-2) مهارکننده قوی پاسخ‌های سلول T می‌باشد. شایان توجه است راپامایسین تولید سلول‌های T اجرایی را مهار کرده اما به بقا یا کارکرد سلول‌های T تنظیمی آسیبی نمی‌رساند و احتمال دارد سبب پیشبرد سرکوب ایمنی رد پیوند عضو شود. mTORC1 در فعالیت‌های سلول‌های دندریتیک نقش داشته و بنابراین راپامایسین با تأثیر بر سلول‌های دندریتیک موجب سرکوب پاسخهای سلول T می‌شود. هم‌چنین mTORC1 در تکثیر و پاسخ‌های آنتی‌بادی سلول B نقش دارد و بنابراین راپامایسین در پیشگیری یا درمان رد پیوند با میانجی‌گری آنتی‌بادی نیز کارآمد است.

دیگر مولکول‌های شرکت‌کننده درانتقال پیام از سایتوکاین و گیرنده سلول T نیز اهدافی برای داروهای سرکوب‌گر ایمنی محسوب شده در مراحل اولیه کارآزمایی

1. Mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1)
2. Tuberous sclerosis complex 1 (TSC1)
3. Phosphotidyinositol-3 kinase (PI3K)



شکل ۱۲-۱۷. تأثیر سایکلوسپورین در بقای پیوند. میزان بقای ۵ ساله برای بیماران پیوند آلوگرافت قلب مشاهده می‌شود، که به‌طور چشمگیری از زمان شروع مصرف سایکلوسپورین یعنی ۱۹۸۳، افزایش یافته است.

بالینی برای درمان یا پیشگیری از رد پیوند عضو قرار دارند. این اهداف مولکولی شامل JAK3، نوعی کیناز مرتبط با انتقال پیام از گیرنده‌های مختلف سایتوکاینی شامل IL-2، و پروتئین کیناز C، نوعی کیناز ضروری در انتقال پیام از گیرنده سلول T، می‌باشند.

آنتی‌متابولیت‌ها

سموم متابولیکی که سبب کشتن سلول‌های T در حال تکثیر می‌شوند همراه با دیگر داروها برای درمان رد پیوند استفاده می‌شوند. این عوامل سبب مهار تکثیر پیش‌سازهای لنفوسیتی در طی تکامل آن‌ها شده و هم‌چنین موجب کشتن سلول‌های T بالغ در حال تکثیری که با آلوآنتی‌ژن‌های تحریک شده‌اند، می‌گردند. نخستین دارویی که از این دسته برای پیشگیری و درمان رد پیوند ابداع گردید، آزاتیوپرین[1] بود. این دارو هنوز استفاده می‌شود ولی برای پیش‌سازهای لکوسیت‌ها در مغز استوان و انتروسیت‌ها در روده، سمی می‌باشد. پرمصرف‌ترین داروی این گروه مایکوفنولات موفتیل[2] ***(MMF)*** است. MMF به مایکوفنولیک اسید، متابولیزه شده و سبب مهار ایزوفرم اختصاصی لنفوسیت از آنزیم اینوزین منوفسفات دهیدروژناز می‌گردد. این آنزیم برای ساخت معمول نوکلئوتیدهای گوانینی سلول مورد نیاز است. از آن‌جا که MMF به‌طور انتخابی ایزوفرم لنفوسیتی آنزیم مزبور را مهار می‌کند آثار سمی ناچیزی بر روی سلول‌های دیگر دارد. MMF اکنون به‌طور معمول به‌صورت ترکیب با سایکلوسپورین یا FK506 برای جلوگیری از رد حاد آلوگرافت استفاده می‌شود.

آنتی‌بادی‌های ضدلنفوسیتی مهارکننده فعالیت و یا حذف‌کننده لنفوسیت‌ها

آنتی‌بادی‌هایی که با ساختارهای سطحی سلول T واکنش می‌دهند سبب حذف یا مهار سلول‌های T می‌شوند. از این آنتی‌بادی‌ها برای درمان حملات رد حاد پیوند استفاده می‌شود. نخستین آنتی‌بادی ضد سلول T به‌کار رفته در بیماران پیوندی یک آنتی‌بادی مونوکلونال بود که OKT3 نامیده می‌شد و برای CD3 انسانی اختصاصی است (OKT3 نخستین آنتی‌بادی مونوکلونال به‌کار رفته به‌عنوان یک دارو در انسان‌ها بوده، اما تولید آن زیاد به‌طول نیانجامید). هم‌چنین سال‌هاست از آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال خرگوشی و اسبی اختصاصی برای مخلوطی از پروتئین‌های سطحی سلول T انسانی، به نام گلوبولین ضد تیموسیت، برای درمان رد حاد پیوند استفاده می‌شود. این آنتی‌بادی‌های ضد سلول T، سلول‌های T گردش خون را یا با فعال نمودن سیستم کمپلمان حذف نموده و یا این‌که آن‌ها را برای بلعیده‌شدن اپسونیزه می‌نمایند.

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال دیگری که امروزه کاربرد بالینی دارند، آنتی‌بادی‌های اختصاصی CD25، زیر واحد آلفای گیرنده IL-2، می‌باشند. این واکنشگرها[3] احتمال دارد (اتصال IL-2 به لنفوسیت‌های T فعال‌شده و انتقال پیام از IL-2 را مهار کنند).

آنتی‌بادی مونوکلونال دیگر مورد استفاده در پیوند عضو، IgM موشی اختصاصی برای CD52 می‌باشد. CD52 نوعی پروتئین سطحی سلول است که به‌طور

1. Azathioprine
2. Mycophenolate mofetil (MMF)
3. Reagent

گسترده بر سطح سلول‌های B و T بارز شده و کارکرد آن ناشناخته می‌باشد. آنتی CD52 در ابتدا برای درمان نئوپلاسم‌های بدخیم سلول B ابداع شد و مشخص گردید که هفته‌ها پس از تزریق به بیماران به‌طور قابل توجهی موجب حذف اکثر سلول‌های B و T محیطی می‌شود. در کارآزمایی‌های جاری، آنتی CD52 قبل و در ابتدای پیوند عضو تجویز شده، با این امید که ممکن است سبب برقراری طولانی‌مدت نوعی تحمل بافت پیوندی در جریان تکامل لنفوسیت‌ها در حضور آلوگرافت گردد.

محدودیت اصلی به‌کارگیری آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا پلی‌کلونال از گونه‌های دیگر آن است که افراد دریافت‌کننده چنین عوامل آنتی‌بادی‌های ضدایمونوگلوبولینی (Ig) تولید نموده که باعث حذف Ig بیگانه تزریق شده می‌گردند. به همین دلیل آنتی‌بادی‌های کیمریک انسانی ـ موشی (انسانی شده) (مانند آنتی‌بادی‌های ضد CD3 و CD25) که کم‌تر ایمنی‌زا هستند، ابداع شده‌اند.

مهارکننده‌های کمک تحریکی[1]

دارویی که مسیرهای کمک تحریکی سلول T را مهار می‌کنند برای کاهش رد پیوند حاد آلوگرافت استفاده می‌شوند. دلیل اصلی استفاده از این داروها جلوگیری از ایجاد پیام‌های کمک تحریکی مورد نیاز برای فعال شدن سلول‌های T می‌باشد (بازگشت به فصل ۹). به یاد داریم که CTLA-4-Ig شکل محلول با میل پیوندی زیاد CTLA-4 با دمین Fc آنتی‌بادی IgG ادغام شده، سبب مهار برهم‌کنش‌های مولکول‌های B7 سطح APC با مولکول CD28 سلول T می‌شود (بازگشت به شکل ۷-۹). این دارو با استفاده در گیرندگان عضو پیوندی تأیید گرفته است. پژوهش‌های بالینی نشان داده است که CTLA-4-Ig همان تأثیر سایکلوسپورین را در پیشگیری از رد حاد پیوند دارد، مورد استفاده قرار می‌گرفتند نیز توسعه یافتند، برای نمونه پژوهش‌ها بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که استفاده از آنتی‌بادی که به لیگاند CD40 سلول T متصل می‌شود و از برهم‌کنش آن با CD40 سطح APC ها جلوگیری می‌کند (بازگشت به فصل ۹)، موجب پیشگیری از رد پیوند می‌شود. در برخی پروتکل‌های تجربی، مهار همزمان B7 و CD40 به نظر می‌آید برای بقای پیوند کارآمدتر از استفاده از هر کدام از آن‌ها به تنهایی است. با وجود این، آنتی‌بادی ضد CD40L دارای اثر جانبی شدیدی شامل عوارض ایجاد لخته بوده که به نظر مربوط به بروز CD40L بر روی پلاکت‌ها باشد.

داروهای هدف‌گیرنده آلوآنتی‌بادی‌ها و سلول‌های B آلوراکتیو

همگام با شناخت اهمیت آلوآنتی‌بادی‌ها در ایجاد رد حاد و شاید مزمن پیوند، روش‌های درمانی بیماری‌های دیگری که در آن‌ها آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های B مورد هدف بودند، برای بیماران پیوندی مورد استفاده قرار می‌گرفتند نیز توسعه یافتند، برای نمونه گاهی از پلاسمافرزیس برای درمان رد حاد پیوند با میانجی‌گری آنتی‌بادی استفاده می‌شود. در این روش خون فرد با پمپ از درون نوعی ماشین که پلاسما را برداشته و سلول‌های خونی را به گردش خون باز می‌گرداند، عبور می‌نماید. با این روش آنتی‌بادی‌های گردشی شامل آنتی‌بادی‌های بیماری‌زای واکنش‌گر با غیرخودی برداشته می‌شوند. هم‌چنین درمان یا تجویز ایمونوگلوبولین درون وریدی (IVIG) که برای درمان چندین بیماری التهابی با میانجی‌گری آنتی‌بادی استفاده می‌گردد، می‌تواند برای کاهش رد حاد پیوند با میانجی‌گری آنتی‌بادی به‌کار رود. در درمان با IVIG، مخلوطی از IgG دهندگان سالم به‌صورت درون وریدی به بیمار تزریق می‌شود. سازوکارهای اثر این نوع درمان به‌طور کامل مشخص نیست اما احتمال دارد IgG تزریق شده به گیرنده‌های Fc بیمار بر سطح سلول‌های مختلف متصل شود. این امر موجب کاهش تولید آلوآنتی‌بادی‌ها و مهار کارکردهای اجرایی آنتی‌بادی‌های خود بیمار می‌گردد. هم‌چنین IVIG تخریب آنتی‌بادی‌های بیمار را از طریق مهار رقابتی اتصال آن‌ها به گیرنده Fc نوزادی افزایش می‌دهد (بازگشت به فصل ۵). در بعضی موارد رد حاد پیوند با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها، سلول‌های B را با استفاده از تجویز rituximab، یک آنتی‌بادی ضد CD20 می‌باشد که برای درمان لنفوم‌های سلول B و بیماری‌های خودایمن تأیید گرفته است، حذف می‌کنند.

1. Costimulatory blokade

داروهای ضدالتهابی

عوامل ضدالتهابی، به‌ویژه کورتیکواستروئیدها، به‌وفور برای کاهش و اکنش التهابی بر ضد آلوگرافت‌های اعضا استفاده می‌شوند. سازوکار فرضی اثر این هورمون‌های طبیعی و مواد مشابه (آنالوگ‌های) صنعی آن‌ها، مهار سنتز و ترشح سایتوکاین‌ها شامل عامل نکروزدهنده تومور (TNF)، IL-1 و دیگر میانجی‌های التهابی مانند پروستاگلاندین‌ها، گونه‌های واکنشگر اکسیژن و نیتریک اکسید که با ماکروفاژها و دیگر سلول‌های التهابی تولید می‌شوند، می‌باشند. پیامد نهایی این نوع درمان کاهش فراخوانی لکوسیت‌ها، التهاب و آسیب بافت پیوندی است.

پروتکل‌های درمانی معمول سرکوب‌گر ایمنی در حال حاضر بقای پیوند را به نحو چشمگیری بهبود بخشیده‌ست. پیش از استفاده از مهارکننده‌های کلسی‌نورین، بقای یک ساله پیوند کلیه از جسد غیرخویشاوند بین ۵۰ درصد تا ۶۰ درصد و بقای پیوند خویشاندی زنده (که با گیرنده بهتر سازگار است) ۹۰درصد بود. با روی کار آمدن سایکلوسپورین، FK506، راپامایسین و MMF طول عمر یک‌ساله پیوند از جسد غیرخویشاوند به حدود ۹۰ درصد رسیده است. در مورد پیوند قلب که امکان انجام بررسی سازگاری HLA از نظر عملی میسر نیست، در حال حاضر با تجویز سایکلوسپورین بقای یک ساله حدود ۹۰ درصد است و میزان بقای ۵ ساله آن نزدیک به ۷۵٪ است (بازگشت به شکل ۱۱-۱۷). تجربیات مربوط به دیگر اعضا محدودتر است، اما با استفاده از درمان‌های جدید سرکوب‌گر ایمنی میزان بقای ۱۰ ساله پانکراس و کبد به ترتیب در حدود ۶۰ درصد و ۷۵ درصد بوده و بقای ۳ ساله ریه پیوندی از ۷۰ درصد به ۸۰ درصد در گیرنده‌ها رسیده است.

به‌طور معمول سرکوب شدید سیستم ایمنی در ابتدای عمل پیوند عضو با استفاده از ترکیب داروها صورت گرفته و پس از چند روز داروها برای تداوم و برقراری طولانی‌مدت عمل سرکوب‌کنندگی ایمنی تغییر می‌یابند. برای نمونه در مورد پیوند کلیه در بالغین، بیمار در ابتدا تحت درمان با آنتی‌بادی ضد IL-2R با آنتی‌بادی ضد (حذف‌کننده) سلول T و مقدار زیاد کورتیکواستروئید قرار گرفته و سپس درمان با تجویز مهارکننده‌های کلسی‌نورین، آنتی‌متابولیت و شاید مقادیر کم استروئیدها ادامه یابد. زمانی که رد حاد روی می‌دهد، با استفاده سریع از داروهای سرکوب‌گر ایمنی قوی می‌توان آن را کنترل نود. امروزه در پیوند اعضا، شایع‌ترین علت رد پیوندهای آلوگرافت، به‌ویژه قلب، رد مزمن است. رد مزمن شروعی بی‌سروصداتر از رد حاد دارد و با سرکوب ایمنی کمتر بازگشت‌پذیر است.

درمان با سرکوب ایمنی منجر به افزایش استعداد به انواع مختلف عفونت‌های درون سلولی و تومورهای مرتبط با ویروس می‌شود. هدف اصلی سرکوب ایمنی در رد پیوند کاهش تولید و فعالیت سلول‌های T کمکی و لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs)، که واسطه رد سلولی حاد نیز هستند، می‌باشد. بنابراین جای شگفتی نیست که در گیرندگان پیوند نیز، دفاع در برابر ویروس‌ها و دیگر عوامل بیماری‌زای درون سلولی به علت سرکوب ایمنی، دچار ضعف می‌شود. باز فعال شدن هرپس ویروس‌های نهفته، مشکلی است که در بیماران سرکوب‌شده ایمنی به فراوانی دیده می‌شود، این موارد شامل سایتومگالوویروس (CMV)، ویروس هرپس سیمپلکس، ویروس واریسلا ـ زوستر (عامل آبله‌مرغان و زونا) و ویروس اپشتین‌بار (EBV). به این دلیل به منظور پیشگیری از عفونت‌های هرپس ویروس‌ها، گیرندگان پیوند تحت درمان پیشگیری کننده ضد ویروسی قرار می‌گیرند. گیرندگان آلوگرافت که دچار سرکوب ایمنی شده‌اند در معرض خطر بیش‌تری برای ابتلا به عفونت‌های فرصت‌طلب نیز قرار دارند که در حالت طبیعی در افراد دارای صلاحیت ایمنی رخ نمی‌دهند. این‌ها عبارتند از عفونت‌های قارچی (پنوموسیستیس جیرووسی، هیستوپلاسموز و کوکسیدیوایدومایکوز)، عفونت‌های تک‌یاخته‌ای (توکسوپلاسموز) و عفونت‌های انگلی گوارشی (کریپتوسپوریدیوم و میکروسپوریدیوم). گیرندگان آلوگرافت که دچار سرکوب ایمنی شده‌اند، در معرض خطر بالاتری برای ایجاد سرطان (مانند اشکال متنوع سرطان پوست) در مقایسه با جمعیت عمومی دارند. بعضی از تومورهای شناخته شده که به فراوانی در گیرندگان آلوگرافت یافت می‌شوند، به نظر ناشی از ویروس‌ها می‌باشند و بنابراین ممکن است برخاسته از ایمنی ضدویروس نامناسب باشند. این تومورها شامل کارسینومای گردن رحم،

که با عفونت پاپیلوما ویروس انسانی در ارتباط می‌باشد و نیز لنفوم‌ها می‌باشد که با عفونت ویروس اپشتین‌بار ایجاد می‌شود لنفوم‌های یافت شده در گیرندگان آلوگرافت به‌عنوان یک گروه با نام اختلالات لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند (PTLD) خوانده می‌شوند و بیش‌تر از لنفوسیت‌های B مشتق می‌شوند.

با وجود خطر عفونت‌ها و نئوپلازی همراه با استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، محدودیت اصلی مقادیری از این داروها است که می‌تواند توسط بیمار تحمل شود. این داروها شامل مهارکننده‌های کلسینورین، مهارکننده‌های mTOR، آنتی‌متابولیت‌ها و استروئیدها می‌باشند که سمیت مستقیم آن‌ها بر روی سلول‌ها با سرکوب ایمنی ارتباطی ندارد. در بعضی موارد سمیت بر همان سلول موجب رد پیوند می‌شود. برای نمونه سمیت سایکلوسپورین بر سلول‌های اپی‌تلیال توبول‌های کلیه می‌تواند تفسیر کاهش کارکرد کلیوی را در گیرندگان آلوگرافت کلیه، پیچیده کند.

روش‌های القای تحمل اختصاصی دهنده

برای پیشگیری از رد پیوند آلوگرافت می‌توان در میزبان به آلوآنتی‌ژن‌های عضو پیوندی، تحمل ایجاد نمود. تحمل در این زمینه بدان معنی است که میزبان با وجود قطع عوامل سرکوب‌کننده ایمنی و یا ضدالتهاب، آسیبی به پیوند نزند. گمان می‌رود که سازوکارهای ایجاد تحمل پیوند از فرد دیگر (آلوگرافت) مشابه سازوکارهای ایجاد تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی (بازگشت به فصل ۱۵) بوده، که شامل آنرژی، حذف و سرکوب فعال سلول‌های T و آلوراکتیو می‌باشند. ایجاد تحمل در پیوند عضو ارزشمند می‌باشد زیرا واکنشی اختصاصی برای آلوآنتی‌ژن است و بنابراین از مشکلات اصلی مربوط به مهار غیراختصاصی ایمنی، به نام نقص ایمنی، که به افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌ها و تومورها منتهی می‌شود، و هم‌چنین اثر سمی داروها جلوگیری خواهد شد. افزون بر این، دستیابی به القای تحمل پیوند، از احتمال رد مزمن نیز می‌کاهد که تا به امروز داروهای معمول سرکوب‌کننده ایمنی برای پیشگیری و درمان حملات رد حاد پیوند تجویز می‌شوند، بروز رد مزمن اثری نداشته‌اند. رویکردهای تجربی و مشاهدات بالینی گوناگون، احتمال دستیابی به ایجاد تحمل پیوند از فرد دیگر (آلوگرافت) را مژده می‌دهند. مداوار و همکارانش در آزمایش موش‌ها دریافتند که اگر نوزادان موش‌های یک نژاد (گیرنده) سلول‌های طحال نژاد دیگر (دهنده) را دریافت می‌کنند. گیرنده‌ها در آینده پیوندهای پوست از همان دهنده‌ها را می‌پذیرند. چنین تحملی اختصاصی آلوژن بوده زیرا گیرندگان، بافت‌های پیوندی از نژادهای دیگر موش را که آلل‌های MHC متفاوت از دهنده‌های مزبور را بارز می‌سازند، رد می‌کنند. در بیماران پیوند کلیه، که پیش‌تر خون حاوی لکوسیت‌های آلوژن را دریافت کرده‌اند، شیوع حملات رد حاد به مراتب کم‌تر از بیمارانی است که خون دریافت نکرده‌اند. توضیح احتمالی این واقعیت آن است که برخورد با آنتی‌ژن‌های لکوسیتی از طریق انتقال خون، سبب ایجاد تحمل به آلوآنتی‌ژن‌ها می‌گردد. یکی از سازوکارهای خفته در پس القای این نوع تحمل ممکن است آن باشد که سلول‌های انتقالی دهنده، حاوی سلول‌های دندریتیک نابالغ بوده که موجب القای بی‌پاسخی به آلوآنتی‌ژن‌های دهنده می‌شوند. در واقع، امروزه انتقال خون در گیرندگان عضو، پیش از عمل پیوند، به عنوان درمان پیشگیری‌کننده برای کاهش رد پیوند استفاده می‌شود. برخی از گیرندگان کبد آلوگرافت توانایی نگاه‌داشتن عضوهای پیوندشده را حتی پس از قطع عوامل سرکوب‌کننده ایمنی دارند. سازوکار این نوع به ظاهر تحمل «خودبه‌خودی»، ناشناخته است ولی به‌نظر می‌آید منحصر به پیوندهای کبد باشد. چندین شیوه برای القای تحمل اختصاصی‌دهنده در گیرندگان آلوگرافت در حال آزمایش می‌باشند.

- ***مهار کمک محرک***، پیش‌تر گمان می‌رفت که شناسایی آلوآنتی‌ژن‌ها در غیاب مهار محریک منجر به تحمل سلول T می‌شود و برخی از شواهد تجربی در حیوانات از این فرضیه حمایت می‌کنند. با وجود این آزمایش بالینی با عواملی که تحریک کمکی را مهار می‌سازند نشان میدهد آن‌ها می‌توانند پاسخ‌های ایمنی به آلوگرافت را مهار نموده ولی قادر به ایجاد تحمل طولانی‌مدت نیستند و بنابراین بیماران مجبور به ادامه درمان خواهند بود.

- ***کیمریسم خون‌ساز***[1]. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، انتقال سلول‌های خونی دهنده به گیرنده پیوند، روند رد پیوند را مهار می‌سازد. اگر سلول‌های انتقال‌یافته یا دودمان سلول‌ها برای مدت طولانی در گیرنده بقا یابند، گیرنده نوعی کیمرا خواهد شد. کیمریسم خون‌ساز یا تحمل طولانی مدت آلوگرافت در تعداد اندکی از بیماران دریافت‌کننده کلیه آلوگرافت با پیوند سلول‌های مغز استخوان در زمان عمل پیوند عضو آلوگرافت ایجاد شده است، اما خطرات مربوط به پیوند مغز استخوان و دسترسی به دهنده مناسب از محدودیت‌های این روش می‌باشد.
- ***انتقال یا القای سلول‌های T تنظیمی***. تلاش‌ها برای تولید سلول‌های T تنظیمی اختصاصی دهنده در محیط کشت و سپس انتقال آن‌ها به گیرنده‌های پیوند در جریان است. گزارش‌هایی از موفقیت در پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز در گیرنده‌هایی که در آن‌ها تزریق سلول‌های T تنظیمی موجب کاهش بیماری پیوند بر ضد میزبان شده است، وجود دارد. رویکرد جایگزین، فعال‌سازی سلول‌های T تنظیمی در بدن بوده که این عمل را با تجویز نوعی محرک ضعیف آنتی‌بادی ضد CD3 در گیرنده‌های پیوند جزایر لانگرهانس انجام شده است. اما کارآمدترین این درمان هنوز به اثبات نرسیده است.

پیوند از گونه‌های دیگر (گزنوگرافت)

یکی از محدودیت‌های اصلی در پیوند اعضای توپر (solid) برای درمان بالینی، دسترسی نداشتن به دهندگان عضو است. به‌همین دلیل امکان پیوند اعضا از دیگر پستانداران مانند خوک به بیماران، مورد توجه بسیار قرار گرفته است.

مانع ایمنی شناختی اصلی در پیوند از گونه‌های دیگر وجود آنتی‌بادی‌های طبیعی از پیش ساخته شده است که باعث رد فوق حاد می‌شوند. بیش از ۹۵ درصد از نخستین‌ها (پریمات‌ها) دارای آنتی‌بادی‌های طبیعی ضد شاخص‌های کربوهیدراتی بارز شده بر سطح سلول‌های گونه‌هایی که از نظر تکاملی با آن‌ها فاصله دارند (مانند خوک) هستند. اکثر آنتی‌بادی‌های طبیعی ضد آنتی‌ژن‌های خوک در انسان، بر ضد شاخص کربوهیدراتی ویژه که در نتیجه آنزیم خوکی آلفا گالاکتوزیل ترانسفراز ایجاد می‌شود، می‌باشد. این آنزیم یک بخش آلفا گالاکتوز را به همان سوبسترایی می‌دهد که در انسانو پریمات‌ها برای ایجاد آنتی‌ژن H گروه خونی فوکوزیله می‌شود. تولید آنتی‌بادی‌های طبیعی ضد شاخص‌های کربوهیدراتی گونه‌هایی که از نظر تکاملی نزدیک به هم هستند، نظیر انسان و شامپانزه، نادر است. بنابراین شامپانزه وسایر نخستی‌های عالی، از نظر تئوری می‌توانند دهنده عضو به انسان باشند، اما مسائل اخلاقی و قانونی، استفاده از این پیوندها را محدود نموده است. اما خوک به‌علت سازگاری از لحاظ آناتومی، گونه ترجیحی برای پیوند گزنوژن به انسان است.

آنتی‌بادی‌های طبیعی ضد عضو پیوندی از گونه‌های دیگر با سازوکارهای مشابه رد آلوگرافت، سبب رد فوق حاد می‌گردد. این سازوکارها شامل ایجاد عوامل پیش‌برنده انعقاد اندوتلیالی و مواد تجمع‌دهنده پلاکتی و از دست رفتن سازوکارهای ضد انعقادی کمپلمان انسانی بر سلول‌های خوکی به مراتب شدیدتر از عوارض ایجادشده بر سلول‌های آلوژن انسانی است، چرا که ممکن است برخی از پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان که از سلول‌های خوکی ساخته می‌شوند، مانند عامل تسریع کننده زوال (DAF)، توانایی برهم‌کنش با پروتئین‌های کمپلمان انسانی را نداشته و بنابراین قادر به محدود نمودن وسعت آسیب ناشی از کمپلمان نمی‌باشد (بازگشت به فصل ۱۳).

حتی زمانی که از رد فوق حاد جلوگیری شود، پیوند از گونه‌های دیگر طی ۲ تا ۳ روز دچار آسیب ناشی از رد رگی حاد می‌گردد. این شکل از رد پیوند موسوم به رد دیررس گزنوآلوگرافت، رد حاد تسریع‌شده یا رد رگی حاد می‌باشد و با لخته درون رگی و نکروز دیواره رگ‌ها مشخص می‌شود. سازوکارهای دخیل در ایجاد رد دیررس پیوند از گونه دیگر به‌طور کامل شناخته نشده است، اما یافته‌های اخیر نشان‌گر آن است که ناسازگاری بین پلاکت‌های نخستی‌ها و سلول‌های اندوتلیال خوکی موجب تسریع تشکیل لخته مستقل از تخریب با میانجی‌گری آنتی‌بادی می‌شود.

گزنوگرافت می‌تواند به دلیل پاسخ ایمنی سلول T ضد

1. Hematopoietic chimerism

گزنوآنتی‌ژن‌ها نیز رد شود. سازوکارهای رد پیوند گزنوگرافت با میانجی‌گری سلول، مشابه سازوکارهای رد آلوگرافت است و پاسخ سلول‌های T به گزنوآنتی‌ژن‌های مشابه یا قوی‌تر از پاسخ این سلول‌ها به آلوآنتی‌ژن‌ها می‌باشد.

انتقال خون و آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO و Rh

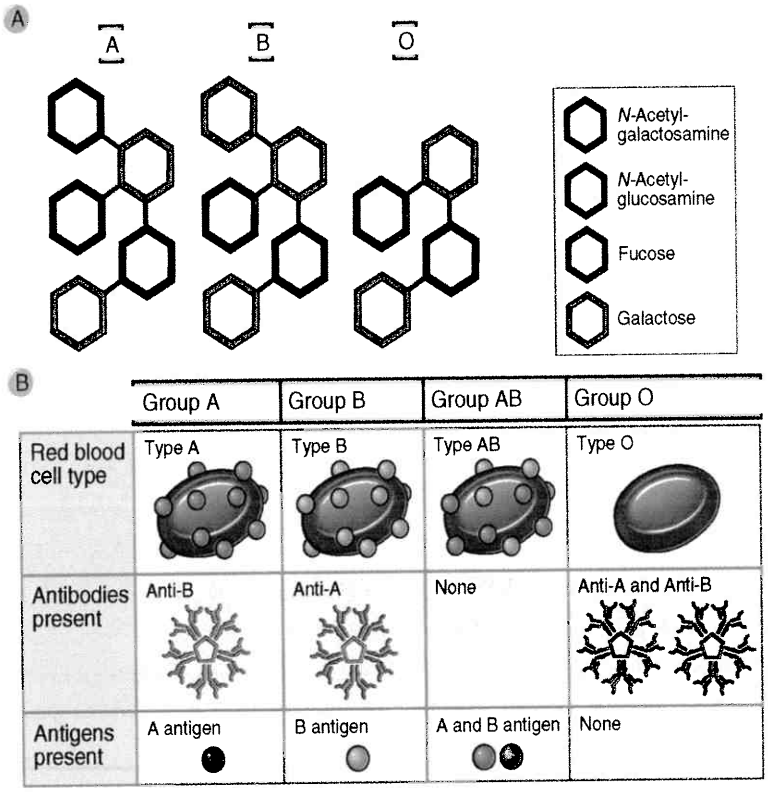
انتقال خون شکلی از پیوند است که در آن خون کامل یا سلول‌های خونی یک یا چند نفر از راه تزریق وریدی به گردش خون فردی دیگر انتقال داده می‌شوند. انتقال خون بیش‌تر به‌منظور جایگزین نمودن خون ازدست‌رفته در اثر خونریزی یا به منظور رفع معایب ناشی از تولیدنشدن سلول‌های خونی به اندازه کافی، که ممکن است در انواع بیماری‌ها روی دهد، انجام می‌شود. مانع اصلی در مقابل انتقال خون موفق، پاسخ ایمنی بر ضد مولکول‌های سطحی آن دسته از سلول‌هایی است که بین افراد مختلف متفاوت هستند. مهم‌ترین سیستم آلوآنتی‌ژن در انتقال خون، سیستم ABO است که در ادامه با جزئیات بیش‌تر به آن پرداخته شده است. آنتی‌ژن‌های ABO بر سطح همه سلول‌ها، از جمله سلول‌های قرمز خون بروز می‌یابند. افراد فاقد یک آنتی‌ژن گروه خونی خاص قادرند آنتی‌بادی‌های IgM طبیعی بر ضد آن آنتی‌ژن تولید نمایند. اگر به چنین افرادی سلول‌های خونی واجد آن آنتی‌ژن داده شود، آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده به سلول‌های خونی وارده متصل گردیده و باعث فعال‌شدن کمپلمان و بروز واکنش‌های انتقال خون که می‌توانند مرگبار باشند، می‌شوند. انتقال خون ناسازگار از نظر ABO می‌تواند یک واکنش همولیتیک زودرس را ایجاد کند که موجب تخریب داخل رگی سلول‌های قرمز خون از طریق سیستم کمپلمان و بیگانه‌خواری وسیع اریتروسیت‌های پوشیده از آنتی‌بادی یا اجزای کمپلمان با ماکروفاژهای کبد و طحال، می‌شود. هموگلوبولین به مقدار زیاد از سلول‌های قرمز تخریب‌شده آزاد می‌گردد که برای سلول‌های کلیوی سمی است و موجب نکروز حاد سلول‌های توبولی کلیه و نارسایی کلیوی می‌گردد، احتمال می‌رود تب زیاد، شوک و انعقاد منتشر درون رگی[1] (DIC) به دلیل ترشح گسترده سایتوکاین‌ها (برای نمونه، TNF یا IL-1) ایجاد می‌گردند، انعقاد منتشر درون رگی عوامل انعقادی را با سرعتی بیش از تولید آن‌ها مصرف می‌کنند و بیمار با وجود انعقاد منتشر، در اثر خونریزی می‌میرد. پیامد ناسازگاری آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی فرعی ممکن است ایجاد واکنش‌های دیررس‌تر باشد. این واکنشه موجب از بین رفتن پیش‌رونده سلول‌های خون انتقال‌یافته می‌گردند که پیامد آن کم‌خونی و یرقان و پیامدهای بعدی آن، انباشته‌شدن کبد از پیگمان‌های مشتق از هموگلوبین می‌باشد.

در ادامه آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO و دیگر آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی که از نظر بالینی مرتبط می‌باشند، مورد بحث قرار می‌گیرند.

آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO

آنتی‌ژن‌های ABO کربوهیدرات‌های متصل به پروتئین‌ها و لیپیدهای سطح سلول بوده که با آنزیم‌های پلی‌مورف گلیکوزیل ترانسفراز، که بسته به آلل به ارث رسیده از نظر فعالیت با یکدیگر متفاوت می‌باشند، ساخته می‌شوند (شکل ۱۳-۱۷). نخستین سیستم آلوآنتی‌ژنی که در پستانداران شناخته شد، خانواده‌ای از آنتی‌ژن‌های سطح گلبول‌های قرمز به نام ABO بود. همه افراد طبیعی، گلیکان مرکزی مشترک به نام آنتی‌ژن O را می‌سازند که به‌طور عمده به پروتئین‌های غشای پلاسمایی متصل می‌شود. بیش‌تر افراد دارای یک نوع فوکوزیل ترانسفراز هستند که یک فوکوز را به بنیان قند شاخه جانبی آنتی‌ژن O اضافه می‌کند. این گلیکان فوکوزیله را آنتی‌ژن H می‌نامند. ژنی واحد در کروموزوم ۹ آنزیم گلیکوزیل ترانسفراز را رمز می‌کند که در ادامه باعث تغییراتی در آنتی‌ژن H می‌شود. به‌طور کلی سه آلل مختلف از این ژن وجود دارد. محصول ژن آلل O فاقد فعالیت آنزیمی است. آنزیم رمز شده با آلل A انتقال‌دهنده یک بنیان N- استیل گالاکتوزآمین انتهایی می‌باشد. هم‌چنین آنزیم رمز شده با آلل B بنیان گالاکتوز انتهایی را منتقل می‌کند. افرادی که برای آلل O هوموزیگوت هستند، نمی‌توانند قندهای انتهایی را به آنتی‌ژن H متصل کنند بنابراین فقط آنتی‌ژن H را بارز می‌سازند. اما افرادی که آلل A را دارند

1. Disseminated intravascular coagulation



شکل ۱۳-۱۷. آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO. A. آنتی‌ژن‌های گروه خونی ساختارهای کربوهیدراتی بوده که با گلیکوزیل ترانسفرازها به پروتئین‌های سطح سلول اضافه می‌شوند. **B.** اکثر افراد ژن رمزکننده L- فوکوزیل ترانسفراز، که محصول آن آنتی‌ژن H است، را به ارث می‌برند. در افراد مختلف وراثت ژن N- استیل -D- گالاکتوز آمینیل ترانسفراز که آنتی‌ژن A را تولید می‌کند، و ژن رمزکننده D- گالاکتوزیل ترانسفراز، که آنتی‌ژن B را تولید می‌نماید، متفاوت است (مترجم). افرادی که آنتی‌ژن یک گروه خونی خاص را بروز می‌دهند، نسبت به همان آنتی‌ژن تحمل دارند اما در عوض آنتی‌بادی‌های طبیعی می‌سازند که با آنتی‌ژن‌های دیگر گروه‌های خونی واکنش می‌دهند.

(AA هوموزیگوت یا AO یا AB هتروزیگوت) با متصل کردن N- استیل گالاکتوزآمین به برخی از آنتی‌ژن‌های H خود، آنتی‌ژن A را به‌وجود می‌آورند. به همین ترتیب افراد دارای آلل B (BB هوموزیگوت یا BO یا AB هتروزیگوت) با افزودن گالاکتوز انتهایی به برخی از آنتی‌ژن‌های H باعث بروز آنتی‌ژن B می‌شوند. هتروزیگوت‌های AB دارای هر دو آنتی‌ژن A و B هستند و این آنتی‌ژن‌ها را از بعضی از آنتی‌ژن‌های H خود تولید می‌نمایند. به‌عبارتی ساده به افراد OO گروه خونی O، به افراد گروه خونی A، به افراد BO و BB گروه خونی B و سرانجام این که به افراد AB گروه خونی AB گفته می‌شود. جهش‌های ژن فوکوزیل ترانسفراز سازنده آنتی‌ژن H نادر می‌باشند. افرادی که به‌طور هوموزیگوت چنین جهش‌هایی دارند نمی‌توانند آنتی‌ژن‌های H، A یا B را تولید کنند. این افراد آنتی‌بادی بر ضد آنتی‌ژن‌های H، A و B تولید می‌نمایند و نمی‌توانند گروه خونی O، A، B یا AB را دریافت کنند.

افرادی که آنتی‌ژن خاصی از ABO را بارز می‌سازند

نسبت به آن آنتی‌ژن تحمل دارند، ولی افرادی که آنتی‌ژن مزبور را بارز نمی‌کنند، آنتی‌بادی‌های طبیعی واکنش‌دهنده با آن آنتی‌ژن را تولید می‌نمایند. همه افرادی که آنتی‌ژن H را بارز می‌کنند به این آنتی‌ژن تحمل داشته و آنتی‌بادی‌های ضد H، تولید نمی‌کنند. افرادی که آنتی‌ژن‌های A یا B را بارز می‌کنند به این مولکول‌ها تحمل دارند و آنتی‌بادی‌های ضد A و ضد B تولید نمی‌نماید. اگرچه، افراد گروه خونی O و A آنتی‌بادی‌های IgM ضد B تولید می‌نمایند. در حالی که افراد گروه خوبی O و B آنتی‌بادی‌های IgM ضد A تولید می‌کنند. افرادی که قادر به ساختن آنتی‌ژن‌های H هسته مرکزی نمی‌باشند، بر ضد آنتی‌ژن‌های H، A و B آنتی‌بادی می‌سازند. از این رو، این‌که افرادی که آنتی‌ژن گروه خونی را بروز نمی‌دهند، بر ضد آن، آنتی‌بادی‌هایی می‌سازند، متناقض به نظر می‌رسد. توضیح احتمالی، تولید آنتی‌بادی‌هایی است که بر ضد گلیکولیپیدهای باکتری‌های روده‌ای بوده و با آنتی‌ژن‌های ABO واکنش متقاطع دارند مگر آن‌که فرد به یک نوع یا چند نوع آنتی‌ژن از آن‌ها تحمل داشته باشد، قابل پیش‌بینی است که حضور هر نوع آنتی‌ژن خونی، تحمل به آن آنتی‌ژن را القا می‌کند.

در انتقال خون بالینی انتخاب اهداکنندگان خون برای هر گیرنده خون براساس بروز آنتی‌ژن‌های گروه خونی و پاسخ‌های آنتی‌بادی به آن‌ها می‌باشد. اگر بیماری سلول‌های قرمز خونی فرد دیگر را که بارزکننده نوعی از آنتی‌ژن باشد که بر سطح سلول‌های قرمز خونی خود بیمار نیست، دریافت نماید، واکنش انتقال خون روی می‌دهد (بیش‌تر بیان شد). هم‌چنین افراد AB می‌تواند انتقال خون را از همه دهندگان واحد شرایط تحمل کنند و از این رو موسوم به گیرندگان عمومی می‌باشند. در کل، تفاوت در گروه‌های خونی فرعی فقط در اثر انتقال خون‌های مکرر و تحریک پاسخ ثانویه آنتی‌بادی، موجب تخریب سلول‌های قرمز می‌گردد.

آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی A و B افزون بر سلول‌های خونی، در سطح دیگر انواع سلولی مانند سلول‌های اندوتلیال نیز بروز می‌یابند، به همین دلیل آزمایش تعیین ABO همان‌طور که پیش‌تر به آن اشاره شد، برای جلوگیری از رد فوق حاد پیوند آلوگرافت ضروری است. ناسازگاری ABO بین مادر و جنین به‌طور معمول مشکلی برای جنین ایجاد نمی‌نماید، زیرا اکثر آنتی‌بادی‌های ضد کربوهیدراتی از نوع IgM بوده که نمی‌توانند از جفت عبور کنند.

آنتی‌ژن‌های دیگر گروه‌های خونی

آنتی‌ژن لوئیس[1]

همان گلیکوپروتئین‌هایی که شاخص‌های ABO را حمل می‌نمایند، می‌توانند با دیگر گلیکوزیل ترانسفرازها تغییر یافته و آنتی‌ژن‌های گروه خونی فرعی را ایجاد نمایند. برای نمونه، اضافه‌شدن بنیان‌های فوکوز در جایگاه‌های غیرانتهایی دیگر می‌تواند با فوکوزیل ترانسفرازهای مختلف انجام شده و موجب تولید اپی‌توپ‌های سیستم آنتی‌ژن لوئیس شود. به‌تازگی، آنتی‌ژن‌های لوئیس به دلیل آن‌که گروه‌های کربوهیدراتی آن‌ها لیگاندهایی برای سلکتین -E و سلکتین -P هستند، مورد توجه متخصصین ایمنی‌شناسی قرار گرفته‌اند و بنابراین در مهاجرت لکوسیتی، نقش بازی می‌کنند (بازگشت به فصل ۳).

آنتی‌ژن رزوس[2] (Rh)

آنتی‌ژن‌های رزوس (Rh)، که نخستین‌بار پس از شناسایی آن‌ها در گونه‌های میمون به این نام خوانده شدند، گروه خونی مهم دیگری از نظر بالینی به‌شمار می‌آید. آنتی‌ژن‌های Rh، پروتئین‌های غیرگلیکوزیله و آب‌گریز سطحی غشای سلول‌های قرمز خون می‌باشند. این آنتی‌ژن‌ها از نظر ساختاری با پروتئین‌های سطحی غشای سلول قرمز که در انتقال مواد نقش دارند، در ارتباط می‌باشند. پروتئین‌های Rh با دو ژن به هم و بسیار هومولوگ که فقط یکی از آن‌ها، به نام Rho، به‌طور معمول در تعیین گروه خونی مورد توجه قرار می‌گیرد، رمز می‌شوند. این امر بدان دلیل است که بیش از ۱۵٪ جمعیت دارای یک حذف یا تغییرات دیگر در آلل RhD می‌باشند. این افراد که Rh منفی خوانده می‌شوند نسبت به آنتی‌ژن RhO تحمل ندارند. افراد Rh منفی اگر خون Rh مثبت (دارای آنتی‌ژن RhO) دریافت کنند. بر ضد این آنتی‌ژن آنتی‌بادی تولید می‌نمایند.

اهمیت بالینی اصلی آنتی‌بادی‌های anti-Rh در

1. Lewis antigen
2. Rhesus (Rh) antigen

ارتباط با مشکلاتی است که در حاملگی ایجاد می‌کنند و شبیه به واکنش‌های انتقال خون می‌باشند. مادران Rh منفی که جنین Rh مثبت دارند، به سلول‌های قرمز جنینی که وارد گردش خون مادر شده‌اند، به‌طور معمول در هنگام زایمان، حساس می‌گردند. از آن‌جا که آنتی‌ژن Rh نوعی پروتئین است (برخلاف آنتی‌ژن‌های ABO که کربوهیدراتی هستند) آنتی‌بادی‌های تعویض نوع شده IgG در مادران Rh منفی ایجاد می‌شوند. حاملگی‌های بعدی چنین مادرانی برای جنین‌های Rh مثبت خطرناک است، زیرا آنتی‌بادی‌های ضد Rh مادری می‌توانند از جفت عبور نمایند و موجب از بین رفتن سلول‌های قرمز جنین شوند. این رویداد به اریتروبلاستوز جنینی[1] (بیماری همولیتیک نوزادان) منتهی می‌شود و می‌تواند برای جنین مرگ‌آور باشد. از این بیماری می‌توان با تزریق آنتی‌بادی‌های ضد Rh به مادر در طی ۷۲ ساعت پس از تولد نخستین نوزاد Rh مثبت، جلوگیری به‌عمل آورد. این نوع درمان در مادر موجب پیشگیری از تولید آنتی‌بادی‌های ضد Rh بر ضد سلول‌های قرمز Rh مثبت جنین که وارد گردش خون مادر شده‌اند، می‌شود. سازوکارهای دقیق فعالیت آنتی‌بادی‌های تجویزشده مشخص نیست، اما احتمال می‌رود سازوکار اصلی پاک‌سازی و حذف سلول‌های قرمز نوزاد با میانجی‌گری بیگانه‌خواری و یا تخریب در اثر کمپلمان باشد. هم‌چنین ممکن است بازخورد (فیدبک) وابسته به گیرنده Fc نیز موجب مهار سلول‌های B اختصاصی RhO در مادرگردد (بازگشت به فصل ۱۲).

پیوند سلول بنیادی خون‌ساز

در گذشته پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز چند توانه (HSCs) با استفاده از تلقیح سلول‌های مغز استخوان جمع‌آوری شده به کمک آسپیراسیون انجام می‌شد و اغلب به این روش کار، پیوند مغز استخوان گفته می‌شود. در اعمال بالینی نوین، سلول‌های بنیادی خونساز، اغلب پس از تجویز عوامل محرک کلونی که سلول‌های بنیادی را از مغز استخوان خارج می‌کنند، به‌دست می‌آیند. پیش از عمل پیوند، مغز استخوان فردگیرنده با ترکیبی از شیمی‌درمانی، ایمونوتراپی یا پرتودرمانی، از سلول تهی می‌شود تا جایگاه‌هایی برای سلول‌های بنیادی منتقل شده باز شود، پس از عمل پیوند، سلول‌های بنیادی، در مغز استخوان فرد گیرنده شروع به باز تکثیر کرده و به تمام رده‌های سلول‌های خون‌ساز تمایز می‌یابند. ما پیوند HSC را از دیگر اشکال پیوند، جدا در نظر می‌گیریم، زیرا این نوع پیوند چندین ویژگی بی‌همتا دارد که در پیوند اعضای توپر با آن برخورد نمی‌کنیم.

پیوند HSC اکثر قریب به اتفاق در درمان لوسمی‌ها و شرایط پیش لوسمی به‌کار می‌رود. در حقیقت پیوند HSC تنها درمان قطعی برای بعضی از این بیماری‌ها به‌شمار می‌رود که عبارتند از لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) و لوسمی میلوئید مزمن (CML). سازوکارهایی که با آن پیوند HSC می‌تواند نئوپلاسم‌های خون‌ساز را درمان کند، اثر پیوند بر ضد تومور است که در آن سیستم ایمنی بازسازی شده فرد دهنده، سلول‌های توموری باقی‌مانده را به‌عنوان بیگانه، شناسایی کرده و آن‌ها را از بین می‌برد. هم‌چنین از نظر بالینی، پیوند سلول بنیادی خون‌ساز برای درمان آن دسته از بیماری‌هایی نیز به‌کار می‌رود که در اثر جهش ارثی در ژن‌های کارآمد در سلول‌های منشأ گرفته از سلول‌های بنیادی خون‌ساز مانند لنفوسیت‌ها یا گلبول‌های قرمز خون، ایجاد شده‌اند. نمونه‌هایی از این بیماری‌ها که با انتقال سلول بنیادی خون‌ساز قابل درمان هستند عبارتند از بیماری کمبود آدنوزین دِآمیناز (ADA)، بیماری ناقص ایمنی شدید مرکب وابسته به X و بیماری‌های همراه با جهش در هموگلوبولین مانند بتا تالاسمی ماژور و بیماری سلول داسی شکل.

سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلوژن حتی در میزبانی با حداقل کارایی سیستم ایمنی، رد می‌شوند. بنابراین گیرنده و دهنده باید به‌دقت از نظر سازگاری جایگاه‌های MHC بررسی شوند. سازوکارهای رد پیوند مغز استخوان به‌طور کامل روشن نیست، اما افزون بر نقش سیستم ایمنی تطبیقی، احتمال دارد که سلول‌های NK، سلول‌های بنیادی خون‌ساز را تخریب و رد کنند. نقش سلول‌های NK در رد پیوند مغز استخوان و حیوانات آزمایشگاهی نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. موش‌های هیبرید نسل F1 که تحت تابش اشعه قرار گرفته‌اند، پیوند مغز استخوان از هر یک از والدین را رد می‌کنند، این پدیده مقاومت هیبرید نامیده می‌شود و از اصول کلاسیک مربوط

1. Erythroblastosis fetalis

به پیوند اعضای توپر تبعیت نمی‌کند. بنابراین مقاومت هیپریدی شاید به‌دلیل واکنش سلول‌های NK میزبان در مقابل سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان باشد که فاقد مولکول‌های MHC کلاس I می‌باشند. به‌خاطر دارید که به‌طور طبیعی شناسایی MHC کلاس I خودی از فعال‌شدن سلول‌های NK جلوگیری می‌کند؛ در غیاب مولکول‌های MHC خودی، سلول‌های NK از حالت مهارشدگی خارج می‌شوند (بازگشت به شکل ۸-۴).

حتی پس از جایگزینی موفقیت‌آمیز پیوند، دو مشکل اضافی دیگر نیز در پیوند مغز استخوان وجود دارد، یکی بیماری پیوند بر ضد میزبان (GVHD) و دیگری نقص ایمنی است.

بیماری پیوند بر ضد میزبان

بیماری پیوند بر ضد میزبان (GVHD) به‌دلیل واکنش سلول‌های T بالغ پیوند ضد آلوآنتی‌ژن‌های میزبان ایجاد می‌گردد. این بیماری هنگامی رخ می‌دهد که میزبان دچار ضعف ایمنی باشد و نتواند سلول‌های پیوند آلوژن را رد کند. در بیش‌تر موارد، این واکنش در مقابل آنتی‌ژن‌های فرعی سازگاری بافتی ایجاد می‌شود، زیرا به‌طور معمول در پیوند مغز استخوان سازگاری MHC در دهنده و گیرنده بررسی می‌گردد. البته این بیماری در پیوند اعضای توپر که تعداد قابل ملاحظه‌ای سلول T دارند مانند پیوند روده کوچک، ریه و یا کبد، نیز رخ می‌دهد.

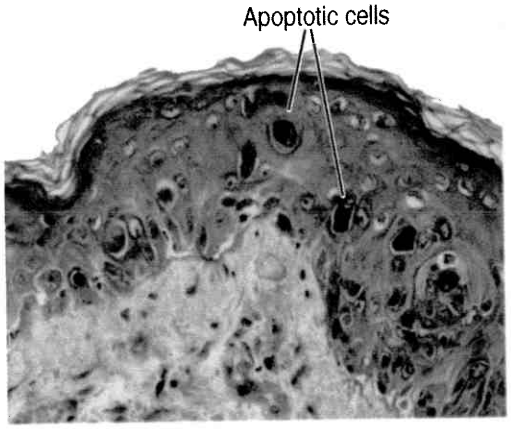
محدودیت اصلی کاربرد پیوند مغز استخوان، بیماری پیوند بر ضد میزبان است. بلافاصله پس از پیوند HSC، عوامل سرکوب‌کننده ایمنی مانند مهارکننده‌های کلسینورین (سایکلوسپورین و تاکرولیموس)، آنتی‌متابولیت‌ها (متوترکسات) و مهارکننده mTOR (سیرولیموس) برای پیشگیری از ایجاد پیشرفت GVHD، تجویز می‌شوند. با وجود این شیوه‌های پیشگیری‌کننده منسجم، هنوز GVHD علت اصلی مرگ‌ومیر در میان گیرندگان پیوند مغز استخوان به حساب می‌آید. بیماری پیوند بر ضد میزبان را می‌توان بر پایه الگوی بافت‌شناسی به انواع حاد و مزمن تقسیم‌بندی نمود. GVHD حاد با مرگ سلول‌های اپی‌تلیال در پوست کبد (به‌طور عمده اپی‌تلیوم صفراوی) و مجرای گوارش مشخص می‌شود (شکل ۱۴-۱۷). از نظر بالینی، بیماری حاد پیوند بر ضد میزبان با بثورات پوستی (راش)، یرقان، اسهال و خونریزی دستگاه گوارش تظاهر می‌کند. هنگامی که مرگ سلول‌های اپی‌تلیال وسیع باشد، پوست یا پوشش روده جدا می‌شوند. در این شرایط ممکن است بیماری کشنده باشند.

GVHD مزمن با فیبروز و آتروفی یک یا چند عضو مذکور، بدون شواهدی از نکروز حاد سلولی، مشخص می‌گردد. هم‌چنین بیماری مزمن پیوند بر ضد میزبان احتمال دارد ریه‌ها را نیز درگیر نماید و سبب انسداد راه‌های هوایی کوچک گردد. در صورتی که بیماری مزمن، شدید باشد منجر به اختلال کامل کارکرد عضو مبتلا خواهد شد.

در مدل‌های حیوانی، بیماری حاد پیوند بر ضد میزبان با حضور سلول‌های T بالغ در مغز استخوان پیوندی آغاز می‌گردد و حذف سلول‌های T بالغ دهنده از پیوند می‌تواند از ایجاد GVHD جلوگیری کند. در پیوند HSC بالینی، تلاش‌هایی که برای سلول‌های T از مغز استخوان تلقیحی صورت گرفته، نه تنها بروز GVHD را کاهش داده است بلکه اثر پیوند بر ضد لوسمی را نیز کاسته است که اغلب برای درمان لوسمی‌ها با این روش درمانی، حیاتی می‌باشد. HSC های تهی از سلول T (تخلیه‌شده) نیز تمایل اندکی برای جایگزین شدن در مغز استخوان دارند، شاید به این دلیل باشد که سلول‌های T بالغ عوامل محرک کلونی تولید می‌کنند که به باز تکثیر سلول بنیادی کمک می‌نمایند.

اگرچه GVHD باشناسایی آلوآنتی‌ژن‌های میزبا با سلول‌های T آغاز می‌شود. اما سلول‌های اجرایی ایجادکننده نکروز حاد هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. در بررسی بافت‌شناسی اغلب سلول‌های NK به سلول‌های اپی‌تلیال مرده متصل می‌باشند که پیشنهاد می‌کند سلول‌های NK سلول‌های اجرایی مهمی در بیماری حاد پیوند علیه میزبان باشند. هم‌چنین به‌نظر می‌آید سلول‌های T سلول‌کش $CD8^+$ و سایتوکاین‌ها نیز در آسیب بافتی در GVHD حاد، نقش داشته باشند.

ارتباط انواع حاد و مزمن GVHD ناشناخته است و مسائل مشابهی نظیر آن‌چه که در مورد رد حاد و مزمن وجود دارد، مطرح است. برای نمونه ممکن است بیماری مزمن پیوند بر ضد میزبان نشانه‌ای از فیبروز ناشی از روند ترمیم زخم ثانویه به نکروز سلول‌های اپی‌تلیال باشد. اما نوع مزمن بیماری می‌تواند بدون هیچ شواهدی از بیماری حاد قبلی، ایجاد شود. توجیه دیگر این است که بیماری



شکل ۱۴-۱۷. آسیب‌شناسی بیماری حاد پیوند بر ضد میزبان در پوست. ارتشاح پراکنده‌ای از لنفوسیت در محل اتصال درم به اپی‌درم مشاهده می‌شود و آسیب لایه اپی‌تلیالی به شکل ایجاد واکوئل در محل اتصال درم به اپی‌درم، سلول‌هایی با رنگ‌پذیری غیرطبیعی کراتین (دیس کراتوزیس)، کراتینوسیت‌های آپوپتوزشده و بی‌نظمی در تکامل کراتینوسیت‌ها از لایه پایه به سطح دیده می‌شود.

مزمن پیوند بر ضد میزبان پاسخی به ایسکمی ناشی از آسیب رگ است.

هر دو نوع حاد و مزمن GVHD به‌طور معمول با سرکوب شدید ایمنی، مانند دوزهای بالای استروئیدها، تحت درمان قرار می‌گیرند، اما بسیاری از بیماران، پاسخ دلخواهی را نشان نمی‌دهند. ممکن است علت شکست درمان با عوامل سرکوب‌کننده ایمنی به این دلیل باشد که تنها بعضی از سلول‌های T اجرایی در GVHD نقش بازی می‌کنند و بعضی از درمان‌ها ممکن است سلول‌های T تنظیمی را تخلیه کنند که برای جلوگیری از GVHD مهم می‌باشند. با این مرگ‌ومیر بالا، GVHD حاد مانع اصلی در موفقیت پیوند HSC می‌باشد. درمان‌های تجربی مانند آنتی‌بادی‌های ضد TNF و انتقال سلول T تنظیمی نیز در حال توسعه می‌باشند.

نقص ایمنی پس از پیوند مغز استخوان

پیوند مغز استخوان به‌طور معمول با نقص ایمنی بالینی همراه است. ممکن است چندین عامل در ایجاد نقص ایمنی در گیرنده عضو پیوندی دخالت داشته باشند. شاید گیرنده پیوند نتواند گنجینه لنفوسیتی کامل جدیدی را بازسازی نماید. پرتودرمانی و شیمی‌درمانی که برای آماده‌سازی گیرندگان برای دریافت مغز استخوان استفاده می‌شود، ممکن است سلول‌های خاطره و پلاسماسل‌های با عمر طولانی را از بین ببرد و زمان زیادی لازم است تا این جمعیت‌های سلولی جایگزین شوند.

نتیجه نقص ایمنی در گیرندگان پیوند مغز استخوان افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی به‌خصوص عفونت سایتومگالوویروس (CMV) و بسیاری از عفونت‌های باکتریایی و قارچی است. هم‌چنین آن‌ها مستعد ابتلا به لنفوم‌های سلول B ناشی از ویروس اپشتین‌بار می‌باشند. شاید نقص ایمنی در گیرندگان پیوند مغز استخوان شدیدتر از بیمارانی باشد که به‌طور مرسوم سرکوب ایمنی شده باشند. بنابراین گیرندگان پیوند مغز استخوان به‌طور معمول آنتی‌بیوتیک و داروهای پیشگیری کننده از عفونت‌های ویروسی مانند عفونت‌های سایتومگالوویروس (CMV)، داروهای پیشگیری‌کننده از عفونت‌های قارچی برای جلوگیری از عفونت آسپرژیلوس و تزریق‌های مداوم ایمونوگلوبولین درون رگی (IVIG)، دریافت می‌کنند.

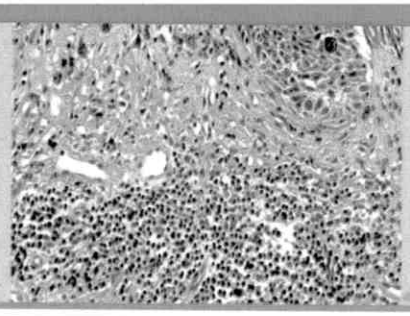
علاقه بسیاری به استفاده از سلول‌های بنیادی چندتوانه برای ترمیم بافت‌ها با ظرفیت بازسازی طبیعی اندک، مانند ماهیچه قلب، مغز و طناب نخاعی وجود دارد. یک رویکرد، استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی است که سلول‌های بنیادی چندتوانه منشأ گرفته از مرحله بلاستوسیت جنین انسانی می‌باشند. اگرچه هنوز از سلول‌های بنیادی جنینی در موارد بالینی استفاده نشده است ولی به احتمال زیاد یکی از موانع اصلی برای کاربرد این سلول‌ها، آلوژن بودن و بنابراین رد آن‌ها با سیستم ایمنی گیرنده خواهد بود. یک راه‌حل احتمالی برای این مشکل استفاده از سلول‌های بنیادی چندتوانه القایی[1] (iPS) باشد. مزیت ایمنی شناختی رویکرد سلول iPS آن است که این سلول‌ها را می‌توان از سلول‌های پیکری (سوماتیک) خود بیمار برداشت نمود و بنابراین این سلول‌ها رد نخواهند شد.

1. Induced pluripotent stem (iPS)

چکیده

- پیوند بافت از فردی به گیرنده‌ای که از نظر ژنتیکی غیرمشابه می‌باشد منجر به پاسخ ایمنی اختصاصی موسوم به رد پیوند می‌گردد که موجب از بین رفتن پیوند می‌شود. اهداف اصلی مولکولی رد پیوند، مولکول‌های MHC آلوژن کلاس I و II می‌باشند.
- مولکول‌های MHC آلوژن دست‌نخورده بر سطح APC های دهنده ممکن است به سلول‌های T گیرنده عرضه شوند (مسیر مستقیم). هم‌چنین ممکن است آلوآنتی‌ژن‌ها با APC های میزبان که وارد عضو پیوندی شده‌اند، برداشته شوند و پس از پردازش به سلول‌های T در نقش پپتیدهای متصل به مولکول‌های MHC خودی عرضه گردند (مسیر غیرمستقیم).
- فراوانی سلول‌های T که قادر به شناسایی مولکول‌های MHC آلوژن می‌باشند زیاد است و این توضیحی برای این موضوع است که پاسخ آلوژن قوی‌تر از پاسخ ایمنی در مقابل آنتی‌ژن‌های بیگانه معمول می‌باشد.
- رد پیوند با میانجی‌گری سلول‌های T شامل لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) (که سلول‌های عضو پیوندی را از بین می‌برند)، سلول‌های T کمکی (که عامل التهاب با میانجی‌گری سایتوکاین شبیه به واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) می‌باشند) و هم‌چنین با آنتی‌بادی‌ها صورت می‌گیرد.
- چندین سازوکار اجرایی سبب رد پیوند اعضای توپر می‌گردد و هر سازوکار شاید نمای بافت‌شناسی خاصی ایجاد کند. آنتی‌بادی‌های از پیش ساخت شده سبب رد فوق حاد می‌شوند که با لخته رگ‌های خونی مشخص می‌گردند. پاسخ سلول‌های T و آنتی‌بادی آلوراکتیو،سبب آسیب دیواره رگ‌های خونی و نکروز سلول‌های پارانشیمی بافت پیوندی می‌شوند، این روند موسوم به رد حاد می‌باشد. رد مزمن پیوند با فیبروز و تنگی رگی (ناهنجاری رگی پیوند) مشخص می‌گردد که ممکن است ناشی از واکنش‌های التهابی با میانجی‌گری سلول T و سایتوکاین‌ها باشد.
- رد پیوند ممکن است با سرکوب سیستم ایمنی میزبان یا به حداقل رساندن ایمنی‌زایی پیوند (برای نمونه، با کاستن از تفاوت آلل‌های MHC) قابل پیشگیری یا درمان می‌باشد. بیش‌تر سرکوب ایمنی متوجه پاسخ‌های سلول T است که شامل تجویز داروهای سلول‌کش، عوامل اختصاصی سرکوب ایمنی یا آنتی‌بادی‌های ضد سلول T است. پرکاربردترین عوامل سرکوب‌کننده ایمنی، کلسینورین، mTOR و ساخت DNA لنفوسیتی را مورد هدف قرار می‌دهند. سرکوب ایمنی اغلب به همراه استفاده از داروهای ضدالتهابی، مانند کورتیکواستروئیدها که ساخت سایتوکاین را از ماکروفاژها و دیگر سلول‌ها مهار می‌نمایند، اعمال می‌شود.
- بیماران پیوند اعضای توپر تحت درمان به خاطر نوع درمان، دچار نقص ایمنی می‌شوند و هم‌چنین به ابتلا به عفونت‌های ویروسی یا تومورهای بدخیم نیز مستعد می‌گردند.
- استفاده از پیوند گزنوژن (از گونه دیگر) اعضای توپر به دلایلی محدود می‌باشد که عبارت است از: حضور آنتی‌بادی‌های طبیعی بر ضد آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی بر سطح سلول‌های گونه‌های ناسازگار که موجب رد فوق حاد می‌شود؛ رد حاد رگ با میانجی‌گری آنتی‌بادی و پاسخ ایمنی قوی با واسطه سلول T بر ضد مولکول‌های MHC گزنوژن و هم‌چنین آثار پیش ترومبوزی اندوتلیوم بافت گزنوژن بر روی پلاکت‌های انسانی و پروتئین‌های انعقادی.
- آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO دسته‌ای از ساختارهای کربوهیدراتی پلی‌مورفی هستند و بر روی سلول‌های خونی و اندوتلیوم حضور دارند که موجب محدودیت در انتقال خون و پیوند برخی از اندام‌های توپر بین افراد می‌شوند. در افرادی که آنتی‌ژن‌های A یا B را بارز نمی‌سازند به ترتیب آنتی‌بادی‌های IgM طبیعی anti-A و anti-B وجود دارد. این آنتی‌بادی‌ها موجب واکنش‌های انتقال خون و رد فوق حاد پیوند می‌شوند.

❁ پیوند سلول بنیادی خون‌ساز (HSC)، از پیش برای درمان لوسمی‌ها و نقایص ژنتیکی محدود به سلول‌های خون‌ساز به کار می‌رفته است. پیوند سلول بنیادی خون‌ساز (HSC) مستعد ردشدن می‌باشد، بنابراین سرکوب اولیه و قوی سیستم ایمنی درگیرنده ضروری است. افزون بر این ممکن است لنفوسیت‌های T موجود در مغز استخوان پیوندشده به آلوآنتی‌ژن‌های میزبان پاسخ داده و سبب ایجاد بیماری پیوند بر ضد میزبان (GVHD) شوند. بیماری GVHD حاد با نکروز سلول‌های اندوتلیال در پوست، روده و کبد مشخص می‌شود که امکان دارد کشنده باشد. بیماری GVHD مزمن که ممکن است کشنده باشد، با فیبروز و آتروفی یک یا چند اندام از همان اندام‌هایی که در بیماری حاد گفته شد و هم‌چنین ریه‌ها، مشخص می‌شود. گیرندگان پیوند مغز استخوان دچار نقص ایمنی شدید و استعداد ابتلا به عفونت نیز می‌باشند.



فصل

۱۸

ایمنی در مقابل تومور

مروری کلی بر ایمنی در برابر تومور، ۵۶۴

آنتی‌ژن‌های توموری، ۵۶۶

فرآورده‌های ژن‌های جهش‌یافته، ۵۶۶

پروتئین‌های سلولی غیر جهش‌یافته که به‌طور غیرطبیعی بروز یافته‌اند، ۵۶۸

آنتی‌ژن‌های ویروس‌های انکوژن، ۵۶۹

آنتی‌ژن‌های سرطانی ـ جنینی (انکوفتال)، ۵۷۰

آنتی‌ژن‌های تغییریافته گلیکولیپیدی و گلیکوپروتئینی، ۵۷۰

پاسخ‌های ایمنی به تومورها، ۵۷۲

لنفوسیت‌های T، ۵۷۲

آنتی‌بادی‌ها، ۵۷۳

سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، ۵۷۳

ماکروفاژها، ۵۷۴

گریز تومورها از پاسخ‌های ایمنی، ۵۷۴

فرار از چنگ اینمی با کاهش بوز آنتی‌ژن، ۵۷۵

مهار فعال پاسخ‌های ایمنی، ۵۷۵

ایمنی درمانی برای تومورها، ۵۷۷

تحریک پاسخ‌های ایمنی فعال میزبان به تومورها، ۵۷۷

ایمنی درمانی غیرفعال تومورها با سلول‌های T و آنتی‌بادی‌ها، ۵۸۱

نقش ایمنی ذاتی و تطبیقی در تقویت رشد تومور، ۵۸۴

چکیده، ۵۸۴

سرطان یکی از مشکلات اصلی بهداشت جهانی و هم‌چنین یکی از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر در کودکان و بزرگسالان می‌باشد. کشندگی تومورهای بدخیم به‌علت رشد کنترل نشده آن‌ها در میان بافت‌های طبیعی می‌باشد که موجب آسیب و اختلال کارکردی می‌شود. فنوتایپ بدخیم سرطان بازتاب‌دهنده نقص در تنظیم تکثیر سلولی، مقاومت سلول‌های توموری در برابر مرگ آپوپتوزی، توانایی آن‌ها برای تهاجم بافت‌های میزبان و دست‌اندازی (متاستاز) به بافت‌های دورتر و گریز تومور از سازوکارهای دفاعی سیستم ایمنی میزبان می‌باشد. امکان این که بتوان سرطان‌ها را با پاسخ‌های ایمنی اختصاصی ریشه‌کن نمود انگیزه‌ای برای پژوهش‌های بی‌شماری بوده که در مبحث ایمنی‌شناسی تومور انجام شده است. در دهه ۱۹۵۰ مک فارلین برنت مفهوم مراقبت ایمنی را مطرح کرد، که یکی از اعمال فیزیولوژیک سیستم ایمنی می‌باشد و به معنای شناسایی و تخریب سلول‌های تغییر یافته پیش از آن که به تومور تبدیل شوند و با نابودی تومورها پس از شکل‌گیری آن‌ها می‌باشد. وجود مراقبت ایمنی با افزایش بروز بعضیاز انواع تومورها در حیوانات آزمایشگاهی و انسان با سیستم ایمنی ضعیف به اثبات رسیده است. اما اکنون مشخص شده است که سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی بر ضد بسیاری از تومورها وارد عمل می‌شوند و استفاده از این واکنش‌ها که به‌طور اختصاصی تومورها را تخریب می‌نمایند هنوز در نقش هدف مهمی برای ایمنی شناسان تومور باقی مانده است. در این فصل، انواع آنتی‌ژن‌هایی که

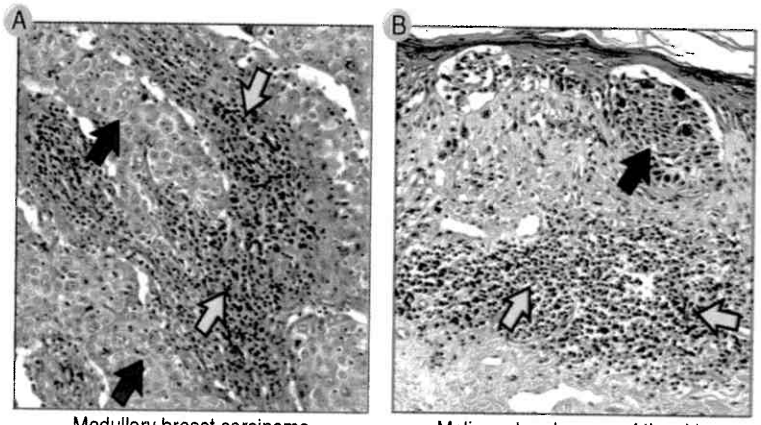
در تومورهای بدخیم بارز می‌شوند، بیان می‌گردند و در ادامه به چگونگی شناسایی آن‌ها با سیستم ایمنی و پاسخ به این آنتی‌ژن‌ها و چگونگی گریز تومورها از سیستم ایمنی پرداخته می‌شود. سپس کاربرد رویکردهای ایمنی‌شناختی برای درمان سرطان تشریح خواهد شد.

مروری کلی بر ایمنی در برابر تومور

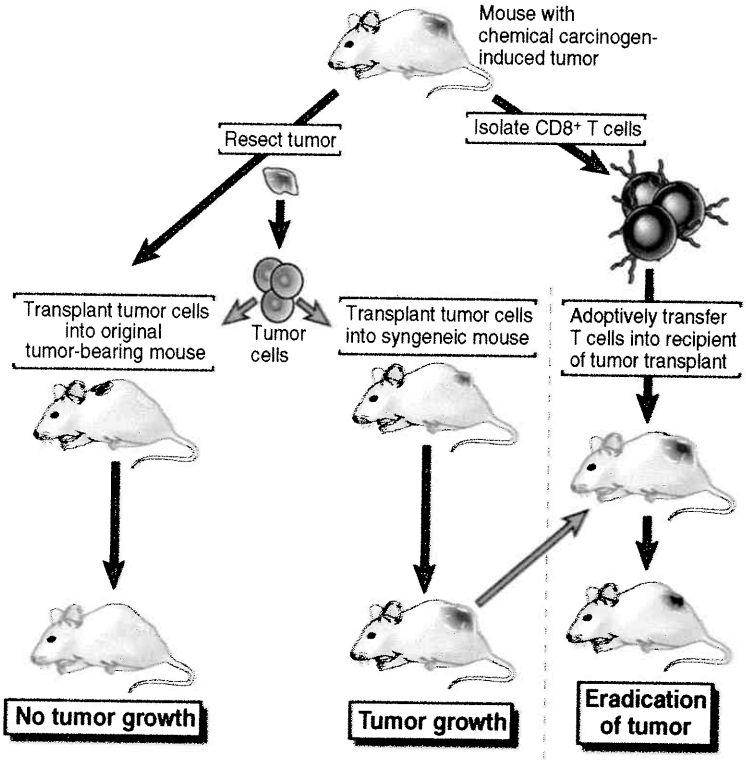
شناخت ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های تومور و پاسخ‌های ایمنی در مقابل آن‌ها برای درک ایمنی در مقابل تومور و ابداع روش‌های ایمنی‌درمانی برای سرطان‌ها از اهمیت خاصی برخوردار است.

- ***تومورها موجب تحریک پاسخ‌های ایمنی تطبیقی اختصاصی می‌شوند.*** شواهد بالینی و آزمایش‌های انجام گرفته در حیوانات ثابت کرده‌اند. اگرچه سلول‌های توموری از سلول‌های میزبان مشتق می‌شوند اما سلول‌های توموری موجب برانگیخته‌شدن پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. در مطالعات آسیب‌شناسی بافتی بسیاری از تومورها ارتشاح سلول‌های تک‌هسته‌ای در بستر تومور مشاهده می‌شود که شامل لنفوسیت‌های T، سلول‌های NK و ماکروفاژها می‌باشند. در گره‌های لنفاوی موضعی که تومور ایجاد می‌شود، نیز لنفوسیت‌ها و ماکروفاژهای فعال‌شده وجود دارند (شکل ۱-۱۸).وجود ارتشاح لنفوسیتی در برخی از انواع ملانوماها و سرطان‌های پستان و کولون نشان‌دهنده پیش‌آگهی خوش‌خیم‌تری برای آن‌ها خواهد بود. نخستین مشاهده‌ای که مؤید توانایی تومورها در القای پاسخ‌های ایمنی محافظتی بود، در دهه ۱۹۵۰ و با مطالعه پیوند تومورها انجام گرفت (شکل ۲-۱۸). اگر ماده شیمیایی سرطان‌زایی مانند متیل‌کولانترن[1] (MCA) به پوست نژاد خالص موشی مالیده شود، نوعی سارکوم بروز می‌کند. حال اگر این سارکوم را از بدن موش برداشت کنند و به موش هم‌ژن دیگری پیوند کنند، تومور رشد می‌کند. در حالی که اگر دوباره سلول‌های همان تومور را به موش اولی پیوند کنیم پس زده خواهد شد. اگر به موشی که با سلول‌های تومور خودش حساس شده است، سلول‌های توموری موش دیگری را تزریق نماییم، موش مزبور قادر خواهد بود و مورد پیوندشده را پس بزند. از این گذشته، می‌توان مصونیتی را که در نتیجه حضور و رشد توموری خاص و پاسخ ایمنی متعاقب آن در موش ایجاد شده است با انتقال لنفوسیت‌های T آن موش به هر موش بدون تومور دیگر منتقل کرد. بنابراین مشخص می‌شود که پاسخ ایمنی ضدتوموری که نقش کلیدی لنفوسیت‌ها می‌باشد، اختصاصی می‌باشد و خاطره ایمونولوژیک دارد که ویژگی‌های ایمنی تطبیقی را نشان می‌دهد. همان‌طور که آزمایش‌های پیوند تومور پیش‌بینی می‌شود دفاع در مقابل تومورها به‌طور عمده با میانجی‌گری لنفوسیت‌های T صورت می‌گیرد.
- ***بسیاری از پاسخ‌های ایمنی در جلوگیری از رشد تومورها، ناتوان می‌باشند.*** ممکن است چندین دلیل برای ناتوانی پاسخ‌های ایمنی ضد تومور در ریشه‌کن کردن سلول‌های تغییر یافته وجود داشته باشد. نخست بسیاری از تومورها سازوکارهای تخصص یافته‌ای برای گریز از پاسخ‌های ایمنی میزبان دارند که بزودی به همین سازوکارها باز خواهیم گشت. دوم، سلول‌های توموری برگرفته از سلول‌های خود میزبان می‌باشند و از بسیاری جوانب شبیه سلول‌های طبیعی می‌باشند. بنابراین بسیاری از تومورها تمایل اندکی برای ایمونولوژی بودن دارند. تومورهایی که پاسخ‌های ایمنی نیرومندی بر می‌انگیزند شامل آن‌هایی می‌شوند که با ویروس‌های انکوژن القا می‌شوند که در آن پروتئین‌های ویروسی به‌عنوان آنتی‌ژن‌های بیگانه در نظر گرفته می‌شوند. بسیاری از تومورهای خودبه‌خودی پاسخ‌های ایمنی ضعیف و حتی غیرقابل ردیابی ایجاد می‌کنند. این امر ممکن است به‌علت آن باشد که تومورهای رشد یافته، دچار جهش‌هایی شده‌اند که توانایی آن‌ها در تحریک پاسخ‌های ایمنی قوی را کاهش می‌دهد. بنابراین، اهمیت مراقبتی ایمنی و ایمنی بر ضد تومور، بسته به نوع متفاوت می‌باشد. سوم، رشد سریع و پخش شدن تومور ممکن است ظرفیت سیستم ایمنی را در کنترل کارآمد تومور که همگی برای حذف سلول‌های بدخیم توموری مورد نیاز می‌باشند، از بین ببرد.

1. Methylcholanthrene



شکل ۱-۱۸. التهاب لنفوسیتی با تعدادی از تومورهای مشخص همراه است. A. کارسینومای مرکزی پستان. **B.** ملانومای بدخیم پوست. پیکان‌های قرمز نشان از سلول‌های بدخیم و پیکان‌های زرد نشان از ارتشاحات التهابی غنی از لنفوسیت دارد.



شکل ۲-۱۸. اثبات تجربی ایمنی در مقابل تومور. موش‌هایی که با جراحی و برداشت تومورهای ایجادشده با مواد سرطان‌زا (متیل‌کولانترن) درمان شده‌اند. پیوند دوباره همان تومور را رد می‌کنند. در حالی که اگر همان تومور به موش‌های هم‌ژن طبیعی پیوند شود، رشد خواهند کرد. هم‌چنین در موش‌های سالم که با انتقال انتخابی، لنفوسیت‌های T موش حامل تومور اولیه را دریافت کرده‌اند، پیوند تومور رد شده و سلول‌های توموری رشد نمی‌کنند.

- ***سیستم ایمنی می‌تواند به‌طور کارآمدی فعال شود تا سلول‌های توموری را کشته و تومورها را ریشه‌کن سازد.*** همان‌طور که در پایان همین فصل خواهید خواند تحریک پاسخ‌های ایمنی میزبان بر ضد تومورها هدف اصلی روش‌های ایمنی درمانی سرطان‌ها می‌باشد.

وجود ایمنی اختصاصی ضدتومور اشاره به این دارد که تومورها باید آنتی‌ژن‌هایی را بارز کنند که میزبان آن‌ها را بیگانه بشناسد. ماهیت و اهمیت این آنتی‌ژن‌ها در ادامه شرح داده خواهد شد.

آنتی‌ژن‌های توموری

نخستین دسته‌بندی تومورها بر پایه الگوی بروز آن‌ها بود. آنتی‌ژن‌هایی که در سطح سلول‌های توموری بروز یافته اما در سطح سلول‌های طبیعی وجود ندارند، *آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور* نامیده می‌شوند. برخی از این آنتی‌ژن‌ها برای تومورهای جداگانه، بی‌همتا می‌باشند؛ در حالی‌که بعضی دیگر، در بیان تومورهایی از همان نوع، مشترک می‌باشند. آنتی‌ژن‌های توموری که در سطح سلول‌های طبیعی نیز بروز می‌کنند، *آنتی‌ژن‌های همراه تومور* نامیده می‌شوند. در بیش‌تر موارد، این آنتی‌ژن‌ها از اجزای طبیعی سلول‌ها می‌باشند که دچار بروز نابه‌جا یا غیرتنظیم‌شده، گشته‌اند. دسته‌بندی امروزی آنتی‌ژن‌های توموری بر پایه ساختمان مولکولی و منبع آنتی‌ژن‌های بروز یافته در سطح سلول‌های توموری است که پاسخ‌های سلول T یا آنتی‌بادی را در میزبان‌هایشان بر می‌انگیزند.

رویکردهای بیوشیمیایی و ژنتیک مولکولی گوناگونی برای شناسایی آنتی‌ژن‌های تومور به‌کار رفته است. برای شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری می‌توان از لنفوسیت‌های T سلولکش $CD8^+$ (CTL) بهره برد. بدین منظور پژوهشگران رده‌های کلون‌ها از CTL های واکنشگر با تومور را به وجود آورده‌اندکه از سرطان بیماران جدا شده‌اند و از آن‌ها به‌عنوان کاوشگر (پروب) هایی که پپتیدهای آنتی‌ژنی مرتبط یا ژن‌های رمزکننده این پپتیدها را به‌طور اختصاصی شناسایی می‌کنند، استفاده شده است. این کلون‌ها CTL اختصاصی آنتی‌ژن توموری می‌توانند پپتیدهای مشتق از تومور یا پاسخ‌ها به پروتئین‌های ساخته شده از کتابخانه‌های DNA مکمل (cDNA) این تومورها را ردیابی کنند. چنین رویکردهایی نخستین‌بار برای شناسایی آنتی‌ژن‌های ملانومای انسانی به‌کار گرفته شد که موجب تحریک پاسخ‌های CTL در بیماران مبتلا به تومور شد. همان روش برای شناسایی آنتی‌ژن‌هایی که با سلول‌های T کمکی $CD4^+$ شناخته می‌شوند نیز به‌کار رفته است که در آن کلون‌های سلول T کمکی، از سلول‌های T $CD4^+$ بیمار مشتق شده و به‌عنوان کاوشگر (پروب) استفاده می‌شوند.

یک روش برای شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری این است که از آنتی‌بادی‌های اختصاصی موجود در سرم بیماران مبتلا به سرطان استفاده شود. این روش آنالیز سرولوژیک بروز cDNA نوترکیب (SEREX) نامیده می‌شود. در این روش، کتابخانه‌های cDNA مشتق از RNA تومور بیمار به یک رده سلولی انتقال یافت و اتصال ایمونوگلوبولین‌های سرم بیماران مبتلا به سرطان به سلول‌های آلوده (ترانسفکت) ارزیابی می‌گردد. در این شیوه، توالی‌های ژن پروتئین‌های هدف آنتی‌بادی به‌دست آمده و پروتئین‌های رمزشده در بیماران که پاسخ‌های آنتی‌بادی را تحریک می‌کنند، شناسایی می‌گردند.

در ادامه این قسمت گروه‌های عمده آنتی‌ژن‌های توموری شرح داده خواهد شد (جدول ۱-۱۸). این آنتی‌ژن‌های توموری شامل آنتی‌ژن‌هایی می‌باشد که موجب القای پاسخ‌های ایمنی در بیماران مبتلا به سرطان می‌شود و هم‌چنین آنتی‌ژن‌های همراه با تومور که به‌طور طبیعی پاسخ‌های ایمنی را القا نمی‌کنند اما این توانایی را دارند که به‌عنوان اهدافی برای ایمنی درمانی مورد استفاده قرار گیرند یا این‌که به‌عنوان شاخص‌های مفید برای تشخیص بالینی و پایش بیماری استفاده شوند.

فرآورده‌های ژن‌های جهش‌یافته

انکوژن‌ها در ژن‌های جهش‌یافته سرکوب‌کننده تومور، پروتئین‌هایی تولید می‌کنندکه از پروتئین‌های طبیعی متمایز هستند. بنابراین، می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را القا کنند. در بسیاری از تومورها ژن‌هایی بارز می‌شوند که فرآورده آن‌ها برای ایجاد تغییر و کسب فنوتایپ

جدول ۱-۱۸ آنتی‌ژن‌های توموری

نوع آنتی‌ژن	نمونه‌هایی از آنتی‌ژن‌های سرطانی در انسان
فرآورده‌های انکوژن‌های جهش یافته، ژن‌های سرکوب‌کننده تومور	فرآورده‌های انکوژن‌ها: جهش در Ras (در حدود ۱۰ درصد از کارسینوماهای انسانی)، فرآورده‌های p210 از بازآرایی Bcr/Abl (CML) ژن‌های مهارکننده تومور p53 جهش‌یافته (در حدود ۵۰ درصد از تومورهای انسانی)
بروز بیش از حد فرآورده‌های انکوژن‌های بدون جهش	بروز بیش از حد HER2/Neu (کارسینوماهای پستان و دیگر کارسینوماها)
جهش در ژن‌های سلولی که در ایجاد تومور درگیر نیستند.	پروتئین‌های جهش‌یافته متفاوتی در ملانوماها که با سلول‌های CTL ها
فرآورده‌های ژن‌هایی که در بیش‌تر بافت‌های طبیعی خاموش هستند	بروز آنتی‌ژن‌های سرطانی/بیضه در ملانوماها و بسیاری از کارسینوماها، ژن‌هایی که به‌طور طبیعی در بیضه‌ها یا جفت بروز می‌کنند
بروز بیش از حد پروتئین‌های غیرانکوژن طبیعی در سلول‌های توموری	تیروزیناز، gp100، MART در ملانوم‌ها (به‌طور طبیعی در ملانوسیت‌ها بروز می‌کنند)
فرآورده‌های ویروس‌های انکوژن	پروتئین‌های E6 و E7 پاپیلوماویروس‌ها (کارسینوماهای گردن رحم) پروتئین EBNA-1 در ویروس EBV (لنفوماهای همراه با EBV یا کارسینوماهای نازوفارنکس)
آنتی‌ژن‌های (انکوفتال) سرطانی - جنینی	آنتی‌ژن کارسینوامبریونیک (CEA) در بسیاری از تومورها، هم‌چنین در کبد و بافت‌های دیگر طی واکنش‌های التهابی بارز می‌شود آلفافیتوپروتئین (AFP)
گلیکولیپیدها و گلیکوپروتئین‌ها	GM2، GD2 در ملانوماها
آنتی‌ژن‌های تمایزی که به‌طور طبیعی در بافت‌های مبدأ عرضه می‌شوند	آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) در سرطان پروستات CD20 در لنفوم‌های سلول B

بدخیمی ضروری می‌باشد. این ژن‌ها در اغلب موارد در اثر جهش‌های نقطه‌ای، حذف، جابه‌جایی کروموزومی و یا واردشدن ژن ویروس در پروتوانکوژن‌های سلولی یا ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، ایجاد می‌شوند. بسیاری از این پروتوانکوژن‌های جهش‌یافته و ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، پروتئین‌های سیتوپلاسمی یا هسته‌ای می‌باشند که در پروتئازوم سلول‌های توموری تجزیه شده و از آن‌جا که ژن‌های جهش‌یافته در سلول‌های طبیعی وجود ندارند، موجب القای تحمل نمی‌شوند و ممکن است پپتیدهای حاصل از آن‌ها، پاسخ‌های سلول T را در میزبان برمی‌انگیزند. در برخی از بیماران مبتلا به سرطان سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ گردشی می‌توانند به فرآورده‌های انکوژن‌های جهش یافته مانند پروتئین‌های RAS و Bcr/Abl و ژن‌های جهش‌یافته سرکوب‌کننده تومور مانند p53، پاسخ دهند. از این گذشته، در حیوانای که با پروتئین‌های Ras و p53 ایمن شده‌اند، پاسخ‌های لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) ایجاد می‌شوند و موجب رد تومورهایی می‌شوند که پروتئین‌های جهش‌یافته فوق را بروز می‌دهند. اگرچه به نظر نمی‌رسد که این پروتئین‌ها در بیش‌تر بیماران مبتلا به انواع مختلف تومورها، اهداف اصلی CTL های اختصاصی تومور باشند.

ممکن است آنتی‌ژن‌های تومور از ژن‌هایی که به‌طور اتفاقی جهش یافته‌اند، ایجاد گردند که فرآورده‌های آن‌ها ارتباطی با فنوتایپ بدخیم آن‌ها ندارد. در مدل‌های تجربی آن دسته از آنتی‌ژن‌های توموری که در اثر پیوند تومورهای القایی با مواد سرطان‌زا ایجاد شده‌اند. آنتی‌ژن‌های پیوندی اختصاصی تومور[1] (TSTAs) نام دارند و جهش‌یافته‌هایی از پروتئین‌های مختلف سلولی میزبان هستند. هم‌چنان‌که در شکل ۲-۱۸ مشاهده می‌شود، در مطالعه سارکوماهای ایجادشده با مواد شیمیایی

1. Tumor specific transplantation antigens

در جوندگان مشخص شده است که در انواع تومورهایی که با مواد سرطان‌زای یکسانی ایجاد شده‌اند، آنتی‌ژن‌های پیوندی متفاوتی بروز می‌نمایند. امروزه مشخص شده آنتی‌ژن‌های توموری که با چنین پژوهش‌های شناسایی شده‌اند، مجموعه‌ای از پپتید متصل به MHC کلاس I هستند که با پردازش پروتئین‌های خودی جهش‌یافته به‌وجود می‌آیند و پاسخ لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL) دارند زیرا مواد سرطان‌زا به‌طور تصادفی جهش‌هایی در نقاط مختلف ژن‌های میزبان ایجاد می‌کنند. پروتئین‌های جهش یافته مربوط به هر نوع توموری در مسیرهای سیتوزولی پردازش می‌شوند و همراه مولکول‌های MHC کلاس I عرضه خواهند شد. به تازگی توالی‌یابی ژن‌های سرطان‌های انسانی رایج مشخص کرده‌اند که بسیاری از تومورها مقادیر زیادی از جهش‌های اختصاصی تومور را در خود جای می‌دهند که عقیده بر این است که بیش‌تر آن‌ها در گسترش و بدخیم‌شدن فنوتیپ تومور نقشی ندارند. پروتئین‌های جهش‌یافته به شرطی ممکن است به‌عنوان آنتی‌ژن‌های توموری عمل کنند که پپتیدهایی را حاصل کنند که توانایی اتصال به آلل‌های MHC افراد مبتلا را داشته باشند. به‌تازگی، تومورهای شایع و سلول‌های طبیعی سازگار از همان فرد برای تمام جهش‌های رمزکننده احتمالی مورد آنالیز قرار گرفته‌اند. این کار به کمک رویکردی به نام توالی‌یابی نسل بعدی (NGS) انجام می‌شود. چنین آنالیزهایی به شناسایی پپتیدهای اختصاصی تومور منجر گردیده است.

پروتئین‌های سلولی غیرجهش‌یافته که به‌طور غیرطبیعی بروز یافته‌اند

آنتی‌ژن‌های توموری ممکن است پروتئین‌های طبیعی سلول باشند که به‌طور غیرطبیعی در سلول‌های توموری بروز می‌یابند، پاسخ‌های ایمنی را بر می‌انگیزند. بسیاری از آنتی‌ژن‌هایی با کلون کردن آنتی‌ژن‌های بیماران مبتلا به ملانوما که سلول‌های T و آنتی‌بادی‌های این بیماران آن‌ها را شناسایی کرده‌اند، شناسایی می‌شوند. یکی از نکات جالب توجه آن‌که برخی از این آنتی‌ژن‌ها پروتئین‌های غیرجهش‌یافته سلول هستند که به مقدار اندک در سلول‌های طبیعی و به مقدار فراوان در سلول‌های توموری وجود دارند. یکی از انواع این آنتی‌ژن‌ها تیروزیناز است. تیروزیناز آنزیمی است که در بیوسنتز ملانین کارآمد است و فقط در ملانوسیت‌های طبیعی و سلول‌های ملانوما بروز می‌کند. هر دو گروه سلول‌های T $CD8^+$ محدود به کلاس I و سلول‌های T $CD4^+$ محدود به کلاس MHC کلاس II بیماران ملانوما قادرند پپتیدهای پردازش شده از تیروزیناز را شناسایی کنند. آن روی ارزشمند این موضوع شگفت‌آور، آن است که این بیماران توانایی پاسخ به آنتی‌ژن‌های خودی را دارا می‌باشند. توضیح احتمالی آن است که تیروزیناز با وجود آن‌که از آنتی‌ژن‌های خودی است، اما چون در مقادیر بسیار اندک و فقط در تعداد محدودی از سلول‌ها بارز می‌شود، سیستم ایمنی آن را نادیده می‌گیرد اما قادر به القای تحمل نیست. بنابراین، افزایش میزان سلول‌های ملانومای ایجاد شده، می‌تواند پاسخ‌های ایمنی را بر انگیزد. این احتمال وجود دارد که بتوان با استفاده از واکسن‌های پپتیدهای تیروزیناز، پاسخ‌های سلول‌های T اختصاصی تیروزیناز را بر ضد ملانوما تحریک نمود، این‌ها هنوز در مرحله کارآزمایی‌های بالینی به سر می‌برند.

آنتی‌ژن‌های سرطانی/ بیضه‌ای، پروتئین‌هایی هستند که در گامت‌ها و تروفوبلاست‌ها و در بسیاری از انواع سرطان‌ها بروز می‌یابند، اما در بافت‌های پیکری (سوماتیک) طبیعی بروز نمی‌یابند. نخستین آنتی‌ژن‌های سرطانی/بیضه‌ای با کلون کردن ژن‌ها از ملانومای انسانی شناسایی شدند. این ژن‌ها آنتی‌ژن‌های پروتئینی سلولی را که با رده‌های CTL اختصاصی ملانومای بیماران شناسایی می‌شدند، رمزدهی می‌نمودند. این پروتئین‌ها، پروتئین‌های MAGE نامیده می‌شوند و بعدها افزون بر بیضه‌های طبیعی در دیگر تومورها شامل کارسینومای مثانه، پستان، پوست، ریه و پروستات و برخی از سارکوماها، نیز شناسایی شدند. متعاقب شناسایی ژن‌های Mage چندین خانواده ژن غیرمرتبط نیز کشف گردید این ژن‌ها رمزکننده آن دسته از آنتی‌ژن‌های ملانومایی بودند که با کلون‌های CTL بیماران ملانومایی شناسایی می‌شدند. همانند پروتئین‌های MAGE، دیگر آنتی‌ژن‌های ملانومایی نیز در بیش‌تر بافت‌های طبیعی به‌جز بیضه‌ها و تروفوبلاست‌های جفت، خاموش بودند، در حالی که این

پروتئین‌ها در انواع گوناگونی از تومورهای بدخیم بارز می‌شدند. تاکنون بیش از ۴۰ خانواده آنتی‌ژنی سرطانی/بیضه‌ای شناسایی شده‌اند. حدود نیمی از این آنتی‌ژن‌ها از ژنی بر روی کروموزوم X و بقیه از ژن‌هایی که در سراسر ژنوم پراکنده‌اند، رمز می‌شوند. اگرچه برخی از آنتی‌ژن‌های سرطانی/بیضه‌ای به‌نظر می‌آید در تنظیم رونویسی یا ترجمه ژن‌های دیگر نقش دارند ولی فعالیت بیش‌تر آنتی‌ژن‌های سرطانی بیضه‌ای ناشناخته است. در کل، آن‌ها برای ایجاد فنوتایپ بدخیمی در سلول‌ها ضروری نیستند و توالی‌های آن‌ها با ژن‌ها مشابه خود در سلول‌های طبیعی، یکسان می‌باشد. بنابراین آن‌ها جهش‌یافته نیستند. در حال حاضر برخی از آنتی‌ژن‌های سرطان بیضه وابسته به X در کارآزمایی‌های واکسن توموری مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

آنتی‌ژن‌های ویروس‌های انکوژن

فرآورده‌های ویروسهای انکوژن ازانواع آنتی‌ژن‌های توموری هستند که پاسخ ایمنی سلول‌های T را بر می‌انگیزند و ممکن است که این پاسخ بتواند سلول‌های توموری را ریشه کند نماید. ویروس‌های DNA دار انواع مختلفی از تومورها را در حیوانات آزمایشگاهی و انسان ایجاد می‌کنند. نمونه این ویروس‌ها در انسان شامل ویروس اپشتین‌بار (EBV) است که به‌نظر می‌رسد در ایجاد لنفوم سلول‌های B و کارسینوم نازوفارنکس کارآمد باشد، ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) که با سرطان گردن رحم، اروفارنکس و دیگر جایگاه‌ها ارتباط دارد، هرپس زودرس همراه با سارکوم کاپوسی (KSHV/HHV-8) که با تومورهای رگی در ارتباط است. پاپووا ویروس‌ها شامل ویروس پولیوما و ویروس سیمیان ۴۰ (SV40) و آدنوویروس‌ها، تومورهای بدخیم در نوزادان جوندگان و یا جوندگان بالغ دچار نقص ایمنی، ایجاد می‌کنند. در بیش‌تر تومورهای القاشده با ویروس‌های DNA دار، آنتی‌ژن‌های پروتئینی رمز شده با ویروس را می‌توان از هسته، سیتوپلاسم و یا غشای پلاسمایی سلول‌های توموری جدا کرد. این پروتئین‌های درون‌زاد در مسیر سیتوزولی پردازش می‌شوند و پپتیدهای حاصل همراه با مولکول‌های MHC کلاس I در سطح سلول‌های توموری بارز می‌شوند. از آن‌جا که پروتئین‌های ویروسی برای سیستم ایمنی، آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌باشند، تومورهای القایی با ویروس‌های DNA دار از ایمونوژن‌ترین انواع آنتی‌ژن‌های توموری خواهد بود.

بسیاری از مشاهدات آزمایشگاهی توانایی سیستم ایمنی تطبیقی را در جلوگیری از رشد تومورهای القاشده با ویروس‌های DNA دار اثبات نموده است. در انسان لنفوم‌های وابسته به ویروس EBV و سرطان‌های گردن رحم مرتبط با HPV در افرادی که سیستم ایمنی آنها دچار سرکوب می‌شود، مانند گیرندگان پیوند از فرد دیگر (آلوگرافت) که با داروهای سرکوب‌گر ایمنی درمان می‌شوند، یا بیماران مبتلا به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) در مقایسه با افراد عادی با فراوانی بیشتری مشاهده می‌شود. در مدل‌های حیوانی با پیوند تومور، همانند آن‌چه در شکل ۲-۱۸ می‌بینید، مشخص شده است که حیوانات را می‌توان با سلول‌های توموری که با ویروس‌های DNA دار ایجاد شده‌اند، ایمن کرد تا پیوند توموری را پس بزند. برخلاف آنتی‌ژنهای توموری القاشده با متیل‌کولانتون (MCA) که فرآورده ژنهای سلول‌های جهش‌یافته به‌صورت تصادفی می‌باشند، آنتی‌ژنهای توموری رمزشده با ویروسها برای هر تومور، منحصر به فرد نیستند، اما برای تمام تومورهای القاشده با همان نوع ویروس، مشترک می‌باشند.

درک این موضوع که پاسخ‌های ایمنی القاشده بر ضد ویروس‌ها از افراد در مقابل سرطان‌های ایجادشده با ویروس‌ها محافظت می‌کند منجر به توسعه واکسن‌هایی برای ویروس‌های انکوژن شد. برای نمونه واکسن ضد HPV هم‌اکنون برای کاهش بروز سرطان گردن رحم در زنان استفاده می‌شود. این واکسن پروتئین نوترکیب کپسید HPV بوده که از سوش‌های رایج انکوژنیک جدا شده و به‌صورت ذرات شبه ویروسی (VLP) خالی از ژنوم می‌باشد. واکسیناسیون بر ضد ویروس هپاتیت ـ B بروز سرطان کبد را کاهش داده است. در این مورد ویروس سرطان‌زا نمی‌باشد اما از راه تشدید التهاب مزمن در کبد که یک عامل خطر می‌باشد، موجب تقویت ایجاد و گسترش سرطان کبد می‌شود (در ادامه این فصل شرح داده می‌شود).

ویروس‌های تومورزای RNA دار (رتروویروس‌ها) یکی دیگر از عوامل مهم ایجاد تومورها در حیوانات

می‌باشند. فرآورده‌های انکوژنی رتروویروس‌ها از نظر تئوری خواص آنتی‌ژنی مشابه با انکوژن‌های جهش‌یافته سلولی دارند و به‌طور تجربی می‌توان پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی را به فرآورده‌های ژن رتروویروسی در سطح سلول‌های توموری، مشاهده نمود. ویروس نوع یک لنفوسیت‌گرای سلول T انسانی (HTLV-1) تنها ویروس RNA داری است که نقش تومورزایی آن در انسان به خوبی اثبات شده است. این ویروس عامل اتیولوژیک لوسمی لنفوم سلول‌های T بالغین (ATL)، یعنی یکی از تومورهای بدخیم سلول‌های $CD4^+$ T می‌باشد. با وجود آن که سیستم ایمنی در پاسخ به آنتی‌ژن‌های HTLV-1 تحریک می‌شود، اما نقش حفاظتی پاسخ‌های ایمنی در مقابل گسترش تومور مشخص نیست. از این گذشته سیستم ایمنی بیماران مبتلا به ATL، اغلب دچار سرکوب شدید است، که شاید به دلیل آن باشد که ویروس به‌طور انتخابی سلول‌های $CD4^+$ T را آلوده می‌کند و ناهنجاری‌های کارکردی را در این سلول‌ها القا می‌کند.

آنتی‌ژن‌های سرطانی ـ جنینی (Oncofetal)

آنتی‌ژن‌های سرطانی ـ جنینی پروتئین‌هایی هستند که به‌وفور در سلول‌های سرطانی و به‌طور طبیعی در مرحله تکامل جنینی ظاهر می‌شوند ولی در بافت‌های افراد بالغ بروز نمی‌کنند. به نظر می‌آید ژن‌های رمزکننده این پروتئین‌ها در طی رشدونمو خاموش می‌باشند، اما پس از بروز بدخیمی دوباره فعال می‌شوند. آنتی‌ژن‌های سرطانی ـ جنینی با آنتی‌بادی‌هایی که در گونه‌های دیگر تولید می‌شوند، مورد شناسایی قرار می‌گیرند و اهمیت عمده آن‌ها آن است که به‌عنوان شاخص‌هایی در کمک به تشخیص تومور می‌باشد. اگرچه، بروز آن‌ها در بزرگسالان فقط محدود به سلول‌های توموری نیست و به‌طور کلی در شرایط التهاب در بافت‌های مختلف و حتی به مقادیر بسیار اندک در بافت‌های طبیعی نیز یافت می‌شوند. هیچ مدرکی در دست نیست که آنتی‌ژن‌های جنینی، القاکنندگان یا اهداف مهمی در ایمنی ضد تومور باشند. دو نمونه به‌طور کامل شناخته شده از آنتی‌ژن‌های سرطانی ـ جنینی، کارسینوامبریونیک آنتی‌ژن (CEA) و آلفافیتوپروتئین (AFP) هستند.

CD66 (CEA) پروتئینی درون غشایی و به شدت گلیکوزیله است که عضو خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشد و از مولکول‌های چسبان بین سلولی است که موجب افزایش اتصال سلول‌های توموری به یکدیگر می‌شود. CEA به‌طور طبیعی فقط در سه ماهه اول و دوم زندگی جنین به‌وفور در لوله گوارش، کبد و پانکراس بروز می‌کند و در مقادیر اندک از مخاط کولون و در پستان شیرده افراد بالغ طبیعی نیز وجود دارد، مقدار CEA در کارسینومای کولون، پانکراس، معده و پستان به‌شدت افزایش می‌یابد و این امر منجر به افزایش میزان آن در سرم می‌گردد. پس از درمان تومور به‌منظور تشخیص یا عود تومورها، غلظت سرمی CEA مورد بررسی قرار می‌گیرد. اما شاخص (مارکر) تشخیصی مناسبی نمی‌باشد زیرا غلظت سرمی CEA در بیماری‌های غیرسرطانی مانند التهاب‌های مزمن روده و کبد نیز افزایش می‌یابد.

آلفا فیتوپروتئین (AFP) گلیکوپروتئینی سرمی در گردش خون است که به‌طور طبیعی در دوران جنینی از کیسه زرده و کبد ساخته و ترشح می‌شود. غلظت سرمی آن در جنین به ۲-۳mg/mL می‌رسد ولی در دوران بلوغ آلبومین جایگزین این پروتئین می‌شود و فقط مقدار ناچیزی از آن در سرم باقی می‌ماند. غلظت سرمی AFP در بیماران مبتلا به کارسینوم‌های هپاتوسلولار، تومورهای سلول‌های زاینده و گاهی در سرطان‌های معده و پانکراس به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد. افزایش میزان AFP در سرم شاخص با ارزشی برای شناسایی مراحل پیشرفته و یا عود تومور سلول‌های زاینده و کبد پس از درمان محسوب می‌شود. از این گذشته، ردیابی AFP در برش‌های بافتی با روش‌های ایمونوهیستوشیمی به تشخیص آسیب‌شناختی سلول‌های توموری کمک می‌کند. با توجه به این واقعیت که در بیماری‌های غیرسرطانی کبد نظیر سیروز نیز غلظت سرمی AFP افزایش می‌یابد، ارزش AFP را در نقش شاخصی تشخیصی برای تومورها محدود ساخته است.

آنتی‌ژن‌های تغییریافته گلیکولیپیدی و گلیکوپروتئینی

در بیش‌تر تومورهای انسانی و تجربی گلیکوپروتئین‌ها یا گلیکولیپیدها در اشکال

غیرطبیعی و یا در مقادیر بیش از حد، در سطح سلول‌های توموری بارز می‌شوند که از آن‌ها در نقش شاخص‌های تشخیصی و اهداف درمانی استفاده می‌شود. از این مولکول‌های تغییریافته می‌توان به‌طور نونه از گانگلیوزیدها، آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی و موسین نام برد. برخی از جنبه‌های فنوتایپی بدخیم تومورها، نظیر رفتارهای تهاجم بافتی و متاستازی را تا حدی نتیجه تغییرات مولکول‌های غشایی سلولی می‌دانند که حاصل سنتز غیرطبیعی گلیکولیپیدها و گلیکوپروتئین‌ها می‌باشد. آنتی‌بادی‌های بسیاری در حیوانات تولید شده‌اند که قادرند گروه‌های کربوهیدراتی و یا هسته‌های پپتیدی این مولکول‌ها را که حالت غیرطبیعی پیدا کرده‌اند، شناسایی نمایند. اگرچه بیش‌تر اپی‌توپ‌هایی که این آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌کنند به توموری خاص تعلق ندارند و اختصاصی نیستند، اما مقادیر زیادی از آن‌ها در سطح سلول‌های توموری، نسبت به سلول‌های طبیعی، بارز می‌شود. این دسته از آنتی‌ژن‌های همراه با تومور (TAAs) هدفی برای درمان سرطان یا آنتی‌بادی‌های اختصاصی هستند.

در میان گلیکولیپیدهایی که به میزان زیاد در نوروبلاستوماها، ملانوماها و بسیاری از سارکوماها بارز می‌شوند می‌توان به گانگلیوزیدهای GM_2، GD_2 و GD_3 اشاره نمود. از آن‌جایی که بروز این مولکول‌ها برای تومورها جنبه انتخابی دارد اهداف مناسبی برای درمان اختصاصی تومور از جمله درمان با آنتی‌بادی می‌باشند. کارآزمایی‌های بالینی بسیاری صورت گرفته تا بتوان با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضدگانگلیوزیدها و یا با استفاده از واکسن‌ها بیماران مبتلا به ملانوما را درمان نمود. موسین‌ها گلیکوپروتئین‌های با وزن مولکولی زیاد هستند که در ساختار آن‌ها زنجیره کربوهیدراتی بی‌شماری به گروه‌های هیدروکسی (O-Linked) هسته پلی‌پپتیدی متصل شده‌اند. در تومورها اغلب بروز آنزیم‌هایی که مسئول ساخت این زنجیره‌های جانبی هستند حالت غیرطبیعی دارد و شاید منجر به ظهور برخی اپی‌توپ‌های اختصاصی در زنجیره‌های جانبی کربوهیدرات‌ها یا پلی‌پپتید مرکزی شود. موسین‌های متعددی برای نمونه CA-125 و CA-19-9 در کارسینوم‌های تخمدان و MUC-1 در کارسینوم پستان از نظر تشخیص و درمان مورد توجه قرار گرفته‌اند. برخلاف بسیاری از موسین‌ها، MUC-1 نوعی پروتئین درون غشایی است که در حالت طبیعی فقط در رأس سلول‌های اپی‌تلیال مجاری پستان بروز می‌کند و محل مزبور به‌طور نسبی از دسترس سیستم ایمنی پنهان می‌باشد. این مولکول در کارسینوم مجاری پستان به‌صورت غیرقطبی بروز می‌کند و اپی‌توپ‌های کربوهیدراتی و پپتیدی جدیدی در آن ایجاد می‌شود که اختصاصی تومور است و با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی قابل شناسایی می‌باشند. این اپی‌توپ‌ها هم پاسخ‌های آنتی‌بادی و هم پاسخ‌های سلول‌های T را در بیماران مبتلا به سرطان القا می‌کنند و تلاش‌ها به‌منظور ساخت واکسن‌های دارای اشکال ایمونوژن اپی‌توپ‌های MUC-1 در دست اجرا می‌باشند.

آنتی‌ژن‌های تمایزی اختصاصی بافت

تومورها مولکول‌هایی را بروز می‌دهد که در حالت طبیعی در سلول‌های بنیادی هر بافت وجود دارند. این آنتی‌ژن‌ها به نام آنتی‌ژن‌های تمایز شناخته می‌شوند زیرا مختص رده‌ای خاص و یا مشخصه مرحله تکامل سلول‌های مختلف می‌باشند. این آنتی‌ژن‌ها در ایمنی‌درمانی تومورها و هم‌چنین مشخص کردن منشأ بافتی تومور اهمیت دارند. برای نمونه، برخی از آنتی‌ژن‌های ملانوما که اهداف CTL های بیماران می‌باشند، آنتی‌ژن‌های تمایز ملانوسیت نظیر تیروزیناز، که پیش‌تر بیان شد، هستند. با شناسایی شاخص سطحی CD10 (که پیش‌تر آنتی‌ژن لوسمی لنفوبلاستیک حاد مشترک یا CALA نامیده می‌شد) و CD20 در سطح سلول‌های توموری ممکن است لنفومی که به‌علت بدخیمی سلول‌های B در حال رشد ایجاد شده است تشخیص داده شود. آنتی‌بادی‌هایی که بر ضد این مولکول‌ها ایجاد شده‌اند نیز در ایمنی درمانی تومورها کاربرد دارند. موفقیت‌آمیزترین ایمنی درمانی در این رابطه، برای درمان لنفوم غیرهوچکین سلول B با آنتی‌بادی ضد CD20 (rituximab) صورت گرفته است. این آنتی‌ژن‌های تمایز در حالت طبیعی از دسته آنتی‌ژن‌های خودی طبیعی می‌باشند و بنابراین به‌طور معمول پاسخ‌های ایمنی قوی فرد مبتلا به تومور را تحریک نمی‌کنند.

پاسخ‌های ایمنی به تومورها

نشان داده شده است که پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، به‌طور عمده سلول‌های T، ایجاد و پیشرفت تومورهای بدخیم را کنترل می‌کنند. هر دو پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی را می‌توان در بیماران و مدل‌های حیوانی ردیابی کرد و با سازوکارهای ایمنی گوناگونی می‌توانند سلول‌های توموری را در شرایط in vitro از بین ببرند. چالش پیش روی ایمنی‌شناسان آن است که مشخص کنند کدام یک از این سازوکارها ممکن است در محافظت بر ضد تومورها مشارکت چشمگیری داشته باشند و این سازوکارهای اجرایی را به گونه‌ای که برای تومورها اختصاصی باشند، تقویت نمایند. در این بخش، شواهدی از کشته شدن تومورها با سازوکارهای اجرایی ایمنی گوناگون را مرور می‌کنیم و آنهایی را که به احتمال زیاد با تومورهای انسانی مرتبط می‌باشند، بحث می‌کنیم.

لنفوسیت‌های T

سازوکار اصلی ایمنی در مقابل تومورها، کشتن سلول‌های توموری با لنفوسیت‌های T سلولکش $CD8^+$ است. در مدل‌های حیوانی تومورهای یجادشده با مواد سرطان‌زا و ویروس‌های DNA دار، قدرت ایمنی ضدتوموری و کارآمد لنفوسیت‌های T سلولکش در شرایط in vivo به‌طور کامل مشخص است. همان‌طور که پیش‌تر بحث شد، سلول‌های T سلولکش ممکن است نوعی فعالیت مراقبتی با شناسایی و کشتن سلول‌های بالقوه بدخیم اعمال نمایند. سلول‌های بدخیم در سطح خود پپتیدهایی مشتق از آنتی‌ژن‌های توموری را بارز نموده و در کنار مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌نمایند. CTL های اختصاصی تومور را می‌توان از حیوانات و انسان‌های مبتلا به تومور جداسازی نمود و مدارکی در دست است که پیش‌آگهی تومورهای انسانی شامل تومورهای شایع، مانند کارسینوماهای کولون، هنگامی که CTL های بیش‌تری درون تومور حضور دارند، مطلوب‌تر می‌سازد. از این گذشته، از سلول‌های تک‌هسته‌ای که از ارتشاح التهابی اطراف تومورهای توپر (سفت) انسان به‌دست آمده‌اند و لنفوسیت‌های ارتشاحی به تومور (TILs) نام دارند، می‌توان لنفوسیت‌های T سلولکشی جدا نمود که توانایی تحریب آن تومور مشخص را دارند. ناتوانی در ردیابی CTL های اختصاصی تومور در بعضی بیماران اهمیت ویژه‌ای دارد، زیرا ممکن است تومورها از سازوکارهای تنظیمی خاصی استفاده کنند. یکی از تحسین‌برانگیزترین نتایج کارآزمایی‌های بالینی که به تازگی انجام گرفته است، مهار این مسیرهای مهاری می‌باشد و بنابراین موانع قرار گرفته در سر راه پاسخ‌های ایمنی را برداشته است. این امر به گسترش پاسخ‌های نیرومند سلول T در برابر تومور منجر می‌شود. در ادامه همین فصل، به این ایده بیش‌تر خواهیم پرداخت.

پاسخ‌های سلول $CD8^+$ T اختصاصی آنتی‌ژن‌های تومور احتمال دارد نیازمند عرضه متقاطع آنتی‌ژن‌های تومور با APC های حرفه‌ای مانند سلول‌های دندریتیک، باشد. بیش‌تر سلول‌های تومور از انواع سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مشتق نمی‌شوند، بنابراین مولکول‌های کمک محرک مورد نیاز برای شروع پاسخ‌های سلول T و یا مولکول‌های MHC کلاس II مورد نیاز برای تحریک سلول‌های T کمکی را بارز نمی‌کنند. سلول‌های T کمکی موجب تقویت تمایز سلول‌های $CD8^+$ T می‌گردند. توضیح احتمالی برای چگونگی پاسخ‌های سلول T به تومورها آن است که چنین پاسخ‌هایی با بلع سلول‌های توموری یا آنتی‌ژن‌های آن‌ها توسط APC های میزبان، به‌ویژه سلول‌های دندریتیک آغاز می‌شوند و پس از پردازش در درون سلول، پپتیدهای حاصل از آن‌ها را متصل به مولکول‌های MHC کلاس I برای شناسایی‌شدن با سلول‌های $CD8^+$ T عرضه می‌نمایند. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن هم‌چنین مولکول‌های کمک محرک مورد نیاز برای تمایز سلول‌های $CD8^+$ T به لنفوسیت‌های T سلولکش (CTL) ضدتوموری را فراهم می‌کنند. این فرآیند، عرضه متقاطع یا آماده‌سازی متقاطع می‌باشد، که در فصل‌های قبلی مورد بحث قرار گرفت (بازگشت به شکل ۲۰-۶). لنفوسیت‌های T سلولکش هنگامی که فعال شوند بدون نیاز به مولکول‌های کمک محرک قادرند سلول‌های توموری را شناسایی کرده و از بین ببرند. کاربرد عملی حساس کردن متقابل، ایجاد و رشد سلول‌های دندریتیکی از بیماران سرطانی است. اگر در بیمار سرطانی APC های بیمار را با

سلول‌ها یا آنتی‌ژن‌های تومور فرد بیمار، انکوبه کنند، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تحریک‌شده واکسن خوبی برای تحریک پاسخ‌های سلول‌های T ضدتوموری خواهند بود.

اهمیت سلول‌های T کمکی $CD4^+$ در ایجاد ایمنی بر ضد تومورها کم‌تر شناخته شده است. احتمال دارد که سلول‌های T $CD8^+$ در فراهم کردن سایتوکاین‌هایی که در تکامل و فعال کردن لنفوسیت‌های T سلول‌کش موش می‌باشند، نقش داشته باشند (بازگشت به فصل ۱۱). افزون بر این، سلول‌های T کمکی اختصاصی آنتی‌ژن‌های تومور شاید که با ترشح سایتوکاین‌های TNF و IFN-γ موجب افزایش بروز مولکول‌های MHC کلاس I در سطح سلول‌های توموری بشوند و حساسیت آن‌ها برای تخریب با لنفوسیت‌های T سلول‌کش افزایش یابد. هم‌چنین IFN-γ قادر است ماکروفاژها را برای کشتن سلول‌های توموری فعال نماید. اهمیت IFN-γ در ایمنی به تومور با مشاهده افزایش بروز تومورها در موش حذف ژن شده فاقد IFN-γ و گیرنده IFN-γ و اجزای آبشار انتقال پیام از طریق IFN-γ به اثبات رسیده است.

آنتی‌بادی‌ها

میزبان مبتلا به تومور، بر ضد آنتی‌ژن‌های توموری مختلف آنتی‌بادی تولید می‌کنند. برای نمونه، بیماران مبتلا به لنفوم‌های وابسته به EBV، آنتی‌بادی‌هایی دارند که بر ضد آنتی‌ژن‌های EBV که در سطح سلول‌های تومور بارز شده‌اند، تولید می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها، سلول‌های توموری را با فعال کردن کمپلمان و یا به روش سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) از طریق ماکروفاژها و یا سلول‌های NK دارای گیرنده Fc، تخریب می‌کند. با وجود این‌که در مورد قابلیت آنتی‌بادی‌ها در از بین بردن تومورها در محیط آزمایشگاهی بررسی‌های بسیاری انجام شده است، اما نتایج نشان می‌دهد که ایمنی هومورال کارایی اندکی برای از بین بردن تومورها دارد. تعدادی از آنتی‌بادی‌های کارآمد در درمان تومورها که به‌صورت غیرفعال به بیمار تجویز می‌شوند به احتمال زیاد با فرآیند ADCC عمل می‌کنند که در ادامه تشریح خواهند شد.

سلول‌های کشنده طبیعی

سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، انواع سلول‌های تومور، به‌ویژه سلول‌هایی را که میزان بروز مولکول‌های MHC کلاس I غشای آن‌ها کاهش یافته است ولی لیگاندهای گیرنده‌های فعال‌کننده سلول‌های NK را بروز می‌دهند، را از بین می‌برند. در محیط in vitro سلول‌های NK توانایی تخریب سلول‌های آلوده به ویروس و هم‌چنین سلول‌های توموری رده‌های خاص سلولی نظیر تومورهای رده خون‌ساز را دارند. این سلول‌ها به فقدان مولکول‌های MHC کلاس I نیز حساس می‌باشند، زیرا شناسایی این مولکول‌ها پیام‌های مهارکننده‌ای به درون سلول NK انتقال می‌دهند (بازگشت به شکل ۸-۴). در ادامه بحث بیان می‌گردد که در برخی از تومورهای بروز مولکول‌های MHC کلاس I کاهش می‌یابد. پیامد این امر گریز سلول‌های تومور از تخریب لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL) می‌باشد. این کاهش مولکول‌های MHC کلاس I موجب می‌شود که سلول‌های توموری به اهداف مناسبی برای سلول‌های NK تبدیل شوند. برخی از تومورها MIC-A، MIC-B و ULB را بارز می‌کنند که لیگاندی برای گیرنده فعال‌کننده NKG2D بر سطح سلول‌های NK می‌باشند. افزون بر این، سلول‌های پوشیده از مولکول‌های IgG نیز هدف‌های مناسبی برای سلول‌های NK خواهند بود، زیرا سلول‌های NK دارای گیرنده نوع سه Fc زنجیره گاما (FcγRIII یا CD16) می‌باشند. ویژگی ضدتوموری سلول‌های NK در حضور سایتوکاین‌ها به‌خصوص اینترفرون گاما (IFN-γ)، اینترلوکین ۱۵ (IL-15) و اینترلوکین ۱۲ (IL-12) افزایش می‌یابد، زیرا قابلیت ضدتوموری این سایتوکاین‌ها موجب تحریک فعالیت سلول‌های NK می‌شوند. سلول‌های NK فعال‌شده با IL-2 که سلول‌های کشنده فعال‌شده با لنفوکاین (LAK)[1] نام دارند، با کشت سلول‌های خون محیطی با لنفوسیت‌های ارتشاحی در تومور (TILs) در مجاورت مقادیر زیادی از IL-2 تهیه می‌شوند. کاربرد سلول‌های LAK در ایمنی‌درمانی انتخابی برای تومورها در ادامه گفته می‌شود.

1. Lymphokine activated killer cells

اهمیت سلول‌های NK در ایمنی حفاظتی بر ضد تومورها در بدن به‌طور کامل روشن نشده است. تومورهای خودبه‌خودی در موش‌های فاقد سلول‌های T شایع‌تر نیست، زیرا تعداد مناسب سلول‌های T شایع‌تر نیست، زیرا تعداد مناسب سلول‌های NK آن‌ها در مراقبت ایمنی بر ضد گسترش تومورها نقش مهمی ایفا می‌کنند. تعداد اندکی بیمار شناسایی شده‌اند که به‌علت نقایص سلول‌های NK در آن‌ها احتمال لنفوم‌های وابسته به EBV افزایش یافته است.

ماکروفاژها

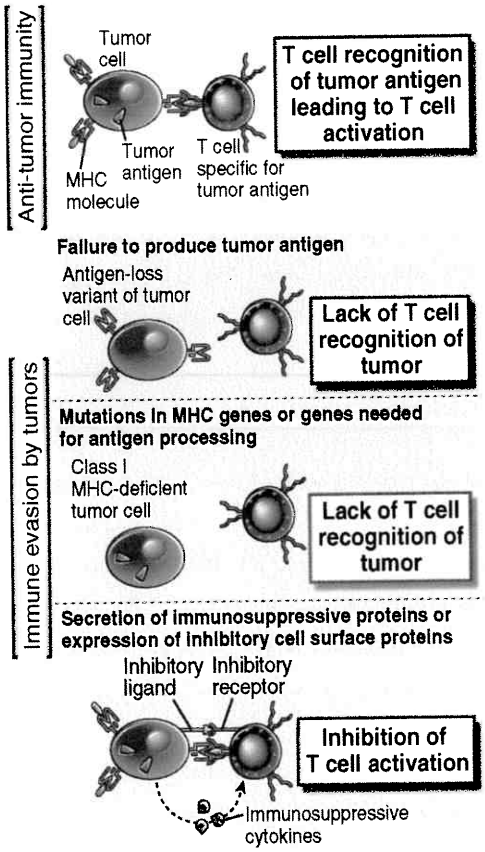
ماکروفاژها بسته به حالت فعال‌شدن‌شان توانایی مهار یا تقویت رشد و پخش شدن سرطان‌ها را دارند.

همان‌طور که در فصل دهم تشریح شده فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژهای MI می‌تواند بسیاری از سلول‌های توموری را از بین ببرد. چگونگی فعال‌شدن ماکروفاژها به‌دنبال شناسایی سلول‌های تومور، به‌طور کامل شناخته نشده است. سازوکارهای احتمالی شامل شناسایی الگوهای مولکولی همراه آسیب (DAMP) سلول‌های توموری در حال مرگ با TLR های ماکروفاژها و نیز فعال‌شدن ماکروفاژها با ساخته IFN-γ ساخته شده از سلول‌های T اختصاصی تومور می‌باشد. ماکروفاژهای M1 سازوکارهای متعددی برای نابودی سلول‌های توموری دارند، که شاید مشابه سازوکارهای تخریب ارگانیسم‌های عفونی با این سلول‌ها باشند. از میان این مواد، تولید اکسید نیتریک (NO) از همه بارزتر می‌باشد که نشان داده شده است در شرایط in vitro و مدل‌های موشی در شرایط in vivo تومورها را از بین می‌برد.

مدارکی در دست است که برخی ماکروفاژها در تومورها وجود ندارد و در پیشرفت تومور نقش دارند. این ماکروفاژها فنوتایپ M_2 دارند. این سلول‌ها عامل رشد اندوتلیال رگ (VEGF)، TGF-β و دیگر عوامل محلول که موجب تقویت رگ‌زایی تومور می‌شوند را تولید می‌کنند. نقش این سلول‌ها و دیگر اجزا پاسخ میزبان در افزایش رشد تومور در انتهای این فصل شرح داده خواهد شد.

گریز تومورها از پاسخ‌های ایمنی

بسیاری از تومورها سازوکارهایی دارند که آن‌ها را قادر به گریز بر ضد پاسخ‌های دفاعی میزبان می‌سازد. این سازوکارها را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد، سازوکارهایی که به‌طور ذاتی مربوط به سلول‌های توموری است و دیگری سازکارهایی که با میانجی‌گری سایر سلول‌ها اعمال می‌شود (شکل ۳-۱۸). یکی از زمینه‌های اصلی پژوهش در ایمنی‌شناسی تومور، شناخت شیوه‌های گریز تومور از تخریب با سیستم ایمنی می‌باشد؛ با این امید که بتوان با مداخله در آن‌ها، ایمنی‌زایی تومورها و شدت پاسخ‌های میزبان را تقویت نمود.



شکل ۳-۱۸. سازوکارهای گریز تومورها از سیستم‌های دفاعی ایمنی. ایمنی ضد توموری به‌دنبال شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری و فعال‌شدن سلول‌های T ایجاد می‌شود. سلول‌های توموری ممکن است از طریق از دست دادن آنتی‌ژن‌ها یا مولکول‌های MHC یا تولید لیگاندهایی برای گیرنده‌های مهاری سلول T و یا تولید سایتوکاین‌های سرکوب‌گر ایمنی، از دسترس پاسخ‌های ایمنی بگریزند.

فرار از چنگ ایمنی با کاهش بروز آنتی‌ژن

پاسخ‌های ایمنی به سلول‌های توموری سهم عمده‌ای در فشارهای گزینشی که پیامد آن‌ها بقا و رشد افسار گسیخته انواع سلول‌های توموری با ایمنی‌زایی کاهش یافته می‌باشد، داشته‌اند. این فرآیند ویرایش ایمنی تومور نامیده شده است. برای نمونه هنگامی که در موش‌های دچار نقص ایمنی و نیز صلاحیت‌دار ایمنی با مواد سرطان‌زا، تومورها را القا کنند و سپس تومورها را به موش‌های صلاحیت‌دار ایمنی جدیدی پیوند بزنند؛ آن تومورهایی که از موش‌های دچار نقص ایمنی گرفته شده باشند نسبت به آن تومورهایی که از موش‌های صلاحیت‌دارا یمنی گرفته شده باشند، با فراوانی بیش‌تری توسط سیستم ایمنی حیوان گیرنده پیوند، رد می‌شوند (شکل ۴-۱۸). این یافته‌ها نشان می‌دهد که تومورهای رشد یافته در یک سیستم ایمنی با زمینه طبیعی، به مرور زمان کمتر ایمونوژن می‌شوند. این بدان معنا است که با فشار گزینشی، انواعی از سلول‌ها با ایمنی‌زایی کمتر ایجاد می‌شوند. با در نظر گرفتن میزان تقسیم میتوزی بالا و ناپایداری ژنتیکی سلول‌های توموری، جهش‌ها یا حذف‌ها در ژن‌های رمزکننده آنتی‌ژن‌های توموری، شایع می‌باشند. اگر این آنتی‌ژن‌ها برای رشد تومورها و حفظ فنوتایپ تغییر یافته آن‌ها مورد نیاز نباشد، سلول‌های توموری فاقد آنتی‌ژن مزبور (آنتی‌ژن منفی) در برخورد با سیستم ایمنی میزبان، توانایی بیش‌تری برای رشد خواهند داشت. بنابراین، تصور می‌شود که ویرایش ایمنی تومور، برای فرار از مراقبت ایمنی میزبان، ضرورتی جداناپذیر است.

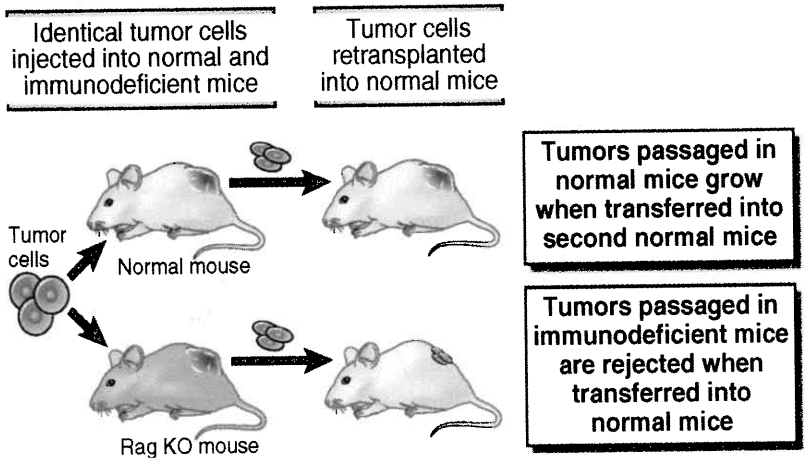
افزون بر کاهش آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور، ممکن است بروز مولکول‌های MHC I، در سطح سلول‌های توموری کاهش بیابد (فروتنظیمی)، بنابراین CTL ها قادر به شناسایی آن‌ها نمی‌باشند. تومورهای گوناگونی کاهش بروز MHC I، بتا دو میکرو گلوبولین (β2MG) یا اجزا ماشین پردازش آنتی‌ژن شامل TAP و برخی زیرواحدها پروتئازوم را از خود نشان می‌دهند. احتمال می‌رود این سازوکارها از سازگاری‌های تومورها باشند که در پاسخ به فشارهای گزینشی سیستم ایمنی میزبان به‌وجود آمده‌اند و ممکن است به سلول‌های توموری اجازه گریز از پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول‌های T را بدهند. اگرچه، هیچ ارتباط روشنی بین سطح بروز MHC بر روی پهنه گسترده‌ای از سلول‌های توموری تجربی یا انسانی با رشد in vivo این سلول‌ها دیده نشده است.

مهار فعال پاسخ‌های ایمنی

تومورها ممکن است سازوکارهای مهاری خاصی را به‌کار گیرند که پاسخ‌های ایمنی میزبان را سرکوب کنند. مدارک آزمایشگاهی و بالینی محکمی در دست است که نشان می‌دهد پاسخ‌های سلول T به بعضی تومورها با به‌کارگیری CTLA-4 یا PD-1 که دو نمونه از بهترین جنبه‌های مهاری شناخته شده در سلول‌های T می‌باشند، مهار می‌گردند (بازگشت به فصل ۱۵). دلیل احتمالی برای نقش CTLA-4 آن است که آنتی‌ژن‌های توموری در غیاب ایمنی ذاتی نیرومند، توسط APC ها عرضه می‌گردند و بنابراین مقادیر اندکی از کمک محرک B7 را بیان می‌کنند. این مقادیر کم B7 برای چربیدن گیرنده با میل پیوندی بالای CTLA-4 کافی است. PD-L1، یک پروتئین از خانواده B7 و یک لیگاند برای گیرنده مهاری PD-1 سطح سلول T می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۵). PD-L1 در سطح بسیاری از تومورهای انسانی بروز می‌یابد و مطالعات روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که پاسخ‌های ضد توموری سلول‌های T با بروز PD-L1 ضعیف می‌گردند. PD-L1 موجود در سطح APC ها نیز ممکن است در مهار فعال‌شدن سلول‌های T اختصاص تومور دخالت کنند. هم‌چنان‌که در ادامه بحث می‌شود، مهار CTLA-4 و مسیر PD-L1/PD-1، امروزه در بالین برای افزایش ایمنی به تومور به‌کار می‌روند.

فرآورده‌های ترشحی سلول‌های توموری، ممکن است پاسخ‌های ایمنی ضد توموری را مهار کنند. یک نمونه از فرآورده‌های سرکوب‌کننده تومور TGF-β می‌باشد که به مقادیر فراوان از بسیاری از تومورها ترشح می‌شود و تکثیر و کارکردهای اجرایی لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها را مهار می‌کند (بازگشت به فصل ۱۵).

سلول‌های T تنظیمی ممکن است پاسخ‌های سلول T به تومورها را سرکوب کنند. مدارک موجود از مدل‌های موشی و بیماران سرطانی نشان می‌دهد که تعداد سلول‌های T تنظیمی در افراد مبتلا به تومور، افزایش یافته



شکل ۴-۱۸. ویرایش ایمنی تومور. این آزمایش نشان می‌دهد که سلول‌های توموری در حال رشد تحت فشارهای گزینشی سیستم ایمنی طبیعی، چنان ویرایش می‌شوند تا به سلول‌های توموری کارایی تبدیل شوند که بتوانند از سیستم ایمنی بگریزند. این سلول‌ها پس از انتقال به میزبان ثانویه، زنده خواهند ماند. در مقابل، تومورهای برداشت شده از یک موش Rag KO، بدون سیستم ایمنی تطبیقی، همان فشارهای گزینشی را تجربه خواهند کرد، ایمونوژن باقی‌مانده و پس از انتقال به یک موش طبیعی، رد خواهند شد.

است و این سلول‌ها را می‌توان در ارتشاحات تومورهای خاصی یافت نمود. تخلیه سلول‌های T تنظیمی در موش‌های مبتلا به تومور، ایمنی ضد تومور را افزایش داده و در نتیجه رشد تومور را کاهش می‌دهد.

ممکن است ماکروفاژهای همراه تومور، رشد و تهاجم تومور را با تغییر در ریز محیط (microenvironment) و نیز با سرکوب پاسخ‌های سلول T، تقویت کنند. این ماکروفاژها فنوتایپ M2 دارند که پیش‌تر به‌طور مختصر بحث شد و آن‌ها میانجی‌هایی را مانند IL-10 و پروستاگلندین E2 (PGE2) را ترشح می‌کنند که فعال‌شدن سلول T و کارکردهای اجرایی آن را دچار اختلال می‌کند. برعکس، ماکروفاژهای همراه تومور هم‌چنین عوامل دیگری ترشح می‌کنند که رگ‌زایی (آنژیوژنز) را تقویت می‌کنند، TGF-β و VEGF که ممکن است رشد تومور را افزایش دهد.

سلول‌های سرکوب‌کننده مشتق از میلوئید (MDSC ها)، سلول‌های پیش‌ساز میلوئیدی نابالغی هستند که از مغز استخوان فراخوانده شده و در بافت‌های لنفوئید، یا تومور حیوانات مبتلا به تومور یا بیماران سرطانی تجمع کرده و پاسخ‌های ضد توموری ایمنی ذاتی و سلول‌های T را مهار می‌کنند. MDSC ها گروه هتروژنی از انواع سلولی شامل سلول‌های دندریتیک، مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها می‌باشند. آن‌ها تعدادی از شناساگرهای سطحی عمومی را بارز می‌کنند که شامل Ly6C یا Ly6G و CD11b در موش‌ها و CD33، CD11b و CD15 در انسان‌ها می‌باشد. فراخوانی سلول‌های MDSC از مغز استخوان به گره‌های لنفاوی و دیگر بافت‌ها در نتیجه تولید میانجی‌های پیش‌التهابی مختلف از سلول‌های توموری القا می‌شود. این میانجی‌ها که شامل پروستاگلاندین E2، IL-6، VEGF و قطعه C5α کمپلمان می‌باشند. اختصاصی تومور نیستند و در حقیقت سلول‌های MDSC در نواحی دارای التهاب مزمن غیروابسته به تومور تجمع می‌یابند. سلول‌های MDSC با تولید IL-10 که فعالیت‌های التهابی مختلف ماکروفاژها را مهار می‌کند موجب سرکوب پاسخ‌های ایمنی ذاتی می‌شوند. سلول‌های MDSC با سازوکارهای گوناگونی پاسخ سلول‌های T را مهار می‌کنند، آن‌ها رادیکال‌های آزاد، مانند پروکسی نیتریت تولید می‌کنند که فعال‌شدن سلول T را مهار می‌کنند و هم‌چنین آنزیم ایندول آمین ۲ و ۳ دی اکسیژناز (IDO) می‌سازند که تریپتوفان مورد نیاز برای

تکثیر سلول T را می‌شکند (کاتابولیزه می‌کند). سلول‌های MDSC به‌طور غیرمستقیم با القای لنفوسیت‌های T تنظیمی (Treg) و انحراف تمایز سلول‌های T کمکی به‌طرف سلول‌های T_H2 پاسخ‌های ضد توموری سلول T را مختل می‌کند.

ایمنی‌درمانی برای تومورها[1]

ایمنی‌شناسان و متخصصین سرطان برای سال‌ها است که به پتانسیل رویکردهای ایمونولوژیک در درمان بیماران سرطانی امید بسیاری دارند. دلیل اصلی علاقه ایمنی‌شناسان به درمان ایمونولوژیک این است که روش‌های رایج درمان سرطان‌ها براساس آن داروهایی است که سبب کشته‌شدن سلول‌های در حال تقسیم و یا موجب مهار تقسیم سلول‌ها می‌شوند و این اثر را هم بر سلول‌های سرطانی و هم بر سلول‌های طبیعی در حال تقسیم فرد بیمار اعمال می‌کنند. در نتیجه در هنگام درمان، تعداد زیادی از بیماران سرطانی دچار مرگ‌ومیر می‌شوند. در حالی‌که در پاسخ‌های ایمنی ایجادشده در مقابل تومورها چون پاسخ به‌طور اختصاصی بر ضد آنتی‌ژن‌های توموری ایجاد می‌شود، سلول‌های طبیعی آسیب نمی‌بینند. بنابراین به نظر می‌رسد که ایمنی درمانی پتانسیل اختصاصی‌ترین روش در درمان تومور را دارا باشد. افزایش دانش ما در مورد سیستم ایمنی و آنتی‌ژن‌های توموری موجب گردیده که شیوه‌های جدید بسیاری برای درمان سرطان‌ها پیشنهاد شود. در ایمنی درمانی تومورها در واقع هدف این است که با پاسخ ایمنی میزبان در مقابل تومور به‌طور فعال تقویت شود (ایمنی فعال) و یا این‌که با تزریق آنتی‌بادی و سلول‌های T اختصاصی تومور (نوعی ایمنی غیرفعال) ایجاد گردد. در این بخش در مورد روش‌های ایمنی‌درمانی که در گذشته مرسوم بوده و یا به‌تازگی ابداع شده‌اند، بحث می‌گردد.

تحریک پاسخ‌های ایمنی فعال میزبان به تومورها

نخستین تلاش‌ها برای تقویت ایمنی ضد تومور بر پایه تحریک غیراختصاصی سیستم ایمنی صورت گرفت. اما به تازگی واکسن‌هایی شامل سلول‌های توموری کشته شده، آنتی‌ن‌های توموری یا سلول‌های دندریتیک نکوبه شده با آنتی‌ژن‌های توموری برای بیماران تجویز شده است و شیوه‌های تقویت پاسخ‌های ایمنی بر ضد تومورها رو به رشد می‌باشد.

واکسیناسیون با آنتی‌ژن‌های توموری ایمن‌سازی افراد مبتلا به تومور با آنتی‌ژن‌های آن تومور موجب تقویت پاسخ‌های ایمنی بر ضد تومور خواهد شد. شناسایی پپتیدهایی که لنفوسیت‌های T سلول‌کش اختصاصی تومور، آن‌ها را شناسایی می‌کنند و نیز توانایی همسانه‌سازی (کلون کردن) ژن‌هایی که آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور قابل شناسایی با لنفوسیت‌های T سلول‌کش را رمز می‌کنند، تعداد زیادی نامزد برای طراحی واکسن فراهم کرد (جدول ۲-۱۸). برای آنتی‌ژن‌هایی که در تومورهای جداگانه، منحصر به فرد می‌باشند، مانند آنتی‌ژن‌هایی که جهش‌های نقطه‌ای تصادفی در ژن‌های سلولی رخ می‌دهند، رویکردهایی برای ساخت واکسن‌های اختصاصی شده، در دست اقدام است. یکی از این رویکردها که موفقیت به نسبت خوبی داشته است، استفاده از پپتیدهای بلند ایمونوژن می‌باشد که دارای تغییرات آمینواسیدی منفرد و مطابق با جهش‌های توموری می‌باشد که در کنار همیارهای گزینش شده تجویز می‌شوند.

شیوه‌های واکسیناسیون توموری از همیارها و روش‌های تحویل گوناگونی، بهره می‌برند.

- مولکول‌های پیش‌التهابی برای افزایش تعداد سلول‌های دندریتیک فعال‌شده در جایگاه واکسیناسیون به‌کار می‌روند. این همیارها شامل لیگاندهای TLR مانند dsRNA، CPG DNA، BCG و سایتوکاین‌هایی مانند GM-CSF و IL-12 می‌باشند.
- آنتی‌ژن‌های توموری را می‌توان به شکل واکسن‌های سلول دندریتیک تحویل داد. در این رویکرد، سلول‌های دندریتیک بیماران تخلیص شده، با آنتی‌ژن‌های توموری انکوبه می‌گردد و سپس به بیماران تزریق مجدد می‌گردد. یک واکسن با پایه سلولی امروزه برای درمان سرطان پروستات مورد تأیید قرار گرفته است. این واکسن از لکوسیت‌های خون محیطی

1. Immunotherapy for tumors

جدول ۲-۱۸ واکسن‌های توموری

انواع آنتی‌ژن	نمونه‌ها	ویژگی‌ها
فرآورده ژنی جهش یافته	FNDC3B (برای CLL) و NeoVax	اپی‌توپ‌های ساخته شده از جهش‌های تومور پیکیری (سوماتیک) که در سلول‌های طبیعی حضور ندارند
بیان افزایش یافته اما پروتئین‌های سلولی غیر جهش یافته	تیروزیناز (ملانوما) و Gp100	پروتئین‌های طبیعی که به‌طور ترجیحی بیان آن‌ها در تومورها افزایش یافته است
آنتی‌ژن‌های سرطانی/بیضه‌ای	NY-ESO1	پروتئین‌های طبیعی که به‌طور ترجیحی بیان آن‌ها در تومورها افزایش یافته است
سلول‌های توموری کامل غیرفعال‌شده/ لیزات سلولی تومور	Canavaxin و GVAX	مخلوط پیچیده‌ای از آنتی‌ژن‌های ساخته شده از سلول‌های توموری کامل خودی (اتولوگ) یا رده‌های سلولی سرطان انسانی
آنتی‌ژن‌های همراه با HSP	HSPPC-96	پروتئین‌هایی که به اشتباه چین خورده باشند، به HSP ها متصل می‌شوند و به مقصد پروتئازوم جهت تجزیه، حمل می‌شوند
تومور in situ	OncoVAX	آلوده ساختن سلول‌های توموری in situ با یک ویروس انکولایتیک که می‌تواند یک واکنش ایمنی را آغاز کند. این واکنش به‌صورت سیستمیک گسترش می‌یابد

CLL: لوسمی لنفوسیتی مزمن، HSP: پروتئین شوک حرارتی

بیماران که غنی از سلول‌های دندریتیک می‌باشد تهیه شده است که در معرض یک پروتئین ادغامی شامل عامل محرک کلوی ماکروفاژ ـ گرانولوسیت (GM-CSF) و آنتی‌ژن همراه تومور اسید فسفاتاز پروستاتی قرار می‌گیرند. GM-CSF بلوغ سلول‌های دندریتیک را تقویت می‌کند که آنتی‌ژن‌های توموری را عرضه کرده و در نتیجه پاسخ‌های سلول T ضد توموری را تحریک می‌کنند.

- رویکرد دیگر بهره‌گیری از واکسن‌های DNA و ناقلین (وکتور) رمزکننده آنتی‌ژن‌های توموری می‌باشد. بعضی از این‌ها یا در حال اجرا می‌باشند و یا در حال برنامه‌ریزی برای کارآزمایی‌های بالینی قرار دارند. واکسن‌های با پایه سلولی و واکسن‌های DNA ممکن است بهترین راه برای القا پاسخ‌های CTL ها باشند زیرا آنتی‌ژن‌های رمزشده در سیتوپلاسم سلول‌هایی مانند، سلول‌های دندریتیک ساخته می‌شوند که این آنتی‌ژن‌ها را برداشت می‌کنند (یعنی پلاسمیدها یا ناقلین) و پپتیدها به مسیر MHC کلاس I وارد شده و عرضه می‌گردند.

در کل، نتایج کارآزمایی‌ها یا بسیاری از انواع واکسن‌های توموری تابه‌حال متناقض بوده است و احتمال دارد این حقیقت را بازتاب دهد که یکی از نشانه‌های بارز سرطان گریز از چنگ ایمنی میزبان باشد. تومورها اغلب این کار را با مهار پاسخ‌های ایمنی انجام می‌دهند. بیش‌تر واکسن‌های توموری، واکسن‌های درمانی هستند و باید آن‌ها را پس از برخورد میزبان با تومور (برخلاف واکسن‌های پیشگیری‌کننده برای عفونت‌ها) تجویز کرده و به منظور کارآمدی بیش‌تر، این‌گونه واکسن‌ها باید بر تنظیم ایمنی که سرطان‌ها برای خود به‌وجود آورده‌اند، چیره شوند.

گسترش تومورهای ناشی از ویروس‌ها را با واکسن‌های پیشگیری‌کننده آنتی‌ژن‌های ویروسی یا ویروس‌های زنده ضعیف شده، می‌توان کاهش داد. هم‌چنان‌که پیش‌تر گفته شد، واکسن‌های تازه‌ساز HPV در کاهش بروز ضایعات پیش بدخیمی‌دهنده ناشی از HPV در سرطان گردن رحم، کارآمد بوده‌اند. این رویکرد در کاهش بروز تومورهای بدخیم خونی ناشی از ویروس لوسمی پرندگان که در گربه‌ها رخ می‌دهد و نیز پیشگیری از بیماری مارک (Marek) که

یک لنفومای ناشی از هرپس ویروس در جوجه‌ها می‌باشد، به شدت موفقیت‌آمیز بوده است.

متوقف کردن مسیرهای مهاری برای تقویت پاسخ ایمنی به تومور

با متوقف ساختن مولکول‌های مهاری سلول T، یکی از نویدبخش‌ترین روش‌ها بر روی کارآمد که پاسخ‌های ایمنی بیماری به تومورهایشان را به‌طور کارآمدی تقویت می‌کند. این رویکرد بر پایه ایده‌ای بنا گردید که سلول‌های توموری مسیرهای طبیعی گوناگونی را برای تنظیم ایمنی یا تحمل به خدمت گرفته‌اند که موجب گریز آن‌ها از پاسخ‌های ایمنی میزبان می‌گردد (پیش‌تر گفته شد). از آنجا که این مهارکننده‌ها نقاط وارسی سیستم ایمنی را هدف قرار می‌دهند، بنابراین اغلب به رویکرد تحریک پاسخ‌های ایمنی با حذف عوامل مهاری توقف نقطه وارسی[1] می‌گویند. یک آنتی‌بادی اختصاصی برای CTLA-4 (گیرنده مهاری سطح سلول‌های T که برای B7 می‌باشد)، برای درمان ملانومای پیشرفته مهر تأیید گرفته است و در کاهش رشد تومور در بسیاری از بیماران کارآمد می‌باشد. ممکن است این آنتی‌بادی نه تنها در مهار فعالیت CTLA-4 نقش داشته باشد بلکه شاید با کاهش سلول‌های Treg که مقادیر بالایی از CTLA-4 را بروز می‌دهند، نیز کارآمد باشد. هم‌چنان‌که پیش‌تر گفته شد، ممکن است پاسخ‌های سلول T بر ضد تومورها با مسیر PD-L1/PD-1 نیز مهار گردند (شکل ۵-۱۸).

مهار PD-1 یا لیگاند آن با آنتی‌بادی، در تقویت خاصیت کشندگی سلول‌های T برای تومورهای موشی کارآمد می‌باشد و چندین کارآزمایی بالینی در انسان نشان داده است که مهار PD-1 یا PD-L1 می‌تواند رشد تومور را محدود کرده و درد و رنج بیماران با سرطان‌های پیش‌رفته را کاهش دهد. کارآزمایی‌های بالینی به منظور مهار هر دو گیرنده CTLA-4 و PD-1 بسیار کارآمد بوده‌اند. عوارض شایع این درمان‌ها خودایمنی و واکنش‌های التهابی می‌باشند که به علت نقش روشن CTLA-4 و PD-1 در حفظ تحمل به خود و تنظیم پاسخ‌های سلول T، قابل پیش‌بینی می‌باشد اما از سوی دیگر این واکنش‌ها با درمان‌های ضد التهابی مانند کورتیکواستروئیدها، قابل کنترل می‌باشند. عواملی که سرکوب ایمنی را متوقف می‌سازند و بنابراین پاسخ‌های ضد توموری را تقویت می‌کنند، ممکن است کارآمدترین ترکیب با واکسن‌های توموری را شکل دهند و یا در کنار دیگر داروها که مسیرهای مولکولی دخیل در رشد تومور را هدف قرار می‌دهند به‌کار روند.

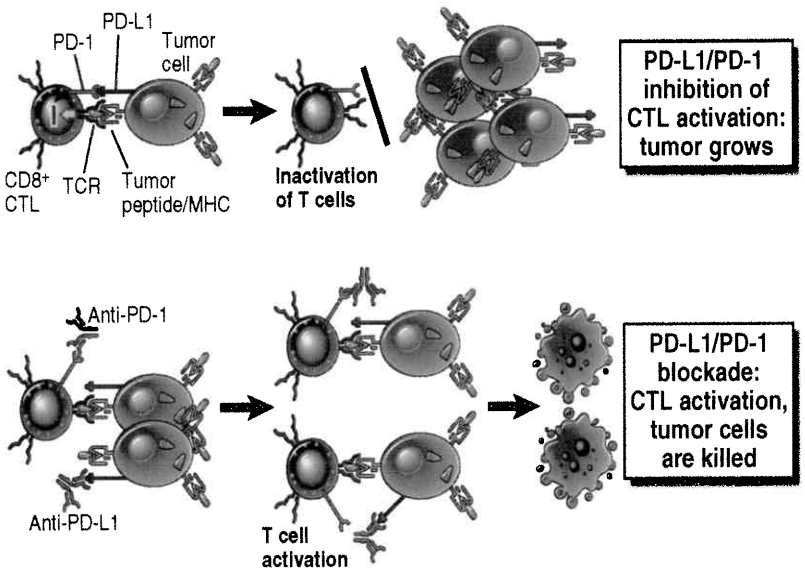
تقویت ایمنی میزبان در برابر تومورها به کمک سایتوکاین‌ها

از لحاظ تئوری ایمنی با میانجی‌گری سلول‌ها را می‌توان با درمان افراد یا سایتوکاین‌هایی که تکثیر و تمایز سلول‌های T و NK را تحریک می‌کنند، افزایش داد. یک رویکرد مهم در تقویت پاسخ‌های ایمنی میزبان به تومورها، فراهم آوردن سایتوکاین‌ها به‌طور مصنوعی می‌باشد که می‌تواند فعال‌شدن سالول‌های دندریتیک و سلول‌های T اختصاصی تومور، به‌ویژه CTL های $CD8^+$ را افزایش دهند. بسیاری از سایتوکاین‌ها پتانسیل القا پاسخ‌های التهابی غیراختصاصی را نیز دارند که خود به تنهایی ممکن است فعالیت ضد توموری داشته باشند.

بزرگترین تجربه بالینی با دوز بالای IL-2 به‌صورت درون رگی (IV) به‌دست آمده است که در نزدیک به ۱۰٪ بیماران با ملانومای پیش‌رفته و کارسینومای سلول کلیوی پاسخ‌های کاهنده توموری قابل اندازه‌گیری و کارآمدی را القا نموده است و در حال حاضر یک درمان تأیید شده برای این سرطان‌ها می‌باشد. اگرچه استفاده از دوز بالای IL-2 محدود می‌باشد، زیرا تولید مقادیر سمی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF و IFN-γ را تحریک می‌کند که بر روی سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها و دیگر سلول‌ها اثر کرده و در نهایت به یک سندرم نشت عروقی بسیار خطرناک منجر می‌گردد.

IFN-α برای درمان ملانومای بدخیم در ترکیب با شیمی‌درمانی و نیز تومورهای کارسینوئید مورد تأیید واقع شده است. هم‌چنین برای درمان لنفوم‌ها و لوسمی‌های خاص به‌کار می‌رود. سازوکار اثر ضدنئوپلاسمی IFN-α احتمال دارد ناشی از مهار تکثیر سلول توموری؛ افزایش

1. Checkpoint blockade



شکل ۵-۱۸. متوقف کردن مهارکننده سلول T. بیماران مبتلا به تومور، اغلب دچار پاسخ‌های ناکارآمد سلول‌های T به تومورهایشان هستند، زیرا دچار فراتنظیمی گیرنده‌های مهاری مانند PD-1 در سطح سلول‌های T اختصاصی تومور و از سوی دیگر بروز لیگاند PD-L1 در سطح سلول‌های توموری می‌باشند. کارآزمایی‌های بالینی با استفاده از آنتی‌بادی مهارکننده PD-1 و PD-L1 نشان داده‌اند که این روش در درمان چندین نوع تومور پیش‌رفته، کارآمد می‌باشد. شیوه‌ای مشابه با استفاده از آنتی‌بادی ضد CTLA-4 برای درمان ملانوماها مهر تأیید گرفته که ممکن است با متوقف ساختن CTLA-4 در سطح سلول‌های T اجرایی یا Treg نقش خود را انجام دهد.

فعالیت سلول‌کشی سلول‌های NK و افزایش بروز مولکول‌های MHC کلاس I در سطح سلول‌های توموری باشد که آن‌ها را برای کشته شدن با CTL‌ها، مستعدتر می‌سازد. دیگر ساتوکاین‌ها مانند TNF و IFN-γ از مجموعه عوامل کارآمد ضد تومور می‌باشند که در مدل‌های حیوانی به‌کار می‌روند اما استفاده از آن‌ها در بیماران به‌علت آثار جانبی سمی محدود می‌باشد. عوامل رشد خونساز مانند GM-CSF و G-CSF در پروتکل‌های درمانی سرطان‌ها به منظور کوتاه‌تر کردن دوره نوتروپنی (کاهش نوتروفیل‌ها) و ترومبوسیتوپنی (کاهش پلاکت‌ها) پس از شیمی‌درمانی یا پیوند مغز استخوان خودی (اتولوگ) به‌کار می‌روند.

تحریک غیراختصاصی سیستم ایمنی با تجویز موضعی مواد التهابی و یا با درمان سیستمیک فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال لنفوسیت‌ها می‌توان پاسخ‌های ایمنی ضد توموری را تحریک نمود.

تحریک غیراختصاصی سیستم ایمنی بیماران سرطانی با تزریق مواد التهابی مانند باسیل کالمت و گرین (BCG) در جایگاه رشد تومور، سال‌هاست که مورد استفاده قرار می‌گیرند. مایکوباکتریوم‌های BCG، ماکروفاژها را فعال می‌کنند و فعالیت ضدتوموری ماکروفاژها برای تخریب تومورها را تقویت می‌کنند. افزون بر این، BCG در نقش همیار نیز عمل می‌کند و پاسخ ضدتوموری سلول‌های T را بر می‌انگیزد. در حال حاضر از BCG درون وزیکولی برای درمان سرطان مثانه استفاده می‌شود. درمان با استفاده از سایتوکاین‌ها که پیش‌تر بحث شد روش دیگر غیراختصاصی برای افزایش پاسخ‌های ایمنی می‌باشد.

ایمنی درمانی غیرفعال تومورها با سلول‌های T و آنتی‌بادی‌ها

ایمنی‌درمانی غیرفعال از طریق انتقال عوامل اجرایی سیستم ایمنی مانند سلول‌های T اختصاصی تومور و آنتی‌بادی‌ها به بیماران صورت می‌گیرد. ایمنی غیرفعال ضدتوموری به‌سرعت ایجاد می‌شود اما منجر به ایمنی طولانی‌مدت، نمی‌گردد. در حال حاضر تعدادی از آنتی‌بادی‌های ضدتومور برای درمان سرطان‌های خاصی تأیید شده‌اند. چندین رویکرد دیگر برای ایمنی درمانی غیرفعال وجود دارد، اما موفقیت آن‌ها متفاوت می‌باشد.

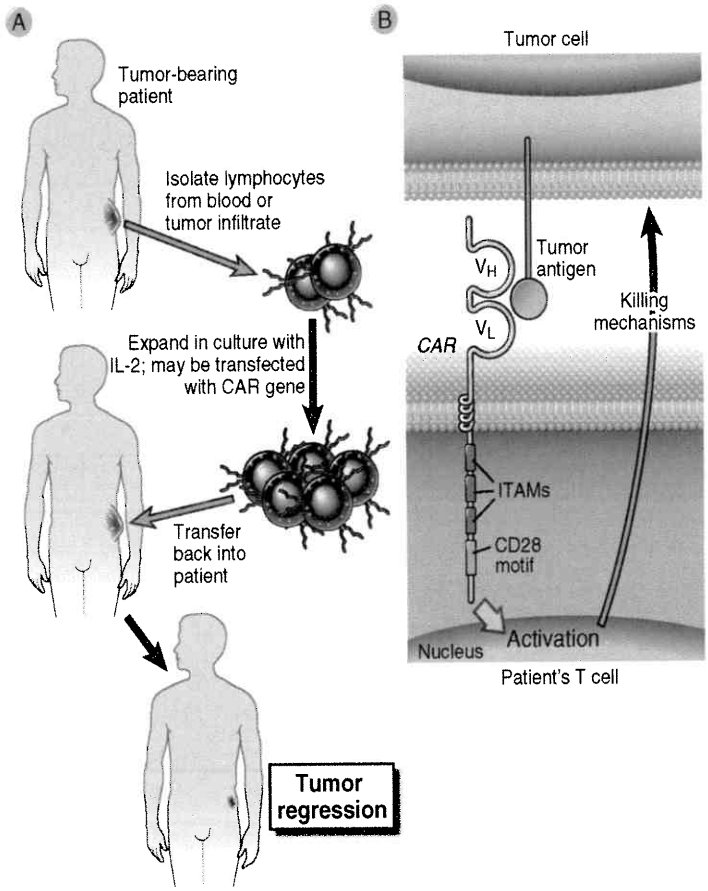
درمان با انتقال انتقابی سلول

ایمنی‌درمانی سلولی با انتقال انتخابی عبارت است از انتقال سلول‌های ایمنی کشت داده شده که خاصیت ضدتوموری دارند، به یک میزبان مبتلا به تومور. سلول‌های ایمنی از خون یا بافت توپر (solid) بیمار سرطانی گرفته می‌شوند و سپس به شیوه‌های گوناگون تیمار می‌شوند تا تعداد و فعالیت ضدتوموری آن‌ها پیش از بازگرداندن آن‌ها به بیمار، افزایش یابد (شکل ۶A-۱۸).

انتقال انتخابی با استفاده از سلول‌های T برزوردهنده گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمر[1] (CAR ها) در بعضی بدخیمی‌های خونی موفقیت چشمگیری داشته است و این رویکرد برای دیگر تومورها در حال سپری کردن کارآزمایی است. CAR ها گیرنده‌هایی می‌باشند که از لحاظ ژنتیکی دچار مهندسی شده‌اند و دارای جایگاه‌های متصل‌شونده اختصاصی برای آنتی‌ژن می‌باشند که با ژن‌های ناحیه متغیر (V) مولکول‌های ایمونوگلوبولین و دنباله‌های سیتوپلاسمی دارای دمین‌های پیام‌رسانی هر دو گیرنده‌های آنتی‌ژن و مولکول‌های کمک محرک، رمزدهی می‌شوند (شکل ۶B-۱۸). در پروتکل‌های موجود، سلول‌های T خون محیطی یک بیمار جدا می‌شوند، با anti-CD3 و/یا آنتی‌بادی‌های anti-CD28 تحریک می‌شوند و برای انتقال (transduction) ناقلین رمزکننده CAR گزینش می‌شوند. سپس سلول‌های T برزوردهنده CAR در شرایط in vitro تکثیر یافته و به بیمار تزریق می‌گردند. سلول‌های T تغییر شکل یافته در بیمار در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن با CAR، دچار تکثیر بیش‌تری می‌گردند. کشتن تومور با هر دو سازوکار مستقیم سمیت سلولی و میانجی‌گری سایتوکاین حاصل می‌گردد. بیماران مبتلا به بدخیمی‌های سلول B مانند لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) و لوسمی لنفوسیتی حاد (ALL) به‌طور کارآمدی با سلول‌های T برزوردهنده CAR که برای CD19 اختصاصی می‌باشند (یک شاخص عمومی سلول B که در سطح سلول‌های توموری نیز بروز می‌یابد)، درمان شده‌اند. اگرچه سلول‌های B طبیعی مجاور نیز کشته می‌شوند اما بیماران می‌توانند این امر را تحمل کنند، زیرا سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی با طول عمر زیاد، CD19 را بروز نمی‌دهند. بنابراین کشته نمی‌شوند و به تولید آنتی‌بادی برای ایمنی هومورال ادامه می‌دهند. مانعی که سد راه درمان سلول CAR-T برای درمان تومورها مانند کارسینوماها، شده است، شناسایی آنتی‌ژن‌های هدف می‌باشد که برای تومور به نسبت اختصاصی باشند.

دیگر پروتکل قدیمی‌تر برای ایمنی‌درمانی سلولی با انتقال انتخابی، ایجاد سلول‌های LAK می‌باشد. در این روش لکوسیت‌های خون محیطی از بیماران مبتلا به تومور با غلظت‌های بالای IL-2 مواجه می‌شوند و در نهایت دوباره به بیمار بازتزریق می‌شوند. هم‌چنان‌که پیش‌تر گفته شد، به‌طور عمده سلول‌های LAK از سلول‌های NK مشتق می‌شوند. درمان با انتقال انتخابی با سلول‌های LAK خودی (اتولوگ) در ارتباط با تجویز IL-2 در شرایط in vivo یا داروهای شیمی درمانی، نتایج تحسین‌برانگیزی را در کاهش رشد تومورهای توپر (solid) در موش‌ها به‌بار آورده است. بنابراین کارآزمایی‌های درمان با سلول LAK در انسان از دیرباز محدود به مواردی از تومورهای متاستازی بوده است و به ظر می‌رسد اثربخشی این رویکرد از بیماری به بیمار دیگر متغیر باشد. یک نوسان در نتایج این رویکرد به‌علت جداسازی TIL های جداشده از ارتشاحات التهابی موجود در درون یا اطراف تومورهای توپر است که با برداشت نمونه جراحی به‌دست آمده و این TIL ها با IL-2 در محیط کشت، تکثیر می‌یابند. توجیه علمی این رویکرد آن است که ممکن است TIL ها غنی از CTL های اختصاصی تومور و سلول‌های NK فعال‌شده باشند. درمان

1. Chimeric antigen receptor



شکل ۶-۱۸. درمان با انتقال انتخابی سلول. لنفوسیت‌ها از خون یا ارتشاح اطراف تومور جدا می‌شوند و در محیط کشت تحت تأثیر IL-2 قرار می‌گیرند. سپس دوباره سلول‌ها را به بدن بیمار بر می‌گردانند **(A)**. لنفوسیت‌ها ممکن است با ژن‌های گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمر (CAR)، آلوده (ترانسفکت) شوند **(B)**. این درمان اغلب با تجویز سیستمیک IL-2 همراه می‌باشد که منجر به کاهش رشد تومور در بعضی بیماران می‌شود. در بعضی موارد ممکن است سلول‌های T بیمار در محیط ex vivo از لحاظ ژنتیکی دچار تغییراتی شود که گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمر نوترکیب را پیش از برگرداندن آن‌ها به فرد بیمار، بروز دهند. CAR ها (شکل **B**) متشکل از دمین‌های گیرنده اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های توموری و دمین‌های پیام‌رسانی همانند موتیف‌های ITAM و سیتوپلاسمی مولکول CD28 می‌باشند که فعال‌شدن نیرومند سلول T را تقویت می‌کنند.

با TIL، برای ملانومای متاستازی هم‌اکنون در چندین مرکز استفاده می‌گردد.

اثر پیوند بر ضد لوسمی

در بیماران لوسمی، تجویز سلول‌های T و NK همراه با سلول‌های بنیادی خون‌ساز از دهنده پیوند آلوژن،

می‌تواند موجب ریشه کنی تومور گردد. اثر لوسمی بر ضد پیوند که با سلول T، میانجی‌گری می‌شود به جهت مولکول‌های MHC آلوژن موجود در سطح سلول‌های خون‌ساز گیرنده پیوند مانند سلول‌های لوسمی صورت می‌گیرد. سلول‌های NK دهنده پیوند به سلول‌های توموری پاسخ می‌دهند، چون ممکن است سلول‌های توموری

جدول ۳-۱۸ آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضدتومور تأییدشده یا در حال کارآزمایی برای کاربرد بالینی

اختصاصی بودن آنتی‌بادی	نوع آنتی‌بادی مورد استفاده	کاربرد بالینی
HER2/Neu (گیرنده EGF، انکوژن)	آنتی‌بادی موشی مونوکلونال انسانی‌شده	سرطان پستان (تأییدشده)
CD20 (شاخص سلول B)	آنتی‌بادی موشی مونوکلونال انسانی‌شده	لنفوم سلول B (تأییدشده)
CD52 (شاخص لنفوسیت)	آنتی‌بادی موشی مونوکلونال انسانی‌شده	لوسمی و لنفوم سلول T (تأییدشده)
CEA	آنتی‌بادی موشی مونوکلونال انسانی‌شده	سرطان‌های دستگاه گوارش (در حال طراحی)
CA-125 (شاخص تومور)	آنتی‌بادی مونوکلونال موشی	تشخیص سرطان تخمدان
گانگلوزید GD3 (آنتی‌ژن تومور)	آنتی‌بادی موشی مونوکلونال انسانی‌شده	ملانوما و نوروبلاستوما (آزمایش بالینی)

مقادیر کمی از مولکول‌های MHC I را بروز دهند که در شرایط عادی از فعال‌شدن سلول‌های NK جلوگیری می‌کنند (بازگشت به فصل ۴). چالش مهم در استفاده از این درمان برای بهبود نتایج بالینی، به حداقل رساندن بیماری خطرناک پیوند بر ضد میزبان (GVHD) می‌باشد که ممکن است با همان سلول‌های T دهنده پیوند میانجی‌گری شود (بازگشت به فصل ۱۷).

درمان با آنتی‌بادی ضدتومور

در ایمنی‌درمانی اختصاصی بر ضدتومور می‌توان از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصای تومور استفاده کرد. کاربرد آنتی‌بادی‌ها در نقش «گلوله‌های جادویی[1]» سال‌هاست که ذهن بسیاری از محققین را به خود مشغول کرده است و امروز نیز بخش پویایی از پژوهش‌ها را در بر می‌گیرد. به‌تازگی، بیش از ۱۰۰ آنتی‌بادی مونوکلونال مختلف در پژوهش‌ها تجربی در حیوانات و یا کارآزمایی‌ها در انسان، در نقش عوامل درمانی برای سرطان مورد استفاده قرار گرفته‌اند و شمار اندکی از آن‌ها برای مصارف بالینی مورد تأیید قرار گرفته‌اند (جدول ۳-۱۸). آنتی‌بادی‌های ضدتومور با همان سازوکارهای اجرایی ضدمیکروبی مانند اپسونیزه کردن، بیگانه‌خواری، فعال‌کردن سیستم کمپلمان و ADCC تومورها را نیز از بین می‌برند (بازگشت به فصل ۱۳). این سازوکارها همانند آنتی‌بادی ضد مولکول CD20 کار می‌کنند که تا به امروز یکی از موفقیت‌آمیزترین درمان‌های امروزی بوده است.

افزون بر این، برخی از آنتی‌بادی‌ها احتمال دارد به‌طور مستقیم مسیرهای آپوپتوز داخلی را در سلول‌های تومور فعال نماید. این سازوکار احتمالی برای استفاده از آنتی CD30 برای درمان لنفوم‌ها می‌باشد که در حال حاضر در کارآزمایی بالینی به‌سر می‌برد. یک آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی ضد فرآورده‌های انکوژنی با نام HER-2/Neu (هرسپتین[2]) که به مقدار زیاد در برخی از تومورها بروز می‌کند، در درمان سرطان پستان موفقیت‌آمز بوده است و امروزه کاربرد بالینی دارد. این آنتی‌بادی‌ها افزون بر تحریک سازوکارهای اجرایی سیستم ایمنی، در ایجاد پیام‌های رشد از طریق مولکول HER2/Neu نیز اختلال ایجاد می‌کنند.

از آن‌جا که آنتی‌بادی‌های ضدتوموری مورد استفاده در آزمایش‌های بالینی انسانی، به‌طور معمول آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی می‌باشند، کاربرد آن‌ها اغلب موجب ایجاد آنتی‌بادی‌های ضد ایمونوگلوبولین‌های موشی می‌شود که در نهایت موجب افزایش میزان پاکسازی آنتی‌بادی‌های ضدتوموری و یا موجب مهار اتصال این آنتی‌بادی‌ها به سلول‌ها و مولکول‌های هدف خود خواهد شد. یکی از روش‌های حل این مشکل استفاده از آنتی‌بادی‌های انسانی شده[3] است. این آنتی‌بادی‌ها را با پیوند ناحیه Fc ایمونوگلوبولین انسان به نواحی متغیر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسان به نواحی متغیر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی مختص آنتی‌ژن‌های تومور، تولید می‌کنند. یکی از مهم‌ترین مشکلات که هنگام استفاده از آنتی‌بادی‌های ضدتوموری با آن مواجه می‌شوند،

1. Mgic bullt
2. Herceptin
3. Humanized Ab

ایجاد سلول‌های توموری جهش‌یافته‌ای است که آنتی‌ژن اختصاصی توموری که با آنتی‌بادی شناسایی می‌شوند را بروز نمی‌دهند. یکی از راه‌های پرهیز از این مشکل، استفاده از مخلوط آنتی‌بادی‌هایی است که برای آنتی‌ژن‌های مختلفی در رده‌های تومور خاصی بروز می‌کنند و اختصاصی آن هستند.

تغییرات مختلفی برای افزایش کارایی آنتی‌بادی‌های ضدتوموری به‌کار گرفته شده است. آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضدتومور را می‌توان با مولکول‌های سمی، رادیوایزوتوپ‌ها و یا داروهای ضدتوموری، کونژوگه نمود. بااین عمل مواد سمی به‌طور اختصاصی به سلول‌های توموری تحویل داده می‌شوند. سمومی مانند ریسین یا سم دیفتری مهارکننده‌های قوی برای ساخت پروتئین هستند و اگر در دوزهای بسیار اندک به آنتی‌بادی‌های ضدتوموری متصل شوند، تشکیل کونژوگه‌هایی را می‌دهند که آثار سمی بسیار اختصاصی ایجاد خواهند کرد. این کونژوگه‌ها موسوم به ایمونوتوکسین می‌باشند. در این روش لازم است که سم (فاقد قسمت متصل‌شونده به سلول) به‌طور کووالان به آنتی‌بادی ضدتومور متصل شود، بدون آنکه اتصال موجب از بین رفتن ویژگی سمی و یا اختصاصی بودن آنتی‌بادی برای تومور شود. سلول‌های توموری، ایمونوتوکسینی را که به‌طور سیستمیک به بدن تزریق می‌شود، اندوسیتوز کرده که سپس به جایگاه اثرگذاری خود در سلول حمل خواهد شد. برای موفق بودن این روش درمانی می‌بایست بر چندین ایراد عملی، چیره شد. اختصاصی بودن آنتی‌بادی برای تومور باید به حدی باشد که به هیچ‌یک از سلول‌های غیرتوموری متصل نشود. باید مطمئن بود پیش از آنکه مولکول‌های آنتی‌بادی را سلول‌های بیگانه‌خوار دارای گیرنده Fc برداشت و پاک‌سازی کنند، مقادیر کافی از آنتی‌بادی‌های فوق به سلول‌های توموری مورد نظر خواهند رسید. احتمال دارد سموم، داروها یا رادیوایزوتوپ‌های متصل به آنتی‌بادی‌ها در اثر عبور از بافت‌های طبیعی، آثار سمی منتشر خود را بروز دهند. برای نمونه، مسموم‌سازی سلول‌های کلیدی و سندرم‌های نشست عروقی از مشکلات شایع کاربرد ایمونوتوکسین‌ها هستند. احتمال دارد که تجویز ایمونوتوکسین‌ها موجب ایجاد آنتی‌بادی بر ضد سموم یا آنتی‌بادی‌های تزریقی شود. به‌علت این مشکلات عملی کاربرد بالینی ایمونوتوکسین‌ها نتایج متغیر و موفقیت متوسطی داشته است.

به‌طور معمول رشد تومور وابسته به عوامل رشد می‌باشد که از اهداف بالقوه درمان سرطان هستند. درمان تومورهای کولورکتال با آنتی‌بادی‌های مهارکننده گیرنده عامل رشد اپیدرمی (EGF) مورد تأیید قرار گرفته است. بقای تومورها به شکل گرفتن رگ‌های خونی جدید برای تأمین اکسیژن و مواد غذایی مورد نیاز تومور، بستگی دارد این روند را *رگ‌زایی تومور* می‌گویند. روند رگ‌زایی تومور به عوامل رشد اختصاصی دیگر شامل عامل رشد اندوتلیال رگ (VEGF) وابسته است. انواع مهارکننده‌های این عوامل رگ‌زا می‌توانند رشد تومور را متوقف سازند. آنتی‌بادی‌های ضد VEGF اکنون همراه با عوامل شیمی‌درمانی برای درمان تومورهای متاستازدهنده، تأیید شده است، اگرچه کارآیی آن‌ها متوسط می‌باشد.

نقش ایمنی ذاتی و تطبیقی در تقویت رشد تومور

اگرچه ایمنی‌شناسی تومور بیش‌تر بر نابودی تومور با سیستم ایمنی تأکید دارد اما این موضوع روشن شده که سیستم ایمنی در رشد و پیشرفت تعدادی از تومورهای توپر دخیل است. در حقیقت، از گذشته التهاب مزمن در نقش یکی از عوامل خطر برای ایجاد تومور در بسیاری از بافت‌ها محسوب می‌شده است. مانند بیماری مری Barrett، بیماری کرون، و التهاب پروستات. برخی از سرطان‌های مرتبط با عفونت‌ها در نقش پیامد غیرمستقیم آثار سرطان‌زایی در مواقع التهاب مزمن که با ارگانیسم‌های عفونت‌زا ایجاد می‌شوند، در نظر گرفته می‌شوند. این‌ها عبارتند از: سرطان معده در اثر عفونت مزمن با هلیکوباکتر پیلوری و کارسینوم‌های هپاتوسلولار با عفونت‌های هپاتیت B و C مرتبط می‌باشند. اگرچه سازوکارهایی که التهاب مزمن می‌تواند از طریق آنها موجب تقویت در رشد تومور گردند، به‌خوبی شناخته نشده‌اند، ولی با اطلاعات به‌دست آمده از مدل‌های جوندگان چندین احتمال وجود دارد، سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی در میان دیگر سلول‌های در نقش مهم‌ترین عامل تقویت‌کننده رشد تومورها به‌شمار می‌آیند. ماکروفاژهای فنوتایپ M2 همراه با تومور و دیگر

سلول‌ها به‌عنوان منبعی برای تولید VEGF و ماتریکس متالوپروتئیناز محسوب می‌شوند که به ترتیب موجب تقویت رگ‌زایی و تغییر در بافت‌های برون سلولی می‌شوند. از این‌رو این دو روند موجب شکل گرفتن تومور می‌شوند. سلول‌های ایمنی ذاتی و تغییر شکل بدخیم سلول‌ها شرکت دارند. این عمل از طریق تولید رادیکال‌های آزاد است که موجب تخریب DNA و جهش در ژن‌های سرکوب‌گر تومور و انکوژن‌ها می‌شود. برخی از یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که سلول‌های ایمنی ذاتی نظیر ماست‌سل‌ها، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها عوامل محلولی را ترشح می‌کنند که موجب پیشرفت چرخه سلولی و بقای سلول‌های توموری می‌شوند. عامل رونویسی NF-κB که میانجی کلیدی پاسخ‌های ایمنی ذاتی است نقش مهمی در پیش‌برد التهاب‌های همراه با سرطان دارد.

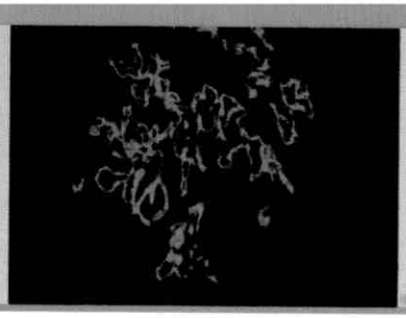
سیستم ایمنی تطبیقی نیز می‌تواند از چندین طریق فعال‌شدن ماکروفاژها با میانجی‌گری سلول‌های T در عفونت‌های میکروبی درون سلولی پایدار و هم‌چنین در طی بیماری بدخیم اولیه و حتی هنگامی که عوامل عفونی حضور ندارند. هم‌چنین شواهد تجربی نشان داده‌اند که لنفوسیت‌های B با تولید عواملی در پیشرفت تومور کارآمد می‌باشند. این عوامل به‌طور مستقیم از راه تنظیم برنامه‌های تکثیری سلول‌های توموری و هم‌چنین با فعال‌سازی مزمن سلول‌های ایمنی ذاتی که در تومورهای اولیه حضور دارند، فعالیت می‌کنند. تناقض فعالیت سیستم ایمنی مورد عمل تشدیدکنندگی رشد تومور، موضوعی است که در حال بررسی و تحقیق می‌باشد. آثار التهاب مزمن از لحاظ تئوری اهدافی برای تحقیقات فارماکولوژیک نیز به‌شمار می‌آیند. زیرا در حال حاضر تعداد زیادی از داروهای ضدالتهاب مؤثر در دسترس می‌باشند. چالش پیش روی متخصصین سرطان رسیدن به نوعی تعادل سودبخش در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی ضد توموری محافظت‌کننده می‌باشد که ضعیف نشده‌اند، در حالی که واکنش‌های التهابی خطرناک که رشد تومور را تقویت می‌کنند، کنترل شده می‌باشند.

چکیده

- تومورها آنتی‌ژن‌هایی را بروز می‌دهند که سیستم ایمنی آن‌ها را شناسایی می‌کند، اما بیش‌تر تومورهای از نظر ایمنی‌زایی ضعیف می‌باشند و پاسخ‌های ایمنی ایجادشده بر ضد آن‌ها قادر نیستند رشد تومور را متوقف کنند. سیستم ایمنی را می‌توان چنان تحریک نمود که قادر باشد سلول‌های تومور را در میان این سازوکارهای اجرایی ایمنی، نقش CTL‌ها در محافظت از افراد در برابر تومورها به بهترین شکل شناخته شده است.
- آن دسته از آنتی‌ژن‌های توموری که موجب القای پاسخ ایمنی از نوع لنفوسیت‌های T سلول‌کش می‌شوند، آنتی‌ژن‌های هدف اصلی در ایمنی بر ضد تومورها می‌باشند. این آنتی‌ژن‌ها شامل انکوژن‌ها و دیگر پروتئین‌های جهش‌یافته سلولی، پروتئین‌های طبیعی که بروز آن‌ها در سلول‌های توموری افزایش یافته و فرآورده‌های ویروس‌های انکوژن می‌باشند.
- آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد سلول‌های توموری قادرند آنتی‌ژن‌های سرطانی را که شناخت آن‌ها برای اهداف تشخیصی و درمانی اهمیت دارد، شناسایی نمایند. آنتی‌ژن‌هایی را که این آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌کنند شامل آنتی‌ژن‌های سرطانی ـ جنینی که به‌طور طبیعی در دوره جنینی بروز می‌کنند و در برخی از تومورها نیز به‌طور نابه‌جا ظهور می‌کنند. گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدهای سطحی تغییر یافته و آنتی‌ژن‌های تمایز هستند که در حالت طبیعی در سلول‌های زاینده اولیه که تومور از آن‌ها به‌وجود می‌آید، بارز می‌شدند.
- پاسخ‌های ایمنی که قادر به تخریب سلول‌های توموری هستند، شامل لنفوسیت‌های T سلول‌کش، سلول‌های NK و ماکروفاژهای فعال‌شده می‌باشند. در میان این سازوکارهای اجرایی ایممنی، نقش CTL‌ها در محافظت از افراد در برابر تومورها به بهترین شکل شناخته شده است.
- تومورها با چندین سازوکار مانند فروتنظیمی بروز

مولکول‌های MHC، گزینش سلول‌هایی که آنتی‌ژن‌های توموری را بروز نمی‌دهند، تولید مواد محلول سرکوب‌گر ایمنی و ایجاد درگیر کردن گیرنده‌های مهاری روی لنفوسیت‌ها با لیگاندهای بروز یافته در سطح سلول‌های توموری و القا سلول‌های T تنظیمی از پاسخ‌های ایمنی می‌گریزند. ماکروفاژهای همراه با تومور و سلول‌های سرکوب‌گر مشتق از میلوئیدها در بیش‌تر تومورهای توپر یافت می‌شوند که پاسخ‌های ایمنی ضدتومور را سرکوب می‌کنند.

- ایمنی درمانی برای تومورها به‌منظور تقویت پاسخ‌های ایمنی فعال در برابر این تومورها یا تجویز سلول‌های اجرایی اختصاصی تومور طراحی می‌شود و ممکن است یا ایمنی ضدتومور با سازوکارهای مهارکننده تنظیم ایمنی، افزایش یابد. پاسخ‌های ایمنی نیز ممکن است با واکسیناسیون با سلول‌ها یا آنتی‌ژن‌های توموری و هم‌چنین تجویز سیستمیک سایتوکاین‌هایی که پاسخ‌های ایمنی را تحریک می‌کنند، به‌طور فعالی برانگیخته شوند. موفق‌ترین شیوه‌ای که به تازگی به‌کار رفته است توقف نقطه وارسی است. در این شیوه آنتی‌بادی‌های ضدگیرنده‌های مهاری روی سلول‌های T یا لیگاندهای آن‌ها، به‌منظور حذف موانع فعال‌شدن لنفوسیت‌ها، تجویز می‌گردند و بنابراین ایمنی ضدتومور را تقویت می‌کنند.
- رویکردهای ایمنی درمانی غیرفعال شامل تجویز آنتی‌بادی‌های ضدتومور، آنتی‌بادی‌های کونژوگه به داروهای سمی (ایمونوتوکسین‌ها)، سلول‌های T واکنش‌گر با تومورها و سلول‌های NK جدا شده از بیمار و تکثیر آن‌ها در محیط کشت به کمک عوامل رشد، می‌باشند. یک رویکرد درمانی نویدبخش و جدید، انتقال انتخابی سلول‌های T آلوده (transfected) به ناقلین رمزکننده گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمریک اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های توموری می‌باشد.



فصل

۱۹

اختلالات ازدیاد حساسیت

علل ایجادکننده بیماری‌های ازدیاد حساسیت، ۵۸۷
سازوکارها و دسته‌بندی واکنش‌های ازدیاد حساسیت، ۵۸۹
بیماری‌های ایجاد شده با آنتی‌بادی‌ها، ۵۹۰
بیماری‌های ایجاد شده آنتی‌بادی‌ها، ضد سلول‌های مشخص و آنتی‌ژن‌های بافتی، ۵۹۰
بیماری‌های با میانجی‌گری مجموعه (کمپلکس) ایمنی، ۵۹۳
بیماری‌های ایجادشده با لنفوسیت‌های T، ۵۹۶
بیماری‌های ایجادشده با لنفوسیت‌های T سلول‌کش، ۶۰۱
رویکردهای درمانی برای بیماری‌های ایمونولوژیک، ۶۰۲
نمونه‌هایی از بیماری‌های ایمونولوژیک: بیماری‌زایی و شیوه‌های درمانی، ۶۰۳
لوپوس اریتماتوز سیستمیک: نمونه اصلی بیماری با میانجی‌گری مجموعه ایمنی، ۶۰۴
آتریت روماتوئید (RA)، ۶۰۶
مالتیپل اسکلروزیس، ۶۰۸
دیابت شیرین نوع یک، ۶۱۰
بیماری التهابی روده، ۶۱۱
چکیده، ۶۱۱

ایمنی تطبیقی کارکرد مهمی در دفاع میزبان بر ضد عفونت‌های میکروبی دارد، اما پاسخ‌های ایمنی قادر به ایجاد آسیب بافتی و بیماری نیز می‌باشند. اختلالات ایجاد شده با پاسخ‌های ایمنی، بیماری‌های ازدیاد حساسیت[1] نامیده می‌شوند.این واژه در تعریف بالینی از ایمنی با عنوان "حساسیت" گفته می‌شود و براساس یافته‌هایی می‌باشد که در آن افراد واکنش‌های قابل اندازه‌گیری را پس از برخورد با آنتی‌ژن نشان می‌دهند و یا به برخوردهای بعدی با همان آنتی‌ژن حساس می‌شوند. به‌طور معمول پاسخ‌های ایمنی، ارگانیسم‌های عفونت‌زا را ریشه‌کن می‌نمایند بدون آنکه آسیب شدیدی به بافت میزان وارد کنند. در صورتی که این پاسخ‌ها در برخی مواقع، به طور ناکافی کنترل شوند، بافت میزبان را به‌طور نامناسب مورد هدف قرار دهند و یا با میکروارگانیسم‌هایی که در حالت عادی بی‌ضرر هستند، تحریک شوند، می‌توانند آسیب ایجاد نمایند. در این شرایط، به‌طور طبیعی، پاسخ‌های ایمنی مفید می‌توانند عاملی برای ایجاد بیماری باشند.

در این فصل، به توضیح بیماری‌زایی انواع بیماری‌های ازدیاد حساسیت با تأکید بر سازوکارهای اجرایی که آسیب بافتی ایجاد می‌کند، خواهیم پرداخت. سپس با خلاصه‌ای از درمان این بیماری‌های ایمونولوژیک و مثال‌هایی از بیماری‌هایی که از اصول مهمی پیروی می‌کنند، فصل را به پایان خواهیم رساند.

علل ایجادکننده بیماری‌های ازدیاد حساسیت

پاسخ‌های ایمنی بر ضد آنتی‌ژن‌هایی از منابع مختلف، می‌تواند دلیلی بر ایجاد اختلالات ازدیاد حساسیت باشد.

1. Hypersensitivity

- ***خودایمنی و اکنش‌ها بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی.*** شکست سازوکارهای طبیعی تحمل به خود، منجر به ایجاد واکنش‌هایی بر ضد سلول و بافت خودی می‌گردد که خودایمنی گفته می‌شود (بازگشت به فصل ۱۵). بیماری ایجادشده با خودایمنی تحت عنوان **بیماری‌های خودایمن** نام‌گذاری می‌شوند. در کشورهای توسعه یافته، حدود ۲ تا ۵ درصد جمعیت، مبتلا به بیماری‌های خودایمنی می‌باشند و شیوع این بیماری‌ها در حالت افزایش است. بسیاری از این بیماری‌ها در افراد با گروه سنی بین ۲۰ تا ۳۰ سال شایع می‌باشند. همچنین این بیماری‌ها در زنان شایع‌تر از مردان است که دلیل آن مشخص نشده است. بیماری‌های خودایمنی، مزمن و ناتوان‌کننده هستند و هزینه‌های اقتصادی و پزشکی بسیاری را تحمل می‌کنند. اگرچه این اختلالات در گذشته به درمان مقاوم بوده‌اند، اما رویکردهای کارآمد جدید بسیار زیادی در اوایل قرن ۲۱ بر پایه اصول علمی گسترش یافتند. سازوکارهای خودایمنی در فصل ۱۵ توضیح داده شدند. در این فصل، با اشاره به بیماری‌های متنوع خودایمنی، دلیل ایجاد آن‌ها بیان می‌گردد.
- ***واکنش بر ضد میکروب‌ها.*** پاسخ‌های ایمنی بر ضد آنتی‌ژن‌های میکروبی، در صورتی که میکروب به‌طور غیرطبیعی مقاوم باشد و یا واکنش‌های ایمنی بیش از حد تولید شوند، بیماری ایجاد می‌کند. پاسخ‌های سلول T بر ضد عفونت میکروب‌های پایدار می‌تواند التهاب شدید ایجاد کند که گهگاه با تشکیل گرانولوم همراه است که این امر، دلیل آسیب بافتی در بیماری سل و برخی عفونت‌های مزمن دیگر است. در صورتی که بر ضد آنتی‌ژن‌های میکروبی آنتی‌بادی تولید شود، آنتی‌بادی با اتصال به آنتی‌ژن تولید مجموعه ایمنی می‌نماید که در بافت‌ها رسوب می‌کند و ایجاد التهاب می‌نماید. به‌ندرت، آنتی‌بادی و یا سلول T تولیدی بر ضد میکروب، ممکن است با بافت‌های میزبان واکنش متقاطع دهد. در برخی بیماری‌های روده‌ای به نام بیماری التهابی روده، پاسخ ایمنی بر ضد باکتری‌های همسفره روده که در شرایط طبیعی در روده مقیم هستند و برای میزان بی‌خطر می‌باشند، به‌وجود می‌آید. گهگاه، سازوکارهایی که یک پاسخ ایمنی برای ریشه‌کنی میکروب بیماری را به‌کار می‌برد، نیازمند کشتن سلول‌های آلوده است، بنابراین موجب آسیب به بافت میزبان می‌گردد، برای نمونه در هپاتیت ویروسی، آلوده شدن سلول کبدی با ویروس، عوارض سایتوپاتیک ندارد اما سلول آلوده را سیستم ایمنی (سلول‌کشی) بیگانه شناسایی می‌کند. لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL) تلاش می‌کنند تا سلول‌های آلوده را حذف کنند و این پاسخ ایمنی طبیعی منجر به آسیب به سلول‌های کبدی می‌شود. این نوع از واکنش‌های طبیعی به‌عنوان ازدیاد حساسیت در نظر گرفته نمی‌شوند.
- ***واکنش بر ضد آنتی‌ژن‌های محیطی.*** بیشتر افراد سالم به مواد محیطی بدون خطر و معمولی پاسخ نمی‌دهند اما تقریباً ۲۰٪ از افراد به‌طور غیرطبیعی به یک و یا تعداد بیش‌تر این مواد محیطی و بی‌خطر پاسخ می‌دهند. این افراد با تولید آنتی‌بادی IgE به بیماری‌های آلرژیک، مبتلا می‌شوند (بازگشت به فصل ۲۰). برخی افراد به آنتی‌ژن‌ها و مواد شیمیایی محیطی حساس می‌شوند که درتماس با پوست منجر به واکنش لنفوسیت T و در نتیجه التهاب با میانجی‌گری سایتوکاین می‌شود که ایجاد حساسیت تماسی می‌نماید.

در همه این شرایط، سازوکارهای آسیب بافتی همان سازوکارهایی هستند که کارکرد طبیعی آن‌ها حذف عوامل عفونی است. این سازوکارها شامل پاسخ‌های ایمنی ذاتی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی شامل روند التهاب می‌باشند. مشکل بیماری‌های ازدیاد حسایت آن است که پاسخ به‌طور نامناسبی ایجاد می‌شود و باقی می‌ماند زیرا ریشه‌کن نمودن محرک‌های این پاسخ‌های غیرطبیعی (مانند آنتی‌ژن‌های خودی، میکروب‌های همسفره و آنتی‌ژن‌های محیطی) بسیار مشکل و یا وقتی غیرممکن است. سیستم ایمنی چرخه‌های تقویتی مثبت فراوانی دارد (سازوکارهای تقویتی)، هرگاه یک پاسخ ایمنی آسیب‌زا آغاز می‌شود، کنترل کردن و یا پایان دادن به آن مشکل می‌باشد. بنابراین بیماری‌های ازدیاد حساسیت تمایل به مزمن شدن داشته و سپری پیشرونده دارند. این بیماری‌های از چالش‌های اصلی درمان در پزشکی بالینی می‌باشند.

جدول ۱-۱۹ دسته‌بندی بیماری‌های ازدیاد حساسیت

نوع ازدیاد حساسیت	سازوکارهای ایمنی بیماری‌زا	سازوکارهای بیماری و آسیب بافتی
ازدیاد حساسیت زودرس: نوع یک (I)	آنتی‌بادی IgE، سلول‌های T_H2	ماست‌سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و میانجی‌های آن‌ها (آمین‌های وازواکتیو، میانجی‌های لیپیدی، سایتوکاین‌ها)
با میانجی‌گری آنتی‌بادی؛ نوع دو (II)	آنتی‌بادی‌های IgM و IgG بر ضد سطح سلول یا آنتی‌ژن‌های ماتریکس خارج سلولی	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز سلول‌ها فراخوانی با میانجی‌گری گیرنده Fc و کمپلمان و فعال‌شدن لکوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها) ناهنجاری در کارکرد سلول مانند پیام‌رسانی گیرنده هورمون‌ها و مهار گیرنده ناقل عصبی
با میانجی‌گری کمپلکس ایمنی نوع سه (III)	مجموعه‌های ایمنی ناشی از آنتی‌ژن‌های در گردش و آنتی‌بادی‌های IgM و IgG	فراخوانی با میانجی‌گری Fc و کمپلمان و فعال‌شدن لکوسیت‌ها
با میانجی‌گری سلول T: نوع چهار (IV)	۱. سلول‌های $CD4^+$ T (T_H1 و T_H17) ۲. سلول‌های $CD8^+$ CTL	۱. التهاب با میانجی‌گری سایتوکاین ۲. کشتن مستقیم سلول هدف و التهاب با میانجی‌گری سایتوکاین

سازوکارها و دسته‌بندی واکنش‌های ازدیاد حساسیت

به‌طور معمول بیماری‌های ازدیاد حساسیت براساس نوع پاسخ ایمنی دسته‌بندی می‌شوند و سازوکارهای اجرایی مسئول آسیب بافتی و سلولی خواهند بود (جدول ۱-۱۹). دو دانشمند انگلیسی به نام‌های ژل و کومبس این طبقه‌بندی را برای نخستین بار معرفی کردند.

- ازدیاد حساسیت فوری (ازدیاد حساسیت نوع I) که با آنتی‌بادی IgE اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های محیطی است و شایع‌ترین بیماری ازدیاد حساسیت محسوب می‌شود. به‌طور جداگانه این نوع حساسیت در فصل بیستم بحث خواهد شد. بیماری‌های ازدیاد حساسیت زودرس (فوری) به‌طور معمول بیماری‌های آلرژیک و یا آتوپیک نامیده می‌شوند. این بیماری‌ها نمونه اصلی بیماری‌های ایجادشده با فعال‌شدن سلول‌های T کمکی تولیدکننده IL-4، IL-5 و IL-13 که به‌طور کلاسیک T_H2 نامیده می‌شوند، ایجاد می‌گردند. در این بیماری‌ها سلول‌های T، ساخت آنتی‌بادی‌های IgE و التهاب را تحریک می‌کنند.
- آنتی‌بادی‌های IgG و IM با فعال‌کردن سیستم کمپلمان، فراخوانی سلول‌های التهابی و تداخل در کارکرد سلول‌های طبیعی موجب آسیب بافتی می‌شوند. برخی از این آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن‌های خاصی از سطح سلول و یا داربست خارج سلولی اختصاصی هستند و می‌توانند به‌صورت آنتی‌بادی‌های متصل به سطح سلولی و یا بافتی و هم‌چنین به‌صورت آنتی‌بادی گردشی در گردش خون یافت شوند. بیماری‌های ایجادشده با این آنتی‌بادی‌ها ازدیاد حساسیت نوع II نامیده می‌شوند. آنتی‌بادی‌های دیگری نیز وجود دارند که می‌توانند در گردش خون مجموعه ایمنی ایجاد نمایند و این مجموعه می‌تواند به‌تدریج در بافت‌ها به‌خصوص در رگ‌های خونی رسوب کند و باعث آسیب بافتی شود. بیماری‌های مجموعه ایمنی را ازدیاد حساسیت نوع III نیز می‌گویند.
- ممکن است آسیب بافتی به‌علت فعال‌شدن لنفوسیت‌های T باشد، این امر موجب ایجاد التهاب شده و یا باعث از بین رفتن سلول‌های هدف می‌گردد. چنین شرایطی موسوم به حساسیت شدید نوع IV می‌باشد. این بیماری‌ها به‌طور عمده با فعال‌شدن سلول‌های T کمکی $CD4^+$ که با ترشح سایتوکاین‌ها موجب تقویت التهاب و فعال‌سازی لکوسیت‌ها (به‌طور عمده نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، ایجاد

می‌شوند. سلول‌های T کمکی هم‌چنین منجر به تحریک تولید آنتی‌بادی‌هایی می‌شوند که در آسیب بافتی و تحریک التهاب نقش دارند. سلول‌های CTL نیز ممکن است در برخی بیماری‌ها در ایجاد آسیب بافتی نقش داشته باشد. این نوع دسته‌بندی سودمند می‌باشد، زیرا انواع مختلف پاسخ‌های ایمنی بیماری‌زا، الگوهای متفاوتی از آسیب بافتی را نشان می‌دهند و ممکن است در اختصاصیت بافت هدفشان تفاوت داشته باشند. در نتیجه، سازوکارهای مختلف ایمنی شناختی می‌توانند اختلالاتی با نشانه‌های متفاوت بیماری‌زایی و بالینی ایجاد نمایند. اگرچه بیماری‌های ایمنی‌شناختی در شرایط کلینیک اغلب پیچیده هستند و مجموعه‌ای از پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلول و آنتی‌بادی می‌باشند، چندین سازوکار اجرایی در آن نقش دارد. این پیچیدگی شگفت‌آور نیست، زیرا آنتی‌ژن ممکن است هر دو پاسخ ایمنی هومورال و با میانجی‌گری سلولی را تحریک کند که در این پاسخ‌ها تعداد زیادی سلول‌های T اجرایی و آنتی‌بادی تولید می‌شود. از آنجا که ممکن است چندین سازوکار و نیز کشمکش‌های التهابی پی‌درپی از علل اصلی آسیب‌زایی و تظاهرات بالینی این اختلالات باشند، بنابراین گهگاه آن‌ها را در گروهی با عنوان بیماری‌های التهابی با میانجی‌گری ایمنی قرار می‌دهند. در نظر گرفتن این بیماری‌ها در کنار یکدیگر ارزش بالینی نیز دارد، زیرا همان‌طور که در ادامه این فصل بحث خواهد شد، بسیاری از آن‌ها با عوامل درمانی مشابه و یا عوامل زیستی درمان می‌شوند. در مبحث پیش رو، هویت چند سازوکار بیماری‌زا را که نسبت به تعداد بی‌شمار انواع علت‌های بیماری‌های ازدیاد حساسیت، تنها اطلاعات اندکی در اختیارشان قرار می‌دهند، توصیف خواهیم کرد. با این پیش زمینه، بحث در مورد بیماری‌های با میانجی‌گری سلول T و آنتی‌بادی‌ها را آغاز می‌کنیم.

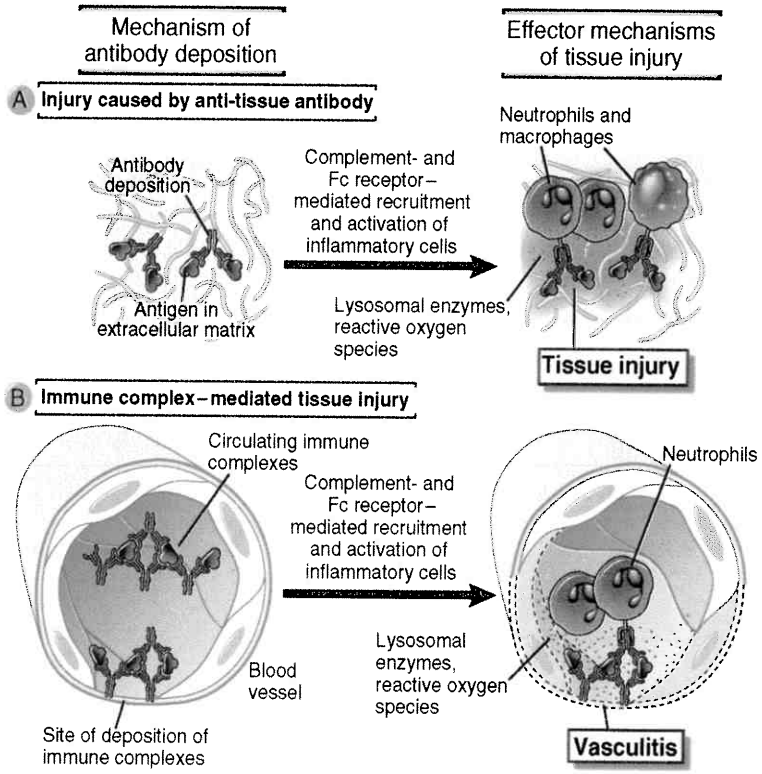
بیماری‌های ایجادشده با آنتی‌بادی‌ها

بیماری‌های ایجادشده با میانجی‌گری آنتی‌بادی‌ها به دو شیوه به‌وجود می‌آیند. نخست با اتصال آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های خاص یا بافت‌های خارج سلولی و دیگری با مجموعه‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی که در جریان خون شکل گرفته و در دیواره رگ‌های خونی رسوب می‌کنند (شکل ۱-۱۹). برای اثبات بیماری که با آنتی‌بادی ایجاشده است، باید نشان داد که آسیب ایجادشده در فرد بیمار را می‌توان با انتقال آنتی‌بادی خالص شده از گرش خون و بافت‌های آسیب‌دیده به فرد سالم منتقل کرد. یک آزمایش طبیعی به‌طور اتفاقی در کودکانی که مادران آن‌ها مبتلا به بیماری‌های با میانجی‌گری آنتی‌بادی می‌باشند، دیده می‌شود. به‌علت عبور آنتی‌بادی از جفت، این نوزادان با علائم زودگذر این بیماری‌ها متولد می‌شوند. اگرچه در شرایط کلینیکی، تشخیص بیماری‌های با میانجی‌گری آنتی‌بادی و یا مجموعه ایمنی به‌طور معمول براساس تشخیص آنتی‌بادی و یا مجموعه ایمنی درگردش خون و یا رسوبی در بافت‌ها و هم‌چنین شباهت‌های بیماری‌زایی آن‌ها با بیماری‌های تجربی است که با انتقال انتخابی ثابت شده است، به نحوی که مشخص می‌کند که بیماری‌های با میانجی‌گری آنتی‌بادی ایجاد می‌شوند.

بیماری‌های ایجادشده آنتی‌بادی‌ها، ضدسلول‌های مشخص و آنتی‌ژن‌های بافتی

آنتی‌بادی بر ضد آنتی‌ژن‌های سلولی و ماتریکس (بستره)، بیماری‌هایی را ایجاد می‌کند که سلول‌ها و بافت‌هایی را درگیر خواهد کرد که آن آنتی‌ژن را دارند، این بیماری‌ها اغلب سیستمیک نمی‌باشند. آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های بافتی با سه سازوکار اصلی بیماری ایجاد می‌کنند (شکل ۲-۱۹).

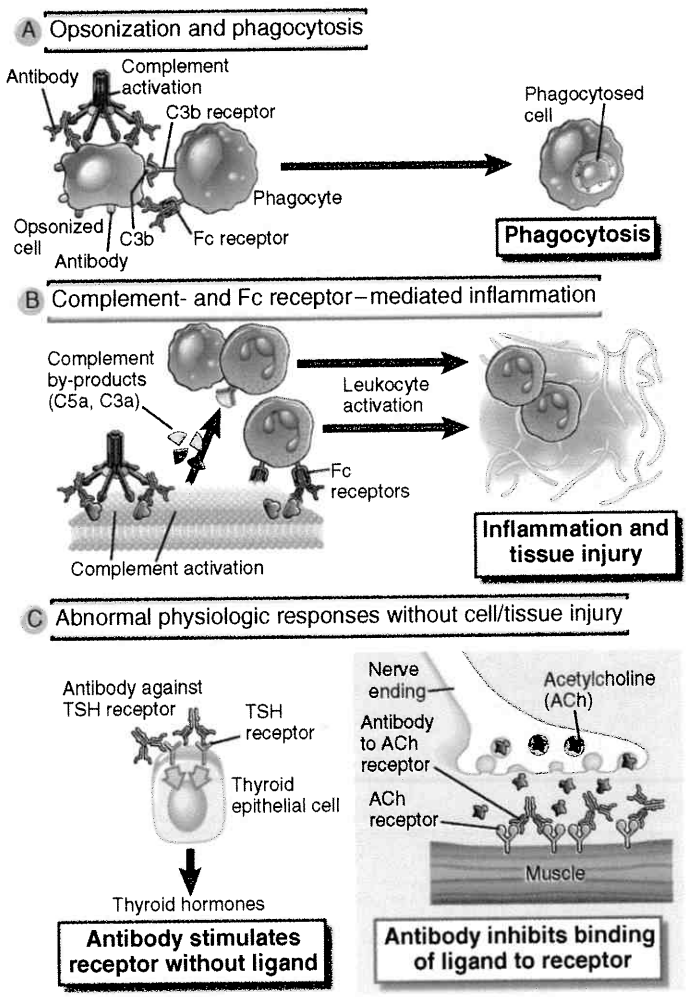
- ***اپسونیزه کردن و بیگانه‌خواری.*** آنتی‌بادی‌هایی که به آنتی‌ژن‌های سطح سلول متصل می‌شوند. ممکن است به‌طور مستقیم سلول را اپسونیزه نمایند و یا سیستم کمپلمان موجب اپسونیزه شدن سلول می‌شوند. این سلول‌های اپسونیزه شده را سلول‌های بیگانه‌خوار بلع و تخریب می‌کنند که گیرنده برای ناحیه Fc آنتی‌بادی IgG و روتئین‌های کمپلمان را بروز می‌دهند. این شیوه، اصلی‌ترین سازوکار تخریب سلولی در آنمی همولیتیک خودایمن و ترومبوسیتوپنی



شکل ۱-۱۹. انواعی از بیماری‌های با میانجی‌گری آنتی‌بادی. A. آنتی‌بادی‌ها ممکن است به‌طور اختصاصی به آنتی‌ژن‌های بافتی متصل شوند. **B.** و یا آن‌ها در نقش مجموعه ایمنی که در گردش خون تشکیل شده‌اند رسوب نمایند. در هر دو مورد، آنتی‌بادی‌های رسوبی ایجاد التهاب عروقی می‌نمایند و منجر به آسیب بافتی می‌شوند. هم‌چنین، آنتی‌بادی‌های ضدپروتئین‌های سلولی می‌توانند موجب حذف آن سلول‌ها و ناهنجاری‌های کارکردی شوند (نشانداده نشده است).

پورپورای خودایمن می‌باشد که در آن آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای سلول‌های قرمز خون (RBCs) یا پلاکت‌ها به ترتیب، منجر به اپسونیزه شدن و حذف این سلول‌ها از گردش خون می‌گردند. همین سازوکار مسئول همولیز در واکنش‌های انتقال خون می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۷).

- ***التهاب.*** آنتی‌بادی‌های رسوبی در بافت‌ها موجب فراخوانی نوتروفیل و ماکروفاژ می‌شوند که به آنتی‌بادی و یا پروتئین‌های کمپلمان با گیرنده‌های Fc برای IgG و کمپلمات متصل می‌گردند. این لکوسیت‌ها با انتقال پیام از گیرنده‌های خود، به‌خصوص گیرنده‌های Fc، فعال می‌شوند و با تولید فرآورده‌های لکوسیتی و ترشح آن مانند آنزیم‌های لیزوزومی در گونه‌های واکنشگر اکسیژن موجب آسیب بافتی می‌گردند. سازوکار آسیب در گلومرولونفریت، با میانجی‌گری آنتی‌بادی و بسیاری بیماری‌های دیگر التهاب و فعال‌شدن لکوسیت‌ها است.
- ***کارکردهای سلولی غیرطبیعی.*** آنتی‌بادی‌ها با اتصال به گیرنده‌های معمولی سلول و یا دیگر پروتئین‌های سلولی، بدون آنکه التهاب و آسیب بافتی ایجاد نمایند، تداخل در کارکردهای این گیرنده‌ها یا پروتئین‌ها ایجاد بیماری می‌کنند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای گیرنده هورمون تحریک‌کننده تیروئید (TSH) یا گیرنده نیکوتینیک استیل‌کولین موجب کارکردهای غیرطبیعی



شکل ۲-۱۹. سازوکار اجرایی بیماری‌های با میانجی‌گری آنتی‌بادی. A. آنتی‌بادی‌ها سلول‌ها را اپسونیزه می‌کنند و کمپلمان را فعال می‌کنند و تولید فرآورده‌های کمپلمان که سلول‌ها را اپسونیزه می‌کنند منجر به فاگوسیتوز سلول‌ها از راه گیرنده‌های Fc فاگوسیتی و یا گیرنده‌های C3b می‌شوند. B. آنتی‌بادی‌ها از راه اتصال به گیرنده‌های Fc و فعال شدن کمپلمان، لکوسیت‌ها را فرا می‌خوانند و آن‌ها فرآورده‌هایی را آزاد می‌کند که برای دیگر لکوسیت‌ها، جاذب شیمیایی است. C) آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای گیرنده‌های سطح سلولی، برای هورمون‌ها و یا ناقلین عصبی ممکن است موجب تحریک گیرنده‌ها شود؛ مانند بیماری گریوز (هایپرتیروئیدیسم) (ستون چپ) یا ممکن است موجب مهار انتقال ناقل عصبی به گیرنده‌اش شود؛ مانند بیماری میاستنی‌گراویس (ستون راست).

می‌شود که به‌ترتیب منحصر به بیماری گریوز (Graves) و میاستنی گراویس می‌شود (شکل ۲-۱۹C). آنتی‌بادیهای اختصاصی برای عامل داخلی معده که برای جذب ویتامین B_{12} مورد نیاز است، موجب بیماری آنمی کشنده (pernicious) می‌شود.

آنتی‌بادی‌های بیماری‌های اختصاصی سلول یا بافت ایجاد می‌کنند به‌طور معمول، آنتی‌بادی‌های خودی می‌باشند که به‌عنوان بخشی از واکنش‌های خودایمن به‌وجود آمده‌اند، اما گهگاه این آنتی‌بادی‌ها برای میکروب‌ها نیز اختصاصی می‌باشد. نمونه‌هایی از آنتی‌بادی‌های خودی بر ضد آنتی‌ژن‌های بافتی در جدول ۲-۱۹ گردآوری شده‌اند. این‌که آنتی‌بادی‌هایی که بر ضد آنتی‌ژن‌های میکروبی تولید شده‌اند، بتوانند با ترکیباتی از بافت خودی واکنش متقاطع نشان دهند کمتر شایع است. در موارد نادر، در پی بروز عفونت استرپتوکوکی معروف به تب روماتیسمی، آنتی‌بادی‌های تولیدشده بر ضد باکتری، واکنش متقاطع با آنتی‌ژنی در قلب نشان می‌دهند که با رسوب مجموعه آنتی‌ژن و آنتی‌بادی در این عضو التهاب و آسیب بافتی ایجاد می‌کند. رسوب بافتی آنتی‌بادی‌ها یا آزمایش‌های ریخت‌شناسی در برخی از این بیماری‌ها مشخص می‌شود و رسوب آنتی‌بادی منجر به فعال شدن

جدول ۲-۱۹ نمونه‌هایی از بیماری‌های ایجادشده با آنتی‌بادی‌ها اختصاصی ضد سلول یا بافت

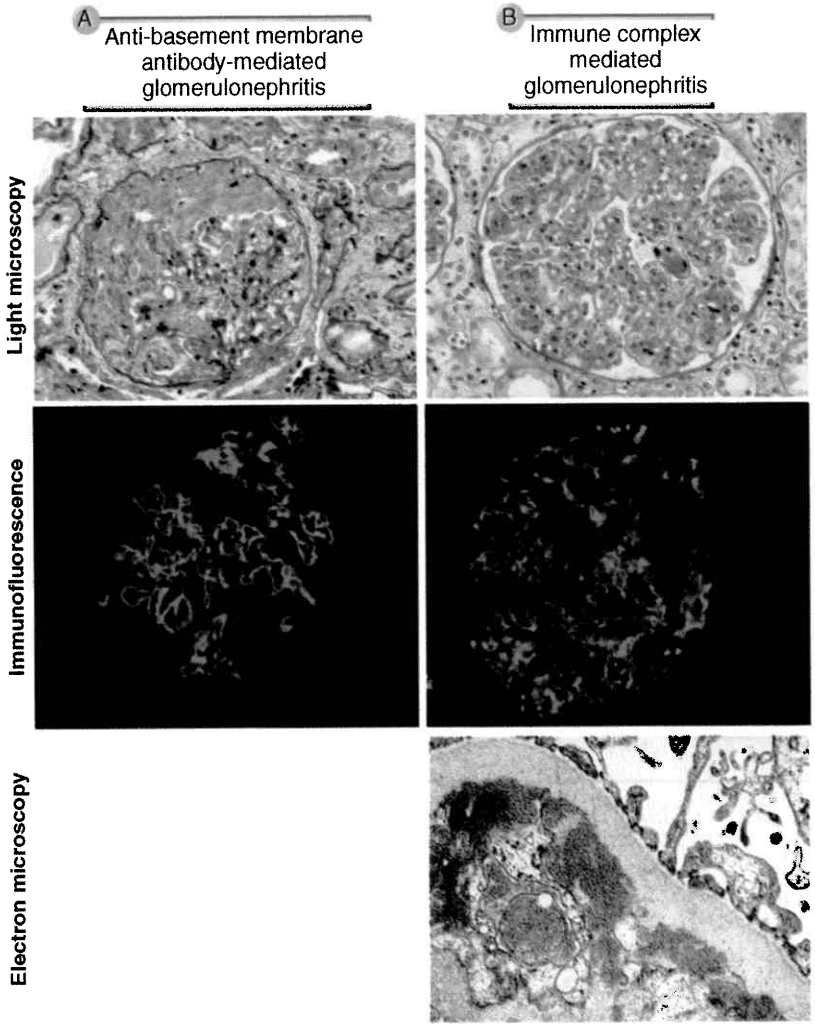
بیماری	آنتی‌ژن هدف	مکانیسم‌های بیماری	تظاهرات بالینی
کم‌خونی همولیتیک خودایمن	پروتئین غشایی گلبول قرمز	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز گلبول‌های قرمز، لیز با میانجی‌گری کمپلمان	همولیز، کم‌خونی
پورپورای ترومبوسایتوپنیک خودایمن	پروتئین‌های غشایی پلاکت (اینتگرین gpIIb-IIIa)	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز پلاکت‌ها	خون‌ریزی
پمفیگوس ولگاریس	پروتئین‌های موجود در اتصالات بین سلولی سلول‌های اپی‌درم (دسموگلین)	فعال شدن پروتئازها با میانجی‌گری آنتی‌بادی، تخریب مولکول‌های چسبان بین سلولی	وزیکول‌های پوستی (bullae)
واسکولیت ناشی از ANCA	به نظر می‌رسد پروتئین‌های گرانول نوتروفیل از نوتروفیل‌های فعال‌شده آزاد می‌شوند	دگرانوله شدن نوتروفیل و ایجاد التهاب	واسکولیت
سندرم گودپاسچر	پروتئین NC1 غیرکلاژنی از غشای پایه در گلومرول‌ها و ریه	التهاب با میانجی‌گری پذیرنده Fc و کمپلمان	نفریت و خون‌ریزی ریه
تب روماتیسمی حاد	آنتی‌ژن‌های دیواره سلول استرپتوکوکی، واکنش متقاطع آنتی‌بادی با آنتی‌ژن میوکار (عضله قلبی)	التهاب فعال‌شدن ماکروفاژها	میوکاردیت، آرتریت
میاستنی گراویس	گیرنده استیل‌کولین	اتصال استیل‌کولین با آنتی‌بادی مهار می‌شود، کاهش گیرنده‌های سطحی	ضعف عضله، فلج
بیماری گریوز (هایپرتیروئیدیسم)	گیرنده TSH	تحریک گیرنده TSH با میانجی‌گری آنتی‌بادی	پرکاری تیروئید
دیابت مقاوم به انسولین	گیرنده انسولین	اتصال انسولین با آنتی‌بادی مهار می‌شود	دیابت شیرین
کم‌خونی کشنده (آنمی پرنیشیوز)	فاکتور داخلی سلول‌های حاشیه‌ای معده	خنثی‌سازی فاکتور داخلی، کاهش جذب ویتامین B_{12}	خون‌سازی غیرنرمال، کم‌خونی، علائم عصبی

کمپلمان در همان ناحیه، التهاب و آسیب بافتی ایجاد می‌کند (شکل ۳A-۱۹).

بیماری‌های با میانجی‌گری مجموعه (کمپلکس) ایمنی

مجموعه‌های ایمنی که ایجاد بیماری می‌کنند، ممکن است از آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن خودی و یا آنتی‌ژن بیگانه تشکیل شود. ویژگی‌های آسیب‌شناختی بیماری‌های مجموعه ایمنی بازتاب‌دهنده محل رسوب آن‌ها است و مربوط به منبع آنتی‌ژنی که درمجموعه شرکت می‌کند، نمی‌باشد. بنابراین بیماری‌های با میانجی‌گری مجموعه ایمنی بازتاب‌دهنده محل رسوب آن‌ها است و مربوط به منبع آنتی‌ژنی که در مجموعه شرکت می‌کند، نمی‌باشد. بنابراین بیماری‌های با میانجی‌گری مجموعه ایمنی تمایل به درگیر کردن چندین بافت و عضو دارند. اگرچه برخی بافت‌ها مانند کلیه و مفاصل استعداد بیش‌تری برای ابتلا دارند.

پزشکی زیرک به نام کلمنس فون پیرکه بیماری‌های ناشی از مجموعه ایمنی را در اوایل دهه ۱۹۰۰ توصیف نمود. در همان زمان عفونت دیفتری با سرم اسبی، درمان می‌شد که نمونه‌ای از ایمنی‌زایی غیرفعال بر ضد سم، با انتقال سرم حاوی آنتی‌بادی‌های آنتی‌توکسین می‌باشد. فون پیرکه با زیرکی متوجه ایجاد التهاب مفاصل (آرتریت) بثورات (راش) پوستی و تب در بیمارانی شد که سرم اسب



شکل ۳-۱۹. ویژگی‌های آسیب‌شناختی گلومرولونفریت ناشی از آنتی‌بادی. A. گلومرولونفریت با آنتی‌بادی تولیدی بر ضد غشای پایه گلومرولی به‌وجود آمده است (سندرم گودپاسچر)؛ میکروسکوپ نوری التهاب گلومرولی و آسیب شدید را نشان می‌دهد و در رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس می‌توان رسوب یکنواخت (خطی) آنتی‌بادی را در امتداد غشای پایه مشاهده کرد. **B.** گلومرولونفریت با رسوب کمپلکس ایمنی ایجاد شده است (لوپوس اریتماتوز سیستمیک)، تصویرمیکروسکوپی التهاب نوتروفیلی را مشخص می‌کند و در میکروگراف تصویر ایمونوفلورسانس و الکترونی می‌توان رسوب غیریکنواخت (گرانولی) کمپلکس‌های آنتی‌ژنی ـ آنتی‌بادی را در امتداد غشای پایه مشاهده کرد.

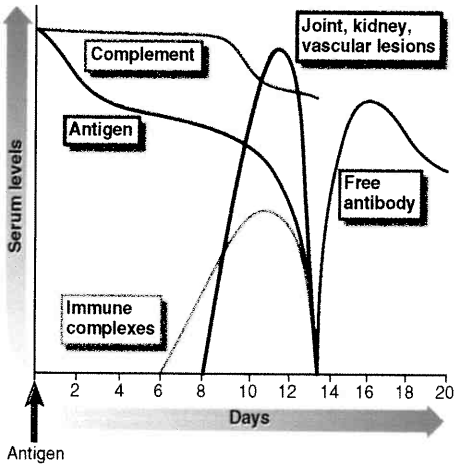
دارای آنتی‌توکسین دریافت می‌کردند. دو ویژگی کلینیکی از این واکنش‌ها نشان می‌داد که دلیل عوارض وجود ترکیبات سمی و عفونی در سرم نمی‌باشد. نخست آنکه، این علائم حتی پس از تزریق سرم اسب فاقد آنتی‌توکسین نیز دیده می‌شود، پس این آسیب بافتی به آنتی‌بادی ضددیفتری مرتبط نمی‌باشد. دوم آنکه، این علائم حداقل یک هفته پس از اولین تزریق سرم اسب مشاهده می‌شود و در هر تزریق پی‌درپی بعدی با سرعت بیش‌تری رخ می‌داد. فون پیرکه

نتیجه گرفت که این بیماری‌ها به‌علت پاسخ میزبان به برخی ترکیبات سرم اسب رخ داده است. او پیشنهاد کرد که میزبان بر ضد پروتئین‌های سرم اسب، آنتی‌بادی تولید می‌کند که این آنتی‌بادی‌ها با پروتئین‌های تزریق‌شده در سرم اسب تشکیل مجموعه می‌دهد و بیماری‌های ایجاد شده به‌علت حضور مجموعه ایمنی و یا آنتی‌بادی‌ها بوده است. اکنون مشخص شده است که این نتیجه‌گیری به‌طور کامل درست است. او این بیماری را، بیماری سرم نامید. همین واکنش در افراد دریافت‌کننده سرم درمانی برای کزاز نیز مشاهده شد و امروزه به‌طور شایع‌تری به‌عنوان بیماری سرم شناخته می‌شود. این موضوع امروزه به‌عنوان یک مشکل بالینی در ارتباط با افرادی که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی یا آنتی‌سرم‌های انسانی پلی‌کلونال برای درمان مارگزیدگی یاهاری دریافت می‌کنند، باقی مانده است. اختلالات سیستمیک با میانجی‌گری مجموعه‌های ایمنی که با تزریق پروتئین بیگانه غیرمرتبط می‌باشند، دارای سازوکارهای مشترک آسیب بافتی با بیماری سرم می‌باشند.

مدل‌های تجربی از بیماری‌های با میانجی‌گری مجموعه ایمنی

بیماری سرم

بیش‌تر دانش ما از بیماری‌های مجموعه ایمنی براساس بررسی مدل‌های تجربی بیماری سرم به‌دست آمده است. ایمن‌سازی حیوان مانند خرگوش با مقدار زیاد آنتی‌ژن پروتئین بیگانه منجر به تشکیل آنتی‌بادی می‌گردد (شکل ۴-۱۹). این آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های در گردش متصل می‌شوند و تشکیل مجموعه ایمنی می‌دهند که ابتدا با ماکروفاژهای کبد و طحال پاک‌سازی می‌شوند. با تشکیل مجموعه‌های هر چه بیش‌تر آنتی‌ژن آنتی‌بادی، برخی از آن‌ها در دیواره رگ‌های خونی رسوب می‌کنند. در این بافت‌ها، مجموعه‌های ایمنی التهاب غنی از نوتروفیل را با فعال کردن مسیر کلاسیک کمپلمان و به‌کارگیری گیرنده‌های Fc لکوسیتی، به‌راه می‌اندازند. از آنجا که مجموعه‌ها اغلب در شریان‌های کوچک گلومرول‌های کلیوی و سینوویوم مفاصل رسوب می‌نمایند، تظاهرات بالینی و آسیب‌شناختی به‌صورت واسکولیت، نفریت و آرتریت بروز می‌کنند. علائم بالینی به‌طور معمول کوتاه‌مدت هستند و ضایعات



شکل ۴-۱۹. ترتیب رویدادهای پاسخ‌های ایمونولوژیک در بیماری سرم حاد تجربی. تزریق آلبومین سرم گاوی به خرگوش، منجر به تولید آنتی‌بادی اختصاصی و تشکیل کمپلکس‌های ایمنی می‌شود. این کمپلکس‌ها در بافت‌های متعددی رسوب می‌کنند و کمپلمان را فعال می‌نمایند (منجر به کاهش سطح سرمی کمپلمان می‌شود) و ایجاد ضایعات التهابی می‌کنند. با حذف آنتی‌ژن‌ها باقی مانده و کمپلکس‌ها آسیب‌ها بهبود می‌یابند و آنتی‌بادی‌های آزاد (غیرمتصل به آنتی‌ژن) در گردش خون ظاهر می‌شوند.

بهبود می‌یابند، مگر این‌که آنتی‌ژن دوباره تزریق شود. این نوع بیماری نمونه‌ای از بیماری حاد سرم می‌باشد. نوعی بیماری ملایم‌تر و طولانی‌تر به نام بیماری سرم مزمن با چندین تزریق آنتی‌ژن به‌وجود می‌آید و منجر به تشکیل مجموعه‌های کوچک‌تری می‌گردد که بیش‌تر در کلیه‌ها، شریان‌ها و ریه‌ها رسوب می‌کنند.

واکنش آرتوس

شکل موضعی از واسکولیت تجربی با میانجی‌گری مجموعه ایمنی، واکنش آرتوس نامیده می‌شود. این واکنش را می‌توان با تزریق زیرجلی آنتی‌ژن به حیوانی که از قبل ایمن شده است یا حیوانی که از قبل آنتی‌بادی اختصاصی آن آنتی‌ژن را به‌صورت درون وریدی دریافت کرده است، ایجاد نمود. آنتی‌بادی‌های در گردش به‌سرعت به آنتی‌ژن تزریق شده متصل می‌شوند و تشکیل مجموعه ایمنی

می‌دهند که در دیواره شریان‌های کوچک محل تزریق رسوب می‌کند. این روند موجب تشکیل واسکولیت جلدی موضعی با لخته رگ‌های گرفتار می‌شود که به نکروز بافتی منجر می‌گردد. ارتباط بالینی واکنش آرتوس محدود است، به‌طور اتفاقی در یک فرد دریافت‌کننده یک دوز تقویتی (booster) واکسن ممکن است در محل تزریق، التهاب ایجاد شود که به‌علت تجمع مجموعه‌های ایمن می‌باشد، درست مانند واکنش آرتوس.

بیماری‌زایی بیماری‌های با میانجی‌گری مجموعه‌های ایمنی

میزان رسوب مجموعه ایمنی در بافت با ماهیت مجموعه‌ها و ویژگی‌های رگ‌های خونی تعیین می‌شود. مجموعه‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در جریان پاسخ‌های ایمنی طبیعی تولید می‌شوند ولی فقط زمانی ایجاد بیماری می‌کنند که به مقدار فراوان تولید و به‌طور کارآمدی حذف نشوند و هم‌چنین در بافت‌ها رسوب کنند. مجموعه‌های کوچک اغلب بلعیده نمی‌شوند و بیش‌تر از مجموعه‌های بزرگ که به‌طور معمول با بیگانه‌خوارها پاک‌سازی می‌شوند، در رگ‌ها رسوب می‌کنند. مجموعه‌های دارای آنتی‌ژن‌های کاتیونی، با میل پیوندی زیاد به اجزایاز غشاهای پایه رگ‌های خونی و گلومرول‌های کلیوی که دارای بار منفی هستند، متصل می‌شوند. این مجموعه به‌طور معمول آسیب‌های بافتی شدید و طولانی‌مدت ایجاد می‌کنند. مویرگ‌های گلومرول‌های کلیوی و سینوویوم‌ها، رگ‌هایی هستند که در آن‌ها پلاسما در حین عبور از دیواره مویرگ بر اثر فشار هیدروستاتیک زیاد، بیش از حد فیلتر می‌شوند (به ترتیب برای تشکیل ادرار و مایع سینوویال) و این نواحی شایع‌ترین محل‌های رسوب مجموعه ایمنی هستند. اگرچه ممکن است مجموعه‌های ایمنی در رگ‌های کوچک هر نوع بافتی رسوب کنند. رسوب آنتی‌بادی و مجموعه‌های ایمنی در رگ‌ها قابل ردیابی است و در صورتی که آنتی‌ژن شناخته شده باشد، امکان تشخیص مولکول‌های آنتی‌ژن در رسوبات نیز وجود دارد (شکل ۳B-۱۹).

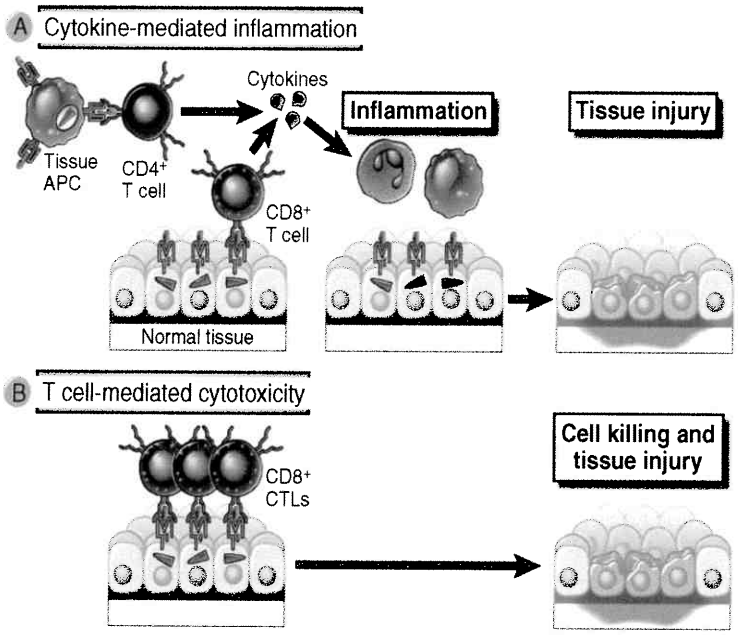
مجموعه‌های ایمنی رسوب‌یافته در دیواره رگ‌ها و بافت‌ها، لکوسیت‌ها و ماست سل‌ها را برای ترشح سایتوکاین‌ها و میانجی‌های مؤثر بزرگ (وازواکتیو)، فعال می‌کنند. این میانجی‌ها ممکن است موجب رسوب بیشتر مجموعه‌های ایمنی در دیواره رگ‌ها شوند. آنها با افزایش تراوایی (نفوذپذیری) رگ‌ها و جریان خون این کار را انجام می‌دهند.

بسیاری از بیماری‌های ایمنی‌شناختی سیستمیک در انسان با رسوب مجموعه ایمنی در رهای خونی ایجاد می‌شوند (جدول ۳-۱۹). لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) یک بیماری خودایمن است که در آن مجموعه‌های حاوی آنتی‌ژن‌های هسته‌ای و آنتی‌بادی‌های رسوب یافته در کلیه‌ها، رگ‌های خونی، پوست و دیگر بافت‌ها، می‌باشند. به‌طور تقریبی، در ۵۰ درصد موارد نوعی واسکولیت با میانجی‌گری مجموعه ایمنی در شریانچه‌های عضلانی با اندازه متوسط، معروف به پلی‌آرتریت نودوزا، مجموعه ایمنی از آنتی‌ژن‌های ویروسی و آنتی‌بادی‌های ضد آن تشکیل می‌شود و بیماری ناشی از عوارض دیررس عفونت ویروس است که اکثر قریب به اتفاق ناشی از ویروس هپاتیت B می‌باشد. سازوکار بیماری گلومرولونفریت پس از عفونت استرپتوکوکی ایجاد می‌شود و به‌علت تشکیل مجموعه‌ای از آنتی‌ژن‌های استرپتوکوکی و آنتی‌بادی‌های ضد آن است که در گلومرول‌های کلیه رسوب می‌کنند. در بعضی از شکل‌های گلومرولونفریت، مجموعه‌های ایمنی در گردش خون و قابل ردیابی نیستند که منجر به این گمان می‌شود که آنتی‌ژن‌ها نخست در کلیه جای می‌گیرند و سپس مجموعه‌های ایمنی به‌صورت موضعی شکل می‌گیرند.

بیماری‌های ایجادشده با لنفوسیت‌های T

لنفوسیت‌های T از طریق تحریک ایجاد التهاب و هم‌چنین از طریق کشتن سیستم سلول‌های هدف آسیب بافتی ایجاد می‌کنند (شکل ۵-۱۹). واکنش‌های التهابی یا سلول‌های $CD4^+$ T از زیرکلاس T_H1 و T_H17 به‌وجود می‌آیند که سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که موجب فراخوانی لکوسیت‌ها می‌گردد. در برخی از اختلالات با میانجی‌گری سلول‌های T، لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD4^+$ (CTL) سلول‌های هدفی را لیز می‌کنند

جدول ۳-۱۹ نمونه‌هایی از بیماری‌های با میانجی‌گری کمپلکس ایمنی در انسان		
بیماری	آنتی‌ژن	تظاهرات بالینی
لوپوس اریتماتوز سیستمیک	نوکلئوپروتئین‌ها، DNA و ...	نفریت، واسکولیت، آرتریت
پلی‌آرتریت نودوزا	آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B (در بعضی موارد)	واسکولیت
گلومرولونفریت پس از عفونت استرپتوکوکی	آنتی‌ژن‌های دیواره سلولی استرپتوکوک	نفریت
بیماری سرم	پروتئین‌های گوناگون	آرتریت، واسکولیت، نفریت



شکل ۵-۱۹. سازوکارهای بیماری‌ها با میانجی‌گری سلول T. A. در واکنش‌های التهابی با میانجی‌گری سایتوکاین، سلول‌های T $CD4^+$ و گاهی سلول‌های T $CD8^+$ با ترشح سایتوکاین‌ها به آنتی‌ژن‌های بافتی پاسخ می‌دهند که موجب تحریک التهاب و فعال شدن بیگانه‌خوارها و در نتیجه آسیب بافتی می‌شوند. **B.** در برخی از بیماری‌های لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL) $CD8^+$ سلول‌های بافتی را به‌طور مستقیم از بین می‌برند.

که آنتی‌ژن‌ها را همراه با مولکول‌های مجموعه سازگاری بافتی اصلی (MHC) نوع I عرضه می‌نمایند. سلول‌های T که سبب آزار بافتی می‌شوند، ممکن است خودواکنش‌گر باشند یا برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی بیگانه‌ای ویژگی داشته باشند که در سلول‌ها یا بافت‌ها یافت می‌شوند و یا به آن‌ها متصل هستند. هم‌چنین آسیب بافتی با میانجی‌گری لنفوسیت‌های T گاهی با پاسخ‌های ایمنی حفاظتی قوی بر ضد میکروب‌های مقاوم به‌ویژه میکروب‌های درون سلولی همراه باشد که در مقابل تخریب با بیگانه‌خوارها و آنتی‌بادی‌ها مقاومت نشان می‌دهند.

وقتی برای سلول‌های T در ایجاد بیماری ایمونولوژیک خاص، نقشی در نظر گرفته می‌شود که حضور سلول‌های T در ضایعات ثابت گردد و یا سلول‌های T مختص آنتی‌ژن‌های خودی یا میکروبی از بافت یا خون بیماران جدا شوند. البته مدل‌های حیوانی برای مشخص نمودن بیماری‌زایی این بیماری‌ها بسیار مفید بوده‌اند.

بیماری‌های ناشی از التهاب سایتوکاین

در التهاب با میانجی‌گری سایتوکاین، سلول‌های T_H1 و T_H17، سایتوکاین‌هایی را تولید می‌کنند که منجر به فراخوانی و فعال‌شدن لکوسیت‌ها می‌گردند. IL-17 که از سلول‌های T_H17 آزاد می‌شود. فراخوانی نوتروفیل را تقویت می‌کند، IFN-γ تولیدشده از سلول‌های T_H1 ماکروفاژها را فعال می‌کند و دیگر سلول‌های درگیر باعث فراخوانی و فعال‌سازی تعداد زیادی از انواع لکوسیت‌ها می‌گردد. اگرچه ما تأکید می‌کنیم که سلول‌های T_H1 و T_H17 به‌عنوان منابع این سایتوکاین‌ها می‌باشند، اما ممکن است در ضایعات بسیاری دیگر از سلول‌ها، همین سایتوکاین را تولید کنند. برای نمونه در بعضی از مدل‌های حیوانی التهاب پوستی مزمن، به نظر می‌رسد منبع اولیه IL-17 در طول بیماری، سلول‌های $T\gamma\delta$ باشد.

آسیب بافتی حاصل از فرآورده‌های نوتروفیل‌های فعال‌شده و ماکروفاژها ناشی از آنزیم‌های لیزوزومی، گونه‌های واکنشگر اکسیژن، اکسید نیتریک و سایتوکاین‌های التهابی می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۰). احتمال دارد در آسیب‌ها سلول‌های اندوتلیال، میزان بروز پروتئین‌های سطحی را که با سایتوکاین‌ها تنظیم می‌شوند. همانند مولکول‌های چسبان و II MHC افزایش یابد. واکنش التهابی در بیماری با میانجی‌گری سلول T، به‌طور معمول مزمن است ایجاد می‌شود. ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) مثالی از این واکنش‌های التهابی است که در ادامه تشریح خواهد شد. واکنش‌های التهابی مزمن به‌علت ترشح سایتوکاین‌ها و عوامل رشد از ماکروفاژها سبب ایجاد فیبروز می‌شوند.

بسیاری از بیماری‌های خودایمنی اختصاصی عضو با واکنش‌های سلول T خودواکنشگر با آنتی‌ژن‌های خودی که منجر به تولید سایتوکاین و التهاب می‌شود، ایجاد می‌گردد. عقیده بر این است که همین مسئله، اصلی‌ترین دلیل ایجاد بیماری‌هایی از قبیل، آرتریت روماتوئید، مالتیپل اسکلروزیس، دیابت نوع 1، پسوریازیس و دیگر بیماری‌های خودایمنی می‌باشد (جدول ۴-۱۹). برخی از این بیماری‌ها با جزئیات بیش‌تر در پایان همین فصل تشریح می‌شوند.

واکنش‌های سلول T اختصاصی میکروب‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌تواند منجر به التهاب و آسیب بافتی شوند. باکتری‌های درون سلولی مانند مایکوباکتریوم توبرکلوزیس پاسخ‌های شدیدی را در سلول T و ماکروفاژها ایجاد می‌کنند که باعث التهاب گرانولومایی و فیبروز می‌شوند (در ادامه بحث می‌شود). التهاب و فیبروز منجر به تخریب گسترده بافتی و اختلال کارکردی، برای نمونه در ریه‌ها، خواهند شد. بیماری سل نمونه خوبی از بیماری‌های عفونی است که در آن آسیب بافتی به‌طور عمده با پاسخ ایمنی میزبان به‌وجود می‌آید (بازگشت به فصل ۱۶). بسیاری از بیماری‌های پوستی که به‌علت تماس موضعی با مواد شیمیایی و آنتی‌ژن‌های محیطی به‌وجود می‌آیند، حساسیت تماسی نامیده می‌شوند و ناشی از واکنش‌های التهابی هستند که احتمال دارد بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد شده‌اند، به‌وجود می‌آیند. ممکن است هر دو سلول $CD4^+$ T و $CD8^+$ در واکنش‌های حساسیت تماسی سایتوکاین تولید کنند. نمونه‌هایی از حساسیت تماسی عبارتند از بثورات (راش) حاصل از پیچک سمی و بلوط سمی (که در آن سلول‌های T با پروتئین‌های تغییر یافته با مواد شیمیایی تولیدشده از گیاهان که با urushiol ها نامیده می‌شوند، واکنش می‌دهند)، بثورات پوستی ناشی از تماس با فلزات (نیکل و بریلیوم) و مواد شیمیایی متنوعی مانند تیورام که در ساخت دستکش‌های لاتکس به‌کار می‌روند. برخی از این واکنش‌ها مزمن می‌شوند و از نظر بالینی اگزما نامیده می‌شوند. پاسخ‌های سلول T بر ضد باکتری‌های روده‌ای منجر به ایجاد بیماری‌های التهابی روده می‌شود.

واکنش‌های التهابی با میانجی‌گری سلول T، ازدیاد حساسیت دیررس نامیده می‌شوند که در ادامه تشریح خواهند شد.

ازدیاد حساسیت دیررس

ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) نوعی واکنش آسیب‌رسان التهابی با میانجی‌گری سایتوکاین‌ها است که از فعال‌شدن سلول‌های T به‌خصوص سلول‌های $CD4^+$ T به وجود می‌آیند. این واکنش تأخیری یا دیررس نامیده می‌شوند زیرا در مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از برخورد با آنتی‌ژن رخ می‌دهند. برخلاف واکنش‌های ازدیاد حساسیت

جدول ۴-۱۹ نمونه‌هایی از بیماری‌ها با میانجی‌گری سلول T		
بیماری	اختصاصیت سلول T بیماری‌زا	سازوکارهای اصلی آسیب بافتی
آرتریت روماتوئید (RA)	کلاژن ؟ پروتئین‌های خودی سیترولینه؟	التهاب ناشی از سایتوکاین‌های T_H17 (و T_H1) نقش آنتی‌بادی‌ها و کمپلکس‌های ایمنی؟
مالتیپل اسکلروزیس (MS)	آنتی‌ژن‌های پروتئینی در میلین (مانند پروتئین اصلی میلین (MBP))	التهاب ناشی از سایتوکاین‌های T_H1 و T_H17) تخریب میلین با ماکروفاژهای فعال‌شده
دیابت شیرین نوع 1	آنتی‌ژن سلول‌های β از جزایر پانکراس (انسولین، گلوتامیک اسیددکربوکسیلاز و غیره)	تخریب سلول‌های جزایر با CTLها
بیماری التهابی روده	باکتری‌های روده، آنتی‌ژن‌های خودی؟	التهاب ناشی از سایتوکاین‌های سلول‌های T_H1 و T_H17
پسوریازیس	آنتی‌ژن‌های پوستی ناشناخته	التهاب ناشی از سایتوکاین‌های مشتق از سلول T
نمونه‌هایی از بیماری‌های با میانجی‌گری سلول T آورده شده‌اند. در موارد بسیاری اختصاصی بودن سلول‌های T و سازوکارهای آسیب بافتی، براساس شباهت با مدل‌های حیوانی تجربی با بیماری پایه‌ریزی می‌شوند. نقش سلول‌های T_H1 و T_H17 در مدل‌های آزمایشگاهی و نیز حضور سایتوکاین‌های اختصاصی زیرگروه در انسان‌ها به اثبات رسیده است. این سایتوکاین‌ها ممکن است از دیگر زیرگروه‌ها به‌غیر از لنفوسیت‌های CD_4^+ T ساخته شوند. کارآزمایی‌های بالینی رو به رشد به منظور هدف قرار دادن این سایتوکاین‌ها ممکن است اطلاعات جدیدی پیرامون همکاری این سایتوکاین‌ها با بیماری‌های مختلف در اختیارمان قرار دهند.		

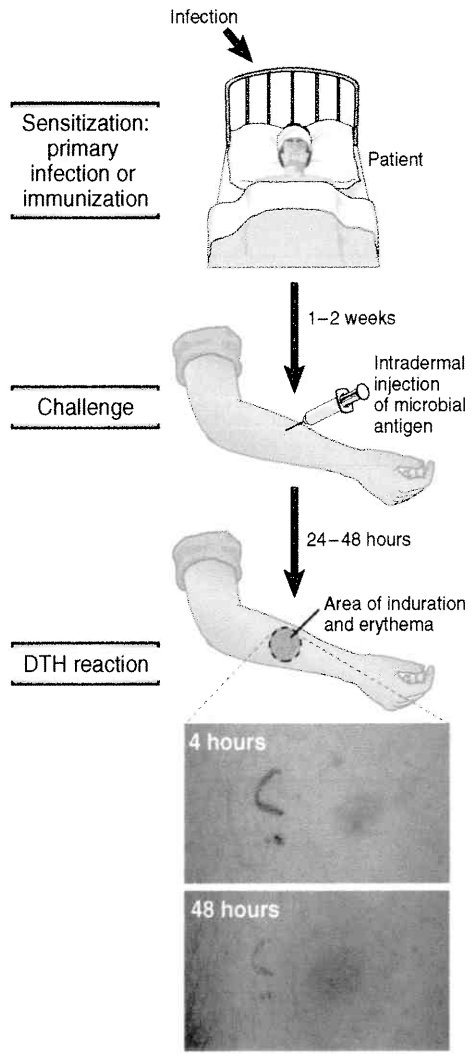
فوری (آلرژی) که طی چند دقیقه ایجاد می‌شود (در فصل ۲۰ توصیف می‌شود).

در مدل حیوانی کلاسیک DTH، نخست آنتی‌ژن پروتئینی به همراه همیار به خوکچه هندی تزریق می‌شود، این مرحله را حساس‌شدن[1] می‌نامند. در حدود ۲ هفته بعد، همان آنتی‌ژن به‌صورت زیرجلدی به حیوان تزریق می‌شود و واکنش بعدی مورد بررسی قرار می‌گیرد؛ این مرحله را برانگیختگی می‌نامند. حساس‌شدن برای واکنش‌های DTH در انسان با عفونت میکروبی، از حساسیت تماسی با مواد شیمیایی ولی آنتی‌ژن‌های محیطی و یا با تزریق داخل درمی یا زیرجلدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی به‌وجود می‌آید (شکل ۶-۱۹). برخورد بعدی با همان آنتی‌ژن موجب برانگیختگی واکنش می‌شود. برای نمونه، اگر عصاره پروتئین خالص‌شده (PPD) که آنتی‌ژن پروتئینی حاصل از **مایکوباکتریوم توبرکلوزیس** است به افرادی که پیش‌تر در معرض **مایکوباکتریوم توبرکلوزیس** قرار داشته‌اند تزریق شود، واکنش DTH به‌وجود می‌آید که واکنش توبرکولین نامیده می‌شود. یکی از کاربردهای گسترده آزمون پوستی توبرکولین مثبت، نشان دادن‌مدرکی از عفونت سل پیشین یا فعال می‌باشد.

مشخصه پاسخ DTH آن است طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت ظاهر می‌گردد. در حدود ۴ ساعت پس از تزریق آنتی‌ژن، نوتروفیل‌ها در اطراف وریدچه‌های پس‌مویرگی محل تزریق، جمع می‌شوند. در حدود ۱۲ ساعت بعد، سلول‌های T و مونوسیت‌های خونی در محل تزریق حضور می‌یابند و در اطراف وریدچه‌ها پخش می‌شوند (شکل ۷-۱۹). سلول‌های اندوتلیال که این وریدچه‌ها را می‌پوشانند، متورم می‌شوند، اندامک‌های درون سلولی ساخت مواد در آن‌ها افزایش می‌یابد و به ماکرومولکول‌های پلاسما نفوذپذیر می‌شوند. فیبرینوژن از رگ‌های خونی خارج می‌شود و در بافت‌های اطراف به فیبرین تبدیل می‌گردد. تجمع فیبرین و به میزان کم‌تر لنفوسیت‌های T و مونوسیت‌ها در فضای بافت خارج رگی و اطراف محل تزریق موجب تورم و سفتی آن می‌شوند.

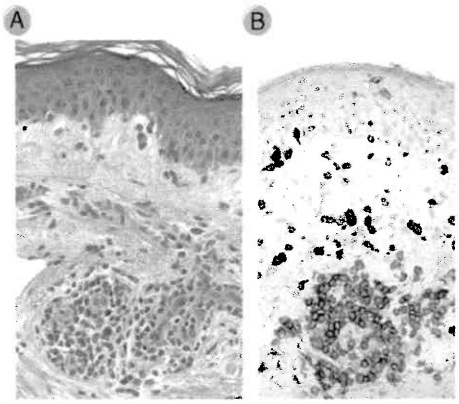
سفتی مشخصه DTH است که ۱۸ ساعت پس از تزریق آنتی‌ژن تشخیص دادنی است و طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از تزریق به اوج می‌رسد. در بالین، فقدان پاسخ‌های DTH بر ضد آنتی‌ژن‌هایی که در همه جا هستند و فرد با آن‌ها برخورد می‌کند (مانند آنتی‌ژن‌های کاندیدا) نشانه

1. Sensitization



شکل ۶-۱۹. واکنش ازدیاد حساسیت دیررس. عفونت و یا ایمن‌سازی (واکسیناسیون) موجب حساس‌سازی فرد می‌شود و در برخورد بعدی با همان آنتی‌ژن عامل عفونی، واکنش ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) را بر می‌انگیزد. واکنش با سفتی همراه با قرمزی و تورم در محل برخورد آنتی‌ژن مشخص می‌شود که بعد از حدود ۴ ساعت قابل تشخیص است و در حدود ۴۸ ساعت به اوج خود می‌رسد.

نقص در کارکرد سلول‌های T است که به این حالت آنرژی گفته می‌شود (این نوع بی‌پاسخی سیستم ایمنی با آنرژی لنفوسیتی متفاوت است که سازوکاری برای حفظ تحمل بر

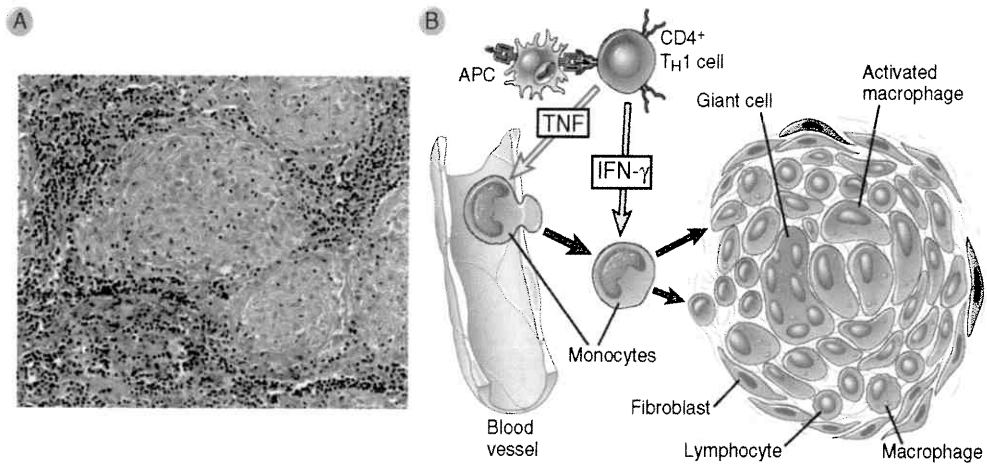


شکل ۷-۱۹. ریخت‌شناسی واکنش ازدیاد حساسیت دیررس (DTH). A. آزمایش آسیب‌شناسی بافتی واکنش در پوست در شکل ۶-۱۹ ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای را در اطراف رگ‌های درم نشان می‌دهد. در بزرگ‌نمایی بیش‌تر (نشان داده نشده است)، ارتشاح شامل لنفوسیت‌های و ماکروفاژهای فعال‌شده اطراف رگ‌های خونی کوچک می‌باشد که در آن سلول‌های اندوتلیال نیز فعال شده‌اند. **B.** رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی حضور بسیاری از لنفوسیت‌های $CD4^+$ T را اثبات می‌کند.

ضد آنتی‌ژن‌های اختصاصی است و در فصل ۱۵ تشریح شده است).

اگرچه فرض بر این بود که DTH واکنش آسیب‌رسان با واسطه T_H1 است اما سلول‌های T دیگری نیز می‌توانند در این نوع التهاب نقش داشته باشند. در برخی از آسیب‌های ناشی از DTH، نوتروفیل سلول غالب است که این مسئله درگیری T_H17 را مطرح می‌کند. در برخی عفونت‌های انگلی کرمی، واکنش علیه تخم انگل منجر به ایجاد DTH با شرکت ائوزینوفیل‌ها می‌شود. در این موارد سایتوکاین‌های T_H2 نیز نقش دارند. سلول‌های $CD8^+$ T نیز می‌توانند IFN-γ تولید کنند و در برخی واکنش‌های DTH به‌ویژه در پوست شرکت کنند.

واکنش‌های DTH مزمن زمانی که پاسخ T_H1 به عفونت سبب فعال‌سازی ماکروفاژها می‌گردد، به‌وجود می‌آیند که نمی‌توانند میکروب‌های بلعیده شده را ریشه‌کن کنند. اگر میکروب‌ها در فضایی کوچک محصور شوند،



شکل ۸-۱۹. التهابی گرانولومایی. A. گره لنفی از بیمار مبتلا به سل که گرانولوما با ماکروفاژهای فعال‌شده سلول‌های چند هسته‌ای غول‌پیکر و لنفوسیت‌ها را دارد، در برخی گرانولوم‌ها ناحیه مرکزی نکروز وجود دارد. مطالعات ایمونوهیستوشیمی ثابت میکند لنفوسیت‌ها از نوع سلول T می‌باشند. **B.** سازوکارهای تشکیل گرانولوما سایتوکاین‌ها در تولید سلول‌های TH، فعال‌شدن ماکروفاژها و فراخوانی لکوسیت‌ها و فراخوانی لکوسیت‌ها نقش دارند. واکنش طولانی این نوع از ازدیاد حساسیت منجر به تشکیل گرانولوما می‌شود.

واکنش موجب تولید ندول‌هایی از بافت التهابی به نام گرانولوما می‌گردد (شکل ۸A-۱۹). واکنش‌های DTH مزمن با التهاب گرانولومایی مشخص می‌شوند که با اثر طولانی سایتوکاین‌ها ایجاد می‌شوند (شکل ۸B-۱۹). در این چنین واکنش‌هایی سلول‌های T فعال‌شده و ماکروفاژها به تولید سایتوکاین‌ها و عوامل رشد ادامه می‌دهند و به‌طور پیشرونده تغییرات در بافت موضعی و سلولی ایجاد می‌کنند. در نتیجه، به‌دنبال آسیب بافتی، بافت همبند (فیبروز) جایگزین می‌گردد. در واکنش‌های DTH مزمن، ماکروفاژهای فعال‌شده نیز در پاسخ به تداوم پیام‌های سایتوکاینی دچار تغییراتی می‌شوند. در این ماکروفاژها، سیتوپلاسم و اندامک‌های سیتوپلاسمی افزایش می‌یابند و در بررسی‌های بافت‌شناسی شبیه به سلول‌های اپی‌تلیال پوست به نظر می‌رسند و از این رو گاهی اوقات به آن‌ها سلول‌های اپی‌تلیوئید گفته می‌شود. ماکروفاژهای فعال‌شده ممکن است در هم ادغام شوند و سلول‌های غول‌آسای چند هسته‌ای را به‌وجود آورند. اگرچه هدف التهاب گرانولومایی محدود کردن عفونت است ولی هم‌چنین آسیب‌های بافتی قابل ملاحظه و اختلالات کارکردی به‌وجود می‌آورد.

التهاب گرنولومایی مشخصه پاسخ به برخی از میکروب‌های مقاوم نظیر **مایکوباکتریوم توبرکلوزیس** و برخی قارچ‌ها است و نشان‌دهنده نوعی DTH مزمن با فیبروز است. بیش‌تر اختلالات تنفسی که در سل یا عفونت‌های قارچی مزمن مشاهده می‌شوند، به آثار سمی میکروب‌ها مربوط نمی‌شوند، بلکه در اثر جایگزینی بافت طبیعی ریه با بافت فیبروزی پدید می‌آیند.

بیماری‌های ایجادشده با لنفوسیت‌های T سلول‌کش

پاسخ‌های CTL به عفونت‌های ویروسی با کشتن سلول‌های آلوده احتمال دارد آسیب بافتی ایجاد کند، حتی اگر خودویروس آثار آسیب سلولی نداشته باشد. کارکرد اصلی فیزیولوژیک CTL‌ها، از بین بردن میکروب‌های درون سلولی به‌ویژه ویروس‌ها می‌باشد که موجب تخریب سلول‌های آلوده خواهد شد. بعضی از ویروس‌ها سلول‌های آلوده را تخریب می‌کنند؛ یعنی سایتوپاتیک هستند، در حالی‌که دیگر ویروس‌ها چنین ویژگی را ندارند. از آن‌جایی که سلول‌های CTL قادر به

تشخیص ویروس‌های سایتوپاتیک از غیرسایتوپاتیک نیستند، در نتیجه سلول‌های آلوده به ویروس‌های غیرسایتوپاتیک که برای میزبان نیز آسیب‌رسان نیستند را هم تخریب می‌کنند. نمونه‌هایی از عفونت ویروسی که در آن‌ها ضایعات نه به‌علت ویروس بلکه ناشی ازپاسخ‌های CTL میزبان هستند. از این گروه کوریومننژیت لنفوسیتی در موش و انواعی از هپاتیت ویروسی در انسان اهمیت دارند (بازگشت به فصل ۶).

رویکردهای درمانی برای بیمارهای ایمونولوژیک

یکی از تحسین برانگیزترین دستاوردهای ایمنی‌شناسی که به تازگی به‌دست آمده است، توسعه درمان‌های جدید براساس درک علوم پایه و کاربرد آن در بیماری‌های انسان بوده است. این درمان‌ها به چندین گروه گسترده تقسیم می‌شوند.

عوامل ضدالتهابی

تکیه‌گاه درمان بیماری‌های ازدیاد حساسیت برای سال‌ها، داروهای ضدالتهابی به‌ویژه کورتیکواستروئیدها بوده است. هدف استفاده از این داروها، کاهش آسیب بافتی به‌خصوص مراحل اجرایی پاسخ‌های ایمنی آسیب‌شناختی می‌باشد.

تخلیه سلول‌ها و آنتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال قادر به تخلیه همه لنفوسیت‌ها، فقط سلول‌های B و یا فقط سلول‌های T هستند. در فصل ۵، بعضی از آنتی‌بادی‌های تخلیه‌کننده در استفاده‌های بالینی را گردآوری کردیم (بازگشت به جدول ۳-۵). پیشرفت جدید و چشمگیر که موفقیت استفاده از آنتی‌بادی ضد CD20 (rituximab) که برای تخلیه لنفوسیت‌های B می‌باشد و برای درمان بیماری‌هایی به‌کار می‌رود که پیش‌تر فکر می‌کردند دلیل اولیه آن التهاب ناشی از سلول‌های T باشد. این درمان در برخی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA) و مالتیپل اسکلروزیس و دیگر اختلالات خودایمن میزبان به‌کار می‌رود. ممکن است اثربخشی anti-CD20 به‌علت نقش سلول‌های B در پاسخ‌های سلول T، به‌ویژه تولید و حفظ سلول‌های T خاطره، باشد. پلاسمافرز برای حذف آنتی‌بادی‌های خودی و مجموعه‌های ایمنی به کار رفته است.

درمان ضد سایتوکاینی

بسیاری از التهاب‌های ناشی از سایتوکاین‌ها با آنتاگونیست‌های اختصاصی برای درمان بیماری‌های التهابی با میانجی‌گری سلول T مورد هدف قرار گرفته‌اند (جدول ۵-۱۹). نخستین موفقیت با این دسته از عوامل زیست‌شناختی با نوع محلولی از گیرنده TNF یا آنتی‌بادی ضد TNF بوده است که به TNF متصل و آن را خنثی می‌کنند. این عوامل در درمان بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بیماری کرون و بیماری پوستی پسوریازیس مفید بوده‌اند. آنتاگونیست‌های دیگر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1، زنجیره p40 که در Il-12 و IL-23 مشترک است، IL-6، IL-17 برای درمان بیماری‌های التهابی در حال استفاده و یا کارآزمایی‌های بالینی است.

عوامل مهارکننده برهم‌کنش‌های سلول ـ سلول و مهاجرت لکوسیتی

عواملی که کمک محرک B7 را مهار می‌کنند. برای درمان آرتریک روماتوئید آنتی بادی‌های ضد اینتگرین‌ها برای مهار مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها، به‌ویژه سیستم عصبی مرکزی CNS)، در مالتیپل اسکلروزیس (MS) به‌کار می‌روند. یک عارضه نادر اما جدی در درمان با این آنتی‌بادی‌ها در همین فصل و در بحث MS گفته می‌شود. آنتی‌بادی‌های ضد لیگاند CD40، فعال‌سازی سلول‌های B با میانجی‌گری سلول‌های T و ماکروفاژها را مهار می‌کنند و در بیماری التهابی روده نیز مفید هستند ولی در بعضی از بیماران تحت درمان، ترومبوز ایجاد می‌شود، زیرا این مولکول در سطح پلاکت‌های انسان نیز بروز می‌کند (البته کارکرد آن مشخص نیست).

IgG درون وریدی

دوزهای بالای IgG درون وریدی (IVIG) مفیدی در برخی بیماری‌های ازدیاد حساسیت دارد. روشن نیست که این ماده چگونه التهاب ایمنی را سرکوب می‌نماید. احتمال دارد اتصال IgG به گیرنده‌های Fc مهاری بر سطح لنفوسیت B

جدول ۵-۱۹ نمونه‌هایی از آنتاگونیست‌های سایتوکاین‌ها در استفاده کلینیکی و با کاربرد آزمایشی		
سایتوکاین و گیرنده هدف	آثار بیولوژیک قابل پیش‌بینی از آنتاگونیست	بیماری‌های کلینیکی
TNF	مهار مهاجرت لکوسیت به جایگاه‌های التهابی	آرتریت روماتوئید پسوریازیس، بیماری التهابی روده
IL-1	مهار مهاجرت لکوسیت به جایگاه‌های التهابی	سندرم‌های خودالتهابی نادر، نقرس شدید، آرتریت روماتوئید
IL-6 و گیرنده IL-6	مهار التهاب و پاسخ‌های آنتی‌بادی؟	آرتریت ایدیوپاتیک جوانان، آرتریت روماتوئید
IL-17	مهار فراونی لکوسیت‌ها به جایگاه‌های التهابی	آرتریت روماتوئید (در حال کارآزمایی)، پسوریازیس
زنجیره p40 از IL-12 و IL-23	مهار پاسخ‌های T_H1 و T_H17	بیماری التهابی روده، پسوریازیس
گیرنده IL-2 (CD25)	مهار تکثیر سلول T با میانجی‌گری IL-2	پس زدن حاد پیوند
IFN-α	ممکن است چندین اثر بر روی تمایز T_H1 داشته باشد، تولید آنتی‌بادی	لوپوس اریتروماتوز سیستمیک
IL-4/IL-13	مهار تمایز T_H2، تولید IgE	آسم
BAFF	کاهش بقای لنفوسیت‌های B	لوپوس اریتماتوز سیستمیک

(FcγRIIB) و هم‌چنین ماکروفاژها و مهار پاسخ‌های التهابی می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۳). هم‌چنین ممکن است مولکول‌های IVIG در اتصال به گیرنده Fc جنینی (FcRn) با آنتی‌بادی‌های بیماری‌زا رقابت کنند که در بالغین آنتی‌بادی‌ها را از تجزیه محافظت می‌کند (بازگشت به فصل ۵) و در نتیجه موجب کاهش نیمه عمر آنتی‌بادی‌های بیماری‌زا می‌شود.

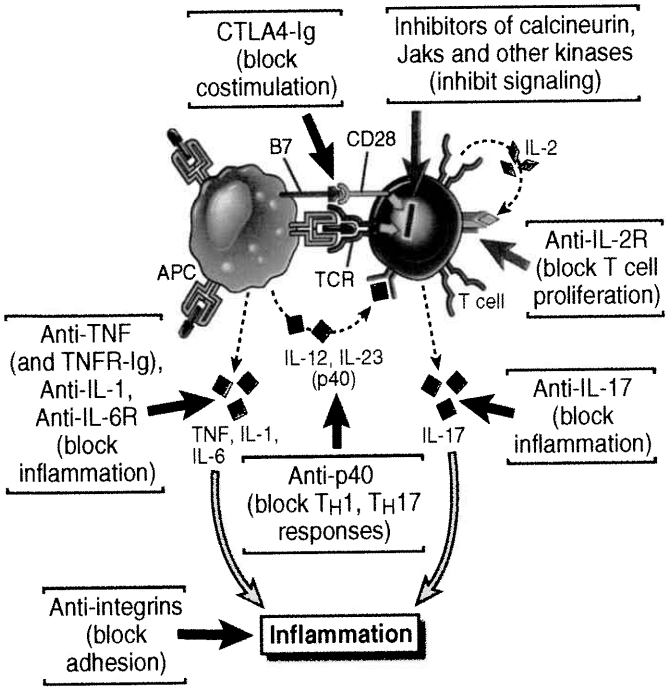
درمان‌ها بر پایه سلول T تنظیمی

به‌تازگی علاقه بسیار زیادی برای بهره‌گیری از دانشمان پیرامون سلول‌های T تنظیمی به منظور درمان بیماری التهابی، به‌وجود آمده است. کارآزمایی‌های بالینی بی‌شماری برای تخلیص سلول‌های Treg بیمار در حال انجام می‌باشند تا آن‌ها را در محیط کشت رشد داده و فعال کنند و دوباره آن‌ها را به بیماران بازگردانند. رویکرددیگر درمان بیماران با دوزهای پایین IL-2 می‌باشد که انتظار می‌رود سلول‌های Treg را بیش‌تر از سلول‌های اجرایی فعال و حفظ می‌کند.

کوشش‌های مداوم برای درمان اختصاصی‌تر، نظیر القای تحمل در کلون‌های لنفوسیتی ایجادکننده بیماری با تولید سلول‌های T تنظیم‌کننده اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی نیز ادامه دارد. مالتیپل اسکلروزیس و دیابت نوع I دو بیماری خودایمنی هستند که آنتی‌ژن‌های دخیل در آن‌ها شناسایی شده‌اند. در هر دو بیماری کارآزمایی بالینی، برای تجویز آنتی‌ژن‌ها (پپتیدهای پروتئین اصلی میلین و انسولین به ترتیب در MS و دیابت نوع I) به بیماران برای خاموش کردن پاسخ‌های ایمنی اختصاصی آغاز شده است. خطر بسیاری از درمان‌هایی که ترکیبات گوناگونی از سیستم ایمنی را مهار می‌کند آن است که با کارکرد معمول سیستم ایمنی در سرکوب میکروب‌ها مداخله می‌کند و افراد را به عفونت‌های مستعد می‌سازد. تحمل اختصاصی به آنتی‌ژن با هدف قراردادن لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن از این مشکل جلوگیری می‌کند. این سازوکار کلی شبیه به درمان رد پیوند مشابه است (بازگشت به فصل ۱۷).

نمونه‌هایی از بیماری‌های ایمونولوژیک بیماری‌زایی و شیوه‌های درمانی

در ادامه مبحث در مورد بیماری‌زایی برخی از نمونه‌های بیماری‌های با میانجی‌گی آنتی‌بادی‌ها و لنفوسیت‌های T و هم‌چنین در مورد کاربردهای جدید درمانی در این بیماری‌ها توضیحاتی ارائه خواهند شد تا اصولی که پیش‌تر گفته شده‌اند، روشن گردند.



شکل ۹-۱۹. درمان‌های جدید برای بیماری‌های التهابی، به‌منظور هدف قرار دادن پاسخ‌های سلول‌های T. آنچه در تصویر نشان داده شده است جایگاه اثر بعضی از عوامل دارویی تازه‌ساز می‌باشند که اجزای مختلف پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کنند. بسیاری از این عوامل، سایتوکاین‌ها و گیرنده‌هایشان را هدف قرار می‌دهند. تخلیه سلول‌های B با anti-CD20 نیز ممن است پاسخ‌های آسیب‌رسان سلول T را کاهش دهند (نشان داده نشده است).

لوپوس اریتماتوز سیستمیک: نمونه اصلی بیماری با میانجی‌گری مجموعه ایمنی

لوپوس بیماری خودایمنی چند سیستمی مزمن با دوره‌های بهبودی و عود مجدد است که به‌طور عمده زنان را با میزان بروز ۱ در ۷۰۰، بین سنین ۲۰ تا ۶۰ سالگی گرفتار می‌کند (به‌طور تقریبی ۱ در ۲۵۰ بین زنان سیاه‌پوست) و نسبت ابتلای زن به مرد ۱۰ به ۱ می‌باشد. عوارض اصلی بالینی شامل بثورات جلدی، التهاب مفصل و گلومرولونفریت هستند ولی آنمی‌همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و درگیری سیستم عصبی مرکزی نیز شایع می‌باشند. در بیماران مبتلا به SLE اتوآنتی‌بادی‌های هسته‌ای یافت می‌شوند. فراوان‌ترین آن‌ها، اتوآنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای به‌ویژه آنتی‌بادی ضد DNA می‌باشند. دیگر موارد شامل آنتی‌بادی‌های ضد ریبونوکلئوپروتئین‌ها، هیستون‌ها و آنتی‌ژن‌های هستک می‌باشند. مجموعه ایمنی تشکیل شده از این اتوآنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌های اختصاصی آن‌ها مسئول ایجاد گلومرولونفریت، آرتریت و واسکولیت در همه شریان‌های کوچک سراسر بدن می‌باشند. آنمی‌همولیتیک و ترومبوسیتوپنی به‌ترتیب در نتیجه تولید اتوآنتی‌بادی‌ها علیه گلبول‌های قرمز و پلاکت ایجاد می‌گردند. آزمون تشخیصی اصلی برای این بیماری حضور آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای[1] ***(ANA)*** است، آنتی‌بادی‌های ضد DNA دورشته‌ای طبیعی[2] ***(dsDNA)*** برای تشخیص SLE به‌طور کامل اختصاصی می‌باشند.

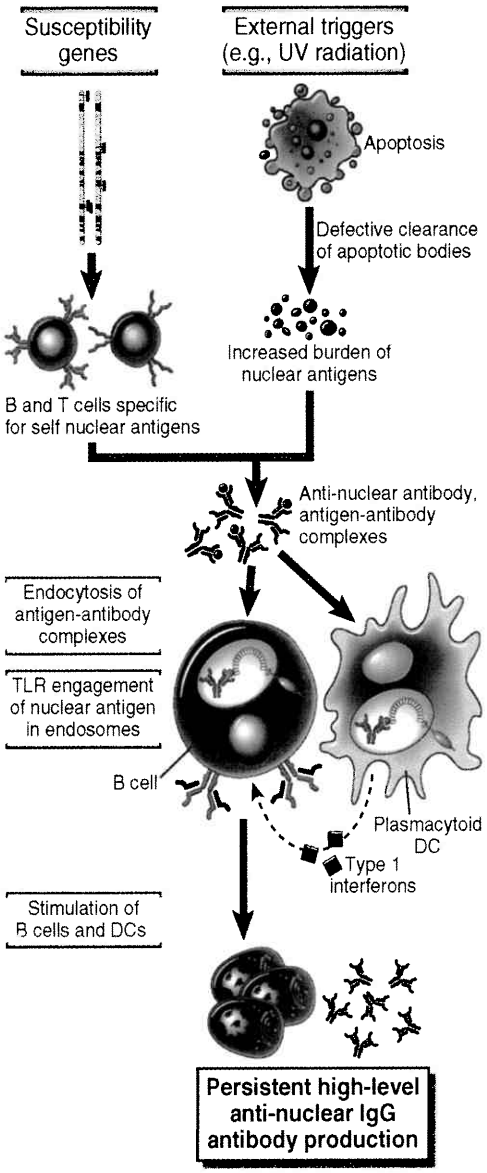
بیماری‌زایی لوپوس اریتماتوز سیستمیک

SLE بیماری پیچیده‌ای است که در آن عوامل محیطی و ژنتیکی در شکستن تحمل در لنفوسیت‌های B و T خودواکنش‌گر نقش دارند. در میان عوامل ژنتیکی آلل خاصی از HLA احتمال دارد که اهمیت داشته باشد. خطر نسبی ابتلا به بیماری برای افرادی که دارای HLA-DR2 یا HLA-DR3 هستند، ۲ تا ۳ برابر می‌باشد و اگر هر دو هاپلوتایپ موجود باشد خطر نسبی حدود ۵ برابر می‌شود. کمبودهای ژنتیکی پروتئین‌های مسیر کلاسیک کمپلمان به‌خصوص C1q، C2 و یا C4 در ۵ درصد از بیماران مبتلا به SLE دیده می‌شود. کمبودهای کمپلمان منجر به

1. Anti-Nuclear Ab (ANA)
2. Anti-dsDNA

پاک‌سازی ناقص مجموعه ایمنی و سلول‌های آپوپتوز شده می‌شوند و هم‌چنین شکست تحمل سلول B مشاهده می‌شود یک پلی‌مورفیسم در گیرنده مهاری FcγRIIB در برخی بیماران گزارش شده است که این موضوع منجر به کنترل نامناسب فعال شدن سلول B و شکست در کاهش پاسخ‌های التهابی در سلول‌های ایمنی ذاتی می‌گردد. بسیاری از دیگر ژن‌ها با مطالعات همراهی گسترده ژنوم (GWAS) ردیابی شده‌اند و نقش بعضی از این‌ها مانند PTPN22 از فصل ۱۵ شرح داده شده است. هم‌چنین جهش‌های شناخته شده در TREX1 در ادامه بحث می‌شود. گمان می‌رود عوامل محیطی مانند نور فرابنفش (UT)، منجر به مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌ها و آزادسازی آنتی‌ژن‌های هسته‌ای گردد.

دو مطالعه اخیر منجر به ارائه فرضیه‌های جدید در مورد بیماری‌زایی SLE شده است. نخست این‌که پژوهش در بیماران مشخص کرد که سلول‌های خونی دارای ویژگی مهم مولکولی هستند (از لحاظ الگوی بروز ژنی) که برخورد با اینترفرون‌های نوع I مانند IFN-α یک نوع اینترفرون نوع I که به‌طور عمده از سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید ساخته می‌شود را در بیماران مبتلا به SLE نشان می‌دهد. بعضی مطالعات نشان می‌دهند که سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید در بیماران SLE نیز مقادیر زیاد غیرطبیعی از IFN-α را تولید می‌کنند. دوم آن‌که، پژوهش‌ها در مدل‌های حیوانی نشان داده است که گیرنده‌های شبه Toll (TLR) که قادر به شناسایی RNA و DNA هستند، به‌ویژه TLR9 که DNA را شناسایی می‌کند، نقش مهمی در فعال‌شدن سلول‌های B به‌خصوص برای آنتی‌ژن‌های هسته‌ای ایفا می‌کند. براساس این یافته‌ها مدلی برای بیماری‌زایی SLE ارائه گردید (شکل ۱۰-۱۹). بر طبق این مدل تابش نور UV و دیگر مواد آسیب‌زای محیطی منجر به آپوپتوز سلول‌ها می‌شود. پاک‌سازی نامناسب هسته این سلول‌ها، تا حدودی به‌علت اختلال در سازوکارهای پاک‌سازی از طریق گیرنده‌ها و پروتئین‌های کمپلمان، منجر به تجمع حجم زیادی از آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌گردد. پلی‌مورفیسم‌ها در ژن‌های مستعدکننده متنوعی برای لوپوس منجر به نقص توانایی در حفظ تحمل به خود در لنفوسیت‌های B و T می‌گردد زیرا لنفوسیت‌های



شکل ۱۰-۱۹. مدلی برای بیماری‌زایی لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE). در این مدل فرضی، ژن‌های مستعدکننده متفاوتی در روند حفظ تحمل به خود مداخله می‌کنند و محرک‌های محیطی منجر به پیدایش آنتی‌ژن‌های هسته‌ای می‌کند نتیجه آن تولید آنتی‌بادی بر ضد آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی می‌باشد که فعال شدن سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B با واسطه TLR و اسیدهای نوکلئیک و تولید اینترفرون‌های نوع یک آن را تقویت می‌کنند.

خودواکنش‌گر فعال باقی می‌مانند. شکست تحمل سلول B ممکن است به‌علت عدم ویرایش گیرنده و یا حذف ناقص سلول‌های B نابالغ در مغز استخوان یا تحمل محیطی ناقص باشد. سلول‌های B خودواکنش‌گر که تحمل نیافته‌اند، با آنتی‌ژن‌های هسته‌ای خودی تحریک می‌شوند و آنتی‌بادی بر ضد آنتی‌ژن‌ها تولید می‌کنند. مجموعه آنتی‌ژن و آنتی‌بادی به گیرنده‌های Fc بر سطح سلول‌های دندریتیک و گیرنده‌های آنتی‌ژنی بر سطح سلول‌های B متصل می‌شود و احتمال دارد که وارد سلول شوند. اجزا اسید نوکلئیک به TLR های اندوزومی متصل و سلول‌های B را تحریک می‌کند تا آنتی‌بادی خودی تولید نماید. سلول‌های دندریتیک به‌ویژه سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئیدی را فعال می‌کند تا با تولید IFN-α پاسخ ایمنی را بیش‌تر تقویت کند و آپوپتوز بیش‌تری را ایجاد نماید. پیامد نهایی، بروز چرخه‌هایی از آزادسازی آنتی‌ژن و فعال‌شدن سیستم ایمنی خواهد بود که منجر به تولید آنتی‌بادی‌های خودی با میل ترکیبی زیاد می‌شود.

درمان‌های جدید برای لوپوس اریتماتوز سیستمیک

پیشرفت‌هایی که به تازگی در فهم ما از SLE شکل گرفته است، منجر به رویکردهای درمانی تازه‌ای شده است. کارآزمایی‌های بالینی برای تعیین اثربخشی آنتی‌بادی‌های ضد IFN-α در این بیماری در حال بررسی است و تلاش می‌شود تا پیام‌های TLR که مورد توجه قرار گرفته‌اند، مهار شوند. توجه زیادی به تخلیه سلول‌های B با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین CD20 در سطح سلول‌های B شده است. یک آنتی‌بادی که عامل رشد سلول B (BAFF) را مهار می‌کند، هم‌اکنون برای درمان SLE مورد تأیید قرار گرفته است. کارآزمایی‌های محدودی داشته است. با این‌که تخلیه سلول‌های B از رونق نیافتاده است اما رویکردهای درمانی جدید مورد نیاز می‌باشد.

آرتریت روماتوئید (RA)

آرتریت روماتوئید (RA) بیماری التهابی است که مفاصل بزرگ و کوچک انتهایی بدن شامل، انگشتان دست و پا، مچ‌ها، شانه‌ها، زانوها و قوزک‌ها را گرفتار می‌کند. این بیماری با التهاب سینوویوم همراه با تخریب غضروف مفاصل و استخوان مشخص می‌شود، به‌صورتی که نمای آن از لحاظ ریخت‌شناسی نشان‌دهنده نوعی پاسخ ایمنی موضعی است. هر دو نوع پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال در پیشرفت سینوویت (التهاب مفصل) نقش دارند. سلول‌های T_H1 و $CD4^+$ T_H17، لنفوسیت‌های B فعال‌شده، پلاسما سل‌ها، ماکروفاژها و هم‌چنین دیگر سلول‌های التهابی در سینوویوم ملتهب یافت می‌شوند و در موارد شدیدتر شاید فولیکول‌های لنفاوی که به‌طور کامل شکل گرفته‌اند و دارای مراکز زایا هستند نیز وجود داشته باشند. سایتوکاین‌های بسیاری شامل IL-1، IL-6، TNF، IL-17 و IFN-γ در مایع سینوویال (مفصلی) یافت شده‌اند. عقیده بر این است، سایتوکاین‌ها موجب فراخوانی لکوسیت‌هایی می‌شوند که فرآورده‌های آن‌ها آسیب بافتی ایجاد می‌نند و هم‌چنین موجب فعال‌شدن سلول‌های مقیم سینوویال می‌شوند تا آنزیم‌های پروتئولیتیک مانند کلاژناز را تولید کنند. این آنزیم‌ها سبب تخریب غضروف، رباط‌ها و زردپی‌های (تاندون) مفاصل می‌گردند. تخریب استخوان در آرتریت روماتوئید ناشی از افزایش فعالیت استئوکلاست در مفاصل می‌باشد و شاید با تولید نوعی سایتوکاین از خانواده TNF یعنی لیگاند RANK (فعال‌کننده گیرنده NF-κB) با سلول‌های T فعال ارتباط داشته باشد. لیگاند RANK به RANK، عضوی از خانواده گیرنده TNF در سطح سلول‌های پیش‌ساز استئوکلاست، اتصال می‌یابد و باعث تمایز و فعال‌شدن این سلول‌ها می‌گردد. عوارض سیستمیک آرتریت روماتوئید شامل واسکولیت، که به‌طور احتمالی با مجموعه ایمنی به‌وجود آمده است، و نیز آسیب ریوی می‌باشد.

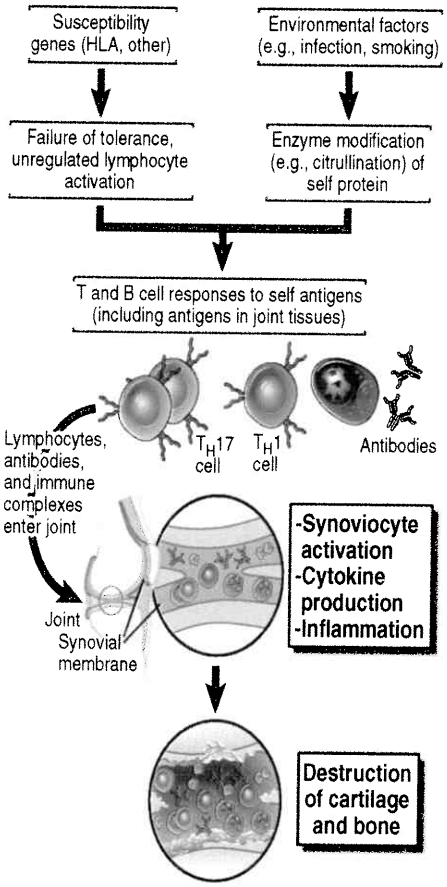
اگرچه بیشتر تأکید مطالعات RA، بر نقش سلول T در بیماری آرتریت روماتوئید بوده است، آنتی‌بادی‌ها نیز می‌توانند در تخریب مفاصل شرکت داشته باشند. سلول‌های B فعال‌شده و پلاسماسل‌ها، اغلب در سینوویال مفاصل آسیب‌دیده حضور دارند. بیماران به‌وفور دارای آنتی‌بادی‌های IgM و یا IgG در گردش هستند که با ناحیه Fc (و به‌ندرت Fab) از آنتی‌بادی‌های IgG خودی واکنش می‌دهند. این اتوآنتی‌بادی‌ها عامل روماتوئیدی نامیده می‌شوند و از آن‌ها در آزمون‌های تشخیصی برای آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود. عوامل روماتوئیدی ممکن

است در تشکیل مجموعه ایمنی زیان‌آور شرکت کنند اما نقش بیماری‌زایی آن‌ها مشخص نشده است. نوعی دیگر از آنتی‌بادی‌ها که در حداقل ۷۰ درصد از بیماران تشخیص داده شده است. برای پپتیدهای حلقوی سیترولینه (CCP) اختصاصی می‌باشند و پپتیدها از پروتئین‌های مشخصی که در یک محیط التهابی با تبدیل آنزیمی آرژنین به سیترولین تولید می‌شوند. این آنتی‌بادی‌های به اصطلاح Anti-CCP به‌عنوان نوعی شاخص تشخیصی برای این بیماری محسوب می‌شوند و ممکن است در آسیب بافتی نقش داشته باشند.

بیماری‌زایی آرتریت روماتوئید

هم‌چون دیگر بیماری‌های خودایمن، آرتریت روماتوئید، بیماری پیچیده‌ای است که در آن عوامل محیطی و ژنتیکی منجر به شکست تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی می‌شود. اختصاصی بودن سلول‌های B و T نامعلوم است زیرا بیماری‌زایی آرتریت روماتوئید به‌طور واضح نیست. اگرچه هر دو سلول B و T که پپتیدهای سیترولینه را شناسایی می‌کنند، مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. استعداد ابتلا به آرتریت روماتوئید با هاپلوتایپ HLA-DR4 مرتبط است. به‌تازگی مطالعات پیوستگی (linkage) و GWAS، تعدادی از ژن‌هایی را که پلی‌مورفیسم در آن‌ها با RA در ارتباط است، مشخص ساخته‌اند. به‌نظر می‌رسد که این بیماری با ژن رمزکننده تیروزین فسفاتاز PTPN22 ارتباط‌ها وجود دارد، اما نقش این آنزیم در تنظیم لنفوسیت‌ها بسیار کم شناخته شده است (بازگشت به فصل ۵).

شناسایی پاسخ‌های ایمنی Anti-CCP منجر به شکل‌گیری ایده‌های جدیدی درباره بیماری‌زایی آرتریت روماتوئید شده است (شکل ۱۱-۱۹). بر طبق یک مدل، آسیب‌های محیطی مانند کشیدن سیگار و برخی عفونت‌ها منجر به سیترولینه‌کردن پروتئین‌های خودی می‌شود که در نتیجه اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی جدیدی تولید می‌گردد. در افراد مستعد از نظر ژنتیکی، تحمل به این اپی‌توپ‌ها وجود ندارد و منجر به پاسخ‌های آنتی‌بادی و سلول T بر ضد پروتئین‌های تغییر یافته می‌شود. اگر این پروتئین‌های تغییر یافته می‌شود. اگر این پروتئین‌های تغییر یافته خودی در مفاصل نیز وجود داشته باشند، سلول‌های T و آنتی‌بادی‌ها



شکل ۱۱-۱۹. مدلی برای بیماری‌زایی آرتریت روماتوئید. بر طبق این مدل، پروتئین‌های سیترولینه شده که با محرک‌های محیطی ایجاد می‌شوند موجب تحریک پاسخ سلول T و آنتی‌بادی در افراد مستعد از نظر ژنتیکی می‌شود. سلول‌های T و آنتی‌بادی‌های در مفاصل به پروتئین‌های خود پاسخ می‌دهند و ایجاد آسیب بافتی به‌خصوص با تولید سایتوکاین‌ها و هم‌چنین از راه سازوکارهای اجرایی وابسته به آنتی‌بادی می‌کنند. تغییرات پروتئین غیر از سیترولینه شدن ممکن است به همین نتیجه منجر شود.

به مفاصل حمله می‌کنند. سلول‌های T_H17 و شاید T_H1 سایتوکاین‌هایی را تولید می‌کنند که موجب فراخوانی لکوسیت‌ها به مفاصل می‌شوند و سلول‌های سینوویال را فعال می‌کنند تا کلاژناز و دیگر آنزیم‌ها را تولید نمایند. در پیامد نهایی آن است که، تخریب پیش‌رونده غضروف و

استخوان رخ می‌دهد. پاسخ‌های ایمنی مزمن در مفاصل می‌تواند به اندازه‌ای قوی باشد که بافت‌های لنفوئید ثالثیه (tertiary) را در سینوویوم تشکیل دهد و واکنش‌های التهابی ناحیه‌ای را ایجاد می‌نمایند.

درمان‌های جدید برای آرتریت روماتوئید

درک نقش مرکزی سلول‌های T و سایتوکاین‌ها در این بیماری منجر به پیشرفت‌های قابل توجهی دردرمان شده است که در آن مولکول‌های اختصاصی براساس درک علمی از آن، مورد هدف قرار می‌گیرند. از این درمان‌ها، اصلی‌ترین آن آنتاگونیست‌هایی بر ضد TNF می‌باشند که موجب تغییر پیشروی بیماری از تخریب مفاصل به نوعی التهاب آرام اما مزمن قابل کنترل می‌شود. طی ۵ تا ۱۰ سال گذشته، درمان‌های هدفمند و متنوع دیگری ایجاد شده‌اند که با نگرش به‌علت بیماری‌زایی این بیماری فراهم آمده‌اند. مهار سایتوکاین‌ها به‌غیر از TNF، مانند آنتی‌بادی مهارکننده گیرنده IL-6، آنتاگونیست IL-1 و مولکول‌های کوچک مهارکننده پیام‌رسانی JAK (یک میانجی مهم در پیام‌رسانی درون سلولی که در گیرنده‌های سایتوکاین‌های متنوعی حضور دارد) کارآمد بوده است. با مهار تحریک کمکی B7:CD28 به کمک داروی CTLA-Ig که یک پروتئین حاصل از ادغام دمین خارج سلولی CTLA-4 با بخش Fc یک مولکول IgG می‌باشد و به B7 متصل می‌شود، فعال‌شدن سلول T مهار شده است (بازگشت به فصل ۹). تخلیه سلول B با آنتی‌بادی anti-CD20 نیز کارآمد گزارش شده است، اگرچه سازوکارهای خفته در پس این اثر به‌خوبی شناخته نشده است.

مالتیپل اسکلروزیس

مالتیپل اسکلروزیس (MS) بیماری خودایمنی سیستم اعصاب مرکزی (CNS) است که در آن سلول‌های T $CD4^+$ از زیر کلاس‌های T_H1 و T_H17 بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی میلین واکنش می‌دهند، این روندها منجر به ایجاد التهاب در سیستم اعصاب مرکزی با فعال‌شدن ماکروفاژها در اطراف اعصاب در مغز و طناب نخاعی، تخریب میلین، اختلالات هدایت عصبی و نقص‌های عصبی دیگر خواهند شد. این بیماری شایع‌ترین بیماری مربوط به اعصاب در جوانان است. در یافته‌های آسیب‌شناسی، التهاب در ماده سفید سیستم اعصاب مرکزی و از دست رفتن میلین ثانویه به التهاب مشاهده می‌شود. مالتیپل اسکلروزیس از نظر علائم بالینی با ضعف، فلج و علائم چشمی همراه می‌باشند که با تشدید و تخفیف همراه است. تصویربرداری از CNS در بیماران فعال، تشکیل ضایعات جدید را نشان می‌دهد.

بیماری با آنسفالومیلیت خودایمن تجربی (EAE) در موش، موش صحرایی، خوکچه هندی و نخستی‌ها ارزیابی می‌شود و این حیوانات از بهترین مدل‌های تجربی شناخته شده از بیماری خودایمنی مختص عضو هستند که به‌طور عمده با لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شوند. مدل EAE یا ایمن کردن حیوان با آنتی‌ژن‌هایی که به‌طور طبیعی در میلین سیستم اعصاب مرکزی وجود دارند، مانند پروتئین اصلی میلین، پروتئولیپید پروتئین و گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین همراه با همیارهای حاوی مایکوباکتریوم کشته‌شده با حرارت که برای تحریک پاسخ قوی سلول T مورد نیاز است، ایجاد کرد. نزدیک به ۱ الی ۲ هفته پس از ایمنی‌زایی، حیوانات به آنسفالومیلیت مبتلا می‌شوند که با ارتشاح لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها در اطراف رگ ماده سفید CNS و به‌دنبال آن از بین رفتن میلین مشخص می‌شوند. پلاک‌های عصبی ملایم و خود محدود و یا مزمن و عودکننده هستند. این پلاک‌ها منجر به فلج پیش‌رونده و یا حملات عود و بهبودی شوند. بیماری از حیوانات بیمار با انتقال سلول‌های T به حیوانات سالم نیز قابل انتقال است. اگرچه آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های میلینی در بیماران و هم‌چنین مدل‌های حیوانی مشخص شده است، اما اهمیت آسیب‌شناختی این آنتی‌بادی‌ها اثبات نشده است.

بیماری‌زایی مالتیپل اسکلروزیس

شواهد بسیاری وجود دارد که در موش، EAE با سلول‌های اختصاصی T_H1 و T_H17 $CD4^+$ برای آنتی‌ژن‌های پروتئین در میلین ایجاد می‌شود. بیماری MS شبیه به بیماری‌های تجربی و با سلول‌های T_H1 و T_H17 اختصاصی میلین ایجاد می‌شود و این سلول‌ها در بیماران مبتلا تشخیص داده شده‌اند و از گردش خون و CNS افراد بیمار جداسازی می‌شوند. چگونگی فعال‌شدن این سلول‌ها

در بیماران در حد یک معما باقی مانده است. تصور می‌شود وجود نوعی عفونت، به احتمال خیلی زیاد عفونت‌های ویروسی، سلول‌های T خودواکنش‌گر خودی بر ضد میلین به‌واسطه شباهت مولکولی را فعال می‌شوند (بازگشت به فصل ۱۵). ممکن است تحمل به خود شکسته شود که شاید به‌علت حضور ژن‌های مستعدکننده باشد. احتمال ابتلا به بیماری MS در دوقلوهای همسان ۲۵ تا ۳۰ درصد است، در حالی که احتمال ابتلا در دوقلوهای غیرهمسان ۶ درصد است. این امر نشان‌دهنده اثر عوامل ژنتیکی در پیشرفت بیماری است و نیز نشان می‌دهد که ژنتیک می‌تواند به تنهایی در بخشی از خطر ابتلا به بیماری شرکت کند. پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی همراه با MS شامل جایگاه HLA با HLA-DRB1*1501 قوی‌ترین ارتباط را دارد. مطالعات همراهی گسترده ژنوم و دیگر آنالیزهای ژنومی، بیش از ۱۰۰ واریانت ژنتیکی راکه با خطر بروز بیماری همکاری دارند را مشخص کرده‌اند؛ بیش‌تر این نقشه‌های ژنی در رابطه با کارکردهای سیستم ایمنی بوده است. یک مورد جالب در ارتباط با یک پلی‌مورفیسم در ناحیه غیررمزکننده ژن زنجیره α گیرنده IL-2 یعنی CD25 می‌باشد. این پلی‌مورفیسم ممکن است تولید و حفظ سلول‌های T اجرایی و/یا T تنظیمی را تغییر دهد. دیگر مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که در بیماران MS، حفظ سلول‌های T تنظیمی در خون محیطی دچار نقص می‌باشد اما این که تا چه اندازه این امر با شکست در تحمل به خود مشارکت دارد، هنوز مشخص نشده است. هرگاه سلول‌های T اختصاصی میلین فعال می‌شوند، به CNS مهاجرت می‌کنند. در آن‌جا با پروتئین‌های میلین برخورد می‌نمایند و سایتوکاین‌هایی را آزاد می‌کنند که ماکروفاژها و سلول‌های T بیش‌تری را فراخوانی و فعال می‌کنند که منجر به تخریب میلین می‌شوند. مطالعات EAE، پیشنهاد می‌کنند که بیماری با فرآیندی به نام پخش شدن اپی‌توپ[1] گسترش می‌یابد (بازگشت به فصل ۱۵). تخریب بافتی منجر به آزادسازی آنتی‌ژن‌های پروتئینی جدیدی می‌شود و موجب بروز اپی‌توپ‌های جدید و از پیش پنهان شده می‌گردد که سلول‌های T خودواکنش‌گر بیش‌تری را فعال می‌کند.

درمان‌های جدید برای مالتیپل اسکلروزیس

در گذشته ایمونوتراپی برای MS براساس یافته‌هایی بوده است که اساس علمی آن به‌خوبی شناخته نشده بود. این درمان‌ها شامل تجویز اینترفرون بتا، که ممکن است پاسخ سایتوکاینی را تغییر دهد، و درمان با پلیمر تصادفی از چهار اسیدآمینه که به مولکول HLA متصل می‌شود و ارائه آنتی‌ژن را مهار می‌کند، تشکیل شده است. اگرچه به‌تازگی چندین درمان جدید به‌منظور تغییر در سیستم ایمنی، ابداع شده است. یکی از آن‌ها آنتی‌بادی بر ضد اینتگرین VLA-4 (بازگشت به فصل ۳) برای مهار مهاجرت لکوسیت‌ها به CNS مورد استفاده قرار گرفته است و سودمندی آن در بیماران نشان داده شده است. اگرچه درتعداد کمی از بیماران این درمان منجر به فعال‌شدن مجدد عفونت ویروسی JC نهفته می‌شود که در نتیجه، بیماری CNS شدید و گاهی اوقات کشنده خواهد شد. داروی دیگری که به‌تازگی تأیید شده است موجب تداخل در مهاجرت لکوسیتی می‌گردد. دارویی که فینگولیمود (FTY720) نامیده می‌شود، مسیر خروجی سلول‌های T از گره‌های لنفاوی وابسته به اسفنگوزین ۱- فسفات را مهار می‌کند (بازگشت به فصل ۳). تخلیه زیرگروه بزرگی از سلول‌های B بیماران با anti-CD20 ازلحاظ درمانی مفید بوده است. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند مانند دیگر APC ها نقش‌مهمی در فعال کردن سلول‌های T بیماری‌زا، داشته باشند. از آن‌جا که پروتئین اصلی میلین (MBP) به‌عنوان یک آنتی‌ژن خودی مهم شناخته شده است که در MS آماج پاسخ ایمنی می‌باشد، بنابراین امید بسیار زیادی وجود دارد که تجویز پپتیدهای MBP بتواند تحمل اختصاصی‌آنتی‌ژن را به‌وجود آورد یا این که سلول‌های T تنظیمی اختصاصی برای این آنتی‌ژن را القا کند. هم‌چنین یافته برجسته دیگر آن است که بیشتر این درمان‌ها برای مراحل اولیه MS، کارآمد می‌باشند. در این بیماران التهاب دیده می‌شود اما مرحله پیش‌رونده MS که با تخریب عصبی شناخته شده و موجب از کار افتادگی دائم می‌شود، دیده‌نمی‌شود. چنین درکی از بیماری منجر به ساخت داروهای جدید برای بازیابی میلین‌سازی و ترمیم آکسون‌ها و نورون‌های آسیب‌دیده، می‌گردد.

1. Epitope spreading

دیابت شیرین نوع یک

دیابت شیرین نوع یک که پیش‌تر دیابت شیرین وابسته به انسولین نامیده می‌شد، بیماری متابولیک چند سیستمی است که ناشی از اختلال در تولید انسولین می‌باشد و در حدود ۰/۲ درصد از جمعیت ایالات متحده را گرفتار می‌کند. نقطه اوج شروع بیماری در جمعیت، در سنین ۱۱ تا ۱۲ سالگی است. به نظر بروز بیماری در حال افزایش می‌باشد. این بیماری با افزایش قندخون و کتواسیدوز شناخته می‌شود. عوارض مزمن دیابت نوع یک شامل آترواسکلروز پیش‌رونده شریان‌ها است که می‌تواند منجر به نکروز ایسکمیک عضلات و اعضای داخلی شود، هم‌چنین انسدادمیکروواسکولر سبب آسیب به شبکیه، گلومرول‌های کلیه و اعصاب محیطی می‌گردد. این بیماران دچار نقص در تولید انسولین ناشی از تخریب سلول‌های بتای مولد انسولین در جزایر لانگرهانس پانکراس می‌باشند و درمان با جایگزینی مداوم هورمون ضروری است. به‌طور معمول سال‌های بسیار زیادی بین آغاز خودایمنی و آشکارشدن علائم بالینی بیماری، فاصله وجود دارد زیرا پیش از آن که تظاهرات بالینی نمایان شوند، باید ۹۰٪ یا بیش‌تر جزایر پانکراس تخریب شده باشند.

بیماری‌زایی دیابت نوع یک

چندین سازوکار در تخریب سلول‌های بتا شرکت می‌کنند، که شامل التهاب ناشی از واکنش سلول‌های $CD4^+$ T_H1 با آنتی‌ژن‌های جزیره‌ای (شامل انسولین)، تخریب سلول‌های جزیره‌ای با میانجی‌گری CTL ها، تولید موضعی سایتوکاین‌ها (TNF و IL-1)، که به سلول‌های جزیره‌ای آسیب می‌رسانند، و اتوآنتی‌بادی‌های ضد سلول‌های جزیره‌ای می‌باشند. در موارد اندکی که ضایعات پانکراس در مراحل فعال اولیه بیماری مورد بررسی قرار گرفته‌اند، نکروز سلولی و ارتشاح لنفوسیتی شامل هر دو گروه سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ مشاهده می‌شود. این ضایعه را انسولیت می‌نامند. در خون این بیماران، اتوآنتی‌بادی بر ضد سلول‌های جزیره‌ای و انسولین نیز شناسایی شده است. در کودکان مستعد که بیماری دیابت هنوز به‌طور کلینیکی آشکار نشده است (مانند خویشاوندان بیماران)، حضور آنتی‌بادی بر ضد سلول‌های جزیره پیش‌آگهی دهنده پیشرفت دیابت نوع یک است، این مطلب نشان می‌دهد که آنتی‌بادی‌های ضد سلول‌های جزایر، بیماری‌زا می‌باشند. مدل حیوانی تجربی از این بیماری موش‌های دیابتیک غیرچاق (NOD) است که در آن‌ها دیابت خودبه‌خودی ایجاد می‌شود. در این مدل شواهد بسیاری در بقا و کارکرد ناقص سلول‌های T تنظیمی و هم‌چنین مقاومت سلول‌های T اجرایی در برابر سرکوب شدن است.

ژن‌های متعددی در دیابت نوع یک دخالت دارند. توجه بسیاری به نقش ژن‌های HLA شده است. ۹۰ الی ۹۵ درصد از سفیدپوستان مبتلا به دیابت نوع یک دارای DR3 هستند که در افراد سالم این نسبت ۵ درصد است. چندین ژن غیر HLA نیز با این بیماری در ارتباط هستند. یکی از نخستین ژن‌های شناخته‌شده انسولین است که توالی‌های تکراری پشت سر هم در ناحیه راه‌انداز (پروموتر) آن با استعداد ابتلا به بیماری در ارتباط است؛ سازوکار این رابطه مشخص نیست. این سازوکار می‌تواند به میزان بروز انسولین در تیموس مرتبط باشد که مشخص می‌کنند سلول‌های T اختصاصی انسولین در هنگام تکامل حذف خواهند شد (گزینش منفی) چندین پلی‌مورفیسم دیگر در بیماران و مدل موش NOD شناخته شده‌اند که شامل ژن‌های CD25 و IL-2 است. نتایج کارکردی نشان داده‌اند که پیش از ایجاد دیابت نوع یک عفونت‌های ویروسی (مانند کوکساکی ویروس B4) رخ می‌دهند که شاید با ایجاد التهاب، آسیب سلولی و بروز محرک‌های کمکی و آغاز پاسخ خودایمنی را هدایت می‌کند.

اگرچه داده‌های اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌کنند که عفونت‌های پی‌درپی سبب ایجاد محافظت بر ضد دیابت نوع یک می‌شوند که با داده‌های حاصل از مدل موشی NOD مشابه است. در حقیقت تأکید شده است که یکی از دلایل افزایش میزان بروز دیابت نوع یک در کشورهای توسعه یافته کنترل بیماری‌های عفونی است.

درمان‌های جدید برای دیابت نوع یک

جذاب‌ترین شیوه‌های درمانی جدید برای دیابت نوع یک بر ایجاد تحمل متمرکز هستند که با پپتیدهای ایجادکننده دیابت از آنتی‌ژن‌های جزیره‌ای (مانند انسولین) و یا تولید و یا تجویز سلول‌های T تنظیمی به بیماران ایجاد

می‌شود. این کارآزمایی‌های بالینی در ابتدای راه خود هستند.

بیماری التهابی روده (IBD)

بیماری التهابی روده شامل دو بیماری کرون و کولیت اولسراتیو است که در آن‌ها التهاب ناشی از سلول T آسیب روده‌ای ایجاد می‌نماید. بیماری کرون با التهاب مزمن وتخریب دیواره روده شناخته می‌شود که همراه با تشکیل مداوم فیستول‌ها می‌باشد. در کولیت اولسراتیو زخم‌ها بزرگ‌تر بوده و به مخاط محدود شده‌اند و شامل زخم‌هایی با بستر مرکزی از التهاب هستند. بیماری‌زایی بیماری التهابی روده در فصل ۱۴ توضیح داده شده است. درمان‌های جدید برای این بیماری‌ها شامل آنتی‌بادی‌ها بر ضد TNF و زنجیره p40 از IL-12 و IL-23 است.

چکیده

- اختلالات ناشی از پاسخ‌های ایمنی غیرطبیعی را بیماری ازدیاد حساسیت می‌نامند. پاسخ‌های ایمنی بیماری‌زا ممکن است پاسخ‌های خودایمنی باشند که بر ضد آنتی‌ژن‌های خودی هدایت می‌شوند و یا پاسخ‌های تشدید یافته و کنترل‌نشده (مانند آنتی‌ژن‌های میکروبی) به آنتی‌ژن‌های بیگانه باشند.
- بیماری‌های ازدیاد حساسیت ممکن است در نتیجه آنتی‌بادی‌هایی باشند که به سلول‌ها و بافت‌ها متصل می‌شوند (ازدیاد حساسیت نوع II) یا مجموعه‌های ایمنی در گردش خون باشند که در بافت‌ها رسوب می‌کنند (نوع III) یا لنفوسیت‌های T واکنشگر با آنتی‌ژن‌های موجود در بافت‌ها باشند (نوع IV). واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (فوری) (نوع I) سبب بیماری‌های آلرژیک می‌باشد که در فصل ۲۰ شرح داده می‌شوند.
- سازوکار اجرایی آسیب بافتی ناشی از آنتی‌بادی شامل فعال‌شدن کمپلمان و التهاب با میانجی‌گری گیرنده Fc خواهند بود. برخی آنتی‌بادی‌ها با تداخل در فعالیت طبیعی سلولی، بدون ایجاد آسیب بافتی، بیماری‌زا ایجاد می‌نمایند.
- سازوکارهای اجرایی آسیب بافتی ناشی از سلول T، واکنش‌های التهابی ایجادشده با سایتوکاین‌های مترشحه، به‌طور عمده T_H1 و T_H17 $CD4^+$ و هم‌چنین تخریب سلولی با CTL‌ها می‌باشند. واکنش ناشی از سلول T، ازدیاد حساسیت نوع دیررس یا DTH است که با فعال‌شدن سلول‌های T از قبل تحریک‌شده و تولید سایتوکاین‌هایی که لکوسیت‌های گوناگونی رابه محل فرا می‌خوانند و فعال می‌کنند به‌ویژه ماکروفاژها ایجاد می‌گردند.
- درمان‌های رایج بیماری‌های خودایمنی، کاهش فعالیت پاسخ ایمنی یا نتایج زیان‌آور واکنش‌های خودایمنی را مورد هدف قرار می‌دهند. هدف درمانی، بر مهارکردن پاسخ‌های اختصاصی لنفوسیتی برای آنتی‌ژن‌های خودی و ایجاد تحمل در این سلول‌ها متمرکز می‌باشد.
- بیماری‌های خودایمنی مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آرتریت روماتوئید، مالتیپل اسکلروزیس و دیابت نوع یک، بسیاری از سازوکارهای اجرایی که آسیب بافتی در واکنش‌های ازدیاد حساسیت ایجاد می‌نمایند و اثر ژن‌های مستعدکننده و عوامل محیطی در پیشرفت خودایمنی را نشان می‌دهند.