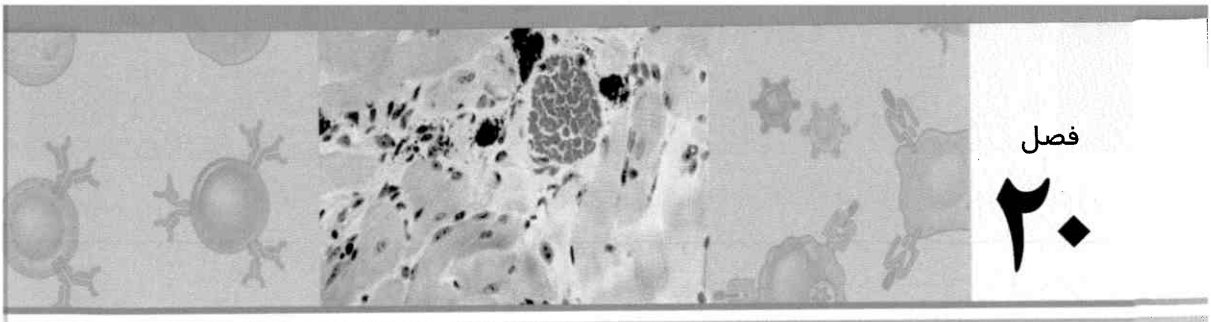


فصل

۲۰

آلرژی‌ها

مروری کلی بر واکنش‌های آلرژی وابسته به IgE، ۶۱۲

تولید IgE، ۶۱۵

ماهیت آلرژن‌ها، ۶۱۵

فعال‌شدن سلول‌های T کمکی تولیدکننده IL-4، ۶۱۶

فعال‌شدن سلول‌های B و تعویض ایزوتایپ به IgE، ۶۱۶

نقش سلول‌های T_H2 ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها در ازدیاد حساسیت زودرس، ۶۱۷

نقش سلول‌های T_H2 و سلول‌های لنفوئید ذاتی در بیماری آلرژی، ۶۱۷

ویژگی‌های ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها، ۶۱۸

اتصال IgE به ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها: گیرنده Fcε، ۶۲۰

فعال‌شدن ماست سل‌ها، ۶۲۱

میانجی‌های حاصل از ماست سل‌ها، ۶۲۵

ویژگی‌های ائوزینوفیل‌ها، ۶۲۸

واکنش‌های وابسته به IgE و ماست سل‌ها، ۶۲۹

واکنش زودرس، ۶۲۹

واکنش مرحله دیررس، ۶۳۱

استعداد ژنتیکی به بیماری‌های آلرژی، ۶۳۲

عوامل محیطی دخیل در آلرژی، ۶۳۳

بیماری‌های آلرژیک در انسان: بیماری‌زایی و درمان، ۶۳۴

آنافیلاکسی سیستمیک، ۶۳۴

آسم برونشیال، ۶۳۴

واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در مجرای فوقانی تنفسی، مجاری گوارشی و پوست، ۶۳۶

ایمنی درمانی (ایمونوتراپی) برای بیماری‌های آلرژیک، ۶۳۸

نقش‌های محافظتی واکنش‌های ایمنی با میانجی‌گری IgE و ماست سل، ۶۳۸

چکیده، ۶۳۹

بیماری‌های انسانی گوناگونی به‌علت پاسخ به آنتی‌ژن‌های محیطی غیرمیکروبی ایجاد می‌شوند که سلول‌های T کمکی تولیدکننده سایتوکاین‌های IL-4، IL-5 و IL-13، IgE، ماست‌سل و ائوزینوفیل‌ها را درگیر می‌کنند. در مرحله اجرایی این پاسخ‌ها ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها به‌سرعت فعال‌شده و میانجی‌هایی را ترشح می‌کنند که موجب افزایش نفوذپذیری (تراوایی) رگ‌ها، گشادی رگ‌ها و انقباض نای‌ها (برونش‌ها) و عضلات صاف احشایی می‌شوند. این واکنش ازدیاد حساسیت (فوری)[1] نامیده می‌شود، زیرا به سرعت شروع می‌شود، طی چند دقیقه پس از چالش آنتی‌ژنی (فوری) و دارای پیامدهای آسیب‌شناختی مهمی می‌باشند (ازدیاد حساسیت). به‌دنبال پاسخ فوری، یک مرحله التهابی که با سرعت کمتری ایجاد می‌شود و واکنش‌های مرحله دیررس[2] (DTH) نامیده می‌شود، شکل می‌گیرد که مشخصه آن تجمع نوتروفیل‌ها،

1. Immediate hyper sensitivity
2. Delayed type hypersensitivity

ائوزینوفیل‌ها و ماکروفاژها می‌باشد (واژه ازدیاد حساسیت زودرس به‌طور معمول برای توصیف ترکیبی واکنش‌های زودرس و دیررس به‌کار می‌رود). در پزشکی بالینی به‌طور رایج به این واکنش، آلرژی یا آتوپی[1] گفته می‌شود و بیماری‌های مرتبط با آن را بیماری‌های آلرژیک، آتوپیک یا ازدیاد حساسیت می‌گویند. بروز پی‌درپی چنین واکنش‌هایی می‌تواند منجر به بیماری‌های مزمن آلرژیک همراه با تخریب بافتی و ترمیم مجدد شود.

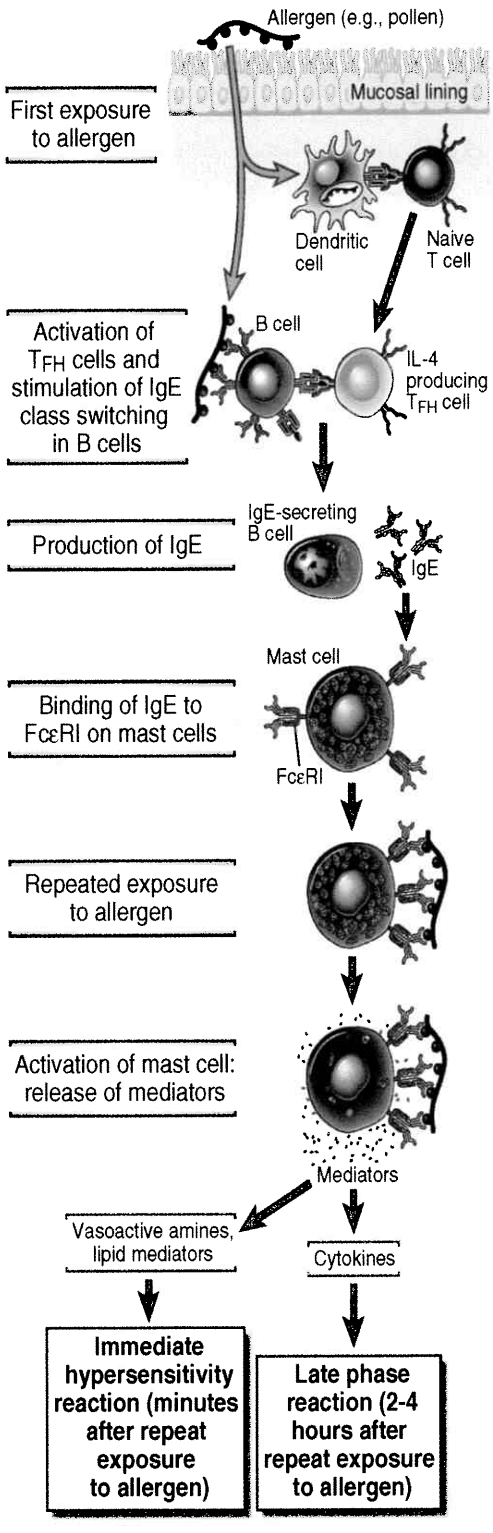
اگرچه نخست آتوپی به معنی «غیرمعمول» به‌کار رفت اما در حال حاضر ما می‌دانیم که آلرژی شایع‌ترین اختلال ایمنی است. به‌طور تقریبی ۲۰ درصد افراد در ایالات متحده به آن مبتلا هستند. این فصل بر واکنش‌های ایمنی خفته در پس بیماری‌های آلرژی تمرکز دارد. در ادامه به‌ترتیب رویدادهایی خواهیم پرداخت که منجر به فعال‌شدن ماست‌سل‌ها و نقش میانجی‌های گوناگون آن‌ها در ازدیاد حساسیت زودرس (فوری) می‌شوند. سپس برخی سندرم‌های بالینی مرتبط با واکنش‌های وابسته به IgE و ماست‌سل و اصول درمان این‌گونه بیماری‌ها بیان می‌شود. سرانجام بحث را با بیان نقش فیزیولوژیک واکنش‌های با واسطه IgE در دفاع میزبان خاتمه خواهیمداد.

مروری کلی بر واکنش‌های آلرژی وابسته به IgE

همه واکنش‌های آلرژیک در ویژگی‌های کلی مشترک می‌باشند، هر چند که از نظر آنتی‌ژن محرک این واکنش‌ها و تظاهرات بالینی و آسیب‌شناختی به‌طور قابل توجهی با یکدیگر فرق دارند.

- ***نشانه بارز بیماری‌های آلرژن تولید آنتی‌بادی IgE است که وابسته به فعال شدن سلول‌های T کمکی تولیدکننده IL-4 می‌باشد.*** در حالی که افراد سالم به آنتی‌ژن‌های شایع محیط اطراف یا پاسخ نمی‌دهند و یا دارای سلول‌های T و یا آنتی‌بادی‌های بی‌ضرری در مقابل آنتی‌ژن‌های مزبور هستند، افراد آتوپیک پاسخ‌های سلول T کمکی تولیدکننده IL-4 قوی از خود نشان می‌دهند و در مقابل مواد بالقوه آلرژی را IgE تولید می‌کنند.
- ***ترتیب معمولی رویدادها در ازدیاد حساسیت زودرس شامل موارد زیر است: تماس با آنتی‌ژن، فعال‌شدن لنفوسیت‌های (T_H2) سلول‌های T کمکی فولیکولی تولیدکننده IL-4 [T_{FH}] و سلول B) اختصاصی برای آنتی‌ژن، تولید آنتی‌بادی IgE، اتصال آنتی‌بادی به گیرنده‌های Fc ماست‌سل‌ها و سرانجام تحریک ماست سل در اثر تماس مجدد با آنتی‌ژن که پیامد آن رهاشدن میانجی‌های شیمیایی از ماست سل و واکنش آسیب‌شناختی متعاقب آن می‌باشد*** (شکل ۱-۲۰). اتصال IgE به ماست‌سل‌ها هم‌چنین ***حساس‌سازی***[2] نیز نامیده می‌شود، زیرا ماست‌سل‌های پوشیده از IgE آماده فعال‌شدن در مواجهه با آنتی‌ژن هستند (یعنی آن‌ها حساس به آنتی‌ژن می‌باشند). در بخش‌های بعد هر کدام از این مراحل شرح داده خواهد شد.
- ***آلرژی یک بیماری شاخص با میانجی‌گری سلول T_H2 می‌باشد. بسیاری از رویدادهای اولیه و ویژگی‌های آسیب‌شناختی واکنش‌ها با سایتوکاین‌های T_H2 آغاز می‌شوند که ممکن است از سلول‌های T_{FH} موجود در اعضای لنفوئید ونیز سلول‌های T_H2 کلاسیک بافت‌ها، ساخته شوند.*** این حالت با ازدیاد حساسیت نوع دیررس که تا حد زیادی یک واکنش ایمنی با میانجی‌گری سلول T_H1 می‌باشد، فرق دارد.
- ***تظاهرات بالینی و آسیب‌شناختی آلرژی شامل واکنش رگی و عضلات صاف می‌باشد که به‌سرعت پس از تماس مجدد با آنتی‌ژن (ازدیاد حساسیت زودرس) ایجاد می‌شود، و واکنش مرحله دیررس که به‌طور عمده التهابی می‌باشد، تشکیل شده است.*** این واکنش‌ها ممکن است در اثر فعال‌شدن ماست‌سل‌ها با واسطه IgE ایجاد شوند با وجود این میانجی‌های مختلفی مسئول ایجاد واکنش‌های مرحله زودرس و دیررس می‌باشند. از آن‌جایی که ماست‌سل‌ها در همه بافت‌های همبند و زیر همه سطوح اپی‌تلیال وجود دارند، بنابراین این نواحی

1. Atopy
2. Sensitization



شکل ۱-۲۰. ترتیب رویدادهای واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس. بیماری‌های ازدیاد حساسیت زودرس، با ورود یک آلرژن آغاز می‌شود که پاسخ‌های سلول T تولیدکننده IL-4 و تولید IgE را تحریک می‌کند. IgE با اتصال به FcεRI، ماست‌سل‌ها را حساس می‌کند و برخورد مجدد با همان آلرژن، ماست‌سل‌ها را برای ترشح میانجی‌های خود فعال می‌کند که مسئول واکنش‌های آسیب‌شناختی ازدیاد حساسیت زودرس می‌باشند.

جایگاه‌های اصلی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس هستند. برخی از واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس ممکن است در اثر محرک‌های غیرایمونولوژیک نظیر ورزش و قرار گرفتن در معرض سرما، ایجاد شوند. چنین محرک‌هایی احتمال دارد بدون برخورد با آنتی‌ژن یا تولید IgE سبب دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها و رهاشدن میانجی‌های شیمیایی از این سلول‌ها شوند. این‌گونه واکنش‌ها را غیرآتوپیک گویند.

- ***واکنش‌های آلرژیک بسته به بافت متأثر، به اشکال مختلفی بروز می‌کند، شامل راش پوستی، احتقان سینوس، انقباض برونش، درد شکم، اسهال و شوک سیستمیک می‌باشد.*** در شدیدترین شکل سیستمیک که آنافیلاکسی نام دارد میانجی‌های مشتق از ماست سل‌ها می‌توانند سبب تنگی راه‌های هوایی تا حد خفگی فرد و هم‌چنین کلاپس قلبی ـ عروقی و در نهایت مرگ شوند (واژه آنافیلاکسی بیانگر آن است که آنتی‌بادی‌ها، به‌خصوص IgE در فرد بد اقبال نقشی مخالف عمل محافظت‌کنندگی خود دارند). در همین فصل، دوباره به بحث در مورد بیماری‌زایی این واکنش‌ها پرداخته خواهد شد.
- ***ایجاد آلرژی‌ها نتیجه برهم‌کنش‌های پیچیده و کمتر شناخته شده بین ژن و محیط می‌باشد.*** یک استعداد ژنتیکی برای ایجاد آلرژی‌ها در افراد مبتلا به آلرژی و خویشاوندان آن‌ها وجود دارد که نسبت به افراد غیرخویشاوند حتی زمانی که در

محیط‌های یکسانی قرار نگیرند، استعداد ابتلای بیش‌تری به آلرژی را نشان می‌دهند. بسیاری از ژن‌های حساسیت تاکنون شناسایی شده‌اند که در ادامه همین فصل به آن‌ها خواهیم پرداخت. عوامل محیطی گوناگون، به‌ویژه در جوامع صنعتی مانند حضور آلرژن‌ها و برخورد با میکروب‌ها وجود دارند که تأثیر شگرفی بر گرایش به سمت ایجاد آلرژی‌ها دارند.

با این مقدمه، بحث با بیان مراحل ایجاد واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس ادامه می‌یابد.

تولید IgE

افراد آتوپیک در پاسخ به آلرژن‌های محیطی مقادیر زیادی IgE تولید می‌نمایند. در حالی که به‌طور کلی افراد طبیعی ایزوتایپ‌های دیگر آنتی‌بادی‌ها نظیر IgM و IgG و مقدار اندکی IgE را تولید می‌کنند.

سلول‌های T کمکی آلرژن که IL-4 و IL-13 تولید می‌کنند. IgE به استعداد فرد در ایجاد پاسخ‌های سلول T ترشح‌کننده IL-4 و IL-13 بر ضد آنتی‌ژن‌های خاص ممکن است تحت تأثیر عوامل گوناگونی قرار بگیرند که عبارتند از ژن‌های به ارث رسیده، ماهیت آنتی‌ژن‌ها و سابقه برخورد با آنتی‌ژن.

آنتی‌بادی IgE، مسئول حساس‌سازی ماست‌سل‌ها است و در شناسایی آنتی‌ژن در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس نقش دارد.

IgE ایزوتایپی از آنتی‌بادی‌ها است که دارای زنجیره سنگین اپسیلون (ε) می‌باشد (بازگشت به فصل ۵). از میان همه آنتی‌بادی‌ها، IgE کارآمدترین آنتی‌بادی در اتصال به گیرنده‌های Fc سطح ماست‌سل و فعال‌سازی این سلول‌های می‌باشد.

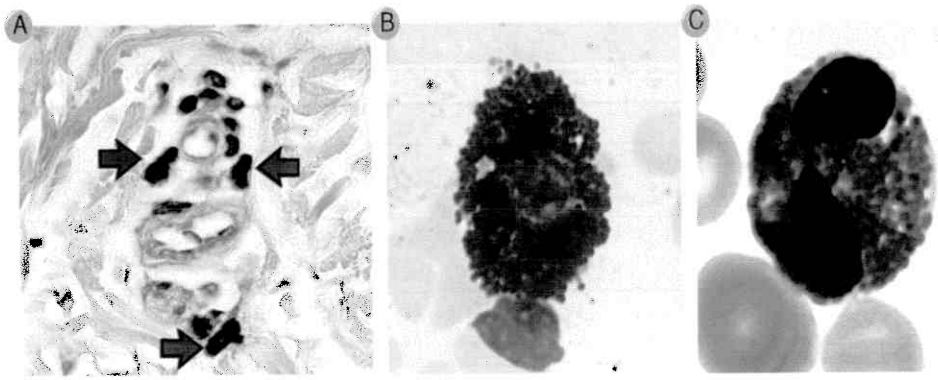
ماهیت آلرژن‌ها

آنتی‌ژن‌هایی که سبب برانگیختگی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس می‌شوند (آلرژن‌ها)، پروتئین‌ها یا مواد شیمیایی متصل به پروتئین‌هایی هستند. آلرژن‌های شایع، شامل پروتئین‌های موجود در گرده گیاهان، هیره گردوغبار منزل[1]، پوسته و موی حیوانات، غذاها و مواد شیمیایی مانند آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین می‌باشند. مشخص نیست چرا بعضی آنتی‌ژن‌ها پاسخ‌های T_H2 و واکنش‌های آلرژیک را القا می‌کنند در حالی که دیگر آنتی‌ژن‌ها این‌گونه نیستند. دو مشخصه مهم آلرژن‌ها یکی این که افراد با این‌گونه آنتی‌ژن‌ها به‌طور مکرر برخورد دارند و دوم آن‌که، برخلاف میکروب‌ها آن‌ها پاسخ‌های ایمنی ذاتی مرتبط با ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک و هم‌چنین ترشح سایتوکاین‌های القاکننده T_H1 و T_H17 را از سلول‌های مزبور تحریک نمی‌کنند. فعال‌شدن مزمن و مکرر سلول T را به مسیر T_H2 هدایت نماید و سلول‌های T، سایتوکاین اصلی القاکننده T_H2 یعنی IL-4 را تولید نمایند (بازگشت به فصل ۱۰).

ویژگی‌های آلرژی‌زا بودن هم‌چنین ممکن است در ماهیت شیمیایی خود آنتی‌ژن نهفته باشد. اگرچه هیچ‌کدام از مشخصات ساختاری پروتئین‌ها نمی‌توانند به‌طور قطعی آلرژی بودن آن را مشخص نماید اما برخی از ویژگی‌ها در بسیاری از آلرژن‌ها مشترک هستند. این ویژگی‌ها شامل وزن مولکولی پایین (۵ تا ۷۰ کیلودالتون)، پایداری، گلیکوزیله بودن و حلالیت زیاد در مایعات بدن می‌باشند. پاسخ‌های آنافیلاکسی به غذا به‌طور معمول واکنش به پروتئین‌های کوچک به‌شدن گلیکوزیله است. احتمال دارد این ویژگی‌های ساختاری، آنتی‌ژن‌ها را از دناتوره و تخریب شدن در مجاری گوارشی محفوظ نگاه داشته و به آن‌ها امکان جذب به شکل دست‌نخورده را دهد. بسیاری از آلرژن‌ها مانند سیستئین پروتئاز نوعی هیره گردوغبار منزل به نام درماتوفاگوئیدس پترونیسینوس[2] و فسفولیپاز A_2 در زهر زنبور، آنزیم می‌باشند ولی اهمیت فعالیت آنزیمی این‌گونه آلرژن‌ها در القای واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس نامشخص است.

از آن‌جا که واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس، وابسته به سلول‌های CD_4^+ T هستند، آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول‌های T نظیر پلی‌ساکاریدها قادر به ایجاد این نوع واکنش‌ها نیستند، مگر این که به پروتئین‌ها متصل گردند. برخی از مواد غیرپروتئینی مانند پنی‌سیلین سبب پاسخ‌های شدید IgE می‌شوند و با اسیدآمینه‌های پروتئین‌های خودی

1. House dust mite
2. Dermatophagoides pteronyssinus



شکل ۲-۲۰. شکل ظاهری ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها. تصویرمیکروسکوپ نوری از ماست‌سل‌های اطراف رگ در پوست (A، پیکان‌ها) بازوفیل در گردش خون محیطی (B) و ائوزینوفیل در گردشن خون محیطی (C) که با رایت ـ گیمسا رنگ‌آمیزی گردیده است، مشاهده می‌شود. به گرانول‌های سیتوپلاسمی قرمز رنگ در ائوزینوفیل و آبی‌رنگ در بازوفیل توجه نمایید.

با تأکید بر نقش مرکزی سلول‌های T_H2 در ازدیاد حساسیت زودرس، اما تعداد بیش‌تری از سلول‌های T ترشح‌کننده IL-4 که برای آلرژن اختصاصی می‌باشند در خون افراد آتوپیک نسبت به اشخاص غیرآتوپیک یافت شده‌اند. هم‌چنین سلول‌های T اختصاصی آلرژن، در افراد آتوپیک نسبت به افراد طبیعی، IL-4 بیش‌تری تولید می‌کنند. در مدل‌های حیوانی یک بیماری شبیه آسم انسانی را می‌توان با تولید سلول‌های T_H2 اختصاصی برای یک آنتی‌ژن تنفسی یا با انتقال انتخابی این سلول‌ها به یک موش مبتدی، القا نمود. تجمعات سلول‌های T_H2 در جایگاه‌های واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در پوست و مخاط برونش‌ها، یافت می‌شوند.

سلول‌های لنفوئید ذاتی گروه ۲ نیز IL-5 و IL-13 ترشح می‌کنند (بازگشت به فصل ۴) و مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که سایتوکاین‌های مشتق از این سلول‌ها در التهاب آلرژی مجرای هوایی شرکت می‌کنند.

ویژگی‌های ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها

همه ماست سل‌ها از سلول پیش‌تاز در مغز استخوان منشأ می‌گرند. در شرایط طبیعی ماست‌سل‌های بالغ در جریان خون یافت نمی‌شوند. سلول‌های پیش‌تاز به‌صورت نابالغ به بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کنند و در آن‌جا در پاسخ به ماست‌سل‌های بالغ در همه جای بدن حضور دارند ولی در نزدیکی رگ‌های خونی (شکل ۲A-۲۰)، اعصاب و زیر اپی‌تلیوم بیش‌تر وجود دارند. این سلول‌ها را می‌توان در اعضای لنفوئید نیز مشاهده نمود. در بررسی میکروسکوپی، سلول‌های ماست‌سل انسانی اشکال مختلفی دارند، هسته در این سلول‌ها گرد و سیتوپلاسم حاوی گرانول و اجسام لیپیدی می‌باشد. گرانول‌های حاوی پروتئوگلیکان‌های اسیدی هستند که به رنگ‌های قلیایی متصل می‌شوند.

ماست سل‌های فعال‌شده میانجی‌های مختلفی که مسئول علائم واکنش‌های آلرژیک می‌باشند را ترشح می‌کنند (جدول ۲-۲۰). این میانجی‌ها شامل مواد ذخیره‌شده در گرانول‌ها بوده که بلافاصله پس از فعال‌شدن رها شده و هم‌چنین موادی که پس از فعال‌شدن تولید می‌گردند، تولید و فعالیت این میانجی‌ها در ادامه توضیح اده می‌شوند.

دو زیرگره اصلی از ماست سل‌ها تاکنون شناسایی شده‌اند. یکی از این زیرگروه‌ها در مخاط مجاری گوارشی و دیگری در بافت‌های همبند مشاهده می‌شوند. ماست سل‌های مخاطی[1] حاوی مقادیر زیادی کندروایتین سولفات و تریپتاز و مقدار کمی هیستامین هستند.

بازوفیل‌ها نیز گرانولوسیت‌های خون با ساختمان و کارکرد مشابه ماست سل‌ها هستند.

1. Mucosal mast cells

جدول ۲-۲۰ میانجی‌های تولیدشده از ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها

نوع سلول	نوع میانجی شیمیایی	میانجی شیمیایی	کارکرد/آثار آسیب‌شناختی
ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها			
	از پیش ساخته‌شده و ذخیره‌شده در گرانول‌های سیتوپلاسمی	هیستامین	افزایش نفوذپذیری رگ؛ تحریک انقباض سلول عضله صاف
		آنزیم‌ها: پروتئازهای خنثی (تریپتاز و یا کیماز)؛ اسید هیدرولاز، کاتپسین G، کربوکسی پپتیداز	تخریب ساختارهای میکروبی؛ تخریب بافت از تغییر شکل بافتی
	میانجی‌های اصلی لیپیدی تولیدشده هنگام فعال‌شدن	پروستاگلاندین D_2	گشادشدن رگ، انقباض برونش، کموتاکسی لکوسیت
		لکوترین‌های C_4، D_4، E_4	انقباض طولانی‌مدت برونش، ترشح موکوس، افزایش نفوذپذیری رگ
		عامل فعال‌کننده پلاکت (PAF)	گشادشده رگ، افزایش نفوذپذیری رگ، چسبندگی لکوسیت، کموتاکسی، دگرانولاسیون و انفجار تنفسی
	سایتوکاین‌های تولیدی هنگام فعال‌شدن	IL-3	تکثیر ماست‌سل‌ها
		MIP-1α, TNF	التهاب/واکنش مرحله دیررس
		IL-13, IL-4	تولید IgE، ترشح موکوس
		IL-5	تولید و فعال‌سازی ائوزینوفیل
ائوزینوفیل‌ها			
	از پیش ساخته‌شده و ذخیره‌شده در گرانول‌های سیتوپلاسمی	پروتئین بازی اصلی، پروتئین کاتیونی ائوزینوفیل	خاصیت سمی برای کرم‌های انگلی، باکتری‌ها، سلول‌های میزبان
		پراکسیداز ائوزینوفیلی، هیدولازهای لیزوزمی، لیزوفسفولیپاز	تخریب دیواره سلولی کرم‌های انگلی و تک یاخته‌ها، تخریب بافتی/تغییر شکل بافتی
	میانجی‌های اصلی لیپیدی تولیدشده هنگام فعال‌شدن	لکوترین‌های C_4، D_4، E_4	انقباض طولانی‌مدت برونش، ترشح موکوس، افزایش نفوذپذیری رگ
	سایتوکاین‌های تولیدی هنگام فعال‌شدن	GM-CSF, IL-5, IL-3، IL-8، IL-10، RANTES، MIP-1α، ائوتاکسین	تولید و فعال‌سازی ائوزینوفیل کموتاکسی لکوسیت‌ها

GM-CSF= عامل محرک کلونی گرانولوسیت ـ مونوسیت؛ IL= اینترلوکین؛ MIP-1α= پروتئین التهابی مونوسیت نوع یک آلفا؛ RANTES= تنظیم با فعال‌سازی، بروز و ترشح‌شده از سلول T طبیعی؛ TNF= عامل نکروز تومور

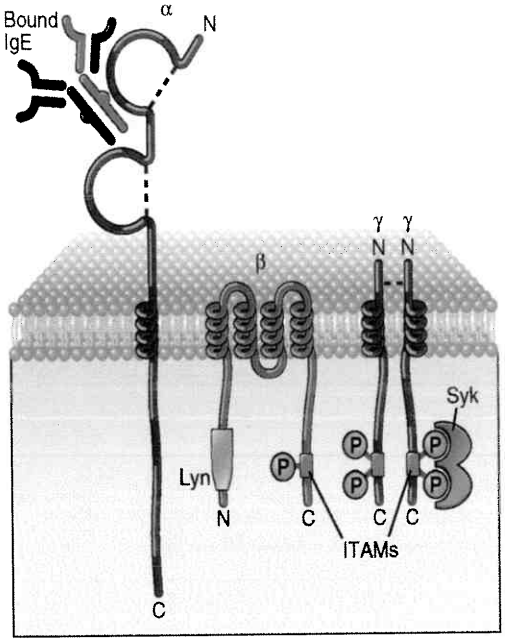
بازوفیل‌ها نظیر دیگر گرانولوسیت‌ها از سلول‌های پیش‌ساز در مغز استخوان (رده‌ای متفاوت از پیش‌سازهای ماست سل‌ها) منشأ می‌گیرند و در آن‌جا تکامل یافته و سپس به گردش خون وارد می‌شوند (شکل ۲B-۲۰). بازوفیل‌ها کم‌تر از یک درصد کل لکوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند. اگرچه در شرایط طبیعی در بافت‌های حضور ندارند. اما ممکن است به بعضی جایگاه‌های بروز التهاب فراخوانده شوند. بازوفیل‌ها، حاوی گرانول‌هایی هستند که به رنگ‌های قلیایی متصل می‌شوند و قادرند بسیاری از همان میانجی‌های شیمیایی ماست‌سل‌ها را تولید نمایند

(بازگشت به جدول ۲-۲۰). همانند ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها نیز دارای FcεRI برای اتصال به IgE هستند. بدین ترتیب پس از اتصال آنتی‌ژن به IgE، فعال می‌شوند. بنابراین بازوفیل‌هایی که به بافت‌ها ـ محل حضور آنتی‌ژن ـ مهاجرت می‌کنند ممکن است در بروز واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس سهیم باشند.

اتصال IgE به ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها: گیرنده Fcε

ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها نوعی گیرنده Fc اختصاصی زنجیره سنگین اپسیلون (ε) با میل پیوندی زیاد، به نام FcεRI را که به IgE متصل می‌شود، بارز می‌کنند. IgE، همانند مولکول‌های آنتی‌بادی، به‌طور انحصاری با سلول‌های B ساخته می‌شوند. IgE در نقش گیرنده آنتی‌ژن بر سطح سلول‌های ماست سل و بازوفیل عمل می‌کند. این امر با اتصال IgE به FcεRI بر سطح این سلول‌ها صورت می‌گیرد. میل پیوندی FcεRI برای IgE بسیار زیاد است (ثابت تفکیک [K_d] حدود ۱×۱۰^{-۱۰} مول)؛ این اتصال از همه گیرنده‌های Fc قوی‌تر است. بنابراین غلظت سرمی طبیعی IgE اگرچه در مقایسه با ایزوتایپ‌های دیگر ایمونوگلوبولینی پایین است (کم‌تر از ۵×۱۰^{-۱۰} مول)، اما برای اتصال به گیرنده‌های FcεRI کافی است. افزون بر ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها FcεRI بر سطح ائوزینوفیل‌ها، سلول‌های لانگرهانس اپیدرمی و مونوسیت‌های فعال‌شده نیز قابل شناسایی می‌باشد. کارکرد این گیرنده در بسیاری از این سلولها هنوز اثبات نشده است.

هر مولکول FcεRI از یک زنجیره آلفا که در اتصال به لیگاند نقش دارد، و یک زنجیره بتا و دو زنجیره گاما که مسئول انتقال پیام هستند، تشکیل شده است (شکل ۳-۲۰). بخش آمینی انتهایی خارج سلولی زنجیره آلفا، دو دمین شبه ایمونوگلوبولینی دارد که جایگاه اتصال به IgE را شکل می‌دهند. زنجیره بتای FcεRI دارای یک الگوی گیرنده ایمنی فعال‌شونده با تیروزین (ITAM) در انتهای کربوکسیلی سیتوپلاسمی خود می‌باشد. دو زنجیره پلی‌پپتیدی گامای همسان، با پیوندهای دی سولفیدی به‌هم متصل هستند و همسان زنجیره زتای مجموعه گیرنده آنتی‌ژنی سلول T می‌باشند (بازگشت به فصل ۷). بخش سیتوپلاسمی هر یک از زنجیره‌های گاما دارای یک ITAM است. زنجیره گاما در نقش زیرواحد پیام‌رسان FcγRI، FcγRIIIA و FcαR نیز عمل می‌کند و زنجیره گامای FcR نامیده می‌شود (بازگشت به فصل ۱۳). فسفوریلاسیون تیروزین ITAMهای زنجیره‌های β و γ سبب ایجاد پیام‌هایی از گیرنده می‌گردند که برای فعال‌شدن ماست‌سل ضروری هستند (در ادامه تشریح می‌شوند). FcεRI بر سطح ائوزینوفیل‌ها و دیگر انواع سلول‌ها فاقد زنجیره بتا بوده و بنابراین انتقال پیام در این سلول‌ها فقط به‌واسطه زنجیره گاما صورت می‌گیرد.



شکل ۳-۲۰. ساختار زنجیره پلی‌پپتیدی گیرنده با میل پیوندی زیاد برای ناحیه IgE (FcεRI). IgE به دمین‌های شبه ایمونوگلوبولینی زنجیره آلفا متصل می‌شود. زنجیره‌های بتا و گاما میانجی ارسال پیام می‌باشند. مستطیل‌های در ناحیه سیتوپلاسمی زنجیره‌های بتا و گاما، ITAM ها هستند که مشابه ITAM های مجموعه گیرنده سلول T می‌باشند (بازگشت به شکل ۵-۷). Lyn و Syk تیروزین کینازهایی هستند که به زنجیره‌های بتا و گاما اتصال یافته و در وقایع انتقال پیام شرکت می‌نمایند. مدل ساختمانی FcεRI در فصل دوازدهم نشان داده شده است.

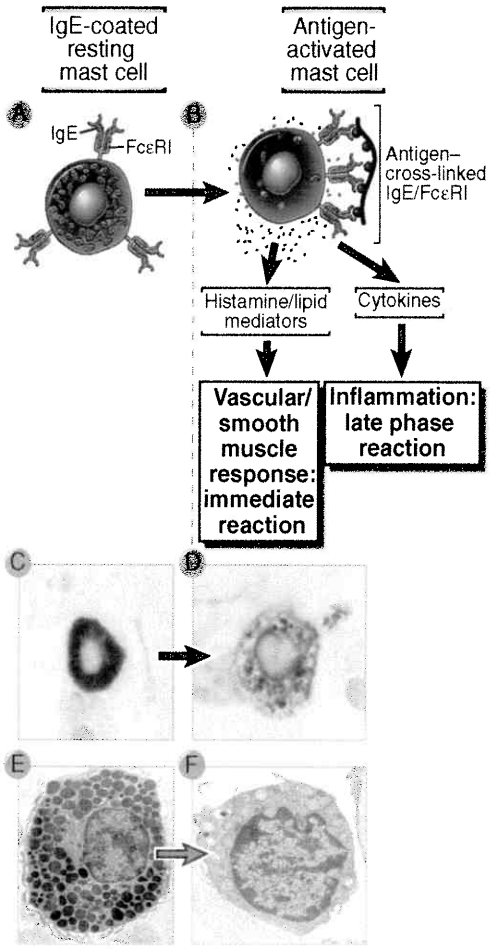
اهمیت FcεRI در واکنش‌های ازدیاد حساسیت با میانجی‌گری IgE در موش‌های حذف ژن شده فاقد زنجیره آلفای FcεR نشان داده شده است. زمانی که به این موش‌های IgE اختصاصی درون وریدی برای یک آنتی‌ژن شناخته‌شده تزریق گردد، آنافیلاکسی ایجاد نمی‌شود و یا بسیار خفیف است، در حالی که این حالت در موش‌های طبیعی موجب بروز آنافیلاکسی می‌شود. بروز FcεRI بر سطح ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها با IgE افزایش می‌یابد. بدین ترتیب سازوکاری برای تقویت واکنش‌های با واسطه IgE ایجاد می‌گردد.

گیرنده دیگر IgE، FcεRII بوده که هم‌چنین به CD32 نیز موسوم می‌باشد. این گیرنده پروتئینی است که با لکتین‌های نوع C پستانداران مرتبط می‌باشد. میل پیوندی این گیرنده برای IgE نسبت به FcεRII ناشناخته است.

فعال‌شدن ماست سل‌ها

ماست سل‌ها با اتصال متقاطع، مولکول‌های FcεRI فعال می‌شوند؛ اتصال متقاطع این مولکول‌ها خود به‌دلیل اتصال آنتی‌ژن چندظرفیتی به مولکول‌های IgE متصل به گیرنده‌های Fc در سطح سلول است (شکل ۴-۲۰). در فردیکه به آنتی‌ژن خاصی آلرژی دارد، بخش قابل توجهی از مولکول‌های IgE متصل به FcεRI ماست‌سل اختصاصی برای آن آنتی‌ژن هستند. برخورد با آنتی‌ژن سبب اتصال متقاطع تعداد کافی از مولکول‌های IgE به هم و بنابراین فعال‌شدن ماست‌سل‌ها می‌شود. در مقابل، در افراد غیرآتوپیک IgE متصل به ماست‌سل برای آنتی‌ژن‌های مختلفی اختصاصی است و فقط می‌تواند عامل تولید IgE به مقدار اندک باشد. بنابراین هیچ آنتی‌ژنی نمی‌تواند تعداد کافی از مولکول‌های IgE را به هم متصل سازد.

فعال‌شدن ماست سل‌ها منجر به ایجاد سه نوع پاسخ زیست‌شناختی می‌شود: ترشح مواد از پیش ساخته شده در گرانول‌ها با روند اگزوسیتوز (دگرانوله‌شدن)، ساخت و ترشح میانجی‌های لیپیدی و سایتوکاین‌ها، آبشار انتقال پیام به دنبال اتصال متقاطع FcεRI با آلرژن، مشابه مراحل ابتدایی مسیر انتقال پیام پس از اتصال آنتی‌ژن به گیرنده

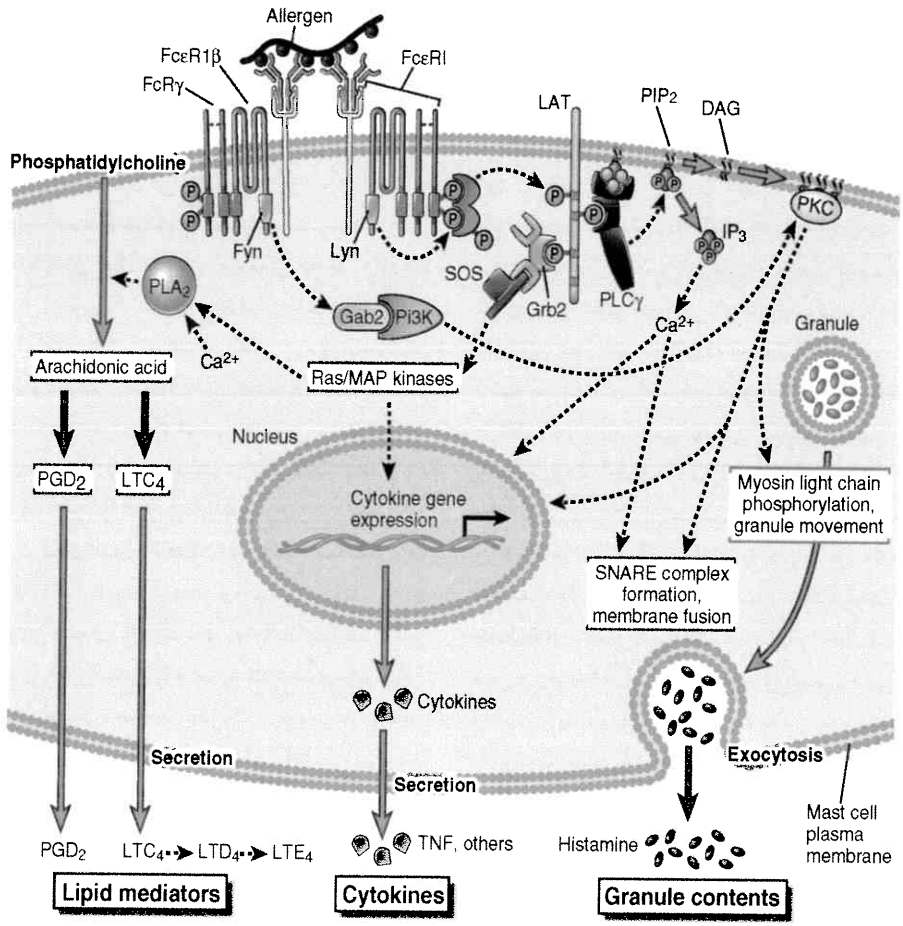


شکل ۴-۲۰. فعال‌شدن ماست سل. اتصال آنتی‌ژن به مولکول‌های IgE سبب اتصال متقاطع مولکول‌های FcεRI موجود در سطح ماست‌سل‌ها می‌شود. این واکنش سبب القای رهاسازی میانجی‌های شیمیایی و ایجاد واکنش‌های ازدیاد حساسیت می‌شود (A,B). دیگر عوامل محرک نظیر C5a کمپلمان نیز می‌تواند ماست‌سل‌ها را فعال کند. در تصویر C نمای میکروسکوپ نوری از ماست‌سل در حال استراحت که حاوی مقادیر زیادی گرانول‌های بنفش رنگ در سیتوپلاسم است، نشان داده شده است. این گرانول‌ها در تصویر میکروسکوپ الکترونی از ماست‌سل در حال استراحت نشان داده شده است (E). گرانول‌های تخلیه‌شده در ماست‌سل فعال‌شده در تصویر میکروسکوپ نوری (D) و تصویر میکروسکوپ الکترونی (F) مشاهده می‌شوند.

لنفوسیت‌ها می‌باشد (شکل ۵-۲۰ و بازگشت به فصل ۷). تیروزین کیناز Lyn همواره در ناحیه دنباله سیتوپلاسمی زنجیره بتای FcεRI حضور دارد. پس از اتصال متقاطع مولکول‌های FcεRI با آنتی‌ژن، تیروزین کیناز Lyn، ITAMها را در دمین‌های سیتوپلاسمی زنجیره بتا و گامای FcεRI فسفوریله می‌کند. تیروزین کیناز Syk جذب ITAMهای زنجیره گامای گیرنده شده و فعال می‌گردد و پس دیگر پروتئین‌های آبشار پیام شامل چندین مولکول سازواگر شده و آنزیم‌هایی که در تشکیل مجموعه‌های پیام‌رسان چندواحدی (همانند آن‌چه که در مورد سلول‌های T بیان شد) شرکت دارند، فعال می‌گردند. رابط فعال‌سازی سلول‌های T[1] (LAT) یکی از پروتئین‌های اصلی سازواگر در فعال‌شدن ماست‌سل است. یکی از آنزیم‌هایی که با LAT فراخوانده می‌شود، ایزوفرم گامای فسفولیپاز C اختصاصی فسفاتیدیل اینوزیتول[2] (PLCγ) می‌باشد. پس از اتصال PLCγ به LAT این آنزیم فسفوریله و فعال گردیده و موجب شکسته‌شدن فسفاتیدیل اینوزیتول بی‌فسفات به ایزوزیتول تری‌فسفات[3] (IP3) و دی‌آسیل گلیسرول[4] می‌شود (بازگشت به فصل ۷). IP3 عامل افزایش کلسیم سیتوپلاسمی و DAG سبب فعال‌شدن پروتئین کیناز C[5] (PKC) می‌گردند. در مسیر دیگر فعال‌شدن PKC در ماست‌سل‌ها تیروزین کیناز Fyn شرکت داشته که مولکول سازواگر (آداپتور) پروتئین ۲- شبه متصل‌کننده مرتبط با Grb-2[6] (Gab-2) را فسفوریله می‌نماید. فسفوریله‌شدن Grb-2 با تیروزین کیناز Fyn منجر به اتصال و فعال‌شدن فسفواینوزیتید کیناز -۳[7] می‌شود. فعال‌شدن کیناز اخیر خود سبب فعال‌سازی PKC می‌گردد. این رویدادهای پیام‌رسانی به سه پاسخ اصلی منجر می‌گردند.

- **دگرانوله‌شدن.** آنزیم PKC فعال‌شده زنجیره سبک میوزین را که در مجموعه اکتین ـ میوزین زیر غشا پلاسمایی قرار گرفته است، فسفریله نموده که به از هم گسیختگی این مجموعه منجر می‌گردد. این امر به گرانول‌های سیتوپلاسمی، اجازه تماس نزدیک با غشا پلاسمایی را می‌دهد. سپس این گرانول‌های ماست‌سل با غشا پلاسمایی ادغام گردیده که این روند به‌واسطه اعضای خانواده پروتئینی SNARE، که در بسیاری از وقایع ادغام غشاها نقش دارند، صورت می‌گیرد. پروتئین‌های SNARE مختلف موجود در غشاهای گرانول و پلاسمایی با یکدیگر برهم‌کنش داده و نوعی مجموعه چندواحدی، که موجب تسهیل روند ادغام می‌شود را شکل می‌دهند. تشکیل مجموعه SNARE با چند مولکول کمکی شامل Rab3 گوانوزین تری‌فسفات و کینازها و فسفاتازهای مرتبط با Rab، کنترل می‌شود. در ماست‌سل‌های در حال استراحت، مولکول‌های تنظیمی از ادغام غشای گرانول‌های ماست‌سل با غشای پلاسمایی جلوگیری می‌کنند. به‌دنبال اتصال متقاطع FcεRI، غلظت کلسیم سیتوپلاسمی افزایش می‌یابد و بدین ترتیب با فعال‌شدن PKC عمل تنظیم‌کنندگی مولکول‌های کمکی مهار می‌شود. افزون بر این، پروتئین‌های حس‌گر کلسیم به نام سیناپتوتاگمین[8]، به افزایش غلظت کلسیم با پیشبرد تشکیل مجموعه SNARE پاسخ می‌دهند. در پی ادغام غشا، محتویات گرانول‌ها به محیط بیرون سلولی رها می‌شوند. این روند می‌تواند در ظرف چند ثانیه پس از اتصال متقاطع FcεRI روی داده و از نظر ریخت‌شناختی با از دست‌رفتن حالت متراکم گرانول‌های ماست‌سل‌ها قابل مشاهده است (بازگشت به شکل ۴-۲۰). فعالیت زیستی رهاشده از ماست سل‌ها پس از دگرانوله‌شدن در ادامه شرح داده خواهد شد.
- **تولید میانجی‌های لیپیدی.** ساخت میانجی‌های شیمیایی لیپیدی تحت کنترل فعالیت آنزیمی سیتوزولی موسوم به فسفولیپاز A_2[9] (PLA_2) است (بازگشت به شکل ۵-۲۰). این آنزیم با دو پیام فعال می‌شود: افزایش کلسیم سیتوپلاسمی و فسفوریله‌شدن، روند

1. Linker for activation of T cell (LAT)
2. γ isoform of a phosphatidylinositol-specific phospholipase C (PLCγ)
3. Inositol triphosphate (IP3)
4. Diacylglycerol (DAG)
5. Protein kinase C (PKC)
6. Grb-2 associated binder-like protein 2 (Gab-2)
7. Phosphoinositide3-kinase
8. Synaptotagmin
9. Phospholipase A_2 (PLA_2)



شکل ۵-۲۰. وقایع بیوشیمیایی فعال‌شدن ماست‌سل. اتصال متقاطع مولکول‌های IgE متصل به آنتی‌ژن منجر به فعال شدن پروتئین کینازها (Syk و Lyn) شود که این امر منجر به فعال‌شدن آبشار MAP کیناز و فسفاتیدیل اینوزیتول اختصاصی فسفولیپاز C (PI-PLCγ) می‌گردد. PI-PLCγ سبب اتحاد IP3 و DAG از PIP2 غشایی می‌گردد. IP3 موجب رهاشدن کلسیم داخل سلولی از شبکه اندوپلاسمی می‌شود. کلسیم و DAG، پروتئین کیناز C (PKC) را فعال می‌سازند و آنزیم اخیر نیز خود باعث فسفوریله‌شدن سوبستراهایی نظیر پروتئین زنجیره سبک میوزین و بنابراین رهاسازی میانجی‌های شیمیایی پیش‌ساخته از گرانول‌ها می‌شود. کلسیم و MAP کینازها نیز به هم می‌پیوندند و آنزیم فسفولیپاز (PLA_2) سیتوزولی را فعال می‌کنند که سرآغاز ساخت میانجی‌گری لیپیدی شامل پروستاگلاندین (PGD_2) D_2 و لکوترین‌ها C_4 (LTC_4) است.

فسفوریلاسیون با نوعی پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن[1] (MAP) مانند کیناز فعال‌شده با گیرنده خارج سلولی[2] (ERK) کاتالیز می‌شود. فعال‌شدن ERK با آبشاری از کینازها که از ITAM همراه گیرنده شروع می‌شود، صورت می‌گیرد و احتمال دارد که مولکول‌های حد واسط در این مسیر مشابه سلول T باشند (بازگشت به فصل ۷). PLA_2 پس از فعال‌شدن، فسفولیپیدهای غشای سلول را هیدرولیز می‌کند و مواد

1. Mitogen-activated protein (MAP) kinases
2. Extracellular receptor activated kinase (ERK)

آزادشده نیز با آبشاری از آنزیم‌ها به میانجی‌های شیمیایی اصلی تبدیل می‌شوند. سوبسترای اصلی اسید آراشیدونیک است و با سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز به میانجی‌های مختلف تبدیل می‌شود (در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد).

- **تولید سایتوکاین.** تولید سایتوکاین‌ها از ماست‌سل‌های فعال حاصل رونویسی جدید از ژن‌ها آن‌ها پس از تحریک سلول می‌باشد. وقایع بیوشیمیایی که رونویسی از ژن سایتوکاین‌ها را درماستوسیت‌ها تنظیم می‌کنند، به‌نظر می‌رسد که مشابه وقایع فعال‌شدن در سلول T باشد. فراخوانی و فعال‌شدن مولکول‌های سازواگر مختلف و کینازها در پاسخ به اتصال متقاطع FcεRI، منجر به انتقال عامل هسته‌ای سلول T فعال‌شده[1] (NFAT) و عامل هسته‌ای κB (NF-κB) به درون هسته و هم‌چنین فعال‌شدن پروتئین فعال‌سازی ـ یک[2] (AP-1) با پروتئین کینازهایی نظیر کیناز پایانه آمینی c-Jun[3] می‌شود. این عوامل رونویسی، موجب تحریک رونویسی از چندین سایتوکاین (IL-4، IL-6، IL-13 و TNF) می‌گردند اما برخلاف سلول‌های T سبب تحریک رونویسی از IL-2 نمی‌شوند.

فعال‌شدن ماست‌سل از طریق مسیر FcεRI با گیرنده‌های مهاری مختلفی کنترل می‌شود که در دنباله‌های سیتوپلاسمی خود دارای الگوهای گیرنده ایمنی مهارشونده با تیروزین[4] (ITIM) هستند (بازگشت به فصل ۷). یکی از چنین گیرنده‌های مهاری، FcγRI می‌باشد. این گیرنده در طی فعال‌شدن ماست‌سل با FcεRI تجمع‌یافته و مولکول‌های ITIM آن با Lyn فسفوریله می‌گردد. این امر منجر به فراخوانی فسفاتازی به نام اینوزیتول ۵ فسفاتاز دارای دمین SH2[5] (SHIP) و مهار انتقال پیام FcεRI می‌شود. آزمایشات در موش‌ها نشان داده است که FcγRIIB می‌تواند در شرایط بدن، دگرانوله‌شدن ماست سل‌ها را کنترل کند. گیرنده‌های مهاری دیگری نیز بر سطح ماست‌سل‌ها بروز می‌کنند اما اهمیت نقش آن‌ها در شرایط بدن مشخص نیست.

ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها با برخی مواد بیولوژیک بدون دخالت مولکول‌های گیرنده FcεRI از قبیل مواد دارای چند بنیان بازی[6]، پپتیدها، کموکاین‌ها، آنافیلاتوکسین‌های کمپلمان فعال می‌شوند. ممکن است این نوع فعال‌سازی ماست‌سل در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس غیرایمونولوژیک یا تشدید واکنش‌های وابسته به IgE اهمیت داشته باشد. انواع خاصی از ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها به کموکاین‌های حاصل از بیگانه‌خواری تک‌هسته‌ای نظیر پروتئین التهابی ماکروفاژهای نوعی کموکاین آلفا[7] (MIP-1α) که در نقش جزئی از ایمنی ذاتی ترشح می‌شوند و یا کموکاین‌های مشتق از سلول‌های T که در نقش جزئی از ایمنی تطبیقی سلولی تولید می‌شوند، پاسخ می‌دهد. اجزای آنافیلاتوکسینی کمپلمان به‌خصوص C5a به گیرنده‌های اختصاصی سطح ماست سل‌ها متصل می‌شوند و سبب دگرانوله‌شدن این سلول‌ها می‌گردند. احتمال دارد کموکاین‌ها و قطعات کمپلمان مزبور در جایگاه‌های التهابی تولید شوند. بنابراین فعال‌شدن ماست سل و رهاشدن میانجی‌ها ممکن است حتی از طریق واکنش‌های التهابی مستقل از IgE نیز تقویت شوند. مواد دارای چند بنیان بازی نظیر ترکیب ۴۸/۴۵ و ماستوپارن[8] همگی یک ناحیه کاتیونی در مجاورت قسمت آب‌گریز دارند. این ترکیبات به غشای ماست سل نفوذ می‌کنند و پروتئین‌های G را فعال می‌سازند.

بسیاری از پپتیدهای عصبی (نوروپپتیدها) برای نمونه، ماده P، سوماتوستاتین و پپتید روده‌ای مؤثر بر رگ‌ها[9] (VIP) سبب رهاسازی هیستامین از ماست سل‌ها می‌شوند و به نظر می‌رسد فعال‌سازی ماست سل‌ها با میانجی‌گری سیستم نوروآندوکرین در ارتباط باشد. اکنون می‌دانیم که سیستم عصبی در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس

1. Nuclear factor of activated T cells (NFAT)
2. Activation protein-1 (AP-1)
3. c-Jun N-terminal kinase
4. Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs (ITIM)
5. SH2-domain-containing inositol motifs (ITIMs)
6. Polybasic compounds
7. Mecrophage inflammatory protein-1α (MIP-1α)
8. Mastoparan
9. Vasoactive intestinal peptide (VIP)

تأثیر می‌گذارند. اثر سیستم عصبی مربوط به فعالیت پپتیدهای عصبی خواهد بود. قرمزی حاشیه برجستگی در واکنش ازدیاد حساسیت زودرس تا حدی ناشی از فعالیت سیستم عصبی می‌باشد و در مناطقی از پوست که عصب‌دهی دارند، به‌طور قابل‌توجهی کم‌تر است. هم‌چنین هوای سرد و ورزش سنگین نیز ممکن است از طریق سازوکارهای ناشناخته موجب دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها شوند.

ماست سل‌ها هم‌چنین گیرنده‌های Fc برای زنجیره‌های سنگین IgG را بروز می‌دهند و بنابراین این سلول‌ها می‌توانند با اتصال متقاطع IgG متصل به سطح سلول فعال شوند. این واکنش با واسطه IgG ممکن است پاسخی برای این یافته باشد که موش‌های حذف ژن شده فاقد زنجیره ε هنوز به آنافیلاکسی با واسطه ماست سل القایی با آنتی‌ژن، حساس هستند. با وجود این IgE آنتی‌بادی اصلی در بیش‌تر واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس می‌باشد.

فعال‌شدن ماست سل نوعی پدیده همه یا هیچ نمی‌باشد و انواع مختلف یا سطوح مختلف محرک‌ها ممکن است موجب ایجاد پاسخ‌های نسبی با تولید برخی از میانجی‌ها گردد. این‌چنین تغییراتی در فعال شدن و رهاشدن میانجی‌ها ممکن است علت ظهور علائم بالینی مختلف باشند.

میانجی‌های حاصل از ماست‌سل‌ها

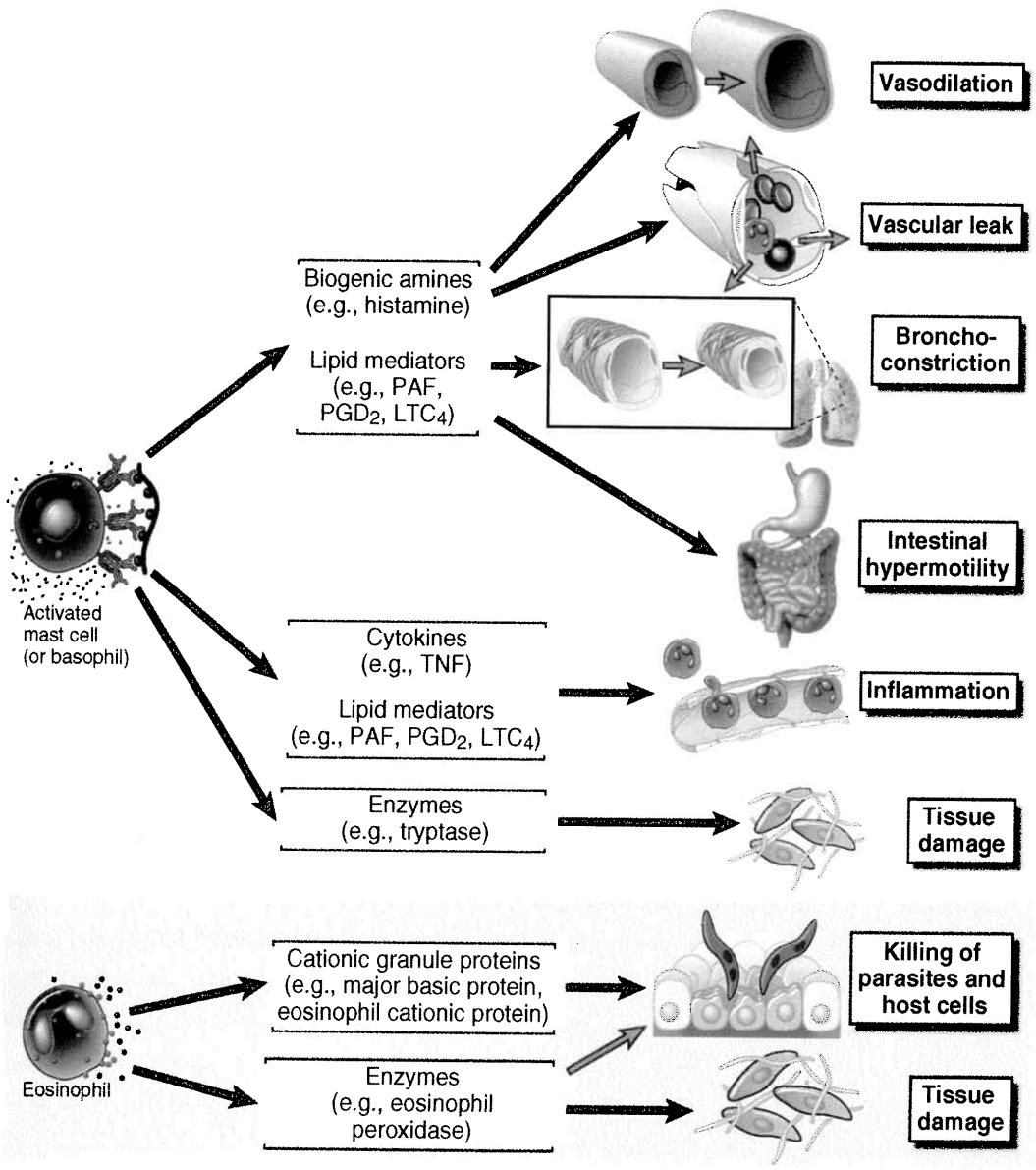
اعمال اجرایی ماست سل‌ها را مولکول‌های محلولی که در جریان فعال‌شدن این سلول‌ها آزاد می‌شوند، ایجاد می‌کنند (شکل ۶-۲۰ و جدول ۲-۲۰). این میانجی‌ها را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: میانجی‌های از پیش ساخته‌شده که شامل آمین‌های بیوژنیک و ماکرومولکول‌های گرانول میباشن و میانجی‌های تازه‌ساز که شامل میانجی‌های لیپیدی و سایتوکاین‌ها هستند.

آمین‌های بیوژنیک

بسیاری از آثار زیستی فعال‌شدن ماست سل‌ها را آمین‌های بیوژنیک ایجاد می‌کنند که به‌صورت ذخیره در گرانول‌های سیتوپلاسمی هستند و بر رگ‌های خونی و عضلات صاف تأثیر می‌گذارند.

آمین‌های بیوژنیک که گاهی به نام آمین‌های مؤثر بر رگ‌ها[1] نیز خوانده می‌شوند، ترکیبات با وزن مولکولی کم هستند که از نظر ساختمانی یک گروه آمین دارند. عمده‌ترین میانجی شیمیایی این گروه که در مقادیر قابل توجه، در انسان یافت می‌شود، هیستامین است، اما در بعضی جوندگان به‌نظر می‌رسد که سروتونین اهمیت یکسان و یا حتی بیش‌تری داشته باشد. هیستامین از طریق اتصال به گیرنده‌های سلول هدف آثار خود را اعمال می‌کند. البته سلول‌های مختلف انواع مشخصی از این گیرنده‌ها (در نقش نمونه H_1، H_2 و H_3) را بروز می‌دهند که با مهارکننده‌های دارویی قابل شناسایی می‌باشند. مدت اثر هیستامین کوتاه است زیرا سیستم‌های انتقال اختصاصی آمین‌ها به‌سرعت آن را از محیط خارج سلولی حذف می‌کنند. هیستامین پس از اتصال به گیرنده مربوطه، وقایع درون سلولی را آغاز می‌نماید، مانند تجزیه فسفاتیدیل اینوزیتول به IP3 و DAG که آثار متفاوتی را در سلول‌های مختلف، به‌دنبال خواهد داشت. اتصال هیستامین به اندوتلیوم که عامل انقباض سلول می‌باشد منجر به افزایش فضاهای بین سلول‌های اندوتلیال و هم‌چنین افزایش نفوذپذیری رگ و نشست پلاسما به درون بافت‌ها می‌شود. هیستامین، سلول‌های پوششی رگ‌ها را به تولید عوامل شل‌کننده عضله صاف رگ‌ها نظیر پروستاسایکلین (PGI_2) و نیتریک اکساید که متسع‌کننده رگ هستند نیز تحریک می‌کنند. این آثار هیستامین، پاسخ برجستگی و قرمزی در ازدیاد حساسیت زودرس را به‌وجود می‌آورد (این موضوع در ادامه بیان می‌شود) آنتاگونیست‌های گیرنده H (به‌طور رایج به نام آنتی‌هیستامین‌ها موسوم می‌باشند) واکنش برجستگی و قرمزی ناشی از آلرژن‌های درون جلدی یا آنتی‌بادی ضد IgE را مهار می‌کنند. هیستامین هم‌چنین موجب انقباض عضلات صاف روده و برونش می‌شود. بنابراین هیستامین سبب افزایش حرکات دودی و انقباض برونش به ترتیب پس از خوردن آلرژن و یا تنفس آلرژن، می‌شود. اگرچه در بعضی از اختلالات آلرژی، به‌ویژه در آسم، آنتی‌هیستامین‌ها قادر به مهار واکنش نمی‌باشند. اضافه بر این، انقباض برونش‌ها در آسم، طولانی‌تر از آثار

1. Vasoactive amines



شکل ۶-۲۰. آثار زیست‌شناختی میانجی‌های ازدیاد حساسیت زودرس. میانجی‌های شیمیایی ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها شامل آمین‌های بیوژنیک و آنزیم‌هایی می‌شود که به‌صورت از پیش ساخته در گرانول‌ها ذخیره شده‌اند و نیز شامل سایتوکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی می‌شوند که به‌طور عمده پس از فعال‌شدن سلول به‌صورت تازه‌ساز ساخته می‌شوند. آمین‌های بیوژنیک و میانجی‌های لیپیدی سبب افزایش نفوذپذیری رگ‌ها، انقباض برونش و افزایش حرکات دودی روده می‌گردند که بخشی از پاسخ زودرس می‌باشند. سایتوکاین‌ها و میانجی‌های لیپیدی هر دو در ایجاد التهاب که بخشی از واکنش مرحله دیررس می‌باشند، سهیم هستند. آنزیم‌ها احتمال دارد در تجدید ساختار بافتی کارآمد باشند. ائوزینوفیل‌های فعال، پروتئین‌های کاتیونی از پیش ساخته‌شده و نیز پروتئین‌های سمی برای انگل‌ها و سلول میزبان را رها می‌کنند. برخی از آنزیم‌های گرانولی ائوزینوفیل‌ها احتمال دارد در تخریب بافتی در بیماری‌های آلرژیک مزمن مشارکت کنند.

هیستامین است و بنابراین به‌نظر می‌رسد که دیگر فرآورده‌های ماست سل‌ها در برخی از اشکال ازدیاد حساسیت زودرس اهمیت داشته باشند.

آنزیم‌ها و پروتئوگلیکان‌های گرانول

سرین پروتئازهای خنثی مانند تریپتاز و کیماز، فراوان‌ترین جزء پروتئینی در گرانول‌های ترشحی ماست‌سل‌ها می‌باشند و در تخریب بافت در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس نقش دارند. تریپتاز در همه ماست‌سل‌های انسانی یافت می‌شود، اما در هیچ سلول دیگری تاکنون شناسایی نشده است. بنابراین حضور تریپتاز در مایعات بیولوژیک بدن انسان، شاخصی از فعالیت ماست سل‌ها می‌باشد. کیماز در بعضی از ماست سل‌های انسانی یافت می‌شود و همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، وجود یا فقدان آن یکی از معیارهای تعیین زیرگروه‌های ماست‌سل در انسان است. کارکردهای این آنزیم‌ها در شرایط in vivo هنوز ناشناخته است. اگرچه، چندین پژوهش صورت گرفته در شرایط in vitro پیشنهاد می‌کنند که دارای آثار زیستی مهمی می‌باشند. برای نمونه، تریپتاز سبب شکسته‌شدن فیبرینوژن و فعال‌سازی کلاژناز می‌شود و بنابراین سبب آسیب بافتی خواهد شد؛ در حالی که کیماز می‌تواند سبب تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II و تجزیه غشای پایه اپیدرمی و تحریک ترشح موکوس گردد. دیگر آنزیم‌های موجود در گرانول‌های ماست‌سل، کربوکسی پپتیداز A و کاتاپسین G می‌باشند. گرانول‌های بازوفیل‌ها نیز حاوی آنزیم‌هایی است که بعضی نظیر پروتئازهای خنثی، مشابه آنزیم‌های ماست‌سل‌ها است و بعضی نظیر پروتئین بازی اصلی و لیزوفسفولیپاز، مشابه آنزیم‌های گرانول‌های ائوزینوفیل می‌باشند.

پروتئوگلیکن‌ها شامل هپارین و کندروایتین سولفات از اجزای اصلی این مولکول‌ها متشکل از هسته‌ای پلی‌پپتیدی و چندین زنجیره جانبی گلیکوزآمینوگلیکان غیرمنشعب است که بار منفی خالص به مولکول می‌دهند. پروتئوگلیکان‌های در درون گرانول‌ها، ماتریکس ذخیره‌ای برای آمین‌های پروتئازها و دیگر میانجی‌های شیمیایی دارای بار مثبت هستند و مانع از نفوذ این مواد به دیگر قسمت‌های سلول می‌شوند. در روند اگزوسیتوز گرانول، و میانجی‌های شیمیایی با سرعت‌های متفاوتی از پروتئوگلیکان‌ها رها می‌شوند، به‌طوری‌که آمین‌های بیوژنیک سریع‌تر از تریپتاز و کیماز جدا می‌گردند. بنابراین، پروتئوگلیکان‌ها در کنترل تحرک مولکول‌ها در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس، کارآمد می‌باشند.

میانجی‌های لیپیدی

فعال‌شدن ماست سل‌ها منجر به ساخت سریع و آزادسازی میانجی‌های شیمیایی لیپیدی می‌گردد که آثار متفاوتی را بر رگ‌های خونی، عضله صاف برونش و لکوسیت‌ها دارند. مهم‌ترین میانجی‌های این گروه شامل متابولیت‌های مسیرهای سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز اسید آراشیدونیک می‌باشند. این متابولیت‌ها با هیدرولیز با واسطه PLA_2 فسفولیپیدهای غشا تولید می‌شوند سپس اسید آراشیدونیک در یکی از مسیرهای سیکلواکسیژناز یا لیپواکسیژناز برای تولید میانجی‌های واکنش‌های آلرژیک متابولیزه می‌شود.

میانجی‌های شیمیایی مهم مشتق از اسید آراشیدونیک در مسیر سیکلواکسیژناز در ماست سل‌ها پروستاگلاندین D_2 (PGD_2) آزادشده به گیرنده‌هایی در سطح عضلات صاف متصل شده و گشادکننده رگ‌ها و منقبض‌کننده برونش خواهد بود. PGD_2 هم‌چنین جاذب نوتروفیل‌ها و عامل تجمع آن‌ها در محل التهاب است. از ساخت PGD_2 با مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز نظیر آسپرین و عوامل ضدالتهابی غیراستروئیدی جلوگیری می‌شود. این داروها ممکن است به‌طور متناقضی انقباض برونش‌ها را در آسم تشدید نمایند زیرا آن‌ها مسیر اسید آراشیدونیک را به‌سوی تولید لکوترین‌ها هدایت می‌کنند؛ این موضوع در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد. میانجی شیمیایی مهم مشتق از اسید آراشیدونیک در مسیر لیپواکسیژناز لکوترین‌ها و به‌خصوص لکوترین C_4 (LTC_4) و فرآورده‌های تجزیه آن یعنی LTD_4 و LTE_4 می‌باشند. LTC_4 را ماست‌سل‌های مخاطی و بازوفیل‌ها می‌سازند، ولی ماست‌سل‌های بافت همبند قادر به تولید آن نیستند. لکوترین‌های منشأگرفته از ماست‌سل‌ها به گیرنده‌های اختصاصی سطح عضلات صاف، متمایز از گیرنده‌های PGD_2، متصل می‌شوند و سبب انقباض طولانی برونش می‌گردند. LTC_4، LTD_4 و

LTE_4 با هم ماده‌ای را تشکیل می‌دهند که در گذشته به آن ماده با واکنش آهسته در آنافیلاکسی[1] (SRS-A) گفته می‌شد و احتمال دارد که مهم‌ترین میانجی شیمیایی مسئول انقباض برونش در آسم باشد. اگر لکوترین‌ها به پوست تزریق شوند، سبب واکنش برجستگی و قرمزی طولانی‌مدت می‌گردند. مهارکننده‌های داروی آنزیم ۵- لیپواکسیژناز در سیستم‌های تجربی سبب مهار واکنش‌های آنافیلاکسی نیز می‌گردند.

نوع سوم میانجی‌های لیپیدی تولیدی ماست سل‌ها، عامل فعال‌کننده پلاکتی[2] (PAF) نام دارد. دلیل نام‌گذاری آن بود که در ابتدا مشخص گردید که سبب تجمع پلاک‌های خرگوش می‌شود. در ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها PAF با استیله‌شدن لیزوگلیسریل اثر فسفوریل‌کولین[3] ساخته می‌شود که یکی از مشتقات هیدرولیز فسفولیپیدهای غشای سلولی تحت تأثیر آنزیم PLA_2 است. PAF سبب انقباض برونش می‌گردد. هم‌چنین موجب کشیدگی سلول‌های اندوتلیال و شل شدن عضله صاف رگ‌ها نیز می‌شود. لیکن، PAF مولکولی بسیار آب‌گریز است و به‌سرعت با آنزیم پلاسمایی موسوم به PAF هیدرولاز[4] تخریب گردیده و بنابراین فعالیت بیولوژیک آن محدود است. مهارکننده‌های فارماکولویک گیرنده‌های PAF سبب بهبود برخی از جنبه‌های ازدیاد حساسیت زودرس در ریه خرگوش می‌شوند. شواهد ژنتیکی اخیر نشان می‌دهند که PAF یکی از میانجی‌های شیمیایی در بیماری آسم محسوب می‌شود. آسم در کودکان با کمبود ژنتیکی PAF هیدرولاز ایجاد می‌گردد. PAF ممکن است هم‌چنین در واکنش‌های مرحله دیررس نیز نقش داشته باشد زیرا PAF می‌تواند لکوسیت‌های التهابی را فعال کند. در این وضعیت منبع اصلی PAF افزون بر ماست‌سل‌ها ممکن است بازوفیل‌ها یا سلول‌های اندوتلیال رگ (تحریک‌شده با هیستامین یا لکوترین) باشند.

سایتوکاین‌ها

ماست سل‌ها، سایتوکاین‌های مختلفی را تولید می‌کنند که احتمال دارد در ایجاد التهاب آلرژیک (واکنش مرحله حاد دیررس) کارآمد باشند. این سایتوکاین‌ها شامل TNF، IL-4، IL-5، IL-6، IL-13، CCL3، CCL4 و عوامل محرک رده‌های خون‌ساز نظیر IL-3 و عامل محرک رده گرانولوسیت ـ مونوسیت (GM-CSF) هستند. همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، فعال‌شدن ماست‌سل‌ها سبب القای رونویسی و ساخت این سایتوکاین‌ها می‌شوند، اما TNF از پیش ساخته در گرانول‌ها ذخیره و پس از اتصال متقاطع گیرنده‌های FcεRI به هم، به‌سرعت آزاد می‌گردد. هم‌چنین سلول‌های T_H2 که به جایگاه‌های واکنش‌های آلرژیک فراخوانده شده‌اند، برخی از این سایتوکاین‌ها را تولید می‌کنند. سایتوکاین‌های آزادشده از ماست سل‌ها یا بازوفیل‌ها و سلول‌های T_H2، به‌طور عمده مسئول واکنش مرحله دیررس می‌باشند. TNF سبب بروز مولکول‌های چسبان در سطح سلول‌های اندوتلیال می‌شود و همراه کموکاین‌ها عامل ارتشاح نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها می‌باشد (بازگشت به فصل ۳). افزون بر التهاب آلرژیک، سایتوکاین‌های ماست‌سل احتمال دارد که در پاسخ ایمنی ذاتی در مقابل عفونت‌ها کارآمد باشند. برای نمونه، همان‌طور که در ادامه می‌خوانید، براساس مدل‌های موشی ماست سل‌ها برای دفاعی کارآمد در مقابل عفونت‌های باکتریایی ضروری هستند، این کارکرد اجرایی بیش‌تر با میانجی‌گری TNF صورت میگیرد.

ویژگی‌های ائوزینوفیل‌ها

ائوزینوفیل‌ها گرانولوسیت‌هایی با منشأ مغز استخوان می‌باشند که در ارتشاحات التهابی مرحله دیررس به فراوانی یافت می‌شوند و در بسیاری از روندهای آسیب‌شناختی در بیماری‌های آلرژیک دخالت دارند. ائوزینوفیل‌ها از مغز استخوان منشأ می‌گیرند و پس از تکامل در جریان خون گردش می‌کنند. GM-CSF، IL-3 و IL-15 همگی سبب پیشبرد بلوغ ائوزینوفیل‌ها، در حالت طبیعی در بافت‌های محیطی به‌ویژه پوشش مخاطی دستگاه تنفس، گوارش و ادراری ـ تناسلی یافت می‌شوند و تعداد آن‌ها تحت شرایط التهابی به‌دلیل مهاجرت به محل افزایش می‌یابد. گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها

1. Slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A)
2. Platelet-activating factor (PAF)
3. Lysoglyceryl ether phosphorylcholine
4. PAF hydrolase

حاوی پروتئین‌های قلیایی است که بـه رنگ‌هـای اسـیدی نظیر ائوزین متصل می‌شوند (بازگشت به جـدول ۲-۲۰ و شکل ۲C-۲۰).

سایتوکاین‌های حاصل از سلول‌های T_H2 سبب فعال‌سازی و فراخوانی ائوزینوفیل‌ها به محل التهاب مرحله دیررس می‌گردند. هر دو نوع سلول‌های T_H2 و سلول‌های لنفوئید ذاتی گروه ۲، از منابع IL-5 مـی‌باشند. IL-5 نوعی سایتوکاین فعال‌کننده قوی ائوزینوفیل می‌باشد. این سـایتوکاین تـوانـایی ائـوزینوفیل‌ها را بـرای آزادسـازی محتویات گرانول‌هایشان افزایش مـی‌دهد. IL-5 هـم‌چنین موجب افـزایش بـلوغ ائـوزینوفیل‌ها از پـیش‌سازهای مـغز استخوان می‌گردد و در غیاب این سایتوکاین (برای نمونه، در موش‌های حذف ژن شده فاقد IL-5) کمبودی در تعداد ائوزینوفیل و کارکرد آن‌ها مشاهده می‌شود. ائوزینوفیل‌ها به جایگاه‌های واکنش مرحله دیررس و جایگاه‌های عـفونت کرم‌های انگلی فراخـوانـده مـی‌شوند. ایـن فـراخـوانـی بـا مـیانجی‌گری بـرهم‌کنش‌های مـولکول‌های چسـبان و کموکاین‌ها صورت می‌پذیرد. ائوزینوفیل‌ها بـه سـلول‌های اندوتلیال بارزکننده سلکتین ـ E و لیگاند VLA-4 (یـعنی VCAM-1)، متصل می‌شوند. IL-4 تولیدی از سـلول‌های T_H2 مـمکن است مـوجب افـزایش بـروز مـولکول‌های چسبان بـرای ائـوزینوفیل‌ها شـود. فـراخـوانـی و ارتشـاح ائوزینوفیل‌ها به داخل بافت‌ها هم‌چنین وابسته به کموکاین ائوتاکسین[1] (CCL11) است. ائـوتاکسین بـا سـلول‌های اپی‌تلیال در جایگاه‌های واکنش‌های آلرژیک تولید گردیده و به گیرنده کموکاینی CCR3، که به‌طور ذاتی با ائوزینوفیل‌ها بارز می‌شود، مـتصل مـی‌گردد. افـزون بـر ایـن، مـحصول کمپلمان C5a و واسطه لیپیدی PAF و LTB_4 که از ماست سل‌ها تولید می‌شوند، هم‌چنین در نقش جـاذب شـیمیایی ائوزینوفیل‌ها عمل می‌کنند.

ائـوزینوفیل‌ها پـروتئین‌هایی از گـرانـول آزاد می‌سازند که برای انگل‌ها سمی بوده و ممکن است سبب آزار بافت‌های طبیعی گردد. ائوزینوفیل‌ها گیرنده Fc برای IgG، IgA و IgE دارند و احتمال دارد بتواند به اتـصال مـتقاطع ایـن گـیرنده‌ها بـا اتـصال آنـتی‌ژن بـه آنتی‌بادی‌های چسبیده به گـیرنده پـاسخ دهـند. FcεRI در سطح ائوزینوفیل‌های انسان فاقد زنجیره بتا، بخش انـتقال پیام گیرنده، بوده و مشـخص نـیست بـا چـه کـارایـی ایـن سلول‌ها در پاسخ به اتصال متقاطع IgE دگرانوله می‌شوند. محتوای گـرانـول‌های ائـوزینوفیل‌ها شـامل هـیدرولازهای لیزوزومی که در دیگر گرانولوسیت‌ها هم یافت می‌شوند و نیز پروتئین‌های اختصاصی ائـوزینوفیل کـه بـرای انگـل‌ها بسیار سمی هستند مانند پروتئین قلیایی اصلی و پـروتئین کاتیونی ائـوزینوفیل، مـی‌باشد. ایـن دو پـروتئین کـاتیونی هیچ‌گونه فعالیت آنزیمی شناخته‌شه‌ای نـدارنـد، امـا بـرای انگـل‌ها، بـاکـتری‌ها و سـلول‌های بـافت طـبیعی سـمی می‌باشند. هم‌چنین گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها پراکسیداز نیز دارند که با میلوپراکسیداز نوتروفیل‌ها فرق دارد و واکـنش تولید اسید هیپوکلراید و هیپوبروماید را کاتالیز می‌کند. این مواد نیز برای کرم‌هـای انگـلی، تک‌یـاخته‌ها و سـلول‌های میزبان سمی هستند.

ائوزینوفیل‌های فعال، همانند ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها و مـیانجی‌های لیـپیدی نـظیر PAF، پـروستاگـلندین‌ها و لکوترین LTC_4 و مشـتقات آن یـعنی LTD_4 و LTE_4 را تولید و رها می‌کنند. اهمیت میانجی‌های لیپیدی نـاشی از ائوزینوفیل‌ها در ازدیـاد حسـاسیت زودرس بـه‌طور کـامل مشخص نشده است اما احتمال دارد که در دفاع میکروبی و آسـیب‌شناسی بـیماری‌های آلرژیک کـارآمـد بـاشند. ائوزینوفیل‌ها هـم‌چنین انـواعـی از سـایتوکاین‌هایی را کـه ممکن است سبب پیشبرد پاسخ‌های التهابی شوند، تـولید مـی‌کنند. بـا وجـود ایـن اهـمیت زیست‌شـناختی تـولید سایتوکاین با ائوزینوفیل مشخص نیست.

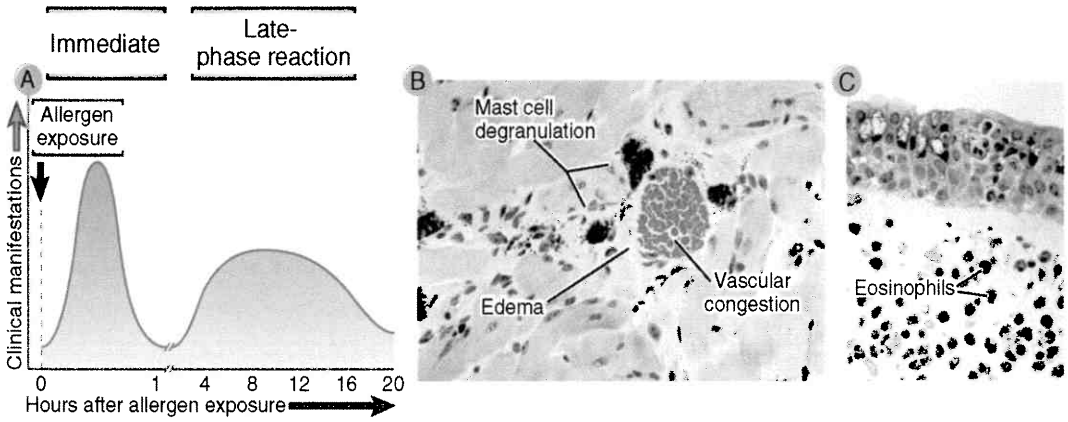
واکنش‌های وابسته به IgE و ماست سل‌ها

سلول‌ها و میانجی‌هایی که مورد بحث قرار گرفت مسئول تغییرات رگی زودرس و پاسخ‌های التهابی دیررس بوده که هـمان واکـنش‌های آلرژیک مـی‌باشند. در بـخش بـعدی واکنش‌های مرحله زودرس و دیررس به تفصیل شرح داده خواهد شد (شکل ۷-۲۰).

واکنش زودرس

تغییرات رگی زودرس را که طی ازدیـاد حسـاسیت زودرس رخ می‌دهد، می‌توان در واکنش برجستگی و

1. Eotaxin



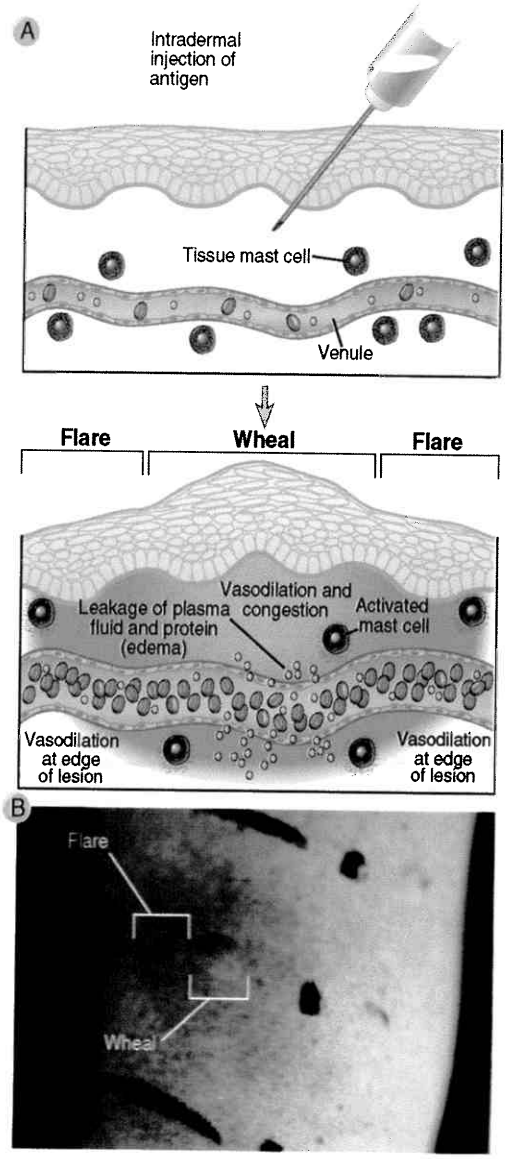
شکل ۷-۲۰. واکنش‌های مرحله زودرس و دیررس در آلرژی. A. کینتیک (پویاشناسی)؛ واکنش زودرس عروقی و عضله صاف در مقابل تماس با آلرژن (برخورد با آلرژن در فرد از پیش حساس شده) در مدت چند دقیقه ایجاد می‌شود، در حالی که واکنش مرحله دیررس ۲ تا ۲۴ ساعت بعد مشاهده می‌گردد. **B,C.** شکل ظاهری: واکنش زودرس **(B)** با گشادشدن رگ، احتقان و ادم همراه است، در حالی که واکنش مرحله دیررس **(C)** با ارتشاح التهابی غنی از ائوزینوفیل، نوتروفیل و سلول‌های T مشخص می‌شود.

قرمزی به دنبال تزریق درون جلدی آلرژن مشاهده نمود (شکل ۸-۲۰). این واکنش در فرد حساس که حداقل یک‌بار با آنتی‌ژن برخورد داشته است و آنتی‌بادی IgE تولید نموده، روی می‌دهد. تزریق مجدد درون جلدی همان آنتی‌ژن در فرد منجر به قرمزی محل تزریق به‌دلیل گشادشدن رگ خونی و تجمع گلبول‌های قرمز می‌گردد. پس از مدتی محل تزریق به دلیل تراوش پلاسما از وریدهای کوچک، متورم خواهد شد. این تورم نرم را برجستگی می‌نامند که قطر آن به چند سانتی‌متر می‌رسد. سپس رگ‌های خونی حاشیه ناحیه برجستگی متسع شده و از گلبول‌های قرمز پر می‌شود که حلقه‌ای قرمز مرسوم به قرمزی را ایجاد می‌کند. واکنش برجستگی و قرمزی ۵ تا ۱۰ دقیقه پس از تجویز آنتی‌ژن ظاهر خواهد شد و به‌طور معمول در کم‌تر از یک ساعت ناپدید می‌شود.

واکنش‌های برجستگی و قرمزی، ناشی از فعالیت IgE و ماست سل‌ها است. بررسی‌های بافت‌شناسی نشان می‌دهد که ماست‌سل‌های ناحیه برجستگی و قرمزی میانجی‌های شیمیایی از پیش ساخته خود را رها می‌سازد. ارتباط اتفاقی IgE و ماست‌سل‌ها با ازدیاد حساسیت زودرس، برای نخستین‌بار از آزمایشات ناشی از انتقال غیرفعال آنتی‌بادی‌های IgE از یک فرد مبتلا به آلرژی به یک گیرنده طبیعی، به‌دست آمد. برای نمونه، واکنشهای ازدیاد حساسیت زودرس برضد آلرژن را می‌توان در فرد سالم با تزریق IgE از فرد حساس در پوست گیرنده ایجاد نمود. تجربیات انتقال انتخابی نخستین‌بار با سرم افراد ایمن‌شده انجام شد و عامل سرمی مسئول چنین واکنشی را رآژین[1] نام نهادند. به‌همین دلیل گاهی مولکول‌های IgE را آنتی‌بادی‌های رآژین می‌گویند. واکنش پوستی را که پس از انتقال انتخابی IgE و پس از آن تجویز آنتی‌ژن ایجاد می‌گردد، آنافیلاکسی پوستی غیرفعال می‌نامند.

واکنش برجستگی و قرمزی ناشی از حساس شدن ماست‌سل‌های درم با اتصال IgE به FcεRI، اتصال متقاطع IgE با آنتی‌ژن و فعال‌شدن ماست‌سل‌ها با رهاشدن میانجی‌ها، به‌طور عمده هیستامین، می‌باشد. هیستامین به گیرنده‌های هیستامین بر سطح سلول‌های اندوتلیال رگ متصل می‌شود. سلول‌های اندوتلیال PGI_2، نیتریک اکساید و PAF را سنتز و ترشح می‌کنند. این میانجی‌ها عامل گشادی نشت رگ، همان‌طور که پیش‌تر در همین فصل بیان شد، می‌باشند. به نظر می‌آید ماست‌سل‌های پوست فقط به مقدار اندکی میانجی‌های طولانی‌اثر نظیر

1. Reagin



شکل ۸-۲۰. واکنش برجستگی و قرمزی در پوست. A. در پاسخ به رهاشدن و میانجی‌های شیمیایی ماست سل‌ها در مقابل تحریک آنتی‌ژنی، رگ‌های موضعی گشادشده و سپس نفوذپذیری آن‌ها به مایع و مولکول‌های بزرگ افزایش می‌یابد. بنابراین قرمزی و تورم موضعی (برجستگی) ایجاد می‌شود گشادشدن رگ‌های حاشیه این محل برجستگی، یک حلقه قرمز (قرمزی) ایجاد می‌نماید. **B.** تصویر واکنش برجستگی و قرمزی در پوست به‌دنبال پاسخ به تزریق آلرژن می‌باشد.

لکوترین‌ها تولید می‌کنند و پاسخ برجستگی و قرمزی به سرعت فروکش می‌کند. مختصصین آلرژی اغلب بیماران را برای آلرژی به آنتی‌ژن‌های مختلف از طریق بررسی قابلیت آنتی‌ژن‌های به‌کار رفته در پوست برای ایجاد واکنش‌های برجستگی و قرمزی، آزمایش می‌کنند.

واکنش مرحله دیررس

دو تا چهار ساعت پس از واکنش زودرس برجستگی و قرمزی، واکنش مرحله دیررس، ناشی از تجمع لکوسیتهای التهابی مانند نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها و سلول‌های T_H2 ایجاد می‌گردد (بازگشت به شکل ۷-۲۰). التهاب طی ۲۴ ساعت به حداکثر می‌رسد و سپس به‌تدریج فروکش می‌کند. واکنش مرحله دیررس را نیز می‌توان مانند واکنش برجستگی و قرمزی، به‌طور غیرفعال با IgE انتقال داد و یا با آنتی‌بادی‌های ضد IgE و عوامل فعال‌کننده ماست‌سل آن را تقلید نمود. ماست‌سل‌ها سایتوکاین‌هایی نظیر عامل نکروزدهنده تومور (TNF) تولید می‌کنند که سبب افزایش بروز مولکول‌های چسبان در سطح لکوسیت‌ها، برای نمونه سلکتین -E و مولکول چسبان بین‌سلولی نوع یک[1] (ICAM-1) می‌گردند. بنابراین فعال‌شدن ماست‌سل‌ها منجر به القای فراخوانی لکوسیت‌ها به بافت‌های می‌گردد. لکوسیت‌هایی که به‌طور معمول در واکنش‌های مرحله دیررس حضور دارند شامل ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های T کمکی می‌باشند. اگرچه سلول‌های T_H2 زیرگروه غالب در واکنش‌های غیرپیچیده مرحله دیررس می‌باشند، اما سلول‌های یافت شده در درماتیت آتوپیک و آسم شامل سلولهای T_H1 و T_H17 و هم‌چنین سلول‌های T می‌باشند که هر دو سایتوکاین IL-17 و IFN-γ را تولید می‌کنند. نوتروفیل‌ها نیز اغلب در این واکنش‌ها حضور دارند. ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های T_H2 گیرنده‌های CCR4 و CCR3 را بارز می‌کنند و کموکاین‌هایی که به این گیرنده‌ها متصل می‌شوند از انواع مختلفی از سلول‌ها در واکنش‌های ازدیای حساسیت زودرس شامل سلول‌های اپی‌تلیال تولید می‌شوند.

1. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)

احتمال دارد واکنش مرحله دیررس بدون ایجاد یک واکنش ازدیاد حساسیت زودرس قابل شناسایی روی دهد. آسم برونشیال نوعی بیماری است که در آن حملات التهابی مکرر همراه با تجمعات ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های T_H2، بدون تغییرات رگ که مشخصه پاسخ زودرس است به‌وقوع می‌پیوندد. در چنین اختلالاتی ممکن است فعال‌شدن ماست‌سل‌ها به مقدار اندکی روی داده و سایتوکاین‌هایی که موجب ایجاد واکنش مرحله دیررس می‌شوند، به‌طور عمده از سلول‌های T تولید شوند.

استعداد ژنتیکی به بیماری‌های آلرژی

گرایش به ایجاد بیماری‌های آلرژی تحت تأثیر به ارث رسیدن چندین ژن می‌باشد. سطح بالای ساخت IgE به‌طور غیرطبیعی و در ارتباط با آتوپی، اغلب در خانواده‌ها دیده می‌شود. مطالعات خانوادگی انتقال اتوزومی (غیروابسته به جنس) آتوپی را به‌طور واضح نشان داده‌اند، اگرچه الگوی وراثتی کامل، به شکل چند ژنی است. درون همان خانواده، عضو هدف بیماری آتوپیک متغیر است. بنابراین تب یونجه، آسم و اگزما می‌توانند با درجات گوناگون در اعضای مختلف خانواده بروز کنند. اگرچه تمام این افراد، میانگین سطح IgE پلاسمایی بالاتری را نشان خواهند داد.

رویکردهای گوناگونی برای شناسایی تغییرات آلل‌های ژن‌ها صورت گرفته است تا این آلل‌های دارای خطر برای بیماری‌های آلرژی شناخته شوند. این رویکردها شامل کلونیگ وضعیتی، مطالعات ژن کاندید و مطالعات ارتباط گسترده ژنوم (GWAS) می‌باشند. این رویکردها بسیاری از ژن‌های مختلف مرتبط با افزایش تعداد به آسم و دیگر بیماری‌های آتوپی را شناسایی کرده‌اند (جدول ۳-۲۰). برپایه کارکردهای شناخته‌شده پروتئین‌های رمزشده با بسیاری از این ژن‌ها، می‌توان پیرامون این‌که بروز تغییر یافته یا فعالیت این پروتئین‌ها چگونه ممکن است ایجاد یا شدت بیماری‌های آلرژی را تحت تأثیر قرار دهند، حدسیات نسبی زد. با این وجود، راجع به این‌که آیا پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی با افزایش خطر برای آلرژی که در واقع بروز یا کارکرد پروتئین‌های رمزشده را تغییر می‌دهند، در ارتباط است یا نیست، هنوز دانش ما اندک است و هم‌چنین در بسیاری از موارد، این‌که چطور کارکرد پروتئین‌های رمزشده می‌تواند بر ایجاد آلرژی تأثیر بگذارد، روشن نیست.

یکی از نخستین دستاوردهای چشمگیر مطالعات ژنتیکی آلرژی، شناسایی لوکوس (جایگاه ژنی) آتوپی بر روی کروموزم 5q، نزدیک جایگاه خوشه ژنی رمزکننده سایتوکاین‌های IL-4، IL-5، IL-9، IL-13 و گیرنده IL-4 می‌باشد. این ناحیه توجه بسیاری را به خود جلب کرد زیرا در آن‌جا ارتباط بین چندین ژن، سازوکارهای تنظیم IgE رشد و تمایز ماست‌سل و ائوزینوفیل، برقرار است. از میان ژن‌های این خوشه، به‌نظر می‌رسد پلی‌مورفیسم‌ها در ژن IL-13 قوی‌ترین ارتباط را با آسم داشته باشد. لوکوس‌های ژن IL-33 و گیرنده آن (IL1R1) در مطالعات ارتباط گسترده ژنوم (GWAS) ژن‌های استعداد ابتلا به آسم، مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. IL-33 تولید سایتوکاین‌های مخصوص T_H2 را در انواع سلول‌های گوناگون مانند سلول‌های لنفوئید ذاتی، القا می‌کند. جهش‌های هایپومورفیک در ژن رمزکننده فیلاگرین (filaggrin)، یک سد پروتئینی در پوست و موی، خطر حساس شدن به آلرژن‌ها و پاسخ‌های IgE بعدی و بیماری آتوپی را افزایش می‌دهند.

بعضی از ژن‌ها که فرآورده‌های آن‌ها، پاسخ‌های ایمنی ذاتی به عفونت‌ها را کنترل می‌کنند، با آلرژی و آسم ارتباط داشته‌اند. این ژن‌ها شامل CD14، یک جزء از گیرنده لیپوپلی‌ساکارید (LPS) می‌باشد و گیرنده‌های شبه Toll و TLR4 می‌باشد. از آن‌جا که پاسخ‌های ایمنی ذاتی نیرومند به عفونت‌ها، به‌طور کلی تمایل به ایجاد پاسخ‌های T_H1 داشته و پاسخ‌های T_H2 را مهار می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۰)، احتمال دارد پلی‌مورفیسم‌ها یا جهش‌ها در ژن‌هایی که موجب افزایش یا کاهش پاسخ‌های ایمنی ذاتی به ارگانیسمهای عفونی می‌شوند، خطر ایجاد آتوپی را تحت تأثیر قرار دهند. دیگر مطالعات ارتباط گسترده ژنوم، ارتباط‌های واریانت‌های شایع ژن‌های بی‌شمار دیگری را با آسم و دیگر بیماری‌های آتوپی، فاش ساخته‌اند. اگرچه هم کارکرد فرآورده‌های این ژن‌ها ناشناخته مانده و هم ارتباط بین کارکردهای شناخته شده آن‌ها با ایجاد بیماری آتوپی، ناشناخته مانده است.

جدول ۳-۲۰ نمونه‌هایی از ژن‌های مرتبط با آتوپی و آسم

ژن‌های مورد نظر یا رمزکننده پروتئین	موقعیت کروموزومی	بیماری مرتبط	نقش فرضی فرآورده‌های ژن در بیماری
ژن‌های موجود در خوشه ژنی سایتوکاین (IL-4، IL-5، IL-13)، CD14، گیرنده $\beta 2$ ـ آدرنرژیک	5q	آسم	IL-4 و IL-13 سبب پیشبرد تعویض نوع به IgE می‌شود، IL-5 موجب رشد و فعال‌سازی ائوزینوفیل می‌گردد؛ CD14 بخشی از گیرنده LPS بوده که با برهم‌کنش با TLR4 احتمال دارد تعادل بین پاسخ‌های T_H1 و T_H2 به آنتی‌ژن را تحت تأثیر قرار دهد؛ گیرنده بتا دو ـ آدرنرژیک انقباض عضله صاف برونش را تنظیم می‌نماید
MHC کلاس II	6p	آسم	احتمال دارد برخی از آلل‌ها پاسخ‌های سلول T به آلرژن‌ها را تنظیم نمایند
زنجیره بتای FcεRI	11q	آسم	میانجی فعال‌سازی ماست‌سل
عامل سلول بنیادی، IFN-γ، STAT6	12q	آسم	عامل سلول بنیادی رشد و تمایز ماست‌سل را تنظیم می‌نماید؛ اینترفرون ـ گاما با کارکرد IL-4 مقابله می‌کند؛ STAT6 میانجی انتقال پیام ناشی از IL-4 است
زنجیره آلفای گیرنده IL-4	16	آسم	زیرواحد گیرنده‌های هر دوی IL-4 و IL-13
ADAM33	20p	آسم	متالوپروتئیناز شرکت‌کننده در تغییر شکل راه‌های هوایی
DPP10	2q14	آسم	پپتیدازی که احتمال دارد در فعالیت کموکاین و سایتوکاینی را تنظیم می‌نماید
PHF11	13q	آسم	تنظیم‌کننده رونویسی شرکت‌کننده در گسترش کلونال سلول B و بروز Ig
ORMDL3	17q	آسم	پاسخ التهابی به استرس ER
شبه‌گیرنده IL-1 نوع ۱ (گیرنده IL-33)	2q	آسم	IL-33 موجب القا سایتوکاین‌های T_H2 در سلول‌های T، ماست‌سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های لنفوئید ذاتی می‌گردد
فسفودی استراز 4D	5q	آسم	تخریب‌کننده cAMP و تنظیم‌کننده انقباض‌پذیری عضله صاف راه‌های هوایی
فیلاگرین (Filaggrin)	1q	درماتیت آتوپیک	جزئی از کراتینوسیت‌های تمایز یافته نهایی که برای کارکرد سد اپی‌تلیال مهم می‌باشد

عوامل محیطی دخیل در آلرژی

روشن است که تأثیرات محیطی، نقش چشمگیری در ایجاد آلرژی دارند و آن‌ها با عوامل خطر ژنتیکی، اثر هم‌افزایی (synergic) دارند. تأثیرات محیطی شامل برخورد با خود آلرژن‌ها، ارگانیسم‌های عفونی و دیگر عوامل محتمل مانند آلودگی هوا که کارکرد سد مخاطی را تحت تأثیر می‌گذارند، می‌باشند. از این گذشته، زمانی از زندگی که با این عوامل محیطی برخوردی صورت می‌گیرد، به‌ویژه برخورد در اوایل زندگی، به نظردارای اهمیت می‌باشد.

برخورد با میکروب‌ها در دوران کودکی، ممکن است خطر ایجاد آلرژی‌ها را کم کند. یک توضیح احتمالی برای شیوع افزایش یافته آسم و دیگر بیماری‌های آتوپی در کشورهای صنعتی، آن است که به‌طور کلی، فراوانی عفونت‌ها در این کشورها، کمتر است. اطلاعات اپیدمیولوژی متعددی نشان می‌دهند که در اوایل دوران کوکی برخورد با میکروب‌های محیطی مانند آن‌هایی که در کشتزارها و نه در شهرها یافت می‌شوند، با کاهش شیوع بیماری‌های آلرژی، در ارتباط می‌باشد. بر پایه این داده‌ها، فرضیه بهداشت[1] شکل گرفت که عنوان می‌کند برخورد با همسفره‌گان دستگاه گوارش و عفونت‌ها در اوایل زندگی،

1. Hygiene hypothesis

منجر به بلوغ تنظیم‌شده سیستم ایمنی و شاید تکامل اولیه سلول‌های T تنظیمی، می‌گردد. در نتیجه، بعدها در زندگی چنین افرادی به احتمال کمتری پاسخ‌های T_H2 به آنتی‌ژن‌های محیطی دیده می‌شود و به احتمال کمتری نیز بیماری‌های آلرژی ایجاد می‌شوند.

بیماری‌های آلرژیک در انسان: بیماری‌زایی و درمان

دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها مرحله اصلی همه بیماری‌های آلرژی است و تظاهرات آسیب‌شناختی در چنین بیماری‌هایی به بافت یکه میانجی‌های شیمیایی ماست‌سل‌ها به آن اثر می‌کند و نیز مزمن شدن روند التهابی حاصله، بستگی دارد. بیماران آتوپیک علائمی از یک یا چند بیماری آلرژی را نشان می‌دهند. شایع‌ترین انواع بیماری‌های آلرژیک، رینیت آلرژیک[1] (تب یونجه[2])، آسم برونشیال، درماتیت آتوپیک[3] (اگزما[4]) و آلرژی غذایی است. به چند دلیل تظاهرات بالینی و آسیب‌شناختی واکنش‌های آلرژیک با توجه به آناتومی محل واکنش متفاوت است. محل تماس با آلرژن، اعضا و بافت‌های درگیر را تعیین می‌کند. برای نمونه، آلرژن‌های تنفسی ایجاد رینیت آلرژیک و آسم نموده، در حالی که آنتی‌ژن‌های خوراکی ایجاد استفراغ و اسهال می‌کنند (اما اگر در دوزهای بالاتری خورده شوند، می‌توانند علائم تنفسی و پوستی نیز ایجاد کنند) و آنتی‌ژن‌های تزریقی سبب آثار سیستمیک می‌شوند. فراوانی ماست‌سل‌ها در اعضای هدف مختلف نیز بر شدت پاسخ کارآمدند. ماست‌سل‌ها به‌ویژه در پوست و مخاط دستگاه تنفس و گوارش یافت می‌شوند و این بافت‌ها متحمل بیش‌ترین آزار در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس می‌شوند. فنوتایپ ماست‌سل موضعی می‌تواند بر ویژگی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس تأثیر بگذارد، برای نمونه، ماست‌سل‌های بافت همبند با محتوای غنی از هیستامین مسئول واکنش برجستگی و قرمزی در پوست هستند.

در بخش بعدی ویژگی‌های اصلی تظاهرات آلرژی در بافت‌های مختلف شرح داده خواهد شد.

آنافیلاکسی سیستمیک

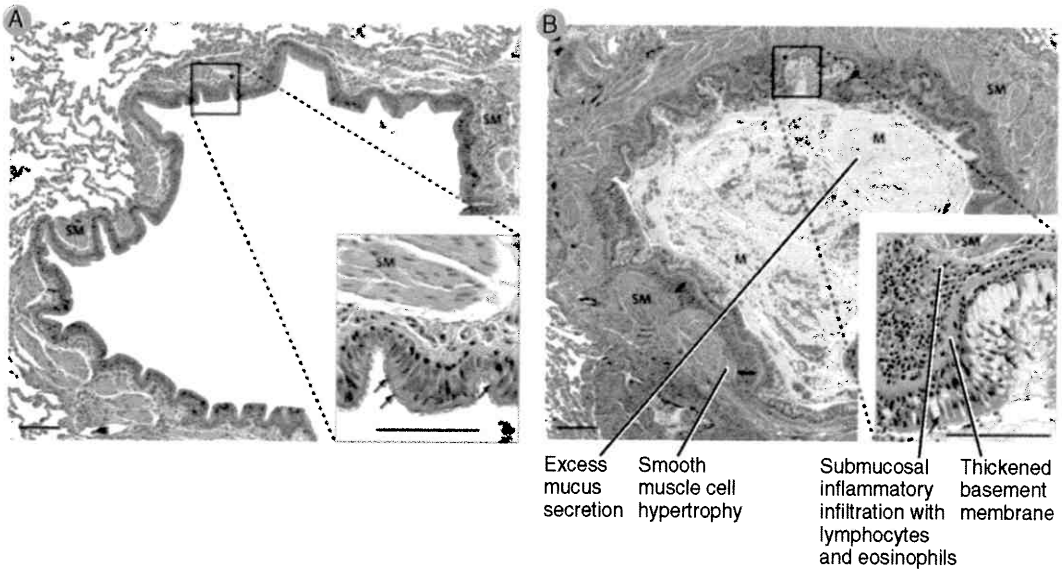
آنافیلاکسی نوعی واکنش ازدیاد حساسیت زودرس می‌باشد که مشخصه آن وجود ادم در بسیاری از بافت‌ها و افت فشارخون در اثر گشادشدن رگ است.

واکنش سیستمیک به‌طور معمول ناشی از ورود آنتی‌ژن تزریقی نظیر گزش حشرات با جذب آنتی‌ژن از سطوح اپی‌تلیالی مانند پوست یا مخاط روده می‌باشد. آلرژن سبب فعال‌شدن ماست سل‌ها در بسیاری از بافت‌ها می‌شود، در نتیجه میانجی‌هایی رها می‌شود که به بستر رگ در سراسر بدن دسترسی می‌یابند کاهش توان رگ‌ها و نشست پلاسما منجر به افت فشارخون و شوک می‌شود که موسوم به شوک آنافیلاکسی است و در بیش‌تر موارد کشنده است. آثار قلبی ـ عروقی همراه با انقباض راه‌های هوایی فوقانی و تحتانی، تحریک زیاد، ریزش ترشحات مخاطی در روده و مجاری تفسی و ضایعات کهیری (کهیر[5]) در پوست می‌باشد، هنوز مشخص نیست که کدام میانجی شیمیایی ماست سل بیش‌ترین نقش را در شوک آنافیلاکسی دارد. درمان حیات‌بخش در این شرایط تجویز اپی‌نفرین است که آثار انقباض برونشی و گشادشدن رگ را خنثی می‌کند. هم‌چنین اپی‌نفرین برودن‌ده قلبی را بهبود می‌دهد و بیمار را از دچارشدن به کلاپس قلبی ـ عروقی و مرگ می‌رهاند. تجویز آنتی‌هیستامین‌ها نیز در آنافیلاکسی مفید است که نمایانگر نقش هیستامین در این واکنش‌ها است.

آسم برونشیال

آسم از بیماری‌های التهابی است که به‌علت تکرار واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس پی‌درپی و واکنش‌های مرحله دیررس در ریه ایجاد می‌شود و منجر به عوارض سه‌گانه (triad) بالینی آسیب‌شناسی ذیل می‌شود: انسداد گذرا و قابل برگشت راه‌های هوایی، التهاب مزمن ائوزینوفیلی برونش‌ها و هایپرتروفی عضلات صاف راه هوایی و افزایش تحریک‌پذیری به عوامل منقبض‌کننده برونش (شکل ۹-۲۰). بیماران، دچار حمله‌های تنگی برونش و افزایش

1. Allergic rhinitis
2. Hay fever
3. Atopic dermatitis
4. Eczema
5. Hives



شکل ۹-۲۰. ویژگی‌های آسیب‌شناسی بافت آسم برونشیال. آسم برونشیال آتوپیک ناشی از ازدیاد حساسیت زودرس مکرر در ریه همراه با واکنش مزمن مرحله دیررس است. مقطع عرضی یک برونش طبیعی در شکل (A) نشان داده شده است؛ برونش بیمار با آسم در شکل (B) مشاهده می‌گردد. برونش بیمار دارای مقدار زیادی موکوس (M) و تعداد زیادی سلول‌های التهابی زیر مخاط (شامل ائوزینوفیل‌ها) و هایپرتروفی عضله صاف (SM) می‌باشد.

تولید موکوس غلیظ می‌گردند که منجر به انسداد بیش‌تر برونش و تشدید مشکلات تنفس می‌گردد. آسم به‌وفور با برونشیت و آمفیزم دیده می‌شود. البته همراهی این بیماری‌ها منجر به تخریب شدید بافت‌ها می‌شود. افراد مبتلا ممکن است مرگ‌ومیر زیادی داشته باشند و آسم می‌تواند کشنده باشد. حدود ۲۰ میلیون نفر در ایالات متحده امریکا مبتلا به آسم هستند و شیوع بیماری به‌طور قابل ملاحظه‌ای در سال‌های اخیر افزایش یافته است. شیوع آسم در دیگر کشورهای صنعتی مشابه هم است ولی احتمال دارد که در نواحی کمتر توسعه یافته جهان، باشد.

حدود ۷۰ درصد موارد آسم ناشی از ازدیاد حساسیت شدید زودرس با میانجی‌گری IgE می‌باشد. اما حدود ۳۰ درصد موارد آسم ابسته به آتوپی نیستند و احتمال دارد که با عوامل غیرایمونولوژیک نظیر داروها، هوای سرد و ورزش آغاز گردند. در آسم غیرآتوپیک، پاتوفیزیولوژی تنگی راه‌های هوایی مشابه آسم آتوپیک است ولی احتمال دارد که دیگر سازوکارهای دگرانوله‌شدن ماست سل‌ها (برای نمونه، تولید موضعی انتقال‌دهنده‌های عصبی)، دلیل بیماری باشد.

احتمال دارد پاتوفیزیولوژی آسم آتوپیک با فعال‌شدن ماست‌سل‌ها در پاسخ به اتصال آلرژی به IgE و هم‌چنین واکنش سلول‌های T_H2 با آلرژن‌ها آغاز می‌گردد (شکل ۱۰-۲۰). میانجی‌های لیپیدی و سایتوکاین‌های حاصل از ماست‌سل‌های T_H2 می‌شود. احتمال دارد التهاب مزمن در این بیماری بدون فعال‌شدن ماست‌سل ادامه یابد. شواهد تجربی موجود حاکی از دخالت زیرگروه‌های دیگر سلول T، شامل سلول‌های T_H1 و T_H17 و هم‌چنین سلول‌های T ترشح‌کننده IL-9 در آسیب‌شناسی بیماری می‌باشند. گمان می‌رود که هیپروتروفی و افزایش تحریک‌پذیری عضلات صاف نیز ناشی از میانجی‌های شیمیایی و سایتوکاین‌های لکوسیت‌ها باشد. ماست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها همگی میانجی‌هایی تولید می‌کنند که موجب انقباض عضلات صاف راه‌های هوایی می‌شوند. مهم‌ترین میانجی‌های منقبض‌کننده راه هوایی LTC_4 و LTD_4 و

LTE_4 هستند. در بعضی از آزمایشات بالینی، بادارنده‌های سنتز LTC_4 یا بازدارنده‌های گیرنده لکوترین از انقباض راه‌های هوایی القاشده با آلرژن پیشگیری می‌کنند. افزایش ترشح موکوس ناشی از اثر سایتوکاین‌ها، به‌طور عمده IL-13، بر سلول‌های اپی‌تلیال برونش می‌باشد.

درمان‌های حاضر برای آسم دو هدف اصلی را دنبال می‌کنند: پیشگیری و برطرف کردن التهاب، و شل کردن عضلات صاف راه هوایی، در سال‌های اخیر درمان بیش‌تر متوجه عوامل ضدالتهابی در نقش درمان اولیه بوده است. در حال حاضر چندین گروه از عوامل ضدالتهاب استفاده می‌شوند. کورتیکواستروئیدهای تنفسی تولید سایتوکاین‌های التهابی را مهار می‌سازند. کورتیکواستروئیدها هم‌چنین می‌توانند به صورت سیستمیک، به‌ویژه زمانی که در جریان حمله حاد استفاده شوند، موجب کاهش التهاب گردند. مهم‌ترین روش شل کردن عضلات صاف برونش‌ها، افزایش سطح درون سلولی cAMP در سلول عضله صاف است که موجب مهار انقباض می‌شود. داروهای اصلی مورد استفاده، فعال‌کننده‌های آدنیلات سیکلاز نظیر اپی‌نفرین و عوامل بتا ـ دو آدرنرژیک[1] می‌باشند. تئوفیلین[2] خوراکی یکی از داروهای ضد آسم شایع است که آنزیم‌های فسفودی‌استراز راه cAMP را تجزیه می‌کنند، مهار می‌کند. با وجود این تئوفیلین ممکن است هم‌چنین آثار ضدالتهابی غیرمرتبط با آثار آن در شل کردن عضلات صاف داشته باشد که البته این آثار در کارایی آن نقش دارند. مهارکننده‌های لکوترین، اتصال لکوترین‌های منقبض‌کننده برونش را به سلول‌های عضلات صاف راه‌های هوایی مهار می‌نمایند. نوعی آنتی‌بادی مونوکلونال ضد IgE انسانی شده برای درمان تأیید شده که به‌طور کارآمدی سطح IgE سرمی را در بیماران کاهش می‌دهد. از آن‌جا که هیستامین نقش اندکی در انقباض راه‌های هوایی دارد بنابراین آنتی‌هیستامین‌ها آنتاگونیست‌های گیرنده H_1 در درمان آسم مفید نیستند. در حقیقت به‌دلیل آن که بسیاری از هیستامین‌ها آنتی‌کلینرژیک هستند، این داروها ممکن است از طریق افزایش ترشحات موکوس سبب تشدید انقباض راه‌های هوایی شوند.

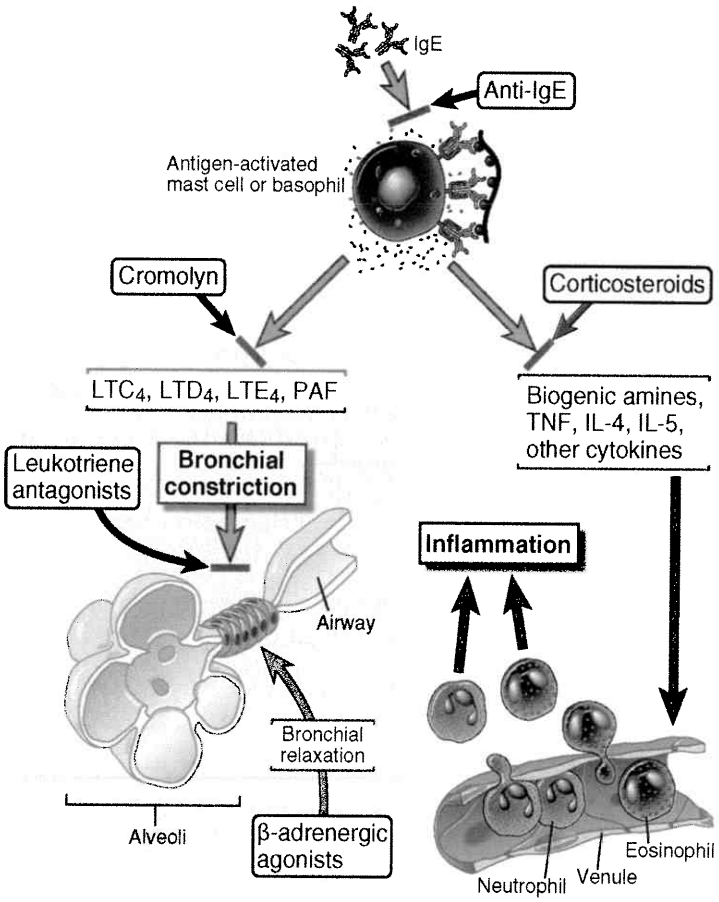
واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس در مجرای فوقانی تنفسی، مجرای گوارشی و پوست

رینیت آلرژیک که «تب یونجه» نیز نامیده می‌شود، شایع‌ترین بیماری آلرژی باشد که ناشی از واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس به گرده‌های گیاهان و هیره (مایت) گردوغبار منزل در قسمت فوقانی دستگاه تنفس است. تظاهرات آسیب‌شناختی و بالینی شامل ادم مخاط، ارتشاح لکوسیت‌ها با ائوزینوفیل‌های فراوان، ترشح موکوس، سرفه، عطسه و تنفس دشوار می‌باشد که با کونژکتیویت آلرژیک همراه است. برآمدگی‌های متمرکز در مخاط بینی، پولیپ‌های بینی نامیده می‌شوند، همراه با مایع ادم و ائوزینوفیل‌ها می‌باشند و ممکن است در بیمارانی به‌وجود آیند که از درگیری‌های پی‌دری و فراوان رینیت آلرژیک رنج می‌برند. آنتی‌هیستامین‌ها رایج‌ترین داروهای به‌کار رفته در درمان رینیت آلرژیک می‌باشند.

آلرژی‌های غذایی واکنش‌های ازدیاد حساسیت به مواد خوراکی می‌باشند که منجر به آزادسازی میانجی‌های شیمیایی از ماست‌سل‌های مخاط و زیرمخاط روده در مجرای گوارشی، می‌شود. تظاهرات بالینی به‌وجود آمده، شامل افزایش حرکات دودی، افزایش ترشح مایعات از سلول‌های پوششی روده همراه با علائم تورم دهان و حلق، و تهوع و اسهال می‌باشد. هم‌چنین رینیت، کهیر و اسپاسم خفیف برونش‌ها اغلب با واکنش‌های آلرژی به مواد خوراکی در ارتباط می‌باشد که مؤید گردش سیستمیک آنتی‌ژن می‌باشد و ممکن است به‌طور اتفاقی آنافیلاکسی سیستمیک هم رخ دهد. واکنش‌های آلرژیک به بسیاری از غذاها گزارش شده است ولی شایع‌ترین مواد غذایی آلرژیک شامل بادام‌زمینی و حلزون صدف‌دار می‌باشند. ممکن است بیماران آن‌چنان به این آلرژن‌ها حساس باشند که حتی به‌علت حضور اندک و اتفاقی این مواد در غذاها دچار واکنش سیستمیک شدید گردند.

واکنش‌های آلرژی رایج در پوست به‌صورت کهیر و درماتیت آتوپیک آشکار می‌شوند. کهیر، که نوعی واکنش برجستگی و قرمزی حاد می‌باشد، با میانجی‌های ماست سل‌ها ایجاد می‌شود. کهیر در پاسخ به تماس مستقیم با

1. β_2-adrenergic 2. Theophyline



شکل ۲۰-۱۰. میانجی‌های شیمیایی و درمان آسم. لکوترین تولیدی از ماست‌سل و عامل فعال‌کننده پلاکتی (PAF) به‌نظر می‌رسد میانجی‌های اصلی در تنگی حاد برونش باشند. هدف درمان شامل کاهش فعال‌سازی ماست‌سل‌ها با داروهایی نظیر کرومولین و مقابله با کارکرد میانجی‌های شیمیایی بر عضله صاف برونش با استفاده از داروهای گشادکننده، برونش مانند اپی‌نفرین و تئوفیلین می‌باشند. این داروها نیز می‌توانند فعال‌شدن ماست‌سل‌ها را مهار کنند. سایتوکاین‌های حاصل از ماست‌سل میانجی‌های سایتوکاین‌ها می‌شود. سلول‌های T کمکی نیز سایوکاین تولید می‌نمایند (نشان داده نشده است).

آلرژن یا پس از ورود آلرژن به جریان خون از طریق مجرای روده یا از طریق تزریق، بروز می‌یابد. از آن‌جا که واکنش ایجادشده به‌طور عمده با میانجی‌گری هیستامین است بنابراین آنتی‌هیستامین‌ها (آنتاگونیست‌های گیرنده H_1) می‌توانند پاسخ را کاهش دهند و پای ثابت درمان محسوب می‌شوند. کهیر ممکن است از چند ساعت تا چندین روز باقی بماند. درماتیت آتوپیک (هم‌چنین به‌طور مرسوم، اگزما نیز خوانده می‌شود) بخشی از علائم سه‌گانه آتوپی (درماتیت آتوپیک، رینیت آلرژیک و آسم) می‌باشد، اما جداگانه نیز می‌تواند رخ دهد. یکی از اختلالات شایع پوست بوده که احتمال دارد عامل اگزمای مزمن واکنش مرحله دیررس به آلرژن در پوست باشد. این احتمال وجود دارد که در واکنش مرحله دیررس پوستی، TNF، IL-4 و سایر سایتوکاین‌ها از سلول‌های T_H2 و ماست سل‌ها تولید شوند. این سایتوکاین‌ها بر سلول‌های اندوتلیال رگ اثر کرده و سبب پیشبرد التهاب می‌شوند. هم‌چنان‌که سایتوکاین

انتظار می‌رود، التهاب مرحله دیررس با آنتی‌هیستامین‌ها مهار نمی‌شود. بنابراین این پاسخ را می‌توان با کورتیکواستروئیدها، که مهارکننده ساخت سایتوکاین می‌باشند، مهار کرد. کودکانی که دارای تغییرات ژنتیکی در کارکرد سد پوستی می‌باشند (به علت جهش هایی در ژن رمزکننده فیلاگرین) به‌شدت به درماتیت آتوپیک حساس می‌باشند و این کودکان اغلب رو به ایجاد آسم خواهند رفت.

ایمنی درمانی (ایمونوتراپی) برای بیماری‌های آلرژیک

ایمنی‌شناسان بالینی، افزون بر درمان عوارض ازدیاد حساسیت زودرس که پیش‌تر اشاره شد، تلاش می‌کنند که شروع واکنش‌های آلرژیک را با درمان‌هایی با هدف تغییر پاسخ ایمنی اختصاصی برای آلرژن در بیمار، محدود سازند. چند روش تجربی برای کاهش تولید IgE اختصاصی پیشنهاد شده است. در روشی موسوم به حساسیت‌زدایی[1]، مقدار اندکی از آنتی‌ژن با مقادیر افزاینده به روش زیرجلدی تجویز می‌گردد. در این روش، سطح IgE اختصاصی کاهش می‌یابد اما تیتر IgG افزایش می‌یابد. احتمال دارد آنتی‌بادی IgG با خنثی کردن آنتی‌ژن و مهار بازخورد (فیدبک) آنتی‌بادی، سبب مهار تولید IgE می‌گردد (بازگشت به فصل ۱۲). احتمال دارد نحوه اثر حساسیت‌زدایی، اقای تحمل اختصاصی سلول T یا تغییر فنوتایپ سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن از T_H2 به T_H1 است؛ با این حال هیچ‌گونه شواهد روشنی برای اثبات این فرضیه‌ها وجود ندارد. آثار سودمند حساسیت‌زدایی احتمال دارد که درعرض چند ساعت حتی قبل از تغییر سطح IgE، ظاهر گردد. هر چند سازوکار دقیق این روش نامشخص است، اما در پیشگیری از پاسخ‌های آنافیلاکسی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی (نظیر زهر حشرات) یا داروهای حیاتی (نظیر پنی‌سیلین) بسیار مفید بوده است. به هر حال کارایی این روش در بیماری‌های مزمن آتوپیک نظیر تب یونجه و آسم بسیار متغیر است.

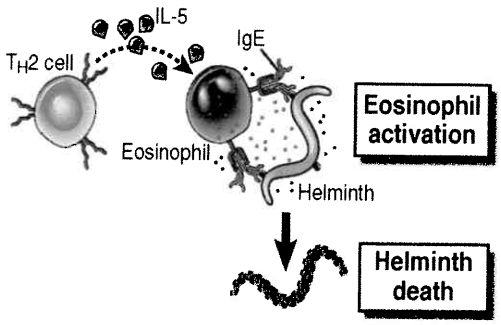
دیگر رویکردهایی که برای کاهش مقدار IgE استفاده می‌شوند عبارتند از تزریق سیستمیک آنتی‌بادی ضد IgE مونوکلونال انسانی شده، همان‌طور که پیش‌تر بیان شد و یک آنتی‌بادی برای زیرواحد مشترک گیرنده‌های IL-4 و IL-13 که در کارآزمایی‌هایی بالینی نشان داده شده است که در زیرگروهی از بیماران مبتلا به آسم و درماتیت آتوپیک، کارآمد می‌باشد.

نقش‌های محافظتی واکنش‌های ایمنی با میانجی‌گری IgE و ماست سل

هر چند بیش‌تر شناخت ما درباره پاسخ‌های ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها، حاصل مطالعه بیماری‌های ازدیاد حساسیت زودرس است، منطقی است که فرض شوداین واکنش‌ها در روند تکامل برای نقش حفاظتی که در بدن ایفا می‌کنند، به‌وجود آمده باشند. در واقع شواهدی در دست است که پاسخ‌های با واسطه IgE و ماست سل در دفاع در مقابل برخی عفونت‌ها اهمیت دارند. اکثر این شواهد از پژوهش‌ها موش‌های فاقد IgE، سایتوکاین‌های T_H2 و یا ماست‌سل‌ها به‌دست آمده است که در دفاع بر ضد انواع خاصی از عفونت‌ها مهم می‌باشند.

یکی از کارکردهای اصلی محافظتی واکنش ایمنی با میانجی‌گری IgE، ریشه کنی انگل‌ها است. کشته‌شدن کرم‌های انگلی با میانجی‌گری ائوزینوفیل، دفاعی کارآمد بر ضد این‌گونه ارگانیسم‌ها می‌باشد (شکل ۱۱-۲۰ و بازگشت به فصل ۱۰). بنابراین فعالیت IL-4 و IL-13 در تولید IgE و IL-5 در فعال‌سازی ائوزینوفیل‌ها شاید در دفاع هماهنگ بر ضد کرم‌ها مهم باشد. افزون بر این فعال‌شدن ماست‌سل‌ها با IgE در دستگاه گوارش، با افزایش حرکات دودی و ترشح موکوس، به دفع انگل از لوله گوارشی کمک می‌کند. مطالعات موشی نقش مفید IgE و ماست سل را مشخص کرده است. برای نمونه، موش‌هایی که آنتی‌بادی ضد IL-4 دریافت کرده‌اند و یا موش‌های حذف ژن شده فاقد IL-4 قادر به تولید IgE نیستند و مقاومت کم‌تری در ابتلا به بعضی از عفونت‌های کرمی دارند. موش‌های فاقد ژن IL-5 که قادر به فعال کردن ائوزینوفیل‌ها نیستند نیز مستعد ابتلا به بعضی عفونت‌های کرمی می‌باشند. از این گذشته، موش‌های دچار نقص ژنتیکی تولید ماست‌سل، مستعد ابتلا به لارو کنه‌ها هستند ولی انتقال انتخابی IgE

1. Desensitization



شکل ۱۱-۲۰. فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها برای کشتن کرم‌های انگلی. IL-5 ترشح‌شده از سلول‌های T_H2 توانایی ائوزینوفیل‌ها را برای کشتن کرم‌های انگلی افزایش می‌دهد. اتصال متقاطع FcεRI سطح ائوزینوفیل‌ها با IgE متصل به آنتی‌ژن‌های کرم‌های انگلی سبب القای دگرانوله‌شدن این سلول‌ها و رهاشدن آنزیم‌های سمی برای انگل‌ها می‌شود.

اختصاصی و ماست‌سل‌ها (نه فقط یکی از آن‌ها)، مصونیت ایجاد می‌کند، لاروها با واکنش مرحله دیررس ریشه‌کن می‌شوند.

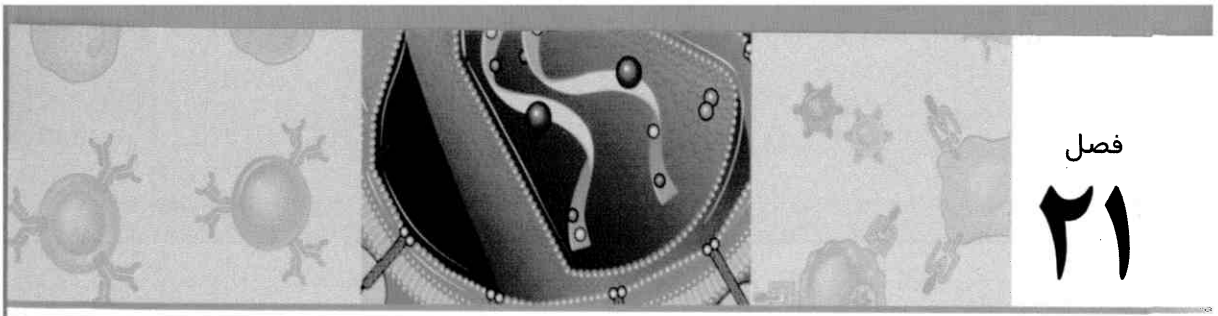
ماست سل‌ها، در نقش بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت‌های باکتریایی، نقش محافظتی مهمی بر عهده دارند. مطالعه در موش‌ها نشان داده است که ماست سل‌ها می‌توانند در جریان عفونت حاد با کتریایی سازوکارهای غیروابسته به IgE فعال شوند و میانجی‌های شیمیایی تولیدی نقش مهمی در پاک‌سازی عفونت خواهد داشت. موش‌ها با کمبود ماست سل توانایی پاک‌سازی عفونت حاد باکتریایی صفاق را نداشته و در مقایسه با موش‌های طبیعی احتمال مرگ‌ومیر در آن‌ها بیش‌تر است. نقش حفاظتی ماست‌سل‌ها در این مورد با میانجی‌گری TNF اعمال می‌شود و ناشی از جذب نوتروفیل‌ها به صفاق به‌ویژه واکنش مرحله دیررس می‌باشد. سازوکارهای فعال‌شدن ماست‌سل در پاسخ‌های ایمنی ذاتی ناشناخته است، اما احتمال دارد که به دلیل فعال‌شدن کمپلمان و آزادشدن جزء C5a باشد که عامل گرانوله شدن و فعال‌شدن مستقیم ماست سل‌ها می‌باشند. هم‌چنین احتمال دارد مسیر کلاسیک کمپلمان با آنتی‌بادی‌های طبیعی فعال شود. این آنتی‌بادی‌ها را سلول‌های B نوع B1 تولید می‌کنند که قادر به شناسایی میکروب‌های شایع می‌باشند. هم‌چنین فرآورده‌های میکروبی می‌توانند با اتصال به گیرنده‌های شبه Toll سطح ماست‌سل‌ها، این سلول‌ها را فعال نمایند.

در موش نشان داده شده است که پروتئازهای منشأ گرفته از ماست‌سل‌ها موجب تخریب برخی از سموم مارها و حشرات می‌شوند. این شکل غیرمعمول «ایمنی ذاتی» بر ضد ارگانیسم‌های غیرمیکروبی، بالقوه کشنده می‌باشد.

چکیده

- حساسیت زودرس واکنش ایمنی است که با اتصال آنتی‌ژن به IgE موجود در سطح ماست سل آغاز می‌گردد و منجر به آزادسازی میانجی‌های التهابی می‌شود.
- مراحل ایجاد ازدیاد حساسیت زودرس عبارتند از: تماس با آنتی‌ژنی (آلرژن) که محرک پاسخ‌های T_H2 و تولید IgE است، اتصال IgE به گیرنده‌های Fcε با آلرژن، فعال‌شدن ماست سل‌ها و سرانجام رهاشدن میانجی‌های شیمیایی.
- به افراد مستعد بروز واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس، آتوپیک گفته می‌شود که در مقایسه با فراد غیرآتوپیک سطح سرمی IgE بیش‌تری داشته و در آن‌ها مقدار گیرنده Fc برای IgE در هر ماست سل بیش‌تر است. ساخت IgE به‌دنبال تماس با آنتی‌ژن و IL-4 ترشح‌شده از سلول‌های T_{FH}، القا می‌شود.
- ماست سل‌ها از پیش‌سازهای مغز استخوان منشأ می‌گیرند و در بافت‌ها تکامل می‌یابند. این سلول‌ها گیرنده با میل پیوندی زیاد برای IgE (FcεRI) و گرانول‌های سیتوپلاسمی دارند که میانجی‌های مختلف التهابی را در خود ذخیره می‌کنند. زیرگروه‌های ماست سل شامل ماست‌سل‌های مخاطی و بافت همبند هستند که میانجی‌های شیمیایی متفاوتی تولید می‌کنند. بازوفیل‌ها نوعی گرانولوسیت در گردش خون هستند که دارای گیرنده‌های با میل پیوندی زیاد برای Fcε و گرانول‌های با محتویات مشابه ماست سل‌ها می‌باشند.

- ائوزینوفیل‌ها گروه خاصی از گرنولوسیت‌ها هستند که با کموکاین‌ها و IL-4 به جایگاه‌های واکنش‌های التهابی فراخوانده شده و با IL-5 فعال می‌شوند. ائوزینوفیل‌ها سلول‌های اجرایی در کشتن انگل‌ها می‌باشند. در واکنش‌های آلرژیک ائوزینوفیل‌ها در ایجاد آسیب بافتی نقش دارند.
- پس از اتصال آنتی‌ژن به IgE در سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها، گیرنده‌های با میل پیوندی زیاد برای Fcε دچار اتصال متقاطع می‌شوند و پیام‌رسان‌های درون سلولی ثانویع را فعال می‌کنند، که منجر به آزادسازی محتویات گرانول‌ها و ساخت میانجی‌های شیمیایی جدید می‌شود. ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌های فعال سه دسته اصلی از میانجی‌های شیمیایی شامل آمین‌های بیوژنیک نظیر هیستامین، میانجی‌های لیپیدی نظیر پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها و PAF و سایتوکاین‌هایی نظیر TNF، IL-4، IL-13 و IL-5 را تولید می‌کنند.
- آمین بیوژنیک و میانجی‌های لیپیدی عامل واکنش‌های سریع ازدیاد حساسیت زودرس نظیر افزایش نفوذپذیری، نشست رگی و ادم، تنگی برونش و افزایش حرکات روده می‌باشند. سایتوکاین‌های رهاشده از ماست‌سل‌ها و T_H2 واسطه واکنش دیررس، که نوعی واکنش التهابی همراه با ارتشاح نوتروفیل و ائوزینوفیل می‌باشند.
- اعضای مختلف انواع مشخصی از ازدیاد حساسیت زودرس را نشان می‌دهند. هر آلرژن قادر است واکنش سیستمیک به نام شوک آنافیلاکسی را ایجاد نماید. آسم تظاهری از ازدیاد حساسیت زودرس و واکنش مرحله دیررس در ریه است. رینیت آلرژیک (تب یونجه) شایع‌ترین بیماری آلرژی در راه‌های تنفسی فوقانی است. آلرژن‌های غذایی سبب اسهال و استفراغ می‌شوند. تظاهر ازدیاد حساسیت زودرس در پوست به شکل برجستگی و قرمزی و واکنش‌های مرحله دیررس است که احتمال دارد منجر به اگزمای مزمن گردد.
- هدف دارودرمانی مهار تولید میانجی‌های شیمیایی از ماست سل‌ها و مهار یا مقابله با آثار میانجی‌های شیمیایی بر اعضای هدف است. هدف ایمنی درمانی جلوگیری یا کاهش سلول‌های T_H2 اختصاصی برای آلرژن‌ها و تولید IgE می‌باشد.
- واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس از طریق روند ADCC با واسطه ائوزینوفیل و IgE و افزایش حرکات دودی، سبب حفاظت در مقابل عفونت‌های انگلی می‌گردند. هم‌چنین، ماست سل‌ها ممکن است نقش مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی در مقابل عفونت‌های باکتریایی داشته باشند.



فصل

۲۱

نقص ایمنی مادرزادی اکتسابی

مروری کلی بر بیماری‌های نقص ایمنی، ۶۴۱

نقایص ایمنی مادرزادی (اولیه)، ۶۴۳

نقص ایمنی ذاتی، ۶۴۳

نقایص ایمنی مرکب شدید، ۶۴۸

نقایص آنتی‌بادی: نقایص در تکامل و فعال‌شدن سلول B، ۶۵۵

نقایص در فعال‌شدن و کارکرد لنفوسیت T، ۶۵۹

اختلالات چند سیستمی با نقص ایمنی، ۶۶۲

رویکردهای درمانی برای نقایص ایمنی مادرزادی، ۶۶۲

نقایص ایمنی اکتسابی (ثانویه)، ۶۶۳

ویروس نقص ایمنی انسانی و سندرم نقص ایمنی اکتسابی، ۶۶۴

ویژگی‌های مولکولی و زیست‌شناختی HIV، ۶۶۵

بیماری‌زایی عفونت HIV و ایدز، ۶۷۱

ویژگی‌های بالینی بیماری HIV، ۶۷۵

پاسخ‌های ایمنی به HIV، ۶۷۷

سازوکارهای گریز HIV از سیستم ایمنی، ۶۷۸

کنترل‌کننده‌های برگزیده و غیرپیش‌رونده‌های طولانی‌مدت:

نقشی احتمالی برای ژن‌های میزبان، ۶۷۸

درمان و پیشگیری از ایدز و تهیه واکسن، ۶۷۹

چکیده، ۶۸۱

یکپارچگی سیستم ایمنی برای دفاع در مقابل ارگانیسم‌های عفونت‌زا و فرآورده‌های سمی آن‌ها و نیز برای ادامه حیات افراد لازم است. نقص در یک یا بیش‌تر از اجزاء این سیستم سبب ایجاد عوارض شدید و حتی کشنده می‌شود که به آن‌ها بیماری‌های نقص ایمنی می‌گویند. این بیماری‌ها را در دو گروه وسیع دسته‌بندی می‌کنند. نخست، نقص‌های ایمنی مادرزادی (اولیه[1]) که اختلال ژنتیکی می‌باشند و فرد به عفونت‌های مختلفی حساس می‌باشد. این بیماری‌ها اغلب در نوزادی و اوایل دوران کودکی ظاهر می‌شوند ولی گاهی اوقات علائم بالینی در سنین بالاتر مشخص می‌شوند. شیوع این بیماری‌ها در ایالات متحده امریکا ۱ در ۵۰۰ تولد برآورد شده است که با اختلال در یک یا چند بخش از سیستم ایمنی همراه می‌باشند. اگرچه فقط نسبت کمی از این اختلالات به‌قدری شدید هستند که منجر به عوارض مرگبار می‌شوند. دوم، نقص‌های ایمنی اکتسابی (ثانویه[2]) که در نتیجه فقر غذایی، سرطان منتشر، داروهای سرکوب‌گر ایمنی و یا آلودگی سلول‌های سیستم ایمنی ایجاد می‌شوند؛ نمونه بارز آن‌ها عفونت با ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) است که عامل ایجاد بیماری نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) می‌باشد. در این فصل نقص‌های ایمنی مادرزادی و اکتسابی با تأیید بر علت ایجاد بیماری و عوامل ایمنی درگیر، تشریح خواهند شد.

مروری کلی بر بیماری‌های نقص ایمنی

پیش از شروع بحث اصلی درمورد هریک از بیماری‌ها، لازم است بعضی از ویژگی‌های کلی نقص‌های ایمنی بیان شود.

1. Congenital (primary) immunodeficiencies
2. Acquired (secondary) immunodeficiencies

جدول ۱-۲۱ ویژگی‌های نقایص ایمنی لنفوسیت‌های T یا B

ویژگی	نقص سلول B	نقص سلول T
استعداد ابتلا به عفونت	باکتری‌های چرک‌زا (اوتیت، پنومونی، مننژیت، استئومیلیت)، ویروس‌ها و باکتری‌های روده‌ای، ویروس‌ها و برخی انگل‌ها	پنوموسیستیس جیرووسی، بسیاری از ویروس‌ها، مایکوباکتری‌های آتیپیک، قارچ‌ها
تشخیص		
سطوح سرمی ایمونوگلوبولین	کاهش یافته	طبیعی یا کاهش یافته
واکنش‌های DTH به آنتی‌ژن‌های شایع	طبیعی	کاهش یافته
ریخت‌شناسی بافت‌های لنفوئید	فقدان یا کاهش فولیکول‌ها و مراکز زایا (نواحی سلول B	به‌طور معمول فولیکول‌های طبیعی، شاید کاهش در نواحی قشری پارافولیکولی (نواحی سلول T)
DTH= ازدیاد حساسیت دیررس		

- ***مهم‌ترین پیامد نقص ایمنی، افزایش استعداد به عفونت می‌باشد.*** در هر بیمار، ماهیت عفونت به اجزایی از سیستم ایمنی که دچار اختلال شده است، مربوط می‌شود (جدول ۱-۲۱). به‌طور معمول، اختلال در سیستم ایمنی هومورال، شخص را در ابتلا به میکروب‌های کپسول‌دار و چرک‌زا و یا بعضی از ویروس‌ها مستعد می‌کند؛ در حالی که اختلال در سیستم ایمنی سلولی، زمینه عفونت‌های ویروسی و میکروب‌های درون سلولی را فراهم می‌نماید. نقایص مرکب در ایمنی هومورال و سلولی، بیمار را به عفونت‌های ناشی از همه گروه‌های میکروارگانیسم، مستعد خواهد نمود. بیماران مبتلا به نقص ایمنی به‌ویژه آن‌هایی که دچار نقایصی در ایمنی سلولی می‌باشند، اغلب دچار عفونت با میکروب‌هایی می‌شوند که به‌طور شایع در تماس با آن‌ها بوده، ولی اشخاص سالم به‌طور کارآمدی آن‌ها را از بین می‌برند. به چنین عفونت‌هایی، فرصت‌طلب گفته می‌شود. نقایص ایمنی ذاتی، بسته به این که کدام مسیر یا کدام نوع سلول را گرفتار کرده باشد، می‌توانند گروه‌های مختلف عفونت‌های میکروبی را در پی داشته باشد. برای نمونه، نقایص کمپلمان از لحاظ تظاهرات بالینی شبه نقایص آنتی‌بادی می‌باشند در حالی که نقایص سلول‌های کشنده طبیعی (NK) به‌طور عمده موجب عفونت‌های مکرر ویروسی می‌گردد. مدارک رو به رشدی در اختیار است که نشان می‌دهند افراد بالغ مبتلا به عفونت‌های مکرر یا شدید، اغلب دچار جهش‌هایی در ژن‌هایی هستند که کارکرد سیستم ایمنی را تنظیم می‌کنند. با در دسترس قرار داشتن رویکردهای جدید، سریع و کارآمد توالی‌یابی DNA، توانایی شناسایی لوکوس‌های ژنتیکی اختصاصی که دچار جهش شده و افراد را مستعد ابتلا به عوامل بیماری‌زا نموده‌اند، به‌صورت تصاعدی افزایش یافته است.
- ***بیماران مبتلا به نقص ها یا یمنی هم‌چنین مستعد ابتلا به انواع خاصی از سرطان‌ها می‌باشند.*** بسیاری از این سرطان‌ها به‌دلیل ویروس‌های انکوژن، نظیر ویروس اپشتین‌بار (EBV) ایجاد می‌شوند. اغلب در نقایص سلول T با افزایش شیوعی در سرطان‌ها مواجه هستیم. همان‌طور که در فصل ۱۸ بحث شد، سلول‌های T نقش مهمی در مراقبت بر ضد تومورهای بدخیم، بازی می‌کنند
- ***برخی از نقایص ایمنی به‌طور متناقضی با افزایش شیوع خودایمنی در ارتباط هستند.*** سازوکارهای خفته در پس این ارتباط به‌طور کامل شناخته شده‌اند.
- ***بیماری‌های نقص ایمنی احتمال دارد که به‌دلیل اختلال در تکامل یا فعال‌شدن لنفوسیت‌ها یا به‌دلیل اختلال در سازوکارهای اجرایی ایمنی ذاتی و تطبیقی، ایجاد شوند.*** بیماری‌های نقص

ایمنی از نظر بالینی و آسیب‌شناسی بسیار ناهمگون می‌باشند، زیرا بیماری‌های مختلف نقص ایمنی مادرزادی شامل نقص در اجزای سیستم ایمنی ذاتی توصیف می‌گردد و سپس اجزای هومورال و سلولی سیستم ایمنی تطبیقی بیان خواهند شد. در نهایت فصل با بحث در مورد نقایص ایمنی اکتسابی با تأکید بر بیماری ایدز به پایان خواهد رسید.

نقایص ایمنی مادرزادی (اولیه)

در نقص‌های ایمنی مادرزادی مختلف، احتمال دارد ناهنجاری اولیه در اجزای سیستم ایمنی ذاتی، مراحل متفاوتی از تکامل لنفوسیت‌ها و یا در مرحله پاسخ لنفوسیت‌های بالغ به تحریک آنتی‌ژنی، دیده شود. ناهنجاری‌های به ارث رسیده ایمنی ذاتی به‌طور شایع مسیر کمپلمان با بیگانه‌خوارها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. ممکن است ناهنجاری‌ها در تکامل لنفوسیت‌ها در اثر جهش در ژن‌های رمزکننده انواعی از مولکول‌ها شامل آنزیم‌ها، سازواگرها (آداپتورها)، پروتئین‌های انتقال‌دهنده و عوامل رونویسی ایجاد شود. این اختلالات مادرزادی و عوارض مربوط به آن‌ها در موش‌ها، برای توضیح سازوکارها تکامل لنفوسیت سودمند بوده است (بازگشت به فصل ۸). ناهنجاری‌ها در تکامل و کارکرد لنفوسیت B منجر به نقص در تولید آنتی‌بادی گردیده و مشخصه آن کاهش میزان ایمونوگلوبولین سرم، اختلال در پاسخ‌های آنتی‌بادی به واکسیناسیون و در مواردی کاهش تعداد سلول‌های B موجود در جریان خون یا بافت‌های لنفوئید و یا فقدان پلاسموسیت‌ها در بافت‌ها می‌باشد (جدول ۱-۲۱). ناهنجاری‌ها در بلوغ و کارکرد سلول T سبب کاهش و اختلال در ایمنی سلولی شده و شاید به کاهش در تولید آنتی‌بادی نیز منتهی گردد. مشخصه نقص‌های ایمنی اولیه سلول T، کاهش تعداد سلول‌های T موجود در خون محیطی، کاهش پاسخ تکثیری لنفوسیت‌های خون به فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول T مانند فیتوهماگلوتینین و نیز کاش واکنش‌های پوستی ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) در مقابل میکروب‌های درون سلولی از قبیل آنتی‌ژن‌های کاندیدایی می‌باشد. اختلال در هر دو ایمنی هومورال و سلولی در گروه نقایص ایمنی توأم شدید دسته‌بندی می‌گردند. در بخش‌های بعد نقص‌های ایمنی ناشی از جهش در ژن‌های رمزکننده اجزای سیستم ایمنی ذاتی یا ژن‌های ضروری در تکامل و فعال‌شدن لنفوسیت توصیف می‌شوند. در نهایت فصل با بحث در مورد شیوه‌های درمانی این‌گونه بیماری‌های پایان می‌یابد.

نقص ایمنی ذاتی

ایمنی ذاتی نخستین خط دفاعی بر ضد ارگانیسم‌های عفونت‌زا می‌باشد. دو بازوی مهم ایمنی ذاتی بیگانه‌خوارها و سیستم کمپلمان می‌باشند که هر دو مرحله اجرایی ایمنی تطبیقی شرکت می‌کنند. بنابراین اختلالات مادرزادی بیگانه‌خوارها و کمپلمان منجر به عفونت‌های مکرر خواهد شد. کمبودهای سیستم کمپلمان در فصل سیزدهم بیان شد. نقایص در مسیرهای کلاسیک، آلترناتیو و هم‌چنین لکتین توصیف شده‌اند.

در این بخش از فصل حاضر برخی از نمونه‌های اختلال‌های مادرزادی بیگانه‌خوارها (جدول ۲-۲۱) و نقایص ارثی مسیرهای گیرنده شبیه Toll (TLR) و مسیر IL-12/IFN-γ بیان خواهد شد. نقایص بیگانه خوارها به‌طور کلی به عفونت‌های پوست و مجرای تنفسی با عوامل باکتریایی و قارچی منتهی می‌شود که گونه‌های آسپرژیلوس و کاندیدا از عوامل مهم قارچی مسبب عفونت‌های مزبور به‌شمارمی آیند. هم‌چنین آبسه‌های عمیق و بیماری‌های التهابی دهان و لثه شایع می‌باشد. نقص در انتقال پیام از TLR و اینترفرون‌های نوع یک احتمال دارد همراه با عفونت‌های چرک‌زای مکرر و عفونت‌های شدید ویروسی باشد. نقص در مسیر IL-12 و IFN-γ در ارتباط با افزایش استعداد ابتلا به عوامل بیماری‌زای درون سلولی به‌خصوص عفونت‌های مایکوباکتریومی است.

نقص در فعالیت‌های میکروب‌کشی بیگانه‌خوارها: بیماری گرانولوماتوز مزمن

بیماری گرانولوماتوز مزمن[1] (CGD) در اثر جهش در اجزای محموعه آنزیم فاگوسیت اکسیداز[2] (phox)

1. Chronic granulomatous disease (CGD)
2. Phagocyte oxidase (phox) enzyme complex

جدول ۲-۲۱ اختلالات مادرزادی ایمنی ذاتی

بیماری	اختلالات کارکردی	مکانیسم اختلال
بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD)	اختلال تولیدگونه‌های واکنش‌گر اکسیژن با ماکروفاژها، جهش در ژن‌های مجموعه فاگوسیت اکسیداز؛ عفونت‌های مکرر قارچی و باکتریایی درون سلولی	جهش در ژن‌های مجموعه فاگوسیت اکسیداز؛ Phox-91 (زیرواحدهای آلفای سایتوکروم b_{588}) دچار جهش با توارث وابسته به X می‌شود
نقص چسبندگی لکوسیت نوع یک (LAD I)	اختلال در چسبندگی و مهاجرت لکوسیتی مرتبط با کاهش یا بروز نیافتن اینتگرین‌های β_2؛ عفونت‌های مکرر باکتریایی و قارچی	جهش در ژن رمزکننده زنجیره β (CD18) از اینتگرین‌های β_2
نقص چسبندگی لکوسیت نوع دوم (LAD II)	اختلال در غلتیدن و مهاجرت لکوسیت‌ها مرتبط با کاهش یا بارز نشدن لیگاندهای لکوسیتی برای سلکتین‌های E و P که موجب نقص در مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌ها می‌شوند؛ عفونت‌های مکرر باکتریایی و قارچی	جهش‌هایی در ژن رمزکننده نوعی انتقال‌دهنده GDP ـ فوکوز که برای سنتز بخش سیالیل لوئیس X از لیگاندهای سلکتین‌های E ـ و P ـ مورد نیاز می‌باشد
نقص چسبندگی لکوسیت نوع سه (LAD III)	نقص در چسبیدن و مهاجرت لکوسیت‌ها مرتبط با اختلال در انتقال پیام درون به خارج و بنابراین نقص در فعال‌شدن اینتگرین	جهش در ژن رمزکننده KINDLIN-3
سندرم چدیاک ـ هیگاشی	اختلال ادغام وزیکولی و کارکرد لیزوزومی در نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های کشنده طبیعی سلول‌های T سلول‌کش (CTL) و بسیاری از دیگر انواع سلولی؛ عفونت‌های مکرر با باکتری‌های چرک‌زا	
نقایص سلول NK	کاهش یا فقدان سلول‌های NK	جهش در ژن‌های رمزکننده عامل رونویسی GATA-2 و ژن رمزکننده DNA هلیکازی به نام MCM-4
اختلال در انتقال پیام از گیرنده شبه Toll	عفونت‌های مکرر به دلیل اختلالاتی در پیام‌رسانی از TLR و CD40 و نقص در تولید اینترفرون نوع I	جهش‌ها در TLR3، TRIF، TBK-1، NEMO، UNC93B، MYD88، $I\kappa B\alpha$ و IRAK-4 که فعال کردن NF-κB را در فرودست گیرنده‌های شبه Toll، ضعیف می‌کند
استعداد مندلی ابتلای به بیماری‌های مایکوباکتریایی	بیماری‌های شدید ایجاد شده با مایکوباکتریوم‌های محیطی غیر سل‌زا و BCG	جهش‌ها در IL-12P40، IL-12RB، IFNGR1، IFNGR2، STAT1، NEMO و ISG15

IRAK4= کیناز چهار مرتبط به گیرنده اینترلوکین یک؛ LYST= پروتئین تنظیم‌کننده عبور و مرور لیزوزوم؛ NEMO= تنظیم‌کننده اصلی عامل هسته‌ای kB.

ایجاد می‌شود. این بیماری نادر است و شیوع آن ایالات متحده امریکا یک در میلیون برآورد می‌شود. نزدیک به دو سوم بیماران، الگوی وراثتی مغلوب وابسته به کروموزوم X و بقیه اتوزوم مغلوب دارند. شایع‌ترین شکل وابسته به کروموزوم X بیماری در اثر جهش در ژن رمزکننده زیرواحد آلفای ۹۱ کیلودالتونی سایتوکروم b_{558} می‌باشد. سایتوکروم b_{558} پروتئین درون غشایی بوده که phox-91 نیز نامیده می‌شود. این جهش موجب نقص در تولید آنیون سوپراکسید می‌شود. آنیون سوپراکسید از انواع گونه‌های واکنشگر اکسیژن بوده که تشکیل‌دهنده سازوکار اصلی میکروب‌کشی در بیگانه‌خوارها می‌باشد (بازگشت به فصل ۴). جهش در دیگر اجزای مجموعه phox در انواع اتوزوم مغلوب بیماری CGD مشاهده می‌شود. نقص در تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن موجب اختلال در عمل کشتن میکروب‌های بلعیده شده می‌شود.

مشخصه بیماری ابتلا به عفونت‌های مکرر با قارچ‌ها و

باکتری‌ها مانند **استافیلوکوک**، که به‌طور معمول در اوایل دوران کودکی رخ می‌دهند، می‌باشد. عفونت تهاجمی قارچ **آسپرژیلوس** منجر به مرگ می‌شود. بسیاری از ارگانیسم‌ها به‌ویژه آن‌هایی که در بیماری گرانولوماتوز مزمن مشکل‌آفرین هستند، کاتالاز تولید می‌نمایند. کاتالاز، پراکسید هیدروژن میکروب‌کش را که از سلول‌های میزبان از باقی‌مانده رادیکال فعال اکسیژن سوپراکسید تولید شده است، تخریب می‌کند. از آن‌جا که بیگانه‌خوارها قادر به کنترل عفونت نیستند، بنابراین پاسخ‌های ایمنی سلولی به‌طور مزمن تحریک می‌شوند و در نتیجه ماکروفاژها به‌واسطه سلول T و تشکیل گرانولوما فعال می‌گردند. گرانولوما از ماکروفاژهای فعال شده تشکیل شده است. این ماکروفاژهای فعال شده کوشش می‌کنند تا میکروب‌ها را با وجود نقص در تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن، ریشه‌کن نمایند. این ظاهر بافت‌شناسی اساس نام‌گذاری این اختلال می‌باشد. CGD حتی با درمان با آنتی‌بیوتیک‌های قوی، اغلب کشنده است.

سایتوکاین اینترفرون گاما (IFN-γ) رونویسی از ژن رمزکننده phox-91 را افزایش می‌دهد و هم‌چنین موجب تحریک رونویسی از دیگر اجزای مجموعه آنزیم فاگوسیت اکسیداز می‌شود. بنابراین IFN-γ تولید سوپراکسید را از نوتروفیل‌های طبیعی و هم‌چنین نوتروفیل‌های CGD به‌ویژه در مواردی که ژن phox-91 دست‌نخورده بوده ولی رونویسی آن کاهش یافته است، تحریک می‌نماید. اگر تولید آنیون سوپراکسید به ۱۰ درصد حد طبیعی برسد، فرد نسبت به عفونت به مقدار زیادی مقاوم می‌شود. اکنون درمان با IFN-γ به‌طور رایج برای درمان CGD وابسته به کروموزوم X، استفاده می‌گردد.

نقایص چسبندگی لکوسیت‌ها

نقایص چسبندگی لکوسیت‌ها گروهی از اختلالات اتوزومال مغلوب بوده که عامل ایجاد آن نقص در مولکول‌های چسبان لکوسیت و اندوتلیال می‌باشد.

مشخصه این نوع بیماری‌ها اختلال در فراخوانی لکوسیت به‌خصوص نوتروفیل‌ها به جایگاه‌های عفونت بوده که پیامد آن عفونت شدید دهان، لثه‌ها و دیگر عفونت‌های مکرر در اوایل زندگی و ناتوانی تولید چرک می‌باشد. انواع مختلف نقایص چسبان لکوسیت‌ها در اثر جهش در ژن‌های مختلف ایجاد می‌شوند.

- ***نقص در چسبندگی لکوسیت نوع یک*** [1] ***(LAD-1)***، اختلال نادر و اتوزوم مغلوبی است که مشخصه آن عفونت‌های مکرر باکتریایی، قارچی و بهبود نیافتن زخم‌های می‌باشد. در این بیماران فعالیت‌های چسبندگی لکوسیت‌ها غیرطبیعی است. این فعالیت‌ها شامل چسبیدن به اندوتلیوم، کموتاکسی و تجمع نوتروفیلی‌ها، سلول‌های NK و لنفوسیت‌های T می‌باشد. اساس مولکولی این نارسایی فقدان یا کاهش بروز اینتگرین‌های بتا دو (هترودایمرهایی از CD18 و گلیکوپروتئین‌های خانواده CD11) به‌واسطه جهش در ژن CD18 می‌باشد. $\beta 2$ اینتگرین‌ها شامل آنتی‌ژن نوع یک مرتبط با فعالیت لکوسیت [2] (LFA-1 یا CD11aCD18)، Mac-1 (CD11bCD18) و p150.95 (CD11cCD18) می‌باشند. این پروتئین‌ها در چسبیدن لکوسیت‌ها به سلول‌های دیگر به‌ویژه سلول‌های اندوتلیال و اتصال لنفوسیت‌های T به APC ها شرکت دارند (بازگشت به فصل ۳).
- ***نقص در چسبندگی لکوسیت نوع دو (LAD-2)***، اختلال نادر دیگری است که شیوع بسیار اندکی دارد و از نظر بالینی شبیه LAD-1 است و ناشی از نقص اینتگرین نمی‌باشد. این بیماری در نتیجه فقدان سیالیل لوئیس X می‌باشد که نوعی لیگاند کربوهیدراتی تتراساکاریدی بر سطح نوتروفیل‌ها بوده و برای اتصال به سلکتین -E و سلکتین -P بر روی اندوتلیوم فعال‌شده با سایتوکاین، مورد نیاز است (بازگشت به فصل ۳). این نقص در اثر جهش در ژن انتقال‌دهنده GDP فوکوز، مسئول انتقال فوکوز به‌داخل گلژی بوده که پیامد آن ناتوانی سنتز لوئیس X می‌باشد. در غیاب سیالیل لوئیس X لکوسیت‌ها نمی‌توانند به اندوتلیال متصل شده و عمل غلتیدن لکوسیت‌ها بر روی سلول‌های اندوتلیال نیز انجام نخواهد شد. پیامد این امر در نهایت اختلال در روند فراخوانی لکوسیت‌ها به

1. Leukocyte adhesion deficiebcy type 1
2. Leukocyte function-associated antigen-1

جایگاه‌های عفونت است. این نقص در فوکوزیله کردن در LAD-2 هم‌چنین در فنوتایپ گروه خونی بمبئی نیز مشاهده می‌شود که در اثر فقدان آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی ABO ایجاد شده و همراه با عقب‌ماندگی ذهنی و دیگر ناهنجاری‌های مربوط به رشد و نمو می‌باشد.

- **نقص در چسبندگی لکوسیت نوع سه *(LAD-3)***، در اثر نقص در انتقال پیام درون به خارج ایجاد شده و بنابراین نقص در فعال‌شدن اینتگرین القایی با کموکاین که برای اتصال محکم لکوسیت‌ها به اندوتلیوم مورد نیاز است، وجود دارد (بازگشت به فصل ۳). در زیرگروهی از بیماران جهش در ژن رمزکننده KINDLIN-3 عامل بیماری است. KINDLIN-3 پروتئینی است که به دنباله سیتوپلاسمی بعضی از اینتگرین‌ها متصل بوده و در انتقال پیام نقش دارد. هم‌چنین در این بیماران افزایش خونریزی مشاهده می‌شود که علت آن کارکرد نادرست اینتگرین در پلاکت‌ها می‌باشد.

نقص در سلول‌های NK و بیگانه‌خوارها

بیماران نادری به‌علت جهش‌های اتوزومی غالب در ژن رمزکننده عامل رونویسی GATA-2، فاقد سلول‌های NK می‌شوند. کاهش فعالیت GATA-2 موجب کاهش جمعیت‌های پیش‌سازهای مغز استخوان و در نتیجه فقدان سلول‌های NK، هم‌چنین کاهش مونوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B می‌گردد. جهش‌های اتوزوم مغلوب در MCM4 (بخش ۴ مجموعه حفظ کروموزوم کوچک) که یک هلیکاز DNA است نیز موجب فقدان سلول NK، همراه با نارسایی فوق کلیه و عقب‌ماندگی رشد می‌باشد. جهش‌های اتوزوم مغلوب در CD16 (FcγRIIIA) که یک گیرنده Fc برای میانجی‌گری سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) می‌باشد، موجب عدم کارکرد سلول NK می‌شود که در نهایت به از بین رفتن فعالیت ADCC می‌انجامد. این که چرا CD16 برای کارکرد گسترده سلول‌های NK مورد نیاز است، روشن نیست. بیماران به‌طور عمده دچار عفونت‌های ویروسی خانواده‌های هرپس ویروس‌ها و پاپیلوما ویروس‌ها می‌شوند.

سندرم چدیاک ـ هیگاشی سندرم چدیاک ـ هیگاشی اختلال نادر از نوع اتوزومال مغلوب است که با عفونت‌های مکرر باکتریایی چرک‌زا، آلبینیسم (زالی) پوستی ـ چشمی نسبی و ارتشاح لنفوسیت‌های غیرسرطانی به اندام‌های فوق همراه است. نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها و لنفوسیت‌های این بیماران گرانول‌های بزرگ دارند. این بیماران در اثر جهش در ژن رمزکننده پروتئین تنظیم‌کننده عبور و مرور لیزوزوم[1] (LYST) ایجاد می‌شود. پیامد این امر نقص در ادغام لیزوزوم و فاگوزوم در داخل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها (کاهش مقاومت در مقابل عفونت)، نقص در تشکیل ملانوزوم در ملانوسیت‌ها (ایجاد آلبینیسم) و اختلال در لیزوزوم‌ها در سلول‌های عصبی (ناهنجاری‌های عصبی) و پلاکت‌ها (اختلالات انعقادی) می‌باشد. لیزوزوم‌های غول‌آسای موجود در نوتروفیل‌ها طی تکامل نوتروفیل‌ها از پیش‌سازهای میلوئیدی حاصل می‌شوند. برخی از پیش‌سازهای نوتروفیلی قبل از بلوغ از بین می‌روند و لکوپنی متوسطی ایجاد می‌شود. نوتروفیل‌هایی که باقی می‌مانند آنزیم‌های لیزوزومی اندکی دارند که بتوانند در کشتن میکروب‌ها شرکت کنند. فعالیت کموتاکسی و بیگانه‌خواری این سلول‌ها نیز مختل می‌باشد، بنابراین از عمل باکتری‌کشی آن‌ها کاسته خواهد شد. فعالیت سلول‌های NK این بیماران نیز به‌دلیل ناهنجاری در گرانول‌های حاوی پروتئین‌های سلول‌کش دچار اختلال است. شدت نقص در فعالیت لنفوسیت T سلول‌کش (CTL) در بیماران مختلف متفاوت است. نژادی از موش جهش یافته با نام موش بژ (beige) (قهوه‌ای متمایل به زرد یا خاکستری، مترجم)، الگوی حیوانی مناسبی برای مطالعه سندرم چدیاک ـ هیگاشی می‌باشد. مشخصه این نژاد، نقص در فعالیت سلول‌های NK و وجود لیزوزوم‌های بزرگ در لکوسیت‌ها می‌باشد. نقشه جهش موش بژ در جایگاه ژنی Lyst می‌باشد.

نقایص ارثی در مسیرهای TLR، انتقال پیام از عامل هسته‌ای κB و اینترفرون نوع I

نقایص وراثتی در پاسخ‌های وابسته به TLR نادر بوده و

1. Lysosomal-trafficking regulator protein (LYST)

به‌تازگی شناسایی شده‌اند. نقایص در پیام‌رسانی TLR به ایجاد فنوتایپ‌های بالینی محدود دارند. در مسیر اصلی انتقال پیام فرودست اغلب TLR ها و هم‌چنین گیرنده IL-1 (IL-1R) مولکول سازواگر MyD88 و کینازهای IRAK-4 و IRAK-1 (بازگشت به فصل ۴) دخالت دارند. این مسیر به القای وابسته به NF-κB سایتوکاین‌های پیش‌التهابی منتهی می‌شود. گیرنده‌های شبه Toll (TLRs) ۳، ۷، ۸ و ۹ اسیدهای نوکلئیک موجود در اندوزوم‌ها را شناسایی نموده و برای فعالیت خود به پروتئینی به نام UNC93B (Uncoordinated 93B) نیاز دارند. پروتئین UNC93B نوعی پروتئین غشای شبکه اندوپلاسمی بوده که با TLR های اندوزومی، زمانی که شبکه اندوپلاسمی سنتز می‌شوند، برهم‌کنش می‌دهد و به هدایت و تحویل آن‌ها به اندوزوم‌ها کمک می‌نماید. هم‌چنین UNC93B برای انتقال پیام از TLR های اختصاصی اسید نوکلئیک ضروری می‌باشد. انتقال پیام در فرودست TLR های اندوزومی منجر به سنتز و تولید اینترفرون‌های نوع I می‌شود. نقایص در انتقال پیام از TLR ها تا اندازه‌ای دارای مشخصه بالینی خاصی هستند. عفونت‌های شدید باکتریایی در اوایل زندگی، به‌خصوص بیماری پنوموکوکی، در افراد با جهش‌هایی در MID88 و IRAK4 مشاهده می‌شو. در سال‌های بعد از شدت عفونت‌ها کاسته می‌شود. جهش‌های هتروزیگوت TLR3 و یا هموزیگوت UNC93B منجر به کاهش تولید اینترفرون‌های نوع I و افزایش استعداد ابتلا به انسفالیت هرپس سیمپلکسی می‌گردد. گیرنده‌های اینترفرون نوع I موجب فعال‌شدن عامل رونویسی STAT1 می‌شوند. جهش‌هایی که باعث از دست رفتن کارکرد STAT1 می‌گردند (که با اتخلال در انتقال پیام از اینترفرون همراه است) با عفونت‌های شدید ویروسی به‌ویژه انسفالیت هرپس سیمپلکس مرتبط است.

برخی نقایص ایمنی به‌علت نقص‌هایی که به‌طور ویژه، فعال‌شدن NK-κB را تحت تأثیر قرار می‌دهند. جهش‌های نقطه‌ای در مهارکننده کیناز κB گاما[1] (IKKγ) و یا موسوم به تنظیم‌کننده اصلی عامل هسته‌ای κB[2] (NEMO)، که جزئی از مجموعه کیناز IκB مورد نیاز است، باعث نوعی حالت مغلوب وابسته به X به نام نقص ایمنی با دیسپلازی اکتودرمال و مهار تعریق[3] (EDA-ID) می‌شود. در این بیماری تمایز ساختارهای مشتق از اکتودرم غیرطبیعی بوده و کارکرد ایمنی در مسیرهای متعددی دچار اختلال می‌باشد. پاسخ‌ها به پیام‌های ناشی از TLR و CD40 دچار نقص می‌باشند، این بیماران از عفونت‌های ناشی از باکتری‌های چرک‌زای کپسول‌دار و هم‌چنین باکتری‌های درون سلولی شامل مایکوباکتریوم‌ها و هم‌چنین ویروس‌ها و قارچ‌ها مانند پنوموسیستیس جیرووسی[4] (هم‌چنین به بخش بعدی مربوط به سندرم‌های افزایش IgM نیز مراجعه شود)، رنج می‌برند. شکل اتوزومال مغلوب EDA-ID با جهش نقطه‌ای هایپومورفیک[5] IκBα شناسایی شده است. این امر سبب فسفوریلاسیون یوبیکوئیتینه‌شدن و تجزیه IκBα و درنهایت اختلال در فعال‌شدن NF-κB، می‌گردد.

نقایص در مسیر IL-12/IFN-γ

IL-12 از سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها ترشح شده و پیام‌های ناشی از IL-12R (گیرنده IL-12) سنتز IFN-γ را از سلول‌های T کمکی، سلول‌های T سلول‌کش و سلولهای NK القا می‌نماید (بازگشت به فصل ۴).

جهش‌ها در ژن‌های رمزکننده زنجیره IL-12p40، IL-12Rβ1 و هر دو زنجیره گیرنده IFN-γ و هم‌چنین بعضی از جهش‌های کاهش‌دهنده فعالیت STAT1 و IKKγ/NEMO همگی منجر به افزایش استعداد ابتلا به گونه‌های مایکوباکتریوم (اغلب به نام مایکوباکتری‌های آتیپیک خوانده می‌شوند) مانند مایکوباکتریوم آویوم، مایوباکتریوم کانزاسی و مایکوباکتریوم فورتویتوم می‌شوند. برای این اختلالات، واژه حساسیت مندلی به بیماری مایکوباکتریایی (MSMD) به کار می‌رود که در آن بیماران به بیماری شدید با مایکوباکتریوم‌های ضعیف از نظر بیماری‌زایی مانند باکتریوم‌های محیطی غیرسل‌زا و BCG (باسیل کالمت و گورین) استعداد ابتلا پیدا می‌کنند. جهش‌های اتوزوم مغلوب در ISG15 (ژن ۱۵ تحریک شده

1. Inhibitor of κB kinase γ (IKKγ)
2. Nuclear factor κB essential modulator (NEMO)
3. Anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (EDA-ID)
4. Pneumocystis jiroveci
5. Hypomorphic

با اینترفرون) نیز می‌توانند MSMD ایجادکنند. ISG15 یک عامل القاشونده با اینترفرون است که از سلول‌های بیگانه‌خوار مانند نوتروفیل‌ها آزاد می‌شود و ترشح IFN-γ از دیگر سلول‌ها و به‌طور عمده سلول‌های NK را القا می‌کند. هم‌چنین نشان داده شده است که ISG15 با یک حالت شبه یوبیکوئیتینی، در تنظیم درون سلولی پروتئین‌ها نقش دارد اما این‌گونه به نظر می‌رسد که شکل ترشحی این پروتئین برای محافظت در برابر عفونت‌های مایکوباکتریایی، مورد نیاز می‌باشد.

نقایص در تکامل طحال

ممکن است به دلیل نقص اتوزوم غالب (و گهگاه تک‌گیر [اسپورادیک]) تکامل طحال با شکست روبه‌رو شود، به این شرایط فقدان طحال مادرزادی جداشده[1] می‌گویند. در این بیماران جهش‌های بی‌معنا (missense) در NBX2.5 دیده می‌شود که یک پروتئین دخیل در تنظیم رونویسی تکامل طحالی را رمز می‌کند. هم‌چنین فقدان طحال ممکن است به‌علت جهش‌ها در ژن‌های کنترل‌کننده جانبی‌شدن چپ به راست[2] به‌وجود آید که دیگر اعضا را نیز تحت تأثیر می‌گذارد. بیماران مادرزادی فاقد طحال، دچار عفونت‌های شدید باکتری‌های کپسول‌دار، به‌ویژه استرپتوکوک پنومونیا می‌شوند.

نقایص ایمنی مرکب شدید

نقایص ایمنی که بر روی هر دو ایمنی هومورال و سلولی اثر می‌گذارند، نقایص ایمنی مرکب شدید (SCID) نامیده می‌شوند (جدول ۳-۲۱). هنگامی که هیچ‌گونه توقفی در تکامل سلول B نداریم، نقص در ایمنی هومورال به‌علت عدم حضور و کمک سلول T می‌باشد.

تظاهرات بالینی SCID با عفونت‌های شدید همراه است که ممکن است تهدیدکننده حیات باشد. این عفونت‌ها شامل پنومونی، مننژیت و باکتریمی منتشر می‌باشد. از میان خطرناک‌ترین ارگانیسم‌ها، می‌توان به یک قارچ به نام پنوموسیستیس جیرووسی اشاره نمود که موجب پنومونی می‌گردد. بسیاری از ویروس‌ها در بیماران SCID می‌توانند بیماری‌های جدی ایجاد کنند. آبله‌مرغان (وارسیلا) در کودکان سالم محدود به پوست و غشاهای مخاطی می‌باشد اما در بیماران SCID این بیماری می‌تواند چنان پیشرفت کند که ریه‌ها، کبد و مغز را نیز درگیر کند. سایتومگالوویروس (CMV) که به‌عنوان یک عفونت نهفته در بیش‌تر مردم وجود دارد، در این بیماران ممکن است دوباره فعال شده و باعث پنومونی کشنده شود. به‌طور شایع کودکان مبتلا به SCID دچار عفونت‌های گوارشی می‌شوند که به‌طور شایع با روتاویروس‌ها، گونه‌های کریپتوسپوریدیوم، ژیاردیا لامبلیا و CMV ایجاد می‌شوند و به اسهال مداوم و سوءجذب منجر می‌گردد.

هم‌چنین در کودکان مبتلا به SCID ممکن است عفونت‌هایی ایجاد شود که به‌علت واکسن‌های زنده ضعیف شده باشد. این نوع واکسن‌ها برای کودکانی که سیستم ایمنی طبیعی دارند، بی‌خطر است. واکسن‌های آبله‌مرغان، سرخک، اوریون، سرخجه و روتاویروس‌ها از نوع زنده ضعیف شده می‌باشند و در صورتی که کودکان مبتلا به SCID از این واکسن‌ها دریافت کنند به شکل عفونی این بیماری‌ها مبتلا می‌شوند.

بیماران SCID ممکن است دچار یک راش پوستی مزمن، نیز شوند که اغلب با عفونت، اشتباه تشخیص داده می‌شود. در واقع راش با یک واکنش پیوند بر ضد میزبان (GVHR) ایجاد می‌شود که در آن سلول‌های T مادری به درون بدن مادر وارد شده اما رد نمی‌شوند (زیرا جنین فاقد سیستم ایمنی دارای صلاحیت می‌باشد) و بر ضد بافت‌های نوزاد، وارد واکنش می‌شوند.

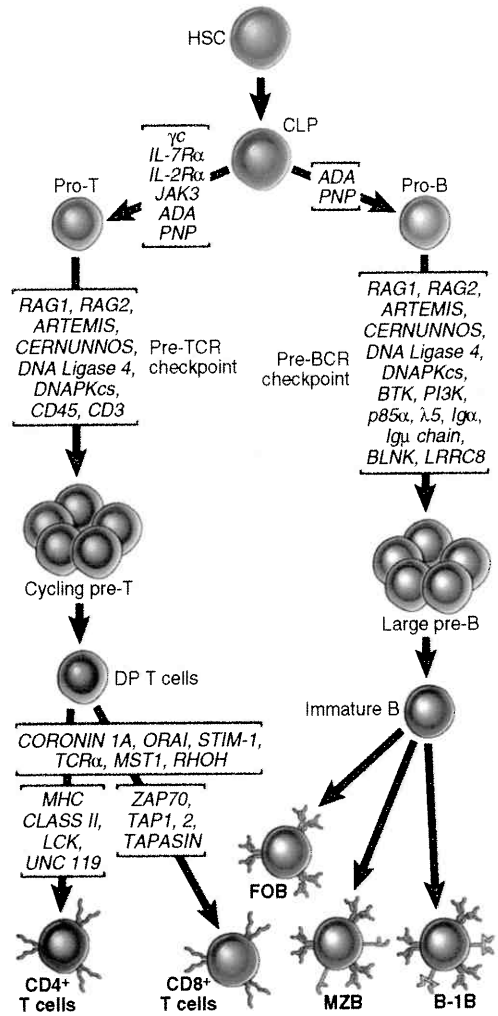
جهش‌ها در ژن‌های درگیر در مراحل مختلف تکامل لنفوسیت ممکن است موجب SCID شوند. روند بلوغ لنفوسیت T و B از سلولهای بنیادی خون‌ساز تا تشکیل لنفوسیت‌های بالغ صلاحیت‌دار و کارکردی شامل مراحل زیر می‌باشد: تکثیر اولیه پیش تا زمان لنفوسیتی، بازآرایی لوکوس رمزکننده یکی از زنجیره‌های گیرنده آنتی‌ژن به دنبال آن گزینش سلول‌ها رخ می‌دهد که در واقع نقطه وارسی پیش آنتی‌ژن (preBCR یا pre-TCR) برای اطمینان از یک بازآرایی درون چارچوب و مولد می‌باشد، بروز هر دو زنجیره گیرنده آنتی‌ژنی و در نهایت گزینش

1. Isolated congenital asplenia
2. Left-Right laterality

جدول ۳-۲۱ نقایص ایمنی مرکب شدید

بیماری	اختلال‌های کارکردی	سازوکار اختلال
نقص در انتقال پیام سایتوکاینی		
SCID وابسته به کروموزوم X	کاهش شدید سلول‌های T؛ سلول‌های B کاهش یافته یا طبیعی؛ کاهش Ig سرمی	جهش در زنجیره گامای مشترک (γc) گیرنده سایتوکاین، اختلال تکامل سلول T در غیاب پیام‌های حاصل از IL-7
اشکال اتوزومال مغلوب	کاهش شدید سلول‌های T؛ سلول‌های B کاهش یافته یا طبیعی؛ کاهش Ig سرمی	جهش در IL2RA، IL7RA و JAK3
نقص در مسیرهای بازیابی نوکلئوتیدها		
کمبود ADA	کاهش پیش‌رونده سلول‌های T، B و NK کاهش Ig سرمی	کمبود ADA در اثر جهش در ژن آن منجر به تجمع متابولیت‌های سمی در لنفوسیت‌ها می‌شود
کمبود PNP	کاهش پیش‌رونده سلول‌های T، B و NK کاهش Ig سرمی	کمبود PNP در اثر جهش در ژن آن منجر به تجمع متابولیت‌های سمی در لنفوسیت‌ها می‌شود
نقص در نوترکیبی V(D)J		
نقص در RAG-1 یا RAG-2 نوترکیبی	کاهش سلول‌های T و B؛ کاهش Ig سرمی؛ فقدان یا نقص در سلول‌های T و B	نقص شکسته‌شدن درنوترکیبی V(D)J، جهش در RAG-1 یا RAG-2
ترمیم شکستگی دو زنجیره و نقطه وارسی (Checkpoint)	کاهش سلول‌های T و B؛ کاهش Ig سرمی؛ فقدان یا نقص در سلول‌های T و B	اختلال در برداشته‌شدن ساختار سنجاق سری در طی نوترکیبی V(D)J؛ جهش در ARTEMIS، DNA-PKcs، CERNUNNOS، LIG4، NBS1، MRE11 و ATM
نقص در تکامل تیموس		
نقص در نقطه وارسی pre-TCR	کاهش سلول‌های T؛ سلول‌های B کاهش یافته یا طبیعی؛ کاهش Ig سرمی	جهش در CD45، CD3D، CD3E، ORAI1 (جزئی از کانال CRAC و STIM1
سندرم دی جورج	کاهش سلول‌های T؛ سلول‌های B کاهش یافته یا طبیعی؛ کاهش Ig سرمی	
نقص در FoxN1	آپلازی تیموس همراه با نقص در تکامل سلول تیموسی	جهش مغلوب در FOXN1
نقص در زنجیره TCRα	فقدان کامل سلول T $\alpha\beta$، سلول‌های B طبیعی، سطح طبیعی یا کاهش یافته Ig های سرم	جهش اتوزومی مغلوب در ناحیه ثابت (C) زنجیره TCRα
خروج ناقص سلول‌های T از تیموس و پیام‌رسانی ناقص سلول T	کاهش شدید تمام سلول‌های T محیطی	جهش‌ها در RHOH و MST1
فقدان انتخابی سلول‌های CD_4^+ T و پیام‌رسانی ناقصل سلول T	کاهش سلول‌های $CD4^+$ T	جهش‌ها در LCK و UNC119
سایر نقایص		
دیس‌ژنزی رتیکولار	کاهش سلول‌های T، B و میلوئیدی	جهش در AK2

جهش در ژن‌های RAG و ARTMIS می‌تواند سبب سندرم اومن شود.
ADA= آدنوزین دِآمیناز؛ AK2= آدنیلات کیناز ۲؛ ATM= آتاکسی تلانژکتازی جهش یافته؛ CRAC= کانال فعال‌شده رهاسازی کلسیم؛ PKcs-DNA= زیرواحد کاتالیتیک پروتئین کیناز وابسته به DNA؛ LIG4= DNA لیگاز ۴؛ MRE11= هومولوگ نوترکیبی میوزی ۱۱؛ NBS1= سندرم نقطه انفصال Nijmegen نوع ۱؛ PNP= پورین نوکلئوزید فسفوریلاز.



شکل ۱-۲۱. نقص ایمنی به‌دلیل نقص در بلوغ سلول B و T. شکل، نقص‌های اینی اولیه در نتیجه نقایص ژنتیکی در بلوغ لنفوسیت را نشان می‌دهد. این نقص‌ها احتمال دارد بلوغ لنفوسیت T، لنفوسیت B یا هر دو را شامل شود. CLP= پیش‌ساز لنفاوی مشترک؛ DP= دوگانه مثبت FoB= سلول‌های B فولیکولی؛ HSC= سلول بنیادی خون‌ساز؛ MZB= سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای (مارژینال).

سلول‌هایی که دارای ویژگی‌های مفید می‌باشند (بازگشت به فصل ۸). نقص در بسیاری از این مراحل در اشکال مختلف SCID گزارش شده است. نزدیک به ۵۰٪ بیماری‌های SCID، اتوزوم مغلوب هستند و بقیه وابسته به X می‌باشند. شایع‌ترین علت بیماری SCID اتوزوم مغلوب، نقص در آنزیم آدنوزین دِآمیناز (ADA) می‌باشد که برای متابولیسم پورین مورد نیاز می‌باشد. SCID وابسته به X با جهش‌ها در ژن رمزکننده بخشی از یک گیرنده سایتوکاینی به نام زنجیره گاما (γ) مشترک یا γc ایجاد می‌شود.

سندرم دی‌جورج[1] و دیگر اشکال SCID به‌واسطه اختلال در تکامل اپی‌تلیال تیموس

نقص کامل یا نسبی در تکامل تیموس می‌تواند منجر به اختلال در تکامل سلول T گردد. شایع‌ترین نقص در تکامل تیموس مرتبط با SCID که در کودکان مشاهده می‌شود، سندرم دی‌جورج می‌باشد. این نقص انتخابی سلول T به‌علت اختلال مادرزادی تیموس و گره‌های پاراتیروئید که به‌دلیل شکل‌گیری نادرست (malformation) در تکامل جنینی، گره‌های پاراتیروئید و هم‌چنین ساختارهایی که سومین و چهارمین بن‌بست‌های حلقی را در دوران زندگی جنینی شکل می‌دهند، ایجاد می‌شود. نقایص مادرزادی در این ساختارها با نشانه هیپوپلازی یا فقدان تیموس که نقص ایمنی سلولی را در پی خواهد داشت، همراه می‌باشد. تشکیل نشدن گره‌های پاراتیروئید نیز منجر به اختلال در غلظت کلسیم و گرفتگی عضلات (کزاز) می‌شود. هم‌چنین اختلال‌هایی در تشکیل رگ‌های بزرگ و ناهنجاری‌های چهره وجود خواهد داشت. این نارسایی‌ها در بیماران مختلف به میزان متفاوتی ایجاد می‌شوند. بیماری اغلب در اثر حذف در ناحیه کروموزومی 22q11 روی می‌دهد. هم‌چنین جهش در همولوگ موشی ژن رمزکننده نوعی عامل رونویسی به نام T box-1 (TBX1) که در ناحیه حذف شده سندرم دی‌جورج وجود دارد، نیز موجب نقصی مشابه در تکامل تیموس می‌گردد. احتمال دارد که نقص ایمنی مرتبط با سندرم دی‌جورج تا حدودی مربوط به حذف ژن TBX1 باشد. در بیماران مبتلا به این سندرم، لنفوسیت‌های T خون محیطی کم و یا به‌طور کلی وجود ندارند. هم‌چنین لنفوسیت‌های خون محیطی به فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول T یا واکنش‌های مختلط

1. DiGeorge syndrome

لکوسیتی پاسخ نمی‌دهند. غلظت آنتی‌بادی‌ها طبیعی است اما احتمال دارد که غلظت آن‌ها در بیماری شدید، کاهش یابد. در سندرم دی‌جورج، همانند دیگر نارسایی‌های سلول T، بیماران مستعد ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریایی، ویروسی و قارچی می‌باشند.

نقص ایمنی مرتبط با سندرم دی‌جورج را می‌توان با پیوند تیموس جنین یا پیوند مغز استخوان با HLA همسان درمان نمود. به‌طور معمول چنین درمانی ضروری نیست زیرا فعالیت سلول‌های T با افزایش سن و در حدود پنج سالگی به حالت طبیعی بر می‌گردد. علت این امر شاید حضور بخشی از بافت تیموس یا وجود جایگاه‌های خارج تیموسی بلوغ لنفوسیت‌های T است. البته با افزایش سن احتمال دارد بافت تیموسی در جایگاه‌های نابه‌جا (یعنی خارج از محل طبیعی خود) رشد نمایند.

مدل حیوانی نقص ایمنی سلول T ناشی از تکامل غیرطبیعی تیموس، موش برهنه[1] (بدون تیموس) می‌باشد. این موش‌ها به‌طور ارثی دچار نارسایی در سلول‌های پوششی پوست هستند، مو ندارند و سومین و چهارمین بن‌بست حلقی نیز تکامل نمی‌یابد و هم‌چنین دچار هیپوپلازی تیموس نیز می‌باشند. این اختلال به دلیل جهش در ژن FoxN1 رمزکننده نوعی عامل رونویسی از خانواده سر چنگالی[2] است. این عامل رونویسی برای تکامل طبیعی انواع خاصی از سلول مشتق از اکتودرم ضروری می‌باشد. موش‌های مبتلا، تیموس ندارند و سلول‌های T آن‌ها به‌صورت طبیعی تکامل نمی‌یابند. در نتیجه تعداد سلول‌های T بالغ در بافت‌های لنفوئید محیطی کم و یا به‌طور کلی وجود ندارد و واکنش‌های ایمنی سلولی نیز ایجاد نمی‌شوند. جهش‌های اتوزومال مغلوب FoxN1 در شمار اندکی از بیماران مبتلا به SCID، آلوپسی (طاسی) و دیستروفی ناخن مشاهده شده است.

یکی از اختلالات نادرتر تیموس جهش در CORONIN-1A، که رمزکننده پروتئین تنظیم‌کننده اکتین اسکلت سلولی است، می‌باشد. در غیاب CORONIN-1A کارکردی، سلول‌های T بالغ خارج‌شده از تیموس اختلال دارند. جهش‌های هوموزیگوت در ژن MST1 که یک سرین / ترئونین پروتئین کیناز را رمز می‌کند، موجب فقدان سلول‌های T مبتدی در جریان خون و شکست در مهاجرت از تیموس می‌گردد. بیماران دچار عفونت‌های باکتریایی و ویروسی مکرر شده و بعضی از آن‌ها به لنفوم‌های ناشی از ویروس اپشتین‌بار (EBV) مبتلا می‌شوند. بعضی از بیماران دچار اپی‌درمودیسپلازی وروسیفورم[3] با زگیل‌های آلوده به HPV و کارسینوماهای پوست می‌شوند. MST1 نقش‌های متنوعی در تکثیر، بقا و مهاجرت سلولی بازی می‌کند. در حالی که نقص اصلی در مهاجرت سلول‌های T از تیموس می‌باشد، در بعضی بیماران نقایص ایمنی هومورال نیز به‌وجود می‌آید که در آن‌ها تعداد سلول B کاهش می‌یابد و دچار کاهش گاماگلوبولین‌های سرم (هایپوگاماگلوبولینمی) می‌گردند.

کمبود آنزیم آدنوزین دِآمیناز (ADA) و دیگر اشکال SCID با عامل اختلال در متابولیسم نوکلئوتید

شایع‌ترین عامل اتوزومال مغلوب بیماری SCID کمبود آنزیمی به نام آدنوزین دِآمیناز (ADA) بوده که به واسطه جهش در ژن ADA ایجاد می‌شود. آدنوزین دِآمیناز در مسیر بازیابی متابولیسم پورین‌ها نقش دارد و سبب کاتالیز واکنش دِآمیناسیون غیرقابل برگشت آدنوزین و ′۲- دزوکسی آدنوزین به ترتیب به اینوزین و ′۲- دزوکسی اینوزین می‌گردد. کمبود این آنزیم سبب تجمع دزوکسی آدنوزین و پیش‌سازهای آن، S-آدنوزیل هوموسیستئین و دزوکسی آدنوزین تری‌فسفات (dATP) می‌شود. این فرآورده‌ها، آثار سمی فراوانی دارند که می‌توان به‌طور نمونه مهار ساخت DNA را نام برد. اگرچه ADA در اغلب سلول‌ها وجود دارد، ولی لنفوسیت‌های در حال تکامل در مقایسه با دیگر سلول‌ها قابلیت کم‌تری برای تجزیه dATP به ۲- دزوکسی آدنوزین دارند و در نتیجه فرآیند بلوغ لنفوسیت‌ها به کمبود ADA حساس‌تر می‌باشد. دیگر ویژگی‌های بیماری شامل ناشنوایی، ناهنجاری‌های دنده‌ای غضروفی، آسیب کبدی و مشکلات رفتاری است. کمبود ADA منجر به کاهش تعداد سلول‌های B و T می‌شود. هر چند تعداد لنفوسیت‌ها به‌هنگام تولد طبیعی است ولی طی

1. Nude (athymic) mouse
2. Forkhead family
3. Epidermodysplasia verruciform

سال اول تعداد آن‌ها کاهش می‌یابد. احتمال دارد که شمار لنفوسیت‌های T تعدادی از بیماران درحد طبیعی باشد ولی این سلول‌ها در پاسخ به محرک‌های آنتی‌ژنی تکثیر نخواهند یافت.

نوع نادرتری از SCID که به‌صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد به دلیل کمبود آنزیم دیگری است که پورین نوکلئوزید فسفریلاز[1] (PNP) نام داشته و در کاتابولیسم پورین دخالت دارد. PNP تبدیل اینوزین به هایپوگزانتین و گوانوزین به گوانین را کاتالیز می‌کند. کمبود PNP منجر به تجمع دزوکسی گوانوزین و دزوکسی گوانوزین تری‌فسفات می‌شود که این فرآورده‌ها آثار سمی بر لنفوسیت‌های نابالغ به‌ویژه سلول‌های T دارند. هم‌چنین آنمی همولیتیک خودایمن و تخریب پیش‌رونده اعصاب از ویژگی‌های دیگر این بیماری است.

نوع شدید بیماری SCID موسوم به دیس‌ژنزی رتیکولار[2] می‌باشد. این اختلال نادر با فقدان کامل لنفوسیت‌های T و B و بیش‌تر سلول‌های رده میلوئید نظیر گرانولوسیت‌ها مشخص می‌شود. علت بیماری نقص در تکامل پیش‌سازهای رده لنفوئیدی و میلوئیدی می‌باشند. این بیماری اتوزومال مغلوب به‌واسطه جهش در ژن آدنیلات کیناز ۳[3] (AK2) ایجاد می‌شود. پروتئین AK2 سطح آدنوزین دی‌فسفات را کنترل نموده و در غیاب این پروتئین، آپوپتوز در پیش‌سازهای لنفوئیدی و میلوئیدی افزایش می‌یابد.

SCID وابسته به کروموزوم X

بیماری SCID وابسته به X در اثر جهش در ژن رمزکننده زنجیره گامای مشترک (γc) که در گیرنده‌های IL-2، IL-4، IL-7، IL-9 و IL-15 مشترک است، ایجاد می‌شود (بازگشت به فصل‌های ۴، ۹ و ۱۰). SCID وابسته به X با اختلال در تکامل لنفوسیت‌های T و سلول‌های NK و به‌خصوص کاهش تعداد سلول‌های T و NK بالغ مشخص می‌شود، اما شمار سلول‌های B، طبیعی یا زیادتر خواهد بود نقص ایمنی هومورال نیز به‌دلیل نرسیدن کمک لنفوسیت‌های T برای تولید آنتی‌بادی است. یکی از عوامل ایجاد این بیماری ناتوانی سایتوکاین خون‌ساز IL-7 برای تحریک رشد تیموسیت‌های نابالغ می‌باشد. گیرنده IL-7 برای ارسال پیام از زنیره γc استفاده می‌کند. افزون بر این، گیرنده IL-15 که محرک پرقدرتی برای تکثیر سلول‌های NK است، نیز از زنجیره ارسال پیام γc استفاده می‌نماید. بنابراین اختلال در فعالیت IL-15 عامل نقص در سلول‌های NK می‌باشد.

افراد مؤنث هتروزیگوتی که دو کروموزوم X دارند، به‌طور معمول از نظر فنوتایپ حامل‌های طبیعی هستند، ولی افراد مذکری که دارای کروموزوم X غیرطبیعی باشند، علائم بیماری را بروز می‌دهند. از آن‌جا که لنفوسیت‌های در حال تکامل در جنس مؤنث به‌طور تصادفی یکی از دو کروموزوم X را غیرفعال می‌کنند، بنابراین آلل طبیعی که مولکول X را رمز می‌کند، در نیمی از پیش‌سازهای لنفوسیتی فرد حامل مؤنث بروز نمی‌یابد. این سلول‌ها بالغ نمی‌شوند و بنابراین همه لنفوسیت‌های تکامل‌یافته در این افراد حامل، دارای کروموزوم X غیرفعال (حامل آلل جهش‌یافته) خواهند بود. در مقابل، نیمی از سلول‌های غیرلنفاوی، یکی از کروموزوم‌های X غیرفعال و نیمی، سایر کروموزوم‌ها را خواهند داشت. با مقایسه کروموزوم X غیرفعال در سلول‌های غیرلنفاوی می‌توان افراد حامل آلل جهش‌یافته را شناسایی نمود. به‌کارگیری غیرتصادفی کروموزوم X در لنفوسیت‌های بالغ افراد مؤنث که حامل ژن‌های جهش‌یافته می‌باشند، مشخصه جهش‌های ژنی وابسته به X می‌باشد که بر تکامل لنفوسیتی اثر می‌گذارد و در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد.

جهش‌های اتوزومال مغلوب در اجزای انتقال پیام سایتوکاین

بعضی از افراد با بیماری به‌طور کال شبیه به SCID وابسته به X نوعی وراثت اتوزومال مغلوب را نشان می‌دهند. این بیماران جهش‌هایی در زنجیره آلفای گیرنده IL-7 یا JAK3 کیناز، که به زنجیره γc متصل است و برای انتقال پیام از طریق این پروتئین ضروری است، دارند (بازگشت به فصل ۷). بیماران با جهش در ژن رمزکننده زنجیره IL-7Ra در تکامل سلول Tنقص داشته ولی تکامل سلول‌های NK، به

1. Purine nucleoside phosphorylase (PNP)
2. Reticular dysgenesis
3. Adenylate kinase 3 (AK2)

دلیل عدم نقص انتقال پیام از IL-15 طبیعی است. هم‌چنین در این بیماران تعداد سلول‌های B طبیعی می‌باشد.

نقص ایمنی مرکب شدید ناشی از اختلال در نوترکیبی V(D)J و انتقال پیام از Pre-TCR

فقدان نوترکیبی V(D)J منجر به اختلال در بروز Pre-T و Pre-B گردیده و تکامل سلول T و سلول B متوقف می‌شود. جهش در ژن‌های RAG1 و RAG2 (فرآورده‌های پروتئینی این ژن‌ها میانجی مرحله شکافتن در طی نوترکیبی V(D)J هستند) و یا ژن ARTEMIS ـ که رمزکننده نوکلئازی است که اشکال سنجاق سری را در طی نوترکیبی V(D)J برطرف می‌کند ـ همگی سبب اختلال در روند نوترکیبی V(D)J هشتم می‌شوند. این بیماری‌ها نادر هستند اما تعداد قابل توجهی از اشکال SCID اتوزومال مغلوب را تشکیل می‌دهند. کارکردهای طبیعی این ژن‌ها در فصل هشتم بیان شده است. در کودکانی که حامل این جهش‌ها می‌باشند لنفوسیت‌های B و T وجود نداشته و سیستم ایمنی به‌شدت ضعیف می‌باشد. هم‌چنین جهش در ژن‌های رمزکننده پروتئین‌های شرکت‌کننده در شکستن دو زنجیره و تعمیر و یا اتصال انتهای غیرهومولوگ DNA به‌دلیل نقص در نوترکیبی V(D)J، موجب بیماری SCID می‌گردد. جهش هموزیگوت در ژن رمزکننده زیرواحد کاتالیتیک پروتئین کیناز وابسته به DNA[1] (DNA-PK) و DNA LIGASE همگی باعث ایجاد بیماری SCID می‌شوند. نقایص ژنتیکی در روند اتصال انتهای غیرهومولوگ موجب افزایش حساسیت سلول به اشعه شده و می‌تواند باعث بروز علائم دیگری مانند میکروسفالی، ناهنجاری‌های چهره و اختلال در رشد دندان‌ها شود.

جهش‌های هایپومورفیک (که به‌طور نسبی موجب کاهش کارکرد می‌شوند) در ژن‌های RAG، در ARTEMIS یا در ژن IL-7RA عامل نوعی اختلال هستند که مشخصه آن کاهش تولید سلول‌های T و B، نقایص ایمنی و تظاهرات خودایمن و آلرژی می‌باشد. این اختلال موسوم به سندرم اومن[2] می‌باشد. این بیماری از نظر فنوتایپ از بیماری که در بالا بیان شد، متفاوت است زیرا در این بیماری نقص ایمنی همراه با فعالیت افزایش یافته سیستم ایمنی و خودایمنی می‌باشد. ممکن است علت این حالت، فقدان سلول‌های T تنظیمی و یا در مواردی کاهش نوترکیبی V(D)J و نقص در ویرایش گیرنده در سلول‌های B نابالغ باشد.

اگرچه بیش‌تر اشکال اتوزومال مغلوب بیماری SCID با جهش در ADA، RAG1، RAG2 و ARTEMIS مرتبط می‌باشند ولی اشکال نادر این سندرم در اثر جهش در ژن‌های رمزکننده CD45 فسفاتاز (که نوعی تنظیم‌کننده مثبت کینازهای خانواده Src مانند Fyn، Lck و Lyn است) و هم‌چنین جهش در زنجیره‌های دلتا و اپسیلون CD3 و یا زنجیره زای مرتبط با CD3، ایجاد می‌شوند. این جهش‌ها عامل نقص در انتقال پیام از طریق Pre-TCR بوده و موجب توقف تکامل سلول T $\alpha\beta$ می‌شوند.

اختلال دیگری که در تکامل سلول‌های T مبتدی رخ می‌دهد، به دنبال جهش‌های هموزیگوت در RHOH (عضو H خانواده ژنی هومولوگ Ras) که یک GTpase غیرمعمول از خانواده Rho می‌باشد و برای پیام‌رسانی Pre-TCR و TCR مورد نیاز است، ایجاد می‌شود. شکست درنقطه وارسی Pre-TCR موجب توقف کامل سلول T $\alpha\beta$ می‌گردد. تظاهرات بالینی این بیماری عبارت است از، اپیدرمودیسپلازی وروسیفورم که یک عفونت منتشر ناشی از HPV در پوست می‌باشد و با ایجاد ماکول‌ها و پاپول‌ها همراه می‌باشد.

نقص اختصاصی در تکامل سلول T $\alpha\beta$ و تظاهرات بالینی که شامل عفونت‌های ویروسی مکرر می‌گردند، با جهش‌های هموزیگوت درژن رمزکننده زنجیره α ناحیه ثابت گیرنده سلول T (TCRα) ایجاد می‌شود. افراد مبتلا، دچار افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌هایی مانند واریسلا زوستر (ویروس عامل آبله‌مرغان و زونا، مترجم) مزمن و عفونت‌های EBV و هم‌چنین خودایمنی و ویژگی‌های آتوپی، می‌شوند. ممکن است این بی‌نظمی در سیستم ایمنی عدم حضور سلول‌های T تنظیمی را بازتاب دهد. تنها سلول‌های T موجود در نوزادان مبتلا به این بیماری، سلول‌های T $\gamma\delta$ می‌باشند. ویژگی‌های بالینی این بیماری

1. DNA-dependent protein kinase (SNA-PK)
2. Omenn's syndrome

عبارتند از: افزایش ائوزینوفیل، ویتیلیگو (برص)، اگزما، آلوپسی آرئاتا (طاسی سکه‌ای)، کم‌خونی همولیتیک خودایمن و حضور دیگر آنتی‌بادی‌های خودی.

جهش‌های اتوزوم مغلوب در LCK، یک تیروزین کیناز حیاتی درگیر در پیام‌رسانی Pre-TCR و TCR، نیز با SCID همراه با نقص سلول T، فقدان سلول‌های T تنظیمی، عفونت‌های مکرر و دیگر ویژگی‌های بی‌نظمی در سیستم ایمنی همراه می‌باشند.

سندرم لنفوسیت برهنه[1] و دیگر نقایص مربوط به گزینش مثبت سلول T

تولید سلول‌های $CD4^+$ T و یا $CD8^+$ از لنفوسیت‌های دوگانه مثبت گزینش مثبت و وقایع متعهدشدن رده وابسته است. جهش‌های وراثتی خاص در ژن‌های کنترل‌کننده روند گزینش مثبت موجب توقف تکامل سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ می‌شوند.

نقص در مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) می‌شود. یک گروه ناهمگون (هتروژن) از بیماری‌های اتوزوم مغلوب می‌باشند. در این بیماران مولکول‌های HLA-DP، HLA-DQ یا HLA-DR به‌طور کلی در سطح لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک وجود ندارند و یا به مقدار اندک در سطح آن‌ها بروز می‌یابند. افزایش بروز MHC کلاس II در این سلول‌ها حتی در اثر IFN-γ نیز صورت نمی‌گیرد. میزان بروز مولکول‌های MHC کلاس I و $\beta 2$- میکروگلوبولین، طبیعی یا گاهی کاهش یافته است. در بیش‌تر موارد محل جهش‌ها در سندرم لنفوسیت برهنه، ژن‌های رمزکننده عوامل رونویسی لازم برای MHC کلاس II می‌باشد. برای نمونه جهش در عامل رونویسی RFX5 (CIITA) موجب کاهش بروز MHC کلاس II و در نتیجه اختلال در روند فعال‌شدن لنفوسیت‌های $CD4^+$ T یا APC ها می‌شود. چنین اختلالاتی باعث بروز اختلال در روند گزینش مثبت سلول‌های $CD4^+$ T در تیموس و یا کاهش سلول‌های T $CD4^+$ بالغ یا اختلال در فعال‌شدن این سلول‌ها در اعضای محیطی می‌شود. در بیمارانی که دچار این نقایص هستند، بروز پاسخ‌های ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) و پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های وابسته به T مختل می‌باشد. این بیماری در سال اول زندگی بروز می‌کند و به‌طور معمول کشنده است مگر آن‌که با پیوند مغز استخوان درمان شود.

نقایص اتوزومال مغلوب MHC کلاس I نیز مشخص و توصیف شده‌اند. مشخصه این نوع نقایص کاهش در تعداد و فعالیت سلول‌های $CD4^+$ T است. در بعضی موارد، بیماری در اثر جهش در ژن رمزکننده زیرواحد TAP-1 یا TAP-2 از مجموعه TAP (انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن) ایجاد می‌شود. این مولکول‌ها پپتیدها را از سیتوزول به شبکه اندوپلاسمی زنجیره‌های MHC کلاس I ضروری می‌باشند (بازگشت به فصل ۶). از آن‌جا که مولکول‌های MHC خالی به‌صورت درون سلولی تجزیه می‌شوند، میزان مولکول‌های MHC کلاس I سطح سلول در این بیماران دچار نقص در TAP، کاهش می‌یابد که شبیه فنوتیپ موش‌های حذف ژن شده TAP می‌باشد. این بیماران بیش‌تر از ضایعات نکروزدهنده گرانولوماتوز و عفونت‌های باکتریایی راه‌های تنفسی و نه عفونت‌های ویروسی، رنج می‌برند؛ این حالت شگفت‌آور است، چرا که مهم‌ترین فعالیت سلول‌های $CD8^+$ T دفاع بر ضد عفونت‌های ویروسی است. نقص مشابهی در بروز MHC کلاس I در اثر جهش در ژن رمزکننده پروتئین تاپاسین نیز روی می‌دهد (بازگشت به فصل ۶).

بیماران با کمبود ZAP-70 دارای رده متعهد ناقص بوده که پیامد آن کاهش سلول‌های $CD4^+$ T، اما تعداد سلول‌های $CD4^+$ T طبیعی، می‌باشد. دلیل این فقدان انتخابی هنوز ناشناخته است. اگرچه کمبود این تیروزین کیناز تأثیری بر تکامل و یا مهاجرت سلول $CD4^+$ T به بافت‌های محیطی ندارد. اما این سلول‌ها با چالش آنتی‌ژنی به‌طور طبیعی، تکثیر نمی‌یابند.

جهش‌های منفی هتروزیگوت غالب در ژن رمزکننده UNC119 (Uncoordinated 119)، یک پروتئین می‌باشد که پروتئین‌های میریستیله را مانند Lck به غشای پلاسمایی تحویل می‌دهد، موجب کاهش لنفوسیت‌های $CD4^+$ می‌گردند. Lck با قدت بیش‌تری به CD4 نسبت به CD8 متصل می‌شود و در این اختلال، احتمال دارد نقص Lck در

1. Bare lymphocyte syndrome

سطح سلول به نقص در گزینش سلول‌های T $CD4^+$ منجر گردد. تظاهرات بالینی این بیماری شامل عفونت‌های ویروسی و قارچی مکرر می‌باشد.

بیماری SCID با نقص در فعال‌شدن سلول T

نوعی دیگری از بیماری SCID است در اثر جهش در ژن رمزدهنده Orail، جزئی از کانال CRAC، ایجاد می‌شود (بازگشت به فصل ۷). انتقال پیام از گیرنده آنتی‌ژن منجر به فعال شدن ایزوفرم گامای فسفولیپاز C (PLCγ) و رهاشدن یون‌های کلسیم وابسته به اینوزیتول تری‌فسفات (IP3) از شبکه اندوپلاسمی و میتوکندری می‌گردد (بازگشت به فصل ۷). کلسیم رهاشده دوباره با کانال‌های CRAC کارکرد ذخیره‌ای[1] بازتابی گردیده که این امر شرایط هجوم کلسیم برون سلولی را تسهیل می‌نماید، این روند برای فعال شدن لنفوسیت‌ها حیاتی بوده و در سلول‌ها با جهش ORAI1 دچار نقص می‌باشد. فنوتایپی مشابه در بیماران با جهش در STIM1 مشاهده می‌شود. STIM1 رمزکننده پروتئینی در شبکه اندوپلاسمی بوده و در پاسخ به تخلیه ذخایر کلسیم در گشودن کانال CRAC نقش دارد. تکامل سلول T در بیماران با جهش در ORAI1 و STIM1 اختلال نداشته هر چند که به‌طور طبیعی نمی‌توانند فعال شوند.

نقایص آنتی‌بادی: نقص در تکامل و فعال‌شدن سلول B

در حالی که نقص در تکامل سلول T یا در هر دو سلول T و B منجر به فنوتایپ SCID می‌گردد، نقایص محدودتر سلول B موجی ناهنجاری اولیه در ساخت آنتی‌بادی می‌شوند (جدول ۴-۲۱). برخی از این اختلالات در اثر تکامل سلول B ایجاد می‌شوند (بازگشت به شکل ۱-۲۱) و سایر موارد مربوط به فعال‌شدن غیرطبیعی سلول B و تولید آنتی‌بادی است (شکل ۲-۲۱). اگرچه در یک زیرگروه از سندرم‌های افزایش IgM، که در ادامه بحث می‌شود، نارسایی‌های آنتی‌بادی با اختلال‌هایی در فعال شدن ماکروفاژ و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) و در نتیجه تضعیف ایمنی سلولی، همراه است.

آگاماگلوبولینمی وابسته به کروموزوم X[2]: نقص در انتقال پیام از طریق Pre-BCR وابسته به X

آگاماگلوبولینمی وابسته به X را آگاماگلوبولینی بروتون[3] نیز می‌نامند، این بیماری به دلیل جهش و یا حذف ژنی است که آنزیمی به نام تیروزین کیناز بروتون[4] را رمز می‌کند. پیامد این امر ایجاد اختلال در تبدیل لنفوسیت B (Pre-B) به سلول B بالغ در مغز استخوان است (بازگشت به شکل ۱-۲۱). این بیماری همچنان که از نامش پیداست، با فقدان گاماگلوبولین در خون مشخص می‌شود. آگاماگلبولینمی وابسته به X یکی از شایع‌ترین بیماری‌های هدایت نقص ایمنی و مادرزادی نمونه بارز شکست در بلوغ سلول B می‌باشد. آنزیم Btk در رساندن پیام گیرنده‌های پیش لنفوسیت B (Pre-B) که برای ادامه تمایز سلول‌های B نیاز می‌باشد، نقش دارد (بازگشت به فصل ۸). در فرد مؤنثی که ناقل این بیماری باشد، فقط آن عده از لنفوسیت‌های B که کروموزوم X غیرفعال دارند، آلل جهش‌یافته را حمل می‌نمایند. در بیمارانی که آگاماگلوبولینمی وابسته به X دارند، به‌طور معمول ایمونوگلوبولین در سرم یا وجود ندارد و یا خیلی اندک است. سلول‌های B در خون محیطی و بافت‌های لنفوئید کاهش داشته و یا وجود ندارد، در گره‌های لنفاوی مراکز زایا وجود ندارد و سرانجام این‌که پلاسما سل‌ها در بافت‌ها یافت نمی‌شوند، اما تعداد، و فعالیت سلول‌های T طبیعی است. برخی از پژوهش‌ها مؤید آن است که تعداد سلول‌های T فعال شده در این افراد اندک بوده که این امر به‌دلیل کاهش عرضه آنتی‌ژن ناشی از فقدان لنفوسیت‌های B است. حدود ۲۰٪ از بیماران مبتلا به آگاماگلوبولینمی وابسته به X، دچار بیماری‌های خودایمنی می‌شوند که علت آن ناشناخته است. عوارض عفونی در بیماران آگاماگلوبولینمی وابسته به X با تزریق دوره‌ای (به‌طور هفتگی یا ماهیانه) گاماگلوبولین به میزان قابل‌توجهی کاهش می‌یابد. این ترکیب حاوی آنتی‌بادی‌های ازپیش ساخته شده بر ضد میکروب‌های بیماریزای شایع و نوعی ایمنی غیرفعال کارآمد را به‌وجود می‌آورد.

---

1. Store-operated CRAC channels
2. X-Linked agammaglobulinemia
3. Bruton's agammaglobulinemia
4. Bruton tyrosine kinase (Btk)

جدول ۴-۲۱ نقایص آنتی‌بادی

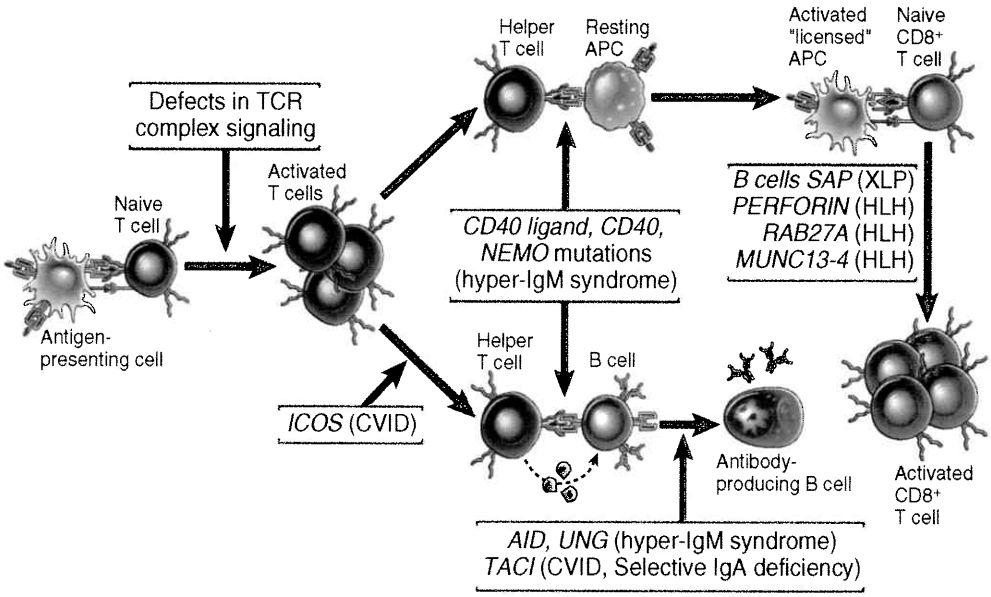
بیماری	اختلالات کارکردی	سازوکار اختلال
آگاماگلبولینمی		
وابسته به کروموزوم X	کاهش در همه ایزوتایپ Ig سرمی؛ کاهش در تعداد سلول‌های B	نقص در نقطه وارسی گیرنده pre-B؛ جهش در Btk
اشکال اتوزومال مغلوب	کاهش در همه ایزوتایپ‌های سرمی؛ کاهش در تعداد سلول‌های	نقص در نقطه وارسی گیرنده Pre-B؛ جهش در زنجیره سنگین (μ) آنتی‌بادی IgM، زنجیره سبک جانشین ($\lambda 5$)، Igα، BLNK و PI3K p85α
هایپوگاماگلوبولینمی/نقایص ایزوتایپ		
کمبود انتخابی IgA	کاهش IgA، ممکن است با افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی و تک‌یاخت‌های مانند ژیاردیا لامبلیا همراه باشد	در بعضی بیماران جهش در TACI
کمبود انتخابی IgG_2	افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی	زیرگروه کوچکی دارای جهش در لوکوس $\gamma 2$ IgH
نقص ایمنی متغیر شایع (CVID)	هایپوگاماگلبولینمی؛ تعداد سلول B طبیعی یا کاهش یافته	در بعضی بیماران جهش در ICOS و TACI
سندرم ICF	هیپوگاماگلبولینمی؛ گاهی اختلال اندک در سلول T	جهش در ژن DNMT3B
سندرم‌های افزایش IgM		
وابسته به کروموزوم X	نقص در فعال‌سازی سلول B با میانجی‌گری سلول T کمکی، ماکروفاژ و سلول دندریتیک؛ نقص در جهش سوماتیک، تعویض کلاس و تشکیل مرکز زایا؛ نقص در ایمنی سلول	جهش در ژن CD40L
اتوزومال مغلوب با نقص در ایمنی سلولی	نقص در فعال‌سازی سلول B با میانجی‌گری سلول T کمکی ماکروفاژ و سلول دندریتیک؛ نقص در جهش سوماتیک، تعویض کلاس و تشکیل مرکز زایا؛ نقص در ایمنی سلولی	جهش در ژن CD40، NEMO
اتوزومال مغلوب با نقص در فقط آنتی‌بادی	نقص در جهش سوماتیک و تعویض ایزوتایپ	جهش در ژن AID، UNG

AID= سایتیدین دِآمیناز القاشده با فعال‌شدن؛ DNAMT3B= DNA متیل ترانسفراز 3B؛ ICF= نقص ایمنی ناپایداری سانترومی با ناهنجاری چهره‌ای؛ ICOS= محرک کمکی القاشونده؛ NEMO= تنظیم‌کننده اصلی عامل هسته‌ای κB؛ TACI= فعال‌کننده درون غشایی و تنظیم‌کننده کلسیم و برهم‌کنش دهنده با لیگاند سایکلوفیلین؛ UNG= یوراسیل -N گلیکوزیلاز

در موش‌های حذف ژن شده فاقد Btk و موش‌های Xid که به‌طور طبیعی ژن Btk آن‌ها جهش یافته است، شدت بیماری کم‌تر از انسان می‌باشد زیرا موش‌ها دارای تیروزین کیناز شبه Btk به نام Tec را جبران می‌کند. ناهنجاری‌های عمده در موش‌های Xid نقص در پاسخ‌های آنتی‌بادی به بعضی از آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی و کمبود سلول‌های B فولیکولی و B-1 بالغ می‌باشند.

نقایص اتوزوم مغلوب در نقطه وارسی Pre-BCR

اشکال اتوزوم مغلوب آگاماگلوبولینمی توصیف شده‌اند که بیش‌تر آنها در ارتباط با نقایص پیام‌رسانی Pre-B می‌باشند. ژن‌های جهش‌یافته‌ای که در این زمینه شناسایی شده‌ان عبارتند از: ژن μ (IgM)، ژن زنجیره سبک جانشین $\lambda 5$، ژن Igα (که رمزکننده اجزای پیام‌رسان Pre-BCR و BCR می‌باشد)، زیرواحد p85α از فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3 kinase) و BLNK (که رمزدهنده پروتئین سازواگر مهم در مسیر انتقال پیام از Pre-BCR و BCR است).



شکل ۲-۲۱. نقایص ایمنی ناشی از نقص در فعال‌شدن سلول B و T. نقص‌های ایمنی اولیه احتمال دارد که به دلیل نقایص ژنتیکی در مولکول‌های لازم برای ارسال پیام از طریق گیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های T یا B، در کمک سلول T برای فعال‌شدن سلول B و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) یا برای فعال‌شدن لنفوسیت‌های T سلول‌کش و سلول‌های NK ایجاد شوند. CVID، نقص ایمنی متغیر شایع؛ HLH، هموفاگوسیتیک لنفوهیستیوسایتوزیس.

نقایص ایزوتایپ‌های انتخابی ایمونوگلوبولین

در بسیاری از نقص‌های ایمنی، به‌طور انتخابی یک یا چند ایزوتایپ ایمونوگلوبولین دچار کمبود می‌شود. شایع‌ترین این بیماری‌ها کمبود انتخابی IgA است که در سفیدپوستان از هر ۷۰۰ نفر یک نفر مبتلا می‌باشد. بنابراین شایع‌ترین نقص ایمنی اولیه خواهد بود. الگوی توارث نقص انتخابی IgA تک‌گیر است ولی بسیاری از موارد فامیلی هم به‌صورت اتوزومال غالب یا مغلوب شناخته شده است. نشانه‌های بالینی بیماری نیز بسیار متفاوت است به‌طوری که بسیاری از مبتلایان به‌طورکامل سالم به‌نظر می‌رسند. در حالی که عده‌ای دیگر گاه دچار عفونت‌های تنفسی، اسهال و به‌ندرت عفونت‌های شدید و مکرر ریوی و گوارشی می‌شوند که منجر به آسیب دائمی راه‌های هوایی و روده می‌شود و با بیماری‌های خودایمنی نیز همراه می‌باشد. این تظاهرات بالینی، اهمیت IgA ترشحی را در محافظت سدهای مخاطی در برابر میکروب‌های همسفره و بیماری‌زا، بازتاب می‌دهد. مشخصه نقص IgA، کاهش غیرطبیعی IgA سرم در حد کم‌تر از ۵۰μg/mL (حالت طبیعی ۲ تا ۴μg/mL) است و غلظت سرمی IgM و IgG طبیعی یا افزایش‌یافته و کاهش IgA در ترشحات مخاطی می‌باشد. نقص در این بیماران به‌علت مهار تمایز سلول‌های B به پلاسماسل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی IgA است. ژن‌های زنجیره سنگین آلفا و بروز IgA غشایی در این بیماران طبیعی است. ناهنجاری‌های فاحشی در تعداد، فنوتایپ یا پاسخ‌های فعال سلول‌های T در این بیماران گزارش نشده است. در شمار اندکی از بیماران با کمبود انتخابی IgA، جهش‌هایی در TACI (فعال‌کننده داخل غشایی و تنظیم‌کننده کلسیم و برهم‌کنش دهنده با لیگاند سایکلوفیلین[1])، و یا در یکی از سه نوع گیرنده برای

1. Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand intractor (TACI)

سایتوکاین‌های BAFF (عامل فعال‌کننده تکثیر[1])، مشاهده شده است. هر دو این عوامل بقا و تکثیر سلول‌های B را تحریک می‌کنند، اگرچه در مراحل مختلف تمایز سلول B به‌کار می‌روند. جهش در ژن TACI عامل مهمی برای ایجاد نقص ایمنی متغیر شایع[2] (CVID)، که در ادامه بحث می‌شود، می‌باشد.

نقص‌های انتخابی زیرنوع IgG با غلت طبیعی IgG کل سرم و غلظت یک یا چند زیرکلاس پایین‌تر از حد طبیعی مشخص می‌شود. در افراد بالغ، کمبود IgG3 شایع‌ترین زیرکلاس‌های IgG است، اما در اطفال، کمبود IgG2 همراه با کمبود IgA شایع‌تر می‌باشد. بعضی افراد مبتلا به نقایص، دچار عفونت‌های باکتریایی مکرر می‌شوند اما بسیاری از آن‌ها، هیچ مشکل بالینی از خود نشان نمی‌دهند. نقص‌های انتخابی زیرکلاس IgG به‌طور معمول ناشی از تمایز غیرطبیعی سلول B است و به‌ندرت ناشی از حذف ژن‌های نواحی ثابت زنجیره گاما ($c\gamma$) می‌باشد.

نقص در تمایز سلول B: نقص ایمنی متغیر شایع (CVID)

نقص ایمنی متغیر شایع شامل گروهی از اختلالات ناهمگون با کاهش گاماگلوبولین خون، اختلال در پاسخ آنتی‌بادی‌ها به عفونت با واکسن‌ها و افزایش بروز عفونت‌ها می‌باشد. تشخیص به‌طور معمول با رد دیگر بیماری‌های کمبود ایمنی اولیه مطرح می‌شود. آن‌چنان که از نام این بیماری مشخص است، تظاهرات و بیماری‌زایی آن متغیر می‌باشد. اگرچه کمبود ایمونوگلوبولین‌ها و عفونت‌های چرک‌زای به‌طور معمول هموفیلوس آنفلوانزا و استرپتوکوکوس پنومونیه، از عوارض اصلی این بیماری به‌شمار می‌روند. با این حال بیماری‌های خودایمنی نظیر آنمی کشنده، آنمی همولیتیک، بیماری التهاب روده و آرتریت روماتوئید نیز در این بیماری از اهمیت زیادی برخوردار هستند. هم‌چنین بروز بدخیمی‌ها در این نوع کمبود ایمنی شیوع زیادی دارد. احتمال دارد این اختلالات ایمنی در اوایل کودکی و یا بعدها در مراحل زندگی تشخیص داده شود. در این بیماری هر دو نوع تک‌گیر و فامیلی رخ می‌دهد که الگوی توارثی انواع فامیلی به‌صورت اتوزومال غالب و یا مغلوب می‌باشد.

لنفوسیت‌های بالغ B در این بیماران وجود دارند اما بافت‌های لنفوئید فاقد پلاسماسل بوده که این حالت نشان‌گر مختل‌شدن مرحله تمایز سلول B به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی می‌باشد.

نقص در تولید آنتی‌بادی به‌دلیل اختلال‌های زیادی از قبیل نارسایی داخلی لنفوسیت B، نقص در کمک سلول T و افزایش فعالیت «سلول‌های مهارکننده» می‌باشد. شمار اندکی از بیماران مبتلا به CVID در ناحیه ژن ICOS (مولکول محرک سلول T القاشونده) دارای جهش ژنی هستند. ICOS برای تولید سلول T کمکی فولیکولی (T_{FH}) نیاز می‌باشد (بازگشت به فصل ۱۲). عامل شایع‌تر ایجاد این سندرم وجود جهش در TACI، که بیش‌تر در قسمت کمبود انتخابی IgA بیان شد، است. موارد اندکی از نقص ایمنی متغیر شایع در اثر جهت در ژن CD19 روی می‌دهد. CD19 یک جز پیام‌رسانی از مجموعه کمک گیرنده CR2 (CD21) می‌باشد (بازگشت به فصل ۷).

نقص در فعال‌سازی سلول B وابسته به سلول T: سندرم‌های افزایش IgM

عامل ایجاد سندرم افزایش IgM وابسته به‌کروموزوم X جهش در ژنی است که مولکول لیگاند CD40 (CD154) سلول T اجرایی را رمز می‌نماید. این بیماری اختلال نادری است که با نقص در تبدیل آنتی‌بادی‌های سلول B به ایزوتایپ‌های IgG و IgA همراه می‌باشد. بنابراین تولید IgG و IgA در سرم کاهش خواهند داشت و افزایش جبرانی IgM در خون به‌وجود می‌آید. شکل‌های جهش‌یافته لیگاند CD40 که این بیماران تولید می‌کنند به مولکول‌های CD40 متصل نمی‌شوند و در نتیجه پیام‌های مربوط به CD40 نیز منتقل نمی‌گردند. بنابراین در این حالت سلول‌های B برای تمایز و تعویض به ایزوتایپ‌های زنجیره سنگین، که به کمک سلول‌های T نیاز دارد، تحریک نمی‌شوند (بازگشت به فصل ۱۲). بیماران مبتلا، دچار عفونت‌هایی می‌شوند که در دیگر انواع هیپوگاماگلوبولینمی نیز مشاهده می‌شود. این بیماران دارای اختلال در ایمنی

1. B cell activating factor
2. Common variable immunodeficiency (CVID)

سلولی نیز می‌باشند و استعداد فوق‌العاده‌ای به عفونت با میکروب‌های درون سلولی مانندپنوموسیستیس جیرووسی دارند. نقص در ایمنی سلولی به‌دلیل آن است که مولکول‌های لیگاند CD40 در فعال‌شدن وابسته به سلول T، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک نقش دارند (بازگشت به فصل ۱۰). علائم بیماری در موش‌های حذف ژن شده که فاقد CD40 یا لیگاند CD40 می‌باشند از نظر فنوتایپ، بسیار مشابه با نوع انسانی می‌باشند.

موارد نادری از سندرم افزایش IgM الگوی وراثتی اتوزومال مغلوب را نشان می‌دهند.در این بیماران، نقایص ژنتیکی احتمال دارد در CD40 یا در آنزیم دِآمیناز القاشونده با فعال‌شدن[1] (AID) وجود داشته باشد. AID در تعویض ایزوتایپ زنجیره سنگین و بلوغ میل پیوندی نقش دارد (بازگشت به فصل ۱۲). جهش در ژن AID به‌طور کلی هموزیگوت مغلوب است. بخش اندکی از جهش‌ها در ناحیه ژن AID که مربوط به قسمت پایانه کربوکسیلی این آنزیم می‌باشد، دارای الگوی توارثی اتوزومال غالب است. شکلی از سندرم افزایش IgM در اثر جهش اتوزومال مغلوب در آنزیم اوراسیل N- گلیکوزیلاز[2] (UNG، بازگشت به فصل ۱۲) ایجاد می‌گردد. این آنزیم بنیان‌های اوراسیل (U) را از ژن‌های ایمونوگلوبولین در طی تعویض کلاس و جهش سوماتیک، حذف می‌نماید. اختلال وراثتی دیگری مانند EDA-ID، که در آن جهش در NEMO صورت می‌گیرد، با حالتی از افزایش IgM و نقایصی در ساختارهای اکتودرم، همراه است. این اختلال پیش‌تر در بخش نقایص ایمنی ذاتی بیان گردید.

جهش‌ها در AID و UNG از راه‌های جداگانه‌ای روند نوترکیبی تعویض نوع و هیپرموتاسیون سوماتیک را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در غیاب AID، هر دو روند تعویض ایزوتایپ و هایپرموتاسیون دچار نقص بوده زیرا برای هر دوی این روندها ضروری می‌باشد. در غیاب UNG روند تعویض ایزوتایپ نقص داشته اما روند هیپرموتاسیون سوماتیک آن‌چنان تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد هر چند که میزان جهش A:T با مهار فعالیت آنزیم UNG کم‌تر روی می‌دهد. نقش جهش‌های ژن ترمیم DNA در اختلال تعویض نوع در بخش بعدی مربوط به آتاکسی تلانژکتازی بیان خواهد شد.

نقایص در فعال‌شدن و کارکرد لنفوسیت T

شناسایی ناهنجاری‌های مادرزادی در فعال‌شدن لنفوسیت‌های T، همراه با افزایش دانش ما از اساس مولکولی فعال‌شدن لنفوسیت رو به افزایش می‌باشد (جدول ۵-۲۱). در میان این اختلالات برخی نقایص مربوط به محتوای گرانول‌های CTL و سلول‌های NK و یا اگزوسیتوز محتویات گرانول‌ها نیز وجود دارد. اگرچه نقایص براساس اختلال در بروز MHC و تکامل سلول T طبقه‌بندی شدند اما این ناهنجاری‌ها پیامد نقص در فعال‌شدن سلول‌های T بالغ خارج‌شده از تیموس نیز می‌باشند.

نقایص انتقال پیام از TCR

بسیاری از اشکال نادر بیماری‌های نقص ایمنی به علت نقص در بروز مولکول‌های لازم در فعال‌سازی لنفوسیت T و فعالیت طبیعی آن‌ها می‌باشند. آنالیزهای بیوشیمیایی و مولکولی در افراد مبتلا نشان می‌دهد که جهش‌های مختلفی در ژن‌های رمزکننده پروتئین‌های سلول T روی می‌دهد (بازگشت به جدول ۵-۲۱). نمونه‌هایی از این جهش‌ها عبارتند از: اختلال در بروز یا فعالیت مجموعه گیرنده سلول T با جهش در زنجیره اپسیلون یا گامای مولکول CD3، نارسایی در پیام‌دهی با میانجی‌گری گیرنده سلول T با جهش در ژن ZAP-70، کاهش ساخت سایتوکاین‌ها مانند IL-2 و IFN-γ (در بعضی موارد به‌دلیل نارسایی در عوامل رونویسی) و بازرشدن گیرنده‌های IL-2. این نقایص، اغلب در موارد اندک یا در شمار اندکی از خانواده‌ها رخ می‌دهد و علائم بالینی و شدت بسیار متفاوتی دارند. در بیمارانی که این ناهنجاری‌ها ایجاد می‌شود، بیش‌تر کمبودها مربوط به سلول T یا نارسایی‌های مخلوط سلول T و B ـ که شمارش لنفوسیت‌های آن‌ها طبیعی یا حتی افزایش یافته است ـ مشاهده می‌شود. پیش‌تر در قسمت بیماری SCID اهمیت مجموعه CD3، RHOH و Lck در Pre-TCR نقش جهش در ZAP-70 در تکامل سلول T $CD8^+$ و رابطه ORAI1 و STIM1 در

1. Activation-induced deaminase (AID)
2. Uracil N-glycosylase (UNG)

جدول ۵-۲۱ نقایص فعال‌شدن سلول T

بیماری	اختلالات کارکردی	مکانیسم اختلال
نقص در بروز MHC		
سندرم لنفوسیت برهنه	اختلال در بروز MHC کلاس II و کمبود سلول‌های T $CD4^+$؛ نقص در ایمنی سلولی و پاسخ‌های ایمنی هومورال وابسته به T	نقص در عوامل رونویسی تنظیم‌کننده بروز ژن MHC کلاس II شامل CIITA، RFXANK، RFXAP و RFX5
کمبود MHC کلاس I	کاهش سطح MHC کلاس I؛ کاهش سلول‌های T $CD8^+$	جهش در TAP1، TAP2 و TAPASIN
نقص در انتقال پیام‌رسان سلول T		
نقص در مواردی که با پیام‌رسانی TCR، همکاری نزدیک دارند	نقص در ایمنی سلولی و پاسخ‌های ایمنی هومورال وابسته به T	جهش در ژن‌های CD3، CD45، STIM1 و ORAI1
سندرم ویسکوت ـ آلدریچ	نقص در فعال‌شدن سلول T و حرکت لکوسیت	نقص در بازآرایی اکتین اسکلت سلولی وابسته به TCR در اثر جهش در WASP و یک جهش وابسته به X در ژن WIP
هموفاگوسیتیک لنفوهیستیوسایتوزیس فامیلیال		
سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X	تکثیر خارج از کنترل سلول B القاشده با EBV، فعال‌شدن خارج از کنترل ماکروفاژ و CTL، نقص در کارکرد سلول NK و CTL	جهش‌ها در SAP، جهش‌ها در X-IAP
نقایص پرفورین	فعال‌شدن خارج از کنترل ماکروفاژ و CTL، نقص در کارکرد سلول NK و CTL	جهش در PERFORIN
ادغام گرانول	فعال‌شدن خارج از کنترل ماکروفاژ و CTL، نقص در کارکرد سلول NK و CTL	اختلال در اگزوسیتوز گرانول سایتوتوکسیک؛ جهش در RAB27A، MUNC13-4، SYNTAXIN، AP3 (و در LYST در سندرم چدیاک ـ هیگاشی ـ بازگشت به جدول ۲-۲۱)

AP3= مجموعه ۳ پروتئین مرتبط با سازواگر؛ LYST= پروتئین تنظیم‌کننده عبور و مرور لیزوزوم؛ SAP= پروتئین مرتبط با SLAM؛ TAP= انتقال‌دهنده مرتبط با پردازش آنتی‌ژن؛ WASP= پروتئین سندرم ویسکوت ـ آلدریچ

فعال‌شدن سلول T بیان شد. دیگر سندرم‌هایی که عامل ایجاد آن‌ها نقص در فعال‌شدن سلول‌های T بالغ می‌باشند در ادامه مورد بحث قرار خواهند گرفت.

سندرم ویسکوت ـ آلدریچ[1]

در بعضی از بیماری‌های مادرزادی، نقص‌های ایمنی سلول B و T با درجات متغیری ایجاد می‌شوند که همراه طیف وسیعی از نارسایی‌های اعضای دیگر نیز خواهند بود. یکی از چنین ناهنجاری‌هایی سندرم ویسکوت ـ آلدریچ می‌باشد که بیماری وابسته به کروموزوم X است و با اگزما، ترومبوسیتوپنی (کاهش پلاکت‌های خون) و استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی مشخص می‌شود. برخی از ناهنجاری‌ها در این اختلال را می‌توان به نقص در فعال‌شدن سلول T نسبت داد، هر چند که اختلال در فعالیت سلول B نیز از عوامل بیماری‌زایی این سندرم به‌شمار می‌آید. در مراحل ابتدایی بیماری تعداد لنفوسیت‌ها طبیعی است و نارسایی عمده توانایی تولید آنتی‌بادی‌ها در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی مستقل از T می‌باشد. بنابراین این افراد، مستعد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی چرک‌زای کپسول‌دار می‌باشند. تعداد لنفوسیت‌ها (و پلاکت‌ها) کم‌تر از حد طبیعی است، با افزایش سن تعداد لنفوسیت‌ها کاهش

1. Wiskott-Aldrich syndrome

می‌یابد و نقص ایمنی جدی می‌شود.

ژن مسئول سندرم ویسکوت ـ آلدریچ، پروتیئین سیتوزولی را به نام WASP (پروتئین سندرم ویسکوت ـ آلدریچ)، که فقط در سلول‌های با منشأ مغز استخوان ظاهر می‌شود، می‌کند. WASP با چندین پروتئین برهم‌کنش می‌دهد که عبارتند از: مولکول‌های سازواگرگیرنده آنتی‌ژنی نظیر Grb-2 (بازگشت به فصل ۷)، مجموعه Arp2/3 که در پلی‌مریزاسیون اکتین نقش دارد و پروتئین‌های کوچک G از خانواده Rho که سازمان‌یابی و بازآرایی اکتین را در اسکلت سلولی کنترل می‌کنند. نقص در فعال‌شدن و تشکیل سیناپس در لنفوسیت‌ها و هم‌چنین اختلال در تحرک همه لکوسیت‌ها از عوامل ایجاد نقص ایمنی در این سندرم می‌باشد. یک بیماری اتوزوم مغلوب که شبیه سندرم ویسکوت ـ آلدریچ می‌باشد، توصیف شده است. این بیماری با جهش‌هایی در ژن رمزکننده WIP (پروتئین برهم‌کنش‌دهنده با WASP)، پروتئینی است که به WASP متصل‌شده و آن را تثبیت می‌کند، به‌وجود می‌آید.

سندرم تکثیر لنفوسیتی (لنفوپرولیفراتیو) وابسته به X[1]

سندرم تکثیر لنفوسیتی وابسته به X (XLP) نارسایی است که با ناتوانی فرد در حذف عفونت با EBV مشخص می‌شود و باعث بروز منونوکلئوز عفونی برق‌آسا و رشد سلول‌های تـوموری رده B همراه با کاهش ایمونوگوبولین‌های سرم می‌شود. در ۸۰ درصد از موارد، بیماری در اثر جهش در ژن رمزکننده مولکولی سازواگر به نام SAP (پروتئین مرتبط با SLAM[2]) ایجاد می‌شود. SAP به خانواده‌ای از مولکول‌های سطحی سلول درگیر در فعال‌سازی سلول‌های NK و لنفوسیت‌های T و B نظیر مولکول فعال‌سازی انتقال پیام در لنفوسیت[3] (SLAM)، متصل می‌شود. SAP پروتئین‌های متصل به غشا یعنی SLAM و 2B4 (بازگشت به فصل ۷) را به Fyn، از خانواده Src کیناز، متصل می‌کند. نقص در SAP موجب کاهش روند فعال‌شدن سلول NK و T گردیده که این خود به افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی می‌انجامد. هم‌چنان که در فصل دوازدهم بیان شد، SAP برای تکامل سلول T_{FH} مورد نیاز است و ناتوانی بیماران مبتلا به XLP برای تولید مراکز زایا و آنتی‌بادی‌ها با میل پیوندی زیاد نیز به احتمال زیاد از عوامل استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی در این بیماران است. نزدیک به ۲۰ درصد از موارد، نقص ژنتیکی مربوط به SAP نمی‌باشد بلکه نقص در ژن رمزکننده XIAP (مهارکننده آپوپتوز وابسته به X[4]) واقع شده است. پیامد این نقص، افزایش آپوپتوز سلول‌های T و NKT و در نهایت کاهش شدید این نوع سلول‌ها می‌باشد. شایع‌ترین علامت این نقص ایمنی ابتلا به عفونت‌های شدید EBV است که احتمال دارد به‌صورت فرصت‌طلب ایجاد شود، زیرا ماهیت همیشگی EBV چنین اقتضا می‌کند.

نقص در فعال‌شدن لنفوسیت T سلول‌کش (CTL) و سلول NK: سندرم‌های هموفاگوسیتیک لنفوهیستیوسایتوز فامیلیال[5]

سندرم‌های هموفاگوسیتیک لنفوهیستیوسایتوز (HLH) گروهی از اختلالات نقایص ایمنی تهدیدکننده حیات هستند که در آن‌ها سلول‌های NK و CTL‌ها در کشتن سلول‌های آلوده، ناتوان هستند. پیامد این امر کنترل نشدن عفونت‌های ویروسی بوده و فعال شدن غیرکنترل‌شده ماکروفاژ از ویژگی این سندرم‌ها است. ویژگی دیررس اما شاخص این اختلال‌ها بلعیده‌شدن گلبول‌های قرمز با ماکروفاژهای فعال‌شده (هموفاگوسیتیک) می‌باشد. جهش‌ها در ژن پرفورین و در ژن‌های رمزکننده ماشین سلولی درگیر در اگزوسیتوز محتویات گرانول‌ها، می‌توانند عامل بروز فنوتایپ ایجادشده در این سندرم باشد. به‌طور اختصاصی، جهش در RAB27A (نوعی گرانوزین تری‌فسفات دخیل در ادغام وزیکولی) و MUNC13-4 (رمزکننده نوعی سازواگر شرکت‌کننده در اگزوسیتوز گرانول)، موجب ادغام گرانول‌های لیتیک با غشای پلاسمایی شده، که این امر خود باعث ایجاد زیرگروه‌های گوناگونی از HLH می‌شود. به‌طور مشابه، جهش در یکی از

1. X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP)
2. SLAM-associated protein (SAP)
3. Signalling lymphocyte activation molecule (SLAM)
4. X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP)
5. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndromes

اجزای مجموعه پروتئین سازواگر سیتوزولی AP-3 نیز می‌تواند سبب ازهم‌گسیختگی روند انتقال درون سلولی گردد و در نهایت به بروز HLH منتهی شود. عقیده بر این است که سلول‌های T و NK با ترشح IFN-γ به شدت به میکروب‌های زنده مانده پاسخ می‌دهند اما در غیاب فعالیت سایتوتوکسیک (سلول‌کشی)، سلول‌های NK و CTLها نمی‌توانند عفونت‌ها را پاک‌سازی کنند و فعال‌شدن بیش از حد ماکروفاژها با میانجی‌گری IFN-γ موجب هموفاگوسیتوز (بلع گلبول‌های قرمز) و لنفادنوپاتی در زمینه نقص ایمنی می‌گردد.

اختلالات چند سیستمی با نقص ایمنی

نقص ایمنی اغلب یکی از مجموعه علائم بروزیافته در شماری از اختلال‌های ارثی می‌باشد. نمونه‌هایی از چنین سندرم‌هایی مانند سندرم چدیاک ـ هیگاشی، سندرم ویسکوت ـ آلدریچ و سندرم دی‌جورج، پیش‌تر بیان شدند.

آتاکسی تلانژکتازی

آتاکسی تلانژکتازی نوعی اختلال اتوزومال مغلوب با علائم اختلال در راه‌رفتن (آتاکسی)، ناهنجاری‌های رگ (تلانژکتازی)، اختلال‌های عصبی مختلف و افزایش شیوع تومورها و نقص ایمنی می‌باشد. نارسایی‌های ایمونولوژیک شدت متفاوتی دارند و احتمال دارد که هر دو نوع سلول B و T را درگیر نمایند. شاید به دلیل نقش حیاتی پروتئین (آتاکسی تلانژکتازی جهش‌یافته[1]) شایع‌ترین اختلال ایمنی هومورال، کمبود IgA و IgG2 می‌باشد. نقص در سلول T که کم‌تر شایع می‌باشد به‌دلیل هیپوپلازی تیموس ایجاد می‌شود. بیماران مستعد عفونت باکتریایی دستگاه تنفس فوقانی و تحتانی چندین پدیده‌های خودایمنی و افزایش شیوع سرطان‌ها با افزایش سن هستند.

ATM یک پروتئین کیناز است که از نظر ساختاری با آنزیم فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ ـ کیناز (PI-3) ارتباط دارد، پروتئینن ATM می‌تواند نقاط وارسی چرخه سلولی را فعال کند و هم‌چنین در پاسخ به شکستگی DNA دورشته، آپوپتوز را فعال نماید. افزون بر این ATM در پایداری DNA و هنگامی که دو رشته DNA در طی مراحل نوترکیبی تعویض ایزوتایپ شکسته می‌شوند نقش دارد و جهش‌های ATM موجب نقص در تعویض کلاس و کاهش سطح IgG، IgA و IgE می‌گردند.

رویکردهای درمانی برای نقایص ایمنی مادرزادی

برای درمان‌های اخیر نقص ایمنی، دو هدف عمده مد نظر می‌باشد: نخست به حداقل رساندن و کنترل عفونت‌ها و دوم جایگزینی اجزای ناقص یا غایب سیستم ایمنی با انتقال سازگار یا پیوند. ایمنی سازی غیرفعال یا مخلوط گاماگلوبولین‌های آماده (pooled) برای بیماران مبتلا به آگاماگلوبولینمی، بسیار ارزشمند است و زندگی بسیاری از پسران مبتلا به آگاماگلوبولینمی وابسته به X را نجات داده است. پیوند سلول بنیادی خون‌ساز که در حال حاضر درمان انتخابی انواع مختلفی از بیماری‌های کمبود ایمنی به‌شمار می‌آید و در درمان بیماران مبتلا به SCID به‌دلیل نقص در ADA، ویسکوت ـ آلدریچ، سندرم لنفوسیت برهنه و نقص چسبندگی لکوسیت‌ها (LAD) موفقیت‌آمیز بوده است. موفقیت این روش درمانی زمانی به اوج می‌رسد که به‌منظور پیشگیری از بروز بیماری پیوند بر ضد میزبان (GVHD)، مغز استخوان به‌دقت از سلول‌های T تخلیه شود و آزمایش سازگاری HLA نیز انجام گردد (بازگشت به فصل ۱۷). درمان جایگزینی آنزیم در مورد نارسایی‌های آدنوزین دِآمیناز (ADA) و پورین نوکلئوزید فسفوریلاز (PNP) با تزریق گلبول‌های قرمز که منبع این آنزیم‌ها هستند، انجام شده است. این روش درمانی، باعث بهبود موقت بیماران مبتلا به SCID اتوزومال می‌شود. در بعضی تزریق ADA گاوی متصل به پلی‌اتیلن گلیکول برای طولانی کردن نیمه‌عمر سرمی آن موفقیت‌آمیز بوده ولی آثار مفید آن کوتاه بوده است.

از نظر تئوری، بهترین درمان اختلالات مادرزادی لنفوسیت‌ها، تعویض ژن ناقص در سلول‌های بنیادی خود تجدیدشونده می‌باشد. با وجود تلاش‌های قابل ملاحظه انجام این کار در مورد بسیاری از بیماری‌های کمبود ایمنی هم‌چنان به‌صورت هدفی دست نیافتنی در آمده است. عمده‌ترین موانع بر سر راه این روش ژن‌درمانی عبارتند از: مشکل خالص‌سازی سلول‌های بنیادی خودتجدیدشونده که

1. Ataxia telangectasia mutated

مناسب‌ترین هدف برای تعویض و جایگزینی ژن می‌باشند و فقدان روشی مناسب برای وارد کردن ژن مورد نظر به درون سلول برای ایجاد ژنی پایدار، با طول عمر طولانی و بروز مناسب برخی از پیشرفت‌ها در ژن درمانی کمبود ADA با استفاده از روش‌های ملایم‌تر تخلیه سلول‌های مغز استخوان میزبان امکان پیوند و تکثیر سلول‌های بنیادی تغییریافته را در درون میزبان فراهم نموده است. شمار اندکی از بیماران با SCID وابسته به X به‌طور موفقیت‌آمیزی با پیوند اتولوگ (پیوند از خود) سلول‌هایی از مغز استخوان که برای بروز ژن زنجیره γc طبیعی مهندسی گردیده‌اند، درمان شده‌اند. با این حال، برخی از بیماران درمان‌شده دچار لوسمی شدند که علت آن ورود ژن γc در کنار یک انکوژن و فعال شدن این انکوژن بوده است. توسعه ناقلین (وکتورها) لنتی‌ویروس خود غیرفعال‌کننده، خطر جهش‌زایی ناشی از وارد شدن درون یک ژن دیگر (insertional mutagenesis) را کاهش داده و به تازگی با ژن درمانی به‌ویژه در ADA-SCID، تا حدی موفقیت به‌دست آمده است.

نقایص ایمنی اکتسابی (ثانویه)

نقایص سیستم ایمنی اغلب در اثر ناهنجاری‌هایی که زمینه ژنتیکی نداشته و در طی زندگی کسب و ایجاد می‌گردند، بروز می‌یابند (جدول ۶-۲۱). بیماری‌های نقص ایمنی اکتسابی در اثر تعدادی سازوکارهای آسیب‌رسان ایجاد می‌شوند. نخست، ممکن است سرکوب ایمنی به‌عنوان یک عارضه زیست‌شناختی ناشی از روند بیماری دیگری رخ دهد. دوم، نقایص ایمنی که پیش‌تر دارویی (iatrogenic) نامیده می‌شدند، ممکن است به‌عنوان عوارض درمان دیگر بیماری‌ها ایجاد شوند. سوم، ممکن است نقص ایمنی با یک عفونت کسب شود که سلول‌های هدف آن، سیستم ایمنی باشد. بارزترین این‌ها، عفونت HIV می‌باشد که به‌طور جداگانه در ادامه همین فصل شرح داده می‌شود.

بیماری‌هایی که نقص ایمنی عارضه شایع در آن‌ها می‌باشد شامل فقر غذایی، نئوپلاسم‌ها و عفونت‌ها هستند. فقر کالری پروتئین در کشورهای در حال توسعه همراه با اختلال ایمنی هومورال و سلولی در مقابل میکروارگانیسم‌ها می‌باشند. بیش‌تر مرگ‌ومیرها در

جدول ۶-۲۱ نقایص ایمنی اکتسابی

علت	سازوکار
عفونت HIV	حذف سلول‌های $CD4^+$ T
سوءتغذیه پروتئین ـ کالری	اختلالات متابولیک مانع کارکرد صحیح و بلوغ لنفوسیت‌ها می‌گردد
پرتودرمانی و شیمی‌درمانی برای سرطان	کاش پیش‌سازهای لنفوسیت در مغز استخوان
متاستازهای سرطان و لوسمی که مغز استخوان را درگیر می‌کند	کاهش جایگاه برای تکامل لکوسیت‌ها
سرکوب ایمنی برای پیوند، بیماری‌های خودایمن	کاهش فعال‌شدن لنفوسیت، مهار سایتوکارین، عبور و مرور ناقص لکوسیت‌ها
برداشت طحال (اسپلنکتومی، مترحم)	کاهش بیگانه‌خواری میکروب‌ها

این شرایط به‌دلیل عفونت‌ها است. اساس این نقایص ایمنی هنوز شناخته نشده اما اختلال متابولیکی در این افراد به‌دلیل فقر پروتئین، چربی، ویتامین‌ها و مواد معدنی بوده که بر بلوغ و فعالیت سلول‌های سیستم‌های ایمنی اثر نامطلوب می‌گذارند.

بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته و همه‌گیر اغلب به‌دلیل اختلال پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی مستعد به عفونت همه‌گیر اغلب به‌دلیل اختلال پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی مستعد به عفونت هستند. تومورهای مغز استخوان مانند سرطان‌های متاستاز دهنده مغز استخوان و لوسمی‌هایی که از مغز استخوان منشأ می‌گیرند باعث ایجاد نارسایی در رشد و تکامل طبیعی لنفوسیت‌ها می‌شوند. افزون بر این، بعضی از تومورها موادی تولید می‌کند که در تکامل یا کارکرد لنفوسیت‌ها تداخل ایجاد می‌کنند. نمونه‌ای از بدخیمی همراه با نقص ایمنی فعالیت سلول T، در لنفوم بدخیم هوچکین مشاهده می‌شود. این بیماران در ایجاد واکنش ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) پس از تزریق درون جلدی آنتی‌ژن‌های شایع نظیر کاندیدا و شبه سم (توکسوئید) باکتری کزاز، که فرد پیش‌تر با آن مواجه بوده، ناتوان هستند. در بیماران هوچکین، آزمایش‌های سنجش فعالیت سلول T در شرایط in vitro مانند آزمایش پاسخ‌های تکثیری در مقابل فعال‌کننده‌های

پلی‌کلونال در محیط کشت، نیز دچار اختلال می‌شود. چنین نقص ژنرالیزه‌ای (کلی) در پاسخ‌های ایمنی با میانجی‌گری سلولی، آنرژی (بی‌پاسخی) نامیده شده است. دلیل این ناهنجاری‌های سلول T، هنوز معلوم نیست.

عفونت‌های متعددی باعث سرکوب ایمنی می‌شوند. غیر از HIV، ویروس‌های دیگری نظیر ویروس سرخک و ویروس لنفوسیت‌های T انسانی نوع یک (HTLV-1) پاسخ‌های ایمنی را مختل می‌کنند و باعث بروز عفونت‌های دیگر در فرد می‌شوند. ویروس‌های فوق، لنفوسیت‌ها را آلوده می‌کنند که اساس بروز سرکوب ایمنی می‌باشد. HTLV-1 مانند HIV از خانواده رتروویروس‌ها است و سلول‌های $CD4^+$ T را آلوده می‌کند. البته ویروس HTLV-1 سلول‌های T کمکی را تخریب نمی‌کند، بلکه آن‌ها را تمایز داده و بدخیمی پیش‌رونده سلول T با نام لوسمی لنفومای بزرگسالان[1] (ATL) را القا می‌نماید. به‌طور معمول بیماران مبتلا به ATL دچار سرکوب شدید ایمنی همراه با عفونت‌های متعدد فرصت‌طلب می‌شوند. عفونت‌های مزمن با مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و قارچ‌ها در نتیجه آنرژی در مقابل بسیاری از آنتی‌ژن‌ها ایجاد می‌شوند. احتمال دارد که عفونت‌های مزمن انگلی نیز منجر به سرکوب ایمنی شوند. برای نمونه در کودکان آفریقایی که مبتلا به عفونت مزمن مالاریا هستند از فعالیت سلول‌های T کاسته می‌شود که شاید در ایجاد بدخیمی وابسته به ویروس اپشتین‌بار (EBV) اهمیت داشته باشد.

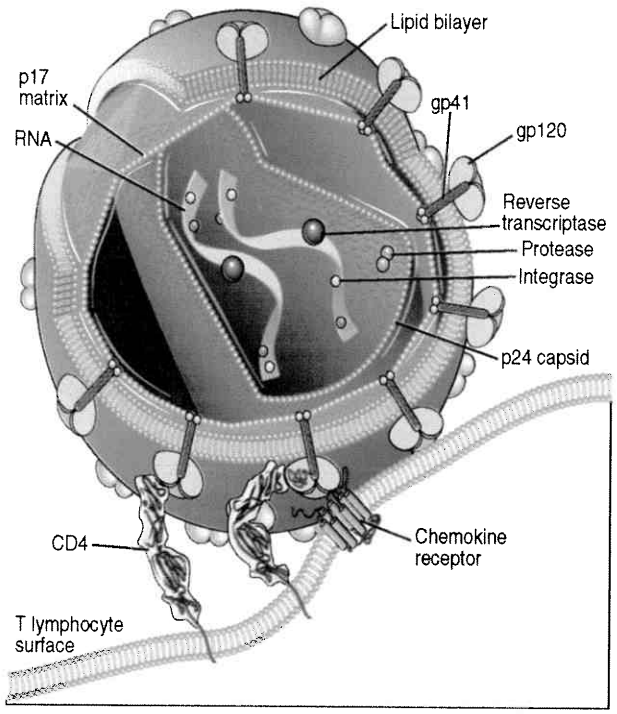
سرکوب‌های ایمنی ناشی از داروها، اغلب نتیجه درمان‌های دارویی است که لنفوسیت‌ها را کشته یا غیرفعال می‌کنند. برخی از این داروها برای سرکوب سیستم ایمنی در بیماری‌های التهابی یا جلوگیری از رد پیوند اعضا به‌طور عمده به‌کار می‌روند. معمول‌ترین داروهای ضدالتهابی و سرکوب‌گرایمنی به ترتیب کورتیکواستروئیدها و سایکلوسپورین می‌باشند. اما امروزه از بسیاری دیگر از داروها استفاده می‌شود (بازگشت به فصل‌های ۱۷ و ۱۹). بسیاری از داروهایی که برای شیمی‌درمانی سرطان‌ها استفاده می‌شوند، برای لنفوسیت‌های در حال تکامل و هم‌چنین دیگر پیش‌سازهای لکوسیتی سمی هستند. بنابراین شیمی‌درمانی سرطان‌ها، اغلب طی مدت درمان، سبب سرکوب ایمنی و خطر ابتلا به عفونت‌ها می‌شود. در کشورهای توسعه‌یافته سرکوب ایمنی ناشی از داروها و تومورهایی که مغز استخوان را درگیر می‌کنند، از شایع‌ترین عوامل نقص ایمنی می‌باشند.

نوعی دیگر از سرکوب ایمنی اکتسابی نتیجه برداشت طحال به‌دلیل ضربه یا درمان برخی از بیماری‌های خونی یا بیماری سلول داسی می‌باشد. بیمارانی که طحال ندارند به عفونت‌های باکتریایی کپسول‌دار نظیر استرپتوکوک پنومونیا حساس‌تر هستند. این استعداد ابتلای افزایش‌یافته به عفونت‌ها، ناشی از فقدان فعالیت‌های فیزیولوژیک طحال در پاک‌سازی میکروب‌های اپسونیزه در خون و تا اندازه‌ای به‌دلیل نقص در پاسخ‌های آنتی‌بادی در اثر فقدان سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای (مارژینال) می‌باشد.

ویروس نقص ایمنی انسانی و سندرم نقص ایمنی اکتسابی

بیماری ایدز در اثر ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) ایجاد می‌شود که با تظاهرات بالینی گوناگونی مانند سرکوب شدید ایمنی، بروز عفونت‌های فرصت‌طلب، بدخیمی‌ها، کاهش وزن و تخریب سلولی در سیستم عصبی مرکزی (CNS)، مشخص می‌شود. HIV انواع متعددی از سلول‌های سیستم ایمنی، مانند سلول‌های بروزدهنده مولکول $CD4^+$ نظیر سلول‌های T کمکی، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک را آلوده می‌کند. HIV عاملی بیماری‌زا در انسان است که همراه با عفونت‌های دیگر ظاهر می‌شود. اپیدمی HIV برای نخستین‌بار در دهه ۱۹۸۰ توصیف شد؛ اما میزان ابتلا و مرگ‌ومیری که با ویروس HIV ایجاد می‌شود و هم‌چنین آثار مخرب آن بر اقتصاد جهانی و سازمان‌های بهداشتی بسیار قابل توجه بوده است و هم‌چنان نیز رو به فزونی است. تاکنون بین ۵۰ تا ۶۰ میلیون نفر در جهن با HIV آلوده شده‌اند که حدود ۲۵ میلیون نفر کودک و بزرگسال فوت شده‌اند. نزدیک به ۳۵ میلیون نفر با عفونت HIV و ایدز زندگی می‌کنند که از این جمعیت ۷۰٪ در آفریقا و ۲۰٪ در آسیا می‌باشند و حدود ۲-۱ میلیون نفر هر ساله از این بیماری جان خود را از دست می‌دهند. این بیماری به‌طور خاصی مخرب می‌باشد زیرا

1. Adult T cell leukemia/lymphoma (ATL)



شکل ۳-۲۱. ساختار HIV-1. شکل ویریون HIV-1 را در سطح سلول T نشان می‌دهد. به‌طور کلی HIV-1 از دو رشته همسان RNA (ژنوم ویروسی) و آنزیم‌های همراه از قبیل آنزیم رونویسی معکوس، اینتگراز، پروتئاز تشکیل شده که در کپسید پروتئین p24 از قسمت مرکزی مخروطی شکل قرار گرفته‌اند. این مجموعه را پروتئین ماتریکسی p17 در بر می‌گیرد و با پوشش غشایی فسفولیپیدی که از غشای فسفولیپیدی که از غشای میزبان منشأ می‌گیرد، احاطه می‌گردد. پروتئین‌های غشایی که با ویروس رمز می‌شوند (شامل gp41 و gp120)، به پوشش ویروس متصل می‌باشند. مولکول CD_4 و گیرنده‌های کموکاینی بر سطح سلول میزبان در نقش گیرنده HIV-1 عمل می‌نمایند.

حدود نیمی از حدود ۳ میلیون نفری که در هر سال آلوده می‌شوند، بالغین جوان (بین ۱۵ تا ۲۴ سال) می‌باشند. ایدز موجب به‌جاماندن حدود ۱۴ میلیون بی‌سرپرست شده است. اگرچه شیوه‌های نوین درمان ضدویروسی در حال توسعه می‌باشند، ولی تاکنون هیچ نوع واکسن کارآمد یا درمانی برای بیماری ایدز شناخته نشده است. در این بخش از فصل حاضر، ویژگی‌های HIV، آسیب‌زایی نقص ایمنی ناشی از HIV و ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژیک بیماری‌های مرتبط با HIV را توصیف می‌کنیم.

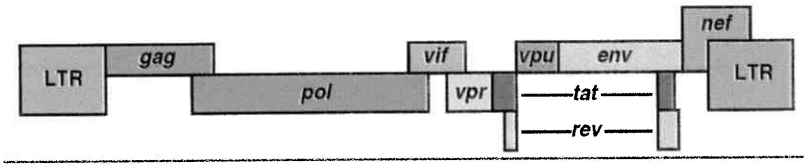
ویژگی‌های مولکولی و زیست‌شناختی HIV

HIV یکی از اعضای خانواده لنتی‌ویروس‌ها[1] از رتروویروس‌های حیوانی می‌باشد. لنتی‌ویروس‌ها که شامل ویسنا ویروس[2] گوسفندی و ویروس‌های نقص ایمنی میمون[3] (SIV)، گاو و گربه‌سانان نیز می‌باشند، قادرند در درازمدت سلول‌ها را به‌طور نهفته آلوده سازند و آثار تخریب سلولی کوتاه‌مدت نیز به‌وجود آورند. همه این ویروس‌ها، بیماری‌های کشنده با سیر تدریجی ایجاد می‌کنند که سندرم‌های تحلیل شدید و تخریب سیستم اعصاب مرکزی نیز از آن دسته می‌باشند. دو نوع ویروس HIV با نام‌های HIV-1 و HIV-2 شناخته شده است که ارتباط نزدیکی با یکدیگر دارند. HIV-1 شایع‌ترین عامل بیماری ایدز است و HIV-2 که از نظر ساختار ژنی و آنتی‌ژنی با HIV-1 متفاوت می‌باشد، عامل ایدز با پیشرفت آهسته‌تر از بیماری مرتبط با HIV-1 است.

ساختار و ژن‌های HIV

عفونت‌زای HIV از دو زنجیره RNA مشابه که در درون هسته‌ای (مجموعه‌ای) از پروتئین‌های ویروسی قرار دارند، تشکیل شده است. اطراف این هسته را پوشش فسفولیپیدی دولایه‌ای که از غشای سلول میزبان منشأ گرفته است، احاطه می‌کند. در این پوشش پروتئین‌های رمزدهی شده از ویروس نیز وجود دارد (شکل ۳-۲۱). ژنوم HIV در حدود ۹/۲ کیلوباز طولی و توالی مشخصی از اسیدهای نوکلئیک

1. Lentivirus family 2. Visna virus
3. Simian immunodeficiency (SIV)



LTR	Transcription of viral genome; integration of viral DNA into host cell genome; binding site for host transcription factors
gag	Nucleocapsid core and matrix proteins
pol	Reverse transcriptase, protease, integrase, and ribonuclease
env	Viral coat proteins (gp120 and gp41)
vif	Overcomes inhibitory effect of host cell enzyme (APOBEC3G), promotes viral replication
vpr	Increases viral replication; promotes HIV infection of macrophages; blocks cell cycle progression
tat	Required for elongation of viral transcripts
rev	Promotes nuclear export of incompletely spliced viral RNAs
vpu	Downregulates host cell CD4 expression; enhances release of virus from cells; counteracts host restriction factor tetherin
nef	Downregulates host cell CD4 and class I MHC expression; enhances intracellular signaling to facilitate viral replication

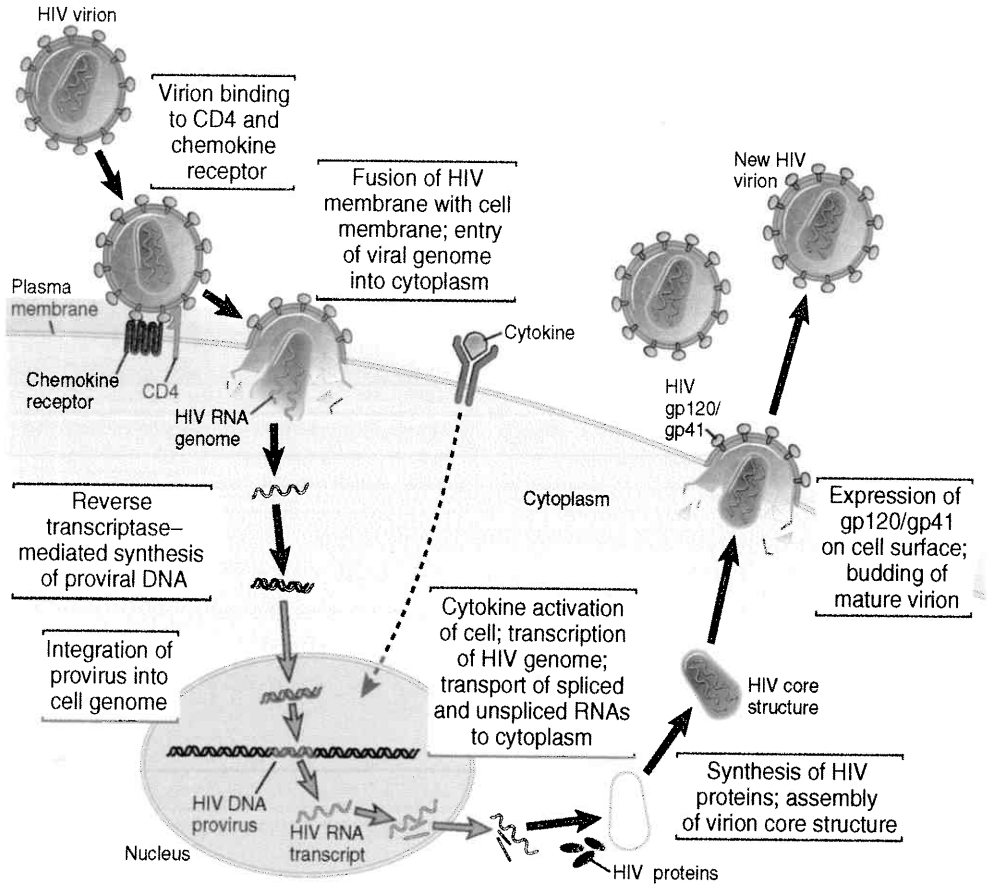
شکل ۴-۲۱. ژنوم HIV-1. محل ژن‌های ویروس به‌صورت خطی و یا مستطیل‌های متفاوت و رنگی مشخص شده است. برخی از ژن‌ها، توالی‌هایی مشابه ژن دیگری دارند، که به حالت همپوشانی نمایش داده شده‌اند. اما شایان توجه است که این قسمت‌ها را RNA پلی‌مراز یزبان به روش‌های متفاوتی رونویسی می‌کند. مستطیل‌های مشابهی که با یک خط از یکدیگر جدا شده‌اند، نشان می‌دهند که در ژن‌های ویروسی جدا از هم می‌باشند و با روند برش و پیوند در کنار هم قرار می‌گیرند تا mRNA کارآمدی تولید نمایند.

دارد که در همه رتروویروس‌های شناخته شده، مشابه است (شکل ۴-۲۱). توالی‌های انتهایی بلند و تکرارشونده[1] (TLRs) در دو انتهای ژنوم قرار دارند که دسترسی ویروس را به ژنوم میزبان، بروز ژن و تکثیر ویروس را تحت کنترل خود دارند. توالی‌های gag، پروتئین‌های ساختاری هسته مرکزی را رمز می‌کنند. توالی‌های env گلیکوپروتئین‌های پوششی ویروس یعنی gp120 و gp41 را که برای آلوده‌کردن سلول‌های میزبان ضروری می‌باشند، رمز می‌نمایند. توالی‌های pol آنزیم‌های رونویسی معکوس، اینتگراز ادغام‌کننده) و آنزیم‌های پروتئاز ویروسی لازم برای تکثیر ویروس را رمز می‌کنند. افزون بر این ژن‌ها که از ویژگی‌های اصلی رتروویروس‌ها هستند، HIV-1 حداقل دارای شش ژن تنظیم‌کننده دیگر با نام‌های tat، rev، vif، nef، vpr و vpu نیز می‌باشد که فرآورده‌های این ژن‌ها به روش‌های گوناگون، تکثیر ویروس را در کنترل خود دارند. کارکردهای این ژن‌ها در شکل ۴-۲۱ خلاصه شده است.

چرخه زندگی ویروس

عفونت HIV هنگامی شروع می‌شود که گلیکوپروتئین پوشش (Env) ذره ویروسی به مولکول‌های CD_4 و گیرنده‌های کمکی که عضوی از خانواده گیرنده کموکاینی می‌باشند، متصل شود (شکل ۵-۲۱). ذرات ویروسی که سبب ایجاد عفونت می‌شوند، به‌طور معمول در خون، مایع منی و یا دیگر مایعات بدن فرد آلوده حضور دارند و از راه تماس جنسی یا استفاده از سرنگ‌های مشترک و یا از راه جفت به فرد دیگر منتقل می‌شوند. Env مجموعه‌ای متشکل از زیرواحد gp41 درون غشایی و gp120 خارجی است که به‌طور غیرکووالان به یکدیگر

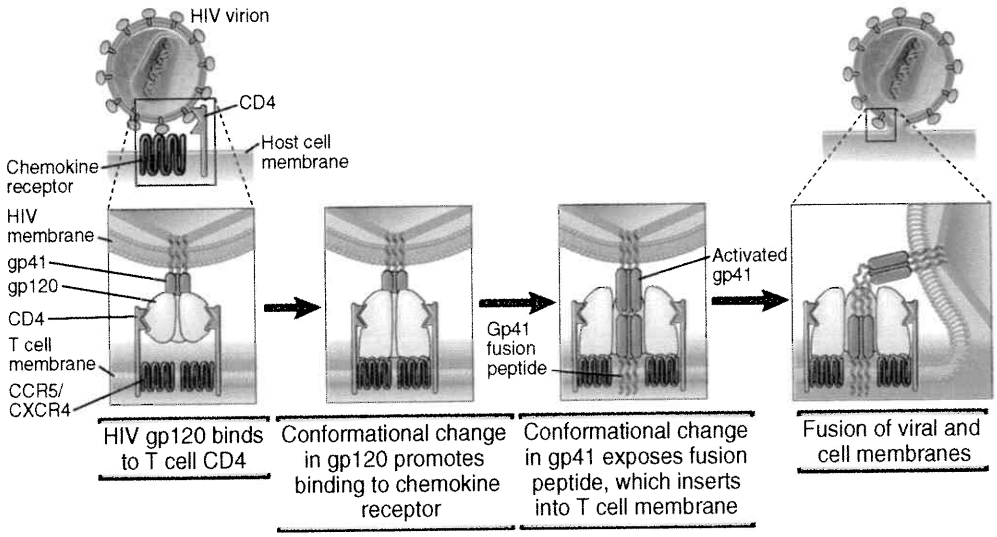
1. Long terminal repeats (LTRs)



شکل ۵-۲۱. چرخه زندگی HIV. شکل، مراحل متوالی چرخه زندگی HIV از شروع عفونت تا آزادشدن ویریون جدید از سلول میزبان را نشان می‌دهد. برای روشن ساختن هر چه بیش‌تر، تولید و آزادشدن یک ویریون جدید نشان داده شده است. اما در حقیقت در هر سلول آلوده ویریون‌های بسیار زیادی تولید می‌شوند که هر کدام قادرند سلول هایی را آلوده کنند، بنابراین چرخه عفونی تقویت خواهد شد.

متصل هستند. این زیرواحدها در اثر شکسته‌شدن پروتئولیتیک مولکول پیش‌ساز gp160 حاصل می‌شوند. مجموعه Env به شکل ساختار سه واحدی متشکل از سه جفت gp120/gp41 ظاهر می‌شود. این مجموعه در مراحل مختلف اتصال غشای ویریون به غشای سلول میزبان نقش واسطه را دارد (شکل ۶-۲۱). نخستین گام در این روند، اتصال gp120 به مولکول‌های CD4 است که منجر به تغییر شکل فضایی g]120 شده و در نتیجه سبب تسریع اتصال gp120 به گیرنده کمکی کموکاینی می‌شود گیرنده کمکی با ایجاد تغییر شکل فضایی در gp41 ناحیه آب‌گریز آن را آشکار می‌سازد. به این ناحیه، پپتید ادغام‌کننده[1] می‌گویند و با داخل‌شدن به غشای سلول میزبان موجب تسهیل اتصال غشای ویروس به غشای سلول میزبان می‌شود. پس از کامل‌شدن چرخه حیات ویروس در سلول‌های آلوده (در ادامه بیان می‌شود)، ذرات آزاد ویروس که از سلول‌های آلوده رها شده‌اند، قادرند به سلول غیرآلوده اتصال یافته و سبب گسترش عفونت شوند. در حالت دیگر، مولکول‌های

1. Fusion peptide



شکل ۶-۲۱. سازوکار ورود HIV به درون سلول. در شکل تغییرات متوالی شکل فضایی القاشده با مولکول CD4 در gp120 و gp41 که سبب پیش‌برد اتصال ویروس به گیرنده کمکی (نوعی گیرنده کموکاینی) و ادغام HIV-1 در غشای سلول میزبان می‌شود، نمایش داده شده است. پپتید ادغام‌کننده از gp41 فعال‌شده دارای بنیان‌های اسیدآمینه‌ای آب‌گریز می‌باشد. این اسیدآمینه‌ها ورود gp41 به درون غشای پلاسمایی سلول میزبان را میانجی‌گری می‌کنند.

gp120، gp41 کـه قـبل از رهـایی ویـروس در غشـای پلاسمایی سلول آلوده وجود دارند، قادرند بـه سـلول‌های غیرآلوده بارزکننده مولکول CD4 و کـمک گـیرنده مـتصل شود و سبب اتصال سلول بـه سـلول از طـریق غشـاهای پلاسمایی دو سلول گردند. سپس ژنوع IV به‌طور مستقیم از میان سلول‌های متصل به هم عبور می‌کند و وارد سلول می‌شود.

مهم‌ترین گیرنده‌های کموکاینی که در نقش کمک گیرنده بـرای HIV عـمل مـی‌کنند، CXCR4 و CCR5 می‌باشند. بیش از هـفت نـوع گـیرنده کـموکاینی مـختلف شناسایی شده‌اندکه نقش کمک‌گیرنده برای ورود HIV بـه سلول دارند. هم‌چنین دیگر پروتئین‌های دیگـر مـتعلق بـه خانواده گیرنده‌های متصل بـه پـروتئین G، کـه هـفت بـار عرض غشا را طی می‌کنند، نـظیر گـیرنده لکـوترین B_4 در آلودگی سلول‌های با HIV کـارآمـد مـی‌باشند. ایـزوله‌های مختلف HIV دارای گرایش‌های مختلف بـه جـمعیت‌های سلولی هستند که با گیرنده‌های کموکاینی مختلف روی این سلول‌ها مرتبط می‌باشد.

همه سوش‌های HIV می‌تواند سـلول‌های $CD4^+$ T انسانی تازه ایزوله‌شده، که در آزمایشگاه فعال شـده‌انـد، را آلوده نموده و در آن‌ها تکـثیر یـابند. در مـقابل، بـرخـی از سوش‌های HIV کشت‌های اولیه ماکروفاژهای انسانی، نه رده‌هـای پـیوسته سـلول T، را آلوده مـی‌کنند (ویـروس ماکروفاژگرا[1] یا M ـ گرا) در حـالی کـه سـوش‌های دیگـر رده‌های سـلول T، و نـه مـاکـروفاژها، را آلوده مـی‌نمایند (ویروس T ـ گرا[2]). سرانجام این که برخـی از سـوش‌های HIV هر دو رده سلول‌های T و ماکروفاژها را آلوده می‌کنند (ویروس‌گرا[3] یا با تماس دوگـانه) بـا ایـزوله‌های ویـروسی ماکروفاژ گرا نوعی gp-120 را بارز می‌کنند که بـه CCR5، که بر سطح ماکروفاژها (و برخی از سلول‌های T خاطره) بارز می‌شود، متصل می‌گردند. در حـالی کـه ویـروس‌های سلول T ـ واگرا به CXCR4 که در سطح رده‌های سلول T بارز مـی‌شود، اتـصال مـی‌یابند. اکـنون سـوش‌های HIV

1. Macrophage-tropic
2. T-tropic
3. Dual-tropic virus

به‌صورت X4 به دلیل اتصال به CXCR4، R5 به دلیل اتصال به CCR5 و یا R5X4 به دلیل توانایی اتصال به هر دو گیرنده کموکاینی، بارز می‌شوند. در بسیاری از افراد آلوده به HIV، تغییری از تولید ویروسی که CCR5 را استفاده می‌کند، در ابتدای بیماری، و به‌طور عمده ماکروفاژگرا می‌باشد به ویروسی که به CXCR4 متصل می‌شود و تمایل به رده سلول T دارد، در انتهای بیماری، روی می‌دهد. سوش‌های T ـ‌گرا، بیماری‌زایی بیش‌تری نسبت به سوش‌های M ـ‌گرا دارند. اهمیت CCR5 در عفونت HIV در شرایط in vivo با یافته‌هایی که نشان دادند، افرادی که به‌علت یک جهش ۳۲ جفت بازی هوموزیگوت وراثتی در ژن CCR5، این گیرنده را در سطح سلول‌های خود بیان نکرده و در نتیجه به عفونت HIV مقاوم می‌باشند، تأیید شد.

به محض ورود ویریون HIV به درون سلول، آنزیم‌های موجود در مجموعه نوکلئوپروتئین فعال می‌شوند و چرخه تولید مثل و تکثیر ویروس را آغاز می‌کنند (بازگشت به شکل ۵-۲۱). هسته نوکلئوپروتئینی ویروس تخریب می‌شود و تکثیر ویروس را آغاز می‌کنند (بازگشت به شکل ۵-۲۱). هسته نوکلئوپروتئینی ویروس تخریب می‌شود و رونویسی از RNA ژنوم ویروسی با آنزیم رونویسی معکوس[1] به DNA دورشته‌ای آغاز می‌شود. سپس مولکول‌های DNA ویروس در ژنوم میزبان ادغام می‌شوند. اینتگراز ویروسی هم‌چنین وارد هسته گردیده و موجب تسهیل ورود DNA ویروسی به درون ژنوم سلول میزبان می‌شود. این DNA ویروس ادغام شده در ژنوم سلول میزبان را پیش‌ویروس[2] (پرووویروس) می‌نامند. احتمال دارد که رونویسی از پیش‌ویروس برای ماه‌ها تا سال‌ها غیرفعال بماند. این امر با تولید اندکی یا تولید نیافتن پروتئین‌ها یا ویروون‌های جدید ویروسی همراه است. بنابراین عفوت HIV می‌تواند رد سلول نهفته بماند.

رونویسی از ژن‌های DNA پیش‌ویروس را، توالی‌های تکرارشونده بلند انتهایی[3] (LTRs) که قبل از ژن‌های ساختاری ویروس قرار گرفته‌اند، تنظیم می‌کنند. البته سایتوکاین‌ها یا دیگر محرک‌های فیزیولوژیک سلول‌های T و ماکروفاژ احتمال دارد که رونویسی از ژن ویروس را افزایش می‌دهد. LTR‌ها دارای توالی‌های پیام‌دهنده پلی‌آدنیلاسیون توالی راه‌انداز TATA box و جایگاه‌های ویژه‌ای برای اتصال به دو عامل رونویسی سلول میزبان با نام‌های NF-κB و SP1 می‌باشند. آغاز رونویسی ژن HIV در سلول‌های T، همراه با فعال‌شدن فیزیولوژیک این سلول‌ها در اثر تحریک آنتی‌ژنی یا سایتوکاین‌ها می‌باشد. برای نمونه، فعال کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T نظیر فیتوهماگلوتینین[4] و سایتوکاین‌هایی مانند IL-2، عامل نکروزدهنده تومور (TNF) و لنفوتوکسین، بروز ژن HIV را در سلول‌های T آلوده و IL-1، IL-3، IL-6، TNF، لنفوتوکسین، IFN-γ و عامل محرک رده گرانولوسیت ـ ماکروفاژ (GM-CSF)، بروز ژن HIV و همانندسازی آن را در منوسیت‌ها و ماکروفاژهای آلوده تحریک می‌کنند. تحریک بروز ژن HIV با تحریک از طریق TCR و سایتوکاین‌ها، شاید در اثر فعال‌شدن NF-κB و اتصال آن به LTR‌ها باشد. این پدیده در بیماری‌زایی بیماری ایدز مهم است، زیرا پاسخ طبیعی به یک سلول آلوده شده با یک میکروب نهفته ممکن است راهی باشد که با آن نهفتگی HIV پایان یافته و تولید ویروس شروع شود. عفونت‌های متعددی که بیماران مبتلا به ایدز دچار آن می‌شوند، سبب تحریک تکثیر HIV و آلودگی سلول‌های جدید خواهد شد.

پروتئین Tat برای بروز ژن‌های HIV لازم است و تولید رونوشت‌های کامل mRNA ویروس را افزایش می‌دهد. حتی زمانی که پیام‌ها و علائم فراوانی برای شروع رونویسی از پیش‌ویروس وجود دارد، فقط مقدار کمی مولکول‌های mRNA ویروسی ساخته می‌شود. دلیل این امر آن است که رونویسی از ژن‌های HIV با RNA پلی‌مراز پستانداران کارآمد نیست و مجموعه پلیمراز قبل از آن که mRNA را کامل کند، فعالیت آن متوقف می‌شود. پروتئین Tat به RNA پلیمراز وابسته به DNA این اجازه را می‌دهد که به اندازه کافی به مولکول‌های DNA ویروس متصل باقی بماند تا رونویسی کامل شود و بنابراین mRNA ویروسی کارآمدی ایجاد شود.

---

1. Reverse transcriptase
2. Provirus
3. Long terminal repeats
4. Phytohemagglutinin

ساخت ذرات ویروسی بالغ و عفونت‌زا پس از تولید رونوشت‌های RNA کامل ویروسی و تولید پروتئین‌ها از ژن‌های ویروسی، صورت می‌گیرد.

مولکول‌های mRNA که پروتئین‌های HIV را رمز می‌کنند، همگی از رونوشت منفردی که ژنوم کامل ویروس را در بر می‌گیرد و دچار پیرایش متناوب می‌شود، منشأ می‌گیرند. بروز ژن HIV، دو مرحله زودرس و دیررس دارد. در مرحله زودرس ژن‌های تنظیمی، در مرحله دیررس، ژن‌های ساختاری بروز می‌یابند. سپس ژنوم کامل ویروس با اندازه کامل بسته‌بندی می‌شود. پروتئین‌های Rev، Tat و Nef فرآورده‌های ژن‌های زودرس هستند که از مولکول‌های mRNA به‌هم پیوسته رمز می‌شوند و بلافاصله پس از آن که سلول آلوده شد، از هسته خارج می‌شوند و در سیتوپلاسم به پروتئین‌های مرحله زودرس ترجمه می‌شوند. ژن‌های مرحله دیررس، env، gag و pol هستند که اجزای ساختاری ویروس را رمز می‌کنند و فرآورده ترجمه مولکول‌های mRNA جدا از هم یا پیوسته می‌باشند. پروتئین Rev، تغییر وضعیت از مرحله زودرس بروز ژن به مرحله دیررس را با انتقال ژن‌های ناقص مرحله دیررس به بیرون هسته تسهیل می‌کند. فرآورده ژن pol پروتئین پیش‌سازی است که در مراحل متوالی شکسته می‌شود و آنزیم رونویسی معکوس (RT)، پروتئاز، ریبونوکلئاز و اینتگراز را ایجاد می‌کند. همچنان‌که پیش‌تر بیان شد، آنزیم‌های رونویسی معکوس و اینتگراز برای تولید رونوشت DNA از ژنوم RNA ویروسی و ادغام آن در نقش پیش‌ویروس در ژنوم میزبان ضروری می‌باشند. ژن gag پروتئین ۵۵ کیلودالتونی را تولید می‌کند. این پروتئین با اثر پروتئاز ویروسی که ژن pol آن را رمزدهی می‌کند به پلی‌پپتیدهای p17، p15 شکسته می‌شود. این پلی‌پپتید پروتئین‌های مرکزی هستند که وجود آن‌ها برای هم‌آوری مناسب ذرات آلوده‌کننده ویروسی لازم می‌باشند. فرآورده اولیه ژن env، گیلکوپروتئینی ۱۶۰ کیلودالتونی (gp160) است که با اثر پروتئازهای سلولی در درون شبکه اندوپلاسمی به دو پروتئین gp120 و gp41 که برای اتصال HIV به سلول‌ها ضروری هستند و پیش‌تر مورد بحث قرار گرفتند، شکسته می‌شود. درمان‌های دارویی امروزی ضدویروسی HIV، بیش‌تر به مهار تولید آنزیم رونویسی معکوس، پروتئاز و اینتگراز ویروسی متمرکز شده است.

پس از رونویسی از ژن‌های گوناگون، پروتئین‌های دیررس در سیتوپلاسم ساخته می‌شوند. تولید ذرات ویروسی عفونت‌زا با بسته‌بندی RNA ژنوم ویروسی، که رونوشتی کامل از ژنوم پرووپروس بوده، در درون مجموعه نوکلئوپروتئینی که شامل پروتئین‌های مرکزی gag و آنزیم‌های تولیدشده از ژن pol می‌باشد و برای چرخه‌های بعدی ورود ویروس مورد نیاز می‌باشد، صورت می‌گیرد. این مجموعه نوکلئوپروتئینی سپس درون پوششی از غشای سلول محصور می‌شود و به روش جوانه‌زدن از غشای پلاسمایی به محیط بیرون آزاد می‌گردد. میزان تولید ویروس می‌تواند به حدی افزایش یابد که منجر به تخریب سلول گردد (در ادامه شرح داده خواهد شد).

عوامل محدودکننده میزان، عفونت ویروسی را مهار می‌کنند و بسیاری از پروتئین‌های ویروسی برای مقابله با این عوامل محدودکننده، تکامل یافته‌اند. عاملی از میزبان که از رهاشدن ویروس از بعضی از سلول‌های جلوگیری می‌نماید. پروتئینی با نام تترین[1] می‌باشد. تترین از افزایش شدت آلودگی برخی از ویروس‌ها مانند HIV جلوگیری کرده و روند جوانه‌زدن ویروس را با ویژگی آنتاگونیستی که برای پروتئینی از HIV به نام Vpu دارد، مهار می‌نماید. سلول‌های میزبان عوامل محدودکننده خاصی را با ذرات ویروسی ادغام می‌کنند. یکی از این موارد پروتئین‌های APOBEC3 (آنزیم کاتالیتیک شبه پلی‌پپتیدی ۳ ویرایشگر mRNA آپولیپوپروتئین) می‌باشند. این پروتئین‌های میزبان سیتیدین دِآمینازهایی هستند که با همانندسازی ویروس در درون سلول‌های آلوده تداخل ایجاد می‌کنند. پروتئین vif مربوط به HIV کمک می‌کنند تا پروتئین‌های APOBEC3 هدف یوبیکوئیتینه شدن و تجزیه پروتئازی قرار گیرند و بنابراین همانندسازی ویروس را تقویت می‌کند. عامل محدودکننده دیگری که در سلول‌های آلوده میزبان وجود دارند، TRIM5α از خانواده موتیف سه جزئی (TRIM) است، که لیگازهای E3 یوبیکوئیتین می‌باشند. TRIM5α با پروتئین‌های کپسید ویروس برهم‌کنش داده و مانع از شکل‌گیری پوشش (uncoating) ویروس پیش بالغ شده و

1. Tetherin

باعث تجزیه پروتئازی مجموعه رونویسی ویروس می‌شود. هم‌چنین نقل و انتقال هسته‌ای مجموعه‌های ویروسی را پیش از وارد شدن به ژنوم (pre-integration)، متوقف می‌سازد.

بیماری‌زایی عفونت HIV و ایدز

بیماری HIV با عفونت حاد شروع می‌شود، تا حدودی با پاسخ‌های ایمنی تطبیقی کنترل می‌شود و سپس به عفونت مزمن و پیش‌رونده در بافت‌های لنفوئید محیطی پیشرفت می‌نماد (شکل ۷-۲۱).

ویروس به‌طور معمول از طریق پوشش‌های مخاطی وارد می‌شود. وقایع بعدی در عفونت را می‌توان به چند مرحله تقسیم نمود.

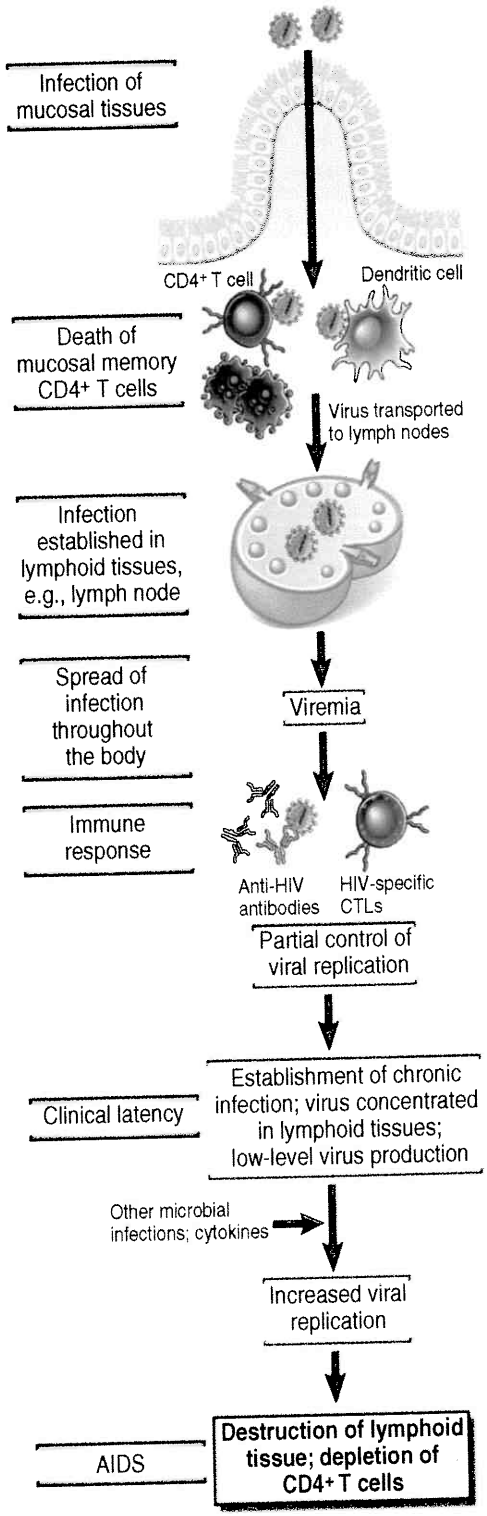
مشخصه عفونت حاد (اولیه) آلودگی سلول‌های T $CD4^+$ خاطره در بافت‌های لنفوئید مخاطی و مرگ بسیاری از سلول‌های آلوده می‌باشد. به دلیل آن که بافت‌های مخاطی بزرگ‌ترین مخازن سلول‌های T در بدن هستند و جایگاه اصلی برای اقامت سلول‌های T خاطره نیز می‌باشند. بنابراین از دست دادن سلول‌ها در این ناحیه بازتابی از کاهش شدید لنفوسیت‌ها است. در حقیقت، در مدت ۲ هفته پس از عفونت، بخش عمده‌ای از سلول‌های T $CD4^+$ منتقل می‌کنند. طی چند روز پس از نخستین برخورد با HIV، همانندسازی ویروس در گره‌های لنفاوی قابل تشخیص می‌باشد. این تکثیر منجر به حضور ویروس در خون (ویرمی) به تعداد فراوان می‌شود. زمانی که ذرات ویروس HIV به مقدار فراوان در خون بیمار وجود دارند. سندرم حاد HIV ایجاد می‌شود که انواعی از علائم و نشانه‌های غیراختصاصی که در بسیاری از بیماری‌های ویروسی دیگر دیده می‌شود، بروز می‌کنند (در ادامه بیان شده است). ویرمی باعث انتشار ویروس در سرتاسر بدن و آلودگی سلول‌های T کمکی، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک در بافت‌های لنفوئید محیطی می‌شود با انتشار عفونت HIV، پاسخ‌های سیستم ایمنی تطبیقی که شامل ایمنی هومورال و سلولی می‌باشند، متوجه آنتی‌ژن‌های ویروسی خواهند شد که در ادامه در مورد آن‌ها بحث خواهد شد. این پاسخ‌های ایمنی قادرند به‌طور جزئی عفونت و تکثیر ویروس را کنترل نمایند، ولی این امر فقط باعث کاهش ویرمی خواهد شد، در حالی که هم‌چنان تا ۱۲ هفته پس از نخستین مواجهه با ویروس، مقداری از ویروس در خون قابل مشاهده خواهد بود.

پس از عفونت حاد، مرحله مزمن بیماری با رونویسی پیوسته از HIV در لنفاوی و طحال و تخریب سلولی ادامه می‌یابد (بازگشت به شکل ۷-۲۱).

طی این دوره بیماری، سیستم ایمنی صلاحیت برخورد و مقابله با بارزترین نقایص در ایمنی سلولی دیده می‌شود و این نقایص را می‌توان به چندین سازوکار مانند آثار مستقیم سایتوپاتیک (آسیب به کارکرد صحیح سلول) و غیرمستقیم ویروس نسبت داد. عفونت‌های حاصل از میکروب‌های فرصت‌طلب را خواهد داشت و علائم بالینی حاصل از عفونت HIV یا بروز نمی‌کند و یا در حد بسیار اندک ظاهر می‌شوند. بنابراین این مرحله از بیماری HIV از نظر بالینی دوره نهفتگی نامیده می‌شود. در مرحله نهفتگی اگرچه قسمت عمده‌ای از سلول‌های T $CD4^+$ خون محیطی فاقد ویروس هستند ولی تخریب سلول‌های T $CD4^+$ در بافت‌های لنفوئید به‌طور ثابت در مرحله نهفتگی ادامه می‌یابد (شکل ۸-۲۱). بیش از ۹۰ درصد از سلول‌های T بدن یعنی حدود 10^{12} سلول T، به‌طور طبیعی در بافت‌های لنفوئید مستقر هستند و برآورد می‌شود که HIV روزانه بیش از ۱ الی 2×10^9 سلول T $CD4^+$ را تخریب نماید. همگام با تخریب سلولی، بدن به سرعت به تولید سلول‌های T $CD4^+$ جدید ادامه می‌دهد، در نتیجه به‌طور تقریبی سلول‌های T $CD4^+$ در گردش به همان سرعتی که تخریب می‌شوند، جایگزین می‌گردند. در این مرحله، احتمال دارد تا ۱۰ درصد از سلول‌های T $CD4^+$ در گردش خون در هر زمان کم‌تر از ۰/۱ درصد کل سلول‌های T $CD4^+$ در هر فرد می‌باشد. سرانجام در طی سال‌ها، چرخه پیوسته عفونت ویروس، مرگ سلول‌های T و عفونت جدید منجر به کاهش یکنواخت تعداد سلول‌های T $CD4^+$ در بافت‌های لنفوئید و گردش خون می‌شود.

سازوکارهای نقص ایمنی ناشی از HIV

عفونت HIV در نهایت منجر به اختلال کارکرد هر دو سیستم ایمنی تطبیقی و ذاتی می‌شود. بارزترین نقایص در ایمنی سلولی دیده می‌شود و این نقایص را می‌توان به

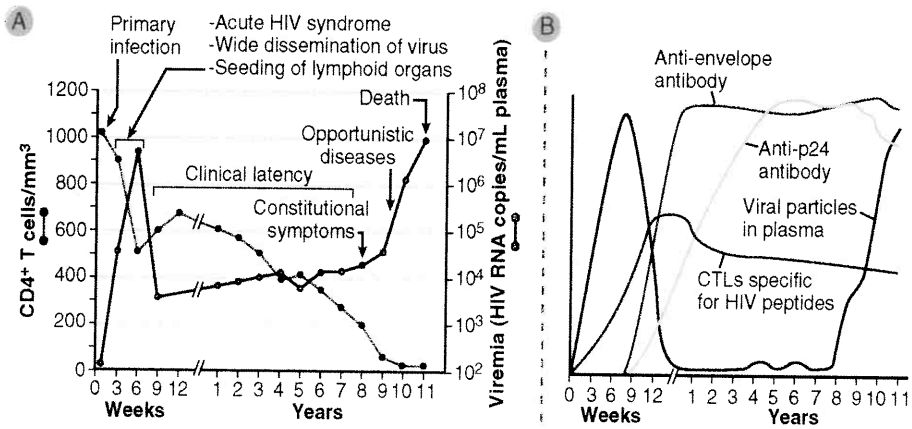


شکل ۷-۲۱. پیشرفت عفونت HIV. پیشرفت عفونت HIV در ارتباط با انتشار ویروساز جایگاه اولیه عفونت به بافت‌های لنفوئید سراسر بدن می‌باشد. پاسخ‌های میزبان به‌طور موقت عفونت حاد را کنترل می‌کنند اما نمی‌توانند از ایجاد عفونت مزمن سلول‌ها در بافت‌های لنفوئید جلوگیری کنند. محرک‌های سایتوکاینی القاشده با دیگر میکروب‌ها سبب افزایش تولید HIV و پیشرفت عفونت به‌سوی ایدز می‌شوند.

چندین سازوکار مانند آثار مستقیم سایتوپاتیک (آسیب به کارکرد صحیح سلول) و غیرمستقیم ویروس نسبت داد.

کاهش سلول‌های $CD4^+$ T در بیماران آلوده به HIV بیش‌تر به‌علت آثار مستقیم ویروس بر این سلول‌های می‌باشد. مرگ سلول‌های $CD4^+$ T با تولید ویروس در سلول‌های آلوده مرتبط بوده و عامل اصلی کاهش تعداد این سلول‌ها به‌خصوص در مرحله اولیه (حاد) عفونت می‌باشد. HIV آثار مستقیم سمی متعددی بر روی سلول‌های $CD4^+$ آلوده دارد.

- مرحله تولید ویروس که با بروز gp41 در غشای پلاسمایی و جوانه‌زدن ذرات ویروسی همراه می‌باشد، منجر به افزایش نفوذپذیری غشای پلاسمایی و نفوذ مقادیر مرگ‌آور کلسیم به درون سلول با تخریب اسمزی سلول در اثر نفوذ آب می‌شود.
- تولید ویروس می‌تواند با سنتز پروتئین در درون سلول تداخل ایجاد نموده و بدین‌ترتیب منجر به مرگ سلول شود.
- عفونت غیر سایتوپاتیک (ساقط کننده) HIV، مسیر جسم التهابی (اینفلمازوم) را فعال می‌کند و به شکلی به مرگ سلولی به نام پیروپتوز منجر می‌گردد. در طی این فرآیند، سایتوکاین‌های التهابل و محتوای سلولی به بیرون ریخته می‌شود که به فراخوانی سلول‌های جدید و افزایش تعداد سلول‌هایی که می‌توانند آلوده شوند، می‌انجامد. این شکل از مرگ سلولی نه تنها در مرگ سلول‌های آلوده، بلکه در پخش شدن عفونت نیز ممکن است نقش مهمی را بازی کند.
- اتصال غشاهای پلاسمایی سلول‌های T آلوده به HIV با سلول‌های $CD4^+$ T غیرآلوده و سالم از طریق



شکل ۸-۲۱. سیر بالینی بیماری HIV. A. ویرمی پلاسمایی، شمارش سلول $CD4^+$ T خون محیطی و مراحل بالینی بیماری حدود ۱۲ هفته پس از مرور عفونت ویروس موجود در خون (ویرمی پلاسمایی) به سطح بسیار اندکی می‌رسد [فقط با روش حساس رونویسی معکوس واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR-RT) قابل ردیابی است] و برای سال‌ها ادامه می‌یابد. با این وجود، در طی دوره نهفتگی بالینی تعداد سلول $CD4^+$ T به‌طور یکنواخت کاهش می‌یابد. دلیل این امر همانندسازی فعال ویروس و آلودگی سلول T در گره‌های لنفاوی است. زمانی که تعداد سلول‌های $CD4^+$ T به کم‌تر از سطح خطر (حدود ۲۰۰ سلول در میلی‌مترمکعب) برسد، احتمال بروز عفونت و عوارض بالینی سندرم اکتسابی ایمنی افزایش می‌یابد. **B.** پاسخ ایمنی به عفونت HIV پاسخ لنفوسیت T سلول‌کش به HIV، ۲ تا ۳ هفته پس از شروع عفونت قابل تشخیص است و ۹ تا ۱۲ هفته بعد به حداکثر می‌رسد. در عرض این مدت تکثیر و گسترش سلول‌های $CD8^+$ T اختصاصی ویروس صورت می‌گیرد و در هفته دوازدهم تا ۱۰ درصد CTL های بیماران اختصاصی HIV می‌باشند. ویروس HIV در حدود هفته ۱۲ به حداکثر خود می‌رسد.

برهم‌کنش مولکول‌های CD4 و gp120 سبب تشکیل سلول‌های غول‌آسای چندهسته‌ای یا سین‌سیشیا[1] می‌شود. فرآیند تشکیل این سلول‌های غول‌آسا هم برای سلول‌های T آلوده به HIV و هم سلول‌های T $CD4^+$ سالمی که به سلول‌های آلوده متصل شده‌اند، کشنده است. این پدیده در شرایط in vitro به‌طور مکرر مشاهده شده است، ولی در بافت‌های مبتلا به ایدز به‌ندرت دیده می‌شود.

افزون بر مرگ سلول‌های T $CD4^+$ آلوده با ویروس سازوکارهای دیگر نیز برای کاهش و از دست رفتن کارکرد این سلول‌ها در افراد آلوده به HIV پیشنهاد شده است. یک سازوکار فعال‌شدن مزمن سلول‌های غیرآلوده با عفونت‌های‌شایع در بیماران مبتلا HIV و هم‌چنین تولید سایتوکاین‌ها در پاسخ به این عفونت‌ها می‌باشد. فعال‌شدن مزمن سلول‌های T احتمال دارد آن‌ها را مستعد آپوپتوزشدن نماید. تاکنون مسیر مولکولی درگیر در این نوع مرگ در اثر فعال‌شدن مشخص نشده است. مرگ لنفوسیت‌های فعال‌شده در اثر آپوپتوز احتمال دارد به دلیل مشاهداتی می‌باشد که نشان می‌دادند کاهش سلول‌های T به مقدار قابل توجهی شمار سلول‌های آلوده به HIV را افزایش می‌دهد. لنفوسیت‌های T سلول‌کش اختصاصی HIV در بسیاری از بیماران مبتلا به ایدز وجود دارد که می‌توانند سلول‌های T $CD4^+$ آلوده را از بین ببرند. افزون بر این، آنتی‌بادی‌های ضد پروتئین‌های پوشش HIV ممکن است به سلول‌های T $CD4^+$ آلوده به HIV متصل شوند و آن‌ها را به اهدافی برای سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی (ADCC) تبدیل نمایند. اتصال gp120 به مولکول‌های CD4 را بر سطح سلول متوقف می‌کند. این امر باعث ناتوانی سلول‌ها برای

1. Syncytia

پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی می‌شود هم‌چنین پیشنهاد شده است که سلول‌های $CD4^+$ T در تیموس این‌گونه افراد آلوده، ناقص است. اهمیت نسبی این سازوکارهای غیرمستقیم در کاهش شدید سلول $CD4^+$ T در بیماران آلوده به HIV نامشخص و بحث‌برانگیز می‌باشد.

نقایص کارکردی در سیستم ایمنی افراد آلوده به HIV، نقص ایمنی ناشی از کاهش شدید سلول‌های $CD4^+$ T را تشدید می‌نماید. این نقایص کارکردی شامل کاهش پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن‌ها و پاسخ‌های ایمنی هومورال ضعیف حتی در مواقعی که سطوح کل ایمونوگلوبولین افزایش یافته است، می‌باشند. ممکن است این نقایص، همگی ناشی از آثار مستقیم عفونت HIV بر سلول‌های $CD4^+$ T باشند. از این جمله می‌توان به آثار مولکول‌های gp120 محلول که از سلول‌های آلوده آزاد می‌شوند و قادرند به سلول‌های سالم متصل شوند، اشاره نمود. برای نمونه، از آن‌جایی که مولکول‌های CD4 متصل به gp120 قابلیت برهم‌کنش با مولکول‌های MHC کلاس II سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن را از دست می‌دهند، شاید هیچ نوع پاسخ سلولی از نوع سلول T به این آنتی‌ژن‌های محلول برانگیخته نشود. راه دیگر آن که ممکن است gp120 به‌دنبال اتصال به مولکول‌های CD4، پیام‌هایی به سلول T کمکی تحویل دهد که موجب فروتنظیمی کارکرد آن‌ها می‌گردد. سلول‌های T آلوده به HIV نمی‌توانند سیناپس‌های محکمی با APC ها شکل دهند و بدین ترتیب این امر با فعال‌شدن سلول T تداخل می‌نماید. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به HIV تعداد سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$ $CD25^+$ افزایش می‌یابند، اما تاکنون مشخص نشده این حالت همیشگی است و یا در واقع این سلول‌ها در ایجاد نقص ایمنی نقش دارند.

پروتئین Tat نیز ممکن است در بیماری‌زایی نقص ایمنی ناشی از HIV نقش داشته باشد. Tat قادر است در سلول‌های T با انواعی از پروتئین‌های تنظیم‌کننده برهم‌کنش دهد که این امر با فعالیت سلول‌های T مانند ساخت سایتوکاین‌ها تداخل می‌نماید. جالب توجه است که پروتئین Tat نه تنها به هسته سلول‌های T آلوده وارد می‌شود، بلکه قادر است از طریق غشای پلاسمایی به سلول‌های مجاور نیز نفوذ کند. در نتیجه در فعالیت سلول‌های T غیرآلوده و سالم با اثر بر سلول مجاور (پاراکرین) اختلال ایجاد می‌کند.

ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های دندریتیک فولیکولی نقش مهمی در عفونت HIV و پیشرفت و تشدید نقص ایمنی دارند.

- ماکروفاژها در مقایسه با لنفوسیت‌های T کمکی، مولکول‌های CD4 کم‌تری را بروز می‌دهند، ولی این سلول‌ها نیز گیرنده‌های کموکاینی نظیر CCR5 را بارز می‌کنند که برای آلودگی با HIV مستعد می‌باشند. با وجود این ماکروفاژها به آثار تخریبی ویروس HIV مقاوم می‌باشند. هم‌چنین ماکروفاژها شاید به شیوه‌ای مستقل از مسیر gp120/gp41 برای نمونه با بلع سایر سلول‌های آلوده یا اندوسیتوز ویرویون‌های پوشیده از آنتی‌بادی با میانجی‌گری گیرنده Fc آلوده شوند. از آن‌جا که به‌طور معمول ماکروفاژهای آلوده‌شده با ویروس HIV کشته نمی‌شوند، بنابراین در نقش مخزن ویروس در بدن عمل می‌کنند. در حقیقت در اکثر بافت‌های بیماران مبتلا به ایدز نظیر مغز و ریه‌ها میزان ویروس‌های HIV مرتبط با ماکروفاژ بسیار بیش‌تر از ویروس‌های مرتبط با سلول T می‌باشد. احتمال دارد ماکروفاژهای آلوده به HIV توانایی عرضه آنتی‌ژن و ترشح سایتوکاین را نداشته باشند.
- سلول‌های دندریتیک را نیز آلوده می‌کند، البته همانند ماکروفاژها، HIV اثر آسیب‌زایی مستقیم بر سلول‌های دندریتیک ندارد ولی این سلول‌ها طی فرآیند عرضه آنتی‌ژن، با سلول‌های T طبیعی تماس نزدیک برقرار می‌کنند. گمان می‌رود که سلول‌های دندریتیک، سلول‌های T طبیعی را طی این تماس آلوده می‌کنند و احتمال دارد این امر مسیر مهمی برای آسیب سلول T باشد.
- سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDCs) واقع در مراکز زایای گره‌های لنفاوی و طحال، مقادیر فراوانی HIV را در سطح خود به‌دام می‌اندازند. این عمل تا حدی ناشی از اتصال ویروس‌های پوشیده‌شده از آنتی‌بادی به گیرنده‌های Fc سطح سلول دندریتیک می‌باشد. اگرچه سلول‌های دندریتیک فولیکولی آلودگی قابل توجهی

پیدا نمی‌کنند، با وجود این، احتمال دارد که حداقل از دو راه در ایجاد کمبود ایمنی همراه با HIV مشارکت داشته باشند. نخست آن‌که سطح سلول‌های فولیکولی همانند مخزنی مهم برای ویروس HIV عمل می‌کنند که قادرند ماکروفاژها و سلول‌های $CD4^+$ T موجود در گره‌های لنفاوی را آلوده نمایند؛ دوم آن که فعالیت طبیعی سلول‌های دندریتیک فولیکولی برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی مختل می‌شود و حتی احتمال دارد که این سلول‌ها به‌تدریج با اثر آسیب‌زایی ویروس از بین بروند. اگرچه سازوکارهای مرگ سلول‌های فولیکولی با HIV تاکنون ناشناخته مانده است، اما نتیجه قطعی از دست رفتن ساختار شبکه‌ای سلول‌های دندریتیک فولیکولی در گره‌های لنفاوی و طحال می‌باشد که ساختمان سیستم لنفوئید محیطی را به‌طور چشمگیری از هم فرو می‌پاشد.

مخازن HIV و بازسازی ویروس

ویروس‌های موجود در خون بیماران به‌طور عمده از سلول‌های $CD4^+$ T آلوده با عمر کوتاه تولید می‌شوند هر چند که مقدار اندکی نیز از دیگر سلول‌های آلوده تولید می‌گردند. سه مرحله از کاهش ویرمی پلاسمایی را می‌توان در بیماران تحت درمان با داروهای ضدویروسی مشاهده کرد و یا با الگوهای ریاضی نیز پیش‌بینی نمود. از این منحنی‌های کاهش برای توزیع HIV در مخازن سلولی متفاوت استفاده می‌شود. عقیده بر این است که بیش از ۹۰ درصد از ویروس‌های موجود در پلاسما از سلول‌های با عمر کوتاه (نیمه‌عمر حدود یک روز) تولید می‌شوند؛ سلول‌های مزبور به احتمال زیاد سلول‌های CD_4^+ T فعال‌شده بوده که مخازن و منابع اصلی ویروس در بیماران آلوده می‌باشند. حدود ۵ درصد ویروس‌های پلاسما از ماکروفاژها که بازسازی آهسته‌تری (نیمه‌عمر در حدود ۲ هفته) دارند، تولید می‌شوند. هم‌چنین به‌نظر می‌رسد که بخش کوچکی از ویروس‌ها، شاید در حدود ۱ درصد، به‌طور نهفته در سلول‌های T خاطره آلوده وجود دارند. به‌دلیل نیمه‌عمر طولانی سلول‌های خاطره، ده‌ها سال زمان نیاز است تا این مخازن ویروس، حتی اگر همه چرخه‌های جدید عفونت متوقف شود از بدن حذف گردند.

ویژگی‌های بالینی بیماری HIV

اطلاعات وسیعی در مورد اپیدمیولوژی و سیر بالینی عفون HIV گردآوری شده است. همگام با پیشرفت در درمان دارویی ضد رتروویروسی، بسیاری از تظاهرات بالینی تغییر یافتند. در ادامه ویژگی‌های "کلاسیک" عفونت HIV توصیف شده و در زمان مناسب به این تغییرات اشاره می‌گردد.

نحوه انتقال HIV و اپیدمیولوژی ایدز

HIV از سه راه اصلی از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شود:

- ***تماس جنسی شایع‌ترین راه انتقال،*** هم بین زوج زن و مرد (شایع‌ترین راه انتقال در آفریقا و آسیا) و هم در همجنس‌بازان مرد می‌باشد. در کشورهای آفریقایی تحت صحرا[1]، جایی که عفونت HIV بیش‌ترین شیوع را در دنیا دارد (حدود ۱۰ هزار مورد عفونت جدید در روز). نیمی از افراد آلوده زنان می‌باشند.
- ***انتقال HIV از مادر به فرزند،*** بیش‌ترین موارد ایدز را اطفال تشکیل می‌دهند. در چنین مواردی، آلودگی بیش‌تر در رحم یا در حین زایمان اتفاق می‌افتد. اگرچه انتقال از شیر پستان نیز امکان‌پذیر است.
- ***تلقیح خون آلوده یا فرآورده‌های خونی آلوده،*** از دیگر راه‌های شایع انتقال HIV می‌باشد. استفاده مشترک از سرسوزن‌های داخل وریدی از دیگر راه‌های انتقال است که بیش‌تر در معتادان تزریقی دیده می‌شود. با معرفی آزمایش‌های غربالگری رایج، امروزه تزریق خون یا فرآورده‌های آن در مراکز درمانی بخش بسیار کوچکی از عفونت‌های HIV را شامل می‌شود.

سیر بالینی عفونت HIV

سیر بالینی بیماران HIV را می‌توان با اندازه‌گیری مقدار ویروس در پلاسمای بیمار و هم‌چنین شمارش سلول T $CD4^+$ خون محیطی، پیگیری نمود (بازگشت به شکل ۸-۲۱).

1. Sub-Sahraran Africa

- ***مرحله حاد بیماری***، که سندرم HIV حاد، نیز نامیده می‌شود، دوره‌ای از ویرمی است که مشخصه آن علائم غیراختصاصی عفونت می‌باشد. این مرحله در ۵۰ تا ۷۰ درصد بالغین آلوده به‌طور معمول ۳ تا ۶ هفته پس از عفونت، ایجاد می‌شود. در مرحله حاد بیماری، افزایشی ناگهانی در مقدار ویروس در پلاسما مشاهده می‌شود، هر چند که تعداد سلول‌های CD_4^+ T خون محیطی اغلب به حد طبیعی باز می‌گردد. با این وجود، در بسیاری از بیماران، عفونت پنهان است و علائمی نیز وجود ندارد.
- ***مرحله مزمن نهفتگی بالینی*** ممکن است برای سال‌ها به‌طول انجامد. در طی این مدت، ویروس در بافت‌های لنفوئید قرار دارد و کمبود سلول‌های T $CD4^+$ با سلول‌های پیش‌تاز جبران می‌شود. بیماران بدون علائم بوده یا از عفونتی خفیف رنج می‌برند. ۲ تا ۶ ماه پس از عفونت، غلظت ویروس موجود در پلاسما در سطحی مشخص، که در بیماران متفاوت است، پایدار می‌شود. سطح غلظت ویروس در پلاسما و تعداد سلول‌های T $CD4^+$ خون محیطی از نظر بالینی برای پیش‌بینی پیشرفت بیماری مفید می‌باشند. همگام با پیشرفت بیماری، بیماران مستعد ابتلا به عفونت‌های دیگر می‌شوند و پاسخ‌های ایمنی به دیگر عفونت‌ها احتمال دارد موجب تحریک تولید HIV و تسریع روند تخریب بافت‌های لنفوئید گردد. همچنان که پیش‌تر بیان شد، رونویسی از ژن‌های HIV می‌تواند در اثر محرک‌های فعال‌کننده سلول‌های T نظیر آنتی‌ژن‌ها و انواع مختلفی از سایتوکاین‌ها، فعال شود. سایتوکاین‌هایی مانند TNF، که در سیستم ایمنی ذاتی در پاسخ به عفونت‌های میکروبی تولید می‌شود، به‌طور خاصی بر روند تقویت تولید HIV کارآمد می‌باشد. بنابراین، همچنان که سیستم ایمنی برای ریشه‌کنی میکروب‌های دیگر تلاش می‌کند، شرایط را برای تخریب خود با HIV فراهم می‌نماید.
- ***بیماری HIV، تا مرحله نهایی خود که در این هنگام به‌طور تقریبی و غیرقابل تغییری مرحله کشنده بیماری آغاز می‌شود، پیشرفت می‌کند. این مرحله را ایدز (AIDS) نامند. در این مرحله تعداد سلول‌های T $CD4^+$ خون محیطی به زیر ۲۰۰ سلول در میلی‌مترمکعب افت می‌کند.*** ویرمی HIV ممکن است به‌طور قابل‌توجهی به دلیل همانندسازی ویروس در دیگر مخازن ویروس که تحت کنترل نمی‌باشند، افزایش یابد. بیمارانی که به مرحله ایدز می‌رسند، دچار عفونت‌های فرصت‌طلب، بدخیمی‌ها، کاشکسی (سندرم تحلیل و لاغری HIV). نارسایی کلیه (نفروپاتی HIV)، و دژنراسیون سیستم اعصاب مرکزی (انسفالوپاتی ایدز) می‌شوند (جدول ۷-۲۱). از آن‌جا که سلول‌های T $CD4^+$ کمکی، هم در پاسخ‌های ایمنی هومورال و هم سلولی به میکروب های مختلف لازم هستند، کاهش این لنفوسیت‌ها علت اصلی مستعدشدن بیماران ایدزی به عفونت‌های گوناگون می‌باشد. گذشته از این، بسیاری از تومورهایی که در بیماران مبتلا به ایدز بروز می‌کنند علت ویروسی دارند و شیوع آن‌ها در زمینه ایدز نشانگر ناتوانی بیمار آلوده به HIV در ایجاد پاسخ‌های ایمنی کارآمد بر ضد ویروس‌های انکوژن می‌باشد. کاشکسی اغلب در بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی مزمن مشاهده می‌شود و عامل آن شاید آثار سایتوکاینهای التهابی (مانند TNF) بر اشتها و متابولیسم باشد. آسیب سیستم اعصاب مرکزی در ایدز ممکن است ناشی از آسیب‌زایی ویروس در سلول‌های عصبی باشد و یا پروتئین‌های ریزش‌یافته ویروسی نظیر gp120 و Tat و هم‌چنین سایتوکاین‌هایی که سلول‌های میکروگلیال آلوده تولید می‌کنند، ایجاد گردد. بسیاری از این پیامدهای ویرانگر عفونت HIV، شامل عفونت‌های فرصت‌طلب و تومورها، با کاربرد درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال، کاهش چشمگیری داشته است.

اگرچه این خلاصه سیر بالینی برای بیش‌تر موارد صحیح می‌باشد، میزان پیرفت بیماری بسیار متغیر است و بیماری در بعضی از افراد برای مدت طولانی پیشرفتی ندارد. عوامل و ارتباطات ایمونولوژیک کارآمد در تنوع در پیشرفت بیماری مشخص نیست. هم‌چنین درمان اخیر ضد رتروویروسی موجب تغییر دوره و کاهش قابل توجه شیوع

جدول ۷-۲۱ ویژگی‌های بالینی عفونت HIV

مرحله بالینی	ویژگی بالینی
بیماری HIV حاد	تب، سردرد، گلودرد همراه با فارنژیت، لنفادنوپاتی ژنرالیزه منتشر و راش‌های پوستی
دوره نهفتگی بالینی	کاهش تعداد سلول‌های T $CD4^+$ در خون
ایدز	عفونت‌های فرصت‌طلب تک‌یاخته‌ای (توکسوپلاسما، کریپتوسپوریدیوم) باکتریایی (مایکوباکتریوم آویوم، نوکاردیا، سالمونلا) قارچی (کاندیدا، کریپتوکوکوس نئوفرمنس، کوکسیدوئیدس ایمیتیس، هیستوپلاسما کپسولاتوم و پنوموسیستیس) ویروسی (سایتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس، آبله‌مرغان [واریسلا - زوستر]) تومورها لنفوما (شامل لنفومای سلول B مرتبط به EBV) سارکوم کاپوسی کارسینوم دهانه رحم انسفالوپاتی سندرم کاهش وزن

عفونت‌های شدید فرصت‌طلب (نظیر پنوموسیستیس) و تومورها (مانند سارکوم کاپوسی[1]) گردیده است.

پاسخ‌های ایمنی به HIV

پس از ایجاد عفونت، پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی اختصاص HIV بروز می‌یابند ولی اثر محافظتی محدودی دارند. در حقیقت پاسخ اولیه به عفونت HIV از بسیاری جهات شبیه پاسخ‌های ایمنی در مقابل دیگر ویروس‌ها می‌باشد و به خوبی بیش‌تر ویروس‌های موجود در خون و سلول T را پاک‌سازی می‌کند. با وجود این، واضح است که پاسخ‌های ایمنی در ریشه‌کنی همه ویروس‌ها با شکست روبه‌رو می‌شود و در نهایت، ویروس بر سیستم ایمنی چیره می‌شود. با وجود آن که پاسخ‌های ایمنی میزبان بر ضد ویروس HIV اغلب از کارآیی مطلوب برخوردار نیستند، اما شناخت ویژگی‌های این پاسخ‌ها از سه نظر حایز اهمیت می‌باشد. نخست آن‌که، احتمال دارد این پاسخ‌های ایمنی برای میزبان زیان‌آور باشند. برای نمونه شاید ویروس اپسونیزه شده از طریق اندوسیتوز با میانجی‌گری گیرنده Fc به درون سلول‌های سالم و غیرآلوده منتقل شود و یا این که سلول‌های T $CD4^+$ بارزکننده آنتی‌ژن‌های ویروسی با لنفوسیت‌های T $CD8^+$ سلول‌کش ریشه‌کن شوند. دوم، این‌که، آنتی‌بادی‌های ضد HIV، شاخص‌های تشخیصی مهمی برای آلودگی HIV محسوب می‌شوند و به‌طور گسترده در آزمایش‌های غربالگری کاربرد دارند. سوم، آن‌که، طراحی واکسن‌های کارآمد برای ایمن‌سازی بر ضد HIV به شناخت انواع پاسخ‌های ایمنی که شاید محافظت‌کننده باشند، نیازمند است (ارتباط با محافظت).

بسیاری از پاسخ‌های ایمنی ذاتی بر ضد HIV شناخته شده‌اند. این پاسخ‌ها عبارتند از: پپتیدهای ضدمیکروبی (دفنسین‌ها)، سلول‌های NK، سلول‌های دندریتیک (به‌ویژه سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید تولیدکننده اینترفرون‌ها نوع I) و سیستم کمپلمان. نقش این‌گونه پاسخ‌ها در جدال با عفونت اثبات نشده است.

پاسخ ایمنی تطبیقی اولیه به عفونت HIV، با افزایش فراوان لنفوسیت‌های T سلول‌کش $CD8^+$ اختصاصی برای پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های HIV مشخص می‌شود. در مراحل اولیه عفونت HIV ۱۰ درصد یا بیش‌تر از سلول‌های T $CD8^+$ در گردش، برای عفونت HIV اختصاصی هستند. در مرحله اولیه بیماری:

1. Kaposi's sarcoma

CTL ها عفونت را کنترل می‌کنند (بازگشت به شکل ۸-۲۱)، اما سرانجام این نوع پاسخ نیز در اثر ظهور موتانت‌های ویروس که قادر به گریز از پاسخ‌های سیستم ایمنی هستند (واریته‌هایی با آنتی‌ژن‌های جهش یافته)، بی‌اثر می‌گردد. سلول‌های $CD4^+$ T نیز به ویروس پاسخ می‌دهند و ممکن است در کنترل ویروس به شیوه‌های مختلف دخالت داشته باشد. یک پاسخ کارآمد سلول T $CD4^+$ به‌عنوان منبع کمک برای تولید سلول‌های T خاطره $CD8^+$ مورد نیاز بوده ولی مشاهده شده است سلول‌های T $CD4^+$ شاید از راه استفاده از اتصال لیگاند Fas به مولکول‌های Fas هدف در سلول‌های $CD4^+$ T آلوده، واسطه پاسخ‌های سلول‌کشی بر ضد سلول‌های آلوده به HIV باشد.

اهمیت پاسخ‌های CTL در کنترل HIV به‌علت تکامل ویروس تحت فشار سیستم ایمنی، مشخص می‌باشد و پیامد این امر ایجاد دسته‌هایی از ویروس است که اپی‌توپ‌های CTL خود را از دست داده‌اند. تکامل ویروس هم‌چنین منجر به از دست رفتن اپی‌توپ‌های سلول‌های T $CD4^+$ نیز گردیده که این حالت نشان‌گر نقش هر دو سلول $CD4^+$ و $CD8^+$ در دفاع میزبان بر ضد ویروس است.

پاسخ‌های آنتی‌بادی به انواع آنتی‌ژن‌های HIV طی ۶ تا ۹ هفته پس از عفونت قابل ردیابی است. به نظر می‌آید که ایمنی‌زاترین مولکول‌های HIV که سبب ایجاد پاسخ‌های آنتی‌بادی می‌شوند، گلیکوپروتئین‌های پوشش ویروس می‌باشند. به‌طوری که در بیش‌تر افراد آلوده به HIV می‌توان تیتر بالایی از آنتی‌بادی‌ها ضد gp120 و gp41 را شناسایی نمود. آنتی‌بادی‌های ضد p24، آنزیم رونویسی معکوس (RT) و فرآورده‌های ژن‌های gag و pol از جمله آنتی‌بادی‌های دیگری هستند که به‌طور معمول در سرماغلب بیماران قابل تشخیص است (بازگشت به شکل ۸-۲۱). اثر این نوع آنتی‌بادی‌ها بر سیر بالینی عفونت HIV مشخص نیست. آنتی‌بادی‌های اولیه خنثی‌کننده نیستند و به‌طور عمده مهارکننده‌های ضعیفی برای آثار عفونت‌زایی و آسیب‌زایی ویروس هستند. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده ضد gp120 در طی ۲ تا ۳ ماه پس از عفونت اولیه ایجاد می‌شوند ولی این آنتی‌بادی‌ها نمی‌توانند بر ویروسی که با سرعت بیش‌تر اپی‌توپ‌های شاخص گلیکوپروتئین‌های پوشش خود را تغییر می‌دهد، چیره شوند.

سازوکارهای گریز HIV از سیستم ایمنی

HIV نمونه بارز یک عامل بیماری‌زای عفونی است که با در هم شکستن سیستم ایمنی، از سازوکارهای دفاعی میزبان می‌گریزد. چندین ویژگی HIV ممکن است به این ویروس در گریز از سیستم ایمنی میزبان، کمک نمایند.

میزان جهش در HIV بسیار زیاد است زیرا در روند رونویسی معکوس اشتباه صورت می‌گرد و بدین طریق ویروس از شناسایی‌شدن با آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های T تولیدشده در پاسخ به پروتئین‌های ویروسی، می‌گریزد. برآورد شده است که در هر فرد آلوده روزانه امکان ایجاد جهش‌های نقطه‌ای در ژنوم ویروس وجود دارد. ناحیه‌ای از مولکول gp120 به نام حلقه (لوپ) V3، از نظر آنتی‌ژنکی یکی از متغیرترین اجزای ویروس می‌باشد. این ناحیه در میان HIV جداشده از یک فرد در زمان‌های مختلف، متفاوت است. بسیاری از اپی‌توپ‌های ویروس که به‌عنوان اهداف مهمی برای آنتی‌بادی‌ها خنثی‌کننده گسترده تلقی می‌شوند، با قندهای به شدت N-linked محافظت شده‌اند که این حالت محافظت قندی HIV (HIV-glycan shield) نامیده می‌شود.

سلول‌های آلوده به HIV احتمال دارد که از پاسخ‌های لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) با فروتنظیمی بروز مولکول‌های MHC کلاس I بگریزند. در HIV پروتئین Nef موجب مهار بروز مولکول‌های MHC کلاس I به‌طور عمده راه به درون کشیدن این مولکول‌ها، می‌شود. سازوکارهای دیگر مهار ایمنی سلولی در برخی از نمونه‌ها مشخص شده‌اند. هم‌چنان که پیش‌تر گفته شد، این سازوکارها عبارتند از: مهار سایتوکاین‌های T_H1، فعال‌سازی سلول‌های T تنظیمی و سرکوب کارکردهای سلول دندریتیک. سازوکارهایی که ویروس از طریق آن سبب این تغییرات گردیده و هم‌چنین اهمیت بیماری‌زایی آن‌ها، مشخص نشده است.

کنترل‌کننده‌های برگزیده و غیرپیش‌رونده‌های طولانی‌مدت: نقشی احتمالی برای ژن‌های میزبان

اگرچه بیش‌تر افراد آلوده به HIV سرانجام دچار ایدز می‌شوند، اما ایدز در حدود ۱ درصد از افراد آلوده‌شده ایجاد نمی‌شوند. چنین افرادی سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ زیادی داشته، به درمان نیاز ندارند. در این

افراد ویرمی پایداری وجود داشته هر چند که بیماری تا ۱۰ الی ۱۵ سال بروز نمی‌یابد. براساس درجه ویرمی، این دسته از افراد به دو زیرگروه تقسیم می‌شوند: غیرپیش‌رونده‌های طولانی‌مدت[1]، که دارای ویرمی قابل شناسایی حدود ۵۰۰۰ رونوشت از RNA ویروس در هر میلی‌لیتر سرم هستند و زیرگروه کوچک‌تری به نام «کنترل‌کننده‌های برگزیده[2]» که حدود ۵۰ یا کم‌تر رونوشت از RNA ویروس در میلی‌لیتر سرم دارند. علاقه قابل توجهی برای درک جزئیات اساس ژنتیکی کنترل HIV توسط افراد مزبور وجود دارد. تاکنون با توجه به پژوهش‌ها انجام شده در زمینه ارتباط ژنتیکی، نقش مهمی برای جایگاه ژنی MHC در محافظت افراد مزبور و جلوگیری از پیشرفت بیماری پیشنهاد شده است. جایگاه ژنی HLA کلای I خاص و حتی برخی از جایگاه‌های ژنی HLA کلاس II با پیشرفت نکردن بیماری در ارتباط می‌باشند. پیش‌تر اهمیت توارث حذف ۳۲ بازی هوموزیگوت CCR5 در محافظت از ابتلا به عفونت بیان گردید. به نظر می‌آید در سال‌های آینده نقش سایر عوامل ژنتیکی نیز در مقاومت در مقابل بیماری مشخص خواهد شد.

درمان و پیشگیری از ایدز و تهیه واکسن

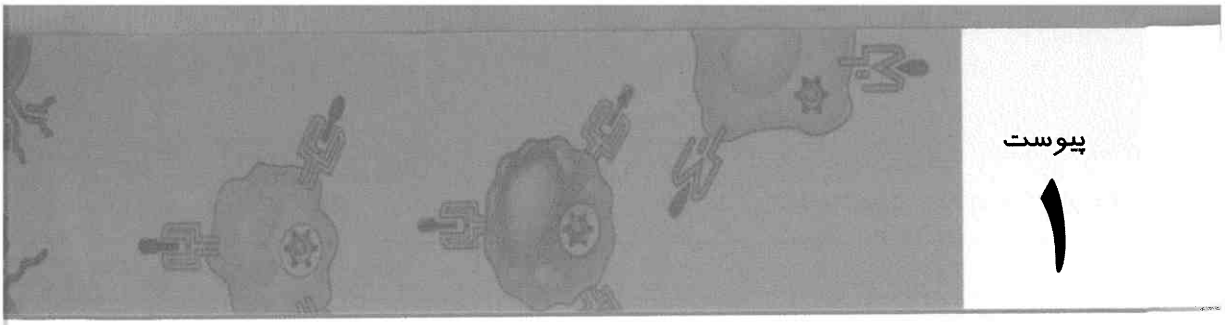
در حال حاضر تحقیقات گسترده‌ای برای تولید عواملی که با مراحل خاصی از چرخه زندگی ویروس تداخل نمایند، انجام می‌شود. امروزه درمان عفونت HIV و بیماری ایدز بیش‌تر با استفاده از سه داروی ضدویروسی است که با هم تجویز می‌شوند. این داروها مولکول‌هایی از ویروس را مورد هدف قرار می‌دهند که در انسان وجود ندارند. نخستین گروه از این داروها که کاربرد درمانی وسیعی نیز یافته‌اند، آنالوگ‌های نوکلئوزیدی هستند که فعالیت آنزیم رونویسی معکوس (RT) را مهار می‌نمایند و عبارتند از: ۳- آزایدو -۳- داکسی تایمیدین (AZT)، آنالوگ‌های نوکلئوزید داکسی سایتیدن[3] و آنالوگ‌های داکسی آدنوزین[4]. مصرف هر یک از این داروها به‌تنهایی از غلظت پلاسمایی RNA ویروس به‌طور فاحشی برای مدت چند ماه تا چند سال می‌کاهد. اما هیچ‌یک از این داروها به تنهایی قادر به متوقف ساختن پیشرفت کامل بیماری نمی‌باشند. این امر تا حد زیادی، مربوط به تکامل سریع سویه‌های ویروس جهش‌یافته می‌سازند که به داروها مقاوم هستند. مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی آنزیم رونویسی معکوس به‌طور مستقیم به آنزیم متصل شده و فعالیت آن را مهار می‌نمایند. به تازگی مهارکننده‌های کارآمدی برای پروتئازهای ویروس تولید شده است که روند پردازش پروتئین‌های پیش‌ساز به پروتئین‌های کپسید و پروتئین مرکزی ویروس را متوقف می‌کنند. هنگامی که این مهارکننده‌های پروتئازی به تنهایی مورد استفاده قرار می‌گیرند، ویروس‌های جهش‌یافته‌ای که به آثار آن‌ها مقاوم می‌شوند به سرعت تکثیر می‌یابند ولی امروزه این مهارکننده‌های پروتئازی را به همراه دو داروی دیگر از گروه مهارکننده‌های آنزیم رونویسی معکوس تجویز می‌کنند.این درمان سه دارویی جدید، درمان ضد رتروویروسی بسیار فعال[5] (HAART) یا ART (درمان ضدرتروویروسی[6]) نامیده می‌شود. اثربخشی این رژیم دارویی در کاهش میزان RNA ویروس در پلاسما تا سطوح غیرقابل سنجش، در بیمارانی که ۳ سال تحت درمان بوده‌اند، به اثبات رسیده است. اکنون نوعی مهاککننده اینتگراز نیز در نقش بخشی از درمان ضدویروسی استفاده می‌شود. «مهارکننده‌های ورود» که با هدف‌گیری CD_4 و یا CCR5 در سطح سلول میزبان و یا gp120 در سطح ویروس سبب مهار ورود ویروس به سلول می‌شوند، دسته دیگری از داروهای درمانی جدید به‌شمار می‌آیند.

داروهایی که gp41 را هدف قرار می‌دهند شامل ترکیباتی هستند که از ادغام پوشش ویروسی با غشا پلاسمایی سلول میزبان جلوگیری می‌کنند. اگرچه درمان ضدرتروویروسی تیتر ویروس را در برخی از بیماران تا حدود ۱۰ سال به سطوح غیرقابل سنجش کاهش می‌دهد اما بعید است که با چنین درمانی بتوان ویروس را از همه مخازن ویروس در بدن (به‌ویژه سلول‌های آلوده با عمر طولانی) حذف نمود و سرانجام نیز شاید ویروس به داروها

1. Long-term nonprogressors
2. Deoxythymidine (AZT) azido-3
3. Deoxycytidine nucleoside analogues
4. Deoxyadenosine analogues
5. Highly active anti-retroviral therapy (HAART)
6. Antiretroviral therapy

فرصت‌طلب می‌شود. افزون بر این، در بیماران آلوده به HIV شیوع تومورها از جمله سارکوم کاپوسی، لنفوم سلول B با واسطه EBV و انسفالوپاتی زیاد است. شیوع این عوارض متعاقب استفاده از درمان ضد رتروویروسی به میزان قابل‌توجهی کاهش یافته است.

- میزان جهش در HIV زیاد می‌باشد که این حالت موجب گریز ویروس از پاسخ‌های ایمنی میزبان و مقاومت ویروس به درمان‌های دارویی می‌شود. تنوع ژنتیکی یکی از موانع طراحی واکنش مؤثر و کارآمد بر ضد HIV است. عفونت HIV را می‌توان با ترکیب نمودن مهارکننده‌های آنزیم‌های ویروسی درمان نمود.



پیوست

۱

واژه‌نامه

(واژه‌نامه بر اساس حروف الفبای انگلیسی، و مطابق کتاب اصلی، تنظیم شده است)

$\alpha\beta$ T cell receptor ($\alpha\beta$ TCR)

گیرنده سلول T نوع آلفا بتا: شایع‌ترین شکل گیرنده سلول T (TCR) بدن است که روی هر دو نوع سلول $CD4^+$ T و $CD8^+$ بروز می‌نماید. گیرنده نوع آلفا بتا سلول T آنتی‌ژن پپتیدی متصل به مولکول MHC را شناسایی می‌کند. هر کدام از دو زنجیره آلفا و بتا دارای نواحی ثابت (C) و نیز نواحی متغیر (V) هستند که این نواحی متغیر در کنار جایگاه اتصال آنتی‌ژنی را تشکیل می‌دهند. نواحی متغیر و ثابت در TCR از نظر ساختمانی مشابه نواحی متغیر و ثابت مولکول‌های ایمونوگلوبولین هستند.

ABO blood group antigens

آنتی‌ن‌های گروه خونی ABO: آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی که به‌طور عمده به پروتئین‌های سطحی (و بخش کوچکی از لیپیدها) موجود در بسیاری از انواع سلول‌ها شامل گلبول‌های قرمز خون متصل می‌باشند. این آنتی‌ژن‌ها در افراد مختلف با هم تفاوت دارند که ناشی از تفاوت در توارث آلل‌های رمزکننده آنزیم‌های مورد نیاز برای ساخت این آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی است. آنتی‌ژن‌های ABO، آلو آنتی‌ژن‌های مسئول ایجاد واکنش‌های انتقال خون ناسازگار و رد فوق حاد پیوند آلوگرافت می‌باشند.

Acquired immunodeficiency

نقص ایمنی اکتسابی: نقص در سیستم ایمنی که پس از تولد به‌طور معمول با بروز عفونت ایجاد می‌شود (مانند ایدز) و ارتباطی با نقص ژنتیکی ندارد (مترادف نقص ایمنی ثانویه می‌باشد).

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)

سندرم نقص ایمنی اکتسابی: بیماری که ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) عامل مولد آن است و با تخلیه سلول $CD4^+$ T مشخص می‌شود. این سندرم منجر به نقص شدید در ایمنی سلولی می‌گردد. از لحاظ بالینی AIDS شامل عفونت‌های فرصت‌طلب، تومورهای بدخیم، ضعیف و انسفالوپاتی می‌شود.

Activation-induced cell death (AICD)

مرگ سلولی القا شده با فعال شدن (AICD): آپوپتوز لنفوسیت‌های فعال‌شده به‌طورکلی برای سلول‌های T به‌کار می‌رود.

Activation-indeuced (cytidine deaminase) (AID)

دآمیناز (سیتیدین) القایی با فعال شدن (AID): آنزیمی که در سلول‌های B بارز شده و تبدیل سیتیدین به یوریدین را در مولکول DNA کاتالیز می‌نماید. این آنزیم برای هیپرموتاسیون سوماتیک بلوغ میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها و تعویض کلاس ایمونوگلوبولین‌ها مورد نیاز است.

Activation protein-1 (AP-1)

پروتئین -۱ فعال‌سازی: خانواده‌ای از عوامل رونویسی متصل‌شونده به DNA می‌باشند و این پروتئین‌ها شامل دایمرهایی از دو پروتئین می‌باشند که به یکدیگر متصل شده و یک موتیف ساختاری مشترک به نام زیپ لوسین را می‌سازند. شناخته‌شده‌ترین AP-1 از دو پروتئین Fos و Jun تشکیل شده است. AP-1 در تنظیم رونویسی ژن‌های مهم بسیاری در سیستم ایمنی مانند ژن‌های

سایتوکاین‌ها، دخالت دارد.

Active immunity

ایمنی فعال: شکلی از ایمنی تطبیقی است که پس از تماس با آنتی‌ژن خارجی و فعال‌شدن لنفوسیت‌ها ایجاد می‌شود. در این نوع ایمنی، سیستم ایمنی فرد ایمن نقش فعالی را در پاسخ در مقابل آنتی‌ژن بازی می‌کند. این نوع ایمنی برخلاف ایمنی غیرفعال، که در آن فرد آنتی‌بادی یا لنفوسیت را از فردی دیگر که از قبل ایمنی فعال داشته است دریافت می‌کند، به‌طور فعال ایجاد می‌شود.

Acute-phase reactants

واکنش‌گرهای مرحله حاد: پروتئین‌هایی که به‌طور عمده در کبد و در پاسخ به سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-1 و IL-6 ساخته می‌شوند و غلظت پلاسمایی آن‌ها لحظاتی پس از عفونت افزایش می‌یابد. این افزایش قسمتی از سندرم پاسخ التهابی سیستمیک می‌باشد. پروتئین واکنش‌گر C، فیبرینوژن و پروتئین آمیلوئید A سرمی انواعی از این پروتئین‌ها هستند. پروتئین‌های مرحله حاد نقش‌های مختلفی را در پاسخ ایمنی ذاتی بر ضد میکروب‌ها بازی می‌کنند.

Acute-phase response

پاسخ مرحله حاد: افزایش در غلظت پلاسمایی پروتئین‌های مرحله حاد که بخشی از پاسخ ایمنی ذاتی زودرس در پاسخ به عفونت‌ها می‌باشد.

Acute rejection

رد حاد: نوعی از رد پیوند که با آسیب رگی و پارانشیمی همراه باشد. این آسیب‌ها در نتیجه فعالیت سلول‌های T، ماکروفاژها و آنتی‌بادی‌ها که به‌طور معمول پس از چند روز یا هفته بعد از پیوند شروع می‌شود، ایجاد می‌گردند. این رویداد می‌تواند در اثر استفاده ناکافی از داروهای سرکوب‌گر ایمنی رخ دهد.

Adaptive immunity

ایمنی تطبیقی: نوعی از ایمنی که آن را لنفوسیت‌های فعال‌شده در اثر برخورد با آنتی‌ژن ایجاد می‌نمایند. برخلاف ایمنی ذاتی، ایمنی تطبیقی با اختصاصی بودن بسیار برای مولکول‌های بزرگ و متفاوت، و خاطره مشخص می‌شود. به این مفهوم که توانایی پاسخ شدیدتر را در تماس‌های بعدی در مقابل همان میکروب دارد. به ایمنی تطبیقی ایمنی اختصاصی یا اکتسابی نیز گفته می‌شود.

Adaptor protein

پروتئین سازواگر (آداپتور): پروتئین‌های درگیر در مسیرهای انتقال پیام درون سلولی که به‌عنوان پل یا داربستی ارتباطی برای فراخوانی دیگر مولکول‌های انتقال پیام سلولی عمل می‌نمایند. هنگام فعال‌شدن لنفوسیت‌ها، مولکول‌ها در محل بنیان‌های تیروزین فسفوریله می‌شوند تا امکان اتصال آن‌ها به دیگر پروتئین‌های دارای دمین‌های هومولوگ 2-Src (SH2) ایجاد شود. مولکول‌های درگیر در فعال‌سازی سلول‌های T شامل LAT، SLP-76 و Grb-2 هستند.

Addressin

آدرسین: مولکول‌هایی که در سطح سلول‌های اندوتلیال در جایگاه‌های آناتومی مختلف بروز می‌کنند و موجب لانه‌گزینی لنفوسیت‌ها در اندام‌های خاصی می‌شوند. مولکول آدرسین چسبان سلول مخاطی نوع یک MadCAM-1 نمونه‌ای از آدرسین‌های سطح پلاک‌های پی‌یر در دیواره روده می‌باشد که به اینتگرین $\alpha4\beta_7$ غشای سلول‌های T مهاجر به روده متصل می‌شوند.

Adhesion molecule

مولکول چسبان: نوعی مولکول سطحی سلول است که عمل آن افزایش فعالیت اتصال هر سلول با دیگر سلول‌ها یا با بستر خارج سلولی می‌باشد. لکوسیت‌ها انواع مختلفی از مولکول‌های چسبان را بروز می‌دهند که شامل سلکتین‌ها، اینتگرین‌ها و بعضی از اعضای خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشند. این مولکول‌ها نقش مهمی را در مهاجرت سلولی و فعال‌سازی سلول‌ها در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی بر عهده دارند.

Adjuvant

همیار (ادجوانت): ماده‌ای، متمایز از آنتی‌ژن، که به‌طور عمده به‌واسطه پیشبرد تجمع و فعال‌ساختن سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) در جایگاه ورود آنتی‌ژن، موجب افزایش فعال‌سازی سلول‌های T و B می‌شود. همیارها بروز مولکول‌های کمک محرک سلول T و سایتوکاین‌ها را از سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تحریک می‌نمایند. هم‌چنین این مواد می‌توانند مدت زمان بروز

مجموعه پپتید ـ MHC را بر سطح APC ها افزایش دهند.

Adoptive transfer

انتقال انتخابی: فرآیند انتقال سلول‌ها از یک فرد به فرد دیگر یا به همان فرد می‌باشد که پس از تکثیر و فعال‌کردن در شرایط in vitro به او بازگردانده می‌شود. انتقال انتخابی در پژوهش‌ها برای مشخص‌کردن نقش جمعیت سلولی خاص (به‌طور مثال سلول‌های T)، در پاسخ ایمنی صورت می‌گیرد. از لحاظ بالینی، انتقال انتخابی لنفوسیت‌های T واکنش‌دهنده در مقابل تومورها و سلول‌های دندریتیک عرضه‌کننده آنتی‌ژن‌های تومور در درمان‌های تجربی سرطان و کارآزمایی‌های بالینی سلول T تنظیمی انجام می‌گیرد.

Affinity

میل پیوندی (افینیتی): قدرت اتصال بین یک جایگاه اتصال در هر مولکول (برای مثال آنتی‌بادی) و لیگاند آن (برای مثال آنتی‌ژن) می‌باشد. میل پیوندی مولکول X برای لیگاند Y با ضریب تفکیک (K_d) مشخص می‌شود، که غلظتی از مولکول Y است که برای اشغال جایگاه اتصال نصف مولکول‌های X حاضر در محلول لازم است. ضریب تفکیک کوچک‌تر مشخص‌کننده میل پیوندی بیش‌تر یا قوی‌تر است، و یا به عبارتی غلظت کم‌تری از لیگاند برای اشغال جایگاه‌های اتصال لازم است.

Affinity maturation

بلوغ میل پیوندی: فرآیندی که در جریان پاسخ ایمنی هومورال منجر به افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن پروتئینی خاص شود. بلوغ میل پیوندی در نتیجه جهش‌های ژن‌های ایمونوگلوبولین موجب فراهم‌شدن امکان بقای انتخابی سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی‌هایی با بیش‌ترین میل پیوندی می‌شود.

Allele

آلل: یکی از اشکال مختلف ژن که در هر جایگاه کروموزومی به خصوص قرار می‌گیرند. هر فردی که در یک جایگاه به‌خصوص هتروزیگوت باشد دو آلل متفاوت دارد که هر کدام در یکی از کروموزوم‌های جفت قرار دارند. به‌عبارتی یکی از پدر و یکی از مادر به ارث می‌رسد. اگر ژن خاصی در یک جمعیت دارای آلل‌های فراوانی باشد آن ژن با جایگاه، پلی‌مورفیک (چند شکلی) گفته می‌شود. مولکول‌های MHC آلل‌های بسیاری دارند (برای نمونه، آن‌ها پلی‌مورفیسم بالایی دارند).

Allelic exclusion

حذف آللی: بروز انحصاری فقط یکی از دو آلل به ارث رسیده رمزدهنده زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلوبولین و زنجیره‌های بتای گیرنده سلول T در TCR می‌باشد. حذف آللی هنگامی روی می‌دهد که محصول پروتئینی درست بازآرایی شده در یک جایگاه گیرنده آنتی‌ژن در یک کروموزوم، از بازآرایی جایگاه متناظر در کروموزوم دیگر جلوگیری نماید. این ویژگی این اطمینان را فراهم می‌آورد که هر لنفوسیت گیرنده آنتی‌ژن برای فقط یک آنتی‌ژن را بارز نموده و همه گیرنده‌های آنتی‌ژنی بارزشده از یک رده لنفوسیتی از لحاظ اختصاصی بودن یکسان هستند. به‌دلیل آنکه جایگاه آنتی‌ژنی زنجیره آلفای TCR دارای خاصیت حذف آللی نمی‌باشد، بعضی از سلول‌های T دو نوع متفاوت TCR را بروز می‌دهند.

Allergen

آلرژن: آنتی‌ژنی که موب بروز واکنش ازدیاد حساسیت فوری (آلرژیک) می‌شود. آلرژن‌های پروتئین و یا مواد شیمیایی متصل به پروتئین بوده که پاسخ آنتی‌بادی IgE را در افراد آتوپیک القا می‌نمایند.

Allergy

آلرژی: نوعی اختلال که در اثر واکنش ازدیاد حساسیت زودرس ایجاد می‌شود و با توجه به نوع آنتی‌ژن درگیر در بیماری، به انواع آلرژی غذایی، آلرژی نیش زنبور و یا آلرژی پنی‌سیلین نام‌گذاری می‌شود. این اختلال‌ها پیامد تولید سلول‌های T_H2 و فعال‌شدن ماست‌سل و بازوفیل می‌باشند.

Alloantibody

آلوآنتی‌بادی: نوعی آنتی‌بادی اختصاصی ضد آلوآنتی‌ژن (یعنی آنتی‌ژنی که در برخی افراد گونه وجود دارد و در بعضی دیگر دیده نمی‌شود).

Alloantigen

آلوآنتی‌ژن: نوعی آنتی‌ژن سلول یا بافتی که در برخی

اعضای گونه وجود دارد و در بعضی دیگر مشاهده نمی‌شود و در پیوند آلوگرافت، آنتی‌ژن بیگانه محسوب می‌شود. آلوآنتی‌ژن‌ها به‌طور معمول محصول فرآورده‌های ژن‌های پلی‌مورفیک هستند.

Alloantiserum

آلوآنتی سرم: سرم حاوی آلوآنتی‌بادی از فردی که پیش‌تر در معرض یک نوع یا چند نوع آلوآنتی‌ژن قرار گرفته است.

Allogenetic graft

پیوند آلوژن: نوعی پیوند عضو یا بافت از دهنده‌ای که با گیرنده هم‌گونه است ولی از نظر ژنتیکی متفاوت می‌باشند (به آن پیوند آلوگرافت هم گفته می‌شود).

Alloreactive

واکنش‌گر با غیر خودی: واکنش‌دهنده در مقابل آلوآنتی‌ژن‌ها؛ سلول‌های T یا آنتی‌بادی‌های فرد هستند که آنتی‌ژن‌های سلولی یا بافتی فرد دیگر را که از نظر ژنتیکی متفاوت می‌باشد، شناسایی می‌کنند.

Allotype

آلوتایپ: ویژگی گروهی از مولکول‌های آنتی‌بادی که آلوتوپ مشترک دارند، می‌باشد. به‌عبارتی آنتی‌بادی‌هایی که آلوتوپ مشترک خاصی دارند از یک نوع آلوتایپ خواهند بود. آلوتایپ اغلب معادل آلوتوپ است، یعنی به شاخص‌های آنتی‌ژنی گفته می‌شود که در مولکول آنتی‌بادی برخی از افراد (نه همه افراد گونه) مشاهده می‌شوند.

Alternative macrophage activation

فعال‌شدن آلترناتیو ماکروفاژ: فعال‌شدن ماکروفاژ با IL-4 و IL-3 منجر به ایجاد فنوتایپ ضدالتهابی و ترمیم بافتی می‌شود که این حالت برخلاف فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ بوده که با اینترفرون گاما و لیگاندهای TLR ایجاد می‌گردد.

Alternative pathway of complement activation

مسیر فعال شدن آلترناتیو کمپلمان: این مسیر فعال‌شدن کمپلمان مستقل از آنتی‌بادی می‌باشد و هنگامی ایجاد می‌شود که پروتئین C3b به سطح سلول‌های میکروبی متصل می‌شود. مسیر آلترناتیو از بازوهای سیستم ایمنی ذاتی است که موجب پاسخ‌های التهابی به عفونت و نیز موجب تخریب مستقیم میکروب می‌شود.

Anaphylactic shock

شوک آنافیلاکسی: کلاپس قلبی عروقی که در جریان واکنش ازدیاد حساسیت زودرس سیستمیک اتفاق می‌افتد.

Anaphylatoxins

آنافیلاتوکسین‌ها: اجزای $C5\alpha$ ، $C4\alpha$ و $C3\alpha$ کمپلمان که در جریان فعال‌شدن کمپلمان تولید می‌شوند. آنافیلاتوکسین‌ها به گیرنده‌های اختصاصی سطح سلولی متصل می‌شوند و موجب پیشبرد التهاب با تحریک کموتاکسی نوتروفیلی و فعال‌کردن ماست‌سل‌ها می‌شوند.

Anaphylaxis

آنافیلاکسی: حالت شدید و سیستمیک ازدیاد حساسیت زودرس است که در آن میانجی‌های شیمیایی ماست‌سل‌ها یا بازوفیل‌ها موجب انقباض برونشیال، ادم شدید بافتی و کلاپس قلبی عروقی می‌شوند.

Anchor residues

بنیان‌های لنگر: بنیان‌های اسیدآمینه هر پپتیدی که زنجیره‌های جانبی آن‌ها در حفره‌های شکاف اتصالی به مولکول MHC پپتید قرار می‌گیرند. این زنجیره‌های جانبی به اسیدآمینه‌های مکمل در مولکول MHC متصل می‌شوند و بنابراین در نقش لنگر پپتید در شکاف کار مولکول MHC می‌کنند.

Anergy

آنرژی (بی‌پاسخی): حالت بی‌پاسخی در مقابل تحریک آنتی‌ژنی است. ناکارآیی لنفوسیت (یا آنرژی کلونال)، نارسایی در واکنش رده‌های سلول‌های T یا B در مقابل آنتی‌ژن است و سازگاری برای برقراری تحمل ایمونولوژی، به خود می‌باشد. به‌طور بالینی آنرژی علت فقدان واکنش ازدیاد حساسیت دیررس پوستی وابسته به T در مقابل آنتی‌ژن‌های شایع است.

Angiogenesis

رگ‌زایی: تشکیل رگ‌های خونی جدید که با کمک گروهی از عوامل پروتئینی که از سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی ساخته می‌شوند، تنظیم می‌گردد و اغلب در التهاب مزمن مشاهده می‌شود.

Antibody

آنتی‌بادی: نوعی از مولکول‌های گلیکوپروتئینی که ایمونوگلوبولین نیز گفته می‌شوند. این مولکول‌ها را لنفوسیت‌های B تولید می‌کنند که اختصاصی آنتی‌ژن

هستند و با میل پیوندی زیاد به آن متصل می‌شوند. ساختمان پایه هر مولکول آنتی‌بادی از دو زنجیره همسان سنگین و دو زنجیره همسان سبک تشکیل شده است. نواحی متغیر پایانه آمینی (N-terminal) زنجیره‌های سنگین و سبک جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن را تشکیل می‌دهند. در حالی که نواحی ثابت پایانه کربوکسیل (C-terminal) زنجیره سنگین با دیگر مولکول‌های سیستم ایمنی وارد واکنش می‌شوند. هر فرد دارای میلیون‌ها نوع آنتی‌بادی مختلف است که هر کدام دارای جایگاه اتصال به آنتی‌ژن ویژه‌ای می‌باشند. آنتی‌بادی‌های ترشحی اعمال اجرایی مختلفی انجام می‌دهند که شامل: خنثی‌سازی آنتی‌ژن‌ها، فعال کردن کمپلمان و تقویت روند تخریب میکروب‌ها با کمک لکوسیت‌ها می‌باشد.

Antibody-dependent cell-mediated

سلول‌کشی با میانجی‌گری سلول وابسته به آنتی‌بادی: فرآیندی که در آن سلول‌های کشنده طبیعی (NK) سلول‌های پوشیده شده با IgG را هدف می‌گیرند و آن‌ها را نابود می‌کنند. واسطه این عمل، گیرنده نوع سه Fcγ است. این گیرنده اختصاصی برای ناحیه ثابت IgG، FcγRIII (CD16) نام دارد که در سطح سلول‌های کشنده طبیعی وجود داشته و به مولکول‌های IgG سطح آنتی‌ژن متصل می‌شود.

Antibody feedback

بازخورد آنتی‌بادی: فروتنظیمی تولید آنتی‌بادی با ترشح آنتی‌بادی‌های IgG که موجب می‌شود مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی به‌طور هم‌زمان هم ایمونوگلوبولین‌های غشایی سلول‌های B و هم گیرنده‌های نوع دو Fcγ (FcγRII) را اشغال کند. تحت چنین شرایطی انتهای سیتوپلاسمی گیرنده‌های Fcγ پیام‌های مهارکننده را به سلول B انتقال خواهند داد.

Antibody repertoire

گنجینه آنتی‌بادی: مجموعه آنتی‌بادی‌های بدن هر فرد که برای آنتی‌ژن‌های بسیار متعددی اختصاصی هستند.

Antibody-secreting cells

سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی: نوعی لنفوسیت B که تمایزیافته و ایمونوگلوبولین ترشحی را تولید می‌کند. سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی در پاسخ به آنتی‌ژن تولید می‌شوند و در طحال، گره‌های لنفاوی و مغز استخوان قرار دارند. این واژه اغلب معادل پلاسماسل‌ها می‌باشد.

Antigen

آنتی‌ژن: مولکولی که به آنتی‌بادی یا TCR متصل می‌شود. آنتی‌ژن‌هایی که به آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند شامل همه انواع مولکول‌های شیمیایی هستند. گیرنده‌های سلول‌های T (TCRs) فقط به اجزای پپتیدی پروتئین‌های پیچیده همراه مولکول‌های MHC، متصل می‌شوند. به هر دوی لیگاند پپتیدی و پروتئین دست‌نخورده‌ای که پپتیدها از آن منشأ گرفته‌اند، آنتی‌ژن‌های سلول T گفته می‌شود.

Antigen presentation

عرضه آنتی‌ژن: عرضه پپتیدهای متصل به مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) در سطح سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن و شناسایی اختصاصی آن با گیرنده سلول (TCR) T را گویند که فعال‌سازی سلول‌های T را به دنبال خواهد داشت.

Antigen-presenting cell (APC)

سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن: سلولی که اجزای پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را همراه با مولکول‌های MHC بر سطح خود عرضه می‌نماید و سلول‌های T اختصاصی برای آنتی‌ژن را فعال می‌کند. افزون بر عرضه مجموعه MHC و پپتید، سلول‌های APC مولکول‌های کمک محرک را نیز بروز می‌دهند تا لنفوسیت‌های T را به‌طور بهینه فعال نمایند.

Antigen processing

پردازش آنتی‌ژن: تبدیل درون سلولی آنتی‌ژن‌های پروتئینی که از فضای بیرون سلولی یا سیتوزول وارد شده‌اند، به پپتیدهایی که قادر باشند در آینده به مولکول‌های MHC برای عرضه به سلول‌های T متصل شوند.

Antigenic variation

تغییرات آنتی‌ژنیک: فرآیندی که در آن ممکن است با سازوکارهای گوناگونی، آنتی‌ژن‌های میکروبی بروز یافته، تغییر کنند و بنابراین به میکروب توانایی گریز از پاسخ‌های ایمنی را می‌دهد. یک نمونه از تغییرات آنتی‌ژنیک، تغییر پروتئین‌های سطحی هماگلوتینین و نورآمینیداز ویروس آنفلوانزا است که استفاده از واکسن‌های جدید را برای هر سال، اجباری می‌کنند.

Antiserum

آنتی‌سرم: سرم فردی که پیش‌تر با آنتی‌ژن خاصی ایمن شده است و حاوی آنتی‌بادی اختصاصی برای آن آنتی‌ژن می‌باشد.

Antiretroviral therapu (ART)

درمان ضد رتروویروس‌ها: شیمی‌درمانی ترکیبی برای عفونت HIV شامل استفاده هم‌زمان از مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس و مهارکننده پروتئاز ویروسی. ART می‌تواند سطح پلاسمایی ویروس را برای یک سال به حد غیرقابل شناسایی کاهش داده و موجب کاهش پیشرفت بیماری HIV شود. ART هم‌چنین درمان بسیار فعال ضد رتروویروسی (HAART) نیز خوانده می‌شود.

Apoptosis

آپوپتوز: فرآیند مرگ سلولی که با قطعه‌قطعه شدن DNA و متراکم‌شدن هسته و برآمدگی حباب مانند غشای پلاسمایی مشخص می‌شود. سپس قطعه‌های حاصل از تخریب سلول با روند بیگانه‌خواری بدون ایجاد پاسخ التهابی حذف می‌شوند. این نوع مرگ سلولی در تکامل لنفوسیتی، تنظیم پاسخ لنفوسیتی به آنتی‌ژن‌های بیگانه و حفظ تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی و کشتن سلول‌های آلوده به کمک سلول‌های T سلول‌کش (سایتوتوکسیک) و کشنده طبیعی (NK) اهمیت دارد.

Arthus reaction

واکنش آرتوس: نوعی التهاب رگی موضعی (واسکولیت) که مجموعه ایمنی ایجاد می‌کنند. این نوع التهاب با تزریق زیرجلدی آنتی‌ژن به حیوانی که پیش‌تر با همان آنتی‌ژن ایمن شده یا حیوانی که آنتی‌بادی اختصاصی درون وریدی برای آن آنتی‌ژن خاص را دریافت کرده است، ایجاد می‌شود. آنتی‌بادی‌های در گردش به آنتی‌ژن تزریقی متصل می‌شوند و تشکیل مجموعه ایمنی را می‌دهند که در دیواره شریان‌های کوچک محل تزریق رسوب می‌نمایند و موجب بروز واسکولیت پوستی موضعی همراه با نکروز می‌شوند.

Atopy

آتوپی: گرایش فرد به تولید IgE در پاسخ به آنتی‌ژن‌های محیطی مختلف و ایجاد پاسخ‌های ازدیاد حساسیت زودرس یا فوری (آلرژیک) حاد می‌باشد. افرادی که به آنتی‌ژن‌های محیطی مثل گرده گیاهان یا گردوغبار آلرژی دارند آتوپیک نامیده می‌شوند.

Autoantibody

اتوآنتی‌بادی: آنتی‌بادی تولیدشده در فرد که اختصاصی برای آنتی‌ژن خودی است. اتوآنتی‌بادی‌ها احتمال دارد که موجب آسیب به سلول‌ها و بافت‌ها شوند. اتوآنتی‌بادی‌ها در بیماری‌های خودایمنی منتشر مثل لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) به مقدار زیاد تولید می‌شوند.

Autocrine factor

عامل مؤثر بر خود (اتوکرین): مولکولی که بر سلول تولیدکننده‌اش اثر می‌کند. برای مثال IL-2 عامل اثر بر خود برای سلول T است که فعالیت تکثیری سلول T که تولیدکننده‌اش می‌باشد را تحریک می‌کند.

Autoimmune disease

بیماری خودایمنی: بیماریی که به علت شکست تحمل به خود ایجاد می‌شود و سیستم ایمنی تطبیقی در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی پاسخ ایمنی ایجاد می‌کند؛ این امر موجب آسیب سلولی و بافتی می‌شود. بیماری خودایمنی احتمال دارد که اختصاصی برای عضو (مانند تیروئیدیت یا دیابت) یا منتشر (مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک) باشد.

Autoimmune regulator (AIRE)

تنظیم‌کننده خودایمنی: پروتئینی که بروز آنتی‌ژن‌های پروتئینی بافت‌های محیطی را در سلول‌های اپی‌تلیال تیموس تحریک می‌نماید. جهش در ژن AtRE در انسان و موش باعث نوعی بیماری خودایمن مختص یافت و موش باعث نوعی بیماری خودایمن مختص بافت می‌شود زیرا این جهش سبب نقص در بیان آنتی‌ژن‌های بافتی در تیموس گردیده و بنابراین سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن‌های مزبور حذف نمی‌گردند.

Autoimmunity

خودایمنی: شرایطی که به علت شکست تحمل به خود ایجاد می‌شود و سیستم ایمنی تطبیقی به آنتی‌ژن‌های خودی نیز پاسخ می‌دهد.

Autologous graft

پیوند از خود: تنها سلولی که توانایی تولید مولکول‌های آنتی‌بادی را دارد و بنابراین مسئول اصلی ایجاد پاسخ ایمنی هومورال است. لنفوسیت‌های B یا سلول‌های B در مغز استخوان تکامل می‌یابند و سلول‌های بالغ B به‌طور عمده

در فولیکول‌های لنفاوی در بافت‌های لنفوئید ثانویه و در مغز استخوان و به تعداد کم در گردش خون دیده می‌شوند.

Bare lymphocyte syndrome

سندرم لنفوسیت برهنه: یک بیماری نقص ایمنی که با فقدان بروز مولکول MHC کلاس II مشخص می‌شود ومنجر به نقص در عرضه آنتی‌ژن و ایمنی سلولی می‌گردد. این بیماری به دلیل جهش در ژن‌هایی ایجاد می‌شود که رمزدهی فاکتورهای تنظیم‌کننده رونویسی ژن MHC کلاس II را بر عهده دارند (CIITA).

Basophil

بازوفیل: نوعی از گرانولوسیت‌های در گردش خون مشتق از مغز استخوان که شباهت ساختمانی و عملی با ماست‌سل‌ها دارد و دارای گرانول‌های حاوی میانجی شیمیایی مشابه ماست‌سل‌ها می‌باشد. این سلول نیز گیرنده با میل پیوندی بسیار زیاد برای IgE دارد. بازوفیل‌های فراخوانده شده به بافت‌هایی که در آن آنتی‌ژن وجود دارد در ایجاد واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس نقش دارند.

Bcl-6

Bcl-6: نوعی سرکوبگر رونویسی مورد نیاز برای تکامل سلول B مرکز زایا و تکامل سلول T_{FH} (سلول T کمکی فولیکولی).

Bcl-2 family proteins

پروتئین‌های خانواده Bcl-2: خانواده‌ای از پروتئین‌های سیتوپلاسمی و غشای میتوکندری که تا حدود شبیه به هم می‌باشند. این پروتئین‌ها با اثر نفوذپذیری غشای بیرونی میتوکندری روند آپوپتوز را کنترل می‌کنند. اعضای این خانواده شامل عوامل پیش (پرو) آپوپتوزی (Bax، Bad و Bak) و ضد آپوپتوزی (Bcl-2 و $Bcl\text{-}X_L$) می‌باشند.

BCR (B cell receptor)

گیرنده سلول B (BCR): گیرنده آنتی‌ژن در سطح سلول B که نوعی ایمونوگلوبولین متصل به غشا می‌باشد.

BCR (R cell receptor) complex

مجموعه گیرنده آنتی‌ژن لنفوسیت B: مجموعه‌ای متشکل از چند پروتئین که درسطح لنفوسیت‌های B بروز کرده و آنتی‌ژن را شناسایی می‌کند. این مجموعه پیام‌های فعال‌سازی را به درون سلول ارسال می‌نماید. BCR شامل ایمونوگلوبولین غشایی، مسئول اتصال به آنتی‌ژن، و پروتئین‌های $Ig\alpha$ و $Ig\beta$، مسئول شروع پدیده ارسال پیام می‌باشد.

Biogenic amines

آمین‌های بیوژنیک: ترکیب‌های غیرلیپیدی با وزن مولکولی کم مثل هیستامین، که مشخصه ساختمانی آن‌ها داشتن گروه آمینی است. این مواد در گرانول‌های سیتوپلاسمی ماست‌سل‌ها ذخیره و از آن‌ها آزاد می‌شوندو موجب بروز آثار زیست‌شناختی در واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژی) می‌شوند. به آن‌ها آمین‌های کارآمد بر رگ‌ها (وازواکتیو) هم گفته می‌شود.

Biologic response modifiers

تعدیل‌کننده‌های پاسخ بیولوژیک: مولکول‌هایی مثل سایتوکاین‌ها که در مراکز درمانی برای تنظیم التهاب، ایمن‌سازی و خون‌سازی استفاده می‌شوند.

BLIMP-1

BLIMP-1: نوعی سرکوب‌کننده رونویسی که برای تولید پلاسماسل‌ها مورد نیاز است.

Bone marrow

مغز استخوان: حفره مرکزی استخوان که محل ساخته‌شدن سلول‌های گردشی خون در بالغین شامل لنفوسیت‌های نابالغ و نیز محل بلوغ سلول‌های B می‌باشد.

Bone marrow transplantation

پیوند مغز استخوان: پیوند مغز استوان شامل سلول‌های بنیادی (Stem cell) که امکان تولید همه سلول‌های خونی بالغ و لنفوسیت‌ها را فراهم می‌آورد. در موارد بالینی برای درمان اختلال‌های خون‌سازی، لنفوسیت‌سازی و یا بدخیمی‌ها و نیز در تحقیقات مختلف ایمنی‌شناسی در حیوانات استفاده می‌شود. این واژه، معادل پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز نیز می‌باشد.

Bronchial asthma

آسم برونشیال: بیماری التهابی که به‌طور معمول به‌علت واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس مکرر در ریه‌ها ایجاد می‌شود و منجر به انسداد دورهای و قابل برگشت مجاری هوایی، التهاب مزمن برونشی همراه با حضور ائوزینوفیل‌ها و هایپرتروفی و افزایش فعالیت عضلات صاف جدار برونش‌ها می‌شود.

Bruton's tyrosine kinase (Btk)

تیروزین کیناز بروتون: تیروزین کینازی از خانواده Tec که نقش اساسی در بلوغ سلول B بر عهده دارد. جهش در ژنی که Btk را رمزدهی می‌کند موجب بروز آگاماگلبولینمی وابسته به X می‌شود. این بیماری با نقص در بلوغ سلول‌های B، مرحله pre-B cell مشخص می‌شود.

Burkitt's lymphoma

لنفوم بورکیت: تومور بدخیم سلول‌های B که دارای ویژگی‌های بافتی خاص است. به‌طور تقریبی همیشه یک جابه‌جایی کروموزومی در محل ژن ایمونوگلوبولین و ژن MYC سلولی در کروموزوم ۸ وجود دارد. در آفریقا موارد زیادی از لنفوم بورکیت با عفونت ویروس اپشتین بار (EBV) همراه می‌باشد.

C (constant region) gene segments

قطعات ژنی C (ناحیه ثابت): توالی نوکلئوتیدی DNA در محل ژن ایمونوگلوبولین و TCR که قسمت‌های ثابت زنجیره‌ای سبک و سنگین ایمونوگلوبولین و زنجیره‌های آلفا، بتا، گاما و دلتا در TCR را رمزدهی می‌کند.

C1

جزء اول کمپلمان: نوعی پروتئین سرمی سیستم کمپلمان که از زنجیره‌های پلی‌پپتیدی متعدد تشکیل می‌شود و مسیر کلاسیک فعال‌سازی کمپلمان را با اتصال به قسمت Fc از IgG یا IgM متصل به آنتی‌ژن راه‌اندازی می‌کند.

C1 inhibitor (C1 INH)

مهارکننده C1: نوعی پروتئین مهارکننده پلاسمایی در مسیر کلاسیک فعال‌سازی کمپلمان می‌باشد. C1 INH نوعی مهارکننده سرین پروتئازی (سرپین) است که عمل سوبسترای طبیعی اجزای Clr و Cls را تقلید می‌نماید. نقص ژنتیکی در C1 INH موجب بروز بیماری ادم آنژیونوروتیک ارثی می‌شود.

C3

جزء سوم کمپلمان: پروتئین اصلی و مهم سیستم کمپلمان که در هر دو مسیر کلاسیک و آلترناتیو دخالت دارد. در جریان فعال‌شدن کمپلمان جزء C3 با آنزیم‌های پروتئولیتیک شکسته می‌شود و اجزای C3b و C3a ایجاد می‌شوند. C3b به‌صورت کووالان به سطح سلول یا میکروب متصل می‌شود و C3a فعالیت‌های پیش‌التهابی مختلف دارد.

C3 convertase

مبدل C3: مجموعه آنزیمی برش پروتئینی که در مراحل اولیه مسیر کلاسیک یا آلترناتیو فعال‌سازی کمپلمان ایجاد می‌شود. مبدل C3 جزء C3 را می‌شکند و دو جزء C3a و C3b را ایجاد می‌کند.

C5 convertase

مبدل C5: مجموعه آنزیمی چند پروتئنی که با اتصال C3b به مبدل C3 ایجاد می‌شود. مبدل C5 جزء C5 را می‌شکند و موجب آغاز مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان می‌شود. در مرحله انتهایی مجموعه حمله به غشا (MAC) تشکیل می‌شود و سلول‌ها را تخریب می‌کند.

Calcineurin

کلسی‌نورین: نوعی سرین ترئونین فسفاتاز سیتوپلاسمی هستند که عامل رونویسی یا عامل هسته‌ای سلول‌های T فعال‌شدن (NFAT) را دفسفوریله و در نتیجه فعال می‌نماید. فعال‌شدن کلسی‌نورین با پیام‌های کلسیمی که از مسیر انتقال پیام TCR در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن تولید شده‌اند، صورت می‌گیرد. داروهای سرکوب‌گر ایمنی مثل سایکلوسپورین و FK506 از طریق مهار فعالیت کلسی‌نورین عمل می‌کنند.

Carcinoembryonic antigen (CEA, CD66)

آنتی‌ژن جنینی ـ سرطانی (CEA, CD66): پروتئین غشایی بسیار گلیکوزیله که در سرطان‌های کولون، پانکراس، معده و پستان بروز آن افزایش‌یافته و در نتیجه غلظت آن در سرم زیاد می‌شود. اندازه‌گیری سطح سرمی CEA برای بررسی پاسخ به درمان یا برگشت کارسینوم‌های متاستازی پس از شروع درمان استفاده می‌شود. به‌دلیل آنکه بروز CEA در جنین در بسیاری بافت‌ها به‌طور طبیعی زیاد می‌باشد ولی در بزرگسالان به‌جز در سلول‌های توموری مهار می‌شود، به آن آنتی‌ژن توموری سرطانی ـ رویانی (انکوفتال) نیز می‌گویند.

Caspases

کاسپازها: پروتئازهای درون سلولی که در جایگاه فعالی خود دارای سیستئین هستند و سوبسترای خود را در قسمت پایانه کربوکسیلی بنیان‌های اسید آسپارتیک قطع می‌شکنند. اغلب اجزای آبشار آنزیمی که موجب مرگ سلول در اثر آپوپتوز می‌شوند و هم‌چنین بعضی از شبه

کاسپازها، باعث القای التهاب می‌گردند.

Cathelicidins

کاتلیسیدین‌ها: پلی‌پپتیدهایی هستند که از نوتروفیل‌ها و سدهای پوششی مختلفی تولید و ترشح می‌شوند. این پلی‌پپتیدها در ایمنی ذاتی شامل اثر سمی مستقیم برای میکروارگانیسم‌ها، فعال‌سای لکوسیت‌ها و خنثی‌سازی لیپوپلی‌ساکارید (LPS) نقش دارند.

Cathepsins

کاتپسین‌ها: پروتئازهای تیول و آسپارتیل با اثر بر طیف وسیعی از سوبستراها می‌باشند. کاتپسین‌ها فراوان‌ترین پروتئازهای اندوزوم‌ها در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) هستند و نقش مهمی در تولید قطعه‌های پپتیدی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی برون‌زاد (اگزوژن) که به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند، بر عهده دارند.

CD molecules

مولکول‌های مجموعه تمایزگذاری: مولکول‌های سطحی سلول‌ها که در غشای انواع مختلفی از سلول‌های سیستم ایمنی بروز می‌کنند. این مولکول‌ها با شماره‌ای در مجموعه تمایزگذاری (CD) مشخص می‌شوند. در پیوست IV همین کتاب مولکول‌های CD فهرست شده‌اند.

Cell-mediated immunity (CMI)

ایمنی با میانجی‌گری سلول (ایمنی سلولی): نوعی از ایمنی تطبیقی که لنفوسیت‌های T مسئول ایجاد آن هستند. سازوکار دفاعی در مقابل میکروب‌هایی است که در بیگانه‌خوارها زنده مانده‌اند یا سلول‌های غیربیگانه‌خوار را آلوده کرده‌اند. مراحل پاسخ‌های ایمنی سلولی شامل فعال‌کردن ماکروفاژها با واسطه سلول‌های $CD4^+$ T برای برداشت میکروب‌ها و نیز کشتن سلول‌های آلوده با لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ است.

Central tolerance

تحمل مرکزی: نوعی از تحمل به خود که در اعضای لنفوئید مرکزی در نتیجه مرگ یا غیرفعال شدن لنفوسیت‌های نابالغ که در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی واکنش نشان می‌دهند، ایجاد می‌شود. تحمل مرکزی از ایجاد لنفوسیت‌های دارای گیرنده با میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن‌های خودی که حضور آن‌ها در مغز استخوان یا تیموس محتمل است، جلوگیری می‌کند.

Chédiak-Higashi syndrome

سندرم چدیاک ـ هیگاشی: بیماری نقص ایمنی اتوزومال مغلوب نادر که به علت نقص در گرانول‌های سیتوپلاسمی انواع مختلف سلول‌ها ایجاد می‌شود. این اختلال بر لیزوزوم‌های نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و گرانول‌های لنفوسیت‌های T سلول‌کش و سلول‌های کشنده طبیعی تأثیر می‌گذارد. در این بیماران مقاومت در مقابل عفونت‌های چرک‌زا کاهش می‌یابد.

Chemokine receptors

گیرنده‌های کموکاینی: گیرنده‌های سطحی سلول برای کموکاین‌ها که پیام‌های تحریک‌کننده مهاجرت لکوسیت‌ها را انتقال می‌دهند. این گیرنده‌ها اعضای خانواده گیرنده‌های وابسته به پروتئین G که هفت مارپیچ آلفای درون غشایی دارند، هستند.

Chemokines

کموکاین‌ها: خانواده بزرگ سایتوکاین‌های با وزن مولکولی کم، دارای ساختمان مشابه که حرکت لکوسیت‌ها را تحریک می‌کنند و مهاجرت لکوسیت‌ها را از خون به بافت‌ها تنظیم می‌نمایند.

Chemotaxis

کموتاکسی: حرکت سلول که با شیب (گرادیان) غلظت شیمیایی ماده جاذب، هدایت می‌شود. حرکت لنفوسیت‌ها، لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر (PMNs)، مونوسیت‌ها و دیگر لکوسیت‌ها به درون بافت‌های مختلف اغلب با حرکت در جهت شیب غلظت سایتوکاین‌های با وزن مولکولی کم که کموکاین نام دارند، هدایت می‌گردد.

Chromosomal translocation

جابه‌جایی کروموزومی: اختلالی کروموزومی که در آن قطعه‌ای از یک کروموزوم به کروموزوم دیگر انتقال می‌یابد. بسیاری از بدخیمی‌های لنفوسیت‌ها همراه با جابه‌جایی کروموزومی است که جایگاه ژن ایمونوگلوبولینمی (Ig) یا ژن گیرنده سلول T (TCR) و قطعه‌های کروموزومی نظیر انکوژن‌های سلولی را در بر می‌گیرد.

Chronic granulomatous disease

بیماری گرانولوماتوز مزمن: بیماری نقص ایمنی ارثی نادر که به علت نقص در ژنی که رمزدهی جزئی از آنزیم

بیگانه‌خواری اکسیداز را عهده‌دار است، ایجاد می‌شود. این آنزیم برای کشتن میکروب‌ها با کمک لکوسیت‌های چندهسته‌ای (PMNs) مورد نیاز است. بیماری با عفونت‌های برگشت‌پذیر درون سلولی باکتریایی و قارچی مشخص می‌شود و اغلب با پاسخ‌های ایمنی سلولی مزمن و تشکیل گرانولوما همراه است.

Chronic rejection

رد مزمن پیوند: نوعی از رد پیوند از فرد دیگر (آلوگرافت) که با فیبروز، همراه با از دست دادن طبیعی عضو پیوندی در دوره زمانی طولانی مشخص می‌شود. در بسیاری از موارد پدیده اصلی آسیب شناختی در رد مزمن، انسداد رگ‌های پیوندی است که به علت تکثیر سلول‌های عضلات صاف رگ‌ها ایجاد می‌شود و به آن آرتریواسکلروز پیوند گفته می‌شود.

c-Kit ligand (stem cell factor)

لیگاند c-Kit (عامل سلول بنیادی): پروتئین لازم برای خون‌سازی در مراحل اولیه تکامل سلول‌های T در تیموس و تکامل ماست‌سل‌ها. لیگاند c-Kit در انواع غشایی (متصل به غشا) و محلول از سلول‌های بستر مغز استخوان و تیموس تولید می‌شود و به گیرنده‌های غشایی تیروزن کیناز c-Kit در سلول‌های بنیادی چندتوانه متصل می‌شود.

Class I major histocompatibility complex (MHC) molecule

مجموعه اصلی سازگاری بافتی کلاس I: یکی از دونوع پروتئین‌های غشایی دو رشته‌ای ناهمسان چندشکلی (هترودایمر پلی‌مورفیک) که به قطعه‌های پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) متصل می‌شود و همراه آن‌ها برای شناسایی با سلول‌های T عرضه می‌شود. مولکول‌های MHC کلاس یک به‌طور معمول پپتیدهایی با منشأ سیتوپلاسم را عرضه می‌کنند.

Class II major histocompatibility complex (MHC) molecule

مجموعه اصلی سازگاری بافتی کلاس II: یکی از دو نوع پروتئین‌های غشایی دو رشته‌ای ناهمسان چندشکلی که به قطعه‌های پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن متصل شده و همراه آن‌ها برای شناسایی توسط سلول‌های T عرضه می‌شوند. مولکول‌های MHC کلاس II به‌طور معمول پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های خارج سلولی (برون‌زاد) را که به درون وزیکول‌های فاگوسیتی یا اندوسیتوزی بلعیده شده‌اند، عرضه می‌کنند.

Class II vesicle (CIIV)

وزیکول کلاس II (CIIV): نوعی اندامک متصل به غشا که در سلول‌های B موش مشخص شده است و در مسیر عرضه آنتی‌ژن MHC کلاس II نقش دارد. CIIV مشابه محفظه MHC کلاس II [MHC class II comportment (MIIC)] در دیگر سلول‌ها است و حاوی همه اجزای لازم برای تشکیل مجموعه آنتی‌ژن پپتیدی و مولکول MHC نوعی دو، یعنی آنزیم‌های برش آنتی‌ژن‌های پروتئینی، مولکول‌های کلاس دو، زنجیره نامتغیر و HLA-DM می‌باشد.

Classical macrophage activation

فعال‌شدن معمول (کلاسیک) ماکروفاژ: فعال‌شدن ماکروفاژ با اینترفرون گاما، سلول‌های T_H1 و لیگاندهای TLR موجب فنوتایپ پیش‌التهابی و میکروب‌کشی در ماکروفاژ می‌شوند. ماکروفاژهایی که به‌طور کلاسیک فعال شده‌اند هم‌چنین ماکروفاژهای M1 نیز خوانده می‌شوند.

Classical pathway of complement activeation

مسیر کلاسیک فعال‌سازی کمپلمان: از مسیرهای فعال‌سازی سیستم کمپلمان که شروع آن با اتصال جزء اول کمپلمان یعنی C1، به مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی و القای آبشار پروتئولیتیک پروتئین‌های بعدی سیستم کمپلمان است. مسیر کلاسیک بازوی اجرایی سیستم ایمنی هومورال است که میانجی‌های التهابی، عوامل تسهیل بلع برای بیگانه‌خوارهای آنتی‌ژن‌ها و مجموعه تخریب سلولی را تولید می‌کنند.

Clonal anergy

بی‌پاسخی (آنرژی) رده سلولی: حالتی که به‌طور تجربی از پاسخ یک رده سلول T ایجاد می‌شود. علت بروز ناکارایی، شناسایی آنتی‌ژن در غیاب پیام‌های کمک تحریکی لازم برای فعال شدن سلول T می‌باشد. بی‌پاسخی رده سلولی، الگویی از سازوکارهای تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی

می‌باشد و در مورد سلول‌های B نیز صادق است.

Clonal deletion

حذف کلونال (رده سلولی): سازوکار تحمل لنفوسیتی که در آن سلول T نابالغ در تیموس یا سلول B نابالغ در مغز استخوان دچار مرگ سلولی در نتیجه شناسایی آنتی‌ژن‌های فراوان در اعضای لنفوئید مرکزی می‌گردد.

Clonal expansion

تکثیر و توسعه کلونال (رده سلولی): افزایش تعداد لنفوسیت‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن که پیامد تحریک و تکثیر سلول‌های T مبتدی با آنتی‌ژن می‌باشد، توسعه رده سلولی در بافت‌های لنفوئید روی داده و برای تولید کافی لنفوسیت‌های اجرایی اختصاصی آنتی‌ژن از پیش‌سازهای مبتدی کمیاب برای ریشه کنی عفونت‌ها نیاز می‌باشد.

Clonal ignorance

بی‌اعتنایی: نوعی از بی‌پاسخی لنفوسیتی که در آنتی‌ژن‌های خودی در سیستم ایمنی نادیده گرفته می‌شوند. هر چند که لنفوسیت اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها زنده و کارا می‌باشند.

Clonal selection hypothesis

فرضیه گزینش کلونال (رده): یک اصل اساسی در سیستم ایمنی ـ از حالت فرضیه خارج شده است ـ که براساس آن هر فرد دارای رده‌های لنفوسیتی بسیار زیادی است که هر رده از پیش‌سازهای مشخص ایجاد می‌شود و قادر به شناسایی و پاسخ به شاخص آنتی‌ژنی خاص می‌باشد. وقتی آنتی‌ژن وارد بدن می‌شود، رده اختصاصی از پیش تشکیل شده را گزینش و آن را فعال می‌سازد.

Collectins

کالکتین‌ها: خانواده‌ای از پروتئین‌ها شامل لکتین متصل‌شونده به مانوز (MBL) که مشخصه آن‌ها حضور یک دمین شبه کلاژن و یک دمین لکتینی (متصل‌شونده به کربوهیدرات) است. کالکتین‌ها نقش مهمی در سیستم ایمنی ذاتی در نقش گیرنده شناسایی‌کننده الگوی میکروبی بر عهده دارند و با اتصال به C1q سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند.

Colony-stimulating factors (CSFs)

عوامل محرک رده سلولی: سایتوکاین‌هایی هستند که سبب افزایش و تمایز سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان می‌شوند. عوامل محرک رده سلولی برای بلوغ گلبول‌های قرمز خون گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌هاو لنفوسیت‌ها ضروری می‌باشد. عوامل محرک روده مونوسیتی و گرانولوسیتی (GM-CSF)، عامل محرک رده گرانولوسیت (G-CSF) و IL-3 نمونه‌هایی از این نوع عوامل هستند.

Combinatorial diversity

تنوع ترکیبی: تنوع ترکیبی، ترکیب‌ها بسیار متفاوت از قطعات V ، D و J می‌باشد که در نتیجه بازآرایی DNA در محل ژن‌های ایمونوگلوبولینی (Ig) و گیرنده سلولی T (TCR) در هنگام تکامل سلول‌های B و T ایجاد می‌شود. تنوع ترکیبی یکی از سازوکارهای تولید ژن‌های گیرنده متفاوت آنتی‌ژنی (تنوع) از تعداد محدودی قطعات ژنی DNA می‌باشد.

Complement

کمپلمان: سیستمی متشکل از پروتئین‌های سرمی یا غشایی که تعامل آن‌ها با یکدیگر و با دیگر مولکول‌های سیستم ایمنی منجر به تولید آثار اجرایی مهمی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی می‌گردد. مسیر کلاسیک سیستم کمپلمان با مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی، مسیر آلترناتیو سیستم کمپلمان با سطوح بیگانه میکروبی و مسیر لکتین با اتصال به میکروب‌ها فعال می‌شوند. این مسیرها آبشاری از آنزیم‌های پرتئولیتیک را ایجاد می‌کنند که میانجی‌های التهابی و اپسونین‌ها را تولید می‌نمایند. هر سه مسیر منجر به تشکیل مجموعه انتهایی تخریب‌کننده سلولی می‌شود که وارد غشای سلول‌ها می‌گردد.

Complement receptor type 1 (CR1)

گیرنده نوع یک کمپلمان: گیرنده با میل پیوندی زیاد برای قطعات C3b و C4b کمپلمان بیگانه‌خوارها از CR1 برای بلعیدن ذرات پوشیده با C3b یا C4b استفاده می‌نمایند. CR1 بر سطح اریتروسیت‌ها برای پاک‌سازی مجموعه ایمنی از گردش خون به کار می‌رود. CR1 هم‌چنین تنظیم‌کننده فعال‌سازی کمپلمان نیز می‌باشد.

Complement receptor type 2 (CR2)

گیرنده نوع دو کمپلمان: گیرنده‌ای که در غشای سلول‌های B و سلول‌های دندریتیک فولیکولی وجود دارد. این گیرنده به قطعه‌های شکسته‌شده C3 یعنی C3d ، C3dg و iC3b متصل می‌شود. گیرنده نوع دو کمپلمان (CR2 پاسخ‌های

سیستم ایمنی هومورال را تحریک می‌کند و این عمل را با دو روند افزایش فعال‌سازی سلول‌های B با آنتی‌ژن و افزایش به دام انداختن مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در مراکز زایا به انجام می‌رساند. CR2 گیرنده EBV نیز می‌باشد.

Complementarity-determining regions (CDR)

ناحیه تعیین مکمل بودن: قطعه‌های کوتاه پروتئین‌های ایمونوگلوبولین (Ig) و گیرنده سلول T (TCR) که حاوی بیش‌ترین توالی‌های متغیر در بین آنتی‌بادی‌ها و گیرنده‌های سلول T مختلف می‌باشند و با آنتی‌ژن تماس می‌یابند. این قطعات را هم‌چنین نواحی بسیار متغیر نیز می‌نامند. سه نوع CDR در گیرنده آنتی‌ژنی Ig یا TCR را به‌وجود می‌آورند. این قطعه‌های متغیر، ساختمان حلقه‌ای دارند که در کنار یکدیگر ساختاری را ایجاد می‌نمایند که مکمل ساختمان سه‌بعدی آنتی‌ژن هستند.

Congenic mouse strains

نژادهای کانژنیک موش: نژاد موش خالص (Inbred) که در همه جایگاه‌های ژنتیکی به‌جز در ناحیه انتخاب‌شده در آن نژاد مشابه هستند. این نژادها از طریق آمیزش با والدین (Back-crossbreeding) و انتخاب برای صفتی مشخص ایجاد می‌شوند. از نژادهای کانژنیک که با یکدیگر فقط در یک آلل به‌خصوص MHC تفاوت دارند، در مشخص کردن عمل مولکول‌های MHC استفاده زیادی شده است.

Congenital immunodeficiency

نقص ایمنی مادرزادی: نوعی نقص ژنتیکی که در آن نقص به ارث رسیده در بعضی از عوامل سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی موجب افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌ها می‌شود. نقص ایمنی مادرزادی اغلب در اوایل دوران نوزادی و کودکی و یا در موارد نادر بعدتر بروز می‌یابد. نقص ایمنی اولیه معادل واژه نقص ایمنی مادرزادی است.

Constant (c) region

ناحیه ثابت: ناحیه‌ای از زنجیره پلی‌پپتیدی ایمونوگلوبولین (Ig) یا گیرنده سلول T (TCD) که توالی آن در رده‌های مختلف ثابت است و در اتصال به آنتی‌ژن دخالت ندارد.

Contact sensitivity

حساسیت تماسی: ایجاد واکنش ازدیاد حساسیت دیررس با میانجی‌گری سلول T در پوست پس از تماس با مواد شیمیایی است. مواد شیمیایی برانگیزاننده ازدیاد حساسیت تماسی به پروتئین‌های خودی یا مولکول‌های موجود در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن متصل شده و آن‌ها را تغییر می‌دهند. بنابراین موجب شناسایی آن‌ها با سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ می‌شوند.

Coreceptor

گیرنده کمکی: گیرنده سطحی لنفوسیتی که هم‌زمان با اتصال ایمونوگلوبولینی غشایی (Ig) یا گیرنده سلول T (TCR)، به آنتی‌ژن متصل می‌شود و پیام لازم برای فعال‌سازی بهینه لنفوسیتی را ارسال می‌کند. مولکول‌های CD4 و CD8، گیرنده‌های کمکی سلول T هستند که هم‌زمان با اتصال گیرنده اصلی (TCR)، به بنیان‌های پلی‌مورف MHC و پپتید آنتی‌ژن، به دو قسمت‌های غیرپلی‌مورف مولکول MHC می‌چسبند. گیرنده نوع دوم کمپلمان (CR2) گیرنده کمکی روی سلول‌های B است که هم‌زمان با اتصال ایمونوگلوبولین غشایی به آنتی‌ژن به دیگر نواحی آنتی‌ژن که با کمپلمان پوشیده شده متصل می‌شود.

Costimulator

کمک محرک: مولکولی سطحی یا مترشحه از سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن که محرک (پیام دوم) لازم برای فعال‌سازی سلول‌های T مبتدی، علاوه بر آنتی‌ژن را فراهم می‌کند. از مشخص شده‌ترین محرک‌های کمکی مولکول‌های B7 (CD80 و CD86) روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن است که به مولکول‌های CD28 غشای سلول‌های T متصل می‌شود.

CpG nucleotides

نوکلئوتیدهای CpG: توالی‌های سیتیدین ـ گوانین غیرمتیله که در DNA باکتریایی وجود داشته و با TLR-9 شناسایی می‌شوند و ویژگی‌های همیار را برای سیستم ایمنی پستانداران دارد. این توالی‌ها در کارایی واکسن‌های DNA نیز اهمیت دارند.

C-reactive protein (CRP)

پروتئین واکنش‌گر با پروتئین C: عضوی از خانواده پروتئین‌های پلاسمایی پنتراکسین که در پاسخ ایمنی ذاتی در مقابل عفونت‌های باکتریایی دخالت دارد. CRP نوعی پروتئین مرحله حاد است که به کپسول باکتری‌های

پنوموکوکی متصل می‌شود. CRP به C1q نیز متصل و موجب فعال‌شدن کمپلمان می‌شود، یا در برهم‌کنش با گیرنده‌های فاگوسیتی C1q باعث تسهیل بیگانه‌خواری (اپسونین) می‌گردد.

Crossmatching

تعیین سازگاری متقاطع: آزمایش غربالگری که برای به حداقل رساندن احتمال رد پیوند صورت می‌گیرد. در این آزمایش بیمار نیازمند پیوند از فرد دیگر (آلوگرافت) از نظر حضور آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته‌شده علیه آنتی‌ژن‌های سطحی سلول‌های دهنده (آنتی‌ژن‌های MHC) مورد بررسی قرار می‌گیرد. در این آزمایش سرم فرد گیرنده با لکوسیت‌های دهنده مورد نظر مخلوط می‌شود و به آن کمپلمان اضافه می‌شود و تخریب سلولی مورد بررسی قرار می‌گیرد.

Cross-presentation

عرضه متقاطع: سازوکاری که در آن سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن، لنفوسیت T سلول‌کش $CD8^+$ مبتدی اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های سلول هدف (سلول آلوده به ویروس یا سلول سرطانی) را فعال می‌سازد. عرضه متقاطع برای مثال وقتی اتفاق می‌افتد که سلول آلوده (اغلب دچار آپوپتوز) را سلول سلول دندریتیک برداشت و پردازش می‌کند و برخلاف روش معمول آنتی‌ژن‌های بلعیده شده که در کنار مولکول‌های MHC کلاس یک عرضه می‌گردند. سلول‌های دندریتیک هم‌چنین کمک محرک‌هابرای فعال‌سازی سلول‌های T را فراهم می‌کند. به عرضه متقاطع هم‌چنین آماده‌سازی متقاطع گفته می‌شود.

C-type lectin

لکتین نوع C: عضوی از خانواده بزرگ پروتئین‌های متصل‌شونده به کربوهیدرات وابسته به کلسیم که بسیاری از آن‌ها نقش مهمی در ایمنی ذاتی و تطبیقی بر عهده دارند. برای مثال، لکتین‌های نوع C محلول (مانند لکتین متصل‌شونده به مانوز، دکتین‌ها، کالکتین‌ها و فیکولین‌ها) به ساختارهای کربوهیدراتی میکروبی متصل‌شده و میانجی بیگانه‌خواری و فعال‌شدن کمپلمان می‌باشند.

Cutaneous immune system

سیستم ایمنی جلدی: مجموعه تخصص یافته از سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی در پوست که فعالیت آن تشخیص و پاسخ به آنتی‌ژن‌هایی است که از پوست وارد می‌شوند. اجزای سیستم ایمنی جلدی شامل کراتینوسیت‌ها، سلول‌های لانگرهانس، لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیوم و لنفوسیت‌های ناحیه درم می‌شود.

Cyclosporine

سایکلوسپورین: داروی سرکوب‌گر ایمنی که برای جلوگیری از رد پیوند با مهار رونویسی ژن سایتوکاین از سلول‌های T عمل می‌نماید. سایکلوسپورین (هم‌چنین به نام سایکلوسپورین A) به پروتئین سایتوزولی با نام سایکلوفیلین متصل می‌شود. مجموعه ایجادشده به کلسی‌نورین متصل گردیده و فعالیت آن رامهار می‌کند. بنابراین از فعال‌سازی و انتقال عوامل هسته‌ای و عوامل رونویسی NFAT جلوگیری می‌کند.

Cytokines

سایتوکاین‌ها: پروتئین‌های تولیدی از انواع مختلفی از سلول‌ها که واکنش‌های ایمنی و التهابی را تسهیل می‌نمایند. سایتوکاین‌ها میانجی‌های اصلی در ارتباط بین سلول‌های سیستم ایمنی هستند.

Cytotoxic (or cytolytic T lymphocyte (CTL)

لنفوسیت T سلول‌کش (سایتوتوکسیک) (CTL): نوعی از لنفوسیت‌ها که عمل اجرایی اصلی آن‌ها شناسایی و کشتن سلول‌های میزبان آلوده به ویروس یا میکروب‌های درون سلولی می‌باشد. سلول‌های CTL به‌طور معمول مولکول‌های CD8 را بروز می‌دهند و پپتیدهای میکروبی را همراه با مولکول‌های MHC کلاس I شناسایی می‌کنند. لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTL)، سلول‌های هدف را با آزادسازی گرانول‌های سیتوپلاسمی حاوی آنزیم‌هایی که روند آپوپتوز را فعال ساخته و هم‌چنین پروتئین‌هایی که ورود آنزیم‌های مزبور را به درون سلول هدف تسهیل می‌نمایند، از بین می‌برند.

Damage-associated molecular patterns (DAMPs)

الگوهای مولکولی همراه با آسیب (DAMPs): مولکول‌های درون‌زا که از سلول‌های آسیب‌دیده یا در حال مرگ متصل به گیرنده‌های شناساگر الگو، تولید یا رها می‌شوند و محرک پاسخ‌های ایمنی ذاتی هستند. پروتئین HMGB1، ATP خارج سلولی و اسید اوریک مثال‌هایی از این‌گونه

پروتئین‌ها محسوب می‌گردند.

Dectins

دکتین‌ها: از انواع گیرنده‌های شناساگر الگو که بر روی سلول‌های دندریتیکی که کربوهیدرات‌های دیواره سلولی سلول قارچی را شناسایی نموده‌اند، بارز می‌شوند. این گیرنده‌ها مسیرهای انتقال پیامی را که موجب التهاب و افزایش پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌شوند را القا می‌نمایند.

Defensins

دفنسین‌ها: پپتیدهای حاوی مقادیر زیاد سیستئین که از سلول‌های اپی‌تلیال سدها در پوست، روده، ریه و دیگر بافت‌ها تولید می‌شوند. هم‌چنین این پپتیدها که در گرانول‌های نوتروفیل‌ها هم وجود دارند. در نقش آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف باعث از بین رفتن انواع گوناگونی از باکتری‌ها و قارچ‌ها می‌شوند. سنتز مولکول‌های مدافع در پاسخ به تحریک گیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی نظیر گیرنده‌های شبه Toll و سایتوکاین‌های التهابی (IL-1 و TNF) افزایش می‌یابد

Delayed-type hypersensitivity (DTH)

ازدیاد حساسیت دیررس: واکنش ایمنی که در آن فعالیت ماکروفاژها با میانجی‌گری سلول‌های T و التهاب، موجب آسیب بافتی می‌شود. واکنش ازدیاد حساسیت دیررس به تزریق زیرجلدی آنتی‌ژن‌ها، اغلب آزمایشی برای ارزیابی میزان فعالیت ایمنی سلولی است (به‌طور مثال استفاده از PPD برای بررسی ایمنی به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس).

Dendritic cells

سلول‌های دندریتیک (DCs): سلول‌های مشتق از مغز استخوان که در بافت‌های لنفوئید و اپی‌تلیال دیده می‌شوند و از نظر شکل ظاهری با زوائد نازک غشایی مشخص می‌شوند. انواع متعددی از سلول‌های دندریتیک با کارکردهای متفاوت وجود دارد. سلول‌های دندریتیک (DCs) فعال‌شده در نقش سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای لنفوسیت‌های T عمل نموده و برای آغاز پاسخ ایمنی تطبیقی در مقابل آنتی‌ژن پروتئینی حایز اهمیت می‌باشند. سلول‌های دندریتیک (DCs) نابالغ برای القای تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی مورد نیاز می‌باشند.

Desensitization

حساسیت‌زدایی: روش درمان بیماری‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژی‌ها) که شامل تجویز مکرر مقادیر کم آنتی‌ژن به افراد دچار آلرژی می‌باشد. این فرآیند اغلب از واکنش‌های شدید آلرژیک هنگام تماس بعدی با آنتی‌ژن در محیط جلوگیری می‌کند، گرچه هنوز سازوکار این فرآیند به خوبی شناخته شده نیست.

Determinant

شاخص آنتی‌ژن: قسمت اختصاصی هم آنتی‌ژن بزرگ است که آنتی‌بادی به آن قسمت متصل می‌شود. در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی که سلول T آن‌ها را شناسایی می‌کند، شاخص قسمتی از پپتید است که به مولکول MHC متصل می‌شود و گیرنده لنفوسیت T مجموعه را شناسایی می‌کند. به‌عبارتی معادل اپی‌توپ آنتی‌ژنی.

Diacylglycerol (DAG)

دی آسیل گلیسرول: مولکول انتقال پیام متصل به غشا که پس از هیدرولیز ۴ و ۵ دی فسفات فسفاتیدیل اینوزیتول (PIP2) (فسفولیپید لنفوسیت‌ها) با اثر فسفولیپاز C (PLCγ1) هنگام فعال‌شدن لنفوسیت‌ها با آنتی‌ژن ایجاد می‌شود. عمل اصلی دی آسیل گلیسرول فعال‌کردن آنزیمی موسوم به پروتئین کیناز C (PKC) است که در تولید عوامل رونویسی فعال شرکت می‌نماید.

DiGeorge syndrome

سندرم دی‌جرج: نقص انتخابی سلول‌های T به علت نقص مادرزادی در تکامل تیموس، غدد پاراتیروئید و دیگر ساختارهای ایجادشده از بن‌بست‌های حلقی سوم و چهارم می‌باشد.

Direct antigen presentation (or direct allorecognition)

عرضه مستقیم آنتی‌ژن (یا شناسایی مستقیم آلوژن): عرضه مولکول‌های MHC آلوژن سطح سلول توسط سلول‌های عرضه‌کننده بافت پیوندشده به سلول‌های T گیرنده پیوند که منجر به فعال‌شدن سلول‌های T واکنش‌گر با غیر خودی بدون نیاز به پردازش می‌شود. در شناسایی مستقیم مولکول‌های MHC بیگانه TCR معمولی که پپتید خارجی را همراه مولکول MHC خودی شناسایی می‌کند، می‌تواند با مولکول MHC آلوژن به همراه پپتید واکنش متقاطع می‌شناسد. عرضه مستقیم تا اندازه‌ای مسئول پاسخ شدید سلول T به آلوگرافت است.

Diversity

تنوع: حضور تعداد زیادی از لنفوسیت‌ها با ویژگی‌های آنتی‌ژنی متفاوت در هر فرد می‌باشد. تنوع، ویژگی اساسی سیستم ایمنی تطبیقی بوده و در نتیجه متغیربوده ساختمان جایگاه اتصال آنتی‌ژنی در گیرنده‌های لنفوسیتی می‌باشد (آنتی‌بادی‌ها و گیرنده‌های سلول T).

Diversity (D) segments

قطعات تنوع: توالی‌های کوتاهی که بین قطعات ژنی V و C در زنجیره سنگین Ig و قطعات ژنی β و γ در YCR قرار دارد و به همراه قطعات V و J در جریان تکامل لنفوسیت‌ها بازآرایی می‌شوند. DNA بازآرایی شده VDJ، انتهای کربوکسیلی ناحیه V در گیرنده آنتی‌ژنی را رمزدهی می‌کند که شامل سومین ناحیه بسیار متغیر (CDR) نیز می‌باشد. استفاده تصادفی از قطعات D نقش مهمی در تنوع گیرنده‌های آنتی‌ژنی دارد.

DNA vaccine

واکسن DNA دار: واکسن‌های تشکیل شده از پلاسمید باکتریایی که حاوی cDNA رمزدهنده آنتی‌ژن پروتئینی است. نحوه عمل احتمالی واکسن‌های DNA دار به‌علت آلوده‌سازی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن با پلاسمید و بیان پپتیدهای ایمونوژن است که پاسخ‌های ایمنی را بر می‌انگیزند. هم‌چنین DNA پلاسمیدی دارای نوکلئوتیدهای CpG است که در نقش همیار قوی عمل می‌کنند.

Double-negative thymocyte

تیموسیت دوگانه منفی: زیرگروهی از سلول‌های T در حال تکامل در تیموس (تیموسیت‌ها) هستند که دارای CD4 یا CD8 نمی‌باشند. بیش‌تر سلول‌های دوگانه منفی در مراحل اولیه تکامل هستند و دارای هر دو CD4 و CD8 خواهند بود و سپس به سلول‌های T دارای CD4 یا CD8 تبدیل می‌شوند.

Double-positive thymocyte

تیموسیت دوگانه مثبت: زیرگروهی از سلول‌های T در حال تکامل در تیموس (تیموسیت‌ها) هستند که در مرحله میانی تکاملی قرار دارند و دارای مولکول‌های CD4 و CD8 می‌باشند. تیموسیت‌های دوگانه مثبت که گیرنده‌های سلول T را نیز بیان می‌کنند، در معرض فرآیند گزینش قرار می‌گیرند. سلول‌هایی که در مرحله انتخاب زنده می‌مانند بالغ می‌شوند و بعد دارای مولکول‌های CD4 یا CD8 خواهند شد.

E2A

E2A: نوعی عامل رونویسی که با EBF در متعهدشدن پیش‌سازهای لنفوئیدی برای تبدیل به لنفوسیت‌های B همکاری دارد.

EBF

EBF: نوع عامل رونویسی که با E2A در متعهدشدن پیش‌سازهای لنفوئیدی برای تبدیل به لنفوسیت‌های B همکاری دارد.

Ectoparasites

انگل‌های سطحی: انگل‌هایی مثل کنه‌ها و جرب‌ها که در سطح بدن حیوانات زندگی می‌کنند هم سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی نقش مهمی را در حفاظت علیه انگل‌های سطحی بر عهده دارند و هم به‌طور معمول در مراحل لاروی، این انگل‌ها را از بین می‌برند.

Effector cells

سلول‌های اجرایی: سلول‌هایی که کارهای اجرایی را در هنگام پاسخ ایمنی به انجام می‌رسانند. این کارهای اجرایی از قبیل ترشح سایتوکاین‌ها (به‌طور مثال از سلول‌های T کمکی)، کشتن میکروب‌ها (با ماکروفاژها)، کشتن سلول‌های میزبان آلوده به میکروب‌ها (با لنفوسیت‌های T سلول کش) یا ترشح آنتی‌بادی‌ها (در نقش مثال از سلول‌های B تمایز یافته) می‌باشد.

Effector phase

مرحله اجرایی: مرحله‌ای پس از مراحل شناسایی و فعال‌شدن در پاسخ ایمنی که در آن آنتی‌ژن خارجی نابود یا غیرفعال می‌شود. برای مثال در پاسخ هومورال، مرحله اجرایی با فعال‌شدن کمپلمان و یا فاگوسیتوز باکتری پوشیده‌شده از آنتی‌بادی و کمپلمان می‌باشد.

Endosome

اندوزوم: وزیکول درون سلولی متصل به غشا که پروتئین‌های خارج سلولی در زمان پردازش آنتی‌ژن به درون آن کشیده می‌شوند. اندوزوم‌ها pH اسیدی دارند و حاوی آنزیم‌های پرتئولیتیک شکننده پروتئین‌ها به پپتیدهایی می‌باشند که به مولکول‌های MHC کلاس II متصل

می‌شوند. زیرگروهی از اندوزوم‌های دارای مقادیر زیاد مولکول‌های MHC کلاس II که MHC نامیده می‌شوند، نقش خاصی در مسیر پردازش و عرضه آنتی‌ژن به همراه MHC کلاس II بر عهده دارند.

Endotoxin

اندوتوکسین: جزئی از دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی ـ لیپوپلی ساکارید (LPS) نیز گفته می‌شود ـ که از باکتری در حال مرگ جدا شده و موجب تحریک بسیاری از پاسخ‌های ایمنی ذاتی می‌شوند. این پاسخ‌ها شامل ترشح سایتوکاین‌ها، برانگیختن فعالیت‌های میکروب‌کشی ماکروفاژها و بروز مولکول‌های چسبان لکوسیتی در سطح اندوتلیوم می‌باشد. اندوتوکسین شامل اجزای لیپیدی و کربوهیدراتی (پلی‌ساکاریدی) است.

Enhaancer

افزاینده: توالی‌های نوکلئوتیدی که نقش تنظیم‌کنندگی در ژن‌ها دارند و در فرادست (upstream) با فرودست (downstream) راه‌انداز ژنی (پروموتر) قرار می‌گیرند. عوامل رونویسی به آن‌ها متصل می‌شوند و فعالیت رونویسی ژنی را افزایش می‌دهند. در سلول‌های سیستم ایمنی تقویت‌کننده‌ها مسئول تلفیق پیام‌های سطحی سلولی هستند که منجر به رونویسی از ژن‌ها رمزدهنده بسیاری از پروتئین‌های اجرایی (مانند سایتوکاین‌ها) در پاسخ ایمنی می‌گردند.

Envelope glycoprotein (Env)

گلیکوپروتئین پوشش ویروس: گلیکوپروتئین‌های غشایی که از رتروویروس‌ها رمزدهی می‌شوند. این گلیکوپروتئین‌ها در غشای پلاسمایی سلول‌های آلوده و در پوشش غشایی ذرات ویروسی که از سلول‌های میزبان تولید می‌شوند، بروز می‌کنند. پروتئین‌های پوشش ویروسی (Env) اغلب برای فعالیت عفونت‌زایی ویروس لازم هستند. پروتئین‌های پوشش در HIV عبارتند از: gp41 که به CD4 و gp120 که به گیرنده‌های کموکاینی در سلول‌های T انسانی می‌چسبند و باعث ادغام غشاهای ویروسی و سلول‌های T می‌شوند.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

سنجش ایمنی با واکنش‌گر متصل به سطح جامد یا آنزیم (آلایزا): روش اندازه‌گیری کمی با واکنش‌گرهایی (به‌طور مثال آنتی‌ژن) که به سطح جامد متصل شده‌اند و با استفاده از آنتی‌بادی که به‌صورت کووالان به آنزیم متصل شده است. مقدار آنتی‌بادی که به آنتی‌ژن متصل می‌شود متناسب با مقدار آنتی‌ژن موجود است و پس از افزودن سوبسترای بی‌رنگ تحت تأثیر آنزیم متصل به آنتی‌بادی فرآورده رنگی تولید می‌شود. سنجش رنگ تولیدشده با اسپکتروفتومتر مقدار آنتی‌بادی تعیین گردیده و این مقدار متناسب با میزان آنتی‌ژن است (بازگشت به پیوست یک).

Eosinophil

ائوزینوفیل: گرانولوسیت با منشأ مغز استخوانی که در واکنش مرحله دیررس ازدیاد حساسیت زودرس به تعداد فراوان در ارتشاحات التهابی وجود دارد و در فرآیند بیماری‌زایی در آلرژی دخالت می‌نماید. ائوزینوفیل‌ها در پاسخ دفاعی علیه انگل‌های خارج سلولی از جمله کرم‌ها نقش مهمی دارند.

Epitope

اپی‌توپ (شاخص آنتی‌ژن): قسمت اختصاصی مولکول‌های بزرگ آنتی‌ژن که آنتی‌بادی به آن می‌چسبد در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی که سلول‌های T آن‌ها را شناسایی می‌کنند. اپی‌توپ قسمت پپتیدی است که به مولکول MHC متصل می‌شود تا امکان شناسایی آن با گیرنده سلول T (TCR) فراهم شود. اپی‌توپ واژه معادل شاخص آنتی‌ژنی است.

Epstein-Barr virus (EBV)

ویروس اپشتین ـ بار: ویروس DNA دار دو رشته‌ای از خانواده هرپس ویروس‌ها که عامل ایجاد بیماری منونوکلئوز عفونی است. این ویروس همراه برخی بدخیمی‌های سلول B و کارسینومای نازوفارنکس نیز مشاهده شده است. EBV و بعضی از سلول‌های اپی‌تلیال را با اتصال اختصاصی به گیرنده نوع دوم کمپلمان CR2 (CD21) آلوده می‌کند.

Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)

انسفالومیلیت خودایمنی تجربی: مدل حیوانی برای بیماری مالتیپل اسکلروز، نوعی بیماری خودایمن ناشی از از بین رفتن میلین سیستم اعصاب مرکزی، EAE در جوندگان با

ایمن نمودن حیوان با اجزای غلاف میلین (مانند پروتئین پایه‌ای میلین) اعصاب همراه همیار ایجاد میگردد. نقش اصلی در ایجاد بیماری را سلول‌های T $CD4^+$ ترشح‌کننده سایتوکاین که برای پروتئین‌های غلاف میلین اختصاصی هستند، بر عهده دارند.

Fab (fragment, antigen-binding)

Fab (قطعه متصل‌شونده به آنتی‌ژن): قطعه‌ای حاصل از مولکول IgG که شامل یک زنجیره سبک کامل همراه با دمین متغیر (VH) و اولین دمین ثابت (CHl) زنجیره سنگین می‌باشد. قطعه Fab امکان اتصال تک‌ظرفیتی به آنتی‌ژن را دارد ولی به گیرنده‌های Fc برای IgG یا کمپلمان متصل نمی‌شود. بنابراین قطعات Fab در تحقیقات و کاربردهای بالینی هنگامی که اتصال آنتی‌ژن بدون اعمال فعال‌سازی یا اجرایی مورد نظر است، استفاده می‌شوند. اما قطعه Fab′ افزون بر قسمت‌های فوق دارای ناحیه لولای یکی از زنجیره‌های سنگین نیز می‌باشد.

$F(ab)_2$′ fragment

قطعه $F(ab)_2$′: قطعه‌ای حاصل از مولکول‌های IgG می‌باشد که دو زنجیره سنگ کامل و دمین متغیر (VH)، اولین دمین ثابت (CHl) و ناحیه لولا از دو زنجیره سنگین را دارد. قطعات $F(ab)_2$′ قسمت اتصال به آنتی‌ژن مولکول IgG را به‌صورت دست‌نخورده دارند ولی نمی‌توانند به کمپلمان یا گیرنده‌های IgG Fc متصل شوند. از این قطعات در تحقیقات و کاربردهای درمانی هنگامی که اتصال آنتی‌ژن مورد نظر است و اعمال اجرایی آنتی‌بادی مطلوب نمی‌باشد، استفاده می‌شود.

Fas (CD95)

Fas (CD95): نوعی گیرنده مرگ از خانواده گیرنده‌های TNF که در غشای سلول‌های T و بسیاری از انواع دیگر سلول‌ها بروز می‌کند و آبشار پیام‌رسانی را که منجر به مرگ آپوپتوزی سلول می‌شود، آغاز می‌نماید. مسیر مرگ با اتصال Fas به لیگاند Fas که در سطح سلوله‌های T فعال شده قرار دارد، شروع می‌شود. مرگ لنفوسیت‌ها با واسطه Fas برای نگهداری و برقراری تحمل خودی اهمیت دارد. جهش در ژن Fas عامل بسیاری خودایمن سیستمی است.

Fas ligand (CD95 ligand)

لیگاند Fas (لیگاند CD95): پروتئین غشایی عضو خانواده پروتئین‌های TNF که در سطح سلول‌های T فعال‌شده بروز می‌کند. لیگاند Fas به مولکول Fas می‌چسبد و سبب تحریک مسیر انتقال پیام مرگ‌زای سلولی با آپوپتوز سلول‌های بروزدهنده Fas می‌شود. جهش در ژن لیگاند Fas موجب بیماری خودایمنی منتشر (سیستمی) در موش می‌شود.

Fc (fragment, crystalline)

Fc (قطعه کریستالیزه‌شونده): قطعه‌ای از مولکول IgG که شامل قسمت‌های پایانه کربوکسیلی و زنجیره سنگین آنتی‌بادی است که با پیوند دی سولفیدی به یکدیگر متصل هستند. هم‌چنین Fc برای توصیف ناحیه‌ای از مولکول Ig به‌کار می‌رود که اعمال اجرایی را به‌وجود می‌آورد. این کار از طریق اتصال به گیرنده‌های سطحی سلول با پروتئین C1q کمپلمان انجام می‌شود (نواحی Fc این نام را برای تمایل به کریستالیزه‌شدن در محلول گرفته‌اند).

Fc receptor

گیرنده Fc: گیرنده سطحی سلول که ویژگی اتصال به پایانه کربوکسیلی مولکول آنتی‌بادی (Ig) را دارد. گیرنده‌های Fc مجموعه پروتئین‌های چندزنجیره‌ای هستند که شامل اجزای انتقال پیام و اجزای متصل‌شونده به ایمونوگلوبولین می‌باشند. انواع متعددی از گیرنده‌های Fc وجود دارد و شامل گیرنده‌های اختصاصی برای ایزوتایپ‌های مختلف IgG، IgE و IgA می‌باشند. گیرنده‌های Fc عامل ایجاد بسیاری از فعالیت‌هایی هستند که با واسطه سلول‌ها و وابسته به آنتی‌بادی می‌باشند و شامل بیگانه‌خواری آنتی‌ژن‌های متصل به آنتی‌بادی، فعال‌کردن ماست‌سل‌های القاشده با آنتی‌ژن و هدف‌گیری و فعال‌کردن سلول‌های کشنده طبیعی (NK) هستند.

FcεR1

گیرنده زنجیره اپسیلن نوع یک: گیرنده با میل پیوندی زیاد برای پایانه کربوکسیلی ناحیه ثابت مولکول‌های IgE این گیرنده در غشای ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها بروز می‌کند. مولکول FcεR1 سطح ماست‌سل‌ها به‌طورمعمول با IgE اشغال می‌شود و آنتی‌ژن با اتصال به دو مولکول IgE متصل به گیرنده Fcε، ماست‌سل را فعال می‌کند و واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس را بر می‌انگیزد.

Fcγ receptor (FcγR)

گیرنده ناحیه ثابت زنجیره گاما: گیرنده سطحی سلول که برای اتصال به پایانه کربوکسیلی ناحیه ثابت مولکول‌های IgG اختصاصی است. انواع متعدد از گیرنده‌های Fcγ وجود دارد. گیرنده نوع یک ناحیه ثابت زنجیره گاما (FcγRI) که میل پیوندی زیادی دارد و سبب تقویت بیگانه‌خواری با میانجی‌گری ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها می‌شود. FcγRIIB با میل پیوندی کم که پیام‌های مهاری را به سلول‌های B می‌رساند و FcγRIIA با میل پیوندی کم که موجب هدف‌گیری دقیق و فعال‌سازی سلول‌های کشنده طبیعی می‌شود.

Ficolins

فیکولین‌ها: پروتئین‌های پلاسمایی پنج واحدی سیستم ایمنی ذاتی می‌باشند. فیکولین‌ها دارای دمین‌های شبه کلاژنی و دمین‌های شناساگر کربوهیدرات شبه فیبرینوژنی بوده که به اجزای دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت متصل می‌شوند و سبب اپسونیزه‌شدن آن‌ها و هم‌چنین فعال‌شدن سیستم کمپلمان می‌گردند.

First-set rejection

رد اولیه پیوند (مرحله اول رد پیوند): دفع پیوند آلوگرافت در فردی که پیوند قبلی مشابه نداشته است یا به نحوی دیگر در معرض بافت‌های آلوآنتی‌ژن از آن دهنده نبوده است. دفع پیوند نوبت اول به‌طور معمول پس از ۷ تا ۱۴ روز اتفاق می‌افتد.

FK506

FK506: داروی سرکوب‌گر ایمنی (هم‌چنین تاکرولیموس نیز خوانده می‌شود) که برای جلوگیری از دفع پیوند آلوگرافت تجویز می‌شود و عمل آن مشابه سایکلوسپورین - مهار رونویسی سایتوکاین سلول T می‌باشد. FK506 به پروتئین سیتوزولی به نام پروتئین متصل‌شونده به FK506 می‌چسبد و مجموعه حاصل به کلسی‌نورین اتصال می‌یابد که این امر منجر به مهار فعال‌شدن و جابه‌جایی عامل رونویسی NFAT می‌شود.

Flow cytometry

فلوسایتومتری: روش تجزیه و تحلیل فنوتایپ جمعیت‌های سلولی که نیاز به دستگاه خاصی با نام فلوسایتومتر دارد. این دستگاه میزان فلورسانس متصل به هر سلول موجود در سوسپانسیون را ثبت می‌کند و سپس تعداد سلول‌هایی را که مولکولی خاص را بروز می‌دهند و ماده فلورسنت متصل شده به آن را تعیین می‌کند، سوسپانسیون سلولی با آنتی‌بادی‌های نشان‌دار شده با ماده فلورسنت مخلوط می‌شود. مقدار فلورسنت متصل‌شده به هر سلول هنگام عبور سلول از مقابل فلوریمتری که اشعه لیزر تولید می‌کند، تعیین می‌گردد.

Fluorescence-activated cell sorter (FACS)

تفکیک‌کننده سلول فعال‌شده با ماده فلورسانس: نوعی فلوسایتومتر که برای جداسازی سلول‌ها از جمعیت مخلوط سلولی به کار می‌رود. مبنای این جداسازی اتصال ماده فلورسنت به سلول‌های مورد نظر است. سلول‌ها ابتدا با آنتی‌بادی‌های متصل به مواد فلورسنت که برای آنتی‌ژن سطحی جمعیت مورد نظر اختصاصی هستند، رنگ‌آمیزی می‌شوند. سپس سلول‌ها هر کدام جداگانه از مقابل فلوریمتری که اشعه لیزر ساطع می‌کند عبور داده می‌شوند. بسته به شدت فلورسنت تعیین‌شده و میدان‌های الکترومغناطیسی پرقدرت سلول از مسیر مستقیم منحرف و به سمت مورد نظر هدایت می‌شود.

Follicle

فولیکول: به واژه فولیکول لنفاوی مراجعه کنید.

Follicular dendritic cell

سلول دندریتیک فولیکولی: سلول‌هایی که در فولیکولی لنفاوی یافت می‌شوند و گیرنده کمپلمان، گیرنده‌های ناحیه ثابت آنتی‌بادی (Fc) و لیگاند CD40 را بیان می‌کنند. این سلول‌ها زوائد سیتوپلاسمی طویلی دارند که شبکه تورمانند یکپارچه‌ای را در فولیکول لنفاوی تشکیل می‌دهند. سلول‌های دندریتیک فولیکولی آنتی‌ژن‌ها را برای شناسایی به سلول‌های B عرضه می‌کنند و در گزینش و فعال‌سازی سلول‌های B دارای ایمونوگلوبولین غشایی با میل پیوندی زیاد طی بلوغ میل پیوندی نیز کارآمد می‌باشند.

Follicular T cell (T_{FH})

سلول T کمکی فولیکولی: به واژه سلول‌های T کمکی فولیکولی مراجعه کنید (در قسمت مربوط به حرف T. مترجم).

N-Formylmethionine

N- فورمیل میتونین: آمینواسیدی که در همه پروتئین‌های باکتریایی مشاهده می‌شود ولی در پروتئین‌های پستانداران -

به‌جز انواعی که در میتوکندری ساخته می‌شوند ـ وجود ندارد و در جریان عفونت‌های علامتی برای شناسایی خطر با سیستم ایمنی ذاتی عمل می‌کند. گیرنده‌های اختصاصی برای پپتیدهایی که دارای N- فورمیل می‌باشند، در سطح نوتروفیل‌ها بروز می‌کنند و سبب فعال‌شدن نوتروفیل‌ها می‌گردند.

FoxP3

FoxP3: نوعی عامل رونویسی که بروز آن برای تکامل سلول‌های $CD4^+$ T تنظیمی ضروری است. جهش در این مولکول در موش و انسان سبب عدم ایجاد سلول‌های T $CD25^+$ تنظیمی و بروز بیماری خودایمنی در چندین عضو می‌گردد.

$\gamma\delta$ T cell receptor ($\gamma\delta$ TCR)

گیرنده سلول T نوع گاما دلتا ($\gamma\delta$ TCR): نوعی از TCR که با نوع TCR رایج یعنی $\alpha\beta$ تفاوت دارد و بر روی زیرگروهی از سلول‌های T که بیش‌تر در سطوح اپی‌تلیال بافت‌ها حضور دارند، یافت می‌شود. گرچه از نظر ساختمانی شباهت زیادی با $\alpha\beta$TCR دارد اما انواع آنتی‌ن که $\delta\gamma$TCR شناسایی می‌کند به‌درستی مشخص نمی‌باشند. هم‌چنین این گیرنده‌ها مجموعه پپتید متصل به مولکول‌های MHC پلی‌مورفیک را شناسایی نمی‌نمایند.

G protein-coupled receptor family

خانواده گیرنده متصل به پروتئین G: خانواده‌ای متنوع و متشکل از گیرنده‌های هورمونی، واسطه‌های التهابی لیپیدی و کموکاین‌ها که از پروتئین‌های G سه واحدی همراه خود برای انتقال پیام درون سلولی استفاده می‌کنند.

G Proteins

پروتئین‌های G: پروتئین‌های G پروتئین‌هایی هستند که به نوکلئوتیدهای گوانیل متصل می‌شوند و عمل جایگزینی گوانوزین دی فسفات (GDP) اتصال یافته با گوانوزین تری‌فسفات (GTP) را کاتالیز می‌نمایند. پروتئین‌های G متصل به GTP، بعضی از آنزیم‌های سلولی در آبشارهای مختلف انتقال پیام را فعال می‌سازند. پروتئین‌های سه واحدی متصل‌شونده به GTP با نواحی سیتوپلاسمی بسیاری از گیرنده‌های سطح سلول‌ها مانند گیرنده‌های کموکاین‌ها همراه هستند. دیگر پروتئین‌های واسطه به مسیرهای انتقال پیام فراخوانده می‌شوند.

GATA3

GATA3: نوعی عامل رونویسی که تمایز سلول‌های T_H2 را از سلول‌های T مبتدی به پیش می‌برد.

Generative hymphoid organ

عضو لنفاوی زایا: عضوی که تکامل لنفوسیت‌ها از پیش‌سازهای نابالغ در آن انجام می‌شود. مغز استخوان و تیموس اعضای لنفوئید زاینده اصلی هستند که به ترتیب سلول‌های B و T در آن‌ها تکامل می‌یابند.

Germinal centers

مراکز زایا: ساختارهایی تخصص‌یافته ر اندام‌های لنفاوی که در طی پاسخ‌های ایمنی هومورال وابسته به T ایجاد می‌گردند. در مراکز زایا تکثیر گسترده سلول B، تعویض ایزوتایپ، جهش سوماتیک بلوغ میل پیوندی، تولید سلول B خاطره و القای پلاسماسل‌های با عمر طولانی صورت می‌گیرد. این مراکز در رنگ‌آمیزی به‌صورت نواحی روشن بین فولیکول لنفاوی در طحال، گره لنفی و بافت لنفوئید مخاطی مشاهده می‌شوند.

Germline organization

سازمان‌دهی ژن رده زاینده: ترتیب قرارگرفتن ارثی ژن‌های نواحی V، D، J و C در جایگاه ژنی گیرنده آنتی‌ژن در سلول‌های غیرلنفاوی یا لنفوسیت‌های نابالغ، در لنفوسیت‌های در حال تکامل B یا T ساختار ژن رده زاینده در جریان بازآرایی برای ساختن ژن‌های کارا از Ig یا TCR تغییر می‌یابد.

Glomerulonephritis

گلومرولونفریت: التهاب گلومرول‌های کلیوی که اغلب به‌دلیل سازوکارهای ایمونولوژیک مثل رسوب مجموعه در گردش آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در غشای پایه گلومرولی یا اتصال آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های موجود در گلومرول‌ها ایجاد می‌شود. آنتی‌بادی‌ها موجب فعال‌شدن کمپلمان و بیگانه‌خوارها و پاسخ التهابی می‌شوند که مجموعه آن‌ها منجر به نارسایی کلیوی می‌گردد.

Graft

پیوند: بافت یا عضوی که از یک محل برداشته می‌شود و به‌جای دیگر، به‌طور معمول در فرد دیگر، منتقل می‌شود.

Graft arteriosclerosis

آرتریواسکلروز پیوند: انسداد شریان‌های پیوند به‌دلیل

تکثیر سلول‌های عضلات صاف جدار رگ‌ها. این فرآیند طی ۶ ماه تا یک سال پس از پیوند مشخص می‌شود و مسئول دفع مزمن اعضای پیوندشده رگ‌دار می‌باشد. شاید سازوکار این فرآیند پاسخ ایمنی مزمن به آلوآنتی‌ژن‌های جدار رگ‌ها باشد. به این عارضه آرتریو اسکلروز تسریع‌شده نیز گفته می‌شود.

Graft rejection

رد پیوند: پاسخ ایمنی اختصاصی به عضو یا بافت پیوندی که منجر به التهاب، آسیب و شاید شکست روند انتقال پیوند می‌شود.

Graft-versus-host disease

بیماری پیوند بر ضد میزبان: نوعی بیماری در گیرندگان پیوند مغز استخوان که به‌علت واکنش سلول‌های T بالغ موجود در پیوند مغز استخوان‌دهنده بر ضد آلوآنتی‌ژن‌های سلول‌های میزبان ایجاد می‌شود. بیماری به‌طور معمول در پوست، کبد و روده‌ها بروز می‌کند.

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)

عامل محرک رده گرانولوسیتی: سایتوکاین تولیدی از سلول‌های T فعال‌شده، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال در محل عفونت که عمل آن بر مغز استخوان، افزایش تولید و به حرکت در آوردن نوتروفیل‌ها برای جایگزینی نوتروفیل‌های مصرف‌شده در جریان التهاب می‌باشد.

Granulocyte-monocytes colony-stimulating factor (GM-CSF)

عامل محرک رده گرانولوسیتی ـ مونوسیتی: سایتوکاین تولیدی سلول‌های T فعال‌شده، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌های بستر بافتی که عمل آن بر مغز استخوان در تقویت تولید نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها می‌باشد. عامل محرک رده گرانولوسیتی ـ مونوسیتی (GM-CSF) فعال‌کننده ماکروفاژها نیز می‌باشد. هم‌چنین سبب تمایز سلول‌های لانگرهانس به سلول‌های بالغ دندریتیک نیز می‌شود.

Granuloma

گرانولوما: اجتماع لنفاوی خوشه‌مانند متشکل از ماکروفاژها و سلول‌های T فعال‌شده که اغلب همراه با نکروز و فیبروز می‌باشد. التهاب گرانولومایی نوعی ازدیاد حساسیت دیررس مزمن است که اغلب در پاسخ به میکروب‌های مقاوم مثل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و برخی قارچ‌ها یا در پاسخ به آنتی‌ژن‌های ریز که به راحتی بلع نمی‌شوند، ایجاد می‌شود.

Granzyme

گرانزیم: آنزیم سرین پروتئازی که در گرانول‌های سلول‌های کشنده طبیعی و سلول‌های T سلول‌کش (CTLs) یافت می‌شود. این آنزیم در پی روند اگزوسیتوز از سلول آزاد می‌شود و بیش‌تر از منافذ غشایی ایجادشده با پرفورین وارد سلول‌های هدف می‌گردد. پس از ورود، با عمل پروتئولیتیک سبب شکستن و فعال‌شدن مولکول‌های کاسپاز می‌شود، آن‌ها نیز موجب شکستن چندین سوبسترا و در نهایت القای پدیده آپوپتوز در سلول هدف می‌شوند.

Gut-associated hymphoid tissue (GALT)

بافت لنفوئید وابسته به رود: مجموعه‌ای از لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در مخاط مجرای معده ـ روده‌ای که وظیفه آن‌ها آغاز پاسخ ایمنی تطبیقی به میکروب‌های فلور روده و آنتی‌ژن‌های بلعیدهشده می‌باشد (به واژه بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط نیز مراجعه کنید).

H-2 molecule

مولکول H-2: مولکول MHC موش، MHC موش در ابتدای کشف جایگاه ژنی H-2 نامیده شد.

Haplotype

هاپلوتایپ: مجموعه‌ای آلل‌های MHC به ارث رسیده از یکی از والدین که بر روی یکی از کروموزوم‌ها وجود دارد.

Hapten

هاپتن: مولکول شیمیایی کوچکی که می‌تواند به مولکول آنتی‌بادی متصل شود. برای ایجاد پاسخ ایمنی تطبیقی اختصاصی برای هاپتن، باید این مولکول کوچک به یک ماکرومول (حامل) متصل شود. برای مثال، ایمنی‌زایی با دی نیتروفنل (DNP) به تنهایی نمی‌تواند پاسخ آنتی‌بادی ضد دی نیتروفنل را ایجاد کند، در حالی که ایمنی‌زایی با پروتئینی که به‌طور کووالان به DNP متصل است موجب القای پاسخ ایمنی خواهد شد.

Heavy chain class (isotype) switching

تعویض نوع (ایزوتوپ) زنجیره سنگین: روندی که طی آن

لنفوسیت B، کلاس یا ایزوتایپ آنتی‌بادی‌هایی را که تولید می‌کند از IgM به IgG، IgE یا IgA تغییر می‌دهد، بدون آن که در اختصاصی بودن آنتی‌بادی برای آنتی‌ژن تغییر حاصل شود. تعویض کلاس زنجیره سنگین با سایتوکاین‌های سلول T کمکی و لیگاند CD40 کنترل می‌شود و در آن نوترکیبی قطعات VDJ سلول B با قطعات ژن زنجیره سنگین فرودست صورت می‌گیرد.

Helminth

انگل کرمی: کرم انگلی، عفونت‌های کرمی اغلب پاسخ ایمنی از زیرگروه سلول‌های T_H2 را تحریک می‌کنند که نشانه‌های آن التهاب با ارتشاح فراوان ائوزینوفیل و تولید IgE می‌باشد.

Helper T cells

سلول‌های T کمکی: زیرگروهی از لنفوسیت‌های T که فعالیت عمده آن‌ها فعال‌سازی ماکروفاژها در پاسخ‌های ایمنی با واسطه سلول و تشدید تولید آنتی‌بادی سلول‌های B در پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌باشد. این فعالیت‌ها با ترشح سایتوکاین‌ها و هم‌چنین با اتصال لیگاند CD40 سلول T صورت می‌گیرد. اغلب سلول‌های T کمکی، مولکول CD4 را بارز می‌سازند.

Hematopoiesis

خون‌سازی: رشد و نمو سلول‌های بالغ خون، شامل اریتروسیت‌ها، لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها از سلول‌های بنیادی چندتوانه در مغز استخوان و کبد جنینی روند خون‌سازی به کمک چندین عامل سایتوکاینی رشد که از سلول‌های بستر مغز استخوان، سلول‌های T و دیگر انواع سلول‌ها تولید می‌شوند، تنظیم می‌گردد.

Hematopoietic stem cell

سلول بنیادی خون‌ساز: سلول تمایز نیافته‌ای که به‌طور مداوم تقسیم می‌شود و سلول‌های بنیادی بیش‌تر و نیز سلول‌های رده‌های مختلف را به‌وود می‌آورد. سلول بنیادی خون‌ساز در مغز استخوان سلول‌های رده لنفوئیدی، میلوئیدی و اریتروسیتی را ایجاد می‌کند.

Hematopoietic stem cell transplantation

پیوند سلول بنیادی خون‌ساز: به واژه پیوند مغز استخوان مراجعه کنید.

High endothelial venules (HEVs)

وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند (HEVs): وریدچه‌هایی تخصص‌یافته که محل گذرا لنفوسیت از خون به درون بستر بافت محیطی گره‌های لنفاوی و یا بافت لنفوئید مخاطی می‌باشند. وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند (HEVs) از سلول‌های اندوتلیال بزرگ که به درون مجرای وریدبرآمدگی دارند، پوشیده شده‌اند. این سلول‌های اندوتلیال مولکول‌های چسبان منحصر به فردی را بروز می‌دهند که در اتصال سلول‌های T مبتدی به آن‌ها نقش دارند.

Hinge region

ناحیه لولا: ناحیه‌ای در زنجیره‌های سنگین ایمونوگلوبولین که بین اولین و دومین دمین ثابت قرار داشته و می‌تواند شکل‌های متفاوت داشته باشد. به‌دلیل انعطاف‌پذیری لولا و به‌دنبال آن انعطاف‌پذیری جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن بنابراین مولکول آنتی‌بادی می‌تواند به‌طور هم‌زمان به دو اپی‌توپ دور از هم متصل شود.

Histamine

هیستامین: آمین فعال بیولوژیک که در گرانول‌های ماست‌سل‌ها ذخیره می‌شود و از واسطه‌های مهم در حساسیت شدید زودرس می‌باشد. هیستامین به گیرنده‌های اختصاصی در بافت‌های مختلف متصل می‌گردد و موجب افزایش نفوذپذیری رگی و انقباض عضلات صاف برونشی و روده‌ای می‌شود.

HLA

HLA: به واژه آنتی‌ژن‌های لکوسیتی انسان مراجعه شود.

HLA-DM

HLA-DM: نوعی مولکول تغییردهنده پپتید که نقش مهمی درمسیر MHC کلاس I برای عرضه آنتی‌ژن، ایفا می‌کند. HLA-DM در بخش‌های اندوزومی MHC ویژه‌ای یافت می‌شود و برداشت پپتید CLIP مشتق از زنجیره نامتغیر و هم‌چنین اتصال دیگر پپتیدها را به مولکول‌های MHC کلاس II تسهیل می‌کند.

Homeostasis

هومئوستاز: در سیستم ایمنی تطبیقی، به ثابت باقی ماندن تعداد و تنوع در گنجینه لنفوسیت‌ها با وجود تولید لنفوسیت‌های جدید و گسترش سریع کلونی‌هایی که در طی پاسخ به آنتی‌ژن‌های ایمنی‌زا اتفاق می‌افتد، گفته می‌شود، هوموستاز از طریق چندین مسیر تنظیمی مرگ و

غیرفعال‌سازی لنفوسیت‌ها برقرار می‌گردد.

Homing receptor :

گیرنده لانه‌گزینی: مولکول‌های چسبان که بر سطح لنفوسیت‌ها بروز می‌کنند و مسئول مسیرهای مختلف گردش لنفوسیت و لانه‌گزینی در بافت می‌باشند. گیرنده‌های لانه‌گزینی به لیگاندهای (ادرسین) بروز یافته بر سطح سلول‌ها اندوتلیال، به‌خصوص بسترهای رگی متصل می‌شوند.

Human immunodeficiency virus (HIV)

ویروس نقص ایمنی انسان: عامل بیماری ایدز، HIV رتروویروسی است که موجب آلودگی انواع مختلفی از سلول‌ها نظیر سلول‌های T باور بارزکننده مولکول CD4، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک می‌شود، بنابراین عامل مزمن و پیش‌رونده تخریب سیستم ایمنی محسوب می‌گردد.

Human leukocyte antigens (HLA)

آنتی‌ژن‌های لکوسیتی انسان (HLA): مولکول‌های مجموعه اصلی سازگار بافتی (MHC) بارزشده در سطح سلول‌های انسان می‌باشند. مولکول‌های MHC انسان، نخستین‌بار در نقش آلوآنتی‌ژن‌ها بر سطح سلول‌های سفید خونی (لکوسیت‌ها) شناسایی شدند. این مولکول‌ها به آنتی‌بادی‌های افرادی که پیش‌تر در معرض سلول‌های افراد دیگر قرار گرفته‌اند (زنان حامله و گیرندگان خون) متصل می‌شوند.

Humanized antibody

آنتی‌بادی انسانی شده: نوعی آنتی‌بادی مونوکلونال که از ن هیبرید نوترکیب رمزدهی می‌شود. این آنتی‌بادی از به هم پیوستن جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن از آنتی‌بادی مونوکلونال موشی و مناطق ثابت از آنتی‌بادی مونوکلونال موشی و مناطق ثابت از آنتی‌بادی انسانی شکل گرفته است. احتمال القای پاسخ ضدآنتی‌بادی در انسان با مونوکلونال موشی کمتر است. از این آنتی‌بادی‌ها در کلینیک به‌منظور درمان بیماری‌های التهابی، تومورها و رد پیوند استفاده می‌شود.

Humoral immunity

ایمنی هومورال: نوعی پاسخ ایمنی تطبیقی با واسطه آنتی‌بادی‌های تولیدی از لنفوسیت‌های B می‌باشد. ایمنی هومورال سازوکار دفاعی اساسی در مقابله با میکروب‌های خارج سلولی و سموم آن‌ها می‌باشد.

Hybridoma

هیبریدوما: رده سلولی حاصل از ادغام سلول و یا دو رگه‌سازی سلول سوماتیک، به‌طوری که لنفوسیت طبیعی و لنفوسیت نامیرا شده رده توموری با هم ادغام می‌شوند. هیبریدوماهای سلول B از ادغام سلول B طبیعی که اختصاصی آنتی‌ژن معینی است، یا سلول رده میلوما به‌دست می‌آید. از این نوع هیبریدوماها برای تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال استفاده می‌شود. هیبریدوماهای سلول T با ادغام سلول T طبیعی با اختصاصی بودن معین، با رده توموری سلول T به‌دست می‌آیند و بیش‌تر در تحقیقات کاربرد دارند.

Hyperacute rejection

رد فوق حاد: شکلی از رد پیوند آلوگرفت یا گزنوگرافت که طی مدت چند دقیقه تا چند ساعت پس از پیوند ایجاد می‌شود. ویژگی آن مسدود شدن رگ‌های خونی پیوند با تشکیل لخته در رگ می‌باشد. رد پیوند فوق حاد با واسطه آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته شده در گردش خون میزبان که به آنتی‌ژن‌های اندوتلیال دهنده نظیر آنتی‌ژن‌های گروه خونی یا مولکول‌های MHC متصل می‌شوند، ایجاد می‌گردد. به‌دنبال این رویداد سیستم کمپلمان نیز فعال می‌گردد.

Hypersensitivity diseases

بیماری‌های ازدیاد حساسیت: اختلال‌های ناشی از پاسخ‌های ایمنی. بیماری‌های ازدیاد حساسیت شامل بیماری‌های خودایمن نیز می‌شود که در آن‌ها پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد می‌گردند. هم‌چنین بیماری‌هایی که نتیجه پاسخ‌ها شدید و کنترل نشده در مقابل آنتی‌ژن‌های بیگانه نظیر میکروب‌ها و آلرژن‌ها می‌باشد نیز در این گرفو قرار می‌گیرند. تخریب بافتی که در بیماری‌های ازدیاد حساسیت به‌وجود می‌آید با واسطه همان سازوکارهای اجرایی است که سیستم ایمنی از آن‌ها در مقابله با میکروب‌ها استفاده می‌شود.

Hypervariable loop (Hypervariable region)

حلقه بسیار متغیر (ناحیه بسیار متغیر): قطعات کوتاهی در حد ۱۰ بنیان آمینواسیدی در نواحی متغیر آنتی‌بادی با

پروتئین‌های TCR که ساختمان‌های حلقه مانندی را تشکیل می‌دهند و با آنتی‌ژن تماس حاصل می‌نمایند. در هر زنجیره سبک و سنگین آنتی‌بادی و یا در هر زنجیره آلفا و بتای TCR سه حلقه بسیار متغیر با نام CDR وجود دارد. بیش‌تر تنوع آنتی‌بادی‌ها و TCR های مختلف در این حلقه‌ها متمرکز می‌باشد.

Idiotype

ایدیوتایپ: خصوصیت گروهی از آنتی‌بادی‌ها یا گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T (TCRs) که با دارا بودن ایدیوپاتی خاص و مشترک مشخص می‌شود. یعنی آن دسته از آنتی‌بادی‌هایی که ایدیوتایپ خاصی را به‌صورت مشترک دارند، متعلق به یک ایدیوتایپ می‌باشند. ایدیوتایپ هم‌چنین برای توصیف مجموعه‌ای از ایدیوتوپ‌های موجود در مولکول ایمونوگلوبولین استفاده می‌شود و اغلب مترادف با ایدیوتوپ به‌کار می‌رود.

Idiotypic network

شبکه ایدیوتایپی: شبکه‌ای از برهم‌کنش‌های مکمل از آنتی‌بادی‌های ایدیوتایپی (یا سلول‌های T) مطابق فرضیه شکه این روند به حالتی پایدار رسیده که سبب برقرار هوموستاز در سیستم ایمنی می‌شود. به‌طور نظری زمانی که یک و یا تعداد کمی از کلون‌های لنفوسیتی به آنتی‌ژن بیگانه پاسخ می‌دهند، ایدیوتایپ‌های آن‌ها گسترش یافته و پاسخ‌های آنتی‌ایدیوتایپی را تحریک می‌کنند. این پاسخ‌ها سبب قطع (مهار) پاسخ اختصاصی به آنتی‌ژن می‌شوند.

Igα and Igβ

ایمونوگلوبولین آلفا و ایمونوگلوبولین بتا: پروتئین‌هایی که برای بروز و اعمال انتقال پیام سلولی از طریق ایمونوگلوبولین غشایی سطح سلول‌های B مورد نیاز هستند. جفت‌های Igα و Igβ از طریق پیوندهای دی سولفیدی به یکدیگر و از طریق پیوندهای غیرکووالان به دنباله سیتوپلاسمی ایمونوگلوبولین غشایی متصل می‌شوند و مجموعه گیرنده سلول B (BCR) را تشکیل می‌دهند. دمین‌های فعال‌شونده با تیروزین (ITAMs) هستند که در وقایع اولیه انتقال پیام در طی فعال‌شدن سلول‌های B با آنتی‌ژن دخالت دارند.

IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra)

بازدارنده گیرنده اینترلوکین ـ یک: نوعی مهارکننده طبیعی که در بیگانه‌خواری تک‌هسته‌ای تولید می‌شود و از لحاظ ساختمانی به IL-1 شباهت دارد. این مولکول به همان گیرنده نیز اتصال می‌یابد اما از نظر بیولوژیکی غیرفعال می‌باشد. کوشش می‌شودتا بتوان از مهارکننده‌های IL-1 برای کاهش التهاب در بیماری‌هایی نظیر آرتریت روماتوئید استفاده نمود.

Immature B lymphocyte

لنفوسیت B نابالغ: سلول B IgM^+ و IgD^+ که به تازگی از پیش‌سازهای مغز استخوان منشأ گرفته است. این سلول در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها تکثیر یا تمایز نمی‌یابد و احتمال دارد که دچار مرگ در اثر آپوپتوز گردد و یا از نظر کارکرد دچار بی‌پاسخی شود. این ویژگی نقش به‌سزایی در گزینش منفی آن دسته از سلول‌های B دارد که برای آنتی‌ژن‌های خودی در مغز استخوان اختصاصی شده‌اند.

Immediate hypersensitivity

ازدیاد حساسیت زودرس (فوری): نوعی واکنش ایمنی که مسئول ایجاد بیماری‌های آلرژیک می‌باشد و مولکول‌های IgE و تحریک ماست‌سل‌های بافتی و بازوفیل‌ها با آنتی‌ژن در بروز آن دخالت دارند. ماست‌سل ها و بازوفیل‌ها مواد میانجی آزاد می‌کنند که مجب افزایش نفوذپذیری رگ‌ها، اتساع رگی، انقباض عضلات صاف برونشی و احشایی و التهاب موضعی می‌شوند.

Immune complex

مجموعه ایمنی: مجموعه‌ای چند مولکولی از مولکول‌های آنتی‌بادی متصل به آنتی‌ژن، به دلیل آن که هر مولکول آنتی‌بادی حداقل دو ناحیه اتصال به آنتی‌ژن دارد و هم‌چنین بسیاری از آنتی‌ژن‌ها چندظرفیتی می‌باشند. بنابراین اندازه مجموعه ایمنی بسیار متغیر می‌باشد. مجموعه ایمنی سازوکارهای اجرایی ایمنی هومورال نظیر مسیر کلاسیک کمپلمان و فعال‌شدن بیگانه‌خوارها با واسطه گیرنده Fc را فعال می‌نمایند. رسوب مجموعه ایمنی گردشی، در دیواره رگ خونی یا گلومرول‌های کلیوی به التهاب و بیماری منجر می‌شود.

Immune complex disease

بیماری مجموعه ایمنی: بیماری التهابی که در اثر رسوب مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در دیواره رگ‌های خونی به‌وجود می‌آید و منجر به فعال‌شدن موضعی کمپلمان و

فراخوانی بیگانه‌خوارها می‌شود. تشکیل مجموعه ایمنی در اثر تولید بیش از حد آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های میکروبی و یا تولید اتوآنتی‌بادی طی بعضی بیماری‌های خودایمن نظیر لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) می‌باشد. رسوب مجموعه ایمنی در غشای پایه مویرگ‌های تخصص‌یافته گلومرول‌های کلیوی عامل ایجاد گلومرولونفریت و اختلال در کارکرد کلیه می‌باشد. رسوب منتشر (سیستمی) مجموعه ایمنی در دیواره شریان‌ها موجب تشکیل لخته و آسیب ناشی از ایسکمی در اندام‌های مختلف می‌شود.

Immune deviation (Skewing)

انحراف یا تغییر ایمنی: تغییر پاسخ سلول‌های T که با تولید گروهی از سایتوکاین‌ها همراه است ـ نظیر سایتوکاین‌های T_H1 که ایمنی سلولی (CMI) را تحریک می‌کند ـ به پاسخی که با تولید دیگر سایتوکاین‌ها همراه باشد. نظیر سایتوکاین‌های T_H2 که تولید ایزوتایپ‌های خاصی از آنتی‌بادی‌ها را تحریک می‌کنند.

Immune inflammation

التهاب ایمنی: به التهابی که در نتیجه پاسخ ایمنی تطبیقی علیه آنتی‌ژن ایجاد می‌گردد، گفته می‌شود. ارتشاح سلولی در موضع التهاب شامل سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی نظیر نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها می‌باشد که این سلول‌ها در اثر سایتوکاینهای سلول T به موضع فراخوانده می‌شوند.

Immune-mediated inflammatory disease

بیماری التهابی با میانجی‌گری ایمنی: گروه گسترده‌ای از اختلالات که در آن‌ها پاسخ‌های ایمنی، به آنتی‌ژنی خودی یا بیگانه، و التهاب مزمن اجزای اصلی آن هستند.

Immune response

پاسخ ایمنی: پاسخ کامل و هماهنگ سلول‌ها و مولکول‌های سیستم ایمنی برای مقابله با ورود عوامل بیگانه.

Immune response (Ir) genes

ژن‌های پاسخ ایمنی: این ژن‌ها ابتدا در نقش ژن‌هایی تعریف شدند که در نژادهای خالص جوندگان به روش وراثت مندلی به‌صورت غالب منتقل می‌شدند و عمل آن‌ها کنترل توانایی حیوانات در تولید آنتی‌بادی علیه پلی‌پپتیدهای صناعی ساده بود. اکنون می‌دانیم که ژن‌های Ir ژن‌های پلی‌مورفیک مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) می‌باشند و مولکول‌های متصل‌شونده به پپتید آنتی‌ژن را رمزدهی می‌کنند که برای فعال‌سازی لنفوسیت‌های T و پاسخ‌های سلول B (آنتی‌بادی) وابسته به سلول T کمکی در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی ضروری می‌باشند.

Immune surveillance

مراقبت ایمنی: مفهومی است مبنی بر این که یکی از وظایف فیزیولوژیک سیستم ایمنی شناسایی و انهدام رده‌های سلول‌های تغییریافته پیش از آنکه به‌صورت سرطانی رشد نمایند و نیز از بین بردن تومورهای تشکیل شده، می‌باشد. واژه مراقبت ایمنی را گاهی به‌صورت کلی‌تر برای توصیف عمل لنفوسیت‌های T در شناسایی و انهدام هر سلولی ـ نه فقط سلول توموری ـ که آنتی‌ژن‌های بیگانه (نظیر میکروبی) را بارز می‌سازد، استفاده می‌شود.

Immune system

سیستم ایمنی: مولکول‌ها، سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌هایی که کارکرد آن‌ها در مجموعه برقراری ایمنی یا محافظت علیه ارگانیسم‌های بیگانه می‌باشد.

Immunity

ایمنی (مصونیت): به حفاظت در مقابل بیماری ـ به‌طور معمول بیماری عفونی ـ گفته می‌شود. این حالت به کمک مجموعه‌ای از سلول‌ها و بافت‌هایی که در مجموع سیستم ایمنی نامیده می‌شود، ایجاد می‌شود. در حالتی کلی‌تر، ایمنی به توانایی پاسخ‌دهی در مقابل مواد بیگانه شامل میکروب‌ها و یا مولکول‌های غیرعفونی گفته می‌شود.

Immunoblot

لکه‌گذاری ایمنی (ایمونوبلات): روشی تحلیلی که در آن آنتی‌بادی‌ها برای شناسایی حضور آنتی‌ژن انتقالی (یا لکه‌گذاری شده) به بستری جامد نظیر کاغذ صافی به کار می‌روند (این روش وسترن بلات نیز نام دارد).

Immunodeficiency

نقص ایمنی: به واژه نقص ایمنی اکتسابی و نقص ایمنی مادرزادی مراجعه کنید.

Immunofluorescence

ایمونوفلوئورسانس: روشی که در آن می‌توان مولکولی را با آنتی‌بادی نشان‌دار با معرف فلوئوزسانس شناسایی کرد. برای مثال، در میکروسکوپ ایمونوفلوئورسانس،

رنگ‌آمیزی کرده و سپس با میکروسکوپ فلوئوزسانس مشاهده می‌کنند.

Immunogen

ماده ایمنی‌زا (ایمونوژن): آنتی‌ژنی که پاسخ ایمنی را القا نماید. همه آنتی‌ژن‌ها، ایمونوژن نیستند. برای مثال، ترکیبات با وزن مولکولی کم (هاپتن‌ها) می‌توانند به آنتی‌بادی‌ها متصل شوند اما توانایی القای پاسخ ایمنی را ندارند، مگر آن‌که به مولکول‌های بزرگ (حامل‌ها) متصل شوند.

Immunglobulin (Ig)

ایمونوگلوبولین (Ig): مترادف آنتی‌بادی (بازگشت به واژه آنتی‌بادی).

Immunoglobulin domain

دمین ایمونوگلوبولینی: الگوی ساختاری کروی سه بعدی که در بسیاری از پروتئین‌های سیستم ایمنی شامل ایمونوگلوبولین‌ها، گیرنده‌های سلول T و مولکول‌های MHC دیده می‌شوند. دمین‌های ایمونوگلوبولینی به‌طور تقریبی ۱۱۰ اسیدآمینه طول دارند. دارای یک باند دی سولفیدی درونی و هم‌چنین دو لایه صفحه چین‌خورده بتا هستند که هر لایه از سه تا پنج رشته زنجیره پلی‌پپتیدی موازی معکوس تشکیل شده است. دمین‌های ایمونوگلوبولینی را براساس میزان شباهت آن‌ها به دمین‌های متغیر (V) یا ثابت (C) ایمونوگلوبولین به‌صورت شبه V و یا شبه C طبقه‌بندی می‌نمایند.

Immunoglobulin superfamily

خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین: خانواده بزرگی از پروتئین‌هایی که دارای الگوی ساختاری کروی به نام دمین ایمونوگلوبولین یا چین‌خوردگی ایمونوگلوبولین هستند و نخستین‌بار در آنتی‌بادی‌ها توصیف شدند. بسیاری از پروتئین‌های مهم در سیستم ایمنی نظیر آنتی‌بادی‌ها، گیرنده‌های سلول T، مولکول‌های MHC، مولکول‌های CD4 و CD8 از اعضای این خانواده بزرگ هستند.

Immunoglobulin heavy chain

زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین: یکی از دو نوع زنجیره پلی‌پپتیدی در مولکول آنتی‌بادی. واحد ساختمانی پایه هر مولکول آنتی‌بادی از دو زنجیره سنگین یکسان که با پیوند دی سولفیدی به یکدیگر و به دو زنجیره سبک یکسان متصل شده‌اند، تشکیل شده است. هر زنجیره سنگین ازیکدمین متغیر (V) ایمونوگلوبولینی و سه یا چهار دمین ثابت (C) ایمونوگلوبولینی تشکیل شده است. ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی شامل IgD، IgM، IgG، IgA و IgE براساس تفاوت‌های ساختمانی در نواحی ثابت زنجیره سنگین آن‌ها مشخص و طبقه‌بندی می‌شوند. هم‌چنین نواحی ثابت زنجیره سنگین کارکردهای اجرایی، نظیر فعال‌سازی کمپلمان با اتصال به بیگانه‌خوارها را رهبری می‌کنند.

Immunoglobulin light chain

زنجیره سبک ایمونوگلوبولین: یکی از دو نوع زنجیره پلی‌پپتیدی در مولکول آنتی‌بادی واحد ساختمانی هر مولکول آنتی‌بادی از دو زنجیره سبک یکسان که هر یک از آن‌ها از طریق پیوند دی سولفیدی به یکی از دو زنجیره سنگین یکسان متصل می‌شود، تشکیل شده است. هر زنجیره سبک از یک دمین متغیر (V) ایمونوگلوبولینی و یک دمین ثابت (C) ایمونوگلوبولینی تشکیل می‌شود. دو ایزوتایپ از زنجیره سبک با نام‌های کاپا (κ) و لامبدا (λ) وجود دارد که کارکردهای یکسانی دارند. حدود ۶۰ درصد آنتی‌بادی‌های انسان دارای زنجیره سبک کاپا بوده و ۴۰ درصد زنجیره بسک لامبدا دارند.

Immunodominant epitope

اپی‌توپ غالب ایمنی: اپی‌توپی از آنتی‌ژن پروتئینی که موجب القای بیش‌ترین پاسخ‌ها در فرد مصون با پروتئین طبیعی (دست‌نخورده) می‌شود. اپی‌توپ‌های غالب ایمنی متعلق به پپتیدهای پروتئینی بوده که به طریقه پروتئولیتیک در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تولید و به مولکول‌های MHC متصل می‌شوند. این مجموعه سلول‌های T را تحریک می‌نماید.

Immunohistochemistry

ایمونوهیستوشیمی: روشی برای شناسایی حضور آنتی‌ژن در مقاطع بافتی است. در این روش از آنتی‌بادیمتصل به آنزیم که برای آنتی‌ژن مزبور اختصاصی است، استفاده می‌شود. آنزیم سوبسترای بی‌رنگ را به ماده رنگی غیرمحلول تبدیل می‌کند. این ماده رنگی در محل حضور آنتی‌بادی و آنتی‌ژن رسوب می‌کند. محل رسوب رنگ و در نتیجه آنتی‌ژن، در مقطع بافتی به کمک میکروسکوپ نوری

قابل رؤیت و بررسی می‌باشد. ایمونوهیستوشیمی روشی معمول در آسیب‌شناسی تشخیصی و زمینه‌های مختلف تحقیقاتی می‌باشد.

Immunologic tolerance

تحمل ایمونولوژیک: با واژه تحمل (تولرانس) مراجعه شود.

Immunologically privileged site

جایگاه ممتاز ایمنی: محلی از بدن که دور از دسترس پاسخ‌های ایمنی بوده و یا به‌طور طبیعی پاسخ‌های ایمنی را سرکوب می‌کند. از جایگاه‌های ممتاز ایمنی در بدن می‌توان به اتاقک قدامی چشم، بیضه‌ها و مغز اشاره نمود.

Immunoperoxidase technique

روش ایمونوپراکسیداز: روش ایمونوهیستوشیمیایی معمول که در آن از یک آنتی‌بادی متصل به پراکسیداز تربچه *(Horseradish)* برای تشخیص حضور آنتی‌ژن در مقطع بافتی استفاده می‌شود. آنزیم پراکسیداز سوبسترای بی‌رنگ را به محصولی قهوه‌ای رنگ و نامحلول تبدیل می‌کند که می‌توان آن را با میکروسکوپ نوری مشاهده کرد.

Immonoprecipitation

ایمونوپرسی پیتاسیون: روشی برای جداسازی یک مولکول از محلول است که بدین منظور مولکول رابه آنتی‌بادی متصل می‌کنند، سپس مجموعه آنتی‌ژن - آنتی‌بادی را یا با آنتی‌بادی دوم و یا با اتصال آنتی‌بادی اول به ذره و یا دانه نامحلول رسوب می‌دهند.

Immunorecepture tyrosine-based activation motif (ITAM)

الگوی گیرنده ایمنی فعال‌شونده با تیروزین (ITAM): الگوی ثابتی که از دو توالی تیروزن - x - x - لوسین تشکیل شده است (در محل X هر اسیدآمینه‌ای می‌تواند قرار گیرد). این الگوها در دنباله‌های سیتوپلاسمی پروتئین‌های غشایی مختلف در سیستم ایمنی یافت می‌شوند و در انتقال پیام دخالت دارند. الگوهای گیرنده ایمنی فعال شونده با تیروزین ITAM در پروتئین‌های زنا (ζ)، پروتئین‌های CD3 گیرنده سلول T (TCR)، پروتئین‌های Igα و Igβ مجموعه BCR و در چندین گیرنده Fc ایمونوگلوبولینی وجود دارند. هنگامی که این گیرنده‌ها به لیگاندهای خود متصل می‌شوند، بنیان‌های تیروزینی در الگو (ITAM) فسفوریله شده و جایگاه‌های اتصال برای سایر مولکول‌ها را فراهم می‌کنند و بدین طریق موجب تقویت مسیرهای انتقال پیام فعال‌سازی سلول می‌شوند.

Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif (ITIM)

الگوی گیرنده ایمنی مهارشونده با تیروزین (ITIM): الگویی متشکل از شش آمینواسید (ایزولوسین - x - تیروزین - x + x - لوسین) که در دنباله‌های سیتوپلاسمی گیرنده‌های مهاری گوناگون در سیستم ایمنی وجود دارند، به‌طور مثال FcγRIIB سطح سلول‌های B و گیرنده‌های مهارکشندگی (KIRs) بر روی سلول‌های کشنده طبیعی (VK) را می‌توان نام برد. هنگامی که این گیرنده‌ها به لیگاندهای خود متصل می‌شوند، بنیان‌های تیروزین در این الگوها فسفوریله شده و جایگاه اتصالی برای پروتئین تیروزین فسفاتازها ایجاد می‌کنند و موجب مهار سایر مسیرهای انتقال سیگنال می‌شوند.

Immunosuppression

سرکوب ایمنی: مهار یک و یا چندین جزء سیستم ایمنی تطبیقی یا ذاتی است که به علت بیماری زمینه‌ای و یا القا شده با داروهای مورد استفاده برای پیشگیری یا درمان رد پیوند و یا برای خودایمنی حاصل می‌شود. داروی سرکوبگر ایمنی که به‌طور رایج مورد استفاده قرار می‌گیرد، سایکلوسپورین است که موجب مهار تولید سایتوکاین از سلول‌های T می‌شود.

Immunotherapy

ایمنی درمانی (ایمونوتراپی): درمان بیماری یا عواملی که موجب تقویت و تشدید پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. برای مثال، ایمونوتراپی سرطان از طریق تقویت پاسخ‌های ایمنی فعال علیه آنتی‌ژن‌های توموری و یا تجویز آنتی‌بادی‌ها و یا سلول‌های T ضد توموری برای ایجاد ایمنی غیرفعال صورت می‌گیرد.

Immunotoxins

ایمونوتوکسین‌ها: معرف‌هایی هستند که در درمان سرطان به کار گرفته می‌شوند و کونژوگه‌هایی از نوعی سم سلولی قوی مانند ریسین یا سم دیفتری بوده که به آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد آنتی‌ژن‌های توموری به‌طور کووالان متصل شده‌اند. محققین امید دارند که این چنین معرف‌هایی بتوانند به‌طور اختصاصی سلول‌های توموری را بدون این که

آسیبی به سلول‌های طبیعی برسانند مورد هدف قرار داده و از بین ببرند. البته هنوز ایمونوتوکسین‌های کارآمد و بدون خطری ابداع نشده است.

Inbred mouse strain

نژاد موش خالص: نژادی از موش‌ها که از آمیزش متوالی فرزندان حاصل می‌شوند. از مشخصات آن‌ها هموزیگوت بودن در همه لوکوس‌های ژنتیکی می‌باشند. هر یک از موش‌های نژاد خالص از نظر ژنتیکی با سایر موش‌های همان نژاد، یکسان (هم‌ژن) میباشد.

Indirect antigen presentation (or indirect allorecognition)

عرضه غیرمستقیم آنتی‌ژن (یا شناسایی غیرمستقیم آلوژن): در ایمونولوژی پیوند، مسیری برای عرضه مولکول‌های MHC دهند (آلوژن) با کمک سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن گیرنده است و مشابه مسیر عرضه پروتئین‌های میکروبی می‌باشد. پروتئین‌های MHC آلوژن در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن حرفه‌ای گیرنده پردازش می‌شوند و پپتیدهای حاصل از آن‌ها متصل به مولکول‌های MHC گیرنده (خودی) به سلول‌های T میزبان عرضه می‌شوند. برخلاف عرضه غیرمستقیم آنتی‌ژن، در عرضه مستقیم (بی‌واسطه) آنتی‌ژن مولکولهای MHC آلوژن پردازش نمی‌شوند و به‌طور مستقیم در سطح سلول‌های پیوند با سلول‌های T گیرنده شناسایی می‌شوند.

Inflammasome

اینفلامازوم (جسم التهابی): مجموعه‌ای چند پروتئینی در سیتوزول بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای، سلولهای دندریتیک و سایر انواع سلول‌هایی که به‌طور پروتئولیتیک شکل فعال IL-1 را از نوع پیش‌ساز غیرفعال آن تولید می‌نمایند. تشکیل مجموعه اینفلامازوم شامل NLRP3 (نوعی گیرنده شناسایی الگوی شبه NOD) و کاسپاز ـ ۱، از طریق اثر فرآورده‌های میکروبی مختلف، مولکول‌های مرتبط با سلول تخریب شده و کریستال‌ها تحریک می‌شود.

Inflammation

التهاب: مجموعه‌ای از واکنش‌های سیستم ایمنی ذاتی در بافت‌های رگ‌دار که با تجمع و فعال‌شدن لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلاسمایی در جایگاه عفونت، محل ورود سموم یا آسیب بافتی همراه می‌باشد. التهاب با تغییرات رگ‌های خونی آغاز و موجب تشدید فراخوانی لکوسیت‌ها می‌شود. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی موضعی می‌توانند التهاب را تشدید کنند. با وجود این که التهاب در کنترل عفونت‌های نقش محافظتی دارد و ترمیم بافت را تسریع می‌کند، ولی خود نیز در بعضی موارد موجب آسیب بافتی و بیماری می‌شود.

Inflammatory bowel disease (IBD)

بیماری التهاب روده: گروهی از اختلال‌های گوارشی، شامل کولیت اولسراتیو و بیماری کرون *(Crohn's)* که با التهاب مزمن مجاری معدی روده‌ای مشخص می‌شود. اتیولوژی بیماری التهاب روده ناشناخته است. اما بعضی شواهد نشان می‌دهند که شاید علت آن تنظیم ناکافی پاسخ‌های سلول T در مقابل باکتری‌های هم‌زیست در روده باشد. بیماری التهاب روده در موش‌های تخریب ژن شده فاقد IL-2، IL-10 و یا زنجیره α مجموعه TCR نیز ایجاد می‌شود.

Innate immunity

ایمنی ذاتی: مقاومت در مقابل عفونت براساس سازوکارهایی است که پیش از بروز عفونت وجود دارند و به‌سرعت در مقابل میکروب‌ها پاسخ می‌دهند و در عفونت‌های مکرر به‌طور مشابه عمل می‌کنند. سیستم ایمنی ذاتی شامل سدهای پوششی، سلول‌های بیگانه‌خوار (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، سیستم کمپلمان و سایتوکاین‌هایی می‌باشد که به‌طور عمده در سلول‌های دندریتیک و بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای ساخته می‌شوند و موجب تنظیم و هماهنگی بسیاری از فعالیت‌های سلول‌های ایمنی ذاتی می‌گردند.

Inositol 1,4,5 triphosphate (IP3)

اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ تری فسفات (IP3): مولکول انتقال‌دهنده پیام‌های سیتوپلاسمی که در اثر هیدرولیز فسفولیپیدهای غشای سلولی PIP3 توسط فسفولیپاز C (PLCγ1) در جریان فعال‌شدن لنفوسیت‌ها با آنتی‌ژن تولید می‌شوند. کارکرد عمده IP3 تحریک آزادشدن ذخایر درون سلولی کلسیم از محفظه‌های غشادار سلول نظیر شبکه آندوپلاسمی (ER) می‌باشد.

Integrins

اینتگرین‌ها: پروتئین‌های دو زنجیره ناهمگون (هترودایمر) سطح سلولی که اعمال عمده آن‌ها تسهیل روند چسبیدن

لکوسیت‌ها به سایر لکوسیت‌ها، سلول‌های پوششی و پروتئین‌های بستر خارج سلولی می‌باشد. اینتگرین‌ها برای برهم‌کنش سلول T با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و مهاجرت لکوسیت‌ها از خون به درون بافت‌ها اهمیت دارند. میل پیوندی اتصال اینتگرین‌ها به لیگاند خود با محرک‌های گوناگونی تنظیم می‌شود ودمین‌های سیتوپلاسمی اینتگرین‌ها به اسکلت سلولی اتصال می‌یابد. اینتگرین‌ها دو زیر خانواده اصلی دارند. اعضای هر خانواده دارای زنجیره ثابت بتا ($\beta 1$ یا CD29 و $\beta 2$ یا CD18) متصل به زنجیره‌های آلفای مختلف می‌باشند. VLA-4 (پروتئین بسیار دیررس در روند فعال‌شدن نوع چهار) $\beta 1$ اینتگرینی است که در سطح سلول‌های T بارز می‌شود LFA1 (آنتی‌ژن وابسته به فعالیت لکوسیت نوع یک) از نوع $\beta 2$ اینتگرین‌ها است که بر سطح سلول‌های T و بیگانه‌خوار بروز می‌کند.

Interferon regulatory factors (IRFs)

عوامل تنظیم‌کننده اینترفرون (IRFs): خانواده‌ای از عوامل رونویسی که فعالیت آن‌ها قابل القا می‌باشد. این عوامل در بروز ژن‌های التهابی و ضدویروسی اهمیت دارند. برای مثال، IRF3 با پیام‌های حاصل از TLR فعال شده و بروز اینترفرون‌های نوع یک ـ سایتوکاین‌هایی که سلول‌ها را از عفونت ویروسی محافظت می‌کند ـ تنظیم می‌نماید.

Interferons

اینترفرون: زیرگروهی از سایتوکاین‌ها که در ابتدا به دلیل توانایی‌شان برای تداخل با عفونت ویروسی به این نام خوانده شدند، هر چند که دارای کارکردهای مهم کنترل‌کنندگی سیستم ایمنی دیگری نیز می‌باشند. اینترفرون‌های نوع یک شامل اینترفرون ـ آلفا و اینترفرون ـ بتا دارای کارکرد ضدویروسی بوده و اینترفرون نوع دو (به نام اینترفرون ـ گاما) که فعال‌کننده ماکروفاژها و انواع مختلفی از سلول‌ها می‌باشند.

Interleukins

اینترلوکین‌ها: هر کدام از سایتوکاین‌های متعددی که با یک پسوند عددی، به‌طور تقریبی متوالی، به‌ترتیب زمان کشف و تعیین مشخصات مولکولی (برای مثال اینترلوکین ـ ۱ و یا اینترلوکین ـ ۲) نام‌گذاری شده‌اند. برخی از سایتوکاین‌ها در ابتدا براساس فعالیت‌های زیست‌شناختی نام‌گذاری می‌شدند و واژه اینترلوکین نداشتند (بازگشت به پیوست دو).

Intracellular bacterium

باکتری درون سلولی: باکتری‌هایی که در درون سلول‌ها و به‌طور معمول در اندوزوم‌ها زنده مانده و با تکثیر پیدا می‌کنند. دفاع اصلی در مقابله با باکتری‌های درون سلولی نظیر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، ایمنی سلولی (CMI) است.

Intraepidermal lymphocytes

لنفوسیت‌ها درون اپیدرمی: لنفوسیت‌های T که در لایه اپیدرمی پوست یافت می‌شوند. در موش اکثر سلول‌های درون اپیدرمی گیرنده نوع گاما دلتا ($\gamma\delta$) را بروز می‌دهند (بازگشت به واژه لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیالی).

Intraepithelial lymphocytes

لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیالی: لنفوسیت‌های T که در اپی‌درم پوست و پوشش‌های مخاطی یافت می‌شوند و تنوع بسیار محدودی در گیرنده‌های آنتی‌ژنی بروز می‌دهند. تعدادی از این لنفوسیت‌ها احتمال دارد فرآورده‌های میکروبی نظیر گلیکولیپیدها را همراه با مولکول‌های غیرپلی‌مورف شبه MHC کلاس I شناسایی کنند. لنفوسیت‌های T درون اپی‌تلیالی، سلول‌های اجرایی سیستم ایمنی ذاتی در نظر گرفته می‌شوند و با ترشح سایتوکارین‌ها، فعال کردن سلول‌های بیگانه‌خوار و کشتن سلول‌های آلوده در سازوکارهای دفاع میزبان شرکت می‌کنند.

Invariant chain (I_i)

زنجیره نامتغیر: پروتئین غیرپلی‌مورف که به مولکول‌های MHC کلاس دو تازه‌ساز در شبکه اندوپلاسمی متصل می‌شود. زنجیره نامتغیر مانع قرارگرفتن پپتیدهای موجود در شبکه اندوپلاسمی در شکاف اتصال پپتید می‌گردد. این زنجیره، هم‌چنین سبب تحریک چین‌خوردگی و تشکیل مولکول‌های کلاس II می‌شود و مولکول‌های کلاس II تازه‌ساز را به سمت ساختمان‌های تخصص‌یافته اندوزومی یا MHC، محلی که پپتیدها به MHC متصل می‌شوند، هدایت می‌کند.

Isotype

ایزوتایپ: هر یک از پنج نوع آنتی‌بادی که با وجود زنجیره

سنگین مختلف مشخص می‌شوند. ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی شامل IgM، IgG، IgA و IgE هستند. هر ایزوتایپ اعمال اجرایی متفاوتی انجام می‌دهد. تفاوت‌های ساختمانی جزئی‌تر، زیرگروه‌های مختلف IgG و IgA را مشخص می‌کنند.

J chain

زنجیره J: پلی‌پپتید کوچکی که از طریق پیوندهای دی سولفیدی به قطعات دنباله‌ای آنتی‌بادی‌های IgM و IgA چند واحدی متصل شده و در انتقال این ایمونوگلوبولین‌ها از عرض اپی‌تلیال دخالت دارد.

JAK-STAT signaling pathway

مسیر انتقال پیام JAK-STAT: مسیر انتقال پیام که با اتصال سایتوکاین‌ها به گیرنده‌های سایتوکاینی نوعی یک و دو آغاز می‌شود. این مسیر به ترتیب دارای مراحل زیر می‌باشد: فعال‌شدن تیروزین کینازهای گیرنده با نام کیناز جانوس (JAK)، فسفوریله‌شدن بنیان‌های تیروزین در انتهای سیتوپلاسمی گیرنده‌های سایتوکاینی JAK، اتصال انتقال‌دهنده‌های پیام و فعال‌کننده‌های رونویسی (STATs) به زنجیره‌های فسفوریله شده گیرنده، فسفوریله شدن STAT های متصل به بنیان‌های تیروزین تحت اثر JAK، تشکیل مولکول دو واحدی از STAT ها و انتقال آن‌ها به هسته و اتصال STAT به نواحی تنظیمی ژن‌های هدف، که سبب فعال‌شدن رونویسی از آن ژن‌ها می‌شوند.

Janus kinases (JAKs)

کینازهای جانوس (JAKs): خانواده‌ای از تیروزین کینازها که به انتهای سیتوپلاسمی گیرنده‌های سایتوکاینی مختلف از قبیل IL-2، IL-4، IFN-γ و IL-12 مرتبط هستند. در پاسخ به اتصال سایتوکاین و دو واحدی شدن گیرنده، مولکول‌های JAK، سبب فسفوریله‌شدن گیرنده‌های سایتوکاینی می‌شوند تا امکان اتصال مولکول‌های STAT فراهم گردد. سپس آنزیم JAK باعث فسفوریله شدن و در نتیجه فعال شدن مولکول‌های سایتوکاینی متفاوتی اتصال می‌یابند.

Joining (J) chain

زنجیره اتصالی (J): پلی‌پپتیدی که مولکول‌های IgA و IgM را به یکدیگر متصل نموده و اشکال چند واحدی (مانند IgA دایمر و IGM پنتامر) ایجاد می‌نماید.

Joining (J) segments

قطعات اتصالی (J): توالی‌های کوتاهی بین قطعات ژنی متغیر (V) و ثابت (C) در همه جایگاه‌های Ig و TCR، که در جریان تکامل لنفوسیت‌ها همراه با قطعات D متحمل روند نوترکیبی سوماتیک با قطعات V می‌شوند. DNA بازآرایی شده VDJ، انتهای کربوکسیلی نواحی V گیرنده آنتی‌ژن یعنی سومین ناحیه بسیار متغیر (CDR) را رمزدهی می‌کند. استفاده تصادفی سلول از قطعات J مختلف بر ایجاد تنوع در گنجینه گیرنده‌های آنتی‌ژن کمک می‌کند.

Junctional diversity

تنوع اتصالی: تنوع در گنجینه‌های آنتی‌بادی و TCR که ناشی از اضافه شدن یا حذف تصادفی توالی‌های نوکلئوتیدی در محل اتصال بین قطعات ژنی V، D و J می‌باشد.

Kaposi's sarcome

سارکوم کاپوزی: تومور بدخیم سلول‌های رگ که اغلب در بیماران مبتلا به ایدز دیده می‌شود. سارکوم کاپوزی با عفونت هرپس ویروس همراه با سارکوم کاپوزی (ویروس هرپس انسانی ۸) مرتبط می‌باشد.

Killer Ig-like receptors (KIRs)

گیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولینی کشندگی (KIRs): گیرنده‌های سطحی سلول‌های NK از خانواده بزرگ ایمونوگلوبولین که آلل‌های مختلف می‌نمایند. بعضی از KIR ها دارایاجزای انتقال پیام بوده که دنباله سیتوپلاسمی خود ITIM دارند. این گیرنده‌ها پیام‌های مهاری برای غیرفعال کردن سلول‌های NK ایجاد می‌نمایند. بعضی از اعضای خانواده KIR دارای دنباله سیتوپلاسمی کوتاه فاقد ITIM می‌باشند، اما این گیرنده‌ها با دیگر پلی‌پپتیدهای حاوی ITAM مرتبط بوده و در نقش گیرنده‌های فعال‌کننده به‌شمار می‌آیند.

Knockout mouse

موش حذف ژن شده: موشی که در آن یکی یا چندین ژن هدف تخریب شده است و برای ایجاد آن‌ها از فناوری نوترکیبی همسان استفاده می‌شود. موش‌های فاقد ژن سایتوکاین‌ها، گیرنده‌های سطح سلول، مولکول‌های انتقال پیام و عوامل رونویسی، اطلاعات وسیعی را در مورد نقش این مولکول‌ها در سیستم ایمنی فراهم آورده‌اند.

بازگردش لنفوسیتی: حرکت پیوسته لنفوسیت‌ها از طریق جریان خون و رگ‌های لنفاوی بین گره‌های لنفاوی یا طحال و در صورت فعال‌شدن به محل التهابی محیطی را گویند.

Lymphocyte repertoire

گنجینه لنفوسیتی: مجموعه کامل گیرنده‌های آنتی‌ژن و در نتیجه اختصاصی بودن آنتی‌ژنی که بر سطح لنفوسیت B و T هر فرد بروز می‌کنند.

Lymphoid follicle

فولیکول لنفاوی: ناحیه غنی از سلول‌های b در گره لنفی و طحال که محل تکثیر و تمایز سلول‌های B در اثر برخورد با آنتی‌ژن می‌باشد. در پاسخ‌های سلول B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی که وابسته به سلول T می‌باشد، درون فولیکول هر مرکز زایا شکل می‌گیرد.

Lymphoid tissue inducer cells

سلول‌های القاکننده بافت لنفوئید: سلول‌های مشتق از سلول‌های خون‌ساز با ویژگی‌های فنوتایپی هر دو نوع از لنفوسیت‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی که رشد و نمو گره‌های لنفی را تحریک می‌نمایند. سلول‌های مزبور این عمل را تا اندازه‌ای با تولید سایتوکاین‌های لنفوتوکسین ـ آلفا ($LT\alpha$) و لنفوتوکسین ـ بتا ($LT\beta$) انجام می‌دهند.

Lymphokine

لنفوکاین: نام قدیمی نوعی سایتوکاین (واسطه پروتئینی محلول پاسخ‌های ایمنی) که از لنفوسیت‌ها تولید می‌شود.

Lymphokine-activated killer (LAK) cell

سلول کشنده فعال شده با لنفوکاین: سلول‌های کشنده طبیعی (NK) که در مجاورت با غلظت زیاد IL-2 فعالیت سلول‌کشی شدیدی علیه سلول‌های توموری از خود نشان می‌دهند. سلول‌های LAK را در محیط آزمایشگاهی ایجاد می‌کنند و سپس به بدن بیماران سرطانی بر می‌گردانند تا بیماری‌های سرطانی را درمان کنند.

Lymphoma

لنفوم: تومور بدخیم لنفوسیت‌های B یا T که به‌طور معمول از بافت‌های لنفوئید منشأ گرفته و در مسیر این بافت‌ها منتشر می‌شوند؛ ولی هم‌چنین احتمال دارد که به سایر بافت‌ها نیز انتشار یابند. لنفوم‌ها اغلب خصوصیات فنوتایپی آن دسته از لنفوسیت‌های طبیعی را بروز می‌دهند که از آن‌ها منشأ گرفته‌اند.

Lymphotoxin (LT, TNF-β)

سم لنفوسیتی (LT, TNF-β): سایتوکاینی که از سلول‌های T تولید می‌شود و به TNF شباهت دارد و به همان گیرنده TNF متصل می‌شود. سم لنفوسیتی (LT) نیز مشابه TNF آثار پیش‌التهابی دارد. به‌طور مثال باعث فعال‌شدن سلول‌های اندوتلیال و نوتروفیل‌ها می‌شود. LT در تکامل طبیعی اعضای لنفاوی نیز نقش اساسی دارد.

Lysosome

لیزوزوم: اندامک اسیدی غشادار که در سلولهای بیگانه‌خوار به فراوانی یافت می‌شو. این اندامک محتوی آنزیم‌های پرتئولیتیکی است که پروتئین‌های مشتق از محیط خارج سلول و نیز درون سلول را تجزیه می‌کنند. لیزوزوم‌های موجود در مسیر MHC کلاس II، در پردازش آنتی‌ژن‌ها دخالت دارند.

M cells

سلول‌های M: سلول‌های اپی‌تلیال تخصص یافته‌ای که پلاک‌های پی‌یر روده را می‌پوشاند و باعث انتقال آنتی‌ژن از مجرا به پلاک‌های پی‌یر می‌شوند.

M1 macrophages

ماکروفاژهای M1: به واژه فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ مراجعه کنید.

M2 macrophages

ماکروفاژهای M2: به واژه فعال‌شدن آلترناتیو (فرعی) ماکروفاژ مراجعه کنید.

Macrophage

ماکروفاژ: سلول بیگانه‌خوار بافتی که از مونوسیت‌های خونی منشأ می‌گیرد ودر هر دو بازوی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی نقش مهمی ایفا می‌کند. ماکروفاژها تحت اثر فرآورده‌های میکروبی نظیر اندوتوکسین و سایتوکاین‌های سلول T از قبیل IFN-γ فعال می‌شوند. ماکروفاژهای فعال میکروارگانیسم‌ها را ابتدا می‌بلعند و سپس از بین می‌برند، سایتوکاین‌های پیش‌برنده التهاب ترشح می‌کنند و آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T کمکی عرضه می‌نمایند. ماکروفاژها در بافت‌های مختلف به اشکال متفاوتی در می‌آیند، نظیر میکروگلیا در سیستم عصبی مرکزی، سلول‌های کوپفر در کبد، ماکروفاژهای آلوئولی در ریه و استئوکلاست‌ها در استخوان.

Major histocompatibility complex (MHC)

مجموعه اصلی سازگاری بافتی: جایگاه ژنی بزرگی (بر روی کروموزم ۶انسان و کروموزوم ۱۷ موش) که حاوی ژن‌هایی بسیار پلی‌مورف است. این ژن‌ها مولکول‌های متصل شونده به پپتید آنتی‌ژنی که مورد شناسایی لنفوسیت‌های T قرار می‌گیرند، را رمزدهی می‌کنند. ناحیه ژنی MHC در برگیرنده مجموعه‌ای ژن‌ها است که سایتوکاین‌ها، مولکول‌های دخیل در پردازش آنتی‌ژن و پروتئین‌های کمپلمان را رمزدهی می‌کنند.

Major histocompatibility complex (MHC) modecules

مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی: پروتئین‌های غشایی دو رشته‌ای ناهمسان که از جایگاه ژنی MHC رمزدهی می‌شوند و مولکول‌های عرضه‌کننده پپتید آنتی‌ژنی در مرحله شناسایی لنفوسیت‌های T می‌باشند. از نظر ساختمانی دو نوع مشخص از مولکول‌های MHC وجود دارند. مولکول‌های MHC کلاس I که در سطح اکثر سلول‌های هسته‌دار یافت می‌شوند و به پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های سیتوزولی اتصال می‌یابند. این مجموعه مورد شناسایی سلول‌های T $CD8^+$ قرار می‌گیرد. مولکول‌های MHC کلاس II که به‌طور عمده محدود به سلول‌های دندریتیک ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B است، به پپتیدهای حاصل از پروتئین‌های اندوسیتوزی اتصال می‌یابند و مورد شناسایی سلول‌های T $CD4^+$ قرار می‌گیرند.

Mannose-binding lectin (MBL)

لکتین متصل‌شونده به مانوز: پروتئین پلاسمایی که به بنیان‌های مانوز در دیواره سلولی باکتری‌ها متصل می‌شود و با تقویت روند بیگانه‌خواری باکتری در ماکروفاژها نقش اپسونین دارد. ماکروفاژها دارای گیرنده‌های سطحی برای C1q هستند که به MBL نیز متصل می‌شود و واسطه برداشت ارگانیسم‌های اپسونیزه شده می‌باشند.

Mannose receptor

گیرنده مانوز: گیرنده متصل شونده به کربوهیدارت (لکتین) که در سطح ماکروفاژها بروز می‌کند و به بنیان‌های مانوز و فوکوز دیواره سلولی میکروب‌ها متصل می‌شود. این مولکول‌ها واسطه بیگانه‌خواری ارگانیسم‌ها هستند.

Marginal zone

ناحیه حاشیه‌ای: ناحیه محیطی فولیکول‌های لنفاوی طحال که حاوی ماکروفاژهایی است که در به دام انداختن آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی کارایی زیادی دارند. چنین آنتی‌ژن‌هایی برای مدت‌های طولانی در سطح ماکروفاژهای ناحیه حاشیه‌ای باقی می‌مانن و در آن‌جا مورد شناسایی سلول‌های B طحال قرار می‌گیرند یا به درون فولیکول‌ها منتقل می‌شوند.

Marginal zone B lymphocytes

لنفوسیت‌های B ناحیه حاشیه‌ای: زیرگروهی از لنفوسیت‌های B که فقط در ناحیه حاشیه‌ای در طحال یافت می‌شوند. این سلول‌ها به‌سرعت با تولید آنتی‌بادی‌های IgM با تنوع محدود، به آنتی‌ژن‌های میکروبی موجود در خون پاسخ می‌دهند.

Mast cell

ماست سل: سلول اجرایی اصلی واکنش‌های حساسیت شدید زودرس (آلرژیک) ماست‌سل‌ها از مغز استخوان منشأ می‌گیرند و در اکثر بافت‌ها و در مجاورت رگ‌های خونی ساکن می‌شوند. این سلول‌ها، گیرنده با میل پیوندی زیاد برای ناحیه Fc مولکول IgE دارند و دارای گرانول‌های انباشته از میانجی‌های شیمیایی مختلف هستند. آنتی‌ژن سبب اتصال متقابل مولکول‌های IgE متصل به گیرنده‌ها در سطح ماست سل (درهم‌تنیده شدن) و رها شدن محتویات گرانولی آن‌ها و نیز ساخت و ترشح میانجی‌های جدید و در نتیجه بروز واکنش حساسیت شدید زودرس می‌گردد.

Mature B cell

سلول B بالغ: سلول‌های B مبتدی IgM و IgD را بروز می‌دهند و صلاحیت بروز کارکرد خود را دارند. این سلول‌های معرف مرحله نهایی بلوغ سلول‌های b در مغز استخوان هستند و در اعضای لنفاوی محیطی جایگزین می‌شوند.

Membrane attack complex (MAC)

مجموعه حمله به غشا: مجموعه تخریب‌کننده که از اجزای انتهایی آبشار کمپلمان ازجمله مولکول‌های متعدد از C9 تشکیل شده و حفره‌هایی را در غشای سولل‌های هدف ایجاد می‌کنند. MAC باعث تغییرات یونی و اسمزی کشنده در سلول‌ها می‌شود.

Memory

خاطره: سلول‌های B و T خاطره بر اثر تحریک آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های مبتدی تولید می‌شوند و سال‌ها پس از حذف آنتی‌ژن هم‌چنان به‌صورت خاموش از نظر کارکرد باقی می‌مانند. لنفوسیت‌های خاطره واسطه پاسخ‌های سریع و شدید (یعنی موسوم به پاسخ خاطره یا یاداور) به برخوردهای دوم یا بعدی با آنتی‌ژن‌ها هستند.

MHC class II (MHC) compartment

محفظه‌های MHC کلاس II: زیرگروهی از اندوزوم‌ها (وزیکول‌های غشادار که در مسیرهای حمل ونقل سلول نقش دارند) که در ماکروفاژها و سلول‌های B انسان یافت می‌شوند. این محفظه‌ها نقش مهمی در مسیر MHC کلاس دو در عرضه آنتی‌ژن ایفا می‌کنند. MHC همه عوامل مورد نیاز برای تشکیل مجموعه‌های مولکول MHC کلاس دو و پپتید آنتی‌ژن را دارا می‌باشد که شامل آنزیم‌های تجزیه‌کننده آنتی‌ژن‌های پروتئینی، مولکولهای کلاس دو، زنجیره نامتغیر و HLA-DM هستند.

MHC restriction

محدودیت به MHC: یکی از ویژگی‌های لنفوسیت‌های T، به‌طوری که آنتی‌ژن‌های پپتیدی بیگانه را فقط زمانی شناسایی می‌کنند که به یکی از آلل‌های مولکول‌های MHC متصل باشد.

MHC-tetramer

ترامر MHC: معرفی که برای شناسایی و شمارش سلول‌های T اختصاصی برای یک مجموعه پپتید ـ MHC استفاده می‌شود. معرف متشکل از چهار مولکول MHC (به‌طور معمول کلاس یک) نوترکیب بیوتینیله (متصل به بیوتین) بوده که به مولکول اویدیس کونژوگه با فلور کروم متصل است. درون شکاف MHC نیز پپتید وجود دارد. سلول‌های T که به ترامر ـ MHC متصل می‌شوند را می‌توان توسط فلوسایتومتری شناسایی نمود.

β2-Microglobulin

بتا دو میکروگلوبولین: زنجیره سبک مولکول MHC کلاس یک می‌باشد. بتا دو میکروگلوبولین پروتئین خارج سلولی است که از ژنی غیرپلی‌مورف خارج از منطقه ژنی MHC رمزدهی می‌شود. این پروتئین شبیه به دمین آنتی‌بادی است و در تمام مولکول‌های MHC کلاس I ثابت است.

Mitogen-activated protein (MAP) kinase cascade

آبشار پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن‌ها: آبشار انتقال پیام که با نوع فعال پروتئین Ras آغاز می‌شود و شامل فعال‌شدن متوالی سه سرین ترئونین کیناز می‌باشد که آخرین آن‌ها MAP کیناز است. مولکول MAP کیناز نیز سایر آنزیم‌ها یا عوامل رونویسی را فسفوریله کرده وفعال می‌نماید. مسیر MAP کیناز یکی ازمسیرهای انتقال پیام متعددی است که با اتصال آنتی‌ژن به TCR و BCR فعال می‌شوند.

Mixed leukocyte reaction (MLR)

واکنش مختلط لکوسیتی: واکنش آزمایشگاهی سلول‌های T واکنش‌گر با آلوآنتی‌ژن هر فرد در مقابل آنتی‌ژن‌های MHC سطح سلول‌های خونی فرد دیگر، در MLR تکثیر و ترشح سایتوکاین‌ها از هر دو دسته سلول‌های T $CD4^+$ و T $CD8^+$ اتفاق می‌افتد.

Molecular mimicry

تقلید مولکولی: یکی از سازوکارهای فرضی خودایمنی، که براساس آن آلودگی با میکروبی دارای آنتی‌ژن‌هایی که با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع دارند، آغاز می‌گردد. در چنین شرایط پاسخهای ایمنی ضدمیکروبی منجر به واکنش علیه بافت‌های خودی نیز خواهد شد.

Monoclonal antibody

آنتی‌بادی مونوکلونال: آنتی‌بادیی که برای آنتی‌ژن ویژه‌ای اختصاصی می‌باشد و از هیبریدومای سلول B رده سلولی که با ادغام سلول B طبیعی در سلولی از رده سرطانی فناناپذیر (نامیرا) B تولید می‌شود. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کاربرد وسیعی در تحقیق، تشخیص بالینی و درمان دارند.

Monocyte

مونوسیت: نوعی سلول خونی درگردش که از مغز استخوان منشأ می‌گیرد و پیش‌ساز ماکروفاژهای بافتی می‌باشد. مونوسیت‌ها به‌طور فعال به نواحی التهابی فراخوانده می‌شوند و در آن‌جا به ماکروفاژها تبدیل می‌شوند.

Monocyte colony-stimulating factor (M-CSF)

عامل محرک روده مونوسیتی (M-CSF): سایتوکاینی که از

سلول‌های T فعال، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌های استرومال تولید می‌شود و باعث‌تحریک تولید مونوسیت‌ها از سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان می‌گردد.

Monokine

مونوکاین: نام قدیمی سایتوکاینی که از سلول‌های بیگانه‌خوار تک‌هسته‌ای مونوسیت تولید می‌شود.

Mononuclear phagocytes

بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای: سلول‌هایی که از رده سلولی مشترکی در مغز استخوان منشأ می‌گیرند و و ظیفه اصلی آن‌ها بیگانه‌خواری است. این سلول‌ها، سلول‌های کمکی در مراحل شناسایی و فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌باشند. هم‌چنین در نقش سلول‌های اجرایی در ایمنی و تطبیقی عمل می‌کنند. بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای به‌صورت سلول‌هایی که هنوز به‌طور کامل تمایز نیافته‌اند با نام مونوسیت، در خون گردش می‌کنند. این سلول‌ها پس از جایگزینی در بافت‌ها به ماکروفاژها تبدیل می‌شوند.

Mucosa-associated lympoid tissue (MALT)

بافت لنفوئید وابسته به مخاط: مجموعه‌ای از لنفوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک و سایر انواع سلول‌های موجود در مخاط مجاری معده ـ روده‌ای و تنفسی که در نقش جایگاه‌ها پاسخ ایمنی تطبیقی به آنتی‌ژن‌ها عمل می‌نمایند. بافت‌های لنفوئید وابسته بهمخاط واجد لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی به‌ویژه سلول‌های T و مجموعه سازمان یافته‌ای از لنفوسیت‌ها می‌باشند که سرشار از سلول‌های B می‌باشند و در زیر اپی‌تلیوم مخاطی قرار دارند، مانند پلاک‌های پی‌یر در روده و لوزه‌های حلقی.

Mucosal-immune system

سیستم ایمنی مخاطی: بخشی از سیستم ایمنی که به میکروب‌هایی که از سطوح مخاطی به‌طور مثال مجاری معده ـ روده‌ای و تنفسی وارد بدن می‌شوند، پاسخ می‌دهند و فرد را در مقابل آن‌ها محافظت می‌کنند هر چند که به ارگانیسم‌های هم‌زیست مستقر در مخاط خارجی اپی‌تلیوم تحمل دارند. سیستم ایمنی مخاطی از بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط سازمان یافته مانند پلاک‌های پی‌یر و سلول‌های پراکنده در لامینا پروپریا تشکیل شده است.

Multiple myeloma

مالتیپل میلوما: تومور بدخیم سلول‌های B تولیدکننده آنتی‌بادی که ایمونوگلوبولین یا بخش‌هایی از مولکول‌های ایمونوگلوبولین را ترشح می‌کنند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال حاصل از سلول‌های بیماران مالتیپل میلوما در بررسی‌های اولیه بیوشیمیایی ساختمان آنتی‌بادی بسیار مفید و کارآمد بوده‌اند.

Multivalency

چندظرفیتی: به واژه چند ظرفیتی (Polyvalency) مراجعه کنید.

Mycobacterium

مایکوباکتریوم: گونه‌ای از باکتری‌های هوازی که بسیاری از گونه‌های آن در درون بیگانه‌خوارها قادر به ادامه زندگی و حیات بوده و موجب بیماری می‌شوند. دفاع اصلی میزبان علیه مایکوباکتریوم‌هایی نظیر مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، ایمنی سلولی (CMI) می‌باشند.

Myeloid-derived suppressor cells

سلول‌های مهاری مشتق از میلوئید: گروهی ناهمگون از پیش‌سازهای میلوئیدی نابالغ که در بافت‌های لنفوئید، خون یا تومورهای حیوانات حامل تومور و هم‌چنین بیماران مبتلا به سرطان مشاهده می‌شود. این سلول‌ها پاسخ‌های ایمنی ضدتوموری را مهار می‌نماید در موش‌ها سلول‌های مزبور مولکول‌های سطحی Ly6C یا Ly6G و CDIIb و در انسان مولکول‌های CD33، CDIIb و CD15 را بارز می‌سازند.

N nucleotides

نوکلئوتیدهای N: نامی است که برای نوکلئوتیدهایی استفاده می‌شود که به‌طور تصادفی به نواحی اتصال بین قطعات ژن V، D و J در ژن‌های Ig و TCR در طی بلوغ لنفوسیت افزوده می‌گردند. اضافه‌شدن تا ۲۰ واحد از این نوکلئوتیدها، توسط آنزیم ترمینال دی اکسی ریبونوکلئوتیدل ترانسفراز، در تنوع گنجینه‌های Ig و TCR نقش دارد.

Naive lymphocyte

لنفوسیت مبتدی: لنفوسیت B یا T بالغ که برخورد قبلی با آنتی‌ژن نداشته و نیز از اخلاف لنفوسیت‌های بالغ تحریک‌شده با آنتی‌ژن نمی‌باشد. زمانی که لنفوسیت‌های مبتدی با آنتی‌ژن تحریک شوند، به لنفوسیت‌های اجرایی

نظیر سلول‌های B ترشح‌کننده آنتی‌بادی و یا سلول‌های T کمکی و لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) تمایز می‌یابند. لنفوسیت‌های مبتدی شاخص‌های سطحی و الگوهای گردشی خاصی دارند که از انواع لنفوسیت‌های تحریک‌شده متمایز می‌باشند (هم‌چنین «مبتدی» اشاره به شخص غیرمصون دارد).

Natural antibodies

آنتی‌بادی‌های طبیعی: آنتی‌بادی‌های IgM که به‌طور عمده از سلول‌های B-1 تولید می‌شوند و برای آنتی‌بادی‌های شایع موجود در محیط و دستگاه معده‌ای ـ روده‌ای اختصاصی می‌باشند. افراد سالم دارای آنتی‌بادی‌های طبیعی هستند، اما علائمی از عفونت در آن‌ها وجود ندارد. این آنتی‌بادی‌ها در نقش سازوکارهای دفاعی از پیش ساخته‌شده علیه میکروب‌هایی که قادر به نفوذ از سدهای پوششی می‌باشند، عمل می‌کنند. برخیاز این آنتی‌بادی‌ها با آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO واکنش متقابل نشان می‌دهند و مسئول واکنش‌های انتقال خون ناسازگار می‌باشند.

Natural killer (NK) cells

سلول‌های کشنده طبیعی: زیرگروهی از لنفوسیت‌های مشتق از مغز استخوان که از سلول‌های B یا T متفاوتند و در پاسخ ایمنی ذاتی، سلول‌های آلوده به میکروب را با کمک سازوکارهای تخریب بی‌وسطه و نیز با ترشح IFN-γ از بین میبرند. سلول‌های NK گیرنده‌های آنتی‌ژن خاص رده سلولی نظیر گیرنده‌های Ig یا TCR را بروز نمی‌دهند و فعال‌شدن آن‌ها از طریق مجموعه‌ای از گیرنده‌های تحریکی و مهاری سطحی سلول انجام می‌شود. گیرنده‌های مهاری مولکول‌های MHC خودی را شناسایی می‌کنند.

Natural killer T cell (NKT cells)

سلول‌های NKT: زیرگروه کوچکی از لنفوسیت‌ها که مولکول‌های سطحی سلول T و بعضی از شاخص‌های سطحی سلول‌های NK را بارز می‌سازند. بعضی از سلول‌های NKT به نام NKT نامتغیر (NKT) گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T آلفا بتا را با نوع محدود بروز می‌دهند. سلول‌های اخیر آنتی‌ژن‌های لیپیدی عرضه‌شده توسط مولکول‌های CD1 را شناسایی نموده و فعالیت‌های مختلفی همانند سلول‌های T کمکی دارند.

Negative selection

گزینش منفی: فرآیندی که در جریان آن لنفوسیت‌های در حال تکاملی که گیرنده‌های واکنش‌گر با آنتی‌ژن خودی را بروز می‌دهند، حذف می‌شوند. این روند باعث تثبیت تحمل به خود می‌شود. گزینش منفی لنفوسیت‌های T در حال تکامل (تیموسیت‌ها) به‌طور کامل شناخته شده است و اتصال با میل پیوندی تام زیاد تیموسیت به مولکول‌های MHC خودی همراه با پپتیدهای متصل بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در تیموس می‌باشد که منجر به مرگ برنامه‌ریزی شده تیموسیت می‌شود.

Neonatal Fc receptor (FcRn)

گیرنده Fc نوزادی: گیرنده Fc اختصاصی IgG که سبب انتقال Igg مادری از طریق جفت و اپی‌تلیوم روده نوزاد می‌شود. FcRn به مولکول MHC کلاس I شباهت دارد. البته نوعی از این گیرنده که در بالغین وجود دارد از تجزیه آنتی‌بای‌های IgG پلاسمایی جلوگیری می‌کند.

Neonatal immunity

ایمنی نوزادان: ایمنی هومورال از غیرفعال علیه عفونت‌ها که در ماه‌های اولیه زندگی و قبل از تکامل کامل سیستم ایمنی در پستانداران دیده می‌شود. ایمنی دوره نوزادی را آنتی‌بادی‌های مادری که از جفت عبور می‌کنند و قبل از تولد وارد گردش خون جنین شده‌اند و نیز آنتی‌بادی‌های موجود در شیر که پس از تغذیه نوزاد از سلول‌های پوششی (اپی‌تلیوم) روده می‌گذرند و وارد بدن نوزاد می‌شوند، ایجاد می‌کنند.

Neutrophil (also polymorphonuclear leukocyte, PMN)

نوتروفیل (لکوسیت چندهسته‌ای): نوعی سلول بیگانه‌خواری با هسته چند قسمتی و سیتوپلاسمی مملو از گرانول‌ها یا آنزیم‌های تجزیه‌کننده فراوان‌ترین گلبول سفید در گردش است و با نام لکوسیت چندهسته‌ای (پلی‌مورفونوکلئر، PMN) نیز خوانده می‌شود. این سلول در نواحی التهاب حاد در نقش عمده‌ترین سلول حضور می‌یابد و علیه عفونت‌های باکتریایی عمل می‌کند.

Nitric oxide synthase

نیتریک اکساید سنتاز: یکی از اعضای خانواده‌ای از آنزیم‌ها که باعث ساخته‌شدن ترکیب کارآمد بر رگ (وازواکتیو) و میکروب‌کش نیتریک اکساید از L ـ آرژینین می‌شود.

ماکروفاژها پس از فعال‌شدن با محرک‌های مختلف میکروبی و یا سایتوکاین‌ها، نوع قابل القای این آنزیم را بارز می‌سازند.

NOD-like receptors (NKRs)

گیرنده‌های شبه NOD (NLRs): خانواده‌ای از پروتئین‌های چند مینی سیتوزولی که به‌عنوان حسگرهای حضور "حش‌ءح ها و DAMPها در سیتوپلاسم عمل نموده و موجب فراخوانی سایر پروتئین‌ها برای تشکیل مجموعه انتقال پیام برای پیشبرد روند التهاب می‌شوند.

Notch1

Notch1: نوعی گیرنده انتقال پیام سطح سلول که پس از اتصال لیگاند به آن به‌طور پروتئولیتیک شکسته می‌شود. قطعه شکسته‌شده درون سلولی به درون هسته حرکت نموده و در آن‌جا بروز ژن را کنترلف می‌نماید. انتقال پیام از Notch1 برای متعهد نمودن پیش‌سازهای سلول T در حال تکامل به رده سلول‌های T آلفا بتا مورد نیاز می‌باشد.

Nuclear factor κB (Nf-κB)

عامل هسته‌ای کاپا B: خانواده‌ای از عوامل رونویسی که شامل پروتئین‌های همودایمر و یا هترودایمری هستند که به پروتئین c-Rel شباهت دارند. پروتئین‌های NF-κB برای القای رونویسی از ژن‌های مهم در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی مورد نیاز می‌باشند.

Nuclear factor of activated T cells (NFAT)

عامل هسته‌ای سلول T فعال‌شده: نوعی عامل رونویسی که برای بروز ژن‌های IL-2، IL-4 و TNF و سایر سایتوکاین‌ها مورد نیاز است. چهار نوع مختلف از NFAT وجود دارد که هر کدام را ژن‌های جداگانه‌ای رمزدهی می‌کنند. NFATp و NFATc در سلول‌های T وجود دارند. NFAT سیتوپلاسمی از دفسفوریلاسیون با واسطه کلسی‌نوزین و وابسته به کلسیم کالمودولین فعال می‌شود و امکان می‌دهد که NFAT به درون هسته منتقل شود و به‌طور معمول همراه با سایر عوامل رونویسی نظیر AP-1 به توالی‌های تکراری در نواحی تنظیمی ژن‌های IL-2، IL-4 و سایر سایتوکاین‌ها اتصال یابد.

Nude mouse

موش برهنه: نژادی از موش که تکامل تیموس در آن‌ها صورت نمی‌گیرد و فاید لنفوسیت‌های T و نیز فولیکول‌های مو می‌باشند. موش‌های برهنه از نظر تجربی برای تعیین و شناسایی نقش لنفوسیت‌های T در ایجاد ایمنی یا بروز بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرند.

Oncofetal antigen

آنتی‌ژن سرطانی ـ رویانی: پروتئین‌هایی که در سطح سلول‌های سرطانی و بافت‌های جنینی در حال تکامل به مقدار فراوان یافت می‌شوند، ولی در بافت‌های بالغین وجود ندارند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی این پروتئین‌ها، اغلب برای شناسایی هیستوپاتولوژیک (آسیب‌شناسی بافتی) تومورها و یا پیگیری رشد تومور در بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرند. CEA (CD66) و آلفا ـ فیتوپروتئین دو آنتی‌ژن سرطانی ـ رویانی (انکوفتال) هستند که به‌طور معمول در کارسینوم‌های خاصی بروز می‌کنند.

Opsonin

اپسونین (تسهیل‌کننده بلع): ماکرومولکولی که به سطح میکروب می‌چسبد و با کمک گیرنده‌های سطحی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها شناسایی می‌شود و کارایی بیگانه‌خواری و بلع میکروب را افزایش می‌دهد. اپسونین‌ها شامل آنتی‌بادی‌های IgG ـ که با گیرنده Fcγ موجود در سطح فاگوسیت‌ها شناسایی می‌شوند ـ و هم‌چنین قطعات پروتئین‌های کمپلمان ـ که با CR1 (CD35) و اینتگرین لکوسیتی Mac-1 شناسایی می‌شوند ـ هستند.

Opsonization

تسهیل بلع (اپسونیزاسیون): فرآیند اتصال اپسونین‌هایی نظیر IgG و قطعات کمپلمان به سطوح میکروبی، که سبب مستعدشدن میکروب‌ها برای بلع با سلول‌های بیگانه‌خواری می‌شود.

Oral tolerance

تحمل خوراکی: سرکوب پاسخ‌های سیستمی ایمنی هومورال و سلولی بر ضد آنتی‌ژنی که پس از تجویز خوراکی به‌وجود آمده است و ناشی از ناکارایی (فلج) سلول‌های T اختصاصی همان آنتی‌ژن و یا تولید سایتوکاین‌های سرکوب‌گر ایمنی نظیر عامل تغییر شد بتا (TGF-β) می‌باشد. تحمل خوراکی سازوکار احتمالی برای پیشگیری از ایجاد پاسخ‌های ایمنی در مقابل آنتی‌ژن‌های غذایی و باکتری‌های هم‌زیست است که به‌طور طبیعی در مجاری روده‌ای ساکن می‌باشند.

P-nucleotides

نوکلئوتیدهای P: توالی‌های نوکلئوتیدی تکراری و وارونه‌شده کوتاه در محل اتصال‌های VDJ در ژن‌های بازآرایی شده Ig و TCR است. این توالی‌ها به‌وسیله برش غیرقرینه DNA سنجاقی شکل بینابینی توسط RAG-1 و RAG-2، در حین وقایع نوترکیبی سوماتیک تولید می‌شوند. نوکلئوتیدهای P در ایجاد تنوع اتصالی در گیرنده‌های آنتی‌ژن شرکت می‌کنند.

Paracrine factor

عامل با اثر بر سلول مجاور (پاراکرین): مولکولی که بر سلول‌های نزدیک به سلولی که آن عامل را تولید کرده است، اثر می‌کند. اکثر سایتوکاین‌ها به‌صورت پاراکرین عمل می‌کنند.

Passive immunity

ایمنی غیرفعال: نوعی از ایمنی علیه آنتی‌ژن که متعاقب انتقال آنتی‌بادی یا لنفوسیت‌های فرد مصون به فرد غیرمصون به‌وجود می‌آید. چنین فردی بدون آنکه برخورد قبلی با آن آنتی‌ژن داشته باشد و یا در مقابل آن آنتی‌ژن پاسخی داده باشد، علیه آن مصون خواهد شد. نمونه‌ای از ایمنی غیرفعال، انتقال سرم انسانی است که حاوی آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای سموم میکروب‌های خاص یا زهر (سم) مار به فرد غیرایمن می‌باشد.

Patogen-associated molecular patterns (PAMPs)

الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن (PAMPs): ساختارهایی که با میکروارگانیسم‌ها، و نه پستانداران (میزبان)، تولید شده و مورد شناسایی و تحریک سیستم ایمنی ذاتی میزبان می‌گردند. لیپوپلی‌ساکارید باکتری‌ها و RNA دو رشته‌ای ویروس‌ها مثال‌هایی از این‌گونه ساختارها می‌باشند.

Pathogenicity

بیماری‌زایی: توانایی میکروارگانیسم‌ها برای ایجاد بیماری می‌باشد. سازوکارهای متعددی در بیماری‌زایی دخالت می‌کنند که شامل تولید سموم، تحریک پاسخ‌های التهابی میزبان و ایجاد اختلال در متابولیسم می‌باشد.

Pattern recognition receptors

گیرنده‌های شناسایی الگو: گیرنده‌های انتقال پیام سیستم ایمنی بالاتر که ساختارهایی با نام الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) و الگوهای مولکولی مرتبط با تخریب (DAMPs) را شناسایی کرده و باعث فعال شدن پاسخ‌های ایمنی ذاتی می‌شوند. نمونه‌هایی از گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو شامل گیرنده‌های شبه Toll (TLRs) و گیرنده‌های شبه Nod (NLRs) می‌باشند.

Pentraxins

پنتراکسین‌ها: خانواده‌ای از پروتئین‌های پلاسمایی که پنج زیرواحد کروی یکسان دارند. به‌طور مثال می‌توان ماده واکنش‌گر مرحله حاد با نام پروتئین واکنش‌گر C (CRP) را نام برد.

Peptide-binding cleft (groove)

شیار اتصال به پپتید: قسمتی از مولکول MHC که به پپتیدها متصل می‌شود تا آن‌ها را به سلول‌های T عرضه کند. این شکاف از یک جفت مارپیچ آلفا که بر روی سطحی متشکل از هشت صفحه چین‌خورده بتا (β) قرار گرفته است، تشکیل می‌شود. واحدهای پلی‌مورف ـ اسیدآمینه‌هایی که در بین آلل‌های مختلف MHC متفاوتند ـ در درون و اطراف این شکاف واقع شده‌اند.

Perforin

پرفورین: پروتئینی شبیه به پروتئین C9 کمپلمان که در گرانول‌های لنفوسیت‌های T سلولکش (CTLs) و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) یافت می‌شود. هنگامی که پرفورین از گرانول‌های CTL های فعال‌شده و یا سلول‌های NK رها می‌شود، ورود گرانزیم‌ها را به درون سلول هدف تسهیل نموده که این امر سرانجام موجب مرگ سلول در اثر آپوپتوز می‌شود.

Periarteriolar lymphoid sheath (PALS)

پوشش لنفاوی دور شریانچه‌ای (PALS): حلقه‌ای از لنفوسیت‌ها که دور شریانچه‌های کوچک طحال و در نزدیکی فولیکول‌های لنفاوی قرار گرفته‌اند. هر PALS فقط لنفوسیت‌های T دارد که به‌طور تقریبی دوسوم آن‌ها $CD4^+$ و یک‌سوم بقیه $CD8^+$ می‌باشند. در پاسخ‌های ایمنی هومورال به آنتی‌ژن‌های پروتئینی، لنفوسیت‌های B موجود در محل تماس بین PALS و فولیکول‌های B موجود در محل تماس بین PALS و فولیکول‌های فعال می‌شوند و سپس به فولیکول‌ها مهاجرت می‌نمایند، تا مراکز زایا را به‌وجود آورند.

Peripheral lymphoid organs and tissues

اعضا و بافت‌های لنفوئید محیطی: مجموعه سازمان‌یافته‌ای از لنفوسیت‌ها و سلول‌های کمکی که شامل طحال، گره‌های لنفاوی و بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط هستند و پاسخ‌های ایمنی تطبیقی در آن‌ها آغاز می‌شود.

Peripheral tolerance

تحمل محیطی: بی‌پاسخی در مقابل آنتی‌ژن‌های خودی که در بافت‌های محیطی وجود دارند ولی به‌طور معمول در اندام‌های لنفاوی زایا یافت نمی‌شوند. تحمل محیطی بر اثر شناسایی آنتی‌ژن‌ها در غیاب محرک‌های کمکی لازم برای فعال‌شدن لنفوسیت‌ها یا تحریک پایدار و مکرر آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد می‌شود.

Peyer's patches

پلاک‌های پی‌یر: بافت لنفوئید سازمان‌یافته در لامینا پروپریای روده کوچک که پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خوراکی از آن‌جا آغاز می‌شود. پلاک‌های پی‌یر اغلب از سلول‌های B و به تعداد کم از سلول‌های T و سلول‌های کمکی تشکیل شده‌اند. این بافت‌ها شبیه به فولیکول‌هایی است که در گره‌های لنفاوی یافت می‌شوند و اغلب دارای مراکز زایا می‌باشند.

Phagocytosis

بیگانه‌خواری: فرآیندی که طی آن سلول‌های ویژه سیستم ایمنی ذاتی از قبیل ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها ذرات بزرگ (با قطر بیش از نیم میکرومتر) نظیر میکروب‌ها را در بر می‌گیرند. سلول طی فرآیندی وابسته به انرژی و اسکلت سلولی و با کمک زوائی از غشای پلاسمایی خود ذره را احاطه می‌کند. این فرآیند منجر به تشکیل وزیکول‌های درون سلولی با نام فاگوزوم می‌شود که حاوی ذره بلعیده شده می‌باشد.

Phagosome

فاگوزوم: وزیکول درون سلول متصل به غشا که حاوی میکروب‌ها و یا مواد ذره‌ای حاصل از محیط خارج سلولی می‌باشد. فاگوزوم‌ها در جریان فرآیند بیگانه‌خواری تشکیل شده و ادغام آن‌ها با سایر ساختمان‌های وزیکولی نظیر لیزوزوم‌ها به تخریب آنزیمی ماده بلع شده منجر می‌شود.

Phosphatase (Protein phosphatase)

فسفاتاز (پروتئین فسفاتاز): آنزیمی که گروه‌های فسفات را از زنجیره‌های جانبی برخی بنیان‌های خاص اسیدآمینه پروتئین‌ها جدا می‌کند. پروتئین فسفاتازهای موجود در لنفوسیت‌ها نظیر CD45 یا کلسی‌نورین، فعالیت مولکول‌های انتقال‌دهنده پیام و عوامل رونویسی مختلف را تنظیم می‌کنند. برخی از پروتئین فسفاتازها برای واحدهای فسفوتیروزین و بقیه برای واحدهای فسفوسرین وفسفوترئونین اختصاصی می‌باشند.

Phospholipase Cγ (PLCγ)

فسفولیپاز Cγ: آنزیمی که هیدرولیز فسفولیپیدهای غشای پلاسمایی یعنی PIP2 را تسریع می‌کند و سبب تولید دو مولکول انتقال‌دهنده پیام شامل IP3 و DAG می‌شود. PLCγ با اتصال آنتی‌ژن به گیرنده آنتی‌ژن در لنفوسیت‌ها فعال می‌شود.

Phytohemagglutinin (PHA)

فیتوهماگلوتینین (PHA): پروتئین متصل‌شونده به کربوهیدرات یا لکتین که گیاهان تولید می‌کنند و باعث اتصال متقاطع مولکول‌های سطحی سلول T انسان، به‌طور مثال گیرنده سلول T، و در نتیجه فعال‌شدن‌رده‌های متعدد (پلی‌کلونال) و آگلوتیناسیون سلول‌های T می‌شوند. PHA اغلب در ایمونولوژی تجربی برای مطالعه فعال‌شدن سلول‌های T مورد استفاده قرار می‌گیرد. در پزشکی بالینی از PHA برای ارزیابی کارکرد سلول‌های T بیمار با القای میتوز در سلول‌های T به منظور تعیین کاریوتایپ در سایتوژنتیک استفاده می‌شود.

Plasmablast

پلاسمابلاست: سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی در گردش خون که احتمال می‌رود پیش‌ساز پلاسماسل‌های مستقر در مغز استخوان و سایر بافت‌ها باشند.

Plasma cell

پلاسما سل: لنفوسیت B دگرگون‌شده کامل که آنتی‌بادی ترشح می‌کند و دارای شکل بافت‌شناسی مشخص بیضی شکل با هسته غیرمرکزی و هاله‌ای در اطراف هسته می‌باشد.

Platelet-activating factor (PAF)

عامل فعال‌کننده پلاکتی (PAF): میانجی لیپیدی مشتق از فسفولیپیدهای غشایی که در بسیاری از انواع سلول‌ها از جمله ماست‌سل‌ها و سلول‌های اندوتلیال یافت می‌شود.

PAF باعث انقباض برونش‌ها و اتساع رگی و نشت مایع درون رگ می‌شود. این عامل احتمال دارد که میانجی مهمی در حمله‌های بیماری آسم باشد.

Polyclonal activators

فعال‌کننده رده‌های متعدد (پلی‌کلونال): عواملی که قادرند رده‌های متعدد از لنفوسیت‌ها بدون توجه به ویژگی‌های آنتی‌ژنی آن‌ها فعال نمایند. نمونه‌هایی از فعال‌کننده‌های رده‌های متعدد عبارتند از: آنتی‌بادی علیه IgM برای سلول‌های B و آنتی‌بادی ضد CD3، سوپر آنتی‌ژن‌های باکتریایی و PHA برای سلول‌های T.

Poly-Ig receptor

گیرنده چند ایمونوگلوبولین: گیرنده Fc موجود در سطح سلول‌های پوشش مخاطی که سبب انتقال IgA و IgM از میان سلول‌های پوششی به مجرای درون روده می‌شود.

Polymerase chain reaction (PCR)

واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز: روشی سریع برای رونویسی و تکثیر توالی‌های خاصی از DNA در اندازه بیش از ۱ کیلوباز که برای آماده‌سازی و تجزیه و تحلیل ژن‌ها کاربرد وسیعی در تمام شاخه‌های زیست‌شناسی مولکولی دارد. این روش بر استفاده از پرایمرهای اولیگونوکلئوتیدی کوتاهی استوار است که مکمل توالی‌های التهابی DNA مورد نظر هستند و شامل چرخه‌های تکراری ذوب، اتصال و ساخت DNA می‌باشد.

Polymorphism

پلی‌مورفیسم (چندشکلی): وجود دو یا چندین نوع مختلف از ژنی خاص که دارای فراوانی ثابتی در جمعت می‌باشد. هر یک از انواع یک ژن پلی‌مورف، آلل نام دارند. هر فرد احتمال دارد که دو آلل مختلف از یک ژن را داشته باشد که هر کدام از آن‌ها را از یکی از والدین به ارث می‌برد. ژن‌های MHC پلی‌مورف‌ترین ژن‌ها در ژنوم پستانداران هستند.

Polyvalency

چندظرفیتی: وجود چندین توالی از اپی‌توپی یکسان در سطح مولکول آنتی‌ژنی، سطح سلول یا ذره است. آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی (به‌طور مثال پلی‌ساکاریدهای کپسول باکتری‌ها) اغلب می‌توانند لنفوسیت‌های B را بدون نیاز به همکاری سلول‌های T کمکی فعال نمایند. این واژه مترادف Multivalency می‌باشد.

Positive selection

گزینش مثبت: فرآیندی است که طی آن سلول‌های T در حال تکامل در تیموس (تیموسیت‌ها) که TCR های آن‌ها به مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) خودی متصل می‌شوند، از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده رهایی می‌یابند. در حالی که تیموسیت‌هایی که گیرنده آن‌ها نمی‌توانند مولکول‌های MHC خودی را شناسایی کنند. می‌میرند. گزینش مثبت باعث می‌شود که پاسخ سلول‌های T، محدود به MHC خودی شود. به‌طوری که سلول‌های $CD8^+$ T برای مجموعه پپتید همراه با مولکول‌های MHC کلاس I و سلول‌های $CD4^+$ T برای مجموعه پپتید همراه با مولکول‌های MHC کلاس II اختصاصی می‌شوند.

Pre-B cell

پیش‌لنفوسیت B: سلول B در حال تکامل که فقط در بافت‌های خون‌ساز یافت می‌شود و از نظر مرحله تکاملی با بروز زنجیره‌های سنگین مو (μ) سیتوپلاسمی و زنجیره‌های سبک ایمونوگلوبولین را ندارد. گیرنده‌های پیش‌لنفوسیت B از زنجیره‌های μ و زنجیره‌های سبک جانشین تشکیل شده‌اند و پیام‌هایی را مخابره می‌کنند که موجب تحریک بلوغ پیش‌لنفوسیت به سلول B نابالغ می‌شوند.

Pre-B cell receptor

گیرنده پیش‌لنفوسیت B: گیرنده‌ای است که در لنفوسیت‌های B در حال تکامل در مرحله پیش‌لنفوسیت B بارز می‌شود و از یک زنجیره سنگین μ و یک زنجیره سبک جانشین تشکیل شده است. زنجیره سبک جانشین از دو پروتئین تشکیل شده که عبارتند از: پروتئین $\lambda 5$ که همولوگ دمین C زنجیره سبک λ است و پروتئین Pre-B که همسان دمین متغیر (V) است. گیرنده پیش‌لنفوسیت B به پروتئین‌های انتقال‌دهنده پیام $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ متصل می‌شود و مجموعه گیرنده سلول فوق را به‌وجود می‌آورد. گیرنده‌های Pre-B برای تحریک تکثیر و ادامه بلوغ سلول‌های B در حال تکامل مورد نیاز می‌باشند. هنوز اتصال یا عدم اتصال گیرنده پیش‌لنفوسیت B به لیگاندی اختصاصی مشخص نشده است.

Pre-T cell

پیش‌لنفوسیت T: لنفوسیت T در حال تکامل در تیموس که

از نظر مرحله تکاملی با بروز زنجیره بتای TCR مشخص می‌شود، اما فاقد زنجیره آلفا، CD4 و CD8 بخشی از گیرنده سلول را تشکیل می‌دهد که در سطح سلول بروز می‌یابد.

Pre-T cell receptor

گیرنده پیش‌لنفوسیت T: گیرنده‌ای که در سطح پیش‌لنفوسیت T بروز می‌یابد و شامل زنجیره‌های بتای TCR و پروتئین Pre-Tα می‌باد. این گیرنده به مولکول‌های CD3 و زتا متصل می‌شود و مجموعه گیرنده سلول پیش‌لنفوسیت T را به‌وجود می‌آورد. کارکرد این مجموعه شبیه به مجموعه گیرنده پیش‌لنفوسیت B در تکامل سلول‌های B است. یعنی پیام‌هایی را مخابره می‌کند که موجب تحریک تکثیر و بازآرایی ژن‌های گیرنده آنتی‌ژن و سایر وقایع تکاملی می‌شود. هنوز اتصال یا عدم اتصال گیرنده پیش‌لنفوسیت B به لیگاندی اختصاصی مشخص نشده است.

Pre-Tα

Pre-Tα: پروتئین درون غشایی ثابتی با یک دمین خارج سلولی شبه ایمونوگلوبولین که در پیش‌لنفوسیت‌های T به زنجیره‌های بتای TCR متصل می‌شود و مجموعه گیرنده پیش‌لنفوسیت T را به‌وجود می‌آورد.

Primary immune response

پاسخ ایمنی اولیه: پاسخ ایمنی تطبیقی که پس از نخستین مواجهه با آنتی‌ژن بیگانه در هر فرد به‌وجود می‌آید. در مقایسه با پاسخ‌هایی که پس از مواجهه دوم یا مواجهه‌های بعدی ایجاد می‌شوند، پاسخ‌های ایمنی اولیه از سرعت و شدت کمتری برخوردار هستند.

Primary immunodeficiency

نقص ایمنی اولیه: به واژه نقص ایمنی مادرزادی مراجعه شود.

Pro-B cell

سلول پرو B (پیش سلول B): نخستین سلول B در حال تکامل در مغز استخوان است. اولین سلولی استکه برای تولید رده لنفوسیتی B متعهد می‌شود. سلول‌های پرو B ایمونوگلوبولین تولید نمی‌کنند ولی به‌علت بروز مولکول‌های سطحی مختص رده B نظیر CD19 و CD10 می‌توان آن‌ها را از سایر سلول‌های نابالغ تشخیص داد.

Pro-T cell

سلول پرو T (پیش سلول T): سلول T در حال تکامل در ناحیه قشر تیموس است که به‌تازگی از مغز استخوان به آن‌جا منتقل شده است و TCR، CD3 و زنجیره زتا یا مولکول‌های CD4 و CD8 را بروز نمی‌دهد. سلول‌های پرو T را تیموسیت‌های منفی مضاعف (دو بار منفی) نیز می‌نامند.

Professional antigen-presenting cells (professional apcs)

سلول‌های حرفه‌ای عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCهای حرفه‌ای): سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای لنفوسیت‌های T کمکی، شامل سلول‌های دندریتیک، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای و لنفوسیت‌های B هستند که همگی قادر به بروز مولکول‌های MHC کلاس II و محرک‌های کمکی می‌باشند. مهم‌ترین سلول‌های حرفه‌ای عرضه‌کننده آنتی‌ژن برای آغاز پاسخ‌های اولیه سلول T، سلول‌های دندریتیک هستند.

Programmed cell death

مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده: مسیر مرگ سلولی با روند آپوپتوز است که در لنفوسیت‌هایی که از محرک‌های حیاتی ضروری نظیر عوامل رشد یا محرک‌های رشد محروم شده‌اند، اتفاق می‌افتد. مرگ برنامه‌ریزی شده سلول را با رهاسازی سیتوکروم C میتوکندری به درون سیتوپلاسم و فعال‌شدن کاسپاز ـ ۹ (caspase-9) و شروع مسیر آپوپتوز مشخص می‌شود.

Promoter

راه‌انداز (پروموتر): توالی از DNA که نزدیک انتهای '5 ناحیه آغاز رونویسی ژن ـ که پروتئین‌های آغازگر رونویسی به آن متصل می‌شوند ـ قرار دارد. اصطلاح پروموتور اغلب برای توصیف ناحیه تنظیمی کامل '5 ژن به‌کار می‌رود که شامل تشدیدکننده‌ها نیز می‌باشد. این تشدیدکننده‌ها توالی‌هایی هستند که به عوامل رونویسی متصل می‌شوند و از طریق واکنش با مجموعه رونویسی اصلی باعث افزایش سرعت شروع رونویسی می‌شوند. سایرتشدیدکننده‌ها احتمال دارد که در فاصله بسیار دورتری از راه‌انداز ژن یعنی در سمت '5 اینترفرون‌ها و یا در سمت '3 ژن وقاع شده باشند.

Prostaglandins

پروستاگلاندین‌ها: گروهی از میانجی‌های التهابی لیپیدی مشتق از اسید آراشیدونیک هستند که در انواع زیادی از سلول‌ها در مسیر سیکلواکسیژناز تولید می‌شوند و دارای ویژگی‌هایی مانند متسع‌کننده رگ، منقبض‌کننده برونش‌ها و فعالیت کموتاکتیک می‌باشند. پروستاگلاندین‌های تولیدشده از ماست سل‌ها میانجی‌های مهمی در واکنش‌های آلرژیک هستند.

Proteasome

پروتئازوم: مجموعه آنزیمی چند پروتئینی بزرگی است که فعالیت پروتئولیتیک گسترده‌ای دارد و در سیتوپلاسم اکثر سلول‌ها یافت می‌شود. پروتئازوم پروتئین‌های سیتوزولی را به پپتیدهایی تبدیل می‌کند که به مولکول‌های MHC کلاس I متصل می‌شوند. پروتئین‌ها در اثر اتصال کووالان به مولکول‌های یوبیکوئیتین (ubiquitin) هدف تجزیه پروتئازومی قرار می‌گیرند.

Protein kinase C (PKC)

پروتئین کیناز C (PKC): هر یک از ایزوفرم‌های مختلف آنزیمی که موجب فسفوریله‌شدن ریشه‌های سرین و ترئونین در سوبستراهای پروتئینی مختلف می‌شوند و به دنبال آن مسیرهای انتقال پیام متنوعی را تحریک و منجر به فعال‌شدن عوامل رونویسی می‌شوند. در لنفوسیت‌های T و B پروتئین کیناز C (PKC) با دی آسیل گلیسرول (DAG) فعال می‌شوند که خود در پاسخ به اشغال گیرنده‌های آنتی‌ژن به‌وجود می‌آید.

Protein tyrosine kinases (PTKs)

پروتئین تیروزین کیناز (PTKs): آنزیم‌هایی هستند که موجب فسفوریله‌شدن ریشه‌های تیروزین در پروتئین‌ها می‌شوند و در نتیجه واکنش‌های وابسته به فسفوتیروزین در پروتئین‌ها را تشدید می‌کنند. آنزیم‌های PTK در مسیرهای انتقال پیام متعددی در سلول‌های سیستم ایمنی دخالت دارند.

Protozoa

تک‌یاخته: ارگانیسم‌های تک سلولی یوکاریوتی پیچیده‌ای هستند که بسیاری از آن‌ها انگل انسان هستند و موجب ایجاد بیماری می‌شوند. مثال‌هایی از تک‌یاخته‌های بیماری‌زا عبارتند از: آنتامباهیستولیتیکا که اسهال خونی آمیبی ایجاد می‌کند، پلاسمودیوم که ایجاد مالاریا می‌کند و لیشمانیا که باعث بروز سالک می‌شود. تک‌یاخته‌ها هر دو گروه پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی را تحریک می‌کنند. تهیه واکنش کارآمد بر علیه این ارگانیسم‌ها با مشکلات فراوانی مواجه بوده است.

Provirus

پروویروس (پیش‌ویروس): رونوشتی از DNA ژنوم رتروویروس‌ها که وارد ژنوم میزبان می‌شود و از آن ژن‌های ویروسی رونویسی و دوباره ساخته می‌شوند. پروویروس‌های HIV مدت‌های طولانی غیرفعال باقی می‌مانند و در نتیجه شکل نهفته‌ای از عفونت IV هستند که در دسترس سیستم دفاعی نمی‌باشند.

Purified antigen (subunit) vaccine

واکسن آنتی‌ژنی خالص شده (زیرواحد): واکسنی که از آنتی‌ژن‌های خالص و یا زیرواحدهای میکروب‌ها ساخته شده است. نمونه‌هایی از این نوع واکسن عبارتند از: توکسوئیدهای کزاز و دیفتری، واکسن‌های پلی‌ساکاریدی هموفیلوس آنفلوانزا و پنوموکوک، واکسن‌های پلی‌پپتیدی خالص شده ضد هپاتیت B و ویروس آنفلوانزا، واکسن‌های خالص شده آنتی‌ژنی می‌توانند پاسخ‌های آنتی‌بادی و سلول‌های T کمکی را تحریک کنند و اما قادر به القای پاسخ‌های لنفوسیت T سلول‌کش (CTLs) نمی‌باشند.

Pyogenic bacteria

باکتری چرک‌زا: باکتری‌هایی از قبیل استافیلوکوک‌ها و استرپتوکوک‌های گرم مثبت هستند که پاسخ‌های التهابی غنی از گلبول‌های سفید چند هسته‌ای را تحریک و ایجاد چرک می‌کنند. ایجاد پاسخ‌های آنتی‌بادی بر ضد این نوع باکتری‌ها، کارآیی سازوکارهای اجرایی ایمنی ذاتی را برای حذف عفونت‌ها تا حد زیادی افزایش می‌دهد.

Rac

Rac: پروتئینی کوچک است که به نوکلئوتید گوانین متصل می‌شود و در مراحل اولیه فعال‌سازی سلول T با عامل تعویض‌کننده GDP-GTP یعنی Vav فعال می‌شود. GTP.Rac آبشار سه مرحله‌ای پروتئین کیناز را به راه می‌اندازد که منجر به فعال‌شدن پروتئین کیناز فعال شده در اثر استرس (SAP)، کیناز پایانه آمینی c-Jun (JNK) و کیناز p38 می‌شود که به MAP کینازها شباهت دارند.

Radioimmunoassay

سنجش ایمنی با ماده رادیواکتیو (رادیوایمونواسی): روشی بسیار حساس و اختصاصی در ایمنی‌شناسی برای تعیین غلظت آنتی‌ژن در محلول است که با استفاده از آنتی‌بادی نشان‌دار شده با ماده رادیواکتیو و مختص آنتی‌ژن انجام می‌شود. به‌طور معمول دو آنتی‌بادی اختصاصی آنتی‌ژن مورد استفاده قرار می‌گیرند. آنتی‌بادی اول غیرنشان‌دار و متصل به سطح جامد است و به آنتی‌ژنی که باید تعیین غلظت شود، اتصال می‌یابد. مقدار آنتی‌بادی نشان‌دار دوم که به آنتی‌ژن ثابت متصل می‌شود، بستگی به غلظت آنتی‌ژن در محلول مورد آزمایش دارد که با استفاده از شمارش‌گرهای رادیواکتیو تعیین می‌گردد.

Rapamycin

راپامایسین: نوعی داروی سرکوب‌گر ایمنی (هم‌چنین سیرولیموس نیز نامیده می‌شود) که برای جلوگیری از رد پیوند استفاده می‌شود. راپامایسین فعال‌شدن پروتئینی به نام هدف مولکولی راپامایسین (mTOR) را مهار می‌کند. پروتئین مزبور مولکول انتقال پیام کلیدی در مسیرهای مختلف متابولیک و رشد سلول شامل مسیر مورد نیاز برای تکثیر سلول T با واسطه IL-2 می‌باشد.

Ras

Ras: یکی از اعضای خانواده پروتئین‌های ۲۱ کیلودالتونی متصل‌شونده به نوکلئوتید گوانین است که فعالیت GTPase درون دارد و در مسیرهای انتقال پیام مختلفی در انواع سلول‌ها شرکت می‌کند ژن‌های ras جهش‌یافته با ایجاد بدخیمی‌ها ارتباط دارند. در هنگام فعال‌شدن سلول‌های T پروتئین‌های تطابق‌دهنده فسفوریله‌شده در واحدهای تیروزینی، Ras را به غشای پلاسمایی فرا می‌خوانند و در آن‌جا با عوامل تعویض‌کننده GDP-GTP فعال می‌گردد. سپس Ras GTP آبشار MAP کیناز را فعال می‌کند و موجب بروز ژن *fas* و تشکیل عامل رونویسی AP-1 می‌شود.

Reactive oxygen species (ROS)

گونه‌های واکنشگر اکسیژن: متابولیت‌های بسیار فعال اکسیژن شامل آنیون سوپراکساید، رادیکال هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن که از بیگانه‌خوارهای فعال‌شده تولید می‌شوند. بیگانه‌خوارها از گونه‌های واکنشگر اکسیژن برای تولید اکسیدهای هالوژن استفاده می‌کنند که موجب تخریب باکتری‌های بلعیده‌شده می‌شوند. این مواد احتمال دارد که از سلول‌های فوق آزاد شده و پاسخ‌های التهابی را تقویت یا آسیب بافتی ایجاد کند.

Reagin

رآژین: آنتی‌بادی IgE که واکنش حساسیت شدید زودرس را میانجی‌گری می‌کند.

Receptor editing

ویرایش گیرنده: فرآیندی است که از طریق آن برخی از سلول‌های B نابالغ که در مغز استخوان آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کند، اختصاصی بودن ایمونوگلوبولین خود را تغییر می‌دهند. ویرایش گیرنده موجب فعال‌شدن ژن‌های RaG و نوترکیبی بیش‌تر در ناحیه VJ زنجیره سبک و ایجاد زنجیره سبک جدید می‌شود. این اعمال موجب می‌شوند که سلول‌گیرنده Ig متفاوتی را که خود واکنش‌گر نمی‌باشد، بروز دهد.

Recombination-activating genes 1 and 2 (RAG1 and RAG2)

ژن‌های فعال‌کننده نوترکیبی نوعی یک و دو (RAG1 و RAG2): ژن‌های رمزدهنده پروتئین‌های RAG1 و RAG2 که اجزای اختصاصی رکامبیناز V(D)J لنفوسیت می‌باشند و در سلول‌های B و T در حال تکامل بروز می‌یابند. پروتئین‌های RAG به توالی‌های شناسایی نوترکیبی متصل شده و در وقایع نوترکیبی DNA که منجر به تشکیل ژن‌های Ig و TCR می‌گردند، نقش اساسی دارند. بنابراین پروتئین‌های RAG برای بروز گیرنده‌های آنتی‌ژن و بلوغ لنفوسیت‌های B و T مورد نیاز هستند.

Recombination signal sequences

توالی‌های پیام نوترکیبی: توالی‌های خاصی از DNA هستند که در نزدیکی قعات V، D و J در جایگاه‌های گیرنده آنتی‌ژن قرار دارند و توسط مجموعه RAG1/RAG2 در طی نوترکیبی V(D)J مورد شناسایی قرار می‌گیرند. توالی‌های شناسایی از قطعات هفت نوکلئوتیدی ثابتی به نام هپتامر تشکیل شده‌اند که در مجاورت توالی فاصله‌گذار ۱۲ تا ۲۳ نوکلئوتیدی متغیری وجود دارند که به‌دنبال آن‌ها نیز قطعات ۹ نوکلئوتیدی ثابتی با نام نانومر قرار دارند.

Red pulp

پالپ قرمز: بخشی از ساختمان آناتومی و کارکردی طحال است که از سینوزوئیدهای رگی تشکیل شده‌اند که در بین آن‌ها تعداد زیادی گلبول قرمز طحال خون را از میکروب‌ها و سایر ذرات بیگانه و گلبول‌های آسیب‌دیده پاک‌سازی می‌کنند.

Regulatory T cells

سلول‌های T تنظیمی: جمعیتی از سلول‌های T که فعالیت سایر سلول‌های T را تنظیم می‌کنند. این سلول‌ها برای حفظ تحمل محیطی به آنتی‌ژن‌های خودی ضروری هستند. اکثر سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$ بوده و بسیاری از آن‌ها به‌طور دائم CD25، زنجیره آلفای گیرنده IL-2، و عامل رونویسی FoxP3 را بروز می‌دهند.

Respiratory burst

انفجار تنفسی: فرآیندی است که از طریق آن در ماکروفاژها و پلی‌مورفونوکلئرها واسطه‌های فعال اکسیژن از قبیل آنیون سوپراکساید، رادیکال هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن تولید می‌شوند. انفجار تنفسی با آنزیم فاگوسیت اکسیداز میانجی‌گری می‌شود و به‌طور معمول با اثر میانجی‌های التهابی نظیر LTB_4، RAF و TNF و یا فرآورده‌های باکتریایی از قبیل پپتیدهای N ـ فورمیل متیونیل آغاز می‌شود.

Reverse transcriptase

آنزیم رونویسی معکوس: آنزیمی است که رتروویروس‌هایی از قبیل HIV آن را رمزدهی می‌کنند و موب ساخته‌شدن نسخه DNA از RNA ژنومی ویروس می‌گردد. آنزیم رونویسی معکولس خالص شده در تحقیقات زیست‌شناسی مولکولی برای کلون کردن مولکول‌های cDNA رمزدهنده ژن مورد نظر از RNA پیامبر کاربرد زیادی دارد. از مهارکننده‌های آنزیم رونویسی معکوس برای دارودرمانی عفونت HIV-1 استفاده می‌کنند.

Rh blood group antigens

آنتی‌ژن‌های گروه خونی Rh: سیستم پیچیده‌ای از آلوآنتی‌ژن‌های پروتئینی که بر سطح غشاهای گلبول‌های قرمز خون بارز شده و عامل واکنش‌های انتقال خون و بیماری همولیتیک نوزادان می‌باشد. مهم‌ترین آنتی‌ژن Rh از نظر بالینی موسوم به D می‌باشد.

Rheumatoid arthritis

آرتریت روماتوئید: نوعی بیماری خودایمنی است که به‌طور عمده با آسیب التهابی مفاصل و گاهی نیز با التهاب رگ‌های خونی، ریه‌ها و سایر بافت‌ها مشخص می‌شود. در این بیماری در پوشش مفاصل ملتهب (سینوویوم) سلول‌های $CD4^+$ T، لنفوسیت‌های B فعال و پلاسماسل را می‌توان یافت. هم‌چنین در مایع سینوویال (مفصلی نیز سایتوکاین‌های پیش‌التهابی متعددی همانند IL-1 و TNF وجود دارند.

RIG-like receptors (RLRs)

گیرنده‌های شبه RIG (RLRs) گیرنده‌های سیتوپلاسمی سیستم ایمنی ذاتی که RNA ویروسی را شناسایی نموده و تولید اینترفرون‌های نوع یک را القا می‌نمایند. دو RLR شناخته‌شده RIG-1 (ژن القاشونده رتینوئیک اسید ـ ۱) و MAD5 (ژن مربوط با تمایز ملانوما ـ ۵) می‌باشند.

RoRγT (retinoid-related orphan receptor γ T)

RoRγT: نوعی عامل رونویسی که در سلول‌های T_H17 و سلول‌های القاکننده بافت لنفوئید (LTi) بارز شده و برای تمایز آن‌ها مورد نیاز می‌باشد.

Scavenger receptors

گیرنده‌های رفتگر: خانواده‌ای از گیرنده‌های سطحی هستندکه در ماکروفاژها بروز می‌یابند. این گیرنده‌ها ابتدا در نقش گیرنده‌هایی شناخته شدند که موجب اندوسیتوز ذرات لیپوپروتئین با دانسیته کم استیله می‌شوند، اما می‌توانند به سایر میکروب‌ها نیز متصل شده و آن‌ها را ببلعند.

SCID mouse

موش SCID: آنزیم پروئین کیناز وابسته به DNA که برای ترمیم شکستگی‌های DNA دو رشته‌ای لازم است، جهش ایجاد شده است. کمبود این آنزیم موجب اتصال غیرطبیعی قطعات ژنی Ig و TCR طی نوترکیبی شده و منجر به عدم بروز گیرنده‌های آنتی‌ژن می‌گردد.

Secondary immune response

پاسخ ثانویه ایمنی: نوعی پاسخ ایمنی اکتسابی است که پس از دومین مواجهه با آنتی‌ژن یکسان به‌وجود می‌آید. در مقایسه با پاسخ ایمنی اولیه که پس ا نخستین مواجهه با آنتی‌ژن اتفاق می‌افتد، پاسخ ایمنی ثانویه سریع‌تر ایجاد می‌شود و شدت بیش‌تری نیز دارد.

Secondary immunodeficiency

نقص ایمنی ثانویه: به واژه نقص ایمنی اکتسابی مراجعه کنید.

Second-set rejection

رد ثانویه (رد پیوند مرحله دوم): رد پیوند آلوگرافت در فردی که از قبل بر ضد آلوآنتی‌ژن‌های بافت دهنده به علت دریافت خون یا پیوند قبلی از همان دهنده حساس شده است. برخلاف رد اولیه که در فردی اتفاق می‌افتد که از قبل بر ضد آلوآنتی‌ژن‌های دهنده حساس شده است، دومین حمله رد پیوند به دلیل وجود خاطرات ایمنی شناختی سریع است و درمعرض ۲ تا ۳ روز اتفاق می‌افتد.

Secretory component

جزء ترشحی: بخش خارج سلولی گیرنده پلی ـ Ig که با تجزیه پروتئولیتیک ایجاد می‌شود و در مجرای روده به مولکول IgA متصل می‌شود.

Selectin

سلکتین: هر یک از سه پروتئین متصل شونده به کربوهیدرات که از نظر ساختمانی مشابه بوده و چسبیدن گلبول‌های سفید به سلول‌های اندوتلیال را تسهیل می‌کنند. هر مولکول سلکتین به‌صورت گلیکوپروتئین تک زنجیرهای درون غشایی با ساختمان یکسان است که دارای یک دمین خارج سلولی وابسته به کلسیم می‌باشد. انواع سلکتین‌ها عبارتند از: L ـ سلکتین (CD62L) که در گلبول‌های سفید، P ـ سلکتین (CD62P) که در پلاکت‌ها و اندوتلوم فعال شده و E ـ سلکتین (CD62E) که در اندوتلیوم فعال شده بروز می‌کنند.

Selective immunoglobulin deficiency

نقص انتخابی ایمونوگلوبولین‌ها: نوعی نقص ایمنی است که با فقدان یک یا چند کلاس یا زیر کلاس از ایمونوگلوبولین‌ها مشخص می‌شود. شایع‌ترین کمبود انتخابی ایمونوگلوبولین‌ها، کمبود IgA و پس از آن کمبود IgG2 و IgG3 می‌باشند. در بیماران مبتلا به این اختلال دارد که خطر ابتلا به عفونت‌های باکتریال افزایش یابد، اما بسیاری از این بیماران نیز حالت طبیعی دارند.

Self MHC restriction

محدودیت به MHC خودی: محدودیت (یا انحصار) سلول‌های T به شناسایی این دسته از آنتی‌ژن‌هایی که در زمان بلوغ در تیموس، با آن‌ها برخورد داشته‌اند (و بنابراین در نقش خودی در نظر گرفته می‌شوند) و اکنون به‌وسیله مولکول‌های MHC به آن‌ها عرضه شده‌اند.

Self-tolerance

تحمل به خود: بی‌پاسخی سیستم ایمنی تطبیقی به آنتی‌ژن‌های خودی است که در اثر مواجهه با آنتی‌ژن‌های خودی به‌وجود می‌آید و موجب غیرفعال شدن یا مرگ لنفوسیت‌های خودواکنش‌گر می‌شود. تحمل به خود یکی از ویژگی‌های اصلی سیستم ایمنی سالم است و هرگونه نقص در این پدیده منجر به ایجاد بیماری‌های خودایمنی می‌گردد.

Septic shock

شوک عفونی: نوعی عفونت باکتریایی بسیار شدید که به گردش خون منتشر می‌شود (عفونت جوان) و از مشخصه‌های آن کولاپس رگی، انعقاد منتشر درون رگی و اختلالات متابولیک است. این سندرم به‌علت آثار دیواره سلولی باکتری‌ها مانند لیپوپلی‌ساکارید (LPS) و پپتیدوگلیکان ایجاد می‌شود. مواد مزبور به TLR ها بر سطح انواع مختلفی از سلول‌ها متصل گردیده و بروز سایتوکاین‌های التهابی شامل TNF و IL-12 را القا می‌نمایند.

Seroconversion

فرد آنتی‌بادی مثبت: تولید آنتی‌بادی‌های قابل تشخیص در سرم که در جریان عفونت یا در پاسخ به ایمنی‌زایی ایجاد می‌شوند و مختص آن میکروارگانیسم می‌باشند.

Serology

سرم‌شناسی: مطالعه آنتی‌بادی‌های خون (سرم) و واکنش آن‌ها یا آنتی‌ژن‌ها. واژه سرم‌شناسی را بعضی مؤلفی برای تشخیص بیماری‌های عفونی با ردیابی آنتی‌بادی‌های اختصاصی میکروب در سرم نیز به کار می‌برند.

Serotype

سروتایپ(سوش): زیرگروههای آنتی‌ژنی خاص از یک‌گونه میکروارگانیسم عفونت‌زا که با روش‌های سرم‌شناسی (یعنی آنتی‌بادی سرمی) می‌توان آنها را از سایر زیر گروه‌های همان‌گونه تشخیص داد. پاسخ‌های ایمنی هومورال ایجادشده بر ضد هر سروتایپ میکروبی، مثل ویروس آنفلوانزا باعث محافظت بر ضد سروتایپ دیگر نمی‌شود.

Serum

سرم: مایع فاقد سلول که پس از لخته‌شدن خون یا پلاسما باقی می‌ماند. آنتی‌بادی‌های خون در بخش سرمی آن یافت می‌شوند.

Serum amyloid (SAA)

آمیلوئید A سرمی: از پروتئین‌های مرحله حاد التهاب است که طی عفونت و التهاب و با اثر IL-1 و TNF القای ساخت آن از کبد افزایش می‌یابد و غلظت آن به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. SAA باعث فعال‌شدن کموتاکسی لکوسیت‌ها، بیگانه‌خواری، و چسبیدن به سلول‌های اندوتلیال می‌شود.

Serum sikness

بیماری سرم: بیماریی است که در اثر تزریق غلظت‌های زیاد آنتی‌ژن پروتئینی به خون ایجاد می‌شود و با رسوب مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در دیواره رگ‌های خونی، به‌ویژه در کلیه‌ها و مفاصل مشخص می‌شود. رسوب مجموعه ایمنی منجر به فعال‌شدن و تثبیت کمپلمان در موضع و فراخوانی لکوسیت‌ها شده و ایجاد گلومرولونفریت و آرتریت می‌کند. بیماری سرم نخستین‌بار در بیمارانی شناسایی شد که تحت تزریق سرم اسبی حاوی آنتی‌بادی‌های ضد سم دیفتری قرار گرفته بودند.

Severe combined immunodeficiency(SCID)

نقص ایمنی مرکب شدید: بیماری‌های نقص ایمنی که در آن‌ها لنفوسیت‌های B و T ایجاد نمی‌شوند یا آن که کارکرد مناسبی ندارند، در نتیجه اختلال در ایمنی هومورال و ایمنی سلولی به‌وجود می‌آید. کودکان مبتلا به SCID به‌طور معمول در نخستین سال زندگی دچار عفونت‌های متعدد می‌شوند و بر اثر همین عفونت‌ها نیز می‌میرند. مگر آن‌که نقص ایمنی آن‌ها درمان شود. بیماری SCID دلایل ژنتیکی متعددی دارد.

Shwartzman reaction

واکنش شوراتزمن: مدل تجربی برای بررسی آثار آسیب‌شناختی لیپوپلی‌ساکارید (LPS) باکتریایی و TNF که برای ایجاد آن در خرگوش دو تزریق درون وریدی LPS به فاصله ۲۴ ساعت انجام می‌شود. پس از تزریق دوم، خرگوش دچار انعقاد درون رگی منتشر و انسداد رگ‌های خونی کوچک با تجمع نوتروفیل‌ها و پلاکت‌ها می‌شود.

Signal transducer and activator of transcription (STAT)

انتقال‌دهنده پیام و فعال‌کننده رونویسی (STAT): یکی از اعضای خانواده پروتئینی که در پاسخ به اتصال سایتوکاین‌ها به گیرنده‌های سایتوکاینی نوع یک و دو، در نقش مولکول‌های انتقال‌دهنده پیام و عوامل رونویسی عمل می‌کنند. مولکول‌های STAT در سیتوپلاسم سلول‌ها به حالت نرمال و به‌صورت منومر وجود دارند. پس از درهم تنیده‌شدن گیرنده‌های سایتوکاینی این مولکول‌ها به انتهای سیتوپلاسمی آن‌ها فراخوانده می‌شوند و در آن‌جا با آنزیم‌های JAK، تیروزین آن‌ها فسفوریله می‌شود. پروتئین‌های STAT فسفوریله‌شده به‌صورت دو رشته‌ای در می‌آیند. سپس به سمت هسته حرکت می‌کند و در هسته به ناحیه راه‌انداز ژن‌های مختلف متصل می‌شوند و رونویسی آن‌ها را تحریک می‌کنند. مولکول‌های STAT مختلف را سایتوکاین‌های متفاوتی فعال می‌کنند.

Simian immunodeficiency virus

ویروس نقص ایمنی میمون‌ها (STV): لنتی ویروس بسیار شبیه به HIV-1 است و در میمون‌ها بیماری مشابه ایدز ایجاد می‌کند.

Single-positive thymocyte

تیموسیت یگانه مثبت: پیش‌ساز سلول T در حال تکامل در تیموس است که فقط یکی از انواع مولکول‌های CD4 و CD8 (ولی نه هر دوی آن‌ها را) بروز می‌دهد. تیموسیت‌های مثبت منفرد به‌طور مده در ناحیه مرکزی تیموس یافت می‌شوند. این سل‌ها بعد از تکامل تیموسیت‌های مثبت مضاعف که هر دو مولکول CD4 و CD8 را داشته‌اند، ایجاد می‌شوند.

Smallpox

آبله: بیماریی است که یا ویروس واریولا ایجاد می‌شود. آبله نخستین بیماری عفونی بود که پیشگیری از آن با واکسیناسیون ممکن شد. هم‌چنین نخستین بیماریی است که با اجرای برنامه واکسیناسیون جهانی به‌طور کامل ریشه‌کن شده است.

Sematic hypermulation

جهش‌های فراوان (هایپرموتاسیون) سوماتیک: جهش‌های نقطه‌ای فراوانی است که در زنجیره‌های سنگین و سبک

ایمونوگلوبولین‌ها در سلول‌های B مراکز زایا اتفاق می‌افتد. جهش‌هایی که موجب افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن شوند، باعث بقای انتخابی سلول‌های B تولیدکننده آن آنتی‌بادی‌ها و در نتیجه بلوغ میل پیوندی پاسخ ایمنی هومورال می‌شوند.

Somatic recombination

نوترکیبی سوماتیک: فرآیند نوترکیبی DNA است که طی آن ژن‌های کارآمد رمزدهنده نواحی متغیر گیرنده‌های آنتی‌ژن در حین تکامل لنفوسیت‌ها به‌وجود می‌آیند. برای انجام این عمل تعداد معدودی از تولی‌های ژن‌های زاینده اولیه که در ابتدا از هم دور بودند، بر اثر حذف آنزیمی توالی‌های بینابینی و اتصال مجدد در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند. این پدیده فقط در لنفوسیت‌های B یا T در حال تکامل اتفاق می‌افتد. این فرآیند را گاهی بازآرایی سوماتیک نیز می‌نامند.

Specificity

اختصاصی بودن: یکی از ویژگی‌های اصلی سیستم ایمنی اکتسابی است، به این مفهوم که پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های مختلف با قطعات یا قطعات کوچکی از آنتی‌ژن‌های بزرگ به‌وجود می‌آیند. به‌عبارت دیگر پاسخ‌های ایمنی قادرند که آنتی‌ژن‌ها را از یکدیگر تشخیص دهند. این ویژگی دقیق مربوط به گیرنده‌های آنتی‌ژن لنفوسیت‌ها است که می‌توانند به یک مولکول متصل شوند اما قادر به اتصال به مولکول‌های دیگری که حتی تفاوت‌های جزئی با مولکول اول دارند، نمی‌باشند.

Spleen

طحال: از اندام‌های لنفاوی ثانویه است که در ربع فوقانی سمت چپ شکم قرار دارد. طحال جایگاه اصلی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی علیه آنتی‌ژن‌هایی است که در خون وجوددارند. پالپ قرمز طحال دارای سینوزوئیدهای رگی پر خون می‌باشد که با لایه‌ای از بیگانه‌خوارهای فعال پوشیده شده‌اند و آنتی‌ژن‌های اپسونیه شده و گلبول‌های قرمز آسیب‌دیده را می‌بلعند پالپ سفید طحال دارای لنفوسیت‌ها و فولیکول‌های لنفاوی است که سلول‌های B در آن‌جا فعال می‌شوند.

Src homology 2 (SH2) domain

دمین همسان Src دو: دمین با ساختار سه بعدی به طول تقریبی ۱۰۰ اسیدآمینه است که در بسیاری از پروتئین‌های انتقال‌دهنده پیام یافت می‌شود و با اتصال به فسفوتیروزین، امکان واکنش‌های غیرکووالان اختصاصی با سایر پروتئین‌ها را فراهم می‌کند. هر دمین SH2 دارای ویژگی اتصالی منحصر به فردی است که با اسیدهای آمینه مجاور فسفوتیروزین سطح پروتئین هدف مشخص می‌شود. پروتئین‌های مختلفی در وقایع انتقال پیام اولیه در لنفوسیت‌های B و T دخالت دارند که از طریق دمین SH2 با یکدیگر وارد واکنش می‌شوند.

Src homology 3 (SH3) domain

دمین همسان Src سه: دمین با ساختار سه بعدی به طول ۶۰ اسیدآمینه است که در بسیاری از پروتئین‌های انتقال‌دهنده پیام یافت می‌شود و مکان اتصال بین پروتئین‌ها را فراهم می‌کند. دمین‌های SH3 به ریشه‌های پرولین متصل‌شده و به‌طور هماهنگ با دمین‌های SH2 همان پروتئین عمل می‌کنند. برای مثال SOS مبادله‌کننده نوکلئوتید گوانین برای Ras، دارای هر دودمین SH2 و SH3 می‌باشد، که هر دو در اتصال SOS به پروتئین تطابق‌دهنده (آداپتور) Grb-2 دخالت دارند.

Stem cell

سلول بنیادی: سلول تمایزنیافته‌ای که به‌طور مداوم تقسیم می‌شود و سلول‌های بنیادی بیش‌تر و نیز سلول‌های رده‌های مختلف را به‌وجود می‌آورد. به‌طور مثال همه سلول‌های خونی از سلول‌های بنیادی خون‌ساز مشترکی منشأ می‌گیرند.

Superantigens

سوپرآنتی‌ژن‌ها (ابر آنتی‌ژن‌ها): پروتئین‌هایی که به همه آن دسته از سلول‌های T فرد که گروه خاص یا خانواده خاصی از ژن‌های V_β گیرنده سلول T را بروز می‌دهند اتصال می‌یابند و آن‌ها را فعال می‌کنند. ابر آنتی‌ژن‌ها به نواحی غیرپلی‌مورف مولکول‌های MHC کلاس II در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) متصل می‌شوند و سپس به سلول‌های T عره می‌شوند و با نواحی ثابتی از V_β مولکول TCR واکنش می‌دهند. بسیاری از انتروتوکسین‌های استافیلوکوکی ابر آنتی‌ژن هستند. اهمیت ابر آنتی‌ژن‌ها در توانایی آن‌ها برای فعال‌کردن رده‌های یادی از سلول‌های T است که منجر به تولید مقادیر زیاد

سایتوکاین‌ها و بروز سندرم بالینی شبیه به شوک سمی (عفونی می‌شوند.

Suppressor T cells

سلول T سرکوب‌گر: دسته‌ای از سلول‌های T که باعث مهار فعالیت و کارکرد سایر لنفوسیت‌های T می‌شوند. شناسایی لنفوسیت‌های T سرکوب‌گر مشکل است و این اصطلاح امروزه به‌طور محدود استفاده می‌شود. سلول‌های T که کارکرد کنترل‌کنندگی پاسخ‌های ایمنی آن‌ها به خوبی شناخته شده است به سلول‌های T تنظیمی موسوم می‌باشند.

Surrogate light chain

زنجیره سبک جانشین: مجموعه‌ای از دو پروتئین ثابت هستند که به زنجیره‌های سنگین مو (μ) در پیش‌لنفوسیت‌های B متصل می‌شوند و گیرنده سلول pre-B را به‌وجود آورند. دو پروتئین زنجیره سبک جانشین عبارتند از: پروتئین Vpre-B که مشابه دمین متغیر (V) زنجیره سبک است 5λ که با پیوند دی سولفیدی به زنجیره سنگین مو (μ) به‌طور کووالان متصل می‌شود.

Switch recombination

نوترکیبی تعویض ایزوتایپ: سازوکار مولکولی که طی آن ایزوتایپ آنتی‌بادی تعویض می‌شود. به این صورت که قطعه ژنی VDJ بازآرایی شده در سلول B تولیدکننده آنتی‌بادی به ژن ثابت (C) پایین‌دست متصل می‌شود و ژن‌های ثابت بینابینی حذف می‌شوند. سایتوکاین‌ها و مولکول‌های CD40 وقایع نوترکیبی DNA در نوترکیبی تعویض ایزوتایپ را تحریک می‌کنند و توالی‌های نوکلئوتیدی با نام نواحی تعویض در انجام آن دخالت دارند. این نواحی در اینترون‌های انتهای '5 هر لوکوس C_H قرار دارند.

Syk

Syk: نوعی تیروزین کیناز سیتوپلاسمی، مشابه ZAP-70 در سلول‌های T، که نقشی حیاتی در مراحل اولیه انتقال پیام در فعال‌شدن سلول B القایی توسط آنتی‌ژن دارد. Syk به تیروزین‌های فسفوریله در دنباله‌های سیتوپلاسمی زنجیره‌های Igα و Igβ از مجموعه BCR متصل شده و خود باعث فسفوریله‌شدن پروتئین‌های تطابق‌دهنده (آداپتور) گردیده که این امر موجب فراخوانی اجزای دیگر آبشار انتقال پیام می‌شود.

Syngeneic

هم‌ژن: یکسان از لحاظ ژنتیکی. همه حیوانات هر نژاد خالص با دوقلوهای تک تخمکی هم‌ژن می‌باشند.

Syngeneic graft

پیوند هم‌ژن: پیوند عضو از دهنده‌ای که از لحاظ ژنتیکی به‌طور کامل با گیرنده همسان است و رد نمی‌شود.

Synthetic vaccine

واکسن ساختنی (صناعی): واکسن‌هایی که فرآورده‌های آنتی‌ژنی از DNA نوترکیب هستند. امروزه واکسن‌های ساختنی برای هپاتیت B و ویروس هرپس سیمپلکس (تب‌خال) در واکسیناسیون استفاده می‌شوند.

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

سندم پاسخ التهابی منتشر: تغییرات سیستمی که در بیماران مبتلا به عفونت‌های باکتریایی منتشر ایجاد می‌شوند. در نوع خفیف افزایش تعداد نوتروفیل‌ها در خون، تب و افزایش غلظت واکنش‌گرهای مرحله حاد ایجاد می‌شود. فرآورده‌های باکتریایی نظیر لیپوپلی‌ساکارید (LPS) و سایتوکاین‌های سیستم ایمنی ذاتی از واسطه‌های ایجاد این سندرم می‌باشند. نوع حاد سندرم پاسخ التهابی منتشر احتمال دارد که منجر به انعقاد درون رگی، سندرم دیسترس تنفسی بالغین و شوک عفونی شود.

Systemic lupus erythematosus (SLE)

لوپوس اریتماتوز منتشر: نوعی بیماری خودایمنی مزمن که به‌طور عمده زنان به آن مبتلا می‌شوند و با بثورات پوستی، آرتریت، گلومرولونفریت، آنمی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و نارسایی‌های سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. در این بیماران اتوآنتی‌بادی‌های متفاوتی به‌ویژه آنتی‌بادی‌های ضد DNA ایجاد می‌شوند که با آنتی‌ژن‌های اختصاصی خود واکنش می‌دهند و مجموعه ایمنی به‌وجود می‌آیند که در جدار رگ‌های خونی کوچک بافت‌های متفاوت رسوب می‌کنند. بسیاری از عوارض بیماری SLE مربوط به تشکیل و رسوب همین مجموعه ایمنی می‌باشد.

T cell receptor (TCR)

گیرنده سلول T: گیرنده آنتی‌ژن مختص رده سلولی در لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T که مجموعه پپتیدهای

بیگانه متصل به مولکول‌های MHC خودی را در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن شناسایی می‌کند. معمول‌ترین نوع TCR از دو زنجیره پلی‌پپتیدی درون غشایی ناهمسان آلفا و بتا که با پیوندهای دی سولفیدی به هم متصل می‌شوند، تشکیل شده است. هر زنجیره یک دمین متغیر شبه ایمونوگلوبولین در پایانه آمینی، یک دمین ثابت (C) شبه ایمونوگلوبولین، یک ناحیه درون غشایی آب‌گریز و یک ناحیه درون سیتوپلاسمی کوتاه دارد. نوع دیگری از گیرنده سلول T در زیر رده کوچکی از سلول‌های T وجود دارد که از دو زنجیره گاما و دلتا تشکیل شده و آنتی‌ژن خاصی را شناسایی می‌کند.

T cell receptor (TCR) transgenic mouse

موش ترانس‌ژنیک (دارای‌ژن‌انتقالی) گیرنده سلول T: نوعی موش از نژادی که به طریقه ژنتیکی دست‌کاری گردیده و بازرکننده ژن‌های کارکردی آلفا و بتای TCR بوده و رمزدهنده TCR با اختصاصی بودن معین می‌باشد. به‌دلیل حذف آللی ژن‌های TCR درون‌زاد، اغلب و یا همه سلول‌های T تولیدی در این نوع موش دارای اختصاصی بودن آنتی‌ژنی یکسان می‌باشند. این حالت برای اهداف پژوهش‌های مختلفی مفید می‌باشد.

T follicular helper (T_{FH}) cells

سلول‌های کمکی فولیکولی (T_{FH}): زیرگروه ناهمگونی از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ که در درون فولیکول‌های لنفاوی حضور داشته وبرای پیام دادن به سلول‌های B در مرکز زایا حیاتی می‌باشد. سلول‌های T_{FH} مولکول‌های CXCR5، ICOS، IL-21 و Bcl-4 را بارز می‌سازند.

T lymphocyte

لنفوسیت T: سلول مسئول ایجاد ایمنی سلولی در سیستم ایمنی تطبیقی است. لنفوسیت‌های T در تیموس بالغ می‌شوند، در خون گردش می‌کنند. جمعیت اصلی سلول بافت‌های لنفوئید می‌باشند و به بافت‌های محیطی محل حضور آنتی‌ژن فراخوانده می‌شوند. این سلول‌ها گیرنده‌های آنتی‌ژن سلول T (TCR) را بروز می‌دهند که قطعه‌های پپتیدی از پروتئین بیگانه را در کنار مولکول‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) خودی شناسایی می‌کنند. زیرگروه‌های کارآمد این سلول، لنفوسیت T کمکی $CD4^+$ و لنفوسیت T $CD8^+$ با فعالیت سلول‌کشی (CTLs) می‌باشد. خانواده T-box از عوامل رونویسی که تمایز سلول‌های T_H1 را از سلول‌های T مبتدی تسریع می‌نماید.

T-dependent antigen

آنتی‌ژن وابسته به T: آنتی‌ژنی که برای تحریک پاسخ آنتی‌بادی نیاز به هر دو گروه سلول‌های T کمکی و سلول‌های B دارد. آنتی‌ژن‌های وابسته به T، همگی مولکول‌های پروتئینی هستند که بعضی از اپی‌توپ‌های آن‌ها را لنفوسیت‌های T و بعضی دیگر را لنفوسیت‌های B شناسایی می‌کنند. سلول‌های T کمکی، سایتوکاین‌ها و مولکول‌های سطحی را تولید می‌کنند که رشد و تمایز سلول‌های B به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی را تحریک می‌کنند. مشخصه پاسخ‌های ایمنی هومورال علیه آنتی‌ژن‌های وابسته به T، تعویض ایزوتایپ آنتی‌بادی بلوغ میل پیوندی و خاطره می‌باشد.

Tertiary lymphoid organ

اندام‌های لنفاوی ثالثیه: مجموعه‌ای از لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن که در فولیکول‌های سلول B و نواحی سلول T سازمان یافته‌اند. این نواحی در جایگاه‌های التهاب مزمن با واسطه ایمنی مانند سینوویوم مفصل بیماران مبتلا به آرتیت روماتوئید ایجاد می‌شوند.

T-independent antigen

آنتی‌ژن مستقل از T: آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی از قبیل پلی‌ساکاریدها و لیپیدها که پاسخ‌های آنتی‌بادی را بدون نیاز به کمک لنفوسیت‌های T کمکی برمی‌انگیزند. آنتی‌ژن‌های مستقل از T اپی‌توپ‌های یکسان متعدد (تکرارشونده) دارند که قادرند ایمونوگلوبولین‌های غشای سلول B را به هم بپیوندند و آن‌ها را فعال نمایند. شایان توجه است که دو فرآیند تعویض ایزوتایپ زنجیره سنگین و بلوغ میل پیوندی که نیاز به پیام‌های سلول‌های T کمکی دارند، در پاسخ‌های ایمنی هومورال علیه آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس کم‌تر مشاهده می‌شوند.

T_H1 cells

سلول‌های T_H1: زیرگروه کارکردی از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ که سایتوکاین‌های خاصی از قبیل IFN-γ را تولید می‌کنند. وظیفه اصلی آن‌ها تحریک سازوکارهای دفاع در مقابل عفونت‌ها، به‌خصوص میکروب‌های درون سلولی با واسطه بیگانه‌خوارها می‌باشد.

T_H2 cells

سلول‌های T_H2: زیرگروه کارکردی از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ که سایتوکاین‌های خاصی از قبیل IL-4، IL-5 و IL-3 را تولید می‌کنند. فعالیت‌های اصلی این سلول‌ها تحریک واکنش‌های ایمنی با واسطه IgE و ائوزینوفیل و ماست‌سل می‌باشد.

T_H17 cells

سلول‌های T_H17: زیرگروه کارکردی از سلول‌های T کمکی $CD4^+$ که دسته خاصی از سایتوکاین‌های التهابی شامل ILL-17 را ترشح می‌نمایند. این سلول‌ها نقش حفاظتی در مقابل عفونت‌های باکتریایی و قارچی دارند و هم‌چنین واسطه ایجاد واکنش‌های التهابی در بیماری‌های خودایمن و دیگر بیماری‌های التهابی می‌شوند.

Thymic epithelial cells

سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی: سلول‌های اپی‌تلیال که در بافت بستر قشر و مرکز تیموس به‌وفور یافت می‌شوند و نقش اساسی در تکامل سلول های T دارند. در روند گزینش مثبت برای آن‌که سلول‌های T در حال تکامل از مرگ برنامه‌ریزی‌شده رهایی یابند، باید پپتیدهای خودی متصل به مولکول‌های MHC را در سطح سلول‌های اپی‌تلیال تیموس شناسایی کنند.

Thymocyte

تیموسیت: پیش‌ساز لنفوسیت T بالغ که در تیموس حضور دارد.

Thymus

تیموس: اندامی دو لوبی که در مدیاستینوم قدامی قرار دارد و محل تکامل لنفوسیت‌های T از سلول‌های پیش ساز مغز استخوان می‌باشد. بافت تیموسی به بخش قشری و مرکزی تقسیم می‌شود که حاوی سلول‌های اپی‌تلیال بستر تیموسی، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و پیش‌سازهای بسیار زیاد سلول‌های T (تیموسیت) در مراحل مختلف بلوغ می‌باشند.

Tissue typing

تعیین بافت: تعیین نوع آلل‌های خاص MHC در هر فرد برای تعیین سازگاری بافت دهنده و گیرنده پیوند آلوگرافت می‌باشد. به تعیین بافت «تعیین HLA» نیز می‌گویند. این عمل به‌طور معمول با روش مولکولی (براساس PCR) تعیین توالی آلل‌های HLA یا روش‌های سرم‌شناختی (لیز سلول‌های فرد با گروهی از آنتی‌بادی‌های ضد HLA) انجام می‌شود.

TNF receptor-associated factors (TRAFs)

عوامل وابسته به گیرنده TNF: خانواده‌ای از مولکول‌های تطابق‌دهنده که با دمین‌های سیتوپلاسمی گیرنده‌های مختلف از خانواده گیرنده‌های عامل نکروزدهنده تومور (TNF)، شامل TNFRII، گیرنده لنفوتوکسین بتا (LT-β) و مولکول CD40 واکنش می‌دهند. هرگروه از این گیرنده‌ها الگوی اسیدآمینه‌ای سیتوپلاسمی خاصی دارد که به مولکول‌های متفاوت TRAF متصل می‌شوند و باعث فراخوانی سایر مولکول‌های انتقال‌دهنده پیام و بالاخره فعال‌شدن عوامل رونویسی AP-1 و NF-κB می‌شوند.

Tolerance

تحمل به خود (تولرانس): بی‌پاسخی سیستم ایمنی تطبیقی به آنتی‌ژن‌ها که در نتیجه غیرفعال‌شدن یا مرگ لنفوسیت‌های اختصاصی آن آنتی‌ژن ایجاد می‌شود. تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی یکی از ویژگی‌های طبیعی سیستم ایمنی تطبیقی می‌باشد. اما تحمل به آنتی‌ژن‌های بیگانه نیز احتمال دارد که تحت شرایط خاص مواجهه با آنتی‌ژن ایجاد شود.

Tolerogen

تحمل‌زا: آنتی‌ژنی که به جای ایمنی‌زایی و ایجاد پاسخ ایمنی باعث القای تحمل ایمنی‌شناختی می‌شود. بسیاری از آنتی‌ژن‌ها براساس نحوه تجویز، احتمال دارد که تحمل‌زا یا ایمنی‌زا شوند. تجویز غلظت زیاد آنتی‌ژن‌های پروتئینی بدون همراهی همیارها و تجویز خوراکی آنتی‌ژن‌ها می‌باشند.

Toll-like receptor

گیرنده شبه Toll: خانواده‌ای از گیرنده‌های شناسایی الگو در سیستم ایمنی ذاتی که بر سطح و کمک اندوزوم‌های بسیاری از انواع سلول‌ها بارز می‌شوند. این گیرنده‌ها ساختارهای میکروبی مانند اندوتوکسین و RNA ویروسی را شناسایی نموده و پیام‌هایی که منجر به بروز ژن‌های التهابی و ضدویروسی می‌شوند را انتقال می‌دهند.

Toxic shock syndrome

سندرم شوک عفونی: بیماری حادی که با کونژنکتیویت،

پوسته پوسته شده جلد، اسهال و شوک مشخص می‌شود. این بیماری در نتیجه استفاده از تامپون و به‌علت اثر نوعی ابر آنتی‌ژن باکتری استافیلوکوک طلایی بروز می‌کند.

Transfusion

انتقال خون: کاشت سلول‌های گردشی خون، پلاکت‌ها و یا پلاسما از فردی به فرد دیگر، انتقال خون به منظور اهداف درمانی در زمان از دست دادن خون به‌دلیل خون‌ریزی یا درمان کمبود در یک یا چند نوع سلول خونی به علت تولید ناکافی یا تخریب آن‌ها انجام می‌شود.

Transfusion reactions

واکنش‌های انتقال خون: واکنش ایمنی‌شناختی در مقابل فرآورده‌های خونی انتقال یافته که به‌طور معمول با اثر آنتی‌بادی‌های از پیش ساخته در فرد گیرنده بر ضد آنتی‌ژن‌های سلول‌های خونی دهنده نظیر آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO با آنتی‌ژن‌های سازگار بافتی ایجاد می‌شود. واکنش‌های انتقال خون باعث تخریب درون رگی گلبول‌های قرمز و آسیب کلیه، تب، شوک، و انعقاد درون رگی منتشر می‌شوند.

Transgenic mouse

موش دارای ژن انتقالی (ترانس‌ژنیک): موشی که ژنی خارجی را در ژنوم خود بروز می‌دهد. این ژن به‌صورت توالی اختصاصی DNA به درون پیش هسته تخمک‌های بارور شده موش تزریق می‌گردد. ژن‌های انتقالی به‌طور تصادفی در محل شکستگی‌های کروموزومی وارد می‌شوند و به‌صورت صفات ساده مندلی به ارث می‌رسند. با طراحی ژن‌های انتقالی همراه توالی‌های تنظیمی مختص بافت، می‌توان موش‌هایی تولید کرد که ژنی را در بافت‌های خاصی بروز می‌دهند. موش‌های دارای ژن انتقالی در پژوهش‌های ایمنی‌شناسی برای مطالعه فعالیت‌های سایتوکاین‌ها، مولکول‌های سطحی سلول و مولکول‌های انتقال پیام اهمیت دارند.

Transplantation

پیوند: به روند انتقال سلول‌ها، بافت‌ها یا اندام‌ها (یعنی پیوند) از فردی به فرددیگر یا از محلی در بدن به محل دیگر گفته می‌شود. از پیوند بافت برای درمان بیماری‌های مختلف که نارسایی برگشت‌ناپذیر مربوط به آن عضو یا بافت وجود دارد، استفاده می‌شود. مهم‌ترین مانع پیوند موفق عضو واکنش‌های ایمنی‌شناختی افراد به عضو پیوندشده (رد پیوند) است.

Transporter associated with antigen processing (TAP)

انتقال‌دهنده همراه با پردازش آنتی‌ژن (TAP): نوعی ناقل پپتیدی وابسته به آدنوزین تری فسفات (ATP) که عوامل انتقال فعال پپتیدهای سیتوزولی به محل تشکیل مولکول‌های MHC کلاس I درشبکه اندوپلاسمی می‌باشد. TAP مولکولی دو زنجیره‌ای ناهمسان است که از پلی‌پپتیدهای TAP-1 و TAP-2 تشکیل شده است و هر دو از ژنی در ناحیه MHC رمزدهی شده است و هر دو از ژنی در ناحیه MHC رمزدهی می‌شوند. به دلیل آنکه وجود پپتیدها برای تشکیل مولکول‌های پایدار MHC ضروری می‌باشد، حیوانات دچار نقص در مولکول TAP، مولکول‌های MHC سطحی بسار کمی را بروز می‌دهند. بنابراین تکامل و فعال‌شدن سلولهای CD_8^+ T دچار نارسایی خواهد شد.

Tumor immunity

ایمنی در مقابل تومور: سازوکارهای سیستم ایمنی برای حفاظت فرد در مقابل بروز تومورها اگرچه پاسخ‌های ایمنی ضد تومورهایی که به‌طور طبیعی ایجاد می‌شوندرا می‌توان مشاهده کرد. اما ایمنی کارآمد فقط در مقابل تومورهایی ایجاد می‌شود که آنتی‌ژن‌های ایمنی‌زا را بروز دهند (به‌طور مثال تومورهایی که ویروس‌های سرطان‌زا ایجاد می‌کنند و آنتی‌ژن‌های ویروسی را بروز می‌دهند). پژوهش‌ها به‌منظور تقویت پاسخ‌های ضعیف ایمنی به سایر تومورها با روش‌های مختلف در جریان است.

Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)

لنفوسیت‌های ارتشاح یافته به تومور: لنفوسیت‌هایی که از ارتشاح التهابی درون یا اطراف توده سفت توموری برداشته‌شده با جراحی، جدا می‌شوند و اکثر آن‌ها سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) اختصاصی آنتی‌ژن‌های توموری هستند. در نوعی از روش‌های تجربی درمان سرطان‌ها، لنفوسیت‌های ارتشاح یافته به تومور (TILs) را در محیط دارای غلظت زیاد IL-2 کشت می‌دهند و با روند انتقال سازگار به بدن بیمار بر می‌گردانند.

Tumor necrosis factor receptor superfamily (TNFRSF)

خانواده بزرگ گیرنده عامل نکروزدهنده تومور (TNDRSF): خانواده بزرگی از پروتئین‌های غشایی از نظر ساختاری شبیه به هم که به پروتئین‌های TNFSF متصل شده و پیام‌های تنظیم‌کنندگی تکثیر، تمایز، آپوپتوز و بروز ژن التهابی را تولید می‌نمایند (بازگشت به پیوست دو).

Tumor necrosis factor super family (TNFSF)

خانواده بزرگ عامل نکروزهنده تومور: خانواده بزرگی از پروتئین‌های درون غشایی از نظر ساختاری شبیه به هم که فعالیت‌های مختلفی را در سلول پاسخ‌دهنده شامل تکثیر، تمایز، آپوپتوز و بروز ژن التهابی، کنترل می‌نمایند. اعضای TNFSF به‌طور معمول هتروداپمرهایی در درون غشای پلاسمایی و یا بعد از رهاشدن پروتئولیتیک از غشا شکل داده و سپس به مولکول‌های خانواده بزرگ گیرنده TNF هتروداپمری متصل می‌شوند. این اتصال موجب به‌راه افتادن مسیرهای انتقال پیام مختلفی در سلول می‌شوند (بازگشت به پیوست سه).

Tumor-specific antigen

آنتی‌ژن اختصاصی تومور: آنتی‌ژنی که در سلول‌های توموری حیوانات آزمایشگاهی بروز می‌کند و آن‌ها را می‌توان با القای رد ایمونولوژیک پیوند آن تومور مشخص نمود. این نوع از آنتی‌ژن‌ها ابتدا در سارکوم‌های القا شده با مواد شیمیایی در جوندگان شناخته شدند که قادر به القای روندهای رد تومورهای پیوندی با لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) بودند.

Tumor-specific transplantation antigen (TSTA)

آنتی‌ژن پیوند اختصاصی تومور (TSTA): آنتی‌ژنی که در سلول‌های توموری حیوانات آزمایشگاهی بروز می‌کند و آن‌ها را می‌توان با القای رد ایمونولوژیک پیوند آن تومور مشخص نمود. این نوع از آنتی‌ژن‌ها ابتدا در سارکوم‌های القا شده با مواد شیمیایی در جوندگان شناخته شدند که قادر به القای روندهای رد تومورهای پیوندی با لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) بودند.

Two-signal hypothesis

فرضیه دو پیام: فرضیه‌ای که امروزه اثبات شده است و براساس آن هر لنفوسیت برای فعال شدن نیاز به دو پیام دارد. پیام اول آنتی‌ژن و پیام دوم عوامل پاسخ ایمنی ذاتی یا فرآورده‌های حاصل از میکروب می‌باشند. نیاز به پیام اول (آنتی‌ژن) مسبب و معرف اختصاصی بودن پاسخ ایمنی و نیاز به پیام دوم ـ محرک‌های اضافی که میکروب‌ها یا واکنش‌های ایمنی ذاتی ایجاد می‌کنند ـ اطمینان می‌دهد که پاسخ‌های ایمنی در هنگام نیاز ایجاد خواهند شد. به بیان دیگر پاسخ‌های ایمنی علیه مواد بالقوه آسیب‌زا (نظیر میکروب‌ها و مواد خطرناک) ایجاد می‌شود و علیه مواد مفید یا آنتی‌ژن‌های خودی بروز نمی‌کند. به پیام دوم محرک کمکی نیز گفته می‌شود که اغلب مولکول‌های غشایی در سطح سلول‌های حرفه‌ای عرضه‌کننده آنتی‌ژن از قبیل پروتئین B7 می‌باشند.

Type I diabetes mellitus

دیابت شیرین نوع یک: نوعی بیماری با مشخصه کمبود انسولین که منجر به اختلالات متابولیسمی و رگی می‌شود. کمبود انسولین پیامد تخریب خودایمن سلول‌های بتای تولیدکننده انسولین جزایر لانگرهانس در پانکراس در طی دوران کودکی می‌باشد. سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$، آنتی‌بادی‌ها و سایتوکاین‌ها از عوامل تخریب‌کننده سلول‌های جزایر هستند. این بیماران هم‌چنین به دیابت ملیتوس وابسته به انسولین نیز موسوم می‌باشد.

Ubiquitination

یوبیکوئیتینه شدن: اتصال کووالان یک یا چند نسخه از پلی‌پپتیدی کوچک با نام یوبیکوئیتین به هر پروتئین یوبیکوئیتینه شدن پروتئین، آن را به اثر پروتئزوم ـ که مرحله‌ای مهم در پردازش و عرضه آنتی‌ژن در مسیر MHC کلاس I می‌باشد ـ حساس می‌سازد.

Urticaria

کهیر: توالی از DNA که دمین‌های متغیر (V) زنجیره سبک و سنگین ایمونوگلوبولین یا زنجیره آلفا، بتا، گاما و دلتای گیرنده سلول T را رمزدهی می‌کند. در هر جایگاه ژنی گیرنده آنتی‌ژن، قطعه‌های ژنی متغیر متفاوتی وجود دارد که هر یک از آن‌ها طی تکامل لنفوسیت‌ها به قطعه‌های تنوع (D) یا اتصالی (J) پایین‌دست با روند نوترکیبی متصل می‌شوند و ژن‌های گیرنده کارآمد آنتی‌ژن را ایجاد می‌کنند.

V(D)J recombinase

ریکامبیناز V(D)J: محصولی از آنتی‌ژن میکروبی همراه همیار (ادجوان) که به افراد تلقیح می‌شود و پاسخ‌های ایمنی مصونیت بخش علیه عفونت‌های میکروبی را بر می‌انگیزد. آنتی‌ژن در واکسن‌ها احتمال دارد به‌صورت ارگانیسم‌های زنده اما غیر عفونت‌زا، کشته شده، اجزای مولکولی خالص شده آن‌ها یا پلاسمیدهای حاوی DNA نوترکیب (cDNA) رمزدهنده آنتی‌ژن میکروبی باشد.

Variable region

ناحیه متغیر: پایانه آمینی بخش خارج سلولی زنجیره‌های سبک یا سنگین ایمونوگلوبولین یا زنجیره‌های آلفا، بتا، گاما یا دلتای گیرنده سلول T که توالی اسیدهای آمینه آن در رده‌های مختلف لنفوسیتی متغیر می‌باشد. این ناحیه مسئول اختصاصیبودن گیرنده برای آنتی‌ژن است. توالی‌های متغیر متصل‌شونده به آنتی‌ژن در ساختارهای حلقوی در دسترس یا قطعه‌ها بسیار متغیر قرار دارند.

Virus

ویروس: عامل عفونی یا ارگانیسم ابتدایی و انگل اجباری درون سلولی که ژنومی ساده از اسید نوکلئیک درون پوششی پروتئینی دارد. بعضی از ویروس‌ها پوشش غشایی نیز دارند. بسیاری از ویروس‌های بیماری‌زایی حیوانی قادرند طیف وسیعی از بیماری‌ها را ایجاد کنند. پاسخ‌های ایمنی هومورال در جلوگیری از عفونت ویروسی سلول‌ها، و سلول‌های کشنده طبیعی و لنفوسیت‌های T سلول‌کش (CTLs) برای تخریب سلول‌های آلوده به ویروس لازم می‌باشند.

Western blot

لکه‌گذاری وسترن: تکنیک آزمایشگاهی در ایمونولوژی که حضور هر پروتئینی در نمونه را مشخص می‌کند. در این روش ابتدا پروتئین‌های موجود در نمونه را با روش الکتروفورز در ژل جدا می‌کنند و سپس ردیف‌های پروتئینی را از ژل به غشای نگهدارنده با خاصیت مویینگی (لکه‌گذاری یا بلاتینگ) منتقل می‌کنند. سرانجام با استفاده از آنتی‌بادی اختصاصی علیه پروتئین مورد نظر و نشان‌دار با آنزیم یا ماده رادیواکتیو، آن پروتئین را مشخص می‌کنند.

Wheal and flare reaction

واکنش قرمزی و برجستگی: به قرمزی و تورم موضعی پوست در محل ایجاد واکنش حساسیت شدید زودرس می‌گویند. تورم ناشی از افزایش نفوذپذیری رگ و قرمزی به علت افزایش جریان خون موضعی می‌باشد. این تغییرات خود به دلیل آزادشدن میانجی‌های شیمیایی نظیر هیستامین از ماست‌سل‌های فعال‌شده درم ایجاد می‌شوند.

White pulp

پالپ سفید: بخشی از طحال که در برگیرنده لنفوسیت‌ها است و به‌صورت پوشش‌های لنفاوی دور شریانچه‌ای (PALS)، فولیکول و سایر سلول‌ها نظم یافته است. بقیه بخش‌های طحال را سینوزوئیدهای پوشیده از ماکروفاژها و پر از خون تشکیل می‌دهند که پالپ قرمز نام دارد.

Wiskott-Aldrich syndrome

سندرم ویسکات ـ آلدریچ: بیماری وابسته به کروموزوم X که با اگزما، ترومبوسیتوپنی (کاهش پلاکت‌ها) و نارسایی ایمنی ـ که بروز آن به‌صورت مستعد شدن به عفونت‌های باکتریایی است ـ مشخص می‌شود. ژن معیوب، پروتئین سیتوزولی کارآمد در آبشارهای انتقال پیام و تنظیم اکتین در اسکلت سلولی را رمزدهی می‌کند.

XBP-1

XBP-1: نوعی عامل رونویسی که برای تکامل پلاسماسل مورد نیاز است.

Xenoantigen

آنتی‌ژن گونه دیگر (گزنوآنتی‌ژن): آنتی‌ژن‌های عضو پیوندی گرفته شده از سایر گونه‌ها.

Xenograft (Xenogenic graft)

پیوند از گونه دیگر (اگزنوگرافت): بافت یا اندامی که از گونه‌هایی متفاوت با گیرنده گرفته شده است. کاشت پیوندهای گزنو (از گونه دیگر، به‌طور مثال خوک) به انسان هنوز عملی نیست، زیرا موانع خاصی که مربوط به رد ایمونولوژیک می‌شوند در آن نقش دارند.

Xonoreactive

واکنش‌گر با گونه دیگر: توصیف آنتی‌بادی یا سلول T که آنتی‌ژن موجود در پیوندی از گونه دیگر (گزنوآنتی‌ژن) را شناسایی می‌کند. لنفوسیت‌های T احتمال دارد که مولکول‌های MHC کامل پیوند یا پپتید آنتی‌ژنی حاصل از پروتئین گزنوژن که متصل به MHC خودی است را شناسایی کنند.

Cytoine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits*	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Interleukin-15 (IL-15)	Macrophages, others	CD213a1 (IL-13Rα1) CD213a1 (IL-13Rα2) CD132 (γ_c)	B cell; isotype switching to IgE Epithelial cells: increased mucus production Fibroblasts: increased collagen synthesis Macrophages: alternative activation
Interleukin-16 (IL-16)	T cells, mast cells, eosinophils, epithelial cells	CD4	$CD4^+$ T cells, monocytes, and eosinophils: chemoattractant
Interleukin-21(IL-21)	T_H2 cells, T_H17 cells, T_{FH} cells	IL-21R CD132 (γ_c)	Endothelial cells: increased chemokine production Macrophages: increased chemokine andcytokine production Epithelial cells: GM-CSF and G-CSF production
Interleukin-23 (IL-21) Heterodimer. IL-23A (p19), IL-12B (p40)	Macrophages, dendritic cells	IL-23R CD212 (IL-12Rβ1)	T cells: maintenance of IL-17 - producing T cells
Interleukin-25 (IL-25; IL-17E)	T cell, mast cells, eosinophils, macrophages, mucosal epithelial cells	IL-178R	T cells and various other cell types: expression of IL-4, IL-5, IL-13
Interleukin-27 (IL-27) IL-27 p28 EB13 (IL-27B)	Macrophages, dendritic cells	IL-27Rα CD130 (gp 130)	T cells: inhibition of T_H1 cells NK cells: IFN-γ synthesis?
Interleukin-31 (IL-31)	T_H2 cells	IL-31RA OSMR CD130 (gp 130)	Not established
Stem cell factor (c-Kir ligand)	Bone marrow stromal cells	CD117 (KIT)	Pluripotent hematopoietic stem cells: induced maturation of all hematopoietic lineages
Granulocyte-monnocyteYT cells, CSF (GM-CSF)	macrophages, endothelial cells, fibroblasts	CD116 (GM-CSFRα) CD131 (β_c)	Immature and commiteed progenitors, mature macrophages: induced maturation of granulocytes and monocytes, macrophage activation
Monocyte CSF (M-CSF, CSFI)	Macrophages, endothelial cells, bone marrow cells, fibroblasts	CD115 (CSF1R)	Committed hematopoietic progenitors: induced maturation of monocyte
Granulocyte CSF (G-CSF, CSF3)	Macrophages, fibroblasts, endothelial cells	CD114 (CSF3R)	Committed hematopoietic progenitors: induced maturation of granulocytes

Cytoine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits*	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Type II cytokine family members			
IFN-α (multiple proteins)	Plasmacytoid dendritic cells, macrpphages	IFNAR1 CD118 (IFNAR2)	All cells: antiviral state, increased class I MHC expression NK cells: activation
Interferon-γ (IFN-γ)	T cell (T_H1 $CD8^+$ T cells), NK cells	CD119 (IFNGR1) IFNGR2	Macrophage: classical activation (increased microbicidal functions) B cells: isotype switching to opsonizing and complement-fixing IgG subclassed (established in mice) T cells: T_H1 differentiation Various cells: increased expression of class I and class II MHC
Interleukin-10 (IL-10)	Macrophages, T cells (mainly regulatory T cells)	CD210 (IL-10R1) CD210B (IL-10R2)	Macrophages, dendritic cells: inhibition of expression of IL-12, cotimulators, and class II MHC
Interleukin-19 (IL-19)	Macrophages	IL-20R1 CD210B (IL-10R2)	Macrophages: stimulates IL-1 and TNF secretion Keratinocytes: proliferation
Interleukin-20 (IL-20)	Kerationcytes, monocytes	IL-20R1 IL-20R2 or IL-22R1 CD210B (IL-1oR2)	Kerationcytes: proliferation and differentiation Hematopoietic stem cells: proliferation
Interleukin-22 (IL-22)	T_H17 cells	IL-22R1 CD210B (IL-10R2) or IL-22BP CD210B (IL-10R2)	Epithelial cells: production of defensins, increased barrier function Hepatocytes: survival
Interleukin-24 (IL-24)	Melanocytes, kerationcytes, monocytes, T cells	IL-20R1 IL-20R2 or IL-22R1 IL-20R2	Monocytes: inflammatory cytokine expression Cancer cells: apoptosis
Interleukin-26 (IL-26)	T cell, monocytes	IL-10R1 CD210B (IL-10R2)	Not established
Interferon-λs (type II interferons)	Dendritic cells	IFNLR1 (IL-28Rα) CD210B (IL-10R2)	Epithelial cells: antiviral state
Leukemia inhibitory factor (LIF)	Embryonic trophectoderm Bone marrow stromal cells	CD118 (LIFR) CD130 (gp 130)	Stem cells: block in differentiaion

Cytoine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits*	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Oncostatin	Bone marrow stromal cells	OSMR CD130 (gp 130)	Endothelial cells: regulation of hemetopoietic cytokine production Cancer cells: inhibition of proliferation
TNF superfamily cytokines[+]			
Tumor mecrosis factor (TNF, TNFSF1)	Macrophages, NK cells, T cells	CD120a (TNFRSF1) or CD120b (TNFRSF2)	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Neutrophils activation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute- phase proteins Muscle. fat: catabolism (cachexia)
Lymphotoxin-α (LTα, TNFSF1)	T cells, B cells	CD120a (TNFRSF1) or CD120b (TNFRSF2)	Same as TNF
Lymphotoxin-$\alpha\beta$ (LT $\alpha\beta$)	T cells, NK cells, follicular B cells, lymphoid inducer cells	LTBR or HVEM	Lymphoid tissue stromal cells and follicular dendritic cells: chemokine expression and lymphoid organogenesis
BAFF (CD25, TNFSF13B)	Dendritic cells, monocytes, fillicular dendritic cells B cells	BAFF-R (TNFRSF13C) or TAC1 (TNFRSF13B) or BMA (TNFRSF17)	B cells: survival, proliferation
APRIL	T cells, dendritic cells, monocytes, follicular dendritic cells	TACI (TNFRSF13B) or BCMA (TNFRSF17)	B cells survival, proliferation
Osteoprotegerin (OPG, TNFRSF11B)	Osteoblasts	RANKL	Osteoclast precursor cells: inhibits osteoclast diferentiation
IL-1 family cytokines			
Interleukin-1α (IL-1α)	Macrophages, dendritic cells, fibroblasts, endothelial cells, kerationcyte, hepatocytes	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP or CD121b (IL-1R2)	Endothelial cells: activation (inflammatino, coagulation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute-phase proteins
Interleukin-1β (Il-1β)	Macrophages, dendritic cells, fibroblasts, endothelial cells, keratinocytes, hepatocytes	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP or CD121b (IL-1R2)	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute: phase proteins

Cytoine and Subunits	Principal Cell Source	Cytokine Receptor and Subunits*	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra)	Macrophages	CD121a (IL-1R1) IL-1RAP	Various cells: competitive antagonist of IL-1
Interleukin-18 (IL-18)	Monocytes, macrophages, dendritic cells, Kupffer cells, keratinocytes, chondrocytes, synovial fibroblasts, osteoblasts	CD218a (IL-18B1) CD218b (IL-18RAP)	NK cells and T cells: IFN-γ synthesis Monocytes: expression of GM-CSF, TNF, IL-1β Neutrophils: activation, cytokine release
Other cytokines			
Transorming growth factor-β (TGF-β)	T cells (mainly Tregs), macrophages, other cell types		T cells: inhibition of proliferation and effector functions; differentiation of T_H17 and Treg B cells: inhibition of proliferation; IgA production Macrophages: inhibition of activation; stimulation of angiogenic factors Fibroblasts: increeased collagen sybthesis

* Most cytokine receptors are dimers ot trimers composed of different polypeptide chains, some of which are shared between receptors for different cytokines. The set of polypeptides that compse a functional receptor (cytokine binding plus signaling) for each cytokine is listed. The functions of each subunit polypeptide are not listed.

+ All TNF superfamily (Tnfsf0 members are expressed cell surface transmembrane proteins, but only the subsets that are predominantly active as proteolytically released soluble cytokines are listed in the table. Other TNFSF members that function predominantly in the membrane-bound form and are not, strictly speaking, cytokines are not listed in the table. These membrane-bound proteins and thd TNFRSF receptors they bind to include OX40L (CD22, TNFSF4): OX40 (CD134,TNFRSF4); CD40L (CD154, TNFSF5): CD40 (TNFRSF5); FasL (CF178, TNFSF6); Fas (CD95, TNFRSF6); CD70 (TNFSF7): CD2t (TNFRSF27); CD153 (TNFSF8): CD30 (TNFRSF8); TRAIL (CD253, TNFSF10): TRAIL (TNFRSF10A-D); RANKL (TNFSF11). RANK (TNFRSF11); TWEAK (CD257, TNFSF12): TWEAKR (CD266, TNFRSF12); LIGHT (CD258, TNFSF14): HVEM (TNFRSF14); GITR (TNFRSF18); 4-188L: 4-188 (CD137). APRIL, a proliferation-inducing ligand: BAFF, B cell activating factor belonging to the TNF family. BCMA, B cell maturation; CSF, colony-stimulating factor; HVEM, herpesvirus entry mediator; IFN, interferon; MHC, major histocompatiblity complex; NK cell, natural killer cell; OSMR, ancostatin M receptor; RANK, receptor, activator for nuclear factor κB ligand; RANKL, RANK ligand; TAC1, transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor; TNF, tumor necrosis factor; TNFSF, TNF superfamily; TNFRSF, TNF receptor superfamily; TNFRSF, TNF receptor superfamily

پیوست

۳

ویژگی‌های اساسی مولکول‌های خوشه تمایزی (CD)

descriptive cytokine designation. A complete and up-to-date listing of CD molecules may, be found ar *http://www.halda8.org.*

The following list includes selected CD molecules that are referred to in the text. Many cytokines and cytokine receptors have been assigned CD numbers, but we refer to these by the more

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD1a*	T6	49 kD; class I MHC family; β_2-microglobulin associated	Thymocytes, dendritic cells (including Langerhans cells)	Presentation of nonpeptide (lipid and glycolipid) antigens some T cells
CD1b	T6	45kD; class I MHC family, β_2-microglobulin associated	Same as CD1a	Same as CD1a
CD1c	T6	43kD; class I MHC family; β_2-microglobulin associated	Thymocytes, dendritic cells (including Langerhans cells), some B cells	Same as CD1a
CD1e	-	49kD; class I MHC family; β_2-microglobulin associated	Dendritic cells	Same as CD1a
CD2	T-11; LFA-2; sheep red blood cell receptor	50kD; Ig superfamily; CD2/CD48/CD58 family	T cells, thymocytes, NK cells	Adhesion molecule (binds CD58); T cell activation; CTL and NK cell-mediated lysis
CD3γ	T3; Leu-4	25-28kD; asociated with CD3δ and CD3ε in TCR complex; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	T cells, thymocytes	Cell surface expression of and signal transduction by the T cell antigen receptor
CD3δ	T3; Leu-4	20kD; asociated with CD3δ and CD3ε in TCR complex; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail (Chapter 7)	T cells, thymocytes	Cell surface expression of and signal transduction by the T cell antigen receptor

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD3ε	T3; Leu-4	20kD; associated with CD3δ and CD3ε in TCR complex; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	T cells, thymocytes	Required for cell surface expression of and signal transduction by te T cell antigen receptor
CD4	T4; Leu-e; L3T4	55kD; Ig superfamily; CD2/CD48/CD58 family	Class II MHC-restricted T cells; thymocyte subsets; monocytes and macrophages	Sigmaling and adhesion coreceptor in class II MHC-restricted antigen-inducted T cell activatin (binds to class II MHC molecules); thymocyte development primary receptor for HIV retroviruses
CD5	T1; LY-1	67kD; scavenger receptor family	T cells; thymocytes; B cell subset	Signaling molecula; binds CD72
CD21	CR2; C3d receptor; B2	145kD; regulators of complement activation	Mature B cells, folicular dendritic cells	Signaling and adhesion coreceptor in class I MHC-restricted antigen-induced T cell activation signals in B cells; Epstein-Barr virud receptor
CD22	SIGLEC-2; BL-CAM	130-140kD; Ig superfamily; sialadhesin family; ITIM in cytoplasmic tail	B cells	Regulation of B cell activation; adhesion molecule
CD23	FcεRIIB; low-affinity IgR receptor	45kD; C-type lectin	Activated B cells, monocytes, macrophages	Low-affinity Fcε receptor, induced by IL-4; regulation of IgE synthesis; truggering of monocyte cytokine release
CD25	IL-2 receptor α chain; TAC; p55	55kD; regulators of complement activation family; noncovalently associates with IL-2Rβ (CD122) and IL-2Rγ (CD132) chains to form high-affinity IL-2 receptor	Activated T and B cells, activated macrophages	Binds IL-2; subunit of IL-2R
CD28	Tp44	Homodimer of 44-kD chains; If superfamily	T cell (most CD, some CD8 cells)	T cell receptor for costimulator molecules CD80 (B7-1) and CD86 (B7-2)
CD29	β chain of VLA antigens; β_1 integrin subunit; platelet gplla	130kD; nocovalently linked with CD49a chains to form VLA (β_1) integrins	T cells, B cells, monocytes, granulocytes	Leukocyte adhesion to extracellular matrix proteins and endothelium (see CD49)
CD30	Ki-1	120kD; TNFR superfamily	Activated T and B cells; NK cells, monocytes, Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease	Role in activation-induced cell death of $CD8^+$ T cells; binds to CD153 (CD30L) on neutrophils, activated T cells, and macrophages

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD31	Platelet/endothelial cell adhesion molecule 2 (PECAM-1); platelet gplla	130-140 kd; Ig superamily	Platelets; monocytes, granulocytes, B cells, endotelial cells	Adhesion molecule involved in leukocyte diapedesis
CD32	FcγRIIA; fcγRIIB; FcγRIIC	40kD; Ig superfamily; ITIM in cytoplasmic tail; A, B and C forms are products of different but homologyous genes	Macrophages, monocytes, granulocytes, B cells, endothelial platelets	Fc receptor for aggregated IgG; binds C-reactive protein; role in phagocytosis,ADCC; acts as inhibitory receptor that terminates activation signals initiated by the B cell antigen receptor
CD34	gp105-120	105-120kD; sialomucin	Precursors of hematopoietic cells; endothelial cells in high endothelial venules	Cell-cell adhesion; binds CD62L (L-selectin)
CD35	CR1: C3b receptor	190-285kD (four products of polymorphic alleles); regulator of complement activation family	Granulocytes, monocytes, erythrocytes, B cells, T cell subsets, follicular dendritic cells	Binds C3b and C4b; promotes phagocytosis of Ceb-or C4b-coated particles and immune complexes; regulates complement activation
CD36	Platelet gpIIIb; gpIV	85-90kD	Plaetlets, monocytes and macrophages, microvascular endothelial cells	Scavenger receptor for oxidized low-density lipoprotein; platelet adhesion; phagocytosis of apoptotic cells
CD40	TNFRSF5	Homodimer of 44 to 48 kD chains; TNFR superfamily	B cell, macrophages, dendritic cells, endothelial cells	Binds CD154 (CD40 ligand); role in T cell-dependent B cell activation and macrophage, dendritic crll, and endothelial cell activation
CD43	Sialophorin; Leukosialin	95-135kD; sialomucin	Leukocytes (except circulationg B cells)	Adhesive and antiadhesive functions
CD44	Pgp-1; Hermes	80-100kD, highly glycosylated; cartilage link protein family	Leukocytes, erythrocytes	Binds hyaluronan; involved in leukocyte adhesion to endothelial cells and extracellular matric; leukocyte aggregation
CD45	Leukocyte common antigen (LCA); T200; B220	Multiple isoforms, 180-220kD (see CD45R); protein tyrosine phosphatase receptor family; fibranectin type III family	Hematopoietic cells	Tyrosine phosphatase that plays critical role in T and B cell antigen receptor-mediated signaling

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD45R	Formsof CD45 with restricted cellular expression	CD45R0: 180kD CD45a; 220kD CD45RB: 190-205 and 220kD isoforms	CD45R0: memory T cells; subset of B cells, monocytes, macrophages CF45Ra: naive T cells, B cells, monocytes CD45RB: B cells, subset of T cells	See CD45
CDD46	Membrane cofactor protein (MCP)	52-58kD; regulators of complement activation family	Leukocytes, epithelial cells, fibroblasts	Regulation of complement activation
CD49a	α_1 integrin subunit	210kD; noncovalently linked to CD29 to form VLA-1 (β_1 integrin)	Activated T cells, monocytes	Leukocyte adhesion to extracellular matrix; binds collagens, laminin
CD49b	α_2 integrin subunit; platelet gp1a	165kD; noncovalently linked to CD29 to form VLA-2 (β_1 integrin)	Platelets, activated T cells, monocytes, some B cells	Leulpcyte adhesion to extracellular matrix; binds collagen, laminin
CD49c	α_3 integrin subunit	Dimer of 130 and 25kD chains; noncovalently linked to CD29 to form CLA-3 (β_1 integrin)	T cekks; some B cells, monocytes	Leukocyte adhesion to extracellular matric; binds fibronection collagens, laminin
CD49d	α_4 integrin subunit	150kD; noncovalently linked to CD29 to form VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$ intergrin)	T cells, monocytes, B cells, NK cells, eosinophils, dendritic cells, thymocytes	Leukocyte adhesion to endothelium and extracellular matric; binds to VCam-1 and MadCAM-1; binds fibronectin and collagens
CD49e	α_5 integrin subunit	Heterodimer of 135 and 25kD chains; noncovalently linked to CD29 to form VLA-5 (β_1 integrin)	T cells; few B cells and monocytes, thymocytes	Adhesion to extracellular matrix; binds fibronectin
CD49f	α_6 intergrin subunit	Heterodimer of 125 and 25 kD chains; noncovalently linked to CD29 to form VLA-6 (β_1 integrin)	Platelets, megakaryocytes; activated T cells, monocytes	Adthesion to extracellular matrix; binds fibronectin
CD54	ICAM-1	75-114kD; Ig superfamily	T cells, B cells, monocytes, endothelial cells (cytokine inducible)	Cell-cell adhesion; ligand for CD11a CD18 (LFA-1) and CD11b CD18 (Mac-1); receptor for rhinovirus
CD55	Decay-accelerating factor (DAF)	55-70kD; GPI linked; regulators of complement activation family	Broad	Regulation of complement activation; binds C3b, C4b
CD58	Leukocyte function associated antigen 3 (LFA-3)	55-70kD; GPI-linked of integral membrane protein; CD2/CD48/CD58 family	Broad	Leukocyte adheasion: binds CD2

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD59	Membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL)	18-20kD; GPI linked; Ly-6 superfamily	Broad	Binds C9; inhibiyis formation of complement membrane attack complex
CD62E	E-selectin; ELAM-1	115kD; selectin family	Endothelial cells	Leukocyte-endothelial adhesion
CD62L	L-selectin; LAM-1; MEL-14	74-95kD; selectin family	B cells, T cells, monocytes granulocytes, some NK cells	Leukocyte-endothelial adhesion; homing of naive T cells to peripheral lymph nods
CD62P	P-selectin, gmp 140; PADGEM (platelet activation-dependent granule-external membrane protein)	140kD; selectin family	Platelets, endothelial cells (present in granules, translocated to cell surface on antivation)	Leukocyte adhesion to endothelium, platelets;binds CD162 (PSGL-1)
CD64	FcγR1	72kD; Ig superfamily; noncovalently associated with the common FcR γ chian	Monocytes, macrophages, activated neutrophils	High-affinity Fcγ receptor; role in phagocytosis, ADCC, macrophage activation
CD66e	Carcinoembrynic antigen (CEA)	180-220kD; Ig superfamily; carcinoembryonic antigen (CEA) family	Colonic and other eprithelial cells	Adhesion; clinical marker of carcinoma burden
CD69	CLEC2C; early T cell activation antigen	23kD; C-type lectin	Activated B cells, T cells, NK cells, neutrophils	Binds to and impairs surface expression of S1PR1, there by promotingd retention of recently activated hymphocytes in hymphoid tissues
CD74	Class II MHC invariant (γ) chain, I_i	33-35, and 41kD isoforms	B cells, monocytes, macrophages; other class II MHC expressing cells	Binds to and directs intracellular sorting of newly synthesized class II MHC molecules
CD79a	Igα, MBI	33, 45kD; forms dimer with CD79b: Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	Mature B cells	Required for cell surface expression of and signal transduction by thd B cell antigen receptor complex
CD79b	Igβ; B29	37-39 kD; forms dimer with CD79α; Ig superfamily; ITAM in cytoplasmic tail	Mature B cells	Required for cell surface expression of and signal transduction by the B cell antigen receptor complex
CD80	B7-1; Bb1	60kD; Ig suerfamily	Dendritic cells, activated B cells and macrophages	Costimulator for T lumphocyte activation; ligand for CD28 and CD152 (CTLA-4)
CD81	Target for antiproliferative antgen 1 (TAP-1)	26kD; tetraspan (TM4SF)	T cells, B cells, NK cells, dendritic cells, thymocytes, endothelium	B cell activation; forms a coreceptor complex with CD19 and CD21 that delivers signals that synergize with signals from B cell antigen receptor complex

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD86	B7-2	80kD; Ig superfamily	B cells, monocytes; dendritic cells; some T cells	Costimulator for T lymphocyte activation; ligand for CD28 and CD152 (CTLA-4)
CD88	C5a receptor	43kD; G protein-coupled, 7 membrane-spanning receptor family	Granulocytes, monocytes, ddndritic cells, mast cells	Receptor for C5a complement fragment; role in complement-induced inflammation
CD89	Fcα receptor (FcαR)	55-75kD; Ig superfamily noncovalently associated with the common FcR γ chain	Granlocytes, monocytes, macrophages, T cell subset, B cell subset	Binds IgA; mediates IgA-dependent cellular cytotoxicity
CD90	Thy-1	25-35kD; GPI linked; Ig superfamily	Thymocytes, peripheral T cells (mice), $CD34^+$ hematopoietic progenitor cells, neurons	Marker for T cells; role in T cell activation
CD94	Kp43; KIR	43kD; C-type lection; on NK cells, covalently assembles with other C-type lection molecuIs (NKG2)	NK cells; subset of $CD8^+$ T cells	CD94/NKG2 complex functions as an NK cell killer inhibitory receptor; binds HLA-E class I MHC molecules
CD95	Fax antigen, APO-1	Homotrimer of 45kD chains; TNFR superfamily	Multiple cell types	Binds Fas ligand; mediates signals leading to apoptotic death
CD102	ICAM-2	55-65kD; Ig superfamily	Endothelial cells, lymphocytes monocytes, platelets	Ligand for CD11a CD18 (LFA-1); cell-cell adhesion
CD103	HML-1; α_E intefrin subunit	Dimer of 150 andn 25kD subunite; noncovalently linked to β_7 integrin subunit to for $\alpha_E\beta_7$ integrin	Intraepithelial lymphocytess, other cell type	Role in T cell homing to and retention in mucosa; binds E-cadherin
CD106	Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1); INCAM-110	‘00-‘0kD; Ig superfamily	Endothelial cells, macrophages, follicular dendritic cells, marrow stromal cells	Adhesion; receptor for CD49d CD29 (VLa-4) integrin; role in lymphocyte trafficking, activation; role in hematopoiesis
CD150	Signaling lymphocyte activation molecule (SLAM; IPO-3)	37kD; Ig syperfamily, CD2/CD48/CD58 family	Thymocytes, activated lymphocytes, dendritic cells, endothelial cells	Regulation of B cell - T cell interactions and proliferative signals in B lymphocytes; binds itself as a self ligand
CD152	Ctroxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4)	35,50kD; Ig superfamily	Activated T lymphocytes	Inhibitory signaling in T cells; binds CD80 (B7-1) and CD86 (B7-2) on antigen-presenting cells
CD153	CD30 ligand (CD30L); TNFSF8	40kD; TNF superfamily	activated T cells, resting B cells, granulocytes, macrophages, thymocytes	Role in activation-induced cell death of $CD8^+$ T cell; binds to CD30

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD154	CD40 ligand (CD40L) TNF-related activation protein (TRp); gp39	Homotrimer of 32 to 39kD chains; TNFR superfamily	Activated $CD4^+$ T cells	Activates B cells, macrophages, and endothelial cells; ligand for CD40
CD158	Killer inhibitor receptor (KIR)	50,58kD; Ig superfamily; killer Ig-like receptor (KIR) family; ITIMs in cytoplasmic tail	NK cells, T cell subset	Inhibition or activation of NK cell on interaction with the appropriate class I HLA molecyles
CD159a	NKG1A	43kD; C-type lectin; forms heterodimer with CD94	NK cells, T cell subset	Inhibition or activation of NK cell on interaction with the appropriate class I HLA molecules
CD159c	NKG2C	40kD; C-type lectin; forms heterodimer with CD94	NK cells	Activation of NK cell on interaction with the appropriate class I HLA molecules
CD162	P-selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1)	Homodimer of 120kD chains; sialomucin	T cell, monocytes, granulocytes, some B cells	Ligand for selectins (CD62P, CD62L); adhesion of leukocytes to endothelium
CD178	Fas ligand; TNFSF6	Homotrimer of 31kD subunits; TNF superfamily	Activated T cells	Ligand for CD95 (Fas); triggers apoptotic death
CD206	Mannose receptor	166kD; C-type lectin	Macrophages	Binds high-mannose structures of pathogens; mediates macrophage endocytosis of glycoproteins and phagocytosis of bacteria, fungi, and other pathogens
CD244	2B4, NAIL; natyral killer cell-activating ligand	41kD; Ig superfamily, CD2/CD48/CD58 family, SLAM family	MK cells, CD8 T cells, $\gamma\delta$ T cells	Receptor for CD148; modulates NK cell cytolytic activity
CD247	Zeta chain; TCRζ	18kD; ITAMs in cytoplasmic tail	T cells; NK cells	Signaling for CD148; modulates NK activating receptors
CD252	OX40L; TNFSF4	21kD; TNF superfamily	Dendritic cells, macrophages, B cells	Ligand for CD134 (OX40, TNFRSF4); costimulates T cells
CD267	TACI; TNFRSF13B	31kD; TNFR superfamily	B cells	Receptor of BAFF andAPRIL; mdiates B cell proliferation, survival, and differentiation
CD268	BAFFR; TNFRSF13C	19kD: TNFR superfamily	B cells	Receptor of BAFF; mediates B cell proliferation, survival, and differentiation
CD269	BCMA (B cell maturation antigen); TNFRSF17	20kD; TNFR superfamily	B cells	Receptor of BAFF and APRIL; mediates B cell proliferation, survival, and differentiation

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD270	TNFRSF14; herpesvirus entry mediator (HVEM)	30kD; TNFR superfamily	T cells, B cells, dendritic cells	Receptor gpt BTLA4, YNFSF14.LIGHT, lymphotoxin-α; negative regulation of immune responses
CD273	B7-DC; PD-L2	25kD; Ig superfamily; B7 costimulator family	Dendritic cells, monocytes, macrohages	Ninds PD-1, inhibition of T cell activation
CD274	B7-H1; PD-K1	33kD; Ig suerfamily;B7 costimulator family	Leukocytes	Binds; PD-1; inhibition of T cell activation
CD275	B7-H2; ICOS ligand; B7-RP1	60kD: Ig superfamily; B7 costimulator family	B cells, dendritic cells, monocytes	Binds ICOS (CD278); T cell costimulation
CD276	B7-H3	40-45kD; Ig superfamily; B7 costimulator family	Dendritic cells, monocytes, activated T cell	T cell costimulation
CD278	IXOS-AILIAM	55-60kD; Ig superfamily; CD28 costimulator family	Activated T cells	Binds ICOS-L (CD275); T costimulation
CD279	PD1; SLEB2	55 kD; Ig superfamily; CD28 costimulator family	Activated T cells, activated B cells	Binds B7-H1 (CD274) and B7-DC (CD 273); regulation of T cell activation
CD281	TLR1	90kD; Toll-like receptor family	Dendritic cells, monocytes	Pairs with CD82 (TLR2); recognizes several PAMPs, including bacterial lipopeptides; activating pattern recogition receptor of innate immunity
CD282	TLR2	90kD; Toll-like receptor family	Monocytes, neutrophils, macrophages	Recognizes several PAMPs including bacterial peptidoglycan and lipoproteins; activating pattern recognition receptor of innate immunity
CD283	TLR3	100kD; Toll-like receptor family	Dendritic cells, monocytes (endosomal)	Recognizes several PAMPs, including wiral dsRNA; activating pattern recognition receptor of innate immunity
CD284	TLR4	100kD; Toll-like receptor family	Monocytes, macrophages dendritic cells, endpthelial cells	Recoginzes several PAMPs, including LPS; activating pattern recognition receptor of innate immunity
CD286	TLR6	92kD, Toll-like receptor family		Pairs with TLR2; recognizes several PAMPs, including bacterial lipopeptides; activationg pattern recognition receptor of innate immunity
CD288	TLR8	120kD; Toll-like receptor family	Dendritic cells (endosomal)	Recoginzes several PAMPs, including viral ssRNA, activating pattern recognition receptor of innate immunity

CD Number	Common Synonyms	Molecular Structure, Family	Main Cellular Expression	Known or Proposed Fumction(s)
CD289	TLR9	120kD; Toll-like receptor family	Dendritic cells (endosomal)	Recoginzes several PAMPs, including CpG DNA; activating pattern recognition receptor of innate immunity
CD314	NKG20; KLR	42kD; C-type lectin	NK cells, activated $CD8^+$ T cells, NK1.1 T cells, some myeloid cells	Binds MHC class I, MHC-A, MIC-B, Rael, and ULBP4, NK cell and CTL, activation
CD357	TNFRSF18; GITR	26kD; TNFR superfamily	$CD4^+$ and $CD8^+$ T cells, Treg	Receptor for GITR ligand (TNFSF18); important in T cell tolerance/Treg function
CD363	S1PR1 (shingosine 1-phosphate receptor 1)	42.8kD; G protein-coupled, 7 membrane-spanning receptor family	Lymphocytes, endothelial cells	Binds sphingosine 1-phosphate and mediates chemotaxis of lymphocytes out of lymphoid organs

* The lowercase lettes affixed to some CD numbers refer to complex CD molecules that are encoded by multiple genes or that belong to families of structurally related proteins. For instance, CD1a, CD1b, and CD1c are structuraly related but distrinct forms of a β_2-microglobulin-associated nonpolymorphic protein. ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; APRIL, a proliferatin-inducing ligand; BAFF, B cell activating factor belonging to the TNF family; CTL. cytotoxic T lymphocyte; gp. glycoproten; GPI, glycophosphatidylinositol; ICAM, intercellular adhesion molecule; Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif; ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif; LFA, lymphocyte function-associated antigen; LPS, lipopolysaccharide; MadCAM, mucosal addressin cell adhesion molecule; MHC, major histocompatibility complex, NK cells, natural killer cells; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; TACI, transmembrane activatory and CAML interatory; TCR, T cell receptor; TLR, Toll-like receptor; TNF, tumor necrosis factor; TNFR, TNF receptor; VCAM, vascular cell adhesion molecul; VLA, very late activation.

پیوست

۴

روش‌های آزمایشگاهی رایج در ایمنی‌شناسی

روش‌های آزمایشگاهی با استفاده از آنتی‌بادی، ۷۵۱

تعیین مقدار آنتی‌ژن با روش‌های ایمونواسی (سنجش ایمنی)، ۷۵۲

شناسایی و خالص‌سازی پروتئین‌ها، ۷۵۳

رسوب‌گذاری ایمنی و کروماتوگرافی میل پیوندی ایمنی، ۷۵۴

لکه‌گذاری وسترن (وسترن بلاتینگ)، ۷۵۵

نشان‌دار کردن و شناسایی آنتی‌ژن‌ها در سلول‌ها و بافت‌ها، ۷۵۷

فلوسایتومتری و جداسازی سلول‌ها با فلوئورسانس فعال‌شده، ۷۵۷

تخلیص سلول‌ها، ۷۵۹

ایمونوفلوئورسانس و ایمونوهیستوشیمی، ۷۵۹

سنجش برهم‌کنش‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی، ۷۶۰

موش‌های دارای ژن انتقالی (ترانس‌ژنیک) و هدف‌گیری ژن، ۷۶۱

روش‌های مطالعه پاسخ‌های لنفوسیت T، ۷۶۵

فعال‌سازی پلی‌کلونال سلول‌های T، ۷۶۶

فعال‌سازی پلی‌کلونال جمعیت‌های سلول T با آنتی‌ژن، ۷۶۶

فعال‌سازی جمعیت‌های سلول T اختصاصی یک آنتی‌ژن، ۷۶۶

روش‌های شمارش و بررسی پاسخ‌های کارکردی سلول‌های T، ۷۶۷

روش‌های مطالعه پاسخ‌های لنفوسیت B، ۷۶۹

فعال‌سازی پلی‌کلونال جمعیت‌های سلول B، ۷۶۹

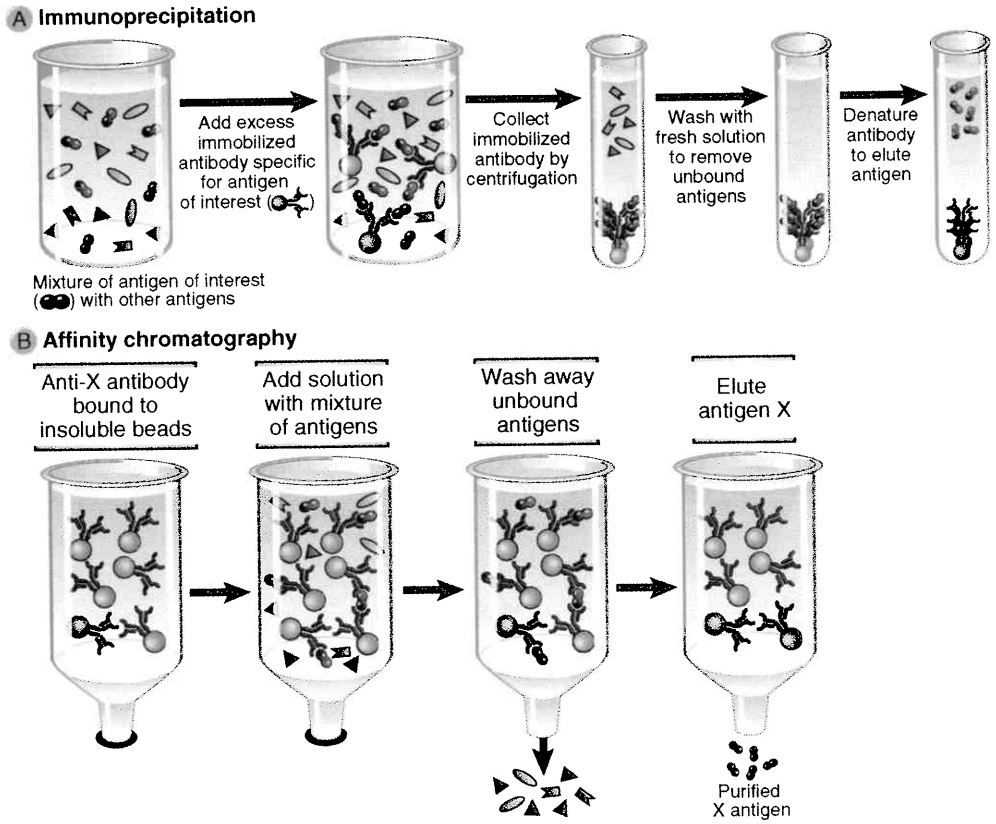
فعال‌سازی جمعیت‌های سلول B اختصاصی یک آنتی‌ژن، ۷۶۹

روش‌های سنجش تکثیر و تولید آنتی‌بادی در سلول B، ۷۶۹

اساس بسیاری از روش‌های آزمایشگاهی معمول که کاربردهای تحقیقاتی و بالینی دارند بر استفاده از آنتی‌بادی‌ها استوار می‌باشد. افزون بر این، بسیاری از روش‌های نوین زیست‌شناسی مولکولی اطلاعات با ارزشی درباره سیستم ایمنی در اختیار ما قرار می‌دهند. در سراسر کتاب به اغلب این روش‌ها اشاره شده است. در این پیوست، سعی می‌گردد اساس برخی از روش‌های آزمایشگاهی رایج در ایمنی‌شناسی بیان شود. افزون بر این، چگونگی مطالعه پاسخ‌های لنفوسیت B و T را با روش‌های آزمایشگاهی تشریح می‌گردد. برای دسترسی به چگونگی انجام این روش‌های آزمایشگاهی به کتاب‌های ایمنی‌شناسی عملی مراجعه کنید.

روش‌های آزمایشگاهی با استفاده از آنتی‌بادی‌ها

اختصاصی بودن آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن‌های خاص آن‌ها را به معرف‌هایی با ارزش برای جستجو، خالص‌سازی و تعیین مقدار کمّی آنتی‌ژن‌ها تبدیل کرده است. آنتی‌بادی‌ها را می‌توان بر ضد هر نوع مولکول درشت یا مولکول‌های کوچک شیمیایی تولید کرد. روش‌های آزمایشگاهی با کاربرد آنتی‌بادی برای بررسی انواع مختلفی از مولکول‌های محلول و یا مولکول‌های سطح سلول مورد استفاده قرار می‌گیرند. فن‌آوری تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (بازگشت به فصل ۵) توان محققین را برای تولید هر نوع آنتی‌بادی با اختصاصی بودن مشخص به‌طور قابل‌توجهی



شکل ۲-A. جداسازی آنتی‌ژن با روش رسوب‌گذاری ایمنی (ایمونوپرسی‌پیتاسیون) یا کروماتوگرافی میل پیوندی. A. یک آنتی‌ژن خالص رامی توان از یک مخلوط از آنتی‌ژن‌ها در سرم یا سایر محلول‌ها با افزودن آنتی‌بادی‌های اختصاصی آنتی‌ژن که به دانه‌های غیرمحلول متصل هستند، جداسازی نمود. آنتی‌ژن‌های متصل نشده سپس با شستشو خارج می‌شوند و آنتی‌ژن مورد نظر را از طریق تغییر pH و قدرت یونی محلول که سبب پایین آوردن میل پیوندی آنتی‌بادی ـ آنتی‌ژن می‌شوند، به‌دست می‌آید. روش رسوب‌گذاری ایمنی را می‌تواند برای تخلیص، تعیین مقدار یا برای شناسایی آنتی‌ژن استفاده کرد. آنتی‌ژن‌های خالص شده با رسوب‌گذاری ایمنی اغلب با SDS-PAGE مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد. **B.** کروماتوگرافی میل پیوندی براساس همان اصول روش رسوب‌گذاری ایمنی است به‌جز این‌که آنتی‌بادی بر سطح یک بستر نامحلول یا دانه در یک ستون، ثابت شده است. این روش اغلب برای جداسازی آنتی‌ژن‌های محلول (در شکل نشان داده شده است) با آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن ثابت شده استفاده می‌شود.

رسوب‌گذاری ایمنی (ایمونوپرسی پیتاسیون) و کروماتوگرافی میل پیوندی ایمنی

در روش رسوب‌گذاری ایمنی برای جداسازی هر آنتی‌ژن خاص از مخلوط پروتئین‌ها، از آنتی‌بادی اختصاصی آن آنتی‌ژن استفاده می‌شود (شکل ۲-A). به‌طور معمول آنتی‌بادی به مخلوط پروتئینی (اغلب مخلوط حاصل از لیز سلول‌های خاص با ماده شوینده) افزوده شده و پروتئین A استافیلوکوکی (یا پروتئین G) که به‌طور کووالان به دانه‌های آگارز اتصال یافته، به مخلوط افزوده می‌شود. نواحی Fab آنتی‌بادی به پروتئین هدف متصل شده و ناحیه Fc آنتی‌بادی به پروتئین A یا پروتئین G اتصال می‌یابد. پروتئین‌های ناخواسته که با آنتی‌بادی واکنش نداده‌اند با

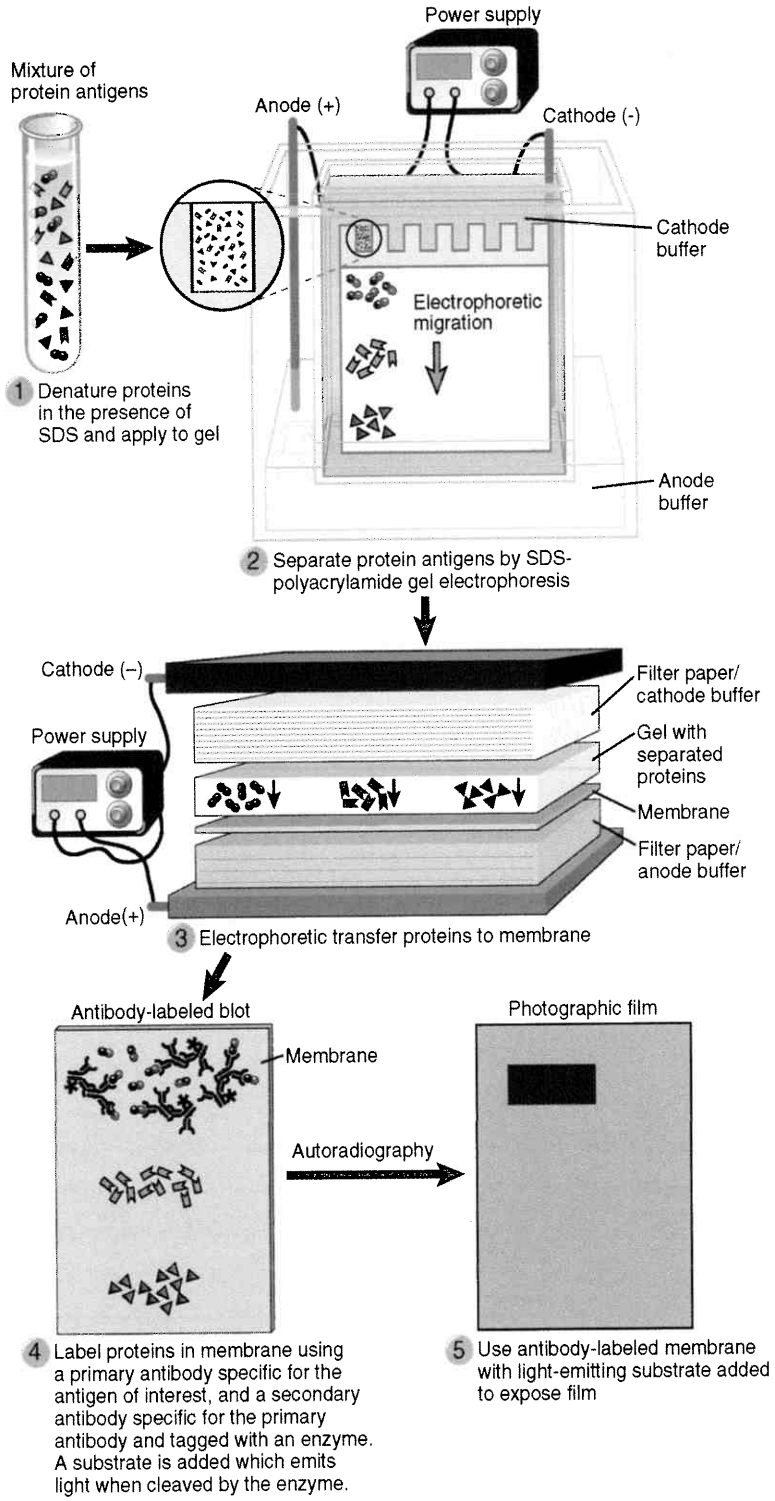
شستشوی دانه‌های آگارز (یا مراحل متوالی و تکراری افزودن دترجنت و سانتریفیوژ) حذف می‌شوند. پروتئین اختصاصی که با آنتی‌بادی واکنش داده و شناسایی شده است با استفاده از ماده شوینده قوی (مانند سدیم دودسیل سولفات) از دانه‌های آگارز و هم‌چنین آنتی‌بادی جدا می‌گردد. سپس پروتئین‌ها با استفاده از الکتروفورز در ژل پلی‌آکریل آمید همراه سدیم دودسیل سولفات[1] (SDS-PAGE) جدا می‌شوند. پروتئین‌ها را پس از الکتروفورز بر روی ژل می‌توان با رنگ‌آمیزی ژل با رنگ‌های پروتئینی و با وسترن بلات (در ادامه توضیح داده می‌شود) شناسایی می‌شوند. اگر مخلوط پروتئینی حاوی پروتئین‌های نشان‌دار شده با ماده رادیواکتیو باشد، پروتئین‌های اختصاصی با آنتی‌بادی رسوب نموده و می‌توان آن‌ها را با اتوفلورگرافی یا اتورادیوگرافی مورد ارزیابی قرار داد. در این روش فیلم x-ray بر روی ژل پلی‌آکریل آمید خشک شده حاوی پروتئین‌های جداسازی شده قرار داده می‌شود.

کروماتوگرافی میل پیوندی ایمنی، نوعی کروماتوگرافی میل پیوندی بوده که به‌عنوان روشی برای خالص‌سازی به‌شمار می‌آید. اساس این روش استفاده از آنتی‌بادی‌های متصل به فاز غیرمحلول برای جداسازی آنتی‌ژن‌های موجود در یک محلول است (شکل ۲B-A). در این روش آنتی‌بادی اختصاصی آنتی‌ژن مورد نظر به‌طور کووالان به فاز جامد نگهدارنده نظیر دانه‌های آگارز که در ستون قرار دارند، متصل می‌شوند. مجموعه‌ای از آنتی‌ژن‌های مخلوط از میان دانه‌هایآگارز عبور داده می‌شود و در این مسیر آنتی‌بادی‌ها فرصت می‌یابند که پس از شناسایی آنتی‌ژن به آن متصل به ذرات را با تغییر pH و یا با مجاورت با غلظت‌های زیاد نمک که سبب گسستن پیوندهای آنتی‌ژن - آنتی‌بادی می‌شوند، از آنتی‌بادی جدا می‌کنند. از چنین روشی به‌طور مشابه برای خالص‌سازی آنتی‌بادی‌ها از مایع رویی محیط‌های کشت و یا مایعات طبیعی نظیر سرم نیز استفاده می‌شود که در آن به‌جای آنتی‌بادی، آنتی‌ژن را به دانه‌های آگارز درون ستون متصل می‌کنند و سپس مایع رویی محیط‌های کشت و یا سرم را از میان دانه‌های آگارز عبور می‌دهند.

لکه‌گذاری وسترن (وسترن بلاتینگ)

لکه‌گذاری وسترن (شکل ۳-A) برای شناسایی و تعیین مقدار نسبی و وزن مولکولی پروتئین خاصی در مخلوطی از پروتئین‌ها و یا دیگر مولکول‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. مخلوط را ابتدا با روش جداسازی آنالیتیک به‌ویژه SDS-PAGE از هم جدا می‌کنند. در این روش محل قرار گرفتن پروتئین‌های مختلف در ژل به اندازه مولکولی آن‌ها بستگی دارد. پروتئین‌های جداشده سپس با همان آرایش، براساس ویژگی الکتروفورز، از ژل پلی‌آکریل آمید جداکننده به یک غشای نگاهدارنده انتقال داده می‌شوند، به گونه‌ای که ترتیب مولکول‌های غشا مشابه مولکول‌های درشت جداشده در ژل باشد. طی روند انتقال، سدیم دودسیل سولفات از پروتئین جدا می‌شود و پروتئین دناتوره شده، دوباره چین می‌خورد و آرایش فضایی طبیعی خود را باز می‌یابد، بنابراین دوباره شاخص‌های آنتی‌ژنی اولیه مولکول شکل می‌گیرند. اکنون محل آنتی‌ژن بر روی غشا با اتصال آنتی‌بادی غیرنشان‌دار (آنتی‌بادی اولیه) و سپس اتصال آنتی‌بادی نشان‌دار (آنتی‌بادی ثانویه) به آنتی‌بادی اولیه شناسایی می‌شود. با این روش اطلاعات مفیدی در مورد اندازه و کمیت آنتی‌ژن به‌دست می‌آید. به‌طور کلی کاوش‌گرهای آنتی‌بادی ثانویه با آنزیم‌هایی نشان‌دار گردیده که می‌توانند با تولید سیگنال‌های کمی لومینانس، تصاویری در فیلم عکاسی ایجاد نمایند. هم‌چنین از فلوئوروفورهای (مواد فلوئورسنت) نزدیک به مادون قرمز نیز می‌توان برای نشان‌دار نمودن آنتی‌بادی‌ها استفاده کرد. در حالت اخیر نور ایجاد شده در اثر فلوئوروفور برانگیخته شده امکان تعیین مقدار آنتی‌ژن را دقیق‌تر از آنتی‌بادی‌های ثانویه متصل به آنزیم فراهم آورد. در این روش می‌توان به‌جای استفاده از مخلوط‌های پروتئینی ناخالص، از پروتئین‌های دیگری که با روش ایمونوپرسی‌پیتاسیون جدا می‌شوند استفاده نمود؛ این عمل بر حساسیت و ویژگی این روش می‌افزاید. این روش چند مرحله‌ای، به‌خصوص برای تعیین برهم‌کنش‌های پروتئین با پروتئین کاربرد دارد. به‌طور مثال، ارتباط فیزیکی دو پروتئین مختلف در غشای یک لنفوسیت را می‌توان با

1. Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE)



شکل ۳-A. تعیین ویژگی‌های آنتی‌ژن‌ها با وسترن بلاتینگ. آنتی‌ژن‌های پروتئینی با روش الکتروفورز در ژل پلی‌آکریل آمید حاوی سدیم دودسیل سولفات (SDS-PAGE) جدا می‌شوند و سپس به غشای نگهدارنده انتقال می‌یابند. سپس پروتئین‌های انتقال یافته با یک آنتی‌بادی که با آنتی‌بادی ثانویه نشان‌دار با آنزیم مانند پراکسیداز تربچه (HRP) و یا فلوئووفور مورد ارزیابی قرار می‌گیرند.

رسوب‌گذاری ایمنی مخلوط استخراج شده غشا مورد بررسی قرار داد. برای انجام این امر از آنتی‌بادی اختصاصی یکی از پروتئین‌های مزبور استفاده شده و سپس وسترن بلاتینگ رسوب مخلوط استخراج شده از غشای سلولی با استفاده از آنتی‌بادی اختصاصی پروتئین دیگر انجام خواهد شد. از روش وسترن بلاتینگ به‌طور معمول برای شناسایی حضور آنتی‌بادی‌های ضد HIV در سرم بیماران استفاده می‌کنند. در این آزمایش، مخلوط شناخته شده پروتئین‌های HIV را با روش SDS-PAGE از هم جدا کرده و سپس آن‌ها را به غشا منتقل می‌کنند. برای آزمایش هر فرد مشکوک به آلودگی HIV، رقت‌هایی از سرم بیمار را با غشای بلات شده مجاور می‌کنند. در نهایت غشا را با ایمونوگلوبولین ضد آنتی‌بادی انسانی نشان‌دار شده، برای تعیین حضور آنتی‌بادی‌های اختصاصی HIV در سرم که به پروتئین‌های HIV متصل می‌باشند، بررسی می‌کنند.

تکنیک انتقال پروتئین از ژل به غشا را به شوخی وسترن بلاتینگ (لکه‌گذاری غربی) می‌نامند. ساترن نام خانوادگی دانشمندی است که نخستین‌بار مولکول‌های DNA را از ژل جداکننده به غشای سلولزی انتقال داد. این تکنیک از همان مواقع ساترن بلاتینگ[1] (لکه‌گذاری ساترن) نام گرفت. بر همین اساس، تکنیک انتقال RNA از ژل به غشا را به شوخی نورترن بلاتینگ[2] (لکه‌گذاری شمالی) و تکنیک انتقال پروتئین را لکه‌گذاری غربی (وسترن بلاتینگ) نامیدند.

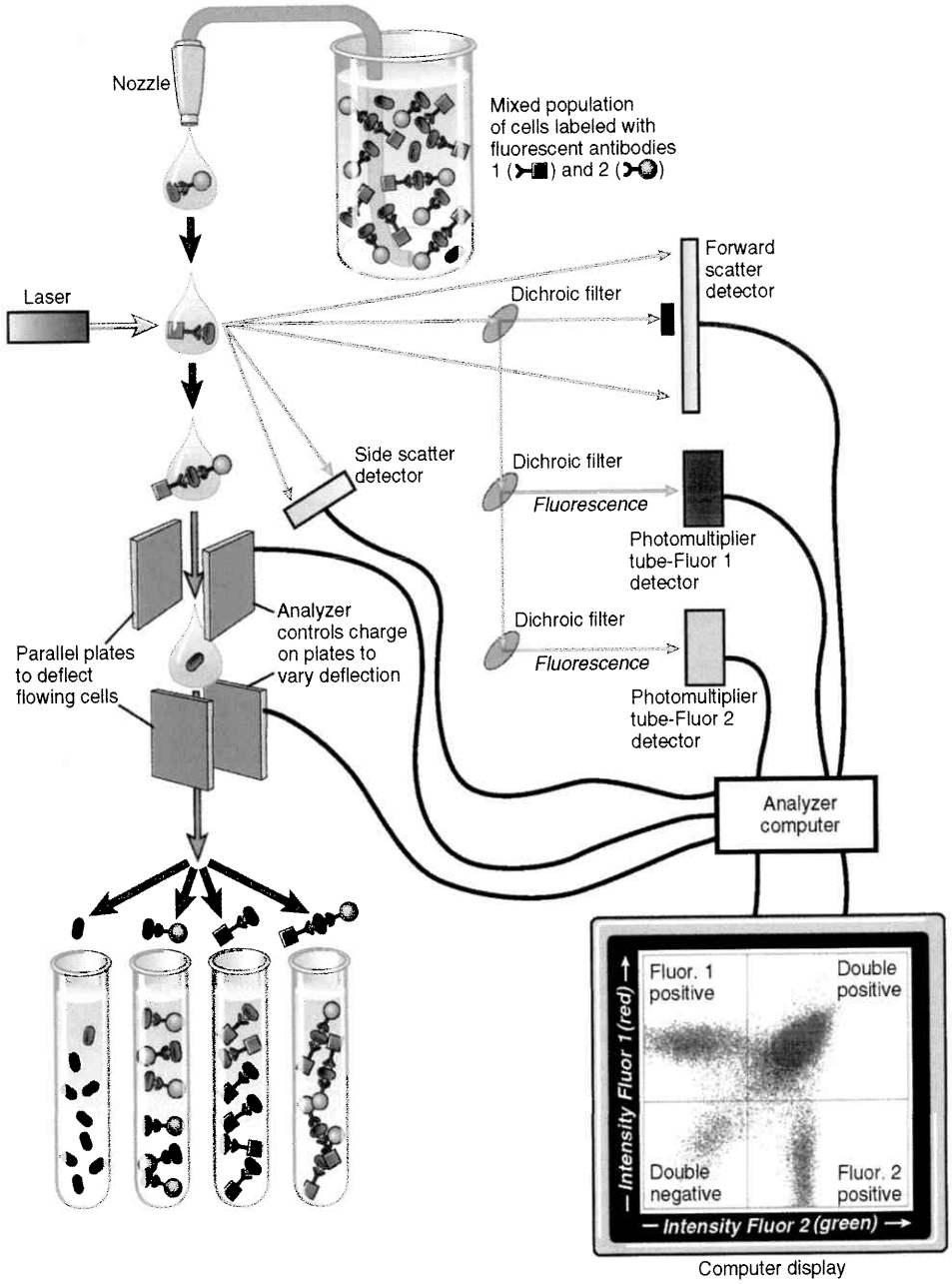
نشان‌دار کردن و شناسایی آنتی‌ژن‌ها در سلول‌ها و بافت‌ها

به‌طور معمول از آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد آنتی‌ژن‌های موجود در غشا یا درون انواع خاصی از سلول‌ها برای شناسایی این سلول‌ها در بافت‌ها و یا سوسپانسیون‌های سلولی استفاده می‌شود. به این طریق سلول‌های مورد نظر از جمعیت‌های متفاوت موجود در مخلوط سلولی جدا می‌گردند. در این روش‌ها می‌توان آنتی‌بادی را با مواد رادیواکتیو، آنزیم‌ها و یا از همه رایج‌تر با مواد فلوئورسنت نشان‌دار نمود و با کمک سیستم آشکارگر، آنتی‌بادی‌های متصل‌شده را شناسایی کرد. هم‌چنین از آنتی‌بادی‌های متصل به دانه‌های مغناطیسی می‌توان برای جداسازی فیزیکی سلول‌های بارزکننده آنتی‌ژن‌های خاص استفاده نمود.

فلوسایتومتری و جداسازی سلول‌ها با فلوئورسانس فعال‌شده

رده سلول بافتی، مرحله بلوغ یا سلول‌های فعال‌شده را اغلب با تعیین مولکول‌های غشایی سلول یا بروز مولکول‌های متفاوت درون سلولی، تعیین می‌کنند. روش رایج با رنگ‌آمیزی سلول با کاوشگرهای (پروب‌های) نشان‌دار شده با مواد فلوئورسنت، اختصاصی برای مولکول‌های مورد نظر، و سپس اندازه‌گیری مقدار انتشار فلوئورسانس سلول، انجام می‌شود (شکل ۴-A). فلوسایتومتری ابزاری تخصصی است که با آن می‌توان فلوئورسانس سطح هر سلول را در یک سوسپانسیون سلولی شناسایی کرد. بنابراین به این طریق می‌توان شمار سلول‌های عرضه‌کننده مولکولی که کاوشگر متصل‌شده به هر سلول در جمعیت سلولی، با عبور سلول‌های منفرد از مقابل پرتو لیزر با فلوریمتر، اندازه‌گیری می‌شود. مقدار نسبی هر مولکول خاص در سطح جمعیت‌های متعدد سلولی را می‌توان با رنگ‌آمیزی با کاوشگرهای مشخص و مقایسه مقدار فلوئورسانس انتشار یافته، تعیین نمود. برای بررسی مخلوط سلولی با روش فلوسایتومتری، سوسپانسیون‌های سلولی را با کاوشگرهای مورد نظر فلوئورسانس شده رنگ‌آمیزی می‌کنند. اغلب این کاوشگرهای آنتی‌بادی‌های اختصاصی نشان‌دار با فلوئوروکروم‌ها برای مولکول‌های غشایی سلول‌های خاص هستند. البته مولکول‌های سیتوپلاسمی را نیز می‌توان رنگ‌آمیزی کرد. در این روش برای ورود آنتی‌بادی‌های نشان‌دار به درون سلول باید به‌طور موقت، غشای سلول برای مولکول‌های بزرگ نفوذپذیر گردد. افزون بر آنتی‌بادی‌ها با معرف‌های فلوئورسنت مختلف، می‌توان غلظت سیتوپلاسمی یون‌ها و پتانسیل اکسیداسیون ـ احیا را نیز با روش فلوسایتومتری مشخص نمود. هم‌چنین می‌توان چرخه سلولی را با آنالیز نتایج فلوسایتومتری به‌دست آمده از رنگ‌آمیزی با کاوشگرهای فلوئورسنت، که

1. Southern blotting
2. Northern blotting



شکل ۴-۸. اصول فلوسایتومتری و روش جداسازی سلول‌ها با ماده فلوئورسانس فعال‌شده. پرتوی لیزر با طول موج مشخص و نور عبور کرده از نمونه برای تفرق مستقیم نور و تفرق جانبی، مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد. نور فلوئورسانس با ۲ یا بیش‌تر طول موج که به فلوئوروکروم‌های متصل به آنتی‌بادی‌ها بستگی دارد، نیز مورد آنالیز قرار می‌گرد. جداسازی که در این‌جا نشان داده شده است. براساس دو شاخص آنتی‌ژنی (جداسازی دورنگی) است، دستگاه‌های مدرن به‌طور معمول جمعیت‌های سلولی را می‌توانند براساس سه کاوش‌گر (پروب) رنگی یا بیش‌تر، آنالیز یا جداسازی کنند.

به DNA متصل می‌شوند، نظیر پروپیدیوم یدید[1] بررسی نمود. سلول‌های آپوپتوز شده را نیز می‌توان با کمک کاوش‌گرهای فلوئورسنت نظیر انکسین V[2] (عدد رومی)، شناسایی نمود. انکسین V به فسفولیپیدهای سطح سلول‌های مرده که به‌طور غیرطبیعی بارز شده است، متصل می‌گردد. در روش‌های جدید فلوسایتومتری، سه و یا بیش از سه سیگنال فلوئورسنت مختلف که هر یک نشانه اتصال به آنتی‌بادی با کاوش‌گر خاص است، به‌طور هم‌زمان بررسی می‌شود. با این روش به‌طور هم‌زمان بروز چند مولکول سطح سلولی مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد. افزون بر شناسایی پیام‌های فلوئورسنت، فلوسایتومترها هم‌چنین ویژگی‌های پراکندگی مستقیم و جانبی نور سلول‌ها را که به ترتیب بازتابی از اندازه سلول و پیچیدگی درونی آن می‌باشد، اندازه‌گیری می‌نمایند. این اطلاعات اغلب برای شناسایی انواع سلول‌های مختلف به‌کار می‌رود. برای مثال، نوتروفیل‌ها، در مقایسه با لنفوسیت‌ها، پراکندگی جانبی بیش‌تری دارند که این امر به‌دلیل گرانول‌های سیتوپلاسمی آن‌ها می‌باشد: منوسیت‌ها پراکندگی مستقیم بیش‌تری دارند که این به دلیل اندازه آن‌ها می‌باشد.

تخلیص سلول‌ها

جداسازنده سلول فعال‌شده با فلوئورسانس نوعی توانایی فلوسایتومتر است که برای جداسازی جمعیت‌های سلولی از یکدیگر براساس نوع و مقدار کاوش‌گر فلوئورسانس متصل شده، انجام می‌شود. در این روش جداسازی سلول‌ها، با کمک میدان‌های الکترومغناطیسی که قدرت و جهت آن‌ها براساس شدت پیام فلوئورسانس تغییر می‌کند، انجام می‌شود (بازگشت به شکل ۴-A). سلول‌ها ممکن است با آنتی‌بادی‌های فلوئورسانس در محیط آزمایشگاهی نشان‌دار شوند و یا در مورد مطالعات بر روی حیوانات تجربی، نشان‌دار کردن در شرایط بدن احتمال دارد با انتقال ژن‌های رمزدهنده پروتئین‌های فلوئورسنت نظیر پروتئین فلوئورسنت سبز[3] صورت گیرد (فن‌آوری انتقال ژن در ادامه در همین پیوست شرح داده می‌شود).

روش رایج دیگر برای خالص‌سازی سلول‌ها با یک فنوتایپ خاص استفاده از آنتی‌بادی‌هایی است که به دانه‌های مغناطیسی متصل شده‌اند. این «معرف‌های ایمونومغناطیسی[4]» براساس اختصاصی بودن آنتی‌بادی به یک سلول خاص متصل می‌شوند و بدین شکل سلول‌های اتصال‌یافته را می‌توان با یک آهن‌ربای قوی از سوسپانسیون سلولی جدا کرد.

ایمونوفلوئورسانس و ایمونوهیستوشیمی

به کمک آنتی‌بادی‌ها می‌توان جایگاه آناتومی هر آنتی‌ژن را در بافتی خاص و یا در قسمت‌های مختلف سلول تعیین نمود. در این روش‌ها بافت یا سلول را با آنتی‌بادی نشان‌دار با فلوئوروکروم و یا آنزیم مجاور می‌کنند، سپس با استفاده از میکروسکوپ مناسب، موقعیت محل رنگ‌پذیر و در نتیجه موقعیت آنتی‌ژن را در بافت یا سلول مشخص می‌کنند. نوع قدیمی‌تر این روش‌ها، ایمونوفلوئورسانس است که در آن آنتی‌بادی را با مواد فلوئورسنت نشان‌دار می‌کنند، سپس به برشی از بافت منجمد یا به یک لایه تک سلولی، مقداری از کاوگر فوق اضافه می‌کنند. پس از پایان زمان رنگ‌آمیزی و شستشو، بافت با میکروسکوپ فلوئورسانس از نظر محل قرارگیری آنتی‌بادی، مورد بررسی قرار می‌گیرد. اگرچه ایمونوفلوئورسانس روشی حساس است، اما میکروسکوپ فلوئورسانس ابزاری مناسب برای بررسی جزئیات ساختمانی سلول‌ها و بافت‌ها نمی‌باشد، زیرا نسبت پیام‌های اصلی به پیام‌های مزاحم کم است. این مشکل نیز با به‌کارگیری فن‌آوری‌های مدرن تا حدی برطرف شده است. به‌طور مثال، می‌توان از میکروسکوپ هم کانون استفاده نمود. در این میکروسکوپ‌ها از فن‌آوری برش نوری[5] برای حذف پرتوهای فلوئورسنتی که به کانون نمی‌رسند (متمرکز نمی‌شوند) استفاده می‌شود. روش دیگر استفاده از میکروسکوپ دو فوتونی می‌باشد که در آن از تشکیل نور خارج از تمرکز[6] جلوگیری می‌شود. روش بدیل دیگر، اتصالی آنتی‌بادی‌ها به آنزیم‌هایی است که قادرند سوبستراها بی‌رنگ را به فرآورده‌های رنگی نامحلول تبدیل کنند و این فرآورده‌های نامحلول در محل حضور آنزیم

1. Propidium iodide
2. Annexin V
3. Green flurescence protein
4. Immunomagnetic reagents
5. Optical sectioning technology
6. Out-of focus light

رسوب خواهند کرد. سپس با میکروسکوپ نوری معمولی می‌توان محل حضور آنتی‌بادی یا آنتی‌ژن را در سلول یا بافت تعیین نمود. در رایج‌ترین نوع این روش از آنزیم پراکسیداز تربچه[1] استفاده می‌شود. به همین دلیلاین روش را روش ایمونوپراکسیداز می‌نامند. آنزیم دیگری که استفاده می‌شود، آلکالین فسفاتاز نام دارد. با استفاده از ترکیب آنتی‌بادی‌های مختلفی که با آنزیم‌های متفاوت جفت شده‌اند می‌توان مکان قرارگیری آنتی‌ژن‌های مختلف را به‌طور هم‌زمان با دو رنگ مختلف نشان داد. در نوع دیگری از این روش‌ها، از کاوش‌گرهای مقاوم به نفوذ الکترون[2] نظیر آنتی‌بادی متصل به طلای کلوئیدی استفاده می‌شود. در این روش برای تعیین محل قرارگیری آنتی‌ژن یا آنتی‌بادی از میکروسکوپ الکترونی استفاده می‌شود. به این روش ایمونوالکترون میکروسکوپی[3] می‌گویند. برای تعیین هم‌زمان موقعیت فراساختاری آنتی‌ژن‌های مختلف، از ذرات طلا یا اندازه‌ها مختلف بهره می‌گیرند.

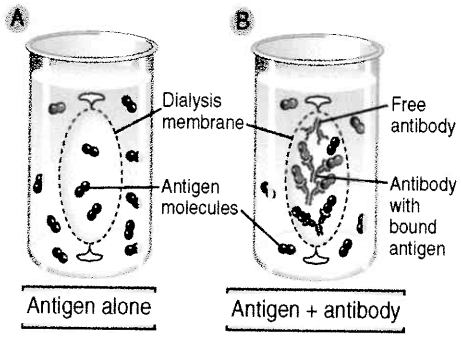
در همه روش‌های ایمونومیکروسکوپی می‌توان میزان پیام‌های صادره را با استفاده از تکنیک‌های ساندویچ تشدید کرد. برای مثال به‌جای آنکه آنزیم پراکسیداز تربچه را به آنتی‌بادی موشی مختص آنتی‌ژن متصل کنند، آن را به آنتی‌بادی دیگری (نظیر آنتی‌بادی خرگوش ضدایمونوگلوبولین‌های موش) که اختصاصی آنتی‌بادی نشان‌دار نشده اولی است، متصل می‌کنند. هنگامی که نشانگر را به آنتی‌بادی اختصاصی متصل می‌کنند روش آزمایش را مستقیم و هنگامی که آن را به آنتی‌بادی ثانویه و حتی آنتی‌بادی سومی پیوند می‌دهند، روش را غیرمستقیم می‌گویند. در برخی انواع روش‌های غیرمستقیم می‌توان از مولکول‌های دیگری غیر از آنتی‌بادی استفاده نمود. به‌طور مثال، می‌توان پروتئین A استافیلوکوکی، که به IgG متصل می‌شود، و یا آویدین که به آنتی‌بادی اولیه نشان‌دار شده با بیوتین متصل می‌گردد، را با فلوروکروم‌ها و یا آنزیم‌ها جفت کرد.

سنجش برهم‌کنش‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی

در بسیاری از مواقع، دانستن میل پیوندی آنتی‌بادی برای آنتی‌ژن مهم است. برای مثال، مفید بودن آنتی‌بادی مونوکلونال در نقش معرف آزمایشگاهی یا عامل درمانی به میل پیوندی آن وابسته است. میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن‌های کوچک (نظیر هاپتن‌ها) را می‌توان به‌طور مستقیم با روش دیالیز تعادلی[4] محاسبه نمود (شکل ۵-A). در این روش محلول حاوی آنتی‌بادی را به درون غشای سلولزی متخلخل نیمه‌تراوا قرار می‌دهند، سپس مجموعه را در محلول حاوی آنتی‌ژن فرو می‌برند (نیمه‌تراوا در این روش به این معنی است که مولکول‌های کوچک نظیر آنتی‌ژن به راحتی قادرند از منافذ غشا عبور کنند، در حالی که ماکرومولکول‌های درشت نظیر آنتی‌بادی توانایی عبور از منافذ را ندارند) اگر درون غشا هیچ آنتی‌بادی وجود نداشته باشد، آنتی‌ژن درون محلول، تا زمانی که غلظت آن در درون و خارج محفظه غشایی برابر شود وارد غشا می‌گردد. به عبارتی دیگر در هنگام برقراری تعادل دینامیک، میزان ورود و خروج آنتی‌ژن از محفظه به‌طور دقیق برابر می‌باشد. اما اگر در درون محفظه غشایی، آنتی‌بادی موجود باشد، در حالت تعادل، مقدار کل آنتی‌ژن موجود در درون غشا زیاد می‌شود. زیرا مقداری آنتی‌ژن به آنتی‌بادی متصل شده و نمی‌تواند بین درون و خارج غشا جابه‌جا شود. این امر به آن دلیل است که فقط آنتی‌ژن‌های آزاد قادرند از میان غشا انتشار یابند و در حالت تعادل غلظت آنتی‌ژن بین درون و خارج محفظه غشایی مساوی می‌شود. افزایش غلظت آنتی‌ژن در درون محفظه به غلظت آنتی‌ژن، غلظت آنتی‌بادی و ثابت تفکیک واکنش (K_d) وابسته است. با اندازه‌گیری غلظت آنتی‌ژن و آنتی‌بادی با روش اسپکتروسکوپی یا وسایل دیگر می‌توان ثابت تفکیک واکنش را در حالت تعادل محاسبه نمود.

روش دیگر تعیین K_d اندازه‌گیری میزان تشکیل و تجزیه مجموعه آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی می‌باشد، که به غلظت آنتی‌بادی، آنتی‌ژن و هم‌چنین میل پیوندی واکنش وابسته است. همه این پارامترها غیر از غلظت را می‌توان به‌صورت ثابت‌های کارآمد در سرعت واکنش خلاصه نمود. ثابت اتصال (K_{on}) و ثابت تجزیه (K_{off}) را می‌توان به‌طور جداگانه به روش تجربی به ترتیب با تعیین غلظت

1. Horseradish peroxidase
2. Electron-dense
3. Immunoelectron microscopy
4. Equilibrium dialysis



شکل ۵-A. تجزیه و تحلیل اتصال آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی با دیالیز تعادلی. در حضور آنتی بادی (B) مقدار آنتی‌ژن در درون غشای دیالیزی در مقایسه با حالتی که آنتی‌بادی حضور ندارد (A) افزایش می‌یابد. همان‌طور که در متن بیان شد، اختلاف غلظت آنتی‌ژن که نتیجه اتصال آنتی‌ژن و آنتی‌بادی است معیاری برای تعیین میل پیوندی آنتی‌بادی به آنتی‌ژن خواهد بود. این آزمایش را می‌توان فقط زمانی انجام داد که آنتی‌ژن مولکولی کوچک (مانند هاپتن) که به‌راحتی قادر به عبور از غشای دیالیزی است، باشد.

واکنش‌گرها و سرعت‌های واقعی روندهای اتصال و تجزیه، تعیین نمود. نسبت به K_{on} و K_{off} به‌طور دقیق معادل ثابت تفکیک (K_d) است که با استفاده از آن می‌توان تمامی پارامترهای نامربوط به میل پیوندی را حذف نمود. بنابراین K_d را می‌توان در حالت تعادل به روش دیالیز تعادلی و نیز در حالت عدم تعادل با استفاده از ثابت‌های سرعت واکنش محاسبه کرد.

روشی دیگر برای اندازه‌گیری کینتیک برهم‌کنش‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی که امروزه به‌طور رایج استفاده می‌شود، براساس رزونانس پلاسمون سطحی[1] می‌باشد. در این فن‌آوری نوعی ابزار حس‌گر بیولوژیک تخصصی (مانند بیوکور[2]) براساس نورسنجی، میل پیوندی آنتی‌بادی را برای برهم‌کنش با آنتی‌ژن ثابت شده بر روی فیلم فلزی اندازه‌گیری می‌نماید. پرتوی یک منبع نوری از طریق عبور از یک منشور در زاویه‌ای خاص (رزونانس) بر روی فیلم متمرکز می‌شود. بازتاب نور سبب خوانش رزونانس پلاسمون سطحی می‌شود. جذب آنتی‌بادی به آنتی‌ژن، خوانش رزونانس پلاسمون سطحی را تغییر داده که این امر خود می‌تواند اطلاعاتی از میل پیوندی آنتی‌بادی فراهم آورد.

موش‌های دارای ژن انتقالی (ترانس‌ژنیک) و هدف‌گیری ژن

سه روش بسیار مهم و مرتبط به هم برای بررسی آثار کارکردی برخی فرآورده‌های ژنی در شرایط بدن ابداع شده است. روش اول پرورش موش‌های دارای ژن انتقالی مرسوم است که ژن خاصی را در برخی بافت‌ها بیش از حد بروز می‌دهند. روش دوم ایجاد موش‌هایی است که در آن‌ها با جهش هدفمند، ژنی خاص از کار می‌افتد (موش‌های حذف ژن شده[3]). اما روش سوم ایجاد موش‌هایی است که ژن خاصی در ژن زاینده آن‌ها با رونوشت تغییریافته همان ژن جایگزین شده است (موش‌های Knockin). در روش Knockin هم می‌توان رونوشت جهش‌یافته را جایگزین رونوشت طبیعی یک ژن کرد و یا این‌که رونوشت طبیعی و صحیح یک ژن جهش‌یافته را جایگزین رونوشت غیرطبیعی نمود. این نوع فن‌آوری‌ها بر ایجاد موش‌هایی استوار است که برای مطالعه بسیاری از پدیده‌های زیستی شامل رشد و نمو، فعال‌شدن و یا تحمل لنفوسیت‌ها، به طریقه ژنتیکی دستکاری شده‌اند.

برای پرورش موش‌های دارای ژن انتقالی، توالی‌های خاصی از DNA با نام ژن‌های انتقالی[4] را به هسته‌های اولیه تخمک‌های موش بارور منتقل می‌کنند و این تخمک‌ها را در لوله‌های تخمدانی موش‌های ماده‌ای که برای حاملگی آماده شده‌اند، قرار می‌دهند. به‌طور معمول اگر چند صد نسخه از ژنی خاص را به هسته‌های اولیه تزریق کنند در حدود ۲۵٪ از موش‌های متولد شده دارای ژن انتقالی خواهند بود. تعداد ۱ تا ۵۰ رونوشت از ژن انتقالی به‌صورت پشت سر هم در یک جایگاه اتفاقی از کروموزوم قرار می‌گیرند و همانند صفتی مندلی، به ارث می‌رسند. از آن‌جا که جاگیری ژن‌های انتقالی به‌طور معمول پیش از همانندسازی DNA صورت می‌گیرد، در حدود ۷۵ درصد

1. Surface Plasmon resonance
2. Biacore
3. Gene knockout mice
4. Transgenes

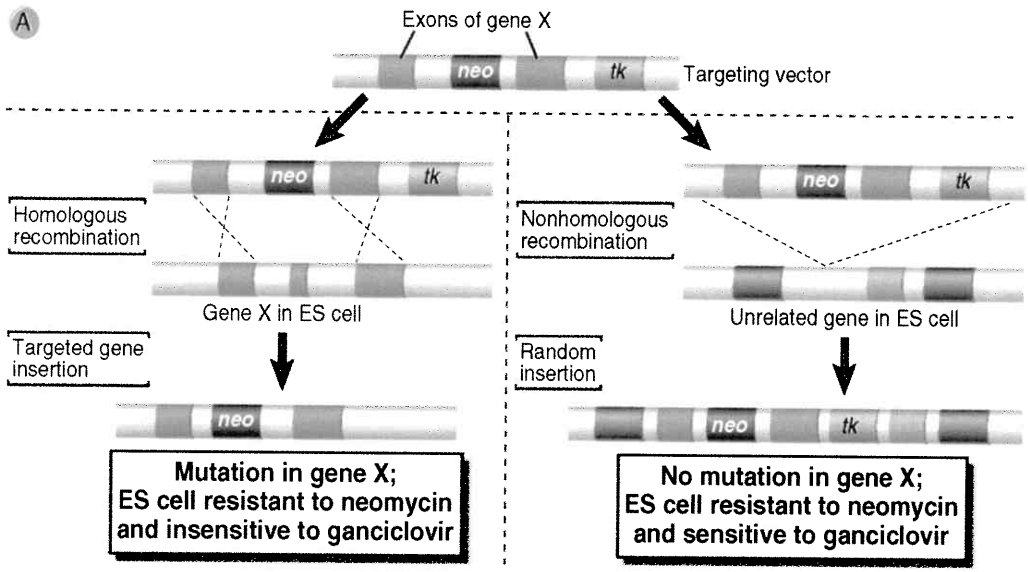
نوزادان در همه سلول‌های خود از جمله سلول‌های رده زاینده، ژن انتقالی را خواهند داشت. شایان توجه است که در اغلب موارد ورود و جایگزینی DNA خارجی در اعمال طبیعی سلول اختلال ایجاد نمی‌کند. هم‌چنین موش‌های دریافت‌کننده و حامل ژن انتقالی، دو رگه (هتروزیگوت) می‌باشند و می‌توان از آمیزش آن‌ها نژادهای خالص هموزیگوت نیز به‌دست آورد.

مزیت عمده فن‌آوری انتقال ژن آن است که با کمک آن می‌توان ژن‌های دلخواه را در بافتی خاص بروز داد. برای این منظور توالی‌های رمزدهنده ژن انتقالی را به توالی‌های تنظیمی، که به‌طور اختصاصی موجب بروز ژن در بافتی خاص می‌شوند، متصل می‌نمایند. به‌طور مثال، می‌توان از راه‌اندازها (پروموتور) و افزاینده‌های فعالیت ژن‌های لنفوسیتی استفاده کرد که بتوان با کمک آن‌ها ژن‌هایی نظیر ژن‌های بازآرایی شده گیرنده‌های آنتی‌ژن را به مقدار زیاد بازآرایی شده گیرنده‌های آنتی‌ژن را به مقدار زیاد در لنفوسیت‌ها بارز نمود یا این‌که از راه‌اندازهای انسولین برای بارز ساختن ژن‌هایی در سلول‌های بتای جزایر پانکراس، استفاده برد. نمونه‌های کاربرد این روش در مطالعات ایمنی‌شناسی، در فصل‌های متعددی از همین کتاب ذکر شده است. هم‌چنین می‌توان بروز ژن‌های انتقالی را تحت کنترل راه‌اندازه‌ایی قرار داد که فعالی آن‌ها با موادی مثل داروها یا هورمون‌ها (به‌طور مثال، تتراسایکلین یا استروژن‌ها) قابل القا باشد. به این ترتیب قادر خواهیم بود با تجویز عامل القاکننده، رونویسی از ژن انتقالی مورد نظر را به‌طور دلخواه کنترل نماییم.

یکی از روش‌های بسیار با ارزش که با آن می‌توان اختلالات مربوط به ژنی خاص را در حیوانات مورد بررسی قرار داد و نیز قاطع‌ترین راه اثبات کارکرد ژنی خاص در بدن می‌باشد، ایجاد موش‌های حذف ژن شده یا به‌عبارتی موش‌هایی است که با ایجاد جهش یا حذف هدفمند، از فعالیت ژنی خاص به‌طور کامل جلوگیری می‌شود. این روش بر پایه نوترکیبی همسان[1] استوار است. اگر ژنی را از خارج، به‌طور مثال، نفوذ الکتریکی[2] وارد سلولی کنند، آن ژن به‌طور تصادفی در ژنوم سلول جای خواهد گرفت. حال اگر این ژن خارج‌زاد حاوی توالی‌های شبیه به ژن درون‌زاد باشد، ضمن عمل نوترکیبی، به‌طور ترجیحی جایگزین ژن مزبور خواهد شد. اما برای انتخاب سلول‌هایی که در آن‌ها نوترکیبی همسان صورت گرفته است، از گزینش دارویی استفاده می‌شود. قطعه DNA همسانی که باید درون سلول قرار بگیرد را در ناقلی[3] خاص قرار می‌دهند که افزون بر آن ژن، دارای ژن مقاومت به آنتی‌بیوتیک نئومایسین و ژن تایمیدین کیناز (tk) ویروسی نیز می‌باشد (شکل ۶A-A). این «ناقل هدفمند[4]» طوری سازمان‌یابی شده است که ژن مقاومت به نئومایسین را همیشه وارد ژنوم می‌کند ولی ژن tk فقط در صورت وقوع نوترکیبی همسان (برخلاف ورود تصادفی) حذف می‌گردد. در ادامه سلول‌هایی که درمعرض ناقل قرار گرفته‌اند را در محلی حاوی نئومایسین و گان سایکلوویر[5]، دارویی که تحت اثر تایمیدین کیناز متابولیزه می‌شود و متابولیت‌های سمی پدید می‌آورد، رشد می‌دهند. سلول‌هایی که ژن خارج‌زاد، به‌طور تصادفی در آن‌ها جایگزین شده است، در مقابل نئومایسین مقاوم خواهند بود ولی با گان سایکلوویر از بین می‌روند؛ در مقابل، در صورت وقوع نوترکیبی همسان، سلول به هر دو دارو مقاوم خواهد بود. زیرا در این سلول‌ها ژن تایمیدین کیناز از ژنوم حذفمی شود. این «گزینش مثبت ـ منفی[6]» ما را از وقوع نوترکیبی همسان ژن مورد نظر با ژن‌های درون‌زاد در سلول‌های باقی‌مانده مطمئن می‌کند. جایگزینی DNA خارجی در میانه‌های ژن درون‌زاد، توالی رمزدهنده را از بین می‌برد و از بروز یا عمل آن ژن جلوگیری خواهد کرد. افزون بر این، ناقل هدفمند را می‌توان طوری طراحی کرد که نوترکیبی همسان سبب حذف یک یا چند اگزون را از ژن درون‌زاد مورد نظر شود.

برای آن‌که بتوان موشی پدید آورد که در آن ژنی خاص دچار جهش یا حذف شده باشد، ابتدا با ناقل هدفمند، ژن مورد نظر را در رده سلول‌های بنیادی جنین[7] (ES) موش حذف می‌کنند. سلول‌های بنیادی جنینی سلول‌های تمایز نیافته و چند توانه‌ای هستند که هم قابلیت تکثیر و تمایز در محیط کشت را دارند و هم می‌توان آن‌ها را وارد

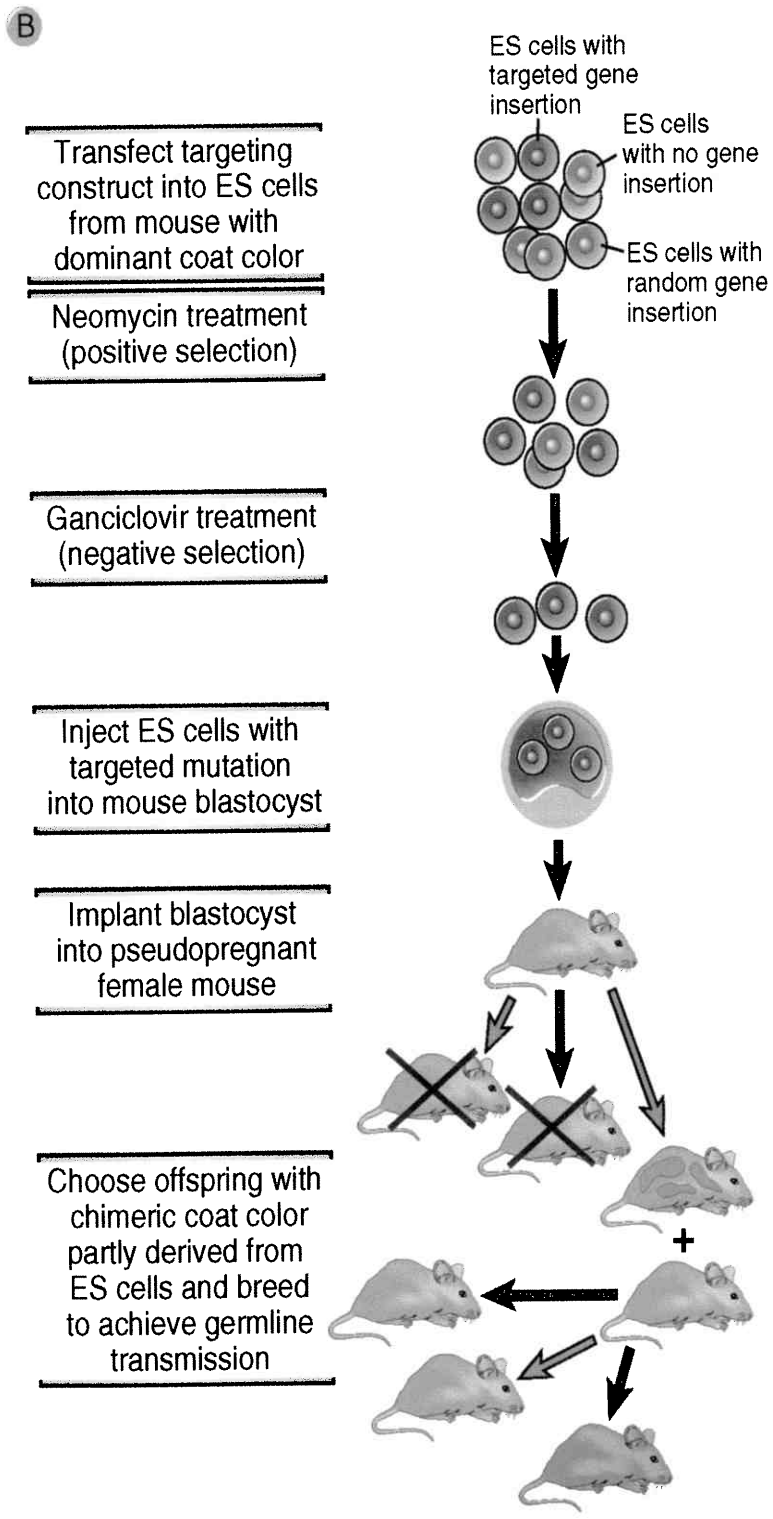
1. Homologous recombination
2. Electroporation
3. Vector
4. Targeting vector
5. Ganciclovir
6. Positive-negative selection
7. Embryonic Stem cell kine



شکل ۶-A. تخریب ژن (Knockout). A. حذف ژن X در سلول‌های زایای جنینی (ES) یا روش نوترکیبی همسان انجام می‌شود. ناقل هدفمندی حاوی توالی‌های همسان با دو اگزون ژن X و دو ژن مقاومت به نئومایسین (neo) را وارد جمعیتی از سلول‌های زایا می‌کنند. ژن مقاومت به نئومایسین با نوترکیبی همسان جایگزین شده و سبب از بین رفتن ژن X می‌شود. ژن تایمیدین کیناز (tk) در ناقل در صورت وقوع نوترکیبی غیرهمولوگ به‌طور اتفاقی وارد ژنوم می‌شود.

بلاستوسیست موشی کرد و سپس آن بلاستوسیت را در یک ماد حامله کاذب قرار داد. سلول‌های حاصل از این رده‌های سلولی به‌طور طبیعی رشد می‌کنند و پس از تکامل، بافت‌های مختلف را به‌وجود می‌آورند که ژن‌های برون‌زاد انتقالی را بروز خواهند داد. به این طریق حامل هدفمندی که برای حذف ژنی خاص طراحی شده است، در درون سلول‌های بنیادی قرار می‌گیرد. حال رده‌های سلولی که در آن‌ها نوترکیبی همسان (در یک کروموزوم) به‌وقوع پیوسته است را، همان‌طور که در بالا اشاره شد، با دارو گزینش می‌کنند (شکل ۶-A). البته با روش‌هایی از قبیل دورگه‌سازی ساترن بلاست یا PCR می‌توان DNA نوترکیب را آنالیز کرد و از وقوع نوترکیبی همسان مطمئن شد. سلول‌های بنیادی گزینش شده، به درون بلاستوسیست تزریق می‌شوند و سپس بلاستوسیست‌ها در رحم موش ماده که به‌طور کاذب حامله شده است، قرار می‌گیرند. نوزادان حاصل حالت موزائیک (کیمرا) برای ژن‌های جهش‌یافته یا حذف شده خواهند داشت. بدین معنی که برخی بافت‌ها از سلول‌های بنیادی و برخی از بلاستوسیست‌های طبیعی پدید می‌آیند. البته سلول‌های زایا نیز حالت موزائیک خواهند داشت، ولی به‌دلیل آنکه سلول‌ها هاپلوئید هستند فقط تعداد محدودی از آن‌ها دارای کروموزومی هستند که ژن تخریب‌شده (جهش‌یافته) را در خود دارند. هرگاه موش‌های کیمرا با انواع طبیعی خود آمیزش کنند، اگر تخمک یا اسپرمی که دارای کروموزوم حامل ژن جهش‌یافته است با نوع طبیعی اسپرم یا تخمک ترکیب شود، تمامی سلول‌های حاصل از چنین سلول تخمی برای ژن جهش‌یافته هتروزیگوت خواهند بود. این پدیده «انتقال رده زایا[1]» نام دارد. از آمیزش چنین موش‌هایی ناخالصی (هتروزیگوت) در نهایت فرزندانی خالص (هموزیگوت) برای جهش ایجاد شده به‌وجود می‌آیند. نسبت این‌گونه موش‌ها را می‌توان براساس اصل تفرق ژن‌ها در ژنتیک مندلی پیش‌بینی نمود. ژن هدف در این‌گونه

1. Germline transmission



شکل ۶-A. ژن (Knockout) ادامه. B. سلول زایای جنینی (ES) که در معرض ناقل هدفمند قرار گرفته‌اند در محیط کشت حاوی نئومایسین و گان‌سایکلوویر جدا می‌شوند. سلول‌هایی که ژن ناقل در آن‌ها با نوترکیبی همسان جایگزین شده است، زنده باقی می‌مانند. این سلول‌ها را سپس به درون بلاستوسیت تزریق می‌کنند و آن را در رحم موش ماده‌ای که به‌طور کاذب برای حاملگی آماده شده است، جای می‌دهند. بعضی نوزادان موش کیمرا (موزائیک× خواهند بود که برخی از بافت‌های آن‌ها از سلول‌های بنیادی حامل جهش در ژن X ایجاد شده‌اند. این موش‌های کیمرا، پوستی در رنگ خواهند داشت؛ یک رنگ مربوط به نژاد موشی است که سلول‌های ریشه‌ای را از آن گرفته‌اند و رنگ دیگر از نژاد موشی است که بلاستوسیت‌ها از آن‌ها بود. اگر جهش در سلول‌های زایا نیز روی داده باشد، با نسل‌کشی‌های متوالی می‌توان نژادهای خالص ایجاد نمود.

موش‌های حذف ژن شده، بروز نمی‌یابد و کارکردی نخواهد داشت.

از نوترکیبی همسان برای جایگزینی توالی ژنی خاص به‌جای ژن دیگر نیز استفاده می‌شود. به نژادی که از این موش‌ها حاصل می‌شود. نژاد موش "Knockin" گفته می‌شود. از این نوع موش‌ها برای ارزیابی پیامدهای بیولوژیک تغییر یک باز آلی در مقابل حذف یک ژن استفاده می‌شود. هم‌چنین این دستاورد اساس جایگزینی یک ژن جهش‌یافته یا ژن طبیعی و سالم است. در برخی شرایط خاص، ژن متفاوتی ممکن است در جایگاه مشخصی از ژنوم، به‌جای قرارگیری تصادفی در موش‌های دارای ژن انتقالی، وارد شود. این روش هنگامی به‌کار گرفته می‌شود که بروز ژن انتقالی با توالی‌های درونی خاص از DNA، مانند یک ناحیه افزاینده یا راه‌انداز، مد نظر باشد. در این موارد ناقل هدفمند دارای ژنی خاص است که رمزدهنده فرآورده مورد نظر می‌باشد و افزون بر آن توالی‌های همسان با ژن خودی، که برای ایجاد جایگاه هدف ضروری است، را نیز به همراه دارد.

اگرچه استراتژی هدف‌گیری ژن مرسوم در تحقیقات ایمونولوژی بسیار مفید و با ارزش است ولی دارای موانع مهمی نیز می‌باشد. اول این‌که، جهش در هر ژنی طی رشد و نمو، احتمال دارد که با فرآورده‌های ژنی دیگر، جبران شود. بنابراین عمل ژن موردنظر (ژن جهش‌یافته) پوشیده می‌شود و مشخص نخواهد شد. مانع دوم این‌که، درموش حذف ژن شده، نمی‌توان اهمیت ژنی خاص را فقط در بافتی مشخص یا در زمانی خاص از مراحل رشد و نمو، ارزیابی نمود. سوم این‌که، ژن کارکردی نشان‌گر گزینش، مانند ژن مقاومت به نئومایسین، به‌طور دائم در ژنوم حیوان بروز می‌کند و احتمال دارد که تغییرات انجام‌شده عواقب غیرقابل پیش‌بینی در فنوتایپ حیوان داشته باشد. یک نکته ظریف و با اهمیت فن‌آوری حذف ژن، که باعث غلبه بر این موانع خواهد شد روش هدف‌گیری شرطی[1] می‌باشد. یکی از کاربردهای رایج شیوه شرایطی استفاده از سیستم نوترکیبی Cre/loxP حاصل از باکتریوفاژ می‌باشد. آنزیم Cre نوعی DNA رکامبیناز است که یک الگو با توالی ۳۴ جفت بازی را (به نام loxP) شناسایی می‌کند. این آنزیم پس از شناسایی loxP میانجی حذف قطعات ژنی بین دو جایگاه loxP در جهت یکسان می‌شود. برای ایجاد موش‌هایی با ژن‌های متصل به loxP، ناقل هدفمند، دارای یک جایگاه loxP در مجاورت ژن مقاومت به نئومایسین در یک انتها و جایگاه loxP دیگری در مجاورت توالی‌های همسان ژن هدف در انتهای دیگر می‌باشد. این ناقل‌ها را وارد سلول‌های بنیادی جنینی (ES) می‌کنند. موش‌های حامل loxP به همراه ژن هدف در دو طرف آن و فعال، مشابه روش معمول که برای موش‌های حذف ژن شده بیان شد، ایجاد می‌شوند. نژاد دوم موش‌های حامل ژن انتقالی Cre را با نژاد حامل ژن هدف loxP آمیزش می‌دهند. در فرزندان این موش‌ها، بروز رکامبیناز Cre، میانجی حذف ژن هدف خواهد شد و هر دو توالی مربوط به ژن‌های طبیعی و ژن مقاومت به نئومایسین حذف خواهند شد مهم‌تر آن بود که بروز ژن Cre و بنابران حذف ژن هدف را می‌توان به بافت‌های مشخص و یا زمان‌های خاصی، با توجه به ژنهای انتقالی Cre که با راه‌اندازهای مختلفی ساخته شده است، منحصر نمود. به‌طور مثال، حذف انتخابی هر ژن فقط در سلول‌های T کمکی با موش دارای ژن انتقالی Cre که با راه‌انداز CD_4 هدایت می‌شود، امکان‌پذیر خواهد بود. راه‌دیگر، به‌کارگیری راه‌انداز القایی با استروئید می‌باشد که به کمک آن بروز ژن Cre و حذف ژن موردنظر فقط زمانی ایجاد می‌شود که به موش‌ها دگزامتازون تجویز شود. سایر روش‌های این فن‌آوری برای ایجاد جهش‌های خاص (شرطی) ابداع شده است. هم‌چنین از فن‌آوری Cre/loxP می‌توان برای ایجاد موش‌های Knockin نیز استفاده کرد. برای این منظور، جایگاه‌های loxP در ناقل هدفمند، در کنار ژن مقاومت به نئومایسین و توالی‌های همسان قرار می‌گیرند، اما آنها را در مجاورت توالی‌های ژن جایگزین (Knockin) قرار نمی‌دهند. بنابراین پس از حذف با واسطه Cre، ژن خارجی در ژنوم در جایگاه هدف باقی خواهند ماند.

روش‌های مطالعه پاسخ‌های لنفوسیت T

بیش‌تر دانش امروز ما پیرامون وقایع سلولی فعال‌شدن سلول T براساس تجربیات حاصل از تحریک سلول‌های T

1. Conditional targeting approach

در شرایط کنترل‌شده خارج از بدن و سنجش دقیق پاسخ آن‌ها بنا شده است. مطالعات آزمایشگاهی اطلاعات بسیاری در مورد تغییرات روی داده در اثر تحریک سلول T با آنتی‌ژن فراهم می‌نمایند. به‌تازگی، تکنیک‌های مختلفی برای مطالعه تکثیر سلول T، بروز سایتوکاین و توزیع آن‌ها از لحاظ آناتومی در پاسخ به فعال‌شدن در اثر آنتی‌ژن در شرایط بدن ابداع شده است. دستاوردهای تجربی جدید برای مطالعه فعال‌شدن سلول T مبتدی و مستقر شدن سلول‌های T خاطره اختصاصی پس از فروکش کردن پاسخ ایمنی مفید می‌باشند.

فعال‌سازی پلی‌کلونال سلول‌های T

فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T به تعداد زیاد و یا همه مجموعه گیرنده‌های سلول T (TCR) بدون توجه به اختصاصی بودن آن‌ها متصل شده و سلول‌های T را به روش مشابه مجموعه پپتید ـ MHC بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) فعال می‌نمایند. فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال اغلب در شرایط آزمایشگاه برای فعال ساختن سلول‌های T جداسازی شده از خون انسان یا بافت‌های لنفوئید حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده قرار می‌گیرند. فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال را هم‌چنین می‌توان برای فعال ساختن سلول‌های T یا اختصاصیت بودن آنتی‌ژن ناشناخته استفاده کرد. آن‌ها می‌توانند سبب برانگیخته‌شدن پاسخ قابل تشخیص از جمعیت‌های مخلوط سلول‌های T مبتدی، حتی اگر تعداد سلول‌های اختصاصی برای یک آنتی‌ژن به اندازه‌ای پایین باشد که نتواند پاسخ قابل شناسایی را بروز دهند، شوند. پروتئین‌های گیاهی پلیمر متصل‌شونده به کربوهیدرات به نام لکتین‌ها، نظیر کونکاناوالین A[1] و فیتوهماگلوتینین[2]، از متداول‌ترین فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول T می‌باشند. لکتین‌ها به‌طور اختصاصی به بنیان‌های قندی خاصی در گلیکوپروتئین‌های سطح سلول T شامل TCR و پروتئین‌های CD3 متصل می‌شوند و سلول‌های T را تحریک می‌کنند. آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای اپی‌توپ‌های نامتغیر داربست در TCR یا پروتئین‌های CD3 نیز به‌عنوان فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال سلول‌های T عمل می‌کنند. اغلب، برای القای پاسخ‌های فعال‌سازی مناسب، باید این آنتی‌بادی‌ها را بر سطوح جامد یا دانه و یا از طریق اتصال متقاطع به ضد آنتی‌بادی ثانویه، ثابت نمود. از آن‌جا که فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال محلول نمی‌توانند پیام‌های کمک محرک را که به‌طور طبیعی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) فراهم می‌کنند، تأمین نمایند. بنابراین اغلب آن‌ها همراه با آنتی‌بادی‌های تحریک‌کننده گیرنده‌های کمک محرک نظیر آنتی CD28 با آنتی CD2، استفاده می‌شوند. ابر آنتی‌ژن‌ها، نوع دیگری از محرک‌های پلی‌کلونال به همه سلول‌های T که بارزکننده نوع خاصی از زنجیره بتای TCR هستند، متصل گریده و آن‌ها را فعال می‌کنند (بازگشت به فصل ۱۶، شکل ۲-۱۶). سلول‌های T با هر نوع اختصاصی بودن را می‌توان با معرف‌های فارماکولوژیک، شامل ترکیب فوربول استر PMA[3] و کلسیم یونوفر یونومایسین[4] که پیام‌های تولیدی از مجموعه TCR را تقلید می‌کنند، نیز تحریک نمود.

فعال‌سازی پلی‌کلونال جمعیت‌های سلول T با آنتی‌ژن

جمعیت‌های پلی‌کلونال سلول‌های T طبیعی که برای آنتی‌ژن‌های متفاوتی اختصاصی هستند از خون یا اعضای لنفوئید محیطی افرادی که به‌طور اختصاصی با آنتی‌ژن خاص ایمن شده‌اند، جدا می‌شوند. ایمنی‌زایی سبب افزایش تعداد سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن خواهد شد که می‌توان آن‌ها را دوباره و با افزودن سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن سازگار از نظر MHC همراه آنتی‌ژن در محیط کشت تحریک نمود. از این روش می‌توان برای مطالعه فعال‌شدن القایی با آنتی‌ژن جمعیت مختلط سلول‌های T از پیش فعال‌شده (حساس شده) که بارزکننده TCR های مختلفی هستند، استفاده نمود. اما با این روش نمی‌توان پاسخ‌های سلول‌های T مبتدی را آنالیز کرد.

فعال‌سازی جمعیت‌های سلول T اختصاصی یک آنتی‌ژن

جمعیت‌های مونوکلونال سلول‌های T که TCR های یکسانی را بارز می‌سازند. برای آنالیز کارکردی، بیوشیمیایی

1. Concanavalin-A
2. Phytohemagglutinin
3. Phorbol ester PMA
4. Calcium ionophore ionomycin

و مولکولی استفاده می‌شوند. محدودیت این جمعیت‌های مونوکلونال این است که به‌صورت رده‌های کشت بافتی طولانی‌مدت نگهداری می‌شوند و بنابراین ممکن است از لحاظ فنوتایپی از سلول‌های T طبیعی در درون بدن متفاوت باشند. یکی از انواع جمعیت‌های مونوکلونال سلول T که به‌طور مکرر در ایمنی‌شناسی تجربی به‌کار می‌رود، کلون سلول T اختصاصی آنتی‌ژن است. چنین کلون‌هایی را از جداسازی سلول‌های T از افراد ایمن‌شده به‌دست می‌آورند. برای این امر همانند آن‌چه که برای سلول‌های T پلی‌کلونال بیان شد. به‌دنبال تحریک مکرر آن‌ها در شرایط آزمایشگاه با آنتی‌ژن ایمن‌کننده همراه با APC های سازگار از نظر MHC و کلونینگ سلول‌های پاسخ‌دهنده به یک آنتی‌ژن در محیط نیمه جامد یا مایع از طریق رقت‌سازی محدودشونده، عمل می‌کنند. پاسخ‌های اختصاصی آنتی‌ژن را می‌توان به آسانی در این زیر جمعیت‌ها اندازه‌گیری نمود، زیرا همه سلول‌ها در یک رده سلولی کلون‌شده دارای گیرنده‌های یکسانی می‌باشند و برای رشد در پاسخ به مجموعه آنتی‌ژن MHC شناخته‌شده، انتخاب می‌شوند. هر دو کلون‌های کمکی و لنفوسیت‌های T سلول‌کش از موش‌ها و انسان به‌دست آمده‌اند. دیگر جمعیت مونوکلونال سلول T که در مطالعات فعال‌شدن سلول T به‌کار می‌رود. هیبریدوماهای سلول T اختصاصی آنتی‌ژن است. ایجاد این هیبریدوماها همانند تولید هیبریدوماهای سلول B است (بازگشت به شکل ۹-۵). نوع دیگری از جمعیت‌های مونوکلونال سلول T، رده‌های توموری منشأ گرفته از سلول‌های T می‌باشند که در شرایط آزمایشگاهی پس از برداشت سلول‌های T بدخیم از حیوانات یا انسان‌های مبتلا به لوکمی یا لنفوماهای سلول T به‌دست می‌آیند. اگرچه برخی از رده‌های مشتق از تومور، مجموعه TCR کارآمدی بارز می‌کنند ولی اختصاصی بودن آن‌ها نامشخص است و سلول‌های به‌طور معمول برای مقاصد تجربی با فعال‌کننده پلی‌کلونال تحریک می‌شوند. رده Jurkat و مشتق از سلول لوسمی سلول T انسان، مثالی از رده توموری است که به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان مدلی برای مطالعه انتقال پیام در سلول T، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

موش‌های دارای ژن انتقالی TCR، منبعی برای تهیه سلول‌های T همگن و از نظر فنوتایپ طبیعی، با اختصاصی بودن آنتی‌ژنی یکسان می‌باشند. این نوع موش‌ها به‌طور گسترده‌ای در مطالعات تجربی در شرایط بدن و شرایط آزمایشگاهی به‌کار می‌روند. اگر ژن‌های زنجیره آلفا و بتای بازآرایی‌شده از گیرنده‌ای با اختصاصی بودن مشخص از ژن انتقالی در لنفوسیت‌های T موش بروز کنند، بخش عمده‌ای از سلول‌های T بالغ در موش‌ها آن مولکول TCR را بروز می‌دهند. اگر ژن انتقالی TCR به یک موش با نقص در RAG-1 یا RAG-2 منتقل شود، هیچ ژن TCR درون‌زاد بروز نمی‌یابد و ۱۰۰ درصد سلول‌های T دارای ژن انتقالی TCR را می‌توان در شرایط آزمایشگاهی یا بدن با یک پپتید آنتی‌ژنی فعال نمود و آن‌ها را می‌توان با آنتی‌بادی‌های اختصاصی ژن انتقالی TCR شناسایی نمود. یکی از مزایای منحصر به فرد موش‌های دارای ژن انتقالی TCR، امکان جداسازی تعداد زیاد سلول‌های T مبتدی با اختصاصی بودن مشخص و مطالعه پاسخ‌های کارکردی آن‌ها در برخورد اول با آنتی‌ژن می‌باشد. این مزیت برای محققان امکان مطالعه شرایط آزمایشگاهی را در روند فعال‌شدن سلول‌های T مبتدی در اثر آنتی‌ژن، که منجر به تمایز این سلول‌ها به زیرگروه‌های کارکردی T_H1 و T_H2 می‌شود، فراهم می‌کند (بازگشت به فصل ۹). سلول‌های T مبتدی موش‌های دارای ژن انتقالی TCR را می‌توان هم‌چنین به موش‌های هم‌ژن تزریق نمود. سلول‌های مزبور در بافت‌های لنفوئید لانه‌گزینی می‌کنند. موش دریافت‌کننده، سپس در معرض آنتی‌ژنی که TCR انتقالی اختصاصی آن می‌باشد، قرار داده می‌شود. با استفاده از آنتی‌بادی‌های نشان‌دار ضد سلول‌های T ترانس ژنیک TCR امکان پی‌گیری تکثیر و تمایز این سلول‌ها در بدن و هم‌چنین جداسازی آن‌ها برای آنالیز پاسخ‌های یادآوری (ثانویه) در مقابل آنتی‌ژن در محیط کشت وجود دارد.

روش‌های شمارش و بررسی پاسخ‌های کارکردی سلول‌های T

سنجش تکثیر لنفوسیت‌های T نیز مانند سلول‌های دیگر در شرایط آزمایشگاهی و با تعیین مقدار تایمیدین نشان‌دار H وارد شده در DNA در حال تکثیر سلول‌های کشت‌شده، صورت می‌گیرد. تایمیدین نشان‌دار واردشده در ساختارهای

DNA امکان اندازه‌گیری کمّی میزان سنتز DNA را، که به‌طور معمول با میزان تقسیم سلول نسبت مستقیم دارد، فراهم می‌کند. تکثیر سلولی را در شرایط بدن می‌توان با تجویز آنالوگ تایمیدین یعنی بروموداکسی یوریدیسن[1] (BrdU) به حیوانات و رنگ‌آمیزی سلول‌ها با آنتی‌بادی ضد BrdU برای شناسایی و شمارش هسته‌هایی که BrdU طی همانندسازی DNA، وارد ساختار DA آن‌ها شده است، اندازه‌گیری نمود.

رنگ‌های فلوئورسنت را می‌توان برای مطالعه تکثیر سلول‌های T در شرایط بدن استفاده نمود. ابتدا سلول‌های T با استرهای فلوئورسانسی لیپوفیل فعال، نشان‌دار شده و سپس با انتقال سازگار به حیوانات تجربی منتقل می‌شوند. رنگ‌ها وارد سلول‌ها گردیده و به‌طور کووالان به پروتئین‌های سیتوپلاسمی متصل می‌شوند و بدین شکل نمی‌توانند سلول‌ها را ترک کنند. یکی از رنگ‌های متداول از این نوع ۵ و ۶ کربوکسی فلورسین دی استات سوکسینیمیدیل استر[2] (CFSE) است که می‌توان آن را با تکنیک‌های استاندارد فلوسایتومتری در سلول‌ها شناسایی نمود. هر زمان که یک سلول T تقسیم می‌شود. رنگ آن نیز نصف می‌گردد و بنابراین امکان تعیین تکثیر سلول‌های T انتقال‌یافته در بافت‌های لنفوئید موش دریافت‌کننده وجود دارد و می‌توان تعداد دفعات تقسیم را در هر سلول T تخمین زد.

ترامرهای پپتید ـ MHC برای شمارش سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن که از خون یا بافت‌های لنفوئید حیوانات آزمایشگاهی یا انسان جداسازی شده‌اند، به‌کار می‌روند. این ترامرها چهار مجموعه پپتید ـ MHC دارند که سلول T آن‌ها را به‌طور طبیعی بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن شناسایی می‌کند. این ترامر از یک مولکول MHC کلاس I متصل به مولکول کوچکی به نام بیوتین، با استفاده از فن‌آوری DNA نوترکیب تولید می‌شود. بیوتین با میل پیوندی زیاد به پروتئینی به نام اویدین متصل می‌شود و هر مولکول اویدین می‌تواند به چهار مولکول بیوتین اتصال یابد. بنابراین اویدین سوبسترایی برای هم‌آوری چهار پروتئین MHC کونژوگه با بیوتین، شکل می‌دهد. می‌توان به مولکول‌های MHC، پپتید دلخواه را متصل و سپس آن را پایدار نمود و مولکول اویدین را با یک فلوئوروکروم نظیر FITC نشان‌دار کرد. این ترامر به سلول‌های T اختصاصی مجموعه پپتید MHC با میل پیوندی نام (اویدیتی) زیاد متصل می‌شود و از این طریق می‌توان سلول‌های T را به‌راحتی در سوسپانسیون نشان‌دار کرد. این روش فقط برای شناسایی سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن به‌کار می‌رود. برای نمونه، امکان شناسایی و شمارش سلول‌های T محدود به HLA-A2 اختصاصی برای پپتید HIV از طریق رنگ‌آمیزی سلول‌های خونی یا ترامر مولکول‌های HLA-A2 متصل به پپتید وجود دارد. تکنیک مشابهی نیز برای شمارش و جداسازی سلول‌های T اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی در افراد طبیعی و بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمن وجود دارد. ترامرهای پپتید ـ MHC که به TCR ترانس ژنیک خاصی متصل می‌شوند را می‌توان همچنین برای تعیین تعداد سلول‌های T ترانس ژنیک در بافت‌های مختلف پس از انتقال سازگار و تحریک آنتی‌ژنی، استفاده نمود. این تکنیک امروزه به‌طور گسترده‌ای با مولکول‌های MHC کلاس I استفاده می‌شود؛ در مولکول‌های کلاس I فقط یک پلی‌پپتید پلی‌مورف است و می‌توان مولکول‌های پایداری را در شرایط آزمایشگاهی تولید نمود. این امر برای مولکول‌های MHC کلاس II مشکل تراست. زیرا هر دو زنجیره این مولکول‌ها پلی‌مورف بوده و برای هم‌آوری صحیح و مناسب این مولکول حضور هر دو زنجیره ضرورت دارد. اما ترامرهای پپتید MHC کلاس II در حال حاضر در حال تولید می‌باشند.

سنجش ترشح سایتوکاین را می‌توان برای تعیین تعداد سلول‌های T اجرایی ترشح‌کننده سایتوکاین در بافت‌های لنفوئید استفاده نمود. متداول‌ترین روش‌های مورد استفاده، رنگ‌آمیزی سیتوپلاسمی سایتوکاین‌ها و سنجش ایمنی سلول منفرد با واکنش‌گر متصل به سطح جامد با آنزیم[3] (ELISpot) است. در این نوع مطالعات، فعال‌شدن و تمایز سلول‌های T به‌واسطه آنتی‌ژن در شرایط بدن روی می‌دهد. سپس سلول‌های T جداسازی شده و برای بروز سایتوکاین در شرایط آزمایشگاهی بررسی می‌گردند. رنگ‌آمیزی سیتوپلاسمی سایتوکاین‌ها نیازمند نفوذپذیر کردن سلول‌ها

1. Bromodeoxyuridine (BrdU)
2. 5,6-carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester
3. Single-cell-enzyme-linked immunosorbent assay

می‌باشد. به‌طوری که آنتی‌بادی‌های نشان‌دار با فلوئوروکروم اختصاصی یک سایتوکاین خاص بتواند وارد سلول شود. سپس سلول‌های رنگ‌آمیزی‌شده یا فلوسایتومتری مورد آنالیز قرار می‌گیرند. بروز سایتوکاین با سلول‌های T اختصاصی یک آنتی‌ژن خاص را می‌توان با بررسی سلول‌های T رنگ‌آمیزی شده، با تترامرهای پپتید-MHC یا در مورد سلول‌های T دارای ژن انتقال TCR، با آنتی‌بادی‌های اختصا TCR ترانس ژنیک، تعیین نمود. با استفاده از ترکیب CFSE و آنتی‌بادی ضد سایتوکاین، امکان آزمایش ارتباط بین تقسیم سلول و بروز سایتوکاین وجود دارد. در آزمایش ELISpot، سلول‌های T که به‌تازگی از خون یا بافت‌های لنفوئید جداسازی شده‌اند. در چاهک‌های پلاستیکی پوشیده با آنتی‌بادی اختصاصی یک سایتوکاین خاص، کشت داده می‌شوند. سایتوکاین‌های ترشح‌شده از هر سلول T به آنتی‌بادی‌ها متصل شده و لکه‌هایی را منطبق با موقعیت هر سلول T ایجاد می‌کنند. لکه‌ها با افزودن آنتی‌بادی ضد ایمونوگلوبولین کونژوگه با آنزیم، همانند روش استاندارد الیزا (ELISA) (بازگشت به مطالب پیشین) قابل‌مشاهده می‌شوند و بدون‌شکل تعداد لکه‌ها برای تعیین تعداد سلولهای T ترشح‌کننده سایتوکاین شمارش می‌شوند.

روش‌های مطالعه پاسخ‌های لنفوسیت B

فعال‌سازی پلی‌کلونال جمعیت‌های سلول B

بررسی اثر آنتی‌ژن بر سلول‌های B طبیعی از لحاظ تکنیکی دشوار است، زیرا براساس تئوری انتخاب کلون، پس از تحریک آنتی‌ژن تعداد اندکی از مجموعه لنفوسیت‌های فرد، به‌طور اختصاصی تحریک می‌شوند. یکی از روش‌های غلبه بر این مشکل استفاده آنتی‌بادی‌های ضد Ig به نواحی ثابت (C) ایمونوگلوبولین‌های غشایی همه سلول‌های B متصل می‌شوند و همه آثار زیست‌شناختی را دارند که آنتی‌ژن‌ها پس از اتصال به نواحی بسیار متغیر ایمونوگلوبولین‌های غشایی در سلول‌های B اختصاصی ایجاد می‌کنند تا حدودی که به مقایسه دقیق این دو مسیر مربوط می‌شود، این فرض به‌طور کلی صحیح است و آنتی‌بادی‌های ضد Ig جایگزین قابل قبولی برای آنتی‌ژن‌ها می‌باشند. بنابراین آنتی‌بادی‌های ضد Ig، فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال لنفوسیت‌های B خواهند بود. به همین ترتیب، آنتی‌بادی‌های ضد CD3 نیز فعال‌کننده‌های پلی‌کلونال لنفوسیت‌های T، که پیش‌تر بیان شد، می‌باشند.

فعال‌سازی جمعیت‌های سلول B اختصاصی یک آنتی‌ژن

برای بررسی آثار اتصال آنتی‌ژن به سلول‌های B محققان کوشش نمودند که سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن را از مجموعه جمعیت‌های لنفوسیت‌های طبیعی جداسازی کنند و یا رده‌های سلول B کلون‌شده‌ای با اختصاصی بودن آنتی‌ژنی مشخص، تولید نمایند. این تلاش‌ها با موفقیت اندکی همراه بوده است. با این وجود موش‌های دارای ژن انتقالی (ترانس ژنیک) ابداع شده‌اند که همه سلول‌های B آن‌ها یک Ig ترانس ژنیک را با اختصاصی بودن مشخص بارز می‌کنند، به‌طوری که اغلب سلول‌های B در این موش‌ها به یک آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند. روش دیگر که تا اندازه‌ای پیچیده می‌باشد تولید موش‌های با ژن جایگزین شده گیرنده آنتی‌ژنی است. در این موش‌ها ژن‌های زنجیره سبک و سنگین ایمونوگلوبولین بازآرایی شده از طریق نوترکیبی همولوگ به درون جایگاه‌های ژنی درونی آن‌ها وارد می‌شود. چنین حیوانات Knockin شده‌ای در بررسی ویرایش گیرنده مفید می‌باشند.

روش‌های سنجش تکثیر و تولید آنتی‌بادی در سلول B

بخش اعظم دانسته‌های ما پیرامون فعال‌شدن سلول B بر پایه مطالعات آزمایشگاهی پایه‌گذاری شده است. در این مطالعات از محرک‌های مختلفی برای فعال نمودن سلول‌های B استفاده می‌کنند و سپس تکثیر و تمایز این سلول‌ها با دقت سنجیده می‌شود. بررسی‌های مشابهی در سلول‌های B موش‌هایی که با آنتی‌ژن مواجه می‌شوند یا سلول‌های B همسانی که گیرنده‌های آنتی‌ژنی مربوط به ژن انتقالی را بارز می‌کنند نیز انجام شده است.

تکثیر سلول B با استفاده از تایمیدین نشان‌دار با H در شرایط آزمایشگاهی و یا تجویز BrdU در شرایط بدن همانند اندازه‌گیری تکثیر سلول T که پیش‌تر بیان شد، سنجش می‌گردد.

تولید آنتی‌بادی به دو روش متفاوت اندازه‌گیری می‌شود. اول، سنجش ایمونوگلوبولین تام با اندازه‌گیری مقدار ایمونوگلوبولین‌های مایع رویی لنفوسیت‌های محیط کشت یا سرم فرد مصون‌شده انجام می‌شود. دوم، سنجش سلول منفرد که در آن تعداد سلول‌هایی که ایمونوگلوبولین‌های اختصاصی و یا ایزوتایپ خاصی را ترشح می‌کنند در میان جمعیت مخلوط از سلول‌های ایمنی، اندازه‌گیری می‌شود. روش کمّی‌تر و معتبرتری که بیش‌تر برای تعیین مقدار ایمونوگلوبولین تام در نمونه سرمی یا مایع رویی محیط کشت به کار می‌رود، ELISA می‌باشد. با اتصال آنتی‌ژن به سطح جامد می‌توان از روش کمّی ELISA برای تعیین مقدار آنتی‌بادی اختصاصی در هر نمونه استفاده کرد. افزون بر این، با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد کلاس‌های خاصی از ایمونوگلوبولین‌ها، می‌توان ایزوتایپ‌های زنجیره سنگین یا سبک ایمونوگلوبولین‌های هر نمونه را به‌طور کمّی تعیین کرد. سایر روش‌های تعیین مقدار غلظت آنتی‌بادی شامل هماگلوتیناسیون برای آنتی‌بادی‌های ضدگلبول‌های قرمز و تخریب سلول با واسطه کمپلمان برای آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد سلول‌های خاص هستند. هر دو روش بر این اصل استوارند که اگر مقدار آنتی‌ژن (سلول‌ها) را ثابت بگیریم، مقدار آنتی‌بادی که به سلول‌ها متصل می‌شوند، متناسب با میزان آگلوتیناسیون، یا تخریب سلول در روس تثبیت کمپلمان است. نتایج این دو روش به‌صورت تیتر (عیار) گزارش می‌شود و جواب آزمایش رقتی از نمونه است که نصف اثر حداکثری را در محیط انجام آزمایش دارد و تیتر نهایی یا نقطه پایان نام دارد.

سنجش تک سلول برای ترشح آنتی‌بادی، آزمایش ELISpot است. در این روش، آنتی‌ژن در ته چاهک متصل گردیده، سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی به چاهک افزوده می‌گردد و آنتی‌بادی‌هایی که ترشح شده‌اند و به آنتی‌ژن اتصال یافته‌اند را با آنتی‌بادی ثانویه کونژوگه با آنزیم، همانند روش ELISA در محیط نیمه جامد شناسایی می‌کنند. هر لکه بیانگر موقعیت یک سلول ترشح‌کننده آنتی‌بادی است. با سنجش‌های تک‌سلولی تعداد سلول‌های ترشح‌کننده Ig مشخص می‌شود ولی نمی‌توان به‌طور دقیق مقدار Ig ترشح‌شده با یک سلول یا کل جمعیت سلولی را اندازه‌گیری نمود. ELISA و ELISpot تکنیک‌هایی هستند که می‌توان آن‌ها را برای سنجش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها بهینه نموده و بدین‌منظور در آنتی‌ژن‌هایی استفاده می‌شود که دارای تعداد متفاوتی از گروه‌های هاپتن می‌باشند. در این روش بلوغ میل پیوندی را می‌توان با آزمایش سرم یا سلول‌های B در زمان‌های مختلف در طی پاسخ ایمنی، سنجش نمود.

نمایه

آپوپتوز، ۳۰
آتاکسی تلانژکتازی جهش‌یافته، ۶۶۲
آتوپی، ۶۱۳
آدرسین گره محیطی، ۶۱
آدنیلات سیکلاز، ۲۱۰
آزاتیوپرین، ۵۵۰
آزمایش تعیین بافت، ۵۴۶
آزمایش سازگاری متقاطع، ۵۴۶، ۵۴۸
آسپرژیلوس، ۶۴۳
آستر مخاط، ۴۳۱
آستر یا دسیدوا، ۴۶۲
آسم برونشیال، ۶۳۴
آگاماگلوبولینمی وابسته به X، ۶۵۵
آگاماگلوبولینی بروتون، ۶۵۵
آگاماگلوبولینی وابسته به X، ۲۷۷
آلرژی، ۶۱۳
آلرژی‌های غذایی، ۶۳۶
آلوآنتی‌ژن، ۵۳۱
آلوتایپ، ۱۴۵
آلوژن، ۱۷۴
آلوگرافت، ۵۳۱
آماده‌سازی متقاطع، ۲۰۰
آنافیلاکسی، ۶۲۸
آنتاگونیست گیرنده IL-1، ۱۳۰
آنتی‌بادی ضدموشی انسانی، ۱۴۸
آنتی‌بادی واکنش‌دهنده پانل، ۵۴۷
آنتی‌بادی‌های طبیعی، ۳۸۸
آنتی‌ژن، ۹، ۱۳۳
آنتی‌ژن لوئیس، ۵۵۷
آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور، ۵۶۶
آنتی‌ژن‌های تحمل‌زا، ۴۶۶
آنتی‌ژن‌های رزوس، ۵۵۷
آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی، ۵۳۳
آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی، ۱۷۵
آنتی‌ژن‌های همراه تومور، ۵۶۶
آنتی‌سرم، ۱۳۵
آنرژی و حذف، ۴۸۶
آنرژی یا بی‌پاسخی، ۴۸۶
آنزیم الاستاز، ۲۷
آنزیم پراکسیداز تربچه، ۷۶۰
آنزیم کلاژناز، ۲۷
آنزیم لیزوزیم، ۲۷
ائوتاکسین، ۶۲۹
ائوزینوفیل‌ها، ۳۲
ائومزودرمین، ۳۴۷
ابرخانواده ایمونوگلوبولین، ۱۳۸
اپسونیزه‌شدن، ۳۹۸
اپسونین، ۱۱۰
اپسونین‌ها، ۳۰
اپی‌توپ، ۱۴، ۱۵۲
اپی‌توپ‌های غالب ایمنی، ۲۰۲
اپی‌درمودیسپلازی وروسیفورم، ۶۵۱
اتصال متقاطع، ۳۰۲
اتوفاژی، ۹۸، ۱۹۶
اتوکرین، ۳۱۰
اثر واربورگ، ۲۳۵
اثر هاپتن ـ حامل، ۳۶۹
اختلال در راه‌رفتن (آتاکسی)، ۶۶۲
ادم آنژیونوروتیک ارثی، ۴۱۷
اُرتوتوپیک، ۵۲۸
اروشیول پیچک سمی، ۱۶۳
اریتروبلاستوز جنینی، ۵۵۸
ازدست‌دادن کارکرد، ۹۴
ازدیاد حساسیت نوع دیررس، ۳۲۳
استافیلوکوکوس اورئوس، ۴۲۵
استرپتوکوکوس پیوژنز، ۴۲۵
استیلاسیون، ۲۵۸
اسید رتینوئیک، ۹۷
اشریشیا کولی، ۴۲۵، ۴۴۵
اکسید نیتریک، ۱۲۱
اکینوکوکوس گرانولوزوس، ۴۲۵
اگزما، ۵۹۸، ۶۳۴
اگزوتوکسین، ۵۰۲
اگزون I، ۳۷۷
التهاب ایمنی، ۳۴۰
التهاب تحلیل‌برنده برونشیول‌ها، ۵۴۵
الگوهای مولکولی وابسته به عامل بیماری‌زا، ۸۴

الگوی لانه گزینی، ۷۲
الگوی مولکولی وابسته به آسیب، ۸۶
انتشار اپی‌توپ، ۴۸۹
انتقال انتخابی ایمنی، ۳۴
انتقال انتخابی زیستا، ۳۲۰
انحراف ایمنی، ۴۶۰
اندوزوم، ۱۹۶
اندونوکلئاز Apel، ۳۷۹
انسفالوپاتی ایدز، ۶۷۶
انسولین، ۴۹۳
انعقاد درون رگی منتشر، ۱۲۴
انعقاد منتشر درون رگی، ۵۵۵
انفجار تنفسی، ۱۲۱
انکسین V، ۷۵۹
ایدیوتایپ، ۱۴۵
ایزوتایپ، ۱۴۱
ایمنی با میانجی‌گری سلول، ۱۲
ایمنی سدی، ۳۳۷
ایمنی سلولی، ۱۲، ۳۱۹
ایمنی غیرفعال، ۱۳
ایمنی فعال، ۱۲
ایمنی هومورال، ۱۱
ایمونوژن، ۱۳، ۱۵۲
ایمونوگلوبولین، ۱۳۵
اینترفرون، ۱۲۵
اینترفرون گاما، ۳۰۳
اینتگرین‌ها، ۶۰
بازسازی‌کننده مشتق از جزیره، ۴۳۴
بازگردش لنفوسیت، ۷۲
بازوفیل‌ها، ۳۱
بافت‌های لنفوئید وابسته به مخاط، ۴۳۰
باکتروئیدس فراژیلیس، ۴۴۶
باکتری‌های همسفره، ۳۳۹، ۴۳۰
بلوغ لنفوسیت، ۲۵۴
بلوغ میل پیوندی، ۲۳، ۱۵۷
بنیان‌های تیروزین، ۳۸۹
بنیان‌های لنگر، ۱۸۸
بورلیا بورگدورفری، ۴۲۵
به‌دست آوردن کارکرد، ۹۴
بیگانه‌خوارهای تک‌هسته‌ای پیش‌ساز، ۲۷
بیماری گرانولوماتوز مزمن، ۱۲۱، ۶۴۳
بیماری نقص ایمنی مرکب شدید وابسته به کروموزوم X، ۲۵۷
بیماری‌های ازدیاد حساسیت، ۵۸۷
بیماری‌های التهابی با میانجی‌گری ایمنی، ۵۹۰
بیماری‌های خودایمن، ۱۶، ۴۶۶، ۵۸۸
بی‌واکنشی به خود، ۱۶
پاراکرین، ۳۱۰
پاسخ ایمنی، ۷
پالپ سفید، ۵۳، ۷۷
پالپ قرمز، ۵۳، ۷۷
پپتید ادغام‌کننده، ۶۶۷
پخش شدن اپی‌توپ، ۶۰۹
پدیده تکثیر هومئوستازی، ۴۱
پردازش آنتی‌ژن، ۱۸۹
پرفورین، ۱۰۴، ۳۵۴
پروپردین، ۴۰۷
پروپیدیوم یدید، ۷۵۹
پروتئین ادغامی، ۳۰۸
پروتئین اصلی میلین، ۶۰۸
پروتئین تترین، ۶۷۰
پروتئین تنظیم‌کننده خودایمن، ۴۷۰
پروتئین تیروزین کیناز، ۲۰۸
پروتئین کینازها، ۲۰۷
پروتئین متصل‌شونده، ۱۴۹
پروتئین نورونی مهارکننده آپوپتوز، ۹۴
پروتئین واکنشی با C، ۱۱۳
پروتئین‌های سازواگر، ۹۲
پروتئین‌های سازواگر (آداپتور)، ۲۱۲
پروتئین‌های شوک حرارتی، ۹۰
پلاسمابلاست، ۴۲، ۳۸۳
پلاسما سل، ۴۱
پلاسمودیوم، ۵۲۰
پلاک‌های پی‌یر، ۴۳۶
پلی‌مورفیسم، ۱۷۷
پلی‌والان، ۱۵۲
پنوموسیستیس جیرووسی، ۵۱۲
پوشش‌های لنفاوی دور شریانچه‌ای، ۵۴
پیش‌آنزیم، ۴۰۴
پیش‌گیرنده‌های آنتی‌ژنی، ۲۵۹
پیوند خودی، ۵۳۱
پیوند گزنوژن، ۵۳۱
پیوند هم‌ژن، ۵۳۱
تئوفیلین، ۶۳۶
تاپاسین، ۱۹۴
تب یونجه، ۶۳۴
تثبیت کمپلمان، ۴۱۰
تحمل خوراکی، ۴۸۸
تحمل مرکزی، ۲۶۱
ترانسیتوز، ۴۲۶
ترومبوسیتوپنی، ۶۶۰
تریپانوزوماکروزی، ۴۲۶
تریپانوزوم بروسی، ۵۲۲
تریپانوزوم رودزینس، ۵۲۲
تعویض ایزوتایپ، ۱۵۹
تغییر زیاد آنتی‌ژنیک، ۵۱۷
تغییر کم آنتی‌ژنیک، ۵۱۷
تقلید مولکولی، ۴۹۶
تکامل لنفوسیت، ۲۵۴
تنظیم‌کننده خودایمنی، ۲۹۲
توقف نقطه وارسی، ۵۷۹
توکسوپلاسماگوندی، ۵۲۰
توکسوپلاسموز، ۵۲۰
تولرانس، ۱۶
تیروزین کیناز بروتون، ۶۵۵
تیروزین کینازهای غیرگیرنده، ۲۰۹
تیروزین کینازهای گیرنده، ۲۱۰
تیموس، ۳۸۷
تیموسیت، ۴۸، ۲۸۴

تیموسیت‌های دوگانه منفی، ۲۸۵
جایگاه‌های جاگیری، ۲۲۲
جایگاه‌های ممتاز ایمنی، ۴۵۹
جسم التهابی، ۹۵
چاپرون‌ها، ۱۴۹
چرخه تقویت‌کننده، ۴۰۶
چسبندگی ایمنی، ۴۱۴
چین‌خوردگی ایمونوگلوبولینی، ۲۶۴
حذف آللی، ۲۶۰، ۲۷۸
حذف ایزوتایپ زنجیره سبک، ۲۷۹
حذف کلونی، ۲۶۱
حساس‌سازی متقاطع، ۵۳۶
حساسیت دیررس، ۵۹۸
حساسیت‌زدایی، ۶۳۸
حلقه والدیر، ۴۳۹
خاطره ایمونولوژیک، ۱۵
خون‌سازی، ۴۴
دِآمیناز القایی با فعال‌شدن، ۳۷۹
درماتوفاگوئیدس پترونیسینوس، ۶۱۵
درماتیت آتوپیک، ۶۳۴
دروزوفیلا، ۲۲۸
خوشه تمایزی، ۳۶، ۱۴۶
دفاع ضدویروسی، ۱۹
دفنسین، ۲۷، ۱۰۱
دکتین‌ها، ۹۹
دمین ایمونوگلوبولین، ۱۳۶
دمین مرگ مرتبط باگیرنده TNF، ۲۴۶
دمین همسان Src دو، ۲۱۱
دمین همسان Src سه، ۲۱۱
دی‌آسیل‌گلیسرول، ۲۲۸
دیالیز تعادلی، ۷۶۰
دی‌نیتروفنل، ۱۶۳
رآژین، ۶۳۰
راپامایسین، ۵۴۸
رتینوئیک اسید ترانس، ۴۴۲
رد پیوند، ۵۲۹
رده سلول‌های B-1، ۳۸۷
رزونانس پلاسمون سطحی، ۷۶۱
رگ‌زایی تومور، ۵۸۴
رگ‌سازی، ۳۰
رویدادهای گزینش، ۲۵۵
ریکامبیناز V(D)J، ۲۶۹
رینیت آلرژیک، ۶۳۴، ۶۳۶
زایموژن، ۴۰۴
زنجیره بتای مشترک، ۲۴۵
زنجیره گامای مشترک، ۲۴۴
زنجیره‌های سبک جانشین، ۲۷۷
ژن دورگه، ۱۴۹
ژن رده زاینده (ژرم‌لاین)، ۳۴
ساختار سنجاقی کووالانی، ۲۷۰
سازوکارهای اجرایی، ۱۱
سایتوکاین، ۹، ۱۷
سایتوکاین‌های کموتاکتیک، ۶۴
سایکلوفیلین، ۶۵۷
سد خونی ـ بیضه‌ای، ۴۶۱
سد خونی ـ چشمی، ۴۶۰
سد خونی ـ مغزی، ۴۶۱
سرگلایسین، ۳۵۴
سرم‌شناسی، ۱۳۵
سرین پروتئازهای مرتبط با MBL، ۴۱۲
سلکتین -E ، ۶۱، ۷۰
سلکتین‌ها، ۶۰
سلکتین -L، ۶۱، ۷۹
سلکتین -P، ۶۱، ۷۰
سلول بنیادی خون‌ساز، ۴۴
سلول چندتوانه، ۴۴
سلول دندریتیک، ۳۲
سلول دندریتیک فولیکولی، ۳۲
سلول B نابالغ، ۲۷۹
سلول‌های B تنظیمی، ۴۸۱
سلول‌های T کمکی، ۱۷
سلول‌های اجرایی، ۱۷، ۴۰
سلول‌های بنیادی چندتوانه، ۲۵۶
سلول‌های بنیادی خون‌ساز، ۲۵۶
سلول‌های بیگانه‌خوار، ۹
سلول‌های پانت، ۹۴، ۴۳۴
سلول‌های جامی، ۴۳۳
سلول‌های خاطره، ۲۴، ۴۰
سلول‌های دندریتیک، ۱۷
سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید، ۳۲، ۱۷۰
سلول‌های دندریتیک کلاسیک، ۳۲، ۱۶۸
سلول‌های رتیکولی فیبروبلاستیک، ۵۰
سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن، ۱۷، ۱۶۲
سلول‌های لایدیگ، ۴۶۱
سلول‌های B، ۱۱
سلول‌های B فولیکولی، ۲۸۰
سلول‌های NKT، ۱۷
سلول‌های T تنظیمی، ۱۷
سلول‌های T کمکی فولیکولی، ۳۵۹
سلول pre-B، ۱۴۹
سم دیفتری، ۵۰۲
سم سیاه‌زخم، ۵۰۲
سم کزاز، ۵۰۲
سم وبا، ۵۰۲
سنتروبلاست، ۳۷۲
سنتروسیت، ۳۷۲
سنجش ایمنی با آنزیم در سطح جامد، ۷۵۲
سندرم افزایش IgM وابسته به X، ۳۳۲
سندرم افزایش IgM وابسته به X، ۳۷۱
سندرم اورمی خونریزی‌دهنده، ۴۲۴
سندرم اومن، ۶۵۳
سندرم پاسخ التهابی سیستمیک، ۱۲۵
سندرم پلی‌اندوکرین خودایمن، ۴۷۰
سندرم تحلیل و لاغری HIV، ۶۷۶
سندرم تکثیر لنفوسیتی وابسته به X، ۶۶۱
سندرم جاب، ۳۴۱

کتابخانه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند تأسیس ۱۳۷۷

سندرم چدیاک ـ هیگاشی، ۶۴۶
سندرم دی‌جرج، ۴۸
سندرم دی‌جورج، ۶۵۰
سندرم شوک عفونی، ۱۲۴
سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمن، ۴۸۴
سندرم لنفوسیت برهنه، ۱۸۱، ۶۵۴
سندرم نقص چسبندگی لکوسیتی نوع ۳، ۷۰
سندرم ویسکوت ـ آلدریچ، ۶۶۰
سندرم‌های خودالتهابی، ۹۷
سندرم‌های هموفاگوسیتیک لنفوهیستیوسایتوز، ۶۶۱
سوپرآنتی‌ژن، ۵۰۶
سیاهرگ زیر ترقوه‌ای، ۷۵
سیتروباکتر رودنتیوم، ۴۴۶
سیروليموس، ۵۴۸
سیستم ایمنی، ۷
سیگنالوزوم، ۲۲۴
سیناپتوتاگمین، ۶۲۲
سیناپس، ۳۵۰
سیناپس (پیوندگاه)، ۲۶۹
سینوس حاشیه‌ای، ۵۴
سینوس زیرکپسولی، ۴۹
شاخص‌های خطی، ۱۵۳
شاخص‌های فضایی، ۱۵۳
شناسایی سلول ازدست‌رفته خودی، ۱۰۷
شناسایی مستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها، ۵۳۳
شوک سپتیک، ۵۰۶
شیستوزوما مانسونی، ۵۲۱
ضربه کشنده، ۳۵۰
طوفان سایتوکاینی، ۵۰۶
عامل دوم شبه کروپل، ۴۲
عامل فعال‌کننده پلاکتی، ۶۲۸
عرضه متقاطع، ۲۰۰، ۵۳۶
عضو پیوندی، ۵۲۸
عفونت فراتنظیم، ۶۹
عمل‌کننده ذخیره، ۲۳۰
عوامل محرک کلونی، ۴۴
فاکتور D، ۴۰۶
فرآیند حذف یا گزینش منفی، ۴۷۰
فرضیه دو پیامی، ۱۲۸
فرضیه گزینش کلونی، ۲۰
فسفاتیدیل اینوزیتول، ۶۲۲
فسفوتیروزین، ۲۴۰
فسفوریل‌کولین، ۶۲۸
فعال‌سازی کلاسیک، ۳۱
فعال شدن آلترناتیو، ۳۱
فعال‌شدن آلترناتیو ماکروفاژ، ۳۳۷
فعال‌شدن جانبی، ۴۹۶
فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ، ۳۳۰
فقدان طحال مادرزادی جداشده، ۶۴۸
فیبروز، ۳۰
فیتوهماگلوتینین، ۶۶۹، ۷۶۶
فیکولین، ۱۱۴
فیلاگرین، ۴۵۹
فینگولیمود، ۷۷
قطعات Fab، ۱۳۸
قطعه Fc، ۱۳۸
کاتپسین B، ۳۵۴
کاتلیسیدین، ۲۷، ۱۰۱
کادهرین -E، ۷۹
کادهرین -VE، ۶۹
کالرتیکولین مجرایی، ۱۹۴
کالکتین، ۱۱۳
کالمودولین، ۲۳۰
کالنکسین، ۱۴۹
کالنکسین غشایی، ۱۹۴
کامپیلوباکتر، ۴۴۵
کاندیدا، ۵۹۹، ۶۴۳
کاندیدا آلبیکانس، ۴۲۵
کراسینگ اُور، ۱۷۸
کریپتوسپوریدیوم، ۵۲۰
کلک‌های لیپیدی، ۲۲۶، ۲۳۷
کلوستریدیوم دیفیسیل، ۴۴۹
کمبود انتخابی IgA، ۶۵۷
کمپلمان، ۴۰۳
کمک محرک القاشونده، ۲۳۴
کمک‌محرک سلول‌های T، ۱۶۵
کمک‌محرک‌ها، ۲۱
کموکاین، ۱۰، ۵۲
کنترل‌کننده‌های برگزیده، ۶۷۹
کهیر، ۶۳۴
کیمریسم خون‌ساز، ۵۵۴
کینازهای خانواده Src، ۲۱۱
گاماگلوبولین، ۱۳۵
گرآنزیم B، ۳۵۴
گرآنزیم‌ها، ۱۰۴
گرانول‌های آزروفیلیک، ۲۷
گزنوآنتی‌ژن، ۵۳۱
گزنوگرافت، ۵۳۱
گزینش مثبت، ۲۶۱، ۲۹۰
گزینش منفی، ۲۶۱، ۲۸۳
گسترش کلونی، ۱۵، ۳۸، ۳۱۳
گلوبولین ضد تیموسیت، ۵۵۰
گلیکولیپید، ۲۲۶
گنجینه آنتی‌بادی، ۱۵۷
گنجینه ایمنی، ۲۵۴
گنجینه لنفوسیتی، ۱۴
گیرنده عامل رشد اپیدرمی، ۲۱۰
گیرنده مانوز، ۹۹
گیرنده‌های پپتید فرمیل، ۱۰۰
گیرنده‌های رفتگر، ۹۹
گیرنده‌های شبه ایمونوگلوبولین سلول کشنده، ۱۰۵
گیرنده‌های شبه NOD، ۹۲
گیرنده‌های شبه RIG، ۹۲
گیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو، ۸۶
گیرنده‌های کمک محرک، ۲۱۶
گیرنده‌های هسته‌ای، ۲۱۰
گیرنده‌های همراه با پروتئین G، ۲۱۰
گیرنده Fc، ۱۵۰

گیرنده Fc نوزادی، ۴۲۶
گیرنده poly-Ig، ۴۴۴
لانه‌گزینی لکوسیت، ۶۰
لکه پیام‌رسانی، ۳۵۱
لکه‌گذاری وسترن، ۷۵۳
لنف، ۴۸
لنفوبلاست، ۴۰
لنفوسیت، ۹
لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک، ۳۴۵
لنفوسیت‌های T سلول‌کش، ۱۷
لنفوسیت‌های اجرایی، ۴۱
لنفوسیت‌های خاطره، ۴۲
لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی، ۳۴۲
لنفوسیت‌های B، ۱۱، ۱۷
لنفوسیت‌های مبتدی، ۳۸
لنفوسیت‌های T، ۱۷
لوسمی لنفومای بزرگسالان، ۶۶۴
لیپید کینازها، ۲۰۸
لیزوزوم، ۶۴۶
لیزوزوم‌های ثانویه، ۱۹۶
لیستریا مونوسایتوژنز، ۱۴
لیستریا مونوسیتوژنز، ۹۴، ۳۲۲، ۴۶۲
لیشمانیا، ۵۲۰، ۵۲۳
ماست سل‌های مخاطی، ۶۱۸
ماستوپارن، ۶۲۴
مالاریا، ۵۲۰
مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، ۵۹۹
مایکوزز، ۵۱۲
مایکوزیس، ۵۱۲
مایکوفنولات موفتیل، ۵۵۰
مبدل C3، ۱۱۲، ۴۰۴
مبدل C5، ۱۱۲، ۴۰۶
متیلاسیون، ۲۵۸
متیل‌کولانترن، ۵۶۴
مجموعه اصلی سازگاری، ۱۷۵
مجموعه اصلی سازگاری بافتی، ۱۶۳
مجموعه حمله به غشا، ۱۱۲
مجموعه‌های ایمنی، ۱۵۴
محدودیت به MHC، ۱۶۴
مراقبت ایمنی، ۵۶۳
مراکز زایا، ۴۹
مسموم‌سازی ترسناک، ۴۸۸
مسیر آلترناتیو، ۱۱۱، ۴۰۴، ۴۰۶
مسیر اندوزومی، ۱۹۶
مسیر کلاسیک، ۱۱۱
مسیر لکتین، ۱۱۱، ۴۰۴
ملانوما، ۹۷
موش برهنه (بدون تیموس)، ۶۵۱
مولکول‌های چسبان، ۳۰۱
مولکول‌های سازواگر، ۹۰
مولکول‌های نگهبان، ۹۰
مهاجرت میان‌سلولی، ۶۹
مهار نقطه وارسی، ۴۷۶
میتوژن، ۶۲۳
میل پیوندی (افینیتی)، ۱۵۴
میل پیوندی تام، ۶۳
میل پیوندی تام (اویدیتی)، ۱۵۴
میلوئید، ۹۰
ناحیه حاشیه‌ای، ۵۴، ۲۸۰
ناحیه فزونی آنتی‌بادی، ۱۵۶
ناحیه فزونی آنتی‌ژن، ۱۵۵
نادیده‌انگاری، ۲۹۰
نارسایی کلیه، ۶۷۶
ناقل هدفمند، ۷۶۲
نام، ۹۶
ناهنجاری‌های رگ (تلانژکتازی)، ۶۶۲
نژادهای بی‌پاسخ، ۱۷۵
نظریه زنجیره جانبی، ۲۰۶
نقاط وارسی، ۲۵۹
نقص ایمنی مرکب شدید، ۵۰۸
نقص‌های ایمنی اکتسابی، ۶۴۱
نقص‌های ایمنی مادرزادی، ۶۴۱
نواحی تعویض، ۳۷۷
نیسریا گونوره، ۴۲۵
واکسن‌های کونژوگه، ۳۸۶، ۵۲۵
واکسیناسیون، ۸
واکنش آرتوس، ۵۹۵
واکنش‌گرهای مرحله حاد، ۱۱۳
واکنش متقاطع، ۱۵۷
واکنش مختلط لکوسیتی، ۵۳۹
واکنش‌های مرحله دیررس، ۶۱۲
وریدچه‌ها اندوتلیوم بلند، ۵۰
ویرایش گیرنده، ۲۶۱، ۲۸۲، ۴۸۵
ویروس اپشتین‌بار، ۴۱۵
ویروس ماکروفاژگرا، ۶۶۸
هاپتن، ۱۵۲
هاپتن آمینوبنزن، ۱۵۶
هاپلوتایپ، ۱۷۹
هایپرموتاسیون سوماتیک، ۳۸۰
هتروتوپیک، ۵۲۸
هتروکروماتین، ۲۵۸
هرپس سیمپلکس، ۴۲۶
هرسپتین، ۵۸۳
هلیکوباکتر پیلوری، ۹۴، ۴۵۲
هموفیلوس آنفلوانزا، ۵۲۵
همیارها، ۱۲۹
هومئوستاز، ۱۶
هیبریدوما، ۱۴۶
یوبی‌کوئیتیناسیون، ۲۵۸
یوراسیل N گلیکوزیلاز، ۳۷۹
PAF هیدرولاز، ۶۲۸

دانشگاه علوم پزشکی بیرجند
تاریخ: ۹۴/۷
۲۹۶۶۲