

## نگاهی بر فارماکولوژی سیستم ایمنی

دکتر مجتبی سرکندی

بر اساس وجود یا عدم وجود علائم التهاب، بین زخم‌های خوب و بد تفاوت قائل می‌شدند، در حالی که هندوها در هند یک سیستم پزشکی اولیه برای درمان بیماری‌های مختلف التهابی ایجاد کردند. یکی از یادداشت‌های رازی در زمینه التهاب و زخم این‌گونه است: «عبدالله بن سواده دچار تب‌های نامنظمی بود که گاه هر روز به وی عارض می‌گشت و زمانی یک روز در میان و گاهی هر چهار روز و شش روز و پیش از عارض شدن تب، لرز مختصری به او دست می‌داد و به دفعات بسیار بول می‌کرد. من این نظر را ابراز داشتم که این تب‌ها می‌خواهد به تب ربع مبدل شود و یا این است که بیمار زخمی در کلیه دارد. پس از اندکی در بول بیمار چرک ظاهر شد. من به او

وقوع پاندمی بیماری کووید ۱۹ و ضعف سیستم ایمنی در مقابل ویروس کرونا و راه‌کارهای ارائه‌شده برای تقویت سیستم ایمنی عاملی شد تا طی چند مقاله نگاه دقیق‌تری به این سیستم و فارماکولوژی داروهای مرتبط با سیستم ایمنی پرداخته شود. در این مقاله، کلیات این سیستم مورد بررسی قرار می‌گیرد.

### ■ مقدمه

از زمان‌های بسیار قدیم، بسیاری از فرهنگ‌ها نقش حیاتی **التهاب** را در سلامتی و بیماری‌ها تشخیص داده‌اند. یهودیان خون را مقدس‌ترین عضو بدن خود می‌دانستند که دارای حیات یک حیوان است. به همین ترتیب، مصریان باستان

خبر دادم که دیگر تب باز نخواهد گشت و چنین شد. تنها چیزی که مانع آن بود که در نخستین بار نظر خود را درباره این که بیمار زخم کلیه دارد، ابراز کنم این بود که پیش از آن به تب غب و تب‌های دیگر مبتلا بود و گمان می‌رفت که این تب‌های نامنظم از التهاباتی باشد که چون نیرو گیرد به تب ربع مبدل خواهد شد. به علاوه، بیمار به من شکایت نکرده بود که در ناحیه گرده‌اش سنگینی ماندنی دارد که چون برمی‌خیزد آن را احساس می‌کند و من نیز فراموش کرده بودم که در این باره چیزی از او پرسیم. در واقع، باید بسیاری بول گمان مرا در زخم کلیه وی قوی‌تر کند، منتها نمی‌دانستم که پدرش نیز سستی مثانه دارد و از چنین دردی شکایت می‌کند.»

در سال ۴۶۰ قبل از میلاد، پزشک یونانی، بقراط ابتدا، اصطلاحاتی که یکی از آنها ادم (edema) بود، را معرفی کرد و بیماری‌ها را به‌عنوان حاد یا مزمن دسته‌بندی کرد. وی همچنین به توسعه مفهوم بیشتر التهاب و همبستگی وجود آن با حل و بهبود بیماری‌ها، اعتبار بخشید. نویسنده رومی، اولوس کورنلیوس سلسوس (Aulus Cornelius Celsus)، بر اساس قانون بقراط، در قرن اول بعد از میلاد، التهاب را به‌طور دقیق با چهار ویژگی اصلی تشریح کرد: قرمزی (rubor)، گرما (calor)، درد (dolor) و ورم (tumor). این توصیف التهاب در طول قرن‌ها با ما همراه بوده و طب مدرن ایجاد التهاب را در نبرد با عفونت و بیماری بسیار مهم می‌داند.

قرن نوزدهم و بیستم باعث پیشرفت درک قابل توجه ما از چگونگی تأثیر التهاب بر سلامتی و بیماری شد. سرانجام ظهور میکروسکوپ ترکیبی به دانشمندان اجازه داد تا اجزای مختلف خون را

مطالعه کنند، که منجر به کشف و توصیف بسیاری از سلول‌های خون‌ساز شد. دانشمندان دیگر نیز ارگانیسم‌های کوچکی به نام «میکروب» را کشف کردند که در سراسر طبیعت همه‌جا وجود داشته و فرض می‌شود که باعث ایجاد بیماری می‌گردند. به دنبال آن یک سری مطالعات تجربی توسط دانشمندانی مانند رابرت کوخ (Robert Koch) و لوئی پاستور (Louis Pasteur) انجام گرفت، آن‌ها به‌طور رسمی نقش میکروب‌ها را در ایجاد بیماری‌های عفونی اثبات کردند، بنابراین، زمینه برای درک عملکرد سلول‌های خونی مانند ماکروفاژها و سلول‌های ماست (Mast cells) در مبارزه با بیماری‌ها فراهم گردید. در اواسط قرن بیستم، چند پیشرفت جدید در زمینه ایمنی‌شناسی از جمله کشف آنتی‌بادی‌ها، سلول‌های B، سلول‌های T و نقش حیاتی آن‌ها در مبارزه با ارگانیسم‌های عفونی حاصل شده است. سپس در سال ۱۹۵۷، فرانک بورنت (Frank Burnet) تئوری انتخاب کلونال را ارائه داد و توضیحی در مورد چگونگی واکنش سلول‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های عفونی خاص بیان کرد که به‌عنوان مبنای درک ما از ایمنی اکتسابی یا تطبیقی (adaptive immunity) قرار گرفت. در مجموع، این یافته‌ها و بسیاری از نتایج دیگر کاملاً در ذهن ایمونولوژیست‌ها جا افتاده بود که التهاب پاسخ بدن به عفونت است. در حقیقت، همان‌طور که جمله مشهور چارلز ژانوی (Charles Janeway) ایمونولوژیست بزرگ آن را توصیف کرد: «سیستم ایمنی بدن برای ایجاد تمایز در بین افراد عفونی از خود غیر عفونی تکامل یافته است» (۱). در سال‌های اخیر، کارهایی که توسط

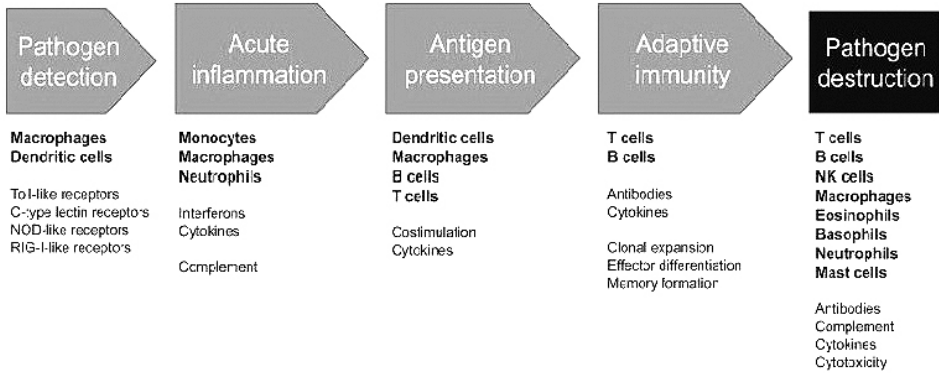
در حمایت از این نظریه، باید گفت که التهاب مزمن اکنون به عنوان عامل ایجاد یا کمک کننده در برخی از موارد که به طور معمول با التهاب همراه نیستند، از جمله آسیب های قلبی - عروقی (تصلب شریین، بیماری عروق کرونر)، بیماری های عصبی (بیماری آلزایمر، مولتیپل اسکلروزیس)، دیابت نوع ۲ و سرطان، شناخته شده است.

### ■ بررسی پاسخ ایمنی

هدف اصلی سیستم ایمنی بدن، دفاع از میزبان در برابر ارگانیسم های عفونی است که ممکن است یکپارچگی میزبان را به خطر بیندازد و منجر به آسیب سلولی و مرگ احتمالی میزبان شود. پاسخ های ایمنی در برابر عوامل بیماری زا را می توان در پنج مرحله تقسیم کرد: تشخیص پاتوژن، التهاب حاد، ارائه آنتی ژن، ایمنی اکتسابی و تخریب پاتوژن (شکل ۱). انواع مختلف سلول در هر مرحله دخالت دارند، عملکرد آن ها توسط فعل و انفعالات سلول به سلول، گیرنده های سطحی و سیتوکین ها تنظیم می شود. بسیاری از این گیرنده ها و سیتوکین ها (که شامل انترلوکین های مختلفی هستند) اهداف درمانی برای بیماران مبتلا به بیماری های التهابی هستند. شکل (۱) بیانگر آن می باشد که پاسخ های ایمنی در برابر میکروارگانیسم های بیماری زا در پنج مرحله رخ می دهد که در نهایت، به تخریب پاتوژن منجر می گردد. نمونه هایی از انواع سلول ها، فعل و انفعالات گیرنده ها و یا نقاط ارزیابی ایمنی برای هر مرحله نشان داده شده است.

عفونت با یک ارگانیسم بیماری زا می تواند منجر به سه نتیجه احتمالی شود:

ایمونولوژیست ها انجام شده، منجر به کشف و شناسایی تعداد دیگری از سلول های دیگر، گیرنده ها و میانجی های محلول به نام سیتوکین ها [فهرستی از سیتوکین ها، گیرنده ها و عملکردهای آن ها در جدول (۱) ارائه شده است] درک فعلی ما از ایمنی و چگونگی عملکرد التهاب را شکل داده است. این اکتشافات، تصویری نسبتاً پیچیده ای از التهاب را ترسیم کرده اند که نمی توان صرفاً از نظر پاسخ میزبان به عفونت یا خصوصیات اصلی التهاب که برای اولین بار توسط سلسوس توصیف شده، آن را شرح داد. در واقع، مطالعات اخیر حاکی از تأثیر متقابل بسیار پیچیده تری بین بازیگران مختلف در تنظیم روند التهاب می باشد که شامل سلول های هموپوئیتیک سیستم ایمنی بدن، پلی مورفیسیم ژنتیکی، عوامل اپی ژنتیک، میکروب ها و چند عامل محیطی دیگر است که توانایی تقویت یا مهار توسعه التهاب را دارند. علاوه بر این، اکنون مشخص شده که التهاب به سادگی پاسخ بدن به عفونت نیست، بلکه می تواند به خاطر سایر مواد آنتی ژنی از جمله آلرژن های بی خطر، ذرات غذا، گازهای سمی، آلاینده های محیطی و هر ماده بالقوه توانایی ایجاد زخم یا آسیب به میزبان باشد. اکنون کاملاً اثبات گردیده که اگرچه سیستم ایمنی بدن نقشی حیاتی در ایجاد محافظت در برابر عوامل خارجی دارد، اما همچنین مسؤول القای پاسخ های التهابی بدون تخریب در برابر اجزای سلولی طبیعی است که منجر به بیماری های التهابی مزمن و خود ایمنی می شود. در حقیقت، تداوم التهاب مزمن زمینه ساز بسیاری از بیماری های مختلف می باشد و منجر به این پیشنهاد شده که «التهاب» ممکن است کلید باز شدن نظریه یکپارچه بیماری باشد.



شکل ۱. پاسخ‌های ایمنی در برابر میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا در پنج مرحله رخ می‌دهد که در نهایت، به تخریب پاتوژن منجر می‌گردد. نمونه‌هایی از انواع سلول‌ها، فعل و انفعالات گیرنده‌ها و یا نقاط بررسی ایمنی برای هر مرحله به نمایش درآمده است.

برای بازیابی سیستم ایمنی بدن یا کنترل عفونت، این امر معمولاً منجر به مرگ میزبان می‌شود.

سیستم ایمنی بدن برای بقای انسان نیز بسیار مهم است. در صورت عدم وجود سیستم ایمنی عملکردی، میزبان قادر به محافظت از خود در برابر میکروارگانیسم‌های محیطی رایج نیست و در نهایت، تسلیم عفونت‌های مختلفی می‌شوند که اغلب منجر به مرگ می‌گردند. موارد شدیدی از این حالت در بیمارانی که با نقص سیستم ایمنی اولیه متولد شده‌اند، مشاهده می‌گردد که نمونه آن کمبود ایمنی ترکیبی شدید [Severe combined immune deficiency (SCID)] است. در این نقص ایمنی اولیه، بیماران قادر به تولید سلول‌های T و B سیستم ایمنی اکتسابی نیستند و زنده ماندن امکان‌پذیر نمی‌باشد، مگر این‌که درمان با پیوند سلول‌های بنیادی (stem cell) خون‌ساز (پیوند مغز استخوان) برای بازگرداندن سیستم ایمنی بدن آغاز شود.

۱. از بین بردن ارگانیسم توسط سیستم ایمنی بدن،  
 ۲. عفونت مزمن که توسط سیستم ایمنی بدن کنترل می‌شود یا

۳. مرگ میزبان به دلیل نقص سیستم ایمنی در از بین بردن پاتوژن.

اکثر عفونت‌ها با موفقیت توسط سیستم ایمنی بدن برطرف می‌شوند، در نتیجه، باعث بهبودی بافت و خاطره سلولی از عامل بیماری‌زای عفونی می‌شوند. تعداد کمی از عوامل بیماری‌زا ممکن است باعث عفونت‌های مزمن شوند که پاک نشده و منجر به نهفتگی ارگانیسم عفونی در میزبان و فعال شدن مجدد آن در دوره‌های بعدی توسط محرک‌های محیطی یا سایر عوامل می‌گردد. اگرچه این عفونت‌ها به‌طور کامل ریشه‌کن نشده‌اند اما معمولاً توسط سیستم ایمنی بدن برای مدت طولانی کنترل می‌شوند تا زمانی که سیستم ایمنی بدن به خطر بیفتد یا به‌طور کامل آسیب ببیند. در صورت عدم درمان

## جدول ۱- فهرست سیتوکین‌های دخیل در پاسخ‌های ایمنی

Cytokine/chemokine	Receptor	Produced by	Functions
IL-1 $\alpha$ and IL-1 $\beta$	IL-1R type I and type 2	Macrophages, lymphocytes, neutrophils, keratinocytes, fibroblasts, other cells	Proinflammatory cytokine; can act as pyrogen; involved in T <sub>H</sub> 17 differentiation
IL-1Ra	IL-1R type I and type 2	Macrophages, endothelial cells, epithelial cells, neutrophils, keratinocytes, fibroblasts, other cells	Competitive inhibitor of IL-1
IL-2	IL-2R	Activated T cells, DCs, NK cells, NKT cells, mast cells, innate lymphoid cells (ILCs)	Proliferation of T, B, NK cells and ILCs
IL-3	IL-3R	T cells, mast cells, eosinophils, macrophages, NK cells, stromal cells, other cells	Hematopoiesis; growth factor for mast cells, basophils, eosinophils, DCs
IL-4	IL-4R type I and type II	T <sub>H</sub> 2 cells, basophils, mast cells, eosinophils, NKT cells, $\gamma\delta$ T cells	T <sub>H</sub> 2 differentiation; B cell activation; IgE class switching; upregulation of MHC II; upregulation of CD23 (low affinity receptor for IgE) and IL-4R
IL-5	IL-5R	T <sub>H</sub> 2 cells, activated eosinophils, mast cells, NK cells, NKT cells, ILC2 cells	Eosinophil differentiation, migration, activation, function, and survival; wound healing
IL-6	IL-6R (soluble IL-6R and gp130)	Endothelial cells, fibroblasts, monocytes, macrophages, T cells, B cells, granulocytes, mast cells, keratinocytes, other cells	Acute phase response; T-cell differentiation, activation, and survival; B-cell differentiation and production of antibodies; leukocyte trafficking and activation; osteoclastogenesis; synovial fibroblast proliferation and cartilage degradation; other functions
IL-7	IL-7R and soluble IL-7R	Monocytes, macrophages, DCs, epithelial cells, B cells, stromal cells	B and T cell development; T cell survival; development and maintenance of ILCs; other functions
IL-8 (CXCL8)	CXCR1 and CXCR2	Monocytes, macrophages, neutrophils, lymphocytes, epithelial cells, keratinocytes, smooth muscle cells, other cells	Chemotactic factor for neutrophils, NK cells, T cells, basophils, eosinophils; angiogenesis
IL-9	IL-9R	T <sub>H</sub> 2 cells, T <sub>H</sub> 9 cells, T <sub>H</sub> 17 cells, mast cells, ILC2s, T <sub>reg</sub> cells	Proliferation of T cells and mast cells; IgE production; mucus production
IL-10	IL-10R1/IL-10R2 complex	T <sub>H</sub> 2 cells, T <sub>reg</sub> cells, T <sub>H</sub> 1 cells, macrophages, DCs, B cells, mast cells, other cells	Suppression of DC and T cell function; stimulation of mast cells, NK cells, and B cells
IL-11	IL-11R $\alpha$ and gp130	Bone marrow stromal cells, fibroblasts, epithelial cells, osteoblasts, other cells	Hematopoietic growth factor for erythroid and myeloid lineages; bone remodeling and stimulation of osteoclasts; epithelial cell repair
IL-12	IL-12R $\beta$ 1 and IL-12R $\beta$ 2	Macrophages, neutrophils, DCs, B cells, other cells	Development and maintenance of T <sub>H</sub> 1 cells; NK cell activation; DC maturation; cytotoxic responses
IL-13	IL-13R type I (IL-13R $\alpha$ 1 and IL-4R $\alpha$ ) and type II (IL-13R $\alpha$ 2)	T <sub>H</sub> 2 cells, mast cells, basophils, eosinophils, NKT cells, ILC2 cells	IgE class-switching; mucus secretion; epithelial cell turnover; MHC II upregulation; smooth muscle hyperreactivity; defense against parasites
IL-14 (alpha-tauiloin)	IL-14R	T cells, T cell lymphomas	Proliferation of activated and cancerous B cells
IL-15	IL-15R	Monocytes, macrophages, DCs, CD4 T cells, stromal cells, keratinocytes, other cells	NK cell proliferation and activation; differentiation of $\gamma\delta$ T cells; development and maintenance of NK, NKT, and memory CD8 T cells; suppression of CD4 T cells; prevention of eosinophil apoptosis
IL-16 (pro-IL-16)	CD4	Epithelial cells, fibroblasts, T cells, eosinophils, mast cells, DCs	Chemotactic factor for CD4 and CD8 T cells, mast cells, eosinophils, monocytes

## ادامه جدول ۱- فهرست سیتوکین‌های دخیل در پاسخ‌های ایمنی

	and IL-20R1 chain	memory T cells	
IL-27	IL-27R $\alpha$ and gp130	Activated macrophages, DCs, and epithelial cells	Control of differentiation of helper T cell subsets; T <sub>H</sub> 1 differentiation; induction of T-bet; inhibition of T <sub>H</sub> 17 responses; upregulation of IL-10
IL-28A/B/IL-29	IL-28R1/IL-10R2	DCs and other nucleated cells in response to viral infections	Induction of T <sub>H</sub> 1 and T <sub>reg</sub> responses; induction of tolerogenic DCs
IL-30 (p28 subunit of IL-27)			Prevention and treatment of cytokine-induced liver injury
IL-31	IL-31RA/OSMR $\beta^a$	T <sub>H</sub> 2 cells, CD8 T cells, macrophages, DCs, keratinocytes, mast cells, other cells	Induction of chemokines from eosinophils and keratinocytes; itching during atopic dermatitis
IL-32	Unknown	Monocytes, macrophages, activated NK cells, activated T cells, epithelial cells	Induction of IL-6, CXCL8, TNF- $\alpha$ in macrophages and other cells; prevention of eosinophil apoptosis
IL-33	ST2	Epithelial cells, endothelial cells, necrotic cells, fibroblasts, stromal cells	Alarmin cytokine; induction of T <sub>H</sub> 2, mast cell, eosinophil, and ILC2 responses
IL-34	Colony stimulating factor (CSF)-1 receptor	Spleen, heart, brain, liver, kidney, thymus, testes, ovary, small intestine, prostate, colon	Regulation of myeloid lineage and microglial proliferation
IL-35	IL-12R $\beta$ 2/gp130; IL-12R $\beta$ 2/IL-12R $\beta$ 2; gp130/gp130	T <sub>reg</sub> cells, monocytes, epithelial cells, endothelial cells, smooth muscle cells	T <sub>reg</sub> proliferation; increased IL-10 production; inhibition of effector T cell function
IL-36	IL-36Ra	Endothelial cells, macrophages	Promotion of keratinocyte, DC, and T cell responses to tissue injury or infection
IL-37	IL-18R $\alpha$ and IL-18BP	Monocytes, tonsil plasma cells, breast carcinoma, lung carcinoma, colon carcinoma, melanoma	Inhibition of IL-18 activity; inhibition of DCs and NK cell activity
IL-38	IL-1R1 with low affinity, IL-36R	Basal epithelia of skin, spleen, fetal liver, placenta, thymus, proliferating B cells of the tonsils	Inhibition of T <sub>H</sub> 17 responses; inhibition of IL-36
B-cell activating factor (BAFF) or B Lymphocyte Stimulator (BLyS)	TACI, <sup>a</sup> BCMA, <sup>a</sup> BAFF-R	Monocytes, dendritic cells, follicular dendritic cells, bone marrow stromal cells	B cell activation and maturation
Granulocyte colony-stimulating factor (G-	G-CSF receptor	Bone marrow cells, endothelial cells, macrophages, other immune cells	Hematopoiesis; stimulates HSCs to produce neutrophils

<sup>a</sup>BCMA B-cell maturation antigen, *CRLF2* cytokine receptor-like factor 2, *OSMR $\beta$*  oncostatin M specific receptor subunit beta, *SEF* similar expression to fibroblast growth factor genes, *TACI* transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor

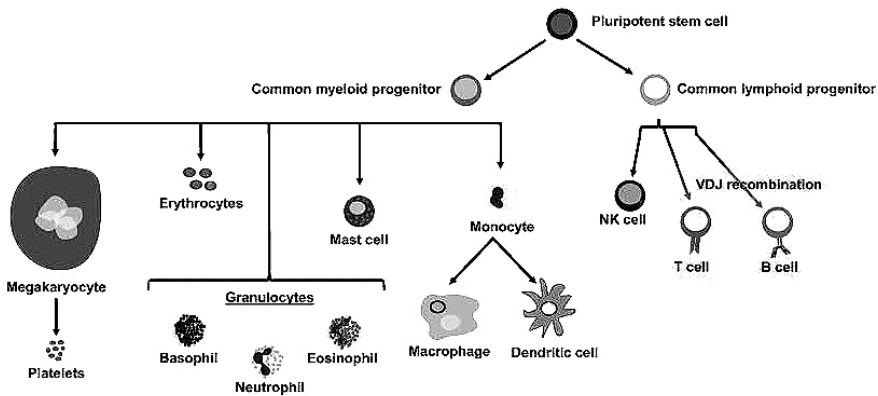
می‌شود. طی ماه‌های چهارم تا پنجم، خون‌سازی در مغز استخوان جنین آغاز می‌شود که در طول زندگی میزبان ادامه دارد. در بزرگسالان، مکان‌های اصلی خون‌سازی: جمجمه، جناغ سینه (sternum)، ستون مهره، استخوان ران، لگن و دنده‌ها می‌باشند. سلول‌های خون‌ساز به دو دسته عمده تقسیم می‌شوند: گلبول‌های قرمز یا اریتروسیت‌ها و گلبول‌های سفید خون یا لکوسیت‌ها (شکل ۲). سلول‌های ایمنی به‌طور کلاسیک به گلبول‌های سفید خون اشاره دارند، اگرچه گلبول‌های قرمز نیز در پاسخ ایمنی شرکت می‌کنند. دو دودمان مشخص از لکوسیت‌ها از خون‌سازی حاصل می‌شوند: (۱) **دودمان میلوئید** که باعث ایجاد گرانولوسیت‌ها، منوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و ماست سل‌ها می‌شود و (۲) **دودمان لنفوئیدی** که منجر به سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، سلول‌های B و جمعیت‌های مختلف سلول‌های T می‌گردد. گلبول‌های قرمز و مگاکاریوسیت‌ها (که پلاکت‌ها را به وجود می‌آورند) از پیش‌ساز (progenitor) اریتروئید نشأت گرفته‌اند که از یک پیش‌رو (precursor) میلوئید مشترک مشتق شده‌اند. هدف اصلی گلبول‌های قرمز انتقال اکسیژن به سراسر خون است. با این حال، آن‌ها نیز در حذف کمپلکس‌های ایمنی حاوی آنتی‌بادی‌های متصل به پروتئین‌های هدف خود شرکت می‌کنند. پلاکت‌ها یکپارچگی رگ‌های خونی را حفظ و واکنش‌های لخته شدن را ایجاد می‌کنند و باعث بهبودی زخم و جلوگیری از خروج خون می‌شوند.

سلول‌های سیستم ایمنی علاوه بر شروع و تکثیر پاسخ‌های ایمنی، در چند عضو دیگر نیز نقش مهمی دارند. جمعیت‌های مختلف ساکن و مهاجر سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها و ماست سل‌ها تقریباً در همه اعضای بدن وجود دارند و به یکپارچگی بافت‌ها کمک می‌کنند و در حفظ عملکرد اندام‌ها نقش دارند.

## ■ خون‌سازی (Hematopoiesis) و سلول‌های سیستم ایمنی

سلول‌های سیستم ایمنی بدن از خون مشتق شده و توسط خون منتقل می‌گردند و از این‌رو، سلول‌های خون‌ساز (hematopoietic cells) نامیده می‌شوند. روند تشکیل سلول‌های خونی به‌عنوان خون‌سازی نامیده می‌شود. تمام جمعیت سلول‌های خونی از پیش‌سازان (progenitors) مشترک مشتق گردیده از سلول‌های بنیادی خون‌ساز [hematopoietic stem cells (HSC)] گرفته شده است. این سلول‌ها در سراسر مغز استخوان بزرگسالان وجود دارند، ماندگار بوده و خود را تجدید می‌کنند. آن‌ها در حضور فاکتورهای رشد و دستورالعمل‌های دیگر از سلول‌های استرومایی به چندین نوع از جمعیت مولد تقسیم می‌شوند و در نهایت، منجر به تولید دودمان‌های متمایز گلبول‌های قرمز و سفید می‌شوند. بنابراین، گفته می‌شود که سلول‌های بنیادی خون‌ساز دارای توانایی تمایز به انواع مختلف سلول و چند توانی (pluripotent) هستند. در جنین در حال رشد، خون‌سازی در کیسه زرده آغاز می‌شود که بعداً در ماه‌های سوم تا هفتم زندگی جنینی به کبد جنین و سپس طحال منتقل





شکل ۲. توسعه سلول‌های ایمنی از طریق خون‌سازی، سلول‌های بنیادی چند توانی، خود تجدید می‌شوند و فرزندان دختر با پتانسیل رشد محدودتر به وجود می‌آورند. خون‌سازی در مغز استخوان اتفاق می‌افتد و توسط فاکتورهای رشد و فعل و انفعالات سلول به سلول هدایت می‌شوند. پیش‌سازان مشترک میلویدی باعث ایجاد چند نوع سلول ایمنی ذاتی از جمله گرانولوسیت‌ها، ماست سل‌ها و منوسیت‌ها می‌گردند. پیش‌سازان مشترک لنفوییدی باعث به وجود آمدن لنفوسیت‌ها (سلول‌های T، سلول‌های B و سلول‌های NK) می‌شوند.

### ■ دودمان میلویدی (The Myeloid Lineage)

پیش‌ساز میلوئید به سه نوع سلول اصلی منجر می‌شود: گرانولوسیت‌ها، سلول‌های مشتق شده از منوسیت‌ها و ماست سل‌ها. گرانولوسیت‌ها از سه جمعیت اصلی سلول تشکیل شده است: نوتروفیل‌ها، آنوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها. آن‌ها با گرانول‌های سیتوپلاسمی مشخص می‌شوند که تعدادی از میانجی‌های سمی و آنزیم‌ها را در خود جای داده است و در واکنش‌های ایمنی نقش دارند. علاوه بر این، آن‌ها دارای هسته‌های نامنظم و چند لبه‌ای (multi-lobed) زیادی هستند که منجر به استفاده از واژه لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار (PMN) برای توصیف آن‌ها می‌شود.

### (۱.۱) نوتروفیل‌ها

نوتروفیل‌ها فراوانترین لکوسیت‌های موجود در خون هستند و تا ۷۰ درصد از کل جمعیت لکوسیت‌ها را تشکیل می‌دهند. گرانول‌های آن‌ها با رنگ‌های اسیدی یا بازی رنگ نمی‌شوند و این امر پایه‌ای برای نام‌گذاری نوتروفیل‌ها شد. نوتروفیل‌ها سلول‌های بسیار تخصصی هستند که در گرفتار کردن، فاگوسیتوز و از بین بردن ارگانیسم‌های عفونی ماهر می‌باشند. علاوه بر این، آن‌ها همچنین تعدادی میانجی ترشح می‌کنند که التهاب را افزایش می‌دهند. نوتروفیل‌ها به‌عنوان اولین پاسخ‌دهنده در هنگام عفونت عمل می‌کنند و به‌سرعت از خون به مکان‌های عفونی منتقل می‌شوند و شروع به هماهنگی در گرفتار کردن و از



آن‌ها در پاسخ‌های ضد انگلی، یک عامل اصلی در ایجاد بیماری آلرژیک هستند.

بازوفیل‌ها با رنگ بازی هماتوکسیلین رنگ می‌شوند. آن‌ها جمعیت گرانولوسیتی نادری هستند که مانند ائوزینوفیل‌ها و ماست سل‌ها در واکنش‌های میانجی‌گری شده با IgE نقش دارند، اما اخیراً مشخص شده که به انواع دیگر پاسخ‌های ایمنی نیز کمک می‌کنند. بازوفیل‌ها بیشتر در گردش خون وجود دارند، جایی که آن‌ها به صورت مداوم گیرنده IgE، FcεR1 را بیان می‌کنند و در ایجاد پاسخ‌های ضد انگلی و آلرژیک شرکت می‌نمایند. آن‌ها مانند ماست سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها، برای تمایز و بقای خود به فاکتورهای رشد مانند IL-3 و فاکتور محرک کولونی گرانولوسیت - ماکروفاژ (GM-CSF) نیز وابسته هستند و تولیدکننده قوی سیتوکین IL-4 می‌باشند و فرض می‌شود که منبع اولیه IL-4 را که برای تمایز و فعال‌سازی سلول‌های CD4 T کمی (helper CD4 T cells) از فنوتیپ TH2 لازم است، تهیه می‌کنند. علاوه بر این، مشخص شده که آن‌ها لیگاند‌ها را برای مولکول‌های تعاملی که سلول‌های T را فعال می‌کنند، بیان می‌نمایند و فرض بر این است که تحت برخی شرایط به عنوان سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن عمل می‌کنند.

## ۲) سلول‌های منوسیت، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک

گروه دوم سلول‌های میلوپیدی از سلول‌های منوسیت، ماکروفاژ و دندریتیک تشکیل شده‌اند. منوسیت‌ها گروه متمایزی از سلول‌ها با هسته‌های تورفته هستند که در سراسر گردش خون وجود دارند.

بین بردن میکروارگانسیم‌های وارد شده به بافت که در شرایط بی‌هوای موجود در بافت‌های آسیب‌دیده رشد می‌کنند، کمک می‌نمایند. نوتروفیل‌ها علی‌رغم فعالیت شدید خود سلول‌هایی هستند که عمر کوتاهی دارند و پس از آزاد شدن محتوای گرانولی آن‌ها می‌میرند و در نتیجه، چرک ایجاد می‌شود.

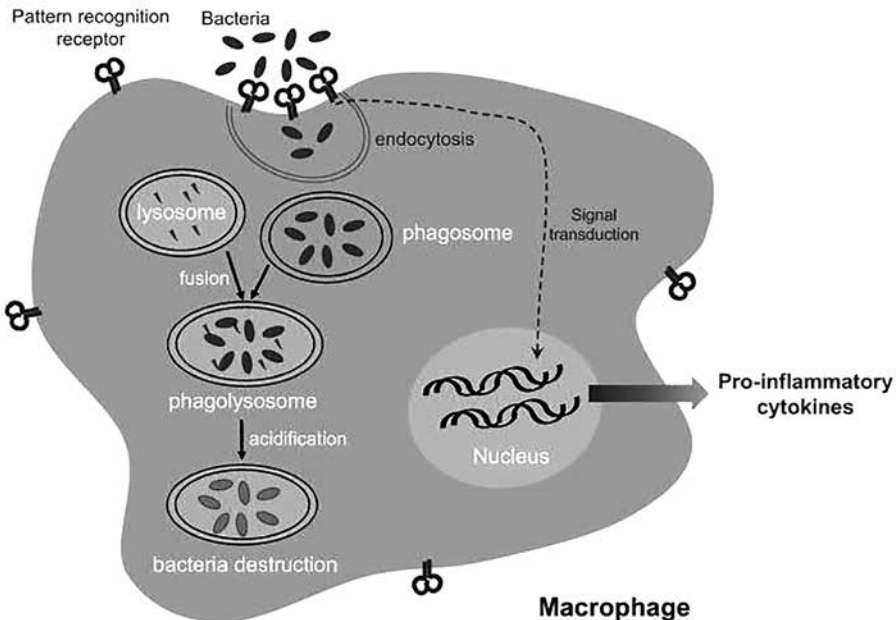
## ۲.۱) ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها

ائوزینوفیل‌ها نام خود را از رنگ صورتی گرانول‌هایشان به هنگام رنگ‌آمیزی با رنگ اسیدی ائوزین گرفته‌اند. عملکرد اصلی ائوزینوفیل‌ها برای دفاع در برابر ارگانسیم‌های انگلی مانند کرم‌های روده است. این تأثیرات در درجه اول در هماهنگی با آنتی‌بادی IgE ویژه انگلی که توسط سلول‌های B سیستم ایمنی اکتسابی تولید می‌شود، میانجی‌گری می‌گردند. ائوزینوفیل‌ها در مغز استخوان و تحت کنترل سلول‌های استرومایی و چند فاکتور رشد از جمله انترلوکین 3-IL و 5-IL تولید می‌شوند. طی یک عفونت انگلی، این سیتوکین‌ها و همچنین کموکین‌ها مانند ائوتاکسین (eotaxin) تولید شده توسط سلول‌های T، مهاجرت آن‌ها به بافت‌ها را القا می‌کند، جایی که تمایز و بقای آن‌ها را ارتقا می‌بخشد. ائوزینوفیل‌ها پس از رسیدن به محل عفونت انگلی، باعث افزایش تنظیم‌گیرنده با میل ترکیبی بالا برای آنتی‌بادی IgE، FcεR1 می‌شوند و واکنش‌های التهابی ناشی از آنتی‌ژن را میانجی‌گری می‌کنند که منجر به دگرانولاسیون و آزادسازی میانجی‌های سمی مانند پروتئین اصلی عمده و پراکسیدازهای ائوزینوفیلی که ارگانسیم انگلی را از بین می‌برد، می‌شود. ائوزینوفیل‌ها، علاوه بر نقش

در بافت‌ها این است که مانند سلول‌های نگهبان عمل می‌کنند و به سیستم ایمنی بدن از وجود عفونت یا خطر هشدار می‌دهند. ماکروفاژها برای انجام این کار کاملاً مجهز هستند و دارای تعدادی گیرنده می‌باشند که هم در گرفتن عوامل بیماری‌زا و هم در ایجاد آبشار انتقال سیگنال التهابی ماهر هستند. گرفتن پاتوژن توسط گیرنده‌های مختلف سطح ماکروفاژها از جمله گیرنده‌های لکتین نوع C (مانند دکتین‌ها و گیرنده‌های اتصال یافته به مانوز) و همچنین گیرنده‌های پاک‌کننده میانجی‌گری می‌شوند. سپس با شروع فاگوسیتوز یا اندوسیتوز

منوسیت‌ها از خون به بافت‌هایی مهاجرت می‌کنند که تحت کنترل فاکتورهای رشدی مانند GM-CSF و IL-4 به سلول‌های ماکروفاژ یا دندریتیک بالغ تبدیل می‌شوند. ماکروفاژها سلول‌هایی با ماندگاری طولانی هستند که در تمام بافت‌های بدن وجود دارند. آن‌ها نه تنها عملکردهایی را انجام می‌دهند که مانند جذب آنتی‌ژن توسط سلول‌های ساکن پوست یا حفظ هموستاز و یکپارچگی استخوان توسط اوستئوکلاست‌های ساکن استخوان منحصر به بافت هستند، بلکه در شروع و انتشار پاسخ‌های ایمنی نیز نقش دارند. عملکرد ایمنی اولیه ماکروفاژها

شکل ۳. فاگوسیتوز و تخریب باکتریایی. ماکروفاژها میکروب‌ها، از جمله باکتری‌ها، را از طریق گیرنده‌های تشخیص الگو تشخیص می‌دهند. این امر باعث ایجاد اندوسیتوز با واسطه گیرنده و همچنین یک مسیر انتقال سیگنال می‌شود که منجر به بیان سیتوکین‌های پیش التهابی می‌گردد. همجوشی فاگوزوم با لیزوزوم منجر به اسیدی شدن درون محفظه داخل سلولی و تخریب باکتریایی می‌شود.



سلول‌های دندریتیک نیز از دودمان منوسیت مشتق شده و عملکردهای مشابه ماکروفاژها را در بافت‌های مختلف انجام می‌دهند. علاوه بر این، آن‌ها با توانایی منحصر به فرد در القای فعال شدن سلول‌های T نایف (naïve T cells) در اندام‌های لنفاوی ثانویه مجهز هستند و به عنوان پیوندی بین پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی عمل می‌کنند. هنگامی که آنتی‌ژن‌ها را در بافت‌های محیطی مانند پوست گرفتار می‌سازند، سلول‌های دندریتیک به اندام‌های لنفاوی ثانویه مانند غدد لنفاوی در حال تخلیه (draining lymph nodes) مهاجرت می‌کنند، در آنجا سلول‌های T نایف را فعال می‌کنند و تمایز آن‌ها را به انواع زیرگونه (sub-types) القا می‌کنند.

### ۳) سلول‌های ماست

دسته سوم سلول‌های میلیویدی، سلول‌های ماست می‌باشند که در سراسر بافت‌های واسکولاریزه شده وجود دارند، جایی که آن‌ها حضور پاتوژن‌ها را حس و پاسخ‌های ایمنی را آغاز می‌کنند. آن‌ها نیز مانند آئوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها دارای تعداد زیادی گرانول حاوی میانجی‌های پیش ساخته مانند هیستامین می‌باشند که با فعال شدن و دگرانولاسیون آزاد می‌گردند. سلول‌های ماست نیز به طور مداوم گیرنده  $FC\epsilon R1$ ،  $IgE$  را بیان می‌کنند و در پاسخ‌های ضد انگلی و آلرژیک با واسطه  $IgE$  شرکت می‌کنند. با این حال، آن‌ها سلول‌های بسیار متنوعی هستند که در بسیاری از انواع دیگر واکنش‌های ایمنی بدن نیز دخیل می‌باشند و گیرنده‌های دیگر از جمله گیرنده‌های

میانجی شده با گیرنده (شکل ۳) ادامه می‌یابد. این امر شامل انتقال پاتوژن از طریق یک مسیر وزیکولار است که شامل یک سری وزیکول است که در فاگوزوم سلولی خاتمه می‌یابد. تغییر در pH سلول باعث همجوشی فاگوزوم با لیزوزوم می‌شود و باعث ایجاد فاگولیزوزوم (phagolysosome) می‌شود، جایی که پاتوژن تخریب و از بین می‌رود. پپتیدهای بیماری‌زا که از این فرآیند به دست می‌آیند ممکن است بعداً به عنوان آنتی‌ژن برای القای فعال شدن سلول‌های T طی پاسخ‌های ایمنی اکتسابی استفاده شوند.

ماکروفاژها علاوه بر گیرنده‌ها برای گرفتن آنتی‌ژن، گیرنده‌هایی را بیان می‌کنند که مسیرهای انتقال سیگنال را آغاز می‌کنند. اکثر قریب به اتفاق این‌ها به خانواده گیرنده‌های Toll-like (TLR) تعلق دارند که ممکن است یا در غشای پلازما یا در داخل سلول بیان شوند. به عنوان مثال، می‌توان به همودیمر TLR4 اشاره کرد که به لیپوبیلی ساکارید، اندوتوکسین موجود در دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی، متصل می‌شود. به طور مشابه، TLR5 به فلاژلین باکتریایی اتصال می‌یابد، در حالی که TLR3 به اسیدهای نوکلئیک و پروسوی متصل می‌شود. اتصال لیگاندها توسط گیرنده‌های TLR منجر به ایجاد آبشارهای سیگنالی‌نگ می‌شود که منجر به فعال شدن فاکتورهای رونویسی مختلف از جمله فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF- $\kappa$ B) می‌گردد، یک فاکتور رونویسی قوی که در فعال سازی تعدادی از ژن‌های سیتوکین ایمنی مانند IL-2،  $TNF-\alpha$ ، IL-1 و IL-6 نقش دارد.

TLR و گیرنده‌های مکمل را بیان می‌کنند.

### ■ دودمان لنفاوی (The Lymphoid Lineage)

دودمان لنفاوی سلول‌ها باعث به وجود آمدن سلول‌های NK، سلول‌های T و سلول‌های B می‌شود. سلول‌های NK یک گروه ناهمگن از لنفوسیت‌های ذاتی هستند که چند گیرنده را بیان می‌کنند و در شناسایی و حمله تومورها یا سلول‌های آلوده به ویروس نقش دارند. سلول‌های NK همچنین انواع سیتوکین‌هایی را تولید می‌کنند که می‌توانند عملکرد انواع سلول‌های دیگر مانند سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های T را تعدیل کنند. سلول‌های T محرک‌های اصلی پاسخ ایمنی اکتسابی هستند و از پیش سازان لنفاوی موجود در مغز استخوان نشأت گرفته‌اند، سپس به تیموس رفته، رشد و بلوغ خود را در آنجا کامل می‌کنند. در تیموس، سلول‌های T برای تشخیص تفاوت بین آنتی‌ژن‌های میزبان و خارجی تحت کنترل سلول‌های اپی‌تلیال تیموس، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک آموزش می‌بینند. نام‌گذاری سلول‌های T به دلیل بلوغ آن‌ها در غده تیموس می‌باشد. به دنبال بلوغ، سلول‌های T نایف از تیموس خارج می‌شوند و وارد گردش خون می‌شوند، در آنجا آماده هستند تا با آنتی‌ژن‌های ارائه‌شده توسط سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن مانند سلول‌های دندریتیک تعامل داشته باشند. دو نوع عمده سلول T توصیف شده است: سلول‌های CD4 T (که شامل سلول‌های T کمکی (helper T cells) و سلول‌های T تنظیمی (regulatory T cells) [Treg]) می‌باشند و سلول‌های CD8 T که به آن‌ها سلول‌های T سیتوتوکسیک نیز گفته می‌شود.

سلول‌های T کمکی را می‌توان به انواع مختلف فرعی از جمله TH1، TH2، TH9، TH17، TH22 و TFH بسته به فنوتیپ آن‌ها تفکیک کرد. تمایز سلول‌های T کمکی توسط سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن و سایر سلول‌های ذاتی از طریق انتشار سیتوکین‌های مجزا که تمایز آن‌ها را تقویت می‌کند، هماهنگ می‌شود. هر نوع سلول T کمکی با بیان و فعال‌سازی عوامل رونویسی منحصر به آن نوع سلول خاص مرتبط است. سلول‌های T کمکی برای سیستم ایمنی حیاتی هستند و انجام عملکردهای متنوع از جمله هماهنگی پاسخ‌های ایمنی در برابر باکتری‌های داخل و خارج سلول، ویروس‌ها، انگلی‌ها و قارچ‌ها را برعهده دارند. کاهش سلول‌های T کمکی منجر به آسیب جدی عملکردهای ایمنی و مرگ می‌شود، همان‌طور که در طول تکامل سندروم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS) رخ می‌دهد. سلول‌های T تنظیمی نقش مهمی در تنظیم یا سرکوب سلول‌های دیگر در سیستم ایمنی بدن دارند. آن‌ها پاسخ‌های ناخواسته به آنتی‌ژن‌های خودی یا خارجی را سرکوب می‌کنند و از بروز خودایمنی جلوگیری به عمل می‌آورند.

در مقابل، سلول‌های CD8 T به‌طور منحصر به فرد برای میانجی‌گری ایمنی اکتسابی در برابر عفونت‌های ویروسی مجهز هستند و سلول‌های آلوده به ویروس را از بین می‌برند، همچنین ممکن است پاسخ ایمنی به سایر عوامل بیماری‌زا را افزایش دهند. علاوه بر این، سلول‌های T سیتوتوکسیک دفاع اصلی سیستم ایمنی اکتسابی در برابر تومورها و توسعه سرطان می‌باشند.

سلول‌های B نیز از پیش سازان لنفاوی مغز

بدن هر فرد میکروارگانیسم‌های همسفره کلونیزه می‌شود، که میکرو فلور طبیعی میزبان را تشکیل می‌دهند. این باکتری‌ها در بافت‌های مختلف مخاطی از جمله دستگاه گوارش، حفره دهان، واژن و پوست قرار دارند و در تعامل مداوم با سلول‌های ایمنی بدن هستند و فعالیت و عملکرد خود را تعدیل می‌کنند و تجربه لازم را برای مبارزه با عفونت‌ها تدارک می‌یابند. به همین ترتیب، سلول‌های ایمنی موجود در بافت‌های مخاطی همیشه آماده هستند تا از بروز عفونت جلوگیری کنند، به‌طور فعال جمعیت میکروبی را کنترل نمایند و از عفونت توسط عوامل بیماری‌زای فرصت‌طلب جلوگیری کنند. این فعالیت نگرهبانی به روشی انجام می‌گیرد که آسیب سلولی میزبان را به حداقل برساند و از ایجاد التهاب مزمن جلوگیری کند.

میکروارگانیسم‌های همسفره عملکردهای زیادی از جمله کمک به هضم غذا، تأمین متابولیت‌ها و به‌عنوان کوفاکتور برای سلول‌ها، جلوگیری از رشد عوامل بیماری‌زای فرصت‌طلب و شکل‌گیری سیستم ایمنی بدن را انجام می‌دهند. فعل و انفعالات سلول‌های ایمنی با میکرو فلور همسفره نقشی محوری در ارائه آموزش و تجربیات لازم برای دفاع در آینده در برابر عفونت‌های موجودات بیماری‌زا دارد. قرار گرفتن در معرض عفونت‌ها، به‌ویژه در اوایل زندگی، می‌تواند رشد سیستم ایمنی بدن را تعدیل کند و باعث اطمینان از این می‌شود که سلول‌های ایمنی به شکلی سالم توسعه می‌یابند و به نفع دفاع میزبان و نه ایجاد پاسخ‌های غیرضروری باشد. به‌عنوان مثال، قرار گرفتن در معرض باکتری‌های داخل سلولی مانند مایکوباکتریوم‌ها در اوایل زندگی ممکن

استخوان بوجود می‌آیند و بلوغ و تکامل خود را در آنجا کامل می‌کنند. ریشه نام آن‌ها از بورسای فابریسیوس (Bursa of Fabricius)، یک اندام ویژه خون‌ساز که فقط در پرندگان یافت می‌شود) که برای اولین بار در آنجا کشف شده‌اند، گرفته شده است. عملکرد اصلی سلول‌های B تولید و ترشح انواع ایمونوگلوبولین‌ها یا ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی است. پس از بلوغ، سلول‌های B آنتی‌بادی IgM را بیان می‌کنند، که اولین ایزوتایپ آنتی‌بادی تولید شده طی پاسخ‌های ایمنی است. سلول‌های B، در هم‌سویی با سلول‌های T، می‌توانند بیشتر فعال شوند تا ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی دیگر مانند، IgG و IgA تولید شوند.

### ■ آموزش و شکل‌گیری سلول‌های ایمنی

#### تنظیم سلول‌های ایمنی توسط فلور میکروبی همسفره (Commensal Microbiota)

سلول‌های ایمنی توسط محیط اطرافشان شرطی می‌شوند. سیگنال‌های دریافت شده هنگام عفونت یا انواع دیگر آسیب به میزبان، توانایی تعدیل عملکرد سلول‌های ایمنی را دارند و منجر به فعالیت یا سرکوبی آن‌ها می‌شود. به همین ترتیب، چند عامل محیطی نیز برای تعدیل توسعه پاسخ‌های ایمنی نشان داده شده است. به‌ویژه فلور میکروبی میزبان تأثیر بسیار زیادی بر سیستم ایمنی بدن دارد. طی رشد جنین، سلول‌های جنینی در اثر محافظت توسط آنتی‌بادی‌های IgG مادر و سلول‌های ایمنی مادر هیچ‌گونه فعل و انفعالی با میکروارگانیسم‌ها ندارند. به محض قرار گرفتن نوزاد در معرض باکتری‌های محیط، این امر بسیار تغییر می‌کند. هنگام تولد، در

است به جلوگیری از سوگیری THZ در سیستم ایمنی کمک کند. در حالی که تصور می‌شود قرار گرفتن در معرض کرم‌های روده‌ای حساسیت آلرژیک با واسطه IGE را کاهش می‌دهد.

تنوع و ترکیب جمعیت همسفره توسط عوامل مختلفی از جمله قرار گرفتن در معرض اجزای سازنده رژیم غذایی و گونه‌های رقابتی باکتری‌ها تعیین می‌شود. هنگامی که تغییراتی در ترکیب میکروبی رخ می‌دهد، یا به دلیل بیماری، تغییر در رژیم غذایی یا درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها، تعدیل بیشتر سیستم ایمنی نیز ممکن است رخ دهد. در بیماران مسن یا مبتلا به نقص ایمنی، درمان با آنتی‌بیوتیک می‌تواند ترکیب طبیعی میکروبی را مختل کرده و رشد پاتوژن‌های فرصت‌طلب مانند کلسترییدیوم دیفیسیل را که به‌طور معمول توسط سیستم ایمنی بدن و باکتری‌های رقیب مانند انتروباکتری‌ها کنترل می‌شوند، امکان‌پذیر سازد.

## ■ آموزش سلول‌های T و B در اندام‌های لنفاوی اولیه

سلول‌های ایمنی اکتسابی در اندام‌های لنفاوی اولیه مانند تیموس و مغز استخوان، که در آن‌جا رشد می‌کنند و بالغ می‌شوند، تجربه اختصاصی کسب می‌نمایند. در تیموس، به سلول‌های T آموزش داده می‌شود که آنتی‌ژن‌های «خودی» و «غیرخودی» را از هم تشخیص دهند. تحت هماهنگی دقیق سلول‌های اپی‌تلیال تیموس و سلول‌های دندریتیک، آن‌ها یاد می‌گیرند که بافت‌های خودی را تحمل کنند و در برابر آنتی‌ژن‌های خارجی، پاسخ‌های ایمنی را میانجی‌گری کنند. این فرآیند انتخاب تضمین می‌کند

که سلول‌های T نایف فقط در برابر آنتی‌ژن‌های غیرخودی که توسط سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن میزبان ارائه می‌شوند، فعال می‌گردند و در نتیجه، از ایجاد خود ایمنی جلوگیری می‌کند. سلول‌های T نابالغ که پتانسیل شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی را دارند، از بین می‌روند و دچار آپوپتوز یا مرگ سلولی می‌شوند. به روشی مشابه، سلول‌های B نیز در مغز استخوان و اندام‌های لنفاوی ثانویه فرآیندهای انتخاب را انجام می‌دهند. این فرآیندها باعث اطمینان از این می‌شوند که سلول‌های B خود واکنش‌پذیر با قابلیت اتصال اتوآنتی‌ژن‌ها از مجموعه ایمنی بدن حذف می‌گردند و فقط سلول‌های B که می‌توانند در برابر آنتی‌ژن‌های غیرخودی واکنش نشان دهند، حفظ می‌شوند. فرآیندهای انتخاب بیشتر در اندام‌های لنفاوی ثانویه مانند غدد لنفاوی، تمایز و بقای سلول‌های B بالغ را تضمین می‌کند که توانایی واکنش بالا با آنتی‌ژن‌های خاص را دارند و آنتی‌بادی‌های مؤثر ایزوتایپ‌های مختلف را ایجاد می‌کنند. هنگامی که سلول‌های B و T نایف وارد گردش خون می‌شوند، توسط تعدادی از فرآیندهای تنظیمی کنترل می‌شوند که هدفشان جلوگیری از توسعه خود ایمنی می‌باشد.

پس از فعال شدن، تمام سلول‌های ایمنی به‌گونه‌ای برنامه‌ریزی می‌شوند که به سلول‌های مؤثر فعال متمایز گردند. بنا بر نوع خاص آسیب یا ماشه آنتی‌ژنی، سلول‌های مؤثر، پاسخ ایمنی فعال به عوامل بیماری‌زا یا سایر عوامل خارجی را که ایجاد التهاب و تخریب ارگان‌نیمم خارجی هستند، میانجی‌گری می‌کنند. عملکرد سلول‌های مؤثر با آزادسازی و فعالیت سیتوکین‌های مختلف، که رفتار

تحریک می‌شوند و در نتیجه، یک پاسخ ایمنی سریع و قوی در برابر آنتی‌ژن خاص ایجاد می‌کنند.

### ■ پاسخ ایمنی ذاتی

اکثر قریب به اتفاق ارگان‌های عفونی به سرعت توسط سیستم ایمنی بدون ایجاد آسیب قابل توجهی در میزبان و یا القای علائم بالینی از بین می‌روند. این پاسخ با ترکیبی از پروتئین‌ها و مولکول‌های

سلول ایمنی خاص را تعدیل می‌کنند، بیشتر شرطی می‌شود. انواع مختلف سلول‌های مؤثر بسته به نوع سلول و پاسخ ایمنی خاص وجود دارند. سلول‌های ایمنی اکتسابی علاوه بر ایجاد سلول‌های مؤثر، به سلول‌های خاطره‌ای نیز متمایز می‌شوند. این سلول‌ها مدت زیادی باقی می‌مانند که قرار گرفتن در معرض آنتی‌ژنی خاص را به یاد می‌آورند و در اثر دوباره قرار گرفتن در معرض آنتی‌ژن به راحتی

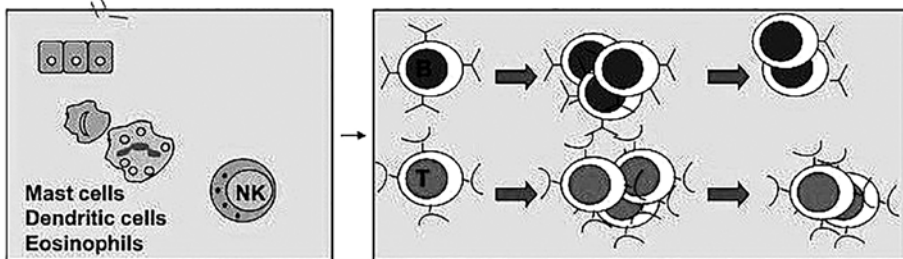
## Innate and Adaptive Immune Responses

### Innate

- Specific (Pattern Recognition)
- Natural
- Immediate
- No memory
- Limited diversity

### Adaptive

- Specific (Antigen-mediated)
- Acquired (Experiential)
- Long-lasting
- Memory
- Very diverse



شکل ۴. تفاوت ویژگی‌های سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی. سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی برای شناسایی آنتی‌ژن‌های خارجی تکامل یافته‌اند. با این حال، آن‌ها با توجه به ویژگی و ظرفیت خود برای ایجاد واسطه در پاسخ‌های ایمنی طولانی‌مدت متفاوت هستند. سلول‌های ایمنی ذاتی انواع مختلفی از گیرنده‌ها برای تشخیص الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن را بیان می‌کنند. در مقابل، سلول‌های ایمنی اکتسابی به توانایی منحصر به فرد در تشخیص آنتی‌ژن‌های مجزا از طریق یک گیرنده سطحی خاص مجزا، مجهز هستند. اثرات سلول‌های ایمنی ذاتی فعال شده بلافاصله اتفاق می‌افتد. با این حال، سلول‌های اکتسابی باید قبل از فعال‌سازی، فرآیند انتخاب و گسترش کلونال را طی کنند. سلول‌های ایمنی اکتسابی فعال می‌توانند به جمعیت مؤثر و خاطره متمایز شوند که پاسخ متناسب و مادام‌العمر به آنتی‌ژن‌ها را میانجی‌گری می‌کنند.



ضدمیکروبی موجود در همه جا و همچنین فعالیت از بین برنده میکروبی سلول‌هایی مانند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها ایجاد می‌شود. این نوع از پاسخ به‌عنوان پاسخ ایمنی ذاتی نامیده می‌شود، زیرا می‌تواند به محض بروز عفونت بسیج شود، آنتی‌ژن‌های خاصی را تشخیص نمی‌دهد و به مرحله القای طولانی مدت مانند سلول‌های T و B نیاز ندارد (شکل ۴).

### ■ مولکول‌های از قبل تشکیل شده دفاعی فوری در برابر عوامل عفونی

تعدادی از مولکول‌های موجود در خون و بافت‌ها دارای فعالیت ضد میکروبی هستند که شامل مهارکننده‌های پروتئاز مانند  $\alpha_2$ -ماکروگلوبولین‌ها در خون، اسیدها در بافت‌های مختلف، لیزوزیم که پپتیدوگلیکان را تخریب می‌کند و دفنسین‌ها (defensins) که پپتیدهای ضد میکروبی هستند. علاوه بر این‌ها، یک خانواده منحصر به فرد از پروتئین‌های سرینی نقش مهمی در از بین بردن عوامل بیماری‌زا و تسهیل پاسخ‌های ایمنی دارند. این پروتئین‌های ناپایدار در مقابل حرارت، که طی پاسخ ایمنی روی یکدیگر عمل می‌کنند، در مجموع به‌عنوان سیستم مکمل یا کمپلمان (complement system) شناخته می‌شوند. مولکول‌های سیستم کمپلمان به‌طور مدام توسط کبد تولید می‌شوند. با قرار گرفتن در معرض آنتی‌ژن، چه به دلیل تغییر در محیط فیزیولوژیکی و یا درگیر شدن گیرنده‌ها، مسیر کمپلمان فعال می‌شود. این امر منجر به فعال‌سازی مولکول‌های اصلی مکمل مانند C3b می‌گردد، که عملکرد اصلی آن برچسب زدن عوامل بیماری‌زا برای تخریب و تسهیل فاگوسیتوز ناشی از

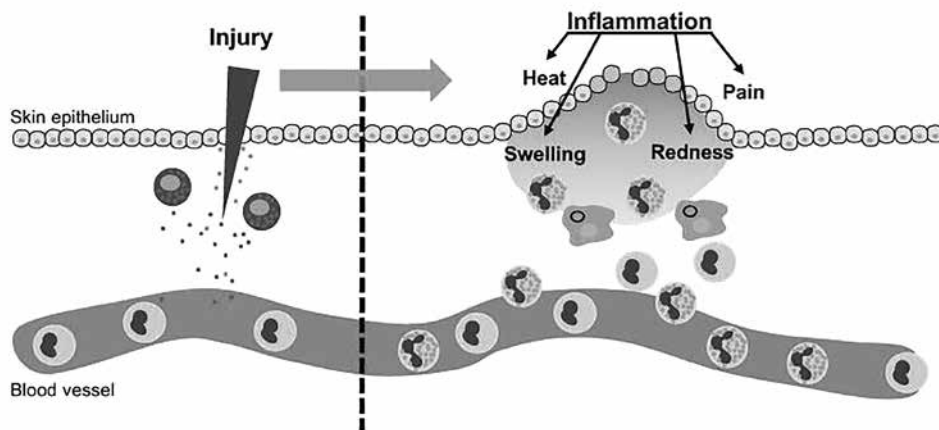
کمپلمان است که به‌عنوان تثبیت‌کننده کمپلمان یا اوپسونیزاسیون (opsonization) نامیده می‌شود. علاوه بر اوپسونیزاسیون، اجزای کمپلمان می‌توانند به‌طور مستقیم غشای سلول بیماری‌زا را لیز و تخریب آن‌ها را میانجی‌گری کنند. آن‌ها هم‌چنین می‌توانند به‌عنوان مولکول‌های آلامین (alarmin) عمل کنند و به بقیه سیستم ایمنی بدن از وجود خطر هشدار می‌دهند. C3a و C5a که طی تجزیه اجزای کمپلمان ایجاد می‌شوند، می‌توانند گیرنده‌ها را روی ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و نوتروفیل‌ها متصل کرده و باعث افزایش به کارگیری و فعال‌سازی آن‌ها در بافت‌ها شوند. محرک اصلی سیستم کمپلمان در هنگام پاسخ‌های ایمنی اکتسابی، آنتی‌بادی مخصوص آنتی‌ژن است. هر دو آنتی‌بادی IgM و IgG در تثبیت کمپلمان، اتصال اجزای کمپلمان و القای فاگوسیتوز پاتوژن بسیار مؤثر هستند. در طول دوره التهاب، تعداد زیادی کمپلکس‌های ایمنی آنتی‌ژن و آنتی‌بادی می‌توانند تشکیل شوند و اتصال این‌ها به جز C3b کمپلمان می‌تواند برداشت کمپلکس‌های ایمنی توسط اریتروسیت‌ها را که گیرنده‌ها برای C3b بیان می‌کنند، تسهیل کند.

### ■ پاسخ اولیه به عفونت

علاوه بر ایمنی که توسط سیستم کمپلمان و سایر مولکول‌ها میانجی‌گری می‌شود، تعدادی از لکوسیت‌ها در پاسخ اولیه به عفونت نقش اساسی دارند. بنا بر نوع و جایگاه عفونت، مسیره‌های ایمنی متمایز با هدف خاتمه دادن به عفونت فعال می‌شوند. در ابتدا، سلول‌هایی مانند ماکروفاژها نقشی اساسی در کاهش تعداد عوامل بیماری‌زا و

می‌کنند، تسهیل می‌کند. ورود سلول‌ها و سایر مولکول‌ها به بافت آلوده می‌تواند باعث تورم موضعی و در نتیجه، ایجاد ورم شود. هیستامین تولید شده توسط سلول‌های ماست در جایگاه‌های عفونت نیز یک فعال‌کننده عروق قوی است و می‌تواند به روشی مشابه عمل کند. به همین ترتیب، ماست سل‌ها نیز سطح بالای از  $TNF-\alpha$  را تولید می‌کنند. یکی دیگر از مولکول‌های مهم تولید شده توسط ماکروفاژها، کموکاین CXCL8 است. این مولکول به‌عنوان یک جاذب شیمیایی برای نوتروفیل‌ها عمل کرده و مهاجرت آن‌ها را به جایگاه عفونت هدایت می‌کند. بنا بر نوع عفونت، سیتوکین‌های دیگری ممکن است توسط سلول‌هایی مانند ماکروفاژها و سلول‌های ماست تولید شوند. بیشتر باکتری‌های خارج سلولی مانند استافیلوکوکوس اورئوس یا

هشدار به سایر سلول‌های ایمنی دارند. آسیب به سلول‌های بافت پیوندی مانند زخم، سوختگی، ضربه، گزش یا آسیب‌دیدگی دیگر به پوست باعث فعال شدن سریع ماکروفاژها می‌شوند که فاگوسیتوز را انجام می‌دهند و سیتوکین‌های پیش التهابی را آزاد می‌کنند (شکل ۵). از این میان، سیتوکین،  $TNF-\alpha$ ، یک گشادکننده عروق قوی است، که باعث گشادی رگ‌های خونی و نفوذپذیری عروقی می‌شود. در نتیجه، سلول‌های اندوتلیال پوشاننده رگ‌های خونی نشت می‌کنند و اجازه می‌دهند مواد تشکیل‌دهنده خون از جمله سلول‌ها و سایر مولکول‌ها خارج شوند.  $TNF-\alpha$  همچنین بیان مولکول‌های چسبندگی را روی رگ‌های خونی افزایش می‌دهد و مهاجرت نوتروفیل‌ها و سلول‌های دیگر را که لیگاند‌های متناظر را به بافت‌ها بیان



شکل ۵. علایم مهم التهاب. صدمه به یک بافت بدن مانند پوست منجر به تولید سریع سیتوکین‌ها توسط سلول‌های اپیتلیال می‌شود که در به‌کارگیری نوتروفیل‌ها و سایر سلول‌های التهابی از خون هستند. آزادسازی  $TNF-\alpha$  و سایر سیتوکین‌ها توسط ماکروفاژهای بافتی، رگ‌های خونی را نفوذپذیر می‌کند و باعث افزایش مهاجرت لکوسیت‌ها به منطقه آسیب‌دیده می‌شود. گشاد شدن رگ‌های خونی و افزایش نفوذ لکوسیت‌ها در محل آسیب‌دیده باعث قرمزی، گرما و تورم مرتبط با التهاب می‌شود. افزایش ادم باعث ایجاد خارش در اعصاب متصل به رگ‌های خونی و در نتیجه، ایجاد درد می‌شود.

کاهش می‌یابند، در حالی که پروتئین‌های دیگری مانند پروتئین‌های واکنش‌پذیر C(CRP) و آمیلوئید A سرم بیش از صد برابر افزایش می‌یابند. دسته دوم به‌عنوان پروتئین‌های فاز حاد شناخته می‌شوند و سطح آن‌ها می‌تواند با شدت التهاب ارتباط مستقیم داشته باشد. یکی از این موارد، CRP، محرک مسیر کلاسیک فعال‌سازی کمپلمان نیز هست.

IL-6، IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  نیز اثرات سیستمیک دارند. یکی از این تأثیرات شامل اعمالی در جایگاه‌های کنترل دما در هیپوتالاموس و همچنین سلول‌های چربی و عضلانی، با اثر خالص روی تغییر انرژی تحرک و افزایش دمای بدن است. بنابراین، از این سیتوکین‌ها به‌عنوان پیروژن نیز یاد می‌شود. افزایش دمای بدن نه تنها از رشد عوامل بیماری‌زا جلوگیری می‌کند، بلکه اثرات ایمنی اکتسابی را نیز افزایش می‌دهد.

### ■ ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها و فاگوسیتوز باکتری‌های بیماری‌زا

فاگوسیتوز باکتری‌های خارج سلولی توسط ماکروفاژها باعث آزاد شدن CXCL8 و در نهایت، جذب نوتروفیل‌ها به جایگاه آلودگی می‌شود. نوتروفیل‌ها به‌عنوان اولین پاسخ‌دهنده عمل می‌کنند و در از بین بردن باکتری‌های خارج سلول بسیار مؤثر هستند. نوتروفیل‌های پاسخ‌دهنده تعداد زیادی میانجی‌های سمی و آنزیم‌های تجزیه‌کننده ذخیره‌شده در گرانول‌های خود را که برای ویروس‌های بیماری‌زا بسیار مخرب هستند، ترشح می‌کنند. روند تخریب پاتوژن با فاگوسیتوز آغاز می‌شود، پس از آن پاتوژن‌ها تحت انواع مختلفی از

سایر باکتری‌های پیوژنی (ایجادکننده چرک) از طریق فاگوسیتوز گرفتار می‌شوند. از طرف دیگر، باکتری‌ها و ویروس‌های داخل سلولی اغلب با آلوده سازی مستقیم ماکروفاژها باعث عفونت می‌شوند. ماکروفاژها همچنین می‌توانند سلول‌های دیگری را که توسط پاتوژن آلوده شده‌اند، فاگوسیتوز کنند. در پاسخ به عفونت‌های ویروسی، ماکروفاژها سیتوکین IL-12 را تولید می‌کنند که می‌تواند در فعال شدن با همدیگر، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های کشنده طبیعی برای پاتوژن نقش داشته باشند.

### ■ توسعه التهاب و افزایش پاسخ فاز حاد

آبشارهای سیگنالینگ ناشی از درگیر شدن گیرنده‌های تشخیص الگو از جمله گیرنده‌های TLR روی ماکروفاژها با القای فعال شدن عوامل رونویسی مانند NF- $\kappa$ B و تولید سیتوکین‌هایی مانند IL-1 $\beta$  و IL-6، التهاب را بیشتر می‌کنند.

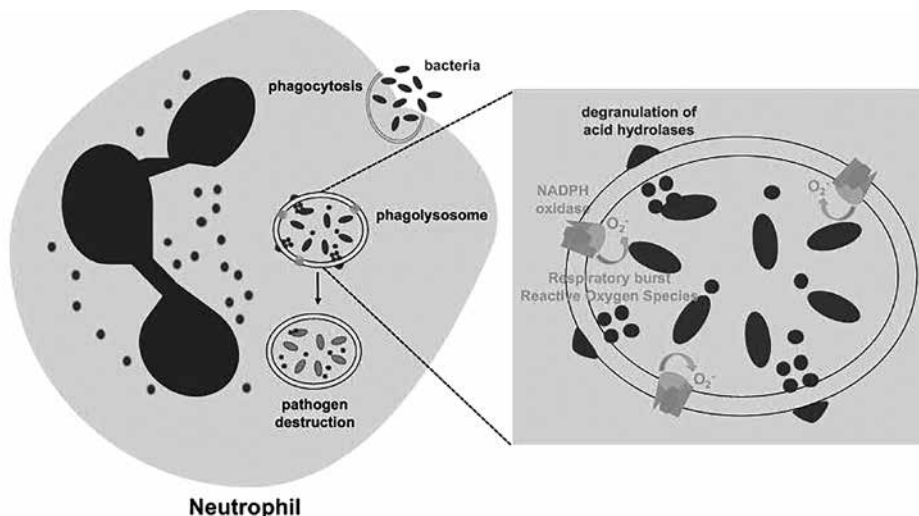
همراه با IL-1 $\beta$ ، TNF- $\alpha$  و IL-6 از برجسته‌ترین سیتوکین‌های پیش التهابی تولید شده در طول پاسخ ایمنی ذاتی محسوب می‌شوند. سه سیتوکین با هم اثرات موضعی و سیستمیک دارند تا پاسخ التهابی را افزایش دهند. IL-1 $\beta$  مانند TNF- $\alpha$  نیز روی سلول‌های اندوتلیال عمل می‌کند و باعث اتساع عروق می‌شود. IL-6 و به میزان کمتری IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$ ، باعث افزایش پاسخ فاز حاد می‌شود. این امر به تغییر دینامیکی در مشخصات تعداد زیادی از پروتئین‌های سرم ترشح شده توسط سلول‌های کبدی در کبد اشاره دارد. غلظت این پروتئین‌ها به‌طور قابل توجهی تغییر می‌کند، پروتئین‌هایی مانند آلبومین (که بیشترین میزان پروتئین پلاسما است)

### کشنده طبیعی

در مقابل عفونت‌های باکتریایی، عفونت سلول‌ها با ویروس باعث جذب و فعال‌سازی سلول‌های کشنده طبیعی می‌شود. ماکروفاژها IL-12 را آزاد می‌کنند، که همراه با  $TNF-\alpha$ ، توانایی فعال کردن سلول‌های کشنده طبیعی را دارد. با این حال، قوی‌ترین فعال‌کننده سلول‌های NK، انترفرون‌های نوع 1 هستند که در صورت آلودگی با ویروس‌ها توسط همه سلول‌ها تولید می‌شوند و به طرز حیرت‌آوری توسط سلول‌های ایپی‌تلیال و سلول‌های دندربتییک پلاسماسیتویید (plasmacytoid) تولید می‌شوند. به دسته دوم که با سلول‌های متداول دندربتییک متفاوت هستند، سلول‌های تولیدکننده انترفرون گفته می‌شود، زیرا آن‌ها می‌توانند هزار برابر بیشتر از سلول‌های ایپی‌تلیال انترفرون نوع 1 تولید کنند.

محتوای گرانول قرار می‌گیرند (شکل ۶). یکی از ویژگی‌های بارز تخریب پاتوژن توسط نوتروفیل‌ها القای انفجار تنفسی است و شامل فعالیت آنزیم‌هایی مانند NADPH اکسیداز می‌باشد که باعث افزایش pH در سلول شده و باعث آزادسازی تعدادی از اکسیدهای سمی و سوپراکسیدها می‌گردد. این گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر فعالیت چندین آنزیم تجزیه‌کننده و پپتیدهای ضد میکروبی را که باعث مرگ عامل بیماری‌زا می‌شوند، افزایش می‌دهند. در نهایت، پاتوژن با عمل هیدرولازهای اسیدی به‌طور کامل در فاگولیزوزوم تخریب می‌شود. به محض از بین رفتن پاتوژن، نوتروفیل از پا درآمده و می‌میرد. تجمع نوتروفیل‌های مرده منجر به تشکیل چرک می‌شود.

### ■ ایمنی ذاتی ویروس‌ها توسط سلول‌های



شکل ۶- عملکردهای میکروب‌کشی نوتروفیل. آندوسیتوز باکتریایی در نوتروفیل‌ها منجر به فعال شدن NADPH اکسیداز می‌شود که منجر به تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی در فاگولیزوزوم‌ها می‌شود و در نهایت، منجر به مرگ سلول‌های باکتریایی می‌گردد.

این امر تعادل ظریف درگیر شدن گیرنده‌ها روی سلول‌های NK را تغییر داده و فعال‌سازی آن‌ها را نشانه‌گیری می‌کند. پس از فعال شدن، سلول‌های NK از طریق یک برنامه اختصاصی آپوپتوز با واسطه پرفورین (perforin)، گرانزیم‌ها (granzymes) و کاسپازها (caspases)، سلول‌های آلوده به ویروس را از بین می‌برند. سلول‌های NK علاوه بر از بین بردن، تعداد زیادی سیتوکین نیز تولید می‌کنند که اثرات مخربی روی سلول‌های آلوده دارند و همچنین سلول‌های ایمنی دیگر را نیز فعال می‌کنند. یکی از این‌ها یک سیتوکین قوی به نام IFN- $\gamma$  می‌باشد، که نه تنها اثرات ضدویروسی ایجاد می‌کند، بلکه باعث تخریب پاتوژن در سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن می‌شود و توانایی آن‌ها در تحریک فعال شدن سلول‌های T را افزایش می‌دهد. بسته به نوع پاسخ، سایر سیتوکین‌ها نیز توسط زیرمجموعه‌های خاصی از سلول‌های NK تولید می‌شوند و از انواع سیتوکین‌های تولید شده توسط زیرمجموعه‌های سلول T طی پاسخ ایمنی اکتسابی تقلید می‌کنند.

## ■ سلول‌های دندریتیک و شروع پاسخ‌های ایمنی اکتسابی

در حالی که تأثیر عمده سلول‌هایی مانند ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های NK در از بین بردن پاتوژن در جایگاه عفونت و تقویت اثرات پاسخ ایمنی ذاتی می‌باشد، یک سلول ایمنی ذاتی دیگر دارای یک هدف دوگانه، یعنی شروع فعال‌سازی پاسخ ایمنی اکتسابی، است.

مانند ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک (DC) در جایگاه‌های عفونت نیز فاگوسیتوز را انجام می‌دهند

و دو نوع اصلی انترفرون‌های نوع I،  $\alpha$ -TNF و IFN- $\beta$  هستند که به محض آلوده شدن سلول تولید می‌شوند و آنچه را که به‌عنوان پاسخ انترفرون نامیده می‌شود، تقویت می‌کنند. اثر خالص پاسخ انترفرون افزایش مقاومت ویروسی در سلول‌های آلوده، تنظیم افزایش بیان لیگاندهایی است که گیرنده‌ها را روی سلول‌های NK متصل می‌کند و باعث فعال شدن سلول‌های NK می‌گردد.

سلول‌های NK، کشندگان قوی سلول‌های آلوده به ویروس هستند. آن‌ها لنفوسیت‌های گرانولی بزرگی هستند که در حالت نسبتاً فعال در سرتاسر خون گردش می‌کنند و در آنجا از طریق تعادل ظریف گیرنده‌های فعال‌کننده و مهارکننده موجود در سطح سلول NK از حمله به سلول‌های بدن جلوگیری می‌شود. این گیرنده‌ها به‌صورت تصادفی در سطح سلول‌های NK بیان می‌شوند و زیرمجموعه‌های مختلف سلول‌های NK ترکیبات مختلفی از گیرنده‌ها را بیان می‌کنند. در شرایط عادی، گیرنده‌های مهاری سلول‌های NK به مولکول‌های سازگاری بافتی کلاس I [histocompatibility class (MHC)] که در هر سلول هسته‌ای در بدن بیان می‌شوند، متصل می‌گردند. این امر به سلول NK علامت می‌دهد که گیرنده‌های فعال‌کننده خود را درگیر نکند و از نابودی سلول‌های غیر آلوده جلوگیری می‌کند. از طرف دیگر، سلول‌های آلوده به ویروس MHC I را کاهش داده و لیگاندها را برای فعال کردن گیرنده‌ها روی سلول‌های NK افزایش می‌دهد. این‌ها شامل پروتئین‌های استرسی (stress proteins) مانند توالی‌های پلی‌پپتیدی A و B مربوط به (MHC I MIC-A و MIC-B) و همچنین Rae1 هستند.

پاسخ ایمنی اکتسابی توسط سلول‌های T، سلول‌های B و میانجی‌های مختلف آن‌ها مانند سیتوکین‌ها و آنتی‌بادی‌ها میانجی‌گری می‌شود. اولین باری که پاسخ ایمنی اکتسابی در برابر پاتوژن خاصی بیان می‌شود، به آن پاسخ اولیه ایمنی گفته می‌شود. پاسخ‌های بعدی به‌عنوان پاسخ‌های ثانویه نامیده می‌شوند. پاسخ ثانویه توسط سلول‌های T حافظه و سلول‌های B به وجود می‌آید که از طریق اولین برخورد خاطره‌ای از پاتوژن تشکیل شده است. میزان پاسخ خاطره بسیار بیشتر از پاسخ اولیه می‌باشد و اغلب منجر به خاتمه عفونت بدون ایجاد علائم بالینی می‌گردد.

توسعه پاسخ ایمنی اکتسابی به اصل انتخاب کلونال و گسترش سلول‌های T و سلول‌های B به پاتوژن خاص بستگی دارد. برخلاف سلول‌های ایمنی ذاتی، این نوع سلول‌ها به سادگی وجود الگوها را در سطوح پاتوژن تشخیص نمی‌دهند. در عوض، هر سلول T یا B فعال شده متعهد به شناسایی یک آنتی‌ژن یا اپی‌توپ منحصر به فرد می‌باشد که از پاتوژن مشتق شده است. شناخت این آنتی‌ژن به سلول T یا B اجازه می‌دهد تا کل پاتوژن را تشخیص داده و یک پاسخ هدفمند ایجاد کند. تنها آنتی‌ژن‌هایی که توسط سلول‌های T شناخته می‌شوند، پپتیدهایی هستند که از تخریب پاتوژن در سلول ارائه‌دهنده آنتی‌ژن حاصل شده‌اند. در مقابل، سلول‌های B انواع آنتی‌ژن‌ها از جمله پپتیدها، گلیکوپروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها و انواع دیگر اجزای پاتوژن را تشخیص می‌دهند. انتخاب کلونال به فرآیندی گفته می‌شود که طی آن سلول‌های T نائیف و یا سلول‌های B انتخاب می‌شوند تا متخصص یک پاتوژن ویژه شوند. هنگامی که یک سلول نائیف به آنتی‌ژن

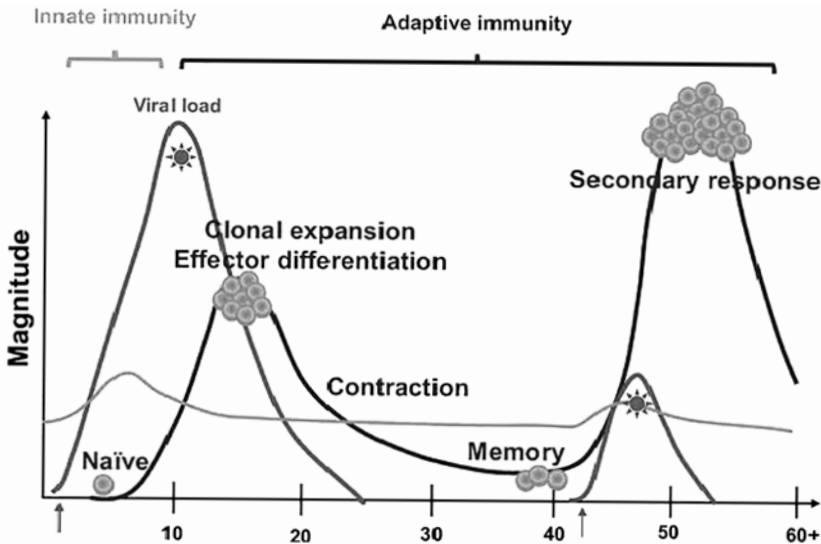
و سیتوکین‌های پیش‌التهابی را آزاد می‌کنند. با این حال، عملکرد اصلی آن‌ها در ایمنی، آغاز فعال‌سازی سلول‌های T نائیف و غیرمتعهد به عامل بیماری خاص است. DC نابالغ در جایگاه عفونت، عامل بیماری‌زا را فاگوسیتوز کرده و بسته به نوع عفونت آن را در پروتئازوم یا فاگولیزوزوم تخریب می‌کند. این امر منجر به تولید تعدادی از پپتیدها می‌شود که به‌عنوان ماشه‌های آنتی‌ژنی برای فعال کردن سلول‌های T نائیف عمل می‌کنند. مملو از این محموله پپتیدها، DC نابالغ از جایگاه عفونت به غدد لنفاوی در حال تخلیه یا طحال مهاجرت می‌کنند، جایی که آن‌ها با سلول‌های T نائیف که در حال حرکت از طریق اندام‌ها هستند، روبرو می‌شوند. در روند مهاجرت، سلول‌های DC دچار تغییر در فنوتیپ، جذب و افزایش تنظیم لیگاندها می‌شوند که توانایی آن‌ها را برای فعال کردن یک سلول T نائیف افزایش می‌دهد. با رسیدن به گره لنفاوی یا طحال، اکنون گفته می‌شود که سلول‌های دندریتیک، یک DC بالغ است که قادر به شروع فعال‌سازی سلول T می‌باشد.

### ■ پاسخ ایمنی اکتسابی

در حالی که هدف اصلی از پاسخ ایمنی ذاتی محدود کردن هرچه بیشتر گسترش عفونت و در عین حال زمینه‌سازی برای پاسخ ایمنی اکتسابی است، هدف از پاسخ ایمنی اکتسابی ایجاد یک پاسخ خاص و هدفمند است که به‌طور کامل عامل بیماری‌زا را از بین ببرد و اطمینان حاصل می‌کند که میزبان دیگر هرگز با همان عامل بیماری‌زا آلوده نخواهد شد (شکل ۷).

### ■ اصول پاسخ ایمنی اکتسابی

خاص فعال شد، سپس به صدها کلون فعال مشابه تقسیم می‌شود که اکنون علیه پاتوژن عمل می‌کنند و تخریب آن را میانجی‌گری می‌کنند.



شکل ۷. کینتیک پاسخ‌های ایمنی ضد ویروسی. این نمودار دوره زمانی عفونت ویروسی و میزان نسبی پاسخ‌های ایمنی بعدی را مشخص می‌کند. هنگامی که ویروس‌ها سدهای اپی‌تلیال را از بین می‌برد، یک دوره کمون وجود دارد که در آن علایم عفونت هنوز رخ نداده، طی چند روز بعد، ویروس‌ها در سلول‌های میزبان تکثیر می‌شوند و سلول‌های کناری را آلوده می‌کنند. اوج تکثیر ویروس ممکن است ۱۰-۷ روز پس از قرار گرفتن در معرض اولیه (منحنی اول و دوم با ستاره در داخلشان) اتفاق بیفتد. با کاهش سطح طی هفته آینده یا همین حدود، تا زمانی که عفونت پاک شود. سیستم ایمنی ذاتی اولین خط دفاعی است و شامل ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های NK و کمپلمان است. سیستم ایمنی ذاتی می‌تواند ظرف چند ساعت پس از عفونت پاسخ دهد و پاسخ انترفرون نوع ۱ را آغاز کند، در حالی که پاسخ ایمنی ذاتی برای کنترل بار پاتوژن مهم است، اما میزان پاسخ آن برای از بین بردن عفونت (خط کمرنگ که تقریباً ثابت است) کافی نیست. پاسخ‌های ایمنی اکتسابی تقریباً یک هفته طول می‌کشد، زیرا وابسته به رشد یک لنفوسیت خاص آنتی‌ژنی مجزا (سلول T، سلول B؛ منحنی که سلول‌ها رویشان هستند) می‌باشند. لنفوسیت‌هایی که هنوز در غدد لنفاوی با آنتی‌ژن خود مواجه نشده‌اند، نائیف شناخته می‌شوند. پس از فعال شدن توسط آنتی‌ژن‌های ویروس، لنفوسیت‌ها فاز گسترش کلونال را طی می‌کنند که در آن یک سلول چندین بار تکثیر می‌شود و به جمعیت هزاران لنفوسیتی تبدیل می‌گردد که همگی آنتی‌ژن مشابه را تشخیص می‌دهند. گسترش کلونال با تمایز لنفوسیت‌های مؤثر مرتبط است، که در آن لنفوسیت‌ها توانایی مهار تکثیر ویروس و یا انتشار را به دست می‌آورند. بنابراین، گسترش کلونال همزمان با کاهش اولیه مشاهده‌شده در بارهای ویروسی است. به دنبال گسترش، یک مرحله انقباضی وجود دارد که در آن بیشتر لنفوسیت‌های مؤثر دچار آپوپتوز می‌شوند. تعداد کمی از سلول‌های خاطره همچنان باقی می‌مانند که قادر به پاسخ سریع به عفونت دوم با همان ویروس هستند. سلول‌های خاطره چند سالی در داخل فرد باقی می‌مانند.



- 1) Jenner E. An inquiry into the causes and effects of variolae vaccinae: a disease discovered in some Western Counties of England. London: Sampson Low; 1798: 75.
- 2) Jenner E. Letter addressed to the medical profession generally, relative to vaccination. Lond Med Phys J 1821;45:277-2780.
- 3) Pasteur L. Sur les maladies virulentes, et en particulier sur la maladie appelee vulgairement cholera des poules. CR Acad Sci 1880;90:248-249.
- 4) Pasteur LC. Roux E. Compte rendu sommaire des experiences faites a Pouilly-Le-Fort, pres de Melun, sur la vaccination charbonneuse. CR Acad Sci 1881;92:1378-83.
- 5) Koch R. A further communication on a remedy for tuberculosis. Br Med J. 1891;1:125-127.
- 6) Koch R. An address on the fight against tuberculosis in the light of the experience that has been gained in the successful combat of other infectious diseases. Br Med J 1901;2:189-193.
- 7) Weil R. Studies in anaphylaxis. XIV. On the relation between precipitin and sensitizin. J Immunol 1916;1:1-18.
- 8) Lurie MB. A correlation between the histological changes and the fate of living tubercule bacilli in the organs of infected rabbits. J Exp Med 1933;57:31- 54.
- 9) Gibson T, Medawar PB. The fate of skin homografts in man. J Anat 1943;77:299-310.
- 10) Chase MW. The cellular transfer of cutaneous sensitivity to tuberculin. Proc Soc Exp Biol Med 1945;59:134.
- 11) Coombs RR, Mourant AE, Race RR. A new test for the detection of weak and incomplete Rh agglutinins. Br J Exp Pathol 1945;26:255-266.
- 12) Owen RD. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. Science 1945;102:400-1.
- 13) Fagraeus A. Plasma cellular reaction and its relation to the formation of antibodies in vitro. Nature 1947;159:499.
- 14) Fagraeus A. The plasma cellular reaction and its relation to the formation of antibodies in vitro. J Immunol 1948;58:1-13.
- 15) Snell GD. Methods for the study of histocompatibility genes. J Genet 1948;49:87-108.
- 16) Bordley JE, Carey RA, et al. Preliminary observations on the effect of adrenocorticotropic hormone in allergic diseases. Bull Johns Hopkins Hosp 1949;85:396-8.