

به نام خداوند بخشنده و مهربان

مقدمه مؤلف

اینجانب آرزو منفردی، میکروبیولوژیست، با سابقه ۲۲ سال تدریس در دانشگاه و تألیف و ترجمه کتب متعدد در رشته‌های مختلف آزمایشگاهی، مفتخرم که کتابی برای متقاضیان آزمون لیسانس به پزشکی نیز تألیف کردم. کتابی که پیش رو دارید، شامل دو بخش می‌باشد: بخش دوم این کتاب شامل ۱۵ فصل تعیین شده از کتاب ایمونولوژی هلبرت (رفرنس تعیین شده از سوی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) می‌باشد و اما از آنجا که متقاضیان ممکن است هیچ‌گونه پیش زمینه یا آشنایی با درس ایمنی شناسی نداشته باشند، بخش اول این کتاب، به مطالب پایه و زیر بنایی ایمنی شناسی می‌پردازد که شما را از مطالعه کتاب ایمنی شناسی دیگر بی نیاز می‌کند. امیدوارم از این کتاب استفاده لازم را برده و موفق باشید. در صورت هرگونه انتقاد یا پیشنهاد در ارتباط با این کتاب از طریق ایمیل زیر با من در تماس باشید.

با احترام

آرزو منفردی

amonfareddi_nopimn@yahoo.com

فهرست

بخش اول: مروری بر مطالب پایه ایمنونولوژی.....	۷
بخش دوم.....	۱۷۷
فصل اول- مقدمه‌ای بر شناسایی آنتی ژن.....	۱۷۹
فصل دوم - ارتباط آنتی‌بادی - آنتی ژن.....	۱۸۴
فصل سوم - تنظیم سیستم ایمنی.....	۱۹۳
فصل چهارم - دفاع‌های ذاتی شامل کمپلمان.....	۲۰۰
فصل پنجم - عفونت‌ها و واکسن‌ها.....	۲۱۷
فصل ششم - ازدیاد حساسیت فوری (تایپ I): آلرژی.....	۲۲۸
فصل هفتم - بیماری خودایمن چگونه ایجاد می‌شود.....	۲۴۳
فصل هشتم- ازدیاد حساسیت بواسطه آنتی‌بادی (تایپ II).....	۲۵۸
فصل نهم- بیماری کمپلکس ایمنی (ازدیاد حساسیت تایپ III).....	۲۶۶
فصل دهم- ازدیاد حساسیت تأخیری (تایپ IV) و مروری بر واکنش‌های ازدیاد حساسیتی.....	۲۷۴
فصل یازدهم - نقص ایمنی اولیه.....	۲۸۴
فصل دوازدهم - نقص ایمنی ثانویه.....	۲۹۴
فصل سیزدهم - پیوند عضو.....	۳۰۷
فصل چهاردهم - ایمنونولوژی تومور.....	۳۱۷
فصل پانزدهم - داروهای بیولوژیک.....	۳۲۸

بخش اول:

مروری بر مطالب پایه ایمنولوژی

مقدمه و تاریخچه

ایمونولوژی تا اواخر قرن نوزدهم به عنوان شاخه‌ای از علم میکروبیولوژی محسوب می‌شد ولی امروزه حیطه آن گسترش پیدا کرده و یک علم مستقل شده است. کلمه Immunity از یک ریشه لاتین به نام Immunitas گرفته شده که لقبی بود که به سناتورهای رومی در مدت فعالیت داده می‌شد و به این مفهوم بود که از پرداخت مالیات معاف هستند. شاید بتوان گفت که پیشینه ایمنی‌شناسی به سابقه حیات انسان و تجربیات پزشکی بازمی‌گردد، آن زمان که انسان پی برد بهبودی از برخی بیماری‌ها موجب می‌شود تا فرد از عود بیماری در امان بماند. اما مستندات تاریخی، پایه‌های علمی ایمنی‌شناسی را به هزاره قبل از میلاد مسیح می‌رساند به طوریکه دانشمند معاصر دکتر حسن تاجبخش در اثر تاریخی خود به نام تاریخ دامپزشکی و پزشکی ایران اینگونه می‌نویسد:

«میتريدائيسم يا خو گرفتن به سموم يا اولين تجربه ايمني شناسي»

میتريدائيسم، خو گرفتن نسبت به زهرهاست که به میتريدات (مهرداد ششم) منسوب است. مهرداد ششم (از پادشاهان اشکانی) چون نسبت به اطرافیان و حتی مادرش مشکوک بود و ترس داشت که او را مسموم کنند، هر روز مقادیری زیرحدکشنده و به تدریج اضافی یعنی هر روز اندکی بیش از روز پیش سم ارسنیک می‌خورد، به طوری که توانست نسبت به مقادیر کشنده این سم نیز مقاومت کند. مهرداد ششم، پادشاه مقتدری بود و مناطق بسیاری از جهان را تسخیر کرد. اما سرانجام سربازان مهرداد به تحریک پسرش، فرناک که با دشمنان رابطه داشت، برضد وی شورش کردند. مهرداد در حال ناامیدی برای آنکه اسیر رومیان نشود، جامی پر از زهر را سر کشید ولی زهر بر او اثر نکرد، ناچار از یکی از سربازانش خواست تا او را بکشد که به دست رومیان نیفتد و این کار انجام گرفت. رومیان، مرگ مهرداد را نوعی جشن ملی تلقی کردند. بنابراین مهرداد با تجویز تدریجی سم به آن خو گرفت که می‌توان آن را نوعی تجربه ایمنی‌شناسی لحاظ کرد و از این جهت باید او را از پیشگامان علم ایمنی‌شناسی دانست.

تاریخچه ایمونولوژی مفصل است. افرادی مثل رازی، پاستور، ابوعلی سینا و ... در این زمینه بسیار تلاش کردند. اما دوره جدید ایمنی‌شناسی از سال‌های آخر قرن هجدهم (۱۷۹۸) و با کشف ادوارد جنر آغاز می‌شود. ادوارد جنر یک پزشک بود و در مقطعی که طبابت می‌کرد، بیماری آبله بیشترین میزان مرگ و میر را در دنیا موجب می‌شد. بنابراین تمامی تلاش‌های پزشکان و محققین روی کاهش میزان مرگ و میر حاصل از آبله یا پیامدهای ظاهری این بیماری بود. در این میان، شایعه‌ای میان مردم پیچید که آقای ادوارد جنر به بهترین نحو از این شایعه استفاده کرد. شایعه این بود که شیردوشانی که با زخم‌های آبله روی پستان گاو تماس دارند، به آبله گاوی که خفیف است، مبتلا می‌شوند اما در مقابل آبله انسانی مقاوم می‌شوند. جنر از زخم‌های خشک شده روی پستان گاو، پودری تهیه و در آب مقطر حل کرد و این فراورده را به بازوی یک پسر ۸ ساله تزریق کرد. نتیجه این شد که پسر به آبله گاوی ملایمی مبتلا و در

نهایت خوب شد و پس از آن حتی با تماس مستقیم با افراد دارای آبله، به آبله انسانی مبتلا نشد. کسی که بیشتر از همه از این نتیجه استفاده کرد، لویی پاستور فرانسوی بود. پاستور با استفاده از این روش توانست در برابر بسیاری از مواد (میکروبی و غیر میکروبی) حفاظت ایجاد کند. او به افتخار کشف جنر، به فرآورده تهیه شده، Vaccine گفت که از لغت لاتین Vacca به معنای گاو ماده می آید و به این روش برای ایجاد مقاومت در برابر بیماری‌ها، Vaccination گفت. پس به طور کلی می توان ادوارد جنر را مبتکر واکسیناسیون و بنیانگذار علم ایمونولوژی دانست.

ایمونولوژی علمی پویا (Dynamic) است که در قرن نوزدهم، بیستم و بیست و یکم به سرعت رشد کرد و ابعاد مختلف آن مثل ایمنی سلولی، ایمنی هومورال، سیستم کمپلمان، آنتی ژن‌های سازگاری نسجی و.... توسط دانشمندان سراسر جهان کشف شد.

- سیستم ایمنی از سلول‌ها و مولکول‌هایی تشکیل می‌شود که مسئول ایمنی هستند.
 - پاسخ گروهی و هماهنگ سلول‌ها و مولکول‌های مسئول ایمنی به ورود مواد بیگانه (میکروب‌ها و غیرمیکروب‌ها)، پاسخ ایمنی نامیده می‌شود.
 - عمل فیزیولوژیک سیستم ایمنی، دفاع در برابر میکروب‌های عفونی است اما مواد بیگانه غیر عفونی و محصولات سلول‌های آسیب دیده و بدخیم (توموری) هم می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را تحریک کنند.
 - مکانیسم‌هایی که موجب حفاظت فرد از عفونت شده و مواد بیگانه را حذف می‌کنند، در مواردی موجب آسیب بافتی و بیماری می‌شوند.
 - بنابراین تعریف جامع‌تر پاسخ ایمنی، واکنش به میکروب‌ها و مولکول‌هایی است که به عنوان بیگانه شناسایی می‌شوند، بدون توجه به پیامد فیزیولوژیک یا پاتولوژیک واکنش.
- علم ایمونولوژی:** علمی است که وقایع سلولی و مولکولی پاسخ‌های ایمنی که بعد از برخورد یک ارگانیسم با میکروب‌ها و ماکرو مولکول‌های بیگانه رخ می‌دهند را مطالعه می‌کند.
- نکته:** دفاع در برابر میکروب‌ها توسط پاسخ‌های متوالی و هماهنگ ایمنی ذاتی و اکتسابی انجام می‌شود.

انواع پاسخ‌های ایمنی

- ۱- ایمنی ذاتی (Innate)، طبیعی (Natural) یا فطری (Native)
- ۲- ایمنی سازشی (Adaptive)، اختصاصی (Specific) یا اکتسابی (Acquired)

- ایمنی ذاتی

سیستم ایمنی ذاتی تقریباً بلافاصله به میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده پاسخ داده و تماس‌های مکرر، پاسخ ایمنی ذاتی تقریباً یکسانی را القا می‌کند. ایمنی ذاتی توسط مکانیسم‌هایی صورت می‌گیرد که قبل از عفونت وجود داشته

(به همین دلیل ذاتی نامیده می‌شود) و می‌توانند به سرعت به میکروب‌های مهاجم پاسخ دهند. رسپتورهای ایمنی ذاتی برای ساختارهایی اختصاصی هستند که در گروه‌های میکروب‌های مرتبط، مشترک بوده و تفاوت‌های جزئی بین میکروب‌ها را تشخیص نمی‌دهند.

- اجزای اصلی ایمنی ذاتی عبارتند از:

- ۱- موانع فیزیکی و شیمیایی مثل اپیتلیوم‌ها و مواد شیمیایی ضد میکروبی که در سطوح اپیتلیالی تولید می‌شوند.
- ۲- سلول‌های فاگوسیتیک (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها)، سلول‌های دندریتیک، مست‌سل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی و سایر سلول‌های لنفوییدی ذاتی.
- ۳- پروتئین‌های خونی از جمله اجزای سیستم کمپلمان.
- بسیاری از سلول‌های ایمنی ذاتی مثل سلول‌های دندریتیک، بعضی از ماکروفاژها و مست‌سل‌ها، مقیم بافت بوده و برای میکروب‌هایی که ممکن است بافت‌ها را مورد حمله قرار دهند، به صورت نگهبان عمل می‌کنند.
- پاسخ ایمنی ذاتی با دو استراتژی اصلی با میکروب‌ها مبارزه می‌کند:

۱- التهاب

۲- دفاع ضد ویروسی

- ایمنی اکتسابی

ایمنی اختصاصی یا اکتسابی یا سازشی، پاسخ‌های ایمنی هستند که توسط تماس با عوامل عفونی تحریک شده و با تماس پی در پی با یک میکروب خاص، مقدار و توانایی‌های دفاعی آنها افزایش می‌یابند. ایمنی اختصاصی، تعداد زیادی مواد میکروبی و غیرمیکروبی که آنتی‌ژن نامیده می‌شوند را شناسایی کرده و به آنها پاسخ می‌دهد. پاسخ ایمنی اکتسابی توسط سلول‌هایی به نام لنفوسیت و محصولات آنها انجام می‌شود. لنفوسیت‌ها، رسپتورهای فوق‌العاده متغیری را بیان می‌کنند که قادر به شناسایی تعداد زیادی آنتی‌ژن می‌باشند.

- ایمنی ذاتی و اختصاصی را از دو جهت می‌توان با هم مقایسه کرد:

۱- خصوصیات

۲- اجزا

خصوصیات

- ۱- **ویژگی (specificity):** ویژگی ایمنی ذاتی برای مولکول‌های مشترک در میکروب‌های مرتبط و مولکول‌های تولید شده توسط سلول‌های آسیب دیده میزبان است اما ویژگی ایمنی اختصاصی برای بسیاری از آنتی‌ژن‌های میکروبی و غیرمیکروبی است.

۲- **تنوع (diversity):** تنوع در ایمنی ذاتی کم بوده و مولکول های شناسایی کننده توسط ژن های به ارث رسیده کد می شوند اما تنوع در ایمنی اکتسابی خیلی زیاد است و بسیاری از رسپتورهای آنتی ژنی توسط نوترکیبی سوماتیک قطعات ژنی در لنفوسیت ها ایجاد می شوند.

۳- **خاطره (memory):** ایمنی ذاتی خاطره محدودی دارد اما ایمنی اختصاصی خاطره دارد.

۴- **عدم واکنش به خود (nonreactivity to self):** در هر دو ایمنی، واکنش به خود وجود ندارد و این ویژگی حتی در ایمنی ذاتی بیشتر است (در بیماری های خودایمن، ایمنی اختصاصی یا اکتسابی به مولکول های خودی واکنش می دهد).

اجزا

۱- **موانع سلولی و شیمیایی:** در ایمنی ذاتی شامل پوست، اپیتلیوم های مخاطی و مولکول های ضد میکروبی اما در ایمنی اکتسابی شامل لنفوسیت های درون اپیتلیوم ها و آنتی بادی های ترشحی در سطوح اپیتلیالی می شوند.

۲- **پروتئین های ترشحی:** در ایمنی ذاتی شامل پروتئین های سیستم کمپلمان و لکتین های مختلف اما در ایمنی اکتسابی شامل آنتی بادی ها می شوند.

۳- **سلول ها:** سلول های ایمنی ذاتی شامل سلول های فاگوسیتوز کننده (ماکروفاژها و نوتروفیل ها)، سلول های دندریتیک، سلول های کشنده طبیعی، مست سل ها و سلول های لنفوئیدی ذاتی شده اما سلول های ایمنی اکتسابی شامل لنفوسیت ها می شوند.

• بسیاری از پاتوژن ها (میکروب های بیماریزا) تکامل یافته اند تا در برابر پاسخ ایمنی ذاتی مقاومت کنند اما پاسخ های اکتسابی که قوی تر و اختصاصی تر هستند، می توانند بسیاری از این عفونت ها را ریشه کن کنند. همچنین بین پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی ارتباطات زیادی وجود دارد. پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب ها، پیام های خطر اولیه ای را فراهم می کند که پاسخ های ایمنی اکتسابی را تحریک می کنند. در مقابل، پاسخ های ایمنی اکتسابی اغلب با تقویت مکانیسم های حفاظتی ایمنی ذاتی عمل کرده، آنها را برای مبارزه موثر با میکروب ها توانمندتر می کنند.

نکته: مکانیسم های دفاعی در برابر میکروب ها، در همه ارگانیزم های چند سلولی وجود دارند.

نکته: ایمنی ذاتی از نظر تکاملی قدیمی تر از ایمنی اکتسابی بوده و حتی در گیاهان و حشرات وجود دارد.

نکته: ایمنی اکتسابی فقط در مهره داران وجود دارد.

خصوصیات اصلی پاسخ های ایمنی اکتسابی، اختصاصی یا سازشی

خصوصیات اصلی سیستم ایمنی اکتسابی، خصوصیات لنفوسیت هایی را نشان می دهند که این پاسخ ها را انجام می دهند.

۱- **ویژگی و تنوع:** پاسخ‌های ایمنی برای آنتی‌ژن‌های مختلف و اغلب برای بخش‌های مختلف یک پروتئین، پلی‌ساکارید یا ماکرومولکول‌های پیچیده، اختصاصی هستند. به این بخش‌ها که به طور اختصاصی توسط لنفوسیت‌ها شناسایی می‌شوند، شاخص یا اپی‌توپ گفته می‌شود. این ویژگی دقیق به این علت است که لنفوسیت‌های خاص، رسپتورهای غشایی بیان می‌کنند که قادر به شناسایی تفاوت‌های ساختمانی جزئی اپی‌توپ‌های مختلف می‌باشند.

نظریه گزینش کلونی (clonal selection): بر طبق این نظریه که توسط مک فارلن برنت بیان شد، کلون‌های لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن قبل و مستقل از تماس با آنتی‌ژن بوجود می‌آیند. آنتی‌ژن وارد شده، سلول‌های کلون‌های اختصاصی آنتی‌ژنی را که از قبل وجود دارند، انتخاب و فعال می‌کند که به یک پاسخ ایمنی اختصاصی آن آنتی‌ژن منجر می‌شود.

- به تعداد کلی ویژگی‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها در یک فرد، گنجینه لنفوسیتی گفته می‌شود که فوق‌العاده بزرگ می‌باشد. به توانایی گنجینه لنفوسیتی برای شناسایی تعداد زیادی از آنتی‌ژن‌ها، تنوع (diversity) گفته می‌شود که نتیجه تنوع در ساختمان نقاط متصل شونده به آنتی‌ژن رسپتورهای لنفوسیتی برای آنتی‌ژن‌هاست. تنوع موجب حفاظت افراد در برابر بسیاری از پاتوژن‌های احتمالی در محیط می‌شود.

۲- **خاطره:** تماس سیستم ایمنی با یک آنتی‌ژن بیگانه، توانایی سیستم ایمنی برای پاسخ مجدد به آن آنتی‌ژن را تقویت می‌کند. به پاسخ‌های به تماس‌های دوم و بعدی به همان آنتی‌ژن، پاسخ‌های ایمنی ثانویه گفته می‌شود که این پاسخ‌ها معمولاً سریع‌تر و بیشتر بوده و اغلب متفاوت از پاسخ ایمنی اولیه به آن آنتی‌ژن می‌باشند. علت خاطره ایمونولوژیک آن است که هر تماس با یک آنتی‌ژن، سلول‌های خاطره‌ای اختصاصی آنتی‌ژن با عمر طولانی ایجاد می‌کند.

- به دو دلیل پاسخ‌های ثانویه قوی‌تر از پاسخ‌های اولیه هستند:

الف- تعداد سلول‌های خاطره‌ای نسبت به لنفوسیت‌های بکر اختصاصی آنتی‌ژن که در زمان تماس اولیه با آنتی‌ژن وجود داشتند، بیشتر است.

ب- سلول‌های خاطره‌ای نسبت به لنفوسیت‌های بکر، سریع‌تر و شدیدتر با آنتی‌ژن برخورد می‌کنند.

- خاطره موجب می‌شود که سیستم ایمنی به تماس‌های مکرر با یک آنتی‌ژن، پاسخ‌های قوی‌تری داده و بنابراین با عفونت‌های میکروب‌های شایع در محیط بهتر مبارزه کند.

۳- **عدم واکنش به خود یا تحمل خود:** یکی از مهم‌ترین خصوصیات سیستم ایمنی هر فرد سالم این است که بسیاری از آنتی‌ژن‌های بیگانه (غیرخودی) را شناسایی کرده، به آنها پاسخ داده و آنها را حذف می‌کند و در مقابل، هیچ‌گونه واکنش مضر به آنتی‌ژن‌های خودی نشان نمی‌دهد. به این بی‌پاسخی ایمونولوژیک، تولرانس (تحمل) نیز گفته می‌شود. تولرانس به آنتی‌ژن‌های خودی با چندین مکانیسم انجام می‌شود.

اختلال در القا یا حفظ تولرانس به خود، به پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی و در نتیجه بیماری‌های خودایمن منجر می‌شود.

• پاسخ‌های ایمنی اکتسابی علاوه بر این خصوصیات اصلی، چندین خصوصیت مهم دیگر هم دارند از جمله:

۱- چون لنفوسیت‌ها و سایر سلول‌های ایمنی می‌توانند بین بافت‌ها گردش کنند، ایمنی اکتسابی، سیستمیک است یعنی چنانچه پاسخ ایمنی در یک محل شروع شود، می‌تواند در نقاط دور حفاظت فراهم کند. این خصوصیت برای موفقیت واکسیناسیون ضروری است.

۲- پاسخ‌های ایمنی توسط سیستمی از حلقه‌های فیدبکی مثبتی که واکنش را تقویت می‌کنند و مکانیسم‌های کنترلی که مانع از واکنش‌های نامناسب یا پاتولوژیک می‌شوند، تنظیم می‌شوند.

- زمانی که لنفوسیت‌ها فعال می‌شوند، مکانیسم‌هایی را تحریک می‌کنند که مقدار پاسخ را افزایش می‌دهند. این فیدبک مثبت برای اینکه تعداد کم لنفوسیت‌های اختصاصی هر میکروب بتوانند پاسخ قوی لازم برای ریشه کن کردن عفونت را ایجاد کنند، مهم می‌باشد.

- از طرفی بسیاری از مکانیسم‌های کنترلی طی پاسخ‌های ایمنی فعال می‌شوند که مانع از فعال‌سازی زیاد لنفوسیت‌هایی می‌شوند که می‌توانند موجب آسیب همزمان به بافت‌های سالم شده و همچنین مانع از پاسخ‌های علیه آنتی‌ژن‌های خودی می‌شوند.

انواع پاسخ‌های ایمنی اکتسابی

۱- ایمنی هومورال

۲- ایمنی سلولی

- ایمنی هومورال

ایمنی هومورال بوسیله مولکول‌هایی به نام آنتی‌بادی انجام می‌شود که در خون و ترشحات مخاطی وجود داشته و توسط لنفوسیت‌های B تولید می‌شوند. ایمنی هومورال مکانیسم دفاعی اصلی علیه میکروب‌های خارج سلولی و سموم آنها می‌باشد. آنتی‌بادی‌های ترشحی می‌توانند به میکروب‌ها و سموم متصل شده، آنها را خنثی و به حذف آنها کمک کنند.

- ایمنی سلولی

ایمنی سلولی توسط لنفوسیت‌های T انجام می‌شود. بسیاری از میکروب‌ها توسط سلول‌های فاگوسیتوز کننده، بلعیده شده اما درون آنها زنده می‌مانند و بعضی از میکروب‌ها بخصوص ویروس‌ها، سلول‌های مختلف میزبان را آلوده کرده و در آنها تکثیر می‌کنند. در این نقاط، میکروب‌ها برای آنتی‌بادی‌های در گردش غیرقابل دسترس هستند. دفاع در برابر

چنین عفونت‌هایی توسط ایمنی سلولی صورت می‌گیرد. ایمنی سلولی موجب تخریب میکروب‌های داخل سلول‌های فاگوسیتوز کننده و کشتن سلول‌های آلوده و در نتیجه حذف مخازن عفونت می‌شود.

- بر اساس عملکرد، چند زیرمجموعه از لنفوسیت‌های T وجود دارد:

- ۱- سلول‌های T کمکی (helper T cells): عمدتاً با ترشح سایتوکاین و مولکول‌های غشایی عمل می‌کنند.
- ۲- لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک یا سایتولایطیک (CTLs): مولکول‌هایی تولید می‌کنند که مستقیماً سلول‌های آلوده میزبان را می‌کشند.
- ۳- سلول‌های T تنظیمی (regulatory T cells): عمدتاً پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کنند.

انواع ایمنی حفاظتی

۱- ایمنی فعال (Active Immunity)

۲- ایمنی غیرفعال (Passive Immunity)

ایمنی فعال: نوعی ایمنی است که توسط تماس با یک آنتی‌ژن بیگانه القا شده و فرد ایمن، نقش فعالی در پاسخ به آنتی‌ژن دارد. ایمنی فعال به دو شکل طبیعی (برخورد با عامل بیماری‌زا) و مصنوعی (واکسیناسیون) رخ می‌دهد.

✓ به افراد و لنفوسیت‌هایی که با یک آنتی‌ژن خاص مواجه نشده‌اند، بکر گفته می‌شود که اشاره به این دارد که آنها از نظر ایمونولوژیکی بی‌تجربه‌اند.

✓ به افرادی که به یک آنتی‌ژن میکروبی پاسخ داده‌اند و از تماس‌های بعدی با آن میکروب محافظت می‌شوند، ایمن گفته می‌شود.

ایمنی غیرفعال: نوعی ایمنی است که با انتقال آنتی‌بادی از فردی ایمن به فردی که با آن آنتی‌ژن برخوردی نداشته، ایجاد می‌شود. گیرنده این انتقال، بدون تماس یا پاسخ به آنتی‌ژن خاصی به آن آنتی‌ژن ایمن می‌شود. ایمنی غیرفعال به دو شکل طبیعی (انتقال آنتی‌بادی‌های مادری از طریق جفت به جنین) و مصنوعی (تجویز آنتی‌بادی از حیوانات ایمن برای درمان عفونت‌های کشنده مثل هاری و مارگزیدگی) صورت می‌گیرد.

نکته: ایمنی فعال و غیرفعال هر دو اختصاصی می‌باشند. ایمنی غیرفعال خاطره ندارد و سریع می‌باشد در صورتی که ایمنی فعال خاطره دارد و برای ایجاد، به زمان طولانی نیاز دارد.

سایتوکاین‌ها: سایتوکاین‌ها گروه بزرگی از پروتئین‌های ترشحی با ساختمان و اعمال متفاوت بوده که بسیاری از فعالیت‌های سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی را تنظیم و هماهنگ می‌کنند. همه سلول‌های سیستم ایمنی حداقل چند نوع سایتوکاین را ترشح کرده و رسپتورهای پیام‌رسان اختصاصی برای چند نوع سایتوکاین را بیان می‌کنند. مهمترین اعمال سایتوکاین‌ها عبارتند از: تحریک رشد و تمایز سلول‌های ایمنی، فعال کردن اعمال اجرایی لنفوسیت‌ها و فاگوسیت‌هایی که میکروب‌ها را حذف می‌کنند و تحریک حرکت جهت‌دار سلول‌های ایمنی از خون به بافت‌ها و در

بافت‌ها. به زیرمجموعه بزرگی از سایتوکاین‌هایی که از نظر ساختمانی مرتبط بوده و اتصال و مهاجرت سلولی را تنظیم می‌کنند، کموکاین گفته می‌شود. سایتوکاین‌ها در بیماری‌های ایمونولوژیک نیز نقش دارند.

نکته: تعدادی از مؤثرترین داروهایی که برای درمان بیماری‌های ایمونولوژیک به کار می‌روند، سایتوکاین‌ها را هدف قرار می‌دهند.

- برای تشخیص جمعیت‌های مختلف سلول‌ها در سیستم ایمنی، از بیان پروتئین‌های غشایی مختلف استفاده می‌شود. مثلاً بیشتر T cell های کمکی، پروتئین سطحی به نام CD4 و لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs)، پروتئین سطحی متفاوتی به نام CD8 بیان می‌کنند. به این پروتئین‌های سطحی و بسیاری از پروتئین‌های سطحی دیگر اغلب مارکر گفته می‌شود چون جمعیت‌های مختلف سلولی را از هم متمایز می‌کنند. عملکرد اکثر این مارکرها در سلول‌هایی که بیان می‌شوند، مشخص شده است.

نامگذاری CD، روش یکدستی برای نامگذاری مولکول‌های سطح سلولی است که گاهی خاص یک رده خاص سلولی یا رده تمایزی می‌باشند. بنابراین، همه پروتئین‌های سطح سلولی آنتی‌ژنیکی قابل تشخیص و بعضی از کربوهیدرات‌ها با یک CD شماره‌دار مشخص می‌شوند مثل CD1، CD2 و... . CD مارکرها بر روی همه انواع سلولی در بدن یافت می‌شوند. مولکول‌های سطح سلولی (CDهای شماره‌دار) نقش‌های مهمی در پاسخ‌های ایمنی داشته و هدف بسیاری از آنتی‌بادی‌های درمانی به کار رفته در درمان بیماری‌های التهابی و سرطان می‌باشند.

سلول‌های سیستم ایمنی

۱- فاگوسیت‌ها

فاگوسیت‌ها شامل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها می‌شوند که کار اصلی آن‌ها بلعیدن و تخریب میکروب‌ها و حذف بافت‌های آسیب‌دیده می‌باشد. کار فاگوسیت‌ها در دفاع میزبان از مراحل متوالی زیر تشکیل می‌شود:

- ۱- فراخوانی این سلول‌ها به محل عفونت
 - ۲- شناسایی میکروب‌ها و فعال شدن توسط آنها
 - ۳- خوردن میکروب‌ها با پروسه فاگوسیتوز
 - ۴- تخریب میکروب‌های خورده شده
- علاوه بر این، فاگوسیت‌ها از طریق تماس مستقیم و با ترشح سایتوکاین، با سلول‌های دیگر ارتباط برقرار کرده و پاسخ‌های ایمنی را تحریک یا تنظیم می‌کنند.

- نوتروفیل‌ها و منوسیت‌های (که پس از ورود به بافت به ماکروفاژ تمایز می‌یابند) خونی هر دو در مغز استخوان تولید شده، در خون گردش کرده و به محل التهاب فراخوانده می‌شوند. اگرچه هر دو سلول، فاگوسیتوزکننده هستند اما تفاوت‌هایی نیز دارند:

۱- پاسخ نوتروفیلی سریع‌تر بوده و نیمه عمر این سلول‌ها پس از ورود به بافت‌ها کوتاه است در صورتی که ماکروفاژها می‌توانند در بافت‌ها برای مدت بیشتری زنده بمانند، برای این که پاسخ ماکروفاژ ممکن است برای مدت طولانی ادامه داشته باشد.

۲- نوتروفیل‌ها عمدتاً از بازآرایی اسکلت سلولی و فعال‌سازی آنزیمی برای ایجاد پاسخ‌های سریع و موقت استفاده می‌کنند در صورتی که پاسخ ماکروفاژها بیشتر بر القای نسخه‌برداری از ژن و بیان پروتئین وابسته است.

۳- زیرمجموعه‌هایی از ماکروفاژها وجود دارند که به طور طبیعی در بافت‌های سالم وجود دارند اما نوتروفیل‌ها در بافت‌های سالم وجود ندارند.

نکته: اعمال فاگوسیت‌ها در ایمنی ذاتی و همچنین مرحله اجرایی بعضی از پاسخ‌های ایمنی اکتسابی مهم می‌باشند. خصوصیات مشترک نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها عبارتند از: فاگوسیتوز، کموتاکسی و توانایی مهاجرت از طریق عروق خونی به بافت‌ها.

نوتروفیل‌ها: نوتروفیل‌ها، بیشترین سلول‌های سفید خونی در گردش و سلول‌های اصلی در واکنش‌های التهابی حاد می‌باشند. هسته نوتروفیل‌ها به ۵-۳ لوبول متصل تقسیم می‌شود. به نوتروفیل‌ها به علت ظاهر هسته آن‌ها، لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار یا PMN نیز گفته می‌شود برای مقایسه آن‌ها با سلول‌های تک هسته‌ای (ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها) که هسته آن‌ها چند لوبه نیست. در سیتوپلاسم نوتروفیل‌ها دو نوع گرانول متصل به غشاء وجود دارد:

۱- گرانول‌های اختصاصی: اکثریت را تشکیل داده و با آنزیم‌هایی مثل لیزوزیم، کلاژناز و الاستاز پر شده‌اند.
۲- گرانول‌های آزروروفیلیک: (چون با رنگ‌های آزرور A رنگ می‌شوند به این نام هستند) حاوی آنزیم‌هایی مثل میلوپراکسیداز و مواد میکروب‌کشی از جمله دیفنسین‌ها و کتلیسیدین‌ها می‌باشند.

نکته: نوتروفیل‌ها در مغز استخوان تولید شده و از پیش‌سازهایی ایجاد می‌شوند که منوسیت‌های خونی را نیز ایجاد می‌کنند. تولید نوتروفیل‌ها توسط سایتوکاین‌های G-CSF و GM-CSF تحریک می‌شود.

- اعمال اصلی نوتروفیل‌ها عبارتند از:

۱- فاگوسیتوز میکروب‌ها بخصوص میکروب‌های اپسونیزه شده (پوشیده شده با آنتی‌بادی و قطعات کمپلمان) و محصولات سلول‌های نکروز شده و تخریب آن‌ها در فاگولیزوزوم‌ها.

۲- ترشح محتوای گرانولی و خارج کردن محتوای هسته‌ای خود، تشکیل تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (NETs) که برای متوقف کردن و کشتن میکروب‌های خارج سلولی به کار رفته اما ممکن است به بافت‌های سالم نیز آسیب برسانند.

فاگوسیت‌های تک هسته‌ای: سیستم فاگوسیتی تک هسته‌ای از ۲ نوع سلول تشکیل می‌شود:

۱- منوسیت‌های خونی که بسیاری از آن‌ها زمانی که به بافت‌ها می‌روند، ماکروفاژ می‌شوند و از مغز استخوان منشاء می‌گیرند.

۲- ماکروفاژهای مقیم بافتی که همان اول از کیسه زرده یا پیش‌سازهای خون‌ساز در زمان جنینی منشاء می‌گیرند. **ایجاد ماکروفاژها و منوسیت‌ها:** پس از تولد، سلول‌های ردهٔ منوسیت - ماکروفاژ از سلول‌های پیش‌ساز متعهد در مغز استخوان تحت سایتوکاین M-CSF ایجاد می‌شوند. این پیش‌سازها به منوسیت بالغ شده که وارد خون شده و در خون گردش می‌کنند. نیمه عمر منوسیت‌ها در خون کوتاه (تقریباً ۷-۱ روز) می‌باشد. منوسیت‌های خونی به طور مؤثر به نقاط بافتی عفونت یا آسیب فراخوانده شده و بنابراین اکثر ماکروفاژها در نقاط التهاب از منوسیت مشتق شده‌اند. اکثر ماکروفاژهای مقیم بافت که عمر طولانی دارند از مغز استخوان منشاء نگرفته بلکه در زمان تکامل جنین از پیش‌سازهای کیسهٔ زرده یا کبد جنین منشاء می‌گیرند. این سلول‌ها توانایی خود تجدید شوندگی (self renewal) داشته، بنابراین می‌توانند تعداد ثابت را حفظ کنند. این سلول‌ها اغلب بسته به ارگان، فنوتایپ اختصاصی به خود می‌گیرند. مثال‌ها عبارتند از: سلول‌های کوپفر پوشانندهٔ سینوزوئیدها در کبد، ماکروفاژهای آلونولار در ریه، سلول‌های میکروگلیال در مغز، ماکروفاژهای میکوکاردر قلب، ماکروفاژهای درم در پوست، ماکروفاژهای سینوزوئیدال در طحال و ماکروفاژهای لامینا پروپریا در روده‌ها.

✓ همهٔ منوسیت‌های انسانی، مولکول‌های MHC II، CD11b و CD86 را بیان می‌کنند.

- منوسیت‌ها هتروژن بوده و براساس مارکرهای سطح سلولی و عملکرد و نه مورفولوژی از زیرمجموعه‌های متفاوتی تشکیل می‌شوند:

۱- **منوسیت‌های کلاسیک یا التهابی:** بیشترین منوسیت‌ها بوده (۹۵-۹۰٪ منوسیت‌های خونی در انسان)، واسطه‌های التهابی تولید کرده، از خاصیت فاگوسیتیک برخوردار بوده و به سرعت به نقاط عفونت یا آسیب بافتی فراخوانده می‌شوند.

۲- **منوسیت‌های غیرکلاسیک:** ۱۰-۵٪ منوسیت‌های خونی را تشکیل داده، پس از عفونت یا آسیب به بافت فراخوانده می‌شوند و ممکن است در ترمیم نقش داشته باشند.

نکته: منوسیت‌های کلاسیک / التهابی در انسان اغلب با بیان نسبتاً بالای CD14 از منوسیت‌های غیرکلاسیک تشخیص داده می‌شوند.

اعمال ماکروفاژها: ماکروفاژها در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی به عفونت‌ها و در ترمیم بافت‌های آسیب دیده نقش‌های مهمی دارند از جمله:

۱- کار اصلی ماکروفاژهای منشاء گرفته از منوسیت در دفاع میزبان، بلعیدن میکروب‌ها با پروسه فاگوسیتوز و سپس کشتن میکروب‌های بلعیده شده می‌باشد. مکانیسم‌های فاگوسیتوز و کشتن عبارتند از: تشکیل ارگانل‌های متصل به غشاء سیتوپلاسمی که میکروب‌ها را دارند، فیوژن این ارگانل‌ها با لیزوزوم‌ها، ایجاد آنزیماتیک گونه‌های واکنشگر اکسیژن و نیتروژن در لیزوزوم که برای میکروب‌ها سمی هستند و هضم پروتئین‌های میکروبی توسط آنزیم‌های پروتئولایتیک.

۲- ماکروفاژهای مقیم بافت به صورت سلول‌های نگهبانی عمل می‌کنند که وجود میکروب‌ها را حس کرده و با ترشح سایتوکاین‌هایی پاسخ می‌دهند که پاسخ حفاظتی علیه میکروب‌ها را شروع و سپس آن را تقویت می‌کنند. بعضی از این سایتوکاین‌ها بر روی سلول‌های اندوتلیال پوشاننده عروق خونی عمل کرده و فراخوانی منوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها را از خون به نقاط عفونت تقویت می‌کنند. سایر سایتوکاین‌هایی که توسط ماکروفاژهای فعال شده ساخته می‌شوند، بر روی لکوسیت‌ها عمل کرده و مهاجرت آن‌ها به نقاط بافتی عفونت یا آسیب را تحریک می‌کنند.

۳- ماکروفاژهایی که میکروب‌ها را بلعیده‌اند، می‌توانند توسط مولکول‌های میکروبی القاء شده و دچار نوعی مرگ التهابی به نام پیروپتوزیس شوند که معمولاً حاصل فعال‌سازی یک کمپلکس آنزیمی سیتوپلاسمی به نام اینفلامازوم می‌باشد. پیروپتوزیس به آزادسازی سایتوکاین‌هایی منجر می‌شود که پاسخ التهابی میزبان را به عفونت تقویت می‌کنند.

۴- ماکروفاژها علاوه بر خوردن میکروب‌ها، سلول‌های نکروتیک میزبان را می‌بلعند از جمله سلول‌هایی که در بافت‌ها به علت اثرات سموم، ضربه یا قطع منبع خون می‌میرند و نوتروفیل‌هایی که پس از تجمع در نقاط عفونت می‌میرند. این، بخشی از پروسه پاکسازی پس از عفونت یا آسیب استریل بافتی است. ماکروفاژها می‌توانند سلول‌هایی را که توسط آپوپتوزیس می‌میرند، قبل از آن‌که سلول‌های مرده بتوانند محتوای خود را آزاد کرده و پاسخ‌های التهابی را القاء کنند، به طور اختصاصی شناسایی کرده و آن‌ها را بلعند. این پاکسازی سلول‌های آپوپتوتیک از جمله نوتروفیل‌های آپوپتوتیک توسط ماکروفاژها، پروسه‌ای به نام *efferocytosis* می‌باشد. در سراسر بدن و در کل عمر یک فرد، سلول‌های ناخواسته به عنوان بخشی از بسیاری پروسه‌های فیزیولوژیک مثل تکامل و خودنوسازی بافت‌های سالم و حفظ تعداد سلول‌ها (هوموستازیس بافتی) توسط آپوپتوزیس می‌میرند و سلول‌های مرده توسط ماکروفاژها حذف می‌شوند.

۵- ماکروفاژها به عنوان سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) عمل کرده و قطعات پپتیدی آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به لنفوسیت‌های T نشان داده و آن‌ها را فعال می‌کنند که به محل آسیب یا عفونت بروند. این عمل در مرحله اجرایی پاسخ‌های ایمنی بواسطه T cell مهم می‌باشد.