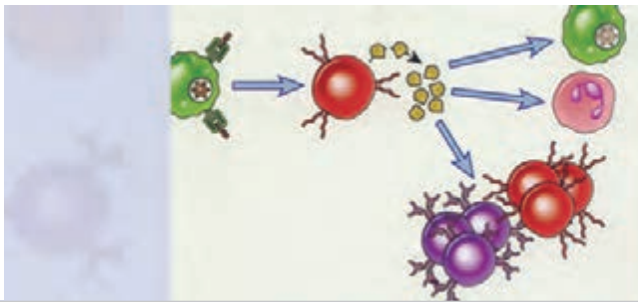




ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی و مروری بر آنها

عفونت محافظت می‌کنند و عوامل خارجی را حذف می‌نمایند، در شرایط خاص موجب آسیب بافتی و ایجاد بیماری می‌شوند. از این‌رو، تعریف دقیق‌تر پاسخ ایمنی، واکنش در برابر اجزای میکروب‌ها، و ماکرومولکول‌هایی از قبیل پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها و ذرات شیمیایی کوچک (که به عنوان عامل بیگانه شناخته می‌شوند)، بدون در نظر گرفتن پیامد فیزیولوژیک یا پاتولوژیک آن است. تحت برخی شرایط، حتی مولکول‌های خودی نیز می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را برانگیزند (به اصطلاح پاسخ‌های خود ایمنی نامیده می‌شوند). ایمونولوژی، علم مطالعه پاسخ‌های ایمنی در مفهوم گسترده‌تر آن یعنی رویدادهای سلولی و مولکولی است که پس از مواجهه یک جاندار با میکروب‌ها و سایر ماکرومولکول‌های بیگانه به وقوع می‌پیوندند.

اغلب مورخین معتقدند که برای اولین بار توسیداد^۱، در آتن در خلال قرن پنجم پیش از میلاد، ذکری از ایمنی را در مورد عفونتی که او آن را «طاعون^۲» نامید (اما احتمالاً نه آن طاعون خیارکی^۳ که ما امروز می‌شناسیم) به میان آورد. مفهوم مصونیت پیشگیرانه احتمالاً از زمان‌های دور شناخته شده است، به گونه‌ای که چینیان باستان کودکان را از طریق استنشاق پودرهای حاصل از زخم‌های پوستی بیمارانی که از آبله انسانی جان سالم به در برده بودند، نسبت به آبله مقاوم می‌نمودند. ایمونولوژی، به شکل پیشرفته کنونی خود، یک علم تجربی است که در آن توصیف

ایمنی ذاتی و تطبیقی	۱۶
ایمنی ذاتی: دفاع اولیه	۱۸
ایمنی تطبیقی	۱۹
مشخصه‌های اصلی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی	۱۹
مروری بر ایمنی همورال و ایمنی با واسطه سلول	۲۲
شروع و توسعه پاسخ‌های ایمنی تطبیقی	۲۶
ایمنی همورال	۲۷
ایمنی وابسته به سلول	۲۸
چکیده	۲۹

واژه ایمنی^۱ از کلمه لاتین *Immunitas* مشتق شده است که به مصونیت سیاسی سناتورهای رومی در زمان تصدی آن پست اطلاق می‌شد. از نظر تاریخی، ایمنی به معنای حفاظت در برابر بیماری و به‌خصوص در برابر بیماری‌های عفونی است. سلول‌ها و مولکول‌های دخیل در ایمنی، سیستم ایمنی را تشکیل می‌دهند. پاسخ کامل و هماهنگ آنها در برابر عوامل بیگانه، پاسخ ایمنی نامیده می‌شود.

عملکرد فیزیولوژیک سیستم ایمنی، دفاع در برابر عوامل میکروبی عفونت‌زا است. با این وجود، حتی عوامل بیگانه غیر عفونی می‌توانند سبب برانگیختن پاسخ‌های ایمنی شوند. به علاوه، مکانیسم‌هایی که به‌طور طبیعی افراد را در برابر

1. Immunity
3. Plague

2. Thucydides
4. Bubonic

جدول ۱-۱ اثربخشی واکسن‌ها در کنترل برخی از بیماری‌های عفونی (شایع)

بیماری	حداکثر تعداد موارد (سال)	تعداد موارد در سال ۲۰۱۴	درصد تغییر
دیفتری	۲۰۶۹۳۹ (۱۹۲۱)	۰	-۹۹/۹۹
سرخک	۸۹۴۱۳۴ (۱۹۴۱)	۶۶۹	-۹۹/۹۳
اوریون	۱۵۲۳۰۹ (۱۹۶۸)	۷۳۷	-۹۹/۵۱
سیاه‌سرفه	۲۶۵۲۶۹ (۱۹۳۴)	۱۰۶۳۱	-۹۵/۹۹
فلج اطفال	۲۱۲۶۹ (۱۹۵۲)	۰	-۱۰۰/۰
سرخجه	۵۷۶۸۶ (۱۹۶۹)	۲	-۹۹/۹۹
کزاز	۱۵۶۰ (۱۹۲۳)	۸	-۹۹/۴۸
هموفیلوس انفلوانزا نوع B	(۱۹۸۴) ~۲۰۰۰۰	۳۴	-۹۹/۸۳
هپاتیت B	۲۶۶۱۱ (۱۹۸۵)	۱۰۹۸	-۹۵/۸۷

این جدول نشان‌دهنده کاهش چشمگیر بروز بیماری‌های عفونی منتخب در ایالات متحده است که برای آنها واکسن مؤثر تولید شده است.

بیوشیمیایی قابل تفسیر هستند. با توسعه درمان‌های براساس علوم پایه، که اجزای مختلف سیستم ایمنی را هدف قرار داده و به‌طور چشمگیری سیر بیماری‌های التهابی و سرطان‌ها را تغییر می‌دهند، از سال‌های ۱۹۹۰ پیشرفت‌های مهمی در ایمنی‌شناسی حاصل شده است. در این فصل، پیرامون خصوصیات کلی پاسخ‌های ایمنی بحث نموده و به معرفی مفاهیمی که مبنای ایمونولوژی نوین هستند خواهیم پرداخت.

ایمنی ذاتی و تطبیقی

دفاع در برابر میکروب‌ها در ابتدا بر عهدهٔ واکنش‌های زودرس ایمنی ذاتی است و سپس توسط پاسخ‌های ایمنی تطبیقی ادامه می‌یابد (شکل ۱-۱ و جدول ۱-۲). ایمنی ذاتی^۵ (که ایمنی طبیعی^۶ یا فطری^۷ نیز نامیده می‌شود) در چند ساعت یا چند روز ابتدایی پس از عفونت، قبل از ایجاد پاسخ‌های ایمنی تطبیقی، برای دفاع در مقابل میکروب‌ها ضروری است. ایمنی ذاتی با واسطه مکانیسم‌هایی که حتی قبل ایجاد عفونت وجود

پدیده‌های ایمونولوژیک، بر مبنای مشاهدات تجربی و تحلیل نتایج آن‌ها صورت می‌گیرد. تکامل و پیشرفت علم ایمونولوژی به عنوان یک نظام تجربی به توانایی ما در دستکاری عملکرد سیستم ایمنی تحت شرایط کنترل شده بستگی دارد.

از لحاظ تاریخی، نخستین نمونه واضح از این تدبیر، که در میان وقایع خارق‌العاده ثبت شده در تاریخ به جا مانده است، تجربهٔ موفقیت‌آمیز ادوارد جنر^۱، در واکسیناسیون علیه آبله انسانی است. جنر یک پزشک انگلیسی بود، که متوجه شد زنان شیردوشی که از آبله گاوی بهبود یافته بودند، هرگز به آبله وخیم‌تر انسانی مبتلا نمی‌شوند. وی براساس همین مشاهده، محتویات یک تاول آبله گاوی را به بازوی یک پسر بچه ۸ ساله تزریق کرد. سپس وقتی که به عمد عامل آبله انسانی را به این پسر بچه تلقیح نمود، بیماری در وی ایجاد نشد. مقاله این تجربه شایان توجه جنر در واکسیناسیون (از ریشه لاتین واکسینوس^۲ به معنی گاوی) در سال ۱۷۹۸ به چاپ رسید و سبب شد که این روش برای القاء ایمنی در برابر بیماری‌های عفونی مورد قبول عموم واقع شود و واکسیناسیون هنوز به عنوان مؤثرترین روش برای پیشگیری از عفونت‌ها محسوب می‌شود. (جدول ۱-۱).

اطلاعیهٔ سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۸۰، مبنی بر ریشه‌کنی آبله انسانی به واسطه یک برنامه واکسیناسیون جهانی، تأییدی آشکار بر اهمیت ایمونولوژی بود.

اهمیت ایمونولوژی به‌طور چشمگیر و غم‌انگیز در بیماری‌های بعدی شامل اپیدمی ایدز (سندرم نقص ایمنی اکتسابی) که توسط ویروسی HIV (ویروسی نقص ایمنی انسانی) در سال ۱۹۸۰ آغاز شد و پاندمی (همه‌گیری) کوید-۱۹ که توسط ویروسی کرونا SARS-COV-2 در سال ۲۰۱۹ صورت گرفت پررنگ‌تر شد. هر دو بیماری ناتوانایی‌های جدی و مرگ‌های فراوان به‌دنبال داشتند که تأثیرات جبران‌ناپذیر روی جامعه داشت. تولید واکسن‌های مؤثر برای هر دو بیماری در اولیت است. از دهه ۱۹۶۰ تاکنون، درک ما از سیستم ایمنی و عملکرد آن با تغییرات فزاینده‌ای همراه بوده است. پیشرفت در روش‌های کشت سلولی (شامل تولید آنتی‌بادی مونوکلونال)، ایمونوشیمی، روش‌های تولید DNA نوترکیب، کریستالوگرافی با اشعه X و تولید حیواناتی که از لحاظ ژنتیکی دستکاری شده‌اند (به‌خصوص موش‌های دارای ژن تعویضی^۳ و تخریب ژن شده^۴)، ایمونولوژی را از یک علم بسیار توصیفی به گونه‌ای تغییر داده‌اند که در آن پدیده‌های مختلف ایمنی از لحاظ ساختاری و

1. Edward Jenner

2. Vaccinus

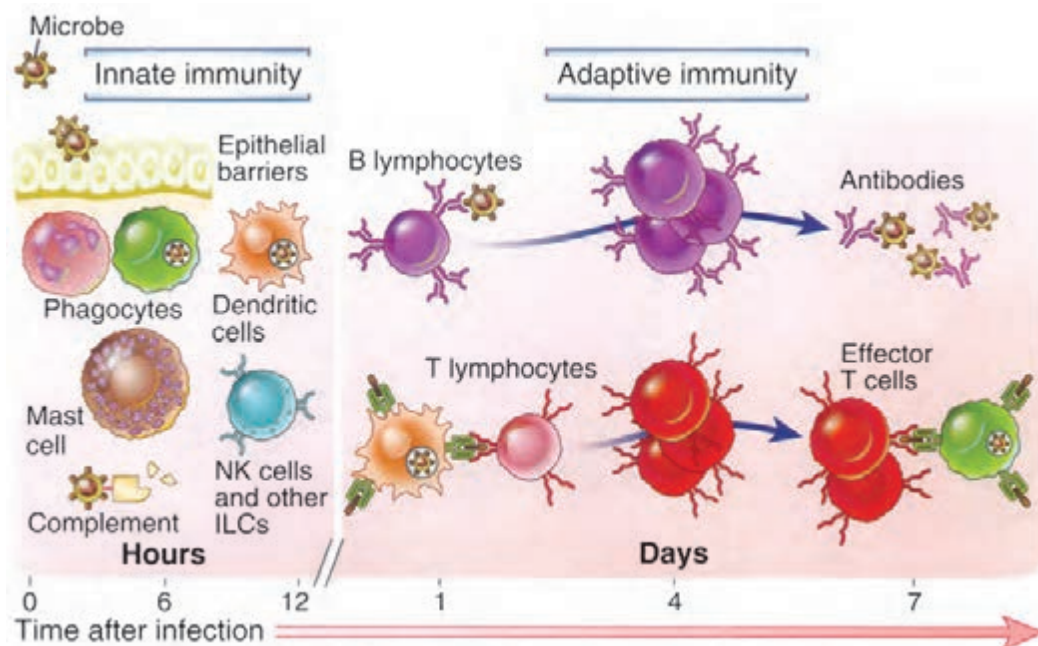
3. Transgenic

4. Knockout

5. Innate

6. Natural

7. Native



شکل ۱-۱ ایمنی ذاتی و تطبیقی. مکانیسم‌های ایمنی ذاتی، دفاع مقدماتی را بر علیه عفونت‌ها ایجاد می‌کنند. پاسخ‌های ایمنی تطبیقی پس از آن ایجاد شده و با فعال شدن لنفوسیت‌ها همراه هستند. زمان‌بندی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی، به صورت تخمینی نشان داده شده و در عفونت‌های مختلف، متفاوت است. *ILC*، سلول لنفوسیدی ذاتی؛ *NK*، کشته‌ده طبیعی.

ایمنی تطبیقی شده و ماهیت پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. برعکس، پاسخ‌های ایمنی تطبیقی اغلب با تقویت مکانیسم‌های محافظتی ایمنی ذاتی عمل می‌کنند و کارایی مقابله با میکروب‌ها را در آنها تشدید می‌کنند.

سیستم ایمنی هر فرد توانایی شناسایی، پاسخ، و حذف بسیاری از آنتی‌ژن‌های بیگانه (غیر خودی) را دارد اما به‌طور معمول به بافت‌ها و آنتی‌ژن‌های خود فرد (خودی) واکنش نشان نمی‌دهد. سیستم‌های ایمنی تطبیقی و ذاتی برای پیشگیری از واکنش‌های ضد سلول‌های سالم فرد، از مکانیسم‌های مختلفی استفاده می‌کنند.

مکانیسم‌های دفاعی میزبان علیه میکروب‌ها در تمامی جانداران پر سلولی وجود دارند. این مکانیسم‌ها ایمنی ذاتی را ایجاد می‌کنند. از نظر فیلوژنتیکی قدیمی‌ترین مکانیسم‌های دفاع میزبان، ایمنی ذاتی است که حتی در گیاهان و حشرات حضور دارد. در حدود ۵۰۰ میلیون سال پیش، ماهیان بدون آرواره نظیر

دارند (به همین دلیل ذاتی) و پاسخ‌های سریع به میکروب‌های مهاجم را تسهیل می‌کنند، عمل می‌کند.

برخلاف ایمنی ذاتی، پاسخ‌های ایمنی دیگری وجود دارند که در اثر مواجهه با عوامل عفونی تحریک شده و با هر تماس مجدد با یک میکروب خاص، دامنه و توان دفاعی آن‌ها به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. از آنجا که این نوع از ایمنی در پاسخ به عفونت ایجاد شده و متناسب با آن عفونت است، ایمنی تطبیقی^۱ (ایمنی اختصاصی یا اکتسابی نیز نامیده می‌شود) نامیده می‌شود. سیستم ایمنی تطبیقی قادر است تعداد زیادی از عوامل میکروبی و غیرمیکروبی را شناسایی کرده و نسبت به آن‌ها واکنش دهد، که به آنها آنتی‌ژن گفته می‌شود. با این وجود، بسیاری از میکروب‌های بیماری‌زا طوری تکامل یافته‌اند که در برابر ایمنی ذاتی مقاومت می‌کنند، در نتیجه حذف آن‌ها نیازمند دخالت مکانیسم‌های قدرتمندتر و اختصاصی‌تر ایمنی تطبیقی است. ارتباط زیادی بین سیستم‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی وجود دارد. پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها سبب تحریک پاسخ‌های

1. Adaptive

جدول ۱-۲ ویژگی‌های ایمنی ذاتی و تطبیقی

ویژگی‌های برجسته	ذاتی	تطبیقی
اختصاصیت	ساختارهای مشترک بین گروه‌های میکروبی و مولکول‌های حاصل از سلول‌های صدمه دیده میزبان را شناسایی می‌کند.	آنتی‌ژن‌های میکروبی و غیرمیکروبی را شناسایی می‌کند.
تنوع	محدود؛ تعبیه شده در سلول‌های زایا (Germline)	خیلی زیاد؛ گیرنده‌ها توسط بازآرایی سوماتیک قطعات ژنی تولید می‌شوند.
خاطره	خیر یا محدود	بله
عدم واکنش با خود	بله	بله
اجزاء		
سدهای سلولی و شیمیایی	پوست، اپی‌تلیوم مخاطی؛ مواد شیمیایی ضد میکروبی	لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیوم؛ ترشح آنتی‌بادی در سطوح اپی‌تلیال
پروتئین‌های ترشحی	کمپلمان و سایر پروتئین‌ها	آنتی‌بادی‌ها
سلول‌ها	فاگوسیت‌ها (ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها)، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های NK، ماست سل‌ها، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی	لنفوسیت‌ها

مارماهی^۱ و شیطان ماهی^۲، واجد نوعی سیستم ایمنی با سلول‌های شبه لنفوسیتی شده‌اند که می‌توانند همانند لنفوسیت‌های موجودات پیشرفته‌تر عمل نموده و حتی همانند آنها به ایمن‌سازی پاسخ دهند. گیرنده‌های آنتی‌ژنی سطح این سلول‌ها، پروتئین‌های با تنوع اندک هستند که توانایی شناسایی آنتی‌ژن‌های زیادی را دارند ولی متمایز از آنتی‌بادی‌ها و گیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول T هستند که بعدها در طی تکامل به وجود آمدند. مکانیسم‌های دفاعی تخصص‌یافته‌تر که ایمنی تطبیقی را شکل می‌دهند تنها در مهره‌داران یافت می‌شوند. در حدود ۳۶۰ میلیون سال پیش، اکثر اجزاء سیستم ایمنی تطبیقی شامل لنفوسیت‌ها (با گیرنده‌های آنتی‌ژنی بسیار متنوع)، آنتی‌بادی‌ها و بافت‌های لنفوی تخصص یافته به طور هماهنگ و در یک بازه زمانی کوتاه در مهره‌داران آرواره‌دار (نظیر کوسه‌ها) تکامل یافتند.

مواجهه‌های مکرر تقریباً یکسان است. گیرنده‌های ایمنی ذاتی برای ساختارهای مشترک در گروه‌های میکروبی مرتبط اختصاصی هستند و قادر به تمایز تفاوت‌های جزئی بین میکروب‌ها نیستند. اجزای اصلی ایمنی ذاتی عبارت‌اند از: (۱) موانع فیزیکی و شیمیایی، مانند اپی‌تلیوم و مواد شیمیایی ضد میکروبی تولید شده در سطوح اپی‌تلیومی؛ (۲) سلول‌های فاگوسیتی (نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها)، سلول‌های دندریتیک (DCها)، ماست سل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی (سلول‌های NK) و سایر سلول‌های لنفوئید ذاتی، و ماست سل‌ها؛ و (۳) پروتئین‌های خون، شامل اجزای سیستم کمپلمان و سایر واسطه‌های التهابی. بسیاری از سلول‌های ایمنی ذاتی، از جمله ماکروفاژها، DCها و ماست سل‌ها، همیشه در بیشتر بافت‌ها وجود دارند و به‌عنوان نگهبان برای حفاظت در مقابل میکروب‌ها مقابله می‌کند - با فراخوانی فاگوسیت‌ها و سایر کلوسیت‌هایی که میکروب‌ها را در فرآیندی به نام التهاب تخریب می‌کنند، و یا با ممانعت از تکثیر ویروسی یا کشتن سلول‌های آلوده به ویروس بدون نیاز به یک پاسخ التهابی. ویژگی‌ها، مکانیسم‌ها، و اجزای ایمنی ذاتی را در فصل ۴ توضیح خواهیم داد.

ایمنی ذاتی: دفاع اولیه

سیستم ایمنی ذاتی تقریباً بلافاصله به میکروب‌ها و سلول‌های آسیب دیده واکنش نشان می‌دهد، و نحوه پاسخ‌دهی آن به

ایمنی تطبیقی

پاسخ ایمنی تطبیقی با واسطه سلول‌هایی به نام لنفوسیت‌ها و محصولات آنها اعمال می‌شود. لنفوسیت‌ها گیرنده‌های بسیار متنوعی بیان می‌کنند که توانایی شناسایی تعداد زیادی از آنتی‌ژن‌ها را دارند. لنفوسیت‌ها دو نوع اصلی دارند، لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های T، که با واسطه انواع مختلف پاسخ‌های ایمنی تطبیقی عمل می‌کنند. در ابتدای ویژگی‌های مهم سیستم ایمنی تطبیقی و سپس انواع مختلف پاسخ‌های ایمنی تطبیقی را بحث خواهیم کرد.

مشخصه‌های اصلی پاسخ‌های ایمنی تطبیقی

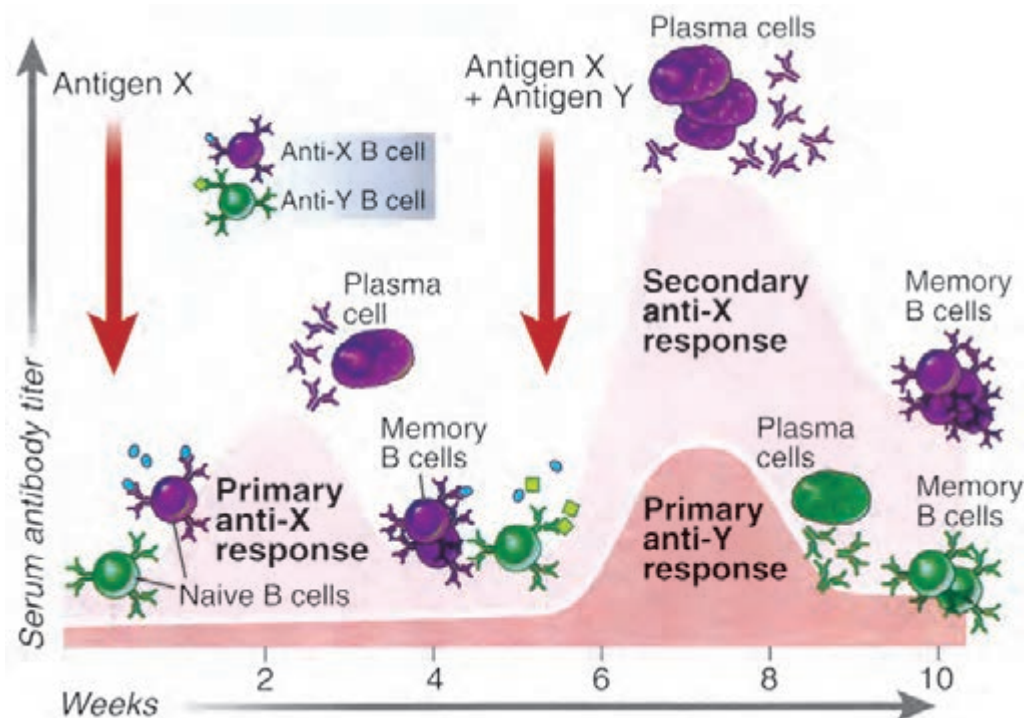
خصوصیات اساسی سیستم ایمنی تطبیقی منعکس‌کننده خصوصیات لنفوسیت‌هایی است که این پاسخ‌ها را هدایت می‌کنند.

- **اختصاصیت^۱ و تنوع^۲.** پاسخ‌های ایمنی برای آنتی‌ژن‌های مختلف و قسمت‌های مختلف یک پروتئین پیچیده، پلی‌ساکارید یا سایر ماکرومولکول‌ها اختصاصی هستند (شکل ۱-۲). بخش‌هایی از این آنتی‌ژن‌ها که به‌طور اختصاصی توسط لنفوسیت‌های خاصی شناسایی می‌شوند را شاخص^۳ یا اپی‌توپ^۴ می‌نامند. وجود یک چنین اختصاصیت دقیقی به دلیل آن است که لنفوسیت‌ها گیرنده‌های غشایی را بروز می‌دهند که قادر به شناسایی تفاوت‌های جزئی موجود در ساختمان اپی‌توپ‌های مجزا هستند. کلون‌های لنفوسیتی با اختصاصیت‌های متفاوت در افراد بدون مواجهه با آنتی‌ژن وجود دارند و قادرند آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی کرده، به آن‌ها پاسخ دهند. (شکل ۱-۳) این مفهوم بنیادی مبنای فرضیه انتخاب کلون^۵ است. این فرضیه توسط مک‌فارلن بورت^۶ در سال ۱۹۵۷ مطرح شد. این فرضیه توضیح می‌دهد که چگونه سیستم ایمنی قادر است به تعداد زیاد و متنوعی از آنتی‌ژن‌ها پاسخ دهد. براساس این فرضیه (که در حال حاضر یک ویژگی ثابت شده ایمنی تطبیقی است) کلون‌های لنفوسیتی اختصاصی آنتی‌ژن قبل از برخورد با آنتی‌ژن و مستقل از آن ایجاد می‌شوند. یک آنتی‌ژن معرفی شده به سلول‌های کلون اختصاصی برای آنتی‌ژن که از قبل وجود دارند، متصل شده و آنها را فعال می‌کند. در نتیجه سلول‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن تکثیر می‌شوند تا هزاران سلول با

همان اختصاصیت تولید شوند، به این فرآیند گسترش کلونی^۷ گفته می‌شود. تعداد کل لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن در هر فرد را گنجینه لنفوسیتی^۸ می‌نامند، که بسیار گسترده است. تخمین زده می‌شود که سیستم ایمنی هر فرد قادر به شناسایی ۱۰^۷ الی ۱۰^۹ شاخص آنتی‌ژنی مختلف است. این خصوصیت گنجینه لنفوسیتی یعنی شناسایی طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها را تنوع^۹ می‌نامند، که نتیجه تفاوت‌های موجود در ساختمان‌های جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن گیرنده‌های لنفوسیتی برای آنتی‌ژن‌ها است. به عبارت دیگر، تعداد زیادی کلون‌های لنفوسیتی مختلف وجود دارند که ساختمان گیرنده‌های آنتی‌ژنی، و در نتیجه اختصاصیت آنتی‌ژنی آن‌ها با هم متفاوت بوده و در مجموع گنجینه‌ای را به وجود می‌آورند که به شدت متنوع است. گیرنده‌های آنتی‌ژنی مختلف در میان کلون‌های مختلف سلول‌های T و B بیان می‌شوند، در نتیجه گفته می‌شود این گیرنده‌ها توزیع وابسته به کلونی دارند. مکانیسم‌های مولکولی که چنین تنوعی را در گیرنده‌های آنتی‌ژنی به‌وجود می‌آورند در فصل ۸ تشریح می‌شود. تنوع برای این که سیستم ایمنی بتواند از فرد در مقابل عوامل بالقوه بیماری‌زای متعدد در محیط حفاظت کند، ضروری است.

- **خاطره.** مواجه شدن سیستم ایمنی با یک آنتی‌ژن بیگانه توانایی آن را جهت پاسخ مجدد به همان آنتی‌ژن افزایش می‌دهد. پاسخ‌هایی که برای مرتبه دوم یا چندم به یک آنتی‌ژن مشابه داده می‌شود پاسخ‌های ایمنی ثانویه نامیده می‌شوند که معمولاً سریع‌تر، وسیع‌تر و از نظر کیفی متفاوت با پاسخ ایمنی اولیه به آن آنتی‌ژن هستند (شکل ۱-۲). وجود خاطره ایمنی بدین دلیل است که هر برخورد با آنتی‌ژن موجب شکل‌گیری سلول‌های خاطره‌ای با عمر طولانی می‌شود که اختصاصی آن آنتی‌ژن هستند. به دو دلیل پاسخ ثانویه اغلب قوی‌تر از پاسخ ایمنی اولیه است - سلول‌های خاطره تجمع پیدا کرده و تعداد آنها از لنفوسیت‌های مبتدی^{۱۰} (که هیچ برخوردی با آنتی‌ژن نداشته‌اند) اختصاصی برای آنتی‌ژن که پیش از برخورد اولیه با آنتی‌ژن وجود دارند، بیشتر می‌شود؛ و

1. Specificity	2. Diversity
3. Determinant	4. Epitope
5. Clonal Selection	6. Macfarlane Burnet
7. Clonal expansion	8. (Lymphocyte) Repertoire
9. diversity	10. naive



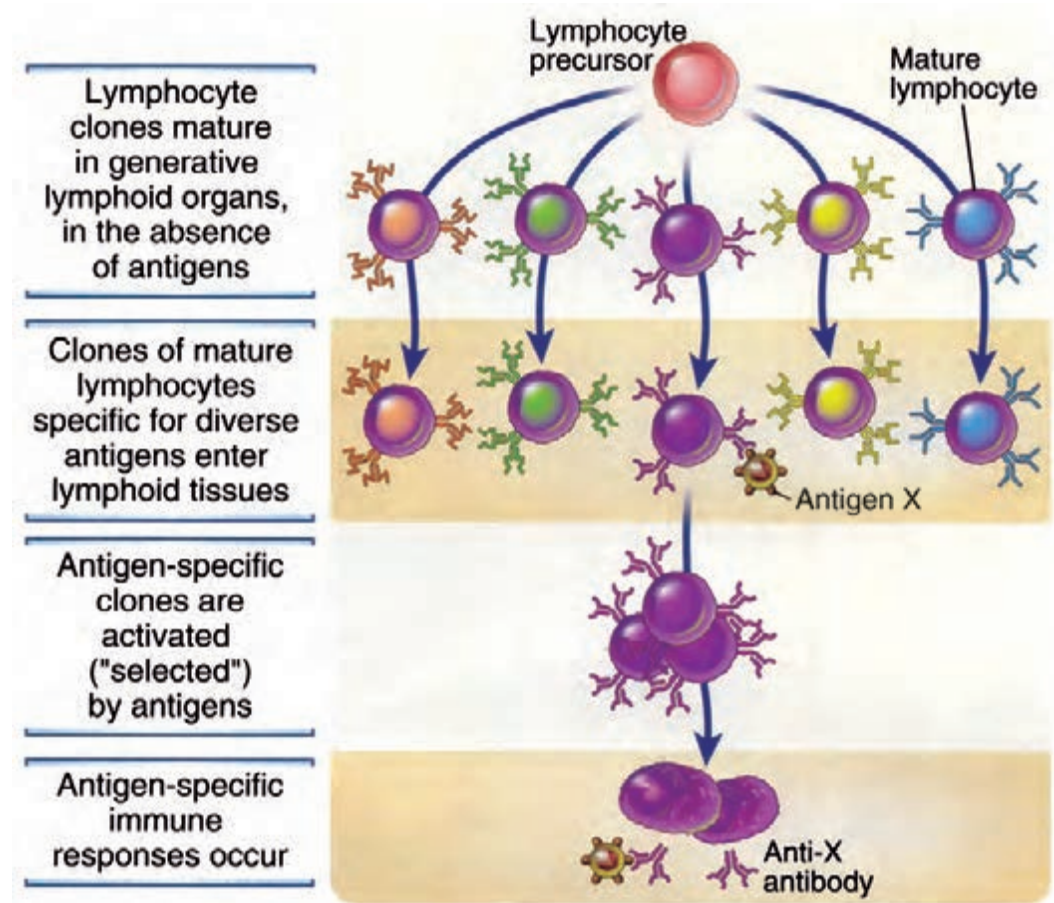
شکل ۱-۲ اختصاصیت، خاطره و فروکش نمودن پاسخ‌های ایمنی تطبیقی. آنتی‌ژن‌های X و Y، تولید آنتی‌بادی‌های متفاوتی را القاء می‌کنند (اختصاصیت). پاسخ ثانویه به آنتی‌ژن X سریع‌تر و قوی‌تر از پاسخ اولیه است (خاطره). سطح آنتی‌بادی با گذشت زمان پس از هر ایمن‌سازی کاهش می‌یابد (فروکش نمودن، که موجب حفظ هم‌بستار می‌شود). مؤلفه‌های مشابهی نیز در پاسخ‌های ایمنی سلولی مشاهده می‌شود.

(تحمل خودی) توسط مکانیسم‌های متعددی حاصل می‌شود؛ از جمله یا نابودسازی و حذف لنفوسیت‌هایی که گیرنده‌های اختصاصی برای برخی از آنتی‌ژن‌های خودی بیان می‌کنند، یا از طریق غیرفعال نمودن لنفوسیت‌های خودواکنشگر^۲، و یا از راه سرکوب آنها به واسطه فعالیت دسته‌ای دیگر از سلول‌ها (موسوم به سلول‌های تنظیمی^۳). وقوع ناهنجاری در القاء تحمل یا حفظ آن به بروز پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی (آنتی‌ژن‌های اتولوگ) منجر می‌شود و اغلب اختلالاتی را ایجاد می‌کنند که بیماری‌های خودایمنی^۴ نامیده می‌شوند. مکانیسم‌های ایجاد تحمل خودی و شکست آن در فصل ۱۵ تشریح شده‌اند.

این که سلول‌های خاطره در مقایسه با لنفوسیت‌های مبتدی بسیار شدیدتر و سریع به چالش آنتی‌ژنی واکنش نشان می‌دهند. خاطره سیستم ایمنی را قادر می‌سازد تا به مواجهه مداوم یا مکرر با یک آنتی‌ژن پاسخ‌های افزایش یافته‌ای بدهد و در نتیجه با عفونت‌های ناشی از میکروب‌هایی که در محیط شایع هستند و مکرراً با آنها مواجهه صورت می‌گیرد، مبارزه کند.

● **عدم واکنش با خود (تحمل خودی).** یکی از برجسته‌ترین خصوصیات سیستم ایمنی هر فرد طبیعی، توانایی شناسایی، پاسخ‌دادن، و حذف بسیاری از آنتی‌ژن‌های بیگانه (غیرخودی) است در حالی که با مواد آنتی‌ژنی متعلق به آن فرد (خودی) واکنش زیان‌باری نمی‌دهد. عدم پاسخ‌دهی سیستم ایمنی را تحمل^۱ نیز می‌نامند. تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی

1. Tolerance
2. Self-reactive
3. Regulatory cells
4. Autoimmune Diseases

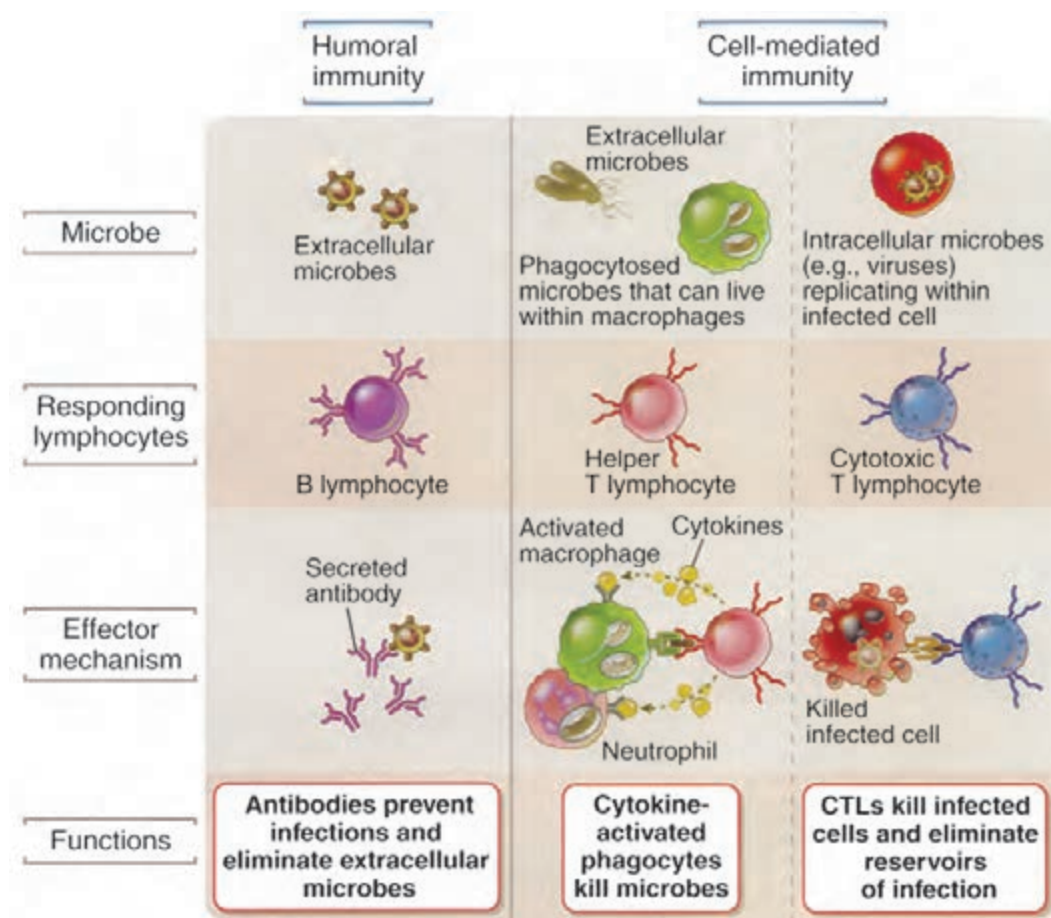


شکل ۱-۳ انتخاب کلون. هر آنتی‌ژن (X) یکی از کلون‌های اختصاصی از پیش موجود را انتخاب می‌کند و منجر به تکثیر و تمایز آن می‌شود. شکل فوق تنها نشان‌دهنده تمایز لنفوسیت‌های B به سلول‌های اجرایی ترشح‌کننده آنتی‌بادی است ولی اصول مورد نظر برای لنفوسیت‌های T نیز صادق است.

- پاسخ‌های ایمنی توسط یک سیستم بازخورد مثبت که پاسخ را تشدید می‌کنند و مکانیسم‌های کنترل که از پاسخ‌های بیماری‌زا و نامتناسب پیشگیری می‌کنند، تنظیم می‌شوند. زمانی که لنفوسیت‌ها فعال می‌شوند، مکانیسم‌هایی را تحریک می‌کنند که در ادامه بزرگی پاسخ را افزایش می‌دهد. این بازخورد مثبت، برای فعال‌سازی تعداد کمی از لنفوسیت‌های اختصاصی هر میکروب با هدف تولید یک پاسخ بزرگ مورد نیاز برای از بین بردن عفونت، اهمیت دارد. در طی پاسخ‌های ایمنی، تعداد زیادی از مکانیسم‌های کنترل فعال شده، و از فعال‌سازی بیش از حد لنفوسیت‌ها که

علاوه بر این ویژگی‌های اصلی ایمنی اکتسابی، این پاسخ‌ها ویژگی‌های مهم دیگری نیز دارند.

- با توجه به توانایی لنفوسیت‌ها و سایر سلول‌های ایمنی برای گردش در میان بافت‌ها، ایمنی اکتسابی، سیستمیک است، به این معنی که اگر پاسخ ایمنی در نقطه‌ای آغاز شده باشد، می‌تواند در مناطق دور نیز ایمنی ایجاد کند. این ویژگی برای اثربخشی واکسیناسیون ضروری است - واکسنی که در بافت زیرجلدی یا عضلانی بازو تزریق شده است می‌تواند در ایجاد عفونت در هر بافتی محافظت کند.



شکل ۱-۴ انواع ایمنی تطبیقی. لنفوسیت‌های B در ایمنی همورال، آنتی‌بادی‌ها را ترشح نموده که از بروز عفونت جلوگیری کرده و میکروب‌های خارج سلولی را از بین می‌برند. در ایمنی سلولی، لنفوسیت‌های T کمکی، ماکروفاژها را جهت کشتن میکروب‌های فاگوسیت‌شده فعال می‌نمایند و لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک به‌طور مستقیم سلول‌های آلوده را از بین می‌برند.

مخاطی، به نام آنتی‌بادی ایجاد می‌شود که توسط لنفوسیت‌های B تولید می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌ژن‌های میکروبی را شناسایی کرده، عفونت‌زایی میکروب‌ها را خنثی می‌نمایند، و آن‌ها را هدف مکانیسم‌های عملیاتی مختلف قرار می‌دهند تا حذف شوند. ایمنی همورال، مکانیسم اصلی دفاع در برابر میکروب‌های خارج سلولی و سموم آنها است (به‌طور مثال در مجاری دستگاه گوارش و تنفس و در خون)، چرا که

می‌تواند منجر به آسیب موازی بافت‌های طبیعی شود و هم چنین پاسخ علیه آنتی‌ژن‌های خودی، پیشگیری می‌کند.

مروری بر ایمنی همورال و ایمنی با واسطه سلول
 دو نوع پاسخ ایمنی تطبیقی شامل ایمنی همورال^۱ و ایمنی وابسته به سلول^۲ وجود دارند که توسط انواع مختلفی از لنفوسیت‌ها القاء می‌شوند و موجب حذف انواع مختلفی از میکروب‌ها می‌شوند. (به شکل‌های ۱-۴ و ۱-۵ مراجعه کنید).
 ایمنی همورال به وسیله مولکول‌های موجود در خون و ترشحات

1. Humoral

2. Cell-mediated

پیش از آنکه خودشان توانایی تولید آنتی‌بادی داشته باشند، قادر به مبارزه با عفونت‌ها می‌نمایند. ایمن‌سازی غیرفعال روش مفیدی برای ایجاد مقاومت سریع است، بدون آن که لازم باشد منتظر ایجاد پاسخ ایمنی فعال باشیم. ایمن‌سازی غیرفعال در برابر سموم با استفاده از آنتی‌بادی‌های حاصل از حیوانات ایمن شده، به عنوان درمانی نجات‌بخش برای عفونت‌های بالقوه کشنده، نظیر هاری و نیش مارها به شمار می‌رود. بیماران مبتلا به برخی بیماری‌های نقص ایمنی ژنتیکی با انتقال آنتی‌بادی ذخیره شده از فرد سالم به‌طور غیر فعال ایمن می‌شوند.

برای اولین بار امیل فون بهرینگ^۵ و شیباسابورو کیتاساتو^۶ در سال ۱۸۹۰ به صورت تجربی طرز کار سیستم ایمنی همورال را مشخص نمودند. آن‌ها نشان دادند که اگر سرم حیوان ایمن شده با یک شکل تضعیف‌شدهٔ توکسین دیفتری را به حیوان غیرایمن منتقل نمایند، دریافت کنندگان سرم به‌طور اختصاصی نسبت به عفونت دیفتری مقاوم می‌شوند. این دو دانشمند اجزای فعال سرم را آنتی‌توکسین نامیدند چرا که آثار آسیب‌زایی سم دیفتری را خنثی کردند. این نتایج منجر به درمان عفونت مرگ‌آور دیفتری از طریق تجویز آنتی‌توکسین شد؛ دستاوردی که با تقدیم اولین جایزه نوبل در فیزیولوژی و پزشکی به فون بهرینگ مورد قدرشناسی واقع شد. در سال‌های ۱۸۹۰، پل ارلیش^۷ پیشنهاد کرد که سلول‌های ایمنی از گیرنده‌ها (و به گفته وی زنجیره‌های مازاد^۸) برای شناسایی سموم میکروبی استفاده می‌کنند و پس از آن، همین گیرنده‌ها را برای مقابله با میکروب‌ها ترشح می‌نمایند. وی همچنین واژه آنتی‌بادی (*antikörper* به زبان آلمانی) را برای پروتئین‌های سرم برگزید که به سموم متصل می‌شدند و موادی که محرک تولید آنتی‌بادی‌ها بودند، آنتی‌ژن نامیده شدند. امروزه در تعریف جدید، آنتی‌ژن به مولکول‌هایی اطلاق می‌شود که به گیرنده‌های اختصاصی لنفوسیت‌ها متصل می‌شوند، چه موجب تحریک پاسخ‌های ایمنی شوند و چه محرک پاسخ‌های ایمنی نباشند. طبق تعریف دقیق، موادی که پاسخ‌های ایمنی را تحریک می‌کنند ایمنی‌زا (ایمونوژن)^۹ نامیده می‌شوند، اما اصطلاح آنتی‌ژن اغلب به طور مترادف به جای ایمونوژن به کار می‌رود. ویژگی‌های آنتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌های ترشحی می‌توانند به میکروب‌ها و سموم متصل شده و به حذف آن‌ها کمک نمایند.

ایمنی با واسطه سلول، که ایمنی سلولی نیز نامیده می‌شود، از طریق لنفوسیت‌های T عمل می‌کند. بسیاری از میکروب‌ها بلعیده می‌شوند اما درون فاگوسیت‌ها زنده می‌مانند، و برخی میکروب‌ها، به‌ویژه ویروس‌ها، سلول‌های مختلف میزبان را آلوده کرده و در آنها تکثیر پیدا می‌کنند. در این محل‌ها در دسترس آنتی‌بادی‌های موجود در گردش خون نیستند. دفاع در برابر این عفونت‌ها بر عهدهٔ ایمنی با واسطه سلول است، که موجب تخریب میکروب‌های داخل فاگوسیت‌ها و کشتن سلول‌های آلوده به منظور حذف منبع آلودگی می‌شوند. انواع مختلف لنفوسیت‌ها به‌وسیله پروتئین‌های غشایی خود شناسایی و نام‌گذاری می‌شوند. بسیاری از آنها با شماره‌گذاری CDها معرفی می‌گردند. این مولکول‌های سطحی که در عملکرد سلول‌ها نیز نقش مهمی دارند برای شناسایی و دسته‌بندی انواع لنفوسیت‌ها به کار می‌روند که در فصل ۲ و کمی بعدتر در همین فصل به آنها اشاره خواهیم کرد. خلاصه‌ای از مولکول‌هایی که با CD شماره‌گذاری شده‌اند در قسمت index موجود است.

ایمنی حفاظتی در برابر یک میکروب ممکن است در اثر پاسخ میزبان به میکروب یا انتقال آنتی‌بادی‌هایی که در مقابل میکروب دفاع می‌کنند، حاصل شود (شکل ۱-۶). به نوعی از ایمنی که در اثر مواجه شدن با یک آنتی‌ژن خارجی القاء می‌شود، ایمنی فعال^۱ می‌گویید، چرا که فرد ایمن شده در پاسخ به آنتی‌ژن نقش فعالی را ایفاء می‌کند. افراد و لنفوسیت‌هایی که با یک آنتی‌ژن خاص مواجه نشده‌اند، مبتدی خوانده می‌شوند که نشان می‌دهد آن‌ها از نظر ایمونولوژیک بی‌تجربه هستند. افرادی که به یک آنتی‌ژن میکروبی پاسخ داده‌اند و نسبت به برخوردهای بعدی با همان آنتی‌ژن ایمن شده‌اند را مصون^۲ می‌نامند.

ایمنی را می‌توان با انتقال سرم یا لنفوسیت‌های اختصاصی از فرد ایمن شده به فردی دیگر نیز ایجاد کرد؛ به این روش در شرایط تجربی انتقال عاریتی^۳ گفته می‌شود (شکل ۱-۶). در چنین شرایطی فرد گیرنده نسبت به یک آنتی‌ژن خاص ایمن خواهد شد، بدون آن که تا آن زمان با آن آنتی‌ژن برخورد داشته یا به آن پاسخ داده باشد. از این رو این نوع ایمنی را، ایمنی غیرفعال^۴ می‌نامند. یک نمونه مهم فیزیولوژیک از ایمنی غیرفعال، انتقال آنتی‌بادی‌های مادری به نوزاد است، که آنها را

1. Active Immunity

2. Immune

3. Adoptive transfer

4. Passive Immunity

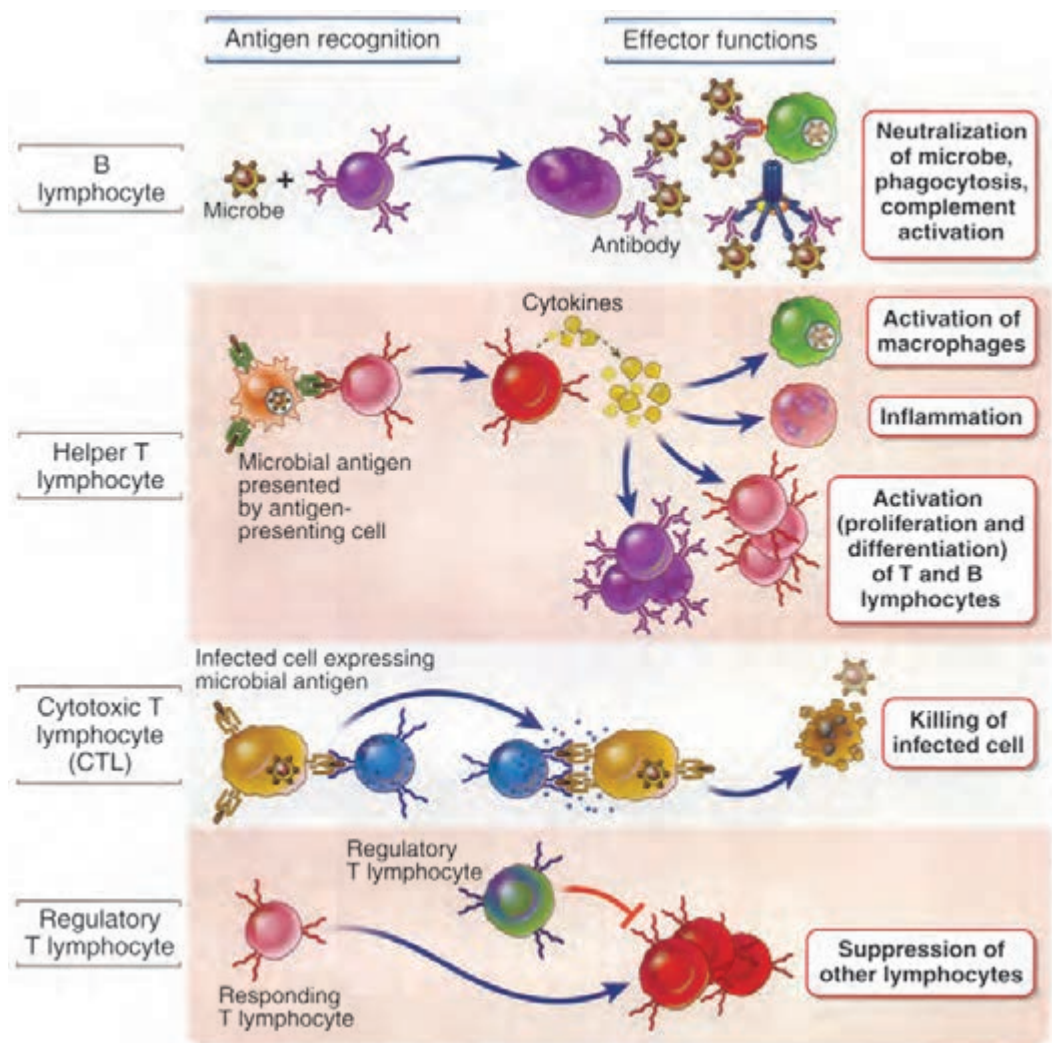
5. Emil Von Behring

6. Shibasaburo kitasato

7. Paul Ehrlich

8. Side chain

9. Immunogen



شکل ۵-۱ انواع لنفوسیت‌ها. لنفوسیت‌های B با شناسایی آنتی‌ژن‌های محلول به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تبدیل می‌شوند. لنفوسیت‌های T کمکی با شناسایی آنتی‌ژن‌ها بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به ترشح سایتوکاین‌ها می‌پردازند که مکانیسم‌های مختلف ایمنی و التهاب را تحریک می‌کنند. لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک با شناسایی آنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های آلوده موجب تخریب این سلول‌ها می‌شوند. سلول‌های T تنظیمی پاسخ‌های ایمنی بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی را سرکوب نموده و از ایجاد آن ممانعت به عمل می‌آورند.

و آنتی‌ژن‌ها در فصل ۵ تشریح شده است. مفاهیم فرضیه
ارلیش، مدلی زودتر از زمان خود برای عملکرد سلول‌های B در
ایمنی همورال محسوب می‌شوند. توجه زودهنگام وی به
آنتی‌بادی‌ها منجر به مقبولیت عمومی فرضیه همورال برای
ایمنی شد که براساس آن دفاع میزبان در مقابل عفونت‌ها با

واسطه مواد موجود در مایعات بدن (که قبلاً اخلاط^۱ نامیده
می‌شد) انجام می‌گیرد.
تئوری ایمنی سلولی در ابتدا شجاعانه توسط الی