

کلیات ایمنی شناسی

تعریف: ایمنی شناسی تعریف های مختلفی در علوم مختلف دارد. در لغت یعنی محافظت یا مصونیت داشتن. این واژه اولین بار توسط توسیداد^۱ در قرن ۵ پیش از میلاد در مورد طاعون خیارکی بیان شد. ولی در حوزه پزشکی یعنی مصون شدن در مقابل عواملی بیرونی است و به مجموعه ای که در این حفاظت نقش ایفا می کنند سیستم ایمنی می گویند. که ممکن است سلول ها و یا مولکولهای خاصی را نیز شامل شود.

گذری بر تاریخچه ایمنی شناسی: انسان های پیشین باور داشتند که مصون شدن از بیماری ها امکان پذیر است. قبل از کشف واکسن و در حدود ۲۰۰۰ سال پیش، چینی ها و کشورهای خاورمیانه از روش واریولاسیون^۲ (تلقیح) جهت ایمنی زاسیون در برابر ویروس آبله استفاده می کردند. به این صورت که مایعات و پوستول هایی از این ویروس (واریولا) در افراد نجات یافته از آبله را با افراد حساس مواجه می کردند. خراش هایی را در پوست افراد سالم ایجاد کرده و این ترکیبات را وارد این خراش ها می کردند و فرد بعد از دوره ۲ تا ۴ هفته، با علائم خفیف به طور اکتسابی به آبله انسانی مقاوم می شود. واژه واکسن^۳ و واکسیناسیون^۴، نخستین بار توسط ادوارد جنر^۵ در سال ۱۷۹۸، از نوعی پاکس ویروس به نام Variolae vaccinae استفاده شد. وی برای درمان آبله انسانی^۶ از این ویروس گاوی استفاده کرد (به همین علت گاهی به وی پدر علم ایمنولوژی نیز می گویند). وی مشاهده کرد که دختر شیر دوشی که دارای تاول هایی مربوط به آبله گاوی بر روی دستانش دارد به آبله انسانی برخلاف سایرین مبتلا نشده است. وی از چرک های موجود در تاول دستان دختر استفاده کرده و آن را به هر دو بازوی پسر ۸ ساله باغبانی که برای وی کار می کرد تزریق کرد. وی به آبله خفیفی مبتلا شد. بعد از مدتی (۶ هفته بعد) وی را در معرض آبله انسانی قرار داد تنها مقداری تب و اضطراب مشاهده کرد و بعد از تزریق مجدد به انواع مختلفی از این ویروس هیچ علائم دیگری مشاهده نشد (قرن ها بعد این عمل جنر مورد انتقادات شدیدی قرار گرفت. چرا که وی از شخصی بدون کسب اجازه به عنوان یک محیط آزمایش استفاده کرده بود). به هر حال در سال ۱۸۸۱ پاستور این اصطلاح را با کار بر روی واکسن ها مخصوصا وبای مرغی و هاری گسترش داد و به افتخار جنر عمل او را، واکسیناسیون نام نهاد. پل ارلیخ هم چنین نظریه زنجیره جانبی آنتی بادی^۷ را مطرح کرد. تئوری های او در زمینه رابطه مکملی بین آنتی ژن و آنتی بادی و واکنش بین آنتی بادی و آنتی ژن و هم چنین تئوری ایمنی همورال بوده و از او به عنوان پدر علم ایمنی همورال یاد می کنند. در مقابل در مورد ایمنی سلولی، شخصی به نام میچنکوف روسی را به عنوان پدر ایمنی سلولی می شناسند. هر چند، سال ها بعد از او شخصی به نام جرج مکنز انتقال سلول های ایمن را اثبات کرد.

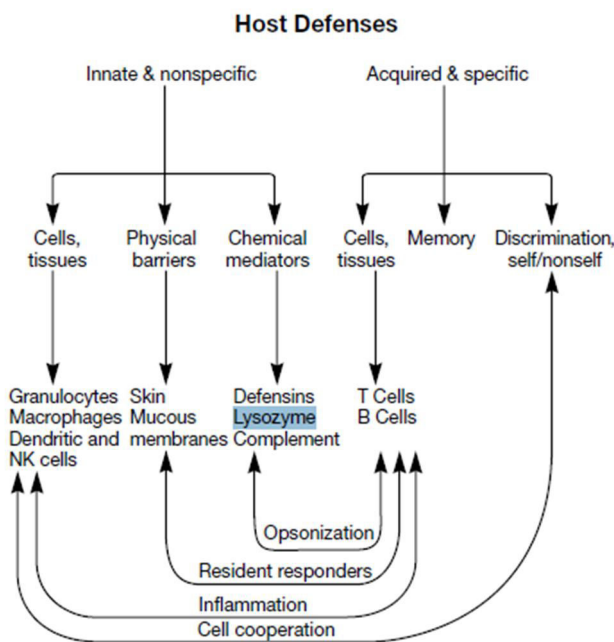


Figure 31.1 Some of the Major Components that Make Up the Mammalian Immune System. Double-headed arrows indicate potential bridging events that unite innate and acquired forms of immunity.

¹ Thucydidae

² Variolation

³ Vaccine

⁴ Vaccination or inoculation

⁵ Edward Jenner

⁶ Smallpox

⁷ side-chain theory

پدر علم ایمنولوژی کدامیک از دانشمندان زیر است؟

الف) لویی پاستور (ب) پاچت

ج) جنر (د) ابوالعباس

اولین دانشمندی که واکسن وبای مرعی زنده غیربیماری زا را تولید کرد چه نام دارد؟ (ارشد ۸۲)

الف) ادوارد جنر (ب) سالک

ج) ارلیش (د) لویی پاستور

جدول زیر خلاصه ای از تاریخ علم ایمنی شناسی است :

نام دانشمند	سال	عمل
ادوارد جنر	۱۷۹۸	مصون کردن افراد در برابر آبله و ساخت اولین واکسن
پاستور	۱۸۸۰	نامیدن عمل واکسیناسیون به افتخار جنر
پاستور	۱۸۸۰	ساخت واکسن هاری و وبای مرعی
مچنیکوف	۱۸۸۴	کشف فاگوستوز و ایمنی ذاتی (ایمنی سلولی)
بهرینگ	۱۸۸۷	تولید آنتی توکسین علیه دیفتتری
کیتاساتو	۱۸۸۷	تولید آنتی توکسین ضد کزاز (کشف ایمنی همورال)
پل ارلیش	۱۸۹۰	نظریه زنجیره جانبی، واژه آنتی بادی
جولز بورده	۱۸۸۹	کشف کمپلمان (الکسین ^۱) به عنوان ترکیبات حساس به حرارت سرم
آلمروت رایت	۱۹۰۰	کشف آپسونیزاسیون
پیتر گورن	۱۹۳۰	کشف H ₂
جورج اسنل	۱۹۳۰	کار بروی MHC و پیوند اعضا
ری اون و پیتر مداوار	۱۹۴۰	کشف پدیده تحمل
مک فارلن بورنت	۱۹۵۷	فرضیه انتخاب کلون و بحث نظارت ایمنی
جرالد ادلمن	۱۹۶۰	زنجیره سبک آنتی بادی
استینمن	۱۹۷۰	کشف دندرتیک سل ها
جرالد ادلمن و رودنی پورتر	۱۹۷۲	نشان دادن ساختار آنتی بادی با کریستالوگرافی اشعه ایکس
سوسوموتونگاوا	۱۹۷۶	کشف محدودیت به MHC
اولین ریشه کنی بیماری ها	۱۹۷۹	آبله
جرج کهلر و سزار میلشتاین	۱۹۸۰	آنتی بادی مونوکلونال در درمان
جولز هافمن	۱۹۹۷	شناسایی TLR

✓ نکته اولین عاملی که ریشه کن شد آبله بود و بعد از آن فلج اطفال است . همچنین گزارش شده است که دیفتتری نیز ریشه کن شده است.

انواع سیستم ایمنی

پاتوژن ها قبل از ورود به بدن توسط مجموعه ای از عوامل از بین می روند. ولی چنانچه وارد بدن شدند با سلول های سیستم ایمنی نظیر دندرتیک سل، ماست سل ها، سلول های NK و ILC و کمپلمان تا همان ۱۲ ساعت اول سروکار دارد و بعد از این ساعت، سلول های دیگری نظیر لنفوسیت های T و B وارد عمل می شوند و تا زمان فعال شدن ایمنی اکتسابی که با تولید آنتی بادی همراه است ۷ روز زمان لازم است (تصویر). به طور کلی دو نوع سیستم ایمنی وجود دارد. نوع اول : ایمنی ذاتی یا غیراختصاصی یا Innative و نوع دوم : ایمنی اکتسابی یا تخصصی یا تطبیقی یا acquired. تفاوت این دو سیستم ایمنی با یک مثال ساده مشخص می شود. زمانی که یک عاملی به سرعت وارد بدن می شود نیاز است که پاسخ سریعی از طرف میزبان برعلیه آن داده شود حالا هر چیزی که می خواهد باشد. لذا برای مقابله با آن ایمنی ذاتی استفاده می شود. در ادامه اجزای ایمنی ذاتی بیان شده است. تصویر بعدی اجزای عمده ایمنی ذاتی و اکتسابی و ویژگی های آن ها را به صورت مختصر بیان کرده است. ایمنی ذاتی قبل از پاسخ اکتسابی در بدن، وجود داشته است و سرعت عمل

¹ alexine

بیشتری دارد. به هر نوع پاتوژن و هر تعداد تکرار عفونت به صورت یکسان پاسخ می‌دهد. در مقابل، ایمنی اکتسابی تفاوت عمل متفاوتی براساس نوع پاتوژن و تکرار مجدد آن دارد. لذا قدرت و اختصاصیت بیشتری دارد. ویژگی‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی در ادامه بیان شده است.

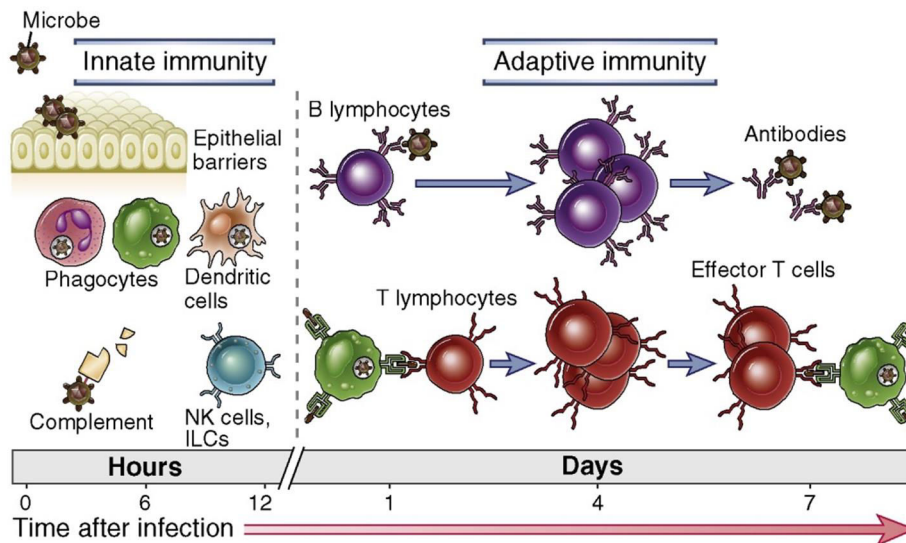


FIGURE 1-1 Innate and adaptive immunity. The mechanisms of innate immunity provide the initial defense against infections. Adaptive immune responses develop later and require the activation of lymphocytes. The kinetics of the innate and adaptive immune responses are approximations and may vary in different infections. *ILC*, innate lymphoid cell; *NK*, natural killer.

✓ نکته: سیستم ایمنی در انواع مختلفی از جانداران از گیاه گرفته تا باکتری‌ها و قارچ‌های سمی وجود دارد و جالب اینکه در برخی موارد دارای ساختار مشابهی می‌باشند. برای مثال دیفنسین‌ها در انواعی از جانداران دارای ساختار سوم مشابهی می‌باشند. هم چنین گیرنده‌های مشابه Toll (TLR) و مسیر انتقال پیام NF-KB بسیار مشابه است.

ایمنی ذاتی و اجزای آن

اولین نکته مورد ایمنی ذاتی، این است که به طور اختصاصی عمل نمی‌کند. اولین خط ایمنی ذاتی شامل، پوست و ترشحات بدن است که با ورود پاتوژن‌ها به داخل بدن مقابله می‌کند و بعد از آن، سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها و پروتئین‌های خون وارد عمل می‌شوند. از مهم‌ترین اجزای ایمنی ذاتی شامل موانع فیزیکوشیمیایی، مولکول‌های ترشحی (ترشحات پوست، لیزوزیم^۱، ترانسفرین، لاکتوفرین، کمپلمان (بجز مسیر کلاسیک)، پروتئین‌های فاز حاد^۲، اینترفرون تیپ یک (نوع آلفا و بتا)، هم چنین حضور باکتری‌های طبیعی بر روی سطوح بدن که با تولید باکتریوسین‌ها از جایگزین شدن سویه‌های رقیب ممانعت می‌کنند خود یک نوعی از ایمنی ذاتی محسوب می‌شود.

^۱ نقش لیزوزیم، شکستن پیوند بین بتا یک، N استیل گلوکز آمین - و N استیل مورامیک اسید در دیواره باکتری‌ها مخصوصاً گرم مثبت‌ها است. لیزوزیم در ترشحات بدن، اشک و بزاق دهان نیز وجود دارد.

^۲ پروتئین‌های فاز حاد عمدتاً توسط کبد تولید می‌شوند. اما ممکن است برخی مانند BPI توسط فاگوسیت‌های فعال شده نیز تولید می‌شوند. از مهم‌ترین پروتئین‌های فاز حاد که در زمان التهاب افزایش می‌یابند می‌توان به فاکتورهای انعقادی (فاکتور ۸، فیبرینوژن، پلاسمینوژن، پروترومبین، پلاسمینوژن)، پروتئین‌های انتقالی (هپتوگلوبولین، سروپلاسمین، هموپکسین و ترانسفرین)، اجزای کمپلمان (C2, C3, C4 و فاکتور B) و سایر اجزای CRP، فیبرونکتین، آلفا یک آنتی‌تریپسین^۱، آمیلوئید A (حتی تا ۱۰۰ برابر نرمال افزایش) اشاره کرد. هم چنین آلبومین، پره آلبومین، بتا لیپوپروتئین و آلفا دو ماکروگلوبولین کاهش می‌یابد. IL1, IL6, TNF α در تحریک سلول‌های کبد به ترشح پروتئین‌های فاز حاد دخالت دارد.

۳ تکثیر از این جزوه یا واگذاری آن به هر صورت موجب ضمان شرعی است. بخاطر دنیای دیگران آخرت خود را هدیه ندهید

تهیه جزوات فقط از این طریق @doctorkashfi

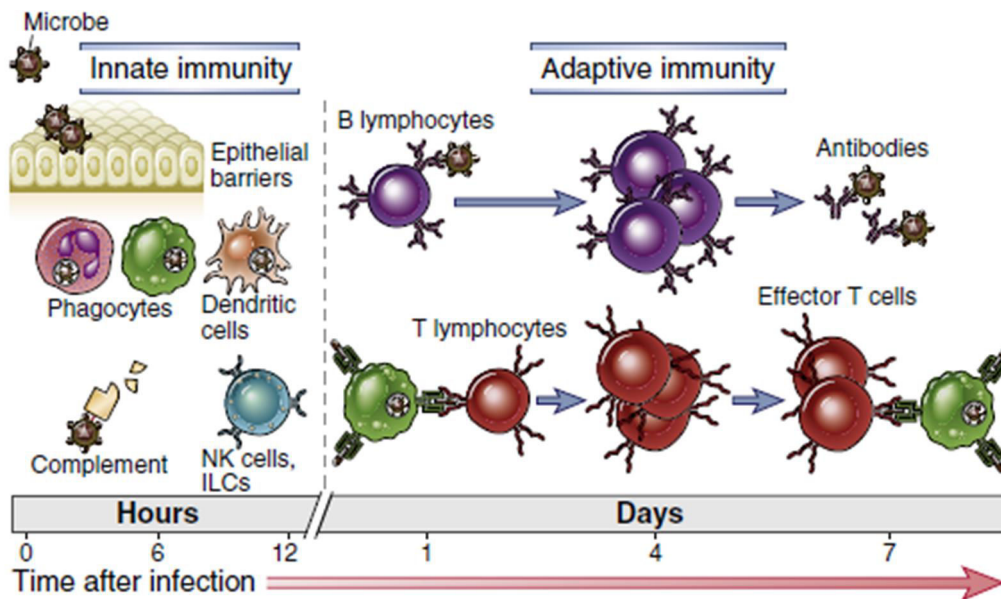


FIGURE 1-1 Innate and adaptive immunity. The mechanisms of innate immunity provide the initial defense against infections. Adaptive immune responses develop later and require the activation of lymphocytes. The kinetics of the innate and adaptive immune responses are approximations and may vary in different infections. ILC, innate lymphoid cell; NK, natural killer.

✓ فاکتورهای نکروز توموری (TNF) و سایتوکائین‌ها (مانند اینترلوکین‌ها یا ILها) و بعضی از سلول‌ها (نوتروفیل، سلول‌های فاگوسیت تک هسته ای مانند منوسیت‌ها، سلول‌های ماکروفاژ، ائوزینوفیل، ماست سل، NK و ...) می‌باشد. در ادامه هر کدام مورد بررسی قرار می‌گیرد:

الف) پوست و بافت‌های سطحی بدن (اپیتلیال) + ترشح مواد:

پوست سالم به علت داشتن شرایط اسیدی ($pH = 5$)، خشک بودن، دمای پایین، چربی‌های ترش‌حی پوست و مو، آنزیم‌های مخرب و ترکیبات دیگر مانع از رشد بسیاری از ارگانیسم‌ها می‌شود. این قسمت بیرونی ترین مانع و در واقع اولین سد دفاعی از ایمنی ذاتی در برابر ورود عوامل خارجی است. به طور کلی این سد به علت پیوستگی سلول‌ها و داشتن لایه‌های کراتینی نفوذ ناپذیر است. موکوس سطوح داخلی بدن را پوشانده است و تنها از یک لایه اپیتلیال ساخته شده است. دمای موکوس حدود 37 درجه سانتیگراد و pH آن حدود 7 تا $7/4$ است. نقش آن در جذب و ترشح مواد می‌باشد. موکوس پیوسته ساخته شده و به لومن ترشح می‌شود. موکوس ترکیبی از مواد گلیکوپروتئینی است که موسین نام دارد. **لاکتوفرین^۱** با اتصال به آهن، و حذف آهن آزاد، از رشد باکتری‌ها جلوگیری می‌کند. **لاکتوپراکسیداز^۲** ماده دیگری است که در بزاق، اشک، شیر و موکوس مجاری تنفسی وجود دارد. این آنزیم حاوی هم است و باعث هیدرولیز آب اکسیژنه (H_2O_2) و تولید هیپوتیوسیانات (OSCN) با فعالیت بالا از تیوسیانات (SCN) می‌شود. این ماده باعث کشته شدن باکتری‌ها می‌شود. پپتیدهایی به نام **دفنسین‌ها^۳**، **کاتلیسیدین‌ها^۴** و **هیستامین‌ها^۵** نوعی از عوامل ضدباکتریال به صورت وسیع الطیف هستند که حاوی مناطق کاتیونی هستند. این ترکیبات توسط عوامل ایمنی ذاتی مانند نوتروفیل‌ها، سلول‌های کشنده و سلول‌های اپیتلیال تولید می‌شود. نحوه عمل آن‌ها دپلاریزه کردن یا سوراخ کردن غشای باکتری‌ها^۶، از بین رفتن پمپ پروتونی یا PMF و در نهایت باعث از بین رفتن دیواره عوامل پاتوژن می‌باشد. دیفنسین در دهان، زبان، واژن، لوزه، ریه، پوست، کریپت‌های روده بزرگ و کوچک تولید می‌شوند. به همین علت اینکه عفونت‌های زبان ناشی است و حیوانات زخم‌های خود را لیس می‌زنند.

در مورد دیفنسین‌ها: سه گروه عمده دیفنسین‌ها شامل آلفا و بتا و تتا می‌باشند. این‌ها بر علیه باکتری‌ها و قارچ‌ها موثر هستند. همه آن‌ها به صورت پیش‌ساز بوده و در فعالیت پروتئولیتیک فعال می‌شوند. دیفنسین‌ها دارای 20 تا 34 اسید آمینه می‌باشند. در ساختارشان سه پیوند دی‌سولفیدی یافت می‌شود. دیفنسین‌ها توسط سلول‌های اپیتلیال، نوتروفیل، NK و لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک

¹ Lactoferrin

² Lactoperoxidase

³ Defensins

⁴ Cathelicidins

⁵ Histatins

⁶ pore-forming protein