

مبحث :

IMMUNOLOGICAL TOLERANCE & AUTOIMMUNITY

جلد: ۱۲

استاد: دکتر عرفانی

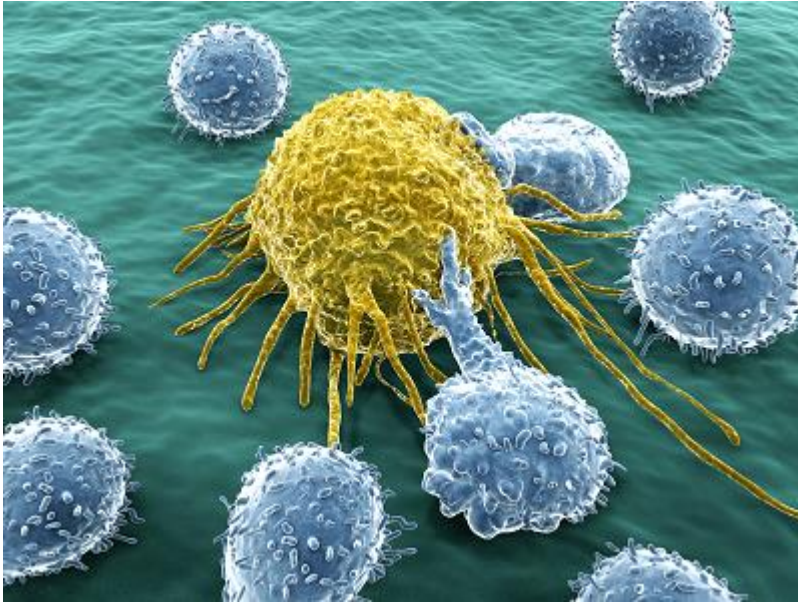
تہیہ کنندگان :

۱. محمد هادی خادمی

۲. حمیدرضا حیدری

۳. رضا کاظمی

۴. مجتبیٰ حشمتی



ایمفے تنفسی

نوازیون ۹۸ دندانپزشکی شیراز

ایجاد تنوع در گنجینه ی لنفوسیت با مکانیسم های genetic combination انجام می شود. به عبارتی زمانی که لنفوسیت های T,B به ترتیب در مغز استخوان و تیموس تکامل می یابند ، به مجموعه ای از لنفوسیت هایی که هر کدام در سطح رسپتور خود ، آنتی ژنی متفاوتی را بیان می کنند تبدیل می شوند. (تنوع ایجاد می شود) ساز و کار این روش بدین گونه است که قطعات ژنی کد کننده، ناحیه های متغیر رسپتورها را در اندام های لنفی اولیه (مغز استخوان و تیموس) و repertoire تشکیل می دهند .

مبحث این جلسه شامل دو بخش است:

- * معرفی مکانیسم هایی که سیستم ایمنی براساس آن یاد میگیرد که به بافت های خودی حمله نکند (self-tolerance)
- * معرفی مکانیسم هایی که باعث از بین رفتن self-tolerance و خود ایمنی می شود.

The problem of self – nonself

discrimination

از آنجایی که قطعات ژنتیکی Ig و TCR در جریان تکامل لنفوسیت ها به صورت تصادفی به هم متصل می شوند، ممکن است پروتئین های حاصل (گیرنده های سطحی) بر علیه آنتی ژن های خودی باشند . همچنین می دانیم که سیستم ایمنی به self-antigen دسترسی دارد. اما در حالت طبیعی به آن ها پاسخ نمی دهد. بنابراین self- reactive lymphocyte ها باید به شدت محدود شده باشند .

: The importance of Immune regulation

دو کاربرد سیستم های تنظیمی در سیستم ایمنی

- (۱) جلوگیری از self – reaction سلول ها ؛ به عبارتی باعث حفظ تعادل نسبت به خود شوند.
- (۲) مانع از activation بیش از حد نیاز در پاسخ به آنتی ژن های بیگانه بشوند ؛ به عبارتی پاسخ ایمنی نسبت به عوامل بیگانه نیز باید تحت کنترل باشند.

اختلال در تنظیم ایمنی بدن ما می تواند سبب ایجاد immune- mediated inflammatory diseases شود.

The Immunological equilibrium: balancing lymphocyte activation and control

در بدن ما، activation سیستم ایمنی ، پاسخ علیه پاتوژن ها را تضمین می کند و regulation سیستم ایمنی ، پاسخ به خود و پاسخ نرمال علیه پاتوژن را تضمین می کند. چنین حالتی نرمال است ولی در وضعیت پاتوژنیک ، بالانس بین این دو به هم می خورد.

: General principles of controlling immune responses

(۱) **passive control**: در این مکانیسم، آنتی ژنی وجود ندارد که به دنبال حذف عامل بیگانه، گیرنده های آنتی ژنی را فعال کند و نیز لنفوسیت هایی که از قبل فعال شده اند، به دلیل فقدان آنتی ژن، سیگنال های خود را از دست داده و دچار آپوپتوز می باشند. طبیعی است که در انتهای پاسخ، گروهی از لنفوسیت هایی که از قبل فعال شده اند تبدیل به سلول های خاطره می باشند.

(۲) **active control**: از آن تحت عنوان Immunological Tolerance یاد می شود.

تعریف: فقدان پاسخ ایمنی علیه یک آنتی ژن خاص است که معمولاً به دنبال برخورد لنفوسیت ها با آنتی ژن خاصی که مختص آن لنفوسیت است؛ بنابراین این اصطلاح **tolerogen** در مقابل **Immunogen** است.

Immunogen: آنتی ژن که سیستم ایمنی علیه آن واکنش می دهد.

Tolerogen: آنتی ژنی است که به آن پاسخ داده نمی شود.

دانستن مکانیسم های ملکولی و سلولی **Tolerance** در جهت یافتن راه های درمان مختلف مبتنی بر یافتن مکانیسم های تحمل ایمنی در بیماری های مختلف **autoimmune** و آلرژیک و یا حتی دفع پیوند بسیار اهمیت دارد.

Mechanism of unresponsiveness to self-Antigens (self – tolerance)

(۱) **central tolerance**: مکانیسم هایی که بر روی سلول های **self – reactive** نابالغ در حال تکامل که در اندام های لنفاوی اولیه هستند انجام می شوند. به این مکانیسم، تحمل مرکزی گفته می شود.

(۲) **peripheral tolerance**: از آنجایی که مکانیسم های مرکزی ممکن است کامل انجام نشود ممکن است تعدادی از لنفوسیت های **self-reactive**، از فرآیندهای تحمل مرکزی فرار کنند و وارد **peripheral tissue** شوند.

بنابراین به مکانیسم هایی که مانع از فعالیت **mature self-reactive lymphocytes** می شوند، مکانیسم تحمل محیطی می گویند.

Clonal ignorance: عبارت است از فرآیندهای برخی از **mature self-reactive lymphocytes** که امکان برخورد با **self – Antigen** را به میزان کافی پیدا نمی کنند و به آن ها به میزان کافی پاسخ نمی دهند. در بعضی از کتاب های مرجع، آن را زیر مجموعه ی **peripheral tolerance** در نظر می گیرند و در بعضی، آن را گروهی جداگانه در نظر می گیرند.

مثالی از clonal ignorance:

به طور مثال در testis به واسطه ی سد خونی ، و نیز در CNS به واسطه ی سد خونی مغزی ، لنفوسیت ها به این نواحی دسترسی ندارند و امکان پاسخ ایمنی وجود ندارد . همچنین در Anterior chamber of Eye ، به واسطه سد خونی و همچنین مولکول هایی نظیر FAS- L (که می توانند باعث مرگ لنفوسیت ها به محض ورود آن ها شوند) ، امکان دسترسی لنفوسیت ها وجود ندارد ؛ به همین دلیل است که پیوند قرینه به آسانی انجام می شود .

*نکته : وضعیت عدم پاسخ در جنین پستانداران نیز مشاهده می شود .

به طور کلی هر زمان سیستم ایمنی دسترسی کافی به آنتی ژن نداشته باشد ، clonal ignorance اتفاق می افتد.

Central tolerance:

از آنجایی که مکانیسم تحمل مرکزی در اندام های لنفاوی انجام می شود و آنتی ژن های بیگانه نمی توانند وارد شوند، در نتیجه این تحمل ، توسط آنتی ژن های خودی انجام می شود. بنابراین می توان گفت سلول های نابالغ در حال تکامل در اندام های لنفاوی اولیه، در جریان تکامل یافتن، در مرحله ای تحت تاثیر آنتی ژن های خودی قرار می گیرند .

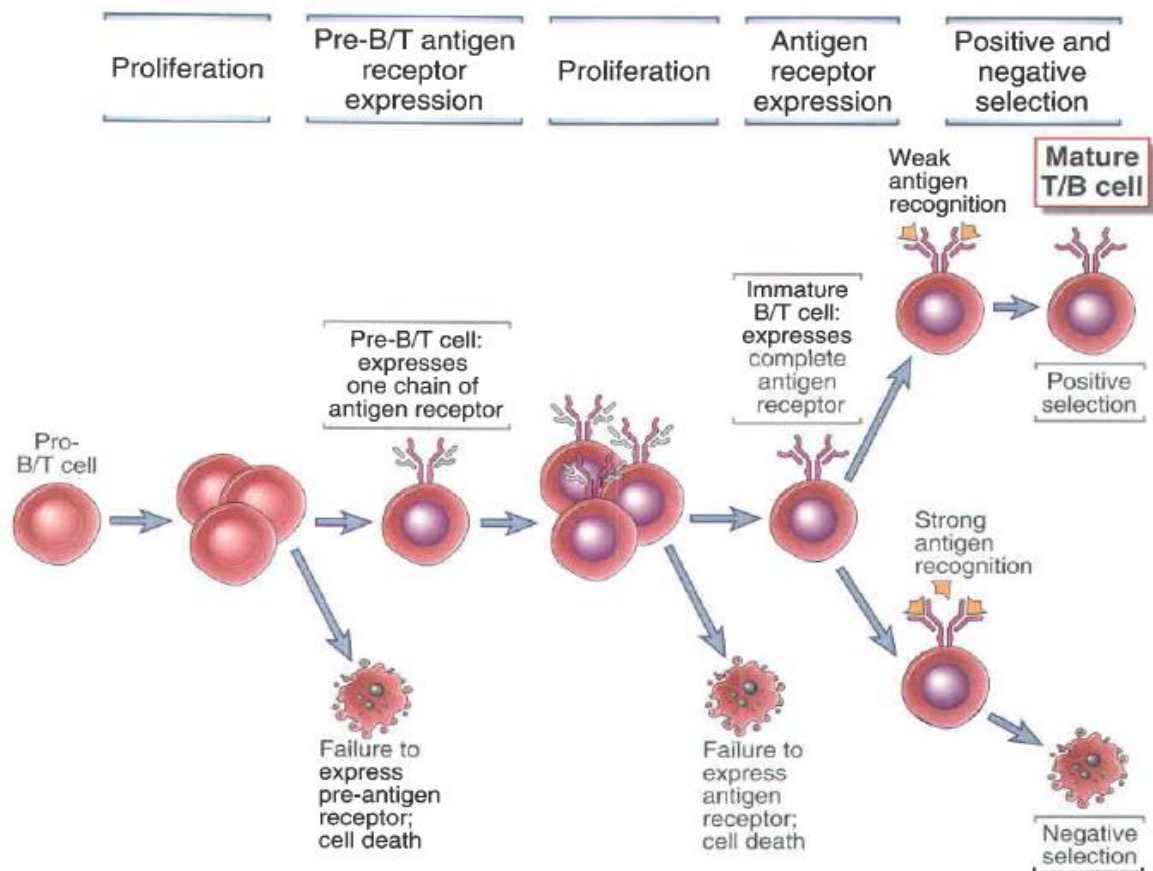
(۱) clonal deletion (elimination): حذف کلونی که آنتی ژن خودی را با affinity بالا شناسایی می کند (هم برای لنفوسیت B و هم لنفوسیت T).

(۲) یکی از مکانیسم ها ، تبدیل سلول T در حال تکاملی است که یک آنتی ژن خودی با affinity نسبتا بالا به یک regulatory cell شناسایی کرده است.

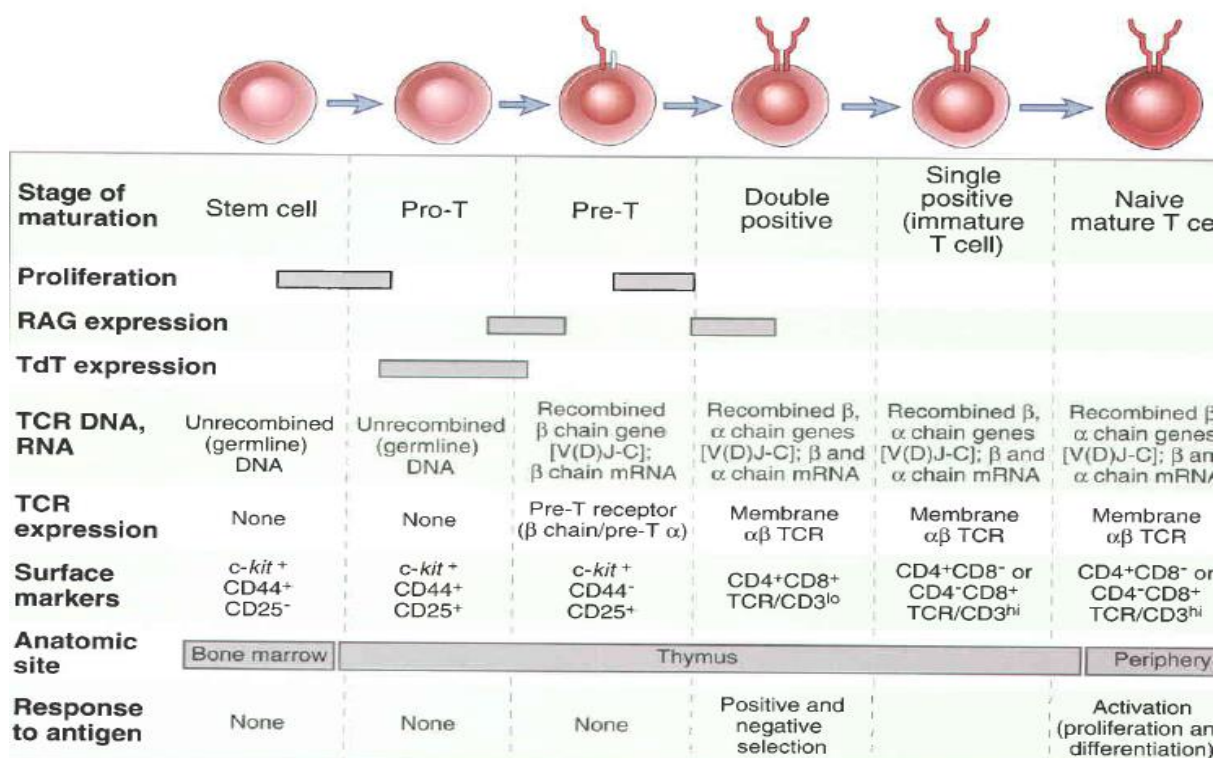
(۳) receptor – editing : این مکانیسم ویژه ی لنفوسیت های B است. در این فرایند یکی از زنجیره های کوچک آنتی بادی ، مجددا بازآرایی می شود و زنجیره ی قبلی را حذف می شود .

تمام مراحل فوق که در جریان تکامل لنفوسیت های صورت می گیرد در فرآیندی به نام negative selection انجام می شود.

: Checkpoints in lymphocyte maturation

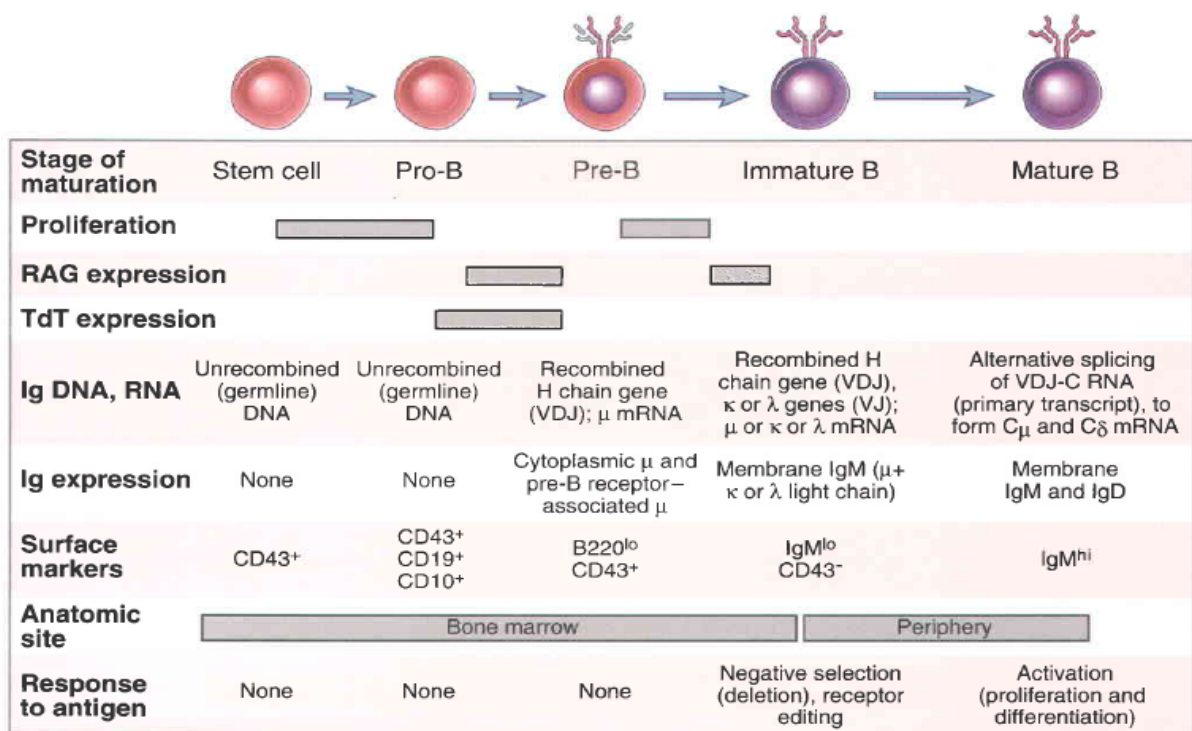


: Stages of T cell maturation



لنفوسیت های T در مرحله ی double positive (زمانی که هم مولکول CD4 و هم مولکول CD8 و هم رسپتور TCR کامل دارند) به علت داشتن TCR می تواند آنتی ژن را شناسایی کنند. این مرحله همان مرحله ای است که لنفوسیت T حساس به مرگ است چرا که اگر آنتی ژن را شناسایی می کند، این آنتی ژن همان آنتی ژن خودی است و دچار negative selection می شود. بنابراین در لنفوسیت های T ، negative selection در مرحله ی double positive صورت می گیرد.

: Stages of B cell maturation



در سلول های B ، negative selection ، در مرحله ی Immature B اتفاق می افتد. در این مرحله سلول فقط IgM را روی سطح خودش دارد و هنوز IgD ندارد.

در رابطه با مکانیسم های central tolerance دو نکته وجود دارد :

- این مکانیسم در طول حیات ادامه می یابد زیرا تولید لنفوسیت ها کم و بیش در طول حیات ادامه دارد.
- در رابطه با لنفوسیت های T ، در تیموس اتفاق خاصی رخ می دهد و باعث می شود بسیاری از Tissue specific antigen های بافت های دیگر نیز در تیموس بیان می شود.

در واقع ، بیان آنتی ژن های غیر تیموسی کمک می کند تا لنفوسیت های T در حال تکامل ، فرصت آشنایی با همه ی آنتی ژن های خودی را داشته باشند و اگر بر علیه آن ها هستند ، تحت negative selection قرار بگیرند . ژنی که در بیان آنتی ژن های غیر تیموسی در تیموس نقش دارد ، ژن AIRE (Auto Immune Regulator) نامیده می شود.

این ژن، بر روی کروموزوم ۲۱ قرار دارد و با مهندسی معکوس مشخص شد که این ژن نقش کلیدی در تحریک بیان بسیاری از آنتی ژن های خودی توسط سلول های اپیتلیال تیموس دارد. سلول های اپیتلیال تیموس، سلول هایی هستند که دقیقاً در زمانی که سلول های T در حال تکامل هستند می توانند تمام آنتی ژن های درون تیموس را ببلعند. (در درون خود Process کنند) و به سلول های T در حال تکامل عرضه کنند.

به این دلیل گفته شد ژن Aire با مهندسی معکوس شناسایی شد زیرا در ابتدا یک بیماری به نام Autoimmune polyendocrine syndrome (APS-1) شناسایی شد و سپس مشخص شد افراد دارای این بیماری دچار یک mutation در ژن Aire هستند. به همین دلیل این بیماران نمی توانند Tissue specific antigens را در سلول های اپیتلیال داشته باشند و در نتیجه self-reactive T cells که در حالت معمول از بین می روند، در این افراد نمی توانند آنتی ژن های خودی را شناسایی کند و اگر هم از مکانیسم های تحمل محیطی فرار کنند، باعث بروز خود ایمنی می شوند.

ژن Aire نه تنها در انسان بلکه در حیوانات آزمایشگاهی مانند موش نیز منجر به بروز بیماری های التهابی می شوند.

Mechanism of peripheral T cell tolerance

در رابطه با مکانیسم فعال شدن سلول های T در یک پاسخ ایمنی نرمال، این گونه گفتیم که سلول های T برای شناسایی آنتی ژن نیازمند این هستند که آنتی ژن توسط سلول های دندریتی و سایر عوامل ارائه کننده آنتی ژن، Process شوند و قطعات پپتیدی حاصل در شکاف MHC روی سطح APC به سلول T عرضه شود. سلول T در این حالت در صورتی که TCR، اختصاصی complex پپتید MHC - باشد، می تواند به آن متصل شد و سیگنال اول activation را بگیرد. همچنین این سلول به یک سیگنال دوم نیاز دارد که توسط مولکول CD28 باید به سلول T عرضه شود.

لیگاند مولکول CD28، مولکول کمک محرکی است که همزمان با عرضه آنتی ژن در سطح سلول عرضه کننده ی آنتی ژن بروز پیدا می کند.

یکی از مولکول های کمک محرک، مولکول B7 است. سلول T در صورتی هر دو سیگنال را بگیرد می تواند وارد عمل شود و به دو سلول Effector و Memory تبدیل شود.

مکانیسم های تحمل محیطی

(۱) Clonal Anergy: این مکانیسم زمانی اعمال می شود که سلول T بتواند آنتی ژنی را در شکاف MHC در سطح APC شناسایی کند. (سیگنال اول را دریافت کند) اما توانایی دریافت سیگنال دوم را نداشته باشد. به عبارتی زمانی این اتفاق می افتد که آنتی ژن به سلول T عرضه شود اما APC فاقد مولکول کمک محرک در سطح خود باشد؛ در نتیجه، گرفتن سیگنال اول و عدم دریافت سیگنال دوم باعث بروز فنوتیپی به نام فلجی یا Anergy می شود.

لفظ فلج به این علت است که به دنبال این اتفاق درون سلول تجمعی از مولکول ها را خواهیم داشت که باعث می شود که اگر سلول T مجدداً آنتی ژن را در شرایط نرمال شناسایی کند این سلول دیگر توانایی فعال شدن را ندارد و فلج شده است .

اعتقاد بر این است که سلول T در صورتی که سیگنال ۱ را دریافت کند و سیگنال ۲ را دریافت نکند، در دم سیتوپلاسمی TCR، تعداد زیادی فسفاتاز جمع می شوند. فسفاتاز، فسفات را از مولکول های signaling جدا میکند و باعث می شود که حتی اگر مجدداً سلول بتواند سیگنال ۱ و ۲ را بگیرد، فسفاتازها مانع فعالیت کیناز بشوند .

همچنین مشاهده شده است که به غیر از فسفاتاز، تعدادی زیادی Ubiquitin ligase دردم آن ها جمع می شود. این آنزیم میتواند Ubiquitin را به پروتئین های signaling بچسباند و بوسیله ی پروتئازوم، آن ها را مورد هدف حذف قرار دهد .

اتفاق دوم این است که به دنبال شناسایی سیگنال ۱ و فقدان سیگنال ۲، مولکولی به اسم CTLA-4 روی سطح این سلول ها بالا می رود CTLA-4. یکی از مهمترین مولکول های مهار سلول های T می باشد و زمانی که به سطح سلول قرار می گیرد، به مولکول B7 سطح APC اتصال می یابد. (مشابه اتصال CD28 سطح سلول T به B7)

تفاوت در این است که اگر CTLA-4 به B7 متصل شود مانع انتقال سیگنال میشود و اجازه نمی دهد CD28 سیگنال ۲ را به سلول انتقال دهد؛ در صورتی که اگر CD28 به B7 سطح APC متصل شود، سیگنال ۲ به سلول می رسد. مجموع دو فرایند فوق باعث ایجاد حالت Anergy می شود .

۲) Suppression (مهار): توسط Regulatory T cells انجام میشود این سلول ها مانع فعال شدن سلول Auto-reactive می شود .

۳) Deletion: سلول Auto-reactive، آنتی ژن را در شکاف MHC در سطح APC شناسایی می کند. اگر شرایط به گونه ای باشد که سلول فعال شود ولی آنتی ژن چند بار به سلول عرضه شود، به واسطه ی فعل و انفعالی که در سلول اتفاق می افتد سلول دچار آپوپتوز می شود. به این نوع مرگ Activation-induced cell death گفته می شود .

اکنون مکانیسم های deletion , suppression را به تفصیل مورد بررسی قرار می دهیم .

Suppression :

سلول های T reg سلول هایی هستند که کار مهار سلول های سیستم ایمنی را انجام می دهند این سلول ها CD4 و مقدار زیادی IL-2 receptor α chain (CD25) در سطح خود دارند و همچنین درون خود Fox p3 transcription factor دارند که مختص این سلول ها می باشد. به طوری که می توان نتیجه گرفت که هر سلول CD4+ که این فاکتور را بیان می کند Treg است. جهش در ژن Fox p3 سبب ایجاد یک بیماری به نام IPEX می شود .

(Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X- linked syndrome)

در این بیماری میزان Treg های بدن بسیار کاهش می یابد و عملکرد شان دچار اختلال می شود. در نتیجه در این گونه افراد التهاب شدید و حمله به بافت های خودی دیده می شود .

*نکته: به ژن foxp3 ، scurfین گفته می شود .

در مجموع Treg ها به دو گروه تقسیم می شوند :

۱) دسته ای که حاصل negative selection در اندام های لنفاوی اولیه هستند که به آن ها natural T reg یا Thymic گفته می شود .

۲) Treg ممکن است در peripheral tissue نیز تولید می شود که به آن ها inducible T reg یا Treg adaptive یا peripheral T reg می گویند که از سلول های CD4+ یا T-helper در peripheral tissue تحت شرایط خاصی تولید می شوند .

مکانیسم تبدیل T-helper به Treg مشخص نیست اما می دانیم که شناسایی آنتی ژن و حضور تعدادی زیادی از TGF-B و IL2 ، لازمه ی این تبدیل است. نقش این دو نوع یکسان است و به صورت سینرژیک ، با هم در این امر دخالت دارند .

طبیعی است که peripheral Treg ها می توانند ضد آنتی ژن های خودی یا ضد آنتی ژن های بیگانه باشد . همچنین مقدار پایین B7 نیز می تواند سبب تبدیل T-helper به Treg شود.

مکانیسم suppression توسط Treg ها:

۱- مکانیسم اول : Treg ها صرف نظر از نوعشان ، مقدار زیادی CTLA-4 دارند و می دانیم که CTLA-4 می تواند باعث جلوگیری از فعال شدن سایر سلول های ایمنی از جمله سلول های Auto-reactive شود.

۲- مکانیسم دوم : تولید سیتوکین ترشچی شامل TGF-B و IL-10 که هر دو نقش مهاری دارند.

۳- مکانیسم سوم : این سلول IL-2 را در محیط مصرف می کند . زمانی که یک لنفوسیت فعال می شود. به مقدار زیادی IL-2 نیاز دارد.

Deletion: در صورتی که سلول های T در عدم وجود inflammation به طور مکرر آنتی ژنی را شناسایی کنند، به طور مکرر activate می شوند. در این سلول هایی که تکثیر پیدا کرده اند، مرگ سلولی اتفاق می افتد.

مکانیسم مرگ:

(۱) مکانیسم میتو کندریایی: گروهی از مولکول های خانواده ی BCL-2 به هنگام injury یا فقدان growth factor با مکانیسم های مختلفی از طریق میتو کندری و با به کار گیری سیتوکروم C موجود در میتو کندری باعث القای آپوپتوز می شوند.

(۲) Death receptor: به واسطه ی مولکول های مرگ مثل FAS یا رسپتور TNF دچار آپوپتوز می شوند.

هنگامی که سلول لنفوسیت T در زمان عدم inflammation به طور مکرر با آنتی ژن برخورد کند، بیان FAS و FAS ligand و همچنین بیان مولکول های خانواده ی BCL-2 افزایش می یابد. مطالعات نشان می دهد که جهش در مولکول های FAS یا FAS ligand یا مولکول های خانواده ی BCL-2، با بیماری خود ایمنی مرتبط است.

Mechanism of B-cell tolerance:

(۱) central tolerance

(۲) peripheral tolerance

B-cell Central Tolerance:

(۱) Deletion

(۲) Receptor editing: یکی از زنجیره های سبک (معمولا زنجیره ی کاپا (k)) که قبلا باز آرایشی نشده، فرصت باز آرایشی پیدا می کند. در همین حین زنجیره ی قبلی که باز آرایشی شده است، خاموش می شود. زنجیره ی سبک کاپا تغییر می کند و در نتیجه سلول می تواند آنتی ژن جدیدی را شناسایی کند. این سلول B در حال تکامل مجدد می تواند با آنتی ژن های اطراف خودش برخورد کند. در این هنگام اگر مجددا آنتی ژن خودی را شناسایی کند delete می شود ولی اگر ضد خودی نباشد به عنوان یک سلول functional B از BM خارج می شود و به عنوان ضد بیگانه وارد Peripheral tissue می شود.

B-cell Peripheral Tolerance:

ممکن است تعدادی از سلول های Auto-reactive B از مکانیسم Central Tolerance فرار کنند. مکانیسم های Peripheral Tolerance شامل:

(۱) Anergy: ایجاد Anergy به واسطه ی فقدان سیگنال دوم در جریان activation لنفوسیت B

(۲) Expression of inhibitory molecule: به طور مثال مولکول CD22 در سطح سلول بیان می شود و سلول B را مهار می کند.

(۳) Clonal deletion:

*نکته: اگر سلول های T- helper اختصاصی یک آنتی ژن دچار Anergy شوند چون توانایی فعال شدن ندارند ممکن است نتوانند به سلول B کمک کنند. همانطور که می دانید یکی از راه های فعال شدن سلول های B گرفتن help از سلول های T- helper می باشد. به همین دلیل T- helper را فرماندهان سیستم ایمنی می شناسند.

* چه ویژگی هایی تعیین می کند که یک آنتی ژن ، به عنوان Immunogen عمل کند یا ؟Tolerogen

(۱) ویژگی APC که آنتی ژن را عرضه می کند. اگر APC، mature باشد و بیان مولکول کمک محرک در سطح آن زیاد باشد در این صورت پاسخ ایمنی علیه آن نسبت به تحمل ، احتمال بیشتری دارد. و برعکس .یعنی اگر APC در حالت Rest باشد علیه آنتی ژن ، Tolerance اتفاق می افتد.

(۲) حضور adjuvant: adjuvant باعث activation سلول های APC و افزایش inflammation در محیط می شود. inflammation و حضور adjuvant باعث می شود که APC با APC قدرتمندتری همراه شود و به دنبال آن بیشتر mature شود . در نتیجه راحت تر بتواند T-helper را فعال کند. بنابراین حضور Adjuvant همراه آنتی ژن باعث افزایش احتمال پاسخ ایمنی می شود و فقدان آن هم در جهت Tolerance است.

(۳) location:

الف) اگر آنتی ژن subcutaneous یا intradermal وارد بدن شود یا آنتی ژن غیرخودی باشد (در اندام لنفاوی اولیه وجود ندارد) ؛ این ها در جهت ایجاد پاسخ ایمنی است . اگر آنتی ژن subcutaneous یا intradermal باشد معمولاً پاسخ ایمنی قوی تری داریم. بخشی از این موضوع مرتبط با APC است. در زیر پوست در ناحیه ی intradermal و subcutaneous تعداد زیادی سلول دندیتی وجود دارد . این سلول ها بعد از activation حرفه ای ترین APC ها هستند . به ۲ دلیل :

۱-MHC کلاس ۱ و ۲ در سطح این سلول ها بسیار بالا است .

۲-تعداد زیادی مولکول کمک محرک درست بعد از activation تولید می کنند.

طبیعی است که زمانی که قوی ترین APC فرصت عرضه آنتی ژن را پیدا کند شانس پاسخ ایمنی افزایش می یابد و برعکس. یعنی آنتی ژنی که به صورت intravenous عرضه می شود معمولاً در طحال به دام می افتد. در طحال سلول B به عنوان APC می باشد. APC, B cell توانمندی نمی باشد زیرا بیان مولکول کمک محرک در سطح این سلول کم است بنابراین در این حالت امکان Tolerance بیشتر است.

ب) اگر آنتی ژن mucosal وارد شود به دلیل وجود مقدار زیادی TGFB در ناحیه ی موکوس ، علیه بسیاری از آنتی ژن های mucosal تحمل داریم. بنابراین ورود آنتی ژن از طریق mucosal ، بیشتر باعث Tolerance می شود که اصطلاحاً به آن oral Tolerance می گویند.

ج) حضور آنتی ژن در اندام های لنفاوی اولیه در جهت تحمل است. زیر آنتی ژن در این اندام ها در معرض سلول های T,B در حال تکامل است . سلول های ضد این آنتی ژن معمولاً یا delete می شوند و یا دچار مکانیسم های دیگر central Tolerance می شوند.

۴) **Persistency**: اگر آنتی ژنی به صورت طولانی مدت در بدن ما وجود داشته باشد (مانند آنتی ژن های خودی) و به طور مکرر سبب antigen receptor engagement پشت سر هم شود، در جهت تحمل است اما در صورتی که کوتاه مدت (بیگانه) باشد در جهت پاسخ ایمنی است.

سوال: آیا می توان کاری کرد که علیه foreign antigen ها نیز تحمل ایجاد شود؟

بله ؛ میتوان این آنتی ژن ها را به نحوی وارد کرد که در جهت Tolerance باشد و نه در جهت immune response. مطالعات نشان داده است که علیه اکثر آنتی ژن هایی که به صورت خوراکی وارد بدن می شود Tolerance اتفاق می افتد . از این رو به آنها oral Tolerance می گویند. اما چرا!!!!؟

به دلیل تولید مقدار زیادی TGFB در سطوح مخاطی . (چون activation, TGFB سلول ها را مهار می کند و حضور TGFB باعث تولید peripheral T reg می شود) در نتیجه ، اکثر آنتی ژن های خوراکی باعث oral Tolerance می شوند. (توجه: به واژه ی اکثر دقت کنید زیرا واکنش هایی وجود دارند که به صورت oral به کار برده می شوند) نکته: در بسیاری از اوقات ، عوامل عفونی از مکانیسم های Tolerance برای فرار استفاده می کنند. مثلاً در بیماری ایدز سلول های T علیه ویروس HIV فعال می شوند اما بعد از مدتی سلول های T به سلول های خسته تبدیل می شوند که اصطلاحاً به آن clonal exhaustion گفته می شود.

مطالعات بعدی نشان داد که خستگی سلول ها به دلیل مولکولی به نام PD-1 در سطح سلول ها است. این مولکول مانند CTLA-4 مولکول مهاری سلول های T می باشد.

بیان PD-1 سلول های دختری که از سلول های مادری علیه HIV تولید می شوند، بالا است. این سلول ها با آنتی ژن اختصاصی خود درگیر می شوند. سیگنال اول را دریافت می کنند و ممکن است سیگنال دوم را نیز دریافت کنند. اما PD-1 بالایی دارند. PD-1 سیگنال مهاری می دهد و سلول دچار خستگی می شود.

چگونه در بعضی افراد با وجود مکانیسم های Autoimmunity, Tolerance مشاهده می

شود؟

اولین بار Paul ehrlich اصطلاح horror autotoxicus (سمیت بسیار کشنده) را مطرح کرد به این منظور که سلول های بدن ما ممکن است دچار خطا شوند و به سلول های خودی حمله کنند. پس از مدتی مکانیسم های مربوط به آن آشکار شده و نهایتاً آن را Autoimmunity نامیدند.

تعریف آن به زبان ساده این گونه است که ممکن است بدن ما نسبت به خود یک inappropriate response بدهد و در صورتی که این response عواقب پاتولوژیک داشته باشد آن را Autoimmunity گویند.

:General principle's of Autoimmunity

۱- ایجاد واکنش های خود ایمنی نیازمند یک back ground ژنتیکی در انسان است و همچنین environmental trigger هایی مانند عفونت ها یا آسیب های بافتی نیز بسیار حائز اهمیت هستند.

۲- در بدن فردی که حساس است بعد از اینکه environmental trigger ، واکنش Autoimmunity را القا کرد ، مکانیسم های تخریب که در تخریب بافت نقش دارند عمل می کنند. (مشابه مکانیسم های تخریبی هستند که در یک واکنش ایمنی نرمال بروز پیدا می کنند. مانند تخریب به وسیله آنتی بادی یا T cell)
* نکته ۱: بیماری های خود ایمنی حدود ۷٪ تا ۵ جمعیت را درگیر می کنند.

* نکته ۲: بیماری های خود ایمنی بیماری های chronic هستند . آرام آرام پیش روی می کنند و فرد را درگیر disability پیش رونده می کنند.

نکته ۳: بیماری های خود ایمنی با توجه به اینکه مختص یک بافت باشند یا در بدن منتشر شوند به دو دسته ی organ specific و systemic تقسیم می شوند.

* نکته ۴: مهم ترین چالش در بیماری های خود ایمنی این است که معمولاً شناسایی Auto- Antigen سخت است و بیماری معمولاً manifestation و تظاهرات متفاوتی دارد. به عبارتی در بسیاری موارد ممکن است تظاهرات بین بیماری های خود ایمنی شبیه به هم باشند و همین موضوع تشخیص را برای پزشک بسیار پیچیده می کند. در اغلب موارد پزشک بعد از شروع بیماری می تواند بیماری را تشخیص دهد زیرا بیماری به آرامی پیشروی می کند. با این وجود در سال های اخیر مطالعات بسیاری در رابطه با بعضی بیماری های خود ایمنی مانند MS، دیابت نوع I و ... انجام شده است و self-antigen هایی که علیه سیستم وارد عمل می شوند شناسایی شده است و همین طور روش های جدید علیه این بیماری ها به کار گرفته شده است.

بررسی عوامل ژنتیکی در بروز Autoimmunity:

وجود یک back ground ژنتیکی برای بروز بیماری های خود ایمنی لازم است. مفهوم این جمله از مطالعاتی به دست می آید که روی دو قلو ها (مخصوصا دوقلوهای همسان) انجام شده است. همچنین مطالعات پیچیده ی ژنتیکی که نشان داده است در بروز بیماری های خود ایمنی معمولا ژن های متعددی نقش دارند و این بیماری ها تک ژنی نیستند.

سوال: چه ژن هایی در بدن ما وجود دارند که آلل های خاصی از آن می تواند فرد را حساس به بیماری و آلل دیگری از آن ژن می تواند فرد را مقاوم کند؟

طبیعی است که ژن های مربوط ، ژن هایی هستند که در پاسخ های ایمنی نقش دارند و مهم ترین ژن در پاسخ ایمنی، ژن های MHC یا HLA هستند. که بیشترین ارتباط با بیماری های خود ایمنی با ژن MHC است.

HLA- B27 یکی از مهمترین آلل های MHC کلاس ۱ است که اگر فردی این آلل را به ارث برد ، شانس ابتلای وی به بیماری Ankylosing spondylitis صد برابر کسانی است که این آلل را ندارند.

TABLE 15.3 Association of HLA Alleles With Autoimmune Disease

Disease	HLA Allele	Odds Ratio*
RA (anti-CCP Ab positive) [†]	<i>DRB1</i> , 1 SE allele [‡]	4
	<i>DRB1</i> , 2 SE alleles	12
T1D	<i>DRB1</i> *0301- <i>DQA1</i> *0501- <i>DQB1</i> *0201 haplotype	4
	<i>DRB1</i> *0401- <i>DQA1</i> *0301- <i>DQB1</i> *0302 haplotype	8
	<i>DRB1</i> *0301/0401 heterozygotes	35
Multiple sclerosis	<i>DRB1</i> *1501	3
SLE	<i>DRB1</i> *0301	2
	<i>DRB1</i> *1501	1.3
AS	<i>B</i> *27 (mainly <i>B</i> *2705 and <i>B</i> *2702)	100–200
Celiac disease	<i>DQA1</i> *0501- <i>DQB1</i> *0201 haplotype	7

نکته: به غیر از MHC و HLA، ژن های دیگری نیز وجود دارند که در بروز Autoimmunity نقش دارند.

مثلا در فردی، مقدار فعالیت promotor ژن CTL-4 به اندازه ای است که بیان ژن CTLA-4 در وی پایین است. بنابراین نسبت به فرد نرمال شانس activation سلول های T بیشتر است.

*در بیماری crohn، جهش در ژن microbial sensor باعث مستعد شدن فرد به بیمار می شود.

*در بیماری Rheumatoid arthritis، جهش در تیروزین فسفاتاز است که باعث activation سلول های T مستعد کننده ی فرد به بیماری می شود.

*در MS، جهش در رسپتور IL-2 مستعد کننده ی فرد به بیماری است.

environmental trigger

مهمترین environmental triggers، پاتوژن ها هستند.

برای درک بهتر این موضوع آزمایش انجام شد: به صورت آزمایشگاهی موشی تولید شد که دارای myelin-specific T cell بسیار زیادی بود. اگر این موش ها را به دو گروه تقسیم کنیم و تعدادی را در شرایط pathogen- free و بقیه را در شرایطی که پاتوژن حضور دارد پرورش دهیم، گروهی که در محیط دارای پاتوژن پرورش یافتند به بیماری های CNS مبتلا می شوند. بنابراین عفونت ها، عامل آغاز Autoimmunity هستند ولی عامل ایجاد بیماری نیستند. بنابراین بیماری ممکن است مدت ها بعد از عفونتی مانند سرماخوردگی ایجاد شود. دو مکانیسم triggering که توسط infection صورت می گیرد:

Activation of APCs (۱)

در حالتی که میکروب در بدن حضور ندارد، self-Antigen ها توسط یک APC به یک Auto reactive T cell عرضه می شوند. اگر یک Resting APC آنتی ژن خوری را به T cell Autoreactive عرضه کند، به علت اینکه مولکول کمک محرک روی سطح resting T cell وجود دارد، این سلول دچار anergy می شود و Tolerance اتفاق می افتد.

میکروب چگونه می تواند این وضعیت را از بین ببرد؟

زمانی که میکروبی وارد بدن می شود به علت اینکه APC آنتی ژن های خودی زیادی را در شکاف خود دارد این میکروب را می بلعد. به محض ورود میکروب و شروع به Process آنتی ژن ها، آن را به شکاف MHC عرضه می کنند. همزمان APC فعال می شود و از حالت Resting به Activated APC تبدیل می شود.

(یعنی در سطح آن B7 بیان می شود)

پس اکنون APC میکروب را بلعیده است و در شکاف تعدادی از MHC ها آنتی ژن های میکروبی و در سطح APC نیز B7 وجود دارد. اما ممکن است این APC در شکاف تعدادی دیگر از MHC ها آنتی ژن های خودی را نیز داشته باشد. در صورتی که بر حسب اتفاق، Self-Autoreactive T cell کنار APC قرار گیرد، این سلول Autoreactive T cell بواسطه ی حضور B7 می تواند سیگنال ۲ را بگیرد (به این علت که آنتی ژن را از یک APC فعال شده به وسیله ی میکروب می گیرد). در این حالت T cell فعال می شود و به داخل بافت رفته و به بافت های خودی حمله می کند.

۲) تقلید مولکولی (molecular mimicry)

بعضی از میکروب ها ممکن است واجد یک سری پروتئین ها یا شاخص های آنتی ژنتیک باشند که از نظر ساختار مولکولی پروتئینی، شبیه آنتی ژن های خودی هستند. زمانی که یک میکروب بلعیده شده و توسط یک APC عرضه می شود. این سلول که ضد این آنتی ژن بیگانه است (ساختارش دقیقاً مشابه آنتی ژن خوری نیست) فعال می شود. زمانی که این سلول فعال شد، ضد بیگانه است اما از آنجایی که ریسپتور آن تا حدی می تواند آنتی ژن خودی شبیه آنتی ژن بیگانه را شناسایی کند ممکن پس از ورود به بافت به تعدادی از سلول های خودی حمله کند.

Epitope spreading در بیماری های خود ایمنی:

زمانی که Auto reactive T cell در هر کدام از مکانیسم های ۱ یا ۲ به بافت حمله می کنند، ممکن است تعداد زیادی از آنتی ژن های مخفی شده که تاکنون درون سلول بوده و ignore می شدند رها شوند. به همین دلیل به مرور زمان و با پیشرفت immune response در یک بیماری خود ایمنی، تعداد بیشتری از آنتی ژن های خودی رها می شوند. در نتیجه، Inflammation افزایش می یابد، تعداد زیادی سلول دندریتی فعال می شوند، آنتی ژن های خودی جدیدی عرضه می شوند و پاسخ ایمنی علیه آنتی ژن های بیشتری در بدن شکل می گیرند. به مرور زمان Epitope های هدف افزایش می یابد و ایمنی ضد خود، در بدن افزایش می یابد که به این فرایند Epitope spreading گفته می شود. به همین دلیل بیماری های خود ایمنی بیماری های پیش رونده ی گسترش یابنده هستند. به طور مثال در یک بیمار مبتلا به MS در ابتدا علائم بیماری بیمار محدود است اما به مرور گسترش پیدا کرده و بخش های مختلف بدن را درگیر می کند.

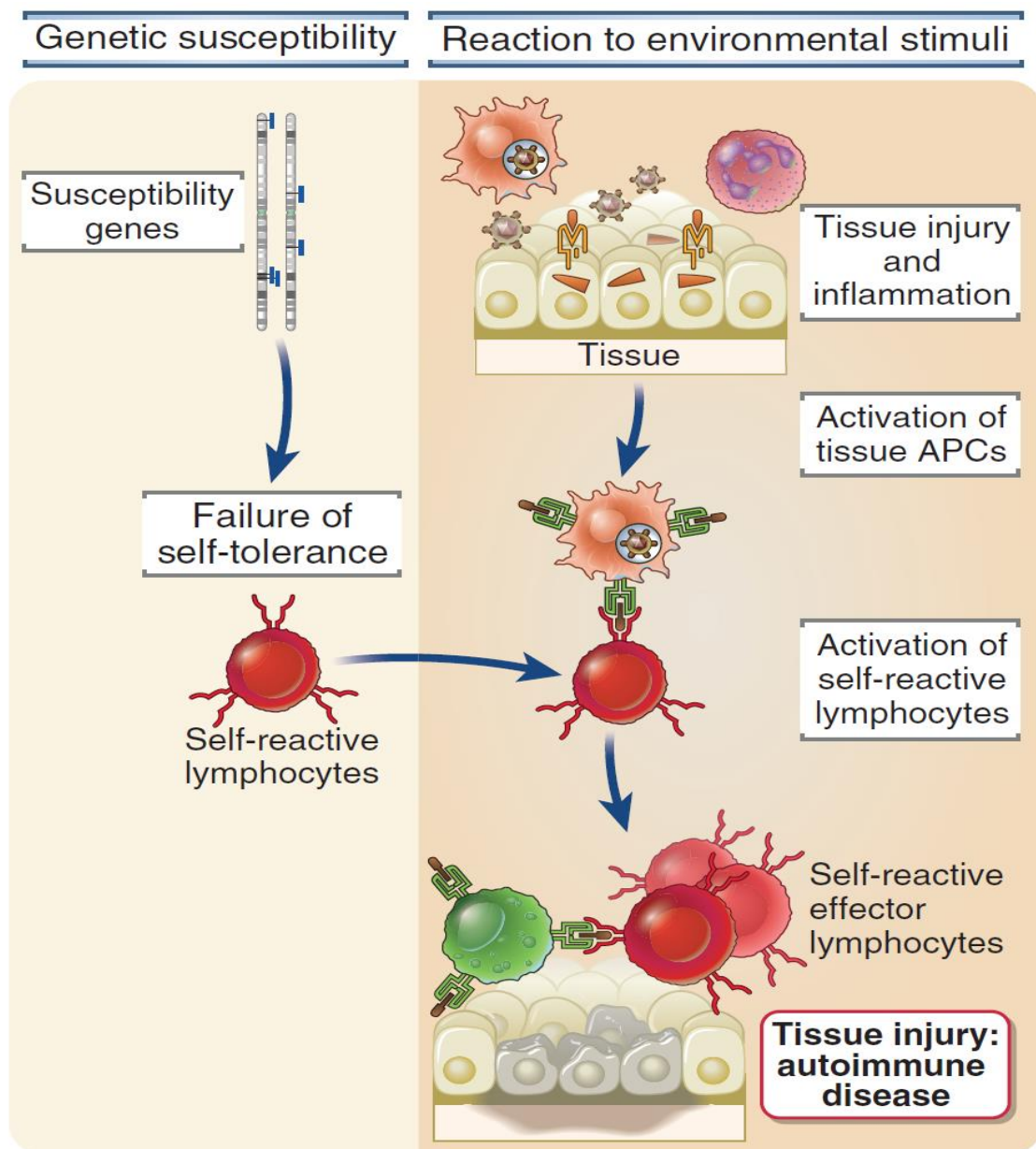
پس از شکل گیری پاسخ، بسته به نوع پاسخ، بیماری را مرتبط به آن پاسخ می دانیم:

۱) در صورتی که در یک بیماری خود ایمنی، اغلب، ماکروفاژها و T helper 1 فعال می شود، به آن بیماری وابسته به Th1 می گویند.

۲) در صورتی که در یک بیماری خود ایمنی، اغلب، آنتی بادی تولید و T helper 2 فعال شود به آن بیماری وابسته به Th2 می گویند.

۳) اگر در یک بیماری خود ایمنی، التهاب ایجاد شده، اغلب به واسطه ی T helper 17 و نوتروفیل ها انجام شود، به آن بیماری وابسته به Th17 می گویند.

زمانی که سیستم ایمنی علیه خود به پا خواست، مابقی مکانیسم ها به صورت خود به خودی پیش می روند. به این صورت که T cell ممکن است بافت را تخریب کند. T cell ممکن است مانع function یک مولکول طبیعی خاص شود و بیماری chronic شود؛ چرا که در پاسخ های خود ایمنی built in amplifications mechanism وجود دارد (یعنی لوب های تقویت شونده وجود دارد)



v

T-cell اینترفرون گاما تولید می کند. اینترفرون گاما، ماکروفاژ را فعال کرده و ماکروفاژها بافت را تخریب می کنند در عین حال ماکروفاژها سیتوکین هایی را تحت تاثیر inflammation تولید می کنند که قادرند T cell را فعال کنند.