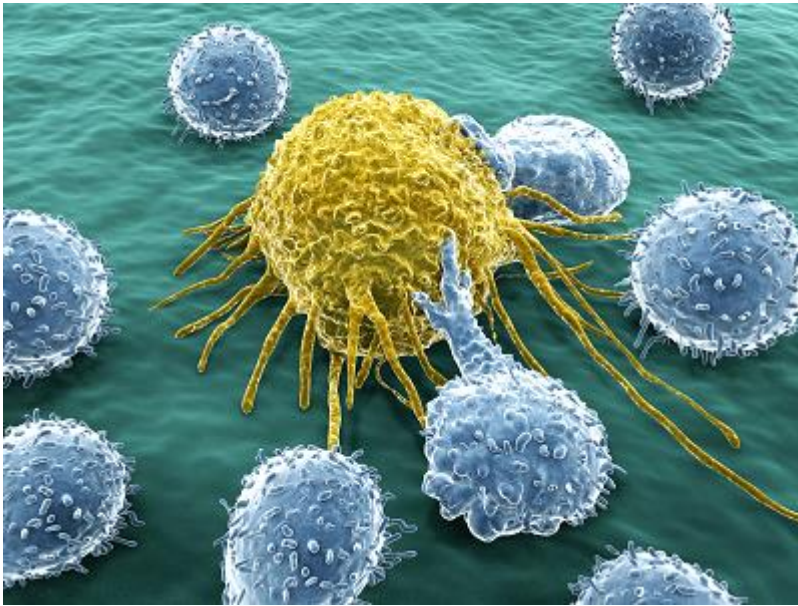




مبحث :
MUCOSAL IMMUNITY

جلسه : 15
استاد: دکتر غارثی
فرد

تهیه کنندگان :

1. محمدرضانوری زاده
2. علی ملک خانی
3. حدیثه نگهداری
4. مهشید شریفی



ایمنی شناسی
نواریون ۹۸ دندان پزشکی شیراز

Regional immunity systems:

ایمنی نواحی شامل سیستم ایمنی مخاطی (در قسمت های مختلف مثل گوارش، تنفس، ادراری-تناسلی) و سیستم ایمنی پوست می باشد. در تمام این نواحی و سیستم ها یک لایه ی خارجی سلول های اپیتلیال وجود دارد که سد اپیتلیالی را می سازند و نقش بسیار مهمی در جلوگیری از ورود عوامل خارجی میکروبی به نواحی پایین تر دارد. علاوه بر این سد در سطوح اپیتلیال و پایین تر، سلول های ایمنی ذاتی و اختصاصی وجود دارند که در صورت نیاز immune responses را انجام می دهند.

سیستم ایمنی ناحیه ای نقش خیلی مهمی در تنظیم پاسخ های سیستم ایمنی برعهده دارد زیرا این ناحیه مرتبط با عوامل خارجی برخورد می کند. بنابراین لازم است که سیستم، از بروز پاسخ های ناخواسته جلوگیری کند و پاسخ ها را regulate کند.

این مناطق محل اصلی برخورد با عوامل خارجی (هوای غیر استریل و غذاها که مملو از باکتری و ویروس هستند و همچنین باکتری های فلورای نرمال که در سطوح مخاطی قرار دارند) می باشند و از طرف دیگر سیستم ایمنی در این نواحی حضور پررنگ دارد. لنفوسیت های زیادی در این ناحیه وجود دارند. این سطوح بزرگ ترین سطح ایمنی بدن را تشکیل می دهند مثلاً سطوح مخاطی در فرد بالغ 200 m^2 و پوست 2 m^2 را تشکیل می دهند که از نظر پزشکی موقعیت استراتژیکی، حضور سلول های ایمنی و سطحی که اشغال می کنند، حائز اهمیت است.

در این جدول تعداد لنفوسیت ها در بخش های مختلف بدن مشخص شده اند مثلاً لنفوسیت های دستگاه گوارش معادل مغز استخوان است. لنفوسیت پوست و دستگاه گوارش از خون بیشتر است.

TABLE 13-2 Numbers of Lymphocytes in Different Tissues	
Spleen	72×10^9
Bone marrow	50×10^9
Blood	10×10^9
Skin	20×10^9
Gastrointestinal tract	50×10^9

سیستم ایمنی مخاطی

بیشترین اطلاعاتی که وجود دارد بر اساس دستگاه گوارش است که تقریباً در بقیه سطوح همین شرایط برقرار است.

MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissues): سیستم ایمنی مخاطی متشکل از بافتهای لنفاوی است که در ارتباط با سطوح بدن هستند. این بافت ها در بخش های مختلف نام های اختصاصی می گیرند مثل GALT در gut، BALT در bronchial، NALT در nasal.

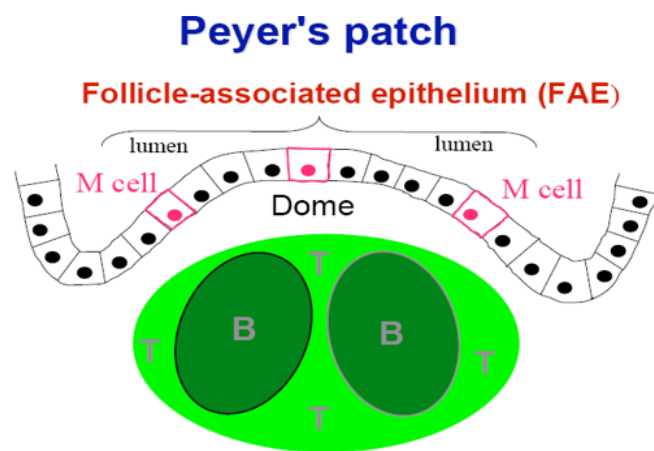
بافت های ایمنی مخاطی به دو صورت می توانند دیده شوند:

(A) O-MALT (Organized-MALT) تشکیل یافته: متشکل از تجمع سلول های لنفونیدی است و تفاوتی که با دیگر سیستم های لنفاوی دارند این است که آنتی ژن از طریق سطوح اپیتلیال وارد می شود، نه از طریق جریان لنف (مثل غدد لنفی) یا خون (مثل طحال).

نام اختصاصی O-MALT در دستگاه گوارش Peyer's patch (پلاک پیر) است که رگ لنفی آوران ندارد، چون آنتی ژن از طریق سطح وارد می شود، اما رگ لنفی و ابران دارد. در نتیجه آنتی ژنی که از طریق سطح وارد شده، می تواند از طریق رگ لنفی و ابران به سمت غدد لنفی حرکت کند.

شکل شماتیک پلاک پیر که در بالا سطوح اپیتلیال قرار دارند که در بین سلول های اپیتلیال، سلول های صورتی رنگی به نام M cells (Membranous or Microfold) قرار می گیرند (در ادامه نقش این سلول ها توضیح داده می شود). بعد از این سطح ناحیه گنبدی (dome area) قرار می گیرد که تجمع متراکمی از سلول های APC (به خصوص dendritic cell ها) است و در انتهایی ترین بخش، تجمع B cells (سبز تیره) می باشد که مثل فولیکول های لنفاوی در غده ی لنفاوی، اطرافشان را T cell ها (سبز روشن) می پوشانند.

در پلاک پیر سلول های ایمنی ارگانایز شده اند یعنی سلول های APC و B و T کنار هم قرار گرفته اند مثل طحال و غدد لنفاوی.



(B) D-MALT (Diffused-MALT) پراکنده: سلول ها در دو ناحیه قرار می گیرند:

1) در سطوح اپیتلیال (Intraepithelial lymphocyte (IEL): اغلب آن ها سلول های $CD8^+$ هستند و درصد قابل توجهی هم سلول های $\gamma\delta$ می باشند. سلول های $\gamma\delta$ در انسان 15-10 درصد و در موش 80-20 درصد IEL را تشکیل می دهند اما سلول های $\gamma\delta$ در خون محیطی انسان کمتر از 5٪ هستند. این سلول ها به آنتی ژن های محدودی که از سطوح مخاطی وارد می شوند، پاسخ می دهند. درون سطوح اپیتلیال سلول های لنفوسیتی قرار دارند که 80 تا 90 درصدشان $TCR\alpha\beta$ (سل رسپتور $\alpha\beta$) بیان می کنند و اغلب این T cell ها از جنس $CD8^+$ هستند. این سلول ها به دلیل داشتن اینترگرین $CD103$ تمایل دارند در سطوح اپیتلیال قرار بگیرند، چون $CD103$ مولکولی چسبنده است و به E cadherin که توسط سلول های اپیتلیال بیان می شود، می چسبد.

این سلول ها بر خلاف تصور خاصیت cytotoxicity کمی دارند و بیشتر تولید کننده cytokines هستند. دو سایتوکاین مهمی که تولید می کنند، IFN- γ ، IL-5 است که این دو سایتوکاین برای تولید آنتی بادی های ترشحی بسیار مهم هستند. IL-5 از جمله سایتوکاین هایی است که class swiching به سمت IgA را باعث می شود که IgA مهم تر آنتی بادی ترشحی بدن است. پس نقش این سلول های اپیتلیالی بیشتر کمک به تولید سایتوکاین هایی است که برای تولید آنتی بادی های ترشحی لازم هستند .

(2) در سطح لامینا پروپریا (LPL) Lamina propria lymphocyte :

شامل: T cells (اغلب CD4 با رسپتور $\alpha\beta$) ، T regulator ، B cells (اغلب به صورت پلاسماسل مولد IgA) ، APCs (اغلب dendritic cell و ماکروفاژ) ، Mast cells (به صورت Mast cell precursor)

در لامینا پروپریا انواع سلول های ایمنی حضور دارند که این سلول ها اغلب فنوتیپ active یا memory دارند. پس سلول هایی هستند که قبلاً با آنتی ژن برخورد کرده و در حال immune response هستند یا memory اند (مثل B cell که به صورت پلاسماسل است).

ترکیب سلول های T در این بخش تقریباً مثل چیزی است که در خون محیطی می بینیم یعنی 95٪ سلول های T از نوع TCR $\alpha\beta$ و کمتر از 5٪ از نوع TCR $\gamma\delta$ / CD4:70 و CD8:30 و نقش مهمی در دفاع سطوح مخاطی دارند.

اغلب پلاسماسل ها (70-90٪) تولید کننده موضعی IgA هستند و (10-20٪) IgM ، (2٪) IgE و کمی IgG .

Innate immune (ایمنی ذاتی):

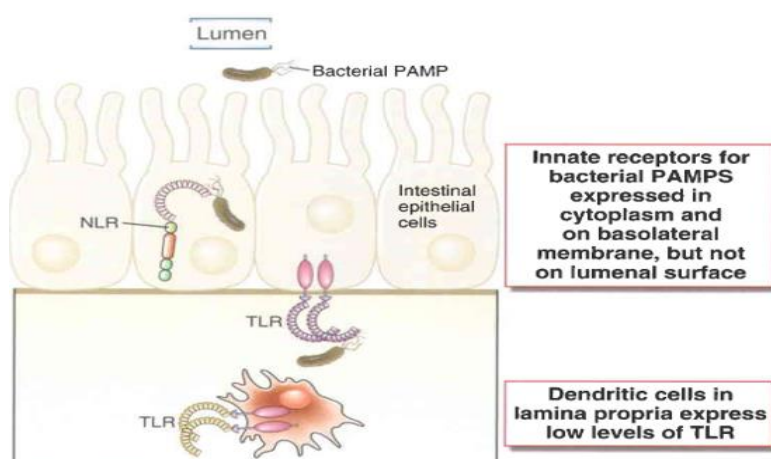
5 سلول مهم ایمنی ذاتی در دستگاه گوارش داریم : 1. Epithelial cells 2. Goblet cells 3. Paneth cells 4. M cells 5. Dendritic cells

Epithelial cells:

مهم ترین نقش دفاعی را در بدن دارند که محکم به هم چسبیده اند و اجازه عبور عوامل خارجی را نمی دهند (بیش از 99 درصد موارد وجود همین سلول ها برای محافظت کافی است). علاوه بر این ممانعت فیزیکی، عوامل شیمیایی روی این سطوح قرار دارند مثل آنتی بیوتیک های طبیعی و PH خاص که اجازه تجمع عوامل میکروبی را نمی دهند.

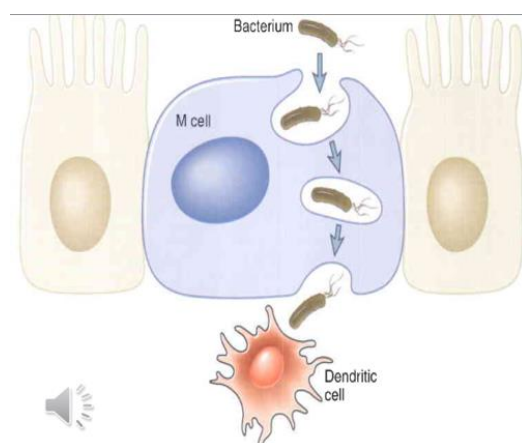
سلول های اپیتلیال دارای PRR (pattern recognition receptor) (گیرنده شناسایی کننده الگو) هستند که بخش سنسور این گیرنده ها به سمت داخل سلول می باشد و این سنسور ها به سمت لومن نمی باشد. در نتیجه آنتی ژن های میکروبی موجود در لومن، این گیرنده ها را تحریک نمی کند چون اگر قرار بود این گیرنده ها مرتباً به آنتی ژن های داخل لومن برخورد کنند و عکس العمل نشان دهند، مرتباً در دستگاه گوارش و تنفس التهاب ایجاد می شد اما با این شرایط آنتی ژن ها فقط در صورت عبور از سلول های اپیتلیال می تواند تحریک را انجام دهند.

در ضمن میزان بیان این سلول‌ها نسبت بقیه سلول‌های بدن متفاوت است مثلاً Dendritic cell ها که بیشترین میزان toll like receptor (TLR) را بیان می‌کنند، با قرارگیری در این نواحی از نظر بیان گیرنده به سطح پایین می‌آیند. این ۲ عامل (محل قرار گیری و میزان بیان گیرنده ها) باعث ایجاد پاسخ‌های شدید نمی‌شوند و بیان پاسخ‌ها تنظیم می‌شود که یکی از مهم‌ترین نقش‌های سیستم ایمنی ناحیه ای است.



M cells

سلول‌های تخصص یافته‌ای هستند که نقششان دروازه‌ای برای ورود آنتی‌ژن‌ها می‌باشد. از نظر آناتومیک این سلول‌ها روی ناحیه گنبدی (dome) و بین دیگر سلول‌های اپیتلیال قرار می‌گیرند. آنتی‌ژن‌ها بلافاصله بعد از انتقال به واسطه این M cell ها توسط سلول‌های APC ناحیه گنبدی گرفته و به T cell عرضه می‌شود و در نهایت interaction بین سلول‌های T, B می‌تواند immune response ایجاد کند.

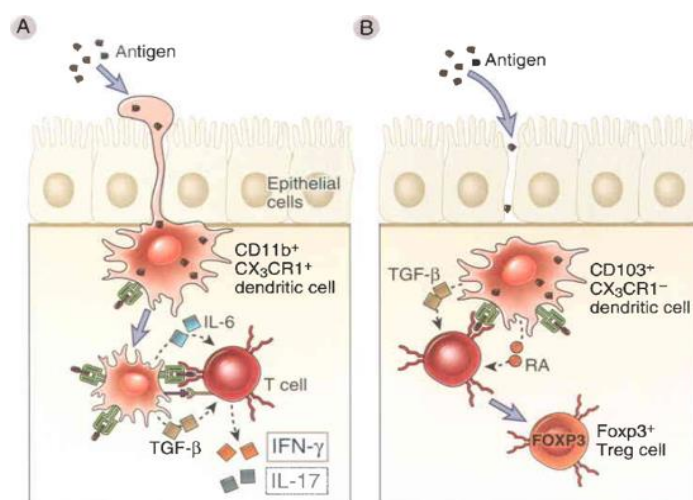


: Dendritic cells

از سلول‌های مهم ایمنی ذاتی در سطوح مخاطی که در ادامه با توجه به شکل ۲ نوع آن را بررسی می‌کنیم. محل قرارگیری این Dendritic cells در لامینا پروپریا می‌باشد.

Dendritic cells بخش A زوائد خود را از بین سلول‌های اپیتلیال عبور داده‌اند و آنتی‌ژن را درون لومن حس می‌کنند. پس از sample گیری از آنتی‌ژن‌ها، سلول‌های T را فعال و آن‌ها را به سلول‌های ایجاد کننده التهاب تبدیل می‌کنند که با تولید اینترفرون گاما ($\text{IFN-}\gamma$) و اینترلوکین 17 (IL-17) شناخته می‌شوند. همچنین مارکر این سلول‌ها CD11b^+ , $\text{CX}_3\text{CR1}^+$ می‌باشد.

در قسمت B نوع دیگری دندریتیک سل ها که $\text{CX}_3\text{CR1}^-$, CD103^+ هستند، وجود دارند. این سلول‌ها آنتی‌ژن را در قسمت لامینا پروپریا حس می‌کنند (مثلا آنتی ژنی که توسط سلول‌های M به آن‌ها تحویل داده شده) و با مکانیسمی که ویتامین A نقش مهمی در آن دارد (در ادامه توضیح داده می‌شود)، سلول‌های T را به نحوی فعال می‌کنند که به سلول‌های T regulatory تبدیل می‌شوند که آن‌ها را با بیان مولکول Foxp3^+ می‌شناسیم. بنابراین دندریتیک سل ها بعد از برخورد با آنتی‌ژن شروع به تنظیم پاسخ می‌کنند و بالانس بین این دو دندریتیک سل سبب ایجاد پاسخ ایمنی و تنظیم آن می‌شود.

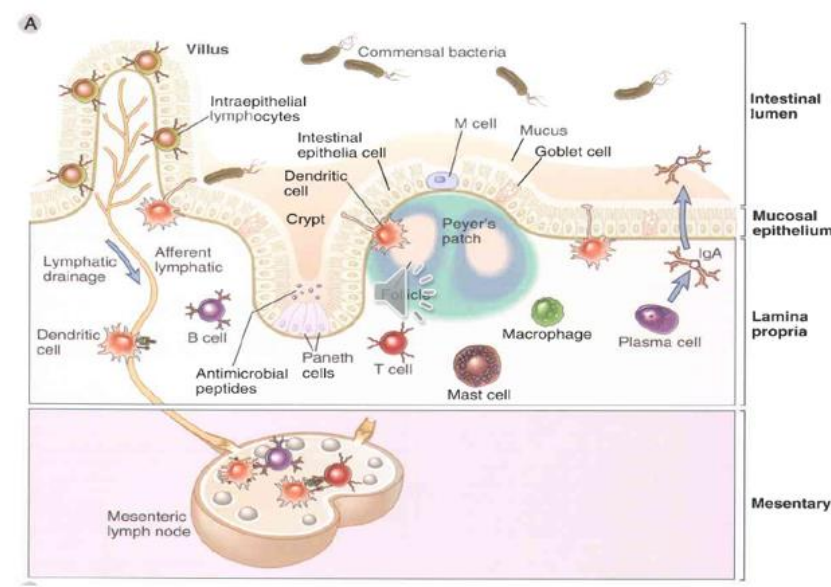


: Goblet cells

سلول‌های تخصص یافته در سطوح اپیتلیال می‌باشند که موکوز تولید می‌کنند. این تولید موکوز باعث می‌شود که آنتی‌ژن‌های میکروبی نتوانند به سطوح اپیتلیال بچسبند و موجب کنترل آن‌ها می‌شود.

: Paneth cells

سلول‌های تخصص یافته اپیتلیال اند و تولیدکننده آنتی‌بیوتیک‌های طبیعی در بدن (مثل دیفنسین) می‌باشند که این آنتی‌بیوتیک‌ها باعث حفظ فواصل میکروسکوپی بین میکروب‌های دستگاه گوارش و سطوح بدن و سطوح اپیتلیال می‌شود و در نتیجه مانع تجمع و لوکالایز شدن و تکثیر بیش از اندازه آن‌ها به سطوح اپیتلیال می‌شوند.



سیستم ایمنی اختصاصی دستگاه گوارش :

سلول‌های ایمنی اختصاصی لنفوسیت‌ها هستند که در کنار APC ها حضور دارند. حدود ۳۰ درصد لنفوسیت‌های انسان در دستگاه گوارش قرار دارند و پاسخ اصلی این سیستم humoral immunity یا تولید آنتی‌بادی می‌باشد و T cell ها پاسخ ایمنی محافظتی خود را توسط سلول‌های T, Th2, Th17 تنظیمی، ایجاد می‌کند.

سلول‌های ایمنی اختصاصی دستگاه گوارش:

Th17 cells: این سلول‌ها دو سایتوکاین مهم به نام اینترلوکین ۱۷ و ۲۲ (IL-22, IL-17) تولید می‌کنند. این سایتوکاین‌ها با اتصال به گیرنده‌های خود در سطوح اپیتلیال موجب تحریک تولید موکوز و آنتی‌بیوتیک‌های طبیعی توسط Goblet cells و Paneth cells شده و سبب محافظت از این سطوح می‌شوند.

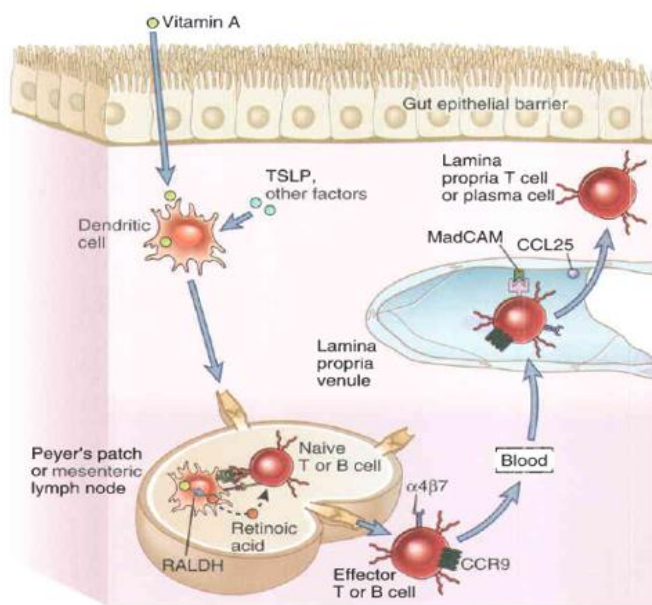
Th2 Cells: این سلول‌ها اینترلوکین ۴ و ۱۳ (IL-4, IL-13) تولید می‌کنند که موجب افزایش تولید و ترشح موکوز و همچنین حرکات ماهیچه صاف دستگاه گوارش می‌شود که این حرکات نوعی از مکانیسم دفاع فیزیکی در بدن است. در نتیجه موجب پاک شدن عوامل میکروبی می‌گردد.

Treg (سلول‌های T تنظیمی): نقش مهم این سلول‌ها جلوگیری از بروز پاسخ‌های ناخواسته به خصوصرمال فلور بدن می‌باشد. این سلول‌ها IL-2, IL-10, TGF- β تولید می‌کنند که نقش مهمی در homeostas دارند و هر گونه کمبود در تولید این سایتوکاین‌ها یا گیرنده‌های آن‌ها موجب التهاب می‌گردد.

سلول‌های B تولیدکننده IgA: مهم‌ترین پاسخ ایمنی اختصاصی در سطوح مخاطی تولید ایمونوگلوبین A (IgA) توسط این سلول‌هاست که در مورد اهمیت و نقش و چگونگی عملکرد آن در ادامه توضیح داده می‌شود.

Homing of lymphocytes: در لامینا پروپریا لنفوسیت‌های وجود دارند که ممکن است در غده‌های لنفی فعال شده باشند و به این ناحیه مهاجرت کرده باشند. حال می‌خواهیم چگونگی این فرآیند را بررسی کنیم:

ویتامین A وقتی از سلول‌های مخاطی جذب می‌شود، دندریتیک سل‌ها را به گونه‌ای فعال می‌کند که موجب تولید Retinoic Acid در غدد لنفی می‌شود. این Retinoic Acid با تأثیر بر سلول‌های B, T، موجب ایجاد رسپتورهایی در سطح آن‌ها می‌شود. دو رسپتور مهم به نام $\alpha 4\beta 7$ و کموکاین رسپتوری بنام CCR9 در سطح سلول‌های T, B ایجاد می‌شوند که سلول‌های اپیتلیال رگ‌های خونی ناحیه لامینا پروپریا لیگاند‌های این رسپتور‌ها بنام Mad CAM (برای $\alpha 4\beta 7$) و CCL25 (برای CCR9) بیان می‌کنند. در نتیجه سلول‌های effector T, B که در غده لنفی فعال شده‌اند، بعلت حضور گیرنده‌های خود در رگ‌های خونی لامینا پروپریا جذب این نواحی می‌شوند و در آن‌جا استقرار می‌یابند. (تأکید است بر اهمیت ویتامین A در ایجاد ایمنی سطوح مخاطی)

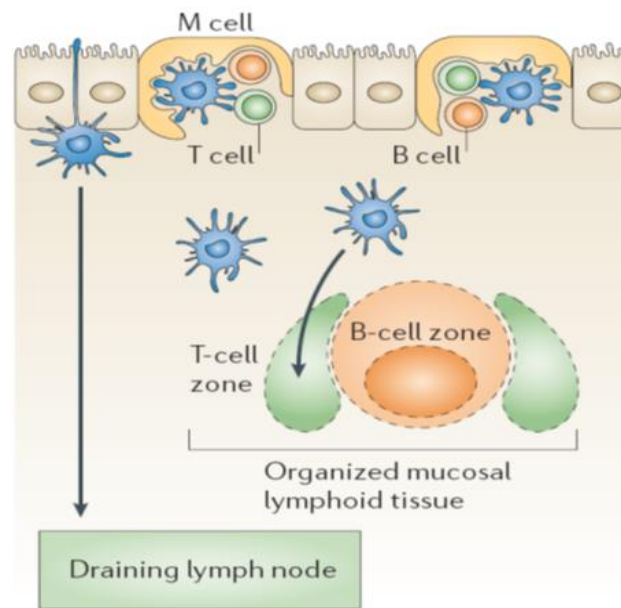


RALDH: Retinaldehyde dehydrogenase

در شکل زیر به طور خلاصه نحوه ی immune response نشان داده شده است. پاسخ ها دونوع هستند:

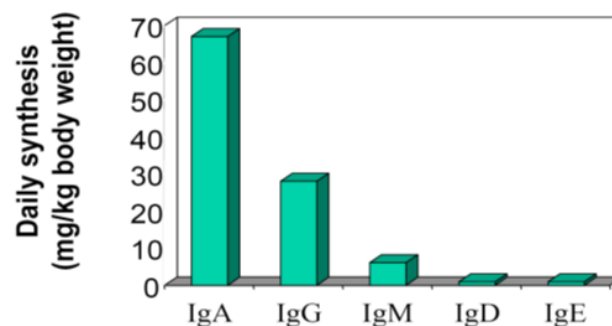
1) local: از طریق سلول M انتی ژن وارد و توسط DC گرفته می شود و می تواند در پلاک پیر پاسخ ایجاد کند. سلول های effector که در لامینا پروپریا وجود دارند یا memory cell ها سبب این پاسخ می شوند.

2) systemic: دندریتیک سل های تایپ A که Ag را درون لومن sample گیری می کنند ، Ag را به غده ی لنفی می برند و آنجا immune response شکل می گیرد. بعد از شکل گیری immune response ، سلول های effector به ناحیه ی ورود Ag برمی گردند و در آنجا مستقر می شوند. در واقع سلول های active یا memory که در لامینا پروپریا وجود دارند در غده ی لنفی فعال شده اند که مکانیزم آن در شکل قیل توضیح داده شد.



IgA producer B cells Immunoglobulin A

بیشترین آنتی بادی که روزانه در بدن تولید می شود IgA می باشد (70 mg/kg) که بیشتر آن به سطوح مخاطی ترشح می شود، به همین دلیل این میزان IgA در خون detect نمی شود. (در سرم IgG غالب است)

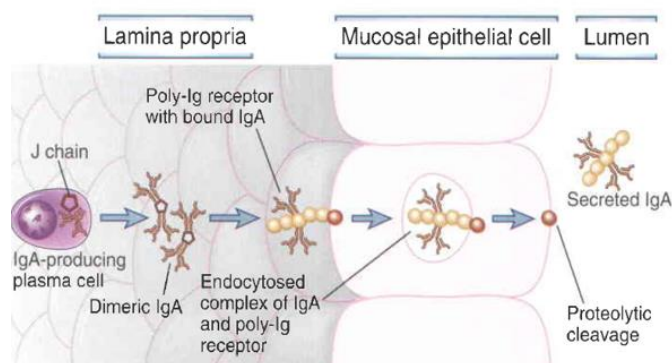


IgA دارای دو subclass ، IgA1, IgA2 می باشد. در گردش خون 80 درصد IgA از نوع 1 و در سطوح مخاطی بیش از 60 درصد IgA از نوع 2 است.

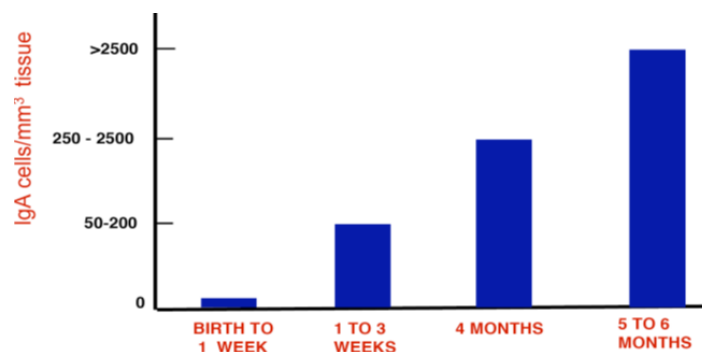
– IgA1 (یا همان IgA گردش خون) مونومر و IgA2 (یا همان IgA ترشح شده) دایمر یا مولتی مر می باشد.

– اغلب IgA فرم دایمر دارد. IgA برای دایمر شدن به قسمتی بنام (JC) joining chain نیاز دارد که توسط پلاسماسل ها ساخته می شوند و دو مونومر انتی بادی را از قسمت دم به هم وصل می کند.

انتی بادی ترشحی یا مخاطی برای ترشح شدن نیاز به قسمت دیگری بنام Secretory component (SC) دارد، در سلول های اپیتلیال ساخته می شود. سلول های اپیتلیال این قسمت را به صورت یک رسپتور بنام pIg-R (poly-Ig receptor) می سازند که هم وسیله ی انتقال انتی بادی تولید شده از لامینا پروپریا به لومن می باشد و هم SC را برای آن تامین می کند. بدین صورت که IgA دایمر به pIg-R سطح سلول اپیتلیال متصل شده و با آن وارد سلول می گردد و به لومن ترشح می شود. البته هنگام ترشح و ورود به لومن قسمت عمده pIg-R به IgA تحت عنوان SC متصل باقی می ماند و تکمیل کننده ساختار آن است. این ساختار قسمت fc IgA را می پوشاند و موجب افزایش مقاومت آن در مقابل آنزیم ها و بیشتر شدن نیمه عمر آن می شود.



نکته: نوزادان در بدو تولد تقریباً هیچ IgA را در بدنشان تولید نمی کنند زیرا هنوز سلول های مولد آن تحریک نشده است و در لامینا پروپریا مستقر نشده اند. حدود 5 تا 6 ماه طول می کشد که نوزاد بتواند حداقل میزان سلول های کافی (cells/mm^3) 2500 برای ایمنی مناسب را تولید کند. در نتیجه نوزادان به خصوص در 6 ماه اول به عفونت های گوارشی بسیار حساس می باشند.



عملکرد های فیزیولوژیک IgA ترشحی:

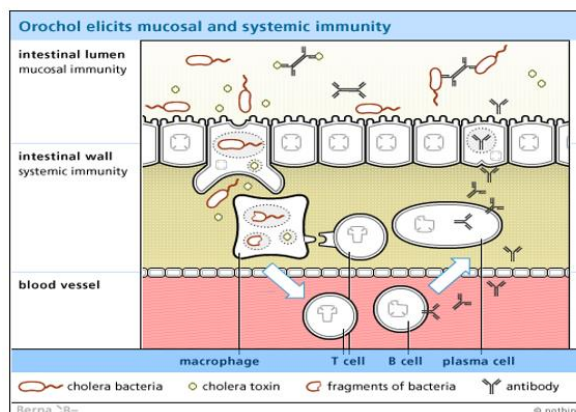
IgA زمانی که به درون لومن دستگاه گوارش ترشح می گردد، به Ag های مختلفی از جمله Ag های غذایی ، باکتریایی و یا سایر عوامل عفونی متصل می گردد و مانع interaction آن ها با سیستم ایمنی مخاطی یا برداشت مناسب این Ag ها توسط سلول های اپیتلیال می گردد.

- مهم ترین کاری که IgA ترشحی از دید ایمونولوژیک انجام می دهد، neutralization و خنثی سازی می باشد. تزریق واکسن فلج اطفال به این دلیل صورت می گیرد که Ab ترشحی از نوع IgA علیه ویروس polio ایجاد شود و در برخورد با ویروس به دلیل وجود IgA ترشحی در دستگاه گوارش، IgA به ویروس متصل شده و آن را خنثی می کند و جلوی ابتلا به بیماری گرفته می شود.

- محافظت بدن نوزادانی که از شیر مادر تغذیه می کنند، به این دلیل که شیر مادر حاوی IgA است و چون نوزادان تازه متولد شده به میزان کافی IgA ترشح نمی کنند، IgA شیر مادر وارد دستگاه گوارش آن ها شده و عملکرد محافظتی خود را اعمال می کند.

- دلیل انتخاب IgA از نظر تکاملی نسبت به سایر Ab ها برای حضور بیشتر در ترشحات، این است که IgA نسبت به بقیه Ab ها تقریباً یک آنتی بادی non-inflammatory محسوب می شود. زیرا از طریق مسیر کلاسیک سیستم کمپلمان را فعال نمی کند و به تبع، inflammation ایجاد نمی کند. بنابراین IgA ضمن اینکه عملکردهای خود در خنثی سازی و اتصال به Ag های میکروبی موجود در دستگاه گوارش را انجام می دهد، نسبت به IgM, IgG التهاب های ناخواسته ایجاد نمی کند و به همین دلیل از نظر تکاملی در دستگاه گوارش dominant شده است.

مکانیزمی که IgA ترشحی در سطوح مخاطی بدن انجام می دهد، یعنی خنثی سازی و جلوگیری از interaction آنتی ژن های خارجی، toxin های باکتریایی یا سطوح مخاطی بدن اصطلاحاً Immune exclusion نامیده می شود. بنابراین مهم ترین عملکرد IgA در سطوح مخاطی همین Immune exclusion می باشد. به این معنی که Ag های خارجی، ویروسی و میکروبی را خنثی می کند و مانع از interaction آنتی ژن های مضر با سیستم ایمنی می گردد. بعضی مواقع که لازم است کمپلکس های ایمنی که به دلیل اتصال Ab ها به Ag ایجاد می شود را جذب کند، بوسیله جذب Ag های خارجی به خود باعث جمع آوری آن ها می گردد. (در واقع IgA با اتصال به Ag های خارجی و تشکیل کمپلکس با آن ها باعث جمع آوری این Ag ها و Immune exclusion می گردد.)



دو شاخصه خاص سیستم ایمنی:

IgA- پاسخ ایمنی اصلی و dominant در سطوح مخاطی بدن است (Ab ترشحی غالب از نوع IgA می باشد در سیستم ایمنی مخاطی).

- در سطوح مخاطی بدن یک Selective non-responsiveness یا بی پاسخی انتخابی نسبت به خیلی از Ag ها وجود دارد که از آن با عنوان oral tolerance یاد می شود و کاربردهای کلینیکی خاص خود را دارد. بنابراین oral tolerance یا به بیان جامع تر تحملی که در سطوح مخاطی در برابر Ag ها وجود دارد، راهی است که سیستم ایمنی انتخاب کرده است تا جلوی پاسخ های ناخواسته و مضر سیستم ایمنی را در مواجهه با این Ag ها بگیرد. اگرچه این قانون کلی نیست ولی default سیستم ایمنی در سطوح مخاطی پاسخ های TH2، پاسخ های سلولهای Treg و آنتی بادی از نوع IgA است.

این موضوع که انتقال Ag از طریق سطوح مخاطی یا oral می تواند tolerance ایجاد کند، استفاده کلینیکی دارد. در مدل های حیوانی نشان داده شده است که انتقال Ag ها از طریق خوراکی یا موکوزال باعث ایجاد tolerance نسبت به آن ها می گردد. مثلاً در موش هایی که به ms مبتلا شده اند (یک مدل حیوانی بنام EAE داریم که بیماری ms را در آن القا می کنیم)، انتقال خوراکی Ag های عصبی که tolerance در برابر آن ها از دست رفته است، می تواند باعث بهبود وضعیت کلینیکی این موش ها شود. یک مثال سنتی دیگر مصرف جوشانده پای مرغ در افراد مبتلا به روماتیسم مفصلی بوده و چون یکی از علائم بیماری از دست رفتن tolerance در برابر کلاژن است با مصرف این جوشانده که سرشار از کلاژن است، مقادیر زیادی از این Ag به صورت خوراکی وارد بدن می شود و تا حدی به بازگشت tolerance از دست رفته کمک می کند. این امر باعث بهبود وضعیت کلینیکی برخی از این بیماران خواهد شد. هرچند که RA یک بیماری complex است و عوامل مختلفی در آن دخالت دارند.

سیستم ایمنی پوست:

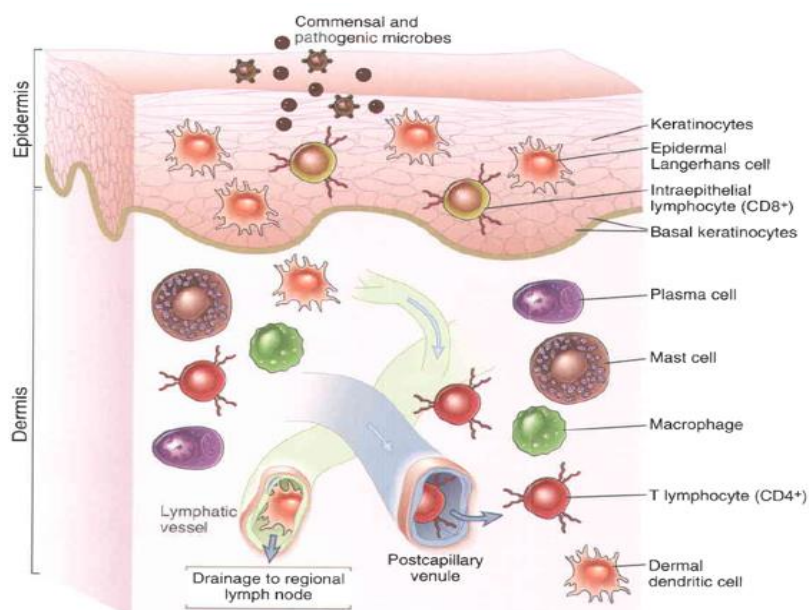
پوست دومین عضو بدن از لحاظ اشغال و گستردگی سطوح محافظتی دخیل در سیستم ایمنی است و در یک فرد بزرگسال این سطح حدود $2m^2$ است و مانند سطوح مخاطی مرتباً به عوامل خارجی در تماس است. ساختار آن مشابه سیستم ایمنی مخاطی است و یک لایه خارجی دارد که اپیدرمیس نامیده می شود و معادل با سطوح اپیتلیال مخاطی می باشد. یک لایه ی دیگر در زیر این لایه قرار گرفته است که پایین تر و عمیق تر می باشد و درمیس نامیده می شود و معادل لامینا پروپریا در سیستم ایمنی مخاطی است.

پوست بدن محل ایجاد بسیاری از پاسخ های ایمنی است که روزانه ایجاد می شوند.

در لایه اپیدرم: اپیتلیال سل ها، کراتینوسایت ها، لنفوسیت ها (IEL) و سلول هایی بنام لانگرهانس (دندریتیک سل های نابالغ) حضور دارند.

در ناحیه درم انواع سلول ها با همان خصوصیت هایی که در لامینا پروپریا از آن ها گفته شد (یعنی سلول هایی که بیشتر فنوتیپ active یا memory دارند) وجود دارند.

طریقه ورود Ag مثل سطوح مخاطی از طریق سطح است. بنابراین رگ لنفی آوران نداریم اما رگ لنفی و ابران می توانیم داشته باشیم و رگ های خونی می توانند به ناحیه درم وارد و خارج شوند.



لایه اپیدرم همان physical barrier را در برابر عوامل خارجی ایجاد می کند. علاوه بر این انواع مواد ضد میکروبی هم مثل defensins , cathelicidins بر روی اپیدرم وجود دارد که مولد آن ها بیشتر سلول های کراتینوسایت ها هستند. این سلول ها در پاسخ به پاتوژن ها، پپتیدهای ضد میکروبی تولید می کنند و قادر به ساخت و تولید انواع سایتو کاین ها مثل IL-1, IL-6, IL-10, IL-18, GM-CSF هستند. کراتینوسایت ها اغلب TLR (toll like receptor) ها را نیز بیان می کنند بنابراین سلول های بسیار مهم از نظر سیستم ایمنی محسوب می شوند.

در اپیدرم دندریتیک سل ها، APC غالب هستند و از نوع لانگرهانس می باشند. بسیاری از intra-epidermal lymphocytes، T cell هایی هستند که رسپتورهای $\gamma\delta$ را بیان می کنند.

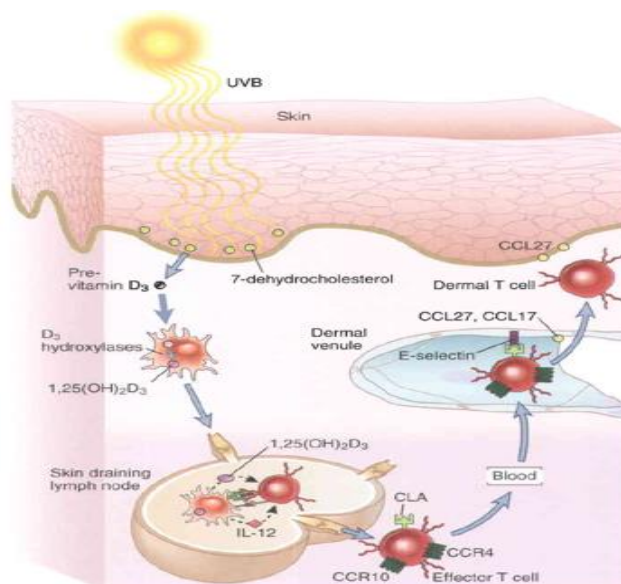
در لایه درم که معادل با لامینا پروپریا سطوح مخاطی است، انواع سلول های ایمنی به صورت activated یا memory وجود دارند. پوست انسان در حالت طبیعی تعداد زیادی سلول T دارد که ۹۵ درصد آن ها memory cell هستند. در پوست انسان $1 \text{ million T cells/cm}^2$ وجود دارد، بنابراین جمعیت سلول های T خاطره پوست بسیار زیاد است.

نور خورشید و ویتامین D نقش بسیار مهمی در مهاجرت و Homing سلول های T در ناحیه درم دارند. این عملکردشان مشابه با نقش ویتامین A در سطوح مخاطی است که باعث Homing سلول های ایمنی activated یا memory در ناحیه لامینا پروپریا می باشد.

تحت تاثیر نور خورشید ماده پیش ساز ویتامین D در پوست ساخته می شود که توسط سلول های DC جذب می گردد و به ویتامین D فعال تبدیل می شود. هنگامی که DC ها به غدد لنفاوی می روند و Ag را به سلول های T عرضه می کنند، سلول های T تحت تاثیر

ویتامین D آزاد شده از DC ها، مولکول‌هایی را بیان می‌کنند که شرایط لازم برای Homing آن‌ها در ناحیه درم را فراهم می‌کند. از جمله این مولکول‌ها CCR10, CCR4, CLA (cutaneous lymphocyte Ag) است.

CCR10, CCR4 کموکاین رسپتورند و لیگاند‌های آن‌ها به ترتیب CCL17 و CCL27 می‌باشد. E-selectin نیز لیگاند CLA می‌باشد. این گیرنده‌ها و لیگاند‌ها باعث مهاجرت سلول‌های activated به ناحیه درم پوست می‌شوند.



ایمنی نوزادان:

ایمنی نوزادان در زمان جنینی و بدو تولد توسط Ab های مادری تامین می‌شود. Ab های مادری بخصوص نوع IgG و subclass های IgG1, IgG2 می‌تواند از طریق جفت وارد بدن جنین شوند و نوزاد تازه متولد شده تا مدتی Ab هایش، همان Ab های گرفته شده از مادر است تا زمانی که نیمه عمر این Ab ها تمام شود.

نوزادانی که از شیر مادر تغذیه می‌کنند کماکان می‌توانند از Ab های مادری استفاده کنند. هم IgA که با مکانیسم Immune exclusion در لومن دستگاه گوارش از ابتلاء نوزاد به عفونت‌های مختلف جلوگیری می‌کند و هم IgG (زیرا در شیر مادر IgG هم وجود دارد) که می‌تواند از طریق رسپتور FcRn وارد بدن نوزاد شود.

بنابراین نوزاد هم در دوران جنینی از طریق جفت IgG دریافت می‌کند و هم در بدو تولد و نوزادی بواسطه تغذیه از شیر مادر IgA در دستگاه گوارش نوزاد حضور خواهد یافت و مکانیسم Immune exclusion را انجام می‌دهد. این موضوع اهمیت استفاده از شیر مادر را نشان می‌دهد. به خصوص شیر ایجاد شده در بدو تولد که به آن Colostrum (آغوز) گفته می‌شود و مقدار زیادی IgA دارد و می‌تواند مانند یک واکسن برای نوزاد تازه متولد شده در برابر عفونت عمل کند. حدود 50 mg/ml IgA در آغوز وجود دارد، به همین دلیل در تمام مراکز زنان و زایمان توصیه می‌شود که نوزادان بلافاصله بعد از تولد از شیر مادر (در صورت عدم وجود مشکل) تغذیه کنند تا IgA وارد بدن آن‌ها شود و دستگاه گوارش آن‌ها را با مکانیسم Immune exclusion در برابر عفونت‌های میکروبی به خصوص در بدو تولد حفاظت کند.

شیر مادر حاوی لیزوزیم، lactoferin و مواد ضد میکروبی دیگر است. سلول‌های سیستم ایمنی مثل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها نیز در شیر مادر یافت می‌شوند و قادر به بلع عوامل پاتوژن‌اند. انواع سایتوکاین‌ها مثل IL-6, IL-1, TNF در شیر مادر وجود دارد.

استفاده از شیر مادر علاوه بر این که جلوی ابتلا به عفونت خصوصاً در ابتدای نوزادی را می‌گیرد، نوزادان را نسبت به آلرژی نیز مقاومت‌تر می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد که در جوامع صنعتی که نوزادان کمتر توسط شیر مادر تغذیه می‌شوند، کودکان بیشتر با آلرژی مبتلا می‌شوند. در حالی که شیوع آلرژی در مناطق کمتر توسعه یافته پایین است. هرچند که آلرژی یک بیماری multifactorial است و عوامل محیطی و ژنتیکی نیز در بروز آن مؤثراند ولی مطالعات نشان داده‌است که شیوع آلرژی در نوزادانی که شیر مادر تغذیه می‌کنند، کمتر است.