

مبحث : IMMUNITY TO MICROBES

جلد : ۱۷

استاد : دکتر نجات الہی

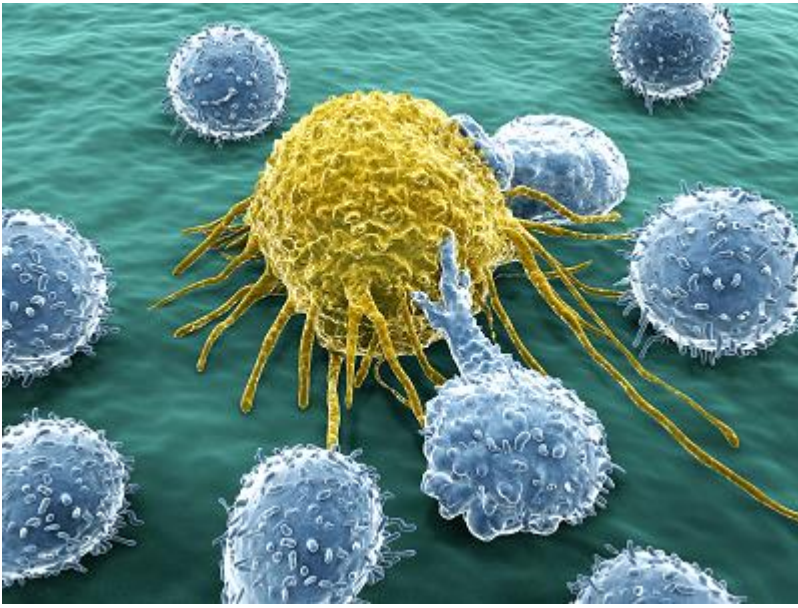
تہیہ کنندگان :

۱. شکیب بنواری

۲. ملیکا کیومرثی

۳. حسن رضا زارہ

۴. امیر حسین شریعت خواہ



ایم ای تنفسی

نوازیون ۹۸ دندانپزشکی شیراز

Infection and Immunity (عفونت و ایمنی):

به این می‌پردازیم که سیستم ایمنی چگونه از بدن در برابر عفونت‌های باکتریایی، ویروسی، انگلی، قارچی و ... محافظت می‌کند. (عفونت‌های میکروبی)

در رابطه با باکتری‌ها می‌دانیم که ۲ گروه کلی دارند: ۱. Extracellular ۲. Intracellular

حال، بررسی می‌کنیم که دفاع در برابر هر کدام به چه شکل است و راه‌های فرار میکروب‌ها از بدن را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

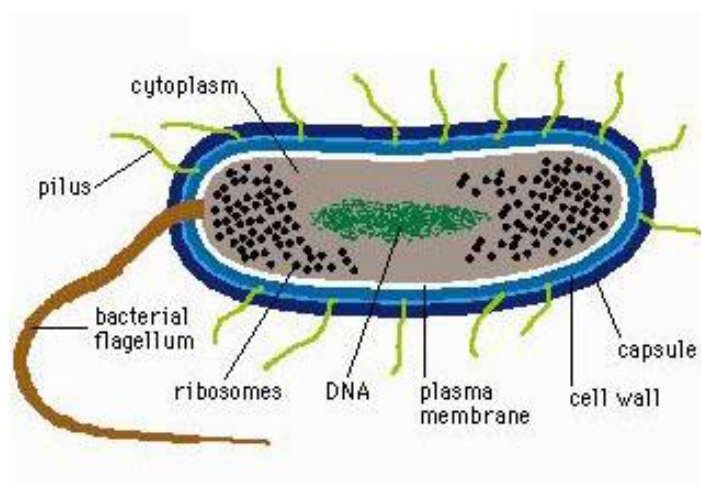
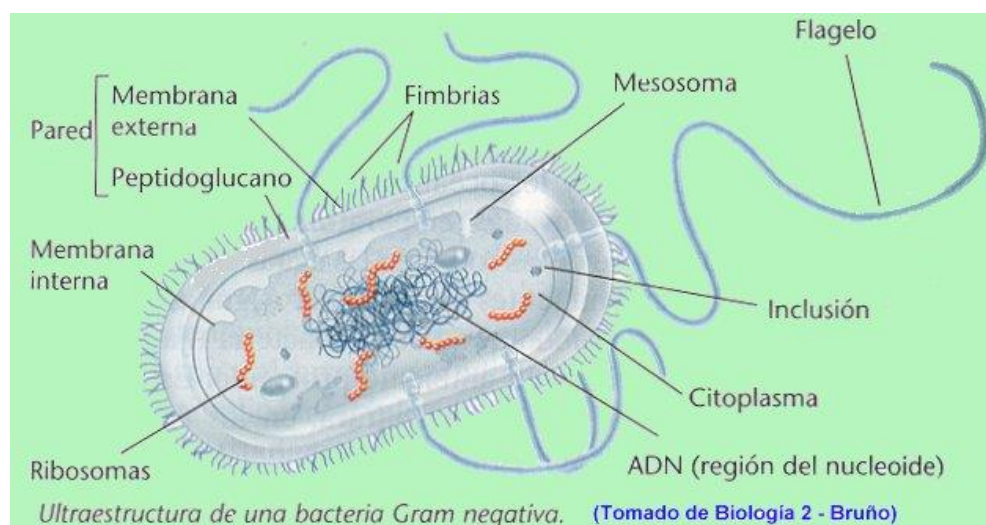
Diplocoques



Streptocoques



Staphylocoques



در عکس سمت چپ دیپلوکوک‌ها (diplocoques)، استرپتوکوکوس و استافیلوکوکوس را می‌بینیم. در شکل سمت راست یکک باسیل نشان داده شده است.

در ایمنی‌شناسی، آنتی‌ژن‌های این میکروارگانیسم‌ها اهمیت دارد؛ چرا که این آنتی‌ژن‌ها هستند که سیستم ایمنی را وادار به پاسخ می‌کنند. در رابطه با این باسیل‌ها، ما آنتی‌ژن‌ها را از خارج به داخل بررسی می‌کنیم. در خارج،

Flagelo را مشاهده می‌کنیم که می‌تواند برای سیستم ایمنی یک Ag (آنتی‌ژن) باشد. سپس روی سطح باکتری مژه‌ها را می‌بینیم و در زیر مژه، cell wall باکتری قرار دارد که آنتی‌ژن مهمی برای سیستم ایمنی محسوب می‌شود. زیر cell wall، cell membrane قرار دارد و داخل آن سیتوپلاسم، DNA و اجزای داخل سیتوپلاسم قرار دارند. وقتی چنین باکتری‌ای وارد بدن می‌شود، مادامی که این باکتری lyse (لایز) نشده، آنتی‌ژن‌های خارجی و آنتی‌ژن‌هایی که به صورت product (محصول) این باکتری، تولید و خارج می‌شوند، سیستم ایمنی را تحریک می‌کنند اما وقتی که باکتری lyse می‌شود و اجزای داخلی آن نیز بیرون می‌ریزند، سیستم ایمنی علیه اجزای داخلی باکتری نیز پاسخ می‌دهد.

- عفونت (infection) چیست؟

وقتی یک باکتری یا میکروب وارد بدن می‌گردد، واکنش‌هایی متقابل و بسیار پیچیده میان میزبان و میکروب اتفاق می‌افتد که infection (عفونت) می‌تواند نتیجه آن واکنش‌های متقابل باشد. زمانی که میزبان در برابر میکروب موفق نمی‌شود، در آن زمان میکروب می‌تواند عفونت ایجاد کند، بنابراین برای ایجاد عفونت مراحلی نیاز است:

۱. ورود میکروب: میکروبی که وارد می‌شود باید بتواند مهاجم باشد و خود را به بافت موردنظر برساند؛ زیرا میکروب‌ها به بافت خاصی تمایل دارند (tropism دارند). یعنی محیط biochemichal هر بافت جاذب شیمیایی‌ای برای میکروب می‌باشد؛ مثلاً هپاتیت B تمایل به بافت کبد دارد یا ویروس‌های تمایل به CNS دارد.

۲. تهاجم (Invasion)

۳. colonization of the host tissue or directly by toxins

۴. فرار از سیستم ایمنی میزبان (evasion)

اگر بخواهیم باکتری‌ها را از نظر مکانیسم‌های Immunopathogenicity تقسیم کنیم، ۳ گروه اصلی باکتری داریم:

۱. باکتری‌هایی که روی سطح اپیتلیوم باقی می‌مانند و بیماری‌زایی‌شان را از طریق toxin‌ها و آنزیم‌هایی که تولید می‌کنند و به بافت زیرین می‌فرستند، اعمال می‌کنند. مانند باکتری دیفتریا (Dyphtheria)

۲. باکتری‌هایی که برعکس گروه اول، قدرت نفوذ بالایی دارند، در بافت زیرین و حتی در داخل فاگوسیت‌ها (که سلول‌های کشنده آن‌ها هستند)، نفوذ می‌کنند.

۳. حد واسطه گروه ۱ و ۲ هستند، مقداری شبیه گروه ۱ هستند؛ زیرا می‌توانند آنزیم و toxin تولید کنند و به بافت زیرین بفرستند. مقداری نیز شبیه گروه ۲ هستند؛ زیرا می‌توانند local invasion داشته باشند و به بافت زیرین وارد شوند.

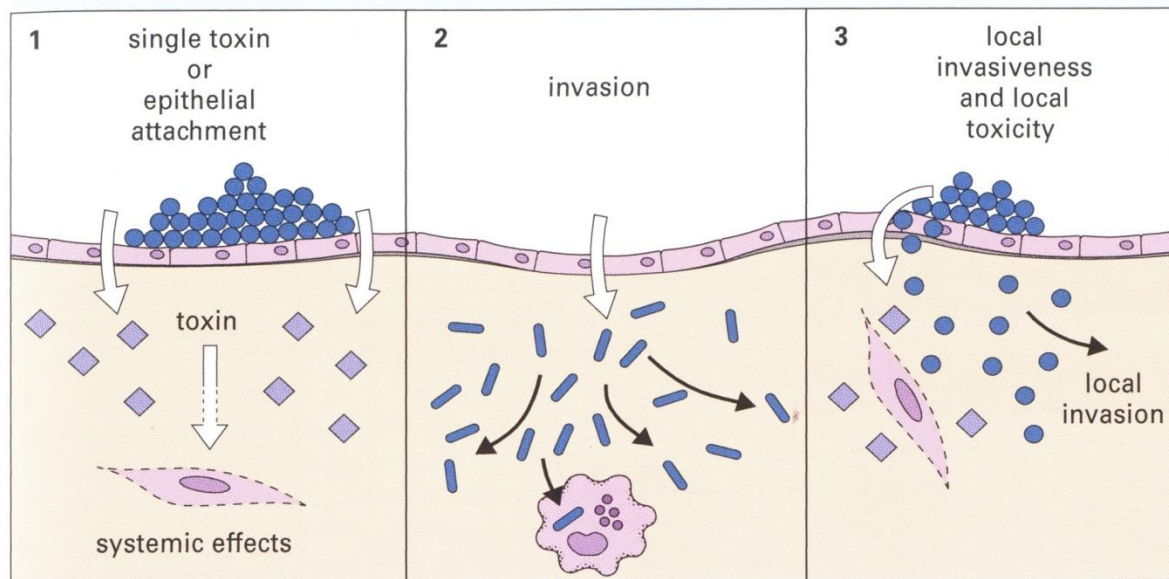
و اما... دفاع بدن به چه شکلی می‌باشد؟

در رابطه با باکتری‌های گروه اول که مثال آن باکتری دیفتریا (Dyphtheria) می‌باشد که به ناحیه nasopharynx می‌رود و روی سطح اپیتلیوم nasopharynx قرار می‌گیرد و سم خود را به بافت زیرین ترشح می‌کند. دفاع در مقابل چنین میکروارگانیسمی Major Immune Response یا پاسخ اصلی می‌باشد که می‌تواند چنین عامل بیماری‌زایی را محدود کند؛ این پاسخ، به شکل آنتی‌بادی‌های خنثی کننده این سم است که Anti-toxin تولید می‌شود و بر علیه این سم عمل می‌کند.

- در رابطه با گروه ۲ که مثال آن مانند mycobacterium leprae (leprosey) یا جذام است که پاسخ ایمنی اصلی موثر بر آن، به شکل Cell Mediated Immunity (CMI) و با ایمنی سلولی می‌باشد.

- در رابطه با گروه ۳، مثال آن، استافیلوکوکوس اورئوس است که دفاعی که می‌تواند آن را محدود کند مخلوطی از آنتی‌بادی و CMI می‌باشد. به دلیل اینکه جدیداً staph ها را باکتری خارج سلولی (Extracellular) نمی‌شناسند و مشاهده شده که می‌توانند وارد سلول‌ها هم بشوند؛ بنابراین، برای محدود کردن آن‌ها حتماً دفاع CMI نیز لازم است.

Mechanisms of immunopathogenicity



ایمنی نسبت به میکروب‌ها

مانند ایمنی نسبت به سایر آنتی‌ژن‌ها، در ابتدا توسط innate immunity شروع می‌شود. سپس، به دنبال آن Adaptive Immunity Response اتفاق می‌افتد که این پاسخ Adaptive، قوی‌تر است. مکانیسم‌های دفاعی به موضع عفونت برده می‌شوند و با این ایمنی، memory cellها تحریک می‌شوند و محافظت اتفاق می‌افتد.

تقسیم‌بندی کلی ایمنی نسبت به باکتری‌ها (۱. Extracellular Bacteria. ۲. Intracellular bacteria)

Extracellular Bacteria –

منظور از این دسته باکتری‌ها، باکتری‌هاییست که در خارج سلول هستند. این باکتری‌ها، یا درون پلاسمای خون در حال چرخش هستند یا در آب میان‌بافتی در matrix بین سلول‌ها هستند. محدود کردن چنین باکتری‌هایی که expose هستند، به وسیله پاسخ ایمنی اصلی و به شکل آنتی‌بادی یا Humoral Immunity صورت می‌گیرد.

Extracellular Bacteria –

باکتری‌هایی هستند که وارد سلول‌ها می‌شوند. پاسخ ایمنی اصلی که می‌تواند آن‌ها را متوقف یا محدود کند، CMI می‌باشد و در اینجا دیگر آنتی‌بادی نمی‌تواند پاسخ اصلی باشد و فقط پاسخ سلولی می‌تواند آن‌ها را متوقف کند.

تعدادی باکتری Pathogenic extracellular که پاسخ اصلی در برابر آن‌ها به شکل آنتی‌بادی می‌باشد:

- β Streptococcus group A
- Strep. Pneumonia
- E.coli
- Vibrio cholera
- Clostridium tetani
- Neisseria meningitidis
- Corynebacterium diphteriae

ایمنی ذاتی در مقابل باکتری‌های خارج سلولی

۳ مکانیسم اصلی در ایمنی ذاتی وجود دارد، ۱. ابتدا با فعالیت complement (کمپلمان) شروع می‌شود، ۲. به دنبال آن فاگوسیتوز، ۳. سپس پاسخ‌های التهابی اتفاق می‌افتد.

۱. یک باکتری خارج سلولی وارد بدن می‌شود، این باکتری می‌تواند گرم مثبت یا گرم منفی باشد، اگر گرم مثبت باشد، یک لایه ضخیم پپتیدوگلیکان در دیواره سلولی آن وجود دارد و اگر گرم منفی باشد، یک لایه ضخیم LPS دارد (البته گرم منفی‌ها هم پپتیدوگلیکان دارند اما مقدارش بسیار کم می‌باشد). این پپتیدوگلیکان در باکتری گرم مثبت و گرم منفی، سیستم کمپلمان (complement) را از مسیر alternative فعال می‌کند. وقتی سیستم کمپلمان (complement) شد، اجزای سیستم کمپلمان یکی یکی آزاد می‌شوند؛ از جمله جز C3b آن. این جز به میکروب می‌چسبد و آن را اکسیژنایز (oxygenize) می‌کند و به واسطه گیرنده C3b که روی فاگوسیت‌ها است، فاگوسیت‌ها وارد عمل می‌شوند و میکروب را می‌بلعند. همچنین،

membrane attack lysis (MAC) اتفاق می‌افتد. این گروه حمله C5 و C9 می‌آیند و نهایتاً جداره میکروب را لایز می‌کنند و میکروب را از بین می‌برند. همچنین ۲ جز سیستم کمپلمان (C3a و C5a) آزاد می‌شوند که خاصیت کموتاکتیک دارند و باعث فراخوانی سلول‌های ایمنی به آن ناحیه می‌شوند (به خصوص نوتروفیل‌ها). آنزیم‌های خود را آزاد می‌کنند و باعث inflammation می‌شوند.

۲ و ۳. سلول‌های فاگوسیت‌کننده روی سطحشان یک سری گیرنده یا رسپتورهایی دارند که توسط این رسپتورها می‌توانند اجزای میکروب را شناسایی کنند. یکی از این رسپتورها Toll Like Receptor (TLRs) است که روی سطح فاگوسیت‌ها وجود دارد و این‌ها یا PAMPs باند می‌شود (PAMPs همان اجزای میکروب است). هنگامی که این ارتباط برقرار می‌شود، فاگوسیتوز بهتر اتفاق می‌افتد. برای مثال:

TLR2: شناسایی پپتیدوگلیکان باکتری

TLR4: با LPS باند می‌شود.

TLR5: با bacterial flagellin باند می‌شود.

TLR2 & 6: شناسایی لیپوپپتید و لیپوتیکوئیک اسید باکتری

TLR9: وقتی باکتری بلعیده می‌شود و داخل فاگوسیت قرار می‌گیرد با DNA آن باند می‌شود.

بنابراین فاگوسیتوزیس خیلی سریعی برای از بین بردن میکروب و Innate Immunity قوی اتفاق می‌افتد.

ایمنی اختصاصی در برابر باکتری خارج سلولی

این پاسخ به شکل Humoral Immunity یا تولید آنتی‌بادی است. این ایمنی Humoral، باعث حذف میکروب می‌شود و toxin میکروب را خنثی می‌کند. آنتی‌بادی‌هایی که تولید می‌شوند معمولاً بر علیه آنتی‌ژن‌های سطحی میکروب‌ها می‌باشند که عمدتاً از cell wall هستند و toxin‌های این باکتری‌هاست که بر علیه آن‌ها نیز Anti-toxin تولید می‌شود.

آنتی‌بادی‌هایی که تولید می‌شوند، مسئول یک سری اعمال اساسی هستند؛ که شامل موارد زیر است:

– Neutralization (خنثی‌سازی)

– Opsonization

– Phagocytosis

– Complement activation ؛ که از مسیر کلاسیک و با حضور آنتی‌بادی القا می‌شود.

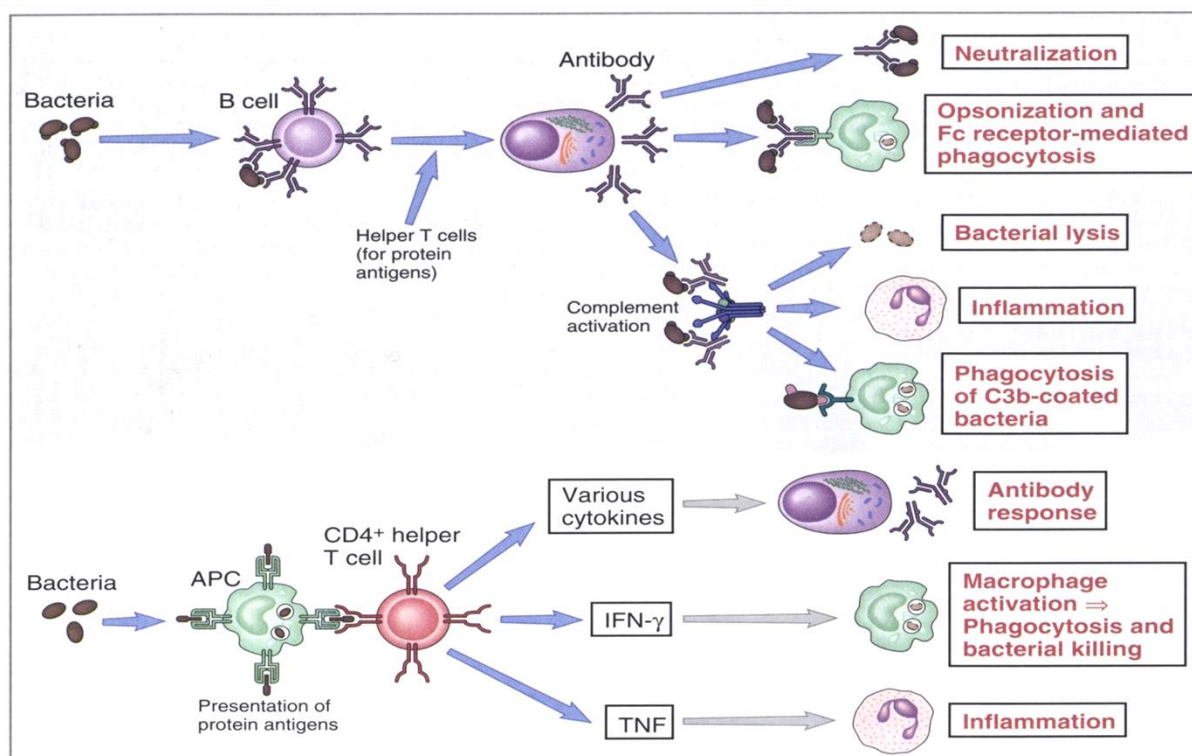


Figure 15–1 Adaptive immune responses to extracellular microbes.

Adaptive immune responses to extracellular microbes, such as bacteria, and their toxins consist of antibody production and the activation of CD4⁺ helper T cells. Antibodies neutralize and eliminate microbes and toxins by several mechanisms. Helper T cells produce cytokines that stimulate B cell responses, macrophage activation, and inflammation. APC, antigen-presenting cell; IFN- γ , interferon- γ ; TNF, tumor necrosis

– این شکل Adaptive Immune Response را نسبت به باکتری‌های خارج سلولی نشان می‌دهد که نهایتاً آنتی‌بادی تولید می‌شود و سلول‌های CD4⁺ فعال می‌شوند.

– در قسمت بالای شکل نشان داده شده که وقتی باکتری وارد می‌شود، به آنتی‌بادی‌های روی B cell متصل می‌شود و بعداً این B cell اختصاصی باکتری، تبدیل به پلاسماسل شده و آنتی‌بادی‌هایی از همان نوع را تولید

می‌کند که این آنتی‌بادی‌ها اعمالی را انجام می‌دهد، این آنتی‌بادی، به باکتری متصل می‌شود و عمل neutralization باکتری (خنثی کردن باکتری) می‌شود. این مجموعه از چرخه بدن خارج می‌شود.

- پس از اتصال آنتی‌بادی به باکتری، قسمت FC آنتی‌بادی روی فاگوسیت‌ها گیرنده دارد؛ به عبارت دیگر، عمل Opsonization انجام می‌شود و بعد این فاگوسیت به راحتی باکتری را می‌بلعد. از طرف دیگر اتصال آنتی‌ژن-آنتی‌بادی (Ag-Ab) باعث فعال شدن سیستم کمپلمان می‌شود و متعاقباً اعمالی اتفاق می‌افتد و bacterial lysis خواهیم داشت؛ زیرا هنگامی که سیستم کمپلمان فعال می‌شود، گروه حمله C5-C9 وارد عمل می‌شوند و باعث لایز باکتری می‌گردند. از طرف دیگر Inflammation خواهیم داشت؛ چرا که C3a و C5a آزاد می‌شوند (پس از Complemental activation) و باعث جذب نوتروفیل‌ها می‌گردند. همچنین، افزایش فاگوسیتوزیس را به دنبال complemental activation خواهیم داشت که آن هم به دلیل آزاد شدن C3b می‌باشد. همان طور که گفتیم، C3b می‌تواند به میکروب بچسبد و گیرنده‌ای روی فاگوسیت‌ها دارد، بنابراین باعث اتصال میکروب به فاگوسیت و افزایش فاگوسیتوز می‌شود.

- در پایین شکل می‌بینیم که باکتری وارد شده، به وسیله سلول‌های APC گرفته می‌شود، پروسه می‌شود و روی کلاس II بیان می‌شود (به این دلیل روی کلاس II (دو) بیان می‌شود که باکتری‌ها اگزائونس (Exogenous) آنتی‌ژن هستند) و مجموعه آنتی‌ژن بیان شده روی کلاس II، CD4+ را تحریک می‌کنند. CD4 پس از شناسایی، فعال می‌شود و یک سیرسایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کند. این سایتوکاین‌ها هر کدام اعمالی را انجام می‌دهند. بنابراین، Adaptive Immune Response که در نتیجه ورود باکتری خارج سلولی به بدن اتفاق می‌افتد، به تولید آنتی‌بادی، اعمالی مربوط به آنتی‌بادی و اعمال حاصل از فعال شدن CD4 و سایتوکاین‌ها منجر می‌شود.

البته سایتوکاین‌هایی که مفیدند و در Adaptive Immune Response نقش دارند، گاهی می‌توانند مضر باشند.

- عارضه‌ای تحت عنوان Septic shock یا شوک عفونی داریم که عمدتاً توسط باکتری‌های گرم منفی و کمی توسط باکتری‌های گرم مثبت ایجاد می‌شود. این عارضه شامل موارد زیر می‌شود:

fever --

-- DIC: چون لخته‌های پراکنده ایجاد می‌شود، فاکتورهای انعقادی مصرف می‌شوند و ارگان‌های مختلف خونریزی می‌کنند و نهایتاً از کار می‌افتند (بیشتر توسط باکتری‌های گرم منفی ایجاد می‌گردد).

Circulatory Collapse --

-- Hemorrhagic necrosis: multiple organ failure

علت ایجاد Septic Shock عمدتاً توسط گرم منفی‌ها

باکتری‌های گرم منفی دارای یک لایه LPS در دیواره سلولی هستند. این LPS ماکروفاژها را تحریک می‌کند و ماکروفاژ $TNF-\alpha$ را ترشح می‌کند که به TNF، میانجی اصلی شوک عفونی می‌گوییم (Principal Mediator of Toxic Shock). TNF می‌تواند باعث فعال شدن گرانولوسیت‌ها، ماکروفاژها و سیتوتاکسیک سل‌ها شود. این سلول‌ها پس از فعال شدن، سایتوکاین ترشح می‌کنند و میزان آن مقدار زیادی افزایش می‌یابد که برای بدن مضر می‌باشد و سبب می‌گردد فیزیولوژی بدن بهم بریزد و Inflammation Septic Shock شدید اتفاق می‌افتد.

علت ایجاد Septic Shock توسط گرم مثبت‌ها

آن گروه از باکتری‌های گرم مثبت که toxin تولید می‌کنند (اینتروتاکسین)، می‌توانند این عارضه را ایجاد کنند. به اینتروتاکسین‌ها، Superantigens یا SAg می‌گوییم و این آنتی‌ژن‌ها متفاوتند؛ زیرا برای تحریک T cell، به MHC نیازی ندارند. پس، می‌توانند به شکل غیر اختصاصی T cell را تحریک کنند و مستقیماً می‌توانند به β -chain که در TCR وجود دارد، باند شود و کلون‌های متعددی از T cell را تحریک کنند و این T cell ها سایتوکاین ترشح می‌کنند و مقدار این سایتوکاین‌ها بسیار افزایش می‌یابد و باعث clinicopathological abnormalities می‌گردد و در نهایت موجب Septic Shock and Inflammation می‌گردد.

چگونه ممکن است آنتی بادی علیه یک عفونت باکتریایی به بدن آسیب برساند؟

برای مثال دو بیماری Glomerulonephritis و Rheumatic fever را در نظر بگیرید.

Glomerulonephritis

در Glomerulonephritis می‌دانیم بعضی از تایپ های بتا_استرپتوکوک گروه A هستند که می‌توانند ایجاد impetigo (زرد زخم) بکنند. زرد زخم یک عفونت پوستی است. تایپ هایی از بتا_استرپتوکوک های گروه A که ایجاد impetigo یا زرد زخم می‌کنند، nephrogenic نیز هستند؛ یعنی می‌توانند به کلیه ها نیز آسیب برسانند. در صورت عدم درمان impetigo یا زرد زخم طی ۱ الی ۴ هفته در بدن بیمار آنتی بادی علیه بتا_استرپتوکوک گروه A ایجاد می‌شود؛ چون این باکتری از طریق عفونت پوستی وارد خون بیمار می‌شود و آنتی بادی اختصاصی ضد آنتی ژن های این باکتری ساخته می‌شود. سپس، این آنتی بادی و آنتی ژن ترکیب می‌شوند و با همراهی کمپلمان، مجموعه در گلوله‌های کلیه رسوب می‌کند. با از کار افتادن کلیه در ادرار این بیماران پروتئین مشاهده می‌شود و همچنین کمپلمان سرم بیماران نیز از حالت نرمال کمتر می‌باشد.

Rheumatic fever

بتا_استرپتوکوک گروه A باعث ایجاد گلودرد چرکی استرپتوکوکی نیز می‌شود. چنانچه این گلودرد درمان نشود ممکن است به درجه های قلب بیمار آسیب وارد شود. چگونه؟

بتا_استرپتوکوک گروه A ۲ همولایزین دارد: O و S

- همولایزین ها سمومی هستند که باعث تخریب RBC ها می‌شوند.

به همولایزین O بتا_استرپتوکوک گروه A، استرپتولایزین O هم گفته می‌شود. استرپتولایزین O خاصیت آنتی ژنی بالایی دارد به طوری که بدن علیه آن آنتی بادی تولید می‌کند.

به این آنتی بادی anti streptolysin O (ASO) گفته می‌شود. ASO، با دریچه‌های قلب واکنش می‌دهد و باعث تخریب دریچه های قلب می‌شود.

راه‌های فرار باکتری‌های خارج سلولی از دفاع میزبان

به طور کلی همه میکروارگانیسم‌ها با تنوع ژنتیکی می‌توانند از دفاع میزبان بگریزند به دلیل اینکه با تنوع ژنتیکی که در آن ها اتفاق می‌افتد، آنتی ژن‌های سطحیشان عوض می‌شود و دفاعی که قبلا علیه این باکتری‌ها عمل می‌کرد موثر نخواهد بود.

سایر مکانیسم های فرار باکتری از دفاع میزبان

۱. inhibit chemotaxis (by toxins)

همانطور که گفتیم طی عفونت C3a و C5a آزاد می شوند و سلول های ایمنی را به محل عفونت جمع می کنند. بعضی باکتری با سمومی که دارند این کموتاکسیک ها را از کار می اندازند و به بقای خودشان کمک کنند.

۲. inhibit attachment (by capsule)

بعضی باکتری ها به واسطه داشتن کپسول از اتصال به فاگوسیتوز ها ممانعت می کنند.

۳. block killing mech(by release factors)

بعضی باکتری ها مثل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس از اتصال لیزوزوم به فاگوزوم ممانعت می کنند.

۴. secrete catalase --> breaks down hydrogen peroxide

بعضی باکتری ها می توانند آنزیم کاتالاز را ترشح کنند که این آنزیم با شکستن H_2O_2 از کشته شدن باکتری با آن جلوگیری میکند.

۵. resistant outer coat(with phenolic glycolipid)

بعضی باکتری ها داری یک غشای خارجی بسیار مقاوم از جنس فنولیک گلیکولیپید هستند که مانع تخریب باکتری توسط آنزیم های لیزوزومی می شود.

۶. Release lipo-arabinomannan -->blocks respond to IFN

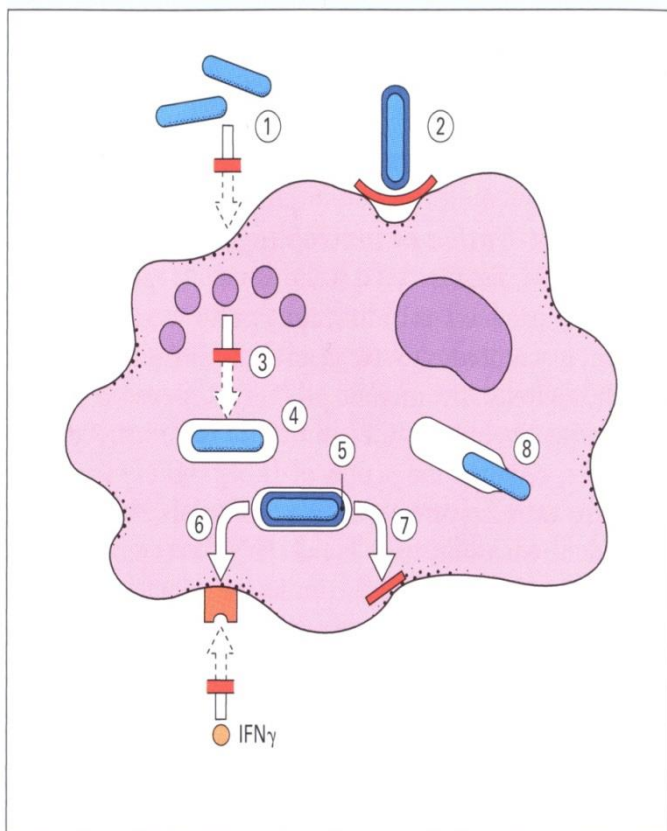
بعضی باکتری ها می توانند لیپوآرابینومانن را تولید کنند که این ماده گیرنده اینترفرون گاما را روی سطح سلول های فاگوسیت کننده از بین می برد. در این صورت اینترفرون گاما نمی تواند به گیرنده متصل شود و پیغام اینترفرون گاما به سلول فاگوسیت کننده نمی رسد.

۷. Impair antigen presenting function

بعضی باکتری ها به گونه ای تکامل پیدا کرده اند که می توانند جلوی مراحل پردازش آنتی ژن را بگیرند و به این طریق از سیستم ایمنی بدن فرار می کنند.

۸. Escape from phagosome --> multiply in cytoplasm --> kill the phagocyte

Evasion mechanisms of bacteria (and some fungi)



بعضی از باکتری ها بعد از بلعیده شدن و قرار گرفتن در فاگوزوم به راحتی می توانند فاگوزوم را پاره کرده و در سیتوسل قرار بگیرند . سپس سلول فاگوسیت کننده را بکشند.

باکتری ها این ویژگی ها را از طریق جهش و باقی ماندن در انتخاب طبیعی کسب کرده و نگه داشته اند.

(اعداد متن با شماره های شکل، تطابق دارند!)

راه های فرار باکتری های داخل سلولی از دفاع میزبان

بیشتر باکتری های داخل سلولی Facultative هستند یعنی می توانند در داخل فاگوسیت ها تکثیر شوند و بقا پیدا کنند. در پی عفونت باکتری های داخل سلولی تخریب بافت داریم اما دقت بفرمایید که این تخریب بافت توسط خود باکتری نیست بلکه به واسطه دفاع میزبان اتفاق می افتد. دو گروه اصلی باکتری های پاتوژن داخل سلولی داریم: *Listeria* و *Mycobacteria*

ایمنی ذاتی در باکتری های داخل سلولی

در باکتری های خارج سلولی در رابطه با ایمنی ذاتی دیدیم که ابتدا فعال شدن کمپلمان و بعد فاگوسیت و بعد پاسخ های التهابی مشاهده می شود. در باکتری های داخل سلولی علاوه به فاگوسیت ها سلول های NK را نیز داریم. حضور یک باکتری داخل سلولی در داخل ماکروفاژ این سلول را به تولید اینترلوکین ۱۲ تحریک می کند. اینترلوکین ۱۲ باعث تولید اینترفرون گاما توسط NK می شود که این ماده فعال کننده ماکروفاژ است و باز باعث تولید بیشتر اینترلوکین ۱۲ از ماکروفاژ می شود و این چرخه ادامه پیدا می کند. به این واکنش بین سلول NK و ماکروفاژ فیدبک مثبت می گوئیم.

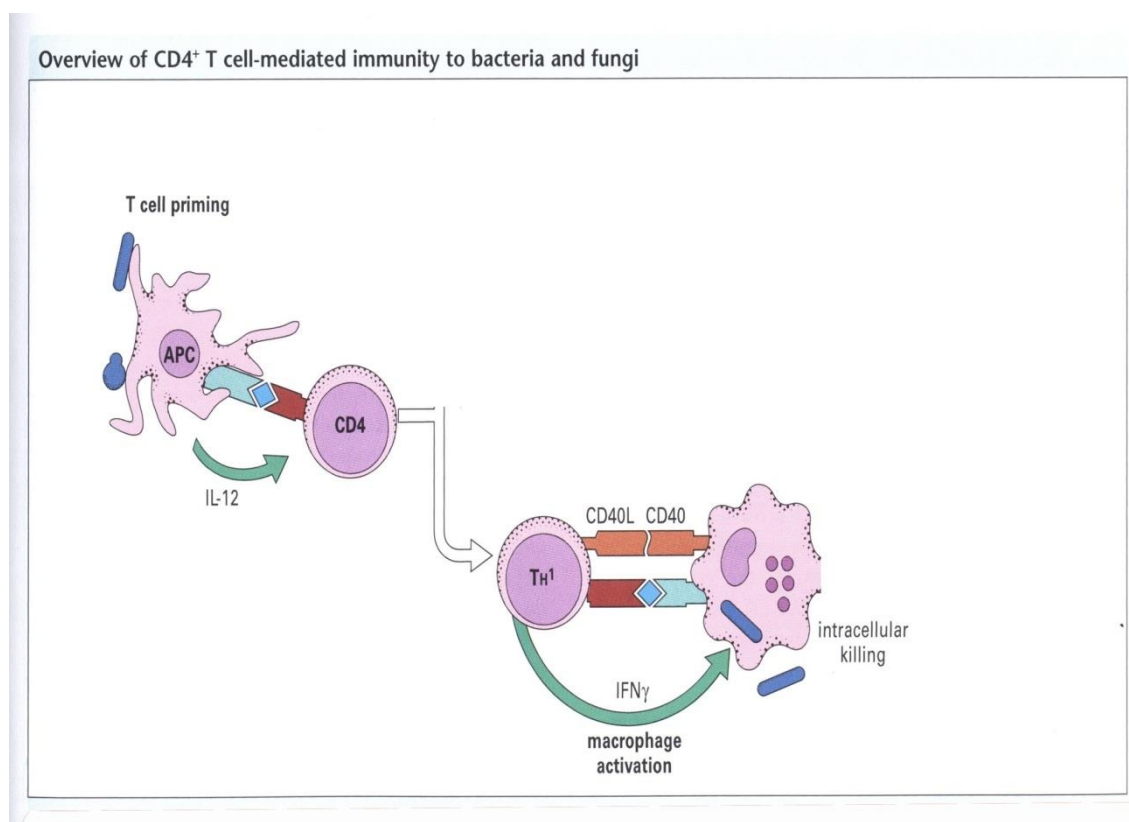
ایمنی اختصاصی برای باکتری های داخل سلولی

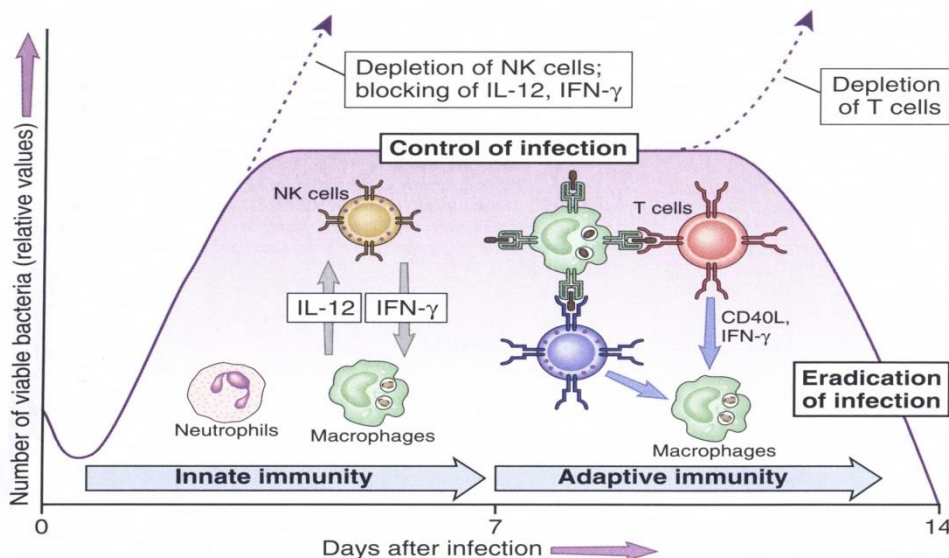
پاسخ ایمنی اصلی و اساسی که می تواند یک باکتری داخل سلولی را محدود و متوقف کند به شکل ایمنی سلولی است. در این ایمنی سلول های $CD4^+$ و $CD8^+$ شرکت می کنند ($CD4$ ها آنتی ژن را با $MHC-II$ و $CD8$ ها با $MHC-I$ شناسایی می کنند.)

در شکل زیر می بینید که یک سلول APC آنتی ژن را با کلاس II بیان می کند و سلول $T CD4$ این مجموعه را شناسایی می کنند. این سلول $T cell$ ، $Level$ بالای اینترلوکین 12 را از APC دریافت می کند که باعث تمایز سلول $T CD4$ به $Th1$ می شود $Th1$ بر روی خود $CD40L$ را بیان می کند که به $CD40$ روی سطح ماکروفاژ متصل می شود و این سلول در کنار ماکروفاژ باقی می ماند.

سپس با ترشح اینتر فرون گاما قدرت کشندگی ماکروفاژ را بالا می برد .

اگر APC آنتی ژن را روی $MHC-I$ بیان کند، سلولی که این مجموعه را شناسایی می کند $CD8$ هست و بعد این $CD8$ به سلول های CTL متمایز می شود که میتواند با ترشح مواد سمی سلول درگیر را بکشد.





- در شکل روبه‌رو،
همکاری سیستم ایمنی
ذاتی و اختصاصی در
مقابله با باکتری
Intracellular
مشاهده می‌کنیم.

Figure 15-2 Innate and adaptive immunity to intracellular bacteria.

The innate immune response to intracellular bacteria consists of phagocytes and natural killer (NK) cells, interactions among which are mediated by cytokines. The typical adaptive immune response to these microbes is cell-mediated immunity, in which T cells activate phagocytes to eliminate the microbes. Innate immunity may control bacterial growth, but elimination of the bacteria requires adaptive immunity. Depletion or blocking of various immune effector mechanisms at different stages of infection leads to unchecked bacterial growth, shown as dashed lines. These principles are based largely on analysis of *Listeria monocytogenes* infection in mice; the numbers of viable bacteria shown on the y-axis are relative values of bacterial colonies that can be grown from the tissues of infected mice. IFN- γ , interferon- γ ; IL-12, interleukin-12. (For a more detailed discussion of the topic, see Unanue ER. Studies in listeriosis show the strong symbiosis between the innate cellular system and the T-cell response. Immunological Reviews 158:11–25, 1997.)

- شکل زیر همکاری CD4+ و CD8+ در برابر میکروب‌های Intracellular نشان می‌دهد.

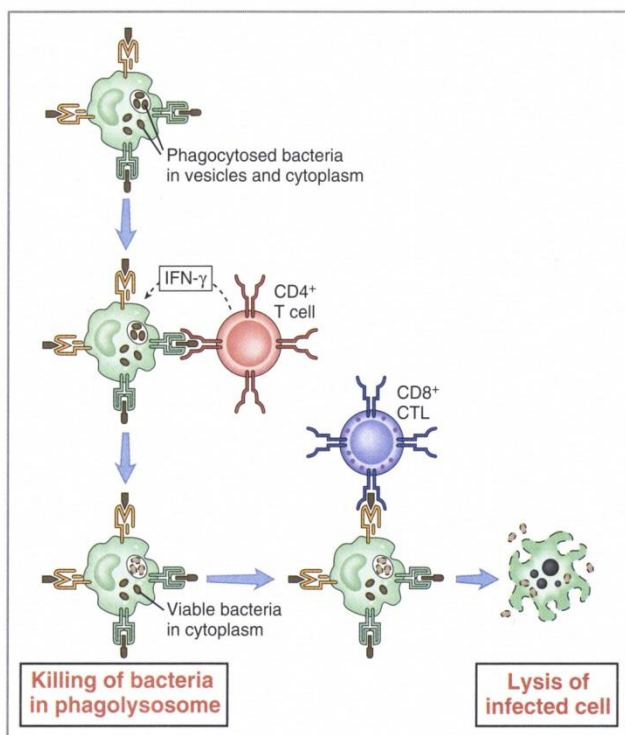


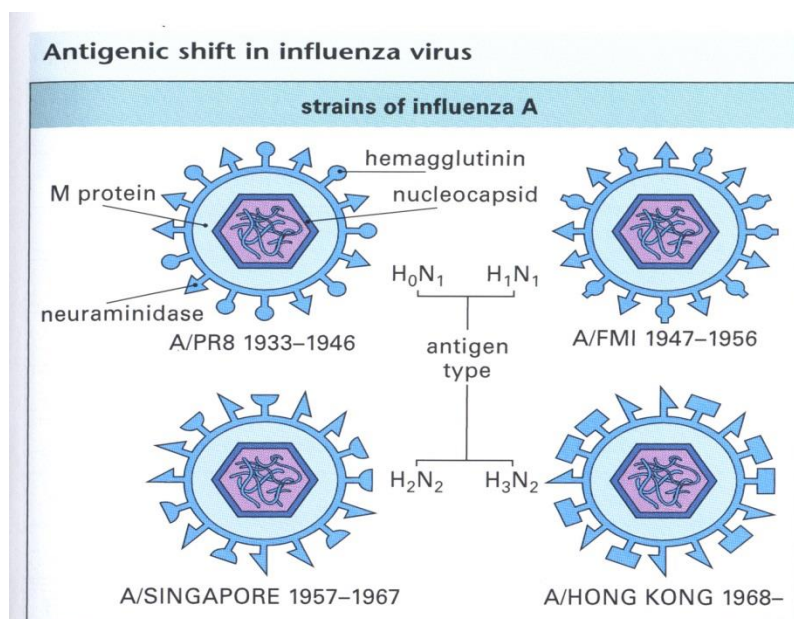
Figure 15-3 Cooperation of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in defense against intracellular microbes.

Intracellular bacteria such as *Listeria monocytogenes* are phagocytosed by macrophages and may survive in phagosomes and escape into the cytoplasm. CD4⁺ T cells respond to class II major histocompatibility complex (MHC)-associated peptide antigens derived from the intravesicular bacteria. These T cells produce interferon- γ (IFN- γ), which activates macrophages to destroy the microbes in phagosomes. CD8⁺ T cells respond to class I-associated peptides derived from cytosolic antigens and kill the infected cells. CTL, cytotoxic T lymphocyte.

ایمنی نسبت به ویروس‌ها

در شکل زیر یک ویروس آنفلوانزا را مشاهده می کنید. این ویروس کروی شکل و پوشش دار است. گلیکوپروتئین‌هایی از جمله hemagglutinin و neuraminidase روی پوشش این ویروس وجود دارند. سیستم ایمنی علیه آنتی ژن‌های پوشش ویروس آنتی بادی تولید می کند. البته به هنگام تخریب این

ویروس‌ها اجزای داخل آنها به بیرون ریخته می شود و علیه اجزای آن نیز واکنش ایمنی اتفاق می افتد. به فاصله ی بین کپسید ویروس و پوشش خارجی آن tegument می گویند که در این tegument یکسری لیپوپروتئین‌ها وجود دارند و موقع آزاد شدن سیستم ایمنی را تحریک می کنند.



پاسخ ایمنی ذاتی نسبت به ویروس‌ها

در ویروس‌ها هم مانند باکتری‌های داخل سلولی، سلول‌های NK نقش مهمی در دفاع ذاتی دارند و موجب از بین رفتن ویروس‌ها می شوند.

ماده ی دیگری که در ایمنی ذاتی نسبت به ویروس‌ها نقش مهمی دارد اینترفرون تایپ ۱ هست که دو نوع α و β را دارد. نوع α توسط لکوسیت‌ها ترشح می شود و به آن اینترفرون لکوسیت می گویند و نوع β توسط فیروبلست‌ها ترشح می شود و به آن اینترفرون فیروبلست می گویند.

تاثیر اینترفرون بر روی سلول‌هایی که به ویروس آلوده نشده اند به این شکل است که باعث ایجاد یکسری آنزیم‌هایی می شود که وقتی ویروس وارد این سلول‌ها شد، از تکثیر آن در داخل سلول جلوگیری می شود.

تاثیر اینترفرون بر روی سلول‌هایی اینگونه است که این سلول‌ها MHC- I بیشتری را بیان می کنند و اینگونه آنتی ژن‌های ویروسی بیشتر در دسترس قرار می گیرند و CD8‌های بیشتری به CTL تبدیل می شوند و سلول آلوده توسط CTL‌ها کشته می شود.

پاسخ ایمنی اختصاصی نسبت به ویروس‌ها

در صورتی که گیرنده ویروس بتواند به گیرنده سلول متصل شود، واکنش‌هایی بیوشیمیایی اتفاق می‌افتد که منجر به ایجاد کانال بر روی سلول‌ها می‌شود و ویروس می‌تواند ماده ژنتیک خود را وارد سلول کند و آن را آلوده سازد.

اگر قبل از اینکه ویروس به سلول متصل شود، در محیط آنتی‌بادی ضد ویروس موجود باشد، آنتی‌بادی به گیرنده ویروس متصل می‌گردد و اجازه اتصال ویروس به سلول را نمی‌دهد و از آلودگی سلول جلوگیری می‌شود. بنابراین، آنتی‌بادی می‌تواند: ۱. از اتصال ویروس به سلول جلوگیری کند. (attachment) ۲. ورود ماده ژنتیک ویروس به سلول جلوگیری کند. (entry)

بنابراین آنتی‌بادی به خوبی در مرحله خارج سلولی (زمانی که ماده ژنتیک به درون سلول نشده) می‌تواند تاثیرگذار باشد، اما در صورتی که ویروس ماده ژنتیکی خود را وارد سلول کند، آنتی‌بادی نمی‌تواند موثر باشد؛ در این حالت، لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک می‌توانند موثر واقع شوند و سلول را از بین ببرند. آنتی‌بادی‌هایی که ویروس‌ها را در مرحله خارج سلولی خنثی می‌کنند، خنثی‌گر یا Neutralizing می‌نامند.

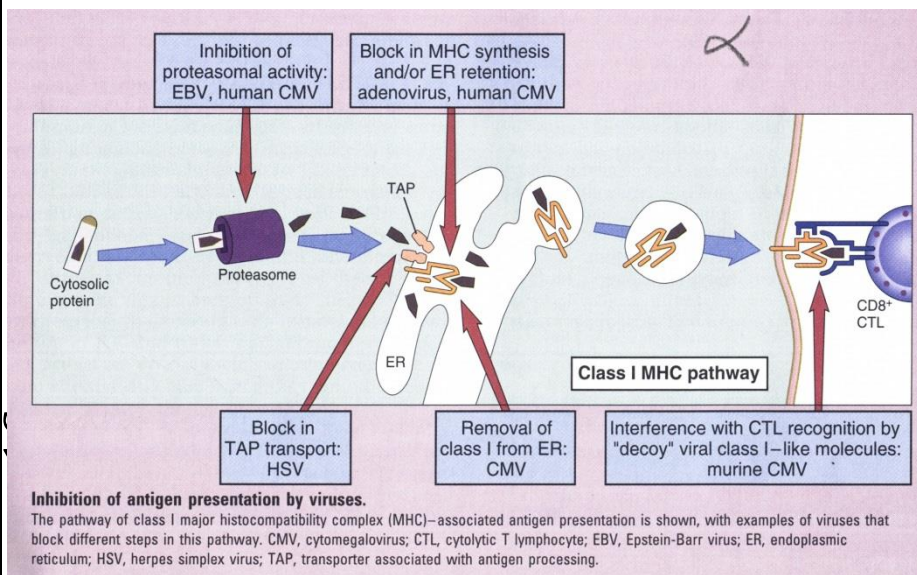
راه‌های فرار ویروس‌ها از دفاع میزبان

۱. ویروس‌ها با تغییر آنتی‌ژن خود می‌توانند باعث عدم شناسایی توسط سیستم ایمنی شوند.

۲. ویروس‌ها می‌توانند مولکول‌هایی را تولید کنند که سیتوکین‌ها را از کار بیندازند.

۳. ویروس‌ها می‌توانند سلول‌های ایمنی کمک‌کننده را آلوده کنند؛ مانند ویروس HIV که CD4 را آلوده می‌کند.

۴. ویروس‌ها می‌توانند با ممانعت از اینکه آنتی‌ژن خود را روی MHC-I بیان کنند، از سیستم ایمنی بگریزند. (شکل روبه‌رو)



پاسخ ایمنی ذاتی و اختصاصی به قارچ‌ها

از بین سلول‌هایی که در ایمنی غیراختصاصی (ذاتی) نقش دارند، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، برای مقابله با قارچ‌ها حائز اهمیت هستند.

- نوتروفیل در داخل گرانول‌های خود مواد کشنده قارچ، مانند: رادیکال اکسیژن و آنزیم لیزوزوم حمل می‌کنند.

- قارچی به نام کریپتوکوکوس نئوفورمنس (*Cryptococcus neoformans*) وجود دارد که می‌تواند عفونت منجر به مرگ ایجاد کند. این قارچ می‌تواند ۲ عمل اصلی انجام می‌دهد: ۱. می‌تواند اینترلوکین ۱۰ (IL-10) را تولید کرده و دفاع را کاهش داده و فعالیت ماکروفاژها را متوقف می‌کند. ۲. می‌تواند مانع از ترشح IL-12 و TNF و به دنبال، دیگر سیتوکین‌ها ترشح نمی‌شوند.

- در ایمنی اختصاصی، CD4 و CD8 در برابر قارچ‌ها موثر واقع می‌شوند. ابتدا سلول‌های TH1 پاسخ می‌دهند، سپس ماکروفاژها فعال می‌شوند که می‌تواند باعث از بین رفتن قارچ شود.

در پاسخ به قارچ‌ها (ایمنی اختصاصی)، ممکن است آنتی‌بادی تولید شود، اما این آنتی‌بادی‌ها موثر نیستند و نمی‌توانند مانع عفونت قارچی شوند و دفاع اصلی در برابر قارچ‌ها، دفاع سلولی می‌باشد.

پاسخ ایمنی ذاتی و اختصاصی به انگل‌ها

انگل‌ها به ۲ دسته تقسیم می‌شوند: ۱. انگل‌های تک‌سلولی Protozoa ۲. پرسلولی helminths مانند کرم‌ها

- وقتی انگلی تک‌سلولی وارد بدن می‌شود، فاگوسیت‌ها به سمت آن‌ها رفته و آن را می‌بلعند اما نمی‌توانند آن را بکشند.

- وقتی کرم‌ها وارد بدن می‌شوند فاگوسیت‌ها به سمت آن‌ها رفته و با ترشح مواد سمی با آن‌ها مقابله می‌کنند اما بر روی سطح کرم‌ها یک غشا به نام تیک تیگومنت وجود دارد که مانع از آسیب کرم می‌شود.

- نتیجه: در مرحله ایمنی ذاتی انگل‌ها از بین نمی‌رود و این سیستم در مقابل آن‌ها چندان کارآمد نیست.

- در ایمنی **اختصاصی** در صورتی که انگل تک سلولی وارد بدن شود، دفاع سلولی می تواند با آن مقابله کند؛ به این صورت که ماکروفاژی که انگل را بلعیده، از طرف TH1، فرمان فعال شدن دریافت می کند و در این صورت، مواد کشنده ای در آن (ماکروفاژ) ایجاد می شود که می تواند انگل را از بین ببرد.

- اگر کرم به بدن وارد شود، حالتی مانند آلرژی ایجاد می شود، TH2، تحریک شده، IgE تولید می شود و به کرم می چسبد. این IgE گیرنده ای برای اتصال ائوزینوفیل ها دارد. ائوزینوفیل، آنزیم هایی در گرانول های خود دارد که می توانند باعث تخریب تیک تیگومنت و خود کرم می شود.

"One must still have chaos in oneself to be able to give birth to a dancing star..."

~Friedrich Nietzsche