

مبحث : معرفی سیم

ایمنی

جله : ۱

استاد : دکتر غارثی فر

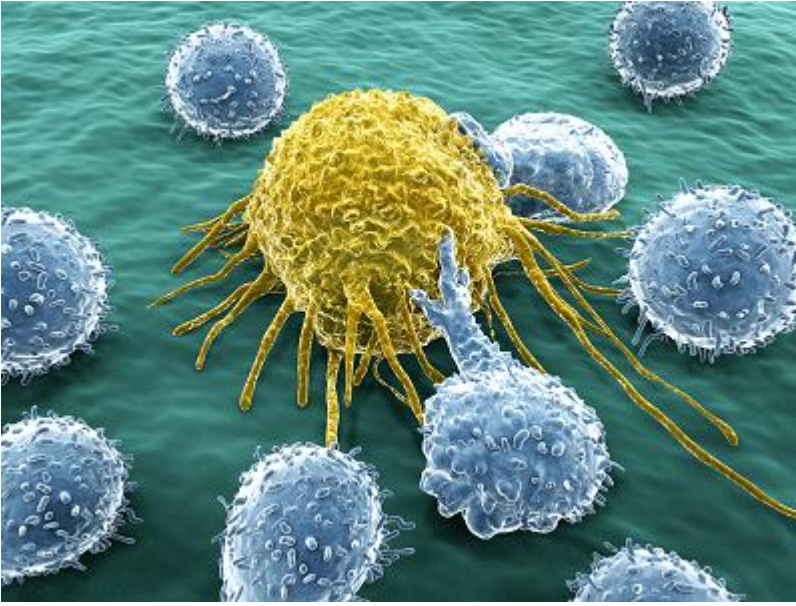
تعیہ کنندگان :

۱. زهرا نجفی

۲. فاطمه کاردان

۳. زهرا آردری

۴. زهرا جعفریان



ایمنی تنفسی

نوازیون ۹۸ دندانپزشکی شیراز

اصطلاح immunity از یک کلمه یونانی به نام Immunitas می‌آید و در یونان قدیم این کلمه به سناتورهای که دارای یک سری معافیت‌ها یا مصونیت‌ها (مثل مصونیت از پرداخت مالیات) بودند، نسبت داده می‌شد. کلمه ایمن در فارسی به معنای مصون می‌باشد.

از نظر تاریخچه بیشتر ایمنی را با محافظت در مقابل عوامل عفونی می‌شناسیم. البته سیستم ایمنی وظایف متنوعی دارد و وظیفه آن تنها دفاع در برابر عوامل عفونی نیست. درست است که علم ایمنی شناسی یک علم جوان است اما ریشه تاریخی آن کهن است و شناخت سیستم ایمنی مطابق با حیات انسان‌هاست، زیرا از زمان‌های بسیار دور می‌دانستیم که اگر به یک بیماری مبتلا شویم و از آن جان سالم به در ببریم، ممکن است دیگر هیچ وقت آن بیماری را نگیریم. (مفهوم ایمنی و واکسن)

تاریخچه ایمنی از دید ایران

اولین شواهد مربوط به ایمنی شناسی در ایران که در کتاب‌های تاریخی آمده است، مربوط به یک پادشاه ایرانی به نام میتريدات (مهرداد ششم) است که قبل از میلاد زندگی می‌کرده است. در آن زمان مسموم کردن پادشاهان مرسوم بوده و مهرداد ششم مقدار کمی از سم‌های مختلف را می‌نوشتید با این تفکر که نسبت به آن‌ها مقاوم شود.

از دانشمندان دیگر ایرانی می‌توان ابوعلی سینا و زکریای رازی در قرن دهم را نام برد که مفهوم وبا، آبله، سرخک، و ایمنی در برابر آن‌ها را برای اولین بار در کتاب خود مطرح کردند.

دوره های ایمونولوژی

۱. دوره ایمنی شناسی مشاهده ای (Experiential Immunology period) - قرن ۱۷ تا ۱۹

در این دوره مشاهداتی برای مفهوم ایمنی وجود داشت اما کار عملی انجام نمی‌شد و پایه علمی نداشت. مهم‌ترین کاری که در این دوره انجام شد، کنترل بیماری خطرناک آبله توسط چینی‌ها بود. از قدیمی‌ترین شواهد موجود در طب سنتی چین این است که چینی‌ها از زخم‌ها یا باقی‌مانده ضایعات پوستی در افراد بهبود یافته از آبله برای پیشگیری از این بیماری استفاده می‌کردند. آن‌ها افراد سالم را در معرض این بافت‌ها قرار می‌دادند. گاهی این روش به شکل استنشاقی و حتی پوشیدن لباس‌های فرد فوت شده در اثر آبله انجام می‌شد. اولین تجربه‌های این روش در قرن دهم میلادی بود و سپس از قرن ۱۴ تا ۱۷ به طور جدی انجام شد که گاهی اوقات موثر و

گاهی خطرناک بود. این تکنیک از طریق راه ابریشم و ارتباطات آن زمان، به کشور های دیگر انتقال پیدا کرد. در خاورمیانه آن را بیشتر برای دختر بچه ها انجام می دادند. در قرن ۱۷ و ۱۸ خانم مونتگ (Montague) همسر سفیر انگلستان در عثمانی، این روش را در خاورمیانه دید و به انگلستان برد. به این تکنیک که برای پیشگیری از آبله انجام می شد variolation می گویند.

۲. دوره ایمنی شناسی تجربی (Experimental Immunology period) - قرن ۱۹ و ۲۰

پیشگامان آن پاستور و کخ بودند. آن ها باکتری شناس بودند و روی واکسن کار می کردند. مشاهدات آن ها نشان داد که باکتری ها یا عوامل بیماری زایی که تخفیف حدت داده شده اند، ضعیف شده اند یا کشته شده اند، می توانند به عنوان واکسن افراد را مصون کنند. این دوره، دوره طلایی علم میکروبیولوژی است.

۳. دوره ایمنی شناسی جدید (Modern immunology period) - از سال ۱۹۵۷

تاریخچه ۷۰ ساله دارد و علم نسبتاً جوانی است. نظریه clonal selection در همین دوره ارائه شده است. پایه گذار modern immunology فردی به نام ادوارد جنر بود که در سال ۱۷۹۶ روش واکسیناسیون را ابداع کرد. او یک پزشک انگلیسی بود که مشاهده کرد در روستا، خانم هایی که با دام سر و کار دارند و شیر گاو را می دوشند کمتر به آبله مبتلا می شوند و اگر مبتلا شوند بیماری بسیار خفیف خواهد بود. او زخم های آبله گاوی را از یک خانم مبتلا گرفت و به یک کودک ۷ ساله منتقل کرد. دو ماه بعد دوباره زخم های جدا شده از آبله انسانی را به همان بچه منتقل کرد و مشاهده کرد که بچه بیمار نمی شود و فقط در محل انتقال، زخم های کوچکی به شکل یک واکنش محدود بافتی ایجاد می شود. او سپس همین کار را برای آبله خوکی انجام داد.

اصطلاح vaccine از کلمه لاتین vaccine به معنای گاو ماده می آید و برای اولین بار Jenner آن را وارد علم کرد. ایمونولوژی مدرن در زمان Jenner و با کار وی ایجاد شد. اولین کنگره مستقل ایمونولوژی در سال ۱۹۷۱ و حدود پنجاه سال پیش در دنیا انجام شده است. بنابراین ایمونولوژی یکی از شاخه های جدید علوم پزشکی است. امروزه این علم بسیار پیشرفت کرده است و شاخه های متعددی همچون ایمونولوژی سرطان، پیوند، بیماری های خود ایمنی، باروری، ایمونوفارماکولوژیک، ایمونوژنتیک و... دارد.

Timeline of Immunology

- 1718 - Lady Mary Wortley Montagu observed the positive effects of variolation on the native population and had the technique performed on her own children.
- 1798 - First demonstration of smallpox vaccination (Edward Jenner)
- 1840 - First "modern" proposal of the germ theory of disease (Jakob Henle)
- 1857-1870 - Confirmation of the role of microbes in fermentation (Louis Pasteur)
- 1876 - First demonstration that microbes can cause disease-anthrax (Robert Koch)
- 1877 - Mast cells (Paul Ehrlich)
- 1878 - Confirmation and popularization of the germ theory of disease (Louis Pasteur)
- 1880 - 1881 - Theory that bacterial virulence could be attenuated by culture in vitro and used as vaccines. Proposed that live attenuated microbes produced immunity by depleting host of vital trace nutrients. Used to make chicken cholera and anthrax "vaccines" (Louis Pasteur)
- 1883 - 1905 - Cellular theory of immunity via phagocytosis by macrophages and microphages (polymorphonuclear leukocytes) (Elie Metchnikoff)
- 1885 - Introduction of concept of a "therapeutic vaccination". First report of a live "attenuated" vaccine for rabies (Louis Pasteur).
- 1888 - Identification of bacterial toxins (diphtheria bacillus) (Pierre Roux and Alexandre Yersin)
- 1890 - Demonstration of antibody activity against diphtheria and tetanus toxins. Beginning of humoral theory of immunity (Emil von Behring) and (Kitasato Shibasaburō)
- 1891 - Demonstration of cutaneous (delayed type) hypersensitivity (Robert Koch)
- 1896 - An antibacterial, heat-labile serum component (complement) is described (Jules Bordet)
- 1900 - Antibody formation theory (Paul Ehrlich)

در سال ۱۷۱۸ خانم ماری ورتلی مونتگ، همسر سفیر انگلیس در عثمانی، تکنیک variolation را از خاورمیانه به انگلستان منتقل کرد. در سال ۱۷۹۸ ادوارد جنر کلمه واکسن را وارد علم نمود و اولین واکسیناسیون را انجام داد. پاستور و کخ در قرن ۱۹ و ۲۰ در دوره ایمنی تجربی مشارکت داشتند. Metchenikof و Behring و kokh درباره انواع سیستم ایمنی کار کردند. در قرن ۱۹ و ۲۰ پیشرفت ها سریعتر می شود. در سال ۱۹۵۷ دوره ایمنی شناسی نوین شروع شد و نظریه clonal selection توسط MacFarlane Burnet ارائه شد. همچنین از سال ۱۹۵۷ به بعد افرادی را مشاهده می کنیم که جایزه نوبل بردند.

*در سال ۱۹۷۵ Kohler و Milstein اولین آنتی بادی مونوکلونال را درست کردند که امروزه به عنوان یک دارو استفاده شده و بیس بسیاری از داروهاست. تکنیک آنتی بادی مونوکلونال تحول بزرگی را در علم به وجود آورد.

سیستم ایمنی (Immune system)

سیستم ایمنی وظایفش را با ابزاری انجام می دهد که متشکل از سلول ها و بافت ها هستند. به طور کلی هر سلول و هر بافتی در بدن می تواند وظایف ایمونولوژیک انجام دهد و در محافظت از بدن کمک کند ولی برخی از سلول ها و بافت ها به صورت اختصاصی وظیفه ایمونولوژیک انجام می دهند. درست است که عملکرد فیزیولوژیک سیستم ایمنی دفاع در مقابل عوامل عفونی است، اما این تنها وظیفه سیستم ایمنی نیست بلکه عوامل خارجی غیر عفونی و سلول های تخریب شده و دچار استرس نیز می توانند باعث تحریک پاسخ سیستم ایمنی

شوند. همچنین سیستم ایمنی نقش ترمیم بافت، پاکسازی سلول‌های پیر و فرسوده و به طور کلی حفظ تعادل بدن را بر عهده دارد.

پاسخ ایمنی (Immune response)

پاسخ سیستم ایمنی به دو صورت cellular (سلولی) و Humoral (محلول) می باشد :

*نظریه ایمنی سلولی یا تئوری cellular توسط Eli Metchinkoff در سال ۱۸۸۳ ارائه شد. Metchinkoff یک جانورشناس روس بود که در ایتالیا کار می کرد و روی موجوداتی مثل ستاره دریایی مطالعه می کرد. او مشاهده کرد وقتی یک جسم خارجی وارد بدن ستاره دریایی می شود، سلول‌هایی دور این جسم خارجی را می گیرند، به آن حمله می کند و آن را از بین می برند. او این سلول‌ها را سلول های فاگوسیت کننده یا بیگانه خوار نام گذاری کرد. او معتقد بود پاسخ ایمنی به وسیله یک سری از سلول ها در بدن انجام می شود.

*نظریه ایمنی هومورال توسط Paul Ehrlich و Emil Behring در سال ۱۸۹۸ و به فاصله کوتاهی ارائه شد. (البته اولین بار این تئوری در سال ۱۸۸۶ توسط بالد اسمیت کلید خورد اما بیشتر به اسم ارلیش و بهرینگ شناخته می شود.) این دو روی سموم باکتری دیفتری کار می کردند و نشان دادند افرادی که به دیفتری مبتلا شده‌اند و بهبود یافته اند، در بدنشان Antitoxin (ماده ضد سم) ساخته می شود. آن ها سعی کردند این پادزهر را تهیه کرده و افراد مبتلا به دیفتری را درمان کنند، بنابراین معتقد بودند که عوامل هومورال یا محلول هستند که پاسخ ایمنی را در بدن انجام می دهند.

در گذشته دو نظریه مقابل هم قرار داشتند و هر کدام طرفداران خاص خود را داشتند. اما امروزه می دانیم که هر دو نظریه درست است و پاسخ ایمنی هم به وسیله عوامل هومورال و هم عوامل سلولی در بدن داده می شود.

تکامل سیستم ایمنی

به وجود آمدن سیستم ایمنی از دوره جنینی است. سلول‌های سیستم ایمنی در دوران جنینی در کبد و کیسه زرده و بعد از تشکیل استخوان در مغز استخوان ساخته می شوند. در مغز استخوان، سلول های ایمنی از یک سری سلول بنیادی (stem cell) به نام hematopoietic که از یک کلمه یونانی به نام blood_making آمده، به وجود می آیند. این stem cell ها که از دوره جنینی در بدن وجود دارند، تمایز یافته و سلول های اصلی سیستم ایمنی را به وجود می آورند. البته بقیه سلول های خونی مانند گلبول های قرمز و پلاکت ها را نیز ایجاد می کنند

و در تمام طول حیات این وظایف را ادامه می دهند. چون سلول های ایمنی بعد از زمان مشخصی از بین می روند و لازم است که به طور مداوم در بدن ساخته شوند.

اجزای سیستم ایمنی

اجزای سیستم ایمنی به طور پراکنده در همه نقاط بدن وجود دارد ولی در بعضی نقاط به صورت اختصاصی تر حضور دارند. سلول های سیستم ایمنی در جریان خون و لنف دائماً در حال گردش اند و می توانند بین بافت، خون و جریان لنف حرکت کنند. گلبول های سفید بدن سلول های اصلی سیستم ایمنی بدن هستند و مهم ترین آنها لنفوسیت ها (B و T) هستند. دیگر سلول ها در خون شامل نوتروفیل، ائوزینوفیل، بازوفیل، مونوسیت و در بافت ماکروفاژها، دندریتیک سل ها، سلول های کشنده طبیعی و بقیه سلول هایی است که جزء wbc های خون هستند.

تعداد: نوتروفیل ها < لنفوسیت ها < مونوسیت ها <

ائوزینوفیل ها < بازوفیل

Cells
of the
blood

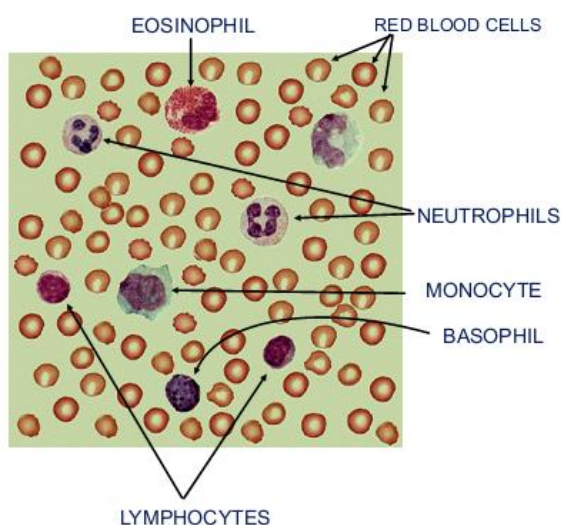
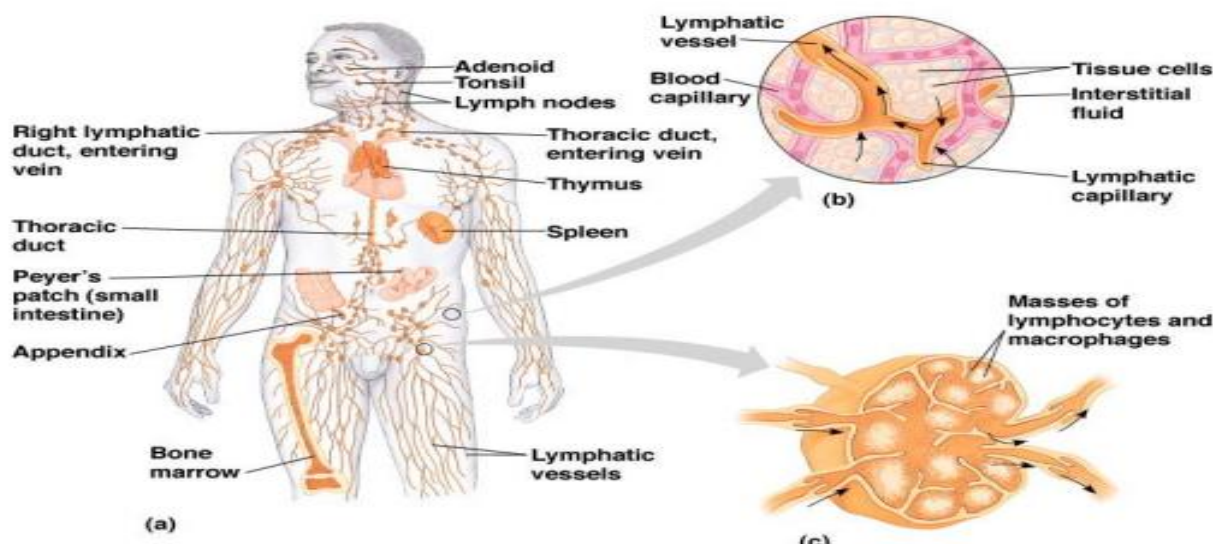
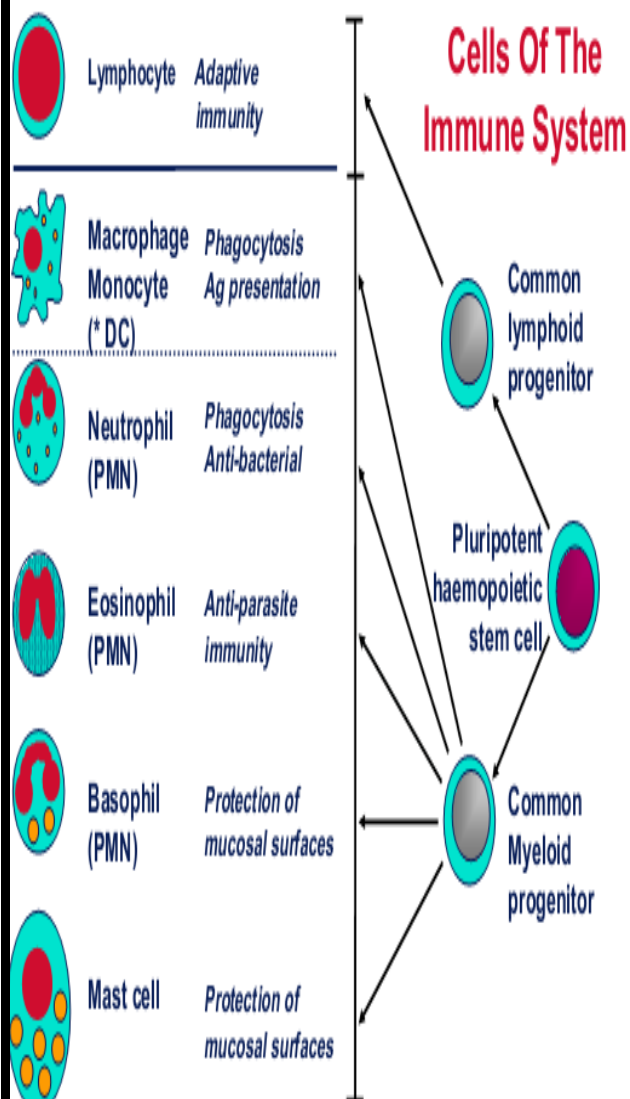


TABLE 2.1 Normal Blood Cell Counts

	Mean Number Per mm ³	Normal Range
White blood cells (leukocytes)	7400	4500–11,000/mm ³
Neutrophils	4400	40–60%
Eosinophils	200	1–4%
Basophils	40	<1%
Lymphocytes	2500	20–40%
Monocytes	300	2–8%

Components of Human Immune System





همانطور که اشاره کردیم سلول های ایمنی از سلول هایی

به نام pluripotent haemopoietic stem cell

به وجود می آیند. این سلول بنیادی یک سلول چند کاره

است و توانایی تبدیل شدن به سلول های مختلف را دارد.

در قدم اول، سلول هماتوپویتییک به ۲ دسته سلول تبدیل می شود:

۱. common lymphoid progenitor: از این سلول ها،

لنفوسیت های B و T و سلول های NK به وجود می آیند.

لنفوسیت ها در ایمنی adaptive (همان ایمنی انطباقی یا

اختصاصی) مشارکت دارند.

۲. common myeloid progenitor:

بقیه گلبول های سفید را به وجود می آورد.

اصطلاحات پایه ایمونولوژیک

Antigen (Ag): هر ماده ای که توسط گیرنده سلول های T یا B مورد شناسایی قرار گیرد آنتی ژن است؛ اما

آنتی ژن ها الزاما باعث پاسخ ایمنی نمی شوند.

ایمونوژن: هر ماده ای که بتواند سیستم ایمنی را تحریک کند و باعث پاسخ ایمنی شود. هر آنتی ژنی ایمونوژن

نیست یا به عبارتی ایمونوژن نوع خاصی از آنتی ژن هاست.

برخی آنتی ژن ها زمانی که با سیستم ایمنی برخورد می کنند باعث حساسیت می شوند و به آن ها آلرژن می

گویند. همه این ها زیر مجموعه آنتی ژن هستند.

Antibody (Ab) یا (Ig): محصول سلول های B هستند و میتوانند به صورت گیرنده در سطح سلول های B قرار

گیرند. معمولا آنتی بادی و آنتی ژن را مقابل هم می دانند.

Antigen presenting cell (APC) یا سلول های ارائه کننده آنتی ژن: این سلول ها آنتی ژن را به سلول های T ارائه می کنند زیرا سلول های T برخلاف سلول های B برای شناسایی آنتی ژن، نیاز دارند که یک سری سلول های خاص، آنتی ژن ها را process و فراوری کرده و به آنها ارائه دهند. ممکن است هر سلولی در بدن این کار را انجام دهد اما برخی سلول ها به طور حرفه ای این کار را انجام می دهند که به آنها professional APC می گویند.

Major Histocompatibility complex (MHC) یا مولکول های اصلی سازگاری بافتی: این مولکول ها برای شناسایی آنتی ژن توسط سلول های T لازم هستند و در واقع آنتی ژن باید توسط APC در شکاف مولکول MHC به سلول های T ارائه شود. در انسان به MHC، HLA یا human leukocyte antigen گفته می شود. CD markers: مخفف cluster of differentiation، مولکول هایی هستند که سلول ها در سطح یا درون خود بیان می کنند. برای اینکه دسته بندی این مولکول ها راحت تر باشد به آن ها شماره داده شده است. هر کدام از این مولکول ها عملکرد و نحوه بیان مشخصی دارند. تاکنون بیش از ۳۰۰ مولکول CD شناخته شده است.

مقایسه لنفوسیت های B و T

سلول های B و T را نمی توان زیر میکروسکوپ و از لحاظ بافت شناسی از هم تشخیص داد بنابراین آن ها را از طریق مارکر های اختصاصی متمایز می کنیم. لنفوسیت ها در حالت عادی غیرفعال هستند تا زمانی که گیرنده آن ها به آنتی ژن برخورد کند. هر کدام از این گیرنده ها یک آنتی ژن ویژه را می شناسند.

لنفوسیت های T برای شناسایی آنتی ژن دارای گیرنده TCR هستند. گیرنده سلول های T (T cell receptors) برای شناسایی آنتی ژن نیاز به MHC و APC دارند. این سلول ها معمولاً آنتی ژن هایی از جنس پپتید را شناسایی می کنند. لنفوسیت های T مارکر CD3 بیان می کنند و انواع مختلفی دارند، اما حداقل دو نوع سلول T داریم:

T helper (T_h) یا T کمکی: در پاسخ ایمنی به لنفوسیت های B و T و بقیه سلول ها کمک می کنند. این سلول ها بیشتر مارکر CD4 را بیان می کنند. زمانی که سلول های T helper فعال شدند، مواد محلولی تولید می کند که به آن سیتوکین گفته می شود. این سیتوکین ها می توانند به پاسخ ایمنی کمک کنند. البته لنفوسیت های T هم از طریق برخورد سلول - سلول و هم تولید مواد محلول می توانند وظایف خود را انجام دهند. سیتوکین ها وظایف متعددی دارند که شامل فعال کردن ماکروفاژ ها، ایجاد التهاب، فعالسازی، تکثیر و تمایز لنفوسیت های B و T است.

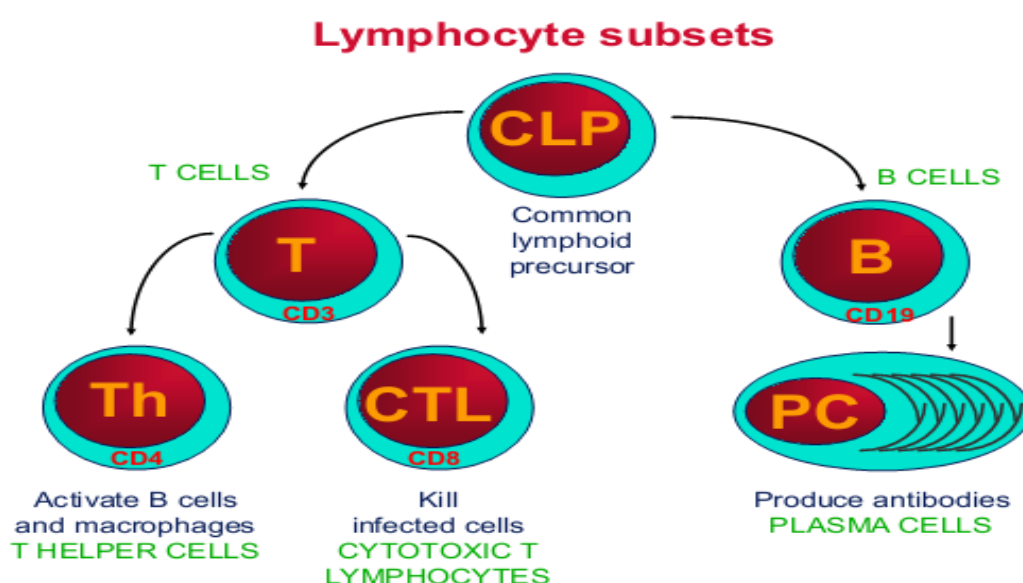
Cytotoxic T cell(CTL) : این سلول ها معمولا مارکر CD8 را بیان می کنند. T cytotoxic cell ها وقتی

فعال شدند، سلول های آلوده به ویروس و سلول های توموری را با مکانیزم های کشنده خود از بین می برند.

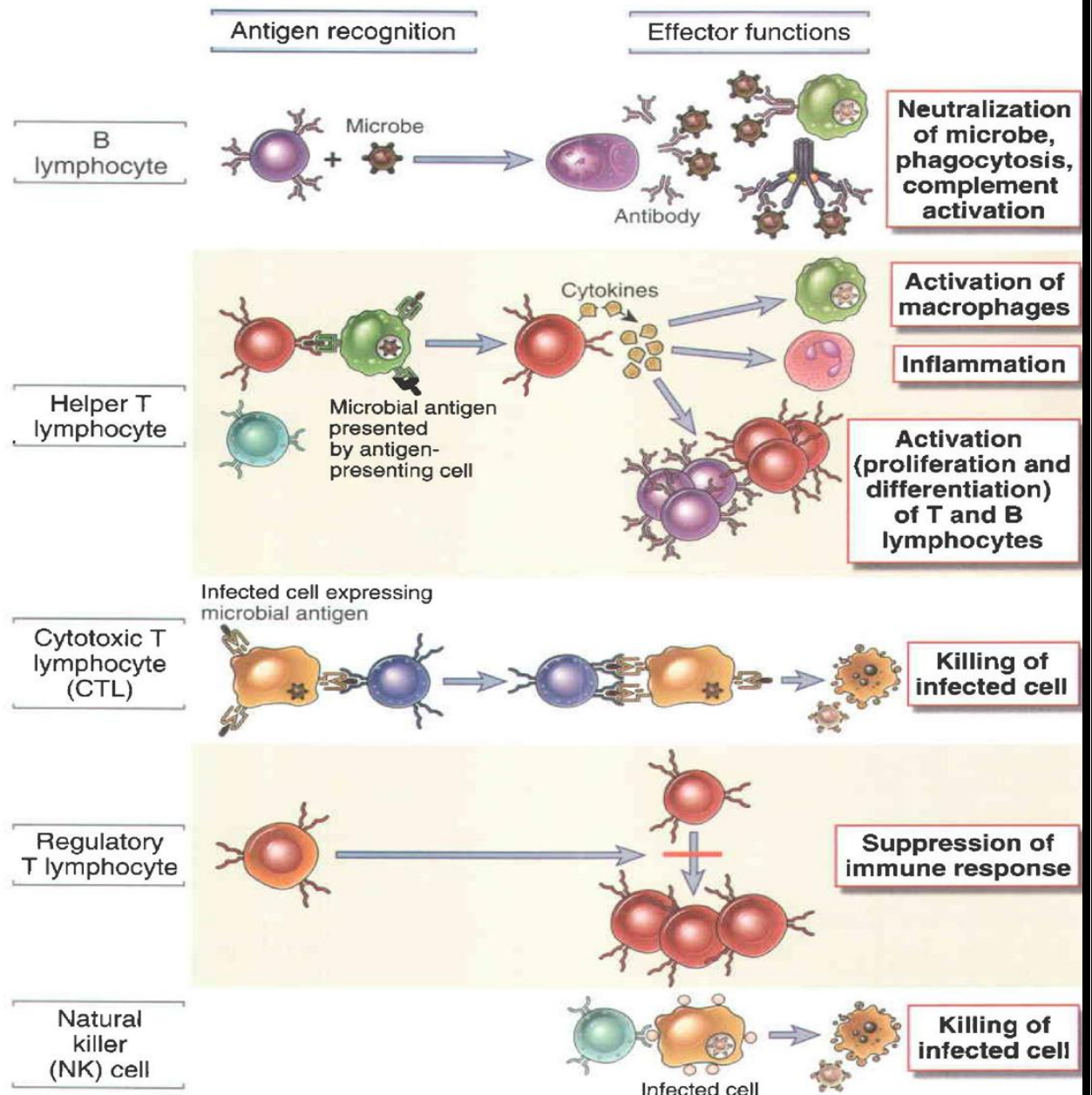
نوع دیگری از سلول های T هم وجود دارند که به آن ها regulatory T cell گفته می شود. این ها سلول هایی هستند که پاسخ ایمنی را تنظیم و کنترل و اغلب آن را سرکوب می کنند.

لنفوسیت های B، مارکر CD19 بیان می کنند. زمانی که سلول های B می خواهند آنتی بادی تولید کنند، یک مرحله تمایزی دیگر را پشت سر می گذارند و به پلاسماسل تبدیل می شوند. پلاسماسل ها سیتوپلاسم بزرگتر و دستگاه گلژی بیشتری دارند. گیرنده سلول B (B cell receptor) ، همان آنتی بادی یا ایمونوگلوبین سطحی است که به آنتی ژن متصل می شود. آنتی بادی سلول B فرم دست نخورده آنتی ژن را شناسایی می کند.

مهم ترین تفاوت بین لنفوسیت های B و T همین است که TCR ها برای شناسایی آنتی ژن نیاز به APC و MHC دارند اما BCR ها فرم دست نخورده آنتی ژن را شناسایی می کنند و نیاز به process ندارند.



زمانی که آنتی ژن به لنفوسیت B برخورد می کند، بدون نیاز به پروسسینگ تحریک شده و به پلاسماسل تبدیل می شود. پلاسماسل ترشح آنتی بادی ها را برعهده دارد. آنتی بادی نقش های مهمی را ایفا می کند که مهم ترین نقش آن خنثی سازی یا neutralization میکروب است. نقش های دیگر آنتی بادی شامل کمک کردن به فاگوسیتوز و فعال کردن سیستم مکمل یا کمپلان است که جزء هومورال ایمنی ذاتی می باشد.



Immune response

دو نوع پاسخ ایمنی در بدن وجود دارد:

۱) **Innate (ذاتی):** بیشتر توسط گرانولوسیت‌ها داده می‌شود.

۲) **Adaptive (انطباقی):** توسط لنفوسیت‌ها داده می‌شود.

این دو پاسخ کاملاً به هم وابسته هستند. مثلاً لنفوسیت T به ACP و MHC نیاز دارد.

Innate immune response (natural, native) (پاسخ ایمنی ذاتی):

- Not antigen-specific است یعنی سلول ماکروفاژ به آنتی ژن X و Y می تواند پاسخ یکسان دهد و به صورت specific پاسخ نمی دهد.
- پاسخ ایمنی ذاتی با برخوردهای بعدی شدت نمی یابد. برای مثال ماکروفاژ در برخورد دوم با یک آنتی ژن خاص، همان پاسخ ایمنی را در برابر آن ایجاد می کند که در برخورد اول ایجاد کرده بود.
- حافظه (memory) ندارد ← توجه مورد بالا
- هم عوامل سلولار و هم عوامل هومورال در آن مشارکت دارند.
- توانایی تشخیص خودی از غیرخودی (self non-self discrimination or self tolerance) را دارد. اگر این توانایی وجود نداشت، در بدن خود ایمنی و پاسخ علیه خود به وجود می آمد.
- به ایمنی اختصاصی یا adaptive نیازمند است و بدون ایمنی اختصاصی خیلی موثر نیست.
- پاسخ های ایمنی ذاتی نقطه شروع پاسخ های ایمنی adaptive هستند. (مثل نیازمند بودن سلول های T به سلول های ارائه کننده آنتی ژن)

Adaptive immune response (specific, acquired) (پاسخ ایمنی اختصاصی):

- Antigen-specific ← هر لئوسیت B یا T به یک آنتی ژن خاص و منحصر به فرد پاسخ می دهد.
- Learned by experience ← پاسخ های ایمنی با برخورد و تجربه آموخته می شوند و اکتسابی هستند.
- پاسخ ایمنی اختصاصی در برخوردهای بعدی تشدید می شود زیرا حافظه و خاطره دارد.
- هم عوامل سلولار و هم هومورال دارد.
- توانایی تشخیص خودی از غیرخودی را دارد. (در دوران جنینی به سلول های ایمنی آموزش داده می شود).
- بدون ایمنی ذاتی موثر نیست.

* پاسخ های ایمنی ذاتی تنوع محدودی دارند اما پاسخ های ایمنی اختصاصی بسیار متنوعند (چون برای هر نوع آنتی ژن خاص، باید یک نوع TCR یا BCR خاص وجود داشته باشد).

* در کتاب‌های جدید گفته شده شاید ایمنی ذاتی هم حافظه محدودی داشته باشد اما به طور کلاسیک می‌گوییم پاسخ ایمنی ذاتی، حافظه ندارد.

* مهمترین بازوی هومورال در پاسخ ایمنی ذاتی، سیستم کمپلمان (مکمل) است. علت نام گذاری آن، کامل کردن فعالیت آنتی بادی هاست.

TABLE 1.2 Features of Innate and Adaptive Immunity

	Innate	Adaptive
Characteristics		
Specificity	For molecules shared by groups of related microbes and molecules produced by damaged host cells	For microbial and nonmicrobial antigens
Diversity	Limited; recognition molecules encoded by inherited (germline) genes	Very large; receptor genes are formed by somatic recombination of gene segments in lymphocytes
Memory	None or limited	Yes
Nonreactivity to self	Yes	Yes
Components		
Cellular and chemical barriers	Skin, mucosal epithelia; antimicrobial molecules	Lymphocytes in epithelia; antibodies secreted at epithelial surfaces
Blood proteins	Complement, various lectins and agglutinins	Antibodies
Cells	Phagocytes (macrophages, neutrophils), dendritic cells, natural killer cells, mast cells, innate lymphoid cells	Lymphocytes

در ایمنی ذاتی، سطوح پوششی بدن و مولکول‌های مترشحه از آن ایجاد یک سد دفاعی می‌کنند. آنتی ژن‌های بیگانه به ندرت از سطوح مخاطی و پوست رد می‌شوند و همچنین در پوست و سطوح مخاطی عوامل ضد میکروبی زیادی وجود دارد. در واقع مهمترین وسیله دفاعی بدن ما، سطح پوششی بدن است. (پوست و مخاط در ۹۹ درصد موارد از بدن محافظت می‌کنند). اگر به هر دلیلی این سطوح پوششی نتوانستند از بدن محافظت کنند، عوامل سلولی و هومورال ایمنی ذاتی وارد کار می‌شوند.

(innate) cellular and humoral defenses: آنزیم‌های مختلف، مواد آنتی باکتریال، سیستم کمپلمان، سیتوکین‌ها و مواد دیگری که در بدن تولید می‌شوند از بدن محافظت می‌کنند. در ایمنی ذاتی تقریباً همه سلول‌های بدن نقش دارند اما بعضی سلول‌ها به طور حرفه‌ای در ایمنی ذاتی بدن کمک می‌کنند مانند فاگوسیت‌ها، دندریتیک سل‌ها، NKها و سلول‌های innate lymphoid cell

اگر این عوامل موفق نبودند، اجزای سیستم ایمنی اختصاصی وارد عمل می‌شوند.

(specific) cellular and humoral defenses): در مرحله بعد، پاسخ های ایمنی اختصاصی به کمک آنتی بادی ها، سیتوکین، Th و CTL و... ایجاد خواهد شد. در ایمنی اختصاصی، لنفوسیت ها و آنتی بادی ها در ایجاد سد نقش دارند. آنتی بادی ها مهم ترین عامل هومورال ایمنی اختصاصی هستند.

عوامل موثر در ایمنی ذاتی

۱. سدهای پوشش دهنده بدن

* مکانیکی: سطوح پوششی بدن، جریان مایعات در بدن، حرکات مژک های تنفسی و حتی ماهیچه های سیستم گوارش

* شیمیایی: PH اسیدی در دستگاه گوارش، پپتید های آنتی باکتریال و آنزیم های بزاقی

* میکروبیولوژیک: باکتری های فلور نرمال بدن که در پوست، دستگاه گوارش و... وجود دارند و با جلوگیری از مستقر شدن عوامل بیماری زا، نقش محافظتی خود را ایفا می کنند.

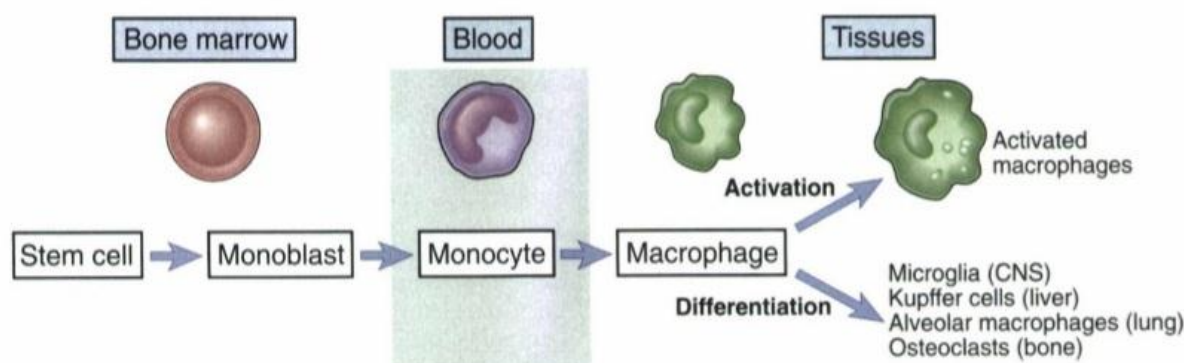
	Skin	Gut	Lungs	Eyes/nose
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions			
	Longitudinal flow of air or fluid		Movement of mucus by cilia	
Chemical	Fatty acids	Low pH Enzymes (pepsin)		Salivary enzymes (lysozyme)
	Antibacterial peptides			
	Normal flora			
Microbiological				

۲. سلول های افکتور ذاتی (Innate effector cells):

سلول های فاگوسیت کننده، APC ها، ماکروفاژها، دندریتیک سل ها، نوتروفیل ها و ائوزینوفیل ها

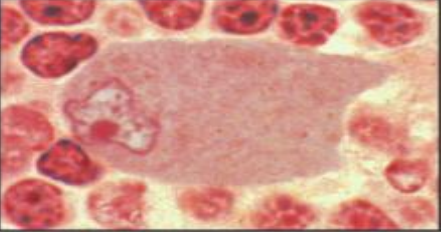
* فاگوسیت ها: سلول های فاگوسیت کننده برای اینکه بتوانند کار خود را انجام دهند گیرنده اختصاصی ندارند ولی یک سری الگوها و مولکول ها را می توانند شناسایی کنند؛ برای انجام این اعمال باید عامل بیماری زا را شناسایی و آن ها را بلعند و از بین ببرند. در واقع مولکول هایی روی سطح ییگانه به نام PAMPs (pathogen

associated molecular pattern) (مانند LPS، توکسین، پپتیدوگلیکان و فلاژل) را توسط گیرنده PRR شناسایی می کنند. این مولکول ها عوامل مهمی برای بیماری زایی عوامل عفونی هستند. هم چنین می توانند برخی مولکول های دیگر به نام DAMP (damage or danger associated pattern) را شناسایی کنند. DAMP ها مولکول هایی هستند که سلول های صدمه دیده بیان می کنند.



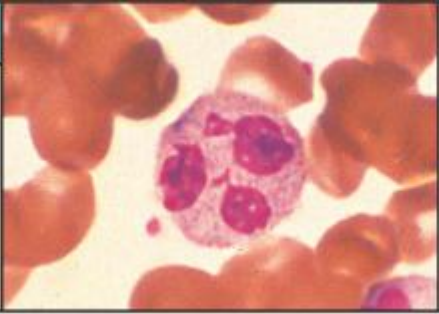
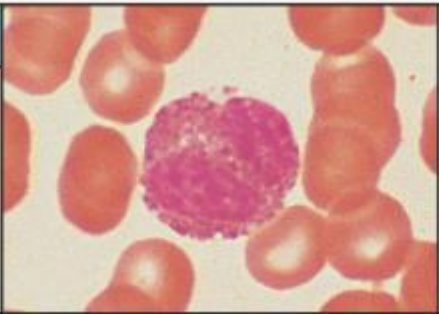
*ماکروفاژ: ماکروفاژها در هر بافتی می توانند شکل و اسم متفاوتی داشته باشند؛ به عنوان مثال در سیستم عصبی مرکزی Microglia، در کبد Kupffer cell، در ریه Alveolar macrophage، و در استخوان Osteoclast نام دارند. این سلول ها در فاگوسیتوز، فعال کردن مکانیسم های باکتریوسایدال و ارائه آنتی ژن به سلول های ایمنی اختصاصی نقش دارند.

*سلول های دندریتی: این سلول ها در شناسایی آنتی ژن به سلول های T کمک می کنند. شکل ستاره مانند داشته و دارای زوایای در اطراف خود هستند. سلول های دندریتی در پاسخ ایمنی اولیه نقش داشته و مهم ترین سلول های ارائه کننده آنتی ژن هستند.

Cell		Activated function
Macrophage		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms Antigen presentation
Dendritic cell		Antigen uptake in peripheral sites Antigen presentation in lymph nodes

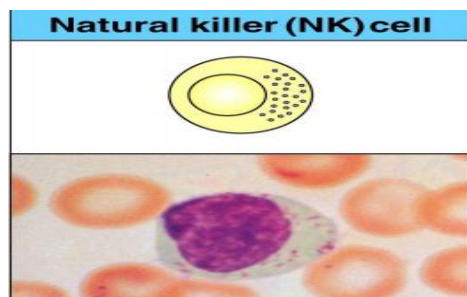
*نوتروفیل: کار اصلی آن ها فاگوسیتوز و فعال کردن مکانیسم های باکتریوسایدال می باشد. نوتروفیل ها هسته چند قسمتی دارند و ارائه کننده آنتی ژن نیستند.

*ائوزینوفیل: در عفونت های انگلی و کرمی و آلرژی نقش دارند. ائوزینوفیل ها دارای گیرنده بوده و عوامل انگلی پوشیده شده با آنتی بادی (antibody-coated parasites) را از بین می برند.

Neutrophil 		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms
Eosinophil 		Killing of antibody-coated parasites

*سلول های کشنده طبیعی (natural killer): شکل آن شبیه لنفوسیت است و به آن لنفوسیت بزرگ دانه دار هم گفته می شود. از رده لنفوئیدی تولید می شوند و گیرنده اختصاصی ندارند اما به وسیله گیرنده ها و ابزاری که در اختیار دارند می توانند عملکرد مشابه با سلول های CTL داشته باشند و سلول های آلوده به ویروس و سرطانی را از بین ببرند. سلول های NK نیازی به پروسیسینگ ندارند. این سلول ها در سیتوپلاسم خود گرانول های بزرگ

و زیادی دارند.

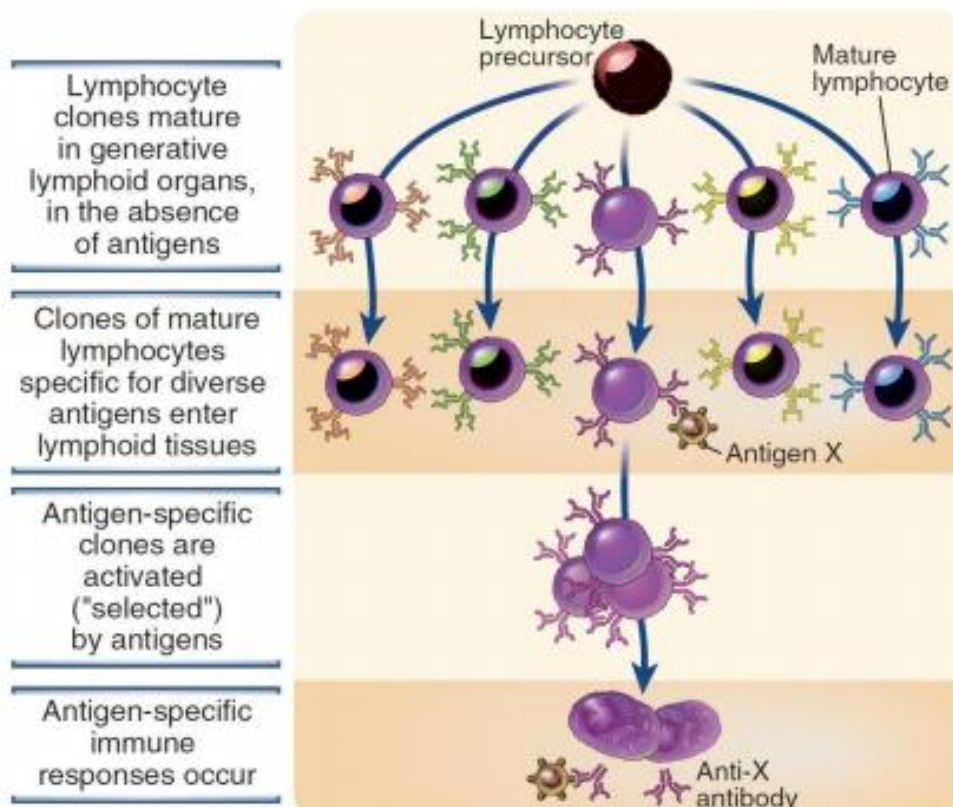


ماهیت کلنی پاسخ ایمنی اختصاصی

سیستم ایمنی اختصاصی خاصیت و ماهیت کلنی دارد. منظور از یک کلون سلول B یا یک کلون سلول T سلول-هایی شبیه به هم است که رسپتورهای یکسانی دارند و فقط یک آنتی ژن واحد را می شناسند و از یک سلول منشاء گرفته اند. یک کلون سلول ممکن است بین صد تا ده هزار سلول باشد.

سوال: اگر ما هزار سلول در بدن داشته باشیم که آنتی ژن X را بشناسد، هزارتا سلول کم است، چگونه این تعداد سلول می توانند یک آنتی ژن به خصوص را پیدا کنند و به آن پاسخ دهند؟

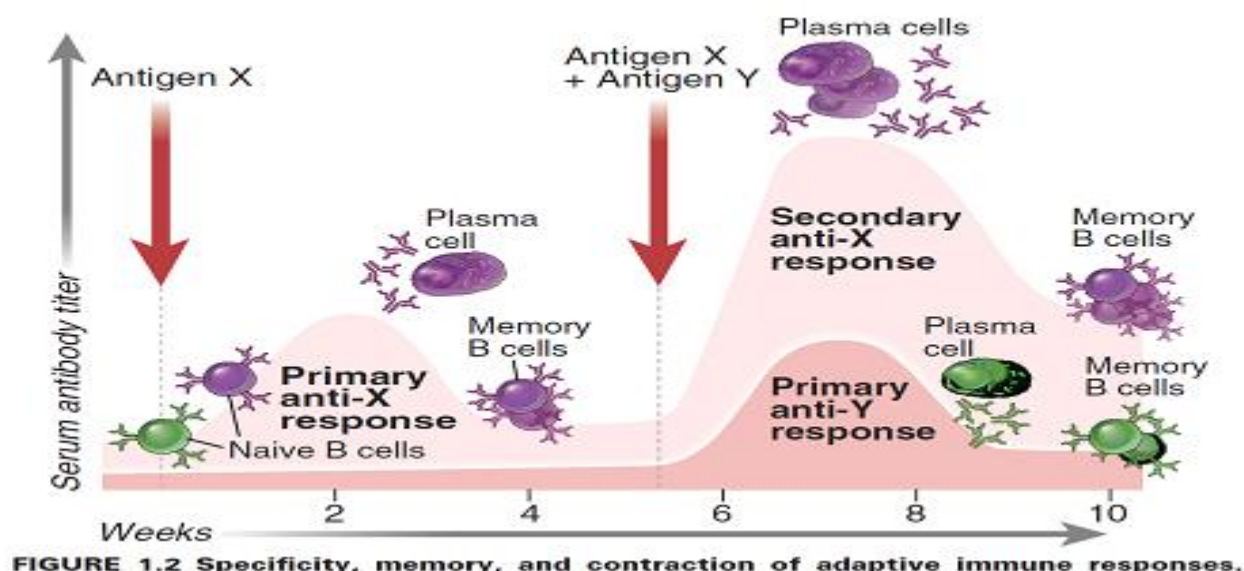
جواب این موضوع در سال ۱۹۵۱ توسط Macfarlane Burnet تحت عنوان تئوری clonal selection داده شد. همانطور که گفته شد، هر لنفوسیت یک antigen receptor خاص دارد. میلیون ها لنفوسیت در بدن ما وجود دارد بنابراین توانایی شناسایی میلیون ها آنتی ژن در بدن وجود دارد. لنفوسیت هایی که رسپتورهای شبیه به هم دارند و از یک سلول منشا گرفته اند، از یک کلون هستند. طبق نظریه clonal selection وقتی آنتی ژن وارد بدن می شود، مجموعه سلولی که برای آن آنتی ژن ویژه است انتخاب شده و شروع به تکثیر و زیاد شدن می کند تا زمانی که به آستانه (threshold) پاسخ ایمنی برسد و پاسخ ایمنی انجام شود. به همین دلیل است که گفته می شود وقتی آنتی ژن وارد بدن شود حدود ۷ الی ۱۰ روز طول می کشد تا پاسخ داده شود. اساسا واکنش به این علت زده می شود تا این ۷ الی ۱۰ روز کمتر شده و همچنین شدت پاسخ ایمنی بیشتر شود.



حافظه ایمنی

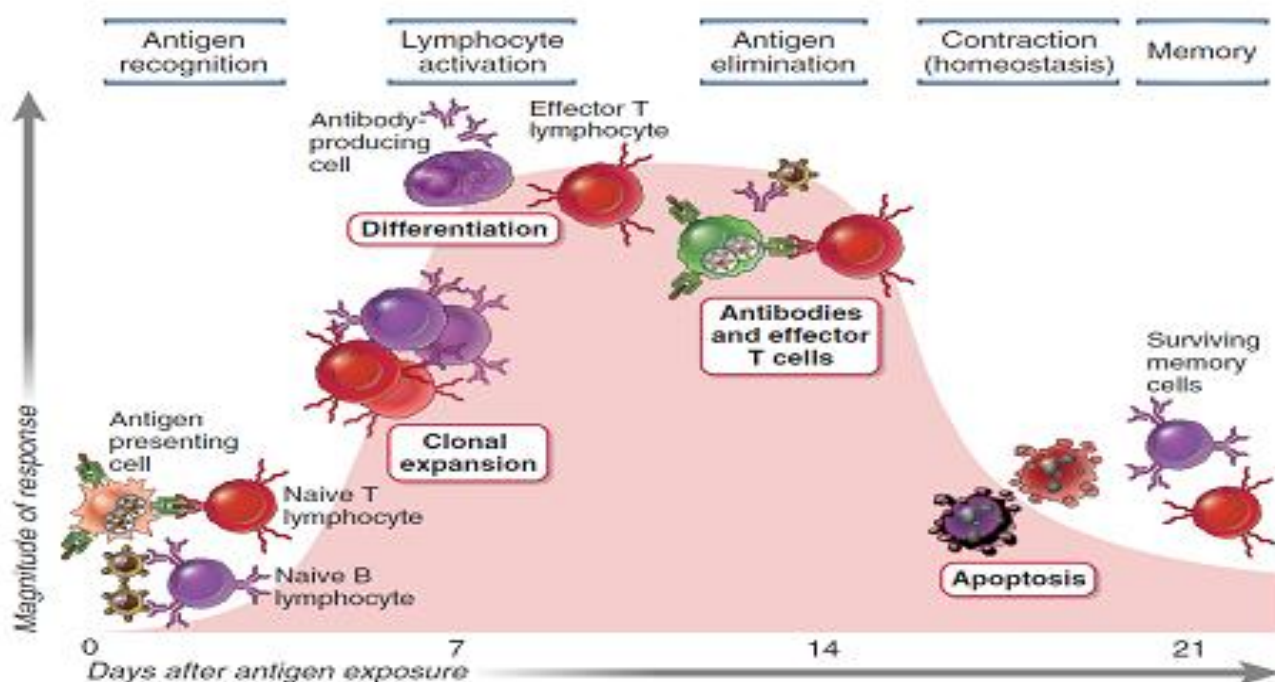
وقتی آنتی ژن X برای اولین بار وارد بدن می شود، لنفوسیت ها با آن برخورد کرده و تحریک می شوند، سپس تمایز می یابند و به سلول های تولید کننده آنتی بادی تبدیل می شوند. با از بین رفتن آنتی ژن، پاسخ ایمنی هم خاموش می شود زیرا پاسخ های ایمنی تحت تاثیر سلول های تنظیمی قرار دارند. در انتها تعدادی از لنفوسیت ها به سلول های خاطره تبدیل می شوند. این سلول ها، خاطره برخورد با آنتی ژن X را در خود نگه می دارند و اگر آنتی ژن برای بار دوم به بدن وارد شود، پاسخ ایمنی سریع تر و شدید تر خواهد بود. در انتهای پاسخ ایمنی دوم بازهم سلول های خاطره به وجود می آیند. سلول های خاطره نسل دوم قوی تر از نسل اول هستند، به همین علت بعضی واکسن ها چند دوز دارند تا سلول های خاطره نسل دوم و سوم در بدن به وجود آید. در پاسخ های بعدی حتی آنتی بادی تولید شده، تمایل اتصال بیشتری به آنتی ژن دارد و بهتر به آن متصل می شود.

اگر سیستم ایمنی برای بار اول با آنتی ژنی برخورد کند، ۷ تا ۱۰ روز طول می کشد تا پاسخ ایمنی داده شود. در برخورد دوم با همان آنتی ژن، پاسخ ایمنی سریع تر و با شدت بیشتر رخ می دهد. اگر همراه آنتی ژن X، آنتی ژن Y هم تزریق شود نسبت به ۷ پاسخ اولیه اتفاق می افتد. این موضوع نشان دهنده این است که پاسخ ایمنی Specific است.



انواع لنفوسیت ها از نظر تاریخچه برخورد با آنتی ژن

قبل از اینکه سلول های لنفوسیت با آنتی ژن برخورد کنند، به آن ها سلول های naive گفته می شود. وقتی با آنتی ژن برخورد می کنند، تحریک شده و فعال می شوند و به سلول های effector تبدیل می شوند که پاسخ ایمنی را ایجاد می کنند. مثل پلاسماسل که effector سلول B است. بعضی از این سلول های افکتور به سلول های memory تبدیل می شوند و تعداد زیادی آنها از بین می روند، زیرا پس از گسترش کلون ها و انجام عملکرد توسط سلول های ایمنی، تعداد سلول ها باید دوباره محدود شود تا از میزان تحمل بدن بالاتر نرود.



اسامی دانشمندان و timeline ایمونولوژی

- 1903 – [Opsonization](#)
- 1905 – "Serum sickness" [allergy](#) ([Clemens von Pirquet](#) and ([Bela Schick](#))
- 1906 Clemens von Pirquet coined the word allergy
- 1909 – [Paul Ehrlich](#) proposes "immune surveillance" hypothesis of tumor recognition and eradication
- 1921 – Cutaneous allergic reactions ([Otto Prausnitz](#) and [Heinz Küstner](#))
- 1938 – [Antigen](#)-Antibody binding hypothesis ([John Marrack](#))
- 1942 – [Anaphylaxis](#) ([Karl Landsteiner](#) and [Merill Chase](#))
- 1942 – [Adjuvants](#) ([Jules Freund](#) and [Katherine McDermott](#))
- 1944 – hypothesis of [allograft](#) rejection
- 1945 – [Coombs Test](#) aka antiglobulin test (AGT)
- 1948 – antibody production in plasma [B cells](#)
- 1949 – growth of polio virus in tissue culture, neutralization with immune sera, and demonstration of attenuation of neurovirulence with repetitive passage [John Enders](#), [Thomas Weller](#)) and ([Frederick Robbins](#))
- 1949 – immunological tolerance hypothesis
- 1951 – vaccine against [yellow fever](#)
- 1953 – [Graft-versus-host disease](#)
- 1953 – [immunological tolerance](#) hypothesis
- 1957 – [Clonal selection theory](#) ([Frank Macfarlane Burnet](#))
- 1957 – Discovery of [interferon](#) by Alick Isaacs and Jean Lindenmann
- 1958–1962 – Discovery of human leukocyte antigen ([Jean Dausset](#)) and others)
- 1959–1962 – Discovery of antibody structure (independently elucidated by [Gerald Edelman](#) and [Rodney Porter](#))
- 1959 – Discovery of [lymphocyte](#) circulation ([James Gowans](#))
- 1960 – Discovery of lymphocyte "blastogenic transformation" and proliferation in response to mitogenic lectins-phytohemagglutinin (PHA) ([Peter Nowell](#))
- 1961-1962 Discovery of [thymus](#) involvement in [cellular immunity](#) ([Jacques Miller](#))
- 1961- Demonstration that glucocorticoids inhibit PHA-induced lymphocyte proliferation ([Peter Nowell](#))
- 1963 – Development of the plaque assay for the enumeration of antibody-forming cells in vitro ([Niels Jerne](#)) ([Albert Nordin](#))
- 1964-1968 T and B cell cooperation in immune response
- 1965 – Discovery of the first lymphocyte mitogenic activity, "blastogenic factor" ([Shinpei Kamakura](#)) and ([Louis Lowenstein](#)) ([J. Gordon](#)) and ([L.D. MacLean](#))
- 1965 – Discovery of "immune interferon" (gamma interferon) ([E.F. Wheelock](#))
- 1965 – Secretory [immunoglobulins](#)
- 1967 – Identification of [IgE](#) as the reaginic antibody ([Kimishige Ishizaka](#))
- 1968 – Passenger leukocytes identified as significant immunogens in allograft rejection ([William L. Elkins](#) and [Ronald D. Guttman](#))
- 1969 – The lymphocyte cytotoxicity Cr51 release assay ([Theodore Brunner](#)) and ([Jean-Charles Cerottini](#))
- 1971 – Peter Perlmann and [Eva Engvall](#) at [Stockholm University](#) invented [ELISA](#)
- 1972 – Structure of the antibody molecule
- 1973 – [Dendritic Cells](#) first described by [Ralph M. Steinman](#)
- 1974 – T-cell restriction to [major histocompatibility complex](#) ([Rolf Zinkernagel](#) and ([Peter C. Doherty](#))
- 1975 – Generation of the first [monoclonal antibodies](#) ([Georges Köhler](#)) and ([César Milstein](#))
- 1976 – Identification of somatic recombination of [immunoglobulin](#) genes ([Susumu Tonegawa](#))
- 1979 – Generation of the first monoclonal T cells ([Kendall A. Smith](#))
- 1980-1983 – Discovery and characterization of the first interleukins, 1 and 2 [IL-1](#) [IL-2](#) ([Kendall A. Smith](#))