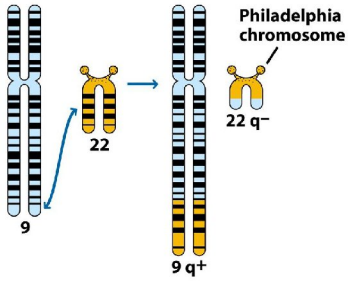
فصل بیست و یکم

سرطان و سیستم ایمنی

- سرطان، منشأ و واژه‌شناسی
- ترانسفورماسیون بدخیم سلول
- اونکوژن‌ها و ایجاد سرطان
- تومورهای سیستم ایمنی
- آنتی‌ژن‌های توموری
- فرار تومور از سیستم ایمنی
- ایمونوتراپی سرطان



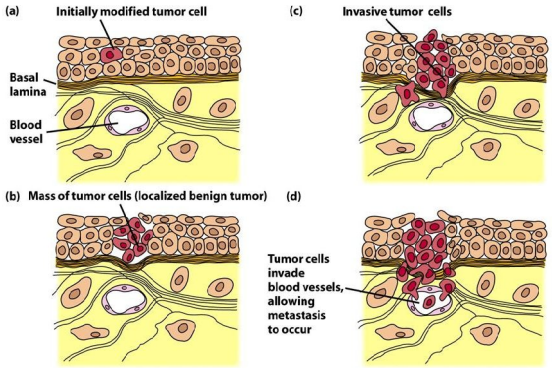
تلفات مرگبار ناشی از بیماری‌های عفونی در دنیای غرب کاهش یافته است و سرطان در ردیف دومین عامل مرگ در این مناطق قرار گرفته است که تنها بیماری‌های قلبی نسبت به آن جلوتر می‌باشند. برآوردهای معمول نشان می‌دهند که در ایالات متحده، یک سوم افراد، به سرطان مبتلا می‌شوند که $\frac{1}{5}$ آنها در اثر آن، جان خود را از دست می‌دهند. از نظر ایمونولوژی ، سلول‌های سرطانی، سلول‌های تغییر یافته خودی بوده که مکانیسم‌های رشد طبیعی آنها از تنظیم خارج شده است. این فصل، خصوصیات منحصر به فرد سلول‌های سرطانی را بررسی کرده و توجه ویژه‌ای به خواصی از این سلول‌ها دارد که از طریق آنها توسط سیستم ایمنی شناخته می‌شوند. سپس پاسخ‌های ایمنی که علیه سلول‌های سرطانی ایجاد می‌شوند ونیز روش‌های فرار سلول‌های سرطانی از پاسخ‌های ایمنی را توضیح می‌دهیم. در بخش آخر نیز ایمونوتراپی‌های بالینی و تجربی رایج درسرطان را مورد بررسی قرار خواهیم داد.

- سرطان، منشأ و واژه‌شناسی

در بسیاری از اعضا و بافت‌های حیوانات بالغ، تعادل میان تجدید سلول و مرگ سلولی حفظ می‌شود. در بدن، انواع مختلف سلول‌های بالغ، طول عمر مشخص دارند و با مرگ آنها، سلول‌های جدید با تکثیر و تمایز انواع مختلف سلول‌های بنیادی به وجود می‌آیند. تحت شرایط طبیعی، تولید سلول‌های جدید به گونه‌ای تنظیم می‌شود که شمار انواع سلول‌ها ثابت

باقی می‌ماند. گاهی اوقات تصور می‌شود سلول‌های ایجاد شده تنها برای مدت کوتاهی به مکانیسم‌های کنترل رشد طبیعی پاسخ می‌دهند، این سلول‌ها کلون‌هایی را بوجود می‌آورند که ممکن است به صورت قابل ملاحظه‌ای از نظر تعداد و اندازه افزایش یافته و یک تومور یا نئوپلاسم[1] را ایجاد کنند.

توموری که قادر به رشد نامحدود نبوده و نمی‌تواند به بافت‌های سالم پیرامون تهاجم یافته و گسترش یابد، تومور خوش‌خیم[2] نامیده می‌شود. توموری که به رشد خود ادامه داده و مهاجم باشد، بدخیم[3] نامیده‌می‌شود. *واژهٔ سرطان* به یک تومور بدخیم اتلاق می‌شود. علاوه بر رشد کنترل نشده، تومورهای بدخیم، متاستاز[4] را نیز نشان می‌دهند. در این حالت، دسته‌های کوچکی از سلول‌های سرطانی از تومور جدا شده و توسط عروق لنفاوی یا خونی به سایر بافت‌ها منتقل می‌شوند و در آنجا به تکثیر خود ادامه می‌دهند. در این صورت، یک تومور اولیه در یک محل می‌تواند تومور ثانویه را در محل دیگر بوجود آورد. (شکل ۱-۲۱).



شکل مروری ۱-۲۱: رشد تومور متاستازی. (a) یک سلول بافتی با رشد تغییر یافته. (b) تکثیر سلول، تشکیل توده ای از سلول های توموری یا تومور خوش خیم. (c) گسترش سلول های توموری به لایه بازال زیرین. (d) متاستاز تومور بدخیم.

1-neoplasm
2-benign
3-malignant
4-metastasis

تومورهای بدخیم یا سرطان‌ها را می‌توان برحسب منشأ جنینی بافتی که از آن نشأت گرفته‌اند، طبقه‌بندی نمود. بیشتر این تومورها (>۸۰٪) کارسینوما[1] می‌باشند؛ تومورهایی که از بافت‌های اندودرمی یا اکتودرمی نظیر پوست یا سلول‌های اپی تلیال اعضای داخلی و غدد مشتق می‌شوند، کارسینوما می‌باشند. اکثر سرطان‌های کولون،پستان، پروستات و ریه کارسینوما می‌باشند. لوسمی[2] و لنفوم[3]، تومورهای بدخیم سلول‌های خونساز مغز استخوان بوده و مسئول حدود ۹۰٪ سرطان‌ها در ایالات متحده می‌باشند. در لوسمی‌ها، سلول‌ها به صورت جدا از یکدیگر تکثیر یافته در حالی که در لنفوم، رشد تومور به صورت توده‌ای می‌باشند. سارکوم[4] که شیوع کمتری دارد (حدود ۱٪ سرطان‌های موجود در ایالات متحده) از بافت‌های همبند فرودرم نظیر استخوان، چربی و غضروف نشأت می‌گیرد.

- ترانسفورماسیون بدخیم سلول‌ها

تیمار کشت سلول‌های طبیعی با کارسینوژن‌های شیمیایی، پرتوافکنی و برخی ویروس‌ها، می‌تواند مورفولوژی و ویژگی‌های رشد آنها را تغییر دهد. در برخی موارد به این روند ترانسفورماسیون۵ گفته شده و سلول‌ها را قادر می‌سازد تا در صورت تزریق به حیوانات، تومور ایجاد کنند. چنین سلول‌هایی، دچار ترانسفورماسیون بدخیم شده‌اند و اغلب در in vitro خواص مشابه با سلول‌های سرطانی دارند. برای مثال، این سلول‌ها نیاز اندکی به عوامل رشد و سرم دارند و برای مدت کوتاهی رشد آنها وابسته به تکیه‌گاه بوده و در یک روند مستقل از تراکم، رشد می‌کنند. علاوه براین ، هر دونوع سلول‌های سرطانی و ترانسفورم شده را می‌توان به طور نامحدود کشت داد و از این رو جهت اهداف علمی استفاده نمود. به

1-carcinoma
2-leukemia
3-lymphoma
4- sarcoma
5-transformation

علت ویژگی‌های مشابه، سلول‌های سرطانی و ترانسفورم شده، روندترانسفورماسیون بدخیم به طور گسترده به عنوان یک مدل سرطان مورد مطالعه قرار گرفته است. عوامل شیمیایی مختلف (مثل عوامل آلکیله کننده DNA و عوامل فیزیکی (مانند اشعهٔ فرابنفش و پرتوهای یونیزه کننده) که موجب جهش می‌شوند، سبب ایجاد ترانسفورماسیون می‌گردند. به نظر می‌رسد ایجاد ترانسفورماسیون بدخیم توسط کارسینوژن‌های شیمیایی و فیزیکی مستلزم چندین مرحله بوده و حداقل دو فاز مشخص دارند؛ شروع و پیشرفت. فاز شروع با تغییراتی در ژنوم همراه می‌باشد که این تغییرات به تنهایی نمی‌توانند منجر به ترانسفورماسیون بدخیم شوند. پس از مرحلهٔ شروع، پروموترها تقسیم سلول را تحریک کرده و این امر منجر به ترانسفورماسیون بدخیم می‌شود. اهمیت جهش‌زایی در ایجاد سرطان، در بیماری‌هایی مثل گزرودرماپیگمنتوزوم۱ مشخص شده است. این اختلال نادر به موجب نقص در ژن کد کنندهٔ آنزیم ترمیم DNA به نام اندونوکلئاز اختصاصی ۲UV به وجود می‌آید. افراد مبتلا به به این بیماری، قادر نیستند جهش‌های ناشی از UV را ترمیم کنند و در نتیجه دچار سرطان‌های پوست می‌شوند.

برخی ویروس‌ها با سرطان‌های انسان و حیوانات آزمایشگاهی ارتباط دارند. ویروس‌های پولیوما و SV40 در حیوانات مورد بررسی قرار گرفته و نقش پروتئین‌های ویروسی آنها در ایجاد ترانسفورماسیون شناخته شده می‌باشد. در هر دو مورد،DNA ژنوم ویروس به طور اتفاقی وارد DNA کروموزوم میزبان می‌شود. SV40 دو پروتئین اولیه به نامT بزرگ و Tکوچک و پولیوماسه پروتئین به نام‌های T بزرگ ، Tمتوسط و T کوچک را کد می‌کند که هریک از آنها در ترانسفورماسیون بدخیم سلول‌های آلوده به این ویروس نقش دارند. سرطان‌های انسانی که کاملاً در ارتباط با عفونت ویروسی می‌باشند شامل:

1-xeroderma pigmentosum
2-uvspecific endonuclease

- لوسمی / لنفوم سلول T بالغ که در درصد اندکی از افراد آلوده با ویروس لوسمی سلول T انسانی ۱ (HTLV-1) رخ می‌دهد.
- سارکوم کاپوسی که در ارتباط با هرپس ویروس ۸ انسانی (HHV-8) بوده و معمولاً در افرادی که با HIV-1 آلوده می‌شوند نیز رخ می‌دهد.
- کارسینومای دهانهٔ رحم که در ارتباط با یکی از چندین سروتایپ ویروس پاپیلومانی انسانی(HPV) می‌باشد. واکسن HPV در بخش تمرکز بالینی توضیح داده می‌شود.
- کارسینومای کبد که به دنبال عفونت با ویروس هپاتیت B (HBV) رخ می‌دهد.
- عفونت با EBV که در ارتباط با لنفوم بورکیت در افراد آفریقایی وکارسینومای نازوفارنکس درآسیایی‌ها می‌باشد.

از این ویروس‌های مرتبط با سرطان انسانی، HPV, HBV, EBV، ویروس های پولیوما و SV40 از ویروس‌های DNA دار می‌باشند. HTLV-1 نیز از ویروس‌های RNA دار می‌باشد.

یکی از رتروویروس‌های ترانسفورم کننده که به خوبی مطالعه شده ویروس سارکومای راس[1] می‌باشد. این ویروس حامل اونکوژنی با نام v-src بوده که پروتئین کیناز ۶۰ کیلودالتونی v-src راکد می‌کند که سبب فسفریلاسیون تیروزین پروتئین‌ها می‌شود. اولین شاهد مبنی براین که انکوژن‌ها به تنهایی می‌توانند موجب ترانسفورماسیون بدخیم شوند، از مطالعات انکوژن v-src ویروس سارکومای راس به دست آمد. هنگامی که سلول‌های طبیعی در محیط کشت با این انکوژن آلوده شدند، این سلول‌ها دچار ترانسفورماسیون بدخیم شدند.

1-Rous Sarcoma Virus

- انکوژن‌ها و ایجاد سرطان

در سال ۱۹۷۱ هوارد تمین۱ نشان داد که انکوژن‌ها منحصراً ویروس‌های ترانسفورم کننده نمی‌باشند، بلکه ممکن است در سلول‌های طبیعی نیز یافت شوند. در واقع پیش‌بینی نمود که یک ویروس ممکن است انکوژن‌ها را از ژنوم یک سلول آلوده کسب نماید. وی این ژن‌های سلولی را پروتوانکوژن۲ یا انکوژن‌های سلولی (c-onc) نامید تا آنها را از ژن‌های مشابه ویروس (v-onc) متمایز سازد. در اواسط دهه ۱۹۷۰ بیشاپ۳ و وارموس۴ یک توالی DNA را در سلول‌های طبیعی جوجه شناسایی کردند که مشابه v-src ویروس سارکومای راس بود. به این انکوژن‌های سلولی c-src اتلاق می‌شود. از زمان این کشف تا امروز، انکوژن‌های سلولی بی‌شماری شناخته شده‌اند.

مقایسه توالی‌های انکوژن‌های ویروسی و سلولی نشان می‌دهد که آنها در طی تکامل، بسیار حفاظت شده می‌باشند. اگر چه اغلب انکوژن‌های سلولی حاوی مجموعه‌ای از اگزون‌ها و اینترون‌ها می‌باشند. ولی مشابه‌های ویروسی آنها ، توالی‌های پیوسته دارند که این امر حاکی از این می‌باشد که ویروس می‌تواند این انکوژن‌ها را از طریق نسخه برداری یک RNA حدواسط کسب کرده باشد. توالی‌ها که کننده انکوژن‌های ویروسی و پروتوانکوژن‌های متناظر، همسانی بالایی را نشان می‌دهند. در برخی موارد، تنها یک جهش نقطه‌ای موجب تمایز یک انکوژن ویروسی از یک پروتوانکوژن متناظر می‌باشد. اکنون به نظر می‌رسد که بیشتر (و نه همهٔ) انکوژن‌های سلولی و ویروسی از ژن‌های سلولی کد کننده پروتئین‌های تنظیمی رشد مشتق می‌شوند. علاوه براین ، به نظر می‌رسد پروتئین‌هایی که توسط یک انکوژن سلولی و نیز پروتوانکوژن‌های متناظر آن کد می‌شوند. تبدیل پروتوانکوژن به یک

1-Howard Temin
2-proto-oncogen
3-M.Bishop
4-H.E.Varmus

انکوژن، در بسیاری از موارد، مسئول تغییر در میزان بیان یک پروتئین تنظیمی رشد طبیعی می‌باشد.

- ژن‌های مرتبط با سرطان، عملکردهای بسیاری دارند.

هومئوستازی در بافت طبیعی ، توسط یک روند بسیار تنظیم شده تکثیر سلولی (متعادل با مرگ سلولی) حفظ می‌شود. در صورت عدم تعادل، چه در مرحلهٔ تکثیر سلولی و چه در مرحلهٔ مرگ سلولی، یک حالت سرطانی به وجود می‌آید. انکوژن‌های و ژن‌های سرکوبگر تومور، نقش مهمی در این فرآیند ایفا می‌کنند. زیرا تکثیر یا مرگ سلولی را تنظیم می‌کنند. ژن‌های مرتبط با سرطان را می‌توان در سه طبقه‌بندی که نشان دهندهٔ فعالیت‌های مختلف آنها می‌باشد قرار داد که در جدول ۱-۲۱ خلاصه شده است.

TABLE 21-1 Functional classification of cancer-associated genes

Type/name	Nature of gene product
CATEGORY I: GENES THAT INDUCE CELLULAR PROLIFERATION	
Growth factors	
sis	A form of platelet-derived growth factor (PDGF)
Growth factor receptors	
fms	Receptor for colony-stimulating factor 1 (CSF-1)
erbB	Receptor for epidermal growth factor (EGF)
neu	Protein (HER2) related to EGF receptor
erbA	Receptor for thyroid hormone
Signal transducers	
src	Tyrosine kinase
abl	Tyrosine kinase
Ha-*ras*	GTP-binding protein with GTPase activity
N-*ras*	GTP-binding protein with GTPase activity
K-*ras*	GTP-binding protein with GTPase activity
Transcription factors	
jun	Component of transcription factor AP1
fos	Component of transcription factor AP1
myc	DNA-binding protein
CATEGORY II: TUMOR SUPRESSOR GENES, INHIBITORS OF CELLULAR PROLIFERATION*	
Rb	Suppressor of retinoblastoma
p53	Nuclear phosphoprotein that inhibits formation of small-cell lung cancer and colon cancers
DCC	Suppressor of colon carcinoma
APC	Suppressor of adenomatous polyposis
NF1	Suppressor of neurofibromatosis
WT1	Suppressor of Wilm's tumor
CATEGORY III: GENES THAT REGULATE PROGRAMMED CELL DEATH	
bcl-2	Suppressor of apoptosis

*The activity of the normal products of the category II genes inhibits progression of the cell cycle. Loss of a gene or its inactivation by mutation in an indicated tumor-suppressor gene is associated with development of the indicated cancers.

- القای تکثیر سلولی

یک دسته از پروتوانکوژن‌ها و انکوژن های متناظر آنها پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که موجب القای تکثیر سلولی می‌شوند. برخی از این پروتئین‌ها به عنوان عوامل رشد یا پذیرنده‌های آنها عمل می‌کنند. از جمله این ژن‌ها sis می‌باشد که نوعی فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت و پروتئین‌های neu, erbB, fms که پذیرنده‌های فاکتور رشد می‌باشد را کد می‌کند. در سلول‌های طبیعی، عوامل رشد و پذیرنده‌های آنها به طور دقیق تنظیم می‌شود. معمولاً یکی از جمعیت‌های سلولی، فاکتور رشدی را ترشح می‌کنند که با تأثیر بر روی جمعیت‌های سلولی حامل پذیرنده این فاکتور موجب تحریک تکثیر جمعیت سلولی دیگری می‌شوند. عرضه نامناسب هریک از عوامل رشد و یا پذیرنده آنها ممکن است منجربه تکثیر کنترل نشده گردد. انکوژن‌های دیگر در این دسته، محصولاتی را کد می‌کنند که در مسیر انتقال پیام عملکرد داشته و یا به عنوان عوامل نسخه برداری کار کرد دارند. انکوژن‌های ab1, src تیروزین کینازها را کد می‌کنند و انکوژن ras یک پروتئین متصل شونده به GTP را کد می‌کند. محصولات این ژن‌ها به عنوان پیام‌رسان عمل می‌کنند. فعالیت بیش از حد هریک از این انکوژن‌ها ممکن است منجر به تکثیر تنظیم نشده گردد.

- مهار تکثیر سلولی

دسته دوم ژن‌های مرتبط با سرطان، **ژن‌های سرکوبگر تومور**[1] یا **آنتی‌انکوژن‌ها**[2] می‌باشند که پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که موجب مهار تکثیر بیش از حد سلول می‌شوند. غیر فعال شدن این ژن‌ها منجر به تکثیر تنظیم نشده می‌گردد. شاخص این دسته از انکوژن‌ها، Rb (ژن رتینوبلاستوما) می‌باشد. رتینوپلاستومای ارثی یک سرطان نادر دوران کودکی است که در آن تومورها از سلول‌های پیش‌ساز عصبی شبکیه نابالغ به وجود می‌آیند.

1-tumor suppressor genes
2- anti-oncogenes

کودک مبتلا یک آلل Rb جهش یافته را به ارث برده است و غیر فعال شدن سوماتیک آلل دیگر Rb منجر به رشد تومور می‌شود. احتمالاً بیشترین ناهنجاری ژنتیکی در سرطان انسان، مرتبط با جهش در p53 می‌باشد که یک فسفوپروتئین هسته را کد مـی‌کنـد. بـیش از ۹۰٪ سرطان‌های سلول‌های کوچک ریه و بیش از ۵۰٪ سرطان‌های کولون و پستان در ارتباط بـا جهش در p53 می‌باشند.

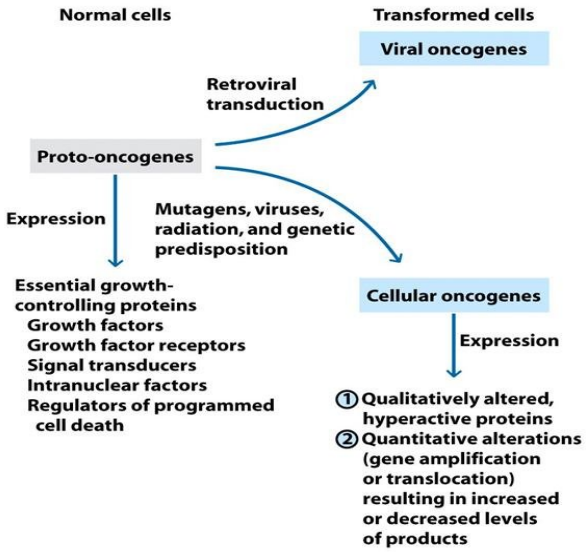
- تنظیم مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی

دسته سوم ژن‌های مرتبط با سرطان، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی را تنظیم می‌کنند. این ژن‌ها پروتئین‌های را کد می‌کنند که موجب تحریک یا توقف آپوپتوز می‌شوند. از جمله ایـن انکوژن‌ها، bcl-2 می‌باشد. این انکوژن در ارتباط با لنفوم فولیکولی سلول B کشف شـد و بـا کشف آن مشخص گردید که bc1-2 در تنظیم بقای سلولی در طول خونسـازی و همچنـین بقای سلول‌های T,B گزینش شـده در طـی بلـوغ، نقـش مهمـی بـر عهـده دارد. بـه طـور شگفت‌انگیزی، ویروس اپشتین بار حاوی ژنی است که در تـوالی خـود بـا bcl-2 همولـوژی داشته و می‌تواند در روند مشابه، سبب سرکوب آپوتپوز شود.

- پروتوانکوژن‌ها می‌توانند به انکوژن‌ها تبدیل شوند

در سال ۱۹۷۲ هبنر[1] و تودارو[2] نشـان دادنـد کـه جهـش‌هـا یـا بـازآرایی‌هـای ژنتیکـی پروتوانکوژن‌ها توسط کارسینوژن‌ها یا ویروس‌ها می‌توانند سبب تغییر عملکرد تنظیمی طبیعی این ژن‌ها شود و آنها را به اونکوژن‌های بالقوه سرطان‌زا تبدیل نماید (شکل ۲-۲۱).

1-R. J. Huebner
2-G.J. Todaro

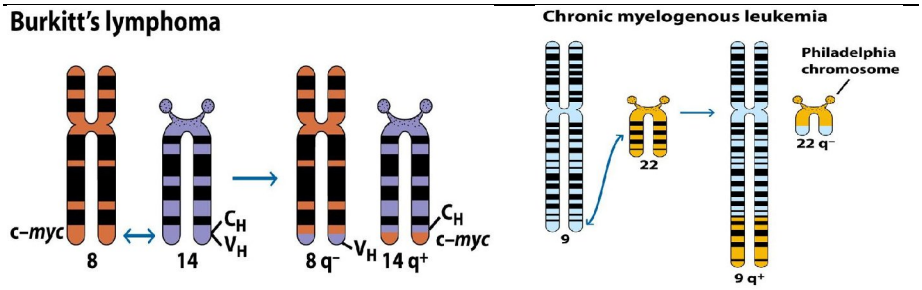


شکل ۲-۲۱: تبدیل پروتوانکوژن ها به انکوژن ها مستلزم جهش و در نتیجه تولید محصولات ژنی مختلف، تکثیر و ترجمه DNA و در نتیجه افزایش یا کاهش بیان محصولات ژنی می باشد.

شواهد به دست آمده در سال‌های بعد، این فرضیه را تأیید کردند. به عنوان مثال، برخی از سلول‌هایی که به طور بدخیم ترانسفورم شده‌اند دارای چندین نسخه از انکوژن‌های سلولی می‌باشند که موجب افزایش محصولات انکوژن می‌گردند. چنین افزایشی در انکوژن‌های سلولی، در انواع سرطان‌های انسانی مشاهده شده است.

چندین گروه، انکوژن‌های c-myc را در **نواحی رنگ‌آمیزی شده به صورت هموژن**[1] کروموزوم سلول‌های سرطانی شناسایی کردند. این HSR ها معرف ردیف‌های طویل و تکراری ژن تکثیر یافته می‌باشند. علاوه براین، برخی سلول‌های سرطانی دچار جابه‌جایی کروموزومی شده‌اند که معمولاً سبب انتقال یک پروتوانکوژن از یک جایگاه کروموزمی به جایگاه دیگر می‌شود (شکل ۳-۲۱).

1-homogeneously staining regions (HSRs)



شکل ۳-۲۱: جا به جایی کروموزومی در لوسمی میلوئید مزمن (CML) و (پایین) لنفوم بورکیت. سلول های لوسمیک بیماران مبتلا به CML دارای کروموزوم فیلادلفیا می باشند که از جا به جایی بین کروموزوم های ۹ و ۲۲ به وجود آمده است. در سلول های سرطانی بیماران مبتلا به لنفوم بورکیت بخشی از کروموزوم ۸ با کروموزوم ۱۴ جا به جا شده است.

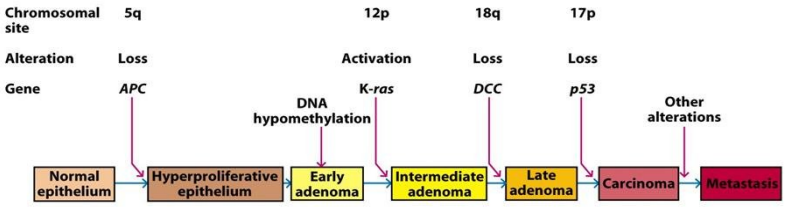
برای مثال در بسیاری از موارد لنفوم بورکیت ، c-myc از جایگاه طبیعی خود بر روی کروموزوم ۸ به یک جایگاه تشدید کننده ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبین بر روی کروموزوم ۱۴ انتقال می‌یابد. در نتیجه این جا به جایی، تولید پروتئین c-myc که به عنوان یک فاکتور نسخه‌برداری عمل‌می‌کند، افزایش می‌یابد. همچنین، جهش در پروتوانکوژن‌ها در ارتباط با ترانسفورماسیون سلولی نیز می‌باشد و می‌تواند مکانیسم عمده‌ای باشد که توسط آن کارسینوژن‌های شیمیایی یا اشعه X موجب تبدیل یک پروتوانکوژن به یک انکوژن سرطان‌زا شود. برای مثال، جهش‌های نقطه‌ای در c-ras ، در سرطان‌های انسانی مثل کارسینومای مثانه، کولون و ریه شناسایی شده است. به نظر می‌رسد برخی از این جهش‌ها موجب کاهش توانایی Ras در تجمع با پروتئین‌های تحریک کنندهٔ GTPase شود و از این طریق موجب تداوم حالت رشد فعال Ras می‌شود.

برخی تومورها، به صورت قابل توجهی سبب افزایش بیان عوامل رشد یا پذیرنده‌های آنها می‌شوند. افزایش بیان پذیرندهٔ فاکتور رشد اپی‌درمی که با c-erbBکد می‌شود، در

بسیاری از سلول‌های سرطانی مشاهده شده است. در سرطان پستان نیز افزایش تولید پذیرنده فاکتور رشد که توسط c-neu کد می‌شود، پیش آگهی ضعیفی دارد.

- ایجاد سرطان یک روند چند مرحله‌ای می‌باشد

تبدیل یک سلول طبیعی به یک سلول سرطانی معمولاً دارای روند چند مرحله‌ای می‌باشد که رشد طبیعی سلول را به حالت پیش سرطانی و درنهایت حالت سرطانی تبدیل می‌کند. وجود هزاران اختلال کروموزومی در سلول‌های سرطانی و پیش سرطانی، نقش جهش‌های چندگانه درایجاد سرطان را نشان می‌دهد. این موضوع در سرطان کولون انسان اثبات شده است که به صورت مجموعه‌ای از مراحل مورفولوژی مشخص، پیشرفت می‌کند. (شکل ۴-۲۱).



شکل ۴-۲۱: مدل تغییر متوالی ژنتیکی که منجر به سرطان متاستازی کلون می شود. هر یک از این مراحل از لحاظ مورفولوژیک متفاوت می باشند.

سرطان کولون به صورت تومورهای کوچکی می‌باشد که آدنومای اپی‌تلیال کولورکتال نامیده می‌شوند. این تومورهای پیش سرطانی ، رشد یافته و به تدریج موجب اختلال روزافزون در سازماندهی داخل سلولی می‌شوند تا این که یک فنوتیپ بدخیم به خود می‌گیرند. مراحل مورفولوژی سرطان کولون درارتباط با چندین تغییر ژنی می‌باشد که سبب غیر فعال شدن یا از دست دادن سه ژن سرکوبگر تومور (P53, DCC, APC) و فعال شدن یک انکوژن تکثیر سلولی K-ras می‌شود.

مطالعه موش‌های ترانس ژنتیک نیز نقش طراحی چندگانه در ایجاد سرطان را تأیید می‌کنند. موش‌های ترانس ژنیک که مقادیر بالایی از Bc1-2 را بیان می‌کنند، سبب توسعهٔ اندکی از سلول‌های B در حال استراحت که از فولیکول‌های ثانویه لنفوئیدی مشتق شده‌اند، می‌شود و به طور قابل توجهی طول عمر آنها را افزایش می‌دهند و به تدریج در این موش‌های ترانس ژنیک لنفوم ایجاد می‌شود. تجزیه و تحلیل لنفوم این موش‌ها نشان می‌دهد که تقریباً نیمی از آنها دارای یک جابه‌جایی c-myc به جایگاه زنجیره سنگین ایمنوگلبولین می‌باشند. این سینرژیسم Myc و Bc1-2 در موش‌های ترانس ژنیک مضاعف که در نتیجهٔ آمیزش موش‌های ترانس ژنتیک $Bc1\text{-}2^{+}$ و موش‌های ترانس ژنتیک myc^{+} بوجود می‌آیند، به خوبی اثبات شده است. در این موش‌ها، لوسمی بسیار سریع ایجاد می‌شود.

- تومورهای سیستم ایمنی

تومورهای سیستم ایمنی به صورت لوسمی و لنفوم طبقه‌بندی می‌شوند. لنفوم‌ها به صورت تومورهای توپر در اعضای لنفاوی نظیر مغز استخوان، غدد لنفاوی یا تیموس تکثیر می‌یابند و شامل لنفوم‌های هوجکین و غیرهوجکین می‌باشند. لوسمی‌ها تمایل به تکثیر به صورت سلول‌های منفرد داشته و با افزایش شمار سلول‌ها در خون یا لنف مشخص می‌شوند. لوسمی‌ها ممکن است به دودمان های میلوئیدی یا لنفوئیدی گسترش یابند. از آنجایی که سرطان سلول T که در اثر HTLV-1 ایجاد می‌شود ممکن است هم در گردش خون و هم درجمعیت سلول‌های T بافتی رخ دهد، این حالت را لوسمی/ لنفوم سلول T بالغین[1] یا ATLL می‌نامند.

برحسب پیشرفت بالینی بیماری، لوسمی را به صورت مزمن و حاد تقسیم می‌کنند. لوسمی حاد، ناگهانی پدیدار می‌شود و به سرعت پیشرفت می‌کند در حالی که لوسمی مزمن تهاجم

1- adult T-cell leukemia/lymphoma

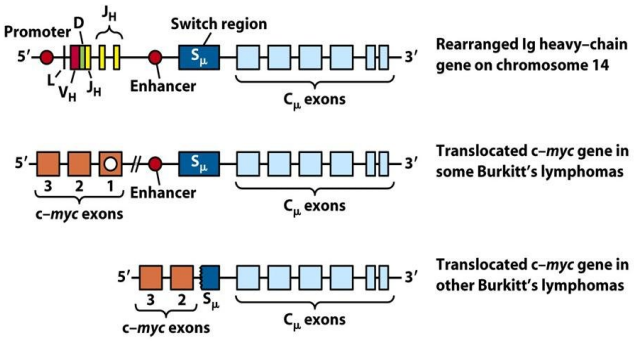
کمتری داشته و پیشرفت آهسته ای داشته و به ندرت بیماری‌های علامت‌دار ایجاد می‌کند. این تفاوت‌های بالینی دردرمان لوسمی‌ها درنظر گرفته می‌شوند، لوسمی‌های حاد اغلب پیش‌آگهی خوبی داشته و به طور رایج درمان می‌شوند و اغلب ممکن است بهبودی دائمی حاصل شود. تفاوت عمده بین لوسمی حاد و مزمن، میزان بلوغ سلول‌های مبتلا می‌باشد. لوسمی حاد، بیشتر در سلول‌های با بلوغ کمتر ایجاد می‌شود، در صورتی که لوسمی‌های مزمن بیشتر در سلول‌های بالغ رخ می‌دهند. لوسمی‌های حاد شامل **لوسمی لنفوسیتی حاد**[1] **(ALL)** و **لوسمی میلوئید حاد**[2] **(AML)** می‌باشند؛ این بیماری‌ها ممکن است درهر سنی ایجاد شوند و به سرعت پیشرفت کنند. لوسمی‌های مزمن شامل **لوسمی لنفوسیتی مزمن**[3] **(CLL)** و **لوسمی‌میلوئید مزمن**[4] **(CML)** می‌باشند. این بیماری‌ها به کندی ایجاد شده و به نظر می‌رسد که بیشتر دربالغین رخ دهند.

شماری از لنفوم‌ها و لوسمی‌های سلول T,B مستلزم جابه‌جایی پروتوانکوژن‌ها به ژن‌های ایمونوگلبولین یا ژن‌های پذیرنده سلول T می‌باشند. یکی از بارزترین آنها جابه جایی c-myc در لنفوم بورکیت و پلاسما سیتومای موش می‌باشد. در ۷۵٪ بیماران مبتلا بورکیت c-myc از کروموزوم ۸ به ژن زنجیره سنگین Ig بر روی کروموزوم ۱۴ انتقال یافته است (شکل ۳b-۲۱). در سایر بیماران، c-myc بر روی کروموزوم ۸ باقی مانده و ژن‌های زنجیره سبک κ یا λ به ناحیه 3′ c-myc انتقال می‌یابند. در ۹٪ موارد، جابه‌جایی ژن کاپا از کروموزوم ۲ به کروموزوم ۸ رخ داده و در ۱۶٪ موارد نیز جابجایی ژن λ از کروموزم ۲۲ به کروموزوم ۸ رخ می‌دهد.

جابه جایی c-myc به دستهٔ ژنی زنجیره سنگین Ig بر روی کروموزوم ۱۴ آنالیز شده است و در برخی موارد، ژن کامل c-myc به ناحیه مجاور تشدید کننده زنجیره سنگین

1-acute lymphocytic leukemaia (ALL)
2-acute myelogenous leukemia (AML)
3-chronic lymphocytic leukemia (CLL)
4-chronic myelogenous leukemia (CML)

انتقال می‌یابد. در سایر موارد ، اگزون‌های ۱، ۲ و ۳ یـا ۲و ۳ c-myc بـه مجـاورت جایگـاه سویچ ناحیه Sμ یا Sα انتقال می‌یابند (شکل ۵-۲۱).



شکل ۵-۲۱: در اکثر بیماران مبتلا به لنفوم بورکیت، ژن c-myc با دسته ای از ژن های زنجیره سنگین Ig بر روی کروموزوم ۱۴ جا به جا می شود.

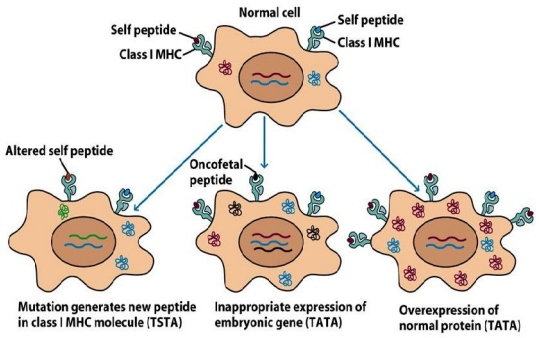
عوارض افزایش بیان myc در سلول‌های لنفوئیدی در موش‌هـای تـرانس ژنتیـک مـورد بررسی قرار گرفته‌اند. در این بررسی موش‌ها حاوی یک ژن انتقالی بودند که از ۳ اگزون c-myc و تشدید کنندۀ زنجیرۀ سنگین ایمونوگلبولین بودند. از ۱۵ نوزاد متولد شـده در چنـد ماه پس از تولد، در ۱۳ مورد از آنها لنفوم ردۀ سلول B ایجاد شد.

- آنتی‌ژن‌های توموری

اصول ایمونولوژی تومور، شامل مطالعه آنتی‌ژن‌های موجود بـر روی سـلول‌هـای تومـور و پاسخ ایمنی به این آنتی‌ژن‌ها می‌باشد. دو نوع از آنتی‌ژن‌های تومـوری بـر روی سـلول‌هـای توموری شناسایی شده‌اند. **آنتی‌ژن‌های پیونـدی ویـژۀ تومـور**[۱] **(TSTAs)** و **آنتـی‌ژن‌هـای پیوندی همراه تومور**[۲]**(TATAs)**. آنتی‌ژن‌های ویژه تومور، منحصر به سـلول‌هـای تومـوری

۱-tumor –specific transplantation antigens (TSTAS)
۲-tumor –associated transplantation antigens (TATAS)

می‌باشند و در سلول‌های طبیعی بدن وجود ندارند. این آنتی‌ژن‌ها ممکن است ناشی از جهش در سلول‌های توموری باشد که سبب تغییر در پروتئین‌های سلولی می‌شوند، پردازش سیتوزولی این پروتئین‌ها منجر به تولید پپتیدهای جدیدی می‌شود که همراه مولکول‌های MHC-I عرضه می‌شوند و موجب پاسخ سلولی CTLهای ویژه تومور می‌شوند (شکل ۶-۲۱).



شکل ۶-۲۱: مکانیسم های مختلف ایجاد آنتی ژن های پیوندی ویژه تومور (TSTAs) و آنتی ژن های پیوندی همراه تومور (TATAs) که آنتی ژن های اخیر رایج تر می باشند.

آنتی‌ژن‌های همراه تومور، منحصر به سلول‌های توموری نبوده و می‌توانند پروتئین‌هایی باشند که در طول تکامل جنینی بر روی سلول‌های طبیعی عرضه می‌شوند و به طور طبیعی بر روی سلول‌های بالغ عرضه نمی‌شوند. فعالیت مجدد ژن‌های جنینی که این پروتئین‌ها را کد می‌کنند، موجب عرضه این پروتئین‌ها بر روی سلول‌های توموری کاملاً تمایز یافته می‌شود. آنتی‌ژن‌های همراه تومور به میزان اندکی بر روی سلول‌های طبیعی وجود دارند اما بر روی سلول‌های توموری به میزان زیاد عرضه می‌شوند. اکنون واضح است که آنتی‌ژن‌های توموری که توسط سلول‌های T انسانی تشخیص داده می‌شوند در یکی از ۴ دسته زیر قرار دارند:

- آنتی‌ژن‌هایی که توسط ژن‌هایی کد می‌شوند که منحصراً توسط تومورها عرضه می‌شوند.
- آنتی‌ژن‌هایی که توسط انواع واریانت‌های ژن‌های طبیعی که از طریق جهش تغییر یافته‌اند کد می‌شوند.
- آنتی‌ژن‌هایی که به طور طبیعی تنها در مراحل خاصی از تمایز یا تنها توسط رده‌های تمایز یافته خاص عرضه می شوند.
- آنتی‌ژن‌هایی که بیش از حد در برخی تومورها عرضه می‌شوند.

- برخی آنتی‌ژن‌ها، ویژه تومور می‌باشند

آنتی‌ژن های اختصاصی، بر روی تومورهای ایجاد شده توسط کارسینوژن‌های شیمیایی یا فیزیکی و برخی تومورهای ویروسی، شناخته شده‌اند. تعیین حضور آنتی‌ژن‌های اختصاصی که به طور همزمان با ایجاد تومور شکل می‌گیرند، واقعاً دشوارمی‌باشد زیرا پاسخ ایمنی علیه چنین تومورهایی سبب حذف تمام سلول‌های توموری شده و بدین صورت، سلول‌هایی که دارای مقادیر اندکی از این آنتی‌ژن‌ها می‌باشند، گزینش می‌شوند.

- آنتی‌ژن‌های توموری، به طور شیمیایی یا فیزیکی تولید می‌شوند

متیل کلانترن[1] و پرتوفرابنفش، دوکارسینوژنی می‌باشند که به طور گسترده جهت تولید رده‌های سلول توموری استفاده می‌شوند. هنگامی که سلول‌های کشته شده رده سلولی توموری کارسینوژنیک به حیوانات هم‌نژاد تزریق می‌شود، در حیوانات یک پاسخ ایمنی اختصاصی به وجود می‌آید که می‌تواند حیوان را علیه تزریقات بعدی با سلول‌های زنده همان رده سلولی محافظت کند اما در برابر سایر رده‌های توموری محافظت کننده نمی‌باشد (جدول ۲-۲۱).

1-methylcholanterene

TABLE 21-2 Immune response to methylcholanthrene (MCA) or polyoma virus (PV)*

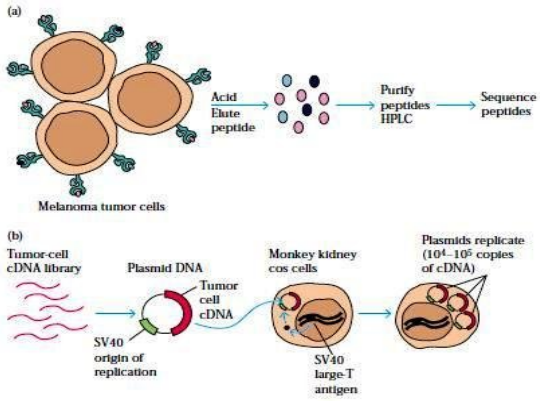
Transplanted killed tumor cells	Live tumor cells for challenge	Tumor growth
CHEMICALLY INDUCED		
MCA-induced sarcoma A	MCA-induced sarcoma A	–
MCA-induced sarcoma A	MCA-induced sarcoma B	+
VIRALLY INDUCED		
PV-induced sarcoma A	PV-induced sarcoma A	–
PV-induced sarcoma A	PV-induced sarcoma B	–
PV-induced sarcoma A	SV40-induced sarcoma C	+

*Tumors were induced either with MCA or PV, and killed cells from the induced tumors were injected into syngeneic animals, which were then challenged with live cells from the indicated tumor-cell lines. The absence of tumor growth after live challenge indicates that the immune response induced by tumor antigens on the killed cells provided protection against the live cells.

حتی هنگامی که توسط کارسنیوژن‌های شیمیایی، دو تومور متفاوت در محل‌های مختلف بدن حیوان ایجاد می شوند،آنتی‌ژن‌های توموری متفاوت بوده و پاسخ ایمنی به یکی از تومورها در برابر تومور دیگر محافظت کننده نمی‌باشد. تشخیص آنتی‌ژن‌های پیوندی ویژه تومور، در تومورهایی که به طور شیمیایی ایجاد می شوند دشوار می‌باشد، زیرا این تومورها را نمی‌توان با آنتی‌بادی ساخته شده تشخیص داد بلکه تنها با پس زدن با واسطهٔ T قابل تشخیص می‌باشند. زمانی که یک رده سلول تومورزای موش (tum^+) که می‌توانند تومورهای پیش رونده ایجاد کنند، در in vitro با یک موتاژن شیمیایی مواجه شوند، برخی سلول‌های جهش یافته توموری به واریانت‌های tum^- تعلق دارند. مشخص شده است که واریانت‌های tum^-، TSTAهایی را عرضه می‌کنند که توسط رده سلولی تومور اصلی tum^+ عرضه نمی‌شوند. هنگامی که سلول‌های tum^- به موش‌های هم‌نژاد تزریق می‌شوند، TSTAهایی که سلول‌های tum^- عرضه می‌کنند، توسط CTLهای اختصاصی شناسایی می‌شوند. CTLهای ویژه TSTA ، سلول‌های توموری tum^- را از بین می‌برند بنابراین، از رشد تومور جلوگیری می‌کنند. جهت تشخیص ژن‌های کد کننده TSTA که بر روی رده

سلولی tum^- عرضه می‌شود، یک **کتابخانه DNAکاسمید**[1] از سلول‌های tum^- تهیه می‌شود. سلول‌های اصلی tum^+ را باژن‌های سلول‌های tum^- آلوده می‌کنند و سپس سلول‌های tum^+ به منظور عرضهٔ TSTAهای tum^- بررسی و آزمون می‌شوند. برخی از انواع مختلف TSTAها با این روش شناسایی شده‌اند.

در چند سال اخیر، دو روش تشخیص TSTA ها را تسهیل کرده‌اند (شکل ۸-۲۱) .



شکل ۷-۲۱: روشی برای شناسایی ژن های کد کننده آنتی ژن های پیوندی ویژه تومور. اکثر TSTA ها را می توان تنها از روی ویژگی رد پیوند با واسطه سلول شناسایی کرد. در قسمت اول این روش، یک دودمان سلولی غیر تومورزا (tum^-) ایجاد می شود. این دودمان سلولی یک TSTA را عرضه می کند که موش های سینژنیک غیر پاسخ دهنده آن را شناسایی می کنند. جهت جداسازی ژن کد کننده TSTA، یک کتابخانه ژنی کاسمید از دودمان سلولی tum تهیه می شود. این ژن ها به سلول های تومور زا منتقل می شوند و سلول های آلوده با CTL های اختصاصی TSTA انکوبه می شوند.

در یک روش، پپتیدهایی که به مولکول‌های MHC-I موجود برغشای سلول‌های تومـوری متصل شده‌اند، با اسید شسته شده و توسط **کروماتوگرافی مـایع بـا فشـار بـالا**[2] (HPLC) خالص سازی می‌شوند. دربرخی موارد، پپتیدهای شسته شده به اندازه کافی زیاد می‌باشند و

1-cosmid DNA library
2- high-pressure liquid chromatography

تعیین توالی آنها با روش ادمن امکان‌پذیر می‌باشد. در روش دیگر، کتابخانه‌های cDNA به سلول‌های COS (سلول‌های کلیه میمون که با ژن کد کننده آنتی‌ژن Tبزرگ SV40 آلوده شده‌اند) منتقل می‌شوند. زمانی که این سلول‌ها بعداً توسط پلاسمیدهای حاوی هر دو cDNA سلول توموری و یک ناحیه شروع همانند سازی SV40آلوده شود بیش از $۱۰^۴$ تا $۱۰^۵$ نسخه از پلاسمید در هر سلول ایجاد می‌شود. مشخص شده که ژن‌هایی که برخی از این TSTAها را کد می‌کنند، اززن‌های سلول طبیعی که در آنها یک جهش نقطه‌ای رخ داده است، متفاوت می‌باشند. مشخصات دیگر TSTA ها نشان می‌دهد که بسیاری از آنها پروتئین‌های غشایی نبوده ومعمولاً آنتی‌ژن‌های پپتیدی کوچکی از پروتئین های سیتوزولی می‌باشند که پردازش شده و توسط مولکول های MHC-I عرضه می‌شند.

- تمرکز بالینی

- واکسنی که از سرطان جلوگیری می‌کند

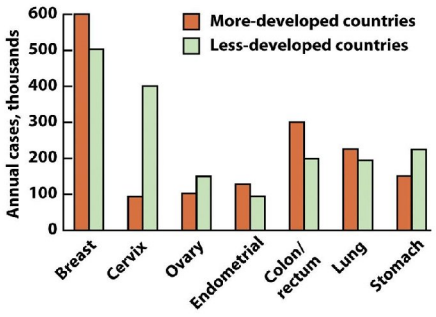
به جز آنتی‌بادی‌های منوکلونال که به طور اختصاصی سلول‌های سرطانی را مورد هدف قرار می‌دهند (جدول ۳-۲۱) ، بسیاری از ایمونوتراپی‌های پیشنهادی ضد سرطان، نیاز به روش‌های انجام بسیار پیچیده دارند.

TABLE 21-3 Elevation of alpha-fetoprotein (AFP) and carcinoembryonic antigen (CEA) in serum of patients with various diseases

Disease	No. of patients tested	% of patients with high AFP or CEA levels*
AFP > 400 μg/ml		
Alcoholic cirrhosis	NA	0
Hepatitis	NA	1
Hepatocellular carcinoma	NA	69
Other carcinoma	NA	0
CEA > 10 mg/ml		
Cancerous		
Breast carcinoma	125	14
Colorectal carcinoma	544	35
Gastric carcinoma	79	19
Noncarcinoma malignancy	228	2
Pancreatic carcinoma	55	35
Pulmonary carcinoma	181	26
Noncancerous		
Alcoholic cirrhosis	120	2
Cholecystitis	39	1
Nonmalignant disease	115	0
Pulmonary emphysema	49	4
Rectal polyps	90	1
Ulcerative colitis	146	5

*Although trace amounts of both AFP and CEA can be found in some healthy adults, none would have levels greater than those indicated in the table.

در نتیجه، کاربرد این درمان‌ها در جمعیت‌های در خطر بالا(جمعیت‌های فقیر و توسعه نیافته)غیر ممکن باقی مانده است. در مقابل، واکسن مؤثر، همگانی وارزان به منظور جلوگیری ازرخداد بیش ازحد سرطان ونجات زندگی افراد، ارزش بالایی دارد. مطالعات اخیر بر روی واکسن جلوگیری کننده از ویروس پاپیلوماین انسانی (HPV) نشان می‌دهد که هدف پیشگیری سرطان از این طریق امکان پذیر می‌باشد. هر ساله تقریباً ۵۰۰۰۰۰ زن به سرطان دهانه رحم مبتلا می‌شوند و ۲۷۰۰۰۰ نفر از این بیماری می‌میرند. در ایالات متحده سرطان دهانه رحم در ردیف هفتمین سرطان کشنده قرار دارد، درحالی که درکشورهای کمتر توسعه یافته در ردیف دوم بوده و سرطان پستان مقام اول را دارا می‌باشد. بررسی‌های مکرر دهانه رحم (با استفاده از پاپ اسمیر) جهت تعیین نفوذ غیر طبیعی سلول‌ها به دهانه رحم به طور قابل توجهی این خطر را در زنان کاهش می‌دهد اما یک برنامه مراقبت بهداشتی (پاپ اسمیر منظم) از میان سایر روش‌ها رایج تر می‌باشد.



شکل تمرکز بالینی ۲۱: شیوع رخداد سرطان در زنان کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه.

HPV[1] بیش از ۹۹٪ سرطان‌های رحم را به خود اختصاص می‌دهد. چندین سروتایپ HPV وجود دارند و عفونت با برخی از این سویه‌ها موجب زخم های مقعدی- تناسلی (زگیل) درمردان و زنان می‌شود. میزان عفونت HPV درجمعیت‌ها بین ۶۰ تا ۷۰ درصد متغیر می‌باشد. مطالعه اخیر دانشجویان زن دانشگاه واشنگتن نشان داد که پس از ۵ سال بیش از ۶۰٪ افراد مورد مطالعه که در زمان ثبت نام در مطالعه HPV منفی بودند، آلوده شدند و بسیاری از عفونت‌ها بدون درمان برطرف شدند. عفونت‌های دائمی منجر به نئوپلازی اینتراپی درمال دهانه رحم می‌شوند که با خطر بالای سرطان مرتبط می‌باشد. از ۱۲ سروتایپ شایع، دو نوع ۱۶ و ۱۸ مسئول بیش از ۷۰٪ سرطان‌های دهانه رحم بوده و از این رو هدف‌هایی برای یک واکسن سرطان می‌باشند. HPV یک ویروس DNAدار می‌باشد که دارای ژنومی حدود ۸ کیلوباز است. این ویروس میزان قابل توجهی اطلاعات را در ژنوم نسبتاً کوچک خود کد می‌کند زیرا از هر سه قالب خواندن جهت نسخه برداری استفاده می‌کند. در بین پروتئین‌های کد شده توسط HPV ، دو پروتئین ساختمانی L1 و L2 و گروهی از پروتئین‌های غیر ساختمانی نظیر E1 تا E7 شناخته شده‌اند. نقش این پروتئین‌ها در ایجاد سرطان به خوبی اثبات شده است. وقایع عمده مربوط به عدم عملکرد طبیعی

1- Human papilloma virus

آپوپتوز سلول‌های آلوده، با واسطه پروتئین E6 ویروسی می‌باشد. مهار آپوپتوز یک روند سازگار حفاظتی برای ویروس می‌باشد. به طور طبیعی سلول‌های میزبان در پاسخ به عفونت ویروسی بایستی متحمل مرگ آپوپتوزی شوند. پروتئین دیگر ویروس (E7) ژن‌های آغازگر چرخه سلولی را فعال کرده و امکان تکثیر سلول‌های آلوده را فراهم می‌کند. این امر منجر به شکل‌گیری یک سلول آلوده بهHPV می‌شود که به راحتی تکثیر یافته و آپوپتوز، توانایی از بین بردن آن را ندارد. به عبارت دیگر یک سلول بالقوه سرطانی ایجاد می‌شود.

بنابراین، برای پیشگیری از سرطان دهانه رحم بایستی از عفونت HPV جلوگیری کرد. پروتئین‌های L1 و L2 ویروس‌ها کاندیدی برای واکسن پیشگیری کننده می‌باشند. زمانی کهL1 در رده سلول‌های آلوده بیان می‌شود، به صورت ذراتی تجمع می‌یابد و شکل ویروس را به خود می‌گیرد. این ذرات توخالی، ذرات شبه ویروس یا VLPs[1] نامیده می‌شوند. معمولاً در یک واکسن، VLPs با اداجوانت ترکیب می‌شود. دو محصول کاندید جهت کارآزمایی‌های بالینی وجود دارند؛ یکی شامل VLP متشکل از L1 ویروسی HPV سروتایپ‌های ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ که با آلوم به عنوان ادجوانت ترکیب می‌شوند و دیگری VLPهای متشکل از سروتایپ‌های ۱۶ و ۱۸ که با ادجوانت ASO4 ترکیب می‌شود. در واکسن اول سروتایپ ۱۶ و ۱۱، انواع HPV را مورد هدف قرار می‌دهند که موجب زگیل‌های تناسلی در مرد و زن شده و نیز آنهایی که در ارتباط با سرطان دهانه رحم در زنان می‌باشند. حضور مردان در جمعیت واکیسنه شده به طور مؤثری به توقف چرخه عفونت در جامعه کمک می‌کنند.

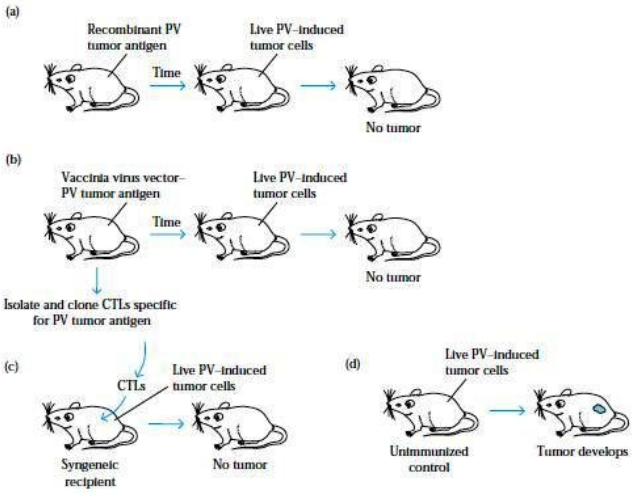
در آزمایش بر روی ۲۰۰۰ زن گروه سنی ۲۰-۱۶ سال، هر دو واکسن مذکور اثرات قابل توجهی درپیشگیری از زگیل‌های تناسلی و عفونت دائم HPV داشته‌اند. انجام و پی‌گیری آزمایش‌ها بر روی گروههای بزرگتر در سراسر جهان، تعیین می‌کند که آیا این واکسن صلاحیت کافی جهت جامعه جهان را دارد یا خیر. هنوز سئوالات مهمی وجوددارند که

1-Virus-like particles

بایستی پاسخ داده شوند. مثلاً واکسیناسیون باید در چه جوامعی انجام شود. سرعت شیوع HPV در افراد جوان که از لحاظ جنسی فعالند (حتی کسانی که از کاندوم استفاده می‌کنند) حاکی از آن است که زنان جوان بایستی تحت واکسیناسیون قرار بگیرند.

- آنتی‌ژن‌های توموری ممکن است توسط ویروس‌ها به وجود آیند

در مقایسه با تومورهای شیمیایی، تومورهای ویروسی نیز آنتی‌ژن‌های توموری عرضه می‌کنند که در بین تمام تومورهای ایجاد شده توسط همان ویروس، مشترک می‌باشند. برای مثال، هنگامی که سلول‌های کشته شده تومور پولیوما را به موش‌های هم‌نژاد تزریق می‌کنند، موش‌های گیرنده در برابر عوارض ناشی از سلول‌های زنده هر گونه تومور پولیوما، محافظت می‌شوند (جدول ۲-۲۱). همچنین هنگامی‌که لنفوسیت‌های موش مبتلا به یک تومور ویروسی، به موش‌های هم‌نژاد طبیعی منتقل شوند، موش‌های گیرنده، پیوندهای بعدی تمام تومورهای هم‌نژاد که توسط همان ویروس ایجاد می‌شوند را پس می‌زنند. در مورد تومورهای پولیوما و SV40، عرضه آنتی‌ژن‌های توموری در ارتباط با حالت نئوپلاستیک سلول می‌باشد. مشخص شده است که سلول‌های لنفوم بورکیت در انسان، یک آنتی‌ژن هسته‌ای EBV را عرضه می‌کنند که در واقع یک آنتی‌ژن ویژه تومور برای این نوع تومور می‌باشد. پروتئین‌های E6 و E7 ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)در بیش از ۸۰٪ سرطان‌های تهاجمی دهانه رحم یافت می‌شوند. ارزش بالقوه این آنتی‌ژن‌های توموری ویروس را می‌توان در مدل‌های حیوانی مشاهده کرد. در یک آزمایش، موش‌هایی که با یک آنتی‌ژن توموری ایمن شدند، به تزریقات بعدی سلول‌های زنده توموری ایمن شدند (شکل ۹-۲۱).



شکل ۹-۲۱: القای آزمایشگاهی ایمنی علیه سلول های توموری که توسط ویروس پولیوما (PV) تحریک شده اند. (a) ایمنی تومور با ایمن سازی موش ها بوسیله آنتی ژن تومور پولیومای نوترکیب یا (b) با CTL های اختصاصی آنتی ژن تومور حاصل می شود. (c) موش های ایمن نشده با تزریق سلول های توموری القا شده توسط PV زنده دچار تومور می شوند، در حالی که موش های ایمن نشده دچار تومور نمی شوند.

- اکثر آنتی‌ژن‌های توموری، به سلول‌های توموری منحصر نمی‌باشند

اکثر آنتی‌ژن‌های توموری بر روی سلول‌های طبیعی نیز وجود دارند. این آنتی‌ژن‌های پیوندی همراه تومور، ممکن است پروتئین‌هایی باشند که به طور معمول بر روی سلول‌های جنینی عرضه شده و برروی سلول‌های طبیعی بالغین بارز نمی‌شوند و یا شامل آنهایی می‌باشند که به میزان کم توسط سلول‌های طبیعی و به میزان بیشتر توسط سلول‌های توموری عرضه می‌شوند. دسته دیگر شامل انواع عوامل رشد و پذیرنده‌های آنها و پروتئین‌های کد شده توسط انکوژن‌ها می‌باشند.

چندین پذیرنده عوامل رشد به میزان قابل توجهی بر روی سلول‌های توموری عرضه شده وممکن است به عنوان آنتی‌ژن‌های همراه تومور تلقی شوند. برای مثال، برخی سلول‌های

توموری پذیرنده فاکتور رشد اپی‌درمی[۱] (EGF) را ۱۰۰ بار بیشتر از سلول‌های طبیعی عرضه می‌کنند. نمونه دیگر از فاکتورهای رشدی که بیش از حد عرضه شده و به عنوان یک آنتی‌ژن همراه تومور در نظر گرفته می‌شود، فاکتور رشد ترانسفرین معروف به P97 می‌باشد که در انتقال آهن به داخل سلول نقش دارد. در حالی که سلول‌های طبیعی، کمتر از ۸۰۰۰ مولکول P97 را در هر سلول عرضه می‌کنند، سلول‌های ملانوما ۵۰۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰۰ مولکول P97 را عرضه می‌کنند.

- آنتی‌ژن‌های توموری انکوفتال[۲]

این آنتی‌ژن‌ها همانطور که از نامشان پیداست، نه تنها بر روی سلول‌های سرطانی، بلکه بر روی سلول‌های طبیعی جنین نیز حضور دارند. این آنتی‌ژن‌ها در مراحل اولیه تشکیل جنین و پیش از این که سیستم ایمنی صلاحیت ایمنی را کسب کند، پدیدار می‌شوند؛ در صورتی که این آنتی‌ژن‌ها پس از این دوره بر روی سلول‌های سرطانی پدیدار شوند، به عنوان غیرخودی شناخته شده و سبب ایجاد یک پاسخ ایمنی می‌شوند. دو نوع آنتی‌ژن توموری انکوفتال که به خوبی مورد بررسی قرار گرفته‌اند شامل **آلفا- فیتوپروتئین**[۳] (AFP) و **آنتی‌ژن کارسینومای جنین**[۴] (CEA) می‌باشند.

اگرچه غلظت سرمی AFP از مقادیر میلی‌گرم در سرم جنین به نانوگرم در سرم بالغین طبیعی کاهش می‌یابد، ولی در اکثر بیماران مبتلا به سرطان کبد، میزان AFPافزایش می‌یابد(جدول ۴-۲۱).

۱- Epidermal Growth Factor
۲- oncofetal tumor antigens
3- alpha-fetoprotein
4- carcino embergonic antigen

TABLE 21-4 Monoclonal antibodies approved for the treatment of human cancers

Name	Trade name	Used to treat	Year approved
Rituximab	Rituxan	Non-Hodgkin's lymphoma	1997
Trastuzumab	Herceptin	Breast cancer	1998
Gemtuzumab ozogamicin*	Mylotarg	Acute myelogenous leukemia (AML)	2000
Alemtuzumab	Campath	Chronic lymphocytic leukemia (CLL)	2001
Ibritumomab tiuxetan*	Zevalin	Non-Hodgkin's lymphoma	2002
Tositumomab*	Bexxar	Non-Hodgkin's lymphoma	2003
Cetuximab	Erbitux	Colorectal cancer, head and neck cancers	2004 2006
Bevacizumab	Avastin	Colorectal cancer	2004

*Conjugated monoclonal antibodies

CEA یک گلیکوپروتئین غشایی است که بر روی سلول‌های گوارشی و کبد جنین ۶-۲ ماهه وجود دارد. تقریباً ۹۰٪ بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته کولورکتال و ۵۰٪ بیماران مبتلا به سرطان اولیه کولورکتال، مقادیر بالایی از CEA را در سرم خود دارند؛ برخی بیماران مبتلا به سایر انواع سرطان نیز میزان CEAسرمی افزایش یافته دارند. با این وجود، بدلیل این که CEA و AFP ممکن است در مقادیر بالا در برخی بالغین طبیعی و برخی مراحل بیماری‌های غیر سرطانی نیز یافت شوند، حضور این آنتی‌ژن‌های تومووری انکوفتال شاخصی جهت تشخیص تومورها نمی‌باشند. اما به طور نسبی درپایش رشد تومور به کار گرفته می‌شوند.

- پروتئین‌های انکوژن به عنوان آنتی‌ژن‌های توموری

مشخص شده است که برخی از تومورها، آنتی‌ژن‌های همراه توموری را عرضه می‌کنند که توسط انکوژن‌های سلولی کد می‌شوند. این آنتی‌ژن‌ها در سلول‌های طبیعی نیزعرضه می‌شوند که توسط پروتوانکوژن‌های متناظر کد می‌گردند. در بسیاری از موارد، هیچ تفاوت کمّی بین محصولات انکوژن و پروتوانکوژن وجود ندارد بلکه میزان بالای محصولات انکوژن و پروتوانکوژن توسط سیستم ایمنی شناسایی می‌شوند. برای مثال ، چنانچه پیش‌تر اشاره شد، سلول‌های سرطان پستان انسانی، مقادیر بالای پروتئین Neu (یک پذیرنده عامل رشد) را

عرضه می‌کنند. به علت این اختلاف در مقدار Neu ، آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضـد Neu را می‌توان تولید نمود و سلول‌های سرطانی پستان را به طور انتخابی و بدون آسـیب بـه سـایر سلول‌های طبیعی از بین برد.

- TATA های ملانومای انسانی

چندین آنتی‌ژن پیوندی همراه تومور بر روی ملانوماهای انسان شناخته شده‌اند. پنج مورد از آنهـــا، MAGE-1 ، MAGE-3 ، BAGE، GAGE-1 و GAGE-2 از آنتـــی‌ژن‌هـــای توموری انکوفتال می‌باشند. هریک از این آنتی‌ژن‌ها بر روی جمعیت عمـده‌ای از تومورهـای ملانوماهای انسان بارز می‌شوند و همچنین روی سایر تومورهای انسان نیزعرضه می‌شوند اما بر روی هیچ بافت تمایز یافته طبیعی به جز بیضه‌ها وجود ندارند. علاوه بـر ایـن ، برخـی از آنتی‌ژن‌های تمایز یافته بر روی ملانوسیت‌های طبیعی مثل تیروزنیاز، gp100، Melan-A یا MART-1 و gp75 توسط سلول های ملانوما به میزان بالایی عرضـه مـی شـوند و آنهـا را قادر می‌سازد تا به عنوان آنتی‌ژن‌های پیوندی همراه تومور عمل کنند.

چندین آنتی‌ژن تومور ملانومای انسان با برخی دیگر از تومورها مشترک می‌باشند. حدود ۴۰٪ ملانوماهای انسانی از لحاظ حضور MAGE-1 مثبت بوده و حدود ۷۵٪ آنها از لحـاظ 3 و MAGE2 مثبت می‌باشند. علاوه بر ملانوما، درصـد قابـل تـوجهی از رده‌هـای سـلولی گلیوما، تومورهای پستان ، تومورهای سلولی کوچک غیر ریوی و کارسینومای سرو گردن ، 3 و MAGE-2 را عرضه می‌کنند. این آنتی‌ژن‌های توموری مشترک را مـی‌تـوان بـه منظـور درمان بالینی به کار گرفت و امکان تولید واکسن توموری از آنتـی‌ژن‌هـای مشـترک بـرای درمان برخی از این تومورها وجود دارد که در پایان این فصل شرح داده می‌شوند.

- تومورها ممکن است پاسخ ایمنی قوی ایجاد کنند

درحیوانات آزمایشگاه می‌توان نشان داد که آنتی‌ژن های توموری که هر دو پاسخ ایمنی سلولی و هومورال را ایجاد می‌کنند، سبب تخریب سلول‌های توموری می‌شوند. به نظر می‌رسد پاسخ سلولی، نقش اساسی در این امر داشته باشد. مشخص شده است که برخی تومورها، CTLهای اختصاصی تومور را تحریک کرده که آنتی‌ژن های توموری عرضه شده در کنار مولکول‌های MHC-I را تشخیص دهند. با این وجود، چنان که توضیح خواهیم داد عرضه مولکول‌های MHC-I در برخی از تومورها کاهش می‌یابد و از این طریق نقش CTLهای اختصاصی را محدود می‌سازد.

- سلول‌های NK و ماکروفاژها، در تشخیص تومور اهمیت دارند

تشخیص سلول‌های توموری توسط سلول‌های NK محدود به MHC نمی‌باشد، بنابراین با کاهش عرضه MHC که در برخی از سلول‌های توموری رخ می‌دهد، به فعالیت این سلول‌ها خدشه‌ای وارد نمی‌شود. در برخی از موارد، پذیرنده‌های Fc روی سلول‌های NK می‌توانند به سلول های توموری پوشیده شده با آنتی‌بادی متصل شده و سبب ADCC شوند. اهمیت سلول‌های NK در ایمنی تومور، از بررسی روی سویه‌های جهش یافته موش با نام beige و **سندرم چدیاک هیگاشی** در انسان، مشخص می‌شود. در هر دو مورد ، یک نقص ژنتیکی موجب اختلال در عملکرد سلول‌های NK و افزایش بروز برخی سرطان‌ها می‌شود.

مشاهدات متعددی نشان می‌دهند که ماکروفاژهای فعال نیز نقش عمده‌ای در پاسخ ایمنی نسبت به تومورها ایفا می‌کنند. برای مثال، ماکروفاژها اغلب به صورت خوشه‌ای اطراف تومورها مشاهده می‌شوند و وجود آنها اغلب در ارتباط با پسرفت تومور می‌باشد. همانند سلول‌های NK ، ماکروفاژها نیز محدود به MHC نبوده و پذیرنده‌های FC را عرضه می‌کنند. فعالیت ضد توموری ماکروفاژهای فعال شده احتمالاً در نتیجه آنزیم‌های لیتیک و واسطه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن می‌باشد. به علاوه، ماکروفاژهای فعال شده ، سایتوکانی

با نام TNF-α ترشح می‌کنند کـه فعالیـت ضـد تومـوری قـوی دارد. تزریـق TNF-α بـه حیوانات مبتلا به تومور موجب مشاهده خونریزی و نکروز تومور می‌گردد.

- فرار تومور از سیستم ایمنی

اگرچه سیستم ایمنی می‌تواند به سلول‌های توموری پاسخ دهد اما این حقیقت که هر ساله افراد بسیاری از سرطان می‌میرند حاکی از آن است که پاسخ ایمنی به سلول‌هـای تومـوری کارآمد نمی‌باشد. در این بخش چنـدین مکانیسـم را کـه بـه نظـر مـی‌رسـد از آن طریـق سلول‌های توموری از دست سیستم ایمنی قرار می‌کنند را توضیح می‌دهیم.

- آنتی‌بادی‌های ضد توموری می‌توانند رشد تومور را افزایش دهند.

به دنبال کشف این که بر ضد آنی‌ژن‌های توموری، آنتی‌بادی تولید می‌شود، تـلاش‌هـایی جهت ایجاد حفاظت حیوانات علیه رشد تومور از طریق ایمونیزاسـیون فعـال یـا غیـر فعـال صورت گرفته است. برای محققین بسیار شگفت‌انگیز اسـت کـه ایمونیزاسـیون علیـه رشـد تومور ، حفاظت کننده نبوده و در بسیاری از موارد، رشد تومـور را نیـز افـزایش مـی‌دهـد. هلستروم[۱] با نشان دادن این که کودکان مبتلا به نوروبلاستومای پیش رونده مقادیر بالایی از انواع عوامل مهاری را در سرم خود دارند، این یافته‌هـا را گسـترش داد. بـا توجـه بـه ایـن گزارشات اولیه، مشخص شد که عوامل مهاری با شماری از تومورهای انسانی ارتباط دارند.

در برخی موراد، آنتی‌بادی ضد تومور به عنوان یک عامل مهاری عمل می‌کند. مثلاً ، ایـن آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های ویژه تومور اتصال یافته و این آنتی‌ژن‌ها را از سلول‌های Tc مخفـی می‌کنند. در بسیاری از موارد، این عوامل مهار کننده تنها آنتی‌بـادی نبـوده بلکـه مجموعـه آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های توموری می‌باشند. اگر چه این مجموعه های ایمنی پاسـخ CTL

۱- K. E. Hellstrom

را مهار می‌کنند ولی مکانیسم این نوع مهار شناخته نشده است. ایـن مجموعـه‌هـا همچنـین می‌توانند از طریق اتصال به پذیرنده‌های Fc سلول‌هـای NK و ماکروفاژهـا و مهـار فعالیـت آنها، ADCC را مهار کنند.

- آنتی‌بادی‌ها می‌توانند آنتی‌ژن‌های توموری را تعدیل کنند

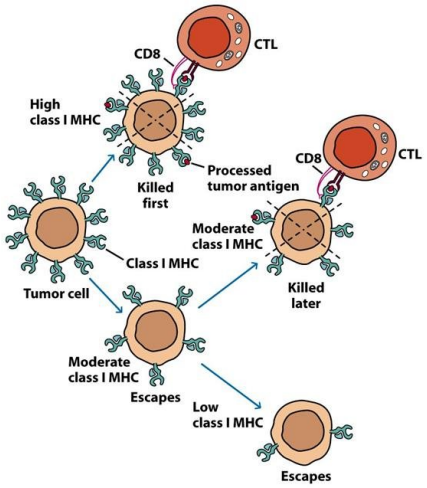
مشاهده شده است که آنتی‌ژن‌هـای ویـژه تومـور در حضـور آنتـی‌بـادی سـرم از سـطح سلول‌های توموری ناپدید شده و پس از این کـه آنتـی‌بـادی از بـین رفـت، دوبـاره پدیـدار می‌شوند. این پدیده ، تعدیل آنتی‌ژن۱ نامیده می‌شود و بلافاصله پس از این که سلول‌های T لوسمیک به موش‌هایی که قبلاً با آنتی‌ژن سلول T لوسمیک (آنتی‌ژن TL) ایمن شده بودند، مشاهده شد. در این موش‌ها، تیتر بالایی از آنتی‌بادی ضد TL بـه وجـود مـی‌آیـد کـه بـه آنتی‌ژن TLموجود برروی سـلول‌هـای لوسـمیک متصـل شـده و موجـب کـلاه‌دار شـدن ، اندوستیوز و یا ریزش مجموعه‌های آنتی‌ژن – آنتی‌بادی می‌شوند. مادامی که این آنتی‌بـادی وجود دارد، سـلول‌هـای T لوسـمیک آنتـی‌ژن TL را عرضـه نکـرده و در نتیجـه ، توسـط آنتی‌بادی از بین نمی‌روند.

- سلول‌های توموری اغلب موارد اندکی از مولکول‌های MHC-I عرضه می‌کنند

از آنجایی که سلول‌های CTL $CD8^+$ تنها آنتی‌ژن‌های همراه با مولکـول‌هـای MHC-I را تشخیص می‌دهند، هر گونه تغییر در عرضـه مولکـول‌هـای MHC-I بـر روی سـلول‌هـای توموری ممکن است موجب اثرات قابل توجهی بر روی پاسخ ایمنی بـا واسـطه CTL شـود. ترانسفورماسیون بدخیم سلول‌ها اغلب در ارتباط با کاهش یا حتی فقدان کامل مولکـول‌هـای MHC-I بوده و مشخص شده است برخی از تومورها مقادیر اندکی از مولکول‌های MHC-I را عرضه می‌کنند. چنان‌چه در تصویر ۱۰-۲۱ می‌بینید، خود پاسخ ایمنـی ممکـن اسـت در

۱- antigenic modulation

گزینش سلول‌های توموری با MHC-I کاهش یافته نقش داشته باشد. کاهش عرضه مولکول‌های MHC-I اغلب با رشد پیشرونده تومور همراه می‌باشد و فقدان مولکول‌های MHC بر روی سلول‌های توموری معمولاً نشان از یک پیش آگهی ضعیف دارد.



شکل ۱۰-۲۱: کاهش تنظیمی عرضه MHC-I بر روی سلول های توموری امکان فرار تومور را از شناسایی بواسطه CTL فراهم می آورد.

- سلول‌های توموری ممکن است پیام‌های کمک تحریکی ضعیفی ایجاد کنند

فعال شدن سلول T مستلزم دو پیام فعال کننده می‌باشد که با شناسایی یک مجموعه پپتید- MHC توسط پذیرنده سلول T آغاز می‌شود و یک پیام کمک تحریکی که با واکنش B7 سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن با CD28 سطح سلول‌های T ایجاد می‌شود. هر دو پیام جهت تولید IL-2 و تکثیر سلول‌های T ضروری می‌باشند. ایمنی‌زایی ضعیف بسیاری از سلول‌های توموری ممکن است تا حد زیادی در نتیجه فقدان مولکول‌های کمک تحریکی باشد.

- ایمونوتراپی سرطان

ایمونوتراپی سرطان به چندین شکل صورت می‌گیرد. این نوع درمان ممکن است مستلزم تقویت عمومی سیستم ایمنی با استفاده از یک ادجوانت، یک ساتیوکاین یا یک روش اختصاصی تر نظیر آنتی‌بادی منوکلونال علیه یک آنتی‌ژن ویژه تومور باشد. در بخش‌های بعد، عوامل ایمونوتراپی که جهت استفاده در انسان مورد تأیید قرار گرفته‌اند ونیز چندین روش پیشرفته که محصولات مفیدی از لحاظ بالینی برای مبارزه با سرطان در آینده فراهم می‌سازند را توضیح می‌دهیم.

- دست کاری پیام‌های کمک تحریکی می‌توانند موجب تقویت ایمنی شود

چندین گروه تحقیقاتی نشان دادند که ایمنی سرطان را می‌توان با فراهم آوردن پیام ضروری جهت فعال‌سازی پیش‌سازهای CTL(CTLPs)تقویت کرد. زمانی که CTL-Ps موش‌ها در in vitro با سلول‌های ملانوما انکوبه می‌شوند، آنتی‌ژن شناسایی می‌شود، اما در غیاب پیام‌های کمک تحریکی CTL-Ps به CTLهای اجرایی، تکثیر و تمایز نمی‌یابند. با این وجود هنگامی که سلول‌های ملانوما با ژن کد کنندهٔ B7 آلوده شوند، CTL-Ps به CTLهای اجرایی تمایز می‌یابند.

این یافته‌ها نشان می‌دهند که سلول‌های توموری را احتمالاً می‌توان برای ایجاد پاسخ CTLدر in vitro به کار برد. برای مثال، وقتی لینسلی[1]، چن[2] و همکارانشان سلول های ملانومای $B7^+$ را به موش‌ها تزریق کردند، در بیش از ۴۰٪ موش‌ها، ملانوماها به طور کامل پسرفت کردند.

از آنجایی که آنتی‌ژن‌های ملانومای انسان با برخی از آنتی‌ژن‌های سایر تومورهای انسانی مشترک است، امکان تولید یک سری از رده سلول‌های ملانومایی آلوده با B7 که از لحاظ

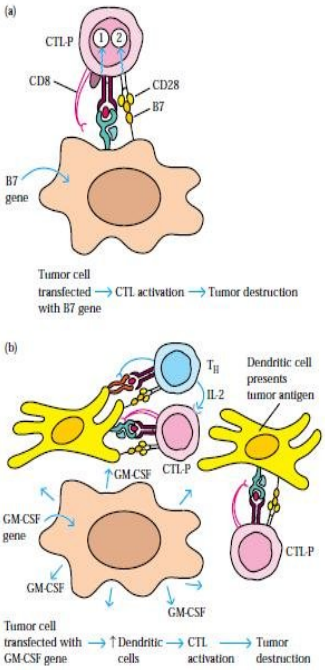
1- P. Linsley
2- L. Chen

بیـان آنتـی‌ژن تومـوری و عرضـهٔ HLA مشـخص مـی‌باشـند، وجـود دارد. در ایـن روش، آنتی‌ژن‌های توموری که توسط تومور بیماران عرضه می‌شود را مـی‌تـوان شناسـایی کـرد و می‌توان بیمار را با یک رده سلولی پرتوتابی شده و آلوده به B7 کـه آنتـی‌ژن‌هـای تومـوری مشابهی را عرضه می‌کنند. واکسینه نمود.

- تقویت فعالیت APC ها می‌تواند ایمنی تومور را تعدیل نماید

سلول‌های دندرتیک مـوش کشـت داده شـده در حضـور GM-CSF همـراه بـا قطعـات توموری و سپس تزریق آنها به مـوش‌هـا، مشـخص سـاخت کـه هـر دو سـلول‌هـای T_H و CTLهای توموری، فعال می‌گردند. زمانی که موش‌ها دوباره با سلول‌های زنده توموری تیمار شدند، بر علیه تومور ایمن شده بودند. این آزمایش‌ها منجر به ایجاد چندین روش به منظور بسط و گسترش جمعیت سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن شد، به طوری کـه ایـن سـلول‌هـا بتوانند سلول‌های T_Hو CTL اختصاص آنتی‌ژن‌های توموری را فعال کنند.

یکی از این روش‌ها، آلوده کردن سلول‌های توموری با ژن کد کننده GM-CSFمـی‌باشـد. زمانی که این سلول‌های توموری مهندسی شده به یک بیمار تزریق شوند، GM-CSF ترشح خواهند کرد که موجب افزایش تمایز و فعال شدن سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن میزبـان به ویژه سلول‌های دندریتیک می‌شود. چنانچه این سلول‌های دندریتیک اطـراف سـلول‌هـای توموری تجمع یابند، GM-CSF ترشح شده از سلول‌های تومـوری موجـب عرضـه کارآمـد آنتی‌ژن‌های توموری توسط سلول‌های دندریتیک به سلول‌هـای T_H و CTLمـی‌شـود(شـکل ۱۱-۲۱b).



شکل ۱۱-۲۱: استفاده از سلول های توموری در ایمونوتراپی سرطان. (a) سلول های توموری آلوده با ژن مولکول کمک تحریکی B7. (b) آلوده ساختن سلول های تومور با ژن کد کننده GM-CSF که موجب ترشح مقادیر زیادی از GM-CSF می شود. این سایتوکاین در مجاورت تومور، سلول های دندریتیک را فعال کرده و موجب عرضه آنتی ژن های توموری توسط این سلول ها به سلول های T_H و CTL-P ها می شود.

یک روش دیگر، جهت گسترش جمعیت سلول‌های دندریتیک، کشت پیش‌ساز سلول‌های دندریتیک خون محیطی درحضور GM-CSF ، TNF-α و IL-4 می‌باشد. این سه سایتوکاین موجب تحریک شمار بسیاری از سلول‌های دندریتیک می‌شوند. در صورتی که این سلول‌های دندریتیک با قطعات تومور ترکیب شوند و سپس به بیمار منتقل گردند، می‌توانند T_H و سلول‌های Tc ویژه آنتی‌ژن‌های توموری را فعال سازند.

برخی از ادجوانت‌ها نظیر سویه‌های تخفیف حدت یافته *مایکوباکتریوم بوویس* (BCG) و *کورینه باکتریوم پاروووم* جهت تقویت ایمنی تومور مورد استفاده قرار می‌گیرند. این

ادجوانت‌ها، ماکروفاژها را فعال ساخته و بیان سایتوکاین‌های مختلف را افزایش می‌دهند و این امر سبب افزایش عرضه مولکول‌های MHC-II و مولکول‌های کمک تحریک B7 می‌شود. ماکروفاژهای فعال شده ، فعال کننده‌های بهتری برای سلول‌های T_H بوده و موجب افزایش عمومی هر دو پاسخ سلولی و هومورال می‌شوند. از موارد فوق، تاکنون تنها ادجوانت‌ها نتایج درمانی نسبتاً ضعیفی را نشان داده‌اند.

- درمان با سایتوکاین می‌تواند پاسخ‌های ایمنی به تومور را تقویت کند

جدا سازی و کلون کردن ژن سایتوکاین‌های مختلف، تولید آنها را در مقادیر بالا تسهیل کرده است. انواع روش‌های بالینی و تجربی به منظور استفاده از سایتوکاین‌های نوترکیب جهت تقویت پاسخ ایمنی علیه تومور بوجود آمده است. سایتوکاین‌هایی که در ایمونوتراپی سرطان با ارزش می‌باشند شامل ، IFN-α,β ,γ ، GM-CSF ، TNF و ILهای 2، 4 ، 6 و 12می‌باشند. این محصولات آزمایشگاهی، گاهی نتایج امیدوار کننده‌ای داشته‌اند به طوری که IL-2 به تنهایی و یا همراه با عوامل دیگر مثل IFN-α برای استفاده در سرطان پیشرفته کلیه و ملانومای متاستاتیک مورد تأیید واقع شده است.

موانع موجود در درمان با سایتوکاین، پیچیدگی خود شبکه سایتوکاینی می‌باشد که شناخت دقیق چگونگی مداخله یک سایتوکاین نوترکیب بر تولید سایرسایتوکاین‌ها را دشوار ساخته است. علاوه براین، ایمونوتراپی توسط سایتوکاین با مشکل تجویز مقادیر بالای یک سایتوکاین روبرو است که موجب عواقب شدید و حتی تهدید کنندهٔ حیات می‌شود.

- اینترفرون‌ها

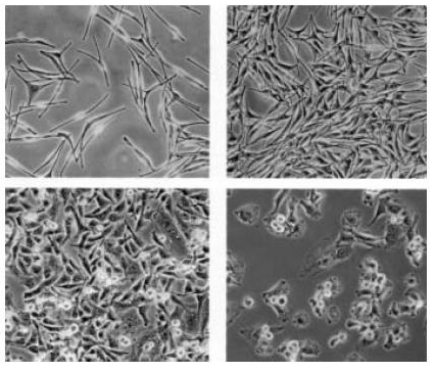
امروزه مقادیر فراوانی از اینترفون‌های خالص نوترکیب IFN-α ، IFN-β و IFN-γ موجود می‌باشد. از بین اینها، تنها IFN-α برای استفاده در سرطان انسانی مثل چندین نوع سرطان لنفوئیدی (لوسمی سلول مویی، لوسمی میلوئید مزمن، لنفوم پوستی سلول T و لنفوم

غیرهوجکین) و تومورهای توپر مثل ملانوما، کارسینومای هوجکین و سرطان کلیه مورد تأیید می‌باشد.

فعالیت ضد توموری اینترفرون شامل چندین مکانیسم می‌باشد. هر سه نوع اینترفرون‌ها موجب افزایش عرضه MHC کلاس I بر روی سلول‌های توموری می‌شوند. همچنین مشخص شده است که IFN-γ عرضه مولکول‌های MHC-II را بر روی ماکروفاژها افزایش می‌دهد. با توجه به شواهد، اینترفرون‌ها ممکن است کاهش میزان بیان MHC-I بر روی سلول‌های توموری بدخیم را به حالت اول بازگردانند، از این رو فعالیت CTL ها علیه تومور را افزایش می‌دهند. علاوه براین نشان داده شده است که IFNها تکثیر سلول‌های بدخیم و طبیعی را در in vitro مهار می‌کنند. این امکان وجوددارد که برخی اثرات ضد توموری IFNها به طور مستقیم در ارتباط با توانایی مهار تکثیر سلول تومور باشد و در نهایت این که IFN-γ به طور مستقیم یا غیرمستقیم موجب افزایش فعالیت سلول‌های TC، ماکروفاژها و سلول‌های NK می‌شود و از این طریق در ایجاد پاسخ ایمنی برعلیه سلول‌های توموری نقش ایفا می‌کند.

- فاکتورهای نکروز دهنده تومور

در برخی موارد، فاکتورهای نکروز دهنده تومور α و β فعالیت ضد توموری مستقیم نشان می‌دهند، به طوری که برخی از سلول‌های توموری را از بین برده و میزان تکثیر سلول‌های طبیعی را کاهش می‌دهند (شکل ۱۲-۲۱).



شکل ۱۲-۲۱: فوتومیکروگراف های ملانوسیت های طبیعی (بالا) و سلول های ملانومای سرطانی (پایین) در حضور (سمت چپ) و فقدان (سمت راست) TNF-α.

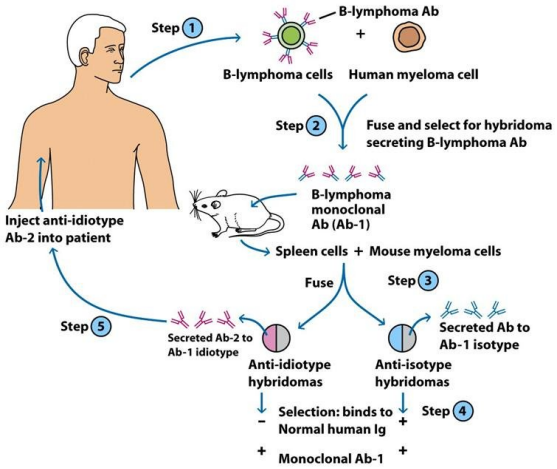
در حضور TNF-α و TNF-β، یک تومور دچار نکروز هموراژیک مشخص و پس رفت می‌شود. همچنین نشان داده شده است که TNF-α رگ‌زایی تومور را در اثر تخریب سلول‌های اپی‌تلیال عروق مجاور تومور، مهار می‌کند و از این طریق سبب کاهش جریان خون و اکسیژن رسانی می‌گردد که برای رشد تومور ضروری می‌باشند.

- آنتی‌بادی‌های منوکلونال در درمان برخی تومورها کارآمد می‌باشند

آنتی‌بادی‌های منوکلونال، مدت‌هاست که به روش‌های مختلف به عنوان عوامل ایمونوتراپی تجربی برای سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند. درحال حاضر حدود ۸ MAb مختلف برای درمان انواع مختلف سرطان مورد تأیید قرار گرفته‌اند.

جدول ۴-۲۱ آنتی‌بادی‌های منوکلونال تأیید شده توسط FDA و سرطان‌هایی که این آنتی‌بادی‌ها جهت درمان آنها به کار می‌روند نیز فهرست شده است. آنتی‌بادی‌های منوکلونال ممکن است به صورت دست‌نخورده به کار روند یا با ماده‌ای که کارآیی آن را افزایش دهد، کونژوگه شده باشد. توکسین‌ها، عوامل شیمیایی و ذرات رادیواکتیو جهت کونژوگه شدن با این آنتی‌بادی‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. در اولین موفقیت‌ها در درمان

با آنتی‌بادی، لوی[1] و همکارانش به طور موفقیت آمیزی یک مرد ۶۴ ساله مبتلا به لنفوم سلولB را درمان کردند؛ در آن زمان، لنفوم به کبد، طحال، مغز استخوان و خون محیطی متاستاز داده بود. از آنجایی که این مورد، یک سرطان سلولB بود، آنتی‌بادی غشایی موجود بر روی تمام سلول‌های سرطانی از یک ایدیوتایپ مشابه تشکیل شده بودند. توسط روش‌های اصولی که درشکل ۱۳-۲۱ آمده است، این محققین آنتی‌بادی منوکلونال موشی ویژه ایدیوتایپ لنفوم B تولید کردند.



شکل ۱۳-۲۱: درمان لنفوم سلول B با آنتی بادی منوکلونال ویژه شاخص های ایدیوتایپ بر روی سلول های سرطانی . از آنجایی که تمام سلول های لنفوم از یک سلول B مشتق می شوند، تمامی آنها آنتی بادی غشایی (Ab-1) با یک نوع ایدیوتایپ عرضه می کنند. در این شکل آنتی بادی منوکلونال ضد ایدیوتایپ (Ab-2) علیه آنتی بادی غشایی لنفوم B تولید شده (مراحل ۱ تا ۴) و زمانی که به بیمار تزریق شوند (مرحله ۵) موجب حساسیت سلول های B به لیز با واسطه کمپلمان و آنتی بادی می گردند.

زمانی که این آنتی‌بادی منوکلونال به بیمار تزریق شد، با اتصال به سلول‌های لنفوم B و فعال کردن سیستم کمپلمان موجب لیز سلول‌های لنفوم B گردید. پس از ۴ تزریق، تومورها

1- R. Lovy

تحلیل رفته و بیمار طی یک دوره طولانی وارد فاز بهبودی گردید. اخیراً لوی و همکارانش از ایمونیزاسیون مستقیم برای تقویت سیستم ایمنی بیماران بهره گرفته‌اند. در یک کارآزمایی بالینی با حضور ۴۱ بیمار مبتلا به لنفوم سلول B ، ژن‌های بازآرایی شده ایمونوگلبولین لنفوم هر کدام از بیماران، جدا شده و جهت کد کردن ایمونوگلبولین‌های نوترکیب استفاده شدند. هریک از این Igها به هموسیانین یک نوع صدف[1] (KLH) اتصال یافتند. این پروتئین سبب فراخوانی مؤثر سلول‌های T_H می‌گردد.

این بیمارن با آنتی‌ژن‌های ویژه تومور بدست آمده از خودشان ایمن شدند و حدود ۵۰٪ این بیماران ، آنتی‌بادی ضد ایدیوتایپ سلول‌های توموری تولید کردند. عمدتاً نتایج بهبود بالینی در ۲۰ بیماری که پاسخ‌های ضدایدتوتایپ داشتند، مشاهده گردید و ۲ نفر از آنها بهبودی کامل یافتند.

روش متداول درمورد هدف قرار دادن ایدیوتایپ‌ها، مستلزم یک معرف اختصاصی برای هر کدام از بیماران مبتلا به لنفوم می‌باشد. این روش بسیار پرهزینه بوده و نمی‌توان از آن به عنوان یک روش درمان عمومی برای هزاران بیماری که هر ساله به لنفوم سلول B مبتلا می‌شوند، استفاده نمود. یک روش عمومی‌تر درمان لنفوم سلول B براساس این واقعیت صورت می‌گیرد که اغلب سلول‌های B حامل آنتی‌ژن‌های ویژه رده می‌باشند. برای مثال، آنتی‌بادی *Rituximab* که شاخص‌های CD20 سلولB را مورد هدف قرار می‌دهد، به طور گسترده برای درمان لنفوم غیرهوجکین استفاده می‌شود.

انواع تومورها به طور قابل توجه مقادیر بالایی از پذیرنده‌های فاکتور رشد را عرضه می‌کنند که اهداف امیدوار کننده‌ای برای آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد تومور می‌باشند. برای مثال، در ۳۰-۲۵٪ زنان مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک، تغییر ژنتیکی سلول‌های توموری موجب افزایش بیان HER2 (یک شبه پذیرنده فاکتور رشد اپی درمی) می‌شود. یک

1- Keyhole Limpet hemocyanin

آنتی‌بادی منوکلونال ضد HER2 جهت درمان سرطان‌های پستان انسانی به میزان زیاد (۱۰۰ میلی‌گرم یا بیشتر) تجویز می‌شود.

همان‌طور که در بالا عنوان شد، آنتی‌بادی‌های منوکلونال خاصی که کاربرد بالینی دارند، با ایزوتایپ‌های رادیواکتیو، داروهای شیمی درمانی یا توکسین‌های قوی ترکیب می‌شوند. در این گونه درمان‌های هدایت شونده عوامل سمی به طور اختصاصی تنها به سلول‌های توموری عرضه می‌شوند. در مطالعات in vitro اثبات شده که این گلوله‌های جادویی می‌توانند بدون آسیب رساندن به سلول‌های طبیعی ، سلول‌های توموری را از بین ببرند. ایمونوتوکسین‌های[1] ویژه آنتی‌ژن‌های تومور در انواع سرطان‌ها مانند ملانوما، کارسینومای کولورکتال، کارسینومای متاستاتیک پستان، لنفوم و لوسمی‌های مختلف در فازهای I و II کارآزمایی‌های بالینی قرار دارند. در برخی از این آزمایش‌ها، شمار قابل توجهی از بیماران مبتلا به لوسمی و لنفوم، بهبودی کامل یا جزئی را نشان می‌دهند و آنتی‌بادی‌های کونژوگه جزو چندین محصول استفاده شده برای درمان لوسمی می‌باشند. با این وجود، پاسخ‌های بالینی در بیماران مبتلا به توده‌های توموری بزرگ، ناامید کننده می‌باشد. در برخی از این بیماران، صرفاً اندازه تومور موجب شده تا اغلب این سلول ها در دسترس ایمونوتوکسین‌ها قرار نگیرند.

- خلاصه

- سلول‌های توموری بدلیل تغییر در تنظیم رشد از سلول‌های طبیعی متمایز می‌باشند که این امکان را برای این سلول‌ها فراهم کرده تا به سهولت تکثیر یابند و سپس به بافت‌های زیرین حمله کرده و نهایتاً به دیگر بافت‌ها متاستاز دهند.
- سلول‌های طبیعی را می‌توان در in vitro با کارسینوژن‌های فیزیکی و شیمیایی و یا ویروس‌های ترانسفورم کننده، ترانسفورم نمود. این سلول‌ها خواص رشد تغییر یافته‌ای داشته و گاهی اوقات در صورت تزریق به حیوانات، قادر به ایجاد سرطان می‌باشند.

1- immunotoxins

- پروتوانکوژن‌ها، پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که در کنترل طبیعی رشد سلول دخیل می‌باشند. تبدیل پروتوانکوژن‌ها به انکوژن‌ها، مرحلهٔ کلیدی و ایجاد اکثر سرطان‌های انسانی می‌باشد. این تبدیل ممکن است ناشی از جهش، جابجایی یا افزایش یک انکوژن باشد.
- سلول‌های توموری ، آنتی‌ژن‌های ویژه تومور و معمولاً آنتی‌ژن‌های همراه تومور را عرضه می‌کنند. در مقایسه با آنتی‌ژن‌های توموری که توسط مواد شیمیایی یا اشعهٔ ایجاد می‌شوند، آنتی‌ژن‌های توموری ویروسی با تمام آنتی‌ژن‌های تولید شده توسط همان ویروس یکسان می‌باشند.
- آنتی‌ژن‌های توموری توسط سلول‌های T متعلق به یکی از گروههای زیر شناسایی می‌شوند: آنتی‌ژن‌های کد شده توسط ژن‌های ویژه تومور، آنتی‌ژن‌های کد شده توسط انواع ژن‌های طبیعی که با جهش تغییر یافته‌اند، آنتی‌ژن‌های خاصی که به طور طبیعی تنها در مراحل خاصی از تمایز یا رده‌های تمایز یافته عرضه می‌شوند و آنتی‌ژن‌هایی که در برخی تومورها بیش از حد عرضه می‌شوند.
- پاسخ ایمنی به تومورها شامل لیز در حضور CTL، فعالیت سلول‌های NK، تخریب تومور در حضور ماکروفاژ و تخریب با واسطهٔ ADCC می‌باشد. چندین فاکتور سایتوتوکسیک شامل TNF-α و TNF-β به کشتن سلول‌های توموری کمک می‌کنند. تومورها مکانیسم های متعددی را جهت فرار از پاسخ ایمنی به کار می‌گیرند.
- ایمونوتراپی تجربی سرطان، انواعی از روش‌ها را شامل می‌شود که برخی از آنها سبب تقویت پیام کمک تحریکی مورد نیاز برای فعال شدن سلولTمی‌باشند. سلول‌های توموری مهندسی شده، سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که قدرت پاسخ ایمنی و فعالیت سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن را افزایش می‌دهند.

- آنتی‌بادی‌های منوکلونال جهت استفاده علیه بسیاری از سرطان ها مورد تأیید قرار گرفته‌اند. این آنتی‌بادی‌ها به صورت دست نخورده و یا به همراه توکسین‌ها، عوامل شیمی درمانی یا عناصر رادیواکتیو مورد استفاه قرار می‌گیرند.
- عناصر کلیدی در طراحی استراتژی‌های واکسیناسیون علیه سرطان، شامل تشخیص آنتی‌ژن‌های توموری، ایجاد روشی جهت عرضه کارآمد و مؤثر آنتی‌ژن‌های توموری و تولید جمعیتی فعال از سلول‌های T_H یا Tc می‌باشد.

- سئوالات درسی

- سئوال تمرکز بالینی: چرا سرطان دهانه رحم، هدفی برای تولید واکسنی می‌باشد که می تواند از سرطان پیشگیری کند؟ آیا می‌توان این روش را برای تمام انواع سرطان به کار برد؟

۱- کدامیک از گزینه‌های زیر درست و کدامیک نادرست می‌باشد. در صورتی که تصور می‌کنید گزینه‌ای نادرست است دلیل خود را بیان کنید.

الف) رتینوبلاستومای ارثی از عرضه بیش از حد یک انکوژن سلولی ناشی می‌شود.

ب) جابه جایی کروموزومی ژن c-myc در بسیاری از بیماران مبتلا به لنفوم بورکیت یافت می‌شود.

پ) گاهی چندین نسخه از انکوژن‌های سلولی در سلول‌های سرطانی مشاهده می‌شوند.

ت) الحاق ژنوم ویروسی به ژنوم سلول، می‌تواند یک پروتوانکوژن را به یک انکوژن ترانسفورم کننده تبدیل نماید.

ج) پاسخ ایمنی علیه تومور ویروسی، علیه سایر تومورهای ایجاد شده توسط همان ویروس، محافظت کننده می‌باشد.

۲- شما یک ایمونولوژیست بالینی می‌باشید که ALL را مطالعه می‌کنید.

سلول‌های لوسمی بیشتر بیماران مبتلا به ALL، مورفولوژی لنفوسیت را داشته ولی شاخص‌های سطحی سلول‌های B یا T را عرضه نمی‌کنند. شما سلول‌هایی را از بیمار جدا کرده‌اید که Ig غشایی نداشته ولی با آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد یکی از شاخص‌های سلول Pre-B طبیعی (B-200) واکنش می دهند. چگونه از آنالیز ژنتیکی جهت اثبات تعلق سلول‌های لوسمیک به ردهٔسلول‌های B استفاده می‌کنید.

۳- در آزمایش اخیر، سلول‌های ملانوما از بیماران مبتلا به مراحل اولیه یا پیشرفته ملانومای بدخیم جدا شدند. همزمان، سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن توکسوئید کزاز، از هریک از بیماران جدا شده و کلون گردیدند.

الف) زمانی کـــه سلـــول‌های ملانوما در مراحل اولیه با آنتـــی‌ژن توکسوئید کزاز و کلون‌های سلول T ویژه توکسوئید کزاز و کلون‌های سلول T تکثیر می‌یابند، این تکثیر با اضافه کردن کلروکین یا آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد HLA-DR متوقف می‌شود. در حالی که اضافه کردن آنتی‌بادی منوکلونال ضد HLA-A ، B، DQ یا DP موجب توقف تکثیر نمی‌گردد. با استفاده از این یافته‌ها چگونه در این سیستم تجربی، سلول‌های ملانوما را در مراحل اولیه شناسایی می‌کنند؟

ب) زمانی که چنین آزمایشی در مرحلهٔ پیشرفته سلول‌های ملانوما تکرار شود، کلون های سلول T ویژه توکسوئید کزاز در پاسخ به آنتی‌ژن قادر به تکثیر نمی‌باشند. این روش چه چیزی را در مورد سلول های مرحله پیشرفته ملانوما آشکار می‌سازد؟

پ) زمانی که سلول‌های بدخیم ملانوما در مرحلهٔ اولیه و پیشرفته با پارافرمالدئید ثابت شوند و با توکسوئید پردازش شده کزاز انکوبه شوند، تنها سلول‌های ملانومای مرحله اولیه می‌توانند موجب تکثیر کلون‌های سلول‌های T ویژه توکسوئید کزاز شوند. این روش چه چیزی را در مورد سلول‌های مرحله اولیه ملانوما آشکار می‌سازد؟

۴- سه منبع محتمل آنتی‌ژن‌های توموری کدامند؟

۵- سایتوکاین‌های مختلف جهت استفاده در ایمونوتراپی تومور مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. چهار مکانیسمی که بوسیلهٔ آنها ، سایتوکاین ها اثرات ضد توموری خود را اعمال می‌کنند و سایتوکاین‌هایی که این اثرات را ایجاد می کنند را توضیح دهید.

۶- تزریق سلول‌های ملانومای آلوده به بیماران سرطانی،یک روش ایمونوتراپی امیدوار کننده می‌باشد.

الف) کدام دوژن برای این منظور به سلول‌های ملانوما تزریق می‌شوند؟

ب) چرا می‌توان از چنین سلول‌های ملانومایی در انواع دیگر سرطان‌ها نیز استفاده کرد؟

۷- برای هر یک از توضیحات زیر واژه مناسبی اختیار کنید.

واژه‌ها

سارکوم	کارسینوما	متاستاز
نئوپلاسم	بدخیم	لوسمی
ترانسفورماسیون	لنفوم	خوش خیم

توضیحات:

الف) یک تومور خوش خیم یا بدخیم

ب) توموری که از بافت اندودرم نشأت می‌گیرد.

پ) توموری که از بافت همبند مزودرم نشأت می‌گیرد.

ت) توموری که تهاجمی بوده و رشد مداوم دارد.

ث) سلول‌های توموری که منشأ توموری متفاوتی داشته و در بخش‌های مختلف بدن رشد می‌کنند.

ج) توموری که غیر تهاجمی می‌باشد.

چ) توموری که از سلول های لنفوئید نشأت می‌گیرد.

ح) تغییر دائمی در ژنوم سلولی که منجر به رشد غیر طبیعی می‌گردد.

خ) سلول‌های سرطانی با منشأ سلول‌های خونساز که به صورت یک تومور توپر رشد نمی‌کنند.

پاسخ سئوالات درسی

فصل اول

۱-روش جنر در استفاده از عفونت آبله گاوی جهت اعطای ایمنی نسبت به آبله انسانی به دلیل کاهش خطرات جدی نسبت به روش های قبلی، برتری دارد. قبل از آن، از پوسته های زخم قربانیان آبله استفاده می شدکه علیرغم اعطای ایمنی خطرات بالقوه ایجاد بیماری کشنده را نیز به همراه داشت.

۲-روش پاستور در درمان هاری شامل یک سری از تلقیحات با ویروس ضعیف شده هاری بود. این روند به صورت فعال، گیرنده را ایمن می کند. یک روش ساده جهت آزمودن ایمنی فعال، جستجوی آنتی بادی های ضدهاری در خون فرد گیرنده با فاصله زمانی پس از اتمام درمان می باشد. به طوری که تمام آنتی بادی هایی که در نتیجه درمان غیرفعال کسب شده اند از خون پاکسازی می شوند ولی آنتی بادی های القا شده از اثر ایمونوتراپی فعال در سرم حاضرند.

۳- مادرهای ایمن شده می توانند ایمنی را به واسطه عبور دادن آنتی بادی های ضد استرپتوکوکی از خلال سد جفتی به نوزادان خود اعطا کنند.

۴-الف)CM، ب)H و CM، پ)H و CM، ت)H و CM، ث)CM، ج)CM، چ)H، ح)CM، خ)H، د)H، ذ)CM

۵-ویژگی، تنوع، خاطره و تمایز بین خودی و غیرخودی چهار خصوصیت ایمنی اکتسابی می باشند. ویژگی به توانایی مولکول های سطحی خاصی بر روی لنفوسیت ها اشاره داشته که تنها یک نوع آنتی ژن منفرد را شناسایی می کند. بازآرایی ژن های ایمونوگلبولین طی بلوغ لنفوسیت ها به ویژگی آنتی ژنی منجر می گردد و همچنین ویژگی های متعدد فراوانی را طی بلوغ لنفوسیت ها ایجاد می کند(تنوع). توانایی سیستم ایمنی در پاسخ به مولکول های غیر خودی در نتیجه حذف لنفوسیت هایی که آنتی ژن های خودی را شناسایی می کنند حاصل می گردد. پس از مواجهه با یک

آنتی ژن خاص، لنفوسیت های بالغ واکنش دهنده به آن آنتی ژن تکثیر می یابند. این جمعیت گسترش یافته می توانند با سرعت و شدت بیشتری در برخوردهای بعدی به آنتی ژن واکنش بدهند که به این خاصیت خاطره ایمنی می گویند.

۶-پاسخ ایمنی ثانویه شامل جمعیت تکثیر یافته سلول های خاطره ای بوده و سطوح بالاتر و سریع تر پاسخ را شامل می شود.

۷- الف) هم آنتی بادی و هم TCR برای آنتی ژن ویژگی دارند در صورتی که MHC فاقد چنین خاصیتی می باشد.

ب) آنتی بادی تنهال توسط رده سلولی B بیان می شود؛ TCR توسط رده سلولی T و MHC تقریباً توسط تمام سلول های هسته دار عرضه می گردد؛ مولکول های MHC-II تنها توسط سلول های تخصص یافته به نام APC ها بیان می شوند.

پ) آنتی بادی ها می توانند به آنتی ژن های پروتئینی یا پلی ساکاریدی متصل شوند؛ TCR ها تنها پپتیدهای همراه با مولکول MHC را شناسایی کرده و مولکول های MHC تنها به پپتیدهای پردازش شده متصل می شوند.

۸- الف) ماکروفاژها، سلول های B، سلول های دندریتیک

ب) کمک تحریکی، سلول های T_H

پ) I ،II

ت) لکوسیت

ث) ایمنی اکتسابی

ج) CD4 ،CD8

چ) اپی توپ

۹-آنها می توانند آنتی ژن های همراه با مولکول های MHC را شناسایی کنند.

۱۰-ایمنی ذاتی و اکتسابی جهت شکل گیری یک پاسخ کامل و حفاظت کننده علیه پاتوژن ها با یکدیگر همکاری می کنند. یک مثال سلول فاگوسیت بوده که مواد بیگانه

را برداشت کرده و آن را جهت تولید آنتی ژن های پپتیدی پردازش می کنـد. آنتـی ژن های پردازش شده سلول های T را تحریک می کنند که یا در جهـت کمـک بـه سلول های B و تولید آنتی بادی فعالیت کرده و یا سلول های T سایتوتوکسیک را در برابر سلول های عفونی یا سرطانی تحریک می کنند.

۱۱-عواقب اشکال خفیف نقص ایمنی شامل عطسه، کهیر و راش های پوستی ایجاد شده در اثر آلرژی ها می باشد. آسم و واکنش های آنافیلاکسی نتایج شدیدتر آلرژی بوده و می توانند منجر به مرگ شوند. پیامدهای نقص ایمنی شدید شامل افزایش استعداد ابتلا به عفونت با طیف وسیعی از پاتوژن ها یا بیماری های ناتوان کننده مـزمن مثـل آرتریت روماتوئید می باشد. شایع ترین علت نقـص ایمنـی عفونـت بـا رتروویـروس HIV-1 بوده که به ایدز منجر می شود.

۱۲-الف (نادرست)، ب (نادرست)، پ (نادرست)، ت (درست)

۱۳-الف(درست)، ب(درست)، پ(درسـت)، ت(درسـت)، ث(نادرسـت: آنتـی ژن مـی بایست همراه با مولکول های MHC به سلول های T عرضـه شـوند.)، ج(نادرسـت: پپتیدها در داخل وزیکول ها به شیار متصل شـونده بـه پپتیـد MHC-I اضـافه مـی شوند.)

۱۴-الف (۲)، ب (۳)، پ (۴)، ت (۱)

فصل دوم

۱- الف) در حالت کلی سلول های T $CD4^+$ مولکول های MHC-II را شناسایی کرده و به عنوان سلول های T_H عمل می کنند، در حالی که برخی از سـلول هـای T_H، CD8 را بیان کرده و منحصر به MHC-I می باشند.

ب) مغز استخوان دارای تعداد اندکی سلول های بنیادی چند توانـه بـوده کـه ۰/۰۵٪ کل سلول های مغز استخوان را شامل می شوند.

پ) فعال شدن ماکروفاژها منجر به افزایش بیان مولکول های MHC-II می گردد.

ت) فولیکول های لنفاوی در لوزه ها، پلاک های پیر و سایر بافت های لنفاوی همراه مخاط نیز یافت می شوند. ث) در پاسخ به عفونت ها سلول های T_H و ماکروفاژها فعال شده، سایتوکاین های متنوعی را ترشح می کنند که موجب افزایش خونسازی می‌شوند.

ج) بر خلاف سایر انواع سلول های دندریتیک، سلول های دندریتیک فولیکولی مولکول‌های MHC-II را بیان نکرده و به عنوان APC عمل نمی کنند. این سلول ها که تنها در فولیکول های لنفاوی حضور دارند می توانند مجموعه های آنتی ژن- آنتی بادی در گردش را به دام انداخته و به نظر می رسد که این عمل می تواند فعال کردن سلول B و شکل گیری سلول های B خاطره ای را تسهیل کند.

چ) سلول های B و T دارای پذیرنده های متصل شونده به آنتی ژن بوده در حالی که جمعیت کوچکی از سلول های لنفاوی به نام سلول های null فاقد این پذیرنده ها می‌باشند.

ح) در حالی که تعداد زیادی از حیوانات مانند موش و انسان، سلول های B را در مغز استخوان تولید می کنند، برخی از نشخوارکنندگان این چنین نمی باشند.

خ) تا کنون، نشان دادن حضور سلول های B یا T در ماهی های بدون آرواره مثل لامپری امکان پذیر نبوده است.

۲- الف) پیش ساز میلوئید ب) پیش ساز گرانولوسیت – منوسیت پ) سلول بنیادی خونساز ت) پیش ساز لنفوئید

۳- اعضای لنفاوی اولیه، مغز استخوان (بورسا فابریسیوس در پرندگان) و تیموس می‌باشند که به ترتیب به عنوان جایگاه های بلوغ سلول های B و T عمل می کنند.

۴- اعضای لنفاوی ثانویه، طحال، غدد لنفاوی و بافت های لنفاوی همراه مخاط در محل‌های مختلف می باشند. MALT شامل لوزه ها، پلاک های پیر و آپاندیس

می‌باشد. تمامی این اعضا آنتی ژن را به دام انداخته و جایگاه هایی را جهت میانکنش لنفوسیت ها و آنتی ژن فراهم می آورند.

۵- سلول های بنیادی قادر به خود تجدید شوندگی و همچنین تمایز به بیش از یک نوع سلول می باشند، در حالی که سلول های پیش ساز قدرت خود تجدید شوندگی خود را از دست داده و تنها به یک رده سلولی خاص متعهد می باشند.

۶- دو نقش اولیه تیموس، تولید و انتخاب گنجینه سلول های T جهت محافظت بدن از عفونت ها می باشد.

۷- موش های nude و مبتلایان به سندرم دی جرج دارای یک نقص مادرزادی هستند که از تکامل تیموس جلوگیری می کند. هر دو فاقد سلول های T در گردش بوده و قادر به ایجاد پاسخ های ایمنی با واسطه سلول نمی باشند.

۸- در انسان، تیموس تا سن بلوغ به حداکثر اندازه خود می رسد و در طی سال های بلوغ به تدریج آتروفی می شود.

۹- موش های پرتو دیده شده به عنوان وسیله ای جهت بررسی سیستم سلول های بنیادی چندتوانه کاربرد دارند، به طوری که موش هایی که این سلول ها به آنها تزریق می شود قادر به بازسازی سیستم خونسازی خود بوده و زنده می مانند.

۱۰- منوسیت ها پیش سازهای خونی ماکروفاژها هستند. منوسیت ها دارای هسته لوبیایی شکل بوده و در مقایسه با ماکروفاژها خاصیت بیگانه خواری و میکرب کشی محدودتری دارند. ماکروفاژها بزرگتر از منوسیت ها بوده و بیگانه خواری، مکانیسم‌های ضدمیکربی، ترشح سایتوکاین و تنظیم کنندگی سیستم ایمنی آنها ارتقا یافته است.

۱۱- کیسه بورسا در پرندگان جایگاه اولیه تکامل سلول های B بوده و خارج کردن آن منجر به فقدان سلول های B در گردش و ایمنی هومورال می گردد.

۱۲-پس از فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها اکثر باکتری ها و قارچ ها تخریب شده و به شکل پپتیدهای آنتی ژنی همراه با MHC-II در سطح سلول عرضه می شوند که به القای فعالیت سلول های T_H و سپس پاسخ هومورال می انجامد. در طرف دیگر باکتری های داخل سلولی و قارچ ها مکانیسم های متنوعی را به کار می گیرند تا در داخل ماکروفاژها زنده بمانند، درنتیجه پاسخ آنتی بادی را القا نمی کنند.

۱۳-الف) درست. ب) نادرست. ناحیه حاشیه ای غنی از سلول های B و PALS غنی از سلول های T می باشد. پ) درست. ت)درست. ث) نادرست. علاوه بر نقش مرکزی در شکل گیری سلول های NK، Ikaros در تولید سلول های B و T نیز دخالت دارد، در نتیجه تخریب آن موجب عدم شکل گیری غدد لنفاوی نیز می شود.

۱۴-الف)۵ ب)۱۰ پ)۳ ت)هیچکدام ث)۴ ج)۷ ح)۱۲ خ)۶ د)۸ ذ)۱۶ ر)۱۵ ز)۲ ژ)۶ س)۵ ش)۱۴

فصل سوم

۱-سلول های ایمنی ذاتی تعدادی از سایتوکاین ها و کموکاین ها را بیان کرده که موجب به خدمت گیری سلول های ایمنی اکتسابی در جایگاه عفونت می شوند. پل ارتباطی کلیدی بین ایمنی ذاتی و اکتسابی، سلول دندریتیک بوده که می تواند آنتی ژن را از یک ماده خارجی دریافت کرده و به بافت لنفاوی باز گشته و آن را به سلول های B وT عرضه کند. سیستن کمپلمان در هر دو نوع ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش بازی می‌کند و می تواند توسط تعدادی از محصولات میکربی از طریق پذیرنده های محلول و سطحی و یا پاسخ های اختصاصی آنتی بادی فعال شود.

۲-التهاب با قرمزی، گرما، تورم، درد و گاهی اوقات از دست رفتن عملکرد طبیعی عضو همراه می باشد. اعمال لکوسیت های موضعی موجب علائم التهاب می گردد؛ بیان سایتوکاین ها می تواند موجب افزایش درجه حرارت و تورم (به دلیل افزایش نفوذپدیری عروق) گردد. افزایش نفوذپذیری عروق، ورود سلول ها را به جایگاه

التهاب تسهیل می کند. پاسخ ایمنی ذاتی شامل به خدمت گیری فاگوسیت ها، مولکول های اختصاصی محلول که مهاجم را خنثی کرده یا آن را می کشند و همچنین راه اندازی پاسخ های ایمنی اکتسابی در صورت زنده ماندن مهاجم می باشد.

۳-الف) اینترفرون، NK.

ب)iNOS، آرژینین،NADPH ، NO.

پ) NADPH فاگوزوم اکسیداز، O_2، ROS، NO، RNS.

ت) سلول دندریتیک، کلاس یک، مولکول های MHC-II، T_H، T_C، سلول های دندریتیک.

ث) CRP، MBL.

ج) APR، CRP، MBL.

چ) TLR7، TLR8، TLR9.

ح) PRRها، TCR، آنتی بادی.

خ) PRRها، MHC-I، MHC-II.

د) TLR2، PRR.

ذ)PRRها، PAMPها.

ر) TLR4، TLR2. ز)کمپلمان

۴-Beutler نشان داد که موش های lpr به اندوتوکسین مقاوم بوده و تفاوت ژنتیکی این موش ها فقدان یک TLR4 عملکردی به دلیل یک جهش نقطه ای در توالی پذیرنده می باشد. R.Medzhitov و C.Janeway نشان دادند که یک پروتئین (TLR4) که با Toll همسانی دارد موجب فعال شدن بیان ژن های پاسخ ایمنی هنگامی که در رده سلولی انسانی بیان شوند، می گردند.

۵-از معایب سیستم ایمنی اکتسابی، امکان ایجاد پاسخ های خودایمنی می باشد. به نظر می رسد که معایب این سیستم با مزایای تلفیق هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی

برطرف شده باشد. برای مثال ایمنی ذاتی فاقد خاطره بوده و نمی تواند به پاتوژن‌های جدید که فاقد خاصیت شناسایی شدن توسط PRRها می باشند، پاسخ دهد. زمان پاسخ دهی ایمنی اکتسابی کند بوده و بر مبنای نقش مکملی مزایا و معایب این دو سیستم، همراهی هردوی آنها ضروری می باشد.

۶-با استفاده از پروتئین های ضد قارچی مثل دروسومایسین. انسان همچنین دارای تعدادی پروتئین ضدمیکربی بوده که می توانند خصوصیات مولکولی گروهی از پاتوژن‌ها را شناسایی کرده و آنها را تخریب کنند.

۷-a: مسدود کردن میانکنش های اینتگرین-ICAM ، ایمنی اکتسابی را با مهار خروج از رگ سلول های T و ماکروفاژها و مداخله در میانکنش سلول های T و دندریتیک مهار می کند. مهار ماکروفاژها در جایگاه التهاب، فعال شدن و ترشح کردن سایتوکاین ها و کموکاین ها از آنها را که موجب پشتیبانی ایمنی اکتسابی می شوند، مختل می کند. خروج لکوسیت ها از رگ به دلیل وابسته بودن آن به میانکنش اینتگرین-ICAM نیز مهار می شود. اثری بر روی پاسخ فاز حاد دیده نمی شود و همچنین هیچ اثری بر روی لیز با واسطه کمپلمان به چشم نمی خورد، زیرا اجزای کمپلمان، هومورال بوده و سلولی نیستند. التهاب سرکوب می شود زیرا مهاجرت سلول ها به جایگاه های التهاب یکی از اجزای پاسخ التهابی می باشد و در نهایت مسیرهای داخل سلولی تولید ROS و RNS تحت تأثیر میانکنش های اینتگرین-ICAM قرار نمی گیرد. b: TLR4 مسئول شناسایی LPS توسط سیستم ایمنی ذاتی می باشد. در مورد عفونت ها یا ایمونیزاسیون هایی که LPS در آنها دخالت ندارد، هیچ کدام از روندهای ذکر شده تحت تأثیر قرار نمی گیرند. هرچند که در مورد عفونت با باکتری های گرم منفی یا برخورد با LPS به هر نحوی، القای ایمنی اکتسابی، التهاب، RNS و ROS مهار می شود. c: طی پاسخ های ایمنی ذاتی TNF-α و IL-1 تولید شده توسط ماکروفاژها و سایر انواع سلولی، موجب التهاب گشته و

پاسخ های ایمنی اکتسابی را تحت تأثیر قرار می دهند. نقص در تولید این سایتوکاین‌های التهابی موجب کاهش ایمنی اکتسابی و التهاب می گردد. این سایتوکاین ها مستقیماً خروج لکوسیت ها از رگ، پاسخ فاز حاد یا لیز با واسطه کمپلمان را تحت تأثیر قرار نمی دهند. d: جهش های سیستم آنزیمی phox می تواند تولید ROS و RNS را مهار کند. e: تخریب ژن های MHC-II مستقیماً ایمنی اکتسابی را مهار می کند، زیرا آنها جهت فعال شدن سلول های T_H توسط APCها مورد نیاز می باشند. اثر مستقیمی بر روی خروج از رگ، پاسخ فاز حاد، لیز با واسطه کمپلمان یا تحریک ROS و RNS دیده نمی شود.

فصل چهارم

۱-الف) درست. ب) درست. پ) نادرست، یک هاپتن قادر به تحریک پاسخ ایمنی نبوده مگر آن که با یک پروتئین حامل کونژوگه شود، هرچند که هاپتن می تواند با یک آنتی بادی اختصاصی از پیش ساخته شده اتصال برقرار کند. ت) درست. ث) نادرست، یک سلول T تنها قادر به شناسایی پپتیدهایی می باشدکه پردازش شده و همراه با MHC عرضه شده باشند. این پپتیدها می توانند پپتیدهای داخلی یک مولکول نیز باشند. ج) درست. چ) نادرست، ایمونوژن ها قادر به تحریک یک پاسخ ایمنی اختصاصی می باشند. آنتی ژن ها قادر به ترکیب اختصاصی با آنتی بادی یا TCR القا شده طی یک پاسخ ایمنی هستند. هرچند که تمام ایمونوژن ها خاصیت آنتی ژنیسیته دارند، ولی برخی از آنتی ژن ها فاقد خاصیت ایمنی زایی هستند. ح) درست. خ) نادرست، اپی توپ های سلول B یک پروتئین، تنها از ساختار اول پروتئین ها مشتق نشده بلکه ممکن است از ساختمان دوم، سوم و یا حتی چهارم منشأ گرفته باشند.

۲- الف) BSA دست نخورده: دناتوراسیون توسط حرارت احتمالاً اپی توپ های سلول B را در یک پروتئین کروی تخریب کرده هرچند که اپی توپ های سلول T تقریباً در برابر حرارت پایدارند.

ب) HEL: ایمنی زایی یک آنتی ژن عموماً با بیگانگی آن مرتبط می باشد، هرچند که کلاژن و برخی پروتئین های دیگر که در طول تکامل حفظ شده اند، بین گونه های مختلف بیگانگی کمی داشته و آنتی ژن های ضعیفی هستند. پ) پروتئین با وزن ۱۵۰۰۰۰ دالتون: در صورت برابر بودن سایر موارد، پروتئین های بزرگتر ایمنی زاتر از انواع کوچکتر می باشند.

ت) BSA همراه با ادجوانت کامل فروند ایمنی زاتر است زیرا مایکوباکتریوم موجود در ادجوانت فروند اجزایی دارد که طیف وسیعی از سلول ها را در پاسخ به BSA تحریک می کنند.

۳-ب، ت

۴-الف)T ب)T پ)B ت)B ث)T ج)T چ)BT ح)B خ)BT

۵-الف) درست. ب) درست. پ) نادرست، چندین ایزوتایپ قادرند بر سطح یک سلول B بارز شوند. یک سلول B بالغ، IgM و IgD را بر سطح خود بیان می کند. ت) درست. ث) درست. ج) درست. چ) نادرست، IgM ترشحی در سرم، پنتامر می‌باشد و به دلیل اندازه بزرگتر و ظرفیت بالاتر، در برقراری اتصال متقاطع آنتی ژن‌های سطحی باکتریایی کارآمد تر از IgG عمل می کند. ح) درست. خ) درست. د)نادرست، هر دو ناحیه متغیر زنجیره سبک و سنگین تقریباً حاوی ۱۱۰ اسیدآمینه می باشند.

۶-الف) مولکول باید دارای خصوصیات ساختمانی زیر باشد: ۲ زنجیره سبک یکسان و ۲ زنجیره سنگین یکسان (H2L2)؛ پیوندهای دی سولفید بین زنجیره سنگین (H-H) و سبک-سنگین (H-L)؛ یک سری از دومن های داخل زنجیره ای که تقریباً حاوی

۱۱۰ اسید آمینه بوده و توسط پل های دی سولفید داخل زنجیره ای، حلقه هـای ۶۰ اسیدآمینه ای را ایجاد می کنند؛ یک دومن ثابت در زنجیـره هـای سـبک و ۳ یـا ۴ دومن ثابت در زنجیره های سنگین. انتهای آمینـی هـر دو زنجیـره سـبک و سـنگین می‌بایست توالی متغیری داشته باشند.

ب) هر دو آنتی سرم ضد زنجیره κ و γ می بایست با ایزوتایپ جدید واکـنش بدهنـد زیرا هر دوی این آنتی سـرم هـا دارای آنتـی بـادی اختصاصـی علیـه زنجیـره سـبک می‌باشند. انتظار می رود که ایزوتایپ جدید یا حاوی زنجیره سبک κ و یا زنجیره سبک λ باشد.

پ) احیای پیوندهای دی سولفید داخل زنجیره ای ایزوتایپ جدید توسط مرکاپتواتـانول و آلکیلاسیون، جداسازی زنجیره های سبک و سـنگین، ایمـن سـازی خرگـوش توسـط زنجیره سنگین و پس از جذب توسط تمام ایزوتایپ های شناخته شده ی انسانی، آنتـی سرم خرگوش می بایست با ایزوتایپ جدید واکنش دهد.

۷-IgM و IgD در دومن های ناحیه ثابت خود با یکدیگر تفـاوت دارنـد، در حـالی کـه ویژگی آنتی ژنی توسط دومن های ناحیه متغیر تعیین می گردد. مولکول های IgM و IgD که دارای نواحی ثابت متفاوت ولی نواحی متغیر یکسان می باشند، بر روی یـک سلول B مشخص یافت می شوند، بنابراین با وجودی کـه سـلول دارای دو ایزوتایـپ می باشد، ولی تک ویژگی خواهد بود.

۸-مزایای IgG نسبت به IgM شامل: ۱) قابلیت عبور از جفت و محافظت از جنـین ۲) غلظت سرمی بالای آن که منجر به اتصال و خنثی کـردن آنتـی ژن هـای بیشـتری توسط آن می شود. ۳) اندازه کوچکتر که IgG را قادر ساخته که آسان تر در مایعات سلولی منتشر گردد. معایب IgG در مقایسه با IgM شامل: ظرفیت کمتـر آن در ۱) آگلوتیناسیون آنتی ژن ها و ۲) فعال سازی کمپلمان بوده که هر دو به دلیل ظرفیـت کمتر آن می باشند.

۹-الف) شکل ۶-۴ و ۷-۴. ب) شکل ۱۹-۴ پ) شکل ۱۷-۴

-۱۰

Property	Whole IgG	H chain	L chain	Fab	$F(ab')_2$	Fc
Binds Ag	+	+/-	+/-	+	+	-
Bivalent Ag binding	+	-	-	-	+	-
Binds to Fc receptor	+	-	-	-	-	+
Fixes complement	+	-	-	-	-	-
Has V domains	+	+	+	+	+	-
Has C domains	+	+	+	+	+	+

۱۱- الف) AL ب) ID پ) IS ت) AL ث) هیچ آنتی بادی شکل نمی گیرد.

-۱۲

	Rabbit antisera to mouse Ab component				
	γ chain	κ chain	IgG Fab fragment	IgG Fc fragment	J chain
Mouse γ chain	Yes	No	Yes	Yes	No
Mouse κ chain	No	Yes	Yes	No	No
Mouse IgM whole	No	Yes	Yes	No	Yes
Mouse IgM/Fc fragment	Yes	No	No	Yes	No

۱۳-دومن های تاخورده ایمونوگلبولین تقریباً حاوی ۱۱۰ اسیدآمینه بوده که هر کدام به صورت دو صفحه β موازی ناهمسو سازماندهی شده اند و هر کدام از چندین رشته β که توسط حلقه های کوتاه با طول های مختلف از هم جداشده اند، تشکیل شـده انـد. هر دومن تا خورده ایمونوگلبولین به واسطه پیوندهای دی سولفید داخـل زنجیـره ای

بین اسیدآمینه های سیستئین حفاظت شده که حدود ۶۰ واحد با هم فاصله دارند، پایدار می شود.

۱۴-نواحی فوق العاده متغیر که CDR نیز خوانده می شوند در حلقه های تاخوردگی ایمونوگلبولین قرار گرفته و در تشکیل نواحی V_H و V_L دخالت دارند. در هر کدام از دومن های V_H و V_L سه ناحیه CDR وجود دارد. اسیدآمینه های CDRها اکثراً در اتصال به آنتی ژن شرکتت دارند.

۱۵-کمترین مقدار تغییرپذیری هنگامی حاصل می شود که یک اسیدآمینه مشخص همیشه در یک جایگاه حاضر باشد که در این حالت مقدار تغییرپذیری برابر با ۱ خواهد بود. بیشترین مقدار تغییرپذیری هنگامی حاصل می شودکه هر کدام از ۲۰ اسیدآمینه ممکن بتوانند با فراوانی برابر در یک جایگاه حاضر شوند که تغییرپذیری در این حالت 20/0.05=400 خواهد بود.

۱۶-آنتی سرم همچنین می تواند حاوی آنتی بادی هایی علیه زنجیره های سبک κ و λ باشد که در تمام ایزوتایپ ها وجود دارند.

۱۷- الف) چهار جایگاه اتصال به آنتی ژن متفاوت و ۱۰ مولکول آنتی بادی متفاوت:

HsLs/HsLs, HmLm/HmLm, HsLm/HsLm, HmLs/HmLs, HsLs/HmLm, HsLs/HsLm, HsLs/HmLs, HmLm/HsLm, HmLm/HmLs, HsLm/HmLs

ب) دو جایگاه اتصال به آنتی ژن مختلف و سه مولکول آنتی بادی متفاوت:

HsLs/HmLs, HsLs/HsLs, HmLs/HmLs

پ) یک جایگاه اتصال و یک مولکول آنتی بادی: HsLs/HsLs

۱۸-الف)۳، ۶، ۱۰، ۱۱

ب) ۴

پ)۲، ۹، ۱۲

ت) ۵

ث) ۱، ۳، ۴، ۷، ۸ و ۱۱

۱۹-به احتمال زیاد آنتی بادی در پذیرنده های سطح سلول اتصال متقاطع ایجاد کرده که منجر به مرحله اولیه فعال شدن پذیرنده می گردد. درنتیجه فعالیت لیگاند را تقلید می کند. انکوباسیون محلول آنتی بادی منوکلونال با آنزیم پاپایین، آنتی بادی را به صورتی می شکند که قطعات Fab یک ظرفیتی حاصل شود. این قطعات خاصیت اتصال به پذیرنده را حفظ می کنند ولی قادر به ایجاد اتصال متقاطع آنها نمی باشند.

۲۰- در صورت تغذیه نوزاد از شیر مادر، بسیاری از اجزای ایمونولوژیک به نوزاد منتقل می شوند. IgA ترشحی اولین آنتی بادی وارد شده به شیر می باشد. سایر ترکیبات مثل هورمون ها، سایتوکاین ها و آنزیم ها به نوزاد در حال رشد کمک می کنند تا رشد میکربی را مهار کند.

فصل پنجم

۱-الف) نادرست، قطعات ژنی V_κ و C_λ بر روی کروموزوم های متفاوتی واقع شده اند و نمی توانند طی بازآرایی ژنی کنار یکدیگر قرار بگیرند. ب) درست. پ) درست. ت) درست. ث) درست. ج) درست.

۲-قطعات ژنی V_H و J_H نمی توانند به هم وصل شوند زیرا هر دو با RSSها احاطه شده‌اند. بنابر قانون اتصال یک پیچ/دو پیچ، توال های پیام دارای فاصله گذار دوپیچ تنها می توانند به توالی های پیام دارای فاصله گذار یک پیچ متصل شوند.

۳-زنجیره های سبک: ۶×۱۰^۳ زنجیره های سنگین: $۵/۴ \times ۱۰^۴$ مولکول های آنتی بادی: $۱/۰۸ \times ۱۰^۹$

۴-الف)۱،۲،۳ ب)۳ پ)۳ ت)۵ ث)۲،۳،۴ ج)۲ چ)۵

۵-جهش سوماتیک در تنوع هر سه ناحیه ی CDR شرکت دارد. تنوع بیشتر CDR3 در هر دو زنجیره ی سبک و سنگین با انعطاف پذیری اتصالی حاصل می گردد.

۶-الف)R ب)G پ)NP ت)NP ث)R ج)G

۷-DNA زنجیره κ می بایست دارای شکل رده ی زایا باشد زیـرا بـازآرایی منجـر بـه محصول زنجیره ی سنگین می بایست قبل از شـروع بـازآرایی زنجیـره ی سـبک κ صورت بگیرد.

۸-الف)خیر ب)بله پ)خیر ت)خیر ث)بله

۹-افزودن تصادفی نوکلئوتیدهای N در اتصالات D-J و V-DJ منجر به تنوع ناحیـه ی CDR3 زنجیره ی سنگین می شود ولی می تواند به بازآرایی فاقد محصول نیز منجـر شود.

۱۰-اتصال بین قطعات ژنی ناحیه ی متغیر، در منطقه CDR3 رخ می دهد. طـی شـکل گیری این اتصالات، انعطاف پذیری اتصالی، افزودن نوکلئوتیـدهای P و N منجـر بـه تنوع می گردد. به دلیل این که این فرآیندها بقیه ناحیه متغیر را تحـت تـأثیر قـرار نمی دهند، CDR3 بیشترین تنوع را دارد.

۱۱-چهار شانس

۱۲-الف)۵ ب)۵،۶،۹ پ)۱ ت)۴ ث)۲،۸ ج)۲،۱۱ چ)۳،۷ ح)۳،۱۰

۱۳-به دلیل این که آنتی بادی های موشی به سرعت در انسـان پاکسـازی مـی شـوند، آنتی بادی های درمانی ضد ایدیوتایپ مشتق شده از موش در صورت انسانی شـدن تأثیر بیشتری دارند.

۱۴-الف)RNA ب)RNA پ)DNA ت)DNA ث)DNA

۱۵-ویژگی آنتی بادی از والدین به ارث نمی رسد و در سطح DNA توسط بازآرایی‌های تصادفی ژن های متصل شونده به آنتی ژن تعیین می گردد. بنابراین ممکن است کـه قابلیت تولید IgE از یکی از والدین به ارث برسد، ولی خصوصیت IgE در هر فرد به صورت متفاوتی تعیین می گردد.

فصل ششم

۱-الف) درست. ب) درست. پ) نادرست، هضم با پاپایین منجر بـه شـکل گیـری قطعات Fab یک ظرفیتی شده که قـادر بـه اتصـال متقـاطع آنتـی ژن نمـی باشـند. ت)درست. ث) درست. ج) درست. چ) درست.

۲-سرم گاوی کامل

۳-بطری A: C1-H1 بطری B: C2-H2 بطری C: C1-H2 بطری D: C2-H1

۴-الف، پ و خ

۵-الف) جداسازی زنجیره سنگین از بیمار مبتلا به میلوما با ایزوتایپ مشـخص، تزریـق زنجیره ی سنگین به خرگوش جهت به دست آوردن آنتی سرم علیه هر ایزوتایـپ و تعیین این که کدامیک از آنتی سرم ها با پروتئین میلومای x واکـنش مـی دهـد (بـا استفاده از روش الایزا).

ب) استفاده از آنتی بادی ضد پروتئین میلوما به عنـوان پایـه جهـت طراحـی آزمـون الایزای کمی که می تواند سطح پروتئین میلوما را در سرم مشخص کند.

۶-الـف) الایـزا ب)الایـزا یـا RIA پ) الایـزا ت) ایمونوفلورسـانس ث)آگلوتیناسیون ج)الایزا چ) الایزا ح)آگلوتیناسیون

۷-ب

۸-میل پیوندی به قدرت میانکنش بین یک جایگاه اتصال به آنتی ژن در یک آنتی بادی و لیگاند مرتبط با آن اشاره دارد. میل پیوندی تام بـه مجمـوع قـدرت اتصـال مـؤثر تمامی جایگاه های اتصال آنتی بادی و چندین اپی توپ یکسان در یک آنتی ژن اتلاق می شود.

۹-الف) آنتی سرم #۱ $K_0=1.2\times10^5$، آنتی سرم#۲ $K_0=4.5\times10^6$ ، آنتی سرم#۳ $K_0=4.5\times10^6$

ب) هر کدام از آنتی بادی ها دو ظرفیتی هستند.

پ) آنتی سرم#۲

ت)آنتی سرم منوکلونال ۲ زیرا تنها یک اپی توپ از هورمون را شناسایی می کند.

۱۰- لوله ۱: قطعات F(ab')2، لوله ۲: Fab، لوله ۳: آنتی بادی سالم، لوله ۴: قطعات Fc

۱۱- $B= [SL]$ و $[S]=[S_T]-[SL]$ $B/[S_T-B]F=K_a[S_T-B]$

۱۲-الف) ۲،۳،۴،۶

ب) بیمار ۱ : ۱۰۰۰، بیمار۲: بدون تیتر، بیمار۳: ۱۰، بیماران ۱و۳ احتمالاً با ویروس برخورد داشته اند.

۱۳- تمامی نوارهای لکه گذاری وسترن نوعی از واکنش را نشان می دهند، به این معتی که هر فرد مورد آزمایش آنتی بادی هایی دارد که حداقل به یکی از آنتی ژن های آنفولانزا متصل می شود.

الف) سلول ها می بایست با هر دو آنتی بادی اولیه انکوبه شوند و پس از شستشو با آنتی بادی های نشاندار شده ثانویه انکوبه شوند. سپس نمونه به دستگاه منتقل شده و توسط لیزر و رنگ فلوروکروم تهییج شده، میزان آن اندازه گیری می شود. ب) ربع چپ فوقانی حاوی سلول های با مقادیر بالای پذیرنده بوده و ربع راست تحتانی حاوی سلول های منتقل شده یا سلول های حاوی مقادیر کم پذیرنده می باشد.

۱۴-یک آزمون ELISPOT از سلول های زنده کامل استفاده کرده و نشان می دهد چه تعداد سلول از یک جمعیت، یک آنتی ژن محلول را عرضه می کنند. اندازه نسبی نقاط نشان دهنده مقدار آنتی ژن تولیدی می باشد. در الایزای ساندویچی تنها میزان آنتی ژن محلول مشخص می شود. در هر دو روش، آنتی بادی در کف پلیت کوت می شود. در الایزای ساندویچی محلول آنتی ژن بدون سلول به پلیت اضافه می گردد

و در روش ELISPOT سلول های ترشح کننده ی آنتی ژن مستقیماً به پلیت افزوده می شوند.

فصل هفتم

۱-الف) درست. ب) درست. پ) درست. ت) درست. ث) نادرست، ویروس های پوشش دار می توانند توسط کمپلمان لیز شوند. ج) درست.

۲-زیرا نواحی متصل شونده به کمپلمان قابل دسترس نمی باشند و تنها پس از اتصال IgM به آنتی ژن، این نواحی در دسترس قرار می گیرند.

۳- الف) فعال شدن کمپلمان از مسیر کلاسیک تحت تأثیر قرار نمی گیرد.

ب)پاکسازی مجموعه های ایمنی کاهش می یابد.

پ) فاگوسیتوز مختل می گردد.

ت) عرضه آنتی ژن ها به صورت غیرمستقیم تحت تأثیر قرار می گیرد.

۴- لیز باکتری ها، ویروس های پوشش دار و سلول ها توسط شکل گیری MAC؛ اپسونیزاسیون سلول های مهاجم جهت انجام فاگوسیتوز؛ هدف قرار دادن توسط سلول‌های سیستم ایمنی که دارای پذیرنده ی کمپلمان هستند؛ افزایش پاسخ التهابی در جایگاه عفونت؛ هدف قرار دادن مجموعه های ایمنی جهت پاکسازی.

۵- الف) مسیر کلاسیک توسط مجموعه های ایمنی حاوی IgG و IgM آغاز می شود. مسیر آلترناتیو عمدتاً توسط اجزای دیواره سلولی باکتریایی شروع می شود و مسیر لکتین با اتصال MBL به کربوهیدرات های دیواره سلولی باکتری ها آغاز می شود. ب) توالی های واکنش های ابتدایی که مبدل C5 را تولید می کنند، معمولاً یکسان می باشند. مسیر کلاسیک و لکتین بعد از مرحله C1 مشابه بوده ولی این دو مسیر با مسیر آلترناتیو متفاوتند. پ) فعال شدن کمپلمان از هر کدام از این مسیرها نتایج بیولوژیک یکسانی دارد.

۶- الف) لیز ناظر بی گناه هنگامی که C5b67 آزاد به سلول های سالم مجاور متصل می‌شود، صورت می گیرد. اتصال پروتئین S به C5b67 از نفوذ آن به RBCها جلوگیری کرده و علاوه بر آن HRF و MIRL که توالی های پایانی ایجاد MAC را مهار می کنند نیز از لیز غیراختصاصی با واسطه کمپلمان ممانعت به عمل می آورند.
ب) در نقص پروتئین S، HRF، MIRL یا لنگرهای فسفولیپیدی غشا

۷- جدول ۲-۷ را ببینید.

۸- الف) ۴ ب)۵ پ)۶ ت)۲ ث)۷ ج)۱۱ چ)۳ ح)۱ خ)۸ د)۱۰ ذ)۹ ر)۱۲

فصل هشتم

۱-هر دو پذیرنده از چندین قطعه ژنی استفاده می کنند هر چند که تعداد قطعات V در مورد BCR بیشتر می باشد. قطعات D در زنجیره β مولکول TCR و زنجیره های سنگین BCR وجود دارند. هر دو پذیرنده، انعطاف پذیری اتصالی و افزودن نوکلئوتیدهای P و N را به کار می گیرند در حالی که افزودن نوکلئوتیدهای N در هر دو زیرواحد TCR رخ می دهد و در مورد BCR تنها در زنجیره سنگین دیده می‌شود. با تولید TCR هیچ گونه تغییری در آن ایجاد نمی شود ولی BCR دچار هایپرموتاسیون سوماتیک و بلوغ میل پیوندی می گردد..

۲-تیموس جایگاه تمایز و بلوغ سلول های T_H و CTL می باشد. در این عضو، گزینش مثبت و منفی نیز صورت می پذیرد. بنابراین تیموسیت های تولید شده توسط مغز استخوان در بیماران مبتلا به سندورم دی جرج توانایی بالغ شدن به انواع سلول های اجرایی را ندارند.

۳-الف) LAD از نقص در تولید زنجیره β در LFA-1، CR3 و CR4 که همگی در این زنجیره مشترک می باشند ایجاد می شود. ب) LFA-1 با اتصال به ICAM-1 که بر روی بسیاری از سلول ها بیان می شود در چسبندگی سلولی نقش دارد. این اتصال در

میانکنش های سلولی T_H با B و CTL با سلول هدف و همچنین لکوسیت های در حال گردش و اندوتلیوم عروقی دخالت دارد.

۴-الف) ژن های بازآرایی شده زنجیره سنپین در موش های SCID فاقد قطعات ژنی D و/یا J می باشند. ب)بر اساس مدل حذف آللی، بازآرایی ژن زنجیره سنگین دارای محصول می بایست قبل از بازآرایی زنجیره سبک κ رخ دهد. به همین دلیل در موش های SCID که فاقد ژن محصول دار زنجیره سنگین می باشند، بازآرایی زنجیره سبک κ صورت نمی پذیرد. پ) بله

۵-الف)۴ ب)۳ پ)۲ ت)۱ ث)۸ ج)۶ چ)۵ ح)۷

۶-الف) نادرست. HIV-2 و SIV بیشتر به هم نزدیکند. ب) نادرست. HIV-1 در شامپانزه ها عفونت ایجاد می کند ولی منجر به سرکوب ایمنی نمی گردد. پ) درست ت) نادرست. زیدوودین در مرحله نسخه برداری معکوس ژنوم ویروس عمل کرده در حالی که ایندیناویر مهارکننده پروتئاز ویروسی می باشد. ث)درست. ج) مبتلایان به مراحل پیشرفته ایدز گاهی اوقات فاقد آنتی بادی ضد HIV قابل تشخیص در سرم می باشند. چ) PCR موجب شناسایی DNA پرورویروس HIV در سلول های عفونی نهفته می گردد. ح) درست.

۷-دلیل اصلی تخلیه سلول های T در ایدز آثار سایتوپاتیک عفونت HIV می باشد. در صورت کاهش سطوح ویروس در گردش به واسطه درمان های ضدویروس، تعداد سلول های T افزایش خواهد یافت.

۸-خیر. در مرحله مزمن عفونت HIV، تکثیر ویروس و تعداد سلول های $CD4^+$ T در یک تعادل دینامیک قرار دارند و سطح ویروس نسبتاً ثابت می ماند.

۹- افزایش در میزان سطح ویروس و کاهش سلول های $CD4^+$ T نشان دهنده پیشرفت عفونت HIV از مرحله مزمن به فاز ایدز می باشد.

۱۰- جهت پایش فعالیت سلول های T_H از پاسخ دهی به آزمون هـای پوسـتی اسـتفاده می‌شود. با پیشرفت ایدز، واکنش پذیری تست های پوستی نسبت به آنتـی ژن هـای معمول کاهش می یابد.

۱۱-پذیرنده های کموکاین های خاصی مثل CXCR4 و CCR5 نیز به عنوان پذیرنـده HIV-1 عمل می کنند. کموکاین ها که لیگاند طبیعی این پذیرنده ها مـی باشـند در اتصال به پذیرنده با ویروس رقابت کرده و در نتیجه با مهار اتصال ویروس از عفونت سلول جلوگیری می کنند.

فصل نهم

۱- الف) نادرست. فاصـله بـین CD_4 و TCR بـرای رسـوب کـردن زیـاد مـی باشـد. ب)درست. پ)درست. ت)نادرست، ژن های ناحیه متغیر TCR و ایمونوگلبولین بر روی کروموزوم های مختلفی قرار دارنـد. ث)نادرسـت، تمـام TCRهـا دارای یـک جایگاه اتصال برای مجموعه پپتید-MHC می باشند. ج)نادرست، به دلیـل ایـن کـه حذف آللی در مورد زنجیره α مولکول TCR کامل نمی باشد، یک سـلول T معمـولاً در اثر بازآرایی هر دو آلل زنجیره α، دارای دو زنجیره α می باشد. چ)درست.

۲-ژن های عملکردی TCR $\alpha\beta$ از یک کلون T_C اختصاصی برای یـک هـاپتن بـر روی سلول هدف $H\text{-}2^d$ به یک کلون سلول T_C اختصاصی برای هاپتن دوم بـر روی سـلول هدف $H\text{-}2^k$ منتقل شد. آزمون های لیز سلولی نشان دادند که سـلول هـای T_C تنهـا سلول های هدفی را که آنتی ژن را همراه MHC اولیه عرضه می کردند، می کشند.

۳-شکل ۳-۹ را ببینید.

۴-الف) CD3 مجموعه ای از سه دایمر که حاوی ۵ زنجیره پلی پپتیدی متفاوت هستند، می باشد. این مولکول برای بیان TCR ضروری بوده و در انتقال پیام نقش دارد.

ب) CD4 و CD8 به ترتیب با مولکول های MHC-II و MHC-I واکنش می دهند و موجب افزایش میل ترکیبی سلول های T و مجموعه های پپتید-MHC می شوند.

پ) CD2 و سایر مولکول ها (LFA-1، CD28 و CD45R) به لیگاندهای خود روی سطح APC یا سلول های هدف متصل می شوند.

۵-الف) TCR ب)TCR پ)Ig ت)TCR/Ig ث)TCR ج)TCR/Ig چ)Ig

۶-۱) mRNAی TCR می بایست با پلی ریبوزوم های متصل به غشا در ارتباط باشد و به همین دلیل، جداسازی mRNA های متصل به غشا می تواند در غنی سازی mRNAی TCR کمک کننده باشد. ۲) سلول های B و T بسیاری از ژن های مشترک را بیان می کنند و mRNA های مخصوص سلول T آنهایی هستند که TCR را کد می کنند. درنتیجه دورگه سازی حذفی با استفاده از mRNA سلول B تمامی cDNAهای مشترک B و T را حذف کرده و تنها cDNA های سلول T باقی خواهد ماند. ۳) ژن های TCR تحت بازآرایی قرار می گیرند و در نتیجه می توانند توسط لکه گذاری ساترن با استفاده از پروب های cDNA مورد شناسایی قرار گیرد.

۷-

Gene product	cDNA source	mRNA source
IL-2	A	B
CD8	C	A یا B
J-chain	E	F
IL-1	D	G
CD3	C یاA, B	H

۸-

Source of spleen cells from LCM infected mice	Release of ^{51}Cr from LCM-infected target cells			
	B10.D2	**B10**	**B10.BR**	**BALB/c×B10**
B10.D2	+	-	-	+
B10	-	+	-	+
BALB/c	+	-	-	+
BALB/b	-	+	-	+

۹-دو دلیل فراوانی بالای سلول های T آلوراکتیو: ۱) فقدان گزینش منفی برای TCRهای واکنش دهنده با پپتیدهای همراه با MHC بیگانه و ۲) واکنش گری TCR با بخش های مختلف MHC بیگانه.

۱۰- اندازه کلی ساختمان مشخص شده فوراً تعیین می کند که آیا آن TCR تنها همراه با یک آنتی ژن می باشد (γδ TCR) یا همراه با یک مجموعه مولکولی (αβ TCR) می باشد. یک مسئله مهم، زاویه بین دومن های V و C می باشد که در مورد αβ حدود ۱۲۵ درجه و در مورد δγ ۱۱۰ درجه می باشد.

۱۱-موش های با ژن حذف شده زنجیره α فاقد پاسخ های αβ TCR بوده در حالی که پاسخ γδ کامل می باشد. از دست رفتن CD3 منجر به از دست رفتن کامل انتقال پیام هو در αβ و δγ می گردد.

۱۲-هر دو پذیرنده از چندین قطعه ژنی استفاده می کنند هر چند که تعداد قطعات V در مورد BCR بیشتر می باشد. قطعات D در زنجیره β مولکول TCR و زنجیره های سنگین BCR وجود دارند. هر دو پذیرنده، انعطاف پذیری اتصالی و افزودن نوکلئوتیدهای P و N را به کار می گیرند در حالی که افزودن نوکلئوتیدهای N در هر دو زیرواحد TCR رخ می دهد و در مورد BCR تنها در زنجیره سنگین دیده می شود. با تولید TCR هیچ گونه تغییری در آن ایجاد نمی شود ولی BCR دچار هایپرموتاسیون سوماتیک و بلوغ میل پیوندی می گردد.

فصل دهم

۱-الف) تیموسیت های نابالغ هم CD4 و هم CD8 را بیان می کنند در حالی که تیموسیت های بالغ $CD8^+$، CD4 را بیان نمی کنند. جهت تمایز این سلول ها، تیموسیت ها با آنتی بادی ضد CD4 و CD8 نشاندار با ماده فلوروکروم رنگ آمیزی و توسط FACS بررسی می گردند.

ب)

Transgenic mouse	Immature thymocytes	Mature $CD8^+$ thymocytes
$H\text{-}2^k$ female	+	+
$H\text{-}2^k$ male	+	-
$H\text{-}2^d$ female	+	-
$H\text{-}2^d$ male	+	-

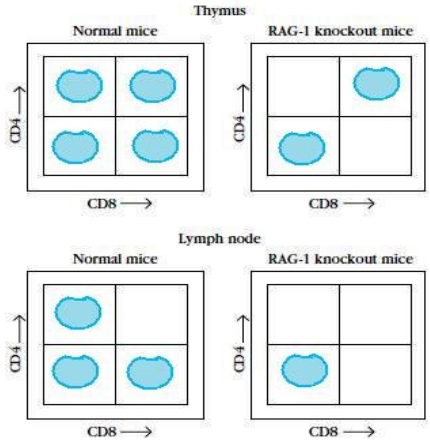
پ) به دلیل این که ژن کد کننده آنتی ژن H-Y بر روی کروموزوم Y واقع شده، این آنتی ژن در ماده ها حضور ندارد. تیموسیت های حاوی TCR ترانس ژنیک که محدود به $H\text{-}2^k$ می باشند، تحت گزینش مثبت در نرها و ماده های $H\text{-}2^k$ قرار می‌گیرند. هرچند که گزینش منفی منجر به حذف تیموسیت های حاوی پذیرنده ترانس ژنیک ویژه آنتی ژن H-Y در موش های نر $H\text{-}2^d$ می گردد.

ت) به دلیل این که ترانس ژنیک های $H\text{-}2^d$ مولکول های مناسب MHC را بیان نمی‌کنند، سلول های T حاوی TCR ترانس ژن تحت گزینش مثبت قرار نمی گیرند.

۲-سایکوسپورین A تولید NF-ATc که یکی از عوامل نسخه برداری لازم جهت تکثیر سلول های T_H فعال شده با آنتی ژن می باشد را مهار می کند.

۳-الف) NF-κB و NF-ATc

ب) افزاینده IL-2



۴-الف) مولکول های کلاس یک K، D و L و مولکول های کلاس دو IA

ب) تنها مولکول های کلاس یک

پ) موش های طبیعی $H\text{-}2^b$ می بایست دارای هر دو سلول $CD4^+$ T و $CD8^+$ باشند زیرا هم مولکول های MHC-I و هم MHC-II بر سطح سلول های استرومایی تیموسی طی گزینش مثبت بیان می شوند.

۵- الف) دهنده تیموس در آزمایش A، $H\text{-}2^d$ و در آزمایش B، $H\text{-}2^b$ بوده

ب) هاپلوتایپ دهنده تیموس تعیین کننده ی محدودیت به MHC سلول های T در موش های کایمریک می باشد، بنابراین سلول های هدف $H\text{-}2^b$ در آزمایش B لیز شدند.

پ) سلول های هدف $H\text{-}2^k$ در هیچ کدام از آزمایشات لیز نشدند.

۶-الف)پروتئین کینازها ب)CD45 پ)B7 ت)IL-2 ث)CD28؛ ج)CD8 چ)MHC-II؛ B7 ح)CD4 خ) فسفولیپاز د)پروتئین کیناز ذ)CD28؛ CTLA-4؛ سلول هدف

۷-الف) به دلیل این که pre-TCR که به آنتی ژن متصل نشده با CD3 ارتباط دارد، سلول های بیان کننده ی pre-TCR همانند TCRهای متصل شونده به آنتی ژن با

آنتی CD3 رنگ می گیرند. از این نتایج، تعیین این که چه تعداد از سلول های رنگ گرفته، TCR کامل را بیان می کنند غیر ممکن است.

ب) خیر، به دلیل این که برخی از سلول های رنگ گرفته ی CD3، pre-TCR ، برخی αβ TCR و برخی δγ TCR را بیان می کنند. با یک تفریق ساده نمی توان تعداد سلول های Tc را محاسبه کرد. برای این کار به آنتی بادی ضد CD8 نشاندار با فلورسنت نیاز می باشد.

۸- به کارگیری TCR موجب فعال شدن فسفولیپاز C شده که PIP2 را شکسته، DAG و IP3 را تولید می کند. IP3 و DAG به عنوان پیامبرهای ثانویه آثار بیولوژیک متعددی دارند. DAG، پروتئین کیناز C را فعال کرده و IP3 یون کلسیم را از مخازن داخل سلولی رهاسازی می کند. فوربول استر از آثار DAG تقلید کرده و یونوفورهای کلسیم با اجازه دادن ورود کلسیم از خارج به داخل سلول می توانند موجب افزایش غلظت های داخل سلولی کلسیم شوند.

۹- سلول های δγ نیازی به پردازش آنتی ژن توسط MHC ندارند. بنابراین محدود به شناسایی آنتی ژن های پروتئینی نمی باشند و روند شناسایی آنها نیز بیشتر شبیه پذیرنده های شناسایی کننده الگو در سیستم ایمنی ذاتی می باشد.

۱۰- در صورتی که سلول های T پیامی را از TCR دریافت کنند (پیام ۱) ولی از CD28 پیامی به آنها نرسد (پیام ۲) برخورد با آنتی ژن آنها را آنرژیک می کند. در طرف مقابل، در صورت اتصال سلول های T به سوپرآنتی ژن ها، TCR ها فارغ از ویژگی آنتی ژنی تحریک می گردند و این میانکنش به اندازه ای نزدیک بوده که هر دو پیام تولید شده و فعالیت پلی کلونال سلول های T دیده می شود.

فصل یازدهم

۱- الف) نادرست، بازآرایی موفق V_H-D_H-J_H طی مرحله pro-B رخ می دهد. تکمیل موفق بازآرایی زنجیره سنگین نشانه شروع مرحله ی pre-B می باشد که در آن زنجیره های μ غشایی بیان می شوند.

ب) نادرست، سلول های B نابالغ تنها IgM را بیان می کنند.

پ) نادرست، TdT که افزودن نوکلئوتیدهای N را کاتالیز می کند تنها در سلول های pro-B عرضه می شود. ت) درست.

ث) درست.

ج) نادرست، سلول های pro-B جهت تکامل به pre-B می بایست با سلول های استرومایی واکنش دهند. پیشرفت سلول های pre-B به سلول های B نابالغ به IL-7 رها شده از سلول های استرومایی نیاز داشته ولی به ارتباط مستقیم نیاز ندارد.

چ) درست.

۲-الف) سیتوپلاسم و غشا با هیچ رنگی، رنگ نمی گیرند. ب) رنگ آمیزی ضدμ در سیتوپلاسم و غشا پ) رنگ آمیزی ضدμ در سیتوپلاسم و غشا ت) رنگ آمیزی ضدμ و ضدδ در سیتوپلاسم و غشا ث) رنگ آمیزی ضدμ در سیتوپلاسم؛ غشا رنگ نمی گیرد ولی IgM پنتامر ترشح می کند.

۳-کمک پذیرنده سلول B از سه پروتئین غشایی TAPA-1، CR2 و CD19 تشکیل شده که مورد اخیر به خانواده بزرگ ایمونوگلبولین تعلق دارد. CR2 می تواند به آنتی ژن های پوشیده با کمپلمان که به BCR متصل شده، اتصال یابد. این اتصال موجب فسفریلاسیون CD19 می گردد. تیروزین کینازهای خانواده ی Src (Fyn و Lyn) به CD19 فسفریله متصل شده و مسیرهای انتقال پیام را با فسفولیپاز C آغاز می کنند.

۴-الف) فعال شدن سلول B با آنتی ژن های پروتئینی محلول بـه سـلول هـای T_H نیـاز دارد. اتصال متقاطع mIg روی سلول B دست نخورده توسط آنتی ژنن هـای وابسـته به تیموس، پیام ۱ را ایجاد کرده و اتصال بعدی CD40 سلول B بـا CD40L سـلول T_H فعال شده، پیام ۲ را تولیـد مـی کنـد. اثـر ترکیـب ایـن دو پیـام سـلول B را از مرحله‌ی G_0 چرخه سلولی وارد مرحله G_1 کرده و بیان پذیرنده هـای سـایتوکاینی را در سلول B افزایش می دهد. اتصال به سایتوکاین های سـلول T_H پیـام پیشـرفت را فراهم می کند که تکثیر سلول های B فعال شده را تحریک می کند.

ب) اتصال LPS که یک آنتی ژن مستقل از تیموس نوع یک می باشد، پیام هـای ۱ و ۲ را ایجاد می کند. تکثیر کارآمـد سـلول هـای B بـه پیـام ایجـاد شـده بـه واسـطه سایتوکاین های سلول T_H نیازمند است.

۵-الف) ناحیه روشن

ب) پاراکورتکس

پ)سنتروبلاست؛ ناحیه تاریک

ت) سنتروسیت؛ سلول های دندریتیک فولیکولی

ث) ناحیه روشن؛ سلول های T_H

ج) ناحیه روشن

چ) مدولا

ح) سنتروبلاست ها

۶-الف) جدول ۲-۱۱ را ببینید. ب)آنتی ژن های مستقل از تیموس

۷-الف) هرکدام از mIg ها با یک مولکول از هترودایمر Igα/Igβ مرتبط بوده که همگـی با هم پذیرنده سلول B را تشکیل می دهند. هر دو مولکول Igα و Igβ دارای دم های سیتوپلاسمی بلندی بوده و قادربه انتقال پیام به داخل سلول می باشند.

ب) پیام های فعال کنندگی و تکثیر سلول B ایجاد شده توسط اتصال به آنتی ژن و میانکنش با سلول T_H، آغازگر مسیرهای انتقال پیام داخل سلولی می باشند که در نهایت منجر به تولید عوامل نسخه برداری می گردد. این عوامل به هسته منتقل شده و در آنجا نسخه برداری از ژن های خاصی را تحریک یا مهار می کنند.

۸-الف) درست

ب) درست

پ) درست

ت) نادرست، رقابت آنتی ژنی پاسخ به SRBC را کاهش خواهد داد.

ث) درست

ج) نادرست، AP-1 یک فاکتور نسخه برداری است که در صورت فعال شدن در اثر آبشار انتقال پیام از سیتوپلاسم به هسته منتقل می گردد.

چ) درست

ح) نادرست، تعویض رده از مشخصات پاسخ به آنتی ژن های وابسته به تیموس می باشد. آنتی ژن های مستقل از تیموس، سلول های B را بدون کمک سلول های T_H فعال می کنند.

خ) نادرست، سلول های B در غدد لنفاوی به سلول های اجرایی تمایز می یابند.

د) نادرست، در صورت تکامل سلول های B به پلاسماسل، تولید ایمونوگلبولین غشایی کاهش یافته و به میزان آنتی بادی ترشحی افزوده می گردد. به طوری که پلاسماسل در برابر حضور آنتی ژن پاسخی از خود نشان نمی دهد.

ذ) درست

۹-الف) تعویض رده

ب) IL-4

پ) VpreB؛ λ5

ت) پلاسماسل ها

فصل دوازدهم

۱-الف) نادرست، پذیرنده IL-2 با میل ترکیبی بالا از سه زیرواحد α، β و γ که همگی پروتئین های غشایی هستند، تشکیل شده است.

ب) نادرست، آنتی بادی ضد TAC به زنجیره α ۵۵ کیلودالتونی IL-2R متصل می‌شود.

پ) با وجودی که تمام پذیرنده های سایتوکاینی کلاس یک و دو دارای ۲ یا ۳ زیرواحد می باشند، پذیرنده های IL-8، IL-1، TNF-α و TNF-β و برخی دیگر از سایتوکاین ها تنها یک زنجیره دارند.

ت) نادرست، بر سطح سلول های T در حال استراحت، مقادیر پایینی از زنجیره β پذیرنده IL-2 بیان می شود، در حالی که بیان آن پس از فعال شدن سلول به شدت افزایش می یابد.

ث) نادرست، دومن های سیتوزولی پذیرنده های سایتوکاینی کلاس Iو II ارتباط نزدیکی با تیروزین کینازهای داخل سلولی داشته ولی خود فاقد این خاصیت می‌باشند.

۲-تنها سلول های T فعال شده با آنتی ژن تکثیر می شوند، زیرا IL-2R با میل پیوندی بالا را بیان می کنند. در حالی که سلول های در حال استراحت به IL-2 پاسخ نمی‌دهند.

۳-سایتوکاین ها، فاکتورهای رشد و هورمون ها همگی پروتئین های ترشحی هستند که به پذیرنده های سلول هدف اتصال می یابند و موجب پاسخ های زیستی مختلفی می‌گردند. سایتوکاین ها توسط طیف وسیعی از سلول ها تولید می شوند هرچند که این تولید به شدت تنظیم شده می باشد. اکثر سایتوکاین ها به صورت اتوکراین و پاراکراین عمل می کنند.

۴-الف) زنجیره های γ و β

ب) زنجیره های α، β و γ

پ) زنجیره های β و γ، CsA از فعالیت ژن هایی که منجر به افزایش بیان این زنجیره ها می شوند، جلوگیری می کند.

ت) زنجیره های β و γ

ث) زنجیره های α، β و γ

ج) زنجیره های β و γ

۵-الف) سوپرآنتی ژن ها به مولکول های MHC-II در خارج از شیار اتصال به پپتیدمتصل می شوند؛ برخلاف آنتی ژن های طبیعی، آنها توسط APCها به داخل کشیده نشده و پردازش نمی شوند، بلکه مستقیماً به MHC-II اتصال می یابند. سوپرآنتی ژن ها همچنین به نواحی از دومن Vβ از مولکول TCR متصل می شوند. این مولکول ها برای یک یا تعداد کمی از دومن های Vβ ویژگی داشته و قادر به فعالسازی تمام سلول های T دارای آن Vβ می باشند.

ب) یک سوپرآنتی ژن مشخص قادر به فعال سازی ۵ تا ۲۵ درصد سلول های T_Hو در نتیجه تولید انبوه سایتوکاین ها می باشد. به نظر می رسد که مقادیر بالای سایتوکاین ها عامل اصلی علائم مرتبط با مسمومیت غذایی و سندرم شوک سمی باشد.

پ) بله، سوپرآنتی ژن ها برای اثر کردن می بایست با TCR و MHC-II مجموعه تشکیل دهند.

۶-پذیرنده های IL-3، IL-5 و GM-CSF حاوی یک زنجیره ی انتقال پیام مشترک β می باشند. اتصال سایتوکاین به هرکدام از این پذیرنده ها احتمالاً موجب القای یک مسیر انتقال پیام مشترک می گردد.

۷-الف) زیررده TH1 مسئول فعالیت های کلاسیک سلولی می باشد. عفونت های ویروسی و پاتوژن های داخل سلولی احتمالاً موجب القای پاسخ های TH1 می گردند.

ب) زیررده TH2 به عنوان کمک کننده در فعال شدن سلول های B عمل می کنند و جهت پاسخ دهی به باکتری های با زندگی آزاد و انگل های کرمی مناسب می باشند.

۸- الف) نادرست، با وجودی که IL-6 موجب افزایش تولید پروتئین های فاز حاد می‌گردد، این پروتئین ها، پیش التهابی بوده و موجب خاموش شدن پاسخ خای ایمنی نمی گردند.

ب) نادرست، سایتوکاین ها می توانند به صورت اتوکراین، پاراکراین و اندوکراین عمل کنند.

پ) درست

ت) نادرست، سلول های TH1، IFN-γ، IL-2 و TNF-β ترشح کرده که موجب فعال شدن ماکروفاژها و افزایش تولید IgG توسط سلول های B می گردند.

ث) درست

ج) نادرست، فعال شدن سلول های T منجر به تولید IL-2 و پذیرنده آن و نه IL-1 می گردد.

۹-ربع راست فوقانی. پذیرنده با میل پیوندی متوسط بر روی سلول های ربع چپ فوقانی بیان می شود و پذیرنده های با میل پیوندی پایین بر روی سلول های ربع راست تحتانی عرضه می شوند. ربع چپ تحتانی حاوی سلول هایی است که IL-2R را بیان نمی کنند.

۱۰-الف) ۲، ۷ ب) ۴، ۸ پ) ۹ ت) ۵ ث) ۶ ج) ۱، ۳ چ) ۳

۱۱- الف) IL-4

ب) کموکاین‌ها

پ) پروتئین های G

ت) IL-7

ث) خیر

ج) IFN-α

۱۲- ت

۱۳-الف، ب، پ، ت

فصل سیزدهم

۱-الف) نادرست، کموکاین های متنوعی برای تمام انواع لکوسیت ها مؤثر می باشند.

ب) نادرست، اینتگرین ها توسط انواع لکوسیت ها بیان شده ولی توسط اندوتلیوم عرضه نمی شوند.

پ) درست ت) درست ث) درست

ج) نادرست، گرانولوما ها ممکن است در جایگاه عفونت مزمن شکل گیرند ولی در پاسخ های التهابی حاد دیده نمی شوند.

۲-بیان افزایش یافته ICAM ها بر روی سلول های اندوتلیال عروقی در نزدیکی جایگاه التهاب، اتصال لکوسیت ها به دیواره عروق و مهاجرت به بافت را تسهیل می کند.

۳- الف) غلتیدن، فعال شدن، چسبیدن و مهاجرت از میان سلول های اندوتلیال.

ب) نوتروفیل ها اغلب در جایگاه های التهاب در نتیجه ی اتصال به مولکول های چسبانی که در اثر التهاب بر روی اندوتلیوم عروق بیان شده اند، از رگ خارج می شوند.

پ) زیررده های مختلف لنفوسیت ها، پذیرنده های لانه گزینی را بیان می کنند که به مولکول های چسبان ویژه بافت متصل می شوند، بنابراین تفاوت در ۱: آدرسین های عروقی ۲: پذیرنده های لانه گزینی و ۳: کموکاین ها و پذیرنده های آنها، تعیین کننده الگوی بازگردش زیررده های مشخص لنفوسیت ها می باشند.

۴-IL-1، IL-6 و TNF-α

۵-TNF-α رها شده توسط ماکروفاژهای بافتی فعال شده طی پاسخ التهابی حاد موضعی، بر روی ماکروفاژها و سلول های اندوتلیال تأثیر گذاشته و موجب القای فاکتورهای محرک کلنی می شود.

۶-الف) N ب) ۱ پ) N ت) ۳ ث) N ج)۲ چ) ۳

۷-IFN-γ فعال شدن ماکروفاژها را تحریک کرده و موجب افزایش بیان مولکول های MHC-II، افزایش فعالیت میکرب کشی و تولید سایتوکاین می شود. تجمع تعداد زیادی از ماکروفاژهای فعال شده، مسئول آسیب های بافتی مرتبط با التهاب مزمن می باشد. TNF-α ترشح شده توسط ماکروفاژهای فعال نیز در آسیب های بافتی التهاب مزمن دخالت دارد. این دو سایتوکاین به صورت سینرژیسم در تسهیل مهاجرت تعداد زیادی از سلول ها به جایگاه التهاب مزمن عمل می کنند.

۸-اتصال تمامی این سایتوکاین ها به پذیرنده هایشان بر روی هپاتوسیت ها، تشکیل فاکتور نسخه برداری NF-16 که نسخه برداری از پروتئین های فاز حاد را تحریک می کند را القا می کنند.

۹-الف) ۷ ب)۱ و ۶ پ)۱۰ و ۱۱ ت) ۲ ث)۸ ج)۴ چ)۱۰ ح)۹

۱۰- الف) نقص در لانه گزینی لنفوسیت در بافت های مخاطی

ب) نقص در غلتیدن لکوسیت ها

پ) نقص چسبندگی لکوسیتی، افزایش عفونت های باکتریایی

۱۱-الف و ت مطابقت دارند

۱۲-پیوند مغز استخوان با استفاده از سلول های بنیادی جدا شده از بیمار که در آنها ژن ناقص با یک رونوشت دارای عملکرد، جایگزین شده باشد. همچنین می توان پیوند مغز استخوان را از یک دهنده سازگار دریافت کرد.

۱۳-نوتروفیل ها می توانند به P سلکتین هایی که به سرعت بیان می شوند و مقادیر پایین ICAM-1 که به صورت دائمی بر سطح سلول های اندوتلیال بیان می گردند،

متصل شوند. در حالی که منوسیت ها به ICAM-1، E سلکتین و VCAM در مقادیر بالاتر متصل شده که این مولکول ها با تأخیری که برای ساخت پروتئین های جدید لازم می باشد، بر سطح سلول های اندوتلیال بیان می گردند.

فصل چهاردهم

۱-الف) درست ب) درست پ) درست ت) نادرست، سلول های T_C از دو مسیر سلول های هدف را می کشند. یک مسیر به پرفورین وابسته بوده و دیگری از FasL بیان شده توسط CTLها جهت کشتن سلول های هدف بهره می گیرد. ث) درست

۲-آنتی بادی منوکلونال ضد LFA-1 می بایست از تشکیل کونژوگه CTL- سلول هدف جلوگیری کند. این می تواند کشتن سلول هدف را مهار کرده و در نتیجه موجب کاهش رهاسازی کروم ۵۱ در آزمون CML گردد.

۳-

تکثیر	جمعیت ۲	جمعیت ۱
۱ و ۲	CBA	C57BL/6
۱	CBA مجاور شده با میتومایسین C	C57BL/6
۱	CBA×C57BL/6	C57BL/6
هیچکدام	C57L	C57BL/6

۴-الف) سلول های $CD4^+$ T_H

ب) می توان سلول ها را با آنتی بادی منوکلونال ضد CD4 که با فلورسئین نشاندار شده و آنتی بادی منوکلونال ضد CD8 که با رودامین نشاندار شده انکوبه کرد. سلول‌های در حال تکثیر تنها با معرف ضد CD4 رنگ می گیرند.

پ) به دلیل این که سلول های T_H، مولکول های MHC-II آلوژن را روی سلول های محرک شناسایی می کنند، فعال شده و شروع به ترشح IL-2 می کننـد کـه موجـب تکثیر خود سلول می شود. در نتیجه میطان تکثیر مستقیماً با سطح IL-2 رابطه دارد.

۵-الف) هر دو ب)هیچ کـدام پ)CTL ت)CTL ث)T_H ج)CTL چ) T_H ح)CTL خ)T_H د)T_H ذ)هر دو ر)هر دو ز)هـر دو ژ)هـر دو س)T_H ش) ص)CTL ض)T_H

۶-

Source of spleen cells from LCM infected mice	Release of ^{51}Cr from LCM-infected target cells			
	B10.D2	B10	B10.BR	BALB/c×B10
B10.D2	+	-	-	+
B10	-	+	-	+
BALB/c	+	-	-	+
BALB/c×B10				
H-$2^{b/d}$	+	+	-	+

۷- تعیین فعالیت Tc اختصاصی برای آنفولانزا، با انکوباسیون سلول های طحـال مـوش مبتلا به آنفولانزا با سلول های هدف هم ژن عفونی با آنفولانزا و تعیین فعالیـت TH با انکوباسیون سلول های طحال موش مبتلا به آنفولانزا و APCهـای عرضـه کننـده پپتید آنفولانزا و در نهایت اندازه گیری میزان تولید IL-2 انجام می شود.

۸-زیرا سلول های طبیعی تقریبـاً مقـادیر بـالایی از مولکـول هـای MHC-I را عرضـه می‌کنند که به نظر می رسد آنها را در برابر سلول های NK محافظت می کنند.

۹-در هیچ کدام از موارد الف تا ث هیچ گونه لیز با واسطه CTL به چشم نمـی خـورد، زیرا هر دو مسیر پرفورین و Fas تخریب شده اند.

۱۰-الف) درست ب)درست پ)درست ت)نادرست، آبشار انتقال پیام در مـورد Fas از FADD استفاده می کند نه پروتئین هـای G ث)درسـت ج)نادرسـت،

FasL بر روی سلول های القا کننده ی آپوپتوز بیان می شود و سلول هدف Fas را بیان می کند.

۱۱-در ADCC سلول های بیان کننده پذیرنده های Fc آنتی بادی متصل به سطح سلول که می تواند یک سلول توموری یا سلول آلوده به ویروس باشد را شناسایی می‌کنند. در صورتی که آنتی ژن متصل به آنتی بادی توسط سلول های طبیعی عرضه شود، سلول های غیرعفونی نیز هدف واقع می شوند. نوتروفیل ها، ائوزینوفیل ها و ماکروفاژها به سلول های بیان کننده آنتی ژن متصل شده و آنزیم های لیتیک رها می‌کنند. سلول های NK و ائوزینوفیل ها پرفورین آزاد می کنند و ماکروفاژها و سلول های NK، TNF رها می کنند. نتایج حاصل از آنها مرگ سلولی و آسیب بافتی می باشد که می تواند به ازدیاد حساسیت نوع دو یا بیماری های خود ایمن منجر شود.

فصل پانزدهم

۱-الف)نادرست، IL-4 تولید IgE را افزایش می دهد.

ب) درست

پ) نادرست، آنتی هیستامین ها در درمان ازدیاد حساسیت نوع یک به کار می روند.

ت) نادرست، اکثر آلرژن های گرده دارای چندین جزء آلرژیک می باشند.

ث) نادرست، بر خلاف IgG، IgE نمی تواند از جفت عبور کند.

ج) درست چ) درست ح) درست خ) درست د) درست

ذ) نادرست، به نظر می رسد که تزریقات مکرر آلرژن موجب جا به جایی پاسخ به سمت TH1 شده و به جای IgE، IgG تولید گردد.

۲-الف) آنتی بادی های کامل موجب اتصال متقاطع FcεRI موجود روی ائوزینوفیل ها و بازوفیل ها شده و منجر به فعالیت و دگرانولاسیون آنها می شوند. میانجی های رها شده موجب، گشادی عروق، انقباض عضلات صاف و واکنش تورم و قرمزی موضعی

می‌گردند. به دلیل یک ظرفیتی بودن قطعه Fab این قطعه قادر بـه اتصـال متقـاطع FcεRI نبوده هرچند که این نوع از آنتی بادی ضد پذیرنـده بـا اتصـال بـه FcεRI اتصال IgE را به آن مهار می کند.

ب) پاسخ القا شده توسط آننتی بادی های کامل ضد FcεRI به IgE اختصاصی ضـد آلرژن وابسته نبوده و در موش های آلرژیک و غیر آلرژیک یکسان می باشد.

۳-آنتی بادی های منوکلونال کایمریک علیه سم مار که حاوی نـواحی متغیـر موشـی و نواحی ثابت زنجیره سبک و سنگین انسانی باشند.

۴-الف) ازدیاد حساسیت نوع یک

ب) ازدیاد حساسیت نوع سه

پ) ازدیاد حساسیت نوع چهار

۵-الـف) ۴ ب)هـر چهـار نـوع پ)۱ و ۳ ت)۴ ث)۱ ج)۲ چ)۱ ح)۱ خ)۲ د)۲ ذ)۱

۶-

ازدیاد حساسیت				رخداد ایمونولوژیک
نوع چهار	نوع سه	نوع دو	نوع یک	
			+	دگرانولاسیون ماست سل ها بواسطه IgE
		+		لیز سلول های خونی بواسطه کمپلمان
+				تخریب بافت در پاسخ به پیچک سمی
	+	برخی		دگرانولاسیون ماست سل بواسطه آنافیلاتوکسین ها
	+			کموتاکسی نوتروفیل ها
			+	کموتاکسی ائوزینوفیل ها
+				فعالیت ماکروفاژ بواسطه اینترفرون گاما
	+			رسوب مجموعه آنتی ژن – آنتی بادی در غشـای پایـه عروق
			+	مرگ ناگهانی به دلیل شوک عروقی پس از تزریق آنتـی ژن

۷-سلول های Bخاطره که طی حاملگی قبل ایجاد شده اند، فعال شده و IgG ضد Rh تولید می کنند که از جفت عبور کرده و به RBC های جنین متصل می شوند. کمپلمان بر سطح سلول های قرمز خونی فعال شده و به لیز آنها می انجامد.

۸-مجموعه های ایمنی در عروق کوچک رسوب کرده و موجب التهاب و در پی آن آسیب بافتی می شوند.

۹-الف)۱ ب)۵ پ)۲ ت)۳ ث)۷ ج)۶ چ)۴

۱۰-مرحله ی ابتدایی آسم با دگرانولاسیون ماست سل هاو رهاسازی میانجی های التهابی مثل هیستامین، LTC4، PGD2 مشخص می شود که عواقب آن در ریه به صورت ترشح مخاط، گشادی عروق، انقباض برونش می باشد. پاسخ مرحله دیررس با ارتشاح سایر لکوسیت ها که مشخصه التهاب مزمن می باشد، همراه است که شامل، ائوزینوفیل ها، لنفوسیت ها و نوتروفیل ها در فضای راه های هوایی و رهاسازی میانجی هایی که نشانه پاسخ TH2 می باشند مانند: PAF، IL-4، IL-5، ECF، NCF، TNF-α و LTC4. نتایج آن در ریه شامل التهاب موضعی، آسیب، از بین رفتن سلول های اپی تلیال، فیبروز غشای پایه و کاهش عملکرد ریه می باشد.

فصل شانزدهم

۱-فرآیندی که تحمل مرکزی نامیده می شود، در تیموس و مغز استخوان موجب حذف لنفوسیت هایی می گردد که دارای پذیرنده برای آنتی ژن های خودی باشند. یک لنفوسیت خودواکنشگر می تواند در صورتی که در این اعضای لنفاوی اولیه با آنتی ژن برخورد نکند یا میل ترکیبی برای آنتی ژن های خودی به قدری نباشد که منجر به مرگ سلولی گردد، از حذف شدن بگریزد. سلول هایی که از تحمل مرکزی گریخته اند به واسطه ی تحمل محیطی از آسیب رساندن به میزبان باز نگه داشته

می شوند. تحمل محیطی از سه راهکار عمده: القای مرگ سلولی یا آپوپتوز، القای بی پاسخی و القای جمعیت سلول های Treg اختصاصی استفاده می کند.

۲-تحمل برای حذف سلول های B و T خودواکنشگر ضروری می باشد. فقدان تحمل که می تواند به صورت بی پاسخی به یک آنتی ژن تلقی شود، می تواند به خودایمنی شدید بیانجامد.

۳-ویرایش پذیرنده روندی است که سلول های B توسط آن نواحی متغیر ایمونوگلبولین خودواکنشگر را با یک ژن V دیگر جا به جا کرده و در نتیجه ویژگی آنتی ژنی تغییر می کند.

۴-الف)۶ ب)۸ پ)۱۰ ت)۹ ث)۱۲ ج)۷ چ)۳ ح)۱۱ خ)۲ د)۱ ذ)۵ ر)۴

۵-الف) EAE با تزریق MBP همراه با ادجوانت کامل فروند به موش یا رت ایجاد می شود.

ب) حیواناتی که از EAE رهایی می یابند به EAE مقاوم شده و در صورت تزریق مجدد MBP به EAE مبتلا نمی شوند.

پ) در صورتی که سلول های T موش های مبتلا به EAE به موش های سینژن طبیعی منتقل شوند، این موش ها دچار EAE می گردند.

۶-مشخص شده که تعدادی از ویروس ها دارای پروتئین هایی هستند که توالی مشابه با MBP دارند. ایمن سازی خرگوش ها با این توالی های ویروسی منجر به القای EAE می گردد.

۷-۱) ویروس می بایست شاخص های آنتی ژنیکی را بیان کند که با اجزای خودی واکنش متقاطع داشته باشند. ۲) عفونت ویروسی می بایست موجب القای غلظت های موضعی IFN-γ و در نتیجه افزایش بیان مول کول های MHC-II موضعی گردد.

۳) ویروس باید به عضو آسیب رسانده و در نتیجه موجب آشکار شدن آنتی ژن‌هایی گردد که در حالت طبیعی دور از دسترس سیستم ایمنی قرار دارند.

۸-الف) به دلیل این که IFN-γ توسط سلول های β پانکراس بیان می شود.

ب) یک ارتشاح سلولی از لنفوسیت ها و ماکروفاژها مشابه آنچه در IDDM دیده می شود به چشم می خورد.

پ) IFN-γ موجب القای MHC-II در سلول های پانکراس می گردد.

ت) عفونت ویروسی موضعی در پانکراس موجب تولید موضعی IFN-γ و فعالیت سلول های T می گردد که وقایعی مشابه با حالت فوق صورت می پذیرد.

۹-آنتی بادی های منوکلونال ضد CD4 جهت مهار فعالیت سلول های TH به کار می‌روند. تلاش شده تا از آنتی بادی های منوکلونال ضد IL-2R با میل پیوندی بالا در مهار سلول های TH فعال شده استفاده شود.

۱۰-الف) درست ب) نادرست، IL-12 که موجب توسعه سلول های TH1 می شود، پاسخ خودایمنی به MBP همراه با ادجوانت کامل فروند را افزایش می دهد. پ)نادرست، حضور HLA-B27 به شدت با استعداد ابتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزان مرتبط بوده ولی تنها عامل مورد نیاز نمی باشد. ت)درست ث)درست

۱۱-الف) ۱؛۵ ب)۱، ۲، ۴ پ)۱،۳ ت)۱، ۲، ۳

۱۲-فعالیت اجزای ابتدایی کمپلمان به شکل گیری C3b منجر می شود که به CR1 سطح RBCها متصل می شود تا جریان خون از حضور مجموعه های ایمنی پاکسازی شود. این مجموعه ها به کبد و طحال منتقل شده که در آنجا از سطح RBCها جدا و تجزیه می شوند. در افراد فاقد C1، C4 یا CR1 کمپلمان از مسیرهای آلترناتیو و لکتین فعال می شود.

۱۳-الف) به عنوان عواقب عفونت با باکتری های گرم منفی، CMV یا EBV ممکن است دیده شود و برخی از سلول های B خودواکنشگر می توانند در این روند تحریک شوند.

ب) در صورت آشکار شدن آنتی ژن های مخفی ممکن است سلول های T خودواکنشگر تحریک شوند.

پ) پاسخ ایمنی علیه ویروس ممکن است با آنتی ژن های خودی واکنش متقاطع بدهد.

ت) به خودایمنی منجر نمی شود هرچند که در صورت عدم کنترل بیان آن در تیموس، ممکن است سلول های خودواکنشگر تولید شوند.

ث) در IDDM و بیماری گریوز دیده می شود و تصور می شود که عرضه غیر مناسب آنتی ژن بتواند سلول های T خودواکنشگر را تحریک نماید.

۱۴-الف) ۱:نادرست ۲:نادرست ۳:نادرست ۴:درست

ب) ۱۰۰

پ) هر سه می توانند جهت تأیید این آزمایش به کار برده شوند.

فصل هفدهم

۱-الف) نادرست. رد حاد با واسطه سلول رخ می دهد. ب) درست پ) نادرست. لکوسیت های مهاجر سلول های دندریتیک دهنده بوده که MHC-I و مقادیر بالای MHC-II را عرضه می کنند. این سلول ها از بافت پیوند شده به غدد لنفاوی موضعی مهاجرت کرده و در آنجا سلول های میزبان به آلوآنتی ژن ها پاسخ می دهند. ت) نادرست، پیوندی که از نظر آنتی ژن های HLA سازگار باشد ممکن است به واسطه تفاوت های آنتی ژن های سازگاری بافتی فرعی که توسط لوکوس های دیگر کد می شوند، پس زده شود.

۲-الف) چاهک های تیره نشان دهنده جذب رنگ توسط سلول ها و مثبت بودن آزمایش می باشد. دهنده ۲ از نظر تمامی آنتی ژن های تست شده با گیرنده سازگاری کامل داشته و انتخاب اول می باشد.

ب) دهنده ۱ تنها در یک آنتی ژن ناسازگار بوده و دومین انتخاب به شمار می رود.

پ) دهنده ۴ برای هر دو آنتی ژن HLA-A و HLA-DR ناسازگار و تنها در مورد آنتی ژن HLA-B سازگار می باشد. دهنده های ۱ و ۳ هر دو در یک آنتی ژن ناسازگارند و این در حالی است که ناسازگاری دهنده ۳ مربوط به HLA-DR است که یک مولکول MHC-II می باشد. در ناسازگاری MHC-II احتمال پس زدن پیوند بیشتر از MHC-I می باشد. به همین دلیل احتمال پس زدن پیوند دهنده ۱ کمتر است.

ت) جهت تعیین سازگاری می بایست یک آزمون مختلط لنفوسیتی یک طرفه انجام گیرد.

۳-

نوع پس زدن	پاسخ	گیرنده	دهنده
FSR	R	C3H	BALB/c
FSR	R	Rat	BALB/c
	A	Nude mouse	BALB/c
SSR	R	C3Hکه قبلاً از BALB/c پیوند گرفته	BALB/c
FSR	R	C3Hکه قبلاً از C57BL/6 پیوند گرفته	BALB/c
	A	BALB/c	BALB/c
	A	BALB/c × C3H	BALB/c
FSR	R	C3H × C57BL/6	BALB/c
FSR	R	BALB/c	BALB/c × C3H
SSR	R	BALB/c که قبلاً از F1 پیوند گرفته	BALB/c × C3H

۴- الف) GVHD با شناسایی آلوآنتی ژن های سلول های میزبان که ایمنی آن سرکوب شده توسط سلول های T دهنده ایجاد می شود. سایتوکاین های رها شده توسط این

سلول ها، بسیاری از سلول های اجرایی مثل سلول های NK، CTLها و ماکروفاژها را فعال کرده که به بافت میزبان صدمه می زنند. علاوه بر آن سایتوکاین هایی مثل TNF می توانند موجب آسیب مستقیم سیتوتوکسیک سلول های میزبان گردند.

ب) GVHD هنگامی رخ می دهد که بافت یا عضو پیوندی حاوی سلول های صلاحیت دار ایمنی بوده و سیستم ایمنی میزبان نیز سرکوب شده باشد.

پ) عضو یا بافت پیوندی را می توان با آنتی بادی های منوکلونال ضد CD3، CD4 یا IL-2R با میل پیوندی بالا مجاور نمود تا سلول های T_H آن تخلیه گردند. استفاده از anti CD3 موجب تخلیه تمام سلول های T شده، آنتی بادی ضد CD4 سلول های T_H و آنتی بادی ضد IL-2R تنها سلول های T_H فعال شده را تخلیه می کند.

۵-الف) خواهر یا برادر C بر مبنای سازگار بودن ABO و تمامی آنتی ژن های MHC-I مناسبترین دهنده به شمار می رود.

ب) خواهر یا برادر A به دلیل پاسخ ضعیف تکثیری در MLR یک طرفه، بهترین دهنده می باشد. این نتایج نشان می دهند که آنتی ژن های MHC-II با آنتی ژن‌های گیرنده سازگارند. با این آزمایش ها خواهر یا برادر A به عنوان دهنده انتخاب می‌شود، زیرا آنتی ژن های MHC-II در تعیین پس زدن پیوند از اهمیت بالایی برخوردارند.

۶-استفاده از CTLA-4 محلول یا آنتی بادی ضد CD40-L جهت افزایش قبول پیوند بر مبنای نیاز سلول های T به پیام های کمک تحریکی استوار می باشد. حتی در صورت شناسایی پیوند به عنوان بیگانه توسط سلول T، حضور CTLA-4 یا آنتی بادی ضد CD40-L از فعال شدن سلول های T جلوگیری می کند. زیرا این سلول پیام ثانویه را از طریق پذیرنده های CD40 یا CD28 دریافت نمی کند و به جای فعال شدن، آنرژیک می شود. مزیت استفاده از این مواد، مهار انتخابی سلول های T

دخیل در واکنش علیه پیوند می باشد. روش های عمومی تر سرکوب ایمنی مثل FK506 و CsA موجب نقص ایمنی و استعداد ابتلا به عفونت متعاقب آن می گردد.

۷-آزاتیوپرین یک مهارکننده میتوز بوده که جهت مهار تکثیر سلول های T اختصاصی پیوند به کار می رود. CsA و FK506 با تداخل در مسیر انتقال پیامی که به تشکیل فاکتور نسخه برداری NFAT می انجامد، از فعال شدن سلول های T در حال استراحت جلوگیری می کنند. راپامایسین با متوقف کردن چرخه سلولی از فعال شدن سلول های T_H جلوگیری می کند.

فصل هجدهم

۱-الف) بدلیل این که سلول های عفونی شده مولکول های MHC $H\text{-}2^K$ را عرضه کرده ولی سلول های T محدود به $H\text{-}2^b$ هستند.

ب) بدلیل این که نوکلئوپروتئین های آنفولانزا توسط مسیر داخلی پردازش شده و پپتیدهای حاصل توسط مولکول های MHC-I عرضه می شوند.

پ) ممکن است به دلیل این باشد که مولکول های انتقالی کلاس یک $D\text{-}^d$ تنها قادر به عرضه پپتید ۳۸۰-۳۶۵ و نه پپتید ۶۳-۵۰ می باشند.

ت) این یافته ها پیشنهاد می کنند که مخلوطی از چندین پپتید ایمنی زا با احتمال بیشتری توسط هاپلوتایپ های متفاوت MHC عرضه شده و واکسن های مناسبی را برای انسان فراهم می کنند.

۲-دفاع غیر اختصاصی در انسان شامل سلول های مژک دار اپی تلیال، مواد ضدمیکربی ترشحات مخاطی، محصولات تولید شده از مسیر آلترناتیو کمپلمان که به عنوان اپسونین و عوامل کموتاکتیک عمل می کنند و سلول های بیگانه خوار می باشند.

۳-دفاع اختصاصی میزبان شامل IgA ترشحی در مخاط، IgG و IgM در مایعات بافتی، مسیر کلاسیک کمپلمان و محصولات ناشی از تجزیه آن، اپسونین ها (IgG، IgM و C3b) و سلول های بیگانه خوار می باشند. سایتوکاین های تولید شده طی

پاسخ هـای اختصاصـی مثـل IFN-γ، TNF، IL-1 و IL-6 در پاسـخ هـای التهـابی دخالت دارند.

۴-آنتی بادی ها که طی چندین روز پس از عفونـت بـه حـداکثر خـود مـی رسـند بـه گلیکوپروتئین HA آنفولانزا اتصال یافته و از عفونت ویروسی سلول هـای اپـی تلیـال ممانعت به عمل می آورند. به دلیل این که آنتی بادی، اختصاصی سـویه مـی باشـد، نقش اصلی آن محافظت در برابر عفونت مجدد با همان سویه می باشد.

۵-الف) تریپانوزوم های آفریقایی قادر به تغییر آنتی ژنی در VSG خود می باشند. ب) پلاسمودیوم با تغییرات بلوغی مداوم از اسپوروزوئیت به مروزوئیـت و گامتوسـیت و تغییرات مداوم آنتی ژن های سطحی از دست سیستم ایمنی فرار می کند.

۶-الف) IA^b ب) به دلیل این که سلول های T_H منحصر به MHC ویـژه آنتـی ژن در فعال سازی سلول های B شرکت می کنند.

۷-الف) BCG ب) شیفت آنتی ژنی، دریفت آنتی ژنـی پ) توکسـوئید ت) IFN-α، IFN-γ ث) IL-12، IFN-γ

۸-اکثر عفونت هـای قـارچی در عمـوم جامعـه بـه بیمـاری شـدید منجـر نشـده و بـا مکانیسم‌های ایمنی ذاتی برطرف می شوند. عفونت های قـارچی مشـکل زا اکثـراً در افراد با ایمنی تضعیف شده مثل مبتلایان به ایدز یا درمان های سـرکوبگر ایمنـی بـه چشم می خورند.

۹-عامل اصلی گسترش سریع ویروس SARS مسـافرت هـای بـین المللـی بـود. ایـن بیماری توسط یک پزشک از چین به هنگ کنگ منتقل شـد و از آنجـا توسـط افـراد ساکن در همان هتل به مقاصد آنها انتقال یافت.

۱۰- الف) آنفولانزا در بیان سطحی نورآمینیداز و هماگلوتینین خود تغییر ایجاد می کند. ب) ویروس هرپس در سلول های عصبی به صورت خفته در مـی آیـد. پ) نیسـریا جهت شکستن IgA، پروتئاز ترشح مـی کنـد. ت) نادرسـت ث) تعـداد زیـادی از

باکتری های گرم مثبت در برابر لیز با واسطه کمپلمان مقاوم می باشـند.ج) ویـروس آنفولانزا هر ساله جهش هایی را کسب می کند.

۱۱-الف) خیر. سلول های T خودواکنشگر تها علیه عفونـت هـای داخـل سـلولی فعـال می‌شوند. گزینه های ب، پ و ت صحیح می باشند.

فصل نوزدهم

۱-الف) درست ب) درست پ) درست ت) نادرست. به دلیل این کـه واکسـن هـای DNA منجر به برخورد طولانی مدت با آنتی ژن می گردند و احتمال دارد تا موجب شکل گیری خاطره ایمنی گردند. ث) یک واکسن DNA حاوی ژن کـد کننـده کـل یک آنتی ژن پروتئینی بوده که احتمالاً حاوی چندین اپی توپ می باشد.

۲-به دلیل این که ارگانیسم های تضعیف شده قادر بـه رشـد محـدود در سـلول هـای میزبان هستند، به واسطه مسیر سیتوزولی و همراه با MHC-I بر سـطح سـلول هـای عفونی عرضه می شوند. به همین دلیل این واکسن ها اغلب موجب القای پاسخ ایمنی سلولی می گردند. رشد محدود این ارگانیسم ها در داخل سلول هـای میزبـان اغلـب نیاز به دوزهای یادآور را مرتفع می سازد. همچنین درصورتی که ارگانیسم قـادر بـه رشد در غشای مخاطی باشد، واکسن موجب تولید IgA ترشحی در مخاط می گردد. عیب اصلی واکسن های تضعیف شده کامل، امکان بازگشت آنها بـه شـکل تهـاجمی خود می باشد.

۳-الف) به منظور خنثی کردن سم تولید شده احتمالی توسط کلستریدیوم تتانی در زخم، ضدسم تجویز می شود. استفاده از ضدسم ضروری است، زیرا دختر قبلاً ایمن نشده و دارای آنتی بادی در گردش و سلول های B خاطره ای علیه توکسین کزاز نمی باشد. ب) به دلیل درمان با ضد سم، دختر در نتیجه عفونت اولیه با کزاز ایمن نخواهد شـد و به همین دلیل پس از آسیب دوم در ۳ سال بعد او به یک دوز ضدسم دیگـر نیـاز

خواهد داشت. جهت ایجاد ایمنی طولانی مدت، ایمونیزاسیون با توکسوئید کزاز ضروری می باشد.

۴-واکسن سابین فلج اطفال، تضعیف شده می باشد در حالی که واکسن سالک، غیرفعال شده است. بنابراین، واکسن سابین نسبت به سالک دارای مزایای واکسن تضعیف شده نسبت به واکسن غیرفعال می باشد.

۵-سویه های ویروس به کار رفته جهت واکسن های استنشاقی، جهش یافته های حساس به حرارت بوده که قادر به رشد در دمای ۳۷ درجه بدن انسان نمی باشند. ویروس زنده ضعیف شده در مجاری تنفسی فوقانی رشد کرده و ایمنی ایجاد می کند ولی قادر به رشد در سیستم تنفسی تحتانی و ایجاد آنفولانزا نمی باشد.

۶-اپی توپ های سلول T عمدتاً پپتیدهای داخلی می باشند که معمولاً دارای نسبت‌های بالایی از اسیدآمینه های آبگریز هستند، در ظرف مقابل اپی توپ های سلول B بر سطح آنتی ژن واقع شده و در دسترس آنتی بادی می باشند که حاوی نسبت های بالایی از اسیدآمینه های آبدوست می باشند.

۷-وقتی اکثریت یک جمعیت در برابر یک آنتی ژن خاص ایمن می باشند، احتمال برخورد افراد معدودی از این جامعه که به آن آنتی ژن حساس می باشند با فرد مبتلا بسیار کم است. در صورتی که تعداد افراد ایمن شده کاهش یابد که معمولاً به دلیل کاهش میزان واکسیناسیون می باشد، دیگر ایمنی جمعی از افراد مستعد محافظت به عمل نمی آورد و عفونت می تواند به سرعت گسترش یافته و به اپیدمی منجر گردد.

۸-واکسن های DNA توانایی بیشتری در تحریک هر دو بازوی سلولی و هومورال ایمنی نسبت به واکسن های پروتئینی دارند و ایمنی کاملتری ایجاد می کنند. جهت انتخاب باید این واقعیت را نیز در نظر داشت که واکسن های پروتئینی نوترکیب کاربرد

گسترده داشته در حالی که کاربرد انسانی واکسن های DNA هنوز در مراحل ابتدایی قرار دارد.

۹-پاتوژن هایی که دارای دوره کمون کوتاه می باشند قبل از القای پاسخ سلول خاطره منجر به علائم بیماری می شوند. محافظت علیه چنین پاتوژن هایی با ایمونیزاسیون‌های تکراری حاصل می گردد که منجر به حفظ سطوح آنتی بادی خنثی کننده می شود. برای پاتوژن هایی با دوره کمون طولانی تر، پاسخ ایمنی خاطره ای به اندازه کافی سریع بوده تا از شکل گیری علائم جلوگیری کند.

۱۰-پلی ساکارید های کپسول باکتریایی، اندوتوکسین های غیر فعال شده و آنتی ژن‌های پروتئینی سطحی. دو مورد اخیر توسط فناوری DNA نوترکیب حاصل می شوند. علاوه بر آن، مولکول های DNA جهت سنتز مستقیم آنتی ژن ها جهت ایمنی زایی نیز به کار رفته اند.

۱۱- آنتی بادی های بکار رفته در ایمونیزاسیون غیر فعال به پذیرنده های Fc سلول‌های B مادری متصل شده و سلول های B Rh^+ را از فعال شدن و تولید آنتی بادی علیه جنین باز می دارند. در این روش، واکسیناسیون نوزاد را از حمله توسط سیستم ایمنی مادر محافظت می کند.

۱۲-امکان از دست رفتن ایمنی جمعی وجود دارد. حتی در یک جمعیت واکسینه شده از کودکان، درصد کمی به دلیل بیان متفاوت مولکول های MHC، در برابر بیماری مورد نظر ایمنی کسب نمی کنند که منجر به شکل گیری مخزنی از بیماری می شود. علاوه بر آن اکثر افراد واکسینه شده در صورت برخورد با افراد واکسینه نشده ممکن است به یک بیماری خفیف دچار شوند. برخورد افراد واکسینه نشده با منبع بیماری، آنها را در خطر بیماری جدی قرار می دهد. اپیدمی در افراد بالغ عواقب شدیدی در پی خواهد داشت و میزان مرگ و میر نوزادان در اثر این بیماری ها افزایش خواهد یافت.

۱۳- الف) ۱ یا ۲ ب)۲ پ)۳ ت)۴ ث)۱ ج)۲ چ)۲

فصل بیستم

۱-الف) درست ب) نادرست. XLA با کاهش سلول های B و فقدان ایمونوگلبولین مشخص می شود. پ) نادرست. نقص فاگوسیتی منجر به عفونت های راجعه باکتریایی و قارچی می شود. ت) درست. ث) درست. ج) درست. چ) درست. ح) درست. خ) نادرست. این کودکان اغلب قادر به حذف باکتری های کپسول دار به واسطه آنتی بادی و کمپلمان بوده ولی به عفونت با پاتوژن های داخل سلولی، قارچی، تک یاخته‌ای و ویروسی مستعذ می باشند. د) نادرست. ایمنی هومورال نیز تحت تأثیر قرار می گیرد زیرا سلول های T_H منحصر به MHC-II نیز جهت پاسخ آنتی بادی می بایست فعال شوند.

۲-الف)۳ ب)۴ پ)۳ ت)۵ ث)۱ ج)۲

۳-نقص در سندرم هایپر IgM وابسته به جنس مربوط به CD40L عرضه شده روی سلول های B می باشد. در فقدان این مولکول، تعویض رده صورت نگرفته و سلول‌های B قادر به بیان سایر ایزوتایپ های آنتی بادی بر سطح خود نمی باشند.

۴-تیموس جایگاه تمایز و بلوغ سلول های T_H و CTL می باشد. در این عضو، گزینش مثبت و منفی نیز صورت می پذیرد. بنابراین تیموسیت های تولید شده توسط مغز استخوان در بیماران مبتلا به سندروم دی جرج توانایی بالغ شدن به انواع سلول های اجرایی را ندارند.

۵-الف) LAD از نقص در تولید زنجیره β در LFA-1، CR3 و CR4 که همگی در این زنجیره مشترک می باشند ایجاد می شود. ب) LFA-1 با اتصال به ICAM-1 که بر روی بسیاری از سلول ها بیان می شود در چسبندگی سلولی نقش دارد. این اتصال در میانکنش های سلولی T_H با B و CTL با سلول هدف و همچنین لکوسیت های در حال گردش و اندوتلیوم عروقی دخالت دارد.

۶-الف) ژن های بازآرایی شده زنجیره سنگین در موش های SCID فاقد قطعات ژنی D و/یا J می باشند. ب)بر اساس مدل حذف آللی، بازآرایی ژن زنجیره سنگین دارای محصول می بایست قبل از بازآرایی زنجیره سبک κ رخ دهد. به همین دلیل در موش های SCID که فاقد ژن محصول دار زنجیره سنگین می باشند، بازآرایی زنجیره سبک κ صورت نمی پذیرد. پ) بله

۷-الف)۴ ب)۳ پ)۲ ت)۱ ث)۸ ج)۶ چ)۵ ح)۷

۸-الف) نادرست. HIV-2 و SIV بیشتر به هم نزدیکند. ب) نادرست. HIV-1 در شامپانزه ها عفونت ایجاد می کند ولی منجر به سرکوب ایمنی نمی گردد. پ) درست ت) نادرست. زیدوودین در مرحله نسخه برداری معکوس ژنوم ویروس عمل کرده در حالی که ایندیناویر مهارکننده پروتئاز ویروسی می باشد. ث)درست. ج) مبتلایان به مراحل پیشرفته ایدز گاهی اوقات فاقد آنتی بادی ضد HIV قابل تشخیص در سرم می باشند. چ) PCR موجب شناسایی DNA پرووویروس HIV در سلول های عفونی نهفته می گردد. ح) درست.

۹-دلیل اصلی تخلیه سلول های T در ایدز آثار سایتوپاتیک عفونت HIV می باشد. در صورت کاهش سطوح ویروس در گردش به واسطه درمان های ضدویروس، تعداد سلول های T افزایش خواهد یافت.

۱۰-خیر. در مرحله مزمن عفونت HIV، تکثیر ویروس و تعداد سلول های $CD4^+$ T در یک تعادل دینامیک قرار دارند و سطح ویروس نسبتاً ثابت می ماند.

۱۱- افزایش در میزان سطح ویروس و کاهش سلول های $CD4^+$ T نشان دهنده پیشرفت عفونت HIV از مرحله مزمن به فاز ایدز می باشد.

۱۲- جهت پایش فعالیت سلول های T_H از پاسخ دهی به آزمون های پوستی استفاده می‌شود. با پیشرفت ایدز، واکنش پذیری تست های پوستی نسبت به آنتی ژن های معمول کاهش می یابد.

۱۳-پذیرنده های کموکاین های خاصی مثل CXCR4 و CCR5 نیز به عنوان پذیرنـده HIV-1 عمل می کنند. کموکاین ها که لیگاند طبیعی این پذیرنده ها مـی باشـند در اتصال به پذیرنده با ویروس رقابت کرده و در نتیجه با مهار اتصال ویروس از عفونت سلول جلوگیری می کنند.

۱۴-خیر

۱۵- بیمار LS با تعریف ایدز مطابق بوده در حالی که بیمار BW این طـور نمـی باشـد. تشخیص بالینی ایدز در بین افراد آلـوده بـا HIV بـر پایـه تعـداد سـلول هـای T و همچنین حضور نشانه های متعدد بیماری می باشد.

فصل بیست و یکم

۱-الف) نادرست، رتینوبلاستومای ارثی در اثر غیرفعال شدن هر دو آلل Rb که یک ژن سرکوبگر تومور می باشد، به وجود می آید. ب)درست پ)درست ت)درست ج)درست

۲-سلول های pre-B دارای ژن های بازآرایی شده زنجیـره سـنگین بـوده و زنجیـره μ سیتوپلاسمی را عرضه می کنند. می بایست بـا اسـتفاده از پـروب Cμ لکـه گـذاری ساترن انجام گیرد یا این که با استفاده از آنتی بادی اختصاصی ضد μ، رنگ آمیـزی فلورسنت انجام شود.

۳-الف) به نظر می رسد سلول های اولیه ی ملانوما به عنوان APC عمل مـی کننـد و آنتی ژن را از مسیر خارجی پردازش کرده و توکسـوئید کـزاز را همـراه HLA-DR عرضه می کنند.

ب) سلول های ملانوما در مرحله ی پیشرفته در بیان MHC-II از خود کاهش نشان داده و یا قادر به داخل کشیدن و پردازش آنتی ژن از مسیر خارجی نمی باشند.

پ) از آنجایی که سلول های ابتدایی ملانوما که با پارافرمالدئید ثابت شده اند، قادر به عرضه توکسوئید پردازش شده ی کزاز هستند، آنها می بایست مولکول های MHC-II را بر سطح خود عرضه کرده باشند.

۴-آنتی ژن های تومور ممکن است تنها توسط ژن های خود تومور کد شوند، ممکن است محصولات ناشی از بیان بیش از حد ژن های تومور یا ژن هایی که در مراحل خاصی از تکامل به صورت طبیعی بیان می شوند باشند و یا ممکن است محصولات ژن های طبیعی باشند که در اثر جهش تغییر کرده اند.

۵-IFN-α، IFN-β و IFN-γ بیان MHC-I را بر سطح سلول های توموری و در نتیجه پاسخ CTL به آنها را افزایش می دهند. IFN-γ همچنین موجب افزایش فعالیت CTLها، ماکروفاژها و سلول های NK می شود که هر کدام از آنها نقش مهمی در پاسخ به تومور ایفا می کنند. TNF-α و TNF-β فعالیت مستقیم ضد توموری مثل نکروز هموراژیک و تحلیل تومور دارند. IL-2 سلول های LAK و TIL را فعال کرده که هر دو فعالیت ضد توموری دارند.

۶-الف) سلول های ملانوما که ژن B7 را دریافت کرده باشند قادر به تحویل پیام کمک تحریکی لازم جهت تبدیل شدن پیش ساز های CTL به CTLهای اجرایی می‌باشند. ژن های انتقالی GM-CSF به سلول های ملانوما موجب ترشح این سایتوکاین و تحریک فعالیت و تمایز APCها می شود.

۷-الف) نئوپلاسم

ب) کارسینوم

پ) سارکوم

ت) بدخیم

ث) متاستاز

ج) خوش خیم

چ) لنفوم

ح) ترانسفورماسیون

خ) لوسمی