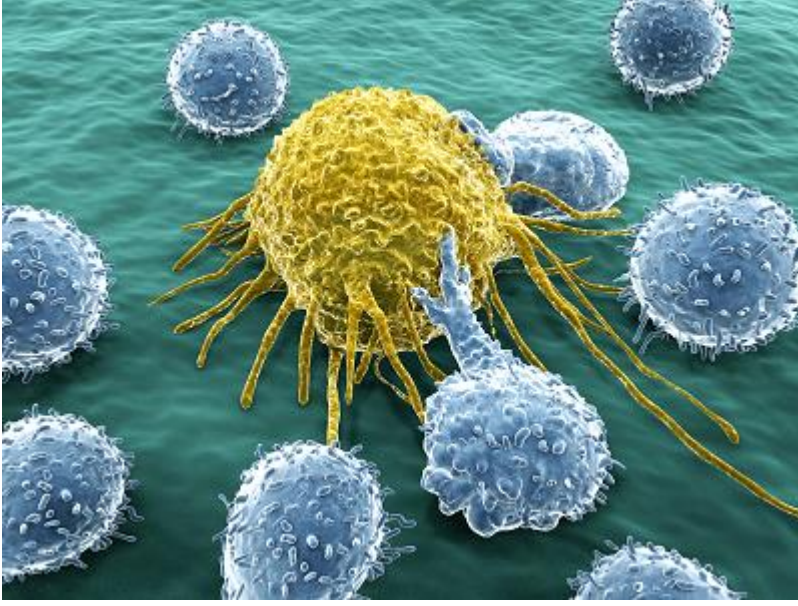




ایمے تنفسے

نوار یون ۹۸ دندانپزشکی شیراز

مبحث : cells and tissues

جلد : ۲

استاد : غارثی خرد

تہیہ کنندگان :

۱. شکیب بنواری

۲. ملیکا کیومرثی

۳. حسن رضا زارہ

۴. امیر حسین شریعت خواہ

سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی تقریباً در همه نقاط بدن حضور دارند؛ اما وظیفه ایمنولوژی در بعضی بافت‌ها پررنگ‌تر است که در ادامه به آن‌ها می‌پردازیم.

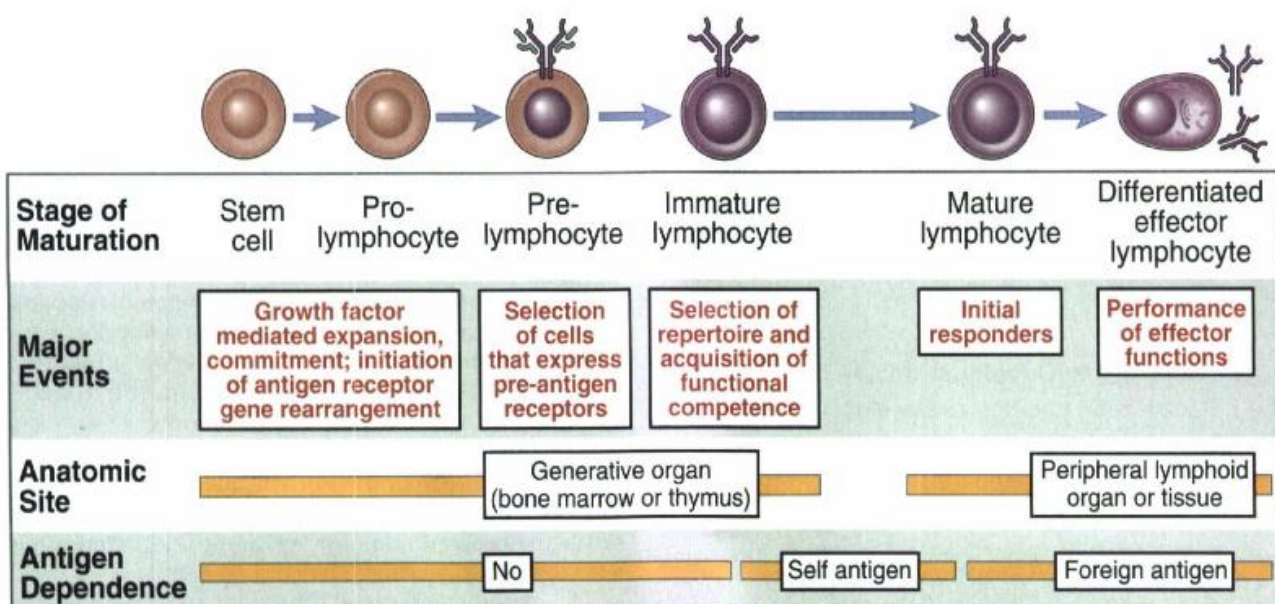
Lymphoid organs

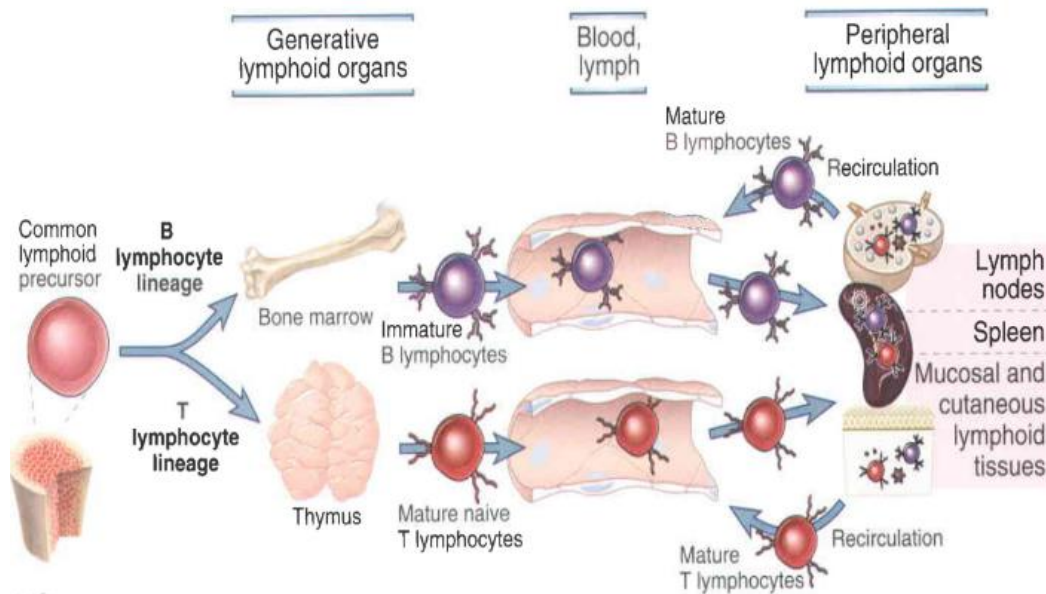
محل‌هایی هستند که در آن‌ها maturation (بلوغ) و activation سلول‌های ایمنی می‌تواند رخ دهد و همچنین interaction سلول‌های ایمنی اتفاق می‌افتد. این ارگان‌ها را به طور کلی به ۲ دسته تقسیم می‌کنند:

۱. اولیه یا central یا generative که شامل تیموس در انسان می‌شود که محل تکامل سلول‌های T و bone marrow که محل تکامل سلول‌های B است.

۲. ثانویه یا peripheral که مهم‌ترینشان، غده لنفی و طحال هستند که محل پاسخ‌های ایمنی و interaction سلول‌های T و B با سایر سلول‌های سیستم ایمنی و همچنین activation، در سلول‌های B و T در این بافت‌ها اتفاق می‌افتد.

سلول‌های ایمنی همگی از یک سلول مشترک منشأ می‌گیرند؛ سلول‌هایی که می‌خواهند تبدیل به لنفوسیت‌ها شوند از یک «common lymphoid precursor» منشأ می‌گیرند، ابتدا تمایز اولیه می‌یابند، تبدیل به T lymphocyte lineage یا B lymphocyte lineage می‌شود، آن‌هایی که به سلول B تبدیل می‌شوند در bone marrow مانده و آن‌جا بالغ می‌گردند. در اوایل دوره‌های جنینی کیسه زرده و کبد جنین این وظیفه را به عهده دارند اما بعداً این وظیفه بر عهده bone marrow می‌باشد. البته اعتقاد بر این است که این سلول‌ها مراحل نهایی تکاملشان را در طحال طی می‌کنند. اما سلول‌هایی که به T cell تبدیل می‌شوند، وارد تیموس می‌شود و سپس می‌توانند وارد بافت‌های peripheral شوند. البته در منابع جدید، اعتقاد بر این است که سلول‌های T هم مقداری از مراحل تکاملی‌شان را در periphery طی می‌کنند.





Bone marrow

محل تکامل سلول‌های B است و همچنین سایر سلول‌های خونی هم مثل گلبول‌های قرمز و حتی پلاکت‌ها در bone marrow تکامل می‌یابند. Bone marrow هم بافت اولیه (central) و هم ثانویه (peripheral) محسوب می‌شود؛ زیرا علاوه بر این که محل تکامل سلول‌هاست، به خصوص B cell ها، محل immune response نیز هست.

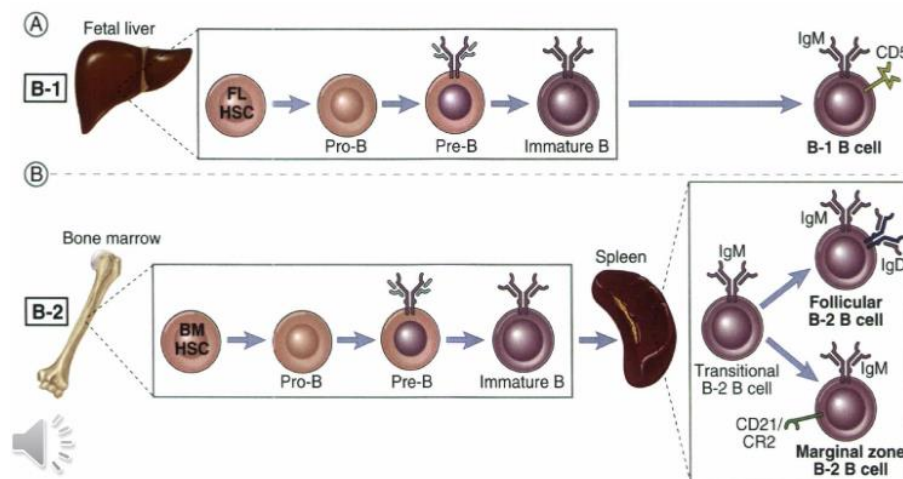
نکته: به generation یا تولید سلول‌های خونی هماتوپوئیز (hematopoiesis) می‌گویند.

بافت bone marrow، بافت اسفنجی شکلی است که فضای لازم یا امکانات لازم برای تکامل سلول‌های خونی را فراهم می‌کند. همان‌طور که گفتیم، می‌توانیم مغز استخوان را بافت ثانویه نیز در نظر بگیریم زیرا شامل تعداد زیادی پلاسماسل مولد آنتی‌بادی است. این سلول‌ها در periphery تحریک شده‌اند و به مغز استخوان مهاجرت کرده‌اند و می‌توانند در آن‌جا سال‌ها زنده بمانند و به تولید آنتی‌بادی بپردازند. این آنتی‌بادی‌ها وارد periphery شود و function‌های خودش را انجام دهد. نکته جالب این است که علاوه بر این bone marrow حاوی تعداد زیادی memory T cell است، سلول‌هایی که در periphery در اثر برخورد با آنتی‌ژن به وجود آمده‌اند، به مغز استخوان مهاجرت کرده‌اند و سال‌ها در آن‌جا باقی می‌مانند.

(B-1 & B-2) B cells

۲ نوع سلول B داریم (B-1 & B-2) که در مراحل اولیه جنینی از stem cell‌هایی که از کیسه زرده و کبد جنین ایجاد می‌شوند به وجود می‌آیند:

B-1 & B-2 B cells



B-1 B cell به Fetal Liver Hematopoietic Stem Cell (FLHSC) تبدیل شده، سلول B-1، مارکر CD5 و IgM را در سطحش بیان می‌کند، این سلول‌ها مولد natural antibody هستند. آنتی‌بادی‌های طبیعی، به طور طبیعی و بدون برخورد با آنتی‌ژن به در بدن ما بیان می‌شوند؛ مثل آنتی‌بادی‌های گروه خونی، برای مثال، اگر گروه خونی A دارید، آنتی‌بادی B (ضد گروه خونی B) و اگر B هستید، آنتی‌بادی A و اگر O هستید، هم آنتی‌بادی A و هم آنتی‌بادی B دارید.

موج دوم سلول‌های B (B-2) در بدن ما از bone marrow نشأت می‌گیرند، BMHSC مراحل تکامل را طی کرده و سپس وارد طحال می‌شود، ابتدا به یک فرم transitional تبدیل می‌شوند به نام transitional B-2 که در سطحشان IgM را بیان می‌کنند، در مرحله بعد، تکامل یافته و یا به follicular B-2 که IgM و IgD را همزمان در سطح خودشان به عنوان receptor بیان می‌کنند و یا به marginal zone هم آنتی‌بادی طبیعی تولید می‌کنند، بخش اصلی سلول‌های B بدن ما follicular B-cell هستند.

Thymus

بافت لنفاوی اولیه یا central است و محل تکامل T cell ها از دو لوب تشکیل شده و هر کدام از این قسمت ها از چند لوبول تشکیل شده. تیموس در جلوی قفسه سینه قرار دارد. هر کدام از لوبول ها از دو قسمت تشکیل شده، قسمت خارجی تر cortex و قسمت داخلی medulla نام دارند. Cortex به نسبت medulla از نظر تجمع سلولی، متراکم تر است. سلول های پیش ساز T که وارد تیموس می شوند اصطلاحاً thymocyte نام دارند. T cell ها را در تیموس می توان در مراحل مختلف تکاملی مشاهده کرد.

سلول هایی که قرار است به T cell تبدیل شوند، از bone marrow نشأت می گیرند و به T lymphoid progenitor تبدیل می شوند و از طریق گردش خون و رگ خونی، از طریق cortex وارد تیموس می شوند. تکامل یا بلوغ تیموسایت ها از cortex شروع می شود و هر چه به سمت مدولا برویم، بالغ تر هستند. سلول ها وقتی mature (بالغ) شدند، وارد مدولا می شوند. از طریق جریان خون تیموس را ترک کرده و وارد بافت های محیطی می شوند.

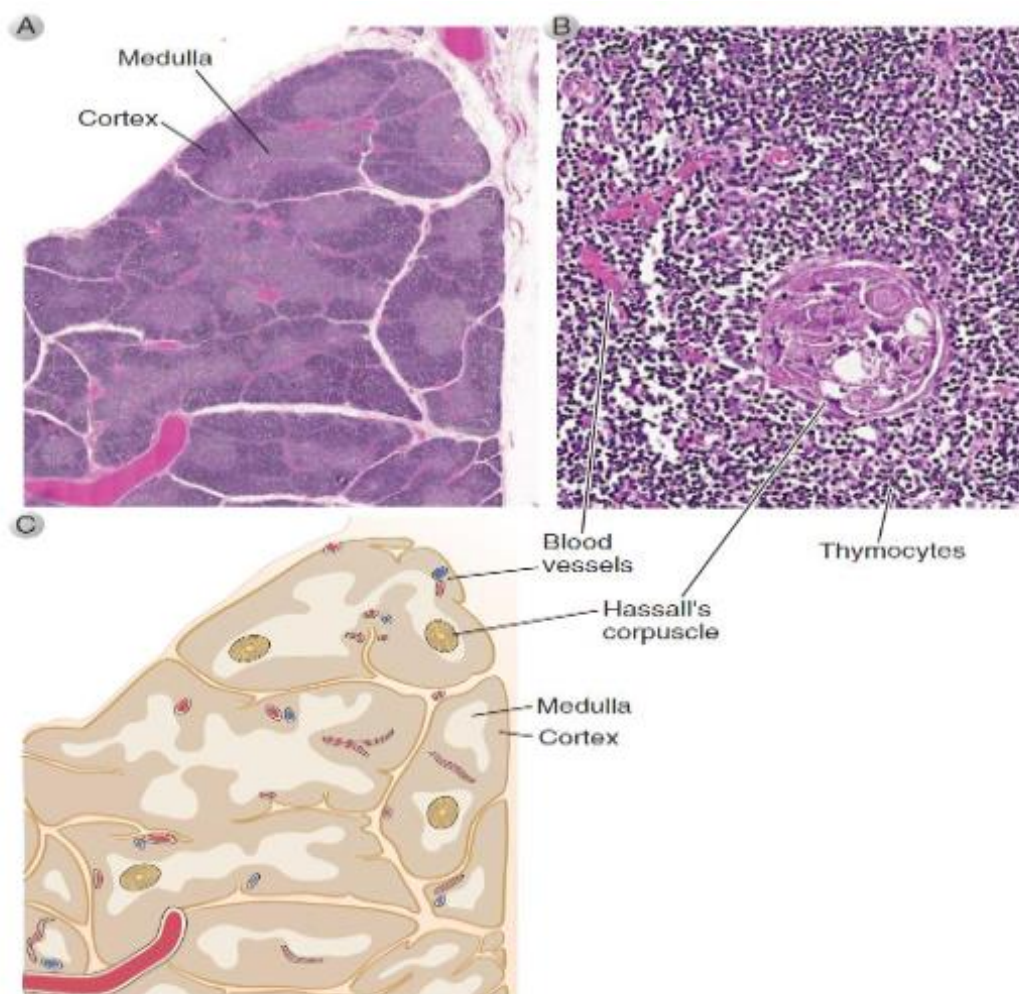


FIGURE 2.12 Morphology of the thymus. **A**, Low-power light micrograph of a lobe of the thymus showing the cortex and medulla. The darker stained outer cortex and paler inner medulla are apparent. **B**, High-power light micrograph of the thymic medulla. The numerous small blue-staining cells are developing T cells called thymocytes, and the larger pink structure is Hassall corpuscle, uniquely characteristic of the thymic medulla but whose function is poorly understood. **C**, Schematic diagram of the thymus illustrating a portion of a lobe divided into multiple lobules by fibrous trabeculae.

در قسمت A، کورتکس پررنگ تر از مدولا است که به دلیل تجمع متراکم تر تیموسایت ها می باشد.

Hassall's corpuscles (اجسام هاسال)

در تیموس، اجسام هاسال وجود دارند که درباره عملکردشان اتفاق نظری نیست اما اعتقاد بر این است که تولید کننده سایتوکاین هایی هستند که برای تکامل T cell ها مورد نیاز هستند و به شکل گیری سلول های treg کمک می کنند.

در تصویر زیر تیموس را مشاهده می کنید. به انواع سلول های تیموس دقت کنید. سلول هایی که ستاره ای شکل هستند و با رنگ آبی کمرنگ نشان داده شده اند سلول های cortical epithelial cell هستند که به آنها cTEC نیز گفته می شود. این سلول ها نقش مهمی در آموزش تیموسیت ها در تیموس دارند. (TEC مخفف thymic epithelial cell)

سلول هایی که ستاره ای شکل هستند و با رنگ نارنجی نشان داده شده اند medullary epithelial cell هستند که به آنها mTEC نیز گفته می شود. در قدیم به این سلول ها nurse cell نیز گفته می شد. این سلول ها مولکول های HLA یا MAC+1 و نیز MAC+2 را بیان می کنند (MAC در جلسه ۴ توضیح داده خواهد شد).

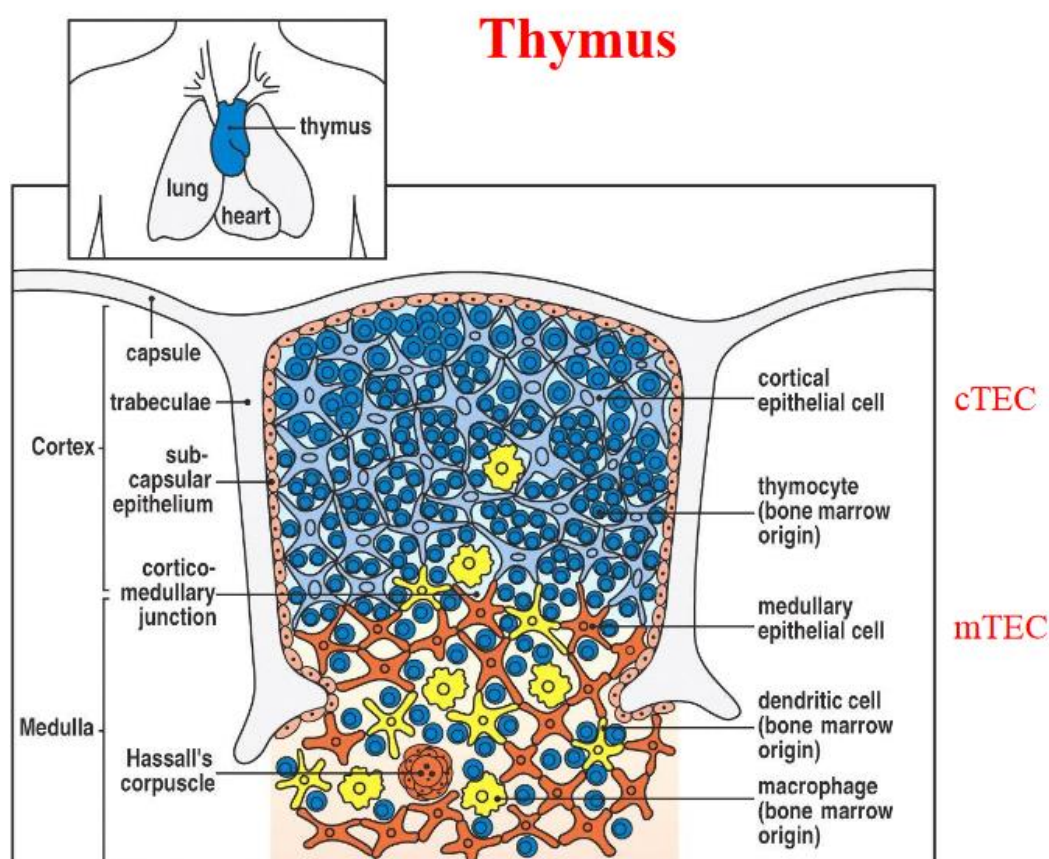


Figure 7-8 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

به قسمت اتصال کورتکس و مدولا corticomedullary junction گفته می شود و این قسمت مهمی در انتخاب تیموسیت ها در تیموس است. به جایگاه بقیه ی سلول ها در شکل دقت فرمایید.

تیموسیت ها هنگامی که وارد تیموس می شوند ابتدا نابالغ هستند. این سلول ها را در اطراف cTEC به صورت آبی گرد می بینید. سلول هایی که در این مرحله در قسمت بالای کورتکس هستند سلول های دبل نگتیو (double negative) نامیده می شوند؛ زیرا مارکر CD4 و CD8 (و البته CD3) را بیان نمی کنند.

سلول های دبل نگتیو در مرحله بعد تکامل می یابند و به سلول های دبل پازتیو (double positive) تبدیل می شوند و CD4 و CD8 (و CD3) را بیان می کنند با این حال، همچنان نابالغ اند. در مرحله بعد، در مرز میان کورتکس و مدولا، در اثر همکاری سلول های ماکروفاژ و سلول های mTEC این سلول ها مرحله بعدی تکامل را طی می کنند و تبدیل به سلول های بالغ سینگل پازتیو (single positive) می شوند. (یا CD4 یا CD8)

این مراحل تکاملی در تیموس در انسان تا هفته ۱۶م جنینی کامل می شود.

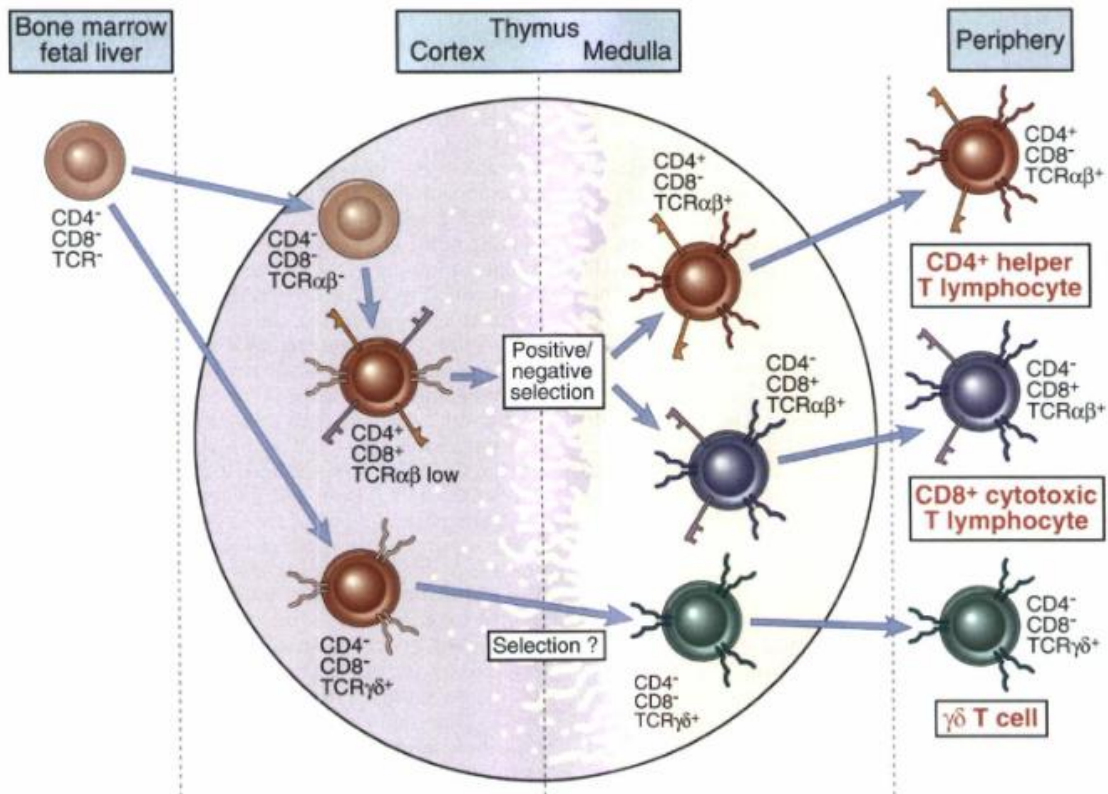
سوال: چگونه لنفوسیت ها خودی را از غیر خودی تشخیص می دهند؟

جواب: هر آنتی ژنی که تا هفته ۱۶م جنینی به سلول های T نابالغ ارائه شود آنتی ژن خودی محسوب می شود و هر آنتی ژنی که با آن برخورد نکرده باشند، غیر خودی تلقی می شود.

در سلول های cTEC و mTEC در تیموس ژن AIRE فعال می شود که نمونه ای از آنتی ژن های خودی را آنجا بیان می کند و تیموسیت هایی که با آنتی ژن های خودی واکنش شدیدی می دهند، حذف می شوند بنابراین، آنتی ژن های سایر اندام ها نیز خودی محسوب می شوند.

در تصویر زیر نحوه تکامل سلول های لنفوسیت T را ملاحظه می فرمایید:

T cell development



سلول های T در بدن ما از نظر گیرنده به دو دسته تقسیم می شوند:

۱. T cell های آلفا بتا: ۹۵٪ (گیرنده آنها از دو زنجیره آلفا و بتا تشکیل شده).

۲. T cell های گاما دلتا: ۵٪ (گیرنده آنها از دو زنجیره گاما و دلتا تشکیل شده).

هر دو دسته، ابتدا در مغز استخوان به صورت نابالغ دبل نکتیو ساخته می شوند و سپس راهی کورتکس تیموس می شوند.

سلول های آلفا بتا که ابتدا سلول های دبل نکتیو هستند سپس به سلول های دبل پازتیو تبدیل می شوند و بعد به سلول های سینگل پازتیو **CD4** یا **CD8** تبدیل می شوند و پس از ترک تیموس وارد محیط پیرامون می گردند. در این جا سلول های **CD4** بیشتر نقش **Helper** و سلول های **CD8** بیشتر نقش سلول کشی بر عهده دارند.

سلول های گاما دلتا از نظر تکاملی مرز میان ایمنی اختصاصی و ذاتی هستند و زودتر از سلول های آلفا بتا در بدن به وجود آمده اند. این سلول ها بیشتر به آنتی ژن های غیر پروتئینی پاسخ می دهند. بسیاری از آنها به صورت

دبل نگتیو هستند. این سلول‌ها در ورودی‌های بدن، مانند: سطوح مخاطی و پوست بیشتر تجمع پیدا می‌کنند و به آنتی‌ژن‌های محدودی پاسخ می‌دهند.

در زمان به دنیا آمدن یک گنجینه لنفوسیتی T و B داریم. این گنجینه هر چه سن ما کمتر باشد، بیشتر شامل سلول‌های Naive است. سلول‌های Naive بکر هستند و هنوز با آنتی‌ژن‌ها برخورد نکرده‌اند. هر چه سن ما بالاتر می‌رود، از تعداد سلول‌های Naive کم می‌شود و به سلول‌های Memory افزوده می‌شود زیرا مکرراً با آنتی‌ژن‌های بیگانه برخورد داریم و Memory cell در بدن ما شکل می‌گیرد. در سن ۳۰ سالگی این دو سلول به حد متعادلی می‌رسند و یک اندازه می‌شوند.

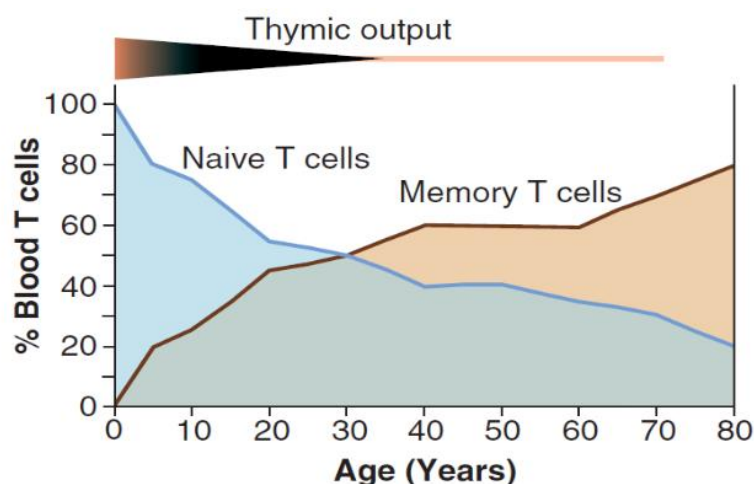


FIGURE 2.10 Change in proportions of naive and memory T cells with age. The proportions of naive and memory T cells are based on data from multiple healthy individuals. The estimate of thymic output is an approximation. (Courtesy of Dr. Donna L. Farber, Columbia)

گره لنفاوی

در تصویر روبه‌رو سیستم گردش لنف را مشاهده می‌کنید.

گره لنفاوی بافت لنفاوی ثانویه محسوب می‌شود و از مهمترین محل‌هایی است که در آن پاسخ ایمنی اولیه صورت می‌گیرد.

گره‌های لنفاوی اندام‌های دارای کپسولی هستند که شکل لویایی دارند و در مسیر رگ‌های لنفی قرار گرفته‌اند.

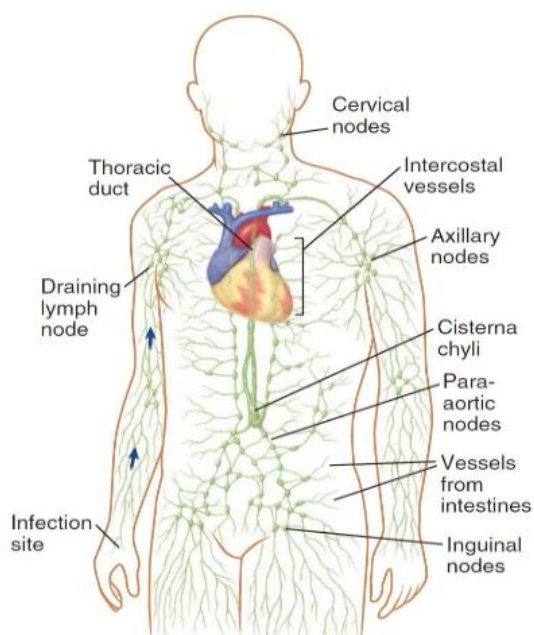
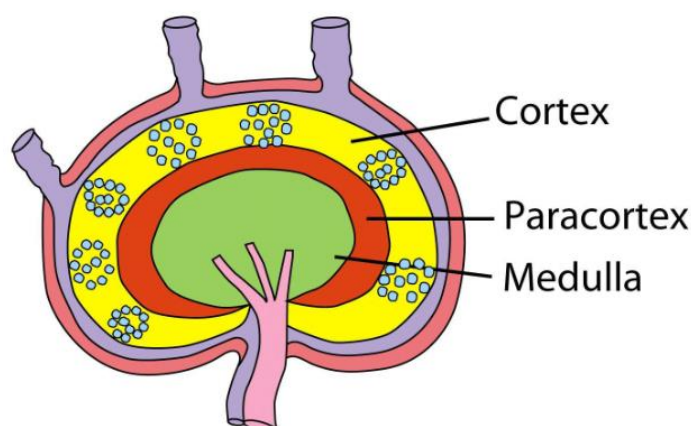


FIGURE 2.13 The lymphatic system. The major lymphatic vessels, which drain into the inferior vena cava (and superior vena cava, not shown), and collections of lymph nodes are illustrated. Antigens are captured from a site of infection and the draining lymph node to which these antigens are transported and where the immune response is initiated.

در تصویر زیر یک نمای شماتیک از گره لنفاوی را مشاهده می کنید.



رگ لنفی آوران و رگ لنفی و ابران، به ترتیب، باعث ورود و خروج لنف از گره لنفاوی می شوند. همچنین رگ خونی می تواند به این گره وارد شود. آنتی ژن که از طریق مایع لنف وارد گره لنفاوی می شود می تواند به صورت محلول باشد یا سلول APC (antigen presenting cell)، که در بافت این آنتی ژن را برداشت کرده و با خود گره لنفاوی بیاورد.

گره لنفاوی به غیر از کپسول از سه قسمت اصلی تشکیل شده:

۱. قسمت کورتکس (زرد رنگ): در کورتکس تجمع سلول ها را داریم که معمولاً لنفوسیت B هستند و فولیکول لنفاوی نامیده می شوند.

۲. قسمت پارا کورتکس (قرمز رنگ): اطراف کورتکس قرار گرفته است و ناحیه لنفوسیت های T می باشد.

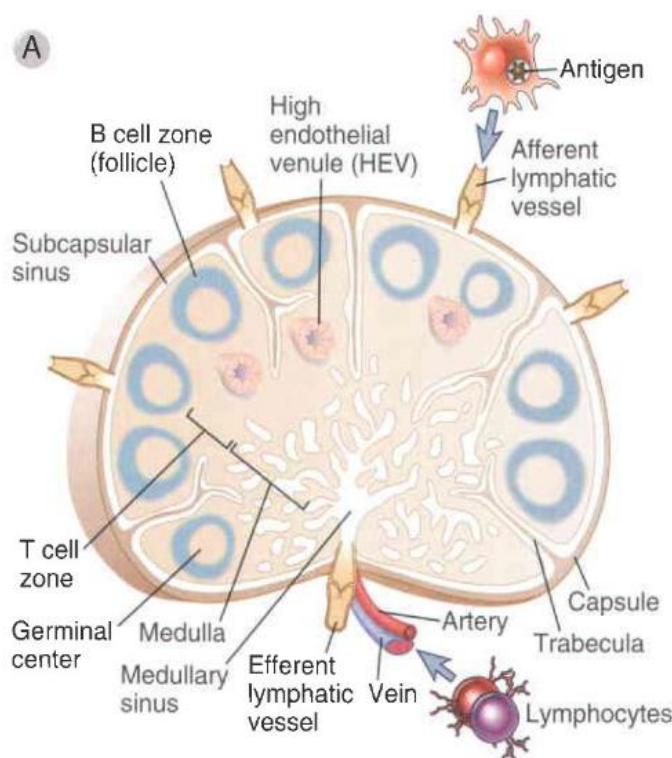
۳. قسمت مدولا (سبز رنگ): قسمت مرکزی که سلول ها وقتی که با آنتی ژن برخورد کردند و به سلول های Effector یا سلول های خاطره تبدیل شدند در این جا گره لنفاوی را از طریق جریان لنف و جریان خون می توانند ترک کنند.

در قسمت کورتکس وقتی که فولیکول ها درگیر پاسخ ایمنی هستند و با آنتی ژن برخورد کرده اند بزرگ تر می شوند و به فولیکول های ثانویه تبدیل می شوند. این فولیکول ها دارای مراکز هسته ای هستند به نام مراکز زایا که در آن جا تکثیر لنفوسیت های B مشاهده می شود. در نزدیکی این لنفوسیت های B، سلول های FDC (Follicular Dendritic Cell) قرار دارند که نقش مهمی در فعالیت سلول های لنفوسیت B و پاسخ ایمنی دارند.

در واقع فولیکول‌های اولیه حاوی سلول‌های بالغ و Naive لنفوسیت B هستند و هنگام برخورد با آنتی‌ژن به فولیکول‌های ثانویه دارای مراکز زایا تبدیل می‌شوند.

لنفوسیت‌های T در اطراف فولیکول‌های لنفاوی قرار گرفته‌اند (در ناحیه پاراکورتکس) و در گره لنفی لنفوسیت‌های B و T از هم جدا شده‌اند و هر کدام در تماس نزدیک با APC هایی هستند که در پاسخ ایمنی به آنها کمک می‌کنند (برای لنفوسیت‌های B سلول‌های FDC و برای لنفوسیت‌های T سلول‌های دندریتی که در ناحیه پاراکورتکس حضور دارند).

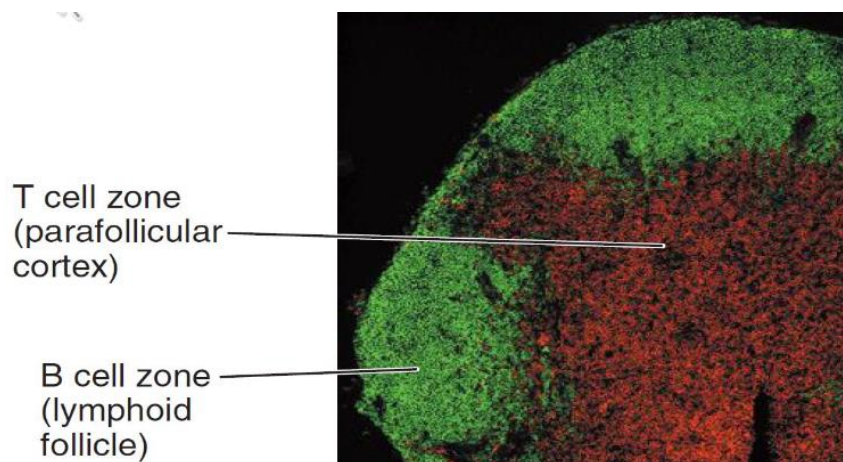
مرور اتفاقاتی که در غده لنفی اتفاق می‌افتد: آنتی‌ژن همراه با یک سلول APC از طریق رگ لنفی آوران وارد غده لنفی شده و همچنین سلول‌ها از طریق رگ خونی به غده لنفی وارد می‌شوند. این سلول‌ها، سلول‌هایی هستند که هنوز به آنتی‌ژن برخورد نکرده‌اند (ضعیفند) و رگ‌هایی که این سلول‌ها از آنها وارد می‌شوند، high endothelial venule (HEV) نامیده می‌شوند که به طور اختصاصی به این سلول‌ها اجازه عبور می‌دهند.



لنفوسیت‌های B و T از ناحیه cortex وارد شده، در ناحیه پاراکورتکس سلول‌های دندریتیکی (dendritic cells) آنتی‌ژن را به سلول‌های T عرضه کرده و آنها را فعال می‌کنند، سلول‌های B همزمان آنتی‌ژن را در فولیکول شناسایی می‌کند و در کناره‌های فولیکول (مرز بین سلول‌های T و B) با سلول‌های T روبه‌رو می‌شوند

و تقابل این دو سلول باعث ایجاد پاسخ ایمنی شده به این صورت که برای مثال اگر سلول‌های B فعال شوند، پلاسماسل‌های تولیدکننده ایموگلوبین فعال می‌شوند و در فولیکول‌ها مراکز زایا (germinal center) ایجاد شده و پلاسماسل‌های مولد آنتی‌بادی و سلول‌های خاطره‌ای B تولید می‌شوند و در نهایت سلول‌های فعال شده لنفوسیت‌های T و B از طریق عروق لنفاوی و ابران غده لنفاوی را ترک می‌کنند.

تصویر یک برش واقعی از یک غده لنفی که ناحیه سلول‌های B را با رنگ سبز و ناحیه پاراکورتکس را با رنگ قرمز می‌توان مشاهده کرد:



طحال

وظایف طحال:

۱. پاکسازی خون از:

الف) سلول‌های پیر فرسوده و آسیب دیده

ب) مجموعه آنتی‌ژن و آنتی‌بادی (immune complex)

پ) عوامل عفونی میکروبی که اکسونیزه شده‌اند. (یعنی برای فاگوسیتوز آماده شده‌اند).

۲. وظیفه ایمنولوژیک: طحال عضو است که در آن پاسخ به آنتی‌ژن‌هایی که از طریق خون وارد بدن می‌شوند، اتفاق می‌افتد. پارانسیم طحال از دو بخش a. Red pulp: مربوط به وظایف عمومی مانند پاکسازی و

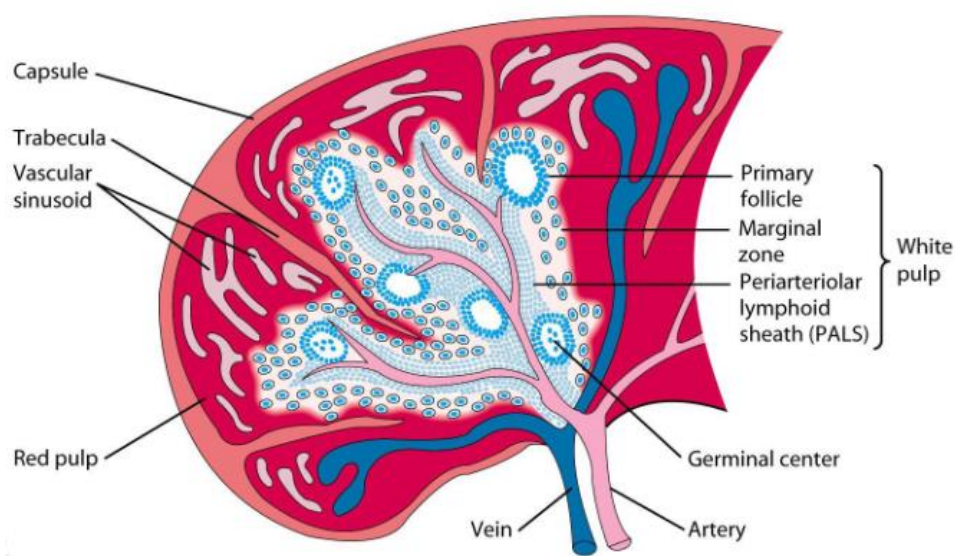
b. White pulp: مربوط به وظایف ایمنولوژیک

ساختار طحال شباهت زیادی به غدد لنفاوی دارد؛ به این صورت که سلول‌های B و T از هم جدا شده‌اند. در طحال نیز فولیکول‌های لنفاوی مربوط به سلول‌های B موجودند که ممکن است اولیه یا ثانویه باشند و ناحیه سلول T که در مجاور ناحیه سلول‌های B است که به آن پالس می‌گویند و در اطراف رگ‌های خونی و سرخرگ‌های مرکزی می‌باشد.

در فضای بین red pulp و ناحیه پالس در white pulp قسمتی به نام marginal zone قرار دارد که جز white pulp بوده و حاوی سلول‌های B و ماکروفاژها بوده. این سلول‌های B، سلول‌های B حاشیه‌ای نامیده می‌شوند و از نظر عملکرد با سلول‌های B فولیکولی متفاوتند.

بافت‌های لنفاوی در قسمت‌های مختلف بدن از جمله آپاندیس، لوزه‌ها و ... نیز موجودند و فقط به غدد لنفاوی یا طحال محدود نمی‌شوند و ساختارهای فولیکولی و تجمع سلول‌های T و B و APC را می‌توان در تمام آن‌ه دید و از نظر ساختار و عملکرد تا حدود زیادی مشابه یکدیگرند.

Spleen



چرخه لنفوسیت‌ها

گردش لنفوسیت‌ها در نقاط مختلف بدن به این دلیل است که هر لنفوسیت راحت‌تر بتواند با آنتی‌ژن مربوط به خود برخورد داشته باشد. ۲ سیستم اصلی گردش سلولی در بدن ما وجود دارد.

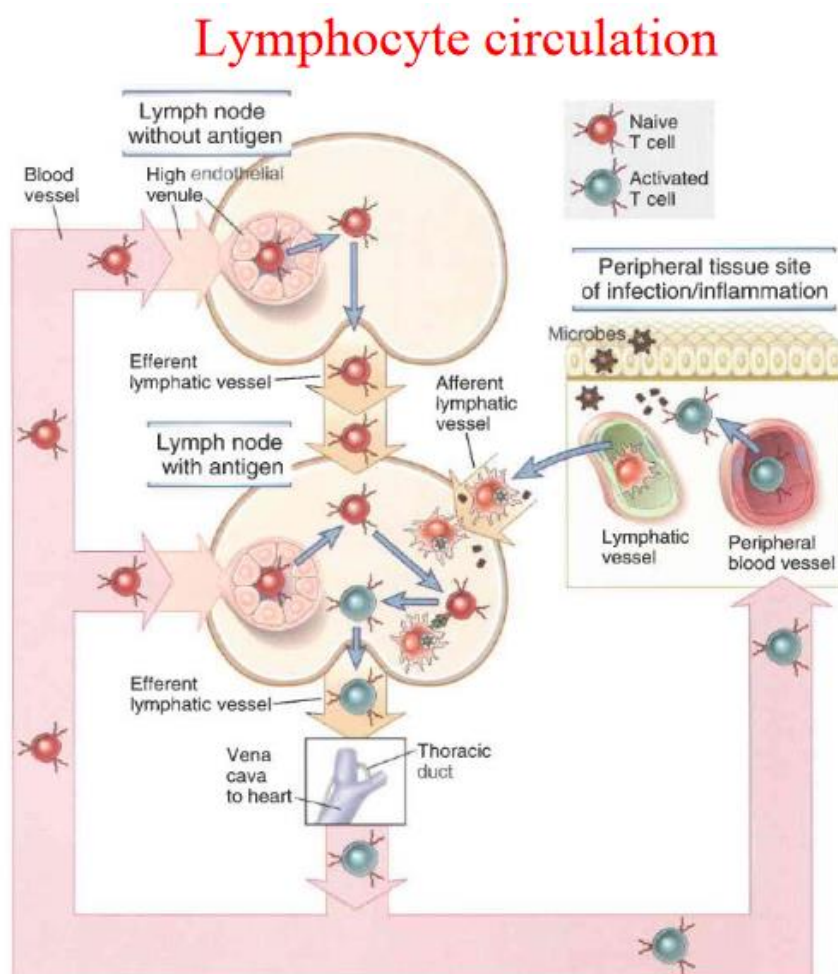
۱. جریان خون.

۲. جریان لنف که این دو نیز در نهایت به هم متصل می شوند.

فراخوانی لنفوسیت‌ها

به معنی حرکت لنفوسیت‌ها از خون به بافت‌ها می باشد.

لانه‌گزینی لنفوسیت‌ها: به معنی حرکت گروه خاصی از لنفوسیت‌ها به بافت آسیب دیده می باشد.



لنفوسیت‌های نحیف می توانند وارد غدد لنفی شوند. در صورتی که در آن جا به آنتی ژن برخورد کنند فعال شده و می توانند وارد بافت‌های لنفاوی محیطی شوند و دیگر نمی توانند به غده لنفاوی وارد شوند و در صورتی که به آنتی ژن برخورد نکنند وارد غده لنفی دیگری خواهند شد و بدین ترتیب، یک لنفوسیت در عرض ۲۴ ساعت در تمام غدد لنفاوی در گردش است.