

فصل پانزدهم

ایمنی در مقابل باکتریها:

اهداف این فصل: دانشجو پس از مطالعه این فصل باید بتواند:

- 1- چگونگی ایجاد عفونت توسط باکتریها را بنویسد.
- 2- نحوه دفاع در مقابل باکتریهای خارج سلولی را شرح دهد.
- 3- نحوه ایجاد عفونت توسط توکسین باکتریها را شرح دهد.
- 4- پاسخ دفاع ذاتی در برابر باکتریهای خارج سلولی را توضیح دهد.
- 5- نحوه مشارکت سیستم کمپلمان در برابر باکتریهای خارج سلولی را توضیح دهد.
- 6- ایجاد عفونت توسط باکتریهای داخل سلولی را شرح دهد.
- 7- دفاع ذاتی در برابر عفونت‌های ناشی از باکتریهای داخل سلولی را بنویسد.
- 8- پاسخ ایمنی هومورال در مقابل عفونت‌های ناشی از باکتریهای خارج سلولی را توضیح دهد.
- 9- پاسخ ایمنی سلولی در مقابل عفونت‌های ناشی از باکتریهای داخل سلول را بنویسد.
- 10- نقش سایتو کاین‌های مختلف را در مبارزه با عفونت‌های داخل و خارج سلولی شرح دهد.
- 11- فرار باکتریهای داخل و خارج سلولی را از سیستم دفاعی شرح دهد.

ایمنی در مقابل باکتریها

ایجاد و گسترش هر بیماری عفونی در میزبان شامل مراحل پیچیده‌ای از ارتباط متقابل بین میزبان و میکروب می‌باشد. وقایع کلیدی در جریان ابتلا به عفونت شامل ورود میکروب به بدن و تهاجم و تجمع در بافت‌های میزبان، گریز از پاسخ‌های ایمنی و بالاخره ایجاد آسیب بافتی و یا اختلال در فعالیت طبیعی بافتهای میزبان می‌باشد. بیماریزایی باکتریها معمولاً به دو صورت کلی صورت می‌گیرد، یکی خود حمله و گسترش باکتری و دیگری ترشح سموم.

معمولاً هر دو بازوی ایمنی ذاتی و اکتسابی در مقابل باکتریها به دفاع می‌پردازند. ایمنی ذاتی - خط اول دفاعی و ایمنی اکتسابی در خط دوم دفاع قرار دارد. بعضی از باکتریها که از خط اول دفاعی یعنی ایمنی ذاتی فرار می‌کنند در چنگ ایمنی اکتسابی گرفتار می‌شوند. بعبارتی ایمنی اکتسابی به کمک ایمنی ذاتی می‌شتابد. ایمنی اکتسابی و ذاتی به صور مختلف بدفاع در مقابل باکتریها می‌پردازند.

بقا یا بیماریزایی میکروب‌ها در میزبان تحت تاثیر توانایی و یا مقاومت میکروبها از ساز و کارهای حفاظتی میزبان می‌باشد. عفونت زایی تعادل بین حمله میکروب و دفاع میزبان است یعنی یک مبارزه بین میکروبهای بیماریزا و میزبان برای بقا وجود دارد. در بعضی از عفونت‌ها، آسیب بافتی ناشی از خود میکروب به تنهایی نیست، بلکه ناشی از پاسخ میزبان علیه میکروب و فراورده‌های آن

می‌باشد. باکتری‌ها را در یک نگاه کلی به دو دسته خارج سلولی و داخل سلولی تقسیم می‌کنند که دفاع متفاوتی در مقابل آنها بوجود می‌آید.

پاسخ ایمنی در مقابل باکتری‌های خارج سلولی:

باکتری‌های خارج سلولی توانایی تکثیر در خارج از سلول میزبان را دارند. اینگونه باکتری‌ها قادرند در سیستم گردش خون، بافت همبند و یا فضاهای خارج سلولی از قبیل راه‌های هوایی و مجاری گوارش تکثیر شوند. بیماری‌زایی آنها نیز می‌تواند از طریق ایجاد التهاب و تخریب در محل عفونت باشد، نظیر کوکسی‌های چرک‌زا، یا از طریق تولید سم باشد.

توکسین‌های باکتری‌های خارج سلول به صورت ترشحی (اگزوتوکسین) و یا سموم درونی (اندوتوکسین) می‌باشند. اگزوتوکسین‌ها، به صورت فعال ترشح می‌شوند در صورتیکه اندوتوکسین‌ها جزئی از دیواره سلولی باکتری می‌باشند.

1- ایمنی ذاتی علیه باکتری‌های خارج سلولی:

بیگانه خواری و التهاب - باکتری‌های خارج سلولی می‌توانند به صورت عادی و بدون واسطه توسط سلول‌های بیگانه خوار بلعیده شوند. آنها همچنین پس از پوشیده شدن با عواملی نظیر اجزا کمپلمان و یا آنتی بادی - از طریق گیرنده مخصوص موجود در سطح سلول‌های بیگانه خوار بلعیده می‌شوند. ماکروفاژهای بافتی - و نوتروفیل‌ها فاگوسیت‌های عمده بدن هستند. ماکروفاژها پس از بلع باکتری - پس از یک سری وقایع داخل سلولی و خارج سلولی تحریک شده و سایتوکاین‌هایی نظیر اینترلوکین - 1 و اینترلوکین - 6 با خاصیت التهابی را

ترشح می‌کنند. اثرات موضعی این فرآیند - فعال شدن اندوتلیوم عروقی - افزایش نفوذ پذیری عروق و ورود کمپلمان و آنتی بادیها به محل عفونت است. این امر همچنین باعث افزایش ورود مایعات و سلولها به گره‌های لنفاوی می‌شود. فاکتور نکروز کننده تومور ($\text{TNF-}\alpha$) و اینترلوکین - 1 موجب افزایش بروز مولکولهای چسبان بر روی اندوتلیوم عروق می‌شوند. با این کار چسبندگی اندوتلیوم عروق را به نوتروفیل ها و پس از آنها، به لنفوسیت‌های T فعال، افزایش می‌دهند.

اثرات سیستمیک این سایتو کاین ها، اثر بر روی هیپوتالاموس است که موجب القای تب برای کاهش میزان رشد میکروارگانیسم ها شده و همچنین باعث القای تولید پروتئین‌های مرحله حاد توسط هپاتوسیت‌های کبد می‌شود. در طی فاگو سیتوز، ماکروفاژها، اینترلوکین - 8 را نیز ترشح می‌کنند که سایتو کاینی کموتاکتیک برای نوتروفیل ها است. از دیگر ترشحات ماکروفاژها، پروتئین‌های کمپلمان است که به برداشت میکروبها و افزایش التهاب کمک می‌کنند.

در طی مرحله حاد التهاب، توسط سایتوکاین‌های مترشحه از ماکروفاژها نوتروفیل ها به محل جذب می‌شوند. در مرحله بعدی التهاب، منوسیت ها به محل التهاب ارتشاح یافته و در آنجا به ماکرو فاژهای بیشتری تکثیر و تمایز می‌یابند. بسیاری از عوامل بیماریزا بطور مستقیم بوسیله فاگوسیت‌هایی که دارای گیرنده‌های ذاتی برای اجزای دیواره سلولی میکروب ها هستند، شناسایی می‌شوند، نظیر گیرنده سه کمپلمان (CR3) و گیرنده مانوز که هر دو بطور

مستقیم به ساختارهای موجود بر روی سطح بسیاری از میکروارگانیسم ها متصل می شوند. با این وجود این روش روندی نسبتاً غیر موثر برای اتصال به میکرو ارگانیسم ها می باشد. شیوه موثر دیگر، برداشت میکروب اِپسونیزه شده است که در این صورت اَویدیته میان کنش بین میکروب اِپسونیزه شده و فاگوسیت واجد گیرنده مناسب اِپسونین، افزایش می یابد. سه دسته اِپسونین وجود دارد که هر کدام در مراحل مختلفی در طول یک پاسخ ایمنی تولید می شوند.

الف - اِپسونین هایی که بدنبال فعال شدن آبشار کمپلمان حاصل می شوند. نظر به اینکه اجزای آبشار کمپلمان از پیش ساخته شده می باشند، لذا اِپسونین های مشتق شده از کمپلمان اولین نوعی از اِپسونین ها هستند که نمایان می شوند.

ب - پروتئین های مرحله حاد در پاسخ به سایتو کاین های التهاب (نظیر اینترلوکین - 1، اینترلوکین - 6، و فاکتور نکروز کننده تومور) توسط کبد ساخته می شوند. این پروتئین ها عبارتند از: الف پروتئین واکنشی C¹(CRP) که به لیپویلی سارکارید (LPS) میکروبی متصل می شود. پروتئین اتصالی به مانوز که نوعی لکتین است و به بنیان های مانوز در دیواره سلولی با کتریها اتصال می یابد. هر دو پروتئین اِپسونین بوده و توانایی فعال سازی آبشار کمپلمان را دارند.

ج - سومین دسته اِپسونین ها، آنتی بادیها می باشند. چندین زیر کلاس از آنتی بادیها بعنوان اِپسونین عمل نموده و از طریق گیرنده های FC خود به بیگانه خوار اتصال می یابند.

1 - Creactive Protein

اما در مجموع شناسایی از طریق اپسونین، تنها راه شناسایی نمی‌باشد. در بدن لنفوسیت‌های B اختصاصی علیه هر آنتی ژن وجود دارد. اگر چه ممکن است روزها یا هفته‌ها برای گسترش پاسخ آنتی بادی اولیه زمان نیاز باشد، اما آنها سبب می‌شوند تا هر میکروبی که توسط اپسونین‌های ذاتی شناسایی نشده‌اند - سرانجام توسط گیرنده‌های سیستم ایمنی اکتسابی شناسایی می‌شوند. علاوه بر این گروهی از باکتریها دارای کپسول پلی ساکاریدی ضخیم هستند که مانع شناسایی باکتریها توسط سیستم ایمنی ذاتی می‌شوند، مگر اینکه بوسیله آنتی بادی اپسونیزه شوند.

از طرفی عمل فاگوسیتوز توسط نوتروفیل و ماکروفاژها سبب تحریک روند متابولیسمی بنام انفجار تنفسی می‌شود که طی آن چندین فرآورده متابولیسمی سمی اکسیژن و نیتروژن تولید می‌شود. این ترکیبات بر فرآیند کشته شدن عامل میکروبی همکاری می‌کنند.

2- نقش آنتی بادیها در دفاع علیه باکتریهای خارج سلولی:

در برابر باکتریهای خارج سلولی ایمنی هومورال (آنتی بادی) نقش مهمی بعهده دارد. یکی از ساده ترین اعمال آنتی بادیها، ممانعت از اتصال باکتریها و سموم آنها به گیرنده‌های موجود بر روی سلول‌های اپی تلیال می‌باشد که به این روند، خنثی سازی می‌گویند. عمل خنثی سازی بطور عمده توسط اصلی ترین ایمونو گلوبولین موجود در خون یعنی IgG و مهمترین ایمونوگلوبولین موجود در ترشحات بدن نظیر بزاق - شیر، آغوز انجام می‌گیرد. IgG مهمترین آنتی بادی

خشتی کنند سموم است. خصوصیت ساده و مفید دیگر آنتی بادیها، ناشی از وجود دو جایگاه اتصال به آنتی ژن می باشد که باعث می شود، آنتی بادی بتواند همزمان با دو آنتی ژن اتصال متقاطع برقرار سازد.

در ملکول IgM که 10 جایگاه اتصال به آنتی ژن دارد، این خصوصیت به صورت ملموس تر به چشم می خورد. در عمل خشتی سازی، میکروبهای خارج سلولی توسط کمپلکس های ایمنی آگلوتینه شده و برای بلع توسط فاگوسیت ها و بدام افتادن در بافت های لنفاوی ثانویه توسط سلولهای دندریک آماده می شوند. آنتی بادی از طریق اپسونیزاسیون نیز در اتهدام باکتریهای خارج سلولی نقش دارد. در حقیقت اپسونین توانایی آنتی بادی ها در خشتی کردن و آگلوتینه کردن عوامل بیماریزاست و در حذف آنها موثر نمی باشد. این عمل توسط سلولهای کمکی واجد گیرنده های FC صورت می گیرد. این سلولها عبارتند از فاگوسیت های ماکروفاژها و نوتروفیل ها که میکروب های اپسونیزه شده توسط آنتی بادیها را بلعیده و از بین می برند. ماست سلها، بازوفیل ها، اتو زینوفیل ها و سلولهای کشنده طبیعی با داشتن FC رستپور به آنتی بادی چسبیده و فعال می شوند که با فعال شدن این سلولها، ترکیبات از پیش ساخته ای که در گرانول خود دارند، بر روی میکروب رها می کنند.

یکی از مهمترین اعمال آنتی بادی ها در دفاع میزبان، پوشاندن سطح میکروبها برای افزایش برداشت آنها توسط سلولهای فاگوسیت کننده ای است که دارای گیرنده FC می باشند.

3- نقش کمپلمان در دفاع علیه باکتریهای خارج سلولی:

همانطور که قبلاً در فصل کمپلمان گفته شد، کمپلمان اجزا زیموژنی هستند که به صورت غیر فعال توسط ماکروفاژها ساخته می‌شود و برای اعمال اثر باید فعال شوند. سه مسیر کلاسیک، فرعی و لکتین برای فعال شدن کمپلمان شناخته شده است. در سه مسیر، کمپلمان به سه طریق به انهدام باکتری کمک می‌کند. در صورت فعال شدن کمپلمان تا مرحله جز C9 و تشکیل کمپلکس حمله غشایی، با ایجاد سوراخ در غشاء باکتری و به هم خوردن فشار اسمزی داخل سلولی، باکتری منهدم می‌شود. راه دیگر آن است که اجزا بوجود آمده از قبیل C5b , C3b (پسونین ها) با پوشاندن باکتری - بلع و نابودی آنها را توسط سلولهای بیگانه خوار تسهیل می‌کنند. در بعضی از افراد بدلیل اولیه و یا ثانویه - نقص اجزا کمپلمان باعث گسترش عفونت‌های چرکزا می‌شود.

توکسین ها:

1- **اگزوتوکسین:** اصطلاح اگزوتوکسین به منظور افتراق این پروتئین‌های ترشحی، از اندوکسین ها که بخشی از دیواره سلولی باکتریهای گرم منفی می‌باشند، بکار میرود. امروزه مشخص شده است که بعضی از پروتئین‌های توکسیک باکتریها که در سیتوپلاسم یا پری پلاسم آنها قرار دارند، بطور معمول ترشح نشده و آنها بدنبال لیز باکتریها آزاد می‌شوند. اگزو توکسین ها توسط بسیاری از باکتریهای گرم مثبت و گرم منفی تولید می‌شوند. آنها با یکدیگر، در فعالیت‌های خود و نوع سلولها یا قسمتی از بافت میزبان که مورد هدف قرار

می‌دهند، متفاوت هستند، بر این اساس، آگزوتوکسین‌ها را به سه دسته تقسیم می‌کنند.

الف - سایتوتوکسین‌ها: سایتوتوکسین‌ها با مهار سنتز پروتئین سبب مرگ سلولی انواع مختلفی از سلول‌ها می‌شوند. باکتری‌های تولیدکننده اینگونه توکسین‌ها عبارتند از کورینه باکتریوم دیفتری عامل ایجاد دیفتری، کلسترید یوم دیفیسیل عامل ایجاد کولیت با غشای کاذب و گونه‌های شیگلا که سبب ایجاد دیسانتری می‌شوند.

ب - نوروٹوکسین‌ها: که در عملکرد سیناپس عصبی تداخل می‌نمایند. کلسترید یوم تتانی عامل بیماری تتانوس (کزاز) و کلسترید یوم بوتولینوم عامل ایجادکننده بوتولیسم از این نوع باکتری‌های تولیدکننده نوروٹوکسین‌ها هستند.

ج - آنروتوکسین‌ها: باکتری‌های تولیدکننده اینگونه توکسین‌ها عبارتند از و پیریولکرا عامل و با و اشرشیا کلی مسبب ایجاد گاسترو و آنتریت که موجب از دست رفتن مایعات و انتقال یونها از جدار مخاط روده می‌شوند.

سوپر آنتی ژن: آگزوتوکسین مترشح‌ه توسط استافیلوکوکوس آرئوس، یک نوع سوپر آنتی ژن بوده که میانجی اتصال مولکول‌های MHC کلاس II سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی ژن به گیرنده‌های آنتی ژنی لنفوسیت‌های $CD4^{+}$ می‌باشد. در حالت معمول، پاسخ‌های سلول $CD4^{+}$ فقط در مقابل مجموعه مولکول‌های MHC کلاس II و پپتید آنتی ژن خاصی است که گیرنده آنتی ژنی سلول T (TCR) برای آن اختصاص باشد. اما سوپر آنتی ژن، میانجی اتصال غیر

اختصاصی TCR ها به مولکولهای MHC کلاس II بدون دخالت پپتید آنتی ژنی می‌شوند. این حالت موجب فعال شدن گسترده سلول T و تولید مقدار بسیار زیاد اینترلوکین - 2 گردیده که پیامد آن بروز علائم بالینی مختلفی می‌باشد.

اندوتوکسین ها:

بر خلاف اگزوتوکسین ها، اندوتوکسین ها پروتئینهایی محلول هستند و معمولاً از باکتریهای در حال رشد ترشح می‌شوند. اندوتوکسین ها، مولکولهای پیچیده مرتبط با سلول بوده و بخشی از غشا خارجی باکتریهای گرم منفی را تشکیل می‌دهند. یکی از اندوتوکسین‌های مهم، LPS است. تزریق داخل جلدی مقادیر اندک اندوتوکسین، سبب ایجاد پاسخ التهابی می‌شود که مشخصه آن ارتشاح سلولهای تک هسته‌ای منوسیت ها و لنفوسیت‌ها و نوتروفیل (در حالت افزایش اندوتوکسین) می‌باشد.

در این حالت، اندوتوکسین ها بطور غیر مستقیم با تحریک ترشح سایتوکاین‌های التهابی از سلولهای فاگوسیت کننده باعث القای تب می‌شوند.

اندوتوکسین باکتریها، آبشار کمپلمان را نیز فعال می‌کنند و سبب تحریک رها شدن سایتوکاین ها در میزبان می‌شوند. در غلظت‌های بالا، بطور کلی هم کمپلمان و هم سایتوکاین ها توکسیک هستند. آبشار کمپلمان فرایندهای فاگوسیتی را فعال نموده و سایتوکاین ها بعنوان مولکولهای پیام دهنده که واسطه گسترش پاسخ ایمنی می‌باشند، عمل می‌کنند.

ایمنی علیه باکتریهای داخلی سلولی:

بسیاری از عوامل بیماریزا در سیتوپلاسم سلولهای آلوده شده میزبان تکثیر می‌یابند. این عوامل بیماریزا شامل گروههایی هستند که یا در سایتوزول مستقر می‌شوند و یا اینکه دارای توانایی رشد در داخل اندوزوم می‌باشند. در هر دو حالت این باکتریها از دسترس آنتی بادی ها دور بوده و باید به کمک روشهای دیگر از قبیل فاگوسیتوز و ایمنی سلولی کشته شوند.

1- فاگوسیتوز: با وجود آنکه، فاگوسیتوز از نظر فیلوژنی جایگاه بسیار قدیمی دارد ولی هنوز بعنوان یکی از مهمترین مکانیزمهای دفاعی در مقابل عفونت میکروبی باقی مانده است. بعضی از گونه‌های باکتریها نظیر استرپتوکوکوس پنومونیه و نیسریا منتریتیدیس کپسولهای پلی ساکاریدی تکامل یافته‌ای دارند که به آنها کمک می‌کند که در برابر بلعیده شدن توسط سلولهای بیگانه خوار مقاومت کنند. برخی دیگر از باکتریها به زندگی کردن در داخل سلول سازگار شده‌اند و سرعت ورود خود را به سلولهای میزبان با اتصال به گیرنده‌های محرک فاگوسیتوز افزایش می‌دهند. بطور مثال اینوسین پروتئین غشای خارجی یرسینیا سِدو توبرکلوزیس، روند فاگوسیتوز و در نتیجه ورود باکتری را بداخل سلولهای میزبان تحریک می‌کند. به همین صورت دیگر باکتریهای داخل سلولی نظیر لژیونلا مایکوباکتریوم، بردتلا نیز به گیرنده سه کمپلمان CR3 که تشابه به زیادی در توالی باگیرنده‌های اینوسین دارد، متصل می‌شوند.

تعداد اندکی از باکتریهای گرم منفی نظیر بارتونلا با سیلیفر میس، از اریتروسیت ها بعنوان سلول میزبان استفاده می کنند. اریتروسیت ها این باکتریها را از اثرات سیستم ایمنی هومورال محافظت کرده و همچنین فاقد سیستمهای دفاعی ضد میکروبی داخل سلولی مانند لیزوزوم می باشند. با ورود باکتری بداخل سلول میزبان، باکتری باید با محیط نا امن خطرناک فاگوزوم مقابله کند. بعضی از گونه های باکتریها در داخل فاگوزوم باقی مانده در حالیکه عده ای نظیر لیستریا منوسایتوزن و گونه های شیگلا از داخل فاگوزوم به سائیزول می گریزند. این باکتریها برای زندگی داخل فاگوزوم تخصص یافته اند که یا با مهار ادغام فاگوزوم به لیزوزوم از کشته شدن فرار می کنند (نظیر مایکوباکتریوم توبرکلوریس و لژیونلا پنوفیلیا) و یا نظیر کوکسیلا برنتی با محیط نا امن فاگوزوم سازگار شده اند.

ماکروفازها طی فاگوسیتوز با ترشح سائوکاین های التهابی اندوتلیوم عروق را فعال ساخته و سبب ایجاد تب و رها شدن پروتئین های مرحله حاد می شوند. سلولهای Th^1 , $CD8^+$ و NK با ترشح گاما ایترفرون به فعال شدن ماکروفازها کمک می کنند.

فعال شدن ماکروفازها، موجب افزایش چشمگیر انفجار تنفسی و تولید متابولیت های سمی اکسیژن (اکسیژن - آب اکسیژنه) و نیتروژن (نیتریک اکساید، نیتريت و نیترات) می شود. فعال شدن ماکروفاز میزان ادغام فاکوزوم و لیزوزوم را

نیز افزایش می‌دهد. همه این اثرات با یکدیگر به کشتن باکتریهای نظیر مایکو باکتریوم در داخل فاگوزوم ماکروفاژها کمک می‌کنند.

ماکروفاژهایی که میزبان باکتریهای با قدرت سازگاری زیاد هستند، بطور پیشرونده‌ای توانایی فعال شدن را از دست می‌دهند و در نهایت قادر به پاکسازی عفونت نخواهند بود. در طی چنین عفونت‌های مزمن، ماکروفاژهای آلوده با لایه ایی از لنفوسیت ها و ماکروفاژها محصور می‌شوند که به آن بافت گرانولوماتوز می‌گویند. از دیگر اثرات فعال شدن ماکروفاژها، افزایش بروز MHC کلاس دو و مولکول کمک تحریکی سلول T نظیر B_{7-1} (CD80) می‌باشد که به آنها توانایی فعال ساختن لنفوسیت‌های $TCD 4^+$ مبتدی را می‌دهد. علاوه بر سایتوکاین و ترکیبات التهابی، ماکروفاژهای فعال شده چندین سایتوکاین و ترکیبات محلول دیگری نظیر $1L - 12$ نیز ترشح میکنند که سلولهای T فعال شده را به سمت Th1 سوق می‌دهد.

ایمنی سلولی علیه باکتریهای داخل سلولی:

با توجه به اینکه آنتی بادی به باکتریهای داخل سلولی دسترسی ندارد، ایمنی سلولی عامل اصلی انهدام باکتریهای داخل سلول می‌باشد. ایمنی سلولی مجموعه‌ای از فعالیت لنفوسیت‌های T سلولهای منونوکلئر می‌باشد. فعالیت لنفوسیت‌های $TCD 4^+$ بدین ترتیب است که سلولهای مذکور فقط در حضور پپتید و MHC کلاس دو و مولکولهای کمک تحریکی سطح سلولهای عرضه کننده آنتی ژن حرفه‌ای صورت می‌گیرد. قویترین مولکولهای کمک تحریکی

لنفوسیت‌های T، مولکولهای CD86 , CD80 (B7-1 , B7-2) است که بطور کلی روی سلولهای دندریتیک بالغ (نوع انگشتی)، ماکروفاژهای فعال شده و لنفوسیت‌های B فعال شده بارز می‌شوند. بدنبال فعال شدن با آنتی ژن، لنفوسیت‌های T به یکی از چندین فنوتایپ مختلف تمایز می‌یابند که معروفترین آنها لنفوسیت‌های Th_1 , Th_2 می‌باشد. این سلولها با مجموعه سایتو کاینی که تولید می‌کنند، مشخص گردیده و بدین طریق اعمال اجرایی موثری در دفاع میزبان بر عهده دارند.

لنفوسیت‌های Th_1 ، با تولید سایتوکاین‌هایی نظیر اینترفرون گاما و اینترلوکین 2- نقش اصلی را در کنترل ایمنی سلولی بعهدہ دارند. عملکرد اصلی لنفوسیت‌های Th_1 ، فعال سازی ماکروفاژها بوده که این عمل را عمدتاً با واسطه، اینترفرون گاما و لیگاند $CD40L$ (CD40) سطحی سلول انجام می‌دهند. از طرفی، فعال شدن ماکروفاژها باعث افزایش ترشح سایتوکاین‌های التهابی و نهایتاً القای انفجار تنفسی می‌شود. اینترفرون گاما مترشح از لنفوسیت‌های Th_1 نیز سبب القای تعویض کلاس ایمونوگلوبولین در لنفوسیت‌های B به سمت تولید IgG_3 , IgG_1 می‌شود که از اپسونین‌های قوی می‌باشند. بنابراین لنفوسیت‌های Th_1 نقش مهمی در کنترل ایمنی با واسطه ماکروفاژها دارند.

سایتوکاین‌های Th_1 اثرات دیگری نیز دارند که در ایمنی علیه عوامل بیماری زای داخلی سلولی حائز اهمیت هستند. اینترفرون گاما، موجب افزایش بیان چندین

ژن در ناحیه MHC شده که این امر خود منجر به بالا رفتن میزان پردازش آنتی ژنها در مسیر MHC کلاس یک و عرضه آنها به سلولهای TCD_8^+ می شود.

لپستریا منوسایتوزن:

این باکتری ارگانیزم گرم مثبت و میله ای شکل بوده که از طریق مواد غذایی انتقال یافته و عفونت لیستر یوزرا بوجود می آورد. این بیماری هر چند که در موارد اپیدمی و اسپورادیک در افراد سالم دیده می شود ولی عمدتاً در افراد با ضعف سیستم ایمنی ایجاد می شود. هر چند که این بیماری می تواند باعث التهاب دریچه های قلب و سقط جنین شود ولی در لیستریوز بالغین عمدتاً سیستم اعصاب مرکزی را درگیر می کند. این باکتری معمولاً توسط ماکروفاژها بلعیده می شود ولی دو ساعت بعد از عمل فاگوسیتوز توسط ماکروفاژهای روده، با تولید توکسین لیستریولیزین O، غشای فاگوزوم را سوراخ کرده و سپس متلاشی می کند و بدین طریق از محیط نا امن فاگوزوم فرار نموده و وارد سیتوزول می شود. در محیط سیتوزول باکتری فرصت پیدا می کند که تکثیر یابد. بدین صورت که لیستریای در حال تقسیم در سیتوزول با رشته های اکتین سلول احاطه می شود. این رشته ها ساختار دمی شکل را در یک قطب سلول باکتری ایجاد می کند. طی روند مداوم پلیمریز اسیون و تجزیه (دپلیمر یزاسیون) در دو انتهای ساختار دم، ارگانیزم از سیتوزول بسوی غشای پلاسمایی به پیش رانده می شود. این فرایند سبب ایجاد بر آمدگیهایی در سطح سلول گردیده که می تواند بداخل سلول مجاور نفوذ کرده و سپس جذب شود. بنابراین سلولهای تازه آلوده شده

حاوی باکتری‌هایی در یک واکوئل دو غشایی بوده که پس از لیز این واکوئل توسط لیستریولیزین O، باکتری بداخل سایتوزول آزاد می‌شود و در آنجا می‌تواند تکثیر یابد. بنابراین انتشار سلول به سلول باعث گسترش باکتری بداخل بافت‌ها می‌شود.

اگر چه آنتی بادی‌ها ممکن است واسط ایمنی در مقابل با لیستریا در مرحله خارج سلولی اولیه باشند، ولی باکتری لیستریا، داخل سلولی بوده و برای ایمنی موثر در مقابل آن، به پاسخهای با واسطه لنفوسیت T نیاز است. در مرحله داخل فاگوزومی، آنتی ژنهای لیستریا توسط مولکولهای MHC کلاس دو به سطح سلول ارسال شده و در آنجا به سلول‌های $TCD4^+$ عرضه می‌شوند. در مرحله بعد لنفوسیت‌های T مزبور باعث فعال شدن خصوصیات باکتری کشی فاگوسیت آلوده شده می‌شوند. پس از خزیدن باکتری بداخل سایتوزول، آنتی ژنهای لیستریا می‌توانند وارد مسیر MHC کلاس یک شده و سپس به لنفوسیت‌های $TCD8^+$ عرضه شوند.

مایکو باکتریوم ها:

بخش عمده‌ای از 60 گونه جنس مایکوباکتریوم، غیر بیماریزا می‌باشند ولی با این وجود شمار اندکی از آنها عامل بیماریهای خطرناکی در انسان و سایر حیوانات هستند. این بیماریها اغلب شامل سل و جذام بوده که به ترتیب توسط مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکو باکتریوم لپره ایجاد می‌شوند. مایکوباکتریوم ها عوامل بیماریزای داخل سلولی اختیاری هستند که تمایل خاصی به آلوده

ساختن ماکروفاژها دارند و در فاگوزوم‌های آنها تکثیر می‌یابند. مطالعات بر روی مایکوباکتریوم توپرکلوزیس نشان داده است که این باکتری با کاهش روند ادغام فاگوزوم با لیزوزوم‌ها شرایط بقا را در محیط نا امن فاگوزوم فراهم می‌سازد. مکانیزم دقیق کنترل ادغام فاگوزوم با وزیکول دیگر در سلول توسط باکتری هنوز بعنوان معمایی جالب توجه باقی مانده است و از این رو علاقه خاصی به شناسایی ژنهای عامل این ویژگی باکتری وجود دارد.

این باکتری در مقابل هضم شدن بخصوص توسط ماکروفاژها مقاوم هستند، لذا پایداری آنها منجر به تشکیل بافت گرانولوماتوز و تخریب غیر قابل برگشت ریه می‌شود.

ایمونوپاتولوژی مایکوباکتریوم:

ایمنی موثر به مایکوباکتریوم‌ها بواسطه لنفوسیت Th_1 صورت می‌گیرد که بطور عمده از طریق فعال شدن مکانیزم‌های ضد باکتری ماکروفاژهای آلوده و به مقدار کمتر از طریق فعال شدن لنفوسیت‌های TCD_8^+ می‌باشد. قسمت عمده آسیب بافتی میزبان آلوده به این باکتریها بدلیل فعال شدن مکرر ماکروفاژهای آلوده توسط لنفوسیت‌های Th_1 می‌باشد. پاسخ ماکروفاژها به فعال شدن بطور پیشرونده‌ای کاهش می‌یابد و توسط لایه‌ای از فاگوسیت‌ها و لنفوسیت‌های T به نام گرانولوها پوشیده می‌شوند. گرانولوماها ساختارهایی کوچک نکروتیک و ندولار هستند که در آنها باکتری در نهایت از بین می‌رود. لنفوسیت‌های TCD_8^+ نیز احتمال می‌رود که به لیز ماکروفاژهای آلوده کمک کنند. همچنین بموازات

افزایش تعداد گرانولوماها بافت گرانولوماتوز گسترش می‌یابد. تخریب بطور غیر قابل برگشت بوده و منجر به کاهش تدریجی عملکرد طبیعی ریه می‌شود. در افراد با ضعف سیستم ایمنی باکتری از ریه گریخته و سبب ایجاد بافت گرانولوماتور در مکانهای آناتومیکی دیگر شامل استخوانها و مفاصل، مغز، روده و ارگانهای اصلی مانند کبد و طحال می‌شود. بیماری جذام بعنوان الگویی برای شناخت اهمیت تعادل Th_1 به Th_2 در پاسخهای سیستم ایمنی انسان به باکتری عفونت زا می‌باشد. در جذام توپر کلویید پاسخهای ایمنی از نوع Th_1 ، سطوح بالای ایمنی سلولی محافظت کننده‌ای بوجود می‌آورد که باکتری را بطور موثری پاکسازی می‌کند، اما اثر التهاب حار ناشی از سلولهای Th_1 تخریب پوست و کاهش قوه ادراک و حساسیت در اعصاب محیطی بواسطه تخریب عصب می‌باشند.

در جذام لپروماتوز، بیماران به سمت پاسخهای Th_2 قوی پیش می‌روند که پیامد آن عدم توانایی در ایجاد ایمنی موثر می‌باشد. در جذام لپروماتوز، باکتریها می‌توانند با امنیت کامل بخصوص در بافت‌های سطحی صورت تکثیر یابند. تاکنون مشخص نشده که چرا در مقابل مایکوباکتریوم ها با طیف وسیعی از پاسخهای ایمنی مختلف مواجه هستیم، اگر چه توارت آمیزه‌ای از آل‌های HLA، خاص ممکن است تاثیر عمده‌ای در این امر داشته باشد.

فصل پانزدهم

ایمنی علیه باکتریها:

سئالات:

- 1- بقا و یا بیماریزایی میکروب ها در میزبان تحت تاثیر چه عواملی است؟
- 2- کدام بازوی ایمنی اکتسابی (هورمورال یا سلولی) در مقابل باکتریهای خارج سلولی عمل می کند؟
- 3- از ایمنی ذاتی، کدام یک علیه باکتریهای خارج سلولی کار آتر می باشند؟
- 4- تحریک سیستم ایمنی توسط سوپر آنتی ژنها چگونه صورت می گیرد؟
- 5- نقش اینترفرون گاما را در مکانیزم های نابودی باکتریهای داخل سلولی توضیح دهید.
- 6- لیستریامنوسایتوژنز و مایکو باکتریوم ها چگونه از دسترس سیستم ایمنی فرار می کنند.
- 7- تفاوت پاسخ ایمنی در جذام توبرکولوییدی و جذام لپروماتوز چیست؟