

فصل ششم: پاسخهای ایمنی غیراختصاصی

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

- 1- مشخصات ایمنی طبیعی را توضیح دهد.
- 2- اجزاء تشکیل دهنده ایمنی طبیعی را بنویسد.
- 3- نقش پوست و سطوح اپی تلیال را در ایمنی ذاتی توضیح دهد.
- 4- نقش دیفنسین را در دفاع طبیعی توضیح دهد.
- 5- نقش پدیده‌های فاگوسیتوز، اندوسیتوز و التهاب را در ایمنی غیراختصاصی توضیح دهد.

فصل ششم:

پاسخهای ایمنی غیر اختصاصی:

دفاع غیر اختصاصی (طبیعی)، علیه بیماریهای عفونی حداقل به اندازه دفاع اختصاصی (اکتسابی) مهم می باشد، با این وجود اهمیت آن بیشتر در جلوگیری از مراحل اولیه عفونت است. ایمنی غیر اختصاصی از بدو تولد وجود داشته و عناصر نسبتاً زیادی این نوع دفاع را پوشش می دهند (جدول شماره 1-6) این عناصر، غیر اختصاصی و تقریباً در برابر هر ماده ای که بدن را تهدید کند، مقابله می کنند.

اجزاء	اعمال اصلی
سطوح اپی تلیال بدن	جلوگیری از ورود میکروب
دیفنسین	کشتن میکروب
لنفوسیت داخل اپی تلیال	کشتن میکروب
نوتروفیل ها	بیگانه خوار و کشنده میکرب
ماکروفاژها	بیگانه خوار و کشنده میکرب
سلول کشنده طبیعی	نابود کننده هدف و فعال کننده ماکروفاژ
کمپلمان	کشتن میکرب، تبدیل میکروب به لقمه چرب و فعال نمودن کلومیت ها
پروتئین های فاز حاد	فعال کننده کمپلمان
سایتوکاین ها	التهاب، مقاومت در برابر عفونت، فعال کننده ماکروفاژ و دیگر سلولها

جدول 1-6 اجزاء اصلی ایمنی غیر اختصاصی

سلولهای اپی تلیال: سطوح اپی تلیال دست نخورده (سالم)، سد فیزیکی بین میکروبه‌های موجود در محیط خارجی و بافت میزبان می‌باشد. پوست، سطوح مخاطی، دستگاه گوارش و تنفس، سه سطح تماس اصلی بین میزبان و محیط می‌باشد. هر سه سد فوق، بوسیله سلولهای اپی تلیوم پیوسته‌ای محافظت شده و در صورت آسیب دیدگی و به هم ریختن پیوستگی آن، زمینه برای ابتلاء به عفونت فراهم می‌شود. اینکه، پوست با چه مکانیزمی علیه عفونت مقاومت می‌کند، بطور کامل شناخته نشده است، ولی می‌تواند ناشی از طبیعت خشک، محیط اسیدی، وجود اسیدهای چرب ضدباکتریایی و حضور فلور طبیعی آن باشد. تمام سلولهای اپی تلیال توسط یک لایه مخاطی پوشیده شده که تا حدودی از اتصال عوامل مهاجم به سطح سلول ممانعت بعمل می‌آورند. حرکت هماهنگ مژه‌های زیرمخاطی، ارگانیزمهای بدام افتاده در لایه مخاطی را از بدن می‌رانند که این فرآیند احتمالاً توسط اعمالی از قبیل سرفه و یا حرکات دودی دستگاه گوارش حمایت می‌شود. بعلاوه اینکه سلولهای اپی تلیال روده عمر کوتاه 30 ساعته داشته که کارایی عفونت را محدود می‌کند.

بسیاری از اپی تلیوم‌ها، پپتیدهایی تولید می‌کنند که خاصیت آنتی بیوتیکی داشته و شناخته شده ترین این پپتیدها، دیفنسین می‌باشد. دیفنسین‌ها در گرانولهای نوتروفیل‌ها به وفور یافت می‌شوند و حدود 5 درصد پروتئین‌های سلول نوتروفیل‌ها را تشکیل می‌دهند. دیفنسین‌ها آنتی بیوتیکهایی با طیف اثر وسیع بوده و ستنز آنها در پاسخ به سایتوکاین‌های التهابی نظیر اینترلوکین 1-،

فاکتور نکروز کننده تومور افزایش می‌یابد. اپی تلیوم روده پپتیدهای ضد میکروبی قوی بنام کریپتوسیدین ها را ترشح که قادرند مجرای درونی روده نظیر کریپتها را بطور موضعی استریل نمایند.

پوست با داشتن اسیدهای چرب زیاد ممانعت کننده رشد باکتریها و قارچها است. معده با داشتن اسیدکلریدریک با pH حدود 2 قادر به نابودی اکثر پاتوژنهای دستگاه گوارش است. بنابراین مواد کاهش دهنده اسید معده، از قبیل درمان با آنتی اسیدها و مهار کننده‌های H_2 حساسیت میزبان در برابر پاتوژن را افزایش می‌دهند. از دیگر پپتیدهای ضد میکروبی می‌توان آنزیم لیزوزیم در اشک و بعضی ترشحات مخاطی دیگر را نام برد که باعث نابودی اکثر پاتوژنهای گرم مثبت می‌شود.

اکثر سطوح بدن که در معرض محیط خارج قرار دارند، از باکتریها و قارچهای غیربیماری زا و یا بیماری زای ضعیف پوشانیده شده که این میکروارگانیسم ها را فلور طبیعی می‌نامند. از مناطقی که توسط فلور طبیعی اشغال شده اند، می‌توان دهان، پوست و دستگاه گوارش را نام برد. باکتریهای بی هوازی عناصر مهم فلور طبیعی در تمام نقاط بدن بوده و تراکم آن بطور گسترده‌ای برحسب محل متفاوت است. بطور مثال، در حالی که معده و قسمت ابتدایی روده کوچک عاری از میکروارگانیسم می‌باشند، محتویات قسمت انتهایی روده بزرگ ممکن است حاوی 1×10^{11} باکتری در هر گرم محتویات باشد. فلور طبیعی نقش مهمی در عمل دفاعی میزبان داشته، بطوریکه حذف باکتریهای بی

هوازی فلور طبیعی دستگاه گوارش توسط داروهای ضد میکروبی موجب افزایش حساسیت بیماران در برابر عفونت‌های ناشی از باکتریهای روده‌ای نظیر اشرشیاکلی و سالمونلا می‌شود. تمام مکانیزم‌هایی که فلور طبیعی توسط آن از استقرار یا عفونت توسط پاتوژنها ممانعت بعمل می‌آورد، بطور کامل شناخته نشده است. با این وجود، تحریک لنفوسیت‌های T و همچنین تولید آنتی بادیهای با خاصیت واکنش متقاطع، تحریک غیراختصاصی سیستم ایمنی، رقابت برای مواد غذایی، رقابت با گیرنده‌های موجود در سطح سلول‌های اپی تلیال و ترشح مواد سمی مثل اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه علیه میکروارگانیسم‌ها، از جمله مکانیزم‌هایی است که فلور طبیعی به میزبان در دفاع از خود ارایه می‌کند.

اندوسیتوز و فاگوسیتوز:

اگر میکروارگانیسم‌های مهاجم از سدهای فیزیکی و شیمیایی مختلف عبور نمایند، خط دوم دفاعی یعنی سلولهای تخصص یافته جهت نابودی هدف وارد عمل می‌شوند. اندوسیتوز و فاگوسیتوز، دو نوع از مکانیسم‌های ایمنی غیراختصاصی، با فرو بردن ماکرومولکولها و سلولهای خارجی منجر به تخریب و حذف داخل سلولی آنها می‌گردند. در هر دو روش، بلع ماکرومولکولهای خارجی منجر به ایجاد وزیکولهای اندوسیتی گردیده که مملو از عوامل خارجی می‌باشند. سپس وزیکولها به اجزاء حاوی PH اسیدی، بنام اندوزوم ها متصل می‌شوند. متعاقباً اندوزوم ها به لیزوزوم ها که حاوی آنزیم‌های تجزیه کننده‌ای از

قبیل نوکلئازها، لیپازها، و پروتئازها می‌باشند، اتصال یافته و مواد درون آنها به فرآورده‌های ساده‌ای همچون نوکلئوتیدها، قندها و پپتیدها شکسته می‌شود.

انهدام خارج سلولی: تغییرات غشاء سلولهای غیرطبیعی، شبیه آنچه که در سلولهای آلوده به ویروس و یا سرطانی دیده می‌شود، توسط سلولهای سیتوتوکسیک و یا سلولهای کشنده طبیعی قابل شناسایی است. سلولهای کشنده یافته‌های هدف را طی فرآیند فاگوسیتوز نابود نکرده، بلکه با آزاد سازی مولکولهای بیولوژیکی قوی در زمانی کوتاه آنها را نابود می‌کنند. سلولهای کشنده Killer Cells و سلولهای کشنده طبیعی Natural Killer Cells بخشی از سیستم ایمنی غیراختصاصی می‌باشند. سلولهای کشنده طبیعی (NK)، لنفوسیت‌های حاوی گرانولهای بزرگ بوده که بدون هیچگونه تحریک قبلی، قادر به لیز سلولهای توموری و انواع خاصی از سلولهای آلوده به ویروس می‌باشند. برخلاف لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک که اهداف خود را با گیرنده‌های سلولی¹ شناسایی می‌کنند، سلولهای NK فاقد گیرنده اختصاصی آنتی ژن بوده لذا از طریق تماس سلول با سلول، هدف را شناسایی و نابود می‌کنند. فرایند کشتن، بوسیله آزادسازی مولکولهای سیتوتوکسیک متفاوتی انجام می‌شود. تعدادی از این مولکولها با ایجاد سوراخ در غشاء سلول، افزایش قطعه قطعه شدن DNA هسته سلول باعث مرگ برنامه ریزی شده یا آپوپتوزیس می‌شوند. فعالیت سلولهای NK بوسیله مواد واسطه محلولی مانند اینترلوکین - 2، اینترلوکین - 12 و اینترفرون ها شدیداً افزایش می‌یابد. اینترفرونهای a, b ، پروتئین‌های ضدویروسی هستند

1 - T cell Receptor (TCR)

که توسط لکوسیت ها، فیبروبلاستها و سلول های آلوده به ویروس تولید و آزاد می شوند.

التهاب: آماس یا التهاب، فرایند پیچیده ای است که با تخریب بافتی بوسیله عوامل داخلی مانند نکروز بافتی و یا شکستگی استخوان و همچنین عوامل خارجی مانند عمل بریدن، سوختگی، تماس با مواد شیمیایی خورنده، آلودگی با میکروارگانیسم ها و واکنش های ازدیاد حساسیت آغاز می شود. عبارتی عفونت یا آسیب بافتی باعث مجموعه ای از حوادث غیراختصاصی می شود که به آن التهاب می گویند.

التهاب روند مرکبی است که بسیاری از حوادث را شامل شد و بوسیله صدمه بافتی توسط فاکتورهای آندوژن و یا فاکتورهای اگزوژن شروع می شود. پاسخ التهابی بخش مهمی از ایمنی ذاتی و اکتسابی را تشکیل داده و به عنوان پاسخ محافظت کننده در برابر عفونت و جراحت تکامل یافته است. التهاب حدود 2000 سال قبل توصیف شده و علائم مشخص آن، سرخی، تورم، گرمی، درد، و فقدان عمل در ناحیه التهاب است.

در جریان التهاب، اتساع عروق و انقباض عضلات صاف بارز است. بسیاری از تغییرات عروقی که در موضع ایجاد می شوند، ناشی از اثر مستقیم مدیاتورهای آنزیمی پلاσμα، نظیر براوی کینین و فیبرینوپیپتیدها و برخی از تغییرات عروقی، نتیجه آثار غیرمستقیم آنافیلاتوکسین های کمپلمان بر روی ماست سلها می باشد. اتساع عروق، افزایش جریان خون و نفوذ پذیری عروق، باعث

تجمع مایع و سلولهای بیگانه خوار در محل آسیب بافتی می‌شود. بیشتر سلولهای تجمع یافته در محل التهاب از نوع بیگانه خوار می‌باشند.

نوتروفیل‌ها با چسبیدن به سلولهای اندوتلیال به فضاهای درون بافت مهاجرت می‌کنند. این سلولها همچنین با فاگوسیته نمودن پاتوژنهای مهاجم، مدیاتورهایی نظیر ¹ *Mip-1a* و *Mip-1b* از خود ترشح و بدینوسیله باعث جذب ماکروفاژها به موضع التهاب می‌شوند.

ماکروفاژها، فعالیت بیگانه خواری سلولهای تک هسته‌ای را تکمیل و با پردازش و عرضه آنتی ژن به لنفوسیت‌ها منجر به ایجاد پاسخ ایمنی اکتسابی می‌شوند. مهمترین مدیاتورهای مترشحه از ماکروفاژ که مسئول بسیاری از تغییرات موضعی و التهابی می‌شوند، سه سایتوکاین - اینترلوکین - یک و اینترلوکین -6 و فاکتور نکروز کننده تومور است.

1 *b* , 1 *a* - Macrophage inflammatory protein

فصل ششم: پاسخهای ایمنی غیراختصاصی

سوالات:

- 1- دیفنسین با چه مکانیزمی، دفاع غیراختصاصی را اعمال می‌کند؟
- 2- پوست بدن با چه مکانیزمی علیه عفونت مقاومت می‌کند؟
- 3- چنانچه میکروارگانیزم‌ها بتوانند از اولین خط دفاعی (پوست و سطوح اپی تلیال) عبور نمایند، کدام خط دفاعی در مقابل آنها مقاومت خواهد کرد؟
- 4- فعالیت میکروب‌کشی سلولهای NK با واسطه کدام عوامل صورت می‌گیرد؟
- 5- سلولهای تجمع یافته در محل التهاب، بیشتر از کدام نوع می‌باشند؟
- 6- نوتروفیل‌ها، با ترشح چه موادی، ماکروفاژها را به محل التهاب جذب می‌کنند.
- 7- مهمترین واسطه‌های شیمیایی مترشح‌ه از ماکروفاژها که مسئول تغییرات موضعی و التهاب می‌باشند، کدامند؟