

فصل هفدهم:

ایمنی علیه انگل ها و قارچ ها:

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

- 1- بیماریزایی انگل ها را توضیح دهد.
- 2- پاسخ های ایمنی علیه انگل های تک یاخته را شرح دهد.
- 3- نقش لنفوسیت های Th_1 , Th_2 را در دفاع علیه انگل های تک یاخته و ویروس توضیح دهد.
- 4- مکانیزم فرار انگل ها را از سیستم دفاعی توضیح دهد.
- 5- نقش ایمنی هومورال را در دفاع علیه انگل ها شرح دهد.
- 6- ایمنی در مقابل بیماری های قارچی را شرح دهد.

ایمنی علیه انگل ها و قارچ ها:

اصطلاح انگل برای هر ارگانیسمی که توانایی آلوده کردن میزبانی را داشته باشد، بکار می‌رود. اما بطور مرسوم این اصطلاح معمولاً به تک یاخته‌های یوکاریوت (پروتوزوا) و کرمها محدود می‌شود.

در سودمندترین طبقه بندی عوامل عفونی، انگل ها به دو دسته میکرو پارازیت ها (انگل های کوچک) و ماکرو پارازیت ها (انگل های بزرگ) طبقه بندی می‌شوند. انسانها بطور چشمگیری به عفونت‌های انگلی مستعد می‌باشند و تقریباً بیش از 30 گونه تک یاخته و بیش از 60 گونه کرم، قدرت آلوده ساختن انسان را دارند ولی خوشبختانه فقط تعداد اندکی از این گونه ها شایع هستند و بطور طبیعی شمار بسیار اندکی از آنها باعث ایجاد بیماری خطرناک در انسان می‌شوند. در سالهای اخیر عفونت‌های انگلی نسبتاً بی‌آزار که در افراد آلوده به ویروس HIV یا تحت درمان با داروهای مهار کننده سیستم ایمنی ممکن است مخاطره آمیز باشند در حال افزایش است.

تک یاخته ها، ارگانیزم‌های تک سلولی بوده که گونه‌های متعددی از آنها به صورت انگل درون سلولی زندگی می‌کنند و سلولهای مختلفی را در بدن میزبان اشغال می‌نمایند. بعضی از آنها دارای مراحل تکثیر جنسی بوده که به آنها به میزان کمی قدرت نو ترکیبی ژنتیکی می‌دهد. اما در همه موارد تکثیر واقعی حاصل ادغام سلولی و تقسیم دوتایی می‌باشد. بدین ترتیب یک انگل تک یاخته می‌تواند به سرعت افزایش یافته و به سلولهای دختر تبدیل شود. زندگی در داخل سلول،

تک یاختگان را با مشکلات خاصی، نظیر مشکل یافتن سلول مورد نظر و ورود به آن و مشکل انتقال بین میزبان ها، روبرو می سازد. این نوع زندگی فواید زیادی برای تک یافته دارد که محافظت آنها در برابر عملکرد موجود سیستم ایمنی یکی از آنهاست. بسیاری از گونه های انگلی دارای چرخه های زندگی پیچیده ای مشتمل بر مراحل گوناگون بوده که اغلب این مراحل از نظر بیوشیمیایی و آنتی ژنتیکی با یکدیگر اختلاف دارند. از نقطه نظر ایمونولوژیکی، مهمترین ساختار هر تک یاخته انگلی، غشا سلولی آنها می باشد که به عنوان مرز بین انگل و میزبان محسوب می شود. این غشاها از لایه های متعددی از مولکولهای مختلف پوشیده شده اند که برخی از آنها ممکن است اهدافی برای حمله سیستم ایمنی قرار گیرد، در حالیکه بعضی از آنها در گریز انگل از سیستم ایمنی نقش دارند.

پاسخهای ایمنی علیه انگل ها:

انگلهای ارگانیزم هایی تکامل یافته و بطور چشمگیری سازش پذیر می باشند، همه آنها از مکانیسم های پیشرفته ای برای گریز از پاسخ های ایمنی میزبان استفاده می کنند نظیر توانایی آنها در کاهش فعالیت های اجرایی سیستم ایمنی بدن میزبان به صحنه نبردی بین انگل و سیستم ایمنی تبدیل می شود. هدف انگل ها از نبرد، بقا در محیط دشمن (میزبان)، تمایل به طولانی کردن عفونت و ایجاد عفونت مزمن می باشد. بدین ترتیب کنترل سیستم ایمنی از دست می رود و بدنبال انحراف پاسخهای ایمنی، بجای انگل میزبان آسیب می بیند. علاوه بر آن، عفونت با مهار سیستم ایمنی در مقابل آنتی ژنها نیز همراه می شود.

در دو دهه اخیر دیدگاه دانشمندان در مورد پاسخهای ایمنی علیه انگل ها به سمت اعمال لنفوسیت های Th_1 و Th_2 سوق داده شده است. لنفوسیت Th_1 ، با ترشح اینترلوکین -2، کشتن محدود به MHC سلول هدف و با ترشح گاما اینترفرون، فعال شدن ماکروفاژها را کنترل می کند. محصولات ناشی از فعال شدن ماکروفاژها شامل واسطه های فعال اکسیژن، (reactive oxygen Inter mediats = RoIs) نیتریک اکساید (Nitric oxide)، واسطه های فعال نیتروژن (Reactive Nitrogen Inter mediate – RNI)، فاکتور نکروز کننده تومور و اینترلوکین -12 می باشد. اینترلوکین -12 مترشح باعث القای تولید گاما اینترفرون از سلولهای کشنده طبیعی (NK cells) شده و یک فیدبک ایجاد می کند. این فعالیت ها با یکدیگر پاسخ ایمنی سلولی را تشکیل می دهد.

سایتو کاین هایی نظیر اینترلوکین -4 و 5 تولید آنتی بادی را کنترل کرده و ایمنی هومورال را علیه انگل ها سازمان دهی می کنند. دو مکانیسم ایمنی سلولی و هومورال به صورت مستقل عمل نکرده بلکه آنها هر دو بخشهایی از شبکه سایتوکایینی هستند که به صورت هم سو با هم و یا مخالف با هم عمل می کنند. بعنوان مثال 1L-5 در تمایز و فعال سازی ائوزینوفیل ها، و $IFN-\gamma$ در کنترل برخی از فعالیت های آنتی بادی نقش داشته و 1L-4 باعث مهار بعضی از فعالیت های ماکروفاژ می شود. آنتی بادی از کلاس IgE مهمترین آنتی بادی در دفاع علیه انگل ها بوده که 1L-4 باعث افزایش تولید آن از سلولهای سازنده آنتی بادی می شوند. بر عکس گاما اینترفرون مترشح از لنفوسیت های Th_2 ،

باعث کاهش سنتز IgE می‌شود. 1L-10 دیگر سایتوکاین مترشح‌ه از لنفوسیت‌های Th₂ نقش مهمی در تنظیم پاسخ ایمنی دارد، بدین ترتیب که با اثر بر Th₁ ترشح گاما ایترفرون را تحت کنترل دارد. بنابراین به صورت غیر مستقیم اعمال داخل ماکروفاژها را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد. بطوریکه در محیط سرشار از گاما ایترفرون فعالیت‌های کشندگی ماکروفاژها از قبیل انفجار تنفسی و تولید نیتریک اکساید افزایش دارد که نتیجه آن به نفع میزبان و نابودی انگل است. در محیط سرشار از 1L-10 به شدت از فعالیت کشندگی ماکروفاژها کاسته می‌شود. بنابراین امروزه یکی از اهداف ایمونوتراپی سوق دادن سلولهای T به سمت Th₁ و تولید سایتوکاین‌های مربوط به این گروه سلولی می‌باشد. به عبارتی اگر سیستم ایمنی به سمت Th₁ سوق داده شود، مقاومت در برابر عفونت افزایش می‌یابد، در حالیکه اگر سیستم ایمنی به سمت Th₂ سوق داده شود، استعداد ابتلا به عفونت افزایش می‌یابد.

بنابراین انگل‌ها در شبکه‌ای از پاسخ‌های ایمنی گرفتار می‌شوند. امروز تحقیقات نشان داده که سایتوکاین‌های هر دو نوع لنفوسیت Th₁ , Th₂ با یکدیگر در بعضی از جنبه‌های ایمنی در مقابل قسمت عمده‌ای از عفونت‌های انگلی شرکت داشته و اهمیت سایتوکاین‌های مختلف نیز از گونه‌ای به گونه‌ای دیگر و یا از مرحله‌ای به مرحله دیگر از چرخه زندگی، متفاوت می‌باشد.

تا کنون از مطالعه عفونت‌های مختلف انگلی برای آزمایش الگوی Th₁ / Th₂ (بخصوص در انسان) اثبات اعمال سلولهای کشنده طبیعی (NK)، اینترلوکین

2-، نیتریک اکساید، و یا برای بررسی ارتباط بین ایمنی و ایمونوپاتولوژی و کشف اعمال فرعی پاسخهای ایمنی در طی عفونت، استفاده شده است. در این میان نقش نیتریک اکساید در ایمونولوژی و ایمونوپاتولوژی عفونت‌های انگلی از اهمیت خاصی برخوردار است.

اصولا ایمنی در مقابل عفونت‌های انگلی تنها شامل مکانیسم‌های اختصاصی نیست بلکه مشتمل بر شماری از مکانیسم‌هایی است که بطور متوالی و همزمان با هم ایجاد می‌شوند و در حالیکه بعضی از آنها نقش حفاظتی دارند، برخی دیگر آسیب رسان می‌باشند که این امر خود باعث پیچیدگی پاسخهای ایمنی می‌شود. عمده ترین مکانیزم‌های دخیل در ایمنی محافظت کننده در مقابل انگل‌ها، مکانیزم کشتن توسط ماکروفاژهای فعال شده، از بین بردن انگل توسط کمپلمان به کمک آنتی بادی و یا مستقل از آن و بالاخره پدیده ADCC (کشتن هدف با واسطه سلول وابسته به آنتی بادی) می‌باشد. از موارد مشکل ساز عفونت‌های انگلی که به ماهیت پیچیده چرخه زندگی در بسیاری از انگل‌ها مرتبط است، آن است که اساس مکانیزم‌های ایمونولوژیکی که عفونت اولیه را کنترل می‌کنند، همان مکانیزم‌هایی هستند که در مواجهه بعدی نقش حفاظت میزبان را در مقابل همان انگل بعهدہ دارند.

این موضوع بخصوص در رابطه با عفونت‌های انگلی مالاریا و شیستوزومیازیس مطرح می‌باشد. کلا در هر عفونت مزمنی که عامل آن اپی‌تپ‌های آنتی ژنتیکی متعددی را بارز می‌سازد، کثرت بروز پاسخهای ایمنی اجتناب ناپذیر می‌باشد.

علاوه بر مکانیزم‌های ایمنی در مقابل انگل‌ها، دانستن نکاتی درباره چرخه زندگی آنها ضروری است. با این وجود ایمونولوژیست‌ها به رغم اهمیت زیاد مطالعه دقیق ساختار و پیچیدگی چرخه زندگی انگل‌ها، به آنها توجه خاصی نشان نمی‌دهند. در حالیکه مطالعه ماهیت انگل‌ها و چرخه زندگی آنها کم‌اهمیت نیستند زیرا درک مکانیزم‌های حفاظتی و پاسخ‌های ایمنی آسیب‌رسان بدون مطالعه موارد ساختار زندگی انگل اگر غیر ممکن نباشد، کاری بس مشکل است. بخصوص اهمیت مطالعه این موارد در کاربرد آن در زمینه گسترش و توسعه واکسن‌ها و راه‌های بهبودی آسیب‌های ناشی از این عفونت‌ها بیشتر به چشم می‌خورد.

عفونت‌های قارچی:

به طور کلی مکانیسم‌های مقاومت علیه عفونت‌های قارچی پیچیده بوده و در اینجا تنها به ارایه مطالبی مختصر بسنده می‌نماییم. دفاع در مقابل عفونت‌های قارچی در افراد سالم از طریق دو بازوی اصلی ایمنی شامل سدهای فیریک و شیمیایی، پوست سالم، نواحی جلدی، مخاطی، و همچنین اعمال اجرایی سیستم ایمنی بدست می‌آید، ریزش مداوم خارجی‌ترین لایه پوست (طبقه شاخی) موجب برداشت قارچ‌های بیماری‌زای سطحی می‌شود. التهاب بواسطه ترشح فاکتورهای محلول نظیر سایتوکاین‌های مترشح‌ه از سلولهای اندوتلیال عروق، سبب افزایش تکثیر سلولهای اپیدرم شده که این امر خود میزان ریزش سلولهای پوست را افزایش می‌دهد. در مجموع پوست را می‌توان به عنوان یک واحد

مراقبت در سیستم ایمنی در نظر گرفت. آنتی ژنهای اصلی در دیواره قارچهای درماتوفیت، کربوهیدراتها- گلیکوپیتیدها و پیتیدها می باشند. این آنتی ژنها ممکن است پاسخهای حفاظتی و ایمنولوژیکی جلدی را از طریق فعال ساختن سلولهای لانگرهانس اپیدرمی، سلولهای دندریتیک درم، کراتینوسایت ها و سلولهای T تحریک نمایند. به عنوان مثال سلولهای لانگرهانس اپیدرمی با فرآیند فاگوسیتوز و واکنش با آنتی ژنها، آنها را برای فعال ساختن لنفوسیت های T با خاصیت قارچ کشی بر سطح خود عرضه می نمایند.

ایمنی ذاتی (از نوع دخالت سلولی) بدن علیه قارچهای بیماری زا شامل لکوسیت های پلی موفونوکلر، و ماکروفاژهای فعال شده با سایتوکاین می باشد. این سلول ها با بلعیدن یا اتصال به عوامل قارچی ممکن است، بطریقه داخل سلولی (فاگوسیتوز) و یا خارج سلولی از طریق واکنشهای اکسیداتیو نظیر مسیر میلوپراکسیداز - پراکسید هیدروژن، و واکنشهای مستقل از اکسیژن همانند آنریم های هیدرولتیک موجب نابودی قارچ ها شوند. توانایی ماکروفاژهای ریوی در کشتن اختصاصی انواع گوناگون عوامل بیماریزا، بیانگر پیچیدگی مکانیسمهای دفاعی در بدن می باشد. بطور طبیعی ریه ها از آلوده شدن با کونیدیوسپوره های انواع اسپرزیلوس محافظت می شوند. همچنین اگر چه از آلوده شدن ریه ها با سلولهای کریپتو کوکوس نئوفر منس پیشگیری بعمل می آید ولی میزان استعداد ابتلا به آن با توجه به نوع قارچ، متفاوت است. علاوه بر این با وجود بلعیده شدن اشکال تکثیری و آلوده کننده کوکسیدیوس ایمی تیس این عوامل قارچی از بین

نمی‌روند. سلولهای غیر فاگوسیت کننده نیز در مکانیزم پاسخ ایمنی به عوامل قارچی دخالت دارند. بعنوان نمونه، سلولهای کشنده طبیعی با اتصال به قارچ و تولید مواد سمی باعث از بین رفتن آن می‌شوند.

ایمنی اکتسابی ممکن است به دنبال تحریک تولید آنتی بادی در جریان خون توسط آنتی ژنهای قارچی وارد عمل شود. از حضور آنتی بادهای اختصاصی قارچ در جریان خون می‌توان برای تعیین احتمال تماس با یک نوع قارچ بیماریزا و امکان وجود بیماری استفاده نمود. اما این موضوع که تولید آنتی بادی اصولاً مکانیسمی محافظت کننده است یا خیر، هنوز مورد بحث می‌باشد. بعنوان مثال در اغلب افراد مبتلا به کاندیدیازیس تیترا آنتی بادی بالاتر از افراد عادی است. در بیماران لوسمی که در اثر ابتلا به کاندیدیازیس در حال مرگ می‌باشند نیز تیترا این آنتی بادی افزایش دارد. بهر حال کاندیدا آلبیکانس و کریپتوکوکوس نئوفرمس قادر به ترشح پروتئازهایی هستند که ایمونوگلوبولینها را تجزیه می‌کنند. با این وجود بعضی از آنتی بادهای علیه کریپتوکوکوس نئوفرمس ممکن است محافظت کنند بوده و موجب طولانی شدن عمر بیماران شوند. بطور کلی تصور می‌شود، آنتی بادهای عمل حفاظتی خود را از طریق بهتر نمودن روند فاگوسیتوز، خنثی سازی اثر آنزیم‌های مسئول بیماریزایی عوامل عفونت زا و بالاخره با کاهش قدرت چسبندگی عوامل قارچی اعمال کنند. اما در حال حاضر نظر موافقی با عمل موثر آنتی بادی ها در مقابل عفونت‌های قارچی در انسان وجود ندارد.

فصل هفدهم:

ایمنی علیه انگل ها و قارچ ها

سئوالات:

- 1- انگل ها در چرخه زندگی، چه تفاوتی در مراحل مختلف را نشان می دهند؟
- 2- اینترلوکین -2، چه نقشی در دفاع علیه انگل ها دارد؟
- 3- مهمترین نقش را در دفاع علیه انگل ها کدام سایتوکاین ها بعهده دارند؟
- 4- کدام سایتوکاین نقش تقویتی در انفجار تنفسی ماکروفاژ دارد؟
- 5- کدام سایتوکاین نقش تضعیفی در انفجار تنفسی ماکروفاژ دارد؟
- 6- کدام آنتی بادی نقش مهمی در دفاع علیه عفونت های ناشی از انگل های کرمی دارد.
- 7- کدام سایتوکاین باعث افزایش ترشح آنتی بادی موثر علیه کرمها می شود.

- 1) Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman and Jordan S. Pober. Cellular and Molecular Immunology. (2000 and 2003).
- 2) Tristram G. Parslow, Daniel P. Stites, Abba I. Terr, and John B. Emboden Medical Immunology, tenth edition (2001).
- 3) Leuren sympairac. How The Immune System work (1999).
- 4) Ivan Roitt, Honathan Brostoff, and David Male. Immunology. Fifth edition (1998) and sixth edition (2002)
- 5) Charls A. Janeway Paul Travers, Mark walport and Donald capra. Immunobiology. The Immune system in health and disease. Forth edition (1999) and fifth edition (2001).
- 6) Eli Benjamin and J. Geoffrey Sunshini, A short course of Immunology (1996).
- 7- فرید حسینی، رضا . ایمونولوژی انتشارات آستان قدس رضوی (1380)
- 8- وجگانی، محمد. ایمونولوژی. انتشارات جهاد دانشگاهی تهران. 1380
- 9- احمدی، کاظم و سلگی، قاسم. ایمونولوژی برای دانشجویان پرستاری و پیراپزشکی. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله (عج) 1382.
- 10- غفوریان، مهری. عفونت، سیستم ایمنی بدن (ترجمه انتشارات آیتز. 1382.