

یافته‌های نوین در ایمنی شناسی

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۱، صفحه ۴۴، ۲۵۳۵

دکتر همایون شهیدی * دکتر حسن فامیلی**

در انجام آزمونهای ایمنی تجربی، ماده خارجی از راه تزریق (زیر پوستی یا وریدی) وارد بدن میگردد. چون پادگن از جنس پروتئین است در نتیجه بوسیله آنزیمهای پروتئولیتیک موجود در ترشحات دستگاه گوارش از بین میرود و بهمین جهت است که بندرت پادگن از راه خوراکی مورد استفاده قرار میگیرد.

پادگن (آنتی ژن) تزریقی در غدد لنفاوی مجاور محل تلقیح (تزریق زیر پوستی) و یا در طحال (تزریق وریدی) جایگزین میگردد. ماکروفاژها پادگن را داخل خود کرده پس از هضم قسمت بیشتر آن، مقدار کمی از پادگن را جهت ارائه به لنفوسیت‌های ایمنی‌زا در خود ذخیره می‌سازند.

در غدد لنفاوی بدن دو نوع لنفوسیت ایمنی‌زا وجود دارند که بنام لنفوسیت‌های T و B خوانده میشوند.

لنفوسیت‌های B در پستانداران در مغز استخوان و در پرندگان در بورسای فابریسیوس (Bursa of fabricius) ساخته میشوند. این نوع لنفوسیت‌ها دارای مقادیر زیادی ایمونوگلوبولین در سطح سلولی است و بوسیله روش «پادتن (آنتی کر) فلورسانس» ایمونوگلوبولین‌ها بصورت ذرات پراکنده و درخشان ظاهر میگردند. تماس پادگن با ایمونوگلوبولین غشائی منجر به تبدیل لنفوسیت B به پلاسما سیت و در نتیجه ساختن پادتن میگردد (۱-۴). مجاورت لنفوسیت‌های B با ویروس اپستاین بار (Epstein barr virus) باعث بزرگ شدن لنفوسیت‌ها و گردهمائی آنان میشود. لنفوسیت‌های B دارای گیرنده ویژه مکمل هستند و در مجاورت با گلوبولهای قرمز حساس شده گوسفند تشکیل روزت (Rosette) میدهند (۲).

ایمنی شناسی همانند سایر رشته‌های پزشکی در طی چند سال گذشته پیشرفتهای قابل توجهی کرده است.

همکاری پر بار ایمنی شناسان، زیست شناسان، متخصصان علوم آزمایشگاهی و پزشکان بسیاری از مجهولات و نقاط تاریک دستگاه دفاعی بدن را روشن نموده است. در گذشته‌ای نه چندان دور اطلاعات پزشکان فقط محدود به آگاهی و بینش درباره پادگن و پادتن و چگونگی واکنش ایندو بود ولی امروزه که بیشتر جنبه‌های علمی این رشته با اهمیت روشن گردیده است، دامنه سخن و بحث و گفتگو به دستگاه مکمل (Complement system)، عامل ترانسفر (Transfer Factor)، عامل بازدارنده مهاجرت ماکروفاژها (Macrophage migratory Inhibiting factor) و لنفوسیت‌های نوع T و B و انواع ایمونوگلوبولین‌ها کشانده میشود.

پاره‌ای از بیماریها که در گذشته علل ناشناخته داشتند و یا بیماری‌هایی که تصور علل میکروبی برای آنان میگردد، بتدریج در فهرست نسبتاً طویل بیماریهای ایمنی قرار گرفته‌اند.

هدف از نوشتن این مقاله مروری در ایمنی شناسی، بخصوص در ره‌آورد‌های نوین در این رشته و همچنین توضیح و تفسیر آزمونهای ایمنی در تشخیص بیماریهای وابسته به این رشته است.

واکنش ایمنی چگونه شروع میگردد؟ - برای آغاز یک واکنش ایمنی ورود یک ماده نا آشنا و خارجی به بدن و تماس آن با دستگاه ایمنی لازم است.

ماده نا آشنا را پادگن (آنتی ژن) و موادی را که بدن برای مقابله با آن میسازد پادتن (آنتی کر) مینامند.

* بیمارستان امیر علم - دانشکده پزشکی رازی - دانشگاه تهران.
** بیمارستان رازی، دانشکده پزشکی رازی - دانشگاه تهران.

لنفوسیت‌های T بطور دائم بین خون و لنف و بافتهای بدن در گردش میباشند و بلافاصله پس از ورود ماده خارجی به بدن اطلاعات لازم را به سایر قسمت‌های دستگاه دفاعی میرسانند. تجارب آزمایشگاهی همکاری بین سلولهای T و B را برای تشکیل پادتن در مقابل عده‌ای از پادگن‌ها را نشان داده است. جدول شماره (۱) ویژگیهای لنفوسیت‌های B و T را نشان میدهد.

تقسیم بندی انواع ایمنی - الف - ایمنی سلولی ب - ایمنی هومورال

الف - ایمنی سلولی - اغلب ایمنی زائی در مقابل يك ماده خارجی بدون تشکیل ایمنی هومورال انجام میگردد. ایمنی سلولی از چند جهت بامصونیت هومورال تفاوت دارد. نخستین تفاوت این است که وقتی لنفوسیت T که عامل مهم این نوع مصونیت است علیه پادگن ویژه‌ای حساس گردیده به گردش در خون و بافتها ادامه میدهد و بعضی اوقات این گردش تا سالها ادامه میابد. علاوه بر این لنفوسیتها تکثیر یافته تشکیل لنفوسیت‌های جدید با خاصیت مشابه لنفوسیت‌های قبلی خود خواهند داد. بنابراین روشن است که مصونیت سلولی برای مدت طولانی‌تر از ایمنی هومورال دوام میآورد.

لنفوسیت‌های B تشکیل دهنده فولیکول‌های لنفوئیدی غده لنفاوی طحال و سایر بافتهای لنفاوی بدن میباشند. در مبتلایان به لوسمی لنفوسیتیک مزمن اکثر سلولهای بدخیم از نوع لنفوسیت‌های B میباشد.

مطالعات اخیر نشان داده است که بیماریهایی مانند لوسمی لنفوسیتیک مزمن، میلوم مولتیپل و ما کرو گلوبولینمی والدنستروم (Waldenström's Macroglobulinemia) نتیجه تغییرات بدخیمی لنفوسیت‌های نوع B میباشد (۷).

در مقابل لنفوسیت‌های B لنفوسیت‌های نوع T که در تیموس تکوین میابند، قرار گرفته اند. این نوع سلولها فاقد ایمونوگلوبولین هستند و در مجاورت با گلوبولهای قرمز حساس شده گوسفند تشکیل روزت (Rosette) خاصی بنام روزت E میدهند (۱-۴). در مبتلایان به سندروم نزلف (Nezeloff syndrome) و عفونت کاندیدای پوست و مخاط (Mucocutaneous candidiasis) و همچنین در سندروم ویسکوت‌الدریچ (Wiskott-aldrich) مشاهده شده است که درصد کمتری از لنفوسیت‌های نوع T تشکیل روزت میدهند (۳).

جدول شماره ۱- مقایسه ویژگیهای لنفوسیت‌های B و T

مشخصات	لنفوسیت B	لنفوسیت T
زادگاه	مغز استخوان	مغز استخوان
مدت عمر	روزها - هفته‌ها	ماهها - سالها
گردش و ذخیره در خون و لنف	۱۰-۲۵ درصد	۷۵-۹۰ درصد
محل اجتماع در غده لنفاوی	زیر کپسول و مراکز ژرئینال	اطراف فولیکولها و کورتکس
محل اجتماع در طحال	مراکز ژرئینال و مغز سفید	اطراف سرخرک‌های کوچک
توانائی واکنش در مقابل PHA	منفی	مثبت
کنترل ایمنی سلولی	مثبت یا منفی	شدیداً مثبت
کنترل ایمنی هومورال	مثبت	مثبت
پادتن سازی	مثبت	منفی
حافظه ایمنی	مثبت	مثبت
ایمونوگلوبولینهای سطح سلولی	مثبت	غیر قابل اندازه گیری
تشکیل روزت	مثبت (EA و EAC)	مثبت (E)
اثر تشعشع (رادیاسیون)	مثبت	منفی
اثر کورتیکواستروئیدها	لنفوسیت‌های B محیطی حساس میباشند.	لنفوسیت‌های T محیطی مقاوم میباشند.

۳- **لنفوتوکسین (Lymphotoxin)** یا عامل نکروزان از جنس پروتئین است. وظیفه این عامل نابود کردن سلولهای هدف و پادگن میباشد.

۴- **Migration inhibition factor (MIF)** - از جنس پروتئین است و بوسیله لنفوسیت‌های فعال شده ترشح میگردد. وظیفه این عامل ممانعت از مهاجرت ماکروفاژها و مونوسیت‌ها از محل واکنش ایمنی‌زا میباشد.

مطالعات نشان داده است که فقدان این عامل دلیل قاطعی بر وجود نقص ایمنی سلولی است (۴).

۵- **Macrophage activation factor** - این عامل باعث ازدیاد حرکات آمیبی شکل ماکروفاژها و چسبندگی این سلولها به لوله آزمایش و همچنین فاگوسیتوز و انهدام موجودات داخل سلولی میشود.

۶- **Chemotactic Factor** - ماده ایست پروتئینی و باعث جذب ماکروفاژها و یا چند هسته‌ایها به محل واکنش انتهایی میگردد.

۷- **Interferon** - اینترفرون ماده ایست غیر پادگنی ویژه که بوسیله لنفوسیت‌های نوع T ترشح می‌شود و وظیفه آن جلوگیری از تکثیر ویروس در بدن است. شواهد غیر مستقیم نشان داده است که اینترفرون به خودی‌خود خصیصه ضد ویروسی ندارد بلکه این ماده روی سلولهای میزبان ویروس اثر کرده منجر به تشکیل یک ماده داخل سلولی دیگری میگردد که دارای خصیصه ضد ویروسی میباشد (۴).

بطور کلی ایمنی سلولی در واکنشهای ایمنی مختلفی مانند واکنشهای حساسیت تاخیری، پیوند و پس‌زدائی، مقاومت در مقابل میکروبهای هوازی اختیاری داخل سلولی (مانند سل، لیستریا و ویروسها) و همچنین مقاومت در مقابل ویروسهای سرطان‌زا و پاره‌ای از واکنشهای خودایمنی مانند بیماری گراو (Graves)، دیسایز (Disease)، تیروئیدیت هاشیموتو (Hashimoto's Thyroiditis) و پلی‌میوزیت (Polymyositis) شرکت دارد.

ب- **ایمنی هومورال** - این نوع مصونیت‌زائی بستگی به تشکیل پادتن در مایعات بدن دارد.

تاکنون پنج نوع پادتن یا ایمونوگلوبولین بنامهای IgM، IgG، IgA، IgE و IgD شناخته شده است. وزن مولکولی ایمونوگلوبولین‌ها بین ۱۵۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰۰ میباشد.

IgG ۷۰ تا ۸۰ درصد ایمونوگلوبولین‌های خون را تشکیل میدهد. وظیفه آن برقراری مقاومت در مقابل ویروس‌ها و باکتریهای گرام مثبت است.

IgG برخلاف سایر ایمونوگلوبولین‌ها از جفت عبور میکند.

دومین اختلاف بین ایمنی سلولی و هومورال در این است که مصونیت سلولی پس از تماس مقدار کمی از پادگن با دستگاه ایمنی بدن آغاز میگردد در صورتیکه این مقدار ناچیز قادر به فعال ساختن پلاسموبلاست‌ها نخواهد بود.

بنابراین چنین نتیجه گرفته میشود که در مواردیکه ایمنی از طریق هومورال برقرار نشده است مصونیت سلولی آغاز گردیده و در حال تکمیل است (۶).

در ایمنی سلولی پس از آنکه پادگن بوسیله سلول ارزیابی گردید لنفوسیت‌های T تولید سلول‌های بلاست و سلولهای حافظه‌دار (Memory cells) مینمایند. واکنش سلولهای ذکر شده با پادگن منجر به آزاد شدن عوامل لنفوسیتی می‌گردد و نتیجه آن هدایت واکنشهای ایمنی سلولی است (۴).

ذیلا عامل‌های مسئول در هدایت ایمنی سلولی مورد بحث قرار می‌گیرند:

۱- **عامل ترانسفر (Transfer factor)** این عامل عصاره قابل دیالیز لکوسیت‌های ایمنی‌زا است که در سال ۱۹۵۵ توسط دکتر لارنس (H.S. Lawrence) کشف گردید.

وظیفه این عامل انتقال ایمنی سلولی ویژه از یک فرد با آزمایش پوستی مثبت در مقابل یک پادگن ویژه و فرد دیگری که آزمایش پوستی منفی دارد، میباشد.

وزن مولکولی عامل ترانسفر در حدود ۱۰۰۰۰ می‌باشد و در مقابل اثرات Rnase و Dnase مقاوم است و همچنین فاقد خصیصه پادگنی میباشد. عامل ترانسفر خصائص ایمنی ویژه‌ای دارد از جمله آنکه تزریق آن به گیرنده منجر به ایجاد حساسیت ویژه‌ایکه در دهنده میباشد، میگردد.

وظیفه بیولوژیائی عامل ترانسفر افزایش سلولهای لنفوسیتی حساس شده و همچنین ازدیاد لنفوسیت‌های غیر حساس شده میباشد. درمان پاره‌ای از بیماریهای ایمنی با نقص در ایمنی سلولی با تزریق عامل ترانسفر نتیجه بخش بوده است. استفاده از این عامل در درمان جذام لپروماتوز (نقص در مصونیت سلولی) باعث ایجاد مصونیت سلولی تاخیری، تسریع بهبود و تأخیر در عود بیماری گردیده است. نتیجه درمانی مبتلایان به سندروم ویسکت-الد ریچ مونیلیای پوست و مخاط و همچنین عفونتهای سبتیس میک آن با تزریقات مکرر عامل ترانسفر رضایت بخش بوده است (۸۹۴).

۲- **Lymphocytic Transforming Activity** - نام دیگر آن عامل میتوزنیک است. ماده ایست غیر قابل دیالیز و همانند عامل ترانسفر وظیفه آن قادر ساختن لنفوسیت‌های غیر حساس شده برای مقابله در مقابل پادگن باشد.

لیز سلول و واکنش التهابی می‌گردد . در دستگاه مکمل یک جزء جزء دیگر را فعال می‌کند و نتیجه نهائی آن از بین رفتن سلولهای هدف و آزاد شدن مواد تحریک کننده واکنشهای التهابی است . مثلاً $C3\alpha$ و $C5\alpha$ که جزء آنافیل توکسین میباشند باعث ازدیاد قابلیت نفوذ عروق و جذب سلولهای تک و چند هسته‌ای می‌گردند . دستگاه مکمل در بیماریهای مختلف از نظر کمی تغییر میکند . اکثراً در بیماریهای التهابی دستگاه مکمل افزایش میابد ، گرچه کاهش شدید جزء سوم مکمل در گلو مریولو نفریت حاد و در بیماری لوپوس سیستمیک گزارش شده است . اطلاعات بدست آمده در مورد تغییرات مکمل در عفونتهای انسانی محدود است . اندوتوکسین باعث کاهش مکمل در حیوانات آزمایشگاهی می‌گردد اما این موضوع در مورد انسان تا کنون ثابت نشده است . کاهش مکمل بطور یکسان در کلیه عفونتهای باکتریائی مشاهده نمیشود ولی کم بودن آن دلیل بر پیش آگاهی وخیم است (۹) . ایمنی هومورال در واکنشهای مختلفی مانند آنافیلاکسی منتشر ، واکنش ارتوس ، بیماریها خود ایمنی مانند کم خونی همولیتیک ،

ترکیب IgG با پادگن (آنتیژن) منجر به فعال گردیدن دستگاه مکمل و ایجاد واکنش آنافیلاکسی ، آزاد شدن عاملهای شیموتاکسیک و تشدید فاگوسیتوز می‌گردد . IgM ۵ تا ۱۰ درصد ایمونو گلوبولینهای خون را تشکیل میدهد . دفاع از بدن در مقابل پادگنهای لیپوساکارید و باکتریهای گرم منفی بعهده IgM است . ۱۰ تا ۲۰ درصد ایمونو گلوبولینهای خون بوسیله IgA تشکیل می‌گردد . IgA در بزاق ، اشک ، کلستروم ، ترشحات مجاری تنفس ، صفرا و ترشحات روده کوچک و در ادرار وجود دارد . وظیفه IgA دفاع از بدن در مقابل ویروسها و باکتریها میباشد . نقش IgD در ایمنی زائی دقیقاً معلوم و مشخص نگردیده است ولی نقش IgE در ایجاد واکنشهای آلرژیک از نوع زودرس و ایجاد مقاومت در مقابل آلودگیهای انگلی معلوم گردیده است (۱-۴) . واکنش هومورال بوسیله دستگاهی بنام دستگاه مکمل همراهی می‌گردد . این دستگاه شامل اجزای پروتئینی ویژه‌ای است که از شماره ۱ تا ۹ نامگذاری شده‌اند . فعال شدن این دستگاه باعث

جدول شماره ۳- بیماریهای ناشی از اختلال در ایمنی سازی

الف - مادر زاد (Congenital)
اختلال در ایمنی هومورال :
۱- آگاما گلوبولینمی (نوع فامیلی وابسته به جنس و نوع غیر وابسته به جنس در بزرگسالان)
۲- اختلالات انتخابی ایمونو گلوبولینها .
۳- هیپو گاما گلوبولینمی زود گذر کودکان .
اختلال در ایمنی سلولی:
۱- بیماری Di George (آپلازی توأم تیموس و پاراتیروئید) .
۲- بیماری Nezeloff (بیماری مغلوب غیر وابسته به جنس ، آپلازی تیموس و لنفو پنی) . توأم بودن اختلال ایمنی سلول و هومورال
۱- دیس ژنری رتیکولر (Reticular Dysgnesis)
۲- هیپو گاما گلوبولینمی لنفو پنیک غیر وابسته به جنس .
۳- هیپو گاما گلوبولینمی لنفو پنیک مغلوب غیر وابسته به جنس .
۴- آتا کسی تلانژ کتازی (Ataxia Telangiectasia) .
۵- سندروم ویسکت - الدریچ (Wiskott-Aldrich syndrome) .
۶- کاندیدای پوست و مخاط (Mucocutaneous candidiasis) .
ب - اکتسابی (Acquired) .
عفونتها - سارکوئید ، سل ، کوکسیدومیکوز و جذام . در این بیماریها اشکال در ایمنی سلولی است .
بیماریهای بدخیم - کارسینوم ، سارکوم و هوجکین . اختلال در ایمنی سلولی و هومورال است .
تکثیر لنفوسیت‌های B در لوسمی لنفوسیتیک مزمن ، ماکرو گلوبولینمی و الدنستروم و لنفوسارکوم توأم با اختلال در ایمنی سلولی و هومورال گزارش شده است .

ترومبوسیتوپنی و نوتروپنی خود ایمنی، بیماری سرم (Serum Sickness) و همچنین در واکنشهاییکه منجر به بی‌اثر ساختن باکتریها و ویروسهای موجود در خون میگردد، شرکت دارد. جدول شماره ۲ پاره‌ای از بیماریهای ناشی از اختلال در ایمنی سلولی و هومورال و ترکیب هر دو نوع را نشان میدهد.

آزمون‌های ارزیابی فعالیت ایمنی زائی

روش‌های ارزیابی فعالیت ایمنی زائی سلولی و هومورال به شرح زیر ذکر میگردد:

الف - مصونیت سلولی

- ۱- شمارش لنفوسیت‌های خون.
- ۲- آزمونهای پوستی (مانند آزمون مانتو، آزمون‌های پوستی کاندیدا، کوکسیدبومیکوز، اوربون و آزمونهای استرپتوکیناز و استرپتودورناز).
- ۳- بقاء پیوند پوستی.
- ۴- تغییر شکل لنفوسیت‌ها بوسیله پادگن غیر اختصاصی (مانند فیتوهایما گلوبولین PHA) و پادگن‌های ویژه (ظنیر BCG و Tb).
- ۵- آزمون باز دارنده مهاجرت ماکروفاژها و لکوسیت‌ها در مجاورت لنفوسیت مورد آزمون و همچنین پادگن‌های ویژه.
- ۶- تشکیل روزت (Rosette).
- ۷- آزمایش میکروسکپی غدد لنفاوی و جستجوی لنفوسیت‌های نوع T در نواحی پری فولیکولر و کورتکس.
- ۸- آزمون سیتوتوکسیسیته (Cytotoxicity test) لنفوسیت‌های پیش حساس شده.

ب - مصونیت هومورال

- ۱- اندازه گیری ایمونوگلوبولین‌های سرم.
- ۲- جستجو برای ایمونوگلوبولین‌های غشائی موجود در سطح لنفوسیت‌های نوع B.

- ۳- اندازه گیری عیار ایزواگلوبولینین در سرم.
- ۴- آزمایش میکروسکپی غدد لنفاوی و جستجوی سلولهای نوع B در نواحی زیر کپسولی و مراکز ژرمنال و مغز غدد لنفاوی.
- ۵- واکنش پادتن‌سازی در مقابل تزریق واکسن‌ها (مانند بلا رفتن عیار پادتن تیفوئید پس از تزریق واکسن تیفوئید).

درمان

عقونتهای ثانوی مهمترین عامل مرگ این قبیل بیماران میباشد، تشخیص دقیق عامل عفونت را، انتخاب آنتی بیوتیک مناسب، شکافتن دمل و تخلیه چرک آن توأم با درمانهای ویژه به بهبود بیماری کمک می کند.

در نوع هیپوگاما گلوبولینمی تزریق فوری و طولانی با Human globulin - γ تغلیظ شده لازم است. معمولاً وقتی مقدار گاما گلوبولین سرم در این بیماران در حدود ۱۵۰ میلی گرم درصد باشد عفونت ثانوی بندرت ایجاد میگردد. اکثراً تزریق ۲۰۰ میلی گرم گاما گلوبولین با دوز هر کیلوگرم گرم از وزن بدن بطور ماهیانه کافی میباشد.

توجه باین نکته حائز اهمیت است که مؤثر بودن درمان فقط با زیاد شدن مقاومت شخص در مقابل عفونت ارزیابی میگردد نه بوسیله اندازه گیری مقدار گاما گلوبولین سرم.

تزریقات مکرر عامل ترانسفر تهیه شده از بیماران مصونیت یافته به بیمارانیکه دچار اختلال در مصونیت سلولی می باشند مانند مبتلایان به عفونت مونیلیائی، سندروم ویسکت - الدرچ، واکسینای منتشر، جذام لپروماتوز و همچنین در سرطانهای پیشرفته ظنیر ملانوم، سارکوم استوژنیک نتایج رضایت بخشی داشته است. پیوند مغز استخوان در مبتلایان به نارسائی ایمنی سلولی و هومورال و همچنین پیوند تیموس جنینی در مبتلایان به بیماری Digeorge و آپلازی تیموس مفید بوده است (۱-۴-۵).

REFERENCES :

- 1- Austen Frank, Harison, S., principles of internal medicine, 7th. Edition, PP 342-348, 1974, U.S.A.
- 2- G.E. Moore, J. Minowada, B and T Lymphoid cell lines NEJM, 2, 288, page 106 (Correspondence), Jan. 11. 1973.
- 3- Joseph Wybran, Acan, S., Levine et all, rosette-forming cells, immunologic deficiency diseases and transfer factor, NEJM, 14: 288, PP. 710-712, April. 5. 1974.
- 4- Haris, J. (Gust editor) et al. Symposium on clinical immunology. The medical CLINIC of North America, 52:2 (March) 1972.
- 5- D. Richard Stiehm, Diseases of Cellular Immunity, ANNALS OF INTERNAL MEDICINE, 77:107-116, 1972.
- 6- Arthur, G., Gyton, M. D., Chapter on immunity and allergy, textbook of medical physiology, PP- 118-121, 4th. Edition, 1974.
- 7- Chester, A., Alper, M. D., (Editorial), B-Lymphocyte morphology, NEJM, 3: 289, PP.154-155, July, 19. 1973.
- 8- Ward, E. Bullock, James, P., Fields et al: Transfer factor as immunotherapy for lepromatous leprosy, NEJM, 21: 287, PP.1053-1059, Nov. 23. 1972.
- 9- William, R. McCabe, Serum complement levels in bacteremia due to gram-negative organisms, NEJM, 1: 288, PP. 21-23, Jan. 4. 1973.