

ایمونولوژی سلولی و مولکولی

ابوالعباس | ۲۰۲۶ |

ترجمه

دکتر ماهرو میراحمدیان

استاد گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سمیرا رجائی

استاد گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

با همکاری:

دکتر مهسا تقوی فرح آبادی، دکتر منیره ترابی رهور

دکتر محمد محمودی، امیررضا مهماندار اسکوئی

سید محمد سعید قریشی

مقدمه

به نام خداوند جان و خرد

کزین برتر اندیشه برنگذرد

سیاس و ستایش به درگاه ایزد یکتا که توفیق عنایت فرمود تا ترجمه ویراست یازدهم کتاب ایمونولوژی سلولی و مولکولی تألیف پروفیسور ابول ک. عباس استاد دانشگاه کالیفرنیا را همانند ویراست‌های دوم تا دهم تقدیم دانش‌پژوهان نمایم. شایان ذکر است ترجمه ویراست نهم این کتاب (۲۰۱۸) به عنوان کتاب سال جمهوری اسلامی ایران مورد تقدیر و اهداء لوح از وزارت فرهنگ و ارشاد اسلامی قرار گرفت.

کتاب حاضر ترجمه ویراست یازدهم کتاب ایمونولوژی سلولی و مولکولی شامل تجدید نظرهای اساسی درباره پیشرفت‌های علمی اخیر ایمونولوژی و کاربردهای آن می‌باشد و همانند ویراست‌های قبلی تمرکز بر روی مفاهیم و دستاوردهای علمی جدید بوده است و بسیاری از فصول جهت شفافیت و دقت بیشتر و با افزودن مطالب جدید بازبینی گردیده است؛ بدون آن که حجم کتاب افزایش یابد.

رویکرد ایمونولوژی نوین حرکت به فراسوی اصول پایه مکانیسم‌های پاسخ‌های ایمنی است تا این اصول را برای درک مکانیسم پیدایش و درمان بیماری‌ها به کار برد. تحول در درمان‌های ایمونولوژیک طی ۲۵ سال اخیر شگفت‌انگیز بوده زیرا علوم پایه به بلوغ نسبی رسیده و مکانیسم‌های فعالسازی و تنظیم ایمنی روشن گردیده‌اند و ارتباط میان علوم پایه و پزشکی بالینی را نمایان ساخته و انجام ایمونوتراپی‌های جدید در سرطان‌ها گسترش یافته است.

در این ویراست همچنین مفاهیم پایه جهت شناخت بیشتر به روزرسانی شده است؛ برای مثال درک عمل ماکروفاژهای مقیم بافت، زیر رده‌های سلول‌های T خاطره‌ای و مکانیسم‌هایی که به وسیله آن اینفلامازوم‌ها و حسگرهای اسید نوکلئیک پاسخ‌های ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند و نیز توالی وقایع پاسخ آنتی‌بادی‌های وابسته به سلول‌های T و چگونگی گریز تومور از حملات سیستم ایمنی و غلبه بر آن شرح داده شده است. از سوی دیگر هر فصل طوری نگارش شده که مستقل از سایر فصول قابل خواندن و درک باشد، مفاهیم پایه به روزرسانی شده و تمام شکل‌ها بازنگری و اشکال جدید نیز اضافه شده‌اند.

در ترجمه این کتاب که توسط اینجانب و همراهی سرکار خانم دکتر سمیرا رجائی و با همکاری فارغ‌التحصیلان و دانشجویان دکترای تخصصی و کارشناسی ارشد ایمونولوژی خانم‌ها و آقایان: دکتر مهسا تقوی، دکتر منیره ترابی، دکتر محمد محمودی، امیررضا مهماندار و سید محمد سعید قریشی به انجام رسیده است، سعی شده است، نهایت دقت و امانتداری در ترجمه کتاب به عمل آید و مطالب به صورت روان، قابل فهم و تا حد امکان هماهنگ، در تمامی فصول ارائه شوند.

همچنین در ویراست حاضر، سه پیوست شامل سؤالات مروری، سؤالات چند گزینه‌ای (همراه با پاسخ) و موارد بالینی مشتمل بر ۶ بیماری مرتبط با سیستم ایمنی در قسمت ضمیمه، اضافه شده است که به درک بهتر نقش ایمونولوژی پایه در فهم بیماری‌های بدن انسان کمک می‌کند. این سه پیوست به صورت کامل ترجمه شده و در این کتاب ارائه شده است. امید است ترجمه کتاب حاضر مورد استفاده دانشجویان، پزشکان، پیراپزشکان، پژوهشگران و متخصصین محترم بالینی قرار گیرد.

از تمامی دانشجویانی که طی سال‌ها مرا مورد لطف و تشویق خود قرار داده‌اند، صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایم و این ترجمه را به تمام دانشجویان تقدیم می‌نمایم. از انتشارات آرتین طب به خصوص آقای عباس علیدایی که تسهیلات لازم را جهت چاپ و انتشار کتاب فراهم نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌نمایم. از آقای محمد بهمنی که با دقت بسیار زیاد در تایپ و صفحه‌آرایی کتاب ما را یاری نموده‌اند بسیار تشکر می‌نمایم.

در پایان اگرچه سعی شده تا آنجا که ممکن است ترجمه بدون غلط باشد معهذاً اشتباهات احتمالی وجود دارد که امید است خوانندگان نقایص را ضمن تذکر بر ما ببخشایند.

دکتر ماهرو میراحمدیان

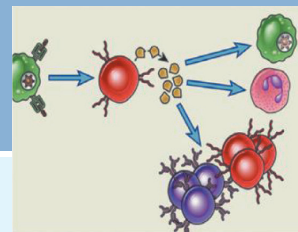
استاد گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

تابستان ۱۴۰۵

فهرست

فصل ۱ - خصوصیات و مروری بر پاسخ‌های ایمنی	۹
فصل ۲ - سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی	۲۷
فصل ۳ - گردش لکوسیته و مهاجرت به بافت‌ها	۶۹
فصل ۴ - ایمنی ذاتی	۹۷
فصل ۵ - آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌ها	۱۶۴
فصل ۶ - عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T و نقش مولکول‌های کمپلکس سازگاری	نسجی اصلی
فصل ۷ - پذیرنده‌های ایمنی و انتقال سیگنال	۲۳۶
فصل ۸ - تکامل لنفوسیتی و بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی	۲۹۱
فصل ۹ - فعال‌شدن و تنظیم لنفوسیت‌های T	۳۳۵
فصل ۱۰ - تمایز و عملکرد سلول‌های T مجری CD4+	۳۶۲
فصل ۱۱ - تمایز و عملکرد سلول‌های T مجری CD8+	۳۸۹
فصل ۱۲ - فعال‌شدن سلول B و تولید آنتی‌بادی	۴۰۲
فصل ۱۳ - مکانیسم‌های اجرایی ایمنی هومورال	۴۳۹
فصل ۱۴ - ایمنی تخصص یافته در سدهای اپی‌تلیال و بافت‌های مصون از پاسخ‌های	ایمنی
فصل ۱۵ - تحمل ایمونولوژیک و خودایمنی	۵۱۶
فصل ۱۶ - ایمنی در برابر میکروب‌ها	۵۵۱
فصل ۱۷ - ایمونولوژی پیوند	۵۸۸
فصل ۱۸ - ایمنی در برابر تومورها	۶۲۶
فصل ۱۹ - اختلالات ازدیاد حساسیت	۶۶۱
فصل ۲۰ - آلرژی	۶۹۳
فصل ۲۱ - نقایص ایمنی مادرزادی و اکتسابی	۷۲۷
واژه‌نامه	۷۷۱
پیوست I - ویژگی‌های اصلی مولکول‌های CD	۸۲۸
پیوست IO - مروری بر سؤالات و پاسخ‌ها	۸۳۶
پیوست II - سیتوکین‌ها	۸۹۸
پیوست 2O - سؤالات چند گزینه‌ای همراه با پاسخ	۹۰۲
پیوست III - تکنیک‌های آزمایشگاهی رایج در ایمونولوژی	۹۵۲
پیوست 3O - موارد بالینی	۹۷۶
واژه‌یاب	۹۹۳



خصوصیات و مروری بر پاسخ‌های ایمنی

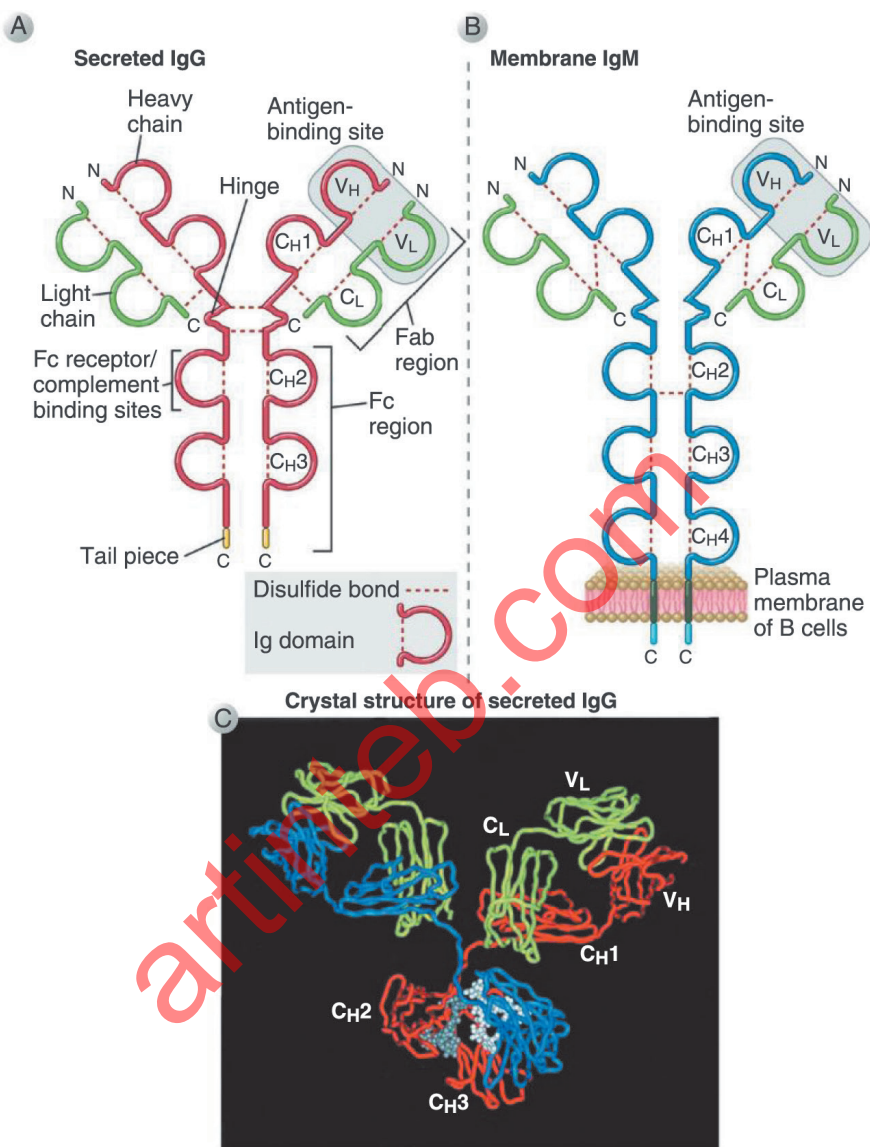
واقعیت پیداست که عملکردهای سیستم ایمنی پستانداران عمدتاً برای محافظت در برابر عفونت‌های میکروبی طراحی شده‌اند. پاسخ‌های ایمنی برای پیشگیری و کنترل شیوع عفونت‌ها عمل می‌کنند و همچنین بازسازی بافت‌هایی را که در اثر عفونت یا عوامل دیگر آسیب دیده‌اند، تحریک می‌نمایند. پیامدهای ویرانگر همه‌گیری‌های ویروسی مانند کووید-۱۹ و HIV-AIDS، اهمیت یادگیری چگونگی بهره‌گیری بهتر از پاسخ‌های ایمنی را به خوبی آشکار کرده‌اند.

پاسخ‌های ایمنی نه تنها توسط عوامل بیماری‌زای عفونی، بلکه به وسیله بسیاری از سلول‌ها و مولکول‌های دیگر نیز می‌توانند تحریک شوند، در برخی موارد، خود عامل آسیب بافتی و بروز بیماری باشند. حوزه ایمونولوژی به دلایل متعددی، علاوه بر ارتباطش با بیماری‌های عفونی (جدول ۱-۱ را ببینید)، توجه دانشمندان، پزشکان و عموم مردم را به خود جلب کرده است. پاسخ‌های ایمنی که علیه مواد غیر عفونی محیطی، میکروب‌های هم‌زیست و مولکول‌های خودی ایجاد می‌شوند، می‌توانند منجر به بیماری‌های التهابی با میزان ابتلا و مرگ و میر قابل توجهی شوند. آلرژی‌ها و بیماری‌های خودایمنی نمونه‌هایی از این اختلالات هستند و براساس درک فزاینده ما از پاسخ‌های ایمنی آسیب‌زا، راهکارهای درمانی جدیدی برای آنها در حال توسعه است. پاسخ‌های ایمنی همچنین می‌توانند به بافت‌ها و اندام‌های پیوندی آسیب برسانند و امکان استفاده از پیوند، به عنوان یک روش درمانی برای بسیاری از بیماری‌ها، تنها زمانی فراهم شد که داروهای مؤثری برای سرکوب پاسخ‌های ایمنی توسعه یافتند. با در نظر گرفتن گستره وسیع پاسخ‌های ایمنی فراتر از محافظت در برابر عفونت‌ها، می‌توان تعریف جامع‌تری از پاسخ ایمنی ارائه داد: واکنشی به میکروب‌ها و مولکول‌هایی که به عنوان

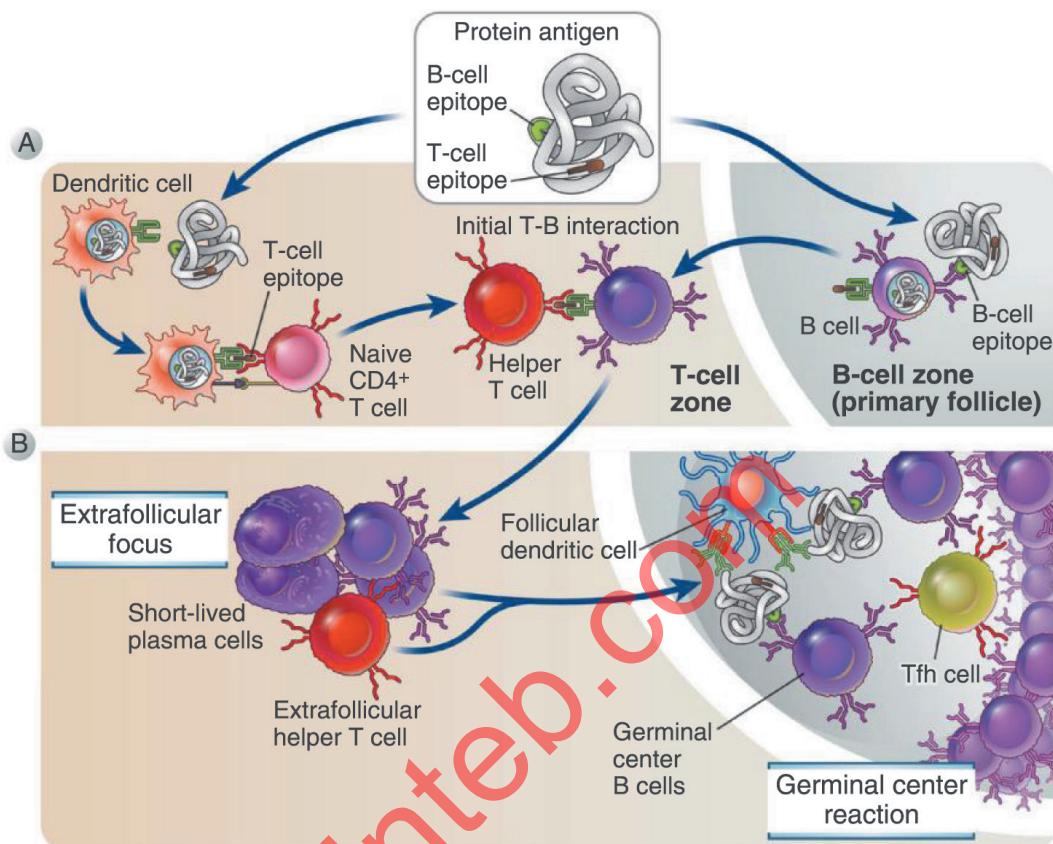
مروری بر ایمنی ذاتی و آدپتیو	۱۱
مقدمه‌ای بر ایمنی ذاتی	۱۳
مقدمه‌ای بر ایمنی آدپتیو	۱۴
خصوصیات اصلی پاسخ‌های ایمنی آدپتیو	۱۴
مروری بر ایمنی هومورال و ایمنی با واسطه سلولی	۱۷
آغاز و گسترش پاسخ‌های ایمنی آدپتیو	۲۱
ویژگی‌های اصلی ایمنی هومورال	۲۳
ویژگی‌های اصلی ایمنی با واسطه سلولی	۲۴
خلاصه	۲۵

واژه ایمنی (immunity) از کلمه لاتین ایمیونیت (immunitas) گرفته شده است که به معنای معافیت از پیگردهای قانونی است که به سناتورهای رومی در طی دوره تصدی آنها اعطا می‌شد. از نظر بیولوژیک، ایمنی به معنی مصونیت در برابر بیماری‌ها و به ویژه بیماری‌های عفونی است. سلول‌ها و مولکول‌های مسئول ایمنی، سیستم ایمنی (immune system) را به وجود می‌آورند و پاسخ جامع و هماهنگ آنها در مقابل مواد بیگانه، پاسخ ایمنی (immune response) نامیده می‌شود.

عملکرد فیزیولوژیک اصلی سیستم ایمنی، دفاع در برابر میکروب‌ها است (جدول ۱-۱). سیستم ایمنی ما در طول صدها میلیون سال، در نیاکان بی‌مهره و مهره‌دار، تحت فشارهای انتخابی ناشی از تهدیدهای زیستی گوناگون از جمله میکروب‌ها، انگل‌های چندسلولی و سموم بندپایان و خزندگان تکامل یافته است. بی‌تردید، فراوان‌ترین و متنوع‌ترین موجوداتی که همراه با ما بر روی زمین زندگی می‌کنند، میکروب‌ها از جمله ویروس‌ها، باکتری‌ها، قارچ‌ها و پروتوزوآها هستند. تأثیر آنها بر پستانداران به وضوح از این



شکل ۵-۱. ساختار یک مولکول آنتی‌بادی. A. تصویر شماتیک یک مولکول IgG ترشحی. جایگاه‌های اتصال به آنتی‌ژن از کنار هم قرارگرفتن دومین‌های متغیر زنجیره سبک (V_L) و زنجیره سنگین (V_H) تشکیل شده‌اند. نواحی ثابت زنجیره سنگین به نواحی دمی ختم می‌شوند. جایگاه اتصال کمپلمان و پذیرنده FC در مناطق ثابت زنجیره سنگین به طور تقریبی نشان داده شده است. B. تصویر شماتیک یک مولکول IgM غشائی بر سطح لنفوسیت. مولکول IgM غشائی یک دومین ناحیه ثابت (CH) از مولکول IgG بیشتر دارد و شکل غشائی آنتی‌بادی دارای بخش‌های غشاء‌گذر و درون سیتوپلاسمی در انتهای کربوکسیلی خود است که مولکول را به غشای پلاسمائی متصل می‌کند. C. ساختمان یک مولکول IgG انسان که به وسیله کریستالوگرافی اشعه X تعیین شده است. در این تصویر روبانی از مولکول ترشحی IgG، زنجیره‌های سبک به رنگ سبز و زنجیره‌های سنگین با رنگ‌های آبی و قرمز و کربوهیدرات‌هایی که به طور کووالان به پروتئین‌های زنجیره سنگین Ig متصل می‌باشند با رنگ خاکستری نشان داده شده‌اند. N و C در انتهای زنجیره‌های پلی‌پپتیدی به ترتیب به انتهای آمینو و کربوکسی اشاره دارند. (Courtesy of Dr. Alex. McPherson, University of California, Irvine)

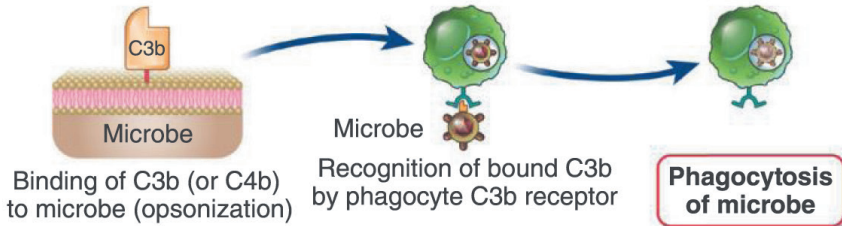
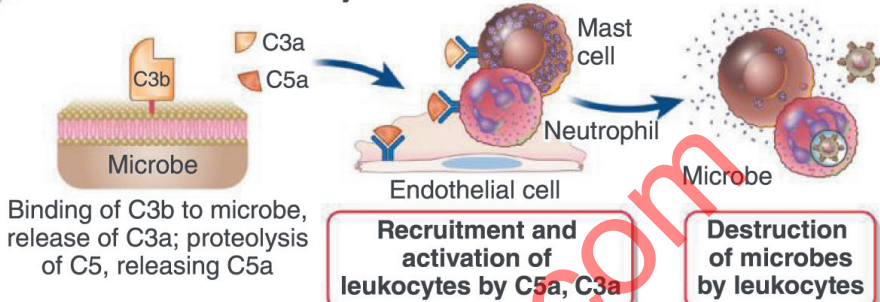
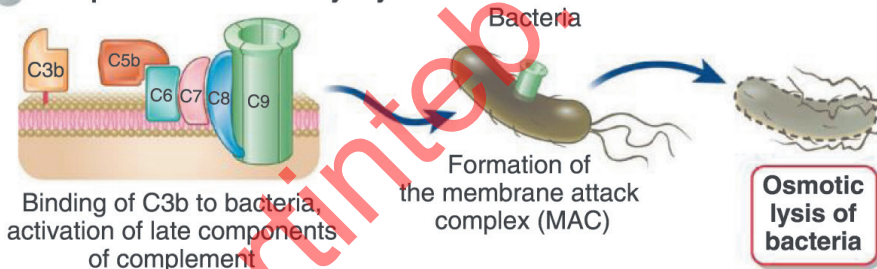


شکل ۹-۱۲. ترتیب وقایع در پاسخ‌های ایمنی هومورال در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T.

A. پاسخ‌های ایمنی با شناسایی آنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های B و سلول‌های T CD4⁺ آغاز می‌شوند. لنفوسیت‌های فعال شده به طرف همدیگر حرکت می‌کنند و در حد فاصل نواحی سلول B و T وارد واکنش متقابل می‌شوند. B. تکثیر و تمایز وابسته به T اولیه سلول B منجر به تشکیل یک کانون خارج فولیکولی می‌شود، که در آن سلول‌های B تکثیر می‌شوند، متحمل ایزوتایپ سوئیچینگ می‌شوند، و به سلول‌های B فعال، پلاسمابلاست‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی و پلاسماسل‌های با عمر کوتاه تمایز می‌یابند. برخی از سلول‌های T که در کانون خارج فولیکولی فعال شده‌اند به سلول‌های T یاریگر فولیکولار تبدیل شده و همراه با برخی سلول‌های B فعال شده، به منظور تشکیل یک مرکز زایگر به درون فولیکول‌ها باز می‌گردند. وقایع تأخیری در پاسخ‌های سلول B، در مراکز زایگر رخ می‌دهند و شامل موتاسیون سوماتیک و گزینش سلول‌های با میل پیوندی بالا (بلوغ میل پیوندی)، ایزوتایپ سوئیچینگ بیشتر، تولید سلول B خاطره‌ای و تولید پلاسماسل‌های با طول عمر طولانی می‌باشد، که در شکل‌های بعدی شرح داده می‌شود.

است. (مکانیسم‌های مولکولی تغییر کلاس و القای جهش در ژن‌های I γ ایمونوگلوبولین‌ها در بخش‌های بعدی مورد بحث قرار می‌گیرند). پلاسمابلاست‌ها و پلاسماسل‌های با عمر کوتاه معمولاً در هفته نخست پس از عفونت در کانون خارج فولیکولی ظاهر می‌شوند، چند هفته باقی می‌مانند، و منبع

می‌گیرند، اما در این مکان‌ها هیچ انتخابی براساس میل پیوندی سلول‌های B برای آنتی‌ژن اصلی و اولیه انجام نمی‌شود. بنابراین، آنتی‌بادی‌هایی که در پاسخ خارج فولیکولی ساخته می‌شوند میل پیوندی بالایی ندارند و میزان جهش ژن‌های IgV در سلول‌های B این نواحی نسبتاً پایین

A Opsonization and phagocytosis**B Stimulation of inflammatory reactions****C Complement-mediated cytotoxicity**

شکل ۱۷-۱۳. اعمال کمپلمان. اعمال اصلی سیستم کمپلمان، در دفاع میزبان نشان داده شده‌اند. C3b اتصال یافته به سلول، به عنوان اپسونین عمل می‌کند و باعث تقویت فاگوسیتوز سلول‌های پوشیده شده می‌گردد (A)؛ فراورده‌های پروتئولیتیک C5a، C3a و (به میزان کمتر) C4a فراخوانی لکوسیت‌ها و التهاب را تحریک می‌کنند (B)؛ و کمپلکس حمله به غشا (MAC) سلول‌ها را لیز می‌کند (C).

به واکنشهای التهابی گردند که به رگ‌ها و بافت‌های اطراف آسیب می‌رسانند. تشکیل کمپلکس‌های ایمنی نه تنها نیازمند اتصال چندظرفیتی نواحی Ig Fab به آنتی‌ژن‌ها می‌باشد بلکه به واکنش‌های غیرکووالان نواحی Fc مولکول‌های Ig مجاور نیز نیاز دارد. فعال شدن کمپلمان بر روی مولکول‌های Ig می‌تواند از طریق ممانعت فضایی، این واکنش‌های متقابل Fc-Fc را مهار نماید و در نتیجه باعث انحلال کمپلکس‌های ایمنی گردد. علاوه بر این، همانطور که

سایر اعمال سیستم کمپلمان

پروتئین‌های کمپلمان با اتصال به کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی باعث محلول‌کردن این کمپلکس‌ها و پاکسازی آنها به وسیله فاگوسیت‌ها می‌شوند. زمانی که در بدن یک فرد پاسخ آنتی‌بادی قوی در برابر یک آنتی‌ژن گردشی ایجاد می‌شود، مقادیر کمی از کمپلکس‌های ایمنی مکرراً در گردش خون تشکیل می‌شوند. اگر کمپلکس‌های ایمنی در خون تجمع یابند، ممکن است در دیواره رگ‌ها رسوب کنند و منجر

میزان فراوان IgA به دلیل تعداد زیاد پلاسماسل‌های تولیدکننده IgA در GALT است که برخی تخمین می‌زنند که ۸۰ درصد کل پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی در بدن را تشکیل می‌دهند (شکل ۴-۱۴). به دلیل این که سنتز IgA عمدتاً در بافت لنفاوی مخاطی رخ می‌دهد و بیشتر IgA تولید شده به طور موضعی به داخل لومن مخاطی منتقل می‌شود، این ایزوتایپ کمتر از $\frac{1}{3}$ آنتی‌بادی‌ها را در پلاسما تشکیل داده و در مقایسه با IgG بخش کوچکی از ایمنی هومورال سیستمیک را تشکیل می‌دهد.

چند ویژگی منحصر به فرد محیط روده، منجر به تکامل انتخابی سلول‌های ترشح‌کننده IgA می‌شود که می‌توانند در سیستم معدی روده‌ای بمانند یا اگر وارد جریان خون شوند به لامینا پروپریای روده باز می‌گردند. نتیجه این است که سلول‌های ترشح‌کننده IgA به طور مؤثری مجاور اپی تلیومی تجمع می‌یابند که IgA ترشحاتی را برداشت نموده و آن را به درون لومن انتقال می‌دهد.

فراوانی پلاسماسل‌های روده‌ای که IgA تولید می‌کنند تا حدی به دلیل القای انتخابی تعویض کلاس به IgA در سلول‌های B موجود در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک می‌باشد. تعویض کلاس IgA در روده می‌تواند با مکانیسم‌های وابسته یا مستقل از سلول T انجام شود (شکل ۵-۱۴). در هر دو تعویض کلاس IgA وابسته به T و مستقل از T، دو مرحله اساسی شامل رونویسی القا شده توسط سایتوکاین از طریق جایگاه ژن IgA که دسترسی به آنزیم‌های مورد نیاز برای نورترکیبی سوئیچ را فراهم می‌کند، و بیان القا شده دامیناز القاء شده در اثر فعال شدن (AID)، آنزیمی که واسطه نورترکیبی سوئیچ است، می‌باشند (فصل ۱۲) را ببینید. $TGF-\beta$ سایتوکاین اصلی مورد نیاز برای تغییر کلاس IgA هم در نوع وابسته و هم مستقل از سلول T در روده و سایر بافت‌های مخاطی است. $TGF-\beta$ در فرم نهفته ترشح می‌شود و از راه میان‌کنش با بعضی اینترگرین‌ها مانند $\alpha 4\beta 7$ فعال می‌شود. در روده، $TGF-\beta$ در فرم نهفته توسط سلول‌های اپی تلیال و سلول‌های دندریتیک GALT تولید می‌شود. به علاوه، سلول‌های دندریتیک GALT اینترگرین $\alpha 4\beta 8$ را بارز می‌کنند که برای فعال شدن $TGF-\beta$ ضروری است. در تعویض کلاس IgA وابسته به سلول T، AID در سلول‌های B از طریق سیگنالینگ CD40 القا می‌گردد. این سیگنالینگ

می‌تواند ریتینوئیک اسید سنتز کنند. اینکه چگونه اسید ریتینوئیک بروز مولکول‌های لانه‌گزینی روده را القاء می‌کند، شناخته نشده است. بر طبق این خصوصیات سیستم ایمنی روده‌ای، مشخص شده است که واکسیناسیون خوراکی باعث گسترش سلول‌های B تولیدکننده IgA لانه‌گزینی‌کننده در روده در مقایسه با ایمونیزاسیون داخل جلدی می‌شود.

لامینا پروپریا حاوی لنفوسیت‌های مجری، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها به طور پراکنده می‌باشد و محل انجام فاز اجرایی پاسخ‌های ایمنی آداپتو معدی روده‌ای است. همانطور که قبلاً گفته شد لنفوسیت‌های مجری به وجود آمده در پلاک‌های پیر، سایر ساختارهای GALT و گره‌های لنفی مزانتریک، به داخل لامینا پروپریا باز می‌گردند. در این محل سلول‌های T می‌توانند به پاتوژن‌های مهاجم پاسخ دهند و سلول‌های B می‌توانند آنتی‌بادی‌هایی ترشح کنند که به داخل لومن منتقل شده و پاتوژن‌ها را قبل از تهاجم خنثی می‌کنند.

ایمنی هومورال در سیستم معدی روده‌ای

عملکرد اصلی ایمنی هومورال در سیستم معدی - روده‌ای خنثی کردن میکروب‌های لومن است و این عملکرد به طور عمده با واسطه IgA تولید شده توسط پلاسماسل‌ها در لامینا پروپریا و انتقال آن از سراسر اپی تلیوم مخاطی به داخل لومن انجام می‌شود. مقادیر کمتر از IgG و IgM نیز به داخل لومن روده ترشح می‌شوند. در داخل لومن روده آنتی‌بادی‌ها به میکروب‌ها و توکسین‌ها متصل شده و با جلوگیری از اتصال آنها به سلول‌های میزبان آنها را خنثی می‌کنند. این شکل از ایمنی هومورال، که گاهی ایمنی ترشحاتی نامیده می‌شود، به خصوص در پستانداران به شکل بارزی تکامل یافته است. مطالعات در موش نشان داده که پاسخ‌های IgA تنها علیه آنتی‌ژن‌های بارز شده روی درصد کمی از گونه‌های کومنسال در روده به وجود می‌آید. این گونه‌ها تا حد زیادی باکتری‌های موجود در روده کوچک هستند.

مقدار IgA تولید شده بیش از سایر کلاس‌های آنتی‌بادی است. تخمین زده می‌شود که یک فرد بالغ ۷۰ کیلوگرمی حدود ۲ گرم IgA در هر روز ترشح می‌کند که ۶۰ تا ۷۰٪ کل آنتی‌بادی‌های تولید شده را تشکیل می‌دهد. این

موش‌هایی که با دوز بالای یک آنتی‌ژن پروتئینی تغذیه شده‌اند ممکن است متعاقباً پاسخ‌های هومورال و وابسته به سلول T مختل علیه همان آنتی‌ژن را زمانی که از راه‌های دیگر مثلاً از طریق پوست تجویز شود، داشته باشند. یک پدیده مشابه زمانی که آنتی‌ژن‌ها از طریق مجرای بینی به داخل مخاط تنفسی تجویز می‌شوند، قابل مشاهده است و واژه کلی‌تر آن تحمل مخاطی است که جهت توصیف تحمل ایجاد شده با تجویز آنتی‌ژن از طریق دهان یا بینی به کار می‌روند. حدس زده می‌شود که نقش فیزیولوژیک تحمل دهانی جلوگیری از پاسخ‌های ایمنی بالقوه مضر علیه پروتئین‌های غذایی و باکتری‌های کومنسال باشد. مکانیسم زمینه‌ای تحمل دهانی کاملاً شناخته نشده است اما احتمالاً شامل مکانیسم‌های تولرانس محیطی (در فصل ۱۵ بحث می‌شود) مانند آنرژي، حذف و سرکوب به واسطه Treg می‌باشد. تحمل دهانی (خوراکی) سیستمیک می‌باشد چراکه Treg‌های القاء شده در مخاط احتمالاً به سایر بافت‌ها گردش می‌نمایند. سلول‌های T مجری ممکن است از بین رفته یا دچار بی‌پاسخی در روده شوند و دیگر برای پاسخ دادن به آنتی‌ژن‌ها در سایر مکان‌ها در دسترس نباشند. تلاش جهت درمان بیماری‌های خودایمن با تجویز دهانی یا از طریق بینی آنتی‌ژن‌های خودی تاکنون موفق نبوده است. ولی تجویز خوراکی عصاره بادام زمینی در اوایل کودکی در کاهش پیشرفت آلرژی به بادام زمینی موفقیت‌آمیز بوده است (در فصل ۲۰ بحث می‌شود). علاوه بر این، تغذیه با غذاهای حساسیت‌زا در اوایل زندگی می‌تواند از بروز آلرژی در برخی از بیماران مستعد پیشگیری کند.

تجویز خوراکی آنتی‌ژن در شرایط تحریک همزمان ایمنی ذاتی می‌تواند منجر به پاسخ‌های ایمنی آداپتیو موفق گردد. اولین واکنش خوراکی تولید شده برای فلج اطفال بود و اکنون، واکنش‌های خوراکی برای محافظت در برابر حبصه (ناشی از باکتری S.typhi) وبا (ناشی از V. cholera) و عفونت روتاویروس استفاده می‌شوند. در همه این موارد، واکنش از یک فرم میکروب ضعیف شده تشکیل شده است که می‌تواند پاسخ‌های ایمنی ذاتی موضعی را تحریک کند. به دلیل سهولت در تجویز، علاقه زیادی به توسعه واکنش‌های خوراکی وجود دارد. قراردادن آنتی‌ژن‌های واکنش در درون وکتورهای آدنوویروسی غیر تکثیر شونده ممکن است موجب

IL-10، پذیرنده IL-10، IL-2 و پذیرنده IL-2 التهاب غیرقابل کنترل در روده است. موتاسیون‌های ژن پذیرنده IL-10 نیز علت نوع نادر تک‌ژنی (monogenic) از کولیت در نوزادان است که "بیماری التهابی روده با آغاز بسیار زودرس" (VEO-IBD) نامیده می‌شود که نشان‌دهنده اهمیت IL-10 در جلوگیری از التهاب پاتولوژیک روده در انسان است. التهاب کنترل نشده مشاهده شده در روده در غیاب این سایتوکاین‌ها یا پذیرنده‌های آنها به احتمال زیاد به دلیل پاسخ‌های ایمنی علیه فلور کومنسال روده می‌باشد؛ زیرا التهاب در موش‌هایی که در شرایط عاری از میکروب رشد می‌کنند، دیده نمی‌شود. منابع سلولی سایتوکاین‌ها و سلول‌های هدف بیان‌کننده پذیرنده مربوط به آن، که برای جلوگیری از التهاب روده حیاتی هستند، کاملاً شناخته نشده‌اند. برای پاسخ به این سؤال که کدام نوع سلول دارای اهمیت است از مدل‌های موشی که در آنها سایتوکاین‌ها، پذیرنده‌های سایتوکاینی، و سیگنال‌دهی پذیرنده سایتوکاین به صورت ژنتیکی و فقط در انواع سلولی خاص حذف شده‌اند، استفاده شده است. در مورد تنظیم التهاب روده‌ای وابسته به TGF- β و IL-10 شواهد نشان می‌دهد که Tregs یک منبع مهم این سایتوکاین‌ها هستند. برای مثال، حذف انتخابی ژن *IL10* در سلول‌های FOXP3⁺ منجر به کولیت شدید شده که تأییدکننده نقش حیاتی IL-10 تولید شده توسط Treg‌ها در حفظ هومئوستاز سیستم مدی روده‌ای می‌باشد. احتمالاً سلول‌های هدفی که پذیرنده TGF- β و IL-10 را بیان می‌کنند و توسط آنها تنظیم می‌شوند شامل سلول‌های دندریتیک، سلول‌های T مجری، سلول‌های اجرایی ذاتی مانند ماکروفاژها و سلول‌های اپی تلیال هستند. بیماری التهابی روده (IBD) در موش‌های فاقد IL-2 یا پذیرنده آن، نتیجه نقص در تکامل و عملکرد Treg هاست که برای حفظشان نیازمند IL-2 می‌باشد (فصل ۱۵ را ببینید).

تحمل مخاطی و واکنش‌های خوراکی

تحمل مخاطی عدم پاسخ‌دهی سیستمیک به آنتی‌ژن‌هایی است که بلعیده شده یا از طریق بافت‌های مخاطی تجویز شده‌اند. تحمل مخاطی ناشی از بلع آنتی‌ژن‌ها، که تحمل خوراکی نامیده می‌شود، به وضوح در مدل‌های جوندگان آزمایشگاهی نشان داده شده است.

در حالی که قطعات پپتیدوگلیکان باکتری‌های روده توانایی نوتروفیل‌های در گردش را جهت انهدام باکتری‌های گرم مثبت افزایش می‌دهند. همچنین به نظر می‌رسد باکتری‌های روده‌ای برای عملکردهای سیستمیک ضد ویروسی ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های NK مورد نیاز هستند.

ارگانیسم‌های کومنسال روده پاسخ‌های ایمنی آداپتیو موضعی و سیستمیک را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در موش تولید IgA در مخاط روده، که مکانیسم اصلی ایمنی آداپتیو برای حفاظت علیه تهاجم میکروبی از طریق سد اپی‌تلیال روده است، وابسته به حضور رده‌هایی از فلور باکتریایی در لومن روده کوچک می‌باشد. آنتی‌ژن‌های باکتری‌های کومنسال پاسخ‌های IgA اختصاصی را به وسیله القای بیان فاکتورهای تعویض به IgA، شامل BAFF، APRIL و رتینوئیک اسید فعال می‌کند، این فاکتورها برای کلاس سوئیچینگ سلول B به IgA به صورت وابسته به T و مستقل از T مورد نیاز می‌باشند (قبلاً بحث شد). IgA در روده با ممانعت از دسترسی کومنسال‌ها به سد اپی‌تلیوم، پاسخ‌های ایمنی ذاتی به این ارگانیسم‌ها را کاهش می‌دهد و همچنین فعالسازی سلول B و پاسخ‌های آنتی‌بادی را به هر دو صورت موضعی و سیستمیک محدود می‌سازد. همچنین گونه‌های خاص از ارگانیسم‌های کومنسال موجود جهت تجمع سلول‌های Th17 در روده مورد نیاز هستند و حضور این گونه‌ها، مقاومت به برخی از پاتوژن‌های روده را افزایش می‌دهد اما ممکن است همچنین استعداد ابتلا به بیماری خودایمن خارج روده را افزایش دهند. دیگر گونه‌های کومنسال در تکامل Treg‌ها نقش دارند.

در انسان، اثر میکروفلور روده بر پاسخ‌های ایمنی موضعی و سیستمیک، از مشاهدات بالینی و درمان‌های تجربی بسیاری به دست آمده‌اند. به نظر می‌رسد فلور نرمال برای مهار پاسخ‌های ذاتی مضر روده و التهاب ایجاد شده توسط باکتری‌های پاتوژن ضروری هستند. به عنوان مثال، درمان آنتی‌بیوتیکی برای عفونت‌های خارج روده ساختار میکروفلورای روده را به طور ثابت تغییر خواهد داد و این امر با افزایش خطر عفونت‌های باکتریایی پاتولوژیک در کولون به خصوص با کلوستریدیوم دیفیسیل (*Clostridium difficile*) همراه می‌باشد. تجویز خوراکی fecal transplants برای

شود که بتوان واکنش‌های خوراکی را علیه طیف گسترده‌تری از عفونت‌ها تولید کرد. در واقع، نتایج امیدوارکننده‌ای با چنین واکنشی برای SARS-CoV-2، عامل کووید-۱۹، گزارش شده است.

نقش فلور میکروبی (Microbiome) کومنسال در تنظیم ایمنی

میکروبیوم روده انسان شامل همه باکتری‌های کومنسال که به طور طبیعی در روده‌ها مستقر هستند (قبلاً بحث شد)، همچنین هزاران گونه ویروس‌ها، قارچ و پروتوزوآها می‌باشد. انسان‌ها و میکروبیوم روده آنها، مکانیسم‌هایی را به منظور بهره‌مندی دوطرفه با هم ایجاد کرده‌اند که شامل مکانیسم‌هایی برای دفاع علیه تهاجم به وسیله این ارگانیسم‌ها همراه با مکانیسم‌هایی برای حفظ تعادل با به حداقل رساندن پاسخ‌های ایمنی پیش‌التهابی ناخواسته به ارگانیسم‌های کومنسال می‌باشد. یک نتیجه این تکامل همزمان تأثیر بسیار زیاد میکروبیوم بر روی سیستم ایمنی است. میکروبیوم با سن، تغذیه و بیماری تغییر می‌کند. مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که این تغییرات بر عملکرد ایمنی هم به صورت موضعی در روده و هم به صورت سیستمیک اثر می‌گذارد.

ارگانیسم‌های کومنسال در روده‌ها پاسخ‌های ایمنی ذاتی را در روده القا و تنظیم می‌کنند و همچنین ایمنی ذاتی سیستمیک را تحت تأثیر قرار می‌دهند. مطالعات در موش‌ها نشان داده که باکتری‌های کومنسال برای تکثیر و ترمیم سد اپی‌تلیالی روده بعد از آسیب مورد نیاز هستند، اثری که به وسیله PAMP‌های دیواره سلول باکتریایی و TLR‌های سطح سلول‌های اپی‌تلیال که به آنها متصل می‌شوند، میانجیگری می‌شود. همان طور که قبلاً گفته شد، میکروفلورا در روده بیان موسین‌ها و مولکول‌های ضد میکروبی (از جمله دیفنسین‌ها و REGIII C) را تحریک کرده که مانع کلونیزاسیون باکتری‌ها می‌شوند. به علاوه، چندین مطالعه در موش‌ها نشان داده است که فرآورده‌های باکتری‌های کومنسال در روده، به طور سیستمیک نحوه عملکرد ماکروفاژها و نوتروفیل‌های در گردش را تحت تأثیر قرار می‌دهند. به عنوان مثال، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه از باکتری‌های روده پاسخ‌های التهابی نوتروفیل را کاهش داده