خلاصه‌ی اجرایی (Executive Summary)

•سیستم ایمنی = مجموعه‌ای از سلول‌ها و پروتئین‌ها که پاسخ هماهنگ به عوامل بیماری‌زا (میکروبی و غیرمیکروبی) ایجاد می‌کند.

•دو شاخه‌ی اصلی :**ایمنی ذاتی** (– Innateقدیمی، سریع، بدون حافظه) و **ایمنی اکتسابی** (– Adaptiveاختصاصی، دارای حافظه، فقط در مهره‌داران).

•ایمنی ذاتی با گیرنده‌هایPRR ، PAMPو DAMP را تشخیص می‌دهد → فعال‌سازی فاگوسیتوز، التهاب، پروتئین‌های کمپلمان.

•ایمنی اکتسابی شامل ایمنی هومورال (آنتی‌بادی ازB cells) و ایمنی سلولی (T cells helper/cytotoxic) است. ویژگی کلیدی :**حافظه‌ی ایمونولوژیک** (اساس واکسیناسیون).

•تکامل لنفوسیت‌های B و T با بازآرایی ژنی → (RAG, TdT) تنوع عظیم گیرنده‌ها (~۱۱^۱۰ تا ۱۸^۱۰ ترکیب بالقوه).

•آنتی‌ژن = هر ماده‌ای که با گیرنده‌های اکتسابی واکنش دهد. ایمونوژن = آنتی‌ژنی که پاسخ ایمنی فعال ایجاد کند. هاپتن = آنتی‌ژن کوچک 1000>) Daکه تنها پس از اتصال به پروتئین حامل ایمونوژن می‌شود.

•آنتی‌بادی = گلیکوپروتئین تولیدشده توسط پلاسماسل‌ها. دارای ۵ ایزوتایپ اصلی (IgM, IgG, IgA, IgD, IgE) با عملکردهای متفاوت (فعال‌سازی کمپلمان، اپسونیزاسیون، ADCC، ایمنی مخاطی).

•شکست سیستم ایمنی ← بیماری: آلرژی (پاسخ به عوامل بی‌ضرر)، نقص ایمنی (پاسخ تنبل)، خودایمنی (حمله به خودی).

##۱ .کلیات سیستم ایمنی(Immunity))

تعاریف پایه

تعریف مختصر	اصطلاح
واکنش یا پاسخ سیستم ایمنی به عوامل بیماری‌زا (میکروبی و غیرمیکروبی)	**ایمنی (Immunity)**
مجموعه‌ای از سلول‌ها و پروتئین‌ها در اکثر نقاط بدن که پاسخ ایمنی ایجاد می‌کنند	**سیستم ایمنی**
واکنش هماهنگ سیستم ایمنی به عوامل بیماری‌زا	**پاسخ ایمنی**
نواحی با حضور محدود سلول‌های ایمنیCNS :، تخمدان، بیضه	**سایت‌های بسته (Immune-privileged sites)**

##

۲ .تقسیم‌بندی پاسخ‌های ایمنی

۲.۱ .ایمنی ذاتی (Innate / Non-specific)

مشخصات:

•قدمت تکاملی بالا ← در بی‌مهرگان و مهره‌داران وجود دارد

•سرعت پاسخ: فوری (۴-۰ ساعت پس از ورود پاتوژن)

•عدم وجود حافظه‌ی ایمونولوژیک

•تشخیص خودی از غیرخودی ← بله

•تأثیر بر کیفیت پاسخ اکتسابی ← بله

زمان‌بندی پاسخ ذاتی:

→ورود پاتوژن

→پاسخ Immediate (۴-۰ ساعت): حذف توسط عوامل Effector غیراختصاصی از پیش ساخته شده (بدون التهاب)

→اگر پاتوژن مقاوم باشد ← پاسخ بیش از ۴ ساعت طول می‌کشد ← شناسایی توسط گیرنده‌های ذاتی ← التهاب ← فراخوانی سلول‌ها ← حذف پاتوژن

۲.۲ .ایمنی اکتسابی (Adaptive / Specific)

مشخصات:

•فقط در مهره‌داران عالی

•گیرنده‌های اختصاصی روی لنفوسیت‌های T وB

•**حافظه‌ی ایمنی** :اساس واکسیناسیون

•پاسخ اولیه :(فاز تاخیری ~۱۰ روز، اوج آنتی‌بادی در هفته‌ها

•پاسخ ثانویه: فاز تاخیری ~۴۸ ساعت، شدت و سرعت بیشتر ← عدم ابتلا به بیماری در مواجهه مجدد

مراحل پاسخ ایمنی تطابقی (شماره‌دار):

۱. **شناسایی آنتی‌ژن** :ورود آنتی‌ژن و شناسایی توسط لنفوسیت‌های اختصاصی
۲. **فعال‌سازی لنفوسیت** :تبدیل لنفوسیت‌های Naive به سلول‌های فعال
۳. **تمایز و گسترش کلونال** ↑ :تعداد سلول‌های اختصاصی علیه آنتی‌ژن
٤. **حذف آنتی‌ژن**:
   - ایمنی هومورال ← آنتی‌بادی ← حذف پاتوژن‌های خارج‌سلولی
   - ایمنی سلولی ← لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک ← تخریب سلول‌های آلوده/توموری
۵. **فاز انقباض (هموستاز)** :آپوپتوز اکثر سلول‌های فعال شده ← بازگشت به حالت پایه
٦. **فاز حافظه** :باقی ماندن سلول‌های ← Memory پاسخ سریع و مؤثر در مواجهه مجدد

تفاوت پاسخ اولیه و ثانویه (از روی شکل):

•آنتی‌بادی‌های Anti-X و Anti-Y افزایش موازی از هفته ۱ تا ۶ ← تیتر از ۰ به ~۱.۰ می‌رسد

•از هفته ۷ تا ۱۰ در سطح حداکثر تثبیت می‌شود ← بدون فاز نزولی تا هفته ۱۰

۲.۳ .انواع ایمنی اکتسابی از نظر مکانیسم

سلول‌های کلیدی	هدف	مکانیسم	نوع
B cells → پلاسماسل	عوامل خارج‌سلولی (مثل استرپتوکوک)	آنتی‌بادی	**ایمنی هومورال**
T helper, T cytotoxic, ماکروفاژNK ,	عوامل داخل‌سلولی (مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، لپره، شیگلا، سالمونلا، ویروس‌ها، برخی سرطان‌ها)	فعال‌سازی ماکروفاژها و کشتن سلول‌های آلوده	**ایمنی سلولی (CMI)**

زنجیره‌ی ایمنی سلولی علیه باکتری‌های داخل سلولی:

→فاگوسیتوز باکتری توسط ماکروفاژ

→خرد شدن و عرضه آنتی‌ژن بهT helper

→فعال شدن ← T helper تولید سایتوکاین (IFN-γ, TNF)

→فعال شدن ماکروفاژ ← حذف باکتری

زنجیره‌ی ایمنی سلولی علیه ویروس‌ها:

→ویروس وارد سلول میزبان می‌شود

→سلول آلوده آنتی‌ژن ویروسی را به MHC class I عرضه می‌کند

→فعال شدن T cytotoxic (CD8+)

→لیز سلول آلوده

۳ .سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی

۳.۱ .منشأ تمام سلول‌های خونی و ایمنی

•**سلول بنیادی خون‌ساز (HSC)** در مغز استخوان

•مارکر سطحی**CD34** :

•خاصیت خودتکثیری ← (Self-renewal) حفظ جمعیت استم سل

مسیر تمایز (بر اساس سایتوکاین‌های محیط):

→اگر HSC در مجاورت ← **IL-7**مسیر لنفوئیدی ← لنفوسیت‌های T, B, NK, ILC

→اگر HSC در مجاورت ← **IL-3 / GM-CSF**مسیر میلوئیدی ← گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک میلوئیدی، RBC، پلاکت‌ها

۳.۲ .سلول‌های فاگوسیت کننده (حرفه‌ای)

عملکرد	ویژگی‌ها	سلول
فاگوسیتوز، گیرنده‌های CD35 (کمپلمان) و ← (IgG) CD64 اپسونیزاسیون	هسته ۳-۵ لوبی، نیمه‌عمر در خون ~۶ ساعت، گرانول‌های اختصاصی (لیزوزیم، الاستاز، کلاژناز) و آزروفیلیک (پپتیدهای ضد میکروبی)	**نوتروفیل**
پس از ورود به بافت ← ماکروفاژ	قطر ۱۸-۱۰μm ، هسته نعل‌اسبی، گرانول آزروفیلیک، گیرندهPRR	**مونوسیت**
التهاب، کشتن میکروب، تخریب بافت، نابودی تومور	فعال‌سازی توسطLPS, IFN-γ, TNF	**ماکروفاژ M1) کلاسیک)**
ضدالتهاب، ترمیم بافت، رگ‌زایی، کمک به عفونت‌های کرمیIgE))	فعال‌سازی توسط IL-4, IL-3, گلوکوکورتیکوئیدها	**ماکروفاژ M2) فرعی)**
فاگوسیتوز، پردازش و عرضه آنتی‌ژن به T helper	–	**سلول دندریتیک میلوئیدی**
تولید اینترفرون آلفا/بتا در عفونت‌های ویروسی	–	**سلول دندریتیک لنفوئیدی/پلاسماسیتوئید**

۳.۳ .گرانولوسیت‌ها و سایر سلول‌ها

•**ماست سل** :در بافت‌ها، گیرنده با میل بالا برای IgE وIgG ، پس از فعال‌سازی ← ترشح هیستامین، ← IL-4, IL-13انقش در آلرژی و عفونت‌های انگلی

•**ائوزینوفیل** :ابزار اصلی ضد کرم ← تخریب غشای کرم، تحریک هیستامین از ماست سل، فعال‌سازی نوتروفیل و پلاکت، در آلرژی ← برونکواسپاسم

•**بازوفیل** :کمترین لکوسیت در خون

•**پلاکت** :قطعات سلولی، نقش در التهاب و انعقاد، بیان MHC class I وCD32 ، چسبیدن به اندوتلیال آسیب‌دیده ← ↑ نفوذپذیری رگ، فعال‌سازی کمپلمان، لخته

•**سلول** :**NK (Natural Killer)** %۱۰-۵ لنفوسیت‌های خون، مارکرهایCD16, CD56 ، بزرگ‌تر از B وT ، گرانول‌دار .(LGL) عملکرد:

۱. لیز سلول‌های آلوده به ویروس
۲. لیز سلول‌های توموری
۳. لیز سلول‌های آلوده به باکتری داخل‌سلولی

•مکانیسم کشتن: گرانزیم-پرفورین وADCC (Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity)

•کاهش NK در سندرم چدیاک-هیگاشی ← ↑ خطر سرطان

•**سلول** :**Tγδ** در ایمنی ذاتی، گیرنده γδ (نهαβ)، زیر مخاط و پوست، ~%۴ لنفوسیت‌های خون، فاقد CD4 وCD8

•**سلول** :**B1** ایمنی ذاتی، منشأ کبد جنینی، خودتکثیر، در صفاق و زیر مخاط

۳.۴ .لنفوسیت‌های اختصاصی (TوB)

سه مرحله فعالیت لنفوسیت:

۱. Naive(بکر) ← هنوز با آنتی‌ژن برخورد نکرده
۲. فعال شده (برخورد کرده)
۳. Memory(حافظه)

تمایز لنفوسیت بکر از فعال شده با:CD45

← CD45RA •روی لنفوسیت بکرT

← CD45RO •روی لنفوسیت فعال شدهT

•لنفوسیت بکر B: IgD و IgM غشایی دارد.

۳.۵ .اندام‌های لنفاوی

ویژگی	اعضا	نوع
تولید سلول‌های لنفی، عدم دسترسی آنتی‌ژن خارجی، بلوغ لنفوسیت‌ها	مغز استخوان، تیموس	**اولیه (زایا)**
محل شکل‌گیری پاسخ ایمنی علیه آنتی‌ژن	گره‌های لنفاوی، طحال، MALT(لوزه، پلاک‌های پی‌یر)، بافت لنفاوی پوست	**ثانویه**

تیموس:

•سلول‌های اپی‌تلیال قشری ← تولید ← IL-7 تکامل و بقایT cells

•سلول‌های اپی‌تلیال مدولاری ← عرضه آنتی‌ژن ← القای تحمل مرکزی به آنتی‌ژن‌های خودی

•سندرم ← DiGeorge تیموس ناقص ← اختلال عملکرد ← T cell عفونت‌ها و سرطان‌های متعدد

گره لنفاوی:

•هر گره: رگ لنف آوران (۴-۲ عدد) و یک رگ وابران

•کورتکس (قشری): فولیکول‌های B (اولیه = بدون آنتی‌ژن، ثانویه = پس از ورود آنتی‌ژن و تقسیمB)

•پاراکورتکس: محل لنفوسیت‌های T و سلول‌های دندریتیک، دارای HEV (رگ‌های اندوتلیال بلند) ← خروج لنفوسیت از خون به بافت

•مدولا (ناف): شامل پلاسماسل، ماکروفاژ، لنفوسیت

(Follicular Dendritic Cell) FDC •در فولیکول‌ها ← تولید ← CXCL13 اتصال به CXCR5 روی ← B cells ورود B به فولیکول

طحال:

•پالپ قرمز: فیلتراسیون خون، حذف میکروب‌ها و سلول‌های پیر، دفاع علیه باکتری‌های کپسول‌دار (مننگوکوک، پنوموکوک). اسپلنکتومی ← خطر عفونت کشنده

•پالپ سفید PALS :(ناحیه لنفوسیت (T اطراف شریانچه، فولیکول‌های B در ناحیه حاشیه‌ای

MALT(مخاط):

•لوزه‌ها (حلق، دستگاه تنفس و گوارش) ← دارایHEV

•پلاک‌های پی‌یر (ایلیوم تحتانی) ← سلول‌های ← (Microfold) M ورود آنتی‌ژن از روده

##۴ .تکامل سیستم ایمنی (هماتوپوئز و لنفوپوئز)

۴.۱ .تکامل لنفوسیت B (۷ مرحله بر اساس بازآرایی ژن ایمونوگلوبولین)

مرحله	بازآرایی ژن	بیان سطحی
۱Stem Cell .	بدون بازآرایی	–
۲Early Pro-B .	شروع بازآرایی زنجیره سنگین(DJ))	–
۳Late Pro-B .	ادامه بازآرایی زنجیره سنگین(VDJ))	–
۴ Large Pre-B .	بازآرایی VDJ کامل ← ساخته شدن زنجیره سنگین + زنجیره سبک جانشین(VpreB+λ5))	Pre-BCR
۵ Small Pre-B .	شروع بازآرایی زنجیره سبک(VJ))	(توقف تکثیر)

IgMکامل روی سطح (تست تحمل مرکزی ← برخورد با آنتی‌ژن خودی ← حذف یا آنرژی)	بازآرایی کامل زنجیره سبک	۶ Immature . B
IgD + IgMروی سطح ← آماده مواجهه با آنتی‌ژن در محیط	–	۷ Mature B .

ساختار آنتی‌بادی :دو زنجیره سنگین (Heavy chain) و دو زنجیره سبک.(Light chain)

•ژن‌های زنجیره سنگین روی کروموزوم ۱۴ (قطعات V, D, J, Cμ, Cδ, Cγ, Cε, Cα)

•ژن‌های زنجیره سبک کاپا (κ) روی کروموزوم ۲، لامبدا (λ) روی کروموزوم ۲۲

آنزیم‌های کلیدی بازآرایی:

RAG1 •و ← RAG2 برش DNA و اتصال قطعاتV(D)J

•جهش در (Severe Combined Immunodeficiency) SCID ← RAG یا سندرم اومِن – Omenn) فعالیت کم ← RAG فقدانT helper ، راش، اسهال، نقص ایمنی شدید)

۴.۲ .تکامل لنفوسیتT

→پیش‌ساز از مغز استخوان ← ورود به تیموس ← تکامل

•مرحله :Pro-T بازآرایی زنجیره بتایTCR

•مرحله :Pre-T بیان زنجیره بتا + زنجیره جانشینPre-TCR ← Pre-Tα

•مرحله :Double Positive بیان CD4+ و CD8+ و بازآرایی زنجیره آلفا TCR ← کامل

•انتخاب مثبت :(Positive selection) سلول‌هایی که به MHC خودی متصل شوند، باقی می‌مانند

•انتخاب منفی :(Negative selection) حذف سلول‌هایی که به آنتی‌ژن‌های خودی با میل بالا متصل شوند

•مرحله :Single Positive CD4+ یا ← CD8+ خروج از تیموس

۴.۳ .مکانیسم‌های ایجاد تنوع در گیرنده‌های آنتی‌بادی وTCR

•**تنوع ترکیبی** :**(Combinatorial diversity)** انتخاب تصادفی یک قطعهV ، D، Jاز میان قطعات متعدد

•**تنوع اتصالی** :**(Junctional diversity)** اضافه شدن نوکلئوتیدهای P و N توسط آنزیم (Terminal deoxynucleotidyl transferase) TdT در محل اتصال قطعات

•**تنوع نوکلئوتید** :**N** فقط در زنجیره سنگین (نه در سبک)

•**جهش‌های سوماتیک** :**(Somatic hypermutation)** در لنفوسیت‌های B بالغ در اندام‌های لنفی ثانویه پس از برخورد با آنتی‌ژن ← بهبود تمایل (Affinity maturation))

•**تنوع بالقوه** :آنتی‌بادی ~۱۱^۱۰، ~ ۱۶^۱۰TCR αβ، ~ ۱۸^۱۰TCR γδ

##۵ .خصوصیات ایمنی ذاتی (جلسه ۴)

۵.۱ .PAMPوDAMP

ویژگی	(PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns	DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns)
منشأ	عوامل بیماری‌زا	سلول‌های خودی در شرایط استرس (کمبودO_2 ، حرارت، مواد شیمیایی)
مثال	ssRNA/dsRNA(ویروس)، CpG DNA(باکتری)، Flagellin، LPS(گرم‌منفی)، Lipoteichoic acid(گرم‌مثبت)، مانوز (قارچ/باکتری)، گلوکان (قارچ)	HSP (Heat shock protein)، مونوسدیم اورات (کریستال)، HMGB1(پروتئین هسته‌ای)

۵.۲ .گیرنده‌هایPRR (Pattern Recognition Receptors)

•**انواع** :Mannose receptor, N-formyl-methionyl receptor, Toll-like receptor (TLR), Scavenger receptor (CD36 برای لیپیدهای اکسید شده)

TLR •ها:

- ← TLR1,2,5,6شناسایی ترکیبات باکتری گرم‌مثبت (پپتیدوگلیکان)
- ← TLR4شناسایی LPS (گرم‌منفی)
- فعال‌سازی ← TLR تولید سایتوکاین‌های التهابی (TNF, IL-1, IL-6, اینترفرون نوعI)

•**گیرنده‌های NOD** (سیتوپلاسمی): فعال‌سازی توسط ترکیبات باکتریایی و کریستال‌ها ← تولید ← IL-1 التهاب. نقش در آرتریت روماتوئید و نقرس (مونوسدیم اورات)

•**گیرنده‌های محلول** :Pentraxins (مثلCRP ، SAP)، MBL (Mannan-Binding Lectin)

۵.۳ .اجزای ایمنی ذاتی

۱ .سدهای فیزیکی:

→پوست و مخاط (مخاط مهم‌تر به دلیل سطح بیشتر)

•فاکتورهای مکانیکی: ریزش سلولی (دستگاه گوارش، تنفس، ادراری)، سیستم موکوسیلیاری (تنفس – نقص در ← CF عفونت کشنده)، فالشینگ (اشک، ادرار)

•فاکتورهای شیمیایی: اسید چرب (سبوم)، pHاسیدی (معده، واژن)، لاکتوفرین (اشک، شیر)، لیزوزیم، دِفِنسین

۲ .سلول‌های ایمنی ذاتی :(مشتق ازHSC)

→نوتروفیل، مونوسیت/ماکروفاژ، سلول دندریتیک، ائوزینوفیل، بازوفیل، ماست سل، NK، ILC، T γδ، B1

۳ .پروتئین‌های محلول:

•**کمپلمان** (~۳۰ نوع):

- لیز باکتریMAC))
- کموتاکس (جذب سلول‌های ایمنی)
- اپسونیزاسیون ← C3b) چسبیدن به میکروب ← فاگوسیتوز توسط گیرندهCD35)

•**پروتئین‌های فاز حاد** :تولید در کبد در پاسخ به ← IL-6, TNF مثال CRP, SAP, MBL, :فیبرینوژن, سورفاکتانتD

•**سایتوکاین‌ها**IFN-γ, TNF, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, TGF-β :

۵.۴ .فرایند فاگوسیتوز (۵ مرحله)

۱. **اتصال** ← **(Binding)** میکروب به گیرنده‌های فاگوسیتی (MR, CR, FcR) متصل می‌شود. آنتی‌بادی یا کمپلمان (C3b) پل بین میکروب و سلول می‌شوند (اپسونیزاسیون).
۲. **دربرگیری** ← **(Engulfment)** میکروب به داخل کشیده می‌شود.
۳. **تشکیل فاگوزوم** ←اسیدی شدن، مولکول‌های سیتوتوکسیک، پروتئولیز.
٤. **ادغام با لیزوزوم** ←تشکیل فاگولیزوزوم ← تخریب میکروب.
۵. **تخریب و دفع** ←هضم و دفع بقایا.

مکانیسم‌های کشتن:

•**مستقل از اکسیژن** :آنزیم‌های پروتئولیتیک (کاتپسین، لیزوزیم، پروتئازها)

•**اکسیداتیو (انفجار تنفسی)** ←فاگوسیت اکسیداز → O_2 ← سوپراکسید + H_2O_2 → (O_2^-) اکسیژن منفرد → میلوپروکسیداز + کلرید ← هیپوکلریت (HCLO)و هیپویداید .(HIO) مواد کشنده: سوپراکسید، H_2O_2، اکسیژن منفرد، HCLO، HIO.

NO •**(نیتریک اکسید)** iNOS ← از آرژنین و NO ← O_2 سمی برای میکروب

بیماری گرانولوماتوز مزمن :**(CGD)** جهش در ژن فاگوسیت اکسیداز ← نوتروفیل و ماکروفاژ قادر به کشتن میکروب‌های فاگوسیت شده نیستند. تشخیص با تست.NBT

۵.۵ .ILC (Innate Lymphoid Cells)

→منشأ از پیش‌ساز لنفوئیدی

:**ILC1** •تولید ← IFN-γ دفاع ضد ویروسی

:**ILC2** •تولید ← IL-5, IL-13 نقش در آلرژی و عفونت‌های کرمی

:**ILC3** •تولید IL-22 (تحت ← (IL-1, IL-23 در اپی‌تلیال روده، ارگانوژنز لنفاوی

##۶ .آنتی‌ژن (جلسه ۵)

تعاریف

اصطلاح	تعریف
آنتی‌ژنAg))	هر ماده‌ای که با گیرنده‌های ایمنی اکتسابی BCR) یا (TCR واکنش دهد
ایمونوژن	آنتی‌ژنی که قادر به فعال‌سازی لنفوسیت‌های T و B و ایجاد پاسخ ایمنی باشد (اندازه بزرگ، قابلیت اتصال به چند گیرنده)
هاپتن ((Hapten	آنتی‌ژن کوچک (1000 Da>) که شناسایی می‌شود اما پاسخ ایمنی ایجاد نمی‌کند مگر پس از اتصال به پروتئین حامل (Carrier).مثال: داروها، مورفین. کاربرد: تست اعتیاد ← اتصال هاپتن به ← BSA تزریق به حیوان ← تولید آنتی‌بادی علیه هاپتن ← کیت تشخیص
اپی‌توپ ((Epitope	بخشی از آنتی‌ژن که مستقیماً با گیرنده لنفوسیت یا آنتی‌بادی تماس دارد (پیوند غیرکووالان)

پاراتوپ ((Paratope	بخشی از آنتی‌بادی یا گیرنده که به اپی‌توپ متصل می‌شود

شرط اتصال اختصاصی :مکمل بودن فضایی (قفل و کلید)

خصوصیات یک ماده برای ایمونوژن بودن

۱. **بیگانگی** ← ↑ **(Foreignness)** ایمونوژنیسیته↑
   - اتوگرافت (خود فرد) ← ایمونوژن نیست
   - ایزوگرافت (دوقلوهای تک‌تخمکی) ← ایمونوژن نیست
   - آلوگرافت (خواهر/برادر) ← ایمونوژن متوسط
   - زنوگرافت (موش به انسان) ← ایمونوژن بالا ← دفع فوری
۲. **اندازه** ← >5000 Da :ایمونوژن عالی
۳. **ترکیب شیمیایی** :پروتئین‌ها بهترین (۲۰ نوع اسید آمینه) ← تنوع بالا. کربوهیدرات و لیپید ← ایمونوژنیسیته کمتر.
   - اپی‌توپ خطی :(primary structure) چند اسید آمینه روی یک زنجیره ← شناسایی توسطT cell
   - اپی‌توپ فضایی :(conformational) تاخوردگی زنجیره ← شناسایی توسط B cell (تخصص)
   - اپی‌توپ قندی: ۳-۴ مونومر ← شناسایی توسط ← B آنتی‌بادیIgM
٤. **پایداری Native) بهتر از** :**(Denatured** دناتوره شدن ← اپی‌توپ‌های داخلی نمایان ← فعال‌سازیT cell
٥. **تجزیه‌پذیری** :مواد غیرقابل تجزیه (پلاستیک، آزبست) ایمونوژن نیستند.

فاکتورهای میزبان مؤثر بر ایمونوژنیسیته

•**ژنتیک** :گونه (پرندگان حساس‌تر)، HLA(بعضی افراد به واکسن هپاتیت B پاسخ نمی‌دهند)

•**سن** :زیر ۲ سال (عفونت با باکتری کپسول‌دار) و بالای ۶۵ سال (پنوموکوک کشنده) ← نقص نسبی ایمنی

•**دوز آنتی‌ژن** :کم یا زیاد ← القای تحمل ← (Tolerance) پاسخ ایمنی ضعیف. دوز بهینه لازم است.

•**راه ورود** .Subcutaneous < Intravenous < Intragastric :واکسن‌ها اغلب IM (عضلانی).

ادجوانت :**(Adjuvant)** ماده کمک‌کننده برای افزایش ایمونوژنیسیته. مثال Alum :(آلومینیوم) در واکسن هپاتیت. مکانیسم: ایجاد دپو (مخزن) برای آزادسازی تدریجی آنتی‌ژن، تحریک PRR ماکروفاژها ← تولید ← IL-12 فعال‌سازی ایمنی ذاتی و سپس اکتسابی.

دسته‌بندی آنتی‌ژن‌ها از نظر وابستگی به تیموس

مکانیسم	مثال	نوع
APCپروتئین را پردازش و روی MHC به T helper عرضه می‌کند T helper ← با تولید IL-4 به B cell کمک می‌کند ← آنتی‌بادی با میل بالا، کلاس سویچینگ، حافظه	پروتئین‌ها	**وابسته به تیموس-T) dependent)**
اتصال متقاطع چندین ← BCR فعال‌سازی مستقیم ← B cell آنتی‌بادیIgM ، بدون حافظه، بدون کلاس سویچینگ	پلی‌ساکاریدها، لیپیدها	**مستقل از تیموس-T) independent)**

##۷ .آنتی‌بادی (جلسه ۶)

تعریف و ویژگی‌های عمومی

•آنتی‌بادی = (Ab) گلیکوپروتئین تولید شده توسط لنفوسیت‌های B فعال یا پلاسماسل‌ها

•فقط در مهره‌داران وجود دارد

•تولید روزانه: ۳-۲ گرم در انسان

•عملکرد اصلی: حفاظت از بدن در ایمنی هومورال

دو فرم وجود آنتی‌بادی در بدن:

→فرم غشایی (BCR) روی سطح لنفوسیت ← B شناسایی آنتی‌ژن

→فرم ترشحی در مایعات بدن ← اتصال به آنتی‌ژن و خنثی‌سازی

ساختار عمومی IgG) به عنوان الگو)

•دو زنجیره سنگین (H) و دو زنجیره سبک – (L) اتصال با پیوند دی‌سولفید

•زنجیره سبک: یک ناحیه متغیر (VL) و یک ناحیه ثابت – (CL) دو نوع: کاپا (κ) یا لامبدا – (λ) در هر آنتی‌بادی فقط یک نوع

•زنجیره سنگین: ناحیه متغیر (VH) و سه ناحیه ثابت – (CH1, CH2, CH3) دارای ناحیه لولا (Hinge) بین CH1 وCH2

•**نواحی عملکردی:**

- ← VL + CL + CH1 + VH = **Fab (Fragment antigen-binding)**اتصال اختصاصی به آنتی‌ژن، خنثی‌سازی
- ← CH2 + CH3 = **Fc (Fragment crystallizable)**اتصال به گیرنده‌های Fc روی سلول‌ها، فعال‌سازی کمپلمانC1q))، ADCC، اپسونیزاسیون

•**ناحیه** :**CDR (Complementarity Determining Region)** ۳ حلقه در VH و ۳ حلقه در ← VL هر آنتی‌بادی ۱۲ CDR دارد CDR3 .
مهم‌ترین و متغیرترین است (به دلیل وجود قطعات D در بازآرایی زنجیره سنگین).

•**پاراتوپ** =مجموعهCDR های یک زنجیره سنگین و یک زنجیره سبک که جایگاه اتصال به اپی‌توپ را می‌سازد.

ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی در انسان (۵ کلاس اصلی، ۹ ایزوتایپ)

ایزوتایپ	زنجیره سنگین	ساختار	غلظت سرمی	عملکرد کلیدی
IgM	μ	پنتامر (با زنجیره‌ل)	~1.5 mg/mL	اولین Ab ساخته شده در پاسخ اولیه، بهترین فعال‌کننده کمپلمان، آگلوتینین سرد(Anti-A, Anti-B) ، فاکتور روماتوئید)، نشانه عفونت حاد یا عفونت داخل رحمی (در بند ناف)
IgG	4) γزیرکلاس : G1,G2,G3,G4)	مونومر	~10 mg/mL (بیشترین غلظت)	عبور از جفت (ایمنی نوزاد)، اپسونیزاسیون FcR) روی فاگوسیت‌ها)، ADCC(همراهNK)، فعال‌سازی کمپلمان (بجز IgG4)، سرم‌درمانی (عمر طولانی، اندازه کوچک، میل بالا)
IgA	2) αزیرکلاس : A1,A2)	مونومر (سرم)، دایمر/تری‌مر (ترشحی با زنجیره ل و قطعه ترشحی)	~2-3 mg/mL (سرم)	ایمنی مخاطی (بزاق، اشک، شیر، روده، دستگاه تنفس)، IgA2مقاوم به هضم آنزیمی
IgD	δ	مونومر	<0.1 mg/mL	روی سطح لنفوسیت B به همراهIgM ، شاخص بلوغ سلولB ، عملکرد روشن ندارد
IgE	ε	مونومر	<0.0001 mg/mL	اتصال به FcεR روی ماست سل و بازوفیل ← واسطه واکنش‌های آلرژیک (حساسیت فوری) و دفاع علیه عفونت‌های انگلی (کرم‌ها)

سه شاخص مهم آنتی‌بادی (اسالید ۳۲)

۱. **شاخص ایزوتایپیک** ← **(Isotypic)** مربوط به ناحیه ثابت زنجیره سنگین ← تعیین کلاس آنتی‌بادی... ,IgM, IgG))
۲. **شاخص آلوتیاپیک** ← **(Allotypic)** تفاوت یک یا دو آمینواسید در نواحی ثابت بین افراد مختلف ← می‌تواند علیه آنتی‌بادی تزریقی (درمانی) پاسخ ایجاد کند
۳. **شاخص ایدیوتایپیک** ← **(Idiotypic)** مربوط به نواحی متغیرCDR) ها) ← منحصر به هر کلون لنفوسیت ← B شناسایی ژنوتیپ اختصاصی آنتی‌بادی

عملکردهای نهایی ناحیه Fc (خلاصه)

→فعال‌سازی کمپلمان (اتصالC1q)
→اپسونیزاسیون (اتصال به FcR روی فاگوسیت CD64 ← وCD32)
ADCC →(کشندگی وابسته به آنتی‌بادی توسط NK cells از طریقCD16)
→حساس‌سازی IgE) به ماست سل در آلرژی)

##۸ .نتیجه‌گیری بالینی (شکست سیستم ایمنی)

•**آلرژی (حساسیت مفرط)** :پاسخ به عوامل بی‌ضرر (مثل گرده، غذا)
•**نقص ایمنی** :پاسخ تنبل ← عفونت‌های مکرر و شدید (مثالSCID :، CGD، DiGeorge، کمبودIgA)
•**خودایمنی** :حمله به سلول‌های خودی (مثل آرتریت روماتوئید، نقرس – نقش NOD و کریستال‌ها)

نکته نهایی :هماهنگی بین ایمنی ذاتی (تشخیص اولیه، التهاب، فعال‌سازی (PRR و ایمنی اکتسابی (حافظه، اختصاصیت، آنتی‌بادی و سلول‌های (T برای حفاظت مؤثر ضروری است. واکسیناسیون با بهره‌گیری از حافظه‌ی ایمونولوژیک، بارزترین دستاورد علم ایمونولوژی است (ریشه‌کنی آبله، نزدیک به ریشه‌کنی فلج اطفال).