بسم الله الرحمن الرحیم

دعای مطالعه

اَللهُمَ اَخرِجنی مِن ظُلُماتِ الوَهمِ وَاَکرِمنی بِنُورِ الفَهمِ

اَللهُمَ افتِح عَلَینا اَبوابَ رَحمَتِکَ وَ انشُر عَلَینا خَزائِن عُلُومِکَ

بِرَحمَتِکَ یا اَرحَمَ الرّاحِمینَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی‌های فکر و گرامی بدار به نور فهم

پروردگارا، بگشای بر ما درهای رحمتت را و بگستران گنج‌های دانشت را به امید رحمت

تو ای مهربان‌ترین مهربانان

کتاب جامع

ایمونولوژی

ویژه کلیه علاقه‌مندان ایمونولوژی

مؤلف:

دکتر احمد خلیلی

همکاران:

حامد صمدی– فرزاد نصری

ویراستاران:

فرزاد نصری – عتیه ملتی – حامد صمدی – ایرن کاظمی
مرضیه غفوری– مولود میرقادری– مونا جبارزادگان

☐ IQB ☐ میانبر ☐ IQB ☐ ☑ کتاب جامع

سرشناسه	: خلیلی، احمد، ۱۳۵۴-
عنوان و نام پدیدآور	: ایمونولـوژی ویـژه رشـته‌های؛ علاقه‌منـدان ایمونولـوژی/ مولـف احمـد خلیلـی، همـکار حامـد صمـدی، فرزاد نصری ؛ ویراستاران فرزاد نصری ... [و دیگران].
مشخصات نشر	: تهران: گروه تالیفی دکتر خلیلی، ۱۳۹۵.
مشخصات ظاهری	: ۸۸۱ ص. : مصور (رنگی)، جدول (رنگی)، نمودار (رنگی).
شابک	: 978-600-422-111-5
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: ویراستاران فرزاد نصری، عتیه ملتی، ایرن کاظمی، مرضیه غفوری، حامد صمدی، مولود میرقادری.
یادداشت	: بالای عنوان: کتاب جامع.
یادداشت	: واژه‌نامه.
موضوع	: ایمنی‌شناسی -- راهنمای آموزشی (عالی)
موضوع	: Immunology -- Study and teaching (Higher)
موضوع	: ایمنی‌شناسی بالینی -- راهنمای آموزشی (عالی)
موضوع	: Clinical immunology -- Study and teaching (Higher)
شناسه افزوده	: صمدی، حامد، ۱۳۶۸-
شناسه افزوده	: نصری، فرزاد، ۱۳۶۹-
رده‌بندی کنگره	: ۱۳۹۵ ۹الف۷۵خ/ QR۱۸۱
رده‌بندی دیویی	: ۶۱۶/۰۷۹۰۷۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۴۳۷۶۲۷۸

نام کتاب: ایمونولوژی

مؤلف: دکتر احمد خلیلی

همکاران: حامد صمدی- فرزاد نصری

ناشر: گروه تألیفی دکتر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول . ۱۳۹۵

شمارگان: ۳۰۰۰

چاپ: کیمیای قلم - صحافی: فردوس

مدیر تولید: اقبال شرقی

ناظر فنی چاپ: فرهاد فراهانی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

طراحی و صفحه‌آرایی: شیرین آرده

ویراست لغوی: آذرمهر خواجه‌ای- سمانه توکلیان

تایپ و حروف‌چینی: شبنم حضرتی- شمسی صمدی

بهاء:۷۵۰۰۰ تومان

Website: www.DKG.ir

Telegram.me/drkhaliligroup

آموزشگاه دکتر خلیلی (دفتر مرکزی): ۶۶۵۶۸۶۲۱-۰۲۱

آموزشگاه دکتر خلیلی (شعبه شریعتی): ۲۲۸۵۶۶۲۰-۰۲۱

فروشگاه: تهران - خیابان انقلاب- روبه‌روی درب اصلی دانشگاه تهران - پاساژ فروزنده - طبقه همکف - پلاک ۳۳۱

تلفن: ۶۶۴۸۹۳۷۵ - ۰۲۱ - ۶۶۴۸۹۳۴۹ - ۰۲۱

مرکز پخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب - جنب سینما پارس- مجتمع تجاری پارس - طبقه اول

مرکز فروش: ۶۶۵۶۹۲۱۶ - ۰۲۱

مدیر فروش: ۵۵۰۸۵۸۹ - ۰۹۱۲

طلیعه سخن؛

ای خدای پاک و بی‌انباز و یار | دست‌گیر و جرم ما را در گذار
هم دعا از تو، اجابت هم ز تو | ایمنی از تو مهابت هم ز تو

«مولانا»

خداوندگار را سپاس که توفیق یار شد تا بتوانیم اثری دیگر را در زمینه ایمنی‌شناسی تقدیم طالبان این علم نماییم. امروز با پژوهش‌های علمی و بررسی‌های ژرف مرزهای علم و یافته‌های مربوط به شناخت طبیعت به گونه‌ای بدیع گسترش یافته و حجم اطلاعات و رشد روزافزون آن با هیچ دورانی قابل مقایسه نیست.
ایمنی‌شناسی در سی سال گذشته در آستانه عصر طلایی خود قرار گرفته و به‌طور چشم‌گیری تحول و تکامل یافته است و از مؤثرترین و ژرف‌نگرترین دروس علوم پایه پزشکی می‌باشد. قلمرو این علم آن‌قدر وسیع است که به بزرگراه پژوهش‌های علمی نظیر دیگر بیولوژی مولکولی درآمده است به‌خصوص استفاده از آن در تشخیص بیماری‌ها و روش درمان‌های نوین افق‌های روشنی را به پژوهش‌گران نشان می‌دهد. با عنایت بر طیف وسیع این علم، آگاهی از دست‌آوردهای نوین آن را طلب می‌کند.
در زمینه ایمنی‌شناسی خوشبختانه در متون فارسی کتاب‌های زیادی تألیف و ترجمه شده که هر کدام به نوبه‌ی خود ارزشمند و مورد استفاده دانشجویان و پژوهش‌گران بوده است. ولی آن‌چه پیش روی شما است کتابی تدوین شده از آخرین مقالات علمی که در زمینه ایمنی‌شناسی در مجلاتی با Impact factor بالا منتشر شده و خود مأخذی گرانبها برای پژوهشگران می‌باشد. مؤلف سعی وافر داشته که مقالات انتخابی جدید و از سطح علمی بسیار بالایی برخوردار باشند.
مؤلف محترم علاوه بر استفاده از معتبرترین کتاب‌های دنیا از مجلات علمی Nature، JACI، The New England Journal of Medicine و The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology نیز در تهیه کتاب استفاده نموده که منجر به افزایش سطح علمی آن گردیده است. در تدوین این کتاب نهایت کوشش بر آن نهاده شده است که با متنی مطلوب و با ویراستاری ادبی تقدیم اهل علم گردد.
از انتشارات گروه آموزشی و تألیفی دکتر خلیلی سپاس‌گزاریم که اهتمام به چاپ این اثر علمی نموده‌اند. این اثر به دانشجویان و پژوهش‌گران جوان علم ایمنی‌شناسی پیشکش می‌شود و امید آن‌که با تفکر و نظر ژرف‌نگر خود ما را یاری دهند و کاستی‌های آن را ببخشایند.
درود باد بر واردان در حرم ایمنی رب اعلی و ایمنی‌شناسان عالم معنا. یادتان سبز ای عاشقان کوی دوست

دکتر رضا فرید حسینی

استاد ایمونولوژی و آلرژی

دانشگاه علوم پزشکی مشهد

طلیعه سخن؛

علم ایمونولوژی اگرچه در نگاه اول مسئول دفاع بر ضد پاتوژن‌ها شناخته می‌شود اما امروزه به‌عنوان یکی از پیشرفته‌ترین علوم مولکولی دنیا مطرح گردیده است.
درواقع ارتباط بین مغز، غدد اندوکرین و سیستم ایمنی فصل جدیدی از تحقیقات آینده را برای درمان و پیشگیری بیماری‌های عفونی، بدخیمی، اتوایمنی و نقص ایمنی باز می‌نماید.
تلفیق ایمونولوژی پایه با ایمونولوژی بالینی و تشخیصی زمینه را چنان برای تحقیقات مولکولی فراهم نموده است که می‌توان دورنمای ایمونوتراپی روشنی را برای اصلاح ناهنجاری‌های ایمونولوژیک نظاره‌گر بود.
ایمونولوژی دارای امواج طولی و عرضی شبیه به آموزش و تحقیق می‌باشد که هر دو لازم و ملزوم همدیگرند، تا آن‌جا که تصمیم گرفتم از تجربه مفید دکتر احمد خلیلی در امر آموزش کمک گرفته و سرانجام پیشنهاد اینجانب به ایشان در تألیف کتاب جامع ایمونولوژی تحقق یافت. این کتاب مجموعه‌ای از سی فصل طبقه‌بندی براساس مطالب پایه تا پیشرفته می‌باشد که برای آموختن ایمونولوژی در کلیه مقاطع مفید می‌باشد.
در تألیف این مجموعه سعی شد که چارچوب کتاب بر اساس مطالب کتاب‌های دکتر ابوالعباس، جن‌وی و رویت طراحی گردد و مقالات جدید به پیشنهاد اینجانب گزینش شده و در اختیار آقای دکتر خلیلی جهت اضافه شدن به متن اصلی قرار گرفت.
امید است این کتاب در کنار سایر کتاب‌های موجود در امر آموزش دانشجویان تحصیلات تکمیلی، مفید حال واقع گردد. ان‌شاءالله چاپ دوم این مجموعه با ویرایش جدید، سال آینده منتشر خواهد شد. لذا از سایر اساتید و همکاران محترم خواهشمندم در چاپ بعدی و ویرایش جدید قبول زحمت نمایند.
در پایان از زحمات شاگردم آقای دکتر احمد خلیلی که با علاقه تمام در طی یک سال با نثری روان در خلق این اثر قبول زحمت نمودند، تشکر می‌نمایم.

دکتر زهیر حسن

استاد ایمونولوژی دانشگاه تربیت مدرس

طلیعه سخن؛

کتاب پیش رو، کتابی کاملاً تخصصی و ارزشمند در زمینه ایمونولوژی می‌باشد که از کتب و مقالات برتر و معتبر دنیا گردآوری شده است. مؤلف محترم با گنجاندن مطالب روز و نکات جدید ایمونولوژی باعث ارتقای سطح علمی کتاب شده است. به‌طوری که به‌عنوان یک کتاب جامع و کامل برای مقاطع تحصیلی مختلف، مناسب و ارزشمند می‌باشد.

دکتر سید عباس میرشفیعی

مدیر گروه پاتوبیولوژی دانشکده بهداشت

دانشگاه علوم پزشکی تهران

علم ایمونولوژی پزشکی در میان رشته‌های علوم پایه به دلیل جذابیت خاص خود و کاربرد وسیعی که در کلینیک و آزمایشگاه دارد و به جهت پیشرفت شگرف و روزافزونی که در دنیا شاهد آن هستیم بسیار مورد توجه و علاقه دانش‌پژوهان است.
در این زمینه کتب بسیار ارزشمند و وزینی در دنیا به چاپ رسیده و می‌رسد، خوشبخانه به یمن جوانان دانشجوی پویا و فرهیخته و راهنمایی ارزنده اساتید فرزانه در این رشته بسیاری از این کتب ترجمه و جمع‌آوری گردیده و در دسترس می‌باشد. در اوایل سال ۹۵ با مجموعه گردآوری تألیفی ایمونولوژی به قلم شیوایی دکتر احمد خلیلی آشنا شدم و دریافتم که کتابی جامع در این سطح که از منابع به‌روز بهره برده باشد؛ به زبان فارسی کم‌تر به چاپ رسیده است و از ویژگی‌های منحصربه‌فرد کتاب تدوین کتاب در سی فصل با عناوین مشخص است. مطالعه این اثر به‌عنوان مأخذ علمی برای بسیاری از دروس کارشناسی ارشد و دکتری ایمونولوژی و رشته‌های مرتبط توصیه می‌شود. از ویژگی‌های دیگر این کتاب انتخاب جداول و شکل‌های مناسب برگرفته از کتب مرجع کشوری است که دانشجویان را از محتوا و متون این کتاب نیز محروم نخواهد کرد.
ضمن آرزوی موفقیت برای نگارنده‌ی محترم، کلیه اساتید، دانشجویان، پزشکان و محققین را به نقد علمی این کتاب دعوت می‌کنیم.

دکتر مهدی شکرآبی

مدیر گروه ایمونولوژی و رئیس مرکز تحقیقات ایمونولوژی

دانشگاه علوم پزشکی ایران

طلیعه سخن؛

راهی‌ست راه عشق که هیچش کناره نیست / آن‌جا جز آن‌که جان بسپارند چاره‌نیست
هرگه که دل به عشق دهی خودش دمی بود / در کار خیر حاجت هیچ استخاره نیست
او را به چشم پاک توان دید چون هلال / هر دیده جای جلوه آن ماه‌پاره نیست
فرصت شمار طریقه رندی که این نشان / چون راه گنج بر همه کس آشکاره نیست

«مولانا»

علم ایمونولوژی در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های شگرفی داشته است و به مانند چهارراهی در علوم پزشکی مطرح است که در تمامی حیطه‌ها و تخصص‌های پزشکی از تشخیص تا درمان، کمک‌کننده است. امروزه روش‌های پیشرفته تشخیص مولکولی ایمونولوژی در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی جایگاه بسیار والایی دارد و هم‌چنین روش‌های ایمونوتراپی در درمان بسیاری از بیماری‌های اتوایمیون، سرطان‌ها و پیوند اعضا به‌کار گرفته می‌شود و افق بسیار روشنی را در سال‌های آینده پیش روی پزشکان و محققان حوزه پزشکی باز نموده است.

جای بسیار خوشحالی است که کتاب پیش روی، به همت مدرس فرزانه و باانگیزه؛ جناب آقای دکتر احمد خلیلی به‌نحوی نگاشته شده است که دربرگیرنده تمامی فصول مورد نیاز محققین و دانشجویان گروه پزشکی می‌باشد. متن کتاب بسیار روان و شیوا نگاشته شده است و از کتاب‌های روز ایمونولوژی و مقالات علمی در مجلات معتبر بین‌المللی استفاده وافر شده است. با توجه به تجربیات ارزشمندی که جناب آقای دکتر احمد خلیلی در طی سالیان نسبتاً طولانی در امر آموزش ایمونولوژی داشته‌اند، مطمئناً این کتاب می‌تواند یک مرجع علمی بسیار ارزشمند برای مطالعه علاقه‌مندان به رشته ایمونولوژی باشد. هم‌چنین در نگارش این کتاب، مفاهیم پایه و بالینی به‌خوبی عرضه شده است و تا حد بسیار زیادی نیاز خوانندگان را برطرف نماید.

در پایان از زحمات بی‌دریغ جناب آقای دکتر احمد خلیلی و همکاران در تقدیم این اثر ماندگار به جامعه پزشکی و خصوصاً علاقه‌مندان به دانش ایمونولوژی تقدیر و تشکر نموده و امیدوارم که در چاپ‌های بعدی با دریافت پیشنهادات و انتقادات خوانندگان محترم، اشکالات مرتفع شده و اثر بهتری ارائه گردد.

از خداوند منان برای تمامی دست‌اندرکاران این اثر جاویدان و با ارزش، آرزوی سلامتی و توفیق روزافزون دارم.

دکتر علی‌اکبر امیرزرگر
استاد گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی
و مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

طلیعه سخن؛

دانش ایمنی‌شناسی در طی دو دهه اخیر شتابی کم‌نظیر بلکه بی‌نظیر را تجربه نموده است و این مهم شاهدی است بر پویایی غیرقابل وصف این علم شگفت‌انگیز. سیستم ایمنی چنان در کالبد سیستم‌های حیاتی دیگر تنیده شده که شناخت دقیق آن‌ها بدون آگاهی دقیق از سیستم ایمنی عملاً غیرممکن می‌نماید. بدین واسطه توصیف سیستم ایمنی در قالب سیستم دفاعی بدن به همان اندازه ساده‌انگارانه است که توصیف اندیشه در چارچوب مغز و این احاطه بی‌نقص در کنترل عملکرد ارگان‌ها و سیستم‌های حیاتی دیگر است که سبب می‌شود به کرات شاهد تولید علوم نوینی باشیم که پیشوند «ایمونو» جزء لاینفک آن‌ها می‌باشد. این رشد بی‌مثال و شتاب وصف‌ناپذیر علم ایمنی را از مقیاس سلول به ریزترین اجزای درونی آن هدایت کرده و گفتمان سلولی را در سطوح مولکولی وصف می‌نماید. بسنده کردن به متون خارجی مسلماً راه صواب نیست. خوشبختانه این علم از نظر رشد کیفی و کمی جزء پرشتاب‌ترین علوم پایه و بالینی در ایران بوده و این امر مرهون تلاش و علاقه دانشمندان و دانش‌پژوهان ایرانی این حوزه است. پرواضح است که تداوم این شتاب نیازمند مراجع علمی قابل اعتماد و در دسترس ایرانی است. کتاب حاضر که تلاشی است قابل تقدیر از سوی دوست پرمایه جناب آقای دکتر احمد خلیلی، بر آن است که آمیزه‌ای از آخرین یافته‌های حوزه علمی ایمنی‌شناسی منابع معتبر دنیا و نیز سال‌ها تجربه تعلیم فرزندان این مرز و بوم را به زبانی شیوا در قالبی جامع و بدیع به رشته‌ی تحریر درآورد و در اختیار مشتاقان این علم قرار دهد. بی‌شک چنین کتبی سرمایه‌های ناب ایرانی هستند و پرواضح است که ایرانیان قدر سرمایه‌های ملی و ایرانی را به‌خوبی می‌دانند. سخن آخر این‌که گرچه تحریر کتاب همواره پرزحمت و مشقت است ولی رسالت اصلی نویسنده تداوم پویایی و به‌روز نگاه‌داری مطالب آن است و خود همتی مضاعف می‌طلبد.

دکتر امیرحسن زرنانی

استاد ایمونولوژی پژوهشگاه ابن‌سینا

طلیعه سخن مولف؛

جای بسی تأسف است بازماندگان نسل بوعلی سینا را

تـرجـمه و گـردآوری کتب شـاگردان بوعـلی سیـنا را

واژه ایمونولـوژی اگـر بـرای اغلـب افـراد تنهـا یـک واژه‌ی ایمونولـوژی اسـت، بـرای مـن آغـاز و پایـان زندگـی اسـت. به‌طـوری کـه تمـام دارایی‌هایـم را مدیـون دانـش ایمونولـوژی هسـتم. علمـی کـه روابـط دفـاع در برابـر عوامـل مهاجـم و تحمـل بـه خـودی را در تمـام شـرایط زندگـی بـه مـن یـاد داد. یـاد گرفتـم کـه تغذیـه مناسـب، خـواب کافـی و ورزش از عوامـل تقویـت سیسـتم ایمنـی چـه در هنـگام حملـه چـه در هنـگام تحمـل اسـت.
ایمونولـوژی به‌واسـطه‌ی شـاخه‌های بالینـی، مولکولـی، تشـخیصی، درمانـی و ارتبـاط بـا رشـته‌های ژنتیـک و سـلولی مولکولـی، جاذبه‌هـای زیـادی بـرای درک و فهـم ایجـاد کـرده اسـت. ایـن رشـته یکـی از آینده‌دارتریـن گرایش‌هایـی اسـت کـه بـار مسـئولیت درمـان آلـرژی، تومـور، اتوایمنـی، نقـص ایمنـی، رد پیونـد و بیماری‌هـای عفونـی را بـر دوش می‌کشـد.
ایـن حقیـر تمـام تـلاش خـود را انجـام دادم کـه ایـن کتـاب را هـم بـا عشـق هـم متناسـب بـا منابـع موجـود در دنیـا تألیـف نمایـم. درواقـع آن‌چـه کـه باعـث خلـق ایـن اثـر شـد توصیـه اسـتاد فرزانـه؛ جنـاب دکتـر حسـن، عشـق بـه ایمونولـوژی و عشـق بـه شـاگردان ایمونولـوژی بـود. چـه لذتـی از ایـن زیباتـر وقتـی کـه یـک معلـم کتابـش را در کتابخانـه، دانشـگاه و در دسـت دانشـجویان ببینـد. بـه ایـن می‌گوینـد احسـاس خـوب بندگـی و سـرآغاز معلمـی. ایـن کتـاب در واقـع چکیـده‌ای از کتاب‌هـای ابوالعبـاس ۲۰۱۵، ضروریـات ابوالعبـاس ۲۰۱۶، رویـت ۲۰۱۳، جـن‌وی ۲۰۱۶، پـل ۲۰۱۳ و کوبـای ۲۰۱۳ بـوده کـه سـی درصـد مطالـب مقـالات معتبـر از جملـه NATURE و TREND بـه آن اضافـه گردیـده اسـت. تمـام هـدف مـن ایـن بـود کـه در حجـم ۸۵۰ صفحـه کـه معـادل ترجمـه کتاب‌هـای ابوالعبـاس و جـن‌وی اسـت بتوانـم کتـاب را خلاصـه نمایـم. لـذا بـا حجـم مسـاوی، ایـن کتـاب تقریبـاً ۴۰ درصـد مطلـب بیش‌تـری نسـبت بـه آثـار مشـابه دارد. از بزرگ‌تریـن مشـکلات در طـول تألیـف کتـاب ایـن بـود کـه می‌خواسـتم بـا زبـان سـاده مفاهیـم ابتدایـی تـا تازه‌هـای مقـالات ۲۰۱۶ را به‌طـور طبقه‌بنـدی و قابـل فهـم، جمع‌آوری و تحریـر نمایـم. مقایسـه مطالـب مقـالات بـا کتاب‌هـای معتبـر و یکسان‌سـازی تناقض‌هـای بیـن آن‌هـا، بسـیار نفس‌گیـر بـود. هم‌چنیـن جای‌گـذاری هـر نکتـه در ۳۰ فصـل و کنتـرل متناقـض و تکـراری نبـودن ایـن نـکات در سـایر فصل‌هـا و مرتبـط بـودن آن‌هـا جهـت فهـم بهتـر، کار را دوچنـدان سـخت می‌کـرد. تمـام سـعی خـود را بـه‌کار گرفتـم کـه بخش‌بنـدی ایـن کتـاب متفـاوت بـا سـایر کتاب‌هـای دنیـا باشـد لـذا بخش‌هـای کتـاب بـر اسـاس عملکـرد سیسـتم ایمنـی، ارتبـاط واقعـی و عملـی آن‌هـا بـا یکدیگـر انتخـاب گردیـد و در نهایـت در نـه بخـش تألیـف گردیـد. بـرای جلوگیـری از افزایـش حجـم کتـاب، از بهتریـن اشـکال پرنکتـه و قابـل فهـم و جـداول اسـتفاده گردیـد و سـعی شـد توضیحـات هـر شـکل بـه جـای زیرنویـس در متـن کتـاب باشـد تـا از بیـان تکـراری و افزایـش متـن جلوگیـری گـردد. لـذا توصیـه می‌شـود جـداول و اشـکال بـا دقـت بیش‌تـری مطالعـه گـردد. در قسـمت ایمونولـوژی بالینـی به‌خصـوص تومـور، نقـص ایمنـی و اتوایمنـی سـعی شـده اسـت از منابـع بالینـی بـرای فهـم هرچـه تمام‌تـر جنبه‌هـای کلینیـکال در تشـخیص و درمـان اسـتفاده شـود.

در آخریـن لحظه‌هـای چـاپ کتـاب بـود کـه کتاب‌هـای جـن‌وی ۲۰۱۶ و پایـه ابوالعبـاس ۲۰۱۶ وارد ایـران شـد. لـذا مجبـور شـدیم اکثـر نـکات دو کتـاب را ترجمـه، بـه متـن اصلـی اضافـه نمایـم و به‌علـت محدودیـت فضـا، چندیـن شـکل از ایـن دو منبـع در آخـر کتـاب (بخـش ۱۰) آورده شـده اسـت.
بـه خواننـدگان عزیـز توصیـه می‌شـود جهـت فهـم بهتـر سـعی کننـد بـا تندخوانـی یـک بخـش را به‌طـور کامـل مطالعـه کـرده تـا بـه عملکـرد کلـی سـلول‌ها و واسـطه‌ها در هـر فصـل اشـراف پیـدا کننـد. به‌طـور مثـال بـه جـای این‌کـه اقـدام بـه مطالعـه کامـل و جـزء بـه جـزء کمپلمـان نماینـد،کل ایمنی همـورال (بخـش اول) را مطالعـه نموده تـا درک بهتری از ایمونولـوژی به‌دسـت آورنـد. فهـم محصـول تندخوانـی و تکـرار اسـت نـه کندخوانـی. اگـر مطلبـی را متوجـه نشـدید شـک نکنیـد در فصـول آینـده به‌طـور مفصـل در مـورد آن بحـث شـده اسـت. از افتخـارات ایـن کتـاب، نظـارت و ویرایـش آن توسـط بهتریـن اسـاتید کشـور در گرایـش ایمونولـوژی بـود. رفـع ایراداتـی کـه جنـاب دکتـر زهیـر حسـن، جناب دکتر رضا فریدحسـینی، جناب دکتر سـیدعباس میرشـفیعی، جناب دکتر مهدی شکرآبی، جنـاب دکتـر علی‌اکبـر امیرزرگـر و جنـاب امیرحسـن زرنانـی بیـان نمودنـد، در افزایش کیفیت کتـاب بسـیار مؤثـر بـود. بی‌شـک نظـرات و پیشـنهادات اسـاتید همـکار در کاهـش اشـتباهات و افزایـش سـطح کیفـی کتـاب بسـیار مؤثـر بـود. شـاید اگـر زحمـت دوسـتان و شـاگردانم در ویرایـش کتـاب نبـود ایـن اثـر بـا اشـکالات عمده‌ای روبـه‌رو می‌شـد.
جا دارد از تمام عزیزانی که در ویرایش علمی و ادبی کمک کردند تشکر نمایم:
دکتـر سـوده نامجـو (قسـمت‌های وابسـته بـه ایمنـی و ایمونوهماتـو)- دکتـر علـی عتباتـی (قسـمت ایمونولوژی بالینی)- دکتر نادر شـیرانی (قسـمت ایمونوهماتو و سـلول‌های بنیادی)- آقـای امیـن محمـدی (قسـمت ایمونوهماتـو و سـلول‌های بنیادی)-آقـای فـرزاد نصـری (قسـمت‌هایی از ایمنـی ذاتـی، ژنتیـک، پیونـد و ارگان)- آقـای شـاهین بلـوری (قسـمت عفونـی باکتـری)- آقـای حامـد صمـدی (برداشـت سـلولی)- دکتـر میتـرا بهـروز اقـدم (قسـمت‌هایی از انتقـال سـیگنال)-آقـای حسـن عشـوری (ژنتیـک تومـور و ژنتیـک MHC) خانم نیلوفر خانلری (تهیه عکس از مقالات)
یاسـمن رضـوی، نسـترن انصـاری، الهـه آریان‌فـر، عاطفـه یافتیـان، مولـود میرقـادری، خانم سـلامی، شـهرزاد کرباسـی، دکتـر مریم آذریان، فاطمـه حیدرنژاد و آقایـان علی احمدی، آقای علی عتباتی، دکتر سید آرین اکبری، آزاده رضوی و نیکو حسین‌خان ناظر.
در پایـان از زحمـات گـروه طراحـی، صفحه‌آرایـی و تایـپ کـه یـک سـال قبـول زحمـت نمودنـد، صمیمانـه سپاسـگذارم:
خانم‌ها شیرین آرده، مریم آرده، آذرمهر خواجه‌ای، سمانه توکلیان و شبنم حضرتی
در پایـان یـادآوری می‌شـود؛ جهـت فهـم کامـل ایمونولـوژی، کتـاب تألیفـی دکتـر وجگانـی و کتـاب دکتـر ابوالعبـاس نیـز مطالعـه گـردد. امیـدوارم بـا تألیـف ایـن کتـاب ذره‌ای از دِینـی کـه از ایـن مـردم و آب و خـاک بـر گردنـم بـوده را جبـران نمایـم. از تمـام شـاگردانی کـه بـا صبـوری و تحمـل بـه مـن معلمـی آموختنـد، تشـکر می‌کنـم و منتظـر ارسـال ایـرادات کتـاب توسـط شـما عزیـزان می‌باشـم.

دکتر احمد خلیلی

شهریور ۹۵ – مشهد مقدس

https://telegram.me/drkhaliliimnno

تقدیم به تمام زحمتکشان عرصه علمی و عملی ایمونولوژی ایران بزرگ؛

(اسامی به ترتیب الفبا و ارسالی از طرف دانشجویان)

آقای دکتر جواد آراسته دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران- مرکز
آقای دکتر اصغر آقامحمدی دانشگاه علوم‌پزشکی تهران
آقای دکتر حمیدرضا آهنچیان
خانم دکتر اژدری دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی تهران
آقای دکتر داور امانی دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی
خانم دکتر زهرا امیرغفران دانشگاه علوم‌پزشکی شیراز
خانم دکتر معصومه ابتکار دانشگاه تربیت مدرس
خانم دکتر پریوش ابراهیمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران- پزشکی
آقای دکتر محمدباقر اسلامی دانشگاه علوم‌پزشکی تهران
آقای دکتر عبدالرضا اسماعیل‌زاده دانشگاه علوم‌پزشکی زنجان
خانم دکتر کبری انتظامی دانشگاه علوم‌پزشکی ایران
خانم دکتر زهره بابالو دانشگاه علوم‌پزشکی تبریز
آقای دکتر فریدون بابایی‌نژاد دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز و مرند
آقای دکتر کامبیز باقری دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون
دکتر براتی دانشگاه علوم‌پزشکی سمنان
آقای دکتر بهزاد برادران دانشگاه علوم‌پزشکی تبریز
خانم دکتر کتایون بیداد
دکتر پاک دانشگاه علوم‌پزشکی سمنان
آقای دکتر پرویز پاک‌زاد دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی
آقای دکتر علی‌اکبر پورفتح‌الله دانشگاه تربیت مدرس
آقای دکتر نادر تاجیک دانشگاه علوم‌پزشکی ایران
آقای دکتر عقیل تبار ملاحسن دانشگاه آزاد اسلامی واحد بابل
آقای دکتر مهدی تقدسی دانشگاه علوم‌پزشکی کرمانشاه
آقای دکتر جلیل توکل افشاری
آقای دکتر میرهادی جزایری دانشگاه علوم‌پزشکی ایران
آقای دکتر عبدالله جعفرزاده دانشگاه علوم‌پزشکی کرمان
آقای دکتر سید امیر جلالی دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی
آقای دکتر حمید چگنی دانشگاه بروجرد
آقای دکتر جمشید حاجتی دانشگاه علوم‌پزشکی تهران
آقای دکتر مصطفی حاجی ملاحسینی دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی
دکتر زواران حسینی دانشگاه تربیت مدرس
آقای دکتر خدادادی دانشگاه علوم‌پزشکی جندی شاپور اهواز
خانم دکتر سمانه خرمی دانشگاه علوم‌پزشکی ایران
آقای دکتر حمید دانشور دانشگاه علوم‌پزشکی کرمان
آقای دکتر علی‌اکبر دلبندی دانشگاه علوم‌پزشکی ایران
آقای دکتر سعید ذاکر بستان‌آباد دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران- مرکز
آقای دکتر عباس رضایی علوم‌پزشکی اصفهان
آقای دکتر نیما رضایی دانشگاه علوم‌پزشکی تهران
آقای دکتر محمد رضوان دانشگاه بوعلی سینا همدان
آقای دکتر سید علیرضا رضوی دانشگاه علوم‌پزشکی تهران
آقای دکتر رسول روغنیان دانشگاه اصفهان
خانم دکتر بدرالسادات رهنما
آقای دکتر حمیدرضا زرکش دانشگاه اصفهان
آقای دکتر فرهاد سالاری دانشگاه علوم‌پزشکی کرمانشاه
آقای دکتر علیرضا سالک
خانم دکتر ماندانا ستاری دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی
آقای دکتر قاسم سلگی دانشگاه علوم‌پزشکی همدان
آقای دکتر کوشان سینه سپهر دانشگاه علوم‌پزشکی گرگان
خانم دکتر شاهرخی دانشگاه علوم‌پزشکی لرستان
آقای دکتر فرهاد شاهسوار دانشگاه علوم‌پزشکی لرستان
آقای دکتر فاضل شکری دانشگاه علوم‌پزشکی تهران
آقای دکتر شکورنیا دانشگاه علوم‌پزشکی جندی‌شاپور اهواز
آقای دکتر شهرام شهابی دانشگاه علوم‌پزشکی ارومیه
آقای دکتر قربانعلی شهابی دانشگاه علوم‌پزشکی شهرکرد
آقای دکتر عبدالکریم شیخی دانشگاه علوم‌پزشکی دزفول
آقای دکتر عباس شیردل
آقای دکتر حسین صالحی مقدم دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود
آقای دکتر عبدالفتاح صراف‌نژاد دانشگاه علوم‌پزشکی تهران
خانم دکتر سارا صعودی دانشگاه تربیت مدرس
خانم دکتر الهه صفری دانشگاه علوم‌پزشکی ایران
خانم دکتر نرگس طالبی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود
آقای دکتر ابوالقاسم عجمی دانشگاه علوم‌پزشکی ساری
آقای دکتر رضا عصاره‌زادگان دانشگاه علوم‌پزشکی جندی شاپور اهواز
آقای دکتر ابراهیم علیجانی دانشگاه علوم‌پزشکی زاهدان
خانم دکتر طوبی غضنفری دانشگاه شاهد
آقای دکتر هادی غضنفری دانشگاه علوم‌پزشکی تهران
آقای دکتر فرشاد فدوقی مقدم دانشگاه علوم‌پزشکی قزوین
آقای دکتر فرجی دانشگاه علوم‌پزشکی قم
آقای دکتر رضا فلک دانشگاه علوم‌پزشکی ایران
آقای دکتر عباس قادری دانشگاه علوم‌پزشکی شیراز
آقای دکترمسعود قانع دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن
آقای دکتر قضاوی دانشگاه علوم‌پزشکی اراک
آقای دکتر توحید کاظمی دانشگاه علوم‌پزشکی تبریز
خانم دکتر فروزان کریمی دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی
خانم دکتر کفشدوزان دانشگاه علوم‌پزشکی سمنان
آقای دکتر جواد کلماتی دانشگاه آزاد اسلامی واحد سبزوار
آقای دکتر کوخایی دانشگاه علوم‌پزشکی سمنان
خانم دکتر فروغ گلساز شیرازی دانشگاه علوم‌پزشکی تهران
آقای دکتر علی گرگین کرجی دانشگاه علوم‌پزشکی کرمانشاه
آقای دکتر گنجی دانشگاه علوم‌پزشکی اراک
آقای دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی علوم‌پزشکی اصفهان
خانم دکتر نازنین مجتبوی دانشگاه علوم‌پزشکی ایران
آقای دکتر جعفر مجیدی ذوالبنین دانشگاه علوم‌پزشکی تبریز
آقای دکتر محمدرضا محزونیه دانشگاه علوم‌پزشکی شهرکرد
آقای دکتر علی محمدورزی دانشگاه علوم‌پزشکی لرستان
آقای دکتر محمدمهدی محمدی دانشگاه علوم‌پزشکی کرمان
آقای دکتر علی مرج دانشگاه علوم‌پزشکی فسا
زنده‌یاد آقای دکتر احمد مسعود پدر علم ایمنی‌شناسی ایران
آقای دکتر قاسم مسیبی دانشگاه علوم‌پزشکی اراک
خانم دکتر مهرناز مصداقی دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی
خانم دکتر نریمان مصفا دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی
آقای دکتر امراالله مصطفی‌زاده دانشگاه علوم‌پزشکی بابل
آقای دکترعلی مصطفایی دانشگاه علوم‌پزشکی کرمانشاه
دکتر صدقی مقدم دانشگاه علوم‌پزشکی سمنان
آقای دکتر علی‌اکبر موثق‌پور اکبری
آقای دکتر سید محمد موذنی دانشگاه تربیت مدرس
آقای دکتر مهدی مهدوی انستیتو پاستور
آقای دکتر سعید نمکی دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی
آقای دکتر فرشید نوربخش دانشگاه علوم‌پزشکی تهران
آقای دکتر حمیدرضا نوری دانشگاه علوم‌پزشکی بابل
خانم دکتر بهاره نیک‌فرجام دانشگاه علوم‌پزشکی قزوین
آقای دکتر محمدحسین نیکنام دانشگاه علوم‌پزشکی تهران
آقای دکتر عبدالرضا وارسته دانشگاه علوم‌پزشکی مشهد
آقای دکتر فرهاد واعظ‌زاده دانشگاه علوم‌پزشکی تهران
آقای دکتر محمد وجگانی دانشگاه علوم‌پزشکی تهران
آقای دکتر سید محمود (مسیحا) هاشمی دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی
آقای دکتر محمد هدایت مفیدی دانشگاه علوم‌پزشکی گرگان
خانم دکتر سحر هنرمند جهرمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد پیشوا
خانم دکتر رویا یارایی دانشگاه شاهد
آقای دکتر فرشید یگانه دانشگاه علوم‌پزشکی شهید بهشتی

بخش ۱

ایمنی هومورال

فصل ۱: آنتی‌ژن ۱۷
فصل ۲: آنتی‌بادی ۲۹
فصل ۳: لنفوسیت B ۶۳
فصل ۴: کمپلمان ۱۰۳

بخش ۲

ایمونولوژی سلولار

فصل ۵: MHC ۱۲۹
فصل ۶: سلول‌های APC ۱۵۹
فصل ۷: لنفوسیت T ۱۷۳
فصل ۸: سایتوکاین ۲۲۹

بخش ۳

التهاب

فصل ۹: التهاب، هومئوستازیس، ورزش و پیری ۲۵۹
فصل ۱۰: مهاجرت و لانه‌گزینی [کموکاین] ۲۹۳
فصل ۱۱: مهاجرت و لانه‌گزینی [مولکول‌های چسبان] ۳۰۱
فصل ۱۲: گیرنده‌های Fc [FcR] ۳۱۵
فصل ۱۳: برداشت سلولی ۳۲۱
فصل ۱۴: ایمنی ذاتی ۳۲۷

بخش ۴

جایگاه پاسخ ایمنی

فصل ۱۵: ارگان‌ها ۳۸۳
فصل ۱۶: ایمنی موضعی ۴۱۹

بخش ۵

تنظیم سیستم ایمنی

فصل ۱۷: مرگ سلول ۴۴۱
فصل ۱۸: تحمل ۴۵۳

بخش ۶

ایمونولوژی بالینی

فصل ۱۹: اتوایمنی ۴۸۳
فصل ۲۰: ازدیاد حساسیت ۵۱۹
فصل ۲۱: پیوند و رد پیوند ۵۵۵
فصل ۲۲: سلول‌های بنیادی ۵۷۹
فصل ۲۳: تومور ۵۸۹
فصل ۲۴: نقص ایمنی ۶۲۵
فصل ۲۵: HIV ۶۵۹

بخش ۷

ایمونولوژی مولکولی

فصل ۲۶: ایمونوژنتیک ۶۷۵
فصل ۲۷: گیرنده‌های ایمنی و انتقال پیام [سیگنال‌رسانی] ۷۰۹

بخش ۸

ایمونولوژی، پیشگیری و عفونی

فصل ۲۸: واکسن ۷۵۱
فصل ۲۹: ایمونولوژی عفونی ۷۶۵

بخش ۹

ایمونوهماتولوژی

فصل۳۰:ایمونوهماتولوژی ۸۰۱

بخش ۱۰

ضمائم

اشکال (جن‌وی ۲۰۱۶ و ایمونولوژی پایه- ابوالعباس ۲۰۱۶) ۸۱۵
APPENDIX (جن‌وی ۲۰۱۶) ۸۳۵
واژه‌نامه ۸۶۱
واژه‌یاب و INDEX ۸۷۵
REFRENCES ۸۸۳

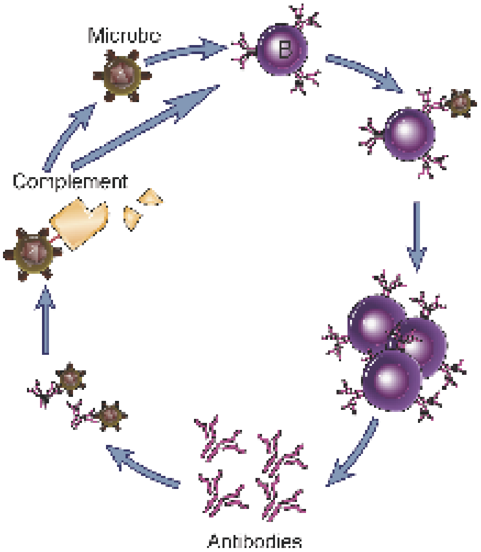
بخش ۱
ایمنی هومورال

۱ آنتی‌ژن

۲ آنتی‌بادی

۳ لنفوسیت B

۴ کمپلمان



۱ آنتی‌ژن

فهرست

تعریف آنتی‌ژن و ایمونوژن
اپی‌توپ
انواع اپی‌توپ از لحاظ ساختمان
انواع اپی‌توپ از لحاظ تحریک ایمنی
عوامل مؤثر در ایمونوژنی یک آنتی‌ژن
هاپتن
ادجوان
انواع ادجوان
سرنوشت آنتی‌ژن پس از ورود به بدن
اجزای سازنده آنتی‌ژن
واکنش متقاطع
سنجش آنتی‌ژن

تعریف آنتی‌ژن:

به یک عامل میکروبی عفونی یا غیرعفونی (فلور نرمال یا قسمتی از آن که به‌طور طبیعی در محیط دیده می‌شود، آنتی‌ژن گفته می‌شود.

آنتی‌ژن، مولکولی بزرگ می‌باشد که از جنس آلی بوده و دارای اپی‌توپ‌های مختلف می‌باشد. آنتی‌ژن توانایی اتصال اختصاصی به اجزای ایمنی اختصاصی (TCR و BCR) را دارد.

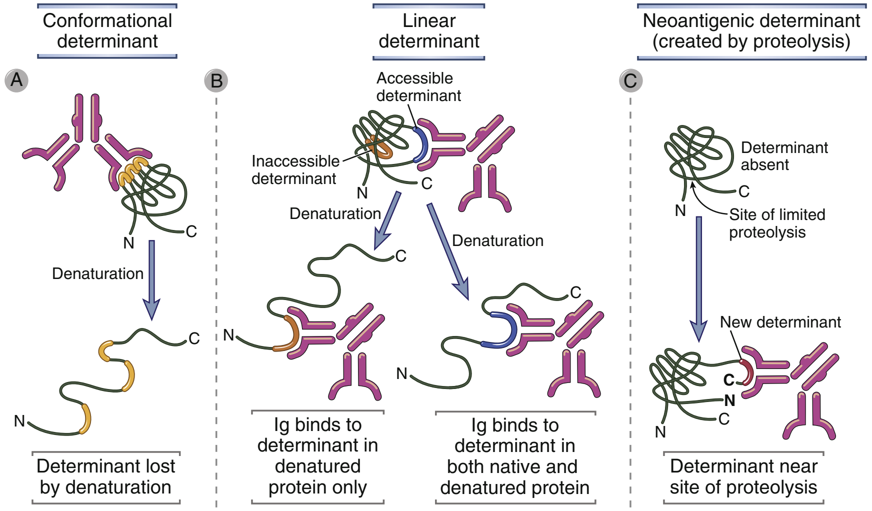
تعریف ایمونوژن:

آنتی‌ژن‌هایی که توانایی تحریک سیستم ایمنی را داشته باشند، ایمونوژن نیز هستند. در واقع ایمونوژن‌ها علاوه بر داشتن اپی‌توپ، جنس آلی و بیگانگی، دارای قدرت تحریک نیز هستند. به‌طوری‌که هر ایمونوژنی، آنتی‌ژن نیز هست، اما هر آنتی‌ژنی، ایمونوژن نیست. اصولاً ایمونوژنی خاصیت ذاتی مواد نیست، زیرا ژنتیک میزبان، راه تزریق و میزان تزریق نیز در ایمونوژنی یک ترکیب دخیل هستند. از مهم‌ترین عوامل ایمونوژنی به ژنتیک میزبان پاسخگو و بیگانگی آنتی‌ژن می‌توان اشاره کرد.

تقسیم‌بندی آنتی‌ژن‌ها از نظر ارتباط گونه‌ای با میزبان

- ✓ اتوآنتی‌ژن: آنتی‌ژن‌های یک فرد را برای خودش، اتوآنتی‌ژن می‌گویند.
- ✓ هتروآنتی‌ژن: به آنتی‌ژن‌های یک فرد از یک گونه برای فردی از گونه دیگر گفته می‌شود.
- ✓ آلوآنتی‌ژن یا ایزوآنتی‌ژن: آنتی‌ژن‌های یک فرد از یک گونه را برای فرد دیگری از همان گونه می‌نامند. (مثلاً آنتی‌ژن‌های گروه خون و HLA در انسان‌ها).
- ✓ آنتی‌ژن هتروفیل: آنتی‌ژن‌هایی که صرف نظر از فیلوژنی (رابطه زیست- تکاملی) در گونه‌های مختلف حیوانی، میکروارگانیسم‌ها و گیاهان یافت می‌شود. مشهورترین آن‌ها آنتی‌ژن فورسمن[1] است.

1- Forssman



شکل ۱-۱. انواع اپی‌توپ و مکانیسم‌های شناسایی آن‌ها توسط آنتی‌بادی

✓ گزنوآنتی‌ژن: آنتی‌ژن‌های یک فرد از یک گونه برای فردی از گونه کاملاً متفاوت و دور از گونه اول (مثل انسان و خوکچه) را می‌نامند (این‌ها در واقع همان هتروآنتی‌ژن‌ها هستند با تأکید بیش‌تر بر تفاوت و بیگانگی گونه‌ها).

تقسیم‌بندی آنتی‌ژن‌ها از نظر منشاء پاسخ

آنتی‌ژن هومولوگ: آنتی‌ژنی است که منجر به تولید آنتی‌بادی اختصاصی علیه خودش می‌گردد.

آنتی‌ژن هترولوگ: آنتی‌ژنی است که با آنتی‌بادی تولید شده ضد یک آنتی‌ژن دیگر می‌تواند واکنش متقاطع انجام دهد.

اپی‌توپ[1]:

به واحدهای کوچک یک ظرفیتی که محصول کنار هم قرار گرفتن چند آمینواسید یا پلی‌ساکارید کوتاه می‌باشند، اپی‌توپ گفته می‌شود. اپی‌توپ‌ها در واقع واحدهای سازنده‌ی آنتی‌ژن هستند.

کلیه قسمت‌های یک مولکول آنتی‌ژن به تنهایی برای سیستم ایمنی، محرک و قابل شناسایی نیستند. قسمت‌هایی از یک مولکول آنتی‌ژن که توسط سیستم ایمنی شناخته شده و علیه آن‌ها پاسخ ایجاد می‌شود، **اپی‌توپ یا شاخص آنتی‌ژنیک** نامیده می‌شوند. در واقع اپی‌توپ جزئی از ساختمان یک آنتی‌ژن است که توسط اجزای ایمنی اکتسابی (TCR و BCR)، به طور اختصاصی شناسایی می‌گردد.

آنتی‌ژن اصولاً عامل میکروبی و مجموعه‌ای هتروژن از اپی‌توپ‌ها است، به خصوص پروتئین‌ها که اپی‌توپ‌های متنوع‌تری نسبت به سایر آنتی ژن‌ها دارند.

انواع اپی‌توپ از لحاظ ساختمان:

۱- اپي توپ خطي يا پيوسته (Continuous – Linear):

اپی‌توپ‌هایی که به‌واسطه‌ی کنار هم قرار گرفتن چند اسیدآمینه یا مونوساکارید در ساختمان خطی و نه در ساختمان فضایی ایجاد می‌شوند، اپی‌توپ خطی نامیده می‌شوند. به دلیل وجود پیوندهای کووالانسی بین واحدهای قندی یا آمینواسیدی، این اپی‌توپ‌ها به دناتوره و تخریب شدن، به‌طور نسبی مقاوم‌تر هستند. این اپی‌توپ‌ها می‌توانند در سطح یا درون آنتی‌ژن قرار گیرند.

۲- اپي توپ شكلي يا فضايي (Conformational - Discontinuous):

اپی‌توپ‌هایی هستند که در ساختمان فضایی آنتی‌ژن‌ها به خصوص پروتئین‌ها ایجاد می‌شوند. این اپی‌توپ‌ها هم در سطح و هم در درون پروتئین، به طور همزمان دیده می‌شوند. اپی‌توپ فضایی محصول کنار هم قرار گرفتن چند اسیدآمینه مجاور یا غیرمجاور در ساختمان فضایی پروتئین است. این اپی‌توپ‌ها به علت داشتن پیوندهای غیرکووالانسی بین زیر واحدهایشان، نسبت به تخریب و دناتوراسیون حساس‌ترند و در اثر

1- Epitope

دناتوره و تخریب شدن از بین می‌روند. اپی‌توپ‌های فضایی سطحی، غالباً هیدروفیل، با جنبش فراوان و ایمونوژنی بالا هستند. به واسطه دناتوره شدن، علاوه بر تغییر ماهیت پروتئین، ساختمان فضایی پروتئین نیز تخریب می‌شود، اما اپی‌توپ‌های خطی از بین نمی‌روند، به‌طوری‌که اپی‌توپ‌های خطی داخلی بعد از دناتوره شدن، در دسترس قرار می‌گیرند.

اپی‌توپ‌های غیرممتد یا فضایی که از کنار هم آمدن اجزای آمینواسیدی در نواحی غیرمجاور زنجیره‌های پلی‌پپتیدی تشکیل شده‌اند و یک شکل سه بعدی ایجاد می‌کنند در صورت جنبش زیاد، به راحتی توسط سل B شناسایی می‌شوند.

انواع اپی‌توپ از لحاظ تحریک سیستم ایمنی

۱- اپي‌توپ‌هاي غالب يا ايمونودومينانت (Immunodominant):

اپی‌توپ‌هایی هستند که غالباً از جنس پپتیدی بوده و بیش‌ترین قدرت تحریک سیستم ایمنی را دارند. این اپی‌توپ‌ها به آنتی‌ژن‌های دترمینانت نیز معروفند.

۲- اپي‌توپ‌هاي پروتكتيو يا مصونيت‌زا (Protective):

اپی‌توپ‌هایی هستند که اگر سیستم ایمنی نسبت به آن‌ها تحریک شود، منجر به مصونیت علیه آن آنتی‌ژن می‌شود. یک اپی‌توپ می‌تواند هم ایمونودومینانت و هم پروتکتیو باشد و غالباً پروتئین‌ها دارای اپی‌توپ‌های ایمونودومینانت و پروتکتیو هستند. از این لحاظ پروتئین‌ها بهترین جزء برای تهیه واکسن هستند.

۳- اپي‌توپ‌هاي اينترنال يا داخلي (Internal):

اپی‌توپ‌های هیدروفوبی هستند که در درون مولکول پنهان[1] شده و به واسطه دناتوره شدن (اگر خطی باشند) در دسترس قرار می‌گیرند.

۴- اپي‌توپ‌هاي اكسترنال يا سطحي (External):

اپی‌توپ‌های خطی یا شکلی بوده و بیشتر توسط لنفوسیت‌های B شناسایی می‌شوند، زیرا جنبش و تحرک بیش‌تری دارند. این اپی‌توپ‌ها اصولاً هیدروفیل بوده و مستقیماً توسط آنتی‌بادی یا لنفوسیت B شناسایی می‌شوند. اپی‌توپ‌هایی که توسط سل B شناسایی می‌شوند، اصولاً طولی معادل ۱۵-۵ آمینواسید دارند. در حالی‌که طول اپی‌توپ‌های مونوساکاریدها و نوکلئوتیدها حدود ۷-۵ واحد می‌باشد.

۵- اپي‌توپ‌هاي تكراري (Multivalent):

غالباً این اپی‌توپ‌ها در طول یک رشته قندی بصورت تکراری و مشابه، پشت سر هم قرار می‌گیرند، به همین دلیل قندها را آنتی‌ژن‌های **مولتی‌والان** (**پلی والان**) گویند. پروتئین‌ها به علت تنوع آمینواسیدی بالا، فاقد اپی‌توپ‌های تکراری هستند. اپی‌توپ‌های تکراری پلی‌ساکاریدها به آسانی و به طور متقاطع توسط IgM پنتامر، شناسایی می‌شوند.

۶- اپی‌توپ‌های خاموش (Immunosilent)

اپی‌توپ‌هایی هستند که در شرایط خاص قدرت ایمنی‌زایی دارند، مثلاً اگر این اپی‌توپ‌ها را از مولکول اصلی جدا کرده و به یک مولکول دیگر وصل کنیم در این صورت توانایی تحریک سیستم ایمنی را پیدا می‌کنند در حالی‌که در مولکول اصلی این ویژگی وجود ندارد.

۷- اپی‌توپ‌های اشتراکی (Cross reactive)

اپی‌توپ‌هایی هستند که در چند آنتی‌ژن مشابه یا متفاوت، مشترک می‌باشند. شناخت این اپی‌توپ‌ها در تست‌های سرولوژیک و ایمونولوژیک بسیار اهمیت دارد. تشابه آنتی‌ژنی بین بافت‌های مختلف حیوانات اولین بار توسط **فورسمن** (Forssman) در سال ۱۹۱۱ گزارش شد. به همین دلیل آنتی‌ژن‌هایی که با همدیگر قرابت آنتی‌ژنی (Crossreacting) دارند را در اصطلاح آنتی‌ژن‌های **فورسمن**، **هتروفیل و یا هتروژنتیک** (Heterogenetic) می‌نامند.

۸- اپی‌توپ‌های اختصاصی (Specific)

اپی‌توپ‌هایی هستند که با تولید آنتی‌بادی اختصاصی ضد آن‌ها، مصونیت دائم و ریشه کنی عامل عفونی ایجاد می‌شود.

ویژگی های آنتی‌ژن‌های بیولوژیک

آرایش فضایی اپی‌توپ‌های گوناگون در یک مولکول پروتئین واحد، ممکن است از چند طریق بر اتصال آنتی‌بادی‌ها تاثیر بگذارد. هنگامی که شاخص‌ها (اپی‌توپ‌ها) کاملاً از هم جدا شده باشند، دو یا تعداد بیشتری از مولکول‌های آنتی‌بادی می‌توانند بدون تأثیر بر روی یکدیگر به یک مولکول آنتی‌ژن پروتئینی واحد متصل شوند، چنین شاخص‌هایی را **غیرهم‌پوشان** (non-overlapping) می‌نامند. هنگامی که دو شاخص نزدیک به هم باشند، اتصال آنتی‌بادی به شاخص اول

1. Hidden-crypto

ممکـن است سـبب **ممانعـت فضایـی** (Steric interference) بـرای اتصـال آنتی‌بـادی دیگـر بـه شـاخص دوم شـود، چنیـن شـاخص‌هایی، **هم‌پوشـان** (overlapping) نـام دارنـد. البتـه در مـوارد نـادری، اتصـال یـک آنتی‌بـادی ممکـن اسـت سـبب تغییـر شـکل فضایـی در سـاختار آنتی‌ژنـی شـده و بـه روشـی غیـر از ممانعـت فضایـی، بـر اتصـال آنتی‌بـادی دوم بـه جایـگاه دیگـری از پروتئیـن اثـر مثبـت یـا منفـی بگـذارد. چنیـن میان‌کنش‌هایـی را اثـرات **آلوسـتریک** (Allosteric) می‌گوینـد.

پروتئین‌هـا ممکـن اسـت در معـرض تغییراتـی نظیـر گلیکوزیلاسـیون، فسفوریلاسـیون، یوبی‌کوئیتینـه شـدن، استیلاسـیون و پروتئولیـز قـرار گیرنـد. ایـن تغییـرات بـا تغییـر در سـاختار پروتئیـن می‌تواننـد اپی‌توپ‌هـای جدیـدی ایجـاد کننـد. ایـن اپی‌توپ‌هـا را **شـاخص‌های آنتی‌ژنـی جدیـد** (Neoantigenic Determinant) می‌نامنـد کـه توسـط آنتی‌بادی‌هـای اختصاصـی شناسـایی می‌شـوند.

اساس ساختاری و شیمیایی اتصال به آنتی‌ژن

شناسـایی آنتـی‌ژن توسـط آنتی‌بـادی بـه صـورت اتصـالات غیرکـووالان و برگشـت‌پذیر اسـت. آنتی‌بادی‌هـا شـکل سـاختمانی شـاخص‌های آنتی‌ژنیـک را شناسـایی می‌کننـد.

آنتی‌بادی‌هـا دارای اختصاصیـت منحصـر بـه فـردی هسـتند و قادرنـد اختلافـات جزئـی اپی‌توپ‌هـا را از نظـر شـکل و خـواص شـیمیایی، تشـخیص دهنـد (مثـلاً بـار الکتریکـی و هیدروفوبیسـیته). بـه همیـن دلیـل تغییـر بسـیار کوچکـی در اپی‌تـوپ از قبیـل محـل قرارگیـری یـک گـروه شـیمیایی ممکـن اسـت سـبب عـدم اتصـال آنتی‌بـادی شـود. بعـد از اتصـال آنتی‌بـادی بـه آنتـی‌ژن شـاهد تغییـر شـکل فضایـی در هـر دو می‌باشـیم و بـه ایـن مجموعـه آنتـی‌ژن- آنتی‌بـادی، کمپلکـس ایمنـی می‌گوینـد.

ظرفیـت یـک آنتـی‌ژن را بـا مقـدار مولکول‌هـای آنتی‌بـادی کـه بـه آن متصـل می‌شـود، بـرآورد می‌کننـد. ولـی ایـن روش چنـدان ارزشـمند نیسـت، چـرا کـه بـه علـت سـاختمان فضایـی خـاص مولکول‌هـای آنتی‌بـادی ممکـن اسـت تمـام جایگاه‌هـای اتصالـی آن اشـغال نشـود. بنابرایـن در یـک مولکـول بـزرگ و پیچیـده فقـط نقـاط ویـژه‌ای از سـطح آن توسـط سیسـتم ایمنـی شناسـایی شـده و علیـه آن پاسـخ ایمنـی ایجـاد می‌گـردد کـه همـان اپی‌توپ‌هـا هسـتند و برخـی از اپی‌توپ‌هـا نسـبت بـه بقیـه از ایمنی‌زایـی بیش‌تـری برخوردارنـد. تعـداد اپی‌توپ‌هـای یـک مولکـول نسـبت مسـتقیم بـا انـدازه آن مولکـول داشـته و معمـولاً بـه ازای هـر ۵۰۰۰ واحـد جـرم مولـی نسـبی، یـک اپی‌تـوپ یافـت می‌شـود. هـر اپی‌تـوپ معمـولاً از چهـار تـا شـش اسـیدآمینه یـا مونوسـاکارید تشـکیل شـده اسـت و مشـاهده شـده کـه علیـه همـه‌ی اپی‌توپ‌هـای موجـود در سـطح یـک پروتئیـن، آنتی‌بـادی ایجـاد نمی‌گـردد. مثـلاً در مـورد آلبومیـن تخم‌مـرغ مشـاهده شـده کـه در واکنـش بـا آنتی‌سـرم‌های مختلـف اپی‌توپ‌هـای متعـددی را عرضـه می‌کنـد ولـی آنتی‌سـرم اختصاصـی ایـن پروتئیـن تنهـا علیـه پنـج اپی‌تـوپ آن ویژگـی داشـته و نشـان‌دهنده ایـن مطلـب اسـت کـه بـرای ایجـاد پاسـخ ایمنـی در شـرایط معین تنهـا تعـدادی از اپی‌توپ‌هـای قوی‌تـر انتخـاب می‌شـوند. یکـی از مهم‌تریـن عوامـل در گزینـش اپی‌تـوپ، میـزان هیدروفیـل بـودن آن و در نتیجـه عرضـه بیش‌تـر بـه سیسـتم ایمنـی اسـت و هـر چـه خاصیـت هیدروفیلـی یـک ناحیـه بیش‌تـر باشـد احتمـال شـناخت آن به‌عنـوان اپی‌تـوپ، بیش‌تـر خواهـد بـود.

عوامل مؤثر در ایمونوژنی یک آنتی‌ژن

۱- بیگانگی :

مهم‌تریـن شـرط یـک عامـل میکروبـی بـرای ایمونـوژن شـدن، بیگانگـی آن بـرای سیسـتم دفاعـی اسـت. تـا آنتی‌ژنـی بیگانـه نباشـد نمی‌توانـد ایمونـوژن گـردد. هرچـه فاصلـه فیلوژنـی (تکاملـی) دو موجـود بیش‌تـر باشـد، ترکیبـات آن‌هـا بـرای یکدیگـر ایمونوژن‌تـر هسـتند. اگـر چـه هـر بیگانـه‌ای ایمونـوژن نیسـت، امـا هـر ایمونوژنـی حتمـاً بیگانـه اسـت. آنتی‌ژن‌هـای تومـوری و آنتی‌ژن‌هـای اتوایمـن اگرچـه منشـأ خـودی دارنـد امـا بـه علـت بیگانگـی، ایمونـوژن محسـوب می‌شـوند و بـه عنـوان یـک آنتـی‌ژن جدیـد (نئوآنتـی‌ژن) عمـل می‌کننـد. آنتی‌ژن‌هـای اسـپرم و عدسـی چشـم در نواحـی ممنوعـه از آغـاز تکامـل، دور از دسـترس سیسـتم ایمنـی بـوده (Sequestered antigen) و در صـورت تغییـر شـرایط می‌تواننـد اتوایمونـوژن شـوند. لـذا بـه ایـن آنتی‌ژن‌هـا در ایـن حالـت، اتوایمونـوژن می‌گوینـد.

۲- وزن مولکولی :

هرچـه وزن مولکولـی یـک ترکیـب بیش‌تـر باشـد، انـدازه آن بزرگ‌تـر شـده و بهتـر قابـل شناسـایی اسـت. مولکول‌هـای بـزرگ و نامحلـول بهتـر از مولکول‌هـای کوچـک و محلـول، فاگوسـیتوز و شناسـایی می‌شـوند. مـواد بـا وزن مولکولـی زیـر ۱۰۰۰ دالتـون غالبـاً هاپتـن و غیـر ایمونـوژن می‌باشـند. مولکول‌هایـی کـه بیـن ۴۰۰۰ تـا ۱۰۰۰۰ دالتـون وزن دارنـد، ایمونـوژن خـوب و بـالای

۱۰۰۰۰ دالتون ایمونوژن قوی محسوب می‌شوند. آنتی‌ژن‌های ذره‌ای (نامحلول) جزو قوی‌ترین آنتی‌ژن‌ها محسوب می‌شوند، از جمله RBC، باسیل و کوکسی. آنتی‌ژن‌های ذره‌ای چون وزن مولکولی بالایی داشته لذا با ادجوان استفاده نمی‌شوند. آنتی‌ژن‌های نامحلول (پارتیکل) همچنین بواسطه واکنش با آنتی‌بادی، ایجاد آگلوتیناسیون می‌کنند.

۳- ادجوان :

ادجوان ترکیبی است که بعد از مخلوط شدن با آنتی‌ژن‌های پروتئینی محلول، قدرت ایمنی‌زایی آن‌ها را افزایش می‌دهد. البته ادجوان در ساختمان و شکل فضایی آنتی‌ژن تغییری ایجاد نمی‌کند. ادجوان عامل افزایش غلظت آنتی‌ژنی در محل تزریق و انبار آن (depot) است. ادجوان پس از مخلوط شدن با آنتی‌ژن، عامل اتصال آن‌ها به یکدیگر و تبدیل آنتی‌ژن‌های محلول به نامحلول شده و اندازه مولکولی آنتی‌ژن را افزایش می‌دهد. ادجوان ضمن ایجاد التهاب غیراختصاصی در محل تزریق، غلظت آنتی‌ژن مصرفی را کم کرده و قدرت ایمونوژنی آن را افزایش می‌دهد.

ویژگی‌های ادجوان‌ها

1. Increased phagocytic uptake, become better APCs (increased class II MHC and costimulatory molecule expression), and local delayed release of antigen (depot effect)
2. Delayed destruction and elimination of antigen
3. Lengthened contact of antigen with immunocompetent cells
4. Local granuloma formation
   a. Migration of leukocytes to site of antigen locallization
   b. Increase in the number of leukocytes involved

۴- هتروژنی و تنوع :

پروتئین‌ها به علت داشتن ۲۲ اسیدآمینه دارای اپی‌توپ‌های بسیار متنوعی هستند. قندها به علت واحدهای مونوساکاریدی ساده و تکراری، غیر متنوع بوده و ایمنی‌زایی کمتری دارند. هتروپلیمرها یا کوپلیمرها نسبت به هموپلیمر یا مونوپلیمرها از ایمنی‌زایی بیش‌تری برخوردارند. ویروس‌ها از متنوع‌ترین عوامل پروتئینی بوده و پاسخ قوی ایجاد می‌کنند. باکتری‌ها به خصوص در قسمت کپسول قندی خود، دارای تشابه بسیاری با یکدیگر می‌باشند. لذا کپسول ایمونوژنی کمی داشته و فقط می‌تواند، بدون تحریک T سل، محرک مستقیم تولید IgM از B سل باشد.

۵- ساختمان زیرواحدها :

ایمونوژن‌ترین پروتئین‌ها از زیر واحدهایی ساخته شده‌اند که دارای اسیدآمینه L می‌باشند. آمینواسیدهایی با زیرواحدهای D، مقاوم به تجزیه آنزیمی هستند. به‌طور معمول پروتئین‌های طبیعی از نوع L آمینواسید می‌باشند.

اگر در یک ترکیب، آمینواسیدهای آروماتیک (فنیل آلانین، تیروزین و تریپتوفان) وجود داشته باشند، به علت بهتر در دسترس قرار گرفتن، از قدرت ایمنی‌زایی بیش‌تری برخوردار هستند. اپی‌توپ‌های سطحی، به خصوص فضایی، بهتر شناسایی شده و از قدرت تحریک‌کنندگی بیش‌تری برخوردارند. هر چه یک ترکیب نسبت به تجزیه آنزیم‌های لکوسیتی حساس‌تر باشد، بهتر پردازش و عرضه می‌شود. کپسول باسیل شاربن دارای ساختمان پلی D گاما گلوتامیک اسید بوده و وزن مولکولی بالایی دارد ولی ایمونوژن بسیار ضعیفی محسوب می‌شود، زیرا هم ساده و هم مقاوم به تجزیه است.

۶- ژنتیك میزبان :

MHC یک فرد و میزان حساسیت وی به یک ترکیب، در شدت پاسخ به یک ایمونوژن بسیار مؤثر است. به طوری که LPS اگرچه بیگانه است، برای انسان و موش ایمونوژن است، اما برای خرگوش و خوکچه ایمونوژن نیست. مهم‌ترین عامل ایمونوژنی وابسته به میزبان، ژنتیک میزبان است. مادامی که ژنتیک میزبان توانایی پاسخ نداشته باشد، حتی در صورت احراز تمام شرایط ایمونوژنی، تحریک سیستم ایمنی رخ نمی‌دهد.

بین ژنتیک میزبان (MHC ،TCR ،BCR) و بسیاری از بیماری‌ها از جمله اتوایمنی، آلرژی و تومور ارتباطی معنادار پیدا شده است.

۷- راه تزریق :

راه تزریق مناسب برای هر آنتی‌ژن، جهت تحریک سیستم ایمنی بسیار مهم است. به‌طوری‌که ممکن است تزریق خونی با تحمل و تزریق جلدی همان آنتی‌ژن با پاسخ قوی همراه باشد. راه‌های کاربرد آنتی‌ژن عبارتند از:

۱- ID (داخل جلدی یا داخل پوستی)	۲- SC (زیر جلدی یا زیر پوستی)
۳- IM (عضلانی)	۴- IV (خونی) (وریدی)
۵- Oral (دهانی یا خوراکی)	۶- تنفسی
۷- IP (صفاقی)	

سه تزریق اول از بهترین راه‌های تزریق هستند. تزریق عضلانی در مواردی بسیار مناسب است که از ادجوان استفاده می‌شود. تزریق خونی، تزریق مناسبی نیست، زیرا آنزیم‌ها و ترکیبات خونی با اثر

بـر آنتـی‌ژن، مقـداری سـاختمان آن را دسـت‌کاری کـرده و ایمنی‌زایی آن راکاهـش می‌دهنـد. از طرفـی به علـت حضور آنتی‌بادی‌های بسـیار در پلاسـما، ممکـن اسـت بـا تزریـق خونی آنتـی‌ژن، کمپلکـس ایمنی تشـکیل شـده یا شـوک آنافیلاکسـی فوری ایجاد شـود. یکـی دیگر از معایب تزریـق خونی، کم شـدن غلظـت آنتی‌ژن تزریقـی در کل حجم خـون اسـت. اسـتفاده بـه صـورت دهانـی بـرای واکسـن فلـج اطفـال (سـابین) و تحریک تولید SIgA بسیار مناسب است.

۸-مقدار یا دوز آنتی‌ژن تزریقی (Quantity or dose of Antigen)

شناسـایی دوز مناسـب از یـک آنتـی‌ژن بـرای تزریـق بـه حیـوان کار بسیار مشـکلی اسـت. عوامـل زیـادی در ایـن مسـئله دخالـت دارنـد.

میـزان دوز آنتـی‌ژن‌هـای پروتئینـی بـرای حیوانـات آزمایشـگاهی در محـدوده میکروگـرم (µg) تـا میلی‌گـرم (mg) می‌باشـد کـه بـه همـراه ادجـوان تزریـق می‌شـود. اگرچـه مقـدار آنتـی‌ژن تزریقـی بـا توجـه بـه وزن حیـوان انتخـاب می‌شـود، ولـی همیشـه از یـک تناسـب مسـتقیم پیـروی نمی‌کنـد و عوامـل دیگـری کـه گفتـه شـد در تعییـن مقـدار یـا دوز آنتـی‌ژن بـرای ایمنی‌زایـی دخالـت دارنـد. مقـدار آنتـی‌ژن محلـول پروتئینـی بـرای تزریـق بـه خرگـوش بـه همـراه ادجـوان فرونـد در محـدوده ۵۰ تـا ۱۰۰۰ (حداقل ۱۰ و متوسط ۱۰۰) میکروگـرم (µg) ، بـرای مـوش ۱۰ تـا ۲۰۰ میکروگـرم و بـرای بـز و گوسـفند ۲۵۰ تـا ۵۰۰۰ میکروگـرم می‌باشـد. به‌عنـوان یـک قانـون کلـی، تفـاوت مقـدار یـک آنتـی‌ژن تزریقـی بـه مـوش و خرگـوش در دامنـه ضریـب ۱۰ می‌باشـد. تزریـق مقـدار بسـیار جزئـی آنتـی‌ژن در مقادیـر ۱ تـا ۵ میکروگـرم بـه همـراه ادجـوان مناسـب می‌توانـد، موجـب سـنتز IgE و بـروز تیـپ یـک ازدیـاد حساسـیت شـود. بنابرایـن بـرای تولیـد IgG اختصاصـی در حیوانـات نبایـد از مقادیـر بسـیار جزئـی آنتـی‌ژن بـرای ایمنی‌زایـی اسـتفاده کـرد. دامنـه تزریـق پلی‌سـاکاریدهای قـوی بـا ادجـوان ناقـص فرونـد بـه حیـوان یـک تـا ده میکروگـرم اسـت و موش‌هـا غالبـاً ضـد قندهـا IgG_3 و رت IgG_2 می‌سـازند.

به‌طـور کلـی دوز هـر تزریـق، وابسـته بـه ژنتیـک میزبـان و جنس آنتـی‌ژن اسـت. آنتی‌ژن‌هـای پروتئینـی بـرای تحریـک سیسـتم ایمنـی نیـاز بـه دوز و تعـداد دفعـات کمتـر تزریـق دارد. اگـر بتـوان دوزهـای تکـراری از آنتـی‌ژن را بـه طـور SC یـا ID همـراه ادجـوان در طـول چنـد هفتـه تزریـق کـرد، بهتریـن میـزان پاسـخ را خواهیـم داشـت. در واقـع دوز اپتیمـال، غلظتـی از آنتـی‌ژن اسـت کـه در آن دوز بیش‌ترین پاسـخ را داریـم. مقادیـر بیش‌تـر یـا کمتـر از دوز اپتیمـال بـا تحمـل و بی‌پاسـخی همـراه اسـت.

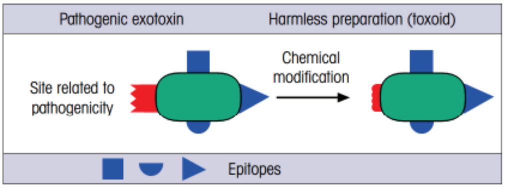
۹- ورزش: افـرادی کـه اصـلاً ورزش نمی‌کننـد و افـرادی کـه در سـطح قهرمانـی و بـه مقـدار زیـاد ورزش می‌کننـد دارای سیسـتم ایمنـی ضعیف‌تـری هسـتند، ولـی افـرادی کـه در روز بیـن ۳۰-۲۰ دقیقـه ورزش می‌کننـد، سیسـتم ایمنـی قوی‌تـری دارنـد.

ورزش بـا افزایـش پروتئیـن شـوک حرارتـی، محـرک TH_1 و عامـل مهـار پیشـرفت تومـور و عامـل تقویـت سیسـتم ایمنـی اسـت.

۱۰- اسـترس: مسـائل روانـی و رفتـاری و درگیری‌هـای روحی بـر روی سیسـتم ایمنـی اثرات مضـری دارد ولـی عمومـاً ناراحتی‌های روحـی و اسـترس‌های همیشـگی سـبب ضعـف شـدید سیسـتم ایمنی و حتـی بـالا رفتـن ریسـک ابتلا بـه انـواع بدخیمی‌هـا می‌گردنـد و در زنـان ابتلا بـه سـرطان سـینه[1] بـا میـزان اسـترس‌های روانـی رابطـه معنـی‌داری یافته اسـت. اسـترس مزمـن عامل تمایز پاسخ به TH_2 و عامـل افزایـش کورتیزول اسـت.

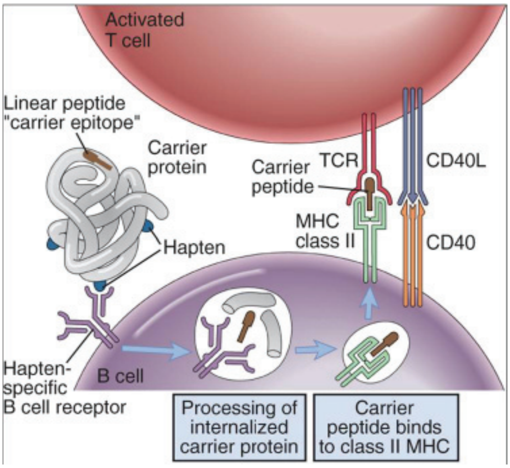
۱۱- جنسـیت (Sex): در زنـان میـزان تولیـد آنتی‌بـادی، پاسـخ‌های شـبه TH_1 و تعـداد TCD_4^+ و سـطح IgM سـرمی بیش‌تـر از مـردان اسـت. مالتیپـل اسـکلروزیس یـا آرتریـت روماتوئید تقریبـاً دو تـا سـه زن بـه یـک مـرد و در لوپـوس اریتماتـوز ایـن نسـبت ۹ بـه ۱ اسـت. زنـان نسـبت بـه مـردان مقاومـت بیش‌تـری علیـه عفونت‌هـای چـرک‌زا دارنـد و از طـرف دیگـر بیش‌تـر بـه بیماری‌هـای اتوایمیـون دچـار می‌شـوند.

۱۲- ماهیـت آنتـی‌ژن: حفـظ شـکل فضایـی آنتـی‌ژن یا واکسـن، بـرای ایجـاد یـک پاسـخ مؤثر بسـیار ضـروری اسـت. پروتئین شـوک حرارتـی (HSP) در حفـظ سـاختمان فضایـی آنتـی‌ژن کاربـرد فراوانی دارد. حـرارت همـراه فرم آلدئید در تبدیل توکسـین به توکسـوئید همراه تغییـر شـکل فضایـی آنتـی‌ژن نقـش دارد. گاهـی سیسـتم ایمنـی بـه فـرم طبیعـی آنتـی‌ژن پاسـخ نمی‌دهـد ولـی درصـورت دناتـوره کردن آنتـی‌ژن، اپی‌توپ‌هـای مخفـی آزاد شـده و علیـه آن آنتـی‌ژن، پاسـخ ایجـاد می‌شـود. جالـب این‌که آنتی‌بـادی ضد فـرم دناتوره بـه آنتی‌ژن طبیعـی نیـز متصـل می‌شـود و برعکس.



شکل ۲-۱. مکانیسم تولید توکسوئید

1- Breast Cancer



شکل ۳-۱. عرضه‌ی آنتی‌ژن سطح سلول‌های B به سلول‌های T کمکی.

۱۳- بار الکتریکی: بار الکتریکی هر چه بیش‌تر و متفاوت‌تر باشد، قدرت اتصال آنتی‌ژن با گیرنده بیش‌تر شده و طول پیوند کم‌تر و ایمونوژنی بیش‌تر می‌شود.

هاپتن: Hapten

هاپتن مولکولی کوچک، ساده، سبک و یک ظرفیتی است که یا یک اپی‌توپ دارد یا جزئی از یک اپی‌توپ است.

ماده‌ای که به تنهایی ایمونوژن نبوده و بعد از اتصال به یک حامل (کریر)، ایمونوژن شود، هاپتن نامیده می‌شود. عامل ایمونوژنی هاپتن، **کریر** (**carrier**) است. هاپتن با پیوند کووالانسی به حامل متصل می‌شود و شکل فضایی آن را تغییر داده و منجر به ایجاد یک‌سری اپی‌توپ جدید می‌شود. لذا شرط ایمونوژنی هاپتن، اتصال آن به یک کریر می‌باشد که این پدیده به‌نام اثر کریر (Carrier effect) معروف است. هاپتن‌ها ترکیباتی با وزن مولکولی کم می‌باشند که بعد از ورود به بدن و اتصال به کریر خود، منجر به تولید آنتی‌بادی اختصاصی می‌شوند. هاپتن به واسطه اتصال به پروتئین‌های محلول، عامل القای حساسیت تیپ III شده و کمپلکس ایمنی ایجاد می‌کند و به واسطه اتصال به سلول‌های خونی یا بافتی، عامل القای حساسیت تیپ II و سایتوتوکسی می‌شود. البته هاپتن‌ها می‌توانند حساسیت تیپ I و IV را نیز القا کنند. پاسخ علیه هاپتن غالباً به واسطه تولید آنتی‌بادی نمایان می‌شود و علیه کریر اصولاً پاسخ ایمنی سلولی (T cell) القا می‌شود.

امروزه متداول‌ترین مشکلات ناشی از هاپتن‌ها، مشکلات مربوط به هاپتن‌های دارویی است. با اتصال داروها به سلول‌های خونی و پروتئین‌های سرمی، ضد کنژوگه‌ی هاپتن – کریر، آنتی‌بادی اختصاصی تولید می‌شود و به ترتیب حساسیت‌های شدید تیپ II و III ایجاد می‌شود. حامل، اصولاً پروتئین‌های خودی یا بیگانه‌ای هستند که وزن مولکولی بالا دارند و عامل ایمونوژن شدن هاپتن هستند.

ادجوان (Adjuvant):

ترکیباتی بنام یاور یا کمک آنتی‌ژن که بعد از مخلوط شدن با یک ایمونوژن محلول و ضعیف، آن را به ایمونوژن نامحلول و قوی‌تری تبدیل می‌کنند، ادجوان نامیده می‌شوند. ادجوان محرک غیراختصاصی ایمنی ذاتی و اکتسابی است. متداول‌ترین کاربرد ادجوان‌ها، استفاده در افزایش قدرت ایمونوژنی واکسن‌های توکسوئیدی و کشته شده است. ادجوان‌ها با نگهداری آنتی‌ژن در محل تزریق (دپو)[1]، غلظت آنرا برای مدت طولانی‌تری بالا نگه می‌دارند. ادجوان، تولید سایتوکاین‌های التهابی از فاگوسیت‌ها، تمایز TH_1 و بیان MHCII در سلول‌های عرضه کننده را افزایش داده همچنین منجر به بیان بیش‌تر کمک محرک‌ها و مولکول‌های چسبندگی روی لکوسیت‌ها می‌شود. مهم‌ترین ویژگی ادجوان‌ها، آرام آزاد کردن آنتی‌ژن محلول از محل تزریق و افزایش زمان دسترسی به آنتی‌ژن است.

اگر بخواهیم ایمونوژنی پروتیین‌های کوچک را افزایش دهیم ابتدا باید آن‌ها را به‌صورت کووالان به یک حامل پروتیینی قوی متصل سپس آن‌ها را در مخلوط با ادجوان به حیوان تزریق کرد. پرکاربردترین حامل های پروتیینی عبارتند از متالوپروتئین KLH، آلبومین سرم گاو (BSA) و آلبومین تخم مرغ.

به علت این‌که اغلب واکسن‌های جدید فاقد ایمونوژنیسیته‌ی کافی هستند، اهمیت پیدا کردن ادجوانت برای به‌کارگیری در واکسن‌ها رو به افزایش می‌باشد. بویژه در مورد واکسن‌های پپتیدی کاربرد ادجوان اهمیت پیدا می‌کند.

ادجوان‌ها عموماً نمی‌توانند میل ترکیبی آنتی‌بادی را افزایش دهند و تفکر بر این است که آن‌ها تیتر آنتی‌بادی را افزایش می‌دهند.

1- depot

اکثـر ادجوان‌هـا بـه عنـوان مخزنـی بـرای آنتـی‌ژن عمـل کـرده و یـا دارای ترکیباتـی هسـتند کـه عرضـه آنتـی‌ژن را بـه سـلول‌های T افزایـش می‌دهـد. آن‌هـا نمی‌تواننـد بـه طـور مسـتقیم روی سـلول B اثـر کننـد.

انجمـن حمایـت از حیوانـات در کانـادا، تزریق امولسیون آنتی‌ژن با ادجوانـت فرونـد را فقـط از راه‌های زیرجلدی و عضلانـی برای حیوانات توصیـه می‌کنـد. تزریـق داخـل جلـدی، اغلـب موجـب پوسـت‌اندازی (Sloughing) در حیـوان می‌گـردد. راه داخـل جلـدی زمانـی صورت می‌گیـرد کـه توجیـه علمـی قوی داشـته باشـد. چنان‌چه تزریـق داخل جلـدی ضـروری اسـت، حداکثـر مقـدار تزریـق امولسیون آنتـی‌ژن/ ادجوانـت فرونـد در یـک محـل ۰/۰۵ میلی‌لیتـر می‌باشـد.

حداکثـر مقـدار تزریق این امولسیون از راه زیرپوسـتی یـا زیرجلدی بـه یـک خرگـوش و در یـک زمـان، یـک میلی‌لیتـر اسـت کـه باید به حجم‌هـای ۰/۱ میلی‌لیتـری و کم‌تـر تقسـیم و در محل‌هـای متفـاوت زیـر پوسـت تزریـق شـوند. فاصلـه محـل تزریقـات در زیر پوسـت باید بـه انـدازه‌ی کافـی رعایت شـود تـا جریـان خـون به‌راحتی در پوسـت برقـرار باشـد و به‌عـلاوه امولوسـیون در عمیق‌ترین ناحیـه‌ی زیرجلدی (Subcutaneous) تزریـق گـردد.

انواع ادجوان

۱- ادجوان‌هاي روغني:

ایـن ادجوان‌هـا شـامل ادجـوان کامـل فرونـد (CFA)[1] و ادجـوان ناقـص فرونـد (IFA)[2] هسـتند. ادجـوان کامل فرونـد دارای آب، روغن و مایکوباکتریـوم کشـته شـده بـا حـرارت اسـت. مایکوباکتریـوم یـک عامـل ایمونوژنیـک قـوی و یـک محـرک قـوی ماکروفـاژ و ایمنـی سـلولار اسـت. قوی‌ترین ادجوان‌هـا، ادجوان‌هـای روغنی هسـتند، که در آن‌هـا غالبـاً اجـزای دیـواره سـلولی باکتـری حضـور دارنـد. ادجوان کامـل فرونـد ضمـن تحریـک قوی ایمنـی سـلولی، پاسـخ را به سـمت تولیـد IgG هدایـت می‌کنـد. ادجوان کامـل فروند به علت تولیـد گرانولوم و زخـم شـدید، غیر انسـانی اسـت. ادجـوان ناقـص فروند ضعیف‌تر است زیـرا فاقـد جزء میکروبی اسـت و فقـط آب و روغـن دارد.

اغلـب ادجوانت‌هـا در مدل‌هـای حیوانـی به‌صـورت تجربـی مـورد اسـتفاده قـرار گرفته‌انـد. امـا تنهـا ادجوانتـی کـه به‌طـور معمـول بـه‌کار مـی‌رود، **ادجوانـت کامـل فرونـد** اسـت کـه شـامل مایکوباکتریـوم توبرکلوزیـس کشـته شـده یـا مایکوباکتریـوم بوتریکـوم می‌باشـد کـه در روغـن شـناور بـوده و بعـداً بـا محلـول آنتـی‌ژن مایـع، بـه صـورت امولسـیون درمی‌آیـد. حالـت امولسـیون روغنـی مخلـوط آنتـی‌ژن- ادجوانـت، بـه آنتـی‌ژن اجـازه می‌دهـد تـا بـه صـورت آهسـته و پیوسـته آزاد شـود و بدیـن ترتیـب بـه پایـداری مولکـول جهـت اتصـال بـه گیرنـده، کمـک می‌کنـد. از دیگـر میکروارگانیسـم‌های به‌کار رفتـه بـه عنـوان ادجوانـت، باسـیل کالمـت- گریـن[3] (مایکوباکتریـوم ضعیـف شـده)، کورینـه باکتریـوم پـاروم و بوردتـلا پرتوزیـس می‌باشـد. در حقیقـت، مولکول‌هـای بیـان شـده توسـط میکروب‌هـا شـامل لیپـو پلی‌سـاکارید (LPS)، DNA باکتری‌هـا شـامل موتیف‌هـای دی‌نوکلئوتیـد CPG غیرمتیلـه و پروتئین‌هـای شـوک حرارتـی باکتری‌هـا موجـب فعـال شـدن سـلول‌های ایمنـی می‌گردنـد. اغلـب ادجوانت‌هـای میکروبـی بـه TLRهـا متصـل شـده و موجـب بـه راه انداختـن پاسـخ‌های سـلول‌های B و T اکتسـابی می‌شـوند. سـلول‌های دندریتیـک، APCهـای مهـم درگیـر در عملکـرد ادجوانت‌هـای میکروبـی می‌باشـند؛ مولکول‌هـای کمک‌محـرک بـه ترتیـب موجـب تحریـک، فعـال شـدن و تمایـز سـلول‌های T اختصاصـی آنتـی‌ژن می‌گردنـد.

۲- ادجوان آلوم (Alum adjuvant):

ایـن ادجـوان متداول‌ترین ادجـوان انسـانی اسـت. این ادجـوان در هدایـت مضر پاسـخ بـه سـمت IgE نیـز نقـش دارد. بـرای تحریـک تولیـد آنتی‌بـادی و ایمنی همورال ادجوان مناسـبی اسـت. ایـن ادجوان حـاوی ترکیبـات نمکـی آلومینیوم پتاسـیم سـولفات می‌باشـد.

متداول‌تریـن و بیش‌تریـن ادجوانتـی کـه در واکسـن‌های انسـانی اسـتفاده می‌شـود، هیدروکسـید آلومینیـوم (ژل آلـوم) می‌باشـد. ایـن ادجوانـت بـرای آنتی‌ژن‌هـای قـوی و پروتئینـی بسـیار مناسـب بـوده و بـه دو صـورت اسـتفاده می‌شـود:

۱- رسوب پروتئین توسط آلوم (Alum-precipitated protein)

۲- جذب پروتئین روی آلوم (Alum-adsorbed protein)

در روش رسـوب پروتئیـن توسـط آلـوم بایـد محلول‌هـای تشـکیل‌دهنده هیدروکسـید آلومینیـوم را بـا آنتـی‌ژن پروتئینـی، روی هـم در لولـه‌ی سـانتریفوژ ریختـه و سـپس لولـه را سـانتریفوژ کـرده تـا نمـک آلومینیـوم $Al(OH)_3$ تشـکیل شـده، بـه همـراه آنتـی‌ژن پروتئینـی رسـوب نماینـد. در روش جـذب پروتئیـن روی ژل آلـوم، مسـتقیماً آنتـی‌ژن پروتئینـی بـا ادجوانـت آلـوم آمـاده شـده، مخلـوط می‌شـود.

1- complete Freund's adjuvant
2- incomplete Freund's adjuvant
3- BCG

ادجوان‌های مورد تأیید کاربرد انسانی

Name	Class	Components	Vaccine
Alum[a]	Mineral salts	Aluminum phosphate, aluminum hydroxide	Diphtheria, tetanus, pneumococcus, HAV, HBV, anthrax, tick-borne encephalitis, MenC, HPV
MF59	Oil-in-water emulsion	Squalene, Tween 80, Span 85	Seasonal and pandemic influenza
AS03	Oil-in-water emulsion	Squalene, Tween 80, α-tocopherol	Pandemic influenza
AF03[b]	Oil-in-water emulsion	Squalene, Montane 80, Eumulgin B1PH	Pandemic influenza
Virosomes	semosopiL	Phospholipids, cholesterol, HA	Seasonal influenza, HAV
AS04[a]	Alum-adsorbed TLR4 agonist	Aluminum hydroxide, MPL	HBV, HPV
RC-529[c]	Alum-adsorbed TLR4 agonist	Aluminum hydroxide, synthetic MPL	HBV

به‌طور کلی قدرت ایمنی‌زایی ادجوانت هیدروکسید آلومینیوم در مقایسه با ادجوانت‌هایی که به‌صورت امولسیون روغنی استفاده می‌شوند، ضعیف‌تر و دوام یا نگه‌داری آنتی‌ژن همراه آن کوتاه‌تر است ولی از نظر عوارض جانبی و واکنش‌های التهابی، خفیف‌تر (Mild)، بی‌خطرتر (Safe) و در تولید سلول‌های خاطره‌ای نیز مؤثر می‌باشد. به‌خاطر همین مزایا می‌باشد که ادجوانت آلوم، برای واکسن‌های انسانی استفاده وسیع می‌شود و ارجحیت دارد، ولی برای تولید آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های کوچک پپتیدی در حیوانات مؤثر نمی‌باشد. اگر این ادجوانت به مقدار زیاد به حیوان آزمایشگاهی تزریق شود، معمولاً در محل تزریق ایجاد التهاب می‌گردد که گاهی پس از چندین هفته از بین می‌رود ولی اکثراً پس از تزریق داخل صفاتی (IP)، گرانولومای مزمن در اطراف ذرات آلوم به‌صورت دانه‌های سفید در پرده صفاق به‌وجود می‌آید که تا مدت‌ها پایدار است.

تنها دو ادجوان برای بیماران مورد تأیید قرار گرفته‌است:

۱- ژل هیدروکسید آلومینیوم (پاسخ‌های سلول B را تقویت می‌کند)

۲- یک ترکیب لیپیدی به نام اسکوالن (Squalene) که احتمالاً فاگوسیت‌ها را فعال می‌کند.

۳- ISCOM (کمپلکس محرك ايمني)[1]:

ادجوانی است که به واسطه آن می‌توان آنتی‌ژن پروتئینی محلول را وارد سیتوپلاسم سلول عرضه کننده کرد و این آنتی‌ژن در نهایت به واسطه MHC-I به CTL عرضه می‌شود. این ادجوان با تحریک عرضه متقاطع جهت افزایش پاسخ ایمنی، در دفاع ضد ویروس و تومور کاربرد دارد.

یکی از انواع ادجوان‌ها، از گروه میکروکپسول‌ها، مجموعه‌های محرک ایمنی (Immuno-stimulating complexes) یا به اختصار ایسکومز (ISCOMS) نام دارد. این میکروکپسول از میسل‌های چربی Cholesterol و Saponin درست شده که تشکیل ساختمان پایدار شبه قفس (Cage-like)، به قطر ۳۰ تا ۴۰ نانومتر را می‌دهند و آنتی‌ژن را دربرمی‌گیرد. ساپونین‌ها از جنس گلیکوزیدهای گروه Quil A هستند که از عصاره پوست درخت Quillaja saponaria Molina (درخت صابون) در آمریکای جنوبی استخراج می‌شوند. این ماده با حداقل سمیّت، محرک سیستم ایمنی بوده و ماده اصلی تشکیل‌دهنده شبه قفس‌ها می‌باشد.

آنتی‌ژن‌های پروتئینی که کمی هیدروفوب هستند در مجاورت مقدار جزئی فسفولیپید و دترجنت (Detergent) داخل این شبه قفس‌ها قرار می‌گیرند. به‌علاوه پروتئین‌هایی که هیدروفوب نیستند را نیز می‌توان با اتصال به اسیدهای چرب یا کمی دناتوره شده (Partial denaturation)، در شبه قفس‌ها قرار داد. برای درست کردن ادجوانت ISCOMS روش‌های مختلفی پیشنهاد شده است، ولی تمام آنتی‌ژن‌ها به‌راحتی در این میکروکپسول قرار نمی‌گیرند. مجموعه میکروکپسول‌های ISCOMS با آنتی‌ژن، در محل تزریق برخلاف ادجوانت‌های متداول، ذخیره و انباشته (Depot) نمی‌شوند و به سرعت به غدد لنفاوی مجاور منتقل می‌گردند. این شبه قفس‌ها را از راه‌های مختلف می‌توان تزریق نموده و حتی از راه خوراکی نیز سیستم ایمنی را تحریک می‌کنند. حداقل یک میکروگرم آنتی‌ژن دربند مولکول‌های ISCOMS، می‌تواند واکنش‌های ایمنی هومورال و سلولی قابل توجهی را ایجاد کند. اگرچه درست کردن میکروکپسول‌ها بسیار پیچیده و مشکل است ولی به‌علت قدرت زیاد آن‌ها در تحریک سیستم ایمنی و نیاز به مقدار بسیار جزئی آنتی‌ژن، ارزش این زحمت را دارد.

1-Immuno stimulating complex

آنتی‌ژن- دربند- لیپوزوم[1] یا لیپوزوم پیوسته با آنتی‌ژن[2]

این لیپوزوم‌ها از غشای دولایه‌ای لیپیدی (Lipid bilayer membranes) به‌صورت وزیکول یا محفظه‌های کوچک (Artificial membrane vesicles)، به‌طور مصنوعی درست شده‌اند به‌طوری که مولکول‌های آنتی‌ژن را در خود جای می‌دهند. از این میکروکپسول‌ها برای هدایت و انتقال واکسن‌های پروتئینی و DNA به سلول‌های سیستم ایمنی و همچنین برای دارورسانی به سلول‌های میزبان در درمان بیماران نیز استفاده می‌گردد. لیپوزوم‌ها به‌صورت چندلایه (Multilamellar) یا تک‌لایه (Unilamellar)، سخت و سفت (Rigid) یا نرم (Fusogenic)، باردار یا بدون بار درست می‌شوند. پایداری آن‌ها بستگی به اندازه (Size)، ترکیبات لیپیدی، کلسترول، فسفولیپید و قندهایی دارد که در ساختار لایه‌های غشایی به‌کار رفته است. دامنه اندازه لیپوزوم‌ها از ۲۰ نانومتر (nm) تا بیش از ۱۰ میکرومتر (μm) برحسب ساختمان مولکولی آن‌ها متغیر است.

۴- ادجوان‌های بیولوژیک:

جهت افزایش ایمونوژنی و ایجاد پاسخ بهتر، عواملی استفاده شده که چه با اتصال به آنتی‌ژن و چه بدون اتصال به آنتی‌ژن، می‌توانند قدرت ایمونوژنی را افزایش دهند. مثلاً کاربرد سایتوکاین‌ها در واکسن با افزایش قدرت ایمونوژنی و افزایش شدت پاسخ همراه است. به‌طوری‌که کاربرد IL-۱۲ در واکسن با افزایش تمایز TH_1 همراه است و همچنین استفاده GM-CSF در واکسن به افزایش تولید مونوسیت، ماکروفاژ، و دندریتیک سل ختم می‌شود. چنین می‌توان گفت که اتصال هر اپسونین به آنتی‌ژن با افزایش برداشت آن آنتی‌ژن توسط فاگوسیت‌ها و لوکالیزه شدن آن روی لکوسیت‌ها و گلبول‌های قرمز همراه می‌شود. به‌طوری که گیرنده‌هایی از جمله گیرنده‌های کمپلمان و گیرنده‌های آنتی‌بادی و گیرنده‌های اپسونین، در این پاکسازی و برداشت آنتی‌ژن نقش مؤثر دارند. اتصال قطعات کمپلمان به آنتی‌ژن با افزایش ایمونوژنی آنتی‌ژن همراه است. اتصال C_3d و C_3dg به آنتی‌ژن عامل تحریک B سل و تشدید تولید آنتی‌بادی است.

۵- ادجوان‌های طبیعی:

وجود ترکیبات میکروبی در مخلوط آنتی‌ژن، منجر به افزایش ایمونوژنی می‌گردد که به این مواد ایمونواستیمولانت[3] می‌گویند. از مهم‌ترین این مواد می‌توان به ترکیبات دیواره مایکوباکتریوم‌ها اشاره کرد، مثل واکس D و موورامیل دی پپتید و همچنین کوردفاکتور. باسیل بردتلاپرتوسیس در واکسن ثلاث برای دو جزء توکسوئیدی دیفتری و کزاز در حکم ادجوان می‌باشد.

۶- ادجوان‌های محرک عرضه متقاطع:

ISCOM، پلی‌اینوزیک و پلی‌سایتیدلیک اسید

سرنوشت آنتی‌ژن پس از ورود به بدن:

سیستم رتیکولواندوتلیال (RET) به جهت به دام انداختن آنتی‌ژن‌های نفوذ نموده به بدن، بلع و تخریب آن‌ها توسط سلول فاگوسیت کننده، طراحی شده است. همچنین حرکت دائمی لنفوسیت‌ها در بدن امکان جابجایی آن‌ها به مناطق استراتژیک در طول رگ‌های لنفاوی را فراهم می‌نماید. این سیستم نه تنها آنتی‌ژن‌ها را به دام انداخته، بلکه مکانی را فراهم می‌کند (ارگان‌های لنفاوی ثانویه) که آنتی‌ژن، ماکروفاژها، سلول‌های B و T قادر به میان‌کنش در محوطه‌ای بسیار کوچک باشند. به پاسخ‌های ایمونولوژیک در ارگان‌های ثانویه که منجر به حذف ایمونوژن می‌شود ایمونوپوئز می‌گویند. آنتی‌ژنی که از سدهای فیزیکی بدن عبور نماید با آنتی‌بادی و اجزای سلولی پاسخ ایمنی روبه‌رو شده و درنهایت حذف می‌شود.

سه مسیر اصلی ورود آنتی‌ژن:

۱- آنتی‌ژنی که از طریق خون وارد بدن شده است، به واسطه سیستم گردش خون به طحال می‌رسد، و در آنجا با APCهایی نظیر سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها وارد میان‌کنش می‌شود. وظیفه اصلی این APCها، جذب، پردازش و سپس عرضه اجزای آنتی‌ژن (اپی‌توپ) به Tسل‌هایی می‌باشد که TCR مختص آنتی‌ژن مورد نظر را بیان کرده‌اند. این میان‌کنش، همراه با سایر سیگنال‌های کمک تحریکی ناشی از برهم‌کنش سلول – سلول، باعث فعال شدن سلول‌های T می‌شود.

۲- آنتی‌ژن‌ها ممکن است در بافت‌های اپیدرمال، درمال یا زیرجلدی مستقر شوند که در آنجا پاسخ‌های التهابی را القا می‌نمایند. آنتی‌ژن یا به صورت آزاد یا به دام افتاده توسط APC، از طریق مجاری لنفاوی آوران به گره‌های لنفاوی نواحی اطراف التهاب منتقل می‌شود. در آنجا آنتی‌ژن با ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B و T وارد میان‌کنش می‌شود، تا پاسخ ایمنی ایجاد شود. سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن و آنتی‌بادی‌ها پس از ایجاد شدن در گره‌های لنفاوی، وارد گردش خون شده و به بافت‌های مختلف منتقل می‌شوند. سلول‌های B و T اختصاصی آنتی‌ژن و آنتی‌بادی‌ها همچنین از طریق مجرای لنفاوی قفسه‌سینه وارد گردش خون می‌شوند.

1- Liposome-entrapped antigen
2- Liposome-associated antigen
3- Immunostimulant

۳- آنتی‌ژن می‌تواند وارد مخاط مجرای گوارشی یا تنفسی گردد که در آنجا با بافت لنفاوی وابسته به مخاط (MALT) و سلول‌های مستقر در این ناحیه از جمله سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها میان‌کنش می‌دهد. آنتی‌بادی‌های سنتز شده در این ارگان‌ها، در بافت‌های موضعی ذخیره می‌شوند. بعلاوه، لنفوسیت‌های وارد شده به رگ‌های لنفاوی وابران از این نواحی، به مجرای لنفاوی قفسه‌سینه منتقل شده و وارد گردش خون شده و در بافت‌های مختلف پخش می‌گردند. سلول‌های M در بافت لنفاوی وابسته به مخاط، مسئول انتقال بعضی از آنتی‌ژن‌های مخاطی به زیر مخاط می‌باشند.

اجزای سازنده‌ی آنتی‌ژن

یک عامل میکروبی شامل اجزای ساختاری با ویژگی‌های زیر است؛

۱- پروتئین‌ها: تقریباً همه پروتئین‌ها ایمونوژنیک می‌باشند، به همین دلیل معمول‌ترین و شدیدترین پاسخ‌های ایمنی علیه پروتئین‌ها می‌باشند. هرچه پیچیدگی پروتئین بیشتر باشد، پاسخ‌های ایمنی شدیدتری علیه آن ایجاد می‌شود. پروتئین‌ها به علت پیچیدگی و اندازه‌ای که دارند، دارای اپی‌توپ‌های چندگانه و متنوع می‌باشند.

پروتئین‌ها دارای اپی‌توپ‌های متنوع خطی و شکلی هستند که توسط Bسل به‌طور مستقیم شناخته می‌شوند. قسمت‌های پروتئینی آنتی‌ژن، محرک قوی ایمنی سلولار و هومورال می‌باشند و مولکول‌های MHC مسئول عرضه اپی‌توپ‌های خطی پپتیدی به Tسل‌ها هستند. پروتئین‌ها به علت تحریک Tسل، آنتی‌ژن‌های وابسته به تیموس (TD) نامیده می‌شوند.

۲- کربوهیدرات‌ها (پلی‌ساکاریدها): پلی‌ساکاریدها می‌توانند پاسخ‌های آنتی‌بادی را بدون کمک سلول‌های T القا کنند. پاسخ ایمنی اولیه که شامل آنتی‌بادی IgM می‌باشد می‌تواند در مقابل انواع مولکول‌های پلی‌ساکاریدی القا شود؛ به عنوان مثال اجزای میکروارگانیسم‌ها (LPS باکتری‌های گرم منفی). علاوه بر آن پلی‌ساکاریدهای همراه با سیستم گروه خونی ABO بر روی سلول‌های قرمز خون هم از کربوهیدرات‌هایی هستند که ایمونوژنیک می‌باشند و علیه آن‌ها به‌طور طبیعی ایزوآگلوتینین (IgM) ساخته می‌شود.

قسمت‌های قندی آنتی‌ژن اپی‌توپ خطی دارند و اپی‌توپ فضایی ندارند. قسمت‌های قندی آنتی‌ژن می‌توانند مستقیماً B سل‌ها را تحریک کرده و IgM تولید نمایند. قندها محرک Tسل نمی‌باشند و توسط مولکول‌های MHC عرضه نمی‌شوند، لذا به عنوان آنتی‌ژن غیروابسته به تیموس (TI) شناخته می‌شوند.

خصوصیات آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس:

- ✓ وزن مولکولی این آنتی‌ژن‌ها بالا است و اپی‌توپ‌های آن‌ها ساده و به‌طور یکنواخت تکرار می‌شود و اکثراً از مشتقات دیواره سلولی باکتری‌ها و پلی‌ساکاریدها می‌باشند.
- ✓ این آنتی‌ژن‌ها در بدن به کندی متابولیزه شده و در مقادیر زیاد و یا به‌صورت محلول، سیستم ایمنی را مهار می‌کنند. برخی از این آنتی‌ژن‌ها، میتوژن می‌باشند و برخی دیگر می‌توانند سیستم کمپلمان را از راه آلترناتیو فعال کنند.
- ✓ علیه این آنتی‌ژن‌ها فقط آنتی‌بادی از کلاس IgM و IgG_2 تشکیل می‌شود و سلول‌های B خاطره‌ای علیه آن‌ها به‌ندرت به‌وجود می‌آید.

۳- لیپیدها: لیپیدها اصولاً ایمونوژن‌های ضعیف هستند و ندرتاً ایمونوژنیک هستند. ممکن است پاسخ ایمنی در مقابل لیپیدها، زمانی که با حامل‌های پروتئینی ترکیب شوند، القا شود. بنابراین از جهاتی، لیپیدها را می‌توان هاپتن در نظر گرفت. لیپیدها در فاگوزوم به واسطه آنزیم‌های لیپاز تجزیه شده و در شیار مولکول CD_1 قرار گرفته و به لنفوسیت‌های T از جمله NKT و Tγδ عرضه می‌شوند. کاردیولیپین از جمله لیپیدهایی است که در بیماری سیفلیس علیه آن آنتی‌بادی واسرمن از کلاس IgM ساخته می‌شود.

۴- اسیدهای نوکلئیک: اسیدهای نوکلئیک به خودی خود ایمونوژن‌های بسیار ضعیفی محسوب می‌شوند. اما زمانی که با پروتئین‌ها ترکیب می‌شوند، ایمونوژنیک می‌گردند. DNA، در حالت مارپیچ و دست‌نخورده، در موجود زنده‌ی سالم، غیرایمونوژنیک می‌باشد. البته پاسخ‌های ایمنی برعلیه اسیدهای نوکلئیک در اغلب موارد گزارش می‌شود. یکی از مثال‌های مهم بالینی، حضور آنتی‌بادی ضد DNA و RNA در بیماران لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) می‌باشد.

واکنش متقاطع[1]:

سمی که تا اندازه‌ای تغییر شکل فضایی یافته باشد که قدرت سمی بودن خود را از دست داده اما هنوز خصوصیات ایمونولوژیکی آن باقی مانده باشد، **توکسوئید**[2] نامیده می‌شود. بنابراین احتمال ایمونیزاسیون و القای پاسخ‌های ایمنی در مقابل بعضی اپی‌توپ‌هایی که مابین توکسین دست‌نخورده و توکسوئید مشترک هستند، وجود دارد. اگرچه مولکول‌های توکسین و توکسوئید از بسیاری جهات فیزیولوژیکی و بیولوژیکی باهم تفاوت دارند با وجود آن با یکدیگر واکنش متقاطع دارند. آن‌ها به اندازه‌ی کافی اپی‌توپ مشترک دارند که پاسخ ایمنی ایجاد شده به توکسوئید، بتواند دفاع مؤثری

1- Cross-reactivity
2- Toxoid

در مقابل خود توکسین انجام دهد. میان‌کنش ایمونولوژیک بین اجزای ایمنی، سلول‌ها و آنتی‌بادی‌ها، با دو مولکولی که اپی‌توپ‌های مشترکی دارند اما از جهات دیگر مشابه نمی‌باشند، **واکنش متقاطع** نامیده می‌شود. شکل‌های دیگری از واکنش متقاطع زمانی دیده می‌شود که آنتی‌بادی‌های اختصاصی یک اپی‌توپ، به اپی‌توپ‌های دیگر، البته به صورت ضعیف‌تر، که دارای ساختار مشابه اما نه یکسان با اپی‌توپ اولی می‌باشد، متصل شوند. به منظور مشخص کردن این مطلب که آنتی‌ژن‌های به‌کار رفته برای ایمونیزاسیون، متفاوت از آن‌هایی می‌باشد که بعداً با اجزای پاسخ‌های ایمنی القا شده واکنش نشان می‌دهند، اصطلاح هومولوگوس و هترولوگوس به‌کار برده می‌شود. **هومولوگوس** دلالت بر این دارد که آنتی‌ژن و ایمونوژن یکسان می‌باشند؛ **هترولوگوس** دلالت بر این دارد که ماده‌ی به‌کار رفته برای القای پاسخ ایمنی متفاوت از ماده‌ای می‌باشد که با محصولات پاسخ‌های القا شده واکنش نشان می‌دهد.

مثال دیگری از واکنش متقاطع ایمونولوژیکی به این صورت می‌باشد که دو مولکول واکنش‌دهنده‌ی متقاطع، هیچ ارتباطی با یکدیگر ندارند مگر این‌که یک و یا بیش‌تر از یک ناحیه‌ی مشترک دارند که خصوصیات سه بعدی مشابهی با همدیگر دارند. چنین مولکول‌هایی را **آنتی‌ژن‌های هتروفیل**[1] می‌نامند. برای مثال آنتی‌ژن گروه خونی A انسان با آنتی‌سرم ایجاد شده علیه کپسول پلی‌ساکاریدی پنوموکوک واکنش می‌دهد. در چنین مثال‌هایی از واکنش متقاطع، آنتی‌ژن‌های میکروارگانیسم به نام آنتی‌ژن‌های هتروفیل نامیده می‌شوند (با توجه به آنتی‌ژن‌های گروه خونی).

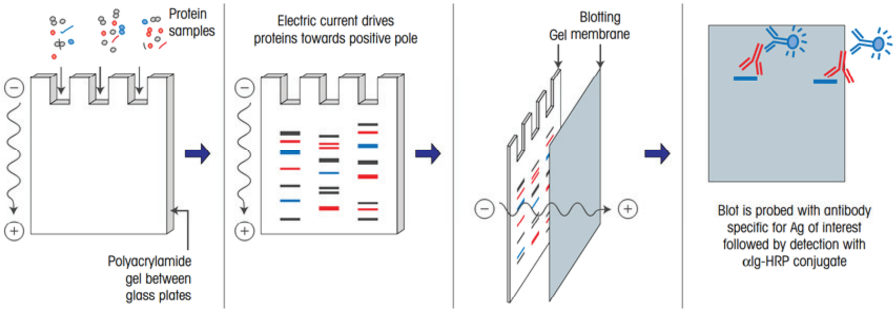
سنجش آنتی‌ژن

سنجش آنتی‌ژن همیشه بهترین روش بررسی وجود عفونت می‌باشد. اما گاهی به دلیل غلظت بسیار کم یا گران بودن تکنیک، سنجش آنتی‌ژن مقدور نیست. لذا با استفاده از سنجش آنتی‌بادی اختصاصی به حضور آنتی‌ژن پی می‌بریم. از تکنیک‌های کمی برای سنجش آنتی‌ژن می‌توان به تکنیک‌های تست‌های نشان‌دار اشاره کرد از جمله: رادیوایمونواسی > ایمونوفلورسانس > الایزا. روش SRID، وسترن بلات، نفلومتری و توربیدومتری از تست‌های حساس برای سنجش آنتی‌ژن‌های محلول سرمی هستند.

روش‌های تشخیصی سنجش آنتی‌ژن‌ها

تکنیک‌های ایمونوپرسیپیتاسیون و ایمونوبلاتینگ (به نام وسترن‌بلات نیز خوانده می‌شود) برای تشخیص و تمایز آنتی‌ژن‌ها و برخی اطلاعات درباره جرم مولکولی و هتروژنیسیته آن‌ها، مورد استفاده قرار می‌گیرند. این تکنیک‌ها برای مقایسه فراوانی آنتی‌ژن‌ها ممکن است فایده داشته باشند ولی برای سنجش کمّی آنتی‌ژن‌ها در مقایسه با روش‌های شرح داده شده در روش‌های دیگر کم‌تر کارآیی دارند.

ایمونوبلاتینگ (Immunoblotting): در ایمونوبلاتینگ، ابتدا نمونه‌های آنتی‌ژنی در یک ژل آنالیز کننده (مثل یک ژل پلی‌اکریل‌آمید SDS یا یک ژل ایزوالکتریک فوکوسینگ) جدا می‌شوند. سپس مولکول‌های جدا شده به کمک الکتروفورز به غشای نیتروسلولزی در یک تانک بلاتینگ منتقل می‌شوند. بلات فوق سپس تحت تأثیر آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن اختصاصی قرار گرفته و سپس شستشو داده شده و بعداً یک کونژوگه رادیواکتیو نشان‌دار شده به بلات متصل می‌شود تا آنتی‌بادی‌ها را آشکار کند. اصول کار مشابه با رادیوایمونواسی و یا Enzyme linked immunosorbent Assay می‌باشد. پس از شستشوی مجدد، بلات فوق در تماس با اشعه ایکس قرار داده شده و اتورادیوگراف تشکیل می‌شود و باندهای آنتی‌ژن که به آنتی‌بادی متصل شده‌اند قابل دیدن می‌شوند. تکنیک ایمونوبلاتینگ را می‌توان جهت استفاده با کونژوگه آنزیمی (همانند روش ELISA) و یا همراه کمی‌لومینسانس بکار برد. در این مورد ماده متصل شده را می‌توان تحت تأثیر یک کروموژن (که معرف نامحلول را مستقیماً بر روی بلات رسوب می‌دهد) تشخیص داد.



شکل ۴-۱. مراحل مختلف وسترن‌بلات

1- Heterophile antigens