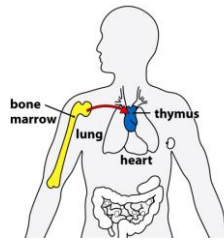


تولرانس یا تحمل در سیستم ایمنی چیست و چه اهمیتی دارد؟

تعریف: عدم پاسخدهی سیستم ایمنی به یک اپی توپ آنتی ژنی خاص-تولوژن



تولرانس مرکزی در اندامهای لنفاوی اولیه



ایجاد تحمل در لنفوسیت‌های نابالغ آسانتر از لنفوسیت‌های بالغ

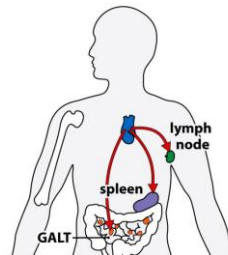
از تولرانس چه انتظاری داریم و در کجا ایجاد می‌شود؟

• دو پدیده ضروری در هنگام بلوغ لنفوسیت‌ها (T):

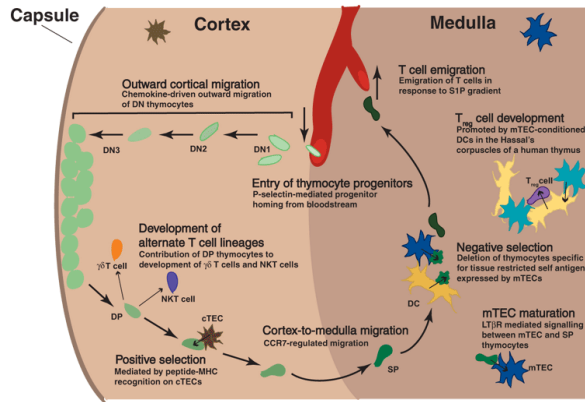
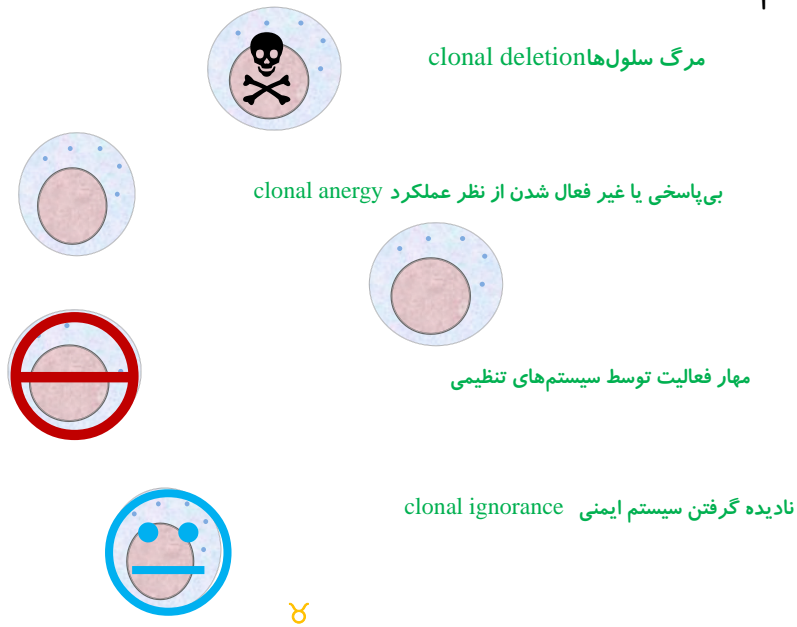
• لنفوسیت‌ها باید بیاموزند که آنتی ژن‌های خودی را خطرناک تلقی نکنند (تولرانس)

• لنفوسیت‌های T، آنتی ژن را بصورت پپتید + MHC شناسایی کنند (محدودیت MHC)

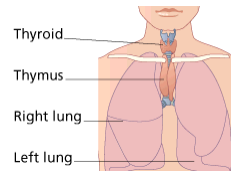
تولرانس محیطی در اندامهای لنفاوی ثانویه



مکانیسم‌ها

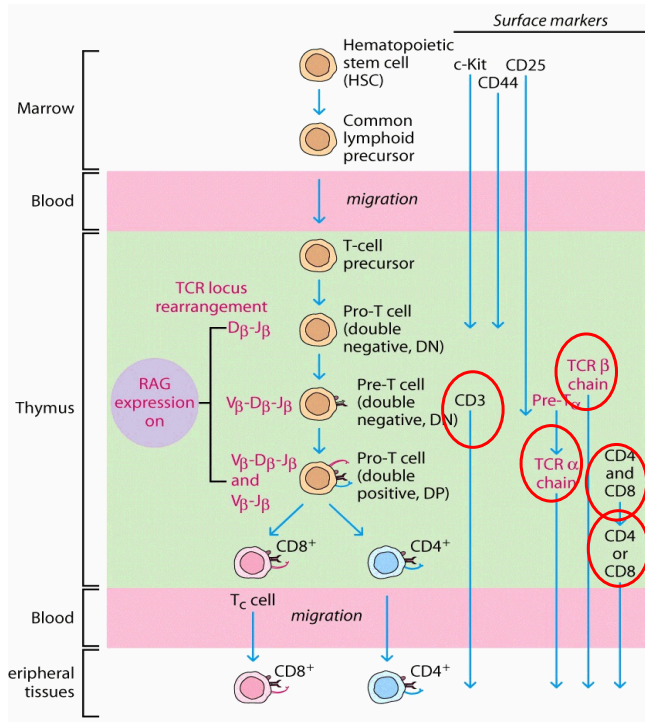


تامل مرکزی در تیموس



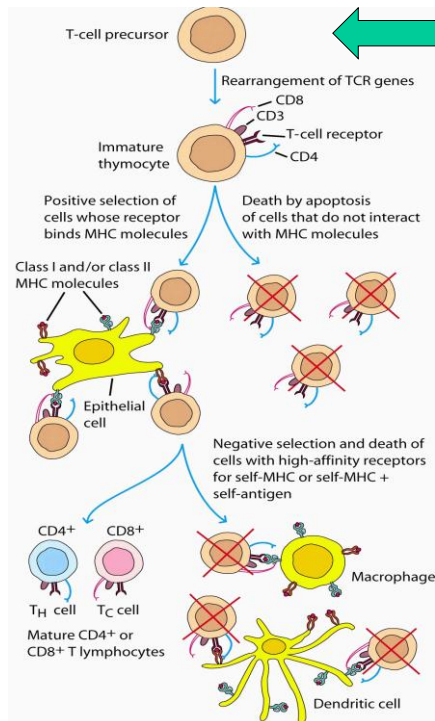
• ورود سلول‌ها:

- پیش ساز لنفوسیت‌های T از مغز استخوان به تیموس
- بدون CD4، TCR و CD8
- در تیموس نیاز به فاکتورهای ترشحی مثل IL-7 و ملکول‌های سطحی مثل MHC



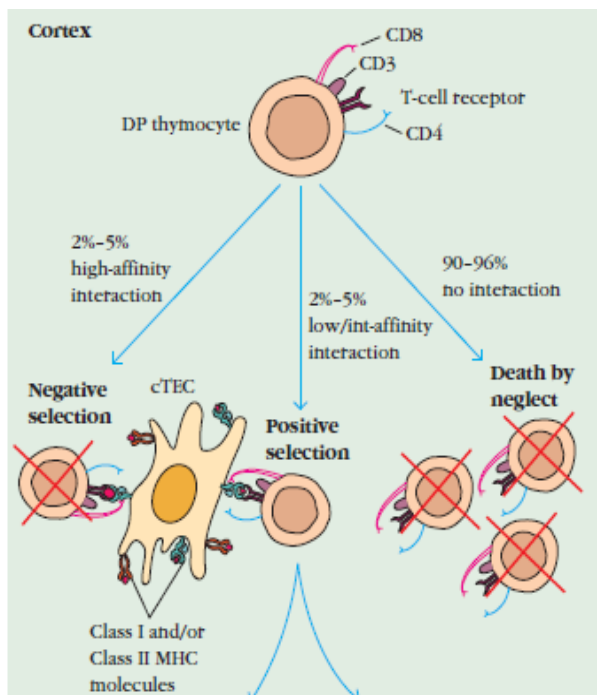
گذراندن مراحل مختلف در ۱-۳ هفته

- ✓ آغاز بازآرایی ژنی (کنار هم گذاشتن قطعات در DNA) و ساختن زنجیره بتا گیرنده آنتی ژنی
- ✓ بازآرایی زنجیره آلفا
- ✓ بیان مقدار کمی TCR و CD3
- ✓ بیان CD4 و CD8 (سلول دو مثبت)
- ✓ حساسیت زیاد به آپتوز (Fas زیاد و Bcl-2 کم)
- ✓ آزمون برای ایجاد تحمل (گزینش مثبت و منفی)
- ✓ خروج سلولهای یک مثبت (CD4 یا CD8)



لنفوسیت‌های مناسب چطور انتخاب می‌شوند؟

- ۸۰٪ سلولهای تیموس DP
- تیموسیت‌ها بعد از بیان TCR حدود ۳ روز بدون تحریک زنده می‌مانند
- دریافت پیام همراه با شناسایی مجموعه پپتید-MHC
- **گزینش مثبت**
- **گزینش منفی**
- انتخاب یا گزینش مثبت برای سلول‌هایی که بتوانند MHC خودی را شناسایی کنند
- گزینش منفی برای سلول‌هایی که ملکول‌های خودی را با قدرت زیادی شناسایی کند



در گزینش مثبت چه اتفاقی می‌افتد؟

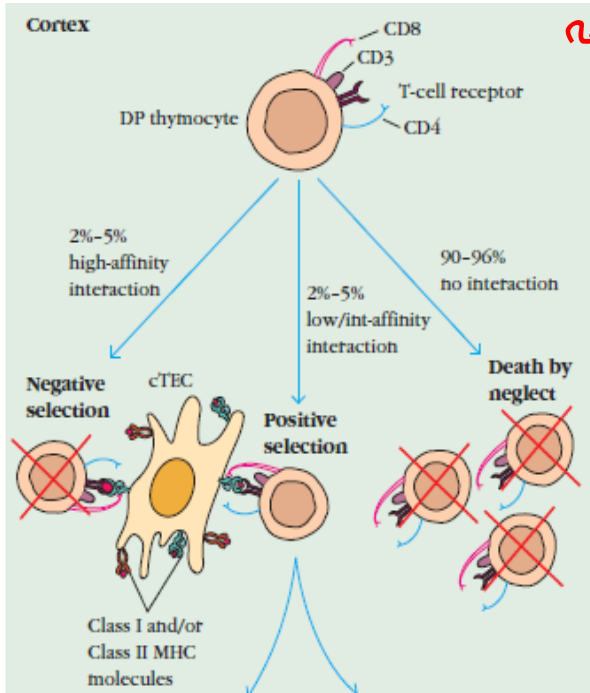
- حدود ۹۸٪ مرگ
- ۹۵٪ در گزینش مثبت
- مرگ ناشی از بی‌توجهی



گزینش مثبت برای محدودیت MHC

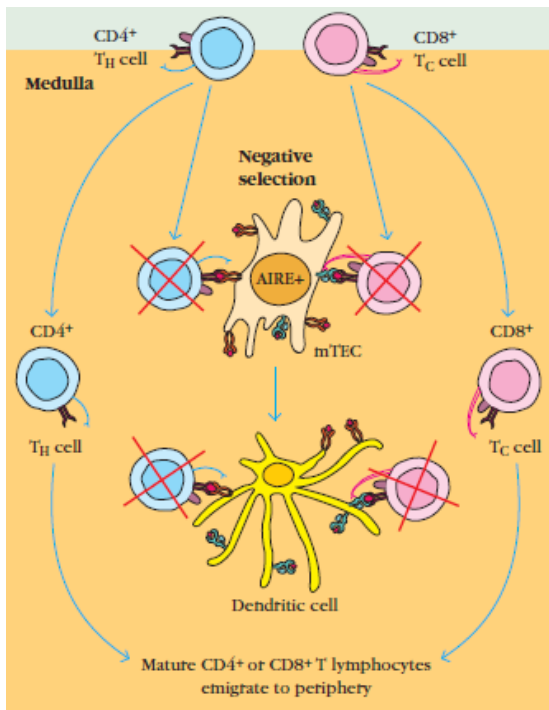
- **ممتحنین:** سلول‌های اپی‌تلیال قشر تیموس (cTEC)
- **سؤال امتحانی:** آیا می‌توانی یکی از ملکول‌های MHC را که بیان می‌کنم شناسایی کنی؟
- **جواب صحیح:** بلی
- **قبولی:** ادامه حیات و ورود در آزمون بعدی (مهاجرت به مدولا و گزینش منفی)
- **مردودی:** مرگ سلول (death by neglect)

در گزینش منفی چه اتفاقی می‌افتد؟

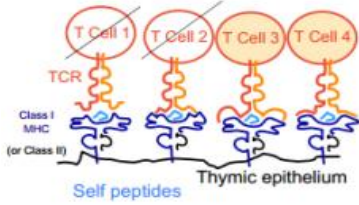


- در انتخاب منفی، سلول‌هایی که گیرندهٔ آنها مجموعهٔ MHC و پپتید خودی را با میل ترکیبی زیادی شناسایی می‌کند دچار مرگ برنامه ریزی شده می‌شوند

در گزینش منفی چه اتفاقی می‌افتد؟

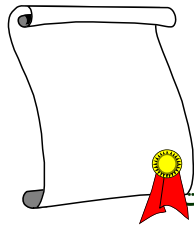


- سلول‌های عرضه‌کنندهٔ مهم در مدولا شامل اپی‌تلیال مدولای تیموس (mTEC)، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها



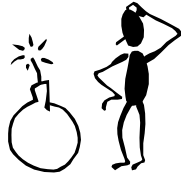
امتحان دوم: گزینش منفی

- **ممتحنین:** سلول‌های اپی تلیال مدولای تیموس و سلولهای دندریتیک (مهاجر از مغز استخوان)
- **سؤال امتحانی:** آیا می‌توانی پپتیدهای خودی که همراه یکی از ملکول‌های MHC عرضه کرده‌ام شناسایی کنی؟
- **جواب صحیح:** خیر
- **قبولی:** ادامه حیات و خروج از تیموس به بدن
- **مردودی:** مرگ سلول
- عمر سلول‌های دندریتیک که برگزار کننده امتحان هستند معمولاً کوتاه است



سلول‌های T چگونه می‌توانند از عهده هر دو امتحان برآیند؟

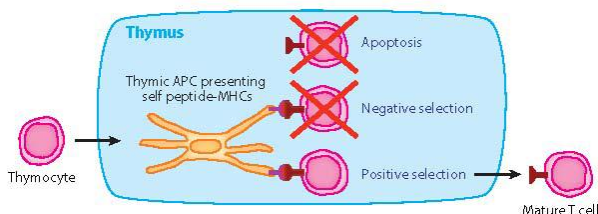
- بر نمی‌آیند!!!
- برای آزمون محدودیت **باید** MHC و پپتید خودی را شناسایی کنند و برای آزمون تحمل **نباید** MHC همراه با پپتید خودی را شناسایی کنند!!!



- دو پدیده ضروری در هنگام بلوغ لنفوسیت‌ها:
- شناسایی آنتی‌ژن توسط لنفوسیت‌های T باید محدود به MHC باشد .
- لنفوسیت‌ها باید بیاموزند که آنتی‌ژن‌های خودی را خطرناک تلقی نکنند .

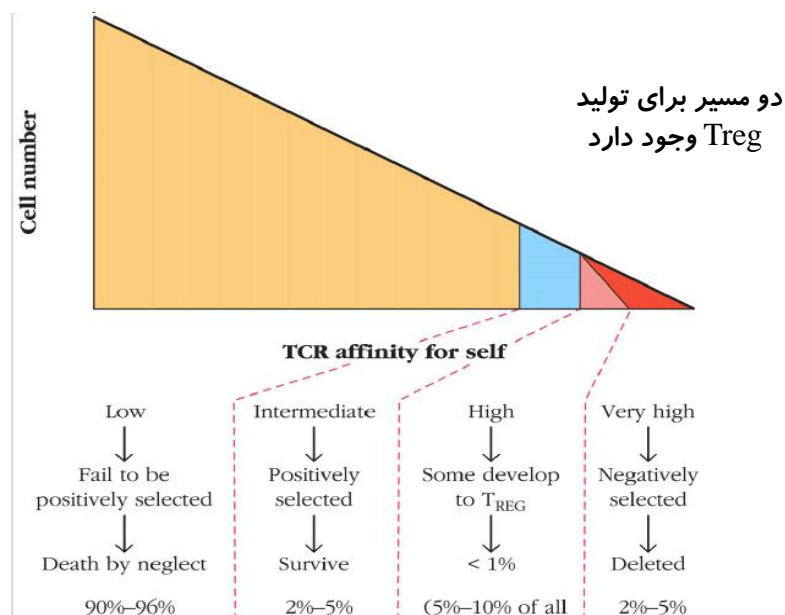
خلاصه‌ای از نتایج آزمون

- زمان برگزاری آزمون‌ها: حدود دو هفته
- نتیجه دو امتحان: لنفوسیت‌های T با گیرنده‌هایی که پپتید بیگانه با MHC خودی را شناسایی می‌کنند ولی به پپتیدهای خودی عرضه شده (همراه MHC) پاسخ نمی‌دهند! ورود صد تا هزار / تکثیر تا ۵۰ میلیون / باقیمانده ۱-۲ میلیون
- فارغ التحصیلان: دارای گیرنده آنتی‌ژنی به مقدار زیاد و یکی از دو ملکول CD4 یا CD8 هستند (یک مثبت)

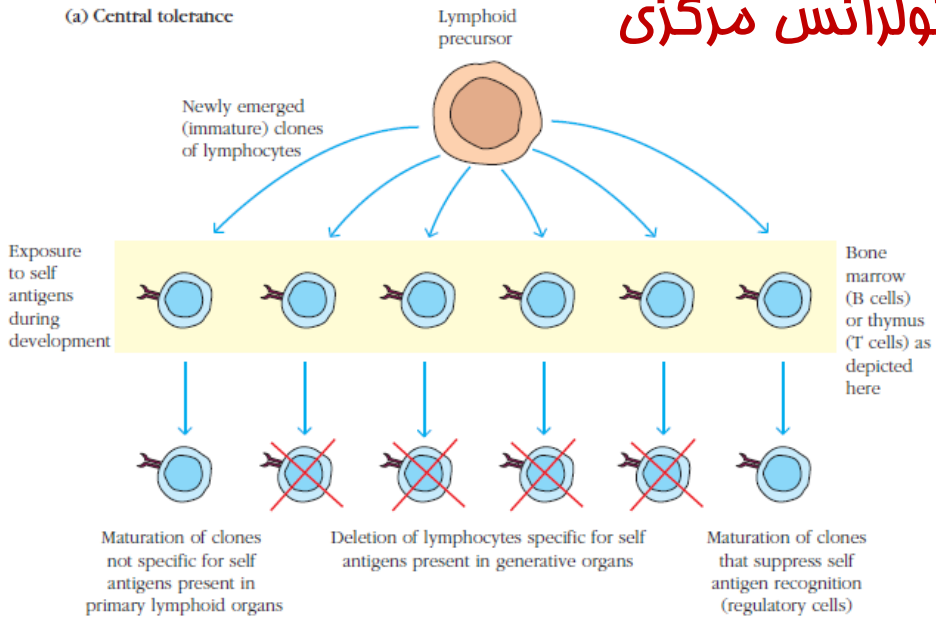


- درصد قبولی: حدود ۳٪ از داوطلبین (بقیه می‌میرند)

مکانیسم گزینش لنفوسیت‌ها چیست؟

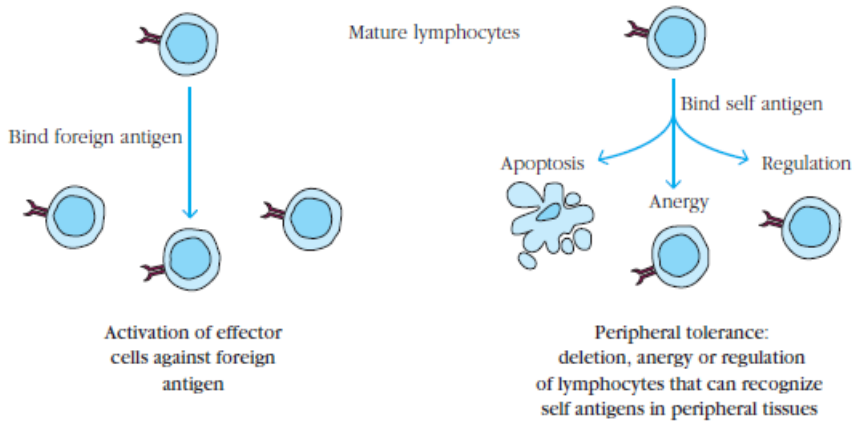


تولرانس مرکزی



تولرانس محیطی

(b) Peripheral tolerance

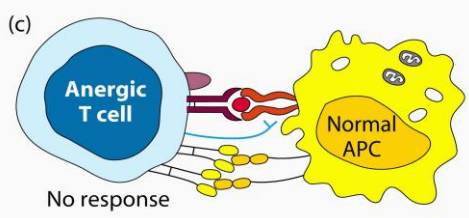
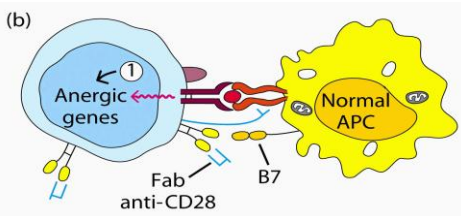
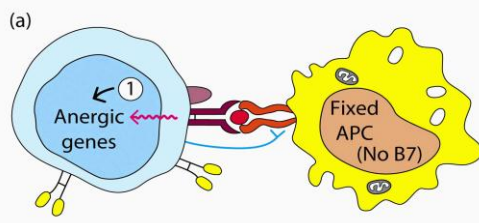
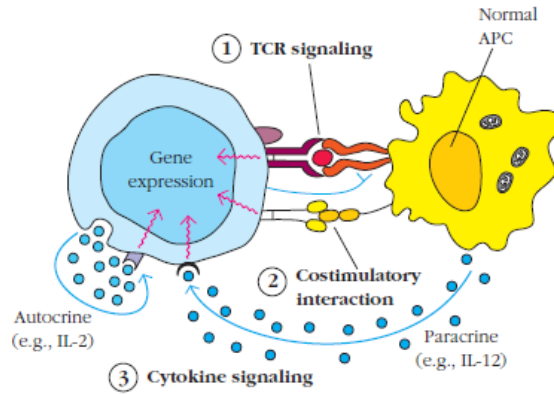


لنفوسیت‌های واکنشگر با خود که از تیموس خارج می‌شوند چگونه کنترل می‌شوند؟

سلول T نیاز به دو پیام برای تحریک شدن دارد.

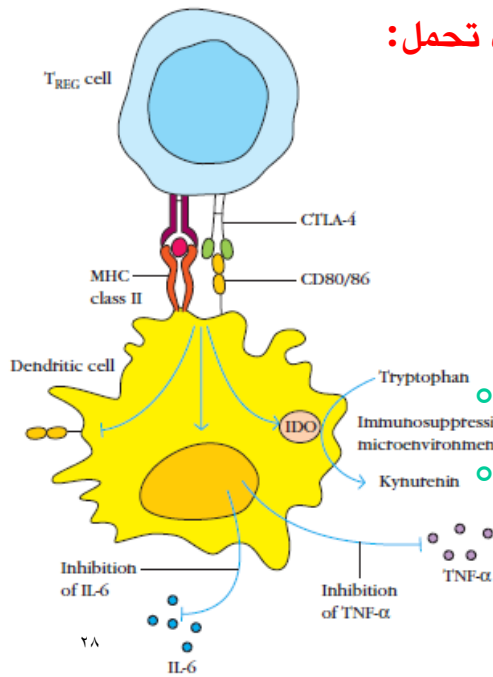
سلول‌های معمولی و سالم بدن ملکول‌های کمک تحریکی لازم برای پیام دوم را بیان نمی‌کنند.

سلول‌های معمولی و سالم بدن MHC زیادی ندارند.



اگر لنفوسیت T آنتی ژنی را شناسایی کند ولی پیام دوم را دریافت نکند یعنی صلاحیت ادامه کار را ندارد و باید خلع قدرت شود: آنرژي (anergy) یا بی‌پاسخی و یا مرگ.

راه‌های دیگری برای ایجاد تحمل:



ملکول‌های تنظیمی مهم

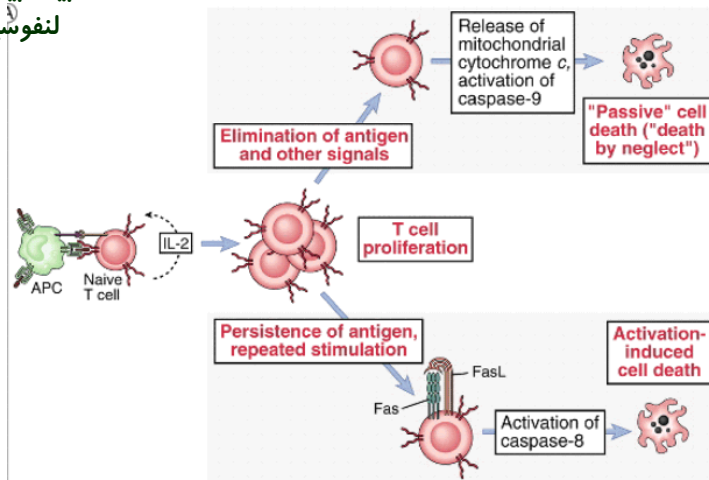
- CTLA-4 و B7 (مهارى)
- PD-1 و لیگاند آن PD-1L (مهارى)
- Cytoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)
- Program cell death protein-1 (PD-1)

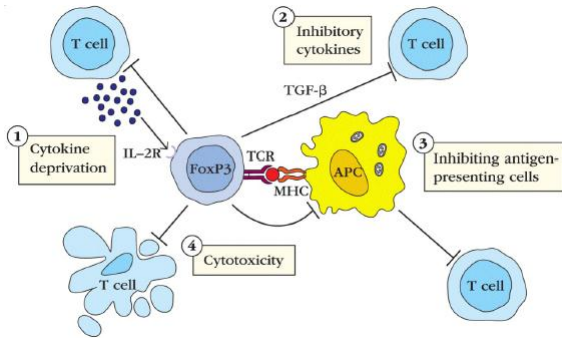
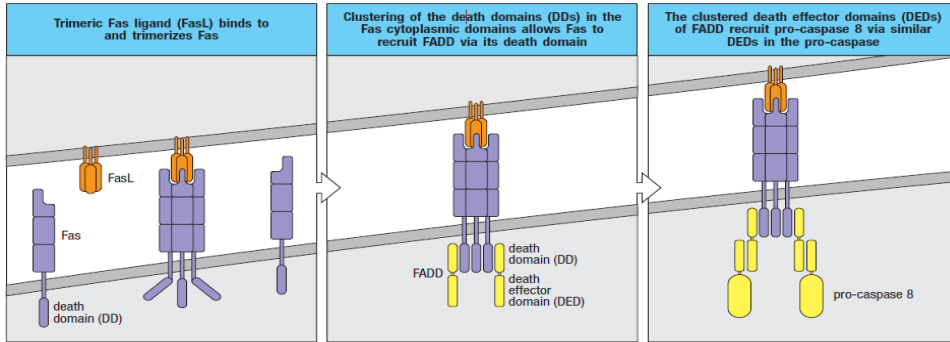
CTLA4 gene associated with autoimmune diseases, including type 1 diabetes and Graves' disease

- القاء مرگ در اثر فعال شدن activation-induced cell death (AICD)

راه‌های دیگری برای ایجاد تحمل:

- بیان بیشتر ملکول Fas در لنفوسیت‌های فعال شده

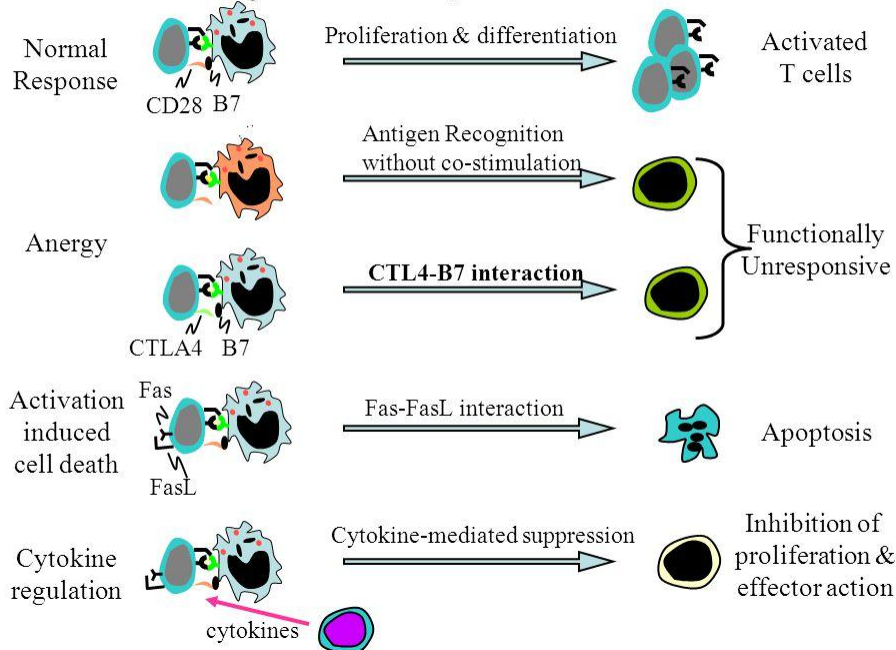




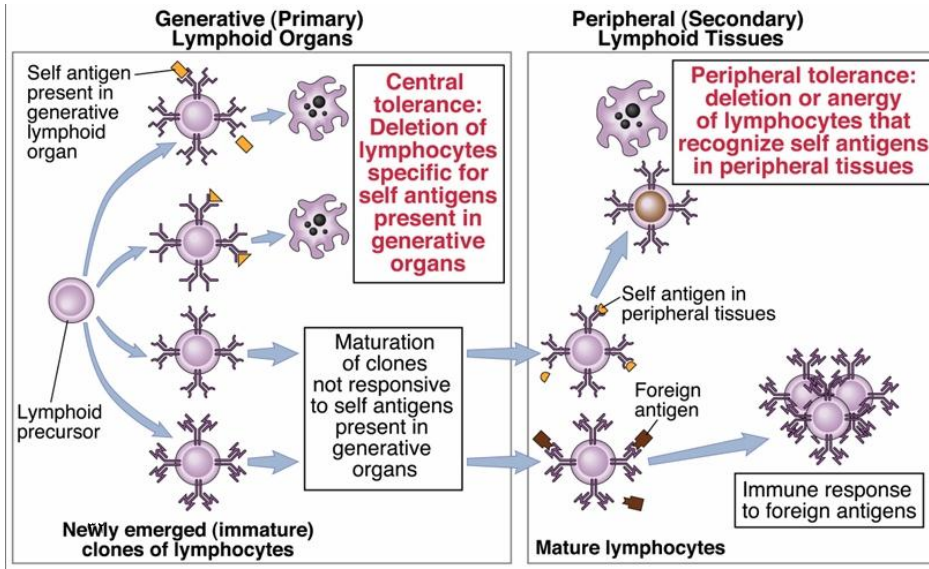
راه‌های دیگری برای ایجاد تحمل:

- فعالیت تنظیمی لنفوسیتها
- Treg
- سایتوکاین‌های تنظیمی

Pathways to Peripheral Tolerance



تولرانس یا تحمل لنفوسیت‌های B



تولرانس یا تحمل لنفوسیت‌های B

- تولرانس مرکزی در مغز استخوان بعد از بازآرایی ژنی
- اهمیت تولرانس لنفوسیت‌های T
- تولرانس محیطی: پیام دوم
- مرگ در اثر آپتوز یا بی‌پاسخی یا ممانعت از ورود به گره‌های لنفی
- مسیر تردد

در چه صورتی پاسخ ایمنی ایجاد می‌شود و در چه صورتی تولرانس؟

ایمنی زائی	القاء تحمل
شکل فیزیکی آنتی ژن (ایمونوژنیسیته)	بزرگ، به حالت به هم چسبیده، پیچیده
مسیر ورود آنتی ژن	تزریق زیر جلدی یا عضلانی
دوز آنتی ژن	دوز اپتیمم
وضعیت سیستم ایمنی	دارای صلاحیت ایمنی
	محلول، فاقد ذرات، نسبتا کوچک، پیچیدگی کمتر
	تزریق وریدی یا خوراکی
	بسیار زیاد (گاهی بسیار کم)
	نوزاد، سیستم ایمنی نابالغ

• تولرانس لنفوسیت‌های B و T

عوامل مؤثر بر تنظیم پاسخ‌های ایمنی

- کنترل پاسخ
- قبل از بلوغ لنفوسیتها
- بعد از بلوغ لنفوسیتها
- تأثیر آنتی ژن
- مقدار تقویز و مسیر تقویز/ماهیت آنتی ژن
(قدرت ایمنی‌زایی یا ایمونوژنیسیته)
/دسترسی به سیستم ایمنی
- آنتی‌بادی
 - مادری
 - کنترل پاسخ
- سلولهای T
- تأثیر سایتوکاین
- سن
- دو ایت‌های طیف سنی
- تغذیه
- سوء تغذیه
- سبک زندگی
- شرایط عصبی-روانی
- ژنتیک
- MHC