تنظیم التهاب توسط لنفوسیت های ذاتی و اکتسابی

التهاب نقش مهمی را در کنترل پاتوژن‌ها و شکل گیری واکنش ایمنی تطبیقی دارد. به طور سنتی ایمنی ذاتی یک واکنش سریع اختصاصی یا غیر اختصاصی تعریف می‌شود. اخیرا روشن شده است که برخی از سلول های ایمنی ذاتی بدن از طریق اپی ژنتیک بر اساس تجاربی که قبلا داشته اند عمل می‌کنند. این سلول های ایمنی ذاتی آموزش دیده، واکنش های آماسی سلول را بعد از برخورد با پاتوژن کنترل می‌کند. یادآوری پاتوژن های گذشته به دنبال حل کردن عفونت به صورت کلاسیک به گروهی از حافظه اختصاصی آنتی‌ژن‌های سلول‌های B و T نسبت داده شده است. در طول واکنش یادآوری، سلول های B و Tحافظه با تکثیر، تولید سیتوکین های نمایشگر، و انجام عمل‌های مختلف اثر گذار، به سرعت پاسخگو هستند.یکی از عمل های نادیده گرفته شده حافظه CD4 و CD8 سلول های T افزایش محیط آماس در ناحیه اولیه عفونت است که بازتاب دهنده برخورد اولیه با ورود عفونت می‌باشد. این عکس العمل التهابی ناشی از حافظه سلول ها، در ارتباط با دیگر عمل های ثانویه سلول های T منجر به کنترل بهتر و سریعتر عفونت و بافت‌های آلوده می‌شود. پیشرفت های اخیر در درک ما از عوامل التهابی، درک پاسخ های ایمنی ذاتی و نقش حافظه سلول T در تنظیم التهاب در ادامه مورد بحث قرار گرفته است.

1- مقدمه

پیشرفت در جنبه‌های متفاوت پژوهشی، شناخت ما از عوامل التهاب دهنده را به طور چشم‌گیری افزایش داده است.اهمیت این تحقیق در این است که ما اکنون درک می‌کنیم که در نواحی عفونت کرده سلول های حافظه ایمنی ذاتی پاسخ های اولیه التهابی را تنظیم می‌کنند که به نوبه خود به کنترل عوامل بیماری‌زا کمک می‌نماید. در اینجا ایمنی پتانسیل به معنای مدلاسیون التهاب برای تولید ایمنی مطلوب از طریق انجام واکسیناسیون مورد بحث قرار می-گیرد. هدف اصلی از واکسیناسیون تحریک ایمنی طولانی مدت بدون ایجاد علائم بالینی مخرب است. در استراتژی واکسیناسیون سنتی از پاتوژن های غیرفعال شده یا آسیب پذیر یا آنتی ژن های پروتئینی مشتق شده از پاتوژن استفاده می‌شود که در درجه اول تولید پاسخ های خنثی سازی آنتی بادی از سلول های B را هدف قرار میدهد که برای جلوگیری از بروز عفونت با آسیب دیدگی اقدام می کند. این رژیم ها در کاهش بیماری و مرگ و میر ناشی از

بیماری های عفونی در جمعیت های واکسینه موثر بوده اند و به طور عمده باعث ریشه کن شدن بیماری های واگیر دار شده است. با این حال،با این حال، پاتوژن های داخل سلولی مانند ویروس های آنفولانزا (IAV)، ویروس نقص سیستم ایمنی بدن (HIV) و Mycobacterium tuberculosis هنوز به طور مؤثر با روش های واکسیناسیون مبتنی بر خنثی سازی آنتی بادی کنترل می‌شود. چنین پاتوژن‌هایی به سرعت پروتئین‌های خارجی را که هدف آنتی بادی هستند یا توسط انتی بادی دیده نمی‌شوند یا توسط پاسخ های ایمنی سلول های واسطه کنترل می‌شوند را مورد جهش قرار می‌دهد. تولید سلول ایمنی واسه T از طریق واکسیناسیون برای پاتوژن هایی مانند IAV امکان‌پذیر است که تحت تغییرات آنتی ژنیک قرار می گیرد تا با توجه به این که سلول های T قابلیت شناسایی اهداف آنتی ژنیک بین سویه ها ادارند،از خنثی سازی آنتی بادی جلوگیری کنند.

بنابراین ممکن است واکسن های بر پایه سلول های T در برابر ویروس IAV دارای مزیت واسطه حفاظت جهانی در برابر سویه های پاندمی غیرقابل پیش بینی و سرچشمه ویروس باشند و ممکن است نیاز به فرمول بندی سالیانه واکسن را از بین ببرند. کمپلکس‌های افزایش التهابی دارای توان بالقوه برای افزایش اثربخشی واکسن های مبتنی بر آنتی بادی ضد سلولی و T-cell است. بدین منظور برای اینکه واکسن های بر پایه سلول های T ایمن و کارا باشند، نیاز هست که القا التهاب و آسیب پذیر سازگار را در سایت های مرتبط با عفونت را هدف قرار دهند.

2- تنظیم پاسخ های التهابی درونی توسط پاتوژن

هنگامی که یک پاتوژن موانع اولیه پوست و یا یک سطح مخاطی را از بین می برد مکانیسم های دفاعی و مکانیکی دفاعی ذاتی سلولی و پاسخ التهابی به سرعت شروع می شود. برخی از عوامل موثر بر ضد میکروبی محلول عبارتند از: مکمل، لیزوزیم ها،defensins ، موسیون ها، لکتین ها، کاتلیلیکیدین ها و لیپوکالین ها هستند. تعدادی از این واسطه های ضد میکروبی محلول مانند مولکول های مکمل فعال شده و لیپوکالین-2 دارای توان بالقوه هستند و علاوه بر انجام عملکرد ضد میکروبی، واکنش التهابی ایجاد شده در سلول های ایمنی ساکنین ساکن در اثر حساسیت پاتوژن را کنترل میکنند. درعرض چند دقیقه تا چند ساعت پس از تشخیص سیگنال های هشدار دهنده، یک برنامه رونویسی التهابی "هشدار شدید" در سلول های ایمنی ذاتی

ایجاد شده که شامل ماکروفاژهای ساکن بافت و سلول های دندریتیک می شود. نتیجه این برنامه تولید یک حالت ضد پاتوژن و تولید شمار زیادی از سیتوکین های التهابی، شیمیایی، آمین های بیوژنیک و ایکوسانوئید ها است] که حالت‌مشابهی را در سلول های بافت همسایه ایجاد می‌کنند. کموکاین التهابی محلول و مکمل فعال شده تولید شده در پاسخ به حساسیت پاتوژن به جذب سلول‌های ایمنی اضافی ذاتی مانند نوتروفیل ها، سلول های NK و مونوسیت ها به محل عفونت کمک می کند. سلول‌های التهابی به کار گرفته شده سلول های آسیب دیده یا آلوده را محاصره می کنند و سیتوکین‌های ضد التهابی بیشتر شامل فاکتور نکروز تومور (TNF)، IL-6، IL-12 و اینترفرون های نوع I و II را انتشار می‌دهد. نوتروفیل ها همچنین شبکه های DNA را آزاد می کنند تا پاتوژن های خارج سلولی آزاد را از بین ببرند و سلول‌های NK تلاش می‌کنند سلول‌های میزبان آلوده را از طریق روش‌های سمی از بین ببرند. سیتوکین‌های التهابی ذاتی و سلول های سلولی تلاش می‌کنند تا حاوی پاتوژن باشند تا سلول‌های بسیار فعال، واکنش ایمنی انطباق پذیرفته شوند تا نهایتا عفونت را پاک کنند. اگر ایمنی ذاتی و اکتسابی هماهنگ نباشند به طور موثر پاتوژن را کنترل نمی‌کنند، و بیماری بالینی اتفاق می افتد. چالش عمده در تولید واکسن ایجاد محیط التهابی است که بدون آسیب ایمنی بدن بافتی در ارتباط با عفونت بالینی تولید ایمنی مؤثر و قوی را تحریک کند.

2-1- حساسیت پاتوژن

به منظور رخداد رویدادهای التهابی که در بالا بحث شد، پاتوژن ها باید در بافت های آسیب دیده شناسایی شوند، بسیاری از زیرمجموعه های مختلف سلول های دندریتیک، سلول های دندریتیک پلاسماسیوتیو و ماکروفاژها در سراسر بافت در یک شبکه توزیع می شوند که تشخیص فوری هر دو پاتوژن های مهاجم و آسیب بافت مرتبط را تسهیل می کند. این سلول های ذاتی نگهدارنده، پاتوژن ها و آسیب های بافت مرتبط با بیماری را به طور کلی از طریق مسیرهای مختلف متمایز می کنند. آنها از گیرنده های شناسایی الگوی کدگذاری شده با ژن گیرنده PRR) ها) استفاده می کنند که تشخیص مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMP) ، پاتوژن های مولکولی مرتبط با آسیب(DAMP) ، را برای تشخیص تغییرات محیطشان به کار می‌گیرند. تشخیص محصولات مشتق شده با پاتوژن مانند لیپوپلی ساکارید (LPS) توسط

گیرنده های Toll-like (TLR) 1 ، 2 و 4؛ flaggelin توسط TLR5 ؛ تک رشته (ss) توسط TLRs 7 و 8؛ RNA دو رشته (ds) توسط TLR 3 ؛ و CpG DNA توسط TLR9 یا در سطح سلول یا در داخل vesicles اندوپلاسمی رخ می دهد. سلول های میزبان ارسال کننده سیگنال خطر یا آلارمین هایی مانند پروتئین های شوک حرارتی، کریستال های اسید اوریک، گروه جعبه 1 با تحرک بالا، پروتئین S100، آمیلوئید A سرم و محصولات حاصل از سوخت و ساز پورین که از سلول های آسیب دیده یا تحت تنش آزاد می شوند، توسط گیرنده های DAMP مانند RAGE، TLRها و گیرنده های پولینریک احساس می‌شود. شناسایی PAMPs و DAMPs موجب فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ می شود که در نهایت منجر به بیان عوامل رونویسی NF-κb ، AP-1 و عوامل تنظیم کننده اینترفرون (IRFs) می‌گردد. این عوامل رونویسی بیان هزاران ژن واکنش ایمنی را کنترل می‌کند. یک ابزار جذاب برای طراحی دقیق و افزایش ایمنی ناشی از واکسن از طریق استفاده از ادجوانت بدست میاید که به طور انتخابی گیرنده های PRR و DAMP tailor مورد هدف قرار می‌دهد. در حال حاضر چنین adjuvants برای بهبود تولید واکنش های ایمنی سازگار به واکسن های پاتوژن و پروتئین پایدار کشف شده اند. پیشرفت در دانش ما از سنسورهای داخل سلولی پاتوژن ها و محصولات استرس حاصل از میزبان، اهداف جدیدی را برای تعدیل و بهبود کارایی واکسن نشان داده اند. تعدادی از سنسورهای داخل سلولی، از جمله پروتئین های حاوی پروتئین نوکلئوتید اتصال دهنده و پروتئین حاوی لوسین غنی (NLR) و پروتئین AIM-like receptor (ALR) مسیر التهاب را مهار می کنند. فعال سازی مجتمع التهابی و فعال سازی فعالیت آنزیمی کاسپاز 1 برای تشخیص بلوغ پرولاکت های سیتوکین IL-1 و IL-18 به خوبی شناخته شده است. با این حال، نتایج جایگزینی مانند بلوغ فوگاسوم، اتوفایگی، گلیکولیز، متابولیسم لیپید و اکسیداسیون اسید آراکیدونیک برای تولید مولکول های سیلیکونی ایکوسانوئیدی و همچنین مرگ سلول های خلقی التهابی نیز می توانند بوجود آیند. IL-1 و IL-18 ، در فرم های بالغ خود، سیتوکین های ضد التهابی قوی هستند. اهمیت مسیر التهاب لوزالمعده و تولید IL-1 و IL-18 برای محافظت از پاتوژن مؤثر، با این واقعیت مشخص می‌شود که بسیاری از موجودات عفونی مانند ویروس ها که دسترسی به پروتئین‌های کدگذاری شده سی تیسیول دارند توسط سلول های داخل سلولی از دام شناسایی فرار می‌کنند. سنسورهای

داخل سلولی با پروتئین های آداپتور مانند پروتئین پلاستیکی مرتبط با آپوپتوز همراه با فعال شدن کاسپاز-C Cو دامنه به کار گیری (ASC) به منظور فعال کردن عملکردهای پروتئولیتیک آنزیم کاسپاز 1 ارتباط برقرار می کنند. فعال شدن فعالیت های آنزیمی کاسپاز به طور گسترده در سایر نقاط بررسی شده است. کشف مسیرهای غیر فعال سازی غیر کانونیکی شامل کاسپازها به غیر از کاسپاز 1 و نیز توانایی IFNنوعI ، پروتئین و سیتوکین ضد التهابی ، در هر دو سلول اولیه برای حساسیت سیتوزول و مهار NLR سیگنالینگ بر نیاز به درک کامل تر کار از پیچیده التهاب قبل از هدف مدولاتورها می توانند برای بهبود تولید واکنش های ایمنی CD4 و CD8 حافظه ناشی از واکسن مورد استفاده قرار گیرند.

2-2- التهاب "رئواستات" . در شرایط عادی، "رئواستات ایمنی" ذاتی مهار کننده ای برای جلوگیری از التهاب غیر ضروری در سطوح مانع، عمل می کند. پاسخ های التهابی در بافت ها از طریق شناخت محلول ها و همچنین لیگاند های سطح سلول از طریق روش های مختلفی تنظیم می شوند. این شامل جلوگیری از فعال شدن سیگنال گیرنده DAMPتوسط عوامل حاصل از بافت مانند پروتئین سورفکتانت و موزیس می‌باشد.گیرنده های DAMP مهار کننده و گیرنده های سیتوسولی مهارکننده راه اندازی شده توسط لیگاندهای میزبان مانند DNA یک مثال رایج از چگونگی پاسخ التهابی است. پیوند سطح گیرنده های سلولی بر روی سلول های مونوسیت و دندریتیک، مانند CD200Rتوسط لیگاندCD200 ، که سیگنال های مهار کننده را مهار می کند [66] هنوز یک ابزار اضافی است که التهاب آن تنظیم می شود. در نهایت، مهار فعال سازیNF-κbبا انتشار H2O2 میتوکندری در APC ریه و تولید سیتوکین های ضد التهابی IL-10 وTGF- بتا توسط هر دو سلول های T تنظیم کننده و سلول های بافت، پاسخ های التهابی را کاهش می دهند. کارایی بالقوه IL-10 وTGB- بتا در ضد تنظیم سیتوکین التهابی و همچنین مهار کردن بیان مولکول های پیچیده مولکولی (MHC) بر سلول های ارائه دهنده آنتی ژن (APC)ها (به احتمال زیاد توضیح می دهد که چرا بسیاری از ویروس های بیماریزا هومولوگ های مهار کننده سیتوکین ها و لیگاندهای مهار کننده برای جلوگیری از پاسخ ایمنی ذاتی کدگذاری می‌کنند. بیان L-10 توسط ویروس

اپشتین بار (EBV) و بیان لیگاند مهارکننده CD200 توسط سیتومگالوویروس (CVM) نمونه های اولیه می باشد. غله ایمن بر این سلول های مهار کننده یا غلبه بر این سلول های مهار کننده، یا استفاده از فرمول های جدید adjuvant که باعث ایجاد ایمنی محلی حفاظتی از طریق واکسیناسیون می شود بدون ایجاد عوارض جانبی ناخوشایند، از اهمیت فوق العاده ای برخوردار است. در واقع، تولید واکنش های التهابی بیش از حد پس از تحریک پاتوژن یا adjuvant ، بالقوه برای ایجاد بیماری التهابی شدید ایجاد میشود. افراد مبتلا به پلی مورفیسم ژنتیکی خوب شناخته شده در واسطه های متعدد التهابی و مولکول های سیگنالینگ، مانند کسانی که در ارتباط با بیماری های التهابی مزمن مانند پسوریازیس، کولیت اولسراتیو و بیماری کرون هستند، خطر ابتلا به عوارض ناخوشایند التهابی را افزایش می دهند. علاوه بر خواص ژنتیکی، عوامل محیطی مانند میکروبیوم نیز ممکن است در تنظیم "reostat" التهابی در سطوح مخاطی نقش داشته باشند. جالب توجه است، امضاهای میکروبی اختصاصی خاص نشان داده شده است که تاثیر هر دو حساسیت و شدت بیماري را از طریق راه هاي مصنوعي یا سازگاري ایجاد مي کند. کنترل بیان ژن پاسخ ایمنی توسط RNA های غیرکودینگ طولانی [84] (lnc) یکی دیگر از مکانیسم های هوموتاتیستی است که می تواند برای بهبود کارآیی واکسن و همچنین برای کنترل درمانی التهابی مورد هدف قرار گیرد. با توجه به نوع سلول درگیر، اتصال RNA های خاص Lnc به مناطق تنظیم شده از ژن های پاسخ ایمنی و کنترل بعدی از موقعیت نوکلئوزومی می تواند به طور خاص ترویج و یا فعالانه سرکوب بیان ژن التهابی را ارتقا دهد. تعدادی از RNA های غیرکدنی طولانی در طی عفونت ویروسی کنترل می شوند، و تغییر در بیان آنها برای استفاده به عنوان نشانگرهای زیستی از شدت بیماری ارزیابی می شود. کنترل پاسخ های التهابی توسط RNA های غیر کدونی می تواند آینده ای هیجان انگیز در خلق پاسخ های التهابی میزبان داشته باشد. علاوه بر مکانیزم های هوموتازیستی و حلقه های بازخورد منفی که در بالا مورد بحث قرار گرفتند، که حفظ وظایف حیاتی اندام ها مانند ریه و روده را حفظ می کنند، همچنین ممکن است زمان بندی واکسیناسیون مورد توجه قرار گیرد. الگوی بیان پروتئین هایی نظیرIL-6 ، لیگاند کیموکین مونوسیتی التهابی (CCL2) و همچنین گیرنده های Toll-like

9 (TLR)که توسط پروتئین های ساعت شبانه روز تنظیم می شوند، ممکن است توضیح دهند که چرا واکسن در القای آنتیبادی خاص در افراد مسن تر صبح روز بعد موثرتر می شود.
تفاوت در میزان پاسخ التهابی در فصول مختلف ممکن است بر اثربخشی واکسیناسیون تأثیر بگذارد. مطالعه اخیر نشان داد که میزان پاسخ سیتوکین التهابی پس از تحریک مونوسیت ها با محصولات مختلف مشتق از پاتوژن، از جمله آنتی ویروس آنفولانزایA ، در فصول مختلف متفاوت است. در افراد مورد مطالعه پاسخ های التهابی سیتوکین در ماه های تابستان ماه ژوئن و ژوئیه حداکثر بوده و در ماه های زمستان ضعیف تر بود. نویسندگان به این نتیجه می رسند که تمایل به کاهش سطح سیتوکین های التهابی مانند IL-1 ، TNFو IL-6 در زمستان ممکن است حساسیت فرد به بیماری هایی مانند آنفلوآنزا در طول فصل آنفلوانزا را تحت تاثیر قرار دهد. چگونگی تاثیر واکسیناسیون بر تغییرات فصلی، تحقیقات بیشتری را انجام می دهد.

3- التهاب و تولید واکنش های ایمنی انطباقی

برای موفقیت ایمنی حفاظتی از طریق واکسیناسیون، سلول های T مخصوص اختصاصی آنتی ژن باید با APC فعال با نشان دادن آنتی ژن مرتبط در زمینه MHC ارتباط برقرار کنند. چنین تعاملات نتیجه دریافت سیگنال 1، آنتی ژن خاص و سیگنال 2، سیگنال وابسته به مولکولcostimulatory ، مورد نیاز برای فعال شدن کامل T سلول است. تشخیص سیتوکین های التهابی توسط گیرنده های مربوط به سیتوکین آنها سیگنال 3 است که می تواند تکثیر و همچنین عملکردهای اثر گذار در سلول های فعال را تقویت کند. آنتی ژن های خارجی که توسط واکسیناسیون معرفی می‌شوند باید به اندام های لنفاوی ثانویه برسند تا فعال شدن سلول T صورت گیرد. آنتی ژنهای تکه ای در لنفاوی توسط APC های تخصصی که به طور استراتژیک در گره های تخریب لنفاوی به دام می افتند شناسایی میشود. آنتی ژن های بزرگتر به وسیله سلول های دندریتیک گره لنفاوی که در داخل اندوتلیوس سینوس لنفاوی یا با ماکروفاژ های سینوسی زیر کپسول به دام میفتند.

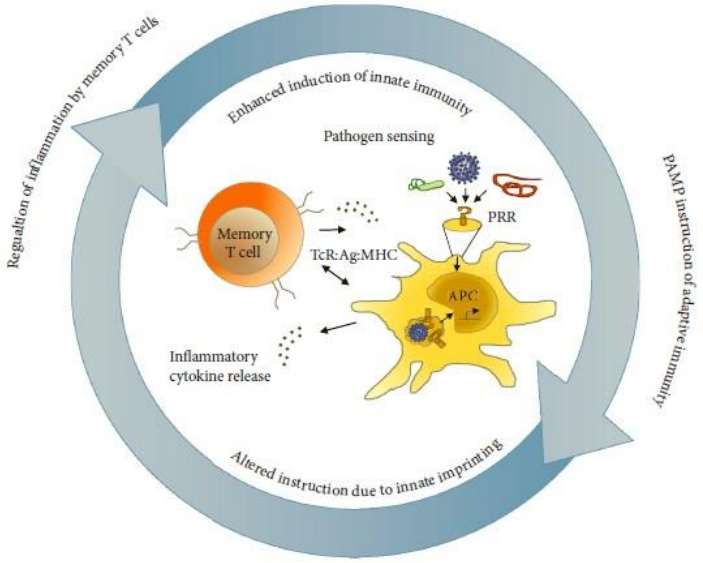
پس از جذب و پردازش، آنتی‌ژن‌ها با ماکروفاژهای ارائه دهنده آنتی ژن، سلول های دندریتیک و / یا سلول های B به ترتیب سلول های CD4 و CD8 T در سلول های MHC کلاس II و کلاس I قرار می گیرند. آنتی ژن هایی

که به گردش خون دسترسی پیدا می کنند از طریق خون به طحال منتقل می شوند و توسط APC هایی که در آنجا مستقر هستند، به طور مشابه شناسایی می شوند. قرار گرفتن در معرض و جذب محصولات مشتق شده از پاتوژن در محل واکسیناسیون یا عفونت، APCرا فعال می کند و باعث تولید سیتوکین های التهابی می شود. گروه هایAPC ، هنگامی که فعال شده اند، شروع به مهاجرت به chemokines ارگانهای لنفوئیدی CCL19 و CCL21 در یک مدل CCR7 وابسته کرده اند. خروج APC باکتری از محل های عفونت یک رویداد سریع است و زیرمجموعه های مهاجرت در اندام های لنفاوی طی 14 تا 24 ساعت تجویز آنتی ژن رخ میدهد. هر دو سلول های دندریتیک و سلول های بافت سلولی و ماکروفاژها پس از فعال شدن، رفتار مهاجرتی را نشان می دهند. جالب توجه است، پس از عفونت با ویروس های تنفسی مانند ویروس آنفولانزایA ، یک زیر مجموعهAPC ، ماکروفاژ آلوئولار، قابل تشخیص در بافت ریه آلوده می شود. با این وجود مشخص نیست که آیا عدم توانایی تشخیص ماکروفاژهای آلوئولی بعد از آنفلوآنزا نتیجه انقراض کامل آنها از بافت است یا سوئیچ در فنوتیپ نشانگر سطح آنها در پاسخ به محیط التهابی و یا به دلیل حذف آنها از طریق عفونت ویروسی است. طول عمر APCهای مهاجم بافت فعال در گره های تخریب لنفاوی، به ویژه زیر مجموعه های دندریتیک، نسبتا کوتاه است و ارائه آنتیژن مطلوب توسط این سلول ها در عرض 24 ساعت خروج بافت اتفاق می افتد. علاوه بر اینکه به عنوان APC در سلول های T عمل می کنند، سلول های دندریتی مهاجر نیز می توانند به عنوان "حامل های محرک" عمل کنند که آنتی ژنگ فرو رفته را به سلول APC در ارگان های لنفی شناسایی کرد. مهاجم یا گره لنفاوی ساکن، APCsهنگامی که فعال شد، افزایش سطوح مولکول MHC I وII ، و همچنین افزایش بیان مولکول های کوتیزولولی مانندCD40 ، CD70، CD80وCD86 مشاهده میشود. APC فعال شده همچنین سیتوکین های ضد التهابی متعدد شاملIL-12 ، IL-6و IFN نوع I را برای زیرمجموعه سلولی دندریتیک پلاسمایی تولید میکند. واسطه های التهابی که APC های فعال تولید میکنند، سطح مولکول های تولید شده نقش مهمی را در شکل گیری پاسخ ایمنی دارد. چنین استراتژی

هایی برای رژیم های واکسیناسیون برای افراد سالخورده و مبتلا به سرطان مورد توجه خاصی قرار دارند.

3-1- و دوباره برگشت: مقررات پاسخ های التهاب زودهنگام توسط سلولهای حافظهT . پس از عفونت حاد یا واکسیناسیون، فعال سازی و گسترش سلول های T مشخصه پاتوژن خالص و تولید سلول های effector عموما طی 7 روز رخ می دهد. در شرایط عادی، اکثر سلول های فعال کننده گسترش یافته که به محل های عفونت و یا آنتی ژن مهاجرت می کنند، پس از انفجار پاتوژن یا آنتیژن حذف می شوند. این سلولهای حافظه مخصوص آنتی ژن که در فرکانس بالاتر از آن در حالت خالص وجود دارند، حمایت از ایمنی قوی را بر عهده دارند. برخی از حافظه های اختصاصی آنتی ژن قادر به مهاجرت در سراسر بدن هستند و به راحتی درون بافت ها شناسایی می شوند. این الگوی مهاجرت به طور قابل توجهی متفاوت از سلول های T می باشد که تنها از طریق خون و بافت های لنفوئیدی ثانویه گردش می کنند. هنگامی که در مقایسه با سلول هایT به نفع، سلول های T حافظه نیز افزایش پتانسیل تولید سایتوکین را افزایش داده اند. یک زیر مجموعه از سلول های حافظهT ، سلول T تجمع سلول های ذخیره شده بافت که در آن سلول تجمع نمی یابند، به طور انحصاری درون بافت ها یافت می شود و ممکن است از نظر استراتژیک و تخصصی برای انجام وظایف نگهبان مورداهمیت باشد. هدف قرار دادن نسل حافظه سلول های بافت سلولی T به ویژه برای پاتوژن هایی که بافت مخاطی را آلوده می کنند، به عنوان وسیله ای جذاب برای بهبود کارایی واکسن ها علیه پاتوژن هایی که به طور موثر با روش های مبتنی بر آنتی بادی سنتی کنترل نمی شوند.علاوه بر تولید سریع سیتوکینین پس از شناخت آنتی ژن سلول های T حافظه، عمل های دیگر را برای محافظت میزبان در برابر بیماری انجام میدهند. این یک راه اصلی است که در آن سلول های حافظه از سلول هایT جدا می شوند. این توابع به طور عمده به طور مستقل از بیشتر مولکولهای کوتیزوتولاتور یاد می شود. یک راه عمده که از طریق ان سلول های میزبان از سلول های T جدا می‌شوند، وابسته به سیگنال‌های فعال‌سازی است. برای

سلول هایT CD4 ، نقش برجسته شناخته شده، کمک به پاسخ های آنتی ژن خاص [128] B و CD8 T سیتوتوکسی است که در جای دیگر بررسی شده است. نقش جدیدی از نقش سلولهای حافظه T که در حال افزایش است، تنظیم پاسخ های ایمنی ذاتی در سایت های عفونی است. اهمیت این بحث درحافظه T سلول ها تولید سریع از سیتوکین های فاکتور را متمایز می کند که مشابه واکنش های حاصل از سلول های ایمنی ذاتی در مواجهه با آنتی ژن خاص مشتق از پاتوژن خاص است. بنابراین سلول های T حافظه بالقوه می توانند به عنوان کنترل کننده های قدرتمند آنتی ژن خاص عمل کنند که می توانند پاسخ های التهابی سریع را در برابر بیماری ها ایجاد کنند. در واقع، مطالعات ما در یک مدل آنفولانزا نشان داد که واکنش های التهابی ناشی از حافظه T به سرعت سریعتر، بزرگتر می شوند و در انتقال ویروس از پاسخ های ذاتی در حیوانات منفی ناشی از IAV که از طریق مکانیسم های وابسته به PRR است (شکل1).
هر دو سلول های حافظه CD4 و CD8 توانایی تنظیم و افزایش تولید واکنش های التهابی اولیه درون بافت ها را بر اساس شناسایی شناخته شده آنتی ژن دارند.

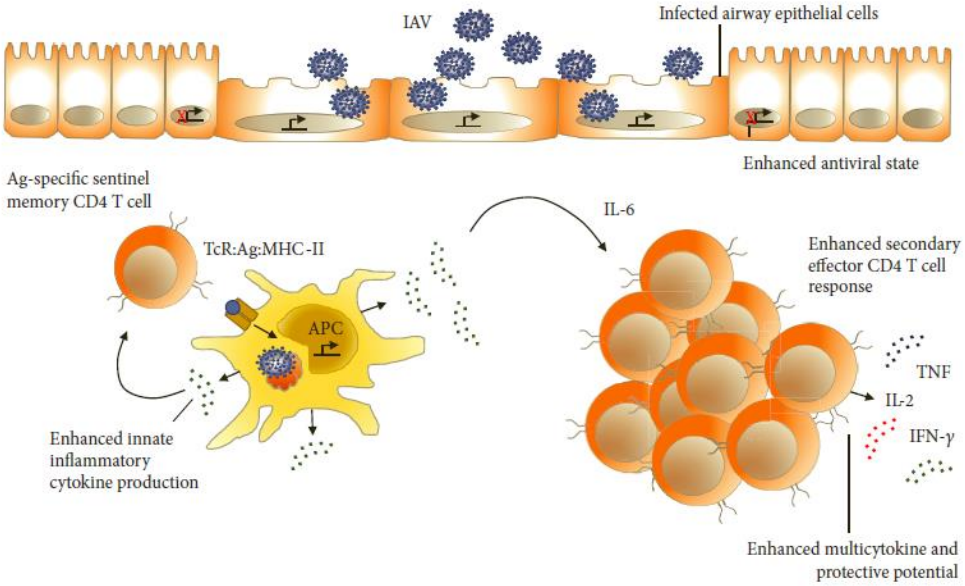


شکل 1: سلول های T حافظه التهاب را در سایت های عفونی تنظیم می کنند. پارادایم های سنتی آموزش های ذاتی ایمنی سازگار بدین صورت است که سلول های

تطبیقی حافظه T سلول ها، طبیعت و شکل پاسخ های التهابی ذاتی را تنظیم می کنند.

همچنین یک وسیله را فراهم می کند که سلول های حافظه باکیفیت می توانند عملکردهای اثر گذار از واکنش انطباق از سلول های T-effector T extended که از پیش مانده های T سلول حافظه در هنگام فراخوانی بوجود آورند. برای سلول های CD4 T سلول، پاسخ های التهابی افزایش یافته در ریه پس از عفونت IAV مستقل از مولکول های سیگنالینگ PRR MYD88 وTRIF رخ میدهد. حافظه CD4 T سلول تنظیم شده افزایش پاسخ التهابی را نیز می تواند در غیاب عفونت آغاز شده است. در واقع، تجویز اینترنال آنتی ژن پپتیدهای شناخته شده در غیاب هر adjuvants و یا استفاده از پروتئین آزاد اندوتوکسین که حاوی اپیتوپ است که برای سلول ها خاص است منجر به تولید واکنش التهابی شدید ذاتی زودهنگام میشود. این نشان می دهد که با وجود اینکه سلول های CD4 T خود می توانند PRR ها را منتشر کرده و سیتوکین های التهابی را پس از تشخیص PAMP تولید کنند [138، 139]، چنین راه اندازی PRR برای واسطه گری سلول های T4 است. توانایی سلولهای CD4 T حافظه برای ایجاد واکنش های التهابی بر تشخیص پاتوژن نیز مستقل از تولید آنها از سیتوکین های ضد التهابی کلاسیک TNF و IFN-γ نیست و نیازی به دریافت سیگنال های مولکولی کلاسیلیتی مولکولیCD80 ، CD86و CD40 نیست. این سلولهای حافظه به سیگنال 2 وابسته نیستند تا توابع نگهدارنده درون ریه در نظر گرفته شوند که در آن مشاهده می شود که فعال سازی و فراخوان زودهنگام سلول های T4 سلول های حافظه in vivo تحت تأثیر مسدود شدن مسیر کلاستیوژن CD28 نیست. شباهت ها و تفاوت های ذاتی در ابتدای و عملکرد حافظه CD4 و CD8 T cellular responses فاکتورهای اضافی هستند که باید در طراحی استراتژی های نوآورانه واکسیناسیون مورد توجه قرار گیرند تا سلول های T آنتی ژن محافظت کننده را هدف قرار دهند. پس از عفونت ثانویهIAV ، واکنش زودهنگام و قوی تر

التهابی ناشی از سلول های حافظه CD4 T با کنترل بهتر ویروس در ریه ارتباط دارد. یافته های اخیر ما نشان می دهد که یک سیتوکین التهابی ذاتی که در این پاسخ دخیل است، IL-6نقش مهمی در به حداکثر رساندن پتانسیل تولید مولتی سیتوکین سلول های عصبی CD4 + T ثانویه ای که در ریه در اوج پاسخ فراخوانی انباشته می شود (تصویر2).
در سیستم های چربی و انسان، پتانسیل تولید مولتی سیتوکین یا توانایی تولیدTNF ، IL-2و IFN-γ با توانایی پاسخ های حافظه T به منظور محافظت در برابر تعداد زیادی از ویروس، باکتری و پاتوژن های انگلی است.



شکل2: سلول های T حافظه پتانسیل تجمع و عملکرد سلول های T-effector T در ریه را از طریق تنظیم مقادیر اختصاصی آنتی ژن سیتوکین التهابی IL-6 تنظیم می کنند. پس از عفونت ثانویهIAV ، واکنش زودهنگام و قوی تر التهابی ناشی از سلول های حافظه CD4 T با کنترل بهتر ویروس در ریه ارتباط دارد. یک سیتوکین التهابی ذاتی که در این پاسخ دخیل است، IL-6نقش مهمی در به حداکثر رساندن پتانسیل مولتی سیتوکین تحریک سلول های عصبی ثانوی CD4 + T ایفا می کند.

به این ترتیب واکسن های نوآور نه تنها باید القای تعداد زیادی سلول های حافظه T را هدف قرار دهند

بلکه باید تلاش کنند که سلول هایی را تولید کنند که دارای پتانسیل عملکرد مطلوب هستند. تحقیقات کنونی با استفاده از سیتومتری جرمی بزرگ با اندازه گیری بیش از 40 پارامتر، از جمله نشانگرهای سطح سلولی و پروتئین های درون سلولی و همچنین بیان RNA در تفکیک تک سلولی ، درک بیشتر ما از همبستگی قوی در حفاظت در مدل های خاص است. این همبستگی ها به نوبه خود کمک می کند تا توسعه راهکارهای واکسیناسیون بهینه را تسهیل کنند.

4- آموزش سیستم ایمنی ذاتی

یکی دیگر از پیشرفت های مهم در درک ما از ایمنی ذاتی، دانش است که سلول های سیستم ایمنی ذاتی، تجربیات گذشته را تغییر داده یا آموزش داده اند. برای اکثر سلول های ایمنی ذاتی، چنین تاثیری منجر به پاسخ التهابی شدید و غیر اختصاصی می شود که باعث افزایش ضایعات ضد میکروبی میزبان بر عفونت ثانویه می شود. پاسخ های سلول های NK ممکن است به عنوان یک استثنا باشد زیرا نشان داده شده است که برخی از عناصر حافظه وابسته به آنتی ژن را نمایش می دهند. لازم به ذکر است که پاسخ های ایمنی ذاتی آموزش دیده از واکنش های فراخوانی بسیار خاصی که مشخصه حافظه ایمنی سازگار است که توسط زیرمجموعه های اختصاصی سلول های CD4 و CD8 T و سلول های تولید کننده آنتی بادیB شناسایی می‌گردد. اندام هایی مانند ریه در مدت زمان طولانی در وضعیت تحت عفونت باقی می مانند. حفاظت ارائه شده توسط ایمنی ذاتی "به دست آمده" به وجود افزایش تعداد ماکروفاژهای فعال مرتبط است. در مدل های حیوانی، این محافظت غیر اختصاصی می تواند به میزبان خالص قابل انتقال توسط ماکروفاژ های "آموزش یافته" قابل انتقال باشد، و مخصوصا در انتقال حفاظت، نیازی به حضور سلول های T نیست. مطالعات اخیر نشان داده است که این حالت "تحت تأثیر" با تغییرات طولانی مدت و تغییرات اپی ژنتیکی درون مونوسیت های "آموزش یافته" و ماکروفاژها حفظ می شود. سیگنال های تولید شده از طریق شناسایی میکروبیوتا که در نهایت منجر به تولید سیتوکین التهابی GM-CSF می شود و همچنین دارای توابع تحریک کننده کلنی هستند که فقط یک نمونه از چگونگی افزایش "رئواستات" التهابی را می توان در بافت های مخاط می‌باشند.

چگونگی تهیه سلول های ایمنی ذاتی توسط میکروبیوتا و پاتوژن های عفونی در بافت های انسانی بر توانایی تولید واکنش های ایمنی محافظت شده بعد از واکسیناسیون تاثیرگذار است. با این حال، برخی از گروه ها مدل هایی را با استفاده از تک سلول های انسانی اولیه شروع کرده اند تا بینش پیشین بینایی در مورد توانایی محصولات مشتق شده از پاتوژن را برای "تأثیر APC "انسان در محیط آزمایشگاهی درک کنند. مواجهه با پاتوژن ممکن است تنها رویدادهای باشد که بتوانند سلول های ایمنی بدن ذاتی را آموزش دهند. جذب سلول های میزبان آپوپتوز در غیاب عفونت به طور سنتی به عنوان یک رویداد ایمنولوژیک خنثی که قادر به تولید سیگنال های DAMP نیست. مشاهدات اخیر، با این حال، نشان می دهد که حتی این فرایند حالت پایدار می تواند ماکروفاژها را برای پاسخ های التهابی افزایش می دهد که باعث می شود مقاومت غیر اختصاصی به عفونت های میکروبی می-شود.

تست این یافته ها و سایر یافته ها بر روی یک موش نشان می دهد که اکثر ماکروفاژهای ساکن در طول توسعه با تجویز عادی پروتئین های سلولی که آنها را برای برخورد با پاتوژن آینده تجربه می کنند بیشتر است.

وضعیت التهابی تغییر یافته ای که بعد از قطع عفونت وجود دارد نیز می تواند نتایج غیر منتظره ای داشته باشد. به عنوان مثال، تهویه سلول های ایمنی ذاتی با عفونت قبلی ممکن است منجر به افزایش حساسیت به عفونت ثانویه شود. افزایش حساسیت به عفونت ثانویه باکتریایی پس از بسیاری از عفونت های ویروسی تنفسی رخ می دهد و به شدت به بیماری و مرگ و میر بیماری منجر می شود. مکانیسم هایی که باعث افزایش حساسیت به عفونت ثانویه می شود، شامل بسیاری از کمبودها هستند و شامل کمبود گیرنده های فرسوده باکتریایی مانند MARCO در ماکروفاژها و همچنین کاهش جمعیت APC ساکن در بافت در طی عفونت اولیه است.

4-1- و بازهم برگشت. عفونت هترولوژیک، سلول های T حافظه، و التهاب. در حالی که در طبیعت بسیار مشخص است، پاسخ ایمنی انطباقی نیز می تواند نتیجه عفونت با پاتوژن های به ظاهر غیر مرتبط باشد. این

پدیده که ایمنی هترولوژنی نامیده می شود، توسط سلول های T واکنش پذیر با گیرنده های سلولی T تلقی می شود که می توانند بیش از یک پپتید MHC-را شناسایی کنند. ایمنی هیستولوژیک طولانی مدت است و بسیار شبیه به "اثر ذاتی" می تواند مفید یا مضر باشد. به عنوان مثال، در مدل های حیوانی از ویروس کوریومننیزیدهای لنفوسیتی(LCMV) ، سیتومگالوویروس (CMV)یا عفونتIAV ، ایمنی قبل از ویروس، تاثیر مثبتی بر نتیجه عفونت ویروس واکسیناسیون بعدی دارد و باعث بهبود پاکسازی ویروس می شود. با این حال، در سناریوی معکوس، قبل از-IAV ایمنی خاص می تواند immunopathology LCMV تنفسی و عفونت CMV قارچی را افزایش دهد. بنابراین می توان از این مطالعات نتیجه گرفت که شدت بیماری نه تنها از تاریخچه عفونت های قبلی، بلکه از طریق توالی این عفونت ها نیز تحت تأثیر قرار می گیرد. این مشاهدات پیامدهای مهمی برای طراحی و زمان تحویل واکسن ها دارد.

5- خلاصه

درک تاثیرات پاتوژن قبلی در برابر ایمنی ذاتی و سازگاری برای طراحی واکسیناسیون نوآورانه ضروری است. تحولات هیجان انگیز در زمینه ماکروفاژها و زیست شناسی تک سلولی، شیوه حافظه را در سلول های ایمنی بدن ذهنی درک می کنند".آموزش" ایمنی ذاتی باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد تا به طور موثر این دیدگاه ها را در مورد واکسن های بهبود یافته که قادر به ارتقاء حالت های حافظه پایدار هستند، پیاده سازی کنند.

دارالترجمه رسمی پارسیس