

خلاصه‌ای از تحقیقات انجام شده روی سیستم ایمنی سلولی سالمندان با استفاده از آزمونهای تکثیر سلولی

چکیده

یکی از اولین تظاهرات مشخص شده همراه با سن، تغییر در کاهش پاسخ به واکنش DTH است. پاسخ DTH یک مثال بارز از پاسخ سلولهای Th است که توسط ترشح سیتوکاین‌های تیپ TH-1 به وجود می‌آید. اگر چه اتفاقات و رخدادهای زیادی قبل از تکثیر سلولی می‌بایست به وجود بیاید تا امر تکثیر صورت گیرد، ولی چون تکثیر سلولی به عنوان یک عامل مشخص کننده در افراد مورد استفاده قرار می‌گیرد، بنابراین بسیاری از تحقیقات، پاسخهای تکثیری را به عنوان بررسی تغییرات همراه با سن در پاسخ سلولهای T مورد ارزیابی قرار می‌دهند. کاهش توانمندی تکثیر سلولهای PBMC در پاسخ به تحریک سلولهای T، بیشترین میزان تغییرات همراه با سن را در سیستم ایمنی نشان می‌دهد. گزارش شده است که ۴۰٪ از افراد بالای ۷۰ سال که وضعیت بهداشتی و اجتماعی مناسبی داشتند، در آزمایش پوستی کاهش واکنش DTH را نشان می‌دهند.

یکی از دلایل کاهش در پاسخ DTH می‌تواند در اثر تغییر در فعال شدن اولیه سلولهای T باشد، به عبارتی، تغییر در تولید سیتوکاین‌ها توسط سلولهای فعال شده یا فعالیت تغییر یافته توسط ماکروفاژها باشد.

همچنین تغییرات همراه با سن به دفعات زیادی در *In vitro* (پاسخ به آنتی‌ژن‌هایی همچون: دی‌تیتروکلر و بنزن، استرپتوکیناز یا استرپتودورناز) مشاهده شده است که شامل، کاهش در پاسخهای تکثیر سلولی، تغییر در پیامهای فعال‌کنندگی و تغییر در تولید سیتوکاین‌ها است. علاوه، تحقیقات مهمی در دو دهه گذشته روی تغییرات ظاهری ایجاد شده بر روی سلولهای T همراه با افزایش سن انجام گرفته و به طور عمومی پذیرفته شده است که سالمندی با تغییرات زیادی در واکنش‌های ایمنی همراه است و این امر به صورت تغییرات بسیار بارز در مجموعه سلولهای T قابل مشاهده است. بنابراین، این تغییرات باید مراقبان بهداشت را وادار کند توجه خاصی به سالمندی داشته باشند.

نجم‌السادات موسوی

مری دانشگاه علوم بهزیستی و توان بخشی

- ۱- سندگل، حسین: فیزیولوژی انسانی، جلد اول - چاپ دوم، انتشارات یزد، یزد، ۱۳۷۱، ص ۴۳۳-۱۷۲.
- ۲- کاپلان، هارولد؛ سادوک، بنیامین: چکیده‌ی روان‌پزشکی بالینی، ترجمه‌ی پورافکاری، نصرت‌الله، چاپ اول، انتشارات آزاده، با همکاری انتشارات شهراب، تهران، ۱۳۷۵، ص ۱۱۶-۷۵.
- ۳- گایتون: فیزیولوژی پزشکی سیستم عصبی حس‌های ویژه، ترجمه‌ی عریان، شهربانو؛ همتی، کریم، جلد ششم، چاپ اول، انتشارات حیان، تهران، ۱۳۷۵، ص ۳۳۰-۹.
- 4-Ahlgog JE and Aksamit AJ, et al: Clinical Examination in Neurology. 6th ed, St Louis, Mosby year book, 1991;PP,157-268.
- 5-Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation scale (NES): A structured instrument for the Assessment of Neurological signs in Schizophrenia. Psychiatry Research 1988; 27:345.
- 6-Denckla MB: Revised Neurological Examination for subtle signs. Psychopharmacology bulletin 1985; 21(4):PP 781-782
- 7-Flashman LA, Flaum M, Cupta S, Andreasen NC: soft signs and Neuropsychological performance in schizophrenia. Am J psychiatry 1996; 153 (4): 1186-1194.
- 8-Fogel B, Schiffer R, RAO S: Neuropsychiatry. 1th ed, Williams & Wilkins, A waverly Co; 1996; p 25.
- 9-Heinrichs DW. Buchanan RW: Significance and meaning of Neurological signs in schizophrenia. Am J Psychiatry 1988;145(1): 11-14.
- 10-Kaplan H and Sadock B: Comprehensive text book of psychiatry.6th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995;PP:176-179.
- 11-Malla AK. Norman RMG, Aguilar O, Cortesel: Relationship between Neurological "soft signs" and syndromes of schizophrenia. Acta psychiatrica scandinavica, 1997;96:279.
- 12-Spreen O, Risser AH and Edgell D: Developmental Neuropsychology. 2th ed,- Oxford university press, New York, 1995;P 350.

مقدمه

ب - در تیموس، سلولهای T تمایز یافته و به این منظور، پروتئین‌هایی همانند CD4+ و CD8+ پروتئین‌های دیگری همچون CD3 بر سطح آنها هویدا می‌شود.

ج - مارکر سطحی صلاحیت‌دار که برای برخورد با آنتی‌ژن‌ها به نام TCR خوانده می‌شوند، بر سطح سلولی T ظاهر می‌شود.

د - در تیموس، انتخاب مثبت روی سلولهای T با توجه به توانمندی آنها در شناخت کمپلکسی سازگاری سنجش اصلی (MHC) «خودی» از «غیرخودی» انجام می‌شود.

ه - انتخاب منفی روی سلولهای T صورت می‌گیرد، به این صورت که آنتی‌ژنهای «خودی» را آنتی‌ژنهای بیگانه تلقی می‌کنند. (۳، ۲، ۶)

ی - تقسیم جمعیت سلولهای T براساس حضور مارکر CD8+ و CD4+ است. (شکل ۱)

۲- سلولهای تقسیم CD4+: الف - سلولهای CD4+ به دو زیرمجموعه به نام T.h1 و T.h2 می‌شوند.

ب - سلولهای اثرگذار Th1 از طریق ترشح انترلوکین (۲) و سایر لنفوکائین‌ها، روی سلولهای ایمنوگلوبولین‌ها B و آنها را در سنتز یاری می‌دهد.

سلولهای Th1، همچنین، سلولهای CD8+ را برای انجام امر توکسیستی به منظور مقابله با عفونتهای ویرال و عفونتهای قارچی، و نیز تخریب سلولهای توموری و سلولهای پیوندی کمک می‌کند. سلولهای Th1 همچنین مسؤول ایجاد افزایش حساسیت تأخیری هستند.

ج - سلولهای را در Th2 با ترشح انترلوکین (۴) و انترلوکین (۵)، سلولهای یاری B ساختن و سوار کردن زنجیره‌های ایمنوگلوبولین‌ها می‌دهند. (۱۰، ۳، ۶)

۳- سلولهای CD8+: الف - این سلولها به عنوان سلولهای C.T.C (سلولهای T سایتو توکسیک) شناخته شده‌اند و توسط سلولهای Th1 فعال می‌شوند. (۱۰، ۶)

۴- فعال شدن سلولهای T: الف - رستپورهای سلول T

● دو شکل از مولکول TCR بر سطح سلولی T شناخته شده است

که در توزیع جمعیت سلولهای T دخالت دارد. (۶، ۱۰)

● TCR تایپ الفا/بتا در ابتدا شناخته شدند و همکاری نزدیکی با پروتئین CD3 دارند و شامل دورنجیرپپتید است که سنتز و ساخته

از آنجایی که داشتن یک سیستم ایمنی توانمند و سالم، بویژه در سالمندان می‌تواند آنها را در برابر عفونتها، کانسرها و بیماریهای اتو ایمن و... حفظ کند و عوارض سالمندی را کاهش دهد، لذا هر عاملی که موجب عدم پاسخ کافی سیستم شده و باعث اختلال در مراحل منظم و متعدد و نیز پاسخهای زیر حد متعادل و یا پاسخ نامناسب، مانند پاسخ بر علیه خود شود، باید توجه مراقبان بهداشت و دست اندرکاران امر مذکور را به خود معطوف دارد.

پاسخهای ایمنی شامل پاسخ سلولهایی می‌شود که توسط برخوردی اختصاصی و غیراختصاصی تحریک شده‌اند؛ پاسخهای غیراختصاصی شامل برخوردی اولیه‌ای است که مستقیماً بر علیه مواد بیگانه به وجود آمده و از بیگانه خوارهایی چون سلولها ماکروفاها، نوتروفیل‌ها و NK تشکیل شده است.

پاسخهای ایمنی اختصاصی تحت عنوان پاسخ ایمنی سازگار یا مناسب نیز شناخته شده‌اند، زیرا این پاسخ شرایطی فراهم می‌کند که پاتوژنهای اختصاصی و سلولهای «تغییریافته خودی» (سلولهای توموری) به خوبی شناخته شده و با ایجاد ایمنی خاطره‌ای باعث می‌شوند در برخورد مجدد با مواد آنتی‌ژنیک مشابه، پاسخهایی فراهم شود که با قدرت فراینده‌ای، از تظاهرات یادشده توسط مواد آنتی‌ژنیک همچون عفونت‌ها، جلوگیری کند.

سلولهای T و B سلولهای اصلی در پاسخ ایمنی سازگاری را تشکیل می‌دهند. سلولهای T و سلولهای B فعالیت خود را از طریق ترشح سینوکائین‌ها، آنتی بادیها و افزایش رستپورهای جدید انجام می‌دهند. به طور خلاصه می‌توان گفت، اگر قرار باشد که تغییرات سیستم ایمنی را همراه با افزایش سن مورد مطالعه قرار دهیم، می‌بایست ایمنی اختصاصی با واسطه سلولی را مورد بحث قرار دهیم و از آنجایی که سلولهای T در ایمنی سلولی برای هماهنگی بخش‌های مختلف و عملکرد آنها در سیستم ایمنی یک نقش مرکزی و اصلی را عهده‌دار می‌باشند، بنابراین بهتر آن است که و مروری بر تکامل جمعیت‌های سلولی و T عملکرد آن داشته باشیم سپس ایمنی با واسطه سلولی را یادآور شده، تغییرات همراه با افزایش سن را که حاصل تحقیقات انجام یافته در این خصوص است مورد ارزیابی قرار دهیم.

۱- مبداء و تکامل سلولهای T: الف - مبداء لنفوسیت‌های T از سلولهای اجدادی مغز استخوان است که بعد آنجا را ترک کرده، وارد جریان خون می‌شوند و از آن طریق به تیموس می‌روند.

شدن آنها توسط یک گروه ژن کنترل می‌شود.

● ژنهای TCR شامل (D,variable),J,(joining),Diversity) و ژنهای ثابت (C) است.

● ژنهای V,D و J ساختن مولکولهای پروتئینی را عهده‌دار هستند که بخش زیاد آنها خارج از سلول قرار گرفته‌اند و توسط انتخابی که از مجموعه D,V و J انجام می‌گیرد، یک TCR اختصاصی برای آنتی‌ژن خاصی ساخته می‌شود.

● ژن (C) برای کلیه TCR مشترک و مشابه است. (۷، ۱۱)

اعتقاد بر این است که دومین TCR دارای رسپتور دلتا/گاما است که ساختمان و اساس ژنتیکی مشابهی با TCR اولی دارد و احتمالاً، در برخورد با آنتی‌ژنها دارای اختلافات جزئی است.

ب- رخدادهای مولکولی در طی فعال شدن سلول T

● مولکولهای TCR که بر سطح سلول T قرار دارند، با آنتی‌ژنی که بر سطح سلولهای عرضه‌کننده آنتی‌ژنها وجود دارد و توسط مولکول MHCH نگهداری و عرضه شده است، برخورد می‌کند. بخش‌های انتهایی پیوندهای TCR در اثر برخورد با پروتئین‌های MHC تحریک می‌شوند.

● ماکروفاژانترکولین (۱) ترشح می‌کند که موجب فعال سازی سلول T می‌شود. (شکل ۲)

مولکولهای CD45,CD3 و CD28 که بر سطح سلول T وجود دارند، همگی در فعال سازی سلول دخالت دارند. (۲)

رل دقیق و مشخص هر کدام از پروتئین‌های CD قابل بحث و گفتگو است، اما، تیروزین کینازها به عنوان عاملان راه‌اندازی تکثیر سلولی و نیز فاکتورهای رشد سلولی (Src) همانند آنچه در سلولهای توموری وجود دارد، شناخته شده‌اند. مارکر CD45 در رابطه با ایجاد سلول خاطره‌ای فعال می‌باشد که در واقع عامل ایجاد پاسخهای سریع در دومین پاسخ بر علیه آنتی‌ژنها است. (۲، ۱)

سلولهای CTC یا T.C زمانی قادر به شناخت آنتی‌ژنها خواهند بود که همراه با پروتئین MHCI عرضه شوند که پس از برخورد با آنها، سلول هدف با رها شدن پورفرین و موادی که به آنتی‌ژنهای بیگانه و همچنین سلولهای توموری می‌چسبند، موجب تخریب آنها می‌شوند. (۳)

اگر چه، قبل از تکثیر سلولی اتفاقات و رخدادهای زیادی می‌بایست به وقوع پیوندد تا امر تکثیر، صورت پذیرد، منتهی آنچه گذشت، شمه بسیار فشرده‌ای از وقایع پشت سرهم است که اتفاق می‌افتد تا تکثیر سلولی، و یا به عبارتی، ایمنی با واسطه سلولی رخ دهد. از آنجا که تکثیر سلولی به عنوان یک عامل مشخص‌کننده در

افراد مورد استفاده قرار می‌گیرد، بنابراین بسیاری از تحقیقات، پاسخهای تکثیری را به عنوان بررسی تغییرات همراه با افزایش سن مورد ارزیابی قرار می‌دهند. سالمندی با تغییرات زیادی در واکنش‌های ایمنی همراه است و این امر به صورت تغییرات بسیار بارز در مجموعه سلولهای T قابل مشاهده است. (۱، ۲)

سلولهای مونونوکلئو در خون محیطی، به وضوح کاهش واکنش نسبت به آنتی‌ژنها و محرکهای غیراختصاصی را نشان می‌دهند. پاسخهای آنتی‌بادی به واکسیناسیون و عفونت‌ها کاهش می‌یابد در حالی که، سطح آنتی‌بادهای اتوایمن افزایش پیدامی‌کند. (۸) تابلوی (۱) تغییرات اصلی در پاسخ ایمنی سالمندان را نشان می‌دهد. در حالی که، مهمترین تحقیقات در رابطه با عملکرد سیستم ایمنی در سالمندان، به صورت توصیفی بوده‌اند، اما در سالهای اخیر، تحقیقاتی انجام گرفته که با تلاش فراوان تغییرات مهمی را که همراه با سن حادث می‌شود، تعیین کرده‌اند.

یکی از اولین تظاهرات مشخص شده همراه با افزایش سن، تغییر در کاهش پاسخ به واکنش DTH است؛ پاسخ DTH یک مثال بارز از پاسخ ایمنی با واسطه سلولی است که توسط سیتوکائین‌های مترشحه از Th1 به وجود می‌آید و در طی آن، IL-2، IFN-8، ترشح و موجب فعال شدن منونوکلترها، ترشح IL-1، IL-6، IFN- α و آنزیم‌های مختلف، از جمله، لیزوزیم و استرازها شده و منجر به تولید یک پاسخ التهابی توسعه یافته می‌شوند که تظاهرات کلینیکی آن در حدود ۷ روز بعد از اولین پاسخ‌ها، ۲ یا ۳ روز بعد از دومین تظاهر، به وقوع می‌پیوندد.

تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که ۴۰٪ از افراد بالای ۷۰ سال که وضعیت بهداشتی و اجتماعی مناسبی دارند، در تست پوستی کاهش واکنش DTH را نشان می‌دهند. یکی از دلایل این کاهش می‌تواند ناشی از تغییر در فعال شدن اولیه سلولهای T باشد، به عبارتی، تغییر در تولید سیتوکائین‌ها توسط سلولهای فعال شده یا فعالیت تغییر داده شده توسط ماکروفاژها می‌باشد.

علاوه بر این، تغییرات همراه با سن در خصوصیات شیمیایی و فیزیکی پوست می‌تواند تکمیل‌کننده امر فوق بوده و به عنوان یک مکانیزم احتمالی غیرایمنی در کاهش واکنش DTH عمل کند. بنابراین، بیشترین اطلاعات مربوط به تغییرات همراه با سن در پاسخ سلولهای T از آزمایشهای (invitro) به دست می‌آید. (۱، ۲)

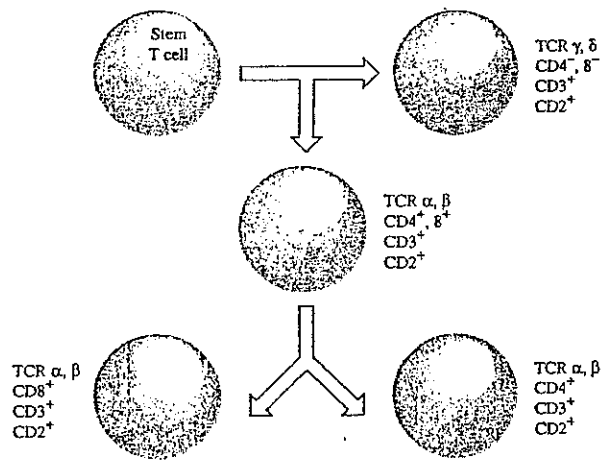
تعبیرات همراه با سن به مقدار زیادی در invitro مشاهده شده است که شامل کاهش در پاسخ‌های تکثیر سلولی، تغییر در پیامهای فعال‌کنندگی و تغییر در تولید سیتوکائین‌ها است. (تابلوی ۲)

تابلوی شماره ۱- Summary of Age-Related Changes in Immune Function

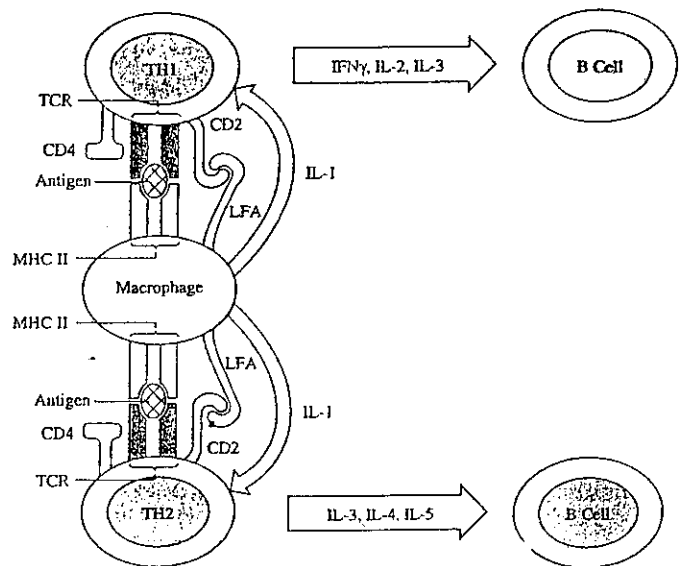
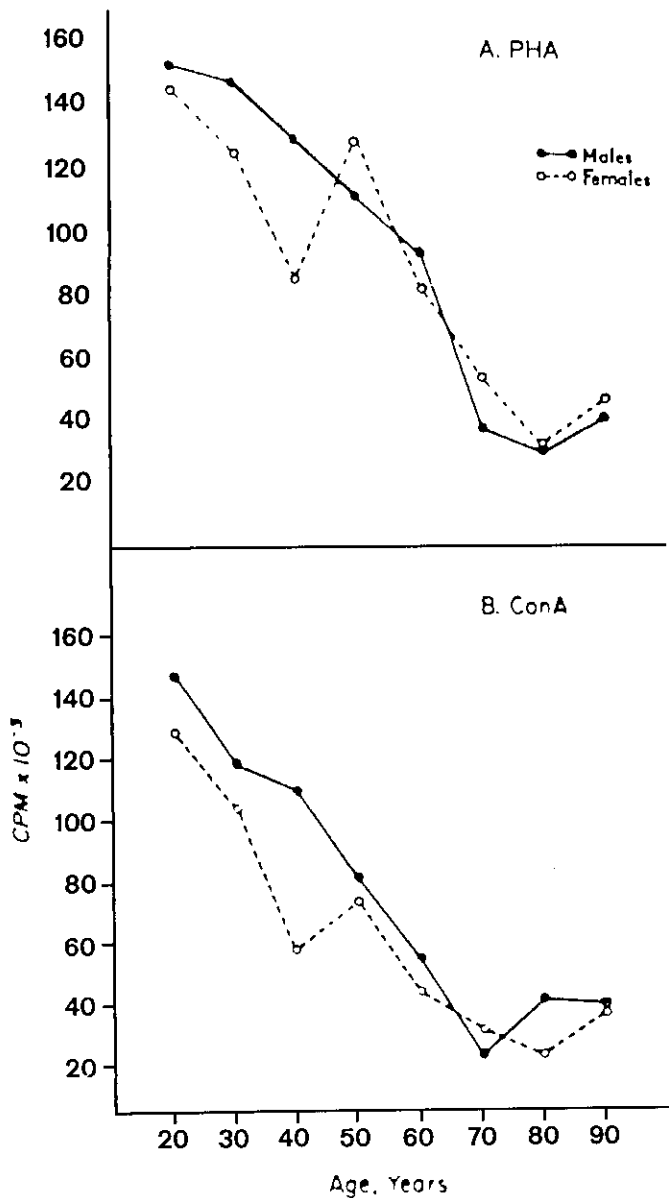
CELL TYPE	PARAMETER	AGE-RELATED CHANGES
T cells	Thymus	Involution after puberty
	Circulating number or percent	Declines or no change
	Memory phenotype	Increases
	DTH	Declines
	Cytotoxicity	Declines
	Proliferative response	Declines
	Cytokine production	
	IL-2	Declines
	IL-4	Increases or no change*
	IL-6	Increases or no change*
	IL-10	Decreases or no change*
	IFN- γ	Increases, decreases, or no change*
B cells	Circulating number or percent	No change
	Antibody production to specific antigens	Declines
	Autoantibody production	Increases
NK cells	Circulating number or percent	Increases
	Basal or induced activity	No change
LAK cells	Induced activity	Declines
Accessory cells	Circulating number or percent	No change
	Phagocytosis	Declines or no change
	Cytokine production	Declines*

تابلوی شماره ۲- Age-Associated Changes in Cytokine Production

Category	Cytokine	Stimulus	Number of Studies Demonstrating	
			Decrease	No.Change
Th1	IL-2	Mitogen	10	
		Antigen	1	1
	IFN- γ	Mitogen	2	2
		Antigen	3	
Th2	IL-12	Mitogen		
	IL-4	Mitogen	1	1
		Mitogen		
Proinflammatory	IL-1	Mitogen	2	1
		Antigen		1
	IL-6	Mitogen		1
Category	Cytokine	Stimulus	Number of Studies Demonstrating	No.Change
	TNF- α	Antigen		
		Mitogen	1	1
		Antigen		1



شکل ۱ -



شکل ۲ -

شکل ۳ -



- 1-Bernstein EO, Murasko DM: Effect of age on cytokine production in humans, AGE: J AM aging assor(inpress).
- 2-Bruce Inetal: Age-related changes in non-receptor dependent generation of reactive oxygen species from phagocytes of healthy adults, mechanisms ageing devel 1997.94:135.
- 3-Elizabeth J-Hand book of pathophysiology. the immune and inflammatory systems, 1999, 58-70.
- 4-Epstein, F.H. Antibodies to DNA, new England journal of medicine 338, 1998.1359-1367.
- 5-Fagnoniffetal: Expansion of cytotoxic CD8+CD28-T cells in healthy aging people in cluding centenarians, immunology, 1996 88:501.
- 6-JAMEST.BARRETT PHO microbiology and immunology concepts. 1998.
- 7-Huston.D.P. the biology of the immune system. Journal of the America medical association. 1997.278,1804-1814.
- 8-Lemaout jet al: Effect of age on humoral immunity.selection of the B-cell repertoire and B-cell development Immunol Rev, 1997. 160-115.
- 9-Liu Beiging, Knsten w. Carle, and Ronal L. whisler, Reductions in the activation of Erk and Jnk are associated-with decreased IL-2 production in Tcells from elderly humans stimulated by the TCR-CD3 complex and costimulatory signals. Immunology, 182,79-88,1997.
- 10-Miceli, M,C, and J,R, Parnes. the role of CD4 and CD8 in T cell activation and differentiation, advances in immunology 1993.53: 59-122.
- 11-Pawelec Getal: The cell in the aging individual. mechanisms aging DeV,1997,93:35.