

بیماری‌زایی (پاتوژنز) بیماری‌های التهابی روده (IBD)

ترجمه از: دکتر روزبه رفیعی *

واژه‌های کلیدی:

بیماری‌های التهابی روده - بیماری کرون - کولیت اولسراتیو - ایمونولوژی - پاتوژنز - بافت لنفوئید مخاطی.

مقدمه:

شوند (یعنی ایجاد پاسخ به صورت ایمنی سلولی) و از طرف دیگر ترشح آنتی‌بادی توسط سلول‌های B و پلاسماسل‌ها می‌تواند بهترین بخش عمل‌کننده سیستم ایمنی باشد و ایمنی هومورال را سبب شود (یعنی ایجاد پاسخ به صورت ایمنی هومورال). حداقل دو زیر گروه سلول T دارای CD4 (یعنی CD4⁺)^{II} با ترشح لنفوکین مشخص، شناخته شده‌اند که هر کدام اثرات مشخصی روی پاسخ التهابی دارند (۹). یک گروه که به نام سلول‌های T کمک‌کننده نوع یک (Th-1) نامیده می‌شوند، با ترشح اینترلوکین ۲^{III} و آنترفرون گاما باعث فعال شدن و به پیش بردن پاسخ‌های تسریع‌ای ایمنی سلول می‌شوند (پاسخ Th1 - گونه). گروه دوم که به نام سلول‌های T کمک‌کننده نوع دوم هستند با ترشح اینترلوکین‌های ۴ و ۵ و ۶ و ۱۰، کمک به ترشح آنتی‌بادی توسط سلول‌های B و یا توسط واکنش‌های آلرژیک کنند (پاسخ Th2 - گونه)^{IV} (۹).

تمایز (دیفرانسیاسیون) و فعال شدن لنفوسیت‌ها در بیماری‌های التهابی روده:

فوتوتایپ بخش‌های جمعیتی^V سلول‌های T، مخاط روده در IBD تفاوت چشمگیری با مخاط نرمال ندارند با این وجود پژوهش‌هایی که روی میزان فعال شدن تک هسته‌ای‌ها در لامیناپروپریای مخاط روده بیماران IBD انجام شده، مؤید افزایش فعال شدن این سلول‌ها است (۱۰ - ۱۱) و این پژوهش‌ها اولین شواهد افزایش فعالیت ایمنی مخاطی در این بیماران است.

در شرایط عادی، لامیناپروپریای روده حاوی تی سل‌هایی با فوتوتایپ ویژه است که اینها در واقع لنفوسیت‌های تمایز یافته‌ای هستند که با تحریک رسپتور اختصاصی آنتی‌ژن‌شان، شروع به ترشح فاکتورهای کمکی (Helper Factors) برای سلول‌های B می‌کنند (۱۳ - ۱۴). بنابراین تی سل‌های لامیناپروپریا در واقع زیرگروهی از سلول‌های حافظه‌ای تی سل هستند که در وضعیت ویژه و منحصر به فردی جهت انجام وظایف اختصاصی در مخاط روده به بلوغ رسیده‌اند. (۱۵).

II - داشتن CD4 را با علامت مثبت (+) یعنی CD4⁺ نشان می‌دهند، CD4 گلیکوپروتئینی است که بر روی دو سوم لنفوسیت‌های T جای دارد، تی سل‌های هلپر (کمک‌کننده) CD4⁺ هستند. این گیرنده (یا آنتی‌ژن) به ملکول‌های II سیستم MHC متصل می‌شود.

III - Th1-like Response

IV - Th2-like Response

V - Subpopulation

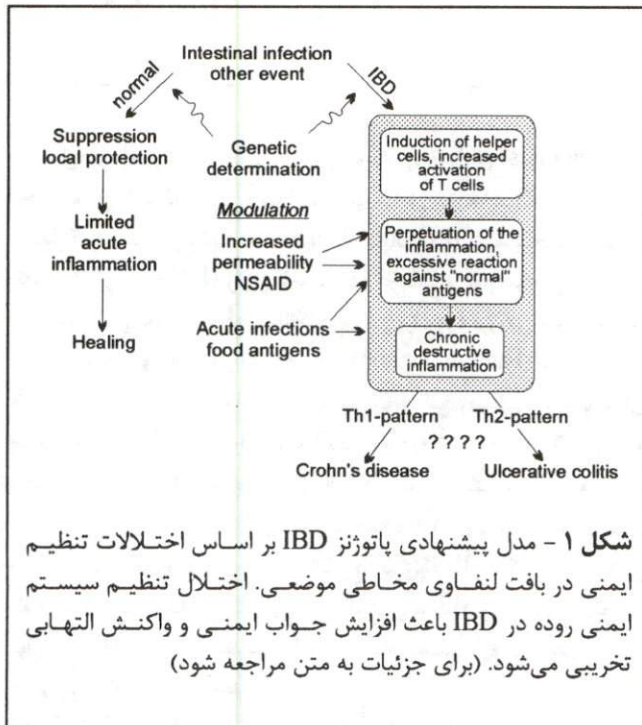
هنوز علت و چگونگی ایجاد بیماری‌های التهابی روده (کرون و کولیت اولسروز) علیرغم اطلاعات زیادی که در سال‌های اخیر در این مورد جمع‌آوری شده است ناشناخته مانده است و صاحب‌نظران عقیده دارند که اختلالات ایمونولوژیک در سیستم ایمنی موضعی مخاطی اهمیت عمده‌ای در این مورد دارد (۱ - ۳). در شرایط عادی این سیستم روده‌ای بایستی روده را در مقابل تهاجم عوامل پاتوژن و پاسخ‌های غیرعادی به آنتی‌ژن‌های داخل مجرای روده محافظت کند (۴ - ۵). لنفوسیت‌های این سیستم ایمنی مخاطی، از جهات مختلفی با لنفوسیت‌های سایر قسمت‌های بدن متفاوت هستند (۶) شواهدی دال بر اختلال تمایز (دیفرانسیاسیون) تی لنفوسیت‌های مخاطی در IBD وجود دارد.

اصول کلی شروع و نتیجه پاسخ‌های ایمنی:

اصول کلی شروع یک واکنش ایمنی در ارگان‌های مختلف، مشابه است. اولین مرحله پاسخ ایمنی، برداشت آنتی‌ژن توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و عرضه آن به سیستم ایمنی است. عرضه آنتی‌ژن پردازش شده (پروسس شده) بر پایه ملکول‌های سازگاری نسجی (MHC)^I، باعث تحریک سلول T می‌شود. در سال‌های اخیر گروه‌های مختلفی نشان داده‌اند که اپی‌تلیوم روده می‌تواند به عنوان سلول عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) عمل نماید. در شرایط فیزیولوژیک، عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های اپی‌تلیوم روده باعث تحریک لنفوسیت‌های ساپرسور دارای CD8 (یعنی CD8⁺) می‌شود (۷ - ۸) (یعنی عدم جواب ایمنی و تولرانس به آنتی‌ژن).

نتیجه یک پاسخ ایمنی را، سلول‌های عملگر (افکتور) تعیین می‌کنند، که خود این سلول‌ها را سلول‌های T ای که کشت فعال شده‌اند تحریک می‌کند. از یک طرف سلول‌های سیتوتوکسیک (مثل سلول T سیتوتوکسیک و سلول کشنده طبیعی) می‌توانند منجر به ایمنی سلولی

I - بر روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن پروتئین‌هایی ویژه مربوط به MHC یعنی Major Histocompatibility وجود دارند. پپتیدهای خارجی یا آنتی‌ژن‌ها به این پروتئین‌ها می‌چسبند. این مجموعه قابل تشخیص به وسیله T سل‌هاست.



نتایج :

در مجموع، افزایش فعالیت و اختلال تمایز سلول‌های T لامیناروپریای مخاط روده بیماران IBD باعث جواب متفاوت رسپتورهای سلول T و در نتیجه افزایش سلول‌های تک‌هسته‌ای در مخاط روده این بیماران می‌شود. عدم تعادل بین مکانیسم‌های کمکی و سرکوبگر در مخاط روده بیماران IBD باعث تحریک و فعالیت مداوم واکنش ایمنی و التهابی بر ضد آنتی‌ژن‌های نرمال روده این بیماران می‌شود. این واکنش ایمنی کنترل نشده و شدید در مخاط می‌تواند دلیل التهاب مداوم و مخرب در روده بیماران IBD باشد (شکل ۱). فنوتیپ اختصاصی بیماران IBD (کرون یا کولیت اولسروز) را با انواع مختلف سیتوکین‌هایی که در مخاط روده و در طی جواب شدید ایمنی سنتز می‌شود، می‌توان توجیه نمود ولی البته مطالعات بیشتری جهت اثبات این تئوری‌ها لازم است.

* - استادیار واحد پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی

مأخذ:

M Zeits, Digestion 1997; 58(supl 1) : 59-61

مطالعات در مورد نوع پاسخدهی سلول‌های T مخاطی در IBD نشان می‌دهد که سلول‌های T لامیناروپریای روده نرمال این بیماران با تحریک آنتی‌ژنی پاسخ نمی‌دهند و پرولیفره نمی‌شوند ولی سلول‌های T در لامیناروپریای روده ملتهب آنان چنانچه با یک آنتی‌ژن یا CD3^I تحریک شوند، در مقایسه با سلول‌های T خون محیطی، جواب پرولیفراتیو مشابه و یا حتی بیشتری می‌دهند (۱۶ - ۱۷). با استفاده از آنتی‌ژن‌های باکتری‌های فلور روده به عنوان آنتی‌ژن محرک، یک افزایش غیرطبیعی پاسخ پرولیفراتیو در سلول‌های تک‌هسته‌ای روده ملتهب بیماران IBD می‌بینیم (۱۸). این مطالعات به وضوح جواب متفاوت سلول‌های T مخاطی را در بیماران IBD بعد از تحریک رسپتور اختصاصی T نشان می‌دهد و مؤید شکستن تولرانس طبیعی به فلور میکروبی روده است. این مطالعات فرضیه اختلال دیفرانسیاسیون سلول‌های T را در IBD تقویت می‌کند.

یک یافته مهم دیگر در جواب ایمنی سلولی در IBD می‌تواند تغییر خواص سلول‌های اپی‌تلیوم روده برای عرضه آنتی‌ژن باشد. سلول‌های اپی‌تلیوم روده بیماران IBD در آزمایشگاه (in-vitro) سلول‌های T کمکی CD4⁺ را تحریک می‌کنند در حالی که در شرایط نرمال بایستی T سرکوبگر CD8⁺ را فعال کنند (۱۹). این تحریک سلول‌های کمکی می‌تواند علت افزایش پاسخ‌های ایمنی بافت لنفای وابسته به مخاط روده در IBD باشد.

شواهدی دال بر اهمیت کلیدی اختلال سیتوکین‌ها در ایمنی مخاطی در پاتوژنز IBD از مطالعات روی موش‌های با موتاسیون در ژن سیتوکین یا رسپتور T (gene knockout mice) به دست آمده است. موش‌هایی که ژن اینترلوکین ۲ و اینترلوکین ۱۰ و یا ژن رسپتور سلول T آنان غیرفعال است، دچار واکنش التهابی مزمن روده که شباهت زیادی به IBD دارد می‌شوند (۲۰-۲۳). جالب آن که موش‌هایی که ژن اینترلوکین ۲ ندارند، دچار نوعی بیماری شبیه کولیت اولسروز می‌شوند و از آنجائی که اینترلوکین ۲ سیتوکین سلول T کمکی شماره یک (Th-1) است پس در این حیوانات سیتوکین‌های سلول T شماره ۲ (Th-2) تفوق پیدا می‌کنند و برعکس در موش‌های دچار کمبود اینترلوکین ۱۰ بیماری بیشتر شبیه کرون است. اینترلوکین ۱۰ باعث کاهش سیتوکین‌های سلول T-1 می‌شود، پس با کمبود آن میزان سیتوکین‌های لنفوسیت T-1 (مثل اینترلوکین ۲ و انترفرون گاما) افزایش می‌یابد. در انطباق با این یافته‌های آزمایشگاهی، بعضی مطالعات اولیه انسانی نیز تفاوت سیتوکین‌ها در کرون (به صورت Th-1) و کولیت اولسروز (به صورت Th-2) را تأیید کرده‌اند (۲۴-۲۵). این یافته‌ها اولین دلایلی هستند که نشان می‌دهند تفوق سیتوکین‌های Th-1 یا Th-2 ممکن است انواع متفاوتی از التهاب را در مخاط روده به وجود آورد.

۱- آنتی‌ژنی است که حاوی ۳ زنجیره پلی‌پپتیدی است. آنرا تحت عنوان T3 antigen نیز نامیده‌اند.