

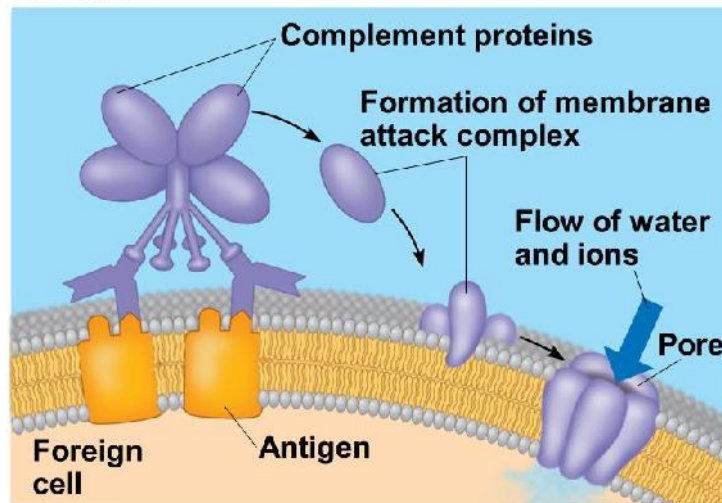
پاسخ سیستم ایمنی در برابر قارچها

بخش دوم: سیستم کمپلمان

دکتر محمد قهری

www.ghahri.ir

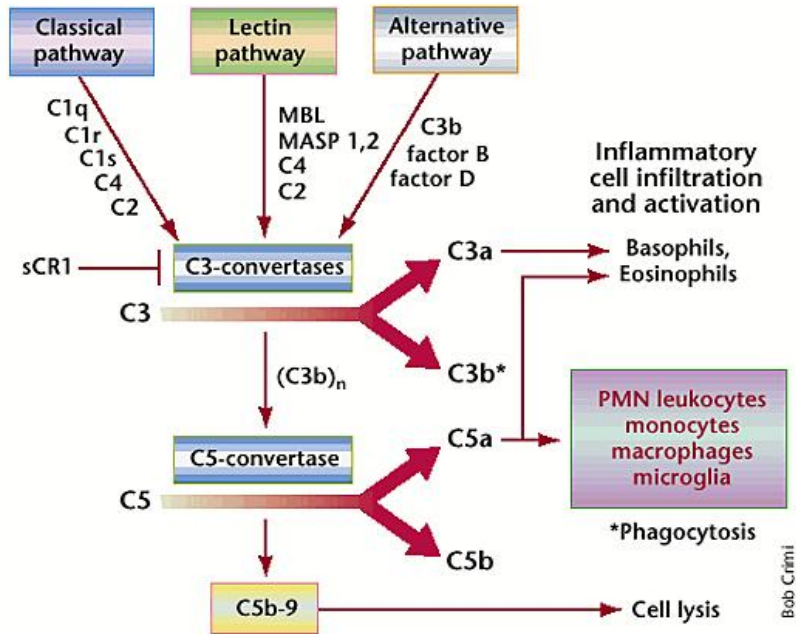
Activation of complement system and pore formation



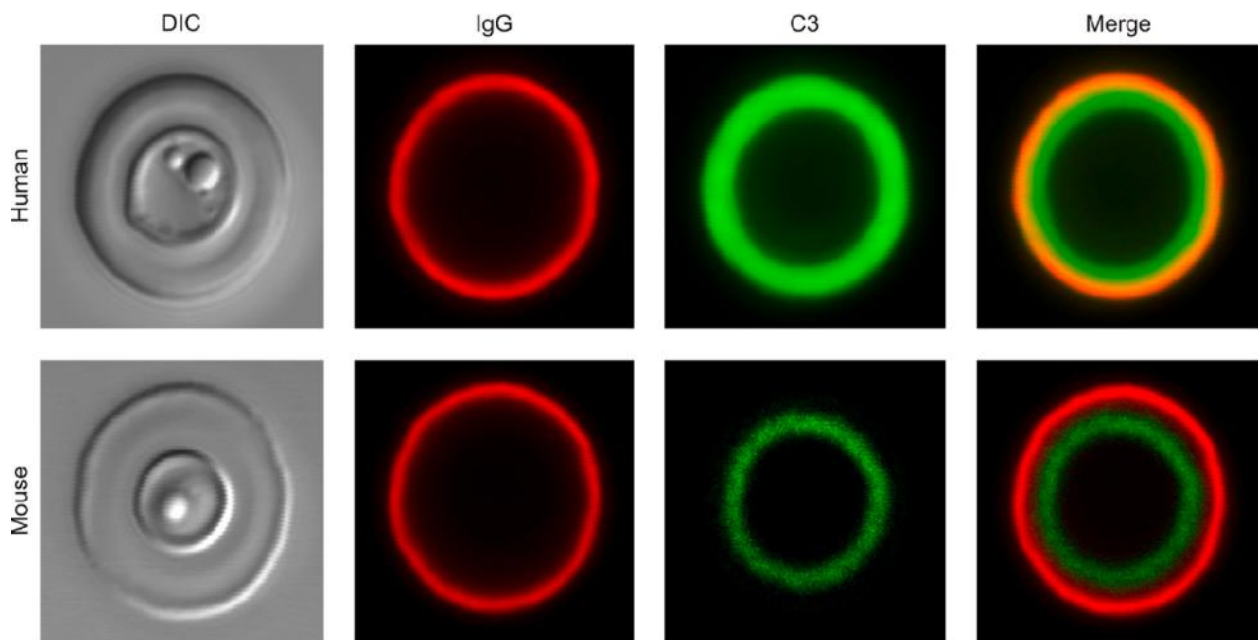
سیستم کمپلمان از بیش از ۲۰ پروتئین تشکیل شده است که قسمت عمده‌ی آنها در کبد ساخته می‌شوند و در خون و مایعات خارج سلولی یافت می‌شوند. اجزاء کمپلمان در یک حالت آبشارگونه به وسیله دو مسیر کلاسیک و یا آلترناتیو می‌توانند فعال شوند، اما در نتیجه‌ی فعال شدن هر دو مسیر، جزء C3 فعال می‌گردد. اجزاء هر یک از مسیرهای فعال‌سازی پروآنزیم‌ها هستند. تجزیه هر پروآنزیم یک سری پروتازها را ایجاد می‌کند که موجب شکاف یا تجزیه‌ی پروآنزیم بعدی به‌طور متوالی می‌شود. آغاز مسیر کلاسیک توسط چسبیدن جزء C1q به قسمت FC آنتی‌بادی‌های IgG یا IgM که به آنتی‌ژن باند شده، به وقوع می‌پیوندد. شروع مسیر آلترناتیو به آنتی‌بادی نیاز ندارد و در عوض هیدرولیز خودبخودی برخی از اجزاء C3 در گردش منجر به تولید C3 convertase در فاز مایع می‌شود. C3(H₂O)Bb قادر به تجزیه‌ی C3 است. با این مکانیسم مقادیر کم C3b احتمالاً بصورت مستمر تولید می‌شود. فعال‌سازی و آمپلیفیکاسیون بعدی تنها هنگامی اتفاق می‌افتد که برخی از اجزاء C3b که تولید شده است به یک سطح فعال‌کننده‌ی خاصی متصل شده باشد. چنین سطوحی برای چسبیدن فاکتور B و تشکیل C3 convertase در فاز جامد مناسب هستند. بر روی سطوح غیرفعال‌کننده، چسبیده شدن فاکتور H تجزیه‌ی C3b را به وسیله‌ی فاکتور I ترویج می‌دهد تا بصورت آنزیمی ملکول iC3b را غیرفعال کند. فعال‌سازی اجزاء التهابی کمپلمان (C5-C9) به وسیله‌ی مسیرهای کلاسیک یا

آلترناتیو می‌تواند به تجمع کمپلکس حمله به غشاء منجر شود که با ایجاد سوراخ بر روی غشاءهای هدف موجب لیز برخی از باکتری‌ها و ویروس‌ها و در نتیجه کشتن مستقیم آن‌ها می‌شود. چنین مکانیسمی در مورد قارچ‌های پاتوژن دیده نشده است که احتمالاً به علت دیواره‌ی سلولی ضخیم قارچی است. فعال‌سازی سیستم کمپلمان دارای اعمال و عملکردهای دیگری نیز هست؛ برخی از آن‌ها در دفاع میزبان علیه قارچ‌ها بکار گرفته می‌شود. از همه مهم‌تر قطعات C3 که به سطوح خارجی متصل شده، بصورت اپسونین عمل می‌کنند که عمل فاگوسیتوز قارچ‌ها به‌وسیله‌ی لکوسیت‌هایی که رسپتورهای کمپلمان دارند را تشویق می‌نمایند. علاوه بر این شکاف C3، C4 و C5، قطعات محلول پیش‌التهابی C3a، C4a و C5a را آزاد می‌سازند. این آنافیلاتوکسین‌ها موجب آزاد شدن هیستامین و سایر مدیاتورها از طریق ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها می‌شوند. قدرتمندترین آن‌ها یعنی C5a همچنین دارای اثرات کموتاکتیک برای نوتروفیل‌ها است و باعث افزایش مهاجرت نوتروفیل از عرض اندوتلیوم می‌شود. بالاخره، فعال شدن کمپلمان به‌وسیله‌ی مسیر کلاسیک همچنین می‌تواند به پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی بالقوه مضر و آسیب‌رسان کمک نماید. کمپلکس‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی- C3b به‌وسیله‌ی رسپتور A کمپلمان که بر روی گلبول‌های قرمز بیان شده‌اند، اتصال یافته و سپس به این وسیله توسط ماکروفاژها در کبد و طحال برداشته شده و حذف می‌گردند. قارچ‌ها عموماً فعال‌کننده‌های بالقوه‌ی مسیر آلترناتیو کمپلمان هستند. بررسی‌ها در بیماران مبتلا به کریپتوکوکوزیس و موش‌هایی که با کریپتوکوکوس نئوفرمنس عفونی شده‌اند، فعال شدن کمپلمان در شرایط داخل بدن را مطرح کرده‌اند. اجزاء مسیر آلترناتیو در بیماران مبتلا به کریپتوکوکسمی کاملاً تخلیه شده‌اند. انکوباسیون سویه‌ی کپسول‌دار کریپتوکوکوس نئوفرمنس با سرم نرمال انسانی منجر به چسبیدن ده میلیون تا یکصد میلیون قطعه‌ی C3 در هر سلول مخمر شده است، یعنی بیش از ۱۰ برابر آنچه که به ذرات Zymosan و یا کنیدی‌های *آسپرژیلوس باند* می‌شود.

C3 بر روی کریپتوکوکوس نئوفرمنس که از ضایعات پوست جدا شده نشان داده شده است ولی در مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به مننژیت کریپتوکوکال قابل آشکار کردن نبوده و یا خیلی کم بوده است.



Truelsen و همکاران در یک مدل موشی بصورت مشابهی C3 قابل آشکاری را به راحتی بر روی سلول‌های کریپتوکوکسی که از کبد و ریه جدا شده بودند یافتند ولی بر روی سلول‌های مخمری که از بافت مغز جدا شده بودند این مولکول‌ها وجود نداشتند. غیاب اپسونیزاسیون باواسطه‌ی کمپلمان در سیستم اعصاب مرکزی، یک فاکتور ممکن برای توضیح علت تمایل و گرایش کریپتوکوکوس نئوفرمنس برای ایجاد عفونت در این محل است. به‌طور شگفت‌انگیزی در رابطه با رسوب C3 بر روی سلول‌های کریپتوکوکسی اختلاف‌هایی مرتبط با گونه‌های آن دیده می‌شود. فعال شدن به‌وسیله‌ی سرم انسان منجر به باند شدن C3 در منطقه‌ی بسیار نزدیک به حاشیه‌ی کپسولی سلول مخمری می‌شود، درحالی‌که در فعال شدن با سرم موش، C3 در زیر سطح کپسولی پوشانده می‌شود (buried) و بنابراین از دسترس رسپتورهای کمپلمان خارج می‌گردد (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱

کمپلمان احتمالاً دو عملکرد اصلی در دفاع میزبان علیه کریپتوکوکوزیس دارد؛ اپسونیزاسیون و القاء التهاب. فاگوسیتوز سلول‌های کپسول‌دار کریپتوکوکوس با کمک سرم اپسونیزه شده به وسیله‌ی ماکروفاژها در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) وابسته به کمپلمان است و می‌تواند توسط آنتی‌بادی‌های علیه رسپتورهای CR3، CR4 و CRI بلوک شود.

هر سه مسیر کمپلمان (کلاسیک، آلترناتیو و لکتین) می‌توانند به وسیله‌ی کاندیدا/آلبیکنس فعال شوند. سرم نرمال انسان دارای آنتی‌بادی‌های IgG علیه مانان می‌باشند که می‌توانند مسیر کلاسیک را فعال کنند. نشان داده شده است که لکتین متصل به مانوز (Mannose – Binding Lectin) هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در شرایط داخل بدن به سلول‌های کاندیدا/آلبیکنس می‌چسبند. برخلاف مورد کریپتوکوکوس نئوفرمنس، اکثر مولکول‌های C3 که به سلول‌های مخمری کاندیدا/آلبیکنس می‌چسبند در فرم C3b می‌باشند. همچنین برخلاف سلول‌های کپسول‌دار کریپتوکوکوس نئوفرمنس، متصل شدن بلاستوکینیدی‌های کاندیدا به ماکروفاژها در حضور سرم نرمال انسان احتمالاً FC و همچنین رسپتورهای کمپلمان را درگیر می‌کند. مولکول‌های C5a با عملکرد جذب نوتروفیل‌ها (chemoattractant) و اهمیت شناخته‌شده‌ی نوتروفیل‌ها در دفاع میزبان علیه کاندیدیازیس منتشره، با حساس‌تر بودن موش‌های دارای نقص C5 نسبت به بیماری منتشره سازگاری دارد.

قابل توجه است که بدانیم که سلول‌های کاندیدا/آلبیکنس فعالیت شبه‌رسپتورهای CR2 و CR3 کمپلمان را دارند که با ظرفیت آن‌ها برای چسبیدن به گلبول‌های قرمز گوسفند پوشانده (coat) شده با C3d و iC3b آشکار می‌شود.

سایر قارچ‌های پاتوژن نیز کمپلمان را فعال می‌کنند. کنیدی‌های *آسپرژیلوس* و هایفی‌هایی که با سرم نرمال انسان مواجه می‌شوند به قطعات C3 یعنی C3b و iC3b متصل می‌شوند. فعال شدن کمپلمان با آنتی‌ژن‌های *آسپرژیلوس* و تولید آنافیلاتوکسین‌های C3a و C5a در بروز آسم آلرژیک سهمیم پنداشته می‌شوند.

همچنین در شرایط آزمایشگاهی، فعال شدن سیستم کمپلمان برای قارچ‌های پاتوژن دیگری شامل هیستوپلازما کپسولاتوم، کوکسیدیوئیدس ایمیتیس، بلاستومایسس درماتیتیدیس، پاراکوکسیدوئیوئیدس برازیلینسیس، اسپروتریکس شنکئی و گونه‌های تریکوفیتون اثبات شده است، اما کیفیت نقش کمپلمان در دفاع میزبان علیه این قارچ‌ها کمتر روشن شده است. هیستوپلازما کپسولاتوم و بلاستومایسس درماتیتیدیس افسونیزه نشده توسط رسپتورهای کمپلمان به فاگوسیت‌ها متصل می‌شوند.

علاوه بر اجزاء سیستم کمپلمان، سایر مولکول‌های محلول سرمی در دفاع‌های ذاتی علیه قارچ‌ها شرکت می‌کنند. PTX3 (long pentraxin) یک ملکول ترشحی شناسایی است که به کنیدی‌های *آسپرژیلوس* متصل می‌شود. سلول‌های فاگوسیت‌کننده‌ی موش‌های فاقد این ملکول (PTX3) در شناسایی *آسپرژیلوس فومیگاتوس* نقص دارند و نسبت به *آسپرژیلوس* ته‌اجمی ریوی حساس می‌باشند.

بزاق حاوی پپتیدهای ضدکاندیدیائی است که شامل هیستاتین‌ها (histatins) و بتادفنسین‌ها (Beta-defensins) می‌باشند. این مسئله در توضیح استعداد بیماران مبتلا به خشکی دهان (xerostomia) به کاندیدیازیس دهانی کمک می‌کند.