

سلولهای T در هموستاز و دفاع میزبان در بافت های اپیتلیالی

سلولهای اپی تلیال سطح بدن انسان را پوشانده و مداخله ی احیاتی ما بین بدن محیط خارجی ایجاد میکنند. سلولهای T مستقر در بافت اپی تلیال جمعیت اصلی سلولهای T حاضر در بافت های اپی تلیال بوده و وظیفه حفظ سد اپی تلیالی و کمک به هموستاز بافت و ترمیم را بر عهده دارند. در این مقاله ، سلولهای T و حضور آنها در بافت بزرگ اپیتلیالی بدن یعنی اپیدرمیس و دستگاه گوارش بررسی شده و نقش آنها در حفظ بافت و ترمیم بافت، هموستاز میزبان و نقش مبارزه با میکروب ها بررسی میکنیم.

سلولهای T ، سلولهای هستند که به سرعت در تیموس رشد پیدا میکنند. هم در انسان و هم در موش جمعیت کوچکی بین (1-5٪) از T سل های در گردش و T سل های حاضر در بافتهای لنفاوی ثانویه را تشکیل میدهند، هر چند زیر مجموعه های اصلی سلولهای در مقادیر بالا بین (10-100٪) در بافتهای اپی تلیال مانند اپی در مسیر پوست ، فضای gastrointestinal tract و فضای reproductive tract حضور دارند.

سلولهای T اپی تلیالی جزئی از گروه بزرگتر لمفوسیت های مستقر در بافت هستند که به آنها لمفوسیت های IEL گفته میشود.

بافتهای اپی تلیال تشکیل دهنده شبکه ای هستند که با سلولهای خود بدن را پوشانده و ایجاد سدی در برابر محیط خارجی میکنند و در بین این سلولها ، سلولهای T قرار دارند که نقش مهمی در حفظ integrity این بافت دارند.

**بافت های اپی تلیال

پوست تهیه کننده اولین لایه دفاعی بر علیه صدمات فیزیکی و شیمیایی عمل کرده و از ورود پاتوژنها به لایه های زیرین جلوگیری به عمل میاورد. پوست دارای 2 جزء اصلی بوده : اپی درمیس و درمیس اپی درمیس تشکیل شده از چهار لایه متفاوت که متمایز کننده کراتینوسیتها ست یعنی سلولهای که 95٪ لایه اپی درمال را تشکیل داده که همواره توسط سلولهای مرده از لایه بیرونی پوشیده شده و این سلولها بطور مداوم ریزش کرده و دوباره از لایه زیرین جایگزین میشوند، 5٪ باقی سلول های اپی درمال سلولهای ایمنی هستند، یعنی سلولهای لانگرهانس و سلولهای T.

در موشهای Wild-type سلول های T لایه اپی درمال غالبا " سلولهای T هستند که به (dendritic epidermal T cells) DETC معروف هستند که البته اجزاء سیستم ایمنی لایه اپی درمیس از گونه ای به گونه دیگر متفاوت است.

این به این معناست که در انسان این تعداد از DETC ها در لایه اپی درم مشاهده نمی شود.

لایه های اپیدرم انسانی محل لانه گزینی هم سلولهای T و هم سلولهای T است. لایه پوشاننده درمال با کلاژن غنی شده ساختار محکمی و شبکه ای را برای عروق لمفاوی و عروق سرخرگی و سیاهرگی فراهم کرده و از طریق این عروق سلولها مهاجرت کننده به پوست و از پوست به راحتی ترافیکی خود را انجام می دهند. سلولهای ایمنی مستقر در لایه در میس در شرایط عادی پوست شامل ILC ها ، T cells ، T ، cells ، B cells و ماکروفاژها و NK CELL هستند .

اما لایه اپی تلیال پوشاننده مجرای معده و روده ای بافت بالقوه قوی و توانمند تقسیم شونده در پستانداران است که به صورت کامل لایه سلولی آن در هر 4-5 روز تجدید میشود. اما مجرای معده و روده ای به 2 جزء اصلی تقسیم میشود : روده کوچک و کولون که این 2 جزء شامل Crypt ها و ویلی ها است.

اکثریت سلولهای گاسترواینتستینال سلولهای اینتروسیت هستند که جذب مواد غذایی و آب را از لومن تسهیل میکنند و همانند پوست لایه زیرین هم محل تجمع سلولهای ایمنی مانند B cells ، ILC ها ، ماکروفاژها، DCها، T cells و T cells ها هستند.

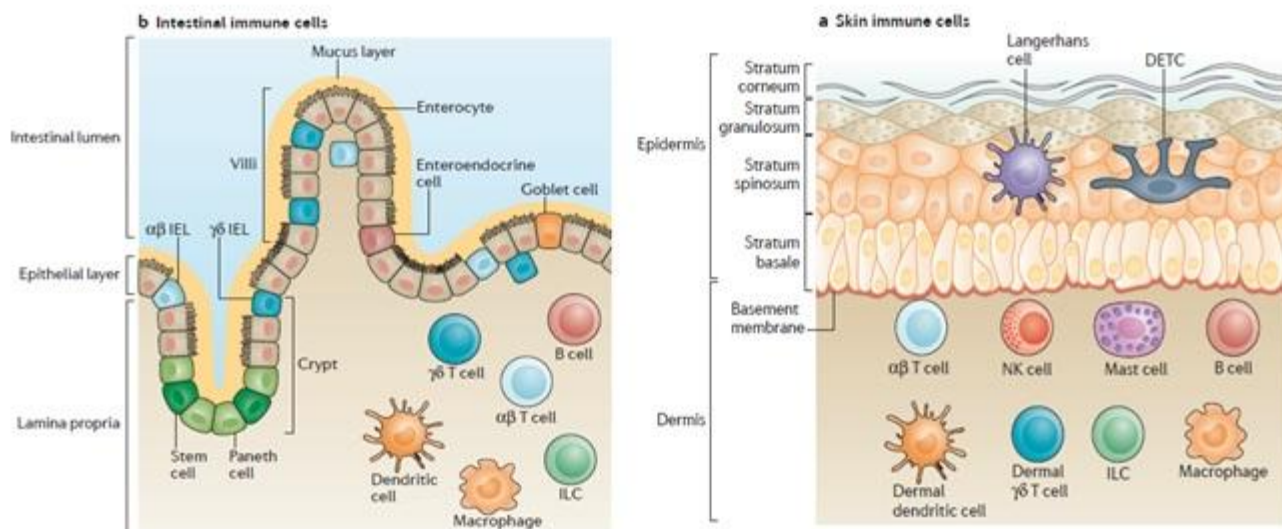
****سلولهای T در پوست و معده**

رشد و نمو سلولهای T موشی در همان زمان ابتدای جنینی با تشکیل تیموس آغاز میشود که در این بین عده ای از سلول ها رشد و نمو خود را در تیموس جنینی انجام داده و در بافت های محیطی و بافت های اپی تلیال حاضر میشوند، اما عده ای که دیرتر در تیموس تکامل میابند اکثرا" در خون و ارگان های ثانویه حاضر شده و گردش میکنند.

جمعیت سلولهای T موشی برای ساختن زنجیره های V TCR متمایز میشوند در حالی که در انسان براساس کاربرد زنجیره V متمایز میشوند.

****رشد و نمو و هموستاز**

سلولهای DETC که V 3V 1 را بیان می کنند اولین T سل ها هستند که در تیموس موش رشد و نمو می کنند اما سلولهای IEL که در روده لانه گزینی میکنند، به صورت گسترده TCR 5 V را بیان میکنند. اما با وجود تفاوت های در جمعیت T سلها سیکنالینگ IL-7R برای همه ای آنها به منظور ریکامبیشن V-J و ترانسکریپشن ژن Tcr γ در خلال رشد و نمو تیمومی ضروری است. IL-15 هم برای تنظیم ژن V 5+ در T و هم برای تکثیر هموستا تیک مورد نیاز بوده و نبود آن با نقص در حضور سلولهای DETC و IEL 5 V در موش های IL-15R-deficient دیده میشود.



ترکیب اپیتلیال و توزیع سلول های ایمنی در پوست و روده.

**مهاجرت به اپی تلیال

مطالعات نشان میدهد سیگنالینگ TCR برای رشد و تکامل سلولهای T فاکتور ضروری بوده و T سل های که سیگنالینگ TCR را به میزان کافی در تیموس جنینی دریافت کردند میزان بیشتری S1PR1 را بیان میکنند که برای خروج از تیموس ضروری است.

برای شکل دهی جمعیت پوست ، سلولهای DETC میبایست از اندوتلیال میکرو واسکولارهای پوست وارد درم و از آنجا به بافت وارد شده و به اپی درمیس مهاجرت کنند. اما بخش اساسی در این مهاجرت بیان لیگاندهای برای E سلکتین و P سلکتین ها می است که به لیگاند که خود روی اندوتلیوم بیان شده متصل میشوند. علاوه بر این بیان CC کموکاین ها نیز مهاجرت لکوسیت ها نقش به سزایی دارد. سلول های اجدادی DETC بیان CCR10 در آنها قبل از خروج از تیموس افزایش مییابد و CCR10 ، رسپتور برای CCL27 است که به میزان بالا در کراتینوسیت ها بیان میشود.

خروج تیموسی V 5+ IELs برخلاف DETC ها غیر وابسته به S1PR1 است، میزان حضور IEL ها در روده بزرگ و کوچک متفاوت است، در هر دو حضور این سلولها به چشم میخورد، اما بیشترین حضور این سلولها در روده کوچک است و مهاجرت این سلولها به روده کوچک با بیان CCR9 و ترشح CCL25 از سلولهای اپی تلیال روده تنظیم میشود.

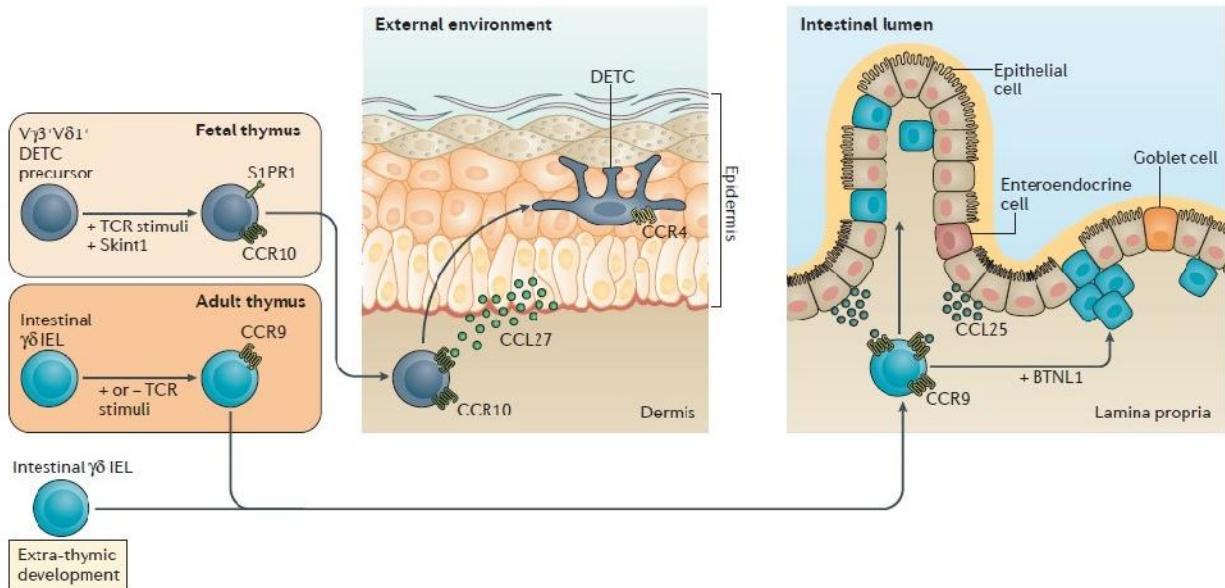
در موش های بالغ لانه گزینی V 5+ Tcell در روده کوچک به 7-integrin 4 نیز وابسته است که گردش سلول ها بین روده و بافت های لمفاوی را باعث میشود.

**سلول های T اپی درمال

در شرایط سالم ، سلولهای (DETC که حالت رگه دار به شکل درخت در پوست دارند) هم از پایین و هم به سمت بالا به سمت لایه های سطحی پوست ، گسترش پیدا میکنند. در این وضعیت دندریت های راسی آنها غیر متحرک و ثابت بوده و DETC را با اتصال به اتصالات محکم شکل گرفت توسط کراتینوسیت ها، در سر جای خود ثابت نگه میدارند درحالیکه برجستگی های فراوان این سلول ها متحرک هستند.

در شرایط هموستاتیک سلولهای DETC چسبنده هستند ، اگر چه که مورفولوژی دندریتیکی آنها اجازه ای تحریک تماسی با سلولهای همسایه مانند کراتینوسیتها، سلولهای لانگرهانس و ملانوسیت ها را داده که بدان وسیله حساسیت آن به استرس های بافتی و پاتولوژی افزایش یابد. در آزمایشی مشخص شد در موش ها Tcrd-/- که تمام زیر مجموعه های T غایب هستند ، در اپی درم سلولهای BT حضور پیدا میکنند و نیز آپوپتوز سلول های کراتینوسیت به علت نقص در تولید IGF1 که توسط DETC ها تولید میشده افزایش میابد.

کراتینوسیت های آسیب دیده و یا تحت استرس لیگاند های TCR را بیان میکنند که میتواند DETC ها را از طریق غیر وابسته به MHC فعال کند که این توانایی DETC ها به پاسخگویی به آسیب ها و استرسهای محیطی مخصوصاً " در زمان ترمیم زخم دارای نقش حیاتی است، بطوریکه در موش های Tcrd-/- نشان داده شده به علت عدم حضور DETC ها تاخیر در بهبود زخم ایجاد شده DETC های مستقر در اپی درم میتوانند با تولید سایتوکاین ، کموکاین و فاکتورهای رشد کراتینوسیت ها مانند Kgf که به نام KGF7 شناخته شده) و (KGF2 که به FGF10 شناخته شده) به بهبود زخم کمک کند. هر چند که T برای فعال شدن به سیگنالینگ TCR نیاز دارند ، اما مانند BT سل ها مولکول های کمک تحریکی CD4 ، CD8 و CD28 را بیان نمیکنند و به جای آنها مولکول های چون semaphorin (JAML) (CD100) ، C-type lectin-like receptor NKG2D که بنام KLRK1 شناخته شده) که برای فعال شدن DETC ها و روند ترمیم زخم مهم است، بیان میکنند.



رشد تیموسی و مهاجرت به اپیتلیال/در تیموس سلول های DETC با دریافت سیگنال های تحریکی از طریق TCR خود بالغ میشوند. بلوغ سلولهای DETC شامل افزایش بیان S1PR1 و CCR10 است، که با بیان S1PR1 خروج از تیموس این سلول ها و با بیان CCR10 هدایت این سلو ها به پوست تسهیل میشود. لیگاند CCR10 یعنی CCL27 توسط سلول های کراتینوسیت بیان و ترشح میشود. با قرار گیری این سلول ها در پوست بیان CCR10 در آنها کاهش و بیان CCR4 در آنها افزایش میابد. اما بلوغ سلول های IEL هم در تیموس و هم در خارج از تیموس رقم میخورد و برخلاف سلول های DETC مهاجرت ان سلول ها با بیان CCR9 و اتصال انبه لیگاند خود یعنی CCL25 که توسط سلول های اپیتلیال روده بیان میشود، رقم میخورد، در ادامه افزایش تکثیر این سلول ها توسط بیان butyrophilin-like protein 1 (BTNL1) در انتروسیت ها تسهیل میشود.

IELs** های روده

برخلاف DETC، IEL ها روده بسیار متحرک بوده و در طول اپی تلیوم روده مهاجرت میکنند ، اهمیت این سلول ها در آزمایشی در موش های $Tcrd^{-/-}$ با کاهش تکثیر سلولهای اپی تلیال هم در روده کوچک و هم در کلون مشخص شده ، مدلی که به صورت گسترده برای مطالعه intestinal epithel repara مطالعه میشود، مدل موشی کولیت القا شده با دکستران سدیم سولفات (DSS) است ، موشهای $Tcrd^{-/-}$ و یا $Kgf^{-/-}$ در معرض DSS ، میزان آسیب بافتی در آنها شدیدتر بوده و ترمیم اپی تلیوم در آنها با نقض همراه بوده، در روده نیز سلولهای IEL با تحریک CD100 ، KGF ، را ترشح میکنند و کولیت القا شده با DSS در موشهای $CD100^{-/-}$

بسیار شبیه به کولیت در موش های -/Tcrd بوده و با افزایش التهاب همراه بوده. IEL ها JAML را در سطح خود بیان میکنند که با اتصال به لیگاند خود باعث فعال شدن روند ترمیم در بافت روده توسط IEL ها میشود. در بسیاری از مدل های موشی التهاب روده و کولیت، فقدان T سلها با افزایش سطح IFN در اپی تلیوم روده همراه بوده و ترانسفر IEL ها به مدل های موشی -/Tcrd منجر به کاهش التهاب و کاهش IFN و کاهش کولیت و افزایش تولید TGF 1 از IEL های روده بوده پس بطور خلاصه میتوان چنین برداشت نمود که رابطه تنگاتنگ بین سلولهای اپی تلیال T و سلولهای مجاورش اجازه ای ارتباط موثر و کمک به حفظ هموستاز بافت و نیز بازگشت به حالت ثابت و دائمی به دنبال آسیب و استرس را میدهد.

**سلولهای T و میکروارگانسیم های روده ای

از آنجائیکه که روده محل زندگی میلیونها باکتری و میکروارگانسیم زنده است، پس میبایست تعادلی بین سلولهای مستقر در آنجا، سیستم ایمنی و این میکروارگانسیم ها برقرار باشد. در فضای روده، رابطه همزیستی بین میزبان و میکروارگانسیم های هم سفره تا اندازه ای با محدود سازی رابطه سلول اپی تلیال با باکتری حفظ شده و این جدایی با تولید موکوس IgA و AMP های (پپتید های ضد میکروبی) حفظ شده که برای محدود سازی ایمنی آداپتیوهم به کار میرود.

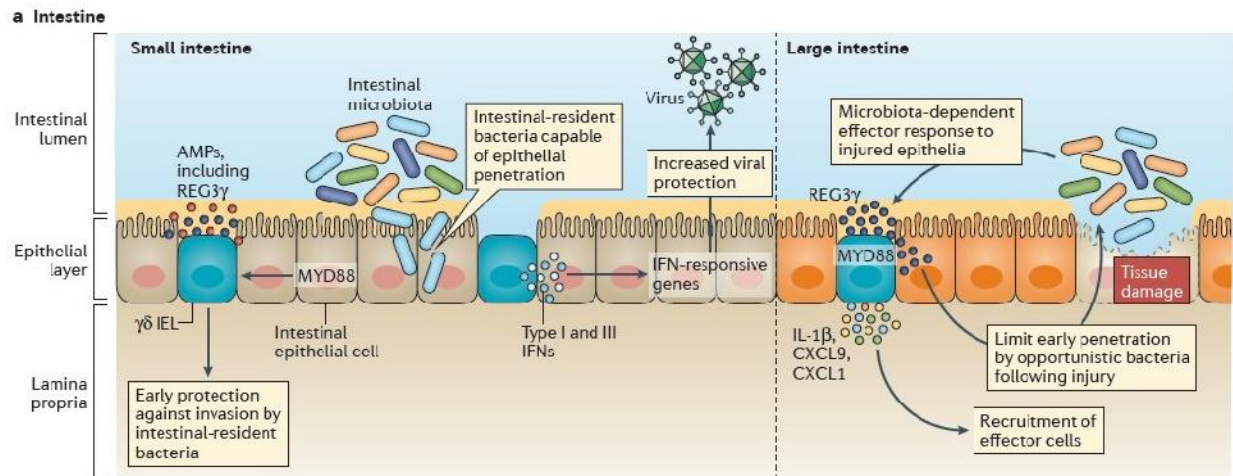
یکی از موارد IEL ها روده تولید میکند regenerating islet-derived protein (REG3) و(از جمله AMP تایپ C-Lectin است که قادر به شناسایی باکتریهای گرم مثبت بوده و بعد شناسایی موجب تشکیل فضای نفوذپذیر هگزامریک در غشاء به منظور کشتن مستقیم باکتری میشود که تولید REG3 از سلولهای IEL با تحریک سلولهای اپی تلیالی در پاسخ به باکتریهای که به لایه موکوسی نفوذ کرده و سلولهای اپی تلیال را مورد تهاجم قرار دادند تولید میشود. پروفایل ترانسکریپشنال IEL نشان دهنده افزایش بیان ژنهای سایتولیتیک مانند گرآنزیم B و A در مقابله با پاتوژن ها در سلول های آلوده بوده، هم چنین آنالیز CD3-redirceted lysis assay و مشاهدات تجربی نشان داده که IEL ها میتوانند سلولهای هدف را بکشند و نقش مثبت این سلولها در مدل های موشی عفونت ها مشاهده شده.

T و میکروارگانسیم های پوست

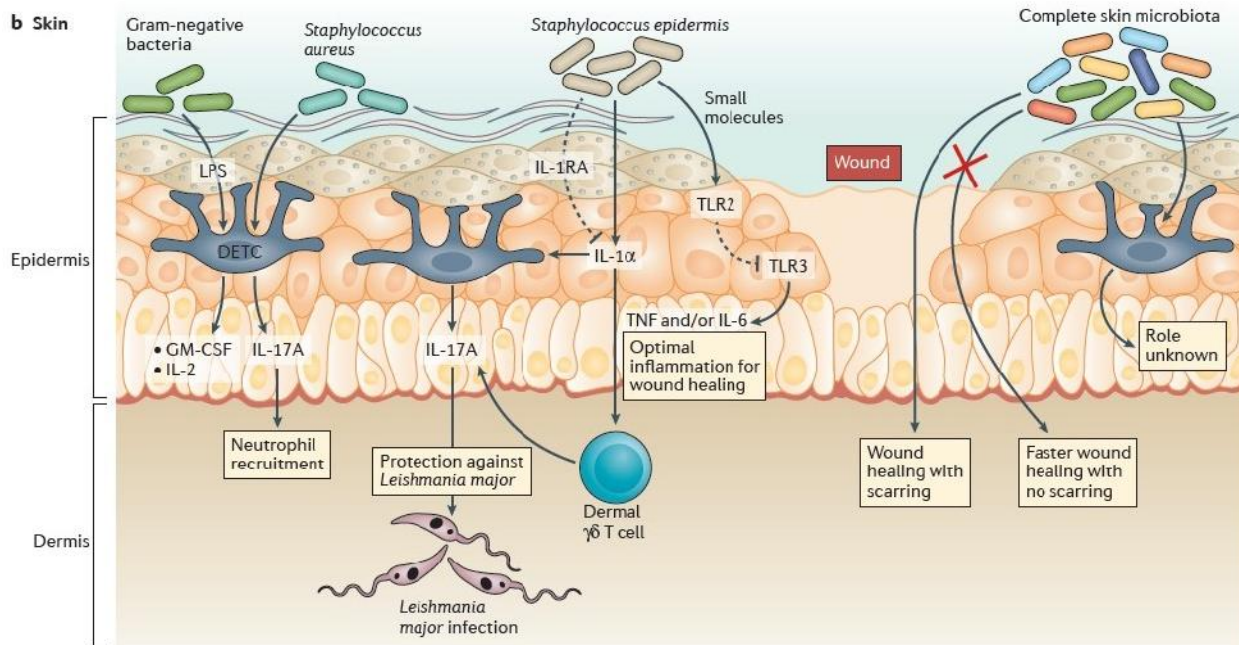
در پوست این سلولها به دنبال ایجاد زخم، تحت تاثیر IL-17A، کرایتنوسیت ها را برای تولید AMP ها از جمله REG3 تحریک میکنند، بدینوسیله پاسخ های ضد میکروبی را فعال کرده و به دنبال آن تکثیر کرایتنوسیتها را به دنبال آسیب بافتی تحریک میکنند. هم چنین اگر چه تولید IL-17A از DETC ها موضوع مورد بحث است اما تولید IL-17A از یکی از زیرمجموعه های DETC ها به دنبال زخم و پاسخ تماسی از دیاد حساسیت به اثبات رسیده.

DETC‌ها می‌توانند پاسخ‌های ضد میکروبی را با بکارگیری و فراخوانی نوتروفیل‌ها در طی عفونتی چون عفونت استافیلوکوکوس ارئوس به کار بیاورند. همچنین DETC‌ها می‌توانند مستقیماً در پاسخ به باکتری‌ها گرم منفی از طریق تحریک همزمان با LPS برای تولید سایتوکاین، شرکت کنند. این پاسخ می‌تواند با تحریک همزمان با LPS و نیز تحریک TCR تشدید شود.

توان‌کنندگی این سلول‌ها در مطالعات اخیر که در آن DETC با کانکاوآلین A و IL-2 کشت شده به اثبات رسیده، در مطالعات گذشته نیز اهمیت این سلول‌ها در کشتن و تنظیم بدخیمی‌های کوتانتوس از طریق میان‌کنش NKG2D به اثبات رسیده بود.



مدل پیشنهادی نقش‌های IELs در تولرانس و دفاع علیه پانوژن‌ها | سلول‌های IEL عملکرد ضد میکروبی خود را از طریق مسیر MYD88 انجام می‌دهند که در نهایت موجب آزادسازی پپتیدهای ضد میکروبی من جمله REG3 می‌شود. همچنین سلول‌های IELs فعال شده می‌توانند IFN‌های تیپ یک و سه را ترشح می‌کنند. این سلول‌ها با این نقش‌های خود جلوی نفوذ اولیه باکتری‌ها را می‌گیرند. همچنین این سلول‌ها سایتوکاین‌های التهاب‌زا مانند IL-1 و کموکاین‌هایی چون CXCL9 و CXCL1 را ترشح می‌کنند که به فراخوانی سایر سلول‌ها به محل آسیب کمک می‌کند.



سلول های DETC در پوست با شناسایی LPS قادر به پاسخگویی به باکتری های گرم منفی از طریق تولید GM-CSF و اینترلوکین 2 هستند. DETC ها همچنین میتوانند در پاسخ به استافیلوکوکوس ارئوس با تولید IL17 پاسخ داده و سایر سلول ها را فراخوانند. حضور استافیلوکوکوس اپیدرمیس IL1receptor signaling در پوست را با تحریک کراتینوسیت ها برای تولید IL-1 تنظیم میکند، که موجب تولید IL17A از سلول های DETC میشود که این امر موجب ایجاد protection علیه لیشمانیا ماژور میشود. همچنین نشان داده شده که روند بهبود زخم در موش های Germ-free سریع تر از موشهای خانگی رخ میدهد که این امر نشان دهنده نقش منفی میکروبیوتا در بهبود زخمها و ترمیم است.

نتیجه گیری

سلولهای T مستقر در بافت در وضعیت مطلوب برای حفظ بافتهای اپی تلیالی، قرار گرفته اند این سلولها نه تنها فاکتورهای رشد ضروری را تولید میکنند که برای حفظ همستاز بافت ضروری است ، بلکه به دنبال آسیب میتوانند به بازگردایی بافت به حالت عادی کمک کنند و اما همچنین میتوانند برای بخش بندی کردن و محدود کردن پاتوژن ها به سیستم ایمنی هم عمل نمایند.

با توجه به اینکه این سلول ها بیشتر در سطوح اپیتلیالی حضور دارند، پس نقش مهمی در دفاع میزبان علیه ورود پاتوژن ها به داخل بدن ایفا میکنند، اما تا کنون اطلاعات جامعی در مورد این سلول ها به دست نیامده و با

وجود اینگکه در طی چند سال اخیر مطالعات رودی این سلولها گسترش پیدا کرده ، هنوز موضوعات زیادی برای تحقیق برروی این سلولها وجود دارد.

منبع : سایت ایمونولوژی و آلرژی ایران