

پاسخ سیستم ایمنی در برابر قارچ‌ها

بخش سوم

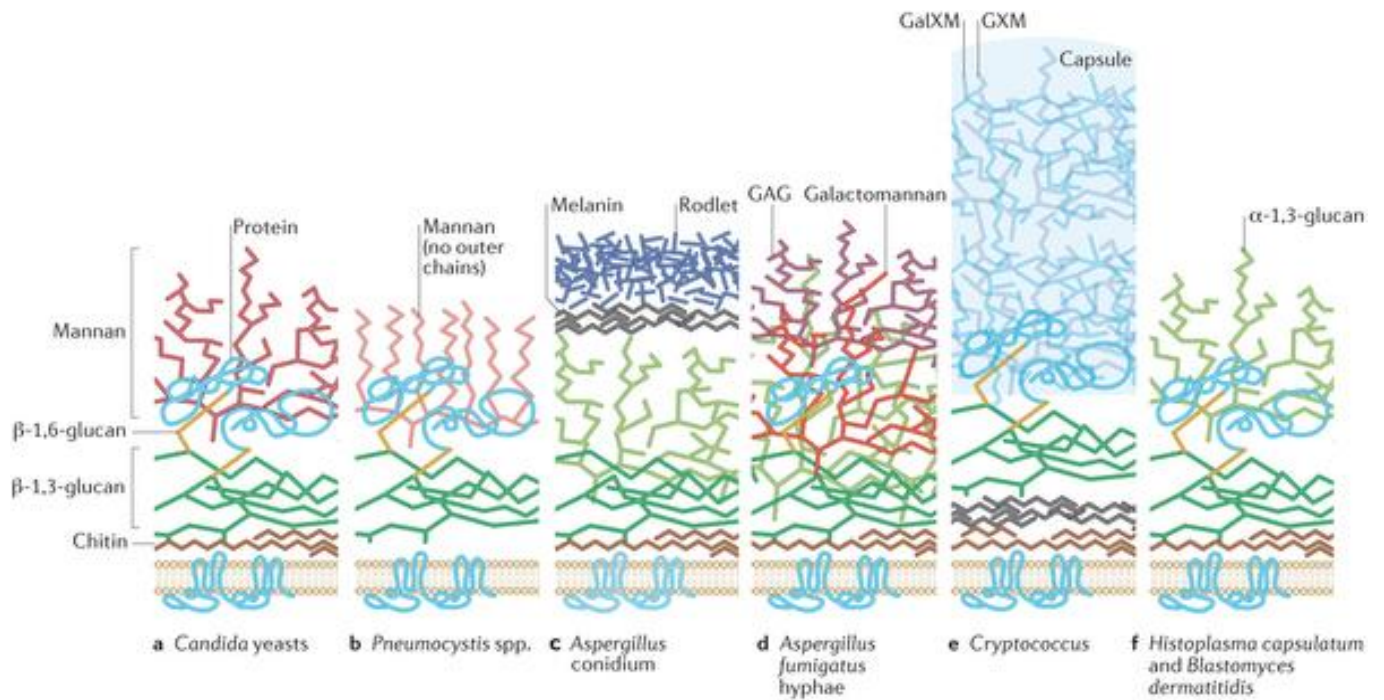
دکتر محمد قهری

www.ghahri.ir

نقش آنتی‌بادی در دفاع علیه عفونت‌های قارچی

مطالعات جدید بر پیچیدگی‌های مربوط به اثرات متقابل ایمنی هومورال و سلولار و تا حدی ماهیت ساختگی این بخش ساده از پاسخ ایمنی تطبیقی تأکید کرده‌اند، با این حال برای بسیاری از قارچ‌های مهم از نظر پزشکی نقش مهم برای آنتی‌بادی‌های اختصاصی در ایمنی طبیعی ثابت‌نشده باقی مانده است. بر عکس بیماران مبتلا به ایمنی سلولی آسیب‌دیده و یا مبتلایان به نوتروپنی و افرادی که درگیر هایپوگاماگلوبولینمی هستند استعداد خاصی نسبت به توسعه‌ی عفونت‌های قارچی تهاجمی از خود نشان نمی‌دهند و مطالعاتی که همبستگی بین حضور آنتی‌بادی اختصاصی و حفاظت را نشان دهند نتایج متضادی را بیان می‌کنند، بعلاوه در مدل‌های حیوانی آسپرگیلوز، بلاستومایکوز و کوکسیدیوئیدومایکوز تاکنون هیچگونه اثر سودمندی از استعمال سرم ایمن نشان داده نشده است. همچنین حیوانات فاقد سلول‌های B به نظر نمی‌رسد که نسبت به هیستوپلاسموز و کاندیدیازیس مخاطی حساسیت بیشتری داشته باشند. با این اوصاف بررسی‌های آزمایشگاهی (in vitro) برای کاندیدا/آلبیکنس، کریپتوکوکوس نئوفرمنس و هیستوپلاسما کیسولاتوم، فعالیت افزایش‌یافته‌ی سلول‌های اجرائی (مؤثر) را در حضور آنتی‌بادی به نمایش گذاشته است و مطالعات روی حیوان آزمایشگاهی که با استعمال آنتی‌بادی در آن تغییر و تبدیل بیماری نشان داده شده باشد - اهمیت یا پیچیدگی‌های مربوط به نقش آنتی‌بادی در عفونت طبیعی هرچه باشد- استفاده‌ی غیرفعال (passive) آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای بیماران مبتلا به این دسته از میکوزها می‌تواند مفید باشد. تحقیقات مربوط به آنتی‌بادی‌های منوکلونال علیه کاندیدا/آلبیکنس و کریپتوکوکوس نئوفرمنس نشان داده است که بسته به ویژگی و ایزوتایپ آنتی‌بادی‌ها، آنها ممکن است اثرات حفاظتی، خنثی، یا درواقع افزایش بیماری داشته باشند، یافته‌ای که ممکن است به شرح و توضیح نتایج ناسازگار مطالعات قبلی مربوط به سرم‌های پلی‌کلونال کمک نماید. سرم‌های ایمنی که بطریق تجربی علیه کاندیدا/آلبیکنس تهیه شده است برحسب نحوه‌ی آماده‌سازی و طریقه‌ی تلقیح، حاوی آنتی‌بادی‌هایی علیه اجزاء آنتی‌ژنیک مختلف (بیش از ۵۰ جزء) می‌باشد. سه نوع از مطالعات مطرح کرده‌اند که ایمنی هومورال در حفاظت علیه کاندیدیازیس منتشره تا حدی نقش دارد؛ نخست اینکه موش‌هایی که سلول‌های B دارای آنتی‌بادی سطحی IgM آنها را تخلیه کردند، افزایش حساسیت نسبت به کاندیدیازیس سیستمیک نشان دادند. دوم اینکه برای برخی اما نه همه‌ی آنتی‌بادی‌های اختصاصی بر ضد کاندیدا یک همبستگی بین حضور آنتی‌بادی و حفاظت یافت شد و سوم اینکه طی برخی مطالعات معلوم شد که استفاده از آنتی‌بادی اختصاصی شامل آنهائیکه علیه Heat shock Protein 90 و اپی‌توپ‌های مانان هستند در درمان مدل‌های حیوانی عفونت منتشره سودمند هستند.

مکانیسم‌های حفاظت از کاندیدیازیس مخاطی ممکن است در هر محلی اختصاصی باشد. در حالیکه ایمنی با واسطه‌ی سلولی برای حفاظت علیه کاندیدیازیس اوروفارنژیال (دهانی حلقی) و ازوفانگال (مری) اهمیت دارد و بیماری واژن ممکن است در نتیجه‌ی پاسخ بیش از اندازه‌ی ایمنی ذاتی باشد، تنها شواهد محدودی وجود دارد که نقش مهم ایمنی هومورال را در هر یک از این نواحی مخاطی نشان دهد. کمبود IgA با بیماری بسیار شدیدتر مخاطی ارتباط ندارد. هیچگونه اختلاف در سطوح آنتی‌بادی‌های اختصاصی بر ضد کاندیدا در بزاق افراد HIV مثبت مبتلا یا غیر مبتلا به کاندیدیازیس دهانی وجود نداشته است. علاوه بر این، سطوح واژینال IgA و IgG اختصاصی بر ضد کاندیدا در زنان مبتلا به کاندیدیازیس واژن و یا غیر مبتلا به آن مشابه هم بوده است و حضور آنتی‌بادی از عفونت عودکننده محافظت نمی‌کند. با این اوصاف برخی از مطالعات حفاظت علیه واژینیت کاندیدیایی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی (rat) را بوسیله‌ی تجویز آنتی‌بادی اختصاصی بر ضد اسپارتیل پروتئیناز و آنتی‌ژن‌های مانان نشان داده‌اند. اکثر بیماران مبتلا به کریپتوکوکوزیس دارای کمبودهایی در ایمنی سلولی خود هستند اما برخی شواهد مطرح می‌کنند که ممکن است ایمنی هومورال نیز نقشی در حفاظت داشته باشد. مواردی از کریپتوکوکوزیس در بیماران با سندرم IgM بسیار بالا و هایپوگاماگلوبولینمی وجود دارد. در بیماران مبتلا به مننژیت کریپتوکوکوسی، حضور آنتی‌بادی اختصاصی یک علامت پروگنوستیک خوب است و ظهور آنتی‌بادی در مایع مغزی نخاعی می‌تواند با بهبود همراه باشد، با این حال برخی مطالعات پاسخ آنتی‌بادی طبیعی نسبت به کریپتوکوکوس نتوفرمنس را مطرح می‌کنند که اغلب آنتی‌بادی‌های ضد کپسولی که اپسونیک نیستند و ممکن است حفاظتی نباشند، غلبه دارند. اگرچه مطالعات قدیمی‌تر با سرم‌های پلی‌کلونال نتایج خوبی نداشته‌اند، گروه‌های متعددی از محققین اکنون اثرات مفید استفاده از آنتی‌بادی منوکلونال اختصاصی علیه جزء گلوکوروونوکسیلومانان کپسول پلی‌ساکاریدی کریپتوکوکال و همینطور یک پپتید که مقلد این آنتی‌بادی است را نشان داده‌اند. هم ایزوتیپ و هم ویژگی، مؤلفه‌های مهمی برای کارایی هستند و همانند کاندیدا/آلبیکنس، در اینجا نیز آنتی‌بادی‌های حفاظتی و غیرحفاظتی شرح داده شده‌اند. تغییر رده‌ی آنتی‌بادی (class switching) غیرحفاظتی IgG3 به شکل دیگری مانند آنتی‌بادی IgG1 آن را به فرم آنتی‌بادی حفاظت‌کننده درمی‌آورد. اهمیت ویژگی ظریف با این حقیقت نشان داده شده است که دو نوع آنتی‌بادی IgM مشتق‌شده توسط موتاسیون سوماتیک از یک سلول B، یکی محافظتی و دیگری غیرمحافظتی بوده است. به‌تازگی آنتی‌بادی‌های منوکلونال بر ضد یک پروتئین شبه‌هیستونی سطح سلولی هیستوپلازما کپسولاتوم، بقاء حیات موش‌هایی را که قبلاً از طریق بینی عفونت به آنها القاء شده بود را افزایش داده است.



کارتونی از اجزاء تشکیل دهنده دیواره سلولی قارچ‌ها

بقاء طولانی مدت مرتبط با افزایش سطح IL-4 و IL-6 و اینترفرون گاما و کاهش التهاب در ریه‌ها و کاهش بار یا حجم توده‌ی قارچی (burden) بوده است. در شرایط آزمایشگاهی، آنتی‌بادی فاگوسیتوز را افزایش می‌دهد و از رشد هیستوپلازما کپسولاتوم بوسیله ماکروفاژهای موشی جلوگیری می‌کند. مکانیزم‌هایی که در طی آن آنتی‌بادی‌های خاصی دوره‌ی عفونت‌های قارچی را بهبود می‌بخشند در حال تحقیق و بررسی هستند.

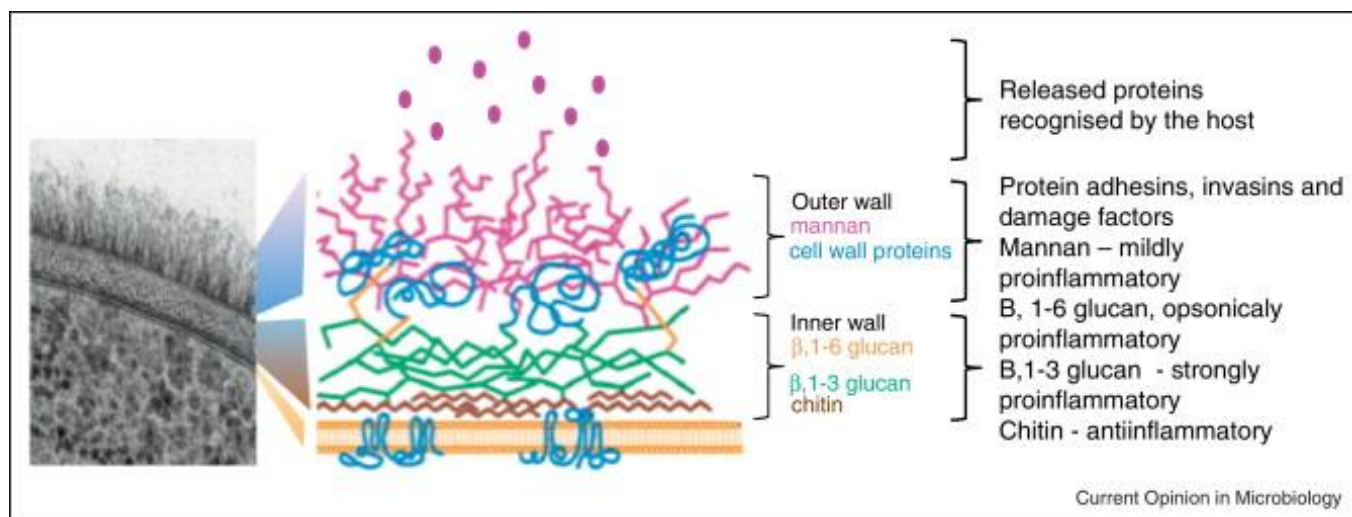
آنتی‌بادی‌های ضد مانان کاندیدا/آلبیکنس ممکن است با چسبندگی (adhesion) مداخله کنند و منجر به رسوب سریع کمپلمان بر روی سلول‌های قارچی شده و به این وسیله فعالیت کاندیداکشی فاگوسیت‌ها را تشدید کنند.

آنتی‌بادی برضد HSP90 به HSP قارچی بر روی سطح سلولی کاندیدا متصل می‌شوند و دارای فعالیت ضدقارچی مستقیم هستند، هرچند که ممکن است فوایدی از مهار HSP انسانی بدست آید که درگیر در مسیرهایی است که منجر به شوک گردش خونی می‌شود.

آنتی‌بادی‌های ضد کریپتوکوکال می‌توانند اپسونین‌های پر قدرتی باشند و نشان داده شده که بیان آنتی‌ژن کریپتوکوکال و فعالیت نوتروفیل‌ها، سلول‌های منوکلتر و سلول‌های کشنده‌ی طبیعی بر ضد کریپتوکوکوس نئوفرمنس را افزایش می‌دهند.

آنتی‌بادی‌های ضد کپسولی نیز سبب کلیرانس گلوکورونوگلیکومنانان بالقوه مضر (GXM) و کاهش رهاسازی GXM از کپسول می‌شوند و بسیاری از اثرات سرکوبگری ایمنی GXM را لغو می‌کنند.

اکنون داده‌های زیادی هستند که یک واکنش پیچیده بین آنتی‌بادی‌های حفاظتی بر ضد GXM و ایمنی سلولی را مطرح می‌کنند. اثرات سودمند یک آنتی‌بادی IgG1 در موش‌های دارای ایمنی شایسته، در موش‌هایی که نقص توأم ایمنی شدید (نقص B-cell و T-cell) دارند، در موش‌های دارای نقص CD4 T-cell یا در موش‌هایی که اینترفرون گامای آنها از کار انداخته شده است دیده نمی‌شود. متعاقباً حفاظت با واسطه‌ی آنتی‌بادی با تغییرات رو به پائین (downregulation) در سیتوکاین‌های ربه و نیز سیتوکاین‌های Th1 و Th2، B-cell، iNOS و زمینه ژنتیکی موش مرتبط بوده است



سطح مقطع دیواره سلولی کاندیدا آلبیکنس (TEM) و کار تونی که نمایش‌دهنده‌ی ترتیب قرار گرفتن اجزای دیواره سلولی است

این مشاهدات و سایر یافته‌ها منجر به این شد که casadevall و Pirofski مطرح کنند که آنتی‌بادی‌ها در اوائل دوره‌ی عفونت به کاهش التهاب کمک می‌کنند، اما همچنین دارای اثرات ضدالتهابی مفیدی هستند که موجب کاهش آسیب در عفونت‌ استقراریافته است. آنتی‌بادی‌های اختصاصی ممکن است همچنین یک نقش حساس (critical) در پاتوژنز پاسخ‌های آلرژیک نسبت به قارچ‌های استنشاق‌شده داشته باشند؛ بعنوان مثال واکنش‌های با واسطه‌ی IgE نسبت به آلرژن‌های قارچی ممکن است در برخی حملات آسماتیک سهم داشته باشند. IgE اختصاصی ضدقارچی و IgG ممکن است در پاتوژنز رینوسینوزیت مزمن در بعضی از بیماران درگیر شود و آنتی‌بادی‌های رسوبی علیه آنتی‌ژن‌های قارچی مسئول برخی تظاهرات آلوئیت آلرژیک اکسترینزیک از طریق تشکیل کمپلکس‌های ایمنی هستند.

