



JAMS

مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک

دوره بیست و یکم، شماره پنجم، مهر و آبان ۱۳۹۷

journal homepage: <http://jams.arakmu.ac.ir>



مقاله مروری

فلسفه وجودی سیستم ایمنی: دفاع یا هوموستاز؟

علی قضاوی^{۱،۲}، علی گنجی^۱، محسن خاکی^۱، قاسم مسیبی^{۱*}

۱. گروه ایمنولوژی و میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲. مرکز تحقیقات طب سنتی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۳. مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: در مورد پیدایش سیستم ایمنی دو فلسفه مطرح است: فلسفه دفاعی و فلسفه هوموستاز. در این مقاله‌ی مروری، نگاهی فراتر از پیش به فلسفه وجودی سیستم ایمنی خواهیم داشت، نگاهی که در آن نقش دفاعی سیستم ایمنی، تنها بخشی از وظایف هوموستاتیک آن قلمداد می‌شود.

مواد و روش‌ها: جستجوی مقالات در مدلاین با استفاده از کلیدواژه‌های Homeostasis، Immunculus، Natural autoantibody، Evaluation و Immune system انجام شد.

یافته‌ها: هوموستاز مهم‌ترین وظیفه سیستم ایمنی و فلسفه پیدایش این سیستم است، به طوری که نقش دفاعی آن نیز تنها بخشی از وظایف هوموستاتیک می‌باشد. آنتی‌بادی‌های طبیعی با نشان دادن تغییرات کیفی و کمی در ترکیب آنتی ژنیک بدن، این وظیفه را تحت عنوان انعکاس ایمنی ایفا می‌کنند و می‌توانند به عنوان نشان‌گرهایی جهت پیش‌آگهی از بیماری‌های مختلف عمل نمایند.

نتیجه‌گیری: اگرچه پیشرفت‌های زیادی در توضیح نقش هوموستاتیک سیستم ایمنی صورت گرفته است، ولی هنوز جای کار بسیاری برای مشخص شدن تمامی ابعاد آن وجود دارد.

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۵/۰۲

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۶/۱۹

تاریخ انتشار: ۹۷/۰۸/۱۵

واژگان کلیدی

آتو آنتی‌بادی طبیعی

ایمونکولوس

دفاع

هوموستاز

* نویسنده مسئول:

قاسم مسیبی

آدرس پستی: ایران، اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه ایمنولوژی و میکروبیولوژی.

تلفن: +98 86 3417 3548

نمابر: +98 86 3417 3548

E-mail:

ghasemmosayebi@arakmu.ac.ir

۱. مقدمه

از جنبه تاریخی، ایمونولوژی شاخه‌ای از علم میکروبیولوژی است و به دلیل غالب بودن تفکر میکروبیولوژیست‌ها، دلیل پیدایش سیستم ایمنی، جنگ علیه بیگانگان قلمداد گردید. از این‌رو، سلول‌های این سیستم به‌صورت نمادین، ژاندارم یا مرزبان نامیده شدند. بر اساس این تفکر که هنوز ادامه دارد و اولین و رایج‌ترین فلسفه پیدایش سیستم ایمنی می‌باشد، این سیستم نقش سرباز دفاعی داشته و فلسفه پیدایش آن در تمام ارگانیس‌های زنده، از آغازیان تا انسان، دفاع در برابر مهاجمان به عنوان لازمه‌ی بقای موجودات قلمداد می‌شود.

ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی، دو مکانیسم دفاعی در برابر مهاجمان هستند. در این راستا، ایمنی ذاتی توانست برای هزاران سال، توازن را بین میکروارگانیس‌ها و مهره داران به منظور تنازع بقاء برقرار نماید. تا این‌که در طی روند تکامل، با تغییر شکل و کاربرد قوس‌های کمکی آبشش قدامی آبزیان، اولین مهره‌داران آرواره‌دار پا به عرصه حیات گذاشتند. باز و بسته شدن بهتر دهان به نوبه خود باعث شد تا دهان بزرگ‌تر شود و خوردن جانوران بزرگ‌تر و متنوع‌تر نیز از طریق آن ممکن شد. تغییر در رژیم غذایی به‌واسطه‌ی بروز خصلت درنده‌خوبی باعث افزایش آسیب‌های داخلی و عفونت‌های جدیدی شد، به‌گونه‌ای که دیگر سیستم ایمنی ذاتی برای حل آن راه‌کار مناسبی نداشت. نتیجه‌ی فشار تکاملی ایجادشده جهت رفع این معضل، ایجاد یک «انفجار بزرگ در سیستم ایمنی» (Immunological Big Bang) در ۵۵۰ میلیون سال قبل بود که پیدایش ایمنی اکتسابی را به‌دنبال داشت (۱-۳).

دانشمندان در خصوص پیدایش ایمنی اکتسابی، دو فرضیه را مطرح کرده‌اند؛ فرضیه اول، منشأ ایمنی اکتسابی را انتقال افقی یک ترانسپوزون از یک پروکاریوت به داخل ژن‌های ابر خانواده ایمونوگلوبولین‌های یک مهره‌دار اولیه می‌داند که نهایتاً باعث ایجاد «ژن‌های فعال‌کننده نوترکیبی» (RAG, Recombination Activating Gene) در مهره‌داران آرواره‌دار شد. این ژن‌ها توان بازآرایی قطعات ژنی

سازنده گیرنده‌های لنفوسیتی را اهدا نمودند. ترانسپوزون‌ها عناصر ژنتیکی متحرکی هستند که با تولید آنزیمی به‌نام ترانسپوزاز، ژن‌های خود را وارد ژنوم موجودات زنده می‌کنند و از این طریق صفات جدید مفید یا مضر را به آن‌ها هدیه می‌نمایند. فرضیه دوم، منشأ ایمنی اکتسابی و سیستم عصبی را مشابه می‌داند. بر این اساس، گروهی بر این باورند که سیستم ایمنی و عصبی اجداد مشترکی داشته‌اند (۴، ۵) و گروهی دیگر معتقدند سلول‌های «ستیغ عصبی» (Neural Crest) به عنوان سلول‌های بنیادی چند ظرفیتی و مهاجر، علاوه بر تشکیل اندام‌های مختلف از جمله آرواره، باعث ایجاد ایمنی اکتسابی نیز شدند (۸-۶). شناسایی اختصاصی و ایجاد خاطره، از جمله ویژگی‌های مشترک سیستم‌های عصبی و ایمنی است. سیستم عصبی قادر به تولید بسیاری از سایتوکاین‌های سیستم ایمنی و از طرف دیگر، سیستم ایمنی نیز قادر به تولید بسیاری از نوروترانسمیترهای سیستم عصبی می‌باشد. بنابراین تعامل سیستم عصبی و ایمنی جهت حفظ هوموستاز در مهره‌داران ضروری است.

در مقابل طرفداران فلسفه اول که مهم‌ترین نقش سیستم ایمنی را دفاعی می‌دانستند، نظریه‌پردازانی نیز اصلی‌ترین نقش سیستم ایمنی را هوموستاز معرفی کردند. هوموستاز پدیده‌ای است که یک ارگانیس‌م، تعادل محیط داخلی خود را از طریق خودتنظیمی جهت تعامل با جهان بیرون حفظ می‌کند. از این‌رو تمام ارگانیس‌م‌ها مجهز به مکانیسمی برای حفظ آن هستند. اگر بنیان‌گذاران ایمونولوژی به‌جای میکروبیولوژیست‌هایی چون لویی پاستور (Louis Pasteur) و پل ارلیخ (Paul Ehrlich)، فیزیولوژیست‌هایی چون ایوان پیترووویچ پاولوف (Ivan Petrovich Pavlov) یا والتر بردفورد کانن (Walter Bradford Cannon) بودند، چه تصویری از ایمونولوژی در اختیار ما قرار می‌گرفت؟ از منظر نگرش این دانشمندان، احتمالاً سیستم ایمنی به‌جای شغل «سربازی» به منظور نقش دفاعی، شغل «خانه‌داری» جهت ایفای نقش هموستاتیک را عهده‌دار می‌شد.

و Evaluation, Natural autoantibody, Immunculus
Immune system انجام شد.

۳. بحث

مطالعه‌ی سیستم‌های موجودات زنده مشخص ساخت که عملکرد متفاوت سلول‌ها، از طریق مولکول‌های ارتباط‌دهنده هدایت می‌گردد. نقش اصلی مولکول‌های سیستم ایمنی به عنوان یکی از انواع ارتباط‌دهنده‌های بین سلولی، ایجاد هماهنگی و هارمونی در میان کنش‌های بین سلولی است.

در حقیقت، دفاع از خود به دلیل دفاع در برابر مهاجمان بیرونی ایجاد نشد، بلکه لازمه‌ی حفظ یکپارچگی و تعادل سلول‌های بدن بود. عدم پاسخ دفاعی در برابر فلور نرمال دستگاه گوارش که برای حفظ سلامت انسان ضروری‌اند نیز در راستای وظیفه‌ی هموستاتیک سیستم ایمنی است نه وظیفه‌ی دفاعی آن (۱۴). وجود سیستم ایمنی در حیوانات آزمایشگاهی که در محیط فاقد میکروب پرورش یافته‌اند نیز تاکید می‌کند که برای سیستم ایمنی باید نقشی فراتر از دفاع متصور بود (۱۵).

سیستم عصبی و سیستم غدد درون‌ریز، به‌عنوان سیستم‌های حفظ هموستاز در بدن، جهت عملکرد مناسب خود به سیستم ایمنی وابسته‌اند (۱۶). سیستم ایمنی همانند سیستم عصبی با حجم زیادی از اطلاعات روبروست. سیستم ایمنی با مدیریت این اطلاعات به حفظ هموستاز میزبان کمک می‌کند. این فرآیند با سنجش اطلاعات توسط حسگرهای این سیستم آغاز می‌شود. سپس اطلاعات تفسیر می‌گردد و با فراخوانی و به‌کارگیری لکوسیت‌های مناسب، ایمنی ذاتی وارد عمل می‌شود. در صورت لزوم، این اطلاعات به سایر اجزای سیستم ایمنی مثل سلول‌های T و B نیز مخابره شده و پای ایمنی اکتسابی نیز به مناقشه باز می‌گردد. این اطلاعات در سیستم ایمنی اکتسابی ذخیره می‌گردد و طی چالش‌های بعدی به سرعت در اختیار واحدهای عملکردی قرار می‌گیرد (۱۷-۱۹).

یکی از دانشمندان طرف‌دار و ارائه‌دهنده فلسفه وجودی سیستم ایمنی در ایجاد هموستاز، الی مچنیکوف (Élie Metchnikoff) پدر ایمونولوژی مدرن بیش از ۱۲۰ سال قبل بود. او حتی نقش دفاعی سیستم ایمنی (فلسفه دفاعی) جهت حفاظت فردی در برابر میکروب‌های پاتوژن را در راستای حفظ تعادل (فلسفه هموستاتیک) در سیستم ایمنی می‌دانست. به عبارت دیگر، او تنها نقش ژاندارمی برای سیستم ایمنی قائل نبود و در حقیقت نقش دفاعی سیستم ایمنی را در راستای تعهد دیرینه‌ی آن مبنی بر حفظ یکپارچگی موجود زنده در شرایط ایده‌آل و مراقبت از آن در برابر فشارهای داخلی و خارجی و هم‌چنین ترمیم ضایعات وارده از این فشارها بیان نمود (فلسفه دوم: نقش هموستاتیک). شاید نظریه‌ی تکامل داروین و هم‌چنین رمان جنگ و صلح تولستوی در علاقمند نمودن مچنیکوف به کشف خاستگاه سیستم ایمنی به عنوان حافظ صلح (هموستاز) نه عامل جنگ تاثیر به‌سزایی داشته است (۹-۱۱). متأسفانه در آن زمان صدای مچنیکوف شنیده نشد و ده‌ها سال طول کشید تا فرضیه‌های مشابهی هم‌چون «فرضیه خطر» (Danger Hypothesis) توسط ماتزینگر (Matzinger) مطرح گردد. بر اساس فرضیه خطر، سیستم ایمنی نه تنها به عنوان عامل دفاعی در برابر میکروب، بلکه به دلیل احساس خطر ناشی از به‌هم‌خوردن تعادل و هموستاز وارد عمل می‌گردد. به همین علت، سیستم ایمنی به حضور دائمی فلور میکروبی طبیعی، که سیگنال خطری را به صدا در نمی‌آورد، پاسخی نمی‌دهد (۱۲، ۱۳).

در این مقاله‌ی مروری، نگاهی فراتر از پیش به فلسفه وجودی سیستم ایمنی خواهیم داشت، نگاهی که در آن نقش دفاعی سیستم ایمنی، تنها بخشی از وظایف هموستاتیک آن قلمداد می‌شود.

۲. مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری نظام‌مند است. جستجوی مقالات با استفاده از کلیدواژه‌های Homeostasis.

IgA از سایر کلاس‌ها رایج‌ترند. تولید na-Ab به صورت برنامه‌ریزی‌شده و از طریق بیان ژن‌های ایمونوگلوبولینی صورت می‌گیرد. آن‌ها بر خلاف آنتی‌بادی‌های کلاسیک یعنی پنج کلاس آنتی‌بادی دخیل در ایمنی اکتسابی، دچار جهش‌های سوماتیک نمی‌شوند. آنتی‌بادی‌های کلاسیک ایجادشده علیه آنتی‌ژن‌های آگزوژن بسیار متغیرند، در حالی که آنتی‌بادی‌های na-Ab در تمام افراد سالم شباهت بسیاری دارند (۳۱-۲۵). تولید na-Ab از دوران جنینی تحت کنترل یک شبکه تنظیمی دقیق آغاز می‌شود. یک ویژگی منحصر به فرد این شبکه، ثابت نگه‌داشتن سطح تولید na-Ab جهت کارآیی بهینه است. بی‌نظمی در این شبکه می‌تواند باعث افزایش na-Ab و بروز بیماری‌های اتوایمیون شود (۳۲).

ایمونکولوس، آینه نمایان‌گر وضعیت فیزیولوژیک موجود زنده

فرضیه «هومونکولوس ایمنی» (Immunological Homunculus) ابتدا در سال ۱۹۸۹ توسط کوهن (Chohen) و یانگ (Young) مطرح شد. این واژه برگرفته از هومونکولوس یا آدمک تصویرشده توسط وایلدنر پنفلد (Wilder Penfield) بود. او تصویری به نام هومونکولوس کشید که نشان می‌دهد اگر اندام‌های بدن ما به اندازه فضایی بود که توسط مغز ما اشغال شده است، شکل و شمایل ما انسان‌ها چگونه می‌بود (شکل ۱). سیستم ایمنی بدن نیز همانند سیستم عصبی دارای یک هومونکولوس ایمونولوژیک است که محل استقرار آن در مغز نیست، بلکه در تمام بدن منتشر است، زیرا بدن از اتوآنتی‌ژن تشکیل شده که علیه آن اتوآنتی‌بادی طبیعی ایجاد می‌شود (۳۳). واژه‌ی ایمونکولوس (Immunculus) توسط الکساندر پولتف (Alexander Poletaeв) در سال ۲۰۰۰ با ادغام دو کلمه‌ی ایمونولوژیک هومونکولوس نام‌گذاری شد. او از شبکه‌ی اتوآنتی‌بادی‌های طبیعی (na-Ab) در گردش که علیه آنتی‌ژن‌های خودی تولید شده بود به عنوان آینه‌ی جادویی یاد کرد که منعکس‌کننده‌ی وضعیت فیزیولوژیک بدن بود. na-Abها به عنوان مولکول مکمل آنتی‌ژن‌های داخلی

در بین اجزای سیستم ایمنی، آنتی‌بادی‌ها به‌ویژه اتوآنتی‌بادی‌های طبیعی، جایگاه ویژه‌ای در میان‌کنش‌های بین مولکولی جهت حفظ هوموستاز بدن دارند.

اتو آنتی‌بادی‌های طبیعی و تنظیم هوموستاز

نظارت و هماهنگی در مراحل مختلف زندگی یک ارگانیسم نیاز به ناظرانی دارد که توان سرکشی و بازرسی مناسبی داشته باشند. متحرک‌بودن سلول‌های ایمنی آن‌ها را نسبت به سلول‌های سیستم عصبی و هورمونی متمایزتر می‌سازد. در این میان، آنتی‌بادی‌های سیستم ایمنی نقش مهمی در میان‌کنش‌های بین مولکولی جهت حفظ هوموستاز بدن دارند و برخلاف بسیاری از اعضای سیستم ایمنی که به ساختار غشاهای سلولی وابسته‌اند، آنتی‌بادی‌ها آزادانه حرکت می‌کنند. این خصوصیت، توان هموستاتیک سیستم ایمنی را افزایش می‌دهد (۲۰).

در میان آنتی‌بادی‌ها، عملکرد فیزیولوژیک سیستم ایمنی در برقراری هوموستاز، مدیون «اتو آنتی‌بادی‌های طبیعی» (na-Ab, Natural Auto-antibody) است. این آنتی‌بادی‌ها (na-Ab) در حدود ۱۲۰ سال قبل، اولین بار توسط بسردکا (Besredka) در سرم افراد سالم شناسایی شد، ولی اهمیت و کاربرد آن تا چند سال گذشته مشخص نبود (۲۱). اتو آنتی‌بادی‌های طبیعی، آنتی‌بادی‌های سانوژنیک (sanogenic) (طبیعی) هستند که در یک فرد سالم علیه آنتی‌ژن‌های خودی تولید می‌شوند، ولی بر خلاف آنتی‌بادی‌های پاتوژنیک (pathogenic) (غیر طبیعی)، مسبب بیماری‌های اتوایمیون نیستند. این اتو آنتی‌بادی‌ها در غلظت معینی علیه بسیاری از اجزای بدن از جمله هورمون‌ها، رسپتورها، آنتی‌ژن‌های هسته‌ای، آنزیم‌ها، قطعات MHC، پروتئین‌های شوک حرارتی، میلین، انسولین، تیروگلوبولین، ماتریکس داخل سلولی و سایر آنتی‌ژن‌های اندوژن تولید می‌شوند (۲۴-۲۲).

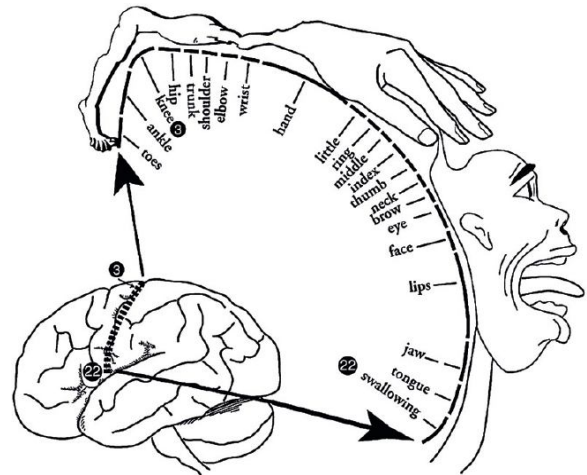
در ابتدا تصور بر این بود که اتو آنتی‌بادی‌های طبیعی، تنها از کلاس IgM اند، ولی بعداً مشخص شد که آن‌ها می‌توانند شامل تمام کلاس‌های آنتی‌بادی شوند، هرچند IgG, IgM و

بیماری‌های خودایمنی، سرطان و فرآیند پیری شنیده نشد (۴۰).

گنجینه‌ی na-Ab افراد سالم، از ابتدای دوران جنینی تا چندین دهه پس از آن، به‌صورت تقریباً ثابت باقی می‌ماند. بسیاری از بیماری‌ها می‌توانند این یکنواختی را به آشفتگی تبدیل نمایند. بنابراین سیستم ایمنی هم‌چون آینه‌ای، تغییرات بیوشیمیایی ناشی از بیماری‌ها را از طریق na-Ab منعکس می‌نماید. از این‌رو، سنجش na-Ab می‌تواند ابزاری ارزشمند برای پی‌بردن اولیه به هر نوع پاتولوژی در مراحل آغازین، تأیید بیماری در موارد ناشناخته، پایش تغییرات وضعیت سلامتی در طول دوره درمان و هم‌چنین وسیله‌ای جهت پیش‌آگهی تغییرات احتمالی در آینده نزدیک باشد. امروزه با به‌کارگیری تکنیک ELI-Test که بر پایه‌ی ELISA می‌باشد، «پزشکی پیشگیرانه» (Preventive Medicine) وارد مرحله جدیدی شده است. اصولاً تمام بیماری‌ها در فاز نهفته‌ی اولیه با افزایش قابل‌توجه آپوپتوز در برخی از سلول‌هایشان همراهند (۴۱). این تغییرات پاتولوژیک باعث افزایش تولید na-Ab خاص، ضد عضو درگیر می‌شود. به این na-Ab تولیدشده، آنتی‌بادی ارگانوتروپ گفته می‌شود. برای مثال، جهت بررسی پنل اتوآنتی‌بادی‌های طبیعی امبریوتروپ (Embryotropic na-Ab) در دوران جنینی که منعکس‌کننده طبیعی‌بودن تکامل یا نقص در تکامل جنین می‌باشد، از کیت ELI-P-Test استفاده می‌شود (حرف P برگرفته از بارداری یا Pregnancy است). سنجش پنل اتوآنتی‌بادی‌های طبیعی نوروپروپ جهت پی‌بردن به اختلالات مغزی هم‌چون صرع و اسکیزوفرنی نیز نمونه‌ی دیگری از این کیت‌ها می‌باشد. ELI-Test پس از حادثه‌ی هسته‌ای فاجعه‌بار چرنوبیل، توسط روس‌ها توسعه یافت و پدیده پاک‌سازی طبیعی سیستم ایمنی توسط na-Abها، زمینه و پایه‌ی طراحی آن بود (۴۲، ۴۳).

به عنوان یک قاعده کلی، تغییر پایدار در میزان تولید na-Abها، نمایان‌گر یک واکنش به تغییرات غیرفیزیولوژیک در تولید یا تخریب ترکیبات اندوزن مربوطه است. این تغییرات

ارگانیسم، وظیفه‌ی نظارتی سیستم ایمنی را به‌عهده دارند. بنابراین سیستم ایمنی با بازتولید مولکول‌های مکمل آنتی‌ژن‌های خودی یا همان na-Abها، هویت فردی ارگانیسم و تعادل را به‌صورت پویا حفظ می‌کند (۲۰، ۳۵-۳۳).



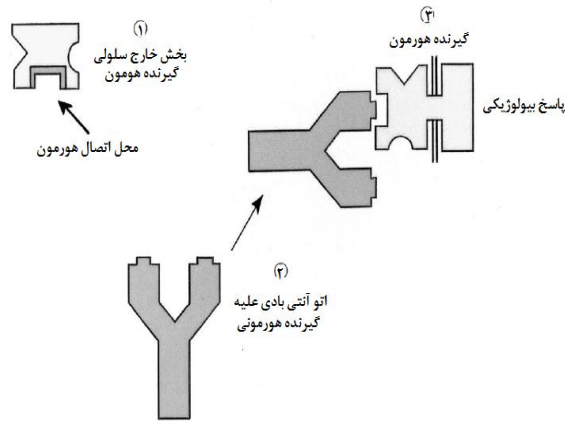
شکل ۱. هومونکولوس، نمونه‌ی شماتیکی است برای نشان دادن محل و نسبت نواحی قشری مغز که به اعمال حسی و حرکتی اختصاص یافته است. در این شکل، کورتکس مغزی اختصاص داده شده به هر منطقه بدن، متناسب با سطح و حجم آن منطقه بدن نیست، بلکه مناطقی از بدن با ارتباطات حسی و یا حرکتی بیش‌تر مانند دست‌ها بزرگ‌تر نشان داده می‌شود، در حالی که اعضای که ارتباطات حسی و یا حرکتی کم‌تر دارند مانند پاها، کوچک‌تر نشان داده شده است. بنابراین تصویر حاصل از آن، یک بدن انسان تحریف شده است که دست‌ها، لب‌ها و صورت بزرگ‌تر از اندازه واقعی هستند (۳۶).

سیستم ایمنی با تولید اتو آنتی‌بادی علیه مولکول‌های تنظیم‌گر و گیرنده‌های آن‌ها در تمامی فعالیت‌های سلول از جمله تکثیر، تمایز و مرگ سلول‌ها و هرگونه رخداد در سطح مولکولی و سلولی تاثیرگذار خواهد بود (۳۹-۳۷). این وظیفه را «پژواک ایمنی» (Immune Reflection) نیز می‌نامند. بر این اساس، غربال دائمی و لحظه به لحظه‌ی ساختار مولکولی ارگانیسم و مقایسه‌ی وضعیت فعلی ساختار آنتی ژنیک سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌ها با شرایط ایده‌آل صورت می‌گیرد. پژواک ایمنی سال‌هاست که به عنوان ابزاری در حوزه‌ی سرولوژی به منظور شناسایی یا تأیید تشخیص بسیاری از بیماری‌های عفونی مورد استفاده قرار گرفته است. هر چند واکنش سیستم ایمنی به میکروب‌ها تنها یکی از جنبه‌های این پژواک است، متأسفانه این پژواک در خصوص سایر موارد مانند

در مراحل اولیه یا پری کلینیک اختلالات متابولیک رخ می‌دهد و ممکن است نهایتاً به پاتولوژی ختم شود. تغییرات گنجینه na-Ab را می‌توان خیلی زودتر از ظهور علائم بالینی (گاهی ماه‌ها یا سال‌ها)، شناسایی نمود. برای مثال، افزایش na-Ab علیه رسپتورهای انسولین، شاخص پیش‌دیابتی و نمایان‌گر مراحل اولیه‌ی دیابت نوع دو است. این افزایش به دلیل بیان جبرانی رسپتورهای انسولین به علت عملکرد غیرنرمال رخ می‌دهد. افزایش اتوانتی‌بادی نروتروپ پس از سکتة مغزی نیز با پیش‌آگهی خوب و فقدان آن با پیش‌آگهی بد از جمله نقص حرکتی یا مرگ مغزی همراه خواهد بود (۴۴-۴۶). افزایش غیرطبیعی پروتئین p53 که به‌طور معمول در بسیاری از بدخیمی‌ها مشاهده می‌شود نیز باعث افزایش تولید اتوانتی‌بادی علیه آن می‌شود (۴۷). به هم خوردن تعادل در تولید اتوانتی‌بادی‌های طبیعی که در کنترل فرآیندهای تکثیر سلولی نقش دارند نیز می‌تواند باعث اختلال در وظیفه «مراقبت ایمنی» (Immunosurveillance) و در نتیجه پیدایش و پیشرفت تومورها شود (۴۸). بار الکتریکی na-Abها و تعادل در تولید آن‌ها نیز در حفظ هوموستاز فرد موثر است، به طوری که تولید اتوانتی‌بادی ضد DNA که بار مثبت دارد، به حذف سلول‌های توموری کمک می‌کند، درحالی که تولید اتوانتی‌بادی علیه هیستون که بار منفی دارد می‌تواند باعث گسترش تومور گردد (۴۹).

در دهه ۱۹۵۰، گرابار (Grabar)، اصطلاح «فاضلاب» را برای توضیح نقش na-Ab مطرح نمود (۵۰). میزان آپوپتوز سلول‌های تمایز یافته در تمام افراد بالغ سالم یکسان است. در نتیجه بیان و انتقال اتوانتی‌ژن‌های غشایی، سیتوپلاسمی و هسته‌ای به فضای خارج سلولی نیز در افراد سالم تقریباً مشابه است (۴۰). بر این اساس، هرگونه افزایش تولید در هر یک از مولکول‌های فعال بیولوژیک، افزایش جبرانی na-Ab برای پاک‌سازی فاضلاب حاصل را در پی خواهد داشت. در یک انسان سالم، روزانه بیش از ۱۰۰ میلیارد سلول با وزنی بالغ بر ۱۰۰ گرم، معدوم می‌گردد. این زباله‌های خطرناک باید به‌طور دائمی جمع‌آوری و بازیافت شوند. ماکروفاژها، به‌علت نداشتن

رسپتور برای آنتی‌ژن‌های خودی نسبت به آن‌ها نابینا هستند، ولی با امضای na-Abها مجوز جمع‌آوری صادر می‌گردد (۴۴). به‌صورت استعاری می‌توان گفت که na-Abها به‌عنوان مولکول‌های اپسونین (Opsonin)، نقش بو را برای سگ‌های کور (ماکروفاژها) بازی می‌کنند. تولید na-Ab با افزایش زباله‌های بدن افزایش می‌یابد. سطح ثابت این اتوانتی‌بادی‌ها در افراد بالغ، بدون در نظر گرفتن سن و جنس در شرایط طبیعی، به‌علت سطح نسبتاً ثابت در تولید زباله است. در حقیقت، ماکروفاژها به همراه na-Ab، ابزار اصلی در پاک‌سازی داخلی (اتوکلیرانس) هستند. اتوایمیونیتی به دو صورت پاتوژنیک (اولیه یا غیرطبیعی) و سانوژنیک (ثانویه یا طبیعی) وجود دارد. اتوکلیرانس ناشی از na-Abها، بر پایه‌ی اتوایمیونیتی سانوژنیک می‌باشد (۴۴). در زمان افزایش اتوانتی‌بادی پاتوژنیک، na-Ab جهت خنثی‌سازی اثر آن افزایش می‌یابد تا از ایجاد علائم بیماری‌های اتوایمیون جلودگیری نماید. با گذشت زمان و پیشرفت بیماری، دیگر na-Ab قادر به خنثی‌کردن اثر اتوانتی‌بادی پاتوژنیک نخواهد بود و بیماری بروز می‌نماید. برای همین، اتوانتی‌بادی‌های پاتوژنیک هم‌چون anti-dsDNA و سایر اتوانتی‌بادی‌های ضدهسته‌ای، چند سال قبل از شروع علائم بالینی در سرم افراد مشاهده می‌شود. اتوایمیونیتی سانوژنیک، حاکی از فعالیت جبرانی و گذرای سیستم ایمنی با هدف بازگرداندن هوموستاز از طریق پاک‌سازی عامل آسیب‌زا و بازسازی محل آسیب می‌باشد (۴۰، ۵۱، ۵۲). na-Abها علاوه بر نقش پاک‌سازی، با اتصال به پپتیدهای تنظیم‌گر، باعث محافظت این مولکول‌های ناپایدار و جلوگیری از تخریب آن‌ها می‌گردند (۵۳). سلول‌های B1 که از کبد جنینی منشاء می‌گیرند، تولیدکننده اتوانتی‌بادی‌های سانوژنیک پلی راکتیو هستند. اتوانتی‌بادی‌های پلی راکتیو به علت عدم ایجاد فرآیندهای متنوع‌سازی رایج در اتوانتی‌بادی‌ها می‌توانند علاوه بر اتوانتی‌ژن‌های داخلی، اتوانتی‌ژن‌های خارجی را نیز شناسایی نمایند. سلول‌های B1 در طی تکامل حفظ شده‌اند و به‌طور مثبت انتخاب می‌شوند، در حالی که حدود ۸۰ درصد سلول‌های B2 که تولیدکننده اتوانتی‌بادی‌های



شکل ۲. نقش شبه هورمونی اتوانتی بادی‌ها (۶۴).

۴. نتیجه‌گیری

درک ما از سیستم ایمنی در دهه گذشته دستخوش تغییرات شگرفی شده است. امروزه یک نقش هموستاتیک برای این سیستم در بخش قابل توجهی از جامعه علمی پذیرفته شده و ایده‌های جدید در این راستا، چشم‌اندازهای جالبی را پیش روی محققین قرار داده است. اگر چه پیشرفت‌های زیادی در توضیح نقش هموستاتیک سیستم ایمنی صورت گرفته است، اما مشخص شدن تمامی ابعاد آن همچنان مستلزم بررسی‌های بیش‌تری است.

۵. تقدیر و تشکر

نویسندگان از تمامی عزیزانی که در گردآوری این مطالعه همکاری و مساعدت نمودند کمال تشکر و قدردانی را دارند.

۶. سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

۷. تضاد منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

پاتوژنیک‌اند، در طی تولرانس مرکزی و محیطی حذف می‌شوند. سرعت تولید آنتی‌بادی توسط سلول‌های B1 سریع‌تر از B2 است و توسط آگونیست‌های رسپتورهای شبه-Toll (TLRs, Toll-Like Receptors)، بدون نیاز به اتصال متقاطع گیرنده‌های سطحی‌شان، فعال می‌گردند و می‌توانند منجر به تولید na-Ab بدون نیاز به انتقال سیگنال از طریق مولکول‌های کمک تحریکی شوند. آن‌ها برای تولید آنتی‌بادی نیاز به مهاجرت و اقامت در فولیکول‌های لنفاوی ندارند. تعداد این سلول‌ها از طریق مکانیسم «پس‌خورد منفی» (Negative Feedback) ناشی از انتقال سیگنال حاصل از اتصال آنتی‌بادی تولیدی آن‌ها به گیرنده‌های سطحی این سلول‌ها تنظیم می‌گردد (۵۴، ۵۵). برخی از na-Abها با اتصال به لیگاند باعث انتقال آن به محل رسپتور می‌شوند و در آن‌جا با جدا شدن از لیگاند، شرایط اتصال لیگاند به رسپتور را فراهم می‌نمایند. علاوه بر لیگاند، na-Abها می‌توانند علیه رسپتورها نیز تولید شوند (۵۶، ۵۷). تعدادی از na-Abها نیز عملکرد کانال‌های یونی و در پی آن، تحریک پذیری سلول‌ها را تعدیل می‌نمایند (۵۸). اتصال na-Ab به هر یک از اپی‌توپ‌های موجود در یک پروتئین، می‌تواند باعث بروز وقایع متفاوتی شود، مثلاً عملکرد آن‌را فعال یا مهار نماید. فعالیت بیولوژیک na-Abها نیز بسته به نواحی «فوق‌العاده متغیر» (Hypervariable, HV) آن‌ها متفاوت خواهد بود که بر این اساس برخی نقش آنزیمی، برخی نقش هورمونی (شکل ۲) و تعدادی نیز نقش نوروترانسمیتری ایفا می‌کنند. این اتوانتی‌بادی‌ها در اهداکنندگان خون و بیماران مشخص شده است (۵۹، ۶۰). کاربرد گسترده و اثر بخشی منحصر به فرد «ایمونوگلوبولین داخل وریدی» (Intravenous Immunoglobulin, IVIG) تهیه شده از اهداکنندگان خون نیز می‌تواند بر این اساس استوار باشد. وجود «آنالوگ‌های ایمنی» (Immune Analog) موجود در IVIG می‌تواند برای درمان برخی از بیماری‌های ارثی که در آن تولید پروتئین خاصی دچار اختلال شده است، در آینده امیدوارکننده باشد (۶۱-۶۳).

References

1. Zaccone G, Mauceri A, Maisano M, Giannetto A, Parrino V, Fasulo S. Innervation and neurotransmitter localization in the lung of the Nile bichir *Polypterus bichir bichir*. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2007; 290(9):1166-77.
2. Flajnik MF. Re-evaluation of the immunological Big Bang. *Current Biology*. 2014; 24(21):R1060-R5.
3. Matsunaga T, Rahman A. What brought the adaptive immune system to vertebrates?-The jaw hypothesis and the seahorse. *Immunological reviews*. 1998; 166(1):177-86.
4. Karimi K, Bienenstock J, Wang L, Forsythe P. The vagus nerve modulates CD4+ T cell activity. *Brain, behavior, and immunity*. 2010; 24(2):316-23.
5. Kim MS, Yan J, Wu W, Zhang G, Zhang Y, Cai D. Rapid linkage of innate immunological signals to adaptive immunity by the brain-fat axis. *Nature immunology*. 2015; 16(5):525.
6. Green SA, Simoes-Costa M, Bronner ME. Evolution of vertebrates as viewed from the crest. *Nature*. 2015; 520(7548):474.
7. Flajnik MF, Kasahara M. Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures. *Nature Reviews Genetics*. 2010; 11(1):47.
8. Boehm T, Hirano M, Holland SJ, Das S, Schorpp M, Cooper MD. Evolution of alternative adaptive immune systems in vertebrates. *Annual review of immunology*. 2018; 36:19-42.
9. Kammig H. Metchnikoff and the origins of immunology: From metaphor to theory: Alfred I. Tauber and Leon Chernyak *Monographs on the History and Philosophy of Biology* (Oxford: Oxford University Press, 1991), xviii+ 247 pp. ISBN 0-19-506447-X Cloth£ 35.00. 1994.
10. Tauber AI. The molecularization of immunology. *The Philosophy and History of Molecular Biology: New Perspectives*. 2001:125-69.
11. Poletaev AB, Churilov L, Stroeve YI, Agapov M. Immunophysiology versus immunopathology: Natural autoimmunity in human health and disease. *Pathophysiology*. 2012; 19(3):221-31.
12. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002; 296(5566):301-5.
13. Matzinger P. The danger model. *Vox Sanguinis*. 2004; 87:18-.
14. Marques RE, Marques PE, Guabiraba R, Teixeira MM. Exploring the homeostatic and sensory roles of the immune system. *Frontiers in Immunology*. 2016; 7:125.
15. Reyniers JA. Germfree Vertebrates: Present Status: This Series of Papers is the Result of a Conference on Germfree Vertebrates: Present Status, Held and Supported Conjointly by the New York Academy of Sciences and the Damon Runyon Memorial Fund for Cancer Research, Inc., New York, NY, May 15 and 16, 1958. 1959.
16. Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *Journal of neuroimmunology*. 2006; 172(1-2):38-58.
17. Taniguchi Y, Yoshioka N, Nakata K, Nishizawa T, Inagawa H, Kohchi C, et al. Mechanism for maintaining homeostasis in the immune system of the intestine. *Anticancer research*. 2009; 29(11):4855-60.
18. Eberl G. A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. *Mucosal immunology*. 2010; 3(5):450.
19. McFall-Ngai M. Adaptive immunity: care for the community. *Nature*. 2007; 445(7124):153.
20. Poletaev A, Osipenko L. General network of natural autoantibodies as immunological homunculus (Immunculus). *Autoimmunity Reviews*. 2003; 2(5):264-71.
21. M B. Les antihémolysines naturelles. *Ann Inst Pasteur*. 1901; 15:758-63.
22. Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Mouthon L, Ayoub A, Malanchère E, Coutinho A, et al. Self-reactive antibodies (natural autoantibodies) in healthy individuals. *Journal of immunological methods*. 1998; 216(1-2):117-37.
23. Ebrahimnezhad S, Jazayeri M, Hassanian SM, Avan A. Current status and prospective regarding the therapeutic potential of natural autoantibodies in cancer therapy. *Journal of cellular physiology*. 2017; 232(10):2649-52.
24. Bassaro L, Russell SJ, Pastwa E, Somiari SA, Somiari RI. Screening for Multiple Autoantibodies in Plasma of Patients with Breast Cancer. *Cancer Genomics-Proteomics*. 2017; 14(6):427-35.
25. Casali P, Notkins AL. CD5+ B lymphocytes, polyreactive antibodies and the human B-cell

- repertoire. *Immunology today*. 1989; 10(11):364-8.
26. Bendtzen K, Svenson M, Jonsson V, Hippe E. Autoantibodies to cytokines--friends or foes? *Immunology today*. 1990; 11(5):167-9.
 27. Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Mouthon L, Ayoub A, Malanchere E, Coutinho A, et al. Self-reactive antibodies (natural autoantibodies) in healthy individuals. *J Immunol Methods*. 1998; 216(1-2):117-37.
 28. Nagele EP, Han M, Acharya NK, DeMarshall C, Kosciuk MC, Nagele RG. Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in human sera, and their number is influenced by age, gender, and disease. *PloS one*. 2013; 8(4):e60726.
 29. Hamanova M, Chmelikova M, Nentwich I, Thon V, Lokaj J. Anti-Gal IgM, IgA and IgG natural antibodies in childhood. *Immunology letters*. 2015; 164(1):40-3.
 30. Kashiwakura J, Okayama Y, Furue M, Kabashima K, Shimada S, Ra C, et al. Most Highly Cytokinergic IgEs Have Polyreactivity to Autoantigens. *Allergy, asthma & immunology research*. 2012; 4(6):332-40.
 31. Koelsch K, Zheng NY, Zhang Q, Duty A, Helms C, Mathias MD, et al. Mature B cells class switched to IgD are autoreactive in healthy individuals. *The Journal of clinical investigation*. 2007; 117(6):1558-65.
 32. Coutinho A. Simple developmental programs of gene expression and cellular composition of lymphoid organs at the origin of natural tolerance. *Research in immunology*. 1995; 146(4-5):321-32.
 33. Penfield W, Rasmussen T, Erickson T. The cerebral cortex of man, a clinical study of localization of function. *LWW*; 1954.
 34. Cohen IR, Young DB. Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus. *Immunology today*. 1991; 12(4):105-10.
 35. Gonzalez G, Montero E, Leon K, Cohen I, Lage A. Autoimmunization to epidermal growth factor, a component of the immunological homunculus. *Autoimmunity reviews*. 2002; 1(1-2):89-95.
 36. Dewey RA. *Psychology: an introduction*: Russ Dewey; 2007.
 37. Rogers J, Glotz D, Zanetti M. Cross-Reacting And Regulatory Idiotypes On Autoantibodies: Effect On Regulation Of Autoimmunity. *Biological Application of Anti-Idiotypes*: CRC Press. 2018; 111-22.
 38. Zaichik A, Churilov LP, Utekhin VJ. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. *Pathophysiology*. 2008; 15(3):191-207.
 39. Poletaev A, Osipenko L. General network of natural autoantibodies as immunological homunculus (Immunculus). *Autoimmun Rev*. 2003; 2(5):264-71.
 40. Poletaev A. How the Phenomenon of Immune Reflexion can be used by Preventive Medicine. *Adv Biomed Res Innov* 1: 1. of. 2018; 2:2.
 41. Favalaro B, Allocati N, Graziano V, Di Ilio C, De Laurenzi V. Role of apoptosis in disease. *Aging (Albany NY)*. 2012; 4(5):330.
 42. Poletaev AB, Morozov SG. Changes of maternal serum natural antibodies of IgG class to proteins MBP, S100, ACBP14/18 and MP65 and embryonic misdevelopments in humans. *Human antibodies*. 2000; 9(4):215-21.
 43. Poletaev AB, Morozov SG, Gnedenko BB, Zlunikin VM, Korzhenevskiy DA. Serum anti-S100b, anti-GFAP and anti-NGF autoantibodies of IgG class in healthy persons and patients with mental and neurological disorders. *Autoimmunity*. 2000; 32(1):33-8.
 44. Kovalev I, Poleyeva OY. *Biochemical Principles of Immunity against Low Molecular Weight Chemical Compounds*. Nauka, Moscow; 1985.
 45. Baumgarth N. The double life of a B-1 cell: self-reactivity selects for protective effector functions. *Nature Reviews Immunology*. 2011; 11(1):34.
 46. Grönwall C, Vas J, Silverman GJ. Protective roles of natural IgM antibodies. *Frontiers in immunology*. 2012; 3:66.
 47. Pedersen J, Gentry-Maharaj A, Fourkala E, Dawnay A, Burnell M, Zaikin A, et al. Early detection of cancer in the general population: a blinded case-control study of p53 autoantibodies in colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2013; 108(1):107.
 48. Cohen IR. Activation of benign autoimmunity as both tumor and autoimmune disease immunotherapy: a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2014; 54:112-7.
 49. Kit Y. Anti-DNA ("Cationic") and Anti-Histone ("Anionic") Auto-Antibodies: Two Sides of One Coin? *Journal of Translational Proteomics Research*. 2017; 3:1-5.

50. Grabar PN. [Autoantibodies and immunologic theories]. *Ontogenez*. 1975; 6(2):115-26.
51. Lobo PI. Role of natural IgM autoantibodies (IgM-NAA) and IgM anti-leukocyte antibodies (IgM-ALA) in regulating inflammation. *IgM and Its Receptors and Binding Proteins*: Springer. 2017: 89-117.
52. Avrameas ES, Alexopoulos H, Moutsopoulos HM. Natural autoantibodies: An undersung hero of the immune system and autoimmune disorders-A point of view. *Frontiers in immunology*. 2018; 9:1320.
53. Bendtzen K, Svenson M, Jønsson V, Hippe E. Autoantibodies to cytokines-friends or foes? *Immunology today*. 1990; 11:167-9.
54. Lobo PI. Role of natural autoantibodies and natural IgM anti-leukocyte autoantibodies in health and disease. *Frontiers in immunology*. 2016; 7:198.
55. Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70-. *Journal of Experimental Medicine*. 2011; 208(1):67-80.
56. Wang BS, Lumanglas AL, Szewczyk E, McWilliams W, Loullis CC, Hart IC. A proposed mechanism of action of a growth hormone-specific monoclonal antibody in the enhancement of hormonal activity. *Molecular immunology*. 1992; 29(3):313-7.
57. Borkowski A, Gyling M, Muquardt C, Body JJ, Leclercq G. Estrogen-like activity of a subpopulation of natural antiestrogen receptor autoantibodies in man. *Endocrinology*. 1991; 128(6):3283-92.
58. McMahon SB, La Russa F, Bennett DL. Crosstalk between the nociceptive and immune systems in host defence and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015; 16(7):389.
59. Zavdy O, Shoenfeld Y, Amital H. Natural Autoantibodies—Homeostasis, Autoimmunity, and Therapeutic Potential. *Autoantibodies (Third Edition)*: Elsevier. 2014; 21-33.
60. Hill RA, Flint DJ, Pell JM. Antibodies as molecular mimics of biomolecules: roles in understanding physiological functions and mechanisms. *Advances in physiology education*. 2008; 32(4):261-73.
61. Routsias JG, Kyriakidis NC, Friedman DM, Llanos C, Clancy R, Moutsopoulos HM, et al. Association of the idiotype:antiidiotype antibody ratio with the efficacy of intravenous immunoglobulin treatment for the prevention of recurrent autoimmune-associated congenital heart block. *Arthritis and rheumatism*. 2011; 63(9):2783-9.
62. Poletaev AB, Churilov LP, Stroev YI, Agapov MM. Immunophysiology versus immunopathology: Natural autoimmunity in human health and disease. *Pathophysiology*. 2012; 19(3):221-31.
63. Vani J, Elluru S, Negi VS, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Bayry J, et al. Role of natural antibodies in immune homeostasis: IVIg perspective. *Autoimmun Rev*. 2008; 7(6):440-4.
64. Shoenfeld Y, Meroni PL, Gershwin ME. *Autoantibodies*: Newnes; 2013.

REVIEW ARTICLE

Existential Philosophy of the Immune System: Defense or Homeostasis?

Ali Ghazavi^{1, 2}, Ali Ganji¹, Mohsen Khaki¹, Ghasem Mosayebi^{1, 3*}

1. Department of Immunology & Microbiology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2. Traditional and Complementary Medicine Research Center (TCMRC), Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

3. Molecular and Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

ARTICLE INFORMATION

Article history

Received: 24 July 2018

Accepted: 10 September 2018

Published online: 06 November 2018

Keywords

Defense

Homeostasis

Immunculus

Natural autoantibody

* Corresponding Author:

Ghasem Mosayebi; Department of Immunology & Microbiology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Tel: +98 86 3417 3548

Fax: +98 86 3417 3548

Email: ghasemmosayebi@arakmu.ac.ir

ABSTRACT

Background and Aim: There are two philosophies about the origin of the immune system, defense and homeostasis. In this article, the existential philosophy of the immune system was reviewed, in which the defense role is only part of its homeostasis functions.

Materials and Methods: The Medline was searched for terms such as "Homeostasis", "Immunculus", "Natural autoantibody", "Evaluation" and "Immune system".

Findings: Hemostasis is the most important part of immune regulation and the existential philosophy of this system, so that its defensive role is only part of homeostasis functions. Natural antibodies play this role as immune reflection by showing qualitative and quantitative changes in the antigenic composition of the body. Therefore, the level of natural antibodies can also serve as a prognostic marker.

Conclusion: Although many improvements have been made in explaining the hemostatic role of the immune system, many studies have to be conducted to identify its particular aspects.

© Copyright (2018) Arak University of Medical Sciences

Cite this article as:

Ghazavi A., Ganji A, Khaki M., et al. Existential Philosophy of the Immune System: Defense or Homeostasis?. J Arak Uni Med Sci. 2018; 21(5): 110-120