

دستگاه ایمنی پوست

چکیده

دکتر علیرضا سالک مقدم

پوست به عنوان محافظ کالبدشناختی دارای وظایف متعددی است که فعالانه (*Actively*) و با صرف انرژی انجام می‌دهد. این وظایف عبارتند از: کمک به کلیدهای در دفع سموم و مواد زائد و تأمین *PH* مناسب خون، ایجاد حس لامسه، تأمین حرارت مناسب داخل بدن، محافظت اختصاصی و غیراختصاصی در مقابل عوامل مهاجم و بیماریزا، نقش در بلوغ سلولهای ایمنی، محافظت در برابر اشعه فرابنفش وغیره. دستگاه ایمنی پوست (*Skin Immune System*) که مترادف آن بافت لنفوئید وابسته به پوست (*Skin Associated Lymphoid Tissue [SALT]*) می‌باشد، از عناصری تشکیل گردیده که با یکدیگر ارتباط کارکرده دارند. این دستگاه موجب محافظت پوست و کل بدن از عوامل مهاجم می‌گردد.

دستگاه ایمنی پوست به دستگاه ایمنی غیراختصاصی و اختصاصی تقسیم می‌گردد. دستگاه ایمنی غیراختصاصی از عوامل زیر تشکیل شده است: وجود *PH* اسیدی و اسیدهای چرب موجود بر پوست، عرق و مواد ضدباکتری موجود در آن از جمله لیزوژیم، فلور طبیعی پوست مثل استافیلوکوک اپiderمیدیس و کورینه باکتریوم و نوکنی (*Turnover*) یا ختنهای روپوشهای (*Epithelial*) که موجب حذف مقدار قابل ملاحظه ای از باکتریهای بیماریزا و قارچها از پوست می‌شود. این عوامل نقش دفاعی برای پوست دارند. علاوه بر عوامل فوق عملکرد سلولهای موجود در اپیدرم نیز می‌تواند به عنوان بخشی از ایمنی غیراختصاصی پوست مطرح گردد. دستگاه ایمنی اختصاصی که شامل لنفوسيت‌های *B* و *T* و ترشحات آنها می‌باشد نیز نقش مهمی در مقابله با عوامل مهاجم دارد.

کلیدواژه‌ها: ۱-پوست ۲-ایمنی سلولی ۳-ایمنی تتابه‌ای (*Humoral*) ۴-دستگاه ایمنی پوست ۵-بافت لنفوئید وابسته به پوست

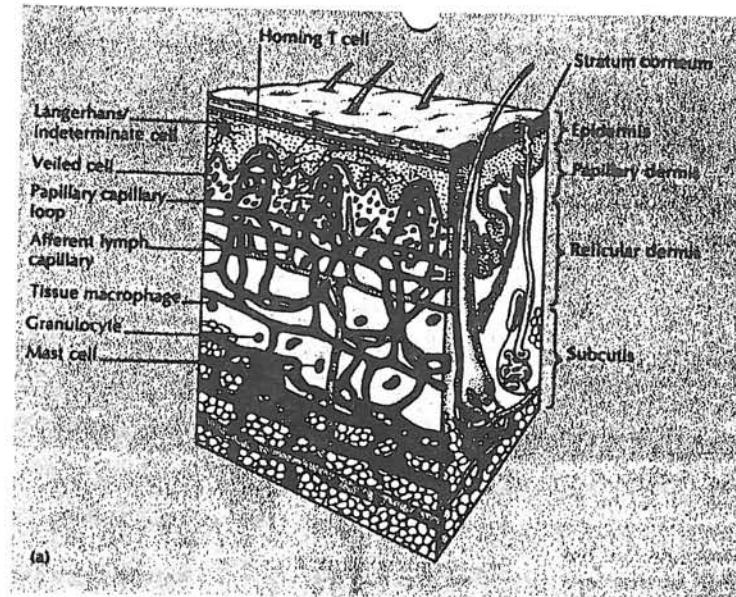
مقدمه

شده است.

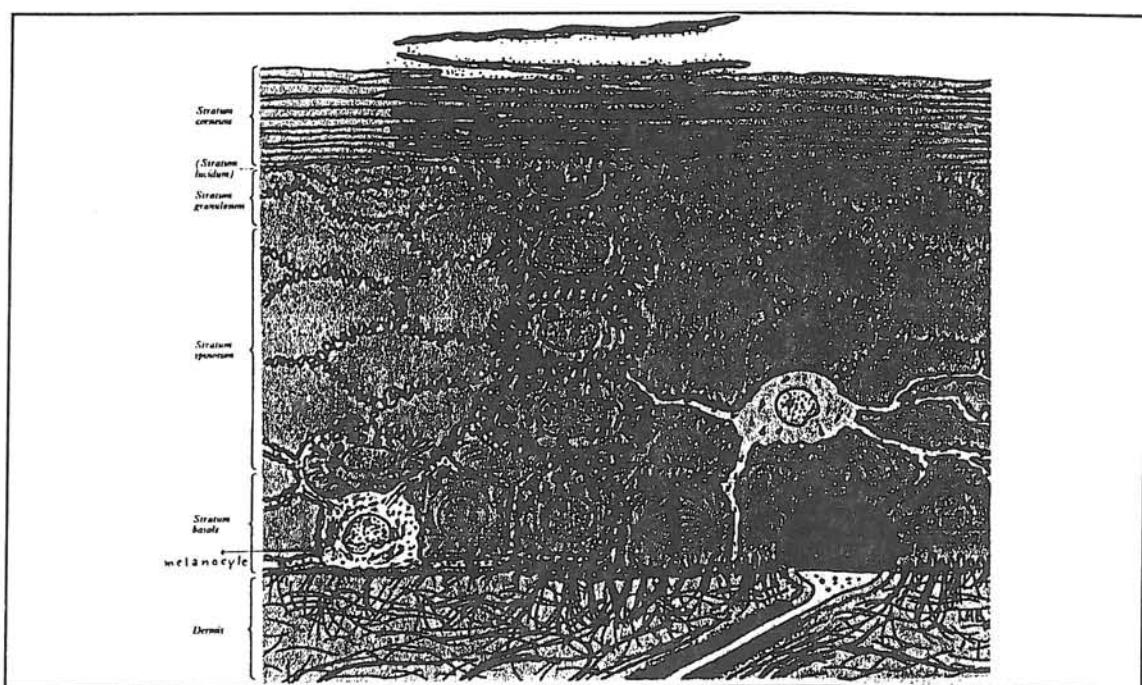
۱. **Keratinocytes**: کراتینوسیت‌ها سلول‌های روپوشه اصلی در روپوست (*Epithelium*) را که یک پروتئین اولیه لایه خارجی پوست، ناخن و مو است می‌سازند. آنها قادر به ساخت (*Synthesis*) و ترشح *MHC*-*IL-1* و *JL-8* و *Thymopoietin* می‌باشند و مولکول

به علت اهمیت سلولهای موجود در روپوست (*Epidermis*) و میان پوست (*Dermis*) در ایمنی پوست (تصویر ۱)، به شرح آنها می‌پردازیم. با توجه به آن که روپوست (*Epidermis*) به لایه‌های مختلف تقسیم و نامگذاری شده است، جهت درک بیشتر خوانندگان در تصویر ۲ نمایی از قطع روپوست و لایه‌های مربوط و سلول‌های موجود در آن به نمایش گذاشته

* دانشیار ایمن شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران



تصویر ۱ - مقطع پوست و انتشار سلول‌های دستگاه ایمنی پوست

(اقتباس از ^۴Klein، ۱۹۹۱)

تصویر ۲ - لایه‌های سلولی و انواع مختلف سلول‌های موجود در روپوست (Epidermis).

سلول شماره ۱: سلول لانگرهانس، سلول شماره ۲: سلول Merkle

(اقتباس از ^{۱۱}Warwick و ^{۱۱}Williams، ۱۹۸۹)

روپوشة قشر (Cortex) تیموس باشد (تیموس محل بلوغ

نوع (Class) ۲ را نیز عرضه می‌کنند^(۵).

لیفوسیت‌های T است)، زیرا کشت کراتینوسیت‌ها (سلول‌های

به نظر می‌رسد روپوشة (Epithelium) پوست مشابه

می باشد، جدا شده، توسط کراتینوستیت های همسایه بعلیه ده می شود. به این ترتیب ملانوزوم ها وارد سیتوپلاسم کراتینوستیت ها می شوند. لذا، روپوست که به طور عمده از سلول های کراتینوستیت تشکیل شده، مملو از ملانین می شود. ملانین همچون سپری در مقابل اثرات مضار اشعه فرابنفش (UV) عمل می کند و نمی گذارد اشعة مذکور بر DNA سلولهای پوست اثر بگذارد. رنگیزه های (Pigments) ملانین به تدریج با حرکت سلول های کراتینوستیت، به سمت خارج پوست حرکت کرده، دفع می شوند. این رنگیزه ها تولید دائمی داشته، همواره در ناحیه روپوست (Epidermis) به صورت منتشر وجود دارند.

هورمون های MSH استروژن و پروروژترون عمل (Areola) Melanization را بخصوص در ناحیه نوک و هاله (Basal) پستان، پوست صورت، پوست شکم و پوست دستگاه تناسلی افزایش می دهند.

در اثر تماس محدود و کوتاه مدت نور خورشید با پوست، Photo-oxidation ملانین تیره رنگ شده، موجب تیرگی موقت پوست می شوند. این ملانوزوم ها پس از دوری از آفتاب دوباره به رنگ قبلی بر می گردند. در تماس طولانی با نور خورشید، ملانوستیت ها از طریق میتوز تکثیر می یابند، لذا ساخت ملانین و انتقال آن به کراتینوستیت ها افزایش می یابد. در نتیجه، تیرگی پوست دائمی تر خواهد بود.^(۲)

۳. **Merkel cells**: این سلول ها تنها در پوست ضخیم بدون مو (کف دست، کف پا و غیره) وجود دارند. نقش آنها بدرستی شناخته نشده است لیکن چون به انتهای عصب حسی پوستی ختم می شوند، احتمالاً در انتقال حس در پوست نقش دارند. مسلم است که این نقش در دفاع پوست و بدن در هنگام مواجهه با ترکیبات خارجی تأثیر غیرقابل انکاری دارد.^(۱)

۴. **Langerhans cells**: سلولهای لانگرهانس در روپوست (Epithelium) مطابق سنگفرشی ناحیه روپوست (Epidermis) قرار دارند. تعداد آنها به نسبت زیاد بوده، شبکه منظمی را از زانده های دارینه های (Dendritic) خود بوجود می آورند. این سلول ها از سلول های ستاکی (Stem cells) مغز استخوان مشتق شده، برای حدود ۳ هفته در پوست می مانند و سپس روپوست

روپوشه پوست) به همراه تیموسیت های نابالغ موجب بروز Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) در سلول های تیموس می شود (مشابه آنچه در تیموس اتفاق می افتد). لذا ممکن است پوست نیز مکانی (Site) برای بلوغ انواعی از لنفوستیت های T باشد. کراتینوستیت ها ممکن است در بلوغ محیطی سلول های T (سلول های واسطه ایمنی سلولی) نقش داشته باشند. بلوغ اصلی (مرکزی) سلول های T در تیموس صورت می گیرد. این سلول ها بعد از بلوغ مرکزی از تیموس خارج می شوند.

در آخرین مرحله از بلوغ، کراتینوستیت ها خشک و شاخی می شوند (برخلاف سلولهای روپوشه [Epithelium] مخاطی) به این فرآیند Epidermal keratinization گفته می شود. در مطالعات اخیر ایمونوشیمیائی نشان داده شده است که همراه با بلوغ کراتینوستیت ها، ساختمان شیمیائی سلول های روپوست (Epidermis) هم تغییر می کند. لذا، کراتین سلول های ناحیه بنیانی (Basal) (عمقی ترین ناحیه روپوست) با سلول های سطحی اپیدرم متفاوت است.^(۱۰)

کراتین مو و ناخن، سفت تر و محکم تر از کراتین روپوست (Epidermis) است. ضخامت لایه کراتین پوست تحت اثر عوامل موضعی محیطی است. برای مثال، فشار وارد بر کف پا موجب ضخیم شدن روپوست (لایه های کراتینوستیت) کف پا می شود، قرار گرفتن در معرض نور آفتاب نیز موجب ضخیم شدن پوست می شود.

۲. **Melanocytes**: سلول های ملانوست در ناحیه basale قرار دارند. این سلول ها گرد بوده، دارای دارینه های (Dendrites) سیتوپلاسمی هستند. دارینه ها (Dendrites) به میان سلول های اطراف در ناحیه روپوست می روند. این دارینه ها شاخه شاخه شده، تا ناحیه Stratum spinosum می توانند. امتداد می یابند و حاوی اجسامی به نام Melanosome هستند. این اجسام متصل به غشاء سلول بوده، حاوی رنگیزه (Pigment) می باشد. ملانوزوم ها از دستگاه Complex (Complex) گلزاری در درون سیتوپلاسم جدا شده، به تدریج به انتهای دارینه ها (Dendrites) (رشته های سیتوپلاسمی) می روند. سپس قسمت انتهایی دارینه ملانوستیت ها، که حاوی ملانوزوم

سلول‌های T سرکوبی‌گر را تحریک می‌کنند. سلول‌های مبهم (Indeterminate cells) سلول‌های دیگری هستند که در میان پوست پستانچه‌ای (Papillary dermis) قرار دارند. این سلول‌ها نیز مثل سلول‌های لانگرهانس دارای مولکول CD1 هستند^(۸،۹) (تصویر ۴).

سلول‌های Interdigitating cells ملتئب مثل پوست مبتلا به پسوریازیس، جذام، درماتیت آتوپیک و غیره و معمولاً در همسایگی لنفوسيت‌های T قرار دارند. سلول‌های نقابدار (Veiled cells) سلول‌هایی هستند که در لایه داخلی مجاري لنفاوی پوست قرار دارند. پوست مانند اندامهای دیگر دارای سلول‌های ماکروفافاز ثابتی موسوم به Histiocyte است.

در مورد سلول‌های لانگرهانس باید گفت که این سلول‌ها در سرتاسر روپوست (Epidermis) پراکنده بوده، از مغز استخوان سرچشمه می‌گیرند و محل قرارگیری آنها لایه بنیانی (Stratum basale) روپوست است. سلول‌های لانگرهانس، دارینه‌های خود را به صورت رشته‌هایی به اطراف سلول‌های مجاور می‌فرستند. مشخصه این سلول‌ها، وجود اجسامی درون سیتوپلاسمی موسوم به اجسام Birbeck می‌باشد. جسم Birbeck واکوئلی کشیده با سری بزرگ است (تقریباً به شکل راکت) و از دستگاه گلزاری سرچشمه می‌گیرد. همان طور که گفته شد، سلول‌های لانگرهانس به عنوان سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (Antigen presenting cells [APCs]) عمل می‌کنند. علاوه بر این عمل، سلول‌های لانگرهانس در تنظیم تقسیم سلولی سلول‌های کراتینوسيت اطراف خود نیز نقش هدایتی دارند (شکل ۵). این سلول‌ها در بروز بیماریهای پوستی ای چون درماتیت تماسی و نیز در رد پیوند پوست نقشی اساسی دارند. تعداد سلول‌های لانگرهانس تحت تأثیر مواد شیمیائی و اشعه فرابنفش (UV) به سرعت کاهش می‌یابد. این امر امکان بروز کارسینوم روپوست (نوعی سرطان پوستی) را بوجود می‌آورد.

سلول‌های دیگری نیز در پوست وجود دارند که از بین آنها (Mast cells) می‌توان به نوتروفیل‌ها و سلول‌های ماست اشاره کرد.

را ترک می‌کنند. این سلول‌ها دارای مولکول CD1 هستند (توضیح این نکته ضروری است که مولکول CD1 بر روی سلول‌های تیموسیت در حال بلوغ در تیموس نیز دیده می‌شود، لیکن عرضه آن در سلول‌های T بالغ که تیموس را ترک می‌کنند متوقف می‌شود). سلول‌های لانگرهانس دارای مولکول نوع (Class) ۲ (مثل ماکروفافاز)، تعداد کمی مولکول CD4 (مثل ماکروفافاز و گروهی از سلول‌های T)، گیرنده برای IgG FC و C3 (مثل ماکروفافاز) بوده، قادر به ساخت و ترشح IL-1 (ایتلرولکین-۱) می‌باشند^(۷). برخی از آنها پس از ترک پوست به اندامهای (Organs) لنفاوی رفته، با نام (Interdigitating dendritic cell) خوانده می‌شوند.

کار سلول‌های لانگرهانس عرضه آنتی‌ژن‌های پروتئینی به سلول‌های T دارای مولکول CD4 است. هنگامی که آنتی‌ژن‌های پروتئینی، چه از طریق موضعی و چه از طریق تزریقی، وارد پوست می‌شوند، این سلول‌ها مهمترین سلول‌هایی هستند که پروراندن و عرضه آنتی‌ژن را به عهده خواهند داشت. به این سلول‌ها، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (Antigen presenting cells [APCs]) گفته می‌شود. آنتی‌ژن‌هایی که وارد پوست می‌شوند، به طور عمده توسط سلول‌های لانگرهانس به سلول‌های T دست نخورده (Naive T cells) عرضه می‌شوند. توضیح این نکته ضروری است که این عمل در غدد لنفاوی ای که در تخلیه لنفاوی (Drainage) پوست ناحیه مورد نظر را بر عهده دارند به وقوع می‌پیوندد نه در خود پوست.

ماکروفافازهای میان پوست (Dermis) و سلول‌های توپوشه‌ای (Endothelial) و ریدچه‌های پوست نیز ممکن است آنتی‌ژن‌ها را در میان پوست (Dermis) به سلول‌های T فعال (Memory) یا سلول‌های T خاطره‌ای (Activated T cells) عرضه نمایند^(۱۰) (تصویر ۳). علاوه بر سلول‌های لانگرهانس، سلول‌های Granstein نیز، که بر عکس سلول‌های لانگرهانس به سور فرابنفش (Ultraviolet) مقاوم هستند، می‌توانند موجب عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های T بشوند. در مسورد تحریک سلول‌های T سرکوبی‌گر (Suppressor) و یاریگر (Helper)، باید گفت که سلول‌های Granstein ترجیحاً

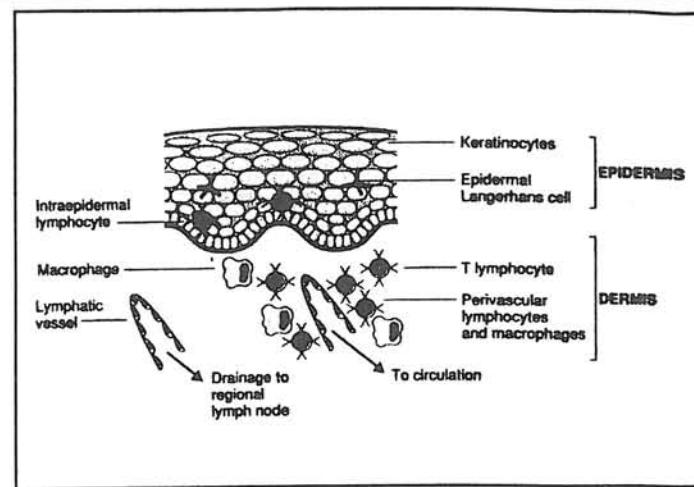
ایمنی سلولی در پوست

نوع عمدهٔ پاسخ ایمنی پوست با واسطهٔ سلول‌های T انجام می‌شود. این پاسخ *DTH* (Delayed-Type Hypersensitivity) به آنتیژن‌های پروتئینی محلول یا واکنش به مواد شیمیائی (Chemicals) است که به پروتئین‌های خودی متصل شده، تغییر می‌یابند. این تغییر شاخص‌های آنتیژنی جدیدی را بوجود می‌آورد. در *DTH* سلول‌های T دارای مولکول CD4 تحریک شده، سیتوکین‌ها را ترشح می‌کنند. این امر موجب بروز التهاب و در نهایت نکروز بافت می‌شود. بجز لنفوسيت‌های T، انواع دیگری از سلول‌های نیز در واکنش‌های ایمنی پوست نقش دارند. به نظر می‌رسد که لنفوسيت‌های T روپوست (*Epidermis*) به طور اختصاصی در پوست لانه‌گزینی (*homing*) می‌کنند. سلول‌های T روپوست با نام *Epidermotropic T cells* خوانده شده، در سرتاسر پوست پراکنده می‌باشند.^(۲).

ایمنی تابه‌ای در پوست

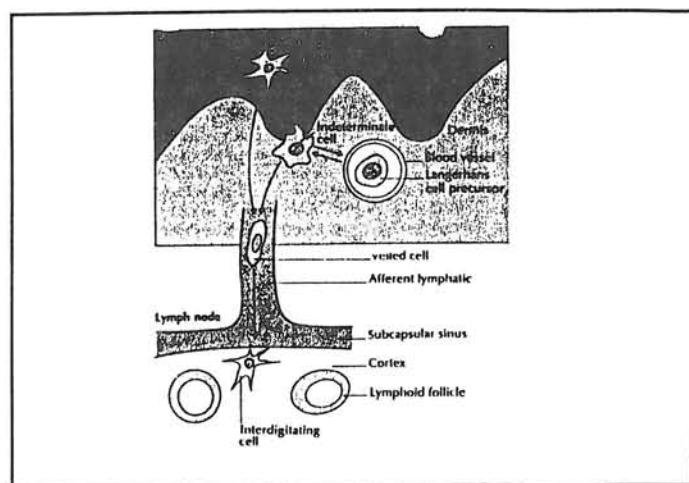
از ایمنی تابه‌ای (*Humoral*) پوست اطلاع کمتری در دست است. *IgA* ترشحی در ترشحات پوست وجوددارد (مثلاً در عرق). این ایمن گلوبولین (*Immunoglobulin*) برای دفاع پوست حائز اهمیت است، کما اینکه در بیماران با نقص اختصاصی *IgA* عفونتهای چرکزای (*Pyogenic*) پوست بیشتر است. احتمالاً پادتن‌ها (*Antibodies*) از جمله *IgA*، *IgM*، توسط سلول‌های B فعال در عدد لنفاوی مرتبط تولید شده، از طریق جریان خون به پوست می‌رسند.

پوست محل بروز *Hypersensitivity* زودرس (نوع یک) با واسطهٔ *IgE* می‌باشد. در پوست، *IgG* نیز می‌تواند حضور داشته باشد، به طوری که در برخی از بیماری‌های خودایمنی مثل *Bullous pemphigoid* (Autoimmune) و پمیگوں، *IgG* نقش مهمی در ایجاد ضایعات پوستی بر عهده دارد.^(۴)



تصویر ۳- اجزاء سلولی دستگاه ایمنی پوست

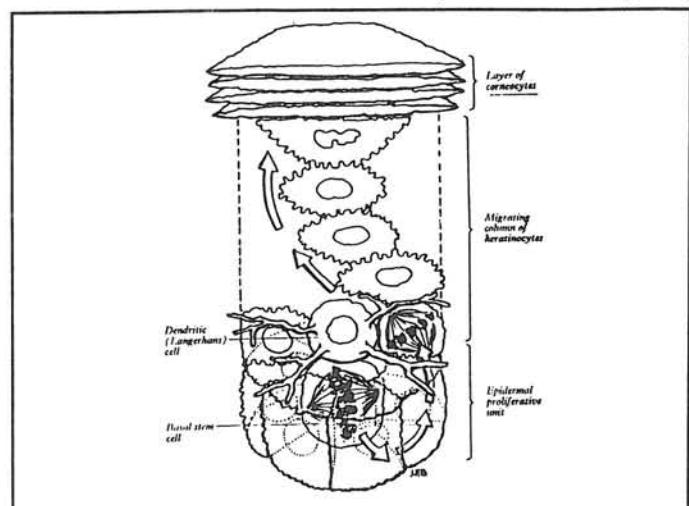
(اقتباس از Abbas A ۱۹۹۶)



تصویر ۴- الگوی مهاجرت فرضی و ارتباط موجود بین زیرمجموعه‌های

سلول‌های دارینه‌ای (*Dendritic*)

(اقتباس از Klein E, ۱۹۹۱)



تصویر ۵- Epidermal Proliferative Unit (EPU) و نقش هدایتی

سلول‌های لانگرهانس در تکثیر کراتینوسیت‌ها

(اقتباس از Warwick و Williams ۱۹۸۹)

نتیجه

محرك خارجي مي تواند نقش مهمي در سلامت سلول هاي مذكور و در نتیجه سلامت پوست و بدن داشته باشد.

آنچه مسلم است اين است که مجموعه سلول هائي در ايمني اختصاصي و غيراختصاصي پوست شرکت دارند و ترشحات آنها موجب تأمین ايمني در پوست مي شود. دورى از عوامل

منابع

- 1) Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: *Textbook of cellular and Molecular Immunology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1994. pp 231-232.
- 2) Bos JD: *The skin as an organ of immunity*. J Clin Exp Immunol suppl 107(1): 3-5, 1997.
- 3) Hoffman V, Tokura Y, Nishijama T, et al: Hair cycle dependent changes in skin immune functions. J Invest Dermatol 106(4): 598-604, 1996.
- 4) Klein J: *Textbook of Immunology*. London: Blackwell, 1991. pp 373-376.
- 5) McKenzie RC, Saundier DN: Keratocyte cytokines and growth factors. Functions in skin immunity and hemostasis. J Dermatol 8(4): 649-661, 1990.
- 6) Misery L: Skin, immunity and the nervous system. Br J Dermatol 137(6): 843-850, 1997.
- 7) Moll H: Epidermal Langerhans cells are critical for immunoregulation of cutaneous leishmaniasis. J Immunol Today 14(8): 383-386, 1993.
- 8) Roitt I: *Textbook of Essential Immunology*. 8th ed. New York: Blackwell Scientific Publication , 1989, pp 70-80.
- 9) Stites DP, Terr AI, Parslow TG: *Textbook of Medical Immunology*. 9th ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1997. pp 56-57.
- 10) Tapia FJ, Caceres - Dittmar G, Sanchez MA: Inadequate epidermal homing leads to tissue damage in human cutaneous leishmaniasis. J Immunol Today 15(4): 160-164, 1994.
- 11) Williams PL, Warwick R: *Gray's Anatomy*. 37th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989. pp 70-80.

SKIN IMMUNE SYSTEM

*A. Salek Moghaddam, MD**

ABSTRACT

Skin has some physiologic roles which are performed actively. One of the most important functions of skin is to take part in body immune system. Skin Immune system (SIS) which has local and extra-local effects plays its role through skin associated lymphoid tissues (SALT). SIS provides nonspecific (NI) and specific immunity (SI). NI is effective through PH, fatty acids, antibacterial substances found in sweat, normal skin flora e.g S. epidermidis and Corinebacterium, turnover of skin epithelial cells (keratinocytes) , and so on . SI which is mediated by B and T lymphocytes is a self-limited immunity with memory and specificity and is important in protection of the body.

Key Words: 1) Skin
2) Humoral immunity
3) Cell - mediated immunity (CMI)
4) Skin immune system (SIS)
5) Skin associated lymphoid tissue(SALT)

* Associate Professor of Immunology , Iran University of Medical Sciences and Health Services