دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۰۶/۲۶
پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۷/۱۹

مروری بر تغییرات ایجاد شده در سیستم ایمنی در فضا و شرایط بی‌وزنی

مریم صلواتی‌فر*، استادیار، مرکز زیست فضایی، پژوهشگاه هوافضا، وزارت علوم، تحقیقات و فناوری

* تهران ، کدپستی: ۱۴۶۵۷۷۴۱۱۱
salavati@ari.ac.ir

سیستم ایمنی بدن شبکه‌ای پیچیده از ساختارها و فرآیندهای بیولوژیک است که کاهش عملکرد یا تغییر اندکی در هر یک از جنبه‌های آن می‌تواند خطر ابتلا به بیماری را افزایش دهد. تحقیقات نشان داده که تغییرات جاذبه سبب ایجاد تحولاتی در سیستم ایمنی بدن می‌شود. همین امر می‌تواند منجر به شرایطی شود که فضانوردان دچار تحریک پوست یا آلرژی‌های غیرطبیعی شده و یا ویروس‌های خفته در بدن آن‌ها دوباره شروع به فعالیت کنند. به‌علاوه برخی گونه‌های باکتریایی در فضا می‌توانند سریع‌تر رشد کنند که ممکن است این امر با کاهش ایمنی مرتبط باشد. همچنین، بعضی از سلول‌های ایمنی دچار اختلال شده و تغییراتی نیز در میزان پروتئین تولیدی سلول‌ها مشاهده می‌شود. از این‌رو، ضعیف شدن سیستم ایمنی به‌دلیل پرواز فضایی یک زمینهٔ تحقیقاتی می‌باشد که باید به‌طور کامل برای حفظ حالت پایداری سیستم بدن در چنین شرایطی مورد ارزیابی قرار گیرد. این مقاله اثرات بی‌وزنی را بر سیستم ایمنی به اختصار بیان می‌کند و اطلاعات حاصل از آن علاوه‌بر کاربرد برای خدمهٔ پرواز، می‌تواند کاربردهای زمینی نیز داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: بی‌وزنی، ایمنی، لنفوسیت، سلول B و سلول T

An Overview of Changes in Immune System in Space and Microgravity Conditions

The immune system is a complex network of biological structures and processes that by reducing its function or slightly modifying any of its aspects can increase the risk of disease. Research suggests that gravity changes cause alterations in the immune system. This could also lead to conditions where astronauts suffer from skin irritation, abnormal allergies orreactivation of latent viruses. Furthermore, several bacterial strains can proliferate more readily in space which may be related to human reduced immunity. Also, it is observed that some immune cells are impaired and there are changes in the amount of protein produced by these cells. Hence, the weakening of the immune system due to space flight is an area of research that should be fully evaluated in order to maintain the homeostasis of body under such conditions. This article briefly describes the microgravity effects on the immune system, and the results could have ground application in addition to implications for the flight crew.

Keywords: Microgravity, Immunity, Lymphocyte, B cell, T cell

Maryam Salavatifar*, Assistant Professor, Aerospace Research Institute, Ministry of Science, Research and Technology

*Corresponding Author, Postal Code: 1465774111, Tehran, IRAN
salavati@ari.ac.ir

مقدمه

امکان رفتن به فضا و سپری نمودن مدت زمان طولانی در شرایط خارج از جو که همواره از آرزوهای انسان بوده، منجر به گشوده شدن دریچه‌ای جدیدی از علم گردیده است که هدف آن تعیین اثرات پرواز فضایی بر عملکردهای فیزیولوژیک بدن می‌باشد. پرواز فضایی یک مدل استرس منحصر به فرد بوده که فضانوردان را به‌طور مداوم یا متناوب توسط تعداد زیادی از عوامل تنش‌زا تحت تأثیر قرار می‌دهد. این استرس‌های چندگانه که شامل تغییرات نیروی گرانشی در زمان پرتاب، اقامت و فرود، افزایش تشعشعات کیهانی، اختلالات خواب و ریتم شبانه‌روزی و فاکتورهای مربوط به تغذیه در فضا می‌باشد، اثرات عمیقی بر انسان‌ها و حیوانات داشته و می‌تواند منجر به انواع خاصی از اختلالات در عملکرد فیزیولوژیک بدن از جمله در سیستم ایمنی و هورمونی شود. با توجه به هزینهٔ بالا و دسترسی محدود به مأموریت‌های فضایی، مدل‌های زمینی برای آن شبیه‌سازی شده‌اند. در این میان، تغییرات نیروی گرانش، به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است [۱-۳]. در این مقاله، به بررسی برخی مطالعات انجام پذیرفته بر سیستم ایمنی در شرایط حقیقی و یا شبیه‌سازی شدهٔ فضا می‌پردازیم.

سیستم ایمنی یکی از سیستم‌های تنظیمی برای حفظ حالت پایدار بدن است که مسئول حفاظت علیه عوامل خارجی و برخی عوامل داخلی مانند تومورها می‌باشد. وضعیت این سیستم و ظرفیت سازگاری آن، شایستگی پاسخ‌های بدن به عوامل تغییردهندهٔ محیط داخلی و خارجی و احتمال ابتلا به بیماری-های آلرژیک، عفونی، خود ایمنی و سرطان را مشخص می‌نماید [۴]. یکی از مهمترین تعاملات زیستی تنظیمی که در پروازهای فضایی تحت تأثیر قرار می‌گیرد، تنظیم پاسخ‌های ایمنی است. تغییرات در تنظیم ایمنی می‌تواند اثرات عمیقی بر توانایی مقاومت علیه عفونت‌ها و تومورها داشته باشد. با این حال، تعیین میزان اثر نسبی هر یک از فاکتورهای ایجاد استرس در فضا بر سیستم ایمنی مانند تغییرات گرانش، تابش و اختلال ریتم روز و شب، بسیار مشکل می باشد [۵].

وضعیت اختلال تنظیم سیستم ایمنی در سفرهای فضایی طولانی‌مدت، هنوز به‌طور کامل مشخص نشده و ممکن است خطرات بالینی برای خدمهٔ پرواز در طول اکتشافات عمیق فضایی داشته باشد. اختلال به این صورت است که برخی عوامل رشد، سایتوکاین‌ها و سایر فاکتورها دچار تغییرات در مقدار، ساختار و نحوهٔ فعالیت می‌شوند. این الگوی اختلال تنظیم، تغییرات فیزیولوژیکی چندگانه‌ای ازجمله التهاب، جذب لکوسیت‌ها، رگزایی و تغییرات پلاکت را شامل می‌شود که در طول پرواز ادامه می‌یابد [۶].

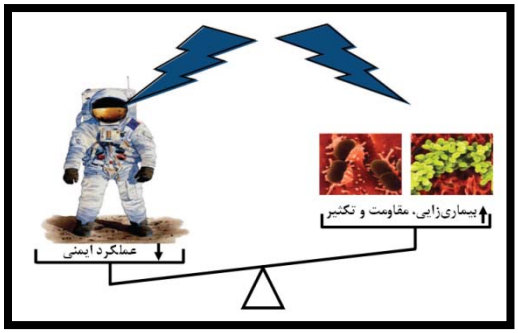
تهدید دائمی پاتوژن‌ها و فشار تکاملی ناشی از آن به منظور توسعهٔ مکانیسم‌های دفاعی، منجر به مجموعه‌ای از سیستم‌های سلولی دفاعی مشترک شده است که شامل تغییرات در فاگوسیت‌ها و سیستم ایمنی اکتسابی B و T می‌باشد. سیستم ایمنی بدن انسان همانند تمام سیستم‌های زیستی سلولی بدن، در حضور مستمر میدان جاذبهٔ زمین توسعه یافته است. بنابراین، قابل تصور می‌باشد که حذف طولانی‌مدت این نیروی خارجی همان‌گونه که در طول پرواز فضایی اتفاق می‌افتد، قابلیت‌های این سیستم را تحت تأثیر قرار دهد. شواهد نشان می‌دهد که از روزهای اولیهٔ اکتشاف فضایی عملکرد ایمنی در نخستی‌ها و انسان کاهش یافته است [۷-۱۰]. یقیناً برخی تغییرات مشاهده شده در عملکرد سیستم ایمنی، می‌تواند با عواملی چون اشعه‌های کیهانی و میدان مغناطیسی نیز مرتبط باشد [۱۱، ۱۲]. علاوه‌براین، عوامل روانی مانند استرس و اضطراب ناشی از زندگی و کار در یک فضای محدود، تحت شرایط سخت و شیوهٔ نامساعد، رژیم خاص غذایی و اختلال در سیستم روز و شب ممکن است بر سیستم ایمنی تأثیر بگذارد [۱۳، ۱۴]. با این وجود، دلایل موجهی برای این باور وجود دارد که بی‌وزنی به تنهایی اثر منفی بر سیستم ایمنی بدن دارد [۱۱-۱۴].

شرایط خاص مأموریت‌های فضایی، دفاع علیه عفونت‌ها و تومورها را به مخاطره انداخته است و از این‌رو مانعی برای اکتشافات فضایی بلندمدت می‌باشد [۱۵-۱۸]. به‌عنوان نمونه، ۱۵ نفر از ۲۹ فضانورد آپولو در طول مأموریت یا در طی یک هفته از بازگشت، به عفونت‌های باکتریایی یا ویروسی مبتلا شدند [۱۹]. علاوه‌براین، نتایج اخیر پس از مأموریت به ایستگاه بین‌المللی فضایی نشان داده است که برخی از اجزای سیستم ایمنی انسان ممکن است در طول پرواز بیش از حد حساس شوند و متعاقب آن بعضی فضانوردان علایم آلرژی طولانی و افزایش حساسیت پوستی را تجربه نمایند [۲۰, ۲۱]. مطالعات متعدد نشان می‌دهد که شرایط پرواز فضایی اغلب هایپوپلازی کبد در موش‌ها را تحریک می‌نماید [۲۲, ۲۳]. همچنین، تغییرات در مجموعهٔ لکوسیت‌های خون محیطی در هنگام فرود گزارش شده است و افزایش در تعداد نوتروفیل‌های خون محیطی مشاهده می‌شود. نتایج در ارتباط با سایر انواع سلول متغیر است. از این‌رو، حساسیت جمعیت سلول‌های ایمنی به شرایط مختلف پرواز فضایی، مراحل پس از پرواز، تأثیرات محیطی و طرح‌های تجربی مرتبط می‌باشد [۱].

تغییرات رشد، مقاومت و بیماری‌زایی میکروب‌ها

بررسی‌های پزشکی فضانوردان ایستگاه فضایی میر نشان داده که تعداد قابل توجهی از عفونت‌های میکروبی از جمله ورم ملتحمهٔ چشم و عفونت‌های حاد تنفسی و دندانی در زمان مأموریت بروز نموده است [۲۴]. همچنین، شواهدی مبنی بر آلودگی با عفونت‌های فرصت‌طلب مانند استافیلوکوکوس اورئوس گزارش شده است [۲۵, ۲۶]. علاوه‌براین، بررسی میکروفلور فضانوردان پنج پرواز فضایی نشان داده است که فلور روده تغییر نموده است [۲۷]. به‌طوری‌که اگر مدت و تکرار مأموریت‌های فضایی افزایش یابد، توانایی بروز بیماری‌های عفونی در طول پرواز ممکن است به یک مسئلهٔ حیاتی تبدیل شود زیرا، در این‌صورت آلودگی‌های میکروبی با گذشت زمان افزایش می‌یابد و نیاز به نظارت مستمر وجود دارد. اعضای خدمه، منبع اصلی باکتری‌ها هستند. منابع دیگر باکتری‌ها، تجهیزات تأمین شده از زمین می‌باشند. به‌عنوان مثال، ۲۳۴ گونه باکتری و قارچ‌های میکروسکوپی در محیط ایستگاه فضایی میر شناسایی شده است [۲۸]. داده‌ها حاکی از آن است که میکروارگانیسم‌ها در تمام بخش‌های ماژول قابل سکونت فضاپیما حضور دارند [۲۶, ۲۹, ۳۰].

تغییرات در ویژگی‌های رشد سلولی در طول پرواز فضایی طولانی برای برخی میکروارگانیسم‌ها مانند سالمونلا انتریتیکا، اشریشیاکولای و باسیلوس سابتیلیس مشاهده شده است [۳۱]. مطالعات اخیر، نقشی کلیدی را برای بی‌وزنی در فیزیولوژی میکروبی، تنظیم بیان ژن و قدرت بیماری‌زایی نشان داده است [۳۲, ۳۳]. باکتری‌ها می‌توانند در فضا به‌راحتی تکثیر شوند که این بیانگر محیط مناسب‌تر برای شروع رشد است و می‌تواند منجر به آلودگی شود. علاوه‌براین، نشان داده شده است که رشد چندین گونه باکتریایی مانند اشریشیا کولای، پسودوموناس آئروژینوزا، کلبسیلا پنومونیا و استافیلوکوکوس اورئوس توسط کتکول آمین‌ها (هورمون‌های مرتبط با استرس) افزایش یافته که این هورمون‌ها در پلاسمای خون فضانوردان افزایش می‌یابد [۳۴]. بنابراین، فرصت ایجاد عفونت توسط میکروب‌ها در مأموریت‌های فضایی فراهم شده است و این بر عملکرد سیستم ایمنی تأثیر منفی دارد. اختلالات متعدد سیستم ایمنی طی پرواز فضایی و پس از آن گزارش شده است. ثابت شده است که سفر فضایی قدرت بیماری‌زایی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی و تکثیر برخی پاتوژن‌ها را افزایش می‌دهد. از طرفی، حساسیت به عفونت‌ها در طول مأموریت‌های فضایی می‌تواند افزایش یابد (شکل ۱) [۱]. تجارب آزمایشگاهی نشان داده است که غلظت‌های بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها برای مهار رشد میکروبی در فضا مورد نیاز است [۳۵]. تغییرات فیزیولوژیک و داروشناسی در فضای پرواز، می‌تواند بر اثربخشی دارو تأثیر گذارد که این تغییرات ممکن است به‌دلیل جهش‌های ناشی از تابش نیز باشد [۳۶].



شکل ۱- اختلالات سیستم ایمنی و افزایش قدرت بیماری‌زایی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی و تکثیر برخی پاتوژن‌ها طی پرواز فضایی [۱]

شواهد مستقیم برای نقش بی‌وزنی در بیماری‌زایی میکروبی، توسط آزمایش‌ها شبیه‌سازی ارائه شده است که در آن افزایش تولید انتروتوکسین باکتری اشریشیا کولای مشاهده شده است [۳۷]. به تازگی آلتن‌بورگ[1] و همکارانش نشان دادند که رشد دو مخمر ساکارومیسز سرویزیه و کاندیدا آلبیکنز در شرایط بی‌وزنی شبیه‌سازی شده افزایش می‌یابد و تغییرات مورفولوژیکی به‌وجود آمده، موجب افزایش بیماری‌زایی می‌شود [۳۸]. گروه نیکرسون[2] مطالعات متعددی دربارهٔ بیماری‌زایی سالمونلا تیفی‌موریوم انجام دادند. آن‌ها با رشد این باکتری تحت شرایط پرواز فضایی و یا بی‌وزنی، افزایش بیماری‌زایی، مقاومت به تنش‌های محیط و بقا در ماکروفاژ را گزارش کردند [۳۹, ۴۰]. مطالعات انجام پذیرفته بر روی موش با شرایط تعلیق پاهای عقبی، مدلی که اغلب برای شبیه‌سازی بی‌وزنی به‌کار می‌رود، نیز نتایج مشابهی را ارائه نموده است [۳۷]. مطالعات بیشتر ثابت کرد که بیان بسیاری از ژن‌ها و پروتئین‌های سالمونلا تیفی موریوم در بی‌وزنی تغییر یافته‌اند [۴۱]. به این ترتیب تغییرات بیان ژن رخ داده در طول پرواز در میکروارگانیسم‌ها می‌تواند قدرت بیماری‌زایی آن‌ها را افزایش دهد.

تغییرات ارگان‌های لنفاوی و جمعیت‌های سلولی

مطالعات متعدد نشان داده است که شرایط پرواز فضایی ارگان‌های لنفاوی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به‌عنوان نمونه، دورنوا[3] و همکاران در موش‌های صحرایی که پرواز فضایی ۲۲

1. Altenburg
2. Nickerson
3. Durnova

روزه را تجربه کرده بودند، هایپوپلازی اندام‌های لنفاوی (طحال، گره‌های لنفاوی و تیموس) را مشاهده نمودند. این گروه نشان دادند که هایپوپلازی طحال ناشی از کاهش تعداد لنفوسیت‌ها و اریتروسیت‌ها و هایپوپلازی گره‌های لنفاوی و تیموس به‌علت کاهش در تعداد لنفوسیت‌ها می‌باشد [۴۲]. سایر مطالعات نیز تأییدکنندهٔ نتایج فوق می‌باشند با این تفاوت که حجم تیموس پس از سفر به فضا در گزارشات مختلف بسیار متغیر بوده است. به‌نحوی‌که، در برخی مطالعات کاهش [۲۲, ۴۲, ۴۳]، در برخی افزایش [۴۴, ۴۵] و در مطالعاتی نیز مشابه نمونه‌های کنترل گزارش شده است [۴۶-۴۸].

بسیاری از یافته‌ها، تفاوت‌هایی را در جمعیت لنفوسیت‌های خون محیطی فضانوردان پس از پرواز فضایی گزارش نموده‌اند که این تغییرات می‌تواند به‌دلیل تغییر در مولکول‌های چسبندگی [۱۱, ۴۹] و تغییرات در توزیع مایعات بدن در شرایط بی‌وزنی باشد [۵۰]. به‌عنوان مثال، تعداد نوتروفیل‌ها در خون محیطی در زمان فرود افزایش می‌یابد. استرس فرود می‌تواند با هدایت نوتروفیل‌ها به گردش خون، علت این افزایش باشد. نتایج متغیری برای سایر جمعیت‌های سلولی به‌دست آمده است که این تناقضات می‌تواند به دلایل متعددی باشد. اول، نشانگرهای به‌کار رفته در مطالعات مختلف برای اندازه‌گیری سلول‌ها، می‌تواند متفاوت باشد. به‌عنوان مثال، گریدلی[4] و همکارانش نشان دادند که تعداد سلول‌های B در طحال موش پس از پرواز کاهش یافته است [۵۱]. درحالی‌که، در پرواز دیگری این تعداد افزایش یافته است. در پرواز اول، CD19 به‌عنوان نشانگر سلول B به‌کار رفته است. درحالی‌که، در پرواز دوم B220 نشانگر بوده است. به‌دلیل اینکه B220 بر سطح سلول‌های کشنده طبیعی نیز یافت می‌شود، افزایش آن می‌تواند به‌علت افزایش در سلول‌های کشنده طبیعی باشد [۲۳].

دلیل دیگر این نتایج به ظاهر متناقض آن است که تغییرات ایمنی شناختی احتمالاً به مدت زمان پرواز فضایی بستگی دارد. این امر می‌تواند به‌علت پاسخ‌های سیستم عصبی سمپاتیک باشد که پس از پروازهای فضایی کوتاه‌مدت غالب است. درحالی‌که، پروازهای طولانی‌مدت با تغییرات گلوکوکورتیکویید مشخص می‌شوند و از این‌رو، تأثیرات متفاوتی بر سیستم ایمنی دارند [۵۲]. علت دیگر می‌تواند تغییر افراد در سفرهای مختلف باشد که این تفاوت‌های فردی، مشاهدات را تحت تأثیر قرار می‌دهد. همچنین، تغییرات در مشخصهٔ پروازهای مختلف می‌تواند دلیل دیگر این تناقضات شود. در نهایت امر، گونه‌هایی که برای آزمایش‌ها فضایی انتخاب می‌شوند و شرایط نگهداری حیوانات می‌تواند بر نتایج تاثیرگذار باشد. از این‌رو، متغیرهای زیادی وجود دارند که تجزیه و تحلیل تغییرات ناشی از پرواز فضایی را پیچیده می‌کنند. به‌علاوه این اطلاعات، حساسیت بالای ارگان‌های لنفاوی و جمعیت‌های سلولی را به تفاوت شرایط پرواز فضایی، روندهای پس از پرواز، محیط و زمینه‌های آزمایش نشان می‌دهد [۱۷].

تغییرات ایمنی ذاتی

تعداد، عملکرد و تکامل سلول‌های دخیل در ایمنی ذاتی تحت تأثیر پرواز فضایی قرار می‌گیرد. افزایش تعداد نوتروفیل‌ها همواره پس از پرواز مشاهده شده است. این افزایش احتمالاً به‌علت استرس مربوط به فرود است ولی تعداد مونوسیت‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی در خون محیطی کمتر از حد معمول می‌باشد. همچنین تغییرات عملکردی در نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی نیز مشاهده شده است. اعمال فاگوسیتوزی و اکسیداتیو نوتروفیل‌ها نیز در فضای پرواز دچار تحول می‌شود [۵۳, ۵۴]. توانایی مونوسیت‌های فضانوردان در به دام انداختن باکتری اشریشیاکولای کاهش یافته، انفجار اکسیداتیو و دگرانوله شدن را بروز می‌دهند [۱۳, ۵۳]. علاوه‌براین، نشان داده شده است که پاسخ به اندوتوکسین‌های باکتری‌های گرم منفی (لیپوپلی‌ساکارید) که طی عفونت با آن مواجه می‌شوند، با فاکتورهای مرتبط با پرواز دچار نوسان می‌شود [۱۳, ۵۵]. چنین تغییراتی در پاسخگویی مونوسیت‌های خدمه می‌تواند نتیجه کاهش تولید CD14 و افزایش تولید TLR4 باشد. زیرا، پاسخ به لیپوپلی-ساکارید بستگی به ارتباط فیزیکی کمپلکس-LPS/TLR4 myeloid differentiation protein 2 دارد [۵۵, ۵۶]. سایتوتوکسیسیتی سلول‌های کشنده طبیعی و تأخیر در پاسخ‌های تست افزایش حساسیت پوستی به آنتی‌ژن‌های معمول، تحت شرایط پرواز فضایی به‌شدت دچار افت می‌شود [۵۳, ۵۷, ۵۸]. همچنین، کاهش در تعداد پیش‌ساز سلول‌های مونوسیت، گرانولوسیت و ماکروفاژ نیز در مغز استخوان گزارش شده‌است [۱۷, ۵۹ , ۶۰].

تغییرات در تولید سایتوکاین‌ها در فضانوردان و حیوانات فرستاده شده به فضا گزارش شده است. بنابراین، توضیح دیگری برای ضعیف شدن ایمنی ذاتی تحت شرایط فضای پرواز ارائه شد. از سوی دیگر، تغییرات تولید اینترفرون که اولین خط دفاعی در مبارزه با عفونت‌های ویروسی می‌باشد نیز گزارش شده است [۱]. علاوه‌براین، شرایط خاص پرواز فضایی می‌تواند مکانیسم‌های ضد التهابی را نیز افزایش دهد [۶۱]. همچنین، فعال شدن مجدد ویروس‌های هرپس نهفته (مانند واریسلا

4. Gridley

زوستر ویروس، سایتومگالو ویروس و ابشتین- بار ویروس) به وفور گزارش شده است و با کاهش تولید اینترفرون و افزایش سطح هورمون‌های استرس مرتبط می‌باشد. این امر نشان می‌دهد که عوامل مرتبط با استرس‌های پرواز ممکن است مسئول این فعال‌سازی مجدد باشند [۶۲-۶۵]. بنابراین، فعال شدن مجدد ویروس نهفته می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی سودمند از تضعیف ایمنی که در فضا القاء می‌شود، به‌حساب آید.

تغییرات ایمنی اکتسابی

ایمنی اکتسابی مبتنی بر شناسایی آنتی‌ژن‌ها به‌صورت خاص است که باعث بسیار اختصاصی شدن فرایندهای ایمنی می‌شود و شامل دو کلاس سلول اختصاصی یعنی سلول T (ایمنی سلولی) و سلول B (ایمنی هومورال) است. مزیت اصلی ایمنی اکتسابی نسبت به ایمنی ذاتی، شکل‌گیری خاطرهٔ ایمنی است که به‌طور قابل توجهی کارایی دفاع ایمنی در موارد تکرار برخورد با عامل بیماری‌زا را افزایش می‌دهد و به‌طور مؤثر مانع توسعهٔ مجدد بیماری می‌شود [۶۶].

تغییرات ایمنی سلولی

مطالعات در زمینهٔ شایستگی عملکردی سلول‌های T در سیستم ایمنی اکتسابی اعضای خدمه که مدت طولانی در ایستگاه فضایی مستقر بوده‌اند، نشان داده است که قدرت تکثیر و فعال شدن لنفوسیت‌های T تحت شرایط کاهش جاذبه افت می‌کند [۶۶, ۶۷]. کاهش پاسخ‌ها تفاسیر متعددی دارد. اول، تغییر در بیان ژن به‌صورت کاهش بیان اینترلوکین-۲ و گیرندهٔ آن، که تحت شرایط واقعی و القایی بی‌وزنی، مشاهده شده است. این تغییر نشان می‌دهد که جاذبه می‌تواند فعال‌سازی سلول‌های T را با مسدود نمودن مسیر ترجمه، از طریق میکرو RNA غیر کدگزار تنظیم نماید [۶۸]. دوم، کاهش میانکش سلول- سلول و تغییرات ساختار اسکلت سلولی سبب کاهش پاسخ‌ها می‌شود. در واقع، تحرک لنفوسیت T در معرض آسیب قرار گرفته، حرکت مونوسیت‌ها به‌شدت کاهش می‌یابد و ساختار اسکلت سلولی آن‌ها تغییر می‌کند [۶۹]. این تغییرات حرکتی و اسکلتی می‌تواند تعامل بین لنفوسیت‌های T و مونوسیت‌ها که برای ارسال سیگنال تحریکی ضروری است را کاهش دهد. سوم، از آن‌جایی‌که اسکلت سلولی در انتقال سیگنال دخیل می‌باشد [۷۰] و می‌تواند ساختاری باشد که سلول از طریق آن جاذبه را تشخیص دهد [۷۱]، مهار پاسخ سلول T می‌تواند در نتیجه تغییرات در رویدادهای انتقال سیگنال ناشی شود. گروه تحقیقاتی هوگس-فولفورد[5] تغییرات بیان ژن‌های کانکاوالین A و anti-CD28 را که در سلول‌های T انسانی فعال شده آنالیز نمودند [۶۱]. آنها دریافتند که القای ناقص ژن‌های اولیه که اساساً توسط فاکتورهای رونویسی NF-κB، CREB، ELK، AP-1 وSTAT-1 تنظیم می‌شوند، در اختلال عملکرد سلول‌های T تحت شرایط تغییر جاذبه دخیل است. علاوه‌براین، نشان دادند که مسیر انتقال پیام پروتئین کیناز A (PKA) در شرایط بی‌وزنی دچار کاهش می‌شود. از آنجا که NF-κB، AP-1 و CREB همگی توسط PKA تنظیم می‌شوند، این یافته‌ها نشان می‌دهد که PKA یک آنزیم کلیدی در تغییرات ایجاد شده در فعال‌سازی سلول T در اثر جاذبه می‌باشد. بر طبق این نتایج، یکی از مطالعات اخیر تأیید نموده که مسیر انتقال سیگنال Rel/NF-κB و رونویسی ژن‌های ضروری اولیه و کلیدی درگیر در فعال‌سازی سلول T در شرایط بی‌وزنی مهار می‌شوند [۱۰]. چهارم، اختلال بیان پروتئین‌های تنظیم‌کنندهٔ چرخهٔ سلولی [۷۲] و القای خودکشی سلولی[۷۳] نیز می‌تواند موجب فعال شدن ناقص سلول T در بی‌وزنی شود. این در حالی است که به نظر می‌رسد پروتئین‌های کلیدی بخش انتقال سیگنال سلول T در شرایط بی‌وزنی اختلال شدیدی نداشته‌اند [۷۴]. در نهایت، اطلاعات سایتوکاینی جمع‌آوری شده از اعضای خدمهٔ پرواز [۷۵]، کاهشی در بیان سایتوکاین‌های مربوط به Th1 را نشان داد که می‌تواند در کاهش ایمنی ذاتی نقش داشته باشد و به تغییر به سایتوکاین‌های مربوط به Th2 نیز اشاره دارد. این تغییرات به سایتوکاین‌های Th2 نشان‌دهندهٔ یک خطر بالینی قابل توجه برای بیماری‌های خود ایمنی مربوط به Th2، استعداد ابتلا به برخی بیماری‌ها به‌علت نقص ایمنی سلولی، آلرژی و افزایش حساسیت می‌باشد [۲۰]. اگرچه به‌خوبی مشخص شده است که پس از پرواز، اختلال تنظیم سیستم ایمنی اتفاق می‌افتد و در طول سفر فضایی ادامه می‌یابد اما پس از فرود و بازگشت به شرایط عادی مجدداً تعدیل می‌شود [۶, ۷۶].

مطالعه میمون‌های رزوس در شرایط شبیه‌سازی شده بی‌وزنی نشان داد که در این شرایط، سلولهای T کمکی CD2+ CD4+، سلولهای T سایتوتوکسیک CD2+ CD8+ و سلولهای T گاما کاهش یافتند [۳]. بنابراین، بی‌وزنی در انسان و حیوان می‌تواند زیرمجموعهٔ سلول‌های T در خون محیطی را تغییر دهد [۷۷, ۷۸]. همچنین، آشکار شد که اغلب سلول‌های T از نوع CD2+ CD4+ و CD2+ CD8+، آنتی‌ژن CD95 را

5. Hughes–Fulford

در سطح خود بیان می‌کنند. CD95 تنظیم‌کنندهٔ خودکشی سلولی درگیرنده‌های مرگ از طریق آنتی‌بادی‌های آگونیست یا لیگاند CD95 می‌باشد [۳]. مطالعات دیگری نشان داده است که تحت شرایط بی‌وزنی، خودکشی سلول‌های T افزایش می‌یابد [۷۹]. از این‌رو این فرضیه قوت می گیرد که بیان CD95 بر سطح سلول‌های T پیرامونی ممکن است به‌دلیل فعالیتشان در القای خودکشی سلول‌های T باشد که در نهایت منجر به کاهش سلول‌های T در خون محیطی میگردد. با این حال، مطالعات بیشتری برای روشن شدن مکانیسم خودکشی سلول‌های T خون محیطی با واسطه CD95 تحت شرایط بی‌وزنی مورد نیاز است. با این وجود، بیان CD69 و CD107a به‌عنوان نشانگر فعال‌سازی بر روی سطح لنفوسیت‌های T، تحت شرایط بی‌وزنی تغییر نمی‌کند [۳].

علاوه‌براین، به‌عنوان مثال، بررسی غلظت پلاسمایی IL-18 و TNF-α آشکار نموده که در شرایط بی‌وزنی غلظت این سایتوکاین‌ها افزایش می‌یابد. IL-18 یک سایتوکاین پیش التهابی است که نقش مهمی را در پاسخ های Th1 ایفا نموده، توسط ماکروفاژهای فعال شده و سلول‌های دندرتیک تولید می‌شود و به‌عنوان یک عامل رگزایی و یک سرکوبگر تومور عمل می‌نماید [۸۰]. TNF-α به‌عنوان یک واسطه اصلی برای فرایندهای پیش التهابی که در نکروز، خودکشی سلولی و تکثیر شرکت دارند، در نظر گرفته می‌شود و به‌طور عمده، توسط لنفوسیت های T و ماکروفاژها در پاسخ به استرس و آسیب بافتی تولید می‌شود[۸۱]. مقادیر بالای IL-18 و TNF-α در پلاسما، با القای بی‌وزنی در ارتباط است و می‌تواند به‌عنوان نشانگری در پلاسما برای بی‌وزنی به کار رود [۳].

تغییرات ایمنی هومورال

در مقایسه با ایمنی ذاتی و پاسخ سلولی T، مطالعات اندکی در مورد تغییرات سیستم ایمنی هومورال تحت شرایط پرواز فضایی انجام پذیرفته است. با این حال، مشاهده شده که سفرهای کوتاه فضایی تغییرات قابل توجهی در سطوح ایمونوگلوبولین‌ها ایجاد نمی‌کند، در حالیکه سفرهای طولانی منجر به تغییرات اندکی در سطوح کلی ایمونوگلوبولین‌ها می‌شود [۱]. کانستانتینوا[6] و همکاران، افزایش سطح ایمونوگلوبولین‌های سرم به ویژه IgA، IgG و IgM را پس از سفرهای طولانی‌مدت فضایی گزارش داده‌اند [۸۲]. درحالی‌که ریکوا[7] و همکارانش، نشان دادند که مقادیر کلی IgA، IgG و IgM سرم تغییر چندانی نکرده است [۵۳]. به‌علاوه، اطلاعات خاصی درباره فعال شدن سلول‌های B در شرایط پروازهای فضایی وجود ندارد. مطالعات انجام شده تنها با استفاده از آنالوگ‌های زمینی ارایه گردیده است [۱, ۶۷]. تحقیقات انجام شده بر روی مدل حیوانی پلورودلس والتی (نوعی سمندر دوزیست)، افزایش نوتروفیل‌ها در خون محیطی را در زمان فرود تأیید نمود [۸۳]. به‌علاوه، آزمایش‌های این مدل حیوانی نشان داد که پرواز فضایی، تولید آنتی‌بادی در پاسخ به تحریک آنتی‌ژن را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. در حقیقت مشاهده شد که بیان بخش‌های خاص ژن VH آنتی بادی [۸۴]، در شرایط پرواز فضایی تغییر نمود. همچنین در این حیوانات برای نخستین بار، هایپرموتاسیون‌های سوماتیک که مکآن‌های اتصال آنتی‌بادی را برای بهبود میل گرایشی متنوع می‌نماید، در فضا پس از ایمن سازی، اما در یک فراوانی کم فعال گردید [۸۵]. این یافته‌ها نشان داد که بلوغ گرایشی آنتی‌بادی ممکن است در فضا، کارامدی کمتری داشته باشد و در نتیجه توانایی سیستم ایمنی را کاهش دهد. در نهایت، مشخص شد که سطوح رونویسی زنجیره‌های سنگین IgM و یک فاکتور رونویسی سلول B اولیه، زمانی که جنین‌های پلورودلس والتی تحت تغییرات گرانشی قرار می‌گیرند، تغییر پیدا می‌کنند که به تحولاتی در لنفوسیت‌ها مرتبط می‌باشد [۸۶]. این فرضیه سپس در مدل‌های موشی نیز تأیید شد [۸۷]. همچنین پلورودلس والتی بالغ به مدت ۵ ماه در ایستگاه فضایی میر نگهداری شده و با پروتئین ایمن‌سازی گردید. اندازه‌گیری mRNA زنجیره سنگین IgY (معادل IgA انسانی) [۸۸] و IgM در طحال حیوانات ۱۰ روز پس از بازگشت به زمین نشان داد که برخلاف IgM، بیان IgY در این حیوانات افزایش یافته که این نتایج مشابه یافته‌های کانستانتینوا بود [۳, ۸۲].

آزمون‌های الایزا که تحت نیروهای گرانشی مختلف (g ۰/۳۸، g ۱ و g ۱/۸) انجام شده است نشان داده که اتصال آنتی‌بادی و آنتی‌ژن، به نیروی گرانش بستگی ندارد و از این‌رو تغییرات گرانش، مسئول کاهش عملکرد ایمنی نیست [۸۹]. لازم به ذکر است که تشعشعات در مأموریت‌های فضایی ممکن است پاسخ های ایمنی هومورال را تحت تأثیر قرار دهند [۳]. در نهایت، به نظر می‌رسد که در حساسیت سیستم ایمنی سلولار و هومورال به شرایط فضایی، تفاوت وجود دارد و همانگونه که نشان داده شده است پاسخ های هومورال بر خلاف سلولی، چندان تحت تأثیر دوره‌های کوتاه پرواز فضایی قرار نمی‌گیرند [۵۳]. تغییرات پاسخ‌های هومورال فقط پس از پروازهای طولانی‌مدت مشاهده می‌شود [۸۴]. تغییرات رخ داده در سایتوکاین‌ها پس از پرواز فضایی، ممکن است در این تفاوت دخیل باشد.

6. Konstantinova
7. Rykova.

نتیجه‌گیری

سیستم ایمنی یکی از بزرگترین و گسترده‌ترین سیستم‌ها با ارتباطات هورمونی و نورونی می‌باشد. سیستم ایمنی تقریبا با هوموستازی اغلب ارگان‌ها به‌شدت مرتبط بوده و می‌تواند به همراه سایر سیستم‌ها تحت تأثیر استرس واقع شود. علاوه‌براین، پاسخ‌های ایمنی نسبت به ورزش و عوامل تغذیه‌ای و همچنین فاکتورهای محیطی مانند تشعشع، بار میکروبی و تنش اکسیژن در زیستگاه حساس می‌باشند. از این‌رو، تعاملات غیر انتخابی متعددی با سایر بخش‌ها مانند استخوان، عضله، کلیه، ریه، سیستم قلبی عروقی، نوروفیزیولوژی، عملکرد ادراکی، تغذیه، ورزش، محیط زیست، تابش و سلامت وجود دارد. در نتیجه، نه تنها انواع متعددی از اقدامات متقابل که مستقیم یا غیرمستقیم سیستم ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهد مانند واکسیناسیون، تغذیه، ورزش می‌توانند امتحان شوند، بلکه رویکردهای داروشناسی و روان شناختی که به کاهش استرس اختصاص داده شده است نیز باید مطالعه شوند چرا که استرس یکی از مهمترین عوامل ایجاد کننده اختلال در عملکرد سیستم ایمنی می‌باشد. نتایج حاصله همچنین برای شرایط دیگری که در آن عملکرد سیستم ایمنی بر روی زمین در معرض خطر قرار می‌گیرد مانند افرادی که در معرض استرس‌های حاد یا مزمن هستند نیز مورد توجه می‌باشد. سیستم ایمنی، یک هدف و یک حسگر تغییرات محیطی است که بر کل ارگانیسم اثر می‌گذارد. بنابراین، رویکردهای بین رشته‌ای برای درک اینکه چگونه هوموستازی و عملکردهای سیستم ایمنی از طریق سایر ارگان‌های تحت شرایط حاد یا مزمن تنش، هم در فضا و هم در زمین، تحت تأثیر قرار می‌گیرند، نیاز می‌باشد. توسعه فناوری های جدید برای تشخیص تغییرات ایمنی در مقادیر اندک خون، باید مورد توجه قرار گیرد. تلاش‌های اولیه برای توسعه دستگاه‌های آزمایشگاهی سازگار با بی‌وزنی، در برخی کشورها آغاز شده چرا که چنین سخت‌افزاری برای پزشکی زمینی و فضایی سودمند خواهد بود. درک چالش‌های ایمنی مرتبط با استرس در فضا، به فهم بیولوژی سرطان، ایمونولوژی و التهابات در فضانوردان و همچنین در جمعیت‌های جوان و مسن در روی زمین، بسیار مرتبط می‌باشد.

معادل انگلیسی واژه‌ها

اندوتوکسین	Endotoxin
لیپوپلی ساکارید	Lipopolysaccharides (LPS)
دگرانوله شدن	Degranulation
گیرنده Toll-like	Toll-like receptors (TLR)
سایتوتوکسیسیتی	Cytotoxicity
گرانولوسیت	Granulocyte
ماکروفاژ	Macrophage
اینترفرون	Interferon
هرپس	Herpes
واریسلا زوستر ویروس	Varicella-zoster virus
سایتومگالو ویروس	Cytomegalovirus
ابشتین–بار ویروس	Epstein–Barr virus
اینترلوکین	Interleukin (IL)
ترجمه	Translation
کانکاوالین	Concanavalin
کیناز	Kinase
سلول‌های T کمکی	T helper cell (Th)
خودکشی سلولی	Apoptosis
آگونیست	Agonist
لیگاند	Ligand
بلوغ گرایشی	Affinity maturation
الایزا	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)
پلورودلس والتی	Pleurodeles waltl
اسکلت سلولی	Cytoskeleton
سلول دندرتیک	Dendritic cell
سایتوکاین	Cytokine
لکوسیت	Leukocyte
پاتوژن	Pathogen
فاگوسیت	Phagocyte
هایپوپلازی	Hypoplasia
نوتروفیل	Neutrophil
میکروفلور	Microflora
استافیلوکوکوس اورئوس	Staphylococcus aureus
اشریشیا کولای	Escherichia coli
باسیلوس سابتیلیس	Bacillus subtilis
سالمونلا انتریتیکا	Salmonella enterica
پسودوموناس آئروژینوزا	Pseudomonas aeruginosa
کلبسیلا پنومونیا	Klebsiella pneumonia
ساکارومیسز سرویزیه	Saccharomyces cerevisiae
کاندیدا آلبیکنز	Candida albicans
سالمونلا تیفی‌موریوم	Salmonella typhimurium
کتکول آمین	Catecholamine
انتروتوکسین	Enterotoxin
مولکول‌های چسبندگی	Adhesion Molecule Cluster of Differentiation (CD)
گلوکوکورتیکویید	Glucocorticoid
مونوسیت	Monocyte
فاگوسیتوز	Phagocytosis
سلول کشنده طبیعی	Natural *killer* cell
اکسیداتیو	Oxidative

مراجع

[1] Frippiat, J-P, et al., Towards human exploration of space: The THESEUS review series on immunology research priorities. *npj Microgravity*. Vol. 2, 2016, p. 16040.

[2] Guéguinou, N. and et al., "Stress response and humoral immune system alterations related to chronic hypergravity in mice," *Psychoneuroendocrinology*, Vol. 37, No. 1, 2012, pp. 137-47.

[3] Chen, Y. and et al., Effect of Long-Term Simulated Microgravity on Immune System and Lung Tissues in Rhesus Macaque," *Inflammation*. Vol. 40, No. 2, 2017, pp. 589-600.

[4] Sepiashvili, R., "Functional system of immune homeostasis," *Allergol Immunopatol*, Vol. 4, No. 2, 2003, p. 5.

[5] Sonnenfeld, G., "The immune system in space and microgravity," *Medicine & Science in Sports & Exercise*, Vol. 34, No. 12, 2002, pp. 2021-2027.

[6] Crucian, BE, et al., "Plasma cytokine concentrations indicate that in vivo hormonal regulation of immunity is altered during long-duration spaceflight," *Journal of Interferon & Cytokine Research*, Vol. 34, No 10, 2014, pp. 778-86.

[7] Knight, V, Couch, RB, Landahl, HD., "Effect of lack of gravity on airborne infection during space flight," *Jama*, Vol. 214, No. 3, 1970, pp. 513-8.

[8] Cogoli, A., Tschopp, A., Fuchs-Bislin, P., Cell sensitivity to gravity, *Science*, Vol. 225, 1984, pp. 228-231.

[9] Sonnenfeld, G., "Space flight modifies T cell activation—role of microgravity," *Journal of leukocyte biology*, Vol. 92, No. 6, 2012, pp. 1125-1126.

[10] Chang, TT. and et al., "The Rel/NF-κB pathway and transcription of immediate early genes in T cell activation are inhibited by microgravity," *Journal of leukocyte biology*, Vol. 92, No. 6, 2012, pp. 1133-45.

[11] Stowe RP. and et al., "Leukocyte subsets and neutrophil function after short-term spaceflight," *Journal of leukocyte biology*, Vol. 65, No. 2, 1999, pp. 179-86.

[12] Kaur, I. and et al., "Changes in monocyte functions of astronauts," *Brain, behavior, and immunity*, Vol. 19, No. 6, 2005, pp. 547-54.

[13] Kaur, I. and et al., "Effect of spaceflight on ability of monocytes to respond to endotoxins of gram-negative bacteria," *Clinical and Vaccine Immunology*, Vol. 15, No. 10, 2008, pp. 1523-8.

[14] Nichols, HL, Zhang, N, Wen, X., "Proteomics and genomics of microgravity," *Physiological genomics*, Vol. 26, No. 3, 2006, pp. 163-71.

[15] Frippiat, J-P., "Contribution of the urodele amphibian Pleurodeles waltl to the analysis of spaceflight-associated immune system deregulation," *Molecular immunology*, Vol. 56, No. 4, 2013, pp. 434-41.

[16] Grimm, D. and et al., "How and why does the proteome respond to microgravity?," *Expert Review of Proteomics*, Vol. 8, No. 1, 2011, pp. 13-27.

[17] Gueguinou, N. and et al., "Could spaceflight-associated immune system weakening preclude the expansion of human presence beyond Earth's orbit?," *Journal of leukocyte biology*. Vol. 86, No. 5, 2009, pp. 1027-38.

[18] Pietsch, J, et al., "The effects of weightlessness on the human organism and mammalian cells," *Current molecular medicine*, Vol. 11, No. 5, 2011, pp. 350-64.

[19] Johnston, RS. and Dietlein, LF., editors. Biomedical results from Skylab, NASA SP-377. *Biomedical Results from Skylab*; 1977.

[20] Crucian B, et al., "A case of persistent skin rash and rhinitis with immune system dysregulation onboard the International Space Station," *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, Vol. 4, No. 4, 2016, pp. 759-62. e8.

[21] Crucian, B, et al., "Incidence of clinical symptoms during long-duration orbital spaceflight," *International journal of general medicine*, No. 9, 2016, p. 383.

[22] Baqai, FP. and et al., "Effects of spaceflight on innate immune function and antioxidant gene expression," *Journal of applied physiology*, Vol. 106, No. 6, 2009, pp. 1935-1942.

[23] Gridley, DS. and et al., "Genetic models in applied physiology: selected contribution: effects of spaceflight on immunity in the C57BL/6 mouse. II. Activation, cytokines, erythrocytes, and platelets," *J Appl Physiol*, Vol. 94, No. 5, 2003, pp. 2095-2103.

[24] Evans, Jr. CH. and Ball, JR., *Safe passage: astronaut care for exploration missions*, National Academies Press, 2001.

[25] Decelle, J., Taylor, G., "Autoflora in the upper respiratory tract of Apollo astronauts," *Applied and environmental microbiology*, Vol. 32, No. 5, 1976, pp. 659-65.

[26] Pierson, DL., Microbial contamination of spacecraft, *Gravitational and Space Research*, Vol. 14, No. 2, 2007, pp. 1-6.

[27] Ilyin, V., Microbiological status of cosmonauts during orbital spaceflights on Salyut and Mir orbital stations, *Acta astronautica*, Vol. 56, No.9, 2005, pp. 839-50.

[28] Novikova, N., "Review of the knowledge of microbial contamination of the Russian manned spacecraft.," *Microbial ecology*, Vol. 47, No. 2, 2004, pp. 127-32.

[29] Berry, CA., "Summary of medical experience in the Apollo 7 through 11 manned spaceflights," *Recent Advances in Aerospace Medicine: Springer*; 1970. p. 3-41.

[30] Puleo, J. and et al., "Microbiological profiles of four Apollo spacecraft," *Applied microbiology*, Vol. 26, No. 6, 1973, pp. 838-45.

[31] Taylor, GR., "Space microbiology," *Annual Reviews in Microbiology*, Vol. 28, No. 1, 1974, pp. 121-37.

[32] Hammond, TG. and et al., "Mechanical culture conditions effect gene expression: gravity-induced changes on the space shuttle," *Physiological genomics*, Vol. 3, No. 3, 2000, pp. 163-73.

[33] Collister, M. and et al., YIL113w encodes a functional dual-specificity protein phosphatase

of applied physiology, Vol. 81, No. 1, 1996, pp. 172-7.

[48] Gould, CL. and et al., "Inhibited interferon-gamma but normal interleukin-3 production from rats flown on the space shuttle," *Aviation, space, and environmental medicine,* Vol. 58, No. 10, 1987, pp. 983-6.

[49] Grove, DS., Pishak, SA. and Mastro, AM., "The effect of a 10-day space flight on the function, phenotype, and adhesion molecule expression of splenocytes and lymph node lymphocytes, *Experimental cell research*, Vol. 219, No. 1, 1995, pp. 102-9.

[50] Vernikos, J. Human, "physiology in space," *Bioessays,* Vol. 18, No. 12, 1996, pp. 1029-37.

[51] Gridley, DS. and et al., "Spaceflight effects on T lymphocyte distribution, function and gene expression," *Journal of applied physiology,* Vol. 106, No. 1, 2009, pp. 194-202.

[52] Mills, PJ. and et al., "Peripheral leukocyte subpopulations and catecholamine levels in astronauts as a function of mission duration," *Psychosomatic medicine,* Vol. 63, No. 6, 2001, pp. 886-90.

[53] Rykova M, Antropova E, Larina I, Morukov B., "Humoral and cellular immunity in cosmonauts after the ISS missions," *Acta Astronautica.* Vol. 18, No. 7, 2008, pp. 697-705.

[54] Kaur, I. and et al., "Changes in neutrophil functions in astronauts," *Brain, behavior, and immunity,* Vol. 18, No. 5, 2004, pp. 443-50.

[55] Fitzgerald, KA., Rowe, DC., Golenbock, DT., "Endotoxin recognition and signal transduction by the TLR4/MD2-complex" *Microbes and Infection*, Vol. 6, No. 15, 2004, pp. 1361-7.

[56] Miyake, K., "Innate recognition of lipopolysaccharide by Toll-like receptor 4–MD-2," *Trends in microbiology,* Vol. 12, No. 4, 2004, pp. 186-92.

[57] Mehta, SK. and et al., "Decreased non-MHC-restricted (CD56+) killer cell cytotoxicity after spaceflight," *Journal of applied physiology,* Vol. 91, No. 4, 2001, pp. 1814-8.

[58] Rykova, MP. and et al., "Effect of spaceflight on natural killer cell activity," *Journal of Applied Physiology,* Vol. 37, No. 2, 1992, pp. S196-S200.

[59] Sonnenfeld, G. and et al., "Spaceflight alters immune cell function and distribution," *Journal of applied physiology*, Vol. 73, No. 2, 1992, pp. S191-S5.

[60] Ichiki, A. and et al., "Effects of spaceflight on rat peripheral blood leukocytes and bone marrow progenitor cells," *Journal of leukocyte biology,* Vol. 60, No. 1, 1996, pp. 37-43.

[61] Boonyaratanakornkit, JB. and et al., "Key gravity-sensitive signaling pathways drive T cell activation," *The FASEB journal,* Vol. 19, No. 14, 2005, pp. 2020-2.

[62] Cohrs, RJ. and et al., "Asymptomatic reactivation and shed of infectious varicella zoster virus in astronauts," *Journal of medical virology*, Vol. 80, No. 6, 2008, pp. 1116-22.

[63] Mehta, S. and et al., "Reactivation of latent viruses is associated with increased plasma cytokines in astronauts," *Cytokine*, Vol. 61, No. 1, 2013, pp. 205-9.

which specifically interacts with and inactivates the Slt2/Mpk1p MAP kinase in S. cerevisiae. *FEBS letters*, Vol. 527, No. 1-3, 2002, pp. 186-92.

[34] Sonnenfeld, G., "Space flight, microgravity, stress, and immune responses," *Advances in Space Research*, Vol. 23, No. 12, 1999, pp. 1945-53.

[35] Leys, N. and et al., "Space flight effects on bacterial physiology," *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, Vol. 18, No. 2, 2004, pp. 193-199.

[36] Fukuda, T. and et al., "Analysis of deletion mutations of the rpsL gene in the yeast Saccharomyces cerevisiae detected after long-term flight on the Russian space station Mir. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, Vol. 470, No. 2, 2000, pp. 125-32.

[37] Chopra, V. and et al., "Alterations in the virulence potential of enteric pathogens and bacterial–host cell interactions under simulated microgravity conditions," *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A.,* Vol. 69, No. 14, 2006, pp. 1345-70.

[38] Altenburg, SD., Nielsen-Preiss, SM., Hyman, LE., "Increased filamentous growth of Candida albicans in simulated microgravity," *Genomics, proteomics & bioinformatics,* Vol. 6. No. 1, 2008, pp. 42-50.

[39] Nickerson, CA. and et al., "Microgravity as a novel environmental signal affecting Salmonella enterica serovar Typhimurium virulence," *Infection and immunity,* Vol. 68, No. 6, 2000, pp. 3147-52.

[40] Wilson, JW. and et al., "Microarray analysis identifies Salmonella genes belonging to the low-shear modeled microgravity regulon," *Proceedings of the National Academy of Sciences,* Vol. 99, No. 21, 2002, pp. 13807-13812.

[41] Wilson, J. and et al., "Space flight alters bacterial gene expression and virulence and reveals a role for global regulator Hfq," *Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol. 104, No. 41,* 2007, pp. 16299-304.

[42] Durnova, G., Kaplansky, A., Portugalov, V., Effect of a 22-day space flight on the lymphoid organs of rats," *Aviation, space, and environmental medicine,* Vol. 47, No. 6, 1976, pp. 588-91.

[43] Steffen, J. and Musacchia, X., "Thymic involution in the suspended rat: adrenal hypertrophy and glucocorticoid receptor content," *Aviation, space, and environmental medicine,* Vol. 57, No. 2, 1986, pp. 162-7.

[44] Pecaut, MJ., Simske, SJ. and Fleshner, M., "Spaceflight induces changes in splenocyte subpopulations: effectiveness of ground-based models," *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology,* Vol. 279, No. 6, 2000, pp. R2072-R8.

[45] Chapes, S. and et al., Effects of space flight and IGF-1 on immune function," *Advances in Space Research, Vol.* 23, No. 12, 1999, pp. 1955-64.

[46] Chapes, SK. and et al., "Effects of spaceflight and PEG-IL-2 on rat physiological and immunological responses," *Journal of applied physiology,* Vol. 86, No. 6, 1999, pp. 2065-76.

[47] Congdon, C. and et al., "Lymphatic tissue changes in rats flown on Spacelab Life Sciences-2," *Journal*

[64] Pierson, D. and et al., "Epstein–Barr virus shedding by astronauts during space flight," *Brain, behavior, and immunity*, Vol. 19, No. 3, 2005, pp. 235-42.

[65] Stowe, RP. and et al., "Immune responses and latent herpesvirus reactivation in spaceflight," *Aviation, space, and environmental medicine*, Vol. 72, No. 10, 2001, pp. 884-91.

[66] Rykova, M., "Immune system of Russian cosmonauts after orbital space flights," *Human Physiology,* Vol. 39, No. 5, 2013, pp. 557-66.

[67] Gaignier, F. and et al., "Three weeks of murine hindlimb unloading induces shifts from B to T and from th to tc splenic lymphocytes in absence of stress and differentially reduces cell-specific mitogenic responses," *PLOS one,* Vol. 9, No. 3, 2014, pp. e92664.

[68] Hughes-Fulford, M., Chang, TT., Martinez, EM., Li, C-F., "Spaceflight alters expression of microRNA during T-cell activation," *The FASEB Journal*, Vol. 29, No. 12, 2015, pp. 4893-900.

[69] Meloni, MA., Galleri, G., Pippia, P., Cogoli-Greuter, M., "Cytoskeleton changes and impaired motility of monocytes at modelled low gravity," *Protoplasma*, Vol. 229, No. 2, 2006, pp. 243-9.

[70] Janmey, PA., "The cytoskeleton and cell signaling: component localization and mechanical coupling," *Physiological reviews,* Vol. 78, No. 3, 1998, pp. 763-81.

[71] INGBER, D., "How cells (might) sense microgravity," *The FASEB Journal*, Vol. 13, No. 9001, 1999, pp. S3-S15.

[72] Thiel,, CS. and et al., "Rapid alterations of cell cycle control proteins in human T lymphocytes in microgravity," *Cell Communication and Signaling,* Vol. 10, No. 1, 2012, p. 1.

[73] Battista, N. and et al., "5-Lipoxygenase-dependent apoptosis of human lymphocytes in the International Space Station: data from the ROALD experiment," *The FASEB Journal.* Vol. 26, No. 5, 2012, pp. 1791-8.

[74] Tauber, S. and et al., "Signal transduction in primary human T lymphocytes in altered gravity–results of the MASER-12 suborbital space flight mission," *Cell Communication and Signaling,* Vol. 11, No. 1, 2013, p. 32.

[75] Crucian, BE., Stowe, RP., Pierson, DL. and Sams, CF., "Immune system dysregulation following short-vs long-duration spaceflight," *Aviation, space, and environmental medicine*, Vol. 79, No. 9, 2008, pp. 835-43.

[76] Crucian, B. and et al., "Alterations in adaptive immunity persist during long-duration spaceflight," *npj Microgravity,* Vol. 1, 2015, p. 15013.

[77] Crucian, B. and et al., "Immune system dysregulation occurs during short duration spaceflight on board the space shuttle," *Journal of clinical immunology,* Vol. 33, No. 2, 2013, pp. 456-65.

[78] Wen, X., Yang, G., Wang, T. and Hu, P., "Effects of simulated weightlessness on T cell subpopulations and activity of IL-2 and IL-6 in mice," *Hang tian yi xue yu yi xue gong cheng= Space medicine & medical engineering,* Vol. 14, No. 1, 2001, pp. 60-2.

[79] Lewis, ML. and et al., "Spaceflight alters microtubules and increases apoptosis in human lymphocytes (Jurkat)" *The FASEB Journal,* Vol. 12, No. 11, 1998, pp. 1007-18.

[80] Dinarello, CA., Novick, D., Kim, S. and Kaplanski, G., "Interleukin-18 and IL-18 binding protein," *Frontiers in immunology,* Vol. 4, 2013.

[81] Hundsberger, H. and et al., "TNF: a moonlighting protein at the interface between cancer and infection," *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library,* Summary of medical experience in the Apollo 7 through 11 manned spaceflightol. 13, 2007, pp. 5374-86.

[82] Konstantinova, IV., Rykova, M., Lesnyak, AT. and Antropova, EA., "Immune changes during long-duration missions," *Journal of Leukocyte Biology,* Vol. 54, No. 3, 1993, pp. 189-201.

[83] Michurina, T., Domaratskaya, E., Nikonova, T. and Khrushchov, N., "Blood and clonogenic hemopoietic cells of newts after the space flight," *Advances in Space Research*, Vol. 17, No. 6-7, 1996, pp. 295-8.

[84] Bascove, M. and et al., "Spaceflight-associated changes in immunoglobulin VH gene expression in the amphibian Pleurodeles waltl," *The FASEB Journal,* Vol. 23, No. 5, 2009, pp. 1607-15.

[85] Bascove, M, and et al., "Decrease in antibody somatic hypermutation frequency under extreme, extended spaceflight conditions," *The FASEB Journal,* Vol. 25, No. 9, 2011, pp. 2947-55.

[86] Huin-Schohn, C. and et al., "Gravity changes during animal development affect IgM heavy-chain transcription and probably lymphopoiesis," *The FASEB Journal,* Vol. 27, No. 1, 2013, pp. 333-41.

[87] Lescale, C. and et al., "Hind limb unloading, a model of spaceflight conditions, leads to decreased B lymphopoiesis similar to aging," *The FASEB Journal,* Vol. 29, No. 2, 2015, pp. 455-63.

[88] Schaerlinger, B., Bascove, M., Frippiat, J-P., "A new isotype of immunoglobulin heavy chain in the urodele amphibian Pleurodeles waltl predominantly expressed in larvae" *Molecular immunology,* Vol. 45, No. 3, 2008, pp. 776-86.

[89] Maule, J. and et al., "Antibody binding in altered gravity: implications for immunosorbent assay during space flight," *Journal of gravitational physiology: a journal of the International Society for Gravitational Physiology,* Vol. 10, No. 2, 2003, pp. 47-55.