

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

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، ضعف شدن سیستم ایمنی به‌دلیل پرواز فضایی یک زمینه 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 خدمه 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 or reactivation 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

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

\* تهران، کدپستی: ۱۴۶۵۷۷۴۱۱۱

salavati@ari.ac.ir

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 دریچه‌های 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 هزینه 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 شده 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 تغییردهنده محیط داخلی و خارجی و احتمال ابتلا به بیماری‌های 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 می‌باشد [۵].

وضعیت اختلال تنظیم سیستم ایمنی در سفرهای فضایی طولانی‌مدت، هنوز به‌طور کامل مشخص نشده و ممکن است خطرات بالینی برای خدمه 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 نحوه فعالیت می‌شوند. این الگوی اختلال تنظیم، تغییرات فیزیولوژیکی چندگانه‌ای از جمله التهاب، جذب

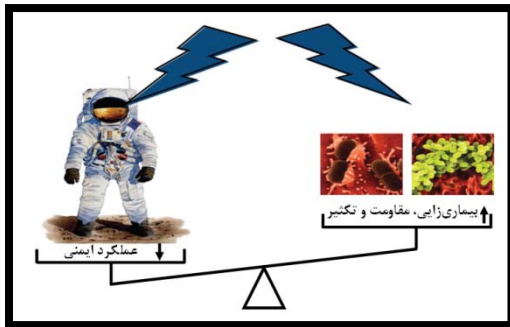
لکوسیت‌ها، رگزایی و تغییرات پلاکت را شامل می‌شود که در طول پرواز ادامه می‌یابد [۶].

تهدید دائمی پاتوژن‌ها و فشار تکاملی ناشی از آن به منظور توسعه 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 جاذبه 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 اولیه 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]. علاوه بر این، عوامل روانی مانند استرس و اضطراب ناشی از زندگی و کار در یک فضای محدود، تحت شرایط سخت و شیوه 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 تهنایی 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 این رو 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]. علاوه بر این، 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 علائم 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 مجموعه 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 این رو، 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

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 به دلیل 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<sup>۱</sup> و همکارانش نشان دادند که رشد دو مخمر ساکارومیسز سرویزیه و کاندیدا آلیکنز در شرایط بی‌وزنی شبیه‌سازی شده افزایش می‌یابد و تغییرات مورفولوژیکی به‌وجود آمده، موجب افزایش بیماری‌زایی می‌شود [۳۸]. گروه نیکرسون<sup>۲</sup> مطالعات متعددی دربارهٔ بیماری‌زایی سالمونلا تیفی‌موریوم انجام دادند. آن‌ها با رشد این باکتری تحت شرایط پرواز فضایی و 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 تیفی‌موریوم 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<sup>۳</sup> و همکاران در موش‌های صحرایی که پرواز فضایی ۲۲

بررسی‌های پزشکی فضانوردان ایستگاه فضایی میر نشان داده که تعداد قابل توجهی از عفونت‌های میکروبی از جمله ورم ملتحمه 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 مسئله حیاتی تبدیل شود زیرا، در این صورت 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 مازول قابل سکونت فضاپیما حضور دارند [۲۶، ۲۹، ۳۰].

تغییرات در ویژگی‌های رشد سلولی در طول پرواز فضایی طولانی برای برخی میکروارگانیسم‌ها مانند سالمونلا انتریتییکا، اشریشیاکولای و باسیلوس سابیلیس 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

1. Altenburg  
2. Nickerson  
3. Durnova

باشد. از این رو، متغیرهای زیادی وجود دارند که تجزیه و تحلیل تغییرات ناشی از پرواز فضایی را پیچیده می‌کنند. به علاوه 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 به علت 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 اشیریشیاکولای کاهش یافته، انفجار اکسیداتیو و دگرانوله شدن را بروز می‌دهند [۱۳، ۵۳]. علاوه بر این، 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-4/TLR LPS/myeloid differentiation protein 2 دارد [۵۵، ۵۶]. سایتوتوکسیسیته سلول‌های کشنده طبیعی و تأخیر در پاسخ‌های تست افزایش حساسیت پوستی به آنتی‌ژن‌های معمول، تحت شرایط پرواز فضایی به شدت دچار افت می‌شود [۵۳، ۵۷، ۵۸]. همچنین، کاهش در تعداد پیش‌ساز سلول‌های مونوسیت، گرانولوسیت و ماکروفاژ نیز در مغز استخوان گزارش شده است [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]. علاوه بر این، شرایط خاص پرواز فضایی می‌تواند مکانیسم‌های ضد التهابی را نیز افزایش دهد [۶۱]. همچنین، فعال شدن مجدد ویروس‌های هرپس نهفته (مانند واریسلا

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 به علت کاهش در تعداد لنفوسیت‌ها می‌باشد [۴۲]. سایر مطالعات نیز تأییدکننده نتایج فوق می‌باشند با این تفاوت که حجم تیموس پس از سفر به فضا در گزارشات مختلف بسیار متغیر بوده است. به نحوی که، 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 به دلیل تغییر در مولکول‌های چسبندگی [۱۱، ۴۹] و تغییرات در توزیع مایعات بدن در شرایط بی‌وزنی باشد [۵۰]. به عنوان 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 به دست آمده است که این تناقضات می‌تواند به دلایل متعددی باشد. اول، نشانگرهای به کار رفته در مطالعات مختلف برای اندازه‌گیری سلول‌ها، می‌تواند متفاوت باشد. به عنوان مثال، گریدلی<sup>۴</sup> و همکارانش نشان دادند که تعداد سلول‌های B در طحال موش پس از پرواز کاهش یافته است [۵۱]. در حالی که، در پرواز دیگری این تعداد افزایش یافته است. در پرواز اول، CD19 به عنوان نشانگر سلول B به کار رفته است. در حالی که، در پرواز دوم B220 نشانگر بوده است. به دلیل اینکه B220 بر سطح سلول‌های کشنده طبیعی نیز یافت می‌شود، افزایش آن می‌تواند به علت 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 به علت پاسخ‌های سیستم عصبی سمپاتیک باشد که پس از پروازهای فضایی کوتاه مدت غالب است. در حالی که، پروازهای طولانی مدت با تغییرات گلوکوکورتیکوئید مشخص می‌شوند و از این رو، 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 مشخصه 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 تأثیرگذار

ناشی شود. گروه تحقیقاتی هوگس-فولفورد<sup>۵</sup> تغییرات بیان ژن‌های کانکوالین 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 و STAT-1 تنظیم می‌شوند، در اختلال عملکرد سلول‌های T تحت شرایط تغییر جاذبه دخیل است. علاوه بر این، 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 تنظیم‌کننده چرخه 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 خدمه پرواز [۷۵]، کاهش 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 نشان‌دهنده یک خطر بالینی قابل توجه برای بیماری‌های خود ایمنی مربوط به Th2، استعداد ابتلا به برخی بیماری‌ها به علت نقص ایمنی سلولی، آلرژی و افزایش حساسیت می‌باشد [۲۰]. اگرچه به خوبی 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 زیرمجموعه 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

زوستر ویروس، سایتومگالو ویروس و ایشیتین-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، به حساب آید.

## تغییرات ایمنی اکتسابی

ایمنی اکتسابی مبتنی بر شناسایی آنتی‌ژن‌ها به صورت 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 خاطره ایمنی است که به طور قابل توجهی کارایی دفاع ایمنی در موارد تکرار برخورد با عامل بیماری‌زا را افزایش می‌دهد و به طور مؤثر مانع توسعه مجدد بیماری می‌شود [۶۶].

## تغییرات ایمنی سلولی

مطالعات در زمینه 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 به صورت کاهش بیان اینترلوکین-۲ و گیرنده 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 کدگذار تنظیم نماید [۶۸]. دوم، کاهش میانگین سلول-سلول و تغییرات ساختار اسکلت سلولی سبب کاهش پاسخ‌ها می‌شود. در واقع، تحرک لنفوسیت T در معرض آسیب قرار گرفته، حرکت مونوسیت‌ها به شدت 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 آنجایی که 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

در سطح خود بیان می‌کنند. CD95 تنظیم‌کننده خودکشی سلولی در گیرنده‌های 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 این رو این فرضیه قوت می‌گیرد که بیان CD95 بر سطح سلول‌های T پیرامونی ممکن است به دلیل 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].

علاوه بر این، به‌عنوان مثال، بررسی غلظت پلاسمایی IL-18 و TNF- $\alpha$  آشکار نموده که در شرایط بی‌وزنی غلظت این سایتوکاین‌ها افزایش می‌یابد. IL-18 یک سایتوکاین پیش‌تهابی است که نقش مهمی را در پاسخ‌های Th1 ایفا نموده، توسط ماکروفاژهای فعال شده و سلول‌های دندریتیک تولید می‌شود و به‌عنوان یک عامل رگزایی و یک سرکوبگر تومور عمل می‌نماید [۸۰]. TNF- $\alpha$  به‌عنوان یک واسطه اصلی برای فرایندهای پیش‌تهابی که در نکروز، خودکشی سلولی و تکثیر شرکت دارند، در نظر گرفته می‌شود و به‌طور عمده، توسط لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها در پاسخ به استرس و آسیب بافتی تولید می‌شود [۸۱]. مقادیر بالای IL-18 و TNF- $\alpha$  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<sup>۶</sup> و همکاران، افزایش سطح ایمونوگلوبولین‌های سرم به ویژه IgG، IgA و IgM را پس از سفرهای طولانی مدت فضایی گزارش داده‌اند [۸۲]. در حالی که ریکوا<sup>۷</sup> و همکارانش، نشان دادند که مقادیر کلی IgG، IgA 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 آنتی‌بادی [۸۴]، در شرایط پرواز فضایی تغییر نمود. همچنین در این حیوانات برای نخستین بار، هایپرمتاسیون‌های سوماتیک که مکان‌های اتصال آنتی‌بادی را برای بهبود میل گرایشی متنوع می‌نماید، در فضا پس از ایمن‌سازی، اما در یک فراوانی کم فعال گردید [۸۵]. این یافته‌ها نشان داد که بلوغ گرایشی آنتی‌بادی ممکن است در فضا، کارآمدی 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، ۱ g و ۱/۸g انجام شده است نشان داده که اتصال آنتی‌بادی و آنتی‌ژن، به نیروی گرانش بستگی ندارد و از این رو تغییرات گرانش، مسئول کاهش عملکرد ایمنی نیست [۸۹]. لازم به ذکر است که تشعشعات در مأموریت‌های فضایی ممکن است پاسخ‌های 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 پاسخ‌های هومورال بر خلاف سلولی، چندان تحت تأثیر دوره‌های کوتاه پرواز فضایی قرار نمی‌گیرند [۵۳]. تغییرات پاسخ‌های هومورال فقط پس از پروازهای طولانی مدت مشاهده می‌شود [۸۴]. تغییرات رخ داده در سایتوکاین‌ها پس از پرواز فضایی، ممکن است در این تفاوت دخیل باشد.

6. Konstantinova  
7. Rykova.

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

## نتیجه گیری

سیستم ایمنی یکی از بزرگترین و گسترده‌ترین سیستم‌ها با ارتباطات هورمونی و نورونی می‌باشد. سیستم ایمنی تقریباً با هوموستازی اغلب ارگان‌ها به شدت مرتبط بوده و می‌تواند به همراه سایر سیستم‌ها تحت تأثیر استرس واقع شود. علاوه بر این، 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 فناوری‌های 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

Endotoxin	اندوتوکسین
Lipopolysaccharides (LPS)	لیپوپلی ساکارید
Degranulation	دگرانوله شدن
Toll-like receptors (TLR)	گیرنده Toll-like
Cytotoxicity	سایتوتوکسیسیته

## مراجع

- [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
- [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.



- 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 Slit2/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*

- [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] Schaeerlinger, B., Bascove, M., Fripiat, 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.
- [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] Gagnier, 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.