

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

ایمونولوژی

مقدمه ای بر ایمونولوژی

مکانیسم های دفاعی سیستم ایمنی

سیستم ایمنی توسط مکانیسم های مختلف میزبان را در برابر هجوم میکرو اورگانیزم ها ، سمها ، انگل ها ، عوامل سرطان زا ، آلرژیکها و غیره محافظت می کند . مکانیسم های دفاعی سیستم ایمنی را به دو دسته کلی می توان تقسیم کرد .

الف – ایمنی ذاتی Innate Immunity یا طبیعی Natural

ب – ایمنی اکتسابی Acquired Immunity یا تطبیقی Adaptive

الف – ایمنی ذاتی یا طبیعی توسط عوامل زیر صورت می گیرد .:

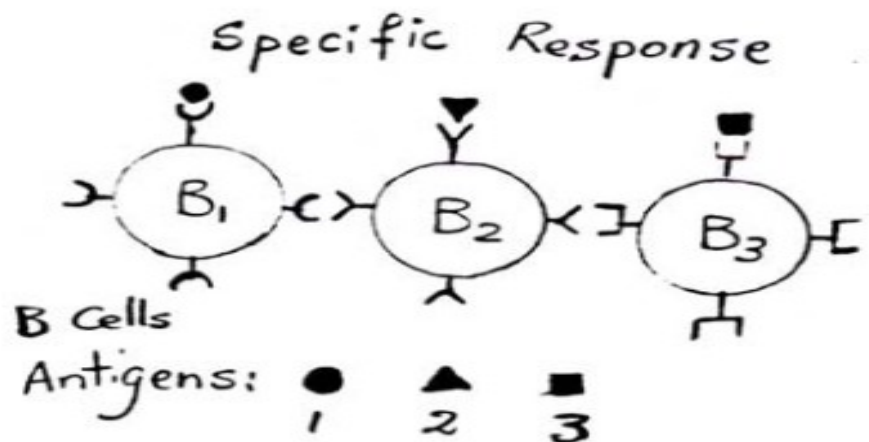
- ۱- عوامل فیزیکی شامل پوست و مخاط
- ۲- عوامل سلولی شامل سلولهای نوتروفیل ، مونوسیت ، ماکروفاژ ، ائوزینوفیل و سلول های کشنده طبیعی Natural Killer (NK) cell
- ۳- عوامل شیمائی : این عوامل بسیارند مانند لیزوزیم اشک چشم ، بعضی از پروتئین های سیستم کمپلمان ، چربی پوست ، محیط اسیدی معده و دستگاه ادراری ، اینترفرونها و غیره .

ب - ایمنی اکتسابی یا تطبیقی به دو صورت انجام می شود :

- ۱- ایمنی هومورال Humoral Immunity یا سرمی . این مکانیسم توسط لمفوسیت‌های B یا B cells صورت می گیرد . این سلول پس از تماس با آنتی ژن تکامل یافته و تبدیل به سلول‌های پلازما Plasma cell یا پلاسموسیت شده و تولید آنتی بادی می گردد .
- ۲- ایمنی سلولی Cellular Immunity . این مکانیسم توسط لمفوسیت‌های کمکی T نوع یک یا Helper T 1 cells - انجام می گیرد . این سلول پس از تماس با آنتی ژن تکامل یافته و مواد واسطه ای بنام لمفوکین ها Lymphokines را ترشح می کند . این مواد سلول‌های ماکروفاژ را فعال نموده تا علیه آنتی ژنها عمل می کند .
در بدو ورود یک آنتی ژن به بدن ابتدا ایمنی ذاتی عمل می کند . در صورتیکه ایمنی ذاتی نتواند آنتی ژن را از بین ببرد ، در آن صورت آنتی ژن از راه کانال های لنفاوی به نزدیکترین گره لنفاوی یا از راه خون وارد طحال شده و لمفوسیت‌های ایمنی اکتسابی مستقر در این اعضا را تحریک می کند . لمفوسیت‌ها ابتدا تکثیر یافته و موجب متورم شدن این اعضا می گردد . سرانجام لمفوسیت‌های B cell و T cell تکامل یافته و کار خود را انجام می دهند .
ایمنی اکتسابی با ایمنی ذاتی در ارتباط مستقیم هستند . بدین صورت که آنتی بادی تولید شده به آنتی ژن متصل شده و سپس پروتئین های کمپلمان که بطور طبیعی در خون و مایعات بدن هستند به آنها پیوسته و تشکیل مجموعه ایمنی Immune Complex را می دهند . این مجموعه سریعاً توسط سلول‌های نوتروفیل بلعیده شده و از بین می رود . در سطح سلول‌های نوتروفیل گیرنده برای آنتی ژن ، آنتی بادی و کمپلمان می باشد که موجب تسریع و تسهیل عمل بیگانه خواری می گویند . این مکانیسم را اپسونیزاسیون Opsonization و آنتی بادی و کمپلمان متصل به آنتی ژن را اپسونین Opsonin می گویند . اپسونین به معنی آماده کردن برای خوردن می باشد . از طرف دیگر لمفوکین های مترشحه از T cell کمکی نیز سلول‌های ماکروفاژ ایمنی ذاتی را فعال نموده تا با ترشح آنزیمها و مواد کشنده و سمی ، آنتی ژن بلعیده شده یا سلول بیگانه و سرطانی را از بین ببرد .

تفاوت ایمنی ذاتی و اکتسابی :

۱- ایمنی ذاتی بطور غیر اختصاصی **Non Specific** علیه آنتی ژنها عمل می کند . در صورتیکه ایمنی اکتسابی بطور اختصاصی **Specific** علیه آنتی ژنها عمل می نماید . در سطح لمفویستهای **B cell** و **T cell** گیرنده اختصاصی برای آنتی ژنه می باشد که پس از تماس ، واکنش ویژه همان آنتی ژن را پاسخ می دهد . (شکل ۱)



Non-Specific Response



۲- ایمنی ذاتی فاقد خاطره است در صورتیکه لمفوسیتهای **B cell** و **T cell** ایمنی اکتسابی دارای سلولهای خاطره **Memory cells** هستند . بر همین اساس اگر یک میکروبی ایمنی اکتسابی را تحریک کند ، خاطره آن باقی مانده و دوباره این فرد به همان میکروب دچار نمی شود . برای ایجاد مصونیت در برابر یک بیماری نیز با تزریق واکسن های یاد آوری ، تعداد سلولهای خاطره ای را افزایش می دهند . تا طول دوام مصونیت افزایش یابد .

اعضای لنفاوی

جهت هرچه مطلوب‌تر ساختن تداخلات سلولی مورد نیاز جهت آغاز پاسخ‌های دفاعی اختصاصی، سلول‌های دفاعی در بافت‌های خاص، تجمع یافته‌اند. نظیر سایر اعضای بدن، واحد سازندهٔ اعضای لنفاوی نیز سلول‌ها می‌باشند. عمده‌ترین سلول‌های موجود در این اعضا عبارتند از:

۱. لنفوسیت‌ها که عمدتاً^۱ مشتمل بر لنفوسیت‌های T و لنفوسیت‌های B هستند که این سلول‌ها قادر به شناسایی اختصاصی عوامل محرک بیگانه یا همان آنتی‌ژن‌ها^۱ می‌باشند. لنفوسیت‌های T در تقویت پاسخ‌های سلولی و لنفوسیت‌های B پس از تمایز یافتن به پلاسماسل در تولید پادتن یا آنتی‌بادی^۲ نقش دارند.
۲. ماکروفاژها که مرحلهٔ نهایی تکامل منوسیت‌ها هستند. در واقع، منوسیت‌ها پس از ورود به بافت‌های بدن به ماکروفاژها تمایز می‌یابند. وظیفهٔ اصلی ماکروفاژها، بلع عوامل محرک و نابودسازی آنهاست. ضمن آنکه با عرضهٔ عوامل بیگانه به لنفوسیت‌های T به آنها کمک می‌نمایند تا عوامل بیگانه را شناسایی نمایند.
۳. سلول‌های دندریتیک^۳؛ این سلول‌ها به لحاظ زوائد سیتوپلاسمی خود، سلول‌های دندریتیک نامیده می‌شوند. دو نوع اصلی از سلول‌های دندریتیک در اعضای لنفاوی حضور دارند که یکی از آنها در ارتباط با لنفوسیت‌های T است و دیگری در فولیکول‌های^۴ لنفاوی موجود بوده و در ارتباط با لنفوسیت‌های B می‌باشد.

بافت‌های لنفاوی

بافت‌های لنفاوی که عمدتاً^۴ مشتمل بر تجمعات متراکم لنفوسیت‌ها هستند. به طور گسترده‌ای در سراسر بدن انتشار دارند. این تجمعات ممکن است به صورت منتشر^۵ و یا اینکه به صورت تجمعات کروی یا تخم مرغی شکل تحت عنوان فولیکول لنفاوی باشند. در بافت لنفاوی منتشر، لنفوسیت‌های T و در فولیکول‌های لنفاوی، لنفوسیت‌های B غالب هستند. اگر فولیکول‌ها سابقه برخورد با عامل بیگانه را داشته باشند دارای مرکزی به نام مرکز زایا خواهند بود. به بافت‌های لنفاوی بطور مشخص در مناطقی که در معرض عوامل آسیب رسان هستند، برخورد می‌شود. از آنجایی که اپی‌تلیوم باعث جدا ساختن تقریباً تمامی بافت‌ها از محیط خارج می‌شود، لذا مجاورت اغلب بافت‌های لنفاوی با اپی‌تلیوم، چندان تعجب آور نیست، تمامی این بافت‌های لنفاوی را در گروهی تحت عنوان « بافت‌های لنفاوی وابسته به اپی‌تلیوم^۶ »، طبقه بندی کرده‌اند که برحسب موقعیت دقیق آنها، ممکن است به صورت بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط^۷ باشند یا آنکه مربوط به پوست بوده و سیستم ایمنی پوست^۸ را تشکیل دهند. لوزه‌ها یا پلاک‌های پریر^۹ روده از جمله بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط هستند. بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط نیز برحسب موقعیت مکانی به سه زیرگروه تقسیم می‌شوند:

بافت‌های لنفاوی وابسته به روده^{۱۰} (نظیر پلاک‌های په‌یر و آپاندیس)

بافت‌های لنفاوی وابسته به برونش^{۱۱} که در مجاری تحتانی تنفسی به آنها برخورد می‌شود.

بافت‌های لنفاوی وابسته به حلق بینی یا نازوفارنکس^{۱۲}

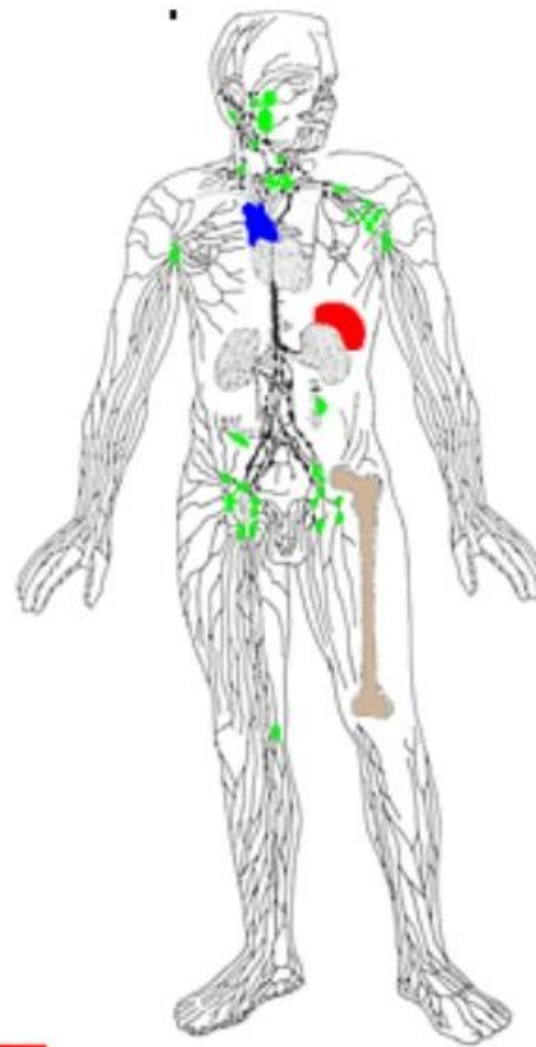
تمامی بافت‌های لنفاوی به عنوان مناطقی برای تکثیر و تمایز لنفوسیت‌ها به حساب می‌آیند.

اعضای لنفاوی عمدتاً^{۱۳} مشتمل بر بافت‌های لنفاوی هستند. اعضای لنفاوی به دو دسته تقسیم می‌شوند:

- اعضای لنفاوی اولیه یا مرکزی^{۱۳} یا زایا-در این اعضا تکامل لنفوسیت‌ها رخ می‌دهد. به عبارت دیگر، این اعضا به عنوان مراکز جهت زایش لنفوسیت‌ها به حساب می‌آیند. از جمله این اعضا می‌توان به تیموس، مغز استخوان، کبد جنینی و کیسه زرده^{۱۴} جنین اشاره کرد.

- اعضای لنفاوی ثانویه یا محیطی^{۱۵} - لنفوسیت‌ها پس از تکامل، به این اعضا مهاجرت نموده و منتظر برخورد با عوامل بیگانه (نظیر آنتی‌ژن) می‌شوند. نمونه این اعضا طحال و گره‌های لنفاوی^{۱۶} می‌باشند. شایان ذکر است که در اکثر موارد، بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط و پوست را نیز جزو اعضای لنفاوی ثانویه طبقه بندی می‌کنند.

در شکل ۱، انواع اعضای لنفاوی اولیه و محیطی را مشاهده می‌کنید. در زیر به معرفی اعضای لنفاوی اولیه و محیطی پرداخته شده است.



- Spleen
- Thymus
- Bone Marrow
- Lymph Nodes, Peyer's Patch, Adenoids, and Appendix

شکل ۱: موقعیت اعضای لنفاوی اولیه و محیطی در انسان

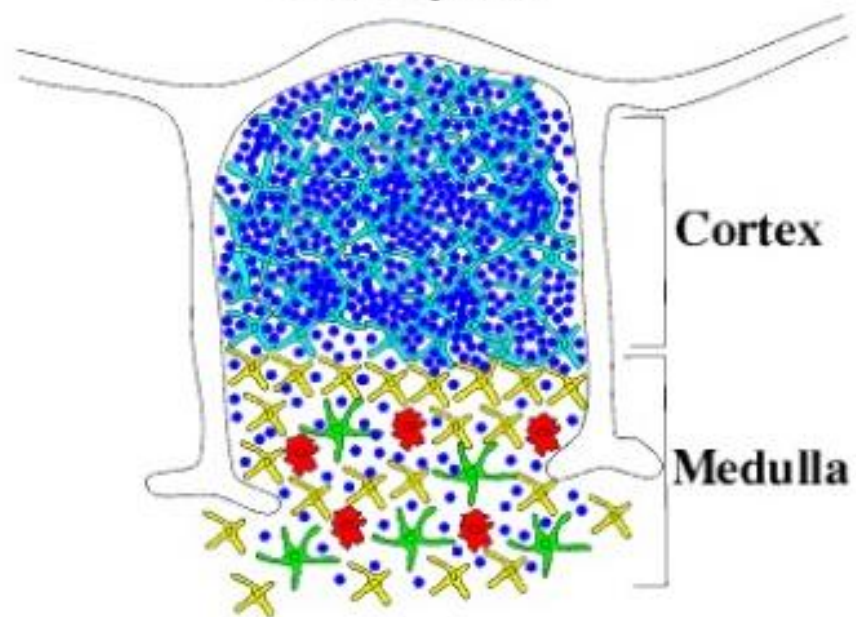
تیموس

تیموس، محل تکامل لنفوسیت‌های T است. این عضو در ناحیه پشت و فوقانی استخوان جناغ^{۱۷} واقع شده است. اندازه تیموس در طول زندگی متغیر می‌باشد، به طوری که در زمان تولد، حدود ۱۵-۱۰ گرم وزن داشته و حداکثر وزن را در هنگام بلوغ دارد (حدود ۳۰-۴۰ گرم). البته اگر نسبت وزن تیموس به وزن بدن در نظر گرفته شود، باید عنوان کرد که بالاترین رقم این نسبت، به هنگام تولد است، پس از بلوغ، تیموس دچار تحلیل تدریجی می‌گردد، به طوری که به تدریج توسط بافت چربی جایگزین می‌شود و در یک فرد میانسال، وزن آن به حدود ۱۰ گرم می‌رسد. تحلیل تیموس تحت کنترل هورمون‌های استروئیدی است (هم هورمون‌های جنسی و هم کورتیزول). در مورد سایر بافت‌های لنفاوی نیز به تحلیل تدریجی آنها برخورد می‌شود، اما این امر در مورد تیموس، قابل توجه‌تر از سایر بافت‌ها و اعضاست.

تیموس، واجد دو لوب^{۱۸} راست و چپ است که توسط بافت همبندی به یکدیگر متصل شده‌اند. اطراف تیموس را کپسول ظریفی از بافت همبندی احاطه کرده که از این کپسول، تیغه‌های^{۱۹} متعددی جدا شده و به درون تیموس امتداد می‌یابند، هر لوب، به وسیله این تیغه‌های فیبروزه، به لوب‌های^{۲۰} متعددی تقسیم می‌شود که هر لوب، قطری بین ۰/۵ تا ۲ میلی‌متر داشته و مشتمل بر یک قسمت قشری یا کورتکس^{۲۱} و یک قسمت مرکزی یا درونی به نام مدالا^{۲۲} می‌باشد. قسمت قشری یا کورتکس، واجد مجموعه متراکمی از لنفوسیت‌های T است، در حالی که در قسمت مدالا، تعداد کمتری از لنفوسیت‌ها حضور دارند. در سرتاسر تیموس، به سلول‌های اپی‌تلیال نیز برخورد می‌شود که در تولید هورمون‌های تیموسی نقش مهمی دارند. در قسمت مدالا، ساختمان‌هایی به نام جسم هاسل^{۲۳} وجود دارند که مشتمل بر حلقه‌های فشرده از سلول‌های اپی‌تلیال بوده که احتمالاً در حال مرگ هستند.

شایان ذکر است که تیغه‌ها فقط تا انتهای ناحیه کورتکس امتداد یافته‌اند، بنابراین لوب‌ها، فقط از ناحیه کورتکس از یکدیگر مجزا می‌باشند و قسمت مدالا ایا مرکزی آنها به یکدیگر پیوسته است (شکل ۲).

The Thymus



- Thymocytes
- × Cortical epithelial cells
- × Medullary epithelial cells
- × Dendritic cells (BM origin)
- × Macrophages

شکل ۲: قسمت‌ها و سلول‌های مختلف تیموس

تیموس از لحاظ جریان خون، غنی بوده، همچنین دارای عروق لنفاوی و ابران نیز می‌باشد که لنف تیموس را به داخل گره‌های لنفاوی مدیاستن^{۲۴} حمل می‌نمایند. محل ورود و خروج عروق از طریق تیغه‌هاست.

همانطور که در ابتدا اشاره شد، تیموس محل تکامل لنفوسیت‌های T است که سلول‌های اصلی جهت ایجاد پاسخ‌های ایمنی سلولی به حساب می‌آیند. منشأ سلول‌هایی که قرار است تا در تیموس به صورت لنفوسیت‌های T تکامل پیدا کنند، از مغز استخوان است. این سلول‌های اجدادی، از طریق کورتکس وارد تیموس می‌شوند. در آنجا، دستخوش تقسیم شده و از بین سلول‌های تکثیر یافته، تنها درصد کمی از آنها (حدود ۱۰-۳۰ درصد) به صورت لنفوسیت‌های T بالغ، تیموس را ترک می‌کنند، گاه از لنفوسیت‌های T موجود در تیموس، به عنوان تیموسیت^{۲۵} یاد می‌شود. جهت خروج از تیموس، از طریق مدالا وارد جریان خون شده و سپس به سمت اعضای لنفاوی ثانویه یا محیطی مهاجرت می‌نمایند.

شایان ذکر است که در خلال تکامل لنفوسیت‌های T در کورتکس، در ابتدا، لنفوسیت‌های T یاد می‌گیرند تا در آینده، آنتی‌ژن را در کنار مولکول MHC^{۲۶} (مجموعه اصلی سازگاری بافتی) شناسایی کنند. سپس آندسته از لنفوسیت‌هایی که قویاً آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کند، توسط ماکروفاژهای قسمت کورتکس حذف می‌شوند تا در آینده، خطری متوجه فرد نگردد.

لنفوسیت‌های T، ضمن تکامل خود در تیموس، مولکول‌های لازم جهت فعالیت‌های آتی خود (نظیر CD3، CD4 یا CD8) را نیز کسب می‌نمایند تا به شکلی کاملاً تکامل یافته، تیموس را ترک کنند.

مغز استخوان (Bone Marrow)

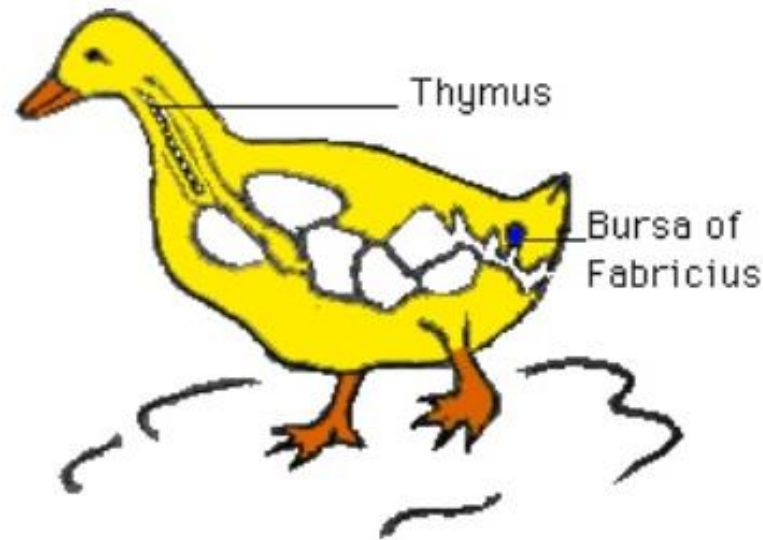
مغز استخوان، مشتمل بر بافت نرمی است که درون بسیاری از استخوان‌های بدن حضور داشته و محل تشکیل تمام سلول‌های خونی و لنفوسیت‌های T نابالغ در بزرگسالان می‌باشد. ضمن آنکه به عنوان مکانی جهت تکامل لنفوسیت‌های B نیز به حساب می‌آید.

طی تکامل جنینی، تولید تمام سلول‌های خونی که از آن، تحت عنوان هماتوپویز^{۲۷} یاد می‌شود، ابتدا در جزایر خونی کیسه زرده و سپس در کبد و طحال اتفاق می‌افتد. این وظیفه، به تدریج به عهده مغز استخوان، به ویژه مغز مربوط به استخوان‌های پهن، گذاشته می‌شود. به طوری که در زمان بلوغ، هماتوپویز غالباً در استخوان جناغ، مهره‌ها، دنده‌ها و استخوان‌های ایلیاک^{۲۸} روی می‌دهد. مغز قرمز موجود در این استخوان‌ها، مشتمل بر یک شبکه اسفنج مانند است که فضاهای خالی موجود در این شبکه، توسط سلول‌های چربی، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اجدادی سلول‌های خونی، اشغال شده است. اما مغز زرد استخوان، صرفاً شامل سلول‌های چربی است. بدین خاطر، هیچ نقشی در هماتوپویز ندارد و فقط مغز قرمز استخوان به عنوان عضو (بافت) لنفاوی اولیه به حساب می‌آید.

در مغز قرمز، سلول‌های نابالغ، پس از طی مراحل تکامل، از سینوس‌های عروقی موجود در مغز استخوان عبور نموده، سپس وارد گردش خون می‌شوند. در صورت آسیب دیدگی مغز استخوان، کبد و طحال می‌توانند وظیفه هماتوپویز را به عهده گیرند. تمام سلول‌های خونی از یک سلول بنیادی^{۲۹} مشترک نشأت می‌گیرند که این سلول، برحسب اینکه تحت اثر کدامیک از مولکول‌های دخیل در هماتوپویز قرار گیرد، می‌تواند به یکی از رده‌های اریترئوئید (برای تولید گلبول قرمز)، مگاکاریوسیتیک (برای تولید پلاکت)، گرانولوسیتیک (برای تولید نوتروفیل، بازوفیل یا ائوزینوفیل)، منوسیتیک (برای تولید منوسیت‌ها) و لنفوسیتیک (برای تولید لنفوسیت B، T و یا سلول‌های NK) تمایز یابند.

بورسا فابریسیوس

در پرندگان، یک عضو لنفاوی به نام بورسا فابریسیوس وجود دارد که از جمله بافت‌های لنفاوی وابسته به روده (GALT) بوده (شکل ۳) و محل اصلی تکامل لنفوسیت‌های B در پرندگان می‌باشد. در پستانداران، به این عضو برخورد نمی‌شود، ضمن آنکه هیچ عضوی معادل یا مشابه بورسا در این جانوران، یافت نمی‌گردد.



شکل ۳: موقعیت بورسا فابریسیوس در پرندگان

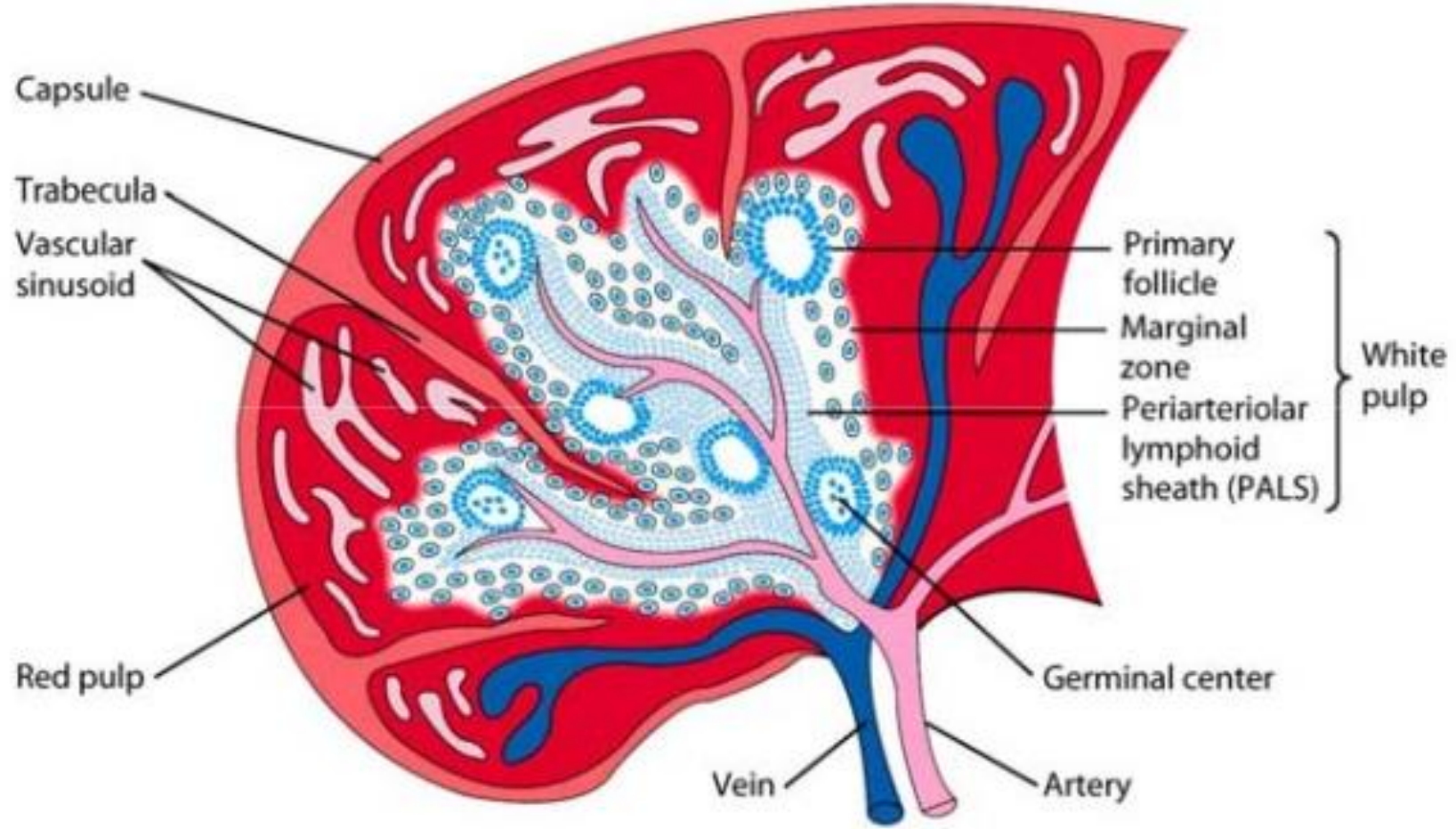
طحال

طحال یک عضو لنفاوی بزرگ و تخم مرغی شکل و عضو اصلی جهت شکل گیری پاسخ ایمنی علیه آنتی ژن‌هایی است که توسط خون حمل می‌شوند. در افراد بالغ، وزن این عضو، حدود ۱۵۰ گرم است و در ربع فوقانی و چپ شکم واقع شده است. برخلاف گره‌های لنفاوی، طحال فاقد رگ‌های لنفاوی اوران است. طحال، توسط یک شریان طحالی، خون رسانی می‌شود که در ناحیه ناف (hilum) وارد این عضو می‌شود و پس از ورود، به شاخه‌های کوچکتر منشعب می‌شود در حالیکه همچنان دورتادور آن را ترابکولای فیروزه حفاظتی احاطه کرده است که این ترابکولاهای شاخه‌هایی هستند که از کپسول فیروزه دور طحال، بداخل طحال منشعب شده‌اند. آرتریول‌های کوچک، توسط پوششی از لنفوسیت‌ها احاطه شده‌اند که این قسمت‌ها به عنوان نواحی مربوط به سلوهای T در طحال محسوب می‌شوند. به لحاظ موقعیت آناتومیک این نواحی مرفولوژیست‌ها آنها را غلاف‌های لنفاوی دور آرتریول‌ها^{۳۱} نامگذاری کرده‌اند.

همچنین می‌توان در اطراف غلاف لنفاوی دور آترییول، فولیکول‌های لنفاوی را ملاحظه کرد که برخی از آنها دارای مراکز زایا هستند. نظیر گره‌های لنفاوی، این فولیکول‌ها به عنوان نواحی مربوط به سلول‌های B به حساب می‌آیند. فولیکول‌ها توسط حلقه‌ای از لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها احاطه شده‌اند، که از این حلقه به عنوان ناحیه حاشیه‌ای^{۳۲} یاد می‌شود.

این بافت‌های لنفاوی متراکم (نواحی مربوط به سلول‌های T و B و نواحی حاشیه‌ای)، در مجموع، پالپ سفید طحال را تشکیل می‌دهند. آترییول‌ها در نهایت به سینوزوئیدهای عروقی ختم می‌شوند که در آنها به تعداد بالایی از گلبول‌های قرمز، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، لنفوسیت‌های پراکنده و پلاسماسل‌ها برخورد می‌شود که به این قسمت پالپ قرمز گفته می‌شود (شکل ۴). سینوزوئیدها به نوبه خود به ونول‌ها یا وریدچه‌ها ختم می‌شوند که این وریدچه‌ها با پیوستن به یکدیگر، ورید طحالی را بوجود می‌آورند که خون را از طحال خارج نموده و وارد جریان باب^{۳۳} می‌شود.

نظیر گره‌های لنفاوی، در طحال نیز انواع مختلف لنفوسیت‌ها در بخش‌های متفاوتی مستقر شده‌اند و مکانیسم استقرار آنها در هر دو این اعضا مشابه یکدیگر است. آنتی‌ژن‌ها و لنفوسیت‌ها از طریق سینوزوئیدهای عروقی وارد طحال می‌شوند. در پاسخ به عوامل کموتاکتیک، سلول‌های T جذب نواحی مربوط به غلاف دور آترییول‌ها و سلول‌های B وارد فولیکول‌های لنفاوی می‌شوند. طحال همچنین به عنوان یک صافی مهم جهت تصفیه خون به حساب می‌آید. ماکروفاژهای پالپ قرمز طحال، خون را از وجود میکرب‌ها و سایر ذرات پاکسازی می‌کنند. در ضمن، طحال، مهم‌ترین منطقه جهت فاگوسیتوز میکرب‌های پوشیده از آنتی‌بادی است. افراد فاقد طحال، نسبت به عفونت توسط میکرب‌های کپسول‌دار نظیر پنوموکوک‌ها و مننگوکوک‌ها حساس هستند، چرا که این میکرب‌ها در افراد طبیعی، پس از پوشیده شدن توسط آنتی‌بادی از طریق فاگوسیتوز در طحال نابود می‌شوند.



شکل ٤: پالپ سفید و قرمز طحال

گره‌های لنفاوی (Lymph Nodes)

گره‌های لنفاوی، اعضای هستند که در آنها شاهد شکل‌گیری پاسخ‌های دفاعی اختصاصی بر علیه عوامل محرک یا آنتی‌ژن‌های موجود در لنف هستیم چرا که دارای رگ‌های لنفاوی اوران هستند^{۳۴}. بدین خاطر به عنوان مهمترین عضو جهت شکل‌گیری پاسخ‌های اختصاصی علیه آنتی‌ژن‌های وارد شده به بافت‌های بدن به حساب می‌آید.

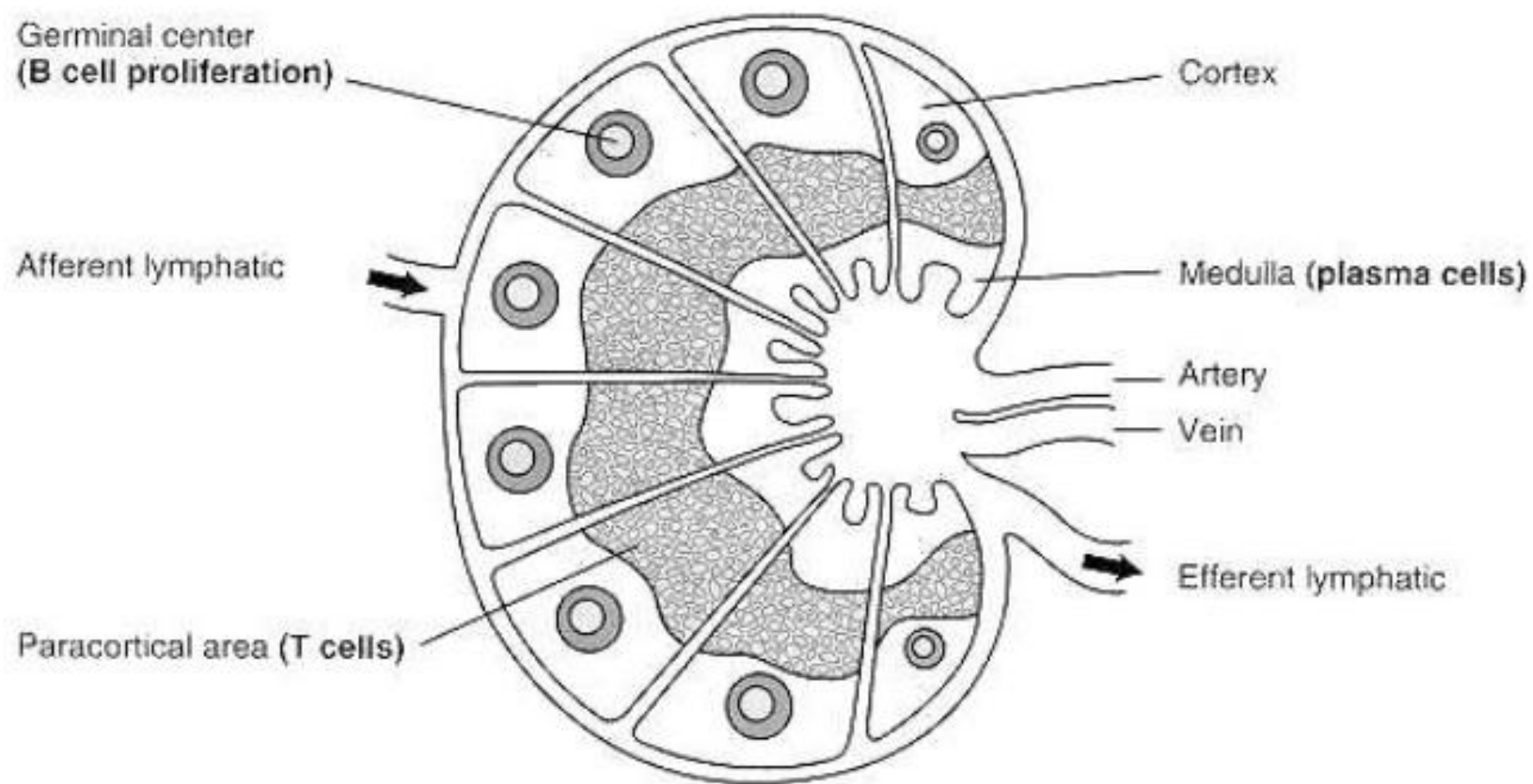
گره‌های لنفاوی مشتمل بر تجمعات کوچک کروی یا لوبیایی شکل و غنی از لنفوسیت‌ها هستند که در طول رگ‌های لنفاوی سراسر بدن واقع شده‌اند. اندازه آنها از چند میلی‌متر تا بیش از دوسانتی متر متغیر است.

یک گره لنفاوی را می‌توان به سه بخش مختلف تقسیم کرد که عبارتند از قسمت قشری یا کورتکس، قسمت پاراکورتکس^{۳۵} یا قسمت عمقی کورتکس و قسمت مرکزی یا مدالا. این سه قسمت از لحاظ جمعیت‌های سلولی با یکدیگر تفاوت دارند، بطوریکه در خارجی‌ترین قسمت که همان قسمت قشری یا کورتکس است، عمدتاً به لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک فولیکولی برخورد می‌شود که فولیکول‌های لنفاوی را تشکیل داده‌اند که برحسب سابقه برخورد آنتی‌ژنیک، بعضی از فولیکول‌ها اولیه و برخی دیگر ثانویه (دارای مرکز زایا) هستند.

در قسمت پاراکورتکس که در زیر ناحیه کورتکس قرار گرفته، عمدتاً به لنفوسیت‌های T و همچنین به سلول‌های دندریتیک معمولی برخورد می‌شود. در موش‌های فاقد تیموس قسمت پاراکورتکس دچار تحلیل شده است. عمقی‌ترین ناحیه، مدالا می‌باشد که شامل جمعیت پراکنده‌ای از لنفوسیت‌ها و به ویژه، پلاسماسل‌هایی که در حال تولید آنتی‌بادی می‌باشند (شکل ۵).

هر گره لنفاوی، توسط کپسولی از جنس بافت همبندی غنی از کلاژن احاطه شده که توسط تعداد زیادی از رگ‌های لنفاوی اوران، در نقاط مختلف سوراخ می‌گردد. رگ‌های لنفاوی، لنف را بداخل فضای موجود در زیر کپسول، تخلیه می‌نمایند. لنف از طریق کورتکس، وارد قسمت مدالا شده و گره لنفاوی را در قسمت ناف^{۳۶} گره لنفاوی و از طریق رگ‌های لنفاوی و ابران^{۳۷} ترک می‌نماید.

جریان خون، توسط یک شریان از قسمت ناف وارد گره لنفاوی می‌شود. این شریان در ناحیه کورتکس، انشعاب یافته و مویرگ‌ها را تشکیل می‌دهد. مویرگ‌ها به ونول‌ها ختم شده و در نهایت، از طریق وریدی که از ناف گره خارج می‌شود، گره لنفاوی را ترک می‌کند.



شکل ۵: نمایی از قسمت‌های مختلف (کورتکس، پاراکورتکس و مدالا)، عروق خونی و لنفاوی یک عقده لنفاوی

سیستم ایمنی مخاطی

نظیر پوست، در سطوح مخاطی دستگاه‌های گوارش و تنفس نیز به لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده Ag ، برخورد می‌شود که باعث آغاز پاسخ‌های ایمنی علیه عوامل بیگانه بلع شده و یا استنشاقی می‌شوند. همانند پوست، اپی‌تلیوم مخاط به عنوان سد فیزیکی بین محیط خارج و داخل بدن به حساب می‌آید. بیشتر دانش ما در مورد ایمنی مخاطی براساس مطالعاتی است که روی دستگاه گوارش انجام شده است. در مقابل ، اطلاعات چندانی در زمینه پاسخ‌های ایمنی در دستگاه تنفس در اختیار نمی‌باشد، گو اینکه مجاری تنفسی، یک راه اصلی برای ورود عوامل بیگانه به حساب می‌آیند. به نظر می‌رسد که ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی در انواع مخاطات بدن ، احتمالاً مشابه یکدیگر باشند.

اکثر لنفوسیت‌های موجود در اپی‌تلیوم، سلول‌های T هستند. در انسان، اکثریت این سلول‌ها را سلول‌های $CD8^+T$ تشکیل می‌دهند. در انسان ، تنها حدود ۱۰٪ از سلول‌های T داخل اپی‌تلیوم واجد گیرنده‌های $\gamma\delta$ (گاما و دلتا) هستند، البته این رقم از درصد این سلول‌ها در سایر بافت‌ها بالاتر است. سلول‌های T داخل اپی‌تلیوم، تنوع بالایی از گیرنده‌های شناسایی‌کننده آنتی‌ژن را از خود نشان نمی‌دهند چرا که احتمالاً “صرفاً” در پاسخ به Ag های متداول وارد واکنش می‌شوند.

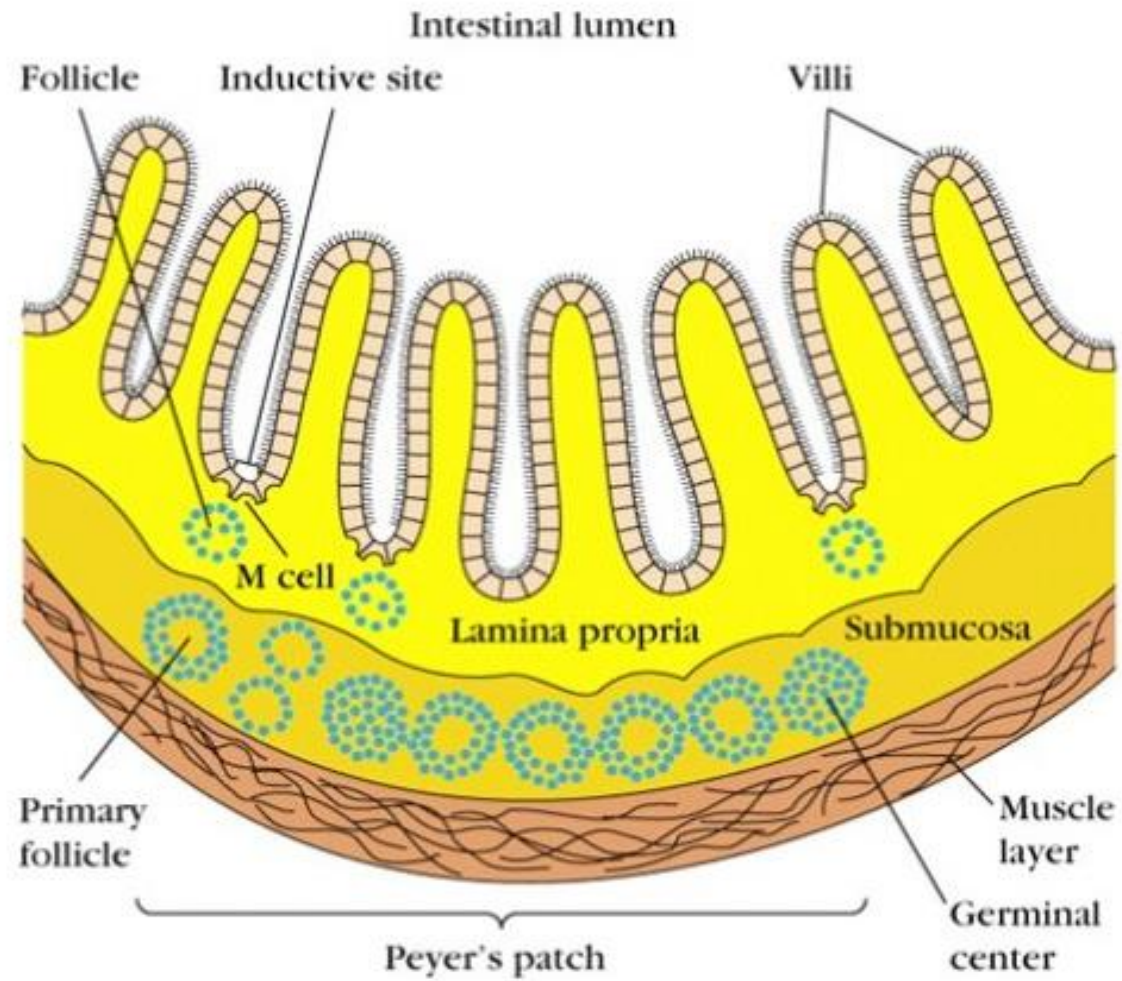
لامینا پروپریای روده واجد جمعیت مختلفی از سلول‌هاست که این سلول‌ها عبارتند از: لنفوسیت‌های T که اکثر آنها $CD4^+$ بوده و به صورت فعال در آمده‌اند، تعداد بالایی از سلول‌های B و پلاسماسل‌های فعال، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، ائوزینوفیل‌ها و مست‌سل‌ها.

علاوه بر بافت لنفاوی منتشر، سیستم ایمنی مخاطی واجد بافت‌های لنفاوی سازمان یافته نیز می‌باشد که مهم‌ترین آنها پلاک‌های پeyer در روده کوچک است نظیر فولیکول‌های لنفاوی طحال و گره‌های لنفاوی، نواحی مرکزی این فولیکول‌ها غنی از سلول‌های B بوده و غالباً دارای مراکز زایا هستند. پلاک‌های پeyer، همچنین واجد تعداد اندکی از سلول‌های $CD4^+$ T نیز می‌باشند که عمدتاً در فضای بین فولیکول‌ها قرار گرفته‌اند. در موش، ۷۰-۵۰٪ از کل لنفوسیت‌های موجود در پلاک‌های پeyer را سلول‌های B و ۳۰-۱۰٪ را نیز لنفوسیت‌های T تشکیل می‌دهند.

بعضی از سلول‌های اپیتلیال که روی پلاک‌های پیر قرار گرفته‌اند، سلول‌های تخصصی M (غشایی^{۳۸}) هستند. این سلول‌ها فاقد میکرو ویلی (پرزهای کوچک) بوده و از لحاظ پینوسیتوز، فعال می‌باشند به طوری که باعث انتقال مولکول‌های بزرگ از لومن روده بداخل بافت‌های زیر اپیتلیوم روده می‌گردند. به نظر می‌رسد که سلول‌های M، نقش مهمی در تحویل Ag به پلاک‌های پیر داشته باشند. البته شایان ذکر است که سلول‌های M، فقط نقش حامل داشته و هیچ وظیفه‌ای در زمینه عرضه آنتی‌ژن ندارند (شکل ۶).

در آپاندیس نیز به فولیکول‌هایی مشابه پلاک‌های پیر، به فراوانی برخورد می‌شود ضمن آنکه می‌توان تعداد پاییینی از این فولیکول‌ها را در بخش اعظم دستگاه‌های گوارش و تنفس ملاحظه کرد. لوزه‌ها نیز از جمله بافت‌های لنفاوی مخاطی می‌باشند که به پلاک‌های پیر شباهت دارند.

پاسخ‌های ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های خوراکی از چند جنبه اصلی با پاسخ به آنتی‌ژن‌های وارد شده به سایر مناطق بدن تفاوت دارد. دو تفاوت اصلی عبارتند از مقادیر بالای IgA در سطوح مخاطی و القای تحمل در سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن به جای فعال شدن این سلول‌ها.



شکل ۶- اجزای یک پلاک په یر به عنوان یکی از اعضای لنفاوی وابسته به مخاط (MALT)

سیستم ایمنی پوست

پوست، واجد یک سیستم ایمنی خاص است که مشتمل بر لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCها) می‌باشد. پوست، بزرگترین عضو بدن بوده و به عنوان یک سد فیزیکی مهم در برابر ورود عوامل خارجی به بدن به حساب می‌آید. علاوه بر این، پوست، نقش مهمی در شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی دارد. بسیاری از آنتی‌ژن‌های بیگانه از طریق پوست وارد بدن می‌شوند، لذا شاهد بروز بسیاری از پاسخ‌های ایمنی در این بافت می‌باشیم.

اصلی‌ترین جمعیت سلولی موجود در پوست، کراتینوسیت‌ها^{۳۹}، ملانوسیت‌ها^{۴۰}، سلول‌های لانگرهانس و لنفوسیت‌های T داخل اپی‌تلیوم هستند. به نظر نمی‌رسد که کراتینوسیت‌ها و ملانوسیت‌ها نقش مهمی در پاسخ‌های دفاعی اختصاصی داشته باشند. البته کراتینوسیت‌ها از طریق تولید انواع مولکول‌های التهابی نظیر سایتوکاین‌ها در پاسخ‌های غیر اختصاصی و التهاب پوست نقش مهمی دارند. سلول‌های لانگرهانس که در بالای سلول‌های لایهٔ بازال واقع شده‌اند، به عنوان سلول‌های دندریتیک نابالغ به شمار می‌آیند. سلول‌های لانگرهانس، شبکه‌ای را در پوست تشکیل می‌دهند که آنها را قادر می‌سازد تا آنتی‌ژن‌هایی را که وارد پوست شده‌اند، به دام اندازند. این سلول‌ها به مجرد تحریک توسط سایتوکاین‌های التهابی، زوائد خود را جمع نموده و چسبندگی خود را به سلول‌های اپیدرم، از دست می‌دهند که این امر، آنها را قادر به مهاجرت به درم می‌سازد. سپس از طریق جریان لنف، خود را به گره‌های لنفاوی می‌رسانند.

لنفوسیت‌های موجود در اپیدرم، تنها حدود ۲٪ از کل لنفوسیت‌های موجود در پوست را تشکیل می‌دهند و اکثر آنها از جمله سلول‌های T⁺CD8 هستند. درم نیز دارای لنفوسیت‌های T است که هم CD4⁺ و هم CD8⁺ بوده و عمدتاً در اطراف عروق خونی مستقر می‌باشند که از این لحاظ، مشابه بافت همبندی سایر اعضا است. لنفوسیت‌های T موجود در درم معمولاً به صورت فعال هستند. بسیاری از این لنفوسیت‌های T واجد یک کربوهیدرات سطحی هستند که نقش مهمی در جذب اختصاصی این سلول‌ها به داخل پوست دارد.

سایتوکاین‌ها

سایتوکاین‌ها^{۴۱}، پروتئین‌هایی هستند که توسط سلول‌های ایمنی آزاد می‌شوند و در بروز بسیاری از اثرات این سلول‌ها، نقش دارند. سایتوکاین‌ها در پاسخ به میکروب‌ها و سایر عوامل محرک آزاد می‌شوند. شایان ذکر است که سایتوکاین‌های مختلف در تحریک پاسخ‌های گوناگونی از سلول‌های سیستم ایمنی نقش دارند. سایتوکاین‌ها باعث رشد، تمایز و فعال ساختن سلول‌ها می‌شوند. بدین خاطر، در بعضی موارد از این عوامل، استفاده درمانی می‌شود ولی گاهی بدلیل تولید زیاده از حد این عوامل، ناگزیر به خنثی‌سازی آنها هستیم.

طبقه‌بندی سایتوکاین‌ها در ابتدا براساس منشأ سلولی آنها بوده است. سایتوکاین‌هایی را که توسط فاگوسیت‌های منونوکلر تولید می‌شوند، را منوکاین^{۴۲} و سایتوکاین‌هایی را که توسط لنفوسیت‌ها تولید می‌شوند، لنفوکاین^{۴۳} می‌نامیدند. با پیشرفت علم، مشخص شد که یک پروتئین، ممکن است هم توسط لنفوسیت و هم توسط منوسیت و حتی توسط انواعی از سلول‌های بافتی (نظیر سلول‌های اندوتلیال و بعضی از سلول‌های اپی‌تلیال) نیز تولید شود. لذا نام ژنریک سایتوکاین به این پروتئین‌ها داده شد. از آنجایی که اکثر سایتوکاین‌ها توسط لکوسیت‌ها تولید شده و روی سایر لکوسیت‌ها اثر می‌گذارند، لذا این سایتوکاین‌ها را اینترلوکین^{۴۴} نیز می‌نامند.

البته این نامگذاری چندان هم ایده‌آل نیست، چرا که سایتوکاین‌هایی داریم که با وجود آنکه فقط توسط لکوسیت‌ها تولید شده و فقط روی لکوسیت‌ها نیز تأثیر می‌گذارند اینترلوکین نامیده نمی‌شوند. در مقابل، سایتوکاین‌هایی داریم که اینترلوکین خوانده می‌شوند، در حالیکه یا توسط سلول‌هایی به غیر از لکوسیت تولید می‌شوند و یا اینکه روی سلول‌هایی به غیر از لکوسیت‌ها اثر می‌گذارند، البته این نامگذاری تا حدی سودمند نیز بوده است، چرا که هر سایتوکاین جدید به مجرد مشخص شدن ساختمان مولکولی آن به عنوان اینترلوکین نامیده می‌شود و ترتیب شماره‌گذاری اینترلوکین‌ها براساس ترتیب زمان کشف آنها می‌باشد، به عنوان مثال، اینترلوکین یک (IL-1) اولین اینترلوکینی است که کشف گردیده است.

خصوصیات کلی سایتوکاین‌ها

همانگونه که قبلاً نیز اشاره شد، سایتوکاین‌ها پلی‌پپتیدهایی هستند که در پاسخ به میکرب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها تولید شده و باعث هدایت و تنظیم واکنش‌های ایمنی یا التهابی می‌شوند. با وجود آنکه سایتوکاین‌ها از لحاظ ساختمانی متنوع می‌باشند، اما واجد خصوصیات مشترکی با یکدیگر می‌باشند:

(۱) ترشح سایتوکاین، یک روند گذرا بوده و خود به خود محدود می‌شود، سایتوکاین‌ها معمولاً به صورت مولکول‌های پیش ساخته و ذخیره وجود ندارند و تولید آنها به مجرد فعال شدن سلول، آغاز می‌شود. سایتوکاین‌ها، به محض تولید شدن، سریعاً ترشح می‌شوند.

(۲) هر سایتوکاین قادر به اثر بر چند نوع سلول بوده و برخی اثرات بین چند سایتوکاین، مشترک می‌باشند. به توانایی یک سایتوکاین جهت اثر بر چند سلول مختلف، پلی‌تروپیسم^{۴۵} گفته می‌شود. این خاصیت به سایتوکاین این اجازه را می‌دهد تا اثرات بیولوژیک متنوعی را به جا گذارد. به اثری که بین چند سایتوکاین مشترک است، redundancy گفته می‌شود.

(۳) سایتوکاین‌ها غالباً روی تولید واثر سایر سایتوکاین‌ها اثر می‌گذارند. گاه این اثر در جهت تقابل با اثر سایتوکاین دیگر است مثلاً اینترفرون گاما^{۴۶}، قادر به مقابله با اینترلوکین -۴ می‌باشد. و گاه در جهت تقویت اثر سایتوکاین دیگر است (مثلاً اینترلوکین یک قادر به تقویت اثر فاکتور نکروز تومور^{۴۷} جهت تشدید التهاب است).

(۴) اثرات سایتوکاین ممکن است یا به صورت سیستمیک و یا به صورت موضعی باشد. اثرات سیستمیک تنها در مورد سایتوکاین‌هایی دیده می‌شود که نظیر هورمون‌ها قادر به القای اثرات اندوکراین^{۴۸} باشند. لذا صرفاً سایتوکاین‌هایی که می‌توانند در غلظت‌های بالا تولید شوند، توانایی به جا گذاشتن اثرات سیستمیک را خواهند داشت، همانند اینترلوکین-۱، TNF و IL-6 که در بروز تب، لرز، تعریق، بالا رفتن میزان کورتیزول و لکوسیتوز در جریان التهاب حاد و شدید نقش دارند. البته، اثر سایتوکاین‌ها اکثراً^{۴۹} به صورت پاراکراین^{۴۹} است، یعنی از یک سلول تولید شده و روی سلول مجاور اثر می‌گذارند و یا اینکه به صورت اتوکراین^{۵۰} است که از یک سلول تولید شده و روی همان سلول اثر می‌گذارند، بدین خاطر عمده اثراتی که به سایتوکاین‌ها نسبت داده می‌شود، به صورت موضعی است.

(۵) سایتوکاین‌ها جهت القای اثرات خود می‌بایست به گیرنده^{۵۱} مربوطه بر سطح سلول متصل شوند. اتصال سایتوکاین به گیرنده^{۵۱} خود، معمولاً^{۵۱} از میل ترکیبی بالایی برخوردار است.

انواع سایتوکاین‌ها

طبقه‌بندی سایتوکاین‌ها به صورت‌های مختلف صورت پذیرفته است . ما در این قسمت ، سایتوکاین‌ها را براساس اثرات آنها تقسیم بندی می‌نماییم که عبارتند از:

۱. سایتوکاین‌های التهابی
 ۲. سایتوکاین‌های دخیل در هماتوپویز^{۵۱} یا ایجاد سلول‌های خونی
 ۳. سایتوکاین‌های ضد التهابی
 ۴. سایتوکاین‌های دخیل در ترمیم بافت.
- البته باید توجه داشت که یک سایتوکاین ممکن است دارای دو اثر مختلف باشد.

۱- سایتوکاین‌های التهابی

سایتوکاین‌های این گروه، یا از طریق تحریک عوامل دفاع ذاتی و یا عوامل دفاع اختصاصی و یا هر دو عمل می‌نمایند. در زیر به معرفی مهمترین سایتوکاین‌های این گروه پرداخته شده است:

- **اینترلوکین-۱ (IL-1)** : شاید بتوان آن را به عنوان مهمترین سایتوکاین التهابی به حساب آورد. غالباً به همراه فاکتور نکروز تومور (TNF) اثر می‌نماید.

مهمترین سلول‌های تولید کنندهٔ IL-1، منوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌باشند. البته این سایتوکاین توسط بسیاری از سلول‌های دیگر نیز تولید می‌شود نظیر نوتروفیل‌ها، سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های اندوتلیال، لنفوسیت‌ها، مست‌سل‌ها و سلول‌های دندریتیک. دو نوع از اینترلوکین-۱ موجود می‌باشند که عبارتند از: اینترلوکین-۱-آلفا (IL-1 α) و اینترلوکین-۱-بتا (IL-1 β). اینترلوکین-۱ در صورتی که در غلظت‌های پایین، ترشح شود باعث التهاب موضعی می‌شود، به عنوان مثال باعث القای بروز مولکول‌های چسبندگی بر سطح اندوتلیوم عروق خونی موضع التهاب می‌شود تا باعث جذب لکوسیت‌ها به منطقهٔ آزرده شوند. IL-1، قادر به تحریک انواع مختلف از سایر سلول‌ها نیز می‌باشد. به عنوان مثال می‌تواند باعث تحریک لنفوسیت‌های T، به دنبال شناسایی با آنتی‌ژن شود. همچنین سبب القای تکثیر لنفوسیت‌های B، تحریک ماکروفاژها و فعال ساختن سلول‌های NK شود. این سایتوکاین می‌تواند از طریق القای آزاد سازی کلاژناز موجبات تخریب بافت نرم و از طریق همکاری در فعال ساختن استئوکلاست، موجبات تخریب بافت سخت استخوان را فراهم آورد.

اما در صورتی که IL-1، در غلظت‌های بالا اثر نماید، اثرات آن به صورت سیستمیک خواهد بود. چرا که وارد گردش خون شده و باعث القای پاسخ فاز حاد^{۵۲} می‌شود که در نتیجهٔ آن، شاهد بروز تب و لرز، تعریق، بالا رفتن میزان کورتیزول خون، لکوسیتوز و افزایش تولید پروتئین‌های فاز حاد (نظیر سرولوپلاسمین، فیبرینوژن، پروتئین‌های سیستم کمپلمان و CRP^{۵۳}) خواهیم بود.

• **فاکتور نکروز تومور (TNF) :** سایتوکاین اصلی در پاسخ التهابی حاد نسبت به باکتری‌های گرم منفی و سایر عوامل عفونی است. در ابتدا، TNF به عنوان ماده‌ای توصیف گردید که در سرم حیوانات تحریک شده با اندوتوکسین باکتریایی، موجود بوده و باعث نکروز سلول‌های توموری می‌گردید. البته در حال حاضر مشخص شده که این اثر TNF، یکی از اثرات سوء حاصل از غلظت‌های بالای این سایتوکاین است.

TNF نیز همانند IL-1، به دو شکل آلفا (TNF- α) و بتا (TNF- β) وجود دارد، ضمن آنکه از لحاظ اثرات التهابی، شباهت بسیاری به IL-1 دارد. مهمترین سلول‌های تولید کننده آن نیز همانند IL-1، منوسیت‌ها و ماکروفاژها هستند. البته برخی دیگر از سلول‌ها نیز نظیر لنفوسیت‌های T، سلول‌های NK و مست‌سل قادر به ترشح TNF می‌باشند. مهمترین عامل محرک تولید TNF توسط ماکروفاژ، اندوتوکسین باکتریایی است. از جمله اثرات مهم این سایتوکاین می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- نظیر IL-1، اندوتلیوم عروق را وادار به بروز مولکول‌های چسبندگی می‌نماید.
- TNF، ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال را وادار به ترشح کموکاین‌ها^{۵۴} می‌نماید که این عوامل، خود به عنوان زیرگروهی از سایتوکاین‌های التهابی می‌باشند که باعث تحریک حرکت جهت‌دار یا کمو تاکسی^{۵۵} لکوسیت‌ها به سمت موضع آسیب دیدگی می‌شوند.
- TNF همانند IL-1، در صورتیکه در غلظت‌های بالا اثر نماید، موجب بروز پاسخ فاز حاد التهاب می‌شود.

- تولید طولانی مدت TNF، از طریق کاهش اشتها و کاهش تولید لیپوپروتئین لیپاز که آنزیم مورد نیاز جهت آزادسازی اسیدهای چرب از لیپوپروتئین های خون است سبب تحلیل عضلات و سلول های چربی یا لاغری می شود که از آن، تحت عنوان کاشکسی^{۵۶} یاد می شود.
- حضور غلظت های بالای TNF در گردش خون، باعث بروز اختلالات متابولیک شدید می شود نظیر کاهش قند خون که علت آن، افزایش مصرف گلوکز توسط سلول های عضلانی و عدم توانایی کبد جهت جایگزین ساختن گلوکز می باشد.
- TNF نیز همانند IL-1، قادر به مشارکت در تخریب بافت های نرم و سخت در جریان التهاب است.
- یکی از عوارض ناشی از عفونت های شدید توسط باکتری های گرم منفی، شوک سپتیک^{۵۷} است که به صورت انعقاد منتشر داخل عروقی^{۵۸}، کلاپس عروق و اختلالات متابولیک تظاهر می یابد که علت اصلی آن، تولید مقادیر بالایی از TNF است.

• اینترلوکین-۶ (IL-6) : این سایتوکاین توسط منوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها و سایر سلول‌ها در پاسخ به تحریکات التهابی ترشح می‌شود. اثرات التهابی آن مشابه IL-1 و TNF است. از جمله اثرات آن، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- در غلظت‌های بالا، نظیر IL-1 و TNF باعث القای پاسخ فاز حاد می‌شود.
- تحریک تولید نوتروفیل‌ها در مغز استخوان
- تحریک رشد و تکثیر لنفوسیت‌های B
- همکاری در تخریب بافت سخت استخوان

در زیر به معرفی سایتوکاین‌هایی پرداخته می‌شود که در جریان التهاب، باعث تحریک فعالیت سلول‌های دفاع اختصاصی یا لنفوسیت‌ها می‌شوند:

• اینترلوکین ۲ (IL-2): در ابتدا، IL-2 را به عنوان فاکتور رشد لنفوسیت T معرفی کردند، اما بعداً مشخص شد که این

سایتوکاین دارای سایر اثرات مهم بر پاسخ‌های دفاع اختصاصی نیز می‌باشد.

IL-2 توسط لنفوسیت‌های T تولید می‌شود. لنفوسیت‌های T بعد از شناسایی آنتی‌ژن و دریافت پیام دوم تحریکی خود، شروع

به تولید IL-2 و گیرنده آن می‌نمایند تولید IL-2، به صورت گذرا می‌باشد، از جمله اثرات مهم IL-2، می‌توان به موارد زیر

اشاره کرد:

- تحریک تکثیر لنفوسیت‌های T
- تحریک تکثیر و تمایز سایر سلول‌های ایمنی نظیر سلول‌های NK، حاصل اثر IL-2 بر سلول‌های NK، ایجاد سلول‌هایی است که اصطلاحاً از آنها تحت عنوان سلول‌های کشنده فعال شده توسط لنفوکاین^{۵۹} یاد می‌شود. IL-2، همچنین باعث تحریک رشد و تکثیر لنفوسیت B و تحریک تولید آنتی‌بادی توسط این سلول می‌شود.
- تحریک مکرر لنفوسیت‌های T توسط IL-2، باعث القای مرگ لنفوسیت‌های T می‌شود.

• اینترلوکین-4 (IL-4) : مهمترین سلول تولید کننده این سایتوکاین، لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و مست‌سل‌ها می‌باشند. عمده‌ترین اثرات IL-4 عبارتند از:

- تحریک رشد و تکثیر لنفوسیت‌های B
- تحریک تولید IgE و تکثیر مست سل‌ها، به عنوان مهمترین عوامل دخیل در آلرژی
- تحریک تمایز لنفوسیت‌های Th_2 که پاسخ‌های ایمنی را به سمت ایمنی هومورال سوق می‌دهند.
- مقابله با اثرات اینترفرون گاما ($IFN-\gamma$) .

• اینترلوکین-۵ (IL-5): نظیر IL-4 مهمترین سلول‌های تولید کننده این سایتوکاین، لنفوسیت‌های T CD4⁺ و مست‌سل‌ها می‌باشند.

اثرات عمده IL-5 مشتمل بر موارد زیر می‌باشند:

- فعال ساختن و تحریک رشد و تمایز ائوزینوفیل‌ها که از جمله اثرات بسیار مهم این سایتوکاین می‌باشد.
- تحریک رشد و تمایز لنفوسیت‌ها و تحریک تولید IgA.

• اینترلوکین-۱۲ (IL-12): نقش کلیدی در القای پاسخ‌های ایمنی سلولی دارد. البته در دفاع غیراختصاصی علیه میکروب‌های داخل سلولی نیز به عنوان یک سایتوکاین مهم به حساب می‌آید. مهمترین سلول‌های تولید کننده این سایتوکاین، ماکروفاژهای فعال و سلول‌های دندریتیک هستند. اثرات عمده IL-12 عبارتند از:

- تحریک تولید اینترفرون گاما ($\text{IFN-}\gamma$) توسط لنفوسیت‌های T و سلول‌های NK
- تحریک تمایز لنفوسیت‌های CD4^+ T به سمت لنفوسیت‌های Th_1 تولید کننده $\text{IFN-}\gamma$
- تقویت لیز سلول‌ها توسط لنفوسیت‌های CD8^+ T و سلول‌های NK

- **اینترفرون گاما (IFN- γ):** به سایتوکاین‌های دسته اینترفرون‌ها تعلق دارد. در ابتدا، به لحاظ مداخله (interference) این گروه از سایتوکاین‌ها در تکثیر ویروس‌ها، از آنها تحت عنوان اینترفرون یاد کردند. اینترفرون‌ها مشتمل بر دو نوع می‌باشند: نوع I (type I) و نوع II (type II). اینترفرون‌های نوع I مشتمل بر اینترفرون-آلفا (IFN- α) و اینترفرون-بتا (IFN- β) می‌باشند که مداخله در رشد ویروس‌ها، در اصل، مربوط به این نوع از اینترفرون‌ها می‌باشد. مهمترین سلول‌های تولیدکننده IFN- α و IFN- β به ترتیب عبارت از لکوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها می‌باشند.
- IFN- γ ، اینترفرون نوع II است که اثرات قابل توجهی را روی پاسخ‌های دفاع اختصاصی به جا می‌گذارد. مهمترین سلول‌های تولید کننده IFN- γ ، عبارت از سلول‌های NK، لنفوسیت‌های Th₁ و سلول‌های T سایتوتوکسیک (CD8⁺) می‌باشند.

مهمترین اثرات $\text{IFN-}\gamma$ عبارتند از:

- فعال ساختن ماکروفاژ، یکی از نام‌های قدیمی $\text{IFN-}\gamma$ ، فاکتور فعال کننده ماکروفاژ^{۶۰} می‌باشد که دلالت بر همین اثر دارد که قبل از سایر اثرات این سایتوکاین، کشف گردیده بود.
- تحریک بروز مولکول‌های MHC کلاس یک (I) و دو (II) و مولکول‌های کمک تحریکی^{۶۱} بر سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن (APC)
- تحریک تمایز سلول‌های $\text{CD4}^+\text{T}$ به سمت سلول‌های Th_1 و مهار تکثیر سلول‌های Th_2
- تحریک تولید بعضی از زیر کلاس‌های IgG (مثل IgG2a در موش) و مهار تولید IgE (و IgG1 در موش)
- فعال ساختن نوتروفیل‌ها
- تحریک فعالیت سیتولیتیک یا نابودسازی سلول هدف توسط سلول NK
- بروز نابجای مولکول‌های MHC کلاس دو بر سطح سلول‌هایی که در شرایط طبیعی، فاقد این مولکول بر سطح خود می‌باشند.

دسته‌ی دیگر از سایتوکاین‌های التهابی، مشتمل بر خانواده‌ی بزرگی از سایتوکاین‌های شبیه یکدیگر هستند که باعث تحریک حرکت جهت‌دار یا کموتاکسی لکوسیت‌ها از خون به سمت بافت آسیب دیده می‌شوند. به لحاظ اثر فوق، نام این خانواده را

کموکاین^{۶۲} گذارده‌اند که «کمو» از ابتدای واژه «کموتاکتیک» و «کاین» از انتهای واژه «سایتوکاین» گرفته شده است. در واقع این عوامل، سایتوکاین‌های کموتاکتیک^{۶۳} هستند که به اختصار از آنها تحت عنوان کموکاین یاد می‌شود. در زیر به معرفی کموکاین‌ها پرداخته شده است.

- کموکاین‌ها:

- **کموکاین‌ها:** مشتمل بر پلی‌پتیدهای کوچک هستند. حدود ۵۰ کموکاین مختلف، تاکنون شناسایی شده است. کموکاین‌ها را براساس تعداد و موقعیت اسید آمینه سیستمین^{۶۴} واقع در انتهای آمینی^{۶۵} مولکول، به دو دسته عمده طبقه‌بندی کرده‌اند. این دو خانواده عبارتند از: (۱) کموکاین‌های CC، که سیستمین‌های آنها مجاور یکدیگر می‌باشند و (۲) کموکاین‌های CXC، که در آنها، دو اسید آمینه سیستمین توسط یک اسید آمینه دیگر از یکدیگر جدا شده‌اند. در جریان التهاب، کموکاین‌های CXC، عمدتاً روی نوتروفیل‌ها و کموکاین‌های CC، عمدتاً روی منوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها اثر گذاشته و باعث تحریک مهاجرت این سلول‌ها می‌شوند.

البته ، تعداد اندکی از کموکاین‌ها نیز وجود دارند که یا واجد یک سیستمین بود (C) یا اینکه دارای دو اسید آمینه سیستمین هستند که توسط سه اسید آمینه دیگر، از هم جدا شده‌اند (CX3C) .

کموکاین‌های CC و CXC عمدتاً توسط لکوسیت‌ها و انواع چندی از سلول‌های بافتی نظیر سلول‌های اندوتلیال ، اپی‌تلیال و فیبروبلاست‌ها در پاسخ به تحریکات التهابی، همانند میکروب‌ها، IL-1 و TNF ، تولید می‌شوند.

از جمله کموکاین‌های خانواده CXC ، می‌توان به اینترلوکین-8 (IL-8) و از جمله کموکاین‌های خانواده CC ، می‌توان به Eotaxin، RANTES و MIP-1⁶⁶ اشاره کرد.

اثرات مهم کموکاین‌ها عبارتند از:

- جذب سلول‌های دفاعی به موضع عفونت
- تنظیم ترافیک لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها در بافت‌های لنفاوی ثانویه که باعث می‌شوند تا لنفوسیت‌های T و B و سلول‌های دندریتیک به نواحی مختلف از بافت‌های لنفاوی مهاجرت نمایند، به عنوان مثال، استقرار لنفوسیت‌های B در فولیکول‌ها به واسطه اثر کموکاین‌ها می‌باشد.

۲- سایتوکاین‌های دخیل در هماتوپویز

در تمایز سلول‌های خونی از سلول‌های بنیادی مغز استخوان، برخی سایتوکاین‌ها نقش دارند که از آنها تحت عنوان فاکتورهای محرک کولونی^{۶۷} یاد می‌شود، چراکه باعث تحریک پیدایش کولونی‌های سلولی در کشت مغز استخوان می‌شوند. حروفی که در سمت چپ واژه CSF، گذاشته می‌شود، دلالت بر نوع کولونی‌های سلولی دارد که تحت اثر آن سایتوکاین، به وجود می‌آیند، نظیر GM-CSF^{۶۸} که باعث تحریک تولید کولونی‌های گرانولوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌گردد. البته تمام سایتوکاین‌های دخیل در هماتوپویز به صورت CSF نامگذاری نشده‌اند.

از جمله CSF ها می‌توان به GM-CSF ، $^{69}\text{M-CSF}$ و $^{70}\text{G-CSF}$ اشاره کرد که به ترتیب در تحریک تولید گرانولوسیت‌ها- ماکروفاژها، ماکروفاژها و گرانولوسیت‌ها نقش دارند.

سایر سایتوکاین‌های محرک هماتوپوئیز عبارتند از:

- **فاکتور سلول بنیادی (Stem Cell Factor)** : پس از تولید توسط سلول‌های استرومای مغز استخوان، با اثر روی سلول‌های نابالغ بنیادی موجود در مغز استخوان، آنها را جهت اثر CSF ها آماده می‌سازد.

- **اینترلوکین-۳ (IL-3)** : از آن تحت عنوان CSF چند رده‌ای^{۷۱} نیز یاد می‌شود، چرا که باعث تحریک تمایز سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز^{۷۲} مغز استخوان به سمت تمامی انواع سلول‌های خونی می‌شود. مهمترین تولید کننده IL-3، سلول‌های CD4⁺ T است.
- **اینترلوکین-۷ (IL-7)**: توسط سلول‌های استرومای مغز استخوان تولید می‌گردد و سبب تحریک تمایز سلول‌های پیش‌ساز به سمت لنفوسیت‌های B و T می‌شود.
- **سایر سایتوکاین‌های هماتوپوئیتیک :**
 - اینترلوکین-۹ (IL-9) که در پیدایش بعضی از رده‌های سلول T و مست‌سل‌ها نقش دارد.
 - اینترلوکین-۱۱ (IL-11): که توسط سلول‌های استرومای مغز استخوان تولید شده و در تحریک تولید مگاکاریوسیت‌ها نقش دارد. بدین خاطر، در بیماران دچار نقص پلاکت‌ها، از این سایتوکاین، استفاده درمانی می‌شود.

۳- سایتوکاین‌های ضد التهابی

- مهمترین سایتوکاین این دسته، $TGF-\beta$ یا فاکتور رشد ترانسفورمه کننده^{۷۳} است که اثر اصلی آن، مهار تکثیر و فعالیت لنفوسیت‌ها و سایر لکوسیت‌ها می‌باشد. $TGF-\beta$ به سه شکل حضور دارد: $TGF-\beta 1$ ، $TGF-\beta 2$ و $TGF-\beta 3$. سلول‌های دفاعی، عمدتاً به تولید $TGF-\beta 1$ می‌پردازند. از جمله مهمترین اثرات این سایتوکاین، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:
 - مهار تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T و مهار فعالیت ماکروفاژها
 - تحریک لنفوسیت B به منظور تولید IgA، چرا که در مقایسه با IgM و IgG، به لحاظ عدم فعال ساختن کمپلمان، قادر به تولید عوامل التهابی از اجزای سیستم کمپلمان نبوده، لذا در جهت فرو نشاندن التهاب عمل می‌نماید.

• اینترلوکین- IL-10 : این سایتوکاین را می‌توان به لحاظ مهار ماکروفاژهای فعال و سلول‌های دندریتیک به عنوان سایتوکاین مهار کننده ایمنی ذاتی و ایمنی سلولی به حساب آورد.
 IL-10 ، عمدتاً توسط ماکروفاژهای فعال و پس از آن، توسط سلول‌های Th_2 و کراتینوسیت‌ها تولید می‌شود.
مهمترین اثرات IL-10 عبارتند از:

- مهار تولید IL-12 توسط ماکروفاژهای فعال و سلول‌های دندریتیک و از آنجایی که IL-12 ، مهم‌ترین سایتوکاین جهت تمایز لنفوسیت‌های Th_1 و لذا شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی سلولی است، لذا IL-10 سبب مهار پاسخ‌های ایمنی سلولی می‌شود.
- مهار بروز مولکول‌های MHC کلاس II و مولکول‌های کمک تحریکی بر سطح ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک، بدین ترتیب جلوی عرضه آنتی‌ژن و لذا تحریک لنفوسیت‌های T گرفته می‌شود.

۴- سایتوکاین‌های دخیل در ترمیم بافت

این دسته از سایتوکاین‌ها، عمدتاً“ مشتمل بر آن دسته از فاکتورهای رشد هستند که با تحریک رشد، مهاجرت و فعالیت فیبروبلاست‌ها، سلول‌های عضلانی صاف، سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های اندوتلیال، زمینه‌ساز ترمیم بافت می‌شوند. مهمترین سلول‌های تولید کننده آنها عبارتند از : ماکروفاژها، پلاکت‌ها و لنفوسیت‌های T .

از جمله این سایتوکاین‌ها می‌توان به فاکتور رشد فیبروبلاست^{۷۴}، فاکتور رشد مشتق از پلاکت^{۷۵}، فاکتور رشد اپیدرمال^{۷۶} و فاکتور رشد اندوتلیوم عروق^{۷۷} اشاره کرد.

TGF- β نیز علیرغم مهار تکثیر تمام سلول‌های دخیل در ترمیم بافت، به لحاظ تحریک فیبروبلاست‌ها جهت تولید کلاژن، به عنوان یک سایتوکاین ترمیمی نیز در نظر گرفته می‌شود.

استفاده درمانی از سایتوکاین‌ها

برخی سایتوکاین‌ها به لحاظ اثراتی که به ویژه در مقابل بیماریهای عفونی به جا می‌گذارند، مورد استفاده درمانی قرار گرفته‌اند. یکی از مهمترین سایتوکاین‌ها در این زمینه، اینترفرون گاما است که به لحاظ اثرات قابل توجهی که در جهت تقویت ایمنی سلولی و فعالیت ماکروفاژها به جا می‌گذارد جهت درمان انواعی از بیماریهای عفونی، نظیر عفونت‌های ویروسی (هرپس، آدنوویروس‌ها، پاپیلوماویروس‌های انسانی، HIV، هپاتیت)، عفونت‌های باکتریایی (مایکوباکتریوم‌ها، کلامیدیا)، عفونت‌های تک یاخته‌ای (لیشمانیاز)، عفونت‌های قارچی؛ بیماری‌های غیربدخیم و غیر عفونی همانند فیبروز ریه، فیبروز کبد، اترواسکلروز^{۷۸}، مالتیپل اسکلروز^{۷۹}، پسوریازیس^{۸۰}، بیماری گرانولوماتوز مزمن^{۸۱}، اختلالات آلرژیک نظیر آسم، لوپوس سیستمیک اریتماتوز^{۸۲} و بیماریهای بدخیم نظیر سرطان معده، سرطان پروستات، سرطان ریه، سرطان پستان و غیره مورد استفاده قرار گرفته است.

از جمله سایر سایتوکاین‌هایی که مورد استفاده درمانی قرار گرفته‌اند، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- **IL-12**: با توجه به نقش این سایتوکاین در هدایت پاسخ‌های ایمنی سلولی و تقویت تمایز سلول‌های Th_1 ، لذا در مواردیکه هدف تقویت ایمنی سلولی باشد، نظیر مقابله با پاتوژن‌های داخل سلولی، استفاده از این سایتوکاین، اهمیت می‌یابد. از IL-12 به عنوان ادجوان جهت واکسیناسیون علیه لیشمانیاز جلدی نیز استفاده شده است.
- **G-CSF و GM-CSF**: به لحاظ سیتوپنی در بیماران آلوده به HIV، تجویز G-CSF و GM-CSF جهت جبران این اشکال، کاربرد داشته است. همچنین برای اصلاح عملکرد نوتروفیل‌ها در برخی بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس (DM)، این سایتوکاین‌ها مورد بررسی قرار گرفته‌اند که در این زمینه، نیاز به انجام تحقیقات بیشتر است. همچنین جهت برطرف ساختن نوتروپنی حاد که ممکن است در پاسخ اولیه به بسیاری از عفونت‌های سیستمیک باکتریایی و قارچی اتفاق افتد، مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در ضمن برای تقویت پیوند مغز استخوان، به همراه پیوند نیز تجویز شده‌اند.
- **IL-2**: به لحاظ اثرات توکسیک این سایتوکاین علی‌رغم قابلیت زیاد جهت فعال ساختن سلول‌های NK تجویز آن به طور مستقیم صورت نمی‌گیرد. لذا در شرایط آزمایشگاهی، سلول‌های NK بیمار را با IL-2، مجاور می‌سازند و پس از تشکیل سلول‌های LAK، آن‌ها را در شرایط کاملاً استریل به بدن بیمار انتقال می‌دهند.
- برخی از سایتوکاین‌ها نیز به عنوان ادجوان در طراحی واکسن‌ها، مورد استفاده قرار می‌گیرند نظیر IL-1، IL-12 و $IFN-\gamma$ تا اثر بخشی واکسن را تقویت کنند.

