

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اَللّٰهُمَّ اَخْرِجْنِيْ مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهْمِ وَاكْرِمْنِيْ بِنُورِ الْفَهْمِ  
اَللّٰهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا اَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَاَنْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ عُلُوْمِكَ  
بِرَحْمَتِكَ يَا اَرْحَمَ الرَّاحِمِيْنَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و کرامی بدار به نور فهم  
پروردگارا، بکشای بر ما در های رحمت را و بگستران کنج های دانشت را به امید رحمت تو  
ای مهربان ترین مهربانان

# کتاب جامع

## ایمونولوژی جامع

(ویژدهی دانشجویان کارشناسی ارشد و دکتری رشته‌های غیر ایمونولوژی)

مؤلفین؛

دکتر مهدی یوسفی

(عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز)

شادی سادات نوابی

دکتر وحید یونسی - دکتر زهره بابالو

لیلی عاقبتی ملکی - صنم صدرالدینی - سعید کچلکی - مریم دارائی

زیر نظر: دکتر جعفر مجیدی ذوالبنین

(استاد ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و عضو مرکز تحقیقات ایمونولوژی)

میانبر □

IQ3 □

□

کتاب جامع ✓

|                     |                                                                                                                                       |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| عنوان و نام پدیدآور | : ایمونولوژی جامع (ویژه‌ی دانشجویان کارشناسی ارشد و دکتری رشته‌های غیرایمونولوژی)/مؤلفین مهدی یوسفی...[و دیگران]؛ زیر نظر جعفر مجیدی. |
| مشخصات نشر          | : تهران: گروه تالیفی دکتر خلیلی، ۱۳۹۳.                                                                                                |
| مشخصات ظاهری        | : ۳۹۰ص: مصور، جدول، نمودار.                                                                                                           |
| شابک                | : ۲۲۰۰۰۰ ریال ۹-۹۱-۶۲۲۳-۶۰۰-۹۷۸                                                                                                       |
| وضعیت فهرست نویسی   | : فیبا                                                                                                                                |
| یادداشت             | : مؤلفین مهدی یوسفی، شادی سادات نوابی، وحید یونسی، زهره بابالو، لیلی عاقبتی ملکی، صنم صدرالدینی، سعید کچلکی، مریم دارائی.             |
| موضوع               | : ایمنی‌شناسی -- راهنمای آموزشی (عالی)                                                                                                |
| شناسه افزوده        | : یوسفی، مهدی، ۱۳۶۰ -                                                                                                                 |
| شناسه افزوده        | : مجیدی ذوالبنین، جعفر، ۱۳۳۵ -، ناظر                                                                                                  |
| رده بندی کنگره      | : ۱۳۹۳ ۹۳/الف / QR۱۸۱                                                                                                                 |
| رده بندی دیویی      | : ۶۱۶/۰۷۹                                                                                                                             |
| شماره کتابشناسی ملی | : ۳۴۵۶۶۹۴                                                                                                                             |

## نام کتاب: ایمونولوژی جامع ویژه‌ی دانشجویان غیر ایمونولوژی

مؤلفین: دکتر مهدی یوسفی - شادی سادات نوابی - دکتر وحید یونسی - دکتر زهره بابالو

لیلی عاقبتی ملکی - صنم صدرالدینی - سعید کچلکی - مریم دارائی

ناشر: گروه تألیفی دکتر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول - ۱۳۹۳

شمارگان: ۱۵۰۰

چاپ: ندای ایران

لیتوگرافی و صحافی: راد

ناظر چاپ: اقبال شرقی

مدیر فنی و هنری: شیرین آرده

طراحی و صفحه آرایی: نسیم سادات نوریان

بهاء: ۲۲۰۰۰ تومان

Website: [www.drKhaliligroup.ir](http://www.drKhaliligroup.ir)

آموزشگاه دکتر خلیلی (دفتر مرکزی): ۰۲۱-۶۶۹۰۶۷۲۵ و ۰۲۱-۶۶۵۶۸۶۲۱

مرکز پخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب- جنب سینما پارس- پاساژ پارس - طبقه اول

مرکز فروش: ۰۲۱-۶۶۵۶۹۲۱۶

مدیر فروش: ۰۹۱۲-۵۵۰۸۵۸۹

بسمه تعالی

«اگر دو محظک انسان با هم برابر باشد آن انسان مغبون است»

امام علی (ع)

دانش ایمنولوژی در سایه تلاش‌های چشمگیر علاقمندان به علم ایمنولوژی سراسر جهان در چند دهه اخیر، در میان دیگر علوم پزشکی جایگاه ویژه‌ای را برای خود باز نموده است. امروزه کم‌تر بیماری را می‌توان یافت که نحوی بیماری‌اش به ایمنولوژی مرتبط نباشد و یا کم‌تر رشته علوم پزشکی را می‌توان یافت که نیازمند گذراندن واحدهای ایمنولوژی نظری و عملی نبوده و یا بخشی از پایان‌نامه خود به ایمنولوژی و یا محصولات ایمنولوژی نظیر آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و کونزوگه‌های آنزیمی و ایمنوفلورسنتی مربوطه وابسته نباشد. از جمله علوم مورد بحث می‌توان به میکروب‌شناسی، انگل‌شناسی، بیوشیمی، تغذیه، ژنتیک، بیوتکنولوژی، نانوتکنولوژی و حتی رشته‌هایی مثل پرستاری، بیهوشی و اتاق عمل و توانبخشی اشاره نمود که به شاخه‌ای از شاخه‌های ایمنولوژی مثل ایمنی بیماری‌های عفونی، ایمنوشیمی، ایمنی و تغذیه، ایمنوژنتیک، ایمنوبیوتکنولوژی، ایمونونانوتکنولوژی ارتباط پیدا می‌کند.

امروزه ایمنولوژی در تشخیص، درمان و پیشگیری و همچنین پژوهش جایگاه ویژه‌ای در مراکز تحقیقاتی و تشخیص طبی به خود اختصاص داده و نیاز متخصصین بالینی مختلف از جمله روماتولوژیست‌ها و متخصصین گوارش، غدد، کلیه و غیره را با روش‌های حساس ایمنولوژیک نظیر الایزا، کمی‌لومینسانس و فلوسایتومتری با اطمینان و دقت بالا برطرف می‌نماید. تجربه بیش از سی سال تدریس اینجانب در مقاطع مختلف کارشناسی، کارشناسی ارشد و دکتری رشته‌های مختلف علوم پزشکی گویای این حقیقت است که کتاب حاضر می‌تواند خلاء موجود در منابع فارسی را به‌صورت جامع و کامل جهت استفاده دانشجویان مقاطع تحصیلات تکمیلی غیرایمنولوژی (نظیر میکروب‌شناسی، انگل‌شناسی، ژنتیک، بیوتکنولوژی و غیره) برطرف کند. این کتاب حاصل گردآوری مجموعه مطالب کتاب‌های ارزشمند ایمنولوژی سلولی و مولکولی ابوالعباس، ایمنولوژی جان وی و مجموعه مقالات جدید بوده و تمام مباحث ایمنی مرتبط با رشته‌های فوق‌الذکر را با نگارش ساده و روان پوشش داده است. لذا مطالعه کتاب حاضر برای دانشجویان مقاطع تحصیلات تکمیلی غیرایمنولوژی توصیه می‌گردد و بی‌شک نیاز این عزیزان را به‌طور کامل برطرف خواهد نمود.

انشاء...

دکتر جعفر مجیدی ذوالبنین

(استاد ایمنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز)

دکتر مهدی یوسفی

(استادیار ایمنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و عضو مرکز تحقیقات ایمنولوژی)

## فهرست مطالب

صفحه

فصل و عنوان

|                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| فصل اول: سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی .....                                         | ۷   |
| فصل دوم: آنتی‌ژن و آنتی‌بادی .....                                                    | ۳۹  |
| فصل سوم: کمپلکس اصلی سازگاری بافتی و عرضه آنتی‌ژن .....                               | ۶۷  |
| فصل چهارم: بلوغ لنفوسیت‌ها .....                                                      | ۸۹  |
| فصل پنجم: مبانی انتقال پیام در سیستم ایمنی و نحوه فعال شدن لنفوسیت‌های T .....        | ۱۱۱ |
| فصل ششم: فعال شدن سلول B و تولید آنتی‌بادی .....                                      | ۱۲۳ |
| فصل هفتم: ایمنی ذاتی .....                                                            | ۱۴۱ |
| فصل هشتم: مکانیسم‌های اجرایی ایمنی هومورال .....                                      | ۱۶۱ |
| فصل نهم: مکانیسم‌های اجرایی ایمنی سلولی .....                                         | ۱۸۳ |
| فصل دهم: سایتوکاین‌ها .....                                                           | ۱۹۵ |
| فصل یازدهم: تولرانس (تحمل) ایمونولوژیک .....                                          | ۲۲۵ |
| فصل دوازدهم: ایمنی در برابر تومورها .....                                             | ۲۴۱ |
| فصل سیزدهم: ایمنی در برابر پیوند .....                                                | ۲۵۳ |
| فصل چهاردهم: ایمنی در برابر میکروب‌ها .....                                           | ۲۷۳ |
| فصل پانزدهم: بیماری‌های ایجاد شده توسط پاسخ‌های ایمنی: ازدیاد حساسیت و خودایمنی ..... | ۲۹۵ |
| فصل شانزدهم: ازدیاد حساسیت تیپ یک یا زودرس .....                                      | ۳۱۹ |
| فصل هفدهم: نقایص سیستم ایمنی .....                                                    | ۳۴۱ |
| پاسخنامه کلیدی .....                                                                  | ۳۷۴ |

## فصل اول

# سلول‌ها و بافت‌های سیستم ایمنی

منشأ اغلب سلول‌های سیستم ایمنی از سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌باشد. سلول‌های سیستم ایمنی بر اساس محل تولید به دو گروه تقسیم می‌شوند:

(۱) **سلول‌های مشتق شده از مغز استخوان:** عبارتند از سلول‌های رده مونوسیت / ماکروفاژ، گرانولوسیت‌ها (شامل نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها)، ماست سل‌ها، پلاکت‌ها، گلبول‌های قرمز، سلول‌های دندریتیک (DC: Dendritic cell)، لنفوسیت‌های B و T، سلول‌های کشنده طبیعی (NK: Natural killer) و سلول‌های NKT.

(۲) **سلول‌های مشتق شده از خارج مغز استخوان:** عبارتند از سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDC: Follicular dendritic cells)، سلول‌های اپی تلیال غشایی یا سلول‌های M در سطوح مخاطی، آنتروسیته‌ها (سلول‌های اپی تلیال روده) و سلول‌های اندوتلیال عروق.

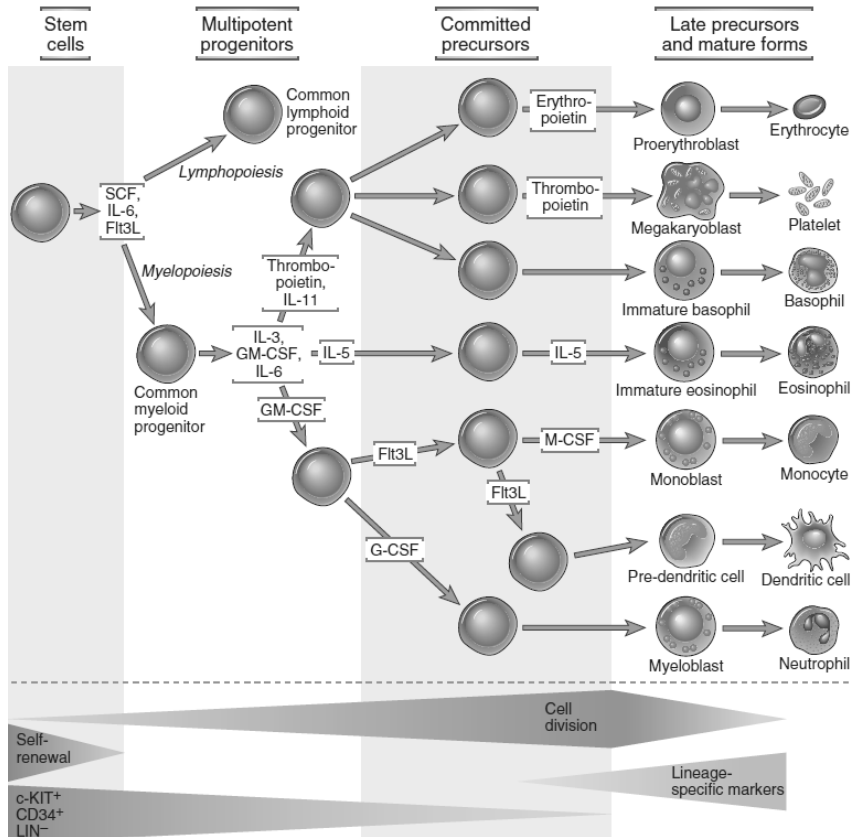
سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSC: Hematopoietic stem cell) دو رده سلولی را ایجاد می‌کنند:

الف) رده لنفوئیدی (CLP: Common lymphoid progenitor)

ب) رده میلوئیدی (CMP: Common myeloid progenitor)

سلول‌های مشتق شده از رده لنفوئیدی عبارتند از لنفوسیت‌های B و T، سلول‌های NK و سلول‌های NKT. سلول‌های مشتق شده از رده میلوئیدی عبارتند از گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها، گرانولوسیت‌ها، فاگوسیت‌های تک هسته‌ای (شامل مونوسیت، ماکروفاژ و سلول‌های دندریتیک).

همانطور که در شکل (۱-۱) مشاهده می‌نمایید تمام سلول‌های خونی مشتق از مغز استخوان از سلول‌های بنیادی خون‌ساز چند توان (Multipotent hematopoietic stem cells) منشأ می‌گیرند.



شکل ۱-۱: خون‌سازی. در این شکل گسترش و تمایز رده‌های مختلف سلولی و سایتوکاین‌های اصلی دخیل در این امر به نمایش گذاشته شده است. SCF, stem cell factor; Flt3L, Flt3 ligand; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; LIN<sup>-</sup>, negative for lineage-specific markers; M-CSF, macrophage colony-stimulating factor.

## سلول‌های مشتق شده از رده لنفوئیدی

### لنفوسیت‌ها

تعداد کل لنفوسیت‌ها در یک فرد نرمال در حدود  $5 \times 10^{11}$  است. از این تعداد ۲ درصد در خون، ۱۰ درصد در مغز استخوان، ۱۵ درصد در بافت‌های لنفوئیدی مخاطی و مابقی در اندام‌های لنفاوی (به‌خصوص غدد لنفاوی و طحال) حضور دارند.

### لنفوسیت‌های T

لنفوسیت‌های T از اجزاء سیستم ایمنی اختصاصی و سلول اصلی در ایمنی سلولی (CMI) هستند. این لنفوسیت‌ها حدود ۷۰-۸۰ درصد از کل لنفوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند.

لنفوسیت‌های T براساس فعالیت و نوع گیرنده آنتی‌ژنی طبقه‌بندی می‌شوند. لنفوسیت‌های T را براساس فعالیت به سه گروه طبقه‌بندی می‌کنند:

### I. لنفوسیت‌های T بکر (Naive T cells)

لنفوسیت‌های T هستند که با آنتی‌ژن بیگانه مواجه نشده‌اند. وظیفه این سلول‌ها شناسایی آنتی‌ژن و شروع پاسخ‌های ایمنی اختصاصی است. پس از شناسایی آنتی‌ژن، این لنفوسیت‌ها به لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره‌ای تبدیل می‌شوند.

- در فاز G0 سیکل سلولی قرار دارند و پس از شناسایی آنتی‌ژن، فعال شده و وارد فاز G1، S، G2 و تکثیر سلولی (M) می‌شوند.
- در سیتوپلاسم خود دارای اجسام گال (Gall body) هستند که جنس آنها از لیزوزوم‌های اولیه به همراه یک قطره لیپیدی است.
- ایزوفرم خاصی از CD45 به نام CD45RA را بیان می‌کنند.
- در صورت عدم شناسایی آنتی‌ژن در طول ۱ تا ۳ ماه از بین می‌روند.

### II. لنفوسیت‌های T اجرایی یا فعال شده (Effector or Activated T cells)

برخی از لنفوسیت‌های T بکر پس از شناسایی آنتی‌ژن و فعال شدن، به لنفوسیت‌های T اجرایی تبدیل می‌شوند. از شاخص‌های سطحی لنفوسیت‌های T اجرایی می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

- CD69
- CD25 (زنجیره  $\alpha$  از گیرنده IL-2)
- CD45RO
- CD44<sup>high</sup>
- MHCII

نیمه عمر این سلول‌ها در حدود چند هفته می‌باشد.

### III. لنفوسیت‌های T خاطره‌ای (Memory T cells)

برخی از لنفوسیت‌های T بکر پس از شناسایی آنتی‌ژن به سلول‌های T خاطره‌ای تمایز می‌یابند. این سلول‌ها می‌توانند در حالت خاموش از لحاظ عملکرد یا با سیکل آهسته برای سال‌های بسیار پس از حذف آنتی‌ژن زنده بمانند و در برخورد مجدد با همان آنتی‌ژن پاسخ سریع و قدرتمندی (پاسخ ثانویه) ایجاد کنند. لازم به ذکر است این سلول‌ها CD45RO<sup>+</sup> بوده اما فاقد مارکرهای فعالیت نظیر CD69، CD25 و MHC II می‌باشند.

لنفوسیت‌های T بر اساس نوع گیرنده آنتی‌ژنی خود نیز به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند:

I. لنفوسیت‌های T دارای TCR $\alpha\beta$  (TCR2)

II. لنفوسیت‌های T دارای TCR $\gamma\delta$  (TCR1)

### I. لنفوسیت‌های T $\alpha\beta$

۹۵-۹۰ درصد از لنفوسیت‌های T خون از نوع  $\alpha\beta$  (TCR2) هستند. لنفوسیت‌های T $\alpha\beta$  خود به سه گروه

تقسیم‌بندی می‌شوند:

۱- لنفوسیت‌های T کمکی (Th: Helper T cells)

شاخص سطحی اصلی لنفوسیت‌های Th مولکول CD4 می‌باشد. لنفوسیت‌های Th را می‌توان بر اساس الگوی تولید سایتوکاین به چند زیر گروه تقسیم کرد که در جدول (۱-۱) به آنها اشاره شده است.

جدول ۱-۱: انواع لنفوسیت های Th بر اساس الگوی تولید سایتوکاین

| انواع لنفوسیت های Th | مهمترین سایتوکاین تولیدی | مهمترین سایتوکاین القاء کننده تکامل این زیرگروه |
|----------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|
| Th1                  | IFN- $\gamma$            | IL-12                                           |
| Th2                  | IL-4                     | IL-4                                            |
| Th17                 | IL-17                    | TGF- $\beta$ , IL-1, IL-6 and IL-23             |
| Th9                  | IL-9                     | IL-4 and TGF- $\beta$                           |
| Th22                 | IL-22                    | TNF- $\alpha$ and IL-6                          |
| TFH*                 | IL-21                    | IL-6                                            |

\* Follicular Thelper

۲- لنفوسیت های T سیتوتوکسیک (CTL: Cytotoxic T cells یا Tc)

شاخص سطحی اصلی لنفوسیت های Tc یا CTL مولکول CD8 می باشد. نقش اصلی CTL ها از بین بردن سلول های توموری و آلوده به ویروس است. شایان ذکر است که برخی از سلول های  $CD4^+$  نیز خاصیت سیتوتوکسیک دارند اما محدود به مولکول MHC II می باشند.

۳- لنفوسیت های T تنظیمی یا ناظم (Treg: Regulatory T cells)

یک زیر گروه از سلول های  $CD4^+$  با  $TCR\alpha\beta$  می باشند که عملکرد آنها، مهار و یا به عبارتی تنظیم پاسخ های ایمنی و حفظ تولرانس می باشد. شایان ذکر است که تعداد کمی از لنفوسیت های Treg گیرنده  $\delta\gamma$  را بیان می کنند. هم چنین دسته ای از لنفوسیت های T تنظیمی  $CD8^+$  می باشند.

لنفوسیت های T تنظیمی دارای  $TCR\alpha\beta$  بر اساس محل تولید به دو گروه تقسیم می شوند:

۱- Naturally Occurring  $CD4^+ CD25^+$  Tregs

۲- Induced  $CD4^+$  Tregs

### Naturally Occurring $CD4^+ CD25^+$ Tregs

مهمترین خصوصیات این زیرگروه عبارتند از:

(الف) از پیش سازهای لنفوسیت های T در تیموس ایجاد می شوند.

(ب) IL-2 و فاکتور نسخه برداری Foxp3 نقش اصلی را در تکامل این گروه از لنفوسیت های Treg ایفاء می کنند.

(ج) دارای شاخص های  $CD4$ ،  $CD25$ ،  $CTLA-4$ ، Foxp3 و GITR (Glucocorticoid-induced TNF-related receptor) هستند.

(د) این گروه از طریق تماس مستقیم با سلول های سیستم ایمنی وارد واکنش شده و آنها را مهار می کنند.

### Induced $CD4^+$ Tregs

این سلول ها به طور ذاتی Treg نبوده و از لنفوسیت های T بالغ تحت تأثیر سایتوکاین ها در بافت های محیطی ایجاد می شوند. بر خلاف گروه قبل این دسته از لنفوسیت های Treg عمدتاً از طریق سایتوکاین های مهاری اعمال خود را انجام می دهند. دو گروه اصلی از این سلول ها عبارتند از:

(الف) سلول های Tr1: سلول های  $CD4^+$  هستند که فاکتور نسخه برداری Foxp3 را به صورت موقت و گذرا و متعاقب فعال شدن بیان می کنند. این سلول ها با بیان بالای سایتوکاین IL-10 مشخص می گردند.

(ب) سلول های Th3: در سیستم ایمنی مخاطی حضور داشته و فعالیت مهاری خود را از طریق ترشح سایتوکاین TGF- $\beta$  اعمال می کنند.

به لنفوسیت های  $CD8^+ CD28^-$  Treg سلول های T سرکوبگر (Ts: Suppressor T cells) گفته می شود که به صورت  $CD8^+ CD28^-$  هستند.

## II. لنفوسیت های $T\gamma\delta$

- ۱-۵ درصد از لنفوسیت های T خون از نوع  $T\gamma\delta$  (TCR1) هستند. اکثر این لنفوسیت ها در بافت های اپی تلیال مخاطی حضور دارند. مهمترین خصوصیات این زیرگروه عبارتند از:
- (۱) لنفوسیت های  $T\gamma\delta$  از لحاظ تکاملی زودتر از لنفوسیت های  $T\alpha\beta$  تکامل می یابند.
- (۲) تنوع گیرنده های آنتی ژنی  $\gamma\delta$  بسیار محدودتر از گیرنده های  $\alpha\beta$  بوده و وابسته به MHC نیستند.
- (۳) معمولاً آنتی ژن های غیر پروتئینی (اغلب لیپیدی) که توسط مولکول CD1 عرضه می شوند را شناسایی می کنند.
- (۴) در حالیکه غالب لنفوسیت های  $T\gamma\delta$  موجود در خون دو گانه منفی ( $CD4^-/CD8^-$ ) می باشند، در بافت ها مولکول CD8 را بیان کرده ( $CD4^+/CD8^+$ ) و ظاهری مشابه سلول های دندریتیک دارند.

## لنفوسیت های B

لنفوسیت های B از اجزای اصلی بازوی هومورال (HMI: Humoral mediated immunity) ایمنی اختصاصی هستند. این لنفوسیت ها در حدود ۱۵-۵ درصد کل لنفوسیت های خون را تشکیل داده و پس از فعال شدن به سلول های سازنده آنتی بادی (AFC: Antibody forming cells) تبدیل شده که نهایتاً در بدن به پلاسماسل ها تمایز می یابند. لنفوسیت های B نیز بر اساس فعالیت، منشأ و نوع گیرنده طبقه بندی می شوند. براساس فعالیت، لنفوسیت های B همانند لنفوسیت های T به سه گروه طبقه بندی می شوند که عبارتند از:

### Naive B cell I

### Effector B cell II

### Memory B cell III

بر اساس میزان بیان مولکول CD27 می توان جمعیت لنفوسیت های B را از هم تفکیک نمود. این مولکول به میزان بالا در سطح لنفوسیت های B خاطره ای و اجرایی بیان می شود، درحالی که میزان بیان آن در سطح لنفوسیت های B بکر بسیار اندک است.

لنفوسیت های B بر اساس منشأ و گیرنده به دو دسته اصلی تقسیم می شوند:

### I. لنفوسیت های B-1

دارای خصوصیات زیر می باشند:

- (۱) منشأ آنها کبد جنینی بوده و زودتر از لنفوسیت های B-2 تکامل می یابند.
- (۲) حدود ۱۰-۵ درصد لنفوسیت های B را تشکیل می دهند.
- (۳) این لنفوسیت ها بر روی سطح خود مولکول CD5 ( $Ly-1$ ) را بیان می کنند که مهمترین مارکر آنها می باشد.
- (۴) تنوع گیرنده های آنتی ژنی لنفوسیت های B-1 نسبت به لنفوسیت های B-2 بسیار محدودتر است.
- (۵) غالباً در ایجاد پاسخ علیه آنتی ژن های مستقل از تیموس نوع ۲ ( $TI-2$ ) نظیر آنتی ژن های پلی ساکاریدی و لیپیدی نقش دارند.

(۶) لنفوسیت های B-1 به صورت جمعیت های خود تجدید شونده (Self – renewing) غالباً در حفرات بدن از جمله حفره صفاقی (پریوتون) یافت می شوند.

(۷) لنفوسیت های B-1 از نظر خصوصیات رفتاری بسیار مشابه لنفوسیت های  $T\gamma\delta$  بوده و معادل آنها در نظر گرفته می شوند. زیرگروه های خاصی از لنفوسیت های B که  $CD5^+$  هستند و به نظر می رسد عمدتاً از لنفوسیت های B-1 منشأ می گیرند، قادرند مقادیر بالای IL-10 را تولید کنند و به وسیله آن در تنظیم پاسخ های ایمنی شرکت می کنند. به این سلول ها B10 یا Breg هم گفته می شود.

## II. لنفوسیت های B-2

بیش از ۹۰ درصد کل لنفوسیت های B موجود در بدن از نوع B-2 بوده که  $CD5^-$  هستند. این سلول ها از مغز استخوان منشأ گرفته و به دو گروه تقسیم می شوند:

الف) لنفوسیت های B فولیکولار (Follicular B cells) که گروه اصلی لنفوسیت های B را تشکیل می دهند.  
 ب) لنفوسیت های B نواحی حاشیه ای (Marginal zone B cells) که از لحاظ خصوصیات ظاهری و عملکردی بسیار شبیه لنفوسیت های B-1 می باشند و در پاسخ به آنتی ژن های مستقل از تیموس نوع ۲ (TI-2) که وارد خون می شوند نقش دارند.

## سلول های کشنده طبیعی (NK)

سلول های NK از مغز استخوان منشأ گرفته و در همان جا بالغ می شوند و تقریباً ۱۵-۱۰ درصد لنفوسیت های خون را تشکیل می دهند. وظیفه سلول های NK، شناسایی و از بین بردن سلول های آلوده به ویروس و سلول های توموری می باشد. این سلول ها هیچ یک از گیرنده های آنتی ژنی لنفوسیت های T و B را بارز نمی کنند به همین دلیل سابقاً به آنها Null cells (سلول های خنثی) گفته می شد. مهمترین شاخص های سطحی سلول های NK،  $CD16$  و  $CD56$  می باشند. دو گروه اصلی از سلول های NK وجود دارد:

۱)  $CD16^{+}/CD56^{dim}$  که غالباً کشنده هستند و حدود ۹۰ درصد جمعیت سلول های NK را تشکیل می دهند.  
 ۲)  $CD16^{dim}/CD56^{+}$  که کشندگی کمتری داشته و غالباً ترشح کننده سایتوکاین ها (به ویژه  $IFN-\gamma$ ) می باشند. این سلول ها حدود ۱۰ درصد سلول های NK را تشکیل می دهند.

## سلول های NKT

دلیل نامگذاری سلول های NKT این است که این سلول ها هم مارکرهای سلول NK ( $CD16$  و  $NK1.1$ ) و هم مارکرهای لنفوسیت T ( $CD3$  و  $TCR\alpha\beta$ ) را دارا می باشند. این سلول ها می توانند  $CD56^{+}$  یا  $CD56^{-}$  باشند. مهمترین خصوصیات این سلول ها عبارتند از:  
 ۱) محدود به MHC نیستند و آنتی ژن های لیپیدی نظیر آلفا گالاکتوزیل سرامید ( $\alpha$ -GalCer) که توسط مولکول  $CD1d$  عرضه می شوند را شناسایی می کنند.  
 ۲) بیشترین حضور سلول های NKT در کبد (۵۰-۳۰ درصد) و کمترین حضور آن ها در غدد لنفاوی و طحال (۳-۲ درصد) می باشد.

۳) این سلول ها فعالیت سایتوتوکسیک داشته و پس از فعال شدن مقادیر زیادی  $IL-4$  و  $IFN-\gamma$  تولید می کنند.  
 ۴) از لحاظ بیان مارکرهای سطحی به صورت دوگانه منفی (Double negative) ( $CD4^{-}/CD8^{-}$ ) یا به صورت  $CD4^{+}$  می باشند.

این سلول ها به دو گروه تقسیم می شوند:

## I. iNKT (Invariant NKT یا Type I NKT)

گروه اصلی سلول های NKT را تشکیل می دهند و دارای  $TCR\alpha$  ثابت می باشند که به همین دلیل تنوع کمی دارند.

## II. Type II NKT

این دسته از سلول های NKT دارای  $TCR\alpha$  متنوع می باشند، در نتیجه گیرنده TCR آن ها برخلاف گروه بالا دارای تنوع می باشد.

در جدول (۲-۱) خصوصیات هر یک از سلول های NK، NKT و لنفوسیت های T به صورت جداگانه بررسی شده و همچنین وجه اشتراک هر کدام از آنها بیان شده است.

جدول ۱-۲: مقایسه سلول‌های NK، NKT و لنفوسیت های T

| توضیحات                                                                                                                        | خصوصیات سلول‌ها                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| ۱. تکامل در مغز استخوان<br>۲. عدم محدودیت به MHC و CD1d در شناسایی آنتی ژن                                                     | خصوصیات منحصر به فرد سلول‌های NK   |
| ۱. محدودیت به CD1d<br>۲. تولید مقادیر بالای IL-4 و IFN- $\gamma$                                                               | خصوصیات منحصر به فرد سلول‌های NKT  |
| ۱. محدودیت به MHC<br>۲. شناسایی آنتی ژن های پروتئینی (لنفوسیت های $T\gamma\delta$ توانایی شناسایی آنتی ژن های لیپیدی را دارند) | خصوصیات منحصر به فرد سلول‌های T    |
| ۱. منشأ گرفتن از مغز استخوان<br>۲. تولید IFN- $\gamma$<br>۳. داشتن فعالیت سیتوتوکسیک                                           | خصوصیات مشترک سلول‌های NK، NKT و T |
| ۱. تکامل در تیموس<br>۲. بیان CD3 و TCR                                                                                         | خصوصیات مشترک سلول‌های NK و T      |
| ۱. بیان مولکول NK1.1<br>۲. عدم محدودیت به MHC                                                                                  | خصوصیات مشترک سلول‌های NK و NKT    |

## سلول‌های مشتق شده از رده میلوئیدی

### سلول‌های رده مونوسیت - ماکروفاژ

مونوسیت (Monocyte) سلول اصلی و اجرایی در ایمنی سلولی (CMI: Cell-mediated immunity) بوده و از سلول‌های در گردش خون به شمار می رود، در حالی که ماکروفاژ شکل تمایز یافته مونوسیت بوده و بر خلاف مونوسیت، ساکن بافت‌ها (نظیر کبد، طحال و ریه) می باشد.

### عملکرد های ماکروفاژها

- ۱) بلع و کشتن میکروب‌ها (عملکرد اصلی)
  - ۲) بلع سلول‌های مرده میزبان
  - ۳) ترشح سایتوکاین‌ها
  - ۴) عملکرد به عنوان APC در عرضه آنتی ژن
  - ۵) ترمیم بافت های آسیب دیده به واسطه تحریک آنژیوژنز و فیبروز
- ماکروفاژها در بافت های مختلف نام های متفاوت دارند (جدول ۱-۳).

جدول ۱-۳: اسامی ماکروفاژها در بافت های مختلف

|                                      |                               |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| بافت استخوان ← استئوکلاست            | بافت پیوندی ← هیستوسیت        |
| بافت سینوویال مفاصل ← سلول‌های تیپ A | بافت کبد ← سلول‌های کوپفر     |
| بافت مغز استخوان ← ماکروفاژ          | بافت ریه ← سلول‌های آلوئولی   |
| بافت عصبی ← سلول‌های میکروگلیال      | بافت کلیه ← سلول‌های مزانشیال |

## سلول‌های دندریتیک (DC: Dendritic cell)

DC ها از مغز استخوان منشأ گرفته و عملکرد اصلی آنها عرضه آنتی ژن به لنفوسیت های T می باشد. سلول های DC را به دو گروه (جدول ۴-۱) تقسیم بندی می کنند:

۱) DC های میلوئیدی (Myeloid DC or DC1)

۲) DC های پلاسماسیتوئیدی (Plasmacytoid DC or DC2)

DC های میلوئیدی به دو گروه DC های میلوئیدی  $CD8\alpha^+$  و  $CD8\alpha^-$  تقسیم بندی می شوند.

DC های  $CD8\alpha^+$  را سابقاً جزء رده لنفوئیدی طبقه بندی می نمودند اما امروزه مشخص شده که این DC ها نیز منشأ میلوئیدی دارند، این گروه از DC ها فقط در تیموس موش شناسایی شده و در انسان یافت نمی شوند.

DC های میلوئیدی بر اساس اینکه در چه بافتی ساکن هستند، اسامی مختلفی می گیرند. به طور مثال سلول های لانگرهانس، سلول های نقابدار (Veiled cells) و همچنین سلول های دندریتیک تو در تو یا انگشتی (IDC: Interdigitating dendritic cell) نمونه های مختلفی از سلول های دندریتیک میلوئیدی هستند.

## سلول های لانگرهانس (Langerhans cells)

DC های میلوئیدی نابالغ ساکن در پوست بوده که کار اصلی آنها برداشت و جمع آوری آنتی ژن ها از سطوح اپی تلیال پوست و انتقال آنها به غدد لنفاوی است. شایان ذکر است که این سلول ها توانایی عرضه آنتی ژن را ندارند. این DC ها دارای گرانول های بیربک (Birbeck) و شاخص های سطحی نظیر  $CD11c$ ،  $CD1a$  و لانگرین ( $CD207$ ) می باشند.

## سلول های نقابدار (Veiled cells)

به DC های میلوئیدی نابالغ (سلول های لانگرهانس) که از نواحی اپی تلیال پوست به سمت گره های لنفاوی درحال مهاجرت بوده و ساکن لنف هستند، سلول های نقابدار می گویند.

## سلول های دندریتیک تو در تو یا انگشتی (Interdigitating dendritic cells)

IDC ها همان سلول های نقابدار هستند که از طریق لنف وارد غدد لنفاوی شده و به سلول دندریتیک بالغ تبدیل شده اند.

جدول ۴-۱: انواع DC ها

| خصوصیات                                  | DC های میلوئیدی $CD8\alpha^+$                  | DC های پلاسماسیتوئیدی                       | DC های میلوئیدی $CD8\alpha^-$     |
|------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|
| شاخص های سطحی                            | $CD11c^{+/-}$<br>$CD11b^-$<br>$CD8\alpha^+$    | $CD11c^{low}$<br>$CD11b^-$<br>$B220^{high}$ | $CD11c^{high}$<br>$CD11b^{high}$  |
| فاکتورهای رشد در محیط <i>in vitro</i>    | Flt3-ligand?                                   | Flt3-ligand                                 | GM-CSF<br>Flt3-ligand             |
| TLRs                                     | TLR-3                                          | TLR-7,9                                     | TLR-4,5,8                         |
| سایتوکاین های اصلی تولید شده             | IL-12                                          | Type I interferon                           | TNF- $\alpha$ , IL-6              |
| توانایی عرضه متقاطع (Cross-presentation) | ++                                             | +/-                                         | +/-                               |
| عملکرد                                   | نقش مهمی در فعال کردن CTLs از طریق عرضه متقاطع | نقش بسیار موثر در دفاع علیه ویروس ها        | عرضه آنتی ژن به لنفوسیت های T بکر |

DC ها را بر اساس وضعیت بلوغشان به دو دسته DC نابالغ و DC بالغ نیز طبقه بندی می کنند:

۱) DC نابالغ: این سلول ها توانایی بسیار بالایی در برداشت آنتی ژن (Antigen capture) دارند، اما توانایی عرضه آنتی ژن را ندارند. علت این امر بیان پایین مولکول های عرضه کننده آنتی ژن نظیر MHC و کمک محرکهای B7-1

و B7-2 در سطح این سلول‌ها می باشد. این سلول‌ها نقش بسیار مهمی در ایجاد تحمل یا تولرانس نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی دارند.

۲) **DC بالغ:** توانایی برداشت آنتی ژن در این سلول‌ها پایین می باشد اما به دلیل بیان بالای مولکول‌های MHC و کمک محرک‌های B7-1 و B7-2 این سلول‌ها توانایی بسیار بالایی در عرضه آنتی ژن دارند.

## سلول‌های مشتق شده از خارج مغز استخوان

### I. سلول‌های دندریتیک فولیکولی (FDC: Follicular dendritic cells)

FDC ها منشأ مزانشیمی (احتمالاً فیبروبلاستی) دارند و در مراکز زایای فولیکول‌های لنفاوی و دیگر نواحی وابسته به لنفوسیت‌های B یافت می شوند. این سلول‌ها فاقد مولکول‌های MHC II بوده و بجای آن گیرنده‌های کمپلمان و FcR را در سطح خود بیان می کنند، بنابراین کمپلکس‌های آنتی ژن-آنتی بادی را با نام ایکوزوم (Iccosome) در سطح خود نگه داشته و با ارائه آن‌ها به لنفوسیت‌های B موجب فعال سازی و گزینش لنفوسیت‌های B بیان کننده ایمونوگلوبولین غشایی با افینیتی بالا و ایجاد سلول‌های B خاطره ای می شوند.

### II. سلول‌های غشایی (M-cell: Membranous cells)

۱) سلول‌های M سلول‌های اپی تلیالی هستند که دارای میکروویلی خاص به نام میله میکروفولد (Microfold) می باشند و به صورت فعال، مولکول‌های آنتی ژن را از طریق پینوسیتوز (ریزه خواری) برداشت می کنند.

۲) این سلول‌ها در بافت‌های لنفاوی مخاطی (MALT: Mucosal –associated lymphoid tissue) و پلاک‌های پی (Peyer's patches) یافت می شوند.

۳) توانایی انتقال آنتی ژن از لومن روده به نسوج زیر اپی تلیال و به داخل پلاک‌های پی (روند ترانس سیتوزیس) را دارا می باشند.

### III. سلول‌های اپی تلیال روده آنتروسیست‌ها

۱) دسته ای از سلول‌های اپی تلیال روده هستند که بر سطح خود، مولکول‌هایی نظیر MHC II، CD1d و Poly-IgR را بیان می کنند.

۲) به دلیل دارا بودن MHC II، ممکن است به عنوان سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن نیز عمل کنند.

۳) آنتروسیست‌ها از طریق Poly-IgR سطح خود، به آنتی بادی‌های IgA و IgM متصل شده و آنها را به داخل مخاط روده منتقل می نمایند.

### IV. سلول‌های اندوتلیال عروق

این سلول‌ها با بیان مولکول‌های چسبانی نظیر سلکتین E و P، نقش مهمی در مهاجرت لکوسیت‌ها به جایگاه‌های عفونت ایفاء می کنند. هم چنین این سلول‌ها تحت تأثیر IFN- $\gamma$  مولکول‌های MHC II را در سطح خود بروز داده که به نظر می رسد در ایجاد التهاب نقش دارد.

## بافت‌ها و اعضاء سیستم ایمنی

### بافت‌های لنفاوی (Lymphoid tissues)

سیستم لنفاوی هم به صورت اعضای جداگانه و کیسول دار و هم به صورت بافت‌های لنفاوی منتشر در بدن قرار گرفته‌اند. علاوه بر این بافت‌ها توده‌های لنفوسیتی در تمامی نقاط بدن به جزء سیستم اعصاب مرکزی یافت می شوند.

بافت ها و اعضای لنفاوی به سه گروه تقسیم می شوند:

### ۱- بافت ها و اعضای لنفاوی اولیه (مرکزی یا زایا)

این بافت ها محل تولید، تکامل و گزینش لنفوسیت ها هستند. لنفوسیت ها در این بافت ها برای اولین بار گیرنده آنتی ژنی را بارز نموده و از نظر فنوتیپی و عملکردی بالغ می شوند، اما هیچ پاسخی به آنتی ژن نمی دهند. از این رو اصطلاحاً گفته می شود که در این بافت ها، تکامل به صورت مستقل از آنتی ژن صورت می گیرد. این بافت ها شامل مغز استخوان و تیموس بوده که به ترتیب محل تکامل لنفوسیت های B و لنفوسیت های T در پستانداران هستند.

### ۲- بافت های و اعضای لنفاوی ثانویه (محیطی)

بافت های لنفاوی ثانویه (محیطی)، خود به دو شکل کپسول دار و فاقد کپسول وجود دارند، بافت های لنفاوی ثانویه کپسول دار شامل غدد لنفاوی و طحال و بافت های لنفاوی ثانویه فاقد کپسول شامل سیستم ایمنی جلدی، بافت های لنفاوی مخاطی، لوزه ها و آپاندیس می باشند. از آنجایی که این بافت ها محل شناسایی آنتی ژن توسط لنفوسیت ها می باشند، اصطلاحاً گفته می شود که در این بافت ها، تکامل به صورت وابسته به آنتی ژن صورت می گیرد.

### ۳- بافت ها و اعضای لنفاوی ثالثیه (جایگاه های التهاب)

محل پاسخ و یا به عبارتی رویارویی لنفوسیت های فعال شده با آنتی ژن ها می باشند.

## بافت ها و اعضای لنفاوی اولیه یا زایا

### I. مغز استخوان (Bone Marrow)

مغز استخوان هم جایگاه ساخت تمامی سلول های خونی و هم محل بلوغ لنفوسیت های B و سلول های NK می باشد. مغز استخوان را هم بافت لنفاوی اولیه و هم بافت لنفاوی ثانویه می گویند (به دلیل تولید مقادیر بسیار بالای آنتی بادی توسط پلاسماسل های مغز استخوان).

در مغز استخوان دو نوع سلول بسیار مهم وجود دارد:

- ۱) سلول های بنیادی خون ساز (Hematopoietic stem cells): این سلول ها منشأ سلول های خونی بوده و مهم ترین مارکر آنها CD34 و c-Kit می باشد. از دیگر شاخص های مهم می توان به Sca-1 (Sca-1 -1 Stem cell antigen) و CD133 اشاره کرد.
- ۲) پلاسماسل ها: سلول های تولیدکننده آنتی بادی بوده که در نتیجه تحریک آنتی ژنی لنفوسیت های B در بافت های لنفاوی محیطی ایجاد شده و سپس به مغز استخوان مهاجرت می کنند. پلاسماسل های مغز استخوان برخلاف دیگر پلاسماسل ها عمر بسیار طولانی دارند. از فاکتورهای ضروری برای بقاء این سلول ها BAFF (B cell activating factor) و BCMA آن گیرنده آن می باشد. مهم ترین مارکرهای پلاسماسل، CD38، Pca-1 (Plasma cell antigen-1) و CD138 می باشند.

### II. تیموس (Thymus)

مهمترین مرکز تنظیم فعالیت های سیستم ایمنی و محل تکامل لنفوسیت های T و سلول های NKT می باشد. تیموس دارای دو لوب بوده که هر لوب توسط تیغه های فیبری به چند لوبول (Lobules) تقسیم می شود. هر لوبول از یک کورتکس خارجی (بخش قشری) و یک مدولای داخلی (بخش مرکزی) تشکیل شده است. ناحیه کورتکس، محل تکامل تیموسیت ها (لنفوسیت های T نابالغ) و ناحیه مدولا، محل استقرار لنفوسیت های T بالغ است. بنابراین هر چه از ناحیه کورتکس به سمت مرکز مدولا پیش می رویم، تیموسیت ها بالغ تر می شوند.

## نحوه تکامل تیموسیت ها در تیموس

تیموسیت ها طی مراحل تکاملی در تیموس، ممکن است دچار گزینش منفی شده و حذف گردند و یا متعاقب گزینش مثبت به بقای خود ادامه داده و بالغ شوند. ۹۵-۹۰ درصد تیموسیت ها طی گزینش مثبت و منفی از بین رفته و فقط ۱-۵ درصد آن ها بالغ می شوند.

### گزینش مثبت (Positive selection)

گزینش مثبت در ناحیه کورتکس انجام می‌گیرد و سلول‌های اپی تلیال قشری تیموس، نقش اصلی را در این فرآیند ایفا می‌کنند. طی این فرآیند تنها تیموسیت‌هایی زنده می‌مانند که ملکول‌های MHC خودی موجود بر سطح سلول‌های اپی تلیال تیموس را با میل پیوندی پایین شناسایی کنند.

### گزینش منفی (Negative selection)

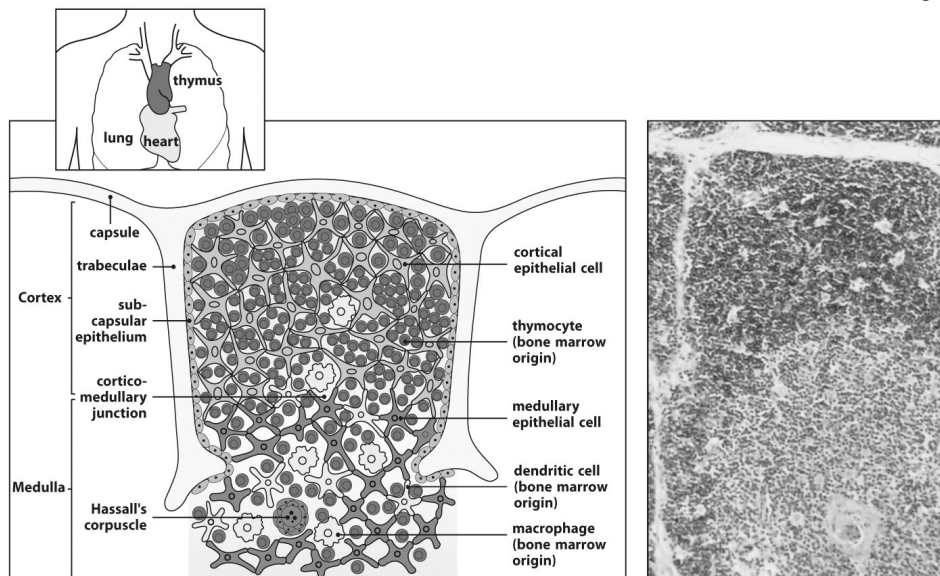
گزینش منفی در تمامی نواحی تیموس انجام می‌گیرد، هر چند که محل اصلی انجام گزینش منفی، ناحیه اتصال کورتکس - مدولا است. سلول‌های اپی تلیال، ماکروفاژها و DC ها سلول‌های اصلی شرکت کننده در این فرآیند هستند. طی این فرآیند تیموسیت‌هایی که مولکول‌های MHC خودی موجودی بر سطح ماکروفاژها و DC ها را با میل پیوندی بالا شناسایی می‌کنند، دچار آپوپتوزیس شده و از بین می‌روند.

به واسطه بیان ژن AIRE (Autoimmune regulator) در تیموس، پروتئین‌های اختصاصی سایر بافت‌ها در اپی تلیال تیموس به صورت نابه‌جا بیان می‌شوند (مانند انسولین) و سلول‌های T خود واکنشگر که این پروتئین‌های خودی را شناسایی می‌کنند حذف می‌گردند (گزینش منفی). جهش در این ژن منجر به بیماری APS-I (Autoimmune polyendocrine syndrome) می‌گردد.

### انواع اجسام تیموسی

۱) Hassal's corpuscles (اجسام هاسال): که در ناحیه مدولا حضور داشته و احتمالاً بقایای سلول‌های اپی تلیال درنره شده (تخریب شده) هستند.

۲) Tingible body macrophage: ماکروفاژهایی هستند که تیموسیت‌های آپوپتوزیس شده را فاگوسیت کرده‌اند (شکل ۱-۲).



شکل ۱-۲: ساختار شماتیک تیموس

## بافت های لنفاوی ثانویه یا محیطی

### بافت های لنفاوی ثانویه کپسول دار

#### ۱. غدد لنفاوی (Lymph nodes)

محل اصلی شناسایی و پاسخ به آنتی ژن های وارد شده به لنف هستند، از این رو آنها را صافی لنف می نامند. غدد لنفاوی دارای سه بخش قابل تمایز از هم می باشند:

##### الف) ناحیه کورتکس خارجی (Outer cortex یا ناحیه سلول B)

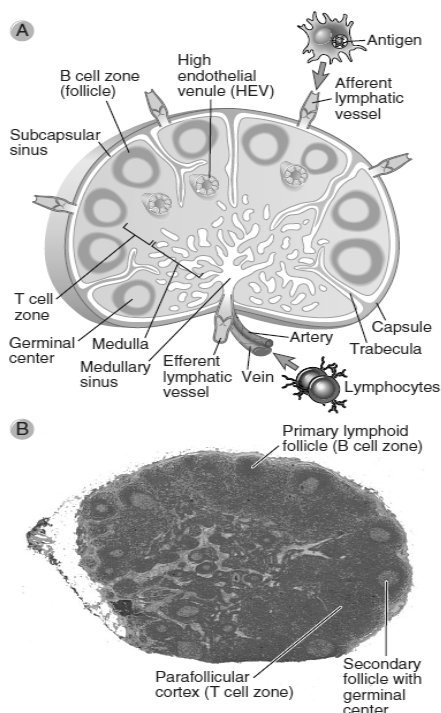
فولیکول های لنفاوی اولیه (فولیکول هایی که هنوز با آنتی ژن برخورد نکرده و فاقد مراکز زایا هستند) و ثانویه (فولیکول هایی که با آنتی ژن برخورد کرده و دارای مراکز زایا هستند) در این ناحیه قرار دارند. کورتکس غنی از لنفوسیت های B و FDC ها می باشد.

##### ب) ناحیه دور قشری (Paracortex یا ناحیه سلول T)

کورتکس اطراف فولیکول ها در غدد لنفاوی را کورتکس پارا فولیکولار یا پارا کورتکس می نامند. این ناحیه غنی از لنفوسیت های T و DC ها می باشد و چون تعداد زیادی لنفوسیت T دارد، آن را ناحیه وابسته به تیموس یا ناحیه غنی از سلول T (T cell rich zone) می نامند. لنفوسیت های T بکر از طریق اتصال به وریدچه هایی با اندوتلیوم بلند (HEV: High endothelium venule) وارد این ناحیه می شوند.

##### ج) ناحیه مرکزی (Medulla)

ناحیه مرکزی حاوی طناب های مدولاری است که به سینوس های مدولاری منتهی می شوند و غنی از پلاسما سل ها و ماکروفاژها می باشد. علاوه بر پلاسما سل ها و ماکروفاژها سلول هایی نظیر لنفوسیت های T، B و DC ها نیز در مدولا یافت می شوند (شکل ۱-۳).



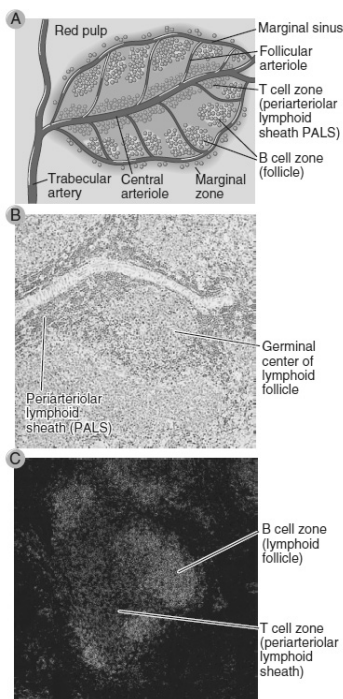
شکل ۱-۳: ساختار شماتیک غدد لنفاوی؛ (A) دیاگرام شماتیک غده لنفی که نشان دهنده نواحی غنی از سلول های T و B و همچنین راه های ورود لنفوسیت ها و آنتی ژن ها به غده لنفی می باشد. (B) میکروگراف نوری غده لنفی که نشان دهنده نواحی غنی از سلول های T و B می باشد.

جدایی آناتومیک سلول های مختلف و قرارگیری آن ها در نواحی مختلف غدد لنفاوی، تحت تأثیر دو دسته از سایتوکاین ها صورت می گیرد:

۱. کموکاین ها: لنفوسیت های T بکر و IDC ها دارای دو گیرنده کموکاینی بنام CCR7 و CXCR4 هستند. این گیرنده های کموکاینی با اتصال به کموکاین های ترشح شده از ناحیه پاراکورتکس غدد لنفاوی نظیر CCL19 (ELC)، CCL21 (SLC) و CXCL12 (SDF-1) باعث مهاجرت لنفوسیت های T بکر و IDC ها به سمت این نواحی می شوند. لنفوسیت های B بکر نیز دارای گیرنده کموکاینی به نام CXCR5 هستند و با اتصال به کموکاین CXCL13 (BCA-1) که از FDC ها و فولیکول های لنفاوی ناحیه کورتکس ترشح می شوند، باعث مهاجرت لنفوسیت های B بکر به سمت این نواحی می گردند.

۲. لنفوتوکسین  $\beta$  (LT- $\beta$ ): LT- $\beta$  نقش مهمی در جداسازی آناتومیک لنفوسیت ها در غدد لنفاوی و طحال دارد.

## II. طحال (Spleen)



شکل ۴-۱: ساختار شماتیک طحال؛ (A) دیگرام شماتیک طحال که نشان‌دهنده نواحی سلول‌های T و B است که ناحیه پولپ سفید را می‌سازند. (B) فوتومیکروگراف لایه‌ای از طحال انسان که رگ‌های ترابکولار با شاخه‌های دور شریانچه‌ای مجاور آن و فولیکول‌های لنفاوی به همراه مراکز زایای آن را نشان می‌دهد. (C) تصویر ایمونوهیستوشیمیایی، نواحی غنی از سلول B و T در طحال با یک مقطع عرضی از ناحیه‌ی اطراف یک شریانچه دیده می‌شود.

محل اصلی پاسخ به آنتی‌ژن‌هایی است که وارد خون شده‌اند، از این رو آن را صافی خون می‌نامند. طحال فاقد رگ‌های لنفی آوران و HEV بوده و فقط دارای رگ‌های لنفاوی و ابران می‌باشد. این عضو دارای دو بخش اصلی پولپ سفید و پولپ قرمز می‌باشد:

## پولپ سفید (White pulp)

پولپ سفید طحال شامل سه بخش متمایز می‌باشد:

الف) غلاف لنفاوی دور شریانچه‌ای (PALS: Periarteriolar lymphoid sheath): ناحیه PALS، غنی از لنفوسیت‌های T و IDC ها بوده و به آن ناحیه سلول T (T cell zone) می‌گویند.

ب) فولیکول‌های لنفاوی (Lymphoid follicles): این ناحیه غنی از لنفوسیت‌های B و FDC ها می‌باشد. سلول‌های دندریتیک مراکز زایا (GCDCs) و لنفوسیت‌های TFH از دیگر سلول‌هایی هستند که در این ناحیه حضور دارند.

ج) نواحی حاشیه‌ای (Marginal zone): این ناحیه بخشی است که پولپ سفید را احاطه کرده و دارای سلول‌هایی نظیر لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و DC ها هستند. لنفوسیت‌های B ناحیه حاشیه‌ای برای پاسخ به آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس نوع ۲ (مثل پلی ساکاریدها) تخصص یافته‌اند و غالباً IgM را بیان می‌کنند و IgD را بیان نکرده یا خیلی کم بیان می‌کنند (شکل ۴-۱).

## پولپ قرمز (Red pulp)

در پولپ قرمز سلول‌هایی نظیر ماکروفاژها، گرانولوسیت‌ها، گلبول‌های قرمز، لنفوسیت‌های T و B، DC ها و پلاسماسل‌ها حضور دارند.

دو عملکرد مهم ماکروفاژهای موجود در پولپ قرمز عبارتند از:

- ۱- تخریب گلبول‌های قرمز و پلاکت‌های پیر و فرسوده طی فرایندی به نام هموکاترزیس (Hemocatheresis)
- ۲- فاگوسیتوز میکروب‌ها پوشیده شده از آنتی‌بادی به‌ویژه باکتری‌های کپسول‌دار نظیر پنوموکوک و هموفیلوس آنفلوانزا

## بافت‌های لنفاوی ثانویه فاقد کپسول

I. سیستم ایمنی جلدی (SALT: Skin associated lymphoid tissues)

II. بافت‌های لنفاوی مخاطی (MALT: Mucosal associated lymphoid tissues)

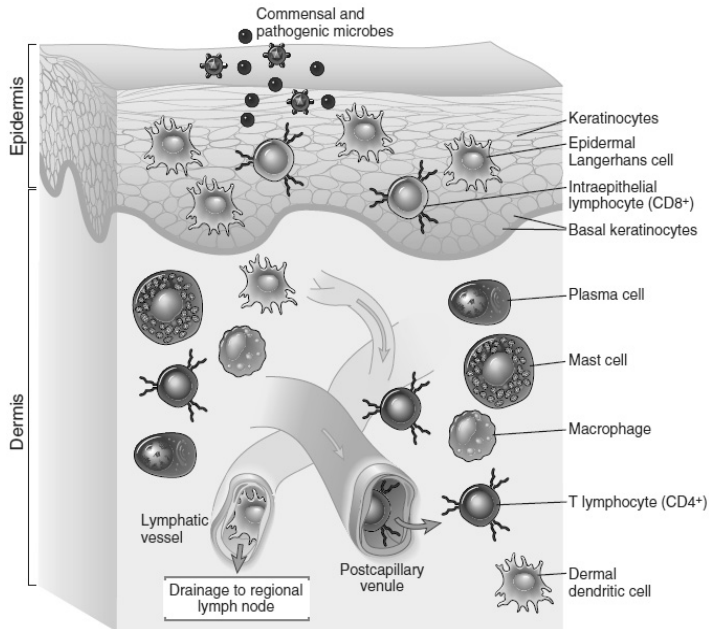
III. لوزه‌ها (Tonsils)

IV. آپاندیس (Appendix)

## I. سیستم ایمنی جلدی (SALT: Skin associated lymphoid tissues)

پوست به عنوان یک سد فیزیکی (جداکننده محیط خارج از محیط داخل بدن) عمل نموده و دارای لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌باشد و از این رو آن را سیستم ایمنی جلدی می‌نامند. پوست شامل دو بخش اپی‌درم

و درم (میان پوست یا کوریوم هم نامیده می شود) می باشد که حاوی سلول های متفاوتی هستند. بافت همبند هم که در زیر درم قرار دارد، زیر پوست یا هیپودرم نامیده می شود (شکل ۵-۱).



شکل ۵-۱: اجزای سلولی سیستم ایمنی جلدی (پوست). در این دیاگرام شماتیک اجزای اصلی تشکیل دهنده سیستم ایمنی جلدی که شامل کراتینوسیت ها، سلول های لانگرهانس و لنفوسیت های درون اپی تلیال که همگی در اپیدرم قرار دارند و لنفوسیت های T، سلول های دندریتیک و ماکروفاژها که در درم قرار دارند نشان داده شده است.

### سلول های مستقر در ناحیه اپی درم

در ناحیه اپی درم سلول های زیر حضور دارند:

- ملانوسیت ها
- کراتینوسیت ها
- سلول های لانگرهانس
- لنفوسیت های T درون اپی تلیال
- سلول های لانگرهانس: این سلول ها معمولاً در نواحی اپی درم پوست مستقر بوده و وظیفه برداشت آنتی ژن ها از سطوح بافت های پوششی و انتقال آنها به غدد لنفاوی را دارا می باشند. این سلول ها دارای گرانول های بیربک (Birbeck) و شاخص های سطحی CD11c، CD1a و لانگرین (CD207) هستند.
- لنفوسیت های T درون اپی تلیال (IEL: Intraepithelial lymphocytes): این سلول ها حدوداً دو درصد از لنفوسیت های موجود در پوست را تشکیل داده و اکثر آنها (حدود ۷۰ درصد از آنها) لنفوسیت های  $CD8^+$  هستند که گیرنده های آنتی ژنی آنها، تنوع محدودی دارند.