
بسم الله الرحمن الرحیم

اَللهُمَ اَخرِجنی مِن ظُلُماتِ الوَهمِ وَاَکرِمنی بِنُورِ الفَهمِ

اَللهُمَ افتِح عَلَینا اَبوابَ رَحمتَکَ وَ انشُر عَلَینا خَزائِنِ عُلُومِکَ

بِرَحمَتِکَ یا اَرحَمَ الرّاحِمینَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم

پروردگارا، بگشای بر مادرهای رحمت را و بگستران گنج های دانشت را به امید رحمت تو

ای مهربان ترین مهربانان

کتاب جامع

ایمونولوژی جامع

(ویژه‌ی 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)

☑ کتاب جامع ☐ ☐ IQB ☐ میانبر

عنوان و نام پدیدآور	:	ایمونولـوژی جـامع (ویـژه‌ی دانشـجویان کارشناسـی ارشـد و دکتـری رشـته‌هـای غیرایمونولوژی)/مولفین مهدی یوسفی...[و دیگران] ؛ زیرنظر جعفر مجیدی.
مشخصات نشر	:	تهران: گروه تالیفی دکتر خلیلی، ۱۳۹۳.
مشخصات ظاهری	:	۳۹۰ص.: مصور،جدول،نمودار.
شابک	:	۲۲۰۰۰۰ ریال978-600-6223-91-9
وضعیت فهرست نویسی	:	فیپا
یادداشت	:	مولفین مهدی یوسفی،شادی سادات‌نوابی،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	:	QR۱۸۱ /الف۹۳ ۱۳۹۳
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

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

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

مرکز فروش: ۶۶۵۶۹۲۱۶ – ۰۲۱

مدیر فروش: ۵۵۰۸۵۸۹ - ۰۹۱۲

طلیعه سخن مؤلف؛

بسمه تعالی

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

امام علی(ع)

دانش ایمونولوژی در سایه تلاش‌های چشمگیر علاقمندان به علم ایمونولوژی 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 ایمونولوژی مرتبط نباشد و یا کم‌تر رشته علوم پزشکی را می‌توان یافت که نیازمند گذراندن واحدهای ایمونولوژی نظری و عملی نبوده و یا بخشی از پایان‌نامه خود به ایمونولوژی و یا محصولات ایمونولوژی نظیر آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و کونژوگه‌های آنزیمی و ایمونوفلورسنتی مربوطه وابسته نباشد. از جمله علوم مورد بحث می‌توان به میکروب شناسی، انگل‌شناسی، بیوشیمی، تغذیه، ژنتیک، بیوتکنولوژی، نانوتکنولوژی و حتی رشته‌هایی مثل پرستاری، بیهوشی و اتاق عمل و توانبخشی اشاره نمود که به شاخه‌ای از شاخه‌های ایمونولوژی مثل ایمنی بیماری‌های عفونی، ایمونوشیمی، ایمنی و تغذیه، ایمونوژنتیک، ایمونوبیوتکنولوژی، ایمونونانوتکنولوژی ارتباط پیدا می‌کند.

امروزه ایمونولوژی 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 ایمونولوژیک نظیر الایزا، کِمی‌لومینسانس 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 غیرایمونولوژی (نظیر میکروب‌شناسی، انگل‌شناسی، ژنتیک، بیوتکنولوژی و غیره) برطرف کند. این کتاب حاصل گردآوری مجموعه مطالب کتاب‌های ارزشمند ایمونولوژی سلولی و مولکولی ابوالعباس ، ایمونولوژی جان وی و مجموعه مقالات جدید بوده و تمام مباحث ایمنی مرتبط با رشته‌های فوق الذکر را با نگارش ساده و روان پوشش داده است. لذا مطالعه کتاب حاضر برای دانشجویان مقاطع تحصیلات تکمیلی غیرایمونولوژی توصیه می‌گردد و بی‌شک نیاز این عزیزان را به‌طور کامل برطرف خواهد نمود .

انشاء ا...

دکتر جعفر مجیدی ذوالبنین

(استاد ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز)

دکتر مهدی یوسفی

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

فهرست مطالب

فصل و عنوان **صفحه**

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، گرانولوسیت ها (شامل نوتروفیل ها، ائوزینوفیل ها و بازوفیل ها)، ماست سل ها، پلاکت ها، گلبول های 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، آنتروسیت‌ها (سلول‌های اپی تلیال روده) و سلول‌های اندوتلیال عروق.

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

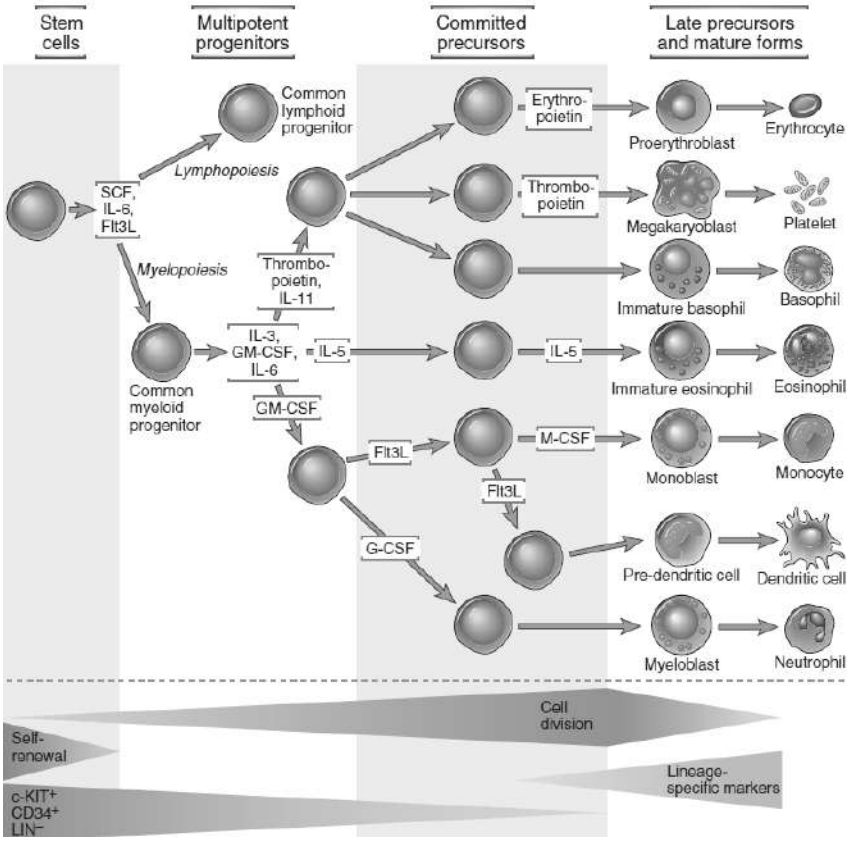
الف) رده لنفوئیدی (CLP: Common lymphoid progenitor)

ب) رده میلوئیدی (CMP: Common myeloid progenitor)

سلول‌های مشتق شده از رده لنفوئیدی عبارتند از لنفوسیت های B و T، سلول‌های NK و سلول‌های NKT

سلول‌های مشتق شده از رده میلوئیدی عبارتند از گلبول های قرمز، پلاکت ها، گرانولوسیت ها، فاگوسیت های تک هسته‌ای (شامل مونوسیت، ماکروفاژ و سلول‌های دندریتیک).

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



شکل ۱-۱: خون‌سازی. در این شکل گسترش و تمایز رده های مختلف سلولی و سایتوکاین های 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−, negative for lineage-specific markers; M-CSF, macrophage colony-stimulating factor.

سلول‌های مشتق شده از رده لنفوئیدی

لنفوسیت ها

تعداد کل لنفوسیت ها در یک فرد نرمال در حدود ۵×۱۰^{۱۱} است. از این تعداد ۲ درصد در خون، ۱۰ درصد در مغز استخوان، ۱۵ درصد در بافت های لنفوئیدی مخاطی و مابقی در اندام های لنفاوی (به‌خصوص غدد لنفاوی و طحال) حضور دارند.

لنفوسیت های T

لنفوسیت های T از اجزاء سیستم ایمنی اختصاصی و سلول اصلی در ایمنی سلولی (CMI) هستند. این لنفوسیت ها حدود ۸۰-۷۰ درصد از کل لنفوسیت های خون را تشکیل می دهند.

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

I. لنفوسیت های T بکر (Naive T cells)

لنفوسیت های T هستند که با آنتی ژن بیگانه مواجه نشده اند. وظیفه این سلول‌ها شناسایی آنتی ژن و شروع پاسخ‌های ایمنی اختصاصی است. پس از شناسایی آنتی ژن، این لنفوسیت ها به لنفوسیت های اجرایی و خاطره ای تبدیل می شوند.

- 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 لیزوزوم های اولیه به همراه یک قطره لیپیدی است.
- ایزوفرم خاصی از CD45 به نام CD45RA را بیان می کنند.
- در صورت عدم شناسایی آنتی ژن در طول ۱ تا ۳ ماه از بین می روند.

II. لنفوسیت های T اجرایی یا فعال شده (Effector or Activated T cells)

برخی از لنفوسیت های T بکر پس از شناسایی آنتی ژن و فعال شدن، به لنفوسیت های T اجرایی تبدیل می شوند. از شاخص های سطحی لنفوسیت های T اجرایی می توان به موارد زیر اشاره نمود:

- CD69
- CD25 (زنجیره α از گیرنده IL-2)
- CD45RO
- $CD44^{high}$
- MHCII

نیمه عمر این سلول‌ها در حدود چند هفته می باشد.

III. لنفوسیت‌های T خاطره‌ای (Memory T cells)

برخی از لنفوسیت های T بکر پس از شناسایی آنتی ژن به سلول‌های T خاطره ای تمایز می یابند. این سلول‌ها می‌توانند در حالت خاموش از لحاظ عملکرد یا با سیکل آهسته برای سال‌های بسیار پس از حذف آنتی ژن زنده بمانند و در برخورد مجدد با همان آنتی ژن پاسخ سریع و قدرتمندی (پاسخ ثانویه) ایجاد کنند. لازم به ذکر است این سلول‌ها $CD45RO^{+}$ بوده اما فاقد مارکرهای فعالیت نظیر CD69، CD25 و MHC II می باشند.

لنفوسیت های T بر اساس نوع گیرنده آنتی ژنی خود نیز به دو دسته اصلی تقسیم می شوند:

I. لنفوسیت های T دارای TCRαβ (TCR2)

II. لنفوسیت های T دارای TCRγδ (TCR1)

I. لنفوسیت‌های Tαβ

۹۵-۹۰ درصد از لنفوسیت‌های T خون از نوع αβ (TCR2) هستند. لنفوسیت‌های Tαβ خود به سه گروه تقسیم‌بندی می‌شوند:

۱- لنفوسیت های T کمکی (Th: Helper T cells)

شاخص سطحی اصلی لنفوسیت های Th مولکول CD4 می باشد. لنفوسیت های Th را می توان 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-γ	IL-12
Th2	IL-4	IL-4
Th17	IL-17	TGF-β, IL-1, IL-6 and IL-23
Th9	IL-9	IL-4 and TGF-β
Th22	IL-22	TNF-α 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 سلول‌های توموری و آلوده به ویروس است. شایان ذکر است که برخی از سلول‌های $TCD4^+$ 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 سلول‌های $TCD4^+$ با $TCR\alpha\beta$ می‌باشند 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 $TCD8^+$ 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 شاخص‌های CD4، CD25، CTLA-4، Foxp3 و GITR (Glucocorticoid-induced TNF-related receptor) هستند.

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

Induced $CD4^+$ Tregs

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

الف) سلول‌های Tr1: سلول‌های $TCD4^+$ هستند که فاکتور نسخه برداری Foxp3 را به‌صورت موقت و گذرا و متعاقب فعال شدن بیان می کنند. این سلول‌ها با بیان بالای سایتوکاین IL-10 مشخص می گردند.

ب) سلول‌های Th3: در سیستم ایمنی مخاطی حضور داشته و فعالیت مهاری خود را از طریق ترشح سایتوکاین TGF-β اعمال می کنند.

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

II. لنفوسیت های Tγδ

۱۰-۵ درصد از لنفوسیت های T خون از نوع Tγδ (TCR1) هستند. اکثر این لنفوسیت ها در بافت های اپی تلیال مخاطی حضور دارند. مهمترین خصوصیات این زیرگروه عبارتند از:

۱) لنفوسیت های Tγδ از لحاظ تکاملی زودتر از لنفوسیت های Tαβ تکامل می یابند.

۲) تنوع گیرنده های آنتی ژنی γδ بسیار محدودتر از گیرنده های αβ بوده و وابسته به MHC نیستند.

۳) معمولاً آنتی ژن های غیر پروتئینی (اغلب لیپیدی) که توسط مولکول CD1 عرضه می شوند را شناسایی می‌کنند.

۴) در حالیکه غالب لنفوسیت های Tγδ موجود در خون دو گانه منفی ($CD4^-/CD8^-$) می باشند، در بافت ها مولکول CD8 را بیان کرده ($CD4^-/CD8^+$) و ظاهری مشابه سلول‌های 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 سلول‌های سازنده آنتی بادی (AFC: Antibody forming cells) تبدیل شده که نهایتاً در بدن به پلاسماسل ها تمایز می یابند.

لنفوسیت‌های B نیز بر اساس فعالیت، منشأ و نوع گیرنده طبقه‌بندی می‌شوند. براساس فعالیت، لنفوسیت‌های B همانند لنفوسیت‌های T به سه گروه طبقه‌بندی می‌شوند که عبارت‌اند از:

I. Naive B cell

II. Effector B cell

III. Memory B cell

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، درحالی‌که 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 می‌باشند:

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 ژن‌های مستقل از تیموس نوع ۲ (TI-2) نظیر آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی و لیپیدی نقش دارند.

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

۷) لنفوسیت های B-1 از نظر خصوصیات رفتاری بسیار مشابه لنفوسیت های Tγδ بوده و معادل آنها در نظر گرفته می‌شوند. زیرگروه‌های خاصی از لنفوسیت های B که $CD5^+$ هستند و به نظر می رسد عمدتاً از لنفوسیت های B-1 منشاء می گیرند، قادرند مقادیر بالای IL-10 را تولید کنند و به وسیله آن در تنظیم پاسخ های ایمنی شرکت می کنند. به این سلول‌ها 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 سلول‌ها 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) لنفوسیت‌های B نواحی حاشیه‌ای (Marginal zone B cells) که از لحاظ خصوصیات ظاهری و عملکردی بسیار شبیه لنفوسیت‌های B-1 می‌باشند و در پاسخ به آنتی‌ژن‌های مستقل از تیموس نوع ۲ (TI-2) که وارد خون می‌شوند نقش دارند.

سلول‌های کشنده طبیعی (NK)

سلول‌های NK از مغز استخوان منشأ گرفته و در همان‌جا بالغ می شوند و تقریباً ۱۵-۱۰ درصد لنفوسیت های خون را تشکیل می دهند. وظیفه سلول‌های NK، شناسایی و از بین بردن سلول‌های آلوده به ویروس و سلول‌های توموری می‌باشد. این سلول‌ها هیچ یک از گیرنده های آنتی ژنی لنفوسیت های T و B را بارز نمی کنند به همین دلیل سابقاً به آنها Null cells (سلول‌های خنثی) گفته می شد. مهمترین شاخص های سطحی سلول‌های NK، CD16 و CD56 می باشند.

دو گروه اصلی از سلول‌های NK وجود دارد:

۱) $CD16^+/CD56^{dim}$ که غالباً کشنده هستند و حدود ۹۰ درصد جمعیت سلول‌های NK را تشکیل می دهند.

۲) $CD16^{dim}/CD56^+$ که کشندگی کمتری داشته و غالباً ترشح کننده سایتوکاین ها (به‌ویژه IFN-γ) می‌باشند. این سلول‌ها حدود ۱۰ درصد سلول‌های NK را تشکیل می دهند.

سلول‌های NKT

دلیل نامگذاری سلول‌های NKT این است که این سلول‌ها هم مارکرهای سلول NK (NK1.1 و CD16) و هم مارکرهای لنفوسیتT (CD3 و TCRαβ) را دارا می باشند. این سلول‌ها می توانند $CD56^+$ یا $CD56^-$ باشند.

مهمترین خصوصیات این سلول‌ها عبارتند از:

۱) محدود به MHC نیستند و آنتی‌ژن های لیپیدی نظیر آلفا گالاکتوزیل سرامید (α-GalCer) که توسط مولکول CD1d عرضه می شوند را شناسایی می کنند.

۲) بیش‌ترین حضور سلول‌های NKT در کبد (۵۰-۳۰ درصد) و کم‌ترین حضور آن‌ها در غدد لنفاوی و طحال (۳-۲ درصد) می‌باشد.

۳) این سلول‌ها فعالیت سایتوتوکسیک داشته و پس از فعال شدن مقادیر زیادی IL-4 و IFN-γ تولید می کنند.

۴) از لحاظ بیان مارکرهای سطحی به‌صورت دوگانه منفی (Double negative) ($CD4^-/CD8^-$) یا به‌صورت $CD4^+$ می‌باشند.

این سلول‌ها به دو گروه تقسیم می شوند:

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

گروه اصلی سلول‌های NKT را تشکیل می دهند و دارای TCRα ثابت می باشند که به همین دلیل تنوع کمی دارند.

II. NKT Type II

این دسته از سلول‌های NKT دارای TCRα متنوع می‌باشند، در نتیجه گیرنده TCR آن‌ها برخلاف گروه بالا دارای تنوع می‌باشد.

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

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

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

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 درگردش خون به شمار می رود، در حالی‌که 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 میکروب ها (عملکرد اصلی)
۲) بلع سلول‌های مرده میزبان
۳) ترشح سایتوکاین ها
۴) عملکرد به عنوان APC در عرضه آنتی ژن
۵) ترمیم بافت های آسیب دیده به‌واسطه تحریک آنژیوژنز و فیبروز

ماکروفاژ ها در بافت های مختلف نام های متفاوت دارند (جدول ۳-۱).

جدول ۳-۱: 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. سلول‌های DC را به دو گروه (جدول ۴-۱) تقسیم بندی می‌کنند:

۱) DC های میلوئیدی (Myeloid DC or DC1)

۲) DC های پلاسماسیتوئیدی (Plasmacytiod DC or DC2)

DC های میلوئیدی به دو گروه DC های میلوئیدی $CD8\alpha^+$ و $CD8\alpha^-$ تقسیم‌بندی می‌شوند.

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 سلول‌های لانگرهانس، سلول‌های نقابدار (Veiled cells) و همچنین سلول‌های دندریتیک تو در تو یا انگشتی (IDC: Interdigitating dendritic cell) نمونه های مختلفی از سلول‌های دندریتیک میلوئیدی هستند.

سلول‌های 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 سلول‌ها توانایی عرضه آنتی ژن را ندارند. این DC ها دارای گرانول های بیربک (Birbeck) و شاخص های سطحی نظیر CD1a، CD11c و لانگرین (CD207) می‌باشند.

سلول‌های نقابدار (Veiled cells)

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

سلول‌های دندریتیکی تو در تو یا انگشتی (Interdigitating dendritic cells)

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

جدول ۴-۱: انواع DC ها

خصوصیات	DC های میلوئیدی $CD8\alpha^+$	DC های پلاسماسیتوئیدی	DC های میلوئیدی $CD8\alpha^-$
شاخص های سطحی	$CD11c^{+/-}$ $CD11b^-$ $CD8\alpha^+$	$CD11c^{low}$ $CD11b^-$ $B220^{high}$	$CD11c^{high}$ $CD11b^{high}$
فاکتورهای رشد در محیط in vitro	Flt3-ligand?	Flt3-ligand	GM-CSF Flt3-ligand
TLRs	TLR-3	TLR-7,9	TLR-4,5,8
سایتوکاین های اصلی تولید شده	IL-12	Type I interferon	TNF-α , 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 طبقه‌بندی می‌کنند:

۱) DC نابالغ: این سلول‌ها توانایی بسیار بالایی در برداشت آنتی ژن (Antigen capture) دارند، اما توانایی عرضه آنتی ژن را ندارند. علت این امر بیان پایین مولکول‌های 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 فولیکول های لنفاوی و دیگر نواحی وابسته به لنفوسیت های B یافت می شوند. این سلول‌ها فاقد مولکول‌های MHC II بوده و بجای آن گیرنده های کمپلمان و FcR را در سطح خود بیان می‌کنند، بنابراین کمپلکس های آنتی ژن-آنتی بادی را با نام ایکوزوم (Iccosome) در سطح خود نگه داشته و با ارائه آن‌ها به لنفوسیت های B موجب فعال سازی و گزینش لنفوسیت های 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) می‌باشند و به صورت فعال، مولکول های آنتی ژن را از طریق پینوسیتوز (ریزه خواری) برداشت می کنند.

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

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

III. سلول‌های اپی تلیال روده آنتروسیت ها

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

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

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

IV. سلول‌های اندوتلیال عروق

این سلول‌ها با بیان مولکول های چسبانی نظیر سلکتین E و P، نقش مهمی در مهاجرت لکوسیت ها به جایگاه‌های عفونت ایفاء می‌کنند. هم چنین این سلول‌ها تحت تأثیر IFN-γ مولکول های MHC II را در سطح خود بروز داده که به نظر می رسد در ایجاد التهاب نقش دارد.

بافت ها و اعضاء سیستم ایمنی

بافت های لنفاوی (Lymphoid tissues)

سیستم لنفاوی هم به صورت اعضای جداگانه و کپسول دار و هم به صورت بافت های لنفاوی منتشر در بدن قرار گرفته‌اند. علاوه بر این بافت‌ها توده های لنفوسیتی در تمامی نقاط بدن به‌جزء سیستم اعصاب مرکزی یافت می‌شوند.

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 آنتی‌ژنی را بارز نموده و از نظر فنوتیپی و عملکردی بالغ می شوند، اما هیچ پاسخی به آنتی ژن نمی دهند. از این‌رو اصطلاحاً گفته می شود که در این بافت ها، تکامل به‌صورت 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، بافت‌های لنفاوی مخاطی، لوزه ها و آپاندیس می باشند. از آنجایی‌که این بافت ها محل شناسایی آنتی ژن توسط لنفوسیت ها می‌باشند، اصطلاحاً گفته می شود که در این بافت‌ها، تکامل به صورت وابسته به آنتی ژن صورت می‌گیرد.

۳- بافت ها و اعضای لنفاوی ثالثیه (جایگاه‌های 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 سلول‌های خونی و هم محل بلوغ لنفوسیت های B و سلول‌های NK می‌باشد. مغز استخوان را هم بافت لنفاوی اولیه و هم بافت لنفاوی ثانویه می گویند (به دلیل تولید مقادیر بسیار بالای آنتی‌بادی توسط پلاسماسل های مغزاستخوان).

در مغز استخوان دو نوع سلول بسیار مهم وجود دارد:

۱) سلول‌های بنیادی خون‌ساز (Hematopoietic stem cells): این سلول‌ها منشأ سلول‌های خونی بوده و مهم‌ترین مارکر آنها CD34 و c-Kit می باشد. از دیگر شاخص های مهم می توان به Sca-1 (Stem cell antigen -1) و CD133 اشاره کرد.

۲) پلاسماسل‌ها: سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی بوده که در نتیجه تحریک آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های B در بافت‌های لنفاوی محیطی ایجاد شده و سپس به مغز استخوان مهاجرت می‌کنند. پلاسماسل‌های مغز استخوان برخلاف دیگر پلاسماسل‌ها عمر بسیار طولانی دارند. از فاکتورهای ضروری برای بقاء این سلول‌ها BAFF (B cell activating factor) و گیرنده آن BCMA می‌باشد. مهم‌ترین 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 سلول‌های NKT می باشد. تیموس دارای دو لوب بوده که هر لوب توسط تیغه های فیبریل 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 هایT 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 ۱۰-۵ درصد آن‌ها بالغ می شوند.

گزینش مثبت (Positive selection)

گزینش مثبت در ناحیه کورتکس انجام می گیرد و سلول‌های اپی تلیال قشری تیموس، نقش اصلی را در این فرآیند ایفا می کنند. طی این فرآیند تنها تیموسیت هایی زنده می مانند که ملکول های MHC خودی موجود بر سطح سلول‌های اپی تلیال تیموس را با میل پیوندی پایین شناسایی کنند.

گزینش منفی (Negative selection)

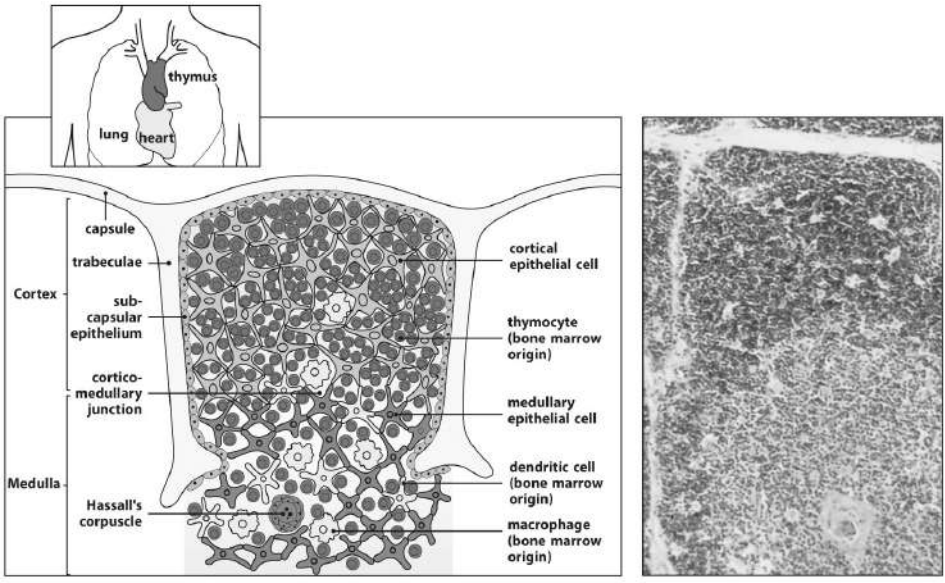
گزینش منفی در تمامی نواحی تیموس انجام می گیرد، هر چند که محل اصلی انجام گزینش منفی، ناحیه اتصال کورتکس - مدولا است. سلول‌های اپی تلیال، ماکروفاژها و DC ها سلول‌های اصلی شرکت کننده در این فرآیند هستند. طی این فرآیند تیموسیت‌هایی که مولکول های MHC خودی موجودی بر سطح ماکروفاژها و DC ها را با میل پیوندی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

به واسطه بیان ژن AIRE (Autoimmune regulator) در تیموس، پروتئین‌های اختصاصی سایر بافت‌ها در اپی‌تلیال تیموس به‌صورت 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) می گردد.

انواع اجسام تیموسی

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

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



شکل ۲-۱: ساختار شماتیک تیموس

بافت های لنفاوی ثانویه یا محیطی

بافت های لنفاوی ثانویه کپسول دار

I. غدد لنفاوی (Lymph nodes)

محل اصلی شناسایی و پاسخ به آنتی ژن های وارد شده به لنف هستند، از این‌رو 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)

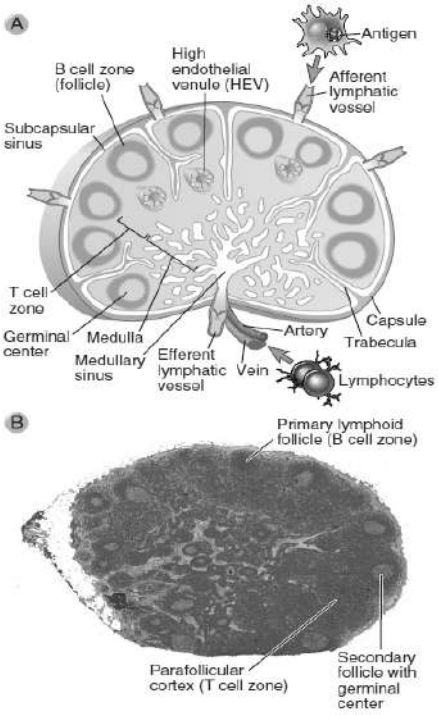
فولیکول های لنفاوی اولیه (فولیکول هایی که هنوز با آنتی ژن برخورد نکرده و فاقد مراکز زایا هستند) و ثانویه (فولیکول‌هایی که با آنتی ژن برخورد کرده و دارای مراکز زایا هستند) در این ناحیه قرار دارند. کورتکس غنی از لنفوسیت‌های B و FDC ها می باشد.

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

کورتکس اطراف فولیکول‌ها درغدد لنفاوی را کورتکس پارا فولیکولار یا پارا کورتکس می‌نامند. این ناحیه غنی از لنفوسیت‌های T و DC ها می‌باشد و چون تعداد زیادی لنفوسیت T دارد، آن را ناحیه وابسته به تیموس یا ناحیه غنی از سلول T (T cell rich zone) می‌نامند. لنفوسیت‌های T بکر از طریق اتصال به وریدچه‌هایی با اندوتلیوم بلند (HEV: High endothelium venule) وارد این ناحیه می‌شوند.

ج) ناحیه مرکزی (Medulla)

ناحیه مرکزی حاوی طناب‌های مدولاری است که به سینوس‌های مدولاری منتهی می‌شوند و غنی از پلاسماسل‌ها و ماکروفاژها می‌باشد. علاوه بر پلاسماسل‌ها و ماکروفاژها سلول‌هایی نظیر لنفوسیت‌های T، B و DC ها نیز در مدولا یافت می‌شوند (شکل ۳-۱).



شکل ۳-۱: ساختار شماتیک غدد لنفاوی؛ (A) دیاگرام شماتیک غده لنفی که نشان‌دهنده نواحی غنی از سلول‌های T و B و همچنین راه‌های ورود لنفوسیت‌ها و آنتی‌ژن‌ها به غده لنفی می‌باشد. (B) میکروگراف نوری غده لنفی که نشان‌دهنده نواحی غنی از سلول‌های T و B می‌باشد.

جدایی آناتومیک سلول‌های مختلف و قرارگیری آن‌ها در نواحی مختلف غدد لنفاوی، تحت تأثیر دو دسته از سایتوکاین‌ها 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. لنفوتوکسینβ (LT-β): LT-β نقش مهمی در جداسازی آناتومیک لنفوسیت ها در غدد لنفاوی و طحال دارد.

II. طحال (Spleen)

محل اصلی پاسخ به آنتی‌ژن‌هایی است که وارد خون شده‌اند، از این‌رو آن را صافی خون می‌نامند. طحال فاقد رگ‌های لنفی‌آوران وHEV بوده و فقط دارای رگ‌های لنفاوی وابران می‌باشد. این عضو دارای دو بخش اصلی پولپ سفید و پولپ قرمز می‌باشد:

پولپ سفید (White pulp)

پولپ سفید طحال شامل سه بخش متمایز می باشد:

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

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

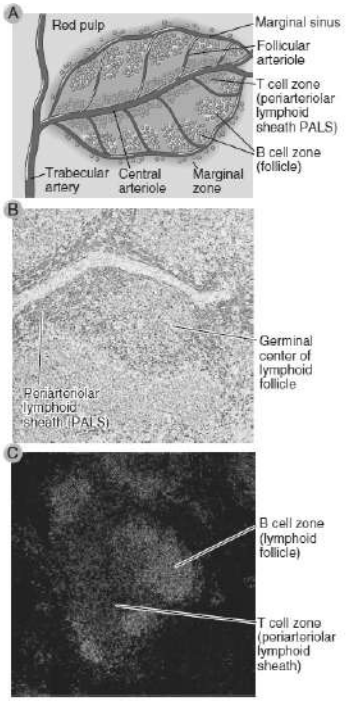
پولپ قرمز (Red pulp)

در پولپ قرمز سلول‌هایی نظیر ماکروفاژها، گرانولوسیت ها، گلبول‌های قرمز، لنفوسیت های T و B، DC ها و پلاسماسل‌ها حضور دارند.

دو عملکرد مهم ماکروفاژ های موجود در پولپ قرمز عبارتند از:

۱- تخریب گلبول های قرمز و پلاکت های پیر و فرسوده طی فرایندی به نام هموکاترزیس (Hemocatheresis)

۲- فاگوسیتوز میکروب ها پوشیده شده از آنتی بادی به‌ویژه باکتری‌های کپسول‌دار نظیر پنوموکک و هموفیلوس آنفلوانزا



شکل ۴-۱: ساختار شماتیک طحال؛ (A) دیاگرام شماتیک طحال که نشان‌دهنده نواحی سلول‌های T و B است که ناحیه پولپ سفید را می‌سازند. (B) فتومیکروگراف 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.

بافت های لنفاوی ثانویه فاقد کپسول

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

II. بافت های لنفاوی مخاطی (MALT: Mucusal associated lymphoid tissues)

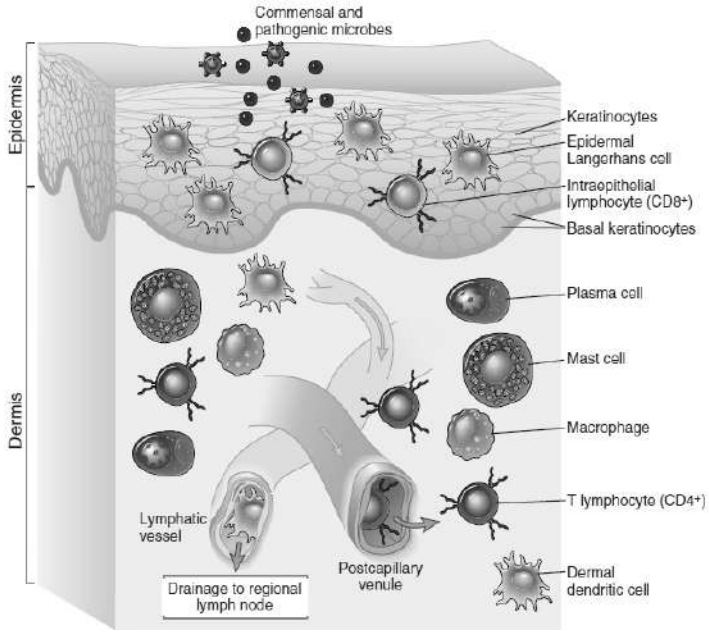
III. لوزه ها (Tonsils)

IV. آپاندیس (Appendix)

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

پوست به عنوان یک سد فیزیکی (جدا کننده محیط خارج از محیط داخل بدن) عمل نموده و دارای لنفوسیت ها و سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن می باشد و از این رو آن را سیستم ایمنی جلدی می نامند. پوست شامل دو بخش اپی‌درم

و درم (میان پوست یا کوریوم هم نامیده می شود) می باشد که حاوی سلول‌های 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 کراتینوسیت‌ها، سلول‌های لانگرهانس و لنفوسیت های درون اپی تلیال که همگی در اپیدرم قرار دارند و لنفوسیت های T، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها که در درم قرار دارند نشان داده شده است.

سلول‌های مستقر در ناحیه اپی درم

در ناحیه اپی درم سلول‌های زیر حضور دارند:

- **ملانوسیت ها**
- **کراتینوسیت ها**
- **سلول‌های لانگرهانس**
- **لنفوسیت های T درون اپی تلیال**
- **سلول‌های لانگرهانس:** این سلول‌ها 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 سلول‌ها دارای گرانول های بیربک (Birbeck) و شاخص های سطحی CD1a، CD11c و لانگرین (CD207) هستند.
- **لنفوسیت های T درون اپی تلیال(IEL: Intraepithelial lymphocytes):** این سلول‌ها حدوداً دو درصد از لنفوسیت‌های موجود در پوست را تشکیل داده و اکثر آنها (حدود ۷۰ درصد از آنها) لنفوسیت های $TCD8^+$ هستند که گیرنده های آنتی‌ژنی آنها، تنوع محدودی دارند.