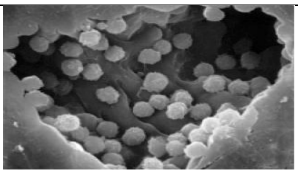
فصل سیزدهم

فعال شدن و مهاجرت لکوسیت‌ها

- مولکول‌های چسبان سلولی
- کموکاین‌ها
- خروج لکوسیت‌ها از رگ
- بازگردش لنفوسیتی
- خروج لنفوسیت از رگ
- سایر واسطه‌های التهابی
- فرآیند التهاب
- عوامل ضد التهابی



با حمله مهاجمان به بدن، سلول‌های سیستم ایمنی برای دفاع، گردهم می‌آیند. سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی، دفاع اولیه‌ای را ترتیب می‌دهند و به دنبال آن، پاسخ ایمنی اکتسابی دفاع طولانی مدتی را تشکیل می‌دهد. لوکوسیت‌ها پیوسته بدن ما را با مهاجرت از طریق سیستم‌های در گردش، مورد بررسی قرار می‌دهند. با ایجاد عفونت، این سلول‌ها از خلال سدهای خونی گذشته و به محل عفونت مهاجرت می‌کنند.

التهاب یکی از پاسخ‌های پیچیده به جراحات موضعی یا سایر آسیب‌ها می‌باشد که با سرخی، گرما، تورم و درد مشخص می‌شود. همان‌طور که در فصل ۱۳ اشاره شد، انواع مختلفی از سلول‌های سیستم ایمنی و همچنین بسیاری از واسطه‌ها، در فرآیند التهاب دخیل می‌باشند. تنظیم پاسخ‌های التهابی[۱]، بدون کنترل مهاجرت جمعیت‌های لکوسیتی امکان پذیر نمی‌باشد. این فصل، مولکول‌ها و روندهای اصلی در مهاجرت لکوسیت‌ها، مولکول‌های مختلف دخیل در التهاب و تغییرات فیزیولوژیک طی پاسخ‌های التهابی را در بر می‌گیرد.

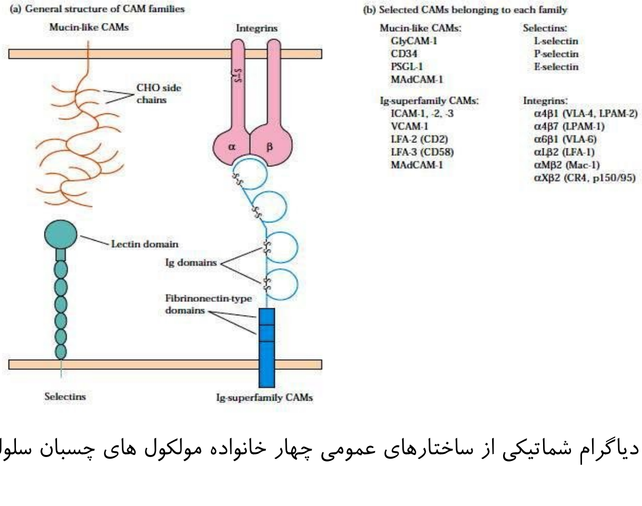
- مولکول‌های چسبان سلولی

با میانکنش‌های مولکولی بین سلول‌ها، بافت‌های بدن در کنار یکدیگر نگه‌داشته می‌شوند. سلول‌های ایمنی در این مورد، منحصر به فرد بوده و می‌توانند از یک مکان به مکان دیگر مهاجرت کنند. مولکول‌هایی که بافت‌های ما را کنار هم نگه می‌دارند، **مولکول‌های چسبان سلولی**[۲] **(CAMs)** نام داشته و لکوسیت‌ها جهت میانکنش با سلول‌های بافتی از آنها بهره می‌گیرند.

1- inflammatory responses
2- cell adhesion molecules

اندوتلیوم عروقی در تنظیم حرکت مولکول‌های خونی و لکوسیت‌ها به داخل بافت، نقش مهمی برعهده دارند. برای ورود لکوسیت‌های در گردش به بافت‌های التهابی یا اندام‌های لنفاوی محیطی، سلول‌ها بایستی به سلول‌های اندوتلیال عروق خونی چسبیده و از خلال آنها عبور نمایند؛ به این فرآیند، **خروج از رگ** اتلاق می‌شود. سلول‌های اندوتلیال CAMهای ویژه لکوسیتی را عرضه می‌کنند. لنفوسیت‌ها، منوسیت‌ها و گرانولوسیت‌های در گردش، حاوی پذیرنده‌هایی برای اتصال به CAMهای عرضه شده برروی سلول‌های اندوتلیال می‌باشند که این سلول‌ها را به خروج از رگ و حرکت به سمت بافت‌ها قادر می‌سازند.

علاوه بر نقش اتصال لکوسیت‌ها به سلول‌های اندوتلیال، CAMهای سطح لکوسیت‌ها سبب افزایش قدرت برهمکنش سلول‌های ایمنی نیز می‌گردند. مولکول‌های چسبان متنوعی در واکنش بین سلول‌های T_H و APCها، T_H و سلول‌های B و CLTو سلول‌های هدف شناخته شده‌اند، اکثر این CAMها متعلق به چهار خانواده پروتئینی زیر می‌باشند؛ خانواده سلکتین، خانواده شبه موسین، خانواده اینتگرین و خانواده بزرگ Ig (شکل ۱-۱۳).



شکل ۱-۱۳: دیاگرام شماتیکی از ساختارهای عمومی چهار خانواده مولکول های چسبان سلولی.

- **سلکتین‌ها**[1]، خانواده‌ای از گلیکوپروتئین‌های غشایی می‌باشند که دومن خارج سلولی شبه لکتین موجود در آنها به برخی از گروههای کربوهیدراتی اتصال می یابد. سلکتین‌ها عمدتاً به کربوهیدرات‌های حاوی اسید سیالیک با نام سیالیل‌لویس X اتصال می‌یابند. خانواده سلکتین‌ها حاوی سه مولکول L، E و P سلکتین (به ترتیب CD62L، CD62E و CD62P) می‌باشند. بیشتر لکوسیت‌های در گردش، L سلکتین را عرضه می‌کنند، در حالی که P و E سلکتین روی سلول‌های اندوتلیال و در حین پاسخ‌های التهابی عرضه می‌شوند. P سلکتین در نوعی از گرانول‌های سلول‌های اندوتلیال به نام دانه‌های ویبل پالاد ذخیره می‌شود. در صورت فعال شدن سلول‌های اندوتلیال، این گرانول‌ها به غشای پلاسمایی الحاق یافته و P سلکتین در سطح سلول عرضه می‌شود. عرضه E سلکتین مستلزم ساخت پروتئین‌های جدید می‌باشد که پس از تحریک سلول‌های اندوتلیال توسط سایتوکاین‌های پیش‌التهابی صورت می‌گیرد. مولکول‌های سلکتین، مسئول آغاز چسبندگی لکوسیت‌ها به اندوتلیوم عروقی می‌باشند.
- **موسین‌ها**[2]: گروهی از پروتئین‌های به شدت گلیکوزیله غنی از سرین و ترئونین می‌باشند. ساختمان آنها به گونه‌ای می‌باشد که سیالیل لویس X و سایر کربوهیدرات‌های سولفاته در معرض قرار گرفته و به عنوان جایگاه اتصال برای سلکتین‌ها عمل می‌کنند. برای مثال،L سلکتین (CD62L) لکوسیت‌ها به CD34 و GlyCAM-1روی سلول‌های اندوتلیال اتصال می‌یابد. سایر مولکول‌های شبه موسین (PSGL-1P) روی نوتروفیل‌ها بوده و قادرند به P و E سلکتین عرضه شده روی اندوتلیوم ملتهب متصل شوند.

۱- sellectins
2- mucins

- **اینتگرین‌ها**[۱]: پروتئین‌های هترودایمر حاوی زنجیره‌های α و β می‌باشند که با اتصال غیر کووالان به یکدیگر اتصال یافته و در سطح سلول قرار دارند. اغلب اینتگرین‌ها به مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی متصل می‌شوند. برخی از زیر خانواده‌ها به مولکول‌های چسبان سطح سلول متصل شده و در واکنش‌های سلول – سلول شرکت دارند. لکوسیت‌ها زیر خانواده خاصی از اینتگرین‌ها تحت عنوان $\beta2$ اینتگرین (اینتگرین CD18) را در سطح خود عرضه می‌کنند. همچنین سایر اینتگرین‌ها روی انواع مختلف سلولی عرضه می‌شوند. β_2 اینتگرین‌ها همانند سایر پروتئین‌های دخیل در پاسخ‌های التهابی، به خانواده بزرگ Ig غشایی اتصال می‌یابند (جدول ۱-۱۳).

TABLE 13-1 Some interactions between cell adhesion molecules implicated in leukocyte extravasation*

Receptor on cells	Expression	Ligands	Extravasation step†
PSGL-1	Neutrophils	P-selectin (CD62P), Sialyl-Lewis^x	Rolling/tethering
L-selectin (CD62L)	Leukocytes	GlyCAM-1, CD34, MAdCAM-1	Rolling/tethering
CD11a/CD18 ($\alpha L\beta 2$, LFA-1)	Leukocytes	ICAM-1, 2	Tight adhesion
CD11b/CD18 (Mac-1)	Monocytes, neutrophils, macrophages	ICAM-1, iC3b, fibrinogen	Tight adhesion
CD49d/CD29 ($\alpha 4\beta 1$, VLA-4)	Lymphocytes, monocytes	VCAM-1, fibronectin	Tight adhesion
$\alpha 4\beta 7$	Lymphocytes	VCAM-1, MAdCAM-1, Fibronectin	Adhesion

*Most endothelial and leukocyte CAMs belong to four groups of proteins, as shown in Figure 13-1. In general, molecules in the integrin family bind to Ig-superfamily CAMs and molecules in the selectin family bind to mucin-like CAMs.
†See Figures 13-3a and 13-8 for an illustration of steps in the extravasation process.

ترکیبی از اینتگرین‌های عرضه شده روی یک نوع سلول، اتصال این سلول به CAMهای مختلف سلول‌های اندوتلیال عروقی را امکان پذیر می‌سازد. تجمع اینتگرین‌ها روی سطح سلول سبب افزایش احتمال اتصال مؤثر گردیده و در مهاجرت لکوسیت‌ها نقش دارند. اهمیت مولکول‌های اینتگرین در خروج لکوسیت‌ها از رگ در بیماری نقص چسبندگی لکوسیتی[۲] نوع ۱ (LAD)که یک نقص اتوزومال مغلوب می‌باشد، مشخص می‌گردد.

1- integrins
۲- leukocyte adhesion deficiency

مشخصه این بیماری ابتلا به عفونت‌های راجعهٔ باکتریایی و نقص در بهبود زخم‌ها می‌باشد. یک نقص مشابه در افرادی که ناتوان از عرضه سلکتین‌ها می‌باشند دیده می‌شود که LADنوع ۲ نام دارد.

- **CAMهای خانواده بزرگ Ig (ICAMs)**:[1] چندین مولکول چسبان حاوی تعداد متغیری از دومن‌های شبه Ig می‌باشند که در خانواده بزرگ Ig طبقه‌بندی می‌شوند. این گروه شامل : ICAM-1(CD54)، ICAM-2(CD102)، ICAM-3(CD50) و VCAM(CD106) می‌باشند که در سطح سلول‌های اندوتلیال عروق عرضه شده و به اینتگرین‌های مختلف متصل می‌شوند. مولکول چسبنده منحصر به فرد MADCAM-1 هردو دومن شبه ایمونوگلبولین و شببه موسین را دارا می‌باشد. این مولکلول بر روی اندوتلیوم مخاطی عرضه شده و ورود لنفوسیت‌ها به مخاط را رهبری می‌کند. این مولکول به واسطه دومن شبه Ig به اینتگرین $\alpha4\beta7$(LPAM) و با دومن شبه موسین خود به L سلکتین متصل می‌گردد. مولکول چسبان پلاکت – اندوتلیال نوع ۱(CD31,PECAM-1) بر سطح نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها و گروهی از لنفوسیت‌های T و محل اتصال سلول‌های اندوتلیال عرضه می‌شود و خاصیت اتصال به هم نوع را دارا می‌باشد، به این معنی که مولکول PECAM-1 روی یک سلول می‌تواند به PECAM-1 روی سایر سلول‌ها اتصال یابد. مولکول چسبان اتصالات محکم (JAM-1 یا CD321) نیز در محل اتصال بین سلول‌های اندوتلیال قرار دارد. JAM-1 می‌تواند به مولکول‌های JAM-1 و CD11a/CD18 اتصال یافته و در مهاجرت از میان اندوتلیال نقش داشته باشد. اتصال به هم‌نوع، در میان اعضای خانواده بزرگ Ig سایر سلول‌ها مثل L1 و NCAMسلول‌های عصبی نیز می‌تواند وجود داشته باشد.

1- Ig superfamily CAMS

کموکاین‌ها

خانواده بزرگی از پلی‌پپتیدهای کوچک می‌باشند که اغلب از زیر واحدهای ۹۰ تا ۱۳۰ اسید آمینه‌ای تشکیل شده‌اند. آنها به طور انتخابی، چسبندگی، کموتاکسی و فعال‌سازی بسیاری از جمعیت‌های لکوسیتی را کنترل می‌کنند ودر نتیجه تنظیم کننده‌های اصلی عبور و مرور لکوسیتی می‌باشند. برخی کموکاین‌ها در مراحل ابتدایی فرآیندهای التهابی دخالت دارند و برخی دیگر که دائماً بیان می‌شوند، نقش‌های مهم هومئوستازی و تکوینی دارند. کموکاین‌های دائمی دربافت‌ها و اعضای لنفاوی یا غیر لنفاوی مثل پوست تولید شده و عبور و مرور طبیی لکوسیت‌ها را هدایت می‌کنند؛ بدین صورت که به عنوان اهدافی برای رسیدن لکوسیت‌های تازه ساخت به محل مناسب خود عمل می‌کنند. تیموس، پیوسته برخی از کموکاین‌ها را تولید می‌کند ؛ همچنین تولید سلول‌های B نیز وابسته به عرضه مناسب کموکاین‌ها می‌باشد. اثرات با واسطه کموکاین‌ها تنها محدود به سیستم ایمنی نمی‌باشد. موش های فاقد کموکاین (SDF-1)CXCL12 یا پذیرنده آن، نقایص عمده‌ای در تکوین قلب و مغز نشان می‌دهند (جدول ۲-۱۳).

همچنین اعضای خانواده کموکاین‌ها در رگ‌زایی و بهبود زخم‌ها نقش تنظیمی دارند.

معمولاً کموکاین‌های التهابی در اثر پاسخ‌های التهابی القا می‌شوند. در اثر تماس با پاتوژن یا در اثر فعالیت سایتوکاین‌های التهابی مثل TNF-α، عرضه کموکاین‌های التهابی افزایش می‌یابد. کموکاین‌ها از طریق القای چسبندگی لکوسیت‌ها به اندوتلیوم عروق، موجب حرکت آنها به داخل بافت‌ها می‌گردند. پس از مهاجرت به بافت، لکوسیت‌ها به سمت غلظت‌های بالای کموکاین‌ها حرکت می‌کنند. تجمع لکوسیت‌ها در محل عفونت، توسط کموکاین‌ها هدایت می‌شود که یکی از ملزومات پاسخ مناسب متمرکز به عفونت است.

TABLE 13-2 Human chemokines and their receptors*

Chemokine receptors	Chemokines bound by receptor
	CXC SUBGROUP
CXCR1	IL-8 (CXCL 8), GCP-2 (CXCL6)
CXCR2	IL-8 (CXCL8), Gro-α (CXCL1), Gro-β (CXCL2), Gro-γ (CXCL3), NAP-2 (CXCL7), ENA-78 (CXCL5)
CXCR3	IP-10 (CXCL10), Mig (CXCL9), I-TAC (CXCL11)
CXCR3b	PF4 (CXCL4), IP-10 (CXCL10), Mig (CXCL9), I-TAC
CXCR4 (CXCL11)	SDF-1 (CXCL12)
CXCR5	BCA-1 (CXCL13)
CXCR6	CXCL16-transmembrane cytokine
	CC SUBGROUP
CCR1	MIP-1α (CCL3), RANTES (CCL5), MCP-2 (CCL8) MCP3(CCL7), MRP2 (mCCL9), MCP4 (hCCL13), HCCL1 (CCL14), HCC2, (hCCL15), HCC4 (CCL16), MPIF1 (hCCL23)
CCR2	MCP-1 (CCL2), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), MCP4 (hCCL13), MCP5 (mCCL12), HCC4 (CC16)
CCR3	Eotaxin (CCL11), RANTES (CCL5), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (hCCL13), Eotaxin-2 (hCCL24), HCC2 (hCCL15), Eotaxin-3 (hCCL26), MEC (CCL28)
CCR4	TARC (CCL17), MDC (CCL22)
CCR5	MIP-1α (CCL3), RANTES (CCL5), MIP-1β (CCL4), MCP2 (CCL8), Eotaxin (CCL11), HCCI (CCL14), HCC4 (CCL16)
CCR6	MIP3α (LARC, CCL20)
CCR7	ELC (MIP3β, CCL19), SLC (CCL21)
CCR8	1-309 (CCL1)
CCR9	TECK (CCL25)
CCR10	CTAK (CCL27), MEC (CCL28)
	BOTH CC AND CXC SUBGROUPS
DARC (the Duffy antigen of RBCs)	Binds to a number of CC and CXC chemokines
	C SUBGROUP
XCR1	Lymphotactin (XCL1), SCM1b (hXCL2)
	CX3C SUBGROUP
CX3CR1	Fractalkine-transmembrane chemokine (CX3CL1)

*This table lists most known chemokine receptors but not all chemokines. The full names for a number of the chemokines abbreviated in the table are as follows: ELC (Ebl1 ligand chemokine); ENA-78 (epithelial-cell-derived neutrophil-activating protein); GCP-2 (granulocyte chemotactic protein 2); Gro-α, -β, -γ (growth-related oncogene α, β, γ); MCP-1, -2, -3, or -4 (monocyte chemoattractant protein 1, 2, 3, or 4); Mig (monokine induced by interferon γ); MIP-1α, -1β, or -5 (macrophage inflammatory protein 1α, 1β, or 5); NAP-2 (neutrophil-activating protein 2); RANTES (*r*egulated on *a*ctivation, *n*ormal *T*-cell *e*xpressed and *s*ecreted); TARC (thymus-and activation-regulated chemokine).

SOURCE: Adapted from Nelson and Krensky, 1998, *Current Opinion Immunology* **10**:265; Baggiolini, 1998, *Nature* **392**: 565; and Cyster, 2005, *Annual Review of Immunology* **23**: 127.

خانواده کموکاین‌ها حداقل دارای ۴۳ عضو می‌باشد که در جدول ۳-۱۳ به آنها اشاره شده است. کموکانی‌ها دارای چهار جزء سیستئین حفاظت شده می‌باشند و براساس موقعیت دو سیستئین از این چهار تا، اغلب در یکی از دو زیر گروه زیر طبقه‌بندی می‌شوند:

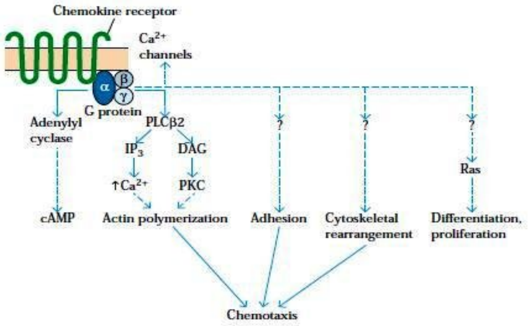
- زیر گروه CC کموکاین‌ها، که سیستئین‌های حفاظت شده پیوسته می‌باشند.

• زیر گروه CXC کموکاین‌ها، که سیستئین‌های حفاظت شده به واسطه سایر اسید آمینه‌ها (X) از هم جدا شده‌اند استثناهای این مورد CX3CL1 (سه اسید آمینه میان سیستئین‌های حفاظت شده قرار داشته) و XCL1,2 (فاقد دو مورد از چهار سیستئین حفاظت شده می‌باشند) هستند.

TABLE 13-3	Redundant and pleiotropic effects of IL-1, TNF-a, and IL-6		
Effect	**IL-1**	**TNF-α**	**IL-6**
Pyrogenic (fever inducing)	+	+	+
Synthesis of acute-phase proteins by liver	+	+	+
Increased vascular permeability	+	+	+
Increased adhesion molecules on vascular endothelium	+	+	−
Fibroblast proliferation	+	+	−
Platelet production	+	−	+
Chemokine induction (e.g., IL-8)	+	+	−
Induction of IL-6	+	+	−
T-cell activation	+	+	+
B-cell activation	+	+	+
Increased immunoglobulin synthesis	−	−	+

عملکرد کموکاین‌ها از طریق پذیرنده‌هایی انجام می‌شود که این پذیرنده‌ها زنجیره‌های پلی‌پپتیدی بوده که ۷ بار غشا را طی کرده‌اند. این پذیرنده‌ها از اعضای خانواده پذیرنده‌های همراه با پروتئین G بوده و بر مبنای سایتوکاینی که به آن اتصال می‌یابد، طبقه‌بندی می‌شوند. پذیرنده‌های CC (CCRs) کموکاین‌هایCC و پذیرنده‌های CXC (CXCRs) کموکاین‌های CXCرا شناسایی می‌کنند. همانند سایتوکاین‌ها، واکنش کموکاین و پذیرنده‌هایشان بسیار قوی ($kd>10^{-9}$) و اختصاصی می‌باشد.

با اتصال پذیرنده به کموکاین مناسب، پروتئین‌های هتروترایمر بـزرگ G را فعـال کـرده و انتقال پیام از طریق مولکول‌های پیام رسان ثانویه مثل cAMP، IP_3، CA^{2+} و پـروتئین‌هـای Gکوچک آغاز می‌شود (شکل ۲-۱۳).

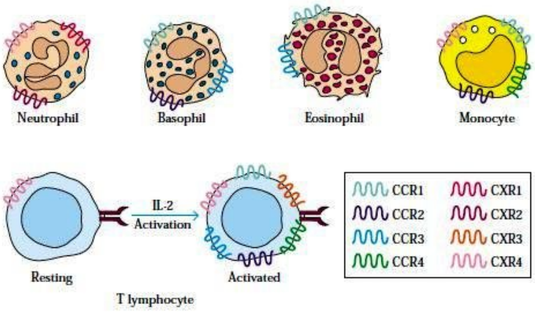


شکل ۲-۱۳: کموکاین ها از طریق پذیرنده های متصل به پروتئین های بزرگ هتروترایمر G پیام رسانی می‌کنند.

تغییرات عمده‌ای طی آغاز مسیرهای انتقال پیام توسط کموکاین‌ها ایجاد می‌شود. در حضور کموکاین مناسب، تغییرات سریع و وسیعی در شکل لکوسیت‌ها ایجاد می‌شود و این امر سبب افزایش قدرت چسبندگی آنها به دیواره عروق می‌شود؛ همچنین سبب تولید رادیکال‌های اکسیژن میکرب‌کش و رها سازی محتویات گرانولی از نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، هیستامین از بازوفیل‌ها و پروتئین‌های سلول‌کش از ائوزینوفیل‌ها می‌شود.

– فعال سازی لکوسیت‌ها با واسطه انواع پذیرنده‌های کموکاینی

در میان جمعیت لکوسیت‌های انسانی، نوتروفیل‌ها CXCR1، 2، 4 و ائوزینوفیل‌ها CCR1 و 3 را عرضه می‌کنند (شکل ۳-۱۳).



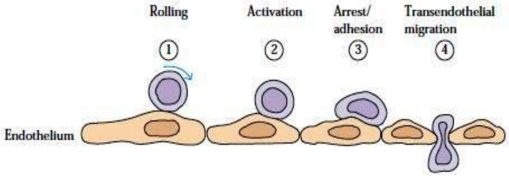
شکل ۳-۱۳: الگوهای عرضه برخی پذیرنده های کموکاینی در انواع لکوسیت های انسانی.

اگر چه سلول‌های Tدست نخورده و در حال استراحت CCR7 را عرضه می‌کنند ولی این مولکول‌ها در Tهای فعال شـده کـه دارای CCR1، 4، 5 و 8 وCXCR3مـی‌باشـند، حضـور ندارند. عرضه پذیرنده‌های کموکاینی متفاوت بر روی لکوسـیت‌هـا و تولیـد کموکـاین‌هـای مختلف در بافت‌ها، تمایز جمعیت‌های لکوسیتی و امکان ورود انتخابی آنها به این بافت‌هـا را امکان‌پذیر می‌سازد.

همان‌طور کـه زیـر گـروه‌هـای TH1 و TH2 سـلول‌هـای T، بوسـیله تفـاوت در الگـوی سایتوکاین‌های تولیدی خود از هم متمایز می‌شوند، این زیر گروهها از الگوهای پذیرنده‌هـای کموکاینی متفاوتی نیز برخوردارند. سلول‌های TH2، CCR4 و 8 و سایر پذیرنـده‌هـایی کـه توسط سلول‌های TH1 تولید نمی‌شوند را عرضه می‌کنند و سلول‌های TH1نیـز 5،CCR1 و CXCR3 را بیان می‌کنند که توسط بیشتر سلول‌های TH2 عرضه نمی‌شوند.

- خروج لکوسیت‌ها از رگ، فرآیندی چند مرحله‌ای می‌باشد.

در طی پاسخ التهابی، سایتوکاین‌های مختلف و سایر واسطه‌هـای التهـابی بـر روی عـروق خونی ناحیه اثر گذاشته و سبب افزایش عرضـه CAMهـای انـدوتلیالی مـی‌شـوند. سـپس لکوسیت‌ها از رگ به سمت بافت‌های خارج شده به جایگاه عفونت مهاجرت می‌کنند. خروج لکوسیت‌ها از رگ می‌تواند به چهار مرحله تقسیم شود (شکل ۴-۱۳):



شکل ۴-۱۳: چهار مرحله متوالی اما همپوشان در روند خروج لکوسیت ها از عروق. (۱) غلتیدن اولیه بواسطه اتصال مولکول های سلکتین به بنیان های کربوهیدراتی سیالیله بر روی CAM های شبه موسین صورت می گیرد. (۲) سپس کموکاین ها به پذیرنده های همراه پروتئین G بر روی لکوسیت ها متصل شده و یک پیام فعال کننده را به وجود می آورند که موجب تغییر ساختار اینتگرین ها می شود. (۳) و آنها را قادر می سازد تا به مولکول های خانواده بزرگ Ig بر روی اندوتلیوم متصل شوند. (۴) لکوسیت ها اتصال محکمی با اندوتلیال برقرار کرده و به بافت زیرین مهاجرت می کنند.

۱- غلتیدن با واسطه سلکتین‌ها
۲- فعال شدن با واسطه تحریک کموکاین‌ها
۳- توقف و چسبیدن با واسطه اتصال اینتگرین‌ها به اعضای خانواده Ig
۴- عبور از میان اندوتلیال

در مرحله اول، لکوسیت‌ها بواسطه واکنش با میل پیوندی کم کربوهیدرات- سلکتین، به طور ضعیف به اندوتلیال متصل می‌شوند. در طی پاسخ‌های التهابی، سایتوکاین و سایر واسطه‌های روی اندوتلیال ناحیه اثر گذاشته و سبب عرضه مولکول‌های چسبانی مثل خانواده سلکتین‌ها می‌شود. این مولکول‌ها (E ،P سلکتین) به مولکول‌های شبه موسین غشای لکوسیت‌ها یا لاکتوزآمینوگلیکان‌های سیالیله به نام سیالیل لویسX اتصال می‌یابند. پیوند سستی بین لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال برقرار می‌شود، اما نیروی ناشی از جریان خون، آنها را جدا می‌کند. مولکول سلکتین سطح سلول اندوتلیال دیگر، دوباره لکوسیت را به دام می‌اندازد. این فرآیند آن‌قدر تکرار می‌شود تا سلول در طول اندوتلیوم به صورت غلتان در آید.

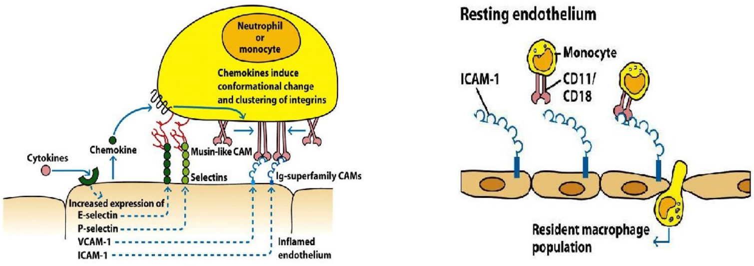
فرآیند غلتیدن نشان می‌دهد که سلول، برای واکنش بین پذیرنده کموکاین سطح لکوسیت با کموکاین (جدول ۲-۱۳) موجود در سطح اندوتلیوم، زمان کافی در اختیار دارد. تنوع کموکاین های عرضه شده روی اندوتلیوم و گنجینه پذیرنده‌های آنها روی لکوسیت‌ها سبب فراخوانی اختصاصی لکوسیت‌ها به جایگاه عفونت می‌شود. انتقال پیام ایجاد شده در نتیجه اتصال کموکاین به پذیرنده، موجب تغییر شکل و تجمع اینتگرین‌ها روی لکوسیت‌ها می‌شود. این وقایع به سلول امکان می‌دهد تا با قدرت بیشتری به اندوتلیوم اتصال یابد و توسط جریان خون دور نشود.

لکوسیت از میان دو سلول اندوتلیال مجاور عبور می‌کند. این عمل با اتصال به هم نوع مولکول چسبان PECAM-1 اندوتلیال و PECAM-1 لکوسیت‌ها انجام می‌شود. -PECAM

1 معمولاً در محل اتصال بین سلول‌های اندوتلیال حضور دارد. بنابراین، زمانی که PECAM-1 لکوسیت به PECAM-1 اندوتلیال اتصال می‌یابد، تمامیت اتصال حفظ می‌شود. JAM-1 یکی دیگر از مولکول‌های چسبان موجود دراتصالات محکم بین اندوتلیال‌ها می‌باشد که به CD11a/CD18 لکوسیت‌ها متصل شده و خروج آنها از جریان خون از میانجی‌گری می‌کند.

- خروج نوتروفیل از رگ

نوتروفیل‌ها معمولاً اولین سلول‌هایی می‌باشند که به اندوتلیوم ملتهب اتصال یافته و از رگ خارج می‌شوند و در غیاب عفونت بدلیل عدم عرضه P و E سلکتین، از رگ خارج نمی‌شوند (شکل ۵-۱۳).



شکل ۵-۱۳: مراحل خروج نوتروفیل ها و منوسیت ها از عروق.

زمانی که سلول‌های اندوتلیوم ملتهب می‌شوند، P سلکتین از دانه‌های ویبل پالاد رها شده و در سطح سلول قرار می‌گیرد. نوتروفیل، L سلکتین و شبه موسین PSGL-1 (در غلتیدن روی اندوتلیوم ملتهب دخیل است) را عرضه می‌کنند. با غلتیدن نوتروفیل‌ها، توسط انواع مختلف کموکاین‌ها فعال می‌گردند. دو کموکاین مهم در مرحله فعال‌سازی، IL-8 و پروتئین التهابی ماکروفاژ-۱ نوع β (MFP-1β) می‌باشند. اتصال آنها به نوتروفیل‌ها سبب ایجاد پیام فعال سازی می‌شود که موجب تغییر در اینتگرین‌های غشای نوتروفیل شده و میل پیوندی

آنها جهت اتصال به مولکول‌هـای چسـبان خـانواده بـزرگ ICAMs)Ig) روی انـدوتلیوم را افـزایش مـی‌دهنـد. نوتروفیـل‌هـا CDlla/CD18، CDllb/CD18 (LFA-1, MAC-1) را عرضه می‌کنند. اندوتلیوم در حال استراحت مقادیر اندکی از CD59)ICAM-1) را عرضـــه می‌کند که بـه MAC-1،LFA-1 های فعال شده متصل می‌شود. در نهایـت، نوتروفیـل‌هـا از خلال رگ‌ها به سمت بافت مهاجرت می‌کنند. شیب غلظت کموکاین‌ها، نوتروفیـل‌هـا را تـا رسیدن به جایگاه عفونت راهنمایی می‌کنـد. اتصـال C5a، پپتیـدهای باکتریـایی حـاوی N–فرمیل متیونین و همچنین اتصال لکوترین ها به پذیرنـده‌هـای سـطح نوتروفیـل‌هـا، مسـئول مهاجرت مستقیم و فعال‌سازی این سلول‌ها می‌باشند.

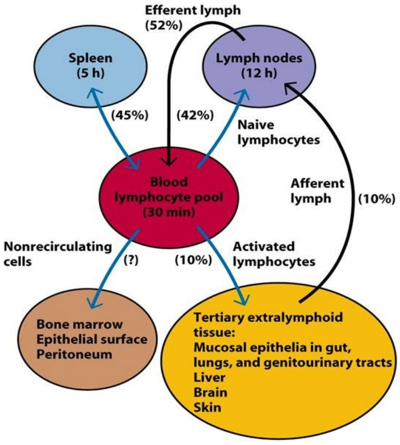
- خروج منوسیت‌ها از رگ

خروج از رگ منوسیت‌های در گردش نسبت به نوتروفیل‌ها، با تـاخیر صـورت مـی‌گیـرد، زیرا افزایش عرضه VCAM-1 و ICAM-1 توسط اندوتلیوم ملتهب بـه زمـان نیـاز دارد (شکل ۵-۱۳). اندوتلیوم در حال استراحت مقادیر اندکی VCAM-1 را عرضه کـرده کـه لیگاندی برای اینتگرین $\alpha 4\beta 1$ (CD49d/ CD29 یا VLA-4) مـی‌باشـد. زیـر گروهـی از منوسیت‌ها از این طریق برای بازسازی ذخیره ماکروفاژهای سـاکن وارد بافـت‌هـای غیـر ملتهب می‌شوند. تصور می‌شود کموکاین CXCL14 این مهاجرت لکوسـیت‌هـا را تسـهیل می‌کند. زمانی که عرضه ICAM-1 و VCAM-1سطح سلول‌ها افـزایش یافـت، اتصـال و مهاجرت به بافت‌های ملتهب منوسیت‌های خون، کارآمد تر صـورت مـی‌گیـرد. غلتیـدن بواسطه L سلکتین صورت گرفته و اینتگرین‌ها بواسطه کموکاین‌های ویژه منوسـیت‌هـا بـه خصوص پروتئین جاذب منوستی نوع ۱ (MCP-1 یـا CCL2) فعـال مـی‌شـوند. هماننـد نوتروفیل‌ها، مهاجرت از خلال اندوتلیوم بواسطه واکنش بـین PECAM-1 و PECAM-1 صورت می‌گیرد. منوسیت‌ها توسـط جـاذبین شـیمیایی مثـل قطعـات باکتریـایی واجـزای کمپلمان به ناحیه عفونت جذب می‌شوند. پذیرنده‌های کمپلمان روی منوسیت‌هـا شـامل

CR3(CD11b/CD18 ،αMβ2،MAC-1) و CR4 (CD11b/CD18 ،αMβ2، p150.95) می‌باشند. در میان بافت‌های هدف،منوسیت‌ها می‌توانند به ماکروفاژ تمایز یافته و در آن بافت فعال شوند.

- بازگردش لنفوسیتی

برخلاف سایر لکوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها از طریق گردش خون و لنف، پیوسته و در بین اندام‌های لنفاوی در حال حرکت می‌باشند (شکل۶-۱۳).



شکل ۶-۱۳: مسیرهای گردش لنفوسیتی و درصد گنجینه لنفوسیتی در زمان های مختلف و جایگاه های مختلف نشان داده شده است. لنفوسیت ها از طریق مناطق تخصص یافته در مویرگ های کوچکی تحت عنوان وریدچه های با اندوتلیوم بلند (HEVs) به غدد لنفاوی مهاجرت می کنند.

پس از یک حضور موقتی (حدود ۳۰ دقیقه) در گردش خون، نزدیک ۴۵٪ لنفوسیت‌ها مستقیماً به طحال رفته و حدود ۵ ساعت در آنجا باقی می‌مانند. تقریباً همین تعداد از لنفوسیت‌ها نیز (۴۲٪) از خون به گره‌های لنفاوی محیطی وارد شده و حدود ۱۲ ساعت در

آنجا باقی می‌مانند. شمار اندکی از لنفوسیت‌ها (۱۰٪) از میان سلول‌های اندوتلیال عروقی عبور کرده و به ساختارهای ثالث فوق لنفاوی مهاجرت می‌کنند؛ این بافت‌ها حاوی مقادیر اندکی از لنفوسیت‌ها بوده مگر این که طی پاسخ‌های التهابی، ورود آنها افزایش یابد. اغلب بافت‌های در معرض محیط‌های خارجی مثل پوست و اپی‌تلیوم مخاطی مجاری گوارشی، تنفسی و تناسلی ساختارهای ثالث فوق لنفاوی فعالی دارند.

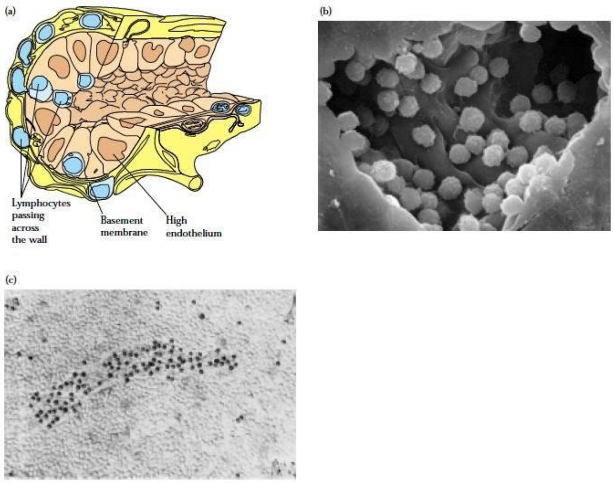
فرآیند گردش پیوسته لنفوسیت‌ها، شانس برخورد آنتی‌ژن با لنفوسیت اختصاصی آن را به حداکثر می‌رساند. هر لنفوسیت در هر روز ۱ یا ۲ بار گردش کامل خود را انجام می‌دهد. از آنجایی که از هر 10^5 لنفوسیت تنها یک لنفوسیت قادر به شناسایی یک آنی‌ژن خاص می‌باشد، به نظر می‌رسد که تعداد زیادی از سلول‌های B یا T می‌بایست با آنتی‌ژن یا سلول عرضه کننده آن در زمان کوتاهی برخورد کنند این درصد ناچیز و عجیب لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن، حقیقتاً با آنتی‌ژن برخورد می‌کنند و آن هم هنگامی که حضور این لنفوسیت‌ها بواسطهٔ بازگردش وسیع لنفوسیت‌ها افزایش یافته باشد.

- خروج لنفوسیت‌ها از رگ

زیر گروه‌های مختلفی از لنفوسیت‌ها در جایگاههای التهابی و اعضای لنفاوی ثانویه از رگ خارج می‌شوند. بازگردش لنفوسیت‌ها به دقت کنترل می‌شود در نتیجه،فراخوانی جمعیت سلول‌های B و T را به بافت‌های مختلف تضمین می‌کند. همانند نوتروفیل‌ها، پدیده خروج لفنوسیت‌ها از رگ بواسطه میانکنش مولکول‌های چسبان صورت می‌گیرد (جدول ۱-۱۳)کل فرآیند، شامل چهار مرحله غلتیدن، فعال شدن،توقف و چسبیدن و در نهایت مهاجرت از خلال سلول‌های اندوتلیال می‌باشد.

- وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند، جایگاه خروج لنفوسیت‌ها از رگ می‌باشند

برخی مناطق اندوتلیوم عروقی در وریدچه‌های پس مویرگی اندام‌های لنفی مختلف، از سلول‌های فربه و مکعبی شکل (بلند) تشکیل شده‌اند؛ چنین مناطقی **وریدچه‌های با اندوتلیوم بلند**[1] **(HEV)** نامیده می‌شوند (شکل ۷-۱۳).



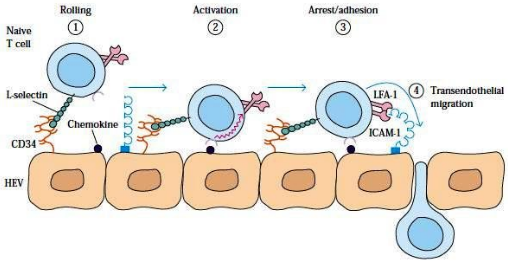
شکل ۷-۱۳: (a) دیاگرام شماتیک مقطع یک ورید پس مویرگی با اندوتلیوم بلند در غده لنفی. (b) میکروگراف الکترونی نگاره از لنفوسیت های متعدد متصل به HEV ها. (c) میکروگراف مقطع فریز شده بافت لنفوئیدی.

این سلول‌ها از لحاظ ظاهری در مقایسه با سلول‌های اندوتلیالی سطحی قابل تمایز می‌باشند. تمامی اندام‌های لنفاوی ثانویه به جز طحال، دارای HEV می‌باشند.

تخمین زده می‌شود که میزان $۱/۴ \times ۱۰^{۴}$ لنفوسیت در هر ثانیه از میان HEVیک گره لنفی عبور می‌کنند. تمایز و حفظ ساختار HEVها در اعضای لنفاوی تحت تأثیر سایتوکاین‌ها می‌باشد. به عنوان مثال اگر توسط جراحی، عروق لنفاوی آوران گره را قطع کنیم، در مدت کوتاهی HEV عملکرد خود را از دست داده و به شکل مسطح باز می‌گردد.

1-high endothelial venules

HEVها مولکول‌های چسبان متنوعی را عرضه می‌کنند. مشابه سایر سلول‌هـای انـدوتلیال عروقی، HEVها مولکول‌های چسبان خانواده سلکتین(P و E سکلتین)، خانواده شـبه موسـین (GlyCAM-1 , CD34) و خـانواده بـزرگ Ig (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, MadCAM-1) را عرضه می‌کنند. برخی مولکول‌های چسبان در بافت‌هـای خاصـی توزیـع شده‌اند که به آنها آدرسین‌های عروقی (VAs) اتلاق می‌شود.



شکل ۸-۱۳: مراحل خروج یک سلول T دست نخورده از HEV و ورود آن به یک غده لنفی.

شکل ۸-۱۳ واکنش‌های معمول پدیده خروج از رگ سلول‌های T دست نخورده از خلال HEVها و ورود آنها به گره‌های لنفاوی را به تصویر کشیده است. اولین مرحلـه، معمـولاً بـا واکنش بین کربوهیدرات، سلکتین آغاز می‌شود. لنفوسیت‌هـای دسـت نخـورده از طریـق L سلکتین به HEV اتصال می‌یابند؛ این سلکتین،پذیرنده لانه گزینی می‌باشد ولنفوسیت‌ها را به بافت‌های خاصی حاوی آدرسین‌های عروقی مثل CD34 یا GlyCAM-1 هدایت می‌کننـد. پدیده غلتیدن در مورد لنفوسیت‌ها کمتر ازنوتروفیل‌ها به کار می‌رود. اگرچـه اتصـال اولیـه کربوهیدرات – سلکتین کاملاً ضعیف می‌باشد اما سرعت کم گردش خون در HEV احتمال جدا شدن لنفوسیت‌ها را کاهش می‌دهد.

در قدم بعدی، فعال سازی اینتگرین با واسطه کموکاین‌ها که روی سطوح اندوتلیال تجمـع یافته‌اند، انجام می‌گیرد. گلیکوکـالیکس ضـخیم سـطح HEV در نگهـداری عوامـل جـاذب شیمیایی روی HEV نقش دارد. اتصال کموکاین به پذیرنده با واسطه پروتئین G همراه ایـن

پذیرنده منجر به فعال شدن مولکول‌های اینتگرین غشایی این لکوسیت می‌شود. بـــه محض فعال شدن،واکنش بین مولکول‌های اینتگرین و مولکول‌هایی مثل ICAM-1 صورت می‌گیرد و اتصال لنفوسیت به مولکول‌های چسبان روی اندوتلیوم را ممکن می‌سازد. تصـور مـی‌شـود مکانیسم‌های مولکولی دخیـل در مراحـل پایـانی مهـاجرت از خـلال انـدوتلیوم، بـا واسـطه مولکول‌های چسبان اتصالات محکم JAM-1 (CD321) و PECAM-1 (CD31) باشند.

- لانه‌گزینی لنفوسیت‌ها توسط پذیرنده‌ها و پیام‌های ناشی از آنها جهت می‌یابد

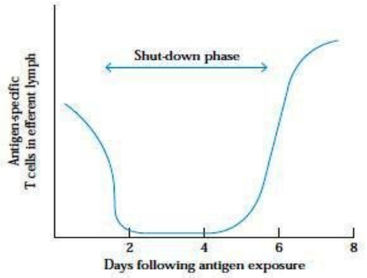
مراحل عمومی خروج لنفوسیت‌ها از رگ شبیه نوتروفیل‌ها مـی‌باشـد. یکـی از جنبـه‌هـای متمایز کننده این در مرحله این است که زیرگروههای مختلف لنفوسیتی به صورت افتراقـی به بافت‌های متفاوتی مهاجرت می‌کنند. این فرآیندها، عبور و مرور[۱] یا لانـه‌گزینـی[۲] نامیـده می‌شوند. الگوهای متفاوت عبورو مرور زیر گروههای لنفوسیتی، به وسیله ترکیب منحصر بـه فردی از مولکول های چسبان و کموکاین ها می‌شود، پذیرنده‌هایی که گردش جمعیـت‌هـای مختلف لنفوسیت‌ها به برخی اعضای لنفاوی و بافت‌هـای التهـابی را جهـت‌دهـی مـی‌کننـد، پذیرنده‌های لانه‌گزینی[۳] نامیده می‌شوند.

- بازگردش لنفوسیت‌های دست نخورده در اعضای لنفاوی ثانویه صورت می‌گیرد

لنفوسیت‌های دست نخورده تا زمانی که فعال نشده و به سلول‌های اجرایی تبدیل نشـوند، قادر به ایجاد پاسخ ایمنی نمی‌باشند. فعال‌سازی سلول‌هـای دسـت نخـورده در برخـی ریـز محیط‌های اعضای لنفاوی ثانویه صورت می‌گیرد. در این محل هـا، سـلول‌هـای دنـدریتیک، آنتی‌ژن را به دام انداخته و به این سلول‌ها عرضه می‌کنند که منجر به فعال‌سازی می‌گردد. سلول‌های دست نخورده ترجیحی برای ورود به نوع خاصی از بافت‌های لنفاوی ثانویه ندارند

1-trafficking
2- homing
3-homing receptors

و بدون تمایز قائل شدن بین این اعضا در سرتاسر بدن گردش می‌کنند. اتصال اولیه لنفوسیت‌های دست نخورده به HEVها معمولاً با واسطه اتصال L سلکتین به CD34, GlyCAM-1 روی HEV صورت می‌گیرد (شکل ۹-۱۳).



شکل ۹-۱۳: فعال شدن سلول T در ناحیه پاراکورتکس یک غده لنفی موجب از دست رفتن گردش لنفوسیتی می گردد.

به تازگی مشخص شده که (LFA-1, αLβ2)CDlla/CD18 و (VLA-4, α4β1) CD49d/CD18 قبل از فعال شدن در پدیدن غلتیدن دخالت دارند. کموکاین‌های CXCL12, CCL19, CCL21 از دو طریق سبب افزایش چسبندگی سلول‌های T دست نخورده به HEVها می‌شوند. یکی از طریق ایجاد شکل با میل پیوندی بالا و دیگری اتصال LFA-1 و VLA-4. علاوه بر این کموکاین‌ها، CXCL13 موجب فعال سازی اینتگرین‌های سطح سلول‌های B دست نخورده می‌شود. سایر کموکاین‌ها سبب زیر گروه‌هایی از لنفوسیت‌ها به نواحی خاص از گره‌های لنفی می‌گردند.

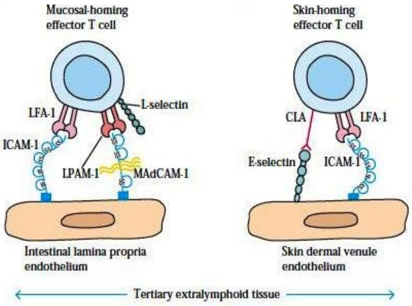
- لنفوسیت‌های اجرایی و خاطره‌ای الگوی عبور و مرور متفاوتی دارند

سلول‌های اجرایی به واسطه شناسایی اندوتلیوم عروقی ملتهب و مولکول های جاذب شیمیایی که در طول پاسخ التهابی تولید می‌شوند، به لانه گزینی در ناحیه عفونت تمایل

دارند. لنفوسیت‌های خاطره‌ای، به طور انتخابی تمایل به لانه گزینی در بـافتی را دارنـد کـه برای اولین بار با آنتی‌ژن در آنجا برخورد کرده‌اند.

سلول‌های خاطره‌ای و اجرایی برخی مولکـول‌هـای چسـبان را بـه میـزان فراوانـی عرضـه می‌کنند. مولکول‌هایی مثل LFA-1که بالیگاند خود در پوست و اپی‌تلیوم مخاطی و مکان‌های التهابی واکنش می‌دهند و این امکان را فراهم می‌آورد تا سلول‌های اجرایی و خاطره‌ای به این مکان‌ها وارد شوند. اندوتلیوم التهابی، شماری از مولکول‌هـای چسـبان مثـل P و E سـلکتین، ICAM-1 و VCAM-1 را عرضه می‌کند که به پذیرنده‌های خود اتصال می‌یابند.

برخلاف لنفوسیت‌های دست نخورده، زیرگوهی از جمعیت‌های اجرایی و خاطره‌ای، رفتـار لانه گزینی انتخابی را از خود نشان می‌دهند. به عـلاوه، برخـی از بافـت‌هـای یـک‌سـری از مولکول‌های چسبان دخیل درگزینش زیرگروه‌های اجرایی را عرضه می‌کنند. به عنوان مثال، زیرگروه سلول‌های اجرایی/خاطره‌ای که در مخاط لانه‌گزینـی مـی‌کننـد، مقـادیر فراوانـی از LPAM-1، LFA-1 را دارند که به ICAM, MadCAMهای مختلـف روی عـروق لامینـا پروپریای روده اتصال می‌یابند (شکل ۱۰-۱۳).



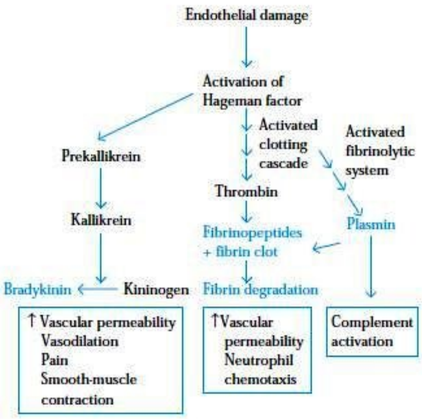
شکل ۱۰-۱۳: مثال هایی از پذیرنده ها و آدرسین های عروقی دخیل در عبور و مرور انتخابی سلول های T دست نخورده و اجرایی.

سلول‌های B ترشح کننـده IgA، از طریـق CCL25، CCL28 بـه بافـت‌هـای گوارشـی فراخوانده می‌شوند. زیرگروه دیگری از سلول‌های اجرایی/خاطره ای تمایل به لانه‌گزینـی در

پوست دارند. این زیرگروه‌هـانیز مقـادیر انـدکی از L سـلکتین ومقـادیر بـالایی از آنتـی‌ژن لنفوسیتی پوست LFA-1 و CCLA را عرضه می‌کننـد، کـه بـه E سـلکتین و ICAMهـای عروق ناحیه درم پوست متصل مـی‌شـوند(شـکل ۱۰-۱۳). CCL27, CCL17, CCL1 بـه فراخوانی مجدد سلول‌های T کمک می‌کنند. هر چند که سلول‌هـای اجرایـی/خـاطره‌ای کـه مقادیر اندکی L سلکتین را عرضه می‌کنند، تمایل به لانه گزینی در اعضای لنفاوی ثانویـه از طریق HEV را ندارند ولی قادرند از طریق عروق لنفاوی آوران به غدد لنفاوی محیطی وارد شوند.

- آسیب‌بافتی و فعال شدن سیستم کینین

سیستم کینین یک آبشار آنزیمی می‌باشد و زمانی آغاز می‌گردد که فاکتور انعقادی با نام فاکتور هاگمن (فاکتور XIII) به دنبال آسیب بافتی فعـال شـود. فاکتورهـاگمن فعـال شـده موجب تبدیل پره‌کالیکرئین به کالیکرئین می‌شود که کاینینوژن را برای تولید برادی کینـین می‌شکند (شکل ۱۱-۱۳).



شکل ۱۱-۱۳: تخریب بافتی موجب تشکیل واسطه های آنزیمی پلاسما می شود. این واسطه ها عروق را تغییر داده و موجب علائم التهاب می شوند.

این پپتید قادر به افزایش نفوذپذیری عروق، اتساع عروق، القای درد و انقباض عضلات صاف می‌باشد. همچنین کالیکرئین می‌تواند مستقیماً سبب شکست اجزای کمپلمان(C5 به C5b, C5a) شود.

- سیستم انعقادی سبب تولید فیبرین می‌شود

آبشار آنزیمی دیگری که با تخریب عروق خونی به راه می‌افتد، مقادیر فراوانی ترومبین تولید می‌کند. همچنین با شروع یک پاسخ التهابی، (واکنش P سلکتین و PSGL-1) فاکتور بافتی از منوسیت‌های فعال شده رها می‌شود و سیستم انعقادی به راه می‌افتد. ترومبین بر روی فیبرنیوژن محلول در مایعات بافتی یا پلاسما اثر کرده و سبب تولید زنجیره‌هایی نامحلول فیبرین[1] و فیبرینوپپتیدها[2] می‌شود.

با اتصال متقاطع زنجیره‌های نامحلول فیبرین، لخته[3] تشکیل می‌شود که مانند حفاظی مانع از گسترش عفونت می‌گردد. پس از آسیب بافتی برای جلوگیری از خونریزی و انتشار پاتوژن مهاجم به گردش خون، سیستم انعقادی به سرعت به راه می‌افتد. فیبرینوپپتیدها به عنوان واسطه‌های التهابی عمل کرده و سبب افزایش نفوذپذیری عروق و کموتاکسی نوتروفیل‌ها می‌شوند. پلاکت‌های فعال شده، CD4OL را رها می‌کنند که منجر به افزایش تولید سایتوکاین‌های التهابی IL-b و IL-8 و افزایش عرضه مولکول‌های چسبان می‌شود. اینتگرین CD11b/CD18 به دو جزء سیستم انعقادی (فاکتور X و فیبرینوژن) متصل شده، فعالیت آنها افزایش یافته و بدین طریق انعقاد افزایش می‌یابد.

1-fibrin
2- fibrinopeptides
3- clot

- سیستم فیبرینولیتیک سبب تولید پلاسمین می‌شود

پاکسازی لخته‌های فیبرینی حاصل از آسیب بافتی، توسط سیستم فیبرینولیتیک انجام می‌شود. آنزیم تولیدی این مسیر، پلاسمین[1] بوده که شکل فعال شده پلاسمینوژن می‌باشد. به نظر می‌رسد فعال کننده پلاسمنیوژن نوع یورو کیناز (UPA) و پذیرنده آن (U-PAR) در اتصال لکوسیت به اندوتلیوم و ماتریکس خارج سلولی دخیل باشند. همچنین پلاسمین با فعال کردن مسیرهای کلاسیک کمپلمان در پاسخ‌های التهابی شرکت می‌کند.

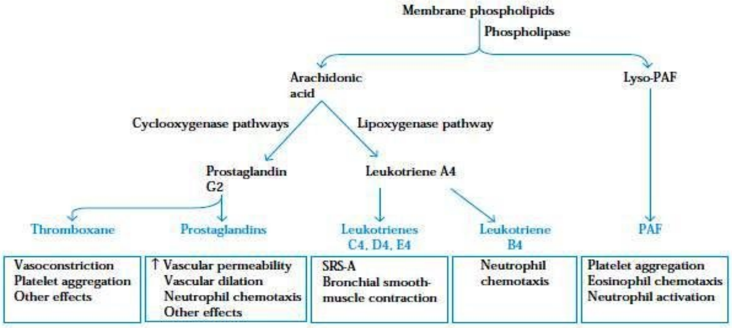
- آنافیلاتوکسین‌ها توسط سیستم کمپلمان تولید می‌شوند.

فعال شدن سیستم کمپلمان منجر به تولید اجزایی می‌گردد که واسطه‌های مهمی در التهاب می‌باشند. اتصال آنافیلاتوکسین‌ها (C3a, C5a) به پذیرنده روی غشای سلول‌هایی مثل ماست سل‌ها موجب رها سازی هیستامین و سایر واسطه های‌فعال می‌شوند. این واسطه‌ها، انقباض عضلات صاف و نفوذپذیری عروق را افزایش می‌دهند. C5a، C3a و C5b67 همراه با هم سبب القای چسبندگی منوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها به سلول‌های اندوتلیال عروقی، خروج از رگ و مهاجرت به سمت بافت‌هایی می‌شوند که کمپلمان در آنجا فعال شده است.

- برخی لیپیدهای به عنوان واسطه‌های التهابی عمل می‌کنند

در پی آشفتگی غشاء فسفولیپیدهای غشایی برخی سلول‌ها (ماکروفاژها، منوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و ماست‌سل‌ها) به اسید آراشیدونیک و Lyso-PAF تجزیه می‌شوند (شکل ۱۲-۱۳). این عامل در نهایت به فاکتور فعال کنندهٔ پلاکت (PAF) تبدیل می‌شود که سبب فعال شدن پلاکت و آثار التهابی بسیاری مثل کموتاکسی ائوزینوفیل‌ها و فعال شدن و دگرانوله شدن نوتروفیل‌ها و ائوزینونیل‌ها می‌گردد.

1-plasmin



شکل ۱۲-۱۳: تجزیه فسفولیپیدهای غشایی موجب تشکیل واسطه های التهابی نظیر ترومبوکسان ها و فاکتور فعال کننده پلاکتی می شود.

- متابولیسم اسیدآراشیدونیک در مسیر سیکلواکسیژناز، پروستاگلاندین‌ها[۱] و ترومبوکسان‌ها[۲] را تولید می‌کند

پروستاگلاندین‌های مختلفی توسط سلول‌های متفاوت تولید می‌شوند؛ منوسیت‌ها و ماکروفاژها مقادیر بالایی از PGF2,PGE2، نوتروفیل‌ها مقادیر متوسطی از PGE2 و ماست‌سل‌ها PGD2 تولید می‌کنند. آثار پروستاگلاندین‌ها، افزایش نفوذپذیری عروق، افزایش اتساع عروق و تحریک کموتاکسی نوتروفیل‌ها می‌باشند. ترومبوکسان ها سبب تجمع پلاکت‌ها و انقباض عروق خونی می‌شوند. اسیدآراشیدونیک همچنین از مسیرلیپواکسیژناز متابولیزه شده و سبب تولید چهارلکوترین[۳] (LTE4, LTD4, LTC4, LTB4) می‌شود. در گذشته به مجموع لکوترین‌های C4، D4 و E4، **ماده با واکنش آهسته آنافیلاکسی[۴] (SRS-**

1- prostaglandins
2- thromboxanes
3-leukotrienes
4-slow reacting substance of anaphylaxis

A) اتلاق می‌شد. LTB4 جاذب شیمیایی نوتروفیل‌ها می‌باشد. لکوترین‌ها توسط منوسیت‌ها، ماکروفاژها و ماست‌سل‌ها تولید می‌شوند.

- برخی سایتوکاین‌ها واسطه‌های التهاب می‌باشند

برخی از سایتوکاین‌ها مثل IL-12, TNF-α, IL-b, IL-1 در ایجاد پاسخ‌های التهابی حاد و مزمن دخالت دارند. برخی از آثار این سایتوکاین ها در جدول ۳-۱۳ فهرست شده است. علاوه بر این، IFN-γ نیز در پاسخ‌های التهابی مزمن شرکت دارد. IL-12 تمایز زیر مجموعه T_H1 پیش‌التهابی را تحریک می‌کند.

- فرآیند التهاب

التهاب یک پاسخ فیزیولوژیک به محرک‌های متنوعی مثل عفونت‌ها و آسیب‌های بافتی می‌باشد. به طور معمول، یک پاسخ التهابی حاد، یک مرحله سریع وشدید با دوره کوتاه می‌باشد. التهاب حاد معمولاً با یک واکنش سیستمیک تحت عنوان پاسخ فاز حاد همراه است که تغییر سریع در میزان چندین پروتئین پلاسمایی از مشخصات آن می‌باشد. در برخی بیماری‌ها تداوم فعالیت ایمنی می‌تواند منجر به التهاب مزمن شود که گاهی نتایج پاتولوژیک را به همراه دارد.

- نقش اولیه و مهم نوتروفیل‌ها

در مراحل اولیه پاسخ التهابی، اکثریت سلول‌های نفوذیافته به بافت، نوتروفیل‌ها می‌باشند. نفوذ نوتروفیل‌ها به بافت در ۶ ساعت اول پاسخ التهابی به حداکثر خود می‌رسد. به این منظور، تولید نوتروفیل‌ها در مغز استخوان افزایش می‌یابد. نوتروفیل‌ها مغز استخوان را ترک کرده و وارد گردش خون می‌شوند.در پاسخ به واسطه‌های التهابی، سلول‌های اندوتلیال

عروقی عرضه P و E سلکتین را افزایش می‌دهند. نوتروفیل‌هـای در گـردش موسـین‌هـایی مانند PSGL-1 یا تتراساکارید های سیالیل لویسa وسیالیل لویس x را عرضه می‌کنند کـه به P و E سلکتین متصل می‌شوند.

با غلتیدن نوتروفیل‌ها روی اندوتلیوم عروق، کموکاین‌های مانند IL-8 روی نوتروفیل‌ها اثر کرده و با واسطه پروتئین G، پیام‌هایی را ایجاد می‌کنند که موجـب تغییـر سـاختار فضـایی اینتگرین‌ها و اتصال آنها به اندوتلیوم میشـود و در نهایـت نوتروفیـل‌هـا از میـان انـدوتلیوم مهاجرت می‌کنند (شکل ۵-۱۳).

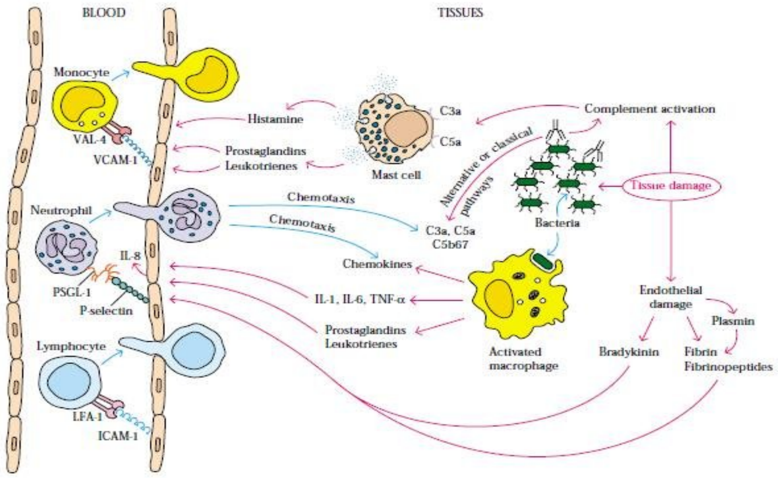
در بافت‌ها، نوتروفیل‌های فعال شده که مقادیر بالایی پذیرنده کموکاین را عرضه کرده‌اند، در جهت افزایش شیب غلظت مواد جاذب شیمیایی مهاجرت می‌کنند. واسطه‌هـای التهـابی که برای نوتروفیل‌ها کموتاکتیک می‌باشند، شامل چندین سایتوکاین، اجزای کمپلمان (C3a, C5a, C5b67)، فیبرینوپپتیدها، پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها و برخی مولکول های رها شده توسط میکروارگانیسم‌ها مانند پپتیدهای فرمیل متیونین می‌باشند. میزان پذیرنده‌هـای Fc و کمپلمان در نوتروفیل‌های فعال شده افزایش می‌یابد که ایـن سـلول‌هـا را بـرای فاگوسـتیوز پاتوژن‌هایی که توسط اجزای کمپلمان یا آنتی‌بادی پوشیده شده‌اند، بسیار کارآمدتر می‌کند.

- پاسخ التهابی موضعی

نشانه‌های یک پاسخ التهابی حاد، برای اولین بار تقریباً ۲۰۰۰ سال پیش توصیف شـد کـه شامل تورم، قرمزی، گرما، درد و فقدان عملکرد می‌باشد. دقایقی پس از آسیب، قطر رگ‌هـا افزایش می‌یابد که سبب افزایش حجم خون وکاهش جریان خـون در آن ناحیـه مـی‌شـود. افزایش حجم خون، بافت را گرم کرده و عامل قرمزی آن نیز می‌باشد. همچنین نفوذپذیری عروقی نیز افزایش می‌یابد که منجر به نشست مایع از عروق خونی به خصوص وریدچه‌های پس مویرگی می‌شود. در نتیجه، مایع در بافت تجمع می‌یابد (ادم[1]) و در برخی موارد، خروج

1- edema

لکوسیت‌ها از رگ در تورم و سرخی مشارکت دارد (شکل ۱۱-۱۳). چند ساعت پس از شروع تغییرات عروقی، نوتروفیل‌ها به سلول‌های اندوتلیال چسبیده و از جریان خون به سمت بافت‌ها مهاجرت می کنند (شکل ۱۳-۱۳).



شکل مروری ۱۳-۱۳: سلول ها و واسطه های دخیل در یک پاسخ التهابی موضعی و حاد.

این نوتروفیل‌ها، پاتوژن‌های مهاجم را بلعیده و واسطه‌های دخیل درپاسخ‌های التهابی را رها می‌کنند. در بین این واسطه‌ها، پروتئین های التهابی ماکروفاژ (MIP-1α, MIP-1β) و کموکاین‌ها که ماکروفاژها را به محل التهاب جذب می‌کنند، وجود دارند. ماکروفاژها حدوداً ۵ تا ۶ ساعت پس از شروع پاسخ التهابی به محل التهاب می‌رسند. این ماکروفاژها، فعال شده وقدرت فاگوستیوز بالایی دارند و مقادیر فراوانی از واسطه‌ها و سایتوکاین‌های دخیل در پاسخ‌های التهابی را رها می‌کنند.

ماکروفاژهای بافتی فعال، سایتوکاین‌های TNF-α, IC-6, IL-1را ترشح می‌کنند که عامل بسیاری از تغییرات موضعی و سیستمیک می‌باشند (جدول ۳-۱۳). هر سه سایتوکاین به صورت موضعی، انعقاد و افزایش نفوذپذیری عروق را تحریک می‌کنند. TNF-α, IL-1 افزایش عرضه مولکول های چسبان اندوتلیال عروق را القا می‌کنند. برای مثال TNF-α،

عرضه E سالکتین و IL-1 بیان VCAM-1, ICAM-1را تحریک می‌کنند. نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها و لنفوسیت‌های در حال گردش، این مولکول‌ها را روی دیواره عروق شناسایی کرده به آنها اتصال یافته و سپس از خلال دیواره عروق به سمت فضاهای بافتی مهاجرت می‌کنند.

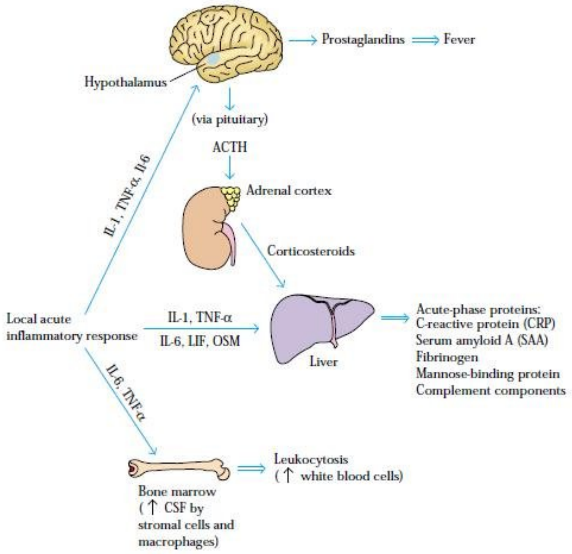
پاسخ التهابی موضعی می‌تواند بدون درگیری کل سیستم ایمنی انجام گیرد. با این حال، در بیشتر موارد، سایتوکاین‌های رها شده در محل التهاب سبب تسهیل چسبندگی سلول‌های ایمنی به سلول‌های اندوتلیال و مهاجرت آنها از خلال دیواره عروق به فضاهای بافتی می‌شوند. بنابراین، لنفوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها به جایگاه تخریب وارد می‌شوند و در آنجا به پاکسازی آنتی‌ژن و ترمیم بافت می‌پردازند.

دوره و شدت پاسخ التهابی حاد موضعی به منظور جلوگیری از تخریب بافتی و تسهیل مکانیسم‌های ضروری در ترمیم بافتی، بایستی به دقت تنظیم شوند TGF-β در محدود سازی پاسخ التهابی نقش مهمی برعهده دارد و همچنین موجب افزایش تجمع و تکثیر فیبروبلاست‌ها و رسوب ماتریکس خارج سلولی می‌شود. مراحل چسبندگی لکوسیت‌ها یکی از مهمترین مراحل در پاسخ التهابی می‌باشد. نقص در چسبندگی مناسب لکوسیت‌ها می‌تواند منجر به بروز بیماری شود (تمرکز بالینی).

- پاسخ فاز حاد سیستمیک

پاسخ التهابی موضعی، با پاسخ سیستمیکی تحت عنوان **پاسخ فاز حاد**[1] همراه است (شکل ۱۴-۱۳).

1-acute phase response



شکل مروری ۱۴-۱۳: اندام ها و واسطه های دخیل در پاسخ فاز حاد سیستمیک.

این پاسخ با القای تب، افـزایش تولیـد هورمـون‌هـاییماننـد ACTH و هیـدروکورتیزون، لکوسیتوز و تولید مقادیر بالایی **از پروتئین‌هـای فـاز حـاد**[1] **(APP)** توسـط کبـد مشـخص می‌شود. بالا رفتن دمای بدن مانع رشد شماری از پاتوژن‌ها شده و پاسخ ایمنی علیه پـاتوژن را افزایش می‌دهد.

پروتئین واکنشگر C (CRP) یکی از پروتئین‌های فازحاد می‌باشد که میزان سـرمی آن در طول پاسخ فاز حاد ۱۰۰۰ برابر افزایش می‌یابد. این پروتئین از ۵ زنجیره پلی پپتیدی یکسان که به شکل غیر کووالان به یکدیگر اتصال یافته‌انـد، تشـکیل شـده اسـت. CRP بـه طیـف وسیعی از میکروارگانیسم‌ها اتصال یافته و موجب فعال شدن کمپلمان می‌شود، این پـروتئین سبب رسوب اپسونین C3b روی سطح میکروارگانیسم ها می‌گردد. پـس از آن، سـلول‌هـای

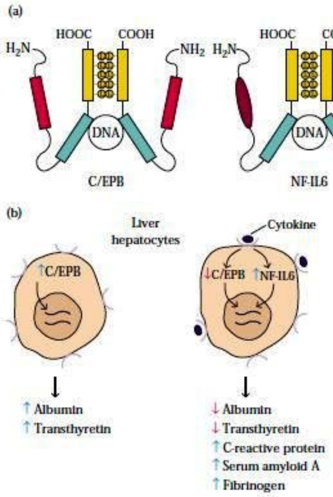
1-ocute phase proteins

بیگانه‌خوار حاوی پذیرنده C3b می‌توانند به سادگی میکروارگانیسم‌های پوشیده شده را فاگوستیوز کنند.

بسیاری از آثار پاسخ فاز حاد در نتیجه همکاری IFN-γ, TNF-α, IL-1 می‌باشد (شکل ۱۴-۱۳). هر کدام از این سایتوکاین‌ها روی هیپوتالاموس اثر کرده و باعث القای تب می‌شوند. در خلال ۱۲ تا ۱۴ ساعت پس از شروع پاسخ التهابی فاز حاد،افزایش سطح IFN-γ, TNF-α, IL-1 سبب تحریک تولید APPها توسط سلول‌های کبدی می‌شود. TNF-α همچنین روی سلول‌های اندوتلیال عروقی و ماکروفاژها اثر کرده و ترشح عوامل محرک کلونی (M-CSF، G-CSF و GM-CSF) را القا می‌کند. این CSFها خونسازی را تحریک کرده وسبب افزایش موقتی تعداد سلول‌های سفید خون می‌گردند.

حداقل پنج سایتوکاین TNF-α، IL-1، IL-6، LIF و OSM توانایی هم پوشانی برای تحریک تولید APPها توسط کبد را دارند؛ این امر به دلیل القای عامل نسخه‌برداری مشترکی با نام NF-IL6 می‌باشد که پس از واکنش هر کدام از این سایتوکاین‌ها با پذیرنده خود به وجود می‌آید. توالی اسید آمینه NF-IL6 کلون شده با توالی C/EBP (یک عامل نسخه‌برداری اختصاصی کبد) همسانی زیادی دارد (شکل ۱۵-۱۳).

C/EBPکه تولید آلبومین وترانس تیرتین را تحریک می کند، پیوسته توسط هپاتوسیت‌ها تولیدمی‌شود. در زمان ایجاد پاسخ التهابی و واکنش سایتوکاین‌هایی که روی هپاتوسیت‌های کبدی پذیرنده دارند، عرضه NF-IL6 افزایش و C/EBPکاهش می‌یابد (شکل ۱۵-۱۳). رابطه معکوس بین این دو عامل نسخه‌برداری، مسئول کاهش میزان پروتئین‌هایی مثل آلبومین و ترانس تیرتین و افزایش APPها در طول پاسخ‌های التهابی می‌باشد.



شکل ۱۵-۱۳: مقایسه ساختار و عملکرد C/EBP و NF-IL-6. (a) این عوامل نسخه برداری پروتئین های دایمر می باشند. (b) C/EBP از لحاظ ساختاری در هپاتوسیت های کبد بیان شده و نسخه برداری ژن های آلبومین و ترانس تیرتین را افزایش می دهد.

تمرکز بالینی

نقص چسبندگی لکوسیتی (LAD)در انسان و گاو

سیستم ایمنی از التهاب برای تجمع ترکیبات یک پاسخ کارآمد و تمرکز این منابع در محل عفونت استفاده می‌کند. التهاب، پیچیده بوده و شامل افزایش نفوذپذیری عروق، خروج پروتئین‌های پلاسما و تجمع سلول‌های التهابی می‌باشد. مواد جاذب شیمیایی، عناصر کلیدی در فراخوانی لکوسیت‌ها به محل التهاب می‌باشند که شامل IL-8، MCP-1، MIP-1 و C5a می‌باشند. مواد جاذب شیمیایی، پیام‌هایی را به لکوسیت‌ها مخابره می‌کنند که باعث می‌شود آنها محکم‌تر به سطح عروق اتصال یابند و با عبور از بین سلول‌های اندوتلیال به سمت بافت‌ها مهاجرت کنند. حرکت آنها به سمت جایگاههای التهاب توسط شیب غلظت مواد جاذب شیمیایی هدایت می‌شود. بازیگران اصلی در وقایع چسبندگی و خروج از رگ، مولکول‌های اینتگرینی هترو دایمر سطح لکوسیت‌های مهاجر می‌باشند. (LFA-1)

CD11a/CD18، CD11b/CD18 (Mac-1 یـا CR3) و CD11c/CD18(P150,95 یـا CR4) نمونه‌هایی از آنها می‌باشند. در ۱۹۷۹، مقاله‌ای تحت عنوان « تـأخیر در جـدا شـدن بند ناف، عفونت منتشر و نقص در حرکت نوتروفیل» در یک مجله انگلیسی به نـام لنسـت چاپ شد. این اولین سری گزارشاتی بود که هر ساله برای توصیف بیمـاران مبـتلا بـه یـک بیماری اتوزومی مغلوب نادر چاپ می‌شوند. این بیماری ابتدا در عفونت بند ناف دیده شـد. اگر چه استعداد این افراد برای ابتلا به عفونت‌های ویروسی مانند افراد طبیعی می‌باشد، ولی افراد مبتلا اغلب از عفونت‌های راجعه و مزمن باکتریایی رنج می‌برند. مطالعات ایمنی دقیـق روی این بیماران نشان داد که سطح Igهای آنها درحد طبیعی می‌باشد و سـلول‌هـای T،B و NKآنها عملکرد طبیعی دارند. با این حال، آزمایش مهاجرت لکوسیتی در پاسخ به صـدمه بافتی، علت بیماری این افراد را آشکار کرد.

یکی از روش‌های ارزیابی میزان مهاجرت لکوسیتی، خراش ملایم پوسـت بـازو مـی‌باشـد. جمعیت سلولی که به سوی ناحیه خراشیده حرکت می‌کنند، بوسیله بـدام انـدازی برخـی از آنها روی لام‌های شیشه‌ای، نمونه‌گیری می‌شوند. معمولاً هر لام دو ساعت در محل گذاشته می‌شود و سپس انکوبه می‌گردد. این فرآیند ۴ مرتبه طی ۸ ساعت تکرار می‌شود. لام‌هـا در زیر میکروسکوپ از نظر چسبندگی لکوسیت‌ها بررسی می شوند. در اشخاص طبیعی، پاسـخ سیستم ایمنی با حضور لکوسیت‌ها روی اسلاید مشخص می‌شود ولی در بیماران مورد نظـر، لام‌ها فاقد لکوسیت می‌باشند. بررسی لکوسیت‌های این بیماران، فقدان CD18 را آشکار کرد که یک ترکیـب ضـروری در تعـدادی از اینتگـرین‌هـا مـی‌باشـد. ایـن بیمـاران از نـاتوانی لکوسیت‌های خود در مهاجرت به جایگاه التهاب بواسطه چسبندگی رنج می‌برند. بـه همـین دلیل نام این سندرم را نقص چسبندگی لکوسیتی (LAD)گذاشته‌اند.

این بیماری تنها منحصر به انسان نبوده و یک نمونه بسیار مشـابه بـا نـام بیمـاری نقـص چسبندگی لکوسیتی گاوی (BLAD) نیز شناخته شده است که در احشام رخ می‌دهد. عامل LAD در این حیوانات مشابه علت LADدر انسان‌ها مـی‌باشـد. دلیـل تفـاوت شـیوع ایـن

بیماری در برخی گله‌ها چه می‌تواندباشد؟ شیوع این بیماری درگاوها از نظر اقتصادی بسیار با اهمیت می‌باشد. این امر به دلیل درجه بالای درونزادی موجود دربین گله‌ها می‌باشد. در اوایل سال ۱۹۹۰ در برخی کشورها شیوع BLAD ۱۰٪ در گله‌های شیرده بود.

با کلون سازی ژن CD18 گاوی امکان طراحی روش‌های PCR برای تشخیص شکل ناهنجار این ژن به دست آمد. امروزه غربالگری آلل BLAD امکان پذیر می‌باشد. در نتیجه گاوهای نر حامل ژن BLAD شناسایی شده و از جمعیت پرواری حذف می‌شوند. این کار منجر به کاهش فوق‌العاده موارد جدید BLAD و کاهش شیوع عمومی آلل BLADدر جمعیت گله ها می‌گردد.

- التهاب مزمن در نتیجه پایداری آنتی‌ژن شکل می‌گیرد.

برخی از میکروارگانیسم‌ها قادرند از دست پاکسازی سیستم ایمنی فرار کنند. چنین ارگانیسم‌هایی اغلب پاسخ‌های التهابی مزمن را القا می‌کنند که سبب آسیب بافتی جدی می‌شوند. التهاب مزمن همچنین در برخی از بیماری‌های خود ایمنی نیز دیده می‌شود. در آخر این که التهاب مزمن در تخریب بافتی حاصل از انواع سرطان‌ها نیز دخیل می‌باشند.

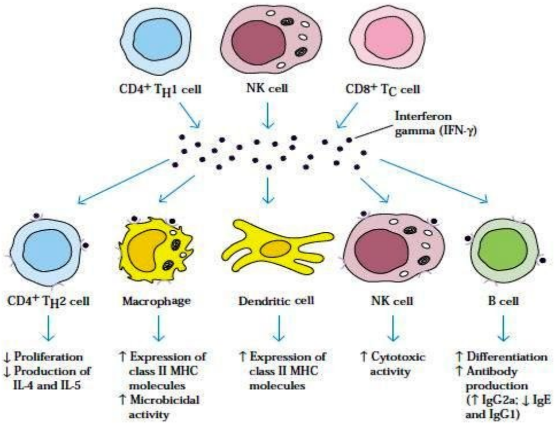
تجمع و فعال شدن ماکروفاژها از مشخصات التهاب مزمن می‌باشد. سایتوکاین‌های رها شده از ماکروفاژهایی که به طور مزمن فعال شده‌اند سبب تحریک تکثیر فیبروبلاست‌ها و تولید کلاژن می‌شود. یک نوع اسکار بافتی درمحل التهاب مزمن طی فرآیندی با نام فیبروز[1] ایجاد می‌شود. همچنین التهاب مزمن می‌تواندمنجر به تشکیل گرانولوما[2] شود. مرکز گرانولوما معمولاً حاوی سلول‌های غول آسای چند هسته‌ای می‌باشد که از الحاق ماکروفاژهای فعال شده به وجود آمده است. این سلول‌های غول‌آسا معمولاً با ماکروفاژهای

1- fibrosis
2-granuloma

بزرگ تغییرشکل یافته که شبیه سلول های اپی تلیال هستند (سلول‌های اپی تلوئید) احاطه شده‌اند.

– نقش TNF-α و IFN-γ در التهاب مزمن

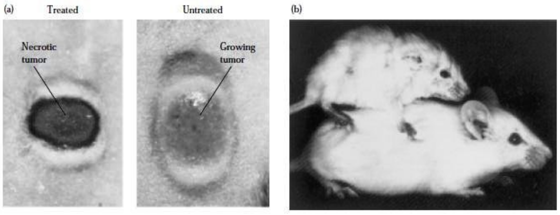
TNF-α و IFN-γ نقش اساسی در تولید پاسخ‌های التهابی دارند. IFN-γ توسط سلول‌های T_H1، NK و Tc و TNF-α توسط ماکروفاژهای فعال ترشح می‌شوند. IFN-α و IFN-β توسط سلول‌های آلوده به ویروس ترشح شده و اثر محافظتی ضد ویروس بر روی سلول‌های مجاور دارند. نوع IFN تولیدی دقیقاً وابسته به نوع سلول آلوده می‌باشد. IFN-α توسط لکوسیت‌ها و IFN-β به مقدار زیاد توسط فیبروبلاست‌ها ساخته می‌شود. IFN-γ منحصراً توسط سلول‌های T و NK تولید می‌شود و عملکردهای چندگانه‌ای دارد (شکل ۱۶-۳).



شکل ۱۶-۱۳: خلاصه فعالیت چندگانه IFN-γ.

یکی از قوی‌ترین اثرات IFN-γ توانایی فعال‌سازی ماکروفاژها می‌باشد. در ماکروفاژهای فعال، عرضه مولکول‌های MCH-II، تولید سایتوکاین‌ها و فعالیت میکرب‌کشی افزایش یافته است که در نتیجه آنها را در عرضه آنتی‌ژن و کشتار پاتوژن‌های داخل سلولی کارآمدتر می‌سازد. یکی از سایتوکاین‌های ترشح شده توسط ماکروفاژها، TNF-α می‌باشد این

سایتوکاین مستقیماً برای برخی از سلول‌های توموری سایتوتوکسیک می‌باشد ولی بر روی سلول‌های طبیعی اثر ندارند (شکل ۱۷-۱۳).



شکل ۱۷-۱۳: فعالیت های زیستی TNF-α. یک تومور سرطانی در یک موش که اندوتوکسین به آن تزریق شده است، نکروز هموراژیک را نشان می دهد. اندوتوکسین موجب تولید TNF-α می شود که تومور را تخریب می کند. (b) موش ترانس ژنیک (بالا) حامل ترانس ژن TNF-α به شدت تحلیل یافته است.

با این وجود، روش‌های ایمونوتراپی استفاده از TNF-α در درمان سرطان نا امید کننده بوده است. همچنین چندین مشاهده نشان داده است که TNF-α سبب تحلیل بافتی می‌شود. برای مثال، موش‌های با ژن انتقالی TNF-α شدیداً تحلیل می‌روند (شکل ۱۷-۱۳). فعال شدن ماکروفاژها توسط IFN-γ سبب افزایش نسخه‌برداری از ژن‌های TNF-α و افزایش پایداری mRNA آن می‌شود. هر دوی این تأثیرات سبب افزایش تولید TNF-α می‌شوند. TNF-α به صورت هم‌افزایی با IFN-γ در آغاز پاسخ التهابی مزمن نقش دارند. هر دو سایتوکاین با یکدیگر سبب افزایش زیاد ICAM-1، E سلکتین و MHC-Iمی‌شوند. افزایش مولکول‌های چسبان بین سلولی، سبب تسهیل فراخوانی سلول‌های بسیاری در پاسخ التهابی مزمن می‌گردد.

- ظهور ساختارهای شبه HEV در بیماری‌های التهابی مزمن

مطالعات اخیر نشان داده است که سلول‌های اندوتلیال فربه‌ای (همانند HEV) در شبکه عروقی ساختارهای لنفاوی در عفونت‌های مزمن ظاهر می‌شوند. این نواحی شبه HEV که

جایگاه خروج از رگ لنفوسیت‌ها در میان بافت‌های ملتهب می‌باشند، GlyCAM-1، MadCAM-1 و CD34 که اغلب روی HEVهای طبیعی حضور دارند را بیان می‌کنند.

چندین سایتوکاین التهابی خصوصاً IFN-σ و TNF-α ممکن است در القای نواحی شبه HEV در شبکه عروقی نقش داشته باشند. این نواحی در تعدادی از بیماری‌های التهابی مزمن مانند آرتریتروماتوئید، بیماری کرون، کولیت اولسراتیو، بیماری گریوز، تیروئیدیت هاشیموتو و دیابت ملیتوس دیده شده‌اند. (جدول ۴-۱۳).

TABLE 13-4 Chronic inflammatory diseases associated with HEV-like vasculature

Disease	Affected organ	Plump endothelium	Mucin-like CAMs on endothelium*
Crohn's disease	Gut	+	+
Diabetes mellitus	Pancreas	+	+
Graves' disease	Thyroid	+	+
Hashimoto's thyroiditis	Thyroid	+	+
Rheumatoid arthritis	Synovium	+	+
Ulcerative colitis	Gut	+	+

*Includes GlyCAM-1, MAdCAM-1, and CD34.
SOURCE: Adapted from J. P. Girard and T. A. Springer, 1995, *Immunology. Today* 16:449.

- عوامل ضد التهاب

اگر چه تکوین یک پاسخ التهابی مؤثر نقش مهمی در دفاع بدن بازی می‌کند، ولی این پاسخ برخی موارد می‌تواند مضر باشد. آلرژی‌ها، بیماری‌های خود ایمن، عفونت‌های میکربی، پیوند اعضا و سوختگی‌ها می‌توانند پاسخ التهابی مزمن ایجاد کنند. روش‌های درمانی مختلفی برای کاهش دوره طولانی پاسخ‌های التهابی و عوارض ناشی از آنها در دسترس است.

- آنتی بادی درمانی و کاهش خروج از رگ لکوسیت‌ها

به دلیل این که پدیده خروج از رگ، یکی از بخش‌های مهم پاسخ التهابی می‌باشد، ممانعت از این فرآیند یکی از روش‌های درمانی کاهش التهاب می‌باشد. از نظر

تئوری،خروج ازرگ لکوسیت می‌تواند کاهش یابد. برای مثال، در مدل‌های حیوانی، آنتی‌بادی ضد LFA-1 برای کاهش حضور نوتروفیل‌ها در بافت‌های ملتهب استفاده شده است. همچنین آنتی‌بادی ضد ICAM-1 با برخی موفقیت‌ها در مهار نکروز بافت ها در سوختگی‌ها و کاهش احتمال رد پیوند کلیه در مدل‌های حیوانی به کار رفته است. نتایج استفاده از این آنتی‌بادی‌ها، محققان را برای درمان بیماران پیوند کلیه تشویق نمود.

آزمایشات بالینی، بهبودی واضحی را در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس عود شونده، بیماری کرون و آرتریت روماتوئید در صورت درمان با آنتی‌بادی‌هایی که اینتگرین $\alpha 4$ (زیر واحد VLA-4) را مهار می‌کنند. نشان داده است وپسوریازیس شدید می‌تواند در صورت درمان با آنتی‌بادی‌های مهار کنندهٔ اینتگرین αL (یکی از زیر واحدهای LFA-1) به فرم متوسط تبدیل شود.

مهار VLA-4 توسط برخی از این آنتی‌بادی‌ها، منجر به تشکیل پاسخ T_H1 می‌شود و نتیجه مناسبی در بیماری هایی که قبلاً پاسخ غالب از نوع سلول‌های T_H1 بوده است را نمی‌دهد. در آزمایشات دیگر، سه بیمار دریافت کنندهٔ آنتی‌بادی ضد $\alpha 4$ در MS یا بیماری کرون مبتلا به لکوآنسفالوپاتی ویروسی شدند؛ احتمالاً به دلیل کاهش مهاجرت سلول‌های ایمنی به جایگاه سلول‌های عصبی، ویروس منتشر شده است. این مولکول‌های چسبان قبل ازاین که مهار شوند، استفاده‌های بی‌شماری در بدن داشته و آثار جانبی مربوط به تداخل عملکرد این مولکول‌های چسبان مستلزم شناخت دقیق‌تری می‌باشد.

- کورتیکواستروئیدها داروهای ضد التهاب قدرتمندی می‌باشند

کورتیکواستروئیدها شامل پردنیزون، پردنیزولون و میتل پردنیزولون می‌باشند. این عوامل ضد التهابی قدرتمند، آثار متنوعی در کاهش تعداد و فعالیت سلول‌های سیستم ایمنی نشان می‌دهند. درمان کورتیکواستروئیدی سبب کاهش تعداد لنفوسیت‌های درگردش نمی‌شود. این عمل در نتیجه لیزالقایی لنفوسیت‌ها با واسطه استروئیدها (لنفولیز) یا تغییر الگوی گردش

لنفوسیت‌ها انجام می‌پذیرد. در جوندگان، کورتیکواستروئیدها سبب القای مرگ برنامه‌ریزی شده در تیموسیت‌های نابالغ می‌شوند، در حالی که تیموسیت‌های بالغ به این فعالیت مقاوم می‌باشند. مراحل دخیل در القای آپوپتوز توسط کورتکیواستروئیدها هنوز شناسایی نشده است. در انسان، خوکچه هندی و میمون، کورتیکواستروئیدها موجب آپوپتوز نمی‌شوند بلکه الگوی گردش لنفوسیت را تحت تاثیر قرار می‌دهند.

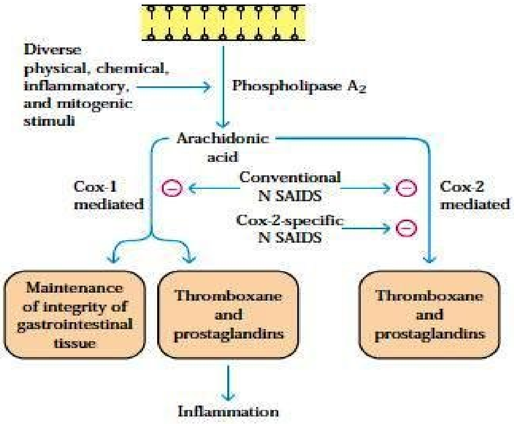
شبیه سایر هورمون‌های استروئیدی، کورتیکواستروئیدها نیز آبگریز بوده و می‌توانند از خلال غشای پلاسمایی عبور کنند و به پذیرنده خود در سیتوزول اتصال یابند. سپس مجموعه هورمون- پذیرنده به داخل هسته حمل شده و در آنجا به توالی‌های تنظیمی DNA متصل گردیده و سبب کاهش یا افزایش نسخه‌برداری می‌شود. مشخص شده که کورتیکواستروئیدها سبب افزایش نسخه‌برداری از مهار کننده NF-kB (IkB) می‌شوند.

کورتیکواستروئیدها همچنین فعالیت بیگانه‌خواری و کشتار ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را کاهش می‌دهند. به علاوه، آنها کموتاکسی را کاهش می‌دهند، به طوری که سلول‌های التهابی کمتری به جایگاه فعالیت سلول‌های T_H جذب می‌شوند. در حضور کورتیکواستروئیدها عرضه MHC-II و تولید IL-1 توسط ماکروفاژها به شدت کاهش می‌یابد.

- NSAID ها ضد درد و ضد التهاب می‌باشند

از زمان بقراط، عصاره پوست درخت بید برای تسکین درد استفاده می‌شده که ترکیب فعال آن (سالیسیلات) در آسپرین نیز یافت می‌شود که تنها یکی از چندین داروی ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAID) می‌باشد. NSAIDها یکی از شایع‌ترین داروهای تجویزی برای درمان درد و التهاب می‌باشند. مشخص شده است که مکانیسم‌های اصلی این داروها، مهار مسیر سیکلواکسیژناز می‌باشد. کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها، افزایش نفوذپذیری عروقی و کموتاکسی نوتروفیل‌ها در پاسخ التهابی را محدود می‌سازد. همان‌طور که شکل

۱۸-۱۳ نشان می‌دهد، مسیر سیلکواکسیژناز با واسطه دو آنزیم سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ (Cox-1, Cox2) میانجی‌گری می‌شود.



شکل ۱۸-۱۳: مهار سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ توسط NSAID ها.

هر چند که NSAID هایی مانند آسپیرین، تیلنول، ایبوپروفن، ناپروکسین و غیره به طور معمول برای درمان امراضی همچون آرتریت، صدمات بافتی و کمردرد تجویز می‌شوند، ولی آثار جانبی آنها، استفاده از آنها را محدود می‌کند. آثار جانبی آنها شامل تهوع، دردشکم و در موارد جدی خونریزی، سوراخ شدن معده یا لوله‌های گوارشی فوقانی می‌باشد. تحقیقات در مورد مکانیسم NSAIDها، مزایا و معایب بسیاری از آنها را روشن ساخته است. اگرچه اغلب NSAIDها، هر دونوع Cox-1 و Cox-2 را مهار می‌کنند ولی مهار Cox-2 مسئول آثار ضد التهابی آنها می‌باشد. این تشخیص منجر به طراحی و تولید نسل جدیدی از NSAIDها شد که به طور اختصاصی Cox-2 را مهار کرده و اثر اندکی روی فعالیت Cox-1 دارند. عملکرد این داروها در شکل ۱۸-۱۳ نشان داده شده است.

هر چند که داروهای جدید به منظور استفاده برای بیمارانی در معرض خطر آثار جانبی معدی- روده‌ای طراحی شده است ولی شیوع استفاده از آنها بسیار بالاست. متعاقباً اطلاعات

بالینی به دست آمده از بیمارانی که بازدارنده‌های جدید اختصاصی Cox-2 را مصرف کرده بودند، آثار جانبی قلبی-عروقی مثل حملات قلبی یا سکته را نشان داد. Vioxx که به منظور استفاده افراد مستعد به آثار جانبی معدی – روده‌ای طراحی شده بود در سال ۲۰۰۴ توسط شرکت سازنده به دلیل ارتباط آن با حوادث قلبی – عروقی، به صورت داوطلبانه از بازار جمع‌آوری شد. اخیراً بازدارنده‌های اختصاصی Cox-2 تنها برای استفاده در خط دوم یا سوم درمان توصیه می‌شوند.

- خلاصه

- گردش پیوسته لنفوسیت‌ها بین خون و لنف احتمال مواجهه تعداد اندک لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن را با آنتی‌ژن افزایش می‌دهد.
- مهاجرت لکوسیت‌ها به بافت‌های ملتهب یا اندام‌های لنفاوی، نیازمند واکنش بین مولکول‌های چسبان(CAMها) روی اندوتلیال عروقی و سلول‌های در گردش می‌باشد.
- اغلب CAM ها در یکی از چهار خانواده سلکتین‌ها، شبه موسین‌ها، اینتگرین‌ها یا خانواده بزرگ Ig طبقه‌بندی می‌شوند. سلکتین‌ها با CAM های شبه موسین واکنش می‌دهند و اعضای هر دو خانواده روی لکوسیت‌ها و اندوتلیوم عروقی عرضه می‌شوند. اینتگرین‌های سطح لکوسیت‌ها با CAMهای خانواده بزرگ Ig روی سلول‌های اندوتلیال واکنش می‌دهند.
- خروج نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها از رگ طی چهارمرحله غلتیدن، فعال شدن، توقف و اتصال و مهاجرت از خلال اندوتلیال صورت می‌پذیرد. نوتروفیل‌ها معمولاً اولین سلول‌هایی هستند که از گردش خون به سمت جایگاه التهاب حرکت می‌کنند.
- برخلاف نوتروفیل‌ها، جمعیت‌های متنوعی از لنفوسیت‌ها به طور تمایزی به بافت‌های مختلف می‌روند. پذیرنده‌های لانه‌گزینی روی لنفوسیت‌هابا مولکول‌های چسبان ویژه

بافت که آدرسین‌های عروقی نامیده می‌شوند و روی HEVهای اعضای لنفاوی و اندوتلیوم بافت‌های ثالث فوق لنفاوی قرار دارند، اتصال می‌یابند.

- لنفوسیت‌های دست نخورده در اعضای لنفاوی ثانویه از طریق خروج از میان HEV ها لانه‌گزینی می‌کنند، در حالی که لنفوسیت‌های اجرایی به طور انتخابی در اندوتلیوم عروقی ملتهب لانه‌گزینی می‌کنند.
- التهاب یک پاسخ فیزیولوژیک می‌باشد که با تحریکات مختلفی مانند صدمات بافتی و عفونت ایجاد می‌شود. پاسخ التهابی حاد به دو شکل موضعی وسیستمیک وجود دارد. پاسخ موضعی زمانی آغاز می‌شود که بافت و اندوتلیوم، تخریب شده و تشکیل واسطه‌های آنزیمی پلاسما را تحریک می‌کنند و این امر سبب وازودیلاتاسیون و افزایش نفوذپذیری عروق می‌شود.
- چندین نوع واسطه در پاسخ التهابی نقش دارند. کموکاین‌ها، جاذبین شیمیایی و مولکول‌های فعال کننده لکوسیت‌ها در طی پدیده خروج از رگ دخیل می‌باشند. واسطه‌های آنزیمی پلاسمایی سبب ایجاد برادی کینین و فیبرینوپپتیدهایی می‌شوند که نفوذپذیری عروق را افزایش می‌دهند. پلاسمین، آنزیم پروتئولیتیک می‌باشد که لخته فیبرینی را به محصولات کموتاکتیک تجزیه کرده و کمپلمان را فعال می‌نماید و اجزای مختلف کمپلمان به عنوان آنافیلاتوکسین، اپسونین و جاذب شیمیایی برای نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها عمل می‌کنند. واسطه‌های لیپیدی التهاب شامل ترومبوکسان‌ها، پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها و PAF می‌باشند. سه سایتوکاین Il-1، IL-6 و TNF-α بسیاری از جنبه‌های پاسخ التهابی حاد سیستمیک و موضعی را میانجی‌گری می‌کنند.
- فعال شدن ماکروفاژهای بافتی و دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها منجر به رهاسازی واسطه‌های التهابی بی‌شماری می‌شود. برخی از آنها پاسخ فازحاد را القا می‌کنند که شامل ایجاد تب، لکوسیتوز و تولید کورتیکواستروئیدها و پروتئین‌های فاز حاد می‌شوند.

- پاسخ التهابی مزمن ممکن است باآلرژی‌ها، بیماری‌های خود ایمن، عفونت‌های میکربی، پیوند اعضا و سوختگی‌ها همراه باشد. از درمان‌های دارویی مانند کورتیکواستروئیدها و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) به طور شایع برای تسکین درد و التهاب استفاده می‌شود.

سئوالات درسی

۱- کدام یک از جملات زیر درست و کدام یک نادرست می‌باشند. اگر شما فکر می‌کنید که جمله‌ای نادرست است، دلیل خود را بیان کنید.

الف) کموکاین‌ها تنها برای لنفوسیت‌ها جاذب شیمیایی می‌باشند.

ب) اینتگرین‌های حاوی β2، روی لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال عرضه می‌شوند.

پ) در پدیده خروج لکوسیت‌ها از رگ، واکنش‌های متعددی بین مولکول‌های چسبان دخیل هستند.

ت) اغلب اعضای لنفاوی ثانویه حاوی HEV می‌باشند.

ث) CAMهای شبه موسین با سلکتین ها واکنش می‌دهند.

ج) پاسخ التهابی حاد تنها یک تأثیر موضعی روی ناحیه‌ای از بافت آسیب دیده یا عفونی دارد.

چ) Mad CAM-1 یک مولکول چسبان اندوتلیالی می‌باشد که به L سلکتین و چندین نوع اینتگرین اتصال می‌یابد:

۲-واسطه‌های التهابی مختلف، عرضه ICAM ها را روی طیف وسیعی از بافت‌ها تحریک می‌کنند. این تحریک چه تأثیری درتمرکز سلول‌های ایمنی در محل می‌تواند داشته باشد؟

۳- پدیده خروج نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌ها از رگ توسط مکانیسم‌های مشابهی انجام می‌گیرد. هر چند که برخی از تفاوت‌ها، متمایز کننده این دو فرآیند می‌باشند.

الف) چهار مرحله اصلی خروج از رگ را نام ببرید.

ب)در کدام مرحله احتمال خروج نوتروفیل از رگ بیشتر می‌باشد؟ چرا؟

ت) زیر جمعیت‌های مختلف لنفوسیتی به طور ترجیحی به بافت‌های متفاوتی مهاجرت می‌کنند، فرآیندی که لانه‌گزینی نامیده می‌شود. نقش سه نوع از مولکول‌های دخیل را توضیح دهید.

۴- سه سایتوکاین ترشح شده از ماکروفاژهای فعال که نقش اساسی در آثار موضعی و سیستمیک پاسخ التهابی حاد دارند را نام ببرید.

۵- پاسخ التهابی کارآمد، نیازمند تمایز و تکثیر لکوسیت‌های غیرلنفاوی می‌باشد. توضیح دهید که چه طور خونسازی در مغز استخوان بوسیله صدمه بافتی یا عفونت موضعی القا می‌شود؟

۶- نشان دهید که کدامیک از مولکول های زیر در مراحل اول، دوم و سوم خروج نوتروفیل ازرگ دخالت دارند. از N برای مولکول هایی که دخیل نیستند استفاده کنید.

الف) کموکاین و L سلکتین

ب) E سلکتین و CAMهای شبه موسین

پ) IL-8 و E سلکتین

ت) اینتگرین و CAMهای خانواده بزرگ Ig

ث) ICAM و کموکاین

ج) کموکاین و پذیرنده‌های مرتبط با پروتئین G

چ) ICAM و اینتگرین

۷-آثار مهم $IFN-\gamma$ و $TNF-\alpha$ را در طول پاسخ التهابی مزمن توضیح دهید.

۸-پنج سایتوکاین IL-1، IL-6، $TNF-\alpha$، LIF، OSM تولید CRP و سایر APPها را توسط هپاتوسیت‌ها موجب می‌شوند. به طور مختصر توضیح دهید که چه طوراین سایتوکاین‌ها می‌توانند تأثیر مشابهی روی هپاتوسیت‌ها داشته باشند.

۹-برای هریک از اصطلاحات مرتبط با التهاب یکی از توضیحات ۱ تا ۱۱ را انتخاب کنید. هر توصیف ممکن است یک‌بار، بیش از یک‌بار و یا اصلاً استفاده نشود.

الف) بافت‌های فوق لنفاوی

ب) P و E سلکتین

پ) پروستاگلاندین

ت)NSAID ها

ث) ICAM-1، 2 و 3

ج) MadCAM

چ) برادی کینین

ح) اندوتلیوم ملتهب

توضیحات

۱- اتصال به ناحیه سیالیله کربوهیدرات‌ها

۲- مهار مسیر سیکلواکسیژناز

۳- تحریک تولید IkB

۴- دارای دومن‌های Ig و دومن‌های شبه موسین می‌باشند.

۵- ناحیه‌ای از اندوتلیوم عروقی که در وریدچه‌های پس مویرگی یافت می‌شود.

۶- توسط اندوتلیوم ملتهب عرضه می‌شود.

۷- شبکه عروقی شبه HEV در التهاب مزمن را نشان می‌دهد.

۸- متعلق به CAMهای خانواده بزرگ ایمونوگلبولینی است.

۹- افزایش عرضه CAMها را نشان می‌دهد.

۱۰- نتایج حاصل از عملکرد سیستم ایمنی در موش‌های فاقد مولکول های چسبان زیر را پیش‌بینی کنید.

الف)MadCAM

ب) L سلکتین

پ) زیر واحد $\beta 2$ اینتگرین

۱۱-کموتاکسی یکی از راههایی است که سلول‌های ایمنی به جایگاهی خاص هدایت می‌شوند. در کدام یک از جملات زیر بین نوع سلول و کموکاین سازگاری وجود دارد؟

الف) کموکاین‌های CXC مانند IL-8 نوتروفیل‌ها را جذب می کنند.

ب)کموکاین‌های CCمانند MIP-1α منوسیت‌ها را جذب می‌کنند.

پ) جزء C7 کمپلمان ائوزینوفیل‌ها را جذب می‌کند.

ت) جزء C5a کمپلمان، منوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها را جذب می‌کند.

۱۲-LAD-1 با جهش در پروتئین مورد نیاز برای ترک نوتروفیل‌های خون جهت مقابله با عفونت مشخص می‌شود. این بیماران معمولاً پس از کودکی زنده نمی‌مانند، زیرا آنها نمی‌توانند عفونت‌های باکتریایی را از بین ببرند. چه روش‌هایی برای درمان این بیماری در نظر گرفته می‌شود؟

۱۳-چرا نوتروفیل‌ها قبل از ماکروفاژها به محل عفونت می‌رسند؟ با این که هر دو در جریان خون قرار دارند.

۱۴-مکانیسم‌های التیام صدمات بافتی، مانند سیستم کاینین و انعقاد، پاسخ التهابی را افزایش می‌دهند. اثرات متقابل این سیستم‌ها را توضیح دهند. فواید چنین اثرات متقابلی چیست؟