اسم المادة : علم المناعة IMMUNOLOGY

اسم المحاضرة : - السايتوكينات Cytokines

رقم المحاضرة : (٨)

المراجع المعتمدة/

١. العبد الرحمن ، غسان ، صباح بلاج (٢٠٠٥) . أساسيات علم المناعة.منشورات كلية العلوم-جامعة حلب.

٢. الزبيدي ، طارق صالح، مها رؤوف السعد . (١٩٩٢) . علم المناعة ، الطبعة الاولى .

٣. تزارد ، ايان ، ترجمة مؤيد ابراهيم ساوا .(١٩٩٢) مدخل الى علم المناعة البيطرية . جامعة الموصل.

٤. بعض المواقع الالكترونية لتعزيز المحاضرة بالمخططات والاشكال التوضيحية.

ـ السايتوكينات Cytokines

السيتوكينات هي مجموعات متنوعة من البروتينات غير الغلوبولينات المناعية تنتجها الخلايا المناعية كمنظمات خلوية داخلية وخاصة في الاستجابة المناعية . وهي ذات أهمية سريرية كمنظم لرد الفعل البيولوجي وأهمها:

أ. **المونوكينات Monokines** : وتفرز من قبل وحيدات النوى Monocytes .

ب. **الليمفوكينات Lymphokines** : وهذه تنتج من قبل التائيات المنَشَطة وخاصة التائيات المساعدة Th .

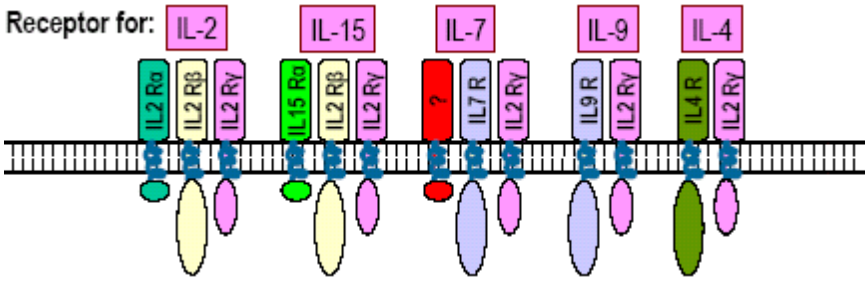
ج. **الإنترلوكينات Interleukin** :وهي تمثل اغلب السيتوكينات ويرمز لها اختصاراً بالحرفين IL وهذه تعطى ارقاماً.

اولاً* خواص وميزات السايتوكينات

١. تنتج السيتوكينات من قبل الخلايا في كلا نوعي المناعة الطبيعية والمكتسبة، فهي تنظم وتتوسط ردود الفعل المناعية والالتهابية ، إلا أن إفرازها محدود وقصير لأنها لا تخزن على شكل طلائع السيتوكينات، ويبدأ استقلابها بوساطة نسخ جينات جديدة قصيرة العمر، وهذا يؤدي إلى انتاج سيتوكينات حسب الحاجة.

٢. يمكن أن يفرز نمط واحد من السيتوكين من قبل عدة أنماط من الخلايا .

٣. تمتلك السيتوكينات في معظم الحالات، الآلية نفسها تقريباً مما يجعلها فائضة، وهذه الزيادة ناتجة عن كون مستقبلات السيتوكينات ثنائية أوثلاثية الارتباط مما يسمح بتقسيم السيتوكينات إلى عوائل بحيث يكون هناك وحدة بنائية موجودة عند كافة أفراد العائلة ، كما في الشكل ادناه:



مخطط يمثل انواع مستقبلات السايتوكينات ويظهر الوحدة البنائية الشائعة بين كل الافراد التابعة للعائلة نفسها.

٤. يؤثر أحد السيتوكينات غالباً في استقلاب السيتوكينات الأخرى من خلال تنظيم عملها فهو:

أ. يزيد أو ينقص إنتاج السيتوكينات الأخرى.

ب. ينتج آليات تنظيمية سلبية وإيجابية لتنظيم الرد المناعي والالتهابي.

٥. ترتبط السيتوكينات على مستقبل الخلية الحاملة بإلفة شديدة .

٦. أما الخلايا التي تستجيب للسيتوكينات فهي:

أ. الخلية المفرزة نفسها(Autocrine). ب. الخلايا الجارات (Paracrine).

ج. الخلايا البعيدة (Endocrine)التي تصلها السيتوكينات عن طريق الدوران.

ثانياً* مجموعة السايتوكينات / يمكن تقسيم السيتوكينات إلى مجموعات هي : منظمات ووسطاء المناعة الطبيعية ، و منظمات ووسطاء المناعة المكتسبة النوعية.

١ – منظمات و وسطاء المناعة الطبيعية: وهي تشمل ما يلي :

أ. العامل النخري الورمي الفا Tumor Necrosis factor-alpha ويرمز له بـ (TNF-α)

ب. الإنترلوكين - 1 Interleukin-1 (IL-1). ج. الجاذبات الكيميائية Chemokines

د. الانترفيرونات الفا و بيتا (INF α and INF β) Interferone α and β

هـ. الانترلوكين -١٠ Interleukin-10 (IL-10) و. الانترلوكين ١٢ Interleukin-12 (IL-12)

أ. العامل النخري الورمي (TNF-α)

- ينتج من قبل البالعات الكبيرة المنشطة، ويعتبرالوسيط الأهم في حالات الالتهاب الحادة في الاستجابة للخمج بالجراثيم سلبية غرام وبعض الجراثيم الأخرى.

- يساهم في جذب وحيدات وكثيرات النوى إلى منطقة الالتهاب وذلك من خلال:

* تحفيز الخلايا البطانية لإفراز جزيئات لصق جديدة التي تجعل سطح الخلية أكثر ملائمة للخلايا البالعة وحيدات وكثيرات النوى.

* تحفيز للخلايا البطانية والبالعات الكبيرة لإنتاج المواد الجاذبة Chemokines التي تجذب الكريات البيضاء وتجندها.

* يؤثر في الغدة الصعترية (التيموس) التي تنبه تحت المهاد البصري Hypothalamus لإنتاج الحرارة، كما ينشط افراز بروتينات الطور الحاد من قبل الكبد.

ب. الإنترلوكين-1 (IL-1) Interleukin-1/ يفرز من قبل البالعات الكبيرة المنشطة، وله نفس تأثيرات العامل النخري الورمي.

ج. الجاذبات Chemokines

- هي مجموعة من المواد (أكثر من خمسين مركباً) تنتج من قبل الكريات البيضاء وبعض خلايا النسج وهي تزيد من فاعلية الانجذاب الكيميائي ، و تعزز الكريات البيضاء في مكان الخمج، وتلعب دوراً في حركة ومجرى اللمفاويات.

د. الإ نترفيرونات الفا وبيتا (INF α and INF β)

- إنترفيرونات الفا مجموعة من البروتينات تفرز من قبل البالعات الكبيرة وتدعى إنترفيرونات الكريات البيضاء .

- أما إنترفيرون بيتا فهو بروتين وحيد ينتج من عدة خلايا ويدعى إنترفيرون الفيبروبلاست.

- يثبط كلا النوعين من الإنترفيرونات عملية التنسخ الفيروسي(تكاثر الفيروس داخل الخلية).

- ينشط كلا نوعي الإنترفيرونات عملية تشكل معقد التوافق النسيجي الأول (MHCI) .

هـ. الإنترلوكين- 10 Interleukin-10 (IL 10)

- ينتج من قبل البالعات الكبيرة والتائيات المساعدة الثانية Th2 المنشطة.

- يعتبر الإنترلوكين-10 سيتوكينا مثبطاً، فهو يثبط اصطناع السيتوكينات من قبل البالعات المنشطة وخاصة INF- α ، كما انه يثبط إفراز معقد التوافق النسيجي الثاني MHC II .

و. الانترلوكين - 12 Interleukin-12 (IL 12)

- تفرزه الخلايا المغصنة والبالعات المنشطة، ويحفز إنتاج إنترفيرون غاما •

- يساهم في عملية تمايز التائيات المساعدة لتشكيل المساعدات 1 (Th1).

- يعزز وظيفة التائيات السامة Tc الحالة والقاتلات الطبيعية NK .

٢. منظمات ووسطاء المناعة المكتسبة النوعية/ وهي تشمل ما يلي :

أ. الانترلوكين -٢ Interleukin-2 (IL-2). ب. الانترلوكين – ٤ Interleukin-4 (IL-4).

ج. الانترلوكين -٥ Interleukin-5 (IL-5). د. الانترلوكين -١٠ Interleukin-10 (IL-10).

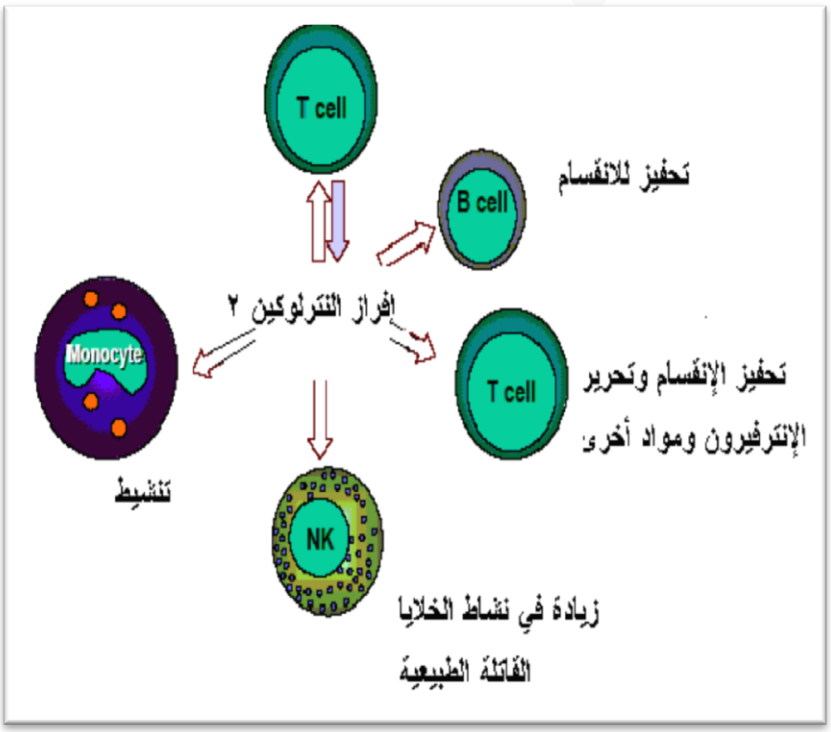
ه. الانترفيرون كاما Interferon γ (INF-γ) و.عامل النمو والتحول Transforming Growth Factor (TGF β)

ز. عامل تحفيز تشكل السلالات Colony-stimulating Factors (CSFs)

أ. الانترلوكين -٢ Interleukin-2 (IL-2).

- ينتج بشكل أساسي من التائيات المساعدة Th الحاملة للمستقبل CD 4 وبشكل أقل من التائيات السامة TC الحاملة للمستقبل CD28 .

- يعزز بقوة قدرة انقسام التائيات ويزيد إنتاج السيتوكينات الأخرى ويفرز داخلياً من أجل تمايز التائيات.



رسم تخطيطي يبين دور الانترلوكين -٢ (المنظم المناعي)

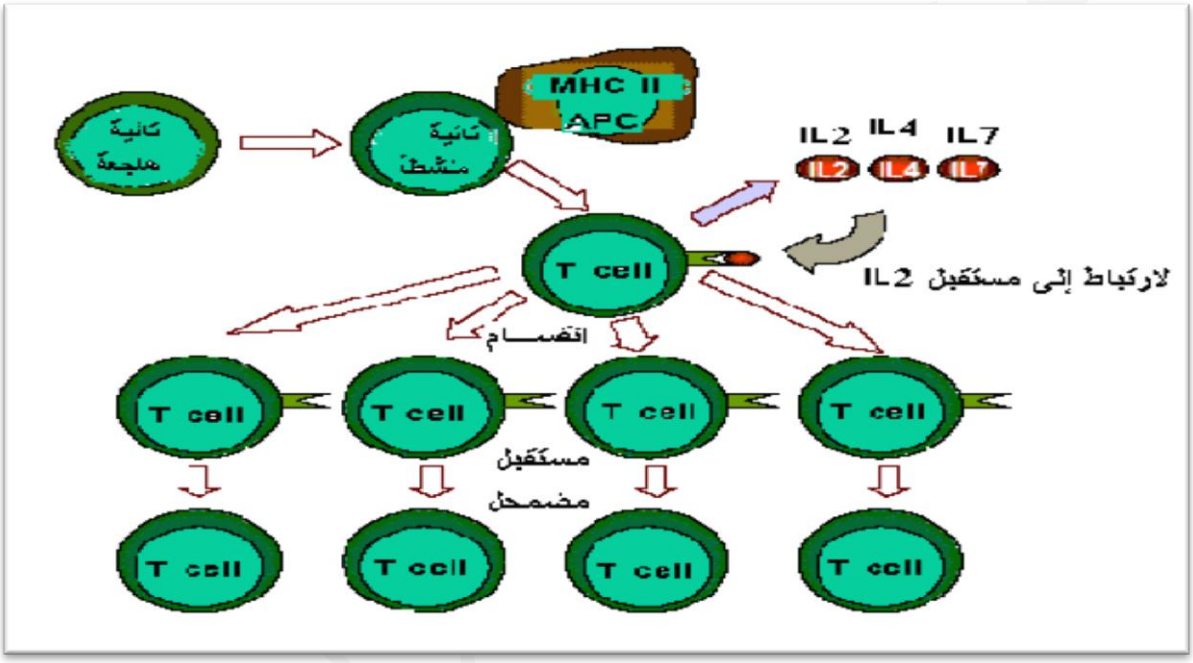
ب. الإ نترلوكين-٤ Interleukin-4 (IL-4)

- ينتج بشكل أساسي من التائيات المساعدة الثانية Th 2 ، اذ انها هي المسؤولة عن إنتاج الأضداد من قبل البائيات وينشط ويحفز تحويل الغلوبولينات المناعية للصنف IgE المرتبط بارتفاع الحمضات عند الإصابة بالديدان ومفصليات الأرجل.

- يحفز تشكيل Th 2 من التائيات المساعدة (الحاملة لـ CD 4) غير المتمايزة ويزيد في عملية نموها وتمايزها.

وهنا نذكر بأنه عندما تكون التائية هاجعة فإنها لا تصنع السيتوكينات مثل IL-2 و -IL4 و IL-7 ، ولا تملك مستقبلات الـIL-2 ، أما إذا تنشطت (على سبيل المثال بوساطة مستضد ما) ، فانها تشكل مستقبلات ذات ألفة عالية للـ IL-2 وتعمل على إنتاج الـ IL-2 وIL-4 اللذان يرتبطان إلى المستقبلات ، وتتمايز التائيات عندها. و عندما تنشط بإنترلوكين مثبط فإن المستقبلات تضمحل وينتهي طور التمايز .

ملاحظة / التنشيط بالسيتوكينات يمكن أن يكون من نفس الخلية Autocrine أو عن طريق الخلايا الجارة Parcrine



شكل يبين دور السايتوكينات في تمايز التائيات

ج. الانترلوكين -٥ Interleukin-5 (IL-5).

- ينتج بشكل أساسي من سلالة التائيات المساعدة الثانية Th2 ويزيد في تمايز ونمو الحمضات اليافعة وينشط الحمضات المتمايزة.

- يعمل الـ IL-4 و IL-5 مع بعضهما بآن واحد.

- يحفز اصطناع الغلوبولينات المناعية القادرة على التحول إلى IgE الذي يزيد من فاعلية الحمضات بقتل تلك الديدان عند الإصابة بها.

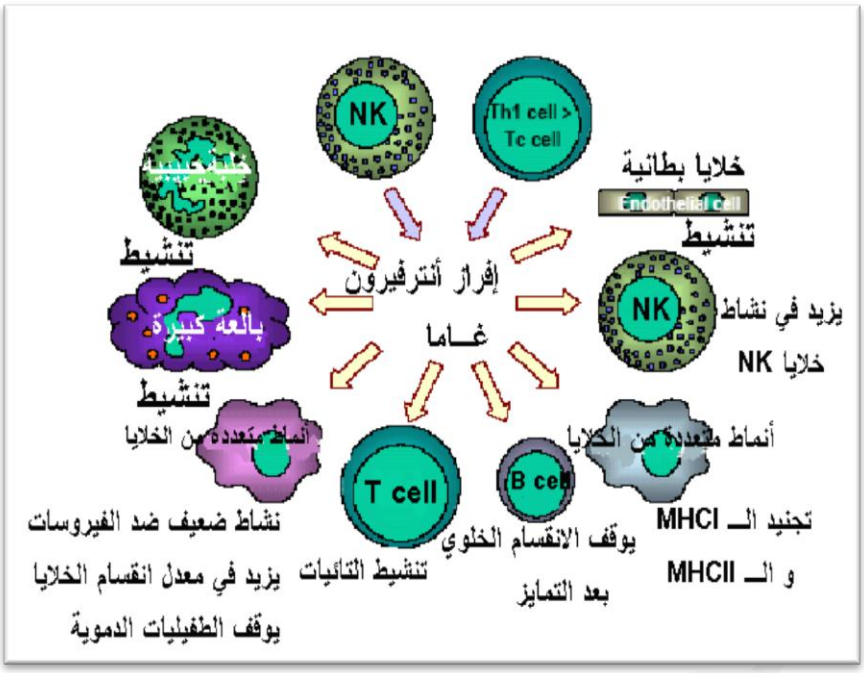
د. الانترلوكين -١٠ Interleukin-10 (IL-10).

ينتج من قبل البالعات الكبيرة والتائيات المساعدة الثانية Th2 المنشطة ، ويثبط اصطناع السيتوكينات من قبل البالعات المنشطة وخاصة العامل النخري الورمي (TNF-α).

هـ. الانترفيرون كاما Interferon γ (INF-γ)

- ينتج بشكل كبير من قبل التائيات المساعدة وخاصة Th 1 وقليلاً من قبل Tc و القاتلات الطبيعية NK

- يزيد نشاط كلٍ من القاتلات الطبيعية والخلايا البيضاء المحببة والبالعات وهو نشط ضد الفيروسات ويساهم في تشكيل صنفي معقد التوافق النسيجي.



رسم تخطيطي يبين الدور التنظيمي للانترفيرون كاما
Interferon γ (INF-γ)

و. عامل النمو والتحول Transforming Growth Factor (TGF β)

- سيتوكين مثبط ، يفرز من قبل التائيات والبالعات وأنماط خلوية أخرى ، فهو يثبط تمايز وتكاثر التائيات، ويثبط نشاط البالعات

- يؤثر على عديدات النوى والخلايا البطانية لتوقف تأثير سيتوكينات الالتهاب .

ز. عامل تحفيز تشكل السلالات Colony-stimulating Factors (CSFs)

- ينتج من قبل التائيات والبالعات والخلايا البطانية والفيبروبلاست ، وهو ينشط تشكل عديدات النوى .

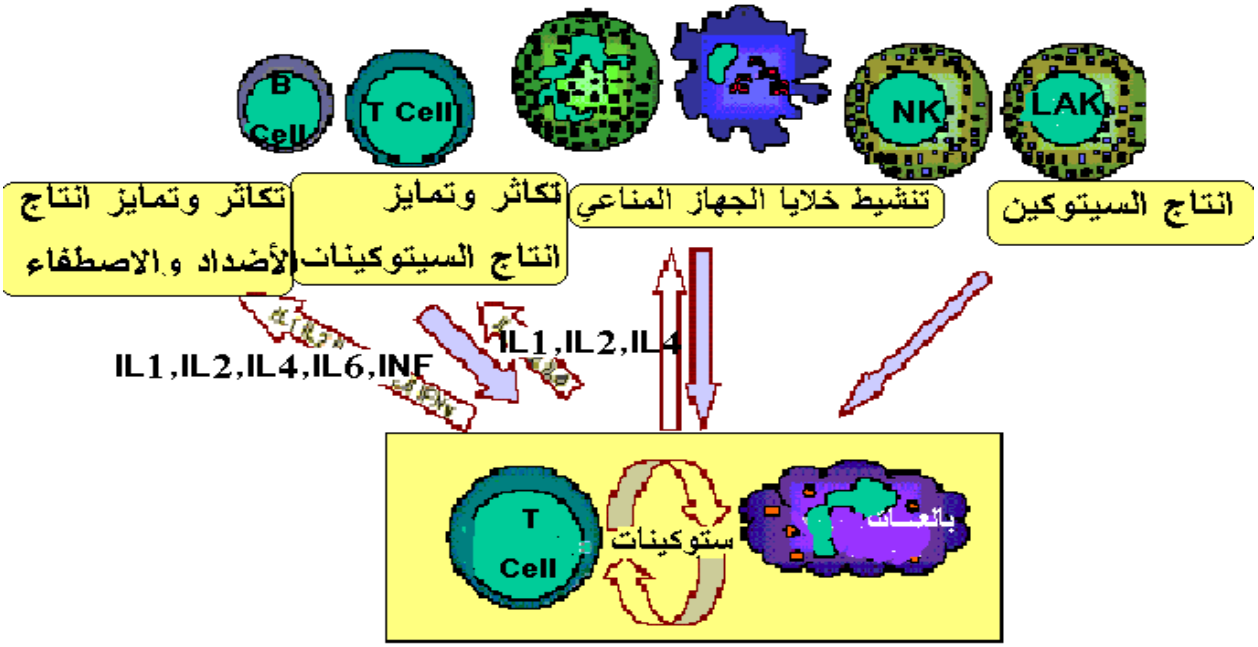
- عامل تنشيط البالعات والخلايا الحبيبية (GM_CSF) اذ يزيد في تمايز ونمو تلك الخلايا في نقي العظم.

ثالثاً* السيتوكينات كمنظم لصفوف الغلوبولينات المناعيةIsotype (التحول بين الصفوف)/

كما هو معروف أن منطقة الـFc في الأضداد تحدد وظائف تلك الأضداد وبما أن للأضداد صفوف مختلفة فهي تؤدي وظائف مختلفة .فإنتاج الأضداد وتحول هذه الأضداد من صف لآخر أو نوع إلى تحت نوع يجب أن يكون فاعلاً حسب حاجة الجسم المضيف .فيمكن أن يؤثر السيتوكين بمفرده أو بالتعاون مع صفوف تنظيم التحويل.

رابعاً* التعاون بين السيتوكينات /

لقد بيّنا إنتاج وفعالية السيتوكينات على خلايا الجهاز المناعي ومن المهم معرفته أن العديد من هذه السيتوكينات تؤثر في خلايا أخرى تابعة لأعضاء أخرى.



شكل تخطيطي يبين التعاون بين اللمفاويات والبلاعم وبعض مكونات الجهاز المناعي الاخرى

*التنظيم المناعي (تنظيم المناعة) Immunoregulation

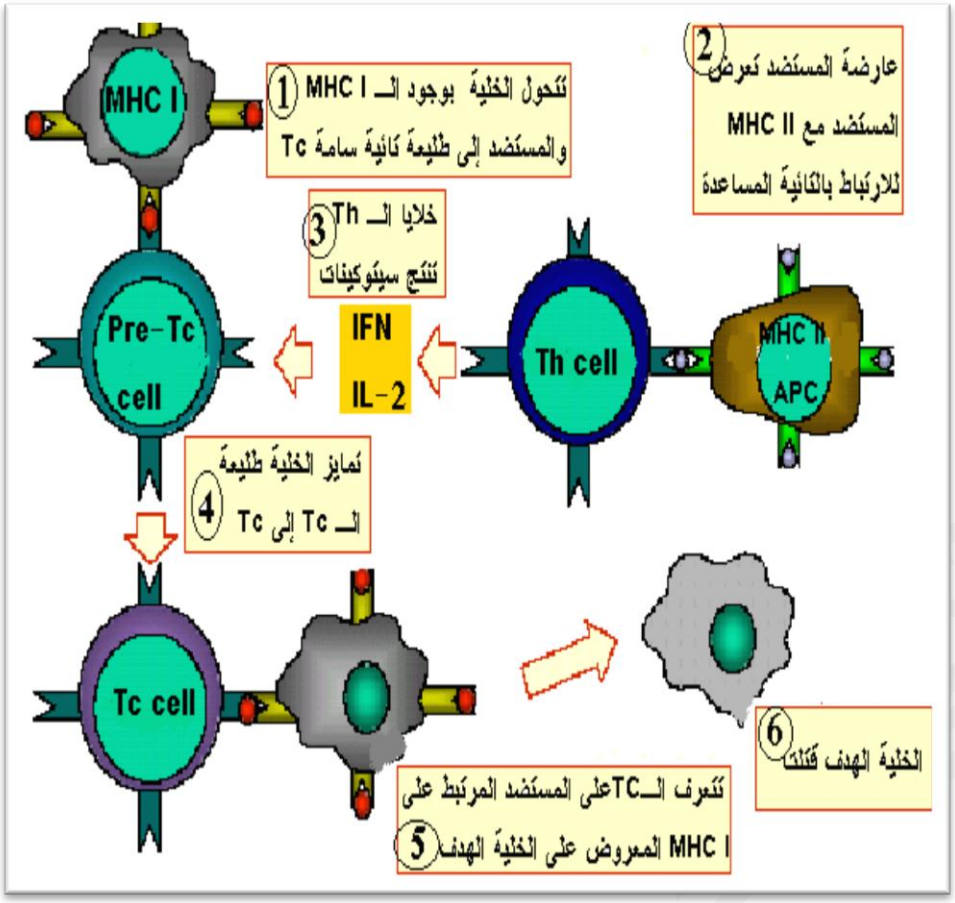
- **الادوار الرئيسية للخلايا التائية المساعدة:**

عندما تستجيب تائية مساعدة غير متمايزة ذات CD 4 في النسيج اللمفاوي، فانها تبدأ بالتمايز إلى مساعدات1 (Th1) التهابية ، ومساعدات 2 (Th2) التي تفرز انماط معينة من السايتوكينات.

جدول يبين المقارنة بين Th1 و Th2

الصفة	Th 1	Th2
انتاج IL2 ،و INF γ	نعم	لا
انتاج IL4 ، IL5، IL6، IL10	لا	نعم
زيادة المناعة الخلوية وفرط الحساسية	نعم	لا
زيادة انتاج الاضداد بشكل اساسي	لا	نعم
تنشط بوساطة IL12	نعم	لا
تنشط بوساطة IL4	لا	نعم

- **الخلايا اللمفاوية التائية السامة Cytotoxic T-Lymphocytes (Tc)Tc:**



عندما تغادر الخلايا السامة Cytotoxic T-Lymphocytes (Tc) الغدة الصعترية (الثيموس) ، تكون غير نشطة وتملك مستقبلات تمكنها من التعرف على المستضات ، لكنها لا تستطيع حل الخلية الهدف ، وحتى يتسنى لها ذلك ، يجب ان تمر بمرحلة التمايز ، وعند حصول ذلك تصبح فعالة وتتمكن من اداء ادوارها بحل الخلايا الهدف.

القتل بوساطة التائيات السامة هو نوعي ومرتبط بالمستضد، ولكي تقتل التائية السامة الخلية الهدف يجب أن يكون صف معقد التوافق النسيجي من الصف الأول MHC I للخلية الهدف (المرتبط بالمستضد) موافقاً لمعقد التوافق النسيجي لطليعة (سلف) التائية السامة Pre- Tc التي تمايزت منها التائيات السامة. والخلايا التي لا تعرض المستضدات على سطحها لا تتأثر بفعالية الخلايا التائية السامة.

واخيراً ، فان التائيات السامة لا تتأذى عندما تحل الخلية الهدف، فكل تائية سامة تستطيع قتل عدة خلايا مخموجة عارضة للمستضد.

- **الخلايا الحالة الاخرى :**

- **القاتلات الطبيعية Natural Killer (NK)/**

هي خلايا كبيرة ومحببة تنشأ من نقي العظام وتفتقر إلى معظم مميزات التائيات من ناحية المستقبلات ، كما انها لا تتمايز داخل الغدة الصعترية ، و يساهم الإنترلوكين2 - (IL-2) في تمايز القاتلات الطبيعية إلى قاتلات منشطة باللمفوكينات Lymphokine-activated killer (LAK).

تؤثرالقاتلات الطبيعية بنفس الآلية التي تؤثر بها التائيات السامة ولكنها غير مقيدة بمعقد التوافق النسيجي، وتستطيع كذلك قتل الخلايا المخموجة بالفيروسات وبعض الخلايا الورمية.