



نگاهی بر سایتوکین‌ها و نقش آن‌ها در التهاب

پوهنیار محمد سنگری^{۱۶}

تقریظ‌دهنده: پوهنوال دکتور محمد منیر توفیق

مجله‌ی علمی-تحقیقی حوزه‌ی علوم
طبیعی پوهنتون کابل، ۱ (۴) ۱۴۰۰

چکیده

در جریان پروسه‌ی التهاب رویدادهای زیادی از جمله توسع کپیلری، تکثیر، تفکیک و جذب حشرات سیستم دفاعی به ساحه‌ی التهابی و غیره واقع می‌شوند؛ اما چگونه؟ سایتوکین‌ها که شامل کیموکلین، انترفیرون، انترلیوکین، لمفوکین، تومور نکروزیس فکتور، فکتورهای تحریک‌کننده‌ی کالونی و غیره می‌باشند، در این پروسه‌ها نقش کلیدی دارند. تغییرات که در جریان پروسه‌ی التهابی در نسج ایجاد می‌شود، توسط همین کتگوری مواد ایجاد و نهی می‌گردند. سایتوکین‌ها به گیرنده‌های مشخص که بالای سطح حشرات اند، وصل می‌شوند. سایتوکین‌ها بر اساس میکانیزم عمل شان در سیستم دفاعی طبقه‌بندی گردیده اند. سایتوکین‌ها توسط انواع مختلف حشرات سیستم دفاعی و دیگر حشرات تولید می‌شوند. به‌طور کلی، سایتوکین‌های پروانفلامیتوری در ایجاد التهاب، توسع کپیلری‌ها، افزایش قابلیت نفوذی، تکثیر، تفکیک و جذب حشرات سیستم دفاعی به ساحه‌ی آسیب دیده، رول دارد. برعکس، سایتوکین‌های انتی‌انفلامیتوری اکثریت موارد فوق را برای پیش‌گیری از ایجاد التهاب نهی می‌نماید.

اصطلاحات کلیدی: التهاب؛ انترلیوکین؛ کیموکلین؛ انترفیرون؛ فکتورهای تحریک‌کننده کالونی؛ تومورنکروزیس فکتور

A Review of Cytokines and Their Role in Inflammation

Jr. Teaching Asstt. Mohammad Sangary

Abstract

During the inflammatory process, many events occur, including capillary expansion, proliferation, differentiation, and recruitment of the immune system cells into the inflammatory site, and so on; but how do these events happen? Cytokines that are comprise of chemokine, interferon, interleukin, lymph Okine, tumor necrosis factor (TNF), colony stimulating factors (CSF) and others; play key role in these processes. These secretory materials and induce inhibit changes that develops during inflammatory process. Cytokines bind to the specific receptors on the surface of cells. They classified according to their functions in the immune system of the body. Cytokines produced by many immune and non-immune cells of the body. Generally, pro-inflammatory cytokines play major role in the commence of inflammation, capillary expansion, increase of permeability, proliferation, differentiation and recruitment of immune cells to the area of injury. Conversely, anti-inflammatory cytokines inhibit majority of the above-mentioned events to avoid inflammation.

Keywords: Inflammation; Interleukin; Chemokine; Interferon; CSF: TNF

ارجاع

سنگری، محمد. (۱۴۰۰). نگاهی بر سایتوکین‌ها و نقش آن‌ها در التهاب. مجله‌ی علمی-تحقیقی حوزه‌ی علوم طبیعی پوهنتون کابل، شماره ۱ (۴)، صص ۱۸۳ - ۱۹۴.

مقدمه

التهاب عبارت از عکس‌العمل نسج رگی علیه آسیب است. در این عکس‌العمل یک سلسله تغییرات در نسج آسیب دیده ایجاد می‌شود. این تغییرات شامل توسع رگ‌ها، افزایش قابلیت نفوذی رگ‌ها، ورم ساحه، افزایش حرارت ساحه و جذب حشرات سیستم دفاعی به ساحه می‌باشند. تمامی این تغییرات به اساس یک میکانیزم ایجاد می‌شود. اکثریت این تغییرات و میکانیزم‌ها توسط افرازات حجرویی که به نام سایتوکین‌ها یاد می‌گردند، هم‌آهنگی و کنترل می‌گردند. برای این‌که سایتوکین‌ها، انواع و فعالیت آن‌ها در پروسه‌ی التهاب به درستی فهمیده شود، نیاز به یک هم‌چو مطالعه احساس می‌گردد. با درک میکانیزم عمل سایتوکین‌ها و نقش آن‌ها در جریان پروسه‌ی التهابی، می‌توان در جریان این پروسه‌ی التهابی به نفع عضویت مداخله نمود. تعداد زیادی سایتوکین‌ها با فعالیت‌های گوناگون شناخته شده‌اند که مطالعه‌ی تمامی آن‌ها فراتر از مبحث یک مقاله می‌باشند. در این مبحث ما به مطالعه‌ی سایتوکین‌های که در التهاب حاد و مزمن به شکل مستقیم و غیر مستقیم دخیل‌اند، می‌پردازیم.

سایتوکین‌ها (cytokines) عبارت از عوامل تعدیل‌کننده‌ی سیستم دفاعی (Immunomodulating agents) است (۱، ۲) که از پروتئین‌ها، پپتیدها (peptides) و گلیکوپروتئین‌های (glycoproteins) منحل ترکیب گردیده‌اند که توسط حشرات خونی و حشرات غیرخونی در عکس‌العمل به تحریکات گوناگون افراز می‌گردد (۳). سایتوکین از دو کلمه‌ی یونانی cyto به معنی حجره و kinos به معنی حرکت گرفته شده است و از جمله مالیکول‌های زیگنالی است که ارتباط بین حشرات را تأمین می‌نماید (۴). وزن مالیکولی سایتوکین‌ها بین ۸-۳۰ کیلودالتون است (۵). سایتوکین‌ها شامل کیموکین‌ها (chemokines)، انترفیرون (interferon)، انترلیوکین (interleukin)، لمفوکین (lymphokine) و TNF (tumor necrosis factor) می‌باشند (۶)؛ هورمون‌ها و فکتورهای رشد شامل سایتوکین‌ها نمی‌شوند (۴). انترلیوکین‌ها بالای حشرات جگر تأثیر بسیار قوی دارند و آن‌ها را تحریک می‌نمایند تا یک صنفی از پروتئین‌ها را بسازند که بنام پروتئین‌های فاز حاد (acute-phase proteins) یاد می‌شود (۷). برخلاف هورمون‌ها، سایتوکین‌ها به شکل از قبل ساخته شده ذخیره نمی‌باشند و اکثراً به شکل پاراکراین (paracrine) و اوتوکراین (autocrine) عمل می‌نمایند (۵).

انواع مختلف حشرات می‌توانند یک سایتوکین را تولید نمایند و یک سایتوکین می‌تواند انواع مختلف حشرات را تحریک نماید که این حالت بنام پلیوروتروپی (pleiotropy) یاد می‌شود (۵)، (۸). تاحال در حدود ۲۰۰ نوع سایتوکین شناسایی شده است. اکثریت این سایتوکین‌ها تحت نوع

دارند که به الفا، بیتا و یا به حروف نشان داده می‌شوند (۲). سایتوکین‌ها در تمامی انواع عکس‌العمل‌های پاسخی به شمول تقسیمات حجروی، نمو و مرگ حجره، تغییرات در وظایف حجروی و مقاومت حجروی در مقابل توکسین‌ها و عفونت‌ها دخیل‌اند. این‌ها در حقیقت روابط بین‌الحجروی را فراهم می‌سازند (۹).

سایتوکین‌ها به گیرنده‌های مشخص که بالای سطح حجرات‌اند، وصل می‌شوند. گیرنده‌های بعضی از سایتوکین‌ها به شکل منحل‌اند که در سیروم و پلازما قابل دریافت می‌باشند. گیرنده‌های منحل از نگاه بیولوژیکی با فعالیت نهی‌کننده فعال‌اند که از همین روگیرنده‌های متصل به حجره به رقابت می‌پردازند (۱۰).

طبقه‌بندی سایتوکین‌ها

سایتوکین‌ها به شیوه‌های متفاوت طبقه‌بندی گردیده‌اند که تا حال در این رابطه یک نظر واحد وجود ندارد (۲). سایتوکین‌ها بر اساس میکانیزم عمل‌شان در سیستم دفاعی طبقه‌بندی می‌شود. سایتوکین‌ها بر اساس وظایف‌شان به پروانفلامیتوری (proinflammatory)، انتی‌انفلامیتوری (antiinflammatory) طبقه‌بندی می‌شود (۳، ۱۱). سایتوکین‌ها بر اساس نوع گیرنده‌های‌شان به خانواده‌های جداگانه نیز تقسیم‌بندی می‌گردند. سایتوکین‌ها تأثیرات بسیار مهم بالای فعالیت انواع مختلف حجرات دارد (۷).

سایتوکین‌های پروانفلامیتوری شامل خانواده‌های IL-1 (interleukine-1)، IL-2، IL-6، IL-1، TNF (۵) و انترفیرون (۱۰، ۱۲) می‌باشند. خانواده IL-1 برای آغاز التهاب مهم هستند. سایتوکین‌های مربوط به خانواده IL-6 هم وظیفه تنظیم سیستم دفاعی و هم وظایف سیستمیک دیگر را دارند. خانواده IL-17 دارای شش سایتوکین می‌باشد که همه این‌ها پروانفلامیتوری‌اند. سه خانواده انترفیرون مشخصات ضد ویروسی دارند. خانواده TNF برای آغاز و شروع التهاب مهم‌اند. سایتوکین‌های اساسی انتی‌انفلامیتوری شامل خانواده‌های IL-10، IL-12 و چهار خانواده سایتوکین‌ها که به حیث توافقی شناسایی شده‌اند، می‌باشند (۱۰). سایتوکین‌های انتی‌انفلامیتوری شامل خانواده‌های IL-4، IL-10، IL-13 و $TGF-\beta$ (transforming growth factor- β) می‌باشد (۵).

انترلیوکین-۱

از جمله انترلیوکین‌های پروانفلامیتوری است. منبع اصلی تولید IL-1 فگوسیت‌های یک هستوی (mononuclear phagocyte)، فیروبلاست‌ها (fibroblast)، لمفوسیت‌های T و B (T&B lymphocyte) (۱۲)، نیوتروفیل‌ها (neutrophils)، حجرات اندوتلیل (endothelial cell)

و اپیتلیال (epithelial) از جمله کراتینوسایت‌ها (keratinocyte) اند (۳، ۵، ۱۳). خانواده IL-1 به شمول انترلیوکین ۳۳ دارای ۱۱ عضو می‌باشد (۱۴). IL-1 به شکل غیرمستقیم در معافیت با وساطت لمفوسیت‌ها (۴، ۱۴) و به شکل مستقیم در تب، درد، توسع رگ‌ها، فرط فشار خون و در تمامی بیماری‌های که آن‌جا التهاب باشد، دخیل است (۱۴).

این انترلیوکین به دو شکل IL-1 α و IL-1 β موجود و شناسایی شده است (۵). IL-1 β التهاب سیستمیک را با فعال ساختن سایکلو اوکسیژیناز-۲ (cyclooxygenase-2) و ساخت PGE₂ (prostaglandin E₂) در هایپوتلاموس قدامی که سبب ایجاد تب می‌شود، تولید می‌نماید (۵). در بیماری‌های التهابی با نهی IL-1 β علائم و مالیکول‌های التهابی دخیل کاهش می‌یابند (۱۴). IL-1 β در تولید آدهزین (adesin) و کیموکین‌ها همراه با ارتشاح حجرات التهابی سیستم دفاعی دخیل می‌باشد (۱۴). هردو IL-1 α و IL-1 β می‌توانند از طریق کمک در تولید PGE₂ توسط حجرات اندوتلیوم رگی در هایپوتلاموس تب را تولید نمایند و نیز در تکثیر لمفوسیت‌ها حصه می‌گیرند (۱۲). برعلاوه، IL-1 تولید هستامین را از حجرات مست (mast) نیز آغاز می‌نماید. هستامین سپس توسع رگ‌ها و افزایش قابلیت نفوذی رگی را سبب می‌شود. (۱۲). یکی از وظایف مهم IL-1 فعال‌سازی لمفوسیت‌های T می‌باشد (۱۳). سایتوکین‌های مربوط به خانواده IL-1 برای آغاز التهاب مهم اند (۱۰). بلاک کردن IL-1 توسط IL-37 و یا IL-1Ra و یا کم‌بود آن در حیوانات منجر به کاهش عکس‌العمل التهابی و افزایش آسیب‌پذیری ناشی از عفونت می‌شود (۱۴).

تومور نکروزیس فکتور

TNFs برای آغاز پروسه‌ی التهابی بسیار مهم هستند (۱۰). TNF و IL-1 از طریق وصل شدن لیوکوسیت‌ها به اندوتلیوم و مهاجرت آن‌ها از طریق رگ‌ها، در جذب لیوکوسیت‌ها به ساحه‌ی التهابی حصه می‌گیرند (۱۵). TNF- α که به نام کاککتین (cachectin) نیز یاد می‌شود (۵). یکی از تولیدات مونوسایت‌های فعال شده، فیروبلانست‌ها، حجرات مست، بعضی حجرات T و حجرات کشنده طبیعی (Natural Killer Cell) می‌باشد (۱۲، ۱۳). افزاز IL-1 و TNF- α توسط توکسین‌های باکتریایی، حجرات سیستم دفاعی، حجرات نکروتیک، آسیب و انواع مختلف محرک‌های التهابی تحریک می‌شود (۳، ۱۵). TNF- α و IL-1 چندین مشخصه‌ی شریک التهابی دارند. مانند IL-1 سایتوکین TNF نیز یا به شکل مستقیم توسط تولید PGE₂ توسط حجرات اندوتلیوم رگی هایپوتلاموس و یا به شکل غیر مستقیم توسط تحریک تولید IL-1 می‌تواند تب را ایجاد نماید. هردو سایتوکین با تحریک حجرات ساینوویال سبب تولید کولاجیناز (collagenase) و پروستاگلاندین (PGE₂) می‌شوند که به

این اساس در حالات التهابی مانند روماتیسم سبب آسیب به مفصل می‌گردند. $TNF-\alpha$ ویژه‌گی شریک التهابی تولید پروتیین واکنش‌دهنده‌ی فاز حاد (acute phase reactant protein) توسط جگر، با $IL-6$ و $IL-11$ دارد. $TNF-\alpha$ و $IL-1$ تأثیرات ثانوی التهاب را نیز با تحریک تولید $IL-6$ توسط حجرات مختلف دارند (۱۲). $TNF-\alpha$ و $IL-1$ حجرات اندوتلیل را تحریک می‌نمایند تا مالیکول آدهزین را بسازند و دیگر سایتوکین‌ها و کیموکین‌ها را افزاز نمایند. $TNF-\alpha$ آماده ساختن و تجمع نیوتروفیل‌ها را تحریک می‌نماید تا سبب ایجاد پاسخ تقویتی به دیگر میانجی‌گران التهابی گردد (۳).

فکتور نکروز کننده بیت ($TNF-\beta$) که به نام لمفوتوکسین (lymphotoxin) یاد می‌شود، توسط لمفوسیت‌های T و B فعال شده تولید می‌گردد (۱۳). با وجودیکه سایتوکین‌ها در جای تولید به شکل موضعی اوتوکراین و پاراکراین عمل می‌کنند؛ $TNF-\alpha$ ، $IL-1$ ، $IL-6$ ، $NF-\beta$ تأثیرات سیستمیک (endocrine) نیز دارند؛ مخصوصاً زمانی که به مقدرای بیشتر در عفونت‌های باکتریایی و یا به شکل مزمن تولید گردند (۱۶).

انترلیوکین-۶

از جمله انترلیوکین‌های پروانفلامیتوری است (۱۰). $IL-6$ توسط انواع مختلف حجرات مانند فاگوسیت‌های یک‌هستوی (۱۵)، حجرات T، حجرات اندوتلیل، کراتینوسیت‌ها، هیپاتوسیت‌ها (hepatocyte)، حجرات مغز استخوان (۱۳) و فیروبلاست‌ها تولید می‌شود (۱۲). در پاسخ به افزایش ساخت پروتیین‌های فاز حاد توسط جگر، $IL-6$ به حیث فکتور رشد برای حجرات B و بلوغیت نهایی آن‌ها به پلازما سل‌های تولیدکننده‌ی انتی‌بادی عمل می‌نماید (۱۳). این انترلیوکین در فعال شدن و تفکیک حجرات T دخیل است (۱۳) و در تولید $IL-2$ و رسپتور انترلیوکین-۲ (interleukine-2 receptor) نیز اشتراک می‌نماید (۱۲). سایتوکین‌های موجود در خانواده $IL-6$ برای تنظیم معافی و دیگر تأثیرات سیستمیک مهم است (۱۰). این سایتوکین معمولاً در تکثیر و تفکیک حجرات B رول دارد (۴).

انترلیوکین-۱۱

انترلیوکین-۱۱ یک سایتوکین ۲۴ کیلودالتونه است. انترلیوکین-۱۱ توسط حجرات سترومیایی مغز استخوان و بعضی فیروبلاست‌ها تولید می‌شود (۱۲). یک هومولوگ وظیفوی $IL-6$ است و می‌تواند جاگزین $IL-6$ برای افزاز پروتیین فاز حاد در جگر گردد (۱۲). وظایف اضافی $IL-11$ شامل تحریک تولید خون و تولید بیشتر پلاکت‌ها (placates) و اریتروسیت‌ها (erythrocytes) و تحریک $IL-6$ توسط حجرات $CD4^+$ (۱۲، ۱۳) می‌باشند.

کیموکین

IL-8 و دیگر کیموکین‌های که وزن مالیکولی پائین دارند مربوط به خانواده سایتوکین‌های کیموتاکتیک می‌شوند. کیموکین‌ها از جمله سایتوکین‌های جذب‌کننده کیمیاوی (chemoattractant cytokines) اند که توسط لMFوسیت‌ها (۴) و دیگر انواع حجرات در ساحه‌ی التهاب تولید می‌شوند و به حجرات اندوتلیل وصل می‌شوند و در سطح اندوتلیل به مقدار زیاد یافت می‌گردند (۱۵).

سایتوکین‌های که باعث جلب و جذب نوع مشخص حجرات در ساحه می‌شوند، به نام کیموکین‌ها یاد می‌شوند. کیموکین‌ها در ساحه‌ی آسیب توسط حجرات تولید می‌شوند تا حجرات سیستم دفاعی را به ساحه جذب نموده تا در محو آسیب و ترمیم حجرات سهم بگیرند. کیموکین‌ها لیوکوسیت‌ها را به محل آسیب جذب می‌نمایند (۴).

تا حال در حدود ۴۰ نوع متفاوت کیموکین و ۲۰ رسپتور آن شناسایی شده است (۱۵). تأثیر مهم التهابی آن وابسته به تأثیر کیموتاکتیک آن بالای نیوتروفیل‌ها و توانایی آن در تحریک فعالیت گرانولوسیت‌ها است.

برعلاوه، IL-8، IL-1، و TNF نیز در استخدام نتروفیل‌ها دخیل اند و عبور آن‌ها در دیوارهای رگ‌ها را تسهیل می‌نمایند. بنابراین IL-8 استخدام و فعالیت نتروفیل‌ها را به نسج التهابی میانجیگری می‌نماید. IL-8 را می‌توان از مایع ساینوویال در بیماران مختلف که از بیماری‌های التهابی مختلف روماتوئیدی مفاصل رنج می‌برند، تجرید کرد. سطح میوکوزی IL-8 در اشخاصی که التهاب فعال قرحه‌ی داشته باشند، بلند می‌رود (۱۲).

انترلیوکین-۱۷

IL-17 (interleukine-17) توسط لMFوسیت‌های فعال شده T که به نام T_H17 یاد می‌گردند (۱۳)، تولید می‌شود (۱۵) و فعالیت بیولوژیک آن عبارت از تحریک تولید IL-6 و IL-8 است (۱۲). نقش اساسی آن در التهاب حاد و مزمن در جذب و استخدام نیوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها به ساحه‌ی التهابی می‌باشد (۱۵).

در ایجاد عکس‌العمل دفاعی میانجیگری شده توسط حجرات T را در مقابل پتوجن‌های خارج حجروی رول دارد. در تولید IL-6، IL-11، و GM-CSF از حجرات اندوتلیوم، اپیتلیوم، فیروپلاست و حجرات ستروماپی (stromal) حصه می‌گیرد (۱۳).

فکتورهای تحریک‌کننده‌ی کالونی

فکتورهای تحریک‌کننده‌ی کالونی (colony stimulating factor) به اساس حجرات هدفی که تشکیل کالونی آن‌را در کشت اگر نرم مغز استخوان تحریک می‌نمایند، نام‌گذاری گردیده اند. CSFs برای تکثیر و تفکیک حجرات منشاء (stem) در مغز استخوان مهم اند (۹). از جمله فکتورهای تحریک‌کننده‌ی کالونی فکتور تحریک‌کننده‌ی کالونی گرانولیوسیت‌ها (granulocyte-CSF) و فکتور تحریک‌کننده‌ی کالونی گرانولیوسیت-مکروفاژ (granulocyte-macrophage-CSF) در التهاب حاد حصه می‌گیرند.

مونوسیت‌ها، حجرات T، فبروبلاست‌ها و حجرات اندوتلیل فعال شده توسط محصولات مکروفاژ مانند IL-1 و TNF می‌توانند G-CSF و GM-CSF را تولید نمایند. هر دوی این‌ها می‌توانند نیوتروفیل‌ها را تحریک نمایند در حالی که GM-CSF می‌تواند وظایف مؤثر ایوزینوفیل‌ها و فاگوسیت‌های یک هستوی را نیز تحریک نمایند.

یک مثال از نقش پتوفیزیولوژیک GM-CSF عبارت از التهاب راه‌های هوایی یک‌جا با نفس تنگی است که در این حالت سایتوکین‌های دخیل به شمول IL-3، IL-5، و GM-CSF فعال‌سازی و حیاتی‌ت ایوزینوفیل را دوام‌دار می‌سازد. مکروفاژهای ویولی، حجرات T موجود در راه‌های هوایی از منابع تولیدکننده‌ی این سایتوکین‌ها است (۱۲).

انترلیوکین-۴

این سایتوکین توسط حجرات $CD4^+$ ، بزوفیل‌ها (۱۲)، حجرات مست، حجرات B و حجرات سترومیایی تولید می‌شود (۱۷). این سایتوکین حجرات $CD4^+$ را به تفکیک شدن به حجرات TH_2 تحریک می‌نماید (۱۷) در حالی که رشد حجرات TH_1 را نهی می‌نماید (۱۲). به حیث فکتور رشد حجرات T، B و مست نیز عمل می‌نماید.

در حقیقت IL-4 برای تحریک عکس‌العمل IgE مهم و ضروری می‌باشد. IL-4 تحریک تولید کولاجن و IL-6 را توسط حجرات جلدی فایروبلات‌ها تحریک می‌نماید. در التهاب روماتوئیدی IL-4 نقش نهی‌کننده را توسط نهی انترلیوکین ۱، ۶، ۸ و $TNF-\alpha$ بازی می‌نماید (۱۲).

انترلیوکین-۵

IL-5 توسط حجرات CD4+ و حجرات کشنده‌ی طبیعی تولید می‌شود. وظیفه‌ی آن در تفکیک شدن ایوزینوفیل‌ها است. تکثیر حجرات B را تحریک می‌نماید و قدرت حجره‌کشی حجرات T را افزایش می‌دهد (۱۲).

انترلیوکین-۷

این سایتوکین به حیث فکتور ابتدایی رشد حجرات B عمل می‌نماید. توسط حجرات مغز استخوان و حجرات سترومایی تایموس تولید می‌شود. رشد حجرات ابتدایی B و T را تحریک می‌نماید و به حیث فکتور رشد حجرات B، T و تایموسیت‌های ابتدایی (primary thymocytes) عمل می‌کند (۱۲). یکی از وظایف این انترلیوکین تحریک تولید خون است (۴).

انترلیوکین-۹

IL-9 سایتوکین دیگری است که توسط حجرات CD4+ کمکی (TH₂) و بعضی لمفوسیت‌های B تولید می‌شود. برای بار اول در موش‌ها تشریح گردید. IL-9 خاصیت تنظیم‌کننده دارد از همین رو تولید لمفوکین‌ها را توسط حجرات CD4+ تحریک‌شده توسط IFN- γ را نهی می‌نماید و رشد حجرات CD8+ T را کمک می‌نماید. برعلاوه، IL-9 تولید ایمنونوگلوبولین‌ها توسط حجرات B تکثیر حجرات مست را تشویق می‌نماید (۱۲).

انترلیوکین-۱۰

این سایتوکین توسط حجرات T، B و مونوسیت‌ها تولید می‌شود (۱۳، ۱۷) به حیث فکتور رشد حجرات T و نهی‌کننده‌ی تولید CSF عمل می‌نماید (۱۲). تولید IFN- γ را توسط حجرات فعال شده T نهی می‌نماید. کاهش تعداد حجرات T مختص به انتی‌جن، کاهش تولید IFN- γ توسط لمفوسیت‌های T_H1 در مونوسیت‌ها از وظایف این انترلیوکین است (۱۳). تولید سایتوکین‌های مونوسیت/مکروفاژ و نیوتروفیل را نهی می‌نماید (۱۷).

انترلیوکین-۲

IL-2 توسط حجرات کمکی T تولید می‌شود. این سایتوکین حجرات T و B فعال‌شده توسط انتی‌جن را تکثیر می‌نماید (۴). به حیث فکتور رشد و فعال‌کننده‌ی حجرات T، NK و B عمل می‌نماید. نقش اساسی آن در تنظیم عکس‌العمل هومورال (Humoral) و حجروی التهاب مزمن است (۱۲).

انترلیوکین-۱۲

IL-12 در سابق به نام فکتور تحریک‌کننده NKC و فکتور بلوغیت لمفوسیت‌های کشته‌ی حجروی یاد می‌گردید. برای بار اول از حجرات B که توسط ویروس اپستین-بار (epstein-barr) تغییر شکل کرده بود، تجزیه‌گردید (۱۲). IL-12 اساساً توسط حجرات دندریتیک (dendritic) و مکروفاژها تولید می‌شود و وظیفه عمده‌ی آن تولید انترفیرون گاما در التهاب مزمن می‌باشد (۱۵). نوزادان که با جهش در جین تولیدکننده رسپتور IFN γ و IL-12 تولید شده اند، با عفونت کشته‌ی مایکوباکتریایی بسیار حساس اند (۱۷).

انترلیوکین-۱۵

IL-15 اصل به حیث تحریک‌کننده‌ی حجرات T شناسایی گردیده است (۱۲). این سایتوکین توسط مونوسیت‌های فعال شده، حجرات اپیتلیل و فیرو بلاست‌ها تولید می‌شود. IL-15 مشخصات مشابه بیولوژیک با IL-2 دارد. توسط تحریک تکثیر لمفوسیت‌های T و NKC در التهاب حصه می‌گیرد. در تکثیر لمفوسیت‌های B و تولید ایمونوگلوبولین‌ها کمک می‌نماید (۸). هم‌چنان یک جذب‌کننده‌ی کیمیاوی برای لمفوسیت‌های T است. IL-15 مسوول جذب و فعال شدن لمفوسیت‌های T در ساینوویوم (synovium) بیمارانی که از التهاب روماتوئیدی رنج می‌برند، است که در این حالت سطح آن نیز افزایش می‌یابد (۱۲).

انترفیرون

انترفیرون‌ها یک گروه از سایتوکین‌ها است که بر اساس فعالیت انتی‌انفلامیتوری شان شناسایی و نام‌گذاری گردیده اند. انترفیرون الفا توسط لیوکوسیت‌ها و انترفیرون بیتا توسط فیرو بلاست‌ها تولید می‌شود. مشخصات ضد ویروسی و ضد تکثیری دارند. انترفیرون گاما توسط حجرات فعال شده‌ی T و NKC تولید می‌شود (۱۵).

انترفیرون‌ها در حقیقت مقاومت ویروسی را در میان حجرات متأثر نشده تحریک می‌نماید (۹). IFN- γ در بیماری‌زایی بیماری‌های خودمعافی و حالت‌های مزمن التهابی دخیل اند. تحقیقات نشان می‌دهد که یکی از وظایف مهم IFN- γ فعال کردن مکروفاژها برای از بین بردن پتوجن‌های داخل آن‌ها مانند مایکوباکتریوم است (۱۲). عمده‌ترین وظیفه‌ی IFN- γ در التهاب مزمن فعال کردن مکروفاژها و افزایش توانایی آن‌ها برای کشتن مکروب‌ها و حجرات توموری می‌باشد (۴، ۱۵).

نتیجه گیری

سایتوکین ها توسط انواع مختلف حجرات تولید می گردند و بالای حجرات مختلف بدن تأثیر می نمایند. انواع مختلف سایتوکین ها نظر به منبع تولید و وظیفه ی آن در سیستم دفاعی شناسایی شده اند. منبع تولید، وظایف و نقش آن در التهاب در جدول (۱) ذکر گردیده اند.

جدول ۱: سایتوکین ها، منبع تولید و وظیفه ی آن ها در جریان پروسه ی التهابی

سایتوکین	منبع تولید	وظیفه
IL-1	MNP، نیوتروفیل، حجرات اندوتلیل و اپیتلیل	ایجاد تب، توسع رگ ها، جذب حجرات التهابی
TNF	مکروفاژ، فیرو بلاست، حجرات مست، لمفوسیت های T و NKC	وصل و جذب لیوکوسیت ها به اندوتلیوم
IL-6	MNP، حجرات اندوتلیل، لمفوسیت های T	نهی تولید TNF، تفکیک و تکثیر حجرات B
IL-11	حجرات سترومیایی مغز استخوان و فیرو بلاست	تولید پروتیین های فاز حاد
IL-8	لمفوسیت ها و دیگر حجرات	مهاجرت کیموتاکتیکی لیوکوسیت ها
IL-17	لمفوسیت های فعال شده T	جذب نیوتروفیل و مونوسیت
IL-4	حجرات CD4 ⁺ ، بزوفیل و حجرات مست	تحریک حجرات CD4 ⁺ به تفکیک شدن به TH ₂
IL-5	NKC و CD4 ⁺	تفکیک شدن ایوزینوفیل، تکثیر حجرات B
IL-7	حجرات مغز استخوان، حجرات سترومیایی تایمس	تحریک رشد حجرات ابتدایی T و B
IL-9	CD4 ⁺ و لمفوسیت های B	تحریک تولید لمفوکین
IL-10	لمفوسیت های T و B و مونوسیت ها	فکتور رشد حجرات T و نهی کننده تولید CSF
IL-2	حجرات T کمکی	تکثیر حجرات T و B فعال شده توسط انتی جن
IL-12	حجرات دندریتیکی و مکروفاژ	تولید IFN- γ در التهاب مزمن
IL-15	مونوسیت ها، حجرات اپیتلیل و فیرو بلاست ها	تکثیر لمفوسیت های B و تولید ایمیونوگلوبولین
INF	حجرات فعال شده T و NKC	تحریک MNP
CSF	مونوسیت، فیرو بلاست، حجرات اندوتلیل و T	تفکیک و تکثیر حجرات منشاء در مغز استخوان

مخففات: MNP: فاگوسیت های یک هستوی، INF: انترفرون، CSF: فکتور تحریک کننده کالونی، TNF: تومور نکروزیس فکتور.

سایتوکین ها یک بخش مهم از تولیدات حجروی اند که در تنظیم کردن روابط حجروی و منسجم کردن فعالیت سیستم دفاعی علیه آسیب نقش حیاتی دارند. پروسه های التهابی اعم از ورم، درد، سرخی و تب توسط همین کنگوری مواد ایجاد و نهی می شوند. سایتوکین های پروانفلامیتوری در ایجاد التهاب، توسع کپیلری ها، افزایش قابلیت نفوذی، تکثیر، تفکیک و جذب حجرات سیستم دفاعی به ساحه ی آسیب دیده، به شکل مستقیم و بارز و غیر مستقیم دخیل اند. سایتوکین های انتی انفلامیتوری اکثریت موارد فوق را برای پیش گیری از ایجاد التهاب نهی می نماید.

منابع

- (1) Liang PY, Diao LH, Huang CY, Lian RC, Chen X, Li GG, Zhao J, Li YY, He XB, Zeng Y. The pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profile in peripheral blood of women with recurrent implantation failure. *Reproductive biomedicine online*. 2015; 31(6), pp. 823-6.
- (2) Oliveira CM, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Cytokines and pain. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2011; 61 (2), pp. 260-5.
- (3) Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci*. 1997; 2 (1), pp. 12-26.
- (4) Mosevoll KA, Skrede S, Markussen DL, Fanebust HR, Flaatten HK, Aßmus J, Reikvam H, Bruserud Ø. Inflammatory mediator profiles differ in sepsis patients with and without bacteremia. *Frontiers in immunology*. 2018; 9, p. 691.
- (5) Yu L, He J, Wang L, Yi H. Inflammatory profiles revealed the dysregulation of cytokines in adult patients of HFMD. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019; 79, pp. 12-20.
- (6) Mohan H. *Textbook of pathology*. 7th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. 2013, p. 48.
- (7) PORTH CM. Inflammation, the Inflammatory Response, and Fever. In Dickinson S, editor. *Essentials of Pathophysiology*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2015, p. 59.
- (8) Hegazi A. Factors affecting the antibacterial activity of chitosan-silver nanocomposite. Sherif H HA, Khalil SK. H., Hegazi AG., Khalil W A. and Moharram M A. *IET Nanobiotechnol.*, 11 (Iss. 6), 731-737, (2017). *Journal of Pharmacopuncture*. 2017; 20 (2), pp. 112-8.
- (9) Eik Filho W, Marcon SS, Krupek T, Previdelli IT, Silva MA, Bazotte RB. Blood levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines during an oral glucose tolerance test in patients with symptoms suggesting reactive hypoglycemia. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016; 49 (8).
- (10) Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq-Yap YH, Hezmee MN. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary world*. 2018; 11 (5), p. 627.
- (11) Ramani T, Auletta CS, Weinstock D, Mounho-Zamora B, Ryan PC, Salcedo TW, Bannish G. Cytokines: the good, the bad, and the deadly. *International journal of toxicology*. 2015; 34 (4), pp. 355-65.
- (12) Cheong YC, Ledger WL. Cytokines in health and disease. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2003; 5 (3), pp. 155-9.
- (13) Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical immunology*. 2010;125 (2), pp. S53-72.

- (14) Gallenga CE, Pandolfi F, Caraffa AL, Kritas SK, Ronconi G, Toniato E, Martinotti S, Conti P. Interleukin-1 family cytokines and mast cells: activation and inhibition. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019; 33 (1), pp. 1-6.
- (15) Kumar V, K.Abbas A, C.Aster J. Inflammation and Repair. In: Kumar V, K.Abbas A, C.Aster J. *Robbins Basic Pathology*. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania 19103-2899: ELSEVIER. 2018, p. 69.
- (16) Ackermann MR. Inflammation and Healing. In: Zachary, James F; McGavin, M Donald. (eds.) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 5th ed. Riverport Lane: ELSEVIER. 2012, p. 109.
- (17) Opal SM, DePalo VA. Anti - inflammatory cytokines. *Chest*. 2000; 117 (4), pp. 1162-72.