

الله الرحمن الرحيم



وزارت علوم، تحقیقات و فناوری

دانشگاه شهید مدنی اذربایجان

دانشکده علوم پایه

گروه زیست شناسی

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد

رشته سلولی و ملکولی

بررسی تأثیر عصاره آبی گیاه لیسیموم روسنیکوم بر روی بافت- های لنفاوی موش سوری

استاد راهنما:

دکتر فاطمه محمودی

دکتر حسین لیمویی

استاد مشاور:

دکتر جواد صادقی نژاد

پژوهشگر:

سعدی رستمی

بهمن ماه ۱۳۹۲

تبریز/ایران

تقدیم به پدر و مادر گرانقدرم

و

تقدیم به آنکه میدارمش دوست

تقدیر و تشکر

سپاس بی‌کران پروردگار یکتا را که هستی مان بخشید و به طریق علم و دانش رهنمونمان شد و به همنشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه چینی از علم و معرفت را روزیمان ساخت.

از اساتید بزرگوار خانم دکتر محمودی، دکتر لیمویی و دکتر صادقی‌نژاد بخاطر آنچه که می‌توانم ایثار بنامم سپاسگزارم. آنچه که این بزرگواران برای اینجانب تحمل داشته‌اند بسیار فراتر از وظایف معهود بوده است.

از آقای بهادری و خانم ولی‌زاده که بنده را در بخش‌هایی از پایانامه یاری نمودند و از دوستان و هم‌کلاسی‌هایم که همیشه دلسوزانه پیگیر کارهای بنده بودند سپاسگزارم.

سعدی رستمی

بهمن ماه ۱۳۹۲ / تبریز، ایران

فهرست

چکیده فارسی

11	مقدمه
12	فصل اول : مروری بر مطالعات انجام شده.....
13	۱-۱- سیستم لنفاوی.....
15	۲-۱- سلول‌های سیستم لنفاوی.....
15	۱-۲-۱- لنفوسیت‌ها.....
1۸	۲-۲-۱- سلول‌های کشنده طبیعی.....
18	۳-۲-۱- سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن.....
19	۴-۲-۱- ماکروفاژها.....
19	۳-۱- بافت‌ها و اندام‌های لنفاوی
20	۱-۳-۱- اندام‌های لنفوییدی اولیه.....
20	۱-۱-۳-۱- مغز استخوان.....
20	۲-۱-۳-۱- تیموس.....
27	۲-۳-۱- مایع لنف.....
28	۳-۳-۱- اندام‌های لنفوییدی ثانویه.....
28	۱-۳-۳-۱- بافت‌های لنفاوی مرتبط با غشای مخاطی.....
29	۲-۳-۳-۱- گره لنفی.....

37طحال-۳-۳-۳-۱
42گیاه‌شناسی لیسوم روسنیکوم-۴-۱
42گیاه‌شناسی جنس لیسوم-۱-۴-۱
43گیاه‌شناسی گونه گرگ تیغ-۲-۴-۱
44جایگاه جنس لیسوم در طب سنتی-۳-۴-۱
44شیمی جنس لیسوم-۴-۴-۱
45اثرات بیولوژیک-۵-۱
45۱-۵-۱- فعالیت آنتی‌اکسیدانی و مهار رادیکال آزاد
45۲-۵-۱- فعالیت ضد پیری
46۳-۵-۱- فعالیت ضد سرطان
46۴-۵-۱- فعالیت ضد میکروبی و فارچی
47۵-۵-۱- فعالیت ضد دیابت
47۶-۵-۱- اثرات کاهش فشار خون
47۷-۵-۱- اثر بر روی سیستم ایمنی
48۸-۵-۱- اثرات حفاظتی بر روی کبد
50فصل دوم : مواد و روش‌ها
50۱-۲- لیست مواد آزمایشگاهی مورد استفاده در این تحقیق

- ۲-۲- دستگاه‌ها و ابزارهای استفاده شده در این تحقیق..... 51
- ۲-۳- جمع‌آوری نمونه و آماده‌سازی برای عصاره‌گیری..... 51
- ۲-۴- عصاره‌گیری..... 52
- ۲-۵- تهیه موش‌های آزمایشگاهی..... 52
- ۲-۶- خوراندن شدن عصاره آبی میوه‌ی لیسیموم روسنیکوم به موش‌ها..... 53
- ۲-۷- نمونه برداری از بافت‌های لنفاوی..... 54
- ۲-۸- اندازه‌گیری وزن و ابعاد اندام‌های لنفاوی..... 55
- ۲-۹- تثبیت نمونه‌ها با استفاده از محلول‌های ثبوتی..... 56
- ۲-۱۰- مراحل آماده‌سازی بافت‌ها..... 56
- ۲-۱۰-۱- آبیگری..... 56
- ۲-۱۰-۲- شفاف‌سازی..... 57
- ۲-۱۰-۳- آغشته سازی به پارافین..... 57
- ۲-۱۱- قالب‌گیری در پارافین..... 58
- ۲-۱۲- برش قالب‌ها توسط میکروتوم..... 58
- ۲-۱۳- رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین..... 58
- ۲-۱۴- مونته کردن لام‌ها..... 60
- ۲-۱۵- مطالعه لام‌ها زیر میکروسکوپ..... 60
- ۲-۱۶- تجزیه و تحلیل داده‌های آماری..... 61

62 فصل سوم : نتایج
63 ۱-۳- داده‌های حاصل از اندازه‌گیری ابعاد و وزن
66 ۲-۳- تغییرات وزن بدن و ایندکس طحال و تیموس
67 ۳-۳- مطالعات بافت شناختی و پاتولوژیکی
67 ۱-۳-۳- مطالعات بافت شناختی و پاتولوژیکی گروه اول
67 ۱-۱-۳-۳- تیموس
67 ۲-۱-۳-۳- گره لنفی
69 ۳-۱-۳-۳- طحال
70 ۲-۳-۳- مطالعات بافت شناختی و پاتولوژیکی گروه دوم
70 ۱-۲-۳-۳- تیموس
71 ۲-۲-۳-۳- گره لنفی
72 ۳-۲-۳-۳- طحال
74 ۳-۳-۳- مطالعات بافت شناختی و پاتولوژیکی گروه سوم
74 ۱-۳-۳-۳- تیموس
75 ۲-۳-۳-۳- گره لنفی
75 ۳-۳-۳-۳- طحال
76 ۴-۳-۳- مطالعات بافت شناختی و پاتولوژیکی گروه چهارم
76 ۱-۴-۳-۳- تیموس

77 ۳-۳-۴-۲- گره لنفی
78 ۳-۳-۴-۳- طحال
79 ۳-۳-۵- مطالعات بافت شناختی و پاتولوژیکی گروه پنجم
79 ۳-۳-۵-۱- تیموس
80 ۳-۳-۵-۲- گره لنفی
80 ۳-۳-۵-۳- طحال
81 ۳-۳-۶- مطالعات بافت شناختی و پاتولوژیکی گروه شاهد
81 ۳-۳-۶-۱- تیموس
81 ۳-۳-۶-۲- گره لنفی
82 ۳-۳-۶-۳- طحال
82 ۳-۴- نتایج مطالعات هیستومورفومتريک
95 فصل چهارم : بحث و پیشنهادات
96 ۴-۱- بحث
100 ۴-۲- پیشنهادات
101 منابع

چکیده انگلیسی

چکیده :

گیاهان جنس لیسوم بویژه لیسوم بارباروم در طب سنتی بسیار شناخته شده اند و دارای مصارف متعددی از جمله درمان ناراحتی‌های قلبی و چشمی، بهبود عملکرد و تقویت کلیه و کبد می‌باشد. با توجه به خواص درمانی و مصارف متعدد گیاهان این جنس و نبود سابقه پژوهش درباره اثرات بیولوژیک گونه‌های موجود در کشورمان، در این پایان‌نامه تأثیر عصاره آبی میوه‌ی گیاه لیسوم روسنیکوم بر اندام‌های لنفاوی مورد مطالعه قرار گرفته است. در این پژوهش عصاره آبی میوه‌ی لیسوم روسنیکوم با دوزهای متفاوت (۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بر پنج گروه از موش‌های سوری تأثیر داده شد و تغییرات مورفومتریک، هیستومورفومتریک و هیستوپاتولوژیک بر روی گره لنفاوی، تیموس و طحال در گروه‌های تیمار در مقایسه با یکدیگر و نیز گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفت. مطالعه مقاطع بافتی تهیه شده از اندام‌های لنفاوی تأثیر مثبت دوزهای پایین عصاره این گیاه بر اندام‌های لنفاوی را به صورت تحریک و ارتشاح سلول‌های ایمنی و افزایش خون‌سازی، نشان می‌دهد. این درحالی است که با در نظر گرفتن شاخص‌های مورفومتریک و هیستومورفومتریک در گروه‌هایی که مقادیر ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از این عصاره را دریافت کردند این مقدار از عصاره را به عنوان یک ماده توکسیک مطرح نمود و از نظر پاتولوژیکی نیز بیشترین آسیب در اندام‌های لنفاوی این گروه‌ها ملاحظه شد.

کلمات کلیدی : لیسوم، لیسوم روسنیکوم، بافت‌های لنفاوی، موش

مقدمه

سیستم لنفاوی شامل گروهی از سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌هایی است که بر سطح بدن و محتوای مایعات داخلی بدن نظارت دارند. اندام‌های لنفاوی نقش‌های گوناگونی در پیشبرد پاسخ ایمنی دارند.

گیاهان جنس لیسوم بویژه لیسوم بارباروم در طب سنتی بسیار شناخته شده‌اند و تاکنون مطالعات زیادی در رابطه با اثرات لیسوم بارباروم بر روی اندام‌های لنفاوی صورت گرفته و نقش مثبت آن در بهبود سیستم ایمنی بدن مورد تایید قرار گرفته است. همچنین اثرات ضد پیری، آنتی-اکسیدانی، ضد میکروبی و ضد قارچی و ضد سرطانی این گیاه مورد بررسی قرار گرفته است.

با توجه به این نکته اساسی که تعدادی از گیاهان جنس لیسوم بویژه لیسوم روسنیکوم بومی منطقه بوده و اثرات دارویی آن تابحال مورد مطالعه قرار نگرفته است، مطالعه حاضر برای اولین بار تاثیر عصاره آبی گیاه لیسوم روسنیکوم بر روی اندام‌های لنفی حیوان آزمایشگاهی را مورد مطالعه قرار داده و در گام اول اثرات این عصاره بر روی ساختارهای اصلی دستگاه ایمنی بدن سنجیده شده تا بروز یا عدم بروز تغییرات مورفومتریک و هیستوپاتولوژیک بر روی این اندام‌ها مورد ارزیابی قرار گیرد.

فصل اول

مروری بر مطالعات انجام شده

۱- مروری بر مطالعات انجام شده

۱-۱- سیستم لنفاوی

سیستم لنفاوی شامل گروهی از سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌هایی است که بر سطح بدن و محتوای مایعات داخلی بدن نظارت دارند. این سیستم در صورت حضور مواد بالقوه مضر، واکنش نشان می‌دهند. لنفوسیت‌ها، سلول‌های اصلی سیستم لنفاوی هستند و به عنوان سلول‌های عملکردی در پاسخ سیستم ایمنی علیه عوامل بیماری‌زا نقش دارند [۱].

این سیستم شامل بافت‌های لنفاوی منتشر^۱، گره‌های لنفاوی، غدد لنفاوی، طحال، مغز استخوان و تیموس است. اندام‌ها و بافت‌های مختلف سیستم لنفاوی اغلب به عنوان بخشی از سیستم ایمنی در نظر گرفته می‌شوند. رگ‌های لنفاوی بخش‌هایی از سیستم لنفاوی را به سیستم گردش خون متصل می‌کنند. بافت‌های لنفاوی محل ازدیاد لنفوسیت‌ها، تمایز و بلوغ آنها هستند. علاوه بر این در تیموس، مغز استخوان و بافت‌های لنفاوی مرتبط با لوله گوارش، لنفوسیت‌ها برای شناسایی و تخریب آنتی‌ژن بخصوصی آموزش می‌بینند. آنتی‌ژن به هر ماده‌ای که پاسخ ایمنی را برانگیزد، اطلاق می‌شود [۱].

بدن در مقابل عوامل خارجی دو خط دفاعی دارد: ایمنی غیراختصاصی و ایمنی اختصاصی [۱]. دفاع در مقابل میکروب‌ها با واسطه واکنش سریع ایمنی غیراختصاصی و پاسخ تأخیری ایمنی اختصاصی انجام می‌گیرد. ایمنی غیراختصاصی شامل سلول‌ها و سدهای بیوشیمیایی می‌شود که قبل از ورود میکروب در محل حضور دارند و آماده پاسخ سریع در مقابل میکروب هستند. این مکانیسم علیه میکروب‌های مخلف به شیوه‌ی یکسانی عمل می‌کند [۲].

اجزای اصلی ایمنی غیراختصاصی عبارتند از:

- سدهای فیزیکی و شیمیایی، مانند سلول‌های اپی‌تلیالی و مواد ضد میکروبی که در سطح سلول‌های اپی‌تلیالی تولید می‌شود.
- سلول‌های فاگوسیت‌کننده (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) و سلول‌های کشنده طبیعی^۲.
- پروتئین‌های موجود در خون شامل اعضای سیستم کمپلمان و سایر واسطه‌های التهابی.
- پروتئین‌هایی به نام سیتوکائین‌ها که فعالیت بسیاری از سلول‌های دخیل در ایمنی غیر اختصاصی را تنظیم و تلفیق می‌کنند [۲].

^۱ Diffuse Lymphatic Tissue

^۲ Natural Killer Cells (NK Cells)

علاوه بر ایمنی غیراختصاصی، ایمنی دیگری نیز در بدن وجود دارد که با حضور عامل بیماری زا برانگیخته می‌شود و شدت و توان دفاعی آن در هر بار حضور عامل بیماری زا، افزوده می‌شود. این ایمنی در پاسخ به عامل بیماری زا ترقی می‌یابد و برای پاسخ به عامل بیماری زا، ویژه‌ای سازگار می‌شود؛ به همین دلیل به آن ایمنی اختصاصی می‌گویند. ویژگی بارز ایمنی اختصاصی عملکرد اختصاصی آن است، به گونه‌ای که پس از برانگیخته شدن ایمنی توسط عامل بیگانه ویژه‌ای، توانایی یادآوری این تجربه را دارد و در حضور بعدی همان عامل، پاسخ شدیدتری ایجاد می‌کند. اجزای ایمنی اختصاصی، لنفوسیت‌ها و موادی است که آنها تولید می‌کنند [۲].

ایمنی اختصاصی می‌تواند با واسطه آنتی‌بادی‌ها (هومورال)، با واسطه سلول (سلولی)، یا هر دوی آنها باشد. در ایمنی هومورال، آنتی‌ژن‌های بیماری زا که به صورت متصل به کمپلکس سازگاری بافتی^۱ در سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (ماکروفاژها و سلول‌های B) حضور دارند، توسط لنفوسیت‌های T کمک کننده^۲ شناسایی می‌شوند. لنفوسیت‌های T کمک کننده با ترشح سیتوکائین باعث فعال شدن لنفوسیت‌های B می‌شوند. لنفوسیت‌های B فعال شده، تحت ازدیاد کلنی قرار می‌گیرند و به پلاسموت‌ها و سلول‌های خاطره تمایز می‌یابند. پلاسموسیت‌ها، آنتی‌بادی‌هایی را ترشح می‌کنند که به صورت اختصاصی به آنتی‌ژن متصل می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها با خنثی کردن سموم و ویروس‌ها و همچنین با پوشاندن عوامل بیماری زا، از بدن دفاع می‌کنند. پوشانده شدن عوامل بیماری زا، آنها را برای شناسایی توسط فاگوسیت کننده‌ها آماده می‌کند [۳].

میکروب‌های درون سلولی مانند ویروس‌ها و بعضی از باکتری‌ها، درون سلول‌های میزبان ازدیاد می‌یابند و از دسترسی آنتی‌بادی‌ها در امان می‌مانند. دفاع در مقابل این عوامل به عهده ایمنی سلولی است. در ایمنی سلولی، لنفوسیت‌های T کشنده^۳، سلول‌های آلوده را شناسایی می‌کنند و با تخریب آنها باعث حذف پیش‌سازهای بیماری زا می‌شوند [۲].

^۱ Major Histocompatibility Complex (MHC)

^۲ Helper T lymphocyte

^۳ Cytotoxic T lymphocyte (CTL)

۱-۲- سلول‌های سیستم لنفاوی

لنفوسیت‌ها و انواع مختلفی از سلول‌های پشתיبان، سلول‌های سیستم ایمنی را تشکیل می‌دهند. سلول‌های پشתיبان با لنفوسیت‌ها ارتباط دارند و نقش مهمی در عرضه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌ها و تنظیم پاسخ ایمنی، ایفا می‌کنند. این سلول‌ها شامل مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، بازوفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، سلول‌های رتیکولار، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های دندریتیک فولیکولی، سلول‌های لانگرهانس و سلول‌های اپی‌تلیالی رتیکولار است. علاوه بر این، دسته‌ای از سلول‌های تخصص یافته اپی‌تلیالی و استرومایی با ترشح مواد تنظیم کننده رشد، مهاجرت و فعالیت سلول‌های عملکردی و پشתיبان، محیطی مناسب برای واکنش ایمنی فراهم می‌آورند [۱].

در غدد لنفی، گره‌های لنفی و طحال، سلول‌های رتیکولار و فیبرهای رتیکولاری که توسط این سلول‌ها تولید می‌شوند، شبکه ظریفی را شکل می‌دهند. لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سایر سلول‌های سیستم ایمنی در این شبکه و بافت پیوندی سست بدن، قرار دارند. سلول‌های لانگرهانس فقط در لایه‌های میانی اپیدرم قرار دارد. در این مکان، سلول‌ها وظایف نظارت و دفاع خود را انجام می‌دهند [۱].

۱-۲-۱- لنفوسیت‌ها

لنفوسیت‌ها سلول‌های اصلی سیستم ایمنی هستند و مسئول ایمنی اختصاصی، عمل اختصاصی، خاطره و تشخیص خودی از غیر خودی هستند. لنفوسیت‌ها حدود ۴۰٪-۲۰٪ گلبول‌های سفید بدن و ۹۹٪ سلول‌های موجود در لنف را تشکیل می‌دهند. لنفوسیت‌ها همراه با جریان خون در بدن گردش می‌کنند و می‌توانند به فضاها بافتی و اندام‌های لنفوئیدی مهاجرت کنند؛ که محدوده عمل سیستم ایمنی را وسعت می‌بخشند [۴]. لنفوسیت‌ها را بر اساس عملکرد و محتوای غشای سلولی می‌توان به سه دسته تقسیم کرد: سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، لنفوسیت‌های T و B [۴ و ۲].

• لنفوسیت‌های T (سلول‌های T)

دلیل نامگذاری لنفوسیت‌های T، تمایز آنها در تیموس است. سلول‌های T حدود ۶۰٪ الی ۸۰٪ لنفوسیت‌ها در گردش را شامل می‌شود. سلول‌های T، گیرنده سلولی T (TCR) را بیان می‌کنند و بر اساس بیان یا عدم بیان مارکرهای غشایی CD_4 و CD_8 به دو گروه تقسیم می‌شوند:

○ لنفوسیت‌های T کمک کننده (CD_4^+):

سلول‌های T کمک کننده علاوه بر گیرنده سلولی T، مارکر CD_4 را بیان می‌کنند. این سلول‌ها با لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CD_8^+)، سلول‌های کشنده طبیعی و ماکروفاژها در پاسخ ایمنی سلولی برای کنترل عوامل بیماری‌زای داخل سلولی مانند ویروس‌ها و برخی میکروارگانیسم‌ها، همکاری دارند. علاوه بر این بعضی از سلول‌های T کمک کننده با لنفوسیت‌های B برای آغاز پاسخ ایمنی وابسته به آنتی‌بادی در کنترل عوامل بیماری‌زای خارج سلولی، همکاری می‌کنند [۱ و ۲].

○ لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CD_8^+):

سلول‌های T کشنده علاوه بر گیرنده سلولی T، مارکر CD_8 را بیان می‌کنند. این سلول‌ها، سلول‌های هدف مانند سلول‌های آلوده به ویروس، سلول‌های تغییر یافته سرطانی، سلول‌های آلوده به میکروارگانیسم‌ها، انگل‌ها و سلول‌های پیوندی را می‌کشند [۱].

• لنفوسیت‌های B (سلول‌های B)

لنفوسیت‌های B اولین بار در اندام بورسای^۱ پرندگان و اندام‌های معادل بورسا مانند مغز استخوان و بافت‌های لنفاوی مرتبط با لوله گوارش^۲ در پستانداران شناسایی شدند. دوره زندگی این سلول‌ها متغیر است و در تولید و ترشح آنتی‌بادی‌های مختلفی درگیر هستند. این پروتئین‌ها که ایمونوگلوبولین نیز نامیده می‌شوند، در ایمنی مایعات بدن دخیل‌اند. سلول‌های B حدود ۲۰٪ الی ۳۰٪ لنفوسیت‌های در گردش را تشکیل می‌دهند. علاوه بر ترشح آنتی‌بادی، سلول‌های B نوعی از آنتی‌بادی‌های متصل به غشا را تولید می‌کنند که گیرنده سلول‌های B^۳ نامیده می‌شود. این گیرنده محل اتصال اختصاصی به آنتی‌ژن است. سلول‌های B مولکول‌های کمپلکس سازگاری بافتی بزرگ

^۱ Bursa

^۲ Gut-associated lymphatic tissue (GALT)

^۳ B Cell Receptor (BCR)

(MHC II) را بیان می‌کنند که این سلول‌ها را برای عرضه آنتی‌ژن به سایر سلول‌های T کمک‌کننده قادر می‌سازد [۱].

لنفوسیت‌های T و B در فاز استراحت کوچک، متحرک، غیر فاگوسیت‌کننده و به لحاظ مورفولوژیکی از همدیگر غیر قابل تشخیص هستند. لنفوسیت‌هایی که با آنتی‌ژن تماس نداشته‌اند را غیرفعال می‌گویند. این سلول‌ها در فاز G_0 چرخه سلولی قرار دارند و با نام لنفوسیت‌های کوچک شناخته می‌شوند. سیتوپلاسم آنها به ندرت به صورت نوار باریکی در اطراف هسته مشاهده می‌شود و قطری معادل ۶ میکرومتر دارند. لنفوسیت‌های کوچک، کروماتینی متراکم، میتوکندری کم و شبکه آندوپلاسمی و گلژی غیر توسعه یافته‌ای دارند. دوره زندگی این سلول کوتاه است. تماس لنفوسیت‌های کوچک با آنتی‌ژن در حضور بعضی از سیتوکائین‌ها، سلول را برای خروج از فاز G_0 ، ورود به G_1 و بدنبال آن فاز S، G_2 و میتوز تحریک می‌کند. طی پیشرفت چرخه سلولی، قطر لنفوسیت‌ها به ۱۵ میکرومتر افزایش می‌یابد؛ در این حالت به آن لنفوبلاست می‌گویند. لنفوبلاست‌ها نسبت به لنفوسیت‌های کوچک سیتوپلاسم بیشتر، هسته بزرگتر و اندامک‌های سازمان یافته‌تری دارند. لنفوبلاست‌ها ازدیاد می‌یابند و بعد از تمایز سلول‌های عملکردی یا سلول‌های خاطره را تولید می‌کنند. سلول‌های عملکردی به شیوه‌های متنوعی آنتی‌ژن را حذف می‌کنند. این سلول‌ها دوره زندگی کوتاهی دارند که معمولاً دوره آن از چند روز تا چند هفته است [۴].

سلول‌های عملکردی در دودمانه لنفوسیت‌های B، پلاسموسیت‌ها هستند. پلاسموسیت‌ها مشخصات سیتوپلاسمی ویژه‌ای دارند؛ به ویژه شبکه آندوپلاسمی و گلژی توسعه یافته‌ای دارند تا تولید میزان زیاد آنتی‌بادی‌ها را پشتیبانی کند. آنتی‌بادی‌هایی که توسط پلاسموسیت‌ها تولید می‌شوند به روش‌های متنوعی با عوامل بیماری‌زا مبارزه می‌کنند. پلاسموسیت‌ها پایان مسیر تمایز سلول‌های B هستند و اغلب بعد از یک یا دو هفته می‌میرند [۴].

۱-۲-۲- سلول های کشنده طبیعی

سلول های کشنده طبیعی، سلول هایی بزرگ و گرانول داری هستند که به صورت سیتوتوکسیک عمل می کنند و نشانگرهای غشایی عمومی لنفوسیت های T و B را بیان نمی کنند. سلول های کشنده طبیعی نقش مهمی در مبارزه با سلول های سرطانی و سلول های آلوده به ویروس دارند. این سلول ها ۵٪ الی ۱۰٪ از لنفوسیت های خون محیطی را تشکیل می دهند. اگرچه سلول های کشنده طبیعی گیرنده های سلولی T یا ایمونوگلوبولین های متصل شده به سطح غشای سلولی را ندارند. آنها می توانند هدف های بالقوه را با دو مکانیسم متفاوت شناسایی کنند؛ بعضی سلول های کشنده طبیعی با استفاده از گیرنده های ویژه ای موارد غیر طبیعی همچون کاهش قابل توجه در تعداد مولکول غشایی MHC I، محتوای آنتی ژنی غیر طبیعی بر سطح سلول های سرطانی و سلول های آلوده به ویروس را شناسایی می کنند. در مکانیسم دیگری سلول های کشنده طبیعی، آنتی بادی های متصل شده به غشای سلول های سرطانی و سلول های آلوده به ویروس را شناسایی می کنند. سلول های کشنده طبیعی پروتئینی غشایی را بیان می کنند که به عنوان گیرنده برای بخش C- ترمینال ایمونوگلوبولین G عمل می کند. بعد از اتصال، سلول های هدف توسط سلول های کشنده طبیعی تخریب می شوند؛ به این فرآیند سیتوتوکسیک وابسته به آنتی بادی با واسطه سلول^۱ می گویند [۴۱].

۱-۲-۳- سلول های عرضه کننده آنتی ژن^۲

اثر متقابل آنتی ژن با آنتی بادی برای تحریک پاسخ ایمنی کافی نیست. آنتی ژن باید به پپتیدهای کوچک شکسته شود و بعد از اتصال به مولکول MHC II در سطح سلول های عرضه کننده آنتی ژن، به لنفوسیت های T کمک کننده ($CD4^+$) عرضه شود. همچنین ممکن است پردازش آنتی ژن بخشی از فرآیند فعال سازی لنفوسیت های B باشد. سلول های عرضه کننده آنتی ژن شامل ماکروفاژها، سلول های کوپفر کبد، سلول های لانگرهانس در اپیدرم و سلول های دندریتیک در طحال و غدد لنفاوی می شود. علاوه بر سلول های عرضه کننده نامبرده که جزء فاگوسیت کننده های تک هسته ای هستند،

^۱ Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

^۲ Antigen Presentation Cells (APCs)

سلول‌های عرضه کننده دیگری همچون لنفوسیت‌های B و سلول‌های اپیتلیو رتیکولار^۱ نوع I و II در تیموس، وجود دارد. [۱]

۱-۲-۴- ماکروفاژها

علاوه بر لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن، ماکروفاژها نیز عملکرد مهمی (هر چند غیر اختصاصی) در پیشبرد پاسخ ایمنی دارند. ماکروفاژها آنتی‌ژن‌های پرتئینی و پلی‌ساکاریدی را اندوسیتوز می‌کنند و قبل از عرضه به لنفوسیت‌های T کمک‌کننده، آنها را به طور نسبی هضم، پردازش و همراه با MHC II عرضه می‌کنند. ماکروفاژها چندین سیتوکائین شامل لنفوکائین‌ها^۲، پروتئین‌های مکمل و اینترلوکین‌ها^۳ را ترشح می‌کنند [۱].

۱-۳- بافت‌ها و اندام‌های لنفاوی

اندام‌های لنفاوی به لحاظ مورفولوژیکی متفاوت‌اند و نقش‌های گوناگونی در پیشبرد پاسخ ایمنی دارند. این اندام‌ها بر اساس عملکرد به اندام‌های لنفوییدی اولیه و ثانویه تقسیم‌بندی می‌شوند. تیموس و مغز استخوان که در آنها فرآیند بلوغ لنفوسیت‌ها اتفاق می‌افتد، اندام‌های لنفوییدی اولیه نامیده می‌شوند. گره‌های لنفاوی، طحال و بافت‌های لنفوییدی مخاطی^۴ مانند بافت‌های لنفاوی مرتبط با لوله گوارش^۵ را اندام‌های لنفوییدی ثانویه می‌گویند. در اندام‌های ثانویه، آنتی‌ژن به دام می‌افتد و محل مناسبی برای تماس لنفوسیت‌های بالغ با آنتی‌ژن فراهم می‌شود. بعد از تولید و بلوغ لنفوسیت‌ها در اندام‌های لنفوییدی اولیه، لنفوسیت‌ها وارد جریان خون می‌شوند و در بدن همراه با خون و سیستم لنفاوی، به گردش در می‌آیند. سیستم لنفاوی شبکه‌ای از رگ‌ها است که مایع تراوش شده از مویرگ‌ها به فضای بین بافتی را جمع‌آوری می‌کند و سرانجام به گردش خون بر می‌گرداند [۴].

^۱ Epithelioreticular Cells

^۲ Lymphokines

^۳ Interleukins

^۴ Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)

^۵ Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)

۱-۳-۱- اندام های لنفوییدی اولیه

۱-۳-۱-۱- مغز استخوان

در انسان و موش، مغز استخوان محل تولید و تمایز لنفوسیت‌های B است. بعد از تولید سلول‌های B از پیش‌سازهای لنفوییدی، سلول‌های B در مغز استخوان ازدیاد و تمایز حاصل می‌کنند. سلول‌های استرومایی مغز استخوان در تماس مستقیم با سلول B هستند و سیتوکائین‌های لازم برای تکامل آنها را ترشح می‌کنند. فرآیندهایی انتخابی در مغز استخوان، سلول‌های B را که به عوامل خودی توسط گیرنده‌های ایمونوگلوبولینی متصل می‌شوند، حذف می‌کنند [۴].

۱-۳-۱-۲- تیموس

تیموس جوانگان از اندودرم پلاک‌های ۳ و ۴ ناحیه گردنی تکامل می‌یابند و توسط مزانشیم احاطه می‌شود. تیموس اولین اندام لنفوییدی است که در پاسخ به تحریک‌های آنتی‌ژنی رشد می‌کند و برای بلوغ بسیاری از سلول‌های T ضروری است. فاکتورهای ژنتیکی و مدت زمان تأثیر عارضه بر میزان افزایش حجم تیموس تأثیر می‌گذارد که مرتبط با عملکرد ایمونولوژیکی آن است. در موش‌های صحرایی و موش، تیموس هنگام بلوغ جنسی به بیشترین اندازه خود می‌رسد [۵].

• آناتومی طبیعی تیموس

تیموس اندامی دو لوبی است که در بخش مرکزی حفره قفسه سینه، در بالای قلب و پشت استخوان جناغ قرار گرفته است [۶]. تیموس دارای دو لوب مجزا است که توسط باریکه‌ای از بافت همبند به هم متصل شده‌اند. کپسول نازکی از بافت همبند اطراف هر لوب را می‌پوشاند و در بسیاری از گونه‌ها این بافت همبند دیواره‌هایی به داخل لوب‌ها تشکیل می‌دهد که به صورت موضعی هر لوب را به لوبول‌هایی با اندازه و سازمان یافتگی متغیر تقسیم‌بندی می‌کند. در موش برخلاف موش صحرایی تقسیم‌بندی لوبولی وجود ندارد (شکل ۱-۱a و ۱-۱b) [۸].