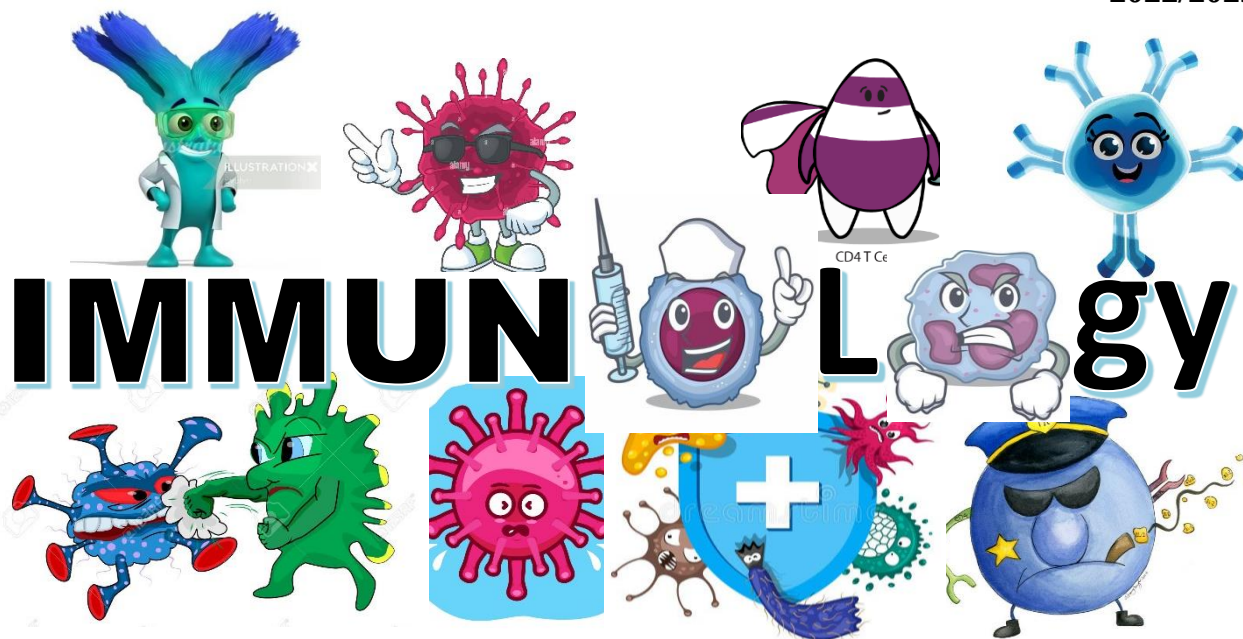




University of Baghdad
College of Education for Pure
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology
Fourth stage

2022/2023



Lecture 1

علم المناعة Immunology

المناعة Immunity

المناعة هي القوة التي يكتسبها الجسم ليقاوم الاجسام الغريبة لمنع حدوث المرض، وذلك بمقاومته للمايكروبات ومنع آليات العوامل الممرضة كالبكتريا والفايروسات والفطريات وغيرها من العوامل الممرضة من احداث آثارها المرضية. وبذلك فالمناعة تعني تحصين الجسم ضد الكائنات الحية أو الجزيئات الممرضة التي تغزو الجسم.

ويعتبر علم المناعة فرعاً هاماً من فروع العلوم المخبرية التي لها دور هام في تشخيص كثير من الأمراض. فمنذ مطلع القرن العشرين بدأ تطور العلوم البيولوجية والتقانات المستخدمة بها، وتوجه الباحثون نحو إجراء التجارب المناعية لفهم الاستجابة المناعية والتعرف على نوعية الأضداد

ان علم المناعة هو العلم الذي يعنى بدراسة الآلية الدفاعية التي يتميز بها الجسم ضد الكائنات الحية التي تغزوه أو الجزيئات الممرضة. يعتبر علم المناعة من أحدث العلوم الطبية الأساسية وأسرعها تطوراً على الإطلاق. ويقوم الجسم بهذا الدفاع من خلال الجهاز المناعي **Immune system**، ومن السمات المميزة لهذا الجهاز قدرته على تدمير الكائنات الداخلة للجسم دون أن يؤثر على بقية خلايا الجسم السليمة. ولكنه أحياناً يهاجم هذه الخلايا ويدمرها، وتسمى هذه الحالة بالاستجابة المناعية الذاتية أو المناعة الذاتية **Auto immunity**. يوجد الجهاز المناعي في الكائنات الحية المتطورة، ويوجد نوعين من الاستجابة المناعية هي الخلوية والخطية.

Introduction

- Immunology is the study of the organs, cells, and chemical components of the immune system.
- The immune system creates both innate and adaptive immune responses.
- The innate response exists in many lower species, all the way up the evolutionary ladder to human, and it acts against large classes of pathogens bacteria, viruses, fungi and parasites like protozoa & worms.
- The adaptive response is unique to vertebrates, reacting to foreign invaders with specificity and selectivity. On the other words the immune system is the Human Battle against the Microbe World.

- The immune system must maintain a delicate balance, with potent defensive responses capable of destroying large numbers of foreign cells and viruses and maintain host's body.
- When the immune system cannot mount a sufficient defense of the host, there is an immune deficiency; this is seen in (Human Immuno Deficiency Virus (HIV) infection. If, on the other hand, the immune system acts too vigorously and begins to attack the host, we have autoimmunity. This is a defiance of the integral immune system property of self/non-self recognition. That is, the immune system begins attacking or forming antibodies against the host's own body tissues. Examples of autoimmune diseases include Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, myasthenia gravis and type I diabetes mellitus.

◆ Essential differences between the innate and adaptive immune systems

Innate immune system

It is not antigen specific

Provides a rapid response

The response does not improve with repeated exposure, and no memory cells

Adaptive immune system

It is specific for each different antigen

The response takes time to develop

Production of memory cells

لمحة تاريخية لتطور علم المناعة

❖ كانت بدايات علم المناعة في أواخر القرن التاسع عشر، حيث عرف العرب الوقاية من الأمراض

الوبائية بالتطعيم، اذ اشتهروا بالتطعيم ضد الجدري، حيث كانوا يطعمون الشخص السليم بمادة

مستخرجة من بثرة الجدري.

❖ أيدت السيدة **مونتاجو MONTAGU** عام 1717 م العرب في طريقة التطعيم ضد الجدري

ونقلتها لأوروبا.

❖ ثم لاحظ الطبيب الانكليزي **Edward Jenner** بأن الاشخاص العاملين في صناعة الألبان غالبا

ما يتعرضون للإصابة بجدري الأبقار Caw pox والذي تكون أعراضه قريبة الشبه بجدري الانسان،

كما لاحظ ان هؤلاء الأشخاص لا يصابون بالجدري Small pox وفي عام 1796 قام بنقل مواد من

بثرة جدري الابقار Caw pox الى ذراع شخص شخص سليم وتركها لتتكون استجابة مناعية ضد

جدري الانسان Small pox.

❖ كما قام العالم الفرنسي Louis Pasteur في 1856 بالعديد من التجارب واكتشف أن التخمر عملية

إحيائية يرتبط حدوثها بنمو الكائنات الحية الدقيقة واستطاع تطوير العديد من اللقاحات وتوصل الى

مفهوم اللقاح Vaccine وهو (السلالة المضعفة Old strain) وسميت العملية بالتلقيح

Vaccination، ولذلك سمي (أبو المناعة واللقاحات) وسمي معهد اللقاحات باسمه (معهد باستور

لللقاحات). كما استطاع إحداث عملية التخمر صناعياً وبين دور الجراثيم فيها، واكتشف عملية البسترة.

❖ واكتشف العالم الروسي **Metchnikoff** المناعة الخلوية ووضح عملية البلعمة **Phagocytosis**.

❖ في عام 1905 وصف العالم **Robert Koch** المناعة الخلوية لبكتريا السل

Cellular Immunity to tuberculosis

❖ وفي عام 1919 شخص العالم **Bordet** التحلل البكتيري المتوسط بنظام المتمم

❖ في 1930 درس العالم النمساوي **Landsteiner** كيفية استجابة الأجسام المضادة للمستضدات.

❖ في 1960 درس كل من **Burnet & Medawar** آلية التحمل المناعي المكتسب.

❖ في حين قام كل من **Edelman & Porter** في عام 1972 بتحديد التركيب الكيميائي لجزيئة الجسم

المضاد. ثم تدرج التطور في علم المناعة بظهور العديد من العلماء وحصولهم على جائزة نوبل

لاكتشافاتهم المستمرة في هذا العلم، وظهرت الأبحاث والتجارب المتكررة في مجال الزراعة

النسجية (**Tissue graft (Transplantation)**) وتم التوصل الى ضرورة توفر شرطين أساسيين

لنجاح الزرع النسيجي من شخص لآخر وهما:

1- التطابق في مجاميع الدم Blood group compatibility

2- التطابق في معقد التوافق النسيجي

Major Histocompatibility Complex (MHC)

وتمت أول عملية زرع كلية ناجحة في عام 1954 بين توأمين متماثلين **Identical Twins**، وذلك لضمان

التجانس في صنف الدم ومستقبلات الخلايا.

❖ وقد حصل العالم الياباني **Tonegawa** على جائزة نوبل في العام 1987، لاثباته وجود جينان

يشفران عن مناطق V و C في السلاسل الثقيلة والخفيفة الداخلة في تركيب جزيئة الجسم المضاد،

وهذه الجينات تغير ترتيبها خلال فترة التمايز.

❖ واستمرت التطورات في أبحاث علم المناعة وتم اكتشاف الخلايا للمفاوية التائية والبائية ونتاج

الأجسام المضادة وحيدة النسيلة **Monoclonal antibodies** واكتشاف أنواع الخلايا التائية

Subset of T cells ودور كل خلية في الاستجابة المناعية الخلوية وتم اكتشاف مستقبلات الخلايا

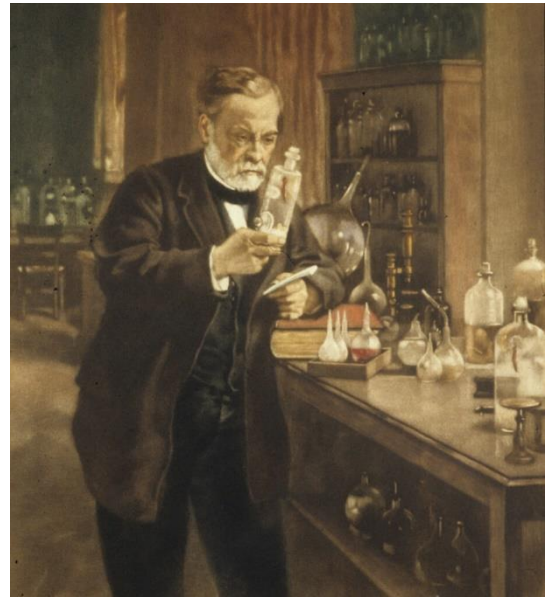
التائية **CD markers** بالإضافة الى اكتشاف دور تلك الخلايا في افراز الوسائط

الخلوية **Cytokines**، وكذلك تمكن علماء الوراثة من التعرف على المورثات المسؤولة عن وظائف

مناعية معينة، حيث تمكنوا من التعرف على المورثات المسؤولة عن انتاج الكلوبولينات المناعية.

History of immunology:

- 1718 – **Lady Mary Wortley Montagu**: observed the positive effects of variolation on the native population and had the technique performed on her own children.
- 1796 – **Edward Jenner**: First demonstration of vaccination smallpox vaccination
- 1857-1870 – **Louis Pasteur**: Confirmation of the role of microbes in fermentation



- 1891 – **Robert Koch**: Demonstration of cutaneous (delayed type) hypersensitivity
- 1896 – **Jules Bordet**: An antibacterial, heat-labile serum component (complement) is described
- 1900 – **Paul Ehrlich**: Antibody formation theory



- 1901 – **Karl Landsteiner**: blood groups
- 1908 - **Metchnikoff** (Phagocytosis and cell-mediated immunity)
- 1949 – immunological tolerance hypothesis
- 1951 – vaccine against yellow fever
- 1953 – Graft-versus-host disease
- 1953 – immunological tolerance hypothesis
- 1957 – **Frank Macfarlane Burnet**: Clonal selection theory
- 1959–1962 – **Gerald Edelman** and **Rodney Porter**: Discovery of antibody structure
- 1963 - **Gell and Coombs**: classification of hypersensitivity
- 1971 – **Peter Perlmann** and **Eva Engvall** at Stockholm University invented ELISA
- 1972 – Structure of the antibody molecule
- 1975 – **Georges Köhler** and **César Milstein**: Generation of the first monoclonal antibodies
- 1975 - **Rolf Kiessling**, **Eva Klein** and **Hans Wigzell**: Discovery of Natural Killer cells

- 1976 – **Susumu Tonegawa**: Identification of somatic recombination of immunoglobulin genes
- 1980-1983 – **Kendall A. Smith**: Discovery and characterization of the first interleukins, 1 and 2 IL-1 IL-2
- 1981 – **Kendall A. Smith**: Discovery of the IL-2 receptor IL2R
- 1983 – **Ellis Reinherz Philippa, Marrack, John Kappler and James Allison**: Discovery of the T cell antigen receptor (TCR)
- 1983 – **(Luc Montagnier)**: Discovery of HIV
- 1996-1998 – Identification of Toll-like receptors



Departments of Immunology

- **Serology:** deals with reactions between antigens (Ag.) and antibodies (Ab.).
- **Immunochemistry:** deals with the nature of (Ag.) and (Ab.) and their properties.
- **Immunobiology:** deals with allergy, theories of antibody, autoimmune diseases and transplantation.
- **Immunogenetics:** deals with genes that are responsible for immune response.
- **Oral immunology:** studying the role of microbes in oral diseases and its ability to caries.
- **Immunopathology:** deals with pathological processes and mechanisms.
- **Tumor immunology:** interested in studying the absence of natural ingredients on the tumor cells.
- **Transplantation immunology:** interested in body resistance syndrome by studying histocompatibility between donor and recipient.
- **Immunological disorders:** cares immunological therapeutic methods disorders.

لقد كان علم المناعة يدرس سابقا ضمن علم الأحياء المجهرية، الا انه اصبح علما مستقلا نتيجة للتسارع المعرفي والانجازات السريعة فيه مع بداية القرن العشرين، حيث اعتبر احد الفروع الحديثة لعلم الطب. وظهرت فروع علم المناعة والتي تشمل:

- علم المصول Serology
- علم بايولوجية المناعة Immunobiology
- علم المرضيات المناعية Immunopathology
- علم الكيمياء المناعية Immunohistochemistry
- علم الوراثة المناعية Immunogenetics
- علم مناعة الأورام Tumor Immunology
- علم الفسلجة المناعية Immunophysiology
- علم مناعة الفم Oral Immunology
- علم مناعة نقل الأعضاء Transplantation Immunology
- علم الاضطرابات المناعية Immunologic Disorders

المكونات الخلوية للجهاز المناعي Cellular components of immune system

Cells of immune system play an important role in the defense of body against foreign bodies; cells move in blood stream and lymph and can reside inside tissues. There is high heterogeneity in the cells of immune system, most of which originate from hematopoietic stem cells originated in bone marrow and then differentiate into several types of cells including lymphocytes, red blood cells, platelets and phagocytic cells. Hematopoietic stem cells can differentiate into the following two major cells: (Figure 1)

المكونات الخلوية للجهاز المناعي

تلعب خلايا الجهاز المناعي دوراً مهماً في الدفاع عن الجسم ضد الأجسام الغريبة ؛ الخلايا تتحرك في مجرى الدم واللمف ويمكن أن تتواجد داخل الأنسجة. هناك تجانس عالٍ في خلايا الجهاز المناعي ، معظمها ينشأ من الخلايا الجذعية المكونة للدم والتي نشأت في نخاع العظم ومن ثم تتميز إلى عدة أنواع من الخلايا بما في ذلك الخلايا اللمفاوية وكريات الدم الحمراء والصفائح الدموية والخلايا البلعمية. يمكن للخلايا الجذعية المكونة للدم التمايز الخلايا الى الرئيسية التالية: (الشكل 1):

1- الخلايا المولدة للخلايا اللمفاوية: تنشأ منها الخلايا اللمفاوية التائية والبائية والخلايا القاتلة الطبيعية

2- الخلايا النخاعية: تنشأ عنها الخلايا العدلة، الحمضة، القاعدية والخلايا وحيدة النواة

A - Lymphoid progenitor (generate non- granulated cells)

- T-lymphocyte (70% of total lymphocytes) (adaptive immune response)
- B-lymphocyte (20% of total lymphocytes) (adaptive immune response)
- Natural killer (NK) cells (10% of total lymphocytes)

B- Myeloid progenitor (Myeloblast)

1- Granulocyte-Monocyte progenitor

- Neutrophil (polymorph nuclear neutrophils (PMNs))
- Eosinophil progenitor (generate eosinophil)
- Basophil progenitor (generate basophil)
- Monocyte (Macrophage)

2- Megakaryocytes: generates blood platelet (blood clotting and inflammations)

3- Erythroid progenitor: forms red blood cells (RBCs)

CELLS OF THE IMMUNE SYSTEM

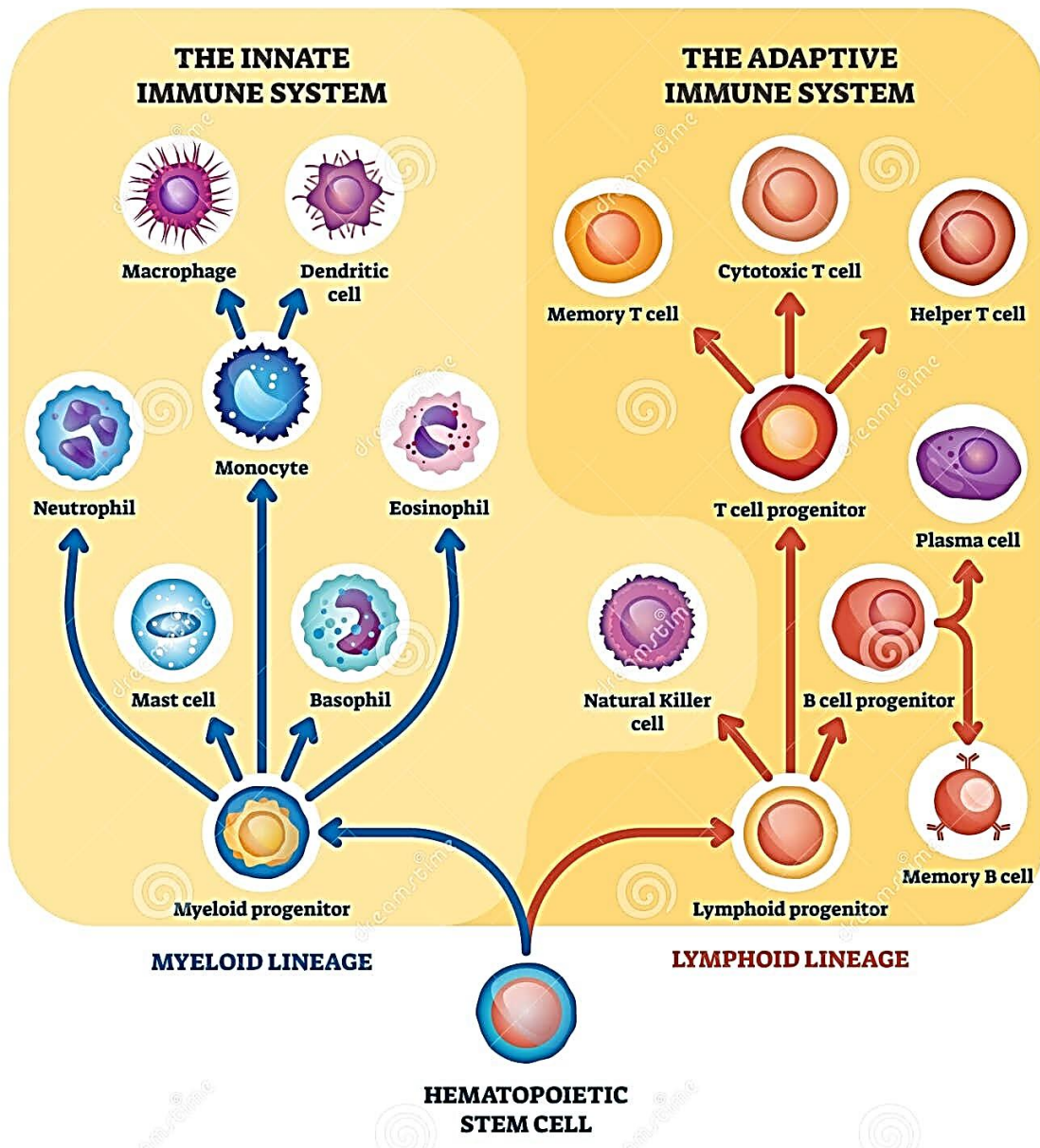


Figure 1: Hematopoietic stem cells differentiation. All lymphoid cells differentiated from lymphoid progenitor cells while all cells of myeloid lineage generates from myeloid progenitors.

Lymphoid progenitor (adaptive immunity)

A- Lymphocytes

Lymphocytes are the major cells responsible for adaptive immunity; constitute (around 20%) of leukocyte (white blood cells) in blood stream and recognize antigens through specific receptors. There two types of lymphocytes: T-lymphocytes and B-lymphocytes.

1- Small Lymphocytes

a- T-lymphocytes

- T cells are derive from bone marrow and mature in thymus
- T cells are the important cell of the immune system driven the formation of several type of immune cells including B cells; recognize antigens presented by antigen presenting cells (APCs).
- T cells recognize the antigens through T cell receptor (TCR).
- There are four types of T cell: T-helper (Th) (CD4+), T-cytotoxic (Tc) (CD8+), T-regulator (Treg) (CD4+, CD25, CTLA-4, FOXP3) and T-delayed type hypersensitivity (Tdth) (CD4+).

b- B-lymphocytes

- B cells derived and develop in bone marrow.
- B cells differentiate after activation into plasma cell which in turn forms specific immunoglobulins in the blood stream.
- Formation of memory cells.

الخلايا اللمفاوية: وتنقسم الى قسمين تضم الخلايا اللمفاوية الصغيرة الحجم والتي تضم الخلايا التائية والبائية بينما الكبيرة الحجم تشمل الخلايا القاتلة الطبيعية.

1- الخلايا اللمفاوية التائية

- وتكون من الخلايا التي لها دور كبير في المناعة المكتسبة. تنشأ في نخاع العظم وتتمايز في غدة التوتة، ويمكن تمييزها من خلال المستقبل TCR الموجود على سطحها حيث يميز الجسم الغريب المقدم من قبل الخلية المقدمة للانتجين (APC) antigen presenting cells. يمكن ان تنقسم الى اربعة انواع هي الخلايا المساعدة Th، السمية TC، المنظمة Treg و Tdth التي لها دور اساسي في تفاعلات فرط الحساسية النوع الرابع.

2- الخلايا اللمفاوية البائية B-cells

- وهي تنشأ وتتمايز في نخاع العظم وتعتبر الخلية التي تكون الاجسام المضادة بعد تمايزها الى الخلية البلازمية Plasma cell.



Lymphocytes

2- Large Lymphocytes

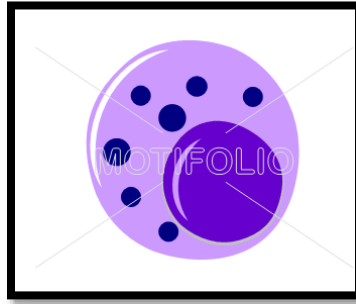
Natural killer (NK) cells (Innate immunity)

- NKs are granulated lymphocytes and critical to innate immunity with non-specific markers with (5-10%) in average of lymphocytes.
- They resemble large, granular lymphocytes morphologically related to T cells. They do have two types of surface receptors, including an "activating receptor" that recognizes carbohydrate ligands and an "inhibitory receptor" that recognizes MHC class I molecules.
- NKs play a role in antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and other intracellular pathogens. NKs functions including cytotoxic effect on virus-infected cells and respond to tumor formation because they are containing cytolytic and perforins (cytolytic proteins).

3- الخلايا القاتلة الطبيعية NKs

- NKs عبارة عن الخلايا الليمفاوية الحبيبية ، وهي حاسمة في المناعة الفطرية

- - يلعب NKs دوراً في السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة (ADCC) وغيرها من مسببات الأمراض داخل الخلايا. NKs وظائف بما في ذلك تأثير السامة للخلايا على الخلايا المصابة بالفيروس والاستجابة لتشكيل الورم لأنها تحتوي على البروتينات الخلوية القاتلة.



Natural killer (NK) cells

Myeloid progenitor (Innate immunity)

A- Neutrophils (PMNs)

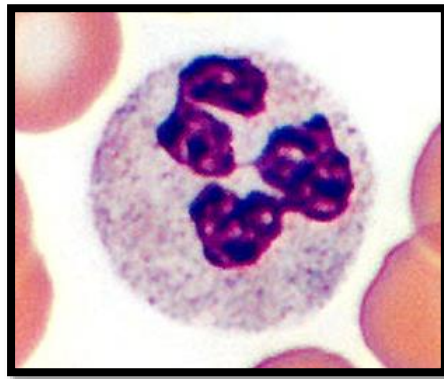
- Neutrophils are the most numerous and constitute (around 60-70%) of granulated leukocyte in the blood stream.
- Neutrophils contain a nucleus consist of (3–5) lobes and able to pigment with basic and acidic dyes, thus appear with purple color.

- Neutrophils are the important cell of innate immune response because it is one of the first-responder inflammatory cells and migrate to the injury site and thus act as the first line of body defense against foreign invaders.

The main function of neutrophils is phagocytosis.

- Neutrophils have three types of cytoplasmic granules:

1. Primary granules (azurophilic) contains: lysozyme, protease and myeloperoxidase
2. Secondary granules contains collagenase
3. Gelatinase-containing granules.

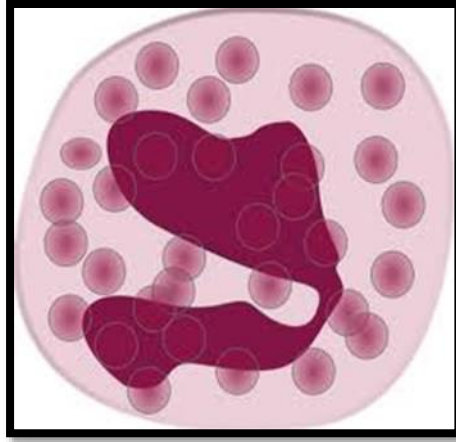


Neutrophil

B- Eosinophil

- Eosinophil containing nucleus with 2 lobes and sausage-shaped and its cytoplasmic granules stained with red colour because their ability to pigment with eosin dye. These cells constitute (2-3%) of leukocyte.

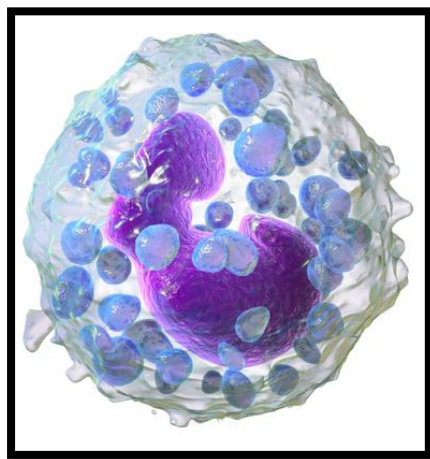
- Responsible for the immune response against parasitic worms such as *schistosoma* due to containing antiparasitic agents such as cathepsin, peroxidase and histaminase.



Eosinophil

D- Basophil

- Nucleus with S-shape and they are able to pigment with basic dyes and the cytoplasmic granules appear with blue colour.
- Constitute about (0.5-1%) of leukocyte.
- Release histamine and has Fc receptor for IgE, thus they are important in allergy symptoms and reactions.
- Basophile in tissues such as skin and connective tissues called mast cells.



Basophil

الخلايا المولدة النخاعية: والتي تنشأ منها الخلايا الالتهابية:

1- الخلايا العدلة Neutrophils

- تعد الخلايا العدلة الأكثر عددًا وتشكل (حوالي 60-70%) من خلايا الدم البيضاء المحببة في مجرى الدم.
- تحتوي الخلايا على نواة مفصصة (3-5) فص ولها القابلية على التصبغ بالصبغ الحامضية والقاعدية وتضر باللون البنفسجي.
- لها دور في المناعة المتأصلة Innate immune response وتعتبر خط الدفاع الأول ضد الاجسام الغريبة.

2- الخلايا الحمضة Eosinophils

- تحتوي نواة بها فصان وحبيباتها الخلوية تصطبغ بلون أحمر بسبب قدرتها على صبغ مع صبغة الإيوسين.
- هذه الخلايا تشكل (2-3%) من الكريات البيض.
- تكون هذه الخلايا مسؤولة عن الاستجابة المناعية ضد الديدان الطفيلية مثل *schistosoma* بسبب احتوائها على عوامل مضادة للطفيليات مثل cathepsin, peroxidase and histaminase.

3- الخلايا القعدة او القاعدية Basophils

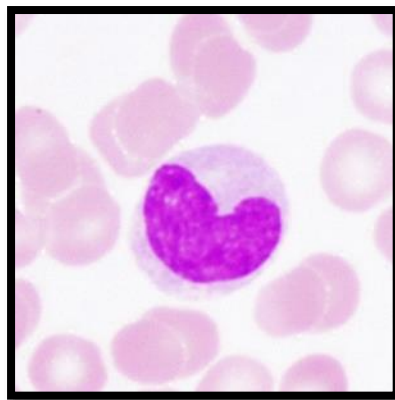
- نواة ذات شكل S وتكون قادرة على صبغ مع الأصباغ الأساسية وتظهر حبيبات السيترولازم بلون أزرق

- تنتج الهستامين ويحتوي على مستقبلات IgE و Fc ، وبالتالي فهي مهمة في أعراض الحساسية. تسمى Mast cells في الأنسجة

E- Monocyte-macrophage system

- Non- granulated cells with kidney-shaped nucleus.
- They are constitute (2-9%) of leukocyte.
- Part of innate immune response
- They have Fc receptor for IgG antibody and c3b receptor of complement system.
- Monocyte develop into macrophage in tissues; Macrophages have several functions including:
 - 1- Scavenger of cellular debris
 - 2- Phagocytosis
 - 3- Antigen presenting cell (APC)
 - 4- Initiation and regulation of immune response
 - 5- Cytokines production.
- Macrophage in tissues have different names depending on the tissues site as following:

Organ	Name of macrophage
Liver	Kupffer cell
Lung	Pulmonary macrophage or alveolar macrophage or dust cell
Kidney	Mesangial cell
Brain	Microglial cell
Bone	Osteoclasts
Connective tissues	Histocytes
Gut	Intestinal macrophages
Skin	Dendritic cell or Langerhans cells



Monocyte

4- الخلايا الوحيدة النواة والبلعمية Monocyte-macrophage system

- خلايا غير محبة ذات نواة على شكل الكلية. لديها مستقبل Fc للجسم المضاد IgG ومستقبلات c3b لنظام المتمم.

- إزالة الحطام الخلوي والقيام بعملية البلعمة.

- تقديم الانتجين APC، تنظيم الاستجابة المناعية وإنتاج الساييتوكينات.

- تسمى بأسماء مختلفة وحسب العضو الموجودة فيه.

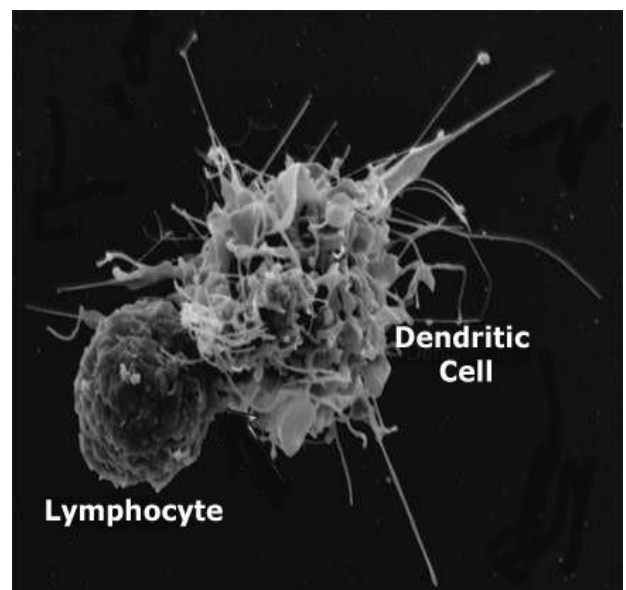
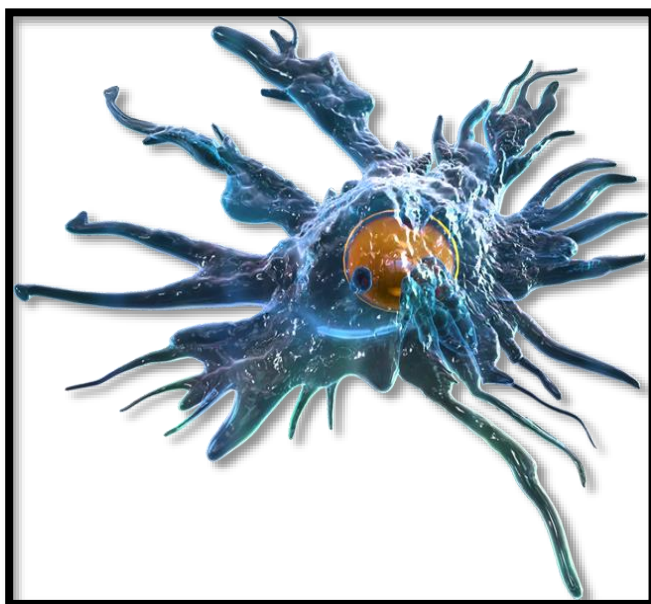
F- Dendritic cells

- Dendritic cells (DCs) are antigen-presenting cells (also known as accessory cells) of the mammalian immune system.

- Dendritic cells are present in those tissues that are in contact with the external environment, such as the skin (where there is a specialized dendritic cell type called the Langerhans cell) and the inner lining of the nose, lungs, stomach and intestines. They can also be found in an immature state in the blood. Once activated, they migrate to the lymph nodes where they interact with T cells and B cells to initiate and shape the adaptive immune response

- Dendritic cell play an essential role in the initiation of both innate and adaptive immune responses

- They can be broadly classified as conventional DCs (cDCs) consisting of two subsets (DC1 and DC2), plasmacytoid DCs (pDCs), inflammatory DCs, and Langerhans cells.
- Follicular dendritic cells (FDCs) are a type of cell found in the lymph nodes, spleen, and mucosal-associated lymphoid tissue. FDCs play an important role in immunity by presenting antigens to B cells and helping to regulate the immune response.
- Their main function is to process antigen material and present it to the T cells of the immune system.
- Dendritic cells have also been observed to be involved in the functional control of regulatory T cells, and thus it maintains immune tolerance by ensuring that effector T cells are not produced against the normal or self-antigens under normal conditions.
- In the innate immune system, dendritic cells are involved in the activation of natural killer cells by the secretion of different cytokines.



5- الخلايا الشجرية Dendritic cells

- تعتبر من الخلايا المقدمة للانتجين
- تتواجد الخلايا الشجرية في الأنسجة التي هي بتلامس مع البيئة الخارجية ، مثل الجلد والبطانة الداخلية للأنف والرئتين والمعدة والأمعاء.
- مهمتها الرئيسية في معالجة الانتجين وتقديمه إلى خلايا T في الجهاز المناعي. تمثل حلقة وصل بين المناعة الفطرية والمكتسبة.
- - يمكن تصنيفها على نطاق واسع على أنها خلايا DC تقليدية (cDCs) تتكون من مجموعتين فرعيتين (DC1 و DC2)، وخلايا DC البلازمية (pDCs)، وخلايا DC الالتهابية، وخلايا لانكرهانز.
- الخلايا الجذعية الجريبية (FDCs) هي نوع من الخلايا الموجودة في العقد الليمفاوية والطحال والأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالغشاء المخاطي. تلعب FDCs دورًا مهمًا في المناعة من خلال تقديم المستضدات إلى الخلايا البائية والمساعدة في تنظيم الاستجابة المناعية.
- الوظيفة الرئيسية للخلايا الشجرية هي معالجة مادة المستضد وتقديمها إلى الخلايا التائية في الجهاز المناعي.
- لوحظ أيضًا أن الخلايا الشجرية تشارك في التحكم الوظيفي للخلايا التائية التنظيمية، وبالتالي تحافظ على التحمل المناعي من خلال ضمان عدم إنتاج الخلايا التائية المستجيبة ضد المستضدات الشخصية.

- في الجهاز المناعي الفطري، تشارك الخلايا الشجرية في تنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية عن طريق إفراز السيتوكينات المختلفة.