



الجهاز المناعي Immune System

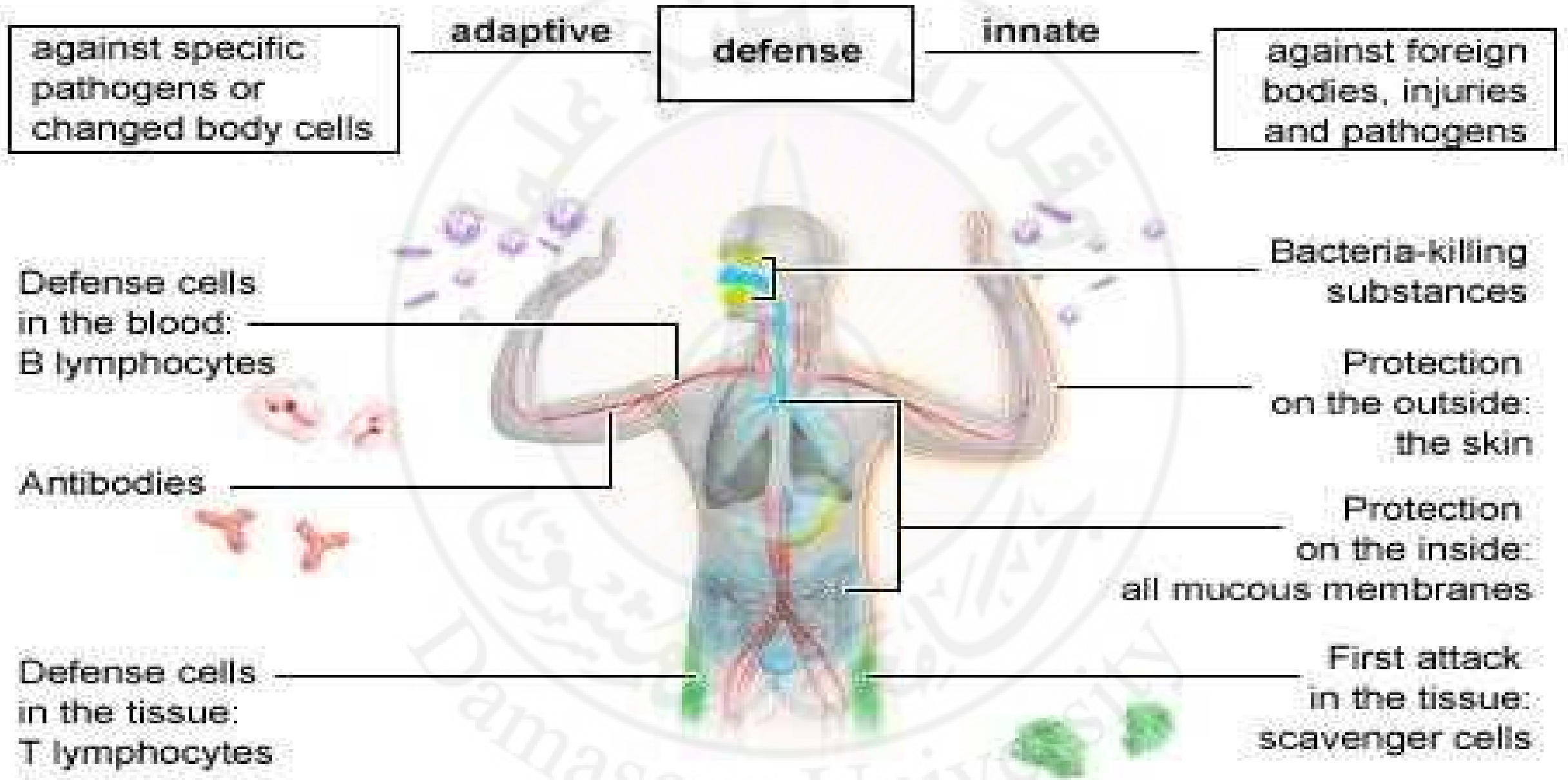
مقدمة في علم المناعة

الجهاز المناعي

المنظومة المناعية

- مجموعة من الاليات الدفاعية منتشرة في جميع انحاء الجسم ذات صفات خاصة
- مهمتها تحصين الجسم وضمان استمرار بقائه.
- الجسم السليم مزود بجميع النظم الدفاعية التي تتكامل وتتفاعل مع بعضها بشكل متناسق لضمان الوصول الى الجواب المناعي المناسب للجسم.
- تتواصل هذه النظم عن طريق بروتينات تدعى السيتوكينات Cytokines
- يكتسب الأطفال المناعة قبل الولادة عبر انتقال الأضداد من الأم إلى الجنين عبر المشيمة فتعطيه مناعة مؤقتة.
- يكتسب الإنسان بعد الولادة المناعة طبيعيا بالتعرض المتكرر لعوامل متعددة قد تكون ممرضة مثل الاحياء الدقيقة او غير ممرضة في الأحوال العادية(روائح، اطعمة، ادوية.....)

- يشكل الجسم نفسه مناعة فاعلة خلال صراعه مع الجراثيم المهاجمة، وتتكون من أضداد تدوم عادة مدة من الوقت أطول من حالة المناعة المنفعلة (الأضداد الجاهزة المنقولة).
- وقد تعلم الإنسان أن يقلد غزو الجراثيم بحقن الجسم بلقاح من هذه الجراثيم بعد أن يبطل مفعولها أو يخففه أو بمنتجات جرثومية خاضعة لحالات مضبوطة ومصنعة بشكل لقاح
- يتجاوب جسم الإنسان مع هذا اللقاح وينتج أضداداً تكسبه مناعة فعالة تقيه.
- الهدف من اللقاحات هو بناء مناعة أي تكوين أضداد ضد الأمراض المعدية.



خصائص المنظومة المناعية

Immune System

- القدرة على تمييز الذات وغير الذات
- السرعة والفعالية
- التنوع والقدرة على التعرف على طيف واسع من المستضدات
- المرونة
- اقتصادية
- الذاكرة والتجدد
- تنظيم الجواب المناعي
- التحمل

اضطرابات الجهاز المناعي

- فرط الحساسية تجاه العوامل غير الممرضة Hypersensitivity
- عدم التعرف على المستضدات الذاتية Autoimmunity
- العوز المناعي Immunodeficiency



• يبدأ دوما الجواب المناعي عن طريق المناعة الفطرية وبعدها يأتي جواب المناعة التلاؤمية

Pathogens

Physical & Physiological Barriers

Skin

Mucous membranes

Cilia

Body Temperature

pH

Innate immunity

Neutrophils

Basophils

Eosinophils

Macrophages

Mast cells

Dendritic cells

Natural Killer Cells

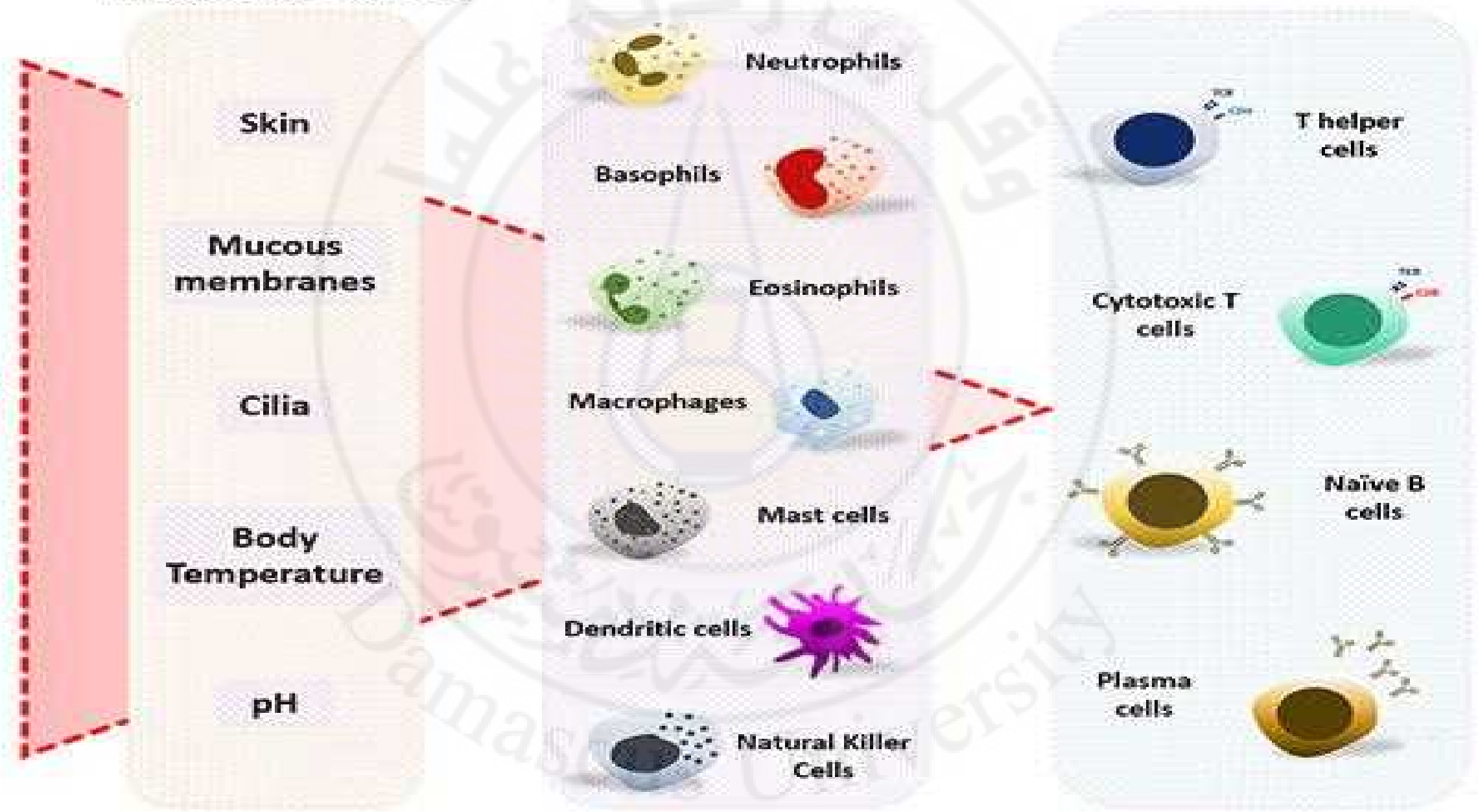
Adaptive immunity

T helper cells

Cytotoxic T cells

Naïve B cells

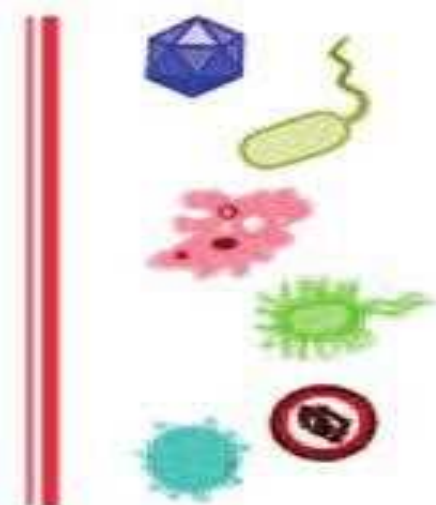
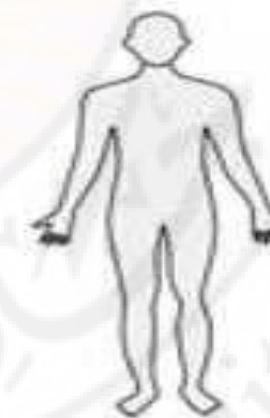
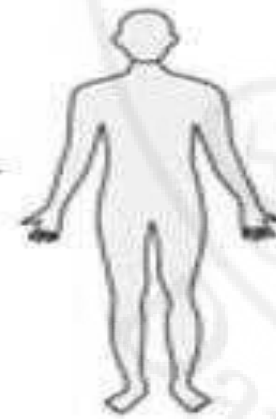
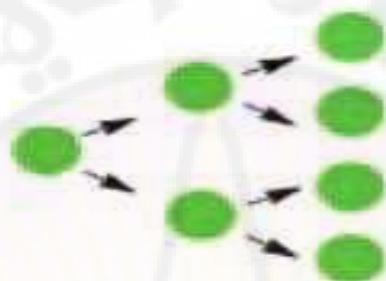
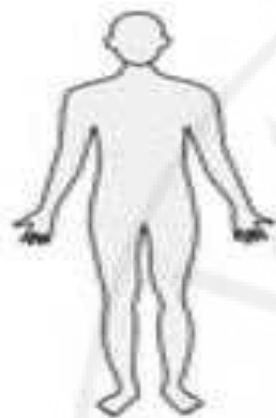
Plasma cells



Vaccine

**Adaptive immunity
stimulation**

**Specific organism protection
with memory**

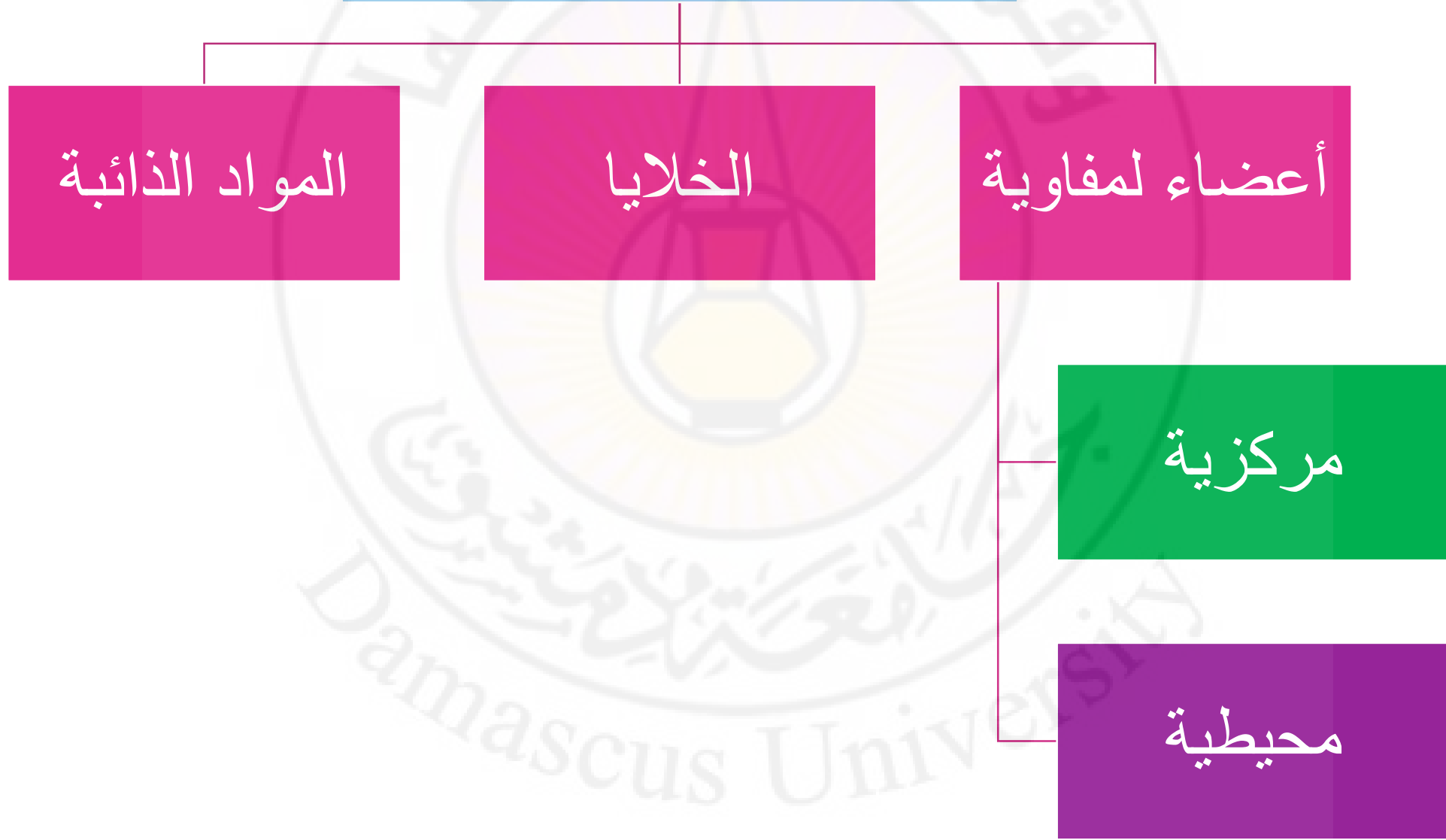


AMPs

**Innate immunity
stimulation**

**Wide protection
without memory**

الجهاز المناعي Immune system



مكونات الجهاز المناعي

١- الأعضاء اللمفاوية

تقسم الأعضاء اللمفاوية الى :

A. أعضاء لمفاوية مركزية : نقي العظم وال тимوس

B. أعضاء لمفاوية ثانوية: عقد لمفاوية، الطحال،...



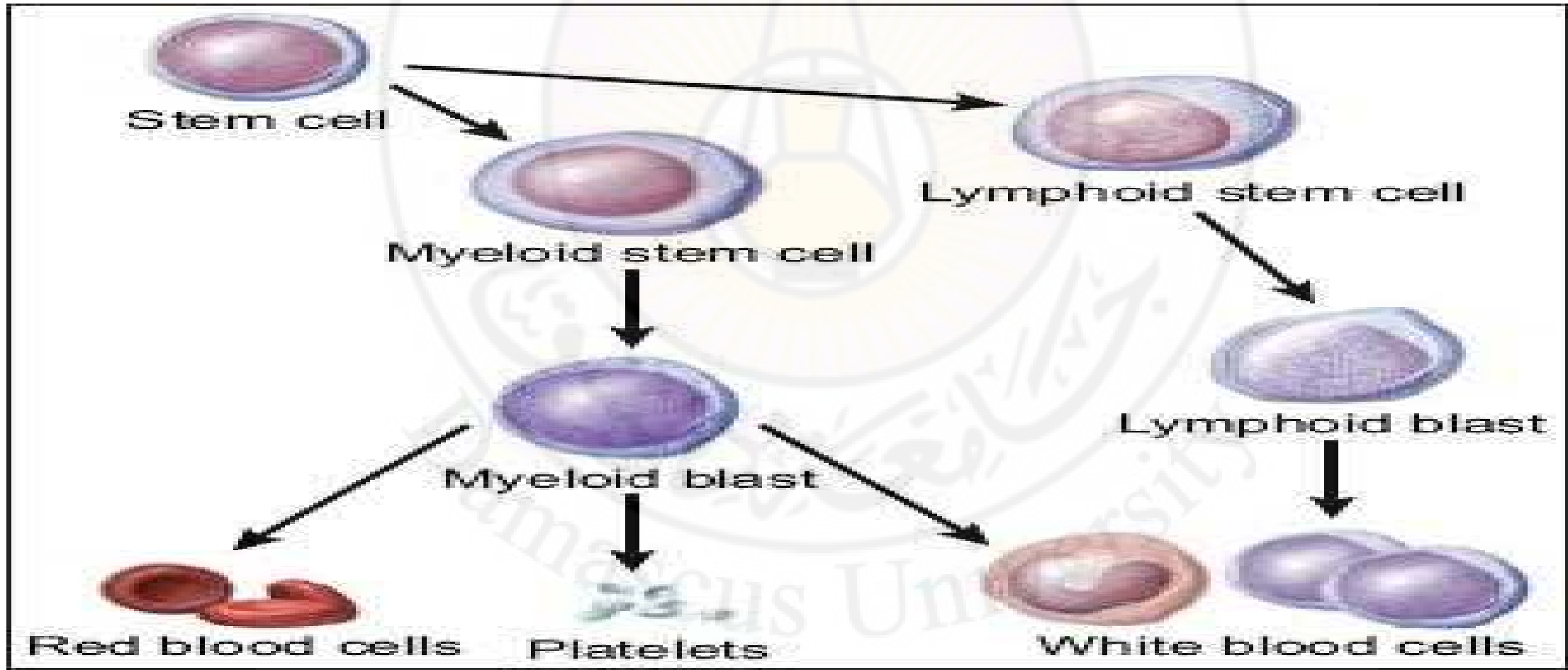
الأعضاء اللمفاوية المركزية

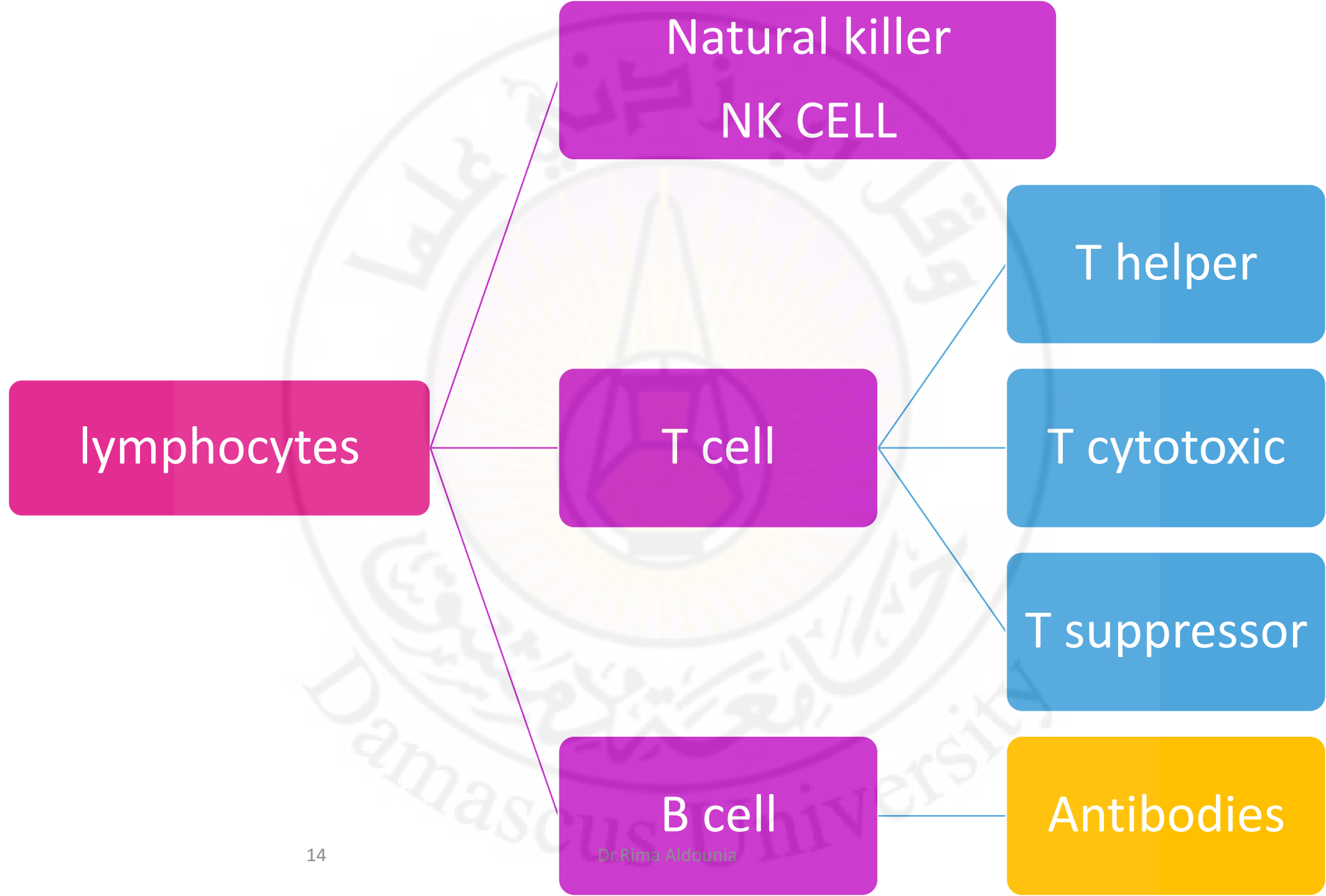
✓نقي العظام و غدة التيموس .

- تظهر باكرا في الحياة الجنينية قبل الاعضاء اللمفاوية المحيطة، تولد الخلايا اللمفاوية بشكل مستقل عن التنبيه المستضدي وتسمح بالتسامح مع الذات.
- تعطي جمهورتين خلويتين لها دور في اليات المناعة الخلوية والخلطية هي اللمفاويات التائية T cells و البائية B cells

نقي العظم Bone Marrow

- تتشكل فيه الخلايا الدموية البيض والحمراء والصفائح





نقي العظم

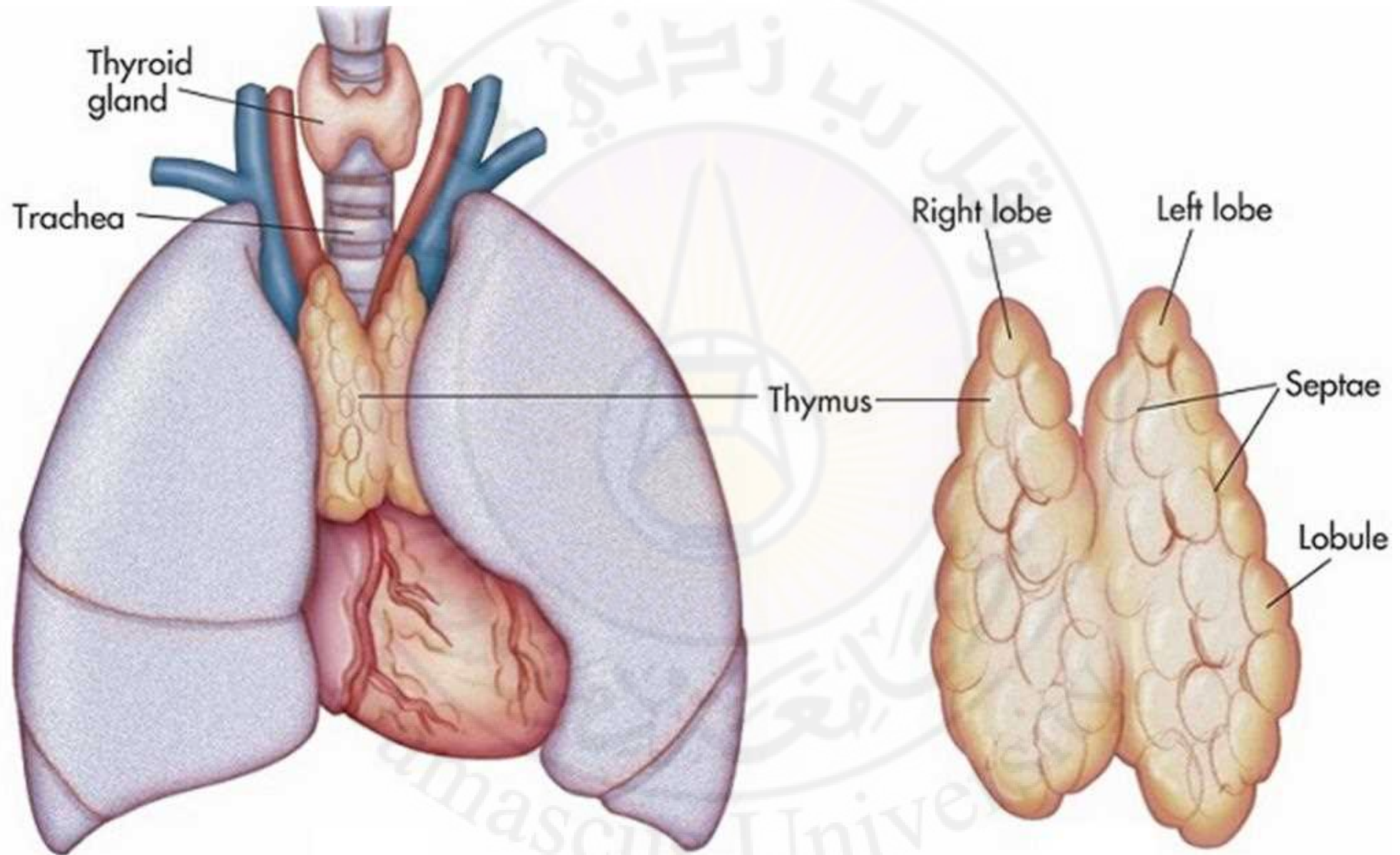
Bone Marrow

- تخرج الخلايا البائية من نقي العظم ناضجة ومتمايزة وساذجة الى الدوران مباشرة
- الخلايا التائية تخرج غير متميزة وغير ناضجة وتذهب الى التيموس لتصبح مسؤولة عن تحمل الذات (التعرف على المستضدات الذاتية وعدم مهاجمتها) فتتحول الى خلية تائية ناضجة ساذجة وتنتقل بعدها الى الدوران.
- الخلايا البائية والتائية دوما في حالة دوران بين الأعضاء اللمفاوية الثانوية وجهاز الدوران
- لتأمين الحماية الدائمة ورصد أي عامل غريب قد يهدد الجسم سواء كان عوامل ممرضة (جراثيم فيروسات.....) او اورام .

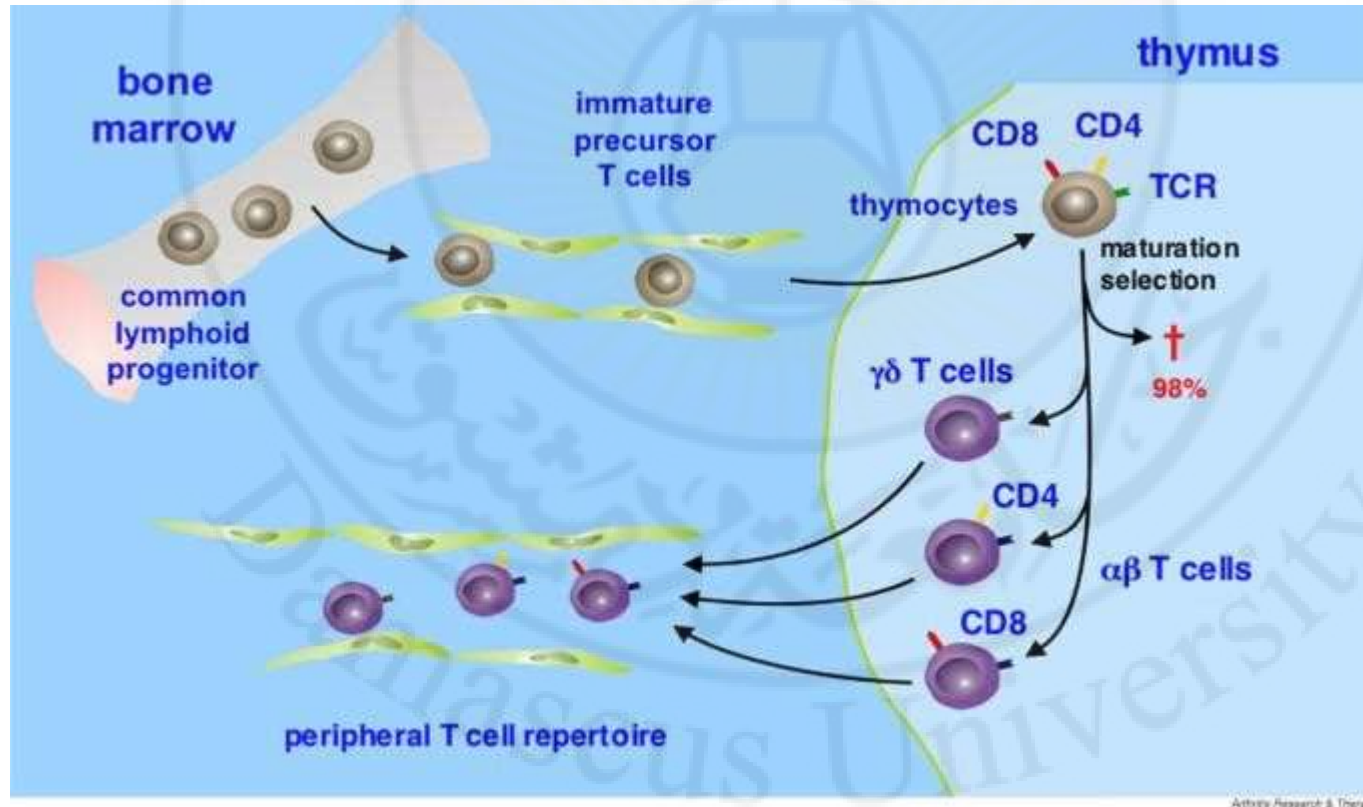


الٲيموس Thymus

- غدة ثنائية الفصوص تتوضع في المنصف العلوي
 - فعالة وظيفيا في بداية الحياة
 - تقل فعاليتها (ولا تفقدها) عند البلوغ لاستمرار تمايز الخلايا التائية
 - وظائفها:
- ✓ تمايز الخلايا التائية بعد خروجها من نقي العظم
 - ✓ التحمل المناعي وضبط الاستجابة المناعية تجاه المستضدات الذاتية



- تنتقل الخلايا البائية والتائية بعد نضجها في الأعضاء اللمفاوية المركزية الى الأعضاء اللمفاوية الثانوية



الأعضاء اللمفاوية المحيطة

■ تشمل أعضاء ونسج متوزعة بكامل الجسم

- العقد اللمفاوية

- اللوزتين

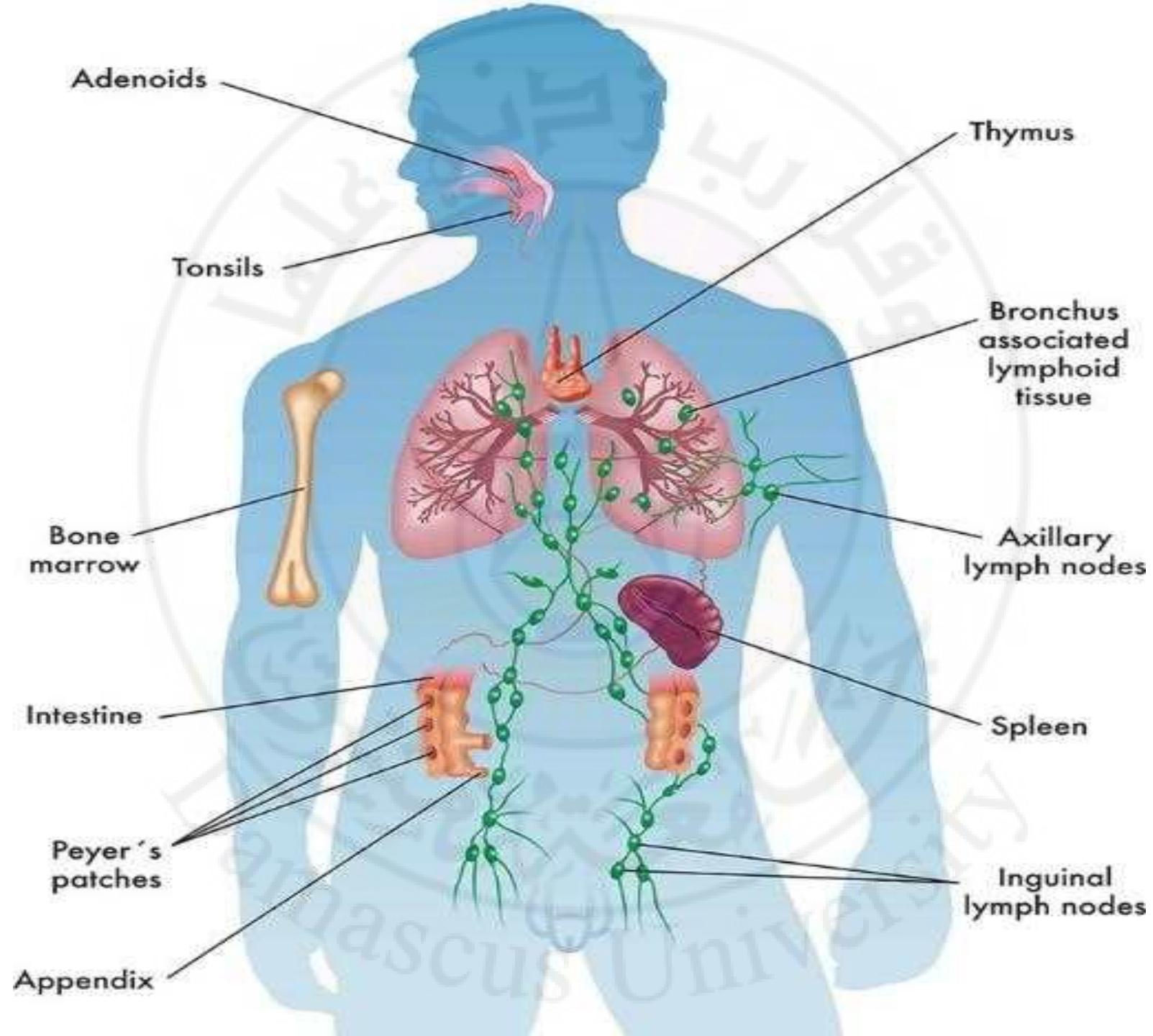
- الزائدة الدودية

- الطحال

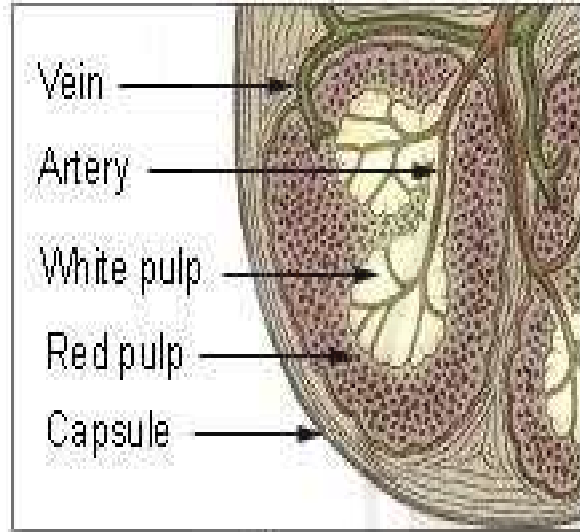
- لويحات باير Palche of Peyer.

- تحوي الخلايا المناعية الناضجة

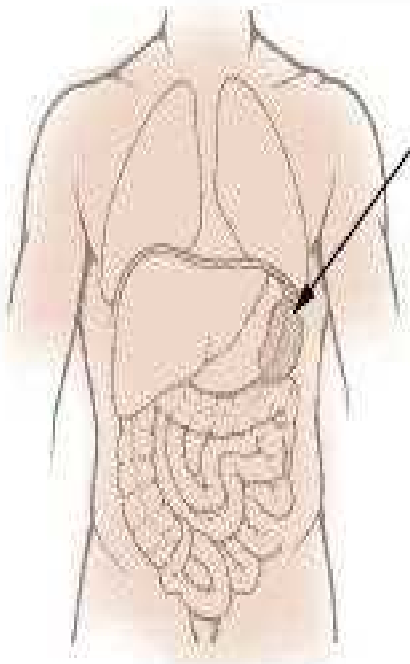
- يبدأ منها الجواب المناعي المعتمد على المستضدات وتوجه الخلايا الى مكان الخمج



الطحال Spleen



Spleen



- اكبر الأعضاء اللمفاوية
- مكان تشكل الكريات الحمراء ومكان دفنها ومكان تخزينها
- غني بالبالعات والخلايا التائية والبائية
- لا يوجد لمف يدخل او يخرج اليه (عضو غير نازح)
- مسؤول عن تصفية الدم دون الحاجة للمف
- يتكون من:

✓ محفظة

✓ شريان ووريد

✓ برانشيم: يقسم بدوره الى:

- لب احمر مسؤول عن انتاج الكريات الحمراء وتخزينها
- لب ابيض يحوي الخلايا اللمفاوية

العقد اللمفاوية Lymph Node

- تتوزع في كل انحاء الجسم
- يبدأ الجواب المناعي في العقد الأقرب لمكان الخمج
- العقد اللمفية في المكان الواحد متصلة مع بعضها البعض بأوعية لمفاوية صغيرة تؤمن الاتصال فيما بينها
- تتكون من :

➤ **محفظة** تحصر تحتها جيوبا

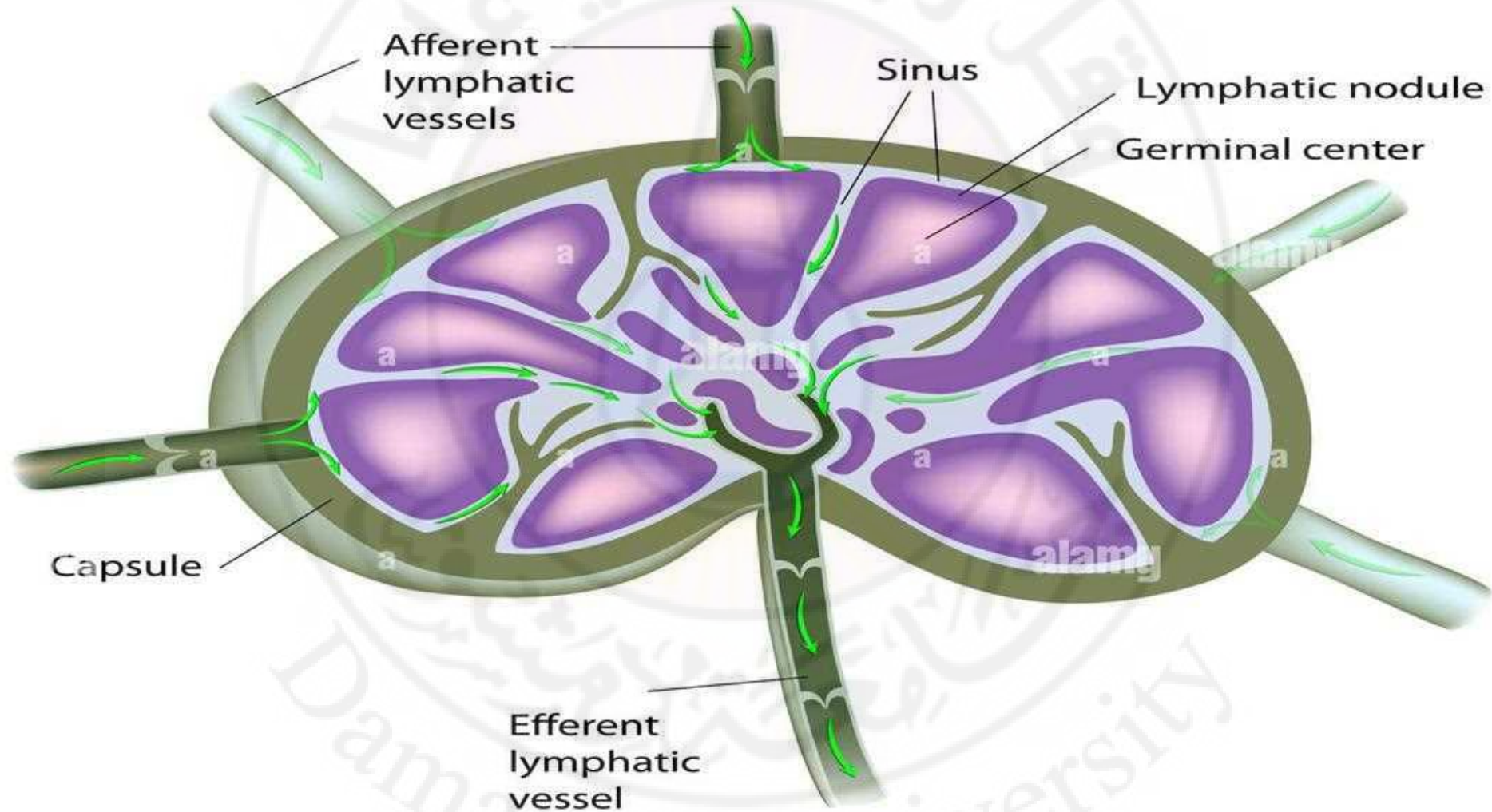
➤ **قشر** وهي منطقة مفصصة وتحتوي جيوب المحفظة (جريبات) وهي مكان الخلايا البائية

➤ **ما تحت القشر** وهي منطقة الخلايا التائية

➤ **اللب** تخرج منه الخلايا التائية والبائية عبر الوعاء اللمفاوي الصادر

- يخرج اللمف مع ما يحمله من لمفاويات الى القناة الصدرية التي تصب في مكان التقاء الوريد تحت الترقوة الأيسر مع الوريد الوداجي الباطن الأيسر

Anatomy of a Lymph Node



- تدخل الخلايا اللمفاوية الى العقدة عن طريق الشريان
- هذا الدخول يتم بشكل دوري ومستمر بين اللف والدوران
- في حال عدم وجود أي عامل ممرض تبقى الخلايا اللمفاوية من دون تفعيل
- في حال وجود عامل ممرض:
- تدخل المستضدات عن طريق الاوعية اللمفاوية الواردة المحمولة على الخلايا التغصنية
- تتفعل الخلايا البائية والتائية
- منها الى الوعاء اللمفي الصادر والقناة الصدرية ومنها الى القلب ومنه الى مكان الخمج

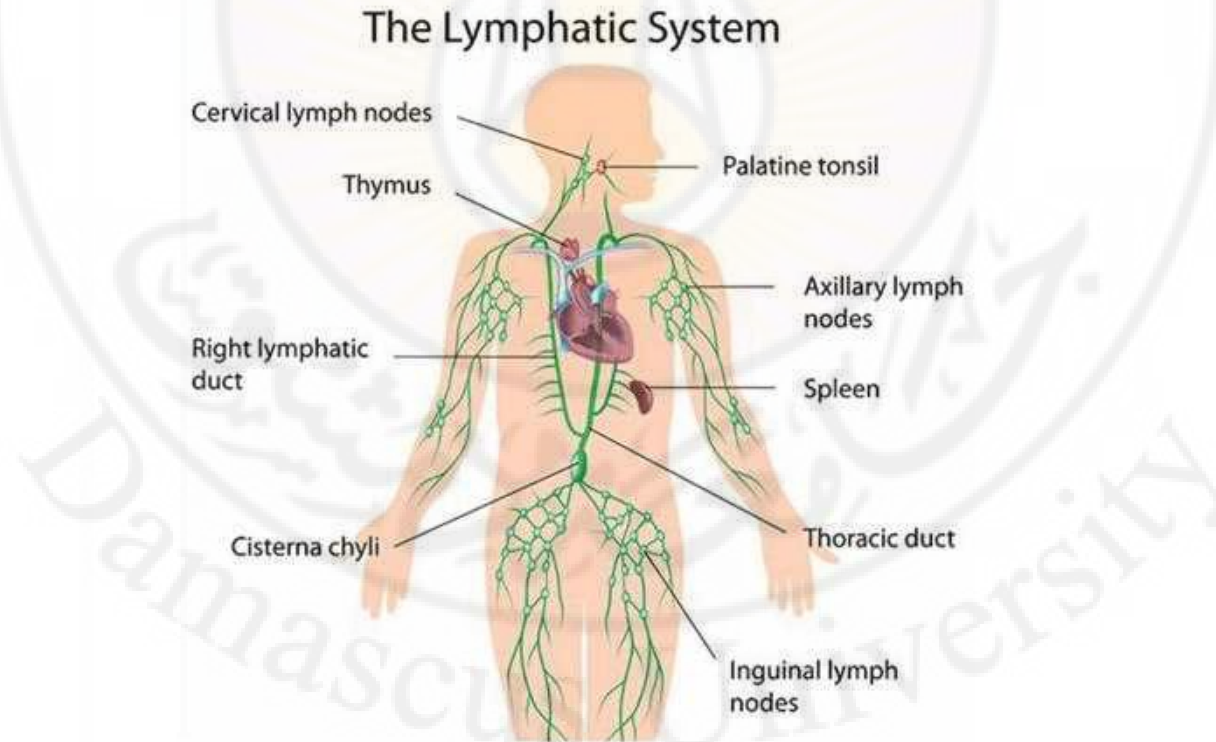
الأنسجة اللمفاوية Lymphoid Tissue

1- الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالمخاطية وهي مسؤولة عن حماية الحواجز المخاطية البشرية

- العقيدات اللمفاوية
- اللوز
- لويحات باير
- النسيج اللمفاوي المرتبط بالأمعاء
- النسيج اللمفاوي المرتبط بالقصبات
- النسيج اللمفاوي المرتبط بالبلعوم الأنفي
- النسيج اللمفاوي المرتبط بالسبيل البولي التناسلي

الأنسجة اللمفاوية Lymphoid Tissue

2- الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالجلد يحوي خلايا لانغرهانس والخلايا البدينة



مكونات الجهاز المناعي

2- الخلايا

- تنشأ من الخلية الجذعية الدموية متعددة القدرات الموجودة في نقي العظم (CD34)
- تتميز لتعطي:

١- **الخلية سليفة النقوية** : التي تعطي الكريات البيضاء المحببة والوحيدات والكريات الحمراء والصفائح والخلايا التغصنية

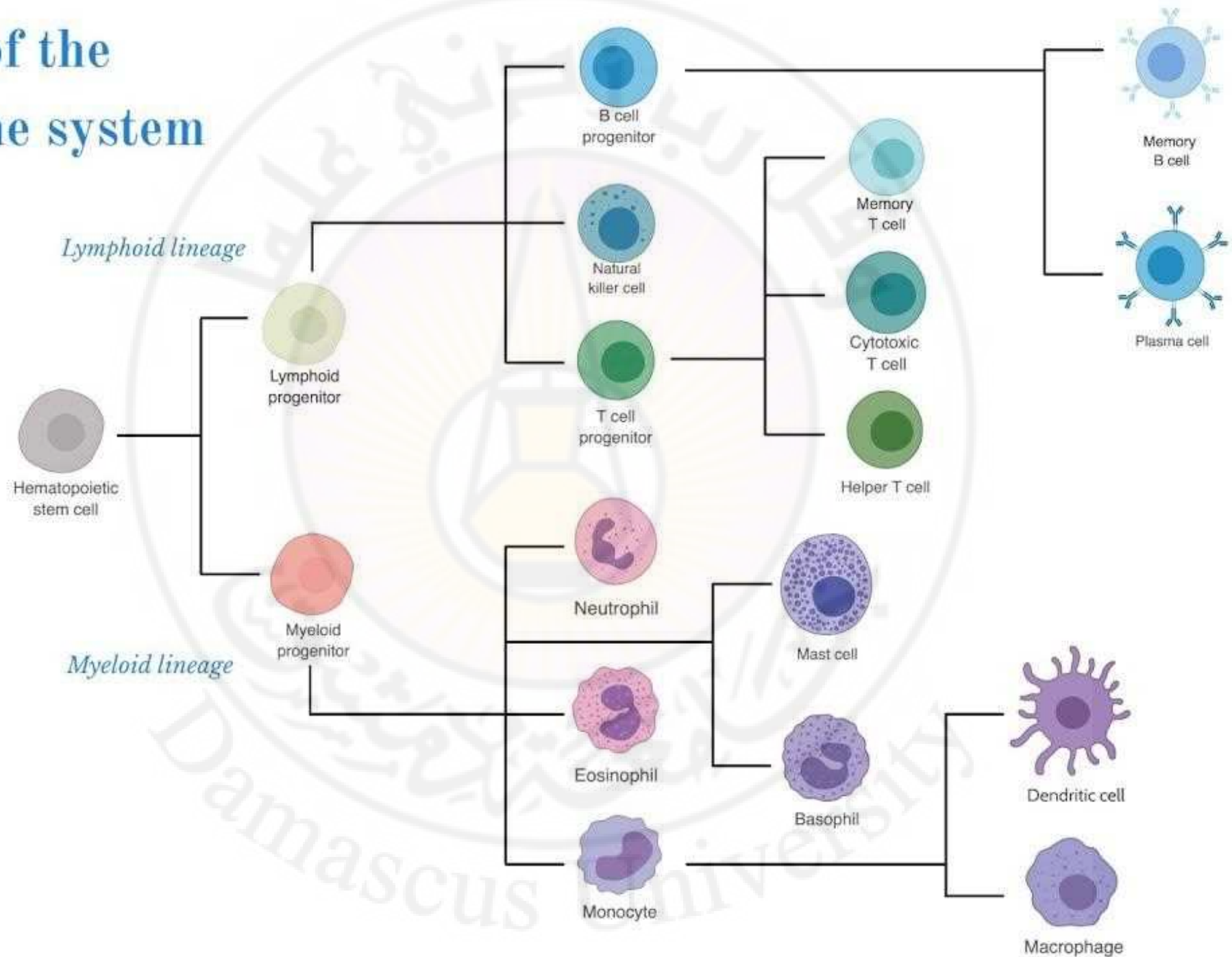
٢- **الخلية سليفة اللمفاوية**: التي تتميز وتعطي

➤ اللمفاويات التائية والتي تنتقل من نقي العظم إلى التيموس لتكمل تمايزها وتتعرف على المستضدات الذاتية

➤ اللمفاويات البائية والتي تتميز في نقي العظم وتنتقل إلى الدوران

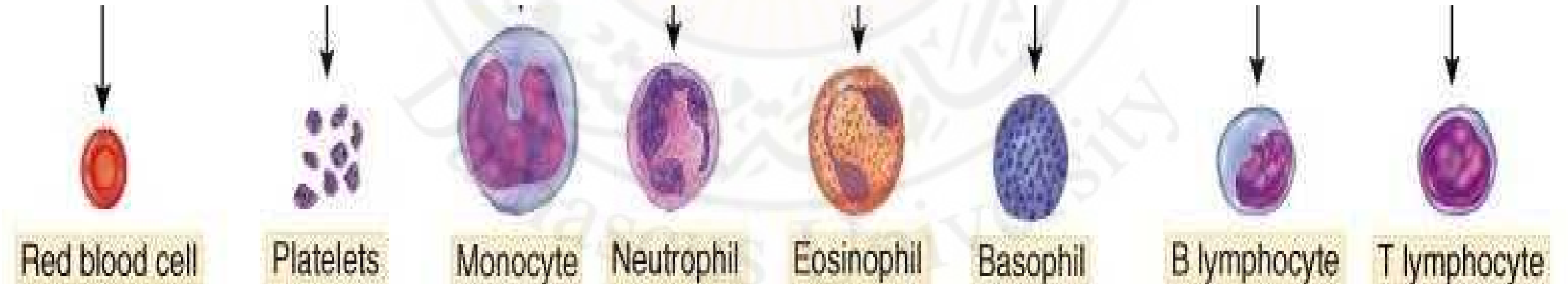
➤ الخلايا القاتلة الطبيعية التي تتميز في نقي العظم وتنتقل إلى الدوران

Cells of the immune system



مكونات الجهاز المناعي 2- الخلايا

- الوحيدات البالعات الكبيرة Macrophages
- الخلايا البيضاء اللمفاوية Lymphocytes
- الخلايا البيضاء المعتدلة Neutrophils
- الخلايا البيضاء الحامضية Eosinophiles
- الخلايا البيضاء الأساسية Basophiles.



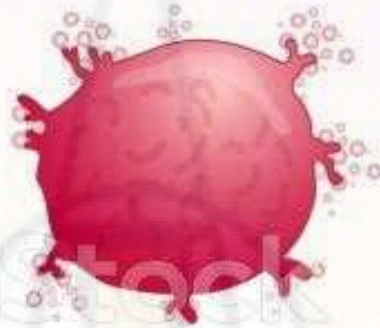
IMMUNE SYSTEM CELLS



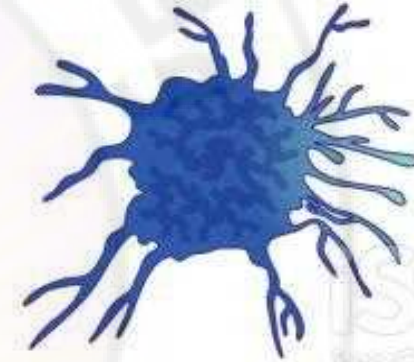
monocyte



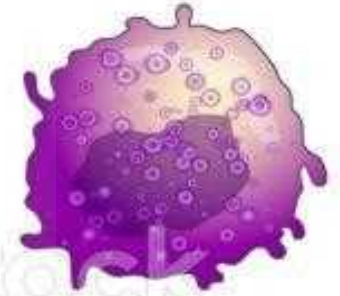
macrophage



mast cell



dendritic cell



natural killer
cell



neutrophil



eosinophil



basophil



T cell



B cell

مكونات الجهاز المناعي

3- المواد الذائبة او الوسائط

هي بروتينات تنتجها الخلايا المناعية لها دور في التواصل بين مكونات الجهاز المناعي بالإضافة الى وظائف أخرى لها. واهمها

- Antibodies.الأضداد
- Complement.جملة المتممة
- Lymphokins.الليمفوكينات
- الكيموكينات الجاذبات الكيميائية
- السايتوكينات

أنماط الاستجابة النوعية

- تنقسم المناعة في جسم الإنسان إلى قسمين متصلة وتلاؤمية:



1- المناعة المتأصلة (الفطرية، الطبيعية)

Innate Immune

- المناعة الخلقية، المتأصلة، اللا نوعية Non specific immunity
- وهي المناعة التي تتشكل بشكل لا نوعي ضد العامل الممرض وهي موجودة عند كل البشر وتشكل خط الدفاع الأول
- استجابتها سريعة
- قادرة على التعامل مع العامل الممرض لوحدها
- عندما تكون غير قادرة على حماية الجسم تلجأ للمناعة التلاؤمية النوعية

2- المناعة التلاؤمية

Acquired immunity

- يأتي الجواب المناعي متأخرا (10-15 يوم) بعد المناعة المتأصلة اذا لم تستطع احتواء العامل الممرض لوحدها ويمكن تقسيمها إلى:
- **مناعة خلوية او متواسطة بالخلايا Cellular immune response** تتواسطها الخلايا التائية
- **مناعة خلطية Humoral immune response** تتواسطها الخلايا البائية وتنتج الاضداد النوعية للمستضدات
- كما تقسم أيضا إلى:

A. **مناعة فعالة Active Immunity** وتتشكل بطريقتين:

- تلقائية: اصابة شخص بمرض وشفائه بشكل تلقائي فيكتسب مناعة ابدية
- اصطناعية: عن طريق اللقاحات

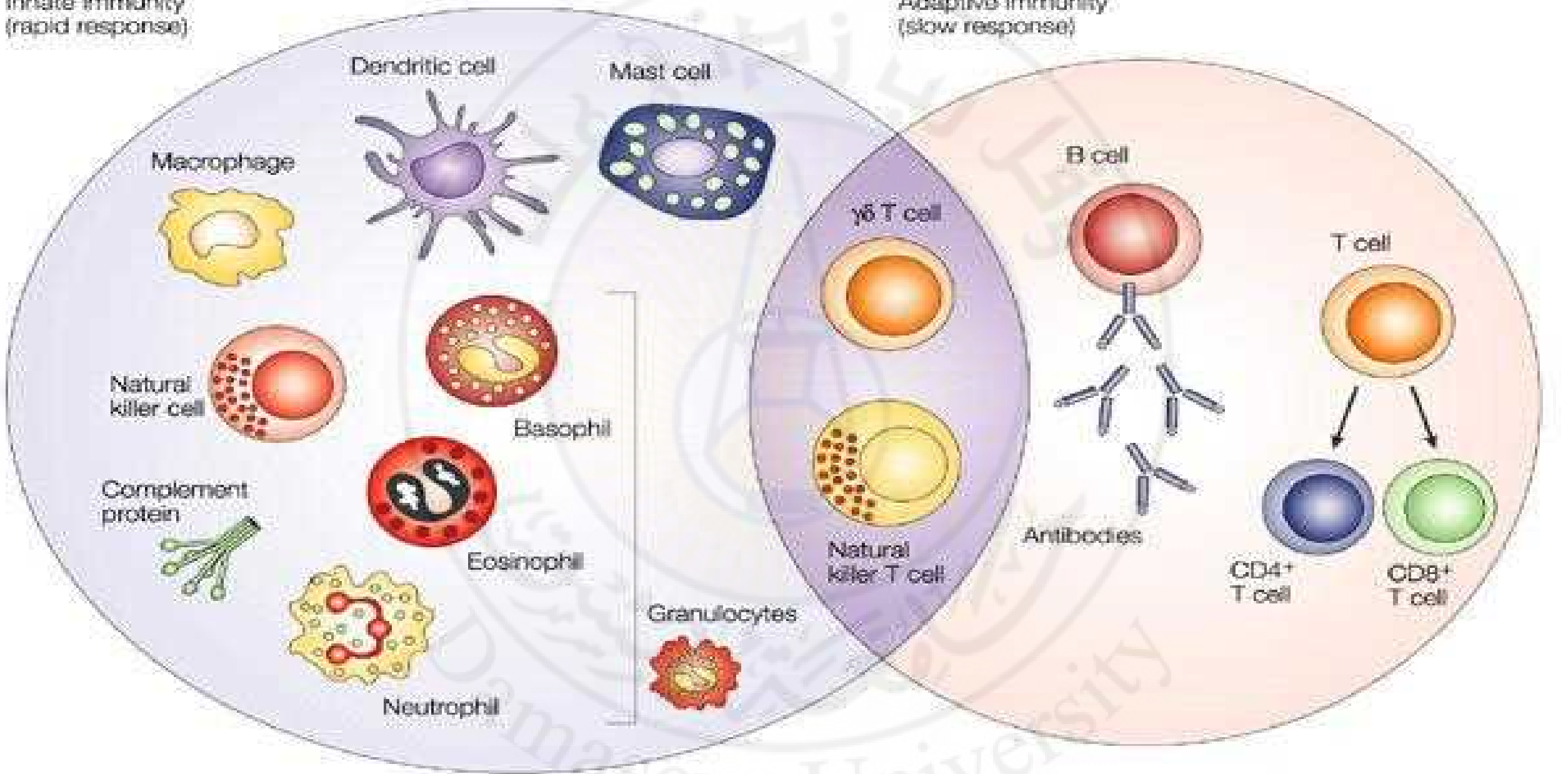
B. **مناعة منفعة Passive Immunity** وتتشكل بطريقتين:

- تلقائية: مرور الاضداد من الام للجنين تعطيه مناعة لمدة ٣ اشهر
- اصطناعية: عن طريق المصول الضدية (اضداد سريعة الظهور)

Passive Immunity	Active Immunity	
غير ذاتي تؤخذ الاضداد من كائن اخر ممنع سابقا	ذاتي الجسم يصنعها بنفسه وخلاياه هي التي تنتج الاضداد	المصدر
معتدل أو ضعيف	قوي	التأثير
ادخالها بواسطة الحقن	من المرض نفسه أو بالتلقيح	طريقة الاخذ
مباشرة بعد الحقن	٥ - ١٤ يوم	الوقت اللازم للظهور
قصيرة من ايام إلى اسابيع	طويلة لعدة سنوات	فترة البقاء
صعب وتسبب امراض	سهل بواسطة الجرعة الداعمة	طريقة التنشيط
وقائية-علاجية	وقائية	الاستعمال
احتمال حدوث التحسس	لا تحدث تحسس	تحسس الجسم لها
مرتفعة	منخفضة	كلفتها

Innate immunity
(rapid response)

Adaptive immunity
(slow response)



آليات المناعة المتأصلة

- تشمل هذه الوسائل ما يلي:
 - ❖ الجلد والأغشية المخاطية
 - ❖ الأحماض والخمائر
 - ❖ النبيت الجرثومي الطبيعي Normal Flora
 - ❖ البلعمة الالتهام Phagocytosis
 - ❖ المتممة Compliment
 - ❖ آليات الالتهاب
 - ❖ مكونات المصل المساعدة في المناعة غير النوعية

الجلد والأغشية المخاطية

- يلعب الجلد والأغشية المخاطية دور الحواجز الميكانيكية
- بالرغم من أنها على تماس دائم مع الجراثيم والطفيليات الموجودة في البيئة التي نعيش فيها، فإنها تشكل حاجزا طبيعية يعترض دخول العوامل المسببة للأمراض، طالما أنها سليمة
- كما أن الفوهات كالأنف والفم والأذن والعين طرق يمكن أن تسلكها الجراثيم للدخول إلى أجسامنا، لولا وجود الأغشية المخاطية والأهداب التي تغطيها والتي تقف حائلا أمامها وتطردها بالية ميكانيكية
- الفلورا الجلدية
- توسف الجلد
- حمض المعدة
- اللعاب
- الليزوزومات في العين والنف

الأحماض والخمائر

- الأحماض الدهنية التي يفرزها الجلد (حامض اللاكتيك Lactic acid الموجود في العرق والإفرازات الدهنية)
 - العصارة المعدية (لها تأثير حامضي بالإضافة إلى احتوائها على الإنزيمات)
 - محتويات الأمعاء (من عوامل مضادة للجراثيم وجراثيم الزمرة الطبيعية الموجودة في الأمعاء) التي لها دور في إنتاج الصادات الحيوية ضد أنواع أخرى من الجراثيم
 - حموضة المهبل
 - الخمائر التي توجد في دمع العين واللعاب (إنزيم الليزوزيم Lysozyme) وفي سوائل الجسم الأخرى
- لها كلها القدرة على الفتك بالجراثيم والفيروسات التي تحاول غزو الجسم عن طريقها.

النبيت الجرثومي الطبيعي Normal Flora

- توجد أعداد كبيرة من الجراثيم غير الممرضة في أمعاء الإنسان وفي الفم وأماكن أخرى
- تلعب دوراً في الدفاع عن الجسم بأن تكون إما وسطاً غير مناسب لنمو الأنواع المرضية أو بوساطة وسائل أخرى بحيث تعيق نموها أو عن طريق إنتاج مضادات حيوية ضد أنواع جرثومية أخرى.



البلعمة Phagocytosis

- البلعمة هي أحد أهم الوظائف للمناعة غير النوعية وتعني مقدرة بعض الخلايا الخاصة على التعرف على الأجسام الغريبة عن الجسم والضارة به وتقوم ببلعمتها ومن ثم تدميرها عن طريق تحليلها إنزيمياً داخل هذه الخلايا. والتخلص من نتائج المعركة التي حصلت بين المنظومة المناعية والعوامل الممرضة
- فإذا تخطت الجراثيم حواجز الدفاع السابقة، الجلد والأغشية المخاطية الموجودة في مداخل الجسم و وصلت إلى الدم والأنسجة يتصدى لها نوعان من خلايا الدم البيضاء يقومان بوظيفة البلعمة وهما:

البالعات الكبيرة Macrophage

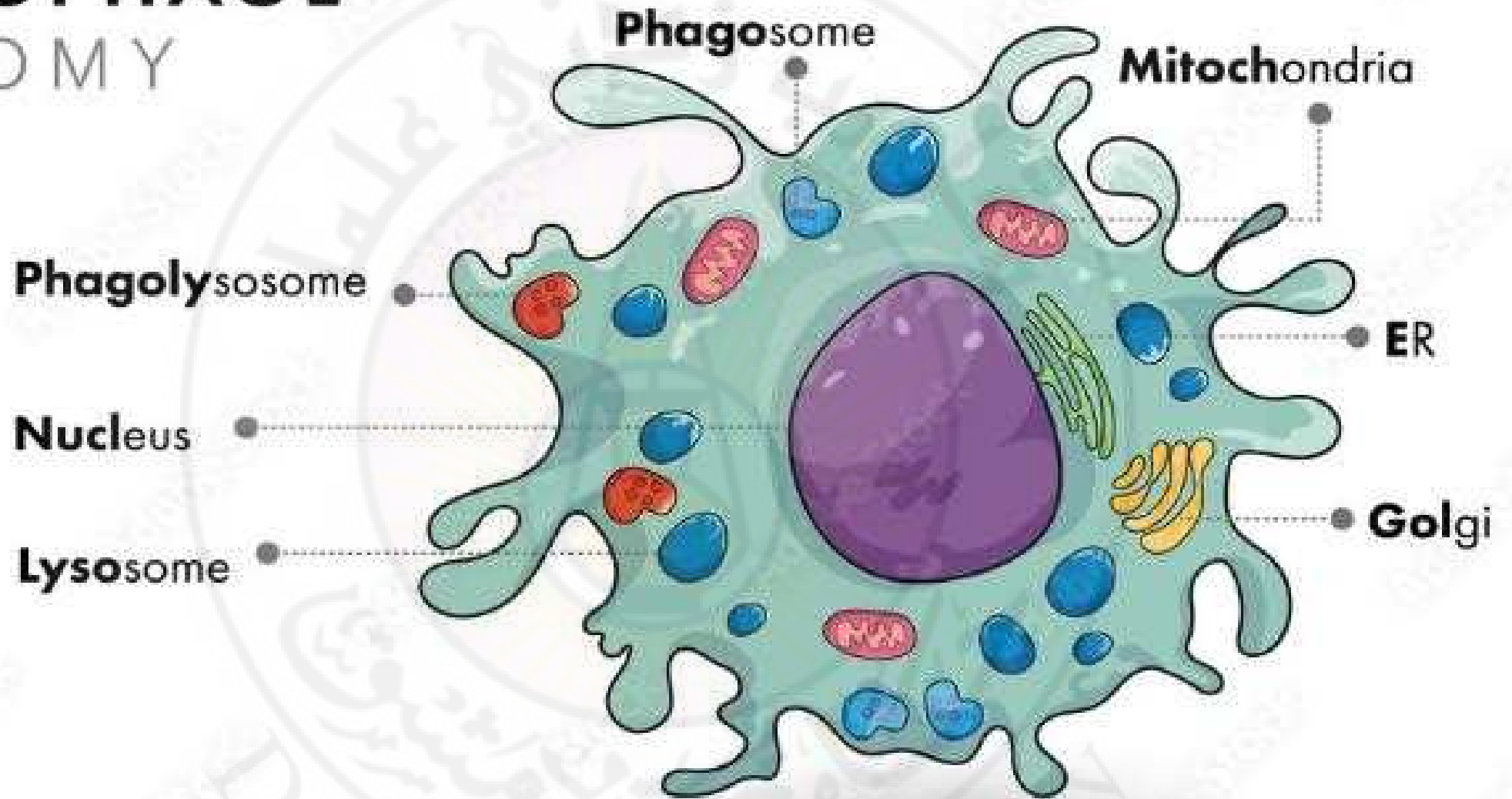
- وهي موجودة في الدم والأنسجة وتختلف تسميتها حسب موقعها
 - في الدم: الخلايا الوحيدة أو وحيدات النوى Monocytes
 - في السائل المتكون نتيجة الالتهاب وفي الأنسجة: البالعات الكبرى Macrophage.
 - في الكبد: خلايا كوبفر KUPFFER
 - في النسيج الضام: الخلايا المنسجة Histocytes
 - في العظم : كاسرات العظم
 - الرئتين: البالعات السنخية
- لا تكون هذه الخلايا أصداداً ولكنها تتعاون مع الخلايا اللمفاوية التائية والبائية

البالعات الصغيرة Microphage

- وهي موجودة في الدم بصورة خاصة وهي:
- الخلايا البيضاء المعتدلة مفصصة النواة Neutrophils
- الخلايا البيضاء الحامضية Eosinophils.
- الخلايا البيضاء الأساسية أو القاعدية Basophils تماثلها في الانسجة الخلايا البدينة Mastocytes

MACROPHAGE

ANATOMY



Macrophage Structure

آلية البلعمة

١- عملية التحضير:

- عند وجود جسم غريب أو كائن حي أو نسيج مخرب تبدأ عملية البلعمة، حيث تنشط الخلايا البلعمية وتزداد على سطحها المستقبلات المختلفة التي تتيح التصاق هذه الخلايا بالكائنات الحية الغازية.

٢- الانجذاب الكيميائي Chemotactic

- هي مقدرة انجذاب الخلايا البالعة نحو مكان الأذية النسيجية أو الأحياء الدقيقة، وذلك بسبب تكون أو إفراز مركبات، كيميائية مثل الفلوجستين Phlogestine والليكوتاكسين Leucotaxine نتيجة التخرّب النسيجي أو الكائنات الحية الغازية.

آلية البلعمة

٣- عملية البلعمة:

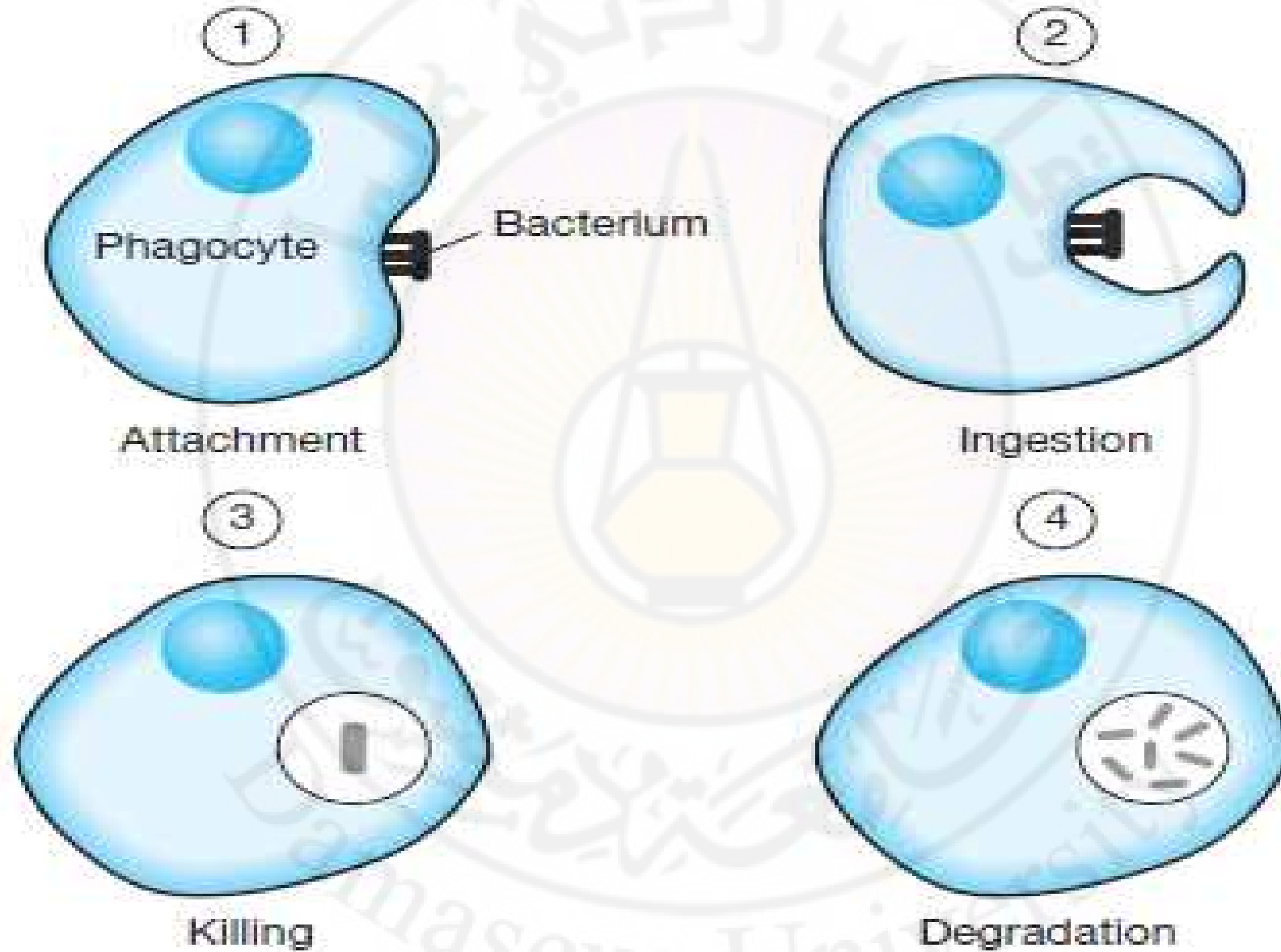
- تتم عملية البلعمة عن طريق الحركة الأميبية النشيطة حيث تلتف استطالات من الخلايا البلعمية حول الأذية النسيجية أو الأحياء الدقيقة وتبتلعها ويساعد على ذلك وجود عناصر المتممة Compliment والطاهيات (أو الابسونين Opsonin وهي مادة موجودة في المصل لها القدرة على زيادة التصاق الخلية البالعة بالجسم الغريب مما يزيد في فعالية البلعمة).
- عند دخول الجرثوم إلى داخل البالعة يحاط بغلاف مشابه لغلاف الخلية البالعة ويطلق عليه phagosome يمنع من وصول ذيفانات الجرثوم لهيولى الخلية.
- ثم تتوجه الجسيمات الحالة lysosomes وهي اكياس انزيمية نحو phagosome وتتحد معه مشكلة الفجوة الهضمية او الغذائية

آلية البلعمة

٤- عملية الهضم :

- يتعرض الجسم المبتلع داخل الخلية البلعية لعملية هضم بواسطة مجموعة من الإنزيمات داخل الفجوة الغذائية دون أن تتعرض السيتوبلازما للخطر مثل الهيدرولاز و البيروكسيداز النقوي الذي يحرر الماء الأكسجيني القاتل لمعظم الجراثيم، حيث تحطم الإنزيمات المواد المبتلعة وتحللها
- بالإضافة الى تحت حمض كلور الماء، جذور الهيدروكسيل، شوارد فوق الأكسيد السامة
- أوكسيد النتريك، ثنائي أكسيد النتروجين، بيروكسي نترت
- ثم تتوجه الفجوة الغذائية إلى جدار الخلية البالعة لتلقي بفضلات الهضم والانزيمات إلى الوسط الخارجي.

Stages of phagocytosis



- ① A bacterium engulfed by a macrophage is encased in a vacuole.

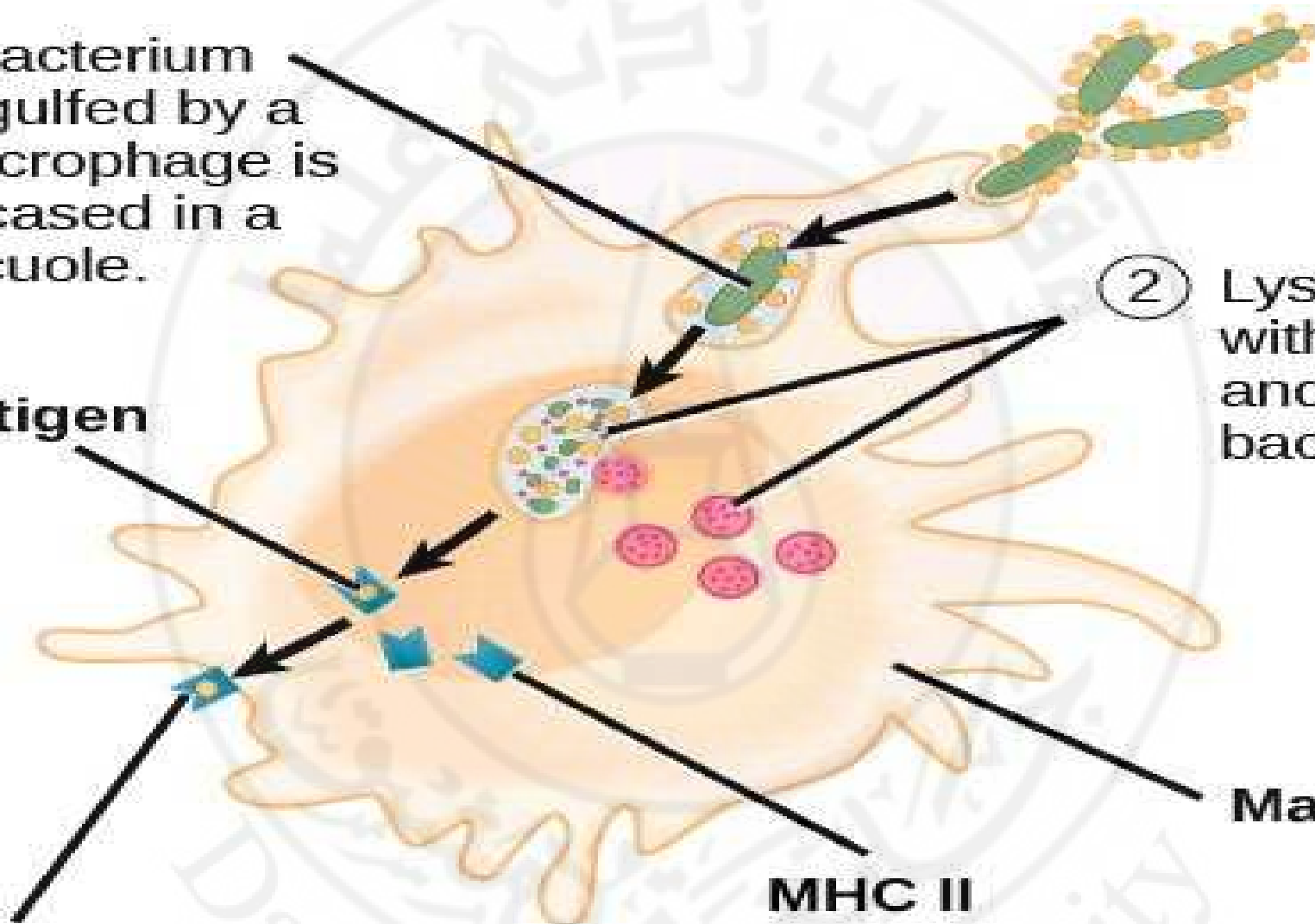
Antigen

- ② Lysosomes fuse with the vacuole and digest the bacterium.

Macrophage

MHC II

- ③ Antigens from digested bacterium are presented with MHC II on the cell surface.

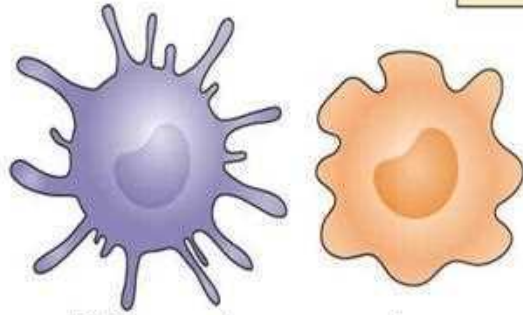


الخلايا المقدمة للمستضد Antigen Presenting Cells (APCs)

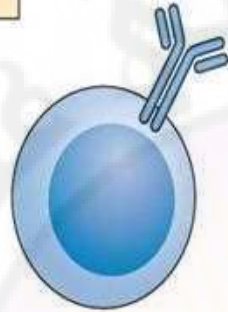
- وظيفتها الربط بين المناعة المتصلة والمناعة التلاؤمية
- ذات قدرة على البلعمة
- تمتلك على سطحها عناصر تساعد في هذه المهمة من أهمها معقد التوافق النسيجي
الاعظمي من النمط الثاني MHC Class II
- من أهمها

- الخلايا التغصنية وهي الخلايا الأساسية
- البالعات الكبيرة والوحيدات
- الخلايا البائية

Professional APCs



DCs and macrophages



B cells

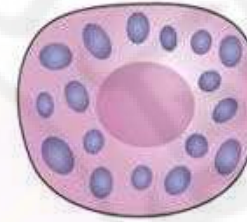
Key features

- Phagocytic
- Express receptors for apoptotic cells, DAMPs and PAMPs
- Localize to tissues
- Localize to T cell zone of lymph nodes following activation (DCs)
- Constitutively express high levels of MHC class II molecules and antigen processing machinery
- Express co-stimulatory molecules following activation

Key features

- Internalize antigens via BCRs
- Constitutively express MHC class II molecules and antigen processing machinery
- Express co-stimulatory molecules following activation

Atypical APCs



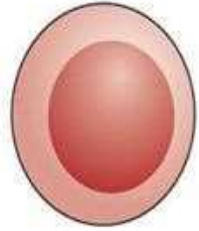
Mast cells



Basophils



Eosinophils

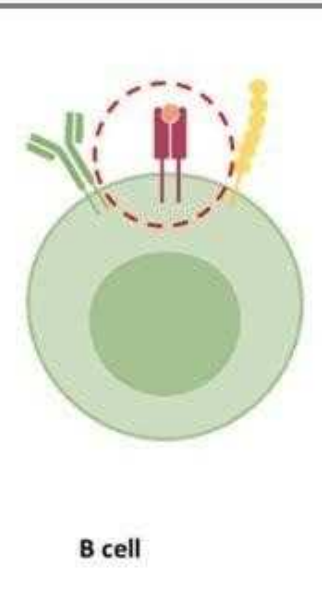
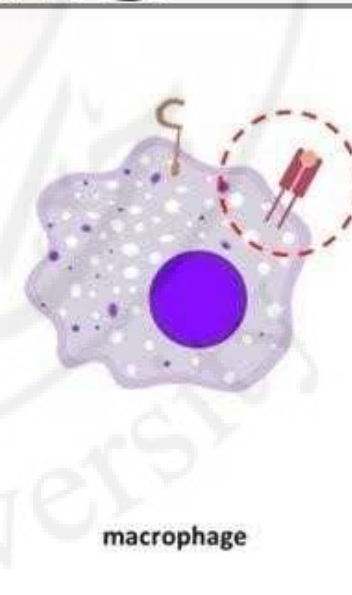
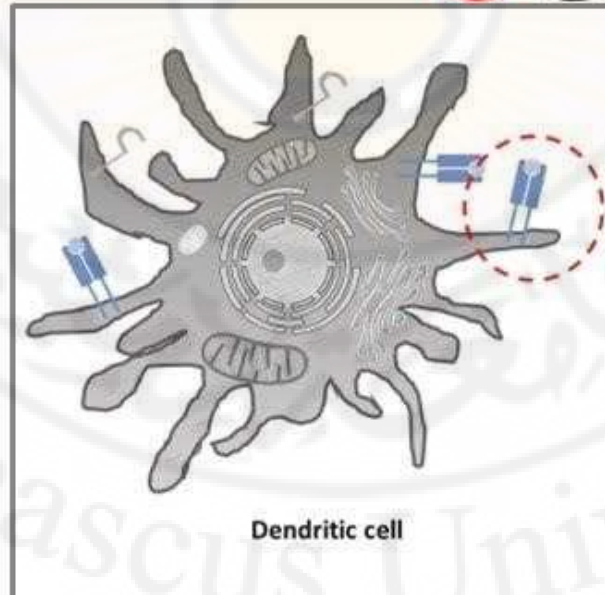
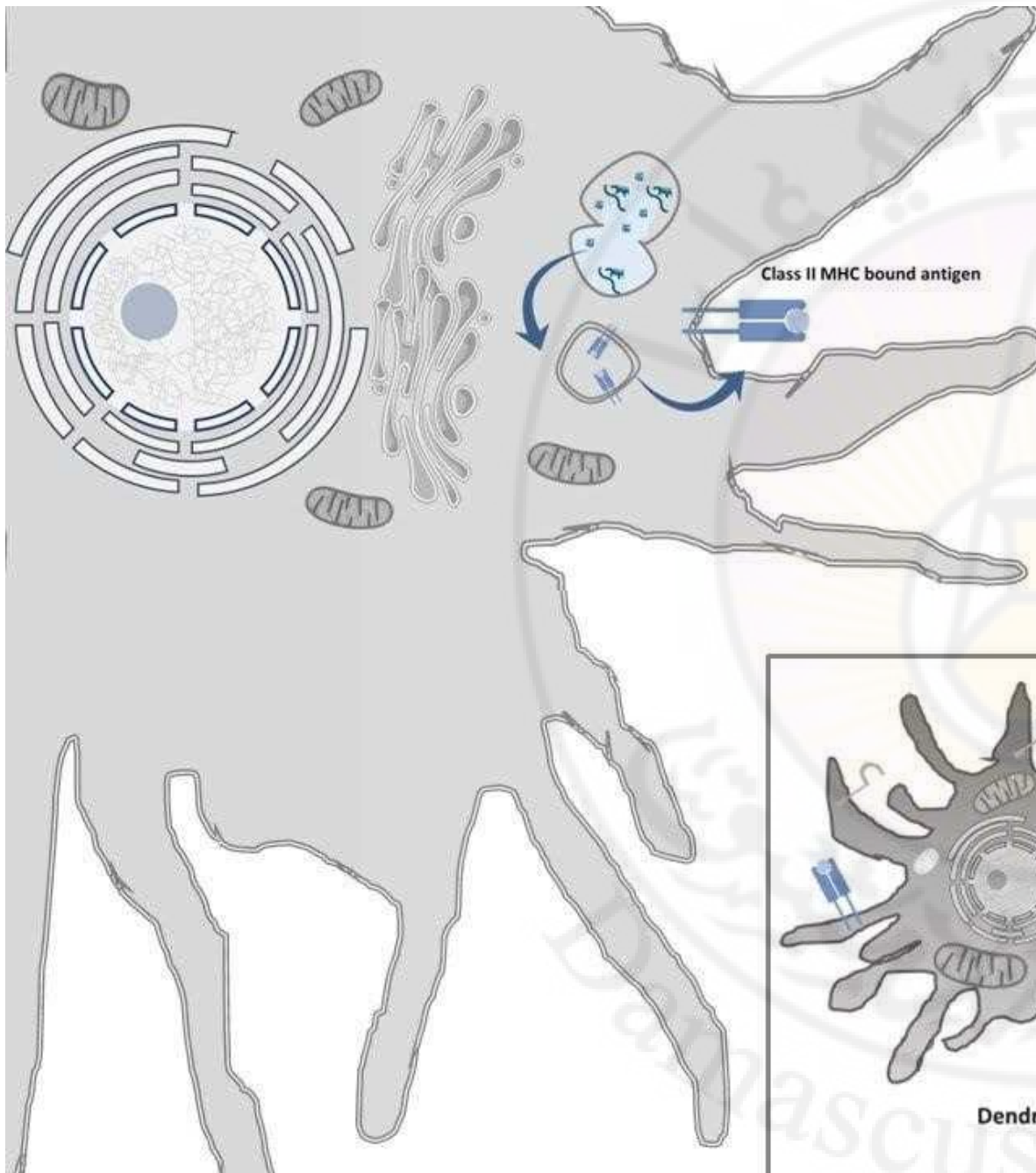


ILC3s

Key features

- Inducible expression of MHC class II molecules
- Antigen-presenting functions limited to specific immune environments (especially type 2 immune settings)
- Lack of compelling evidence that they can activate naive CD4⁺ T cells in an antigen-specific manner

Antigen presenting cells



Skin

Langerhans cell paradigm

Virus

Antigen capture

Antigen-capture mode
Low MHC II
Low costimulation
Highly phagocytic

Migration

Maturation

Antigen presentation mode
High MHC II
High costimulation
Low phagocytosis

T cell activation

Costimulation

Lymph node

CD4⁺ T cell

Fig. 1. The Langerhans cell paradigm

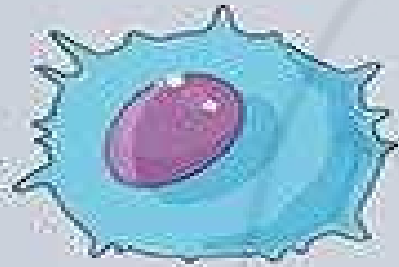
الخلايا التغصنية Dendritic cells

- من الكريات البيضاء
- اهم خلية للربط بين المناعة المتصلة والمناعة التلاؤمية تعمل كخلية مقدمة للمستضد بعد بلعمة العامل الممرض
- تمتلك تغصنات عديدة
- تمتلك واسمات عديدة
- منشأؤها من سليفة الوحيدات
- تتواجد في



- ✓ الجلد (خلايا لانغرهانس)
- ✓ النسيج الظهاري في الفم والانف
- ✓ الطحال
- ✓ التيموس
- ✓ العقد اللمفية

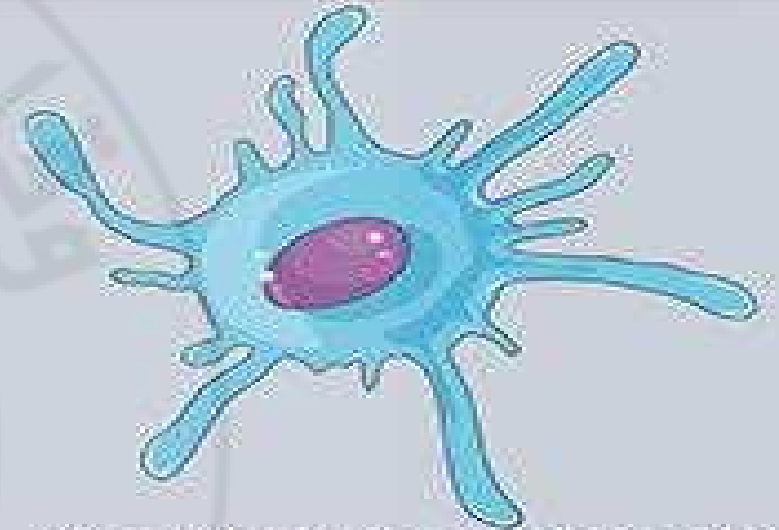
Immature Dendritic Cells



- ↓ Co-stimulatory molecules
- ↓ MHC II Expression
- ↓ Secretion of pro-inflammatory cytokines
- ↑ Phagocytic capacity
- ↓ CCR7 expression
- ↓ Glycolysis

Pathogens
Cytokines
PAMPs
DAMPs

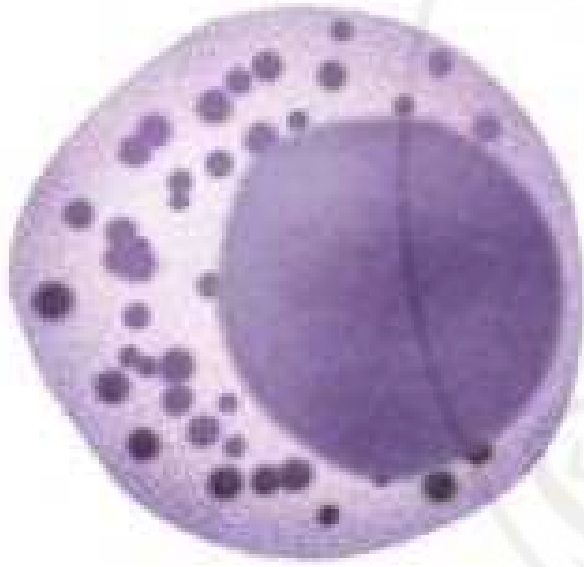
Mature Dendritic Cells



- ↑ Co-stimulatory molecules
- ↑ MHC II Expression
- ↑ Secretion of pro-inflammatory cytokines
- ↓ Phagocytic capacity
- ↑ CCR7 expression
- ↑ Glycolysis

الخلايا القاتلة الطبيعية

Natural Killer Cells (NK)



- تعد من خلايا المناعة المتصلة كخط دفاع اول
- تشتق من نقي العظم
- غير نوعية
- صنفت مع اللمفاويات لتقاربهما بالشكل
- تمتلك حبيبات في سيتوبلازماها
- لا تمتلك مستقبلات مولد الضد Antigen receptor
- لا تشكل ذاكرة
- تتدخل في مواجهة الانتانات الفيروسية
- تتدخل في مواجهة الأورام
- تمتلك واسمات سطحية مميزة لها CD16 و CD56
- تفرز البيرفورين السام
- تفرز السيتوكينات TNF- α و IFN- γ



Cytokine secretion

IFN- γ , TNF- α
IL-10



EFFECTOR FUNCTIONS

Cytotoxic granules

Perforin
Granzyme



Abundant cytokine production
Immune-regulatory or inflammatory
responses via various cytokines
Low cytotoxic activity

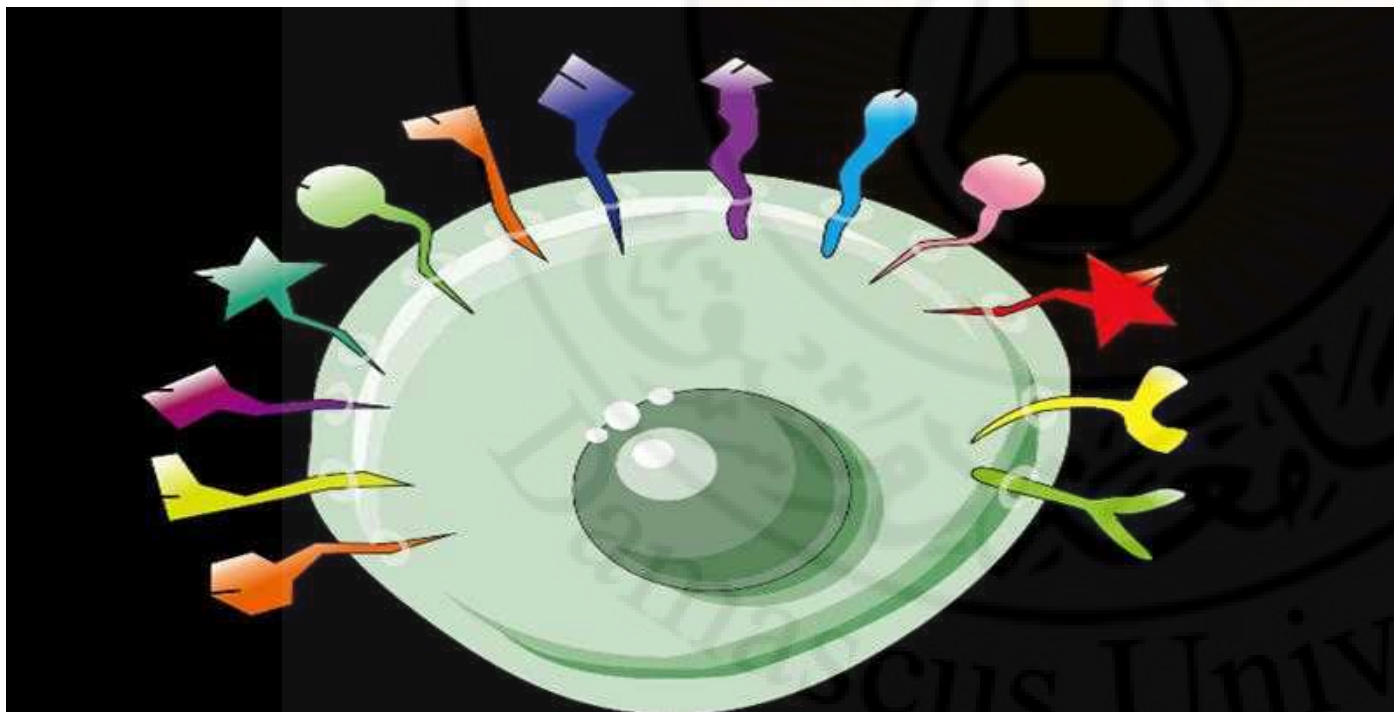
High cytotoxic activity
Clearance of tumor cells, transfected
or virus-infected cells
Low cytokine production

منظومة عناقيد التمايز

Clusters of Differentiation (CD)

- هي بروتينات سطحية تحدد نوع الخلية وهويتها ودرجة تمايزها ونضجها

- تساعد في تشخيص الامراض مثل الالبيضاخ النخوي واللفاوي من خلال استخدام اعداد وحيدة نسيلة موسومة متألقة



Cell type	Cell surface markers ^a
T cells	CD3 +
B cells	CD19 +
Monocytes	CD14 +
NK cells	CD56 +
T/NK cells	CD3+ and CD56 +
T-helper cells	CD3+ and CD4 +
T-suppressor/cytotoxic cells	CD3+ and CD8 +
Activated T cells	CD3+ and CD69 +
Activated B cells	CD19+ and CD69 +
Activated NK cells	CD56+ and CD69 +

^a All subsets were analyzed with a lymphocyte gate except for monocytes, which were analyzed with a mononuclear cell gate.

Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)

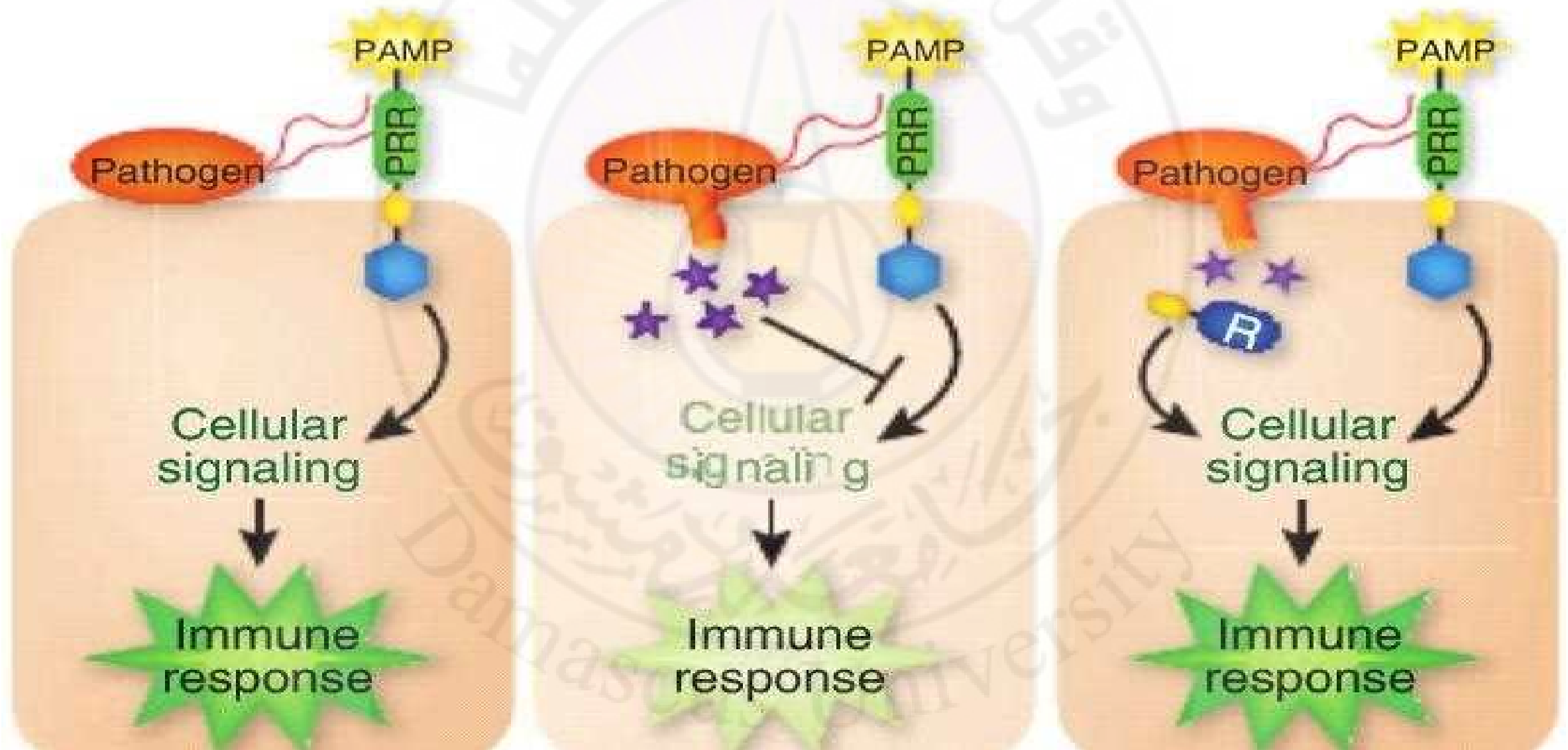
النماذج الجزيئية المرتبطة بالعامل الممرض

- توجد على سطح العوامل الممرضة
- لا توجد ابدا على سطح خلايا الذات
- تسمح لخلايا المناعة المتأصلة بالتعرف عليها وتمييزها عن الذات عن طريق مستقبلات خاصة
- قد تكون مشتركة بين بعض العوامل الممرضة
- بعضها نوعي
- مثالها: عديد السكاريد الشحمي LPS البكتيري و غليكان

PAMP-triggered immunity

Effector-triggered susceptibility

Effector-triggered immunity



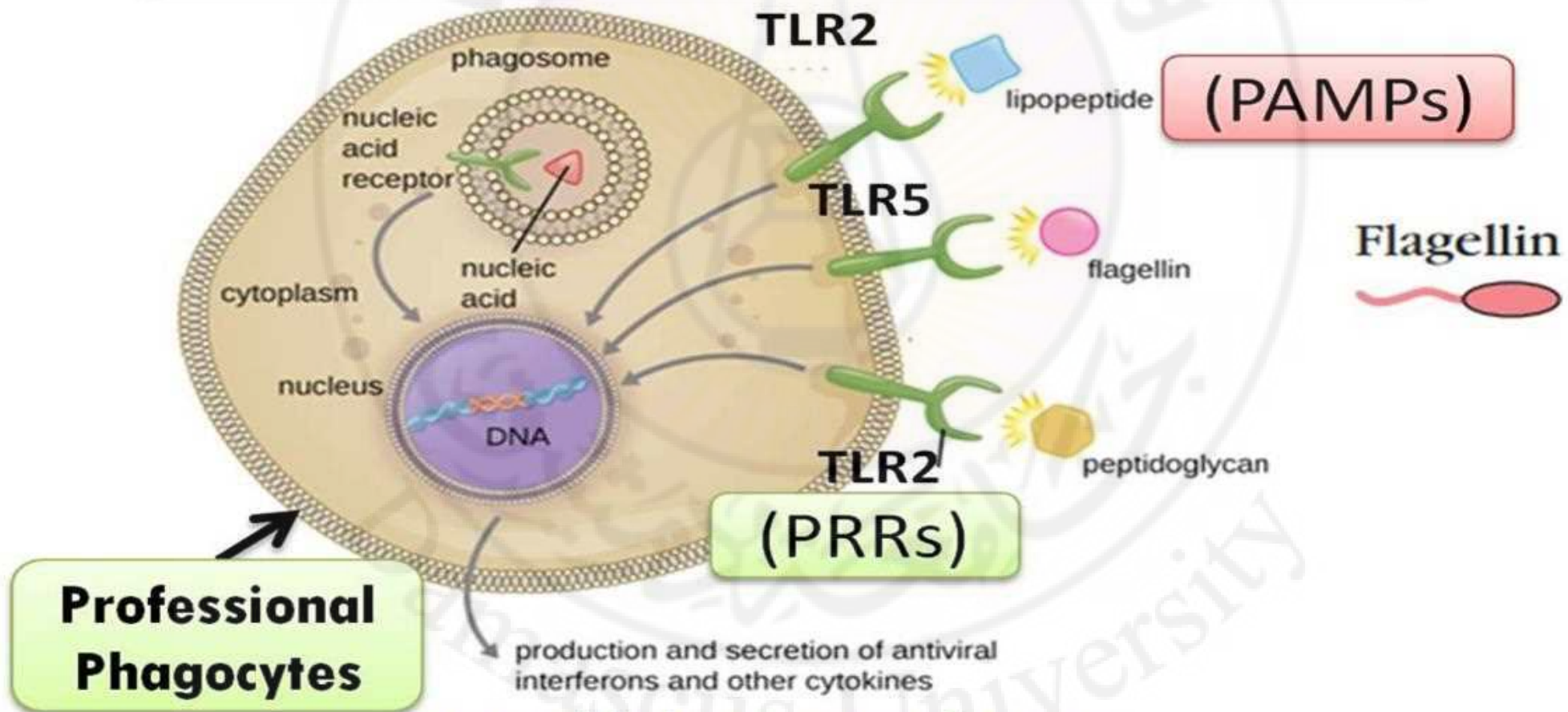
Host Pathogen-Recognition Receptors (PRRs)

مستقبلات النماذج الجزيئية للعوامل الممرضة

- مستقبلات تمتلكها خلايا المناعة المتصلة
- قدرة على التعرف على PAMPs
- تتعرف الخلايا المقدمة للمستضد على المستضدات من خلال امتلاكها مجموعة كبيرة من هذه المستقبلات
- أماكن تواجدها:
- **سيتوبلازما الخلية:** جرثومية NOD-Like receptor
فيروسية RIG1
- **على الأغشية:** المستقبلات الشبيهة بالتول (TLRs) Toll-like receptor
على سطح الخلية TLR 1,2,4,5,6
داخل الخلية TLR 3,7,8,9
- **سوائل الجسم:** بعض عناصر جملة المتممة مثل الليكتين الرابط للمانوز MBL و C3
بروتينات الطور الحاد مثل CRP

Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)

Pattern Recognition Receptors (PRR)



معقد التوافق النسيجي الاعظمي

MHC

- جزيئات بروتينية تتواجد على سطح الخلايا ذات النواة
- تتوضع بشكل خاص على سطح الكريات البيضاء
- يمكن بواسطته تمييز الذات وغير الذات
- يلعب دورا هاما في قبول العضو المزروع لذلك وجب التوافق في MHC بين المتبرع والمتلقي
- يوجد منه ثلاث صفوف
- MHC I, MHC II وظيفته تمييز الذات عن غير الذات وتقديم المستضدات للخلايا التائية
- MHC III يلعب دورا بالمتمة وليس له دور في تقديم المستضدات

• يتألف من

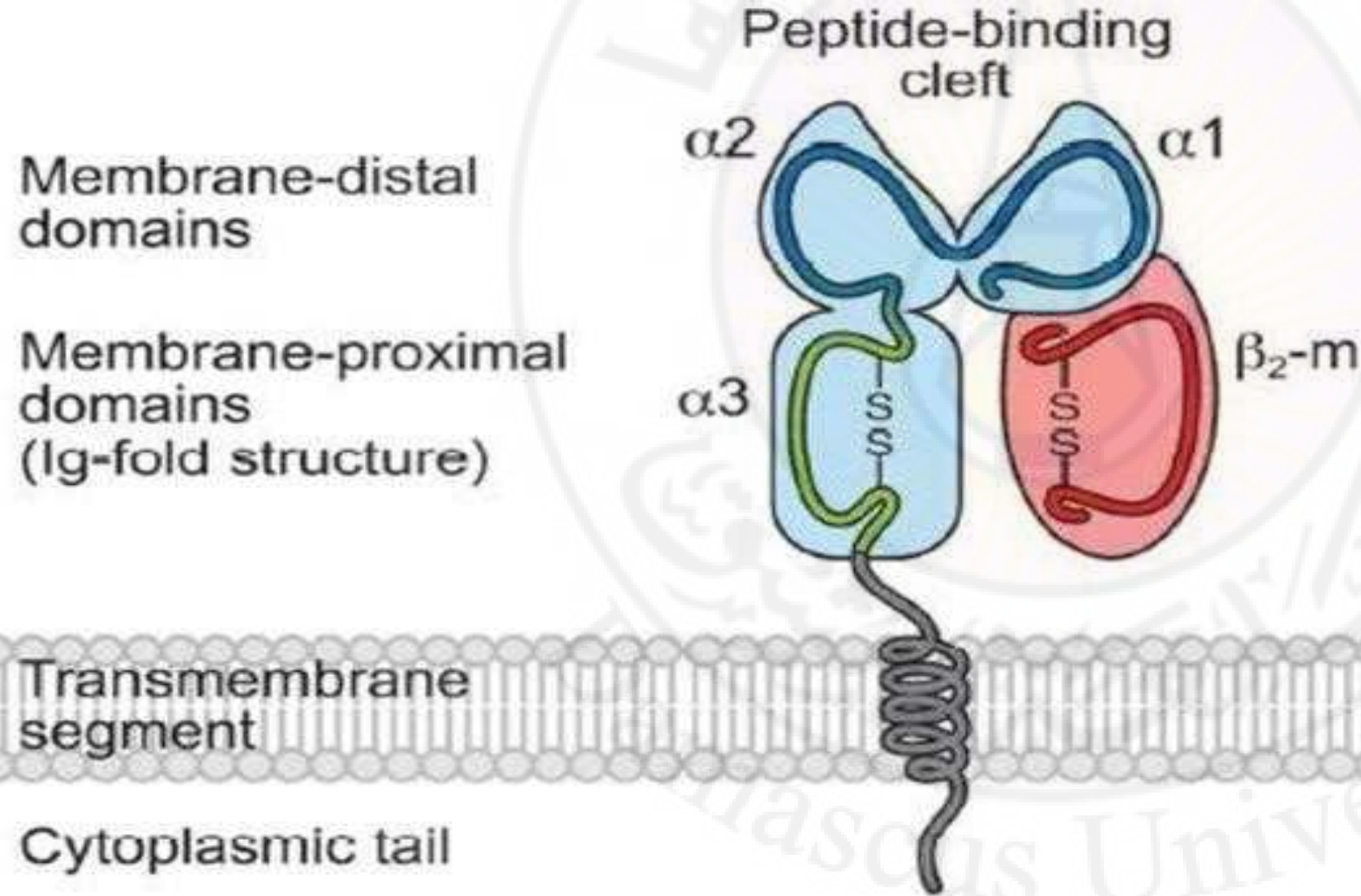
• جزء خارج خلوي

• جزء عابر للغشاء

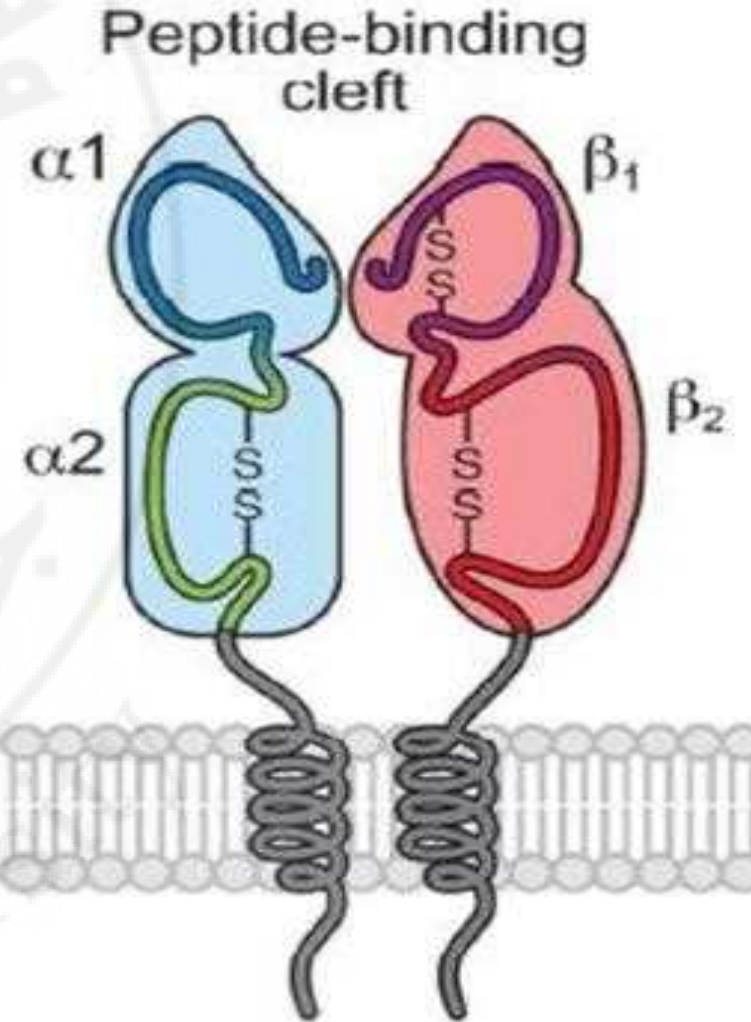
• ذيل سيتوبلازمي

• الشق الرابط للببتيد (تلم) يختلف شكله بين MHC I, MHC II ووظيفته الارتباط و تقديم المستضد للخلايا التائية

MHC class I



MHC class II



بنية MHC I

- يتكون الجزء خارج الخلوي من سلسلتين عديدة بيتيد: سلسلة واحدة الفا طويلة وسلسلة واحدة قصيرة بيتا
- تتكون السلسلة الفا من 3 أجزاء $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$
- تشكل $\alpha 2$, $\alpha 1$ الثلم الرابط للبتيد الذي يحتوي الببتيد بشكل كامل وهذه المستضدات ذات مصدر داخلي
- $\alpha 3$ ترتبط مع CD8 على سطح الخلية التائية السامة
- جزيئة $\beta 2$ microglobin تساعد في التعبير عن MHC على سطح الخلية

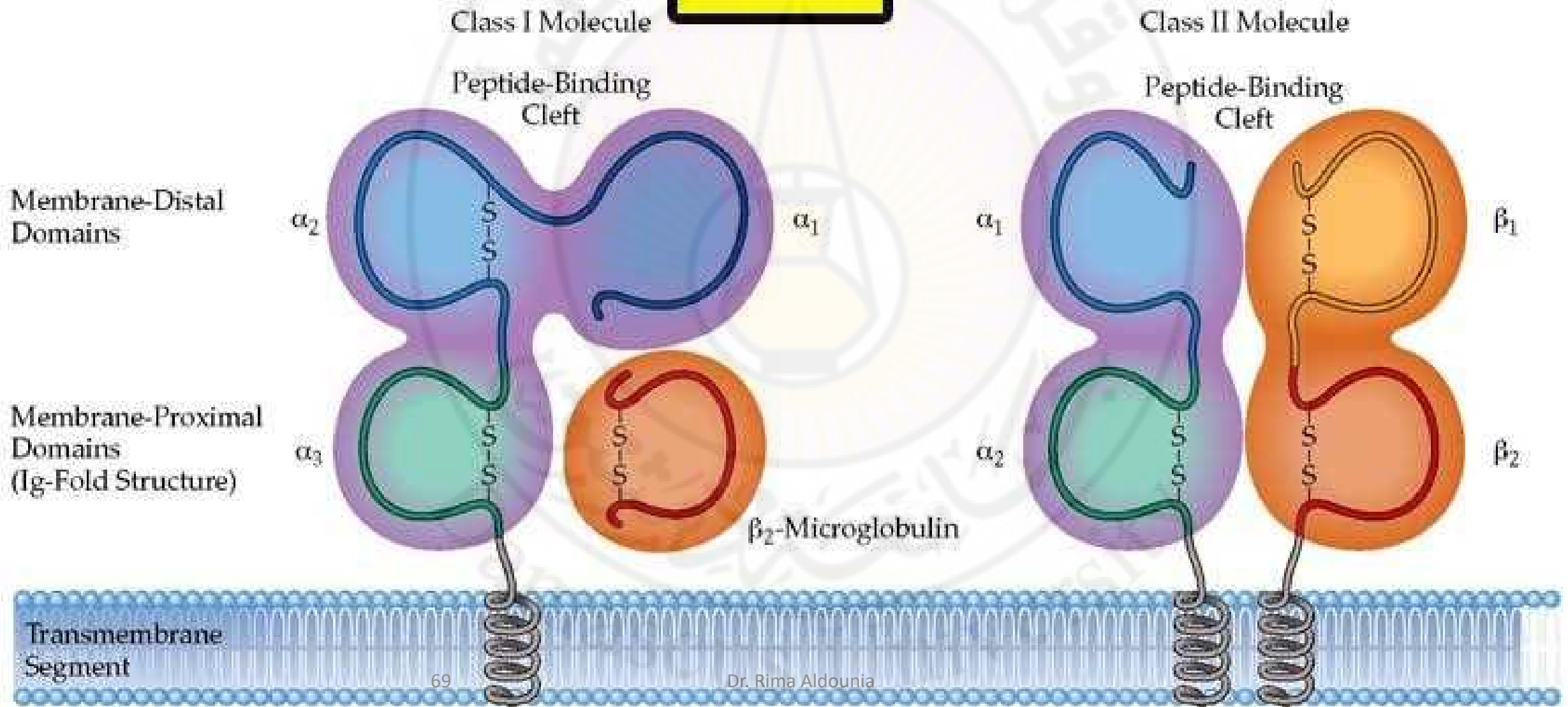
بنية I I MHC

- يتكون الجزء خارج الخلوي من سلسلتين عديدة ببتيد: سلسلة واحدة الفا وسلسلة واحدة بيتا متساويتين بالطول
- تتكون السلسلة الفا من $\alpha 1$ و $\alpha 2$
- تتكون السلسلة بيتا من $\beta 1$ و $\beta 2$
- يتشكل الثلم الرابط للببتيد بين $\alpha 1$ و $\beta 1$ وهو ثلم لا يتم فيه احتضان كامل للمستضد وهذه المستضدات ذات مصدر خارجي
- يرتبط كل من $\alpha 2$ و $\beta 2$ مع CD4 على سطح الخلايا التائية المساعدة
-

MHC Class I

VS

MHC Class II



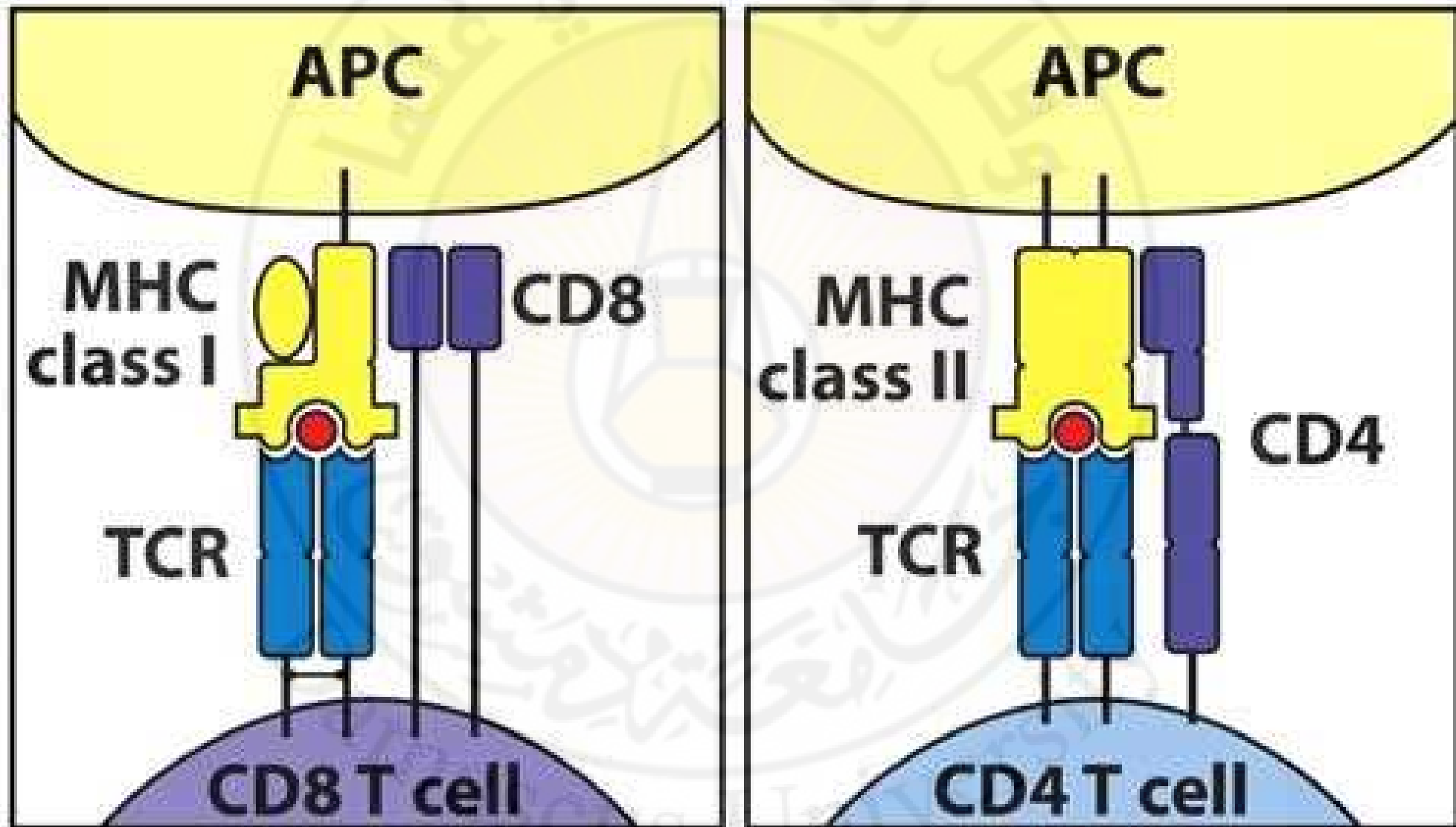
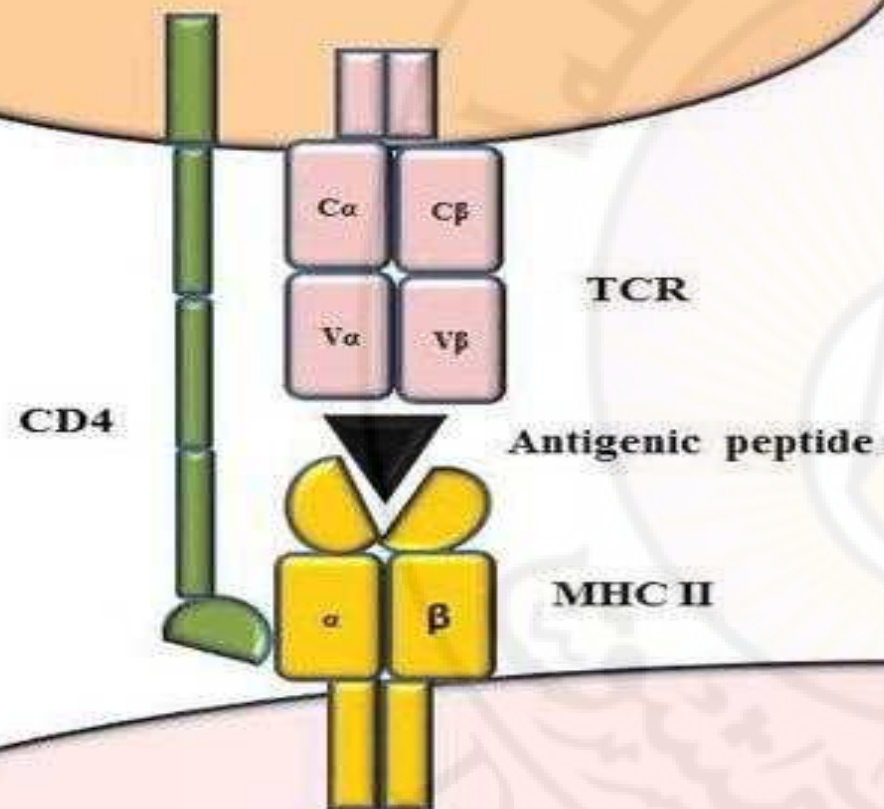
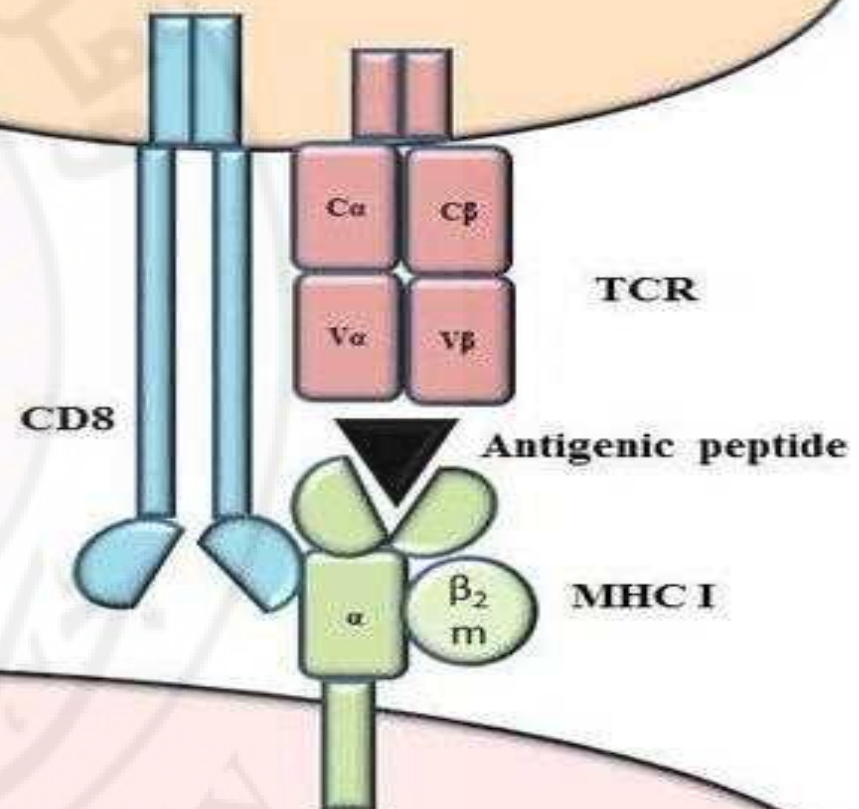


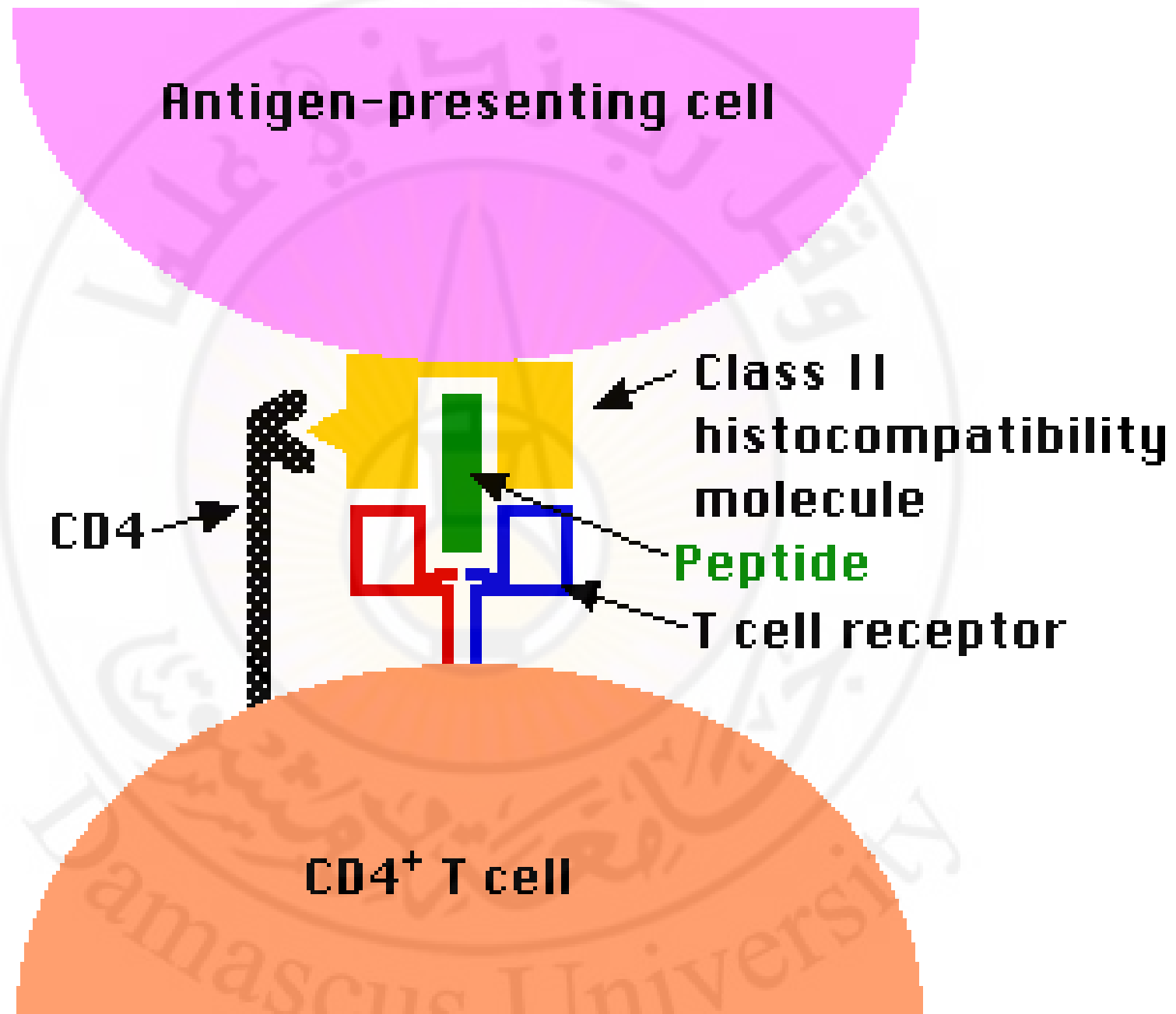
Figure 1.9 The Immune System, 7th ed. © Garland Science 2009

CD4⁺ T cells



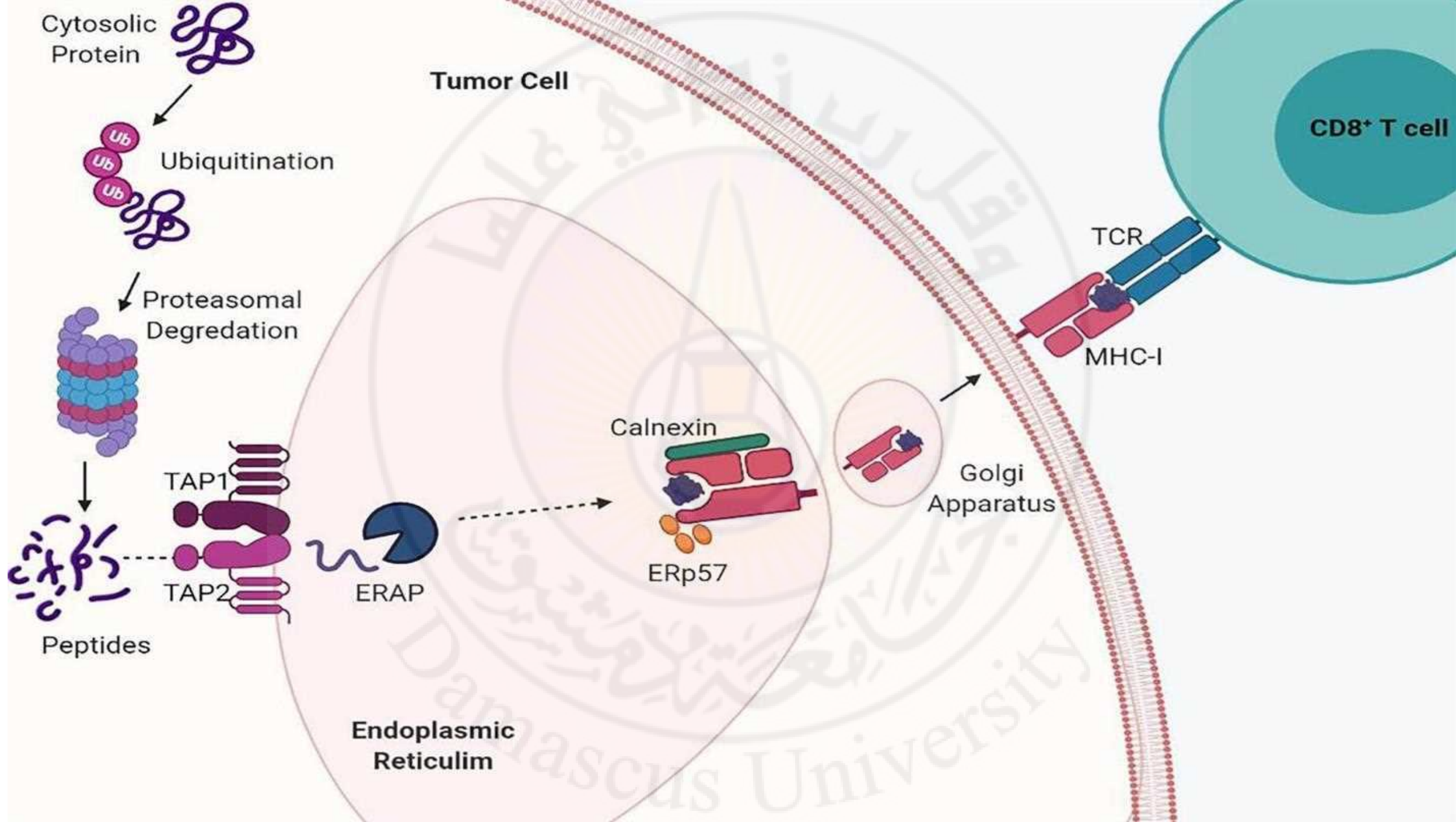
CD8⁺ T cells





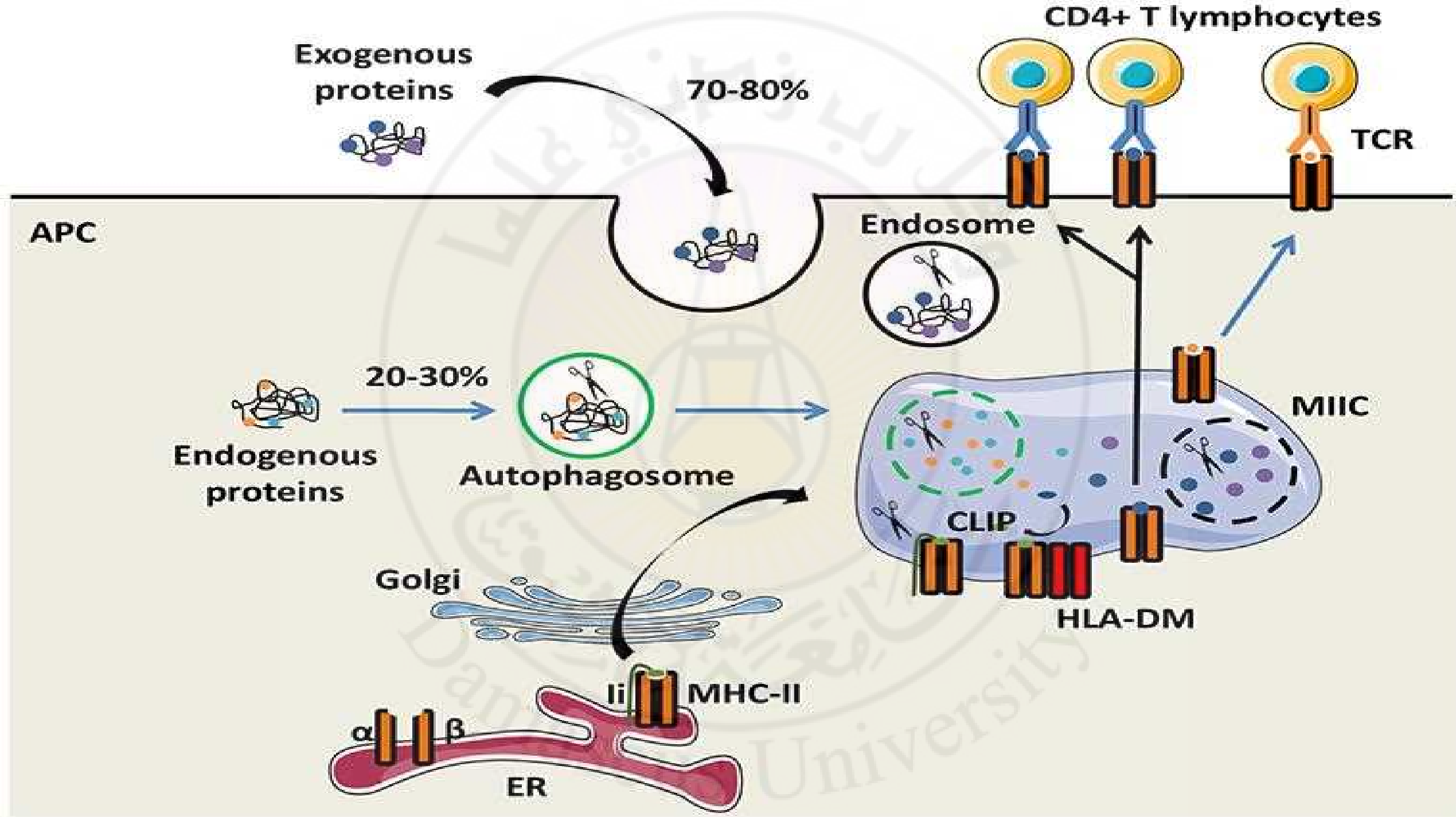
تكون MHC I وارتباطه بالمستضد

- الببتيدات التي يقدمها داخلية المنشأ وهي بروتينات تم انتاجها داخل الخلية لكونها غير صالحة للعمل او ضمن خلية ورمية او البروتينات الفيروسية
- بالبداية يرتبط الفيروس مع مستقبله النوعي على سطح الخلية الهدف
- يتجرد من غلافه البروتيني ويحقن مادته الوراثية ضمن السيتوبلازما
- تبدأ عملية الانتساخ والترجمة لتشكيل بروتينات فيروسية
- ومن ثم التجميع وتشكيل فيروسات جديدة
- البروتين الفيروسي المتشكل داخل الخلية تتم تجزئته الى قطع صغيرة عن طريق البروتوزومات
- تنتقل الببتيدات الى الشبكة السيتوبلازمية الداخلية حيث تلتقي مع MHC I وترتبط به
- تمر بعدها الى جهاز غولجي وتوضع بحويصل
- ترسل الى سطح الخلية ويتم تقديم المستضد للخلايا التائية السامة CD8



تكون MHC II وارتباطه بالمستضد

- الببتيدات التي يقدمها خارجية المنشأ مثل الجراثيم والفيروسات
- يقدمها الى الخلايا التائية المساعدة CD4
- بالبداية يدخل العامل الممرض خارجي المنشأ الى الخلية بطريقة الالتقام (البلعمة) وتتشكل الجسيمات او الحويصلات البالعة
- يتم تصنيع جزيئات MHC II في الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية ووضعها ضمن جسيمات حالة مشتق من جهاز غولجي
- يتحد الجسيم الحال مع الحويصلات البالعة ويحدث تدمير للمستضدات ويرتبط الببتيد مع MHC II
- ثم تعرض على سطح الخلية



اهمية معقدات التوافق النسيجي في نقل الاعضاء

- تلعب معقدات التوافق النسيجي الكبير دوراً هاماً في عملية زرع الأعضاء ونقلها بين الأفراد وتأخذ أهميتها في التطابق النسيجي ويكون التطابق النسيجي بين التوائم الحقيقية عالياً جداً.
- تقل درجة توافق الأنسجة بانخفاض درجة القرابة بين المتبرع والآخذ، لذلك يتم دائماً قبول الطعم الذاتي (نقل نسيج الشخص نفسه) والطعم المماثل أي نقل النسيج بين شخصين متطابقين مورثياً أي توأمين متطابقين ولهذا يتم قبوله بشكل دائم عادة، أما الطعم الأجنبي أو المتغاير فيرفض دائماً من قبل الآخذ سوي المناعة (نقل النسيج بين نوعين مختلفين)
- في الطعم المثلي أو الأليلي الذي يتم بين أعضاء مختلفة في نفس النوع مثلاً نقل الكلية من إنسان لآخر فيتم الرفض ما لم تتخذ إجراءات نوعية.
- يعتمد التوافق النسيجي على تفاعل المناعة الخلوية المتضمن مستضدات الخلايا البيضاء HLA
- ووظيفتها تمييز خلايا الأنسجة الحاملة لمستضدات غريبة حيث تقوم بمهاجمتها وقتلها مؤدية بذلك رفض النسيج المزروع وعدم التوافق النسيجي.

اهمية معقدات التوافق النسيجي في نقل الاعضاء

- وجد أن بعض الأمراض تترافق بنسبة عالية مع زمر معقدات التوافق النسيجي الكبير HLA
- وبالتالي فالكشف عن هذه الزمر يساعد على التنبؤ بمدى احتمال وقوع المرض عند شخص ما.
- الخطورة محسوبة كعدد مرات احتمال حدوث الإصابة بالمقارنة مع الشخص الذي لا يحتوي على HLA الخاص

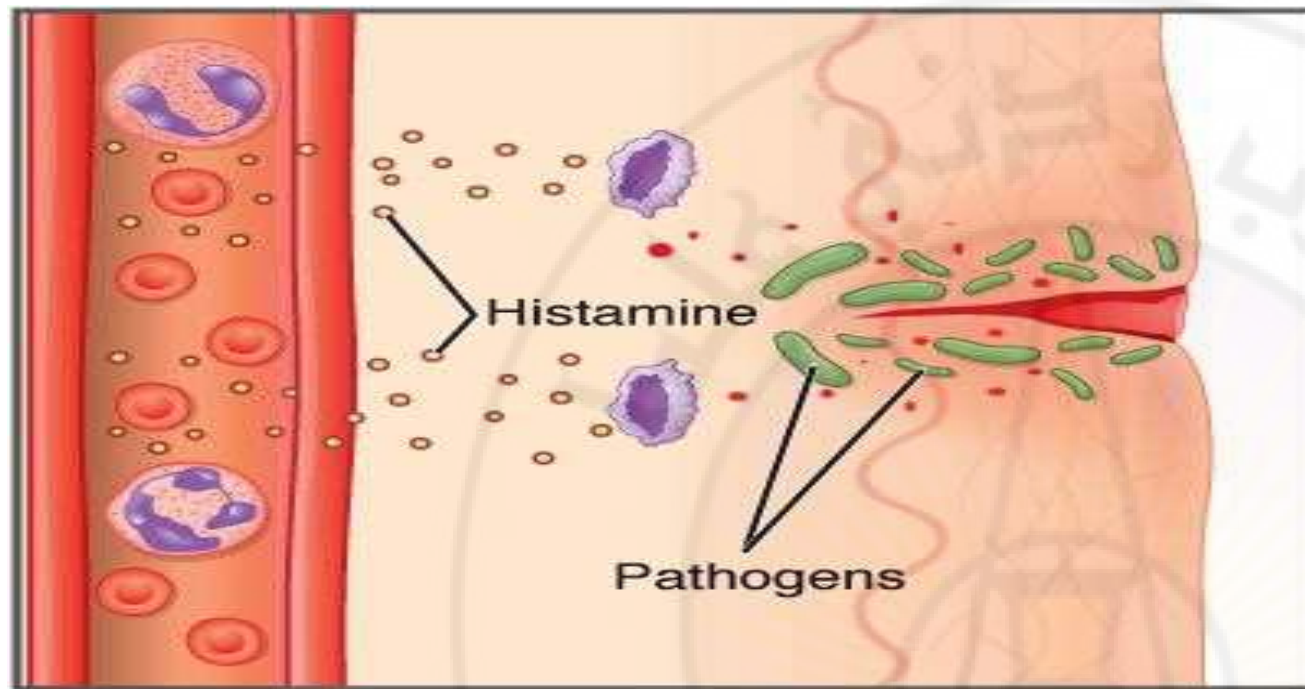
المرض	نوع HLA	درجة الخطورة
التهاب المفاصل الرثياني	B27	87
التهاب الجلد حليبي الشكل	DR3	56
متلازمة رايتز	B27	40
السكري المعتمد على الانسولين	DR3,DR4	33
الصداف الشائع	C6	13
داء بهجت	B5	4

آليات الالتهاب Inflammation

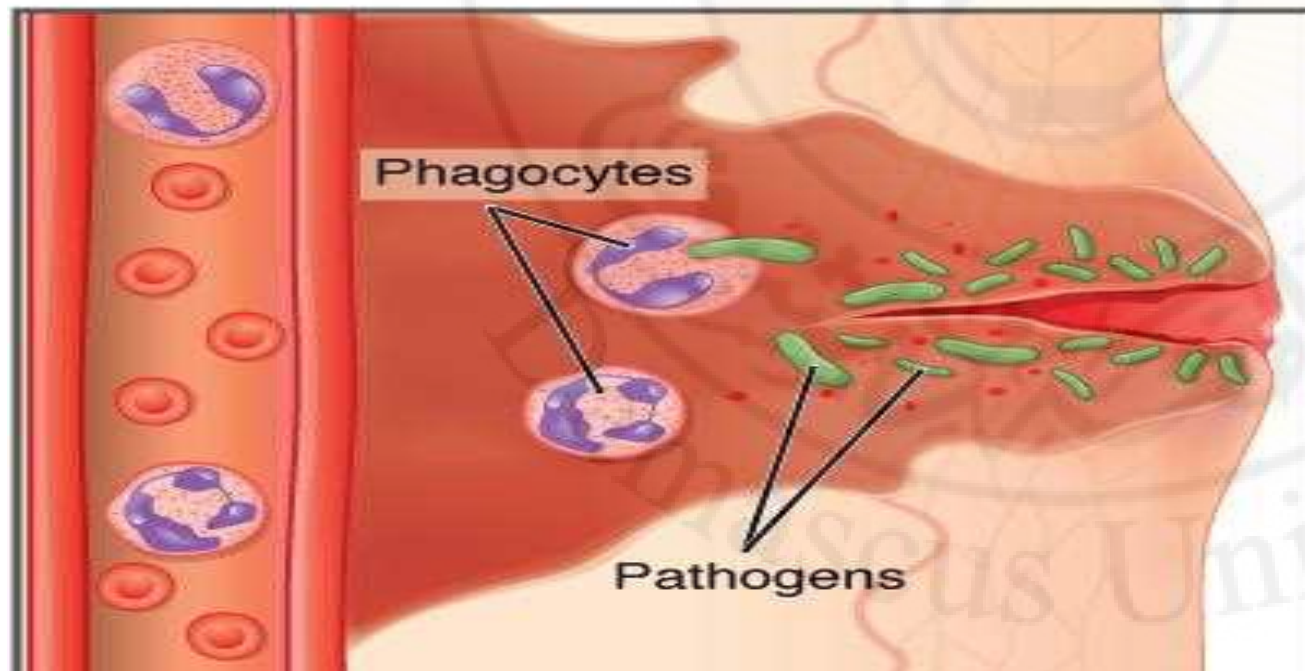
- الالتهاب هو رد فعل الأنسجة نحو أي أذية سواء كانت بسبب عوامل ممرضة أو أجسام غريبة أو التعرض للسموم والمواد الكيميائية أو حدوث رض أو حرارة، فرط تحسس، مناعة ذاتية
- ويتميز الالتهاب بالملامح التالية :
الألم ؛ الحرارة؛ الاحمرار؛ التورم؛ فقد الوظيفة.

مراحل الالتهاب

- دخول العامل الممرض الى النسيج والتسبب بأذية
- تحريض افراز جاذبات كيميائية Chemokines في مكان الاذية
- تفرز الخلايا في مكان الاذية السيتوكينات الالتهابية مثل IL-1,IL-6,TNF α
- هذه السيتوكينات
 - قد تبقى موضعية فيكون الالتهاب موضعي
 - تذهب لاماكن ابعد من مكان الاذية الأولية فتصبح اعراض الالتهاب جهازية



- ① Mast cells detect injury to nearby cells and release histamine, initiating inflammatory response.



- ② Histamine increases blood flow to the wound sites, bringing in phagocytes and other immune cells that neutralize pathogens. The blood influx causes the wound to swell, redden, and become warm and painful.

cellular component of inflammation

pathogens
enter wound

tissue repair

phagocytosis

macrophage

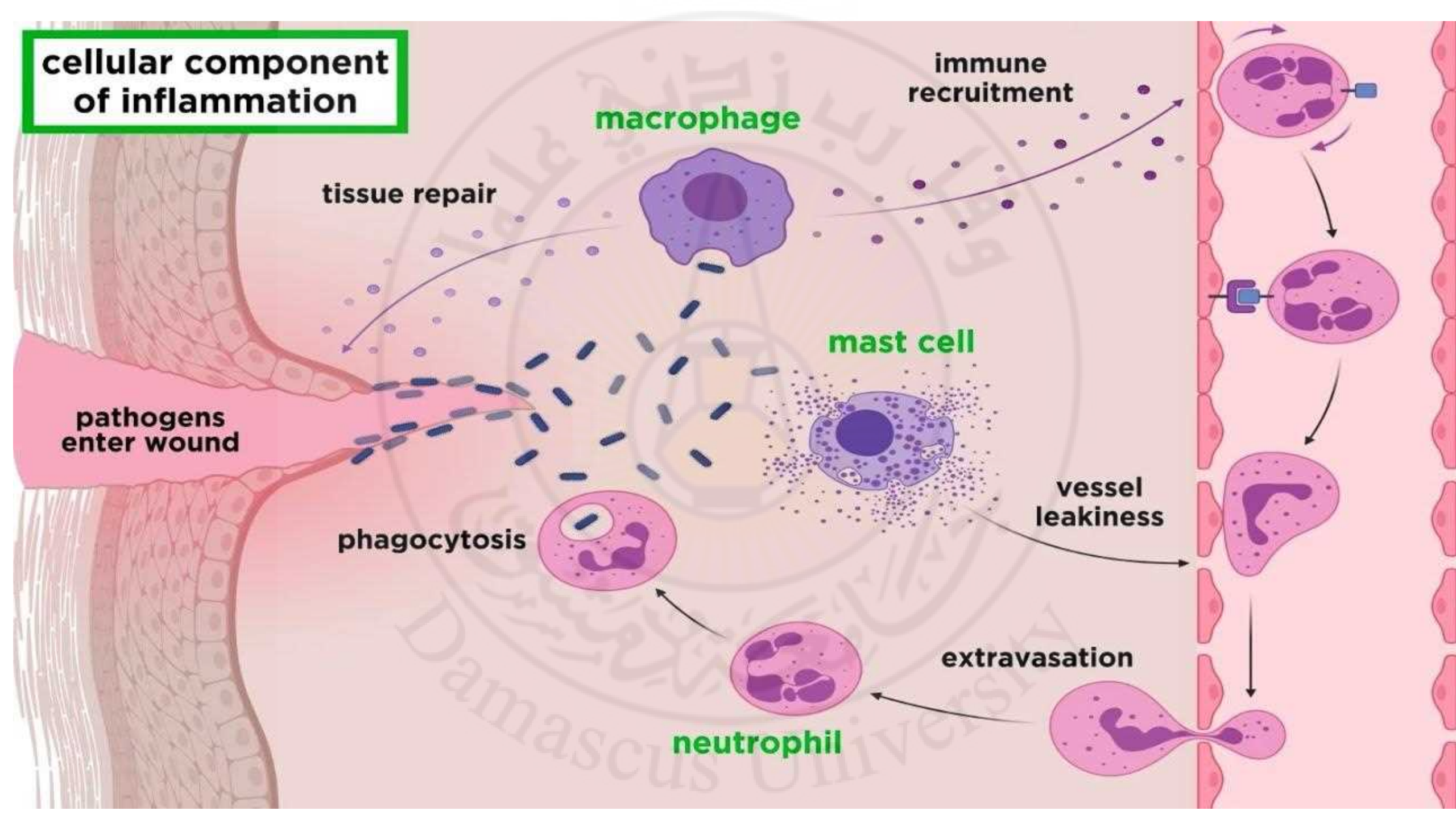
mast cell

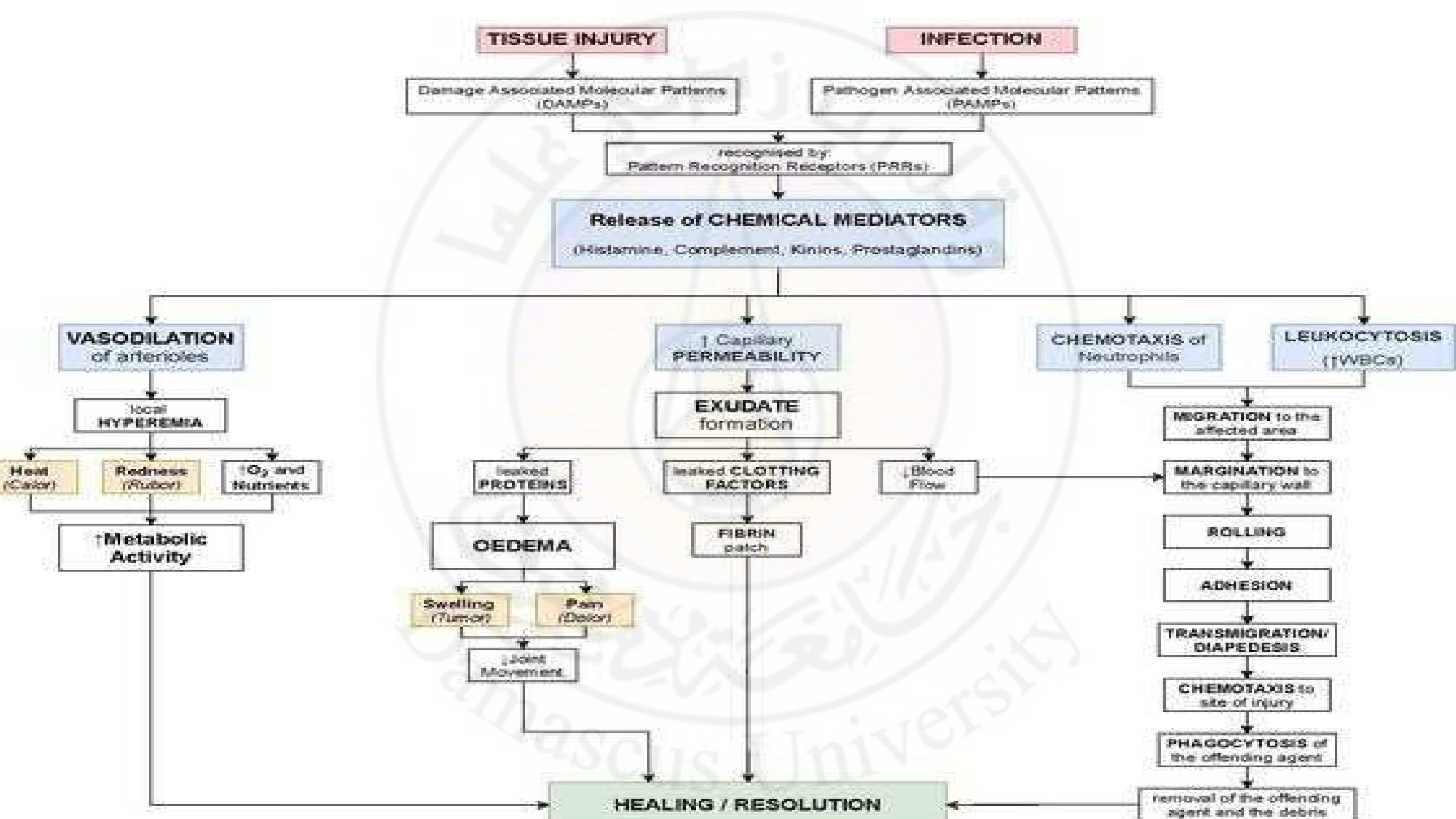
immune
recruitment

vessel
leakiness

extravasation

neutrophil





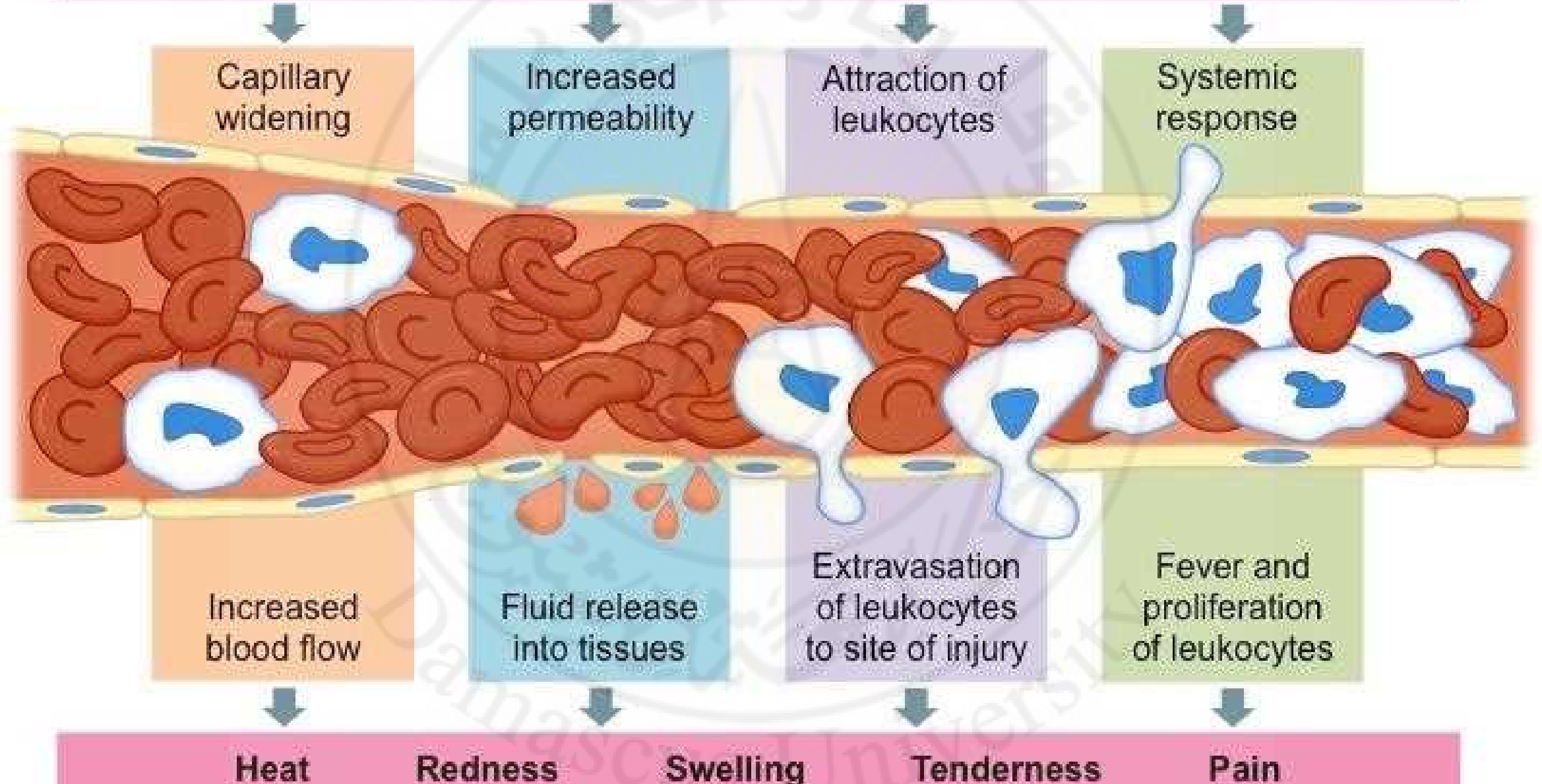
١- الأحداث الوعائية :

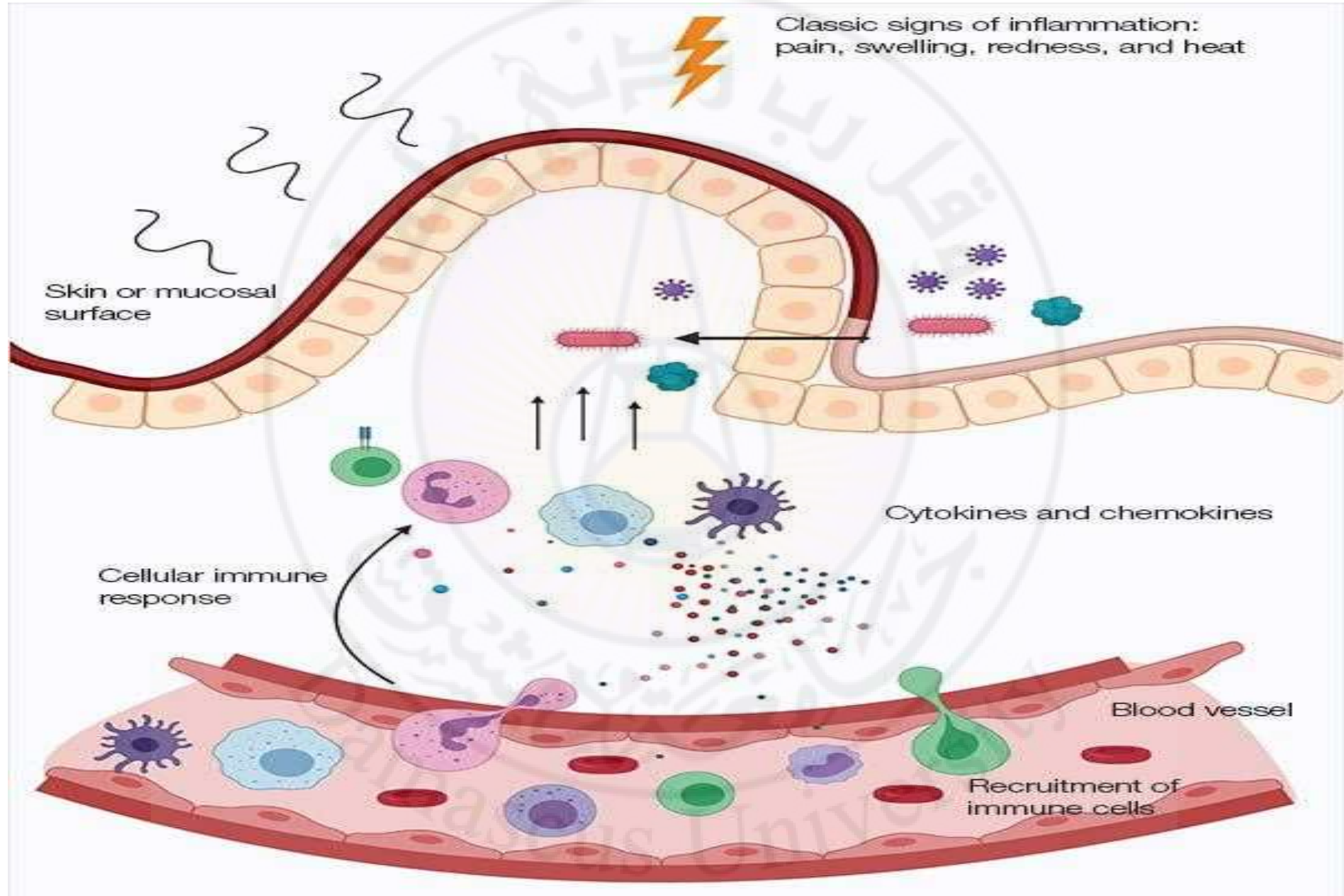
- تفعيل الخلايا البطانية للاوعية الدموية نتيجة للكيموكينات
- أول ما يحدث توسع وعائي موضعي أو زيادة قطر الشعيرات الدموية والأوردة الصغيرة مكان الالتهاب
- مما يؤدي إلى زيادة كمية الدم الواصلة إلى مكان الالتهاب
- انسلال للكريات البيضاء الى النسيج
- البلعمة
- تنظيف ساحة المعركة
- بعض الأحيان تدخل المناعة التلاؤمية
- ونتيجة لذلك يزداد نزوح البلازما من الأوعية إلى خارجها نتيجة زيادة نفوذية الأوعية التي تسمح بنفوذ المواد الدفاعية الموجودة في الدم
- وبذلك يصبح الدم أكثر لزوجة وهذا بدوره يؤدي إلى تباطؤ جريان الدم وركوده موضعيا .
- **التوسع بالاعوية المحيطية بالمنطقة الالتهابية وتضييق الاعوية الدموية الدقيقة في منطقة الالتهاب.....احتقان الشبكة الشعرية في منطقة الالتهاب**
- **زيادة النفوذية وتدفق الخلايا والسوائل الحاوية على البروتين فتؤدي إلى التورم أو الوذمة،**
- **سبب الألم فيعود إلى الأذى العصبي وتخريش السموم و ضغط الوذمة وافراز السيتوكينات والوسائط الالتهابية البراديكنين.**
- **فقدان الوظيفة**

2-الاعراض الجهازية

- تنتقل السيتوكينات بعيدا لتصل الى الوطاء
- الوطاء البروستغلاندينات..... رفع درجة الحرارة
- الغدة النخامية ACTH ..قشر الكظر...الكورتيكوستيروئيدات...الكبد
- الكبد بروتينات الطور الحاد
- ارتفاع سرعة التنقل
- نقي العظم....الكريات البيضاء

Tissue injury caused by physical / chemical agent or pathogenic microorganism





3-الشفاء الكامل

التدب: يتخثر مولد الليفين الموجود في البلازما Fibrinogen و يتكون الليفين الذي يشكل حاجزا لمنع انتشار الكائنات الحية أو المواد الغريبة عند حدود مكان الالتهاب ومن ثم يبدأ بترميم مكان الالتهاب الذي يكون في الواقع بدأ خلال مراحل الالتهاب ولكنه لا ينتهي حتى زوال المواد الضارة أو تعديل أثرها

• تتكون نضحات Exudate أو وذمات غنية بالخلايا البلعمية والتحول الى الالتهاب المزمن

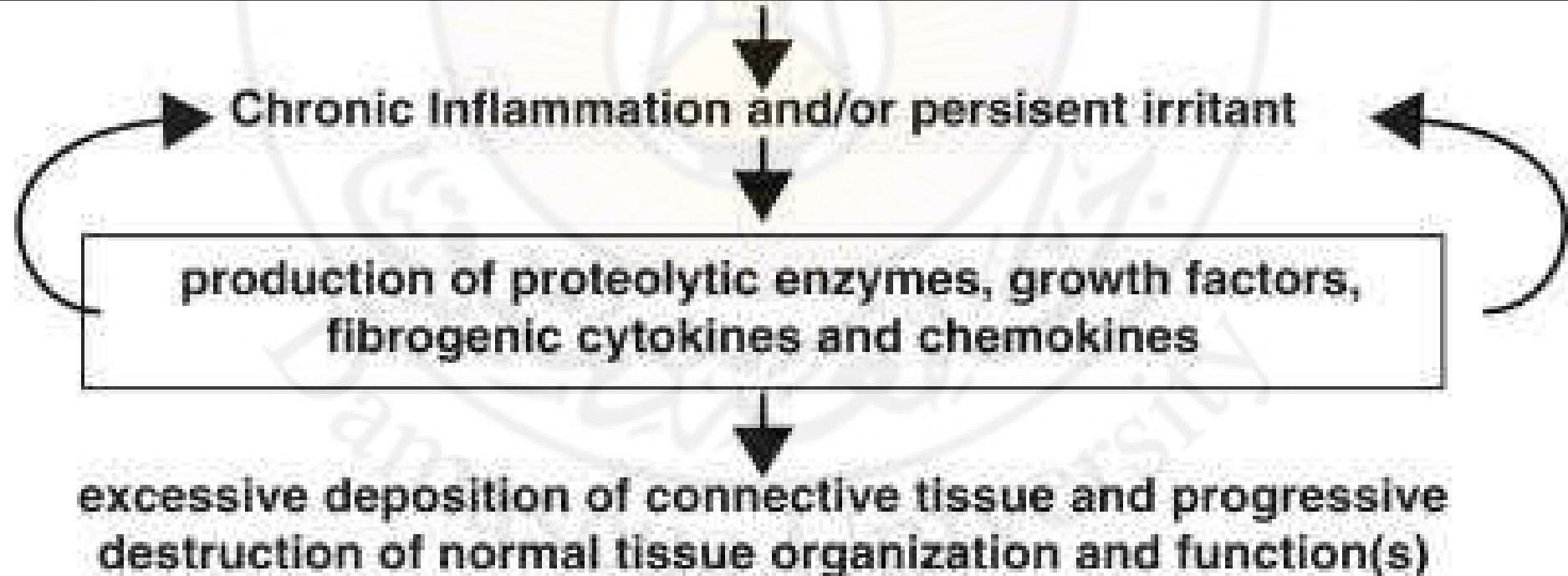
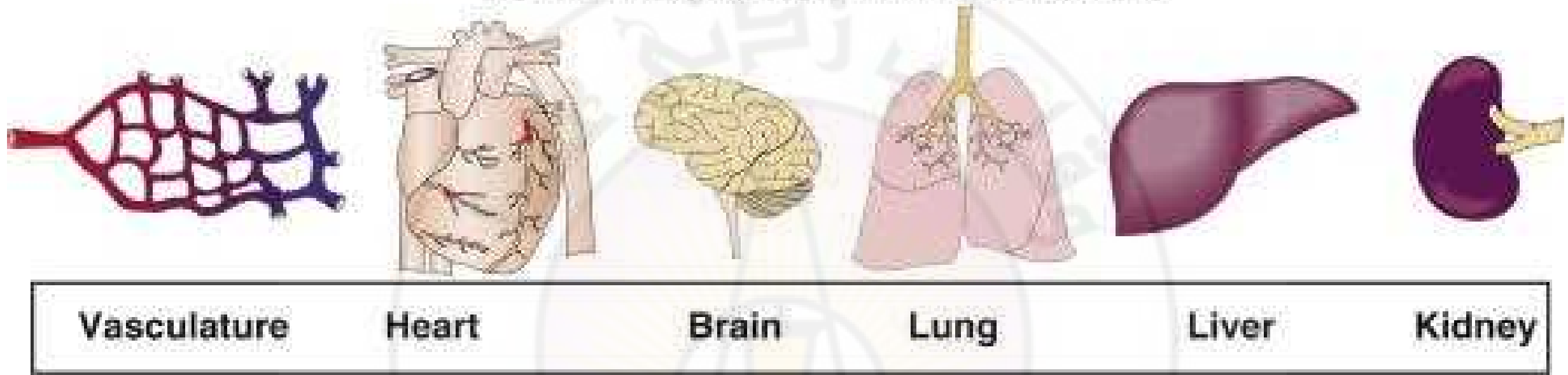
الالتهاب المزمن

Chronic Inflammation

ناتج عن استمرار الالتهاب

- إصابة ببعض الجراثيم التي تسبب فترة إصابة طويلة: السل، السالمونيلا، البروسيلا، الريكتسيا
- إصابة ببعض الطفيليات (الليشمانية، الماريا)
- إصابة ببعض الفيروسات
- حالات تحسس مزمنة
- امراض مناعة ذاتية

Tissue remodeling in Human Disorders



Acute vs chronic inflammation

	ACUTE	CHRONIC
Causative agent	Pathogens, irritants, damage	Persistent acute inflammation due to non-degradable pathogens, persistent foreign bodies, or autoimmune reactions
Major cells	neutrophils, basophils, eosinophils, monocytes, macrophages	Monocytes, macrophages, lymphocytes, plasma cells, fibroblasts
Onset	Immediate	Delayed
Duration	Few days	Up to many months, or years
Outcomes	Resolution, abscess formation, chronic inflammation	Tissue destruction, fibrosis

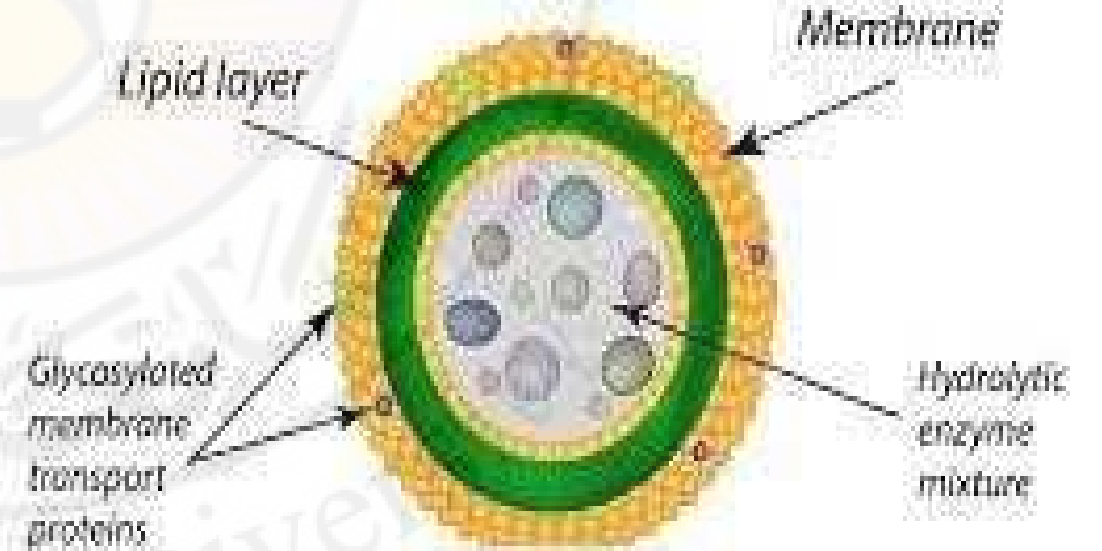
3-المواد الذائبة

- توجد في البلازما الكثير من المكونات غير النوعية التي تمتلك خواص مضادة للجراثيم وتتضمن بشكل عام
- الليزوزومات Lysozymes
- البروبردين Properdin
- الأضداد الطبيعية Natural Antibodies
- السيتوكينات Cytokines
- البيتاليزين Betalysin
- بروتينات الطور الحاد

الليزوزومات Lysozymes

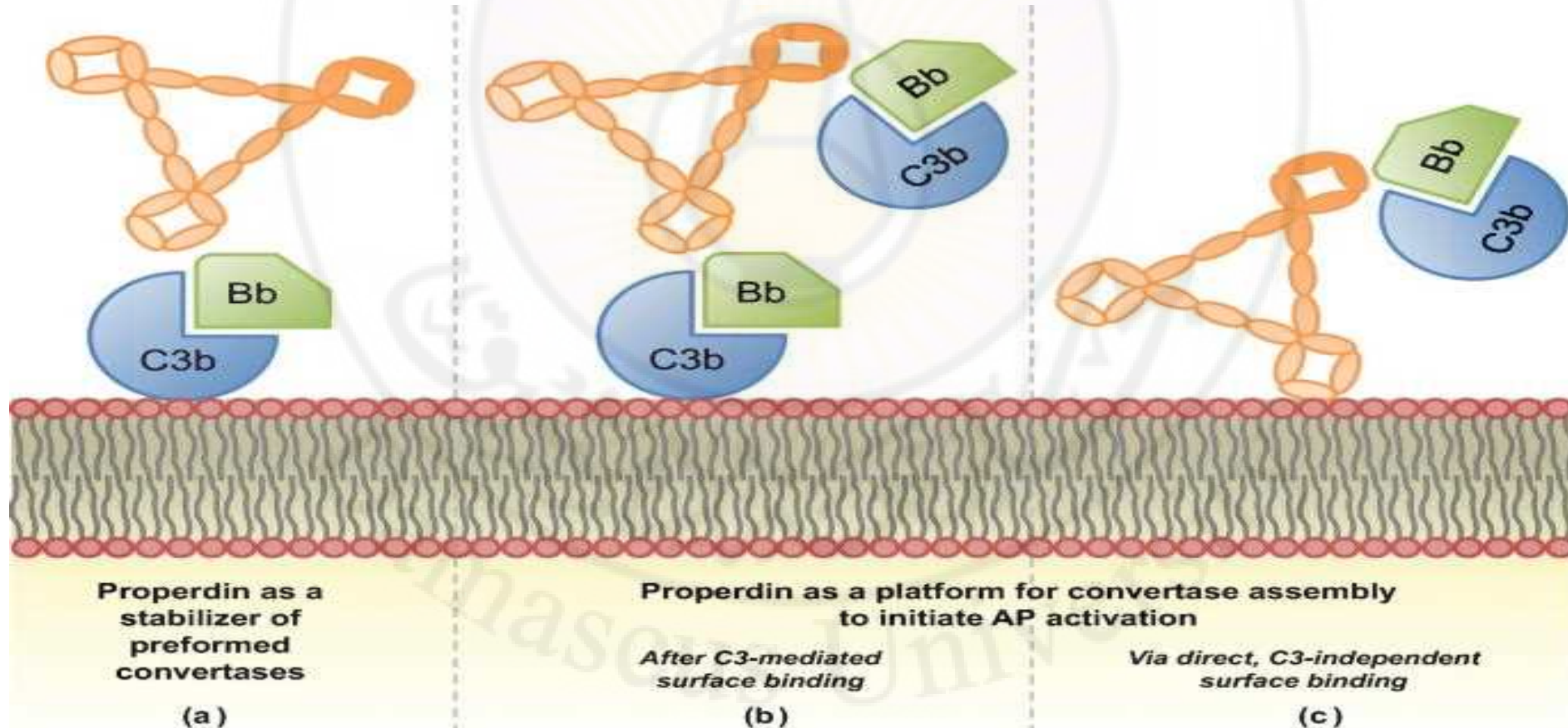
Lysosome

- وهي إنزيمات موجودة في أنواع كثيرة من الخلايا
 - كما تتواجد في بعض سوائل الجسم مثل دمع العين واللعاب والبول والعرق
 - يتم إنتاجها من الحسيم الحال "الليزوزوم" في الكريات البيضاء أثناء عملية الابتلاع
 - كما تفرز من خلايا الغشاء المخاطي للجهاز التنفسي الهضمي وخلايا الطحال والعقد اللمفاوية والخلايا البيضاء الوحيدة
- Monocytes
- وتعمل على تدمير جدار الخلية الجرثومية وخاصة الجراثيم موجبة صبغة الغرام وبالتالي قتل هذه الجراثيم



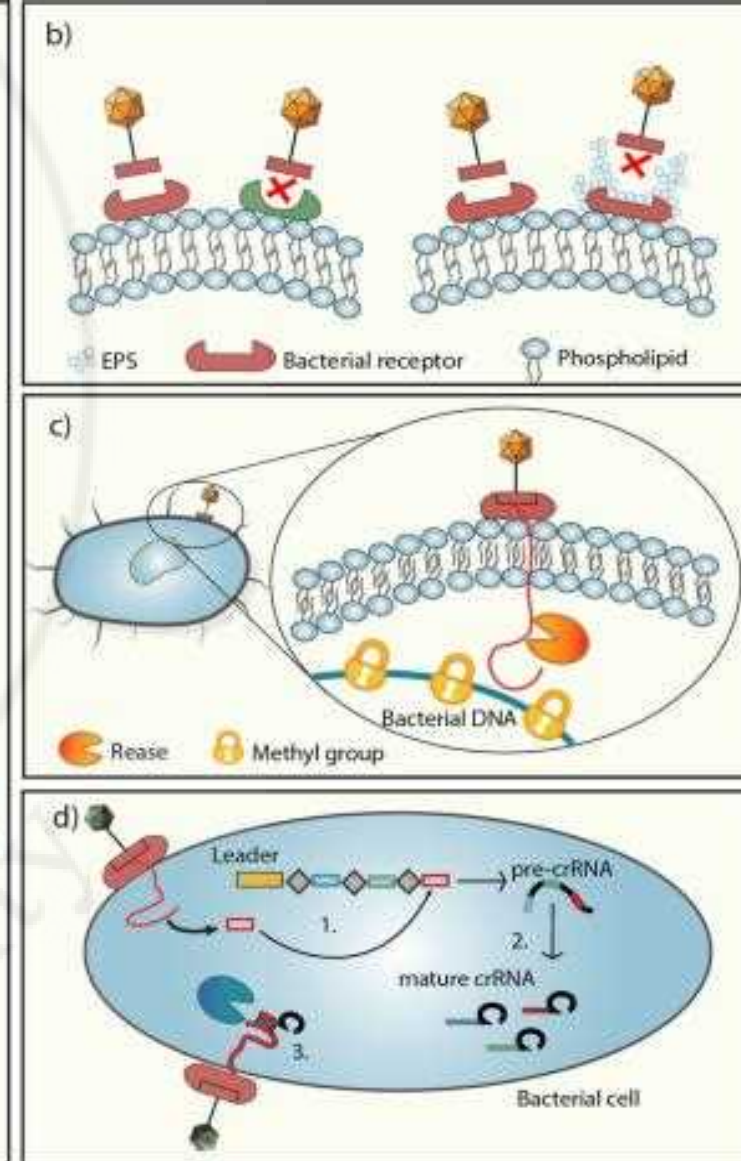
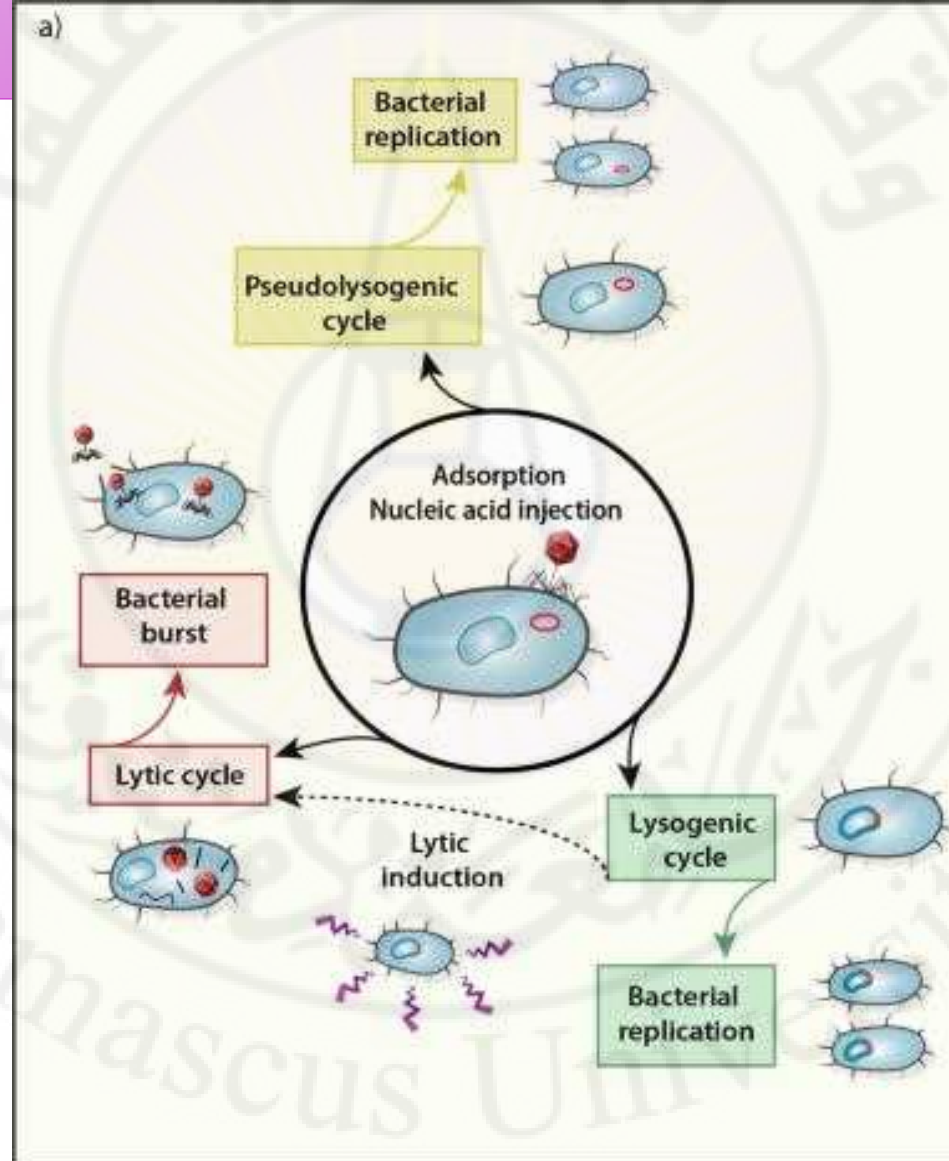
البرودين Properdin

- وهو بروتين غير متخصص موجود في البلازما (متممة) ويعمل على قتل الجراثيم والفيروسات



البيتاليزين Betalysin

- وهو موجود في البلازما ويعمل على قتل الجراثيم عن طريق تخريب أو تحطيم جدار الجراثيم



السيتوكينات Cytokines

• وهي مجموعة من المركبات التي تعمل بشكل عام كأضداد للجراثيم والأحياء الدقيقة الأخرى وتشمل

١. الإنترفيرون Interferon

٢. مجموعة الإنترلوكينات Interleukin

٣. العامل النخري للأورام Tumour Necrosis Factor

السيتوكينات Cytokines

• الإنترفيرونات (IFN) :

- تتكون من عائلة كبيرة من البروتينات السكرية glycoproteins ذات المفعول المضاد للفيروسات وذلك بمنع تصنيع الرنا الفيروسي RNA.
- وتتكون هذه العائلة من ثلاثة أنواع من الإنترفيرونات وهي الإنترفيرون ألفا وبيتا وغاما.

السيتوكينات Cytokines

مجموعة الإنترلوكينات (IL):

• وهي مجموعة كبيرة من المركبات التي تنتجها الخلايا المختلفة للجهاز المناعي، وأهم هذه المركبات

❖ **مجموعة إنترلوكين (IL-1):** تنتجها البلعميات ووحيدات النوى المنشطة، ولهذه المجموعة وظيفة تنظيمية لعمليات المناعة.

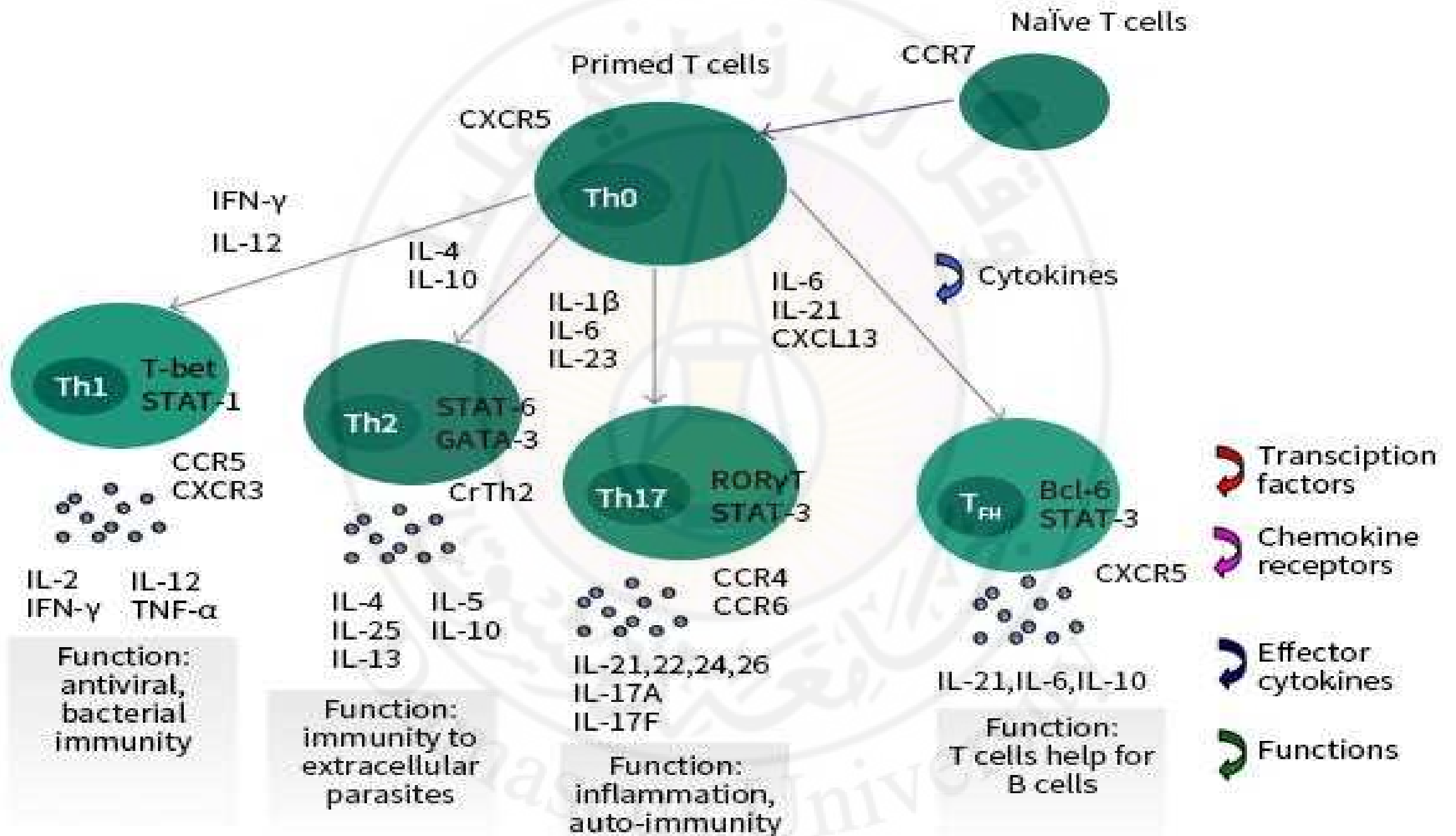
❖ **مجموعة إنترلوكين (IL-6):** والتي تصنعها خلايا مختلفة من الجسم كاستجابة ل إنترلوكين IL. 1

❖ **مجموعة إنترلوكين (IL-8):** وتعتبر العوامل الوسيطة لآليات العمليات الالتهابية.

السيتوكينات Cytokines

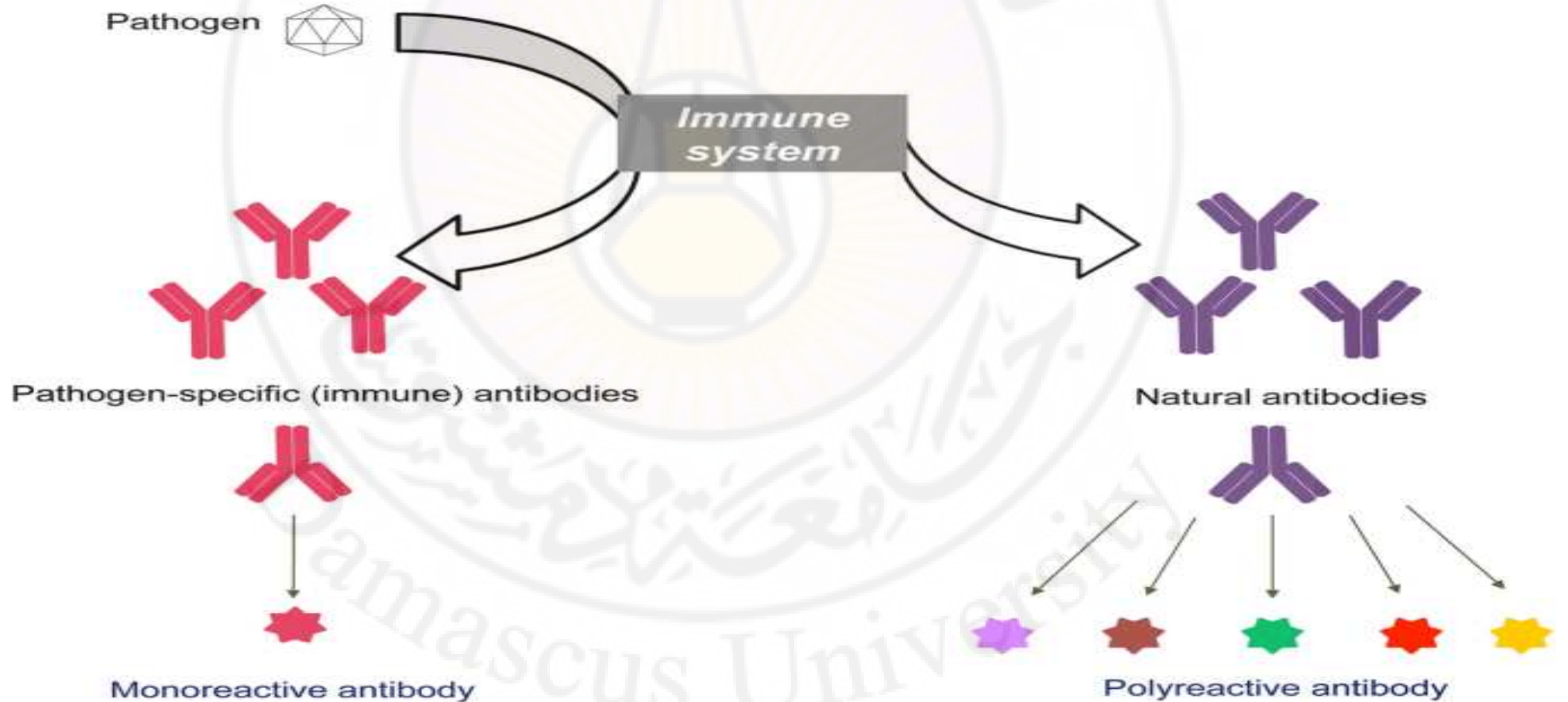
العامل النخري للأورام TNF

- هو بروتين تصنعه الكثير من خلايا الجسم المختلفة ويعتبر الوسيط الأساس الذي تفرزه هذه الخلايا استجابة للجراثيم سلبية الغرام والكثير من الجراثيم الأخرى.

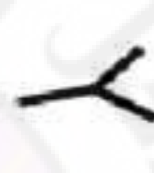
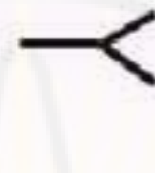


الأضداد الطبيعية Natural Antibodies

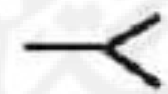
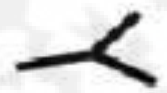
- وهي الأضداد الموجودة في جسم الإنسان دون تعرض مسبق للمستضد النوعي له



Natural Antibody



Specific Antibody



بروتينات الطور الحاد

- وهي مجموعة من البروتينات تصنع بشكل أساسي في الكبد
- ويتم تحريض الكبد على تصنيعها نتيجة أذية الأنسجة بأي سبب كان، سواء كان الضرر ناجماً عن الخمج بمختلف أنواع الأحياء الدقيقة أو بسبب الآليات الالتهابية المختلفة، أو بسبب مؤذيات كيميائية أو فيزيائية أو حتى الأورام
- تلعب هذه البروتينات دوراً في العملية الالتهابية وأيضاً في الآلية المناعية غير النوعية.
- تشمل هذه البروتينات:

✓ α -2-macroglobulin ألفا-2 -الغلوبولينات الكبيرة

✓ α -1-antitripsin ألفا 1 -أنتي ترپسين

✓ Reactive Protein (CRP) البروتين المتفاعل C -

✓ Haptoglobulin الهابتوغلوبين

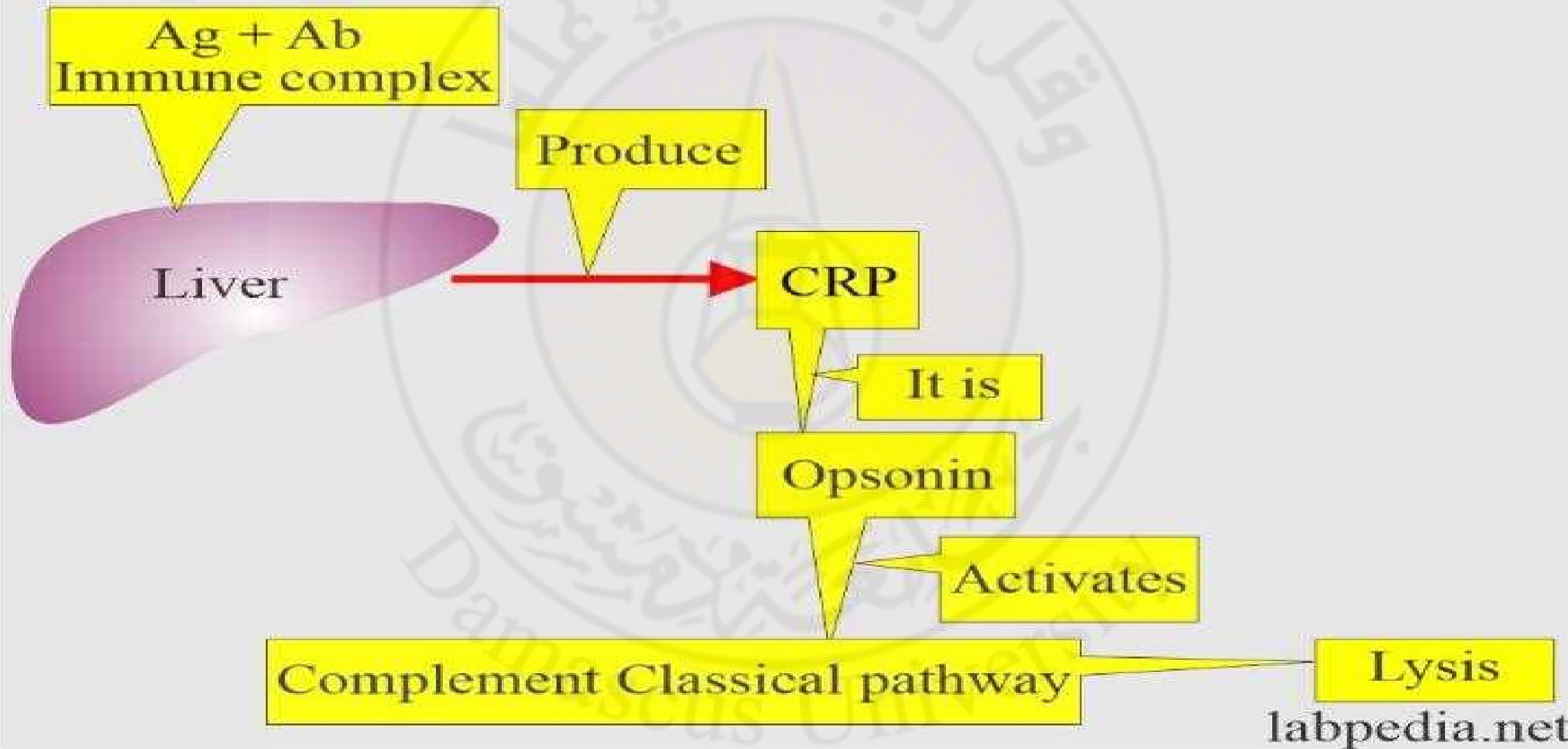
✓ Ceruloplasmin السيريلوبلازمين

✓ Fibrinogen مولد الليفين

C-Reactive Protein CRP

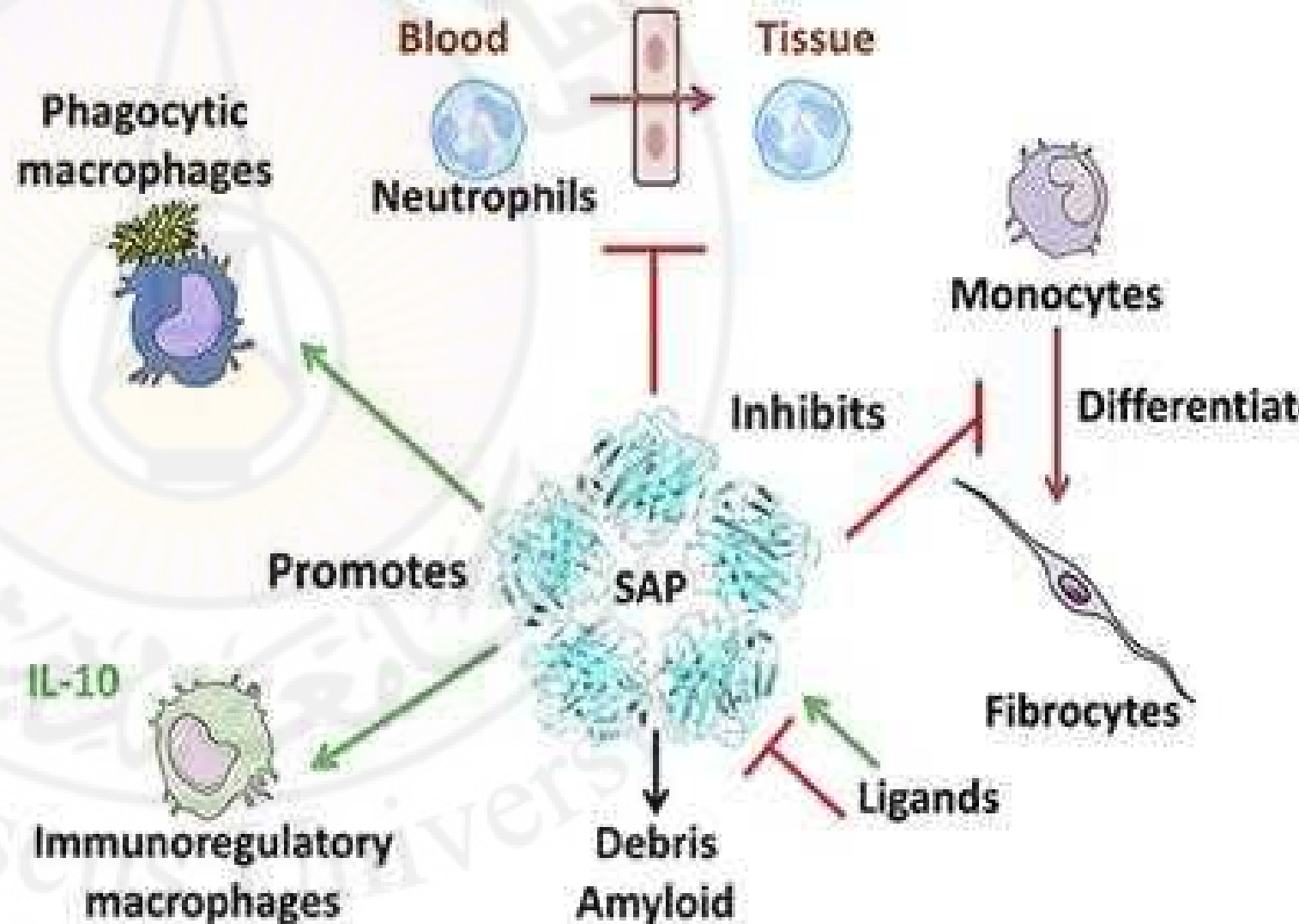
- يفرزه الكبد كنتيجة لتأذي النسيج
- يؤثر على جدار الجراثيم وذلك لارتباطه مع C-Polysaacharid
- يزيد من تفعيل بروتينات المتممة وبالتالي إزالة العامل الممرض
- يرتفع تركيزه بسرعة كبيرة في الالتهاب الحاد ويصل للذروة بعد 20 ساعة وينخفض بسرعة (يفيد في مراقبة المرضى)
- الارتفاع يصل الى 100-1000 ضعف
- القيمة الطبيعية اقل من 8 ملغ /ليتر

C-Reactive Protein mechanism



Serum Amyloid SAA

- يكبح العملية الالتهابية
- يخفف من ارتفاع الحرارة
- غير مهم في مراقبة المرضى



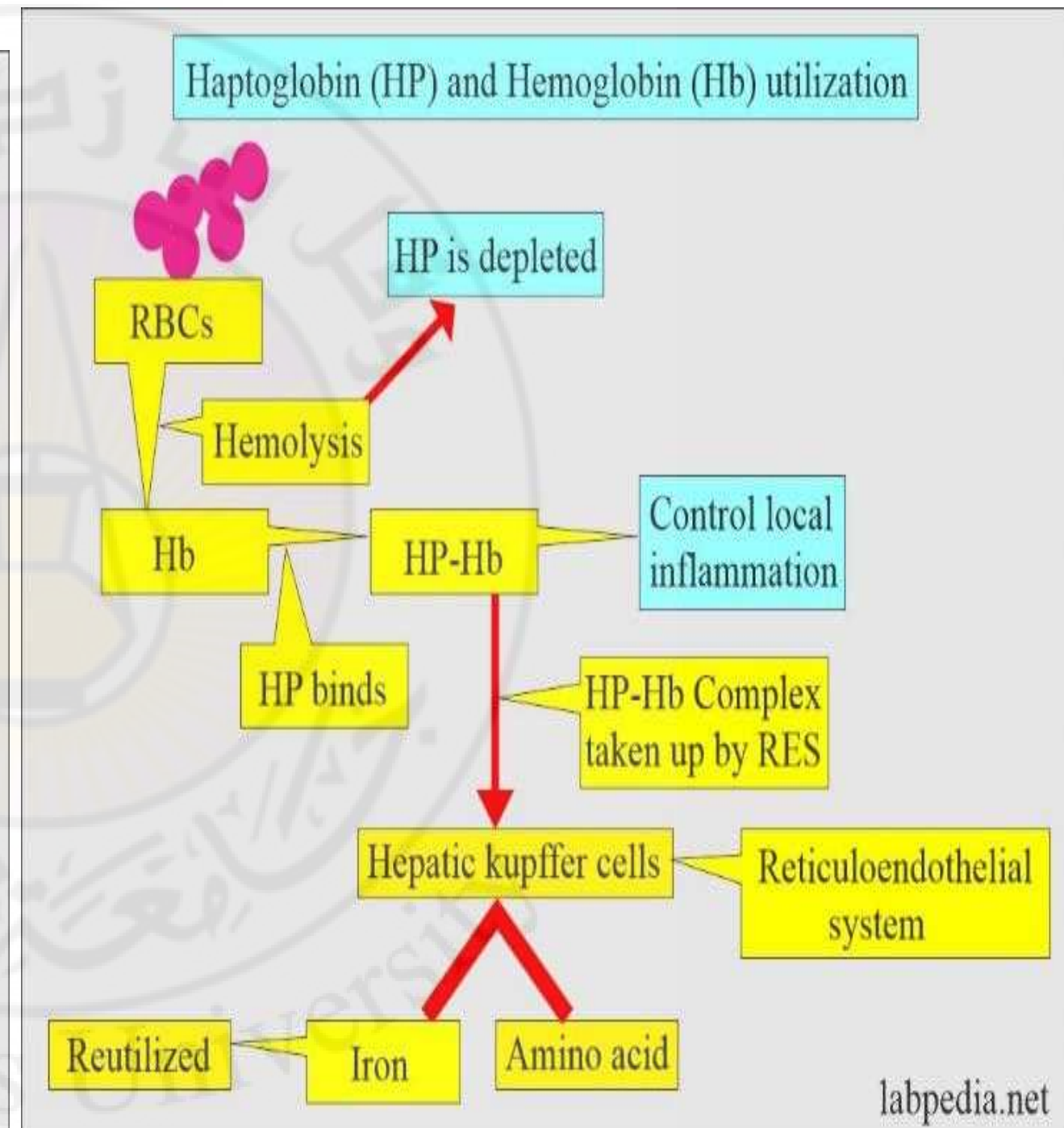
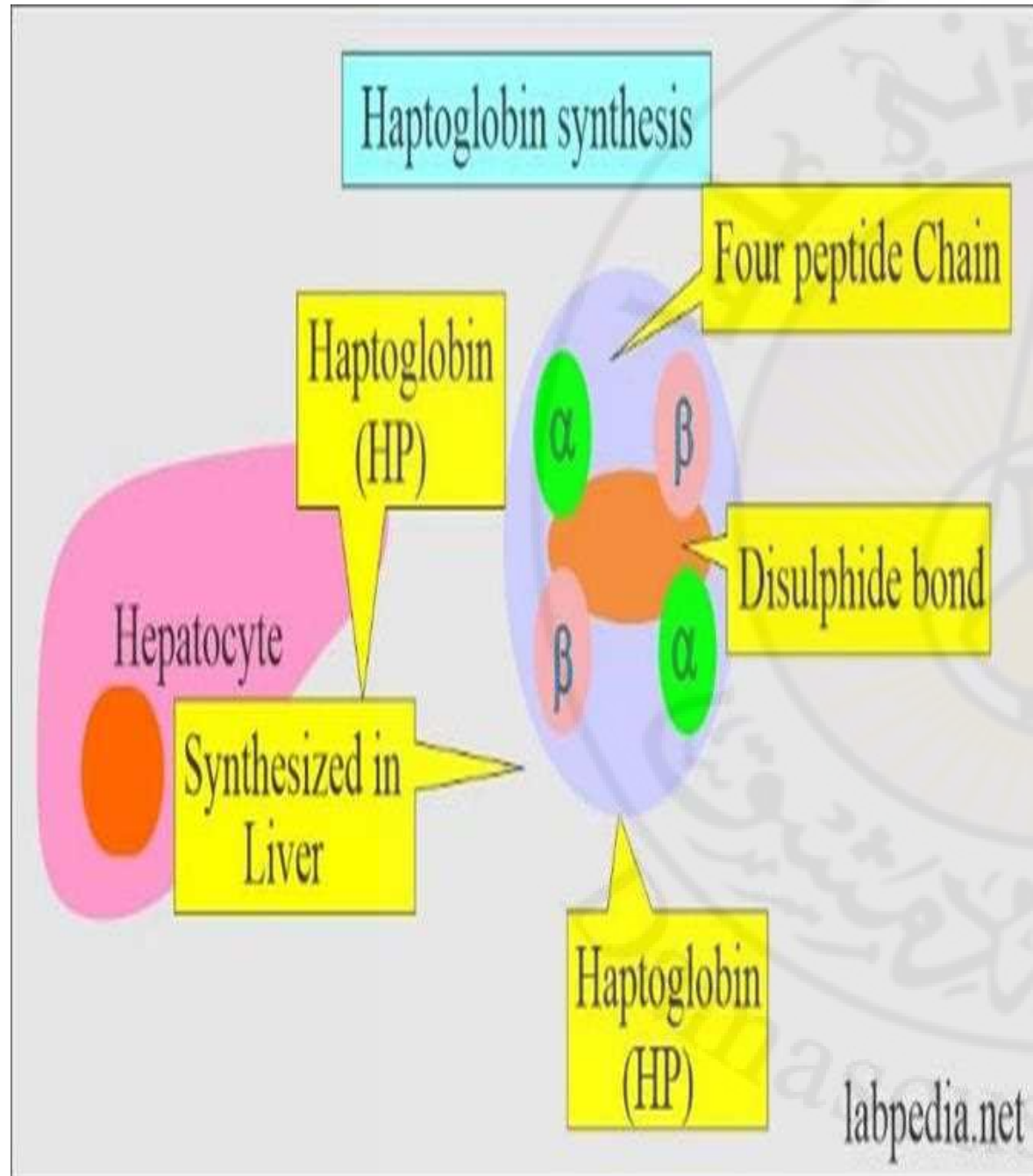
الفيبرينوجين Fibrinogen

- يرتفع اثناء الالتهاب الحاد
- يتحول الى فيبرين (الية التخثر)



الهابتو غلوبين Habtoglobin

- بروتين يفرز من الكبد
- وظيفته الارتباط مع حديد الهيمو غلوبين
- ينخفض تركيزه الحر اثناء انحلال الدم (فاقات الدم الانحلالية) واثناء الالتهاب الحاد
- اثناء الالتهاب يرتبط مع حديد الهيمو غلوبين فيحرم الجراثيم من الحديد اللازم لاستقلابها



المتمة Complement

- هي جملة بروتينات غلوبولينية معقدة تصطنع في الكبد والوحدات و البالعات الكبيرة
- عمرها النصفى قصير لا يتجاوز 24 ساعة
- وتوجد في المصل بشكل طلائع بروتينات غير فعالة في الحالة السوية.
- تتكون من 20 بروتين تسمى بالحرف C متبوعا بأرقام مثل C1-C9، وبعضها يسمى بأحرف كبيرة مثل العامل D والعامل B.
- يتم تفعيلها على شكل شلال Cascade عن طريق 3مسالك:
- المسلك التقليدي او الكلاسيكي، والمسلك البديل والمسلك الليكتين.

المتمة

- تشكل المكون C3 المكون المفتاح في تفعيل المتمة حيث يلتقي في تفعيلها السبيل الكلاسيكي والبديل حيث يتم شطرها الى مكونين هما C3a وC3b
- يرمز للمكون النشط بحرف C كبير فوقه خط C.
- عندما يؤثر هذا المكون الفعال بمكون غير فعال فانه يجرئه الى قسمين ويرمز لنواتج التفكيك بأحرف صغيرة مثلاً ينقسم C5 الى C5a وC5b.
- الجزئين احدهما كبير يرمز له b والاخر صغير يرمز له a

تنشيط المتممة

- للمتممة مستقبلات نوعية على سطح الخلايا لتتمكن من أداء وظيفتها
- C1R على سطح الكريات الحمراء
- C2R على سطح اللمفاويات البائية والخلايا التغصنية
- C3R على سطح معظم الكريات البيضاء
- C3aR على سطح الحمضات والاسسات
- C3bR على سطح الكريات البيضاء بشكل عام

السبيل الكلاسيكي للتفعيل

Classical Pathway

- سبيل يعتمد على وجود الاضداد وتشكيل معقد مناعي كما يعتمد على وجود شوارد الكالسيوم
- تشكل المعقدات المناعية ضد-مستضد Ag-IgG و Ag-IgM مفعلات للسبيل الكلاسيكي للمتممة
- يتدخل في هذا السبيل 9 عناصر من المتممة من C1 الى C9 بشكل 3 مجموعات وظيفية وهي :

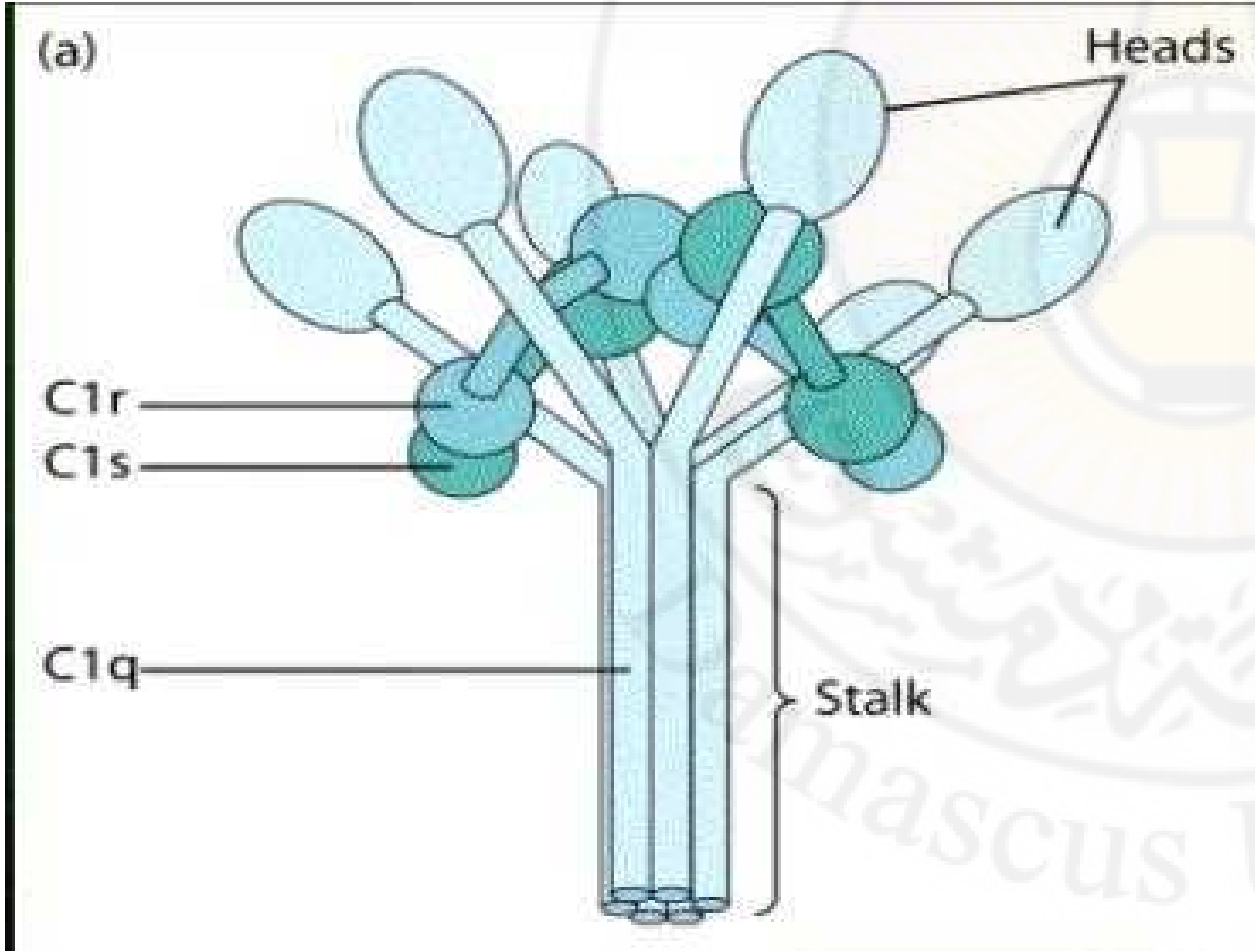
➤ C1 وحدة التعرف

➤ C2, C3, C4 وحدة التفعيل

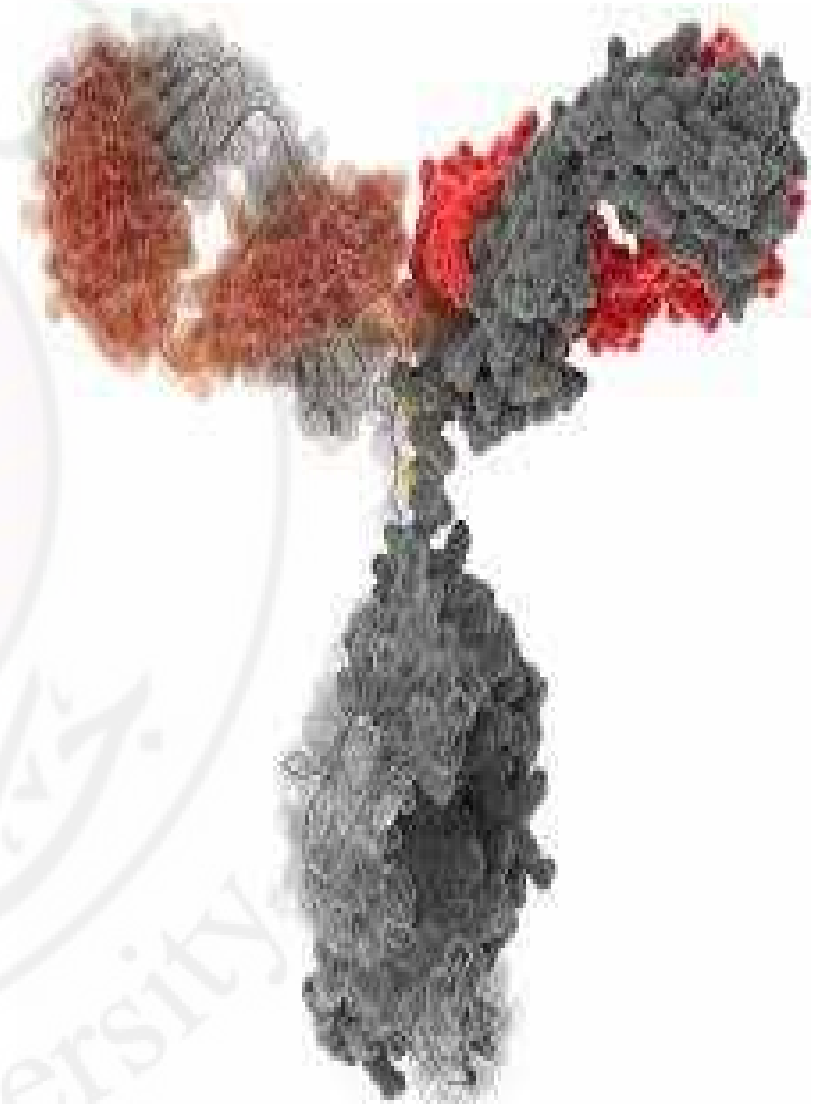
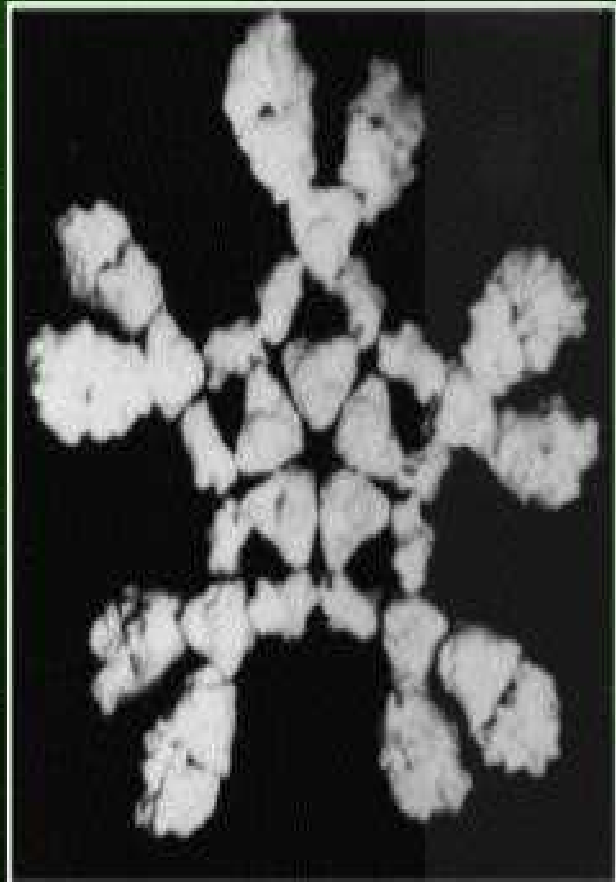
➤ C5-C9 وحدة مهاجمة الغشاء

السبيل الكلاسيكي للتفعيل

- C1 هو عبارة عن مركب جزيئي ضخم يتكون من ٣ بروتينات C1s, C1r, C1q تتجمع مع بعضها بواسطة شوارد الكالسيوم.
- C1q يمتلك ستة اذرع

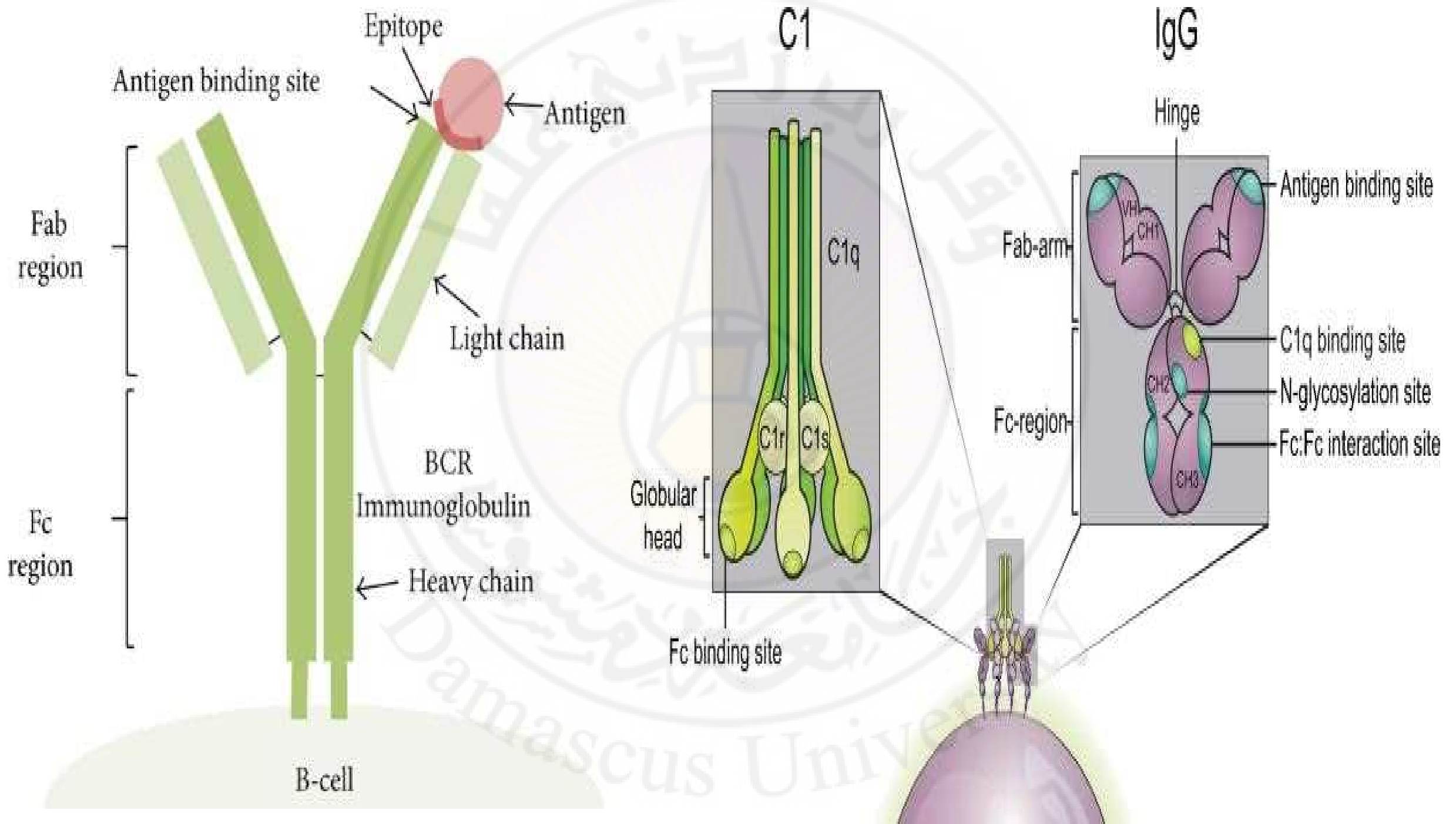


IgM Antibody



السبيل الكلاسيكي للتفعيل

- عندما يتحد الضد مع المستضد يتشكل المعقد المناعي ضد-مستضد (المستضد قد يكون خلية جرثومية أو كرية حمراء غريبة)
- يكفي لهذا التفعيل جزيء واحد من النمط IgM وجزيئين من النمط IgG.
- ارتباط المستضد مع الضد في القطعة Fab سيؤدي الى ارتباط المتممة بالجزء C1q بقطعة FC للضد
- هذا الارتباط سيفعل الوحدة C1r التي تمتلك فعالية بروتياز فتشطر المكون C1s الى جزيئين فتمتلك فعالية انزيمية



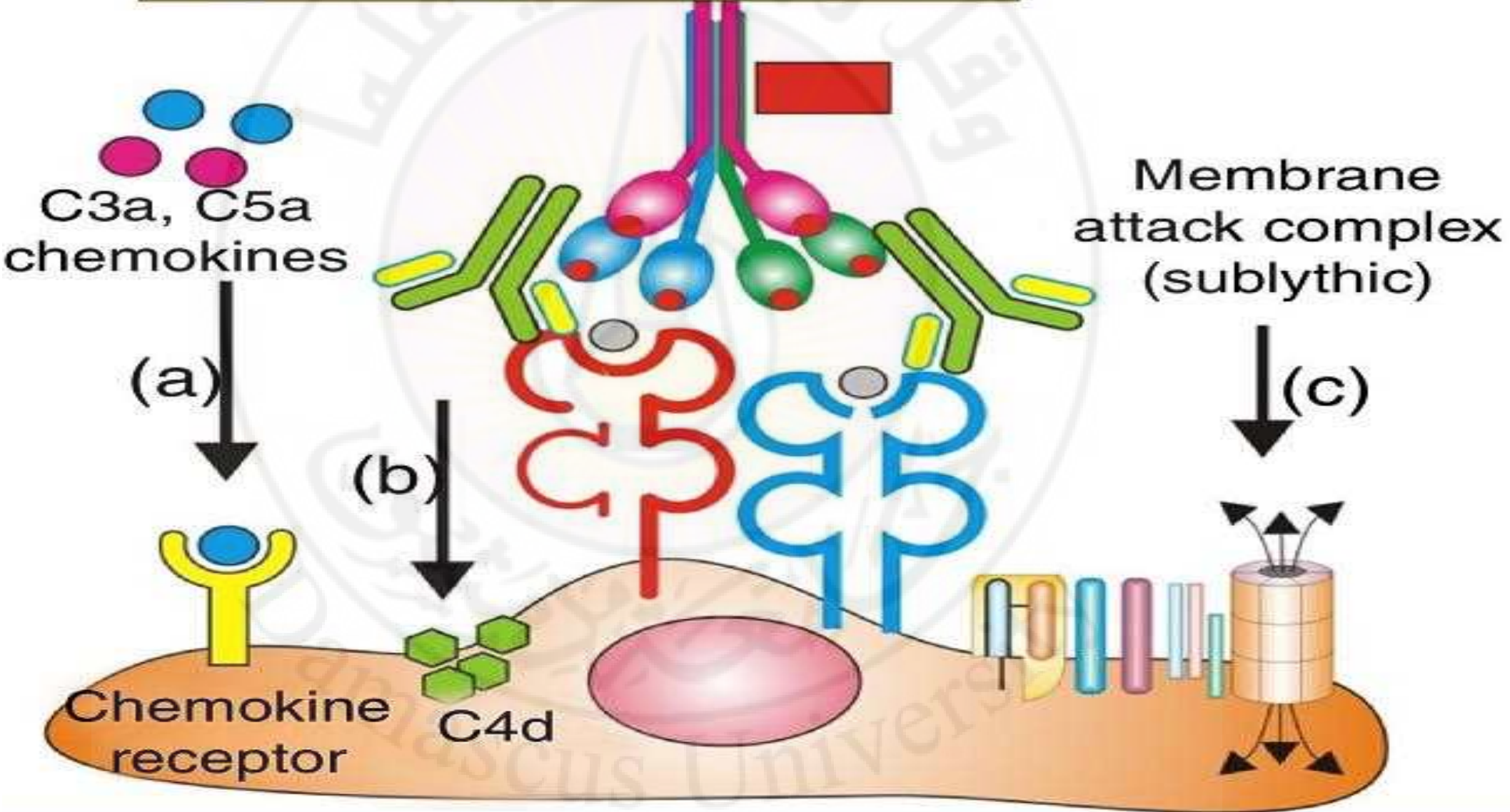
السبيل الكلاسيكي للتفعيل

- تقوم C1s بشطر المكون C4 الى شطرين هما C4a و C4b
- يرتبط الجزء C4b على سطح العامل الممرض (المستضد)
- كما يرتبط الجزء C4b مع المكون C2 فينشطر الى مكونين هما C2a و C2b.
- ثم يرتبط به الجزء C2a مشكلا معقدا مفعلا هو C4b C2a
- الذي يقوم بشطر المكون C3 الى مكونين هما C3a و C3b

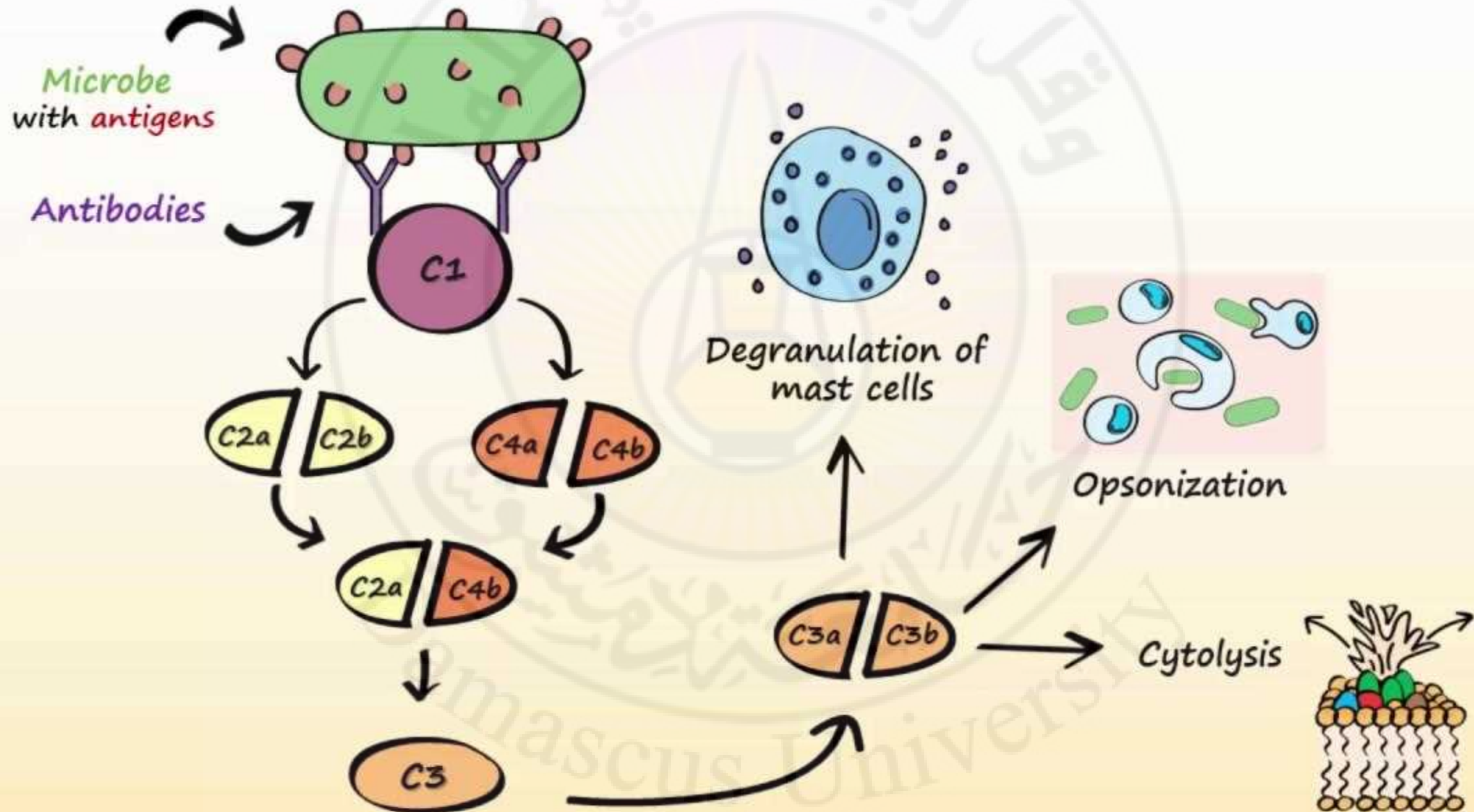
السبيل الكلاسيكي للتفعيل

- يلتصق الجزء C3b الى جدار الخلية الى جانب C2a C4b.
- يلعب المعقد C3b C2a C4b كإنزيم يشطر المكون C5 الى مكونين هما C5a و C5b
- يقوم الجزء C5a بالجذب الكيميائي للبالعات بينما يرتبط الجزء C5b مع المكونين C6, C7 مشكلا معقدا مفعلا C6 C5b C7 الذي يلتصق بجدار الخلية
- يرتبط كل من المكون C8, C9 مع المعقد السابق على سطح الخلية ويؤدي الى انحلال الخلية عن طريق تشكيل انابيب دقيقة تخترق غشاء الخلية سامحة للماء والاملاح بدخول الخلية مما يؤدي الى انفجارها وانحلالها.

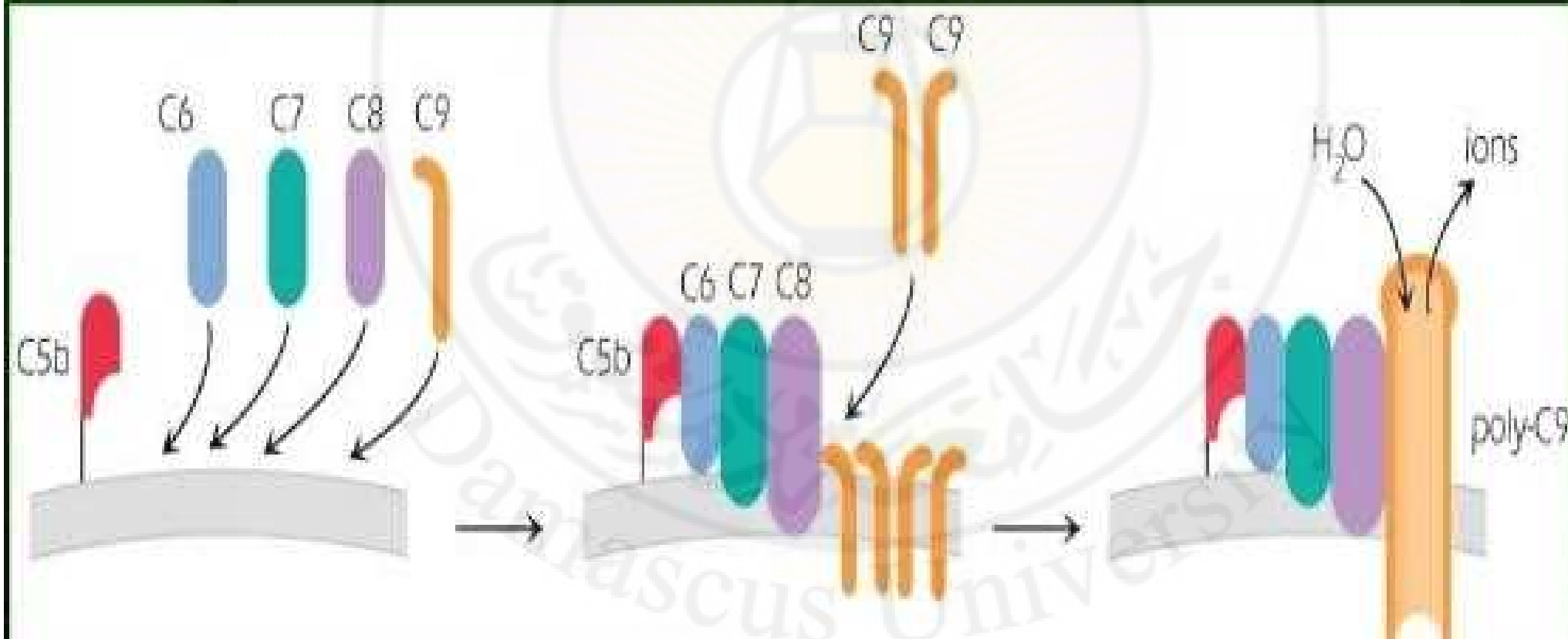
Classical complement pathway activation



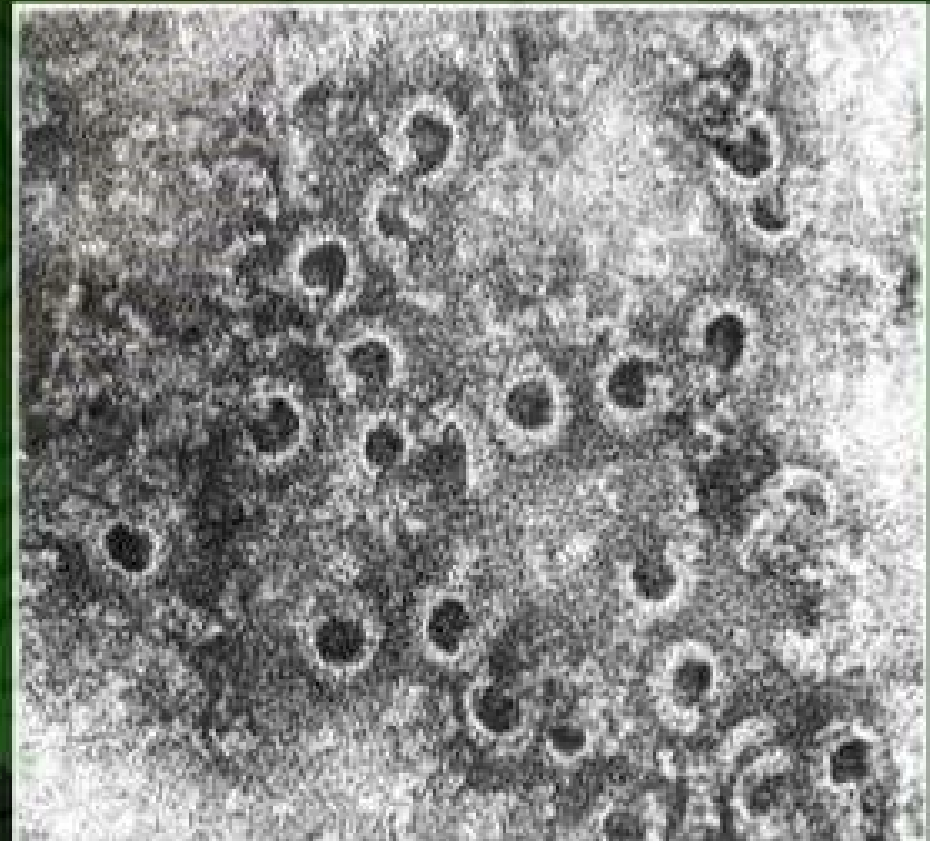
The Classical Pathway



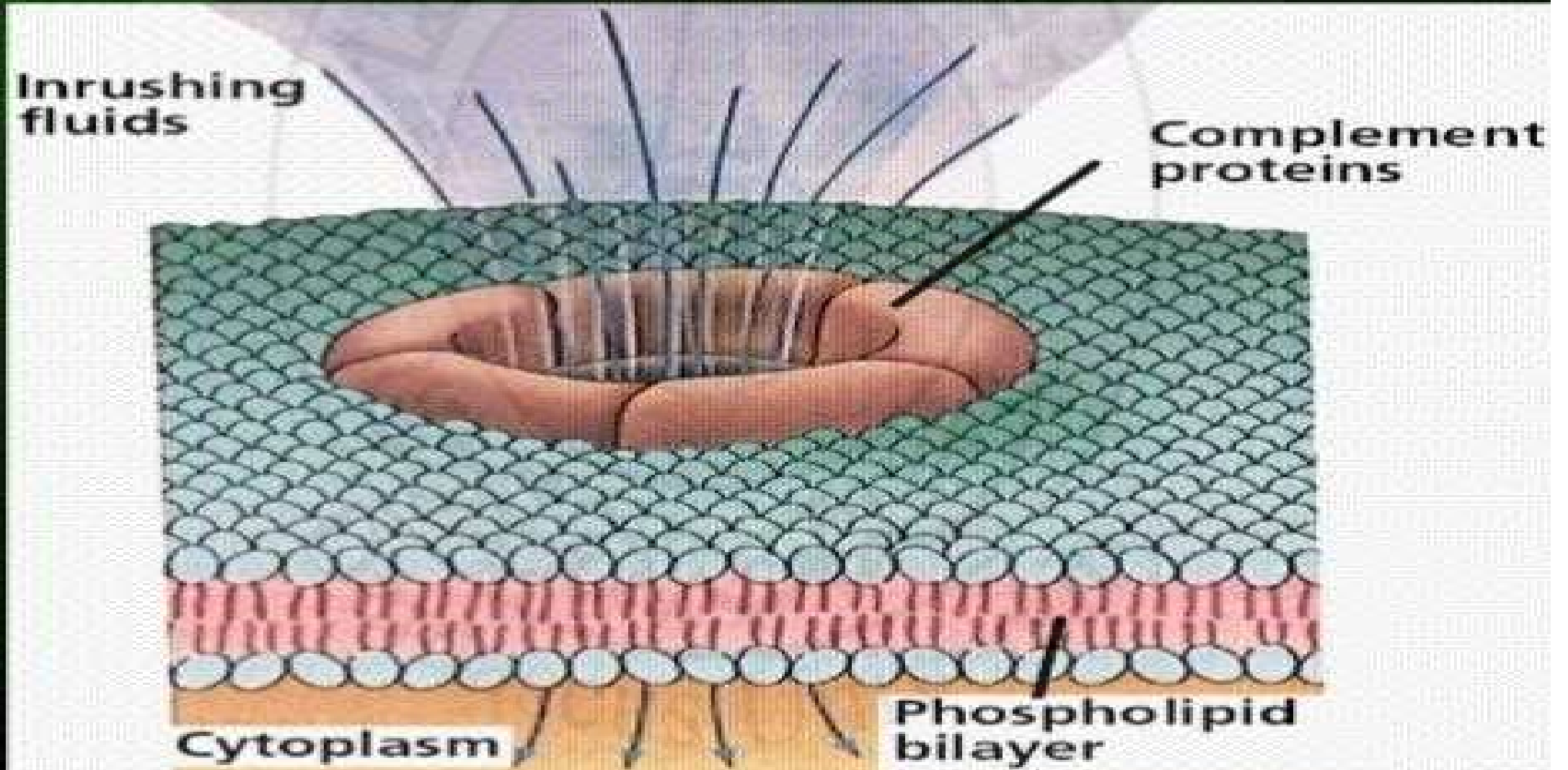
Formation of the membrane attack complex (MAC)

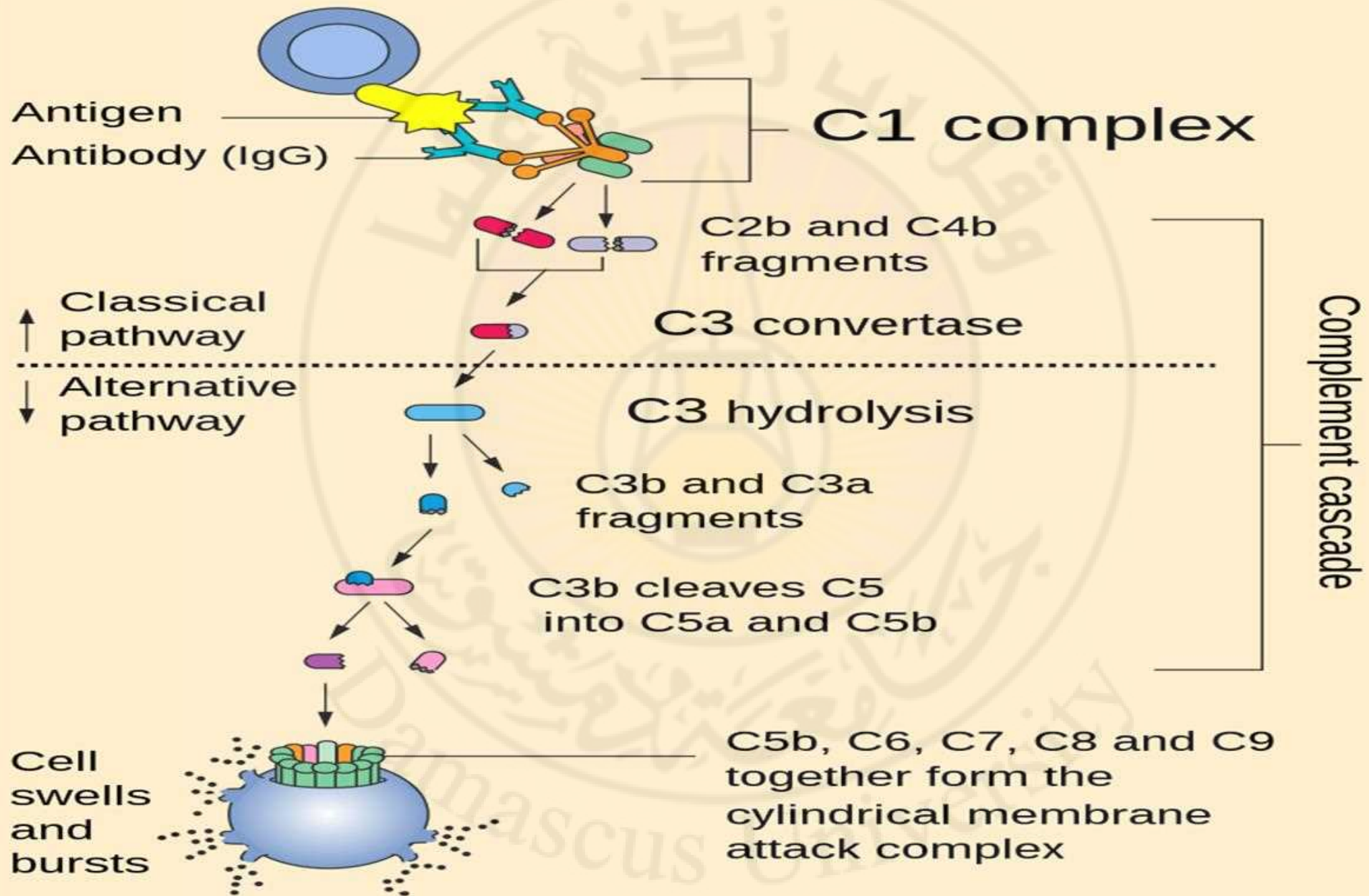


Polymerized C9 (poly-C9)



Poly-C9





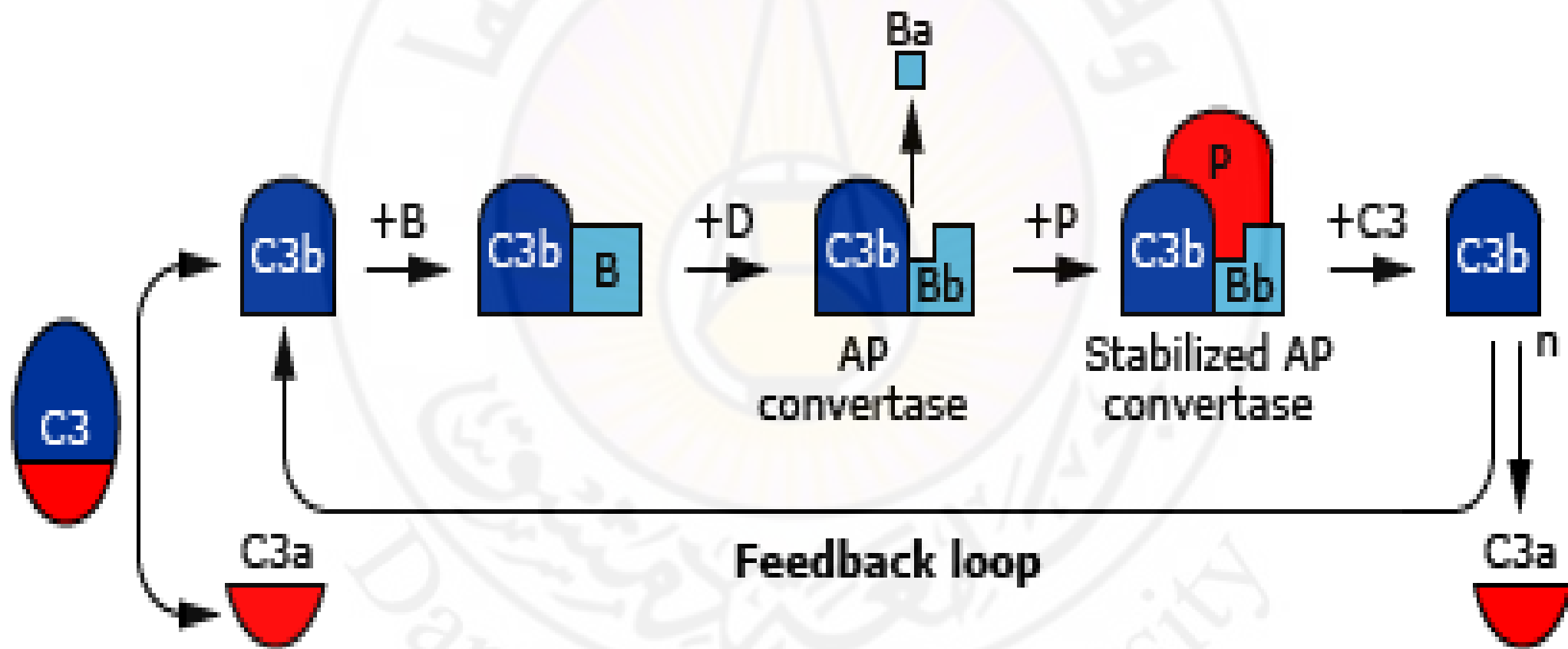
السبيل البديل للتفعيل

Alternative Pathway

- يعد هذا السبيل خط الدفاع الأول عن العضوية ضد عوامل ممرضة قبل تشكل الاضداد.
- يتفعل هذا السبيل بالجراثيم سلبية وإيجابية الغرام، وبالفيروسات (الخلايا المصابة بالفيروسات) والفطور (المبيضات البيض) والطفيليات ومواد أخرى كالذيفانات وسم الكوبرا، الغلوبولينات المناعية التي لا يمكنها تثبيت C1.
- مكونات المتممة التي تتدخل في تفعيل هذا السبيل هي C3b والمكونات من C5 الى C9 والعاملان D وB
- كما يشترط توفر شوارد المغنيزيوم في هذا التفعيل.

السبيل البديل للتفعيل

- ينشط المكون C3 الى C3b بشكل تلقائي في الجسم او بسبب عامل ممرض
- يرتبط C3b مع العامل B بوجود العامل D ذو الفعالية الانزيمية فيقوم بشطر العامل B الى Ba و Bb
- يرتبط C3b مع Bb بوجود البروبيدين
- يقوم C3bBb بشطر المكون C3 الى C3a, C3b
- يتفعل شلال المتممة بشطر C3 جديدة الى مكونها a, b
- يقوم C3bBbC3b بشطر المكون C5 الى C5a, C5b
- C5b سيقوم بتجميع معقد مهاجمة الغشاء كما في السبيل الكلاسيكي

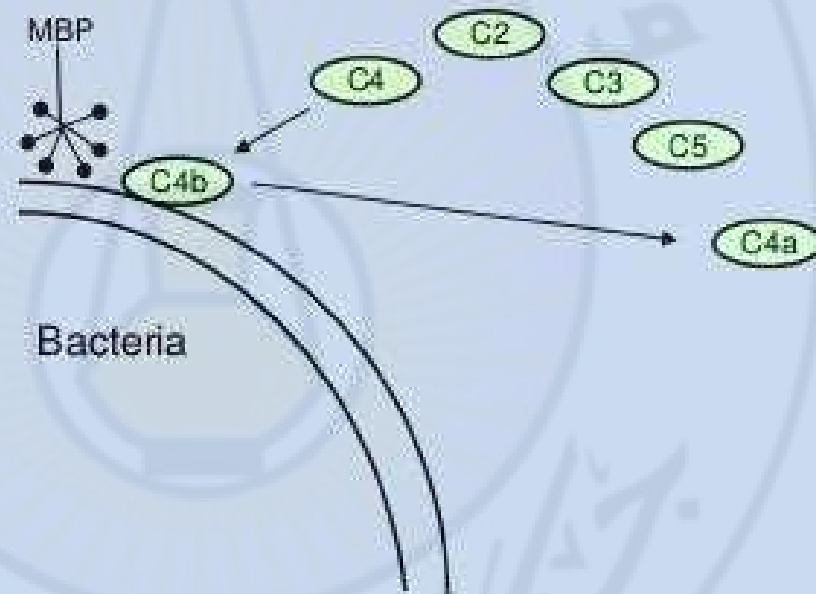


سبيل الليكتين

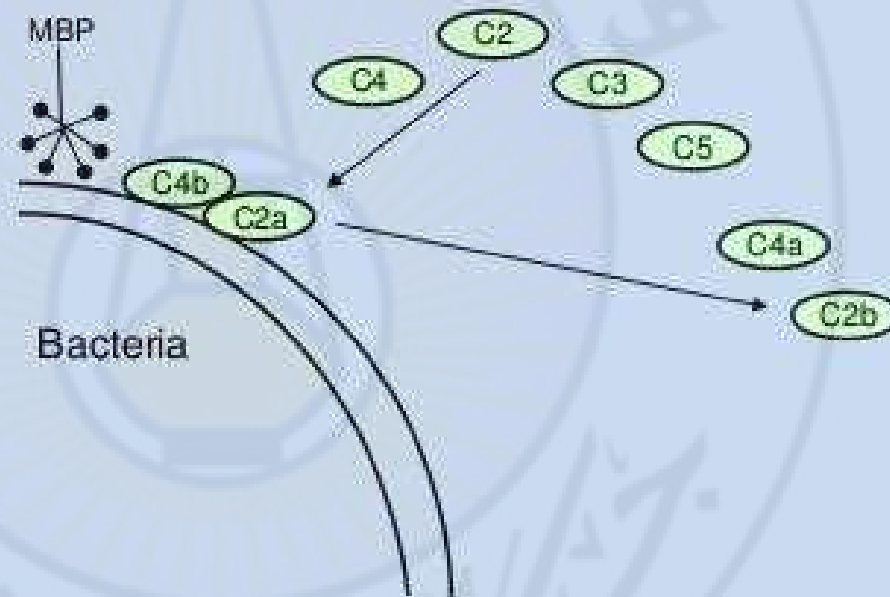
Lectin pathway

- سبيل الليكتين مثل السبيل البديل لا يتفعل بوجود الاضداد
- يتفعل بوجود المانوز الموجود في الغليكوبوتين او الكربوهيدرات على سطح الجراثيم مثل السالمونيلا و الليستيريا و الناييسيريا
- يتفعل هذا السبيل بارتباط الليكتين الرابط للمانوز mannose-binding lectin (MBL) الى المانوز
- يشبه MBL المكون من السبيل الكلاسيكي C1q فراغيا
- تشبه بنية كل من MASP-1 و MASP-2 بنية C1r و C1s وبالتالي يتشابهون بالوظيفة
- يرتبط MBL الى سطح الخلية الجرثومية و يترافق هذا الارتباط بارتباط سيرين البروتياز MASP-1 و MASP-2 الى MBL
- المعقد السابق سيشطّر المكون C4 و C2
- يتم شطر المكون C5 كما ورد سابقا

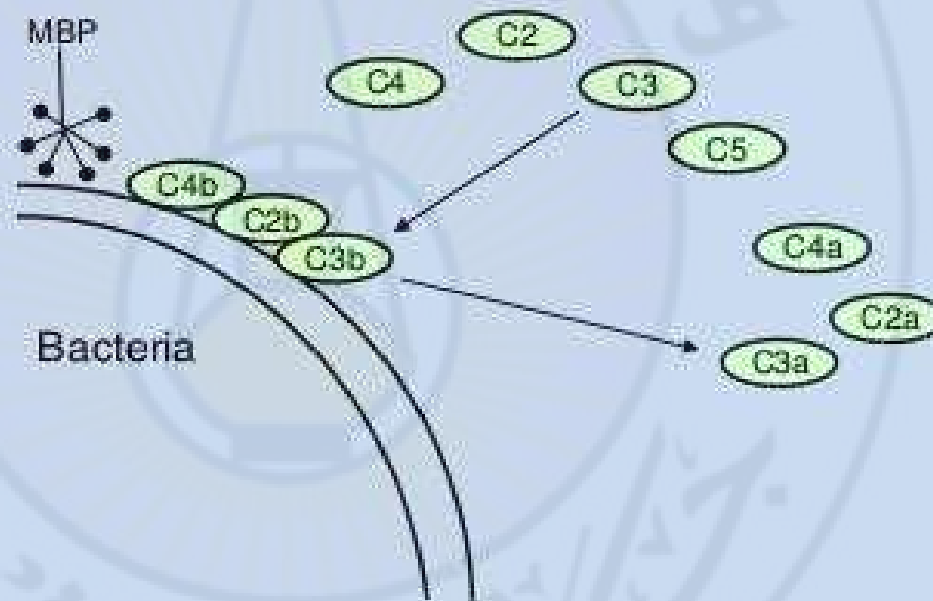
LECTIN BINDING COMPLEMENT PATHWAY



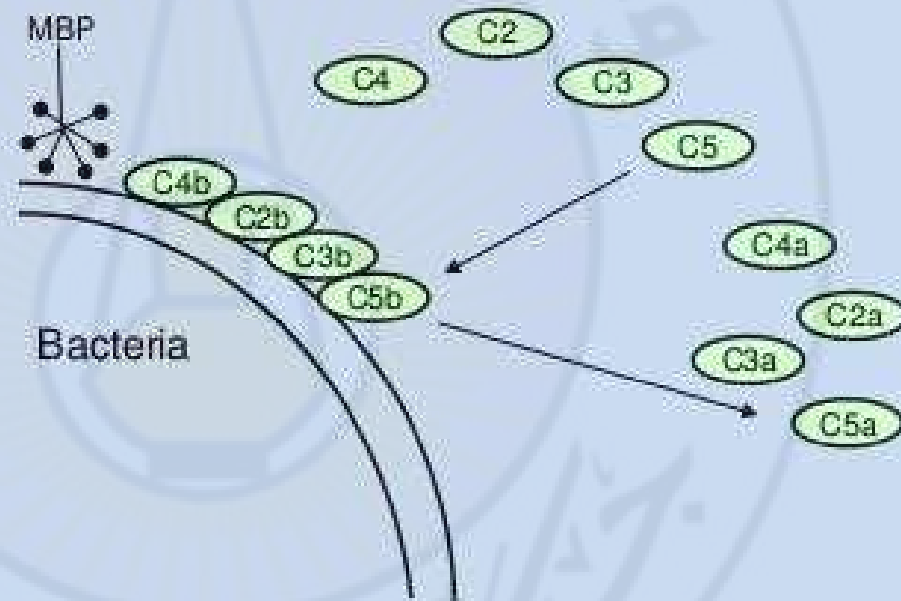
LECTIN BINDING COMPLEMENT PATHWAY



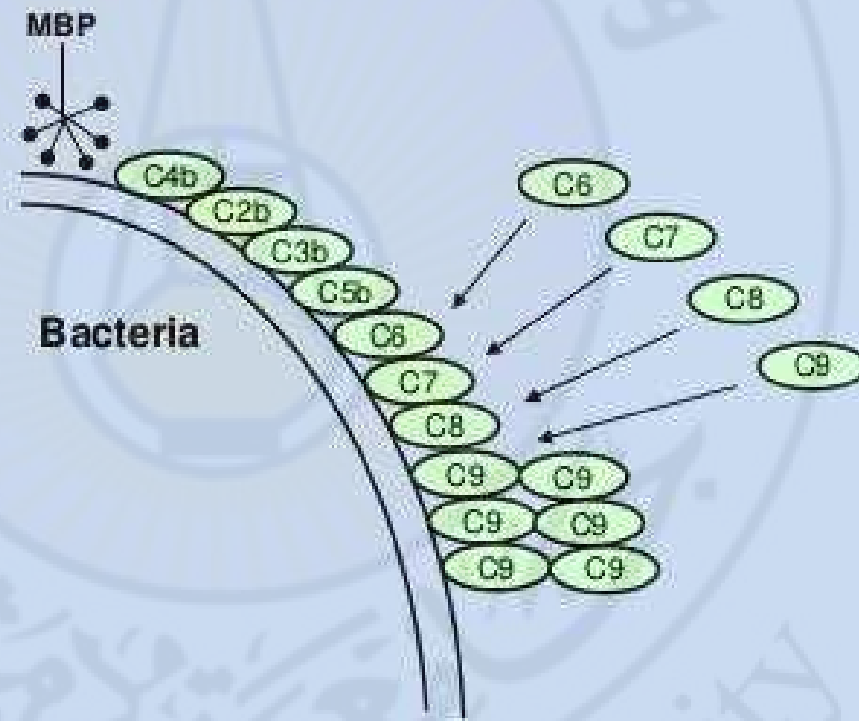
LECTIN BINDING COMPLEMENT PATHWAY



LECTIN BINDING COMPLEMENT PATHWAY

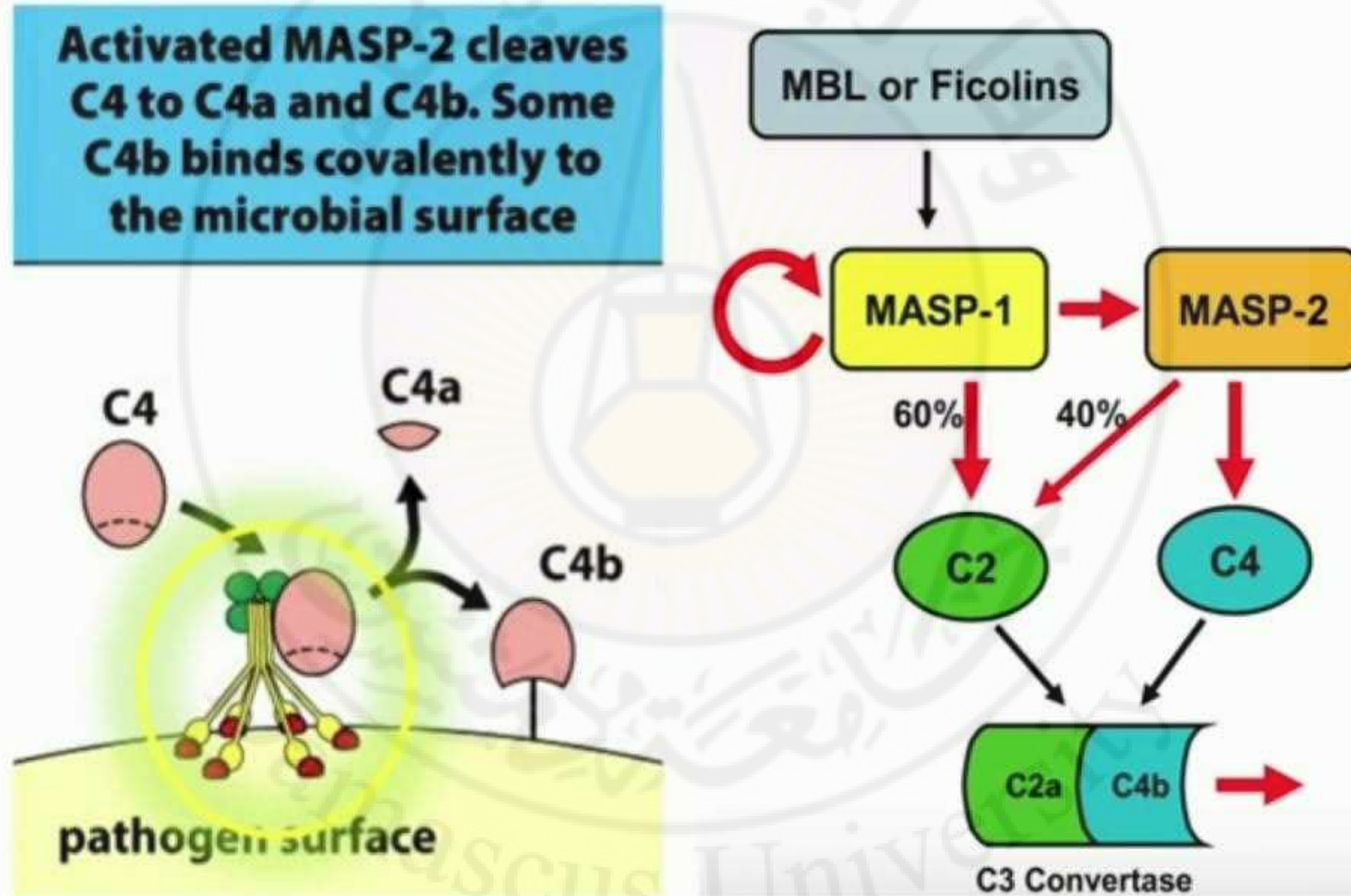


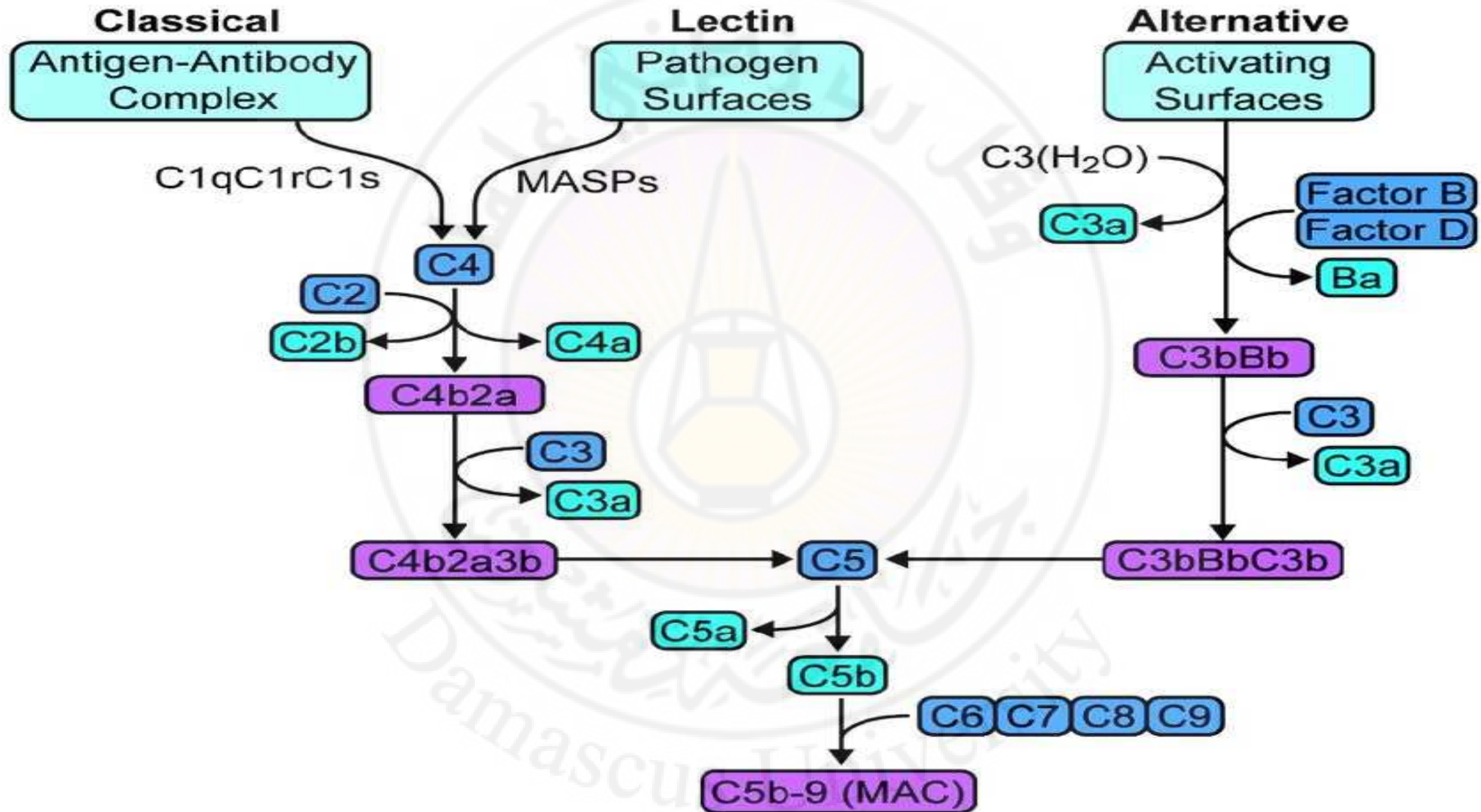
LECTIN BINDING COMPLEMENT PATHWAY



Summary of Lectin Pathway Activation

Activated MASP-2 cleaves C4 to C4a and C4b. Some C4b binds covalently to the microbial surface





السبيل النهائي Lytic Pathway

- يشترك به السبل السابقة
- يبدأ بتفعيل المكون C5 وشطره الى مكونيه C5a,C5b
- يرتبط C5b مع العناصر C8,C7,C6 ويتجمع C9 على شكل متمائر مؤلف من مجموعة من جزيئات C9
- يتوضع المعقد السابق C9 C8 C7 C6 C5b (المعقد الحال للغشاء) على سطح الخلية
- يشكل البولييمير C9 ثقب على سطح الخلية مؤديا الى النحلالها نتيجة اختلاف الضغط الحلولي

التأثيرات الناتجة عن تفعيل المتممة

- يؤدي تنشيط المتممة الى ظهور مجموعة من الفاعليات البيولوجية التي تلعب دورا هاما في الظواهر الالتهابية.

١- التأثير الحال للخلايا

- سواء كان الامر متعلقا بحل الكريات الحمراء او الاحياء الدقيقة المختلفة بالسبيلين الكلاسيكي والبديل.

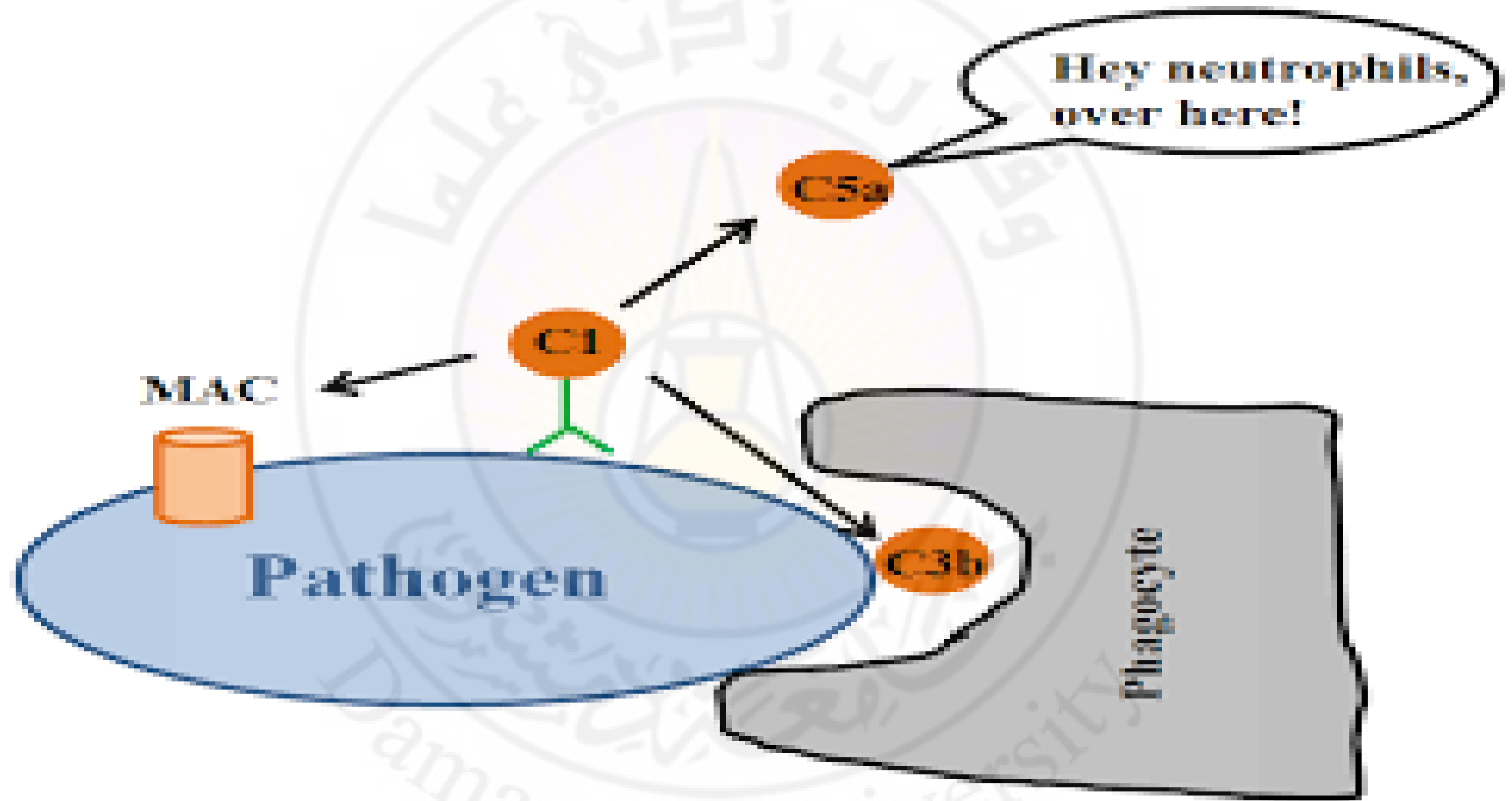
٢- الفاعلية التأقية

- تعود بشكل غير مباشر للذيفانات التأقية Anaphylatoxins وهي الأجزاء C3a و C5a التي تنبه الخلايا البدينة والاسسات فتحرر الهيستامين مما يؤدي الى حدوث توسع وعائي و تقلص في العضلات الملساء وتحريض انتاج المواد المخاطية وهو من معالم الالتهاب.

التأثيرات الناتجة عن تفعيل المتممة

٣- فاعلية الجذب الكيميائي

- يقوم C3a و C5a بجذب المعتدلات والبالعات الكبيرة الى مكان العامل الممرض.
- ان زيادة مقدار هذا المكون عن حاجة الجذب الكيميائي سيؤدي الى تراكم البالعات وتخربها وتحرر الانزيمات الحالة منها مما يؤدي الى تلف الانسجة وبخاصة الانسجة المفصلية كما هو الحال في التهاب المفصل الرثياني او جدران كيب لبكلية في التهاب الكلية.
- يقوم الجزء C5a بالإضافة الى دوره في الفعالية التأقية والجذب
- ✓ بتحريض البالعات على افراز مادة اللوكوترين Leucotrienes مما يزيد من فترة نفاذية الأوعية الدموية.
- ✓ كما ينشط المعتدلات على افراز الماء الاكسجيني القاتل للجراثيم.
- ✓ كما له تأثير على الجسيمات الحالة في المعتدلات فيحرضها على الالتحام مع بعضها ومن ثم التحامها بالغشاء الخلوي للخلية وتحرير محتوياتها الانزيمية خارج الخلية.

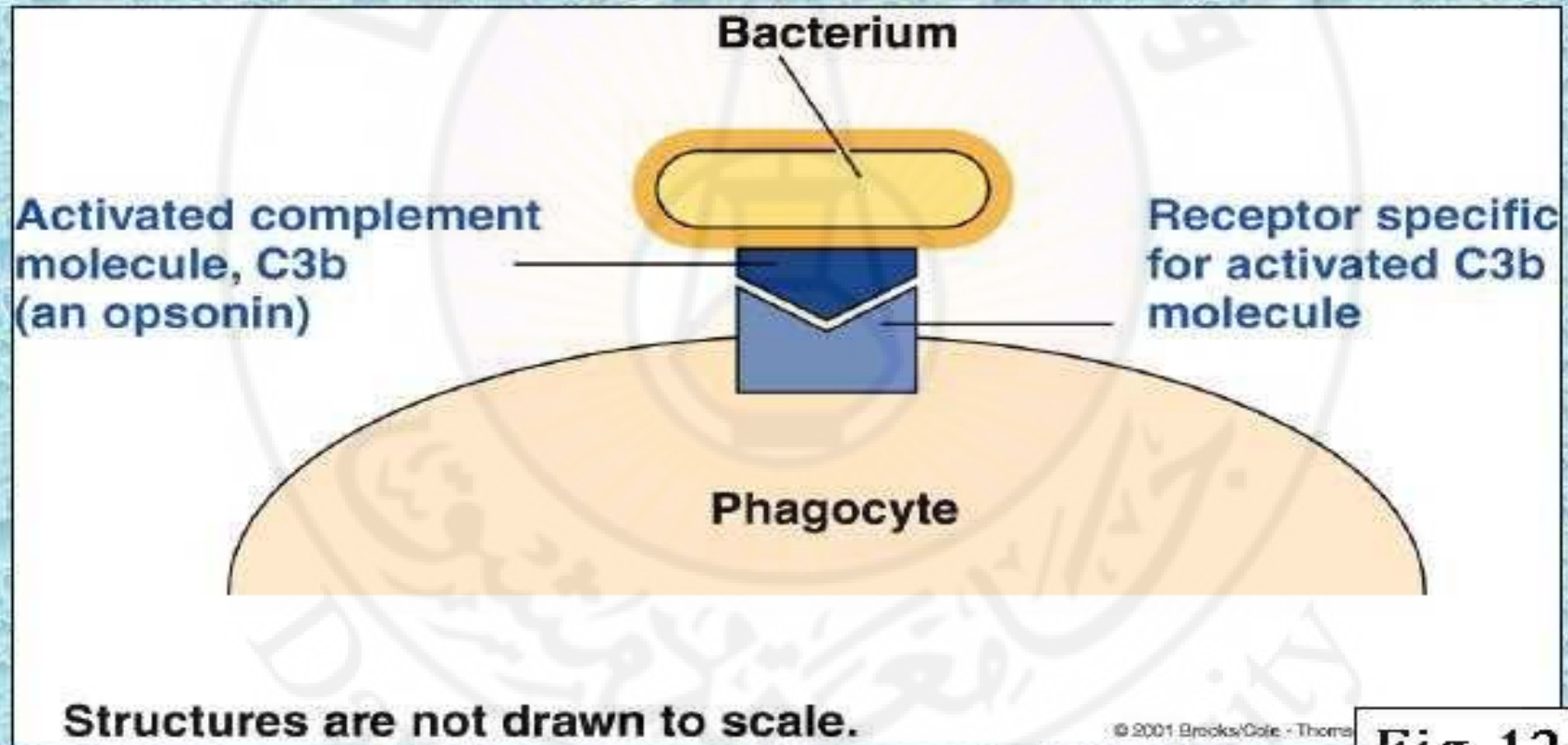


التأثيرات الناتجة عن تفعيل المتممة

٤- الالتصاق المناعي

- يعتمد بشكل أساسي على الجزء C3b وبشكل أقل على الجزء C4b حيث تحمل العديد من الخلايا مستقبلات لهذين الجزئين مثل اللمفاويات البائية والمعدلات والوحيدات والبالعات الكبيرة والكريات الحمر والصفائح.
- يلعب الالتصاق المناعي دوراً هاماً في تحضير عملية البلعمة. حيث يعتبر الجزء C3b من الطاهيات المسهلة للبلعمة الخلوية بارتباطه مع مستقبلاته على الخلايا السابقة الذكر.
- إن عملية الطهي لها أهميتها في الحد من انتشار بعض الجراثيم كالمكورات الرئوية التي يصعب بلعمتها في غياب المتممة.

Opsonin Action



التأثيرات الناتجة عن تفعيل المتممة

٥- استقلاب المعقدات المناعية والتخلص منها

- ان تثبيت المتممة يمنع من تشكل المعقدات المناعية ويحلها.
- بقاء المعقدات المناعية وتراكمها سيؤدي الى اذية الانسجة والتسبب بامراض مناعة ذاتية وفرط تحسس
- يتثبت المكون C1 على المعقد المناعي ضد-مستضد
- يتفعل السبيل الكلاسيكي
- انتاج كميات كبيرة من C3b مرتبطة بالمستضد والمرتبطة بمعقد C4b-C2b
- المعقدات الجائلة في الدم والمرتبطة بالمكون C3b و C4b ترتبط مع مستقبلاتها C1R على سطح الكريات الحمراء
- ثم تحمل الكريات الحمراء المعقد الى الكبد لتبتلعه خلايا كوبر بالعة التي تمتلك مستقبلات للمتممة

الأمراض المتعلقة بعوز المتممة

عوز المتممة	المرض الناتج عن العوز
C3	الأخماج المعاودة الشديدة
C1,C2,C5	الأخماج المعاودة الأقل شدة
C1,C2,C4,C5,C8	الذئبة الحمامية
C1,C8	التهاب الكبد والكلية المناعي
C6,C8	أخماج المكورات البنية
C6	أخماج المكورات السحائية

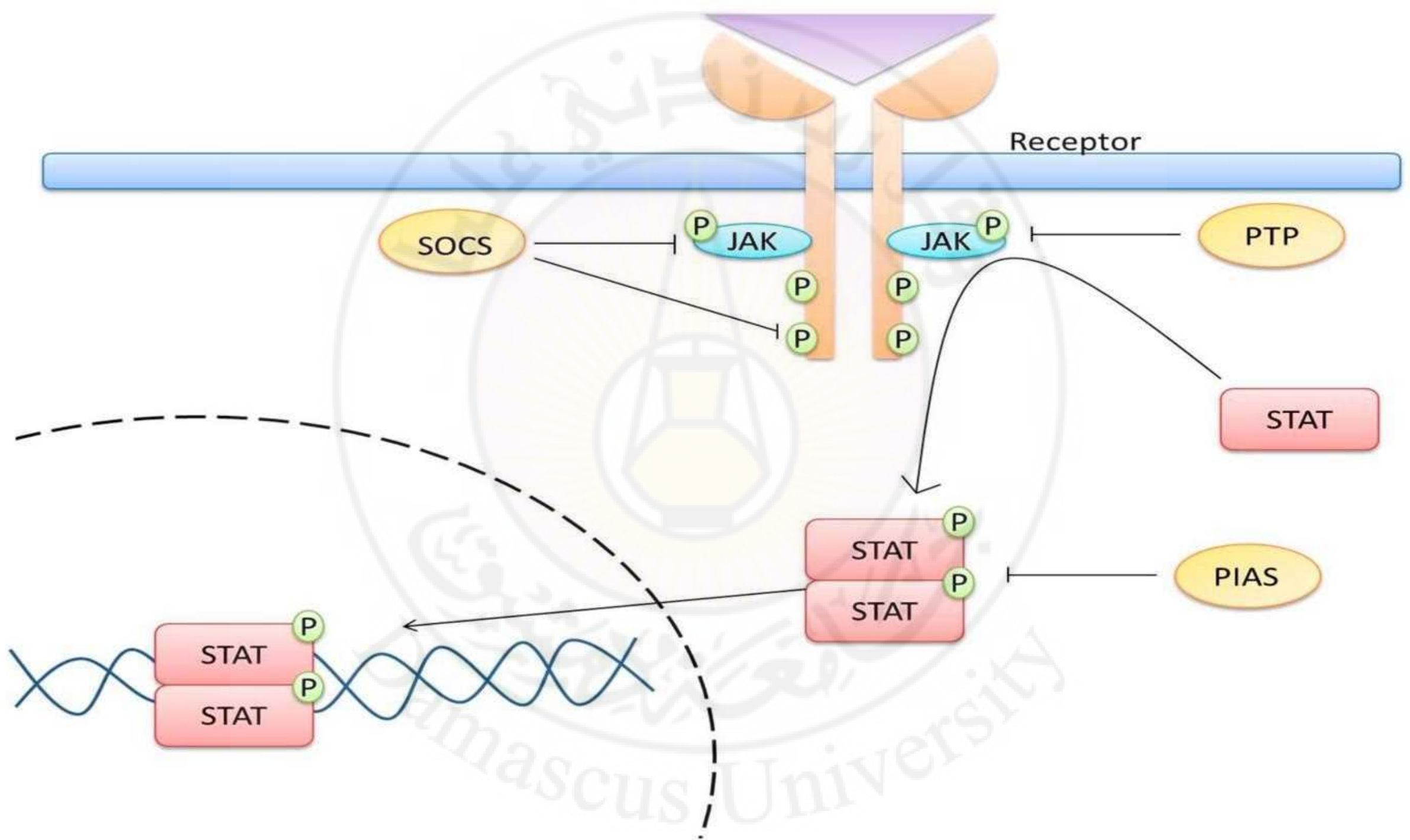


Cytokines

السيتوكينات / Cytokines

السيتوكينات Cytokines

- هي بروتينات صغيرة تفرزها الخلايا المناعية لحث وتنظيم الاستجابة المناعية وتتواسط العديد من الفعاليات البيولوجية
- وزنها الجزيئي منخفض 8-80 كيلودالتون
- تعمل بتركيز قليلة جدا وتؤثر في مكان افرازها او في أماكن ابعد
- تؤثر إما على الخلية التي افرزتها أو تؤثر على الخلايا المجاورة أو البعيدة
- يوجد منها ما يزيد عن 200 نوع تفرزها الكريات البيضاء وغيرها من الخلايا
- تشترك في الاستجابات المناعية المتأصلة والتلاؤمية
- لكل نوع منها وظيفة خاصة ومستقبلات خاصة
- قد تعمل بشكل منفصل او بشكل تآزري او عكس بعضها البعض
- ينظم انتقالها الى مستقبلاتها على سطح الخلايا بروتينات خاصة عن طريق مسلك يسمى Jack/Stat pathway وبالتالي تنظيم الاستجابة المناعية



- The JAK/STAT pathway. Schematic of the signaling cascade induced by cytokines that signal via the JAK/STAT pathway. Cytokine binds to a specific receptor and allows transactivation of the associated Janus Kinases (JAKs). Activated JAKs then phosphorylate tyrosines on the intracellular domains of the receptor which recruit the Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) transcription factors. STATs are translocated into the nucleus and upregulate the transcription of cytokine-responsive genes. SOCS proteins are direct targets of STAT and act as negative-feedback inhibitors to switch off the signaling cascade

تسمية السيتوكينات

- تسمى حسب مصدرها او حسب وظيفتها:
- حسب المصدر: اللمفوكينات (الخلايا اللمفاوية) و المونوكينات (من الوحيدات)
- حسب الوظيفة: الكيموكينات (الجاذبات الكيميائية للكريات البيضاء)
- النشاط داخل الخلوي: الانترلوكينات (التواصل بين الكريات البيضاء)

وظائف السيتوكينات

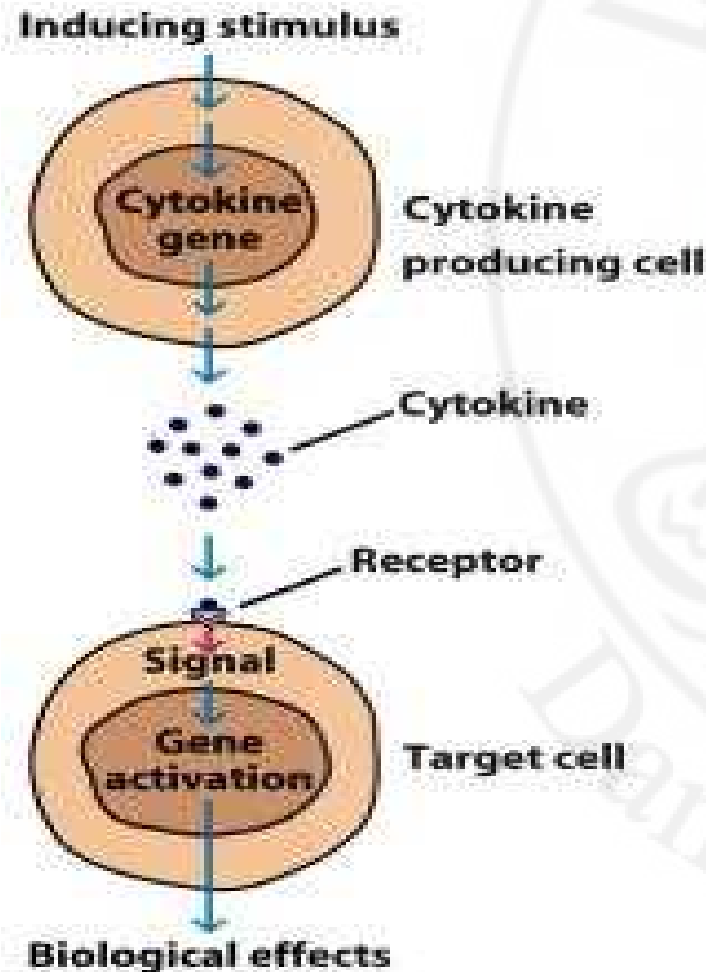
- حث تكاثر وتمايز الخلايا
- تفعيل الخلية او تثبيطها
- تحفيز خلايا أخرى غير الخلية المصدر بالتالي تنشيط الاستجابة المناعية او تثبيطها
- موت الخلية
- الجذب الكيميائي
- قد يكون السيتوكين ذو وظيفة واحدة وقد يكون متعدد الوظائف
- يمكن ان يشترك العديد من السيتوكينات بنفس الوظيفة

الخلايا المولدة للسيتوكينات

- خلايا المناعة المتأصلة: الخلايا التغصنية، القاتلة الطبيعية، البالعات الكبيرة....
- خلايا المناعة التلاؤمية: التائية والبائية



الآلية عمل السيتوكينات



يقوم عامل محرض لإنتاج السيتوكين بتنبيه الخلية المنتجة له فيتم تصنيعه وإنتاجه من قبل هذه الخلية حيث يقوم هذا السيتوكين بالإرتباط بمستقبلات نوعية خاصة به وعند إرتباط السيتوكين بالمستقبل فإن ذلك يؤدي إلى سريان رسالة بواسطة Tyrosine kinases مما يؤدي إلى سلسلة من الخطوات تسبب إنتاج أو تنشيط أو تثبيط عدد من الجينات داخل الخلية المستقبلة مما يؤدي إلى التأثير المطلوب.

يتم تصنيف السيتوكينات بحسب عملها إلى عدة أنواع وذلك باتباع معايير مختلفة:

❖ بحسب الخلية المؤثرة عليها وتنقسم إلى:

♦ تأثير ذاتي autocrine :

حيث تؤثر الخلية المنتجة للسيتوكين على ذاتها.

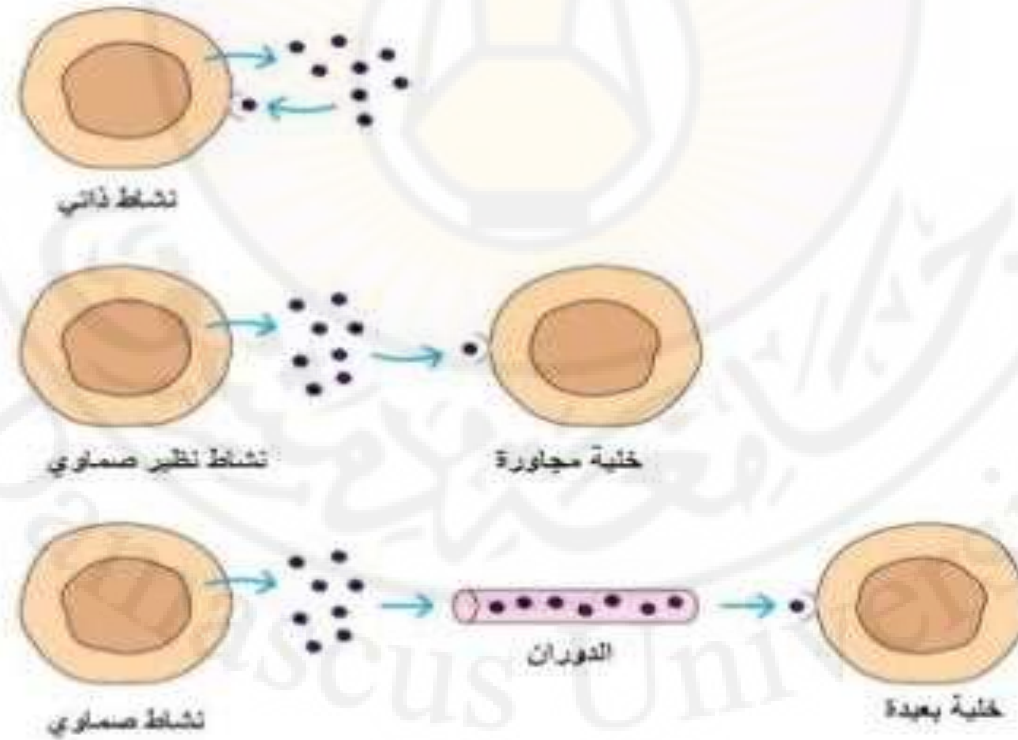
♦ تأثير نظير صماوي (مجاور) paracrine :

حيث تؤثر الخلية المنتجة للسيتوكين على مجاوراتها.

♦ تأثير صماوي (بعيد) endocrine :

حيث تؤثر الخلية المنتجة للسيتوكين على خلايا بعيدة عنها.

وكما هو موضح بالرسم المجاور..



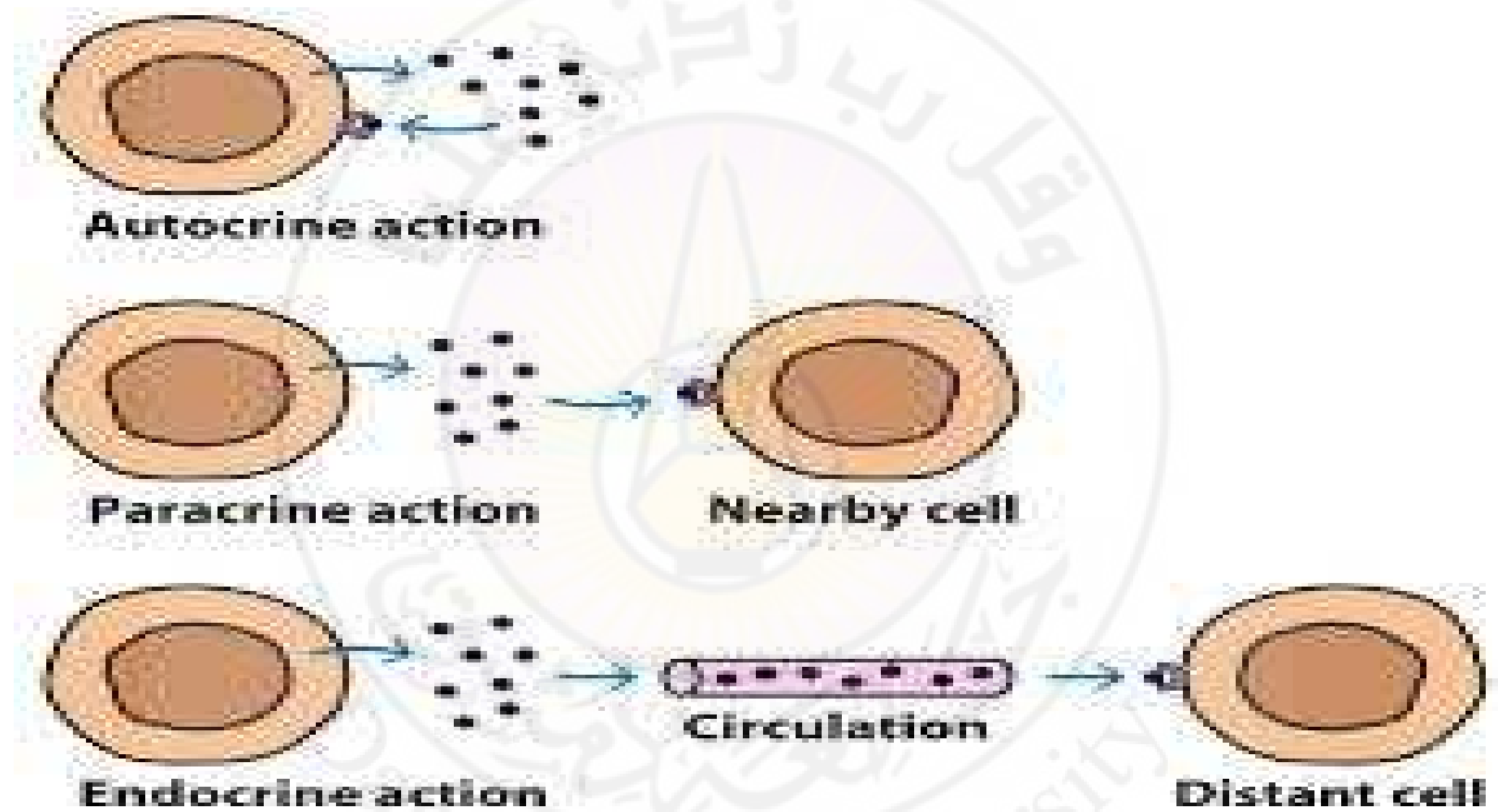
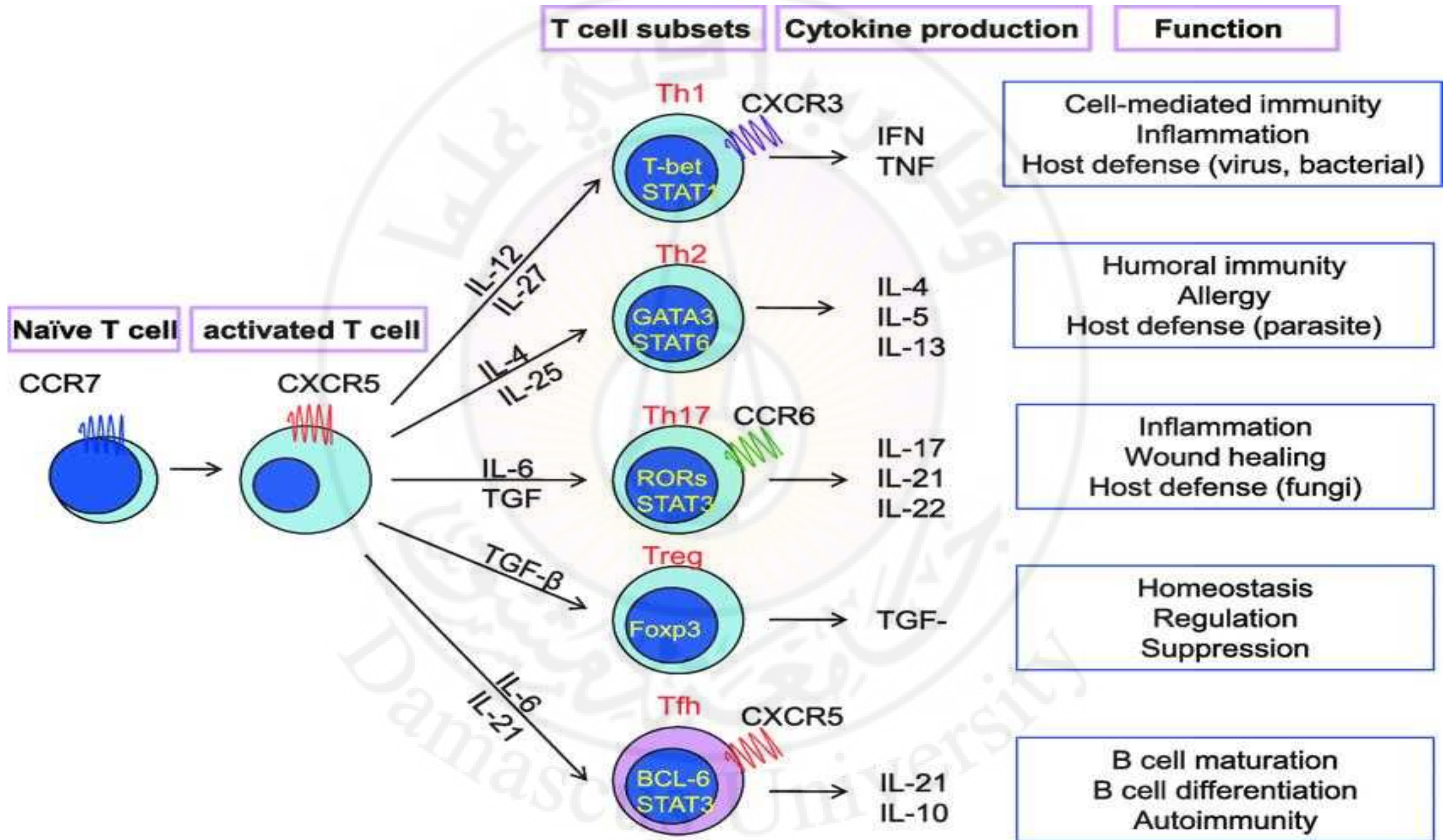


Figure 12-16
© 2005 Garland Science Publishing
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage or retrieval system, without permission in writing from Garland Science Publishing.

الآلية عمل السيغوكينات

❖ بحسب طريقة التأثير:

- ◆ متعدد الوظيفة Pleiotropy :
يؤثر على أكثر من نوع من الخلايا
- ◆ مُشارك Redundancy :
حيث يؤثر عدة سيغوكينات بنفس الخلية
- ◆ تآزري Synergy :
حيث تتعاون عدة سيغوكينات من أجل إحداث تأثير معين
- ◆ متضاد Antagonism :
حيث يكون عمل السيغوكينات بشكل متعاكس
- ◆ متسلسل Cascading :
يكون عمل السيغوكينات بشكل متسلسل sequentially.



أنواع السيتوكينات

• تقسم السيتوكينات الى أربعة عائلات:

□ الانترفيرونات (IFN) Interferons

□ الكيموكينات Chemokines

□ العامل المنخر للورم Tumor Necrosis Factor (TNF)

□ السيتوكينات المحفزة لتمايز الخلايا المكونة للدم Hematopoietin

Cytokines

Action

Interferon family

Antiviral proteins

Chemokine family

Direct cell migration,
adhesion and activation

Tumour necrosis
factor family

Regulate inflammatory
and immune responses

Interleukin family

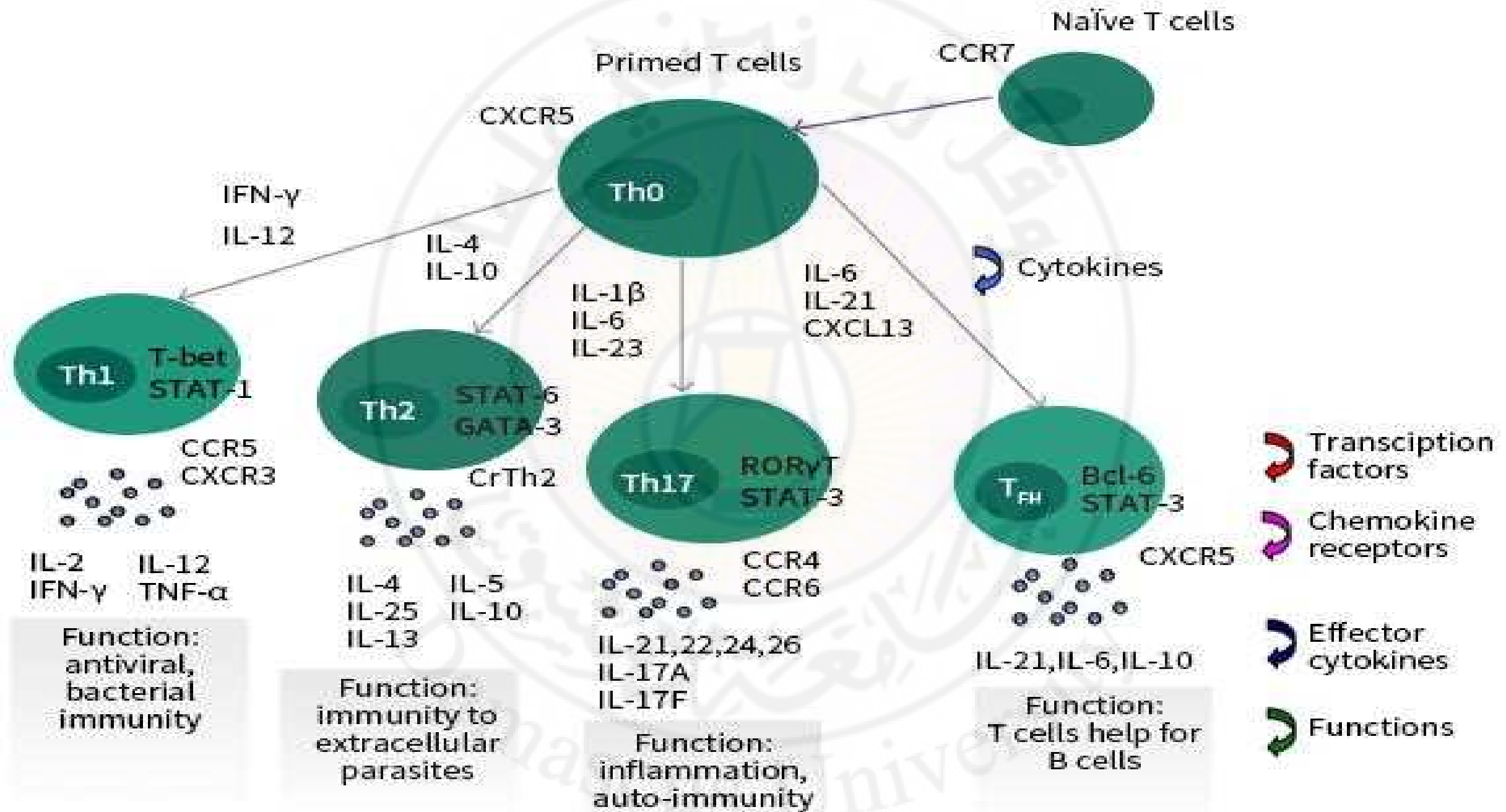
Variety of actions
dependent
upon interleukin and cell
type

Haematopoietins

Promote cell proliferation
and differentiation

Transforming
growth factor beta
family

Regulation of immune
cells

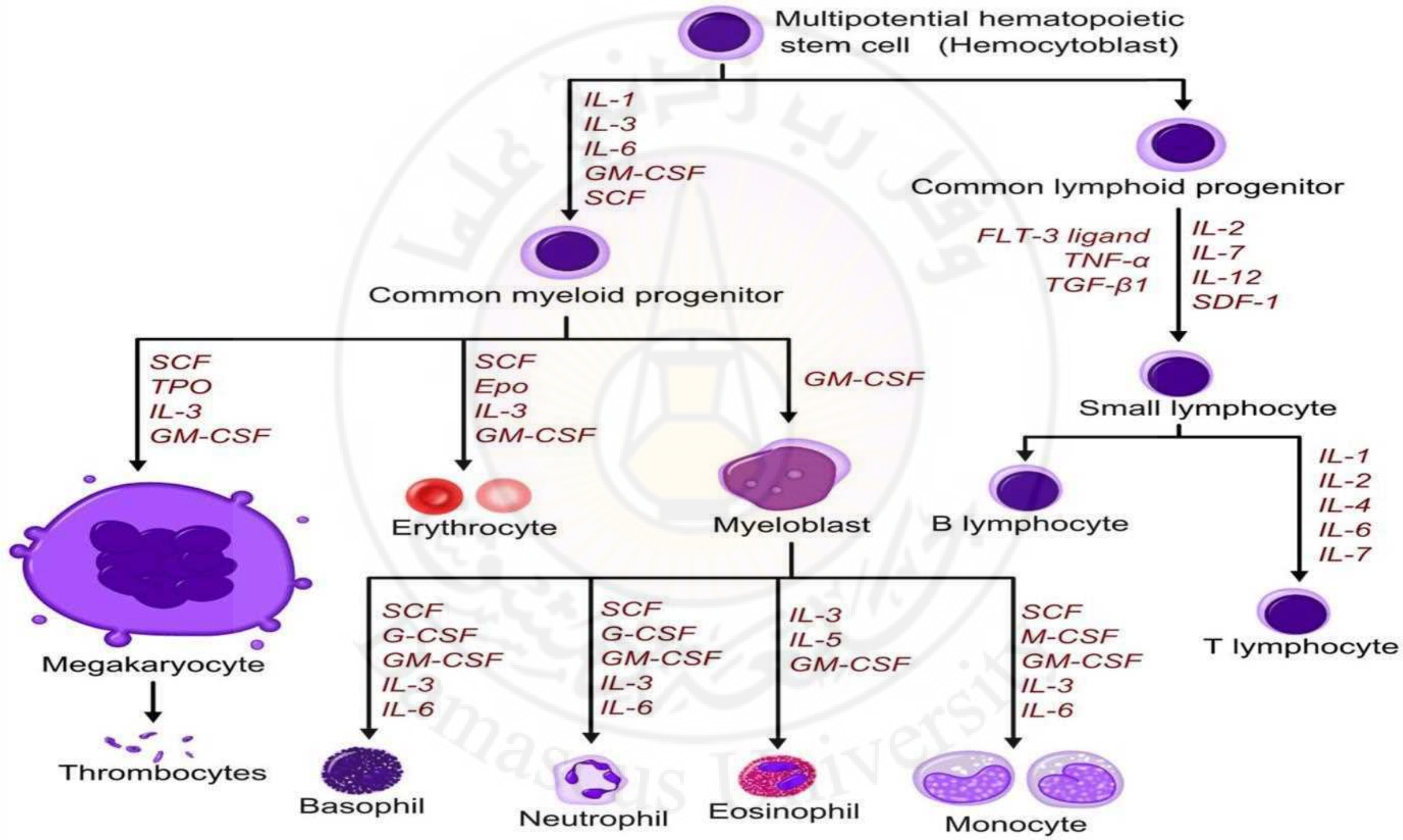


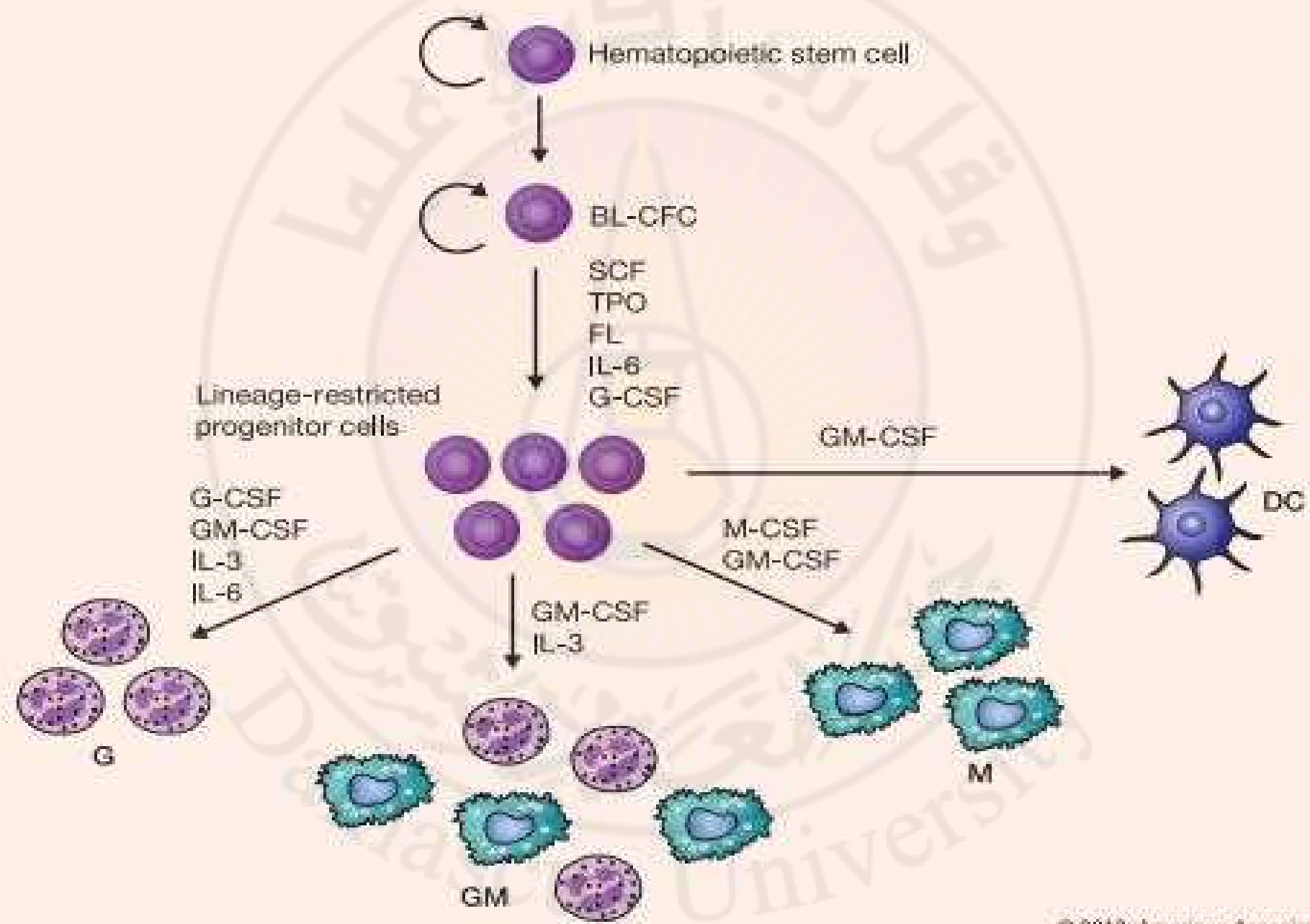
العامل المحفز لمستعمرة الخلايا

• colony stimulating factors:

معاملات تحفيز مستعمرة خلايا colony stimulating factors هي بروتونات تؤثر على نمو كرات الدم الحمراء والبيضاء . من ضمنها مثلاً Erythropoietin, الذي ينشأ في الكلى ويحفز نمو خلايا للدم الحمراء ، كما يستخدم كدواء . ومن أحد أنواع عوامل تنشيط النمو المعامل G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor) ، المسؤول عن تنشيط نمو خلايا الدم البيضاء . تطبق عوامل تحفيز مستعمرة خلايا في حالة ضعف عمل الكلى ، و تضرر نخاع العظام بعد العلاج بالكيماويات أو حالات لازمة MDS .

الوظائف	الخلايا المستهدفة	المنشأ الخلوي	السينوكين
نمو و تمايز العدلات	سلاتف العدلات	الخلايا البطانية ، البالعات	G-CSF
نمو و تمايز وحيدات النوى و الخلايا التغصنية.	سلاتف الخلايا	خلايا TH	GM-CSF
النمو المولد للدم و اللف و تمايز الوحيدات	سلالة البالعات	الخلايا الظهارية التوتية "السعقرية"	M-CSF





الانترلوكينات

• إنترلوكين Interlokines (IL) :

الإنترلوكينات هي أيضاً سيتوكينات ووظيفتها التواصل بين الخلايا المناعية بحيث يكون عملها المشترك موجهها نحو مقاومة مسبب للمرض أو مقاومة خلايا ورمية . وتقوم بعض أنواع الإنترلوكينات مثل IL-1 β و IL-6 مع المعامل TNF- α بمقاومة التهابات وعمليات أخرى في نظام المناعة ، ومن ضمنها مثلاً رفع درجة الحرارة وتنشيط الدورة الدموية و زيادة نفاذية الخلايا للدم .

توجد السيتوكينات مثل الإنترلوكين IL-6 بمعدل صغير جداً في الدم في حيز تركيز بيكو مول (10⁻¹⁰ M) ويمكنها الزيادة بمقدار 1000 مرة خلال مرض أو عدوى . ويرجع انتشارها إلى أنها تنتج في خلايا موزعة في الجسم كله ؛ ويبدو بالتقريب أن جميع الخلايا ذات نواة و الخلايا البالعة الكبيرة لها قدرة عالية على إنتاج Interleukin 1 ، Interleukin-6 و TNF- α .

الانترلوكينات

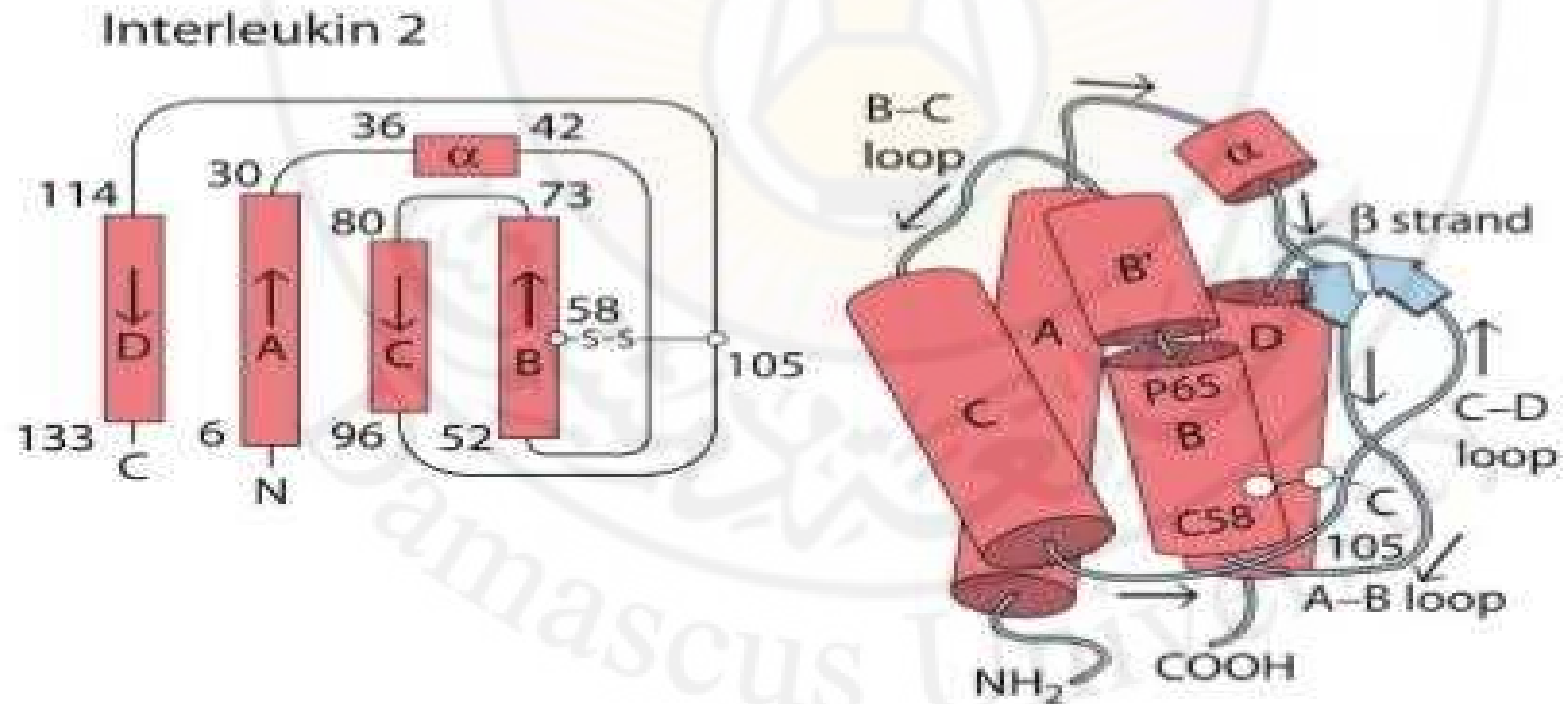
يمكن إنتاج الانترلوكين-1 تقريباً من كافة أنواع الخلايا المنوَّاة ، ويشترك في طيف واسع من العمليات البيولوجية ، كما ويملك تأثير على عدد كبير من أنواع الخلايا . بعض العمليات الحيوية التي يشترك بها تتضمن : انخفاض الضغط – الحمى – فقدان الوزن - قلة العدلات – والاستجابة للطور الحاد. تتلخّص الوظيفة الأساسية للانترلوكين-1 في كونه عامل مشتق من الخلايا التغصّنية والذي يعمل بشكل خاص ونوعي على السماح بتكاثر المفاويات التائية.	IL-1
الانترلوكين-2 هو عبارة عن سيتوكين مشتق من الخلايا المفاوية التائية والذي وُصف أولاً على أنه عامل نمو للخلايا التائية . حالياً يُعرف الانترلوكين-2 بوظيفته كمحفّز لنمو وتكاثر وتمايز الخلايا التائية والبائية والخلايا القاتلة الطبيعية، والوحيدات والبالعات ، والخلايا الدبقية قليلة التغصن .	IL-2
يعد الانترلوكين-3 عامل نمو مكون للدم والذي يحفّز تشكّل مستعمرات تكوّن الكريات الحمراء ، الصفائح ، العدلات ، الحمضات ، الأسسات ، الخلايا البدنية ، والوحيدات .	IL-3

<i>IL-4</i>	يتم انتاجه من قبل الخلايا اللمفاوية التائية ، والخلايا البدينة ، ويؤثر على كل من الخلايا البائية والتائية، والبطانية ، والأرومات الليفية . تتمثل وظيفته في تحريض افراز الـ IgE والـ IgG4 من الخلايا البائية. يتشارك في هذه الخاصية مع الانترلوكين-13.
<i>IL-5</i>	يعد بروتين سكري مُشتق من الخلايا التائية والذي يعمل على تحفيز تشكّل مستعمرة الحمضات ويُعد كذلك كعامل تحريضي لتمييز الحمضات .
<i>IL-6</i>	متعدد الوظائف ، يُفرز من قبل اللمفاويات وغير اللمفاويات . يُنظّم عمل اللمفاويات البائية ، وكذلك تكوّن الدم ، والاستجابة للطور الحاد .
<i>IL-7</i>	عامل مُشتق من الخلايا السدوية ويؤثر على طلائع اللمفاويات البائية والتائية . المستقبلات الأكثر استجابة وحساسية للأنترلوكين-7 في الغدة السعترية هي CD4-ve و CD8-ve . كذلك يلعب الانترلوكين-7 دوراً في السماح بنمو وتمايز الخلايا التائية الناضجة .
<i>IL-8</i>	عبارة عن سيتوكين التهابي، يُنتج من قبل العديد من أنواع الخلايا ، ويعمل كجاذب كيميائي ومنشط للعدلات . كما له دور في جذب الأسسات واللمفاويات ، ويُعدّ كعامل وعائي المنشأ فعّال.
<i>IL-9</i>	يتمثل دوره كعامل مساعد في تعزيز تكاثر اللمفاويات التائية ، الخلايا البدينة ، وسلانف الكريات الحمراء .
<i>IL-10</i>	يُفرز من قبل الخلايا التائية المساعدة TH0 و TH2 . وظيفته حجب تأثير السيتوكينات المفرزة من قبل اللمفاويات TH1. وله دور في تنشيط الوحيدات والخلايا القاتلة الطبيعية. كما أنّ الانترلوكين -10 له دور في تحفيز أو تعزيز تكاثر اللمفاويات البائية ، والخلايا البدينة . ويعمل كذلك كعامل مشارك مع الـ TGF beta لتحفيز انتاج IgA من قبل الخلايا اللمفاوية البائية .

<i>IL-11</i>	يُعد كعامل نمو لطلائع البالعات والبلازماويات . وهو يتعلّق بالانترلوكين-6 .
<i>IL-12</i>	انترلوكين مهم ضد الأمراض داخل الخلوية . يُحرّض على إنتاج IFN gamma من قبل الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية، كما يُعزّز نشاط الخلايا القاتلة الطبيعية والـ ADCC . يُحقّز تكاثر وتمايز المجموعة الثانوية CD4 من مجموعات الـ TH1 .
<i>IL-13</i>	يُفرز من قبل الخلايا التائية النشطة ويعمل على تثبيط السيتوكينات الالتهابية كـ (IL-1b, IL-6, TNFa, IL-8) عن طريق الوحيدات المنشّطة بالـ LPS . له دور أيضاً في تحريض التعبير عن CD23 على سطح الخلايا البائية . ويقوم بتحفيز إفراز الـ IgE، IgM والـ IgG4 عن طريق anti-Ig أو anti-CD40 .
<i>IL-14</i>	يعمل على تعزيز تكاثر الخلايا البائية النشطة . ويُثبط اصطناع الغلوبولينات المناعية .
<i>IL-15</i>	له نفس صفات الانترلوكين-2 .
<i>IL-16</i>	يُفرز من قبل الأرومات الليفية والخلايا الظهارية . يعمل كجاذب كيميائي للخلايا المعبرة عن CD4+ (من مثل الخلايا التائية والبالعات والوحيدات والحمضات) .
<i>IL-17</i>	يُنتج من قبل الخلايا اللمفاوية المعبرة عن CD4+ وينشط إنتاج الوسائط الالتهابية مثل (GM-CSF, IL-1beta and TNF alpha) من قبل الخلايا الزليلية في المفاصل والخلايا البالعة .
<i>IL-18</i>	يُنتج من قبل البالعات المنشّطة . بإمكانه تحريض السيتوكينات من نوع Th2 لوحدها أو يُحرّض إنتاج الانترفيرون غاما IFN-gamma ويسمح بالعمل التآزري بين الانترلوكين-12 والسيتوكينات من نوع Th1 .
<i>IL-19</i>	يُعتبر كفرد من عائلة النترلوكين-10 ، ولم تُنسب له أي وظيفة حتّى الآن .

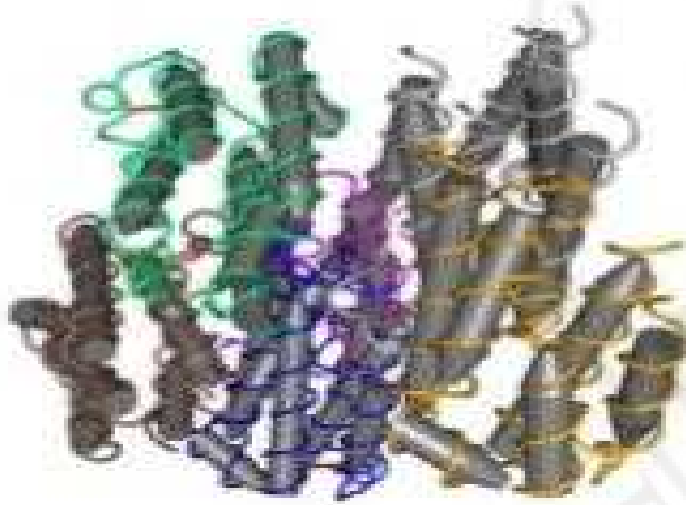
<i>IL-20</i>	كذلك يُعتبر كغرد من عائلة النترلوكين-10 ، ويُعتقد أنَّ له دور في تنظيم المشاركة للخلايا الكرياتينية عند الالتهاب .
<i>IL-21</i>	يُعتبر كغرد من عائلة النترلوكين-10 .
<i>IL-22</i>	فرد من عائلة الانترلوكين-10 ، يُفرز من قبل الخلايا الثانية المنشطة .
<i>IL-23</i>	شبيه بالانترلوكين-12 ، يُنتج من قبل الخلايا التغصنية المنشطة ، يُحفز تكاثر الانترفيرونات والخلايا الثانية .
<i>IL-24</i>	فرد من عائلة الانترلوكين-10 ، يربط الخلايا الكرياتينية .
<i>IL-25</i>	هو انترلوكين جديد يُشارك في عملية تنظيم Th1/Th2 فهو يسمح بالاستجابة لـ Th2 عبر تحريضه لسيتوكينات أخرى من مثل IL-4, IL-5 او IL-13 .
<i>IL-26</i>	فرد من عائلة الانترلوكين-10 .
<i>IL-27</i>	يعمل بشكل تآزري مع الانترلوكين . يُشكل نقطة بدء فعالة لعمل الخلايا للمفاوية الثانية المُعبّرة عن CD4 ويسمح بالاستقطاب نحو النمط الظاهري Th1 بالإضافة إلى التعبير عن الانترفيرون غاما.
<i>IL-28 , IL-29</i>	هذه الانترلوكينات اكتشفت مؤخراً . ويُعتقد أنَّ للانترلوكين-28 والانترلوكين-29 قيمة علاجية فعالة في حالات التهاب الكبد عند الانسان .
<i>IL-30</i>	أطلقت هذه التسمية حديثاً على P28 ، والتي هي عبارة عن أحد وحدات انترلوكين-27.
<i>IL-31</i>	سيتوكين رباعي القسمات الحلزونية، يُنتج بشكل رئيسي من الخلايا الثانية المساعدة من النمط الثاني . وبذلك تكمن أهميته في تطوّر الاستجابة المناعية . يؤثر على الوحيدات ، و الخلايا الظهارية . ويُعتقد بأنَّ له دور في السماح باستجابة الخلايا الظهارية والجلدية في حالات الأمراض التحسسية.
<i>IL-32</i>	سيتوكين مُحرض لانتاج الانترفيرون ألفا .

<i>IL-33</i>	مُشابه للانترلوكين-1 ويؤثر أيضاً على نفس مستقبلاته . وظيفته تحريض السيتوكينات المفرزة من الخلايا الثانوية المساعدة .
<i>IL-34</i>	له دور في تنظيم نمو وتكاثر الكريات البيضاء عبر مُستقبل CSF-1.
<i>IL-35</i>	سيتوكين مُكتشف حديثاً ، يعتقد أن له دور في تنظيم عمل الخلايا اللمفاوية الثانوية . وله تأثيرات علاجية في حالات التهاب المفاصل عبر زيادة وظيفة الخلايا الثانوية و تثبيط الخلايا المساعدة من النمط 17 .



الانتروفيرونات

• الانتروفيرونات interferon :



يرمز لها بـ INF وهي عبارة عن بروتينات صغيرة سكرية ذات أنواع عدة تنتجها الخلايا اللمفاوية T المنشطة ، والخلايا الأكولة الكبيرة macrophages، وخلايا الأنسجة المصابة بالفيروسات وخلايا أخرى، وهي غير متخصصة بفيروس معين لذلك تعتبر جزء من المناعة الغير نوعية (الطبيعية) لدى الإنسان. ترتبط بأغشية الخلايا السليمة وتحفزها لإنتاج بروتين خاص ضد

الفيروس (antiviral protein) حيث أن الإنتروفيرون لا يتدخل في دخول الفيروس للخلية، وإنما يمنع تكاثر الفيروس داخلها؛ مما يقلل من انتشار العدوى الفيروسية من خلية إلى أخرى في الجسم، لهذا هو مهم جداً للوقاية من الفيروسات كما يعمل الإنتروفيرون على تنشيط الخلايا الأكولة الكبيرة والخلايا التائية القاتلة (NK) Natural killer T cells.

الانتروفيرونات

تفرز معظم الكائنات أنماطا مختلفة من الإنتروفيرونات. يفرز البشر على الأقل أربعة صفوف مختلفة منها: $IFN-\alpha$ ، $IFN-\beta$ ، $IFN-\gamma$ ، $INF-\lambda$ وهذه الإنتروفيرونات لها العديد من التأثيرات الحيوية المختلفة ومنها:

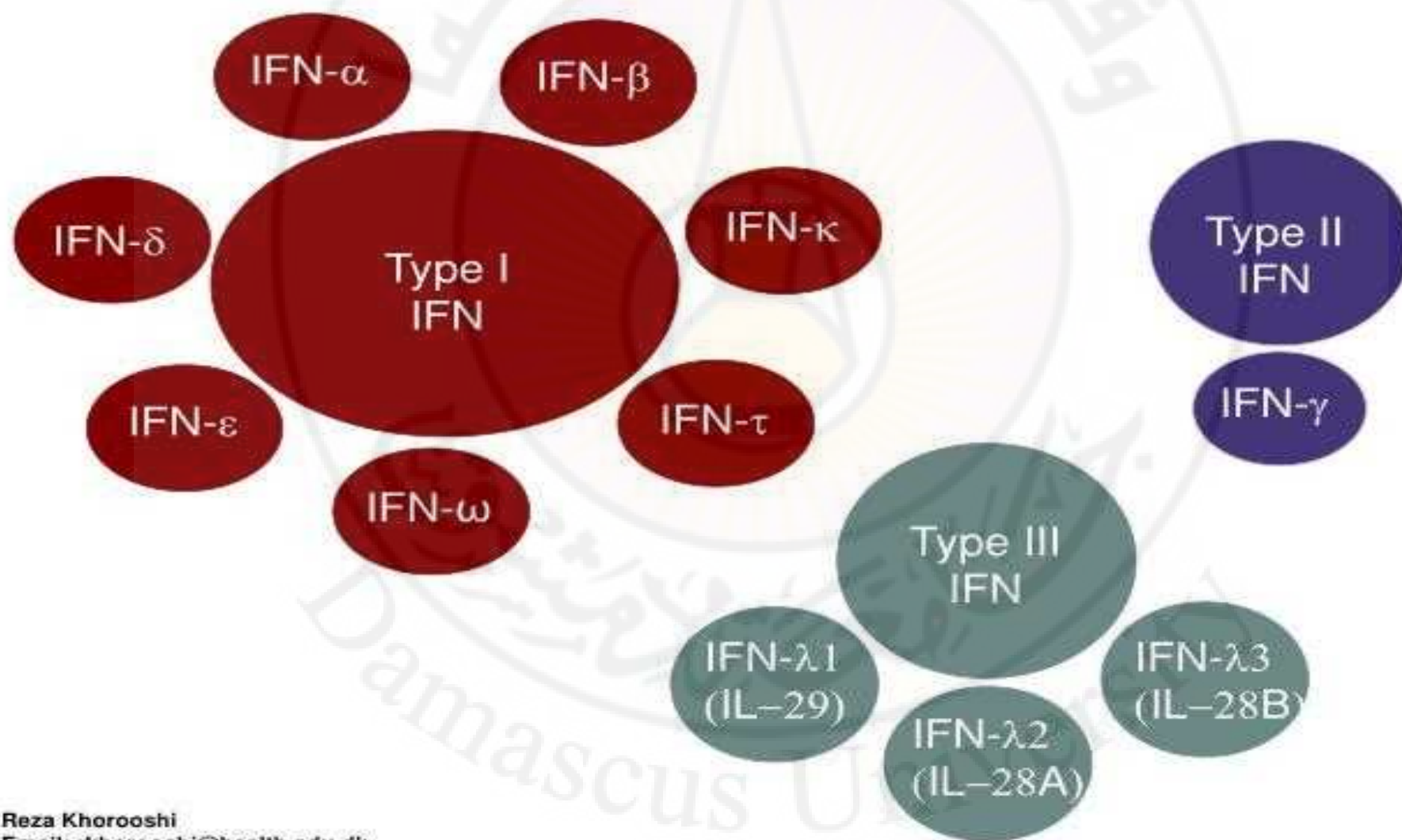
- تحريض الخلايا على مقاومة الهجوم الفيروسي.
- تنظيم معظم أوجه الوظيفة المناعية.
- تنظيم نمو وتمايز العديد من أنواع الخلايا.
- الحفاظ على الحمل في مراحله الأولى عند بعض الأنواع الحيوانية.

ولا يبدي أي إنتروفيرون جميع هذه التأثيرات حيث يبدأ تأثير الإنتروفيرونات من خلال الارتباط مع مستقبلاتها النوعية على سطح الخلايا الحساسة لها. ولذلك تم تقسيم الإنتروفيرونات إلى ثلاثة أنواع:

النوع I	إنتروفيرون ألفا ($IFN-\alpha$) و إنتروفيرون بيتا ($IFN-\beta$)
النوع II	إنتروفيرون غاما ($IFN-\gamma$)
النوع III	إنتروفيرون لمدا ($INF-\lambda$)



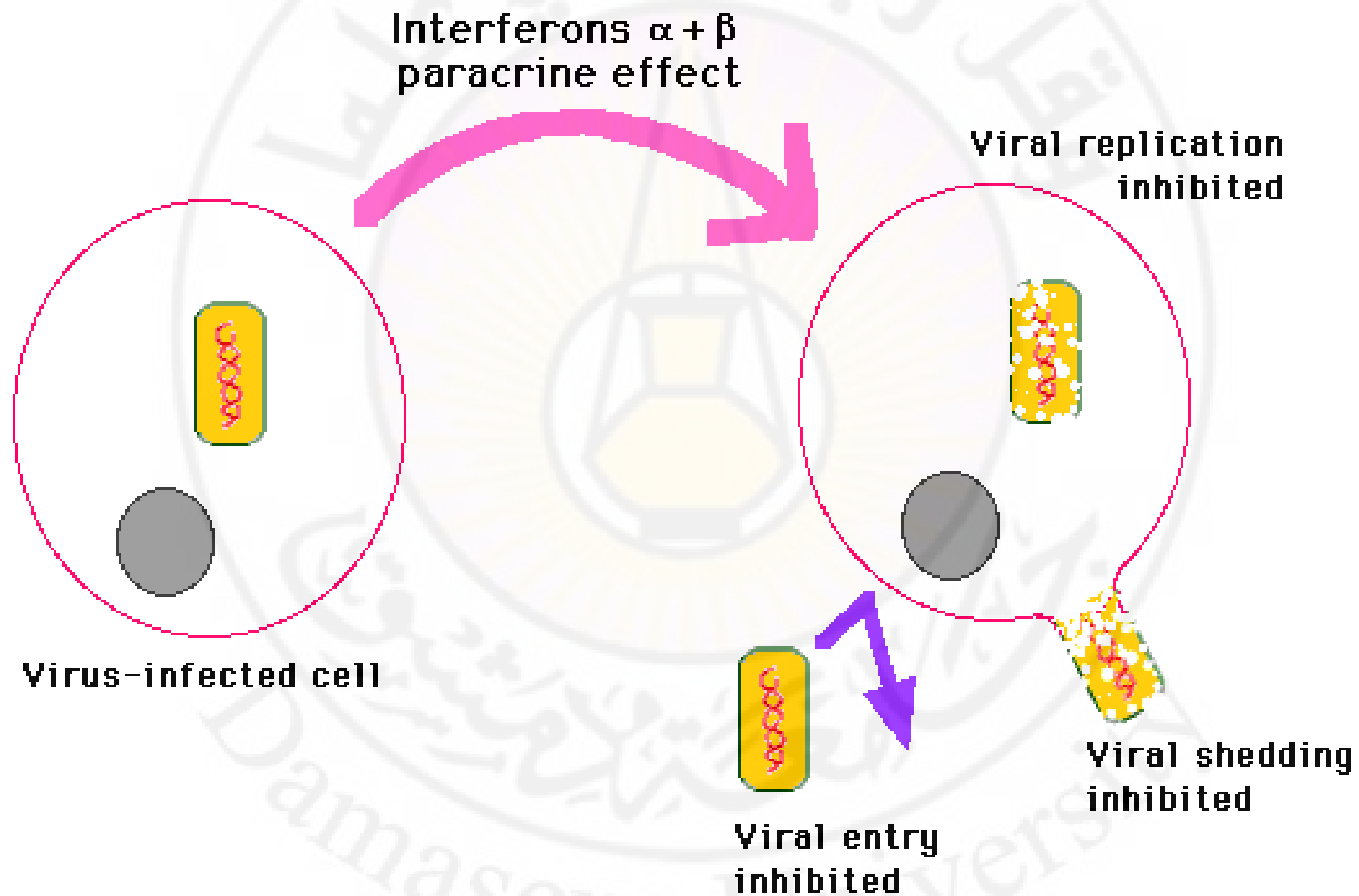
Interferons



الانتروفيرونات

تستخدم الانتروفيرونات نتيجة لتأثيراتها الحيوية في علاج العديد من الأمراض منها:

- زيادة الاستجابة المناعية ضد العوامل الإمبراضية (فيروسات، جرثيم).
- معالجة بعض أمراض المناعة الذاتية.
- معالجة بعض أنواع السرطانات.



الانترفيرون ألفا

IFN-α

- تنتجه اللمفاويات والوحيدات والبالعات الكبيرة
- يوجد لدى البشر 24 مورثة مسؤولة عن تشفير 16 نوع مختلف من الانترفيرون ألفا

الانتريفيرون بيتا IFN- β

انتريفيرون بيتا (IFN- β) :

ينتج من قبل الأرومات الليفية fibroblasts و هو أول انتريفيرون تم تنقيته. يقوم البشر بتصنيع نوع واحد من الانتريفيرون- β حاوي على 166 حمض أميني، و تحوي الجزيئة النهائية ربط كبريتي وحيد.

ومن أهم محرضات الانتريفيرونات ألفا و بيتا:

- الفيروسات وبخاصة ذات حمض نووي رنا مضاعف الطلق dsRNA
- الجراثيم داخل الخلوية Intracellular bacteria
- الطفيليات Protozoa
- السموم الداخلية Endotoxines

يظهر التأثير الخاص بهذه الانتريفيرونات من خلال فعاليتها المضادة للفيروسات و فعاليتها المضادة لتكاثر الخلايا المختلفة و منها الخلايا الورمية. تعزى الفعالية المضادة لتكاثر الخلايا الورمية إلى قدرة انتريفيرونات النمط I على زيادة نشاط الخلايا القاتلة الطبيعية و الخلايا التائية السامة للخلايا.

الانترفيرون غاما

انترفيرون غاما ($\text{IFN-}\gamma$):

يؤدي فعالية ضعيفة مضادة للفيروسات ومضادة لتكاثر الخلايا. و لكن عند مشاركته مع انترفيرونات النمط I فإنه يقوي تأثيرها. يتم إفرازه بشكل رئيسي من الخلايا اللمفاوية lymphocytes يتدخل ال $\text{IFN-}\gamma$ بشكل مباشر في تنظيم معظم نواحي الاستجابة المناعية و الالتهابية ويطلق عليه اسم الانترفيرون المناعي، حيث يحفز تفعيل ونمو و تمايز مجموعة واسعة من الخلايا المتعلقة بهذه العمليات الفيزيولوجية. يمثل $\text{IFN-}\gamma$ العمل المفضل للبالعات الكبيرة الأساسي و بالتالي يحسن التأثيرات المتواسطة بالبالعات الكبيرة منها:

- تخريب المتعضيات الدقيقة الغازية
- تخريب العوامل الممرضة داخل الخلوية
- السمية الخلوية تجاه الخلايا الورمية
- زيادة التعبير عن مستضدات (MHC) Major Histocompatibility Complex و بالتالي تحسين تفعيل اللمفاويات بواسطة تقديم المستضدات.

الانتروفرون لامدا

انتروفرون لمدا (INF-λ):

فتح اكتشاف الانتروفرون لمدا عام 2003 باب البحث في مجال الانتروفيرونات حيث هناك ثلاث جينات ترمز هذا النوع من الانتروفيرونات لتعطي ثلاث أنواع من انتروفرون لمدا (IFN-λ1, IFN-λ2 and IFN-λ3) وهي تعرف أيضاً بالإنترلوكينات (IL-29, IL-28A, and IL-28B) على الترتيب وهي تشكل النوع الثالث من الانتروفيرونات يتم افرازها بشكل رئيسي من الخلايا التغصنية dendritic cells وتتميز عن النوعين السابقين بمستقبلاتها بالرغم من أنها تحرض نفس الإشارات الخلوية الداخلية ولها بعض الوظائف الحيوية المماثلة لهما كآلية المضادة للفيروسات بالإضافة إلى اختلافها في أن مستقبلاتها محصورة بالخلايا الظهارية الأصل وقد تم استخدامها في بعض المعالجات وخاصة المضادة للأورام.

عوامل التآخر الورمية

• عوامل تآخر الورمية tumor necrosis factor :

تشير عوامل التآخر الورمي TNF-family إلى السيتوكينات التي تسبب تموت الخلية apoptosis و تتكون هذه العائلة من تسعة عشر عنصر أهمها:

• عامل التآخر الورمي TNF ويُعرف أيضاً بـ cachectin أو $TNF-\alpha$: هو سيتوكين يتميز بوظائفه المتنوعة الكثيرة التي تتضمن:

- ◊ يسبب التحلل الخلوي لبعض السلالات الورمية
- ◊ يدخل في تحريض الدنف cachexia
- ◊ مولد فعال للحمى حيث يسبب الحمى عند نشاطه المباشر أو عند التنبيه بإفراز الانترلوكين-1
- ◊ يمكن له أن ينشط تكاثر الخلايا وتمايزها في ظروف معينة
- ◊ ويتم إنتاجه بشكل رئيسي من الخلايا البالغة المنشطة ،المفاوية ،القاتلة الطبيعية ،العدلات ، الخلايا البدينة والحمضات.

عوامل التآكل الورمية

- الليمفوتوكسين ألفا ($LT-\alpha$) والليمفوتوكسين بيتا ($LT-\beta$) : هما سيتوكينات يتم إنتاجها من قبل الخلايا اللمفاوية وهي قاتلة للكثير من الخلايا الورمية في المخاير وضمن الكائن الحي (*in vitro & in vivo*).
- مستضد الخلية التائية gp39 ($CD40L$) : وهو سيتوكين هام في تطور الخلايا البائية وتنشيطها.
- $CD27L$: سيتوكين يلعب دور هام في تنشيط الخلايا التائية و يحفز تكاثرها بالإضافة إلى تنشيطه للخلايا البائية و تنظيمه لتصنيع الغلوبولينات المناعية.
- $CD30L$ ($CD153$) : سيتوكين يحفز تكاثر الخلايا التائية ومستقبله هو $CD30$.
- $FASL$: بروتين خلوي سطحي يتدخل في موت الخلية يتم التعبير عنه لدى الخلايا التائية السامة للخلايا cytotoxic T lymphocytes ومستقبلاته هي $FasR$ و $DcR3$.
- $4-1BBL$: جزيئة سطحية لدى الخلايا التائية تساهم في تحفيزها.
- $OX40L$: بروتين سطحي يحفز تكاثر الخلايا التائية وإنتاج السيتوكينات.
- عامل النخر الورمي المرتبط بالتموت المفعّل باللجين ($TNF-TRAIL$) وهو سيتوكين يُفعّل التّموت يتم إنتاجه من معظم خلايا النسيج الطبيعية. كل هذه السيتوكينات لها مستقبلاتها الخاصة و تثبت الروابط الهيدروجينية بنيتها الثلاثية.

عوامل التخر الورمية

والجدول التالي يوضح أهم عوامل النخر الورمية:

الوظائف	الخلايا المستهدفة	المنشأ الخلوي	السيتوكين
موت الخلية	الخلايا الورمية	الخلايا البالعة، الخلايا البدنية، الخلايا القليلة الطبيعية	TNF- α
البلعمة ، تنشيط الخلايا الفعالة في الحالات الالتهابية ، التصاق الخلايا البيضاء ببطانة الأوعية الدموية	الخلايا البلعية البائية Phagocytes B cells	خلايا الدمفاوية وبخاصة الثانية	LT- α
موت الخلية عبر تثبيط عملية توليد الأوعية	الخلايا الورمية		LT- β

عوامل التخر الورمية

• يبين الجدول اهم وظائف عوامل التخر الورمي

العامل	الوظيفة
TNF-α	التحلل الخلوي لبعض السلالات الورمية و تنشيط تكاثر وتمايز الخلايا في بعض الحالات
LT-α & LT-b	موت الخلية الورمية و البلعة
CD40L	تطور الخلايا البائية وتنشيطها
CD30	يحفز تكاثر الخلايا الثانوية
FASL	يساهم بعملية تموت الخلية
4-1BBL	تحفيز الخلايا الثانوية
OX40L	تكاثر الخلايا الثانوية و إنتاج السيبتوكينات
TNF-TRAIL	يُفعل التمثوت

الكيموكينات

الكيموكينات :

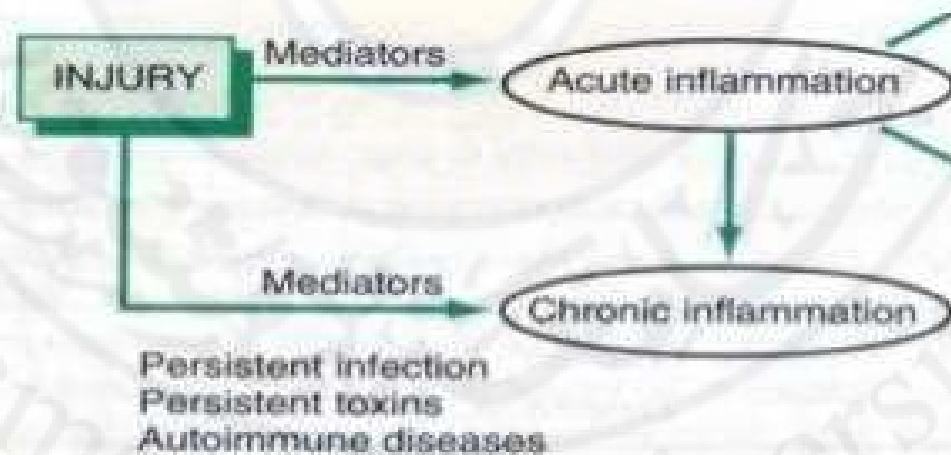
هي عائلة كبيرة من السيٲوكينات الصغيرة الجاذبة كيميائية و الرابطة للهيبارين و المحررة من أنماط خلوية عديدة و هي مؤلفة من أربع مجموعات CX3C, C, CC, CXC .

التصنيف معتمد على الفراغ بين السيستئينات حيث X هي عبارة عن حمض أميني يشغل هذا الفراغ و X3 عبارة عن ثلاث أحماض أمينية تشغل هذا الفراغ .

السيتوكينات والالتهاب

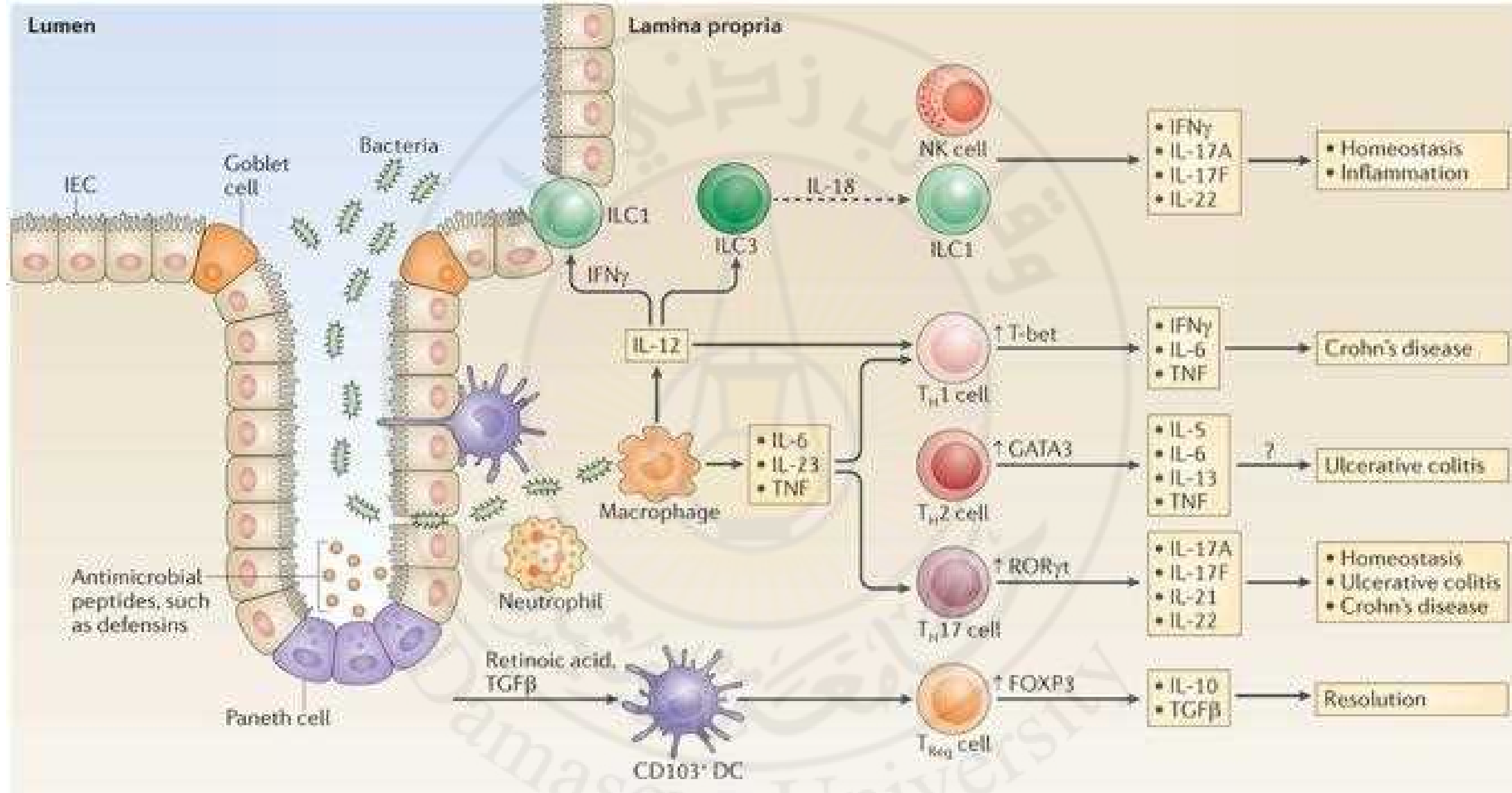
الالتهاب هو رد فعل الجسم المناعي على دخول الأجسام الغريبة (جراثيمة ، فيروس ، عوامل أخرى) أو على أي إصابة تسبب تخرب بأنسجة الجسم .

يوجد نوعين من الالتهاب الحاد acute (مؤقت و موضعي) و المزمن chronic (ينجم عن استمرار الضرر المتواصل اللاحق بالنسج .



السيتوكينات والالتهاب

- و تلعب بعض السيتوكينات دوراً وسيطاً في كل من النوعين السابقين و بالتالي تنشط العملية الالتهابية بشكل عام و عندها تسمى السيتوكينات الالتهابية *pro-inflammatory cytokines*.
- تفرزها البالعات والخلايا المتغصنة السيتوكينات الالتهابية عند تعرضها لأجسام غريبة و منها :
- (*TNF* (tumor necrosis factor عامل التخر الورمي ، *IL-1* ، *IL-6* .
- ✓ تستهدف *TNF* ، *IL-6* الخلايا المبطنة للأوعية الدموية جاعلةً منها :
- نفوذة للسوائل (البلازما الحاوية على الأضداد و مكونات أخرى).
 - تظهر على سطحها أجسام تلتصق بها الكريات البيضاء و يبدأ تدفق الكريات البيضاء بالعدلات ثم الوحيدات ثم اللمفاويات .



السيتوكينات والالتهاب

الالتهاب المزمن : chronic inflammation

يتوسطه $\text{TNF-}\alpha$ ، $\text{INF-}\gamma$ حيث يقوم الانترفيرون غاما بالتأزر من انترفيرون ألفا بزيادة نشاط البالعات و الخلايا القاتلة الطبيعية و زيادة تمايز الخلايا البائية وتشكيل الأضداد .

تلعب السيتوكينات دوراً مهماً و حاسماً في توسط التأثيرات الخلوية التي تميز الالتهاب الحاد .

اقترحت العديد من الدراسات وجود حركة خلوية مستمرة ضمن الالتهاب يتوسطها السيتوكينات و الكيموكينات .

السيتوكينات والالتهاب

كما يقوم $\text{IFN-}\gamma$ يقود تجهيز البالعات و تنشيطها و التعبير عن الجزيئات الالتصاقية و يعزز تشكيل أورام حبيبية و قتل الجراثيم و يقوم بتأخير تخرب النسيج عن طريق تثبيط ناقضات العظم .

مجموعة ثانوية من الخلايا التائية وجد أنها تفرز IL-17A بالدرجة الأولى "الخلايا التائية المساعدة من النمط 17 TH17 " مع IL-22 .

تولد TH-17 بوجود IL6 و عامل النمو المحوّل , β -(TGF) .

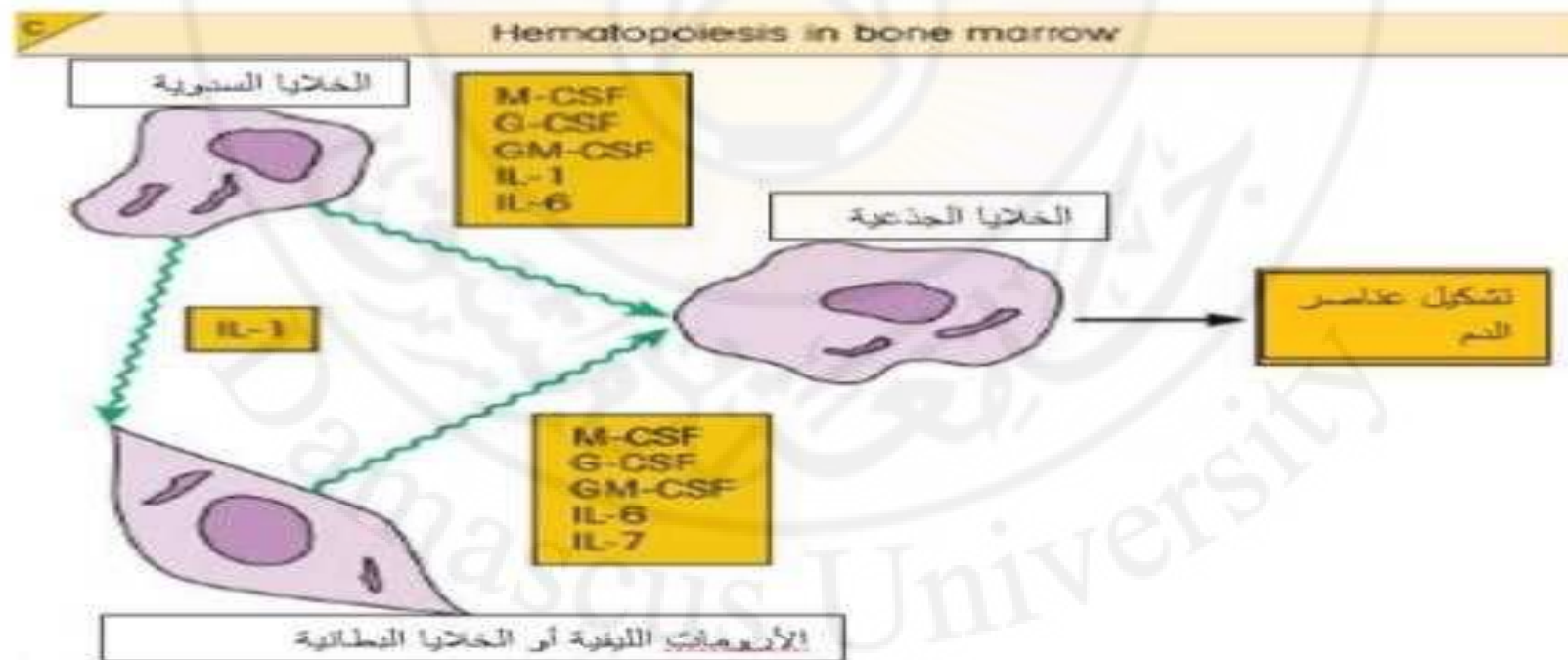
السيتوكينات وإنتاج الدم

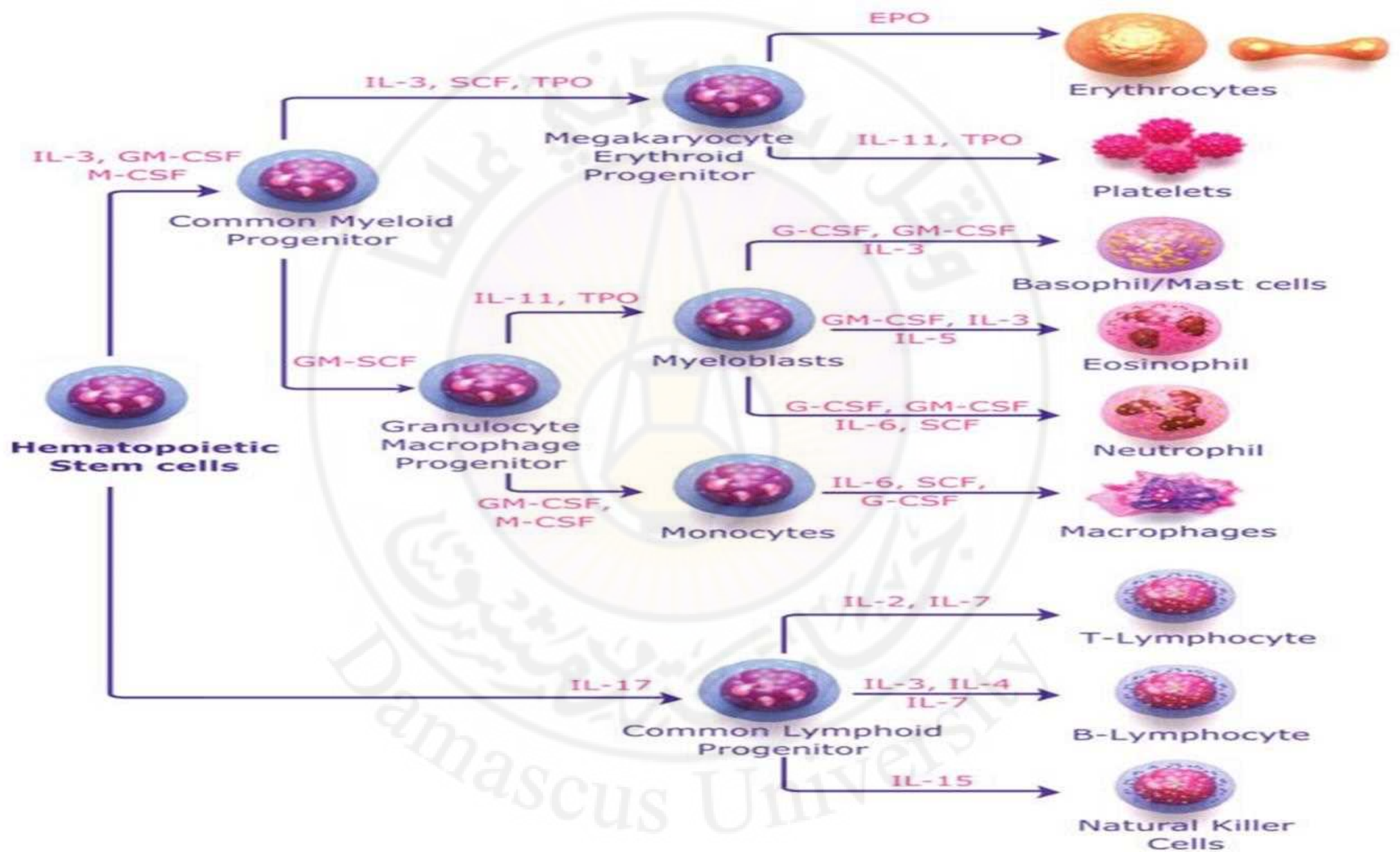
تلعب السيتوكينات دوراً مهماً في عملية تكون الدم للخلايا المناعية . تؤثر بشكل رئيسي على الخلايا الفتية عن طريق زيادة أو تسريع نضجها و تكاثرها .
العديد من السيتوكينات يلعب هذا الدور لكن أهمها :

Hematopoietic cytokines		
الوظيفة الرئيسية	أماكن الإنتاج	عوامل النمو المحرّضة لتكون الدم
إنتاج الكريات الحمراء	الكبد و الكلية	erythropoietin
إنتاج العدلات	الأرومات الليفية و البالعات و الخلايا البطانية	G-CSF
إنتاج الصفائح	الكبد و الكلية	Thrombopoietin
إنتاج البالعات و نقضات العظم	الأرومات الليفية و البالعات و الخلايا البطانية	M-CSF
انقسام الخلايا الجذعية و الطلائع و تمايز الخلايا البدنية	الخلايا السدوية في نقي العظام	SCF
تمدد طلائع الخلايا الباكورة	الأرومات الليفية و الخلايا البطانية	FLT-3 ligand
إنتاج البالعات و المحببات و نضج و تنشيط الخلايا التغصنية	البالعات و الخلايا البدنية و الخلايا التائية المساعدة TH1,1H2	GM-CSF

السيتوكينات وإنتاج الدم

IL-3	البالعات و الخلايا التائية المساعدة	نمو طلائع الخلايا النقية
IL-5	الخلايا التائية المساعدة النشطة	إنتاج الحمضات و نمو الخلايا البائية في الغتران
IL-6	الوحدات و الأرومات الليفية والخلايا البطانية.	تحفيز طلائع الخلايا و إنتاج الصفائح و إنتاج الغلوبولينات المناعية في الخلايا البائية
IL-7	-	بقاء الخلايا التائية .





المستضدات Antigens

- المستضد: أي مادة داخلية أو خارجية قادرة أو غير قادرة على توليد جواب مناعي واعداد.
- **المستمنعات Immunogens** يستجيب الجسم حين التعرف عليها برد فعل مناعي وهو تكوين الأضداد
 - الجسم الغريب الذي يدخل الجسم (عناصر غير ذاتية)
 - عناصر من الجسم نفسه (عناصر ذاتية)
- يجب ان يكون المستضد ذو بنية بروتينية
- بروتين أو بروتينات سكرية أو بروتينات شحمية..... أي بروتين مرتبط بأية جزيئات

- يطلق على المستضدات اسم **المستمنعات Immunogens** لأن الجسم يستجيب حين التعرف عليها برد فعل مناعي وهو تكوين الأضداد.
- للمستضدات بعض الصفات المميزة التي تكسبها صفة الاستمناع Immunogenicity.
- **كل المستمنعات هي مستضدات ولكن ليس جميع المستضدات مستمنعات وقادرة على توليد الجواب المناعي**

أنواع المستضدات

• مستضدات مرضية:

- الفيروسات: القفيصة، الغلاف، المادة الوراثية
- الجراثيم: الجدار المحفظة ، المادة الوراثية، السياط، الأهداب، الذيفانات
- طفيليات

• مستضدات ذاتية:

- بروتين الالبومين

• مستضدات غير مرضية

- عوامل محسسة
- الأغذية
- الزمر الدموية
- جزيئات MHC

• **مستضدات خارجية:** من خارج الجسم تتدخل عن طريق جهاز الهضم أو التنفس أو الحقن (بلعمة.....)

• **مستضدات داخلية:** المستضدات الورمية والمستضدات الطافرة والمستضدات الفيروسية

• **المحسسات:** عادة لا تولد جواب مناعي

عند اشخاص معينين وفي ظروف معينة تسبب جواب مناعي مثل غبار الطلع، الصابون ، بعض الادوية

• **المستضدات المحتملة:** تدخل من مصدر خارجي ولا تثير جواب مناعي لاسباب فراغية وتركيبها الجزيئي وطريقة تعرف الجهاز المناعي عليها

قد تتقلب الى مستمنعات في حال تغير شكلها الفراغي او تركيبها الجزيئي (الغلوتين، الداء الزلاقي)

• **مستضدات ورمية**

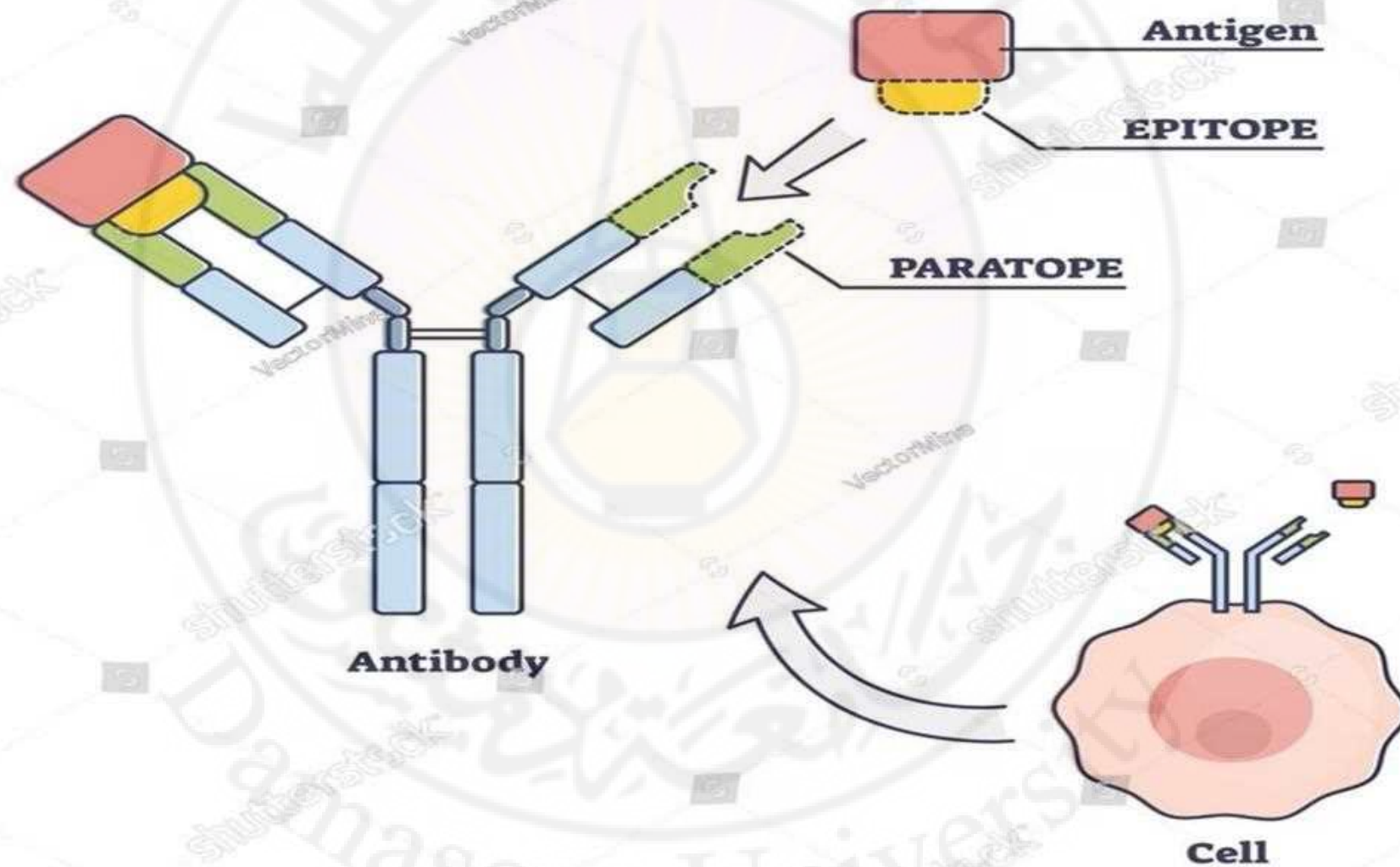
• **مستضدات ذاتية** (داء السكري، الذئبة الحمامية) كسر اليات التحمل

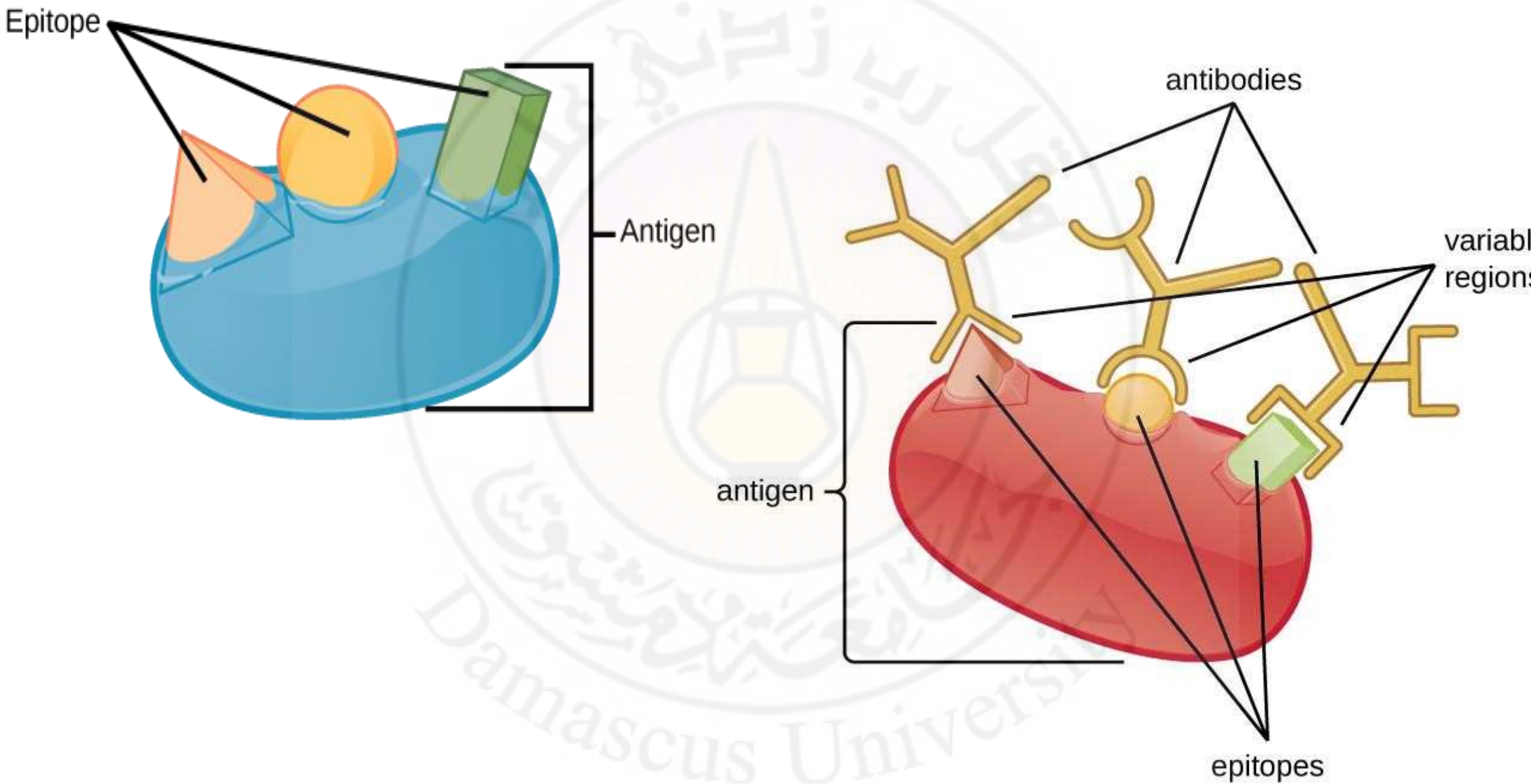
المحددات المستضدية

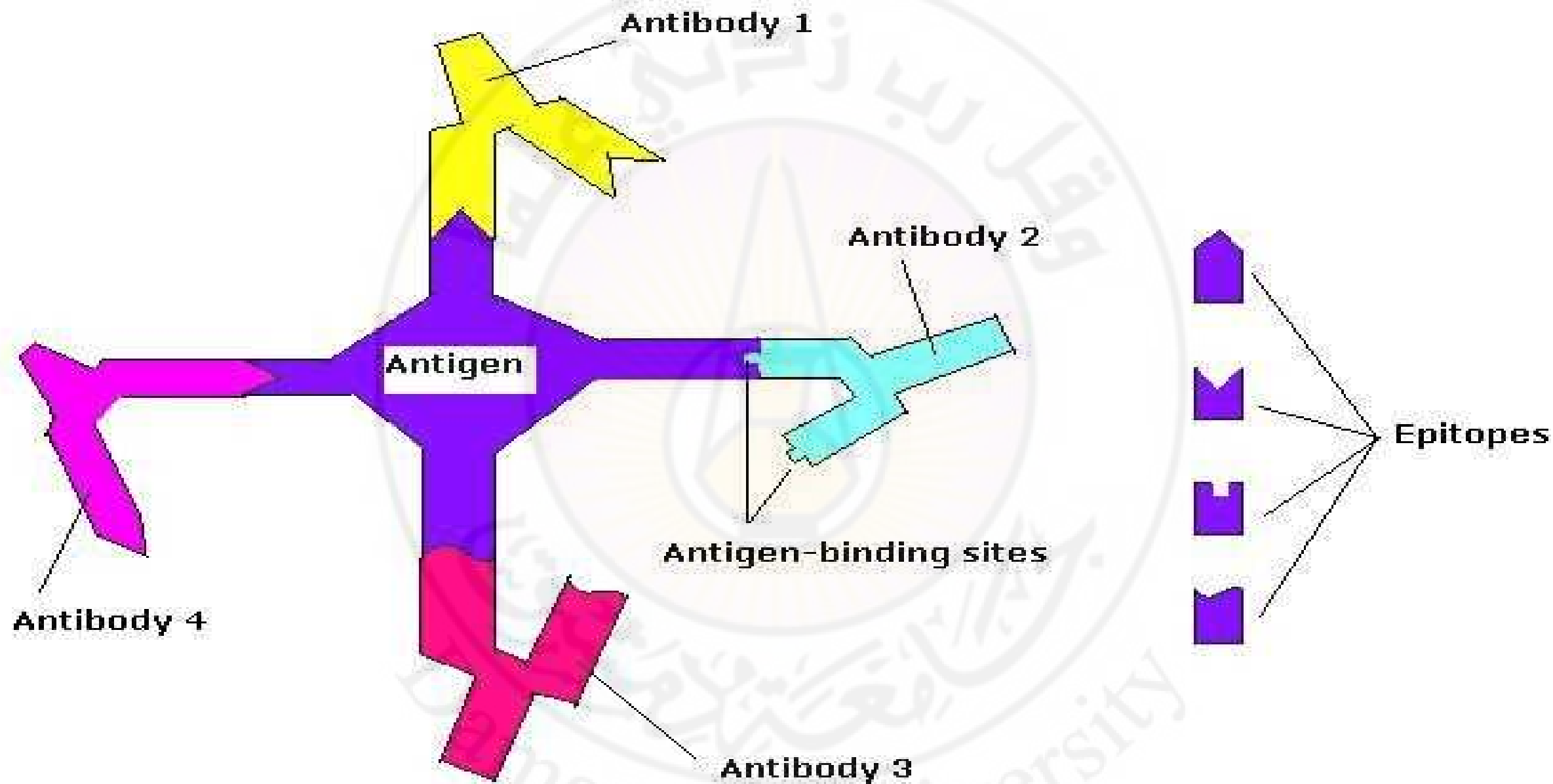
الحواتم المستضدية Epitopes

- المحددات المستضدية Epitope هي عبارة عن جزء صغير خاص ومحدد من المستضد
- هذا الجزء هو المنطقة التي سترتبط مع الضد بمنطقة خاصة منه تسمى Paratope
- وقد يوجد على سطح المستضد عدد من الحواتم المستضدية كل واحد منها يكون الجسم له ضده الخاص
- وبالتالي يكون الجهاز المناعي اضداد مختلفة تجاه نفس المستضد
- المستضد له عدة جوانب مختلفة للارتباط مع الضد أما جوانب الضد فهي متشابهة.

PARATOPE AND EPITOPE







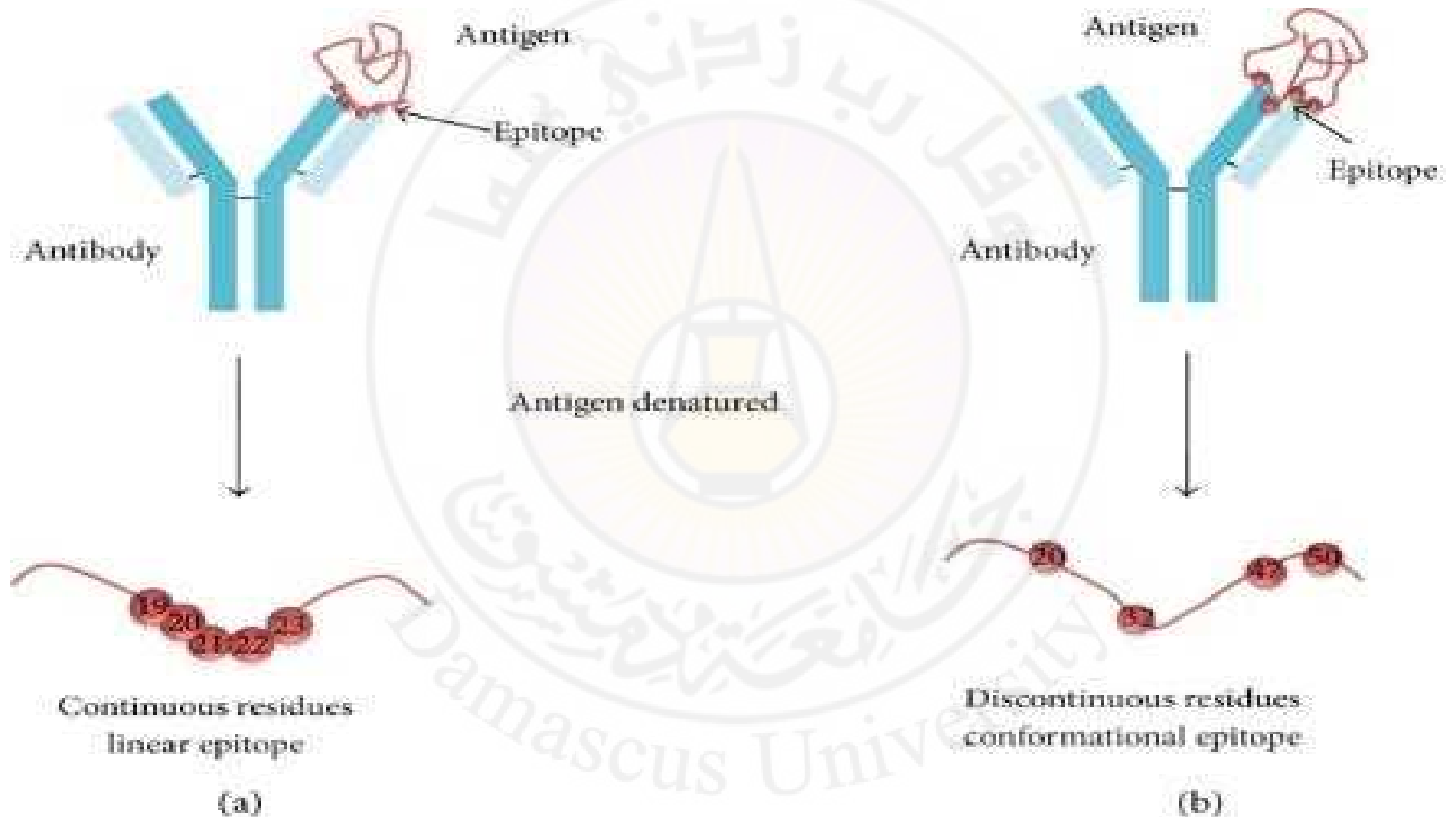
أنواع الحواتم

الحواتم المشكلة Conformational

- تتكون من عدة وحيدات غير متواصلة في البنية الأساسية للمستضد
- تصبح متجاورة مع بعضها بالتركيب الفراغي
- تتواجد فقط في البروتينات الاصلية الكروية
- يكون الضد قادرا على الارتباط بها ولكن في حال تمسخ هذه البروتينات تفقد هذه القدرة

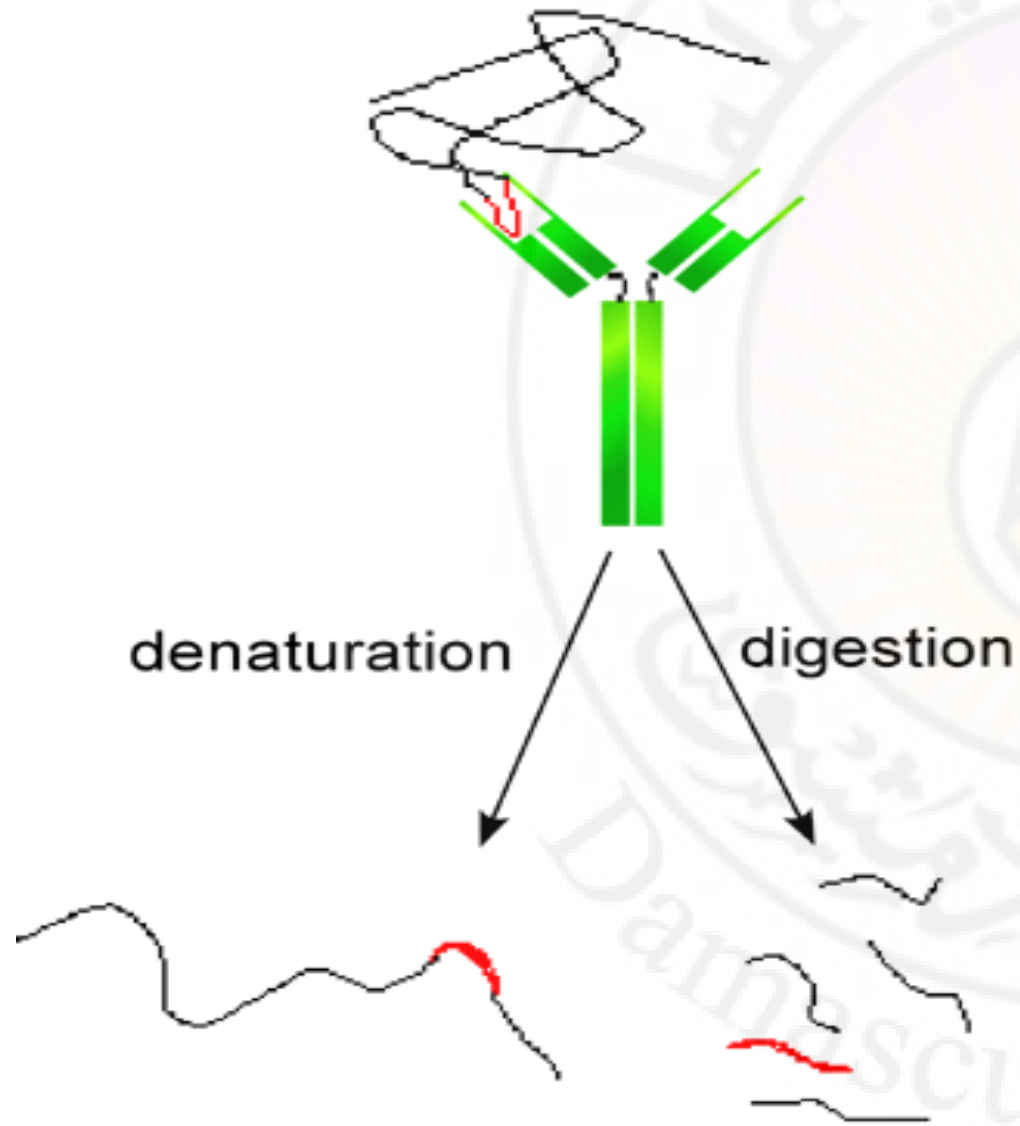
الحواتم الخطية Linear

- مكونة من وحيدات متكررة متصلة مع بعضها البعض بشكل خطي
- هذه المحددات مستمرة حتى في التركيب الفراغي وحتى بعد التمسح
- الاضداد قادرة على الارتباط بها حتى عند تمسخها
- مثل عديدات السكار والبروتينات الليفية



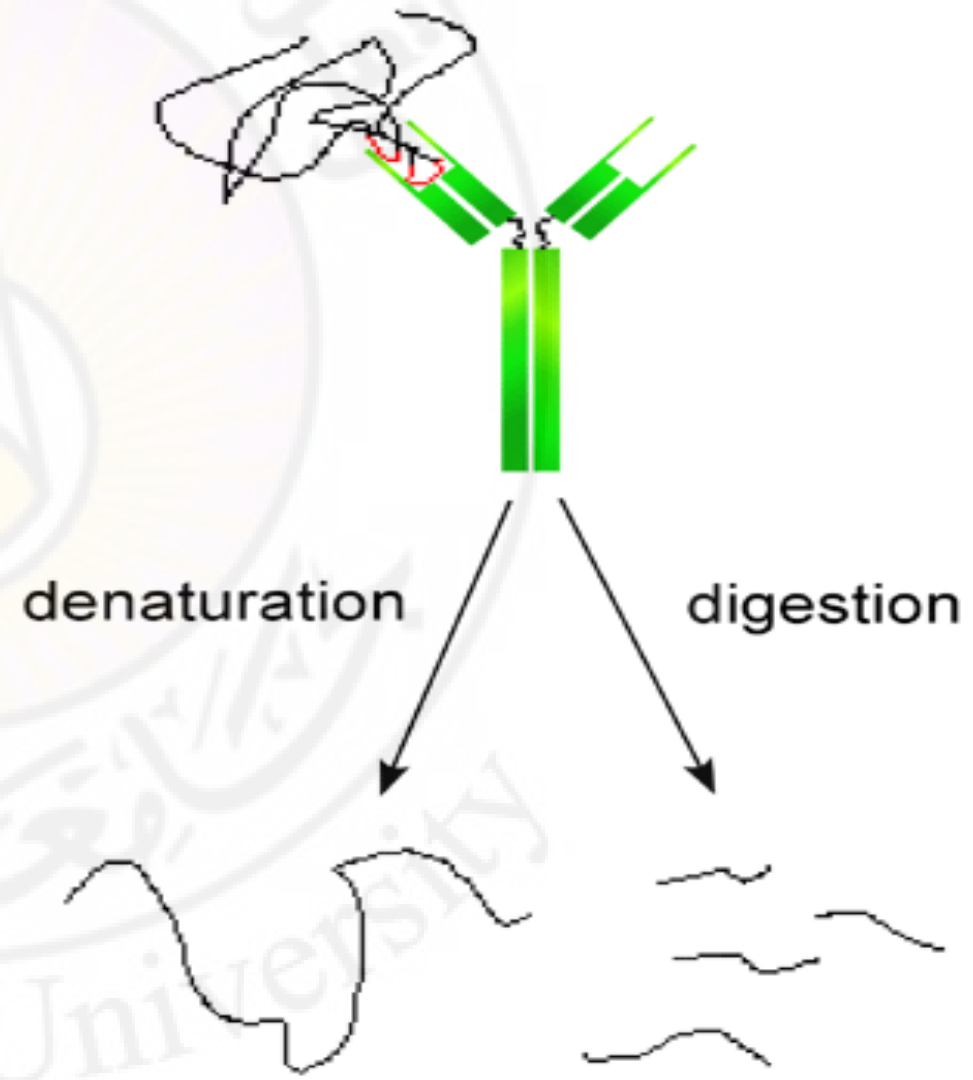
a.

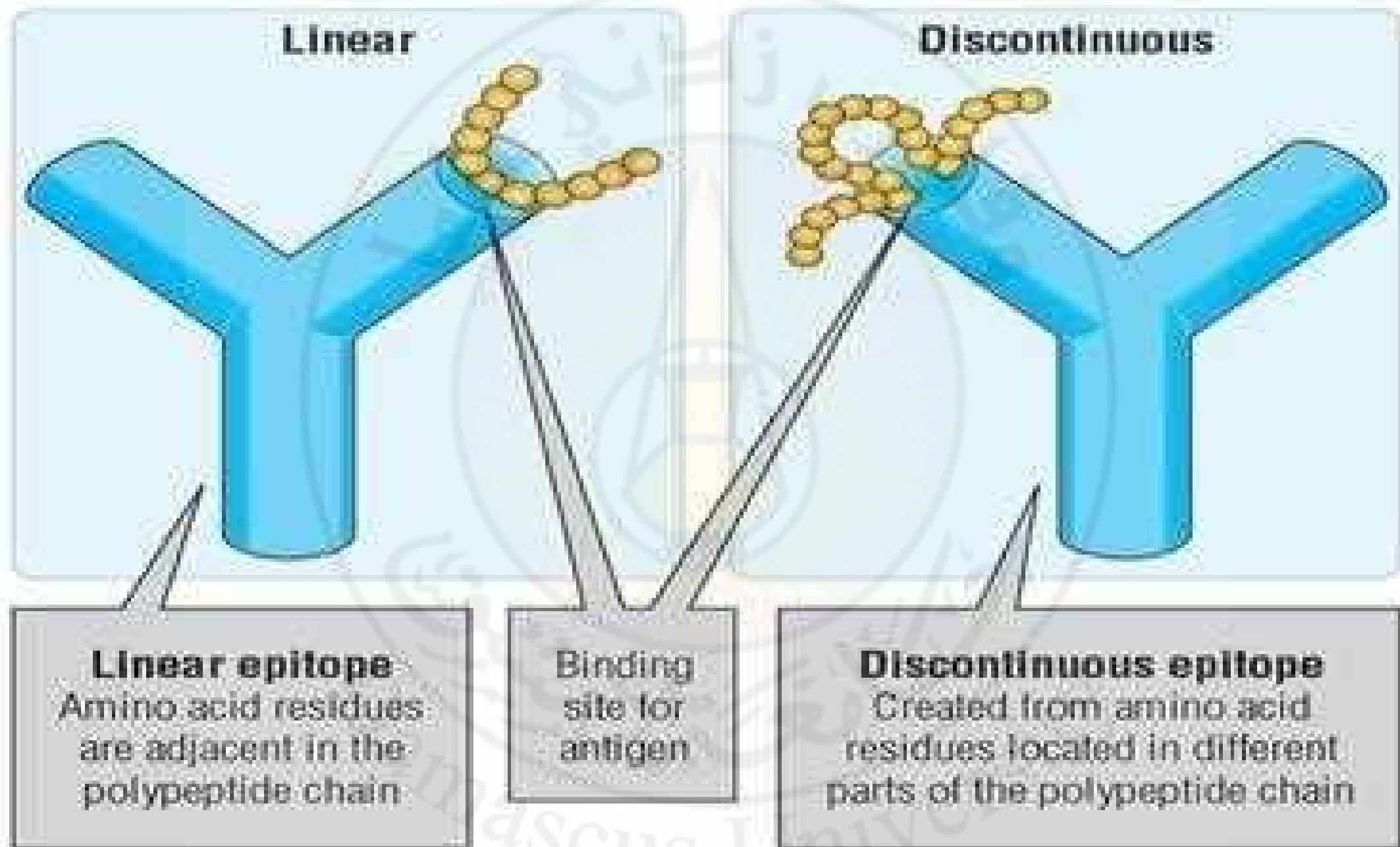
Linear Epitope



b.

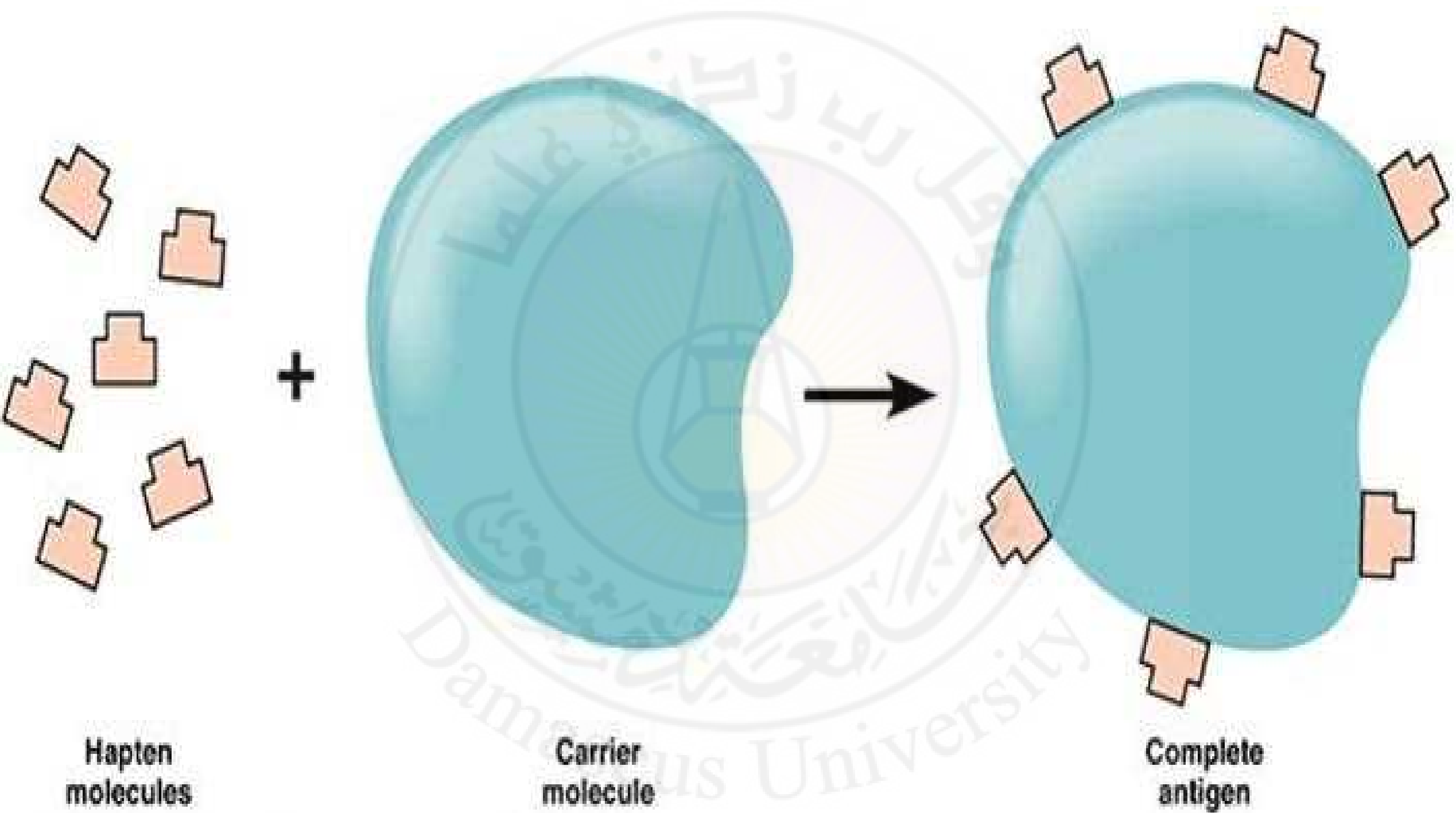
Conformational Epitope





النواشب (الهابتينات) Haptens

- جزيئات مستضدية صغيرة ذات وزن جزيئي منخفض
- غير ممنعة بذاتها أي لا يستطيع الجسم أن يكون أضداداً نوعية لها
- ولكنها تمتلك فعالية استمناعية إذا اقترنت مع جزء آخر أكبر منها وهو بروتين غالباً ويسمى هذا الجزء البروتيني بالحامل Carrier قد يكون البومين أو غلوبولين
- وعندئذٍ يستطيع الجسم أن يتعرف عليها ويتكون لها أضداد نوعية بشكل كبير واضداد للبروتين الحامل بنسبة أقل واضداد للمعقد ناشبة-حامل بشكل أقل
- تستطيع النواشب أن ترتبط مع الأضداد التي تكونت مسبقاً لها
- من النواشب البنسلين والاسبرين والسلفوناميدات ...



العوامل التي تحدد الاستمناع

1- عوامل متعلقة بالمستمنع

- **درجة الغرابة:** أي كلما كانت المادة غريبة عن الجسم، كانت مستضدات ممنوعة بشكل أفضل. والغرابة يمكن ان تكون بين كائنين مختلفين او بنفس الكائن
- **حجم الجزيء ووزنه الجزيئي:** لا يوجد حد فاصل بين ما هو قادر على التمنيع وما هو غير قادر ولكن بشكل عام المستضدات ذات الأوزان الجزيئية العالية تكون ممنوعات جيدة وتعطي استجابة مناعية كبيرة، بينما المستضدات ذات الأوزان الجزيئية المنخفضة لا يتوقع لها أن تكون ممنوعات جيدة ولا بد من ارتباطها مع مواد حاملة.
- الممنوعات الفعالة يجب ان تمتلك وزن جزيئي 100 000 دالتون
- الممنوعات ذات الوزن الجزيئي 5000 – 10000 دالتون قدرتها التمنيعية ضعيفة
- الممنوعات اقل من 100 دالتون تكون قدرتها التمنيعية ضعيفة جدا او معدومة

- الهيموسيانين: ممنع ممتاز وزنه الجزيئي 670 كيلودالتون
- الالبومين ممنع جيد وزنه الجزيئي 40 كيلودالتون
- انزيم الليزوزيم ممنع ضعيف وزنه الجزيئي 15 كيلودالتون

• لكن هناك بعض المواد الكيميائية ذات الأوزان الجزيئية المنخفضة تعطي قدرة مستضدية قوية عكس ما سبق مثال الأسبرين والبنسلين والسلفا وهي مواد ذات أوزان جزيئية منخفضة ولكن ذات قدرة مستضدية قوية ويعود السبب في ذلك إلى أن هذه المواد تكون مركبات باتحادها مع بروتينات الأنسجة داخل الجسم مما يعطيها خاصية مستضدية قوية.

• التركيب الكيميائي للمستضدات

- المركبات المعقدة وغير المتجانسة لها قدرة مستضدية أكبر من المواد البسيطة وذلك لتعدد المحددات المستضدية (الإبيتوبات) فالمستضدات ذات البنية البسيطة والمتجانسة (محدد مستضدي واحد) أقل قدرة على التمنيع من المستضدات ذات البنية المعقدة.
- تعتبر البروتينات وعديدات السكار ذات قدرة استمناعية ممتازة بينما الحموض النووية والدهن ذات قدرة استمناعية ضعيفة إلا إذا ارتبطت مع جزيء بروتيني أو عديد سكر (نواشب).

• الجرعة

- تؤثر جرعة المستضد في إحداث رد الفعل المناعي، الجرعات منخفضة غير كافية لتوليد استجابة مناعية بينما الجرعات المرتفعة تسبب تثبيط للجواب المناعي
- يتعلق ذلك بطبيعة المستضد
- لا يوجد جرعة مفضلة لكافة المستضدات.
- الجرعات المنخفضة والمستمرة والمتكررة على مدى أسابيع مثل اللقاحات تؤدي الى استجابة قوية

2- طريقة دخول المستضد للجسم

- لكي تكون المادة ممنعة يجب أن تدخل الجسم اما عن طريق جهاز الهضم او التنفس او الجلد.....
- او عن طريق الحقن (طريق الوريد Interavenous أو الجلد Interacutaneous أو عن طريق العضل Interamuscular أو تحت الجلد Subcutaneous .)
- تكون الاستجابة المناعية اكثر عند إدخال الممنع بالحقن تحت الجلد يليه طريق البريتوان ثم الحقن الوريد ثم العضلي ثم جهاز الهضم

3-العوامل الوراثية

- المورثات المسؤولة عن التعبير عن مستقبلات الخلايا التائية والبائية
- المورثات المسؤولة عن التعبير عن MHC
- المورثات المسؤولة عن التعبير عن البروتينات المشاركة في الجواب المناعي
- يفسر هذا الامر التباين بين الاستجابة المناعية بين الأشخاص لنفس المستمنعات

العوامل التي تحدد ارتباط الضد مع المستضد

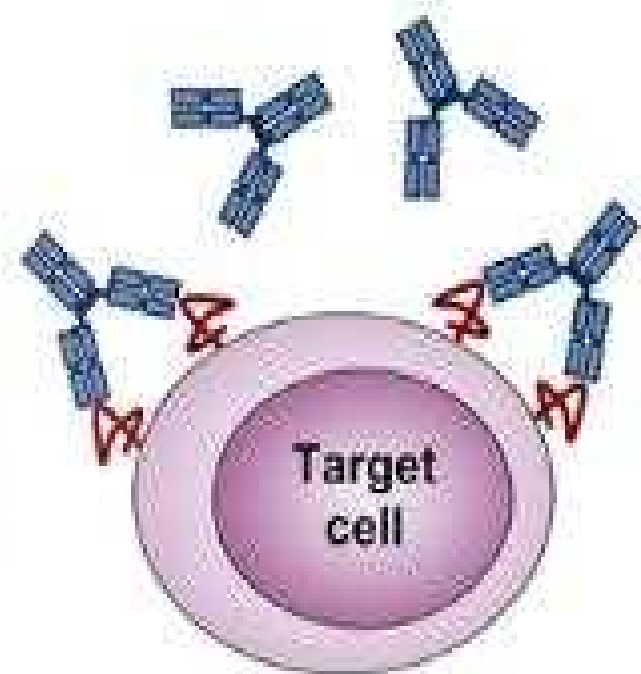
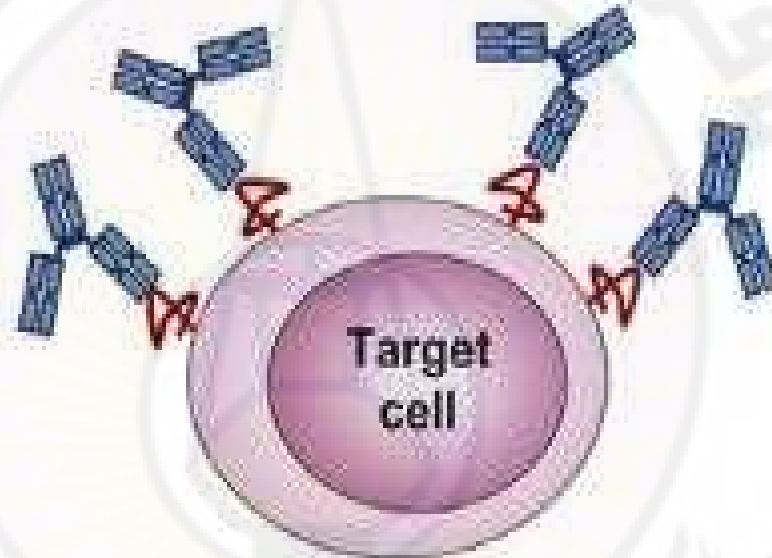
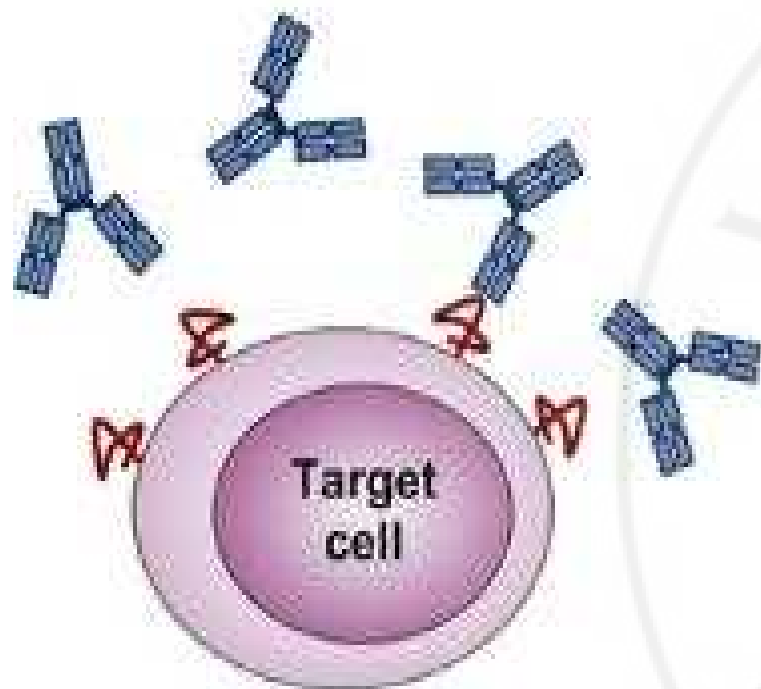
الألفة Affinity

- هي قوة الجذب الاولى وارتباط بين الابطوب والباراتوب
- الارتباط الاولى ارتباط ضعيف وعكوس كونه يعتمد على قوى ضعيفة
- هذا الارتباط مكون من قوى ضعيفة (قوى الكهربية الساكنة، فاندرفالس، روابط هيدروجينية، قوى كارهة للماء ...)
- يقوى هذا الارتباط من خلال التماثل والتطابق الشكلي بين الابطوب والباراتوب

Low affinity

Moderate affinity

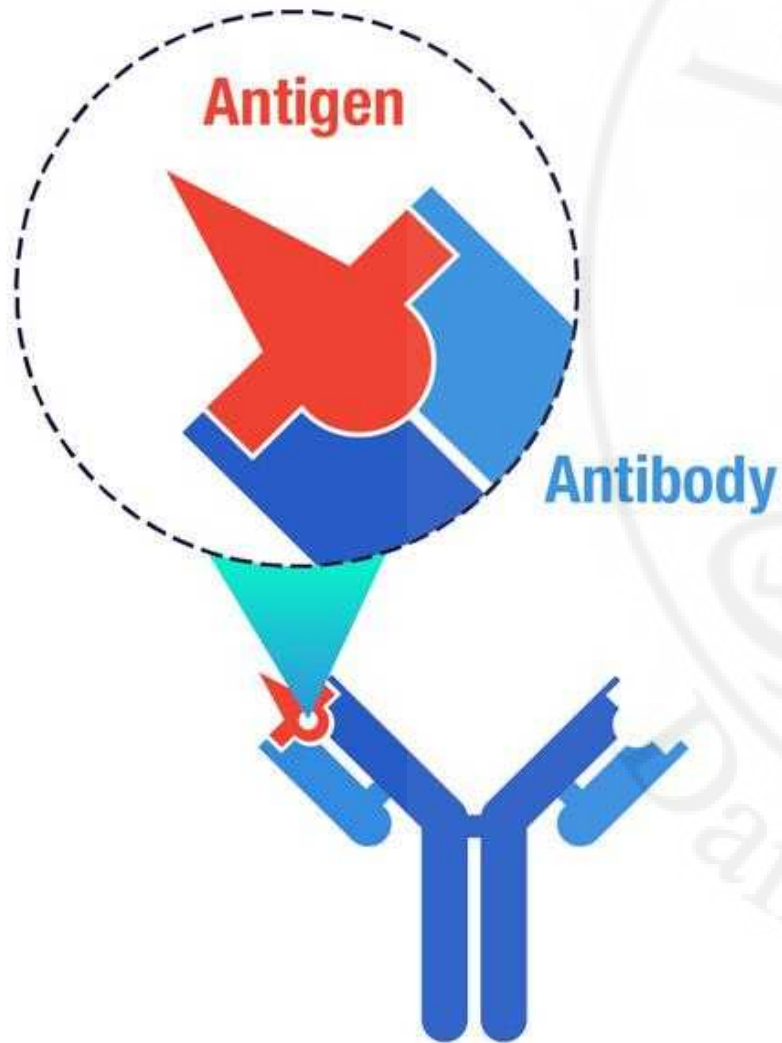
High affinity



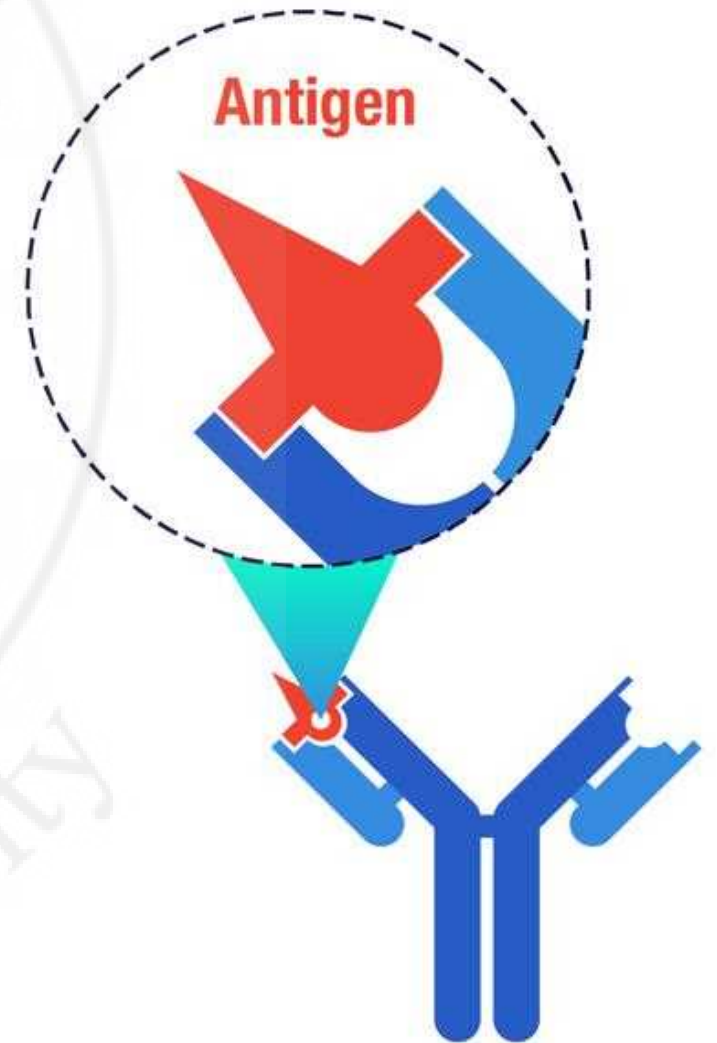
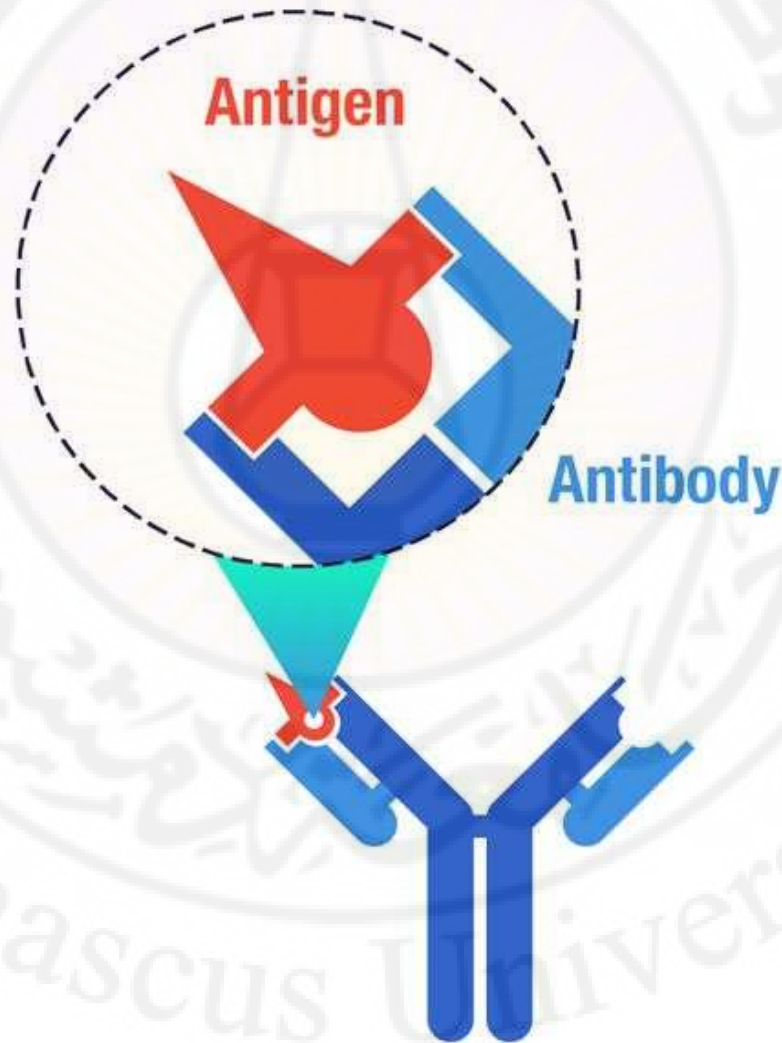
Effector function potency

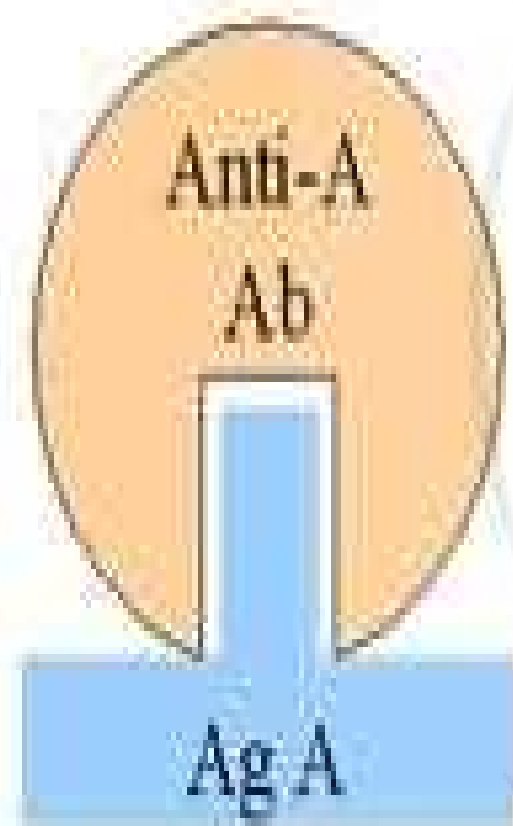
Affinity of antibodies for antigens can vary

High-Affinity Binding

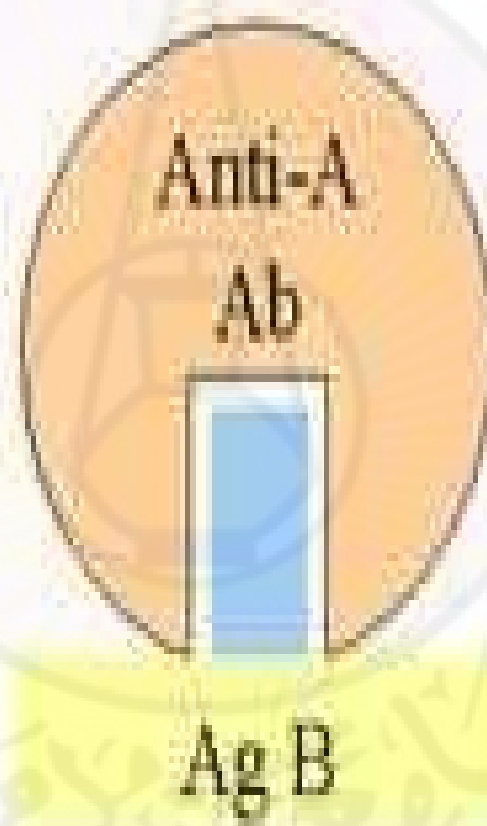


Low-Affinity Binding

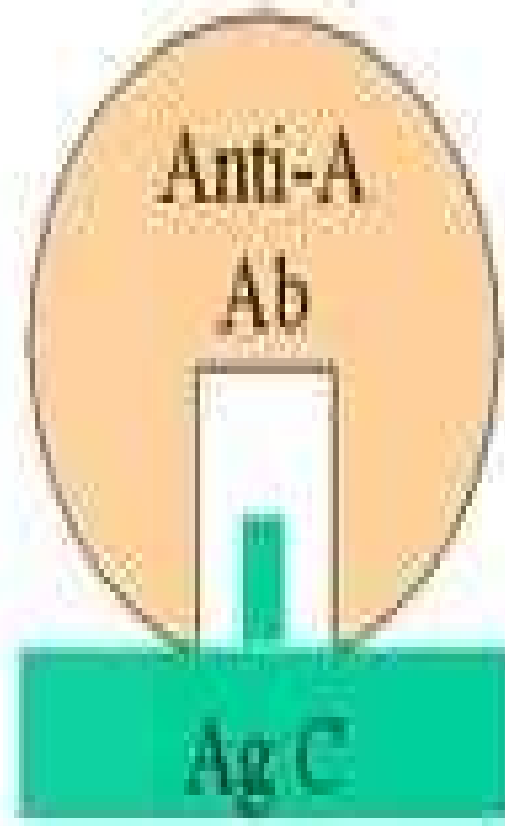




Cross reactions



Shared epitope

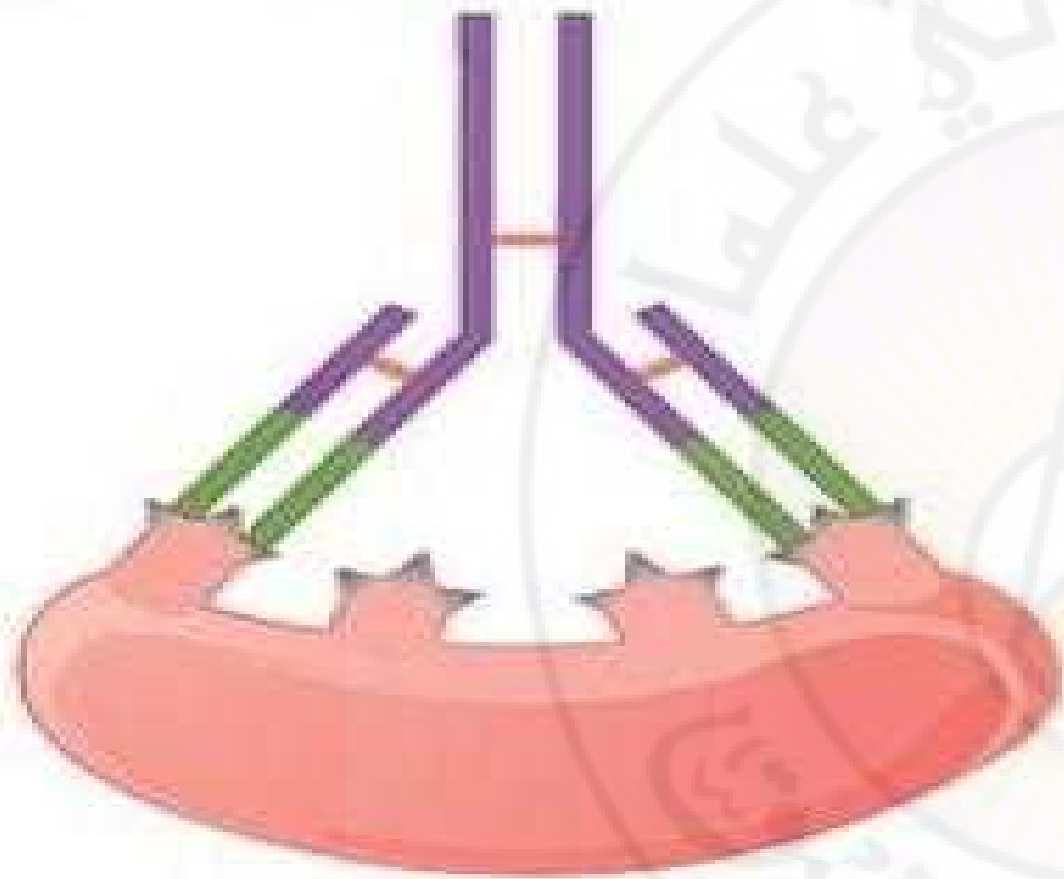


Similar epitope

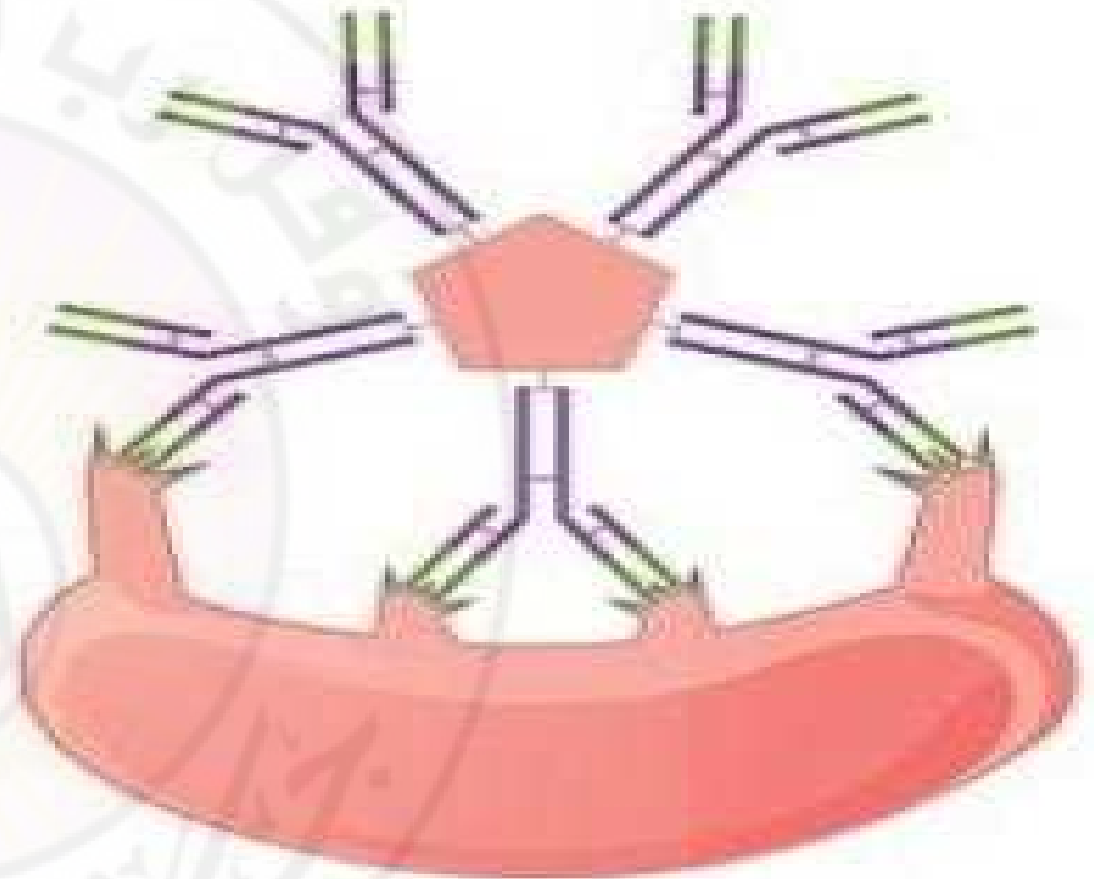
الشراهة Avidity

- هي القوة التي تبقي الضد والمستضد مرتبطين وهي محصلة كل القوى الرابطة بين الضد والمستضد
- تعدل من الالفة الضعيفة
- مثال: اعداد IgG ذات اللة عالية
- أعداد IGM ذات اللة منخفضة وشراهة عالية

(a) Affinity versus avidity



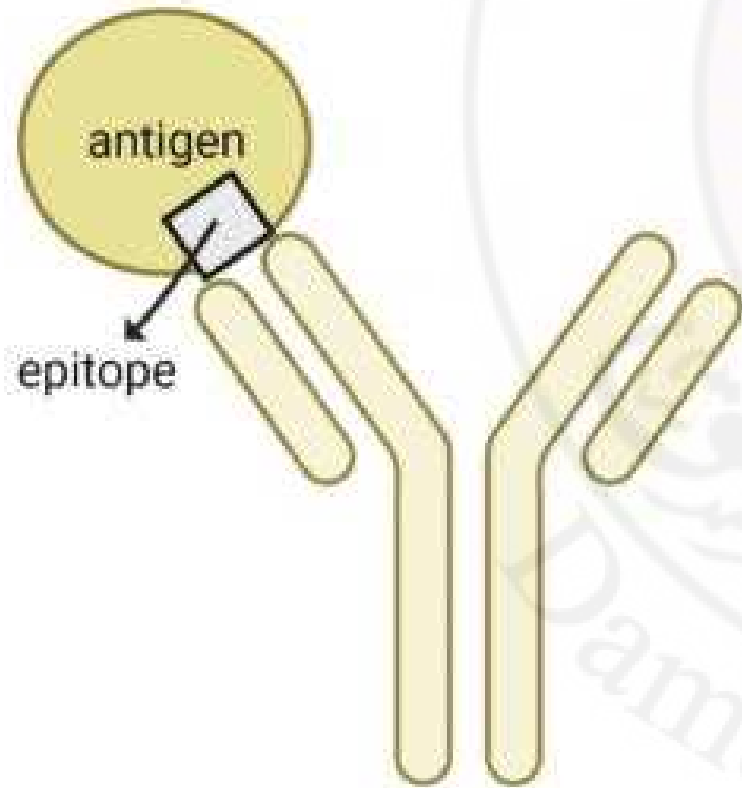
Affinity refers to the strength of a single antibody–antigen interaction. Each IgG antigen binding site typically has high affinity for its target.



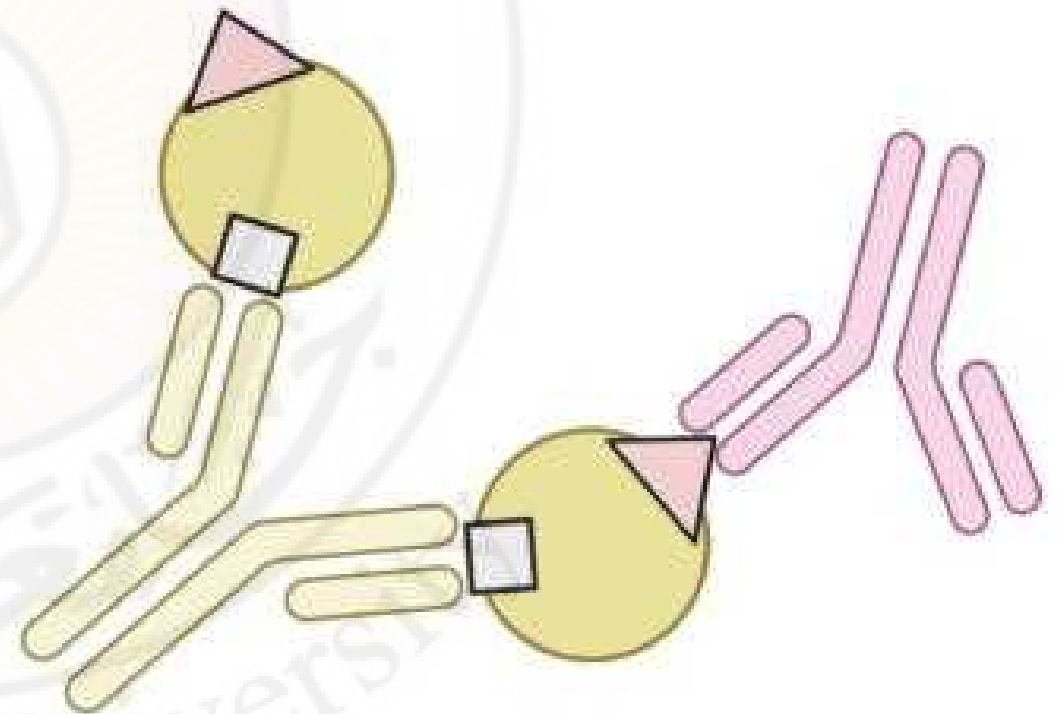
Avidity refers to the strength of all interactions combined. IgM typically has low affinity antigen binding sites, but there are ten of them, so avidity is high.

Affinity vs. Avidity

Affinity - strength of a single interaction



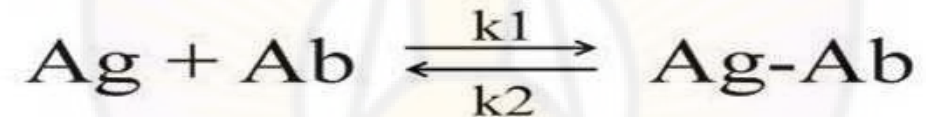
Avidity - total strength of a multivalent interaction



ثابتة التوازن K

كل ارتباط ضد مع مستضد يحدده ثابتة التوازن

Equilibrium binding equation



$$K_a = \frac{[Ab-Ag]}{[Ab][Ag]}$$

If binding is weak: k_2 (off rate) is high, and K_a (association binding constant) will be low (equilibrium shifted to the left).

If binding is strong: k_2 (off rate) is low, and K_a will be high (equilibrium shifted to the right).

التركيز:

- يؤثر تركيز كل من المستضدات والاضداد على ارتباطهما ببعض



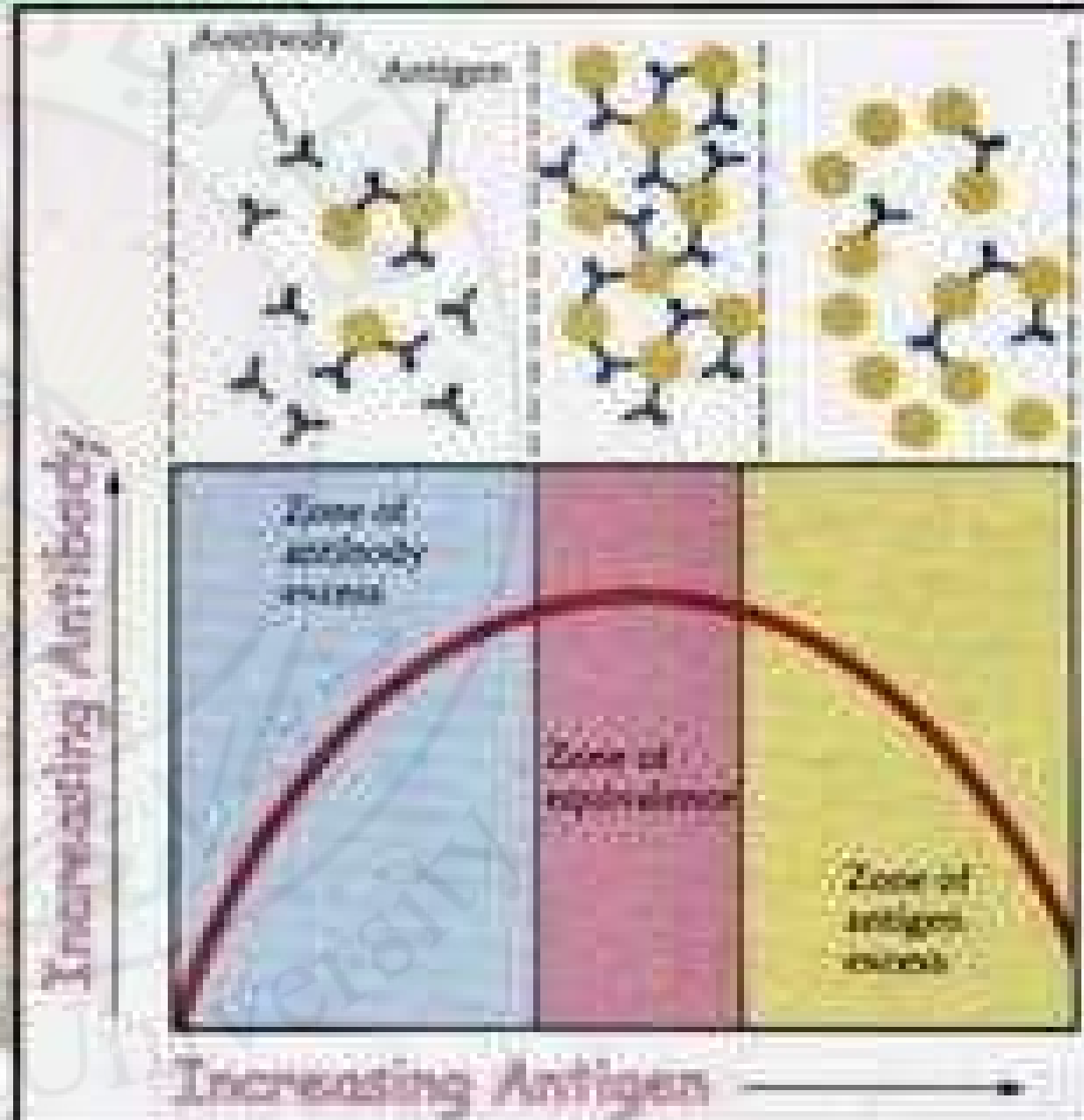
Precipitation curve

➤ Plot of the amount Ag/Ab complexes precipitated when increasing Ag concentrations are added to constant concentration of Ab. It reveals 3 zones:

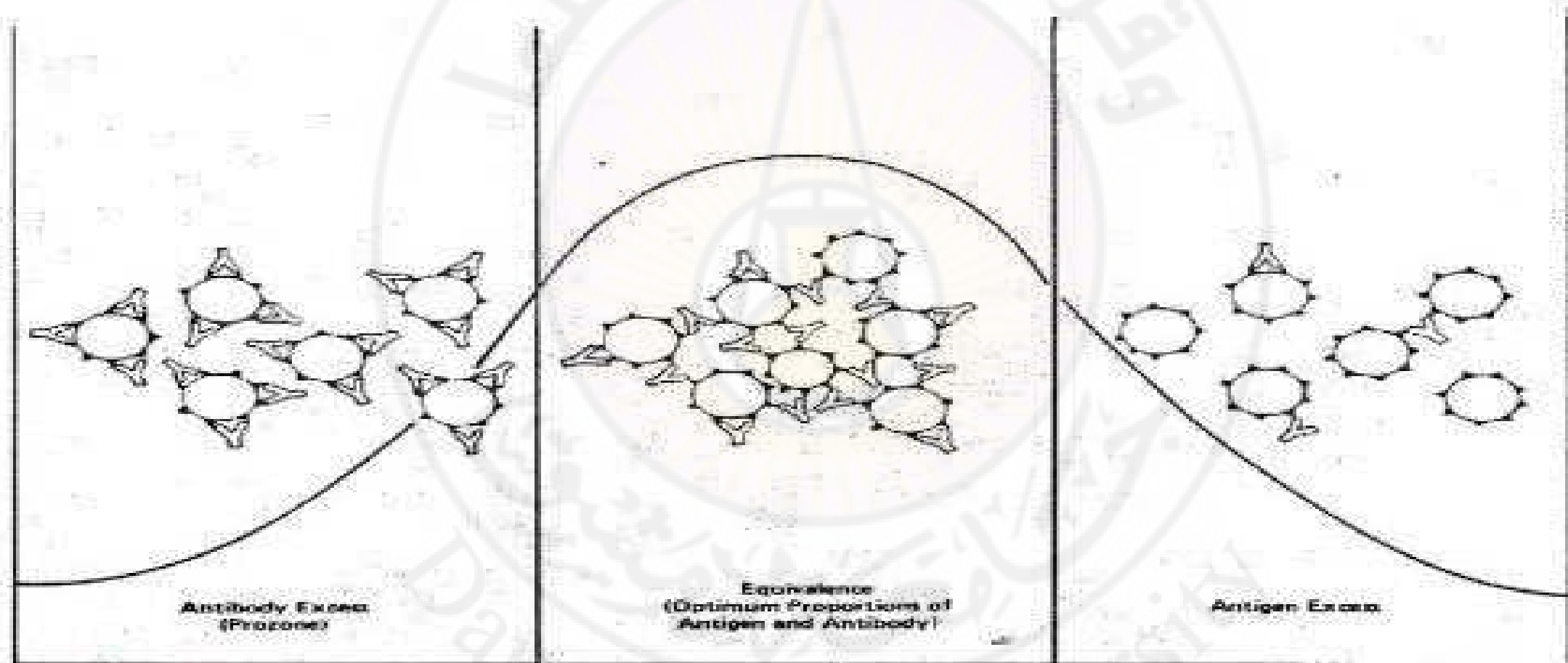
1. Zone Of Antibody Excess (PROZONE) - precipitation is inhibited and antibody not bound to antigen can be detected in the supernatant.

2. Zone Of Equivalence - maximal precipitation in which antibody and antigen form large insoluble complexes and neither antibody nor antigen can be detected in the supernatant.

3. Zone Of Antigen Excess (POSTZONE) - precipitation is inhibited & Ag, not bound to Ab, can be detected in the supernatant.



The ratio of antigen / **antibody**



Prozone : Ab excess,
precipitate does not form (
soluble immune
complexes)

Zone of equivalence-
optimal ratio of Ag/Ab –
insoluble precipitate

Post-zone – excess of Ag
(soluble immune
complexes)

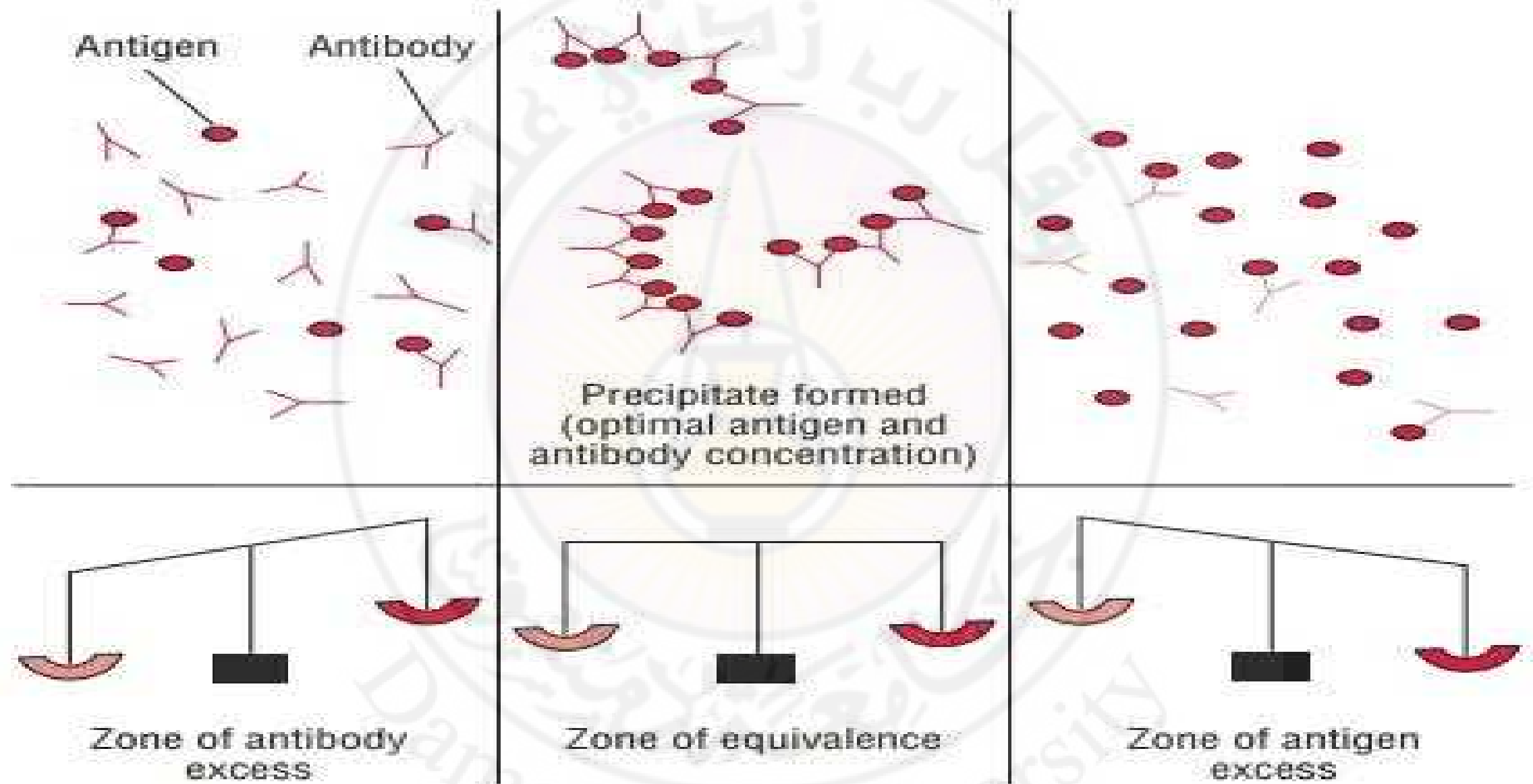


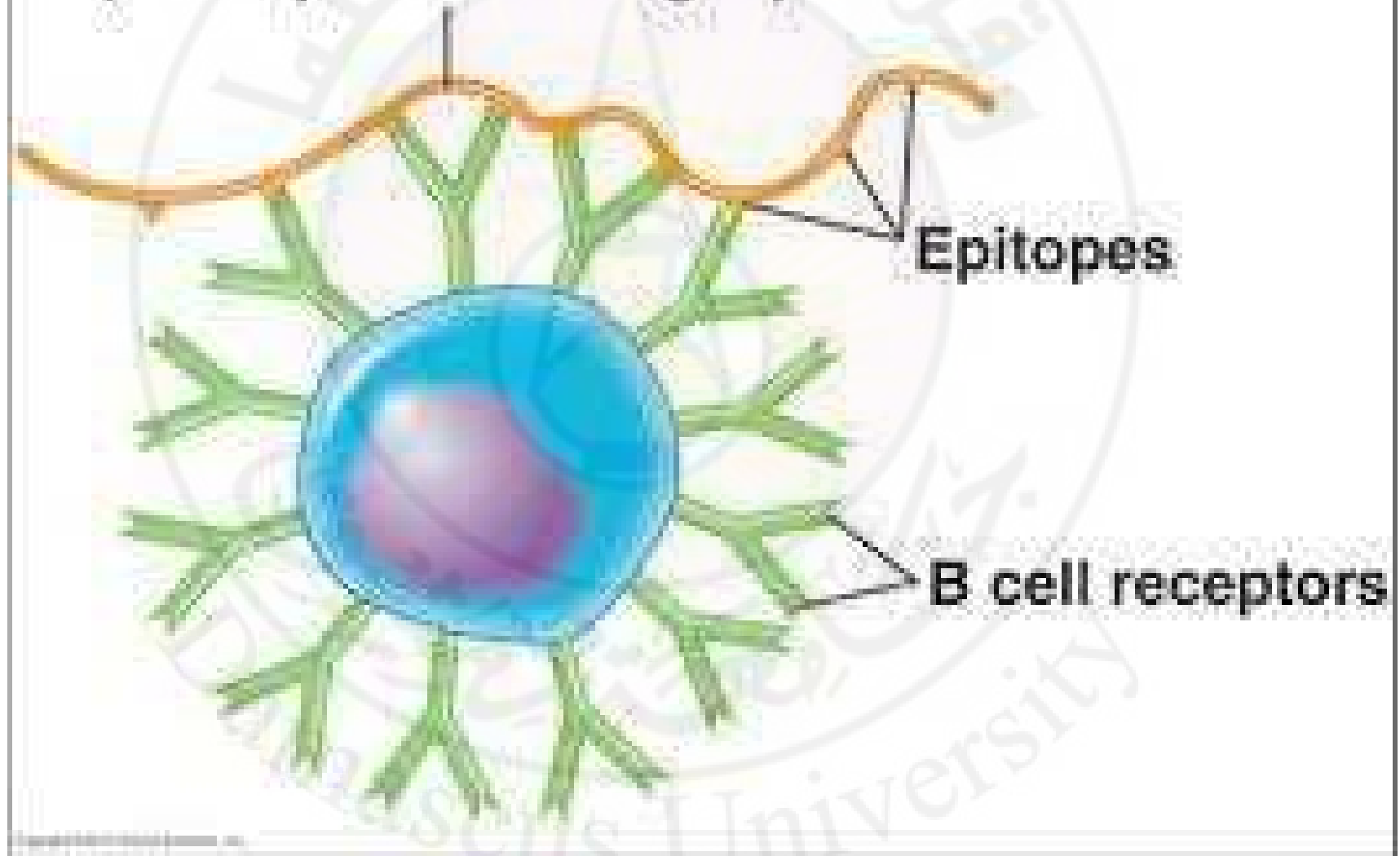
FIG. 14-1. Prozone phenomenon.

انماط المستضدات

اولا- المستضدات غير المعتمدة على الخلايا التائية T Independent Antigen (TI)

- وهي المستضدات التي ترتبط بمستقبلات لها على سطح الخلايا البائية وبالتالي تصبح قادرة على تحفيز الخلايا البائية مباشرة على انتاج الاضداد دون مساعدة الخلايا التائية .
- صغيرة الحجم غير قابلة للتجزئة تتألف فقط من بضع ثملات امينية
- تتوضع بشكل واضح ومكشوف على سطح الخلايا المحرصة للجواب المناعي
- تستطيع هذه المستضدات ان تقوم بتحريض نسايل من البائيات بشكل نوعي ضد مستضد آخر (مناعة متصالبة) أي ان نوعيتها اقل من نوعية الاضداد المحرصة نتيجة المستضدات المعتمدة على الخلايا البائية.
- تعتبر عديدات السكاكر والحموض النووية والنواشب و LPS مثالا عنها.

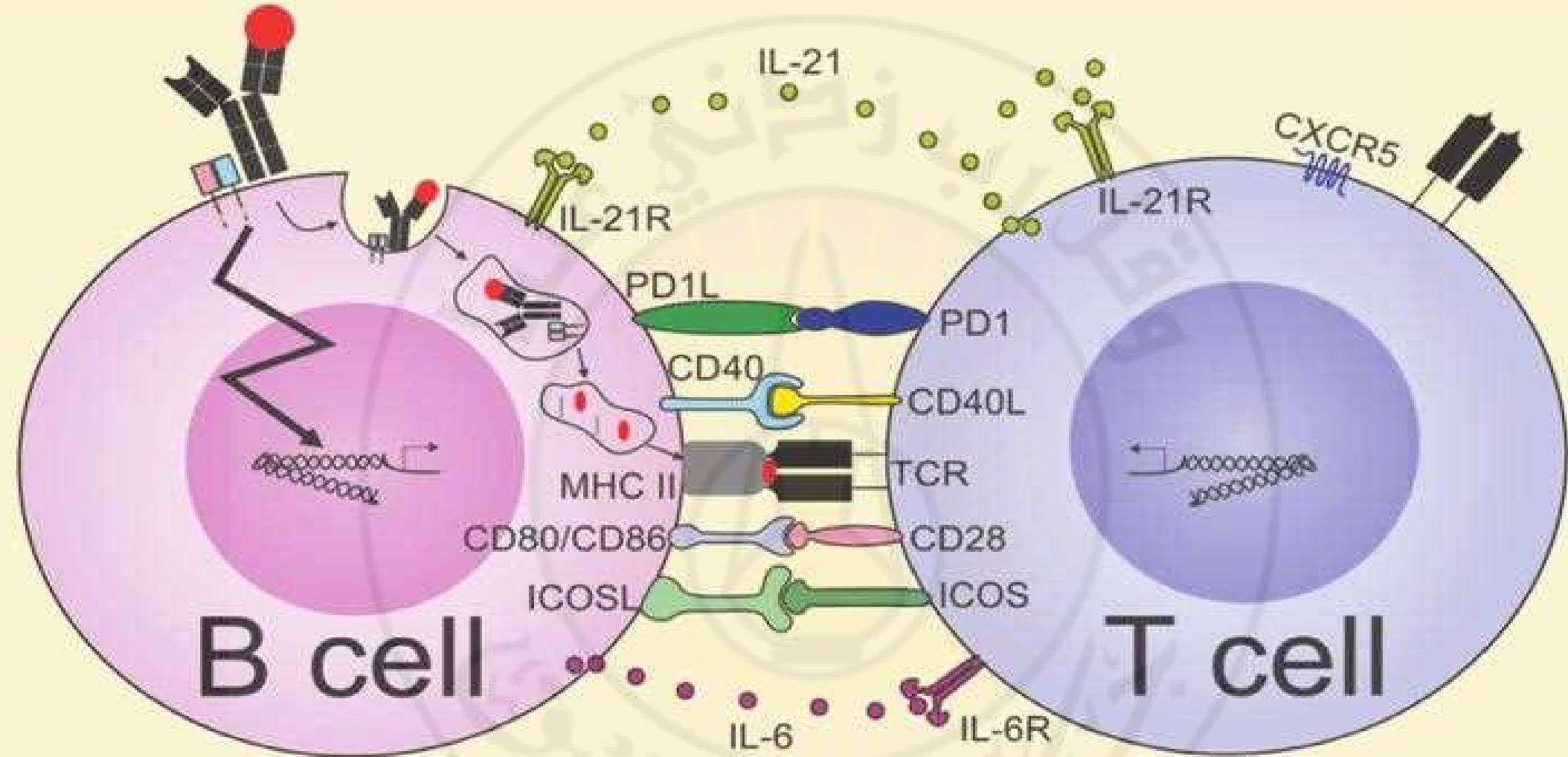
**Polysaccharide
(T-independent antigen)**



أنماط المستضدات

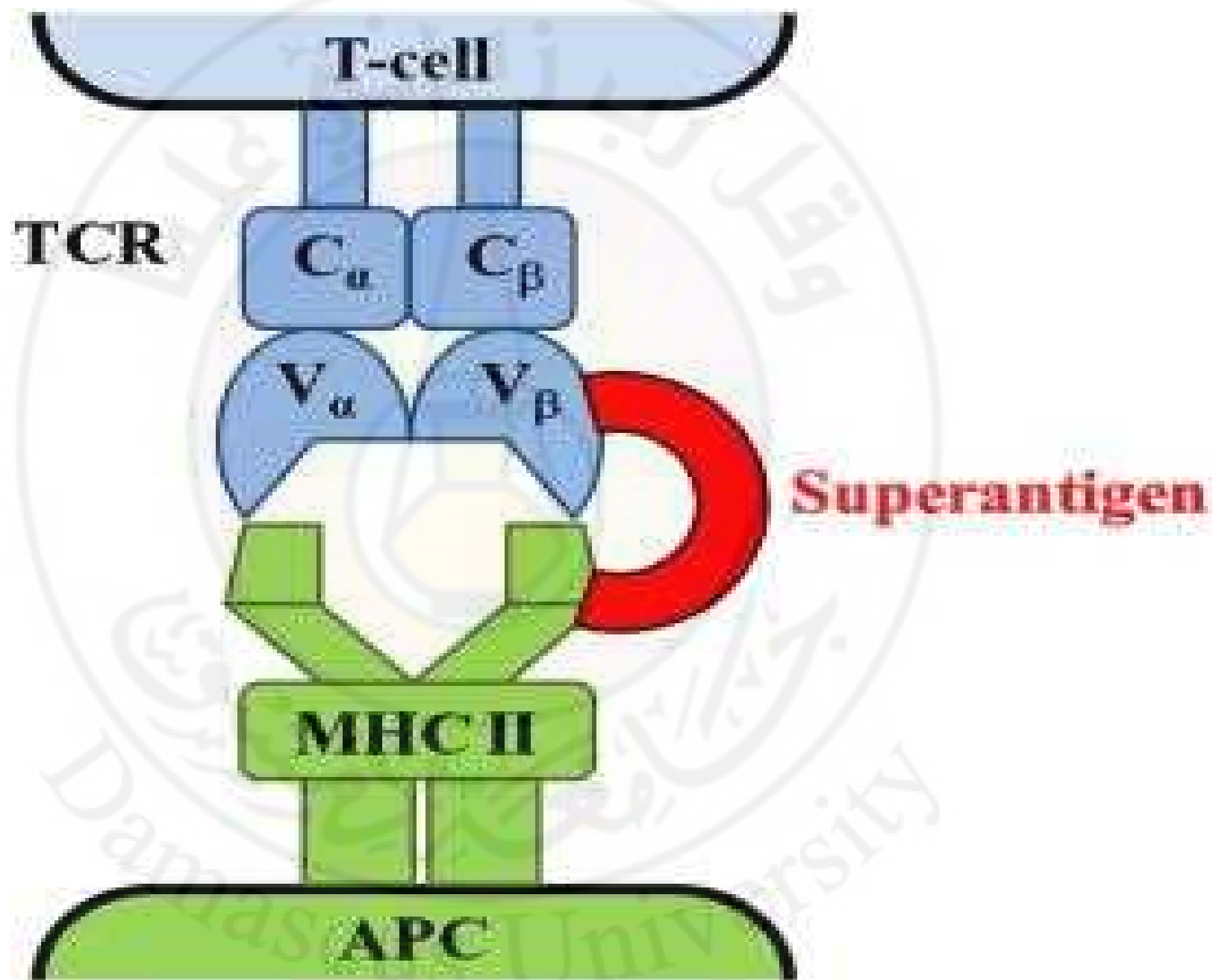
ثانيا- المستضدات المعتمدة على الخلايا التائية T- Dependent Antigens (TD)

- وهي المستضدات التي لا تستطيع تحفيز انتاج الاضداد دون مساعدة الخلايا التائية المساعدة.
- تعد البروتينات مثالا عنها وبعض الليبيدات.
- كبيرة الحجم يمكن تجزئتها.
- يتم فيها الخلايا البائية بتقديم المستضد للخلايا التائية عن طريق MHC II ويحدث تبادل بالإشارات بينهما ليتم انتاج اضداد نوعية وتشكيل خلايا ذاكرة



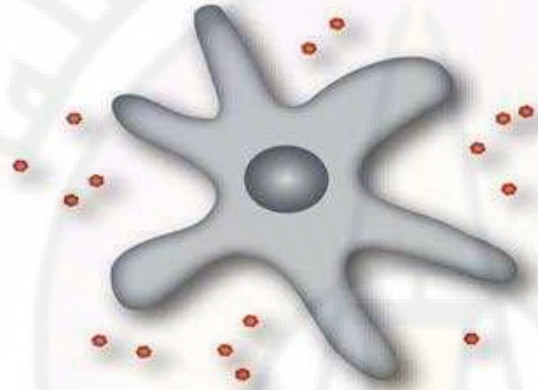
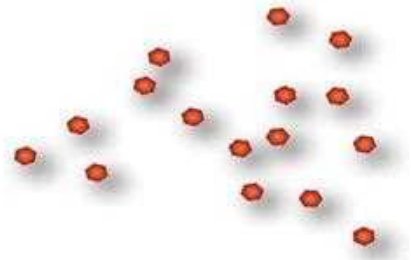
المستضدات الفائقة Supper Antigens

- هي مستضدات تعمل بتركيز قليلة جدا وتحرض بشكل كبير عدة نسايل من الخلايا التائية بشكل غير نوعي مسببة جواب مناعي كبير ومبالغ فيه مما يؤدي الى نتائج مؤذية للجسم قد تؤدي الى الوفاة.
- تعمل كجسر رابط بين الخلية المقدمة للمستضد (جزيئة MHC II) وبين الخلية التائية (TCR)
- تتولد إشارات تمايز وتفعيل الخلايا التائية نتيجة هذا الارتباط وتحرر كمية هائلة من السيتوكينات (عاصفة السيتوكينات) وبالتالي حدوث وهط دوراني وتوسع وعائي والوفاة
- لا يتولد عن هذه المستضدات اية خلايا ذاكرة
- مثالها: الذيفان المقشر للجلد، ذيفان متلازمة الصدمة السمية، الذيفانات الداخلية المعوية والتي تفرزها جميعا العنقوديات الذهبية.

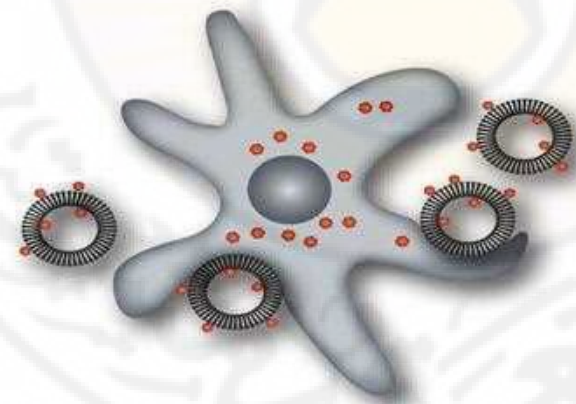
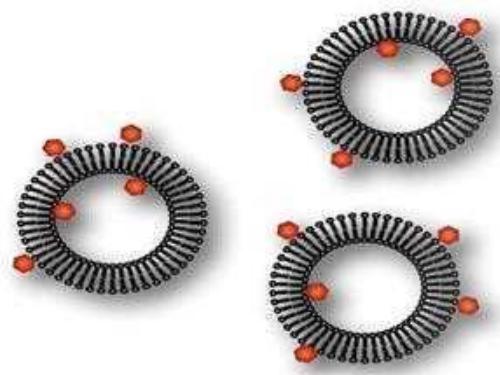


المساعدات Adjuvants

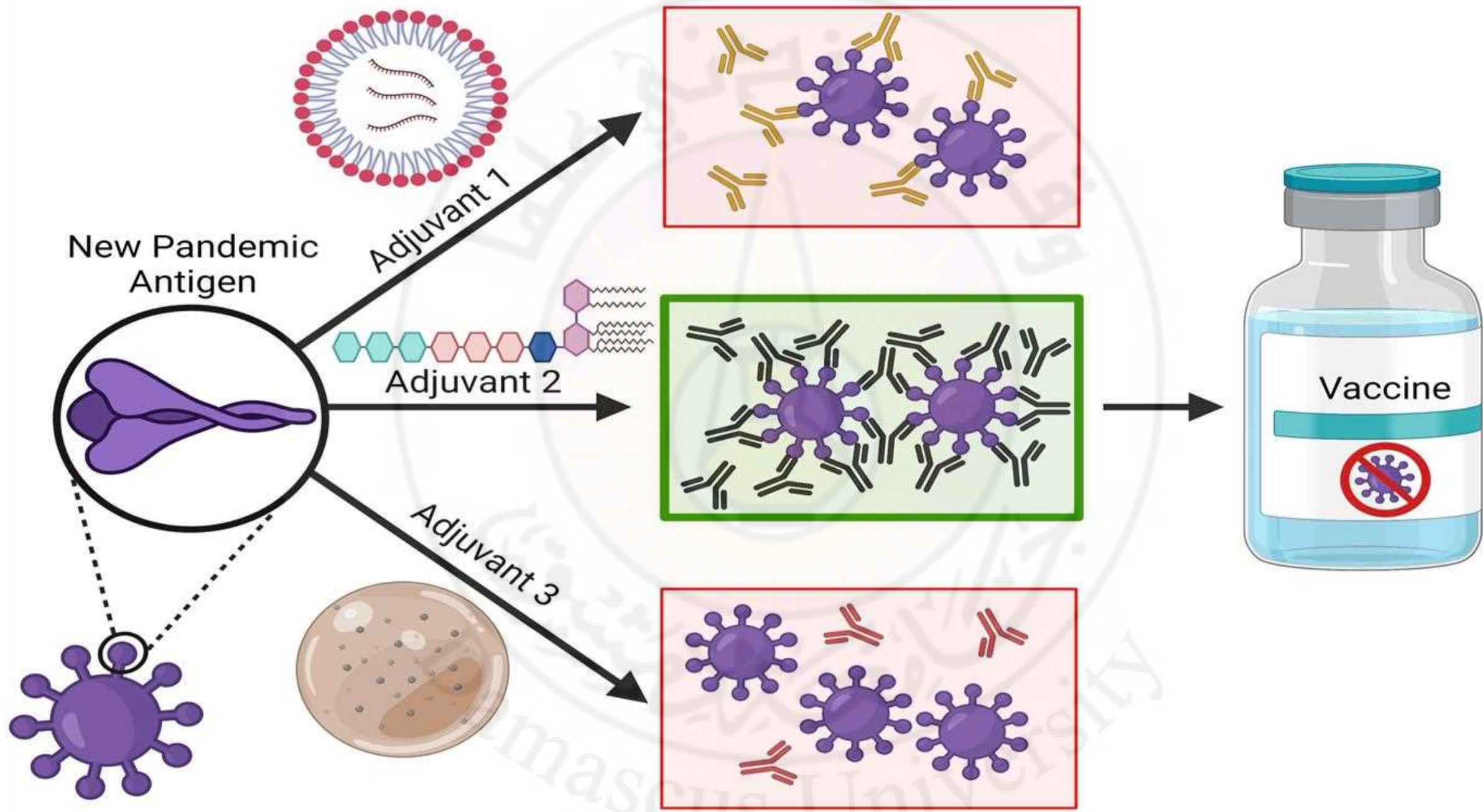
- هي مواد غير ممنعة بحد ذاتها ولكنها قادرة على زيادة الجواب المناعي ودعّمه من خلال:
 - تحريض تمايز غير نوعي للخلايا التائية عن طريق تحريض افراز السيتوكينات من الخلايا التغصنية
 - إطالة فترة بقاء المستضد بالجسم وتماسه مع الخلايا التائية والتعرف عليه بشكل اكبر ومستمر
 - تزيد من الفعالية الالتهابية
- مثالها املاح الالمنيوم (هيدروكسيد، فوسفات، كبريتات) التي تعمل على ترسب المستضد وزيادة فترة بقائه
- ممكن ان تستخدم في اللقاحات



NO IMMUNE RESPONSE



**IMMUNE RESPONSE
& PROTECTION**

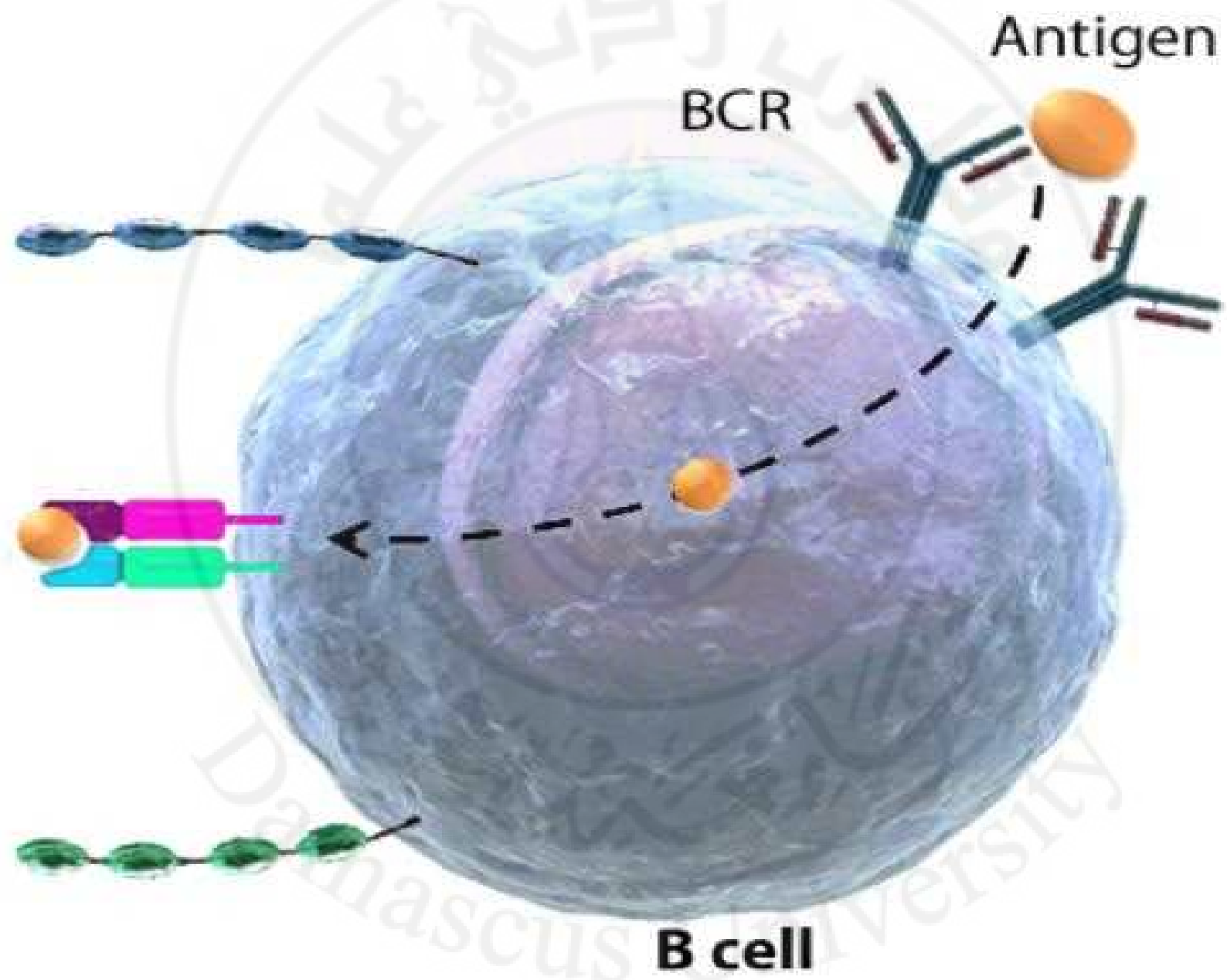


الأضداد Antibodies

- وتسمى أيضا **بالغلوبولينات المناعية (Ig) Immunoglobulins**
- بروتينات سكرية ذوابة في بلازما الدم يتم إنتاجها من قبل الخلايا البلازمية التي تنتج أصلاً من الخلايا اللمفاوية البائية المفعلة كاستجابة نوعية لوجود المستضدات (مناعة خلطية).
- تحتوي الغلوبولينات المناعية على أجزاء لها القدرة على التفاعل النوعي مع المستضدات النوعية لها التي أدت إلى تكوينها (مع محددات مستضدية) وذلك سواء في الجسم أو في الزجاج.

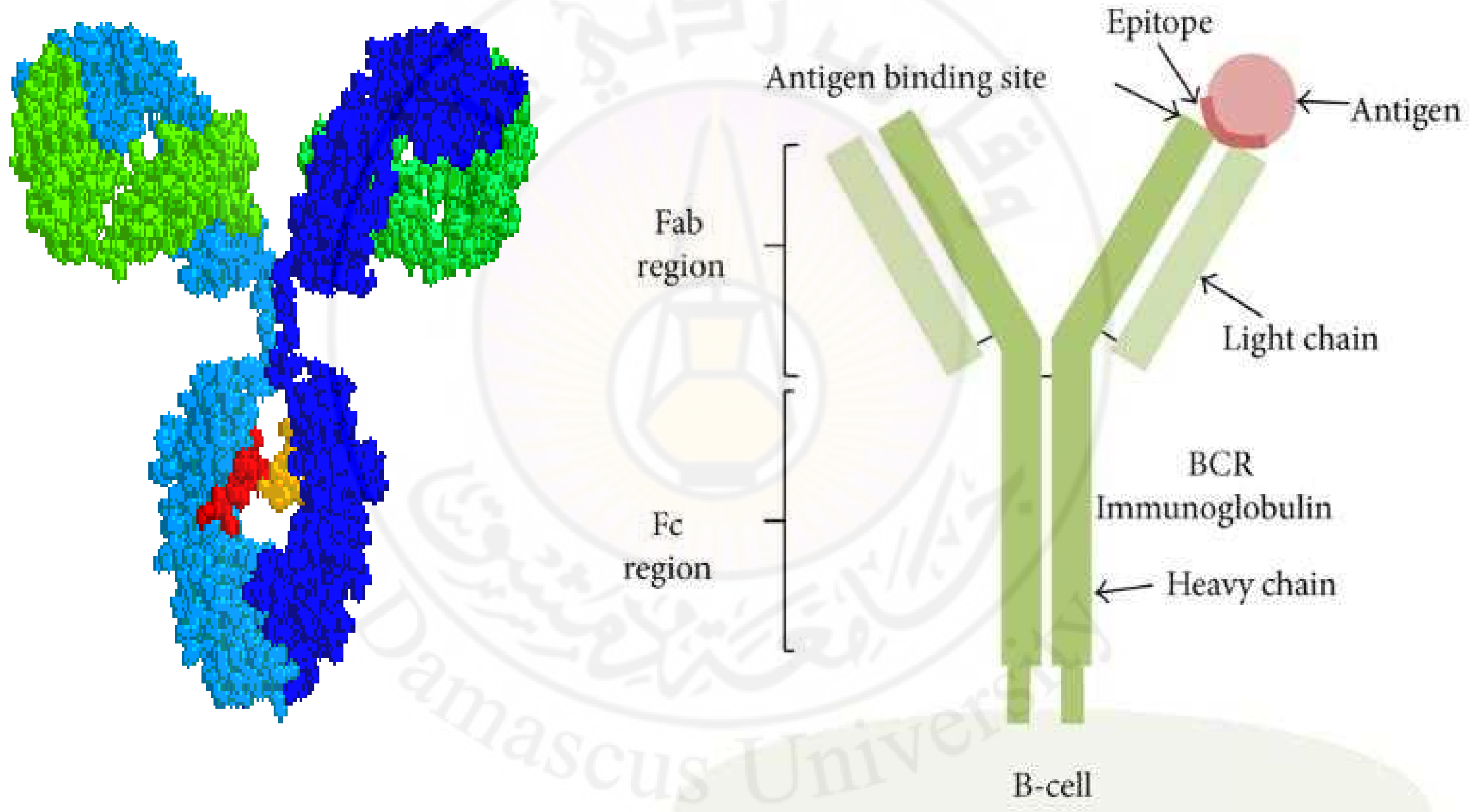
اشكال الاضداد

- يوجد منها نوعين حر ومرتبط
- متماثلان من حيث البنية والتركيب
- يختلفان بكون:
- الأول يتواجد بشكل حر في البلازما لافتقاده الجزء العابر للغشاء
- بينما النوع المرتبط يتميز بارتباطه على سطح الخلايا البائية بسبب امتلاكه جزيء عابر للغشاء وجزء يصل للسيتوبلازما وجزيئات مساعدة على التعبير عنه على سطح الخلية البائية.



بنية الأضداد

- تتكون الأضداد من بروتينات سكرية، ويتكون الضد الواحد من جزيء واحد (وحدة) أو عدد قليل من الجزيئات أو الوحدات
- تتألف الوحدة أو الجزيء من 4 سلاسل عديدة الببتيد
 - اثنتان خفيفتان من حيث الأوزان الجزيئية تدعى السلاسل الخفيفة Light chains (L)
 - واثنتان ثقيلتان من حيث الأوزان الجزيئية تدعى السلاسل الثقيلة Heavy chains(H).
- والجزيء ذو بنية متناظرة حيث ترتبط السلاسل مع بعضها ويأخذ شكل حرف Y
- الارتباط يتم من خلال روابط ثنائية الكبريت وروابط هيدروجينية وروابط فاندر فالس



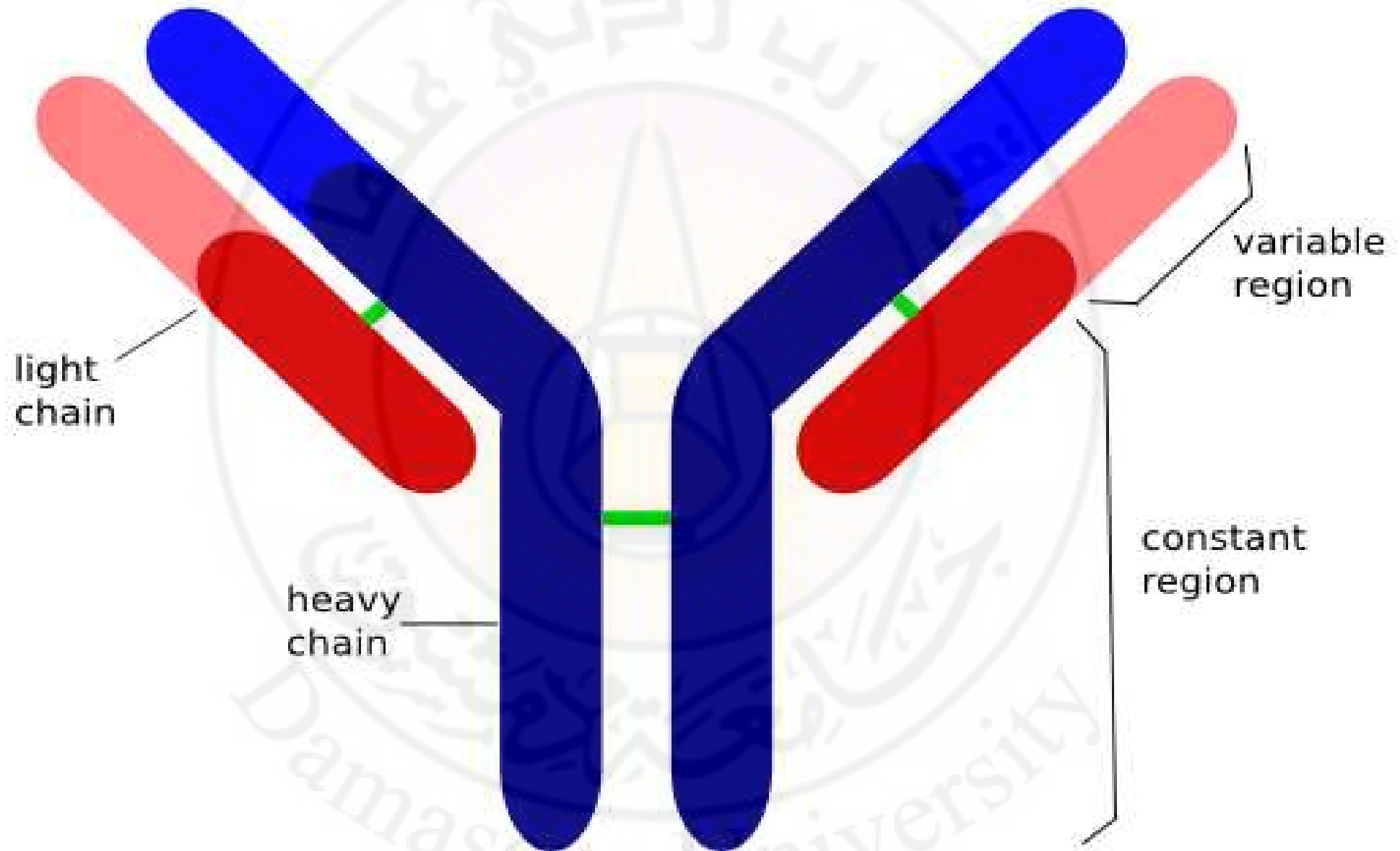
بنية الأضداد

• السلاسل الخفيفة

- تملك وزناً جزيئياً يساوي 23 كيلو دالتون تقريباً
- تتكون من حوالي 200 حمضاً أمينياً ويوجد نوعان منها إما لامبدا λ أو كابا κ .
- يحتوي الجزيء الواحد من الغلوبولين المناعي على زوج متشابه من السلاسل الخفيفة إما لامبدا أو كابا ولكن لا يحتوي على الاثنين معاً.

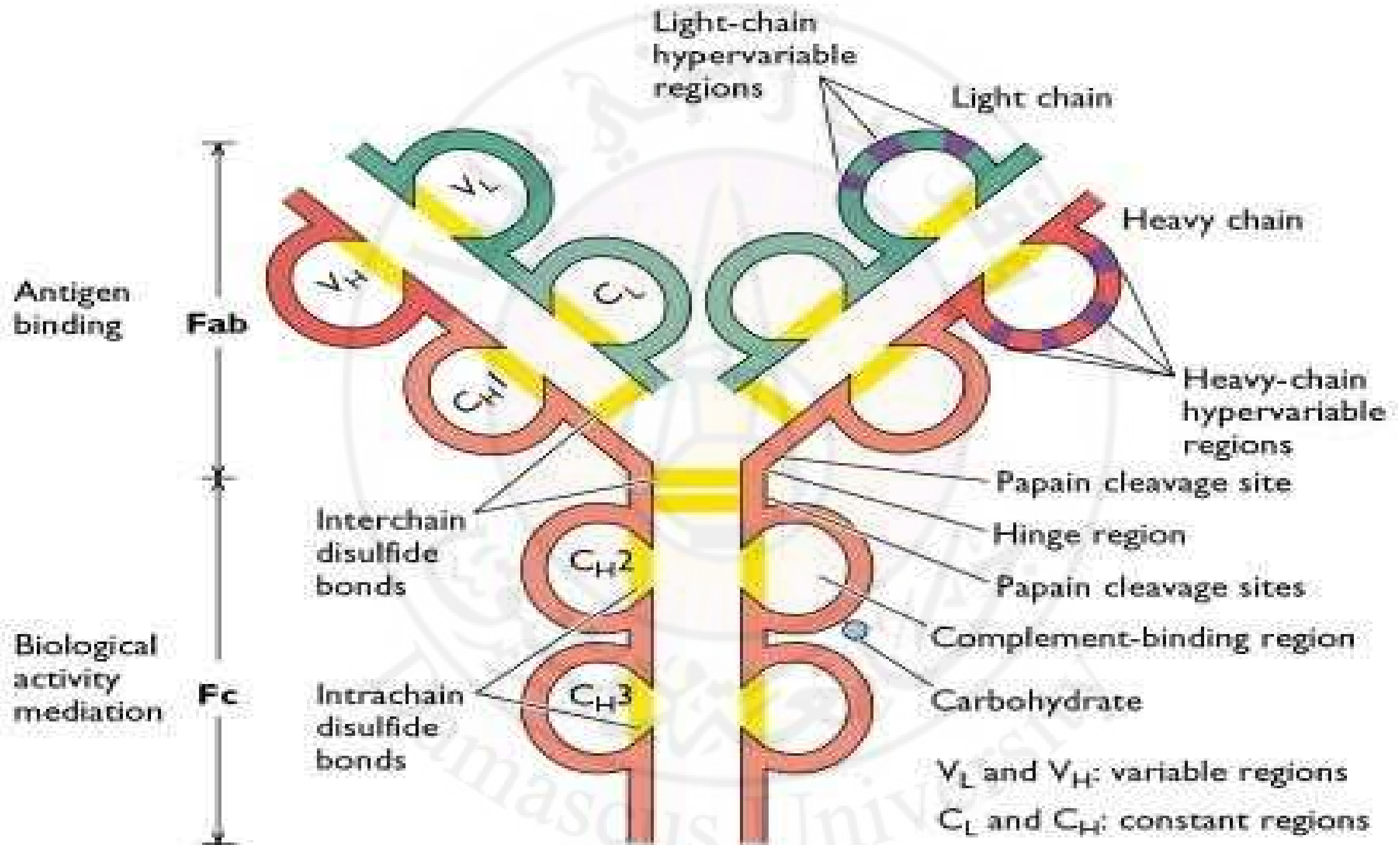
• السلاسل الثقيلة

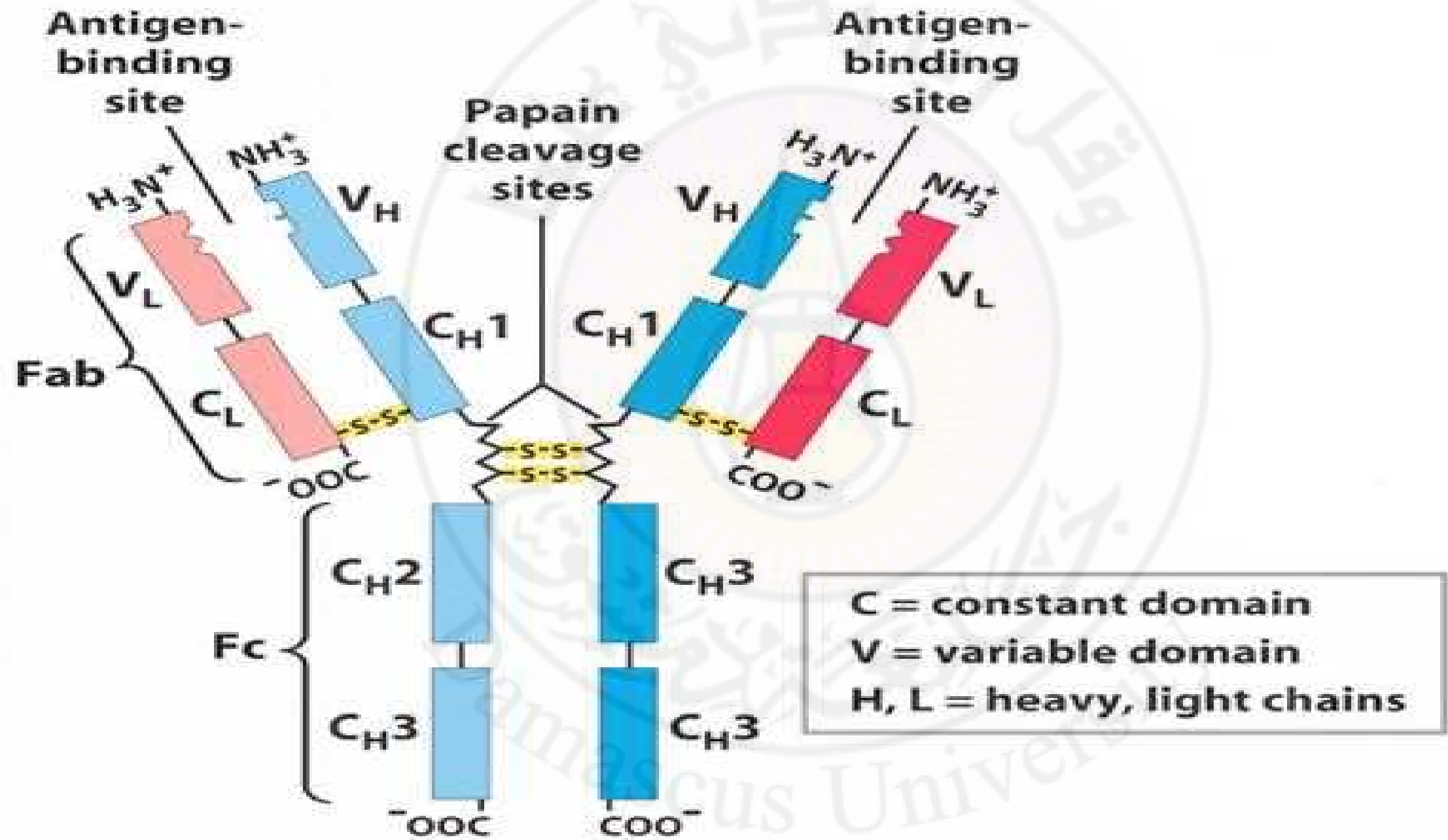
- تملك وزناً جزيئياً يساوي تقريباً ضعف الوزن الجزيئي للسلاسل الخفيفة (50 - 75) كيلو دالتون
- تتكون من ضعف عدد الحموض الأمينية في السلاسل الخفيفة أي حوالي 400 حمضاً أمينياً
- يمكن تمييز خمسة أنماط متناظرة مختلفة مستضدياً للسلاسل الثقيلة وهي الفا و غاما و دلتا و ابسيلون و ميو



بنية الأضداد

- توجد في كل من السلسلتين الثقيلة والخفيفة مناطق حيوية تدعى المجالات وهي وحدات بنيوية يختلف عددها حسب نوع الضد
- كما تمتلك السلسلتين الثقيلة والخفيفة مناطق ثابتة ومتغيرة
- تمتلك السلسلة الخفيفة منطقة متغيرة واحدة ومنطقة ثابتة واحدة ، في حين تملك السلسلة الثقيلة منطقة متغيرة واحدة وثلاث مناطق ثابتة.
- تشكل المنطقة المتغيرة منطقة اتحاد المستضد مع الضد وهي تختلف من ضد للآخر وبذلك تعطي الأضداد صفة التنوع الكبير وهي المسؤولة عن تحديد شكل القطعة Fab
- وتشكل المنطقة الثابتة المنطقة المسؤولة عن تفعيل المتممة والارتباط بمستقبلات سطح الخلية.

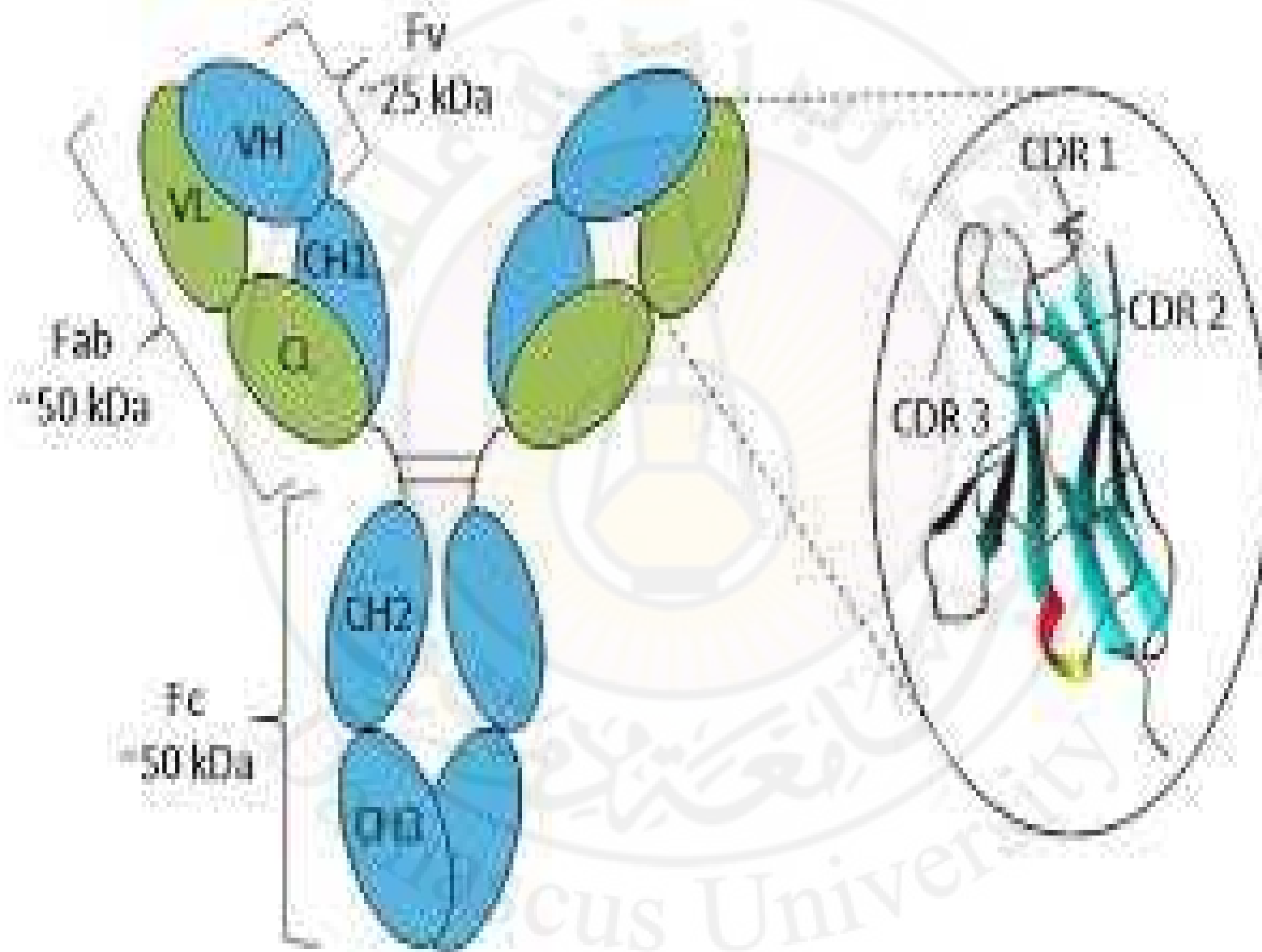




المنطقة المتغيرة

Variable region

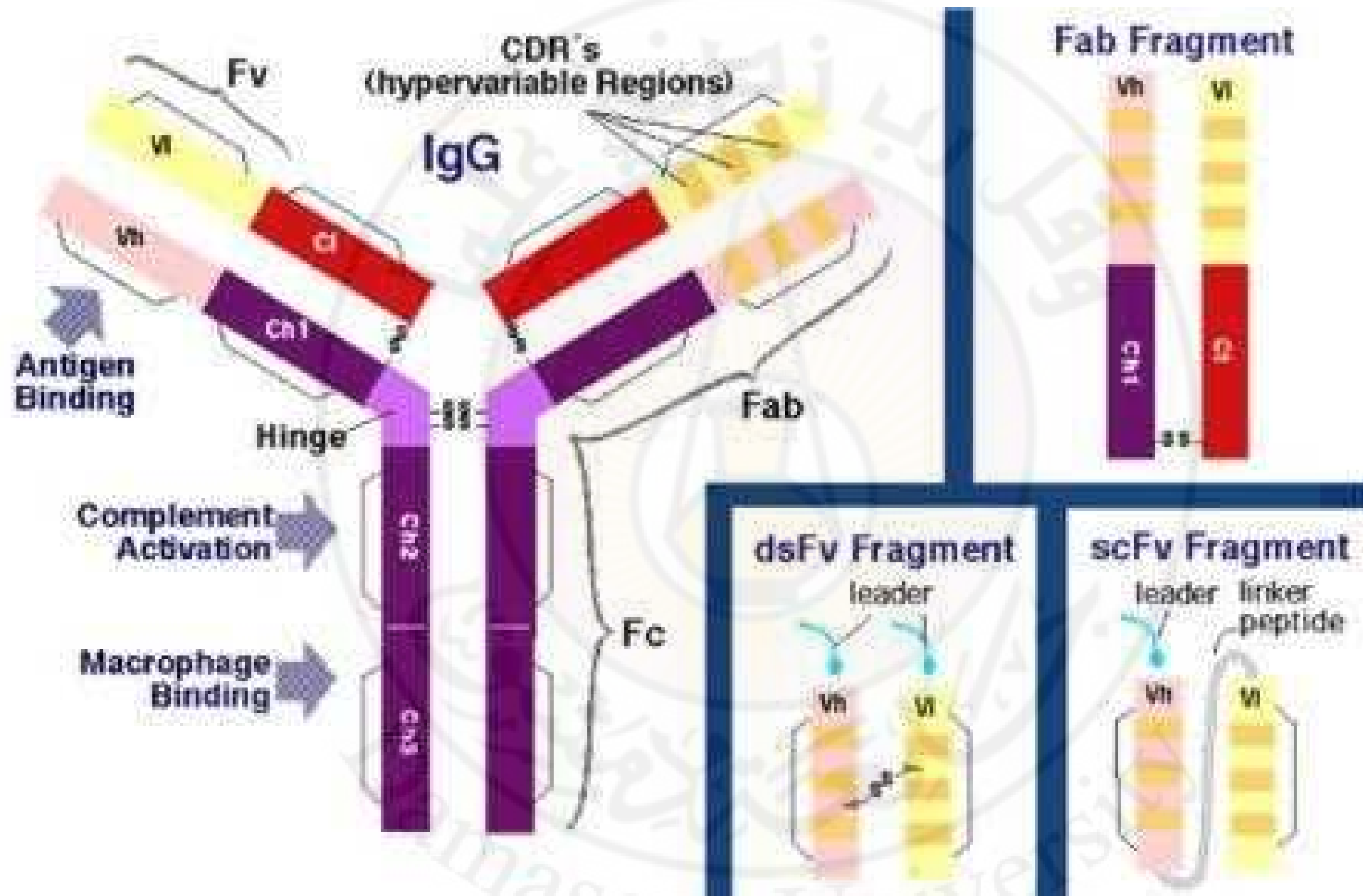
- يمتلك كل ضد منطقتين متغيرتين تتشكلان من السلسلتين الخفيفة والثقيلة على الشكل التالي:
 - الجزء المتغير من كل من السلسلتين الثقيلتين VH
 - الجزء المتغير من كل من السلسلتين الخفيفتين VL
- تتكون هذه المنطقة من:
 - مناطق شديدة التغير وعددها 3 في كل من السلسلتين الثقيلة والخفيفة وهي CDR1,CDR2,CDR3
 - هذه المناطق هي المسؤولة عن ربط الـ antibody مع الضد
 - يربط بين هذه المناطق مناطق أقل تغير تعطي ثباتية للمناطق الشديدة التغير تدعى Framework Region



المنطقة الثابتة

Constant region

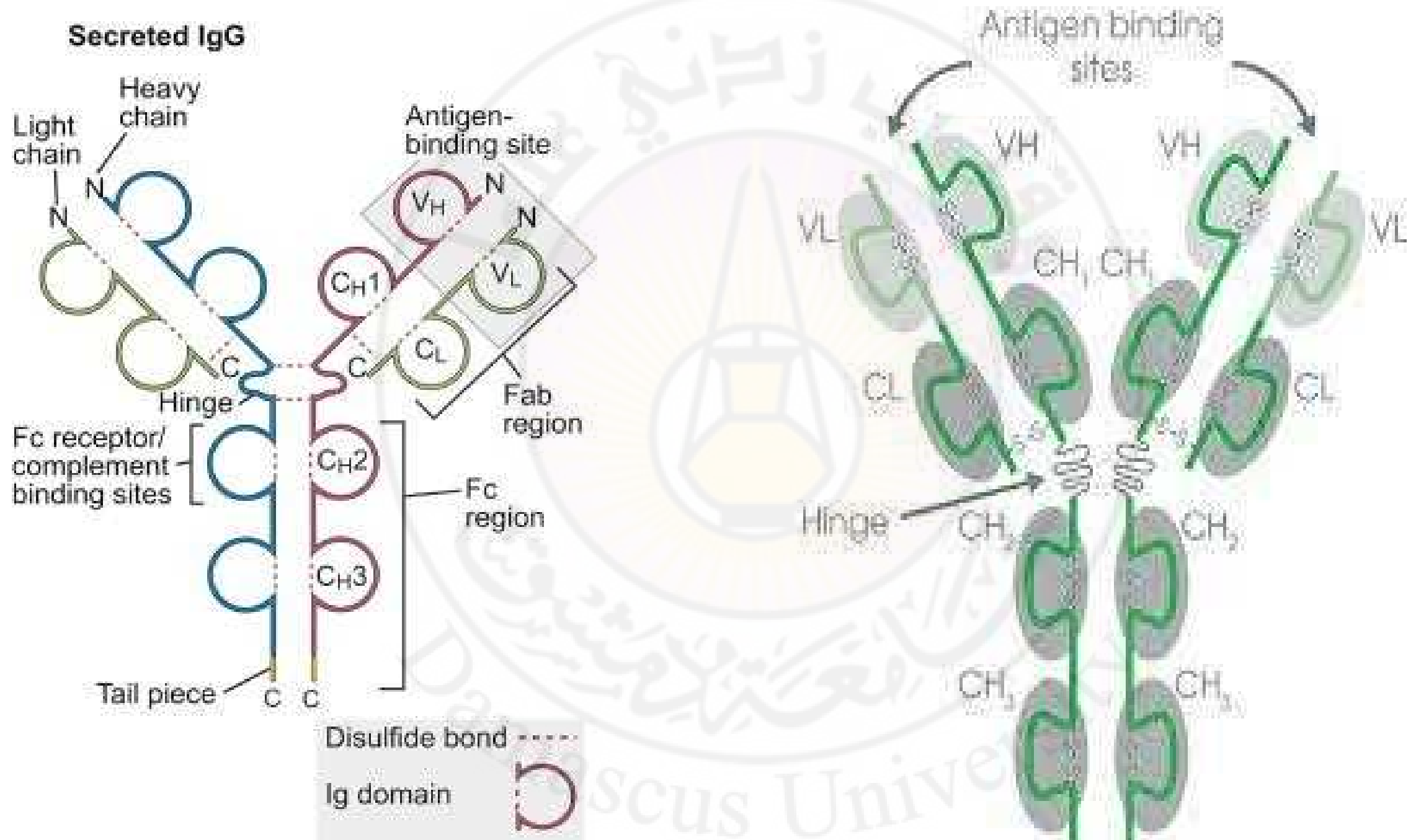
- متماثلة في جميع الاضداد من النوع الواحد ولكن تختلف بين صفوف الاضداد
- تتشكل من نصف السلسلة الخفيفة وثلاثة ارباع السلسلة الثقيلة
- تحدد وظيفة الضد وتساعد على القيام بعمله كتنشيط المتمة او الالتصاق على السطوح المخاطية.....الخ



القطعة الرابطة للمستضد

Fragment Antigen-Binding (Fab)

- يمتلك كل ضد قطعتين منها
- تؤلف ذراعي الضد بالشكل الفراغي
- تتشكل كل واحدة منها من كلا السلسلتين الخفيفة والثقيلة بالأجزاء الثابتة والمتغيرة
- وظيفتها ربط المستضد



القطعة الثابتة

Fragment Constant (Fc)

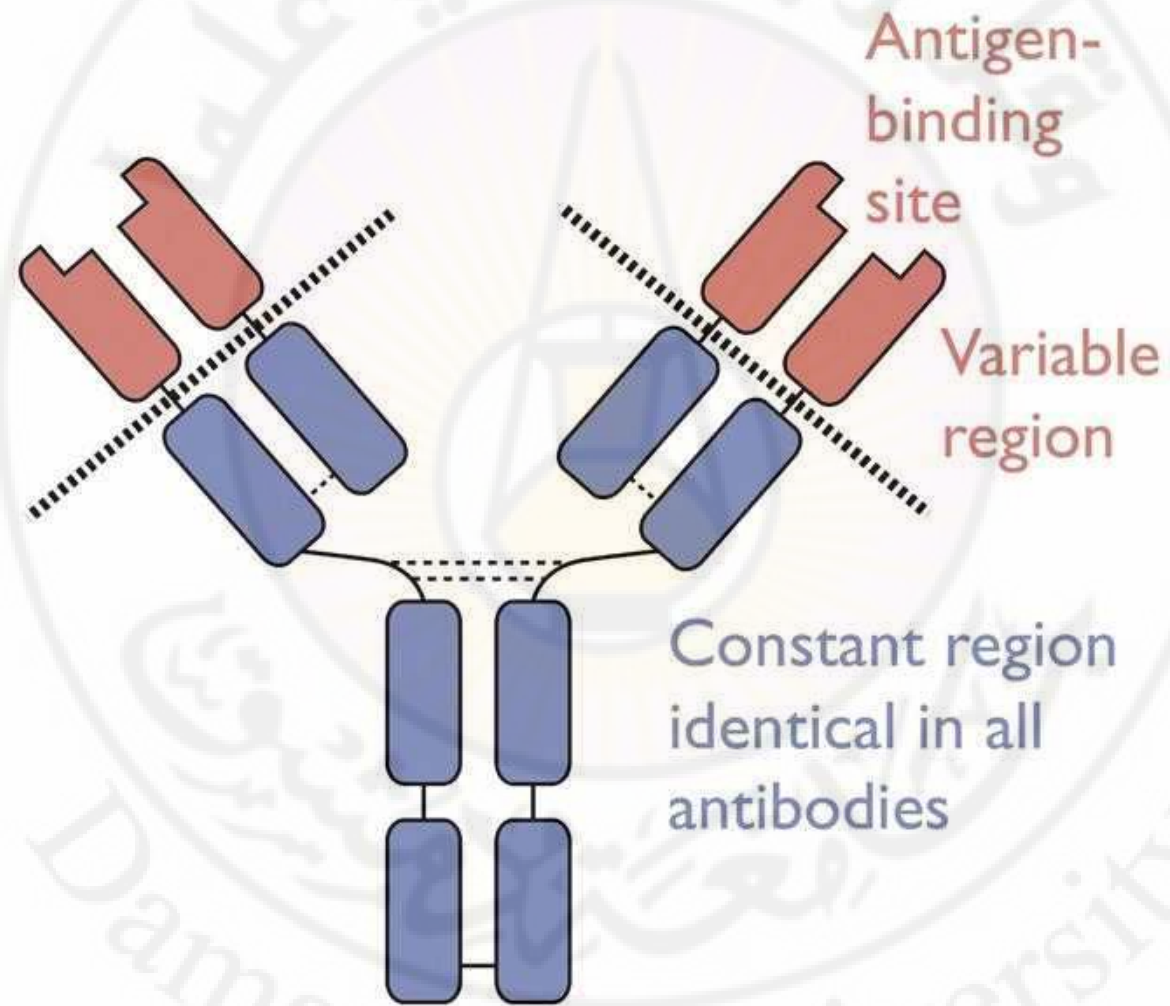
- يمتلك كل ضد قطعة واحدة منها مكونة من الأجزاء الثابتة فقط للسلسلتين الثقيلتين
- تمتلك العديد من الوظائف:
 - تثبيت المتممة وذلك في الضدين IgG و IgM فقط
 - الطهي في الضد IgG و IgA
 - عبور المشيمة في الضد IgG
 - الالتصاق على السطوح المخاطية في الضد IgA
 - الارتباط على سطح الخلايا البدينة في الضد IgE

منطقة الاتصال

Hinge Region

- تشكل منطقة الاتصال بين القطعة FC والقطعة Fab
- تعطي الضد المرونة عند التعامل مع المستضدات المختلفة

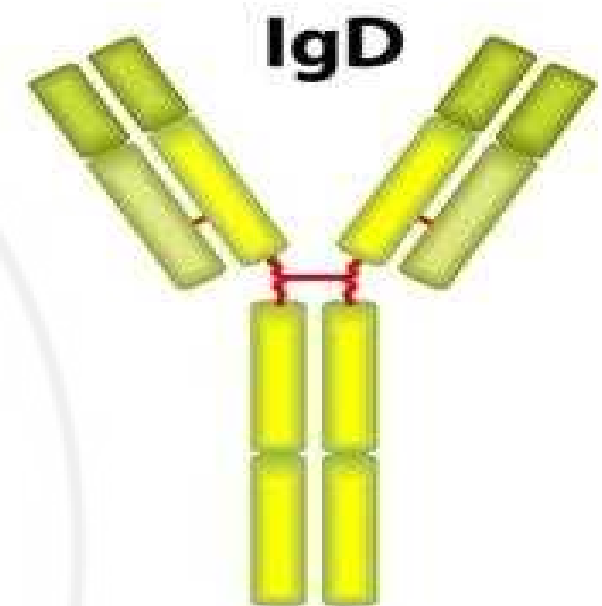
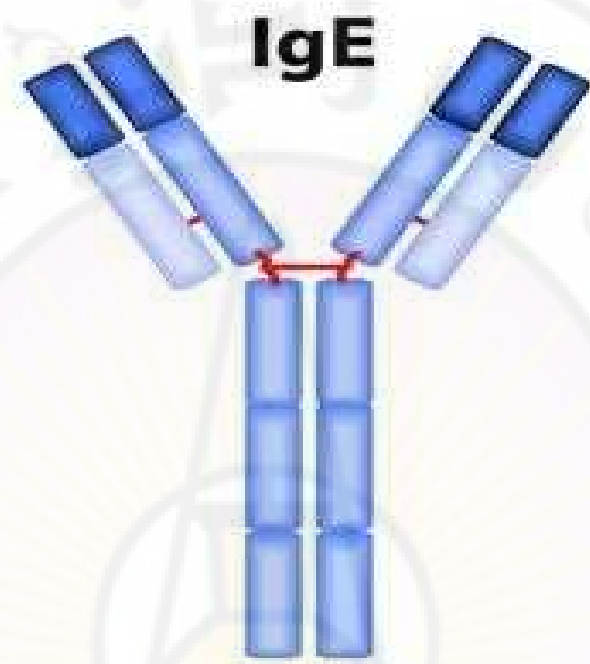
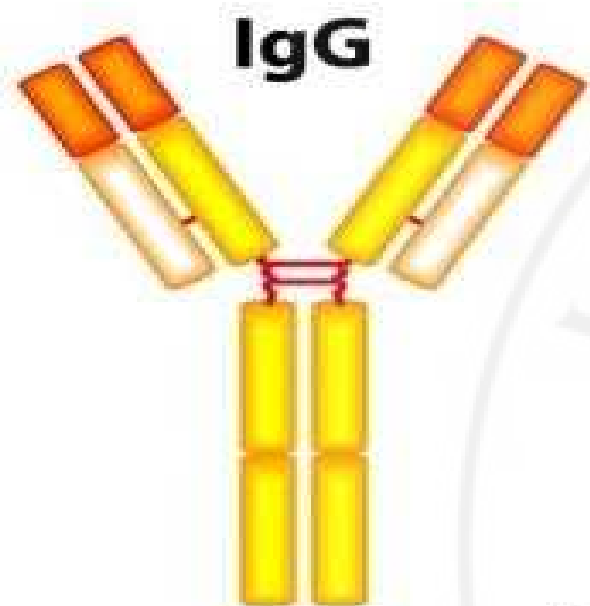




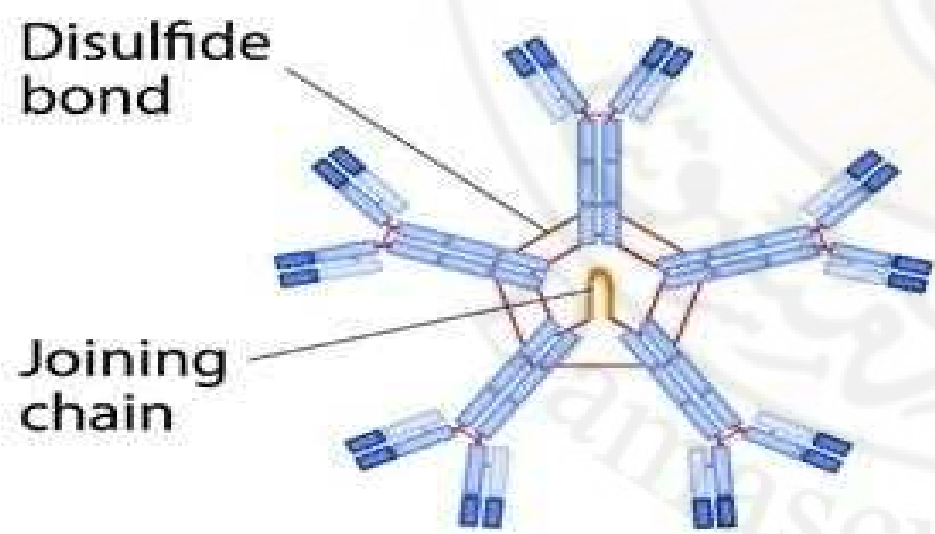
أنواع الأضداد

- تم تقسيم الأضداد (الغلوبولينات المناعية) إلى أصناف رئيسة وأصناف فرعية اعتماداً على الفروق للجزء الثابت من السلاسل الثقيلة
- وعلى هذا الأساس فقد قسمت إلى خمسة صفوف هي G, M, A, E, D
- ويمثل الغلوبولين IgG الجزء الأكبر منها
- كما وجد أن بعض الأنواع الرئيسية تحوي تحت صفوف مثل :
 - **IgG** يحوي 4 تحت صفوف : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4
 - **IgA** يحوي تحت صفين IgA1 و IgA2
 - **IgM** يحوي صفين IgM1 و IgM2

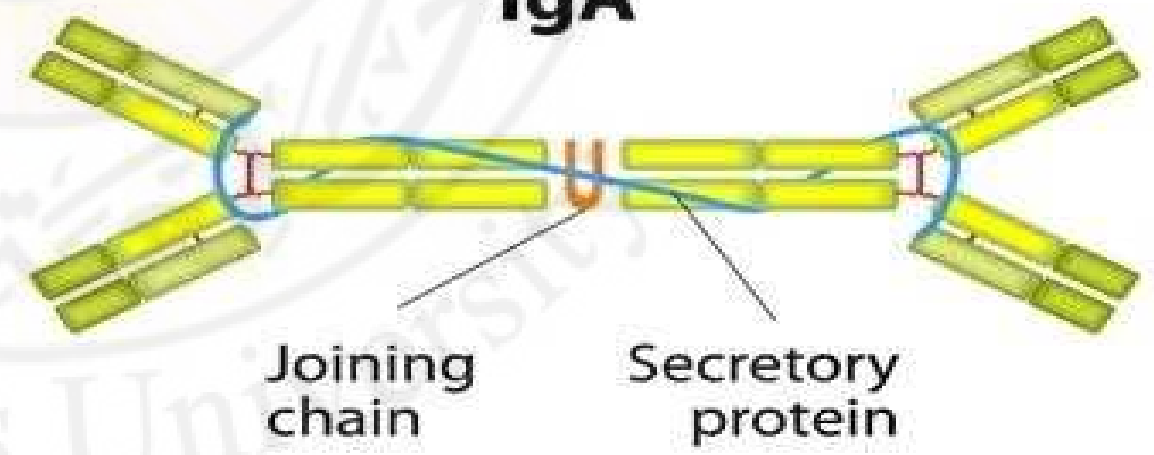
الجزء الثابت من السلسلة الثقيلة	الضد
غاما	IgG
ميو	IgM
الفا	IgA
دلتا	IgD
ابسيلون	IgE



IgM



IgA



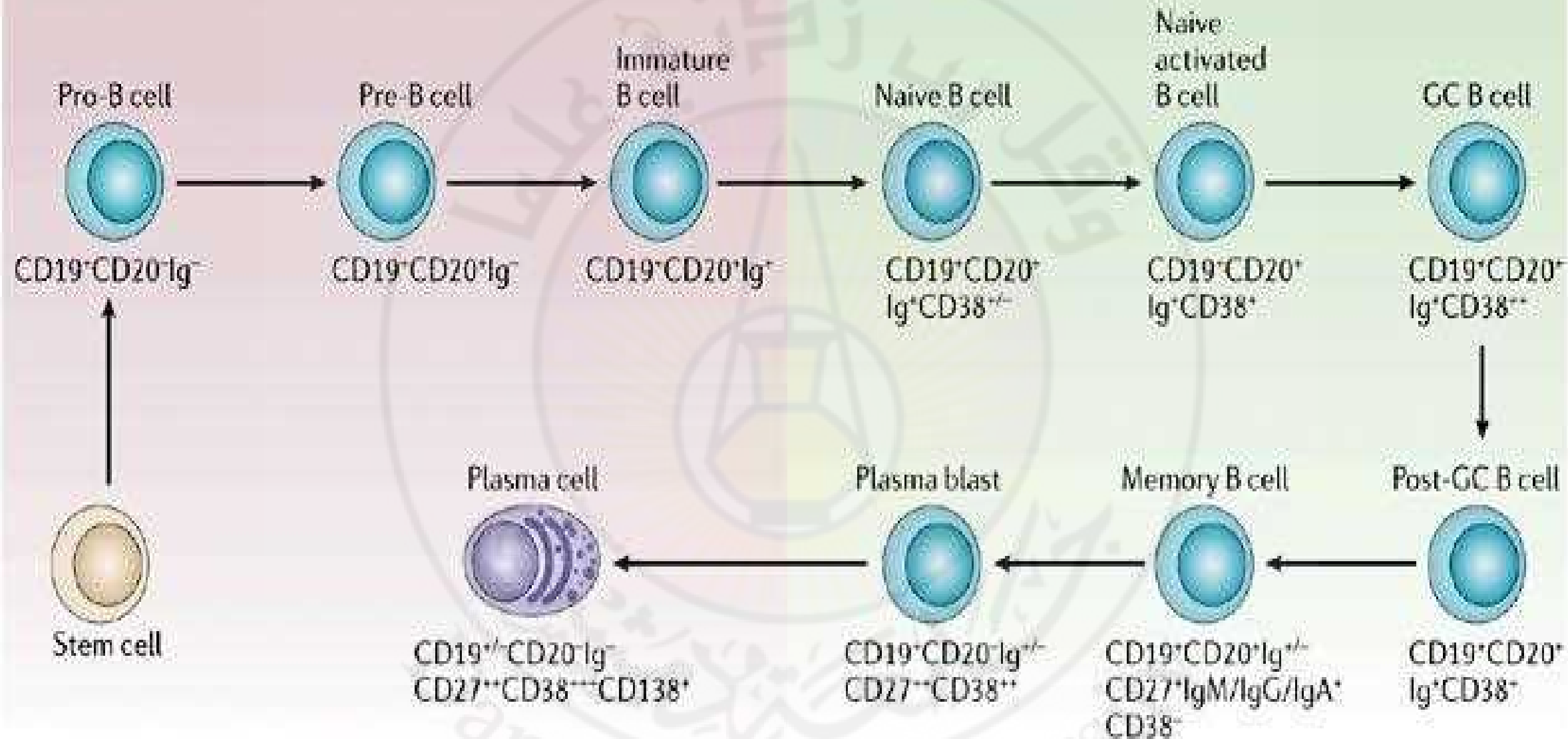
IgE	IgD	IgM	IgA	IgG	
190	180	900	170	150	الوزن الجزيئي KD
ابسيلون	دلتا	ميو	الفا	غاما	السلسلة الثقيلة
كابا أو لامبدا	كابا أو لامبدا	كابا أو لامبدا	كابا أو لامبدا	كابا أو لامبدا	السلسلة الخفيفة
0.05	3	120	200	1000	التركيز المصلي مع/دل
0.0004	2	9	13	%80	النسبة المئوية من مجموع Ig
-	-	-	-	+	عبور المشيمة
-	-	2	2	4	عدد تحت الانواع
1-5	2-8	5-6	5-6	21-23	العمر النصفى/ ايام
-	-	+++	-	+	تثبيت المتممة
+	-	+++	+	++	التراص
-	-	-	-	+	البلعمة
جزيء واحد	جزيء واحد	جزيء واحد او خماسي	جزيء واحد أو ثنائي	جزيء واحد	البنية
+	-	-	-	-	تواسط الاستجابات الارجية
-	-	-	+	-	الوجود في المفرزات
-	-	-	-	+	الطهي
يتوسط فرط الحساسية المباشر بإحداث إطلاق الوسائط من الخلايا البدينة والأسسة لدى التعرض لمؤرج (محسس) يرتفع عند الاصابة بالطفيليات	غير معروف الوظيفة. يوجد على سطح الخلايا البائية الساذجة	ينتج في الاستجابة البدئية للمستضد. يوجد على سطح الخلايا البائية وفي المصل اول ضد يتشكل عند تفعيل الخلايا البائية	يتواجد في المفرزات الدمعية واللعابية والمعوية والاغشية المخاطية يمنع التصاق الجراثيم والفيروسات بالأغشية المخاطية	يتواجد خارج الاوعية يطهي الجراثيم مما يجعل بلعمتها أسهل. يثبت المتممة مما يعزز قتل الجراثيم. يساعد الخلايا الفاتلة الطبيعية في عملها حيث تمتلك مستقبل له على سطحها	الوظيفة

تشكل الاضداد

- تتشكل الخلايا البائية اعتبار من خلية جذعية
- تتميز الخلية الجذعية حيث يتم التعبير عن مورثات المستقبلات التي ستتواجد على سطح الخلية البائية بعد مغادرتها لنقي العظم الى الدوران
- يتم تشكيل السلاسل الثقيلة والخفيفة وربطهما في سيتوبلازما الخلية البائية السليفة فيتشكل طليعة مستقبل Pre-BCR
- اول مستقبل يتشكل على سطح الخلية البائية هو المستقبل IgM فتسمى الخلية بالخلية البائية غير الناضجة
- ثم يتشكل المستقبل IgD وتتحول الخلية السابقة الى خلية بائية ناضجة ساذجة
- تخرج الخلية الساذجة الى الدوران وعلى سطحها المستقبلين السابقين ثم يختفي IgD

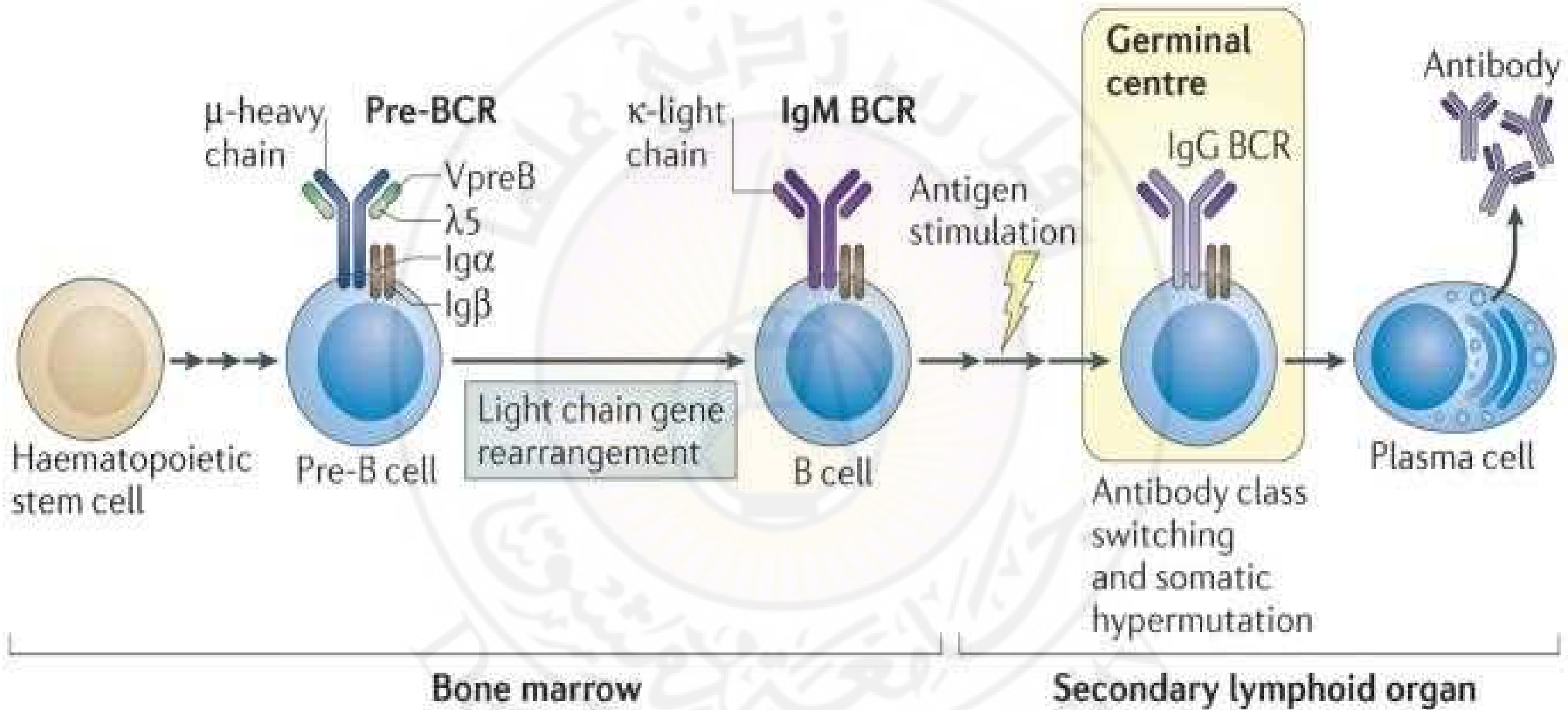
Bone marrow

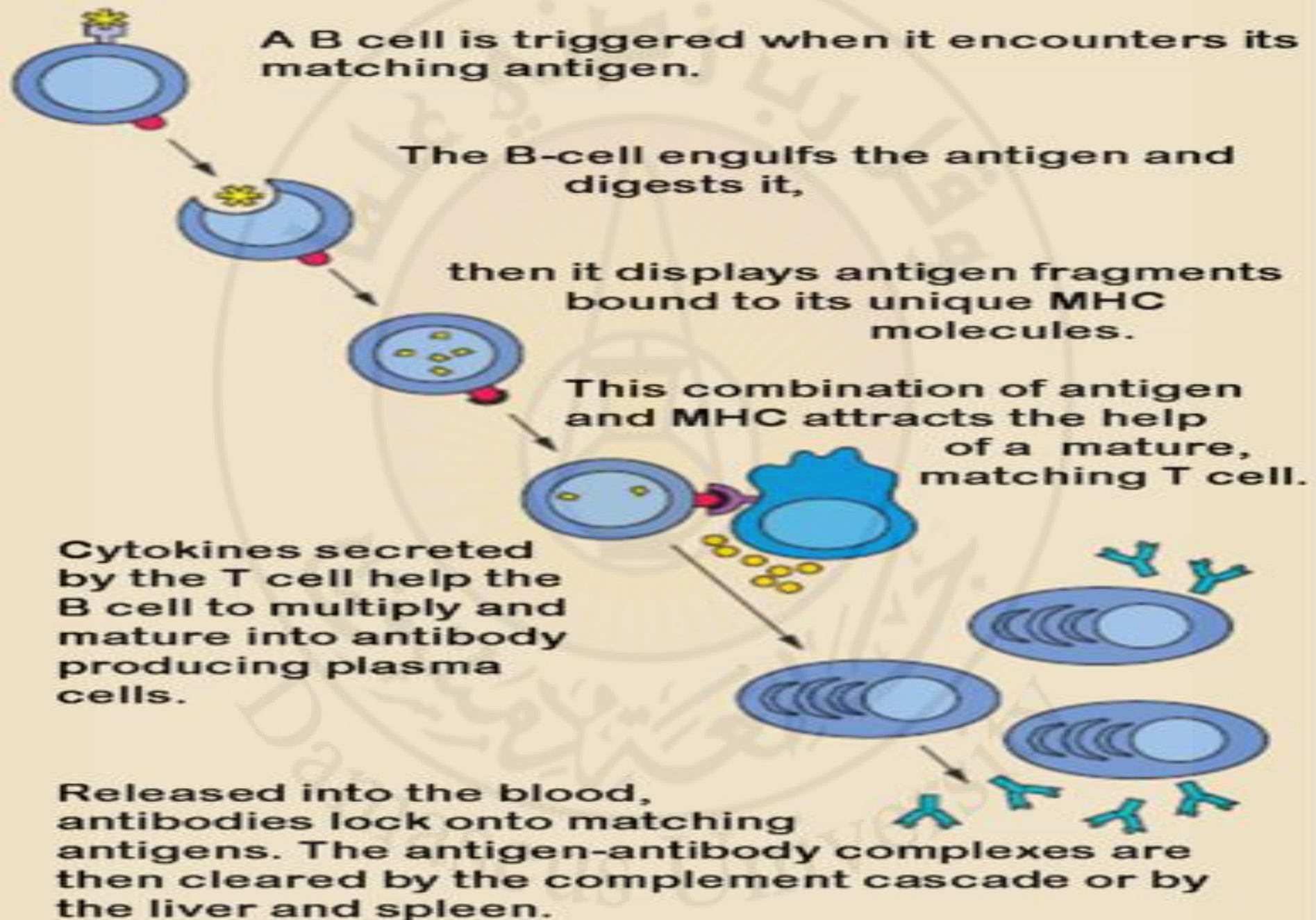
Peripheral compartments

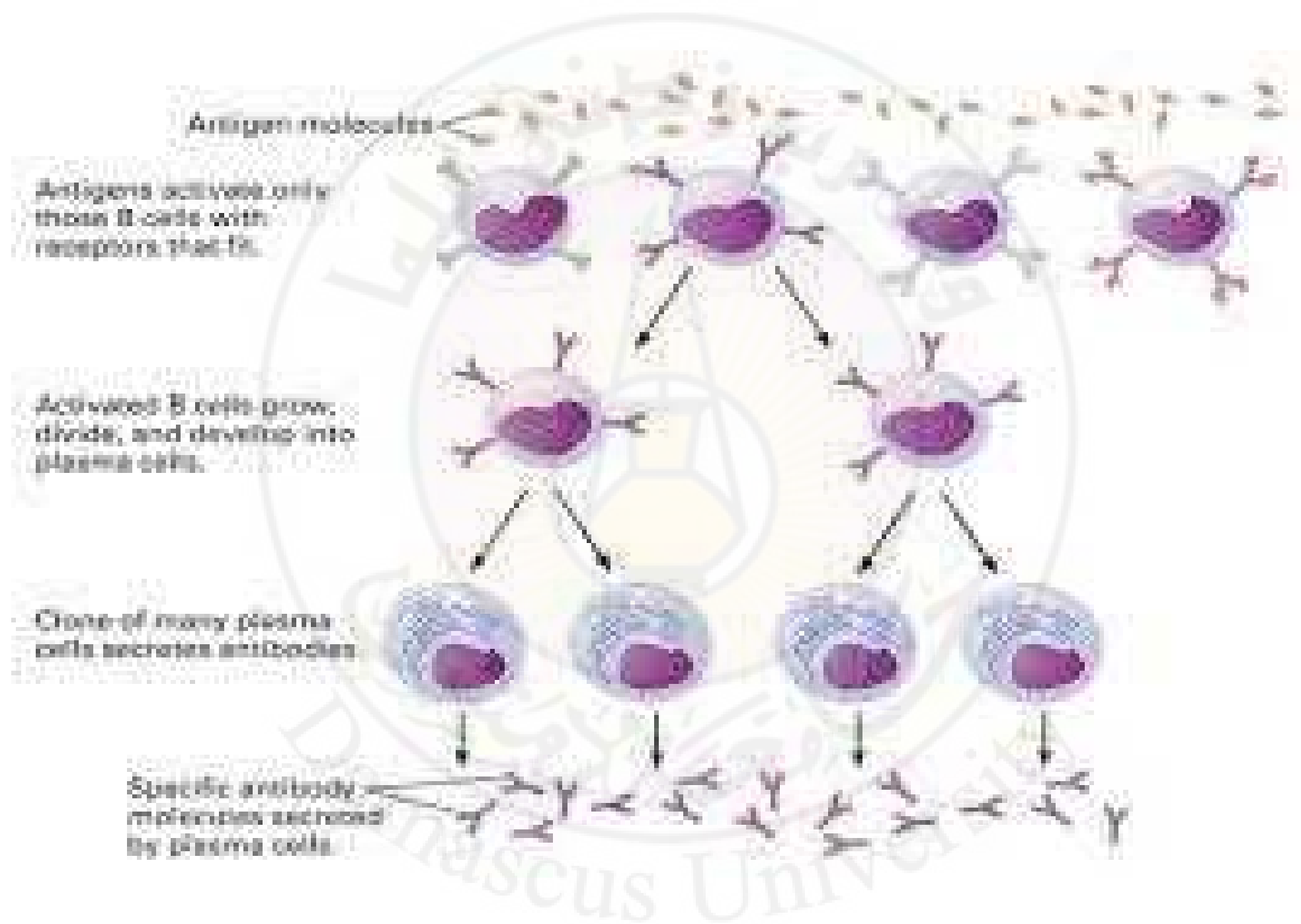


تشكل الاضداد

- تصبح الخلية قادرة على انتاج بقية أنواع الاضداد بعد التفعيل بالمستضدات والتفاعل مع الخلايا التائية تحت تأثير سيتوكينات معينة
- تنتج الاضداد من الخلايا البائية، حيث تمتلك كل خلية ضدا خاصا بها يتوضع على سطحها.
- عندما يدخل مستضد ما إلى الجسم يتعرف عليه الضد النوعي الخاص به ويرتبط معه مما يساعد على تحريض الخلية البائية على الانقسام وتشكيل مستعمرة من الخلايا البائية.
- تتطور مستعمرة الخلايا البائية لتشكل الخلايا البلازمية التي تفرز الاضداد وتطرحها في الدم.
- يحتاج الجسم إلى مدة ٣-٤ اسابيع للتعرف على المستضد وتشكيل الاضداد.







وظائف الاضداد

- التعرف على المستضدات
- تحريض قتل الخلايا المصابة مثلا مساعدة IgG للخلايا القاتلة الطبيعية بقتل الخلايا المخموجة
- إزالة المعقدات المناعية عن طريق تثبيت المتممة
- تعديل العامل الممرض او الذيفانات الجرثومية عن طريق الارتباط بها ومنعها من الارتباط بمستقبلاتها على سطوح الخلايا
- رص Agglutinate المستضدات حيث ترتبط بالجراثيم وتسهيل جرها الى الخلية البالعة
- منع ارتباطها بالخلية الهدف مثل IgA في الاغشية المخاطية
- تحريض الالتهاب مثل IgE ومستقبلاته على الخلايا البدينة
- جذب البالعات
- تثبيت المتممة عن الطريق الكلاسيكي

المناعة الفاعلة والمنفعة



Passive Immunity	Active Immunity	
غير ذاتي تؤخذ الاضداد من كائن اخر ممنع سابقا	ذاتي الجسم يصنعها بنفسه وخلاياه هي التي تنتج الاضداد	المصدر
معتدل أو ضعيف	قوي	التأثير
ادخالها بواسطة الحقن	من المرض نفسه أو بالتلقيح	طريقة الاخذ
مباشرة بعد الحقن	٥ - ١٤ يوم	الوقت اللازم للظهور
قصيرة من ايام إلى اسابيع	طويلة لعدة سنوات	فترة البقاء
صعب وتسبب امراض	سهل بواسطة الجرعة الداعمة	طريقة التنشيط
وقائية-علاجية	وقائية	الاستعمال
احتمال حدوث التحسس	لا تحدث تحسس	تحسس الجسم لها
مرتفعة	منخفضة	كلفتها

الاضداد متعددة النسائل

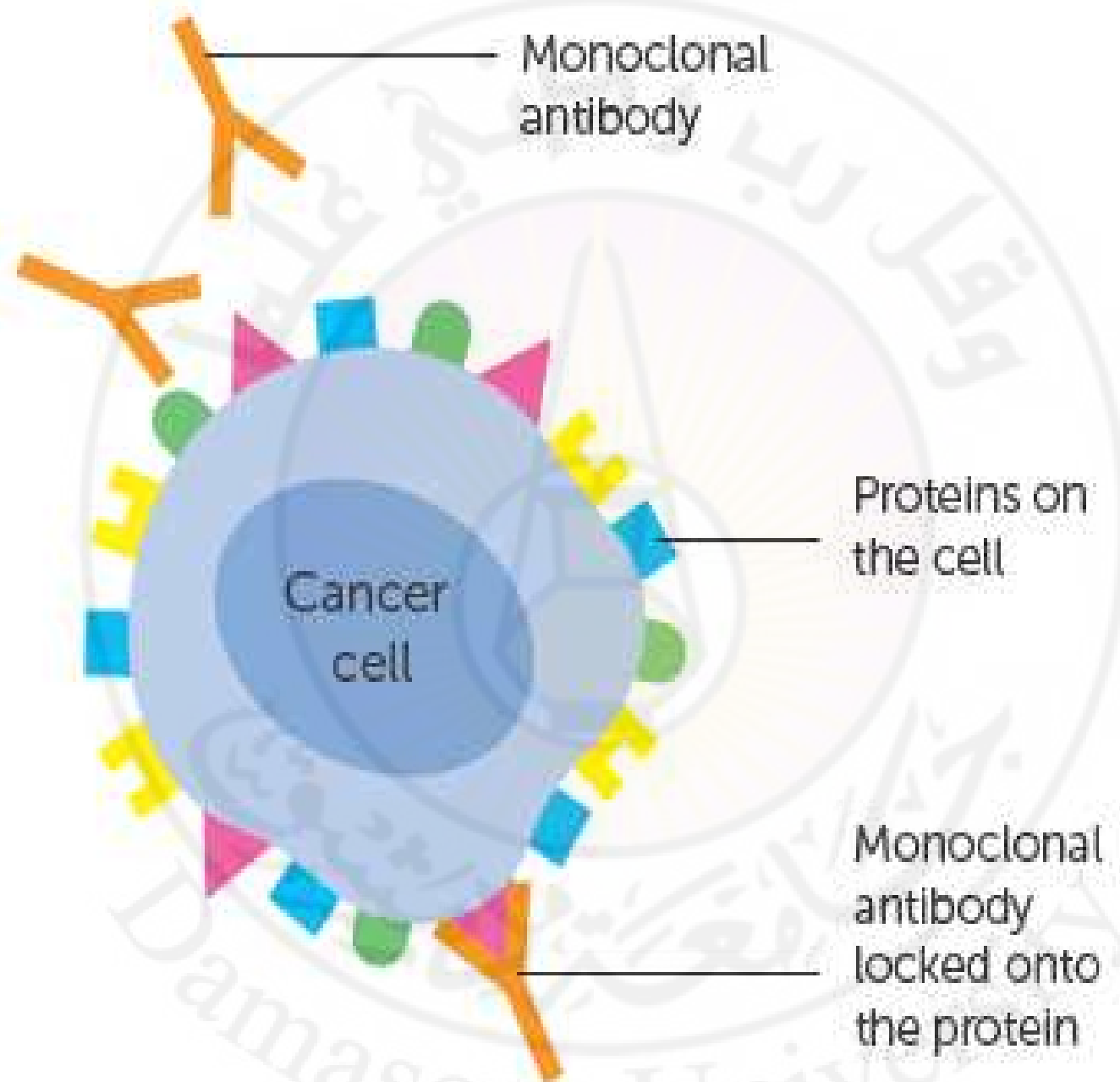
Polyclonal Antibodies

- هي اضرار موجهة لأكثر من عامل ممرض
- متباينة كيميائياً ومناعياً وتتفاعل مع المحددات المستضدية المختلفة على المستضد Epitopes
- ويتم الحصول عليها بحقن المستضد تحت الأدمة أو تحت الجلد) بشكل خاص حقن غشاء البريتوان أو عضلة لبد القدم بشكل متكرر في حيوان التجربة (الفأر أو الأرنب أو الماعز أو الحصان، الخ.) وبعد ذلك يفصد دم الحيوان للحصول على المصل المحتوي على الأضداد.
- يتم تحضيرها من آلاف المصول لأشخاص تم تعرضهم لعوامل مرضية متعددة ومختلفة
- معظمها IgG
- تعطى بالحقن الوريدي للأشخاص الذين يعانون من عوز مناعي خلقي
- يؤمن الحقن الوريدي 18 * 10 في الغرام الواحد
- الجرعة 200-400 ملغ لكل كغ من وزن الجسم
- مشاكلها أنها من الممكن أن تسبب ارتكاسات تحسسية قد تسبب الوفاة
- يمكن أن تكون سببا لانتقال الفيروسات

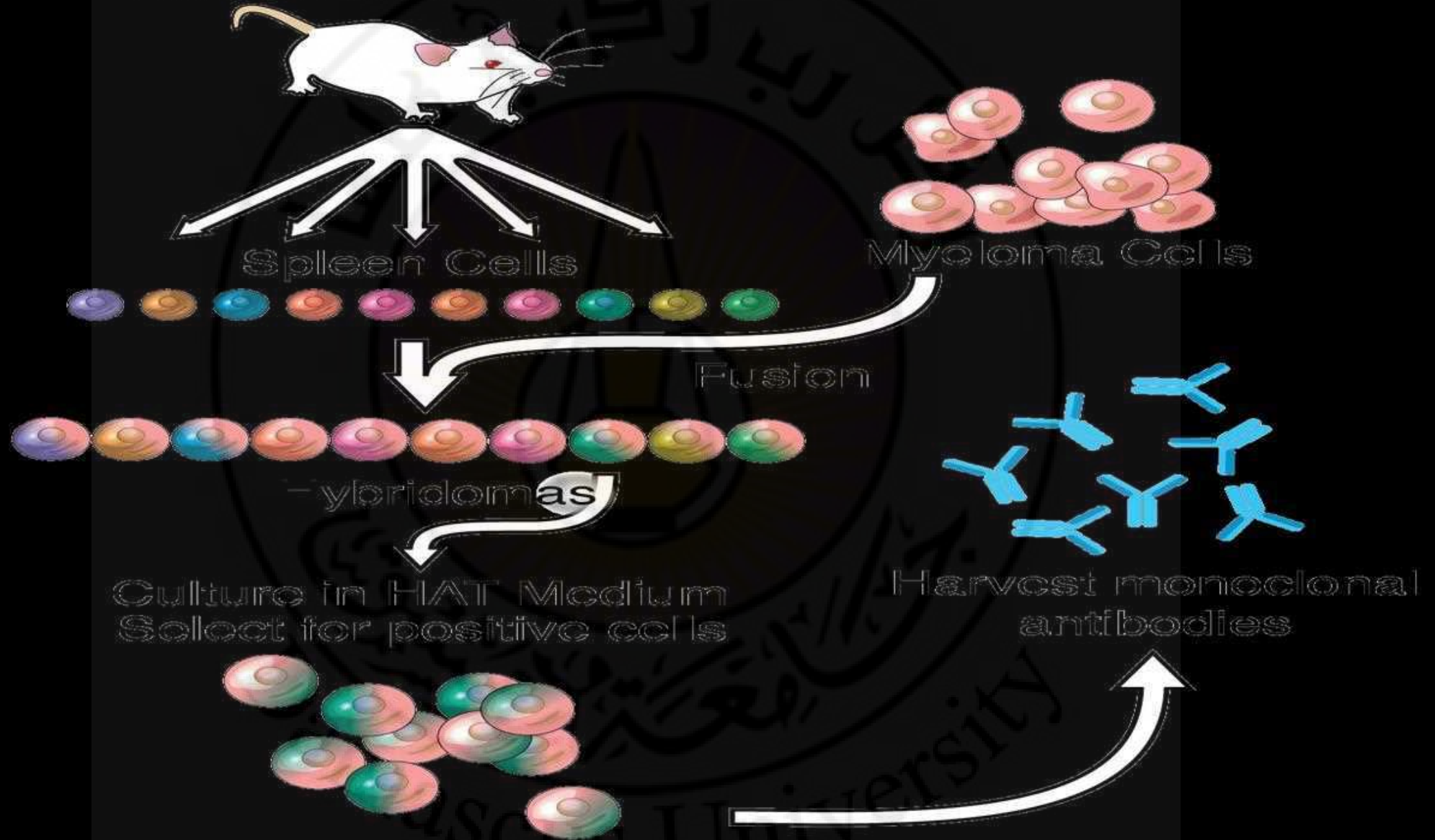
الاضداد وحيدة النسيلة

Monoclonal antibodies

- تنتج من سلالة الخلايا البلازمية وهي متشابهة كيميائياً ومناعياً وتتفاعل مع محددة epitope ذاتية نوعية لمستضد محدد .
- وهذه الأضداد نوعية جداً ويتم الحصول عليها من نسيطة واحدة من الخلايا البائية المهجنة والتي حفزت ضد مستضد واحد.
- ويتم إنتاج الأضداد وحيدة النسيلة عن طريق حقن الفأر بمستضد محدد لعدة مرات من أجل تحفيز الخلايا البائية للتحويل إلى خلايا بلازمية منتجة للأضداد لكل محددة مستضدية
- تؤخذ هذه الخلايا من طحال الفأر وتمزج مع خلايا سرطانية من فأر آخر بوجود مادة كيميائية بولي إيثيلين غليكول (PEG) تساعد على دمج الخليتين البلاسمية والسرطانية، وبعد التخلص من الخلايا البلازمية والسرطانية غير المندمجة مع بعضها البعض تبقى الخلايا الهجينة.
- الخلية الهجينة قادرة على التكاثر وليس إنتاج الأضداد
- تستطيع كل خلية هجينة ان تنقسم لتعطي نسيطة قادرة على تكوين كمية كبيرة من الأضداد النوعية وحيدة النسيلة والتي تتحد مع مستضد نوعي واحد.



Mouse challenged with antigen



الاضداد وحيدة النسيلة

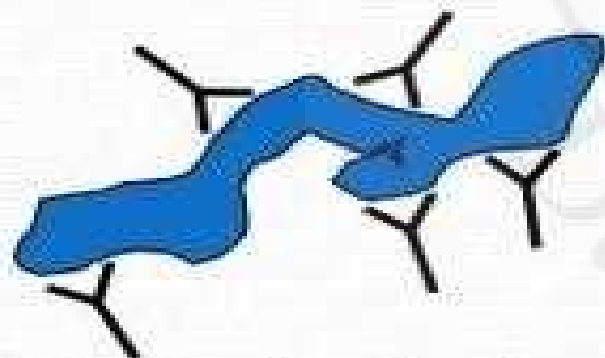
Monoclonal antibodies

- يستخدم الباحثون الاضداد وحيدة النسيلة في اختبارات تشخيصية معينة للبكتيريا والفيروسات.
- مثلاً تستخدم الأضداد الوحيدة النسيلة في بعض اختبارات كشف الحساسية لتحديد المادة التي تسبب الحساسية
- ويأمل العلماء في استخدام الاضداد وحيدة النسيلة للكشف المبكر عن وجود السرطان وتحديد موقعه
- ويمكن تحميل هذه الاضداد الوحيدة النسيلة بمادة إشعاعية تساعد الأطباء على تحديد الأورام في حالة وجود خلايا خبيثة قليلة فقط. مثل وسم اضداد وحيدة نسيلة موجهة لخلايا سرطان الثدي بعد وسمها بنظير اليود المشع 131 للتحقق من انتشار الورم الى العقد اللمفية.
- كما يمكن دمج الأدوية المضادة للسرطان مع الاضداد الوحيدة النسيلة لعلاج السرطان حيث يمكنها توصيل هذه الأدوية إلى خلايا السرطان دون إتلاف الأنسجة السليمة المحيطة بها.

Polyclonal vs. monoclonal

Polyclonal

- Cheap to produce
- Mixed population of antibodies
- May bind to different areas of target molecule
- Tolerant of small changes in protein structure (denaturation, dimerisation, phosphorylation)



Polyclonal antibodies

Monoclonal

- Expensive to produce
- Single antibody species
- Will only bind single specific site
- May only recognise a particular protein form (phosphorylation, dimerised)
- Infinitely renewable



Monoclonal antibodies

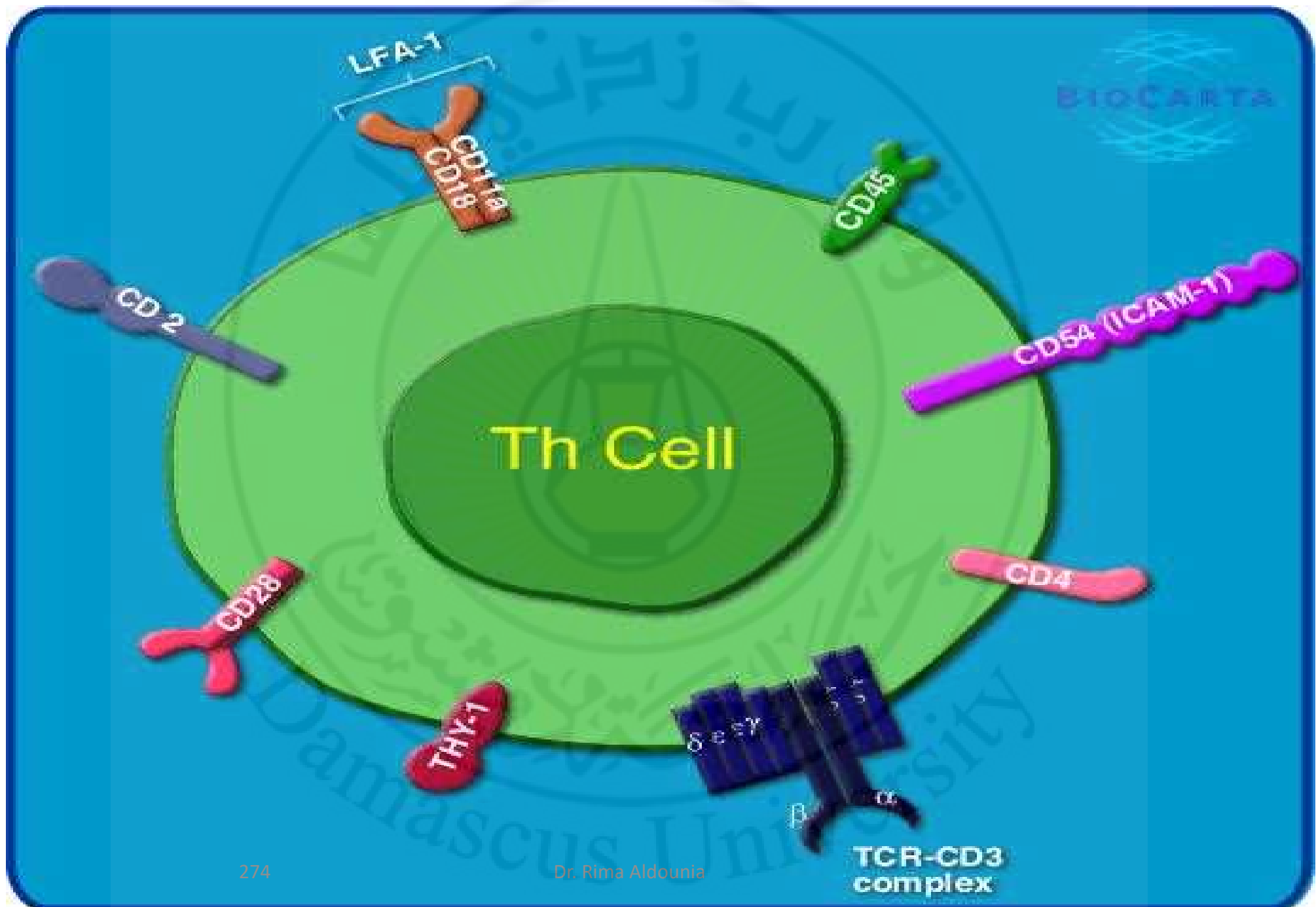
الاستجابة المناعية الخلوية و الخلايا التائية

Dr. Rima Aldounia

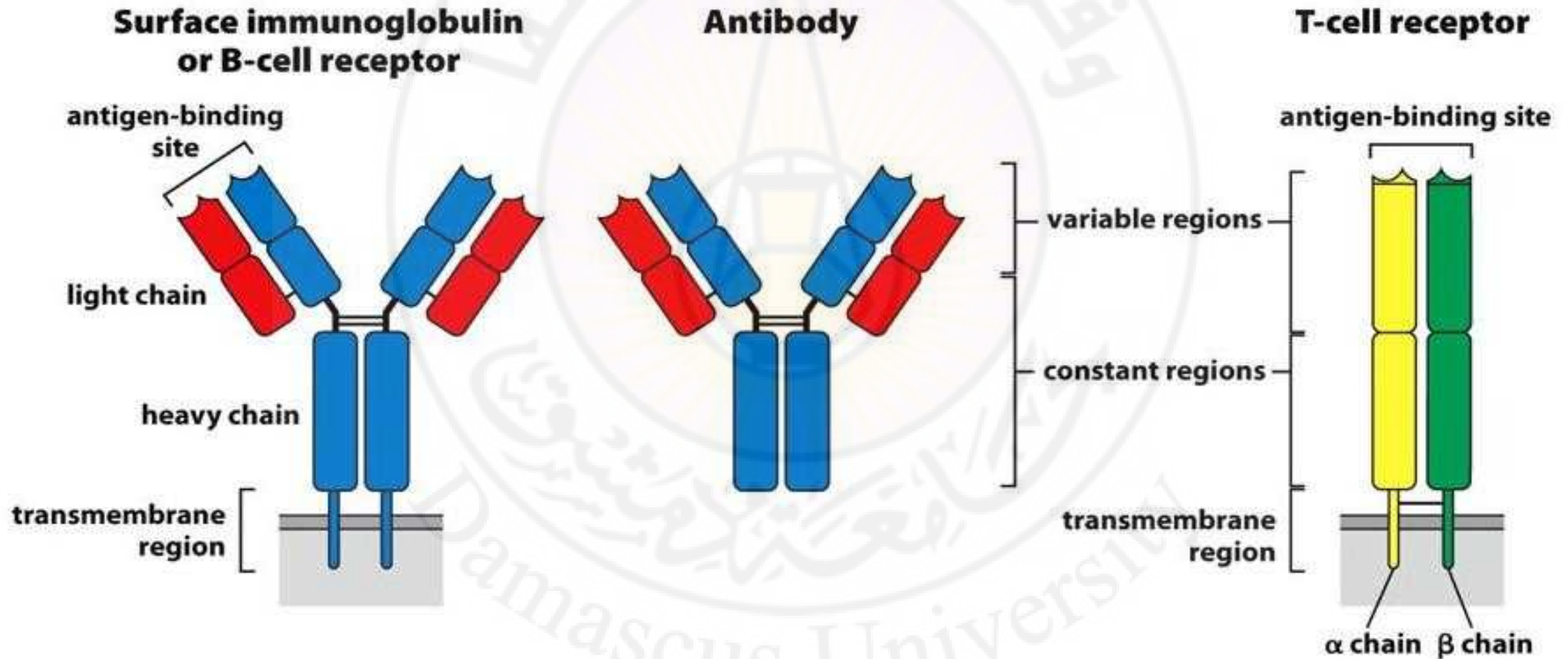
تطور الخلايا التائية

T cells

- تتشكل الخلايا التائية في نقي العظم اعتباراً من الخلية الجذعية
- تنضج جزئياً في نقي العظم وتمتلك مستقبلات متنوعة على سطحها
- تمر على التيموس وتتابع نضجها وتتمايز بشكل كامل وتمتلك مستقبل T Cell Receptor (TCR) ويتم تعرفها على المستضدات الذاتية وإلغاء تفعيلها تجاهها ثم تخرج للدوران وهي ناضجة
- تمتلك على سطحها CD3
- تسمى الخلايا التائية الناضجة التي لم تقابل أي مستضد نوعي وهي جائلة في الدوران بالخلايا التائية الساذجة Naive T Cell
- تستمر بالدوران في الأعضاء اللمفاوية الثانوية وتبقى ساذجة طالما أنها لم تلتق بالمستضد النوعي لها



Structure of T cell and B cell receptors 1



تطور الخلايا التائية

T cells

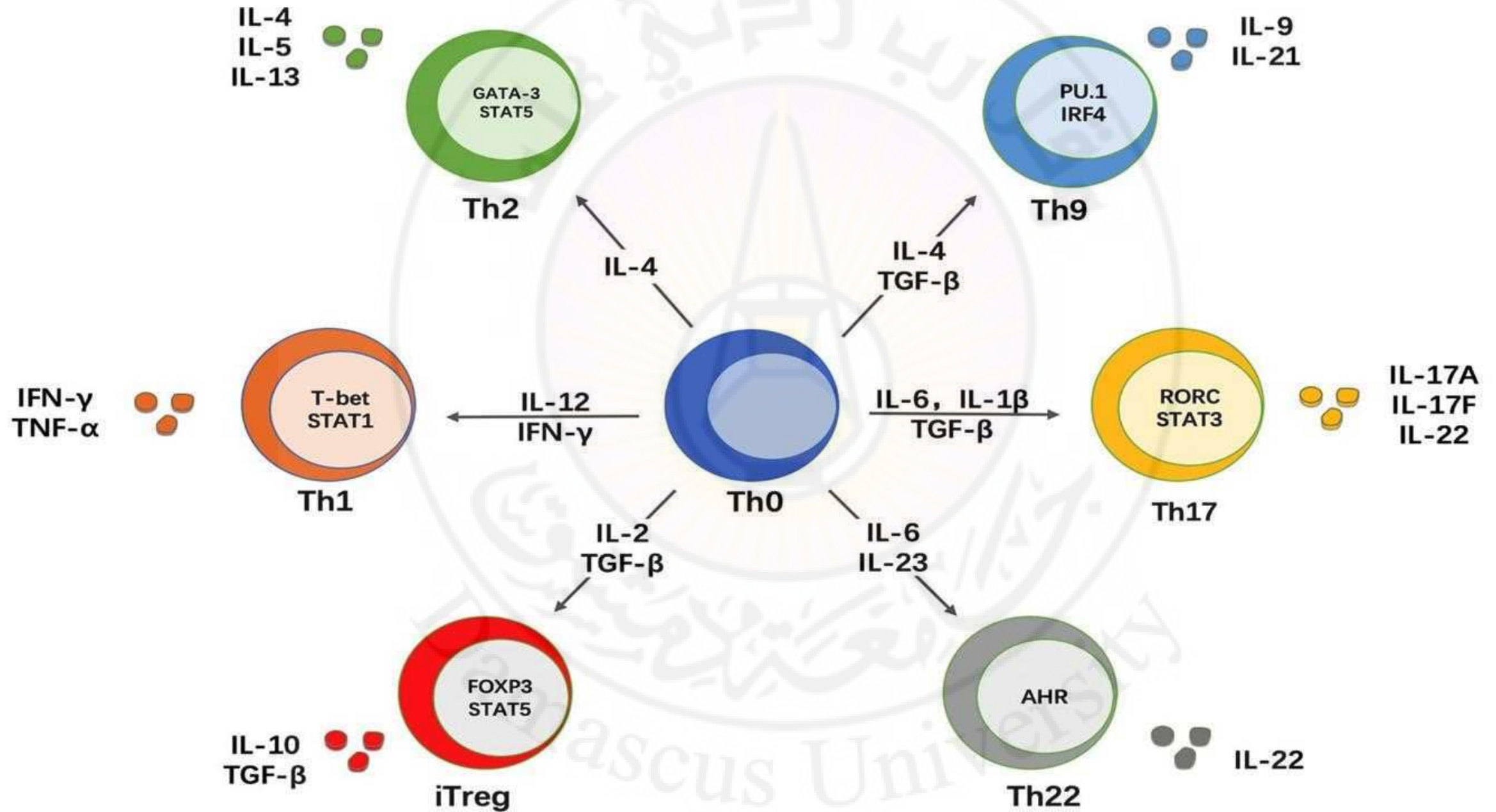
- عند التقاء الخلايا الساذجة مع المستضدات مقدمة عن طريق الخلايا المقدمة للمستضد مثل الخلايا التغصنية في الأعضاء اللمفاوية الثانوية تتفعل وتتحول من خلايا ساذجة الى خلايا فاعلة Effector T Cell وتمكث في الأعضاء اللمفاوية الثانوية وتتوقف عن الدوران بالدم.
- تتميز الخلايا الفاعلة وتتكاثر وتسمى هذه المرحلة بالتوسع النسيلي Clonal Expansion
- وكل خلية تتميز الى خليتين نوعيتين لنفس المستضد هي

➤ **الخلايا الفاعلة Effector T Cell**

➤ **خلايا تائية ذاكرة فعالة Effector Memory T Cells**

- تخرج الخلايا الفاعلة من الأعضاء اللمفاوية الثانوية الى الدوران الي مكان الخمج مولدة الجواب المناعي المناسب عن طريق افراز السيتوكينات وتفعيل خلايا مناعية أخرى وتنظيم عملها للسيطرة والقضاء على الخلية الهدف
- عند التعرض مرة ثانية لنفس المستضد يتم الاستجابة فوراً عن طريق الخلايا الذاكرة دون الحاجة الى التوسع النسيلي الاول

أنواع الخلايا التائية



الخلايا التائية المساعدة

T-helper

- تمتلك القدرة على قيادة وتنظيم الجواب المناعي تجاه العوامل الممرضة داخل الخلوية محرضة استجابة مناعية خلوية تتوسطها الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا التائية السامة والبالعات
- تشكل هذه الخلايا % 65 من مجموع الخلايا التائية
- يوجد على سطحها CD2 و CD3 و CD4 ويعتبر CD4 الواسم الأساسي لها
- ترتبط مع المستضدات عن طريق (MHC II) المحمولة على الخلايا المقدمة للمستضد
- لها عدة أنواع تتميز من خلية تائية غير متميزة Th0
- الذي يحدد النوع الذي يجب ان تتميز له هو بيئة السيتوكينات المفرزة باكرا في الجواب المناعي من قبل الخلايا المقدمة للمستضد مثل الخلايا التغصنية
- الانواع هي:

➤ Th1 تحرض البالعات والخلايا التائية السامة

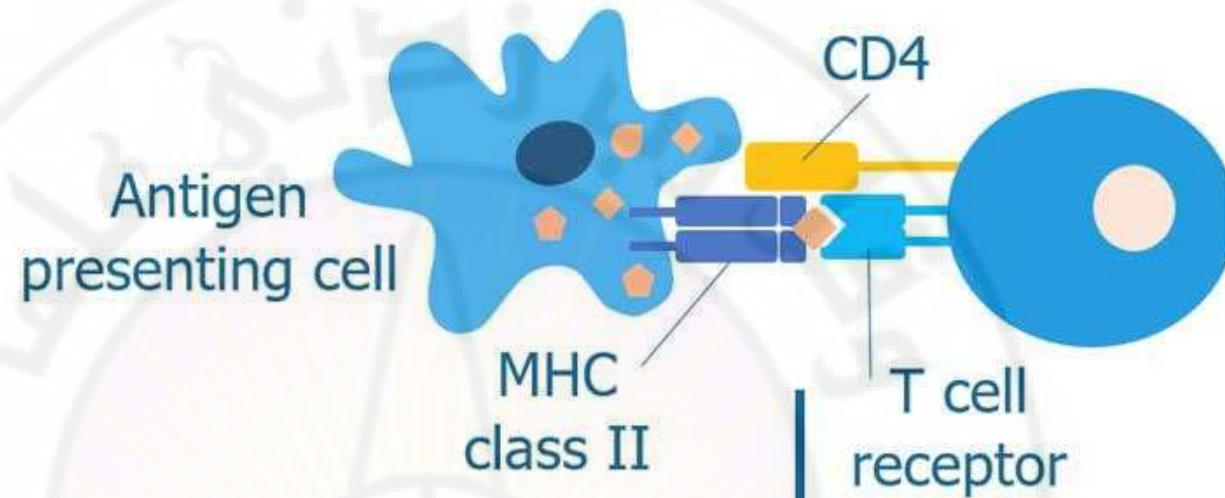
➤ Th2 تحرض الخلايا البائية

➤ Th17 تجند وتحشد المعتدلات والبالعات

➤ T reg توقف الجواب المناعي

➤ T memory

1. The T cell receptor on a CD4+ T cell recognizes the pathogen peptide displayed on the surface of an antigen presenting cell

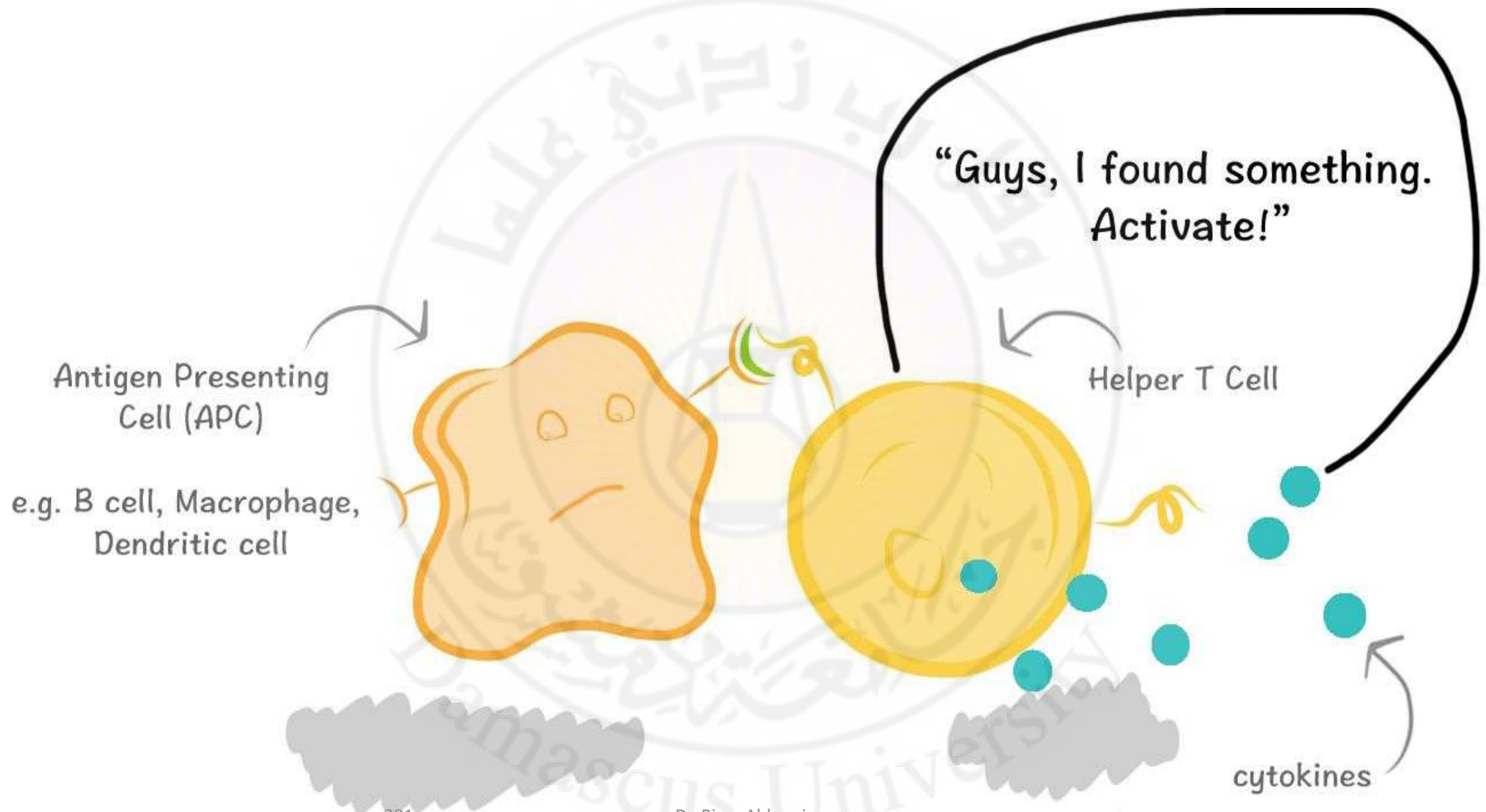


2. Different types of helper T cells (T_H) are produced depending on the type of pathogen that is recognized

T_H1 cells help activate macrophages and cytotoxic T cells

T_H2 cells help activate B cells

T_H17 cells help recruit neutrophils and macrophages

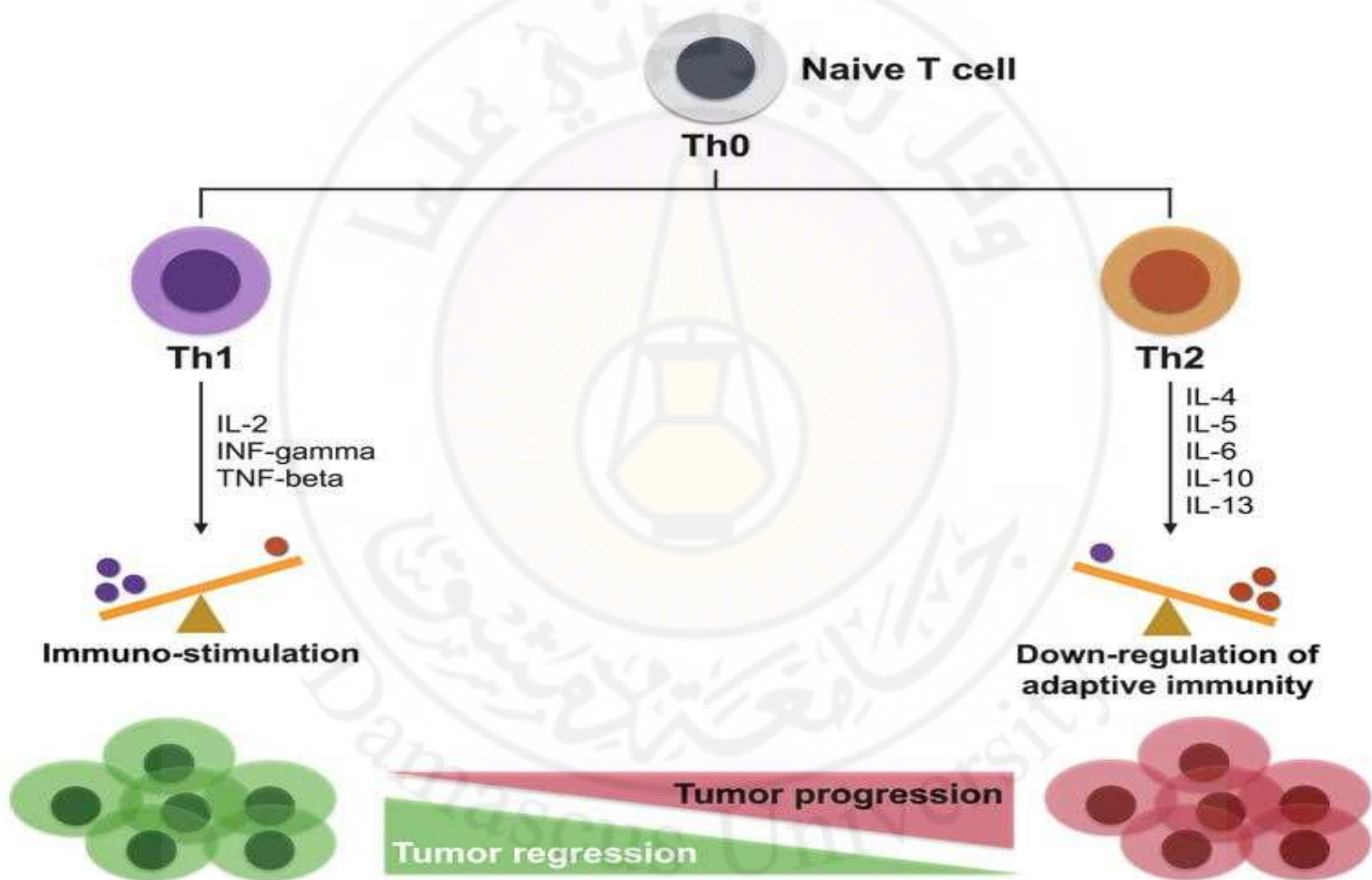


TH1

- تتمايز الخلايا التائية Th0 الى Th1 تحت تاثير IL-12 المفرز من الخلايا التغصنية
- تقوم الخلايا Th1 بدورها بافراز IL-2,IFN- γ ,TNF
- تفعل الخلايا البالعة وتحرض البلعمة وتعزز قدرتها على قتل العامل الممرض
- تفعل الخلايا التائية السامة CD8 لقتل العوامل الممرضة داخل الخلوية
- تفعل الخلايا القاتلة الطبيعية
- تحرض الخلايا البائية على انتاج الازداد IgG
- تكون نتيجة هذه الاستجابة الشفاء والتخلص من العامل الممرض وتشكيل خلايا ذاكرة

TH2

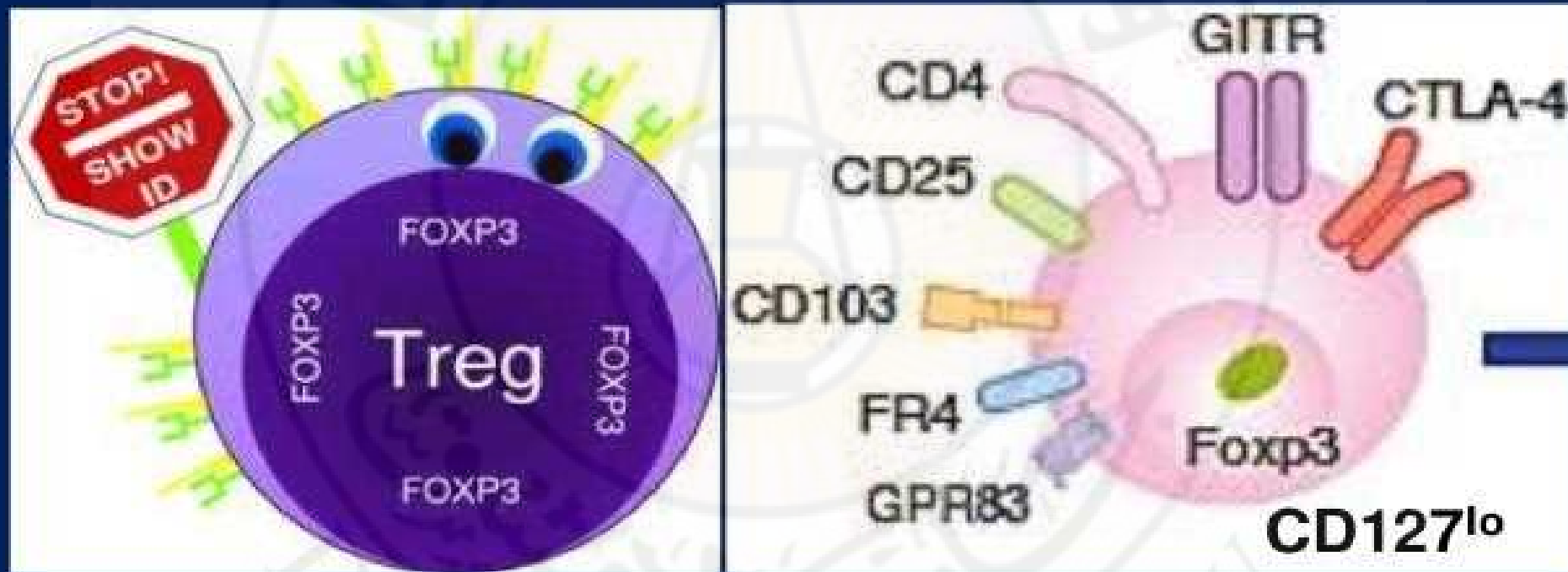
- تتميز الخلايا التائية Th0 الى Th2 تحت تأثير IL-4 المفرز من الخلايا التغصنية
- تقوم الخلايا Th2 بدورها بإفراز IL-4,IL-5,IL-6,IL-10,IL-13
- تحرض الخلايا البائية على إنتاج الازداد من النوع IgE
- تفعل الحمضات والخلايا البدينة على إفراز الهيستامين
- تثبط عمل البالعات الكبيرة بقتل العامل الممرض بداخلها
- نتيجة الجواب المناعي هو الازمان وعدم الشفاء
- دوما هناك توازن بين Th1 و Th2



T reg

- خلايا تائية تحمل على سطحها CD4 CD25
- تنظم الجواب المناعي تحت تأثير IL-2
- تنهي الجواب المناعي وتوقف عمل الخلايا التائية المساعدة والسامة عن طريق افراز IL-10 و TGF- β

Regulatory T cell



Suppression of autoreactive T cells by regulatory T cells (T_{reg}) requires them to interact with the same antigen-presenting cell

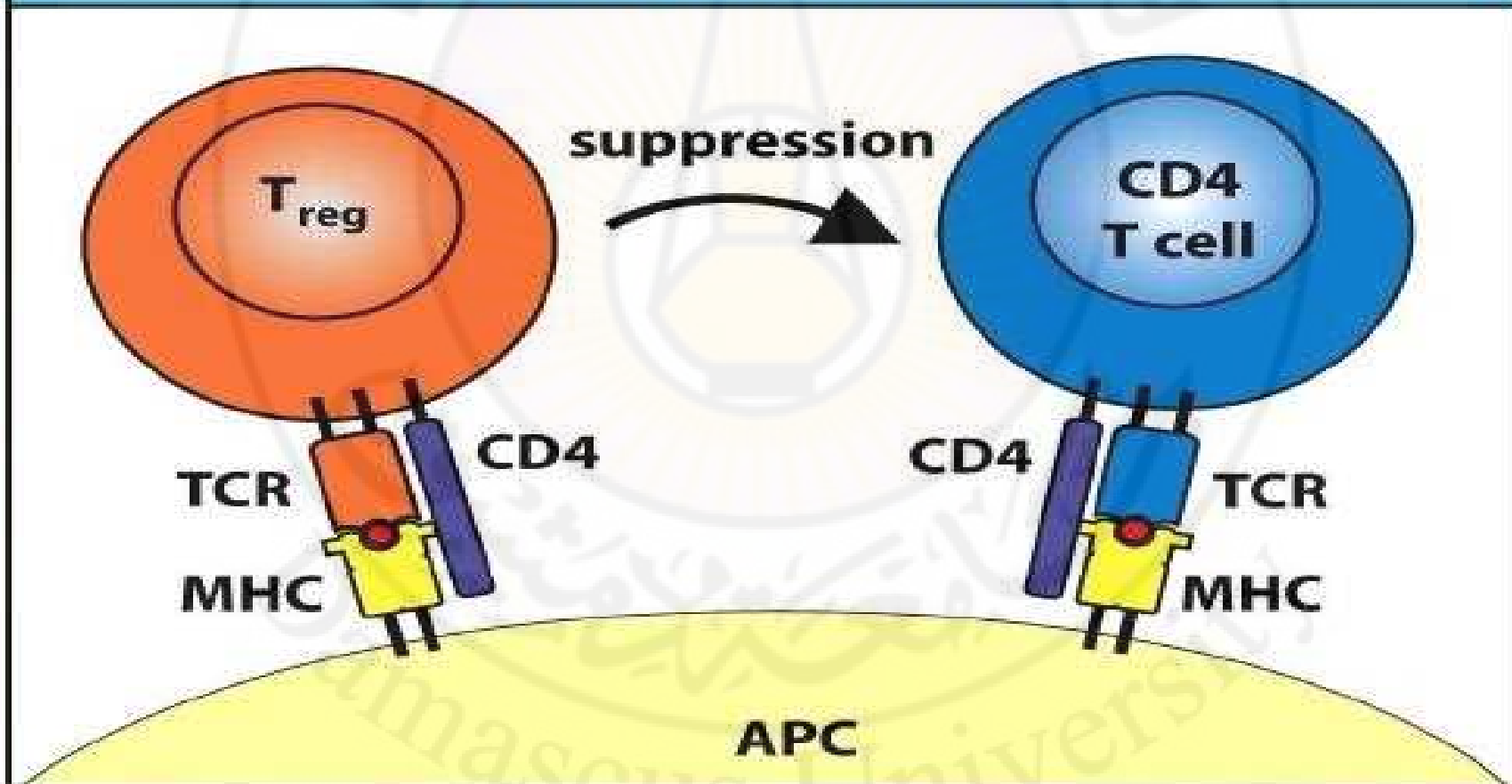
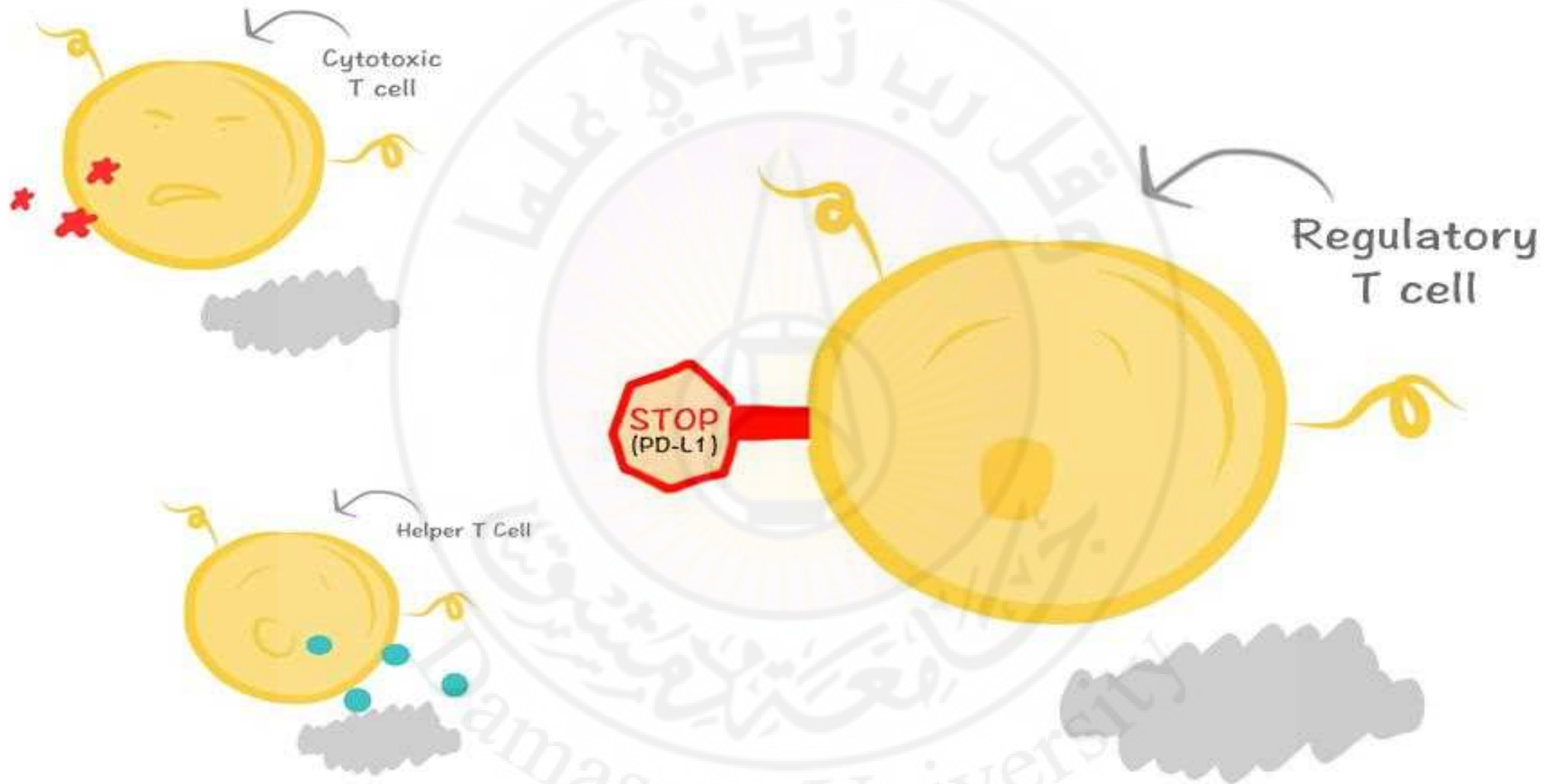
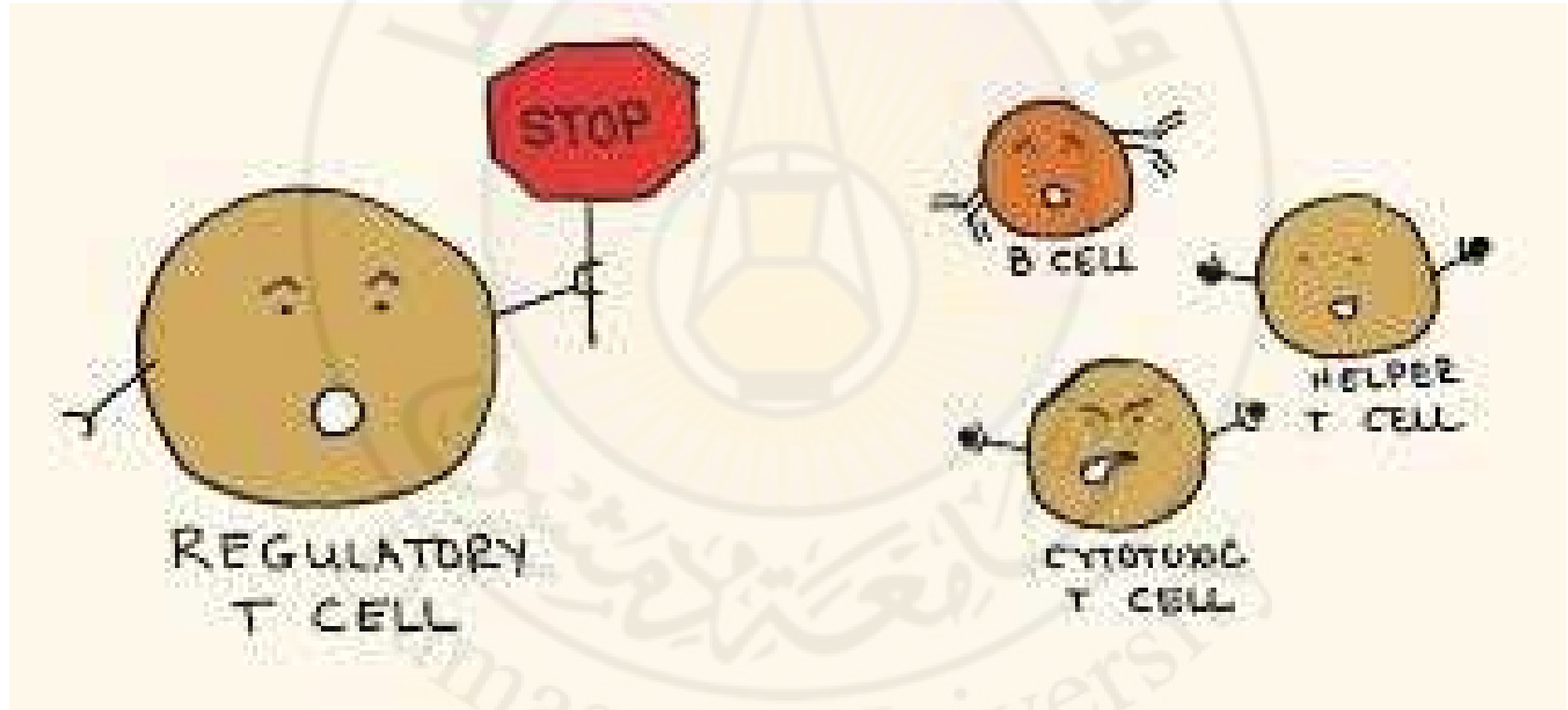
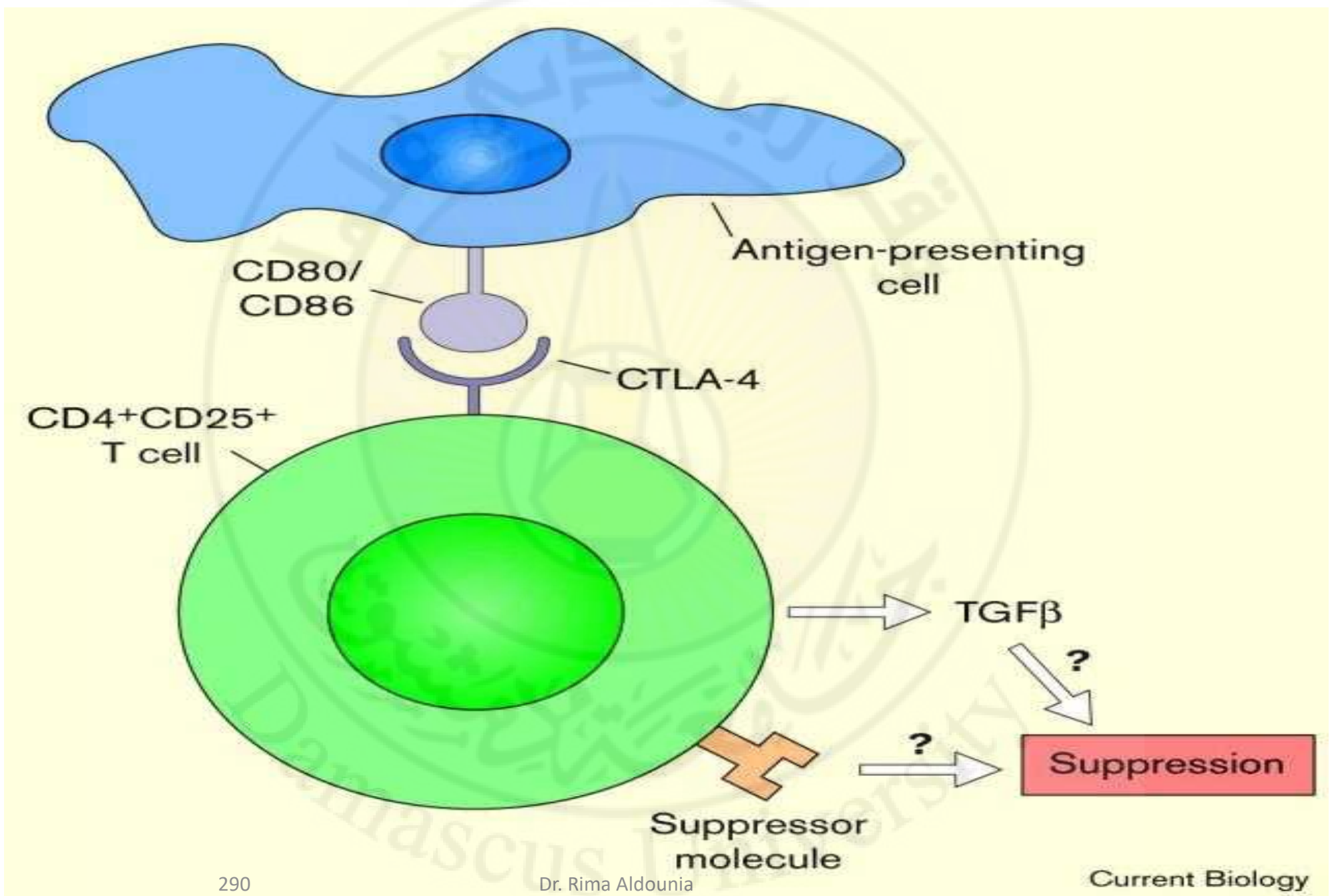


Figure 7.19 The Immune System, 3ed. | © Garland Science 2009







TH17

- تتميز الخلايا التائية Th0 الى Th17 تحت تأثير IL-23
- تنتج السيتوكينات مثل IL-17, IL-21, IL-22, IL-23
- تزيد من الاستجابة الالتهابية
- تفعل المعتدلات وتجذبها للقضاء على العوامل الممرضة خارج الخلية
- تجذب البالعات وتحشدتها في مكان الخمج

Suppressor T cells or T_s

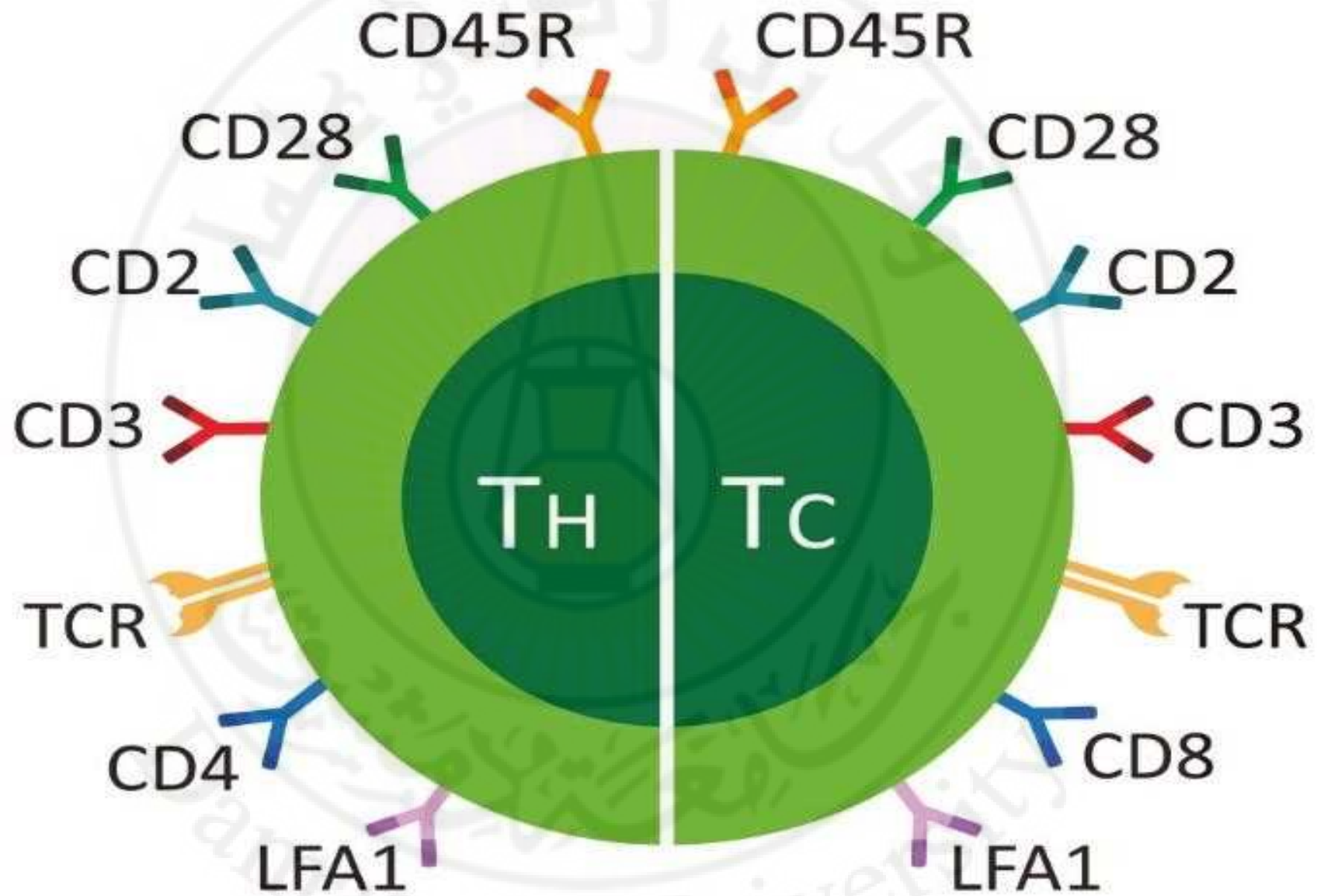


- Monitors the immune system and keeps it from running out of control
- Brings the Primary Immune response to a halt after danger has passed.
- These cells may inhibit remaining appropriate virgin T and B cells.
- Since their lives are short (T and B cells) T_s cells only need to suppress for a short time.

الخلايا التائية السامة

Cytotoxic T CELLS (TC)

- يوجد على سطحها CD2 و CD3 و CD8
- تشكل ٣٥ % من مجموع الخلايا التائية
- لا تتفعل إلا عن طريق الخلايا التائية المساعدة
- تحتاج في تفعيلها الى معقدات التوافق النسيجي الكبير من الصف الاول (MHC I).
- وظيفتها قتل الخلايا السرطانية والخلايا المخموجة بالعوامل الممرضة داخل خلوية (فيروسات، ليشمانيا، متفطرة سلية...) لمنع العامل الممرض من التكاثر بداخلها والانتقال إلى الخلايا المجاورة السليمة.
- تمتلك حبيبات سامة هي البيرفورين والغرانزيم
- تحل غشاء الخلية الهدف وتحفز الموت المبرمج فيها
- تشبه NK cells بعملها

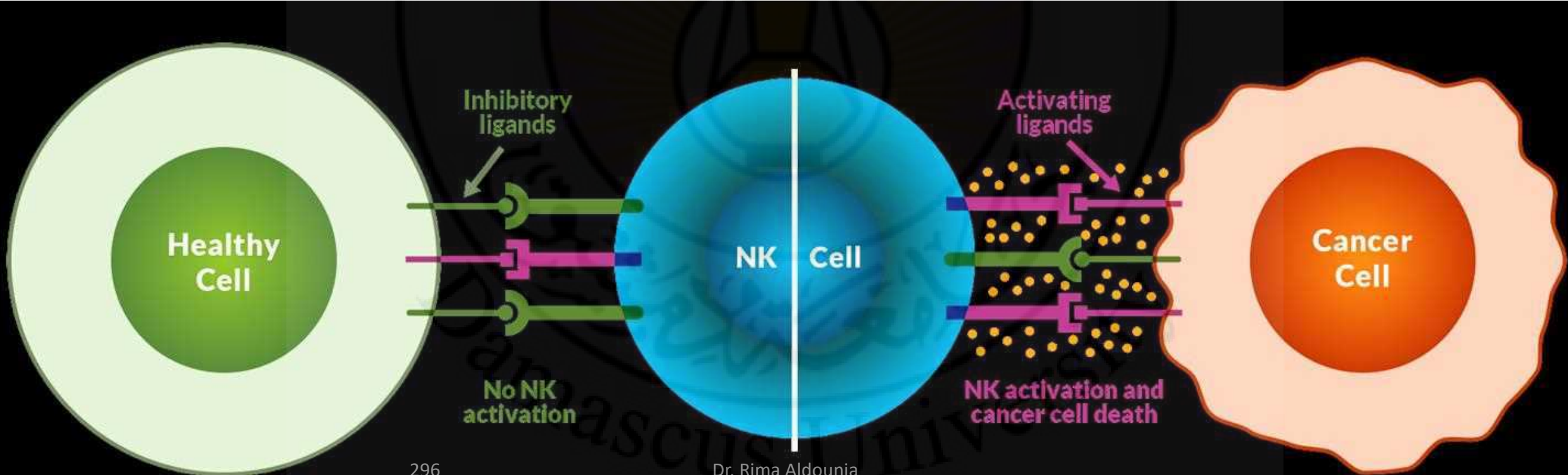


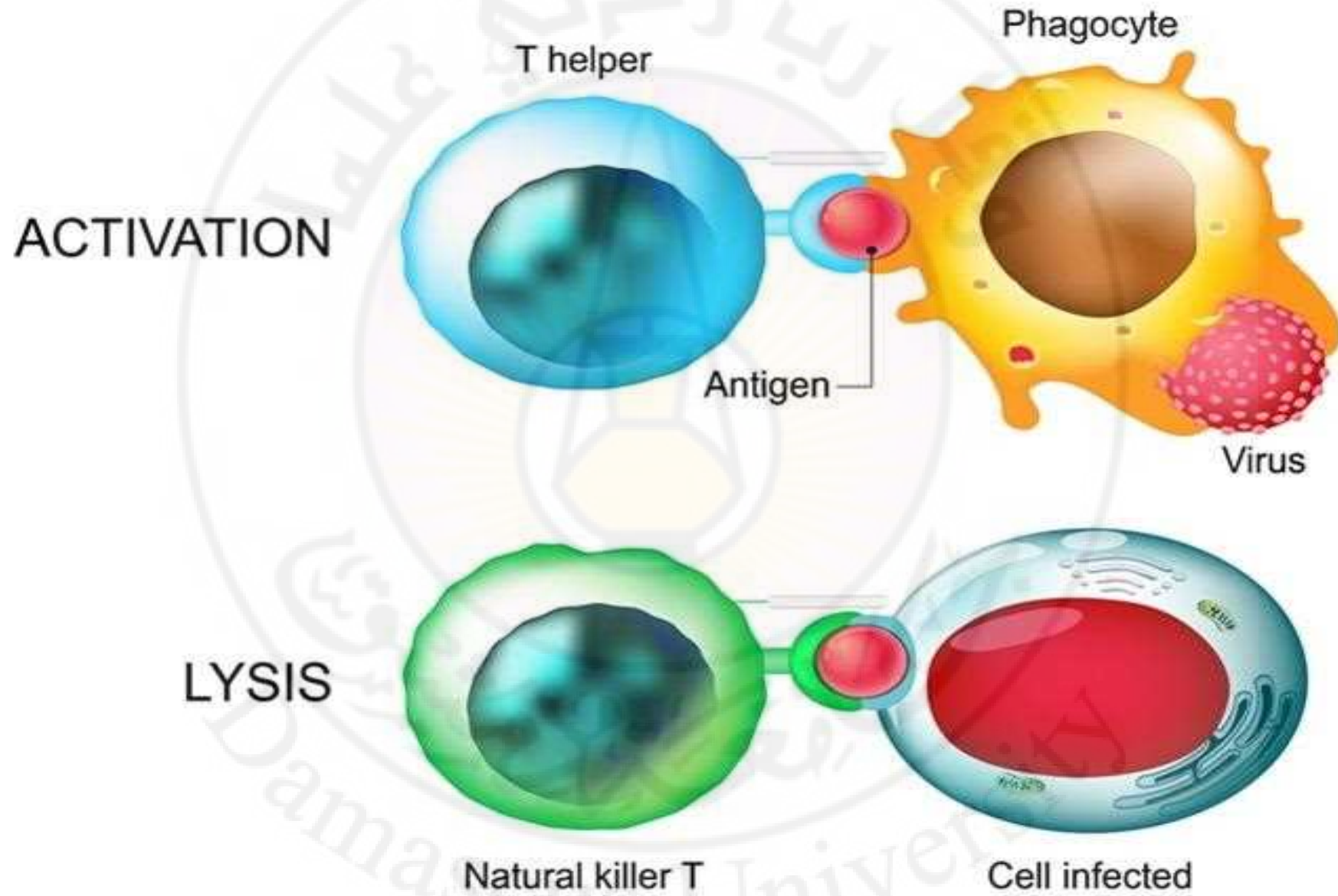


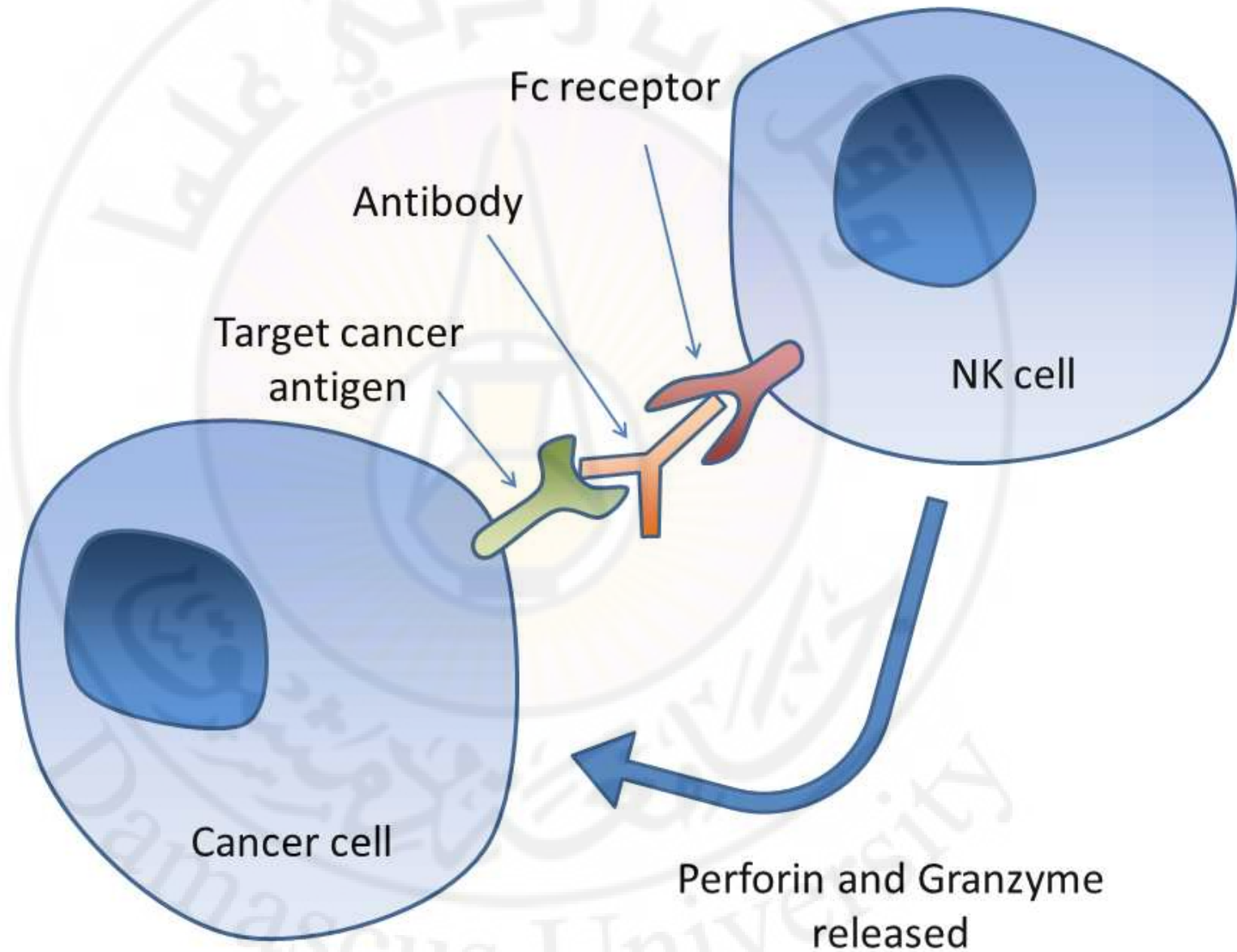
الخلايا القاتلة الطبيعية

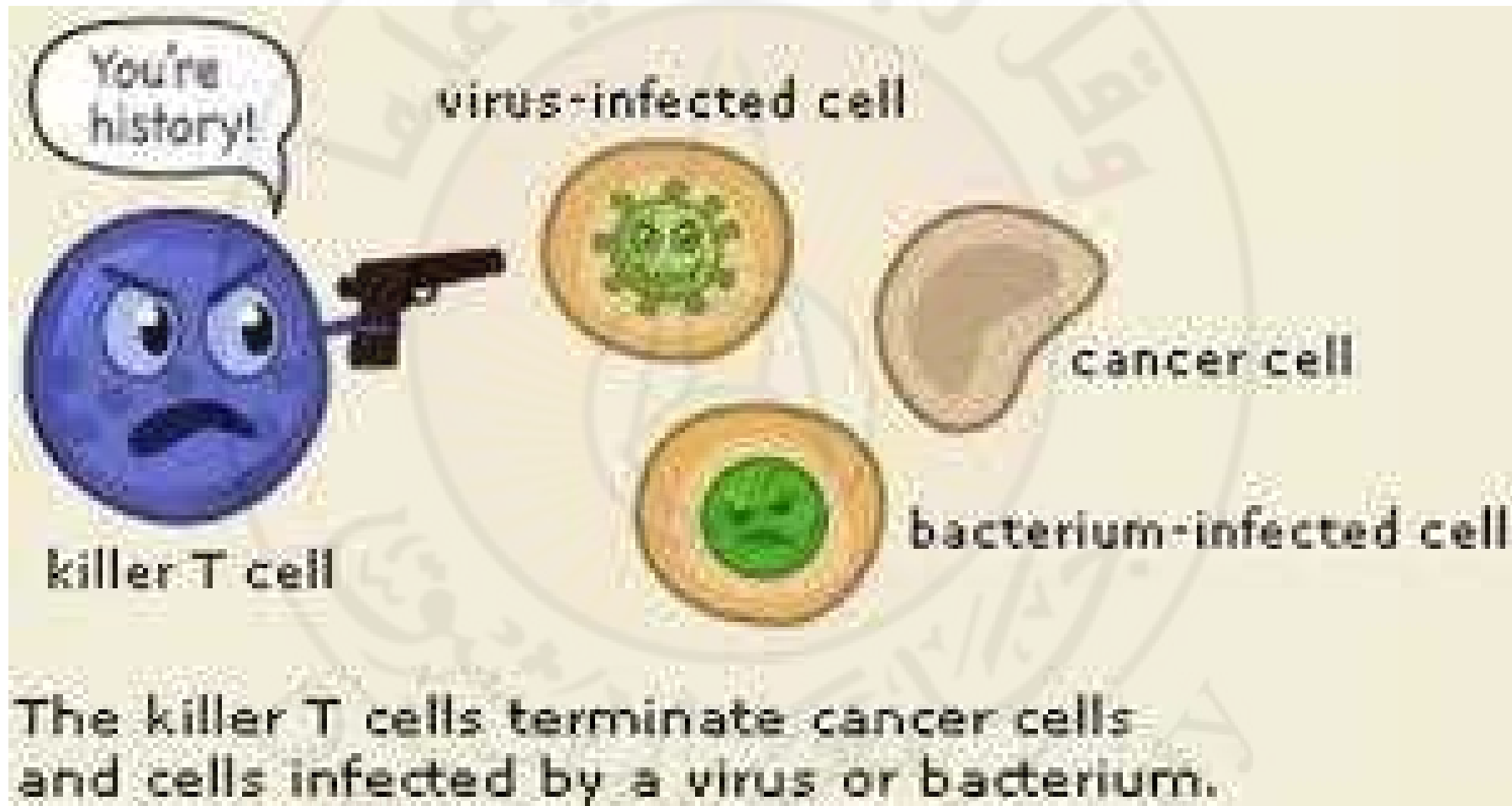
Natural Killer cells (NK)

- وهي خلايا سامة للخلايا المخموجة بالعوامل الممرضة وايضا الخلايا الورمية
- هي غير محدودة بمعقد التوافق النسيجي أي انها يمكنها من القيام بوظيفتها دون وجوده .







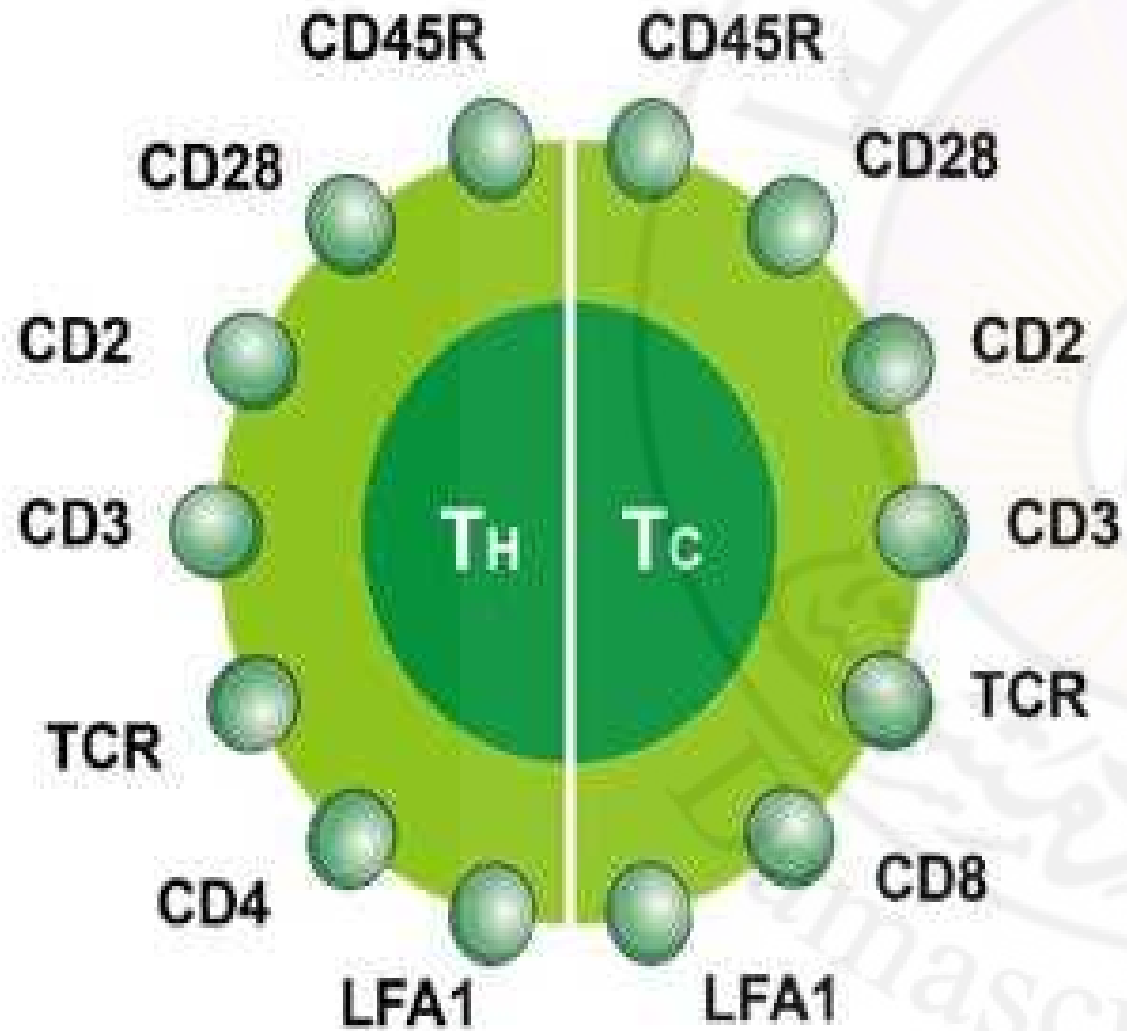


الاستجابة المناعية التلاؤمية

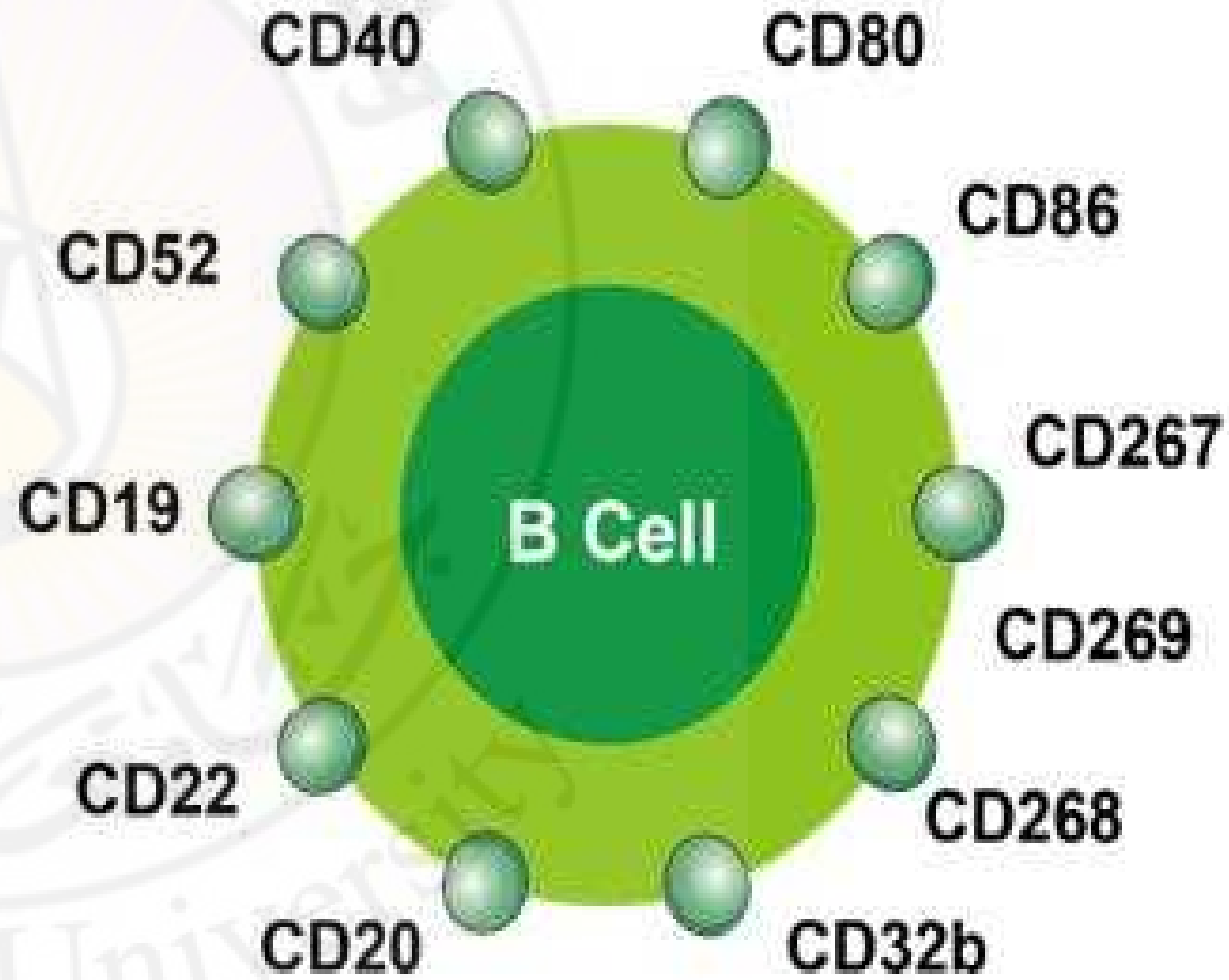
Adaptive immune response

- تحدث هذه الاستجابة عند تعرف الخلايا للمفاوية سواء البائية او التائية على مستضدات غريبة عن طريق مستقبلاتها فتتحول من خلايا ساذجة الى خلايا فعالة وخلايا ذاكرة.
- المناعة الخلطية هي الاستجابة المتواسطة بتفعيل الخلايا البائية سواء بالاعتماد على الخلايا التائية او بدون الاعتماد عليها نتيجتها انتاج اضداد نوعية
- المناعة الخلوية هي الاستجابة المتواسطة بالخلايا التائية
- الاستجابتين الخلوية والخلطية تحدثان معا ويتم التوازن بينهما
- النتيجة احتواء العامل الممرض والقضاء عليه وعودة حالة التوازن وانتهاء العملية الالتهابية وتشكيل خلايا ذاكرة ذات استجابة سريعة

T cell CD antigen



B cell CD antigen



مراحل الاستجابة المناعية

- يتم التعرف على العامل الغريب في الموقع الأولي للخمج من قبل خلايا المناعة المتصلة
- يحمل المستضد الغريب بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد عن طريق MHC I, MHC II الى الأعضاء اللمفية الثانوية مثل العقد اللمفية
- تدخل الخلايا المقدمة للمستضد للعقدة اللمفاوية عبر الاوعية اللمفية الواردة.
- تتواجد الخلايا البائية في منطقة القشر من العقدة اللمفاوية وهي منطقة تحتوي جريبات تدعى الجريبات الأولية حيث تتحول الى جريبات ثانوية عند تحريض الجواب المناعي
- بينما تتواجد الخلايا التائية في منطقة ما تحت القشر

تفعيل الخلايا البائية بالاعتماد على الخلايا التائية

- في البداية تدخل الخلايا المقدمة للمستضد مثل الخلايا التغصنية الى منطقة القشر حيث تتعرف الخلايا البائية على المستضد وترتبط به عن طريق BCR وترسل إشارات الى داخل الخلية لتتفعل وتتكاثر
- هذه الإشارات تكون غير كافية للتفعيل
- تقوم الخلية البائية ببلعمة المستضد و عرضه على سطحها عن طريق MHC II لتقديمه فيما بعد الى الخلايا التائية.
- تنتج الخلايا البائية المفعلة جاذبات كيميائية كما تعبر على سطحها عن مستقبلات للجاذبات الكيميائية
- الجاذب الكيميائي الذي تفرزه الخلايا البائية المفعلة CCR7 يؤدي الى جذب الخلايا التائية من منطقة ما تحت القشر الى المنطقة الحدودية الفاصلة بين القشر وتحت القشر وتفرز بدورها جاذب كيميائي CCL21 الذي يؤدي الى جذب الخلايا البائية الى المنطقة الحدودية.
- في نفس الوقت تعرض الخلايا المقدمة للمستضد (الخلايا التغصنية) مستضدا اخر على الخلايا التائية بوساطة MHC II الذي يرتبط بمستقبل التائية TCR

تفعيل الخلايا البائية بالاعتماد على الخلايا التائية

- في هذه الحالة تكون الخلايا التائية تعرفت على أحد المحددات المستضدية والخلايا البائية تعرفت على محدد آخر من نفس المستضد.
- عندما تتعرف الخلايا التائية على المستضد تتفعل وتفرز جاذبات كيميائية وتعبّر على سطحها عن مستقبلات للجاذبات الكيميائية
- عند التقاء الخليتين يحدث التعاون بينهما حيث تقدم الخلية البائية المستضد عن طريق MHC II الذي سيرتبط مع TCR من الخلية التائية
- هذا الارتباط سيحرض التعاون بين الخلية التائية والخلية البائية على ارسال الإشارة للخلية البائية لكي تتمايز وتنقسم

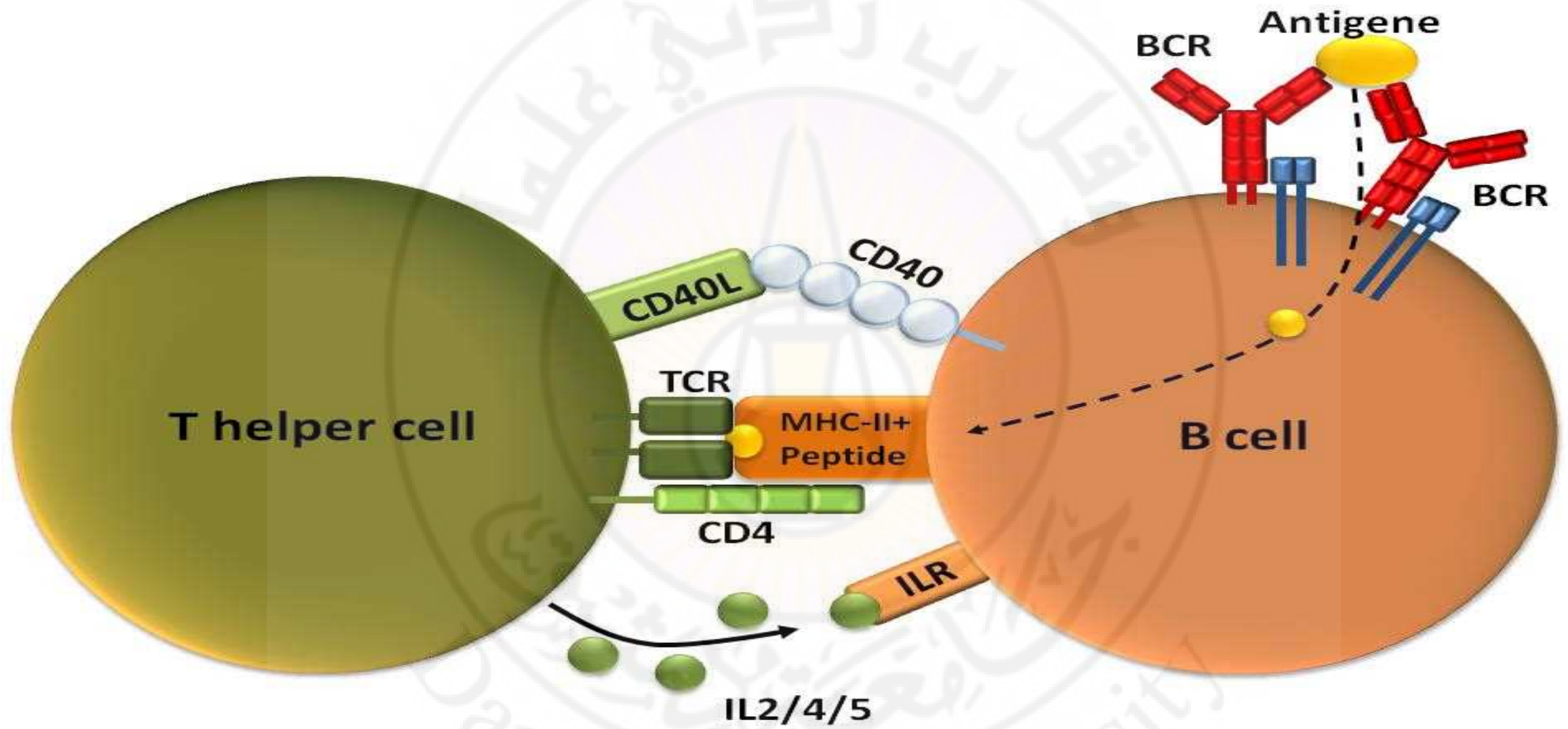
تفعيل الخلايا البائية بالاعتماد على الخلايا التائية

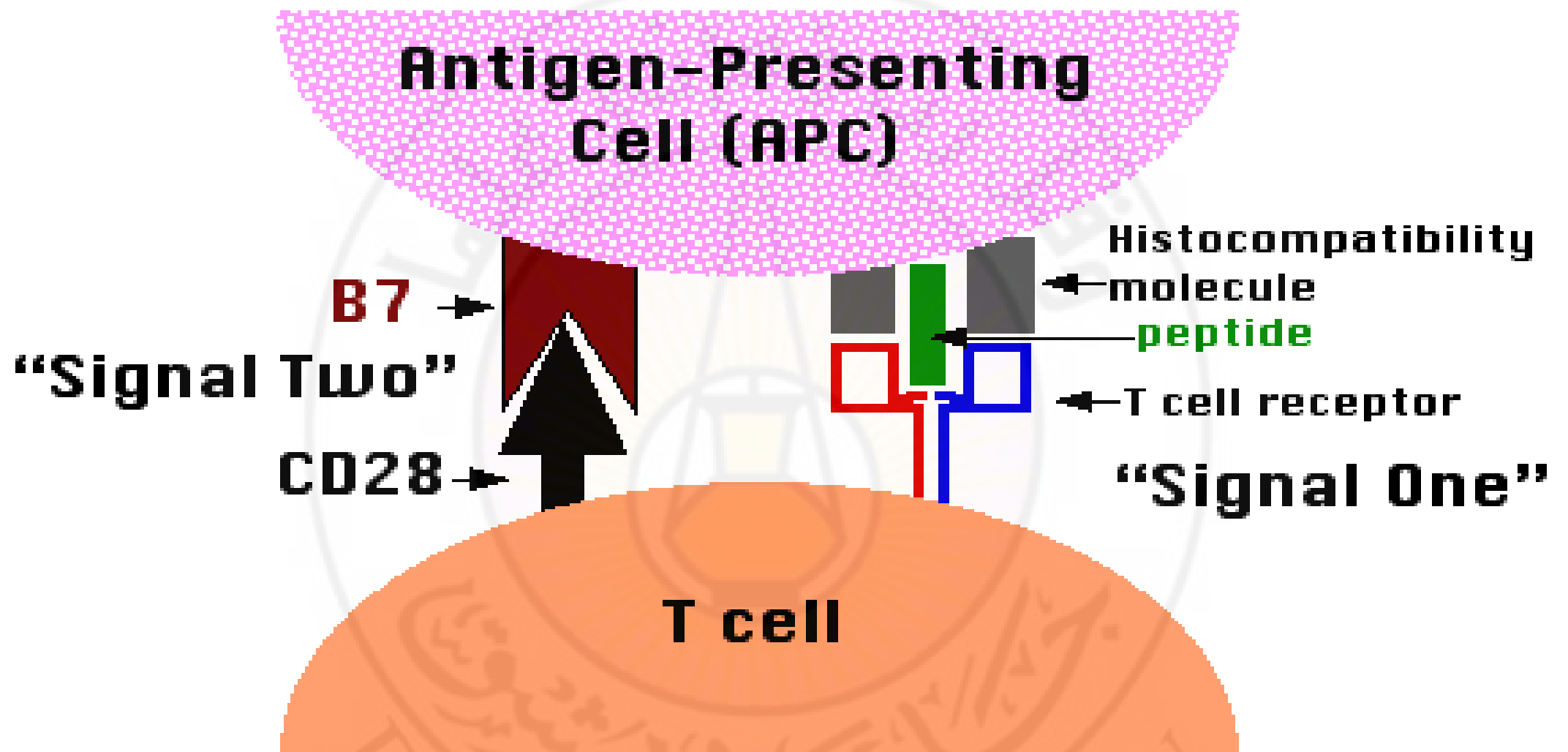
- يحدث تفاعل ثنائي الاتجاه بين الخليتين التائية والبائية
- ترتبط TCR و CD4 من الخلية التائية مع MHC II الحامل للمستضد من الخلية البائية
- تعبر الخلية البائية عن CD40
- تعبر الخلية التائية عن CD40L نتيجة ارتباطها بالمستضد
- يرتبط المستقبل CD40-L مع CD40 مطلقا الإشارة الأولى
- وبنفس الوقت تفرز الخلية البائية البروتين B 7 الذي سيرتبط مع CD28 على سطح الخلايا التائية المساعدة مطلقة بذلك الإشارة الثانية فتتفعل الخلايا التائية وتفرز IL-4 الذي سيرتبط مع مستقبلاته الموجودة على سطح الخلية البائية مطلقا الإشارة الثانية
- ملاحظة: البروتين B7 له نوعين B7-1 و B7-2

تفعيل الخلايا البائية بالاعتماد على الخلايا التائية

• وبالتالي:

- يتطلب تنشيط الخلايا التائية إشارتين من الخلايا البائية الأولى هي ارتباط مستقبل التائية CD4 بمعقد التوافق النسيجي المعروض على سطح الخلايا البائية مع الببتيد.
- والإشارة الثانية هي بروتين B 7 الذي تفرزه الخلايا البائية ليرتبط بالخلايا التائية على المستقبل CD28
- كذلك الأمر للخلايا البائية فهي تتطلب إشارتين من الخلايا التائية المساعدة هما السيتوكينات والثانية هي إطلاق رابط (CD40-ligand) CD 40 الذي يرتبط بال-CD40 على الخلايا البائية.

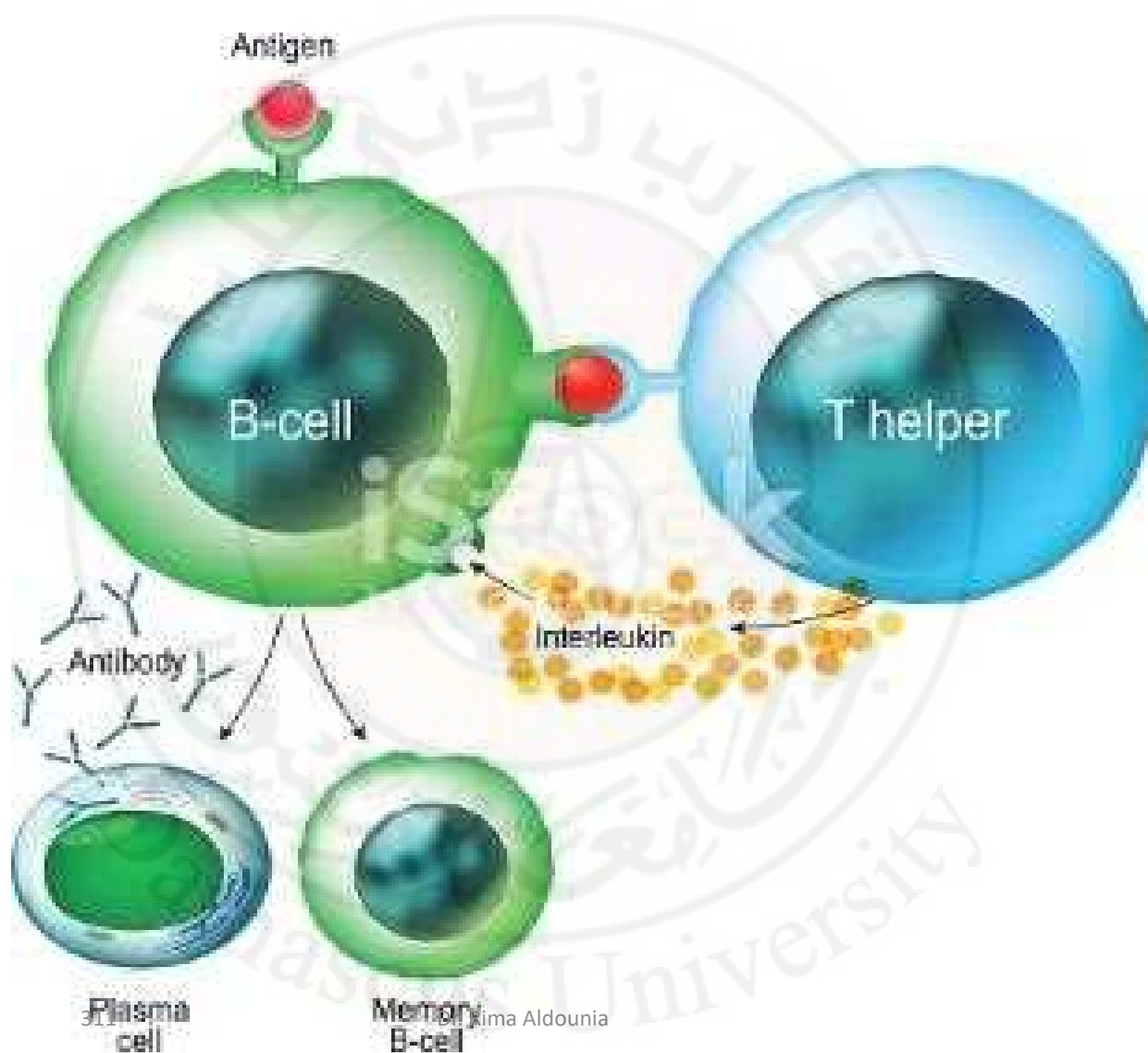




One method of the “co-stimulation” needed to activate T cells. If the T cell fails to receive “signal two”, it dies by apoptosis. (B7 comes in two forms: B7-1 [CD80] and B7-2 [CD86].)







تفعيل الخلايا البائية بالاعتماد على الخلايا التائية

- تتكاثر الخلايا البائية وتتمايز وتهاجر الى مسافة معينة ضمن المنطقة الحدودية مشكلة الموقع البدئي للجواب المناعي الخلطي
- يعود جزء من الخلايا البائية المفعلة في الجواب البدئي مع الخلايا التائية المرافقة الى منطقة القشر حيث الجريبات الأولية حيث تتكاثر فيها بشدة
- تتحول الجريبات الأولية نتيجة لذلك الى جريبات ثانوية تحوي مركز انتاشي Germinal Center وتبدأ هنا المرحلة الثانية من الجواب المناعي البدئي.
- تخضع الخلايا البائية في المركز الانتاشي الى:
 - طفرات جسمية
 - الانقلاب الصفي

• يتألف المركز الانتاشي من منطقتين:

• المنطقة الداكنة:

- تتكاثر فيه الخلايا البائية المفعلة بسرعة وبشدة وتخضع الى طفرات جسمية على مستوى المنطقة المتغيرة من الضد ليصبح اكثر الفة للمستضد ليرتبط به بشدة اكبر.
- تغادر الخلايا البائية السابقة الى المنطقة النيرة من المركز الانتاشي

• المنطقة النيرة: تتألف من منطقتين:

➤ **نيرة قاعدية:** يحدث فيها

✓ انتقاء ايجابي للخلايا البائية حيث يعرض عليها المستضد من قبل خلايا تغصنية جريبة فيحدث استبعاد للخلايا البائية التي لا تبدي الفة عالية للمستضد ويطرأ عليها موت خلوي مبرمج وتتم بلعمتها من قبل الخلايا البالعة في الجريب .

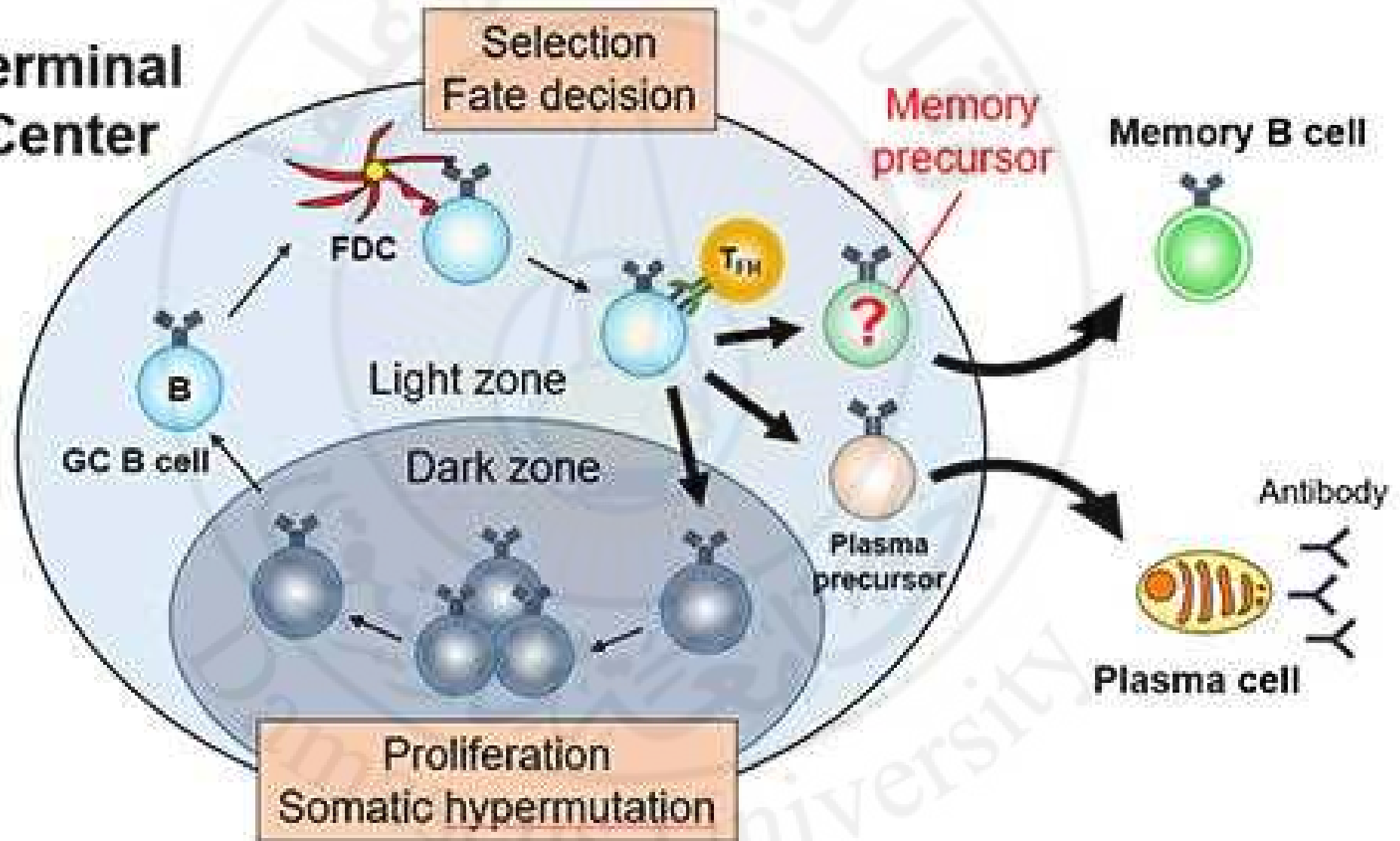
✓ بينما تقوم الخلايا البائية ذات الالفة العالية بمعالجة المستضد وعرضه علي الخلايا التائية المساعدة التي تعطيها إشارات لتستمر وتتابع طريقها الى الطبقة النيرة القمية.

➤ **نيرة قمية:** يحدث فيها

✓ تمايز وتشكيل سلائف Plasma cell التي تنتج الازداد IgM قسم منها يبقى في العقد اللمفية الى فترة محددة ثم يتوقف انقسامها وتموت وقسم يهاجر الي نقي العظم ليتابع انتاج الازداد وتخضع الخلايا الي الانقلاب الصفي حيث يتم تحول IgM الى نوع ضد اخر بمساعدة الخلايا التائية وبيئة السيتوكينات المفرزة

B cell memory✓

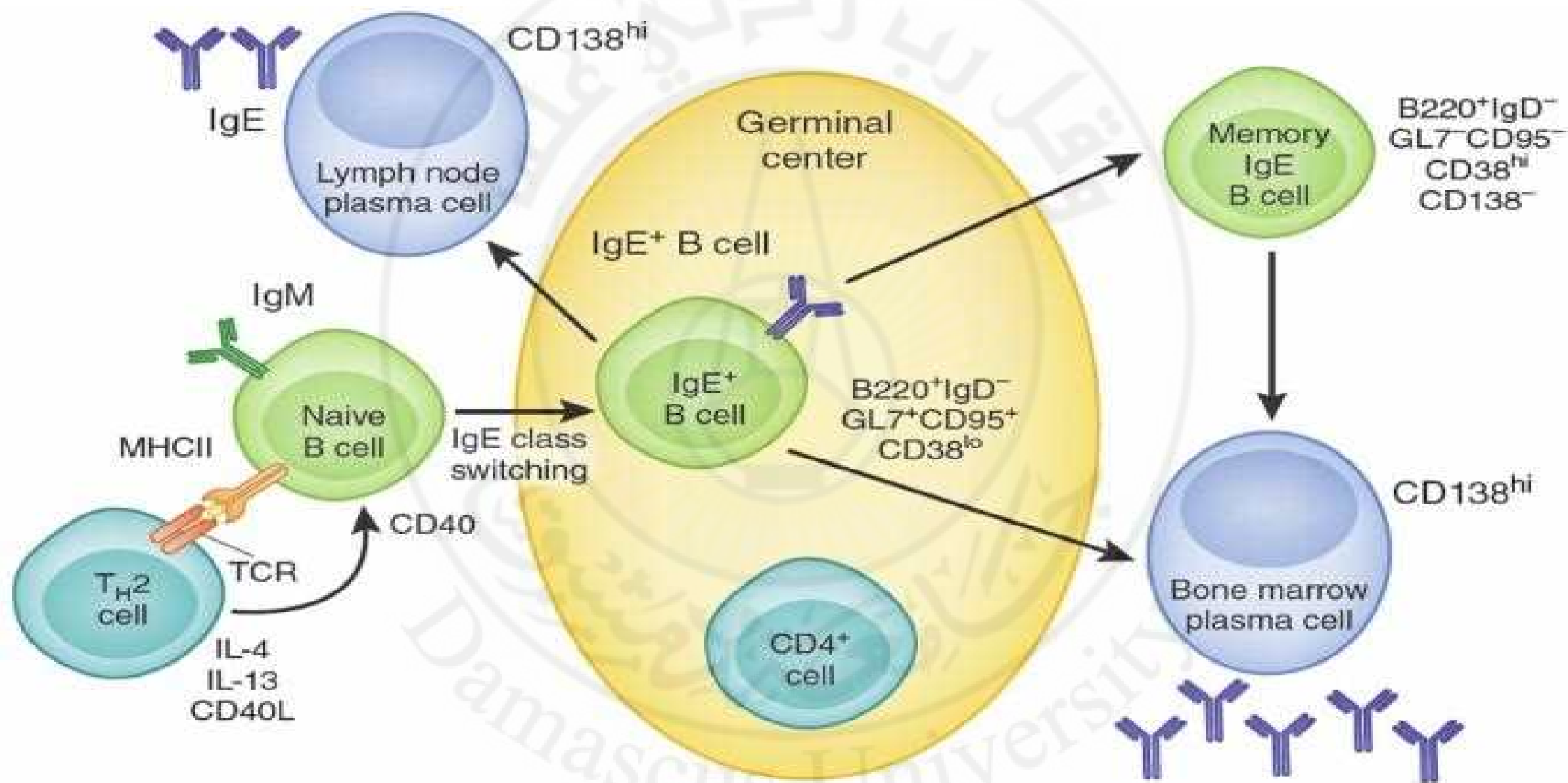
Germinal Center



الانقلاب الصفّي

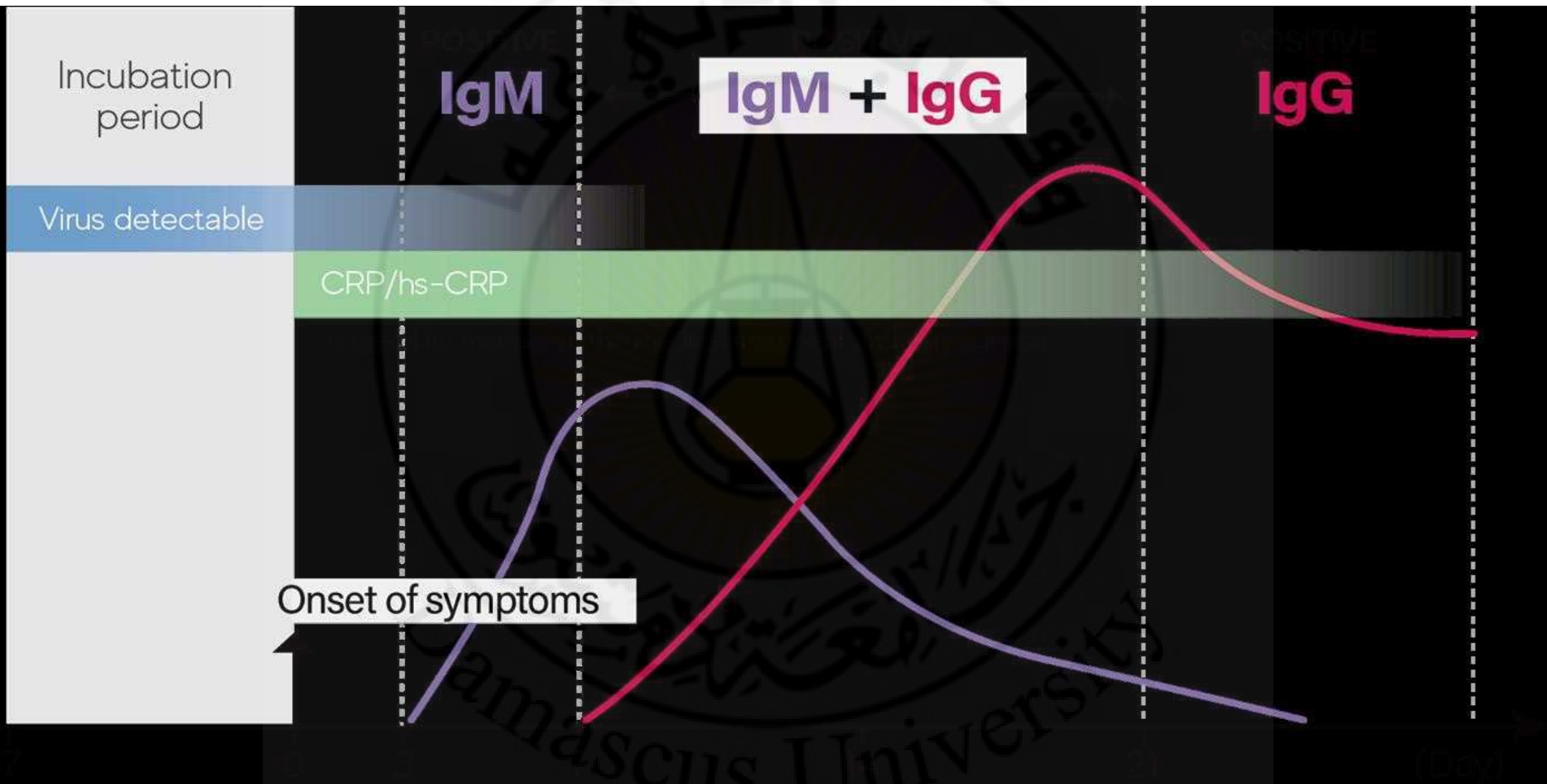
Class Switching

- هي عملية تحول الخلايا البائية من انتاج الازداد IgM الى انتاج صفوف ضدية أخرى
- حيث يتم تغيير نوع السلسلة الثقيلة في الازداد تحت تأثير الخلايا التائية المساعدة وبيئة السيتوكينات التي تفرزها
- الهدف منها تغيير المنطقة الثابتة للزد وتوسيع الفعاليات البيولوجية المختلفة للازداد والمحافظة على المنطقة المتغيرة لربط المحدد المستضدي ذاته في كل مرة.
- عند تفعيل الخلايا البائية دون الاعتماد على الخلايا التائية المساعدة ستنتج فقط IgM
- عند افراز IL-4 من قبل الخلايا التائية ستتجه الخلايا البائية الى التمايز لانتاج IgE ابدلا من IgM
- عند افراز IFN- γ ستتجه الخلايا البائية الى التمايز لانتاج IgG
- عند افراز TGF- β ستتجه الخلايا البائية الى التمايز لانتاج IgA



الجواب المناعي الخلطي وإنتاج الاضداد

- عند التعرض للمستضد لأول مرة تحدث **الاستجابة المناعية الخلطية الأولية**
- تأخذ هذه الاستجابة وقتاً طويلاً من أسبوع الى 15 يوم لإنتاج الاضداد
- الاضداد المنتجة بالبداية هي IgM في الأيام الأولى (7-15 يوم) يليها إنتاج IgG
- ترتفع عيار الاضداد IgM و IgG بالتدريج خلال أسابيع حتى تصل للذروة ثم ينخفض عيارها تدريجياً لتختفي IgM وتستمر IgG لفترة طويلة تصل الى سنوات ولا يختفي بالرغم من انخفاض مستوياته
- عند دخول المستضد للجسم مرة ثانية يتم التعرف عليه بشكل فوري (خلال ساعات) من قبل الخلايا الذاكرة التي تتفعل وتبدأ مباشرة بالانقسام وإنتاج الاضداد IgG بتركيز عالية وبالتالي تأمين الحماية وهذه المرحلة تسمى **الاستجابة المناعية الخلطية الثانوية**



تنظيم المناعة الخلطية

- يجب التخلص دوماً من الأعداد الزائدة من اللمفاويات حتى لا يحدث الإصابة بالابيضاضات
- يتم التخلص منها أما
- بتفعيل برنامج الاستموات المبرمج الذي يؤدي إلى التخلص من الخلايا البائية التي تفاعلت بعد الانتهاء من الجواب المناعي وكذلك الخلايا الساذجة بعد مرور فترة معينة لم تلتق خلالها بالمستضد
- أو بالتلقيح الراجع أو التغذية الراجعة السلبية للخلايا البائية للحد من فرط استجابة الخلايا البائية بعد إنتاج تركيز عالي وكافي من الأضداد
- حيث يتشكل معقد ضد-مستضد يرتبط مع مستقبل $FC\gamma$ من مستقبل BCR والذي يؤدي بدوره إلى تفعيل جزيئة ITIM منه في القسم السيتوبلازمي منه مؤدياً إلى إيقاف إشارة التفعيل والحد من إنتاج الأضداد

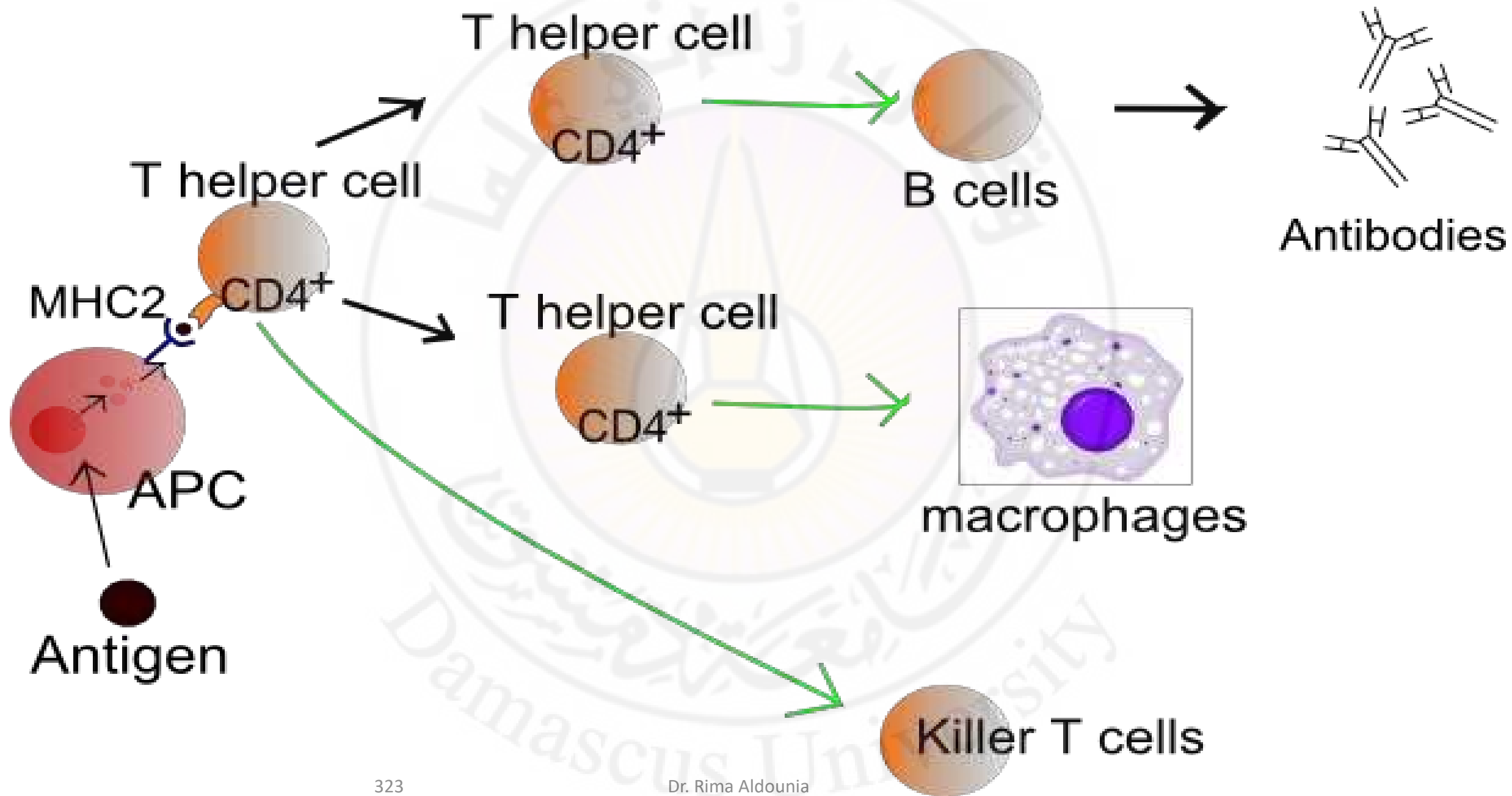
تفعيل الخلايا التائية CD4

- تنضج الخلايا التائية في التيموس وتمتلك TCR كما تمتلك اما CD4 او CD8 وتكون خلايا ساذجة
- عندما تلتق مع الخلية المقدمة للمستضد في الأعضاء اللمفاوية الثانوية وتتعرف على المستضد لأول مرة تتوقف الخلايا التائية عن الدوران في الدم وتمكث في الأعضاء اللمفاوية الثانوية
- تتحول الى خلايا فاعلة وتنطلق شرارة التفعيل
- يرتبط MHC II مع TCR بوجود CD3 وشوارد الكالسيوم ويدعم هذا الارتباط CD4 او CD8 وهذه الإشارة تؤدي الى تنشيط الخلايا التائية وافراز انزيمات الكينازات Kinases داخل الخلية، حيث تقوم هذه الإنزيمات بإضافة زمر الفوسفات إلى البروتينات الموجودة داخل الخلية مما يزيد فاعليتها أي تؤثر للخلية كي تنمو وتتمايز. كما تحرض عوامل الانتساخ لتصنيع السيتوكينات ولكن هذه الإشارة غير كافية للتفعيل وهي بحاجة الى إشارة ثانية
- إشارة تميمة التنبيه او إشارة البقيا تتضمن ارتباط CD80 (B7-1) و CD86 (B7-2) من الخلية المقدمة للمستضد مع CD28 من الخلية التائية
- وبذلك يتشكل مشبك مناعي ثنائي الاتجاه يحرض الخلايا التائية على التمايز والانقسام من جهة كما يزيد الارتباط مع الخلية المقدمة للمستضد فيضخم الجواب المناعي

تفعيل الخلايا التائية CD4

- ينتج عن هاتين الاشارتين قيام الخلية التائية بافراز IL-2 الذي يرتبط مع مستقبله على الخلايا التائية
- مما يجعل الخلية التائية تتمايز الى خلايا:
 - ✓ T cell effector التي تعطي الخلايا التائية المساعدة T helper cell اما TH1 او TH2
 - ✓ T cell memory
- الخلايا التائية المساعدة لا تقتل الخلية المخموجة مباشرة وانما تفرز سيتوكينات تنبه الخلايا البالعة الى وجوب قتل العامل الممرض بداخلها





تفعيل الخلايا التائية السامة CD8

- تعرض الخلايا المقدمة للمستضد معقد التوافق النسيجي MHC I على الخلايا التائية السامة
- يتم الارتباط بين MHC I و TCR بوجود CD8
- يحدث في نفس الوقت تفعيل للخلايا التائية المساعدة
- تساعد الخلايا التائية المساعدة الفاعلة في تفعيل الخلايا السامة عبر إنتاجها IL-2 الذي يدعم تمايز الخلايا السامة
- تتمايز الخلايا CD8 الى:
 - ✓ T CD8 effector وهي الخلايا التائية السامة التي تقوم بحل وقتل الخلية الهدف مباشرة (الخلايا البالعة المخموجة)
 - ✓ T CD8 memory

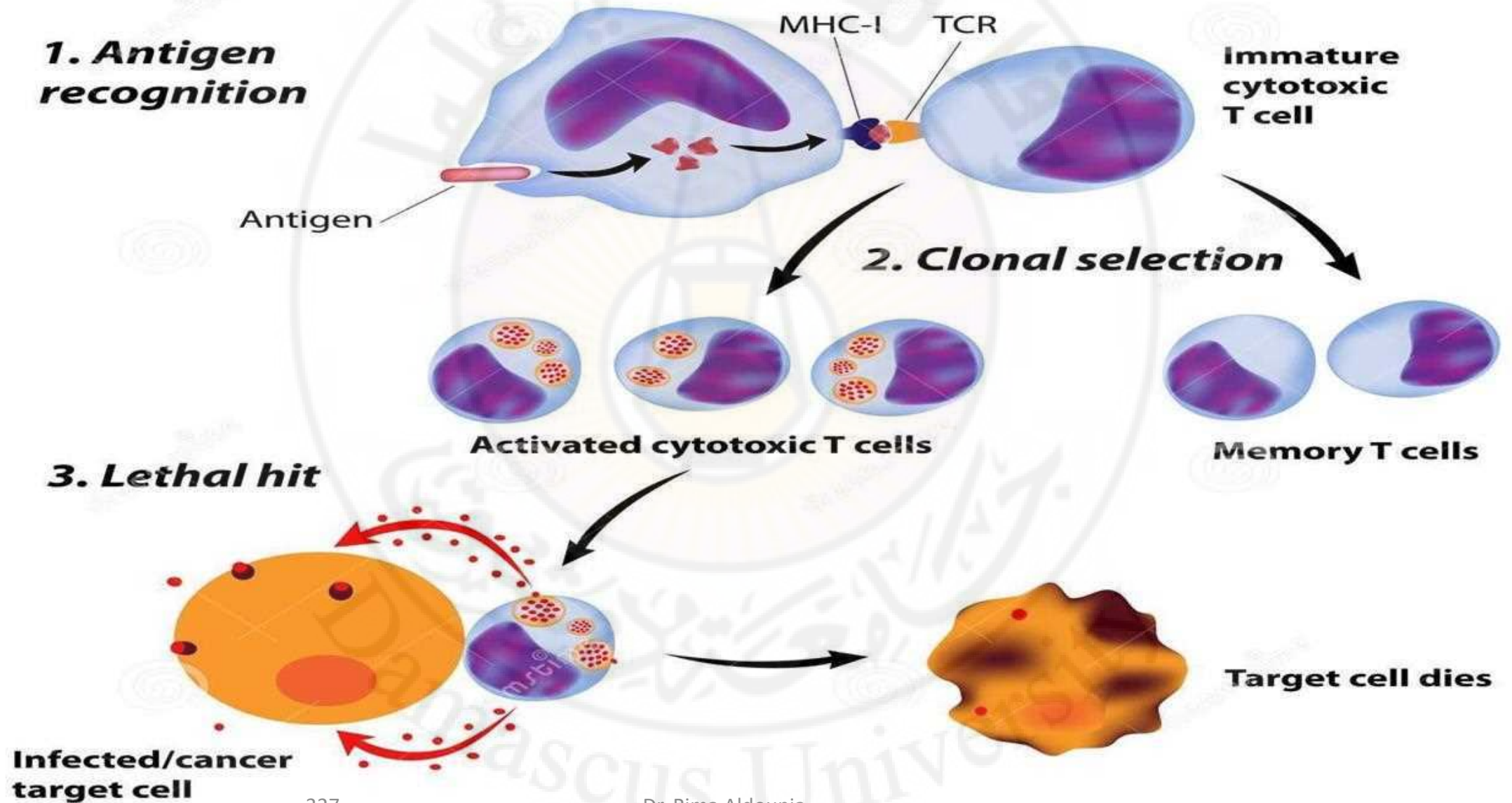
تفعيل الخلايا التائية السامة CD8

- ترتبط الخلية التائية السامة مع الخلية الهدف عن طريق المشبك المناعي
- TCR مع MHC I بوجود CD8
- يرتبط CD28 مع B7
- يرتبط LFA-1 من الخلية التائية السامة مع CAM-1 من الخلية الهدف
- تتحرك حبيبات البيرفورين والغرانزيم من سيتوبلازما الخلية السامة باتجاه غشائها
- تقوم جزيئات الاكيتين بصنع ممرات صغيرة تدفع الحبيبات السابقة باتجاه غشاء الخلية وتحرير منتجاتها
- يقوم البيرفورين باحداث ثقوبا في غشاء الخلية الهدف مؤديا الى انفجارها نتيجة اختلال الضغط الحلولي
- يسمى الطريق السابق بالطريق الحال

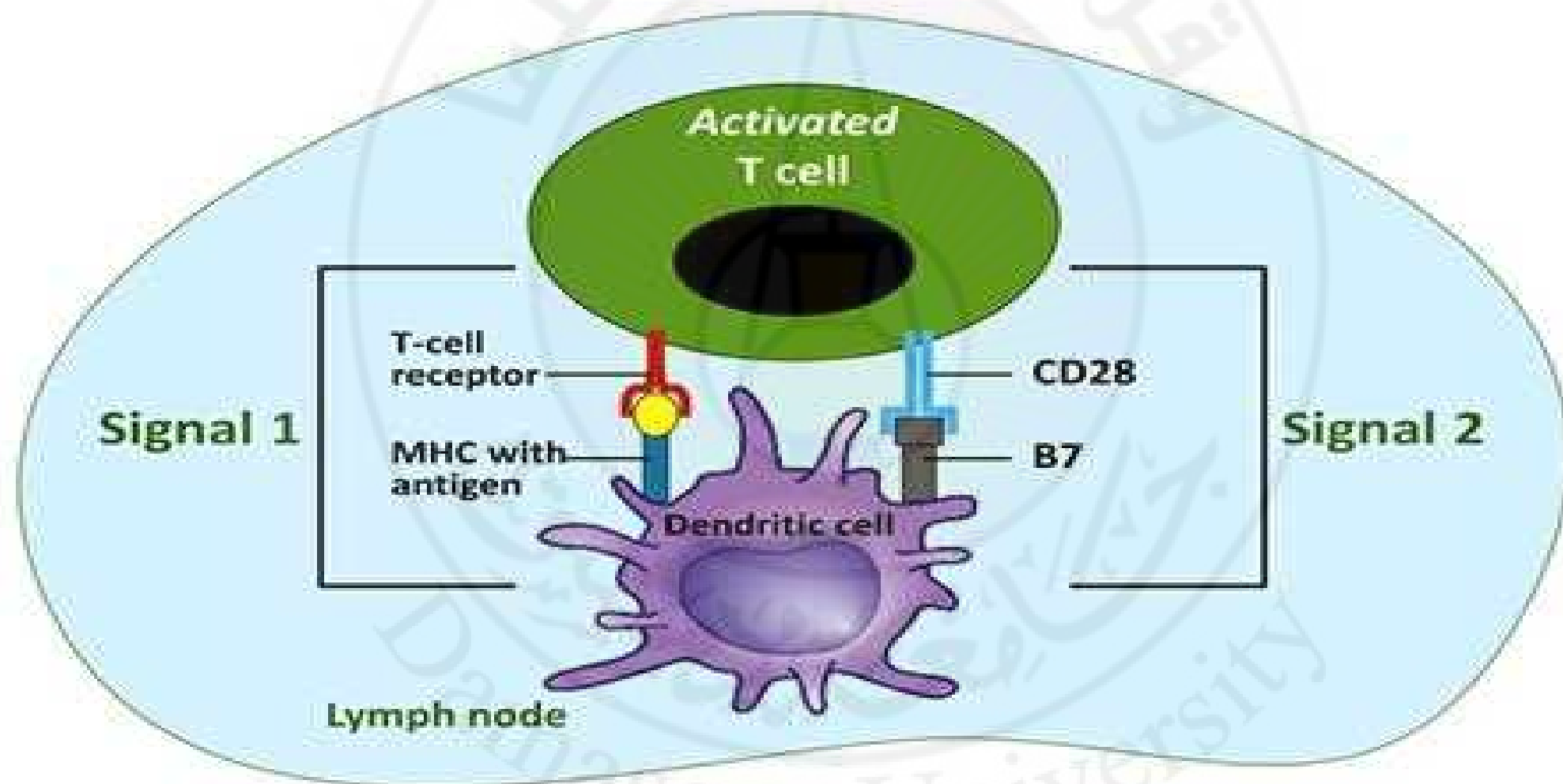
تفعيل الخلايا التائية السامة CD8

- يمكن للخلية السامة أن تتبع طريقة ثانية في التخلص من الخلية الهدف
- عن طريق ارتباط FASL من الخلية التائية السامة مع مستقبل الموت (FAS) CD95 من الخلية الهدف مؤدية بذلك الى تحريض شلال الموت (انزيمات Caspase) وبالتالي موت الخلية

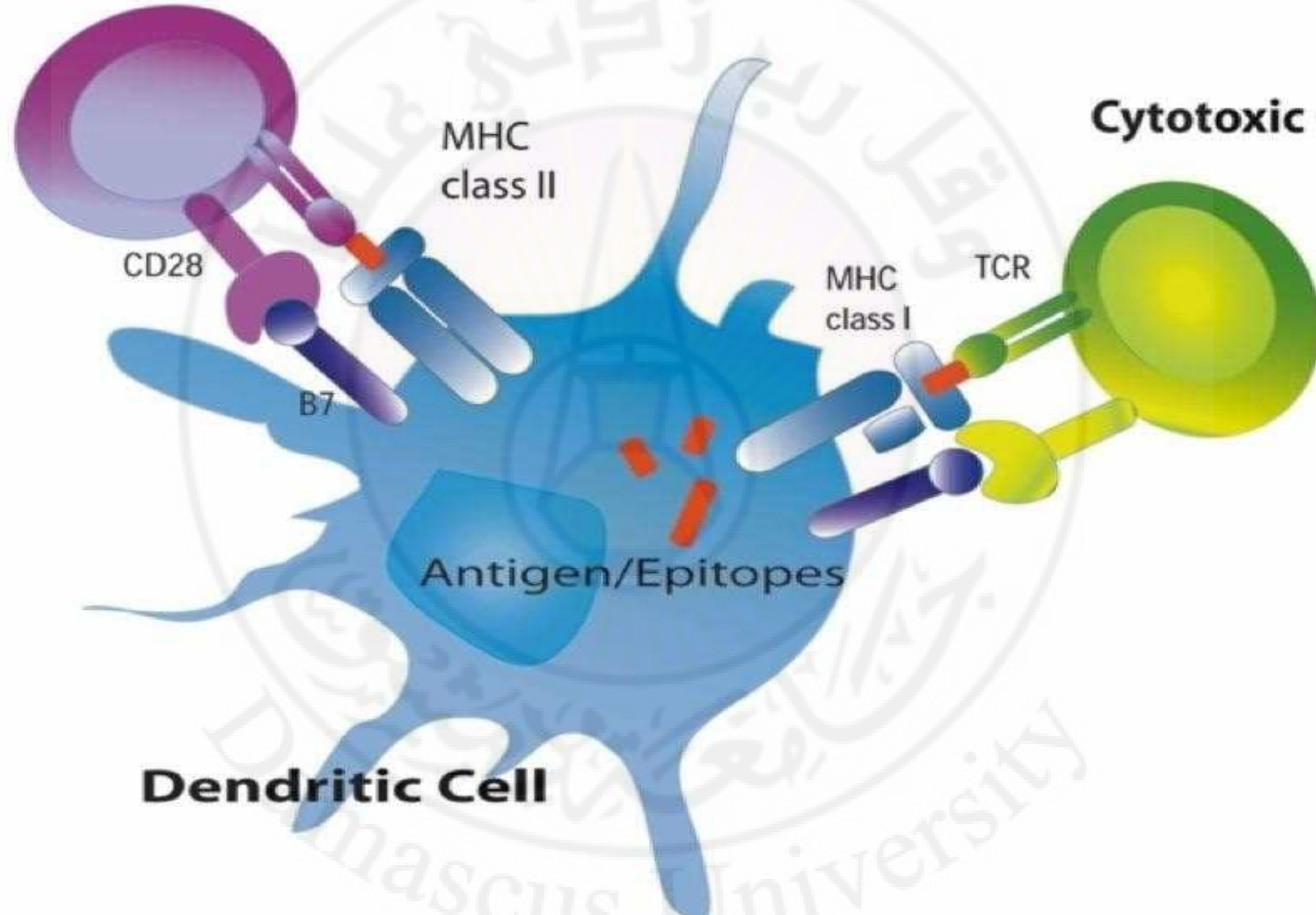
Cytotoxic T cell Activation and Action



Two Signals for T-Cell Activation

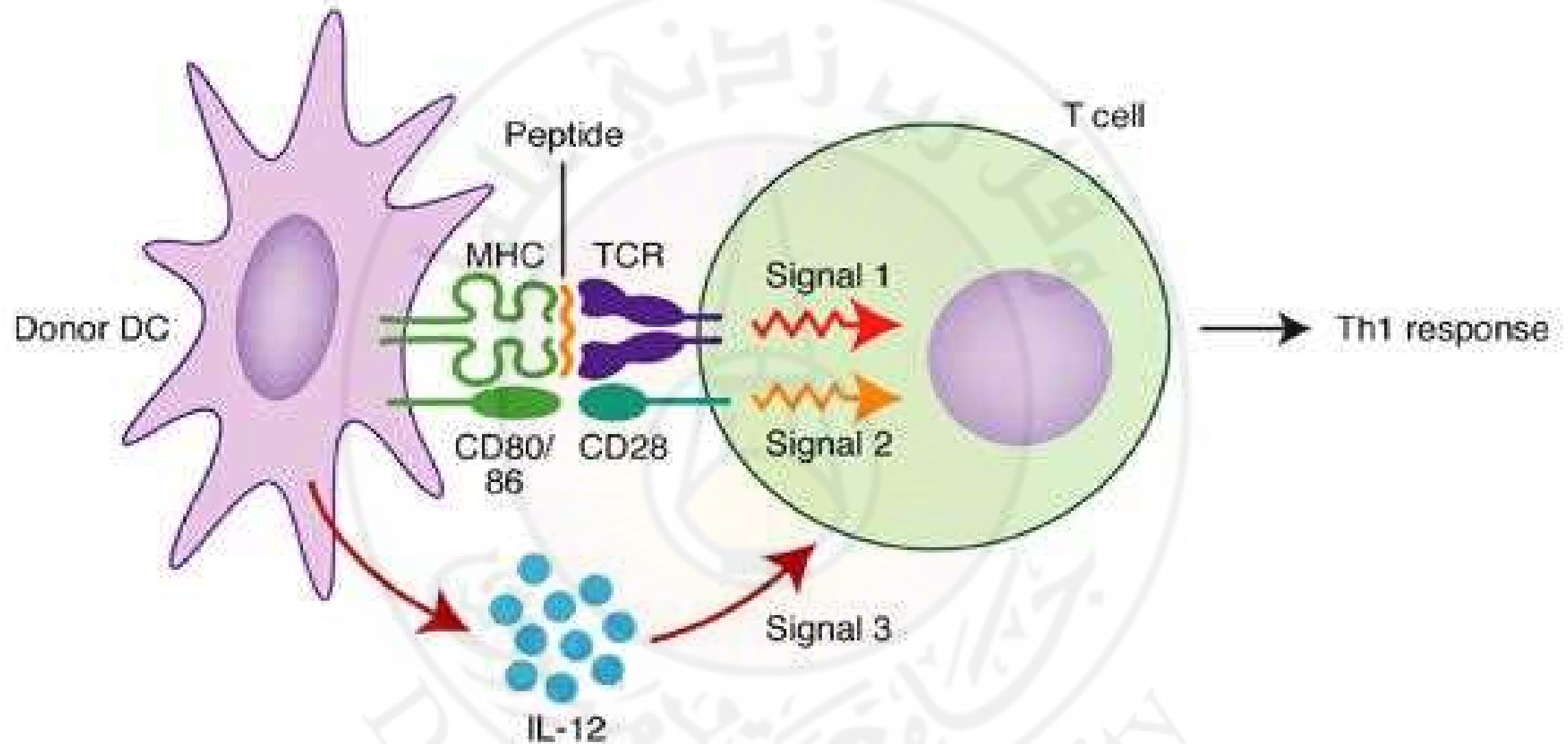


Helper CD4+ T cell



Cytotoxic CD8+ T cell

Dendritic Cell

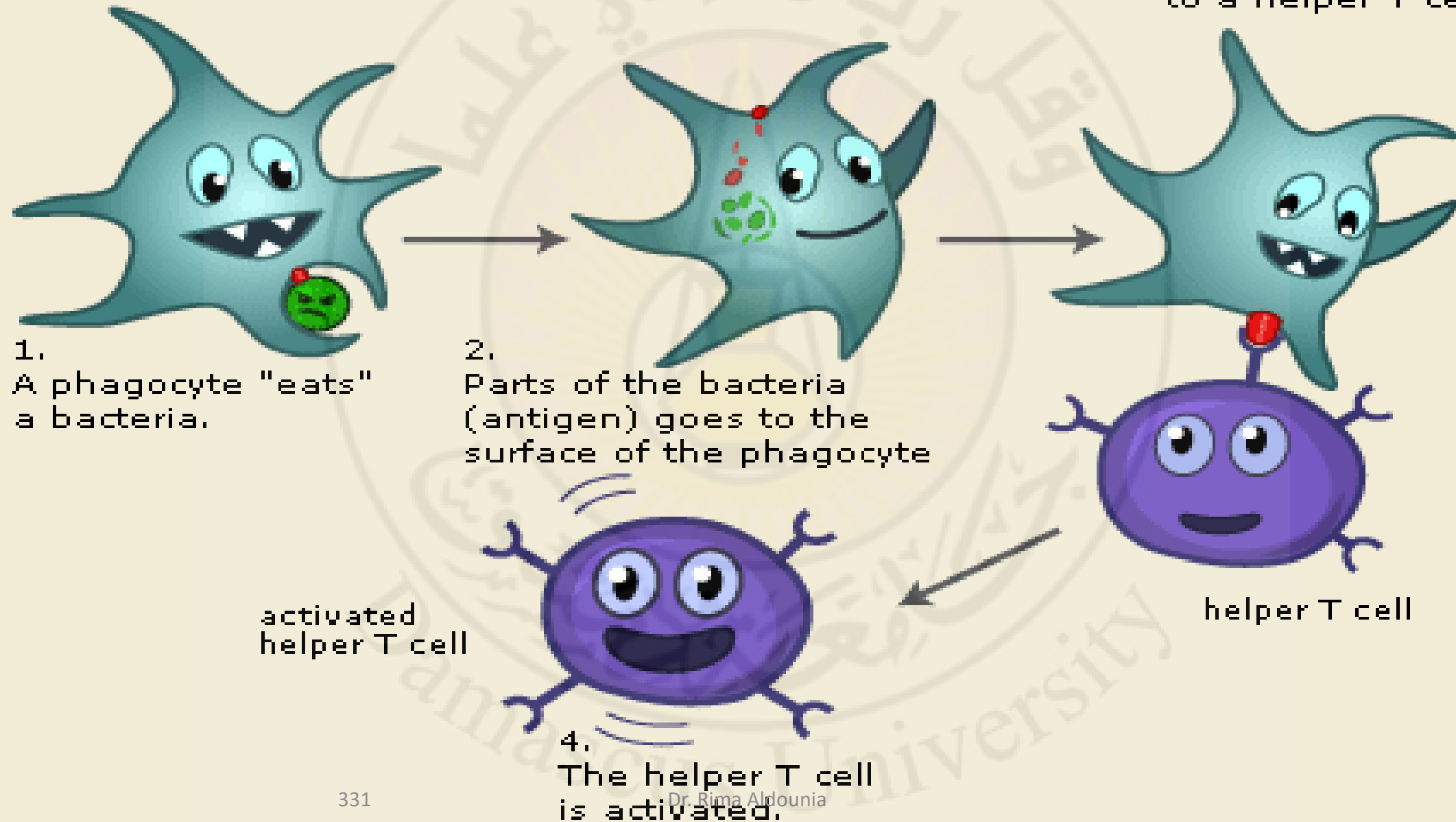


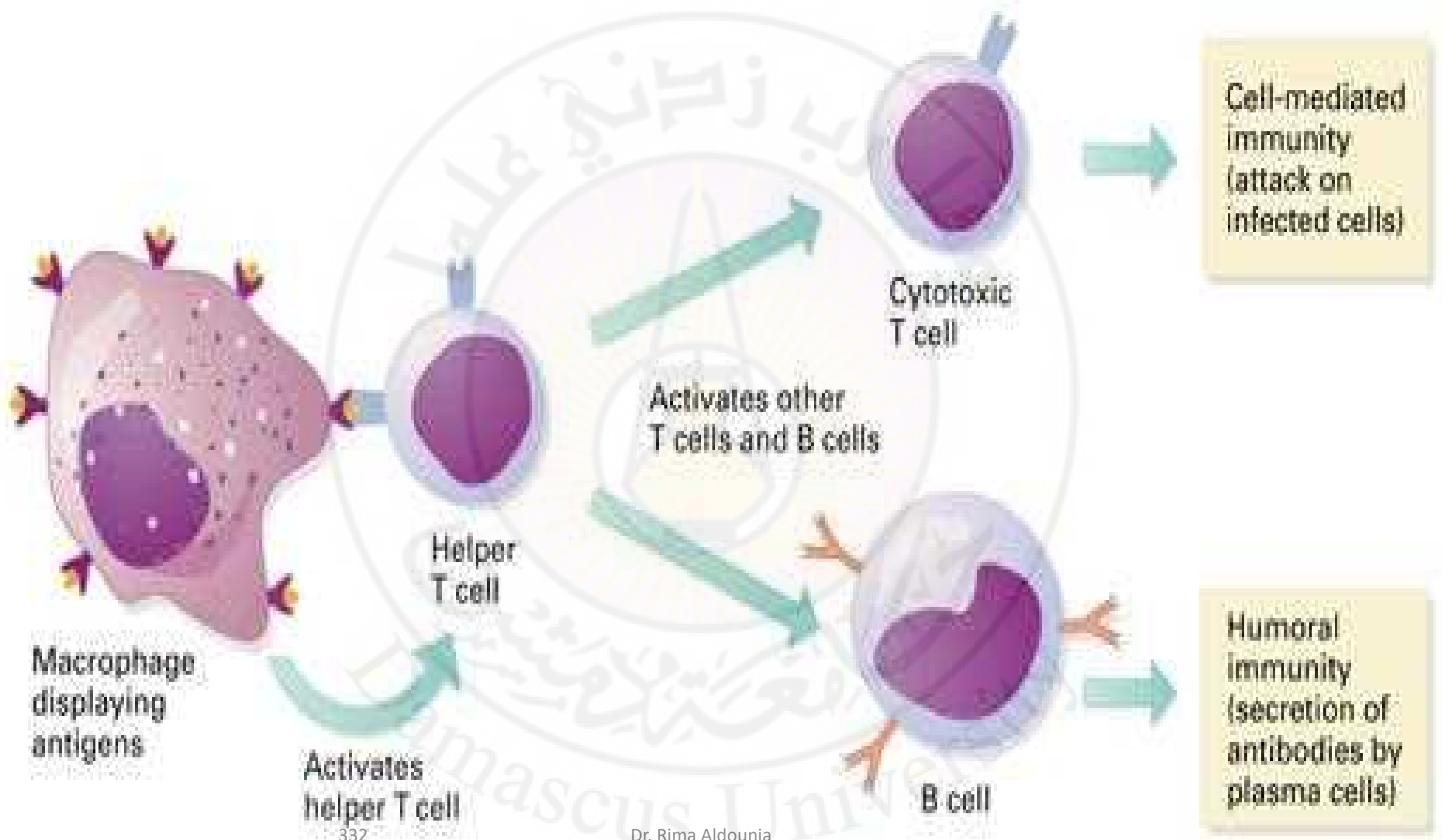
The interaction between dendritic cells (DCs) and T cells involves three signals

Antigen Presentation

dendritic cell

3.
The phagocyte
presents the antigen
to a helper T cell



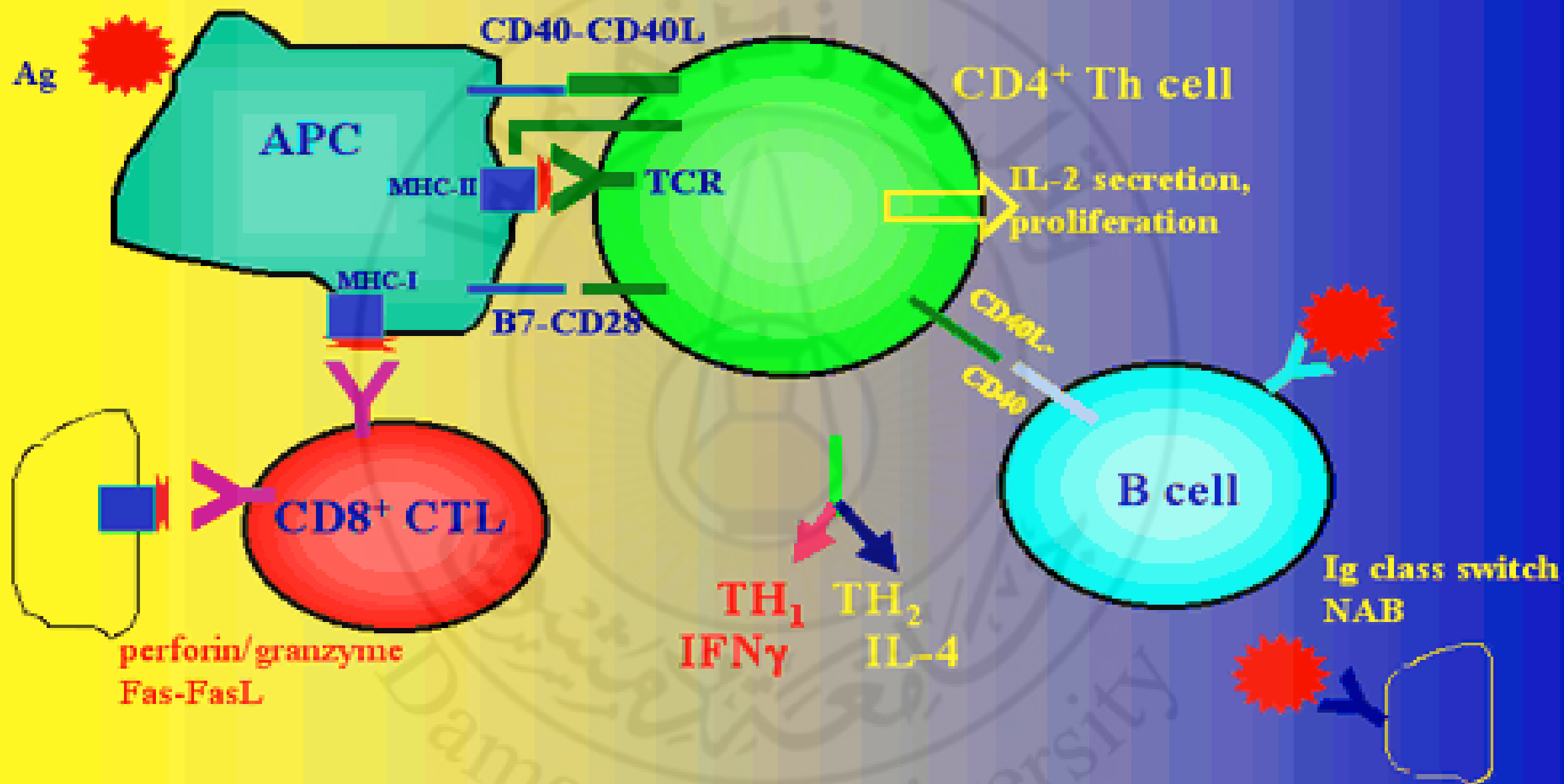


تنشيط وتفعيل الخلايا البائية بالاعتماد على الخلايا التائية

- لا تستطيع النواشب إحداث استجابة مناعية ولا تستطيع أن تثير عملية إنتاج الأضداد بمفردها، إلا إذا ارتبطت بحامل.
- حيث تتعرف التائيات على الحوامل بينما تتعرف البائيات على النواشب.
- يجب أن يكون هناك تعاون وثيق بين البائيات النوعية التي تعرفت على النواشب والتائيات النوعية التي تعرفت على الحوامل.
- الوسيط بين نوعي الخلايا البائية (المتعرفة على النواشب) والتائيات (المتعرفة على الحوامل) هو معقد التوافق النسيجي الكبير من الصف الثاني MHC II بحيث لا تتعاون التائيات إلا مع البائيات التي تعرض معقد التوافق النسيجي الذاتي الذي تتعرف عليه التائيات.

تنشيط وتفعيل الخلايا البائية بالاعتماد على الخلايا التائية

- يتعرف غلوبولين البائية كمستقبل على الناشبة المرتبطة مع الحامل ويرتبط بها.
- يلي ذلك دخول الحامل والناشبة إلى داخل البائية .
- ويتم تقطيع الحامل البروتيني إلى ببتيدات تُعرض على سطح البائية بواسطة معقد التوافق النسيجي MHC II لتتعرّف عليها التائيات المساعدة Th.



ELIMINATES TRANSGENE EXPRESSION BLOCKS READMINISTRATION

تنظيم الاستجابة المناعية للخلايا التائية

- التثبيط بالخلايا النازمة:
- تثبط الخلايا CD4,CD8 عن طريق افراز سيتوكينات IL-10,TGF- β
- تحريض الموت الخلوي بتفعيل مستقبلات الموت FAS
- تحريض تشكيل CTLA-4 ينافس CD28 على ارتباطه مع B7-1,B7-2 على سطح الخلية المقدمة للمستضد
- تثبيط الخلايا التغصنية عن تقديم المستضد او بمنع نضجها

التحمل المناعي

Immune Tolerance

- يتعرف الجهاز المناعي في الإنسان الطبيعي على المستضدات الذاتية ولا يصنع ضدها أضدادا ، كما أن اللمفاويات لا تتحسس لها، وهذا ما يعرف بالتحمل المناعي immune tolerance .
- أي هو حالة من عدم استجابة الجهاز المناعي (الخلايا اللمفاوية الناضجة) تجاه مستضدات الذات
- كما يحدث التحمل المناعي احيانا تجاه مستضد غير ذاتي، مع أن هذا المستضد يحدث في الحالات الطبيعية استجابة مناعية قوية.
- كما يحدث التحمل المناعي تجاه مستضدات غير ضارة كمستضدات الطعام والمستضدات الموجودة في الهواء
- تعتبر المستضدات التي تقدم للتيموس أثناء الحياة الجنينية بشكل عام على أنها مستضدات "الذات" ولا تحرض استجابة مناعية.
- ويعتبر نقص الاستجابة نتيجة لافتقار التيموس لطلائع الخلايا التائية التي تتفاعل مع الذات، وبالتالي المستضدات التي لا يتعرف عليها التيموس أثناء عملية التمايز والنضج يعتبرها مستضدات غريبة (غير ذاتية) ويحرض استجابة مناعية ضدها.
- أي خلل في اليات التحمل سيؤدي الى امراض مناعة ذاتية

التحمل المناعي

Immune Tolerance

- يكون التحمل في بعض الحالات أمراً مرغوباً فيه ولا بد من حدوثه لإنهاء حالات مرضية معينة كما في التحسس
- وعلى العكس من ذلك هناك بعض الحالات التي يتطلب فيها الأمر كسر حالة التحمل لإعطاء الجهاز المناعي فرصته في الدفاع عن الجسم ضد مستضدات ظل يعتبرها من الذات أو تحملها لفترة طويلة وهي تلحق الأذى بالجسم.

التحمل المناعي الذاتي

- منع الجسم من تحريض جواب مناعي من قبل الخلايا اللمفاوية تجاه انسجته الخاصة ومستضداته الذاتية
- يقوم الجسم في حال تشكلت خلايا حاملة لمستقبلات لمستضدات الذات بالتخلص منها.
- يقوم الجسم بعدة اليات للتخلص منها:
- اثناء وجوده في الأعضاء اللمفاوية المركزية يتم التخلص من الخلايا التي شكلت مستقبلات لخلايا الذات وهو ما يدعى بالتحمل المناعي المركزي
- او بعد خروج اللمفاويات من الأعضاء اللمفاوية المركزية حيث تتدخل اليات التحمل المناعي المحيطي بتعطيلها وذلك في الأعضاء اللمفاوية المحيطية: الطحال والعقد اللمفية

التحمل المركزي للخلايا التائية

Central T cell Tolerance

- تخرج من نقي العظم وهي غير ناضجة
- تصل للتيموس الى منطقة ما تحت المحفظة وتكون غير ناضجة بلا مستقبلات وتكون مضاعفة السلبية لا تحمل CD4 او CD8
- ثم تبدأ بالتعبير عن واسماتها بشكل تدريجي ولكن بكثافة جدا قليلة
- تتجه باتجاه القشر من التيموس وترتبط بالخلايا القشرية التي تكون متفرعة بشدة وتحمل MHC I, MHC II
- يبدأ كل من TCR و CD3 بالتشكل كما يزداد التعبير عن CD4, CD8
- تصبح الخلايا السابقة مضاعفة الإيجابية
- تتحرك الخلايا اعمق في القشر وترتبط بالخلايا الظهارية القشرية المتفرعة بشدة لتبدأ عملية الانتقاء:

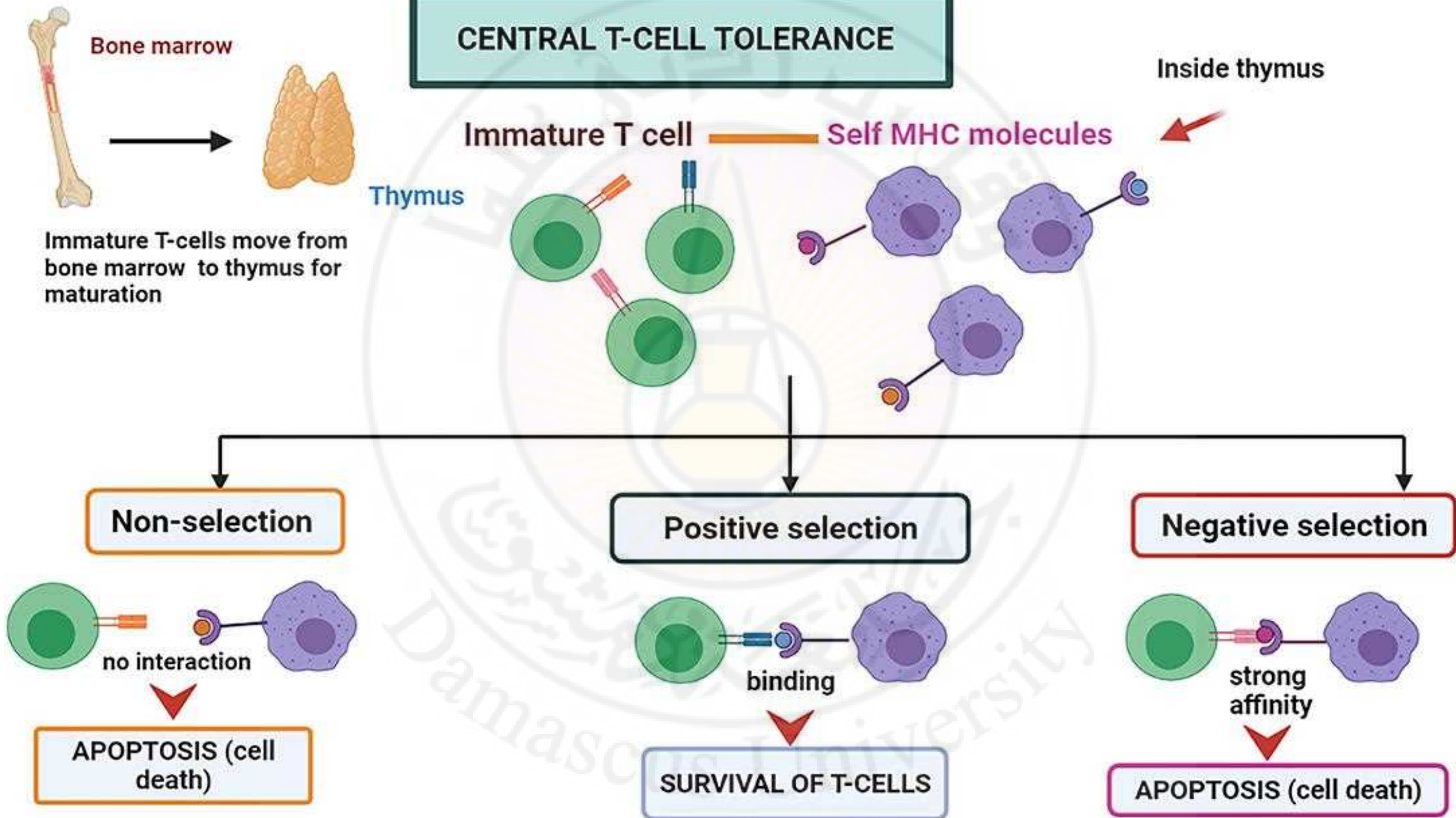
الانتقاء Selection

- يتم تعريض الخلايا التائية لمستويات عالية من جزيئات MHC I الذاتية المحمولة على الخلايا البشرية القشرية والتي تعرضت الى تحريض عامل الانتساخ المنظم للمناعة الذاتية (AIRE) لديها لتعبر عن المستضدات الذاتية
- كما تعرض أيضا على الخلايا التغصنية الحاملة للـ MHC II الذاتية
 - الخلايا التي لم تتعرف على جزيئات MHC بسبب الفتها المعدومة أو عدم فعالية TCR يتم التخلص منها عن طريق الموت الخلوي المبرمج **Non Selection**
 - الخلايا التي تعرفت بشدة على جزيئات MHC بسبب الفتها العالية يتم التخلص منها عن طريق الموت الخلوي المبرمج ويتم بلعمتها من الخلايا البالعة الموجودة بالثيموس **Negative Selection**
 - الخلايا ذات الالفة المتوسطة يتم الإبقاء عليها وتأخذ إشارات لتتمايز **Positive Selection** هذه الخلايا تعلمت التركيز على جزيئات MHC الذاتية وتم تقييدها (MHC Restriction)

الانتقاء Selection

- بعد عملية الانتقاء الايجابي تغادر الخلايا السابقة الى اللب التيموسي لتصبح أحادية الايجابية
 - الخلايا التي تعرفت على MHC I تفقد CD4 وتحافظ على CD8 وتتطور لتصبح CT Cells
 - الخلايا التي تعرفت على MHC II تفقد CD8 وتحافظ على CD4 وتتطور لتصبح T Helper Cells
- تغادر الخلايا السابقة الى الدوران المحيطي

CENTRAL T-CELL TOLERANCE



- تتمتع الخلايا التائية الخارجة للدوران عدة صفات بكونها:
 - ❖ قدرة على التعرف على جزيئات MHC
 - ❖ غير قادرة على التعرف على مستضدات الذات
 - ❖ تمتلك احد الواسمين CD4 أو CD8
 - ❖ تمتلك على سطحها TCR و CD3
- لا يتم عرض كل المستضدات الذاتية في التيموس
- بعض المستضدات الذاتية تتأخر بالظهور (مرحلة من مراحل تطور الخلية)
- الخلايا بحاجة الى تحمل محيطي

التحمل المحيطي

- يحدث خارج الأعضاء اللمفاوية الأولية
- وظيفته تعطيل الخلايا التي نجحت بالمرور من دورة التثقيف (التحمل المركزي) وهي غير مؤهلة (تجاوزت عمليات الانتقاء)
- يوجد عدة اليات لذلك على مستوى الخلايا التائية والبائية

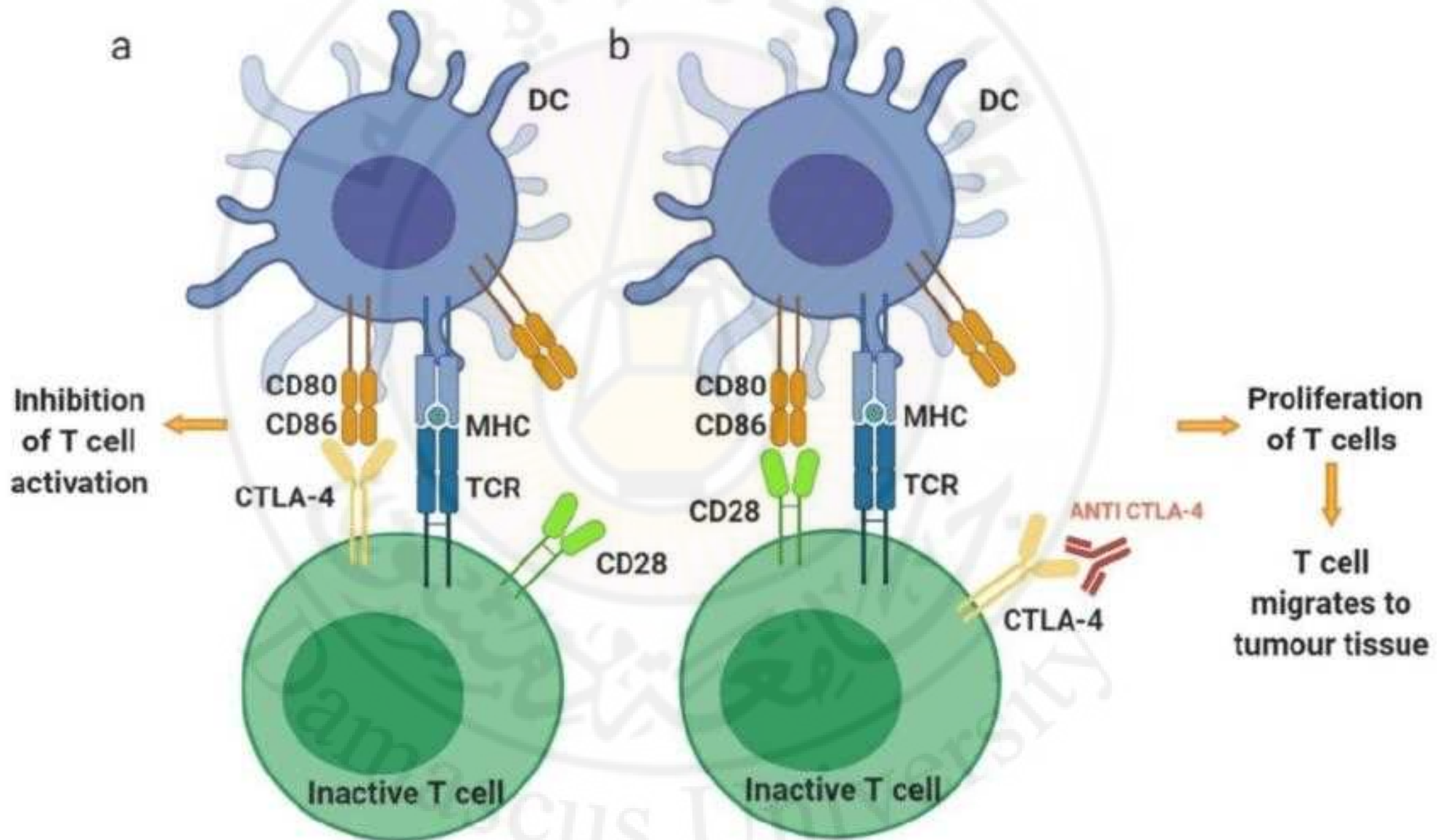
التحمل المحيطي للخلايا التائية

- Peripheral Clonal Deletion •
- Anergy •
- Immune Deviation •
- Immune Privilege •
- Immunosuppressive Cytokines •
- Regulatory T Cells •

التحمل المحيطي للخلايا التائية

1- العطالة المحيطية:

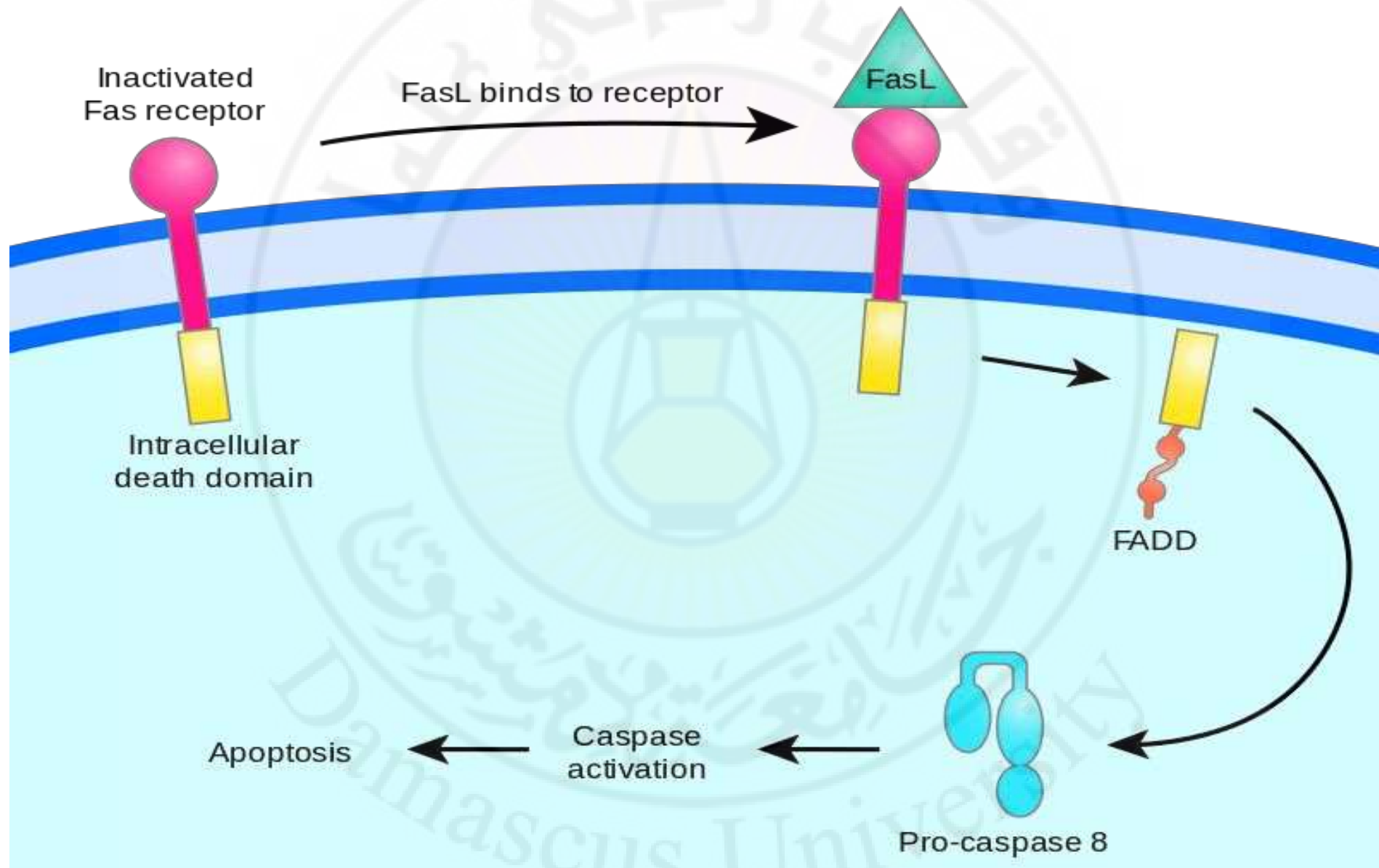
- تعطيل الإشارة الثانية اللازمة لتفعيل الخلايا التائية وانقسامها
 - منع الارتباط بين CD28 و B7
 - غياب CD28 و B7
 - التعبير عن CTLA-4 ذات اللفة العالية لـ B7 أكثر من CD28 وبالتالي إعطاء إشارة تثبيط للخلايا التائية ومنع الانقسام



التحمل المحيطي للخلايا التائية

2- الحذف النسيلى:

- التخلص من نسيطة من الخلايا التائية التي تعرفت على المستضدات الذاتية بتحريض الموت الخلوي المبرمج فيها
- IL-2 وارتباطه مع مستقبله يؤدي الى زيادة التعبير عن المستقبل FAS والربطة FASL وتفعيل شلال Caspase



التحمل المحيطي للخلايا التائية

3-النفاذ النسيلي:

- انقسام الخلايا التائية بشدة حتى لا تستطيع الانقسام مرة أخرى ونفاذها قبل تشكيل خلايا ذاكرة وزيادة التعبير عن PD-1 CTLA-4, وبالتالي تثبيطها وموتها

التحمل المحيطي للخلايا التائية

4-الخلايا الناعمة

- تمتلك CD4 CD25
- تمتلك عامل انتساخ FoxP3
- تثبط الخلايا المناعية عن طريق
 - افراز السيتوكينات IL-10, TGF- β المثبطة للخلايا التغصنية والسامة والمساعدة
 - التعبير عن مستقبل IL-2 بشكل كبير على سطحها
 - التماس المباشر مع APCs وتثبيطها عن تقديم المستضدات

IL-2R α
(CD25)

CTLA4

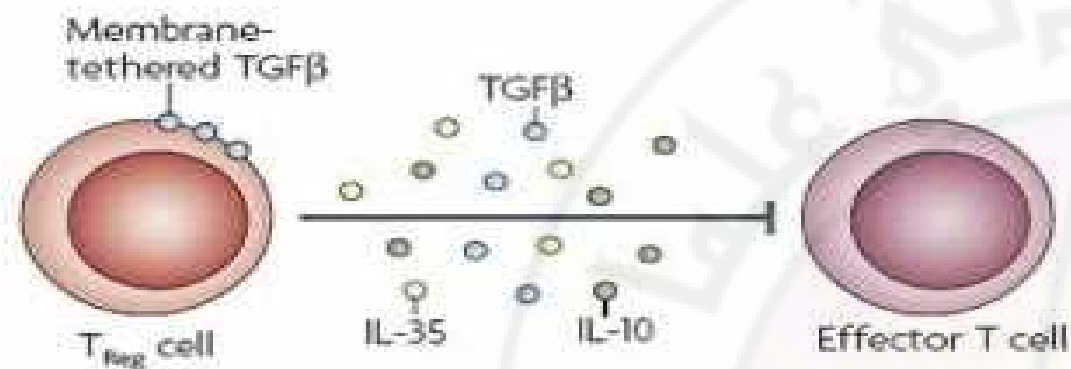
CD28

FOXP3

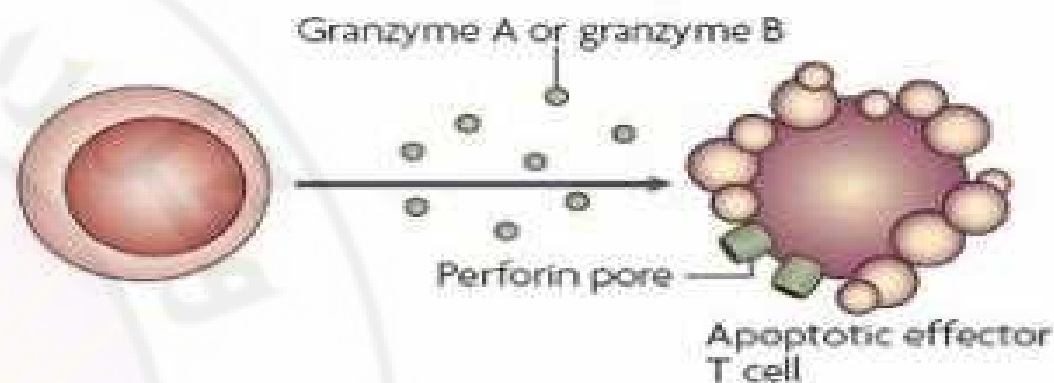
CD4⁺FOXP3⁺
natural T_{reg} cell

Damascus University

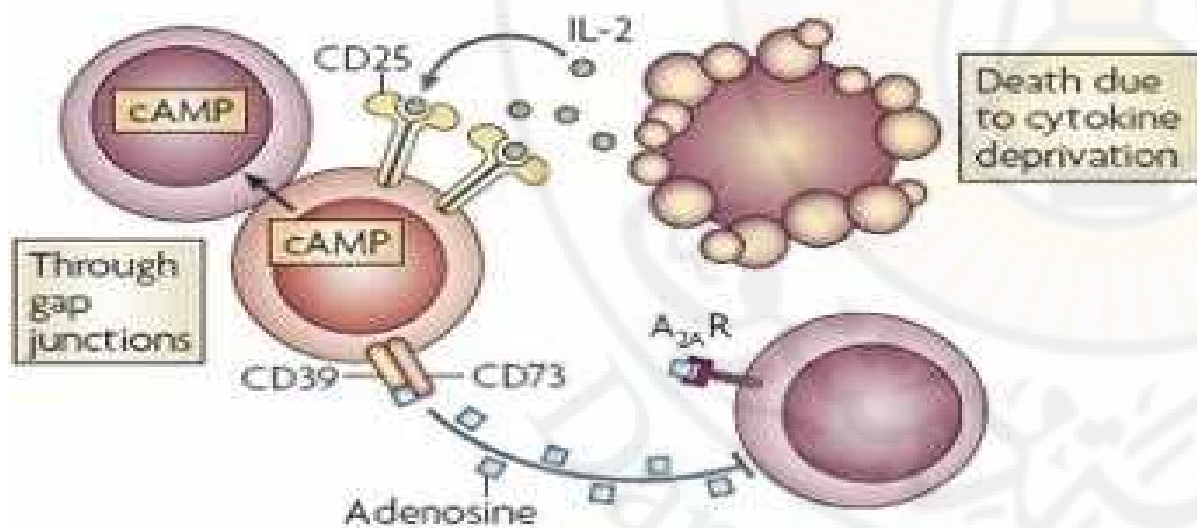
a Inhibitory cytokines



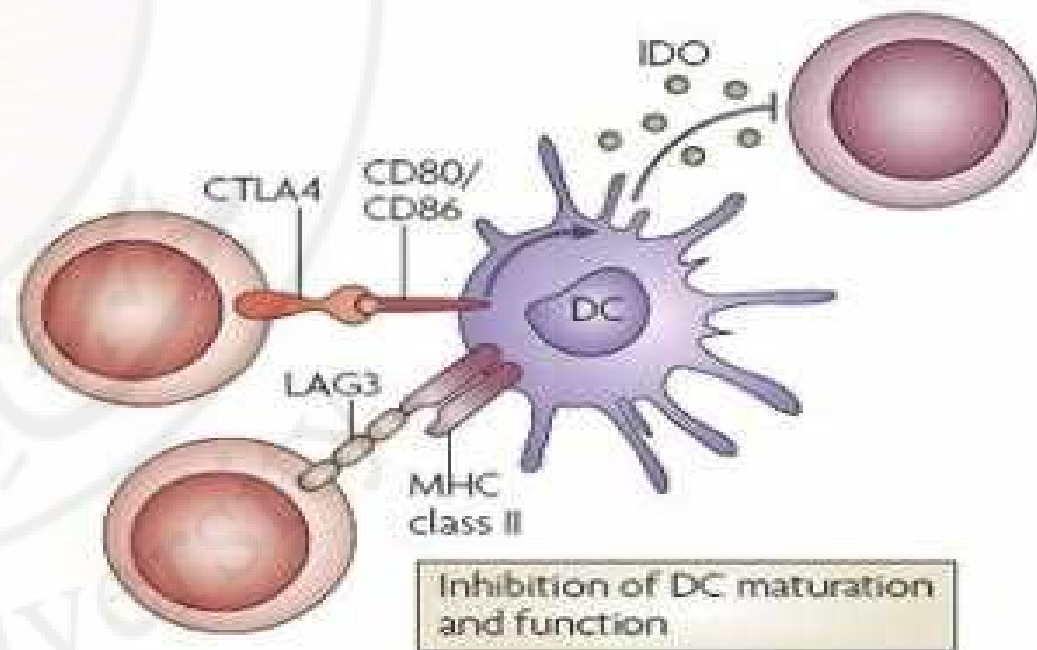
b Cytolysis



c Metabolic disruption



d Targeting dendritic cells



التحمل المحيطي للخلايا التائية

5- الانحراف المناعي

• عملية تحويل الاستجابة المناعية

➤ TH1 و IL-12 و IFN- γ والتثبيط IL-4

➤ TH2 و IL-4 والتثبيط IL-12 و IFN- γ

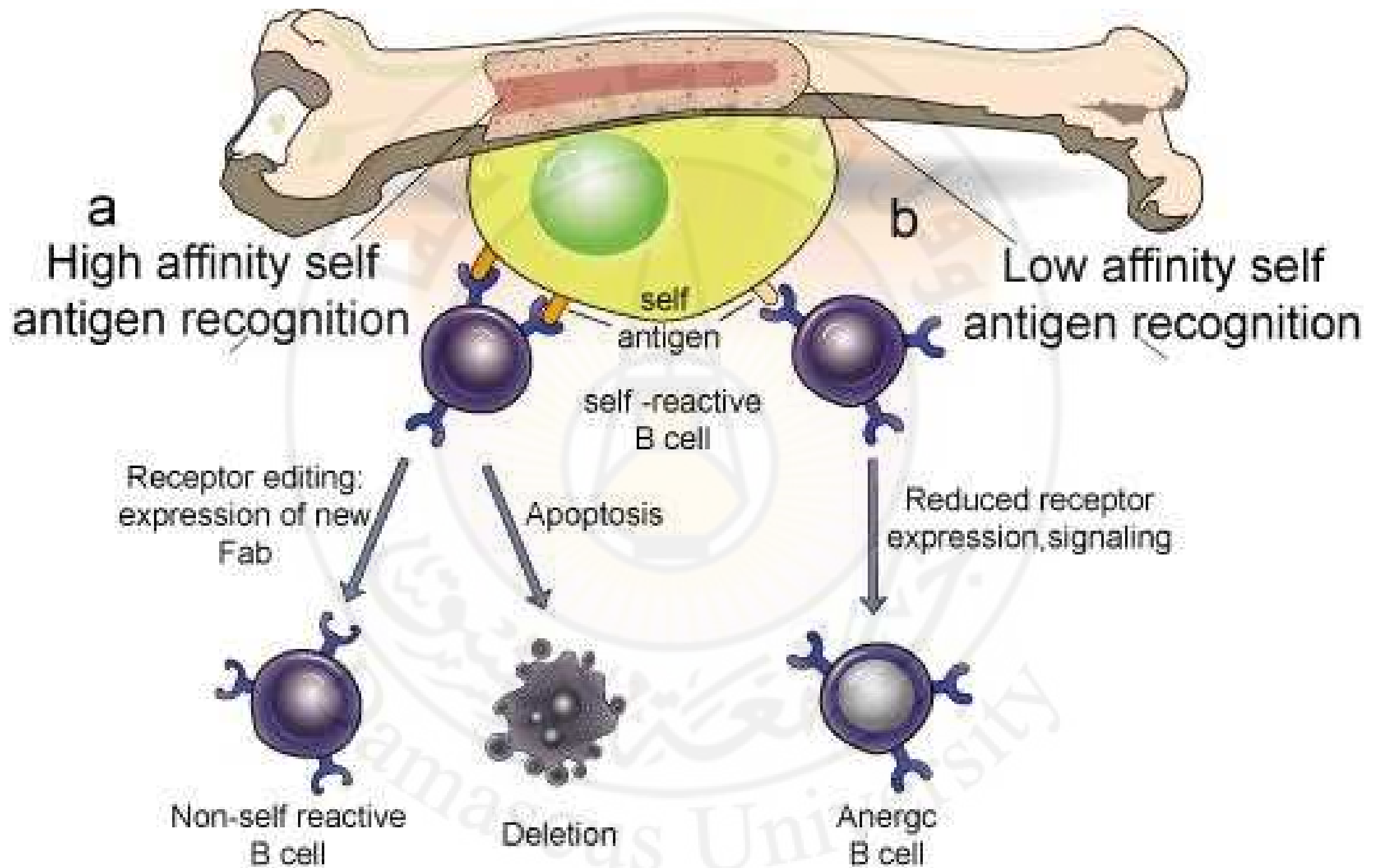
➤ الخلايا CD4CD25 وإنتاج IL-10, TGF- β وتثبيط TH1 و TH2

التحمل المحيطي للخلايا التائية

- الأعضاء النبيلة المحمية من تحريض أي جواب مناعي ضدها
- الدماغ
- العين
- الخصيتان
- الرحم بداخله الجنين
- البنكرياس
- الدرق

التحمل المركزي للخلايا البائية

- يتم هذا التحمل في نقي العظم
- يتم تقديم المستضدات الذاتية الى الخلايا البائية
- يجب الا تتعرف على المستضدات
- في حال تعرفها:
- تخضع لعملية تعديل المستقبل على مستوى الجزء المتغير من السلسلة الخفيفة ليصبح مستقبلا جديدا غير قادر على التعرف على المستضدات الذاتية في حال فشل التعديل تخضع الى الاستموات (اصطفاء سلبي) تسمى هذه العملية بالحذف
- يتم انقاص التعبير عن المستقبلات على سطحها وبالتالي تصبح غير قادرة على التعرف على المستضدات الذاتية (العطالة)



التحمل المحيطي للخلايا البائية

- عندما تخرج الخلايا البائية من نقي العظم وهي غير متحملة للمستضدات الذاتية يمكن ان نكون امام احدى هذه الحالات:
- تهاجم الخلايا الذاتية بمعزل عن الخلايا التائية المتحملة مناعيا
- تكون متحملة مناعيا لكن تحرض من الخلايا التائية غير المتحملة مناعيا
- التشابه المستضدي بين مستضدات الذات والمستضدات الجرثومية
- حدوث طفرات على مستقبلات الخلية البائية في المركز الانتاشي تؤدي لتفاعلها مع مستضدات الذات

التحمل المحيطي للخلايا البائية

- التعطيل عن طريق الخلايا التائية المساعدة التي لا تقدم لها أي تفعيل فتتقصر عدد BCR على سطحها فيتم خروجها من الجريبات اللمفاوية وموتها
- حذف الخلية البائية غير المحتملة مناعيا عن طريق الموت المبرمج
- ارتباط معقد ضد-مستضد مع مستقبله FCγRII على سطح الخلية البائية مسببا إيقاف تفعيلها

التحمل الجنيني الوالدي

- على مستوى المشيمة

- مستويات البروجيسترون العالية: تثبيط الخلايا
- $TGF-\beta$ و IL-10: تثبيط الخلايا
- Th2 : IL-4, IL-5
- انخفاض التعبير عن MHC I, MHC II
- التعبير عن FASL وقتل الخلايا الوالدية المعبرة عن مستقبل FASR

التحمل الجنيني الوالدي

• على مستوى الجنين

- تعبير الخلايا الجنينية عن HLA-G والذي يثبط NK cells
- تفرز الخلايا الجنينية العاملين القاتلين للخلايا التائية الوالدية المعبرة عن FASR:

➤ Decay Accelerating Factor (DAF)

➤ Membrane Cofactor Protein (MCP)

- التخلص من التريبتوفان الضروري لتكاثر الخلايا التائية الوالدية :
- تعبر الخلايا الناعمة عن CTLA-4 مفعلة بذلك الخلايا التغصنية على انتاج انزيم Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) الذي يسبب:

➤ تحول التريبتوفان الى كينورينين

- زيادة التعبير عن الخلايا الناعمة من خلال تحويل الخلايا التائية الساذجة سلبية CD25,FOXP3 الى خلايا ناعمة ايجابية CD25,FOXP3

