

علم المناعة

IMMUNOLOGY

المحاضرة الخامسة

د. أسامة مخزوم

المناعة المكتسبة

الاستجابة المناعية الخلوية.

Humoral mediated immunity

موجهة تجاه ممرضات تسبب إنتانات خارج خلوية (أغلب الجراثيم والطفيليات)

الاستجابة المناعية الخلوية.

Cellular mediated immunity

موجهة تجاه ممرضات تسبب إنتانات داخل خلوية (فيروسات وبعض الجراثيم والطفيليات)

الاستجابة المناعية الخلطية HMI HUMORAL MEDIATED IMMUNITY

استجابة معتمدة على الخلايا التائية :

مستضدات بروتينية غالباً وهي تشكل الجزء الأكبر من
المستضدات.

استجابة غير معتمدة على الخلايا التائية:

تقوم بها مستضدات مثل سكاكر متعددة أو عديد السكاريد الشحمي
.LPS

الاستجابة المناعية الخلطية المعتمدة على الخلايا التائية

تقوم الخلايا المقدمة للمستضد ببلعمة المستضدات البروتينية وتحولها إلى ببتيدات
وترتبط مع جزيئة MHCII وتهاجر إلى سطح خلية الـ APC.

كما أنها تعبر عن جزيئات B7 على سطحها (لأن المستضد المبلعم جسم غريب)

تتعرف الخلية التائية المساعدة النوعية للمستضد (وتسمى CD4+ naive) على الببتيد المعروض ويحصل ارتباط بين (مستقبل CD4-TCR) مع معقد (ببتيد - MHCII).

كما يرتبط CD28 للتائية المساعدة مع بروتين B7 الـ APC
(Co-stimulation)

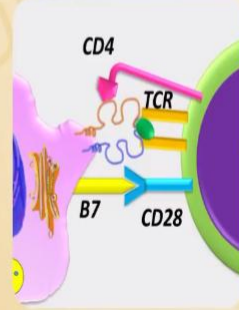
عندها تنفعل CD4+ naive ويصبح اسمها تائية مساعدة Th

تفعيل المساعدة يحتاج إشارتين

T Cell Activation is a Two Signal Process

First Signal: Recognition and binding by TCR and coreceptor CD4 or CD8

Second Signal: Costimulation (B7:CD28)



الاستجابة المناعية الخلوية المعتمدة على الخلايا التائية

نتيجة ارتباط APC مع Th تفرز خلايا APC **TNF - IL-1** الذي يعمل على نفس الخلية المنتجة له فيزيد قدرته على تركيب MHCII لعرض المزيد من جزيئات البروتين على سطحها وB7 وبالتالي زيادة الاستجابة المناعية وتضخيمها.

الاستجابة المناعية الخلطية المعتمدة على الخلايا التائية

تفرز **IL-4 Th** الذي يحرض لتمييزها إلى **Th2** وتتكاثر لمجموعة خلايا.

تنتج **Th2 IL-4, IL-5, IL-10, IL-13**.

الاستجابة المناعية الخلطية المعتمدة على الخلايا التائية

من جهة أخرى تكون الخلايا البائية قد تعرفت على هذا المستضد من قبل المستقبلات النوعية على سطحها (الأضداد النوعية المثبتة على سطحها)، إلا أن هذا التعرف والارتباط يكون **غير كافي** لتحفيز تكاثر وتمييز البائية لخلايا بلازمية منتجة للأضداد.

بعد ارتباط المستضد بالضد على سطحها تقوم **بمعالجته وعرضه** ضمن جزيء **MHCII** على سطحها.

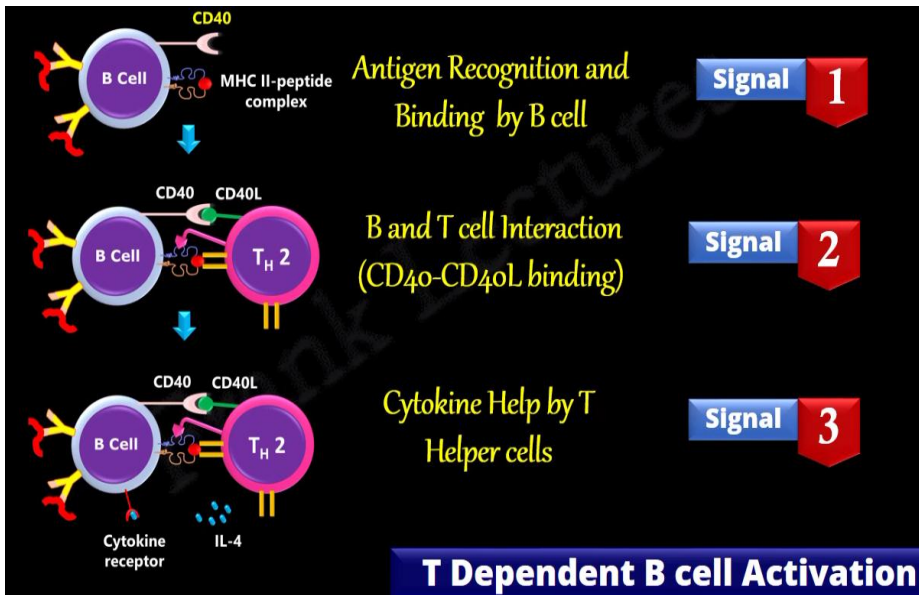
الاستجابة المناعية الخلوية المعتمدة على الخلايا التائية

تتعرف الخلية التائية المساعدة المفعلة Th2 على الببتيد المعروض ويحصل ارتباط بين (مستقبل CD4-TCR) للناية المفعلة مع معقد (ببتيد - MHCII) للناية بالإضافة لارتباط (B7 مع CD28).

يؤدي هذا لارتباط CD40L للناية المساعدة مع CD40 للناية وهذا يؤدي لتفعيل البائية بالتماس.

أيضاً تفرز Th2 المرتبطة بالبائية IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 لتحفيز الخلايا البائية.

تحتاج البائيات ثلاث إشارات للتفعيل



الاستجابة المناعية الخلوية المعتمدة على الخلايا التائية

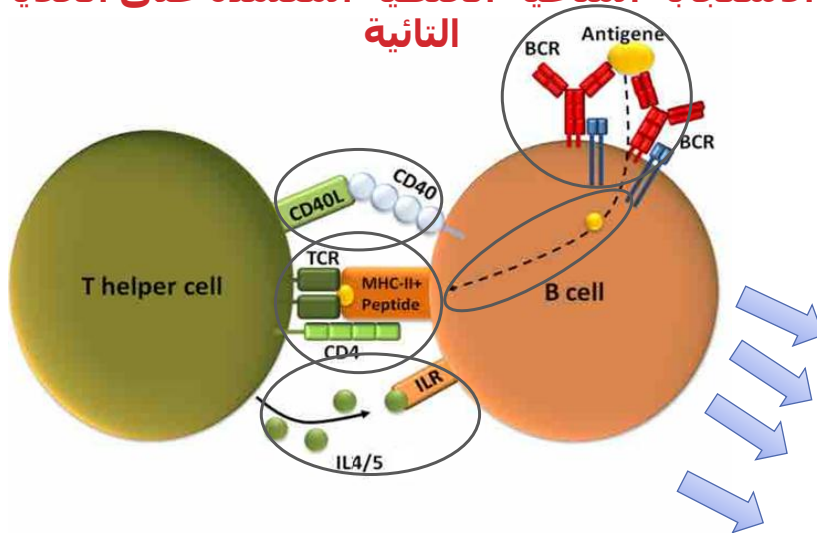
كل هذا يساعد في تكاثر الخلية البائية وتمايزها إلى خلايا بلازمية وخلايا ذاكرة.

تقوم الخلايا البلازمية بإنتاج الآلاف من الأضداد وبمختلف الأشكال لكن لها نفس نوعية الضد المثبت على سطح الخلية الأم.

هذه العملية تستغرق ٥-١٠ يوم لتحدث استجابة تجاه المستضد وتظهر الأضداد في الدم وتكون قابلة للقياس.

تمثل هذه الخطوات الاستجابة للمستضد عند المرة الأولى.

الاستجابة المناعية الخلوية المعتمدة على الخلايا التائية

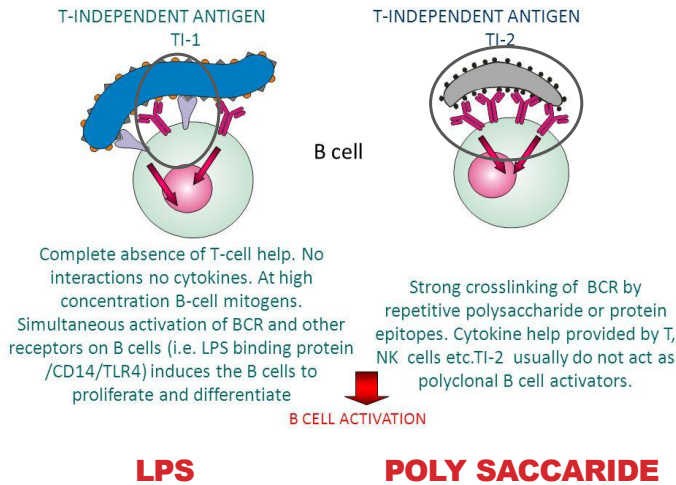


الاستجابة المناعية الخلطية غير المعتمدة على الخلايا التائية

غالباً مستضدات مشتقة من الجراثيم أقل تعقيداً تقوم بها مستضدات تتألف من تعداد وحدات متشابهة مثل سكاكر متعددة التي تشاهد بمحفظة الجراثيم أو عديد السكاريد الشحمي LPS في جدار سلبيات الغرام.

تستطيع هذه المستضدات عبر الارتباط بمستقبل اللمفاويات البائية من تفعيل تكاثر وتمايز الخلايا البائية دون تدخل الخلايا التائية.

B cell activation without the help of T cells



الاستجابة المناعية الخلطية غير المعتمدة على الخلايا التائية

لكن تتميز هذه الاستجابة بشيئين :

الأضداد هنا المفرزة من الخلايا البلازمية تكون من النوع IgM حصرا أي لا يوجد هنا انقلاب ضدي، وهذا يبين دور TH في احداث الانقلاب الضدي.

لا تتشكل خلايا ذاكرة غالبا لذا لا توجد تقوية للاستجابة المناعية الثانية بنفس المستضد.

الاستجابة المناعية الخلوية CMI CELL MEDIATED IMMUNITY

تقوم بالمناعة الخلوية:

- اللمفاويات التائية بمختلف أنواعها (مساعدة – سامة).
- الخلايا المقدمة للمستضد خاصة البالعات.
- الخلايا الهدف.
- الخلايا البانية بشكل أقل.

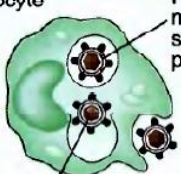

الاستجابة المناعية الخلوية CMI

CELL MEDIATED IMMUNITY

هذه المناعة الخلوية تكون موجهة تجاه موجهة تجاه الممرضات المسببة لإنتانات داخل خلوية :

- فيروسات تخمج خلايا الجسم الطبيعية.
- جراثيم داخل خلوية (متفطرات، لستريا، لجيونيللا) أو طفيليات (لشمانيا) أو فطور مقاومة للموت داخل الحويصل البلعمي وقد تستطيع التهرب من الحويصل البلعمي لداخل السيتوبلازما.

وهنا تكمن الحاجة للتائيات لتقوية عمل البالعات والتخلص من كائن ممرض استطاع العيش داخل الحويصل البلعمي أو التخلص من خلايا مخموجة بالكائن الممرض، وهذا هدف هذا النوع من الاستجابة المناعية.

Intracellular microbes	Examples
<p>(A) Phagocyte</p>  <p>Phagocytosed microbes that survive within phagolysosomes</p> <p>Microbes that escape from phagolysosomes into cytoplasm</p>	<p>Intracellular bacteria:</p> <p><i>Mycobacteria</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Legionella pneumophila</i></p> <p>Fungi:</p> <p><i>Cryptococcus neoformans</i></p> <p>Protozoa:</p> <p><i>Leishmania</i> <i>Trypanosoma cruzi</i></p>
<p>(B) Nonphagocytic cell (e.g. epithelial cell)</p>  <p>Virus</p> <p>Cellular receptor for virus</p> <p>Microbes that infect nonphagocytic cells</p>	<p>Viruses:</p> <p>All</p> <p>Rickettsiae:</p> <p>All</p> <p>Protozoa:</p> <p><i>Plasmodium falciparum</i> <i>Cryptosporidium parvum</i></p>

الاستجابة المناعية الخلوية CMI CELL MEDIATED IMMUNITY

تبلعم الخلايا المقدمة للمستضد الجسم الغريب وتعرضه على MHCII وتعرض B7.

يحصل ارتباط بين (مستقبل CD4 - TCR) للتائية (وتسمى CD4+ naive) مع معقد (بيبتيد - MHCII) لـ APC بالإضافة لارتباط (B7 مع CD28).

هذا يفعل CD4+ naive لتسمى Th

هذا النوع من الممرضات داخل الخلية يحفز APC على افراز IL-12.

وجود IL-12 يحفز Th على أن تتمايز لـ Th1

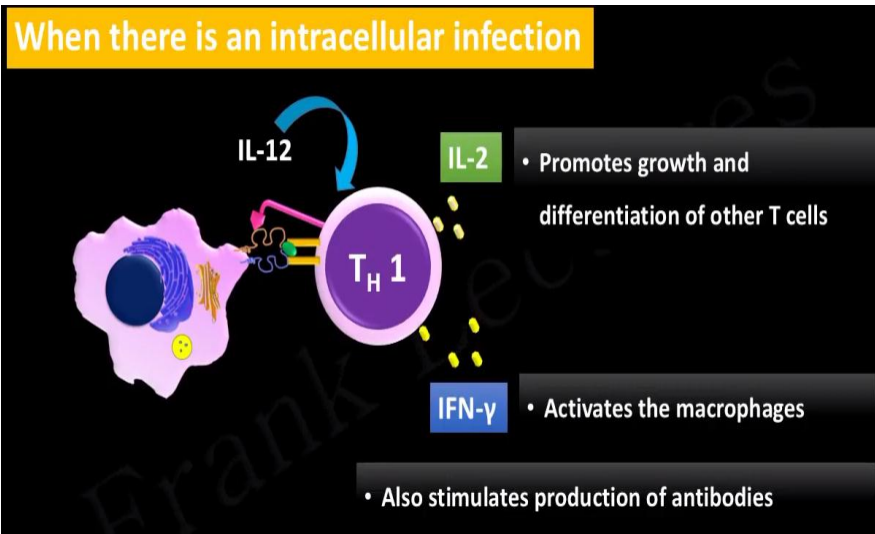
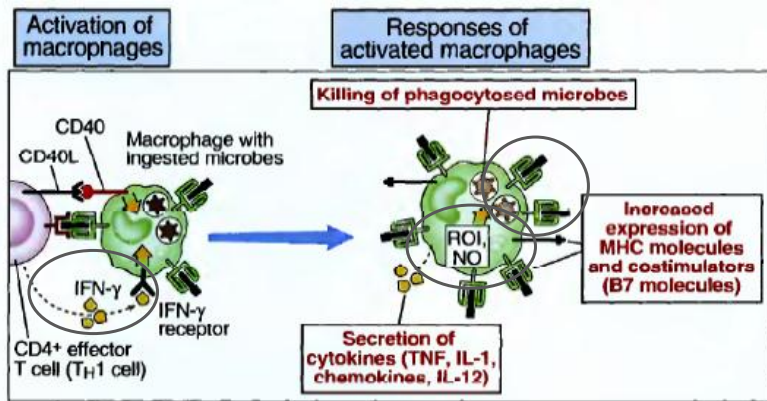
تفرز Th1 : IL-2 (الذي يزيد تكاثرها أيضاً ويحرضها) و INF γ و TNF.

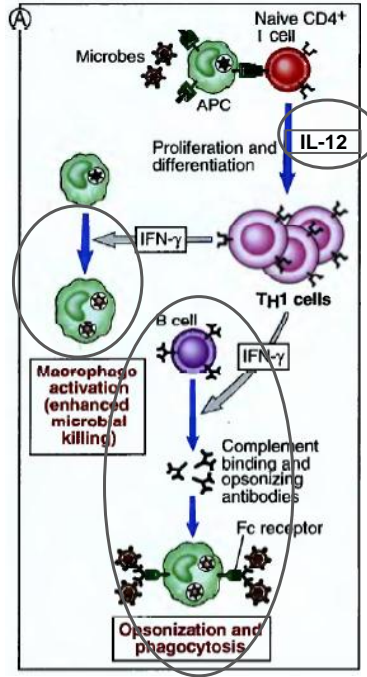
الاستجابة المناعية الخلوية CMI CELL MEDIATED IMMUNITY

يحرص الانترفيرون (المفرز من Th1) بالإضافة لـ IL-1 و TNF (المفرزان من APC) على تصنيع المزيد من جزيئات MHCII و B7 على سطح APC لتضخيم الإشارة.

كما يحرض الانترفيرون INF γ البالعات على القضاء على العامل الممرض الذي استطاع مقاومة البلعمة بقدراتها الطبيعية.

وقد يكون ذلك بمساعدة إنتاج أضداد من النمط IgG من البائية للمساعدة على عملية الطهي عبر الارتباط بمستقبلاتها على البالعات.

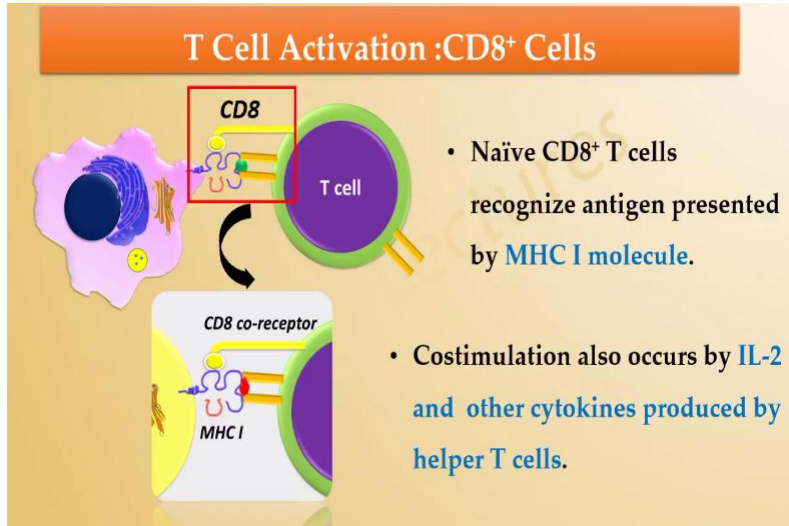




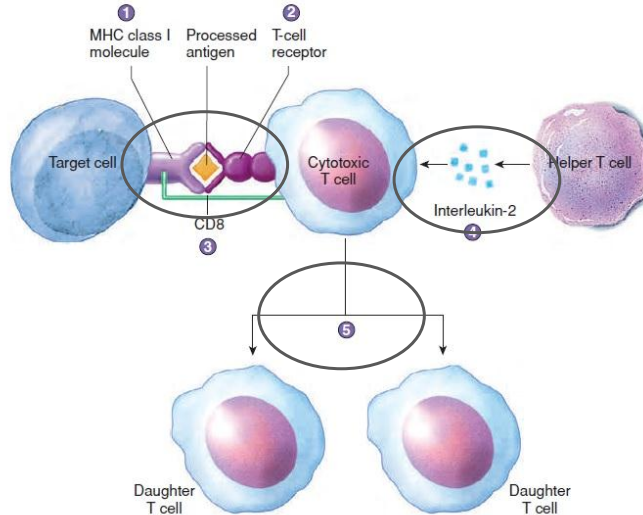
الاستجابة المناعية الخلوية CMI CELL MEDIATED IMMUNITY

تكون خلايا **CD8+ naive** قد تعرفت على المستضد المعروض ضمن MHC I للخلايا (الخلايا المخموجة بالفيروس) لكنها بانتظار أمر من Th. يفعل IL-2 المفرز من خلايا Th1 (CD8+ naive) النوعية لتتفاعل وتتحول لـ **خلايا تائية سامة Tc** وتحرضها على التكاثف والقضاء على الخلايا المخموجة والتي قامت بعرضه ضمن MHC I. تتشكل أيضاً نتيجة هذا التفعيل خلايا ذاكرة.

تفعيل السامة للخلايا يحتاج إشارتين



- 1 An MHC class I molecule displays an antigen, such as a viral protein, on the surface of a target cell.
- 2 The activation of a cytotoxic T cell begins when the T-cell receptor binds to the MHC class I/antigen complex.
- 3 There is costimulation of the cytotoxic T cell by CD8 and other surface molecules.
- 4 There is costimulation by cytokines, such as interleukin-2, released from helper T cells.
- 5 The activated cytotoxic T cell divides, the resulting daughter cells divide, and so on, eventually producing many cytotoxic T cells (only two are shown here).



PROCESS Figure 14.15 Proliferation of Cytotoxic T Cells

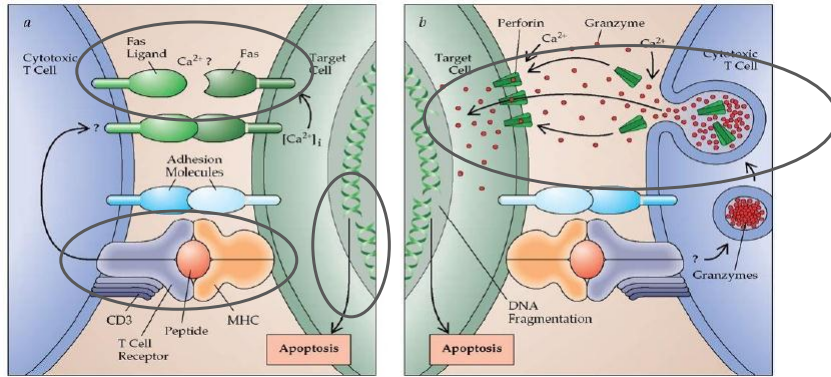
الاستجابة المناعية الخلوية CMI CELL MEDIATED IMMUNITY

يتم قتل الخلية الهدف بشكل نوعي عبر :

إطلاق مواد تدعى بيرفورين **Perforin** تحدث ثقوبا بالغشاء الخلوي مما يؤدي لدخول أنزيمات حالة تقوم بقتل الخلية الهدف، بالإضافة إلى دخول الماء لداخل الخلية.

الاستموات **Apoptosis** نتيجة تفعيل نظام fas على سطح الخلية الهدف و fas ligand على سطح Tc مما يؤدي لسلسلة من التفاعلات تؤدي لتحطيم DNA الخلية الهدف وموتها (موت خلوي مبرمج).

الاستجابة المناعية الخلوية CMI CELL MEDIATED IMMUNITY



الاستجابة المناعية الخلوية CMI CELL MEDIATED IMMUNITY

هل تستطيع التائيات السامة العمل بمعزل عن مساعدة التائيات
المساعدة؟



الاستجابة المناعية الخلوية CMI CELL MEDIATED IMMUNITY

تستطيع التائيات السامة في بعض الإنتانات الفيروسية من التفعيل والتكاثر بمعزل عن مساعدة التائيات المساعدة، وهذا ما نراه لدى مرضى الايدز حيث تكون وظيفة الخلايا المساعدة معطلة لكن الجسم يستطيع القضاء على بعض الأخماج الفيروسية عبر التائيات السامة للخلايا.

تفسير ذلك هو كالتالي:

في بعض الإنتانات الفيروسية تقوم الخلايا المقدمة للمستضد بعرض الفيروس المبلعم في الحويصل البلعمي ضمن **MHCII** وتفاعل التائية المساعدة، كما تقوم بعرض بروتيناته المصنعة ضمن سيتوبلاسم هذه الخلايا ضمن معقد **MHCI** وتفاعل التائية السامة.

TH1 VS. TH2

هما نوعين للخلايا التائية المساعدة CD4.

لا يختلفان من ناحية الشكل أو المستقبلات التي يحملونها.

يختلفان بالسيتوكينات التي يفرزونها.

غير معروف بالضبط ما هو معيار التحول لنمط أول أو ثاني.

TH1 VS. TH2

قد يعود ذلك لنوع المستضد الذي حرض على الاستجابة ونوع السيتوكينات التي تفرزها الخلايا المقدمة للمستضد.

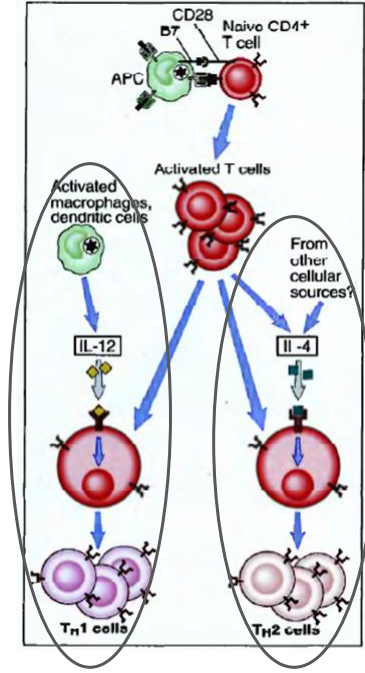
إفراز APC لـ IL-12 يحرض على التحول لـ TH1.

عدم إفراز APC لـ IL-12 يجعل المساعدة تفرز IL-4 ويحرض تحولها لـ TH2.

نوع إفراز APC بناءً على نوع العامل الممرض.

ممرضات ذات تكاثر داخل خلوي مثل اللشمانيا أو المتفطرات أو الفيروسات تحفز التمايز إلى TH1.

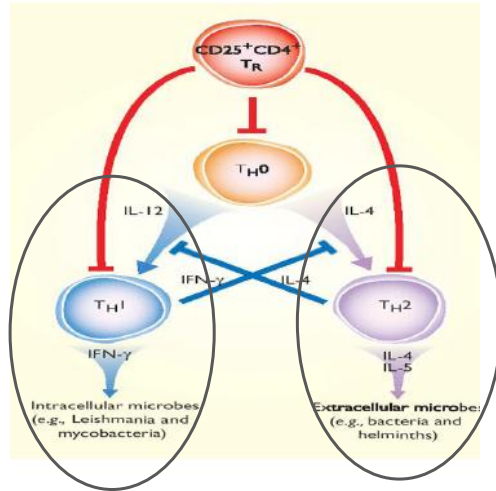
ممرضات ذات تكاثر خارج خلوي مثل أغلب الجراثيم والطفيليات تحفز التمايز إلى TH2.



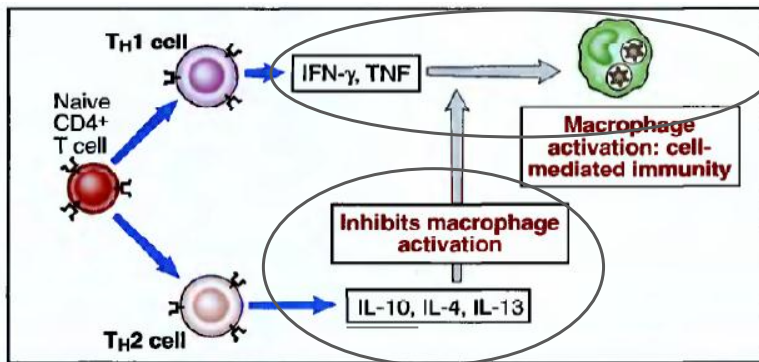
TH1 VS. TH2

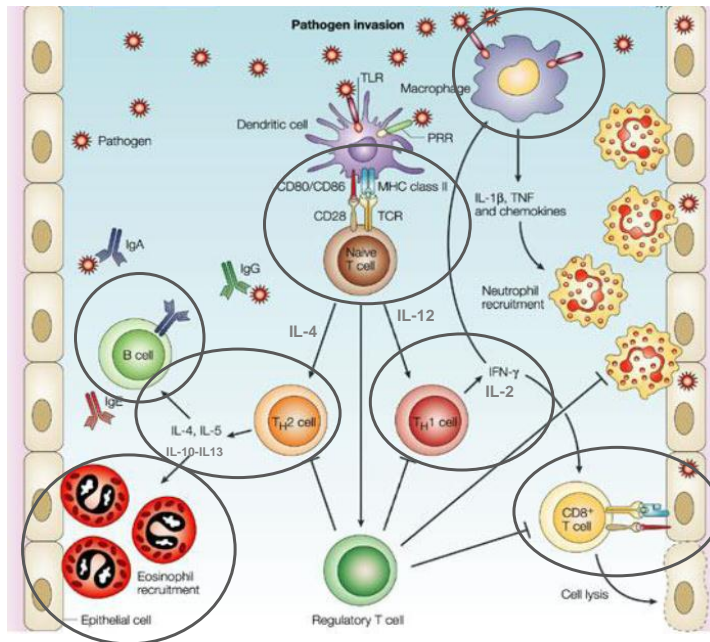
- استجابة Th1 تؤدي لتفعيلها وانقسامها وتمايزها فتفرز $TNF-\alpha$ و $IL-2$ و $INF-\gamma$ فتسبب دعم و تفعيل البالعات و Tc و NK و تثبيط تصنيع $IL-4$ من قبل Th2 لذلك فهي تدعم المناعة الخلوية و تثبط المناعة الخلطية.
- استجابة Th2 تؤدي لتفعيلها وانقسامها وتمايزها فتفرز $IL-4$ و $IL-5$ و $IL-10$ ، فتنبه على تمايز وانقسام الخلايا B وتفعيل المناعة الخلطية و تثبط انتاج $INF-\gamma$ من قبل Th1 و تثبط المناعة الخلوية . تحرض هذه الخلايا للمفاويات B على صنع الازداداد IgM و لاحقاً IgA و IgE وكذلك IgG.

TH1 VS. TH2



توازن بين TH1 و TH2، مثلا TH2 تثبط الاستجابة الزائدة بالبلعمة وتخریب الأنسجة المفرط.





CYTOKINE

MACOPHAGE: IL1 - TNF

APC: IL12

Th1: IL2 – INF γ – TNF

Th2: IL4- IL5 – IL10- IL13