

علم المناعة

IMMUNOLOGY

المحاضرة الثالثة

د. أسامة مخزوم

المناعة المكتسبة

ACQUIRED IMMUNITY

مناعة مكتسبة فاعلة **Active** :

طبيعية - اصطناعية

مناعة مكتسبة منفعلة **Passive** :

طبيعية - اصطناعية

مناعة مكتسبة فاعلة **ACTIVE ACQUIRED IMMUNITY**

يكونها الجسم لذاته بعد التعرض للجراثيم أو الفيروسات أو منتجاتها.

ليست فورية لكن تحتاج زمن لتشكلها.

لكنها تدوم فترة طويلة غالباً وتنشط عند التعرض للعامل الممرض لمرّة ثانية.

مناعة مكتسبة فاعلة طبيعية

هي مناعة تتشكل بعد الإصابة بمرض معين والشفاء منه.

مثل المناعة المتشكلة بعد الإصابة بالنكاف أو الحصبة أو الحصبة الألمانية أو الجدري.

مناعة مكتسبة فاعلة اصطناعية

هي مناعة تتشكل بعد اعطاء اللقاحات.

إما أن يكون اللقاح **كائنات ميتة أو حية مضعفة** أو جزء منها أو من سمومها.

هذه اللقاحات **قادرة على توليد المناعة** لكنها غير قادرة على إحداث المرض.

مناعة مكتسبة فاعلة اصطناعية

• **لقاحات مقتولة (Killed Vaccines):** وهي عبارة عن لقاحات تحتوي على معلق من الجراثيم

أو الفيروسات المقتولة بالحرارة أو المعالجة الكيميائية أو الإشعاعية ومن أمثلتها:

(1) لقاحات جرثومية ميتة: مثل لقاح الحمى التيفية و نظيرة التيفية (Typhoid) ، لقاح السعال الديكي (Pertussis or whooping cough).

(2) لقاحات فيروسية ميتة مثل: لقاح السعار (داء الكلب Rabies)، لقاح الأنفلونزا (Influenza) ، لقاح سالك لشلل الأطفال.

TIV أي Trivalent Inactivated Influenza Vaccine

يجب التأكد أن المستضدات الهامة المولدة للمناعة على الفيروس لم تتخرب

التلقيح بالمكروبات المقتولة

محاسن التلقيح:

- تقلد السلوك الطبيعي للميكروب دون التسبب بالمرض.
- لا يوجد خطر من التحول إلى الشكل الممرض للميكروب فهي لا تستطيع التضاعف.
- تعطي للأشخاص المثبطين مناعيا.

مساوئ التلقيح:

- العديد من اللقاحات لا تفعل المناعة.
- تولد ذاكرة قصيرة الأمد.
- تحتاج لجرعات داعمة.
- غالبية الثمن.

مناعة مكتسبة فاعلة اصطناعية

- لقاحات حيّة و مضعفة (Live attenuated vaccines): وهي عبارة عن لقاحات تحتوي على معلق لجراثيم أو فيروسات حية تم اضعافها بالحرارة أو الزراعة المتكررة بحيث تفقد قدرتها على إحداث المرض واحتفظت بقدرتها على استثارة تكوين مناعة فاعلة:

(1) لقاحات فيروسية مضعفة مثل: لقاح الجدري (Smallpox) ، لقاح ضد النكاف (Mump) والحصبة (Rebella) والحصبة الألمانية (Measles) MMR ، لقاح سابين لشلل الأطفال.

(2) لقاحات جرثومية مضعفة مثل : لقاح التدرن (السل) BCG.

يوجد لقاح يطور للانفلونزا أنفي مضعف بالحرارة
Live intranasal influenza vaccine: LAIV

الحالات التي يمنع فيها التلقيح باللقاحات المضعفة :

١. المصابين بأمراض معدية حادة.
٢. الأطفال المصابين بعوز مناعي.
٣. المرضى المعالجين بالستيروئيدات أو الأدوية المثبطة للمناعة أو الخاضعين لمعالجة شعاعية.
٤. المصابين بخبثات دموية كاللوكيميا.
٥. المرأة الحامل، لإمكانية نفوذ العضويات المضعفة إلى الجنين عبر المشيمة.

التلقيح بالمكروبات المضعفة

محاسن التلقيح:

- الميكروبات المضعفة قادرة على التضاعف مما يزيد من قدرتها المولدة للمناعة أي أن المناعة المتولدة باللقاحات المضعفة أقوى.
- لا تحتاج هذه اللقاحات إلى جرعة داعمة أي جرعة واحدة كافية.
- تولد ذاكرة طويلة المدى .
- رخيصة الثمن.

مساوئ التلقيح:

- لا تعطى للأشخاص المثبتين مناعياً.
- لشروط حفظ قاسية يصعب توافرها خاصة في الدول النامية.
- إمكانية تحولها إلى الشكل الممرض.

مناعة مكتسبة فاعلة اصطناعية

- لقاحات مشتقة من الجراثيم (من أجزاء جرثومية نقية) **Bacterial Deviat Vaccines**: وهي لقاحات تستخدم فيها أجزاء معينة من الجراثيم تحتوي على مستضدات تلك الجراثيم مثل شعيرات الجراثيم (Pili) المسببة لمرض السيلان (الزهري) (Syphilis) أو عديدات السكريد من محفظة المكورات الرئوية والمكورات السحائية والمستدميات النزلية
 - (قد تربطها مع بعض بروتينات حاملة مولدة للمناعة تقوية الإشارة مثل بروتينات الصدمة الحرارية).
 - يحتاج مساعدات لتضخيم الإشارة.
 - قد تصنع أجزاء المستضدات خاصة الفيروسية بتقنية التنسيل الجيني ومن ثم تعزل هذه البروتينات وتحقن.

مناعة مكتسبة فاعلة اصطناعية

- السموم المختزلة **Toxoid**: وهي السموم الخارجية التي تفرزها بعض الجراثيم وضعفت بالحرارة أو المعالجة الكيميائية (الفورمالين) بحيث تفقد سميتها وتحفظ بقدرتها على تكوين المناعة مثال ذلك لقاح الخناق (**Diphtheria**) ولقاح الكزاز (**Tetanus**) وهذا النوع من اللقاحات يعطى عادة مرتين ليكون مناعة فعالة وقد تعقبها جرعة مقوية (معززة **Booster**).
 - يحتاج مساعدات لتضخيم الإشارة.

مناعة مكتسبة فاعلة اصطناعية

- لقاحات مأشوبة **Recombinant** : محضرة عن طريق الهندسة الوراثية مثل لقاح التهاب الكبد B (HBs Ag).

هناك توجهات كبيرة نحو لقاحات ال **DNA** بسبب:

- سهولة الحصول على ال **DNA** اللازم للقاح .
- البساطة و السرعة.
- رخصته.
- مراحل إنتاج اللقاح هي متماثلة تقريباً لمختلف اللقاحات المرشحة .

لقاح فيروس كورونا

فيروسات ميتة : اللقاح الصيني

جزء من الفيروس: البروتين الشوكي S الذي تم الحصول عليه من تنميط جينته بمساعدة الجراثيم، ومن ثم تم تنقيته وحقنه : نزع من أنواع اللقاحات الروسية.

اللقاحات الجينية:

نقل mRNA الذي يشفر البروتين الشوكي S (عبر جزيئات دهنية)، حيث تعبر الخلايا عن الجين وتصنع بروتين S وتعرضه ضمن MHC ويتعرف عليه الجهاز المناعي : لقاح فايزر الأمريكي لكن يحتاج لدرجات حفظ -٨٠ درجة.

نقل الجين الذي يشفر البروتين الشوكي S عبر ناقل فيروسي لداخل الخلايا، وتعاد الآلية السابقة: لقاح فايزر البريطاني وسبوتنك الروسي: يكفيهم درجة حفظ -٢٠ فقط.

PASSIVE ACQUIRED مناعة مكتسبة منفعلة IMMUNITY

لا يكون للجسم أي دور بتكوينها وإنما تأتيه جاهزة من مصدر خارجي.

تتميز أنها فورية.

لكنها لا تدوم فترة طويلة «شهر كحد أقصى».

مناعة مكتسبة منفعلة طبيعية

من الأم إلى الجنين عبر المشيمة «أضداد IgG»

أو من الأم المرضع لابنها عبر الحليب خاصة أول ستة أشهر «أضداد

«IgA»

IgA الإفرازي لا يمتص من قبل الطفل لكنه يبقى في الأمعاء لحماية السطح المخاطي.

مثلا إذا كانت الأم مطعومة ضد الحصبة أو الكزاز، سنتنقل الأضداد لابنها.

مناعة مكتسبة منفعلة اصطناعية

نقل مصّل وقائي إلى الشخص يحوي أضداد جاهزة من أجل مرض معين.

تستخدم لأغراض وقائية أو علاجية في حالات الاوبئة أو الجروح والخشية من الإبتان.

مثل المصل المضاد لـ: الكزاز - الكلب - فيروس التهاب الكبد b و a - دفتريا وذلك للوقاية أو العلاج الإسعافي.

لمن يُعطى اللقاح المنفعل؟

١. للأشخاص المضعفين مناعياً
٢. للأشخاص الذين تعرضوا لعضة أفعى سامة أو حشرة.
٣. عند الإصابة الجرثومية الجسيمة، يمكن تخفيف شدة الإصابة بالتلقيح المنفعل قبل المعالجة.
٤. لتأمين حماية فورية لدى المسافرين إلى أماكن موبوءة.

للتلقيح المنفعل مساوي هي:

١. التلقيح المنفعل يتم مرة واحدة فقط.
٢. ممكن أن يسبب فرط حساسية .
٣. مناعة مؤقتة وعابرة تنتهي باختفاء الأضداد المنقولة.
٤. لا تُحدث ذاكرة للعامل الممرض لأنها لا تستثير جهازه المناعي.

المستضد ANTIGEN

المستضد هو أي مادة غريبة عن الجسم قادرة على إحداث استجابة مناعية تجاهها سواء كانت خلوية أو خلطية.

هذا المستضد يجب ان تتوافر فيه صفتين :

المستضدية Antigenicity

التمنيع Immunogenicity

المستضد ANTIGEN

المستضدية Antigenicity : أن يستطيع المستضد على الارتباط مع

مستقبله على سطح الخلايا التائية أو البائية.

التمنيع Immunogenicity: أن يكون للمستضد قدرة على تنبيه

الجهاز المناعي بعد ارتباطه مع مستقبله، مثل إنتاج أضداد أو تحريض

خلايا مناعية متخصصة تجاهه.

المستضد ANTIGEN

بعض المراجع لا تميز بين مصطلح مستضد antigen ومصطلح مستمنع immunogen. في حين بعضها الآخر يميز بينهما.

فالمستضد antigen أي مادة تستطيع أن ترتبط مع مستقبلها المناعي على سطح الخلايا التائية أو البائية. أما المستمنع Immunogen أي مادة تؤدي إلى إحداث استجابة مناعية بعد ارتباطها بالمستقبل.

لذا كل مستمنع هو مستضد، لكن ليس كل مستضد مستمنع.

العوامل المؤثرة على قدرة الاستمناع

الغريبة :

كلما كان غريباً أكثر عن خلايا الجسم لكما كانت الاستجابة المناعية أقوى. تحمل الجسم لعناصره يسمى التحمل المناعي الذاتي، وعكسه امراض المناعة الذاتية.

فقر دم انحلاي.

أضداد صفيحات.

سكري نمط أول.

حجم المستضد ووزنه الجزيئي:

المستضد الصغير «أصغر من ١٠٠٠٠ دالتون» لا يولد استجابة مناعية «ناشبة» المستضد الكبير يولد استجابة مناعية جيدة.

العوامل المؤثرة على قدرة الاستمناع

التعقيد في التركيب:

كلما كان المستضد متنوعا ومعقدا في التركيب كلما ولد استجابة مناعية أكبر.

المستضد المكون من حمض أميني وحيد أو تسلسل سكر وحيد يكون مستمنع ضعيف.

البروتينات والسكريات المتعددة مثال عن تنوع وتعقد التركيب.

العوامل المؤثرة على قدرة الاستمناع

جرعة المستضد:

إن الجرعة الكبيرة جدا أو الصغيرة من المستضد لن تحدث استجابة مناعية، وهذا يسمى بالتحمل المناعي.

دائما يوجد جرعة مثالية للمستضد لإحداث الاستجابة المناعية المثلى.

عوامل وراثية والعمر والحالة المرضية:

تختلف حسب الشخص وتؤثر على قدرة الاستمناع.

المساعدات

مواد ليست مستضدية.

عندما تضاف للمستضدات تؤدي لزيادة الاستجابة المناعية بشكل غير نوعي دون أن تغير من مواصفات المستضد الأصلي.

المساعدات

آلية ذلك :

زيادة حجم المستضد الفعال.

إطالة تواجد المستضد عبر إطالة فترة التحرر ن مكان الحقن.

إبطاء امتصاصه.

زيادة فعالية البلعمة وزيادة جذب البالعات.

مثل هيدروكسيد الألمنيوم وفوسفات الكالسيوم

تضاف إلى اللقاحات.

الطبيعية الكيميائية للمستضدات

بروتينات: مستضدات جيدة لكبر حجمها وتركيبها المعقد.

بروتينات سكرية: مستضدات جيدة لكبر حجمها وتركيبها المعقد.

سكريات متعددة : مستضدات جيدة.

دهون مرتبطة مع بروتينات أو سكريات متعددة : مستضدات جيدة.

الدهون : مستضدات ضعيفة لبساطة تركيبها.

حموض نووية : مستضدات ضعيفة لبساطة تركيبها.

أنماط المستضدات في الطبيعة:

- ميكروبية: أو مستضدات الأحياء الدقيقة (الجراثيم و الفيروسات و الفطور و الطفيليات).
- نسيجية: مستضدات الإنسان و الحيوان.
- الأغذية: بروتينات الأغذية مثل الحليب و البيض.
- الأدوية: البنسلين و الأسبرين و الصابون و مواد التجميل.

المستضدات الجرثومية

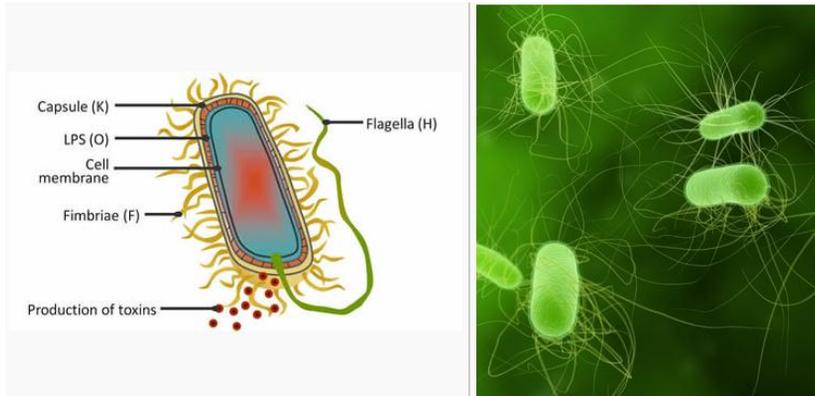
مستضدات منحلة أو ذوابة: منتجات جرثومية تفرز للمحيط مثل الذيفانات الخارجية exotoxins والأنزيمات و حالات الدم.

المستضدات المحفظية Capsular.Ag: وهي موجودة في الجراثيم ذات المحفظة و هي غالبا مكونة من عديدات السكاريد كما هو الحال في محفظة المكورات الرئوية.

المستضدات السوطية Flagellar.Ag: أو يرمز لها (H) و هي موجودة في الجراثيم ذات السوط.

المستضدات الجسدية Somatic.Ag: أو يرمز لها (O) وهي موجودة في جسم الجراثيم.

المستضدات الفوقية Virulence.Ag: أو يرمز لها (Vi) وهي مستضدات سطحية في السلالات الجرثومية المعزولة حديثا مثل السلمونيلا التيفية.



إشرشيا كولي

المستضدات الفيروسية

مستضدات الغلاف البروتيني: وهي مستضدات سطحية تؤدي لتحريض تكوين أضداد تعدل قدرة الفيروس على إحداث الخمج.

مستضدات منحلة أو ذوابة: تنتشر في السوائل المحيطة خلال تكاثر الفيروس مثل البروتينات النووية المنحلة في فيروسات النزلة الوافدة و النكاف.

Ses huit gènes proviennent de virus apparus à des époques différentes, dans des zones géographiques variées, qui s'épanouissent chez le porc, les oiseaux et l'homme.

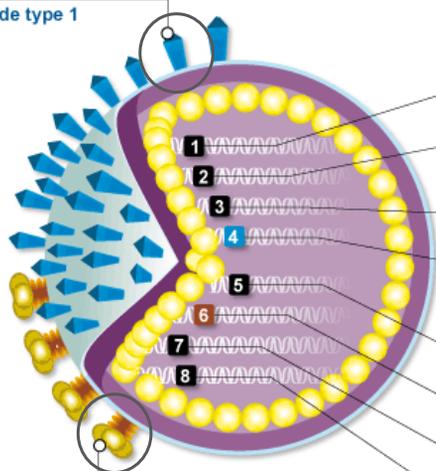
HA :
Hemagglutinine de type 1
(se lie aux récepteurs
des cellules hôtes)

NA :
Neuraminidase de type 1
(aide à enclencher l'infection)

Patrimoine génétique
(fragments d'acide ribonucléique)

ORIGINE

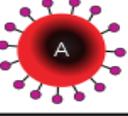
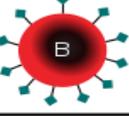
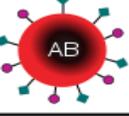
- PB2 :**
Aviaire nord-américaine
- PB1 :**
Humaine (déjà présent
dans un virus H3-N2 de 1993)
- PA :**
Aviaire nord-américaine
- HA :**
Porcine (présent dans la souche
du virus de la « grippe espagnole »
de 1918)
- NP :**
Porcine nord-américaine
- NA :**
Porcine eurasiennne
- M :**
Porcine eurasiennne
- NS :**
Porcine nord-américaine



مستضدات النسيج البشري

مستضدات الزمر الدموية: وهي المستضدات A ، B ، Rh و توجد على الكريات الحمراء و هي ذات أهمية في تفاعلات نقل الدم.

مستضدات التوافق النسيجي Histocompatibility Ags: وهي جزيئية بروتينية سكرية توجد على أغشية الخلايا و تدعى مستضدات التوافق النسيجي الكبير Major Histocompatibility Complex (MHC) أو تدعى مستضدات الخلايا البيضاء الإنسانية HLA = Human Leukocyte Antigen . جينات هذه المستضدات توجد على الصبغي السادس. يوجد صنفين لهذا المعقد النسيجي:

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies in plasma	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens in red blood cell	A antigen	B antigen	A and B antigens	None

	A -	A +	B -	B +
Red blood cells				
Antigens present	A antigen	A antigen Rh antigen	B antigen	B antigen Rh antigen

تصنيف المستضدات

1- مستضدات كاملة:

مثل خلايا الكريات الحمراء أو الجراثيم أو الفيروسات حيث يحوي كل منها جزيئات كيميائية كبيرة الحجم مثل البروتينات والبروتينات السكرية والسكريات المتعددة.

هذه الجزيئات تكون قادرة على الارتباط بالمستقبلات أو الأضداد وإحداث استجابة مناعية ضدها (مستضد و مستمنع).

تصنيف المستضدات

غالبًا الاستجابة المناعية ضد مستضد كامل (فيروس مثلًا) لا تكون موجهة له بالكامل، وإنما تجاه أجزاء صغيرة منه تكون غالبًا على جداره أو غشائه الخلوي.

تعرف هذه الأجزاء الصغيرة بالمواقع أو المحددات المستضدية أو الإبيتوب .epitope

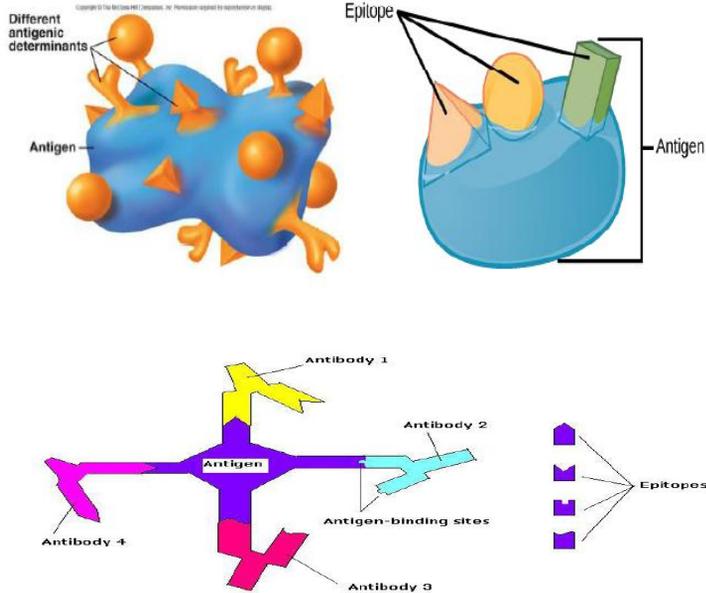
الاستجابة المناعية تكون موجهة نحو نوع واحد من الإبيتوبات.

تصنيف المستضدات

كل إيبتوب يتألف غالباً من ٤-٧ (حمض اميني أو سكر أحادي).

كلما كان عدد الإيبتوبات أكبر كلما زادت القدرة التمييزية للمستضد.

عدد الإيبتوبات مرتبط بحجم المستضد وعادة يوجد إيبتوب واحد لكل ٥ كيلو دالتون من وزن البروتين.

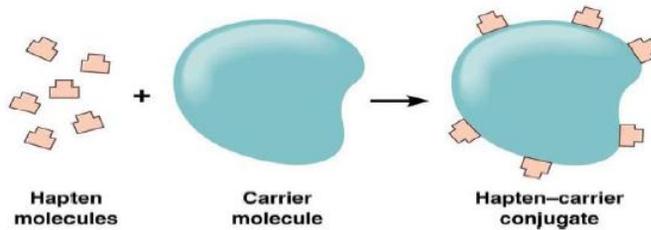


تصنيف المستضدات

2- الناشبة Hapten :

وتعرف أيضاً بالمستضد الغير كامل أو الناقص (Incomplete antigen)، وهي مادة ذات وزن جزيئي صغير تكون محددة بمقدرتها على الاتحاد مع الأجسام المضادة ولكنها غير قادرة على احداث استجابة مناعية، إلا اذا حملت على جزيء بروتيني آخر يعرف بالحامل (Carrier) أو إذا اقترن مع بروتينات النسيج بعد دخوله للكائن (تكوّن الناشبة مواقع مستضدية على الحامل البروتيني لذا تخرض على الاستجابة المناعية). تكون الناشبة عادة مركبة من مواد كيميائية ذات وزن جزيئي أقل من 10000 دالتون مثل العقاقير (drugs كالبنسلين و الأسبرين و السلفوناميد...) ، الهرمونات ، الشحوم والسكريات الاحادية و الصابون و مواد التجميل.

الناشبة HAPTEN



ارتباط ضد - مستضد

ارتباط الضد بالمستضد مثل القفل والمفتاح.

لكن أحيانا يوجد مفتاح يفتح أكثر من قفل، لذا قد نرى مستضد يرتبط مع ضد كونه مستضد آخر مشابه له إلى حد بعيد.

يسمى هذا بالتفاعل المتصالب **Cross Reactivity**.

التفاعل المتصالب **CROSS REACTIVITY**

العقديات المقيحة والتهاب المفاصل الروماتزمي.

أضداد فيروس إيشين بار تكشف عنها باستخدام كريات حمر من الغنم.

نلقح البشر بجرثوم السل البقري.