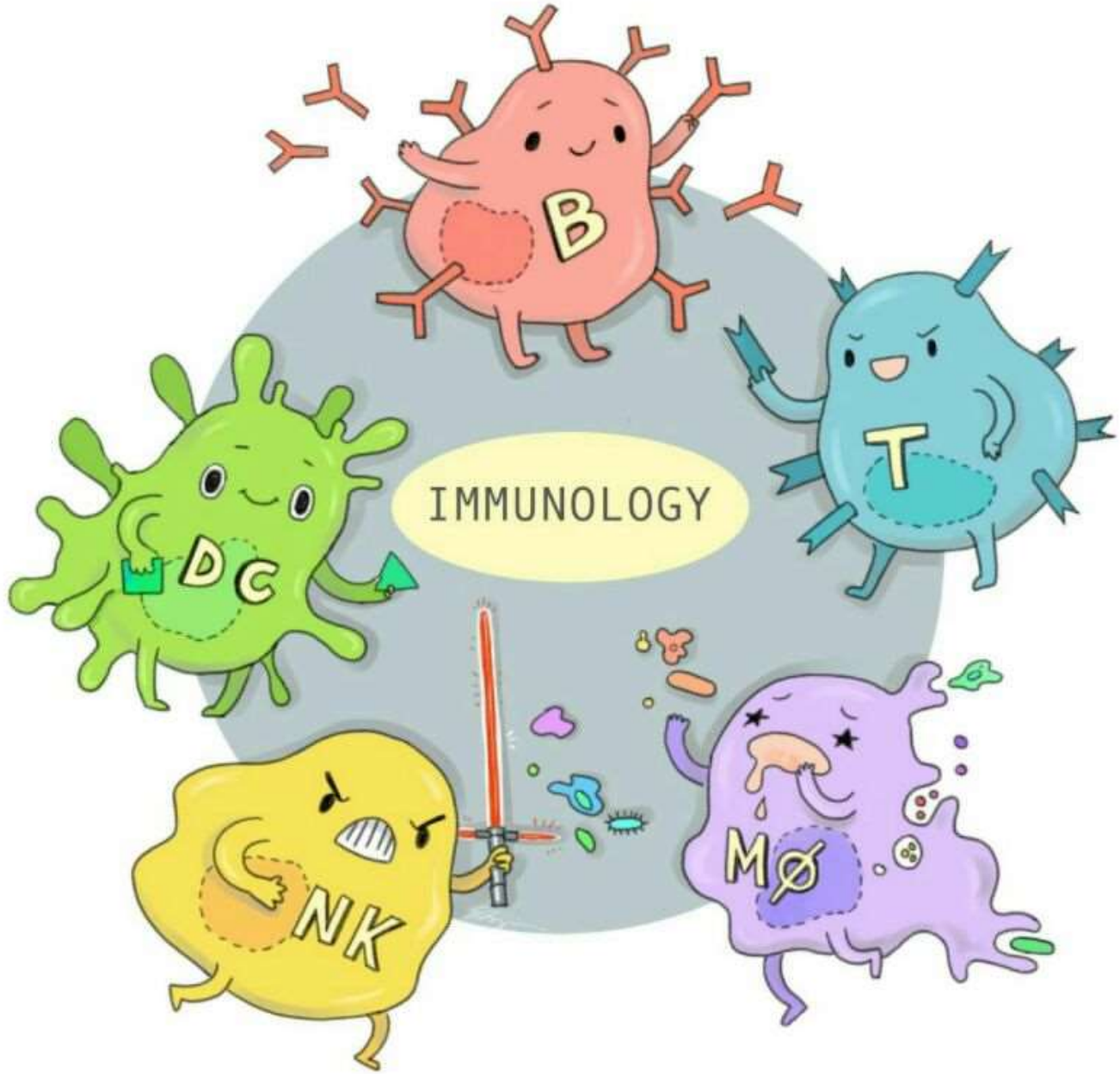

B
T
DC
IMMUNOLOGY
NK
MØ

جامعة حماة
كلية الصيدلة

لمحة عامة

An Overview

المحاضرة الأولى

تعاريف مهمة Important Definitions

❁المَنَاعَة **Immunity:** مقاومة الأمراض وخاصة الأمراض الخمجية.

❁الجِهَاز المَناعِي **Immune System** : هو مجموعة الخلايا والنسج والجزيئات التي تتوسط المقاومة للأخماج.

❁الاستجابة المَناعِيّة **Immune Response:** يقصد بها التفاعل المتناسق لخلايا وجزيئات الجهاز المناعي تُجاه المِكروبات الخامجة (جراثيم، فيروسات، فطريات، طفيليات. . . .) .

❁عِلْم المَنَاعَة **Immunology** : دراسة اِسْتِجابة الجِهَاز المَناعِي نَحْوَ العَوامِل المُمْرِضَة المِكروبيَّة والنُسُج المتضررة، ودوره في المَرَض.

❁يقوم الجهاز المناعي بحماية العضوية من الأذيات المختلفة الخارجية المنشأ مثل (جراثيم، فيروسات، فطريات، طفيليات. . . .)أو داخلية المنشأ (خلايا ورمية)وذلك بهدف قيام تلك العضوية بجميع وظائفها بالصورة المثلى.

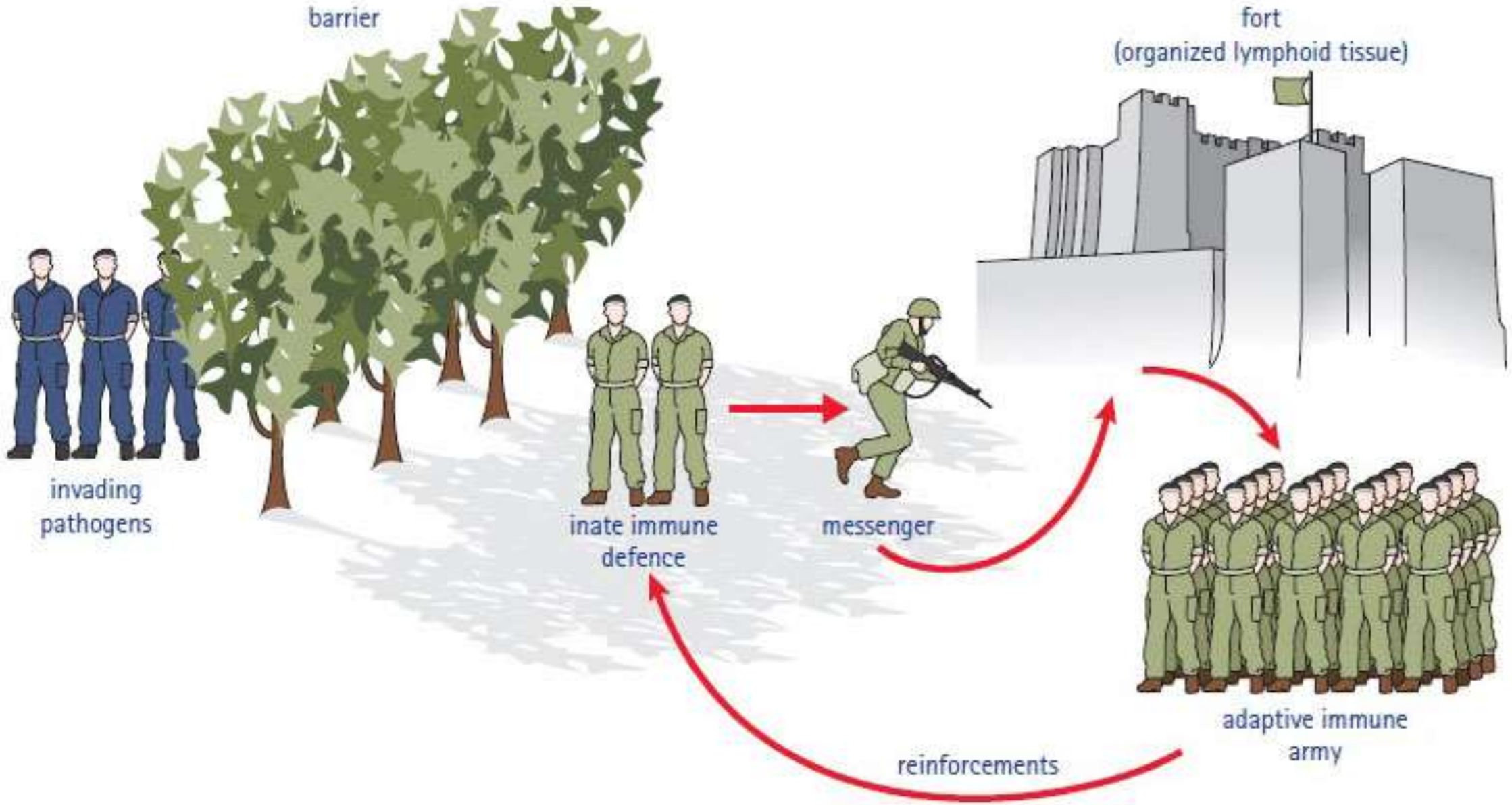
❁من أهم سمات الجهاز المناعي تمييز الذات (خلايا الجسم) عن غير الذات (العوامل الممرضة)

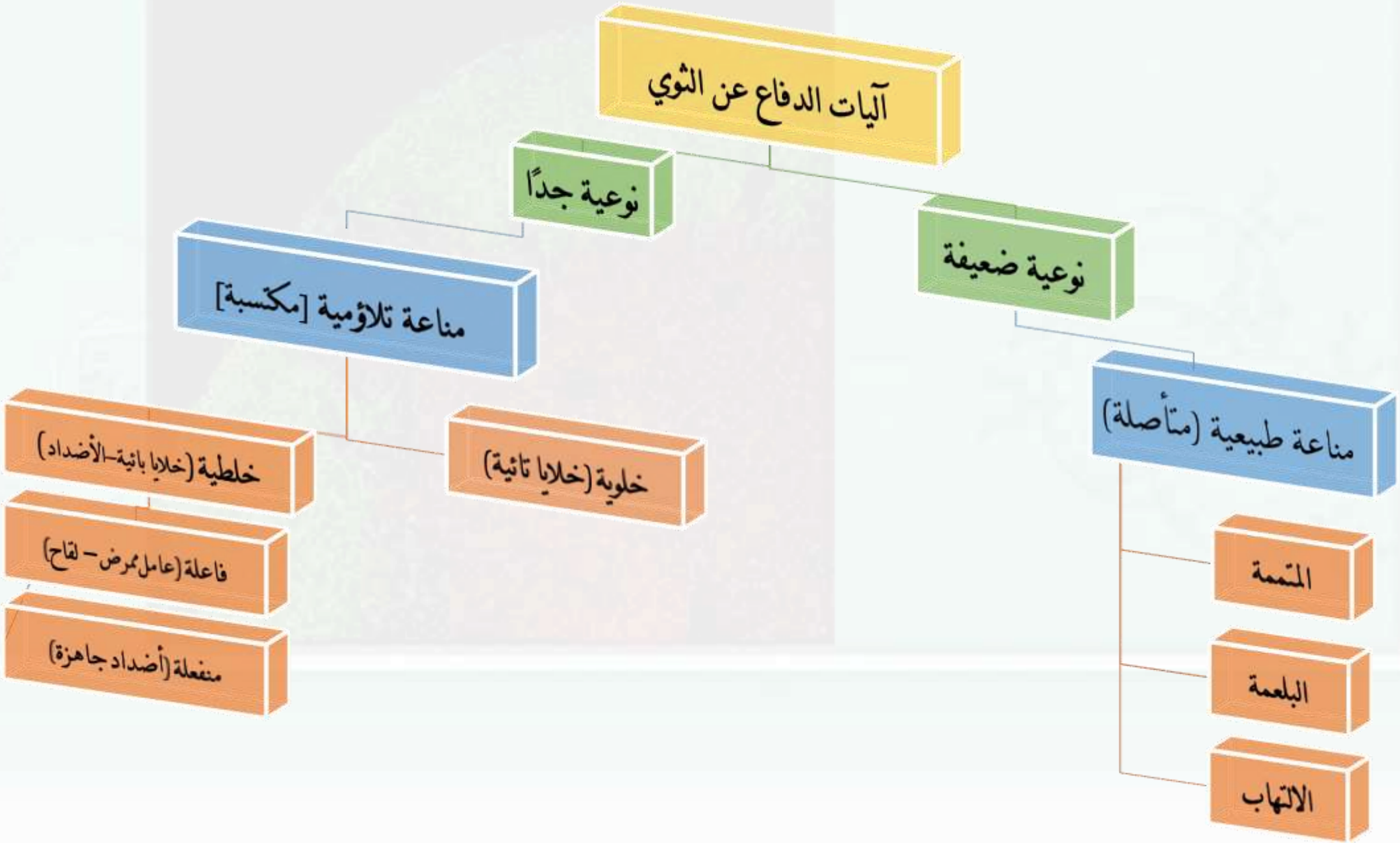
❁يبدي الجهاز المناعي في الحالة الطبيعية تجاوباً تجاه العوامل الممرضة فقط. وبالتالي فإن الوظيفة الأساسية للجهاز المناعي هي منع حدوث الأخماج، والتخلص من الأخماج التي أصابت الكائن الحي.

أَهَمِّيَّة الجِهَاز المَناعِي في الصِحَّة والمَرَض.

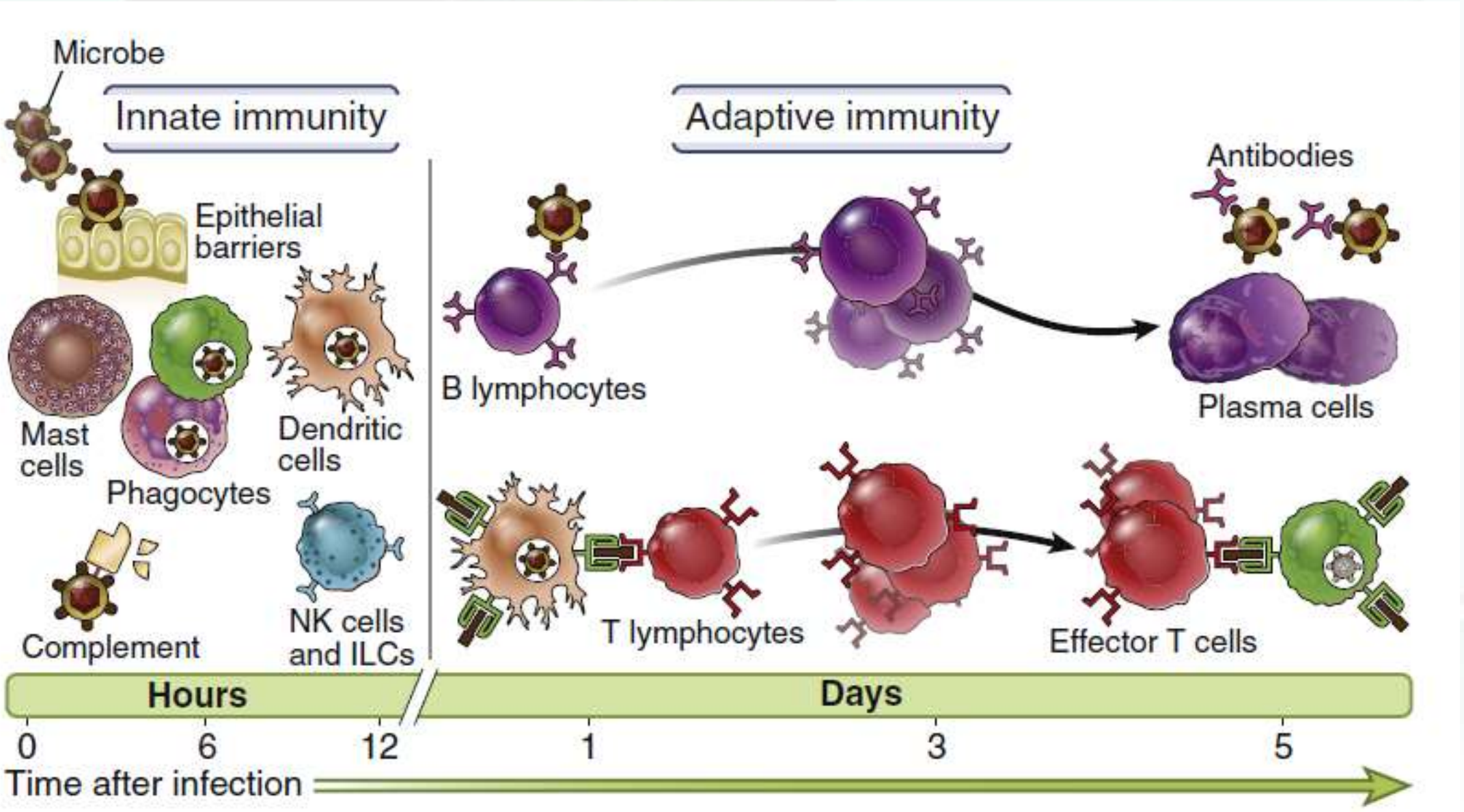
دَوْر الجِهَاز المَناعِي	المُقْتَضَيات
الحِمَاية من الأَخْمَاج	تؤدي المَناعَة الضعيفة إلى زيادة الحَسَاسِيَّة للأَخْمَاج؛ مثال *AIDS يعزز التَطْعِيْم الدفاعات المَناعِيَّة ويقي من الأَخْمَاج
الحِمَاية من الأورام	إِمْكانِيَّة المُعالَجَة المَناعِيَّة للسرطان
يُمَيِّز الجِهَاز المَناعِي الطعوم النَسيجِيَّة والجُزَيئَات الدَاخِلة حديثاً ويستجيب ضِدَّها	تُشكِّل الاسْتِجابَات المَنَاعِيَّة حَائِلاً تُجَاه زَرْع الأَعْضَاء والعِلاَج الجيني
قد يُسبِّب الجِهَاز المَناعِي تَضْرُر الخَلاَيا وإِحْدَاث الْتِهاب مَرَضيّ	الاسْتِجابَات المَنَاعِيَّة هي سَبْب لأَمْرَاض الأَرَجِيَّة وأَمْرَاض المَناعَة الذاتية والأَمْرَاض الالْتِهابِيَّة

Disease	Maximum number of cases (year)	Number of cases in 2014
Diptheria	206,939 (1921)	0
Measles	894,134 (1941)	72
Mumps	152,209 (1968)	40
Pertussis	265,269 (1934)	311
Polio (paralytic)	21,269 (1952)	0
Rubella	57,686 (1969)	0
Tetanus	1,560 (1923)	0
Hemophilus influenzae type B infection	~20,000 (1984)	134
Hepatitis B	26,611 (1985)	58

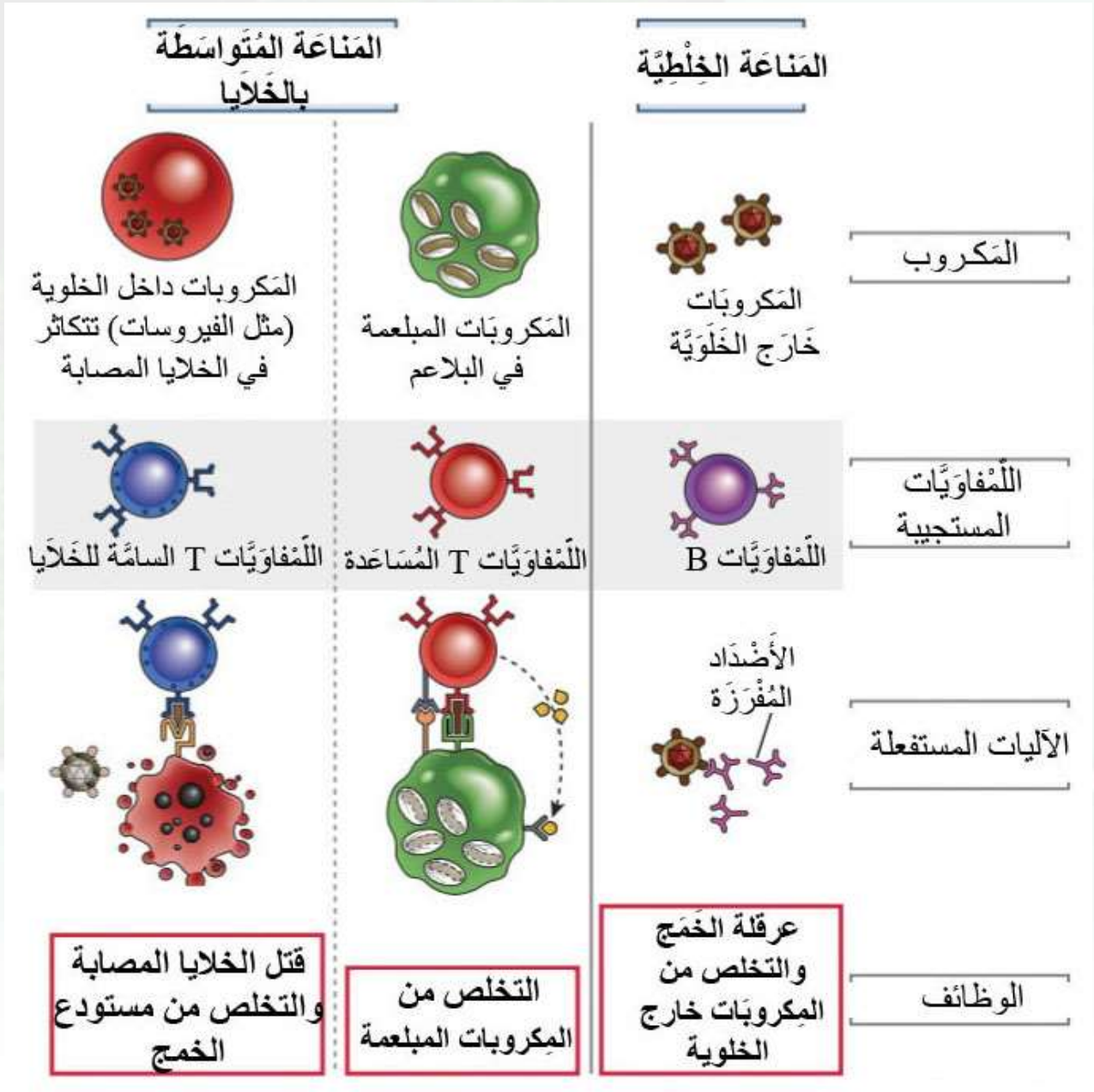

barrier
fort
(organized lymphoid tissue)
invading
pathogens
inate immune
defence
messenger
adaptive immune
army
reinforcements


آليات الدفاع عن الثوي
نوعية جداً
نوعية ضعيفة
مناعة تلاؤمية [مكتسبة]
مناعة طبيعية (متأصلة)
خلطية (خلايا بائية–الأضداد)
خلوية (خلايا تائية)
فاعلة (عامل ممرض – لقاح)
منفعلة (أضداد جاهزة)
المتممة
البلعمة
الالتهاب

Innate and Adaptive Immunity المَناعَة الطَبيعِيَّة (المتأصلة) والمَناعَة التَلاؤُمِية



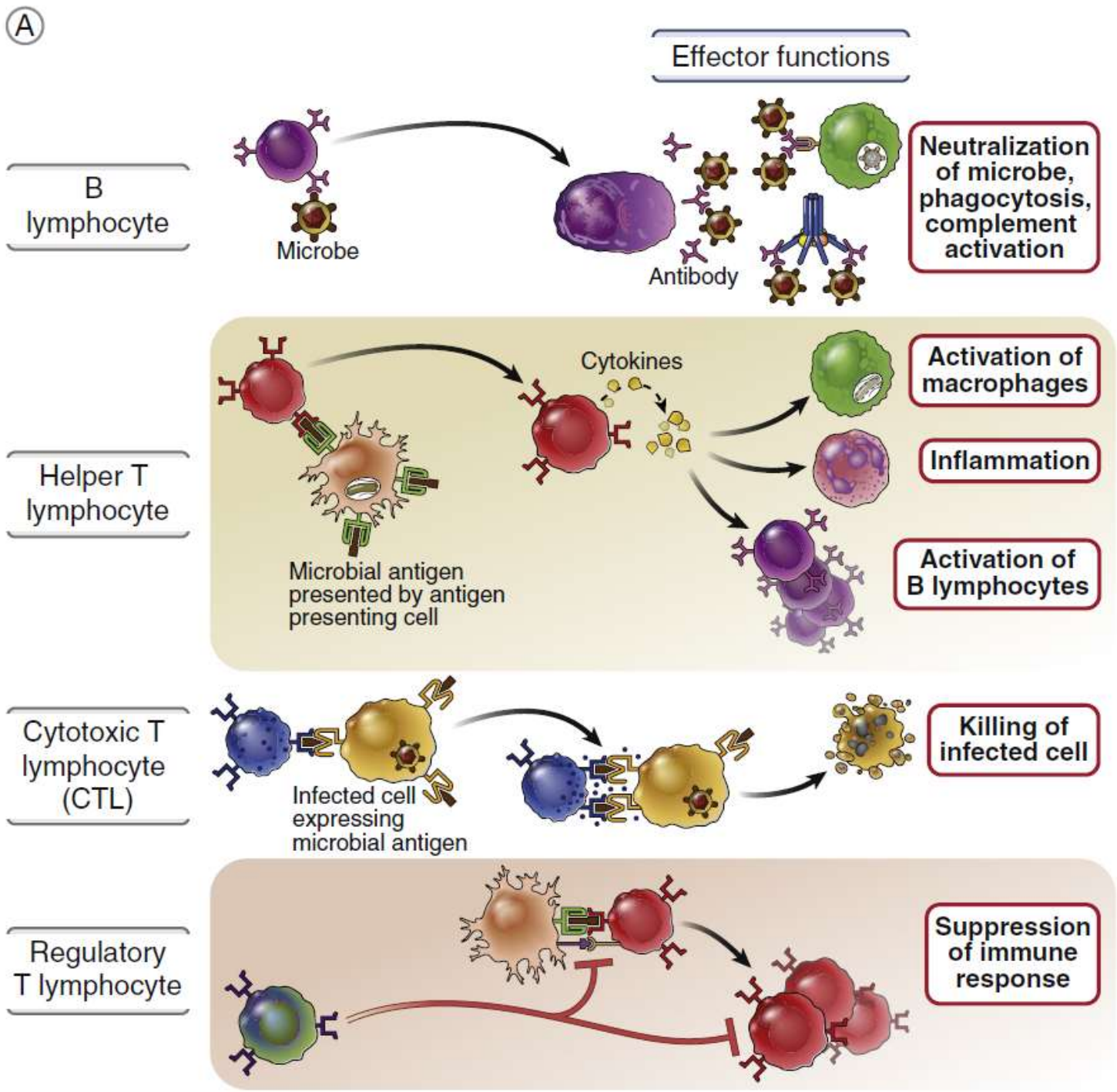
أَنْمَاط المَناعَة التَلاؤُمِية Types of Adaptive Immunity



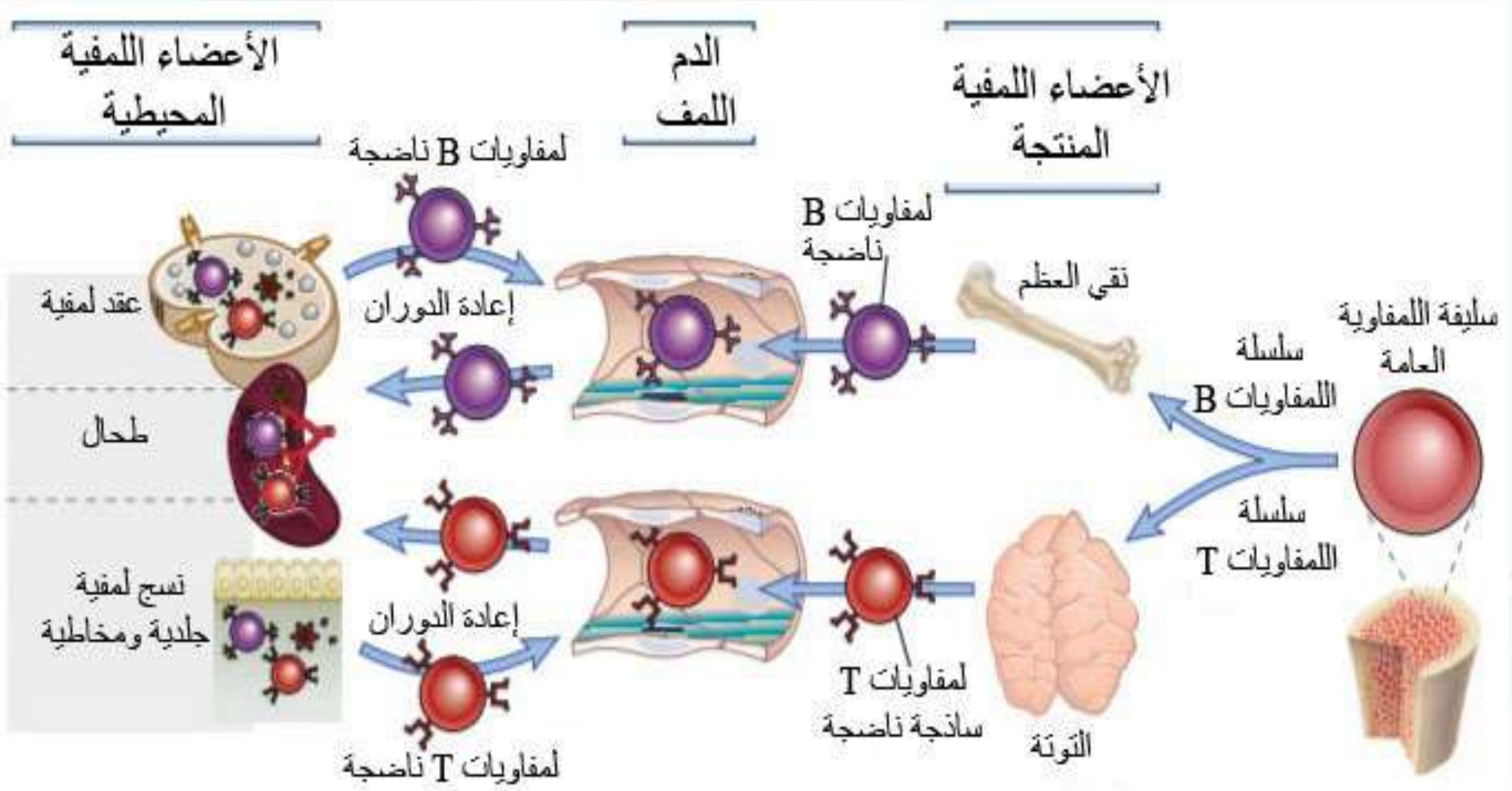
خَصَائِص الاسْتِجابَات المَنَاعِيَّة التَلاؤُمِية Properties of Adaptive Immune Responses

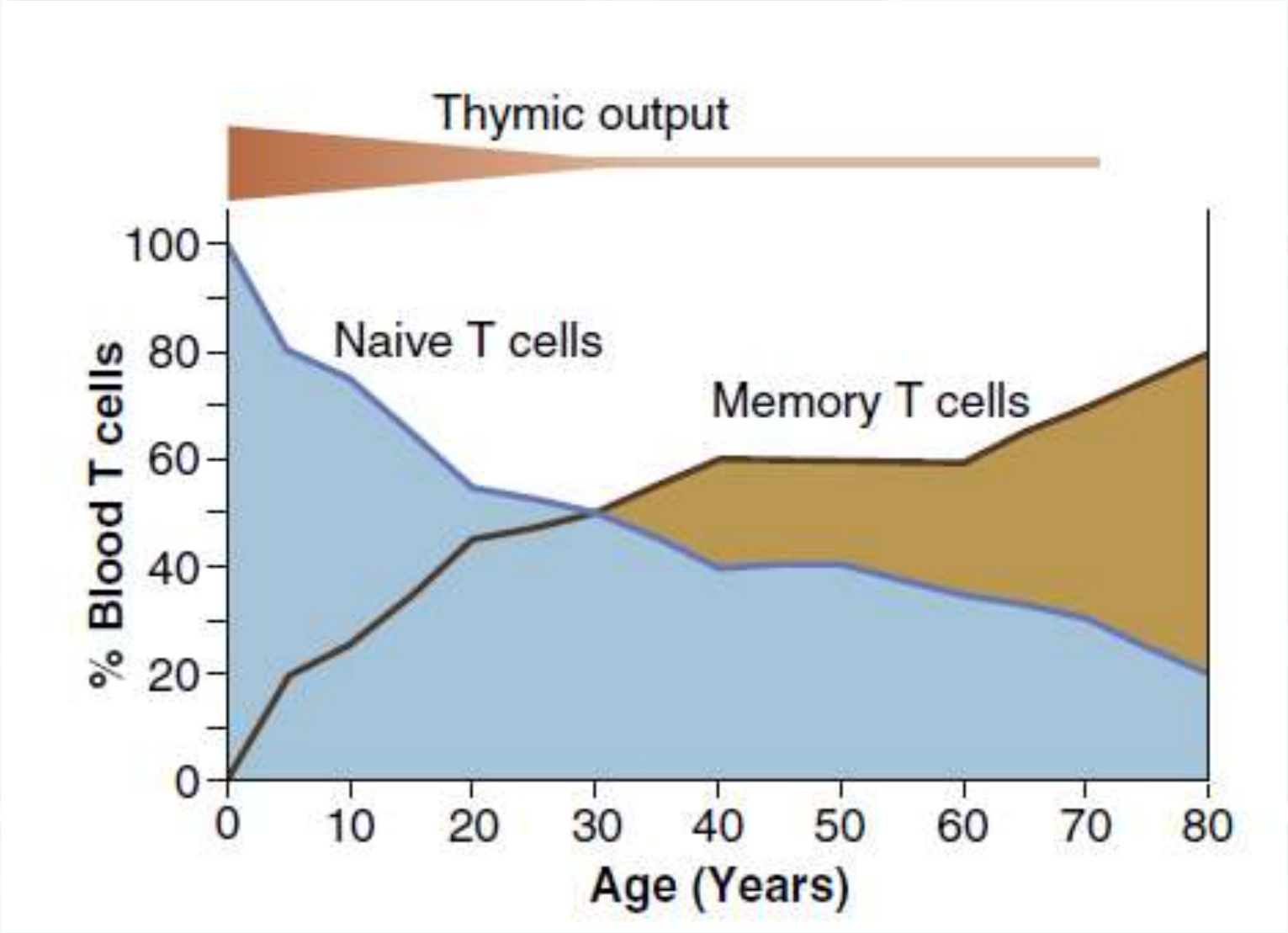
الخَاصِيَّة	الأَهَمِّيَّة الوَظيفِيَّة
النَوْعِيَّة	تضمن بأنَّ المُسْتَضِدّات المُمَيَّزة تُحْدِث اسْتِجابَات تستهدف تلك المُسْتَضِدّات
التَنَوُّع /التَعَدُّدِيَّة/	تُمكِّن الجِهَاز المَناعِي من الاسْتِجابَة لتَشْكِيلَة واسعة من المُسْتَضِدّات
الذاكِرَة	تؤدي إلى اسْتِجابَات سَرِيعَة ومُدَعَّمة عند التَعَرُّض المُتكَرِّر لنفس المُسْتَضِد
التَوَسُّع النَسيلِي	يزيد أعداد اللِّمْفاوِيَّات النَوْعِيَّة للمُسْتَضِد لمواكبة الزيادة الحاصلة في المِكروبات
التَخَصُص	يُحْدِث اسْتِجابَات مُثْلَى من أجل حِمَاية الجسم من أَنْوَاع المِكروبات المُخْتَلِفة.
الإِنْكِماش والاسْتِتْباب	يُتِيح للجِهَاز المَناعِي الاسْتِجابَة نَحْوَ المُسْتَضِدّات التي يقابلها من جديد
عَدَم التَفَاعُل مع الذات	يَمْنَع تَضَرُر الثَوِي أثناء الاسْتِجابَة للمُسْتَضِدَّات الأَجْنَبِيَّة

أولاً: اللِّمْفاوِيَّات Lymphocytes



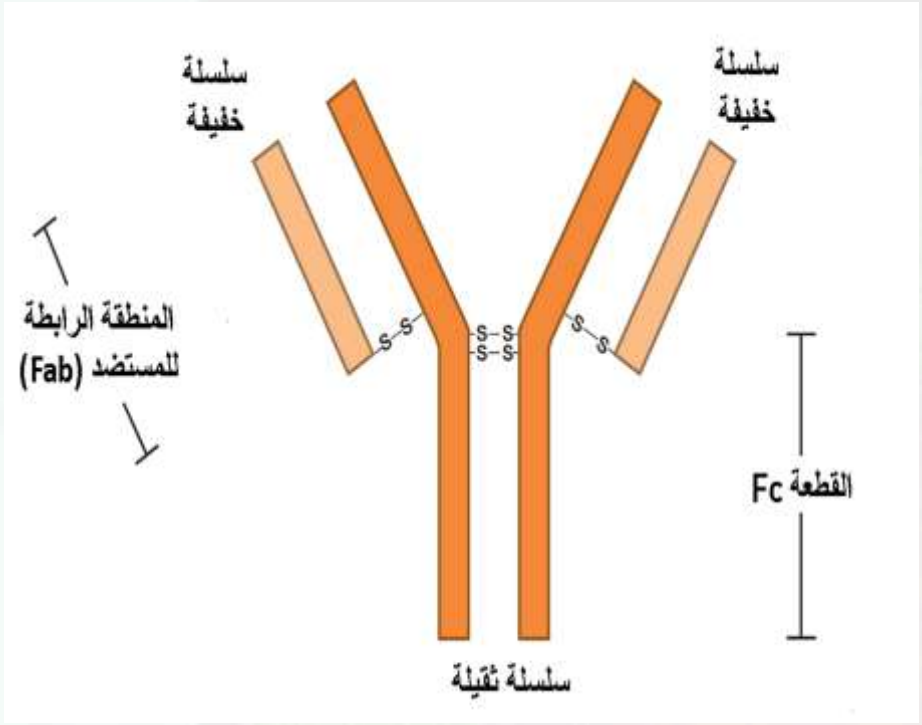
أولاً: نُضُوج اللِّمْفاوِيَّات Lymphocytes



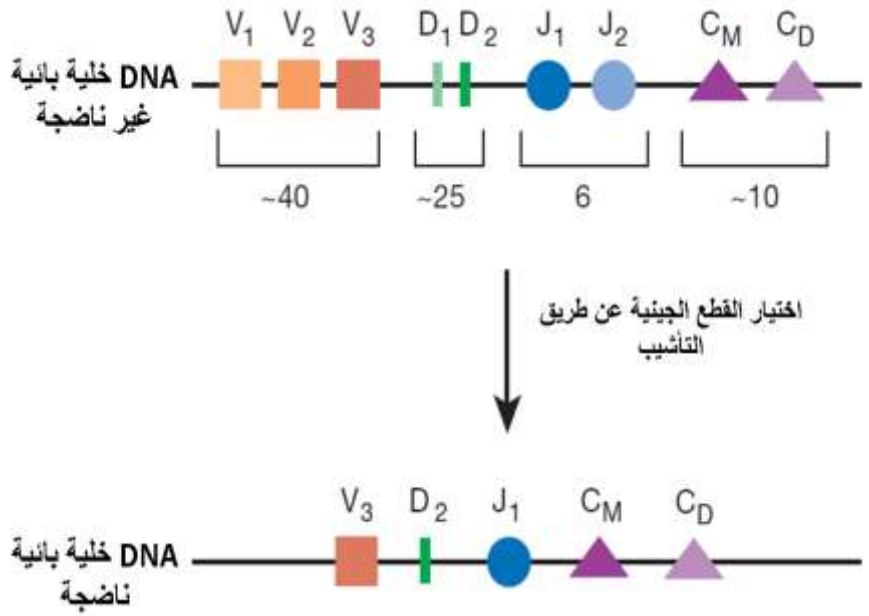

Thymic output
100
80
60
40
20
0
% Blood T cells
Naive T cells
Memory T cells
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Age (Years)

الأضداد والخلايا البائية Antibodies And B Cells

IgG,IgA, IgD, IgE, IgM



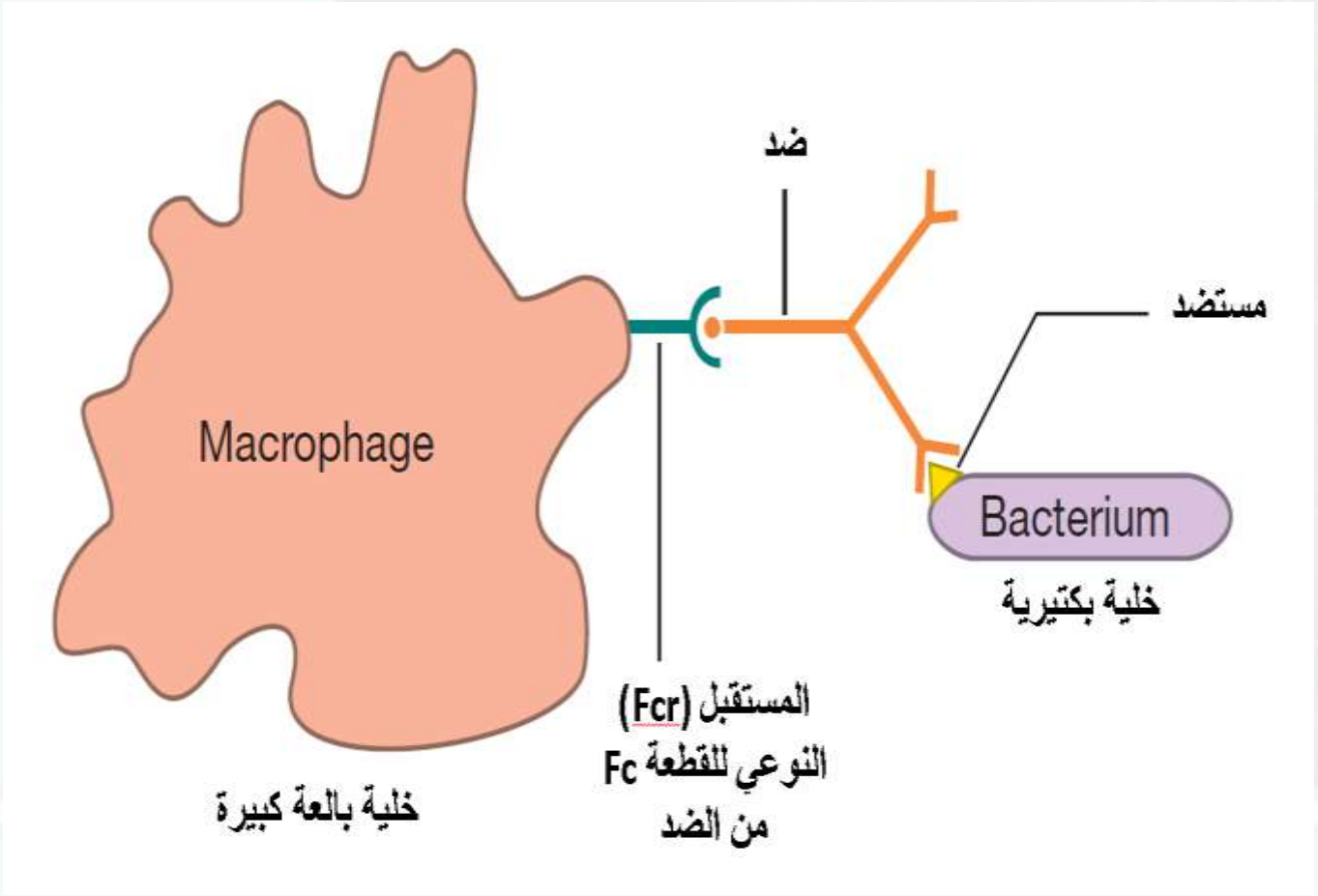
إنتاج تنوع ضدي عن طريق التصميم التركيبي



التصميم التركيبي modular design

والتنوع الوصلي junctional diversity

ماذا تفعل الأضداد؟ What Antibodies Do?



تستطهي\تؤبسن opsonize

معادلة الفيروسات والذيفانات

تنشيط المتممة

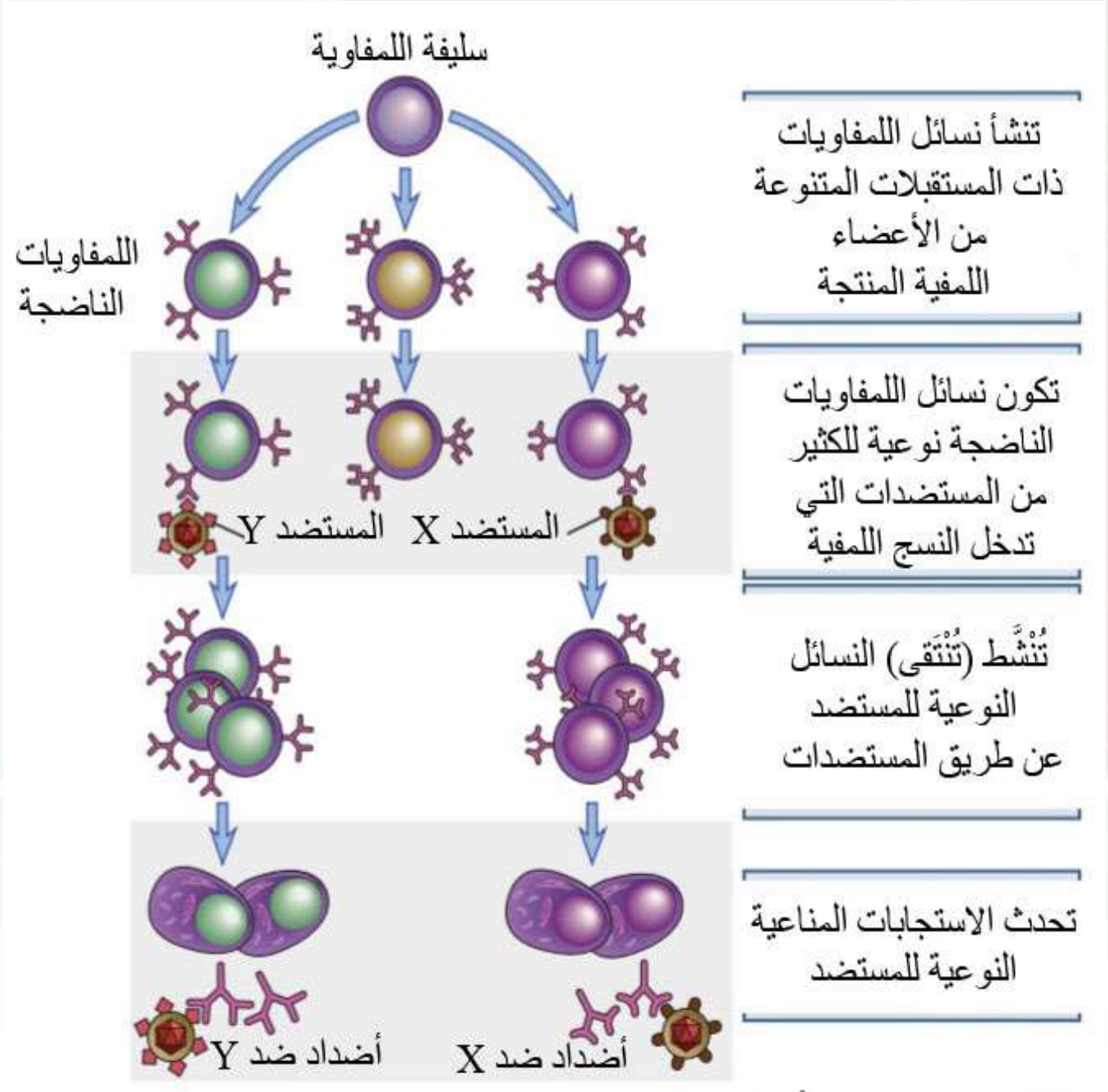
ADCC

نَظَرِيَّة الانْتِقاء النَّسيلي Clonal Selection Hypothesis

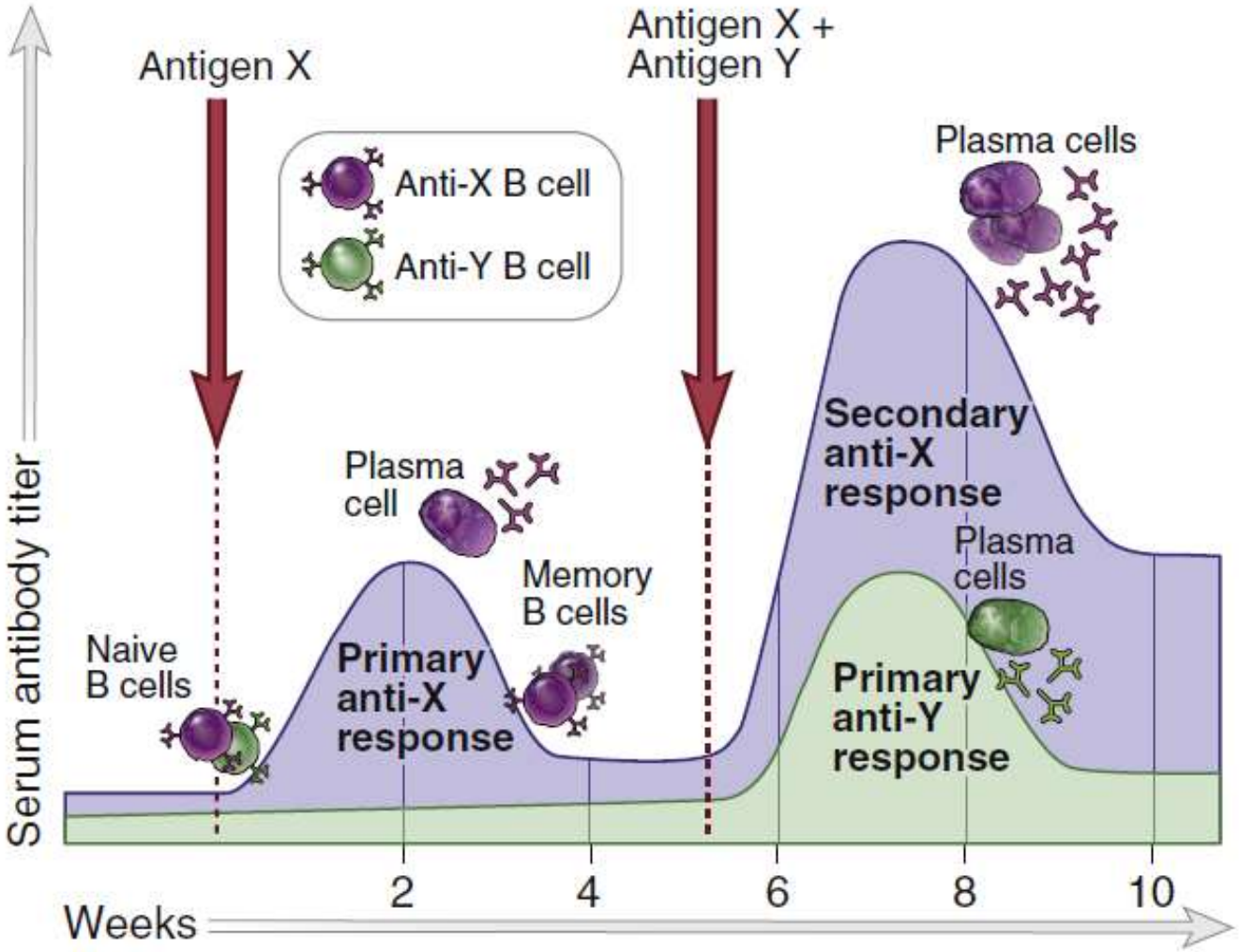
تنشأ قبل أن تلاقي المستضد الخاص بها.

"النسيلة" يصل عددها ما يقارب 20.000 خلية بائية متماثلة عندما يكتمل تكاثرها بعد أسبوع، وكل خلية منها تمتلك مستقبلات على سطحها تتعرف على نفس المستضد المطابق.

خلية بائية واحدة (بلازمية) تعمل باستطاعتها القصوى يمكنها أن تنتج حوالي ٢٠٠٠ جزيء ضدي بالثانية! وبعد أن تقوم بهذا العمل البطولي، معظم الخلايا البائية تموت، بحيث تعمل كمصانع للأضداد بمدة تصل إلى أسبوع واحد تقريباً.



Immunological Memory الذاكِرَة المَنَاعِيَّة

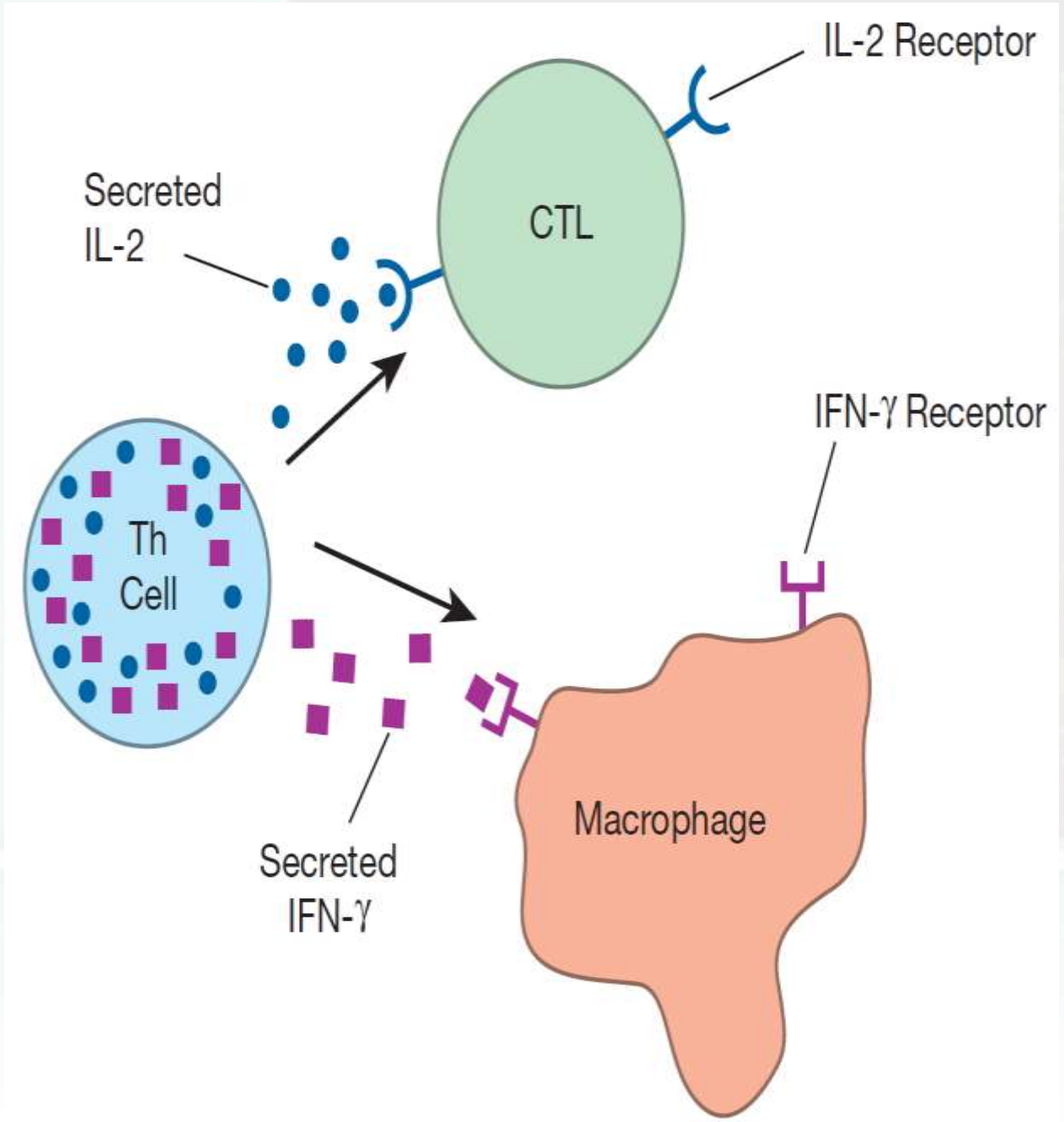


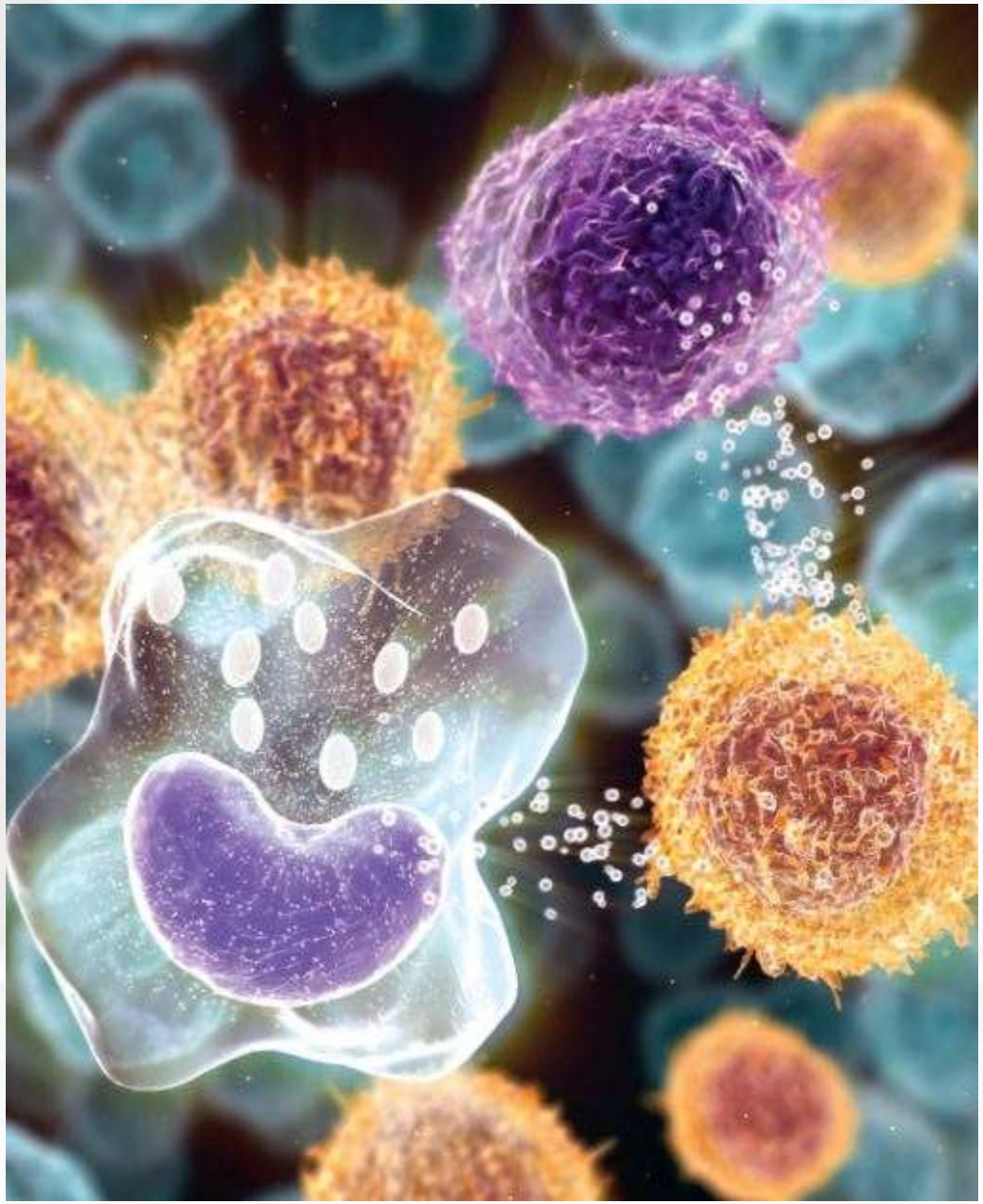
الاسْتِجابَات المَنَاعِيَّة الأَوَّلِيَّة والثانية

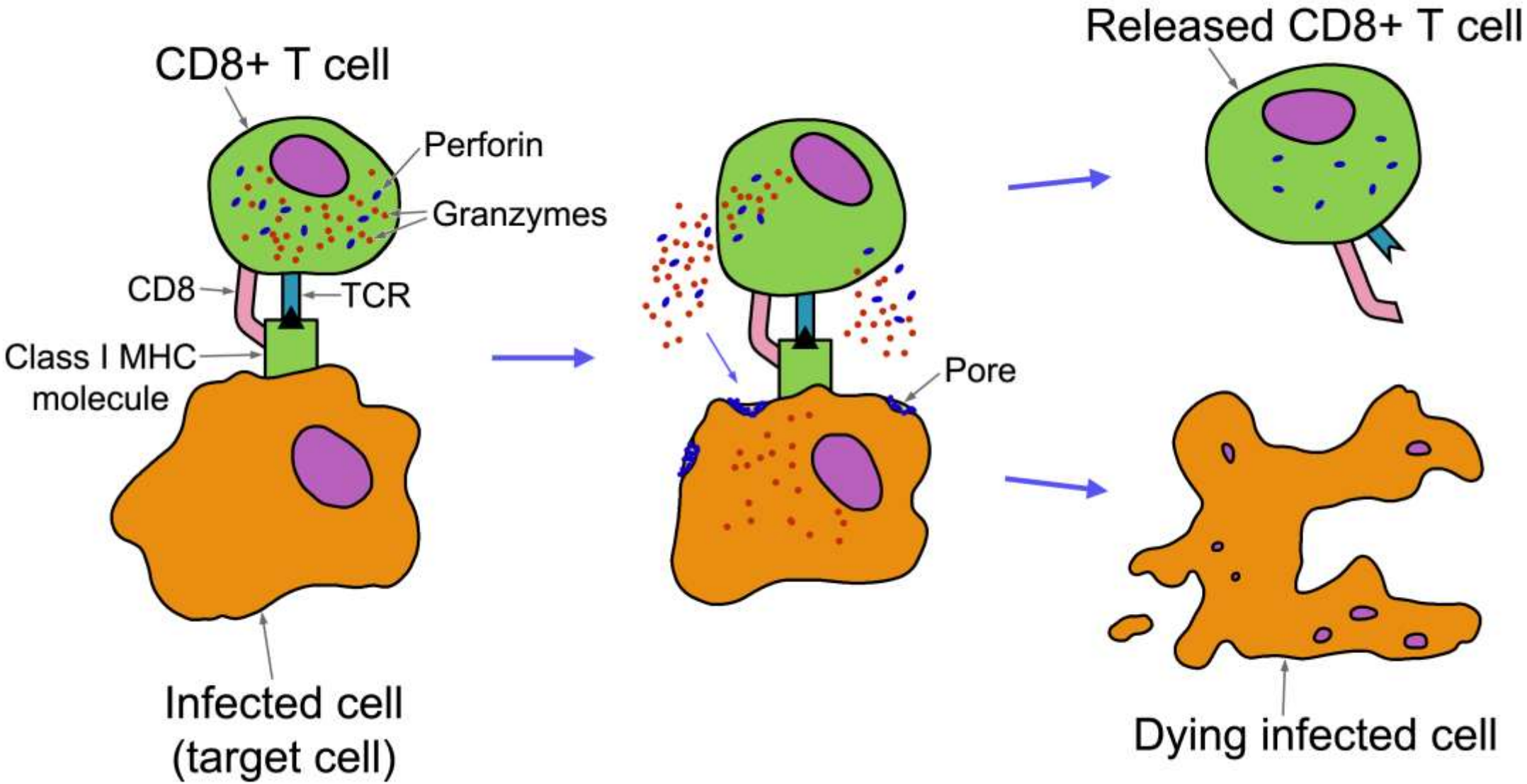
الخلايا التائية T Cells

Ⓑ

Class	Functions	Antigen receptor and specificity	Selected phenotypic markers	Percentage of total lymphocytes*		
				Blood	Lymph node	Spleen
αβ T Lymphocytes						
$CD4^+$ helper T lymphocytes	B cell activation (humoral immunity) Macrophage activation (cell-mediated immunity) Stimulation of inflammation	αβ heterodimers Diverse specificities for peptide–class II MHC complexes	$CD3^+$ $CD4^+$ $CD8^-$	35–60	50–60	50–60
$CD8^+$ cytotoxic T lymphocytes	Killing of cells infected with intracellular microbes, tumor cells	αβ heterodimers Diverse specificities for peptide–class I MHC complexes	$CD3^+$ $CD4^-$ $CD8^+$	15–40	15–20	10–15
Regulatory T cells	Suppress function of other T cells (regulation of immune responses, maintenance of self-tolerance)	αβ heterodimers Specific for self and some foreign antigens (peptide–class II MHC complexes)	$CD3^+$ $CD4^+$ $CD25^+$ $FoxP3^+$ (most common)	0.5–2	5–10	5–10
B Lymphocytes						
B cells	Antibody production (humoral immunity)	Surface Ig Diverse specificities for many types of molecules	Fc receptors class II MHC CD19 CD23	5–20	20–25	40–45


IL-2 Receptor
Secreted
IL-2
CTL
IFN-γ Receptor
Th
Cell
Macrophage
Secreted
IFN-γ



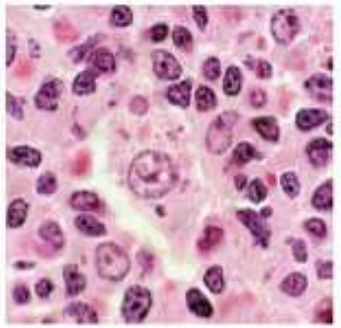

CD8+ T cell
Perforin
Granzymes
CD8
TCR
Class I MHC
molecule
Infected cell
(target cell)
Pore
Released CD8+ T cell
Dying infected cell

تقديم المستضد Antigen Presentation

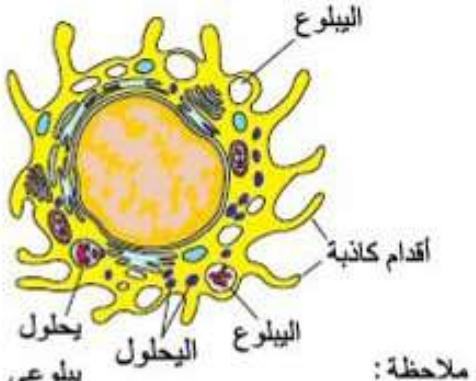
الخَلاَيا المُقَدِّمَة للمُسْتَضِد

(APCs) Antigen-Presenting Cells

البلاعم



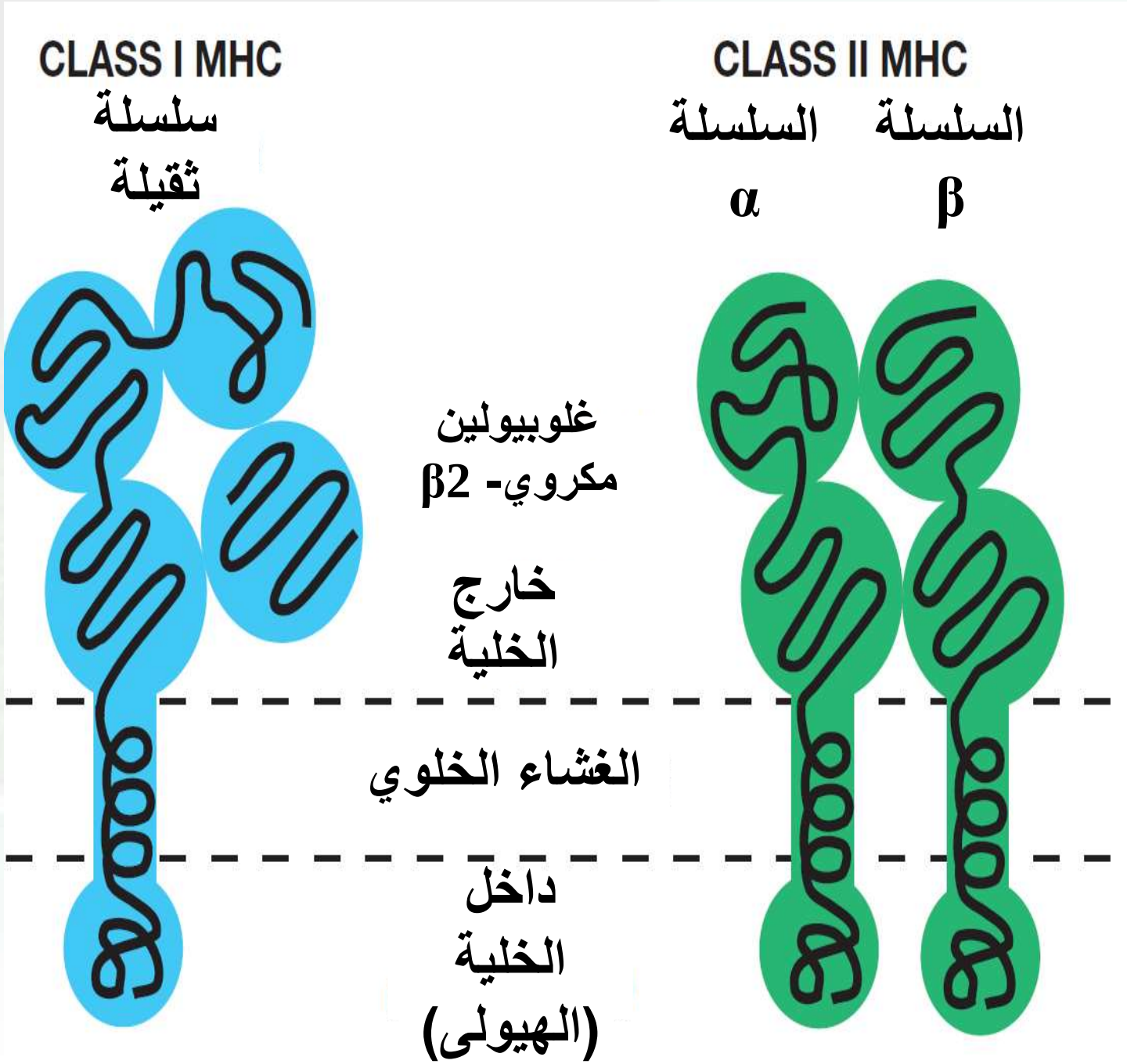
بلاعم تبتلع جراثيم
(مجهر إلكتروني ماسح)



ملاحظة :
البلاعم أكبر من الوحيدات بـ ٥-١٠ مرات وتحتوي عضيات و يحاليل أكثر

الخلايا التغصنية

(مجهر إلكتروني ماسح)


CLASS I MHC
سلسلة
ثقيلة
CLASS II MHC
السلسلة
α
السلسلة
β
غلوبيولين
مكروي- β2
خارج
الخلية
الغشاء الخلوي
داخل
الخلية
(الهيولى)

ت- الخَلايا التَغَصُّنِيَّة Dendritic Cell:

الخلايا التغصنية

- لها دور كبير جداً في تنشيط الاستجابة المناعية، وسميت بهذا الاسم لأنها تغطى باستطالات غشائية طويلة تشبه تَغَصُّنات الخلايا العصبية تنبسط وتنقبض دِينَامِيكِيًا مما يزيد من سطح المنطقة المتاحة لاستعراض اللمفاويات.
- تنشأ من الخلايا النقوية واللمفاوية المكونة للدم .
- تقوم الخلايا التغصنية بالتقاط المستضد في الموضع الأول وتقديمه في موضع أخر.
- خارج العقد اللمفية: تراقب الأشكال غير الناضجة من هذه الخلايا علامات غزو الجسم من قبل العامل الممرض وتلتقط هذا العامل أو المستضد الغريب.
- تعامل هذه المستضدات ثم تهاجر إلى العقد اللمفية حيث تقدم المستضد للخلايا **T** الساذجة مما يؤدي إلى تنشيط الاستجابة المناعية التلاؤمية.
- عندما تعمل الخلايا التغصنية كخفير (حارس) في النسج المحيطية فإنها تأخذ حمولتها من المستضد بثلاث طرق:
  - ✓ تبتلعه بوساطة البلعمة.
  - ✓ تدمجه بوساطة الالْتِقام المُتَواسَط بالمستقبلات Receptor-mediated Endocytosis
  - ✓ تمتصه بوساطة الاحْتِساء Pinocytosis .
- بعد النضوج تتحول من خلايا لاقطة للمستضد إلى خلايا متخصصة بتقديم المستضد للخلايا التائية حيث تهاجر من النسج المحيطية إلى الأعضاء اللمفية حيث توجد الخلايا التائية وتقدم المستضد لها .

- الخلايا التغصنية الجريبية: لا تعمل كخلايا مقدمة للمستضد من أجل تنشيط الخلايا التائية المساعدة ولكنها يمكن أن تقدم المستضد للخلايا **B**، تتوضع في العقد اللمفية (الجريبات اللمفاوية الغنية بالخلايا **B**)، ويعد التفاعل بين الخلايا **B** والخلايا التغصنية الجريبية خطوة هامة في نضوج وتشكيل الخلايا **B**.

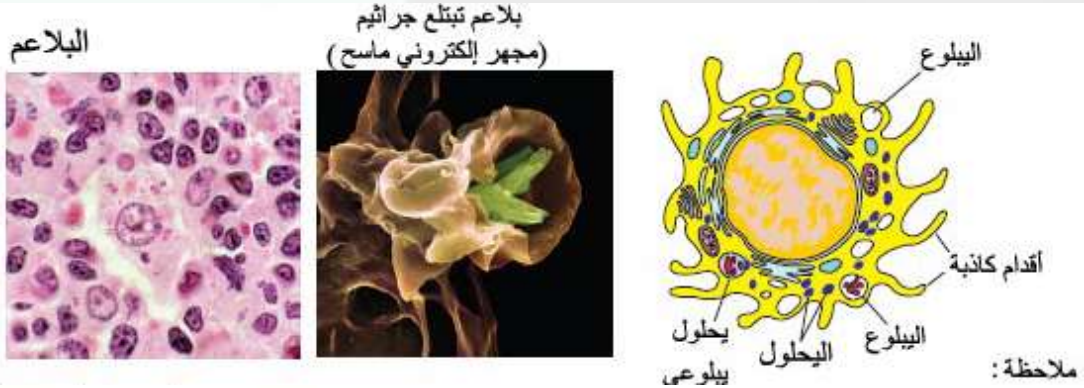
- هناك خلايا أخرى لها قدرة كبيرة على العمل كخلايا مقدمة للمستضد **APCs** أيضاً هي:

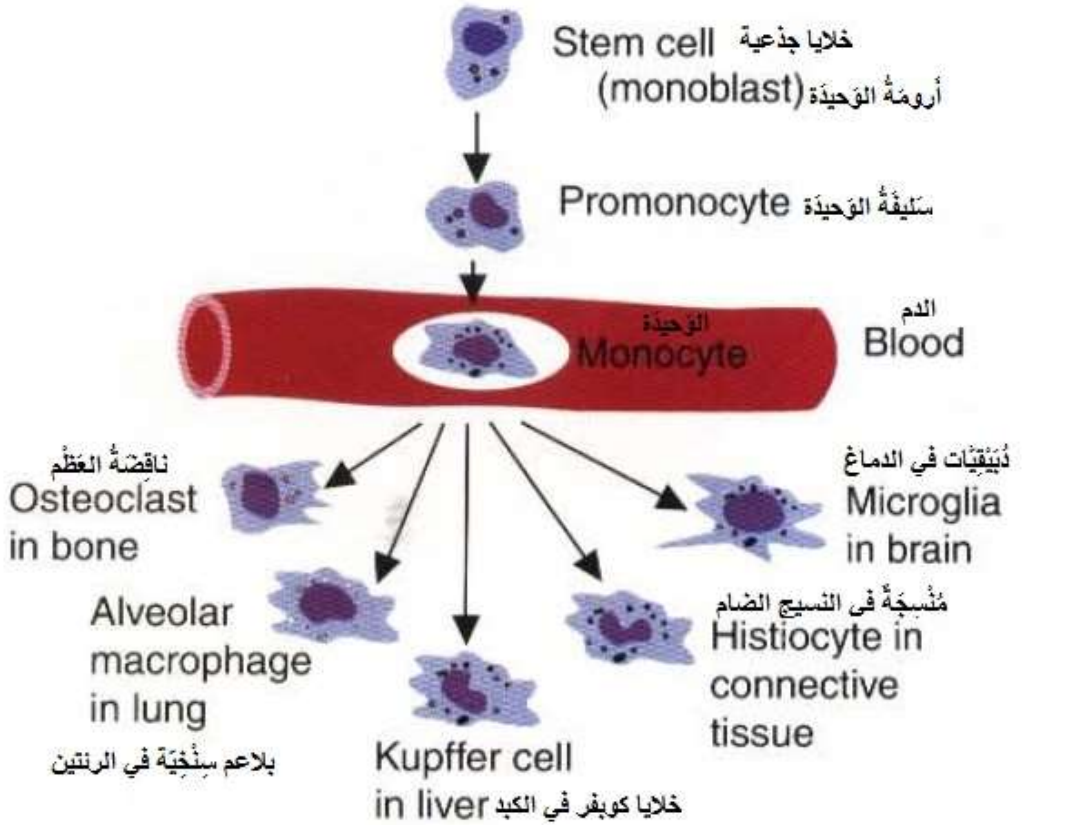
✓ الخلايا **B** المنشطة. (التي يمكن أن تدمج المستضد بوساطة المستقبلات النوعية للمستضد وتعامله وتقدمه كببتيدات مستضدية على سطح الخلية)

- من خلال تقديم المستضد مباشرة للخلايا **T** فإن الخلايا **B** تتمايز تحت تأثير السيتوكينات إلى خلايا ذاكرة وخلايا منتجة للأضداد (خلايا بلازمية).

ب- البَلاعم Macrophages:

- عندما تهاجر الوحيدات إلى النسج تتمايز إلى بلاعم نسيجية نوعية.
- فترة حياتها طويلة وتلعب دوراً في تنظيم ترميم وتجدد تلك النسج.
- تشارك في الاستجابة المناعية الطبيعية، ويتم تحفيزها عند تعرضها للعامل الممرض أو عند تخرب النسج.
- لها دور مزدوج.
  - ✓ خلايا بلعمية فعالة: تساهم في التخلص من العامل الممرض.
  - ✓ خلايا مقدمة للمستضد: يمكن أن تنشط اللمفاويات التائية المساعدة التي بدورها تنظم وتعزز فعالية البلاعم وبالتالي تسهل كلاً من البلاعم والتائية المساعدة تنشيط بعضهما أثناء الاستجابة المناعية.
- تُظهِر العديد من البلاعم مستقبلات لأصناف معينة من الأضداد.
- إذا تم تغليف المستضد (مثل الجرثوم) بالضد المناسب فإن معقد المستضد والضد يرتبط على بمستقبلات الضد على غشاء البلاعم بسهولة أكبر من المستضد لوحده ويتم تعزيز البلعمة أيضاً بشكل أفضل (يزداد معدل البلعمة بمقدار ٤٠٠ ضعف في حال وجود الضد النوعي للمستضد من عدمه).





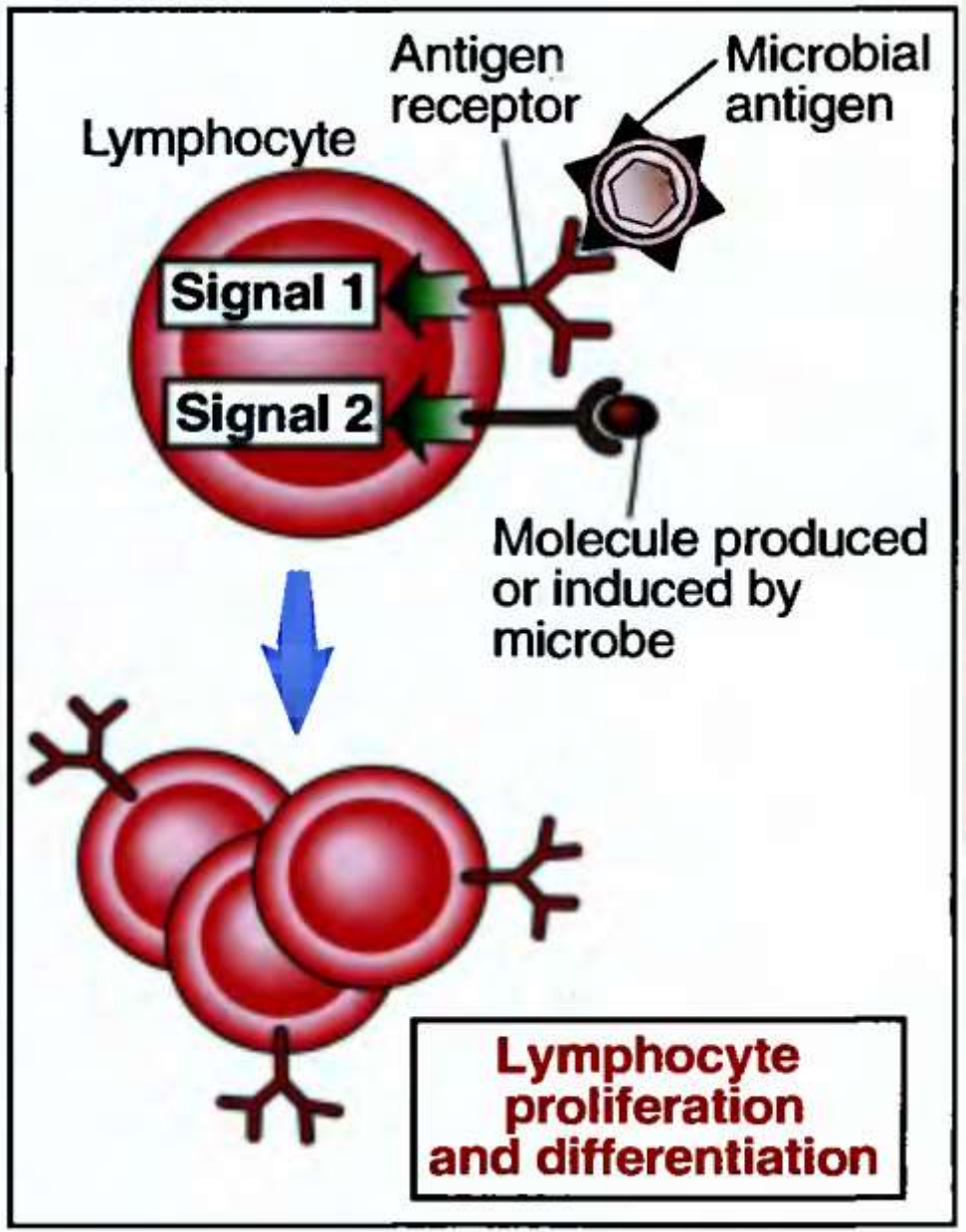
منشأ وتطور البلاعم الكبيرة، يمكن أن تتمايز الوحيدات في الدم إلى عدة أنواع من البلاعم الكبيرة

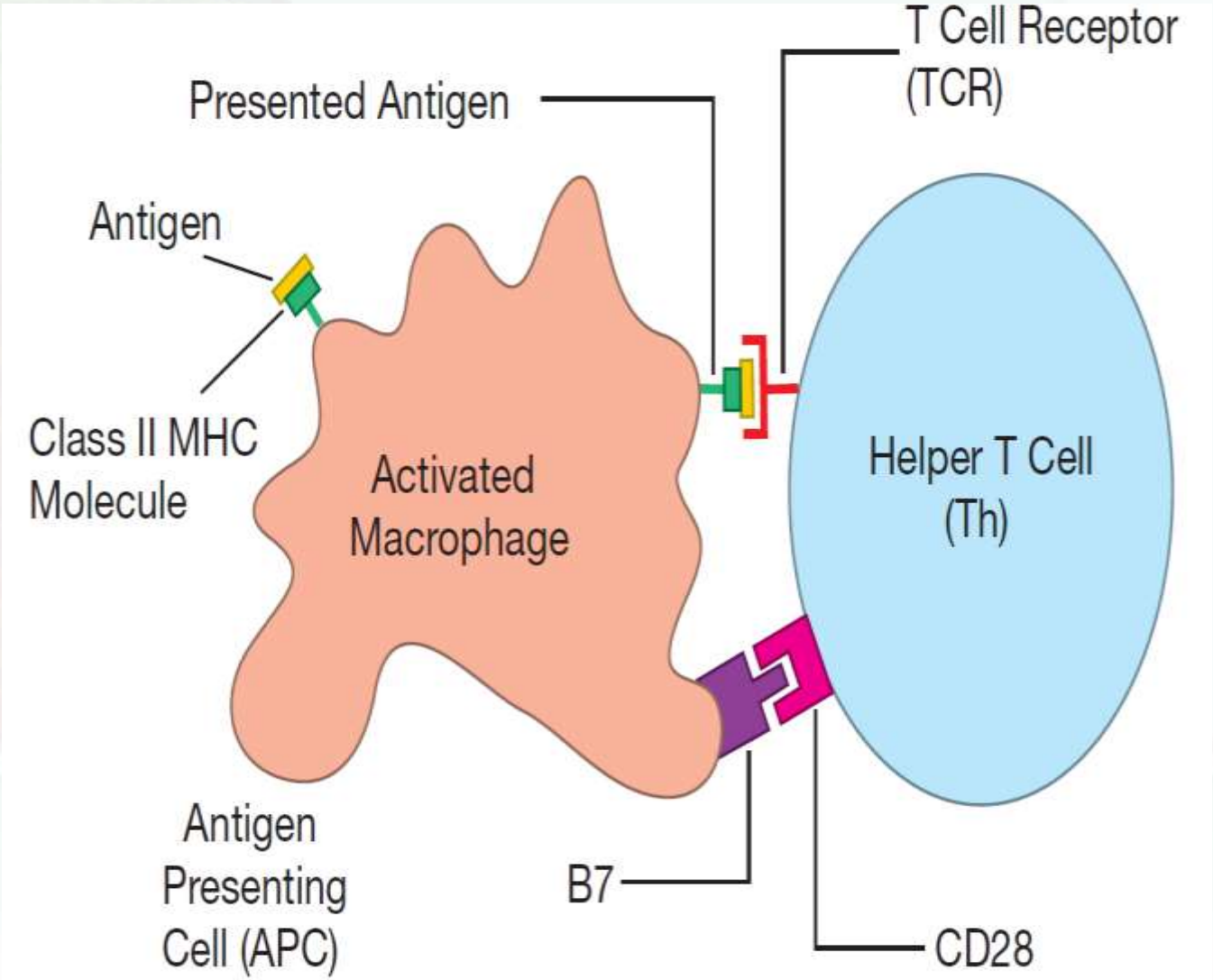
تفعيل المنظومة المناعية التلاؤمية Activation Of The Adaptive Immune System

بما أن الخلايا البائية والتائية تمثل أسلحة فتاكة فهذا يتطلب تنشيط خلايا المنظومة المناعية التلاؤمية حصراً وفقط قبل أن تقوم بوظائفها. إن فهم آلية تنشيط الخلايا اللمفاوية البائية والتائية من أهم القضايا المفتاحية في علم المناعة.

الخطوة الأولى في عملية تنشيط الخلايا التائية المساعدة تتمثل في تعرف هذه الخلايا على مستضدها النوعي المطابق، فعلى سبيل المثال يتم عرض شدفة من بروتين بكتيري مع معقد MHC II على سطح خلية مقدمة للمستضد. تعد رؤية المستضد النوعي على لوحة الإعلانات ليست كافية. لذا يتطلب الأمر وجود إشارة ثانية أو مفتاح لهذا التفعيل. هذه الإشارة الثانية ليست نوعية (هي نفس الإشارة لأكثر من مستضد)، تتمثل الإشارة الثانية في بروتين يسمى (B7) موجود على سطح الخلية المقدمة للمستضد، و مستقبل لبروتين B7، وهو CD28 الذي يتوضع على سطح الخلية التائية المساعدة كما يبين الشكل التالي.

تنشيط الليمفاويات يحتاج إلى :



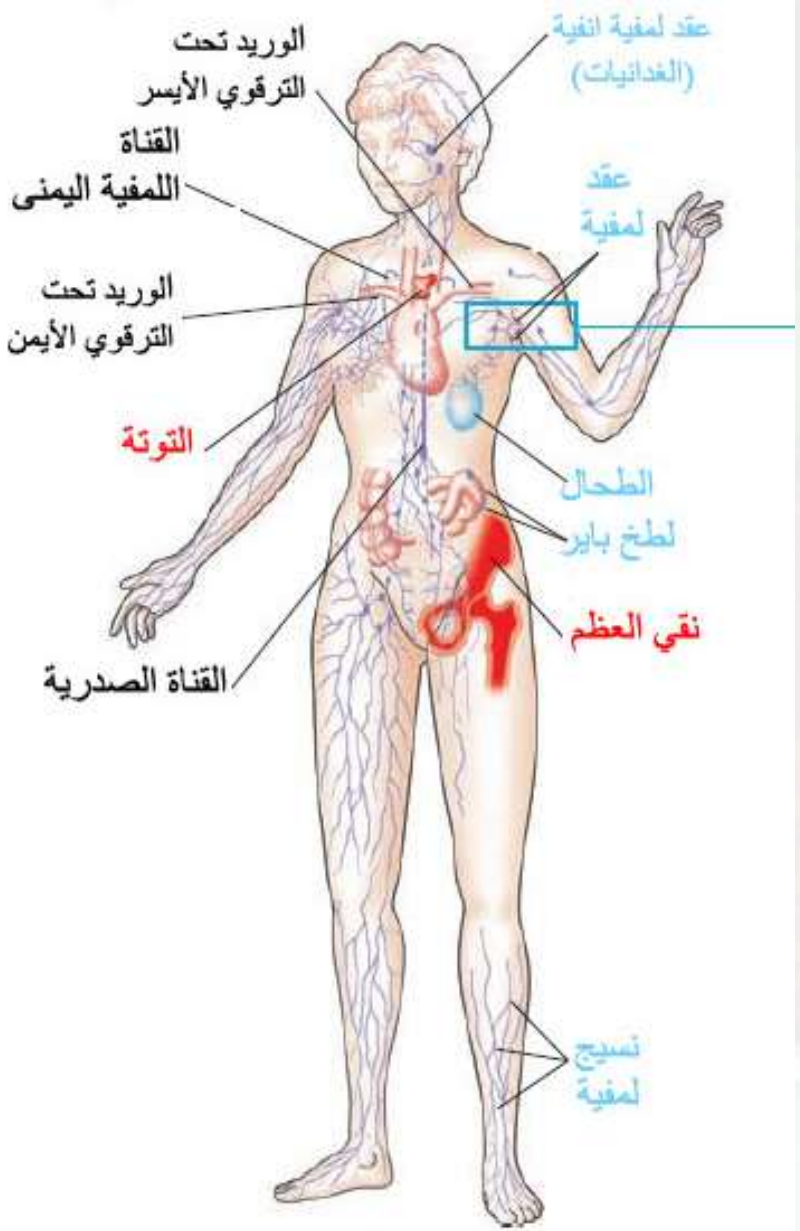


نُسُج الجِهَاز المَناعِي Tissues of The Immune System

تقسم الأعضاء اللمفاوية في الجسم إلى :

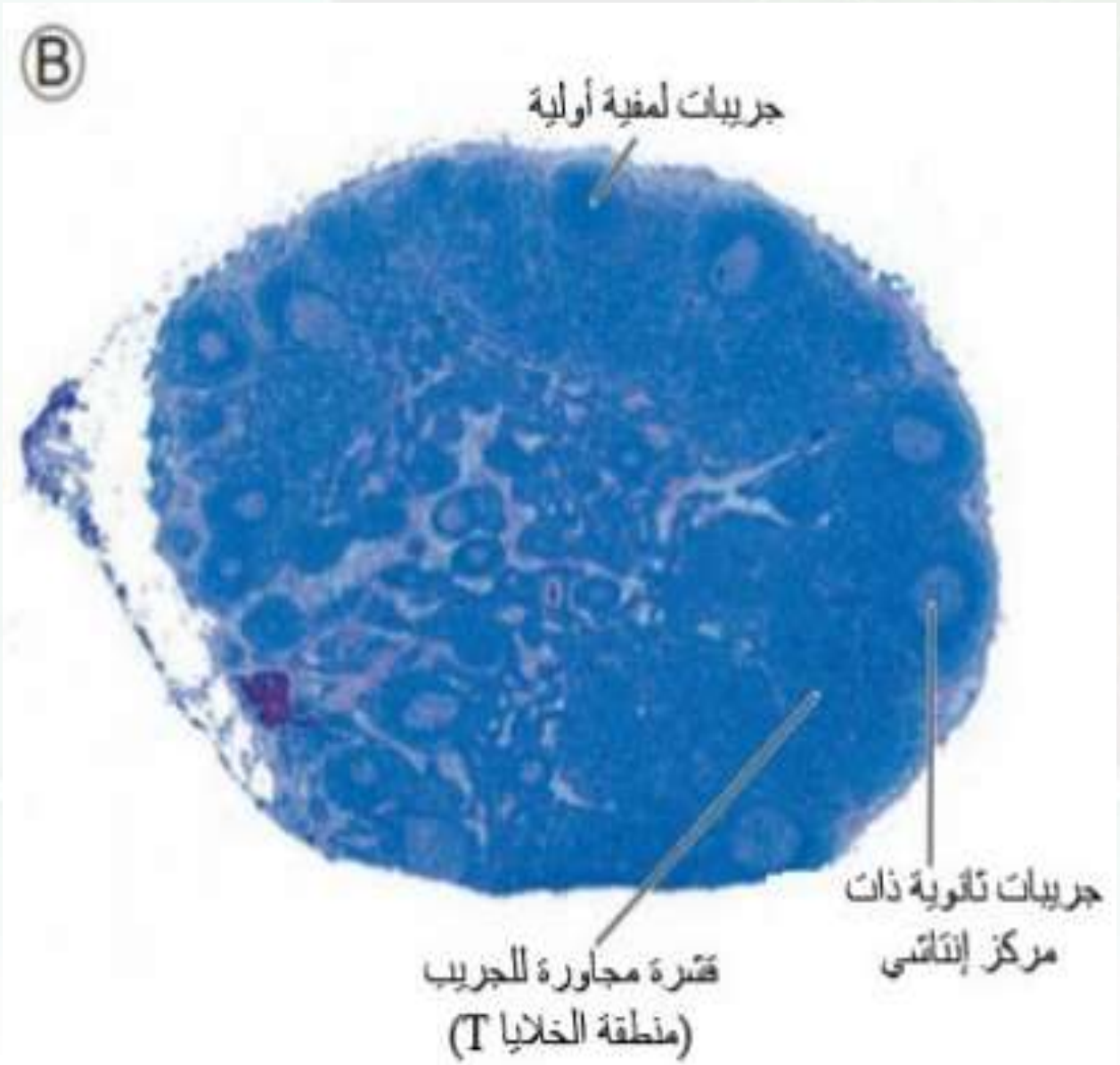
- أعضاء لمفاوية أولية Primary lymphoid organs: تشمل نِقْيُ العَظْم والتُّوتَة التي تنظم تطور الخلايا المناعية من أسلاف الخلايا غير الناضجة .

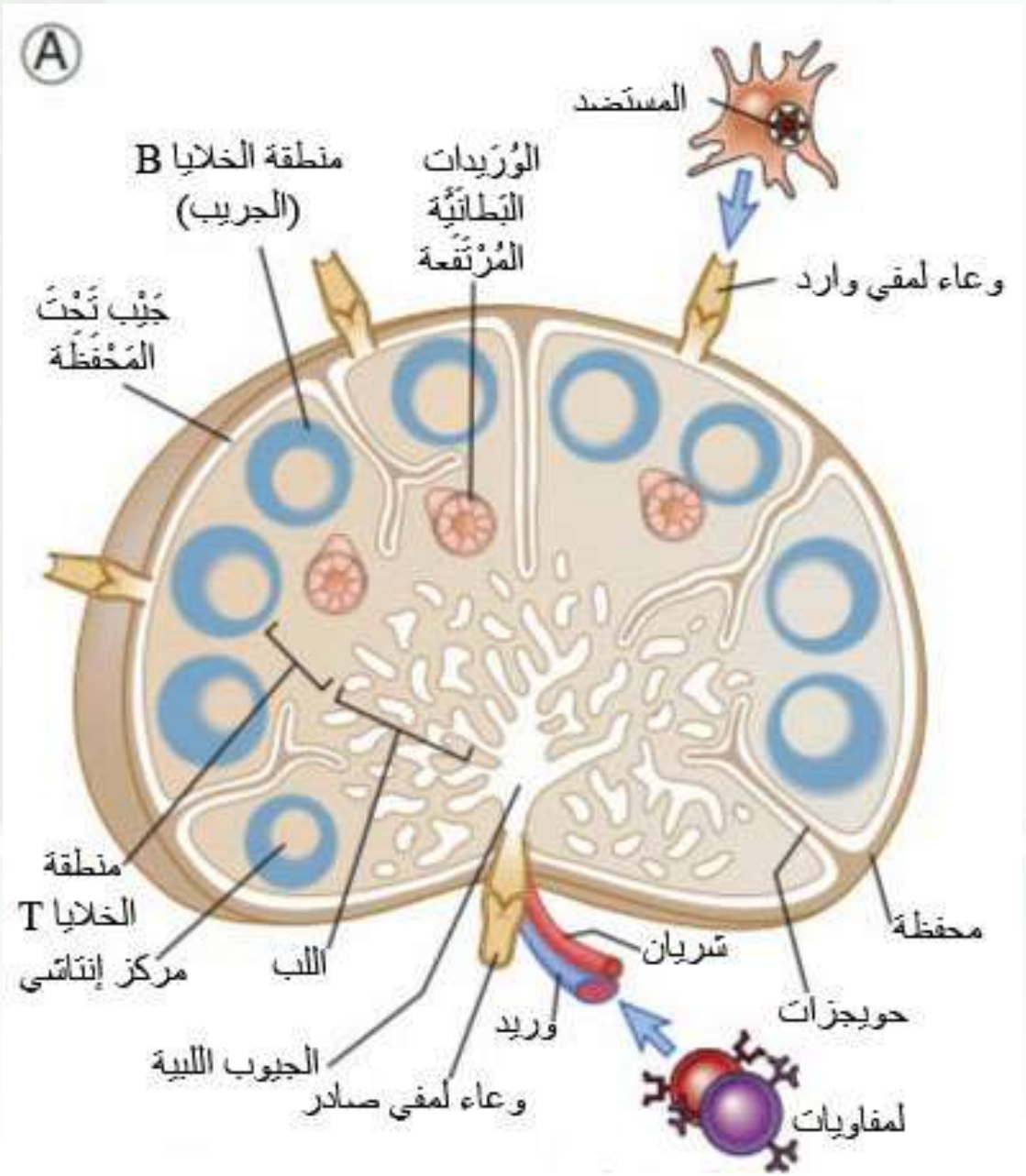
- أعضاء لمفية ثانوية Secondary lymphoid organs: تتضمن الطِّحال والعُقَد اللِّمْفِيّة ومواضع متخصصة في الأمعاء ونسج مخاطية أخرى تنسق مقابلة المستضد مع اللمفاويات النوعية للمستضد وتعمل على تطويرها إلى خلايا مستفعلة وخلايا ذاكرة.



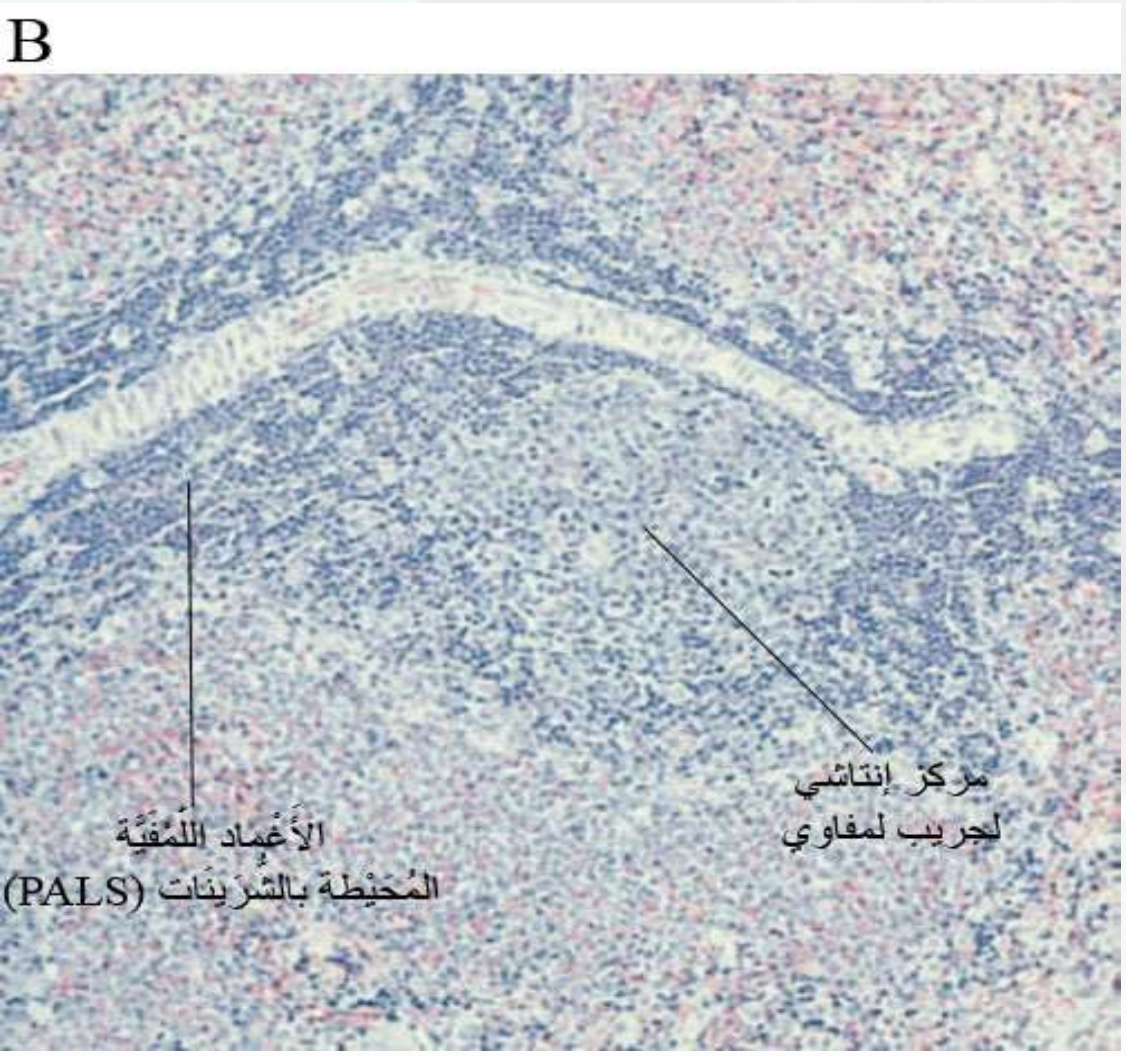
تنتشر العقد اللمفية فِي أرْجاء الجسم وتكون مرتبطة بالأوعية اللمفاوية والأوعية الدموية

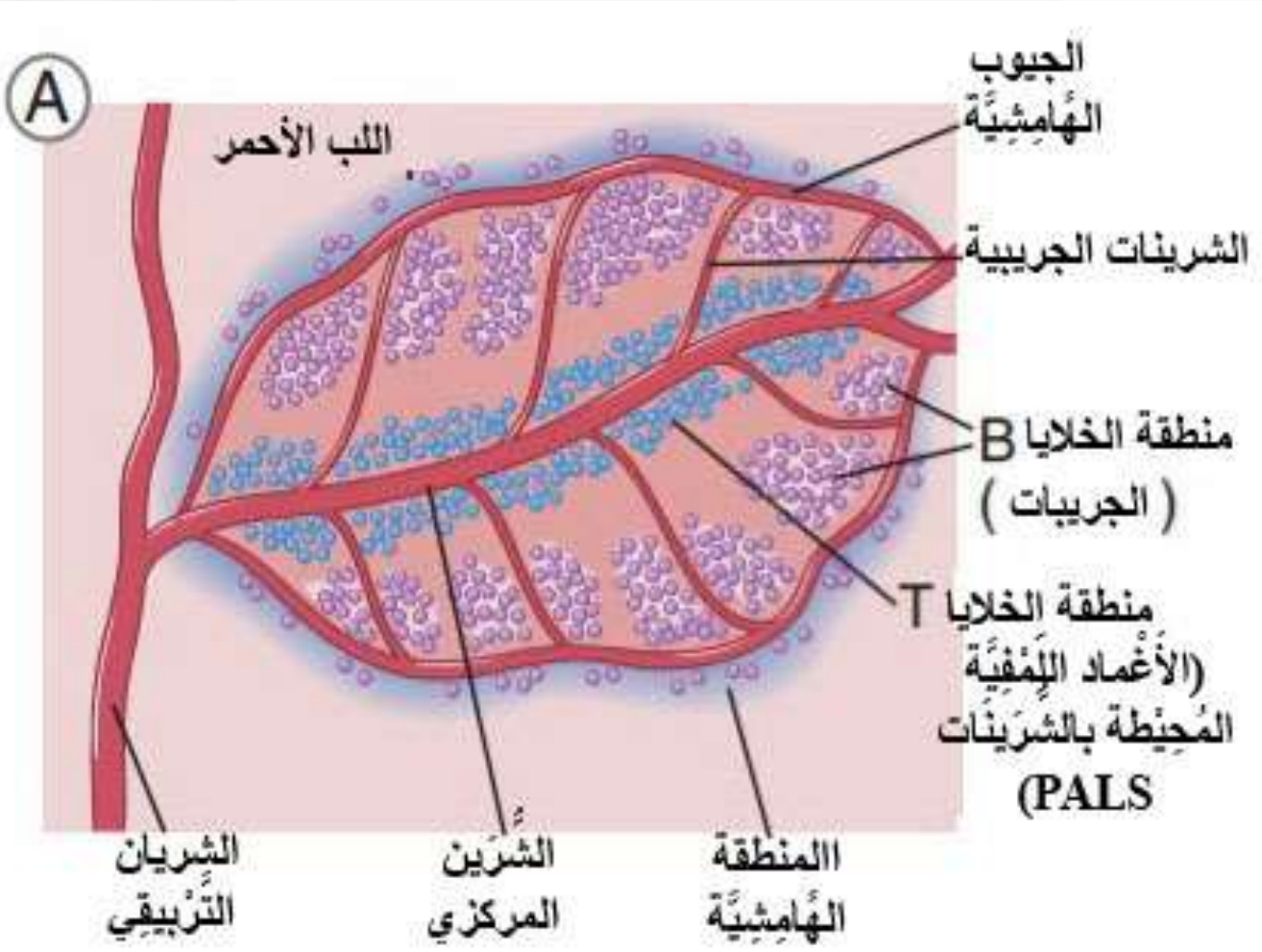
العُقَد اللِّمْفِيَّة Lymph nodes



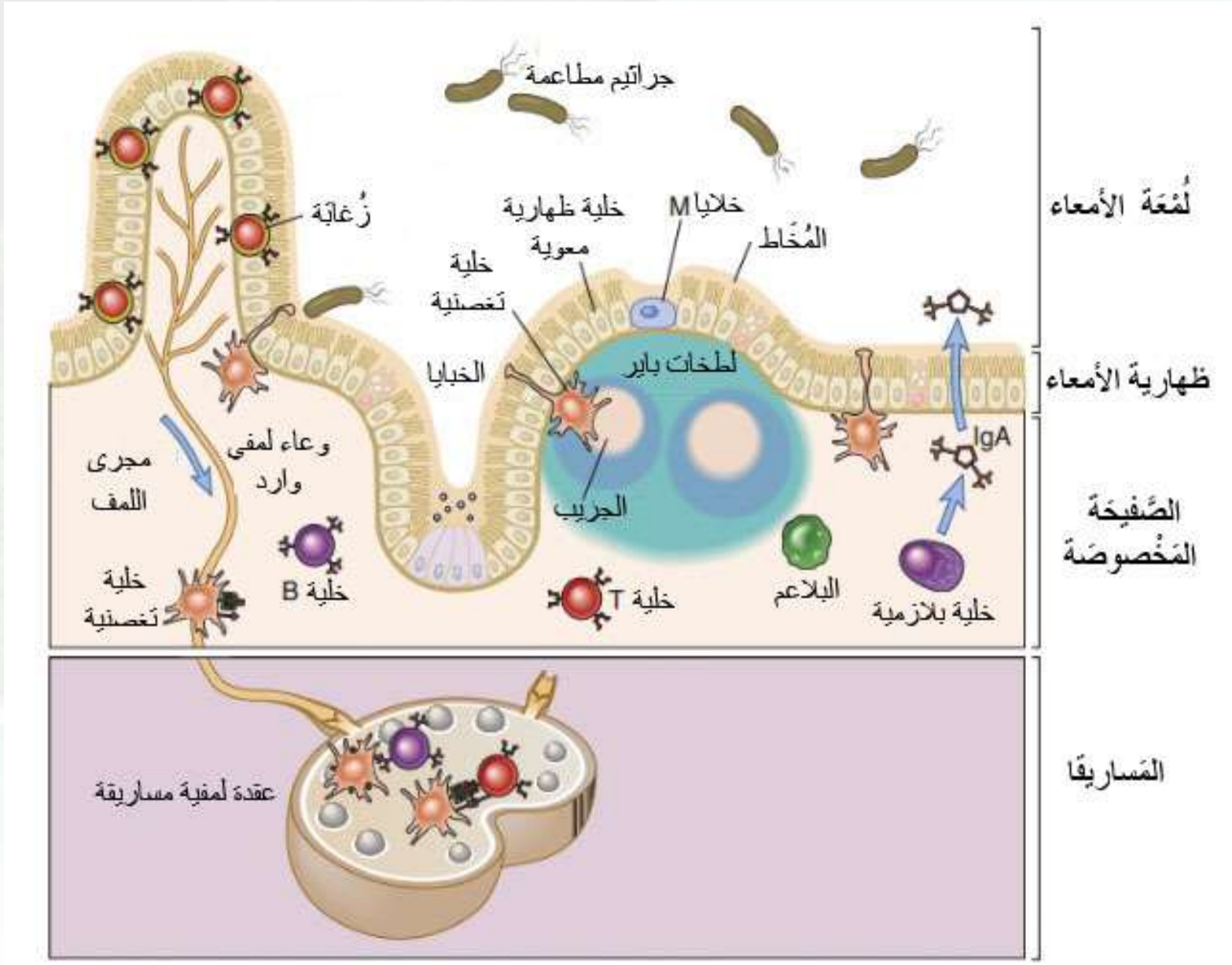


الطِّحَال Spleen

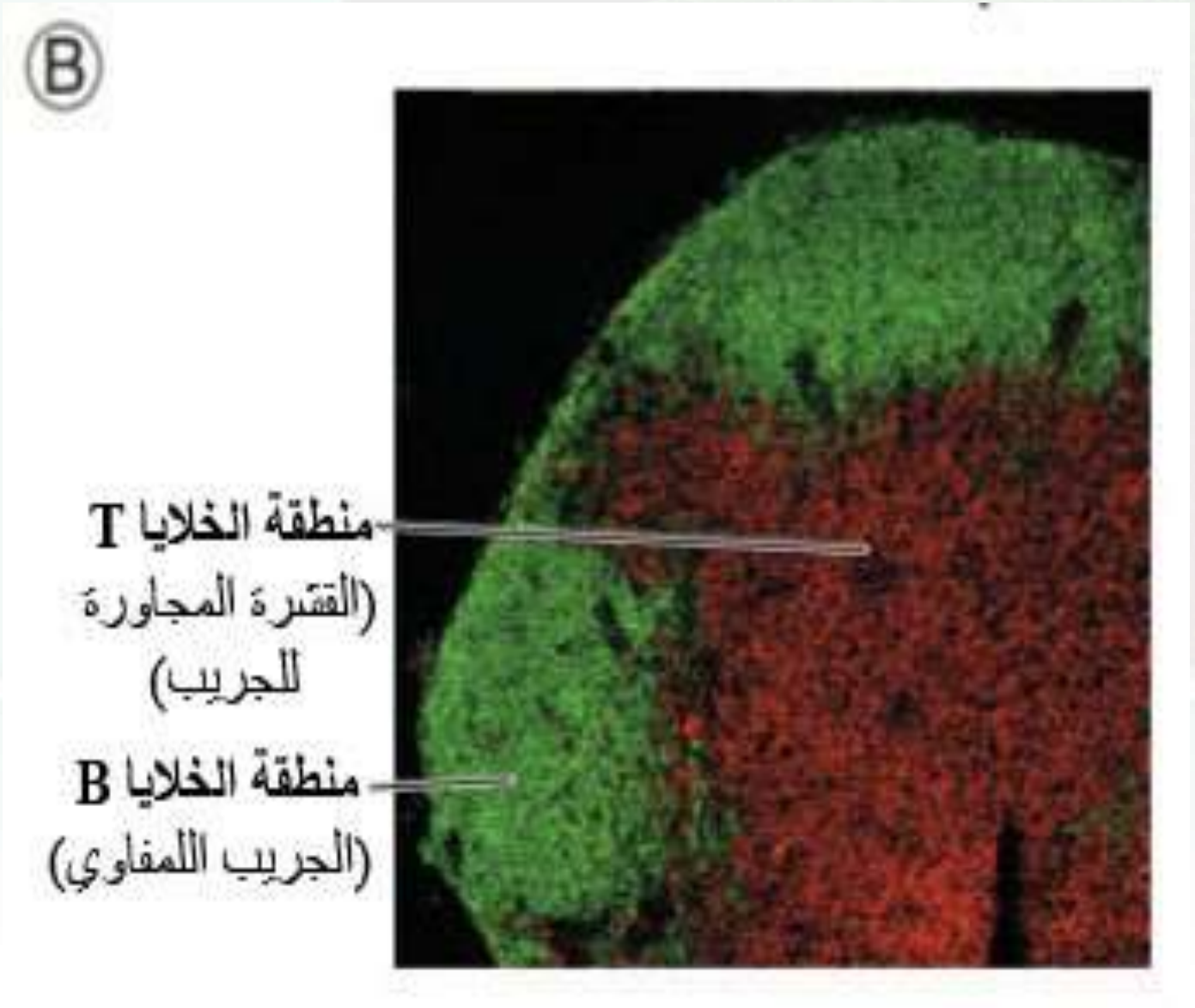


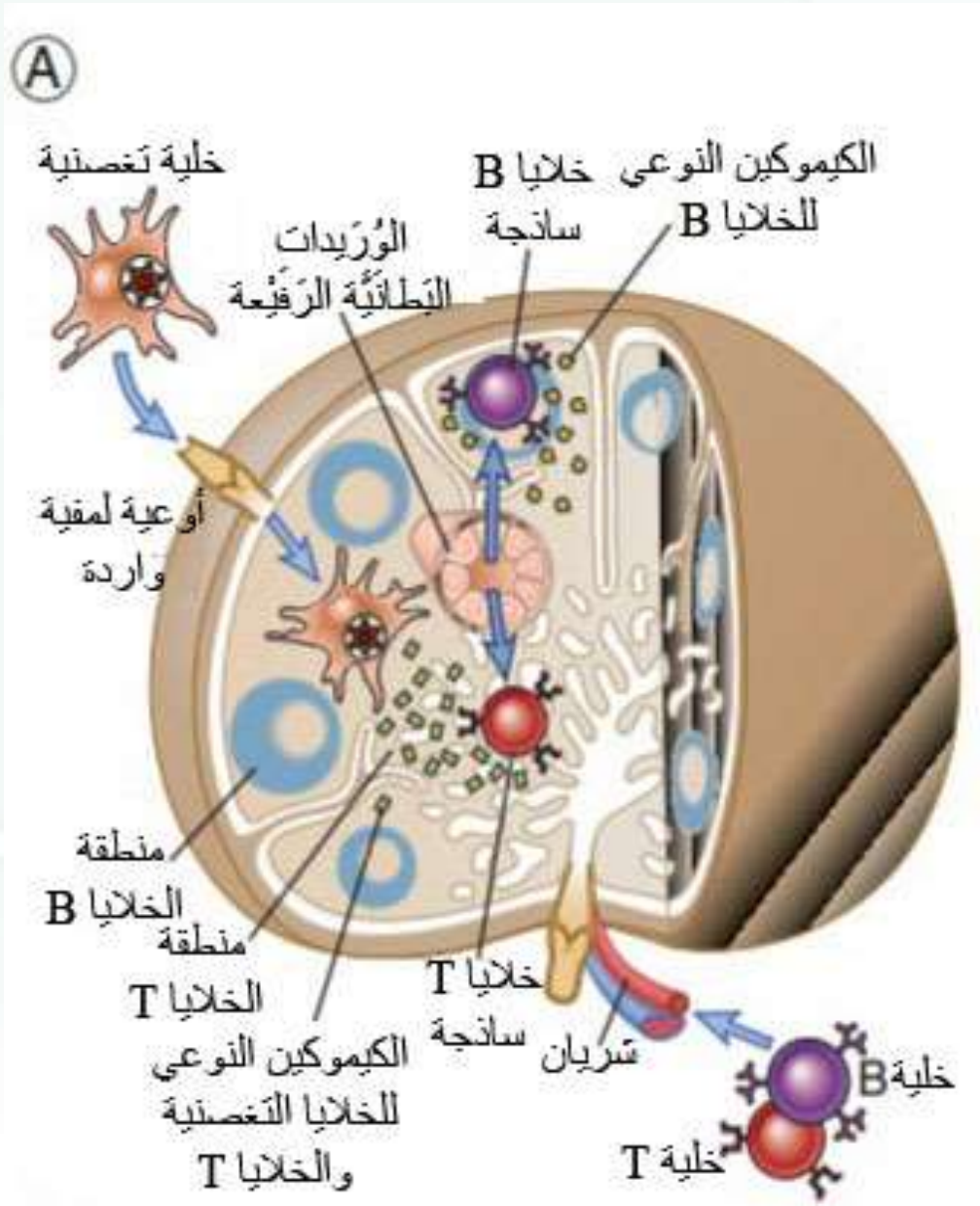


الجِهَاز المَناعِي المُخاطِي Mucosal Immune System

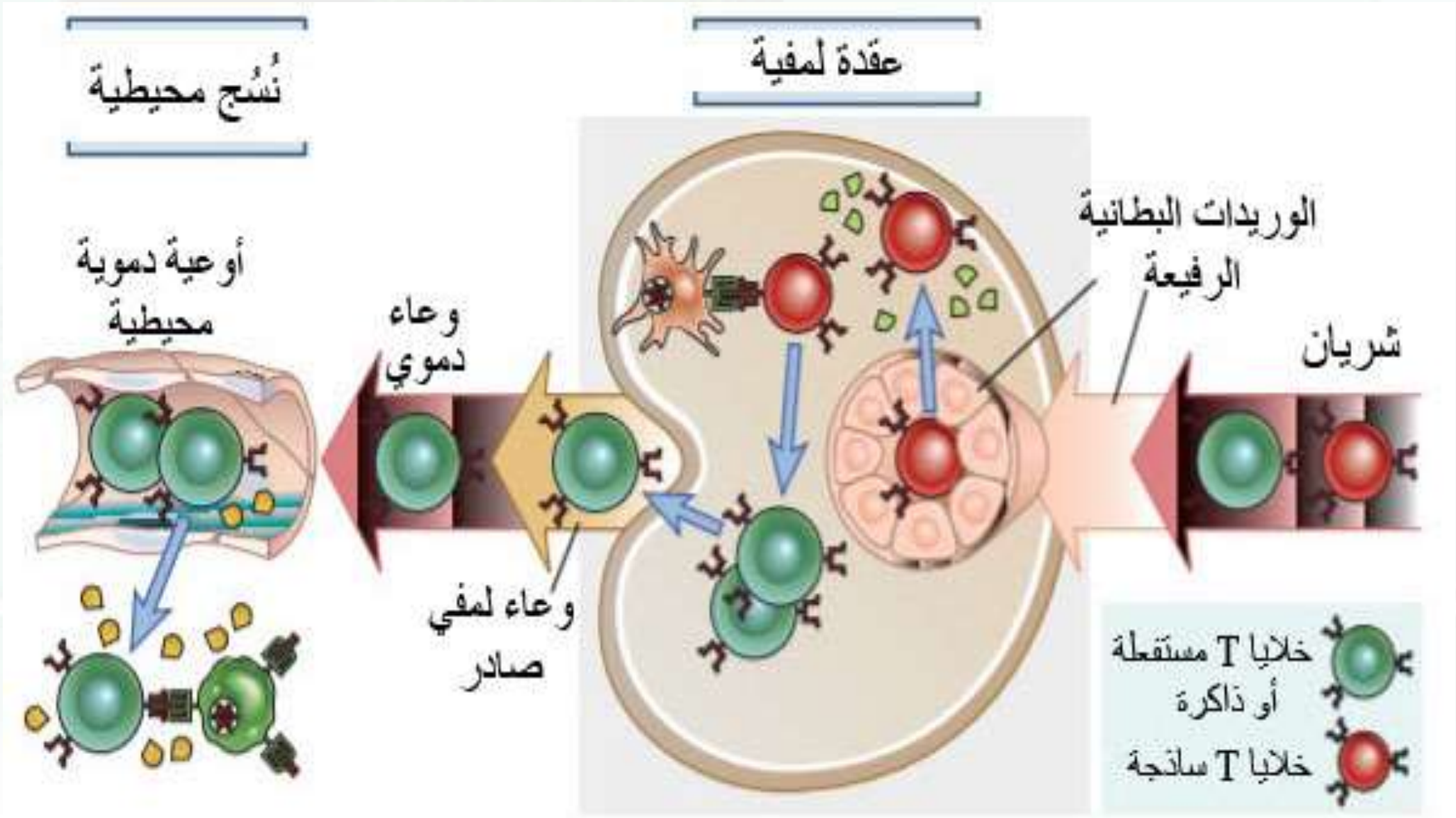


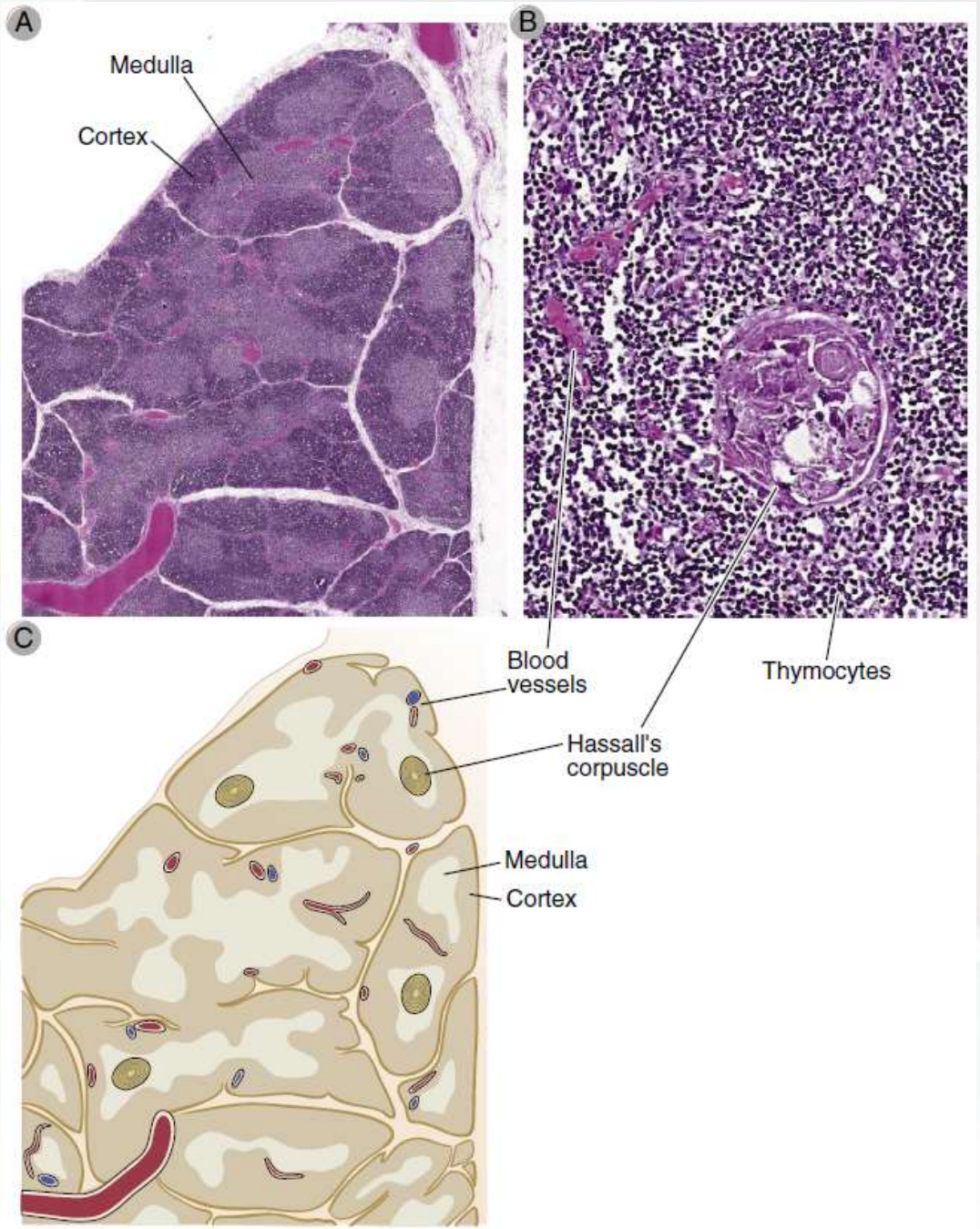
تَوَزُّع اللِّمْفاوِيَّات B و T في مَناطِق مُخْتَلِفة من الأَعْضَاء اللِّمْفِيَّة المُحيطِيَّة





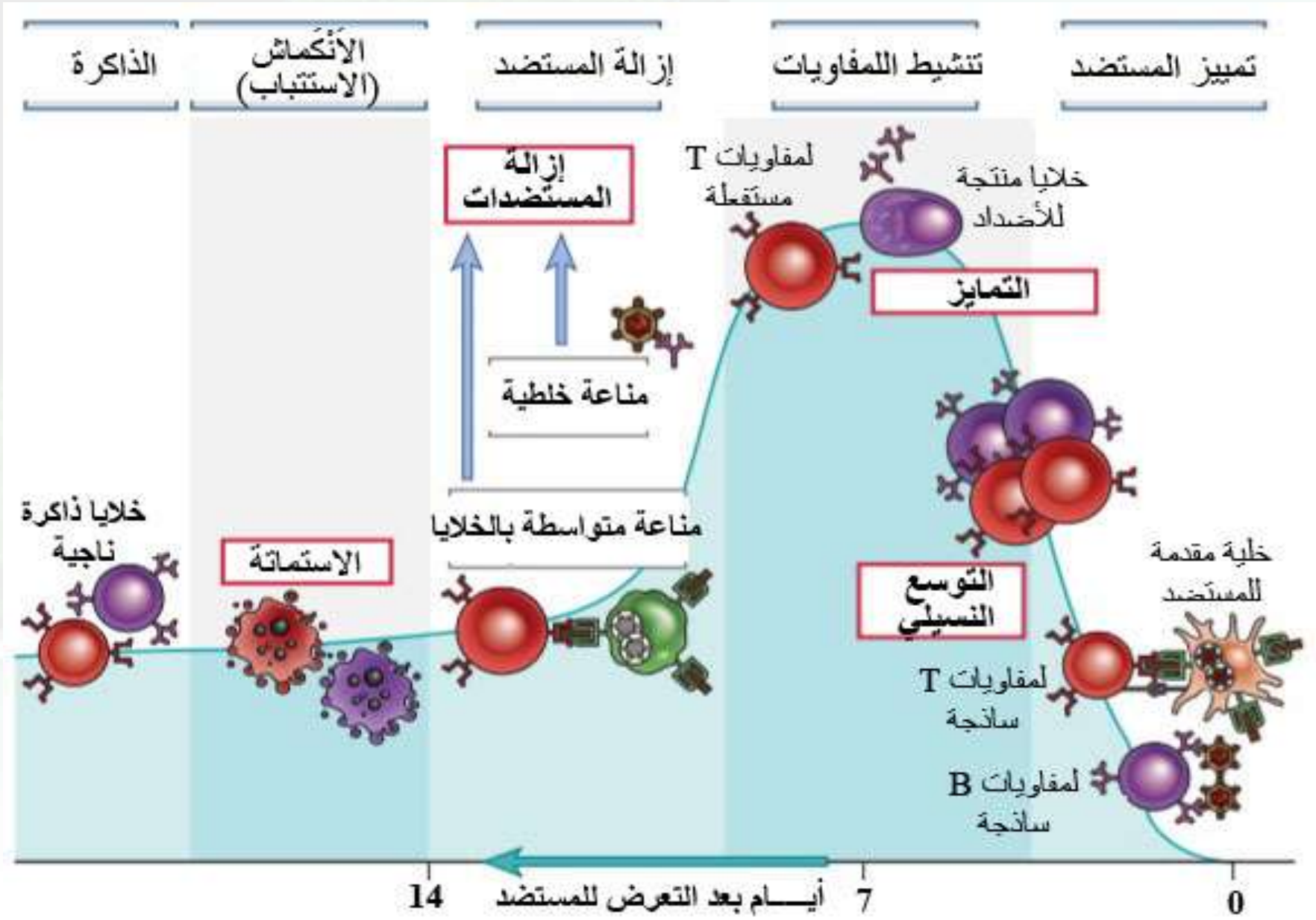
إعَادَة دَّوَرَان اللِّمْفاوِيَّات والـهِجْرَة إلى النُسُج

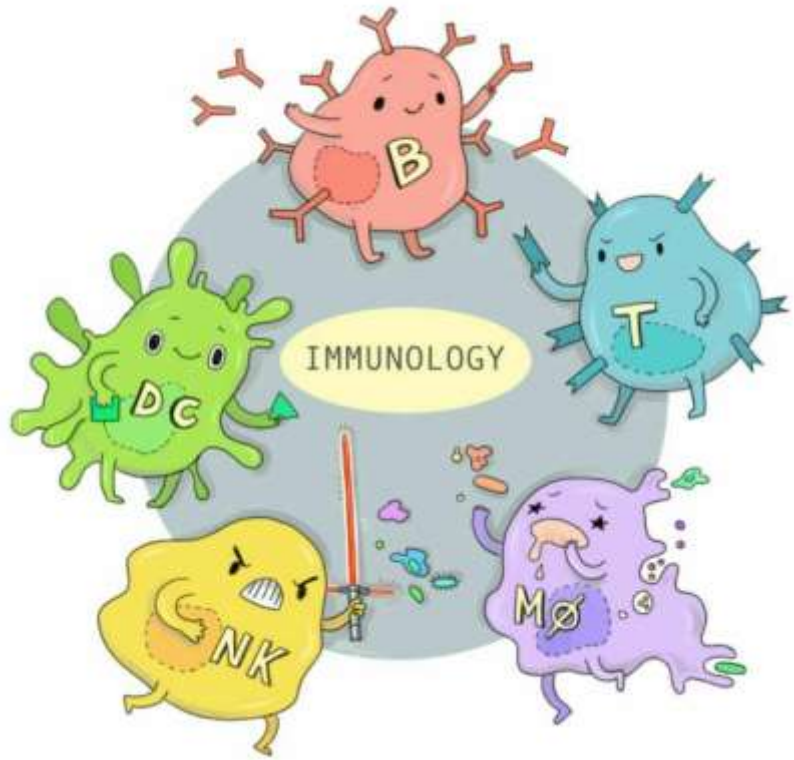



A
Medulla
Cortex
B
Blood vessels
Thymocytes
Hassall's corpuscle
C
Medulla
Cortex

Thymus

مَرَاحِل الاسْتِجابَة المَناعِيَّة التَلاؤُمِية




B
T
IMMUNOLOGY
DC
NK
MØ