جامعة حماة
كلية الصيدلة

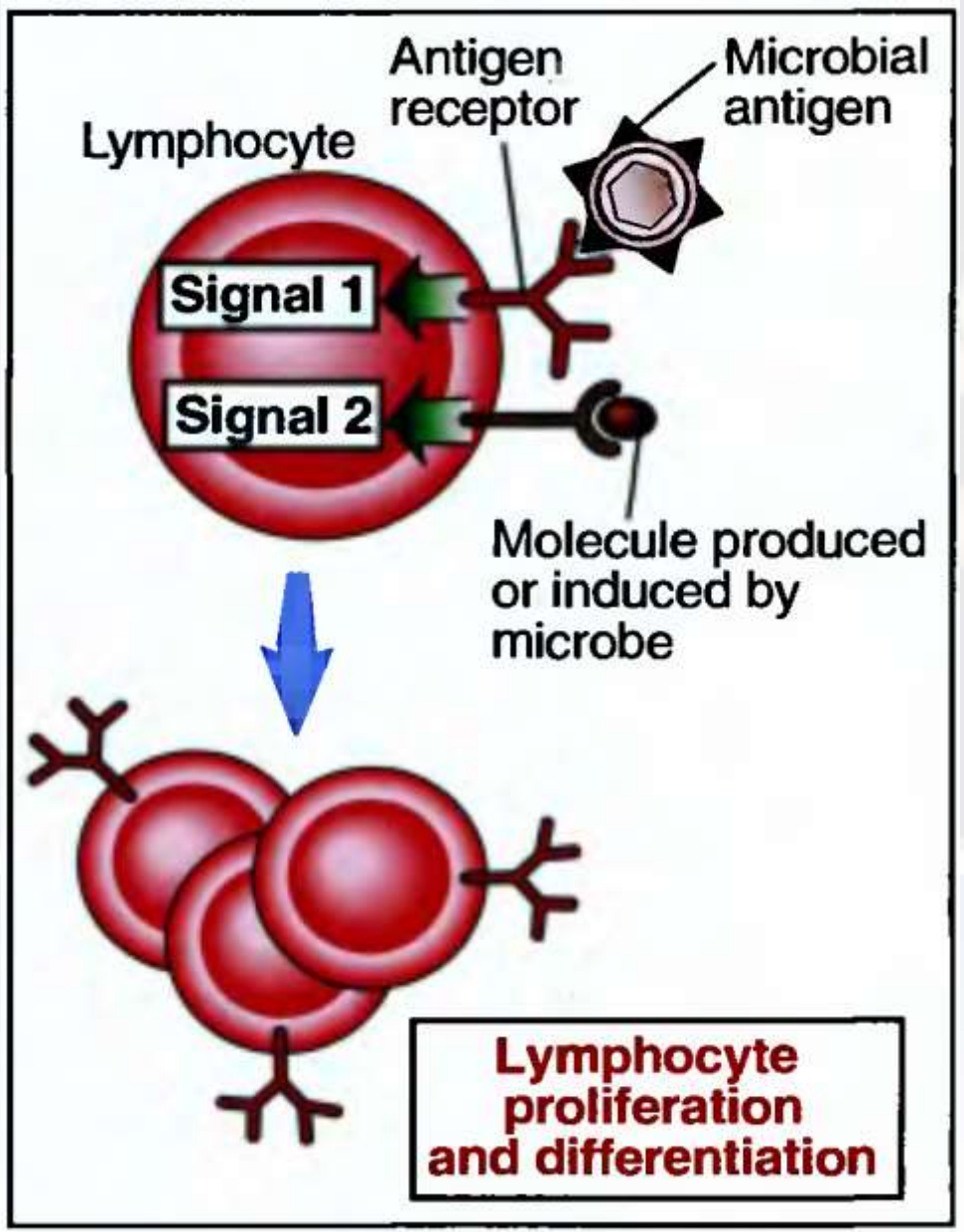
المَناعَة الطَبيعِيّة (المتأصلة)

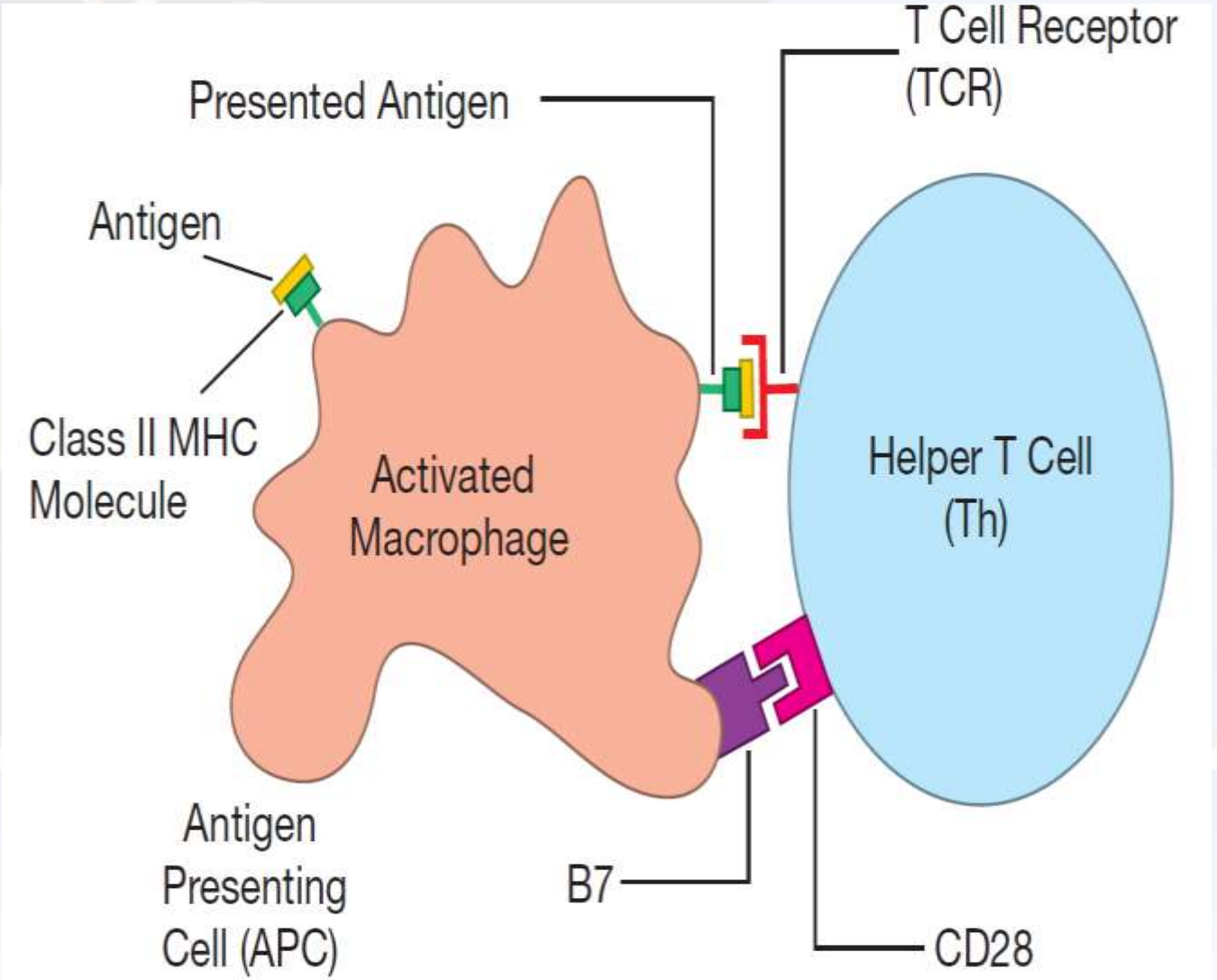
الدِفَاعـات المُبَكِّرة ضِدّ الأَخْمَاج

Innate Immunity

The Early Defense against Infections

المحاضرة الثانية


Antigen receptor
Microbial antigen
Lymphocyte
Signal 1
Signal 2
Molecule produced or induced by microbe
Lymphocyte proliferation and differentiation


T Cell Receptor (TCR)
Presented Antigen
Antigen
Class II MHC Molecule
Activated Macrophage
Helper T Cell (Th)
Antigen Presenting Cell (APC)
B7
CD28

مُقَدِّمَة Introduction

- تُطُّور الكَائِنَات الحيَّة مُتَعَدَّدة الخَلاَيا آلِيَّات مِنْ أَجْلِ :
  - الدِفَاع عن نفسها من الأَخْمَاج المِكْروبيَّة .
  - التَخَلُص من الخَلاَيا المُتَضَرِّرة والمَنْخُورة .
- توجد هذه الآلِيَّات الدِفَاعيَّة التي تم تَطْوِيرها بَاكِرًا مع الكائن الحي وبِشَكْلٍ دَائِم .
- و تكون جَاهِزة لتَمْيِيز المِكْروبَات والخَلاَيا المِيتَة والتَخَلُص منها
- يُعْرَف هذا النَمْط من دِفَاعات الثَوِي بـ "**المَناعَة المتأصلة (الطَبيعِيَّة)**" أو المَناعَة الفِطْرِيَّة أو المَناعَة الخِلْقِيَّة .
- تُشكِّل الخَلاَيا والجُزَيْئَات المَسْؤُولة عن المَناعَة الطَبيعِيَّة "**الجِهَاز المَناعِي الطَبيعِي**" .
- المَناعَة الطَبيعِيَّة هي الخُطْوَة الأُوَّلى الحَاسِمة في الدِفَاع عن الثَوِي ضِد الأَخْمَاج .

General Features and Specificity of Innate Immune Responses النَوْعِيَّة والخَصَائِص العَّامَة للاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة

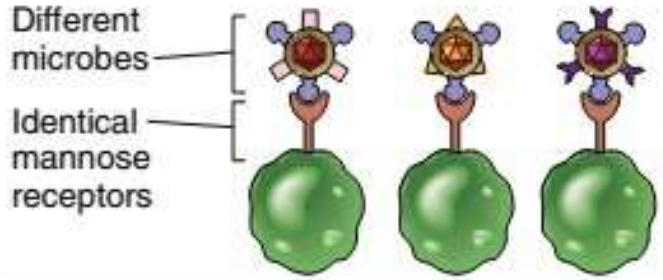
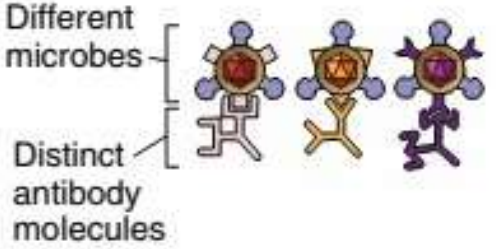
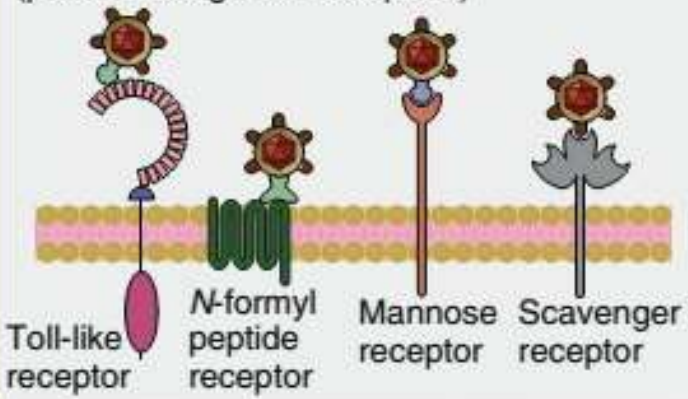
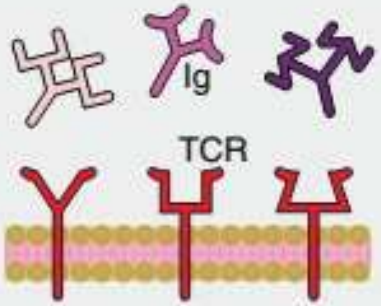
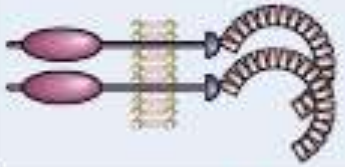
	Innate immunity	Adaptive immunity
Specificity	For structures shared by classes of microbes (pathogen-associated molecular patterns) or damaged cells (damage-associated molecular patterns) 	For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens 
Receptors	Encoded in germline; limited diversity (pattern recognition receptors) 	Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments; greater diversity 
Distribution of receptors	Nonclonal: identical receptors on all cells of the same lineage	Clonal: clones of lymphocytes with distinct specificities express different receptors
Discrimination of normal self and nonself	Yes; healthy host cells are not recognized or they may express molecules that prevent innate immune reactions	Yes; based on selection against self-reactive lymphocytes; may be imperfect (giving rise to autoimmunity)

TABLE 4-3 Pattern Recognition Molecules of the Innate Immune System

Pattern Recognition Receptors	Location	Specific Examples	PAMP/DAMP Ligands
Cell-Associated			
Toll-like receptors (TLRs) 	Plasma membrane and endosomal membranes of dendritic cells, phagocytes, B cells, endothelial cells, and many other cell types	TLRs 1-9	Various microbial molecules including bacterial LPS and peptidoglycans, viral nucleic acids
NOD-like receptors (NLRs)	Cytosol of phagocytes, epithelial cells, and other cells	NOD1/2 NLRP family (inflammasomes)	Bacterial cell wall peptidoglycans Intracellular crystals (urate, silica); changes in cytosolic ATP and ion concentrations; lysosomal damage
RIG-like receptors (RLRs)	Cytosol of phagocytes and other cells	RIG-1, MDA-5	Viral RNA
Cytosolic DNA sensors (CDSs)	Cytosol of many cell types	AIM2; STING-associated CDSs	Bacterial and viral DNA
C-type lectin–like receptors (CLRs)	Plasma membranes of phagocytes	Mannose receptor Dectin	Microbial surface carbohydrates with terminal mannose and fructose Glucans present in fungal cell walls
Scavenger receptors	Plasma membranes of phagocytes	CD36	Microbial diacylglycerides
N-Formyl met-leu-phe receptors	Plasma membranes of phagocytes	FPR and FPRL1	Peptides containing *N*-formylmethionyl residues

Soluble			
Pentraxins	Plasma	C-reactive protein	Microbial phosphorylcholine and phosphatidylethanolamine
Collectins	Plasma	Mannose-binding lectin	Carbohydrates with terminal mannose and fructose
	Alveoli	Surfactant proteins SP-A and SP-D	Various microbial structures
Ficolins	Plasma	Ficolin	*N*-Acetylglucosamine and lipoteichoic acid components of the cell walls of gram-positive bacteria
Complement	Plasma	Various complement proteins	Microbial surfaces

النَوْعِيَّة والخَصَائِص العَامَة للاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة General Features and Specificity of Innate Immune Responses

- إنَّ النَمْطان الرَئيسان لتَفَاعُلات الجِهَاز المَناعِي الطَبيعِي هما :
  - الالْتِهاب .
  - الدِفَاعات المُضَادَّة للفَيْرُوسَات . حيثُ تكون الدِفَاعات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة ضد الفَيْرُوسات في المرحلة داخل الخَلَوِيَّة مُتَواسَطَة بـ:
    ١. الخَلايَا الفاتِكَة الطَبيعِيَّة ((NK بشَكْلٍ رَئيس والتي تقتل الخَلايَا المُصَابة بالفَيْرُوس
    ٢. إنْترفِيرُونَات النَمْط I و IIIالتي تَكْبَح تكَاثُر الفَيْرُوسات ضمن خَلايَا الثَوِي .
- يستجيب الجِهَاز المَناعِي الطَبيعِي عند تكرار الخَمَج بالمِكْروب بنفس الأسلوب عادةً، بينما يستجيب جهَاز المَناعَة التَلاؤُمية بفعَّالِيَّة أكبر عند كل مُقابَلة أو مُوَاجَهَة مُتَتَابعة مع المِكْروب .
- يُميِّز الجِهَاز المَناعِي الطَبيعِي التَرَاكِيب المُشْتَرَكة بين أَصْنَاف مُخْتَلِفة من المِكْروبَات والتي لاتكون موجودة على خَلايَا الثَوِي الطَبيعِيَّة

النَوْعِيَّة والخَصَائِص العَامَة للاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة General Features and Specificity of Innate Immune Responses

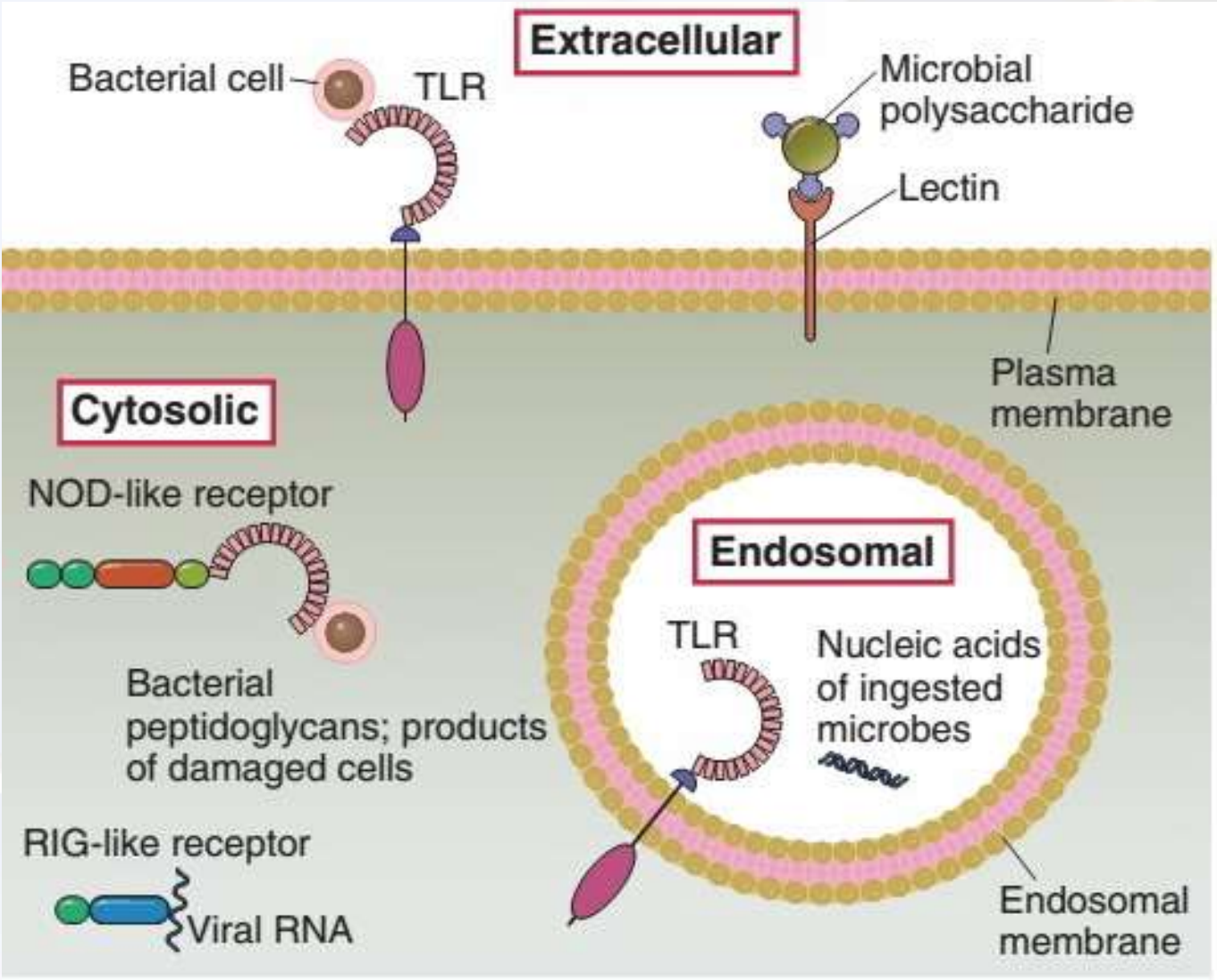
- تسمى الجُزَيئَات التي تُحفِز المَناعَة الطَبيعِيَّة بـ

  - الأَنْمَاط الجُزَيئِيَّة المُرَافِقة للعَامِل الممرض **Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)**
  - الأَنْمَاط الجُزَيئِيَّة المُرَافِقة للضَرَر **Damage -Associated Molecular Patterns (DAMPs).**
  - الأنماط الجزيئية المرافقة للمولدات الحساسية **Allergen-associated molecular patterns (AAMPs)**
  - الأنماط الجزيئية المرافقة للأورام **Tumor-associated molecular patterns (TAMPs)**

- تسمى مُسْتَقْبِلات المَناعَة الطَبيعِيَّة التي تُميّز هذه التَرَاكِيب المُشْتَرَكة بـ:

  - "مُسْتَقْبِلات تَمْيِيز الأَنْمَاط" Pattern Recognition Receptors

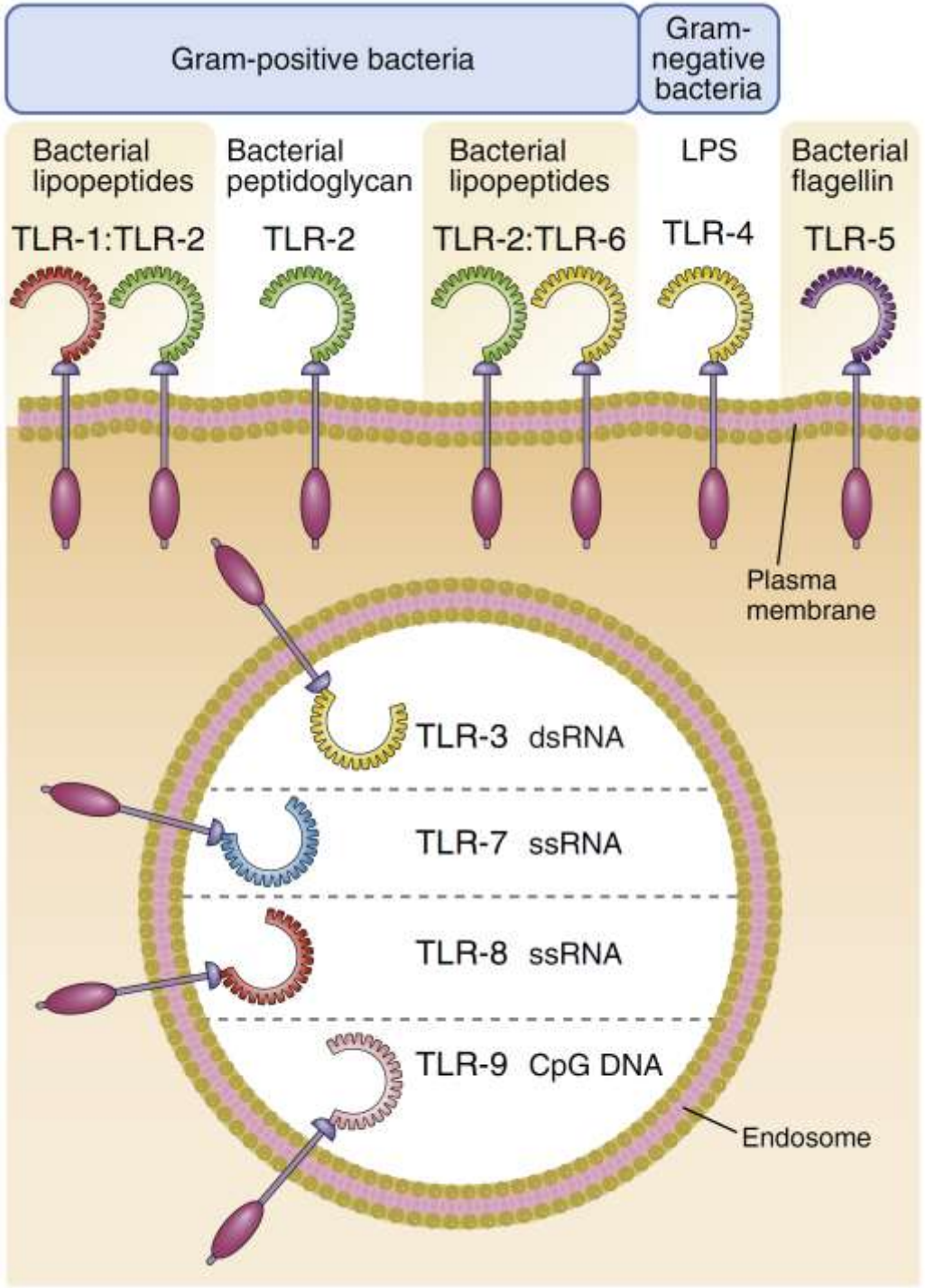
المُسْتَقْبِلاَت الخَلَوِيَّة للمِكْروبَات والخَلاَيا المُتَضَرِّرة Cellular Receptors For Microbes and Damaged Cells



المَوَاضِع الخَلَوِيَّة لمُسْتَقْبِلاَت الجِهَاز المَناعِي الطَبيعِي

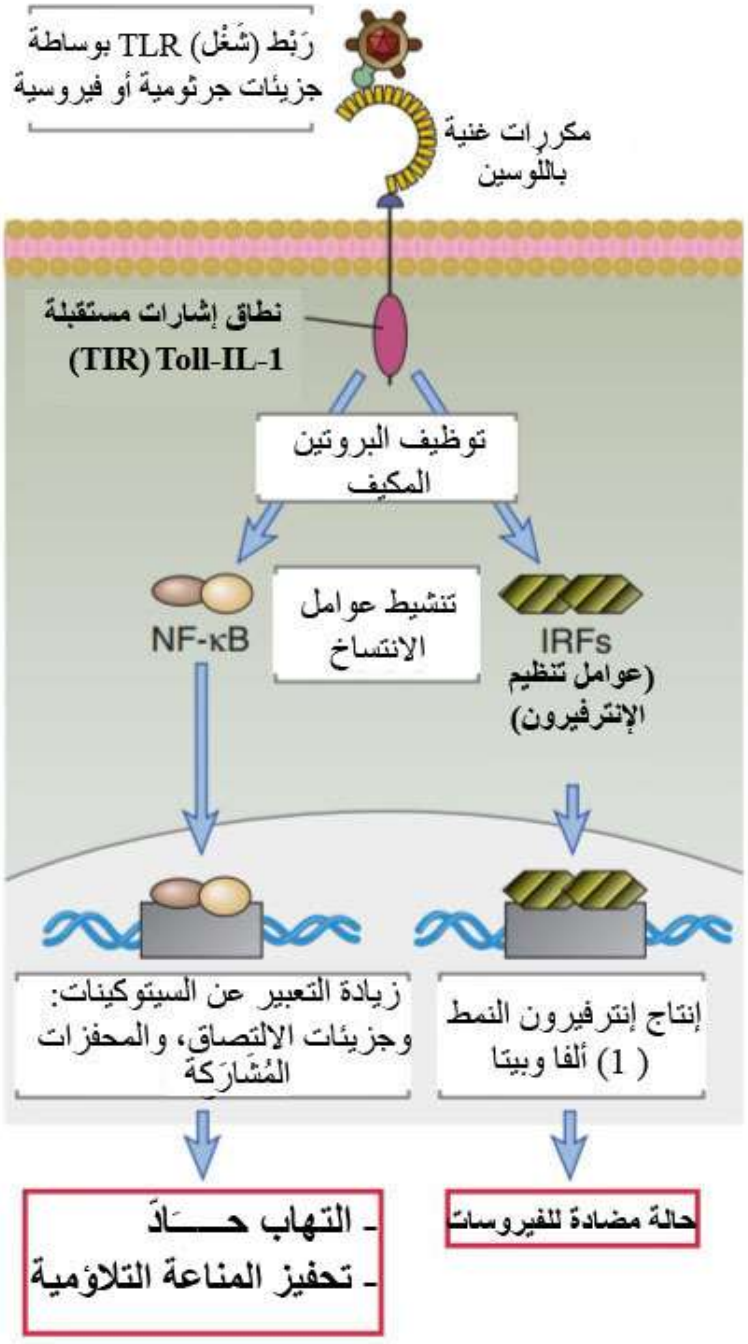
- يُعَبَّر عنها على الخَلاَيا البَلْعَمِيَّة والخَلاَيا التَغَصُّنِيَّة وأَنْواع أُخْرَى من الخَلاَيا بما فيها اللِّمْفاوِيَّات والخَلاَيا الظِهارِيَّة والخَلاَيا البِطانِيَّة .
- توجد بعض هذه المُسْتَقْبِلاَت على سُطُوح الخَلاَيا ، وبعضها الأخر يمكن أن يوجد في الشَبَكَة الهَيولِيَّة الباطِنَة في الحُوَيصِلات (الجُسَيْمَات الداخِلِيَّة) التي تُبْتَلع ضمنها النَواتِج المِكْروبِيَّة، يبقى بعضها في العُصارَة الخَلَوِيَّة حَيْثُ تعمل كحاسَّات للمِكْروبَات الهَيولِيَّة Sensors .

بنية ونَوْعِيَّة المُسْتَقْبِلاَت شَبِيهة الـ Toll



الوَظَائِف الإِشْعَارِيَّة للمُسْتَقْبِلَات شَبِيهة الـ Toll

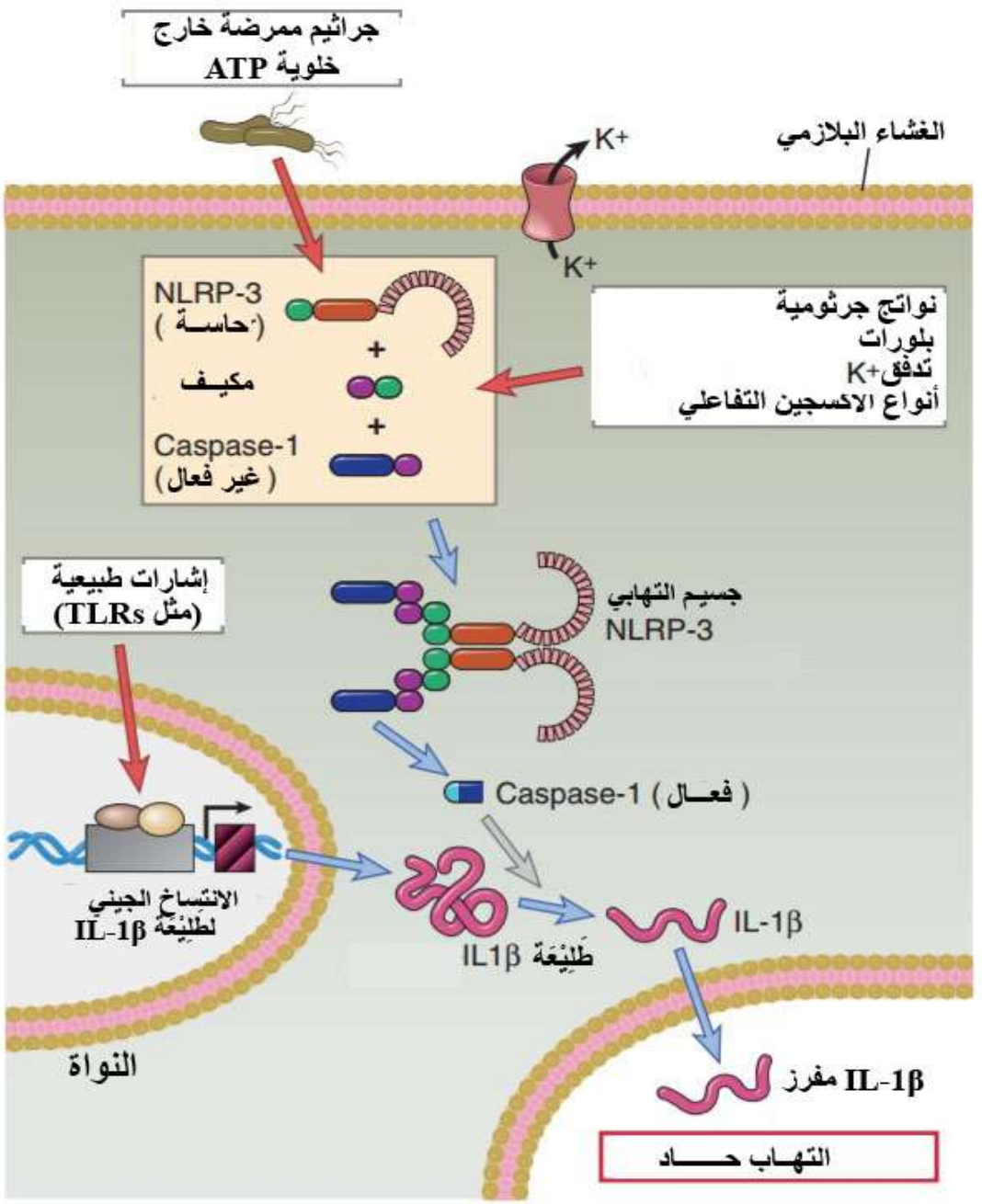
إنَّ الإِشَارَات النَاتِجة عن رَبْط (شَغْل) TLRs تُنْشّط عَوَامِل الاِنْتِساخ التي تحفز تَعْبير الجينَات المُرمّزَة للسيتوكينَات، والإنزيمَات، وبرُوتينَات أُخْرَى مَسْؤُولة عن الوَظَائِف المُضَادَّة للمِكْرُوبَات للخلايَا البَلعَمِيَّة المُنْشّطَة وخَلايَا أُخْرَى.



المُسْتَقْبِلَات شَبِيهة الـ NOD والجُسَيْمَات الالْتِهابيَّة

NOD-Like Receptors and the Inflammasome

- عائلة كَبيرة من مُسْتَقْبِلات العُصارَة الخَلَوِيَّة التي تُميّز DAMPs وَ PAMPs في الهيولى .
- إحدى أَنْواع NLRs المُمَيَّزة والأُنْمُوذَجيَّة تسمى NLRP-3 والتي تسْتَشْعِر وجود النَواتِج المِكْروبيَّة . والمَوَّاد التي تَدُلّ على تَضَرُّر ومَوْت الخَلايا (ATP) وبلورات حَمْض البَول، والتغيرات في تركيز (K+) دَاخِل الخَلَوِيَّة، و بلورات الكوليسْتيرول، والحُمُوض الدهنية الحرة .
- حُدُوث الطفرات في مُكَوّنات الحَاسَّة للجُسَيْمَات الالْتِهابيَّة تعد سببًا لأمراض نادرة لكنها شديدة تسمى المُتَلازَمة الالْتِهابيَّة ذاتيَّة المَنْشَأ Autoinflammatory Syndrom التي تتصف بالْتِهابات تِلقائيّة وغير منضبطة .



الجُسَيْمَات الالْتِهابيَّة

دور الجُسَيْمَات الالْتِهابيَّة في بعض الأمراض

- حُدُوث الطفرات في مُكوّنات الحَاسَّة للجُسَيْمَات الالْتِهابيَّة هي سببًا لأمراض نادرة لكنها شديدة تسمى المُتَلازِمَة الالْتِهابيَّة ذاتيَّة المنْشَأ Autoinflammatory Syndrom التي تتصف بالْتِهابات تِلقائِيّة وغير منضبطة .
- ينتج النّقرس –داءْ المفاصِل الشَائع–عن ترسُب بلّورات اليُورات ومن ثم حُدُوث الْتِهاب فيما بعد يُعْتَقَد أنّه يمكن أن يكون مُتَواسَط بتَمْييز الجُسَيْمَات الالْتِهابيَّة لليُورات وإنْتاج IL-1β
- يمكن أن تساهم الجُسَيْمَات الالْتِهابيَّة في:
  - التَصَلُّب العَصيدِي Atherosclerosis والذي يكون الالْتِهاب فيه ناتج عن بلّورات الكوليسْتيرول
  - والسُّكَّري النَمْط ٢ المُتَرافِق مع السِمْنَة والذي يُنْتَج فيه /IL-1/عند تَمْييز الشُحُوم والذي يمكن أن يُساهِم في مُقاوَمة النُسُج للأنسُولين .
- إنَّ *NOD-2* هي NLR نَوْعِيَّة للببْتيدات الجُرْثومِيَّة التي تدخل إلى العُصارَة الخَلَوِيَّة، وعَدَّد من جِينات *NOD2* مُتَعَدَّدة الأَشْكال تكون مُتَرافِقة مع داءْ الأَمْعاء الالْتِهابي .

مُسْتَقْبِلاَت خَلَوِيَّة أُخْرَى في المَناعَة الطَبيعِيَّة

Other Cellular Receptors of Innate Immunity

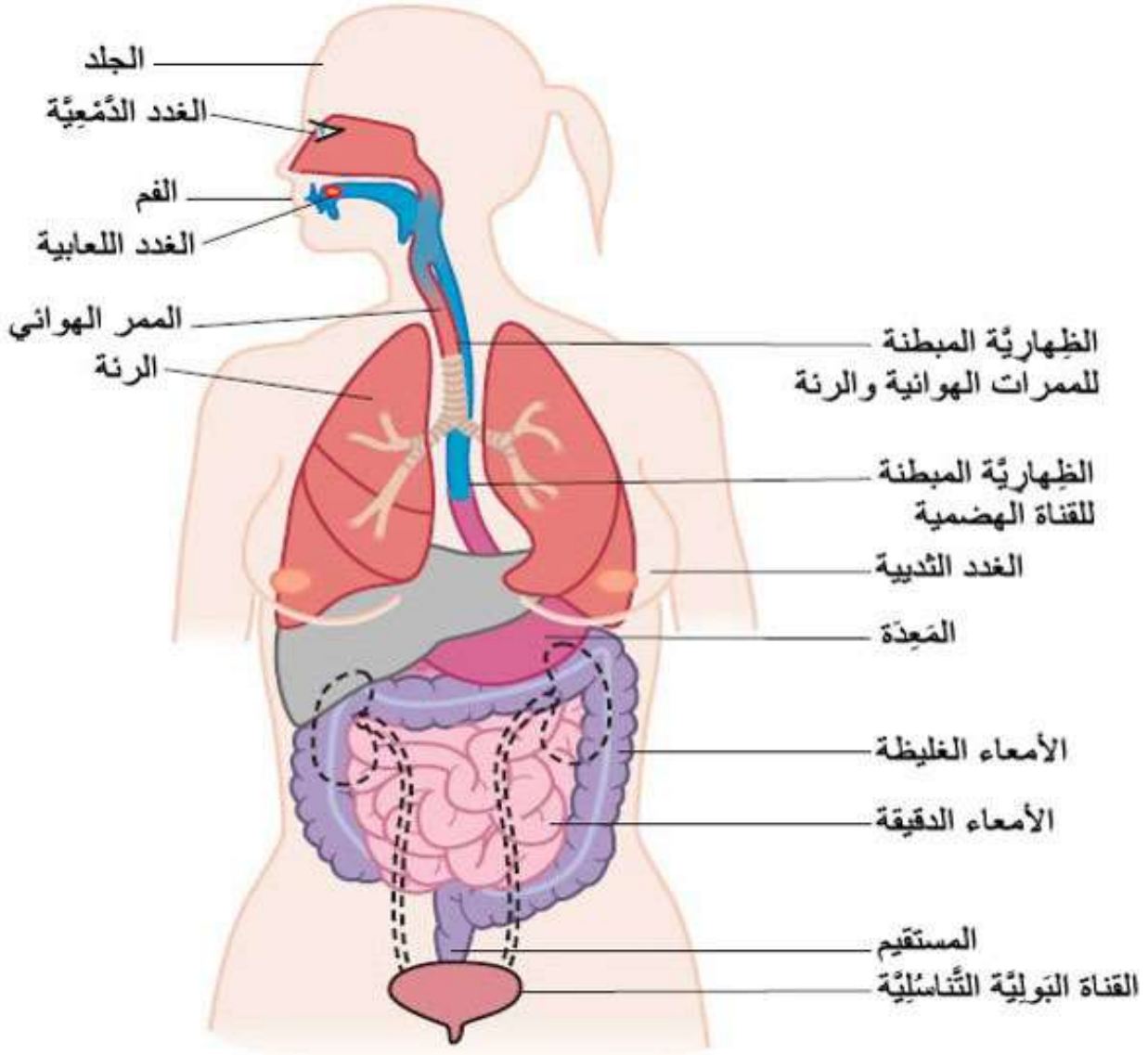
- تُميّز مُسْتَقْبلاَت هَيولِيَّة عديدة الحُمُوض النَوَوِيَّة الفَيْرُوسيَّة أو البِبْتيدات الجرثومية.
  - تُميّز عائلة المُسْتَقْبلاَت شَبيهة الـ RIG (RLR) (مُسْتَقْبلاَت هَيولِيَّة) الحَمْضُ النَّوَوِيّ الرّيبي RNA الفَيْرُوسي
  - المُسْتَقْبلاَت السَّطْحِيَّة الخَلَوِيَّة التي يُعبَّر عنها لدى الخَلاَيا البَلْعَمِيَّة تُميّز البِبْتيدات التي تبدأ بالفُورْميل مِثيونين–N النَوْعِيَّة للبرُوتينَات الجُرْثومِيَّة.
  - مُسْتَقْبلاَت الِليكْتين (المُميّزة للسُّكُرِيَّات) نوعية لـ:
    - للغليكان في الفُطْرِيَّات وتسمى هذه المُسْتَقْبلاَت دِيكتينات Dectins.
    - لثُمَالاَت المانُوَز الانْتِهائِيَّة (تسمى مُسْتَقْبلاَت المانُوَز)؛ وهي مَسْؤُولة عن بلعمة الفُطْرِيَّات والجَراثيم وعن الاِسْتِجابَة الالْتِهابيَّة نَحْوَ هذه العَوامِل المُمْرِضة.

مُكَوِّنات المَناعَة الطَبيعِيَّة Components of Innate Immunity

مُكَوِّنات الجِهَاز المَناعِي الطَبيعِي هي:

- الحوائل التشريحية والخَلايَا الظِهارِيَّة .
- الخَلايَا الخفيرة في النُسُج والعدلات (البَلاَعِم، والخَلايَا التَغَصُّنِيَّة، وخَلايَا أُخْرَى) .
- الخَلايَا NK.
- بروتينَات البلازما .

الحوائل التَشْريحيّة ضِدّ الخَمَج Anatomical Barriers to Infection



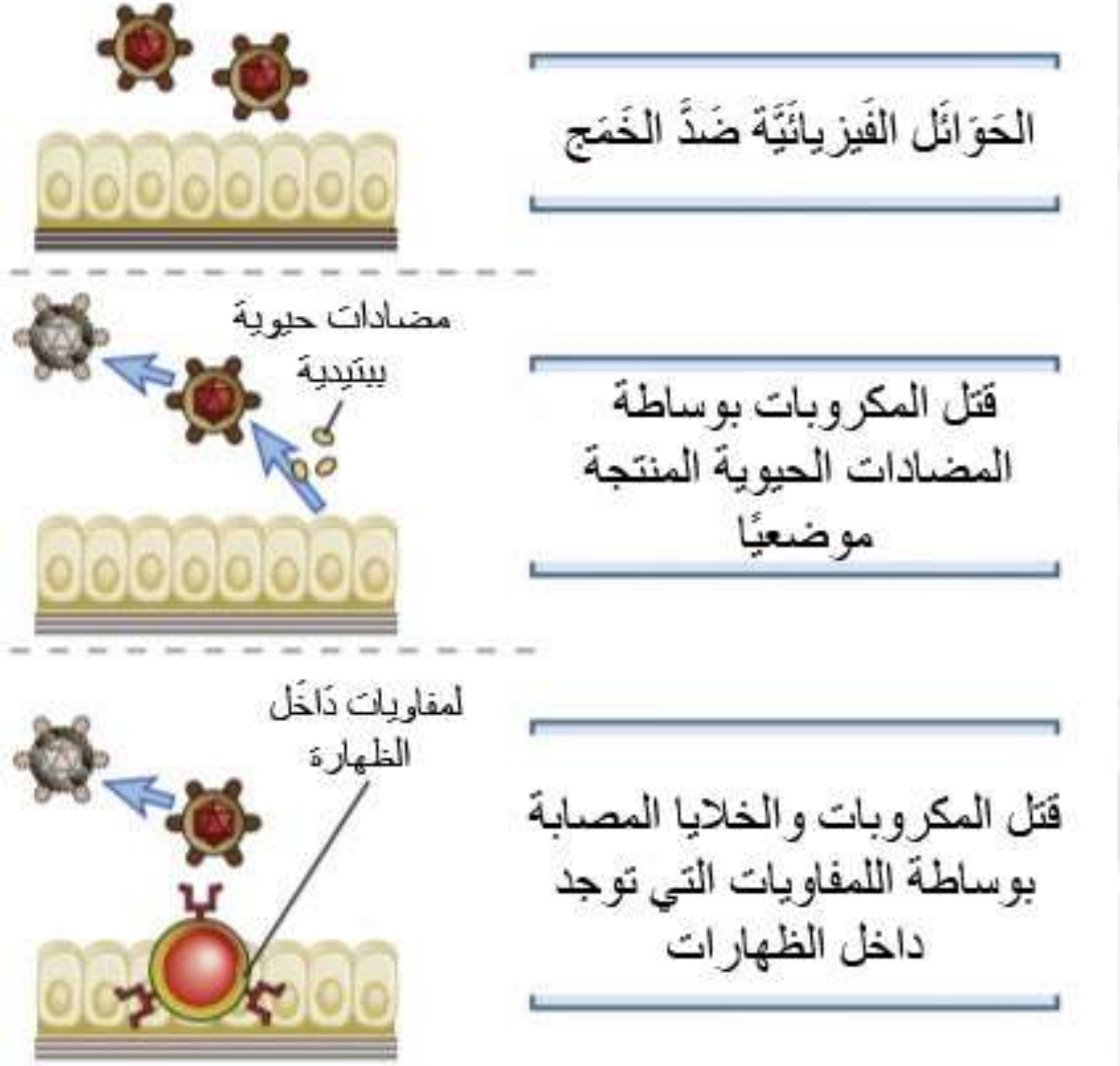
الشكل 2.3: الجلد والحوائل الظهارية الأخرى ضِدّ الخَمَج

الحوائل التَشْريحيّة ضِدّ الخَمَج Anatomical Barriers to Infection

الجلد والحوائل التَشْريحيّة الأخرى ضِدّ الخَمَج	
العضو أو النسيج	الآليات الطبيعية الواقية للجلد/الظهارية
الجلد	البتيدات المضادة للمِكروبات، الحموض الدهنية في الإفرازات الدهنية
الفَم والقناة الهضمية العلوية	الإنزيمات، البتيدات المضادة للمِكروبات، كَنْس السطح بوساطة الانْسِياب التوجيهي للسوائل نحو المعدة
المَعِدَة	pH المنخفضة، الإنزيمات الهاضمة، البتيدات المضادة للمِكروبات، جريان السوائل نحو الأمعاء
الأمعاء الدقيقة	الإنزيمات الهاضمة، البتيدات المضادة للمِكروبات، جريان السوائل نحو الأمعاء الغليظة
الأمعاء الغليظة	يتنافس النبيت المعوي الطبيعي مع المِكروبات الغزوية، يتم طرد البرَاز/السوائل عبر المستقيم
الممرات الهوائية والرئتين	تقوم الأَهْداب بكَنْس المخاط إلى الخارج، السعال، العُطاس يطرد المخاط، البلاعم السنخية في الرئتين
القناة البولية التناسلية	الشَطْف بوساطة البول، التَجْمِيع بوساطة المُوسين البولي (المخاط)؛ انخفاض الـ pH، البتيدات والبروتينات المضادة للمِكروبات في الإفرازات المهبلية
الغدد اللعابية والدمعية والثَّدْيِيَّة	الشَطْف بوساطة المفرزات، البتيدات والبروتينات المضادة للمِكروبات في الإفرازات

وَظَائِف الظِهَارَات في المَناعَة الطَبيعِيَّة

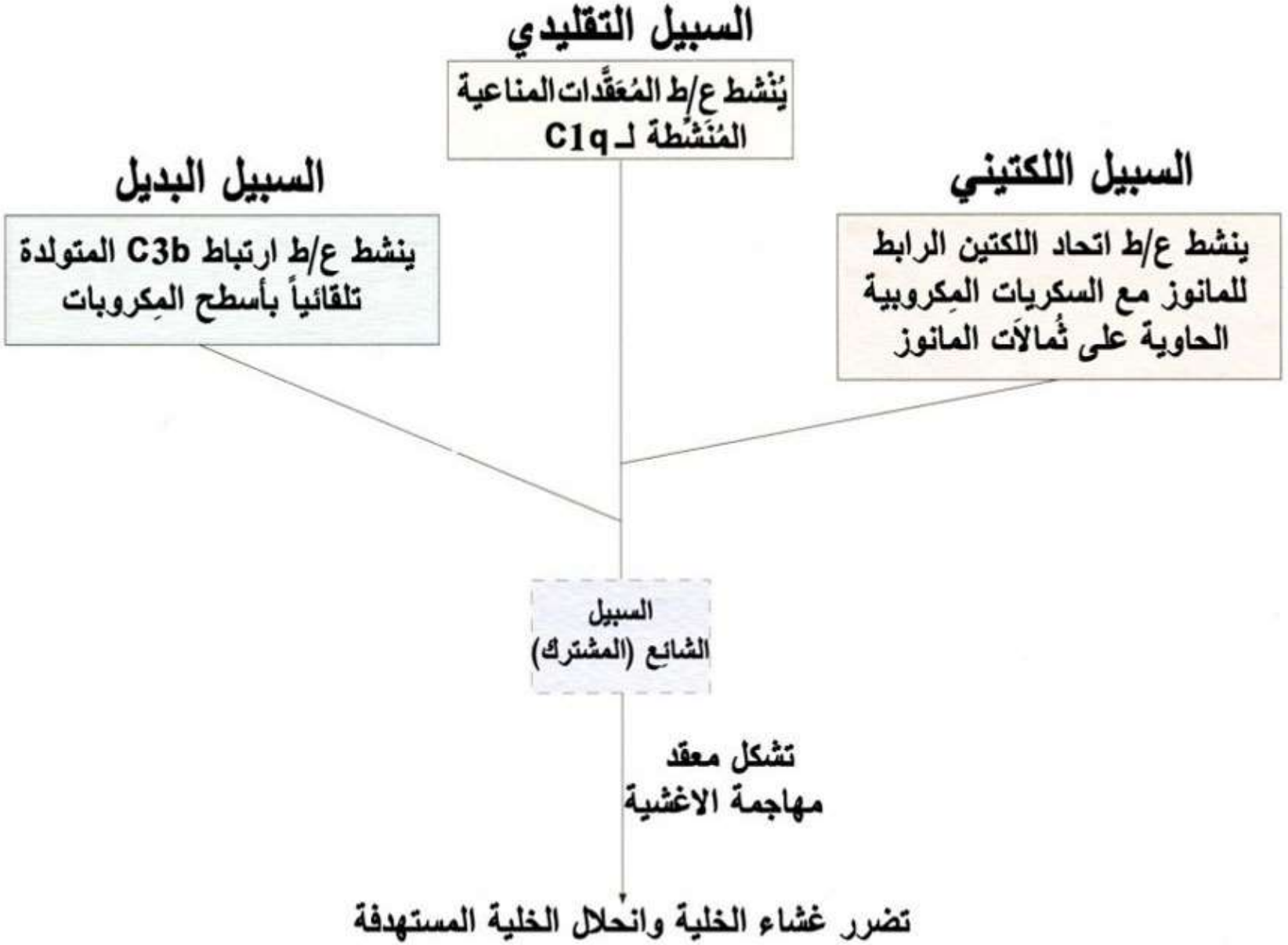
- مُبَطنة بظِهارَات مُسْتَمِرَّة تعرقل فيزيائيًا دُخول المِكْروبَات .
- تُنْتِج الخَلايَا الظِهارِيَّة أيضًا مُضادَّاتٌ حَيَوِيَّة بِبْتيديَّة تَقْتُل المِكروبات هي الديفينسينات Defensins والكاثيلسيدينات Cathelicidins .
- تحتوي لِمْفاوِيَّات تسمى اللِّمْفاوِيَّات T دَاخِل الظِهارَات Intraepithelial T lymphocytes



مَنْظُومَة المُتَمِّمَة Complement System

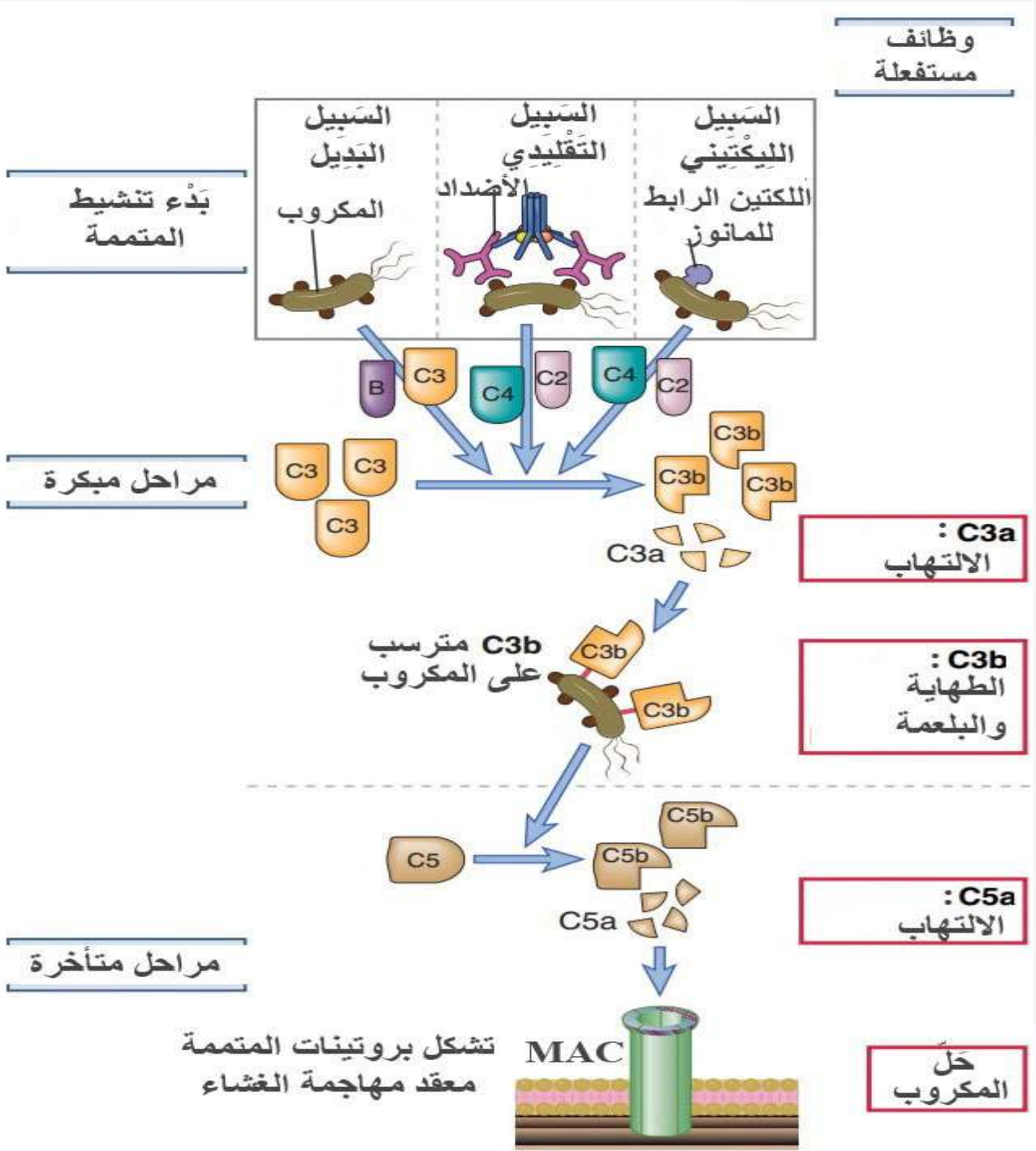
- مَنْظُومَة المُتَمِّمَة هي مَجْمُوعَة من البرُوتِينَات (٢٠) الجَوَّالة والبرُوتِينَات المرتبطة بالغِشَاء:
  - لها دَوْرٌ هامٌ في الدِفَاع عن الجِسْم من المِكْروبَات.
- العديد من برُوتِينَات المُتَمِّمَة هي إنْزِيمَات حَالَّة للبرُوتِين.
- يؤدي تَنْشِيط المُتَمِّمَة إلى التَنْشِيط المُتَلاحِق لهذه الإنْزِيمَات والذي يسمى أحيانًا بالشَلَّال الإنْزِيمي Enzymatic Cascade

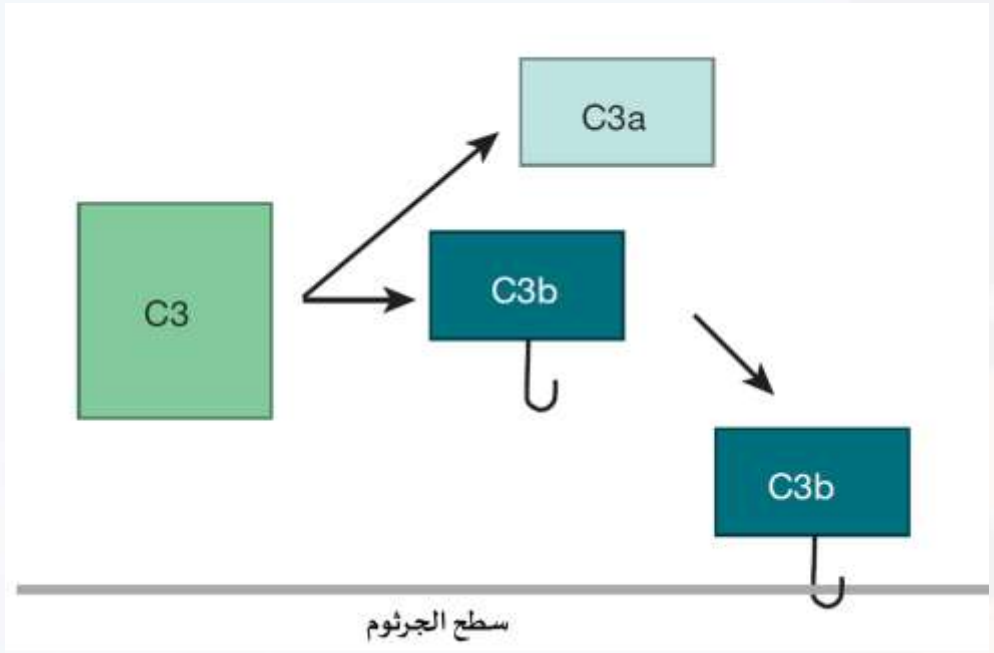
سُبُل تَنْشِّيط المُتَمِّمَة

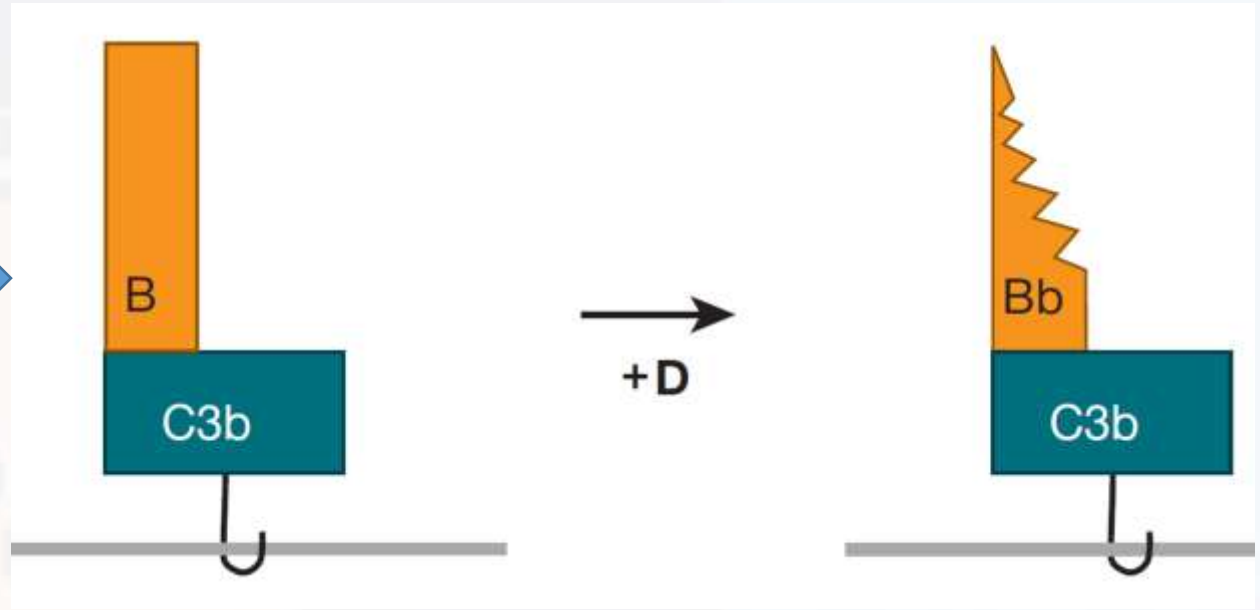


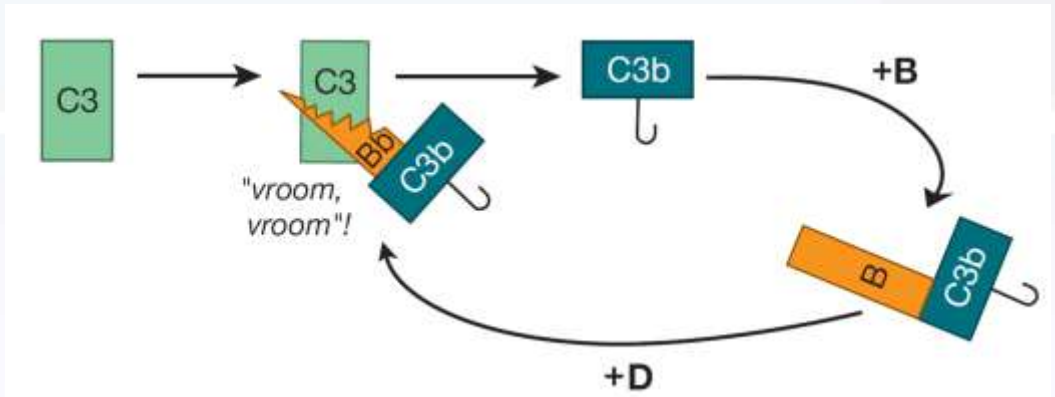
تنشيط المتممة عبر السبيل التقليدي والبديل واللكتيني. تشكل معقدات مناعية (أضداد مرتبطة بالمستضدات) تنشط السبيل التقليدي. الأسطح المِكروبية تنشط السبيل البديل والسكريات المِكروبية يمكن أن تنشط سبيل اللكتين تبدأ طريقتي التنشيط الأخيرتين بدون الحاجة إلى الأضداد.

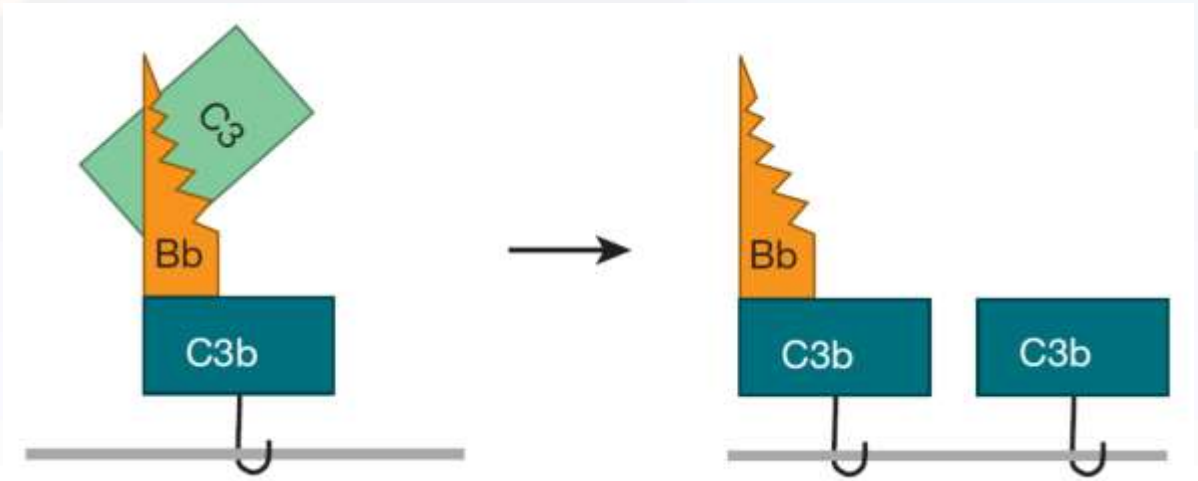
سُبُل تَنْشِّيط المُتَمِّمَة

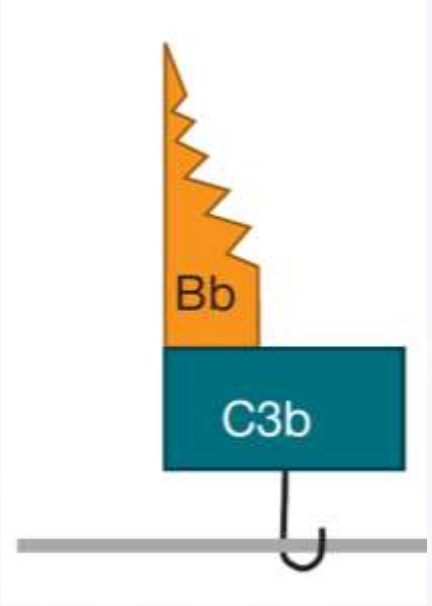


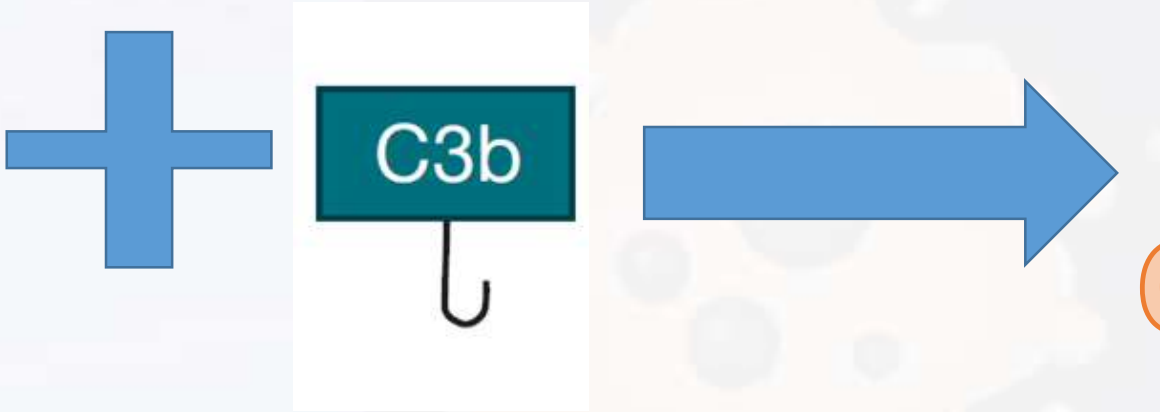

C3a
C3
C3b
C3b
سطح الجرثوم


B
C3b
+D
Bb
C3b

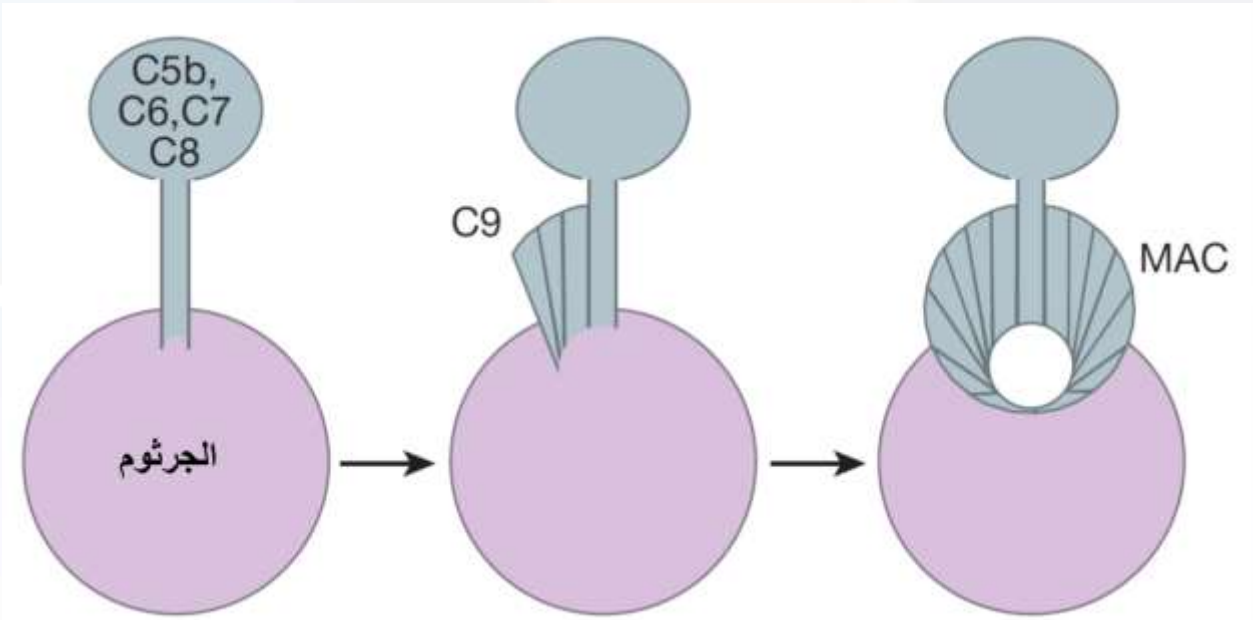

C3
C3
Bb
C3b
"vroom, vroom"!
C3b
+B
B
C3b
+D


C3
Bb
C3b
Bb
C3b
C3b

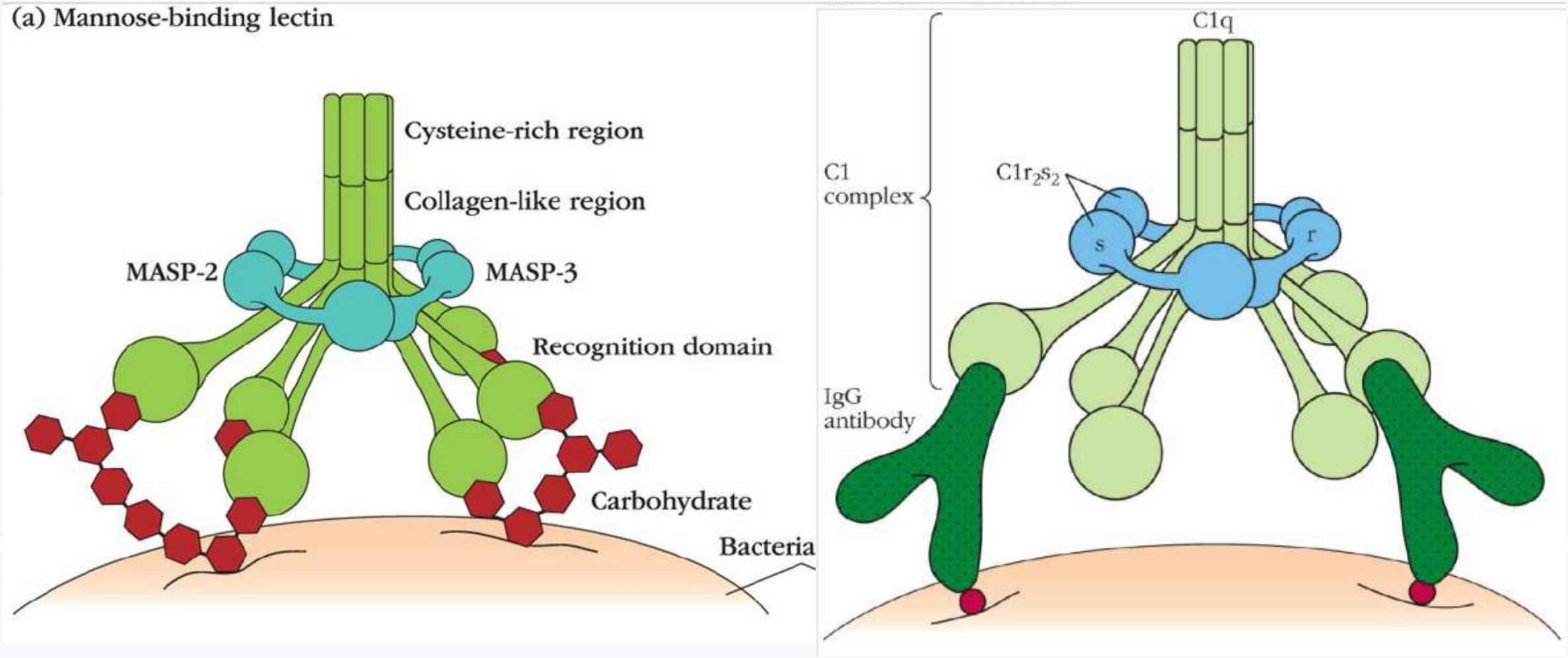




C5
Convertase



Soluble			
Pentraxins	Plasma	C-reactive protein	Microbial phosphorylcholine and phosphatidylethanolamine
Collectins	Plasma	Mannose-binding lectin	Carbohydrates with terminal mannose and fructose
	Alveoli	Surfactant proteins SP-A and SP-D	Various microbial structures
Ficolins	Plasma	Ficolin	*N*-Acetylglucosamine and lipoteichoic acid components of the cell walls of gram-positive bacteria
Complement	Plasma	Various complement proteins	Microbial surfaces


(a) Mannose-binding lectin
Cysteine-rich region
Collagen-like region
MASP-2
MASP-3
Recognition domain
Carbohydrate
Bacteria
C1q
C1 complex
$C1r_2s_2$
s
r
IgG antibody

وَظَائِف مَنْظُومَة المُتَمِّمَة

- تُغْلِف C3b المِكْروبَات وتُعْزز ربطها بالخَلايَا البَلْعَمِيَّة بوَسَاطة مُسْتَقْبلات C3b التي يُعبَّر عنها على الخَلايَا البَلْعَمِيَّة.
  - ✓ تغليف المِكْروبَات بجُزَيْئَات يتم تَمْييزها بوَسَاطة المُسْتَقْبلات على الخَلايَا البَلْعَمِيَّة

(from the Greek word for “to make tasty”) **Opsonization** بـ "الطِهَاية"

بعض شُدَف برُوتِينَات المُتَمِّمَة الحَالَّة للبرُوتِين خاصة C5a و C3a هي جَوَاذِب كِيمْيائِيَّة للكُرَيَّات البَيضَاء

- ✓ تُعْزز **الالْتِهاب** عند مَقَرّ تَنْشِيط المُتَمِّمَة.

- يبلغ تَنْشِيط المُتَمِّمَة ذروته بتشكل مُعَقَّد برُوتيني (**MAC**) **M**embrane **A**ttack **C**omplex
  - ✓ ينغرز في الغِشَاء الخَلَوي المِكْروبي مما يؤدي إلى حُدُوث خلل في نَفوذِيَّة الغِشَاء ويسبب إما اِنْحِلاَل تَناضُحِي أو اسْتِماتَة المِكْروب.

C

Plasma proteins

Protein	Plasma concentration	Function
C1 inhibitor (C1 INH)	200 µg/ml	Inhibits C1r and C1s serine protease activity
Factor I	35 µg/ml	Proteolytically cleaves C3b and C4b
Factor H	480 mg/ml	Causes dissociation of alternative pathway C3 convertase subunits Cofactor for Factor I–mediated cleavage of C3b
C4 binding protein (C4BP)	300 µg/ml	Causes dissociation of classical pathway C3 convertase subunits Cofactor for Factor I–mediated cleavage of C4b

Membrane proteins		
Protein	Distribution	Function
Membrane cofactor protein (MCP, CD46)	Leukocytes, epithelial cells, endothelial cells	Cofactor for Factor I–mediated cleavage of C3b and C4b
Decay accelerating factor (DAF)	Blood cells, endothelial cells, epithelial cells	Blocks formation of C3 convertase
CD59	Blood cells, endothelial cells, epithelial cells	Blocks C9 binding and prevents formation of the MAC
Type 1 complement receptor (CR1, CD35)	Mononuclear phagocytes, neutrophils, B and T cells, erythrocytes, eosinophils, FDCs	Causes dissociation of C3 convertase subunits Cofactor for Factor I–mediated cleavage of C3b and C4b

بروتينات بلازمية أخرى في المناعة الطبيعية Other Plasma Proteins of Innate Immunity

- الكوليكتينات Collectins بروتينات جوالة مسؤولة عن الدفاع عن الجسم ضد الأخماج من أهمها .

- الليكتين الرابط للمانوز MBL: يميز السكريات المكروبية ويغلف المكروبات من أجل البلعمة أو تنشيط شلال المتممة (السبيل الليكتيني) .

- البروتينات الفاعلة بالسطح Surfactant: تحمي المسالك الهوائية من الخمج .

- البروتين التفاعلي – C C-reactive protein (CRP): الطهاية و تنشيط سبيل المتممة التقليدي .

- تزداد مستوياتها بسرعة بعد الخمج .

✓ تسمى هذه الاستجابة الواقية بـ "استجابة الطور الحاد" **Acute-phase Response** نحو الخمج .

سِيتُوكِينَات المَنَاعَة الطَبيعِيَّة Cytokines of Innate Immunity

- اِسْتِجَابَةً للمِكْرُوبَات تُفْرِز «الخَلَايَا التَغَصُّنِيَّة والبَلَاعِم» وخَلَايَا أُخْرَى برُوتِينَات ذوَّابَة «سِيتُوكِينَات»

أهم وظائفها:

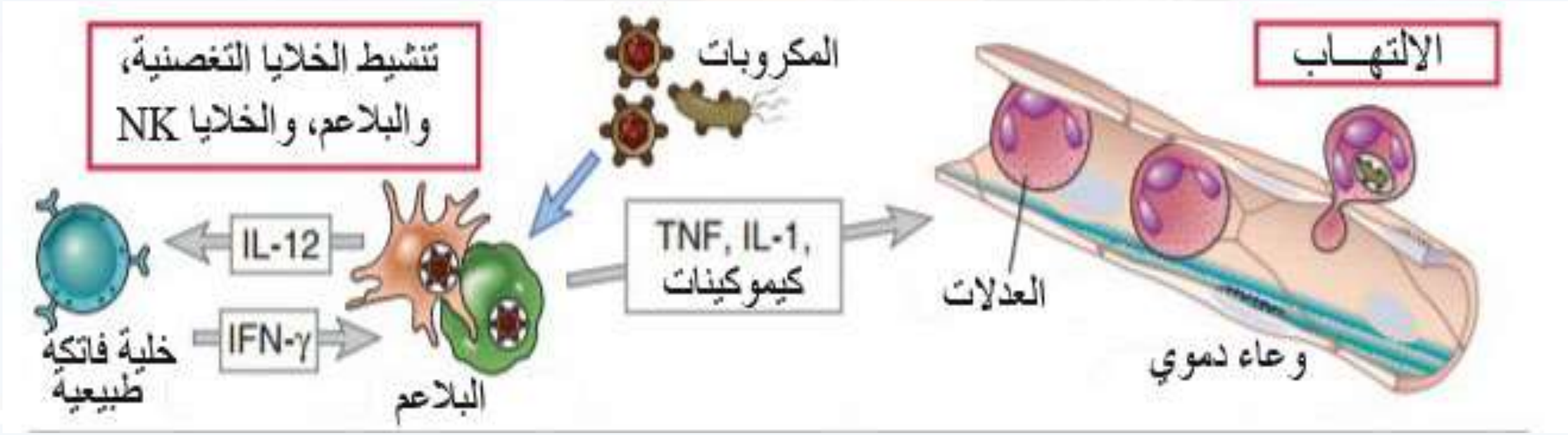
- تَتَوَاسط التَفَاعُلَات المناعية والالْتِهابيَّة.
- مَسْؤُولة عن الاتّصَالات (الإشْعَارَات) بين الكُرَيَّات البَيضَاء وبين الكُرَيَّات البَيضَاء والخَلَايَا الأُخْرَى.

- معظمها يسمى أيضًا بـ "الإِنْتَرلُوكِينات" Interleukins.
- المُنَبِّهَات المؤدية لإِفْرَاز السِيتُوكِين هي: تَمْيِيز المُكَوِّنَات الجُرْثُومِيَّة أو الجُزَيئَات الفَيْرُوسيَّة بوَسَاطة TLRs

سِيتُوكِينَات المَناعَة الطَبيعِيَّة Cytokines of Innate Immunity

- تُفْرَز السِيتُوكِينَات بكميات ضَئِيلة، وترتبط بالمُسْتَقْبِلاَت قوية الأُلْفَة على الخَلاَيا المُسْتَهْدَفة .
  - تَأْثِير ذاتِي الإِفْرَاز Autocrine:
  - تَأْثِير نَظِير صَمَّاوِي Paracrine:
  - تَأْثِير صَمَّاوِيّ [دَاخِلي الإِفْرَاز] Endocrine

سِيتُوكِينَات المَناعَة الطَبيعِيَّة Cytokines of Innate Immunity



Ⓑ

Cytokine	Principal cell source(s)	Principal cellular targets and biologic effects
Tumor necrosis factor (TNF)	Macrophages, T cells	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Neutrophils: activation Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute-phase proteins Muscle, fat: catabolism (cachexia) Many cell types: apoptosis
Interleukin-1 (IL-1)	Macrophages, endothelial cells, some epithelial cells	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute phase proteins T cells: T_H17 differentiation
Chemokines	Macrophages, dendritic cells, endothelial cells, T lymphocytes, fibroblasts, platelets	Leukocytes: increased integrin affinity, chemotaxis, activation
Interleukin-12 (IL-12)	Dendritic cells, macrophages	NK cells and T cells: IFN-γ production, increased cytotoxic activity T cells: T_H1 differentiation
Interferon-γ (IFN-γ)	NK cells, T lymphocytes	Activation of macrophages Stimulation of some antibody responses
Type I IFNs (IFN-α, IFN-β)	IFN-α: Dendritic cells, macrophages IFN-β: Fibroblasts	All cells: antiviral state, increased class I MHC expression NK cells: activation
Interleukin-10 (IL-10)	Macrophages, dendritic cells, T cells	Macrophages, dendritic cells: inhibition of IL-12 production, reduced expression of costimulators and class II MHC molecules
Interleukin-6 (IL-6)	Macrophages, endothelial cells, T cells	Liver: synthesis of acute-phase proteins B cells: proliferation of antibody-producing cells
Interleukin-15 (IL-15)	Macrophages, others	NK cells: proliferation T cells: proliferation
Interleukin-18 (IL-18)	Macrophages	NK cells and T cells: IFN-γ synthesis
TGF-β	Many cell types	Inhibition of inflammation T cells: differentiation of T_H17, regulatory T cells

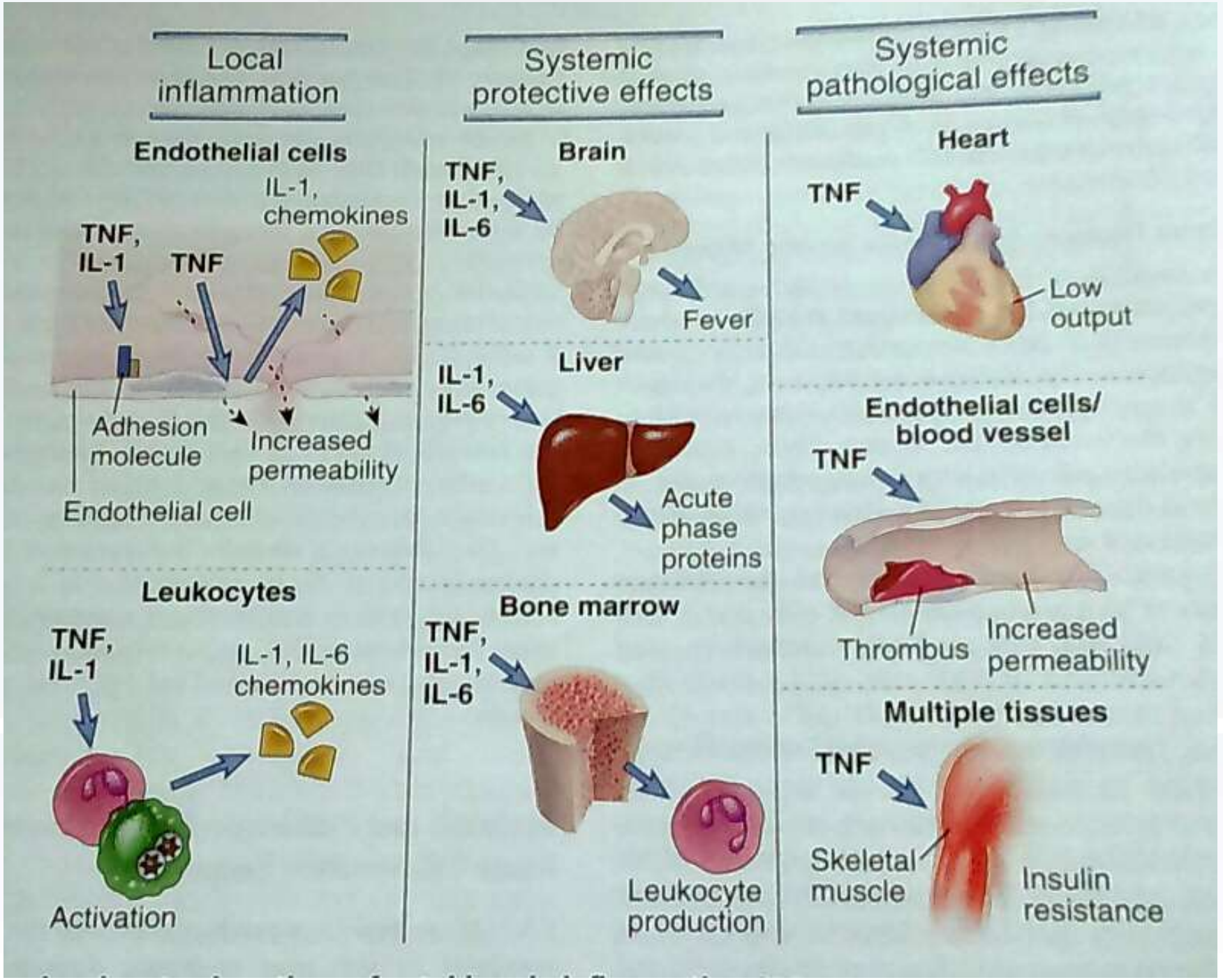
بَعْض وَظَائِف سِيتُوكِينَات المَناعَة الطَبيعِيَّة

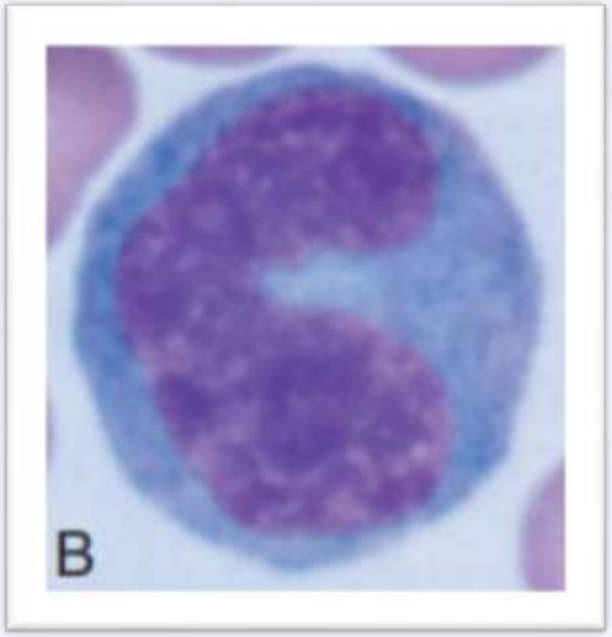
- تقوم سِيتُوكِينَات المَناعَة الطَبيعِيَّة بوَظَائِف مُتَنَوّعة في حِمَاية الثَوِي.

- عَامِل نَخر الوَرَم Tumor Necrosis Factor (TNF) والكِيمُوكِينَات:
  - ✓ اِسْتِقْدام العَدِلات والوَحِيدَات إلى مَقَرَّات الخَمَج
- TNF و IL-1 بالإضافة إلى IL-6:
  - ✓ تُحَفِز خَلايَا الكَبِد على إنْتَاج بروتِينَات الطَوْر الحَاد مثل CRP والفبرينوجين التي تُسَاهِم في قَتْل المِكْروبَات.

أهم التَأْثِيْرات الجانِبِيَّة للسِيتُوكِينَات

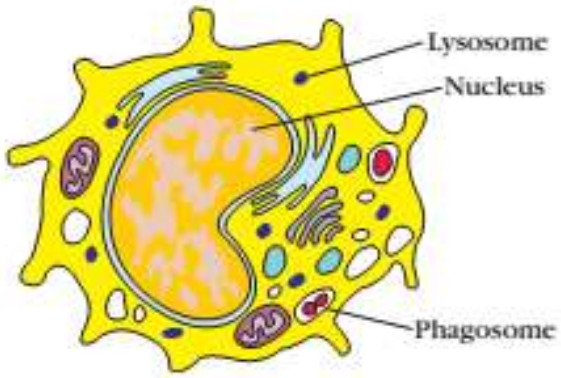
- يُحْدِث TNF و IL-1 تَأْثِيرات جهازية تتضمن إِحْدَاث الحُمَّى بوَسَاطة التَأْثِير على الوِطاء Hypothalamus .
- يُعْزز TNF بالتراكيز العَالِية تَشكُّل الخَثْرَات على بِطانَة الأَوعِيَة ويُخْفِض ضغط الدَّم عن طريق :
  - ✓ تَنَاقُص قَلوصِيَّة عَضَلَة القَلْب
  - ✓ والتَوَسُّع الوعائِي
  - ✓ والإِرْتِشاح.
- تسبب المُسْتَوَيات المرتفعة من TNF الذي يُنْتَج اِسْتِجابَةً للجَرَاثِيْم متلازمة سَرِيرِيَّة من المُحْتَمَل أنْ تكون مُمِيتة هي **الصَدْمَة الإِنْتَانِيَّة** **Septic Shock** التي تتصف بـ:
  - ✓ اِنْخِفَاض ضَغْط الدَّم
  - ✓ تَخَثُّر مُنْتَشِر دَاخِل الأَوعِيَة
  - ✓ اِضْطِرَاب اِسْتِقْلَابي


Local inflammation
Endothelial cells
TNF, IL-1
TNF
IL-1, chemokines
Adhesion molecule
Increased permeability
Endothelial cell
Leukocytes
TNF, IL-1
IL-1, IL-6 chemokines
Activation
Systemic protective effects
Brain
TNF, IL-1, IL-6
Fever
Liver
IL-1, IL-6
Acute phase proteins
Bone marrow
TNF, IL-1, IL-6
Leukocyte production
Systemic pathological effects
Heart
TNF
Low output
Endothelial cells/ blood vessel
TNF
Thrombus
Increased permeability
Multiple tissues
TNF
Skeletal muscle
Insulin resistance



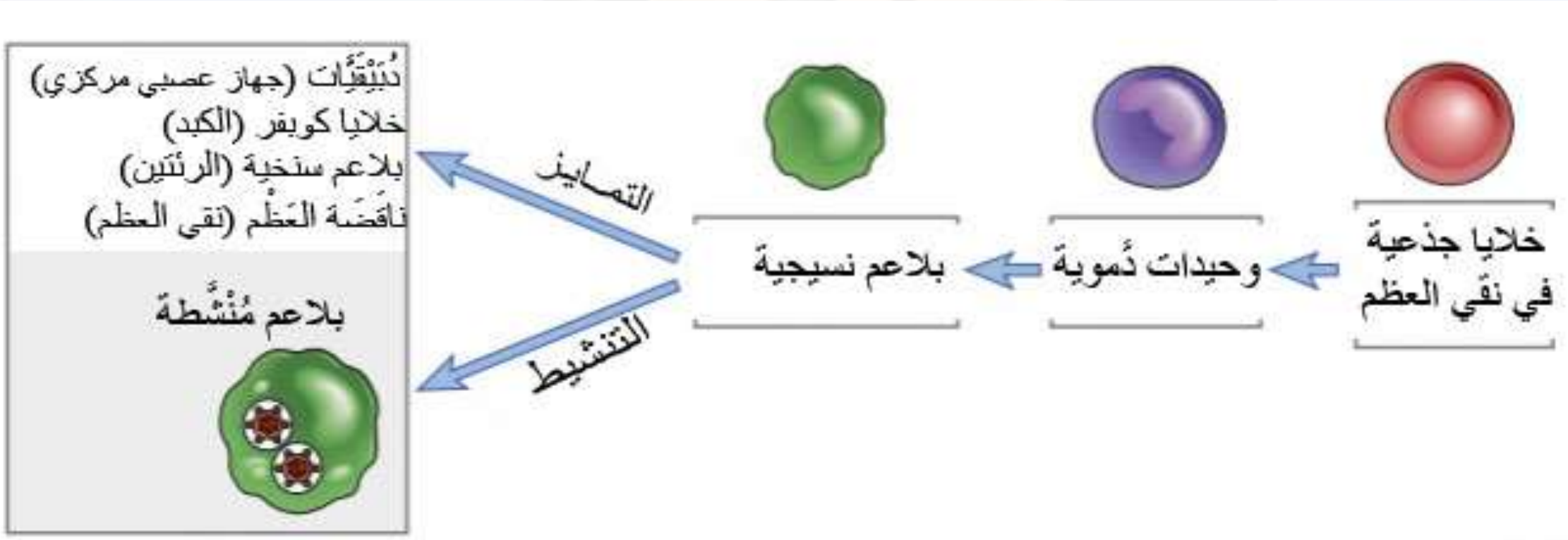
الوَحِيدَات Monocytes

- إنَّ الوَحِيدَات أَقْل وفْرَةً من العَدِلاَت، ويبلغ عَدَدَها ٥٠٠ إلى ١٠٠٠ في كل ملم^{٣} من الدَّم .
- تَبْتَلِع المِكْروبَات في الدَّم وفي النُسُج، والوَحِيدَات التي تدخل النُسُج خارِجَ الأَوعِيَة تتمايز إلى خَلاَيا تسمى "**البَلاَعِم**"

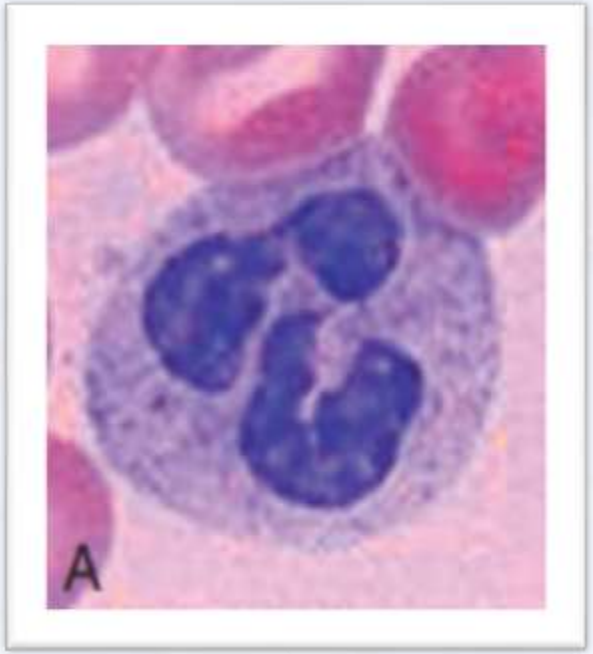


البَلاَعِم Macrophages

- تؤدي البَلاَعِم عدة أَدْوَار هَامَّة في الدِفَاع عن الثَوِي، إذ تُنْتِج سِيتوكِينَات تُنْشّط وتُنْظِم الالْتِهابات، وتَبْتَلع وتُخرِب المِكْروبَات، وتزِيل النُسُج المِيتَة وتُنْشّط عَمَلِيَّة تَرْمِيم النُسُج .

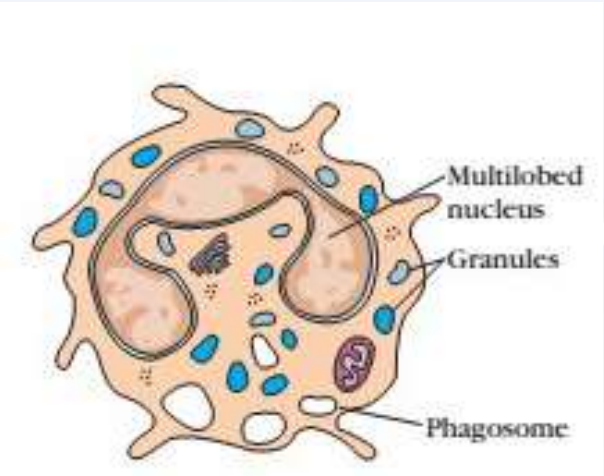


الخَلاَيا البَلْعَمِيَّة المحترفة: العَدِلاَت والوَحِيدَات/البَلاَعِم Phagocytes Neutrophils and Monocytes/Macrophages

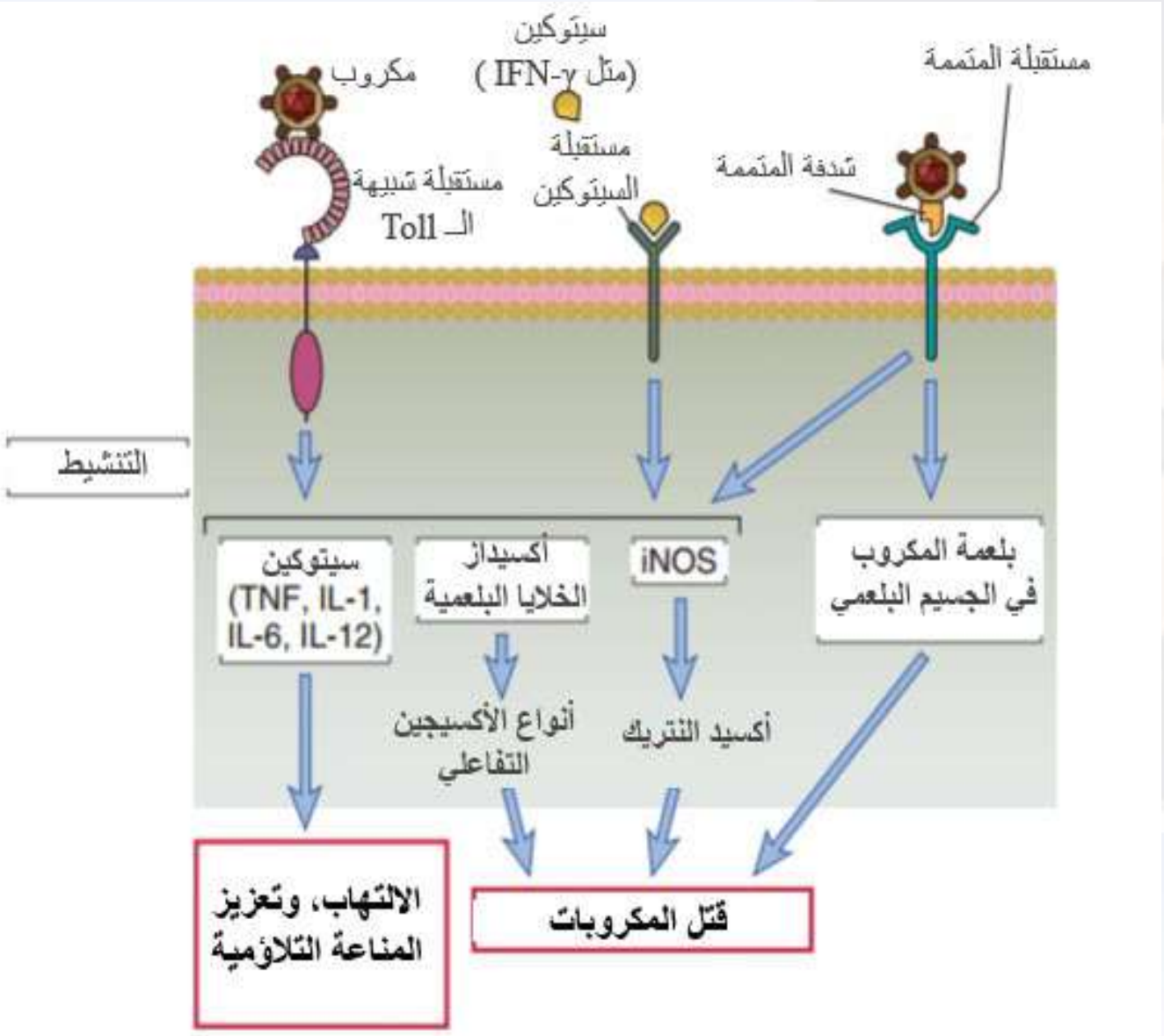


العَدِلاَت

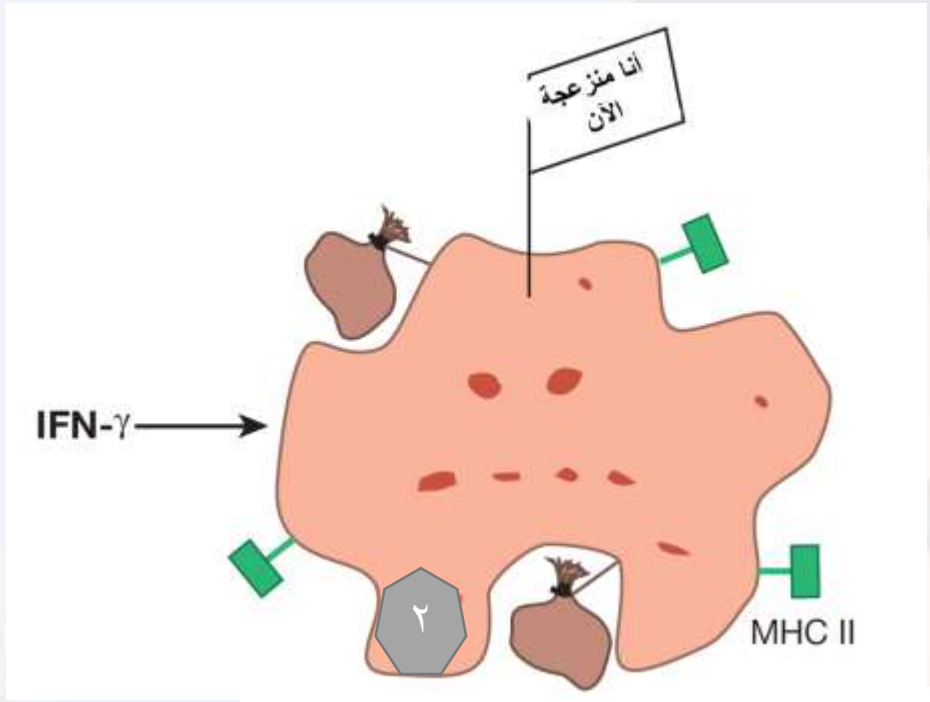
- تسمى أيضاً بالكُرَيَّات البَيضَاء مُفَصَّصَةُ النَّواة
- حَيْثُ يبلغ عَدَّدها ٤٠٠٠ إلى ١٠٠٠٠٠ في كل ملم^{٣}.
- أول أَنْوَاع الخَلاَيا التي تَسْتَجيب لمُعْظَم الأَخْمَاج وبذلك تكون هي الخَلاَيا السَائِدة في الالْتِهابات الحَادَّة
- تُنشّط إِزَالة الحُطَام الخَلَوي

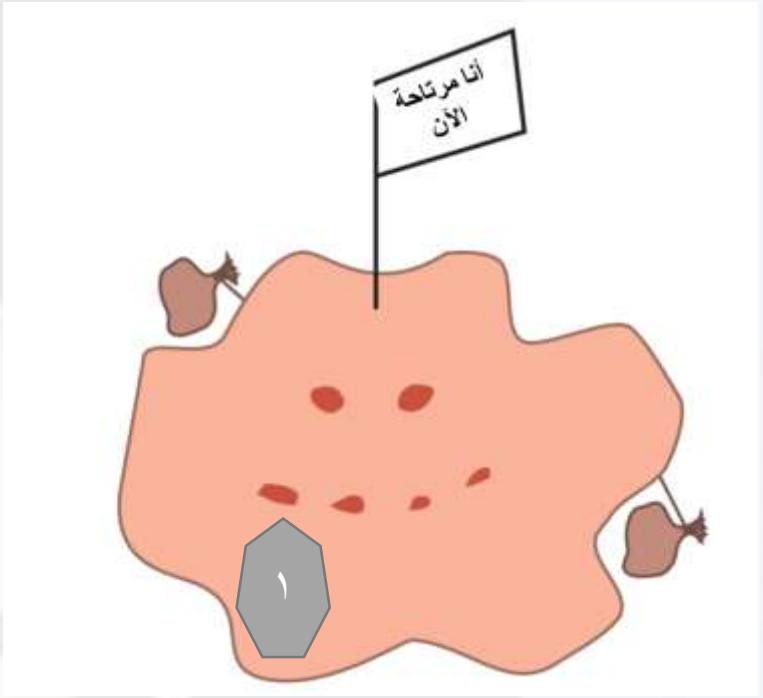


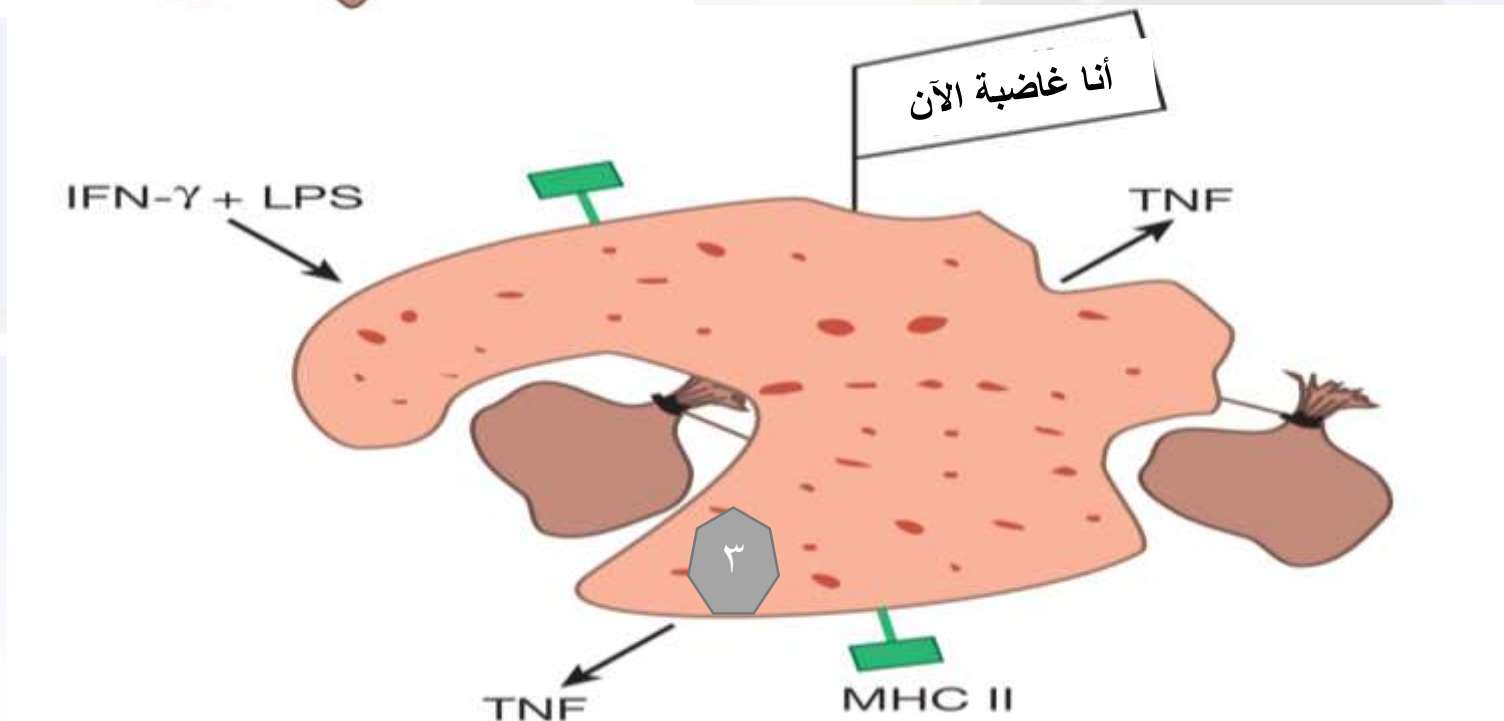
تَنْشِيط ووَظَائِف البَلاَعِم



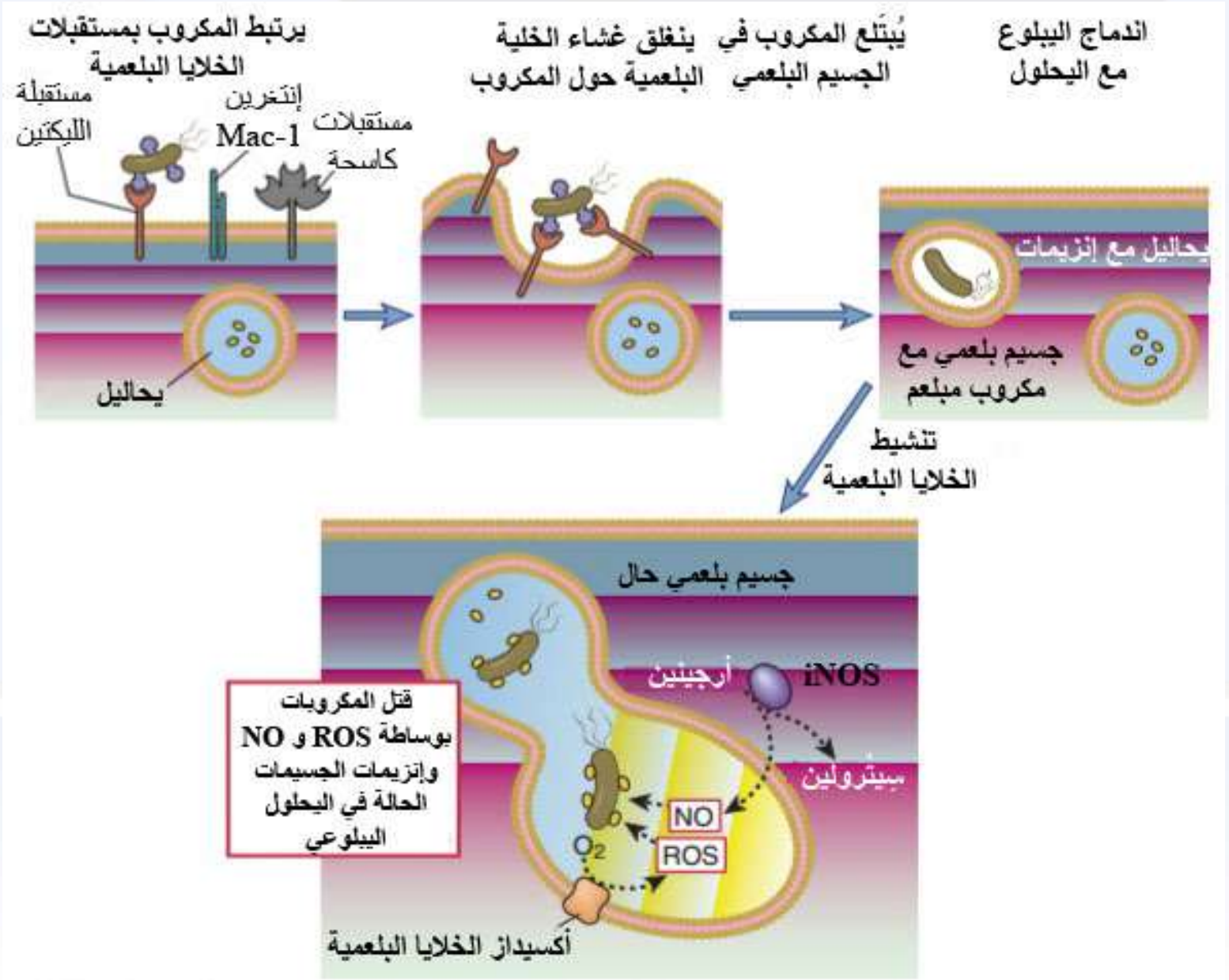
- تُنْشَّط البَلاَعِم بوساطة ارتباط النواتج المكروبية بـ TLRs، وبوساطة السِيتوكِينَات مثل IFN-γ .
- تعزز مُسْتَقْبِلاَت المتممة السَّطْحِيَّة الخلوية بلعمة المِكْروبَات المغلفة بالمتممة بالإضافة إلى تَنْشِيط البَلاَعِم .


أنا منزعجة الآن
IFN-γ
MHC II
٢

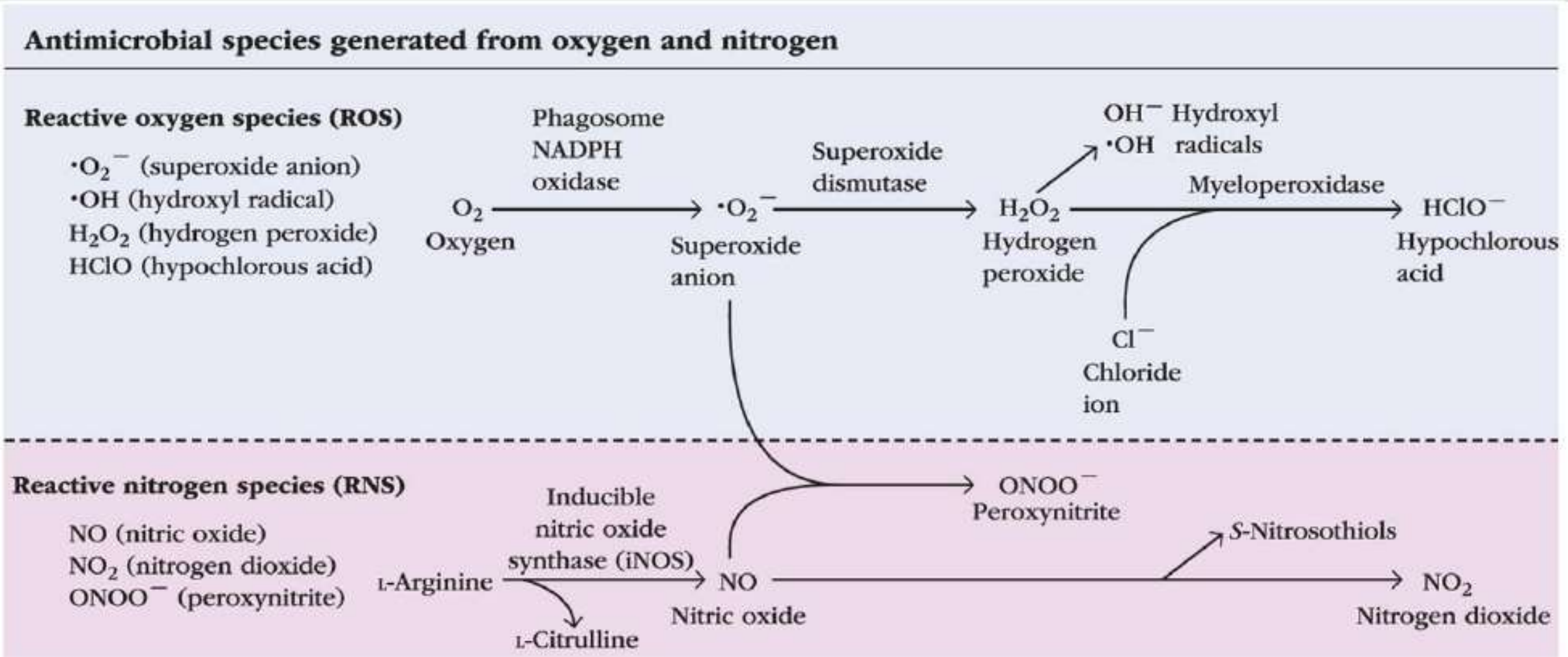

أنا مرتاحة الآن
١


أنا غاضبة الآن
IFN-γ + LPS
TNF
TNF
MHC II
٣

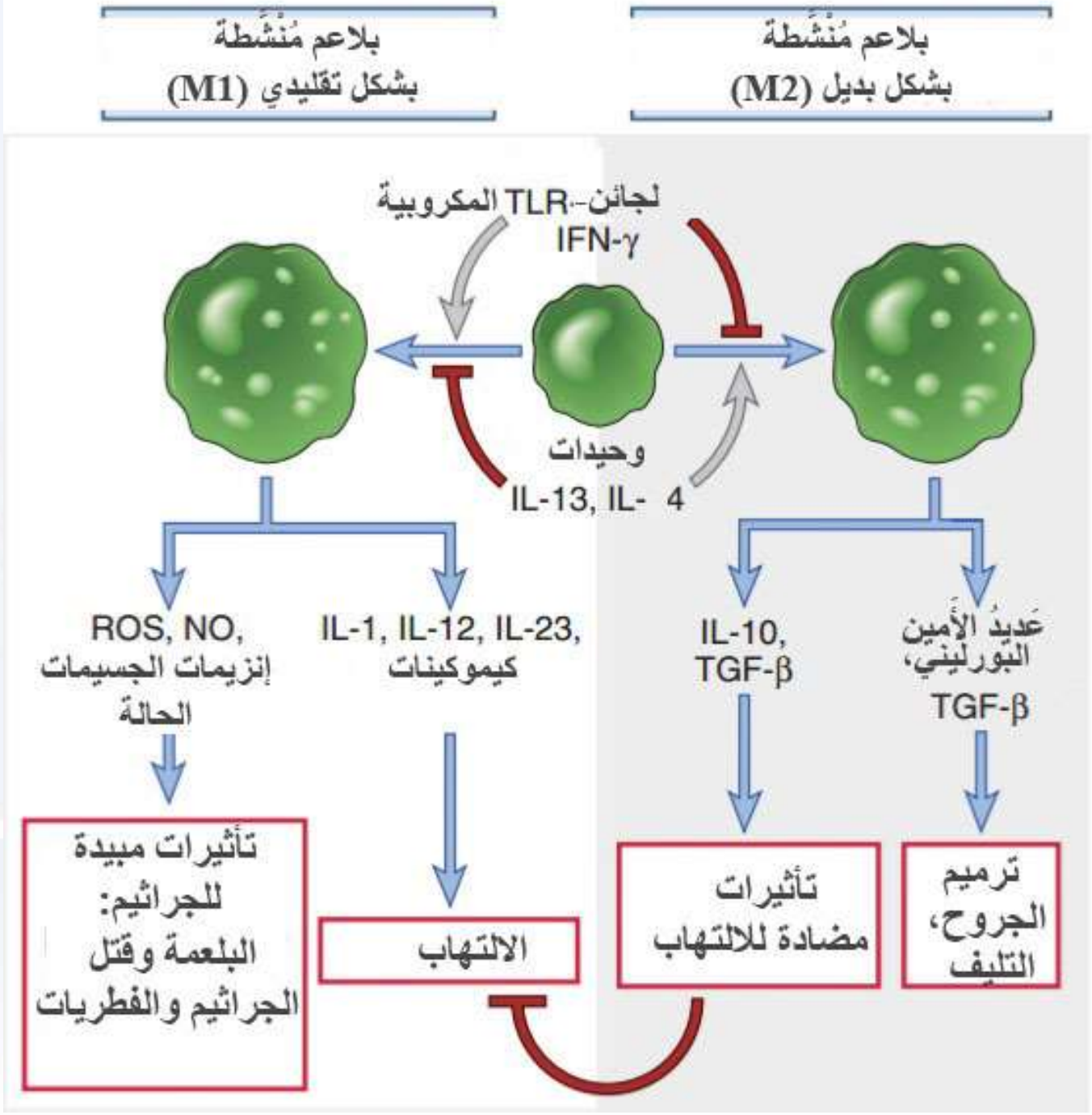
البَلْعَمة وتَخْرِيب المِكْروبَات Phagocytosis and Destruction of Microbes

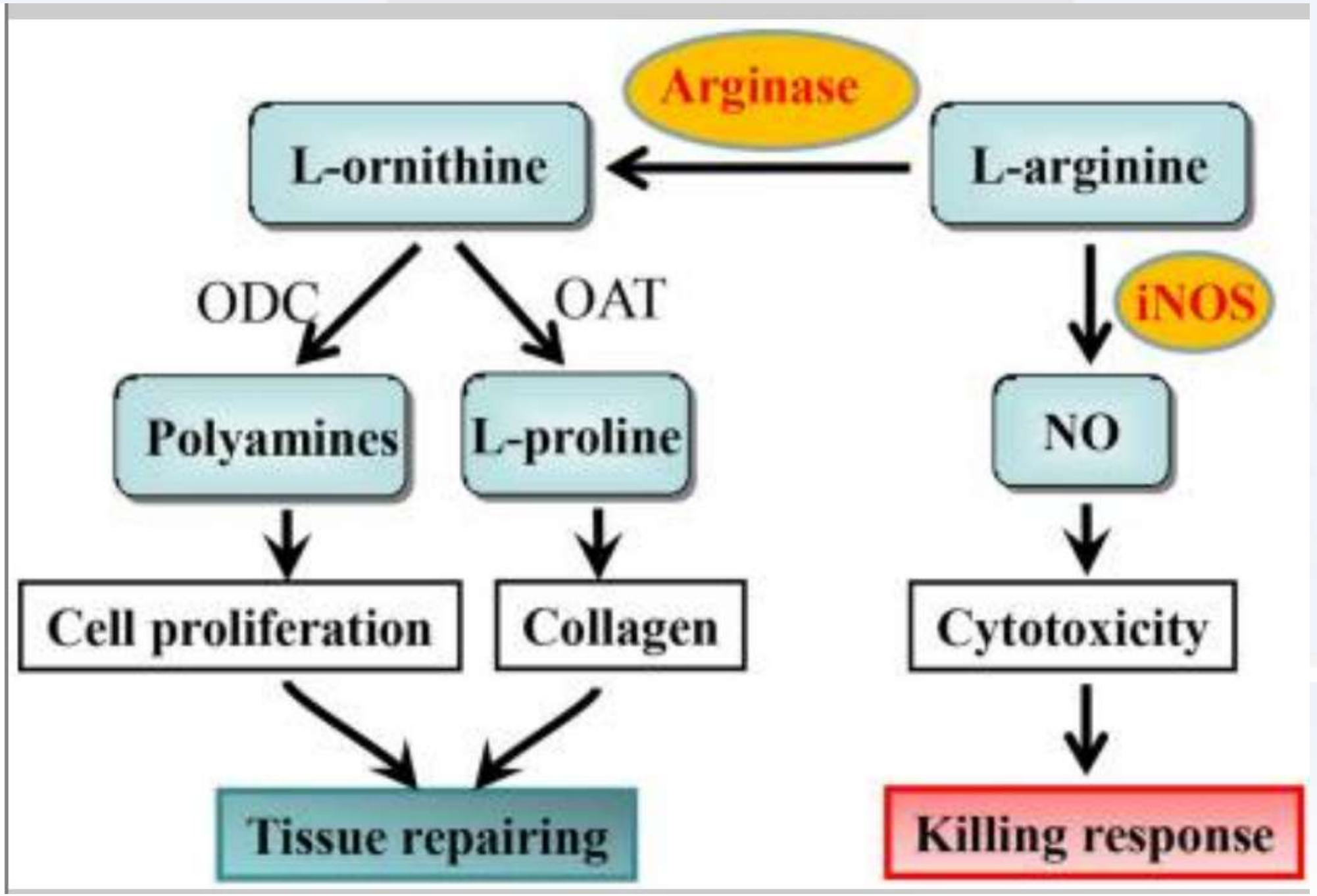


respiratory burst,

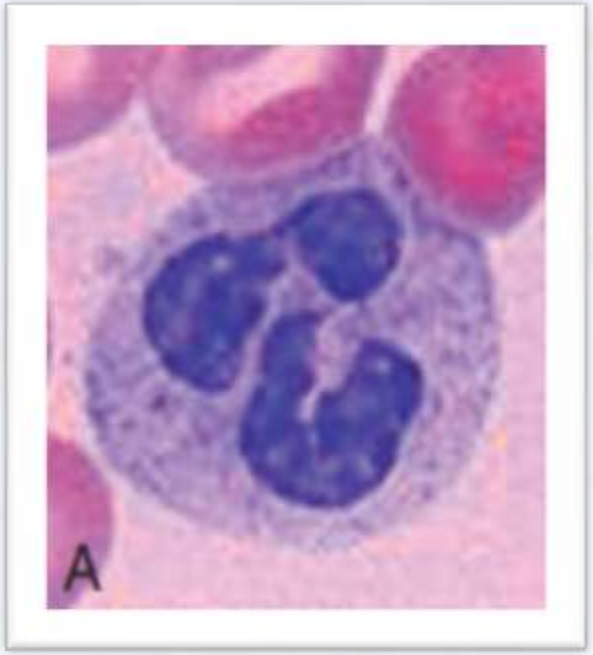


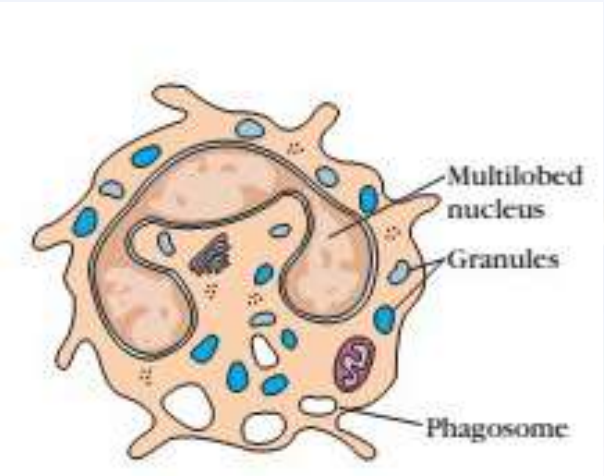
تَنْشِّيط ووَظَائِف البَلاَعِم



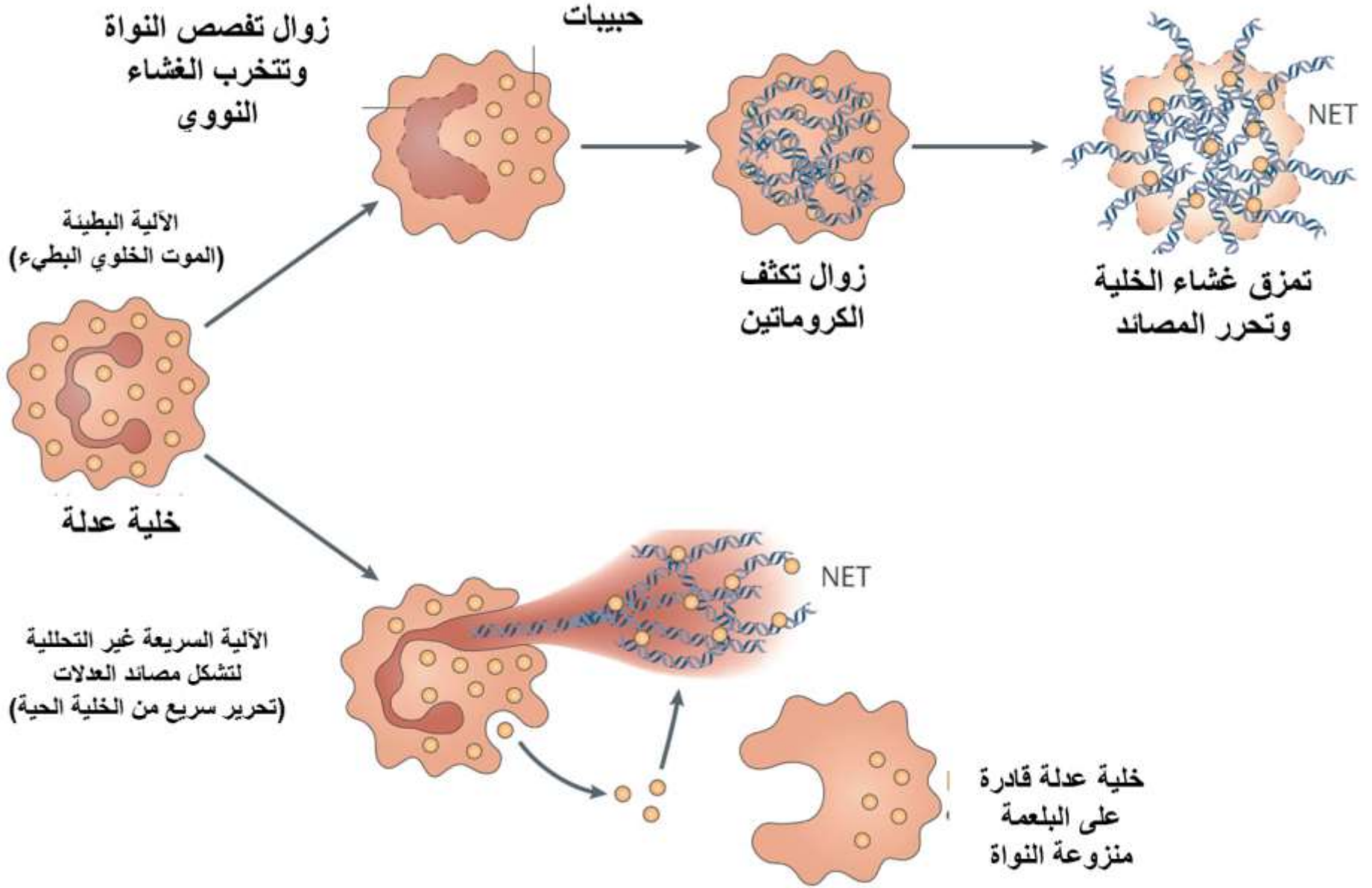

Arginase
L-ornithine
L-arginine
ODC
OAT
iNOS
Polyamines
L-proline
NO
Cell proliferation
Collagen
Cytotoxicity
Tissue repairing
Killing response

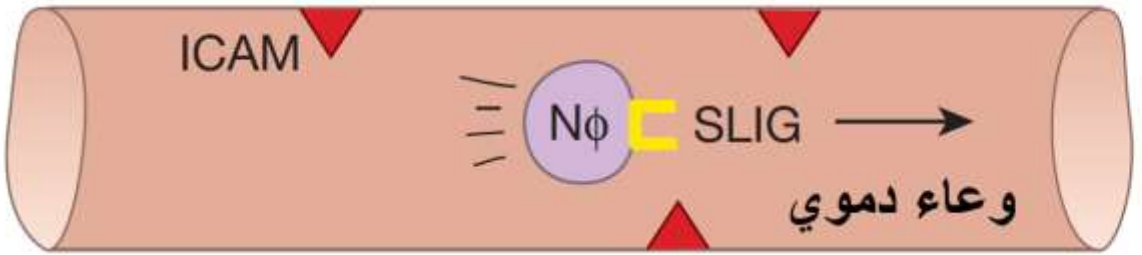
العَدِلاَت–جنود المشاة الخاصة بالمنظومة المناعية





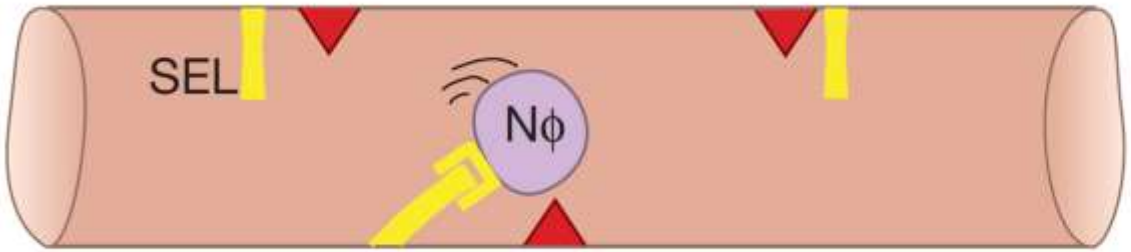
Feature	Neutrophils	Macrophages
Origin	HSCs in bone marrow	HSCs in bone marrow (in inflammatory reactions) Many tissue-resident macrophages: stem cells in yolk sac of fetal liver (early in development)
Life span in tissues	1–2 days	Inflammatory macrophages: days or weeks Tissue-resident macrophages: years
Responses to activating stimuli	Rapid, short lived, enzymatic activity	More prolonged, slower, often dependent on new gene transcription
Phagocytosis	Rapid ingestion of microbes	Prolonged ability to ingest microbes, apoptotic cells, tissue debris, foreign material
Reactive oxygen species	Rapidly induced by assembly of phagocyte oxidase (respiratory burst)	Less prominent
Nitric oxide	Low levels or none	Induced following transcriptional activation of iNOS
Degranulation	Major response; induced by cytoskeletal rearrangement	Not prominent
Cytokine production	Low levels per cell	Major functional activity, large amounts per cell, requires transcriptional activation of cytokine genes
Extracellular traps	Rapidly induced, by extrusion of nuclear contents	Little
Secretion of lysosomal enzymes	Prominent	Less


زوال تفصص النواة
وتتخرب الغشاء
النووي
حبيبات
NET
الآلية البطيئة
(الموت الخلوي البطيء)
زوال تكثف
الكروماتين
تمزق غشاء الخلية
وتحرر المصائد
خلية عدلة
NET
الآلية السريعة غير التحللية
لتشكل مصائد العدلات
(تحرير سريع من الخلية الحية)
خلية عدلة قادرة
على البلعمة
منزوعة النواة



(Nϕ) عدلات
يجرفها تيار الدم بسرعة عالية

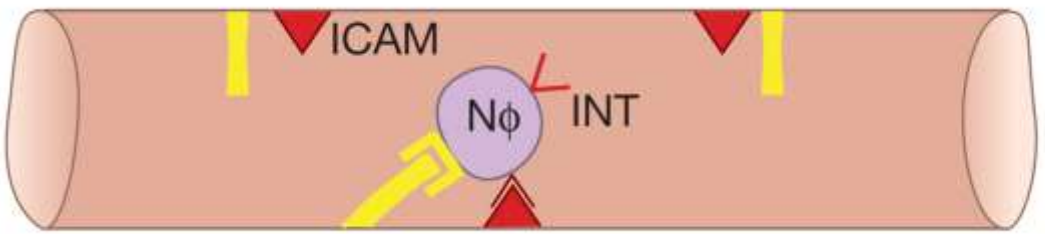
نسيج طبيعي



تصبح العدلات بطيئة وتتدحرج

نسج ملتهبة

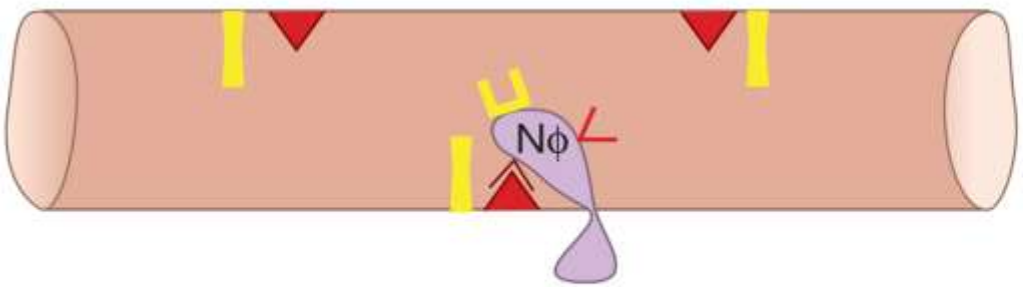
TNF و IL-1



تتوقف العدلات

نسج ملتهبة

LPS و C5a

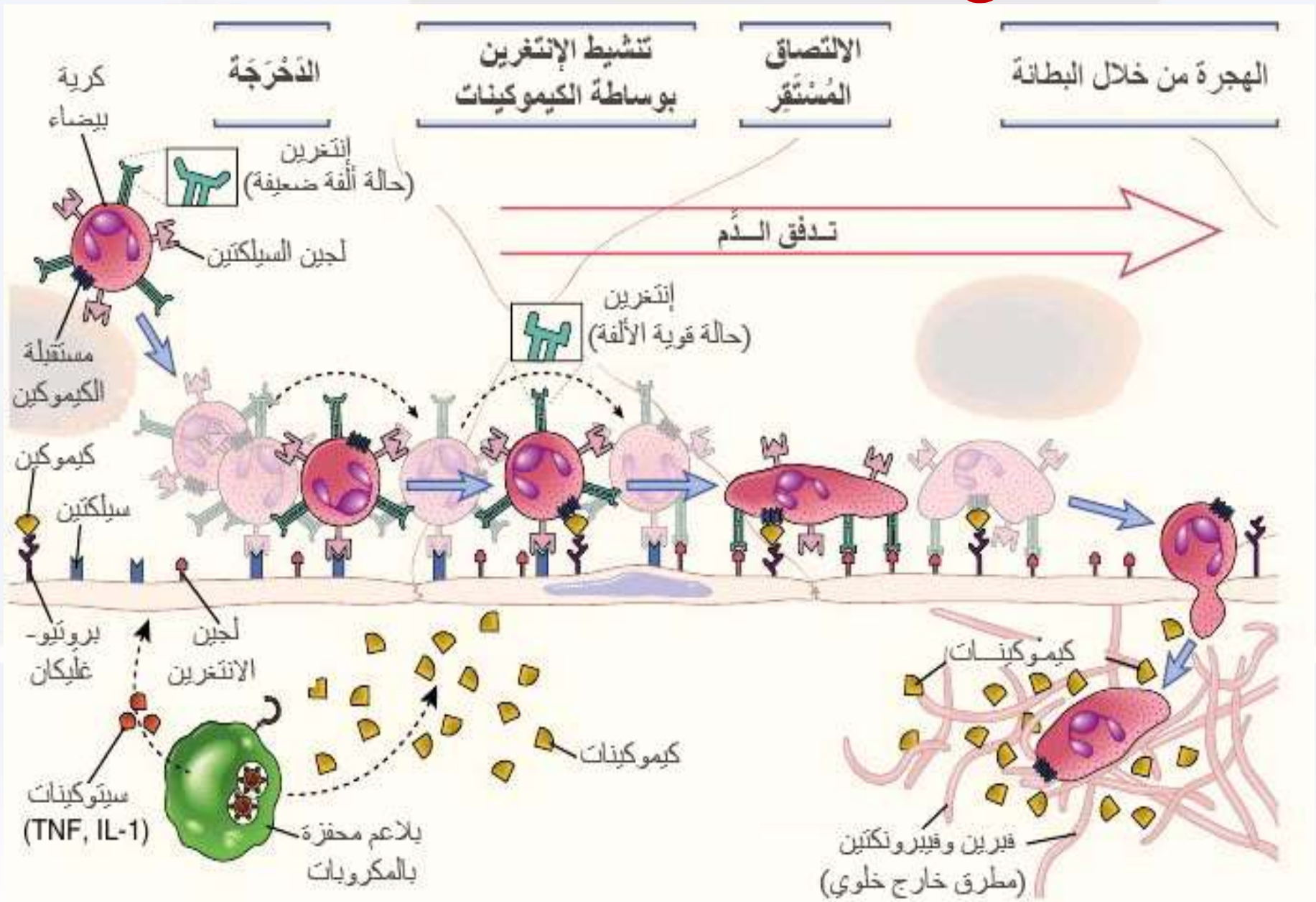


تغادر العدلات تيار الدم

تتبع رائحة

C5a و f-met

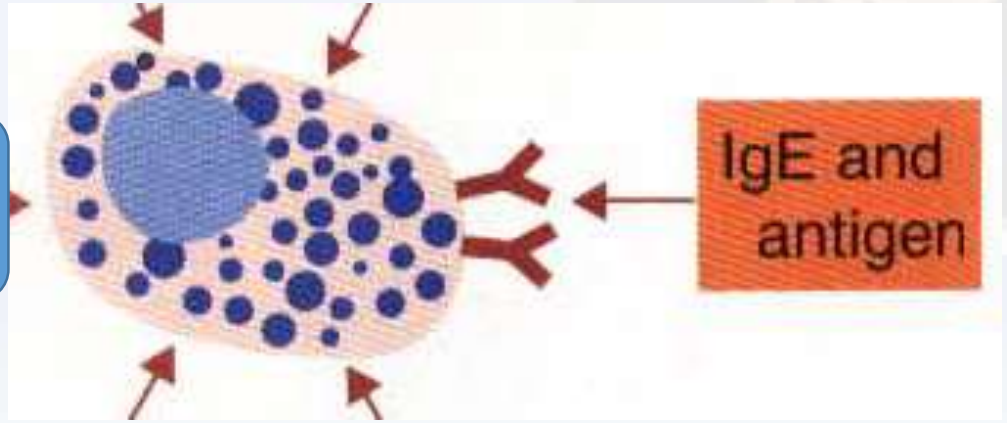
هِجْرَة كُرَيَّات الدَّم البَيضَاء إلى مَقرَّات الخَمَج

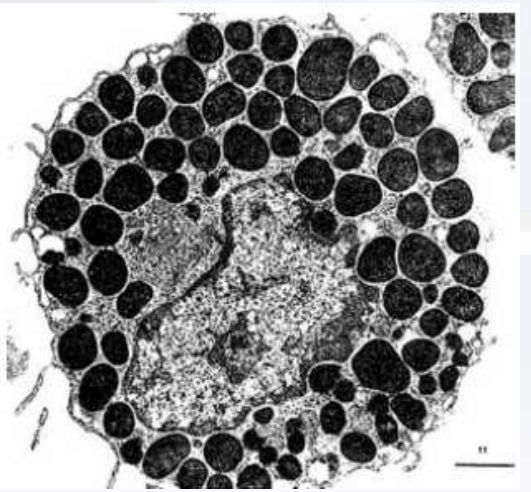


الخَلاَيا التغصنية: Dendritic Cells

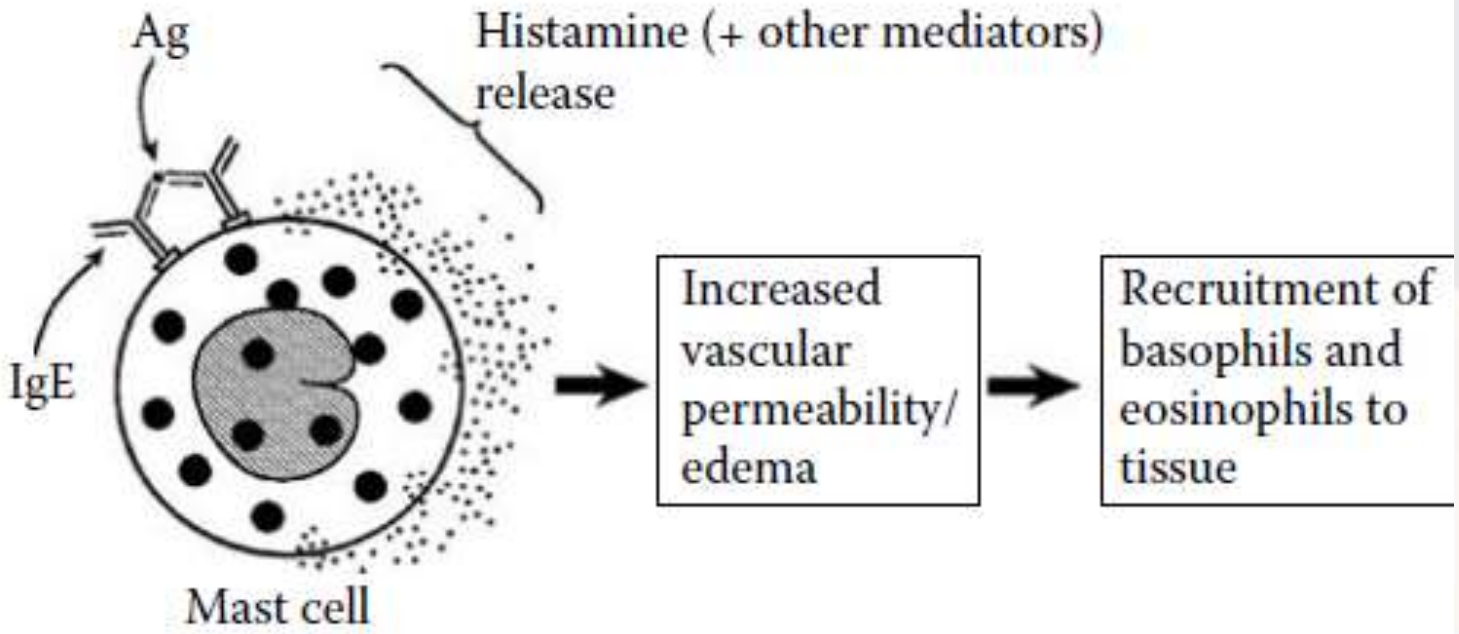
الخَلاَيا البدينة: Mast Cells

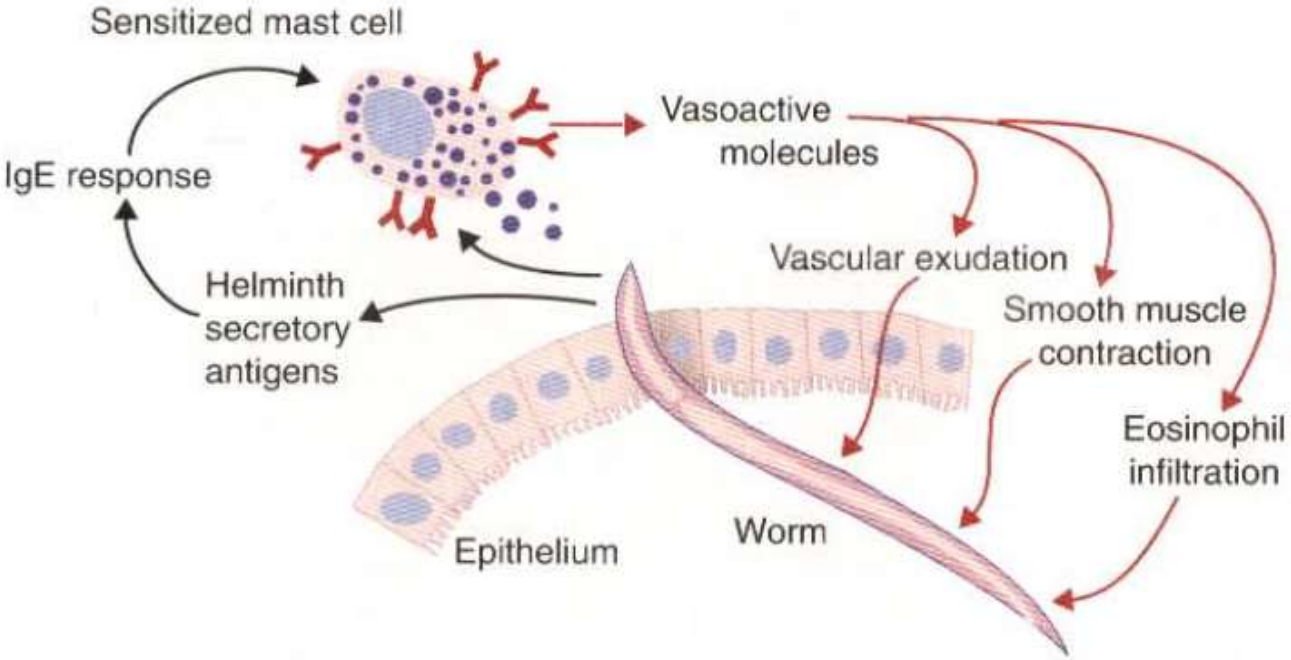
TLRs





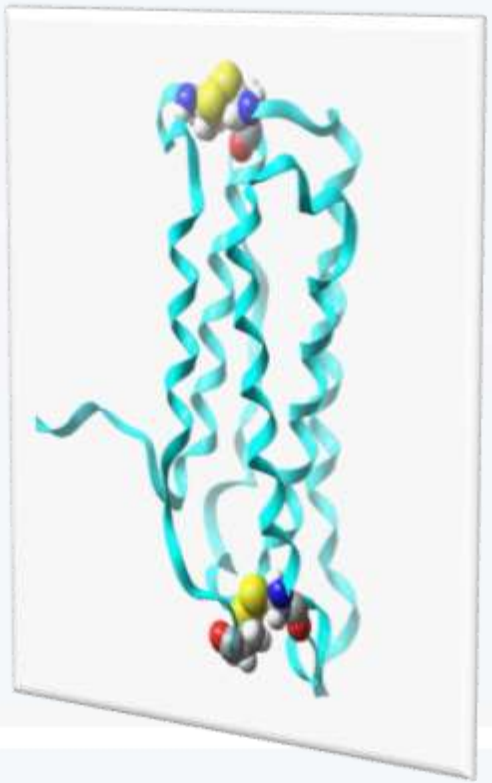
الخَلاَيا البدينة: Mast Cells



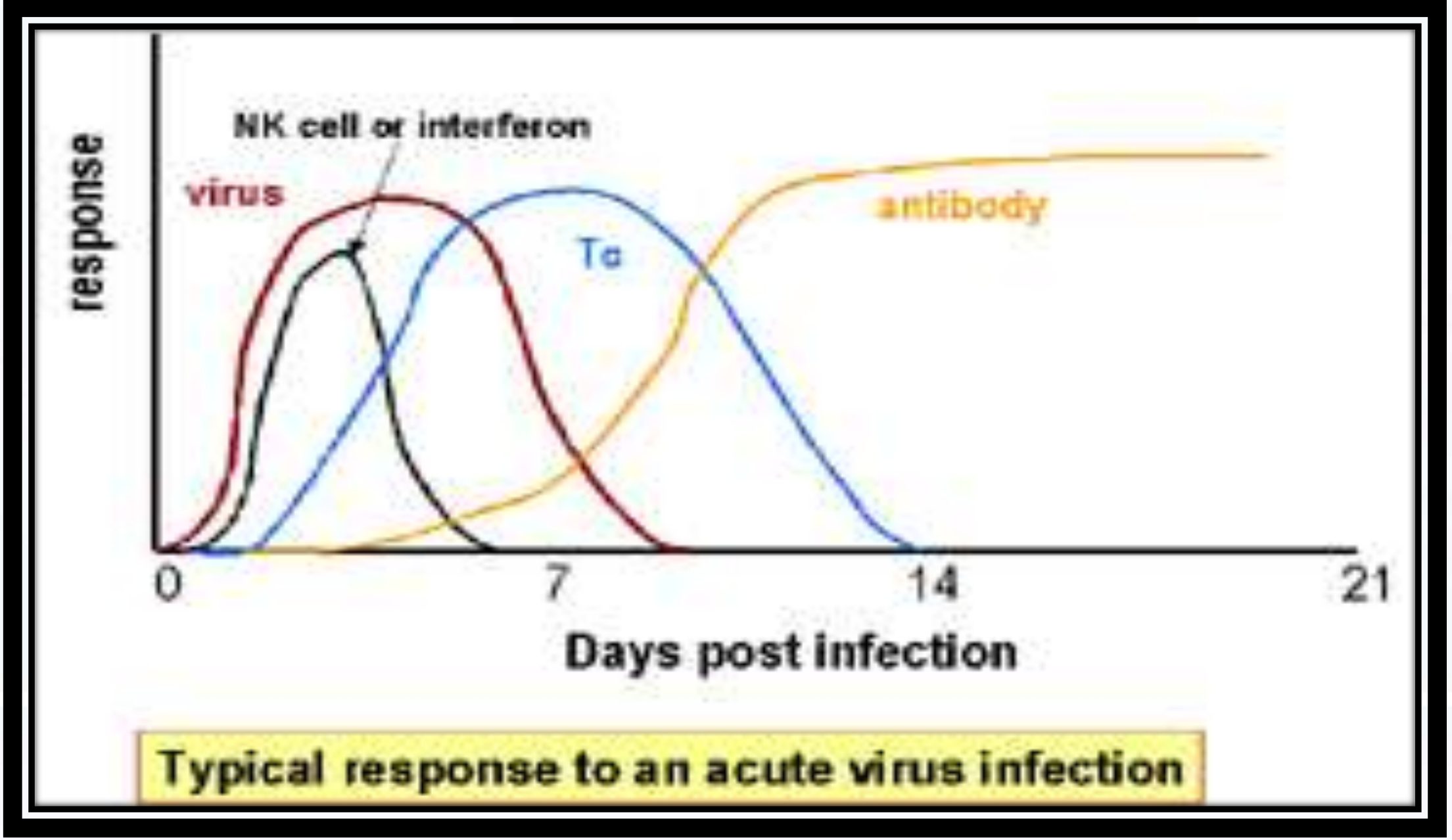


الدِفَاعـات المُضَادَّة للفَيْرُوسَات Antiviral Defense

تُحْدِث **إِنْترفِيرُونَات النَمْط I و III** مُقَاوَمَة ضد الخَمَج التَنَسُّخ الفَيْرُوسي وتسمى الطَوْر المُضادّ للفَيْرُوسَات وتشمل:

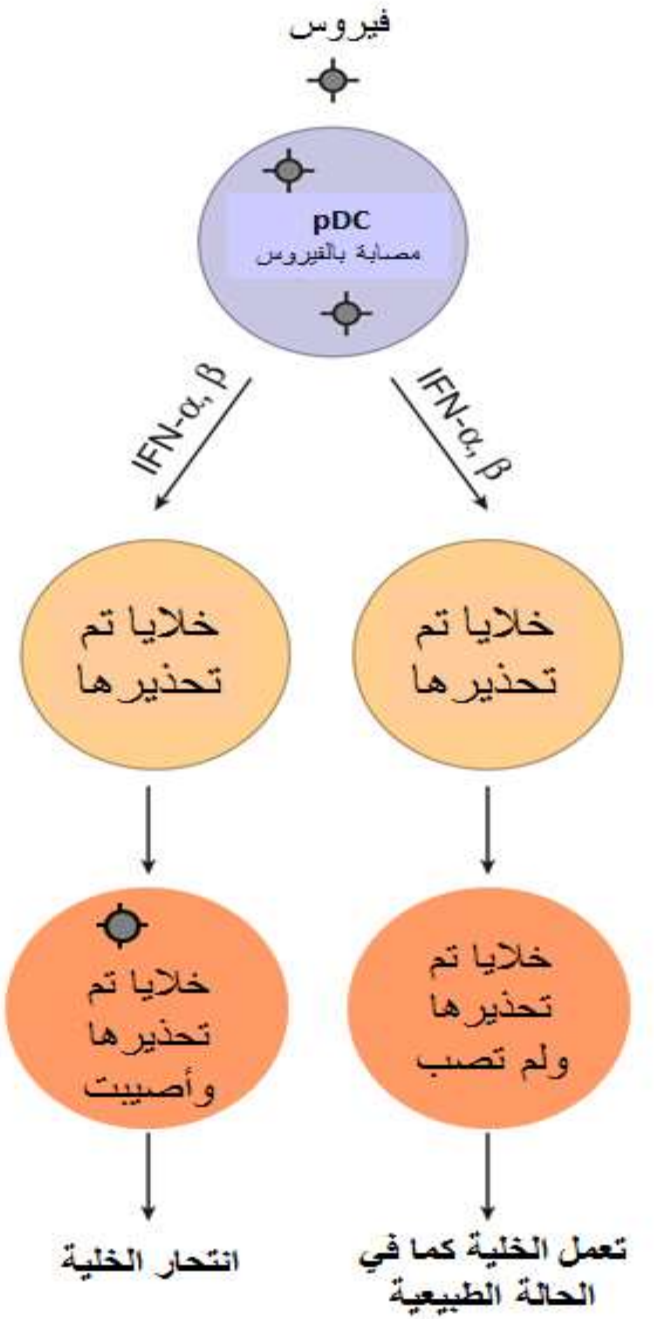


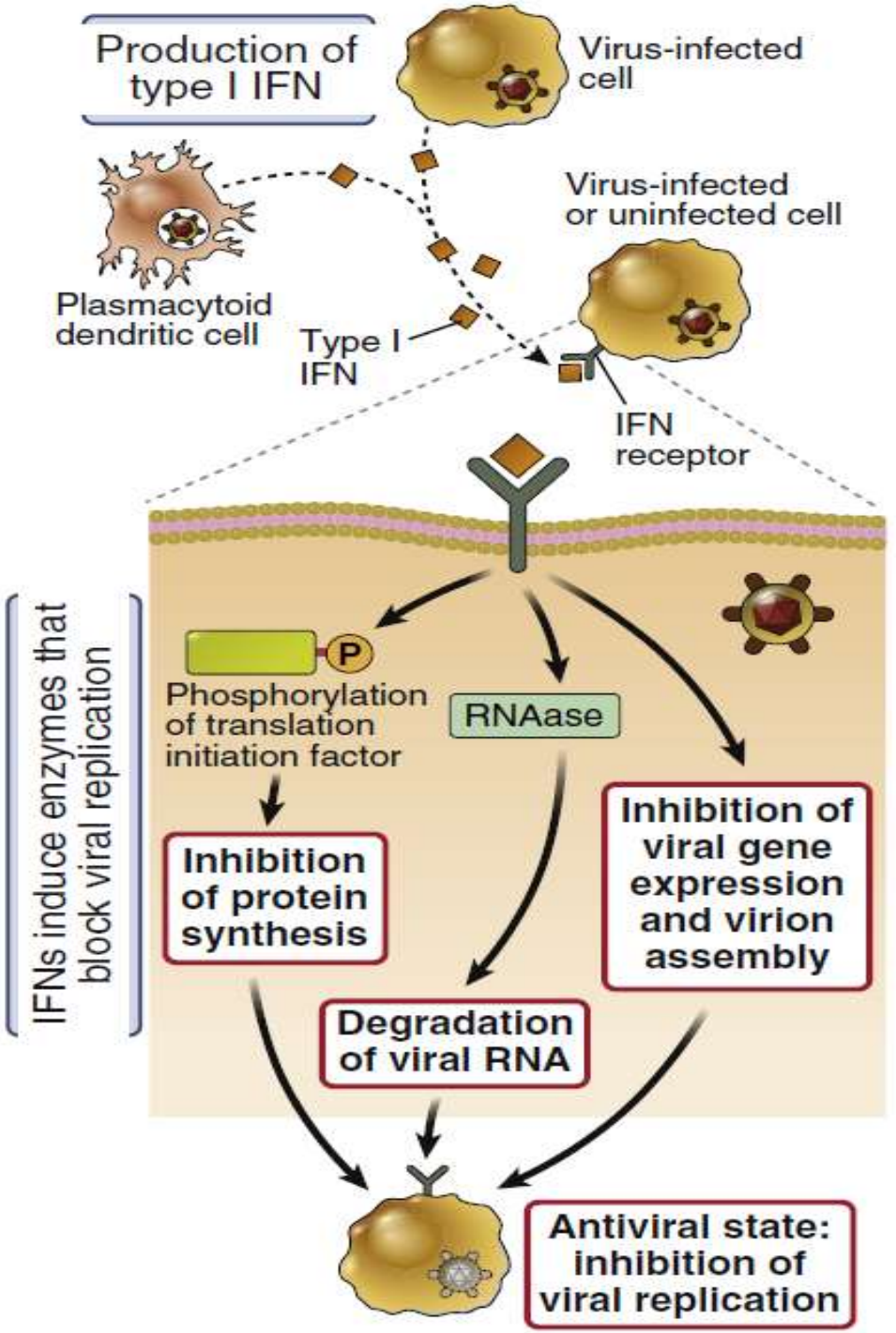
- IFN-α و IFN-β والتي تُفْرَز من قِبَل العديد من الأنماط الخَلَوِيَّة المُصَابة بالفَيْرُوسات .
- المَصْدَر الرَئيس لها **الخَلايَا التَغَصُّنِيَّة بلازماوِيَّة الشَكْل Plasmacytoid cells**
- عندما تُفْرَز **IFNs** النَمْط **I** من الخَلايَا التَغَصُّنِيَّة أو من الخَلايَا المُصَابة الأُخْرَى فإنَّها :
  - ✓ ترتبط بمُسْتَقْبِلات الإِنْترفِيرُون على الخَلايَا المُجَاورة غير المُصَابة .
  - ✓ يتم تَنْشِيط السُبُل الإِشْعَارِيَّة التي تثبط تَنَسُّخ الفَيْرُوس وتُدَمّر المَجين الفَيْرُوسي .
  - ✓ هذا الفِعْل هو أَسَاس استعمال IFN-α في مُعَالَجَة بعض أَشْكَال الْتِهاب الكَبِد الفَيْرُوسي المُزْمِن .
- تُعْزِز IFNs النَمْط اقدرة الخَلايَا NK على قتل الخَلايَا المُصَابة .



سرعة استجابة الجهاز المناعي للعدوى الفيروسية بآلياته المختلفة واستمراريتها.

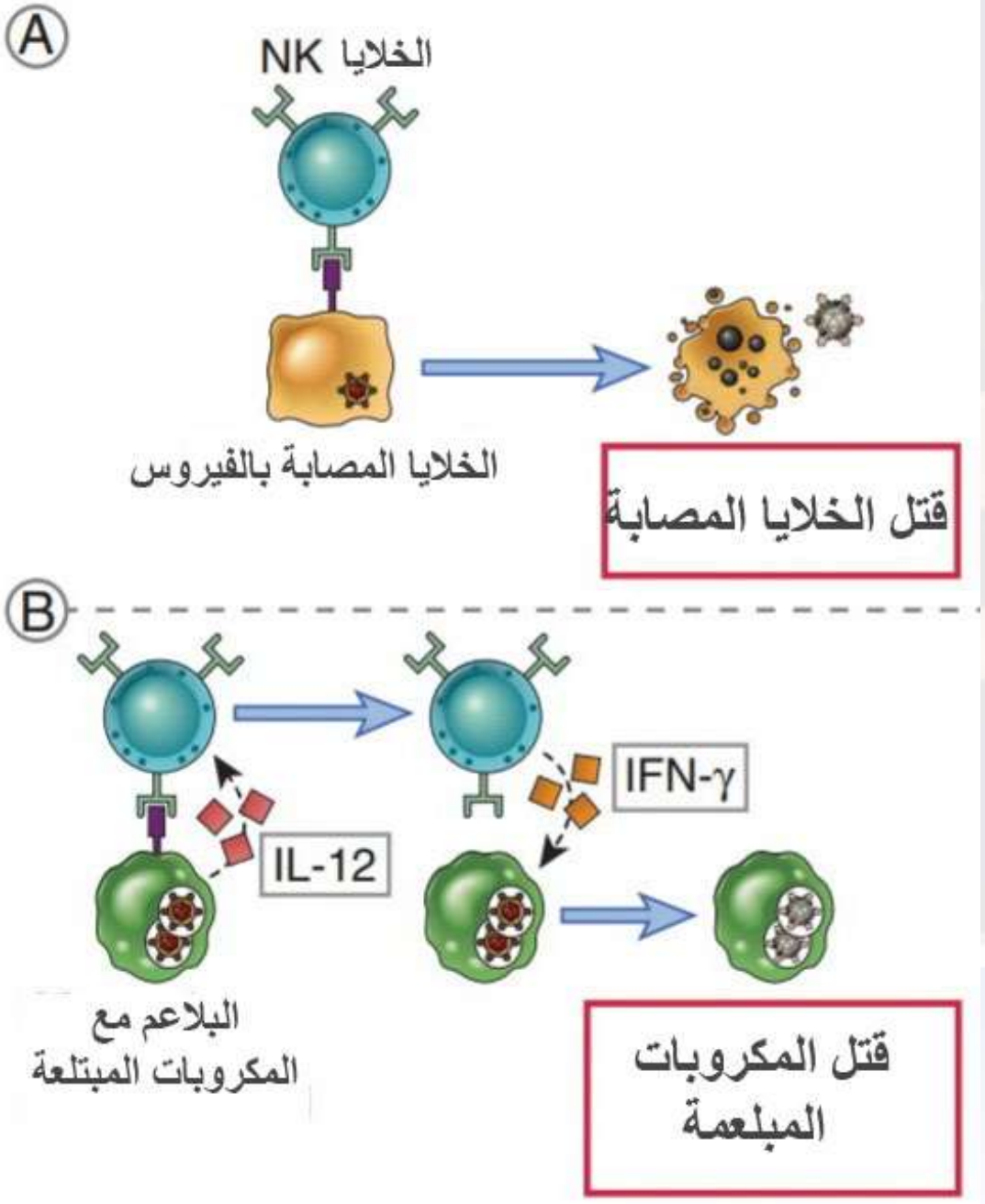
الدِفَاعـات المُضَادَّة للفَيْرُوسَات
Antiviral Defense





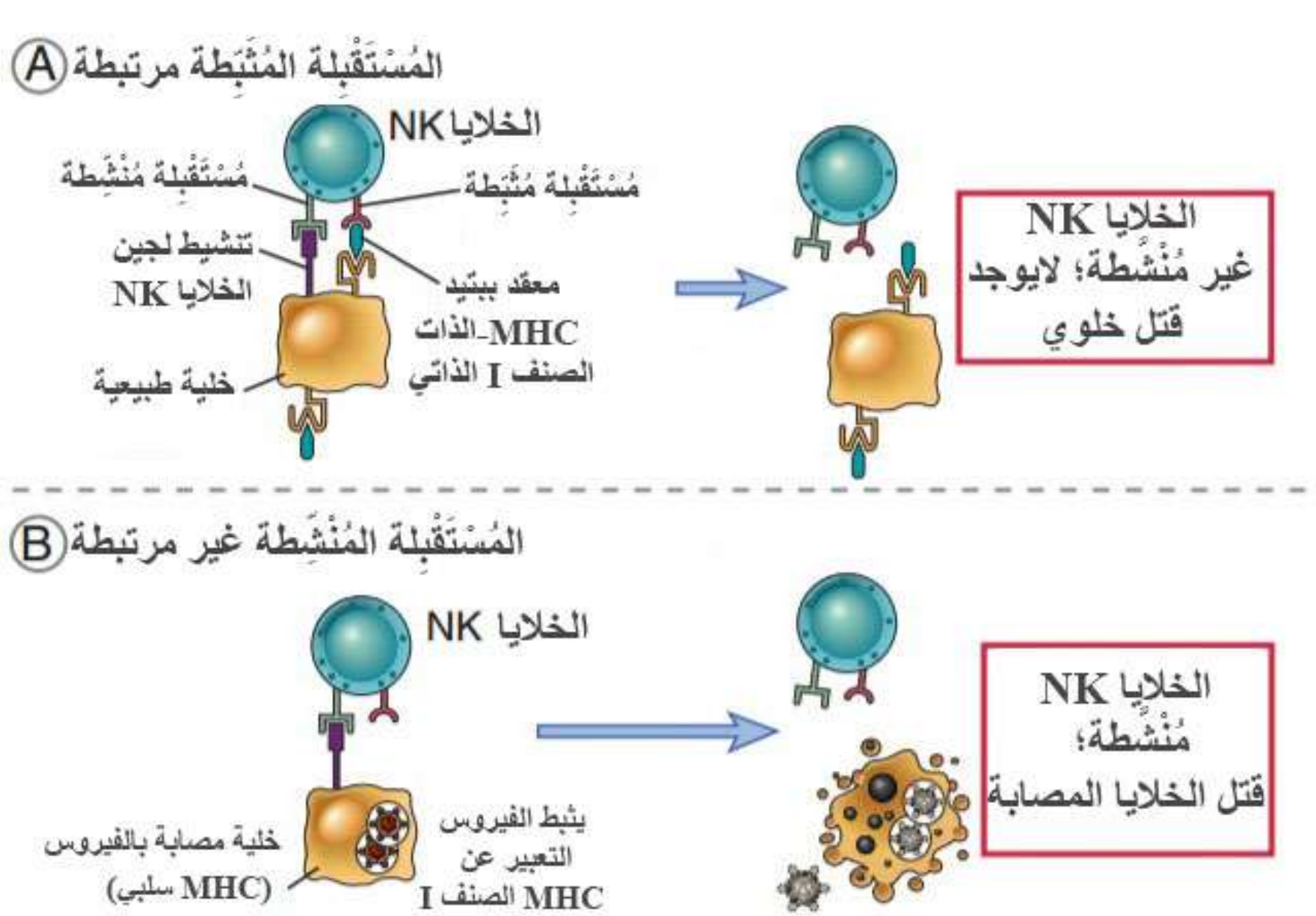
الخَلايَا الفاتِكَة الطَبيعِيَّة Natural Killer Cells

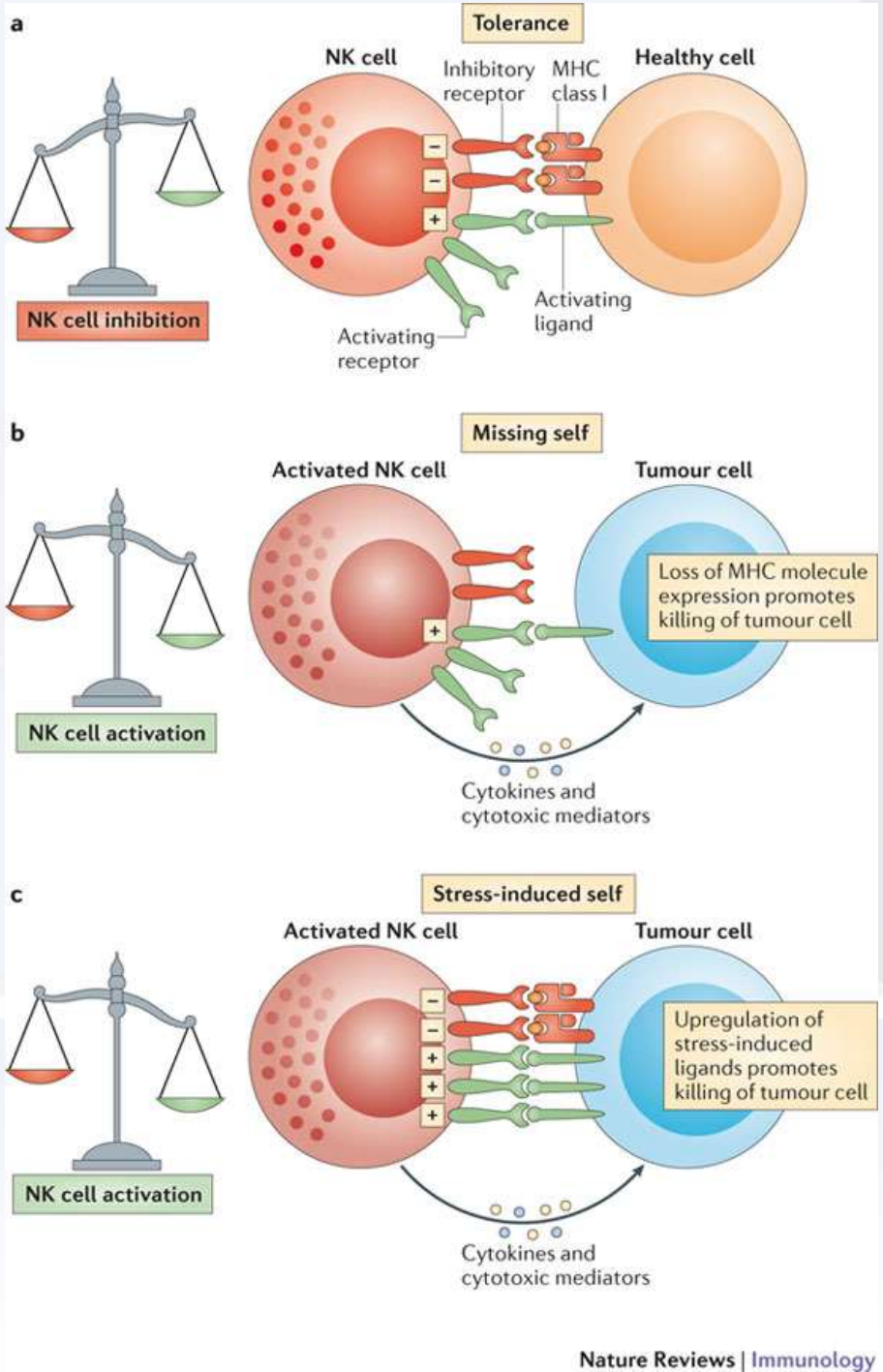
- صِنْف من اللّمْفاوِيَّات التي تُميّز الخَلايَا المُجْهَدَّة والمُصَابة وتَسْتَجيب بقَتْل هذه الخَلايَا وبإفْراز سِيتوكِين مُنْشّط للبَلاعِم هو IFN-γ .
- تُشَكّل حوالي ١٠ % من اللّمْفاوِيَّات
- تُعبّر عن بضْعَة بروتينَات سَطْحِيَّة فريدة .
- عند تَنْشيطها بوَساطة الخَلايَا المُصَابة فإنّها تُفْرِغ مُحْتَوى حُبَيْبَاتها الهَيولِيَّة في الحَيز خَارِج الخَلَوي عند نقطَة التماس مع الخَلِيَّة المُصَابة، ثم تدخل بروتينَات الحُبَيْبَات إلى الخَلِيَّة المُصَابة وتُنْشّط الإنزيمَات التي تُحْدِث الاسْتِماتة .
- تصنع الخَلايَا NK المُنْشّطة وتُفْرز IFN-γ الذي يُنْشّط البَلاعِم لتصبح أكثر فعّاليَّة في قَتْل المِكروبَات المبلعَمة .
- تُعزز السيتوكينَات المُفْرَزة من قِبَل البَلاعِم والخَلايَا التَغصُّنِيَّة التي تُواجه المِكْروبَات قُدْرَة الخَلايَا NK على الدِفاع عن الجِسْم من الأَخْماج

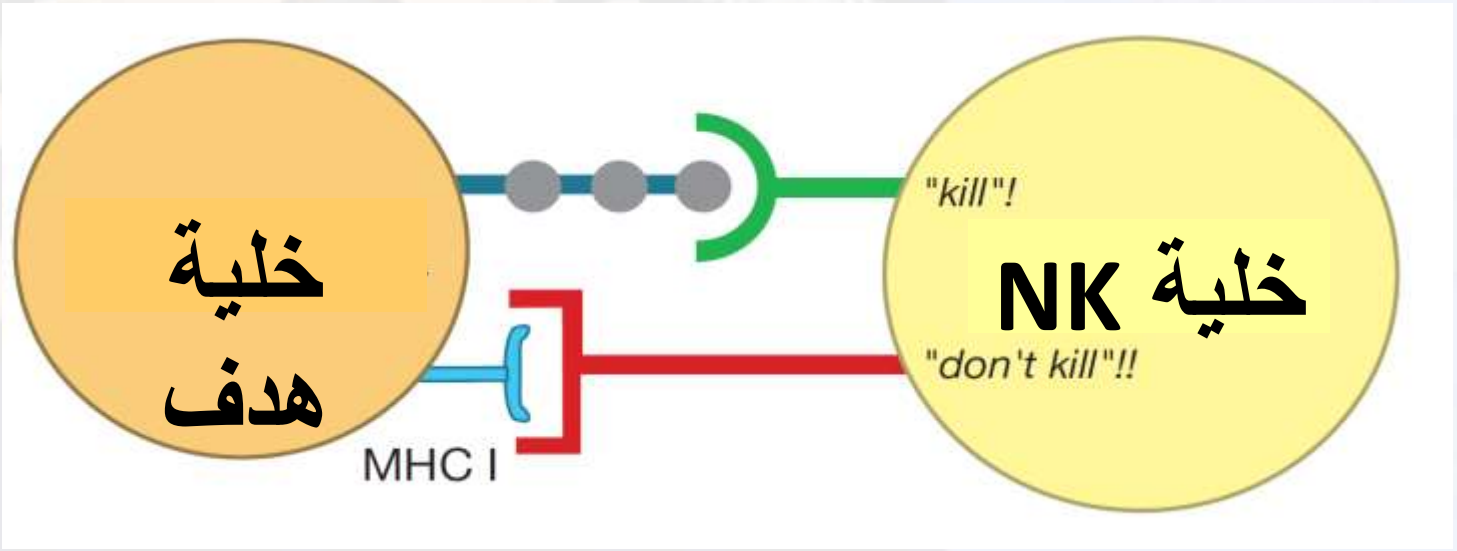


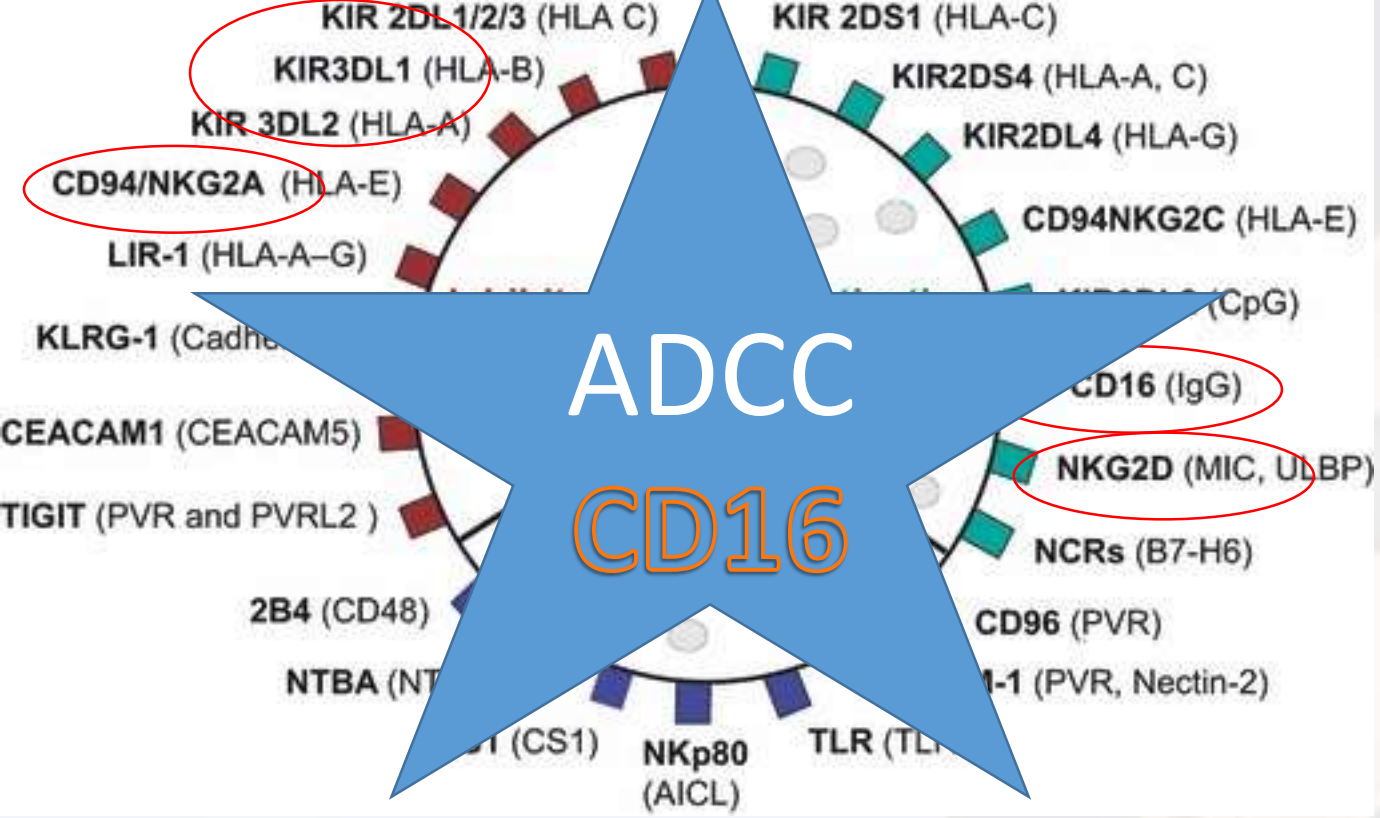
وظائف الخَلايَا الفاتِكَة الطَبيعِيَّة (NK)

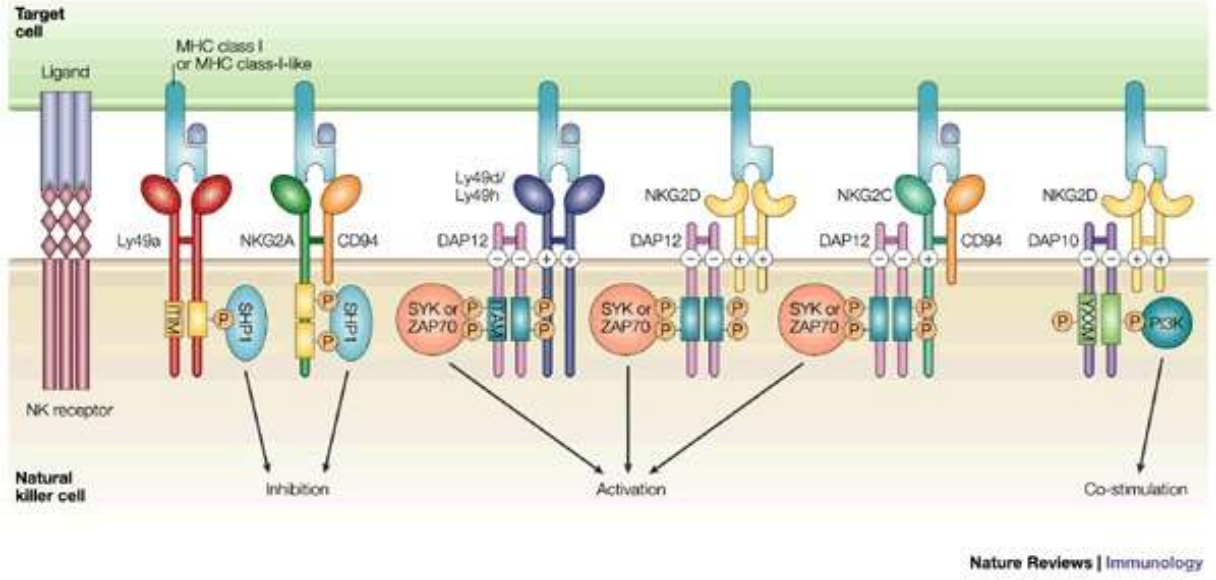
الخَلاَيا الفاتِكَة الطَبيعِيَّة Natural Killer Cells

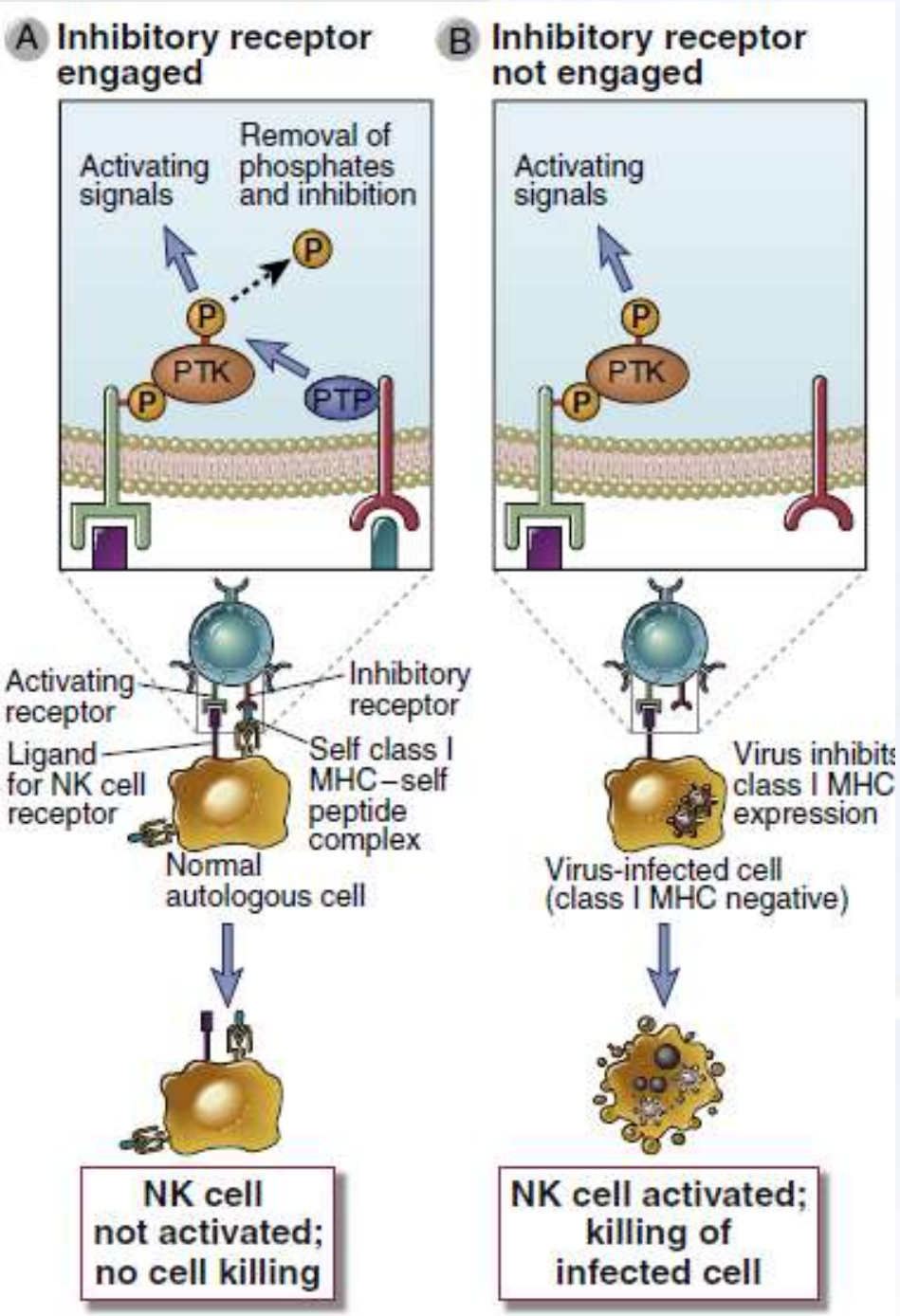


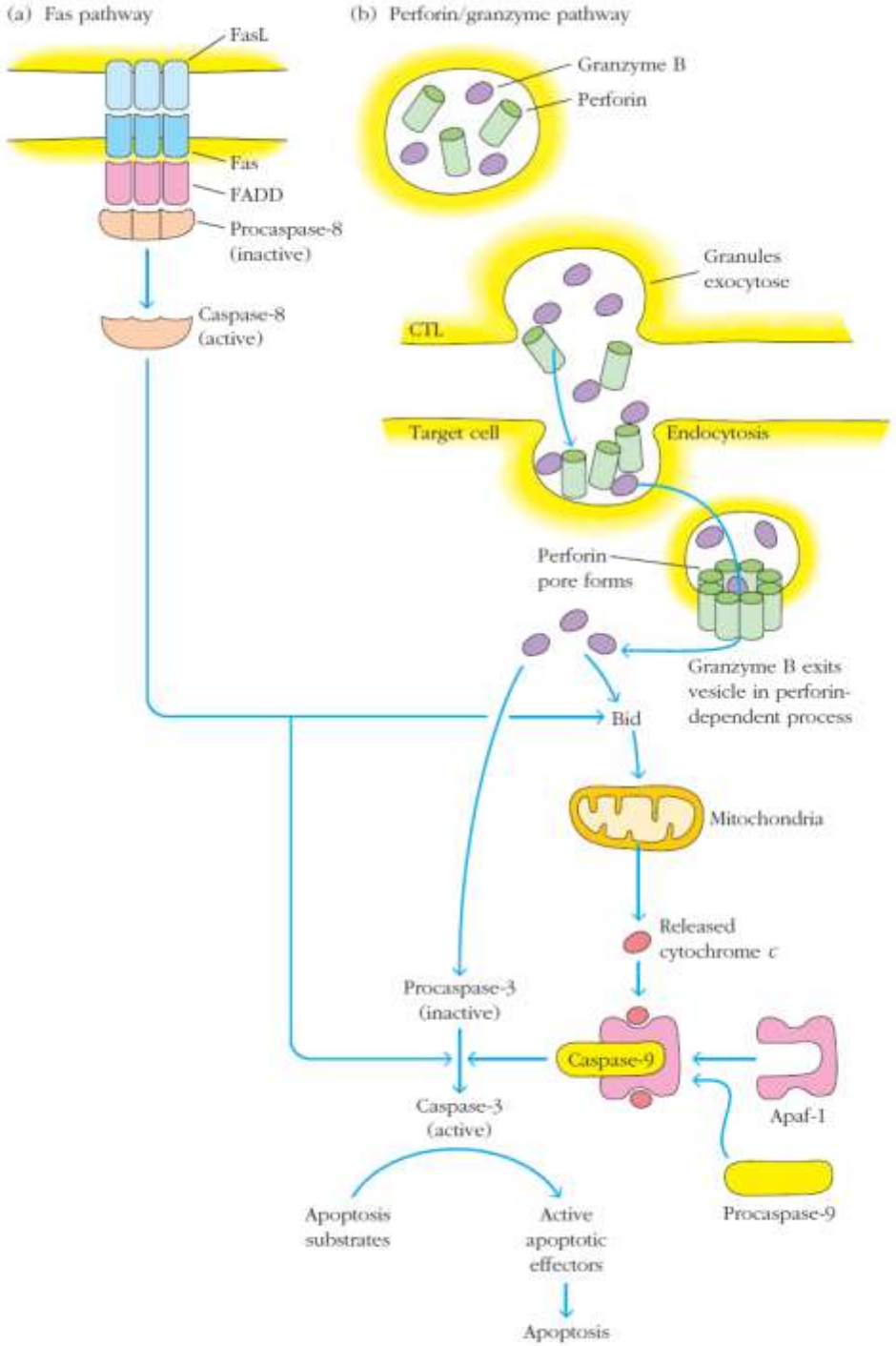

a
Tolerance
NK cell
Inhibitory receptor
MHC class I
Healthy cell
NK cell inhibition
Activating ligand
Activating receptor
b
Missing self
Activated NK cell
Tumour cell
Loss of MHC molecule expression promotes killing of tumour cell
NK cell activation
Cytokines and cytotoxic mediators
c
Stress-induced self
Activated NK cell
Tumour cell
Upregulation of stress-induced ligands promotes killing of tumour cell
NK cell activation
Cytokines and cytotoxic mediators
Nature Reviews | Immunology


خلية هدف
MHC I
"kill"!
خلية NK
"don't kill"!!

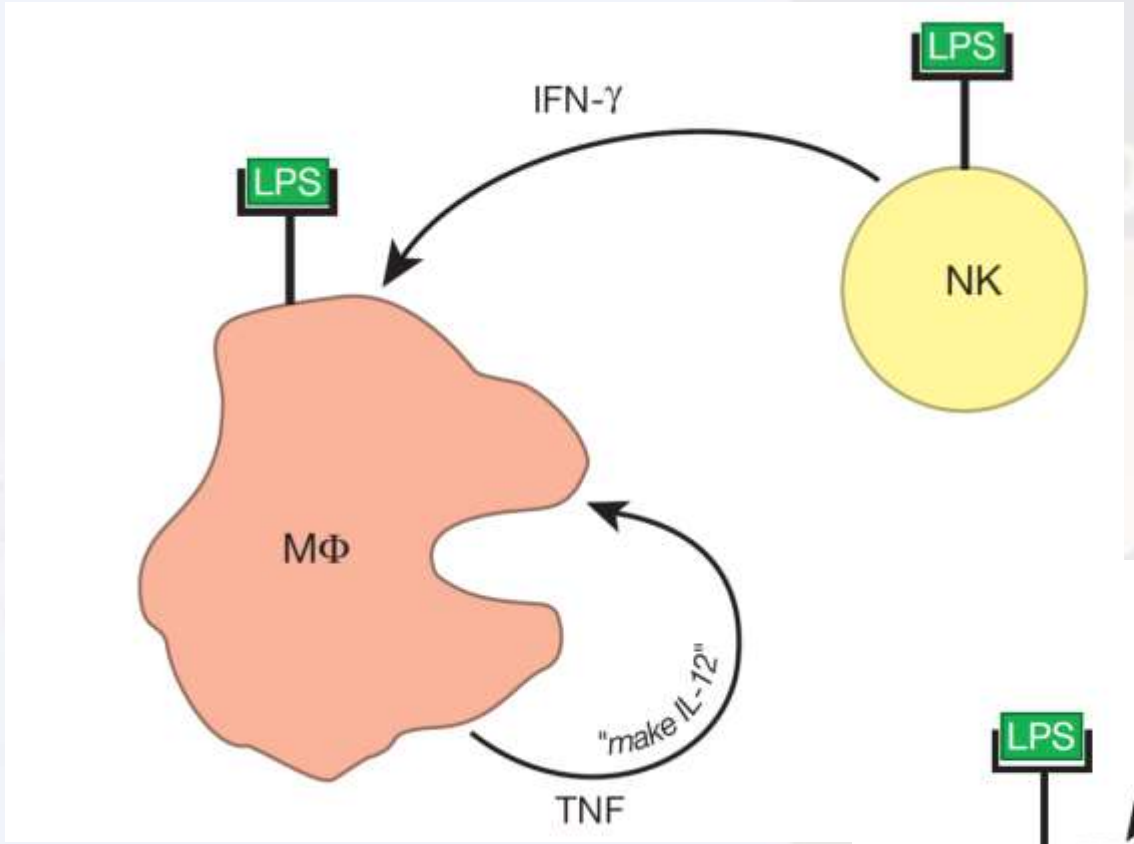

KIR 2DL1/2/3 (HLA C)
KIR3DL1 (HLA-B)
KIR 3DL2 (HLA-A)
CD94/NKG2A (HLA-E)
LIR-1 (HLA-A–G)
KLRG-1 (Cadh
CEACAM1 (CEACAM5)
TIGIT (PVR and PVRL2)
2B4 (CD48)
NTBA (NT
(CS1)
NKp80 (AICL)
TLR (TL
KIR 2DS1 (HLA-C)
KIR2DS4 (HLA-A, C)
KIR2DL4 (HLA-G)
CD94NKG2C (HLA-E)
(CpG)
CD16 (IgG)
NKG2D (MIC, ULBP)
NCRs (B7-H6)
CD96 (PVR)
-1 (PVR, Nectin-2)
ADCC
CD16

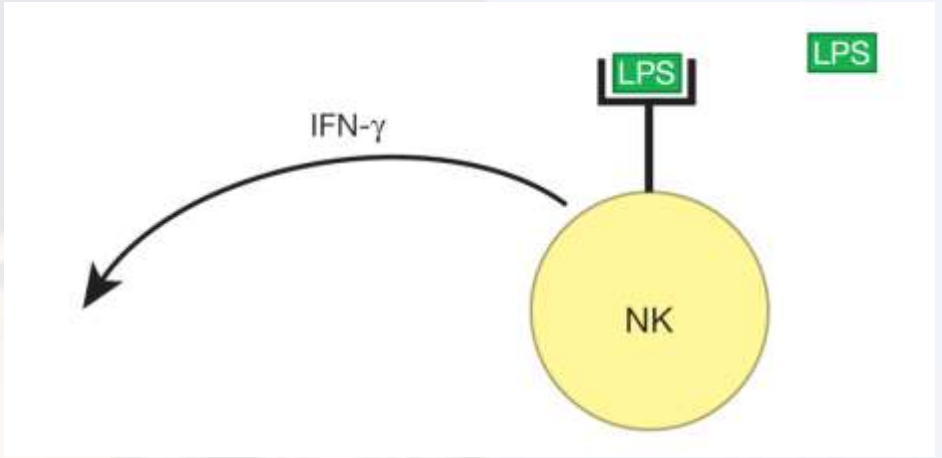

Target cell
Ligand
MHC class I or MHC class-I-like
Ly49a
NKG2A
CD94
Ly49d/ Ly49h
NKG2D
NKG2C
DAP12
DAP10
ITIM
SHP1
ITAM
SYK or ZAP70
YXXM
PI3K
NK receptor
Natural killer cell
Inhibition
Activation
Co-stimulation
Nature Reviews | Immunology

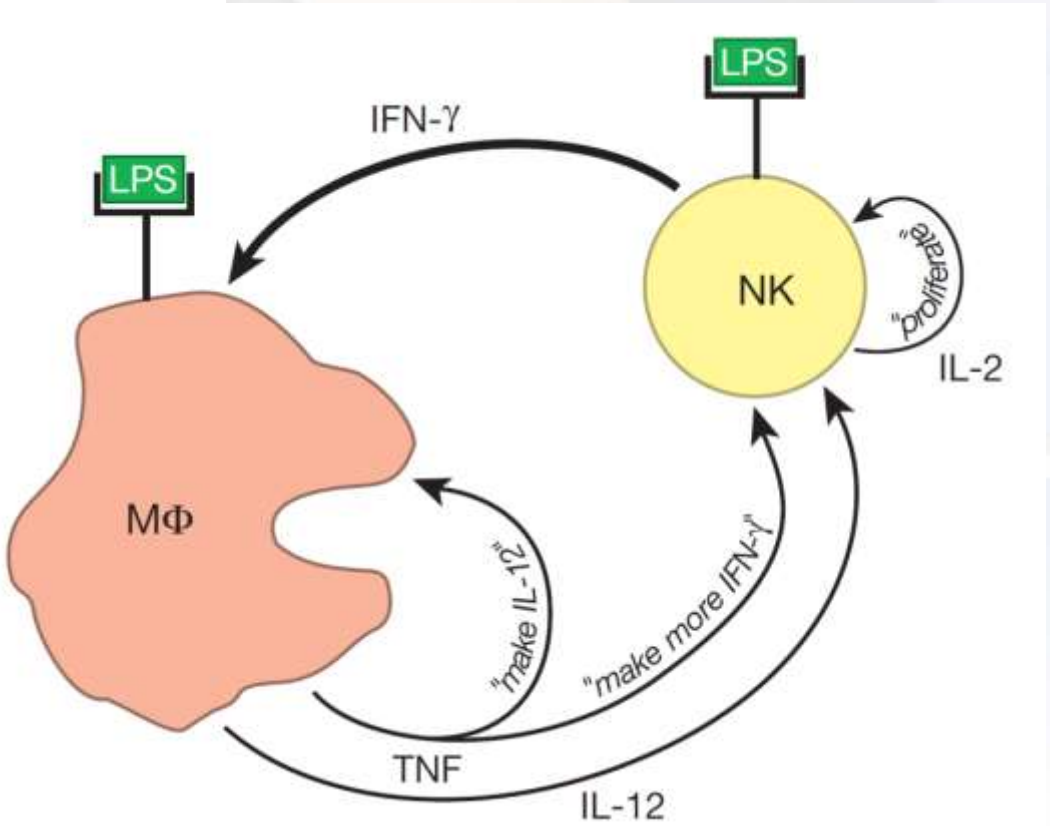

A Inhibitory receptor engaged
B Inhibitory receptor not engaged
Activating signals
Removal of phosphates and inhibition
PTK
PTP
Activating receptor
Inhibitory receptor
Ligand for NK cell receptor
Self class I MHC–self peptide complex
Normal autologous cell
Virus inhibits class I MHC expression
Virus-infected cell (class I MHC negative)
NK cell not activated; no cell killing
NK cell activated; killing of infected cell



يمكن للخلايا الفاتكة الطبيعية أن تدمر بعض الخلايا الورمية، أوالخلايا المصابة بالفيروسات أو الجراثيم أو الطفيليات أو الفطور، وهي تقتل هذه الخلايا عبر إجبارها على الانتحار. في بعض الحالات تلجأ الـ NK إلى "نظام حقن" يستعمل بروتين بيرفورين perforin لإيصال إنزيمات "الانتحار" (مثل Granzyme B) إلى الخلية الهدف. وفي حالات أخرى فإن بروتين يسمى لَجين فاس Fas ligand يوجد على سطح الخلايا الفاتكة الطبيعية يتفاعل مع بروتين آخر اسمه Fas يوجد على سطح الخلية الهدف، حيث يحفز الإشارات التي تقود هذه الخلية في النهاية إلى التدمير الذاتي (الانتحار).


LPS
IFN-γ
LPS
NK
MΦ
"make IL-12"
TNF


LPS
LPS
IFN-γ
NK


LPS
IFN-γ
LPS
NK
"proliferate"
IL-2
MΦ
"make IL-12"
"make more IFN-γ"
TNF
IL-12

تَنْظِيم الاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة Regulation of Innate Immune Responses

- تُنَظَّم الاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة بوَسَاطة مَجْمُوعَة مُتَنَوّعة من الآلِيَّات المُخَصَّصة لمَنْع الضَرَر النَّسيجِيّ المُفْرِط.
  - إنْتَاج سِيتُوكِينَات مُضَادَّة للالْتِهاب من قِبَل البَلاعِم والخَلايَا التَغَصُّنِيَّة تتضمن:
    - IL-10: يثبط وظائف البَلاعِم المعزّزة للالْتِهاب والمُبيدة للمِكْروبَات.
    - ضَادَّة مُسْتَقْبِلة الـ IL-1: التي تَعُوق تَأْثِير الـ IL-1.
  - آلِيَّات الارْتِجاع التي تُحرِض الإشَارَات على التَعْبِير عن مُثَبِّطَات إشَارَات السِيتُوكِين.

تَجَنُّب المِكْروبَات للمَناعَة الطَبيعِيَّة Microbial Evasion Of Innate Immunity

- تُطَوِّر المِكْروبَات ذاتها لمقَاوَمة آلِيَّات المَناعَة الطَبيعِيَّة وبالتالي تصبح قَادِرة على الدُخُول إلى أنْويائها واِسْتعمَارها .

- تقاوم بعض الجَرَاثِيْم دَاخِل الخَلَوِيَّة التَخْرِيب دَاخِل الخَلايَا البَلْعَمِيَّة .
  - تُنْتِج اللّيستَرِيَّة المُسْتَوحِدَة *Listeria monocytogenes* بروتين يُمكّنها من الهُرُوب من الحُوَيصِلات المُبلِعمَة والدُخُول إلى هَيولى الخَلايَا المُصَابة .
  - يحتوي جدار خَلايَا المُتَفَطِّرات *Mycobacteria* على الشَحْم الذي يَمْنَع انْدِماج الحُوَيصِلات الحاوية على الجَرَاثِيْم المُبْتَلعَة مع الجُسَيْمَات الحَالَّة .

- تمتلك مِكْروبَات أُخْرَى جُدْر خَلَوِيَّة مُقَاوِمَة لتَأْثِير بروتينات المُتَمِّمَة .

تَجَنُّب المِكْروبَات للمَناعَة الطَبيعِيَّة Microbial Evasion Of Innate Immunity

الجَدْوَل ٢-٢ تَجَنُّب المِكْروبَات للمَناعَة الطَبيعِيَّة

آلية تجنب المناعة	المِكْروب	الآلِيَّة
مُقَاوَمة البَلْعَمة	المُكَوَّراتُ الرِّئَوِيَّة Pneumococci	عَدِيْدُ السَّكَّاريد المِحْفَظِي يمنع البَلْعَمة
مُقَاوَمة الأُكْسِيجين التَفَاعُلي	العُنْقُودِيَّات Staphylococci	إِنْتَاج الكَاتالاَز الذي يُحَلِّل وسائط الأُكْسِيجين التَفَاعُلي
مُقَاوَمة تَنْشِّيط المُتَمِّمَة (السَبِيل البَدِيل)	النَّيسَرِيَّةُ السِحائِيَّة *Neisseria meningitidis*	التَعْبِير عن حَمْضُ السَّيَاليك يَمْنَع إنزيم كُونْفِيرْتاز C5 و C3
	العِقْدِيَّات Streptococci	يعيق البرُوتِين M اِرْتِبَاط C3 بالمكروب وارْتِبَاط C3b بمُسْتَقْبِلة المُتَمِّمَة
مُقَاوَمة المُضادَّات الحَيَوِيَّة البِيْتيدِيَّة المُضَادَّة للمِكْروبَات	الزَّائِفَة *Pseudomonas*	اصطناع LPS المعدل الذي يقاوم تَأْثِير المُضادَّات الحَيَوِيَّة البِيْتيدِيَّة

دَوْر المَناعَة الطَبيعِيَّة في تَحْفِيز الاسْتِجابَات المَناعِيَّة التَلاؤُمِية

Role of Innate Immunity in Stimulating Adaptive Immune Responses

- هناك بعض الآلِيَّات التي بوساطتها تقوم الاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة بتَحْفِيز الاسْتِجابَات المَناعِيَّة التَلاؤُمية .

- تُنْتِج الاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة جُزَيْئات تُوفِّر الإشَارَات –بالإضافة إلى المُسْتَضِدَّات– الضَرُورِيَّة لتَنْشِيط اللِّمْفاوِيَّات T و B السَاذِجَة .

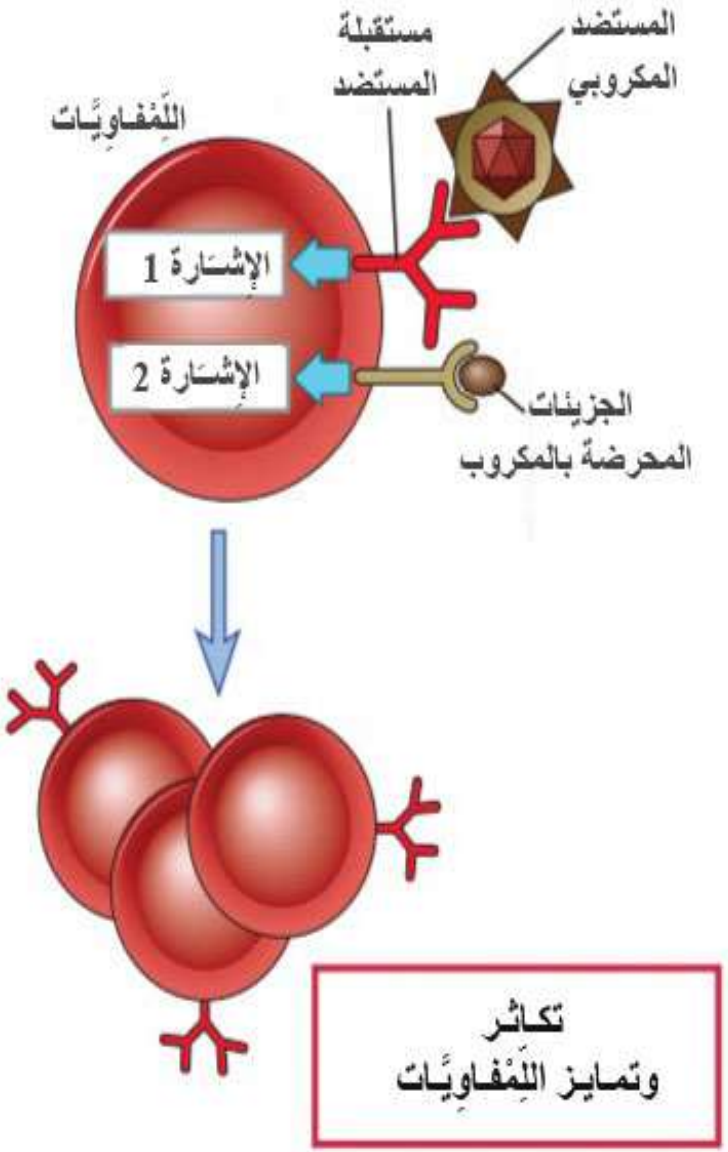
- يتطلب التَنْشِيط الكامل للِّمْفاوِيَّات النَوْعِيَّة للمُسْتَضِد إشَارتان:

  - المُسْتَضِد بالإشَارَة ١ .

  - تُوفِّر الاسْتِجابَات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة ضِدَّ المِكْروبَات وضِدَّ خَلايَا الثَوِي المُتَضَرِّرة الإشَارَة ٢ .

دَوْر المَناعَة الطَبيعِيَّة في تَحْفِيز الاسْتِجابَات المَناعِيَّة التَلاؤُمِية

Role of Innate Immunity in Stimulating Adaptive Immune Responses



- هذه الحَاجَة **للإشارة ٢** المُعْتَمِدَة على المِكْروب تضمن بأنَّ اللِّمْفاوِيَّات تَسْتَجيب ضِدَّ العَوامِل الخَامِجَة وليس ضِدَّ المَوَّاد غير الخَمَجِيَّة غير الضارة.
- في **التَطْعِيم** يمكن أن تُحرَض الاسْتِجابَات المَناعِيَّة التَلاؤُمِية بوَساطة المُسْتَضِدَّات دون المِكْروبَات، ففي هذه الحالات يجب أنْ يُعْطَى المُسْتَضِد مع مادة تسمى بـ "**المُسَانِدات**" **Adjuvants** التي تُحْدِث نفس التَفاعُلات المَناعِيَّة الطَبيعِيَّة التي يُحْدِثها المِكْروب.

من الأمثلة على الإشارة ٢ التي تتولد أثناء التفاعلات المناعية الطبيعية:

- إنَّ المكروبات (أو IFN-γ الذي تنتجه الخلايا NK استجابةً للمكروبات) تحفز الخلايا التغصُّنية والبلاعم على إنتاج نوعين من الإشارة ٢ ينشّطان اللمفاويات T:
  - **الأولى**: تزيد الخلايا التغصُّنية تعبيرها عن جزيئات سطحية تسمى **مُحفِزات مُشاركة Costimulators** ترتبط بالمستقبلات على الخلايا T الساذجة وتعمل بالإضافة إلى تمييز المستضِد على تنشيط الخلايا T
  - **الثانية**: تفرز الخلايا التغصُّنية والبلاعم سيتوكينات مثل IL-12 و IL-1 و IL-6 تحفز تمايز الخلايا T الساذجة إلى خلايا مستفعلة خاصة بالمناعة التلاؤمية المتواسطة بالخلايا .
- عندما تميّز اللمفاويات B المستضِدات المكروبيّة بوساطة مستقبلاتها المستضِدية فإنها تميّز C3d المرتبط بالمكروب بوساطة مستقبلة C3d، وينتج عن تآزر تمييز المستضِد وتمييز C3d إطلاق عمليّة تمايز الخلايا B إلى خلايا مفرزة للأضداد، وهكذا فإنَّ نواتج المتمّمة تفيد كإشارة ٢ للاستجابات المناعيّة الخلطية .