الوجيز في علم المناعة

اعداد الاستاذ

م.م. علاء محمد البياتي

2018

المطبعة المركزية / جامعة ديالى

العراق – ديالى طريق بغداد / بعقوبة القديم

اسم الكتاب: الوجيز في علم المناعة

إعداد: م.م. علاء محمد البياتي

عدد النسخ: ٣٦

تنفيذ: المطبعة المركزية / جامعة ديالى

سنة الطبع: ١٤٣٩ هـ - ٢٠١٨ م

الايميل: center.printer٢٠٠٩@gmail.com

جميع حقوق الملكية الأدبية والفنية محفوظة للمؤلف ويحظر طبع أو تصوير أو ترجمة أو إعادة تنضيد الكتاب كاملا أو مجزءا أو تسجيله على أشرطة كاسيت أو إدخاله على الحاسوب أو برمجته على اسطوانات ضوئية إلا بموافقة المؤلف خطيا

رقم الإيداع في دار الكتب والوثائق الوطنية ببغداد (٤٨٤) لسنة (٢٠١٨م)

بسم الله الرحمن الرحيم

المقدمة

بسم الله والصلاة والسلام على رسول الله محمد (صلى الله عليه وسلم) خاتم الانبياء والمرسلين وعلى اله الطيبين الطاهرين وعلى صحبه الكرام الميامين اجمعين ومن تبعهم باحسان الى يوم الدين.

يتعرض الانسان خلال حياته الى الالاف او الملايين من الكائنات الغريبة والمواد الكيميائية والسموم المختلفة التي هدفها الرئيسي هو احداث الامراض عن طريق تدمير الخلايا والانسجة. لقد وهبنا الله نعمة كبيرة وهي جهاز مناعي قوي قادر على التصدي لاي هجمات خارجية او داخلية. ان الصفة الفريدة لهذا الجهاز هو قدرته على التمييز بين الاصدقاء والغرباء، اذ يقوم بمهاجمة الغرباء والتصدي لهم ومنع دخولهم الجسم.

لقد من الله علينا في اعداد هذا الكتاب باللغة العربية لتسهيل القراءة لدى الطلبة و الباحثين العرب وذلك لكثرة الكتب الموجودة حول علم المناعة باللغة الانكليزية .

يتناول هذا الكتاب معلومات وجيزة حول علم المناعة، اذ يتناول في الفصل الاول تعريف علم المناعة واهم انواع المناعة وكذلك معرفة الحواجز الوقائية في الجسم وبالاظافة الى ذلك معرفة الالتهاب وانواعه. تناولنا في الفصل الثاني المتمم المناعي وانواعه ومعرفة وظيفته وبالاظافة الى معرفة بروتينات الطور الحاد وانواعها ووظائفها. لقد عرضنا في الفصل الثالث الاشارات المناعية وهي الحركيات الخلوية وبالاظافة الى معرفة المستقبلات المناعية والية عملها. في الفصل الخامس تناولنا المستضدات وانواعها وخصائصها . قدمنا في الفصل الخامس المناعة المتكيفة وانواعها والية عملها وكذلك عرضنا الاجسام المضادة وانواعها ووظائفها. تناولنا في الفصل السادس كيفية التنظيم المناعي للجهاز المناعي وكذلك الاستجابة المناعية وبالاظافة الى الذاكرة المناعية. تناولنا في الفصل السابع معقد التطابق النسيجي وعرضنا انواعه وكذلك عرضنا الخلايا العارضة للمستضد. بينا في الفصل الثامن تفاعلات فرط التحسس وبينا انواعها والية عملها. عرضنا في الفصل التاسع التحمل المناعي والمناعة الذاتية واهم امراض المناعة الذاتية. عرضنا في الفصل العاشر علاقة

المناعة بالاورام وكيفية هروب الورم من الجهاز المناعي. التقنيات المناعية فقد تم عرضها في الفصل الحادي عشر. اما في الفصل الاخير فقد تناولنا تعاريف اساسية في علم المناعة.

نلتمس من القارئ الكريم المعذرة عن اي هفوة غير مقصودة والكمال لله وحده ويحدونا الامل في ان يشكل هذا الكتاب اظافة نوعية الى المكتبة العربية في مجال متطور من مجالات العلوم المتقدمة.

والله ولي التوفيق

المؤلف

﴿الإهداء﴾

إلى النبي الذي عَلم الخلق بأجمعه رسول الله محمد {صلى الله عليه وسلم}

إلى من أرفدني بالدعاء والتشجيع .... أبي العزيز

إلى ينبوع الحنان و العطاء الذي لا ينضب.... أُمي الحنونة

إلى ثمرة حياتي و نور عيناي .... اخواتي (صفا وطيبة)

الى من يعد شهادة الماجستير اول خطوة في سلم العلم

الى من يؤمن بان اشاعة العلم هو اسمى رسالة

الى من يدرك بان العلم والتواضع هو اعلى المراتب

إلى كل من يتمنى لي النجاح و الموفقية أُهدي ثمرة جهدي المتواضع هذا

علاء

المحتويات

العنوان	رقم الصفحة
المقدمة	i
الاهداء	v
المحتويات	vii
الفصل الاول	
علم المناعة	3
البلعمة	11
الالتهاب	16
الفصل الثاني	
منظومة المتمم	25
بروتينات الطور الحاد	30
الفصل الثالث	
الحركيات الخلوية	37
المستقبلات المناعية	40
الفصل الرابع	
المستضدات	47
الفصل الخامس	
المناعة المتكيفة	57
الاجسام المضادة	60
الفصل السادس	
التنظيم المناعي	77
الاستجابة المناعية	81
الذاكرة المناعية	86

الفصل السابع	
معقد التطابق النسيجي	95
الخلايا العارضة للمستضد	99
الفصل الثامن	
تفاعلات فرط التحسس	105
الفصل التاسع	
التحمل المناعي	117
المناعة الذاتية	125
الفصل العاشر	
علم مناعة الاورام او السرطانات	137
الفصل الحادي عشر	
التقنيات المناعية	149
الفصل الثاني عشر	
تعاريف اساسية في علم المناعة	167
المصادر	
المصادر العربية	179
المصادر الاجنبية	179

الفصل الاول

مقدمة في علم المناعة

Introduction in Immunology

علم المناعة Immunology

وهو احد فروع علوم الحياة الطبية الذي يهتم بدراسة جميع عناصر الجهاز المناعي في جميع الكائنات الحية. يعمل الجهاز المناعي على حماية الجسم من الاصابة بواسطة المسببات الكيميائية Chemical causes (احماض، قواعد و املاح) ، فيزيائية Physical causes مثل (المواد الصلبة، الاشعاعات والضوء) والمسببات البايلوجية Biological causes مثل (بكتريا، فيروسات، فطريات،... الخ). اذ يقوم الجهاز المناعي بتميز العوامل الممرضة عن العوامل غير الممرضة وبعد التمييز يقوم الجهاز المناعي بالقضاء على جميع العوامل الممرضة من خلال اليات عديدة تقوم بها عناصر الجهاز المناعي. كما يعمل الجهاز المناعي على التخلص من الاورام Tumors والخلايا الهرمة. اشتق تعبير علم المناعة Immunology (المناعيات) من الكلمة اللاتينية Immunitas ومنها Immunis وتعني معفو من الواجبات العامة او محصنا ضد الواجبات العامة وهي بالاصل من السابقة Im- وتعني لا ، ومن Mauns وتعني عمل المواطن او وظيفته، وتشبه الكلمة Mauns يدا او عمل يدويا.

هناك عدة تعاريف للمناعة وتشمل :-

ان المناعة Immunity هي مصطلح حيوي يستعمل لوصف الحالة الدفاعية ضد الكائنات الممرضة Pathogens لمنع حدوث الاصابة بالامراض.

وايضا تعرف المناعة بانها القوة التي يكتسبها الجسم لمقاومة الاخماج Infections ويتغلب عليها ، اي وسائل الدفاع البشري ضد غزو الجراثيم التي تسبب المرض.

ويمكن تعريفها ايضا بانها مقدرة الجسم على مقاومة الاحياء الدقيقة Microbes والذيفانات Toxins وبعض المركبات الغريبة عن الجسم التي يمكن ان تظره او تؤذيه.

وتعرف المناعة بشكل اكثر شمولا بانها الطرق المختلفة التي يستخدمها الجسم ضد المركبات والعناصر الغريبة ولذلك لمنع دخول الاخيرة لداخل المضيف واحداث الاصابة.

الجهاز المناعي Immune system

هو الجهاز الذي يتكون من اعضـاء وانسـجة وخلايا التي وظيفتها الرئيسـة الدفاع عن الجسـم ضـد االمواد الغريبة عن جسم الانسـان (مثل مواد فيزيائية ، كيميائية وبايلوجية) وذلك من خلال تشـخيص هذه المواد الغريبة وقتلها وطرح نواتج القتل خارج جسم الكائن الحي.

خصائص الجهاز المناعي Properties of immune system

1- تميز الذات عن اللاذات Self and non-self-discrimination

يقوم الجهاز المناعي بتميز الخلايا الذاتية Self-cell عن الخلايا اللاذاتية non self-cell وذلك من خلال معرفة البنية التركيبية لخلايا الجسم الذاتية. عندما يدخل كائن غريب الى الجسم فانه يهاجم من قبل الجهاز المناعي لان الاخير لا يعرف البنية التركيبية لهذا الكائن فيعتبره جسـم غريب فيهاجمه. على سـبيل المثال الخلايا القاتلة الطبيعية Natural killer cell تحتوي مسـتقبلات لمعرفة فيما اذا كانت الخلية تعرض عدد كاف من جزيئات (MHC I)، وبما انه بعض الخلايا السرطانية Cancer cell والاورام Tumors لا تعرض جزيئات (MHC) على سـطوحها لتتجنب من الخلايا التائية فتقوم الخلايا القاتلة الطبيعية بترصدها وقتلها.

2- الذاكرة Memory

عندما يهاجم المايكروب الجسـم في المرة الاولى فان الجهاز المناعي سـوف يتعرف على البنية التركيبية لهذا المايكروب ويميزه كجسم غريب. في المرة الثانية عندما يهاجم الجسم نفس المايكروب فان الجهاز المناعي سـيتعرف بصـورة سـريعة على المايكروب مقارنة بالمرحلة الاولى (ذاكرة Memory) وبالتالي فان الجهاز المناعي سوف يتمكن من تحطيم المايكروب بسرعة.

3- الخصوصية Specificity

يحتوي الجهاز المناعي على خلايا متنوعة اعتمادا على نوع الاصـابة فاذا كان المسـبب المرضـي خارج خلوي Extracellular pathogens مثل (البكتريا والفطريات) فانه سـوف يهاجم من قبل الخلايا العدلة والخلايا البائية ، اما اذا كان المسـبب المرضـي داخل خلوي Intracellular pathogens مثل (الفايروسـات) فانه سـوف يهاجم من قبل الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية وهذه الحالات تعرف بالخصوصية.

مكونات الجهاز المناعي Components of immune system

يتكون الجهاز المناعي من:-

اولا/ الخلايا Cells وتشمل:-

1-الخلايا البلعمية الكبيرة Macrophage.

2-الخلايا البيضاء اللمفاوية Lymphocytes.

3-الخلايا البيضاء العدلة Neutrophil.

4-الخلايا اللمفاوية الحمضة Eosinophil.

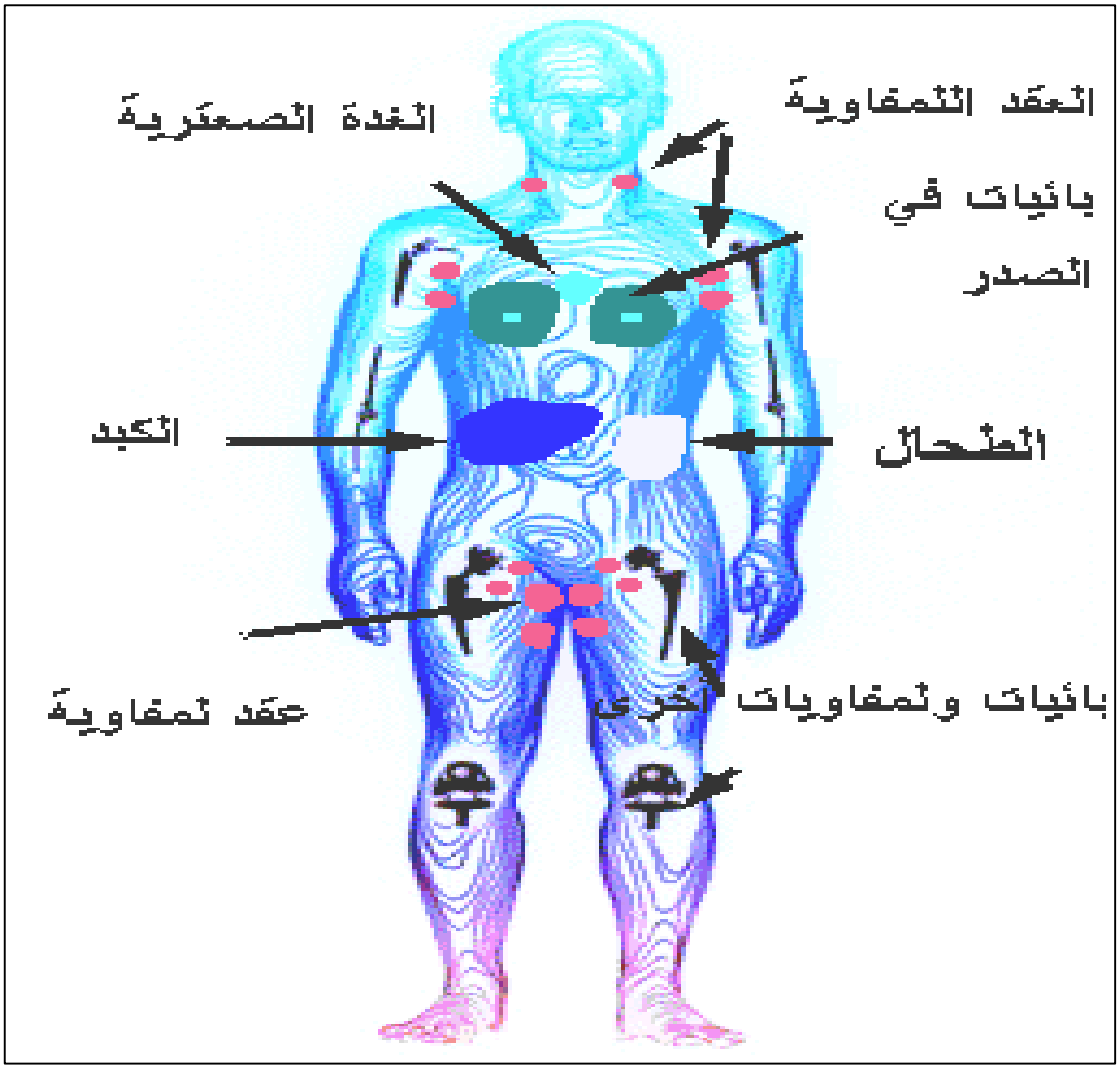
5-الخلايا البيضاء القعدة Basophil.

ثانيا/ المواد الذائبة Soluble matter وتشمل الاضداد Antibodies، المتمم المناعي Immune complement ، والحركيات اللمفاوية Lymphokines.

ثالثا/ الاعضاء Organs وتشمل :-

1-**اعضاء مركزية Central organs:-** نخاع العظم Bone morrow والغدة الزعترية Thymus.

2-**اعضاء خارجية او محيطية Peripheral organs:-** العقد اللمفاوية Lymphoid nodes والطحال Spleen شكل (1-1).



شكل (1-1) اعضاء الجهاز المناعي في الانسان

انواع المناعة Types of immunity

هناك قسمين اساسيين من المناعة وهي :-

اولا/ المناعة الطبيعية Innate immunity

وتعرف ايضا بالمناعة الفطرية، المتاصلة، غير النوعية. يقسم هذا النوع من المناعة الى:-

1- **المناعة الوراثية Genetic immunity :-** يعتمد هذا النوع من المناعة بالاساس على مستوى الجنس والنوع وحتى السلالة.

2- **المناعة الخلطية Humeral immunity:-** ويعتمد هذا النوع على الخلايا والاضداد الطبيعية الموجودة في الجسم.

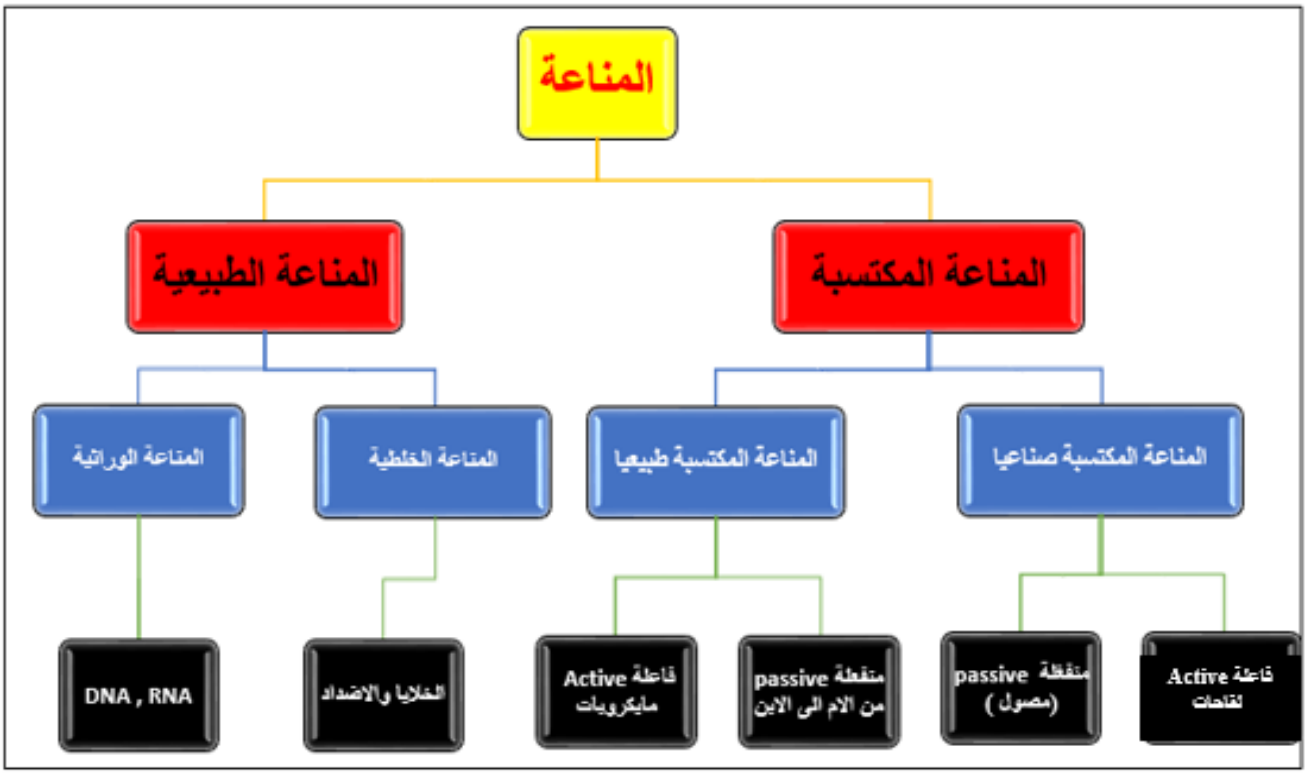
ثانيا/ المناعة المكتسبة Acquired immunity

وتعرف ايضا بالمناعة النوعية، غير الفطرية، غير المتاصلة. ويمكن تقسيها الى :-

1-**المناعة المكتسبة طبيعيا Natural acquired immunity:-** ويقسم هذا النوع من المناعة المكتسبة بدوره الى مناعة مكتسبة طبيعيا فاعلة Active ومناعة مكتسبة طبيعيا منفعلة Passive.

2-**المناعة المكتسبة صناعيا Artificial acquired immunity :-** وايضا يتم تقسم هذا النوع الى مناعة مكتسبة صناعيا فاعلة Active ومناعة مكتسبة صناعيا منفعلة Passive .

مخطط (1-1) يوضح انواع المناعة



المناعة الطبيعية Innate immunity

ان المناعة الطبيعية هي المناعة التي يمتلكها الجسم بصورة طبيعية منذ ولادته ويرثها من والديه لذلك تسمى بالمناعة الفطرية، الغريزية او المتاصلة. يكون هذا النوع من المناعة عام وغير متخصص No specific لاي نوع من الممرضات Pathogens ، سرعة الاستجابة للمسببات الداخلة للمضيف، ولا يكون ذاكرة No memory، على عكس النوع الاخر من المناعة (المناعة

المكتسبة Acquired immunity) الذي يكون بدوره متخصص Specific ويكون ذاكرة Memory وتكون استجابته بطيئة (3-5 ايام). ان اليات الدفاع المناعية تعمل بالأصل على حماية الجسم ضد الاصابة بالأمراض وتكون على نوعين المناعة المتأصلة والمناعة المكتسبة، الخط الاول لدفاعات الجسم يتجهز بواسطة الحواجز الطلائية Epithelial barriers اذ انه عند عبور الميكروب الحواجز تعمل على جذب الخلايا البلعمية Phagocytes وتشمل الخلايا وحيدة النواة Monocyte والبالعات الكبيرة Macrophage والخلايا المتعادلة Neutrophil والبروتينات التي تشمل جهاز المتمم Complement system. ان الحماية ليست هي الوظيفة الوحيدة لجهاز المناعة ، بل ان الجهاز المناعي يسهم ايضا في شفاء الجروح وازالة خلايا الجسم التي ماتت بشكل طبيعي او اصبحت هرمة او غير فاعلة Inactivate وظيفيا . كما ان الجهاز المناعي لا يقوم بوظيفة الدفاع بشكل فردي وانما هناك العديد من الاعضاء الاخرى التي تسهم بشكل مباشر او غير مباشر في عملية الدفاع عن الجسم مثل الكبد Liver وان من اهم مميزات الجهاز المناعي هو قدرته على التمييز بين الذات self وغير الذات non self اي بين الخلايا والانسجة والاعضاء التي هي جزء من الجسم وبين المواد الغريبة . وللجهاز المناعي القدرة على التخلص من الاجسام الغريبة الغازية و الخلايا وانسجة الجسم التي اصبحت غير فعالة بفعل الاصابة او المرض.

الوظائف الرئيسة للجهاز المناعي الفطري Major functions of innate immune system

1- تمرير الخلايا المناعية الى مواقع الاصابة وذلك من خلال عوامل كيميائية تعرف الحركيات الخلوية Cytokines
2- تحفيز منظومة المتمم لتشخيص البكتريا، تنشيط الخلايا وازالة المعقدات المناعية والخلايا الميتة.
3- تشخيص وازالة المواد الغريبة في الاعضاء، الانسجة والدم وذلك بواسطة كريلات الدم البيضLeukocytes.
4- تنشيط المناعة المتكيفة وذلك من خلال عملية تعرف بعرض المستضد Antigen presentation.
5- تنشط كحواجز كيميائية وفيزيائية لعوامل الاصابة.

مكونات المصل المساعدة في المناعة الطبيعية

1- الليزوزومات Lysozymes

وهي انزيمات موجودة في انواع كثيرة من الخلايا كما تتواجد في بعض سوائل الجسم مثل دمع العين، ،اللعاب ،البول والعرق. اذ تعمل هذه الانزيمات على تدمير الجدار الحلوي للجرثومة وخاصة الموجبة لصبغة جرام وبالتالي قتل هذه الجراثيم.

2- البروبيردين Properdin

وهو بروتين غير متخصص موجود في البلازما يعمل على قتل الجراثيم والفايروسات بوجود المتمم (C3) وعنصر (Mg) و يمثل البروبيردين مجموعة من الاضداد المتغيرة حراريا وصنفت من النوع (IgM).

3- بيتالايزين Betalysin

وهو بروتين موجود في البلازما ويعمل على قتل الجراثيم عن طريق تخريب جدار الجراثيم.

4- منظومة المتمم (سوف يذكر لاحقا).

5- الحركيات الخلوية (سوف يذكر لاحقا).

6- بروتينات الطور الحاد (سوف يذكر لاحقا).

جدول (1-1) يوضح المقارنة بين المناعة الطبيعية والمكتسبة

المناعة الطبيعية	المناعة المكتسبة
غير نوعية	نوعية
غير متخصصة	متخصصة
لا تكون ذاكرة	تكون ذاكرة
لا تتحسن عند تكرار الاصابة	تتحسن عند تكرار الاصابة
استجابتها سريعة	استجابتها بطيئة
الخلايا القاتلة الطبيعية و البلعمات الكبيرة	الخلايا اللمفاوية التاءية والبائية
جزيئاتها (حركيات خلوية وبروتينات المتمم)	جزيئاتها (اضداد وحركيات خلوية)
توجد في كل الاحياء	توجد في الفقريات فقط

العوامل المؤثرة على المناعة الطبيعية Factors effects on innate immunity

هناك العديد من العوامل المؤثرة على المناعة الطبيعية وتشمل:-

1- **التاثير الوراثي Genetic effect :-** ويطلق على هذا النوع من المناعة بالمناعة الوراثية لانها تكون متعلقة بالمورثات Genes ويتم انتقال هذا النوع من المناعة من الاباء الى الابناء ويلاحظ انها تختلف باختلاف الجنس وكذلك بين افراد النوع الواحد.

2- **العمر Age:-** يعتبر من العوامل المهمة المؤثرة على الحالة المناعية، اذ ان معظم الجراثيم الممرضة تكون اشد قدرة على الاصابة في فترتي الطفولة المبكرة Early childhood والشيخوخة المتاخرة Later aging منها عن الاصابة في عمر الشباب والنضج والسبب في ذلك يعود الى انه في فترة الطفولة يكون الجهاز المناعي غير مكتمل وناضج فالاصابة تكون مؤثرة وقوية ومسببة اضرار قوية وذلك لان الجهاز المناعي ليس لديه القدرة على الرد على هذه الاصابة لانه غير مكتمل وكذلك بالنسبة للشيخوخة تكون جميع اجهزة واعضاء الجسم ومن ضمنها الجهاز المناعي ضعيفة وذلك بسبب تقدم عمر الخلايا وتراكم نواتج التفاعلات الناتجة من الاصابات المتكررة وبالتالي يكون غير فعال. اما في حالة الشباب يكون الجهاز مكتمل ونشط وقادر على رد اي اصابة وذلك لانه جميع خلايا واجهزة واعضاء الجهاز المناعي نشطة ومكتملة.

3- **التاثير الهرموني Hormonal effect:-** تلعب الهرمونات دور فعال في مقاومة الجسم للممرضات الانتهازية Opportunistic pathogens. يكون عمل الهرمونات مترافق مع الفترات العمرية بالنسبة للحالة المناعية .

امثلة/

ا- في حالة الاصابة بمرض السكري Diabetic mellitus تزداد حالة الاصابة بامراض الجلد المختلفة مثل حب الشباب وسل الجلد.

ب- في حالة الاصابة بمرض نقص هرمونات الغدة الدرقية يصبح الشخص اكثر عرضة للاصابة بالامراض.

4- **التاثير الغذائي Food effect:-** ان للمكونات الغذائية (بروتينات، دهون ، لبيدات ، سكريات) دور مهم في الاستجابة المناعية Immune response. اذ انه هناك العديد من العناصر الغذائية

تدخل في تركيب اعضـــاء وخلايا الجهاز المناعي . في حالة انه الشـــخص يعاني من نقص في التغذية Malnutrition فانه ذلك ســـوف يؤثر ســـلبا على الاســـتجابة المناعية وذلك لانه نقص الاغذية يوثر على الخلايا المناعية وبالتالي تكون غير قادرة على الدفاع الجسم ضد الممرضات الغريبة وذلك لعد امتلاكها الطاقة الكافية للقيام بذلك . (ملاحظة/ جميع خلايا جسم الانسان سوف تضعف اذا كان هناك نقص في المحتوي الغذائي الذي يتناوله الفرد).

5-**تعتبر درجة الحرارة Temperature، التمارين الرياضية Exercise وكذلك الادوية Drugs** هي من العوامل المؤثرة على المناعية الطبيعية Innate immunity . درجة الحرارة Temperature تؤدي الى تنشـــيط الخلايا والانزيمات المناعية ضـــد الكائنات الغريبة الداخلة الجسم للقضاء عليها، التمارين الرياضية Exercise تؤدي الى تنشيط جميع الاجهزة الجسمية ومن ضـــمنها الجهاز المناعي ، اما الادوية Drugs ايضـــا تعمل على رفع من اســـتجابة الجهاز المناعي ضد المايكروبات .

اليات المناعة الطبيعية Mechanisms of innate immunity

1- **الحواجز الفيزيائية Physical barriers:-** وتشمل الجلد، الشعر، الاظافر، الحواجب اعلى العيون وكذلك الرموش.

2- **الحواجز الكيميائية Chemical barriers:-** وتشـــمل المخاط ، اللعاب ، الدموع، حامض الهيدروكلوريك في المعدة، حامض البوليك.

3- **الحواجز الحيوية Biological barriers:-** وتشـمل المايكروبات الموجودة بصـورة طبيعية والمعروفة باســـم (الفلورا الطبيعية) Normal flora ، تعمل هذه الفورا بعدة وظائف اهمها حماية جسم المضيف ضد المايكروبات الانتهازية.

البلعمة Phagocytosis

وهي العملية التي تتضـمن ابتلاع Engulfment المايكروب ثم تحطيمه وبعدها طرح نواتج الهظم خارج الجســـم. اذا تمكنت المايكروبات الغازية Invade microbes من اختراق الجلد والاغشـــية والحواجز الجسمية فانه سوف يقوم بمواجهتها نوعين من خلايا الدم البيضـاء وهذه الخلايا هي تقوم بوظيفة البلعمة :-

اولا/ البـالعـات الكبيرة (وحيـدة النواة) (Macrophage (Monocyte:- وهي خلايـا منـاعيـة موجودة في الدم والانسجة وتختلف تسميتها حسب موقعها.

جدول (1-2) يوضح مواقع الخلايا البلعمية

الخلايا	الموقع
Monocyte	Blood stream
Kupffer cells	Liver
Mesengial cell	Kidney
Alveolar Macrophage	Lungs
Microglial cell	Brain
Sinus Macrophage	Spleen
Serosal Macrophage	Peritoneal cavity

لا تقوم هذه الخلايا بتكوين اضـــداد ولكنها تعمل بصـــورة تعاونية مع الخلايا اللمفاوية البائية والتائية T and B lymphocytes. تنشـا الخلايا البالعة الكبيرة النسـيجية من نخاع العظم ما عدا التي تكون في السـائل المتكون عند الالتهاب Inflammation اذ تكون من اصـل دموي Bloody origin.

وظائف البالعات الكبيرة Functions of macrophages

1- البلعمـة Phagocytosis:- عمليـة ابتلاع المـايكروب وتحطيمـه وطرح نواتج الهظم خـارج الجسم. وتشمل هذه العملية عدة مراحل:-

ا- الجذب الكيميائي Chemotaxis:- جذب الخلايا المناعية الى مكان حدوث الاصابة.

ب- الطهاية Opsonization:- تسهيل ارتباط الضد بالمستضد.

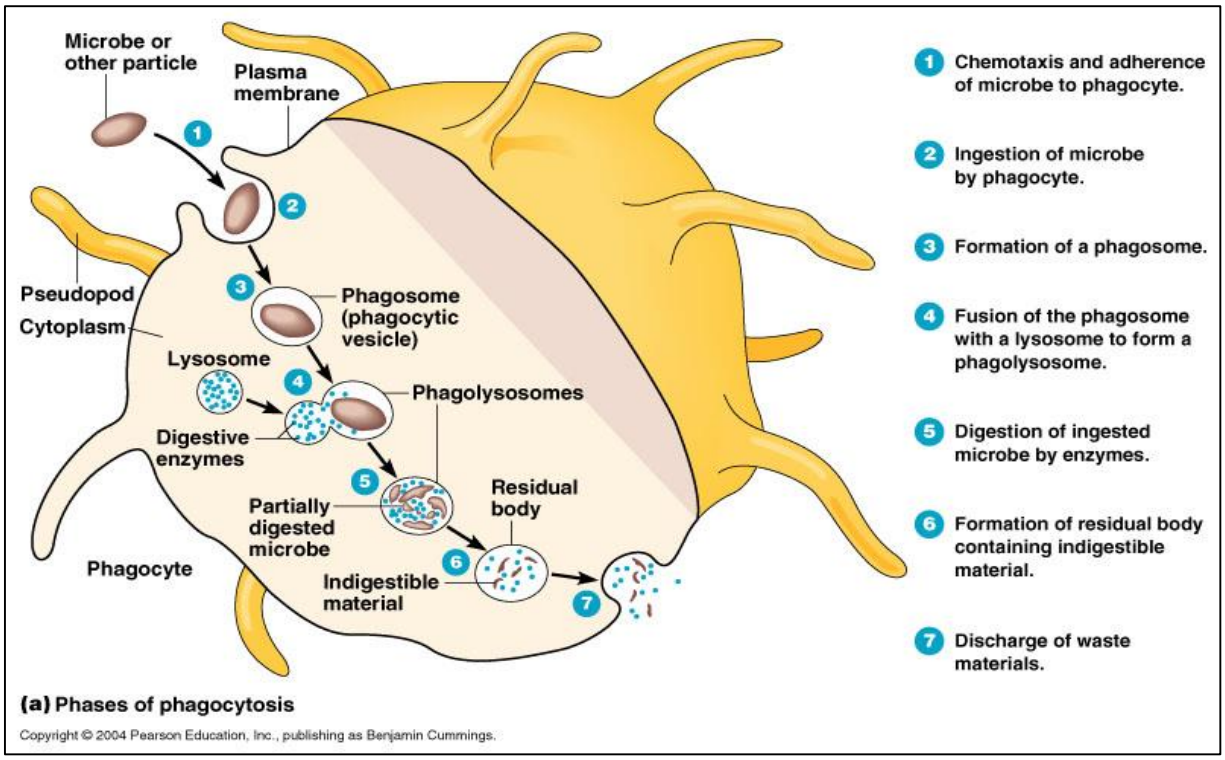
ت- الابتلاع Engulfment.

ج- تكوين الجسيم البلعمي Phagosome.

ح- اندماج الجسيم البلعمي Phagosome مع الاجسام الحالة Lysosomes.

خ-هظم المايكروب بواسطة الانزيمات الحالة Lysozymes.

د- طرح Excretion الفضلات خارج جسم الكائن الحي شكل (1-2).



شكل (1-2) مراحل عملية البلعمة.

2- تنقية Clearance حطام خلايا الجسم الميتة:- ان ما يميز البلعمات الكبيرة Macrophage عن الخلايا البلعمية الاخرى هو ان البالعات الكبيرة تتميز بقدرتها على تنظيف الانسجة من الخلايا الميتة والحطام الناتج من العملية الالتهابية.

3-عرض المستضد Antigen presentation:- بعدما تقوم البالعات الكبيرة بتحليل المايكروبات بواسطة الانزيمات الحالة Lysozymes، تقوم بعدها بعرض المحدد المستضدي Epitopes على سطحها لكي يرتبط مع الخلايا التائية المساعدة T helper مرتبطة بالصنف الاول من معقد التطابق النسيجي (MHC I).

4-انتاج الحركيات الخلوية (السايتوكينات)Cytokines:- تطلق البالعات الكبيرة بعد تنشيطها العديد من السايتوكينات التي تؤدي الى تجنيد الخلايا العدلة Neutrophil والخلايا المناعية الاخرى الى مكان الاصابة.

ثانيا/ البالعات الصغيرة Microphages:- توجد هذه الخلايا في الدم بصورة خاصة ، تسمى هذه الخلايا بالملتهمات وهي :-

ا- الخلايا البيضاء المعتدلة مفصصة النواة Polymorphoneuclear cells.

ب- الخلايا البيضاء الحمضة Eosinophil.

ج- الخلايا البيضاء القعدة Basophil.

خلايا الجهاز المناعي الطبيعي Cells of innate immunity

الخلايا البيضاء المعتدلة مفصصة النواة Polymorphoneuclear cells.

تعتبر هذه الخلايا من الخلايا المناعية متعددة النوى، وتشكل القسم الاكبر من الكريات البيضاء Leukocytes، اذ تشكل (70%) من جهاز الدوران . ان الخلايا العدلة Neutrophil هي اول الخلايا المناعية التي تصل الى موقع الاصابة اذ تصل الى موقع الاصابة في غضون ساعات . يعتبر ارتفاع معدل هذا النوع من الخلايا دليل على وجود التهاب حاد Acute inflammation. يبلغ قطر الخلايا العدلة ما بين 12-15 مايكرون ويحتوي السايتوبلازم على حبيبات حاوية على انزيمات حالة ومواد قاتلة تستخدمها الخلايا للقضاء على المايكروبات. تبقى الخلايا العدلة غير المفعلة 4-10 يوم وتهاجر بعدها الى الانسجة لتقضي يومين اخريين قبل ان تموت . يعتقد المختصون في علم المناعة ان قصر حياة الخلايا العدلة هو التقليل من الضرر الذي يمكن ان تسببه للانسجة. تلعب الخلايا العدلة دور مهم في عملية البلعمة Phagocytosis الا ان دورها يكون محدد في ذلك ، فهي على عكس البالعات الكبيرة Macrophage اذ لا تستطيع العدلة بلعمة حطام الخلايا Cell debris، كما انها غير قادرة على عرض المستضدات الى الخلايا اللمفاوية التائية T lymphocytes. تلعب الخلايا العدلة دور مهم في عملية الجذب الكيميائي chemotaxis ، اذ تقوم باطلاق تراكيز متزايدة من المواد الكيميائية لجذب الخلايا المناعية الى موقع الاصابة.

الخلايا البيضاء الحمضة Eosinophil

سميت هذه الخلايا بهذا الاسم بسبب اصطباغ حبيباتها الافرازية بصبغة الايوسين Eosin. تشكل الخلايا الحمضة Eosinophil 1-5% من الكريات البيضاء في جهاز الدوران. ان الوظيفة الرئيسة لهذه الخلايا هو الدفاع عن العائل ضد الاصابات الطفيلية Parasitic infections

والحشـرات Insects، ولكي تؤدي الخلية الحمضـة وظيفتها الدفاعية يجب ان يغطى سـطح الطفيل بالجسـم المضـاد نوع (IgE) وبعد ذلك تاتي الخلايا لترتبط بالجسـم المضـاد عن طريق (Fc) وتقوم بافراز انزيمات ومواد سـمية تؤدي الى قتل الطفيل. تسـمى عملية ارتباط الخلايا الحمضـة بالضـد بـالتسـمم الخلوي المعتمـد على الجسـم المضـاد Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity(ADCC) . كما تلعب الخلايا الحمضـة دور مهم في تفاعلات فرط الحسـاسـية Hypersensitivity وذلك لاحتوائها على الانزيم المحلل للهسـتامين وهو Anti-histaminase ، ولـذلـك يـلاحـظ زيـادة مسـتـوى الـخـلايـا الـحـمضـة فـي الافـراد الـمصـابيـن بـفـرط الحساسية Hypersensitivity.

الخلايا البيضاء القعدة Basophil

تشـبة الخلايا العدلة الخلايا الصـارمة Mast cell في العديد من صـفاتها. تشـكل الخلايا القعدة Basophil اقل من 1% من الكريـات البيضـاء في الـدم. تحتوي هـذه الخلايـا على الهسـتـامين والهيبارين وغيرها من تفاعلات فرط الحسـاسـية Hypersensitivity. تطلق هذه الخلايا الحركي الخلوي (IL-4) الذي يعتبر اهم سايتوكين يساهم في احداث تفاعلات فرط الحساسية.

الخلايا القاتلة الطبيعية Natural killer cell (NK)

وهي عبارة عن خلايا لمفاوية Lymphocytes كبيرة الحجم ولا تصـنف ضـمن الخلايا اللمفاوية لعد امتلاكها مسـتقبلات الخلايا اللمفاوية . تشـكل هذه الخلايا جزء اسـاسـي من الجهاز المناعي الفطري، اذ تلعب دور مهم في التخلص من الاورام Tumors والخلايا المصابة الفايروسات Virus infected cells. تفعل الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) بالسـايتوكينات والانترفيرونات الدالة على وجود عدوى فيروسـية Viral infection. تنتج هذه الخلايا في نخاع العظم وموجود في العديد من الخلايا اللمفاوية في الجسم. تحتوي هذه الخلايا على مستقبلات عديدة على سطوحها والتي تتضمن مستقبلا (Fc) للارتباط بالضد (IgG) ومستقبلات للارتباط مع جزيئات موجودة على اسطح العديد من الخلايا وتسـمى مسـتقبلات تنشـيط القتل Killer Activation Receptors (KARs) والمسـتقبلات المثبطة القاتلة Killer Inhibition Receptors (KIRs). بعض الاحيان تكون الخلايا التائية السـامة Cytotoxic T cell غير فعالة في مهاجمة الفايروسـات والاورام لان الفايروسـات والاورام يعمل على تثبيط معقد التوافق النسـيجي (MHC I) حتى يختفي من الخلايا

اللمفاوية التائية والتي لا تتعرف عليها مالم تكون الاورام والفيروسات مرتبطة مع معقد التطابق (MHC I). وهنا ياتي دور القاتلات الطبيعية في التخلص من اي خلية سرطانية Cancer cell او موبؤة تهرب من قبضة الخلايا التائية السامة Cytotoxic T cell .

الالتهاب Inflammation

وهي عبارة عن استجابة مناعية طبيعية لا نوعية تقوم بها الانسجة الحية كرد فعل تجاه الاصابة (الجرح والتهيج) تعتبر عملية الالتهاب هامة وحيوية جدا لان بواسطتها العوامل الدفاعية مثل الكلوبيولينات المناعية Immunoglobulins والمتمم المناعي Immune complement والخلايا الاكولة تتمكن من الوصول الى موقع الاصابة او النسيج المعطوب. يعتبر الالتهاب اساسيا وضروري لبقاء الكائن الحي على قيد الحياة، فبدون الالتهاب لا تكون هناك حماية ضد تاثيرات المنبهات الخارجية المؤدية الى عملية اصلاح النسيج المتضرر، لكن في بعض الاحيان يبتعد الالتهاب عن الدفاع عن الجسم ويكون اكثر ضررا للجسم من الكائن الممرض نفسه والذي سبب الالتهاب. والامثلة على ذلك تفاعلات فرط الحساسية Hypersensitivity وتفاعلات المناعة الذاتية Autoimmunity. تكون الاستجابة الالتهابية في صورة مجموعة من التفاعلات الدموية والوعائية والخلوية والكيميائية التي تحدث عبر مرحلتين، الاولى تعرف بالمرحلة الوعائية Vascular stage والثانية تعرف بالمرحلة الخلوية Cellular stage.

العمليات المترافقة مع الالتهاب Process associated with inflammation

هناك العديد من العمليات المترافقة مع الالتهاب وتشمل:-

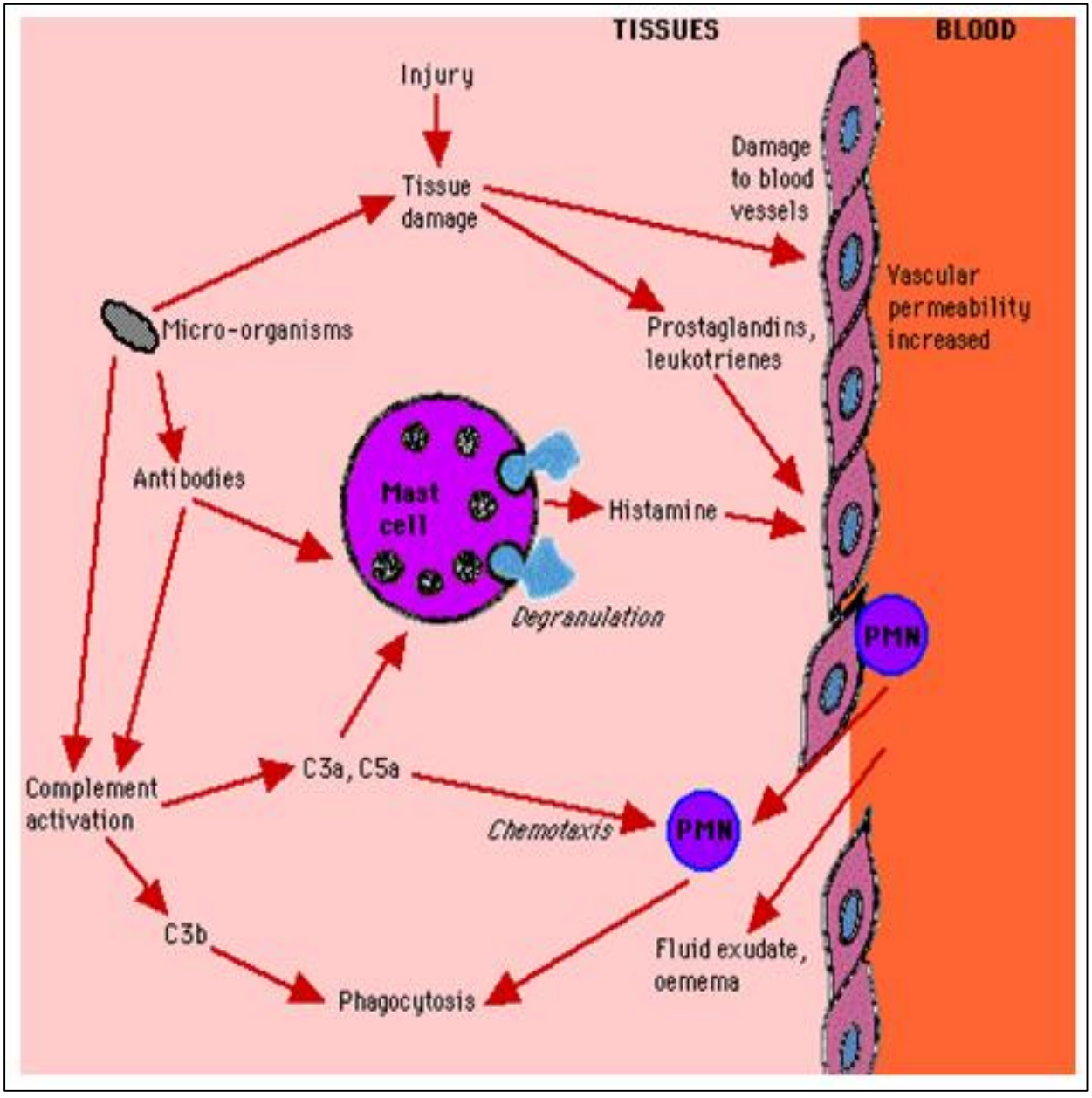
1- **الم Pain:-** يحدث بسبب توسع الاوعية الدموية وتهيج الاطراف العصبية بسبب زيادة الضغط عليها واطلاق حامض اللاكتيك والهستامين من الخلايا العدلة والخلايا الحبيبية الاخرى المشتركة في تفاعلات الالتهاب.

2- **احمرار Reddish:-** يحدث بسبب تجمع الدم في المنطقة المصابة.

3- **تورم Swelling:-** يحدث بسبب زيادة النفاذية الناتجة عن زيادة المسافات بين خلايا الاوعية الدموية الغشائية مما يؤدي الى تسرب البلازما وتجمع السوائل، وكذلك بسبب تجمع كميات كبيرة من الدم في النسيج الملتهب.

4- الحرارة Temperature:- بسبب زيادة سرعة تدفق الدم.

5- العجز الوظيفي للعضو او النسيج المصاب الذي يحدث بسبب التورم وتحطيم النسيج شكل (1-3).



شكل (1-3) العمليات المترافقة مع الالتهاب

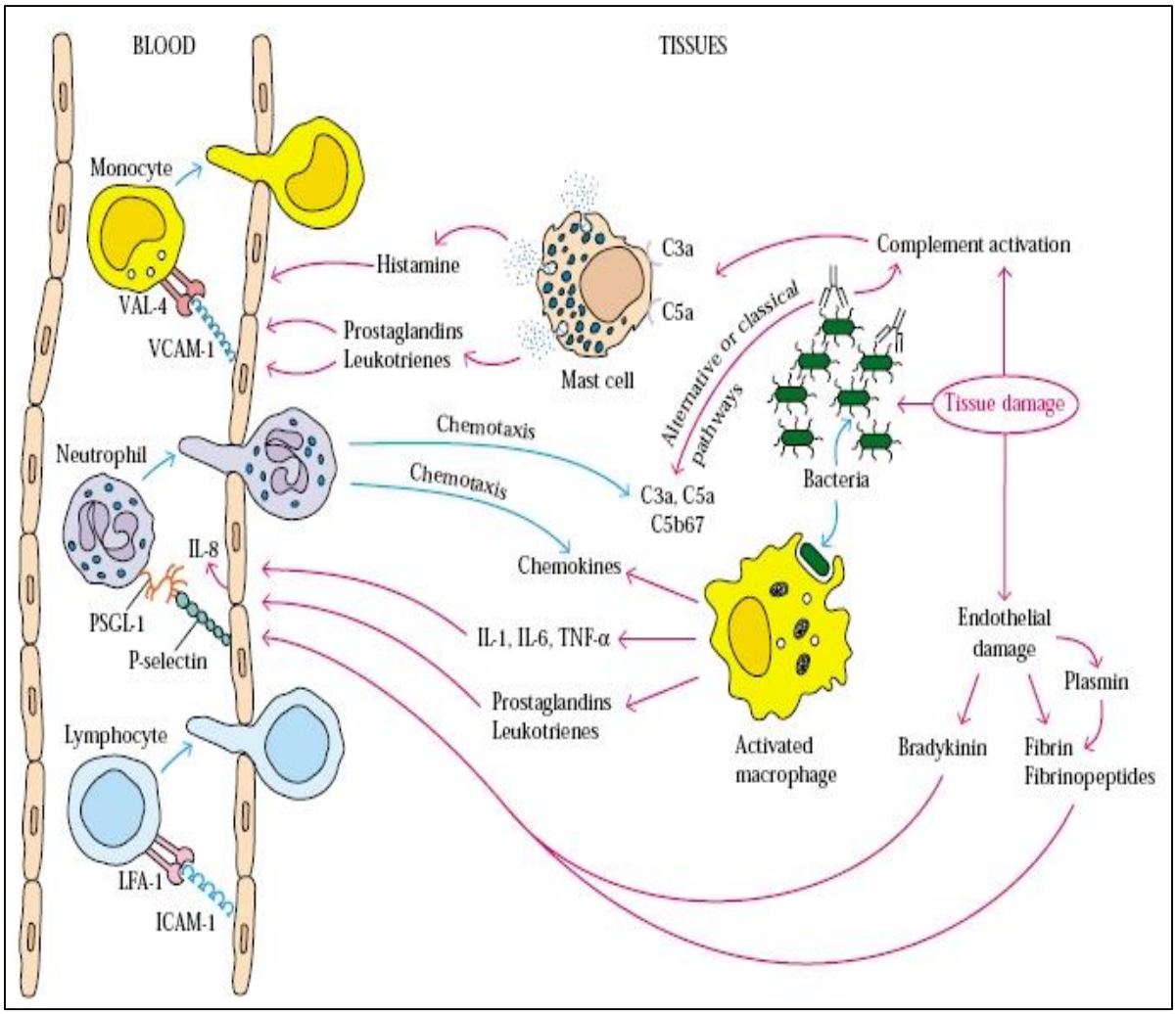
تصنيف الالتهاب Classification of inflammation

يصنف الالتهاب بطرق مختلفة ، فهو قد يكون على اساس انه معتدلا Mild او شديد Sever وذلك حسب طبيعة المادة المحفزة للالتهاب. او يصنف الالتهاب استنادا الى فترة امتداد الالتهاب فهو قد

يكون حاد Acute او تحت الحاد Sub-acute او مزمن Chronic وفترة امتداد الالتهاب يحددها شدة المثير.

الالتهاب الحاد Acute inflammation

يحدث هذا النوع من الالتهاب عندما يهاجم الجسم من قبل عدد من الاجسام الغريبة (مواد حيوية، فيزيائية وكيميائية) التي بدورها تؤدي الى حدوث عملية الاستجابة الالتهابية. تكون الخلايا الرئيسة في الالتهاب الحاد هي (العدلة Neutrophil والقعدة Basophil والحمضة Eosinophil). تكون فترة هذا النوع من الالتهاب قصيرة عدة ايام مقارنة بالالتهاب المزمن الذي ربما يستمر لاشهر او سنوات. ان نتيجة هذا النوع من الالتهاب هو تكوين التهاب مزمن Chronic inflammation . الشكل (1-4) ادناه يوضح الخلايا والوسائط المتظمنة في الالتهاب الحاد الموضعي.



الشكل (1-4) يوضح الخلايا والوسائط المتظمنة في الالتهاب الحاد الموضعي.

الالتهاب المزمن Chronic inflammation

1- يحدث الالتهاب المزمن عندما يستمر وجود المسبب المرضي في الجسم لفترة طويلة، اذ انه بعض العوامل الممرضة لها القدرة على الاستيطان في جسم المضيف مسببة الالتهاب المزمن.

2- يظهر الالتهاب المزمن ايضا في العديد من امراض المناعة الذاتية التي تظهر عند مهاجمة الجهاز المناعي للمستضدات الذاتية Autoantigens.

3- يساهم الالتهاب المزمن في تلف الانسجة ويترافق مع انواع عديدة من السرطانات Cancers**.**

جدول (1-3) مقارنة بين الالتهاب الحاد والالتهاب المزمن

الصفة	الالتهاب الحاد	الالتهاب المزمن
العامل المسبب	الممرضات البكتيرية. اصابة الانسجة	استمرار الالتهاب الحاد، بقاء الاجسام الغريبة في الجسم، الاصابات الفايروسية.
الخلايا الرئيسة	العدلة (البداية) ، القعدة (الاستجابة الالتهابية) ، الحمضة (الاستجابة الى الديدان والحشرات)، وخلايا احادية النواة (الوحيدة)	خلايا احادية النواة (الوحيدة ، البالعات الكبيرة، الخلايا اللمفاوية و الخلايا البلازمية)
الوسائط الاولية	الامينات الموسعة للاوعية الدموية	الحركيات الخلوية، عوامل النمو والانزيمات المحللة مائيا.
الاستجابة	فورية	متاخرة
الفترة الزمنية	عدة ايام	اشهر الى سنوات
النتيجة	تكوين الخراج والالتهاب المزمن	تنخر، تليف وتحطم الانسجة

مراحل الالتهاب Stages of inflammation

1-الاحداث الوعائية Vascular events:- اول ما يحدث هو توسع وعائي موضعي او زيادة حجم الاوعية الدموية والاوردة مؤدية بذلك الى وصول كميات كبيرة من الدم الى موقع الالتهاب

وينتج عن ذلك زيادة خروج البلازما من الاوعية الدموية نتيجة زيادة نفاذية الاوعية التي تسمح بنفوذ المواد الدفاعية الموجودة في الدم وبذلك يصبح الدم اكثر لزوجة وهذا بدوره يؤدي الى تباطىء جريات الدم وبالتالي البقاء في موضعه. ان زيادة احجام الاوعية الدموية يؤدي الى حدوث احمرار وحرارة مرافقة للالتهاب، اما زيادة النفاذية فتؤدي الى حدوث التورم، اما سبب الالم المرافق للالتهاب فيعود الى الاذى العصبي وتخريش السموم.

2-تكوين سائل النتح Exudate او وذمات غنية بالخلايا البلعمية والبلازما بكل محتواها. ان الاحداث الوعائية التي توضح في مسار العملية الالتهابية تكون مترافقة باستجابة خلوية وتشمل ثلاث انواع من الخلايا البيضاء وهي الحبيبية Granular والبالعات الكبيرة من جهة ثم اللمفاويات من جهة اخرى. يحتوي سائل النتح في البداية على الخلايا البيضاء العدلة Neutrophil وفي المرحلة اللاحقة تكون حاوية على الخلايا الوحيدة Monocytes والبالعات الكبيرة Macrophages.

3-يتخثر مولد الليفين Fibrinogen الموجود في البلازما لتكون الليفين Fibrin الذي يكون حاجزا لمنع انتشار الكائنات الحية والمواد الغريبة عند موقع الالتهاب ومن ثم يبدا باصلاح مكان الالتهاب الذي يكون في الواقع بدا خلال مراحل الالتهاب ولكنه لا ينتهي حتى زوال المواد الضارة او تعديل تاثيرها، ويعتمد الاصلاح جزئيا على النشاط النسيجي المشارك في الاصلاح فالجلد ذو قدرة كبيرة على التجديد بينما النسيج العصبي ليس له هذه القدرة.

نهاية الالتهاب End of inflammation

1- الشفاء التام واعادة ترميم الخلايا الاكولة المعطوبة واستعادة الوظيفة الحيوية للجزء المصاب.

2- حدوث تليف او تورم بسبب موت الخلايا الملتهبة وبالتالي فقدان الجزء المصاب لوظائفه الحيوية.

3- انشفاء المرض او تحوله الى مرض مزمن وبالتالي التهاب مزمن.

اسئلة الفصل الاول

س[1]/ اجب عما يلي:-

1-عرف علم المناعة ومن اين اشتق تعبير علم المناعة؟

2-ماذا يقصد بالمسببات المرضية الكيميائية، الفيزيائية والبايلوجية؟

3-ما هي الوظائف الرئيسة للجهاز المناعي؟

4-ما هي الخصائص الرئيسة للجهاز المناعي؟

5-ماهي الانواع الرئيسة للمناعة؟ وضح ذلك بمخطط؟

6-ما هي الاليات الرئيسة للجهاز المناعي الفطري؟

7-ما هي مكونات الجهاز المناعي الفطري؟

8-ماذا يقصد بعملية البلعمة وماهي الخطوات الرئيسة في عملية البلعمة وضحها بالترتيب مع الشرح المختصر؟

9-ماذا يقصد بالالتهاب وماهي الاعراض المترافقة مع الالتهاب؟

10- برايك هل الالتهاب يعتبر ضار ام نافع لجسم المضيف؟

س[2]/ ناقش ما يلي بصورة مختصرة :-

1-علاقة الطفولة والشيخوخة مع فعالية الجهاز المناعي؟

2-تاثير الهرمونات والاغذية على الجهاز المناعي؟

3-تلعب الخلايا الحمضة دور فعال في الاصابات الطفيلية واصابة الحشرات؟

4-تسمية الخلايا القاتلة بالقاتلات الطبيعية؟

5-حدوث انتفاخ واحمرار في المنطقة المصابة بمادة غريبة؟

6-ترافق الالتهاب المزمن مع السرطان؟

7-علاقة الالتهاب بدرجة حرارة الجسم؟

الفصل الثاني

منظومة المتمم و بروتينات الطور الحاد

Complement System

and

Acute Phase Proteins

منظومة المتمم Complement system

وهي مجموعة من البروتينات الموجودة بصـــورة طبيعية في الجســـم، اذ تكون موجودة في مصـــل الدم Serum وفي مستقبلات Receptors اغشية الخلايا وكذلك في العديد من سوائل الجسم Fluids . تشـــكل بروتينات المتمم حوالي 5% من الكلوبيولين في مصـــل الدم. ان بروتينات المتمم المناعي تكون معلمة من (C1, C2, ….,C9) . ان مصطلح المتمم (C) يشير الى البروتين المصلي الحساس للحرارة (يثبط المتمم عند درجة حرارة 56 مئوية لمدة 30 دقيقة) والذي يكون قادر على تحليل البكتريا. تنتج بروتينات المتمم في الكبد بواســـطة الخلايا الكبدية Hepatocytes. يعتبر المتمم المناعي Immune complement من مكونات المناعة الفطرية Innate immunity، وســـمي بالمتمم لانه يتمم عمل المكونات الاخرى من الجهاز المناعي. ان اهم مكونات المتمم المناعي هي (C1-C9, factors B,D,P).

وظائف المتمم المناعي Functions of immune complement

1- الالتهاب Inflammation:- ان للمتتم المناعي (C5a, C3a, C4a) القدرة على حدوث العملية الالتهابية .
2- الطهاية (الاستساغة) Opsonization (C3b).
3- الجذب الكيميائي Chemotaxis مثل (C5a).
4- التحلل الخلوي Cytolysis عن طريق تكوين معقد مهاجمة الغشـــاء Membrane attack complex (MAC).
5- تقرير انتاج الاجسام المضادة:- ارتباط (C3b) مع مستقبلات الخلية البائية يحفز انتاج الاجسام المضادة .

مسارات المتمم المناعي Pathways of immune complement

1-المسار التقليدي Classical pathway

ا- يرتبط بروتين (C1) الى معقد الضد- المستضد Antigen – antibody complexes .

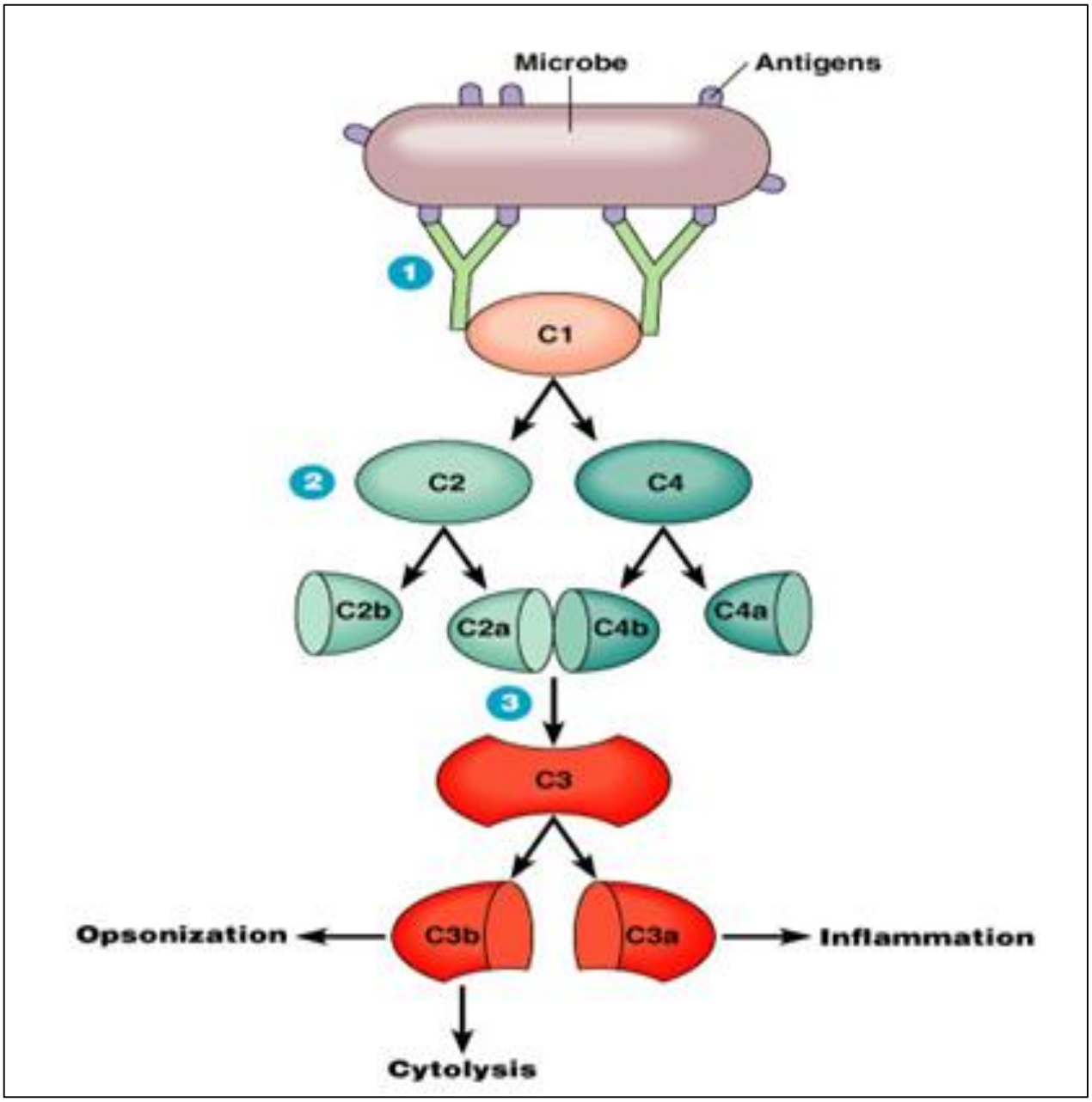
ب- ان ترافق بروتينات المتمم (C2,C4) تؤدي الى تنشيط C3 convertase.

ج-ان بروتين (C3a) يؤدي الى تحفيز العملية الالتهابية.

د- يعمل بروتين (C3b) كعامل طهاية ويعمل على تجزئة (C5) الى (C5a و C3a).

ح- ان بروتين (C5a) يحفز العملية الالتهابية.

خ- تؤدي بروتينات المتمم (C5 – C9) الى تكوين معقد مهاجمة الاغشـــية (MAC) الذي يعمل على تحليل الجدار الخلوي للعامل الممرض شكل(2-1).



شكل (2-1) يوضح المسار التقليدي للمتمم

2-المسار البديل Alternative Pathway

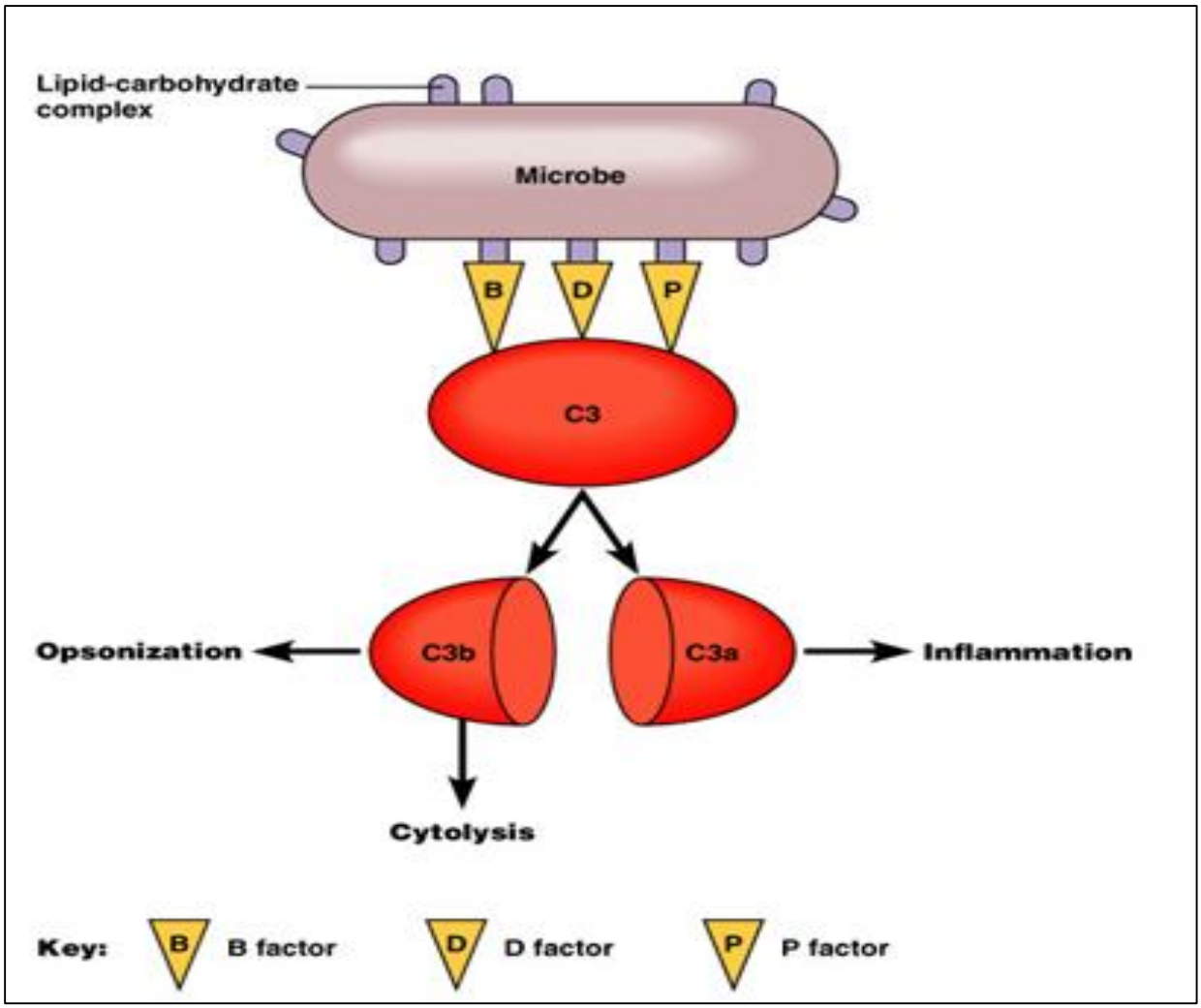
ا- ان العوامل (B,D,P) وكذلك (C3b) يرتبط الى طبقة الببتيدوكلايكان في الجدار الخلوي لتنشيط (C3b).

ب- يخضـــع (C3) التحلل ذاتيا Autolysis لتكوين (C3b) الذي يكون غير مســتقر وفترة حياته قصيرة.

ج- يؤدي العامل (B) الى استقرار (C3b).

د- يشـــق العامل (D) العامل (B) لكي ينتج جزيئة C3b-factorbb ، هذا المعقد ينشـــط ك C3 convertase.

ح- يعمل (P) على استقرارية C3b-factorbb C3 convertase شكل (2-2).



شكل (2-2) يوضح المسار البديل للمتمم .

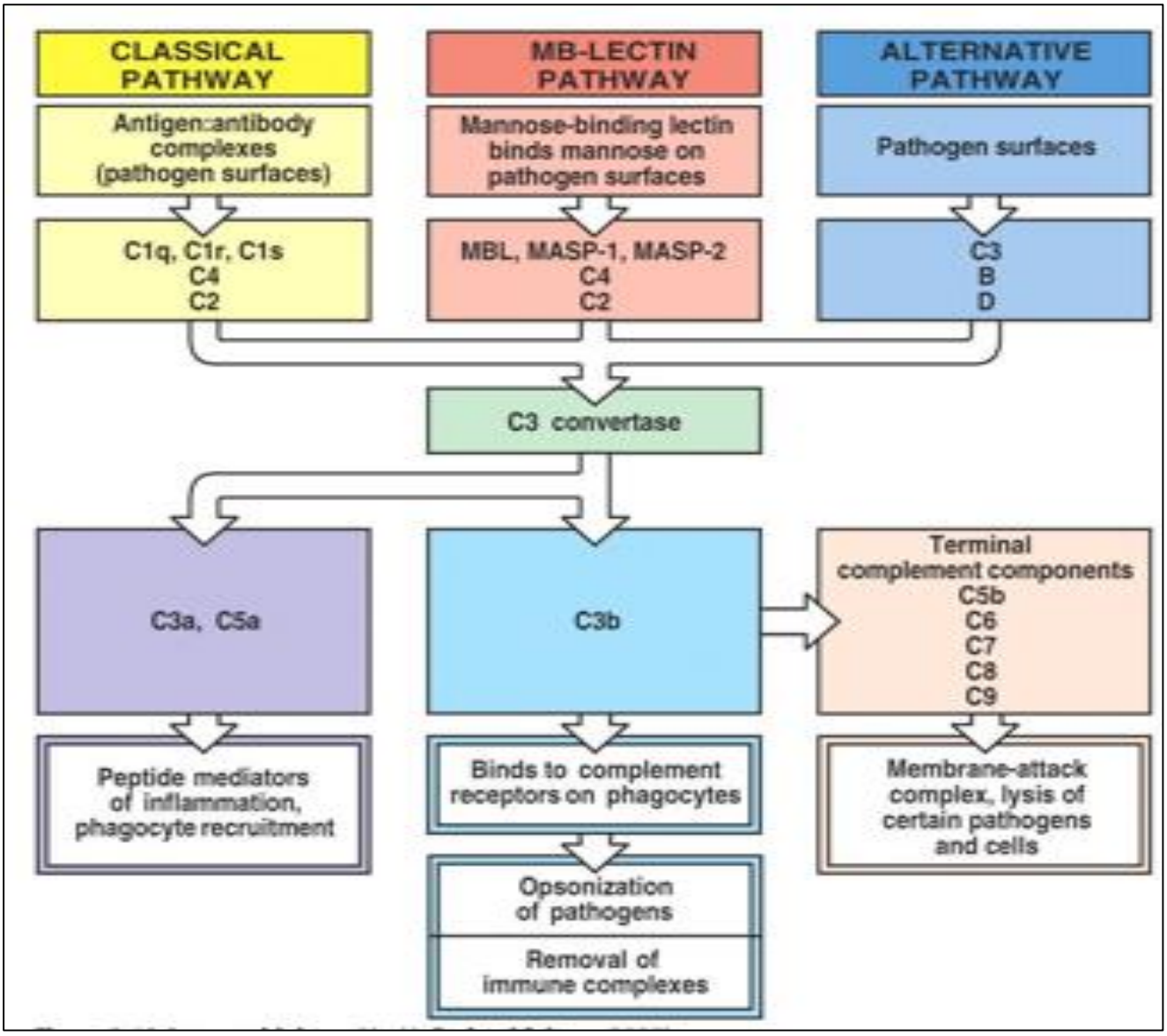
3-مسار اللاكتين Lectin pathway

ا- ان عملية البلعمة التي تحدث بواســـطة الخلايا البلعمية الكبيرة تؤدي الى تحرير مواد كيميائية تحفز على انتاج مواد كاربوهيدراتية ترتبط ببروتينات اللاكتين.

ب- سكر المانوز المرتبط باللاكتين Mannose Binding Lectin (MBL) يرتبط الى المانوز على جدار الخلية البكتيريا وعلى بعض الفايروسات.

ج- يعمل (MBL) على طهاية وتنشيط (C4,C2) لتنشيط (C3).

المخطط (2-1) يوضح مسارات المتمم المناعي



تنظيم المتمم المناعي Regulation of immune complement

1-في المسلك التقليدي لا يستطيع المكون (C1) الارتباط بالجزء المتبلور من الجسم المضاد مالم يرتبط الاخير بالمستضد. هذا يعني ان الاجسام المضادة لا تنشط المتمم بالرغم من وجودها بشكل دائم في الدورة الدموية.

2-يرتبط (C1 inhibitor) بالمكون (C1) ويمنع تنشيطه.

3-يثبط (CD59) تشكيل معقد مهاجمة الغشاء عن طريق تثبيط بلمرة المكون (C9).

4-في المسلك البديل يثبط كل من العامل (H و I) تكوين القطعة (C3b) لتقليل الكمية المحتاجة لل C3 convertase.

5-تحمى خلايا الجسم الطبيعية من التحلل الناتج عن الارتباط بمعقد مهاجمة الغشاء بواسطة بروتين سكري موجود على اسطح الخلايا يسمى Decay-Accelerating Factor (DAF) يقوم بالارتباط (C3b و C4) وبالتالي يمنع تشكيل (C3 convertase و C5) مما يثبط عملية تكوين معقد مهاجمة الغشاء (MAC).

جدول (1-2) مقارنة بين مسارات المتمم المناعي

	المسار التقليدي	المسار البديل	مسار اللاكتين
التنشيط	ارتباط معقد الضد – مستضد مع بروتينات المتمم	المايكروبات الغازية	ارتباط اللاكتين المرتبط الى المانوز مع الكاربوهيدرات الموجودة في الجدار الخلوي
الية التنشيط	تعتمد على الضد	لا تعتمد على الضد	لا تعتمد على الضد
نوع المناعة	مكتسبة	طبيعية	طبيعية
المحتويات	C1 (C1q, C1r, C1s) to C9	factors B, D, P, H, I	C1 (C1r, C1s) to C9
C3 convertase	C4bC2a, C2b	C3bBb	C2b, C4bC2a

C4bC2aC3b	C3bBbC3b	C4bC2aC3b	**C5 convertase**
C5-C9, Mac (C5b678(9)n)	C5-C9, Mac (C5b678(9)n)	C5-C9, Mac (C5b678(9)n)	**المحتويات النهائية**

بروتينات الطور الحاد Acute phase proteins

وهي مجموعة من البروتينات التي تلعب دور فعال في الدفاع الطبيعي ضد المايكروبات ، كما تلعب دور مهم جدا في علاج الانسجة التالفة بواسطة المايكروبات Microbes، الصدمات Shocks، السرطانات Cancers والامراض الاخرى مثل التهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid arthrites. تتضمن هذه البروتنيات (C-reactive protein (CRP), Complement components, Opsonic proteins such as Mannose-binding protein (MBP), Metal-binding proteins and protease inhibitors). ان (CRP) سمي بهذا الاسم اعتمادا على قدرته على التفاعل مع بروتين (C) الموجود على بكتريا (*Pneumococcus* sp.)، وان بروتين (CRP) مؤلفة من خمس سلاسل ببتيدية مرتبطة مع بعضها باواصر غير تساهمية. تنتج بروتينات الطور الحاد في الكبد بواسطة الخلايا الكبدية في الاستجابة الى الحركيات الخلوية (IL-1, IL-6, TNF-α و IFN-γ) التي يتم تحريرها من قبل الخلايا المنشطة (البلعمة الكبيرة والخلايا القاتلة الطبيعية).

وظائف بروتينات الطور الحاد Functions of Acute phase proteins

1-تنشيط المتمم المناعي Activation of immune complement

2- طهاية المايكروبات Opsonization of microbes

3-تقليل تلف الانسجة Decrease of tissue damage

4-اصلاح الانسجة التالفة Repair of damaged tissues

ان المستويات المرتفعة من بروتينات الطور الحاد في مصل المريض يمكن ان تستعمل كمؤشر على حدوث امراض عديدة مثل ارتفاع (CRP) في مصل مرضى التهاب المفاصل الرثياني. كما ان هناك بروتينات طور حاد مثل الالبومين تنخفض في امراض عدة مثل مرض الفشل الكلوي.

جدول (2-2) يوضح بروتينات الطور الحاد

البروتين	الوظيفة
CRP	تنشيط المتمم المناعي وعامل طهاية
Serum Amyloid A (SAA)	تنشيط المتمم المناعي وعامل طهاية
Complement components	جذب كيميائي، طهاية وتحلل
Fibrinogen	عامل تخثر
Metal binding proteins	ازالة الايونات المعدنية الظرورية لنمو المايكروبات

اسئلة الفصل الثاني

اجب عما يلي :-

1-عرف المتمم المناعي مع ذكر اماكن تواجد بروتينات المتمم؟

2-ما سبب تسمية المتمم المناعي بالمتمم؟

3-ما هي الوظائف الرئيسة للمتمم المناعي؟

4-ما هي العوامل والبروتينات الرئيسة الموجودة ضمن منظومة المتمم؟

5-ماذا تعرف عن معقد مهاجمة الغشاء؟

6-يصنف المتمم المناعي الى ثلاث مسارات رئيسية، عددها مع الشرح واذكر على ماذا اعتمد في هذا التصنيف؟

7-كيف يتم تنظيم المتمم المناعي؟

8-ما هي بروتنيات المتمم التي تقوم بعملية الجذب الكيميائي، الالتهاب والطهاية (الاستساغة)؟

9-بروتينات المتمم المناعي هل هي من مكونات المناعة الطبيعية ام المكتسبة؟ وضح ذلك ؟

10- ما سبب تسمية بروتينات الطور الحاد بهذا الاسم؟

11- ما هي بروتينات الطور الحاد التي ترتفع عند حدوث الالتهاب والانواع التي تنخفض عند حدوث الالتهاب؟

12- ما سبب تسمية (CRP) بهذا الاسم؟

الفصل الثالث

الحركيات الخلوية و المستقبلات المناعية

Cytokines and Immune Receptors

الحركيات الخلوية Cytokines

وهي مواد بروتينية تعمل كاداة وصـــل بين خلايا الجهاز المناعي وخلايا الجهاز المناعي وخلايا الجسم الاخرى. تنتج الحركيات الخلوية من مجموعة من خلايا الجهاز المناعي الفطري والمتكيف. ان وظيفة الجهاز المناعي تعتمد بصورة رئيسية على الحركيات الخلوية ، اذ ان للحركيات الخلوية دور فعال في الدفاع المناعي ضـــد المايكروبات وبعضـــها لها دور في امراض المناعة الذاتية Autoimmunity او نقص المناعة Immunodeficiency وهي تعتبر وسـيطا مهما في دفاعات المضيف ضد الالتهاب الحاد او المزمن. ان غالبية الحركيات الخلوية يتم بنائها بواسطة الخلايا اللمفاوية التائية T lymphocytes وكذلك بواسطة الخلايا البطانية Endothelial cells والخلايا الطلائية Epithelial cells. تحفز الحركيات الخلوية على تطوير الخلايا اللمفاوية التائية والبائية T and B lymphocytes والخلايا المكونة للدم hematopoietic cells وتمايزها. ان وظيفة الحركيات الخلوية تتميز بانها متعددة النمط المظهري Pleiotropy (ســـايتوكين مفرد يعمل على خلايا مختلفة ويحفز اســـتجابات مختلفة)، التكرار Redundancy (اثنان او اكثر من الحركيات الخلوية تنتج اسـتجابات متشـابهه) ، التازرSynergy (التاثير المشـترك للسـايتوكين) والتظاد Antagonism (سايتوكينات تعمل ضد سايتوكينات اخرى). يتم تقسيم الحركيات الخلوية اعتمادا على الخلايا المنتجة لها . الحركيات الوحيدة Monokines وهي حركيات خلوية تنتج من قبل الخلايا النخاعينية Myeloid cells (الوحيدة والبلعمية). الحركيات اللمفاوية Lymphkines وهي الحركيات الخلوية التي تنتج من قبل الخلايا باللمفاوية التائية والبائية ، على الرغم من ان هناك حركيات خلوية تنتج من قبل الخلايا اللمفاوية والنخاعينية. ان مصـــطلح الانترليوكين Interleukin يشـــير الى الحركيات الخلوية المنتجة من قبل كريات الدم البيض (WBCs) الا ان هناك انترليوكينات تنتج من قبل خلايا اخرى.

خواص ومميزات الحركيات الخلوية Properties and characters of cytokines

1- يمكن افراز نمط واحد من الحركي الخلوي من عدة انماط من الخلايا .

2- تؤثر احد الحركيات الخلوية غالبا في استقلاب الحركيات الخلوية الاخرى من خلال تنظيم عملها فهو :-

ا- يزيد او ينقص انتاج الحركيات الخلوية الاخرى.

ب- ينتج اليات سلبية وايجابية لتنظيم الرد المناعي والالتهاب.

3- ترتبط الحركيات الخلوية على مستقبل الخلية الحاملة بالفة شديدة. اما الخلية التي تستجيب للحركيات الخلوية فهي:-

ا- الخلية المفرزة نفسها Autocrine.

ب- الخلية المجاورة Paracrine.

ج- الخلايا البعيدة التي تصلها الحركيات الخلوية عن طريق الدوران Endocrine.

وظائف الحركيات الخلوية Functions of cytokines

1- النمو Growth.

2- الافراز Secretion.

3- التمايز Differentiation.

4- التوالد Proliferation.

5- التثبيط Inhibition.

6- التنشيط Activation**.**

جدول (3-1) يوضح الحركيات الخلوية والخلايا المنتجة لها ووظيفتها

الحركي الخلوي	الخلايا المنتجة	الوظيفة
IL-1	البالعات الكبيرة والخلايا الطلائية	انتاج بروتينات الطور الحاد، الحرارة، تنشيط الخلايا اللمفاوية.
IL-2	الخلايا التائية	توالد الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية.
IL-3	الخلايا التائية	توالد وتمايز الخلايا المكونة للدم.
IL-4	الخلايا التائية المساعدة النوع الثاني والخلايا الصارمة	تنشيط الخلايا اللمفاوية البائية وتثبيط استجابة الخلايا التائية المساعدة النوع الاول.

IL-5	الخلايا التائية المساعدة النوع الثاني والخلايا الصارمة	النمو، التمايز، تنشيط الخلايا البائية.
IL-6	البالعات الكبيرة والخلايا التائية	الحرارة وانتاج بروتينات الطور الحاد
IL-8	البالعات الكبيرة والخلايا الوحيدة	الجذب الكيميائي
IL-10	الخلايا التائية المساعدة النوع الثاني و البالعات الكبيرة	تنشيط الخلايا البائية وتثبيط استجابة الخلايا التائية المساعدة النوع الاول.
IL-12	البالعات الكبيرة والخلايا البائية	تنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية وتثبيط الخلايا التائية المساعدة النوع الثاني
IFN-Y	الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية	تنشيط البالعات الكبيرة
TNF- α	البالعات الكبيرة والخلايا التائية	الحرارة وزيادة النفاذية الوعائية

الانترفيرونات Interferons

وهي حركيات خلوية موالية للعملية الالتهابية Proinflammatory cytokines والتي تنتج من قبل خلايا عديدة للدفاع ضد الاصابات الفايروسية كما تلعب هذه الحركيات الخلوية دور فعال في تقليل الاصابة خلال فترة تطور المناعة الخلوية والخلطية. يوجد هناك نوعين من الانترفيرونات وكما موضح في الجدول (3-2):-

جدول (3-2) يوضع انواع الانترفيرونات

	النوع الاول (IFN- α , β)	**النوع الثاني(IFN-Y)**
الموقع الكروموسومي	9	12
المنشا	جميع الخلايا الحاوية على نواة وخصوصا الخلايا التائية والخلايا التشجرية.	الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعي

الانتاج	الفايروسات وحركيات خلوية اخرى.	الخلايا التائية المحفزة بالمستضد.
الوظيفة	ضد الفايروسات	ضد الفايروسات

المستقبلات المناعية في المناعة الفطرية Immune receptors in innate immunity

يعتبر الجهاز المناعي الفطري خط الدفاع الاول ضد العوامل الممرضة وهو مجهز بمستقبلات اولية مستقرة جينيا تقوم بالتعرف على طيف واسع من المايكروبات وتشمل تلك المستقبلات:-

1- مستقبلات تمييز النمط Pattern recognition receptors (PRRs)

تتعرف هذه المستقبلات على التراكيب الجزيئية الثابتة في المايكروبات والتي لا توجد على خلايا الجسم السليمة مثل اسواط البكتريا، السكر المتعدد الدهني (LPS) الموجود في الجدار الخلوي للبكتريا السالبة لصبغة جرام. تعرف تلك التراكيب بالنماذج الجزيئية المرتبطة بالعوامل الممرضة ويؤدي ارتباط تلك المستقبلات بالنماذج الجزيئية المرتبطة بالعوامل الممرضة الى اطلاق بروتينات اشارة معينة مثل الحركيات الخلوية تحفز العملية الالتهابية وتجذب المزيد من الخلايا البالعة الى موقع الاصابة للقضاء على العوامل الممرضة.

2- المستقبلات الشبيهة ب تول Toll-like receptors

اكتشفت هذه المستقبلات في البداية في ذبابة الفاكهة اذ وجد علماء اللمان ان ذبابة الفاكهة التي ينقصها بروتين Toll تقع فريسة سهلة لعدوى فطرية منتشرة وتبدو غريبة الشكل (من هنا جائت تسمية البروتين ب Toll والتي تعني غريب بالالمانية) ، وكان ذلك اول المؤشرات التي تشير الى ان ذبابة الفاكهة تحتاج الى بروتينات تول Toll لحمايتها من الامراض . تعتبر المستقبلات الشبيهة ب Toll جزءا من مستقبلات تمييز النمط (PRRs) ، وتوجد هذه المستقبلات على اسطح الخلايا البالعة والمتغصنة وغيرها. لقد عرف حتى الان 10 انواع من هذه المستقبلات عند البشر، اذ يمكن لكل مستقبلة من المستقبلات الشبيهه ب Toll ان تكتشف المكونات الاساسية لمجموعة كبيرة من العوامل الممرضة مثلا ترتبط المستقبلة (TLR4) بالسكر المتعدد الدهني (LPS) الموجود في الجدار الخلوي للبكتريا السالبة لصبغة جرام. بينما تتعرف المستقبلة

(TLR2) على حامض ليبوتيكونيك وهو احد مكونات الجدار الخلوي للبكتريا الموجبة لصبغة جرام.

3- مستقبلات تثبيط القاتلة Killer inhibition receptors (KIRs)

عندما ترتبط الخلايا القاتلة الطبيعية بالخلية المجهزة بواسطة مستقبلات (KARs) تقوم مستقبلات اخرى تعرف بمستقبلات تثبيط القاتلة (KIRs) باظهار جزيئات الصنف الاول من معقد التوافق النسيجي (MHC I) على الخلية الهدف، وذلك لان الكثير من الفايروسات يمنع تصنيع وعرض معقدات التوافق النسيجي على اسطح الخلايا لتتجنب الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا، وبالتالي اذا وجدت الخلايا القاتلة الطبيعية فان تعبير جزيئات (MHC I) على الخلية ضمن المستوى الطبيعي، فانها تنشط عملية القتل وتحرير الخلية الهدف، واذا ما وجدت فان عرض جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير دون المستوى الطبيعي فتواصل عملية قتل الخلية المستهدفة.

4- مستقبلات تنشيط القاتلة Killer activation receptors (KARs)

تحمل الخلايا القاتلة الطبيعية مستقبلات قادرة على اكتشاف التبدل في خلايا الجسم تسمى بمستقبلات تنشيط القاتلة وهذه المستقبلات قادرة على تمييز وجود جزيئات المرتبطة بالجهد (MIC-A, MIC-B) والتي تظهر على الخلايا المستهلكة والسقيمة لاسباب عديدة وكذلك على الخلايا المسرطنة، حيث يؤدي ارتباط مستقبلات تنشيط القاتلة بجزيئات (MIC-A, MIC-B) الى تحفيز القاتلة الطبيعية على قتل الخلية الهدف.

5- مستقبلات المتمم Complement receptors

تتالف جملة المتمم من مجموعة معقدة من الجزيئات الذاتية تعمل بعضها كعوامل جذب للخلايا المناعية الى موقع الاصابة ، بينما ترتبط بعض مكونات المتمم الاخرى بسطوح المايكروبات لتعزيز عملية البلعمة، حيث توجد مستقبلات المتمم على الخلايا البالعة والخلايا اللمفاوية البائية، وتقوم تلك الخلايا بتمييز جزيئات المتمم المرتبطة بالعامل الممرض وبالتالي بلعمة المعقد المناعي مستضد-متمم.

6- مستقبلات الجزء المتبلور Fc receptors

تتالف الاجسام المضادة من جزء الارتباط بالمستضد (FAB) والجزء القابل للتبلور (Fc). يؤدي ارتباط الجسم المضاد بالمستضد النوعي له في جزء الارتباط بالمستضد الى تغير شكلي في الجزء المتبلور، وتقوم مستقبلات الجزء المتبلور الموجود على الخلايا العدلة والبالعات الكبيرة بالتعرف على الاجسام المضادة التي لم ترتبط بالمستضدات فتبقى بالدورة الدموية ولا يتم تمييزها بواسطة مستقبلات الجزء المتبلور، (تعبير مستقبلات IgE استثناء اذ يمكن ان ترتبط الاجسام المضادة من نوع IgE مع مستقبلات الجزء المتبلور (Fc) على الخلايا الصارمة Mast cells او الخلايا القعدة Basophil وتظل ملتصقة على سطح الخلايا الصارمة من دون تنشيطها حتى ترتبط بالمستضد النوعي له (المحسس Allergen) حينها تحفز الخلية الصارمة او القعدة على اطلاق الوسائط مثل الهستامين لتظهر بعدها اعراض النوع الاول من تفاعلات فرط التحسس.

اسئلة الفصل الثالث

اجب عما يلي :-

1-عرف الحركيات الخلوية cytokines مبين سبب تسميتها بهذا الاسم؟

2-ما الوظائف الرئيسة للحركيات الخلوية cytokines ؟

3-ماذا تعرف عن Autocrine, Paracrine, Endocrine, INF-y, TNF-a, Interleukin, Monokines, Lymphokines؟

4-ماذا يقصد بالحركيات الخلوية الموالية للعملية الالتهابية Proinflammatory cytokines والحركيات الخلوية المضادة للعملية الالتهابية anti-inflammatory cytokines ؟ وضح ذلك مع الامثلة؟

5-ما هي المستقبلات المناعية؟ وما هي الية عملها؟ وما هي انواع المستقبلات المناعية؟ وما هو الفرق بين مستقبلات تنشيط القاتلة ومستقبلات تثبيط القاتلة؟

6-ما هو التركيب الكيميائي للمستقبلات المناعية؟

الفصل الرابع

المستضدات Antigens

المستضدات Antigens

تعاريف مهمة

المستضد Antigen

وهي اي مادة غريبة (بايلوجية، كيميائية او فيزيائية) داخلة للجسم قد تحفز الاستجابة المناعية او لا تحفزها.

الاميونوجين Immunogen

وهي المادة الغريبة التي تدخل للجسم وتحفز الاستجابة المناعية.

النواشب Hatpins

وهي جزيئات صغيرة لا تنتج استجابة مناعية اذا اعطيت بمفردها ولكنها تنتج اذا تم اعطائها مع جزيئة حاملة اخرى.

الحاتمة او المحدد المستضدي Epitope or Antigenic determent

وهو جزء من المستضد الذي يرتبط مع منتجات الاستجابة المناعية.

المساعدات Adjuvants

وهي مواد تزيد من استمناع الجزيئات الغريبة الداخلة للجسم من دون تغيير تركيبها الكيميائي وذلك لزيادة الاستجابة المناعية Immune response. ويستفاد من هذه المواد في بعض اللقاحات Vaccines ، اذ يتم دمجها مع اللقاح لزيادة كفاءة الجهاز المناعي في الدفاع ضد الاعداء ومن هذه المواد المساعدة مثل هيدروكسيد الالمنيوم او اللبيدات Lipids.

المستضدات الخارقة Super antigens

وهي مستضدات متعددة النسل لها القدرة على تنشط جزء كبير من الخلايا التائية T cells حوالي اكثر من 25% مقارنة بالمستضدات الاعتيادية التي تحفز جزء صغير من الخلايا التائية. المستضدات الخارقة تشمل (السموم الداخلية للبكتريا العنقودية *Staphylococcal enterotoxins* التي تسبب التسمم الغذائي، والسموم الخارجية الناتجة من بكتريا *Streptococcus pyrogenic* والتي تسبب الصدمة Shock.

المستضدات الخارجية Exogenous antigens

وهي المستضدات التي تدخل الى الجسم من الخارج عن طريق الاستنشاق، الهضم والحقن. عند دخول هذه المستضدات الى الجسم تقوم الخلايا العارضة للمستضد (الخلايا البائية، البالعات الكبيرة والخلايا التشجرية) بابتلاعها (هضمها الى اجزاء صغيرة) وتقديمها الى الخلايا التائية المساعدة (CD4) عن طريق معقد التوافق النسيجي الكبير الصنف الثاني (MHC II) الموجود على سطح الخلايا العارضة للمستضد(Antigen presenting cells (APCs. المستضدات الخارجية مثل البكتريا، الفطريات، والطفيليات.

المستضدات الداخلية Endogenous antigens

وهي المستضدات التي تتكون داخل الخلايا الطبيعية كنتيجة لايض الخلايا الطبيعية او بواسطة الاصابة البكتيريا الداخل خلوية. تقوم الخلايا الهاضمة لهذه المستضدات بعرضها الى الخلايا التائية T cells عن طريق معقد التوافق النسيجي الصنف الاول (MHC I) الذي بدوره يرتبط الى (CD8) الموجود على سطح الخلايا التائية . المستضدات الداخلية مثل الفايروسات.

المستضدات الذاتية Self-antigens

وهي عبارة عن بروتينات طبيعية او معقدة تميز من قبل الجهاز المناعي للاشخاص الذين يعانون من امراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases.

مستضدات الاورام او مستضدات نيو Tumor antigens or Neo-antigens

وهي المستضدات المقدمة بواسطة جزيئات معقد التوافق النسيجي الاول والثاني على سطح الخلايا الورمية Tumor cells. بعض الاحيان هذه المستضدات يتم تقديمها بواسط الخلايا الورمية ولا يتم تقديمها بواسطة احد الخلايا الطبيعية. تعرف هذه المستضدات بالمستضدات المتخصصة للاورام Tumor-Specific Antigens (TSAs) ، اذ تنتج هذه المستضدات من الطفرات المتخصصة للاورام. بعض مستضدات الاورام يتم تقديمها بواسطة الخلايا الورمية والخلايا الطبيعية وتعرف هذه المستضدات بالمستضدات المرافقة للاورام Tumor-Associated Antigens (TAAs).

المستضدات النوعية Nonspecific antigens

وهي مستضدات المصل والخلايا لكل نوع من انواع الخلايا الحيوانية وان سبب هذه النوعية يعود الى وجود بروتينات خاصة بكل نوع غير موجودة في النواع الاخرى البعيدة عنها، وهذه النوعية نشات كنتيجة لعملية التطور.

مستضدات فورسمان Forsman antigens

وهي المســـتضـــدات الموجودة في الكـائنـات الحية التي لها القدرة على حث الجهاز المناعي لتوليد اضــداد تتفاعل مع مســتضــدات الاحياء الاخرى غير متقاربة معها او بعيدة عنها في ســلم التطور وتســمى بالانظمة متغيرة النشــوء اي انه تحدث رد فعل مناعي متصــالب فالاضــداد التي تعرض عليها يمكن ان تتعرف على مســتضــدات اخرى لاحياء اخرى غير متقاربة معها، وقد وجدت مثل هذه المستضدات في كريات الدم الحمراء (RBCs) في الزمرتين (A, AB).

المستضدات المثلية Iso- antigens

ويسـمى هذا النوع من المسـتضـدات بمسـتضـدات التوافق النسـيجي وهي التي تسـاهم في تفاعلات مستضدات الزرع الذي ينقل اليه العضو على الاستجابة المناعية وتسيطر الوراثة النوعية المناعية لها بواسطة شفرة من الحمض النووي DNA.

اهمية المستضدات Important of antigens

تقوم المستضدات بما يلي:-

1-حث تكوين الاضداد داخل جسم العائل.

2-تتفاعل مع الاضداد التي استحثت تكوينها.

3-تنشيط جميع الخلايا المناعية عند دخولها للجسم.

4-تنشيط المناعة الخلوية والخلطية.

العوامل المؤثرة على القدرة المستضدية Factors effects on immunogenicity

اولا/ عوامل متعلقة بالمستضد Contribution of the Immunogen

1-الغرابة المناعية Foreignness :- تعني قدرة المستضد على احداث استجابة مناعية (الجهاز المناعي يميز الجسم الذاتي عن الجسم الغريب مثل الامينوجين).

2-الحجم Size:- لكي يولد المســتضــد اســتجابة مناعية يجب ان يكون حجمه على الاقل 10 كيلو دالتون.

3-التركيب الفيزيائي Physical structure:- يكون المستضد المدنتر Denaturated antigen اكثر فعالية من المستضد الطبيعي Naturated antigen في احداث الاستجابة المناعية.

4-التركيب الكيميائي Chemical structure:- المواد المعقدة كيميائيا Chemical complex تكون اكثر فعالية في احداث الاستجابة المناعية مقارنة بالمواد البسيطة.

5-التحللية Degradability :- المواد سهلة التحلل تكون اكثر فعالية في احداث استجابة مناعية مقارنة بالمواد صعبة التحلل.

ثانيا/ عوامل متعلقة بالنظام الحيوي Contribution of the biological system

1-**العوامل الوراثية Genetic Factors:-** بعض المواد تكون فعالة في بعض الافراد وليس في الجميع وهذا الاختلاف ربما يعود الى عوامل وراثية جينات.

2- **العمر Age:-** العمر يعتبر من المؤثرات المهمة في القدرة المستضدية. ان الافراد في مرحلة الطفولة والشيخوخة تكون القدرة الدفاعية لهم ضعيفة جدا لذلك يتمكن المستضد وبسهولة من احداث استجابة مناعية.

ثالثا/ اساليب اعطاء المستضد Method of administration

1-الجرعة Dose:- جرعة المستضد التي يتم اعطائها للجسم ربما تكون غير كافية لاحداث استجابة مناعية وذلك لان قدرة المستضدية تكون ضعيفة.

2-طريقة اعطاء المستضد Route:- بصورة عامة طريقة اعطاء المستضد تحت الجلد تكون اكثر فعالية مناعطاءه داخل الجلد.

الطبيعة الكيميائية للمستضد Chemical nature of antigens

1- البروتينات Proteins :- ان المستضد يكون بصورة رئيسة عبارة عن بروتينات نقية او عبارة عن بروتنيات سكرية او دهنية. تشكل البروتينات اعلى قدرة مستضدية مقارنة بالمحتويات الكيميائية ادناه.

2- السكريات المتعددة Polysaccharides:- ان السكريات المتعددة النقية والسكريات المتعددة الدهنية ايضا تعتبر ذات قدرة مستضدية جيدة.

3- الاحماض النووية Nucleic acids:- نكون الاحماض النووية ذات قدرة مستضدية ضعيفة.

4- الدهون Lipids:- بصـورة عامة لا تكون الدهون ذات قدرة مسـتضـدية (غير قادرة على انتاج استجابة مناعية)، الا ربما تعتبر نواشب.

جدول (4-1) مقارنة بين مستضدات المعتمدة على الخلايا التائية وغير المعتمدة الخلايا التائية

	المستضدات المعتمدة على الخلايا التائية	**المستضدات غير المعتمدة على الخلايا التائية**
تنشيط الخلايا البائية	يعتمد المستضد على الخلايا التائية	لا يعتمد
التركيب	معقد	بسيط
الوجود	في كل الاحياء الممرضة	ليس في كل الاحياء الممرضة
نوع الاضداد المنتجة	IgG, IgD, IgM, IgA, IgE	IgM
الذاكرة المناعية	نعم	لا
مثال	البروتينات المايكروبية	الاسواط

جدول (4-2) مقارنة بين المحددات المستضدية.

	المحددات المستضدية التي تميز بواسطة الخلايا البائية والاضداد	**المحددات المستضدية التي تميز بواسطة الخلايا التائية**
التركيب	بروتينات، سكريات متعددة واحماض نووية	بروتينات
المحددات	خطية	كذلك
الحجم	4-8 ثمالة	8-15 ثمالة
العدد	محددة ، تقع على السطوح الخارجية للمستضدات	محددة الى الخلايا التي يمكنها الارتباط بمعقد التوافق النسيجي

اسئلة الفصل الرابع

اجب عما يلي :-

1- مـا هو الفرق بين Antigen و Immunogen، Haptin و Drugs، Epitope و Paratope؟

2- ما هي الخصائص الرئيسة للمستضد؟

3- لماذا لا يقوم الجهاز المناعي بمهاجمة الادوية والعلاجات؟

4- ما هو الفرق بين المستضدات الطبيعية والمستضدات الخارقة؟

5- ما هو التركيب الكيميائي للمستضد الذي ينتج استجابة مناعية قوية جدا؟

6- وضح العلاقة بين العمر والقدرة المستضدية للمستضد في احداث استجابة مناعية قوية؟

7- ما هي افضل طريقة حقن للمستضد في احداث استجابة مناعية ؟

8- لماذا البروتينات الممســوخة (المدنترة) تكون اكثر فعالية في احداث الاســتجابة المناعية مقارنة بالبروتينات السليمة؟

الفصل الخامس

المناعة المتكيفة والاضداد

Adaptive Immunity and Antibodies

المناعة المتكيفة Adaptive immunity

ان المواجهة الاولية للمسببات المرضية تكون بواسطة المناعة الفطرية Innate immunity، الا انه في بعض الاحيان تكون المناعة الفطرية غير قادرة على القضاء بصورة كاملة على المسببات المرضية مما يستدعي تدخل نوع اخر من المناعة والمعروف بالمناعة المكتسبة Adaptive immunity للقضاء على المسبب المرضي بصورة كاملة. يتميز الجهاز المناعي التكيفي بالتعرف على عدد محدد من المستضدات، ويشير هذا التنوع الى الطفرة الجسدية Somatic mutations في المادة الوراثية (DNA) للخلايا اللمفاوية حيث يؤدي الى اعادة ترتيب وحذف وقلب ومن ثم دمج عدد محدود من الجينات في جين واحد يشفر لجزء الارتباط من المستضدات في مستقبلات الخلايا التائية والبائية الى انتاج اكثر من (10^9) مستقبل مختلف ، ولان عملية دمج الجينات غير قابلة للعكس فان نسل الخلية اللمفاوية تحمل كلها نفس المستقبل المناعي المخصص لنفس المستضد. على عكس الجهاز المناعي الفطري الذي يستجيب بنفس الصورة للمايكروبات المختلفة فان تتابع الاستجابة المناعية للجهاز المناعي التكيفي تكون نوعية جدا للمستضدات الموجهه ضده. مثال / لا تعمل الاجسام المضادة المخصصة لل *Toxoplasma. sp* على بكتريا *E.coli* وهكذا. تمتاز المناعة المتكيفة بان استجابتها تتحسن بتكرار الاصابة والسبب في ذلك يعود الى وجود ذاكرة للخلايا البائية والتائية.

مميزات المناعة المتكيفة Characters of Adaptive immunity

1- **التنوع :-** تمتاز المناعة المتكيفة باحتواء خلايا ها على اعداد متنوعة من المستقبلات المناعية التي تكون قادرة على تميز انواع كثيرة من المستضدات.

2- **الخصوصية:-** تتخصص كل خلية لمفاوية بمستضد معين.

3- **الذاكرة المناعية:-** ان المناعة المتكيفة تتحسن استجابتها بتكرار الاصابة والسبب في ذلك يعود الى وجود ذاكرة للخلايا البائية والتائية.

الوظائف الرئيسة للمناعة المتكيفة Major functions of Adaptive immunity

1- تمييز الاجسام الغريبة عن الاجسام الذاتية وذلك من خلال عملية تعرف بعرض المستضد.

2- توليد استجابة مناعية قوية لمواجهة الكائنات الممرضة والاجسام الغريبة.

3- تكوين ذاكرة مناعية.

الخلايا اللمفاوية Lymphocytes

هي نوع من الخلايا المتخصصة في جهاز المناعة تنتج داخل نخاع العظم Bone marrow وتخرج منه لتدور في الدم حتى يحين عملها عندما تصادف ميكروبات غازية فتحاربها وتبيدها او اجسام غريبة فتتخلص منها ويحتوي الدم المحيطي على نسبة (20 – 50)% من الخلايا اللمفاوية الدوارة ، اما النسبة المتبقية فتنتقل من مكان الى اخر داخل الجهاز اللمفاوي . و تتميز بعض الخلايا اللمفاوية مظهريا باحتواء سطحها على واسمات تسمى Cluster designation وهي مختصر (CD markers).

تتكون الخلايا اللمفاوية من نوعين من الخلايا وهي:-

1-الخلايا اللمفاوية التائية Lymphocytes T cells

وهي احد انواع الخلايا اللمفاوية التي تشكل 80% من اللمفاويات الموجودة في الدم . تنشا هذه الخلايا في نخاع العظم ولكنها تنضج وتتمايز في الغدة الزعترية Thymus. تحتوي الخلايا التائية على سطوحها مستقبلات مثل عناقيد التمييز (CD) وهي (CD2,CD3,CD4,CD8) ومعقدات التوافق النسيجي الكبير الصنف الثاني (MHC II). تتكون هذه الخلايا من ثلاث النواع وهي :-

ا- الخلايا اللمفاوية التائية السامة Cytotoxic T cell (Tc).

ب- الخلايا اللمفاوية اللتائية المساعدة T helper cell (Th).

ج- الخلايا اللمفاوية المنظمة Regulatory T cell:- تلعب دور مهم عملية التحمل المناعي.

ان الخلايا التائية المساعدة تمتاز باحتواء سطوحها على مستقبلات (CD) وتشكل هذه الخلايا حوالي 65% من الخلايا التائية ولها علاقة مع معقد التوافق النسيجي الكبير الصنف الثاني (MHC II)، تنقسم الخلايا اللمفاوية التائية الى:-

ا- خلايا تائية مساعدة نوع الاول (Th1) :- تعمل هذه الخلايا على تحفيز الخلايا التائية السامة التي تلعب الدور الرئيسي في الاستجابة المناعية الخلوية Cellular immunity ويتم هذا التنشيط عتن طريق انتاج الحركيات الخلوية.

ب- خلايا تائية مساعدة نوع الثاني (Th2):- تعمل هذه الخلايا على تحفيز انتاج الاضداد وذلك من خلال تنشيط الخلايا اللمفاوية البائية التي بدورها تتمايز الى الخلايا البلازمية التي بدورها تؤدي الى انتاج الاضداد.

ان الفرق الرئيسي بين الخلايا التائية السامة والمساعدة هو في وجود المستقبلات (CD) على سطوحها. حيث تحتوي الخلايا اللمفاوية التائية السامة مستقبلات (CD8) على سطوحها وتشكل هذه الخلايا نسبة 35% من الخلايا التائية وتلعب بهذه الخلايا الدور الرئيسي في المناعة الخلوية، اما الخلايا التائية المساعدة فتحتوي مستقبلات (CD4) على سطوحها وتشكل نسبة 65% من الخلايا التائية وتلعب هذه الخلايا دور في المناعة الخلوية والخلطية.

تحتوي الخلايا التائية بالاظافة الى مستقبلات (CD) ايضا على مستقبلات تعرف بمستقبلات الخلايا التائية (TCR) وايضا تحتوي مستقبلات لل (Fc) وكذلك مستقبلات للمتمم المناعي.

2-الخلايا اللمفاوية البائية Lymphocytes B cells

تمثل الخلايا اللمفاوية البائية نسبة (5-15%) من الخلايا اللمفاوية في الدم ويوجد على سطوحها مستقبلات ترف بالكلوبيولينات المناعية (IgM, IgD) وتقسم الى مجموعتين اعتمادا على نوع الغلوبيولين المناعي على السطح. تلعب الخلايا اللمفاوية الدور الرئيسي في المناعة الخلطية Humeral immunity ، اذ تقوم بانتاج الاضداد التي بدورها تعمل على القضاء على المسببات المرضية الخارج الخلوي مثل البكتريا. تحتوي هذه الخلايا على سطوحها بالاظافة الى الغلوبيولينات المناعية ايضا مستقبلات (CD) وهي (CD19,CD20,CD21) تفقد كمعضمها عند تحول الخلايا البائية الى الخلايا البلازمية Plasma cells. والخلايا البلازمية هي خلايا لمفاوية بائية بعد التحول تصبح قادرة على انتاج الاضداد.

جدول (5-1) مقارنة بين الخلايا اللمفاوية البائية والتائية

	الخلايا اللمفاوية البائية	**الخلايا اللمفاوية التائية**
المنشا	نخاع العظم	نخاع العظم
النضج	الغدة الزعترية	نخاع العظم
مستقبلات المستضد	مستقبلات الخلايا البائية	مستقبلات الخلايا التائية

نوع المستضد المرتيط	مذاب	غير مذاب
نوع المناعة	خلطية	خلطية وخلوية

الخصائص المشتركة بين مستقبلات الخلايا التائية (TCR) والبائية (BCR) تشمل:-

1-المستقبلات عبارة عن جزيئات بروتينية.

2-موجودة بالالاف من النسخ على سطح الخلايا.

3-تنتج قبل مهاجمة الممرضات للجسم.

4-يتم تشفير هذه المستقبلات من قبل المادة الوراثية (DNA).

5-احتواء المستقبلات على مواقع ارتباط فريدة للارتباط بالمستضد.

6-ارتباط المستقبل مع المستضد يشبه عملية ارتباط الانزيم بالمادة الاساس.

الخصائص المختلفة بين مستقبلات الخلايا التائية (TCR) والبائية (BCR) تشمل:-

1-تركيبها Structure.

2-الجينات Genes المشفرلاة لها.

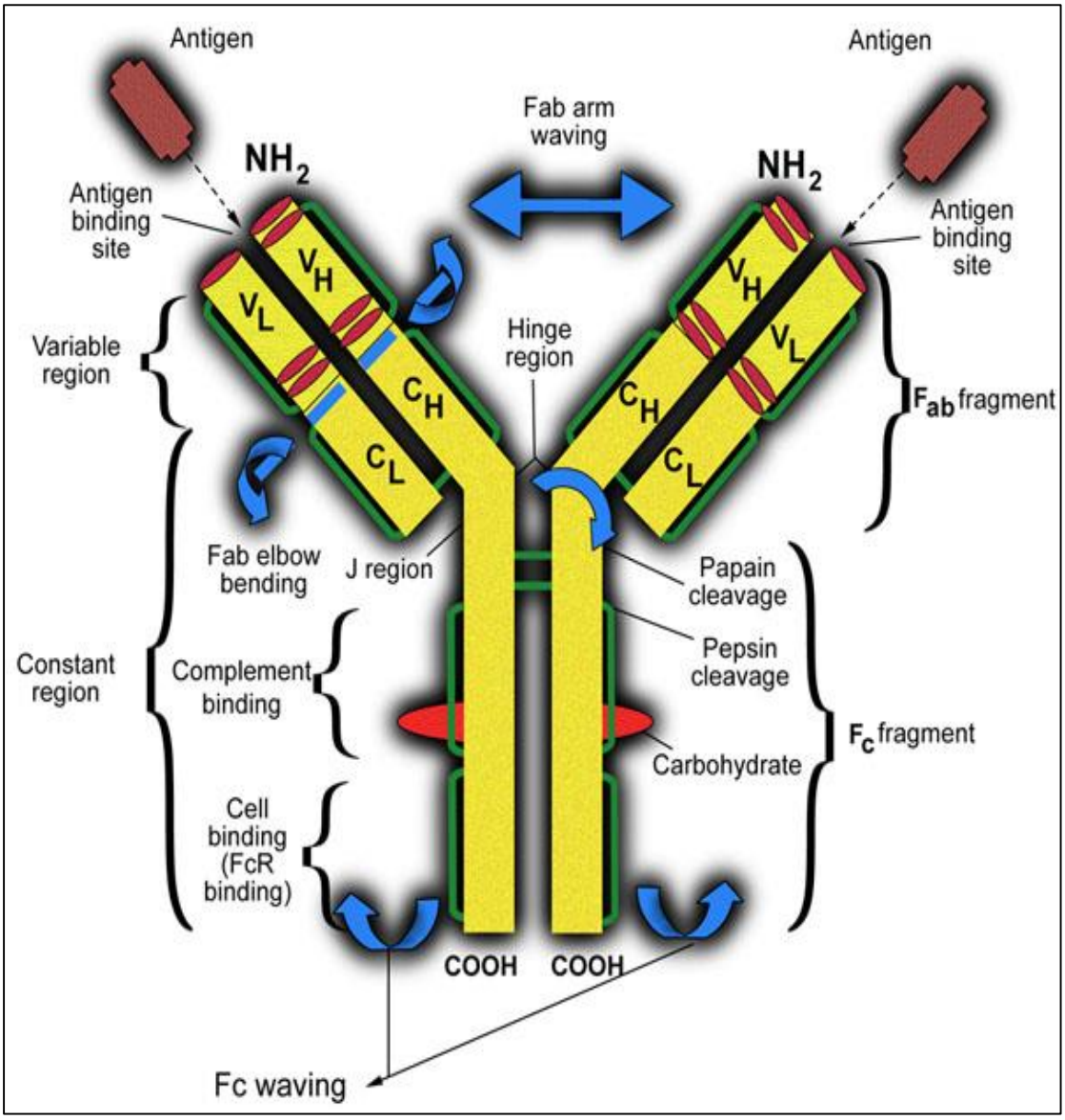
3-مكان ارتباط المستضد Antigen binding site.

الاجسام المضادة Antibodies

وهي عبارة عن بروتينات سكرية يتم انتاجها من الخلايا اللمفاوية البائية والخلايا البلازمية ولها قدرة عالية على التفاعل النوعي مع المستضد الذي حفز الجهاز المناعي على افرازها. تتواجد الاجسام المضادة في معظم سوائل الجسم (مصل الدم، اللعاب، الدموع، الافرازات المخاطية) وتشكل الاجسام المضادة حوالي 20% من بروتينات البلازما. تعتبر جميع الاجسام المضادة من كاما كلوبيولين. ان ارتباط الجسم المضاد مع المستضد النوعي يساعد على التخلص من المستضد اما ابتلاعه من قبل الخلايا البالعة او من برويتنات المتمم عن طريق معقد مهاجمة الغشاء (MAC) او بواسطة التسمم الخلوي المعتمد على الجسم المضاد (ADCC).

تركيب الاجسام المضادة Structure of Antibodies

تتالف معظم الاجسام المضادة من اربع سلاسل ببتيدية (اثنين خفيفة Light chains واثنين ثقيلة Heavy chains). كل سلسلة تتكون من منطقة ثابتة (C region) (سيمت بالمنطقة الثابتة لان ترتيب الاحماض الامينية فيها يكون ثابت) ومنطقة متغيرة (V region) (سيمت بالمنطقة المتغيرة لان ترتيب الاحماض الامينية فيها يكون متغير). تنتهي المنطقة الثابتة بمجموعة الكاربوكسيل (COOH) والمنطقة المتغيرة بمجموعة الامين (NH_2). ترتبط السلاسل الخفيفة بالسلاسل الثقيلة عن طريق تكوين جسر ثنائي الكبريت Disulfide bridge وكذلك بواسطة الارتباطات غير التساهمية Noncovalent interactions . ترتبط السلاسل الثقيلة Heavy chains فيما بينها بواسطة الاواصر الكبريتية والارتباطات التساهمية بالاظافة الى الترابطات الكارهة والمحبة للماء Hydrophilic و Hydrophobic. هناك خمسة انواع من السلاسل الثقيلة ($\mu, \delta, \gamma, \varepsilon$ و α) التي تحدد الجسم المضاد (IgM, IgD, IgG, IgE IgA،) على التوالي. هناك نوعين مختلفين من السلاسل الخفيفة (κ و λ) ، وكل نوع وزنه الجزيئي 23 كيلو دالتون. كل جسم مضاد يتكون فقط اما من (κ) او من (λ) ولا يتكون من الاثنين. ان الطرف الاميني لنصف السلسلة الثقيلة وكل السلسلة الخفيفة يكون موقع ارتباط المستضد بالضد Fragment Antigen (Fab) Binding. ان موقع الارتباط الحقيقي للجسم المضاد مؤلف من ارتباط ربع السلسلة الثقيلة للطرف الاميني مع نصف السلسلة الخفيفة للطرف الاميني ايضا. ان تتابع الاحماض الامينية في موقع ارتباط المستضد يكون متنوع ويعتبر هذا التنوع مفيد لكي يتوافق مع نوعية المستضدات المرتبطة. ان المناطق الثابتة (C region) من الجسم المضاد لاترتبط بالمستضد، ولكنها نوعا ما تحدد الخصائص الحيوية للجزيئات وكذل المستضد المرتبط بموقع ارتباط المستضد. ان الطرف الكاربوكسيلي للسلسلة الثقيلة يحتوي على منطقة Fragment Crystallized(Fc) ، اذ ان هذه المنطقة تمكن الجسم المضاد من الارتباط مع خلايا المناعية وكذلك المتمم المناعي لزيادة كفاءة الجهاز المناعي في مواجهة الاعداء. ان الكاربوهيدرات ايضا موجودة على الاجسام المضادة على منطقة (Fc) شكل (5-1).



شكل (5-1) تركيب الجسم المضاد.

وظائف الاجسام المضادة Functions of Antibodies

1-تنشيط المتمم المناعي (المسار التقليدي) (IgG, IgM).

2-التلازن وترسيب المستضدات.

3-الطهاية (IgG).

4-معادلة السموم والمايكروبات (IgG, IgM).

5-تفاعلات فرط الحساسية (IgE).

6-تحفيز قتل المايكروبات عن طريق السمية اللخلوية المعتمدة على الجسم المضاد (ADCC).

7-مستقبلات على سطح الخلايا اللمفاوية البائية (IgM , IgD).

تصنيف الاجسام المضادة Classification of Antibodies

يتم تصـــنيف الاجســـام المضـــادة اعتمادا على الاختلافات في ترتيب الاحماض الامينية في المنطقة الثابتة من السلسلة الثقيلة الى خمسة انواع وكما موضح في الجدول ادناه:-

جدول (5-2) يوضح اصناف الاضداد.

الجسم المضاد	نوع السلسلة الثقيلة
IgG	كاما γ
IgA	الفاα
IgM	ميو μ
IgD	دلتاδ
IgE	ابسيلون ε

اصناف الاجسام المضادة Classes of Antibodies

IgG -1

يتكون الكلوبيولين المناعي (IgG) من وحدة اســـاســـية واحدة Monomer (ســـلســـلتين خفيفتين وسلسلتين ثقيلتين) ، ولان (IgG) يحتوي على منطقتين متطابقتين للارتباط بالمستضد يعتبر ثنائي التكافؤ divalent، والكلوبيولين المناعي (IgG) هو الســائد في مصــل الانســان وهو الوحيد القادر على عبور المســـيمة من الام الى الجنين وذلك بســـبب صـــغر حجمه (150 كيلو دالتون) ووجود مستقبلات المخصصة له.وظائف الكلوبيولين المناعي (IgG) تشمل :-

ا- تنشيط المتمم المناعي.

ب- الطهاية.

ج- معادلة السموم.

د- التراص وترسيب المستضدات.

ح- التسمم الخلوي المعتمد على الجسم المضاد (ADCC).

IgM-2

يعتبر اكثر الكلوبيولينات المناعية حجما (900 كيل دالتون). يتكون هذا النوع من خمس وحدات اساسية Pentamer (عشر سلاسل خفيفة مع عشر سلاسل ثقيلة ترتبط فيما بينها بواسطة سلسلة رابطة (J) Join chain) . ان (IgM) وهو الكلوبيولين المناعي الذي ينتج في حالة الاصابة الاولية يتبعه بعد ذلك (IgG) الذي يصبح هو السائد في الاصابات اللاحقة. بما ان (IgM) يحتوي عشر مناطق للارتباط بالمستضد، فانه الاكثر فعالية في تراص وترسيب المستضدات. يوجد (IgM) على سطح الخلايا اللمفاوية البائية بشكل احادي حيث يعمل كمستقبل مناعي للخلايا البائية.

وظائف (IgM) تشمل :-

ا- ينتج في الاصابة الاولية.

ب- يثبت المتمم ولا يعبر المشيمة.

ج- يوجد في المصل وعلى سطح الخلايا البائية.

IgA -3

وهو الكلوبيولين الرئيسي في الافرازات الجسمية (دموع، لعاب، افرازات القناة الهظمية). حجمه (170 كيلو دالتون) . يوجد نوعان من (IgA) وهما :-

ا- الكلوبيولين المناعي المصلي Serum IgA.

ويكون هذا النوع في شكل احادي او ثنائي.

ب- الكلوبيولين المناعي الافرازي Secreted IgA.

ويوجد هذا النوع فقط بشكل ثنائي ويفرز من الخلايا البلازمية المتوضعة في الاغشية المخاطية.

وظائف (IgA) تشمل:-

ا- يعمل (IgA) على منع التصاق المايكروبات بالخلايا الطلائية للاغشية المخاطية.

ب- لا يثبت المتمم.

IgE -4

تحتوي السلالسل الثقيلة في (IgE) كما في (IgM) على حقل رابع اظافي (CH4) له القدرة على الارتباط مع مستقبلات خاصة على الخلايا الصارمة والخلايا القعدة. حجمه (190 كيلو دالتون) .

يوجد (IgE) في المصـــل بنســـبة قليلة ويؤدي ارتباط المعقد المناعي (allergen- IgE) بالخلايا الصـارمة الى اطلاق وسـائط التحسـس كالهسـتامين وينتج عن ذلك ظهور علامات فرط التحسـس الفوري.

ان (IgE) له وظيفتان اساسيتان وهما :-

ا- تلعب دور في تفاعلات فرط الحساسية الفوري Anaphylactic hypersensitivity .

ب- تشارك في المناعة ضد الطفيليات Parasites والحشرات Insects.

IgD-5

لا تعرف الوظيفة المناعية للجسم المضـاد (IgD) الا انه قد يعمل كمستقبل مناعي للخلايا اللمفاوية البائية. يمثل هذا النوع من الاضداد نسبة قليلة في مصل الانسان. حجمه (180 كيلو دالتون).

تعاريف

Paratope

وهو جزء موجود على الجسـم المضـــاد يرتبط مع المحدد المســتضـــدي Epitope الموجود على المستضد.

الالفة Affinity

وهو قوة الارتباط بين محدد مستضـدي مفرد مع ذراع واد من الجسم المضـاد. ان الالفة تشـير الى قوة التجاذب والتنافر بين المحدد المستضدي وموقع الارتباط على الجسم المضاد.

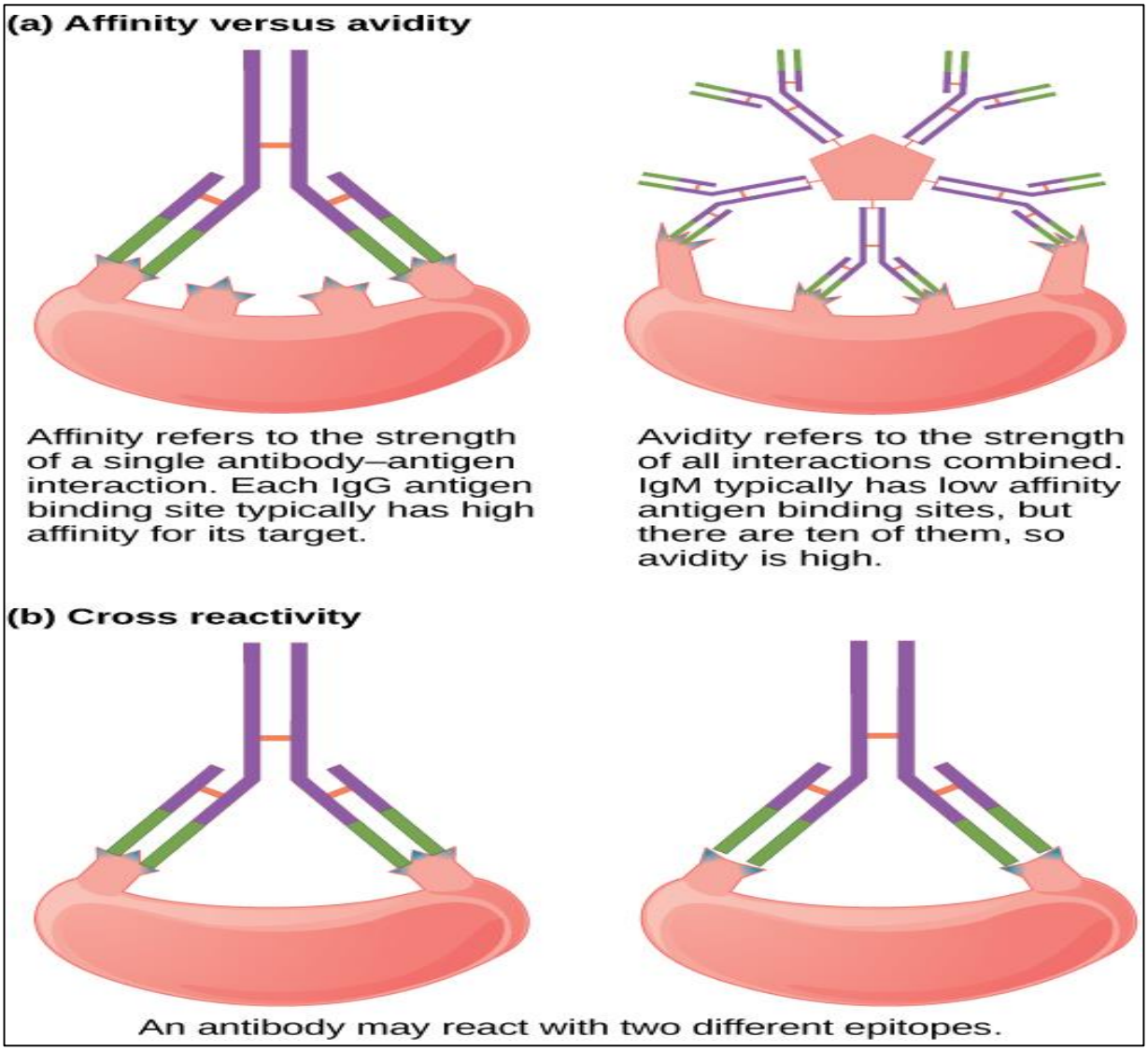
الشراهة Avidity

وهي قوة الارتباط الكلي بين المحددات المستضدية المتعددة والاجسام المضادة متعددة التكافؤ.

ان الالفة Affinity تشـير الى قوة الارتباط بين محدد مسـتضـدي مفرد مع ذراع واحد على الجسـم المضـاد، بينما Avidity الشراهة تشير الى ارتباط محددات مستضدية عديدة مع اذرع عديدة على الجسم المضاد (شكل 2).

التداخلية Cross-reactivity

تشير التداخلية الى قدرة ارتباط موقع ارتباط الضد الى التفاعل مع اكثر من محدد مستضدي او تشير الى قدرة جزيئات الضد على التفاعل مع اكثر من مستضد شكل (5-2).



شكل (2-5) يوضح الالفة و الشراهة والتداخلية للجسم المضاد

الخصوصية Specifity

ان الخصوصية تشير الى قدرة ارتباط موقع الضد الى التفاعل مع محدد مستضدي واحد فقط او تشير الى قدرة جزيئات الضد الى التفاعل مع مستضد واحد فقط. بصورة عامة، هناك درجة عالية من الخصوصية في تفاعلات الضد – مستضد . ان الاضداد لها القدرة على تمييز ما يلي:-

1-التركيب الاولي للمستضد.

2-الاشكال الايزومترية للمستضد.

3-التركيب الثنائي والثلاثي للمستضد.

الاضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies

يتم انتاج هذه الاضـــداد من الخلايا البلازمية، وهي متشـــابهه كيميائيا ومناعيا وتتفاعل مع محددات ذائبة نوعية لمستضـد محدد ويستخدم الفار بشكل عام في انتاجها. ان هذه الاضـداد نوعية جدا ويتم الحصول عليها من نسيلة واحدة من الخلايا البائية المهجنة والتي حفزت ضد مستضد واحد.

الاضداد متعددة النسيلة Polyclonal antibodies

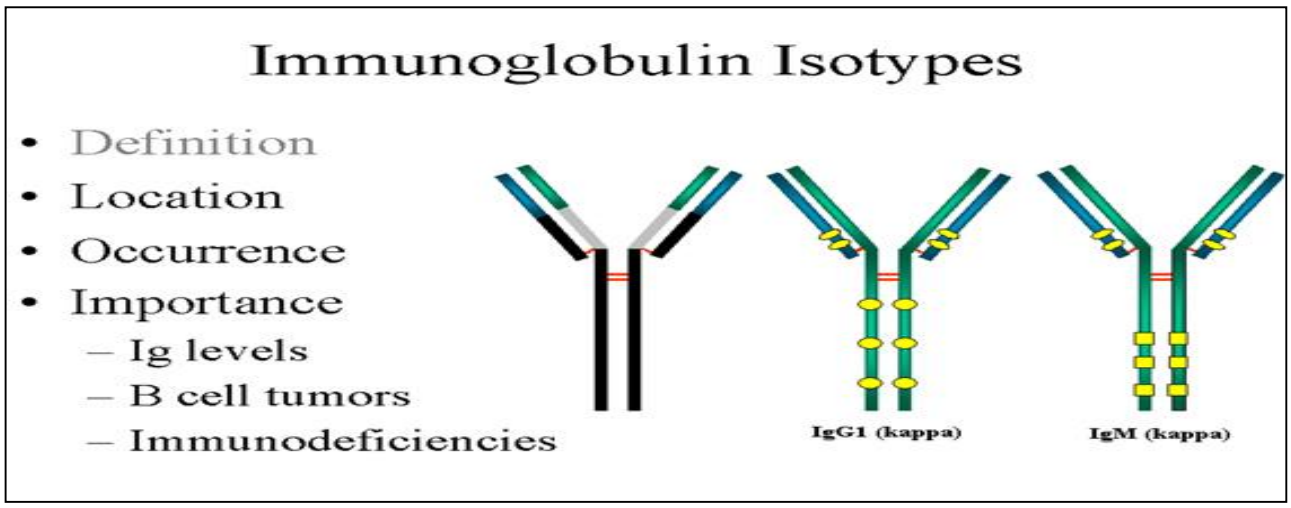
ويتم انتـاج هذه الاضـــداد من خلايـا مختلفـة، وهذه الاضـــداد متبـاينـة منـاعيا وكيميائيا وتتفاعل مع المحددات المسـتضـدية المختلفة على المسـتضـد. يتم الحصـول على هذه الاضـداد من خلال حقن المســتضــد تحت الادمة او تحت الجلد بشــكل متكرر في حيوانات التجربة (الفار، الارنب، القرد)، وبعد ذلك يفصل دم الحيوان للحصول على المصل الحاوي على الاضداد.

الانماط الاسوية و الاليلية والذاتية للاجسام المضادة

ان الكلوبيولينات المناعية هي بروتينات، اذا فهي مسـتضـدية وهذه الميزة تسـمح بتقسـيمها الى انماط اسوية واليلية وذاتية.

1- الانماط الاسوية او المثلية Isotypes

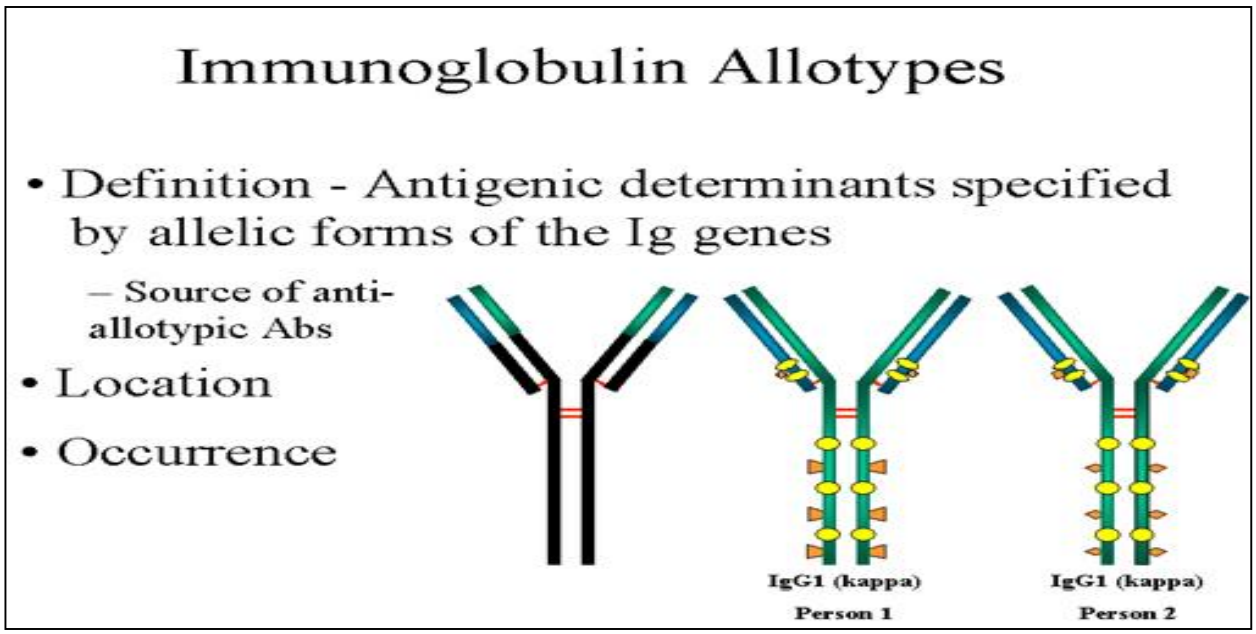
وهي كلوبيولينات مناعية يمكن تمييزها مســتضــديا مع انها توجد عند جميع الاشــخاص الطبيعين، بعض الاشـــخاص المثبطين مناعيا يعانون من نقص في واحدة او اكثر من هذه الانماط الاســـوية. مثال/ (IgG, IgM) هما نمطان اسويان مختلفان، حيث ان المنطقة الثابتة من سلاسلهما H (μ, γ) مختلفة مستضديا (الاصناف الخمسة من الكلوبيولينات المناعية هي انماط اسوية مختلفة حيث ان سلاسلهما (H) مختلفة مستضديا). وبشكل مشابه (IgA1, IgA2) وهما نمطان اسويان مختلفان (مستضدية المنطقة الثابتة من سلاسلهما (H) مختلفة) والسلاسل كابا ولامبدا في السلاسل الخفيفة هي انماط اسـوية مختلفة. تسـتخدم الانماط الاسـوية في تقدير اصـناف وتحت اصـناف للاجسـام المضادة في امراض عديدة مثل امراض نقص المناعة. شكل (5-3).



شكل (5-3) الانماط الاسوية للجسم المضاد

2-الانماط الاليلية Allotypes

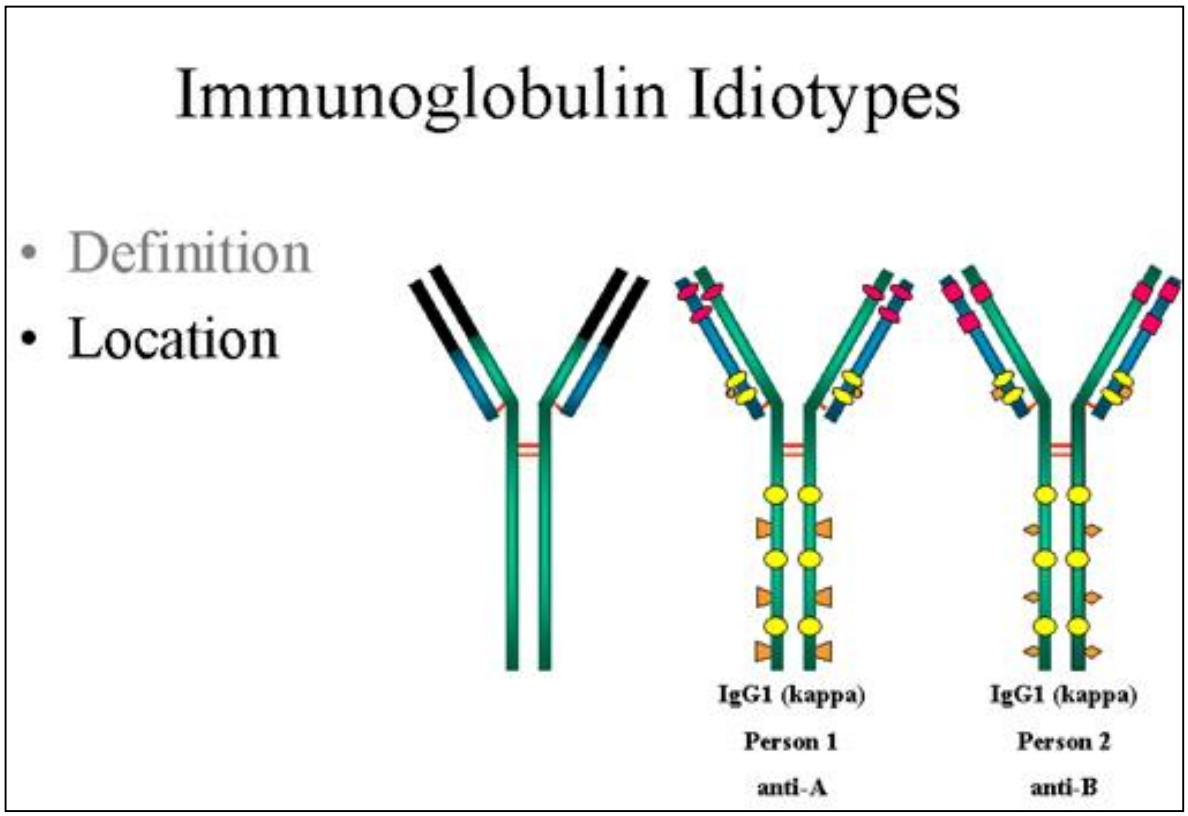
وهي صفات مستضدية اظافية للكلوبيولينات المناعية. تختلف هذه الانماط بين الاشخاص وذلك لان المورثات التي تشفر للسلاسل الثقيلة والخفيفة تكون متعددة الاشكال، وان الاشخاص يمكن ان يحملو اليلات مختلفة. السلاسل الثقيلة من النمط كاما لها نمط اليلي يدعى (Gm) سببه اختلاف في حامض او حامضين امينيين مما يؤمن مستضدية مختلفة للجزيئ. يورث كل شخص مورثات اليلية مختلفة تشفر لحمض اميني او ثان في الموقع (Gm). تلعب الانماط الاليلية دور مهم في مراقبة زرع نخاع العظم، الطب الشرعي، وكذلك في فحص الابوة. شكل (5-4).



شكل (5-4) الانماط الاليلية للجسم المضاد

3-الانماط الذاتية Idiotypes

وهي المحددات المستضدية للمنطقة مفرطة التغير، يدعى اي من المحددات المستضدية هذه باسم الجزء الذاتي وكل جزء خاص ب (V) من الكلوبيولين المناعي الذي تنتجه نسيلة خاصة من الخلايا المنتجة للاضـــداد. لا تتفاعل الاضـــداد المضـــادة للنمط الذاتي الا مع الجزء (V) من الكلوبيولين المناعي الخاص الذي حث على تشـكيلها. تسـتخدم نظرية الشـبكة بالتنظيم المناعي الاضـداد للنمط الذاتي كمنظم ايجابي وسلبي. وبما ان الضد يستطيع التفاعل مع المواقع الرابطة للمستضد فهو يمكن ان يقلب المســتضــد ويحرض تمايز الخلايا البائية كما انه يســتطيع ان يكبته. تلعب الانماط الذاتية ادوار عديدة منها:- تنظيم الاستجابة المناعية، اللقاحات، وكذلك علاج الخلايا الورمية البائية شكل (5-5).



شكل (5-5) الانماط الذاتية للجسم المضاد

تكوين الاضداد Formation of antibodies

يتم انتاج الاضــداد من قبل الخلايا اللمفاوية البائية التي تنشــا في نخاع العظم وتعاني خلال تشــكلها تغيرات كثيرة، وفي النهاية تشكل الخلية البائية المحفزة وتتوضع الاضداد على سطح الخلية البائية

مرتبطة بالخلية. عندما يدخل للخلايا المتغصنة Dendritic cell مستضد فان الضد النوعي يتعرف عليه مما يساعد على تحريض الخلية البائية، بعد ذلك يرتبط الضد بالمستضد على سطح الخلية البائية باماكن محددة على ال (Fc) لجزء الغلوبيولين المناعي مما يؤدي تحريض الخلية البائية على الانقسام وبالتالي تشكيل مستعمرة من الخلية البائية. تتطور الخلايا البائية الى خلايا بلازمية تفرز بدورها الاضداد وتطرحها في الدم. اما المستضد الذي يدخل المتغصنة Dendritic cell فيحرض على تكاثر الخلايا اللمفاوية وعلى انتاج الاضداد. من القواعد الاساسية لانتاج الاضداد الانتظار اربع اسابيع على الاقل بعد حقن الحيوان بالمستضد المراد انتاج اضداده. يحتاج الجسم هذا الوقت لتمييز المستضد من قبل الخلايا اللمفاوية البائية وكذلك من اجل انتاج الكلوبيولينات المناعية المسوولة عن تركيز الاضداد في المصل. تعتمد مدة انتاج الاضداد على نوعية المستضد المحقون وكذلك عن طريقة الحقن وكمية المادة المحقونة.

الوظائف العامة للاجسام المضادة General functions of antibodies

1- الدور الوحيد للجسم المضاد Role of antibody alone

ان الجسم المضاد بمفرده له القدرة على معادلة السموم والمايكروبات ومنعها من احداث الاصابة. تعتمد فعالية الاضداد بصورة عامة على خصوصية والفة الاضداد تجاه المستضدات. ان ارتباط الضد مع جزء من السم او الفايروس سوف يمنع ارتباط السم او الفايروس مع مستقبلات الخلايا السطحية وذلك لمنع حدوث الاصابة. مثال/ ان الضد (IgA) له القدرة على الارتباط الى البكتريا ويثبط ارتباطها الى الخلايا الطلائية المخاطية. ان الاضداد المتخصصة للمستضدات التي ترتبط على سطح الخلايا يمكنها ان تسبب الموت المبرمج للخلايا .

2- دور الاضداد في تنشيط المتمم المناعي Role of antibody in complement activation

ان قدرة الاضداد على الحماية ضد الاصابة تحفز بواسطة او بالاعتماد على جملة المتمم. ان نظام المتمم هو نظام الحماية الواسع في كل الفقريات. يتالف المتمم في الانسان من اكثر من 20 بروتين سكري ذائب. يتم انتاج بروتينات المتمم من قبل الخلايا الكبدية في الكبد. هذه البروتينات موجودة في الدم وسوائل الجسم الاخرى . ان بروتينات المتمم المناعي معلمة (C1, C2,

C3,….C9) وبالاظافة الى هذه البروتينات فان هناك جزيئات مترافقة معها مثل (factor B,D). يتكون المتمم من ثلاث مسارات وهي المسار التقليدي، المسار البديل ومسار اللكتين. عندما يرتبط المعقد الضد-مستضد مع المتمم فانه سوف ينشط المسار التقليدي للمتمم ، يؤدي هذا التنشيط الى تحلل المايكروبات وذلك من خلال تكوين معقد مهاجمة الغشاء (MAC).

3- دور الاضداد مع الخلايا المؤثرة Role of antibody with effectors cells

هناك العديد من الخلايا المؤثرة تحتوي على مستقبلات لل (Fc) الموجود على الجسم المضاد. ان الخلايا الالتهامية (الحمضة والبالعات الكبيرة) الحاوية على مستقبلات لل (Fc) وهي (FCR) ترتبط مع الاضداد (IgA ,IgE, IgG) لتحفز عملية البلعمة. ان الية عمل الجسم المضاد مع الخلايا المناعية الاخرى تعرف بالسمية الخلوية المعتمدة على الجسم المضاد (ADCC).

التداخل بين المناعة الفطرية والمناعة المكتسبة Interference between innate and adaptive immunity

يحدث تداخل بين المناعة الفطرية والمناعة المكتسبة وذلك من خلال:-

1- ان الخلايا المناعية هي من مكونات المناعة الفطرية لكن تساهم في احداث استجابة مناعية مكتسبة.

2- ان الحركيات الخلوية وبروتينات المتمم هي من مكونات المناعة الفطرية ولكن تلعب دور في المناعة المكتسبة. الحركيات الخلوية تنتج من خلايا المناعة الطبيعية ويمكنها ان تحفز خلايا المناعة المكتسبة، بينما بروتينات المتمم هي ايضا من مكونات المناعة الفطرية ويمكنها ايضا ان تحفز المناعة المكتسبة من خلال ارتباطها مع الاجسام المضادة.

جدول (5-3) مقارنة بين انواع الاجسام المضادة

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
الوزن الجزيئي (كيلو دالتون)	150	170	900	180	190
السلسلة الثقيلة	كاما	الفا	ميو	دلتا	ابسيلون
السلسلة الخفيفة	كابا او امبدا	كابا او لامبدا	كابا او لامبدا	كابا او لامبدا	كابا او لامبدا
النسبة المئوية من مجموع Ig	80	13	9	2	0.004
التركيز المصلي	1000	200	120	3	0.05
عبور المشيمة	نعم	لا	لا	لا	لا
تثبيت المتمم	نعم	لا	نعم	لا	لا
التركيب	احادي	احادي او ثنائي	خماسي	احادي	احادي
الوجود	دم ، لمف	الافرازات	سطح الخلايا البائية	كذلك	كذلك
تفاعلات الحساسية	لا	لا	لا	لا	نعم

اسئلة الفصل الخامس

اجب عما يلي :-

1- عرف المناعة المكتسبة مبين سبب تسميتها بهذا الاسم؟

2- ما هي اصناف المناعة المكتسبة؟

3- ما هو الفرق بين المصول واللقاحات؟

4- عرف الخلايا اللمفاوية مبين انواعها ؟

5- عرف الاجسام المضادة؟ وما هي انواعها؟ وعلى ماذا اعتمد في تصنيف الاجسام المضادة؟

6- ما هو الفرق بين الاضداد والكلوبيولينات المناعية؟

7- لماذا الضد (IgG) يتمكن من عبور المشيمة؟

8- سبب تسمية المناعة الخلطية؟

9- ما هي الاضداد الموجودة على سطح الخلايا اللمفاوية البائية؟

10- كيف يمكن للاضداد ان تشترك مع الخلايا المناعية والمتمم المناعي في الدفاع ضد الغرباء؟

11- ما الفرق بين الخصوصية والتداخلية في الاجسام المضادة؟

12- ما الفرق بين الالفة والشراهة في الاجسام المضادة؟

13- ماذا تعرف عن (ADCC)؟

الفصل السادس

التنظيم المناعي و الاستجابة المناعية

Immune Regulation
and
Immune Response

التنظيم المناعي Immune regulation

وهي عملية جعل الجهاز المناعي منظم في حدوث الاستجابات المناعية ضد الاجسام الغازية Invation bodies.

اولا/ صفات التنظيم المناعي Characters of immune regulation

تتمز الاستجابة المناعية ضد اي جسم غريب بالمواصفات ادناه:-

1- اتحاد قوة الرد المناعي بالتوازن مع نشاط اللمفاويات والتحمل للمستضد الواحد.
2- ان طبيعة الرد المناعي تحدد بالخواص ووظيفة ونوع اللمفاويات التي تستجيب للمستضد.
3- ان اليات تنضيم المناعة تتحكم في مراحل التعرف والتنشيط والتاثير من مراحل الرد المناعي.

جدول (6-1) العوامل المؤثرة على الاستجابة المناعية

	العوامل المنشطة للاستجابة المناعية	**العوامل المثبطة للاستجابة المناعية**
مرحلة التعرف على الكائن الغريب		
الخلايا اللمفاوية	توافق مستقبلات اللمفاويات مع تنوع المستضدات	غياب جزيئات (MHC) يؤدي الى ارتباط محددات مستضدية نوعية
تقديم المستضدات	وجود معقد (MHC) الذي سيرتبط بالمستضدات.	لا يوجد معقد (MHC) مما يؤدي الى ارتباط محددات مستضدية بذاتها.
مرحلة النشاط والتاثير		
طبيعة المستضد	المقدرة على الاستمناع	اشكال يتحملها الجسم ولا يتعرف عليها غرباء
كمية المستضد	لكل مستضعد جرعات خاصة	الجرعات العالية تسبب التحمل
طريقة الدخول	تحت الجلد وتحت البشرة	فموي وداخل الوريد

المساعدات	تنشيط الخلايا المساعدة	وجود المساعدات مع المستضدات يؤدي الى فقدات صفة الاستمناع او التحمل.
التائيات النوعية للمستضدات	التائيات المساعدة	التائيات الكابحة
الاضداد	تحفز التعرف على المستضدات وعرضها بواسطة الخلايا العارضة	تناقص الاضداد
الحركيات الخلوية	زيادة الاستجابة المناعية	تاثيرات متناقضة للحركيات الخلوية، تاثير كابح للاستجابة المناعية.

ثانيا/ الدور الرئيسي للخلايا التائية المساعدة في المناعة الخلوية Major T helper cells in cellular Immunity

هناك العديد من الفعاليات التي تحدث بعد تعرف الخلايا التائية على الخلايا المقدمة للمستضد، وهذه الفعاليات تشمل:-

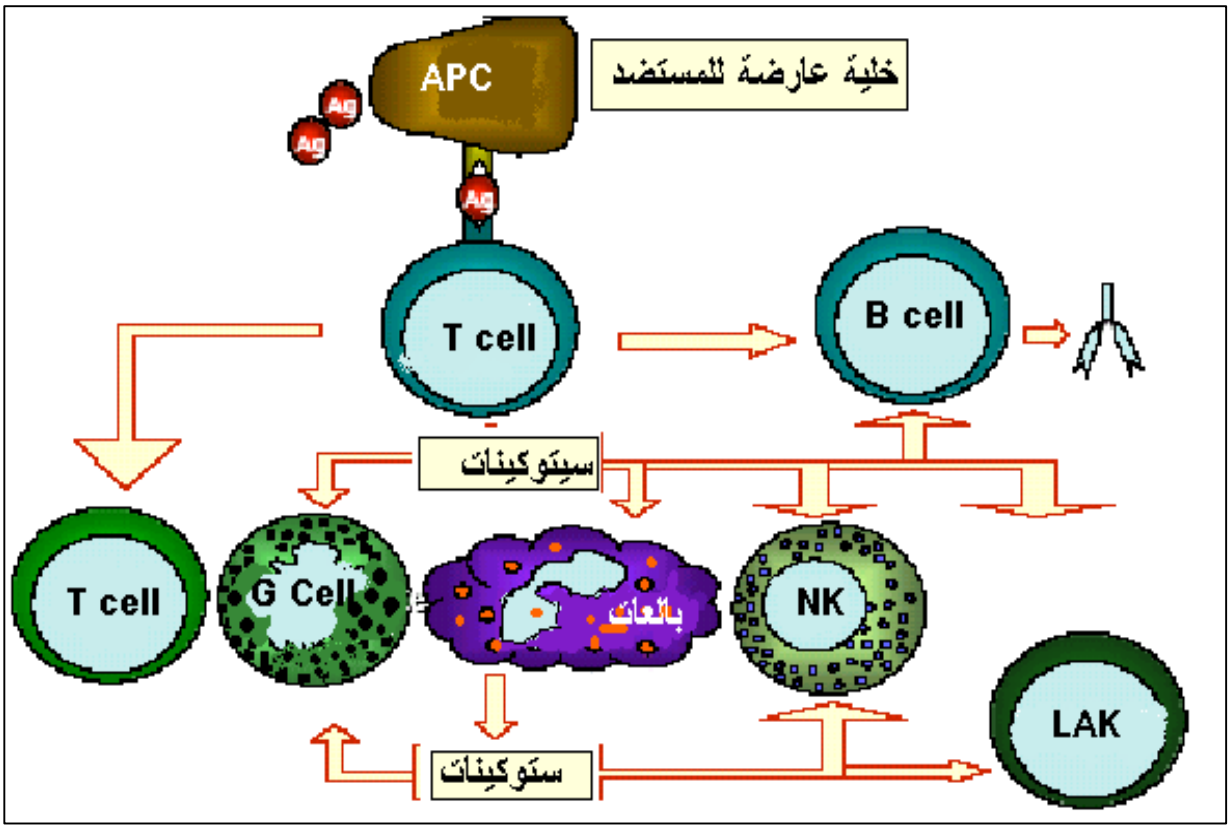
1-ترتيب اليات التاثير المناعي.

2-تحفيز نمط الاستجابة الخلوية والاكثر فعالية في القضاء على المسبب المرضي.

3-تنشيط البالعات الكبيرة والخلايا المؤثرة الاخرى.

تقوم الخلايا العارضة للمستضد بعرض المستضدات على سطوحها وبمساعدة معقد التوافق النسيجي، بعدها تقوم الخلايا التائية المساعدة بالتعرف على احد المحددات المستضدية والذي تعتبر الهدف لتفاعلات الخلايا التائية . تقوم الخلايا التائية المساعدة النوع الاول بتحفيز الخلايا التائية السامة لانتاج السموم ضد الكائنات الممرضة، اما الخلايا التائية المساعدة النوع الثاني تحفز الخلايا البائية لانتاج الاجسام المضادة الذي بدورها تؤدي الى معادلة الكائنات الممرضة ومنع حدوثها

للاصـابة. كما تقوم الخلايا االتائية بتحفيز تنشـيط الخلايا المناعية الاخرى. يتم هذا التنشـيط من قبل الخلايا التائية المساعدة عن طريق وسائط التهابية تعرف بالحركيات الخلوية شكل (6-1).

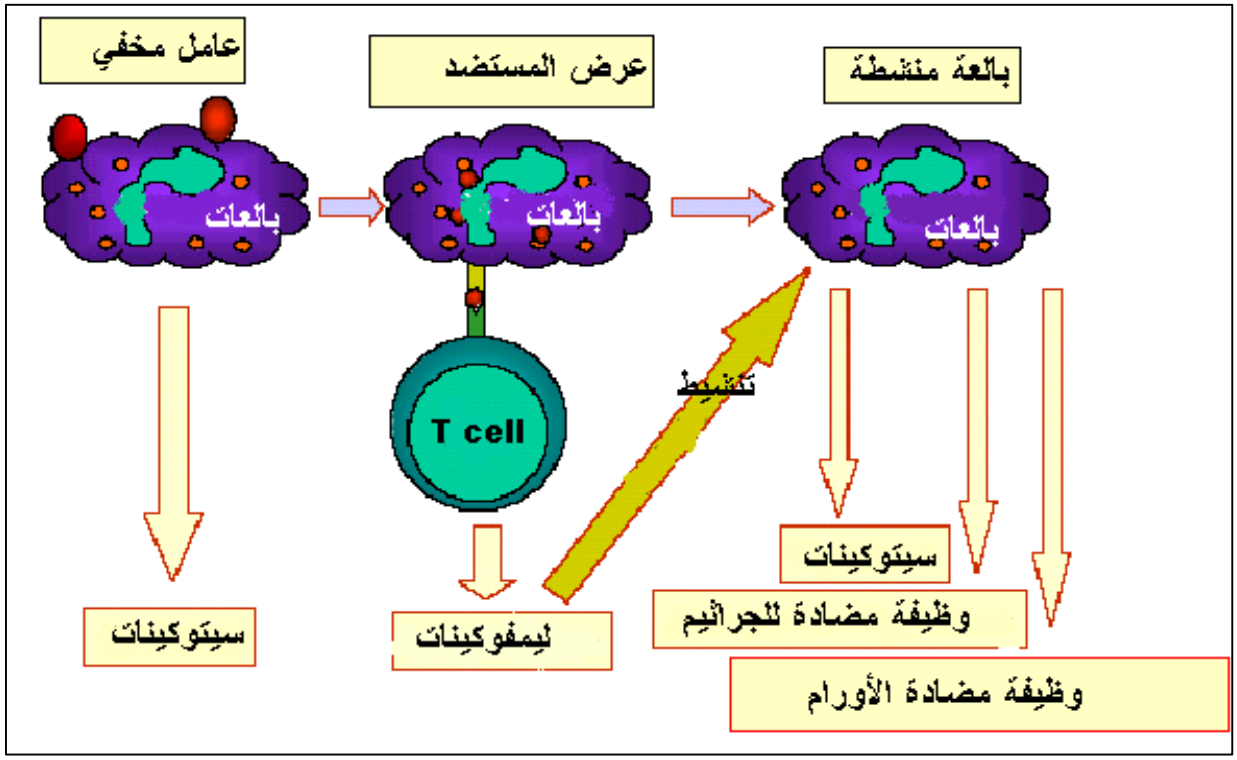


شكل (6-1) دور الخلايا المناعية التائية في الفعل المناعي.

ثالثا/ الدور المركزي للبالعات في المناعة الطبيعية والمكتسبة Central macrophage role in innate and adaptive immunity

تلعب الخلايا البلعمية الكبيرة دور مهم في الجهاز المناعي، اذ تقوم هذه الخلايا بعرض المستضدات الى الخلايا اللمفاوية التائية والبائية لانها تعتبر من الخلايا العارضـة للمستضد. تقوم البالعات الكبيرة بعملية عرض المستضـد بعد التهام المايكروب من قبلها وتقطيعه الى اجزاء صـغيرة وذلك بواسطة الاجسـام الحالة ، وبعد عملية الهظم يتم عرض هذه القطع على سـطح الخلايا البالعة الكبيرة وبعدها تقوم الخلايا البالعة الكبيرة بمسـاعدة الصـنفين الاول والثاني من معقد التطابق النسـيجي بعرض هذه القطع المسـتضـدية الى الخلايا اللمفاوية التائية والبائية اللتان مسـؤولتان عن التخلص من الكائنات الغازية. تقوم الخلايا البالعة الكبيرة بتنشـيط اللمفاويات من خلال افرازها الحركي الخلوي (IL-1). كما ان للبالعات الكبير وظيفة مضـادة للجراثيم، حيث تقوم بقتل الجراثيم من خلال انتاجها مواد قاتلة

مثل بيروكسـيد الهيدروجين. وكذلك تلعب البالعات الكبيرة دور مهم ضـد الاورام وذلك من خلال انتاجها مواد سـامة مثل اوكسـيد النتريك وعامل التنخر الورمي الفا (TNF- α). تقوم البالعات الكبيرة بجميع الوظائف اعلاه عندما تكون البالعالت منتظمة. يتم تنشـيط البالعات الكبيرة من خلال اشـارتين. الاشـارة الاولى تتم من خلال افراز الخلايا التائية المسـاعدة النوع الاول لعامل التنخر الورمي الفا، اما الاشارة الثانية فتكون من قبل الجراثيم نفسها بواسطة السكريات المتعددة للبتيدات (LPS) الموجودة على سـطح الجراثيم . او تنشـط البالعات الكبيرة بالتعاون بين عامل التنخر الورمي الفا وعامل التنخر الورمي كاما شكل (6-2).



شكل (6-2) دور البالعلات الكبيرة في الجهاز المناعي.

رابعا/ دور الخلايا القاتلة الطبيعية في التنظيم المناعي Role the (NK) cells in immune regulation

ان القاتلات الطبيعية هي خلايا كبيرة بالحجم حبيبية السـايتوبلازم تنشـا من نخاع العظم وتفتقر الى معظم مميزات الخلايا اللمفاوية التائية والبائية فهي لا تمتلك مسـتقبلات (CD3 ,TCRs) لكنها تمتلك مستقبلات ذات الفة ضعيفة لل (Fc) من جزئء الكلوبيولين المناعي (IgG) تدعى (CD16FcRIII)

تتمايز الى بالعات كبيرة او خلايا حبيبية ولا تتمايز في الغدة الزعترية Thymus. يساهم الحركي الخلوي (IL-2) في تمايز القاتلات الطبيعية الى قاتلات منشطة بالمفوكينات Lymphokine (LAC) Activated Killer.

ان تاثير الخلايا القاتلة الطبيعية يكون مشابه الى الالية التي تؤثر بها الاليات السامة ولكنها غير مقيدة بمعقد التوافق النسيجي وتستطيع كذلك قتل الخلايا المخموجة بالفايروسات وبعض الخلايا الورمية. تثبط المستقبلات الكابحة للخلايا القاتلة (KIRs) (التي تتعرف على معقد التوافق النسيجي الصنف الاولMHC I) عملية القتل. الخلايا الورمية والخلايا المصابة بالفايروسات التي تمنع تصنيع (MHC I) يتم ازالتها من قبل القاتلات الطبيعية فهي تؤمن وسيلة دفاع مميزة للجسم. من ناحية اخرى تتعرف الخلايا القاتلة الطبيعية على الخلايا المرتبط بالصنف (IgG) بواسطة (CD16) فتقوم بقتلها. اما القاتلات المنشطة بالمفوكينات فلها القدرة على قتل طيف واسع من الخلايا بما فيها بعض الخلايا السليمة وهي الخلايا الساندة في عملية التعقيم ونقل الاعضاء وخاصة في عمليات نقل العظام.

الاستجابة المناعية Immune response

يقوم الجهاز المناعي بكافة الوسائل والطرق لحماية الجسم من قبل جميع الكائنات الغازية التي تؤدي الى حدوث امراض في الجسم. فالاستجابة المناعية هي مختلف العمليات الحيوية التي تتم في الجسم عند تعرضه لمستضد غريب عنه في محاولة للتخلص من هذا المستضد وذلك بتكوين الاضداد النوعية له، اذ يقصد بعملية الاستجابة المناعية مايلي:-

1- ازالة الاجسام الغريبة والتخلص منها من الجسم.
2- معادلة المستضدات الخارجية الضارة بالجسم (الجراثيم المعدية والفيروسات والمواد الحية الفعالة) ولكن تحت ظروف خاصة.
3- قدرة الجهاز المناعي الفعالة في تمييز الاصدقاء عن الغرباء ، ولكن في حالات اخرى يقوم الجهاز المناعي بتكوين اضداد ذاتية تهاجم الخلايا الجسمية (مناعة ذاتية).
4- عند دخول اي جسم غريب للجسم فان الجهاز المناعي يقوم بمهاجمته عن طريق انتاج الاضداد او عن طريق تنبيه خلايا مناعية اخرى بواسطة الاشارات المناعية.

انواع الاستجابة المناعية Types of immune response

1- الاستجابة المناعية الفطرية Innate immune response

وتشمل هذه الاستجابة انواع عديدة منها ما هو موجود في انسجة الجسم المختلفة التي تكونت خلال مراحل التطور المختلفة وهي ضد الجراثيم اي غير نوعية وغير محددة بنوع محدد.

2- الاستجابة المناعية المتخصصة Specific immune response

يظهر هذا النوع من الاستجابة المناعية خلال التطور النوعي للانسجة اللمفاوية وغذا الزعترية والطحال وستتكون كاستجابة للجراثيم او الاجسام الغريبة الداخلة الى الجسم.

العوامل المؤثرة على الاستجابة المناعية Factors effects on immune response

1- العوامل السامة للخلايا المكونة للاضداد (كالعقاقير السامة للخلايا).
2- العوامل المتداخلة مع انقسام الخلايا المكونة للاضداد وذلك عند توجيهها في مرحلة التلقيح او قبل يومين من ذلك.
3- العوامل المتداخلة مع العوامل الوراثية التي تسيطر على تكوين البروتينات.
4- الهرمونات الستيرويدية.

الية حدوث الاستجابة المناعية Mechanism of immune response happen

ان عملية التعضية تستعمل اسلوبين من اساليب الدفاع النوعية الموجودة تحت تصرفها هما الرد المناعي الخلطي الذي يتطلب تدخل الاضداد والرد المناعي الخلوي الذي يفعل عن طريق توسط الخلايا القاتلة القادرة على حل الخلايا الغريبة. الا ان هذين الاسلوبين الدفاعيين لا يعملان بصورة مستقلة عن بعضهما البعض، بل ان هناك تعاون مشترك بين خلايا الجملة المناعية ويتم استعمالها باساليب متعددة. عند دخول اي جسم غريب الى الجسم فان الجسم بصورة تلقائية يبدا بالتخلص من هذا الجسم الغريب وتتم عملية التخلص من خلال ثلاث مراحل:-

1- المرحلة الاولى First stage

ان المستضد الداخل الى الجسم سيختفي من الدم بنسبة 70-90% في الدقائق الاولى وذلك بعد مروره في الطحال والكبد والرئة عن طريق البلعمة، خاصة وان البالعات تتواجد بتراكيز عالية

في تلك المناطق. كما يلاحظ ان بلعمة المستضدات الذائبة (مصل الدم) تكون اصعب من المستضدات غير الذائبة (بكتريا).

2- المرحلة الثانية Second stage

وهي مرحلة التعامل مع المستضدات الداخلة للجسم عن طرق تقويضها وهظمها بواسطة مجموعة من الانزيمات الحالة وتستغرق هذه العملية ايام الى اسابيع. تعتمد الفترة الزمنية هذه على امكانية الجسم لتصنيع الاضداد فكلما كانت انتاج الاضداد عالية قلت هذه الفترة والعكس صحيح.

3- المرحلة الثالثة Third stage

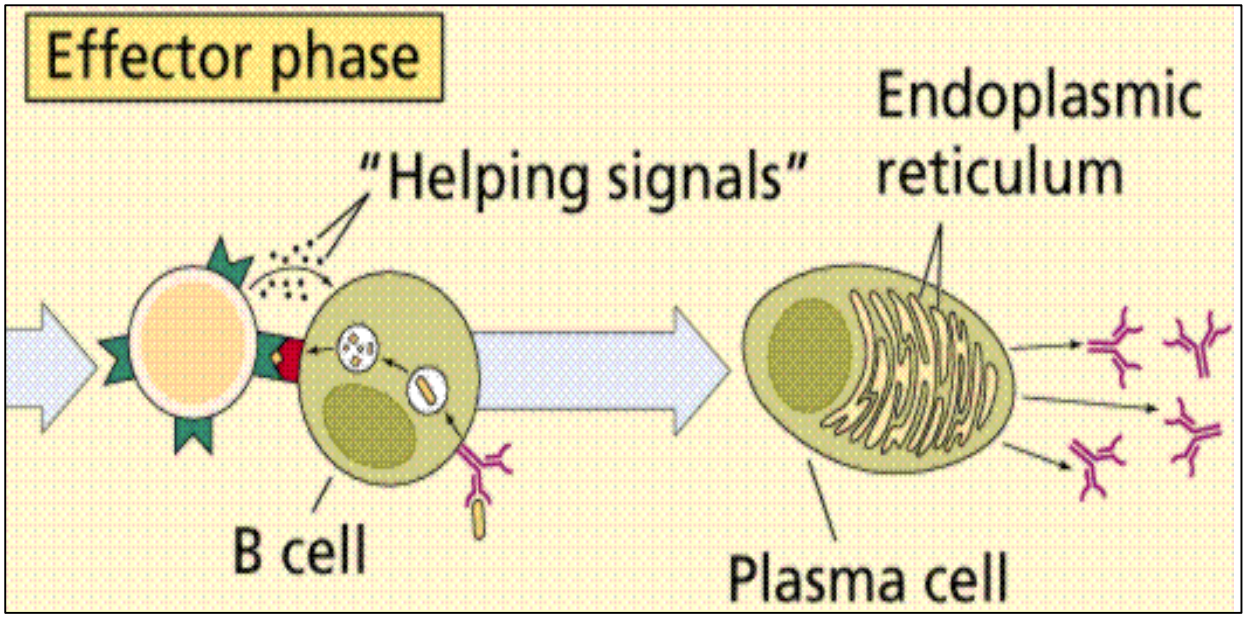
في هذه المرحلة يتم تصنيع الاضداد التي تعمل على ازالة المستضدات الداخلة للجسم.

مراحل الاستجابة المناعية التي تحدث عند دخول المستضد الى الجسم Stages of immune response that happen when microbes enter the body

1-التعرف على المستضد Recognize the antigen

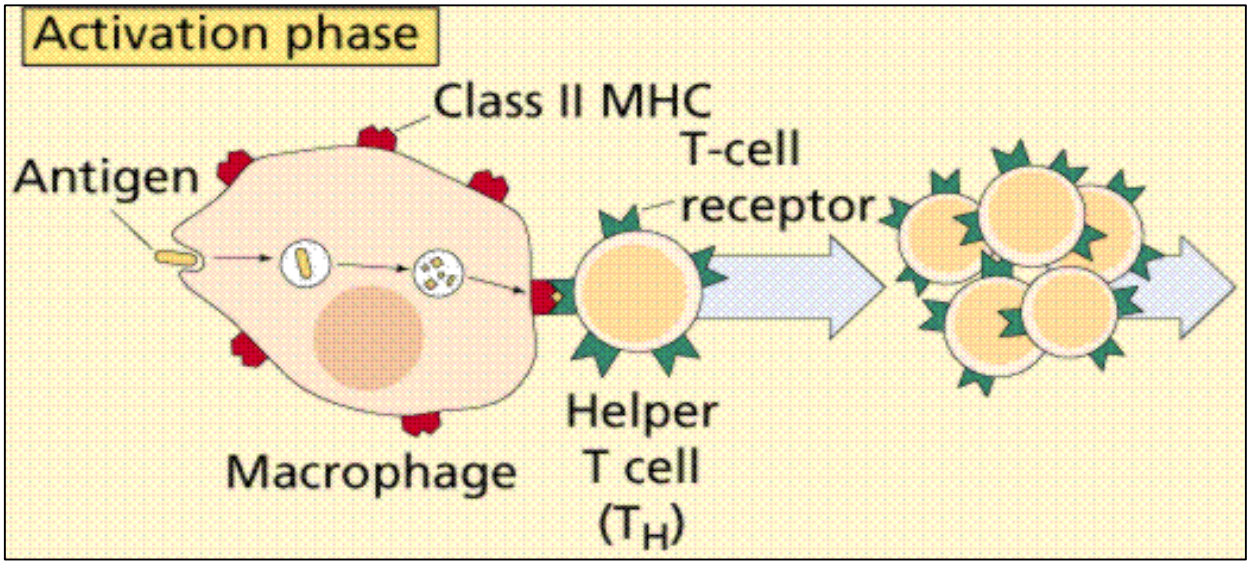
هناك العديد من العمليات التي تحدث عند دخول المستضد الى الجسم. تبدا الخلايا البالعة بابتلاع المستضد الغريب الى داخلها وهظمه بواسطة الانزيمات الحالة ثم تقوم الخلايا البالعة بعرض الاجزاء المهظومة من المستضد على سطحها لكي يتم تقديم المستضد المهظوم بمساعدة معقد التوافق النسيجي الصنفين الاول والثاني الى الخلايا اللمفاوية. تبدا الاستجابة المناعية ابتداءا من تعرف الخلايا اللمفاوية على المستضد، وتختلف اجراءات التعرف على المستضد تبعا لنوع الخلايا اللمفاوية:-

ا- الخلايا اللمفاوية البائية:- تتعرف الخلايا اللمفاوية البائية على المستضدات الغريبة عن الجسم وذلك من خلال ارتباط هذه المستضدات الغريبة مع الكلوبيولينات المناعية (IgM, IgD) الموجودة على سطح الخلايا اللمفاوية البائية شكل (6-3).



شكل (6-3) المرحلة الفعالة، تنشيط الخلايا اللمفاوية البائية بواسطة اشارات المساعدة المنطلقة من الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة.

ب- الخلايا اللمفاوية التائية:- تختلف الخلايا اللمفاوية التائية عن البائية، اذ ان الخلايا اللمفاوية التائية لا ترتبط مع المستضد غير المعاملة Non processing (مستضد غير مقدم بواسط الخلايا المقدمة للمستضد) على عكس الخلايا اللمفاوية البائية التي بدورها ترتبط بالمستضد غير المعامل شكل (6-4).

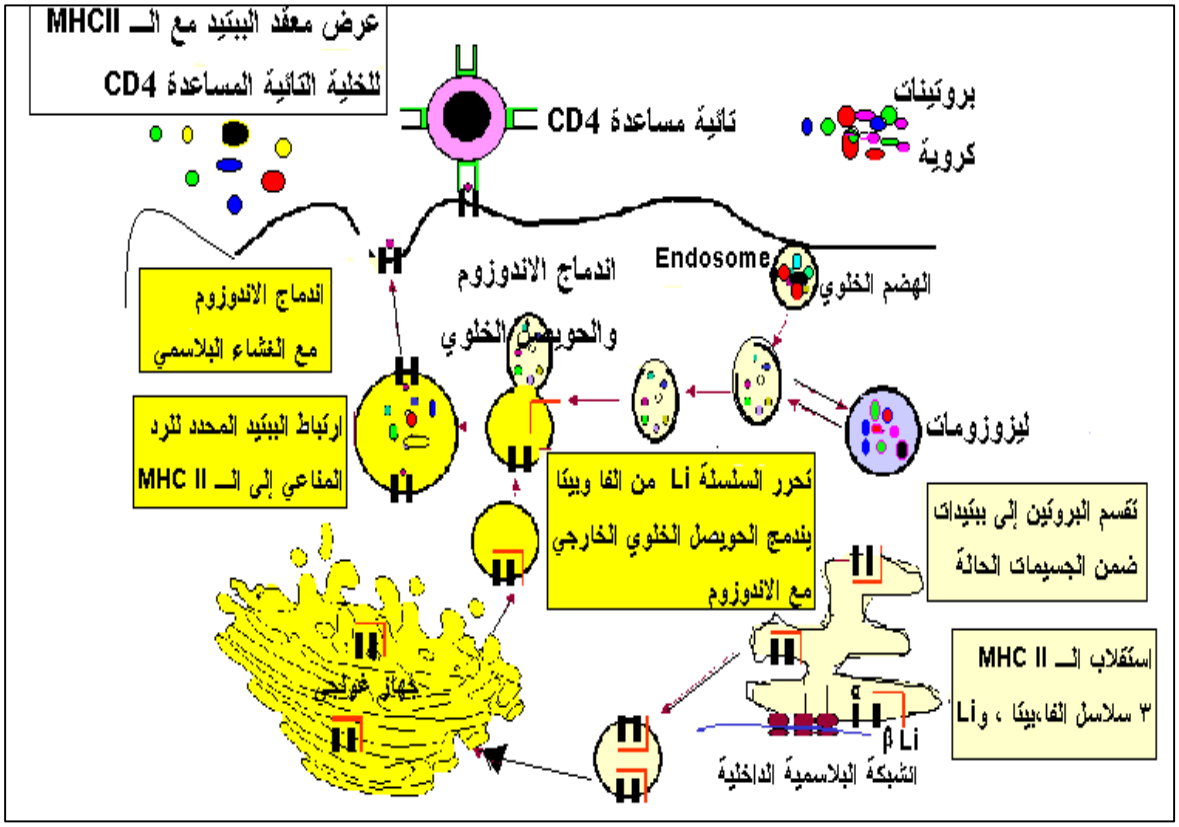


شكل (6-4) تقديم المستضدات الى الخلايا اللمفاوية التائية بواسط الخلايا العارضة للمستضد (مرحلة التنشيط).

في جميع الاحوال ، ان المستضد هو الذي يحدد نوع الخلايا اللمفاوية في الاستجابة المناعية. عند ظهور المستضدات على سطع الخلايا البالعة بجانب (MHC II) فان ذلك يؤدي الى تنشيط الخلايا التائية المساعدة، اما ظهور المستضدات بجانب (MHC I) فان ذلك سيؤدي الى تنشيط الخلايا التائية السامة.

تدخل الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة

ان المستضد الذي ادى الى تنشيط الخلايا للمفاوية يكون غير كافيا لحثها على الانقسام لذلك يتطلب في هذه الحالة تدخل نوع اخر من الخلايا وهي الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة. ان الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة التي بدورها تتعرف على المستضد المعروض من قبل الخلايا العارضة للمستضد تقوم بتنشيط الخلايا اللمفاوية الاخرى (التائية والبائية) وذلك من خلال اطلاق وسائط كيميائية تعرف بالحركيات اللمفاوية الذي بدورها تؤدي الى تنشيط الخلايا اللمفاوية البائية والتائية شكل (6-5).



شكل (6-5) عرض المستضدات على الخلايا التائية بواسطة ال (MHC II).

2- تضخيم الرد المناعي Amplification of immune respond

وهي العملية التي تتضــمن حث الخلايا اللمفاوية البائية والتائية على الانقســام (تكوين نســل عديدة) وذلك لزيادة الاستجابة المناعية ضد المستضدات الغريبة وازالتها من الجسم. تتم عملية حث الخلايا اللمفاوية على الانقســام وذلك من خلال اطلاق الحركيات االلمفاوية التي بدورها تؤدي الى تنشــيط الخلايا اللمفاوية على الانقسام .

الذاكرة المناعية Immune memory

عند تعرض الجسم الى مستضد غريب في المرة الاولى تكون الاستجابة المناعية بطيئة وذلك لان الجهاز المناعي لم يتعرف عليه من قبل (الاســتجابة المناعية الاولية). اما عند تعرض الجســم الى نفس المســتضــد لمرة ثانية فان الاســتجابة المناعية تكون اســرع واكثر فعالية في القضــاء على المستضد من المرة الاولى (الاستجابة المناعية الثانوية).

1-الاستجابة المناعية الاولية Primary immune response

عند تعرض الجهاز المناعي الى مستضد معين يحدث مايلي:-

ا- ارتفاع ملحوض في عيارية الاضداد المصلية خلال ايام او اسابيع اعتمادا على طبيعة المستضد وطريقة اعطائه او دخوله.

ب- الاضداد التي تتكون عند دخول المستضد الى الجسم هو (IgM) ثم يليه الضد (IgG).

ج- ربما تكون اســتجابة الجهاز المناعي ســريعة بحيث يســتغرق تكوين الاضــداد عدة دقائق الا ان ظهور الاضداد في المصل بكميات فعالة ربما يستغرق 7-10 ايام بعد التعرض للمستضد.

د- تسمى الفترة بين دخول المستضد الى الجسم وظهور الاعراض على المصاب بفترة الحضانة ، بعدها يبدا مســتوى الاضــداد بالارتفاع ليصــل الى ذروته في عدة ايام او ســابيع ويبقى ثابت لفترة قصيرة ثم يبدا تدريجيا بالهبوط.

2- الاستجابة المناعية الثانوية Secondary immune response

ان تعرض الجهاز المناعي لنفس المستضد مرة ثانية، يحدث ما يلي:-

ا- استجابة سريعة للاضداد (عادة 3-5 ايام) وبمستويات اعلى من الاستجابة المناعية الاولى وسبب ذلك هو الذاكرة المناعية.

ب- تكون كمية انتاج الضـد (IgM) في الاسـتجابة المناعية الثانوية مشـابهة لكميتها في الاسـتجابة المنـاعيـة الاوليـة الا انـه يتم انتاجه بكميات اكبر من (IgG) وتبقى مســـتوياته لمدة اطول مقارنة بالاستجابة المناعية الاولية.

ج- تكون فترة الحضانة قصيرة.

د- كلما كانت الفترة بين الدخول الاولي والثانوي للمسـتضـد قصـيرة كانت الاسـتجابة المناعية قوية وبالعكس.

3-الاستجابة لمستضدات متعددة Multi-antigens response

عند تعرض الجسـم لمسـتضـدين او اكثر بنفس الوقت فانه سـوف يقوم الجسـم بانتاج اضـداد لجميع المسـتضـدات. يحدث تنافس بين المسـتضـدات على اليات انتاج الاضـداد تجريبيا الا انه يبدو قليل الاهمية من الناحية الطبية. لذلك يلاحظ استعمال وبشكل واسع مستضدات متعددة كما في حالة لقاح الدفثريا والسعال الديكي والكزاز (DPT).

4-العمر والاستجابة المناعية Age and immune response

تكون الحالة المناعية لدى الاطفال وكبار السـن ضـعيفة مقارنة بالاشـخاص في مرحلة الشـباب. ان ســـبب ضـــعف الحالة المناعية لدى الاطفال وكبار الســـن غير معروف ولكن هناك بعض الامور تلاحظ:-

ا- ان وظيفة الخلايا اللمفاوية التائية تكون غير ملائمة.

ب- تنتقل الاضداد الى الطفل من الام وذلك عن طريق المشيمة.

ج-حليب الام يحتوي على الضـــد (IgA) الذي بدورها يعمل على حماية الطفل من العديد من الاصابات.

د- يسـتطيع الجنين ان يكون الضـد (IgM) ضـد بعض المسـتضـدات مثل اللولبية الشـاحبة (مسبب السفلس).

ن- يبدا تصنيع الاضداد (IgG, IgM) عند الطفل بعد الولادة بفترة قصيرة.

و- تراجع كفاءة الجهاز المناعي عند كبار السن سببه ضعف عام في جميع الخلايا الجسمية بحيث تصبح الخلايا هرمة وغير فعالة وايضا تكرار الاصابات يؤدي الى اضعاف وظيفة الجهاز المناعي.

5-العوامل المؤثرة على الاستجابة المناعية Factors effect on immune response

ا- العوامل المتعلقة بالمضيف Factors related to host

1-الحالة الصحية للمضيف.

2-العمر.

3-جهازه المناعي وقوته.

4-تعرض المضيف لنفس المستضد او عدم تعرضه.

ب- العوامل المتعلقة بالخمج Factors related to infection

1-قدرة المسبب المرضي على اختراق الحواجز الطبيعية كالجلد.

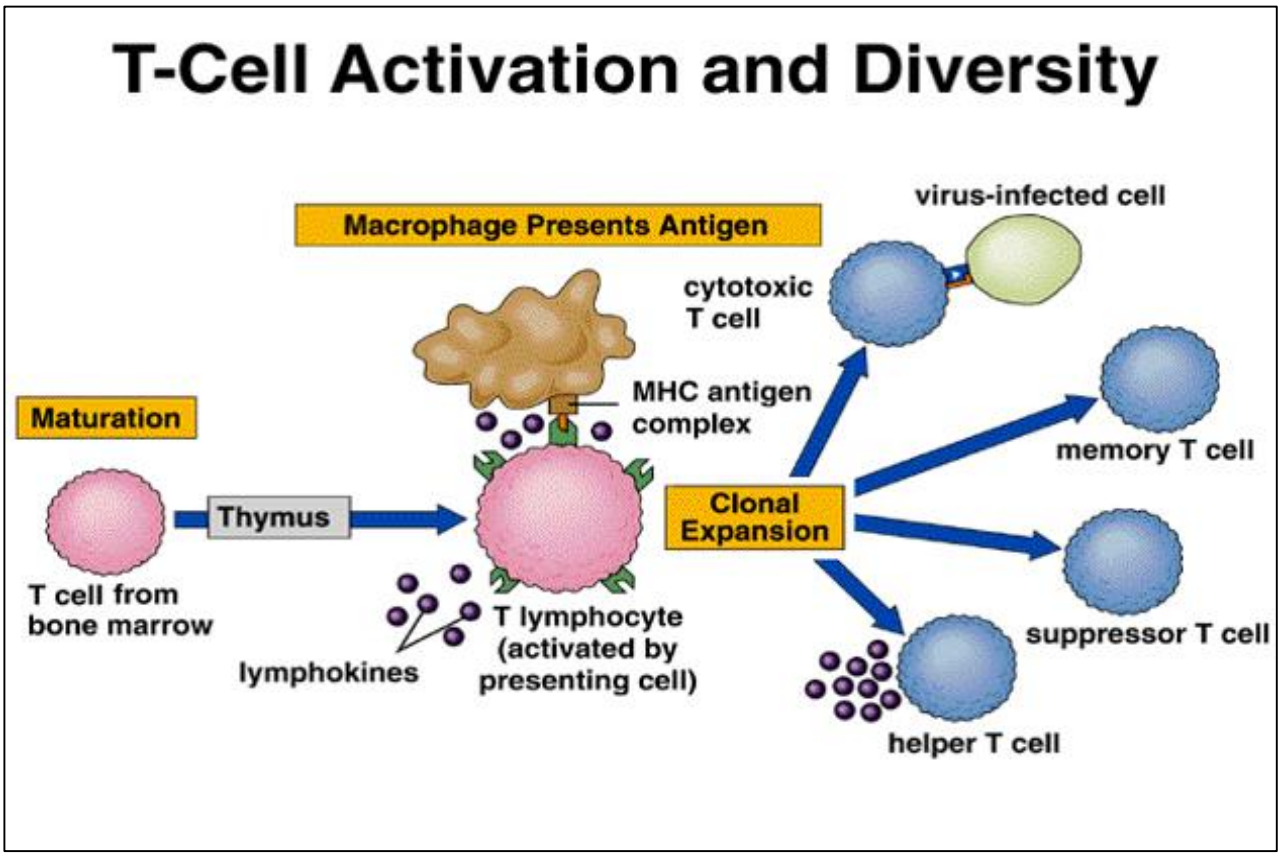
2-قدرة المستضد على التصدي للجهاز المناعي للمضيف.

3-اعراض او مضاهر الخمج تظهر عندما يستطيع المسبب المرضي ان يتقلب ويثبط الجهاز المناعي والدفاعات العاملة وقت دخول العامل الممرض.

التداخل بين الخلايا اللمفاوية التائية والبائية في الاستجابة المناعية Interference between T and B lymphocytes

ان الخلايا اللمفاوية هي احد انواع كريات الدم البيضاء الدفاعية. تلعب الخلايا اللمفاوية التائية دورا مهما في الاستجابة المناعية وذلك من خلال ارتباطها مع المستضدات الداخل خلوية المعروضة على سطح الخلايا العارضة للمستضد بوجود معقد التطابق النسيجي. كما تلعب الخلايا اللمفاوية البائية ايضا دور مهم في الاستجابة المناعية من خلال ارتباطها مع المستضدات غير المعروضة على سطح الخلايا العارضة للمستضد. بعض الاحيان يصبح هناك تعاون مشترك بين الخلايا اللمفاوية التائية والخلايا اللمفاوية البائية كما موضح ادناه:-

1- عند دخول المستضدات الداخل خلوية (الفايروسات) الى الجسم، فانه سوف يتم التهامها من قبل الخلايا البالعة وهظمها الى اجزاء صغيرة وعرضها على سطحها. ان المستضدات المعروضة على سطح الخلايا العارضة للمستضد (البالعات الكبيرة، الخلايا البائية والخلايا التشجرية) ترتبط مع الخلايا اللمفاوية التائية بمساعدة معقد التوافق النسيجي الصنف الاول (MHC I) الموجود على الخلايا العارضة للمستضد يرتبط مع (CD+8) الموجود على الخلايا اللمفاوية التائية. تتمايز الخلايا التائية الى خلايا اللمفاوية التائية السامة وخلايا ذاكرة عن طريق افرازها وسائط كيميائية تعرف بالحركيات اللمفاوية. ان الخلايا التائية السامة بدورها تودي الى قتل هذه المستضدات الداخل خلوية من خلال افرازها مواد سامة ومحللة شكل (6-6).

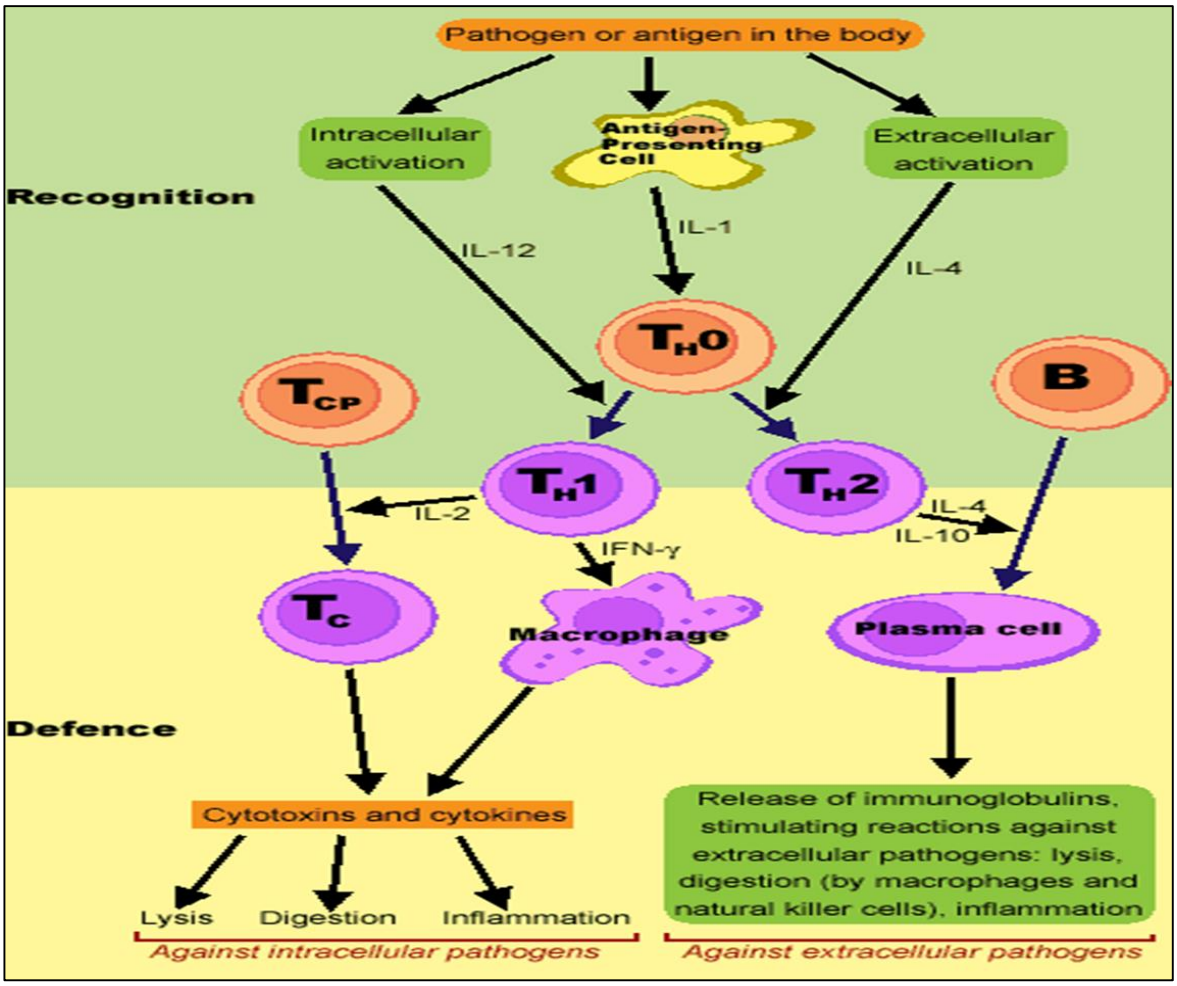


شكل (6-6) تنشيط الخلايا التائية وتنوعها.

2- عند دخول المستضدات الخارج خلوية (البكتريا) الى الجسم، فانه سوف يتم التهامها من قبل الخلايا البالعة وهظمها الى اجزاء صغيرة وعرضها على سصحها. ان المستضدات المعروضة على سطح الخلايا العارضة للمستضد (البالعات الكبيرة، الخلايا البائية والخلايا

التشـجرية) ترتبط مع الخلايا اللمفاوية التائية بمسـاعدة معقد التوافق النسـيجي الصـنف الثاني (MHC II) الموجود على الخلايا العارضـة للمسـتضـد يرتبط مع (CD+4) الموجود على الخلايا اللمفاوية التائية). تتمايز الخلايا التائية الى خلايا تائية مسـاعدة نوع اول وخلايا تائية مسـاعدة نوع ثاني عن طريق افرازها وسـائط كيميائية تعرف بالحركيات اللمفاوية. ان الخلايا التـائيـة المسـاعدة النوع الاول تتمايز الى خلايا تائية سـامة وخلايا ذاكرة، اما الخلايا التائية المسـاعدة النوع الثاني فتتمايز الى خلايا بائية وخلايا ذاكرة. ان الخلايا اللمفاوية البائية تتمايز الى خلايا البلازمية التي تؤدي الى تكوين الاضداد.

ان الخلايا اللمفاوية التائية لا ترتبط مع المسـتضـد الا اذا كان مقدم من قبل الخلايا العارضـة للمسـتضـد، اما الخلايا اللمفاوية البائية فيمكنها الارتباط مع المسـتضـد غير المعروض من قبل الخلايا المقدمة للمستضد شكل (6-7).



شكل (6-7) دور الخلايا المناعية في الاستجابة المناعية

اسئلة الفصل السادس

اجب عما يلي :-

1-ما هو التنظيم المناعي وما هي صفاته؟

2-وضح الية عمل الخلايا اللمفاوية التائية في المناعة الخلوية؟

3-وضح الية عمل البالعات الكبيرة في المناعة الطبيعية والمكتسبة؟

4-عرف الاستجابة المناعية واذكر انواعها؟

5-وضح الية الاستجابة المناعية والعمليات التي تحدث عند دخول المستضد للجسم؟

6-وضح الية عمل الاستجابة المناعية الخلوية والخلطية مبين الخلايا الرئيسة في كلا الحالتين؟

7-عرف الذاكرة المناعية مبينا اهميتها في علم المناعة؟

8-عرف الخلايا اللمفاوية التائية مبين انواعها ووظيفة كل نوع؟

9-ماذا تشير العلامة الموجبة في CD+4 و CD+8؟

10- لماذا الجهاز المناعي للام لا يميز الجنين كجسم غريب؟

11- لماذا الجهاز التناسلي الانثوي لا يميز ماء الرجل كجسم غريب؟

12- لماذا الجهاز المناعي للجنين لا يميز حليب الام كجسم غريب؟

13- لماذا الجهاز المناعي للبشر لا يميزالطعام والشراب كجسم غريب؟

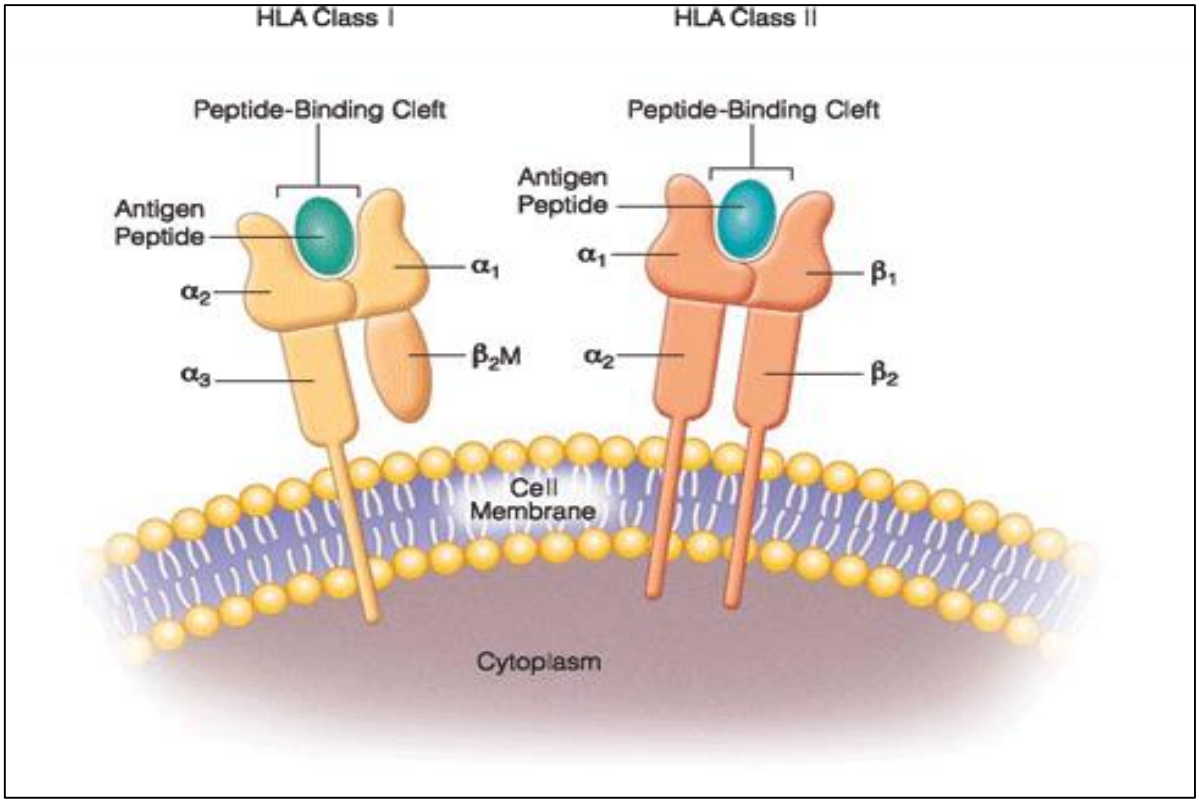
الفصل السابع

معقد التطابق النسيجي و الخلايا العارضة للمستضد

Major Histocompatibility Complex
and
Antigen Presenting Cells

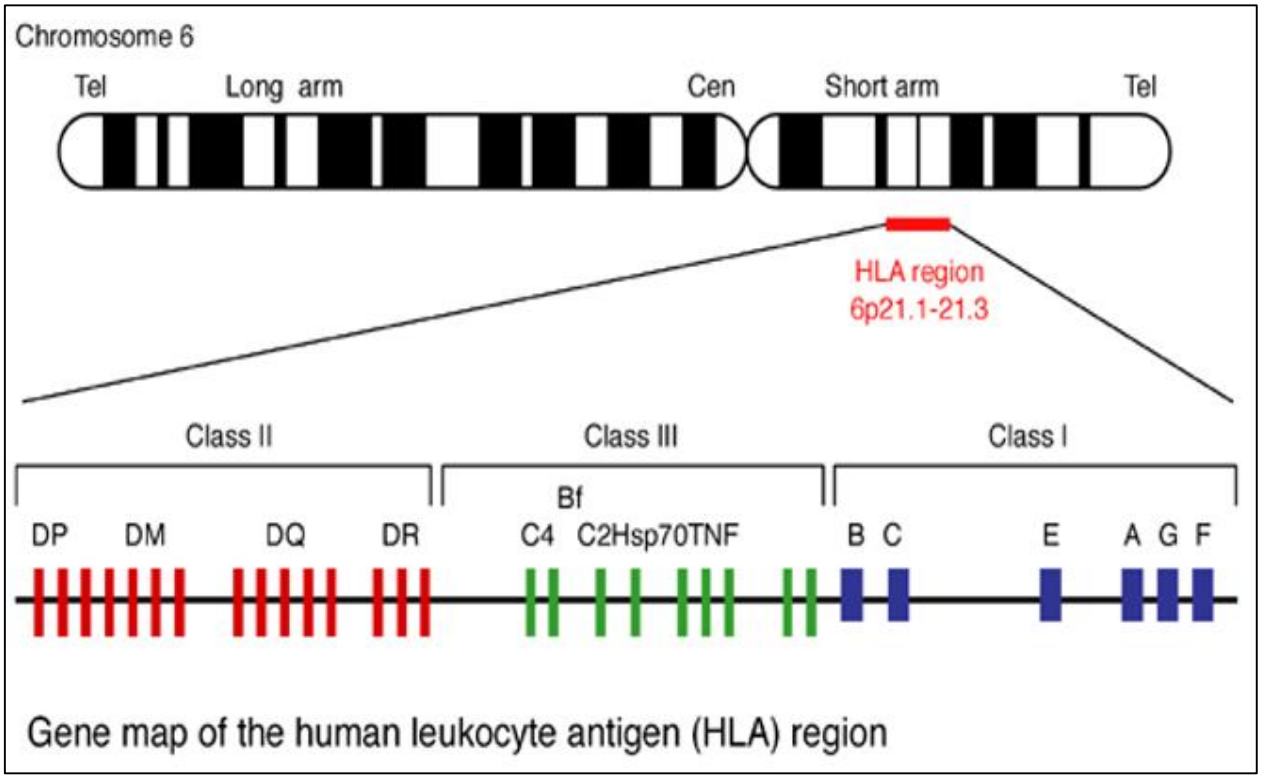
معقد التطابق النسيجي Major Histocompatibility Complex (MHC)

وهو عبارة عن شفرة وراثية تقع على الذراع القصير من كروموسوم السادس تشفر الى بروتينات تستعمل لرفض الانسجة المنقولة بين الاشخاص غير متطابقين نسيجيا. يقوم معقد التطابق النسيجي بتقديم المستضدات الى الخلايا اللمفاوية التائية T lymphocytes. يطلق مصطلح مستضدات كريات الدم البيضاء البشرية Human Leukocytes Antigens (HLA) على معقد التطابق النسيجي في الانسان. هناك ثلاث اصناف من معقد التوافق النسيجي في الانسان وهي الصنف الاول Class I والثاني Class II والثالث Class III. ان بروتينات الصنف الاول تشفر بواسطة الجينات (HLA-A, -B, and –C). هذه البروتنيات تتكون من :- بروتينات سكرية موجودة في الاغشية الناقلة Transmembrane glycoprotein وزنها الجزيئي 45000 دالتون ترتبط ارتباط غير تساهمي مع ببتيدات متعددة غير مشفرة بواسطة معقد التطابق النسيجي ، تسمى هذه الببتيدات المتعددة β2-microglobulin والتي يكون وزنها الجزيئي 12000 دالتون. اما الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي يشفر بواسطة (HLA-D) التي تتكون من ثلاث مجاميع وهي (DP, DQ, DR) شكل (7-1).



شكل (7-1) الصنف الاول والثاني لمعقد التوافق النسيجي.

اما الصنف الثالث Class III من معقد التطابق النسيجي فيقع بين الصنف الاول والثاني ، اذ يحتوي الصنف الثالث على بروتنيات (C_2, C_4) وكذلك يحتوي على عامل التنخر الورمي (TNF). كما يحتوي معقد التطابق النسيجي على صنف رابع Class IV يكون موجود بجوار الصنف الثالث ويكون هذا الصنف في منطقة تكون غنية بالجينات. ان جينات الصنف الثالث والرابع من معقد التطابق النسيجي تكون متنوعة وغير ثابتة. يمتاز معقد التطابق النسيجي بانه متعدد الاشكال Polymorphic (مجموعة كبيرة من الاليلات لكل جين) ، متعدد الاجنة Polygenic (وجود مجموعة من الجينات لكل صنف) شكل (7-2).



شكل (7-2) الخارطة الجينية لمستضدات كريات الدم البيض البشرية.

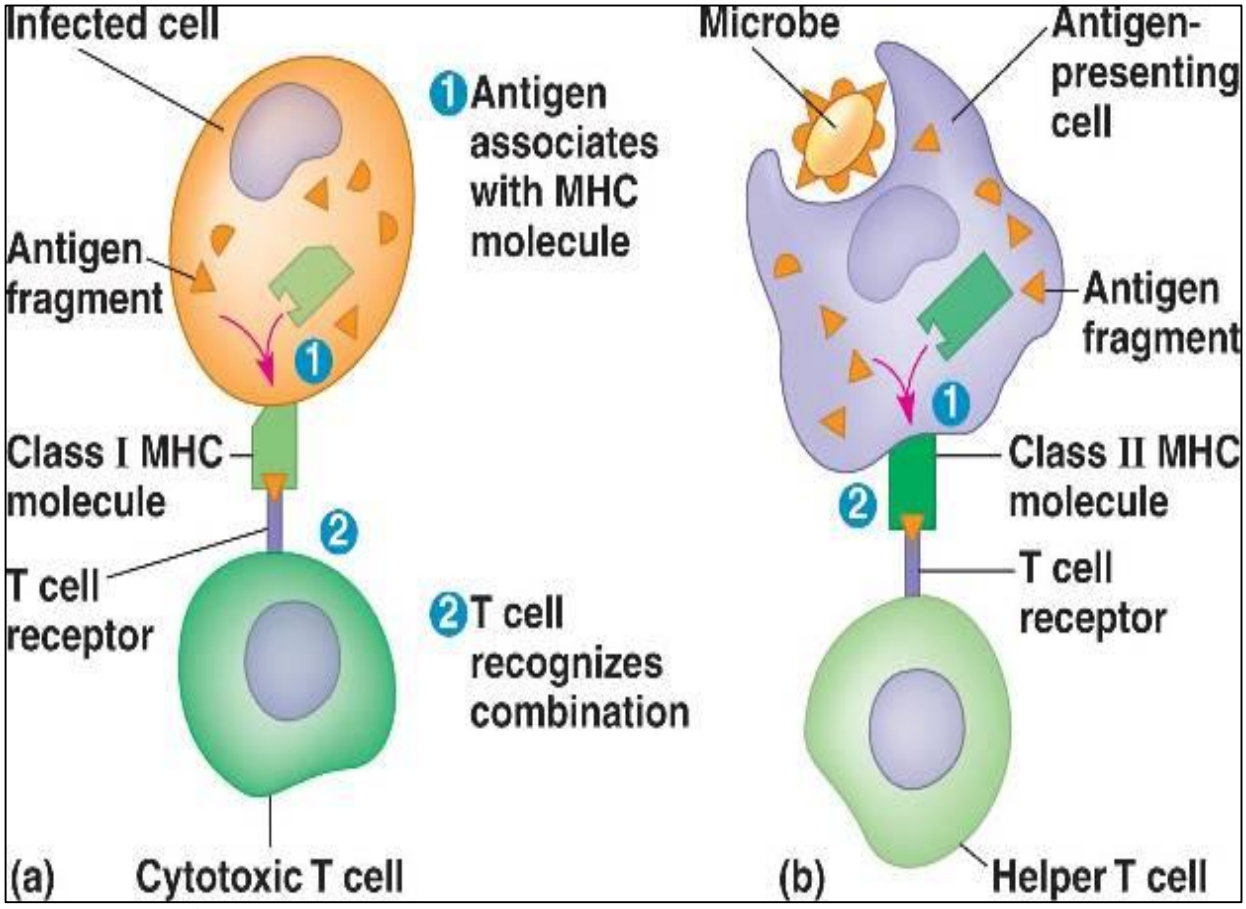
الدور المناعي لمستضدات التطابق النسيجي Immunologic role of the histocompatibility antigens

1- تقديم المستضدات Antigen presentation الى الخلايا اللمفاوية التائية T lymphocytes

2- المستضدات الخارج خلوية Exogenous antigens (البكتريا) سوف تخضع لمعاملة من قبل الخلايا المقدمة للمستضد (APC)، ثم يتم تعبير هذه المستضدات المعاملة على سطوح الخلايا

العارضة للمستضد بمساعدة الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي (MHC II)، اذ يتم تميز هذه المستضدات بواسطة الخلايا التائية ذات الواسم المناعي CD4+ T cells.

3- المستضدات الداخل خلوية Endogenous antigens (الفايروسات) سوف يتم عرضها على سطح اي خلية حاوية على (MHC I) على سطوحها وثم يتم تمييز المستضد من قبل الخلايا التائية السامة ذات الواسم المناعي CD8+ T cells شكل (7-3).



شكل (7-3) ارتباط انواع جزيئات (MHC) مع الخلايا التائية.

جدول (7-1) مقارنة بين الصنف الاول والثاني من معقد التوافق النسيجي

	الصنف الاول Class I	**الصنف الثاني Class II**
الشفرة الوراثية	HLA-A, -B, and -C	HLA-DP, -DQ, and -DR
الوجود	جميع الخلايا المنواة	الخلايا العارضة للمستضد

تقديم المستضد الى	CD8 T cells	CD4 T cells
حجم الاصرة الببتيدية	8-11 ثمالة	10-30 ثمالة او اكثر

ادوار مستضدات التوافق النسيجي في الانسان Roles of MHC in human

1- **البروتينات التي تشـفرب بواسـط (HLAs)** موجودة على الجزء الخارجي من خلايا الجسـم وتعطي صـفة فريدة للشـخص الذي يحملها. اذ ان الجهاز المناعي يسـتخدم هذه المسـتضـدات للتمييز بين الخلايا الذاتية واللاذاتية.

2- **في الاصـابات المرضـية Pathogenic infections:-** عندما تدخل الممرضـات الغريبة الى الجسم تقوم الخلايا المتخصصـة والخلايا العارضـة للمستضد بابتلاع المايكروب خلال عملية تسمى بالبلعمة Phagocytosis.

3- **في رفض الاعضاء Graft rejection :-** اي خلايا عارضة انواع اخرى من (HLAs) غير ذاتية تميز كعدو من قبل الجهاز المناعي للمضيف، اذ ينتج عن ذلك رفض الانسجة الحاملة لتلك الخلايا. تعتبر هذه العملية مهمة في حالة الانسـجة المزروعة، لانها تؤدي الى رفض الاعضـاء المزروعة غير متطابقة نسيجيا.

4- **في امراض المنـاعة الذاتية Autoimmunity diseases:-** ان الامراض الذاتية هي وراثية (HLAs) وبعضـها تكون مترافقة مع اظطرابات المنـاعية الذاتيـة والامراض الاخرى. ان الاشـخاص الحاملين لمسـتضـدات (HLA) يكونون اكثر احتمالية للاصـابة بامراض المناعة الذاتية مثل داء الذئب الاحمراري (SLE).

5- **في السرطان Cancer :-** ان الاشخاص الحاملين لمستضدات (HLA) يكونون اكثر احتمالية لحدوث السرطان.

الامراض المترافقة مع مستضدات كريات الدم البيض البشرية Human leukocyte antigens and disease association

هناك العديد من الامراض المترافقة مع مستضدات HLA وكما موضح في الجدول ادناه:-

جدول (2-7) الامراض المترافقة مع مستضدات HLA

المرض	مستضدات HLA
التهاب العمود الفقاري	B27
متلازمة ريتر	B27
السكر المعتمد على الانسولين	DR3/DR4
مرض بهجت	B5
متلازمة شورغن	DR3

الخلايا العارضة للمستضد Antigen Presenting Cell (APCs)

هناك ثلاث انواع من الخلايا العارضة للمستضد وهي الخلايا المتغصنة Dendritic cells، البالعات الكبيرة Macrophages والخلايا اللمفاوية البائية B lymphocytes. بالرغم من ان هناك خلايا اخرى تقوم بعرض المستضدات (الخلايا الظهارية). ان الخلايا التشجرية موجودة في البشرة والانسجة الاخرى. تعمل هذه الخلايا على هظم المستضدات بواسطة بواسطة الابتلاع Pinocytosis وتنقل المستضدات الى العقد اللمفاوية والطحال. يوجد في الطحال والعقد اللمفاوية كميات كبيرة من الخلايا اللمفاوية التائية. تستطيع الخلايا المتغصنة تقديم المستضدات الى الخلايا التائية الساذجة Naïve (virgin) T cells . علاوة على ذلك، تستطيع الخلايا التشجرية تقديم المستضدات الداخلية مع الصنف الاول او الثاني من معقد التوافق النسيجي، على الرغم من ان المسار الرئيسي للمستضدات الداخلية هو الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي (MHC II).

ان النوع الثاني من الخلايا العارضة للمستضد هي البالعات الكبيرةMacrophages . تستطيع البالعات الكبيرة هظم المستضدات بواسطة الابتلاع Pinocytosis والالتهام Phagocytosis. ان

البالعات الكبيرة تكون غير فعالة في تقديم المستضدات الى الخلايا التائية الساذجة Naïve (virgin) T cells مقارنة بالخلايا المتغصنة، لكنها تكون فعالة جدا في تنشيط ذاكرة الخلايا التائية.

ان النوع الثالث من الخلايا العارضة للمستضد هي الخلايا اللمفاوية البائية B lymphocytes. هذه الخلايا ترتبط بالمستضدات عبر مستقبلاتها السطحية وتقوم بهظم المستضد عن طريق الابتلاع Pinocytosis . تشبة الخلايا اللمفاوية البائية البالعات الكبيرة في عدم كفائتها لتقديم المستضدات الى الخلايا التائية الساذجة Naïve (virgin) T cells . الخلايا اللمفاوية البائية تكون كفؤة جدا في تقديم المستضد الى الخلايا التائية الذاكرة خصوصا عندما يكون تركيز المستضد منخفض لان الكلوبيولينات المناعية على سطح الخلايا البائية ذات الفة عالية للارتباط بالمستضد.

الاليات المهمة في تقديم وعرض المستضد Important mechanisms in presentation and process antigens

1-ان الفايروسات تتضاعف داخل الخلايا المنواة في السايتوسول وتنتج مستضدات داخلية تكون مترافقة مع الصنف الاول من معقد التوافق النسيجي (MHC I).

2-تبقى البكتريا وتتضاعف خارج الخلايا. تكون البكتريا مترافقة مع الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي (MHC II)، حيث ان الخلايا التائية المساعدة النوع الثاني (Th2) يمكن تنشيطها لمساعدة الخلايا البائية على انتاج الاجسام المضادة ضد البكتريا.

3-بعض البكتريا تنمو داخل خلوي داخل حويصلات الخلايا مثل البالعات الكبيرة. تعمل (Th1) على تحفيز البالعات الكبيرة لقتل البكتريا داخل الخلوية.

اسئلة الفصل السابع

اجب عما يلي :-

1- سبب تسمية معقد التطابق النسيجي؟

2- عدد اصناف معقد التطابق النسيجي والمحتويات الرئيسة لكل نوع مع الرسم؟

3- ماذا يسمى معقد التطابق النسيجي في الانسان؟

4- جينات معقد التطابق النسيجي في اي زوج من الكروموسومات توجد وعلى اي ذراع القصير ام الطويل؟

5- عرف β2-microglobulin؟

6- ماذا يقصد بالخلايا التائية الساذجة وما فرقها عن الخلايا التائية الاخرى؟

7- ما هي الخلايا العارضة للمستضد التي تعتبر من خلايا المناعة الطبيعية والخلايا العارضة للمستضد التي تعتبر من خلايا المناعة المكتسبة؟

8- هناك علاقة ترابطية قوية بين معقد التطابق النسيجي وامراض المناعة الذاتية وضح ذلك؟

الفصل الثامن

تفاعلات فرط التحسس

Hypersensitivity reactions

تفاعلات فرط التحسس Hypersensitivity reactions

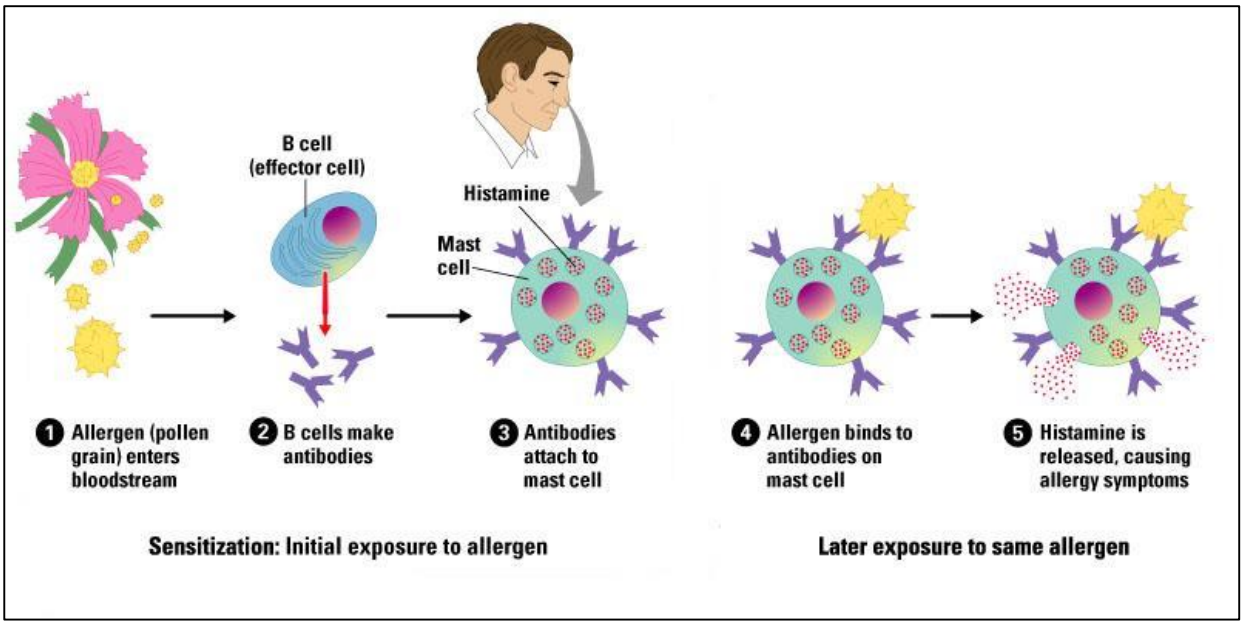
فرط التحسس Hypersensitivity

وهي عبارة عن استجابة مناعية مبالغ فيها بشكل يؤذي العائل نفسه. تكون الاستجابة المناعية في اغلب الاحيان موجهة ضد مواد غير ظارة مثل غبار الطلع كما في حمى القش Hay fever ، بينما تكوت في احياء اخرى موجهة ضد عامل ممرض، ولكن يكون تاثيرها مدمرا Damaged بالنسبة لانسجة الجسم ، كما وتعتبر امراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases من تفاعلات فرط الحساسية. تقسم تفاعلات فرط التحسس الى اربع انواع (type I, type II, type III و type IV) اعتمادا على الية ووقت التفاعل.

1- تفاعلات النوع الاول Type I hypersensitivity

يسمى هذا النوع من تفاعلات فرط التحسس بالمعتدل او التحللي Immediate or Anaphylactic. يحدث هذا النوع من التفاعلات لدى الافراد الذين لديهم استعداد وراثي وتحسس مسبق من محسس ما Allergen. تحدث الاستجابة المناعية في هذا النوع من تفاعلات فرط الحساسية خلال (15-30 دقيقة) من التعرض للمحسس. يمكن للعديد من الادوية Drugs والعديد من المركبات الكيميائية Chemical compounds وحتى بعض الاطعمة Foods من اثارة هذا النوع من تفاعلات فرط التحسس والتي تتراوح شدتها من خفيفة عابرة الى شديدة مهددة للحياة. تتميز هذه التفاعلات بانتاج الضد (IgE) ضد العديد من المستضدات والتي تعرف بالمحسسات. ان المحتويات الاولية لهذا النوع من تفاعلات فرط التحسس هي الخلايا الصارمة Mast cells والخلايا القعدة Basophil. ان هذا النوع يتم تضخيمه من خلال تحوير الصفيحات الدموية Platelets، الخلايا العدلة Neutrophil والخلايا الحمضة Eosinophil . عند التعرض الاولي للعنصر المحسس يتم تنبيه الجهاز المناعي الذي يستجيب بتصنيع كميات كبيرة من الاضداد من نوع (IgE) ويرتبط بعض تلك الاجسام المضادة بمستقبلات الجزء المتبلور (FCR) على الخلايا الصارمة والخلايا القعدة. لكنها لا تؤدي بهذا الارتباط الى اي تغير شكلي او وظيفي للخلية وتبقى هكذا لحين التعرض مرة اخرى لنفس المحسس الذي يحفز ارتباطه بتلك الاضداد اطلاق وسائط الحساسية (الهستامين، الهيبارين والبروستاكلاندين) فتوسع الاوعية الدموية وتزداد نفوذيتها

، كما تتضيق القصبات الهوائية مع زيادة افراز المخاط ، كما يمكن ان تحدث صدمة تحسسية قد تؤدي بحياة المريض شكل (8-1).



شكل (8-1) تفاعلات فرط الحساسية النوع الاول

ان الاختبارات التشخيصية لتفاعلات فرط الحساسية النوع الاول تتم باجراء الاختبارات المتعلقة بالجلد وذلك من خلال قياس الاضداد الكلية (Total IgE) والاضداد المتخصصة (Specific IgE) ضد المحسسات وذلك باستخدام تقنية الممتز المناعي المرتبط بالانزيم (الاليزا). ان زيادة مستويات الضد (IgE) يكشف الحالة الضمورية Atopic condition ، على الرغم من ان الضد (IgE) يلاحظ ارتفاعه في امراض غير ظمورية (مثل سرطان الجلد والاطابات المايكروبية).

بعض امراض النوع الاول من تفاعلات فرط الحساسية

الربو Asthma، حمى القش Hay fever و الاكزيما Eczema.

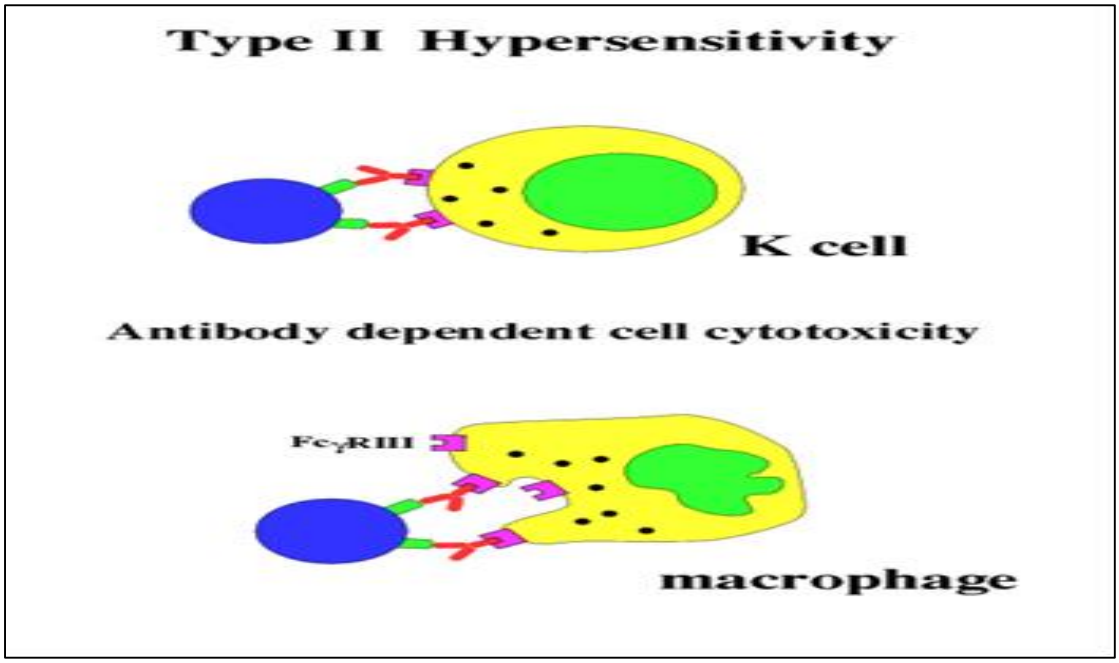
جدول (8-1) وسائط تفاعلات فرط الحساسية النوع الاول

الوسائط	الوظيفة
هستامين	زيادة النفاذية الوعائية
ECF-A	جذب الخلايا العدلة والحمضة
Tryptase	التحلل البروتيني

عامل تنشيط الصفيحات الدموية PAF	تجميع الصفيحات الدموية وتحرير الهيبارين
بروستاكلاندين	حدوث الم

2- تفاعلات النوع الثاني Type II hypersensitivity

يسمى هذا النوع من تفاعلات فرط الحساسية بالنوع السمي Cytotoxic الذي بدوره يؤثر على العديد من الانسجة والاعضاء. ان مستضدات هذا النوع من التفاعلات ربما تكون داخلية او خارجية. يكون وقت حدوث التفاعل من دقائق الى ساعات. يتم هذا النوع من التفاعلات بوجود الاضداد (IgMاو IgG) والمتمم المناعيImmune complement، وبالاظافة الى ان الخلايا البلعمية Phagocytes والقاتلات الطبيعية (NK) تلعب دور مهم ايضا في هذا النوع. تحتوي الخزعة النسيجية للاشخاص المصابين بهذا النوع من تفاعلات فرط التحسس على الاضداد ، المتمم والخلايا العدلة. يحدث هذا النوع عندما يرتبط الضد الى المستضدات الموجودة على سطح الخلايا، فترتبط الاجسام المضادة بتلك المستضدات بمنطقة الارتباط بالمستضد (FAB) ، بينما ينشط الجزء القابل للتبلور من الجسم المضاد (FC) المتمم المناعي لتشكيل معقد مهاجمة الغشاء (MAC) الذي يؤدي الى تشكيل ثقوب Pores في غشاء الخلية وبالتالي تحللها وموتها، اظافة الى التحلل تقوم المتممات المناعية بجذب Attract الخلايا المناعية لتساهم ايضا في تدمير الانسجة والخلايا. بعض الادوية كالبنسلين تستطيع الارتباط ببروتينات غشاء كريات الدم الحمراء مما يؤدي الى تكوين استجابة مناعية متواسطة بالاجسام المضادة Antibody mediated immunity وتفعيل المتمم، فتحلل الكريات الحمراء نتيجة لذلك شكل (8-2).



شكل (2-8) تفاعلات فرط الحساسية النوع الثاني

الاختبارات التشخيصية Diagnostic tests تتضمن تحديد االاضداد المتخصصة للانسجة والتي تتضمن وجود الاضداد والمتمم المناعي في الخزعة النسيجية ويتم ذلك باستخدام تقنية التفلور المناعي Immunofluorescence

بعض امراض النوع الثاني من تفاعلات فرط الحساسية

Erythroblastosis ، Goodpasture's Nephritis ، Hemolytic Anemia

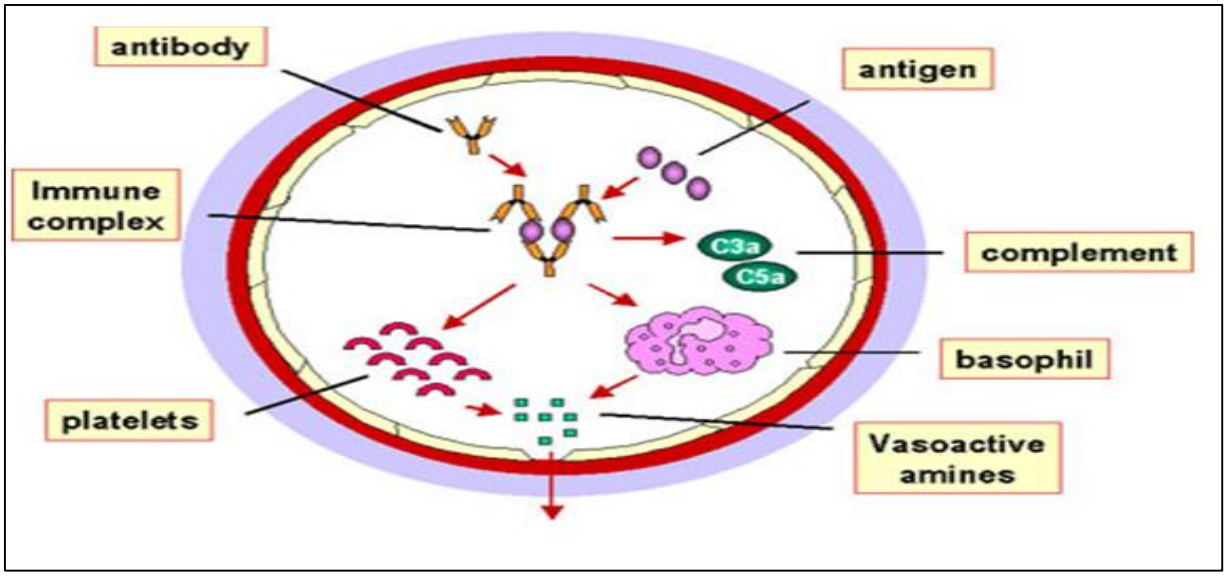
3- تفاعلات النوع الثالث Type III hypersensitivity

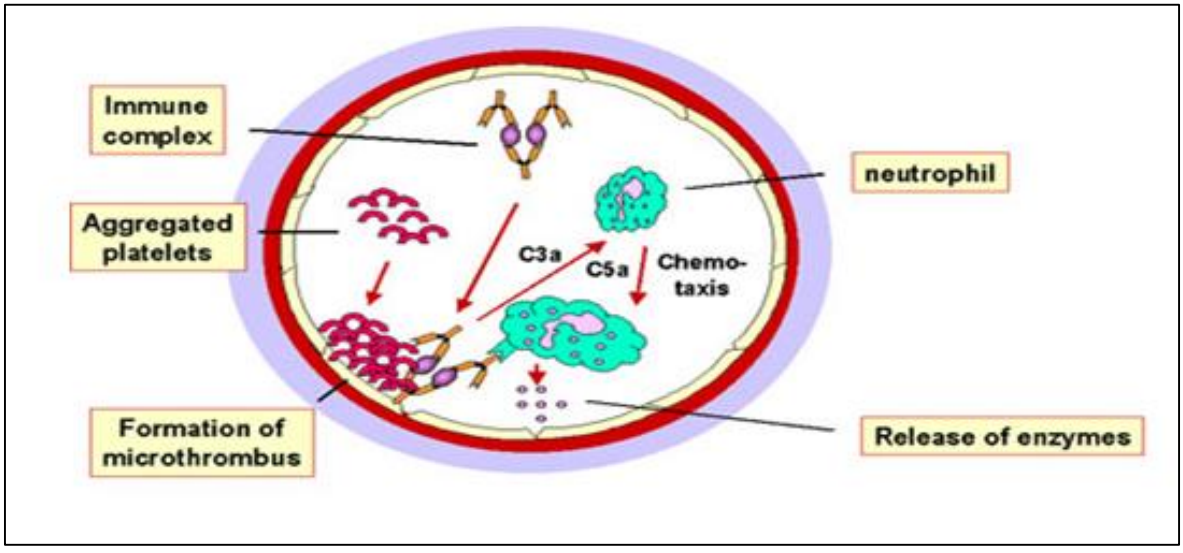
يسمى هذا النوع من التفاعلات بتفاعل المعقدات المناعية Immune complex. ان وقت حدوث التفاعل يكون (3-10) ساعات بعد التعرض للمستضد. هذا النوع من التفاعلات يتم تحديده بواسطة المعقدات المناعية. ان الضد الرئيسي في هذا النوع يكون (IgG) على الرغم من ا ن الضد (IgM) ايضا يتضمن في هذا النوع من التفاعلات. مستضدات هذا النوع اما تكون داخلية او خارجية. ان المحتويات الاولية لهذا النوع من التفاعلات هي المعقدات المناعية Immune complex والمتمم المناعي (C3a, C4a and C5a). تحتوي الخزعة النسيجية الماخوذة من المريض مبدئيا على الخلايا العدلة Neutrophil والمتمم المناعي Immune complement ومعقدات مناعية مترسبة. تشارك البالعات الكبيرة Macrophages في هذه التفاعلات في مراحل متاخرة ولها دور مهم في

عملية الالتئام Healing. ان الفة Affinity الاضـــداد وحجم المعقدات المناعية تلعب دور فعال في انتاج المرض وتحديد الانسـجة المصـابة. يؤدي ارتباط الضـد بالمسـتضـد الى تكوين معقد مناعي يتم ازالتـه من الـدورة الدموية عادة بواســطة الجهاز المناعي الشــبكي البطاني. يمكن ان تبقى المعقدات المنـاعية اذا اســتمرت تلك العملية فترة طويلة في الدورة الدموية فيؤدي في النهاية الى ترســبها في انسجة الجسم المختلفة ويتم تنشيط المتمم المناعي مما يؤدي الى تحلل الخلايا شكل (8-3).

بعض امراض النوع الثالث

التهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid arthritis و داء الذئب الاحمراري Systemic lupus erythematous.

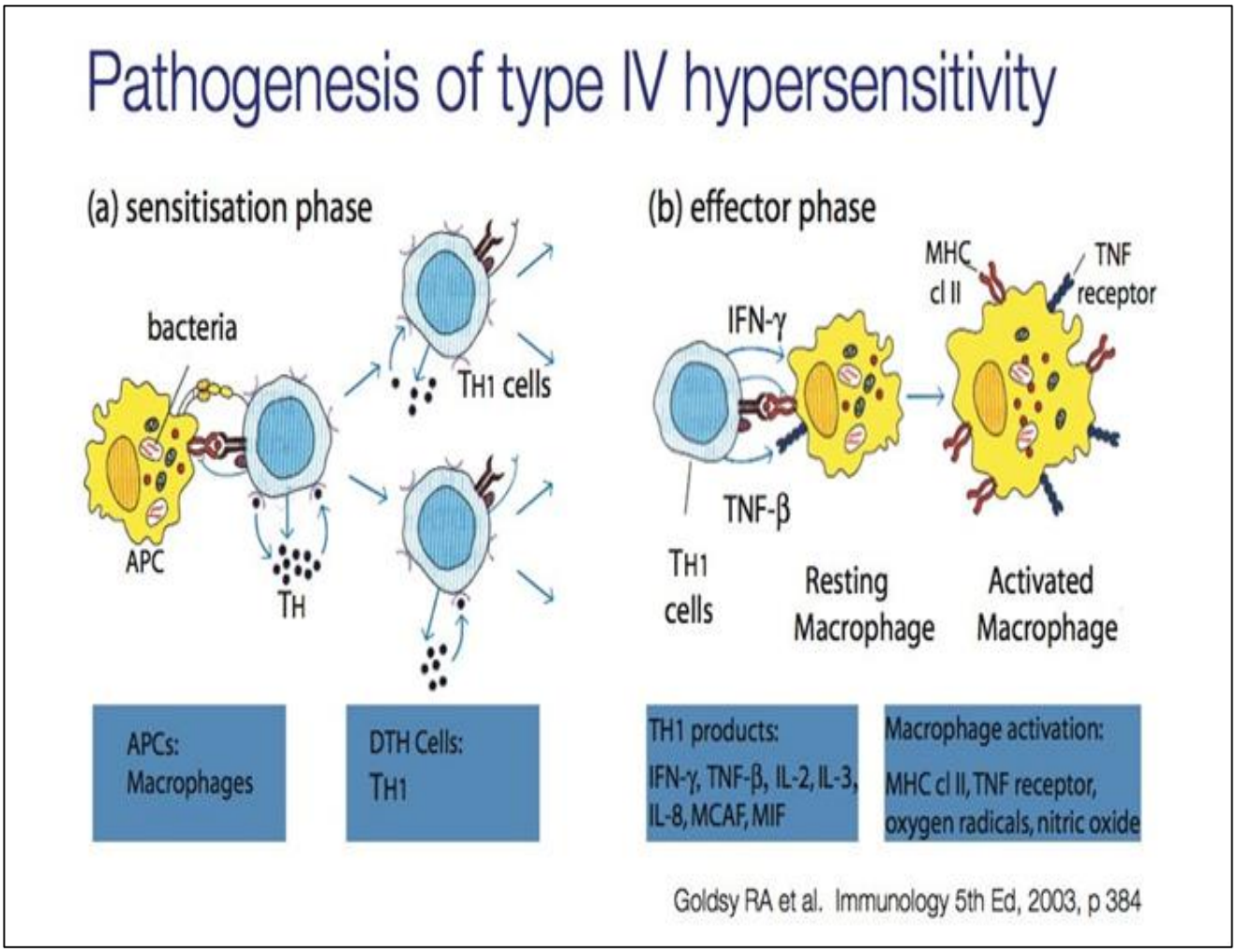




شكل (8-3) تفاعلات فرط الحساسية النوع الثالث

4- تفاعلات النوع الرابع Type IV hypersensitivity

يسمى هذا النوع من تفاعلات فرط الحساسية بالنوع الاجل Delayed او المتواسط بالخلايا Cell mediated. وقت حدوث التفاعل (48-72) ساعة. تتميز الخزعة النسيجية الماخوذة من المريض بانها متصلبة ومحمرة. يكون تفاعل النوع الرابع من تفاعلات فرط الحساسية بانه مترافق مع العديد من امراض المناعة الذاتية والامراض الاصابية (السل الرئوي). يتوسط هذا النوع من التفاعلات الخلايا اللمفاوية التائية T lymphocytes والبالعات المفعلة Activated phagocytes، ولا دور هنا للاجسام المضادة Antibodies والجملة المتممة Complement system لذلك يطلق على هذا النوع من فرط التحسس باسم فرط التحسس المتواسط بالخلايا. عند تعرض الخلية التائية المساعدة T helper cells للمستضد فانها تطلق حركيات خلوية معينة تجند البالعات الكبيرة Macrophages وتفعلها مما يؤدي الى تدمير خلايا الجسم شكل (4-8).



شكل (4-8) تفاعلات فرط الحساسية النوع الرابع

جدول (8-2) يقارن بين الانواع الاربعة لتفاعلات فرط الحساسية

الصفات	النوع الاول	النوع الثاني	النوع الثالث	النوع الرابع
التسمية	المعتدل او التحللي	السمي	المعقد المناعي	الاجل
المستضد	خارجي	سطح الخلايا	ذائب	الانسجة والاعضاء
الضد	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	لا يوجد
وقت الاستجابة	15-30 دقيقة	دقائق الى ساعات	3-8 ساعة	48-72 ساعة
علم الانسجة	القعدة والحمضة	الضد والمتمم	المتمم والعدلة	الوحيدة واللمفاوية
الانتقال مع	الضد	الضد	الضد	الخلايا التائية
مثال	الاكزيما	فقر الدم الانحلالي	التهاب المفاصل الرثوي	السل الرئوي

جدول (8-3) ملخص الية عمل تفاعلات فرط الحساسية

ملخص الية عمل تفاعلات فرط الحساسية	
النوع الاول	يرتبط الضد (IgE) الى الخلايا الصارمة Mast cellsعبر مستقبلاته في الجزء القابل للتبلور (FC). عندما الاليرجين Allergen يرتبط الى تلك الاضداد يحدث بعد ذلك فقدان حبيبات الخلايا الصارمة. يسبب تحلل جهازي وموقعي للجزء المصاب. التعرض لبعض المستضدات الموسمية يؤدي الى حدوث هذا النوع من التفاعلات مثل التعرض الى غلاف الاسماك او التعرض الى الفستق.
النوع الثاني	يتم تحطيم الخلايا بارتباط الاضداد Antibodies، اما بتنشيط المتمم المناعي Immune complement او بواسطة الخلايا التائية السامة التي ترتبط بالاضداد (ADCC). كريام الدم الحمراء تتحطم بالمتمم المناعي والاضداد خلال النقل الخاطئ للدم في مجاميع الدم.
النوع الثالث	معقدات الضد- المستضد Ag – Ab complexes تترسب في الانسجة ، تسبب تنشيط المتمم الذي يعمل على جذب الخلايا العدلة Neutrophil الى موقع الاصابة. اغلب لاشكال الشائعة من هذا النوع يلاحظ في التهاب الكبيبات الكلوي والتهاب المفاصل الرثياني.
النوع الرابع	الخلايا التائية المساعدة النوع الاول1 T helper تفرز الحركيات الخلوية التي تعمل على تنشيط البالعات الكبيرة Macrophage والخلايا التائية السامة Cytotoxic T cells وكذلك تستطيع ان تسبب تراكم البالعات الكبيرة عند موقع الاصابة. معظم الاشكال الشائعة من هذا النوع هي امراض المناعة الذاتية مثل داء السكري النوع الاول.

اسئلة الفصل الثامن

اجب عما يلي :-

1- عرف تفاعلات فرط التحسس واذكر انواعها؟

2- سبب تسمية تفاعل فرط التحسس النوع الاول بالتحللي؟

3- سبب تسمية تفاعل فرط التحسس النوع الثاني بالسمي؟

4- سبب تسمية تفاعل فرط التحسس النوع الثالث بتفاعل المعقد المناعي؟

5- سبب تسمية تفاعل فرط التحسس النوع الرابع بالاجل؟

6- اذكر اهم الاختبارات التشخيصية اللازمة لتشخيص الانواع الاربعة من تفاعلات فرط التحسس؟

7- اذكر الامراض المترافقة مع كل نوع من تفاعلات فرط التحسس؟

8- بين الية عمل كل نوع من تفاعلات فرط التحسس مع الرسم؟

9- قارن بين تفاعلات فرط التحسس الاربعة باستخدام جدول ؟

10- اذكر اهم امراض المناعة الذاتية المترافقة مع تفاعلات فرط التحسس؟

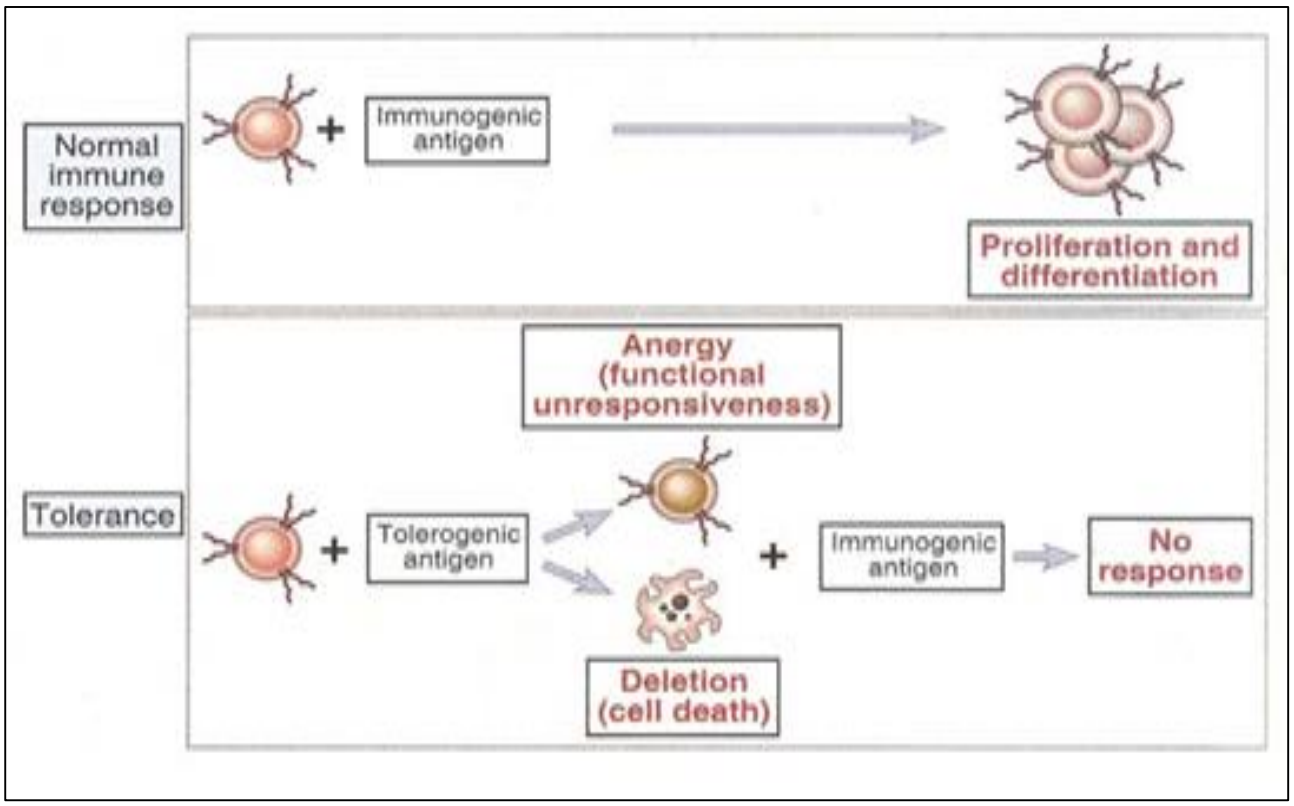
الفصل التاسع

التحمل المناعي والمناعة الذاتية

Immune Tolerance and Autoimmunity

التحمل المناعي Immune Tolerance

وهي حالة عدم استجابة الجهاز المناعي لمستضد معين ويسمى المستضد القادر على احداث التحمل المناعي بمولد التحمل Tolerogen. يوجد عادة تحمل مناعي للمستضدات الذاتية Self-antigens وهذا ما يطلق علية بالتحمل الذاتي Self-tolerance، كما يمكن ايضا في بعض الظروف احداث تحمل مناعي لمستضدات غريبة شكل (9-1).



شكل (9-1) التحمل المناعي

الاليات الرئيسة لتحمل الخلايا اللمفاوية وهي:- Major mechanisms of immunologic tolerance

1- ازالة Deletion (بواسطة الموت المبرمج للخلايا).

2- الاهمال Anergy (بواسطة تثبيط الخلايا دون قتلها).

3- ايقاف تنشيط الخلايا اللمفاوية والوظائف المؤثرة بواسطة الخلايا التائية المنظمة Regulatory T lymphocytes.

التحمل المناعي الذاتي Tolerance to self-antigens

ينشا هذا النوع من التحمل في مرحلة مبكرة Early stage في طور الحياة الجنينية اذ يتعرف الجهاز المناعي للجنين على المستضدات الموجودة في جسم الجنين على انها مستضدات ذاتية-Self antigens فلا تحدث استجابة مناعية ضدها. وينتج التحمل الذاتي من التخلص من الخلايا اللمفاوية Lymphocytes ذاتية التفعيل او تعطيلها وتنشيطها خلال نموها وتمايزها في نخاع العظم او الغدة الزعترية وهذا ما يسمى بالتحمل المركزيCentral tolerance او في الانسجة الطرفية Terminal tissue وهي ما يسمى بالتحمل الطرفي Terminal tolerance .

التحمل المركزي Central Tolerance

يحدث هذا النوع من التحمل خلال المراحل الاولى من نضج Mature وتمايز Differentiation الخلايا اللمفاوية في الغدة الزعترية ونخاع العظم اذ تعرض المستضدات الذاتية على الخلايا اللمفاوية ويتم التخلص من الخلايا التي تتفاعل معها باخضاعها للموت المبرمج للخلايا Apoptosis وتسمى هذه العملية بالاختيار السلبي Negative selection.

التحمل الطرفي Terminal tolerance

ان للتحمل الطرفي اهمية بالغة اذ انه ليس كل المستضدات الذاتية تعرض الخلايا اللمفاوية في نخاع العظم والغدة الزعترية وبالتالي لا يتم التخلص من كل الخلايا اللمفاوية ذاتية التفعيل، مما يستوجب وجود اليات اخرى للتخلص من تلك الخلايا في الانسجة الطرفية.

التحمل المناعي غير الذاتي Induction of tolerance to non-self

ان التحمل المناعي يكون ضد المستضدات الذاتية، ولكن في بعض الاحيان ينتج تحمل مناعي ضد المستضدات الغريبة Foreign antigens وذلك من خلال تحوير تلك المستضدات الغريبة وذلك بحقن المستضد الى داخل الجسم باساليب الحقن المعروفة (تحت الجلد، داخل الجلد،....الخ.). بعص الانواع البكتيرية والفايروسات تستعمل طرق ذكية لانتاج تحمل مناعي لها في جسم المضيف. مثال/ ان مرضى داء الاسد (البرص) Leprosy لا ينتجون استجابة مناعية ضد بكتريا *Mycobacterium leprae*.

التحمل المناعي للخلايا والانسجة Tolerance to tissues and cells

ان التحمل المناعي للخلايا والانسجة يمكن ان يتم بحقن الخلايا الجذعية Stem cells في الاشخاص حديثي الولادة Neonates او الاشخاص المثبطين مناعيا Immunosuppression patients. ايضا عملية زرع نخاع العظم Bone marrow او الغدة الزعترية Thymus في المراحل المبكرة من الحياة يمكن ان ينتج تحمل مناعي للخلايا والانسجة.

التحمل المناعي للمستضدات الذائبة Tolerance to soluble antigens

يعتمد هذا النوع من التحمل المناعي على نوعية المستضدات المعتمدة على الخلايا التائية-T dependent antigens والمستضدات المستقلة Independent antigens والذي يمكن ان يتحقق في الحيوانات المختبرية. اعتمادا على ماذكر اعلاه فان هناك العديد من العوامل التي تحدد فيما اذا المستضدات تؤدي الى انتاج تحمل مناعي او استجابة مناعية جدول (9-1).

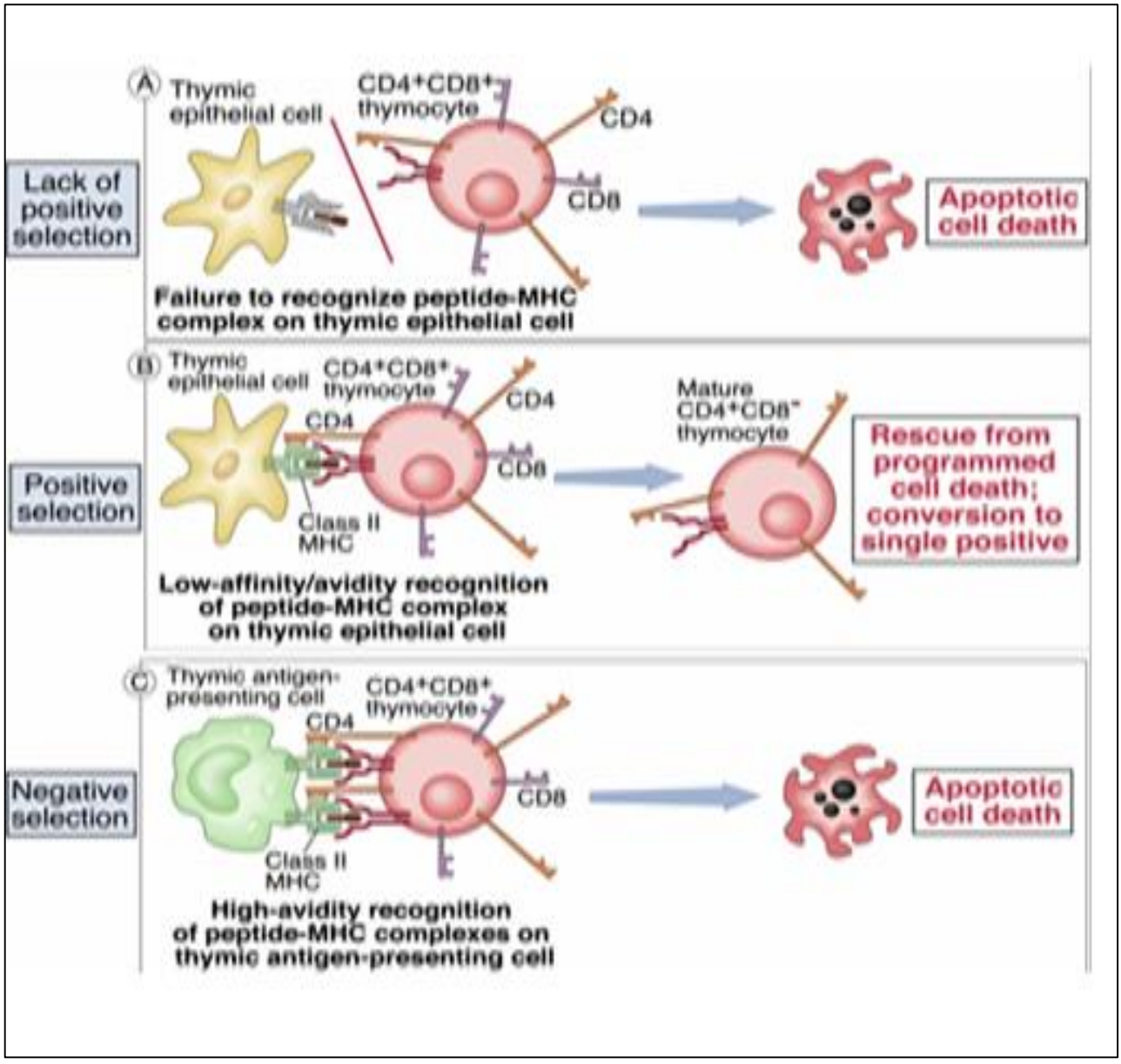
جدول (9-1) يقارن بين العوامل المفضلة للتحمل المناعي و العوامل المفضلة للاستجابة المناعية.

العوامل	العوامل المفضلة للتحمل المناعي	العوامل المفضلة للاستجابة المناعية
الكمية	الجرعات عالية	الجرعات المثالية تكون متنوعة للمستضدات المختلفة
الاستمرارية	طويلة	قصيرة
الدخول	داخل الوريد، ووجود الاعضاء التكاثرية	تحت الجلد وغياب الاعضاء التكاثرية
وجود المساعدات	مستضدات مع غياب المساعدات	مستضدات مع مساعدات
خصائص الخلايا العارضة للمستضد	مستويات منخفظة من المحفزات المساعدة والحركيات الخلوية.	مستويات عالية من المحفزات المساعدة

اليات التحمل المناعي Mechanisms of tolerance induction

1- ازالة النسيلة Clonal-deletion

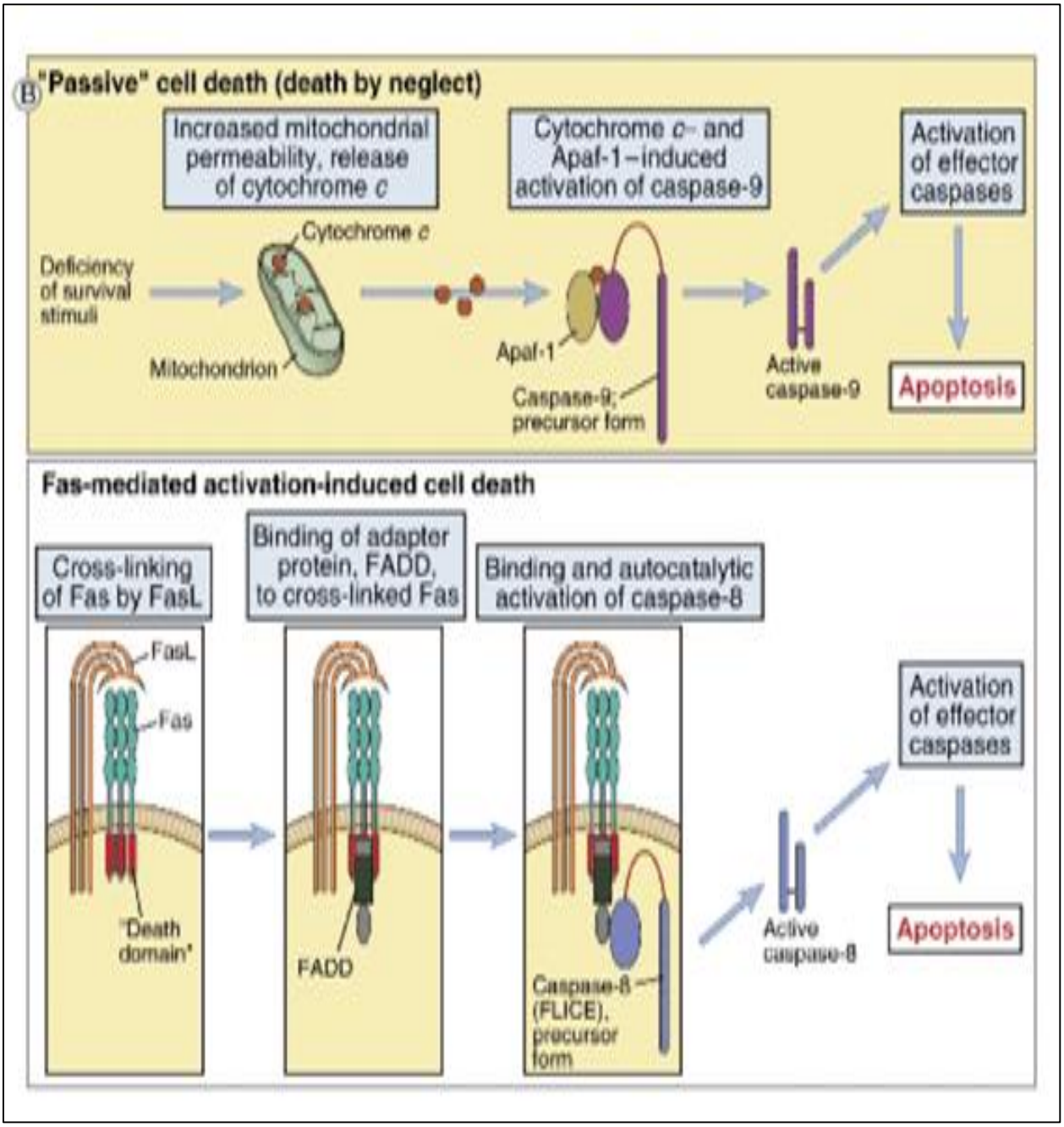
ان الخلايا اللمفاوية البائية والتائية B and T lymphocytes التي تقوم بتمييز المستضدات الذاتية Self- antigens سوف تخضع لموت النسلية خلال عملية تعرف بالموت المبرمج Apoptosis. مثال/ ان الخلايا اللمفاوية التائية التي تتطور في الغدة الزعترية لا تعبر (CD4 وCD8) على سطوحها في البداية، بعد فترة زمنية سوف تكتسب الخلايا التائية (CD4 وCD8) وتسمى بهذه الحالة بالخلايا الموجبة المزدوجة Double-positive cells وتوضح هذه الخلايا مستويات منخفظة من مستقبلات الخلايا التائية الفا وبيتا αβ TCR . هذه الخلايا سوف تخضع للاختبار الموجب Positive selection بعد التفاعل مع الصنف الاول او الثاني من جزيئات معقد التوافق النسيجي (Class I or class II MHC) المعبرة على اغشية الانسجة الطلائية. خلال هذه العملية تكون الخلايا ذات الالفة القليلة للارتباط بمعقد التوافق النسيجي سوف يخضع للاختبار الموجب، بينما الخلايا ذات الالفة العالية للارتباط سوف تموت بعملية الموت المبرمج Apoptosis شكل (9-2).



شكل (2-9) ازالة النسيلة

تنشيط انتاج الموت الخلوي Activation-induced-cell-death

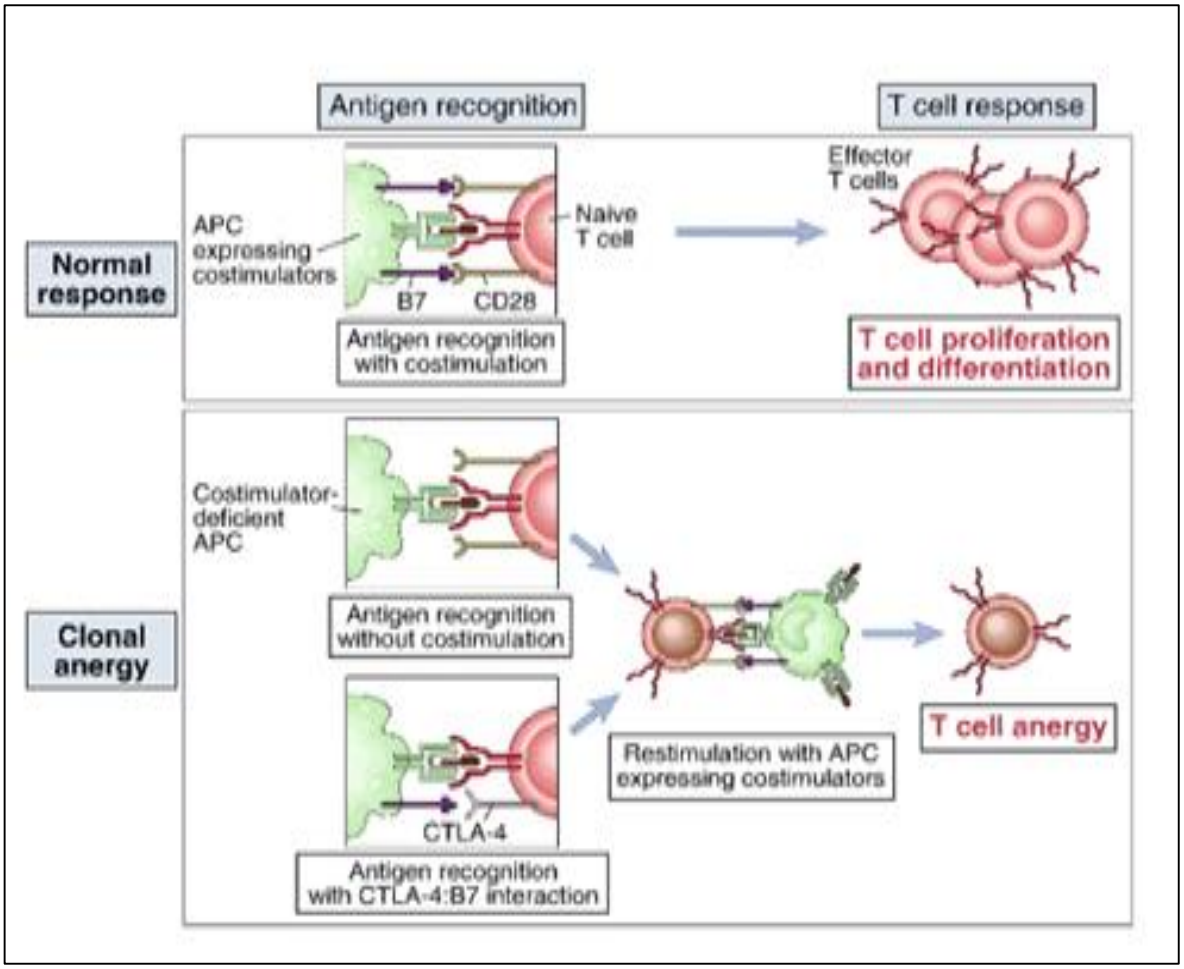
ان زيادة تنشـــط الخلايا التائية لا يؤدي فقط الى اطلاق الحركيات الخلوية Cytokines او القيام بوظائفها ولكن هذه الخلايا تموت ايضـــا بعملية الموت المبرمج. في عملية الموت المبرمج يرتبط مستقبل الموت (Fas) مع رابطه (FasL) الذي يلعب دور مهم جدا في هذه العملية. ان الخلايا التائية الطبيعية تعبر (Fas) ولا تعبر (FasL). بعد التنشيط الخلايا التائية تعبر (FasL) الذي يؤدي الى بدء عملية الموت المبرمج بتنشط (Caspase-8) وكما موضح في الشكل (9-3).



شكل (9-3) تنشيط انتاج الموت الخلوي

2- التعطيل الوظيفي Clonal-anergy

ان ارتباط الخلية اللمفاوية بالمستضد النوعي لها يعطيها اشارة التنشيط الاولية والتي يتم تفعيلها بصورة كاملة يحتاج الى تسلم اشارة تنشيط ثانية تسمى بالتفعيل المشارك Co-stimulatory. ان غياب التفعيل المشارك يؤدي الى التعطيل الوظيفي للخلية ودخولها مرحلة عدم الفعالية وعادة لا تنشط تلك الخلايا فيما بعد حتى لو حصلت على التفعيل المشارك شكل (9-4).



شكل (9-4) التعطيل الوظيفي

3- تجاهل النسيلة Clonal-ignorance

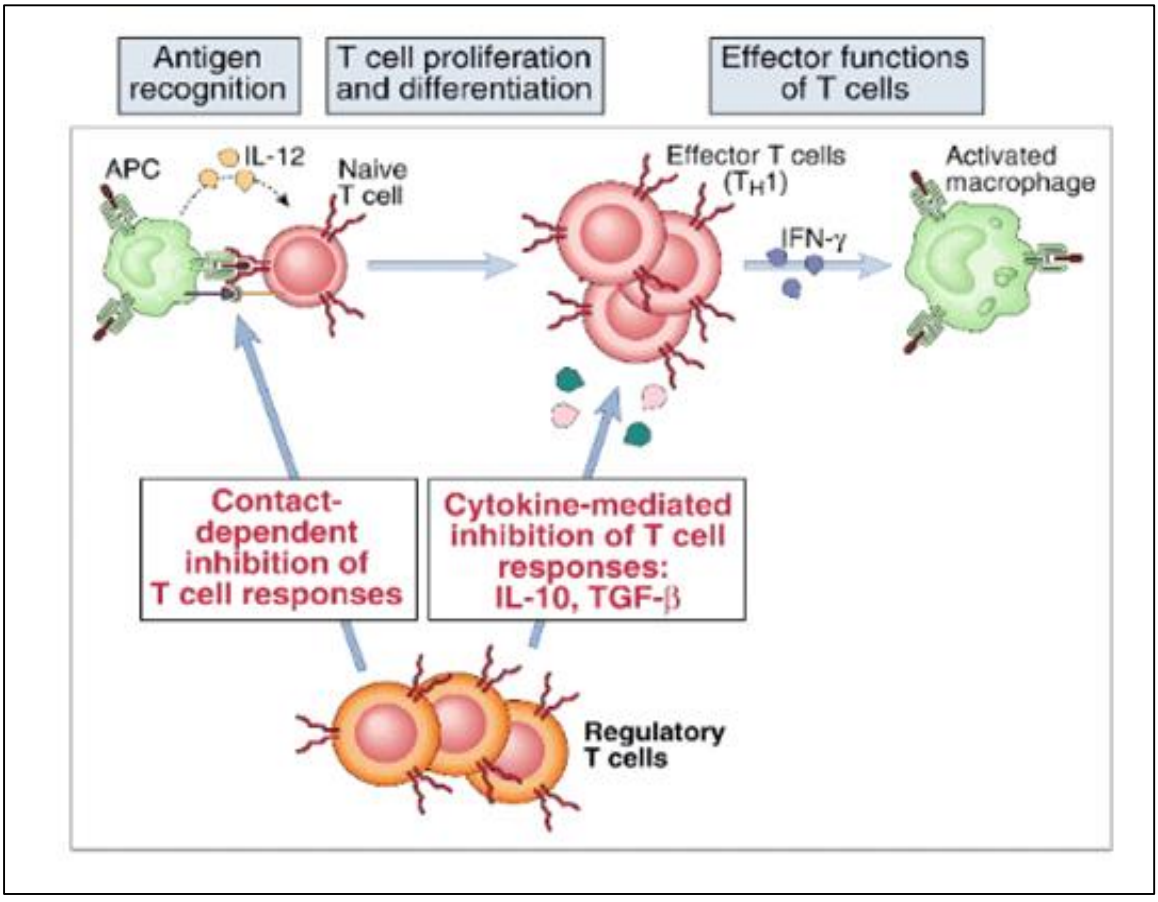
يشـــير مصـــطلح تجاهل النســـيلة الى الخلايا اللمفاوية ذاتية التفعيل التي لا تســـتجيب مناعيا لمستضداتها اما لان المستضد موجود بتراكيز قليلة جدا، او لوجودها حاجز فيزيائي بينها وبين المســـتضـــد (مثل الحاجز الدماغي الدموي الذي يحول دون دخول الخلايا اللمفاوية ذاتية التفعيل الى المستضدات الذاتية في الدماغ).

4- الاضداد ضد الاضداد الذاتية Anti-idiotype-antibody

وهي مجموعة من الاضداد التي تكون متخصصة ضد الانماط الذاتية Idiotype antibody . تنتج هذه الاضـــداد خلال عملية التحمل المناعي Immune tolerance ويمكن ملاحظة هذا النوع من الاضـــداد في الحيوانات التي تكون متحملة مناعيا. تعمل هذه الاضـــداد على منع مستقبلات الخلايا التائية (TCR) من التفاعل مع المستضد.

5- الخلايا التائية المنظمة Regulatory T cells

اكتشـــف حديثا نوع ثالث من الخلايا اللمفاوية التائية T lymphocytes وهي الخلايا التائية المنظمةRegulatory T cells . تكون الخلايا اللمفاوية التائية المنظمة في عدة اشكال لكن الشكل السائد لها هو تعبيرها (+CD4 و CD25) على سطوحها. تشير الدراسات الى ان الخلايا التائية المنظمة تتميز بتعبيثرها عامل الاستنساخ (Foxp3). ان عامل الاستنساخ (Foxp3) يطلب لتطور الخلايا اللمفاوية التائية المنظمة والقيام بوظيفتها. ان الية كبح الخلايا باللمفاوية التائية المنظمة لوظيفة الخلايا التائية يكون غير واضـــح. ان احد الاليات تشـــير الى انتاج حركيات خلوية مثبطة مناعيا مثل (TGF-β and IL-10). ان الطفرات الوراثية في عامل الاستنساخ (Foxp3) يؤدي الى حدوث متلازمة syndrome (IPEX) .ان هذه المتلازمة تعتبر دليل قوي على ان الخلايا اللمفاوية التائية المنظمة تلعب دور مهم في منع حدوث امراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases شكل (9-5).



شكل (9-5) الخلايا التائية المنظمة.

المناعة الذاتية Autoimmunity

وهي الحالة التي يفقد الجسم فيها القدرة على التعرف على الذات Self او بمعنى اخر تختفي او تقل عملية التحمل المناعي ، وبالتالي يعامل بعض البروتنيات الانسجة على انها مستضدات غريبة، وينتج عن ذلك استجابة مناعية ضدها وهذه الاستجابة اما ان تكون:-

1- استجابة خلطية Humeral response يتوسطها الخلايا اللمفاوية البائية: اذ تتكون كلوبيولينات مناعية Immunoglobulins لبروتينات هذه الانسجة تتحد معها وتثير مختلف مسالك الاستجابة المناعية الناتجة من اتحاد الضد والمستضد.

2- استجابة خلوية Cellular response يتوسطها الخلايا اللمفاوية التائية:- اذ تتحسس هذه الخلايا السامة وتتفاعل مع بروتنيات خلايا الانسجة مؤدية في النهاية الى تنخرها او تحللها، وما ينتج عن ذلك من اذية للانسجة.

الصفات العامة للمناعة الذاتية General characters of autoimmunity

1-وجود اضداد المستضدات الذاتية Self-antigens اما متحدة مع هذه المستضدات على اغشية الخلايا او حرة في الدم.

2-وجود الخلايا اللمفاوية الحبيبية Granular lymphocytes اما في الدم المحيطي او في الاعضاء اللمفاوية كالطحال Spleen والعقد اللمفاوية Lymphatic nodes.

3-يلاحظ ارتفاع الكلوبيولينات المناعية Immunoglobulins والبروتينات المتممة Complements في المناعة الذاتية الخلطية.

4-يتم علاج امراض المناعة الذاتية باستخدام الادوية المثبطة للجهاز المناعي Immunosuppression drugs.

اسباب امراض المناعة الذاتية Causes of autoimmune diseases

هناك العديد من الاسباب المقترحة لنشؤ امراض المناعة الذاتية:-

1- هناك العديد من العوامل التي تؤثر على البروتينات الجسمية بحيث تجعلها وكانها غريبة عن الية التعرف في الجهاز المناعي.

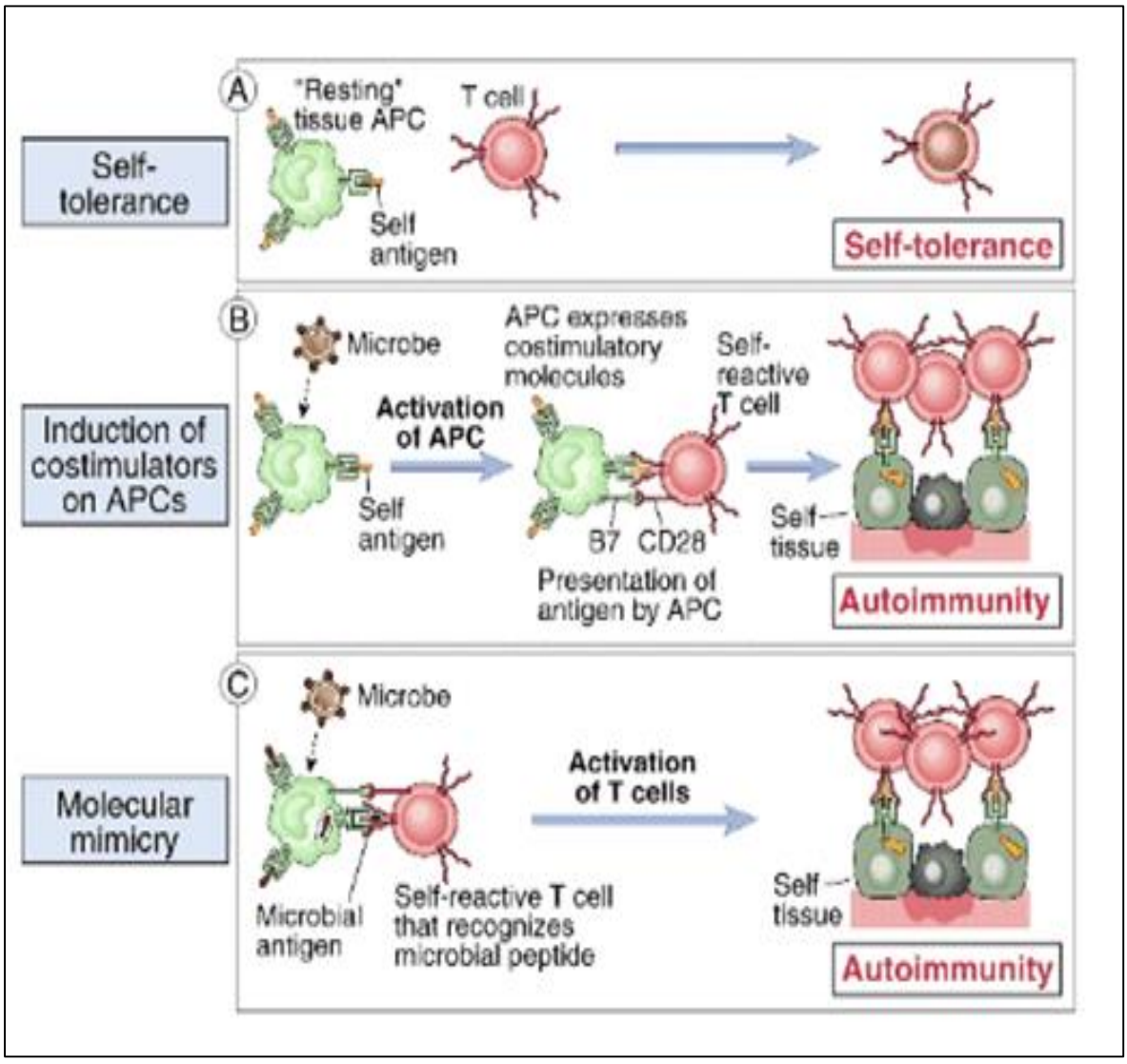
2-اسباب وراثية (مستضدات كريات الدم البيض البشرية HLA).

3-العديد من المؤثرات البايلوجية والكيميائية والفيزيائية تؤدي الى دنترة Denaturated البروتينات وبالتالي تميز هذه البروتينات كاجسام غريبة وتهاجم من قبل الجهاز المناعي.

اليات امراض المناعة الذاتية Mechanisms of autoimmune diseases

1- التشابه الجزيئي Molecular mimicry

تعمل الاضداد المتخصصة لمستضد مايكروبي على مهاجمة المستضدات الذاتية وذلك بسبب التشابه الجزيئي بين تلك المستضدات شكل (9-6).



شكل (9-6) التنكير الجزيئي.

2- اطلاق المستضدات من الاماكن المعزولة مناعيا Release of sequestered antigens

هناك بعض الانسجة (الدماغ، عدسة العين والخصيتين) تكون معزولة من التعرض للجهاز المناعي بسبب بعض الحواجز مثل الحاجز الدماغي الدموي. فاذا حدث ودخلت هذه المستضدات المعزولة عن الجهاز المناعي فان الجهاز المناعي يقوم بمهاجمتها مؤديا الى حدوث امراض المناعة الذاتية.

3- تحوير بروتينات الجسم الطبيعية Modification of nature body proteins

توجد البروتينات في الجسم بصورة طبيعية، لكن هناك بعض المؤثرات تؤدي الى فقدان البروتينات الى طبيعتها فتصبح مدنترة كارتباط البروتينات الى بعض الاحماض او الادوية. ان تحويل البروتينات الطبيعية الى بروتينات مدنترة يؤدي الى تمييز الجهاز المناعي لهذه البروتينات كاجسام غريبة ويقوم بمهاجمتها مؤدي الى حدوث امراض المناعة الذاتية.

4- فقدان عملية التثبيط المناعي Loss of immunosuppression

تساهم الخلايا التائية المنظمة Regulatory T cells في احداث التحمل الطرفي الا ان تشير العديد من الدراسات الى تناقص اعداد هذه الخلايا بتقدم العمر مما يزيد احتمالية حدوث امراض المناعة الذاتية.

5- اضطرابات وراثية متعلقة بمستضدات كريات الدم البيض البشرية Genetic disorders associated with (HLA)

6- اسباب هرمونية Hormonal causes

تعتبر الهرمونات من العوامل المهمة في حدوث امراض المناعة الذاتية. ان نسبة اصابة النساء الى الرجال بداء الذئبة الاحمراري (SLE) هي 1:10 اما في حالة التهاب الفقار الرثياني (AS) فتكون نسبة اصابة النساء الى الرجال هي 9:1 .

7- التداخلية Cross-reactivity

ان فقدان التحمل الذاتي ربما يظهر عندما تقوم انسجة المضيف بعرض المحدد المستضدي الذي يتداخل مع المحدد المستضدي الموجود على سطح المستضد المايكروبي. مثال/ تداخلية المحددات المستضدية لبكتريا *Klebsiella sp.* مع المحددات المستضدية لبكتريا *Bacillus sp.*، اذ يعتقد ان (HLA-B27) يترافق مع المرض المناعي الذاتي المعروف بالتهاب الفقار الرثياني

(Ankylosing spondylitis). 90% من الاشـخاص المصـابين بالتهاب الفقار الرثياني يحملون (HLA-B27)، وايضا 7% من الاشخاص يحملون (HLA-B27) ولكنهم غير مصابين.

8- تنشـيط الخلايا البائية متعددة النسـل يؤدي الى حدوث امراض المناعة الذاتية Polyclonal B-Cell Activation Can Lead to Autoimmune Disease

هناك العديد من الفايروسـات والبكتريا تؤدي الى تنشيط خلايا بائية متعددة النسل Polyclonal B-Cell غير متخصصـة. البكتريا السالبة لصبغة جرام و الفايروس المضخم للخلايا (CMV) تعرف بـالمنشـطات متعددة النسـلPolyclonal activators ، اذ تعمل هذه المنشـطات على توالد العديد Proliferation من نسل الخلايا البائية التي تحمل الضد (IgM) على سطحها بغياب الخلايا التائية المساعدة. اذا تفاعلات الخلايا البائية الى المستضدات الذاتية المنشطة بواسطة هذه الالية فان ذلك سوف يؤدي الى حدوث امراض المناعة الذاتية.

9- التغيير في عملية عرض المستضد Altered antigen presentation

هذا يشير الى تقديم المستضدات بواسطة الخلايا غير العارضة معقد التوافق النسيجي (MHC) على سـطوحها وهذا ربما يؤدي الى حدوث امراض المناعة الذاتية. الخلايا اللمفاوية Lymphocytes لا تستطيع الارتباط بالمستضدات مالم تكون هذه المستنضدات مترافقة مع الصنف الاول او الثاني من معقد التوافق النسيجي.

10-فقدان محفز الموت المبرمج Loss of apoptotic stimuli

ان عملية الموت المبرمج تؤدي الى القضـاء على الخلايا المتضـررة والمتقدمة بالعمر لان بقائها في الجسم سيؤدي الى تراكمها وبالتللي حدوث امراض المناعة الذاتية. ان عملية الموت المبرمج تتطلب الارتباط بين (Fas/FasL). عند غياب الارتباط بين (Fas/FasL) فانه سـوف تفقد عملية الموت المبرمج وبالتالي سيؤدي الى حدوث امراض المناعة الذاتية.

11-المستضدات الخارقة Superantigens

ان المسـتضـدات الخارقة تؤدي الى تكوين خلايا تائية متعددة النسـل Polyclonal T cells. بعض المسـتضـدات الخارقة تؤدي الى تكوين خلايا تائية قليلة النسـل Oliguclonal T cells، اذ ان هذه الخلايا تحفيزها مستقل لا تحتاج الى التنشيط بواسطة المستضدات المميزة بواسط الخلايا التائية الفا وبيتا. ان الخلايا التائية قليلة النسل ربما تساهم ايضا في حدوث امراض المناعة الذاتية.

امراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases

وهي مجموعة من الامراض التي تحدث عندما يقوم الجهاز المناعي بمهاجمة الخلايا والانسجة الجسمية السليمة عند فقدان عملية التحمل المناعي.

انواع امراض المناعة الذاتية Types of autoimmune diseases

يتم تقسيم امراض المناعة الذاتية اعتمادا على مكان حدوثه جدول (2):-

1- امراض المناعة الذاتية العضوية Organic autoimmune diseases

وتحدث هذه الحالة عندما يقوم الجهاز المناعي بمهاجمة عضو معين في الجسم. من هذه الامراض هي :-

ا- فقر الدم الوبيل Pernicious anemia.

ب- التصلب المتعدد Multisclerosis.

ج- داء اديسون Addison disease.

2- امراض المناعة الذاتية الجهازية Systemic autoimmune diseases

يحدث هذه النوع من امراض المناعة الذاتية عندما يقوم الجهاز المناعي بمهاجمة خلايا وانسجة عديدة في الجسم. من هذه الامراض:-

ا- اللتهاب المفاصل الرثوي Rheumatoid arthritis.

ب- داء الذئب الاحمراري Systemic lupus erythematous.

ج- اللتهاب الجلد والعضلات.

جدول (9-2) اهم امراض المناعة الذاتية

المرض	الهدف (مكان التاثير)
داء اديسون	غدة الكظر
فقر الدم الانحلالي	بروتينات غشاء كريات الدم الحمراء
داء كرون	المعي

داء هاسيموتي	الغدة الدرقية
فقر الدم الوبيل	خلايا جدار المعدة
متلازمة شوغرن	الكلية والكبد والغدد اللعابية
العقم التلقائي	النطاف

المناعة الذاتية والوراثة Genetics and autoimmunity

يعتبر الجانب الوراثي من الجوانب المهمة في حدوث امراض المناعة الذاتية. اذ ان هناك العديد من الجينات المترافقة مع امراض المناعة الذاتية. هناك ثلاث مجاميع من الجينات ذات علاقة بامراض المناعة الذاتية وهي :

1-جينات ذات علاقة بالكلوبيولينات المناعية Immunoglobulins.

2-جينات ذات علاقة بمستقبلات الخلايا التائية (TCR).

3-جينات ذات علاقة بمعقدات التوافق النسيجي (MHC).

تشير الدراسات الى انه هناك ارتباطات قوية بين الانماط الاليلية للصنف الثاني (MHC II) من معقد التوافق النسيجي مع امراض المناعة الذاتية وكما موضح ادناه:

ا- ان النمط الاليلي HLA DR2 يكون ذات ارتباط قوي مع داء الذئبة الاحمراري (SLE).

ب- ان النمط الاليلي HLA DR3 يكون ايضا ذات ارتباط قوي مع متلازمة شوغرن Sjögren's syndrome.

ج- ان النمط الاليلي HLA DR4 يكون ذات علاقة ترابطية مع التهاب المفاصل الرثوي Rheumatoid arthritis والنوع الاول من داء السكري Insulin dependent mellitus .

تكون اغلب الترابطات مع الصنف الثاني من معقد التوافق النسيجي(MHC II)، الا انه هناك ترابطات قوية ايضا مع الصنف الاول من معقد التوافق النسيجي (MHC I). مثال/ التهاب الفقار الرثياني Ankylosing spondylitis مترافق مع (HLA-B27) .

المناعة الذاتية والنقصان المناعي Immunodeficiency and autoimmunity

هناك العديد من الامراض المناعية الذاتية المترافقة مع النقصان المناعي. ان تناقص وظيفة الجهاز المناعي في الدفاع ضد الكائنات الغازية يعتبر احد اسباب حدوث امراض المناعة الذاتية . احد الامثلة هو النقصان المناعي المتغير المشترك ((Common variable immunodeficiency (CVID) الذي يلاحظ في العديد من امراض المناعة الذاتية مثل امراض المعوية الالتهابية (IBD) Inflammatory bowel disease ومرض نقصان الصفيحات الدموية المناعي الذاتي Autoimmune thrombocytopenia.

المناعة الذاتية والعوامل البيئية الخارجية Environmental factors and autoimmunity

هناك العديد من العوامل البيئية الخارجية التي تكون مترافقة مع امراض المناعة الذاتية. من هذه العوامل الخارجية هي الكائنات المجهرية (*Klebsiella pneumoniae* تكون مترافقة مع اللتهاب الفقار الرثياني). هذا يوضح ان للكائنات المجهرية لها القدرة على انتاج مستضدات خارقة قادرة على تنشيط خلايا بائية متعددة النسل تقوم بانتاج اضداد ذاتية. تشير الدراسات الى اهمية مستحضرات التجميل وكذلك الاشعاعات في المناعة الذاتية (احمر الشفاه يكون ذات ارتباط قوي مع داء الذئب الاحمراري).

التشخيص Diagnosis

ان تشخيص امراض المناعة الذاتية يعتمد على الاعراض وتحديد الاضداد المتفاعلة ضد الخلايا والانسجة. ان الاضداد التي تعمل ضد المستضدات المترافقة مع الخلايا والانسجة يتم تحديدها بواسطة تقنية التفلور المناعي Immunofluorescence. الاضداد التي تعمل ضد المستضدات الذائبة Soluble antigens يتم تشخيصها بتقنية الاليزا (ELISA). في بعض الاحيان يتم استعمال الطرق البايلوجية او الكيمياوية في التشخيص.

العلاج Treatment

ان الهدف من علاج امراض المناعة الذاتية هو تقليل الالم واختزال الالتهاب. ان العلاجات تكون متنوعة وواسعة وتعتمد على الاعراض، مضادات الالتهاب (Corticosteroid) والعقاقير المثبطة للمناعة (Cyclophosphamide, Azathioprine, Cyclosporine) هي من الاساليب المستخدمة في علاج امراض المناعة الذاتية. تشير الدراسات الحديثة الى استخدام علاجات اخرى لامراض المناعة الذاتية مثل (Anti-TNF alpha و Anti-IL2 , Anti-idiotype antibodies, receptor antibodies).

اسئلة الفصل التاسع

اجب عما يلي :-

1- عرف التحمل المناعي موضحا انواعه؟

2- حدوث تحمل مناعي للمستضدات غير الذاتية فسر ذلك؟

3- ماذ يحدث عند فقدان التحمل المناعي؟

4- ما هي ميكانيكيات التحمل المناعي وضحها بصورة تفصيلية؟

5- عرف المناعة الذاتية مبينا انواعها؟

6- ما هي اليات المناعة الذاتية وضحها بالتفصيل؟

7- اذكر اهم الطرق المستخدمة لتشخيص امراض المناعة الذاتية؟

8- كيف تعمل الادوية على علاج امراض المناعة الذاتية؟

9- ما هي العوامل الخارجية التي تؤدي الى حدوث امراض المناعة الذاتية؟

10- وضح دور الخلايا اللمفاوية التائية المنظمة في التحمل المناعي؟

الفصل العاشر

علم مناعة الاورام

Tumor immunology

علم مناعة الاورام او السرطانات Tumor immunology or Cancer immunology

وهو احد فروع علم المناعة الذي يدرس العلاقة بين الجهاز المناعي Immune system والخلايا السرطانية Cancer cells. ان توالد Proliferation الخلايا الطبيعية يكون منتظم بصورة دقيقة. ان الخلايا الطبيعية عندما يتم تعريضها الى مواد مسرطنة (كيمياويات، اشعاعات وفايروسات) فانها سوف تتغير وراثيا (طفرات) Mutations التي تؤدي الى تحولها الى خلايا غير مسيطر عليها وينتج بذلك الورم Tumor.

تقسيم الاورام Classification of tumor

يمكن تقسم الورم الى :-

1-**الورم الحميد Benign tumor :-** نمو الورم يكون محدود ويبقى المضيف حي.

2-**الورم الخبيث Malignant tumor :-** نمو الورم يكون غير محدد وينتشر ويؤدي الى موت المضيف.

ان النمو غير المسيطر عليه يتم تنظيمه من قبل الجينات المنتجة للسرطانات والتاي تعرف باسم Oncogenes، اذ يتم السيطرة على هذه الجينات من خلال ايقاف عملها.

هناك العديد من الخصائص التي تميز الخلايا المتورمة Tumor cellsعن الخلايا الطبيعية Natural cells والتي تتضمن عدم غزوها، فقدان تثبيط النمو وكذلك فقدان استجابتها الى التنظيم. بالاظافة الى ذلك هناك ادلة توضح الاختلافات الكمية والنوعية في المستضدات المترافقة مع الخلايا الطبيعية والخلايا المتورمة. هذه المستضدات يمكن تقسيمها الى مستضدات متخصصة للاورام Tumor-Specific Antigens (TSAs) اذ تكون هذه المستضدات فريدة للخلايا المتورمة او المستضدات المترافقة مع الورم Tumor-Associated Antigens (TAAs) ، اذ تكون هذه المستضدات موجودة في بعض الخلايا الطبيعية. هناك نظام تصنيفي اخر يعتمد على اصل Origin او طبيعة المستضد Antigen nature والتي تتضمن المستضدات الفايروسة والكيمياوية والتمييزية.

ادلة استجابة الجهاز المناعي للاورام Evidence for immune reactivity to tumors

هناك العديد من الادلة التي تشير الى استجابة الجهاز المناعي الى الاورام والتي تتضمن :-

1- الاورام الحاوية على الخلايا احادية النواة Mononuclear cells تكون افضـــل في التشـــخيص مقارنة بالاورام الفاقدة للانوية.

2-هناك اورام يمكن ايقافها تلقائيا (سـرطان الجلد Melanomas والسـبب في ذلك هو وجود اسـتجابة مناعية).

3-بعض الاورام يتم كبحها Suppression بعد ازالة الورم الاولي الذي يقلل من مستوى الورم، وبذلك ينتج الجهاز المناعي للقضاء على الاورام المتبقية.

4- ان الخلايا التائية اللمفاوية T lymphocytes والاضداد المتخصصة الى الاورام يمكن ملاحظتها في المرضى المصابين بالاورام.

5-ان الاشـخاص صـغار السـن وكبار السـن يكونون اكثر خطورة للاصـابة بالاورام وذلك بسـبب قلة كفاءة الجهاز المناعي في الدفاع.

6-على الرغم من ان العلاج الكيميـائي Chemotherapy يؤدي الى القضـــاء على اعداد كبيرة من الخلايـا الورميـة الا انـه هنـاك خلايـا ورميـة قليلـة تهرب من فعـاليـة الادويـة وبـذلـك تؤدي الى قتـل المضـيف. الجهاز المناعي ربما يكون قادر على مهاجمة هذه الاورام القليلة والتي تم هروبها من قبل العلاج الكيميائي.

7-ان الاشـخاص الممنعين ضـد انواع عديدة من المسـتضـدات الورمية يمكن ان ينتجون اسـتجابة مناعية سريعة وفعالة ضد المستضدات الورمية.

التحرير المناعي Immunoediting

وهي عملية حماية المضـيف من نمو السـرطان وتطور اسـتجابة الجهاز المناعي تجاه الورم. يتضـمن التـحـريـر المـنـاعـي ثـلاث اطـوار وهـي الازالـة Elimination ، التـوازن Equilibrium والهروب Escape.

اولا/ طور الازالة Elimination - Phase

ان طور الازالة مؤلف من اربع مراحل مختلفة:-

1- المرحلة الاولى First stage

ان المرحلة الاولى من الازالة تتضمن بدء انتاج استجابة مناعية ضد الورم. ان خلايا الجهاز المناعي الفطري تقوم بتمييز وجود نمو ورمي الذي يخضع لاعادة عرض مسببا تحطيم نسيجي موقعي. يتبع ذلك انتاج الاشارات النهائية التي تؤدي الى تحرير خلايا الجهاز المناعي الفطري (. Natural killer cells, Killer T cells, Macrophages and Dendritic cells) الى موقع الاصابة. خلال هذه المرحلة تقوم الخلايا اللمفاوية (Killer T cells و Natural killer cells) بتحفيز انتاج (IFN-y).

2- المرحلة الثانية Second stage

في المرحلة الثانية من طور الازالة تؤدي (IFN-gamma) المصنعة حديثا الى موت الورم بالاظافة الى تحفيز انتاج الحركيات الكيمائية (CXCL10, CXCL9)، اذ ان هذه الحركيات الكيميائية تلعب دور مهم في تحفيز موت الورم من خلال ايقاف تكوين اوعية دموية جديدة. ان حطام Debris الخلايا الورمية الميتة الناتج يتم هظمه بواسطة الخلايا المتغصنة، يتبع ذلك هجرة هذه الخلايا المتغصنة الى العقد اللمفاوية Lymphatic nodes.

3- المرحلة الثالثة Third stage

في المرحلة الثالثة تحفز الخلايا Natural killer cells و Macrophages زيادة قتل الخلايا الورمية عبر عملية الوت المبرمج Apoptosis وانتاج الاوكسجين الفعال والنايتروجين المعتدل . تهدف الخلايا المتغصنة Dendritic cell في العقد اللمفاوية Lymphatic nodes الى تمايز Th1 cells والتي تسهل تطور CD8+ T cells والتي تعرف بالخلايا التائية القاتلة Killer T-cells.

4- المرحلة الرابعة Fourth stage

في المرحلة الرابعة وهي المرحلة الاخير من طور الازالة الورم تقوم الخلايا CD4+ and CD8+ T cells والتي هي في موقع الورم والخلايا التائية المحللة خلويا تقوم بتحطيم الخلايا الورمية الحاوية على المستضدات التي تبقى عند ذلك الموقع.

ثانيا/ طور التوازن Equilibrium Phase

ان الخلايا الورمية التي تم هروبها من طور الازالة ســـوف تدخل في طور التوازن. في هذا الطور الخلايـا اللمفاويـة Lymphocytes و (IFN-gamma) ســـوف تقوم بتوليد ضـــغط اظافي على الاورام مما يؤدي الى حدوث طفرات Mutations في الخلايا الورمية.

ثالثا/ طور الهروب Escape Phase

ان الخلايا الورمية التي اكتسبت مقاومة ضد الازالة سوف تدخل في طور الهروب. في هذا الطور تتميز الخلايا بالنمو والتوسع باسلوب غير مسيطر عليه وربما تؤدي في النهاية الى حدوث الاورام الخبيثة Malignant tumors.

المستضد الورمي Tumor antigen

وهي مواد مستضدية تنتج في الخلايا الورمية ، تعمل هذ المستضدات على اثارة الاستجابة المناعية في المضـــيف. تعتبر المســـتضـــدات الورمية كعلامة Marker لتشـــخيص الخلايا الورمية في الاختبارات التشخيصية وتكون هذه المستضدات مرشحة للاستعمال في علاج السرطانات Cancer therapy. العديد من المسـتضـدات الورمية التي تم تشـخيصـها في الانسـان والفئران المصـابة بالسرطانات كمواقع للعلاج المناعي ضد الورم. هذه المستضدات يمكن تقسيمها الى مستضدات متخصصة للورم Tumor-Specific Antigens (TSAs) ومستضدات مرافقة للورم Tumor-Associated Antigens (TAAs) .

1- المستضدات المتخصصة للورم Tumor-Specific Antigens (TSAs)

ويمكن تعريفها كناتج جيني الذي يمكن تعبيره بصـــورة متخصـــصـــة في الاورام مثل البروتينات المشـفرة من قبل الجينات المسـببة للورم في المطفر (Ras) والبروتينات المشـفرة من قبل الجينات الكابحـة في المطفر (P53). تعمل هذه المطفرات على تجهيز الخلايا الورمية بالنمو ولكن لا تعتبر مناعية ، كذلك هذه المستضدات المتخصصة للورم لا تعتبر مستضدات رافظة للورم.

2- المستضدات المرافقة للورم Tumor-Associated Antigens (TAAs)

وهي بروتينات طبيعية معبرة بصورة كبيرة في السرطانات. تشمل هذه المستضدات عدة انواع:-

1- المستضد المترافق مع سرطان الجلد Melanoma-associated antigen .

2- مستضدات سرطانات الاجنة Carcinoembryonic antigen .

3- المستضد المتخصص للبروستات Prostate-specific antigen .

4- Alpha-Fetoprotein.

هروب الورم Tumor escape

هناك العديد من الادلة التي تشير الى هروب الورم من الاستجابة المناعية:-

1- التحمل المناعي للمستضدات الورمية Tolerance to tumor antigens

هذا يحدث عندما يكون المستضد الورمي مترافق مع الخلايا الطبيعية وكذلك يكون المستضد الورمي مقدم تحت ظروف تمنع الخلايا المناعية (التائية) من الاستجابة له.

2- تحوير تعبير المستضدات الورمية Modulation of tumor antigen expression

ارتباط الضد مع المستضد الموجود على الخلايا الورمية ربما ينتج من السحب السريع للمستضد الى داخل الخلايا وازالته من سطح الخلية، مما يسمح للخلايا الورمية من الهروب من الاضداد وكذلك الخلايا المؤثرة الحاملة لمستقبلات الجزء المتبلور (FcR).

3- يعمل الورم على تثبيط مناعة المضيف The tumor may immunosuppress the patient

تعمل الاورام على تحرير جزيئات (TGF-β or IL-10) التي تحتوي على خصائص تثبيطية للجهاز المناعي.

4- احتواء الورم على غرابة مناعية قليلة The tumor may have low immunogenicity

ان الخلايا الورمية التي تعبر عدد قليل او لا تعبر جزيئات (MHC I) على سطوحها تكون قادرة على منع تميزها من قبل الخلايا التائية المحللة خلويا. على الرغم من ان هذه الخلايا الورمية تكون حساسة جدا الى الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) ، الا انه الخلايا القاتلة الطبيعية لا تحتوي على ذاكرة Memory وكذلك ربما يكون هناك توسع غير كافي من هذه الخلايا للتعامل مع عدد كبير من الاورام.

5- تعبير الخلايا الورمية Fas ligand

عندما Fas ligand المعبر على الخلايا الورمية يرتبط مع Fas الموجود على الخلايا التائية T cells فان ذلك سوف يؤدي الى حدوث ظاهرة تعرف بالموت المبرمج Apoptosis .

المستضدات الفايروسية المرافقة للورم Tumor associated with viral antigens

هناك العديد من المستضدات الفايروسية التي تؤدي الى حدوث الاورام والتي تتضمن:-

1- الفايروسات الحاوية على المادة الوراثية (DNA) مثل:-

ا- فيروس الحليم البشري Papilloma virus الذي يسبب سرطان الرحم Cervical cancer .

ب- فيروس اللتهاب الكبد سي الذي يسبب سرطان الكبد Hepatocellular cancer .

2- الفايروسات الحاوية على المادة الوراثية (RNA)

Human T-lymphotropic viruses الذي سبب سرطان الدم Leukemia.

المناعة ضد الاورام Immunity against tumors

تلعب المناعة الخلوية والخلطية Humeral and Cellular ادوار مهمة في الدفاع ضد الاورام. الاضداد Antibodies تكون فعالة في الدفاع ضد انواع قليلة من السرطانات، الا ان المناعة المتواسطة الخلايا Cell mediate immunity تلعب دور مهم في رفض او كبح الورم. الخلاي التائية المساعدة (Th) لها القدرة على تمييز العديد من المستضدات الورمية ، اذ ان هذه المستضدات الورمية يتم معاملتها وعرضها على الخلايا العارضة للمستضد Antigen Presentation Cells (APCs) مترافق مع (MHC II). ان الخلايا التائية المساعدة (Th) عندما تنشط تقوم بافراز الحركيات الخلوية Cytokines. كذلك تعمل الخلايا التائية المساعدة (Th) على تحفيز الخلايا البائية B cell على انتاج الاضداد Antibodies. ان الحركيات الخلوية مثل (IFN-gamma) ربما تنشط البالعات الكبيرة Macrophages لتكون فعالة ضد الاورام. بالاظافة الى ذلك ، تعمل الخلايا التائية المساعدة (Th) على تنشيط التائيات المحللة خلويا التي بدورها تكون متخصصة للمستضدات المترافقة مع (MHC I) وبالتالي ايقافها عن طريق افرازها مواد كيميائية قاتلة للورم.

مستضدات نيو الورمية Tumor Neo-Antigens

يمكن استغلال هذه المستضدات للقيام بوظيفتي :-

1- الغرض التشخيصي.

2- الغرض العلاجي.

التشخيص المناعي Immuno-diagnosis

ان الاضـداد الوحيدة النسـيلة المعلمة مع مواد مشـعة يمكن اسـتعمالها في داخل جسـم الكائن الحي لتحديد الصفة الورمية الصغيرة. الاضداد يمكن استعمالها ايضا خارج جسم الكائن الحي لتشخيص اصل الخلايا للاورام غير متمايزة خصوصا الخلايا ذات الاصل اللمفاوي. الصبغات التشخيصية المناعية يمكن ان تستعمل ايضا في التشخيص خصوصا في نخاع العظم Bone marrow.

العلاج المناعي Immunotherapy

ان العلاج المناعي يمكن ان يكون فعال لعلاج السرطانات. اذ ان في العلاج المناعي تنشط المناعة الفعالة والسلبية للجهاز المناعي المتخصص وغير المتخصص.

1- العلاج المناعي الفعال Active Immunotherapy

في هذا النوع من العلاج يشـارك المضـيف Host في زيادة الاسـتجابة المناعية Immune response ضد الاورام.

ا- التنشيط المتخصص الذي يمكن ملاحظة باستعمال اللقاحات Vaccines مثل لقاح التهاب الكبد الفايروسي بي.

ب- التنشيط غير المتخصص الذي يمكن ملاحظته بالتمنيع.مثل لقاح (BCG). اذ ان هذه الممنعات تعمل على تنشيط البالعات الكبيرة لتكون قاتلة للورم.

2-العلاج المناعي السلبي Passive Immunotherapy

هذا العلاج يتضـمن نقل الاضـداد Antibodies والخلايا المناعية Immune cells والعوامل الاخرى وذلك لزيادة كفاءة الجهاز المناعي في القضاء على الاورام.

المشـــاكـل المترافقـة مع اســـتخـدام الاضـــداد Problems associated with use of antibodies

هناك العديد من المشاكل المترافقة مع استعمال الاضداد والتي تتضمن:-

1-تكون الاضداد غير كفوءة لان المستضدات الورمية مترافقة مع (MHC I).

2-ان الاورام ربما تكون معقد (الضد-المستضد) فلا يتم تمييزه من قبل الاضداد.

3-بعض الاضداد غير سامة .

4-الاضـداد ربما ترتبط بصـورة غير متخصـصـة الى الخلايا المناعية الحاوية على مستقبلات الجزء المتبلور (FCR) والتي تتضــمن الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) والبالعات الكبيرة Macrophages والخلايا الحبيبية Granular cells دون الارتباط الى الخلايا الورمية.

اسئلة الفصل العاشر

اجب عما يلي:-

1- عرف علم مناعة الاورام مبينا انواع الاورام؟

2- ما هو الفرق بين الخلايا الطبيعية والخلايا الورمية؟

3- ما هي الجينات المترافقة مع حدوث الاورام؟

4- عرف المستضدات الورمية واذكر انواعها؟

5- ماذا تعرف عن العلاج المناعي للاورام وضح ذلك بصورة تفصيلية؟

6- متى تكون الاجسام المضادة غير فعالة في الاستجابة المناعية؟

7- كيف يمكن علاج الاورام؟

8- سبب تسمية الورم الخبيث بالسرطان؟

الفصل الحادي عشر

التقنيات المناعية

Immune Techniques

علم الامصال Serology

وهو العلم الذي يختص بدراسة المصول.

المصل Serum

وهو احد مكونات الدم الذي لا يحتوي على عوامل التخثر Clotting factors. يختلف المصل عن البلازما بعدم احتواءها على الفايبرونوجين Fibrinogen. يحتوي المصل على البروتينات غير مسوولة عن التخثر وعلى كل الالكتروليتات ، هرمونات، اضداد والهرمونات والمستضدات الخارجية (الادوية والاحياء المجهرية).

البلازما Plasma

وهو سائل اصفر اللون يشكل نسبة 55% من الدم وتشكل نسبة الماء فيه 90%. تحتوي البلازما على الكلوكوز، عوامل التخثرClotting factors ، الايونات المعدنية والهرمونات.

Serum= Plasma – Fibrinogen

الطرق التشخيصية المصلية Serological diagnostic methods

يمكن تحديد العديد من الامراض من خلال ثلاث طرق وهي:-

1- تحديد العامل المسبب للمرض في مصل المريض.

2-تحديد نواتج الاصابة بالمسبب المرضي.

3-تحديد الاستجابة المناعية تجاه المسبب المرضي.

ان الاختبارات المصلية ربما تكون:-

1-كمية Quantitative tests:- تحديد تركيز الاضداد او المستضدات في المصل

2-نوعيةQualitative tests :- تحديد نوعية الاضداد او المستضدات في المصل.

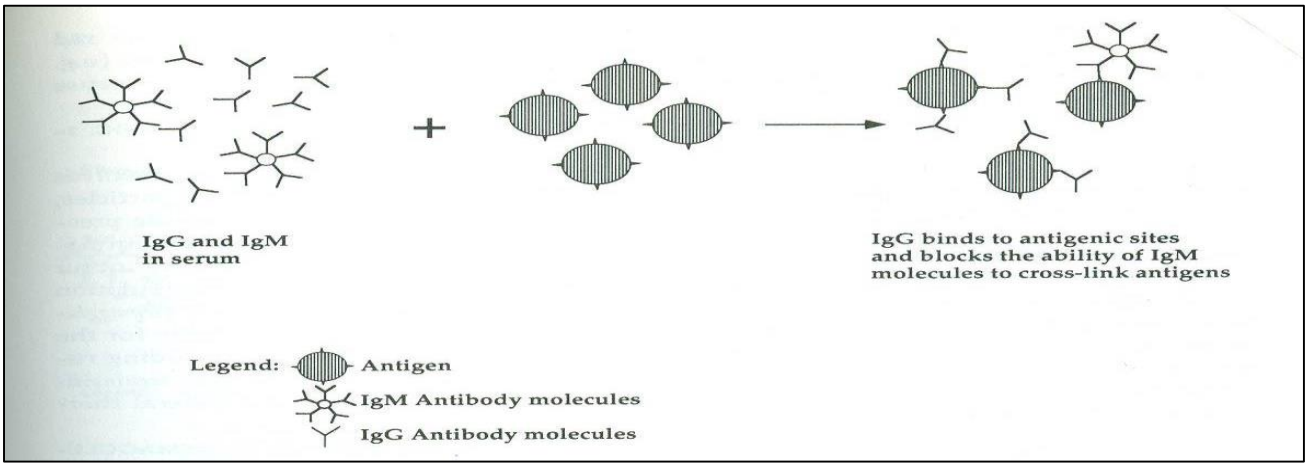
انواع التفاعلات المصلية Types of serologic reactions

التلازن Agglutination

وهي العملية التي تتضمن تكوين جسيمات متراكمة عن طريق تفاعل الضد مع المستضد. يسمى الضد في عملية التلازن Agglutinogen اما المستضد فيسمى Agglutinin.

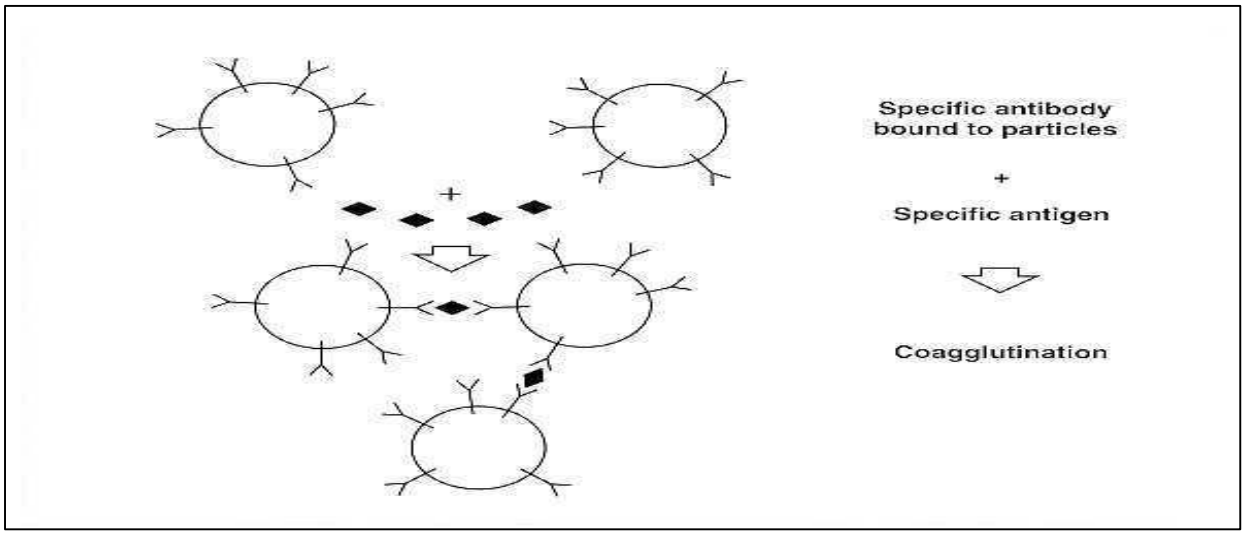
مراحل تفاعلات التلازن Stages of agglutination reaction

1- المرحلة الاولى First phases :- يتفاعل الضـــد مع المحددات المســـتضـــدية Epitopes المفردة الموجودة على سطح المستضد (شكل 11-1).



شكل (11-1) تفاعل الضد مع محددات مستضدية مفردة

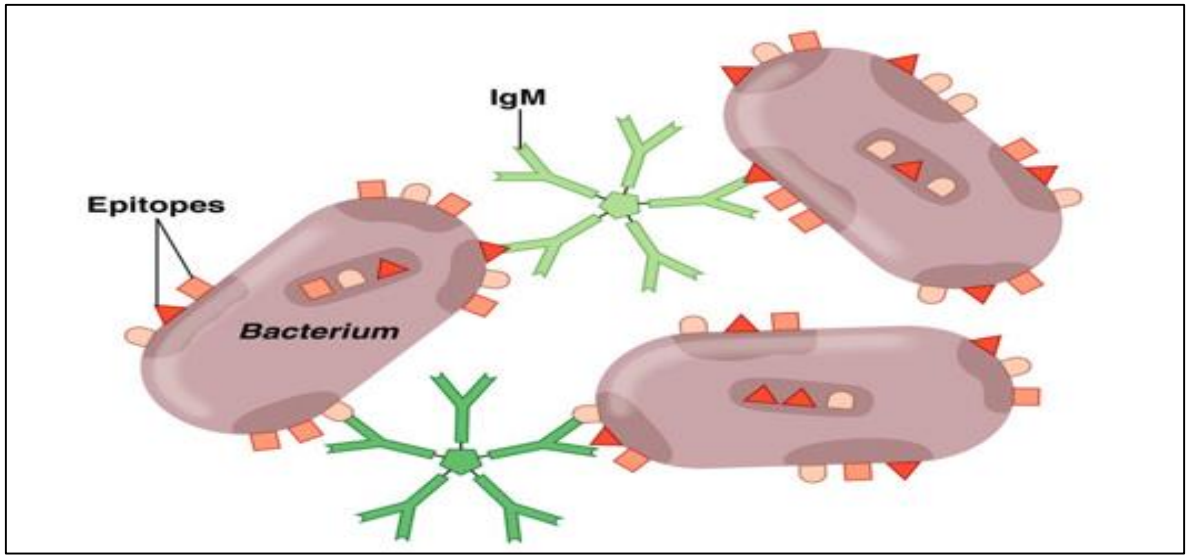
2- المرحلة الثانية Second phases :- ترتبط جزيئة ضـــد مفردة الى المحددات المســـتضـــدية الموجودة على سطح المستضد (شكل 11-2).



شكل (11-2) ارتباط جزيئة ضد مفردة مع المحددات المستضدية.

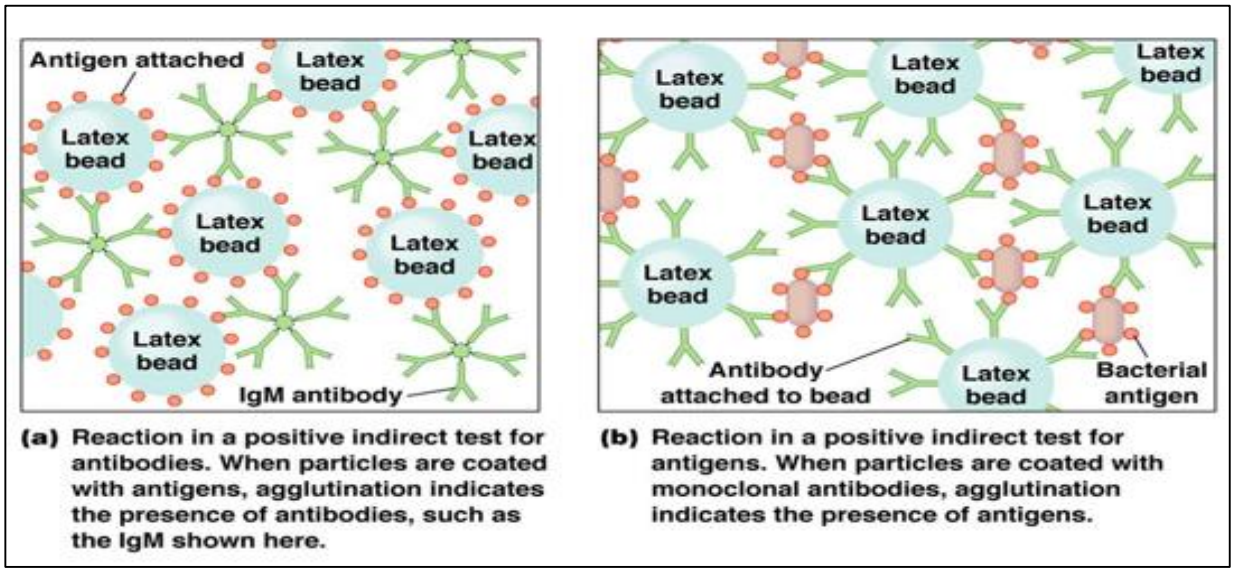
انواع تفاعلات التلازن Types of agglutination reaction

1- التلازن المباشر Direct agglutination :- ارتباط الضد Ab مع المستضد Ag بصورة مباشرة . يستعمل هذا الاختبار لتحديد Ab titer (شكل 11-3).



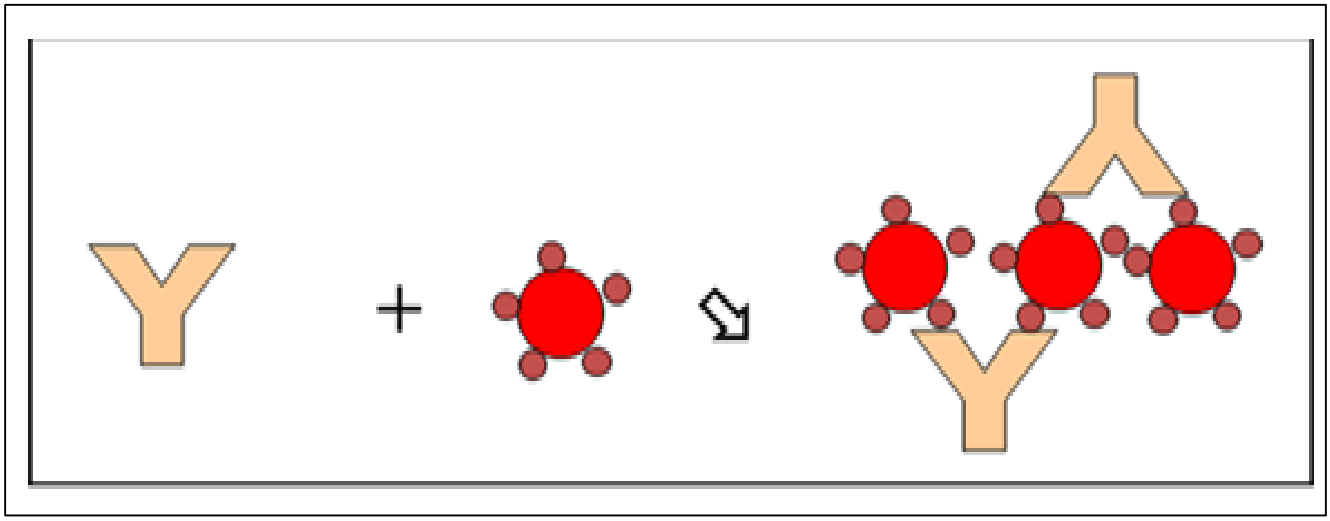
شكل (11-3) التلازن المباشر

2- التلازن غير المباشر Indirect agglutination :- ارتباط الضد مع المستضد بمساعدة جزيئات مساعدة تعرف بالاتكس Latex (هذه الجزيئات تعمل على زيادة ارتباط الضد بالمستضد وزيادة توضيح نتيجة التفاعل). ان احد امثلة التلازن غير المباشر هو اختبار (RF) (شكل 11- 4).



شكل (11-4) التلازن غير المباشر

3- التلازن الدموي غير المباشر Indirect hemagglutination :- ارتباط الضد مع الكريات الحمراء (RBCs) الحاملة للمستضد مما يؤدي الى تكوين معقد الضد-المستضد كريات الحمراء (شكل 11-5).



شكل (11-5) التلازن الدموي غير المباشر

فوائد اختبارات التلازن Advantages

1- سريعة الاستعمال Use quickly.

2- حساسة Sensitive.

3- رخيصة الثمن Cheap.

مساوئ اختبارات التلازن Disadvantages

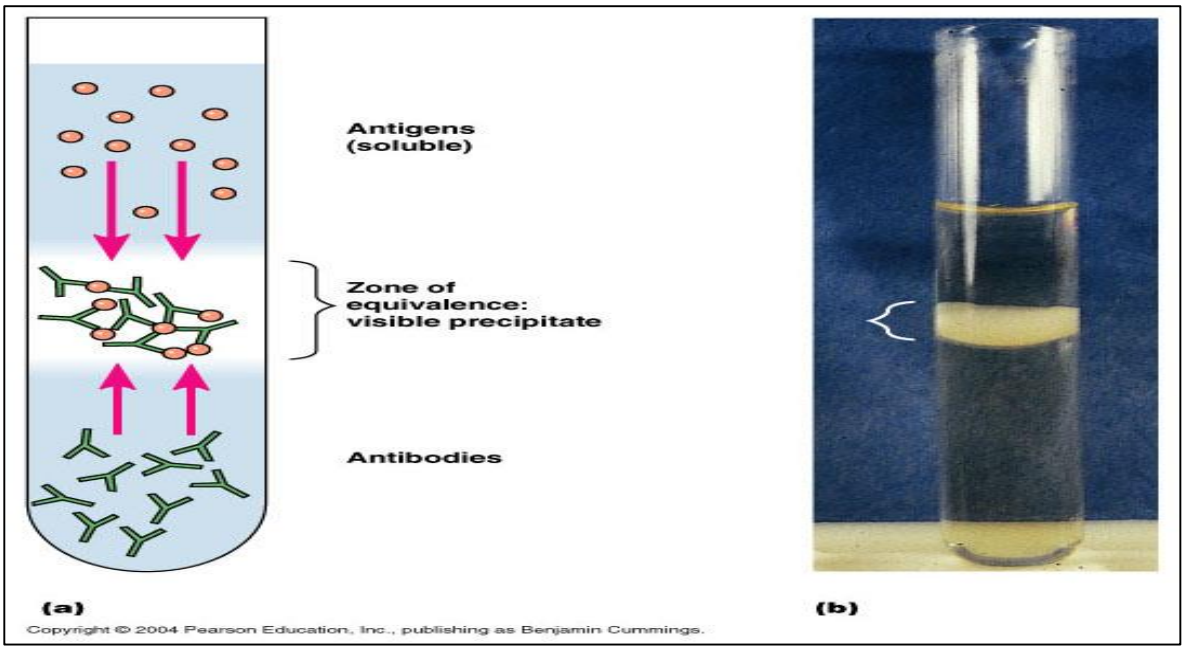
تفاعلات نصف كمية Semi-quantitative .

الترسيب Precipitation

ارتباط الضد Precipitin مع المستضد Precipitinogen في المحلول الموجود في انبوبة اختبار يؤدي الى تكوين حلقة الترسيب Precipitation ring . تتكون حلقة الترسيب عند منطقة التوازن Equilibrium zone.

1- اختبار الترسيب الحلقي Ring precipitation test

وضـع المسـتضـد مع الضـد في انبوبة اختبار او انبوبة شـعرية. بعد ارتباط الضـد بالمسـتضـد تتكون حلقة الترسيب عند منطقة التوازن. ان حلقة الترسيب يمكن مشاهدتها عيانيا شكل (11-6).



شكل (11-6) الترسيب الحلقي

2- الترسيب على الشريحة Slide precipitation

وضـع المستضد على شريحة مغطاة بالضد مما يؤدي الى حدوث ترابط بين الاثنين ويمكن ملاحظة هذا الترابط بواسطة المجهر الضوئي Light microscope.

3- ترسيب الانتشار في الجل Gel - diffusion precipitation

يتقابل الضد والمستضد في وسط الاكار ويتكون خط الترسيب هناك.

انتشار الضد او المستضد في الجل يكون بنوعين:-

ا- الانتشار المفرد Single diffusion

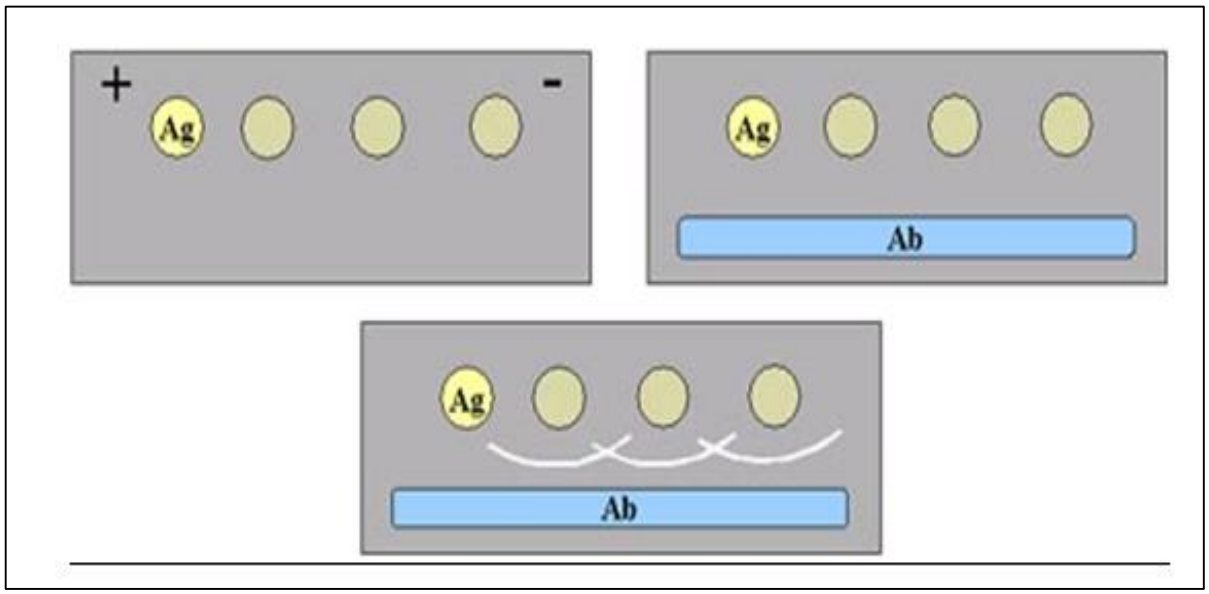
هذا النوع من الانتشـار اما يحدث في انبوبة اختبار Oudin او على الشـريحة Mancini اذ يتحرك الضد او المستضد باتجاه الاخر.

ب- الانتشـــار المنـاعي المزدوج ذو الاتجـاهين Double immunodiffusion by Ouchterlony

في هذا النوع من الانتاشر المناعي يتحرك كل من الضد والمستضد باتجاه احدهما الاخر في وسط الاكار.

الترحيل الكهربائي المناعي Immunoelectrophoresis

وهو ارتباط الترحيل الكهربائي وترسيب الانتشار في الجل. تقسم المستضدات في البداية بواسط الترحيل الكهربائي اعتمادا على الشحنات الكهربائية Electrical charge (الالبومين يتجة باتجاه الانود والكلوبيولين باتجاه الكاثود) على الشريحة المغطاة بالاكار. بعد انتهاء عملية الترحيل الكهربائي يتم تقطيع الاكار عموديا وبصورة متوازية ويتم ملا القطع بالاضداد Antibodies. بعد ملا الحفر بالاضداد يحدث التفاعل ويتحرك كل من الضد والمستضد باتجاه احدهما الاخر في وسط الاكار (الشكل 11-7).



شكل (11-7) الترحيل الكهربائي المناعي

فحص تثبيت المتمم Complement fixation test (CFT)

وهو فحص مناعي طبي Medical immunological test يستعمل لتحديد وجود ضد او مستضد متخصص في مصل المريض. يكون هذا الاختبار واسع الانتشار في تشخيص الاصابات خصوصا المايكروبية التي لا تحدد بسهولة بالاساليب الزرعية Culture methods وايضا في الامراض الرثوية Rheumatic diseases. ان معقدات الضد-المستضد يمكن قياسها بقدرتها على تثبيت المتمم

لان هذه المعقدات سوف تستهلك المتمم اذا كان موجودة، بينما الاضداد او المستضدات الحرة لا تقوم بذلك.

تفاعلات تثبيت المتمم Reactions of complement fixation test

1-**التفاعل الاولي Primary reaction:-** يتكون هذا التفاعل من ارتباط المعقد الضد-المستضد مع المتمم المناعي فيتكون الضد-المستضد-المتمم (Ag+Ab+C) .

2-**التفاعل الثانوي Secondary reaction :-** يتكون هذا التفاعل من ارتباط SRBCs + anti-SRBCs.

ملاحظات/

1-النتيجة الموجبة Positive results :- الضد الموجود في المصل يقوم بتحلل المتمم مع عدم ظهور معقد لوني.

2-النتيجة السالبة Negative results:- عندما لا توجد الاضداد، يقوم المتمم يتحلل كريات الدم الحمر للمواشيSRBCs منتج ناتج لوني (وردي).

التفلور المناعي Immunofluorescence (IF)

وهي تقنية مناعية فعالة تستخدم الاضداد المتفلورة Fluorescent antibodies لتحديد المستضدات الهدف Target antigens. يستعمل هذا الاختبار بصورة واسعة في المختبرات السريرية والبحوث العلمية. يتم استخدام المجهر المتفلور Fluorescent microscope في هذه التقنية ويعتمد على العينات البيولوجية.

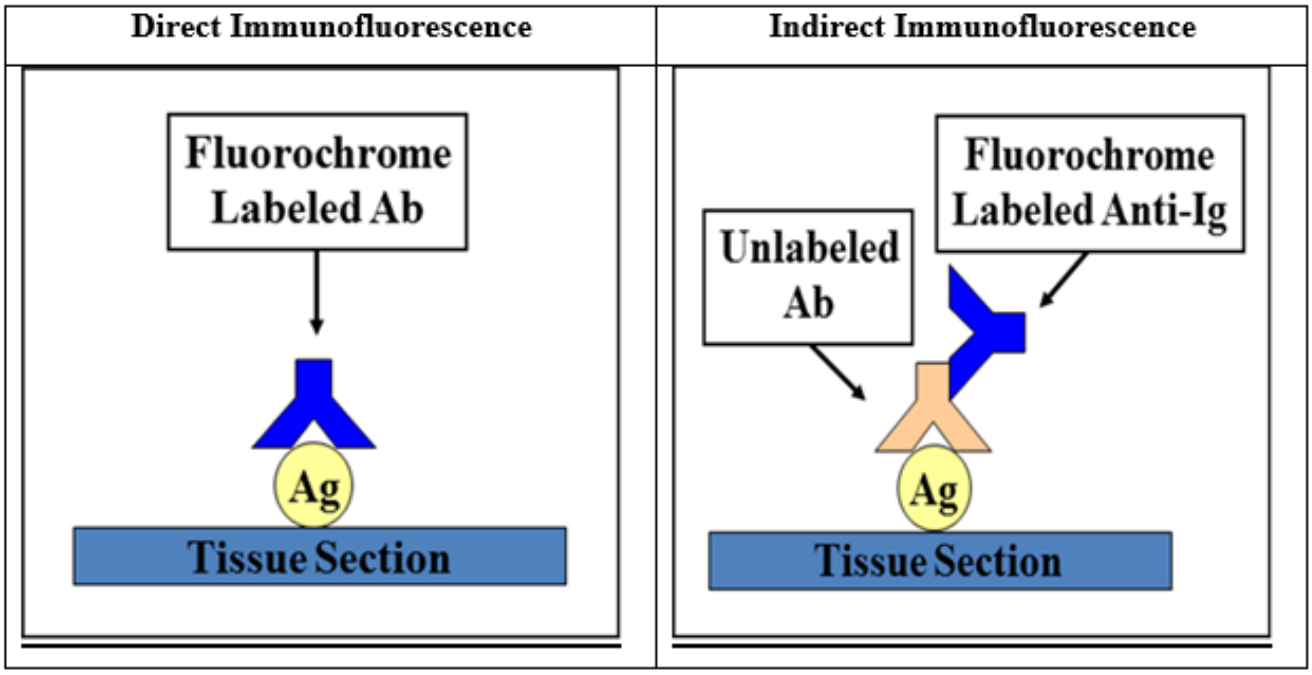
انواع التفلور المناعي Types of Immunofluorescence

1- التفلور المناعي المباشر Direct Immunofluorescence (DIF)

يستعمل في هذا النوع الاضداد المتفلورة Fluorescent antibodies التي ترتبط بصورة مباشرة الى المستضد الهدف (شكل 8).

2- التفلور المناعي غير المباشر Indirect Immunofluorescence (IDIF)

يتكون هذا النوع من خطوتين، الاولى تتضـمن ارتباط الضـد غير المتفلور الى المسـتضـد، بعدها يرتبط الضـد الثاني المتفلور الى الضـد الاول غير المفلور وبذلك يسـتطيع الضـد المتفلور من تحديد الضد الاول غير المتفلور (شكل 11-8).



شكل (11-8) انواع التفلور المناعي

يكون النوع الثاني من التفلور المناعي اكثر تعقيدا من النوع الاول وكذلك يستغرق وقت اكثر. يكون النوع الثاني اكثر حساسية في التشخيص من النوع الاول.

تقنيـة الممتز المنـاعي المرتبط بـالانزيم (الاليزا) (ELISA) Enzyme-linked immunosorbent assay

وهي تقنية كيموحيوية Biochemical technique تسـتعمل بصـورة رئيسـية في علم المناعة لتحديد الضد او المستضد المتخصص في مصل المريض. تستخدد تقنية الاليزا كاداة تشخيص في الطب وعلم الامراض النباتية وكذلك في فحص السيطرة النوعية في الصناعت الغذائية.

مبدا عمل تقنية الاليزا Principle of ELISA technique

وجود الضد Antibody او المستضد Antigen مغطاة على طبق الاليزا ثم بعد ذلك يرتبط الضد الاول الى المسـتضـد الموجود في الطبق. يظـاف الضـد الثـاني المقترن بـالانزيم Enzyme

conjugate antibody الذي بدوره يرتبط الى معقد الضد الاول-المستضد. تضاف المادة الاساس Substrate التبي بدورها ترتبط الى الانزيم المقترن بالضـــد الثاني، اذ تتحول هذه المادة بواســطة الانزيم الى ناتج لوني.

المواد المستعملة في تقنية الاليزا Substance used in ELISA technique

1-البروتينـات Protein :- وتشـــمـل البروتينـاع النبـاتيـة والحيوانيـة (هرمونـات وانزيمـات) والبروتينات المايكروبية (بكتيرية. فطرية وفايروسية).

2-جزيئات حيوية اخرى Other bio-molecules (ببتيدات، سكريات متعددة، عقارات وسموم عضوية).

محتويات تفاعل الاليزا Components of ELISA reaction

1-**المستضد Antigen:-** ان المستضد هو البروتين الهدف Target protein الذي يتم الحصول عليه من العينات.

2-**الضد Antibody:-** يرتبط هذا الضد الى المستضد اعلاه لتكوين معقد الضد-المستضد – Ab Ag complex.

3-**الضد المقترن بالانزيم Enzyme conjugate antibody** (Horseradish peroixdase or Alkaline phosphatase).

4-**المادة الاســاس Substrate :-** وهي المادة التي تكون متخصـــصـــة للارتباط بالانزيم والتي بدورها تتحول بواسطة الانزيم الى ناتج لوني Color product.

5-**محلول التوقف Stop solution :-** وهو المحلول الذي يعمل على ايقاف التفاعل (HCL , H2SO4).

فوائد تقنية الاليزا Advantages of ELISA technique

1-تحديد الضد او المستضد في مصل المريض.

2-التقدير الكمي للاضداد او المستضدات في مصل المريض.

3-سهلة، رخيصة وكذلك يمكن اجراء العديد من الاختبارات بسرعة.

4-يمكن خزن طبق الاليزا لفترة طويلة.

انواع تقنية الاليزا Types of ELISA technique

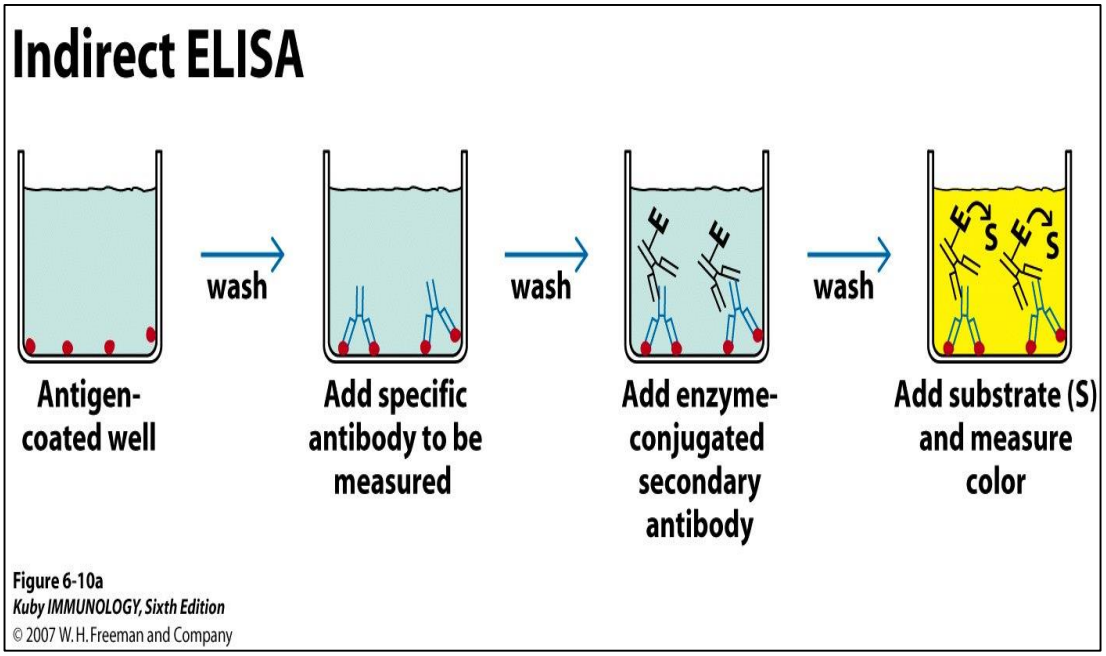
1-الاليزا غير المباشر Indirect ELISA

ا- يكون طبق plate الاليزا مغطاة بالمستضد.

ب- اظافة الضد الى المستضد مما يؤدي الى تكوين معقد الضد-المستضد.

ج- اظافة الضد الثاني المترن بالانزيم الذي بدورهما يرتبط ان الى معقد الضد-المستضد.

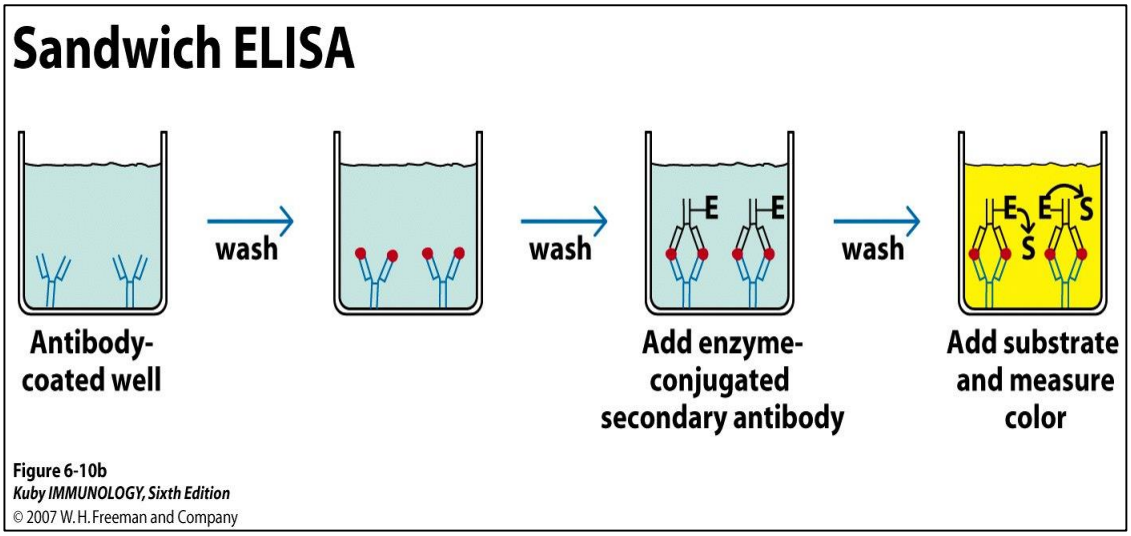
د- اظافة المادة الاساس التي ترتبط الى الى الانزيم والتي تتحول الى ناتج لوني شكل (11-9).



شكل (11-9) الاليزا ذات النوع غير المباشر

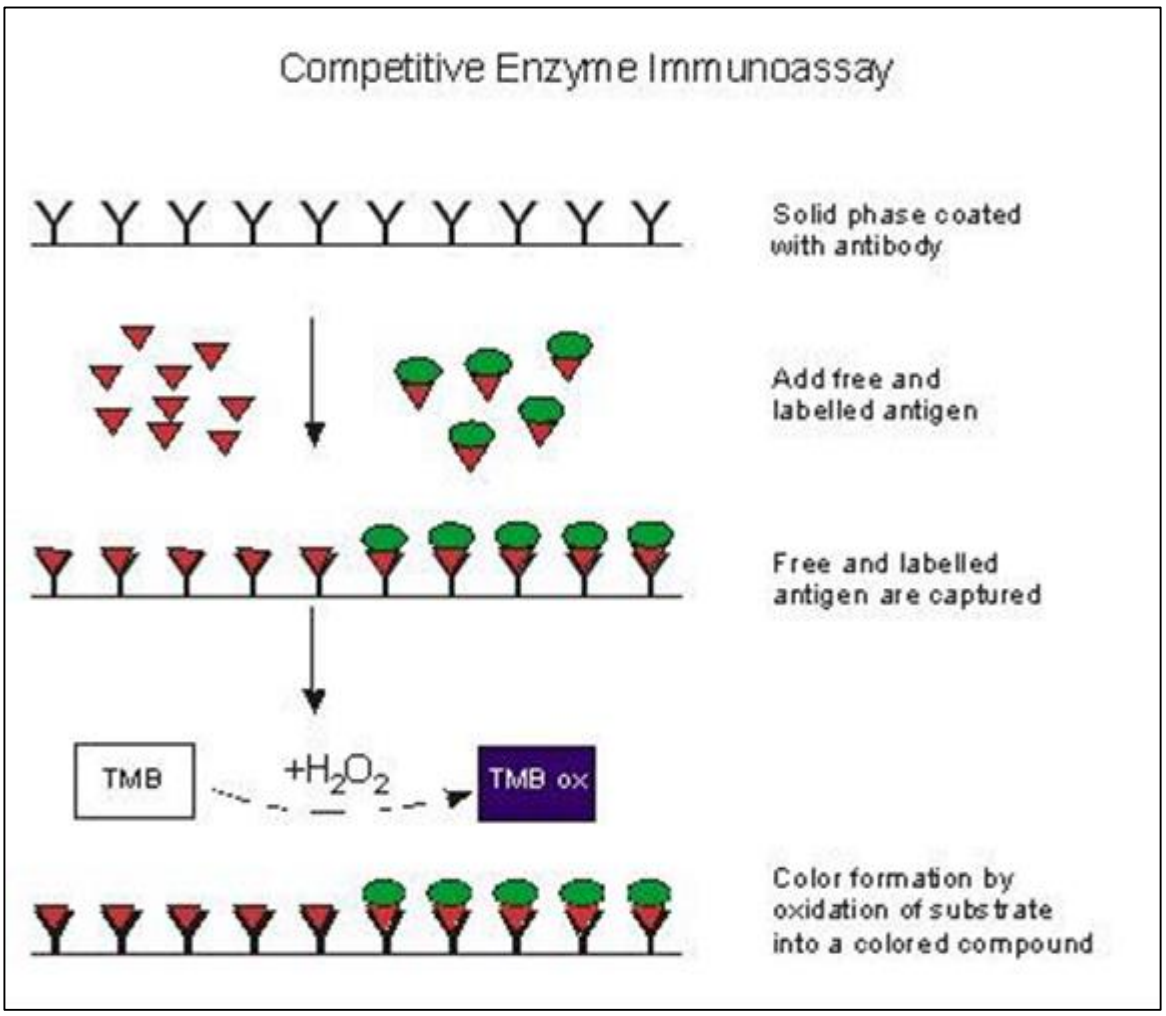
2- ساندويش الاليزا Sandwich ELISA

يكون هذا النوع من الاليزا مشـــابه النوع غير المباشـــر، الا انه في هذه النوع تكون الطبق مغطاة بالضد وليس بالمستضد كما في حالة النوع غير المباشر. يظاف المستضد الى الضد الموجود في الطبق مما يؤدي الى تكوين معقد الضد-المستضد. اما بقية الخطوات فتكون مشابة الى النوع غير المباشر شكل (11-10).



شكل (11-10) ساندوش اليزا

3- الاليزا التنافسية Competitive ELISA



شكل (11-11) الاليزا التنافسية

اختبار الانتشار المناعي الشعاعي المفرد (Single Radial Immune Assay (SRIA

استخدم هذا الاختبار لقياس مستوى الكلوبيولينات المناعية وبروتينات المتمم المناعي التي تعتمد مبدئها على تحديد كمية المستضد عن طريق قياس اقطار الدوائر المترسبة والمحيطة بعينات المستضد التي تميز الحدود بين المستضد و الاجسام المضادة معلقة في وسط هلام الاكاروز (Agarose gel) الحاوي على الاضداد النوعية.

خطوات العمل

1-يتم استخراج العينات وتركها في درجة حرارة الغرفة لمده (15 دقيقة).

2-يتم ازالة غطاء الصفيحة ووضعها على مسند ثابت وتركها في درجة حرارة الغرفة لبضع دقائق قليلة للسماح لقطرات الماء المكثف في الحفر ان يتبخر .

3-يتم اضافة (5) مايكروليتر في العينات الى الحفر وبأحجام متساوية وتم تركها حتى تمتصها الحفر دون تحريك.

4-تم تغطية الصفيحة ونقلها الى Moist chamber وتركها لمدة زمنية معينة (اعتمادا على نوع الاختبار).

التقدير المناعي الشعاعي Radioimmunoassay

وهو تقدير مناعي عالي الخصوصية والحساسية والذي يستعمل التنافس بين المواد غير المعلمة Unlabeled والمواد المشعة Radio-label في تفاعلات الضد-المستضد لتحديد تركيز المادة غير المعلمة Unlabeled .

تستعمل هذه التقنية لتحديد تركيز الضد او تحديد تركيز اي مادة ضد الاضداد. ان (RAST) يعتبر مثال للتقدير المناعي الشعاعي الذي بدوره يستعمل لتشخيص الاليرجين Allergen الذي يسبب الحساسية Sensitivity.

خطوات التفاعل Steps of reactions

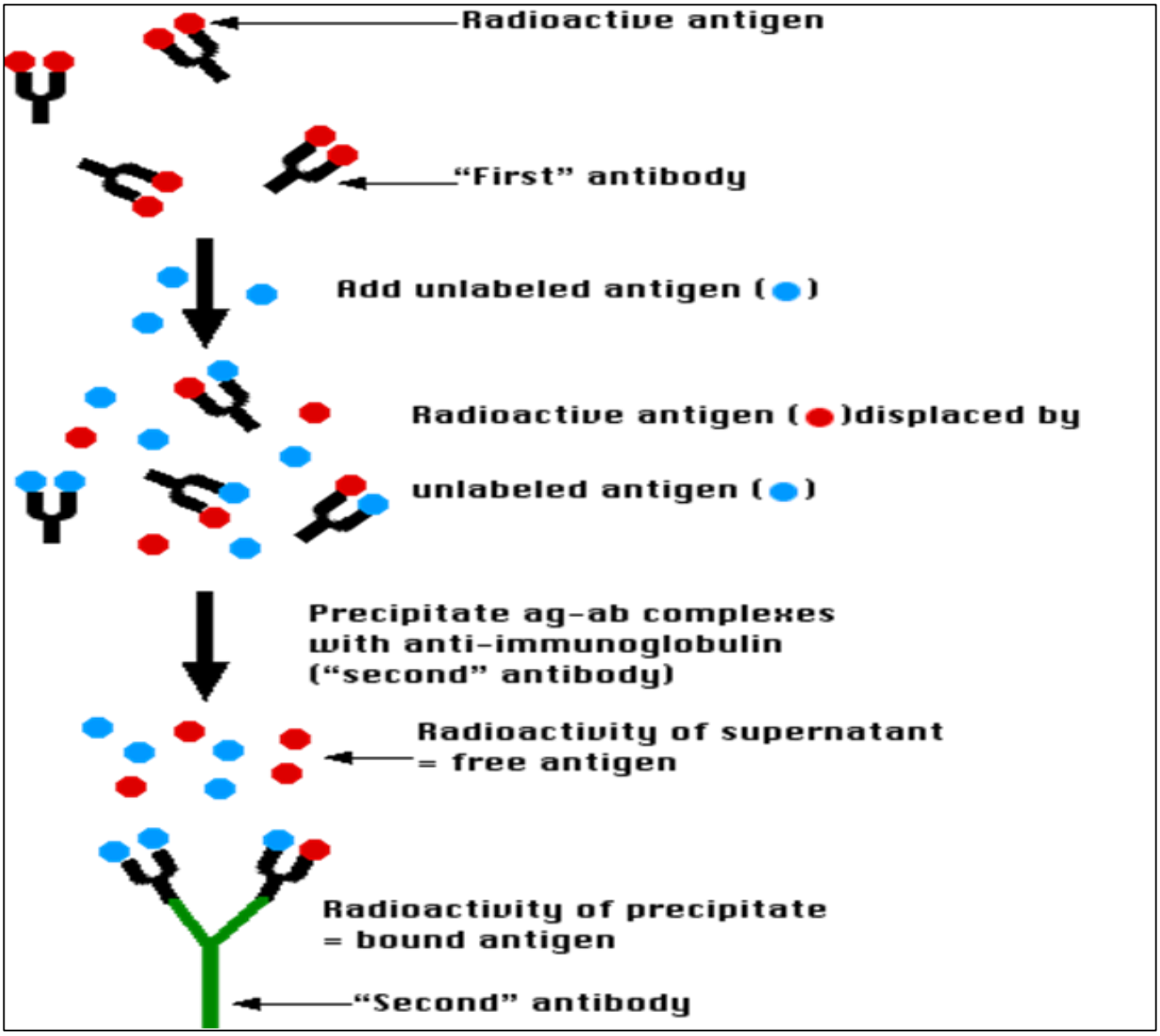
1- ارتباط المستضد المشعع Radio-label مع الضد الاولي Primary antibody مما يؤدي الى تكوين معقد الضد الاول-المستضد المشعع Radio-label.

2- اظافة المستضد غير المشعع Unlabeled الى معقد الضد الاول-المستضد المشعع Radio-label.

3- تكوين معقد ضد اول-مستضد مشعع-مستضد غير مشعع.

4- اظافة الضد الثاني Secondary antibody الذي يؤدي الى ترسيب معقدات الضد-المستضد.

5-يكون الناتج النهائي هو معقد مكون من (الضد الثاني حامل على سطحه الذد الاول الذي بدوره حامل للمستضدات المشععة وغي المشععة) وبالاظافة الى ذلك وجود مستضدات مشععة وغير مشععة حرة Free antigens شكل (11-12).



شكل (11-12) التقدير المناعي الشعاعي Radioimmunoassay

اسئلة الفصل الحادي عشر

اجب عما يلي :-

1- اذكر اهم تطبيقات اختبار التلازن؟

2- ما فائدة جزيئات اللاتكس في اختبار التلازن غير المباشر؟

3- ما الفرق بين الاختبارات النوعية والاختبارات الكمية؟

4- ما الفرق بين المصل والبلازما؟

5- في اختبار تثبيت المتمم يستعمل كريات الدم الحمراء للمواشي ما الغرض من ذلك؟

6- وضح النتيجة الموجبة والسالبة لاختبار تثبيت المتمم؟

7- ما الفرق بين تقنية الاليزا المباشرة وغير المباشرة؟

8- ما الغرض من اظافة الانزيم والمادة الاساس في طريقة عمل الاليزا؟

9- ما الفائدة من اجراء عملية الغسل في خطوات عمل تقنية الاليزا؟

10- ما الفرق بين التفلور المناعي المباشر وغير المباشر وايهما اكثر دقة في العمل؟

11- ماذا يعني (RAST)؟

12- ماذا يقصد بمنطقة التوازن في اختبارات الترسيب؟

الفصل الثاني عشر

تعاريف اساسية في علم المناعة

Basic definitions in immunelogy

تعاريف اساسية في علم المناعة

مجاميع الدم ABO

وهي جزيئات كاربوهيدراتية موجودة على سطح كريات الدم الحمراء. تتكون مجاميع الدم من ثلاث اليلات وهي (A,B,O) . ان الاليلين (A,B) ينتج انزيم Glycosyl Transferase المتخصص لل N-Acetylglocoseamine وكذلك سكر الكالاكتوز على التوالي، بينما الاليل (O) يعجز عن انتاج انزيميات وظيفية Functional enzymes.

متلازمة نقصان المناعة المكتسب (الايدز) Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)

وهي متلازمة خطرة والتي غالبا تصيب الانسان من خلال الفيروسات المتردية الذي يصيب الخلايا التائية T cells والبالعات الكبيرة Macrophages. تعتبر هذه المتلازمة وبائية شائعة الانتشار.

الخلايا اللمفاوية المنشطة Activated Lymphocytes

وهي خلايا دم بيضاء غير حبيبية يتم تحفيزها بواسطة المستضدات او بواسطة الحركيات الخلوية التي غاليا تزداد في الحجم ، هذه الظاهرة تعرف بالتحول الانفجاري Blast Transformation ، اذ تسبب هذه الظاهرة تجنيد الخلايا اللمفاوية Lymphocytes للقيام بوظائفها مثل افراز الحركيات الخلوية.

الخلايا البلعمية المنشطة Activated Phagocytes

هذه الخلايا مثل البالعات الكبيرة Macrophages والخلايا المتغصنة Dendritic cells تسبب زيادة الفعالية البلعمية وزيادة الاستجابة الى اشارات الحركيات الخلوية الناتجة من قبل اللمفاويات المنشطة او في الاستجابة الى الجزيئات المترافقة للمرض.

التنشيط Activation

وهي عملية تحويل الخلايا من الحالة الساكنة Stable state الى الحالة الفعالة Active state. مثل الجزيئات التي تتحول من الحالة غير الفعالة انزيميا الى الحالة الفعالة انزيميا.

المناعة الطبيعية Innate Immunity

وهي المناعة الموجودة بصورة طبيعية في الجسم.

المناعة المكتسبة Acquired Immunity

وهي المناعة التي يتم اكتسابها عن طريق الاصابات Infections بواسطة الممرضات Pathogens او عن طريق التمنيع Immunozation.

المساعدات Adjuvants

وهي اي مادة غريبة تحقن مع المستضدات لتحفيز الغرابة المناعية Immunoforeignesis.

الالفة Affinity

وهي تقدير ديناميكي حراري للارتباطات غير التساهمية بين اثنين من الجزيئات ، عادة ارتباط الضد مع المحددات المستضدية.

Agammaglubenemia

وتعني نقصان شديد او غياب واحد او اكثر من الكلوبيولينات المناعية.

التلازن Agglutination

وهي عملية ارتباط الضد مع المستضد عن طريق تكوين جسور بينهما وينتج عنه اجسام متراكمة (ضد مع مستضد). يتم استخدام هذه الطريقة للتحديد السريع لمجاميع الدم ABO.

الاليرجين Allergen

وهو المستضد المسبب للحساسية.

الحساسية Sensitivity

وهي عملية استجابة الجهاز المناعي الى المستضد المسبب للحساسية (الاليرجين).

الطعم المثلي Allograft

الانسجة المنقولة بين الافراد غير متماثلين وراثيا ولكن هم من نفس النوع وكذلك يسمى Homograft.

المسار البديل للمتمم Alternative Complement Pathway

وهو احد مسارات المتتم المناعي الثلاث. هذا المسار يحدث عندما يرتبط جزيئات المايكروب الى العامل (B) وبروتينات (C3).

الاستجابة الاذكارية Anamnestic Response

وهي الاستجابة المشابهة الى ذاكرة الاستجابة المناعية.

Anaphylatoxin

وهي جزيئات صغيرة تسبب تحرير جسيمات الخلايا الصارمة Mast cells.

الاهمال Angry

وتعني عدم الاستجابة Unresponse المناعية الى المستضد.

الضد Antibody

وهي جزيئات بروتينة سكرية قادرة على الارتباط بصورة متخصصة بالمواد الغريبة (المستضدات) وبالتالي ازالتها من الجسم.

السمية الخلوية المعتمدة على الضد (ADCC)

وتعني قدرة الخلايا غير الحساسة (مثل خلايا من حيوانات غير ممنعة) على تحليل الخلايا الاخرى التي تكون مغطاة بجزيئات الضد.

المستضد Antigen

وهي جزيئات او جزء من الجزيئة يتم تمييزها من قبل الجهاز المناعي. يعتبر المستضد الموقع الهدف للاستجابة المناعية. يكون المستضد مكون من عدد من المحددات المستضدية Epitopes.

موقع ارتباط المستضد Antigen binding site

وهو جزء من الضد يرتبط مع المحدد المستضدي الموجود على المستضد، يكون موقع ارتباط المستضد في منطقة (FAB) لجزيئة الجسم المضاد.

تقديم المستضد Antigen Presentation

وهي عملية عرض الببتيدات المستضدية التي ترتبط الى الصنف الاول او الثاني من معقد التطابق النسيجي على سطح الخلايا العارضة للمستضد (البالعات الكبيرة، الخلايا التشجرية والخلايا البائية). ان الخلايا اللمفاوية التائية تميز المستضد بهذا الاسلوب، اما الخلايا البائية فلا تميز المستضد المميز بهذه الطريقة.

معالجة المستضد Antigen Processing

وهي عملية تحليل المستضدات بواسطة انزيمات داخل خلوية والتي تظهر قبل مرحلة تقديم المستضد الى الخلايا العارضة للمستضد (البالعات الكبيرة، الخلايا التشجرية والخلايا البائية).

المحدد المستضدي Epitopes

وهي وحدات صـــغيرة موجودة على المســتضــد يتم تمييزها من قبل الجهاز المناعي، حيث ترتبط المحددات المستضدية Epitopes مع Paratopes الموجود على تركيب الاضداد.

الغرابة المناعية Immunoforeignesis

وهي صفة للمادة التي تسمح لها بالتفاعل مع الضد او المستضد الخاص بها، لكن ليس من الظروري ان ينتج استجابة مناعية مقارنة بالامينوجين Immunogen الذي بدوره يؤدي الى احداث استجابة مناعية.

مضادات السموم Antitoxins

وهي اضداد وقائية التي لها دور فعال في تثبيط البروتينات البكتيرية السامة.

الموت المبرمج Apoptosis

وهي الحالة التي تحدث نتيجة تتابع ســلســلة من الاحداث والتي تتضــمن تقطيع المادة الوراثية (DNA)، التكثيف النووي وتحليل الغشاء البلازمي مما يؤدي الى موت الخلية.

تفاعل ارثوس Arthus Reaction

هو تفاعل مناعي موضعي يتوسطه معقدات الضد- المستضد. يحدث هذا التفاعل في الاصابات الوعائية Vascular infections، النزف Bleeding والالتهاب الحاد Acute inflammation.

فرط الحساسية الوراثية Atopy

وهي حالة وراثية غير طبيعية لتفاعلات فرط الحساسية، تميز من استجابات فرط الحساسية بوجودها في الافراد الاصحاء.

المناعة الذاتية Autoimmunity

وهي الاستجابة المناعية التي تحدث ضد الخلايا ، الانسجة والاعضاء الذاتية.

B1 Cell

وهي احد انواع الخلايا البائية التي يمكن ملاحظتها غاليا في التجاويف القلبية والبريتونية.

B2 Cell

وهو الشكل السائد للخلاي البائية.

بروتينات جونس-بينس Bence-Jones Protein

وهي بروتينات موجودة في الادرار تتالف من السلاسل الخفيفة للكلوبيولينات المناعية او اجزائها. ان سبب وجود هذه البروتينات في الادرار بسبب وجود ورم خبيث في احد الخلايا اللمفاوية او الخلايا البلازمية (سرطان الجلد المتعدد).

B_2-Microglobulin

وهي سلسلة ببتيدية حجمه 12.000 دالتون. تحتوي هذه البروتينات تتابع من احماض امينية يظهر متماثل مع حقل السلسلة الثقيلة للجلوبيولين المناعي. هذه البروتينات موجودة متوافقة مع جزيئات معقد التوافق النسيجي MHC على سطوح الخلايا.

الكاسبيسات Caspases

وهي بروتينات السستائين الداخل خلوية المتظمنة في مسارات الموت المبرمج Apoptosis.

الالتهام الداخلي Endocytosis

وهي عملية التهام او ابتلاع الحبيبات او الجزيئات الخارج الخلوية.

الترسيب Precipitation

وهي عملية ارتباط الضد Preciptin مع المستضد Preciptinogen مما يؤدي الى تكوين حلقة الترسيبPrecipitation Ring .

المستضد الجسماني Corpuscular Antigen

وهو المستضد الذ يشمل بصورة رئيسية اجزاء المايكروب (الحافظة، السوط والجدار الخلوي).

المستضد غير الجسماني Non - Corpuscular Antigen

وهو المستضد الذي يشمل نواتج المايكروب (السموم والبروتينات).

فحص تثبيت المتمم Complement Fixation Test (CFT)

وهو فحص مناعي طبيعي يستعمل لتحديد وجود اضداد خاصة او مستضدات خاصة في مصل المريض. يعتبر هذا الفحص من الفحوصات الواسعة في تشخيص الاصابات وخصوصا المايكروبات التي لا يتم تحديدها بواسطة الاساليب الزرعية.

التفلور المناعي Immunofloursence

وهي تقنية فعالة التي تستعمل الاضداد المتفلورة لتحديد المستضدات الهدف. هذه التقنية واسعة الانتشار في البحوث العلمية والمختبرات السريرية، حيث يستخدم في هذه التقنية المايكروسكوب المتفلور.

تقنية الممتز المناعي المرتبط بالانزيم ELISA

وهي تقنية كيموحيوية تستخدم بصورة رئيسية في علم المناعة لتحديد وجود الضد او المستضد في العينة. تستخدم هذه التقنية كاداة تشخيصية في الطب وعلم الامراض النباتية وبالاظافة الى فحص السيطرة النوعية في الصناعات.

الكلوبيولين المناعي Immunoglobulin

وهي اصناف متنوعة من كاما كلوبيولين التي تمتلك فعالية ضدية.

التمنيع Immunization

وهي عملية التي تتضمن زيادة كفاءة الجهاز المناعي في الدفاع وذلك عن طريق اعطاء المصول واللقاحات.

الحركيات الخلوي Cytokines

وهو مصطلح يصف اي اشارات ببتيدية تنتج من قبل الخلايا اللمفاوية او الوحيدة النشطة.

الجسيمات الحالة Lysosomes

وهي عضيات سايتوبلازمية موجودة في خلايا عديدة تكون محاطة بغشاء بروتيني دهني يحتوي على انزيمات متنوعة مثل الانزيمات الحالة Lysozymes. تلعب الجسيمات الحالة دور مهم في عملية الهظم الداخل خلوي.

البالعات الكبيرة Macrophage

وهي خلايا التهامية موجودة في الدم والانسجة. هذه الخلايا عندما توجد في الدم تعرف بالخلايا الوحيدة. تعمل هذه الخلايا على التهام المايكروبات وكذلك تعمل كخلية مقدمة للمستضد.

الخلايا الصارمة Mast Cell

وهي خلايا بيضـــاء حبيبية تتوســط التفاعلات التحللية. تحمل الخلايا الصـــارمة مســتقبلات (FC) المتخصـــصـــة للارتباط مع الضـــد (IgE). ان ارتباط الضـــد (IgE) الموجود على ســطح الخلايا الصارمة مع المستضدات يؤدي الى تحلل الخلايا وتحرير الهستامين.

الميتوجين Mitogen

وهي المادة التي تعمل على انتاج انقسـام خيطي في الخلايا اللمفاوية مسـببة التوالد غير المعتمد على امينوجين.

القيح Pus

وهو سائل ناتج من الالتهاب الحاوي على خلايا بيضاء.

البايروجينات **Pyrogens**

وهي مواد مشتقة من البكتريا (سموم داخلية)، اذ تسبب هذه المواد رفع درجة حرارة الفرد.

السم **Toxin**

وهي المادة السامة للخلايا والانسجة الجسمية.

مضاد السم Toxoid

وهي المادة التي تعمل على ازالة الفعالية السمية.

الدم **Blood**

وهو احد انسـجة جسـم الكائن الحي. يتالف هذا النسـيج من سـائل اصـفر فاتح يسـمى البلازما وخلايا (كريات الدم الحمراء ، كريات الدم البيضاء والصفيحات الدموية).

Buffy Coat

وهي طبقة كريات الدم البيضاء التي تتكون فوق طبقة كريات الدم الحمراء في عينة الدم الكامل.

الاعضاء اللمفاوية المركزية Central Lymphocytes Organ

وهي الانســجة اللمفاوية التي تعمل كمواقع لتمايز الخلايا اللمفاوية. ان الاعضـــاء اللمفاوية المركزية الموجودة في اللمفاويات هي التوثة (الخلايا التائية) ونخاع العظم (الخلايا البائية).

الحركيات الكيميائية Chemokine

وهي حركيات خلوية ذات وزن جزيئي قليل تحفز حركة وهجرة الخلايا اللمفاوية من جهاز الدوران الى الانسجة.

الجذب الكيميائي Chemotaxis

وهي عملية جذب الخلايا المناعية البلعمية الى الممرضات الغازية.

عناقيد التمايز CD

مصطلح يستعمل للتشخيص المصلي لجزيئات الخلايا اللمفاوية السطحية لتحديدها بواسطة الاضداد وحيدة او متعددة النسل.

الافراز Exudation

وهي عملية طرح البلازما الى النسيج.

Gammapathy

وهي اضطرابات غير طبيعية في الكلوبيولينات المناعية.

الورم الحبيبي Granuloma

وهو تراكم موضعي لكمية كبيرة من البالعات الكبيرة والتي غالبا تدمج لتكون خلايا عملاقة وبعض الاحيان تتضمن الخلايا اللمفاوية وخلايا البلازما.

داء غريفز Graves Disease

وهو من امراض المناعة الذاتية التي يكون فيها انتاج الاضداد ضد الغدة الدرقية محفزا افراز الهرمونات وزيادة افارز هرمونات بالغدة الدرقية Hyperthorodism.

التمنيع المتزايد Hyperimmunozation

تزايد الاستجابة المناعية وذلك بسبب اجراء عملية التمنيع لنفس المستضد.

فرط التنسج Hyperplasia

الزيادة الفيزيائية في حجم العضو او النسيج وذلك بسبب الزيادة في اعداد الخلايا.

(ICAM)

جزيئات تستعمل لربط الكريات البيضاء الى الخلايا الاخرى مثل الخلايا المقدمة للمستضد والخلايا البطانية.

الخلايا الالتهابية Inflammatory Cells

الخلايا اللمفاوية التائية (المساعدة الاولى والسمية) والوحيدات او البالعات الكبيرة التي تتوسط الاستجابة الالتهابية.

الخلايا النواءة Megakaryocyte

وهي خلايا عملاقة كبيرة متعددة النوى تنشا من نخاع العظم، تعمل هذه الخلايا العملاقة على تكوين الصفيحات الدموية.

التنخر Necrosis

موت الخلايا او النسيج بواسطة اصابة فيزيائية او كيميائية.

الاختيار السلبي Negative Selection

ازالة الخلايا التائية التي تميز الخلايا والانسجة الذاتية.

الاصابات الانتهازية Opportunistic Infections

وهي الاصابات التي تحدث بواسط الاحياء المجهرية في الاشخاص غير مؤهلين مناعيا.

بيرفورينات Perforins

بروتينات تحلل خلوي تنتج بواسطة الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا السامة خلويا. تلعب هذه البروتينات دور مهم في القتل المتوسط الخلايا.

الابتلاع Pincocytosis

هظم المواد المذابة بواسطة الخلايا الهاضمة.

عامل تنشيط الصفيحات الدموية PAF

وهي مواد متحررة مناعيا لها القدرة على تجميع وفقدان حبيبات الصفيحات الدموية.

Pre-B Cell

وهي خلايا غير ناضجة تتطور لتصبح ناضجة. تختلف هذه الخلايا عن الخلايا البائية وذلك من خلال تعبيرها الكلوبيولين المناعي فقط في سايتوبلازمها.

الجسيمات البروتينة Proteasome

وهو معقد بروتيني كبير يلعب دور مهم في تحليل البروتينات الداخل خلوية.

عامل التنخر الورمي الفا TNF-a

وهو مركب خلوي ينتج بواسطة البالعات الكبيرة والخلايا اللمفاوية التائية ويكون ذو وظائف عديدة.

المصادر

References

المصادر العربية

1. **بلاج، صباح وعبد الرحمن، غسان. (2005).** اساسيات علم المناعة. الطبعة الاولى. كلية العلوم، جامعة حلب.
2. **الحديدي، سيد. (2004).** علم المناعة والمصليات. الطبعة الثانية. شعاع للنشر والعلوم. سوريا، حلب.
3. **عبد الله ، عبد الله طاهر ، (2012).** تبسيط علم المناعة . الطبعة الاولى . جامعة حضرموت .

المصادر الاجنبية

1. **Abbas , A . K . ; Lichtman , A.H. and Pillai ,S. (2010) .** Cellular and Molecular Immunology . 6th ed . philadelphia : Elsevier United states .pp: 545
2. **Abdul-Ghaffar, M. (2003).** Innate (Non-specific) Immunity، Course: Medical Microbiology.
3. **Abdul-Ghaffar, M. (2003).** Tolerance and Autoimmunity, Course: Medical Microbiology.
4. **Ahmed , R. and Rousse, B. T. (2006).** Immunological memory. Immunol. Rev. 211. Pp :5–337.

5. **AL-khayate, M. H.(2009).** The unified medical dictionary .4th. Beirut, Lebnon.
6. **Danovitch, G. (2005).** Handbook of Kidney Transplantation. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
7. **Doan, Thao (2007).** Lippincott's Illustrated Reviews: Immunology. 1st edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins.
8. **Levinson, W. (2010).** Review of Medical Microbiology and Immunology. 11th edition. USA: McGraw-Hill.
9. **Mayer, M. (2003).** Immunoglobulins : Structure & Function I & II, Course: Medical Microbiology.
10. **Sompayrac, L. (2012).** How the Immune System Works. 4 edition. UK: Wiley-Blackwell.
11. **Zabriskie, J., B. (2008).** Essential Clinical Immunology. 1st edition. Cambridge University Press. Cambridge - America - New York.

تم وبحمده تعالى

رقم الإيداع في دار الكتب والوثائق الوطنية ببغداد (٤٨٤) لسنة (٢٠١٨م)