

مدخل الى علم المناعة

- المناعة الفطرية و المكتسبة -

إن قدرة الجسم على مقاومة العوامل المرضية المختلفة الموجودة في المحيط ترتبط بقدرة وسلامة الجهاز المناعي الموجود في الجسم والذي يعمل بشكل موزون ومتجانس على تأمين الدفاعات اللازمة ضد هذه العوامل التي لا تكون دائما خارجية المنشأ ولكن قد تكون داخلية المنشأ كالخلايا الورمية. ولا يقتصر دور الجهاز المناعي فقط على تأمين الحماية للجسم بل يمكن أن يكون سببا مباشرا في إحداث الضرر للجسم كما في حالات فرط الحساسية ورفض الطعوم و أمراض المناعة الذاتية.

توجد الدفاعات المناعية على مستوى أعضاء وأنسجة الجسم كافة لكن هناك أعضاء أساسية تساهم في تشكيل

عناصر الجهاز المناعي هي:

الاستجابة المناعية:

مواجهة العامل الغريب الداخل إلى الجسم:

عند دخول العامل الممرض إلى الجسم يواجه في المرحلة الأولى مجموعة من الحواجز الغير نوعية ذات طبيعة مختلفة ميكانيكية أو كيميائية أو بيولوجية تساهم في إعاقة دخول العامل الممرض أو حتى القضاء عليه على مستوى خارجي نذكر من هذه الحواجز:

- الطبقة القرنية في الجلد التي تعيق دخول العوامل المرضية

- الحموض الدسمة في الجلد تساهم في تثبيط نمو العوامل المرضية

- الليزوزيم الموجود في الدمع والأنزيمات الموجودة في اللعاب تساعد في القضاء على الجراثيم وتفكيك جدارها

- حركة الأهداب التنفسية التي تدفع المخاط المغلف للطبقة الظهارية للأعلى تحمي الجهاز التنفسي من الانتانات

- PH الحامضي في المعدة والطريق البولي التناسلي

- الفلورة الطبيعية في الكولون تثبط نمو المستعمرات الممرضة

كل عامل ممرض يتمكن من اجتياز حواجز الدفاع الأولية، يواجه أحد نوعين من الاستجابة المناعية للجسم أو كلاهما:

الاستجابة المناعية المكتسبة والاستجابة المناعية الفطرية.

تتضمن أي استجابة مناعية أولاً تمييز العامل الممرض أو المادة الغريبة ثم في مرحلة ثانية الارتكاس لاستئصالها . إن

مكان الإلتان وطبيعة العامل الممرض وطريقة دخوله تحدد لدرجة كبيرة شكل الاستجابة المناعية الممرضة.

الجهاز المناعي الفطري (لا نوعي) (NON- SPECIFIC (INNATE): يضم عناصر خلطية (بروتينات المتممة)، وخلوية:

الخلايا الالتهابية و البالعات و الخلايا القاتلة الطبيعية (NK Cell). تتميز الاستجابة المناعية الفطرية بكونها غير نوعية،

بدون ذاكرة مناعية، وهي تعطي نفس ردة الفعل المناعية لكل أنواع العوامل الممرضة (غير معتمدة على المستضد)، و

تكون الاستجابة سريعة وثابتة ولا تتحسن مع كل تعرّض. يستعمل الجهاز المناعي الفطري جزيئات بروتينية مرمزة

موجودة على سطوح العديد من الخلايا وتعرف بمستقبلات التعرف على النمط Pattern Recognition Receptor

(PRRs) تقوم هذه المستقبلات باستشعار اشارات الخطر والتعرف على البنى الجزيئية العامة للعامل الممرض Pattern

associated molecular pattern (PAMPs) التي تساعد على تفعيل وإنضاج خلايا الجهاز الفطري ليستجيب تجاه

المستضدات الغريبة.

الجهاز المناعي المكتسب أو التلاؤمي (نوعي) (SPECIFIC (AQUARID): يضم هذا الجهاز عناصر خلطية (الأضداد)، و

عناصر خلوية (الخلايا للمقاوية T&B). يؤدي تفعيل الجهاز المناعي المكتسب الى نوعين من الاستجابة المناعية : الخلطية

و الخلوية. تتأسس الاستجابة المناعية المكتسبة عند تعرّف الخلايا المذكورة (T&B) عبر مستقبلاتها النمطية على

المستضد النوعي المقدم. يشارك في تحضير الاستجابة المناعية هنا مجموعة من الخلايا المقدمة للمستضد. تتميز هذه

الاستجابة بالنوعية وبوجود فترة تحضير (كمون) بين التعرض للمستضد و حصول الاستجابة القصوى. كما يؤدي

التعرض التالي للمستضد الى استجابات مناعية أكثر سرعة وقوة (ذاكرة مناعية).

يتم تنظيم العمل بين الاستجابتين الفطرية و المكتسبة (التلاؤمية) بواسطة السيتوكينات .

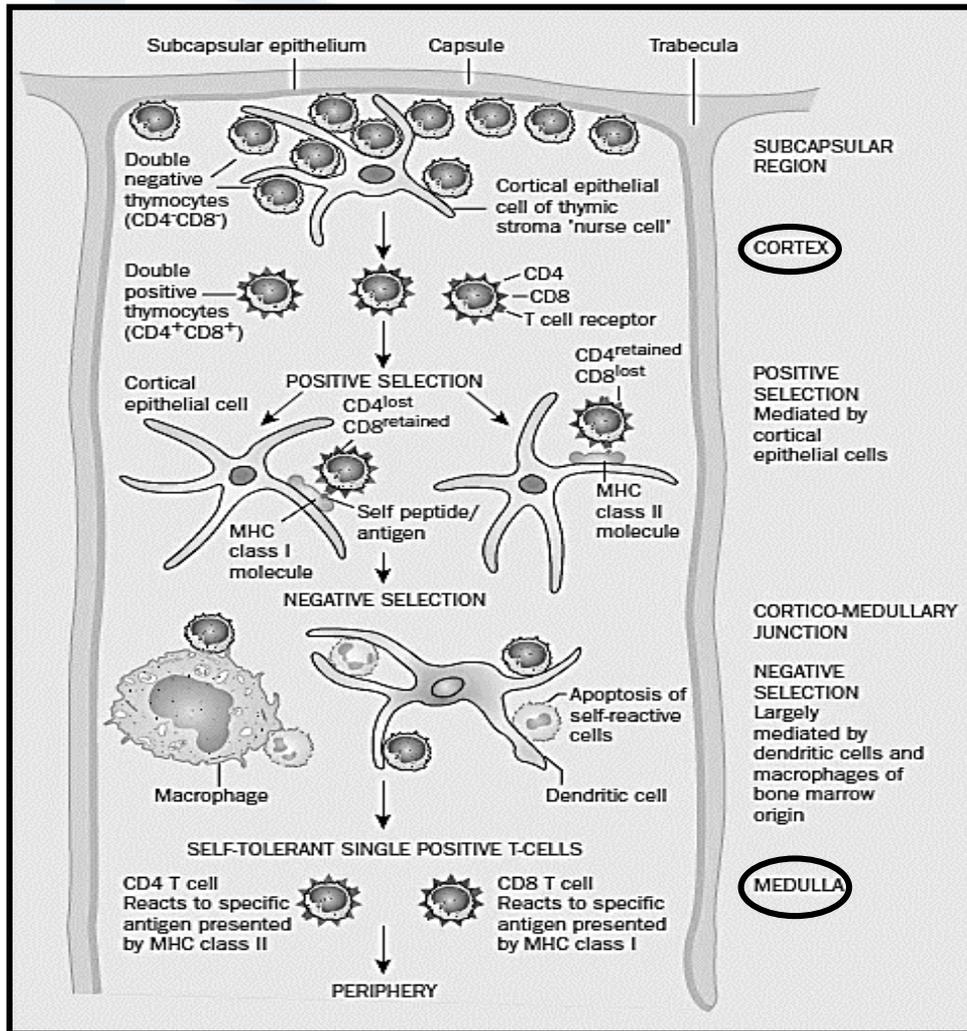
	المناعة غير النوعية (الفطرية) NON-SPECIFIC IMMUNOLOGY (INNATE)	المناعة النوعية (المكتسبة) SPECIFIC IMMUNOLOGY (ACQUIRED)
<u>عناصر خلطية:</u> (HUMORAL)	المتمة (COMPLEMENT SYSTEM) يتوكينات (C Y T O K I N E)	الأضداد (ANTI BODIES)
<u>عناصر خلوية:</u> (CELLULAR)	- البالعات الكبيرة Macrophages - الوحيدات Monocytes - الخلايا الالتهابية Inflammatory Cells: (المعتدلات-الحامضات-الأسس) - الخلايا القاتلة الطبيعية NK Cells	اللمفاويات التائية: (T-Lymphocytes) اللمفاويات البائية: (B-Lymphocytes)

الأعضاء المكونة للجهاز المناعي: (Organs of the immune system):

● أعضاء لمفاوية أولية:

- نقي العظم (Bone marrow): تتشكل الخلايا الجذعية في نقي العظم وهي تنقسم وتتمايز معطية الأرومات اللمفاوية والنقوية التي تنحدر عنها خلايا الجهاز المناعي المختلفة. تتم في النقي عملية نضج الخلايا اللمفاوية B, بينما تهاجر منه الخلايا اللمفاوية T إلى التيموس.

- التيموس (Thymus): وهو عضو مسطح ثنائي الفص موضع فوق القلب تتم فيه عملية تطور و نضوج الخلايا اللمفاوية T . تهاجر الخلايا التائية (Thymocytes) من النقي وتدخل التيموس عبر الوريدات البطانية العالية (ما بعد الشعيرية) والمسماة High Endothelial Vanule. القسم الخارجي من التيموس وهو القشر (Cortex) يتميز باحتوائه على



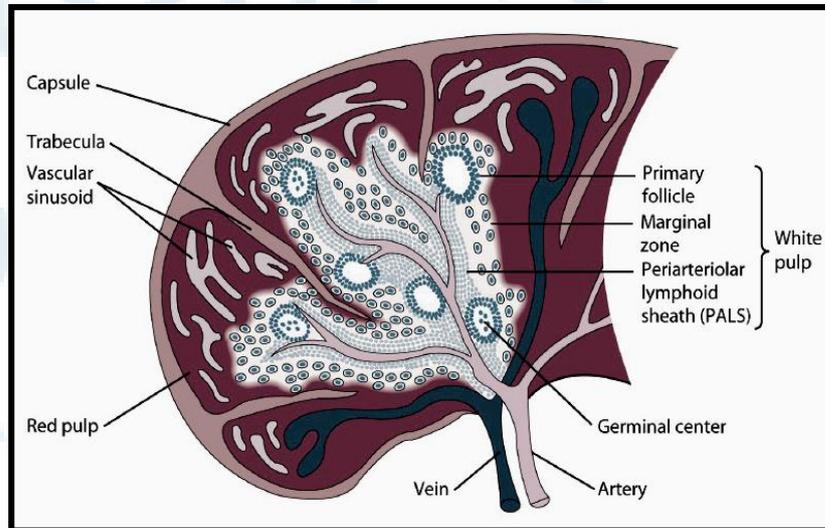
تراكيز عالية من الخلايا التائية غير الناضجة. أما في القسم الداخلي (اللُب Medulla) فيحتوي على خلايا ظهارية و خلايا متغصنة وبالعات كبيرة بالإضافة لتركيز اقل من الخلايا التائية.

تنتقل الخلايا التائية من حالة السلبية المضاعفة للواسمات السطحية (CD8⁻ CD4⁻) الى حالة الايجابية المضاعفة للواسمات قبل أن تتخلى عن أحدها وذلك اعتمادا نوع جزيئات MHC المميزة على سطح الخلايا العارضة للمستضد. إضافة إلى تطور الخلايا التائية واكتسابها لمستقبلاتها نوعية (TCRs) , تتم في التيموس عملية انتقاء لهذه الخلايا بحيث

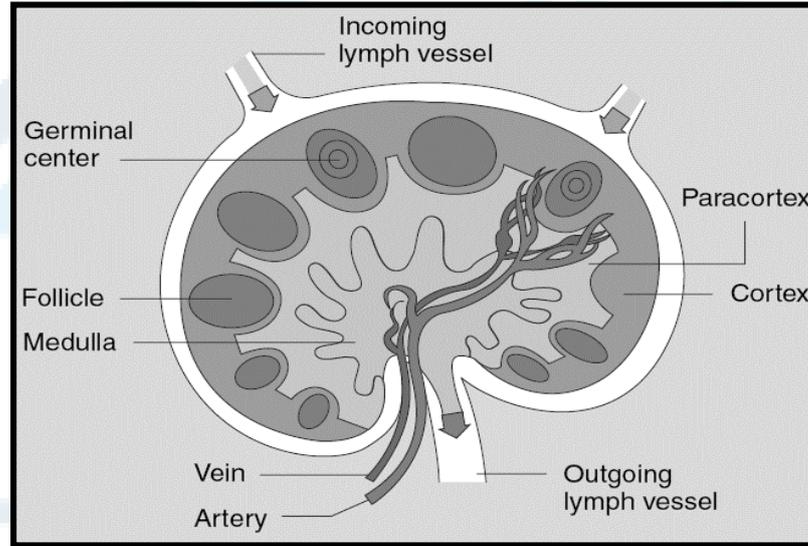
يتم في الانتقاء الايجابي (Positive selection): اختيار الخلايا التائية التي لا ترتبط بشدة إلى المستضدات الذاتية المقدمة ويسمح لها بالعبور إلى الدوران. أما الخلايا التائية التي تميز المستضدات الذاتية المقدمة بألفة شديدة فتخضع للانتقاء السلبي Negative selection الذي ينتهي بها إلى الاستماتة الخلوية Apoptosis . تضرر الغدة التيموسية تدريجيا مع تقدم العمر ويتناقص نتيجة لذلك دورها في الوظيفة المناعية.

• أعضاء لمفاوية ثانوية:

- **الطحال (Spleen):** يقوم بالتقاط الأجسام الغريبة الجائلة في الدوران الدموي وله دور أساسي في تحضير الاستجابة المناعية ضد الانتانات الجهازية. يحاط الطحال بمحفظة (Capsule) يمتد منها دعامات للداخل تقسم الطحال إلى حجيرات. يميز ضمن الطحال نوعين من الأنسجة هما اللب الأبيض و اللب الأحمر. اللب الأحمر وهو غني بالبالعات و الكريات الحمر تقوم فيه البالعات بتنقية الدم من المستضدات الغريبة و الكريات الحمراء الكهله. أما اللب الأبيض فهو يحيط بتشعبات الشريان الطحالي ويشكل غمد لمفاوي حول الشريان (PALS) غني بالخلايا التائية T. تلتصق الجريبات للمفاوية الأولية إلى الغمد وتكون غنية بالخلايا للمفاوية B , أما المنطقة الهامشية (Marginal zone) التي تنتهي عندها فروع الشريان الطحالي فهي غنية بالخلايا البالعة بالإضافة للمفاويات. تقوم الخلايا المتغصنة في المنطقة الهامشية بالتقاط المستضدات الغريبة في الدم وتحملها إلى الغمد حيث يتم هناك تفعيل الخلايا للمفاوية (T&B) بعد تماسها مع المستضدات.



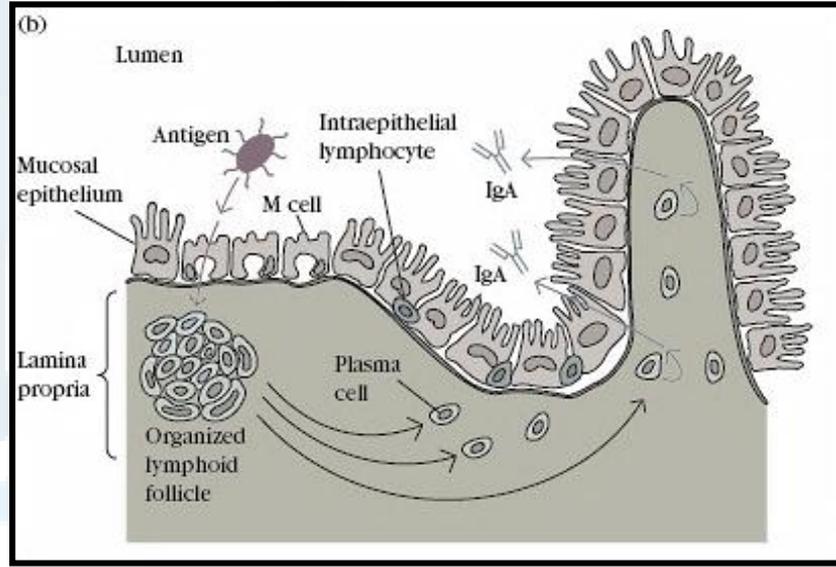
- العقد اللمفاوية (Lymph nodes): وهي تشكيلات لمفاوية ذات محفظة, يتم فيها تجهيز الاستجابة المناعية ضد المستضدات الغريبة القادمة عبر اللمف من الأنسجة. تحتوي الطبقة الخارجية من العقدة و المسماة القشر (Cortex) على اللمفاويات (ويغلب عليها النوع B) و خلايا بالعة بالإضافة للخلايا المتغصنة الجريبية. تتوضع اللمفاويات ضمن تشكيلات جريبية تسمى الجريبات الأولية Primary follicle. في الجريبات الأولية تكون الخلايا اللمفاوية B صغيرة وغير مفعلة وبعد التنبيه المستضدي تتحول الجريبات الأولية إلى جريبات ثانوية أكبر حجما تحتوي العديد من الخلايا اللمفاوية الكبيرة المنقسمة و الخلايا البلاسمية و التي تشكل ضمن الجريب مايسى بالمركز المنتش Germinal center. أسفل القشر توجد منطقة نظير القشر (Paracortex) وهي غنية باللمفاويات T و الخلايا المتغصنة النسيجية. أما المنطقة الداخلية من بناء العقدة (اللب Medulla) فهي غنية بالخلايا اللمفاوية وخصوصا



الخلايا البلاسمية المفرزة للأضداد. تتم في منطقة نظير القشر عملية تفعيل و تمايز الخلايا للمفاوية بعد تماسها مع المستضدات المقدمة إليها من قبل الخلايا العارضة للمستضد

-الأنسجة اللمفاوية المرافقة للمخاطيات Mucosal Associated Lymphoid Tissues:

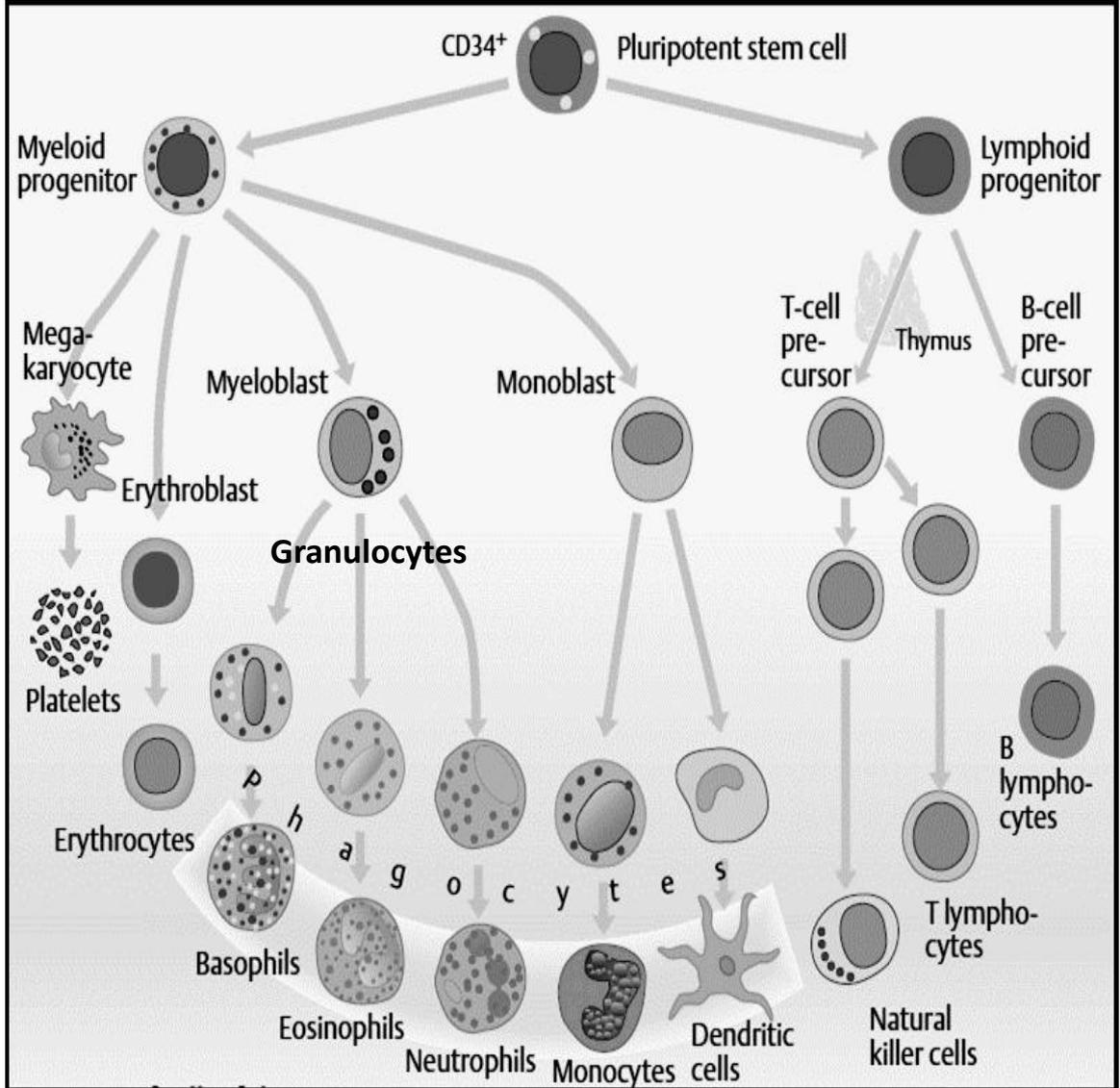
تمتلك الأغشية المخاطية الموجودة في جهاز التنفس و الهضم و كذلك الجهاز البولي مجموعة من الأنسجة اللمفاوية



التي يضم بناؤها و تكوينها خلايا لمفاوية حرة منتشرة ضمن طبقة الخلايا الظهارية للزغابات المعوية (بالنسبة للجهاز الهضمي) و ضمن الصفيحة المخصوصة Lamina propria التي تقع تحت طبقة الخلايا الظهارية بالإضافة إلى تشكيلات لمفاوية منظمة مثل لويحات باير Peyer's patches في الأمعاء , الزائدة الدودية Appendix , و اللوزات (Tonsils). تمتاز هذه الأنسجة بغناها بالخلايا للمفاوية و البلاسمية المفرزة للأضداد و تلعب دورا هاما في حماية المخاطيات عبر تنظيم الاستجابة المناعية تجاه العوامل الممرضة الغازية.

يمتاز الغشاء المخاطي بقدرته على التقاط العوامل الممرضة من اللمعة عبر خلايا خاصة ظهارية مسطحة لا تملك زغابات وتعرف بـ (M cell) تقوم بتسليم المستضدات إلى الخلايا العارضة للمستضد و الأجرية للمفاوية الموجودة في الأسفل و الغنية بالخلايا B و هذه الخلايا بدورها تتمايز إلى خلايا بلاسمية منتجة للأضداد (IgA) التي يمكنها المرور عبر الطبقة الظهارية إلى اللمعة لتؤمن الحماية الموضعية على مستوى الأغشية المخاطية.

خلايا الجهاز المناعي (cells of the immune system)



تنشأ جميع خلايا الجهاز المناعي من الخلايا الجذعية Stem cell في نقي العظام الذي يملك طريقتين رئيسيتين للتمايز (

(Two main lineages

الطريق اللمفاوي (lymphoid lineage): الذي يعطي الخلايا B & T Cell & NK Cell, حيث تكون الخلايا (B&T)

مسؤولة عن الاستجابة المناعية النوعية (التوافق مع المستضد), بينما تعمل NK بشكل غير نوعي.

الطريق النقوي (myeloid lineage): الذي يعطي المحيبتات, وحيدات النوى, البلاعم, البديينات , و الخلايا المتغصنة

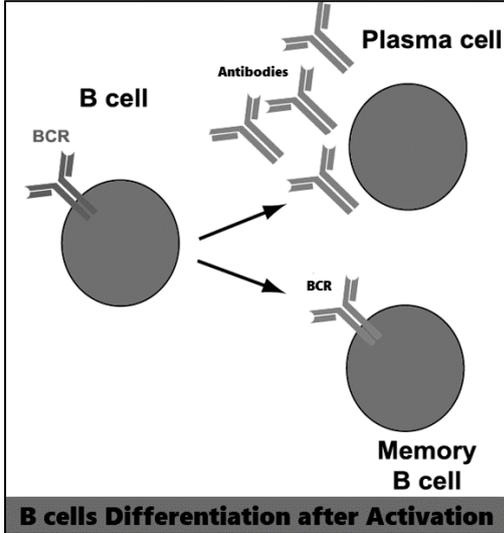
A- التمايز بالطريق اللمفاوي (lymphoid lineage):

يعطي هذا الطريق الخلايا اللمفاوية:

• الخلايا اللمفاوية: (Lymphocytes):

خلايا صغيرة تحوي على نواة وحيدة كبيرة , والسيتوبلازما قليلة, تشكل 20-40% من تعداد الكريات البيض (WBC) في الدم , مسؤولة عن الاستجابة المناعية النوعية (عدا NK Cell), غير قادرة على البلعمة, لا يمكن تمييزها عن بعضها شكلياً, بل يمكن تمييزها بوجود واسمات على سطحها تدعى عناقيد التمايز (CD) CLUSTER OF DIFFERENTIATION وتتضمن ما يلي:

• الخلايا اللمفية B:



تنشأ في نقي العظم عن الخلايا الجذعية ويتم نضجها فيه. يحدث خلال النضج في النقي إعادة ترتيب لجينات الغلوبولينات المناعية وظهور الواسمات السطحية للخلية B.

أهم واسماتها السطحية هي (CD19-CD20).

توجد الخلية B في الطحال في منطقة اللب الأبيض, أما في العقد اللمفاوية فهي تتوضع في منطقة القشر. تحمل الخلية B الجائلة في الدوران على سطحها الغلوبولينات الغشائية من نوع IgM (أو IgD) و

التي تلعب دور مستقبل (BCR) للمستضد على سطح الخلية البائية. تقوم الخلايا B بإفراز الغلوبولينات المناعية بعد تفعيلها.

• الخلايا اللمفية T:

تنضج في التيموس و تكتسب فيه واسماتها السطحية : (CD3/CD4⁺, CD3/CD8⁺)

تمتلك الخلية T على سطحها مستقبلات نوعيا (TCR) وهو مسؤول عن التعرف على المستضدات يشبه في بنائه الذراع الخارجي للغلوبولين الغشائي Ig. يترافق المستقبل السطحي TCR مع الواسم CD3 الذي يلعب دوراً في نقل الإشارة إلى داخل الخلية لكن لا علاقة له بالتوافق مع المستضد.

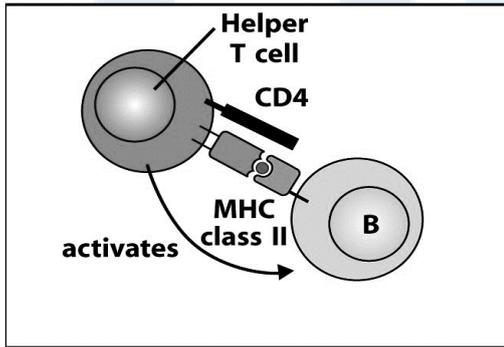
تتميز الخلايا التائية T إلى تحت مجموعات خلوية ومنها الخلايا T المساعدة والخلايا T السامة.

- الخلايا المساعدة T-Helper (T_H): تحمل على سطحها الواسم (CD4), وتتعرف على المستضدات المقدمة على

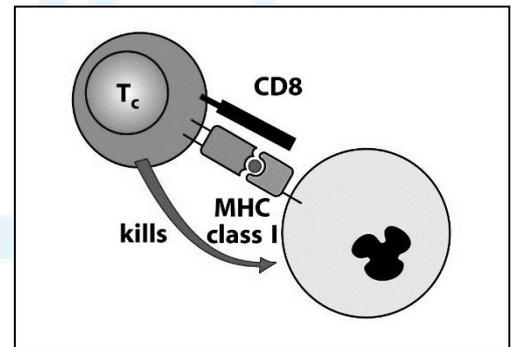
جزيء MHC II, تعتبر ناظماً للاستجابات الخلوية, عبر إفرازها للسيتوكينات المختلفة

- الخلايا السامة: T-Cytotoxic (T_c): تحمل على سطحها الواسم (CD8), وتتعرف على المستضدات المقدمة على

جزيء MHC I.



الخلية المساعدة T-Helper



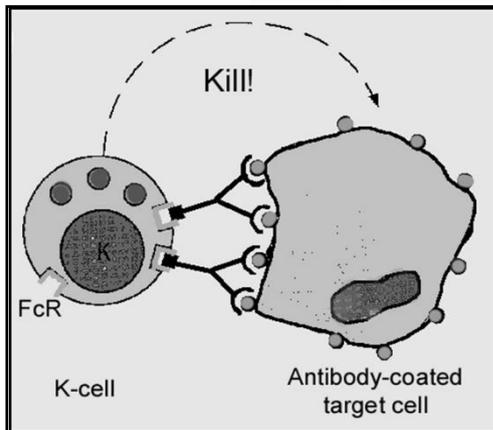
الخلية السامة: T-Cytotoxic

• الخلايا القاتلة الطبيعية (N.K) NATURAL KILLER CELLS:

هي خلايا لمفاوية سامة ضد أهداف متنوعة (خلايا سرطانية, خلايا مصابة بالفيروس), لا يتم نضجها في التيموس.

- لا تملك على سطحها مستقبلات نوعية للمستضدات (لا تملك المستقبل TCR أو المستقبل BCR)..

- تقوم بالتعرف على العوامل الممرضة بشكل غير نوعي أي بدون تعرف مسبق وهذا يجعلها تمتلك مدى واسع من الأهداف.



- تمتلك على سطحها مستقبل للجزء Fc من IgG , حيث تستطيع أن تقتل الخلايا الهدف بألية القتل الخلوي المعتمد على الأضداد (ADCC). كما تتميز بقدرتها الذاتية على قتل الخلايا التي لا تحمل (MHC) على سطحها كالخلايا الورمية أو بعض الخلايا المخموجة بالفيروس.

- أهم الواسمات السطحية هي: (CD56 , CD16)

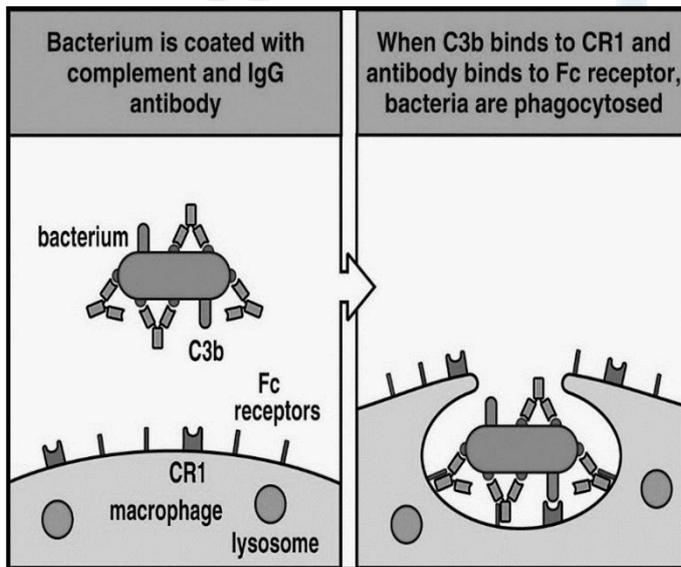
B-التمايز بالطريق النقوي (MYELOID LINEAGE)

1- البالعات وحيدة النواة (Mononuclear Phagocytes)

تشكل الوحيدات (MONOCYTES) 5-8 % من الكريات البيض (WBC) تتواجد في الدوران و تدخل النسيج فتتمايز إلى بالعات كبيرة (Macrophages), تقوم البالعات الكبيرة بوظيفة البلعمة Phagocytosis وإفراز العديد من الوسائط المنحلة (السيتوكينات), كما تلعب دور مقدّم للمستضدات, أي تعرض أجزاء من المستضدات المبتلعة إلى الخلايا اللمفاوية المساعدة.

المستقبلات السطحية: مستقبل لمركبات المتممة (CR1) و مستقبل للجزء (Fc) من الأضداد.

ان تفعيل البلعمة يمكن أن يحدث أيضا بشكل غير مباشر وذلك عبر تمييز الخلايا البالعة لبروتينات منحلة ارتبطت إلى سطح العامل الممرض وتساهم في تعزيز البلعمة وتسمى هذه العملية بالطبي.



الطبي Oponisation:

هي عملية تغليف المستضد ببعض البروتينات (الطاهيات)

تمهيدا لابتلاعه. يمكن لهذه الطاهيات Oponins أن

تكون أجسام ضدية IgG أو من مركبات المتممة C3b التي

يتم التعرف عليها بواسطة مستقبلاتها الخاصة على سطح

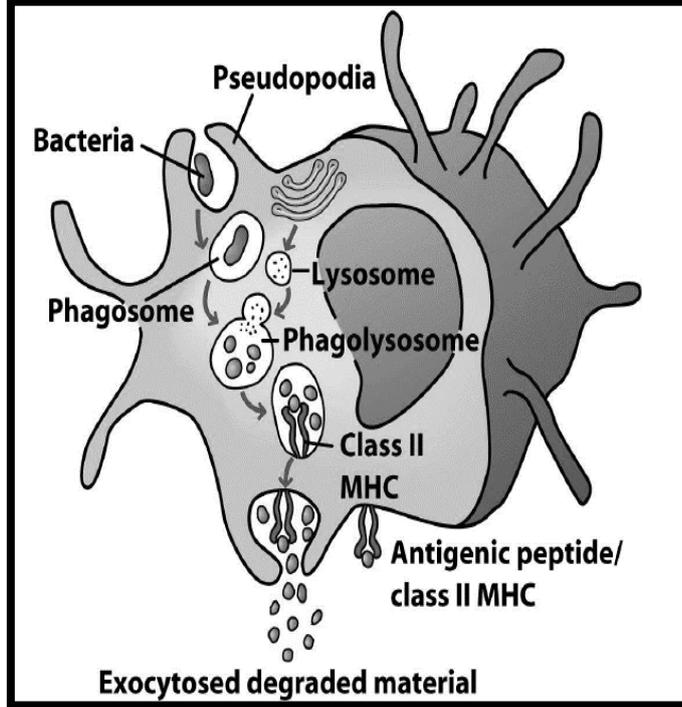
البالعات, كما يمكن لمركبات أخرى مثل بروتين الـ (CRP)

C-reactive protein او Mannos-binding lectin (MBL)

أن تقوم بهذا الدور.

البلعمة Phagocytosis :

هي عملية هضم وتحطيم جزيئات معينة أو مستضدات (كالجراثيم مثلا) بواسطة الخلايا البالعة. تبدأ عملية البلعمة، وهي أحد



أشكال الاندخال الخلوي (Endocytosis), بانجذاب الخلية البالعة الى العامل الممرض استجابة لعوامل متنوعة وعندما تحتك الخلية البالعة مع الجزيئة الهدف تقوم بتغليفها والإحاطة بها بواسطة استطلاات من غشاء الخلية (Pseudopodia).

بعد أن تغلف الخلية البالعة الجزيئة فان الغشاء المنغلف يضغط على الجزيئة ويحركها الى داخل سيتوبلاسما الخلية البالعة مشكلا فجوة أو ما يعرف بالجسيم البالع Phagosome. ثم تلتحم الجسيمات الحالة (Lysosomes) وهي أكياس انزيمية ضمن

السيتوبلاسما، مع الجسيم البالع لتشكل ما يعرف بالجسيم البالع الحال Phagolysosome. تهضم المادة المنغلقة داخل الجسيم البالع الحال بواسطة الانزيمات المحتواة داخل الجسيم الحال.

2- عديدات النوى أو المحبيبات: (GRANULOCYTES):

تتميز المحبيبات بنواتها المفصصة وبالحبيبات داخلها

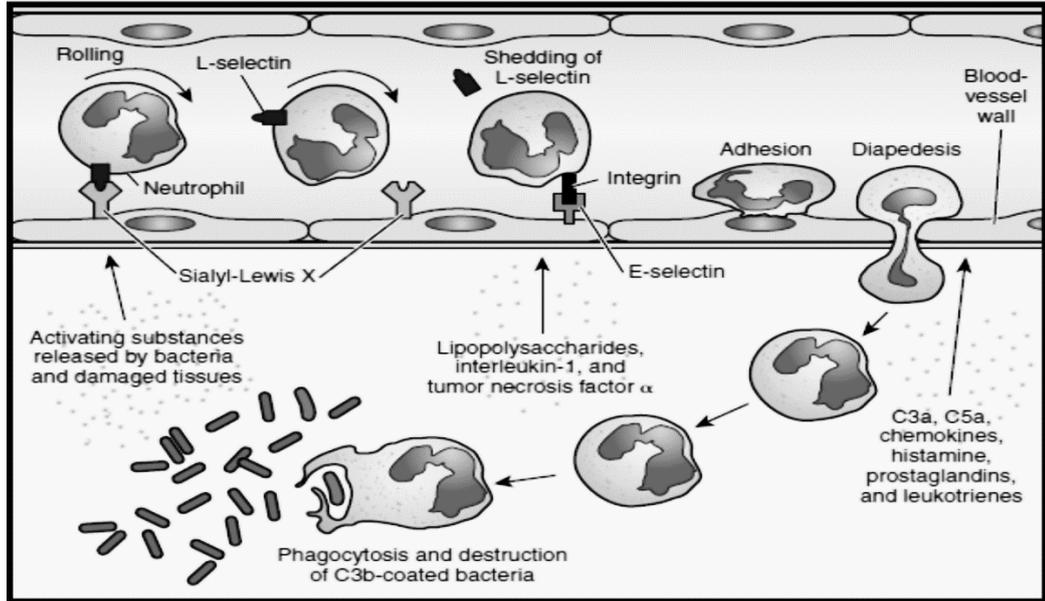
• المعتدلات: (NEUTROPHILES):

تشكل 50-70% من (WBC), وهي الخلايا الأولى التي تصل إلى منطقة الأذية حيث تقوم بعملية الهجرة (Migration) من الأوعية.

مستقبلاتها السطحية : تملك مستقبلات للمتممة (CR), و مستقبلات للجزء FC للأضداد.

تملك أنزيمات عديدة قاتلة للجراثيم (ليزوزيم, البيروكسيداز النقوي B, غلوكورونيداز, لاكتوفيرين), فهي خلايا بالعة وقاتلة لكنها لا تعرض المستضدات.

تستجيب المعتدلات لإشارات الجذب الكيماوي (Chemotaxis Signals), التي تتلقاها عبر وسائط بيولوجية مثل السيتوكينات و عوامل المتممة (C3a & C5a) والهيستامين المفرزة خلال عملية الالتهاب, و التي تساعد المعتدلات على الهجرة إلى مكان الأذية وقيامها بمهاجمة العامل الممرض.



* تغادر المعتدلات الأوعية الشعرية استجابة لوسائط التهابية عديدة وتبدأ أولاً بالاقتراب من الجدار الوعائي ثم التدحرج Rolling على طول الطبقة البطانية للأوعية بفعل الارتباط العكوس على البطانة الوعائية مع جزيئات التصاق خاصة (E-selectin) تظهر على سطح البطانة الوعائية بتأثير السيتوكينات المتحررة من منطقة الالتهاب والتي ترتبط إلى جزيئات سكرية (L-selectin) موافقة لها على سطح المعتدلات. ثم تبدأ المعتدلات بالالتصاق والالتصاق Adhesion على الجدار الوعائي عبر ارتباط الانتيجرين (وهو من بروتينات جزيئات الالتصاق على سطح المعتدلات) إلى جزيئات ICAM على بطانة الأوعية بمساعدة الشيموكين (من السيتوكينات الجاذبة), قبل أن تنسل Diapedesis من بين الخلايا البطانية إلى مكان الانتان.

• الحمضات: (EOSINOPHILES)

تشكل 1-3% من (WBC) تحوي كميات كثيفة من الحبيبات الحامضية, تتلون باللون البرتقالي/ الأحمر بالصبغ الحامضي الايوزيني. هي خلايا بالعة ضعيفة ولا تقوم بدور خلايا مقدمة للمستضدات تملك مستقبل للمتممة (مستقبل C3b), و مستقبل للجزء Fc من (IgE)

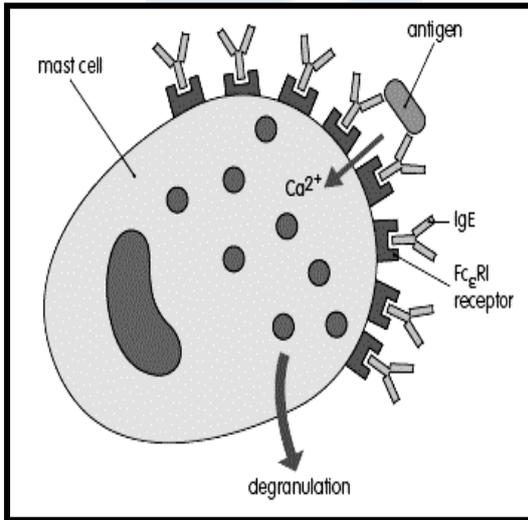
تعتبر أساسية في الاستجابة المناعية ضد الطفيليات, عندما ترتبط الحمضات بـ (IgE) على سطح الطفيلي, تحرر الخلية حبيباتها الحامضة التي تخرب غشاء الطفيلي بألية القتل المعتمد على الأضداد.

• **الأسسات: (BASOPHILES):**

تشكل أقل من 1% من (WBC) تحوي السيتوبلازما على حبيبات قاعدية تتلون ب أزرق الميتيلين تتواجد في تيار الدم فقط تمييزاً لها عن البدينات الموجودة في النسيج الضامة والمخاطية دورها الرئيسي يكمن في الاستجابة التحسسية.

تملك مستقبل لـ IgE (FceRs), الذي يربط IgE مع الخلايا الأسسة. عندما يرتبط IgE مع المستضدات المحسنة (Allergens) على سطح الخلايا الأسسة تتفعل وتحرر العديد من الوسائط الموجودة ضمن الحبيبات والمسؤولة عن الاستجابة التحسسية.

• **الخلايا البدينة: (MAST CELLS):**

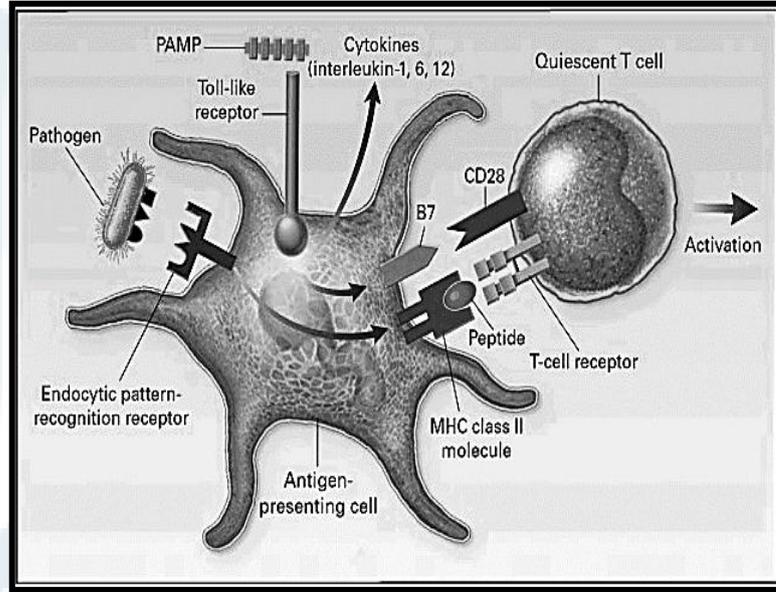


تتواجد في الأنسجة المختلفة (الجلد, النسيج الضام, الظهارة المخاطية), وهي مشابهة شكلياً ووظيفياً للأسسات. تلعب دوراً هاماً وأساسياً في الارتكاسات التحسسية. تمتلك حبيبات سيتوبلازمية كثيفة غنية بالعديد من الوسائط الالتهابية مثل الهيستامين, اللوكوترين, البروستاغلاندينات كما تنتج مجموعة من السيتوكينات (منها TNF α , IL-4, IL-13).

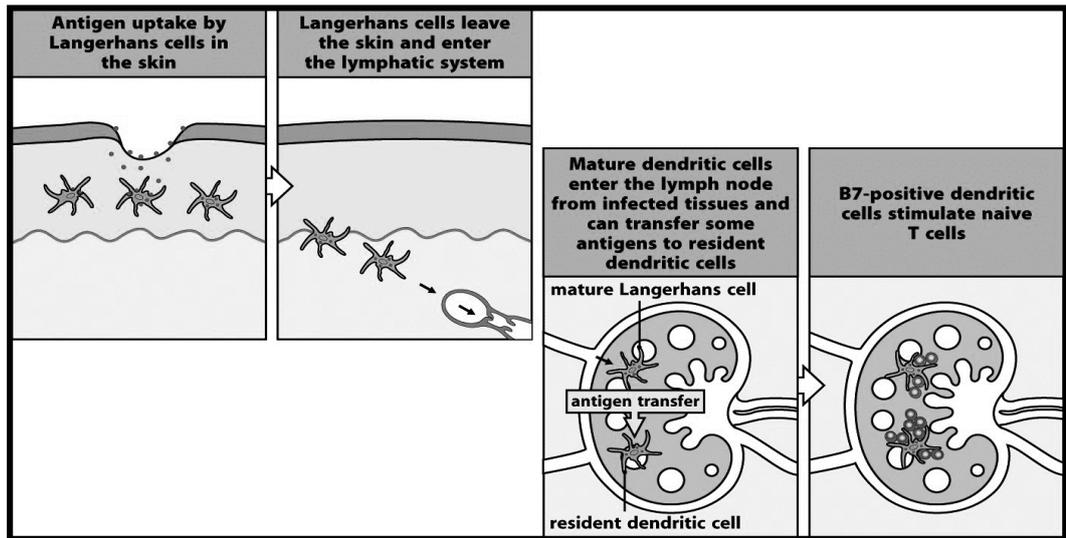
تملك مستقبل للجزء Fc من الجسم الضدي (IgE), وعند ارتباط المؤرج مع الجسم الضدي تتحرر وسائطها الالتهابية التي تساهم في زيادة النفوذية الوعائية وحدوث الاحمرار والاحتقان وغيرها من أعراض وعلامات الارتكاس التحسسي.

الخلايا التغصنية Dendritic Cell: هي خلايا تشتق من كل من السلالتين النقوية واللمفاوية وتتميز بقدرتها الاستثنائية على تقديم المستضد وحث الخلايا اللمفاوية من خلال استغلالها الغشائية المميزة والتعبير عن

مستويات مرتفعة من جزيئات MHCII و جزيئات التحريض المرافق (B7) و جزيئات الالتصاق على سطحها. ان الخلايا التغصنية غنية بمستقبلات المناعة الفطرية مثل مستقبلات التعرف على النمط recognition Pattern (TLR) Toll like receptor و (PRRs)receptors التي تمكها من الارتباط بطيف واسع من العوامل الممرضة، وهي من



خلال عملها هذا تقوم بدور محوري رابط بين الجهاز المناعي الفطري و الجهاز المناعي التلاؤمي. اذ تتواجد الخلايا التغصنية في أنسجة الجسم المختلفة (مثل خلايا Langerhans cells, interstitial dendritic cells) وتقوم بقبط المادة



الغريبة عند دخولها ثم تهاجر عبر الدوران اللمفاوي إلى العقد اللمفاوية الناحية، وهناك تقوم بتقديم الببتيدات المستضدية إلى الخلايا اللمفاوية.

جهاز المتممة

The Complement System

تقوم المتممة، كعنصر من المناعة الفطرية (غير النوعية) ، بدور هام في دفاع الجسم ضد الإنتانات. وهي يمكن أن تستجيب ضد العوامل الممرضة قبل أن تتطور المناعة المتكسبة.

يتألف جهاز المتممة من أكثر من 30 بروتين منحلّة (في البلازما أو السوائل الأخرى للجسم) أو مرتبطة بالأغشية (على خلايا الدم والأنسجة الأخرى)، وهي تتداخل مع بعضها عندما يتم تفعيل المتممة. بالإضافة لذلك هناك العديد من البروتينات التي تلعب دوراً إما كمستقبلات لبروتينات المتممة أو كبروتينات منظمة تسيطر على تنشيط المتممة وتحمي خلايا الجسم من أن تهاجم وتخرب من قبل المتممة.

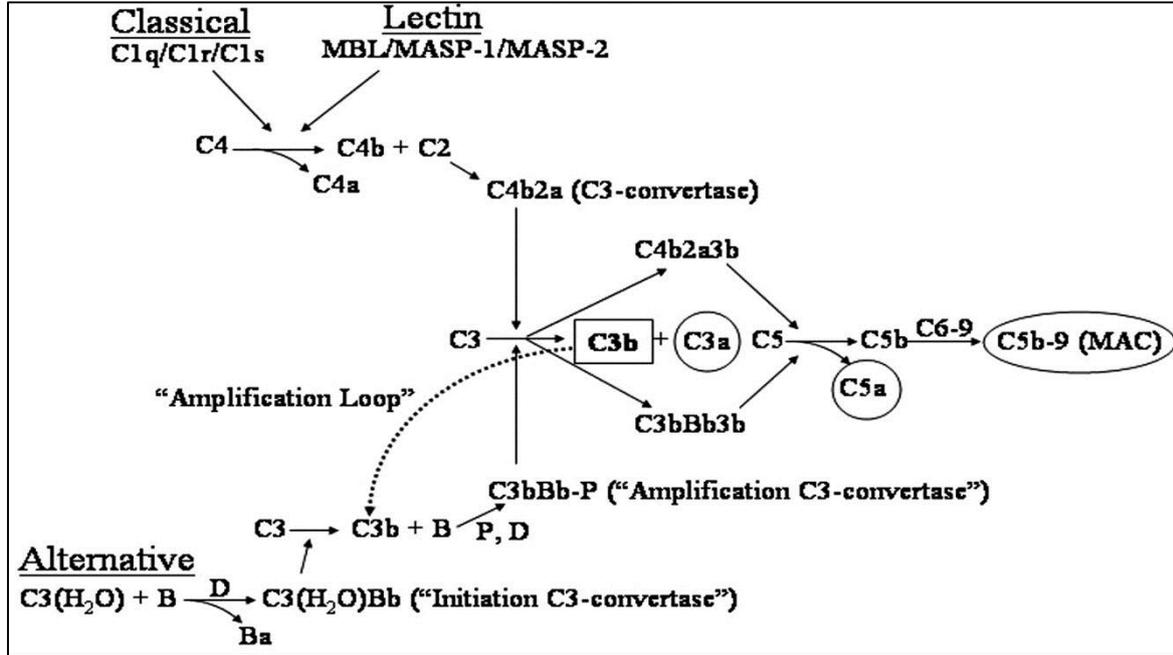
اصطناع المتممة:

يتم اصطناع معظم بروتينات المتممة في الكبد، لكن البالعات الكبيرة والعديد من الخلايا الأخرى تعتبر أيضاً مصادر لمختلف مركبات المتممة خصوصاً في أماكن الالتهاب والإنتانات. حيث أظهرت الدراسات وجود إنتاج موضعي (محلي) للمتممة وخصوصاً المركبات النهائية بشكل فعّال في حالات الالتهابات من قبل البالعات والصفائح.

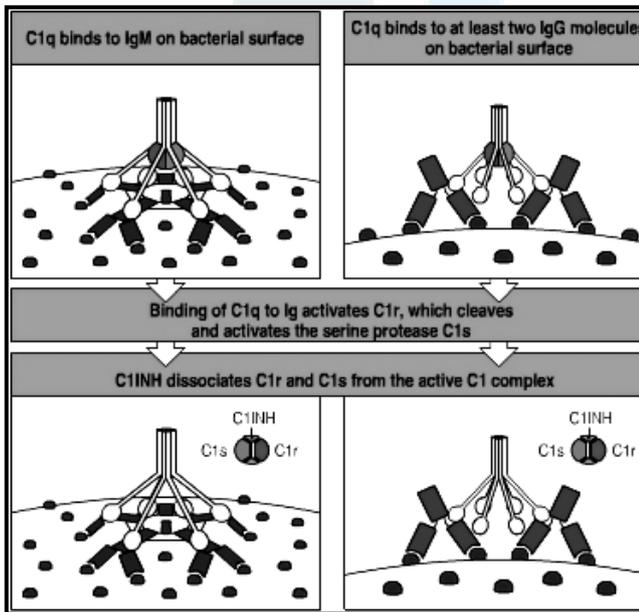
يمكن لعملية اصطناع مركبات المتممة من الخلايا الالتهابية أن تزداد بواسطة السيتوكينات مثل IL & IFN γ . وتساهم الخلايا البارانشيمية للأعضاء المزروعة أيضاً في الاصطناع الموضعي لمركبات المتممة وذلك كما أظهرت الدراسات النسيجية على الخزع المأخوذة من الأعضاء المزروعة .

طرق تفعيل المتممة :

. تتواجد المتممة في حالة مستقرة غير مفعّلة، وعندما تتفعل \leftarrow تحرض تفاعلاً ارتكاسياً خلال دقائق.
ينتمي جهاز المتممة، كما جهاز التخثر، إلى الأنظمة المعتمدة على مبدأ شلال البروتينات الأنزيمية المنحطمة وكل بروتين يفعل البروتين الذي يليه مباشرة في التتابع.



أولاً: الطريق الكلاسيكي The Classical pathway



يتألف الطريق الكلاسيكي من البروتينات C₁، C₂، C₄.

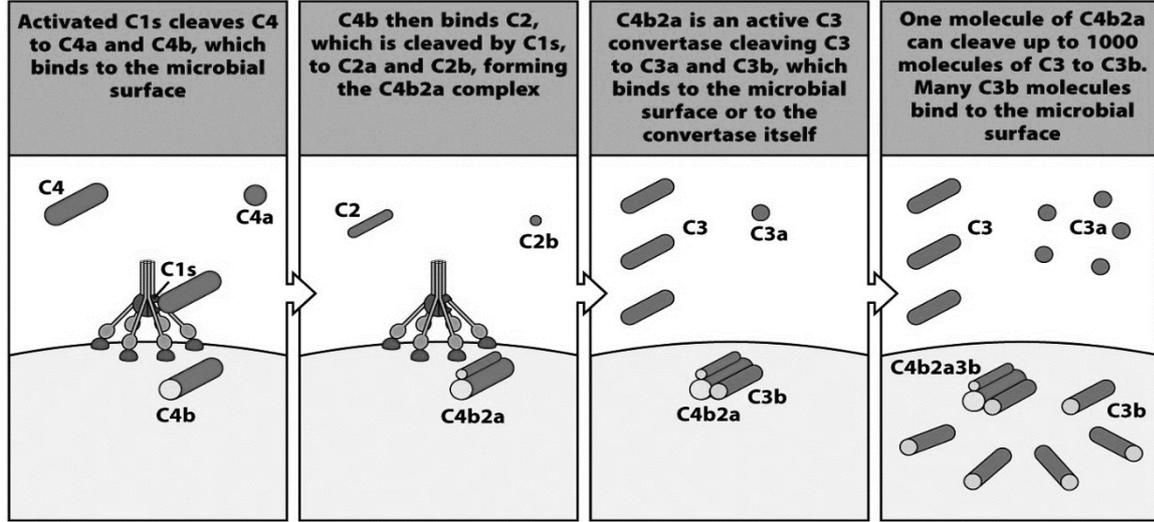
إن اجتماع C_{1q} + 2(C_{1r}) + 2(C_{1s}) ⇐ بوجود شوارد Ca²⁺ إلى تشكيل جزيئة C₁ كبيرة.

يتم تفعيل الطريق الكلاسيكي بشكل أساسي بواسطة معقدات ضد. مستضد حيث يحدث التفعيل بعد ارتباط مركب C_{1q} للمتممة مع الجزء FC من الغلوبولين المناعي.

تكفي جزيئة واحدة من IgM لإحداث التفعيل بينما يحتاج الأمر إلى جزيئتين من نوع IgG. تلعب جزيئة C_{1q} الدور الفعال في الارتباط مع جزيئات الهدف حيث أنها

تملك 6 مواقع ارتباط وتمتاز بخاصية (تعدد التكافؤ) Multivalency مما يمكنها ربط عدة جزيئات من الأضداد. إن ارتباط C_{1q} يحطم الرابطة الببتيدية ويفعل C1r إلى سيرين بروتياز (Serine protease). C1r يفعل C1s إلى سيرين بروتياز آخر. C1s يتوسط عملية شطر C4 إلى C4a و C4b.

عندما يرتبط C2 الى C4b يشطر بواسطة C1s إلى C2a و C2b. C2a تبقى مرتبطة مع C4b بوجود شوارد المغنيزيوم و تشكل المعقد C4bC2a وهو مركب انزيمي يشطر C3 ويسمى الإنزيم المحول لـ C3 (C3-convertase) للطريق الكلاسيكي

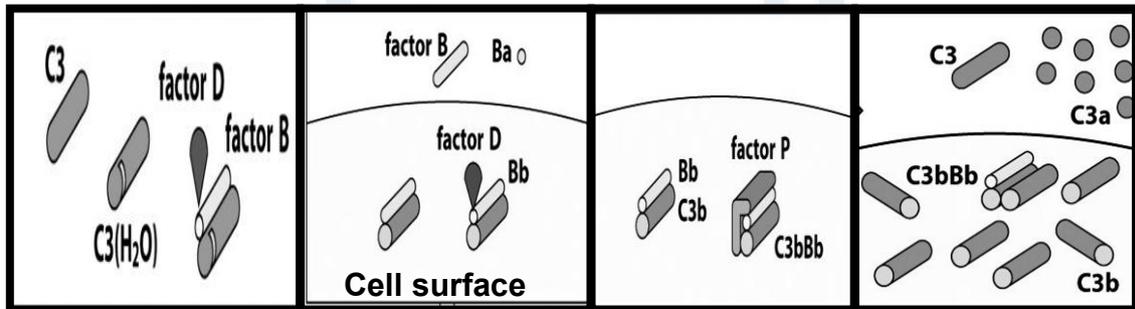


ثانيا: الطريق البديل The Alternative pathway:

تشمل بروتينات الطريق البديل على العامل D، العامل B، C3. بالإضافة لذلك هناك البروتينات التالية: العامل H، العامل I و البروبردين P والتي تشكل البروتينات المنظمة و المسيطرة على تفعيل هذا الطريق.

إن تفعيل الطريق البديل غير مرتبط بالأضداد بشكل أساسي لذلك يعتبر كوسيلة دفاع مبكر وله أهمية خاصة في المراحل الأولى للإنتان. هناك العديد من المواد التي لها القدرة على تفعيل هذا الطريق مثل البولي سكاريد العائدة لبعض العوامل الممرضة الجرثومية وكذلك السطوح الأجنبية في بعض الأنظمة العلاجية المطبقة مثل بعض أنواع الأنابيب المستخدمة في التحال، وكذلك في حالات الحروق و الرضوض .

إن الخطوة الأولى لتفعيل الطريق البديل تبدأ بعد ارتباط C3 وتحديد C3b الذي يتواجد بكميات صغيرة في المصل الطبيعي، إلى سطح العامل المفعّل (يتميز C3b عادة بنصف عمر قصير جدا و سرعان ما تزال قدرته المفعلة



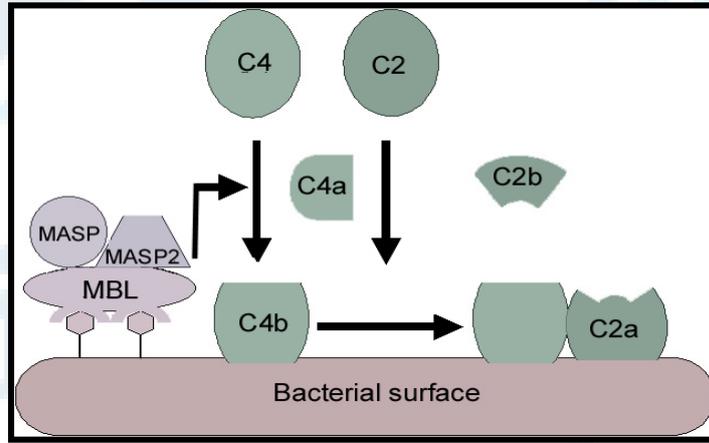
inactivated بواسطة البروتينات المنظمة الموجودة على سطح خلايا المضيف إلى iC3b). وعند ارتباط العامل B إلى

C3b وتشكيل المعقد C3bB, يقوم العامل D (وهو أنزيم Serine protease) بشطر العامل B إلى Ba و Bb. بعدها يتشكل المعقد C3bBb وهو المعقد الإنزيمي المحول لـ C3 للطريق البديل الذي يشطر C3 ويولد المزيد من C3b. ثم ينضم البروبردين P الذي يثبت ويطيل من عمر هذا المعقد ويشكل C3b(Bb)P. مع زيادة تولد C3b وانضمامها للمعقد السابق يتشكل المعقد C3bnBb وهو الأنزيم المحول لـ C5 (C5-convertase) القادر على شطر C5, حيث n أكثر من 1.

ثالثاً: طريق اللاكتين: Lectin pathway

هو آخر طريق مكتشف لتفعيل جهاز المتممة ويعتمد على MBL أو Lectin- (Mannan Binding) المتواجد في السيروم البشري. المانان Mannan أو المانوز مادة موجودة في محفظة بعض أنواع الفطور المرضية (مثل الكريبتوكوك و المبيضات) وهو الوحيد من بين البولي سكاريد التي يرتبط إليها اللاكتين عبر تفاعل معتمد على شوارد الكالسيوم.

يشبه بناء الـ MBL بناء المركب C_{1q} ويترافق مع أنزيمين (Proteases) هما MASP₁ & MASP₂ وهما من نفس التركيب ويعملان كعمل C_{1r} & C_{1s} في الطريق الكلاسيكي. كما هو الحال في الطريق الكلاسيكي فإنه حالما يتحد MBL إلى الهدف يتفعل كل من MASP₁ & MASP₂ وهذا يؤدي إلى شطر كل من C₄ & C₂.

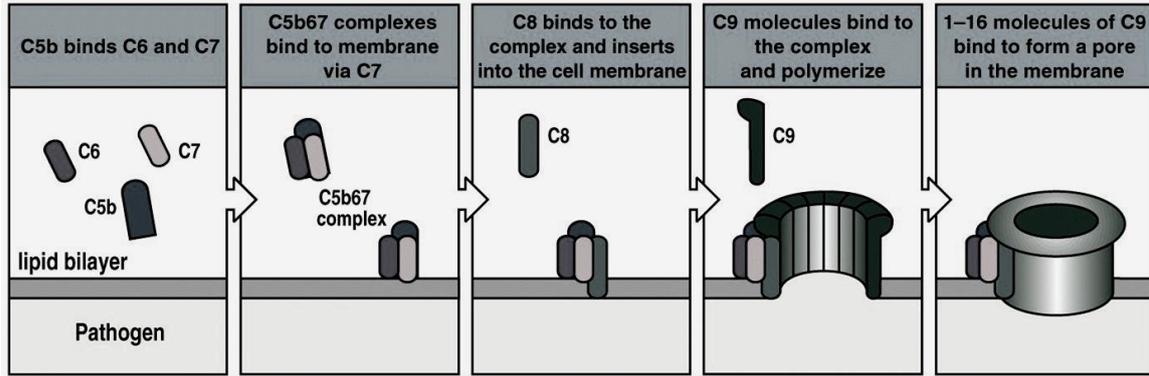


إن تفعيل جهاز المتممة عبر هذه الطرق يؤدي إلى تشكيل معقدات أنزيمية غير مستقرة وتعرف بـ C₃-convertas. إن كل C₃-convertas, والمكون تحديداً من C4b2a أو C3bBb قادر على شطر وتفعيل كميات إضافية من البروتين C3.

الطريق النهائي أو تشكل المعقد المهاجم للغشاء:

يبدأ تفعيل الطريق النهائي من شطر جزيئه C5 إلى C5a و C5b بواسطة واحد من الأنزيمات المحولة لـ C5 (C5-convertas) وهي إما C4b2a3b في الطريق الكلاسيكي أو C3bnBb في الطريق البديل. إن عملية شطر C5 تؤدي إلى إطلاق C5a وهو عبارة عن جاذب كيميائي قوي (Chemotaxis) ومفعل للخلية، بينما يقوم مركب C5b بتحريض تشكل

المعقد المهاجم للغشاء أو Membrane attack complex (MAC). خلال عملية التشكل يرتبط C5b إلى C6 مشكلاً C5bC6 والذي بدوره يربط C7. يرتبط المعقد C5bC6C7 مع غشاء الخلية الهدف. إن إضافة C8 إلى المعقد تسمح بالدخول بشكل أعمق إلى الطبقة الليبيدية. في المرحلة الأخيرة ينضم C9 إلى المركب مما يسمح بخلق ثقب (ثقوب) عبر الغشاء يؤدي إلى إحداث انحلال اسموزي للخلية الهدف وتحطيم كامل للخلية.



البروتينات المنظمة للمتممة:

يتم ضبط جهاز المتممة بدقة عن طريق بروتينات منظمة عديدة تتواجد في السوائل أو على أغشية الخلايا. تعمل هذه البروتينات بأليات مختلفة إما عن طريق تثبيط غير عكوس لبعض المركبات الإنزيمية بالارتباط معها (مثل C1inh) أو عن طريق فصل بعض المركبات عن المعقدات البروتينية (مثل C3-Convertas و C5-Convertas) والتي تمتلك فعالية إنزيمية لتزيل بذلك من فعاليتها (مثل العامل I)، أو القيام بحصار أو السيطرة على المعقد المهاجم للغشاء MAC (مثل CD59 و البروتين S).

مستقبلات المتممة:

تتواجد المتممة على أنواع مختلفة من الخلايا التي تواجه العوامل المرضية والمستضدات الغريبة. يتمثل الدور الرئيسي للمستقبلات بـ تمييز الروابط (Ligands) الخاصة بنواتج تفعيل المتممة، نقل الإشارات إلى الخلايا، وتحريض الاستجابة المناعية الخلوية مثل عملية البلعمة. من البروتينات التي تقوم بدور مستقبلات للمتممة: CR1 التي توجد على سطوح البالعات الكريات الحمر ويقوم بربط C3b و C4b ويساهم بتصفية المعقدات المناعية، وهناك C3aR الموجود على سطوح الخلايا البدينة والأسسات ويقوم بربط C5a ويساهم باطلاق الوسائط الالتهابية منها....

التأثيرات البيولوجية لتفعيل المتممة:

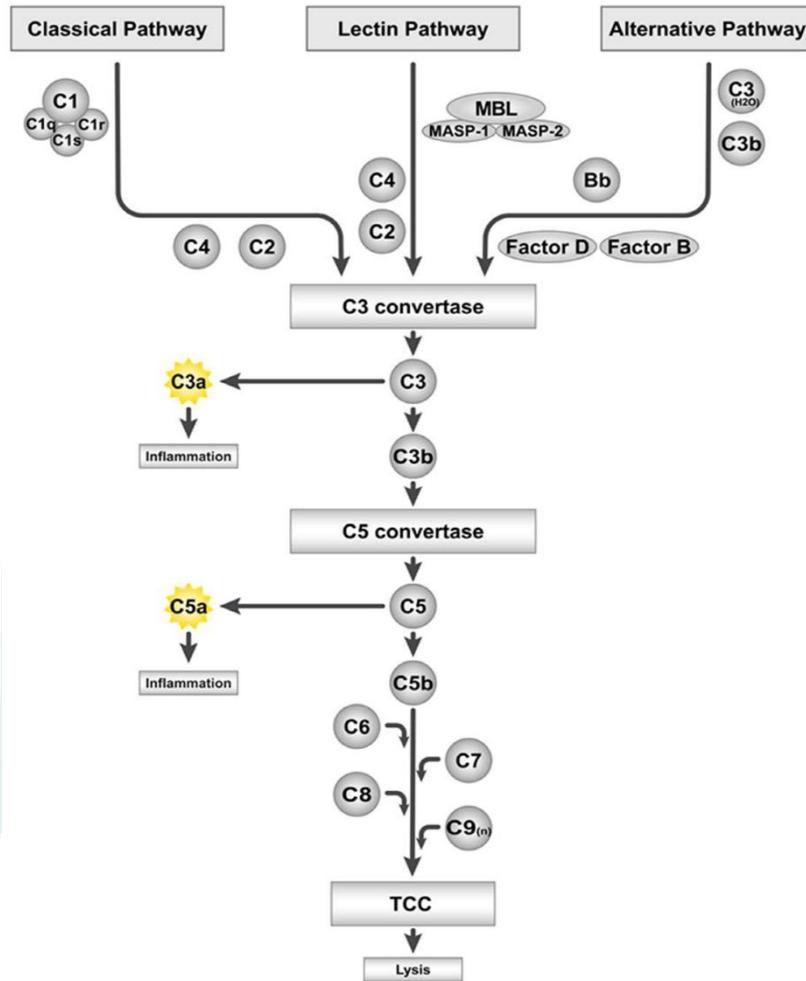
1 — وظيفة الطهي (Opsonisation): تحدث عندما تغلف مركبات المتممة العوامل المرضية أو المعقدات المناعية وتلتصق بها مسهلة بذلك عملية البلعمة.

- 2 – وظيفة التهابية: حيث يؤدي تفعيل المتممة إلى تحريض الاستجابة الالتهابية عبر تحرير المؤثرات Anaphylatoxins (C3a,C5a) التي تساهم في إطلاق الهيستامين والوسائط الالتهابية الأخرى من الخلايا البدنية والقاعدية. يساهم ذلك في زيادة النفوذية الوعائية وجذب المعتدلات وتراص الصفائح بالإضافة لتقلص العضلات الملساء.
- 3 – وظيفة سمية: تحدث في المراحل النهائية لشلال المتممة حيث يهاجم المعقد النهائي المتممة (MAC) أغشية الخلايا الهدف (كالبكتيريا والخلايا الحمر) مؤدية لحللها وتحطيمها.
- 4 . تصفية المعقدات المناعية.

تشخيص اضطرابات المتممة

يمكن تشخيص اضطرابات المتممة مخبرياً عبر:

- 1 . كشف وجود نقص (عوز) في مركبات المتممة (C1,....C9).
- 2 . إثبات وجود تفعيل للمتممة: مثل المعقد C3b(Bb)P الخاص بالطريق البديل أو C1rsC1inh الخاص بالطريق الكلاسيكي أو المعقد الناتج النهائي TCC (C5b-9)
- 3 . فحص وجود تنظيم كافي للمتممة.



المستضدات – الجواب المناعي الخلطي Antigens- The Humoral Immune Response

تعريف Definitions:

- 1- القدرة التمنيعية (الاستمناعية) Immunogenicity: قدرة المادة على تحريض استجابة مناعية نوعية
- 2- الممنوع Immunogen : أي مادة قادرة على تحريض استجابة مناعية نوعية
- 3- المستضد Antigen: كل مادة أو جزيئة يتعرف عليها الجهاز المناعي أي تتفاعل مع نواتج الاستجابة المناعية (مع الأضداد أو مع الخلايا اللمفاوية)
- 4- الناشبة Hapten : مادة غير قادرة على تحريض استجابة بمفردها ولكنها قادرة قد تتحد مع أي مستضد فتغير من قدرته الاستمناعية بتغيير سطحه
- 5- المحددات المستضدية Epitopes : جزيئات على سطح المستضد ترتبط إليها نواتج الاستجابة المناعية. فكل جسم ضدي ينشأ من خلية B من نسيطة معينة يرتبط الى المستضد في موقع محدد مستضدي معيّن, والمستضد يحمل على سطحه مجموعة من المحددات المستضدية المختلفة.

العوامل التي تؤثر على قدرة مادة على تحريض استجابة مناعية:

- 1- الغرابة Foreignness: ابتعاد المادة بالتركيب عن الثوي (الجسم البشري) وكلما كانت أغرب كانت أكثر قدرة على تحريض الاستجابة المناعية
- 2- الحجم الجزيئي Molecular size: يمكن اعتباره ضروريا لتحريض الاستجابة المناعية وبشكل عام كلما زاد الحجم الجزيئي للمادة ازدادت قدرتها التمنيعية
- 3- التركيب الكيميائي Chemical composition: تزداد الاستجابة المناعية المحدثه بزيادة تعقيد تركيب المادة وذلك نتيجة تنوع المحددات المستضدية فمثلاً الببتيدات ذات قدرة تمنيعية عالية لتنوع الحموض الأمينية فيها وتنوع محدداتها المستضدية

4- الشكل الفيزيائي Physical form: إن المواد غير المنحلة أكثر قدرة على تحريض الاستجابة المناعية من المواد المنحلة و المستضدات التي طراً عليها تبدل في طبيعتها أكثر قدرة من المستضدات الأصلية على تحريض استجابة مناعية.

5- قابلية المادة للتحطم Degradability: بعض المواد يجب أن تبتلع من قبل البالعات و تحطم فيها ليتم عرض ببتيدات منها على سطح البالعات و كلما زادت قابليتها على التحطم زاد تحريضها للجهاز. إن المواد غير القابلة للتحطم كالألبستوز تكون ذات قدرة تمنيعية ضعيفة

6- عوامل تتعلق بدخول العامل الممنع (الممرض):

❖ طريقة الدخول Route: الدخول عبر الجلد مثلاً يحرض استجابة أقوى من الدخول عبر الجهاز الهضمي

❖ الجرعة Dose: عادة نحتاج الى جرعة معينة من الممنع لتحريض الاستجابة المناعية

❖ المساعدات Adjuvants: وهي مواد تضاف للممنع بهدف زيادة قدرته على تحريض الاستجابة المناعية, كالمواد التي تضاف لبعض أنواع اللقاحات و تزيد من قدرتها على التمنيع وهذه قد تكون بروتينات أو مواد أخرى

7- العوامل الجينية , إذ يختلف الأشخاص عن بعضهم البعض في استجابتهم المناعية و بعضهم مثلاً لا يستطيعون تكوين أضداد في لقاح التهاب الكبد B

8- العمر Age: إن الأطفال تحت عمر السنتين و كبار السن استجابتهم المناعية أضعف بسبب ضعف الجهاز المناعي لديهم.

الطبيعة الكيميائية للمستضدات (الممنعات) :

1- البروتينات Proteins: (غليكوبروتينات –ليبوبروتينات), وهي أكثر قدرة تمنيعية من بقية المواد, بسبب تنوع الحموض الأمينية الذي يمنحها محددات مستضدية مختلفة و قد تتواجد في محافظ الجراثيم أو الديدانات الجرثومية .

2- عديدات السكر Polysaccharides: تتواجد ضمن المواد الداخلة في تركيب بعض العوامل الممرضة كمحفظة المكورات الرئوية.

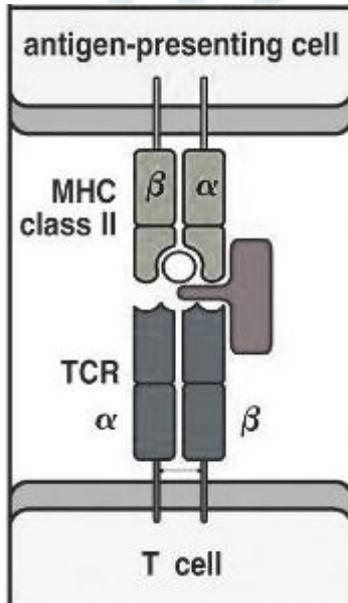
- 3- الحموض النووية Nucleic Acids: قدرتها أضعف على تحريض الاستجابة ولكن تزداد قدرتها إذا ارتبطت مع بروتينات، فمثلاً تشاهد أضداد ال DNA في الأمراض المناعية الذاتية.
- 4- الليبيدات (الدهن) Lipids : هي الأقل قدرة على تحريض الاستجابة المناعية قد يعود ذلك لعدم ثبات سطحها مما يجعل عناصر الاستجابة المناعية غير قادرة على التثبيت على سطحها .

أنواع المستضدات:

للمستضدات تسميات وتصنيفات عديدة ومختلفة , ويمكن تصنيفها حسب وظيفتها و آليتها في تحريض الاستجابة المناعية الى:

- (a) مستضدات مستقلة عن الخلايا التائية T-independent Ag: تفعل الجهاز المناعي بمعزل عن الخلايا T (تحريض مباشر للخلايا B لإنتاج الأضداد), وهي أكثر مقاومة للتحطم وتمتلك أنواع قليلة من المحددات المستضدية بشكل متكرر ويمثلها عديد السكريد .
- (b) مستضدات معتمدة على الخلايا التائية T-dependent Ag: غير قادرة على تحريض استجابة مناعية إلا بتدخل الخلايا T (المساعدة T_H) وتمتلك محددات مستضدية عديدة مختلفة على سطحها وتمثلها البروتينات.

المستضد الفائق (SUPER ANTIGEN) : هو من المستضدات المعتمدة على الخلايا T, ففي الاستجابة



المناعية العادية تتفعل أعدادا محددة من الخلايا T (التي تمكنت من تمييز المستضد المعروض) وتفعّل بدورها الخلايا B لإنتاج الأضداد, و لكن هناك بعض أنواع من المستضدات (كذيفانات العنقوديات المعوية مثلا) قادرة على تفعيل الخلايا T_H بشكل غير نوعي وذلك بارتباطها مع الجزء الخارجي لـ MHC II على الخلايا العارضة للمستضد, ومع الجزء الخارجي لـ TCR (مستقبل الخلايا T_H) دون توافق مع هذا المستقبل. ينتج عن ذلك تفعيل أعداد كبيرة من الخلايا التائية المساعدة T_H (زيادة قد تصل إلى 20%) مما يؤدي

لإطلاق السيتوكينات بكميات كبيرة فتسبب الغثيان والإقياء والإسهال، وأحياناً الصدمة الالتهابية. و
المستضد الفائق قد يؤدي إلى تحريض تشكيل أضداد عديدة النسيطة غير مطلوبة قد تكون شرارة البدء
لمرض مناعي ذاتي.

يمكن أيضاً أن نميز المستضدات حسب مصدرها (اختلافها مع الثوي):

1-المستضدات الذاتية Autoantigen: تأتي من نفس الكائن البشري (تنتجها خلايا الجسم نفسه كما في
الأمراض المناعية الذاتية).

2-المستضدات المثلية (الأسوية) Alloantigen: تأتي من كائن آخر من نفس الفصيلة (كالكريات الحمر
المنقولة من شخص لآخر أو الكلية المزروعة من متبرّع بشري).

3-المستضدات الغيرية Xenoantigen: تأتي من كائن حي من فصيلة أخرى، كما في زرع أعضاء أو دسامات
من كائن آخر كالخنزير.

مستقبلات المستضدات:

يتم التعرف على المستضدات بشكل نوعي عبر مستقبلات خاصة موجودة على سطح الخلايا التائية
(المستقبل TCR) و الخلايا البائية (المستقبل BCR) و يؤدي هذا التعرف (الارتباط) الى تفعيل هذه الخلايا
المناعية و اطلاق شرارة الاستجابة المناعية. لا تستطيع الخلايا التائية التعرف على المستضد الا اذا قدمته
الخلايا العارضة للمستضد عبر جزيئات MHC , بينما يمكن للخلايا البائية B أن تتعرف على المستضدات الحرة
عبر BCR.

بالاضافة لمستقبلات المستضدات الخاصة بالجهاز المناعي المكتسب، فقد طورت خلايا الجهاز المناعي الفطري
مستقبلات غيرنوعية قادرة على التعرف على العديد من العوامل المرضية تسمى هذه المستقبلات PRRs
أو Pattern Recognition Receptor أو مستقبلات التعرف على النمط وهي قادرة على تمييز البنى الجزيئية
العامة الموجودة على سطوح العديد من العوامل المرضية والتي تعرف بـ PAMPs.

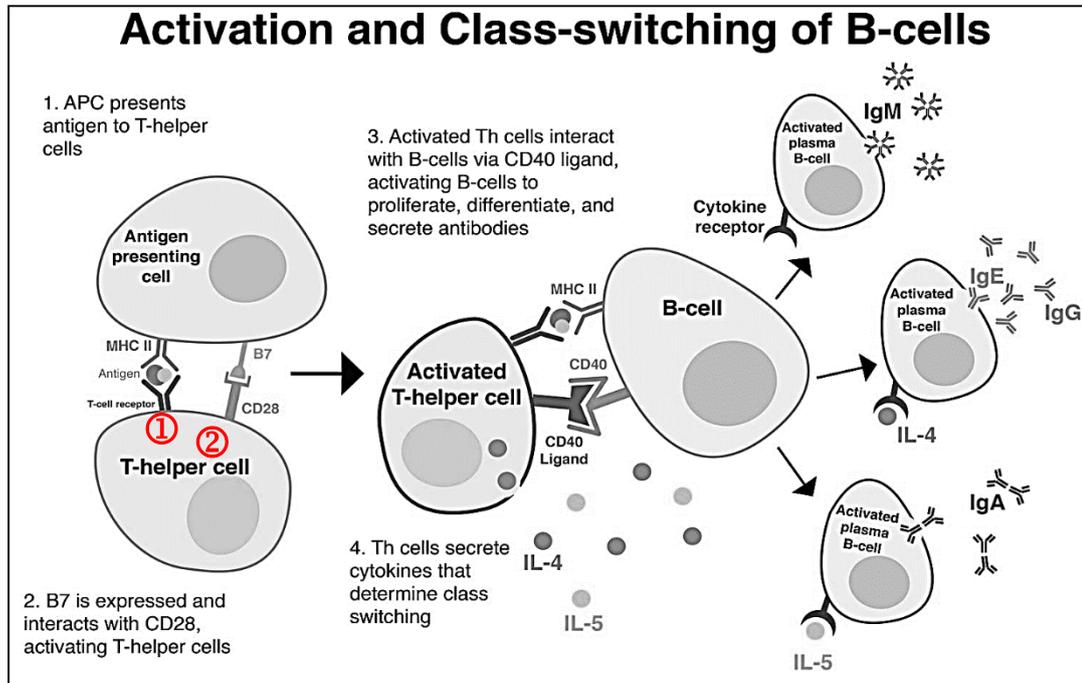
تضم عائلة الـ PRRs العديد من المستقبلات المرتبطة على اغشية الخلايا مثل مستقبلات الـ Toll-like

Receptor (TLR1, TLR2, ...) أو المستقبلات الموجودة ضمن المصل مثل MBL و LBP

الاستجابة المناعية الخلطية و انتاج الأضداد:

تقوم الاستجابة المناعية الخلطية Humoral Immune response بدور حاسم في القضاء على أنواع عديدة من الجراثيم الممرضة (وخصوصا الخارج خلوية منها) عبر انتاج الاضداد. يمكن أن تقسم الاستجابة الخلطية إلى مرحلة تفعيل ومرحلة تأثير.

تبدأ مرحلة التفعيل Activation phase ببلعمة العامل الممرض (البكتيريا) من قبل الخلايا العارضة للمستضد APC التي تقوم بتحطيم العامل الممرض وعرض أجزاء منه مع جزيئات MHC II على سطح الخلية. يتم تمييز معقد MHC-مستضد بواسطة الخلايا للمفاوية المساعدة (TH2) T-helper التي ترتبط مع المستضد المعروض بواسطة المستقبل الخاص بها TCR (Signal ①). تتطلب عملية تفعيل الخلية التائية أيضا ارتباط جزيئات التحريض المشترك مثل B7 (CD80/86) الموجودة على الخلية المقدمة للمستضد مع جزيئة CD28 الموجودة على الخلية التائية (Signal ②). بعد الارتباط الناجح تطلق الخلايا المساعدة مجموعة من الوسائط الكيماوية (السيتوكينات). تساهم السيتوكينات (IL-2) بتحريض تكاثر وتمايز الخلايا

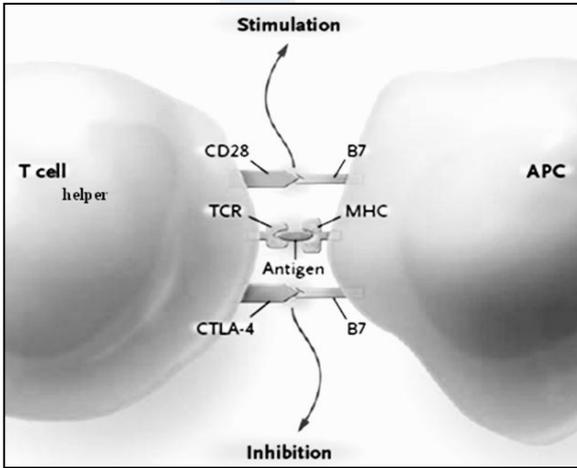


التائية المساعدة. تبدأ المرحلة المؤثرة Effector phase من الاستجابة المناعية الخلطية بارتباط الخلية

التائية المفعله TH2 مع الخلية البائية B التي تميّز نفس المستضد. تقوم الخلية البائية بتقديم المستضد الى

الخلية التائية المساعدة TH2 و التي بتمييزها للمستضد المعروض تطلق وسائط أخرى (سيتوكينات) التي تعمل على اتمام تفعيل الخلية البائية.

ان تفعيل الخلية البائية B لإنتاج الأضداد يحتاج الى اشارتين: الاولى تأتي من ارتباط المستقبلات المستضدية البائية BCR الى المستضد النوعي (العامل الممرض)، و الثانية من الخلية التائية المساعدة TH2 بعد ارتباط الجزيئة الغشائية CD40 الى CD40-L و افراز مجموعة من السيتوكينات (IL-10, IL-13 IL-4,IL-5,) التي تعطي الإشارة للخلايا البائية B لتبدأ في التضاعف و التمايز إلى خلايا بلاسمية منتجة للأضداد .



** بعد مرحلة التكاثر و التميز تقوم الخلية التائية بإنتاج

جزيئة تدعى (CTLA-4) Cytotoxic T-

Lymphocyte associated molecule والتي تملك ألفة

عالية للجزيئة B7 (ومنافسة للجزيئة CD28) فتقوم

بإرسال إشارة تثبيط للخلية التائية مما يحد من النشاط

السي للخلايا التائية الفعالة.

ترتبط الأضداد المفرزة من الخلايا البائية بالمحددات المستضدية على سطح العامل الممرض وهذا يجعلها:

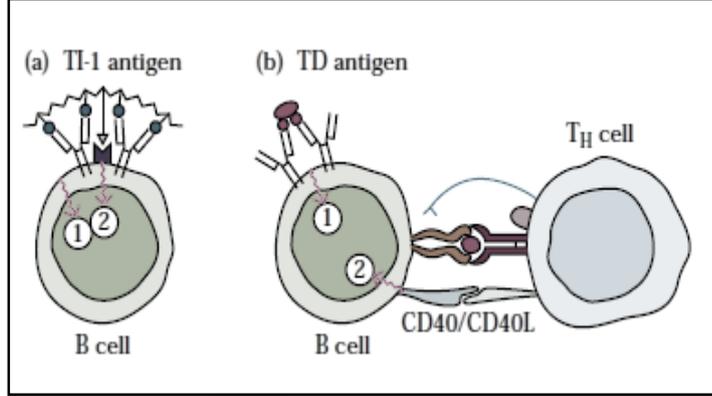
- أكثر عرضة للمهاجمة من قبل الخلايا البالعة (البلعمة) أو للقتل المعتمد على الأضداد (ADCC) عبر الخلايا الأخرى كالمعتدلات...

- معرضة للحلّ الخلوي بواسطة تفعيل المتمة.

ان آلية إنتاج الأضداد أثناء الجواب المناعي الخلطي يمكن أن تختلف حسب طبيعة المستضد المحرض:

(a) ففي حالة المستضدات المستقلة عن الخلايا T: يكون تفعيل الخلايا B بالتماس مع المستضد الذي يكون

غالباً بولي سكريد، و تنتج الأضداد دون تحريض ذاكرة مناعية.



(b) أما في حالة المستضدات المعتمدة على

الخلايا T: يتم تحريض الخلايا B بواسطة

الخلايا T المساعدة عبر إشارتين: الأولى تتم

بالتماس بين المستضد و BCR (sIgM)

الموجود على سطح الخلايا B, والثانية تتم

بالتماس بين T_H2 و خلايا B المفعلة و

إطلاق السيتوكينات, وهذا ما يعطي ذاكرة مناعية و يمنح الخلايا B القدرة على تبديل الأضداد المنتجة إلى

IgG أو IgE أو IgA.



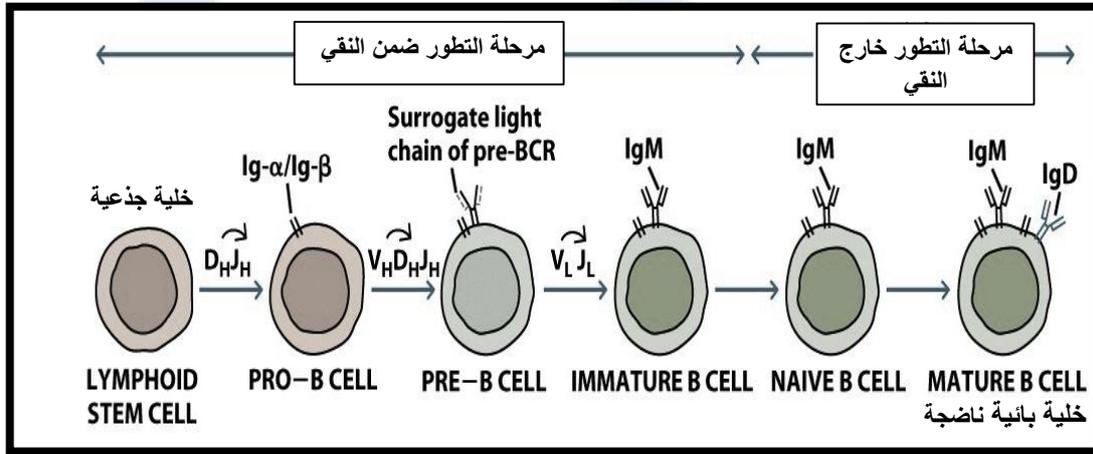
جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

– الجواب المناعي الخلطي –

تطور الخلايا البائية

تطور الخلية البائية:

يمكن فصل تطور الخلية البائية إلى طور مستقل عن المستضد و طور معتمد على المستضد.

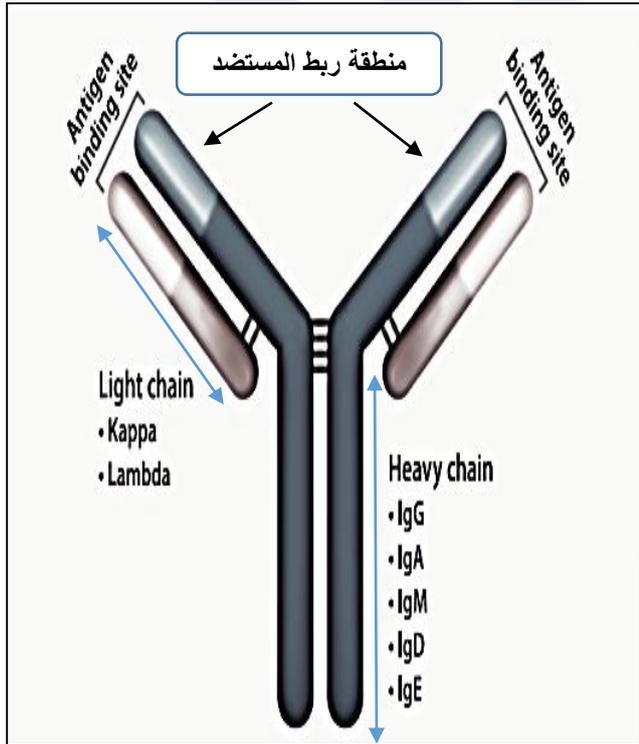


يتم تطور الخلية البائية المستقل عن المستضد في نقي العظم اعتبارا من الخلايا الجذعية Stem cell. وتتميز مراحل تطور الخلية البائية في هذا الطور وفقا لطريقة تراتب جينات الغلوبولينات المناعية وظهور الواسمات السطحية للخلية. ان عملية مرابطة جينات الغلوبولين تؤدي الى انتاج نوعية ضدية مفردة من قبل كل خلية بائية. تشكل طليعة الخلية البائية (Pro-B cell) النسل الأول للخلية الجذعية وتتميز بوجود CD34 و CD10 وبغياب إظهار (تعبير) للسلاسل الثقيلة μ في السيتوبلازما. المرحلة التالية هي مرحلة الخلية ما قبل البائية (Pre-B cell) وتتميز بإظهار السلاسل الثقيلة μ في السيتوبلازما لكن من دون إظهار sIgM لأنه لم يتم بعد إنتاج السلاسل الخفيفة. تُقاد الخلايا Pro-B و Pre-B للتكاثر والنضج من خلال اشارات تتلقاها من تماسها مع الخلايا السدىية Stromal cells في النقي عبر السيتوكين IL-7 لتصل الى المرحلة التالية وهي مرحلة الخلية البائية غير الناضجة (Immature B cell) التي تتميز بظهور المزيد من الواسمات و تراتب جينات السلاسل الخفيفة sIgD.

في المرحلة الأخيرة؛ مرحلة الخلية البائية الناضجة (Mature B cell) وهي تتميز بـ (CD19, CD20, CD21) و بالتعبير عن sIgD و sIgM معا. عند هذه المرحلة يكتمل تطور السلسلة البائية في نقي العظم، وتنتقل الخلايا البائية إلى الدوران والأعضاء اللمفاوية الثانوية لتواجه المستضدات النوعية. تبدأ مرحلة تطور الخلية البائية خارج النقي (المعتمدة على المستضد) بعد أن يتم تنبيه الخلية B الناضجة بالمستضد وهذا يشمل تفعيل الخلية وتمايزها إلى خلايا بلاسمية منتجة للأضداد و خلايا ذاكرة. يتم ذلك في الأعضاء اللمفاوية الثانوية (طحال, عقد لمفاوية).

اختلاف الأضداد Antibody Diversity:

تختلف أنواع الأجسام الضدية (الأمينوغلوبيولينات) باختلاف أنواع السلاسل الثقيلة والحموض الأمينية الداخلة في تركيبها , حيث تصنف

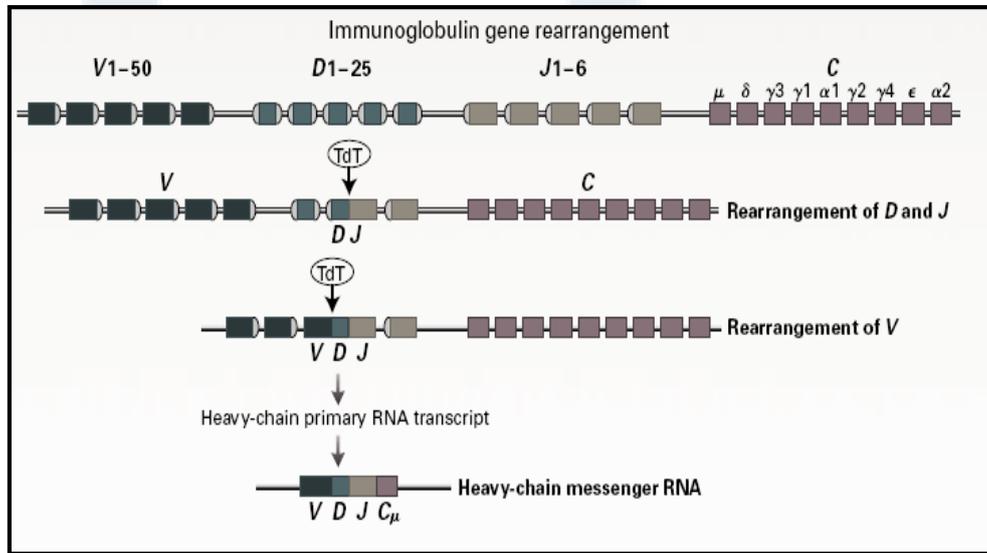


الأمينوغلوبيولينات حسب نوع السلسلة الثقيلة فنجد: في IgG السلسلة الثقيلة هي γ (غاما), في IgE السلسلة الثقيلة هي ϵ (إبسيلون), في IgM السلسلة الثقيلة هي μ (ميو), في IgA السلسلة الثقيلة هي α (ألفا) وفي IgD السلسلة الثقيلة هي δ (دلتا).

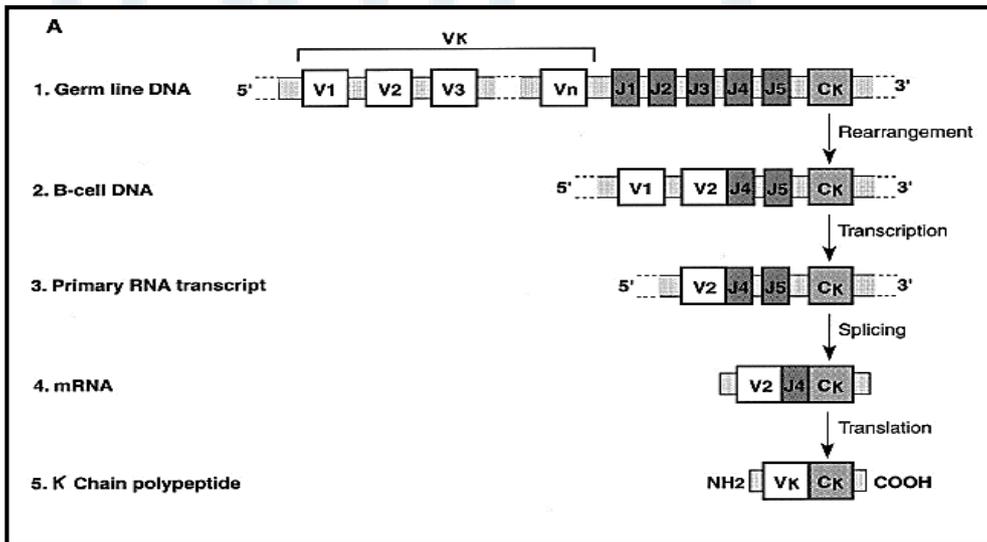
إن إنتاج الأعداد الكبيرة المتنوعة من الأمينوغلوبيولينات من الخلايا البلاسمية يتم دون الحاجة لأعداد كبيرة من المورثات وإنما يتم ذلك

بآلية إعادة تنسيق Rearrangment لمجموعات المورثات. إذ يوجد لكل نمط من سلاسل الغلوبولين مجمع خاص من أجزاء المورثات يتوضع على صبغيات مختلفة (تتوضع مورثات السلاسل الثقيلة على الصبغي 14, مورثات السلاسل الخفيفة كـ k على الصبغي 2, ومورثات السلاسل الخفيفة لامبدا λ على

الصبغي 22). بالنسبة للسلاسل الثقيلة تتوضع أجزاء المورثات على ثلاث قطع (Segment) هي V, D, J بالنسبة للقسم المتغير والقطعة C للقسم الثابت (أحد الأنواع $C\epsilon, C\delta, C\alpha, C\gamma, C\mu$). فمن أجل إنتاج السلسلة الثقيلة يحدث تراتب (تقارب) بين القطع J & D ثم تراتب ثان بين القطعة الجينية V و القطعة J-D المشكلة حديثا. بعدها ترصف القطعة C بأحد أنواعها ($C\mu$ مثلا) مع المعقد VDJ فينتج جين سلسلة ثقيلة وظيفي:

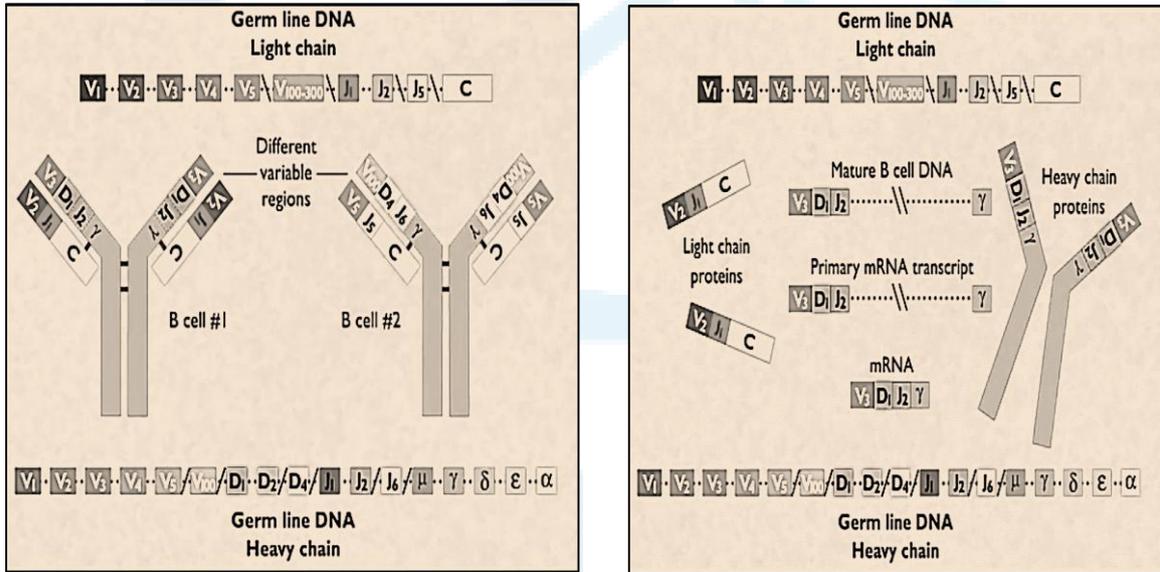


في مراحل لاحقة يتولد جين السلسلة الخفيفة المؤلف من ثلاث قطع جينية لكل سلسلة من خلال انضمام قطعة V مع قطعة J ثم يضاف لها القطعة C للقسم الثابت (كابا k أو لامبدا λ):



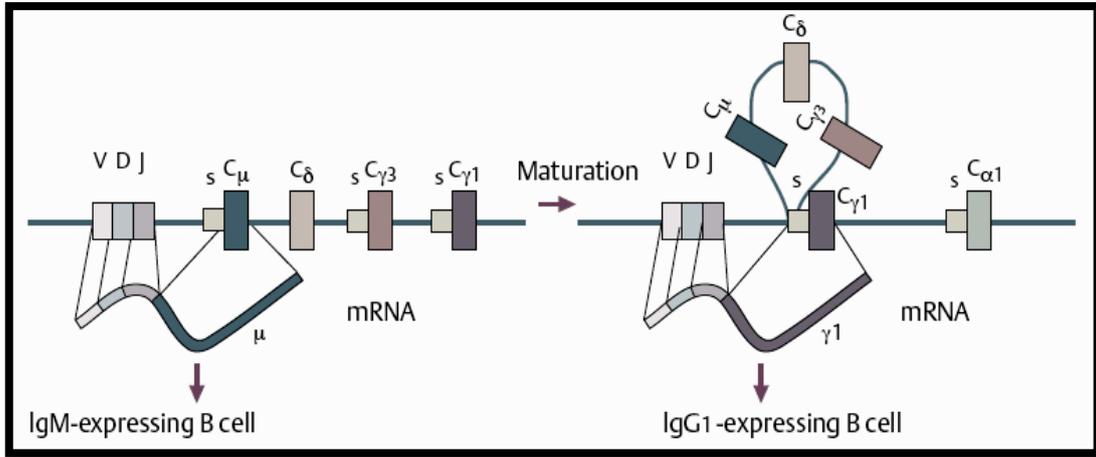
تم هذه العملية تحت مراقبة مركبات انزيمية (Rag1, Rag2) مسؤولة عن إعادة وصل وترتيب قطع المورثات للقسم المتبدل (V-J). إن عملية الاقتطاع وإعادة الالتحام الجديد للقطع الوراثية يتم بشي من عدم التحديد (المصادفة) على مستوى السلاسل الخفيفة والثقيلة وهذا يمنح التنوع الكبير على مستوى القطعة النهائية للجسم الضدي الرابطة للمستضد.

أثناء تمايز الخلية B فان أول تبادل للمواقع يوضع أجزاء مورثة السلسلة الثقيلة للقسم المتغير (VDJ) المعاد تنسيقه قرب مورثة C μ مما يؤدي إلى تشكيل الضد IgM وهو أول الأضداد الناتجة عن الاستجابة المناعية البدئية.

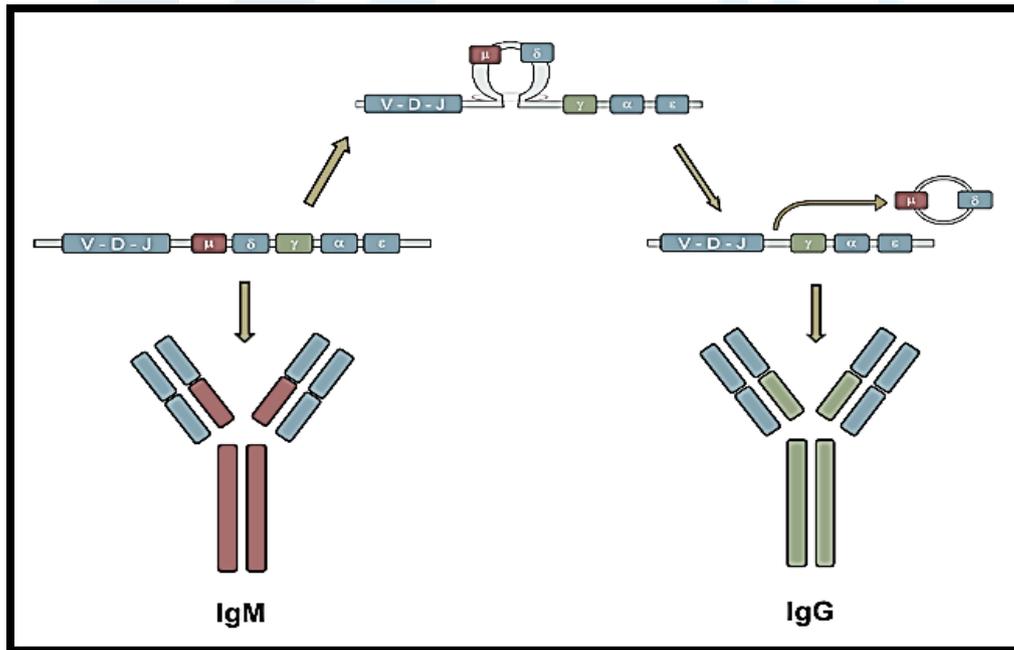


تبديل نمط الغلوبولين Isotype switching:

يحدث ضمن الخلية البائية خلال الاستجابة المناعية الثانية تحول في صنف الغلوبولين من IgM إلى صنف آخر IgG أو IgE أو IgA. يحدث ذلك بألية إعادة تنسيق المورثات بحيث يحدث التغير (التبدل) فقط في مورثات القطعة C الثابتة للسلسلة الثقيلة ولا يحدث التغير على مستوى مورثات السلسلة الخفيفة أو القسم المتغير للسلسلة الثقيلة.



نتيجة لذلك تنتج الخلية البائية بشكل متعاقب أنماطاً مختلفة من السلاسل الثقيلة للغلوبولين: أي إنتاج متعاقب للأضداد من نمط مختلف للغلوبولين المناعي ولكن بنفس النوعية المستضدية.

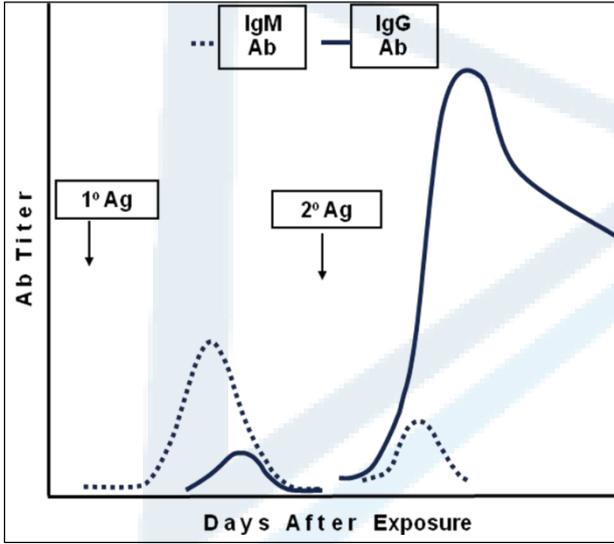


تسمى هذه الآلية تبديل الصنف (Class switching) وهي تتم بشكل وحيد الاتجاه وغير عكوس وتراقب من قبل السيتوكينات المختلفة (IL-4, IL-5 IFN- γ) المفرزة من الخلايا التائية المساعدة.

أنواع الاستجابة المناعية الخلطية:

نميز بين نوعين من الاستجابة الضدية:

الاستجابة الأولية Primary immune Response:



تتم عند دخول المستضد لأول مرة إلى الجسم، توجد فترة تحضير طويلة قبل تشكيل الأضداد (تتراوح بين أسبوع حتى أسبوعين)، وتتم على حساب IgM، ويكون مستوى الأضداد أقل منه في الاستجابة الثانوية، وتنخفض الأضداد بسرعة أكبر بعد فترة قصيرة.

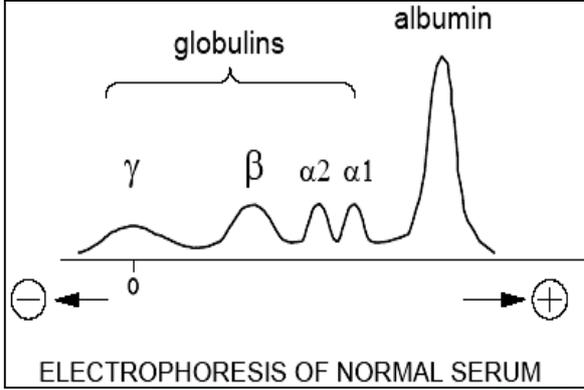
الاستجابة الثانوية Secondary immune Response:

Response

تتم عند التعرض للمستضد للمرة الثانية، وفيها تكون سرعة إنتاج الأضداد أكبر (خلال ثلاثة إلى خمسة أيام)، ونوع الأضداد المسيطر هو IgG وتبقى لفترة طويلة أو مدى الحياة كما هو الحال بعد الإصابة بالتهاب الكبد B. إن تركيز الأضداد أعلى وفتحها للارتباط مع المستضد أكبر في الاستجابة الثانوية.

- الغلوبولينات المناعية Immunoglobulin's -

الأضداد (الغلوبولينات المناعية):

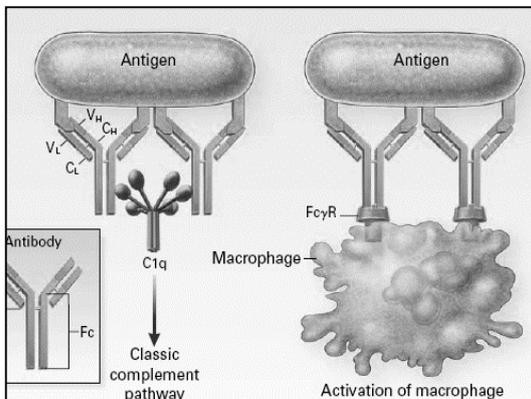


هي جزيئات من الغليكوبروتينات تفرز من الخلايا البائية (البلاسمية) كاستجابة للتحريض بممنع. يأتي اسمها (امينوغلوبولين) من كونها تهاجر ضمن حقل البروتينات الكروية (globulins) عندما يوضع السيروم الحاوي على الأضداد ضمن حقل كهربائي (رحلان).

الرحلان الكهربائي للمصل يظهر مجموعة من الغلوبولينات المناعية. ومعظم الأضداد هي من النمط γ غلوبولين (معظم الأضداد تهاجر ضمن هذه الحقل), ومعظمها معتدلة الشحنة كونها تبقى قريبة من المكان الذي وضعت فيه.

وظائف الأضداد:

- 1- ربط المستضدات مما يؤدي إلى التراص أو الترسيب حسب كون المعقدات المتشكلة منحلّة أو غير منحلّة، وهذه المعقدات المتشكلة تفيد في الكشف عن الأضداد والأمراض المرتبطة بها.
- 2- تفعيل المتممة: عبر الطريق الكلاسيكي وذلك بوجود جزيئين من IgG أو جزيئة واحدة من IgM .



- 3- الارتباط إلى الخلايا الفعالة مناعياً: تحمل البالعات مستقبل الجزء Fc من الأضداد وهذا يمكنها من ربط المعقدات المناعية، فالأضداد تساعد البالعات في عملية البلعمة وهذا يسمى بالطهي (Opsonisation). تملك الخلايا القاتلة الطبيعية مستقبلات لـ Fc (IgG) مما يمكنها من الارتباط بالخلية الهدف والقيام بعملية القتل

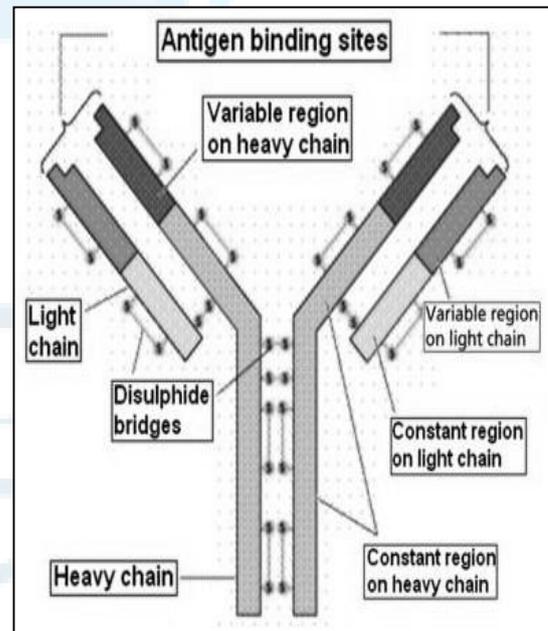
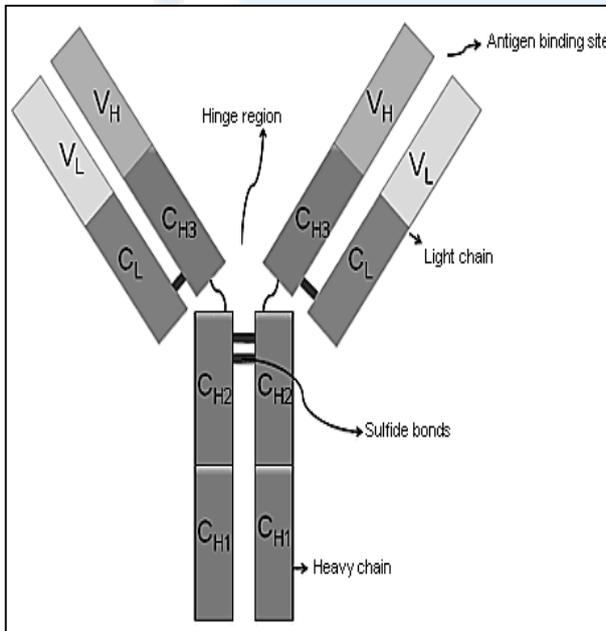
الخلوي المعتمد على الأضداد (ADCC), كذلك تملك الخلايا اليبدينة مستقبلات لـ Fc (IgE) الذي يساهم بشكل أساسي في الارتكاسات التحسسية.

4- التعديل Neutralization: بعض الأضداد تقوم بإحاطة الذيفانات و الفيروسات وتمنعها من التأثير.

5- منح المناعة المؤقتة للجنين بواسطة IgG القادم من الأم عبر المشيمة.

البناء العام للغلوبينات المناعية:

تختلف من الناحية الشكلية فيما بينها, ولكن البنية العامة لجزيء الأمينوغلوبولين واحدة, وهي أربع سلاسل ببتيدية: سلسلتان خفيفتان (L) و سلسلتان ثقيلتان (H) وذلك اعتمادا على الوزن الجزيئي. تتكون السلسلة الثقيلة من ثلاث أجزاء ثابتة التركيب (CH) وجزء وحيد متغير (VH), أما السلسلة الخفيفة فتتكون من قسمين: قسم ثابت (CL) و آخر متبدل (VL). للسلسلة الخفيفة نوعين كبا (K) و لامبدا (λ), وكل جزيء أأمينوغلوبولين تحوي على إما سلسلتين متشابهتين من كبا أو من لامبدا ولا تشترك بالاثنتين معا.

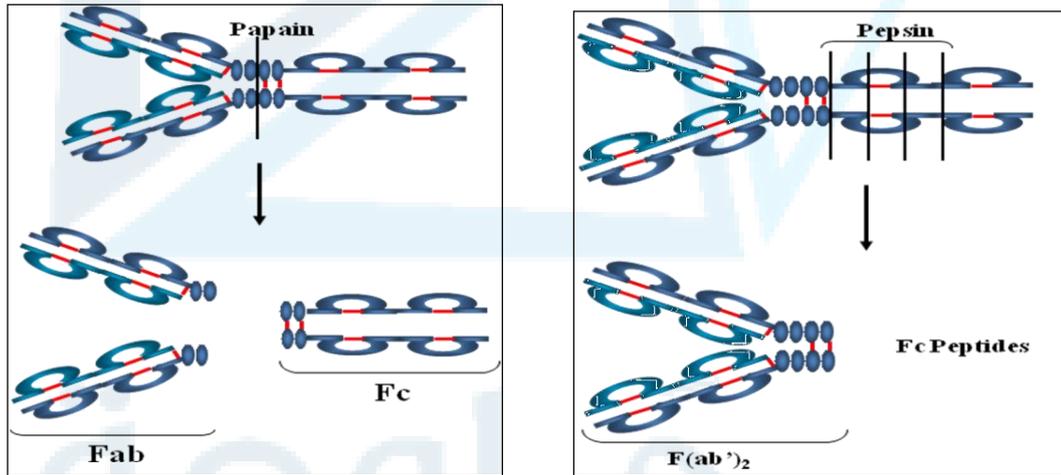


إن النهاية المتبدلة التركيب $V_{(H+L)}$ تمنح الجسم الضدي التنوع والاختلاف. توجد جذور ثنائية الكبريت (Disulfide bound) تربط السلاسل فيما بينها (سواء الثقيلة معاً أو الثقيلة و الخفيفة), عدد هذه الروابط يختلف من أأمينوغلوبولين لآخر. كما توجد منطقة مفصلية (Hinge Region)

تمنح الجسم الضدي القدرة على الحركة النسبية والمرونة، وهناك مجموعة من الجزيئات الببتيدية تسمى (Domain) مطوية بشكل ثلاثي الأبعاد على جانبي السلاسل الثقيلة بالإضافة إلى جزيئات كاربوهيدرات ملتصقة على الببتيدات.

الخواص الوظيفية للأضداد (الأمينوغلوبولينات):

لفهم العلاقة بين أجزاء الأمينوغلوبولين ودراسة الخصائص الوظيفية لكل جزء يتم تحطيم الأضداد باستعمال البياثين (خميرة اللين) Papain مما يؤدي للشطر قبل منطقة الوصل والحصول على ثلاث وحدات: وحدتان متماثلتان Fab مع جزء Fc وهو الجزء الفعال والذي له مستقبلات على الخلايا البالعة كما أنه يفعل المتممة، أما Fab فهو المسؤول عن الارتباط مع المحددات المستضدية .



عند معالجة الأضداد بالبيسين Pepsin: يتم الفصم بعد منطقة الربط فنتخلص من الجزء Fc (تهضم بفعل البيسين) وتبقى Fab مرتبطة بشكل الجزيء (Fab)₂ .

يمكننا بذلك الحصول على أجزاء من الأضداد واستخدامها بمفردها في مجال الأبحاث.

- الجزء **(Fab)** Antigen-binding Fragment: وحيد الارتباط لذلك لا يستخدم في الترسيب أو التراص (لأن ذلك يحتاج إلى ذراعي الجسم الضدي)، لا يفعل المتممة.

- الجزء **(Fab)₂**: يمتلك حجماً أكبر، يمكن استخدامه في الترسيب أو التراص باعتباره ثنائي الارتباط

divalent, كما أنه لا يفعل المتممة أيضاً .

-الجزء (Fc) Crystallizable Fragment: يتبلور بسهولة, يحتوي على السلسلتين الثقيلتين الباقيتين من الجسم الضدي, ترتبط به الوظائف الفعالة للأمينوغلوبولين كتفعيل المتممة وعبور المشيمة والارتباط للمستقبلات على الخلايا.

أنواع الأمينوغلوبولينات:

تختلف أنواع السلاسل الثقيلة باختلاف الحموض الأمينية الداخلة في تركيبها وتسمى الأمينوغلوبولينات حسب نوع السلسلة الثقيلة فنجد:

في IgG السلسلة الثقيلة هي γ (غاما).

في IgE السلسلة الثقيلة هي ϵ (إبسيلون).

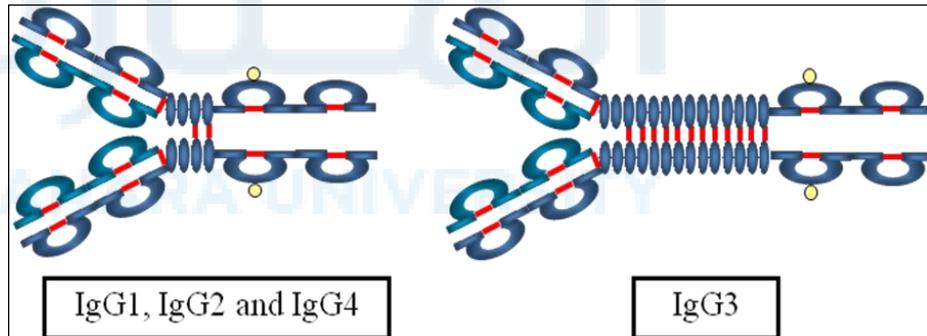
في IgM السلسلة الثقيلة هي μ (ميو).

في IgA السلسلة الثقيلة هي α (ألفا).

في IgD السلسلة الثقيلة هي δ (دلتا).

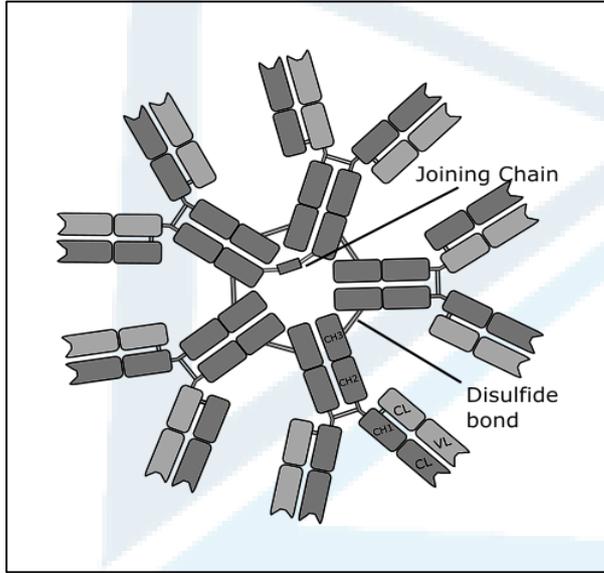
IgG:

وحيد الجزيء (Monomer), له بناء وحيد, له عدة أنواع (من IgG1 و حتى IgG4) وذلك حسب عدد الروابط ثنائية الكبريت, وطول المنطقة المفصلية وهي متشابهة من حيث الوظيفة ولكنها قد تختلف قليلا في بعض الخواص, IgG2 لا يعبر المشيمة بشكل جيد, و IgG4 لا يثبت المتممة بشكل جيد. خواصه: تركيزه المصلي هو الأكبر, يعبر المشيمة فيمنح الجنين مناعة مؤقتة من الأم, يفعل المتممة (تفعيل المتممة يحتاج لجزيئتين من IgG), يقوم بالطهي وذلك بتحضير الخلايا للبلعمة حيث أن البالعات تحمل مستقبلات الجزء Fc من IgG.

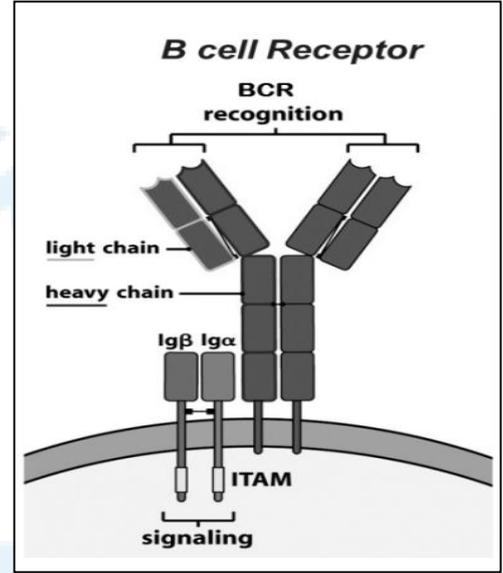


:IgM

بنيته خماسية Pentamer (خمس وحدات) مرتبطة بسلسلة أو قطعة رابطة (J) تفرز من قبل الخلايا البلازمية، حجمه كبير وقدرته على الارتباط أكبر حيث يملك عشرة أماكن ارتباط، ولديه سلسلة بيتيدية (Domain) جانبية إضافية.



Pentamer IgM

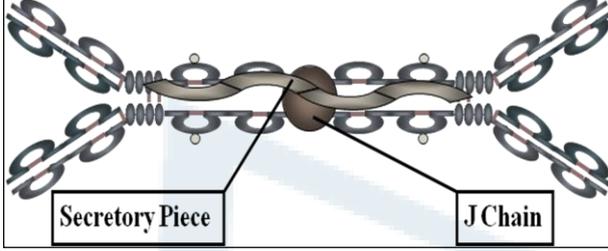


Monomer IgM

يتواجد IgM أيضا بشكل أحادي Monomer على سطح الخلية B حيث يقوم بدور مستقبل على سطح الخلية B (BCR)، وهو يملك سلسلتين بيتيديتين (α, β) في الجذر مسؤولتين عن نقل الإشارة إلى داخل الخلية B. يُفرز IgM من الخلايا البلازمية بعد تفعيل الخلايا B بالتماس المستضدي.

خواصه: خماسي أو أحادي الجزيئة، وهو الثالث من حيث التركيز في المصل، ويطرح في الاستجابة المناعية البدئية (التعرض الأول للمستضد)، ويستطيع تثبيت المتممة بمفرده أي تكفي جزيئة واحدة منه لتفعيل المتممة، حجمه كبير وله أماكن ربط كثيرة لذلك فهو راصّ جيد ولا يعبر المشيمة. يقوم بدور مستقبل على سطح الخلايا B.

IgA:



يمكن أن يتواجد في السيروم على شكل وحيد الجزيئة لكنه ضمن المفززات يكون ثنائي الجزيئة (Dimer), له قطعة إفرازية Secretory Piece تؤمن عبوره عبر الغشاء المخاطي بآلية تعرف بالـ Transcytosis.

هو الثاني في المصل من حيث التركيز, يوجد بشكل أساسي في المفززات المخاطية وهو مسؤول عن المناعة على مستوى الأغشية المخاطية, ولا يثبت المتممة بشكل عام (إلا إذا تواجد بكميات كبيرة ومتراصة).

IgD: يوجد على سطح الخلية B كمستقبل, يملك بنية وحيدة Monomer, له حمض أميني إضافي على نهاية القسم الثابت C (قطعة زائدة) للثبّت على الغشاء, دوره غير واضح.

IgE:

هو الضد الأقل تركيزاً في المصل, له دور في الارتكاسات التحسسية لوجود مستقبلات له على البديئات و الأسمات حيث يرتبط مع هذه الخلايا و يححر الوسائط التحسسية منها, وله دور هام في الدفاع ضد الإنتانات الطفيلية والديدان لوجود مستقبلات له على الحمضات, كما أنه لا يفعل المتممة

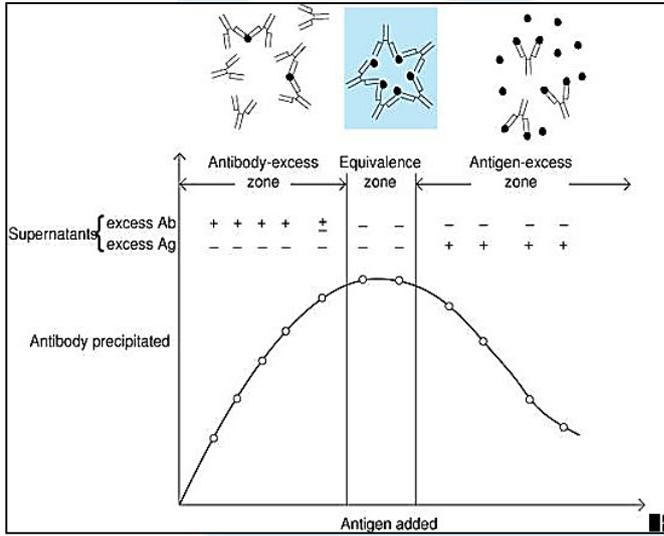
تفاعل ضد - مستضد:

يحتاج تفاعل الضد مع المستضد الى النوعية Specificity, أي يجب أن يكون هناك توافق بين البنية التركيبية للنهاية الرابطة للمستضد في الجسم الضدي (Antigen-binding site) مع المحدد المستضدي (Epitope) على سطح المستضد. يمكن استخدام ميزة النوعية في تفاعل الضد مع المستضد للتعرف على أحدهما باستخدام الآخر بالكشف عن المعقدات المناعية المتشكلة وهذا يشكل أساساً للعديد من الاختبارات المصلية. هناك مجموعة من العوامل الأخرى التي تؤثر على تفاعل الضد- مستضد:

- الألفة (Affinity): هي قوة ارتباط الضد مع المحدد المستضدي, فكلما زادت الألفة زادت قدرة الضد على تمييز المستضدات حتى لو وجدت بتراكيز منخفضة.

- الشراهة (Avidity): القوة الإجمالية للجسم الضدي متعدد التكافؤ على ربط أكبر عدد من المستضدات (يعتبر IgM ذو شراهة عالية لأنه كبير الحجم ولديه أماكن ارتباط أكثر) وكلما زادت الشراهة كان المعقد المناعي المتشكل أكثر استقراراً وازدادت القدرة على كشفه.

- نسبة الأضداد للمستضدات Ab/Ag ratio: يمكن الكشف عن ناتج تفاعل ضد-مستضد عند وجود توازن



(Equivalence) في نسبة الأضداد و

المستضدات الداخلة في التفاعل , لكن في

بعض الحالات وعندما توجد الأضداد

بتراكيز عالية (Ab-excess) لا يمكن عندها

كشف التفاعل (كشف التراص أو الترسيب)

فتكون نتيجة الاختبار سلبية أولاً, وبتحديد

العينة يتحول الاختبار إلى إيجابي ويكشف

التفاعل.

- الشكل الفيزيائي $Physical\ form$:

عندما تكون المستضدات غير منحلّة يكون كشفها أسهل من المستضدات المنحلّة, حيث تكشف المستضدات غير المنحلّة بتفاعل التراص والمستضدات المنحلّة بتفاعل الترسيب .

-التفاعل المتصالب $Cross-reactivity$:

يحدث عند وجود تشابه في المحددات المستضية بين نوعين من المستضدات, وعندها يمكن يرتبط الجسم

الضدي مع أي منهما أو كليهما. من الأمثلة السريرية: بعض امراض المناعة الذاتية (الحى الرئوية).

-الأضداد وحيدة النسيلة: $Monoclonal\ antibodies$:

تمتاز الأضداد الناجمة عن الاستجابة المناعية الخلطية الطبيعية عند البشر أو بعد التمنيع في المختبر

(حيوان تجارب) بأنها مختلفة عن بعضها من حيث النوعية وقابليتها للانجذاب إلى المستضد . فالأضداد

الناتجة عن الجواب المناعي الخلطي ترتبط إلى محدّدات مستضدية ($Epitops$) مختلفة على سطح

المستضد الذي حرض على إنتاجها وهذا يعود إلى أن هذه الأضداد منتجة من سلالات مختلفة من الخلايا

B، ولذلك تسمى بالأضداد عديدة النسيلة *Polyclonal Antibodies* .

- إن الخلايا المنتجة لهذه الأضداد ذات قدرة محدودة على النمو (تموت بعد أجيال قليلة) وبالتالي فإن

كمية الأضداد المنتجة تبقى محدودة ولا يمكن استخدامها بشكل واسع في التجارب السريرية العلاجية

والأبحاث المخبرية

- إن هذه الأضداد قد ترتبط إلى مستضد آخر غير المستضد الذي حرض على إنتاجها (*Cross-reaction*)

التفاعل المتصالب) وذلك عند تشارك هذين المستضدين بأحد المحددات المستضدية. لذلك ورغم أن

الأضداد عديدة النسيلة سهلة الإنتاج وقليلة الكلفة إلا أننا نحتاج إلى أضداد ذات نوعية وحيدة ،

ومتشابهة بالبناء ومتوفرة بشكل مستمر، وهذا ما تم اكتشافه عام 1975 من قبل العالمين كوهلر

وميلشتاين بإنتاج الأضداد وحيدة النسيلة *Monoclonal Abs* وهي مجموعة من الأضداد المتماثلة في البناء

والموجّهة ضد محدد مستضدي معين وليس لكامل المستضد ويمكن إنتاجها بكميات كبيرة.

- طريقة إنتاج الأضداد وحيدة النسيلة :

يتم إنتاجها باعتماد تقنية الخلايا الهجينة (*Hybridoma technique*) ففي البداية يتم تمنيع حيوان

التجربة (فأر) بالمستضد الذي نريد الحصول على أضداد تجاهه ثم تؤخذ الخلايا اللمفاوية المنتجة

للأضداد (خلايا β طحالية) وتحضن مع خلايا ورمية من ورم نقوي عديد بهدف دمجها باستعمال بولي

اتيلين غليكول *Polythelenglycol* .

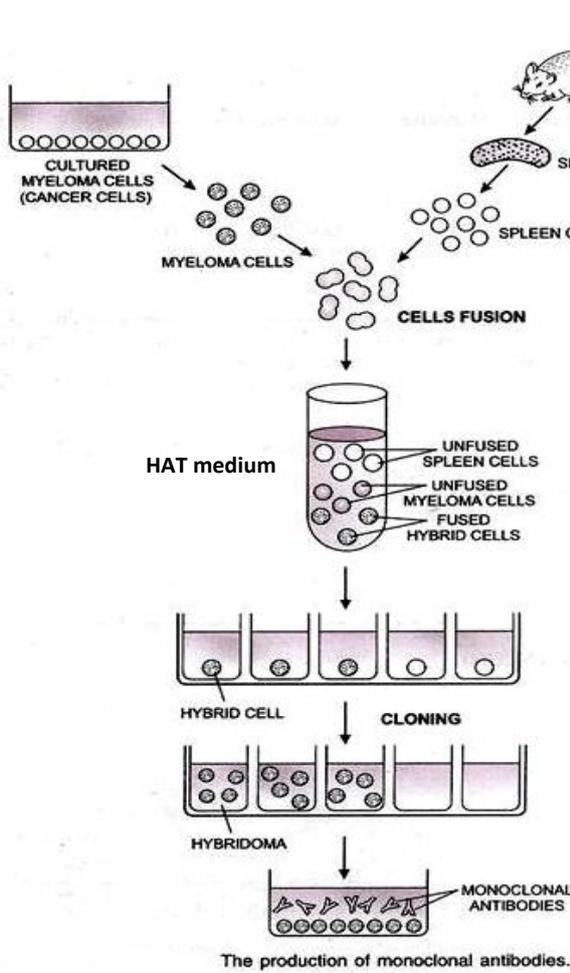
إن الخلايا الطحالية تؤمن مصدر الحصول على الأضداد محددة النوعية بينما تؤمن الخلايا النقوية

إمكانية النمو والتكاثر بشكل غير محدود. بعد الاندماج نحصل على 3 أنواع من الخلايا:



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

الخلايا النقية الورمية والخلايا الطحالية والخلايا الهجينة.



تزرع هذه الخلايا في وسط يحوي

(*Hypoxanthine*, *Aminoptrien*,

Thymidin) الذي يقوم بقتل الخلايا

النقية الأم ويسمح بنمو وتكاثر الخلايا

الهجينة أما الخلايا الطحالية فهي ذات

فترة حياة محدودة لذلك تموت بعد فترة

قصيرة أي لا يبقى سوى الخلايا الهجينة .

بعد ذلك يتم فحص المزارع الخلوية

لانتقاء المزارع المتكاثرة والقادرة على إنتاج

الأضداد المرغوبة . حيث تنقل الخلايا

الهجينة إلى مزارع أخرى ثانوية تحوي كل

واحدة على خلية هجينة واحدة قادرة

على إنتاج أضداد وحيدة النسيلة نوعية

لأنها ناتجة أصلاً عن خلية وحيدة.

يمكن الحصول على كمية كبيرة من هذه الأضداد باللجوء إلى زرع الخلايا في مزارع خلوية كبيرة أو بحقن

هذه الخلايا ضمن حيوان مختبر لتشكل ورم قادر على إنتاج الأضداد وهذه الأخيرة أقل استعمالاً .

استخدامات الأضداد وحيدة النسيلة :

1- تشخيصه : بوسمها بالمواد المتألقة واستخدامها في التآلق المناعي Immunofluorescence أو مواد مشعة

في (*RIA*) *Radioimmuno assay* أو ربطها بأنزيمات في (*Elisa*) *Enzyme-linked immunosorbent assay* أو

لعزل وتصنيف مجموعات الخلايا بتقنية التدفق الخلوي *FACS*.

2- استخدامات علاجية:

- وسمها بـ مواد سامة أو ذيفانية أو بمواد مشعة لقتل الخلايا الورمية مباشرة مثل *F-131* في أورام الغدة

الدرقية

- قتل الخلايا الورمية: بألية تشكيل معقدات بين الأضداد والخلايا الورمية فيسهل التعرف عليها من قبل

خلايا الجهاز المناعي مثل دواء *Rituximab* (*Rituxan*[®]) الذي هو أضداد وحيدة النسيلة ترتبط إلى *CD20*

الموجود على معظم الخلايا اللمفاوية β , يستخدم في علاج اللmfوما. كذلك دواء *Herceptin* الذي ترتبط إلى

HER2 وهو مستقبل لعامل النمو الموجود على بعض أنواع سرطان الثدي .

- تثبيط الجهاز المناعي :

❖ مثل دواء *Infliximab* (*Remicade*[®]) الذي يرتبط إلى *TNF* (*Tumor-necrosis factor*)

مبدئاً فعالية عالية في الأمراض الالتهابية مناعية المنشأ مثل التهاب المفاصل الرثياني – داء كرون

❖ ودواء آخر: *Omalizumab* (*Xolair*[®]) يرتبط نوعياً إلى *IgE* ليمنع ارتباطه إلى الخلايا البدينة.

يعطي نتائج جيدة في الربو التحسسي .

❖ في عمليات زرع الأعضاء يستخدم (*Anti-CD3*) يهاجم الخلايا المناعية الفعالة في حالات رفض

الطعم.

استخدامات أخرى: وقاية من التخثر بعد عمليات التصنيع الشرياني الإكليلي وهنا دواء (*ReoPro*)

Abciximab الذي يثبط تراص الصفائح .

مميزات استخدام الأضداد وحيدة النسيلة:

تعتبر كواشف جيدة في التحاليل المخبرية حيث تتمتع بنوعية جيدة وألفة عالية (قوة ارتباط) ويمكن

الحصول عليها بكميات كبيرة حتى لو استخدمنا لتحضيرها مستضدات غير نوعية أو غير منقاة.

الاستجابة المناعية الخلوية

Cellular Immune Response

إن أهمية الاستجابة المناعية الخلوية تبدو واضحة عندما يصاب هذا النظام بالخلل. فالأطفال المصابين بتناذر دي جورج، وهم أطفال يولدون بدون غدة تيموسية وبالتالي ليس لديهم الخلايا التائية الخاصة بالاستجابة المناعية الخلوية، قادرون على مواجهة الإنتانات خارج الخلوية عادة ولكنهم غير قادرين على استئصال العناصر الممرضة داخل الخلوية.

إن هذا العوز في الاستجابة المناعية الخلوية يتسبب في التعرض للإنتانات المتكررة بالفيروسات والبكتيريا داخل الخلوية والفطور، كما أن الفيروسات المضعفة في اللقاحات قد تتسبب في إنتانات خطيرة مهددة للحياة في هذه الحالة. يمكن أن تقسم خلايا الاستجابة المناعية الخلوية إلى قسمين أساسيين اعتماداً على الاختلاف في خصائص مجموعات الخلايا الفعالة المؤثرة المشاركة:

المجموعة الأولى: تتضمن الخلايا المؤثرة ذات الفعالية المباشرة و النوعية للمستضد ، وهي الخلايا التائية السامة T_C (أو CTL) هذه الخلايا تهاجم الخلايا الغريبة (الطعوم الغريبة)، الخلايا الذاتية المتبدلة **كالخلايا الورمية**، وكذلك الخلايا المصابة بالفيروس عبر تحضير ارتكاس سام يتسبب في حل الخلية الهدف. (** يمكن لبعض الخلايا مثل NK cell أن تشارك بجواب مناعي خلوي غير نوعي)

المجموعة الثانية: هي تحت مجموعات الخلايا المساعدة $T_{H1}(CD4^+)$ التي دوراً أساسياً في إفراز السيتوكينات كما تساهم أيضاً في ارتكاسات فرط الحساسية المتأخر.

	Pathogen Location	Effector T Cell	Antigen Presentation	Target Cell Action
Cellular Immunity	Cytoplasm	T_C CD8 cytotoxic	Infected cell MHC I	Infected cell apoptosis
	Macrophage vesicles	T_{H1} CD4 inflammatory	Macrophage MHC II	Macrophage activation to kill pathogen

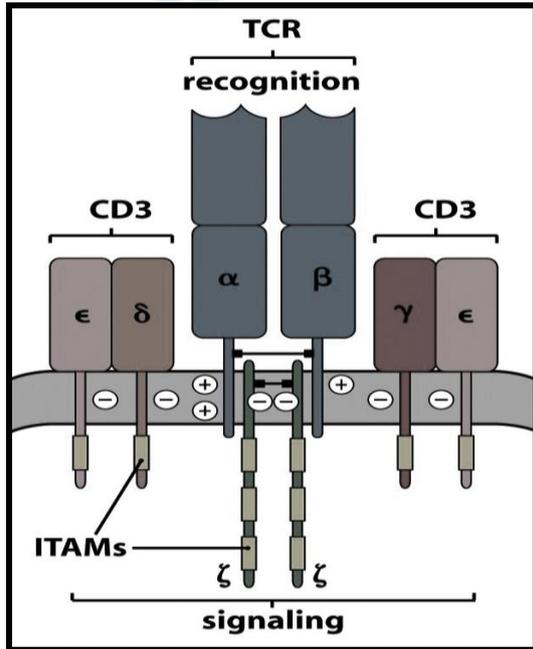
تقدم الببتيدات الناشئة من العوامل الممرضة الموجودة داخل حيز سيتوبلازما الخلية (cytosolic) الى الخلايا التائية من النمط $CD8^+$ (خلايا تائية سامة Cytotoxic-T cell). بينما تقدم الببتيدات الناشئة عن العوامل الممرضة الموجودة داخل حيز الحويصلات الخلوية (vesicular) تقدم الى الخلايا التائية من النمط $CD4^+$ (الخلايا المساعدة T_{H1})

تطور الخلايا التائية

تهاجر الخلايا التائية (Thymocytes) من النقي وتدخل التيموس عبر الوريدات البطنانية العالية (ما بعد الشعيرية) والمسماة High Endothelial Vanule. تنتقل الخلايا التائية من حالة السلبية المضاعفة للواسمات السطحية ($CD8^- CD4^-$) الى حالة الايجابية المضاعفة للواسمات قبل أن تتخلى عن أحدها أي تصبح الخلايا التائية مفردة الإيجابية (أما $CD4^+$ أو $CD8^+$) وذلك اعتمادا نوع جزيئات MHC المميزة على سطح الخلايا العارضة للمستضد. إضافة إلى تطور الخلايا التائية واكتسابها لمستقبلاتها نوعية (TCRs), يلعب التعرف على الببتيدات الذاتية المُقدّمة في التيموس دورا مهما في عملية انتقاء هذه الخلايا بحيث تخضع الى الانتقاء الايجابي (Positive selection): اختيار الخلايا التائية التي لا ترتبط بشدة إلى المستضدات الذاتية المقدمة ويسمح لها بالعبور إلى الدوران. أما الخلايا التائية التي تميز المستضدات الذاتية المقدمة بألفة شديدة فتخضع للانتقاء السلبي Negative selection الذي ينتهي بها إلى الاستماتة الخلوية Apoptosis .

T cell receptor مستقبل الخلية التائية:

تمتلك الخلية التائية مستقبلا نوعيا للمستضد يشبه في بنيته الجزء Fab من الجسم الضدي. يتكون



مستقبل الخلية التائية من جزيئين من سلاسل البولي

ببتيد غير المتماثلة ألفا α وبيتا β ترتبط مع بعضها

بروابط ثنائية الكبريت (يوجد عند حوالي 10 % من

الخلايا اللمفاوية نوع مختلف من المستقبلات يحمل

السلاسل الببتيدية ذات التركيب غاما و دلتا) .

تتميز كل سلسلة بوجود جزء خارجي متبدل التركيب و

جزء ثابت التركيب يتمادى داخل الغشاء.

إن المورثات التي ترمز لهذه السلاسل تتشكل بواسطة

إعادة تنسيق متنوع لهذه القطع ضمن الخلية التائية

أثناء نضجها التيموسي (بألية إعادة ترتيب مشابهة

لجزء الغلوبولين المناعي) لتؤمن التنوع الكبير في

بروتينات المستقبل TCR.

ترتبط سلاسل المستقبل TCR على الخلية التائية مع CD3 حيث يلعب المعقد TCR/CD3 دورا في نقل الإشارة التفعيلية الحادثة لدى التقاء المستقبل بالمستضد المقدم.

تمييز المستضدات من قبل الخلايا التائية Antigen recognition :

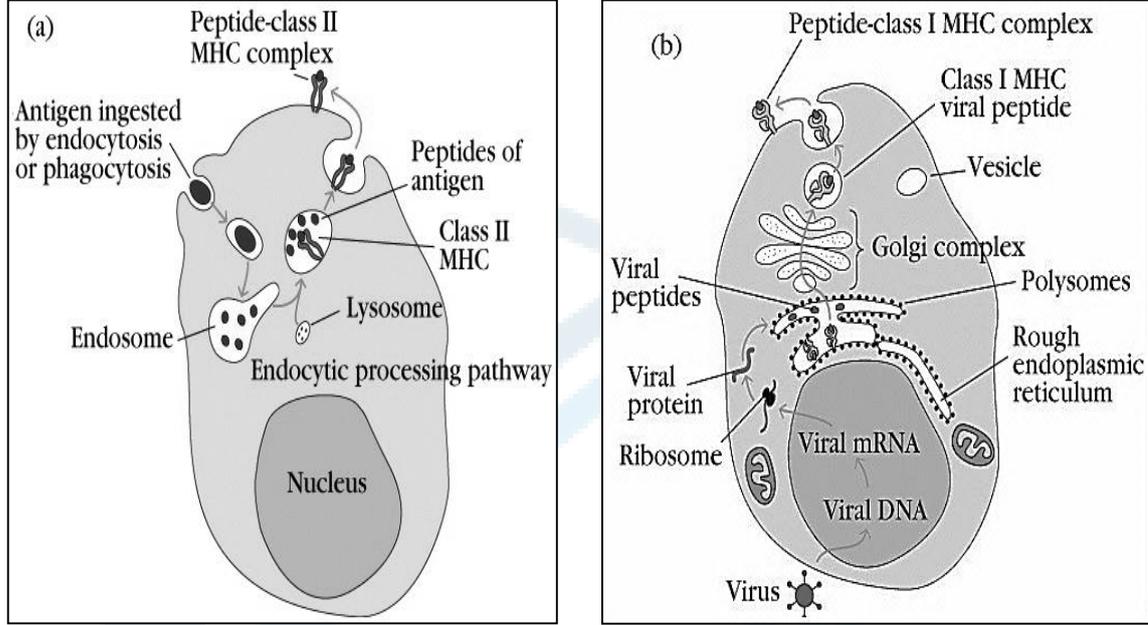
تقوم الخلايا للمفاوية البائية بالارتباط الى المستضدات المختلفة بشكلها الحر الكامل والجائل في العضوية، بينما لا تستطيع الخلايا التائية أن تتعرف على أي من المستضدات إلا بعد أن تقدم لها عبر جزيئات بروتينية تدعى مستضدات التوافق النسيج (MHC) Major histocompatibility complex أو Human leukocyte Antigen (HLA). يوجد صنفان من جزيئات الهلا أو MHC يختلفان قليلا من حيث البنية والوظيفة وطريق الاصطناع وفي التوزع النسيجي:

- **HLA-class I (MHC I)**: تتواجد جزيئات MHC I بشكل عام على معظم خلايا العضوية وكذلك على الخلايا للمفاوية والتغصنية والبالعات وتقوم بتقديم الببتيدات الناشئة من هدم بروتينات ضمن السيتوزول (فيروسية او ذاتية المنشأ) الى الخلايا التائية من النمط $CD8^+$. [شكل (b)]

- **HLA-class II (MHC II)**: يقتصر وجود جزيئات MHC II بشكل خاص على سطح الخلايا المقدمة للمستضد وهي الخلايا البائية والتغصنية و البالعة و وحيدات النوى وتقوم بتقديم الببتيدات خارجية المنشأ الموجودة

ضمن الحويصلات (ناشئة من جراثيم ذات نمو خارج خلوي) الى الخلايا التائية المساعدة من النمط

CD4⁺. [شكل (a)]



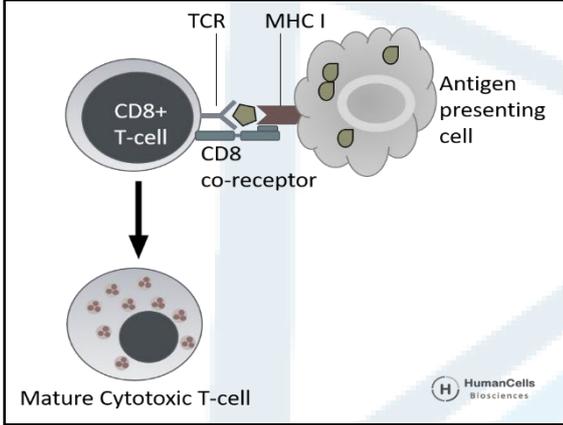
آليات الاستجابة المناعية للخلايا التائية:

بعد ان تكمل الخلايا التائية نضجها في التيموس فانها تدخل الدوران الدموي و تجول بين الدم والأعضاء لللمفاوية المحيطة الى أن تلتقي بالمستضد. تدعى الخلايا التائية التي لم يسبق لها التعرف على أي مستضد بالخلايا الساذجة Naive T cell. وحتى تشارك الخلايا الساذجة في الجواب المناعي النوعي فإنها يجب أن تتكاثر وتميز إلى خلايا ذات قدرة على القضاء على العامل الممرض تسمى بالخلايا التائية الفعالة Effector T cells تتميز الخلايا التائية المؤثرة (الفعالة) عن الخلايا التائية الساذجة (البسيطة) المساعدة والسامة بأنها اقل احتياجاً للتفعيل، وزيادة إظهارها لجزيئات الالتصاق الخلوي، وإنتاجها لجزيئات فعالة مرتبطة بالغشاء ومنحلة.

يمكن تقسيم الجواب المناعي الخلوي الى مرحلة التفعيل (activation phase) وهي مرحلة التعرف على المستضد التي تنتهي بتفعيل وتكاثر الخلايا التائية، و مرحلة التأثير (المرحلة الفاعلة effector phase) والتي تنتهي بقتل الخلايا المصابة (المخموجة)

❖ دور الخلايا التائية السامة Cytotoxic-T cell

تحمل الخلايا للمقاومة السامة الواسمة السطحية CD8 وتمتلك القدرة على القتل الخلوي وهي أساسية في تمييز واستئصال الخلايا الذاتية المتغيرة (مثل الخلايا المصابة بالفيروس والخلايا الورمية) وكذلك في ارتكاس رفض الطعم.

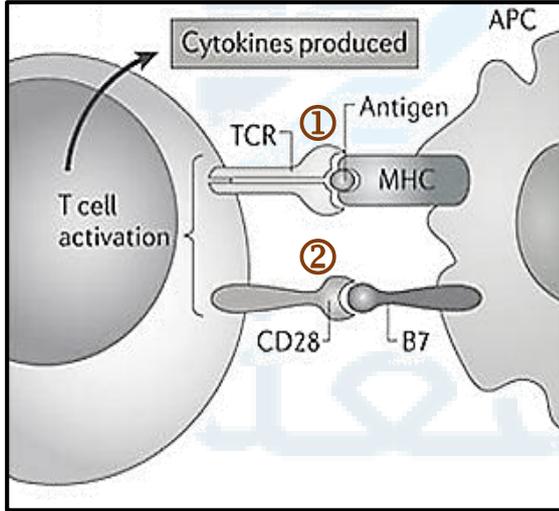


بشكل عام تكون الخلايا التائية CD8⁺ مقيدة بـ MHC I أي تميز فقط المحدد المستضدي المشارك لجزيء MHC. يتم تمايز الخلايا التائية CD8⁺ إلى خلايا ذات فعالية سمية Cytotoxic T cell (CTL) بعد تعرّفها على المستضد وتلقي الإشارة الضرورية للتفعيل من الخلية المقدمة للمستضد (المخموجة).

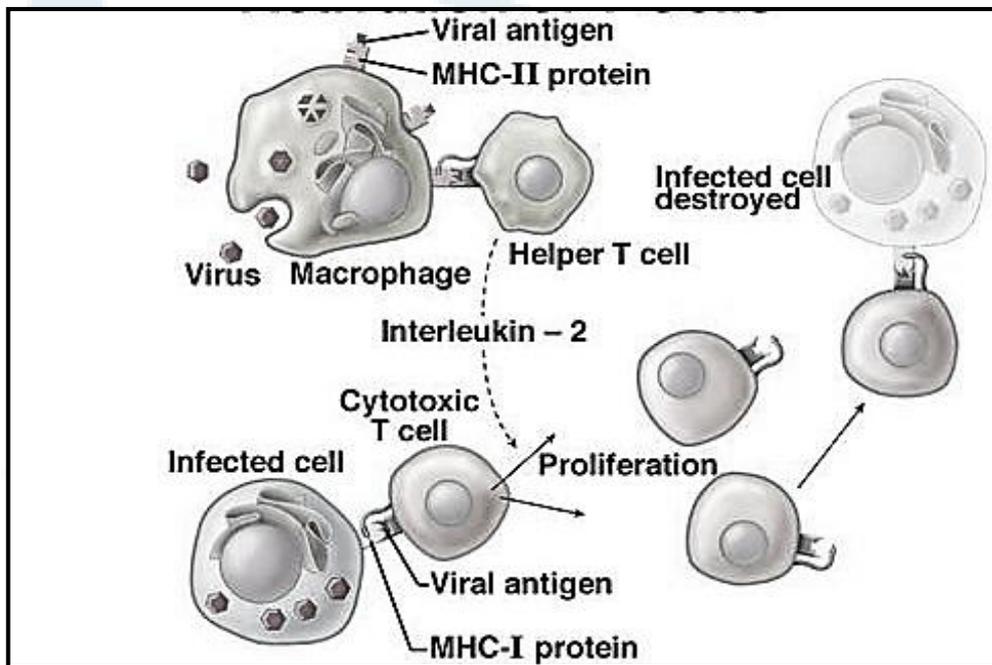
إن تفعيل الخلية T البسيطة (Naive) وتمايزها وتكاثرها اللاحق إلى خلايا T فعالة يتطلب تلقي إشارتين من الخلية العارضة للمستضد APC:

- ①- إشارة بدائية primary signal تسلم إلى TCR عندما يتداخل TCR مع معقد بيتيد-MHC
- ②- وإشارة تحريض موازي (ثانوية) Co-Stimulatory signal تتم عبر التداخل بين جزيئات التحريض المرافق الغشائية ; وهي بروتينات B7 (على الخلايا العارضة للمستضد APC) مع بروتين CD28 الموجود على الخلية T. يتم تعزيز هذا التفعيل بواسطة السيتوكينات IL-2.

إن الخلايا التائية المرتبطة بالمستضد المعروض لا تستجيب إلى الإشارات المقدمة إلى TCR في حال عدم وجود أي إشارات تحريض مرافق Co-Stimulation, وتصبح عندها بحالة عطالة (Anergy).



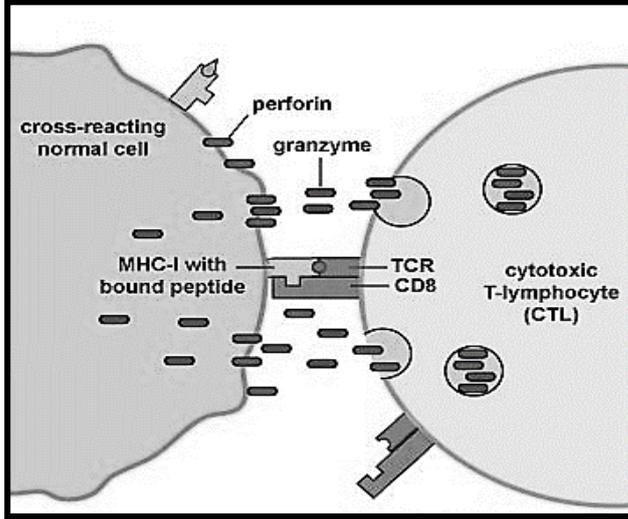
أحيانا يكون تفعيل الخلية $CD8^+$ غير كاف كما في بعض حالات الانتان الفيروسي وهنا يمكن ان تتلقى عوناً من قبل الخلايا المساعدة $CD4^+$ التي تنتج السيتوكين IL-2 الذي يساعد على تنشيط وتكاثر الخلية $CD8^+$ الى خلية فعالة كما أنها تحث الخلايا المقدمة للمستضد على انتاج المزيد من الجزيئات التي لها دور في تفعيل الخلية $CD8^+$. بما أن كل الخلايا المنواة في الجسم تمتلك وتعرض جزيئات MHC I فإن الخلايا التائية السامة CTL يمكنها أن تميز أو تستأصل كل الخلايا المتغيرة في الجسم تقريباً. تقوم الخلية التائية السامة المفعلة cytotoxic T cell بحلّ الخلية الهدف عبر تمييزها للمستضدات الغريبة بالتشارك مع جزيئات MHC I.



يسمى هذا النوع من التداخل بالسمية الخلوية (Cytotoxicity) هو أساسي لتحطيم الخلايا المصابة بالانتانات داخل الخلية.

- عند تفعيل الخلية التائية Tc تظهر الحبيبات السيتوبلاسمية التي تحتوي على بروتين وحيد الجزيئة ثاقب للغشاء يسمى بيرفورين perforin وكذلك مجموعة من المركبات الأنزيمية الحالة تسمى بـالغرانزيم Granzymes. بعد ارتباط الخلية CTL للخلية الهدف مباشرة، فإن عناصر غولجي والحبيبات المخزنة

ضمن السيتوبلازما يعاد توضعها ضمن سيتوبلازما الخلية السامة لتتركز قرب مكان اتصال الخلية



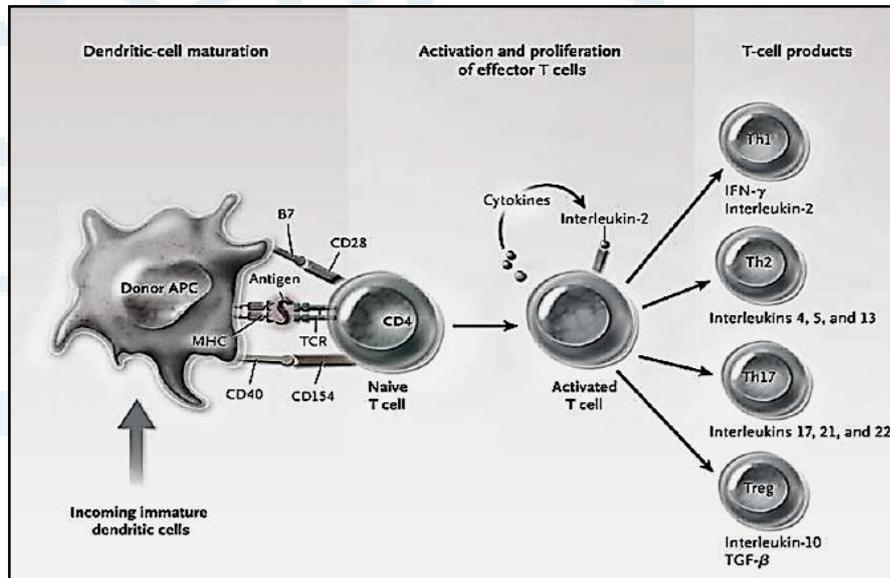
الهدف. تحرر بروتينات البيرفورين
وأنزيمات الغرانزيم من الحبيبات بعملية
Exocytosis إلى فراغ منطقة الاتصال
بين الخليتين.

حالما يحدث التماس بين البيرفورين
perforin وحيد الجزيء مع غشاء الخلية
الهدف فإنه يخضع إلى عملية تغير في البناء
ويدخل لداخل الخلية الهدف عبر الغشاء،
تتضاعف عندها جزيئة البيرفورين بوجود
شوارد الكالسيوم Ca^{++} لتشكل ثقب

أسطوانية بقطر داخلي يتراوح بين 5-20 نانومتر. والتي يسمح عبرها البيرفورين بإدخال الغرانزيم
granzyme إلى داخل الخلية. حالما يدخل الغرانزيم الى سيتوبلازما الخلية الهدف، يقوم بتحريض شلال من
الارتكاسات التي تؤدي على تجزؤ ال DNA الخلية الهدف إلى بنية وحيدة Oligomer. هذا النمط من التجزؤ
للدنا DNA هو نموذجي ويدفع الخلية إلى الاستماتة الخلية Apoptosis.

❖ دور الخلايا التائية المساعدة T helper

تحمل الخلايا للمفاوية المساعدة الواسمة السطحية CD4 وهي تميز المحدد المستضدي المشارك ل جزيئ
MHC II. يمكن تقسيم الخلايا التائية المساعدة CD4 تقسيما وظيفيا على أساس السيتوكينات المنتجة:



تفرز الخلايا التائية المساعدة نمط TH1: IL-2, IL-3, INF- γ , TNF- α , GM-CSF

بينما تفرز الخلايا التائية المساعدة نمط TH2: IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13

هذان النمطان الوظيفيان لا يختلفان شكلا ولا من ناحية الجزيئات التي تحملها على سطحها و لكنهما يختلفان من حيث نوع الستوكينات التي تنتجها.

وبشكل عام فان الخلايا المساعدة TH1 تساهم في الجواب المناعي الخلوي (المساعدة على تمايز وتكاثر الخلايا التائية السامة) وفي توسط القتل داخل الخلوي عبر تفعيل البالعات الكبيرة (في آلية فرط الحساسية المتأخر) بينما تملك الخلايا التائية المساعدة TH2 دورا أوليا في المناعة الخلطية وفي تبديل صنف الجسم الضدي.
** من مجموعات الخلايا المساعدة هناك أيضا TH17 التي تساهم في آلية الالتهاب و TH reg التي تساهم في ضبط و تثبيط الجواب المناعي

الستوكينات Cytokines:

هي عبارة عن وسائط فعالة بيولوجياً، بشكل عام هي غليكوبروتينات، تمتلك مجالا واسعا من التأثيرات البيولوجية المؤثرة على الخلايا المناعية التي بدورها تملك مستقبلات مناسبة. تصنف الستوكينات حسب منشأها الخلوي مثل: المونوكينات وتتضمن الأنترلوكينات المفززة من البالعات الكبيرة والوحيدات. بينما للمفوكينات هي الأنترلوكينات المنتجة من قبل اللمفاويات. ويستخدم تعبير الأنترلوكينات للإشارة إلى الستوكينات التي تؤثر على التداخل الخلوي. معظم الستوكينات عبارة عن بروتينات منظمة خلوية ذات وزن جزيئي > 60 KDa. تنتج موضعياً، ولها نصف عمر قصير (ثواني إلى دقائق).

الستوكينات يمكن أن تكون Paracrine (أي تعمل على الخلايا التي تتواجد قرب مكان الإنتاج) أو أن تكون Autocrine (أي نفس الخلايا التي تنتج الستوكينات ترتكس تجاهها). تحرض الستوكينات تأثيرات نوعية أو عامة (بما في ذلك إطلاق الوسائط، إظهار الجزيئات المختلفة وتنظيم إظهار الجزيئات السطحية على سطح الخلايا) وذلك حسب طريقة تداخلها مع المستقبلات النوعية على سطح الخلايا.

فيما يلي ملخصاً لوظائف الستوكينات:

. تحريض الالتهاب: IL-1, IL-6, INF α , شيموكينات (الستوكينات الجاذبة).

. تثبيط الالتهاب: IL-10, TGF β .

. تحريض تصنيع العناصر الدموية: GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-3, IL-7.

. تفعيل الخلايا B: IL-4, IL-6, IL-15.

. تفعيل الخلايا T: IL-2, IL-4, IL-13, IL-15.

. مضادة للإنانات: TNF α , IFN β , IFN α , IFN γ .

التمنيع واللقاحات

Immunization & Vaccines

لمحة تاريخية Historical Overview:

يعود تاريخ بداية اللقاحات الى فترة انتشار جائحة الجدري التي حصدت الآلاف من الضحايا قبل بداية التلقيح، حيث كانت الإصابة بالجدري تمنع عبر التطعيم المتعمد بفيروس الجدري، والتي عُرفت في ذلك الوقت بعملية التجدير Variolation عن طريق اخذ عينات من بثور الجدري من الأشخاص المصابين و إعطاؤها لأشخاص آخرين غير مصابين بهدف تحريض استجابة مناعية لديهم تحميهم من الإصابة بوباء الجدري (Smallpox) لاحقا. انتشرت هذه الطريقة في القرن الخامس عشر في الصين والهند ثم انتشرت أيضا في أوروبا رغم مخاطرها العالية إلى أن تم استبدالها بتقنية التلقيح Vaccination من قبل الطبيب ادوارد جينير عام / 1796 م حيث لاحظ أن عاملات بيع الحليب كنّ منيعات من الإصابة بفيروس الجدري، بسبب تعرضهن لفيروس مشابه هو فيروس جدري الأبقار (Cowpox) وكان هذا بداية لاستخدام اللقاح (أي تم استخدام فيروس جدري الأبقار للوقاية من فيروس جدري الإنسان Smallpox) .

تم اكتشاف الجيل الثاني من اللقاحات من قبل لويس باستور في أعوام 1880، والذي طور لقاحات من أجل كوليرا الدجاج، والجمرة، ومنذ أواخر القرن التاسع عشر أصبح للقاحات قواعد وبرامج إلزامية وتم ادخال لقاحات عديدة ناجحة بما فيها لقاحات ضد الدفتيريا، الحصبة، النكاف، والحصبة الألمانية. كما شهد القرن العشرين إنجازات كبيرة كالسيطرة على انتشار فيروس شلل الأطفال عبر إنتاج لقاح لشلل الأطفال في الخمسينات (1950) ، و استئصال وباء الجدري بشكل نهائي في العام 1979.

التمنيع Immunization:

هي عملية تحريض طبيعي أو صناعي للاستجابة المناعية بحيث تؤدي لحماية المضيف من الإصابة بالمرض.

طرق التمنيع:

1- تمنيع منفعل (Passive Immunization) : يتم بحقن أضداد ضد العوامل الممرضة فتعطي مقاومة

سريعة ولكن قصيرة الأمد , ونلجأ للتمنيع المنفعل في:

أ – حال عدم توفر اللقاح الفعال.

ب – أو حال عدم وجود وقت كاف لانتظار نتيجة اللقاح الفعال، فهو يؤمن وقاية سريعة من

المرض. هناك نوعين من التمنيع المنفعل:

- أضداد بشرية: وهي أضداد من نوع IgG تحضّر من أشخاص لديهم تركيز مرتفع من الأضداد ضد

الحصبة أو التهاب الكبد أو فيروس الجدري نتيجة تمنيع فعال مسبقاً أو شفاؤهم من إصابة حديثة

من المرض. حيث تعطى الأضداد في حال احتمال التعرض للإصابة وخصوصاً عند الأشخاص ذوي

الخطورة العالية.

- أضداد غير بشرية (غيرية): أي نأخذ الأضداد من مصل الحيوانات الممنعة كالفرس

مثلاً وهذه الأضداد تستعمل بشكل عام كأصصال مضادة لدغات الحشرات والعقارب والأفاعي .

2- تمنيع فعال (Active Immunization): وهو تحريض استجابة مناعية عند الإنسان باستعمال مواد

ممنّعة (محرّضة للاستجابة المناعية). إن هذه الاستجابة تكون أولية وعند التعرض التالي للعامل

الممرض تحدث الاستجابة الثانوية التي تكون سريعة وكافية للقضاء على العامل الممرض.

يمثلها اللقاحات بشكل عام مثل لقاحات : لقاح شلل الأطفال – لقاح انفلونزا – ديفان الدفتريا

المعطل .. الخ .

أنواع اللقاحات:

1- لقاحات حية (Live Vaccines):

✓ A - لقاحات حية مضعفة (Live Attenuated organism)

باستخدام عوامل ممرضة مضعفة يتم الحصول عليها بزرع سلالات العامل الممرض ضمن ظروف غير

ملائمة فنحصل على سلالات ضعيفة من العوامل الممرضة نستخدمها كلقاحات. هذه العوامل الممرضة

ضعيفة القدرة على التكاثر ولا تسبب مرضاً سريرياً، وتتميز بأنها:

➤ تحقق استجابة مناعية فعالة (خلطية وخلوية) تؤمن الحماية مدى الحياة أو لسنوات طويلة.

➤ تكفي جرعة واحدة عادة.

واهم مشاكل هذه اللقاحات

- صعوبة الحفظ (الجراثيم أو الفيروسات الحية حساسة لتغيرات الظروف الخارجية).

- إمكانية التحول إلى إنتان شديد إذا كان المضيف مضعف المناعة.

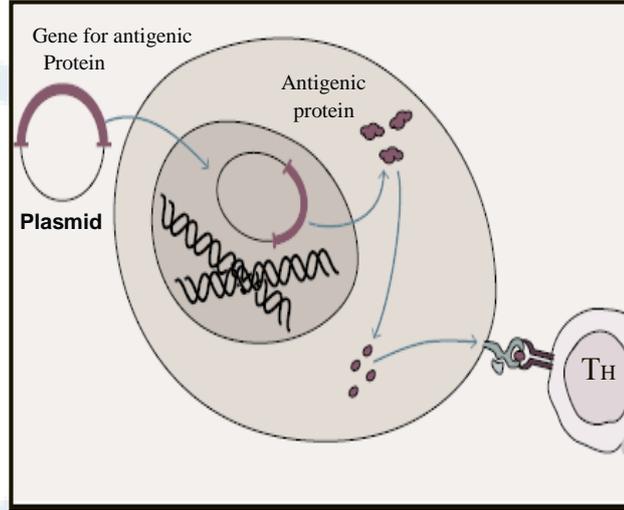
أهم هذه اللقاحات: اللقاح الثلاثي MMR- لقاح شلل الأطفال الفموي OPV (ساين)- لقاح السل

✓ B – لقاحات حية باستخدام مستضدات غيرية **Heterologous.V**: أي استخدام عناصر ممرضة قريبة جدا في بنيتها من العوامل الممرضة المراد إحداث التمنيع ضدها (أي تتشارك معها بالعديد من المحددات المستضدية لكنها ذات فوعه ضعيفة) فتحدث استجابة مناعية متصالبة تؤمن الحماية ضد العامل الممرض المستهدف مثل فيروس جدري البقر الذي استخدم كلقاح ضد فيروس الجدري الإنساني

✓ C – لقاحات حية مؤشبة **Live recombinant.V** :

هنا يتم استخدام الهندسة الوراثية لإدخال جين يرمز لاصطناع بروتين ممتع تجاه عامل ممرض معين إلى المادة الوراثية لعامل ممرض آخر (ناقل) والذي يسمى مأشوب. بعدها يحقن العامل الممرض المأشوب

و الغير مؤذ (فيروس الجدري البقري مثلا) إلى الإنسان المضيف فيقوم بالتكاثر ضمنه منتجا كميات كافية من البروتينات المطلوبة لتحقيق استجابة مناعية نوعية.



2- لقاحات مقتولة Killed Vaccines:

- عندما لا يمكننا الحصول على لقاحات حية آمنة بسبب عدم القدرة على تطوير سلالات ضعيفة من العوامل الممرضة أو أن العامل الممرض بطبيعته يعطي ارتكاسات شديدة وخطيرة فانه من الممكن اللجوء إلى استخدام العوامل الممرضة المعطلة أو المقتولة لتمنيع المضيف .

المبدأ : تنمية العوامل الممرضة في المخابر(ضمن الزجاج) للحصول على كميات كبيرة منها، ثم يتم تعطيل العامل الممرض بواسطة الفورم الدهيد أو البروبيولاكتون واستخدامه كلقاح.

مثال : لقاح سالك ضد شلل الأطفال IPV , ولقاح الشاهوق (السعال الديكي Pertussis) الذي يكون ضمن اللقاح الـ DPT .

• صفات هذه اللقاحات:

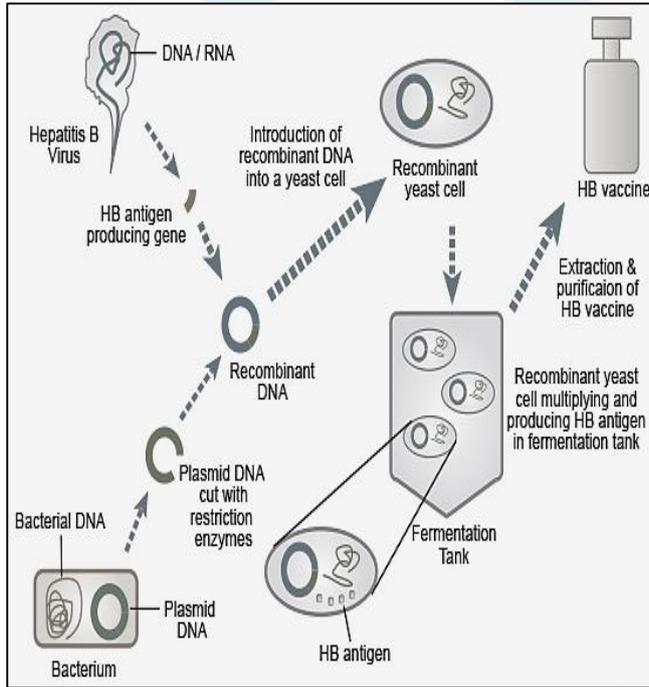
- أنها لا تسبب انتانات فهي آمنة.
- أنها تحرض استجابة مناعية أولية (خلطية فقط) لذلك يحتاج الإنسان إلى أكثر من جرعة .

3- لقاحات أجزاء تحت الخلوية Subunit Vaccines: عندما تكون الاستجابة المناعية موجبة ضد جزء

محدد من العامل الممرض (مثل مستضدات المحفظة الخارجية) يمكن استخدام هذه الأجزاء

(المستضدات) من العامل الممرض وتقديمها للمضيف بدون تقديم العامل الممرض بالكامل:

أ- المستضدات المنقاة Purified Antigen: باستعمال بروتينات منقاة من العامل الممرض واستخدامها



كلقاح. وهي صعبة التطبيق لأنها تحتاج لزراع

الفيروس (العامل الممرض) وتنميته بكميات

كبيرة ومن ثم يتم تعطيله وتنقية البروتين من

المزارع، من دون أي تغيير في خواصه المستضدية،

وتقديمه للإنسان .

ب- أجزاء بروتينية مؤشبة Recombinant

proteins: وهنا يتم إنتاج البروتينات المنعقة

الخاصة بالعامل الممرض صناعيا بإدخال الجين

الرامز لبروتين معين (الخاص بإنتاج المستضد

السطحي للقاح فيروس التهاب الكبد B مثلا) إلى

بلاسميد عائل ناقل مثل اشريشيا كولي أو الخمائر ثم تتم عملية تنمية وتكاثر للعائل الناقل في المخبر ثم

نأخذ البروتين من غسالة العامل الناقل ونقدمه للإنسان فيحرض استجابة مناعية .

4- لقاحات موسومة (مرتبطة) Conjugated vaccines: بعض أنواع البكتيريا تمتلك محافظ من البولي

ساكاريد التي تمتاز بقدرة محدودة في تحقيق الاستجابة المناعية المطلوبة عند استخدامها كمستضدات

للقاح (مستضدات غير معتمدة على الخلايا T). يمكن التغلب على ذلك بربطها بروتينات حاملة تحرض على

استجابة مناعية فعالة مع ذاكرة مناعية. مثل هذه اللقاحات تم تطويرها ضد الريويات (Pneumococcus)

والهيموفيلوس انفلونزا (Hib)

2- لقاحات ذيفانية Toxoid Vaccines : باستخدام الذيفانات, المسؤولة عن امراضية بعض العوامل

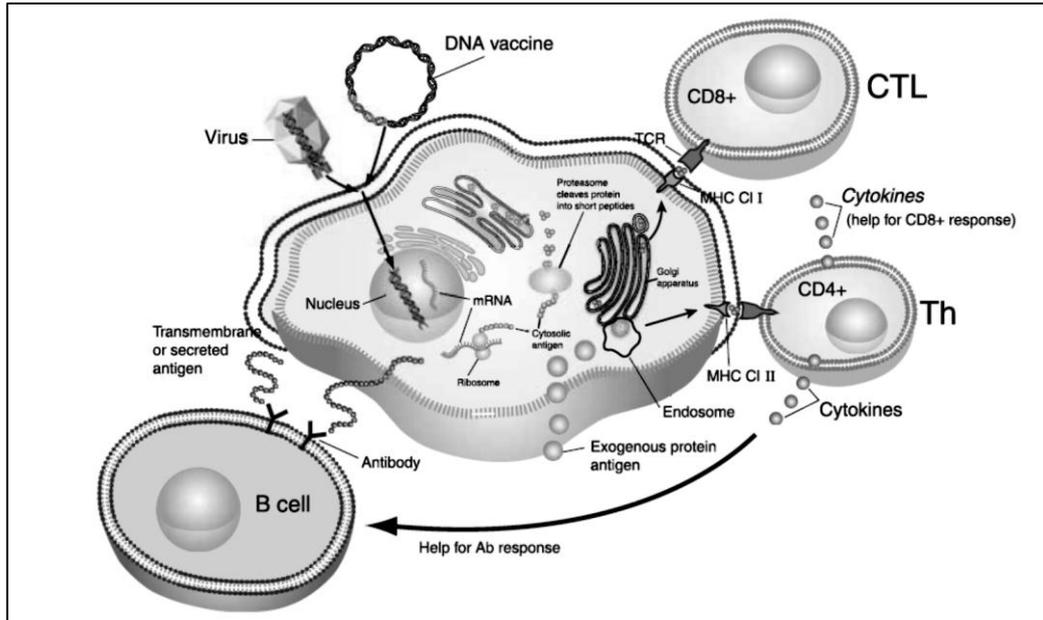
الممرضة, كلقاحات بعد أن يتم تعطيلها دون تغيير في بنيتها الكيميائية .

أي تحويل TOXIN الى ذيفان معطل TOXOID مثال لقاح الدفتريا والكزاز .

6- لقاحات الحمض النووي:

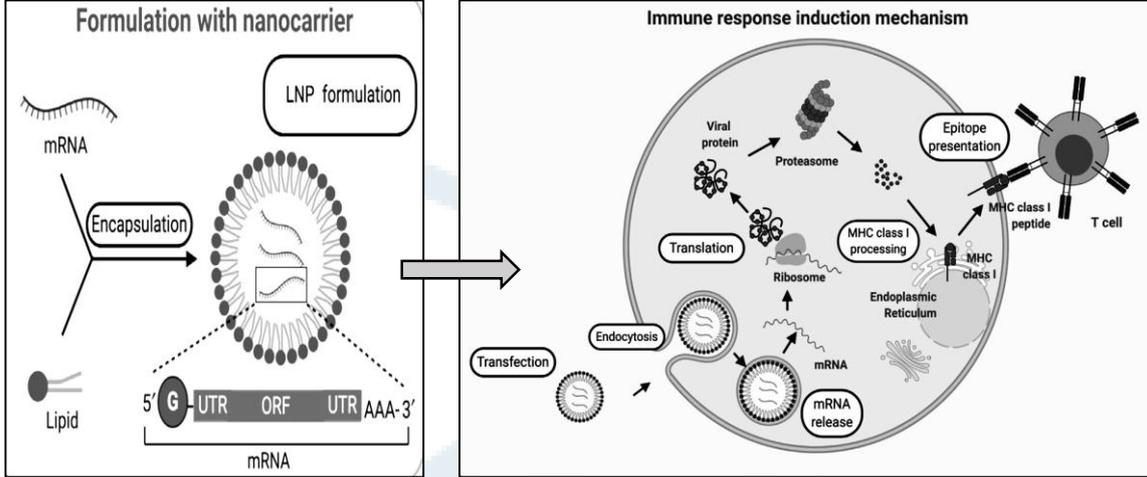
:DNA-Vaccine (a

- باستخدام الجين الرامز لبروتينات أو محددات مستضدية خاصة بالعامل الممرض حيث يتم ربطها الى بلاسميد ومن ثم يحقن البلاسميد للإنسان مباشرة بمحقنة خاصة. يهدف هذا اللقاح الى تمكين خلايا المضيف (كلاً من الخلايا العارضة للمستضد والخلايا العضية في المكان) من القيام بنسخ وترجمة الجين المضاف الى الحمض النووي الخاص بالبلاسميد وإنتاج كميات كافية من البروتين المطلوب وتقديمه عبر MHC I و MHC II لتحريض الاستجابة المناعية المطلوبة. يمتاز بتحريضه لاستجابة مناعية خلطية وخلوية و سهولة حفظه و بكونه لا يحمل خطر إحداث الإنتان عند المضيف, لكنه لا يزال في مرحلة التجارب ولم يتم الترخيص لاستخدامه عند البشر حتى الآن.



:mRNA-Vaccine (b)

وميزة هذه الطريقة أنها أكثر أماناً كونها تتم باستخدام جزيئات الرنا الناقل mRNA لإدخال الشفرة الوراثية



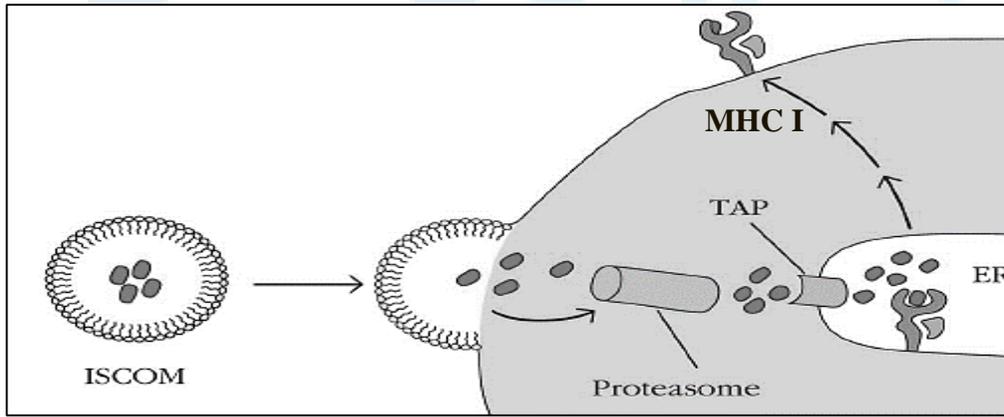
المصنعة خارجياً (in Vitro) لإنتاج بروتينات محددة. إن استخدام mRNA يتميز بقائه في سيتوبلازما الخلية ولا حاجة لدخوله إلى النواة وبالتالي لا يوجد احتمال لحدوث تغيرات جينية أو طفرات في النواة. يتم إدخال اللقاح بطريق الحقن بمساعدة جزيئات ليبيدية دقيقة ناقلة LNP (Lipid nanoparticle) حيث يتحلل في السيتوبلازما بعد فترة وجيزة من إدخاله، كذلك يتميز بسهولة وسرعة تصنيعه. ونظراً لأن mRNA هو حامض نووي سريع التحلل فإن هذه الطريقة تتطلب تخزين اللقاح في الدرجة -70. تم الترخيص لاستخدام هذا النوع من اللقاحات لأول مرة عند البشر في عام 2020 لمواجهة وباء كورونا (COVID 19).

العوامل المؤثر على فعالية التمنيع (اللقاحات):

- 1- طريقة الإعطاء: وهي تتضمن:
 - الجرعة: أي هناك جرعة معينة تؤدي الاستجابة المطلوبة.
 - طريق الإدخال: معظم اللقاحات تعطى بطريق الحقن جلدي أو عضلي وهو الأفضل ولكن هناك استثناءات مثل لقاح ساينز الفيومي ضد شلل الأطفال الذي ينتقل عبر الجهاز الهضمي، ولهذا اللقاح دور في إحداث مناعة موضعية على مستوى الأغشية المخاطية وحالياً يتم البحث عن لقاحات أخرى بهذه الطريقة (لقاح بخاخ مثلاً ضد العوامل الممرضة التي تدخل بالطريق التنفسي).

- المساعدات (Adjuvants): وهي مواد تضاف إلى المستضدات الممنعة لتزيد من قدرتها على تحريض الاستجابة المناعية، وهي تعمل اما على آليه زيادة تقديم اللقاح الى الخلايا العارضة للمستضد أو كمواد محفزة مباشرة للخلايا المناعية.

من المساعدات نذكر: ملح هيدروكسيد الألمنيوم (الذي يضاف لذيغان الديقفان الديقفيرا) أو مساعد فرويند (وهو مستحلب من المتفطرات و الزيت و الماء يحرض استجابة مناعية خلوية جيدة لكن آثاره الجانبية عالية) أو بعض أنواع السيتوكينات (GM-CSF, IL12) أو الجسيمات الليبيدية الناقلة (ISCOMs, Liposoms) التي تعمل على تقديم المستضدات عبر MHC class I.



-2 حالة المضيف : وهناك عدد من العوامل المؤثرة:

- العوامل الوراثية: قد تختلف درجة الاستجابة المناعية تجاه الممنع (اللقاح) حسب النمط الجيني أو الزمرة النسيجية لدى الشخص المُستقبل .

- العمر: المسنين لديهم استجابة مناعية للقاح أقل من الشباب .

- عوز المناعة الخلقي أو المكتسب قد يؤدي إلى عدم تحقيق الاستجابة المناعية المرجوة أو إلى إحداث إنتان خطير إذا كان اللقاح حيا.

-3 التنافس المستضدي Antigen competition: عند إدخال مستضدين (لقاحين) في آن واحد إلى المضيف

قد يؤدي ذلك إلى تداخل في الاستجابة المناعية أو سيطرة الاستجابة المناعية لأحدهما على الآخر،

ويخص ذلك اللقاحات الحية.

- 4- الأضداد الوالدية Maternal Immunoglobulin's: إن انتقال الأضداد الوالدية الموجودة مسبقا لدى الأم إلى الجنين والرضيع قد يعيق التمنيع الفعال (اللقاح) خلال السنة الأولى من العمر.
- 5- التغيرات في البنية المستضدية للعامل الممرض: مما يضطرنا إلى تجديد اللقاح وتكراره سنويا كما في حالة الانحراف المستضدي Antigen drift في فيروس الانفلونزا.

ميزات اللقاح الجيد :

- القدرة على تحريض استجابة مناعية قوية.
- القدرة على تحريض مناعة دائمة (أو طويلة الأمد).
- لا توجد له تأثيرات موضعية أو عامة خطيرة.
- ثابت ولا يتخرّب بسرعة في ظروف التخزين .
- غير مكلف .

مناعة القطيع أو الجماعة (Herd Immunity):

هي شكل من أشكال الحماية غير المباشرة من المرض المعد، وتحدث عندما يمنح اللقاح المعطى لنسبة كبيرة من المجتمع (70-80%) المناعة تجاه مرض معين مما يوفر حمايةً للأفراد الذين ليس لديهم مناعة للمرض . إذا كانت نسبة كبيرة من السكان تمتلك مناعة لمرض معين، فإن ذلك يُساعد في عدم نقل هؤلاء الأشخاص للمرض، وبالتالي يُحتمل أن تتوقف العدوى، مما يؤدي إلى توقف أو إبطاء انتشار المرض.

لا يستطيع بعض الأفراد تطوير مناعة لأسباب طبية عديدة ، مثل نقص المناعة أو تثبيط المناعة؛ لذلك تُعد مناعة الجماعة Herd Immunity مهمة لحماية هذه الفئة من الأفراد. إنَّ مناعة الجماعة أو القطيع يمكن أن تقضي تدريجيًا على المرض بين السكان عندما تؤدي إلى انخفاض دائم في عدد حالات العدوى حتى تصل إلى صفر، وحينها يُسمى بالاستئصال (كما حدث في استئصال مرض الجدري في عام 1979).

لا يُمكن تطبيق المناعة الجماعية على جميع الأمراض، ويُمكن تطبيقها فقط على الأمراض السارية القادرة على الانتقال من شخصٍ لآخر.

جدول وبرنامج إعطاء أهم اللقاحات المستخدمة :

Vaccination	Birth	1 month	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	24 months	4 to 6 years
HepB (protects against hepatitis B)	1st	2nd				3rd				
DtaP (protects against diphtheria, tetanus, pertussis)			1st	2nd	3rd		4th			5th
Hib (protects against haemophilus influenzae type b; may be 3 or 4 doses)			1st	2nd	3rd	4th				
IPV (protects against polio)			1st	2nd		3rd				4th
RV (protects against rotavirus; may be 2 or 3 doses)			1st	2nd	3rd					
PCV13 (protects against pneumococcal disease)			1st	2nd	3rd	4th				
Flu (protects against influenza)						1 or 2 doses each year				
MMR (protects against measles, mumps, rubella; if travelling outside the U.S., your baby can get his first dose at 6 months)						1st				2nd
Varicella (protects against varicella, also called chickenpox)						1st				2nd
HepA (protects against hepatitis A)						1st and 2nd 6 to 18 months apart				

- * لقاح السل (Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (غير موجود بالجدول) لا يعطى بشكل إلزامي في كافة البلدان وهو لقاح حي مضعف ويعطى ضمن الأدمة حصرا.
- * يُعطى لقاح شلل أطفال سالك (وهو لقاح فيروسي معطل) بطريق الحقن العضلي IPV. بينما يُعتمد لقاح ساين الفموي OPV لشلل الأطفال في قسم كبير من دول العالم وهو لقاح حي مضعف - يعطى بالطريق الفموي ويمتاز بتحريضه أيضا لاستجابة مناعية موضعية من نوع IgA على مستوى الأغشية المخاطية.
- * يؤمن لقاح الانفلونزا وقاية جزئية من المرض من بسبب التغيرات المستمرة في البنية المستضدية في فيروس الأنفلونزا، لذلك يُجدد اللقاح كل عام
- * لقاح DtaP (a=acellular): هو أحدث من DTP ويستخدم عصيات السعال الديكي الالاحلوية (غير كاملة) وهو أكثر أمانا وأقل آثار جانبية لاحتوائه مستضدات أقل.
