الأساسيات في علم المناعة

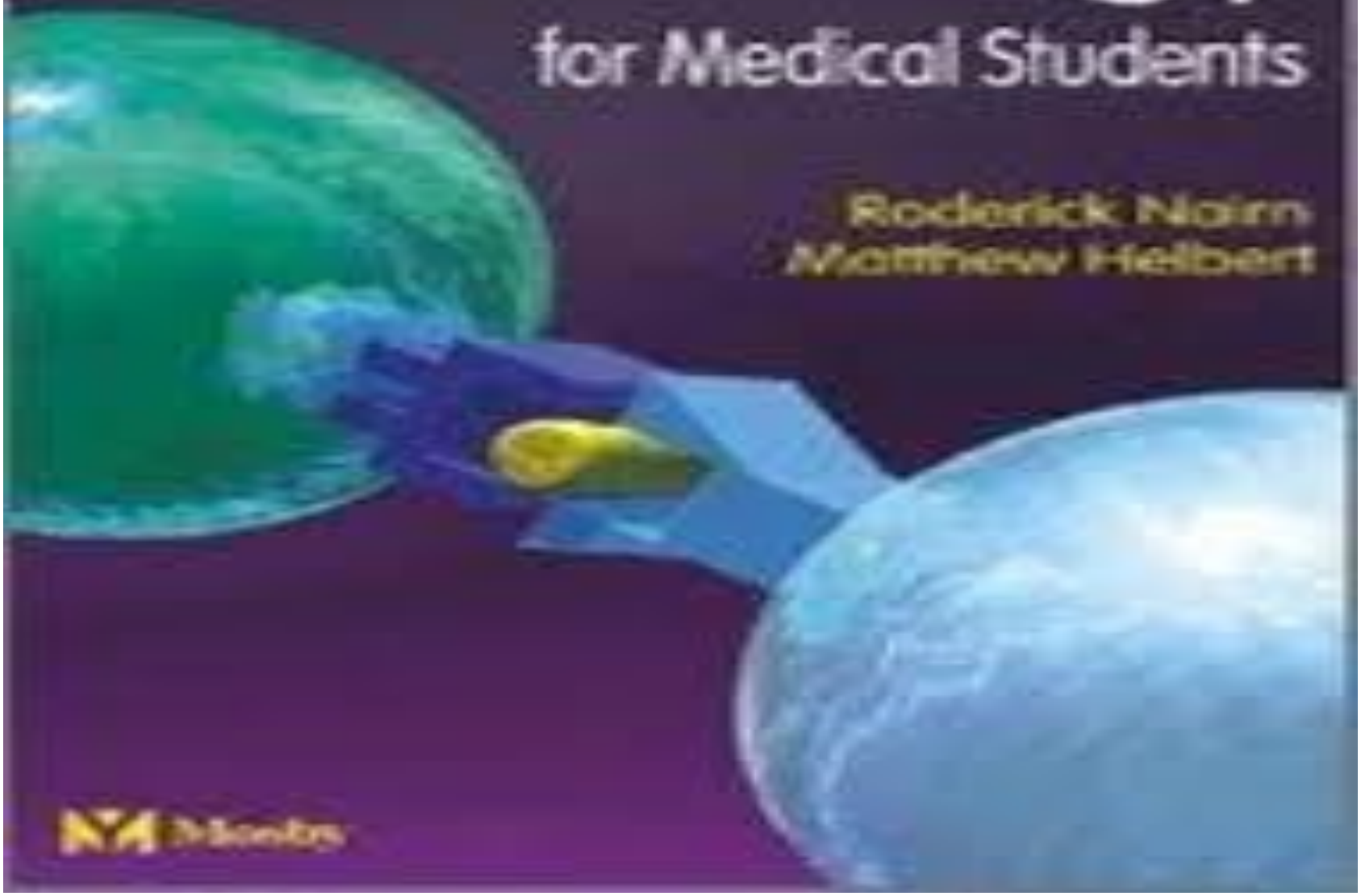
د غروب الخير

المحاضرة الاولى

Immunology

for Medical Students

Roderick Nairn
Matthew Helbert



Mosby

Study smart with Student Consult

Basic Immunology

Functions and Disorders of the Immune System

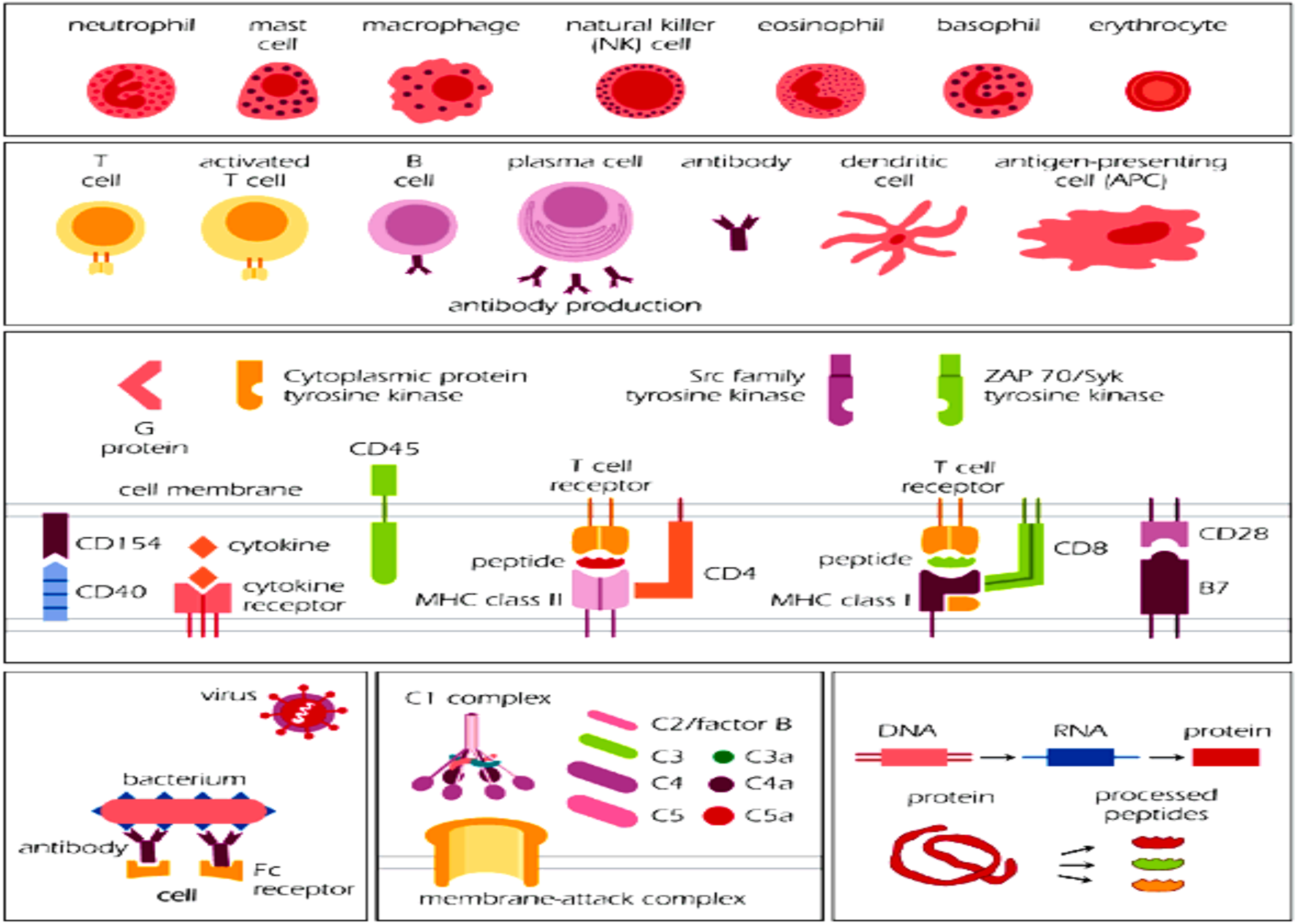
Fifth Edition

Abul K. Abbas
Andrew H. Lichtman
Shiv Pillai

ELSEVIER

التعريف ومكونات الجهاز المناعي

Icons used in this book



الأساسيات في علم المناعة

- **المناعة immunity تعني مقاومة المرض.**

- **علم المناعة immunology**

هو دراسة مكونات الجهاز المناعي و وظائفة والامراض المتعلقة به .

- **وظيفة الجواب المناعي تجاه العوامل الممرضة في محاولته لحماية جسم الانسان.**
- **وظيفة الجهاز المناعي في تحمل الذات.**

تنتج الامراض عن الخلل في هاتين الوظيفتين سواء بالنقص او الزيادة.

الأساسيات في علم المناعة

- إن دور أو عمل الجهاز المناعي يذهب إلى ما هو أبعد من التصدي للإنتانات، فالاستجابة المناعية تعتبر العقبة الأكبر في موضوع نقل أو زراعة الأعضاء.

- كما أن هنالك محاولات لعلاج العديد من السرطانات من خلال تحفيز أو استثارة stimulating الجهاز المناعي.

- وأيضا تبين أن كثير من الاستجابات المناعية المرضية غير الطبيعية abnormal immunity responses تسبب الكثير من الحالات المرضية المميتة.

الأساسيات في علم المناعة

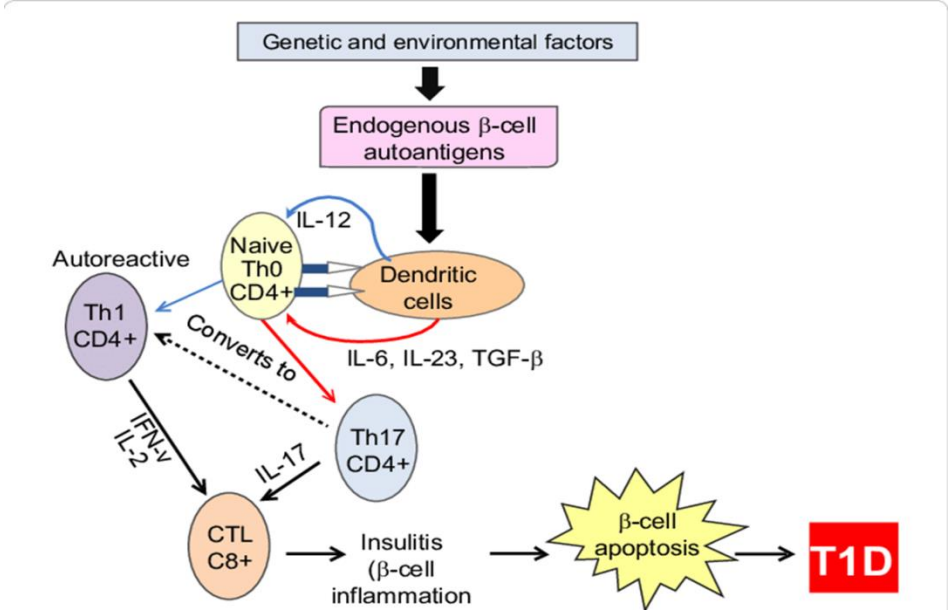
الاذيات في مواجهة الجهاز المناعي:

خارجية المنشا :

تتمثل بالعضويات الدقيقة الممرضة .
والمواد السامة .

داخلية المنشا :

كالخلايا غير الطبيعية او الورمية .



الأساسيات في علم المناعة

- **أنماط الاستجابة المناعية:**

المناعة الفطرية : **Innate Immune Response** او المناعة الطبيعية Innate(Natural, Native) Immunity.

- توجد المناعة الطبيعية لدى الفرد منذ ولادته،
- وهي تمثل آليات الدفاع غير النوعية،
- وهي فورية إذ تنشط فور دخول العامل الممرض إلى عضوية الثوي host سواء كان دخول العامل الممرض للمرة الأولى أم لا.

الأساسيات في علم المناعة

المناعة التكيفية:.Adaptive immunity

- هي المناعة النوعية المتأتية عن عمل الخلايا اللمفاوية التائية والبائية T & B Lymphocytes وتمثل آليات **الدفاع النوعية** لعامل ممرض ما،
- ولا يكتسبها الفرد إلا بعد تعرضه لهذا العامل.

- يحتاج الجواب المناعي النوعي إلى بعض الوقت حتى يقوم بإعداد وسائطه (الخلطية)الأضداد(و الخلوية)الخلايا التائية .

الأساسيات في علم المناعة

1-مكونات المناعة الطبيعية:

الحواجز التشريحية

الخلوية: عديدات النوى PN، وحيدات النوى Monocytesو البالعات الكبيرة Macropage، الخلايا القاتلة الطبيعية N K Cells.

الخلطية: *المتممة، الليزوزومات، السيتوكينات*.

2 -مكونات المناعة المكتسبة:

الخلوية: الخلايا التائية.

الخلطية: الأضداد والخلايا البائية.

FIRST LINE OF DEFENSE

	Skin	Gastrointestinal tract	Respiratory tract	Urogenital tract	Eyes
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions				
	Flow of fluid, perspiration, sloughing off of skin	Flow of fluid, mucus, food, and saliva	Flow of fluid and mucus, e.g., by cilia Air flow	Flow of fluid, urine, mucus, sperm	Flow of fluid, tears
Chemical	Sebum (fatty acids, lactic acid, lysozyme)	Acidity, enzymes (proteases)	Lysozyme in nasal secretions	Acidity in vaginal secretions Spermine and zinc in semen	Lysozyme in tears
	Antimicrobial peptides (defensins)				
Microbiological	Normal flora of the skin	Normal flora of the gastrointestinal tract	Normal flora of the respiratory tract	Normal flora of the urogenital tract	Normal flora of the eyes

Figure 1.6 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

الأساسيات في علم المناعة

للمناعة التكيفية بالترابط مع المناعة الفطرية دور في :

- التفريق بين خلايا الثوي والخلايا الغريبة عنه **self versu non self**
- جزيئات التعرف المستضدي. **antigene recognition molecules**
- الاختيار النسيلي **clonal selection**.
- الذاكرة المناعية .

الأساسيات في علم المناعة

- يتم الترابط الوثيق بين المناعة الطبيعية والمناعة التكيفية immune system associatin من خلال وسائط تسمى السيتوكينات

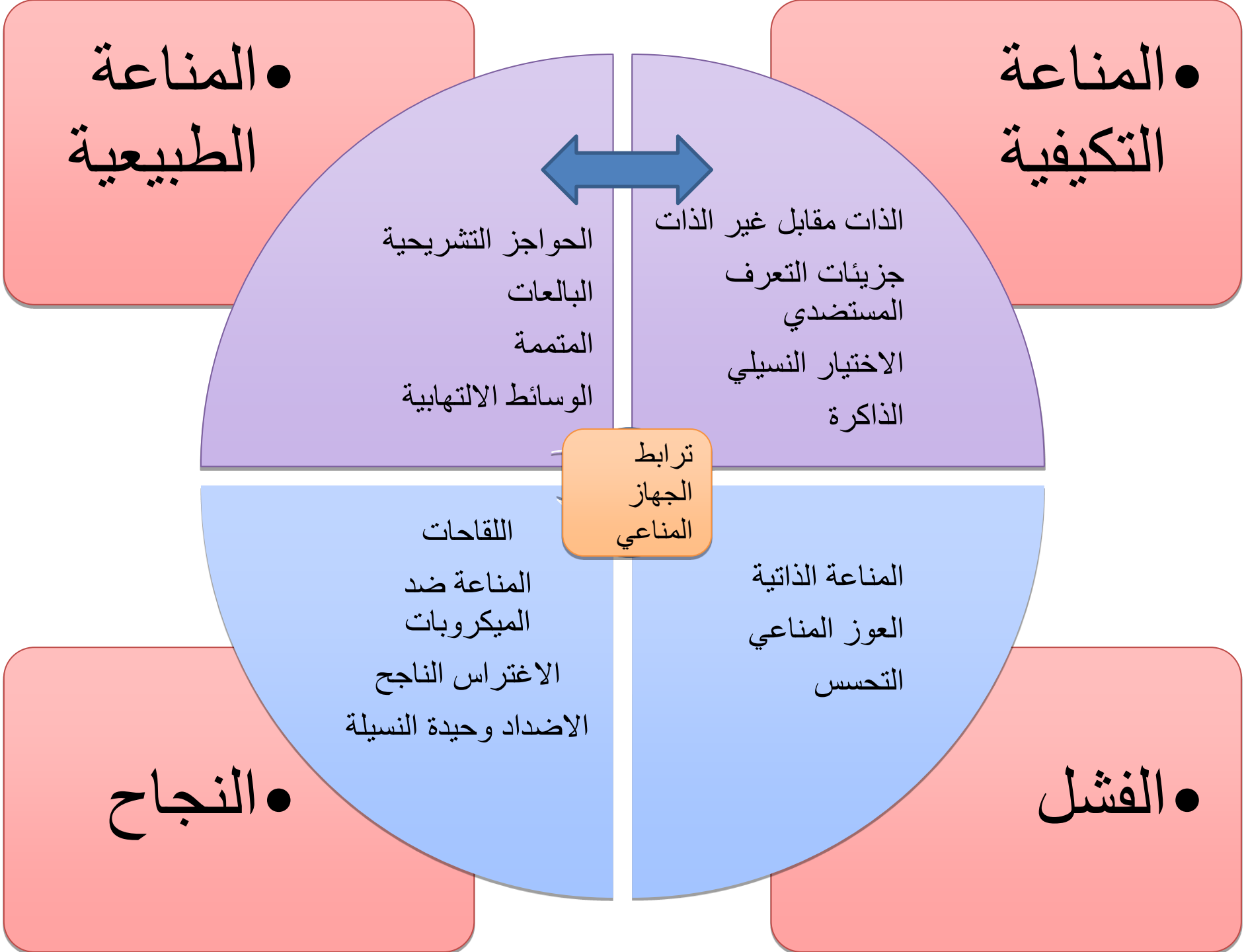
هذا الترابط المناعي يحقق مع تدخل العلم ،ومع التطور ،شيئا من النجاح ،وشيئا من الفشل

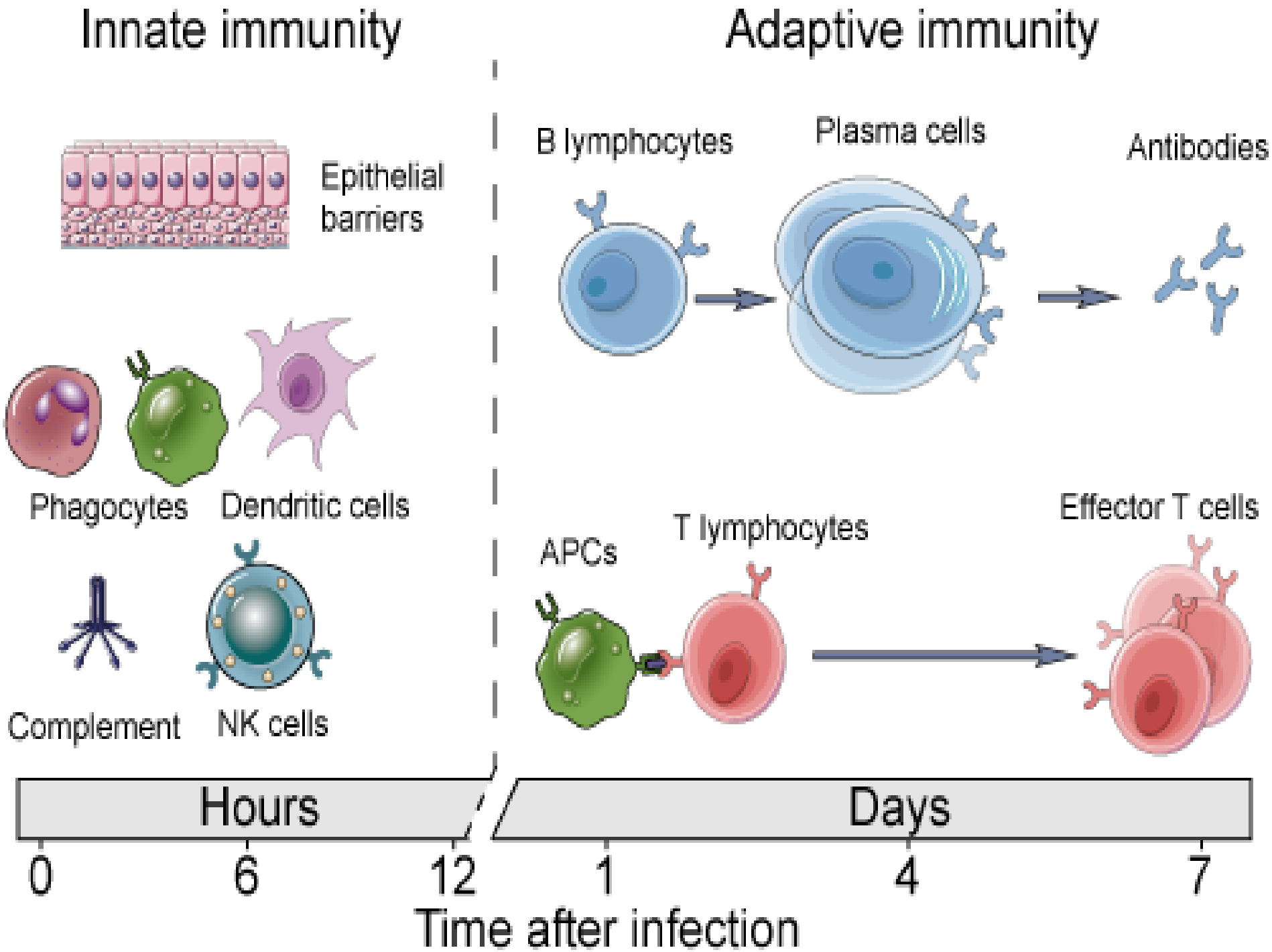
جوانب النجاح:

- اللقاحات
- المناعة ضد العضويات الدقيقة
- الاغتراس الناجح
- الاضداد وحيدة النسيلة.

جوانب الفشل :

- المناعة الذاتية
- العوز المناعي
- التحسس


• المناعة الطبيعية
• المناعة التكيفية
الحواجز التشريحية
البالعات
المتممة
الوسائط الالتهابية
الذات مقابل غير الذات
جزيئات التعرف المستضدي
الاختيار النسيلي
الذاكرة
ترابط الجهاز المناعي
اللقاحات
المناعة ضد الميكروبات
الاغتراس الناجح
الاضداد وحيدة النسيلة
المناعة الذاتية
العوز المناعي
التحسس
• النجاح
• الفشل


Innate immunity
Adaptive immunity
Epithelial barriers
B lymphocytes
Plasma cells
Antibodies
Phagocytes
Dendritic cells
APCs
T lymphocytes
Effector T cells
Complement
NK cells
Hours
Days
0
6
12
1
4
7
Time after infection

الأساسيات في علم المناعة

:

يعتمد الجهاز المناعي في عمله على مكونات اساسها :

الخلايا المناعية.

الوسائط المناعية .

الأساسيات في علم المناعة

- تعمل مكونات الجهاز المناعي ضمن أعضاء هذا الجهاز في الجسم التي تتألف من :

➢ **اعضاء مركزية :**

- ❑نقي العظام
- ❑التيموس

➢ **اعضاء ثانوية محيطية:**

- ❑العقد اللمفاوية والطحال
- ❑انتشارات لمفية لا تاخذ شكل العضو
- ❑النسيج اللمفاوي المرافق للمخاطيات كالجهاز التنفسي ومحتلف المخاطيات . وكذلك الزائدة الدودية.

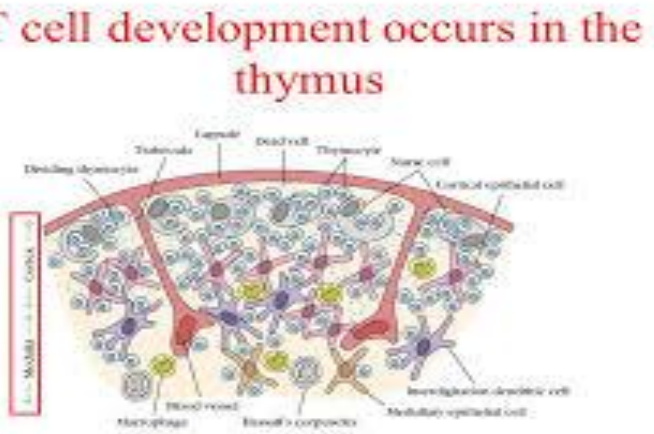
الأساسيات في علم المناعة

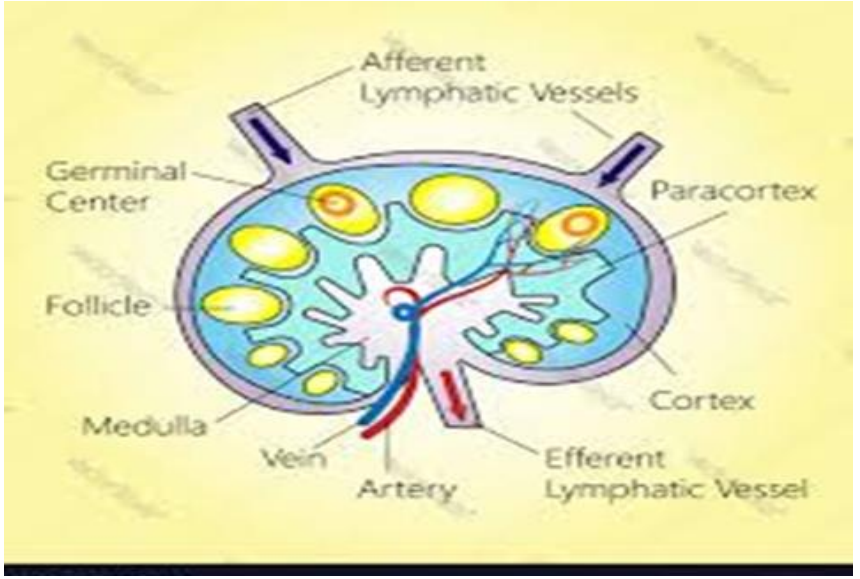
- تتمايز الخلايا **اللمفاوية البائية** في النقي وتذهب مباشرة الى الدم .
- الخلايا **اللمفاوية التائية** تذهب الى التيموس حيث تتمايز ثم تذهب الى الدم.
- من الدم تذهب الخلايا اللمفاوية الى العقد اللمفاوية لتبدأ عملها كخلايا مناعية نوعية .

الأساسيات في علم المناعة

- في التيموس تتمايز الخلايا اللمفاوية التائية في القشر cortexثم تخرج عن طريق اللب medullaالى الدوران المحيطي .

- العقد اللمفاوية تنتشر في انحاء الجسم وخاصة مداخل الجسم حيث تكون أكثر تماسا مع المحيط على مستوى الجهاز التنفسي والبولي التناسلي والمعوي وذلك حتى يكون التعرف والجواب. سريعا تجاه العناصر الغريبة الداخلة الى الجسم.





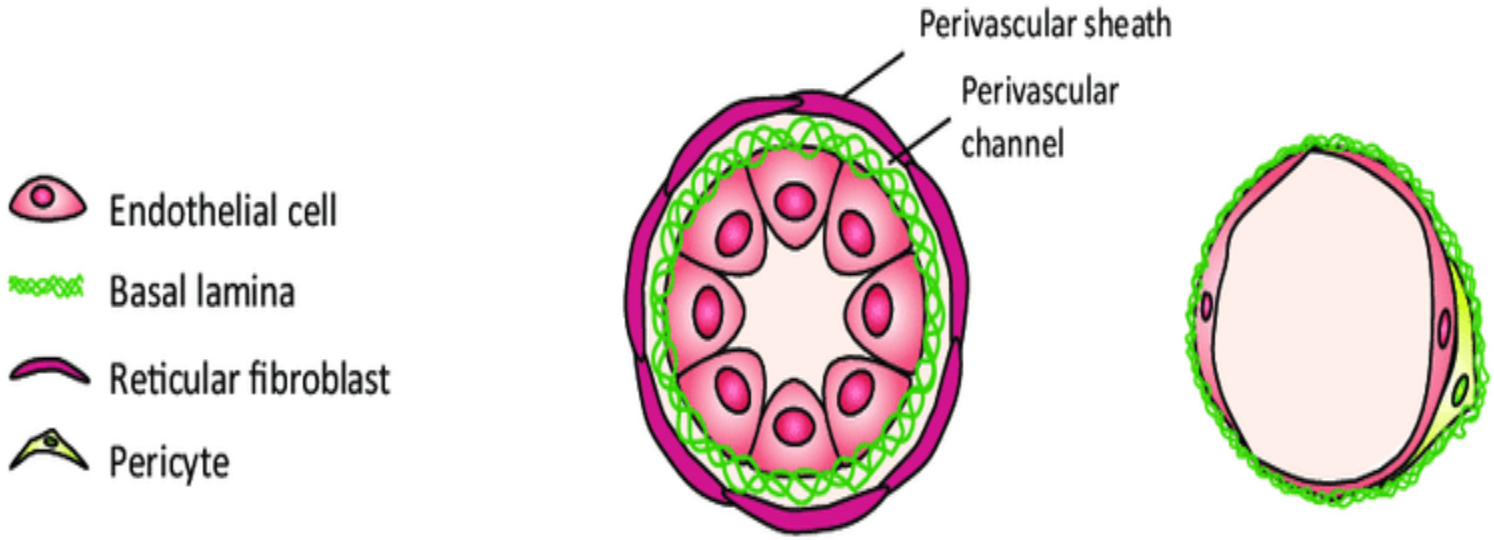
الأساسيات في علم المناعة

تأتي الخلايا اللمفاوية البائية والتائية الى العقدة اللمفاوية بطريقين:

- عن طريق الدم عبر الاوعية ذات البطانة المرتفعة HEV وهي أوعية شعرية دقيقة تسمح للخلايا B/T بالانسلال لتتوضع في مناطقها عبر وسائط (chemokins و cytokins)
- عن طريق اللمف عبر الاوعية اللمفاوية الواردة من الانسجة والتي تجلب معها العوامل الممرضة والمستضدات والخلايا المقدمة للمستضد الى العقدة.

تنتهي الاوعية الصادرة عن العقد اللمفاوية بالقناة الصدرية التي تصب في الوريد تحت الترقوة الايسر

الأساسيات في علم المناعة

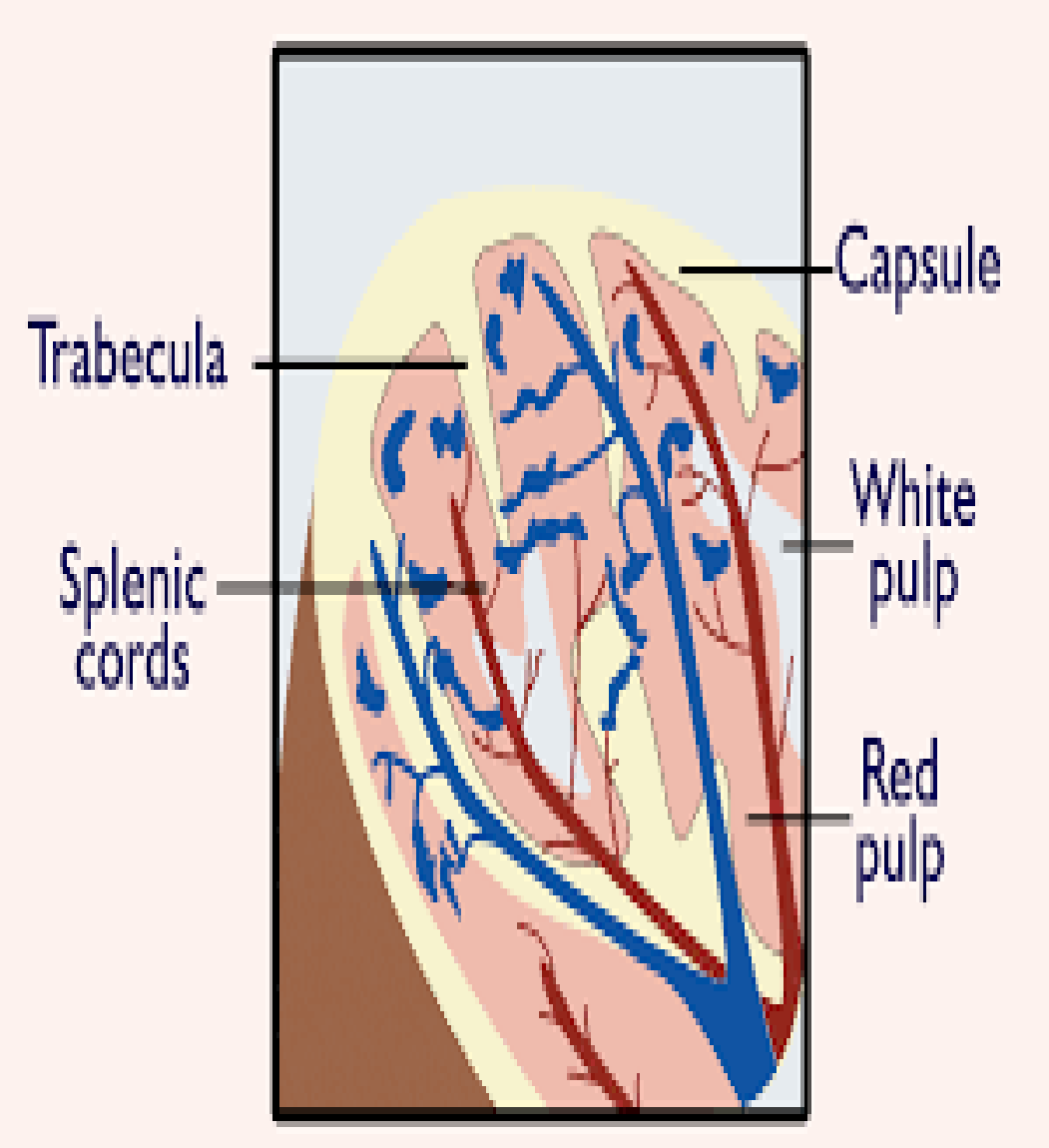


	HEV	Normal venule
Endothelium	Tall and plump	Flat
Basal lamina	Thick	Thin
Perivascular sheath	Concentrically arranged reticular fibroblasts	Thin layers of pericytes or smooth muscle cells

الأساسيات في علم المناعة

الطحال يعتبر أهم مصفاة للدم حيث يزيل العوامل الممرضة المطهية والكريات الحمر الهرمة ،وهو ايضا المكان الرئيسي للاستجابة المناعية للمستضدات المحمولة بالدم ،وهو مصدر الخلايا B المسؤولة عن رد الفعل تجاه المستضدات عديدة السكاكر.

تدخل اليه الخلايا عن طريق الدم (الجيوب الدموية) وتخرج عن طريق الدم(الوريد الطحالي).



الأساسيات في علم المناعة

- يؤهب استئصال الطحال الى الانتان بالجراثيم ذات المحفظة كالرئويات التي تصفى في الطحال بعد طهيها بالاضداد بابتلاعها من قبل البالعات الطحالية .
- كذلك فان هؤلاء المرضى اقل قدرة على احداث الجواب المناعي بالاضداد تجاه المستضدات عديدة السكريات غير المعتمدة على الخلايا التائية والتي تتم بواسطة اللمفاويات البائية في الطحال .
- لذلك يعتبر هؤلاء المرضى مثبطين مناعيا ويتلقون وقاية بالصادات مدى الحياة .

الأساسيات في علم المناعة

- النسج اللمفاوية في المخاطيات .
- Mucosa –associated lymphoid tissues

- الجهاز اللمفاوي للجلد
- Cutanneuos immune system
- يحوي الجلد العديد من الخلايا اللمفاوية المساعدة كالخلايا المتغصنة التي تلعب دورا هاما في التعامل مع المستضدات البيئية التي تخترق الجلد .

الأساسيات في علم المناعة

The components of **MALT** are sometimes subdivided into the following:

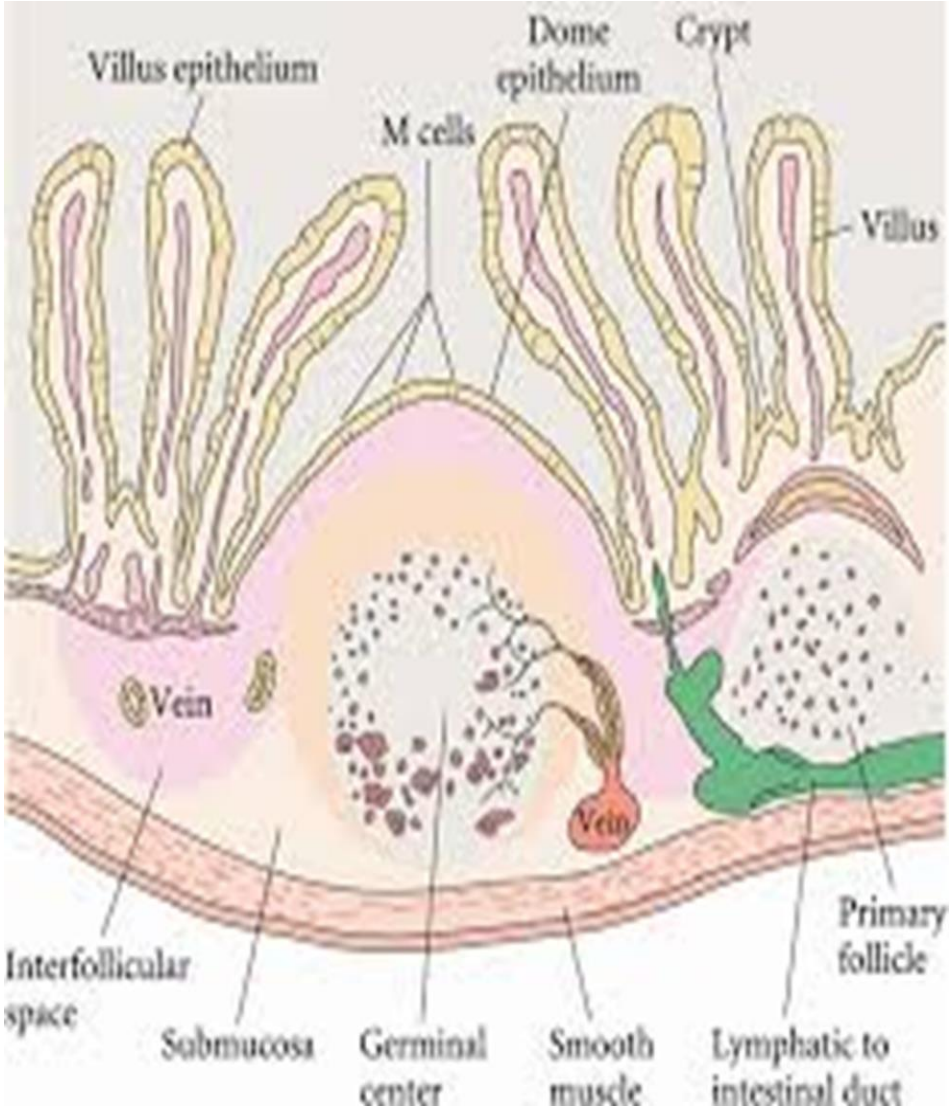
- **GALT** (gut-associated lymphoid tissue. Peyer's patches are a component of GALT found in the lining of the small intestines.)
- **BALT** (bronchus-associated lymphoid tissue)
- **NALT** (nasal-associated lymphoid tissue)
- **CALT** (conjunctival-associated lymphoid tissue)[1]
- **LALT** (larynx-associated lymphoid tissue)
- **SALT** (skin-associated lymphoid tissue)
- **VALT** (vulvo-vaginal-associated lymphoid tissue)

الأساسيات في علم المناعة

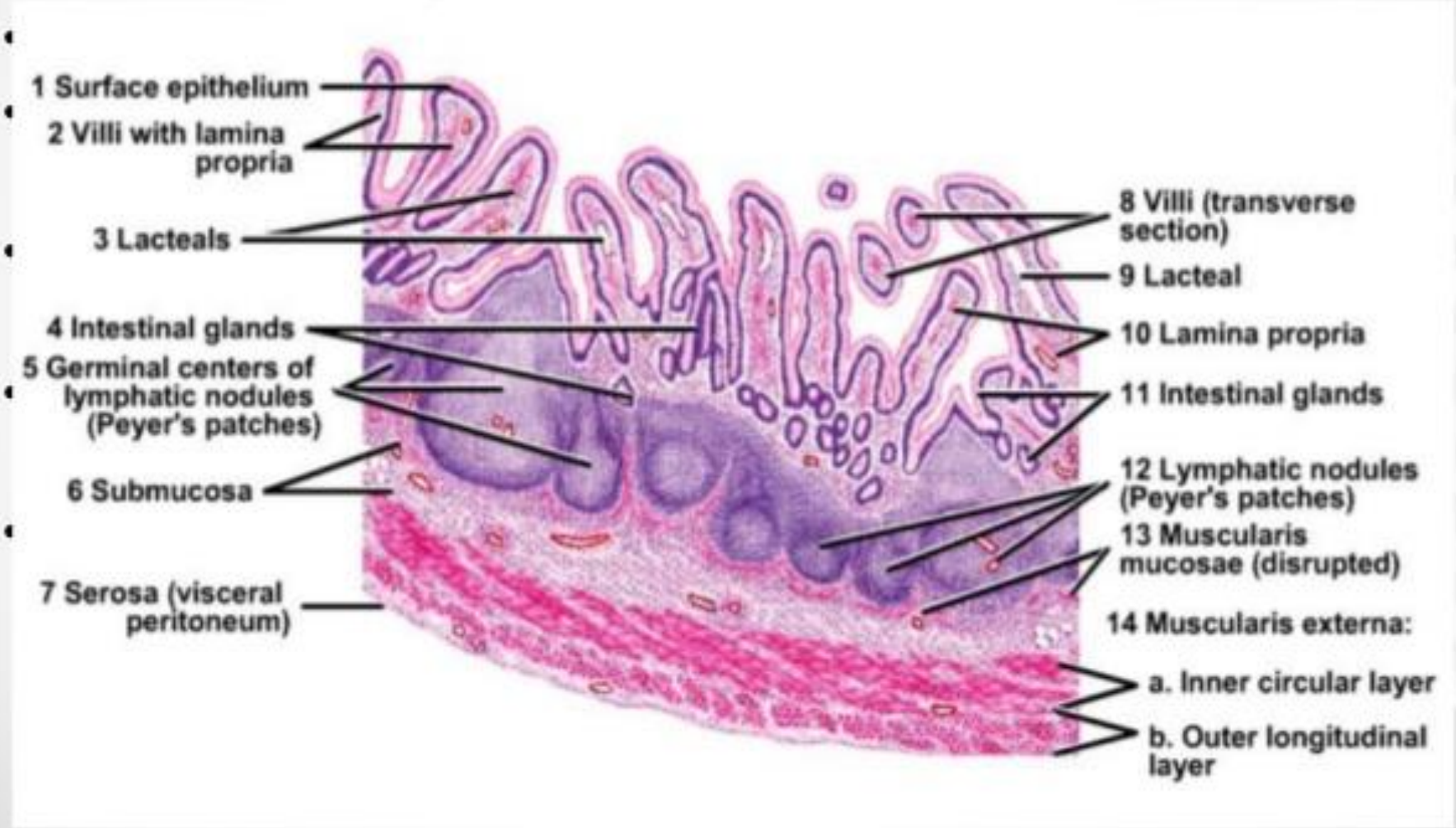
لويحات باير هي تشكلات لمفية توجد على مستوى الجهاز المعوي في الصفيحة الخاصة للأمعاء،

وتظهر من خلالها الخلايا Mبين الخلايا البشروية وهي خلايا أكبر من الخلايا البشروية العادية ،لاتمتلك أهداب على سطحها تتدخل بعملية بلعمة المستضدات التي تدخل الامعاء

.



Peyer's Patches



الأساسيات في علم المناعة

- تتجمع الخلايا المقدمة للمستضد على شكل منطقة منتفخة تدعى DOME AREA وتتلقى المستضدات الواردة عن طريق الخلايا M CELL وتتعرف عليها ثم تقدمها الى الخلايا اللمفاوية في لويحات باير .
- بعد ذلك تخرج الخلايا اللمفاوية الى العقد المساريقية لتقوم بالجواب المناعي المناسب .
- توجد ايضا على مستوى الأمعاء خلايا بشروية مناعية تسمى intraepithelial cell وخلايا أخرى B ,T في الصفيحة الخاصة .

الأساسيات في علم المناعة

- intraepithelial lymphocyte:

هي خلايا لمفاوية توجد في مخاطية الجهاز الهضمي والتنفسي والتناسلي

هي لمفاويات غالبا تائية يعتقد انها تتطور موضعيا بدون تأثير من التيموس ولكن هذا مثار جدل .

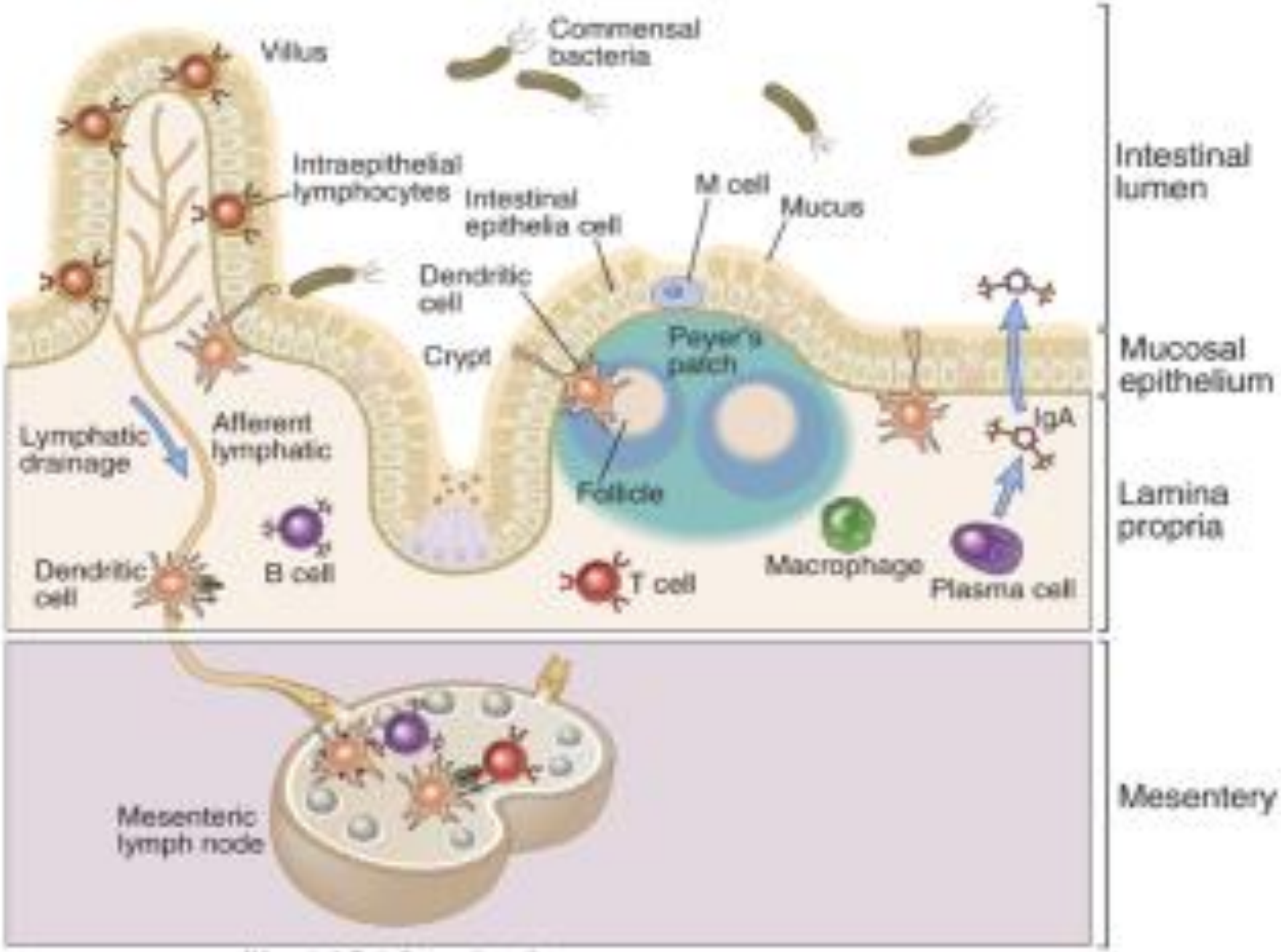
تحمل على سطحها مستقبلات محدودة التنوع وتتعرف على المستضدات بشكل مباشر بدون الحاجة الى جزيئات معقد التوافق النسيجي .

تعمل هذه الخلايا على حماية الثوي من الفيروسات والجراثيم التي تواجهه في الامعاء.

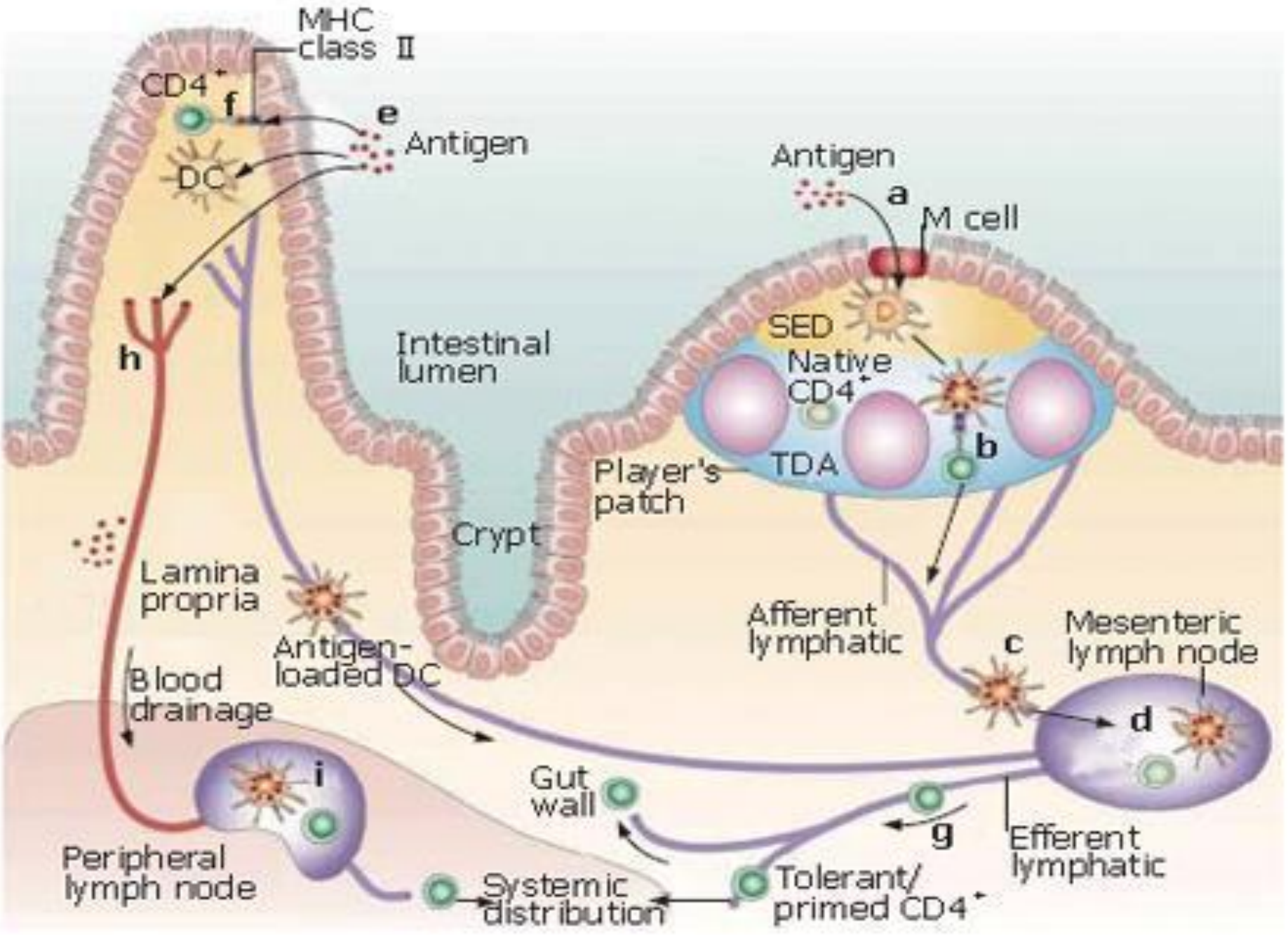
بالإضافة لدورها كخلايا تائية فاعلة فإنها تفرز سيتوكينات لها دور في تعديل الجواب المناعي في المخاطيات ، هذا الدور المعدل، يمنع الجواب الشديد تجاه المستضدات الطعامية .

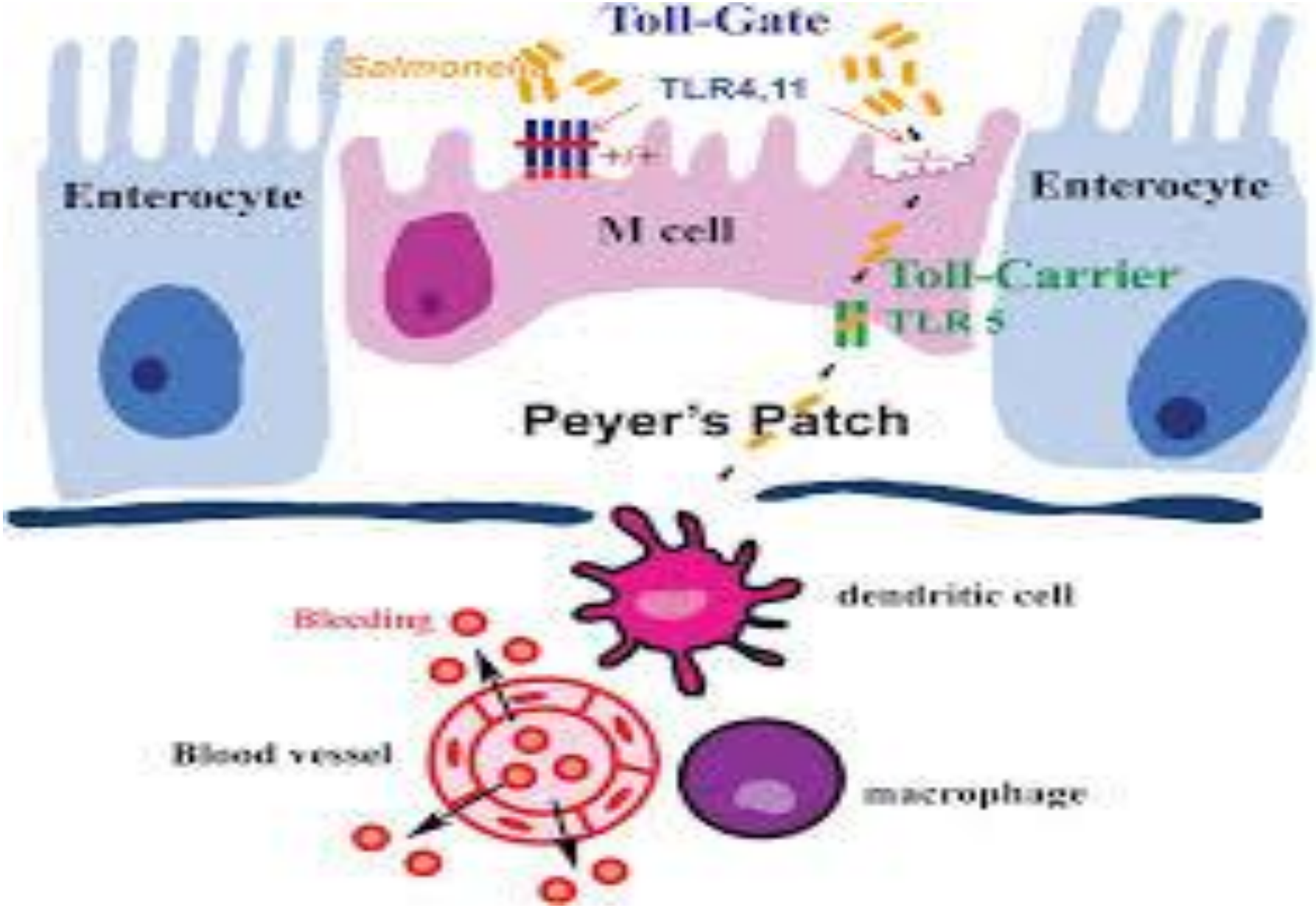
الأساسيات في علم المناعة

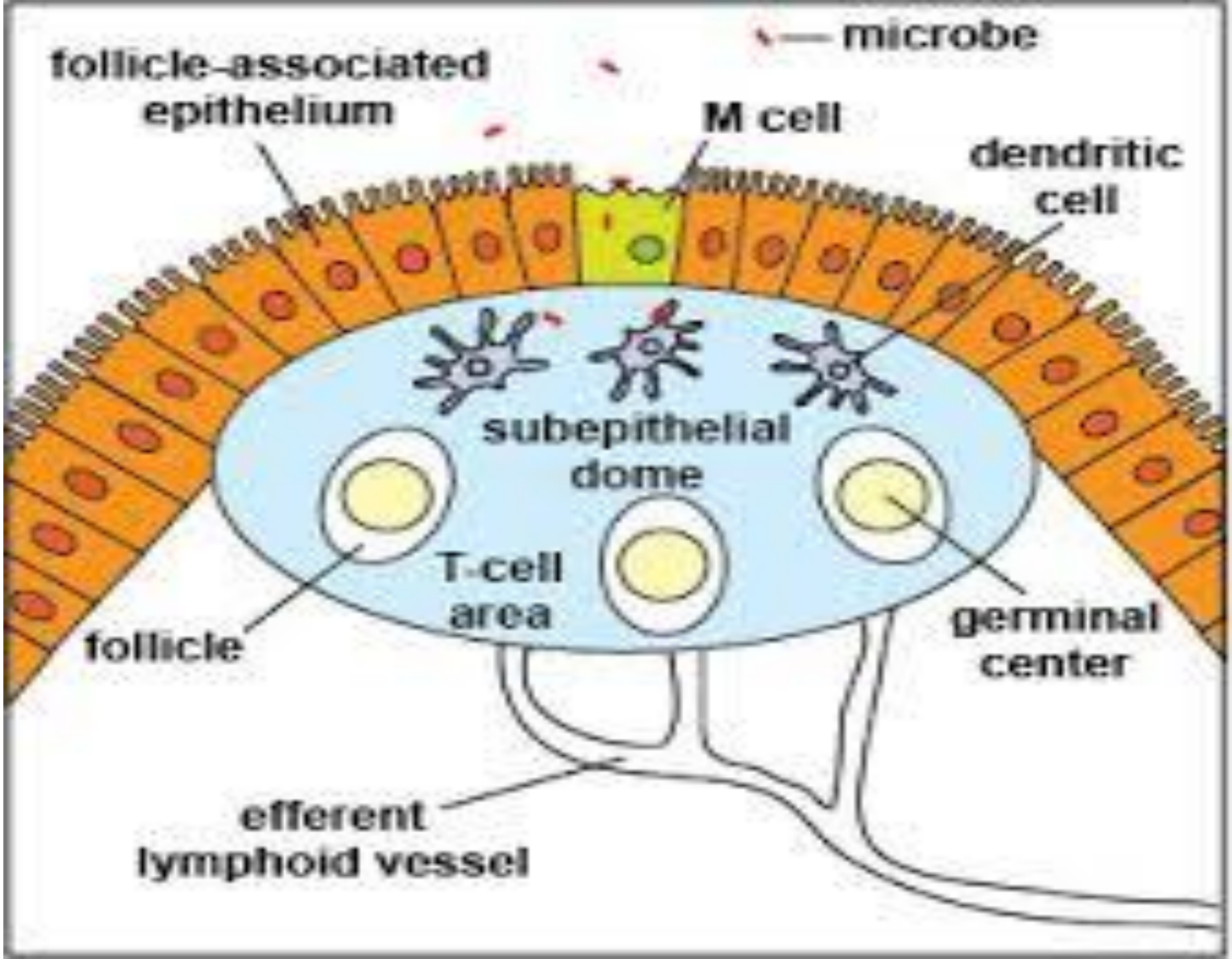
- بعد تعرض اللمفاويات للمستضد في المخاطيات فإنها تغادر مكان التعرض لتذهب الى مخاطيات اخرى بما يسمى اعادة الدوران recirculating or trafficking وتعتبر اعادة الدوران هدفا محتملا للقاحات باستعمال لقاحات مخاطية للتنبيه البدئي .



Abbas et al: Basic Immunology, 4e


MHC
class II
CD4+
f
e
Antigen
DC
Antigen
a
M cell
SED
Native
CD4+
b
TDA
Intestinal
lumen
h
Player's
patch
Crypt
Lamina
propria
Antigen-
loaded DC
Blood
drainage
Afferent
lymphatic
c
Mesenteric
lymph node
d
i
Gut
wall
g
Efferent
lymphatic
Peripheral
lymph node
Systemic
distribution
Tolerant/
primed CD4+


Toll-Gate
Salmonella
TLR4,11
Enterocyte
M cell
Enterocyte
Toll-Carrier
TLR 5
Peyer's Patch
dendritic cell
Bleeding
Blood vessel
macrophage


microbe
follicle-associated epithelium
M cell
dendritic cell
subepithelial dome
T-cell area
follicle
germinal center
efferent lymphoid vessel

الأساسيات في علم المناعة

- اذا

- للجهاز اللمفي دور أساسي في حركة اللمفاويات ،تدخل اليه باللمف بحثا عن مستضدات وتخرج عبر القناة الصدرية .
- الخلية اللمفية غير المتحسسة بمستضد تسمى naïve cell.

الأساسيات في علم المناعة

- تتوزع اللمفاويات في كل انسجة الجسم ولذلك فان كل انسجة الجسم يمكن ان تعتبر نسجا لمفاوية .
- ولكن بعض الاعضاء في الجسم كالعين والخصيتين والدماغ والرحم الحامل لاتحتوي على خلايا لمفاوية ولذلك تدعى هذه الاعضاء بالمميزة مناعيا **Immunologically Privileged**

Immunologically privileged sites

- brain, eye, gonads
- are protected from potentially damaging inflammatory immune responses
- this tissues are far less rejected in allogeneic transplant (cornea)
- this privileged position is not absolute

Antigens in Immunologically Privileged Sites Can become Target

Immunologically privileged sites
Brain
Eye
Testis
Uterus (fetus)
Hamster cheek pouch

Normally

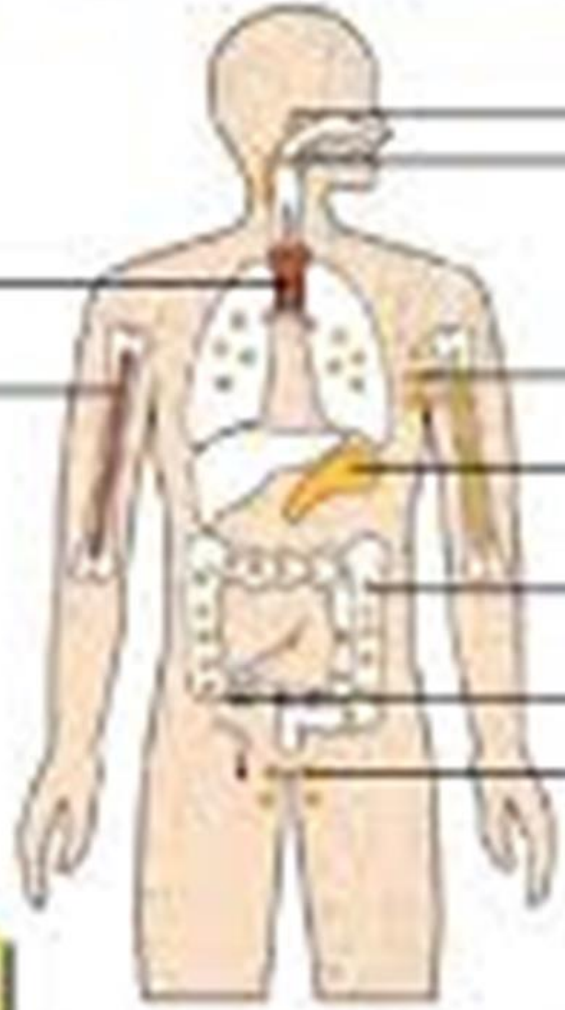
- Immunologically privileged sites are not under constant immune surveillance
- Extracellular fluid does not pass through lymphatic system
- No naïve lymphocytes around those tissues
- Presence of inhibitory cytokines like TGFβ
- Expression of fas ligand in these tissues

Post trauma and infection

- Tissue barrier disrupted
- Access of self reactive lymphocytes to the sites
- Infection/inflammation provide co-stimulatory signal
- ⇨ Immune response against self

© Roger Bacon 2001

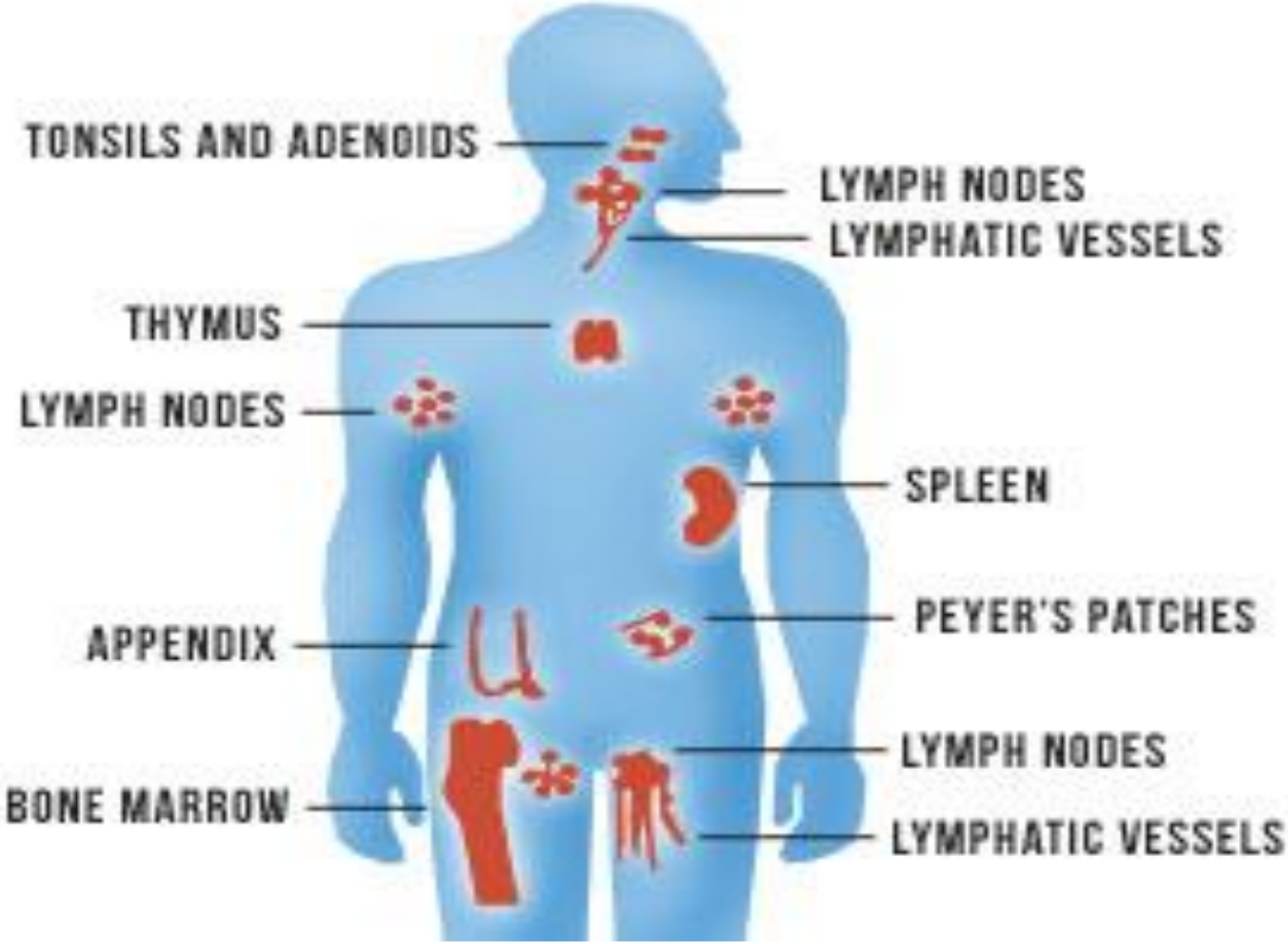
Lymphoid Organs

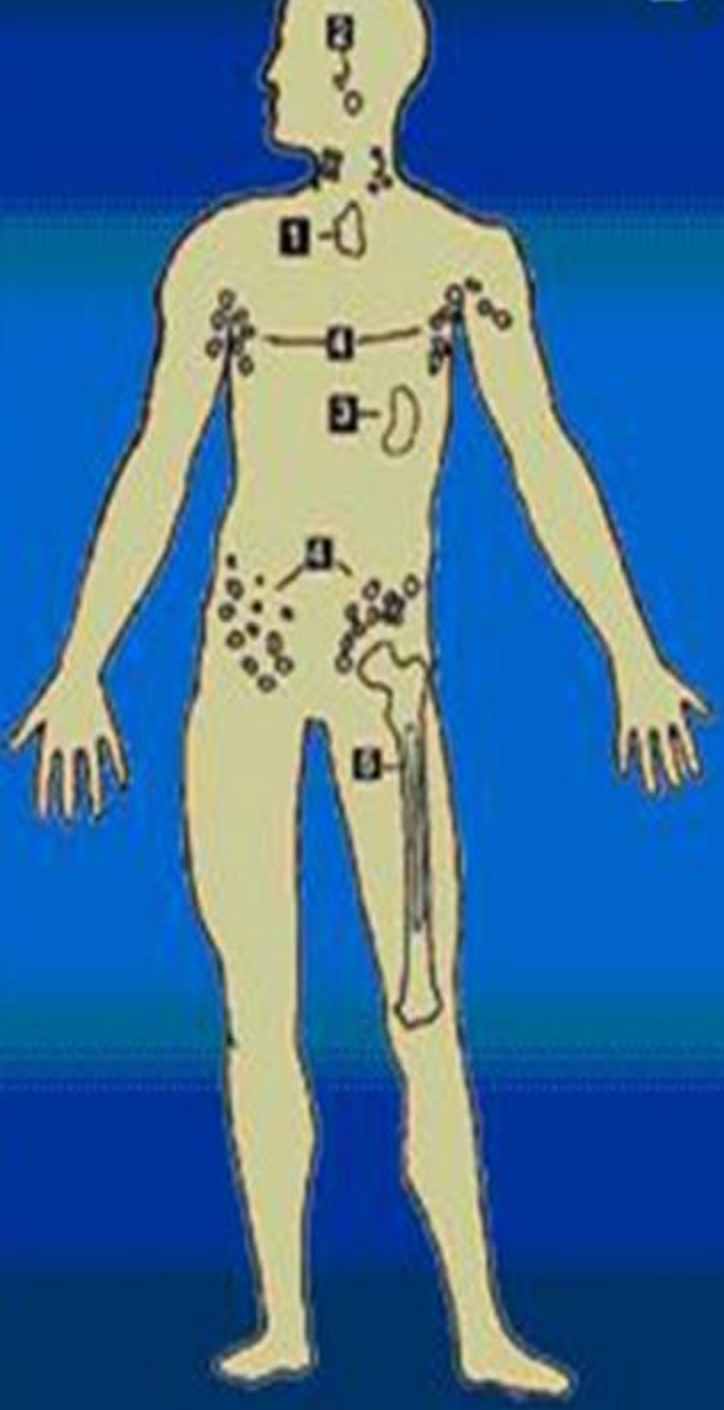


Primary Organs

Secondary Organs

ORGANS OF THE IMMUNE SYSTEM





IMMUNE ORGANS

1	Thymus	Formation of T-cells
2	Tonsils/ Adenoids	Distinguish invaders for destruction
3	Spleen	Filters blood and distributes T and B cells
4	Lymph Glands	Storage and white blood cell formation
5	Bone Marrow	B cells are produced in bone marrow

COMPONENTS OF THE IMMUNE SYSTEM

Cellular components of the immune system

Lymphocytes	Phagocytes	Granulocytes	Others
B-cell	Mononuclear phagocyte	Basophil	Platelets
T-cell	Neurtrophil	Mast cell	
Large granular lymphocyte	Eosinophil		

Antibodies | Cytokines | Complement | Inflammatory mediators

Soluble mediators of the immune system

خلايا الجهاز المناعي

- الكريات البيض

Leukocytes

- الخلايا المقدمة للمستضد

APC antigen presenting cells

خلايا الجهاز المناعي

- تنشأ الكريات البيض من خلية جذعية مصورة لعناصر الدم تسمى Hematopoietic Stem Cellفي نقي العظم .
- تشمل الكريات البيض:

➢ عديدات النوى أو الخلايا المحببة Granulocytes،

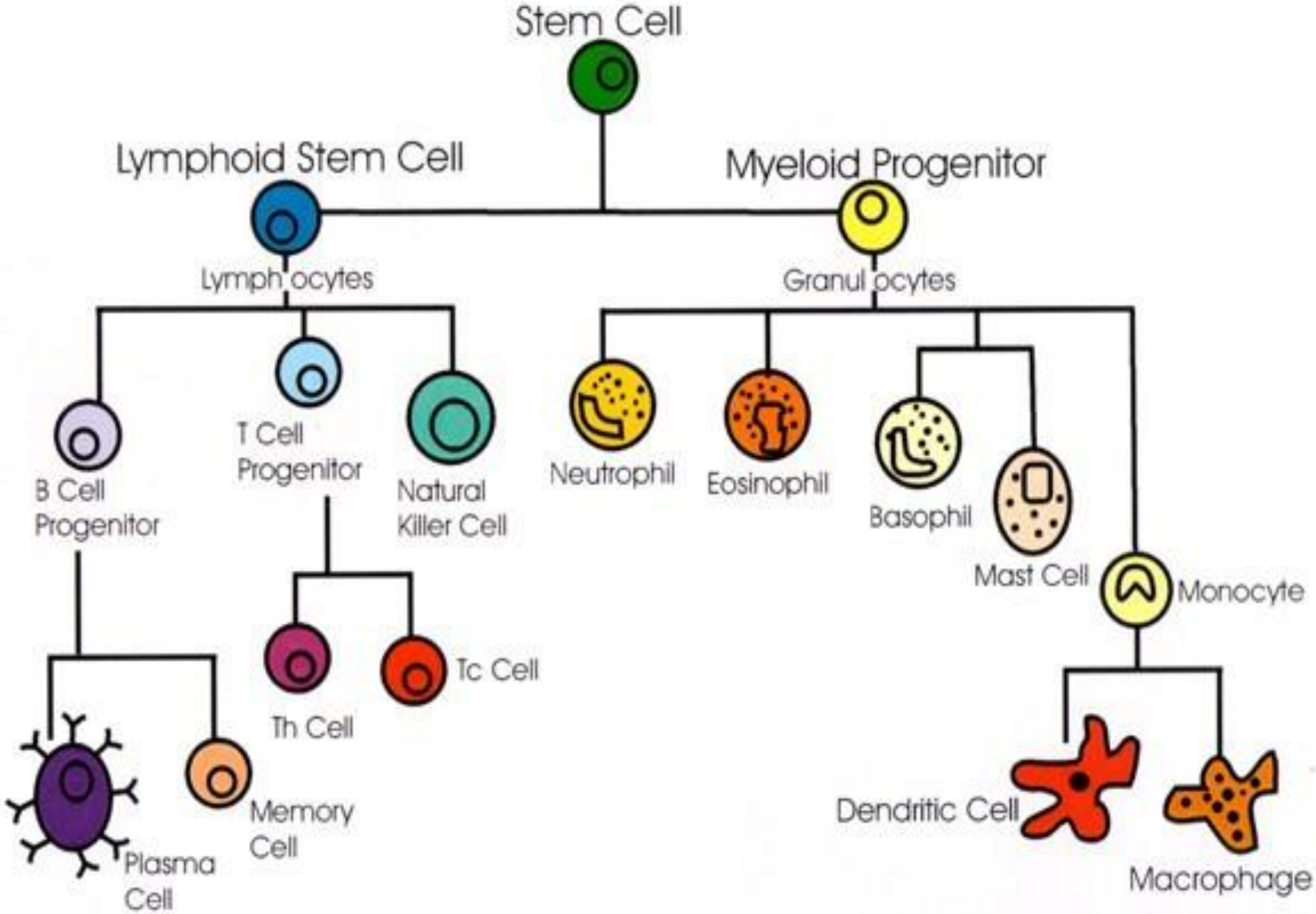
➢ وحيدات النوى Monocytes

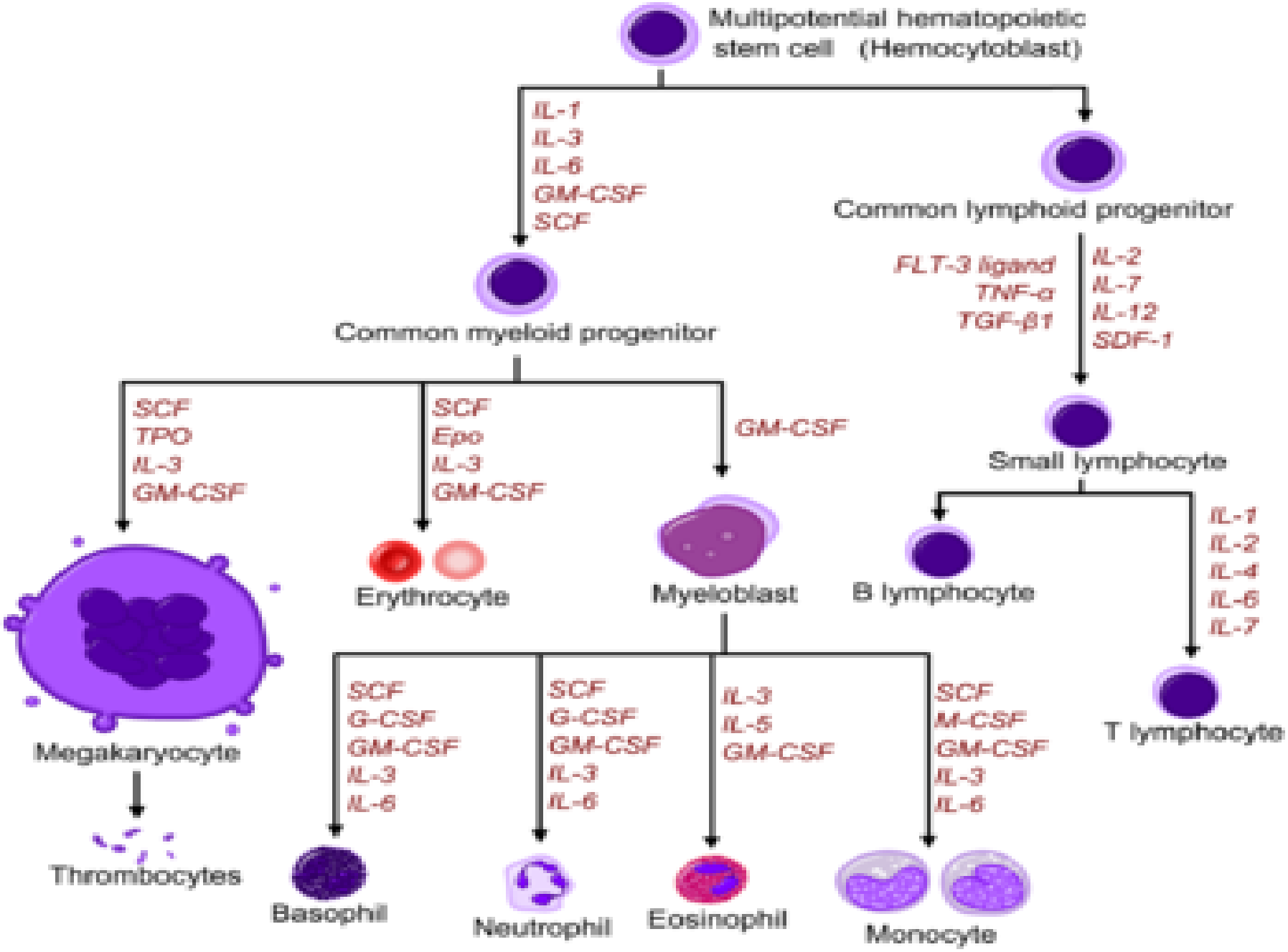
➢ والبالعات الكبيرة Macrophages

وهي تنشا من الارومة النقوية

❑والخلايا اللمفاوية Lymphocytes التي تنشا من الارومة اللمفاوية .

Cells of the Immune System




Multipotential hematopoietic stem cell (Hemocytoblast)
IL-1
IL-3
IL-6
GM-CSF
SCF
Common lymphoid progenitor
FLT-3 ligand
TNF-α
TGF-β1
IL-2
IL-7
IL-12
SDF-1
Common myeloid progenitor
SCF
TPO
IL-3
GM-CSF
SCF
Epo
IL-3
GM-CSF
GM-CSF
Small lymphocyte
Megakaryocyte
Erythrocyte
Myeloblast
B lymphocyte
IL-1
IL-2
IL-4
IL-6
IL-7
T lymphocyte
SCF
G-CSF
GM-CSF
IL-3
IL-6
SCF
G-CSF
GM-CSF
IL-3
IL-6
IL-3
IL-5
GM-CSF
SCF
M-CSF
GM-CSF
IL-3
IL-6
Thrombocytes
Basophil
Neutrophil
Eosinophil
Monocyte

خلايا الجهاز المناعي

عديدات النوى أو الخلايا المحببة –Granulocytes:

- **ذات عمر نصفي قصير، تنتج بأعداد كبيرة أثناء الجواب المناعي وتترك الدم لتهاجر إلى الأنسجة حيث موقع الالتهاب أو الانتان.**
- **هنالك ثلاثة أشكال من الخلايا عديدات النوى المحببة:**
- **عديدات النوى**

المعتدلة،

الحامضة،

والأسسة.

خلايا الجهاز المناعي

عديدات النوى المعتدلة أو العدلات : Neutrophils
(PMN)هي من أهم مكونات المناعة الطبيعية، وتمثل ٧٠% من كريات الدم البيضاء عند البالغ ، تدعى بالبالعات الصغيرة أو المتحركة لأنها تمثل إلى جانب وحيدات النوى شكلاً من أشكال الخلايا البالعة ، ولأنها تتحرك من الدم إلى البؤرة الالتهابية،

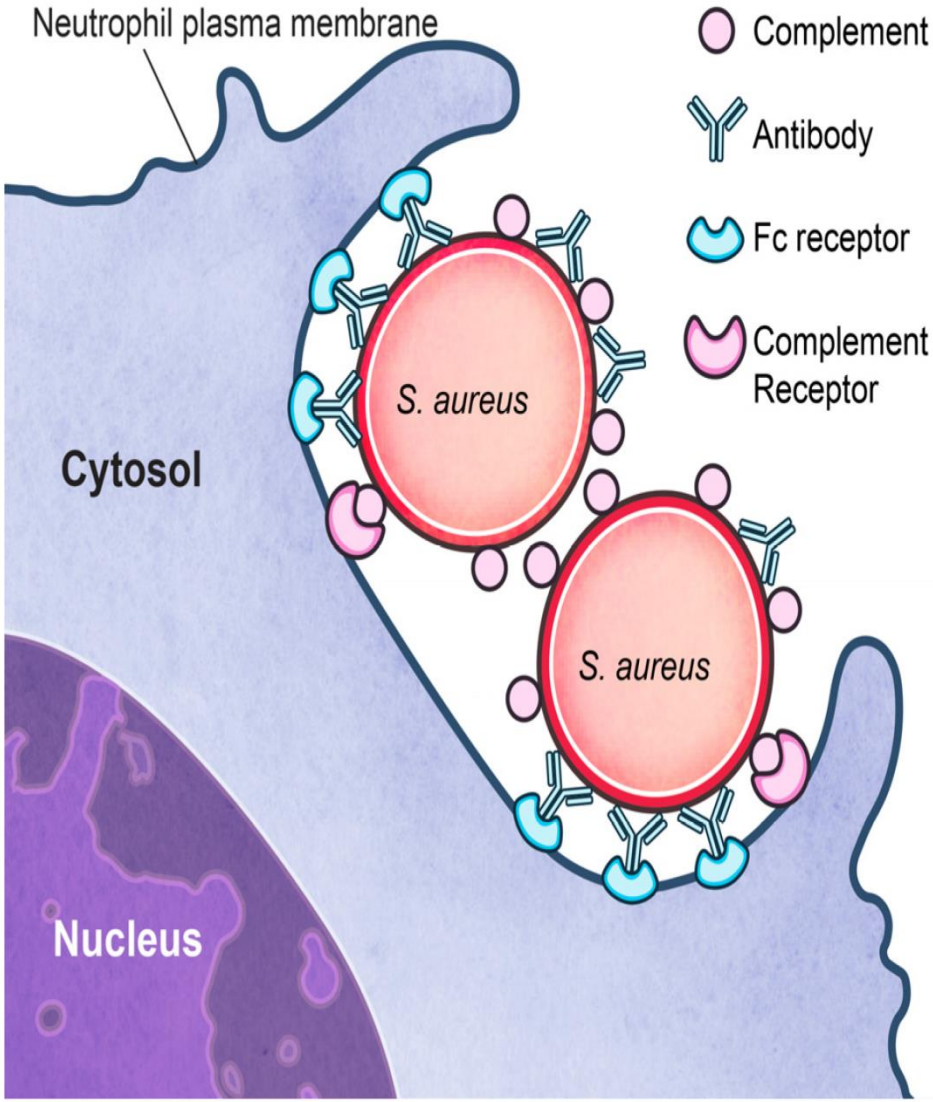
القصور في وظائف هذه الخلايا يؤدي إلى إنتانات جرثومية متكررة.

- في الحالة الاعتيادية تنشأ العدلات من المصورات النقوية تحت تأثير العديد من من السيتوكينات وخاصة الأنترلوكين (IL 3)وعامل نمو الخلايا المحببة G-CSF = granulocytes colony stimulating factorوعامل نمو الخلايا الوحيدة granulocyte monocyte colony stimulating factor GM-CSF

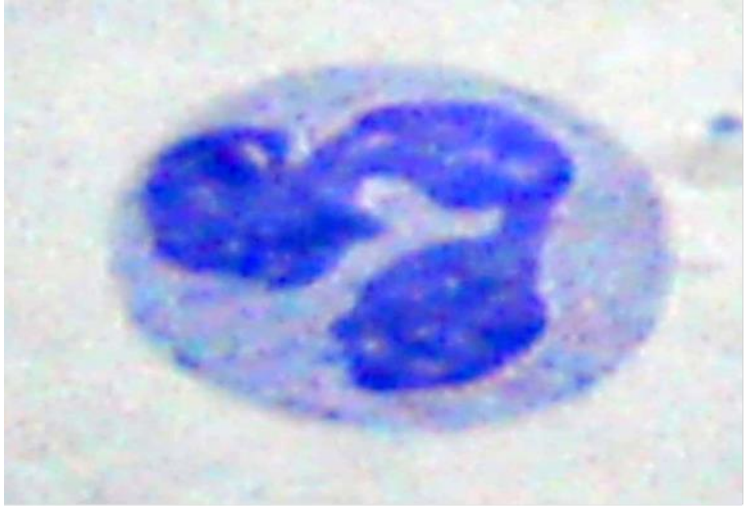
خلايا الجهاز المناعي

- أما في حالة وجود بؤرة التهابية فيتدخل IL-8 وIL-17 وG-CSF.

- تحمل العدلات على سطحها مستقبلات للمتممة ومستقبلات للغلوبيولين المناعي من النمط IgG وهذه المستقبلات تساعد العدلات على بلعمة العوامل الممرضة، وتقوم العدلات بتخريب وقتل الجراثيم بعد ابتلاعها.



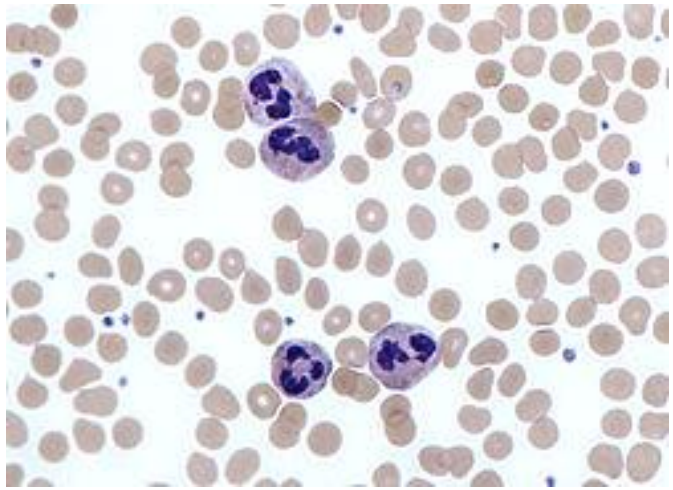
خلايا الجهاز المناعي



يبلغ نصف حياة هذه الخلايا بعد أن تترك نقي العظم إلى الدم

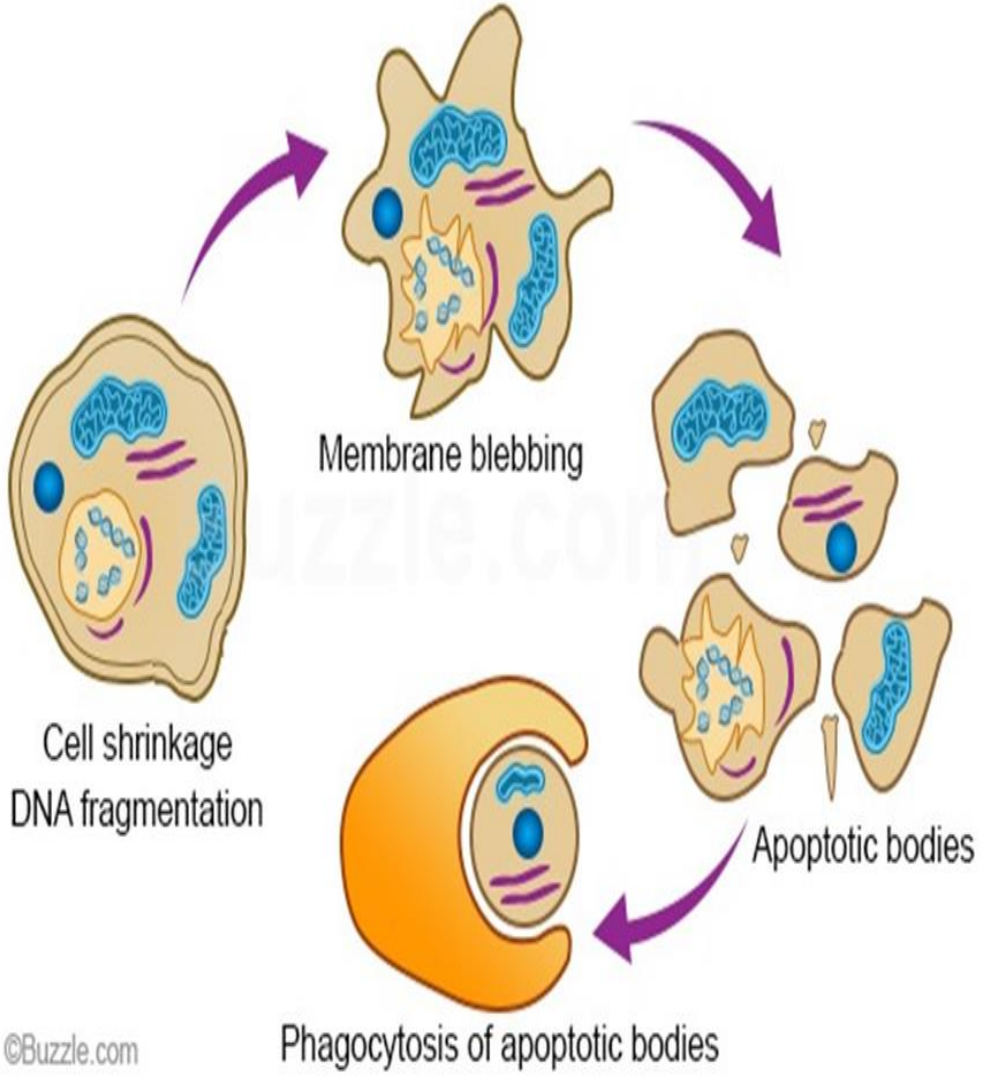
٤-١٠ساعات وهي تهاجر من الدم إلى الأنسجة جواباً على إشارة جذب كيميائي chemotaxis في أثناء حدوث غزو جرثومي حيث تتجه

إلى البؤرة الالتهابية لتقوم بعملية البلعمة إلى جانب وحيدات النوى.



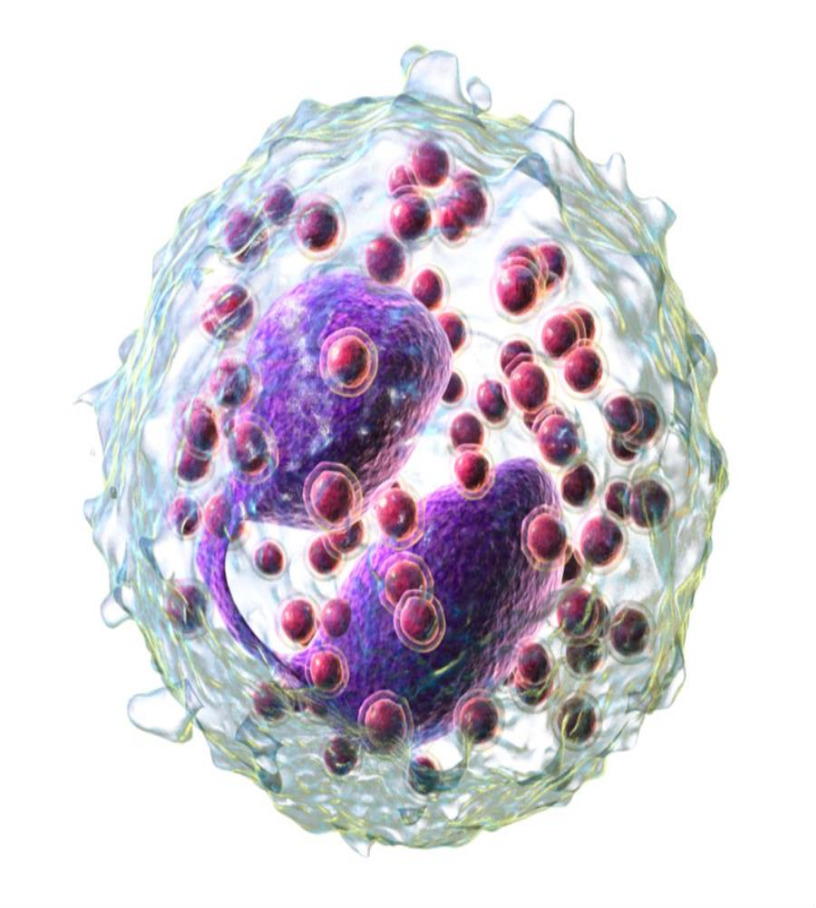
خلايا الجهاز المناعي

- يموت قرابة ١٠٠ بليون عدلة في الجسم يوميا ، ويدخل مثلها الدوران من نقي العظم ، وتزال هذه الخلايا المستميتة apoptotic دون ان تسبب التهابا وذلك بالية قبر الخلايا efferocytosisالتي تؤديها البلاعم والخلايا المتغصنة .



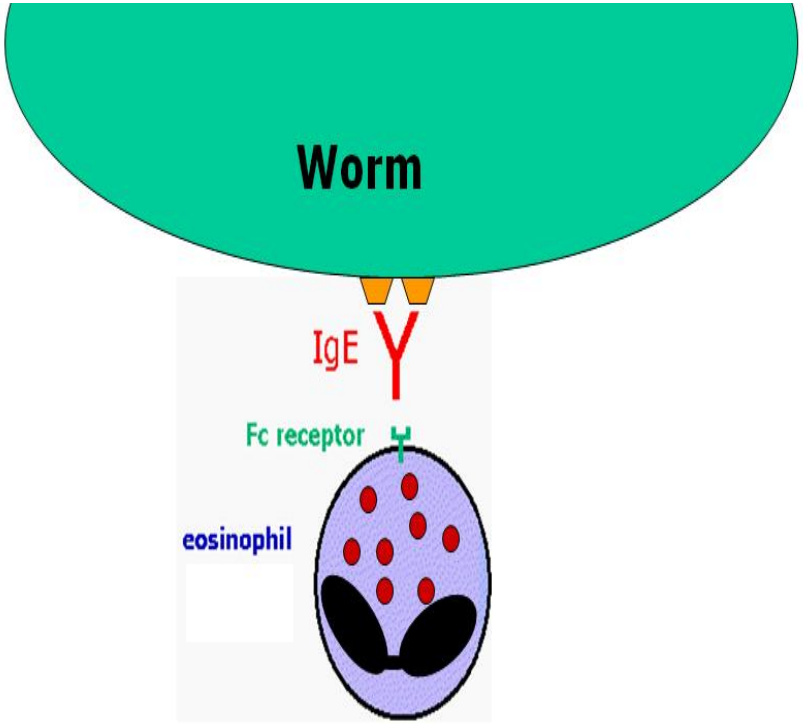
خلايا الجهاز المناعي

- **عديدات النوى الحامضة Eosinophils :**
- تمثل ٣ % من الكريات البيض. الحبيبات الحامضة الموجودة في السيتوبلازما ،تحوي على خمائر وبروتينات لها تأثيرات سمية في سياق الارتكاسات التحسسية.
- تنشأ الحامضات اعتباراً من المصورات النقوية تحت تأثير السيتوكينات وخاصة الأنترلوكين ٥ (IL-5).



خلايا الجهاز المناعي

- يحدث تنشيط الفعاليات السمية للحامضات بفعل الأضداد (الغلوبيلينات المناعية) من النمط IgE.
- بعد أن تترك هذه الخلايا نقي العظم تمكث فترة قصيرة في الدم ثم يهاجر معظمها إلى الأنسجة لتتوضع هنالك ويؤدي تنشيطها إلى تحرر محتوى حبيباتها و إحداث الفعل السام للخلايا.
- يتم إنتاج الحامضات بأعداد كبيرة وتنشيطها في أثناء حدوث الانتانات الطفيلية، وكذلك في أثناء حدوث الارتكاسات التحسسية الناجمة عن الأضداد من النمط IgE، وأثناء حدوث التهابات الأوعية كالتهاب ماحول الشريان العقدي، وكذلك تحت تأثير بعض السموم.



خلايا الجهاز المناعي

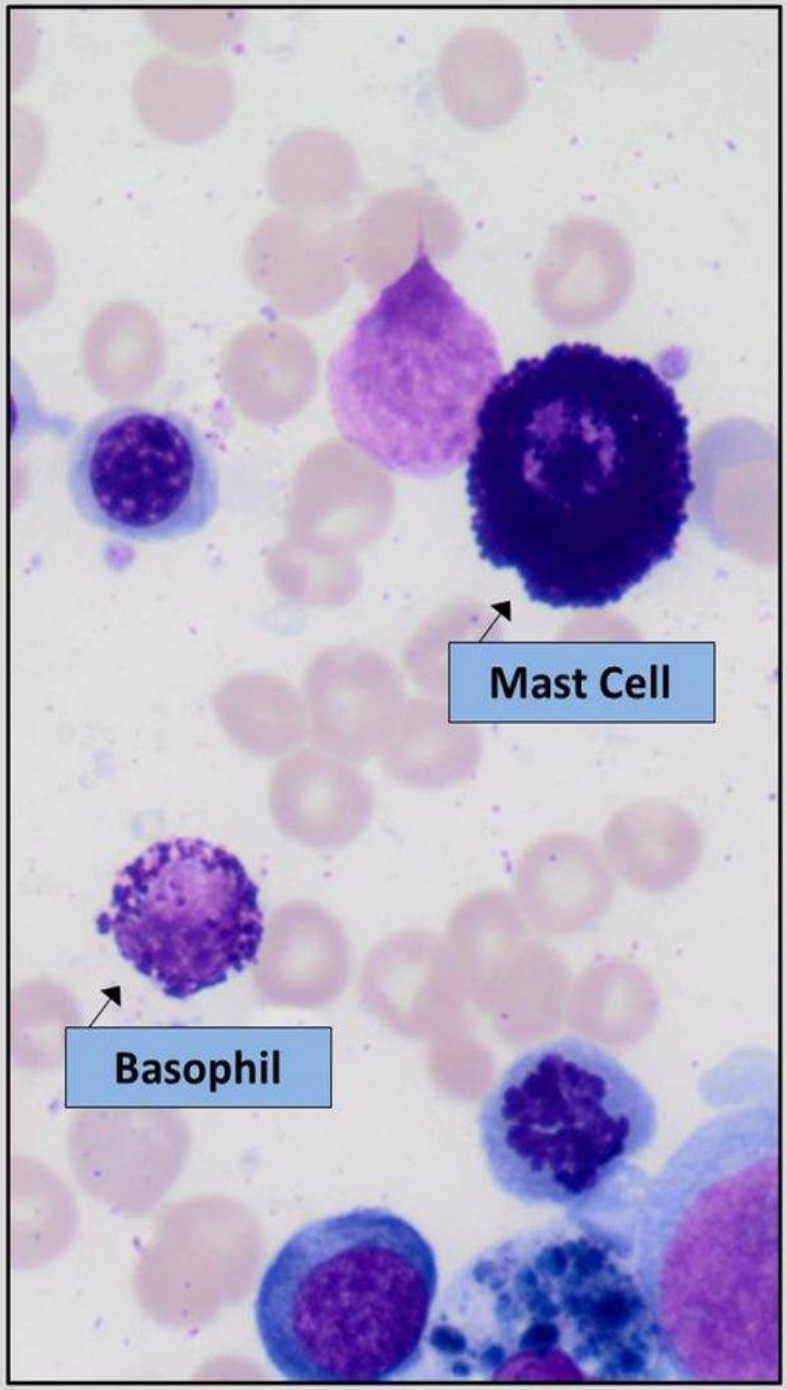
عديدات النوى الأسسة والخلايا البدينة : Basophiles & Mast cells

- الأسسات: تمثل ١ % من الكريات البيض، تحوي السيتوبلازما حبيبات تتلون بالملونات القاعدية وهي غنية بالهيستامين .
- الخلايا البدينة : mast cellتشبه الخلايا الأسسة لكنها تتوضع في الأنسجة وهي نوعين:
- - في النسج الضامة: غنية بالهيستامين والهيبارين
- - في النسج المخاطية: تتوضع في الأمعاء والرئتين وتحوي على أعداد كبيرة جداً من مستقبلات IgEوتنتج البروستاغلاندين PGD2بكميات كبيرة بعد تنشيطها.

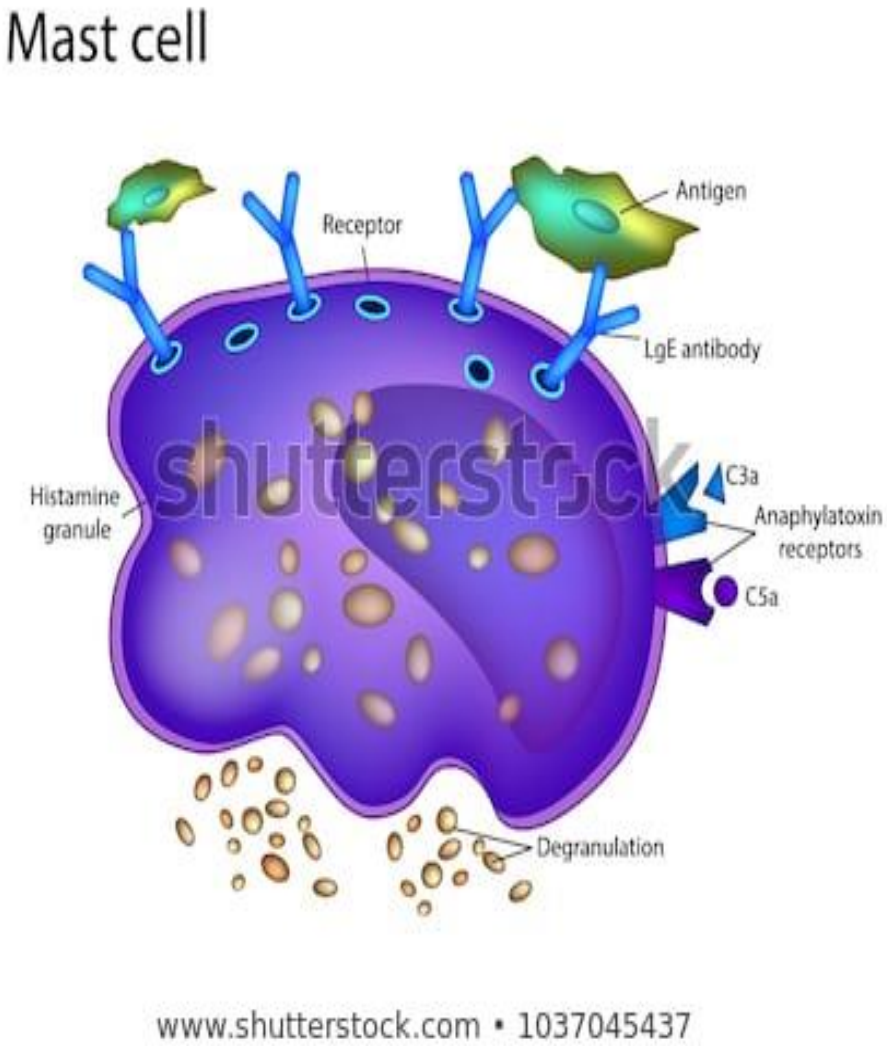
تؤدي هذه الخلايا دوراً هاماً في الدفاع ضد الطفيليات وفي الارتكاسات التحسسية التي يتوسطها IgE.

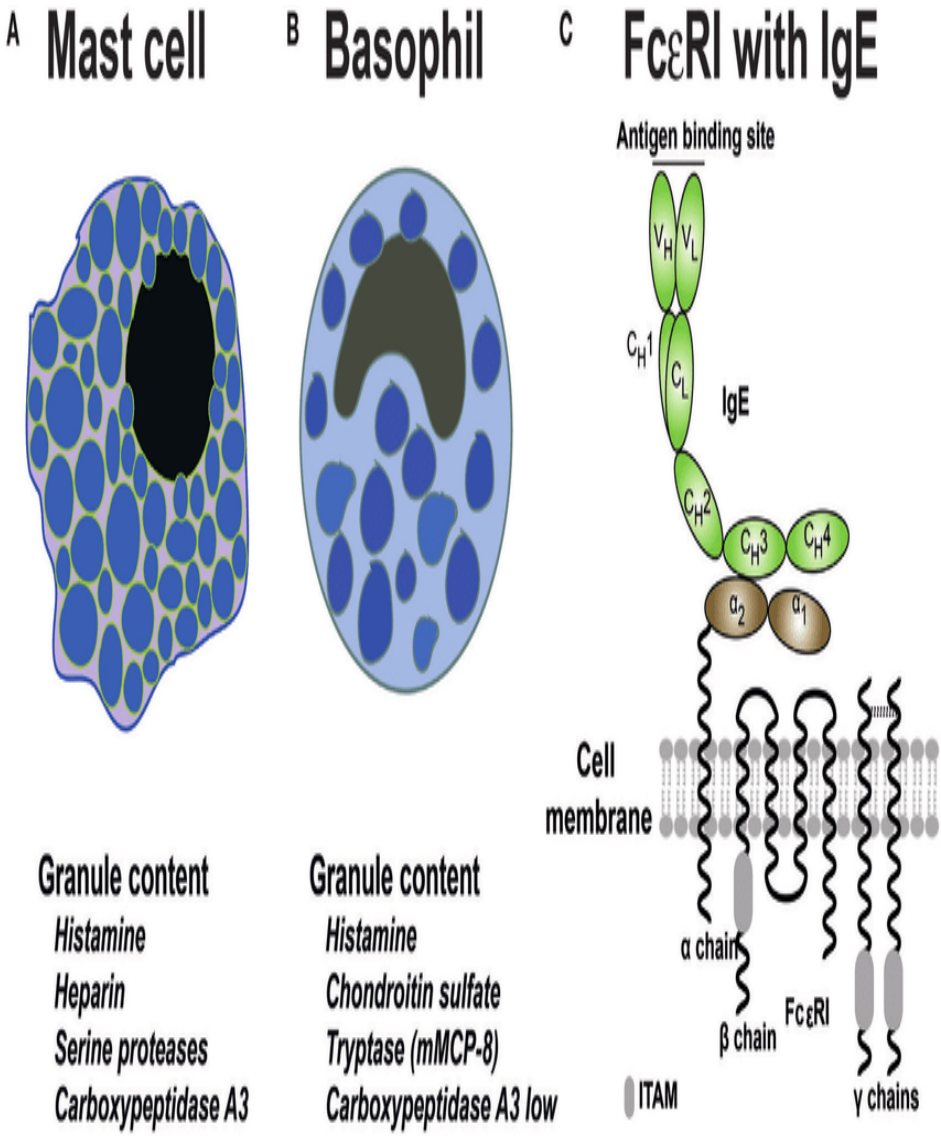
- يتم انتاج كل من الخلايا الأسسة والبدينة في نقي العظم تحت تأثير IL-4و عاملGM-CSF.

	Basophils	Mast Cells
Cell Size	Smaller (10-15 μm)	Larger (15-30 μm)
Cell Shape	Round	Oval
Nuclear Shape	Lobated	Round
Cytoplasmic Granules	Many fewer than in mast cells Granules often partially obscure the nucleus Cell border appears smooth	Densely pack the cytoplasm Granules often partially obscure the nucleus and obscure the cytoplasmic border Cell border appears bumpy
Life Span	Days	Months

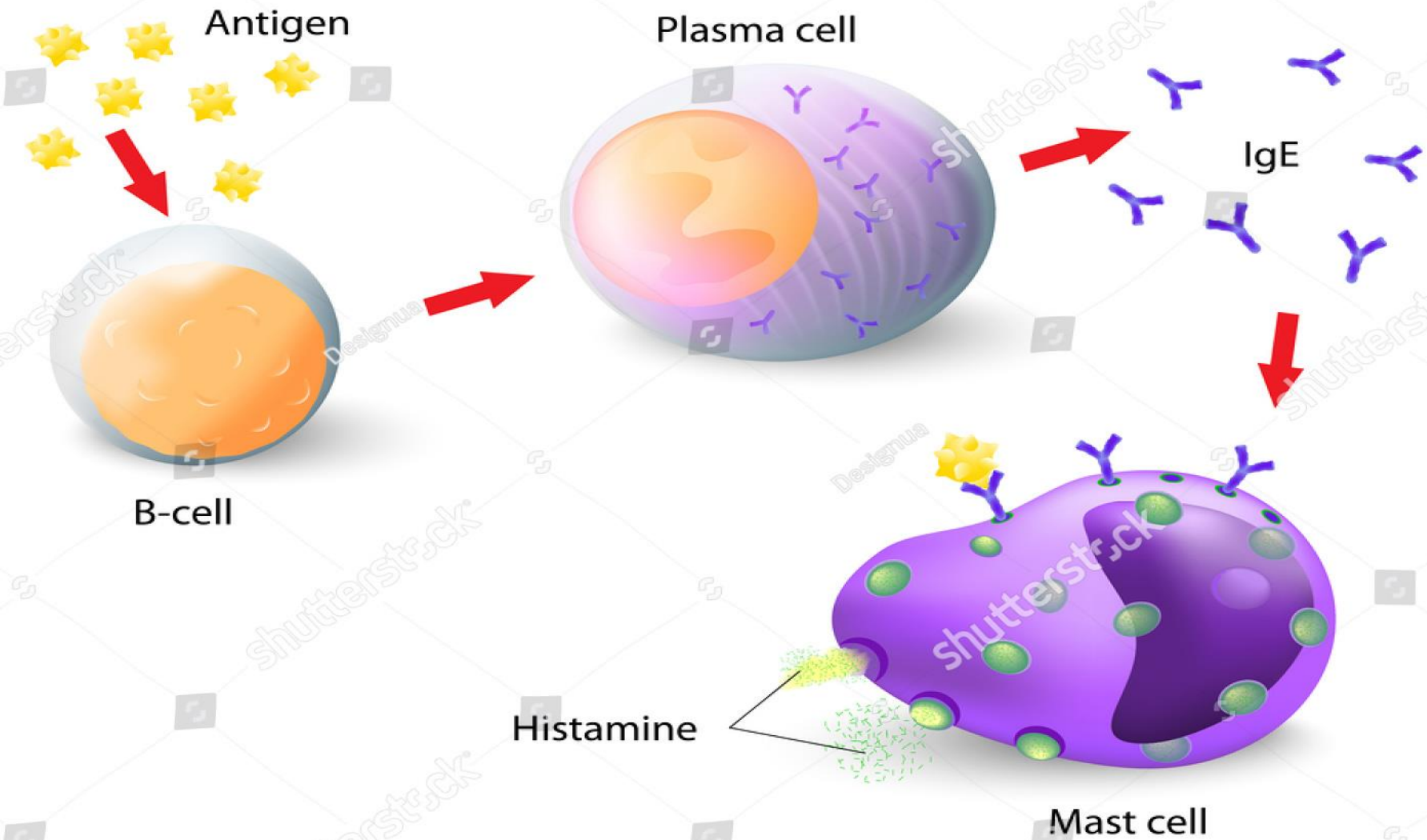


خلايا الجهاز المناعي





ANAPHYLACTIC REACTION

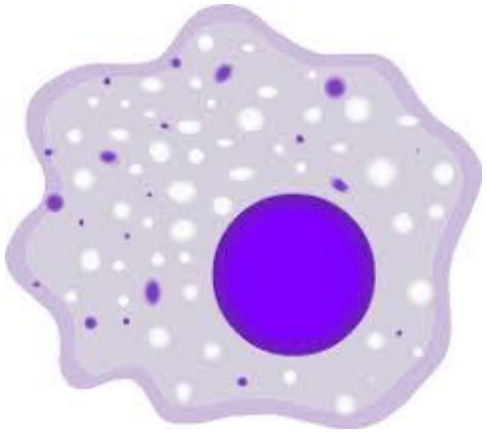


shutterstock
IMAGE ID: 185153021

خلايا الجهاز المناعي

- وحيدات النوى والبالعات الكبيرة - Monocytes & Macrophages :
- تضم هذه الخلايا
  - وحيدات النوى الموجودة في الدم .

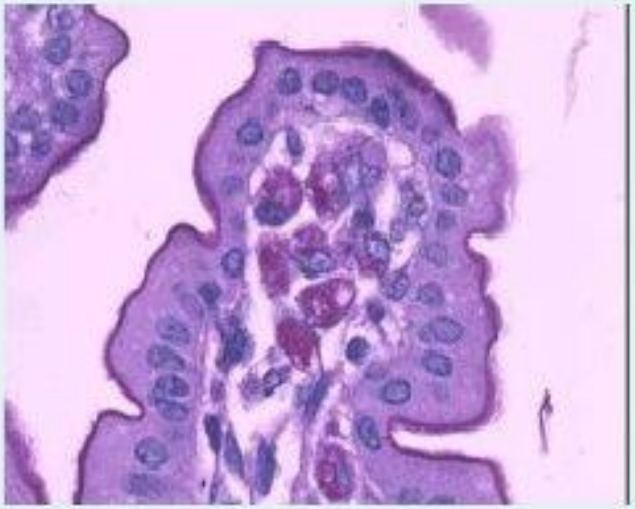
  - والبالعات الكبيرة المقيمة في أنسجة الجسم المختلفة.
- تتميز هذه الخلايا باحتوائها عل عدد كبير من الأنزيمات: البيروكسيداز والليزوزومات .



خلايا الجهاز المناعي

- تنشأ وحيدات النوى من الأرومات النقوية تحت تأثيرعامل نمو الوحيدات M-CSFوعامل نمو المحببات والوحيدات GM-CSF،
- تتميز الوحيدات إلى بالعات تحت تأثير M-CSF،وأحد مركبات المتممة والكالسيتريول .وكذلك عوامل من منشأ جرثومي سموم داخلية (endotoxin).
- تكتسب البالعات الكبيرة الخصائص الوظيفية عند تنشيطها **بالسيتوكينات** مثل = TNF = tumor necrotisis factor وINF-γ interferon gamma
- تمثل البالعات الكبيرة العنصر الرئيسي في بعض الارتكاسات الالتهابية وخاصة الورم الحبيبي granulomaحيث تبدل من شكلها وتصبح شبيهة بالخلايا الظهارية epithelioidأو تشكل تجمعا خلويا synsitiumبالتحام أغشيتها مما يؤدي إلى تشكل خلايا عملاقة مثل خلية لانغهانس..

Monocyte/ Macrophage

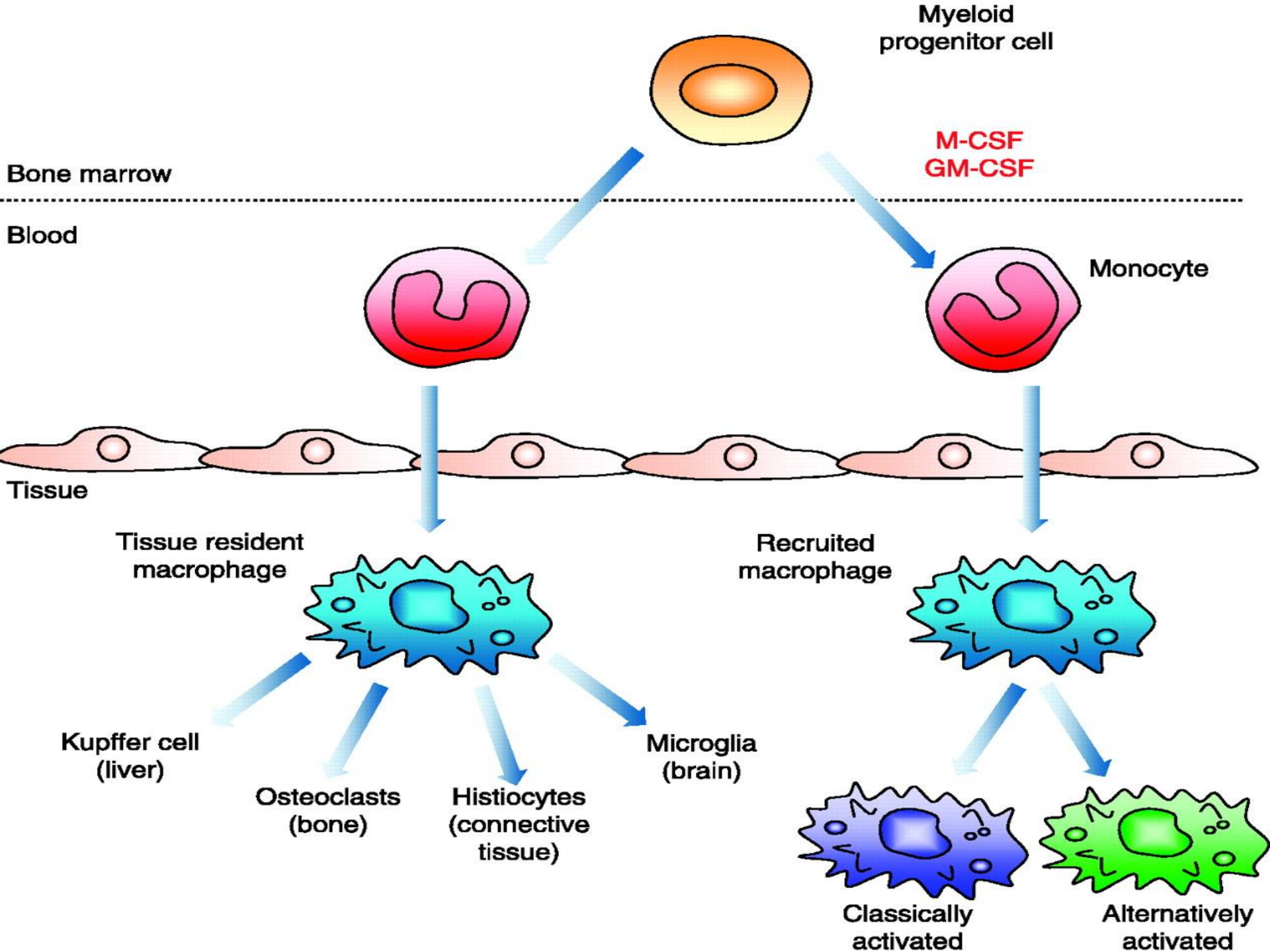


Monocyte

- 3-8% WBC
- Circulating form (precursor) of tissue macrophages
- Recruited to sites of inflammation

Macrophages

- Phagocytosis, bacterial killing, antigen presentation
- Peritoneal cavity: peritoneal macrophages
- Lung: alveolar macrophages
- Spleen: splenic macrophages
- Liver: Kupffer cells


Myeloid progenitor cell
M-CSF
GM-CSF
Bone marrow
Blood
Monocyte
Tissue
Tissue resident macrophage
Recruited macrophage
Kupffer cell (liver)
Osteoclasts (bone)
Histiocytes (connective tissue)
Microglia (brain)
Classically activated
Alternatively activated

خلايا الجهاز المناعي

الخلايا اللمفاوية : Lymphocytes

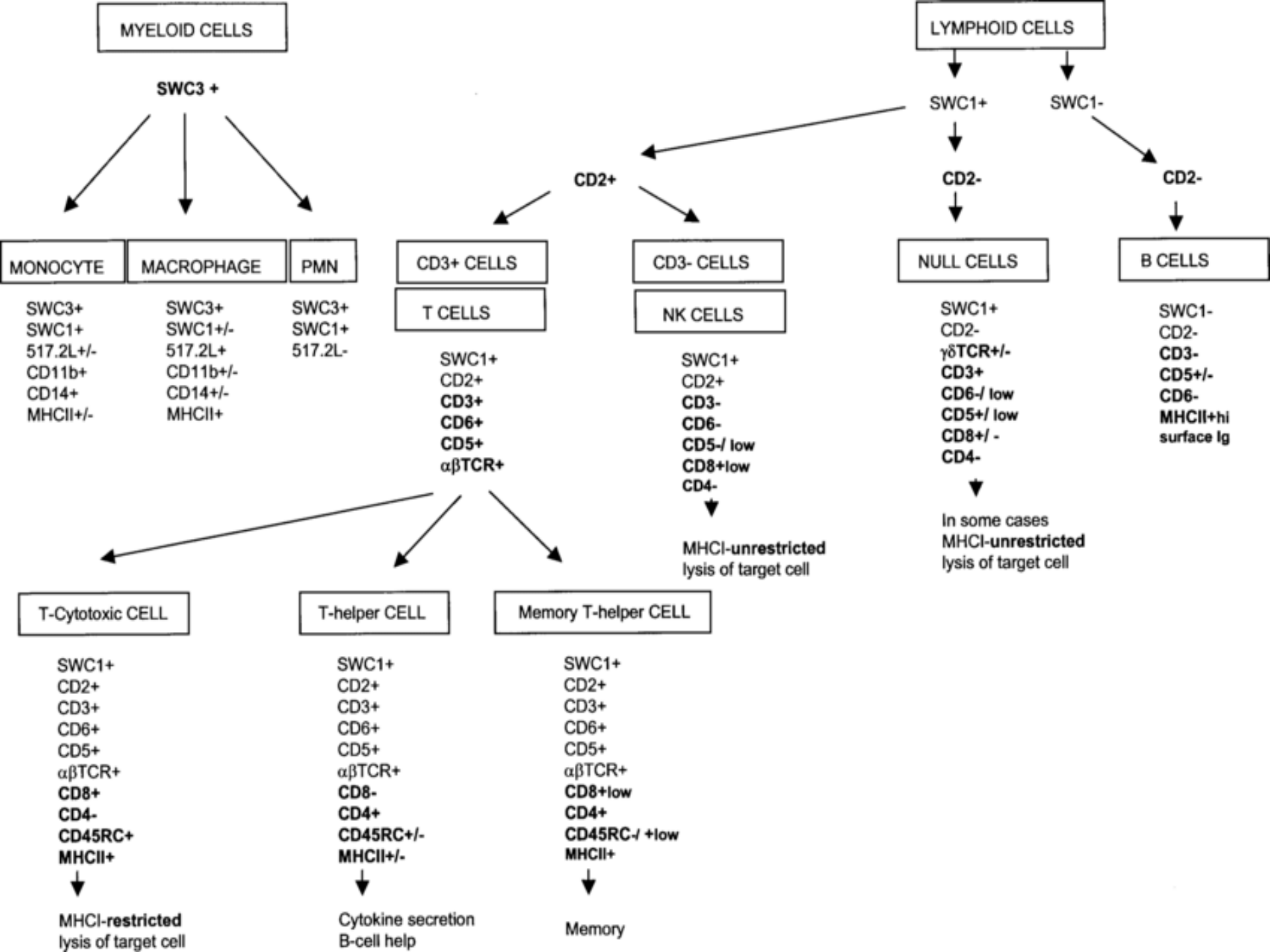
- تنشأ الخلايا اللمفاوية من أرومة الخلايا اللمفاوية في نقي العظم ، تقوم بالدور الأساسي في وظائف المناعة المكتسبة النوعية من خلال اللمفاويات التائية والبائية ،
- كما أن لها دور في المناعة الطبيعية من خلال الخلايا القاتلة الطبيعية NK Cells
- رغم أن كل الخلايا اللمفاوية متشابهة في الشكل ولا يمكن تمييزها بالمظهر، إلا أنها تختلف بشكل كبير في وظائفها وطرق استجاباتها المناعية المعقدة.

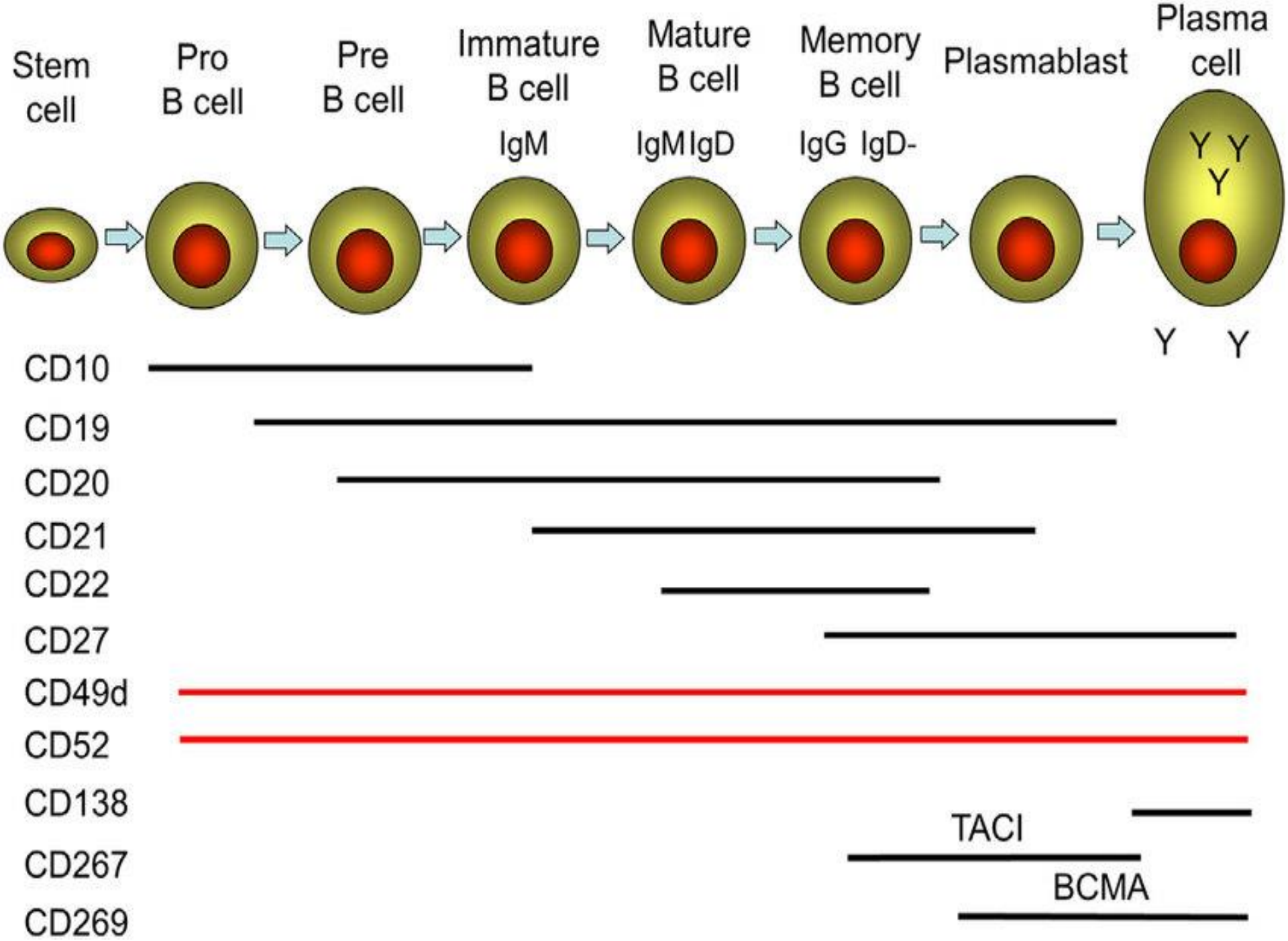
خلايا الجهاز المناعي

- تتميز الخلايا اللمفاوية بأن تمايزها يحدث على مرحلتين :
- المرحلة الاولى مركزية تتم في الاعضاء اللمفاوية المركزية وهي **مستقلة عن التحريض المستضدي .**
- المرحلة الثانية فتتم في الاعضاء اللمفاوية الثانوية **وهي معتمدة على التحريض المستضدي .**
- تجول الخلايا اللمفاوية باستمرار بين الاعضاء اللمفية الثانوية والدوران .

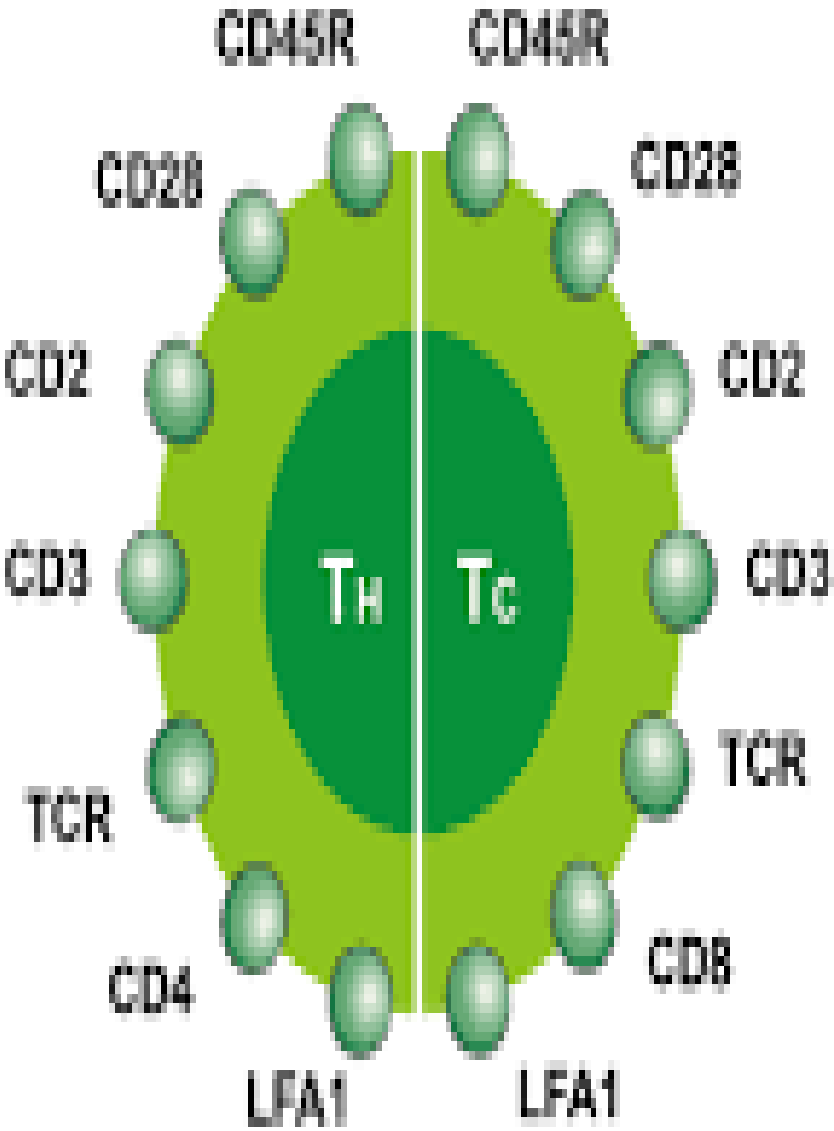
خلايا الجهاز المناعي

- تتصف هذه الخلايا B,T بوجود بروتينات مميزة على سطحها وهي عبارة عن أصناف من الأضداد وحيدة النسيلة monoclonal antibodies، تميز نمط كل نوع من الخلايا اللمفاوية ومرحلة التميز differentiationالتي وصلت إليها هذه الخلايا، تسمى هذه المجموعة من الأضداد بعناقيد التمايز C D cluster of differentiation، وقد أعطي تصميم رقمي خاص من ال CD لتعريف كل نوع من الخلايا اللمفاوية و المرحلة التي وصلت إليها الخلية من التمايز.

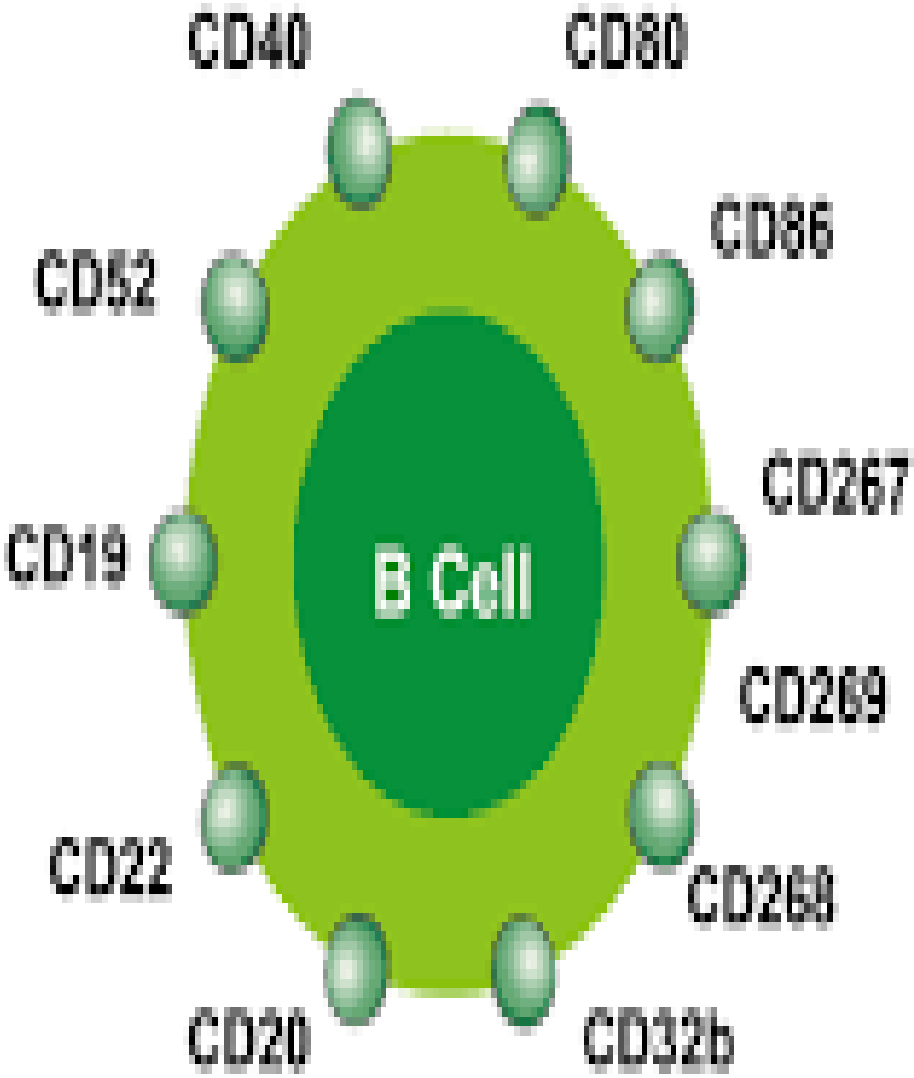

MYELOID CELLS
SWC3 +
MONOCYTE
SWC3+
SWC1+
517.2L+/-
CD11b+
CD14+
MHCII+/-
MACROPHAGE
SWC3+
SWC1+/-
517.2L+
CD11b+/-
CD14+/-
MHCII+
PMN
SWC3+
SWC1+
517.2L-
LYMPHOID CELLS
SWC1+
SWC1-
CD2+
CD2-
CD2-
CD3+ CELLS
T CELLS
SWC1+
CD2+
CD3+
CD6+
CD5+
αβTCR+
CD3- CELLS
NK CELLS
SWC1+
CD2+
CD3-
CD6-
CD5-/ low
CD8+low
CD4-
MHCI-unrestricted
lysis of target cell
NULL CELLS
SWC1+
CD2-
γδTCR+/-
CD3+
CD6-/ low
CD5+/ low
CD8+/ -
CD4-
In some cases
MHCI-unrestricted
lysis of target cell
B CELLS
SWC1-
CD2-
CD3-
CD5+/-
CD6-
MHCII+hi
surface Ig
T-Cytotoxic CELL
SWC1+
CD2+
CD3+
CD6+
CD5+
αβTCR+
CD8+
CD4-
CD45RC+
MHCII+
MHCI-restricted
lysis of target cell
T-helper CELL
SWC1+
CD2+
CD3+
CD6+
CD5+
αβTCR+
CD8-
CD4+
CD45RC+/-
MHCII+/-
Cytokine secretion
B-cell help
Memory T-helper CELL
SWC1+
CD2+
CD3+
CD6+
CD5+
αβTCR+
CD8+low
CD4+
CD45RC-/ +low
MHCII+
Memory

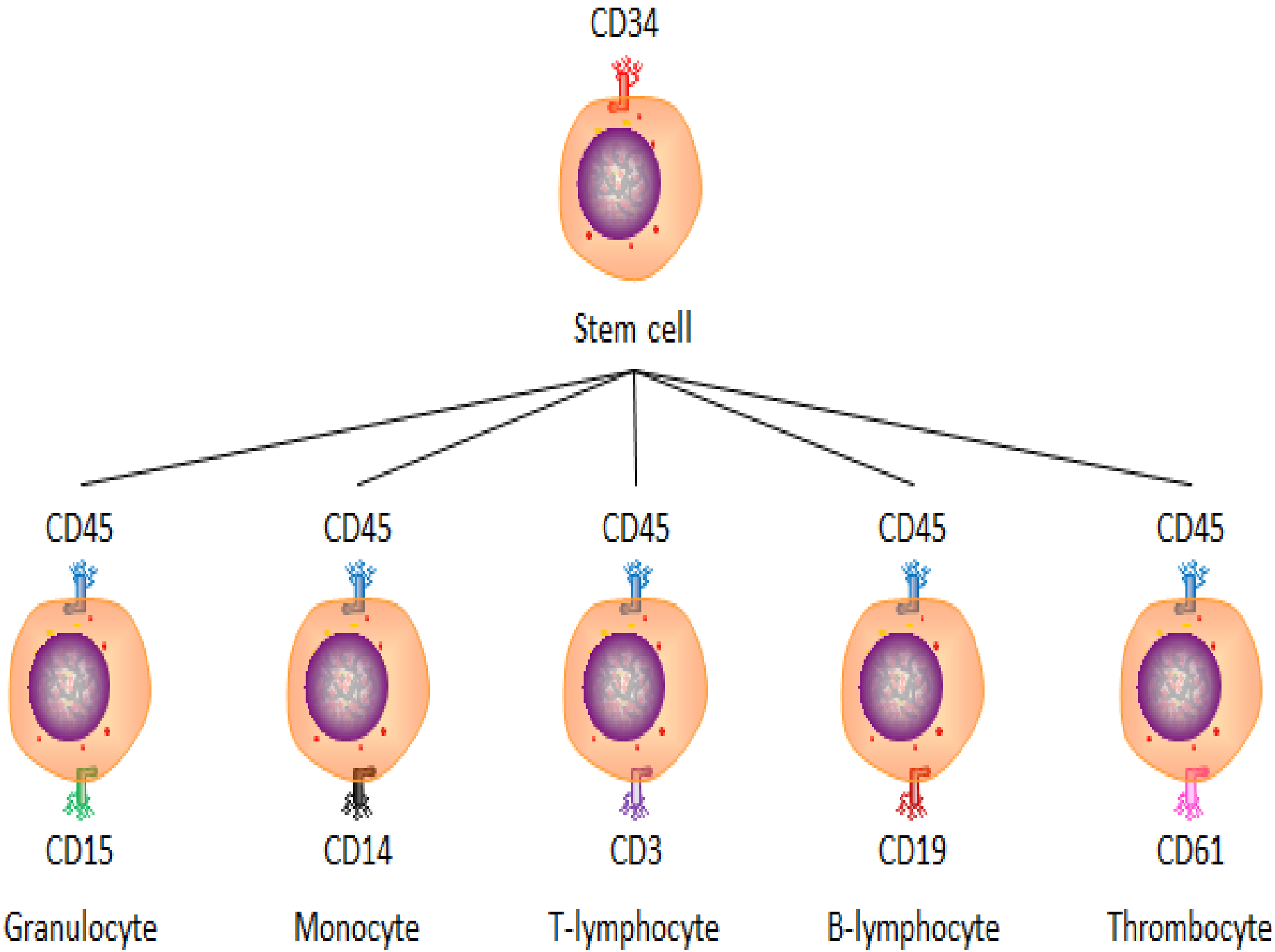

Stem cell
Pro B cell
Pre B cell
Immature B cell
IgM
Mature B cell
IgM IgD
Memory B cell
IgG IgD-
Plasmablast
Plasma cell
Y Y
Y
Y Y
CD10
CD19
CD20
CD21
CD22
CD27
CD49d
CD52
CD138
TACI
CD267
BCMA
CD269

T cell CD antigen

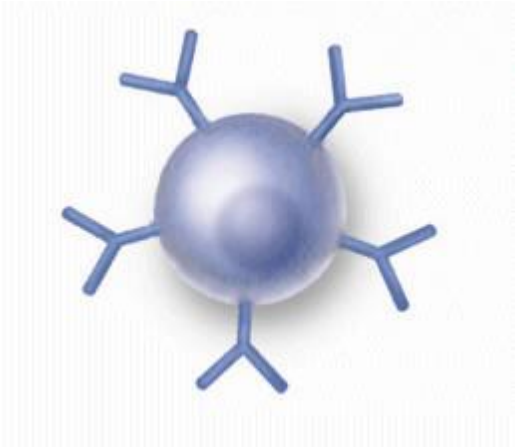


B cell CD antigen




CD34
Stem cell
CD45
CD45
CD45
CD45
CD45
CD15
CD14
CD3
CD19
CD61
Granulocyte
Monocyte
T-lymphocyte
B-lymphocyte
Thrombocyte

خلايا الجهاز المناعي



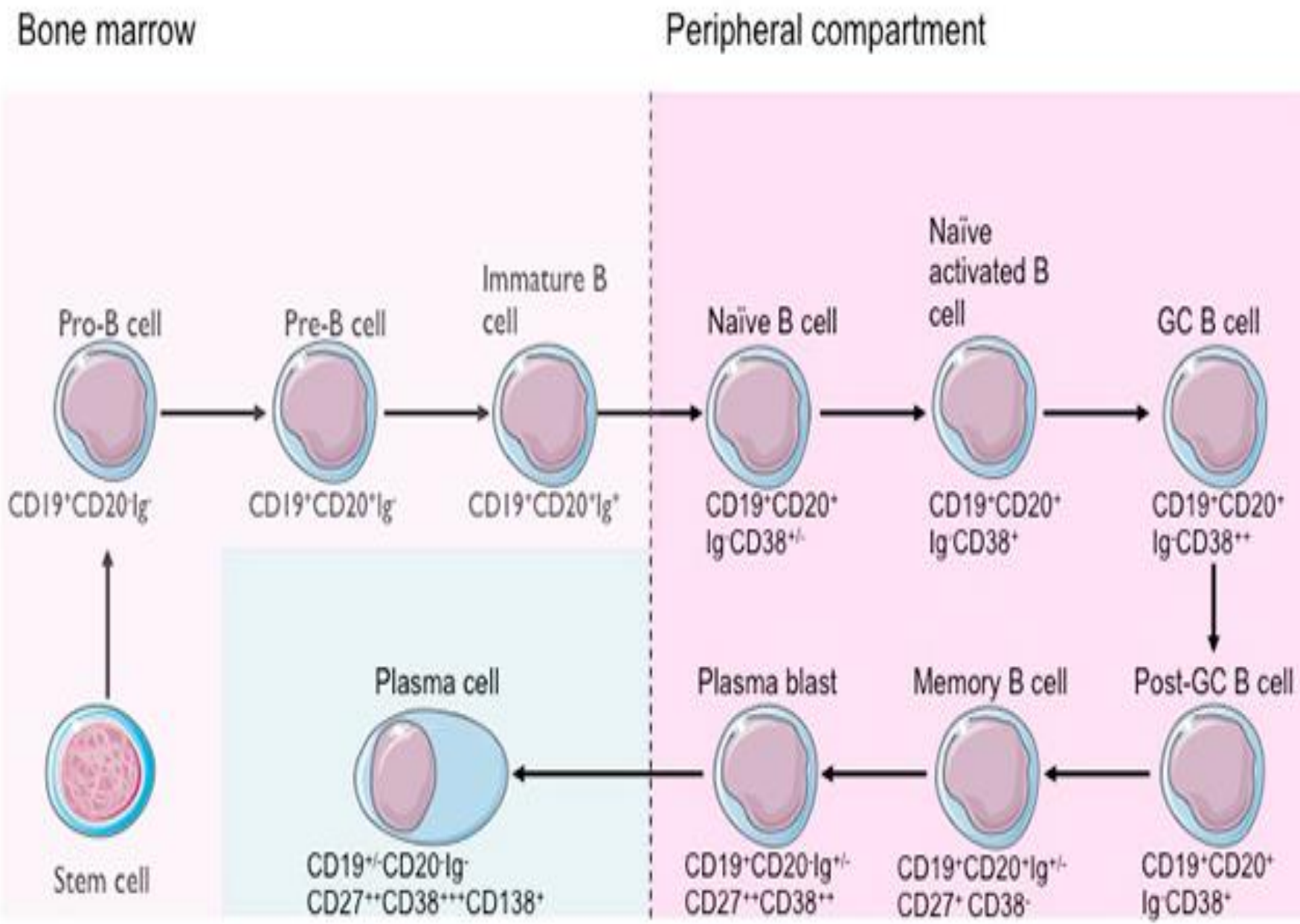
تشمل الخلايا اللمفاوية الأنواع التالية:

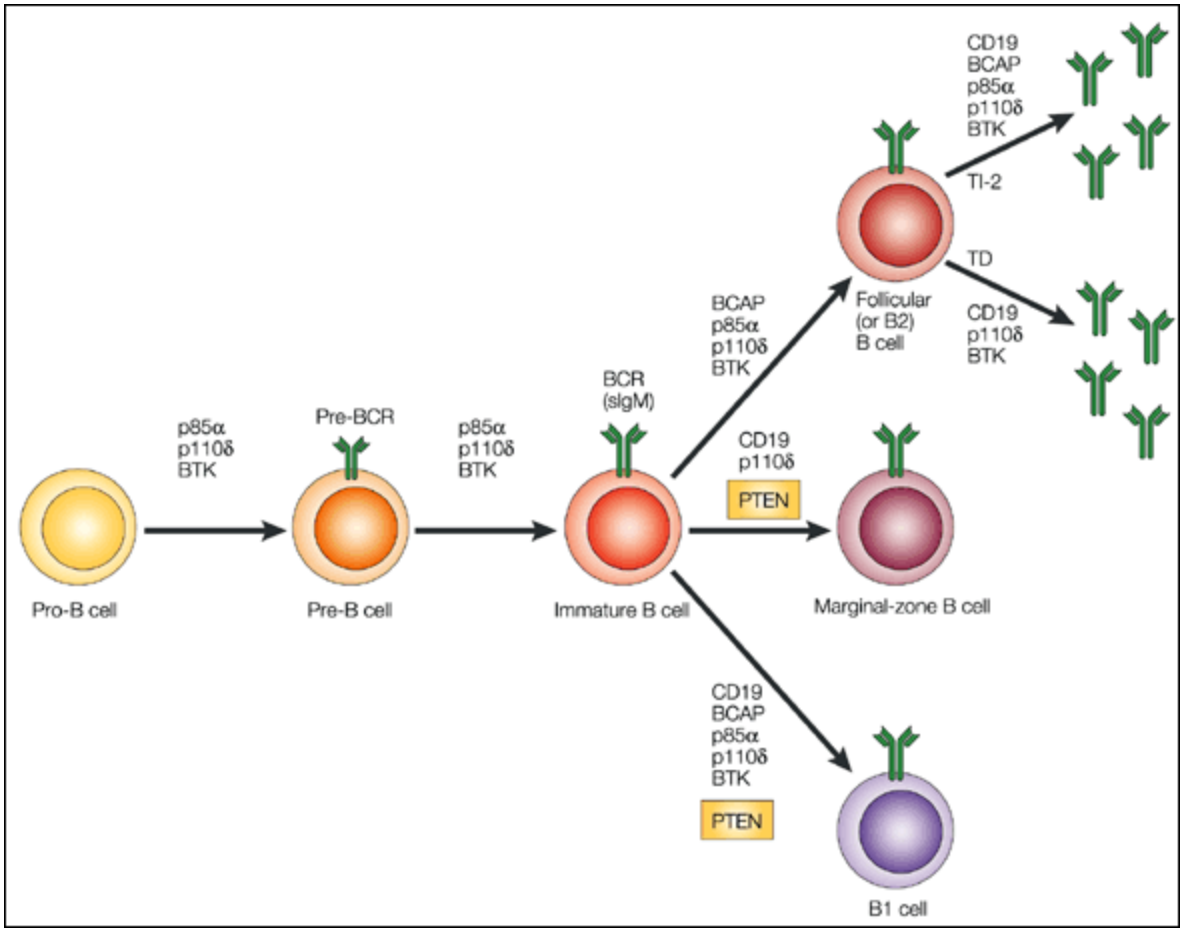
اللمفاويات البائية :

lymphocyte B

هي الخلايا الوحيدة التي باستطاعتها إنتاج الأضداد

- Antibodies فهي المسؤولة عن **المناعة النوعية الخلطية** humoral


Bone marrow
Peripheral compartment
Pro-B cell
CD19+CD20-Ig-
Pre-B cell
CD19+CD20+Ig-
Immature B cell
CD19+CD20+Ig+
Naïve B cell
CD19+CD20+ Ig-CD38+/-
Naïve activated B cell
CD19+CD20+ Ig-CD38+
GC B cell
CD19+CD20+ Ig-CD38++
Post-GC B cell
CD19+CD20+ Ig-CD38+
Memory B cell
CD19+CD20+Ig+/- CD27+ CD38-
Plasma blast
CD19+CD20-Ig+/- CD27++CD38++
Plasma cell
CD19+/-CD20-Ig- CD27++CD38+++CD138+
Stem cell

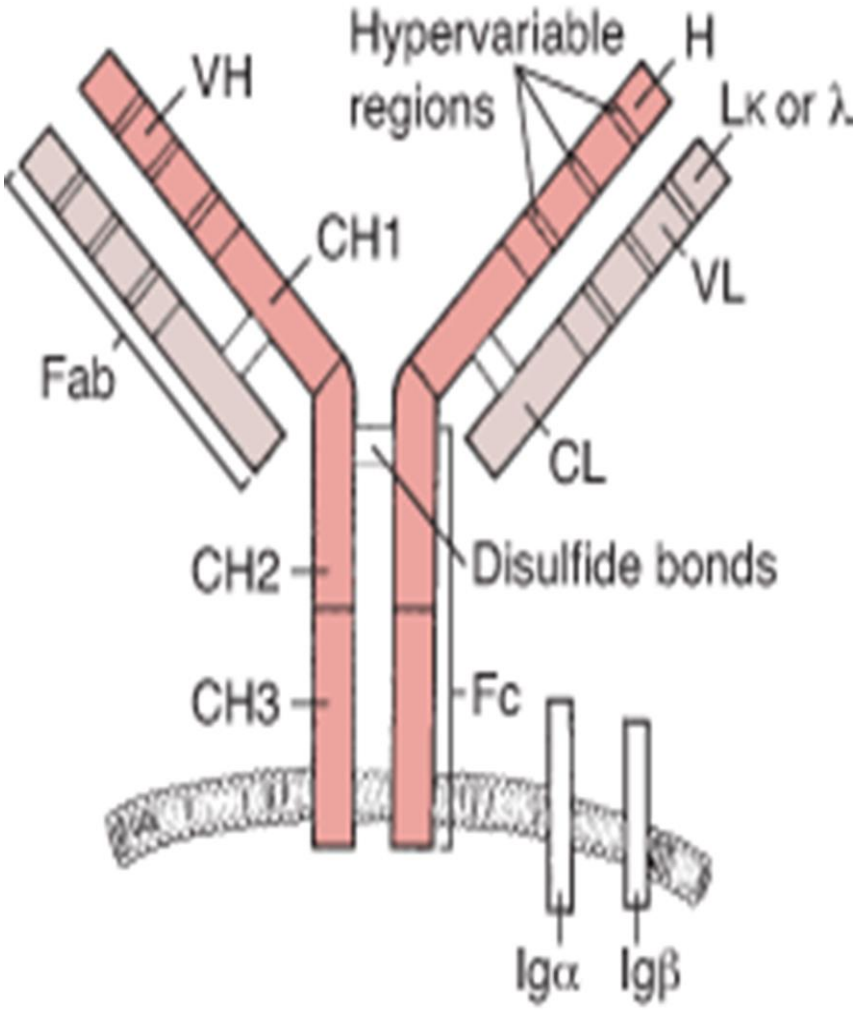

Pro-B cell
p85α
p110δ
BTK
Pre-BCR
Pre-B cell
p85α
p110δ
BTK
BCR
(sIgM)
Immature B cell
BCAP
p85α
p110δ
BTK
Follicular
(or B2)
B cell
CD19
BCAP
p85α
p110δ
BTK
TI-2
TD
CD19
p110δ
BTK
CD19
p110δ
PTEN
Marginal-zone B cell
CD19
BCAP
p85α
p110δ
BTK
PTEN
B1 cell

خلايا الجهاز المناعي

مستقبلات الخلايا اللمفاوية B (BCR):

كل خلية بائية مبرمجة وراثيا لتبرز على سطحها مستقبلا نوعيا للمستضدات الخاصة يسمى(BCR) B CELL RECEPTORوهو يماثل **الاضداد** في تركيبه.

عندما ترتبط الخلية البائية بمستضدها النوعي فانها تتكاثر وتتمايز الى خلايا **بلاسمية plasma cell**تنتج الاضداد لهذا المستضد ، هذه الاضداد هي نسخة حلولة عن مستقبلات الخلية البائيه لذلك ترتبط بالمستضد نفسه الذي قام بتفعيل الخلية.



خلايا الجهاز المناعي

الأضداد الحلولة والمستضدات الموجودة على سطح البكتريا تتحد مع المستقبلات المستضدية الموجودة على سطح الخلية البائية " المناعة الخلطية"

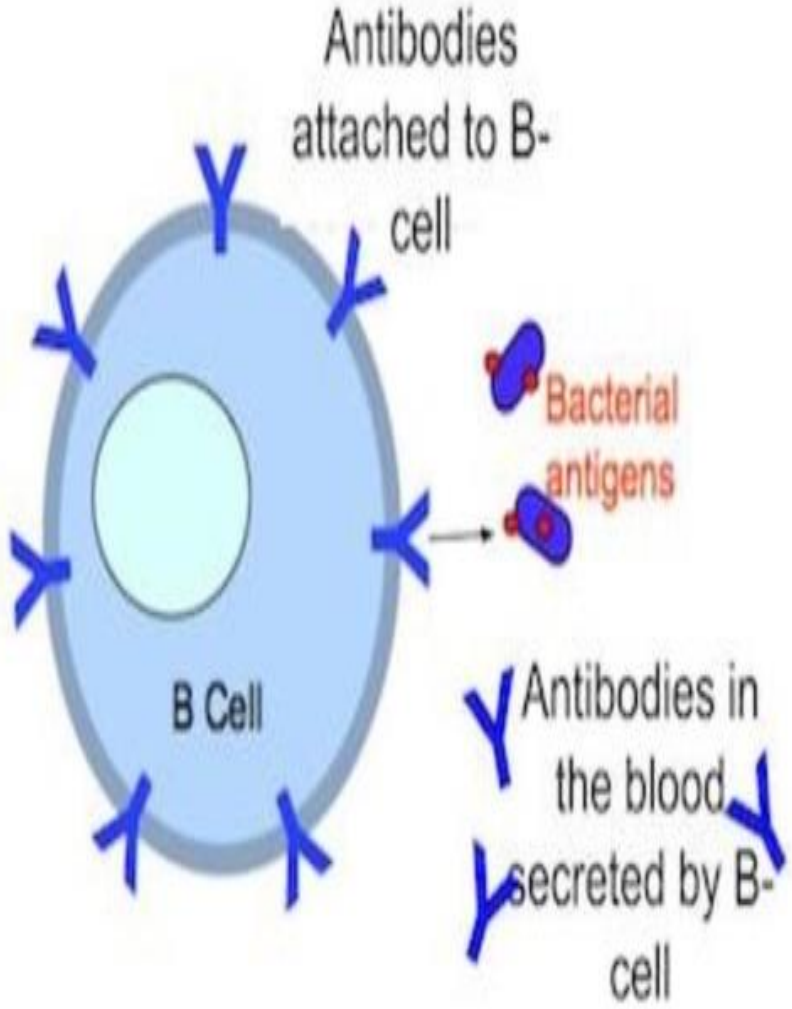
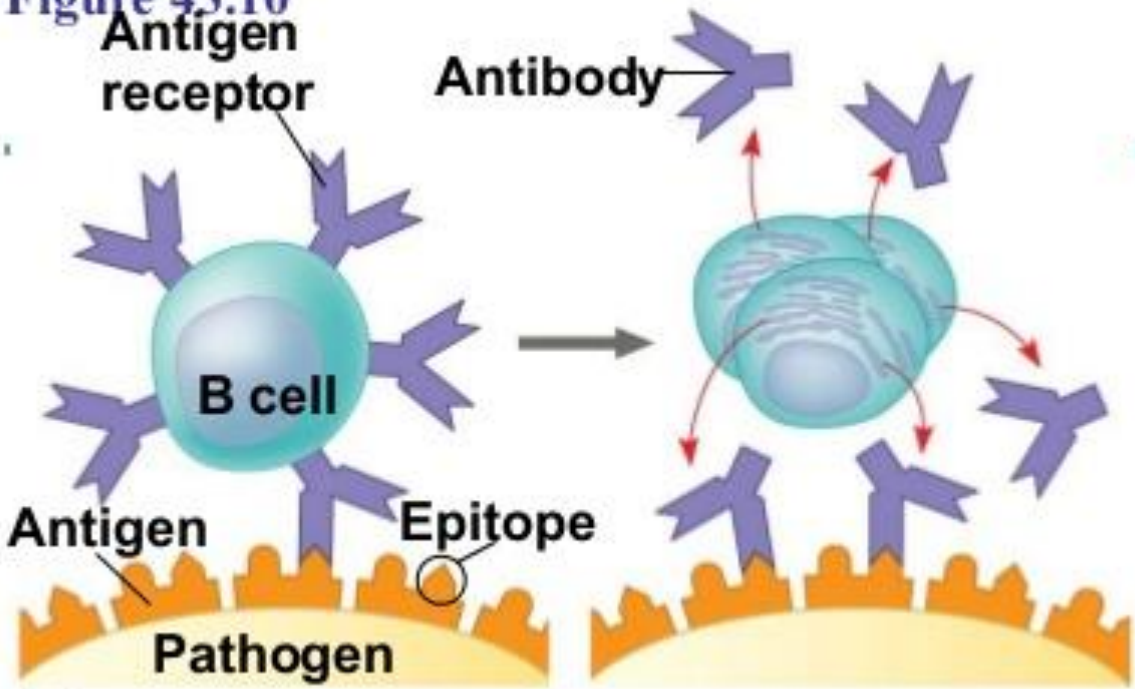
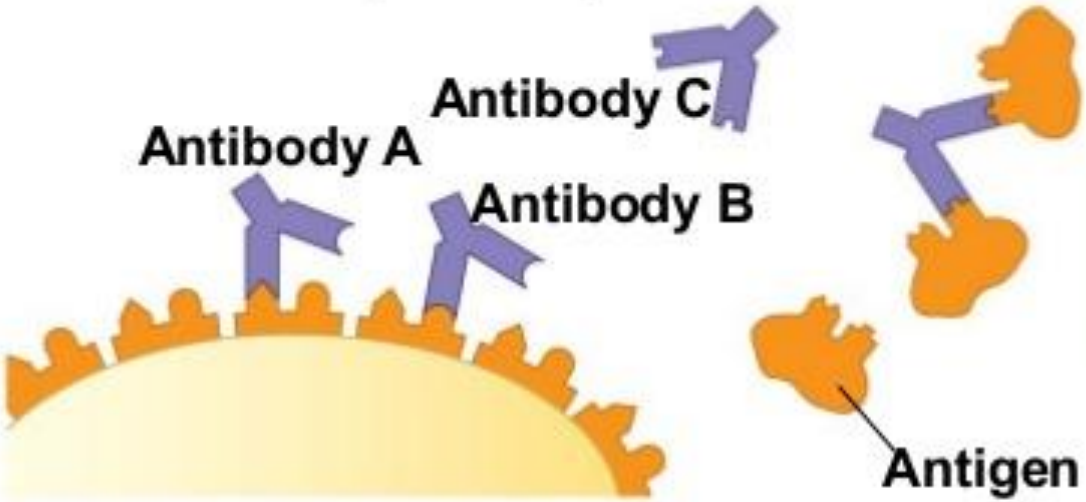


Figure 43.10



(a) B cell antigen receptors and antibodies

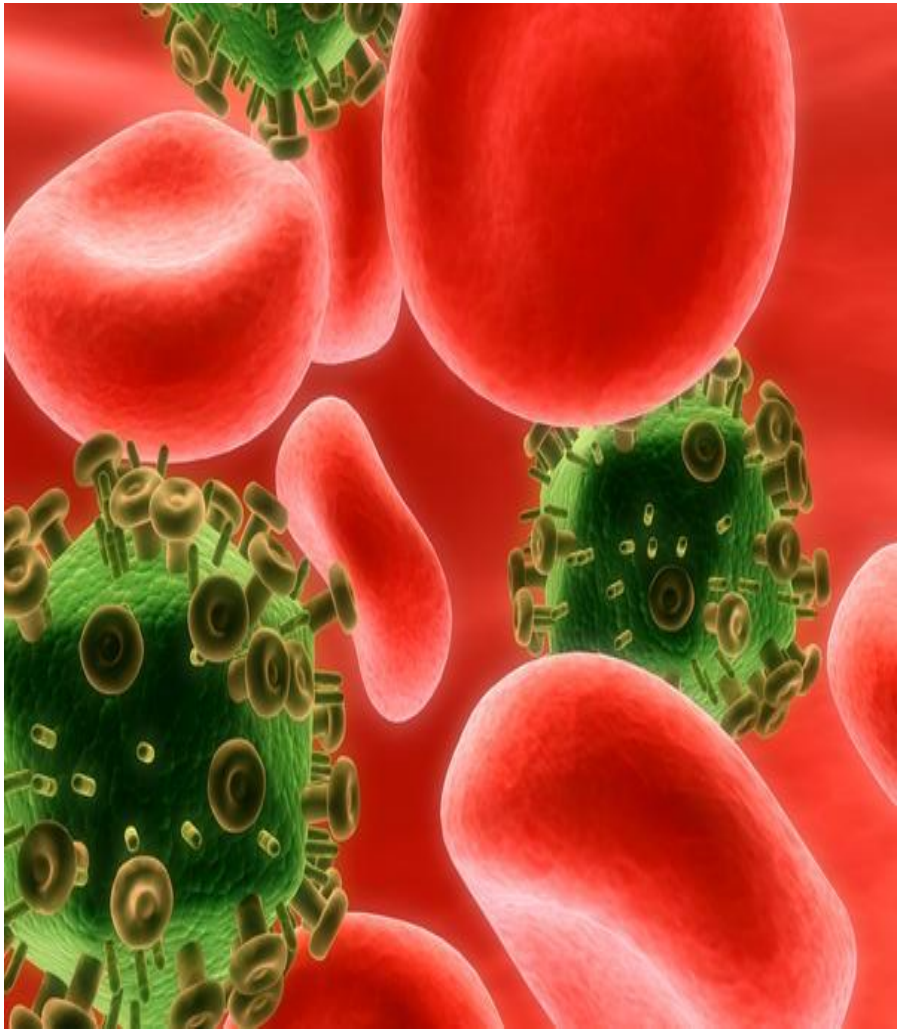


(b) Antigen receptor specificity

B cells give rise to **plasma cells**, which secrete proteins called **antibodies** or **immunoglobulins**

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings

خلايا الجهاز المناعي



الخلايا التائية : T Lymphocytes
المسؤولة عن المناعة الخلوية cellular
ولها عدة انماط :

CD4+ وتسمى **التائيات المساعدة T Helper (T H)** لأنها تفرز سيتوكينات تحرض وتساعد الخلايا البائية على إنتاج الأضداد، وتؤثر على CTLs فتدعم الاستجابة المناعية الخلوية، كما تساعد البالعات Phagocytes على تدمير الميكروبات التي ابتلعتها.

خلايا الجهاز المناعي

- لذلك **تقسم الخلايا T4** المساعدة الى :

الخلايا المساعدة نمط ١

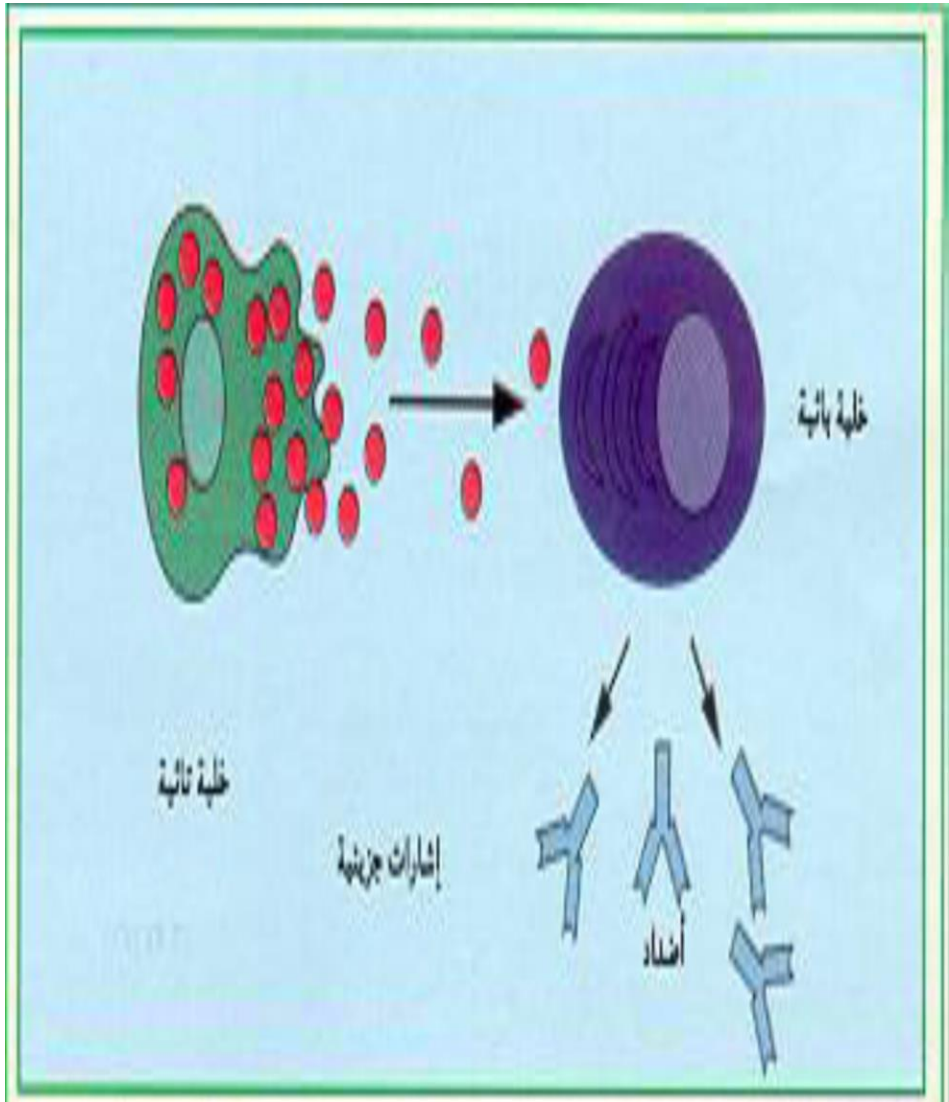
TH1cell (type 1 helper t cell)

تتفاعل مع البالعات **وحيدة النواة** لتساعدها في تدمير العامل الممرض داخل الخلوي .

الخلايا المساعدة نمط ٢

TH2cell (type 2 helper t cell)

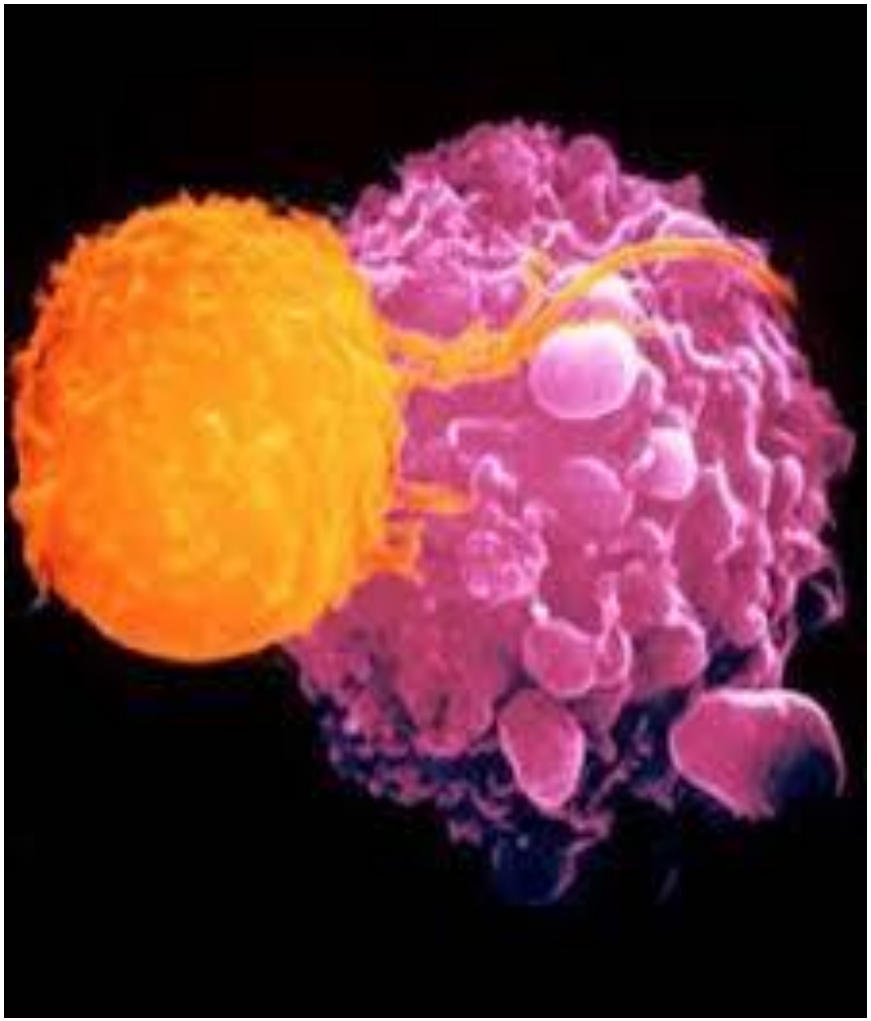
تتفاعل مع **الخلايا البائية** وتساعدها على الانقسام والتمايز وصناعة الاضداد.

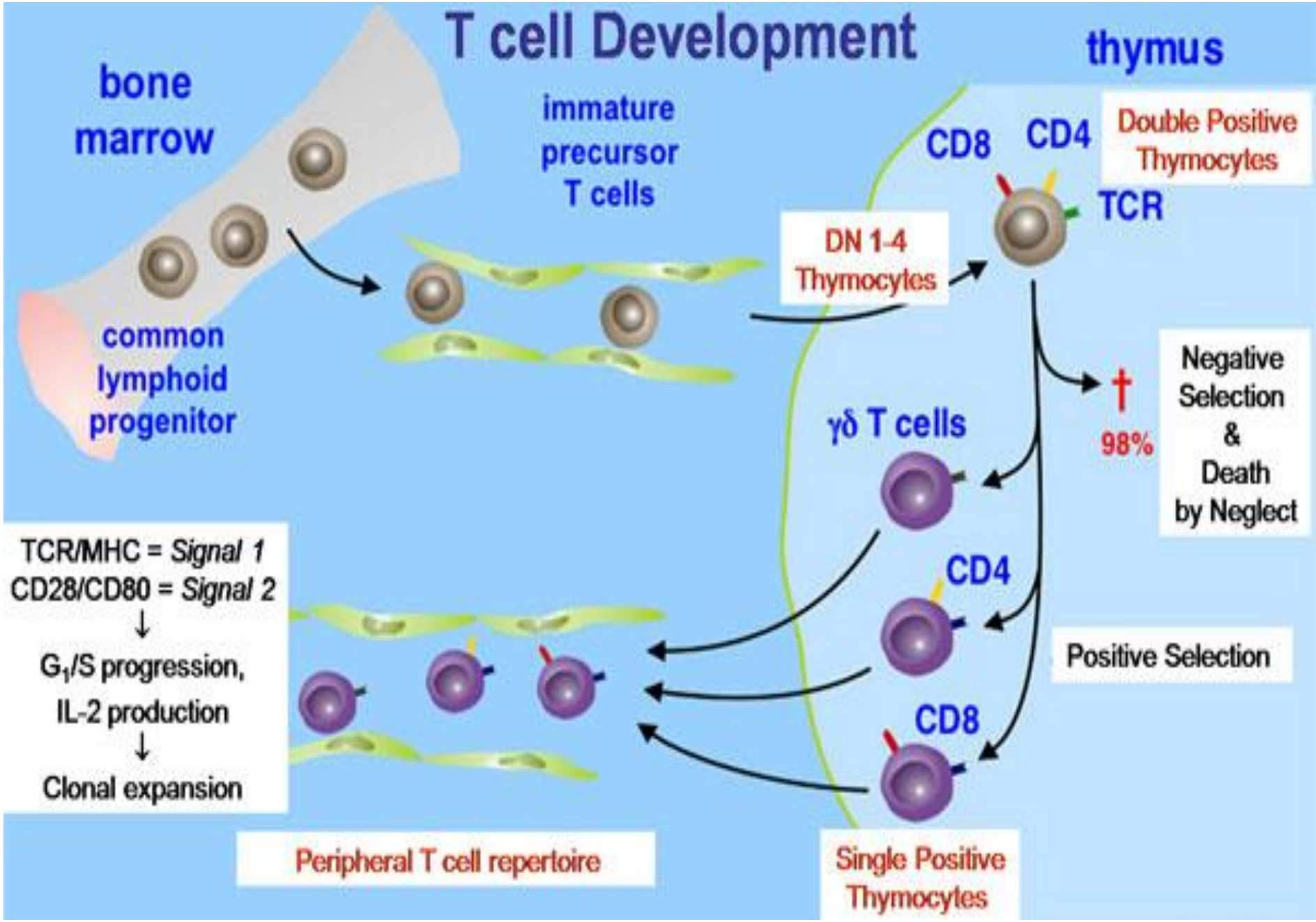


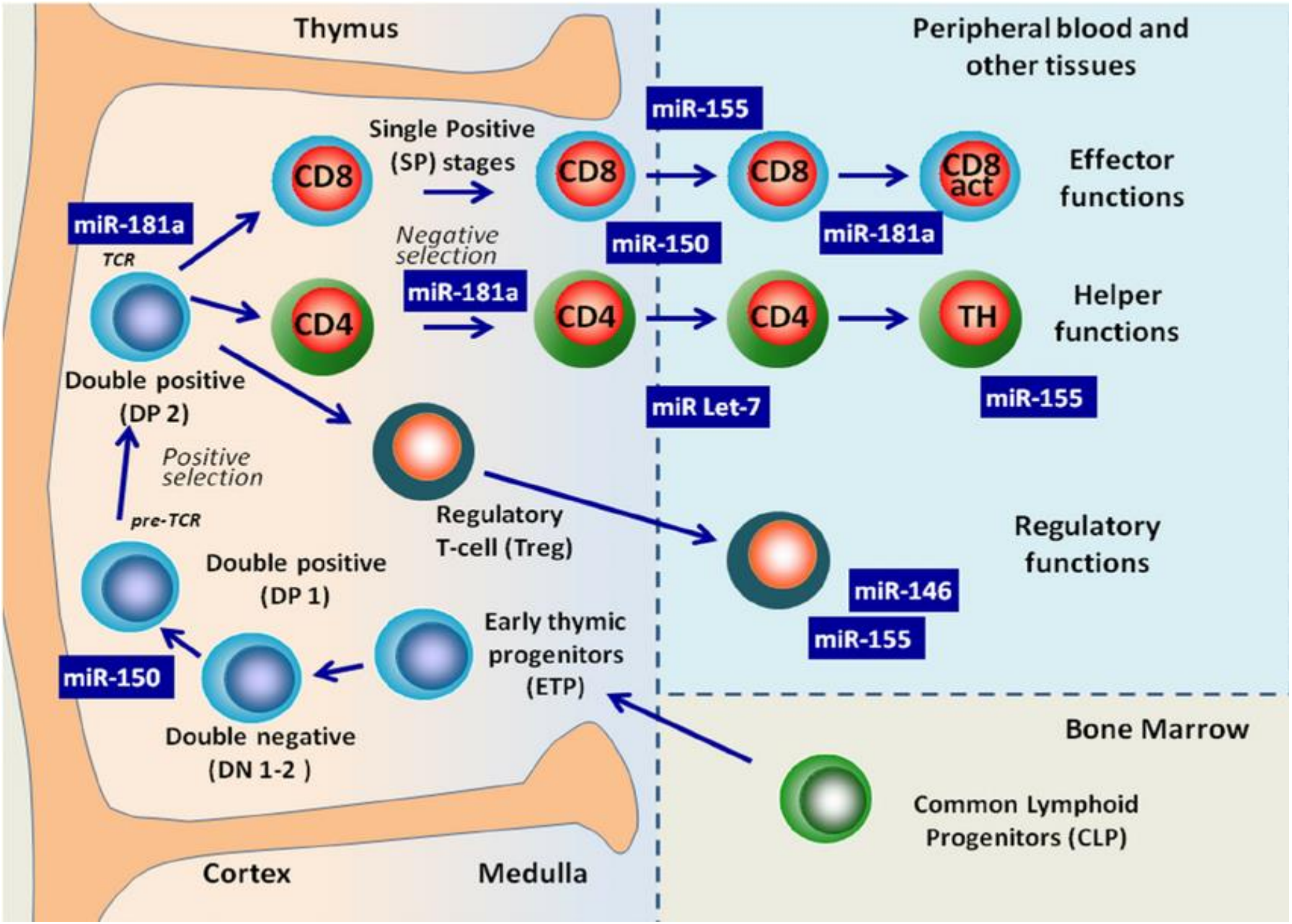
خلايا الجهاز المناعي

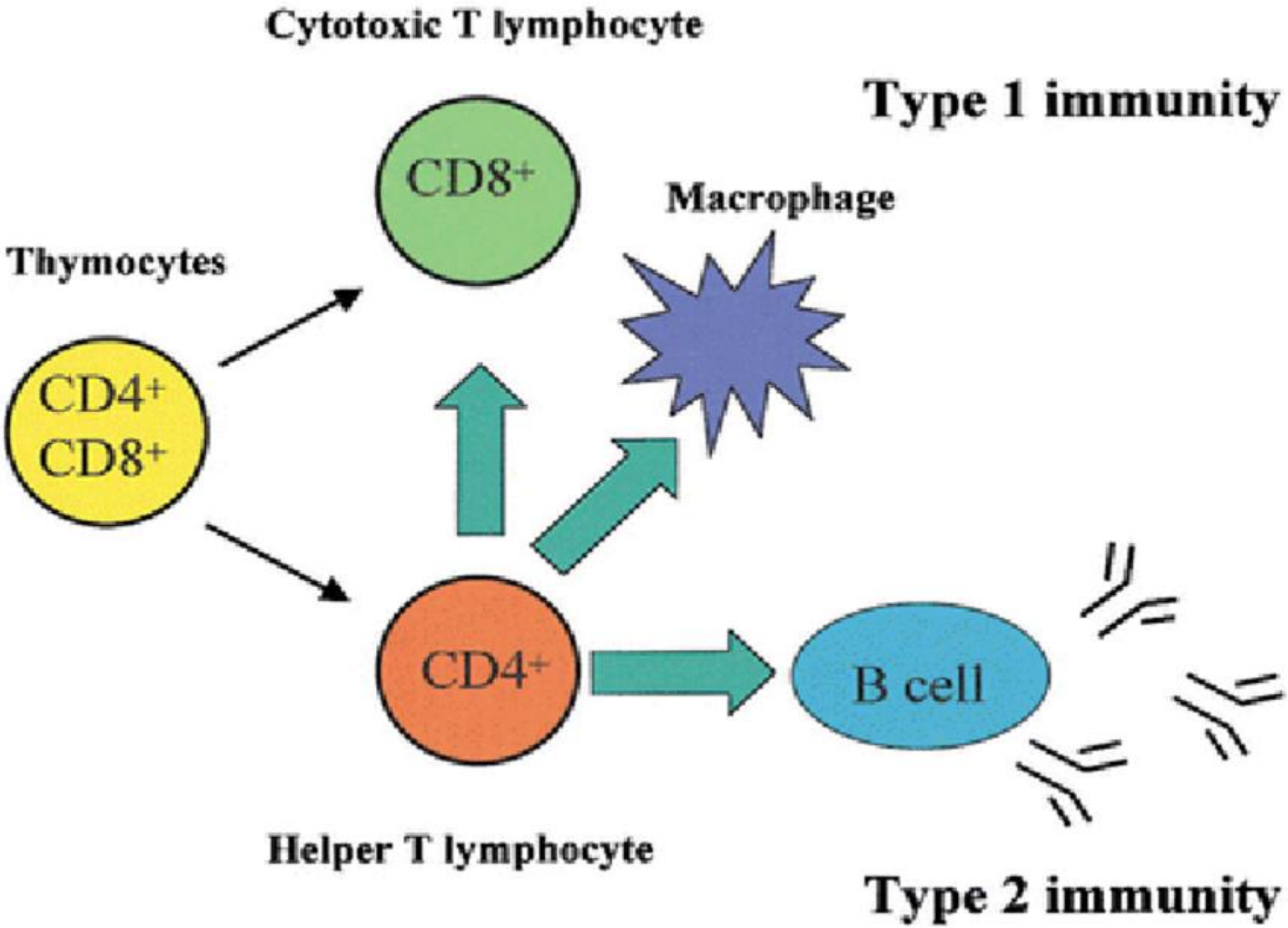
- CD8 + وتتحول بالتحريض المستضدي إلى اللمفاويات التائية السمية Cytotoxic T lymphocytes أو CTL

- تقوم بتدمير خلايا الثوي المخموجة بالفيروسات او العامل الممرض داخل الخلوي .بما يسمى فعل السمية الخلوية cytotoxicity.




T cell Development
thymus
bone marrow
common lymphoid progenitor
immature precursor T cells
CD8
CD4
Double Positive Thymocytes
TCR
DN 1-4 Thymocytes
†
98%
Negative Selection & Death by Neglect
γδ T cells
CD4
CD8
Positive Selection
TCR/MHC = Signal 1
CD28/CD80 = Signal 2
↓
G1/S progression,
IL-2 production
↓
Clonal expansion
Peripheral T cell repertoire
Single Positive Thymocytes


Thymus
Peripheral blood and other tissues
miR-155
Single Positive (SP) stages
CD8
CD8
CD8
CD8 act
Effector functions
miR-181a
TCR
Negative selection
miR-150
miR-181a
miR-181a
CD4
CD4
CD4
TH
Helper functions
Double positive (DP 2)
miR Let-7
miR-155
Positive selection
pre-TCR
Regulatory T-cell (Treg)
Regulatory functions
Double positive (DP 1)
miR-146
miR-155
Early thymic progenitors (ETP)
miR-150
Double negative (DN 1-2)
Bone Marrow
Common Lymphoid Progenitors (CLP)
Cortex
Medulla


Cytotoxic T lymphocyte
Type 1 immunity
CD8+
Macrophage
Thymocytes
CD4+
CD8+
CD4+
B cell
Helper T lymphocyte
Type 2 immunity

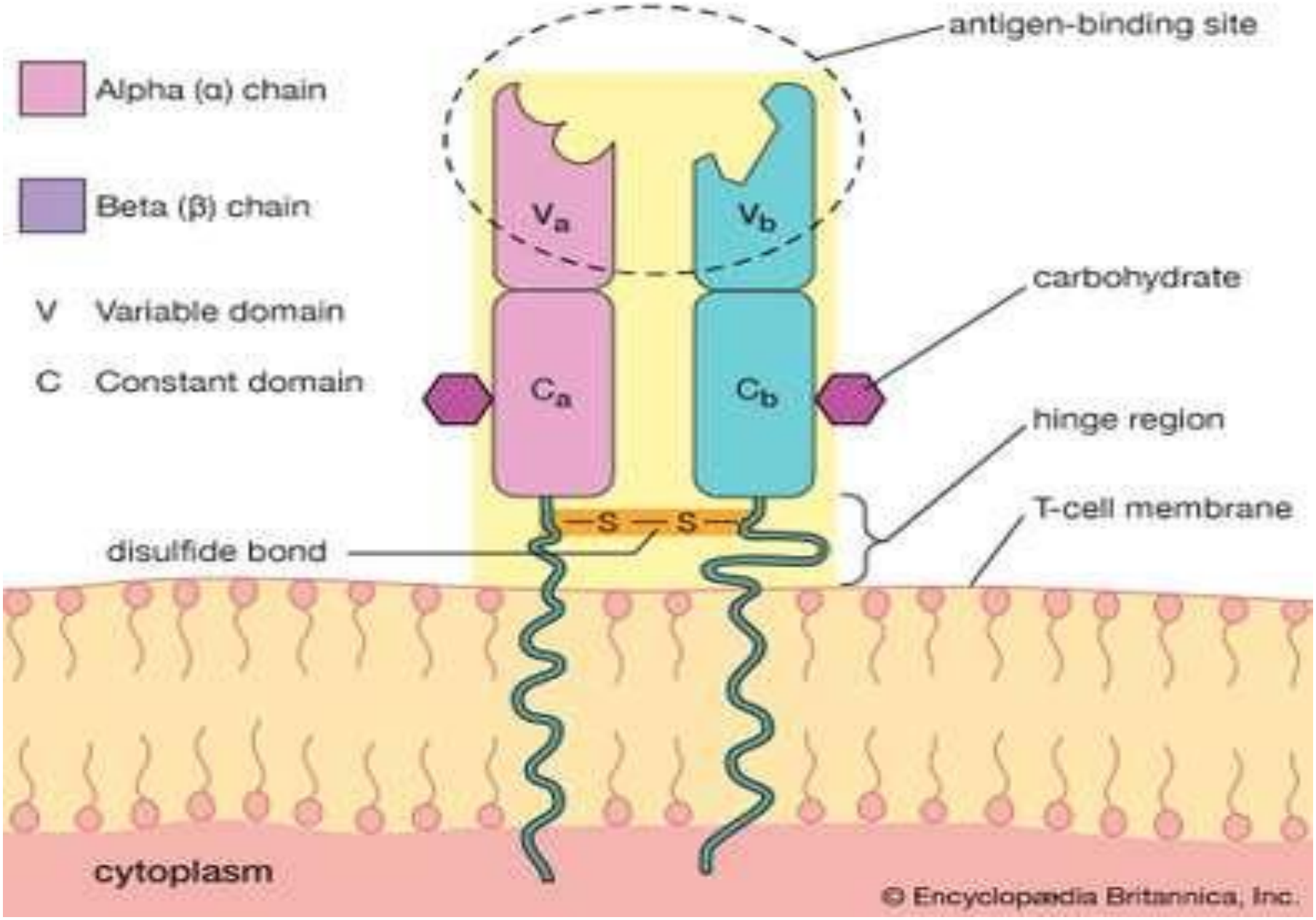
خلايا الجهاز المناعي

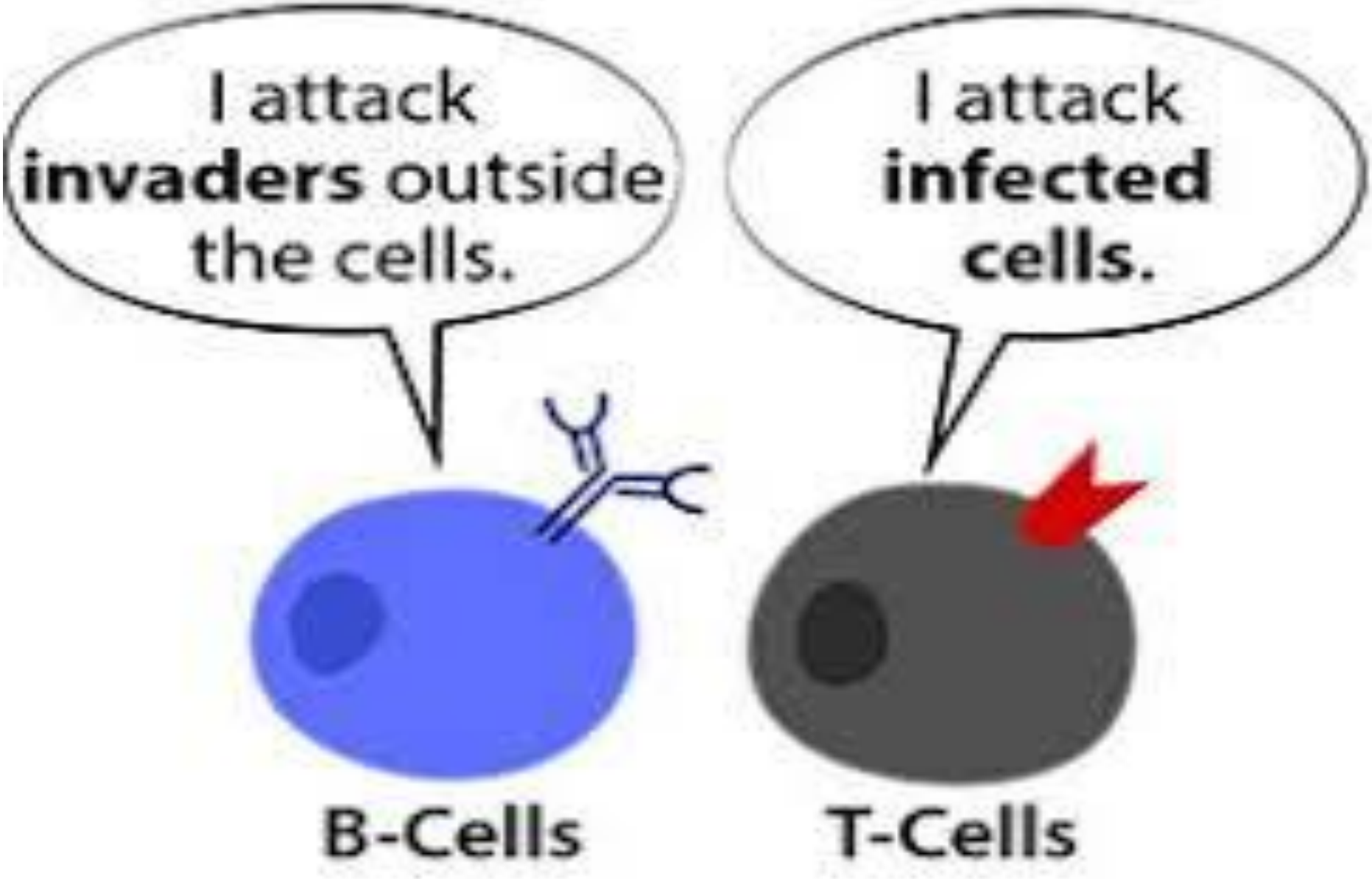
- مستقبلات الخلية التائية T TCR T CELL RECEPTOR

تتعرف الخلايا التائية على المستضدات بشكل غير مباشر عن طريق مستقبلات موجودة على سطحها وهي ال TCRs

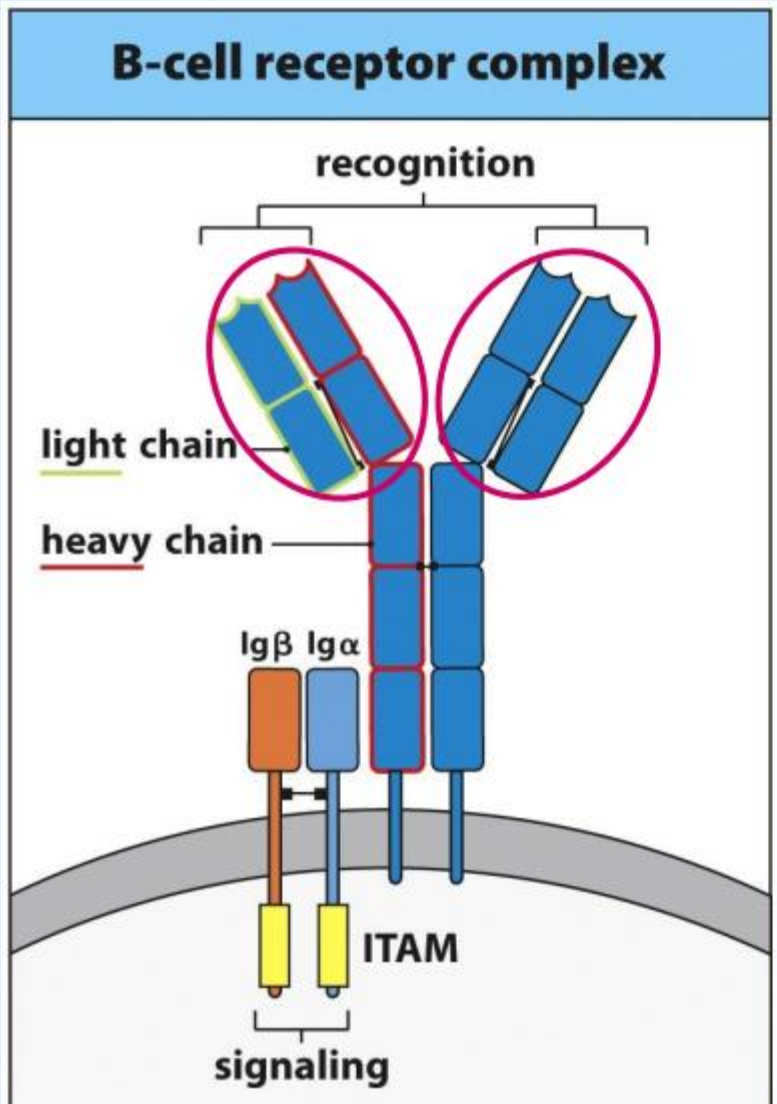
لهذه المستقبلات وظائف:

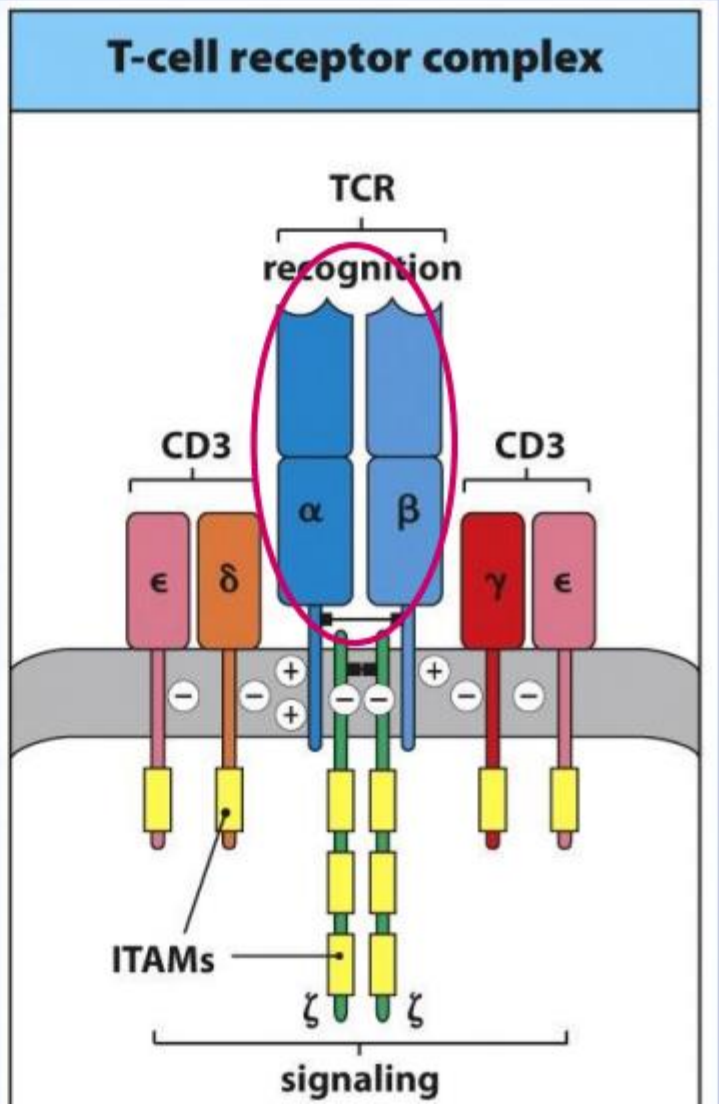
- بعضها يضبط تطور البائيات وانتاج الاضداد .
- بعضها يتعاون مع البالعات ليساعدها على تدمير العوامل الممرضة.
- بعضها يدمر الخلايا المصابة بالفيروسات.

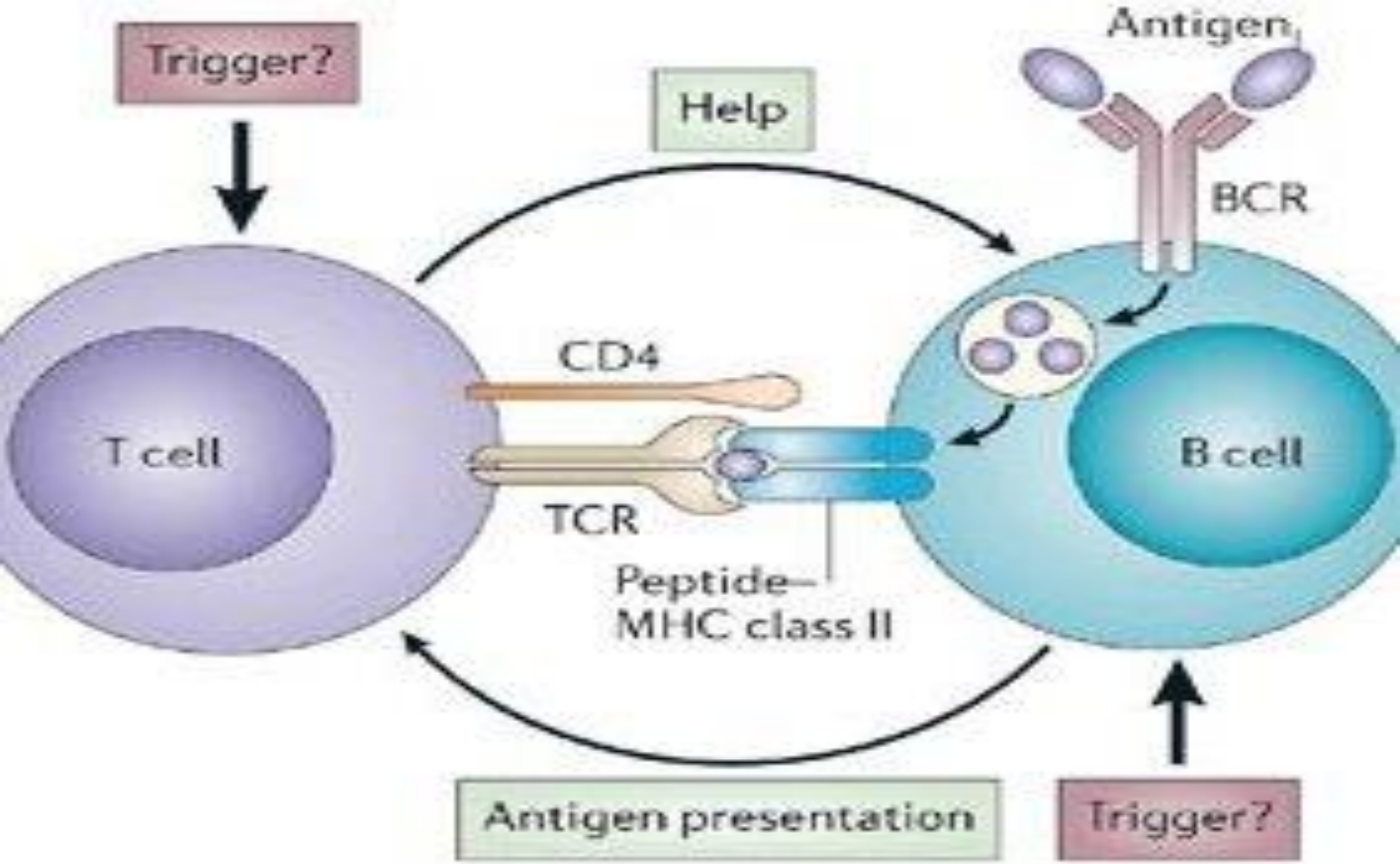

antigen-binding site
Alpha (α) chain
Beta (β) chain
V Variable domain
C Constant domain
Va
Vb
Ca
Cb
carbohydrate
hinge region
T-cell membrane
S S
disulfide bond
cytoplasm
© Encyclopædia Britannica, Inc.


I attack **invaders** outside the cells.
I attack **infected cells.**
B-Cells
T-Cells

B and T cell receptors form complexes with accessory proteins for signaling







Copyright © 2006 Nature Publishing Grou

Nature Reviews | Immunolog

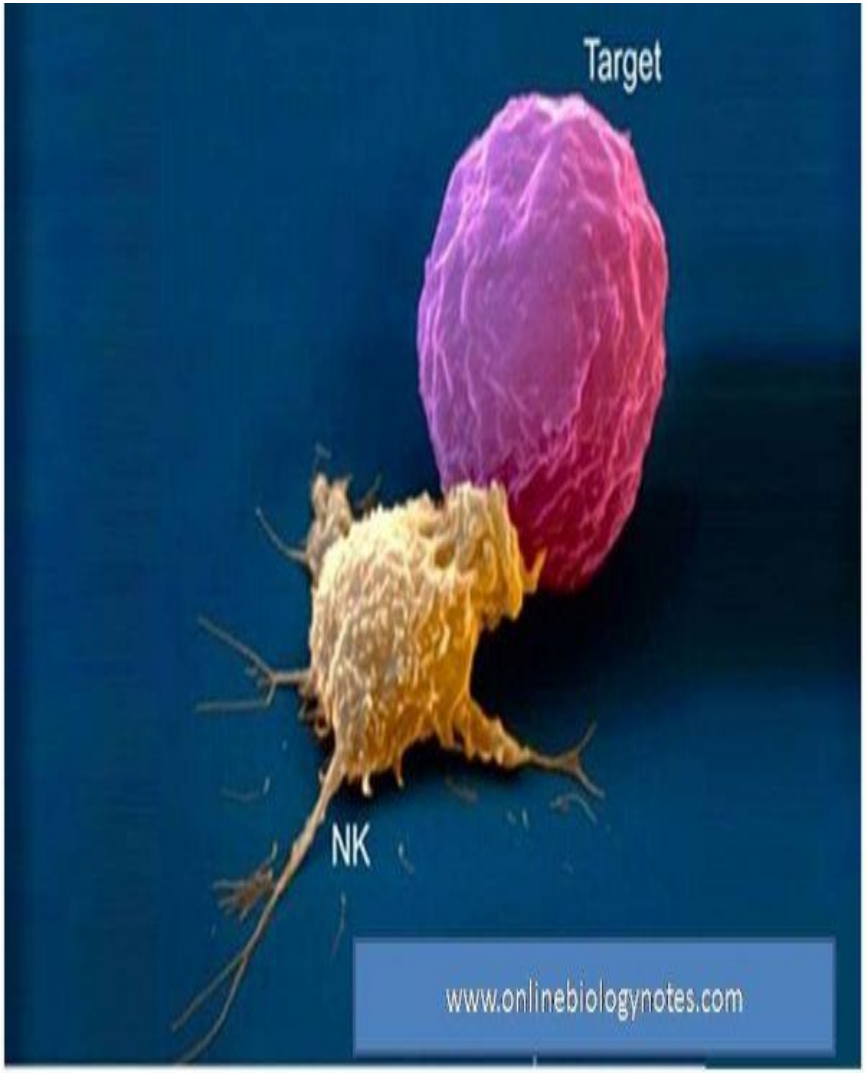
خلايا الجهاز المناعي

الخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer Cells :

وتدعى بالخلايا الكبيرة ذات الحبيبات Large Granular Lymphocytes (L G L)

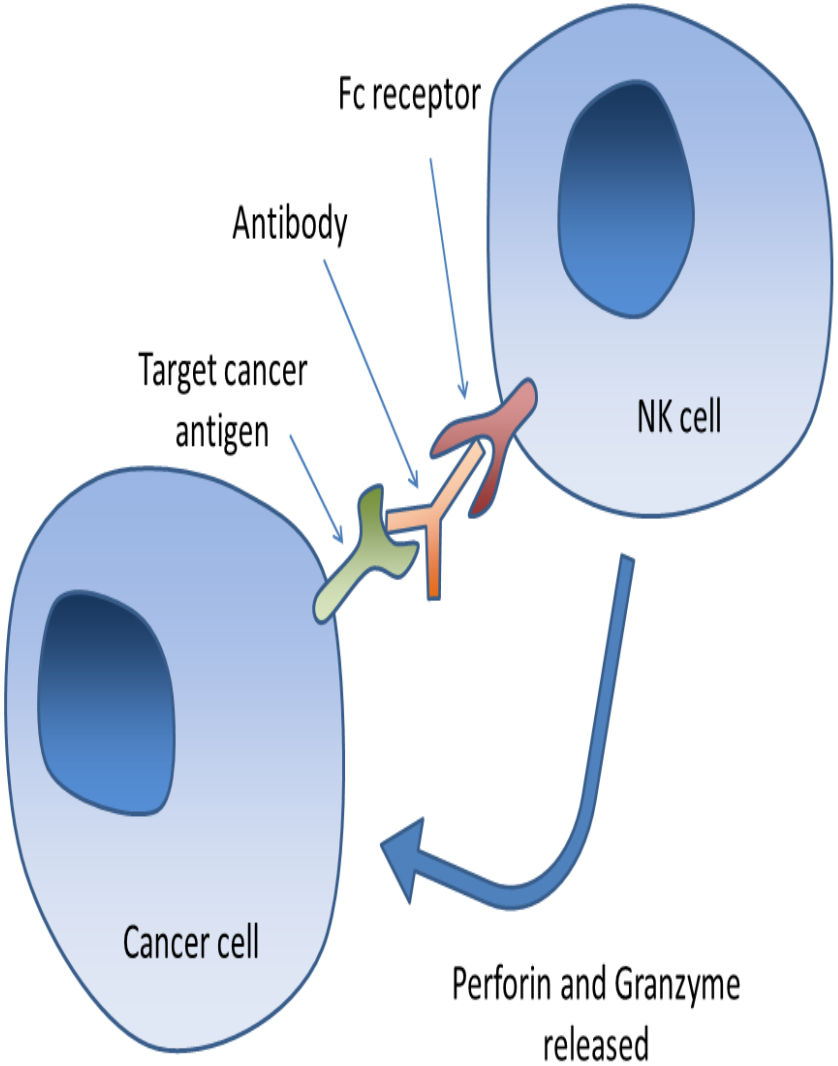
الخلايا القاتلة الطبيعية NK cells، تساهم في **المناعة الطبيعية** ،

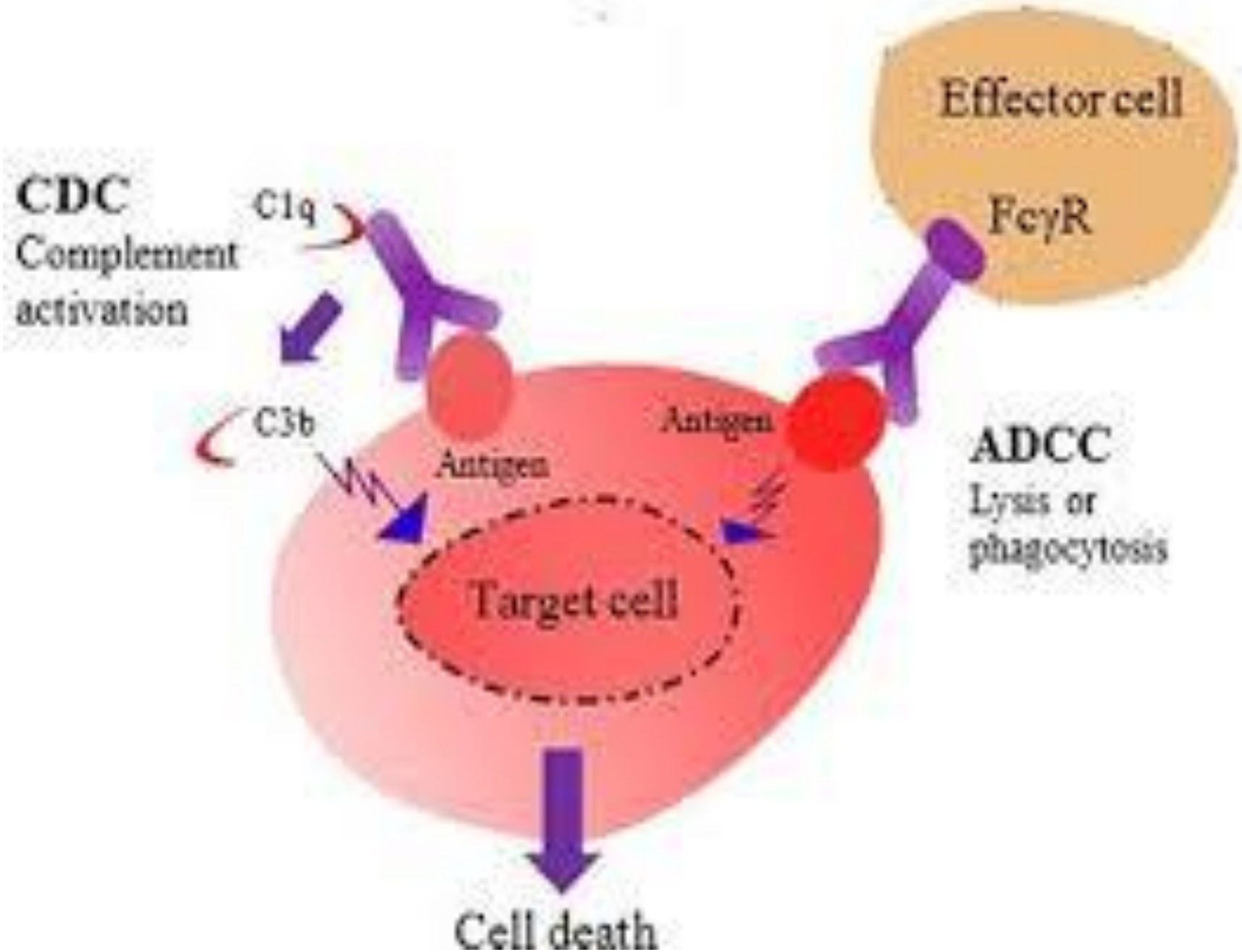
هي خلايا لمفاوية ذات قدرة سمية طبيعية للخلايا، حيث تقوم بتحطيم الخلايا التي تحوي الفيروسات والخلايا الورمية، بشكل مباشر وسريع،



خلايا الجهاز المناعي

- وعلى عكس الخلايا التائية والبائية فإن هذه الخلايا لا تحمل مستقبلات نوعية للمستضد. ولكنها تحمل مستقبلات الشدفة Cللغلوبيولين المناعي IgG والواسمة CD16
- تنشط الخلايا القاتلة بوجود خلايا غريبة عن العضوية (خلايا مغترسة).
- كما تؤدي دوراً هاماً في مقاومة الأخماج الفيروسية والأورام.
- ودورا في القتل الخلوي المعتمد على الاضداد ADCC,




Effector cell
FcγR
CDC
Complement activation
C1q
C3b
Antigen
Antigen
ADCC
Lysis or phagocytosis
Target cell
Cell death

خلايا الجهاز المناعي

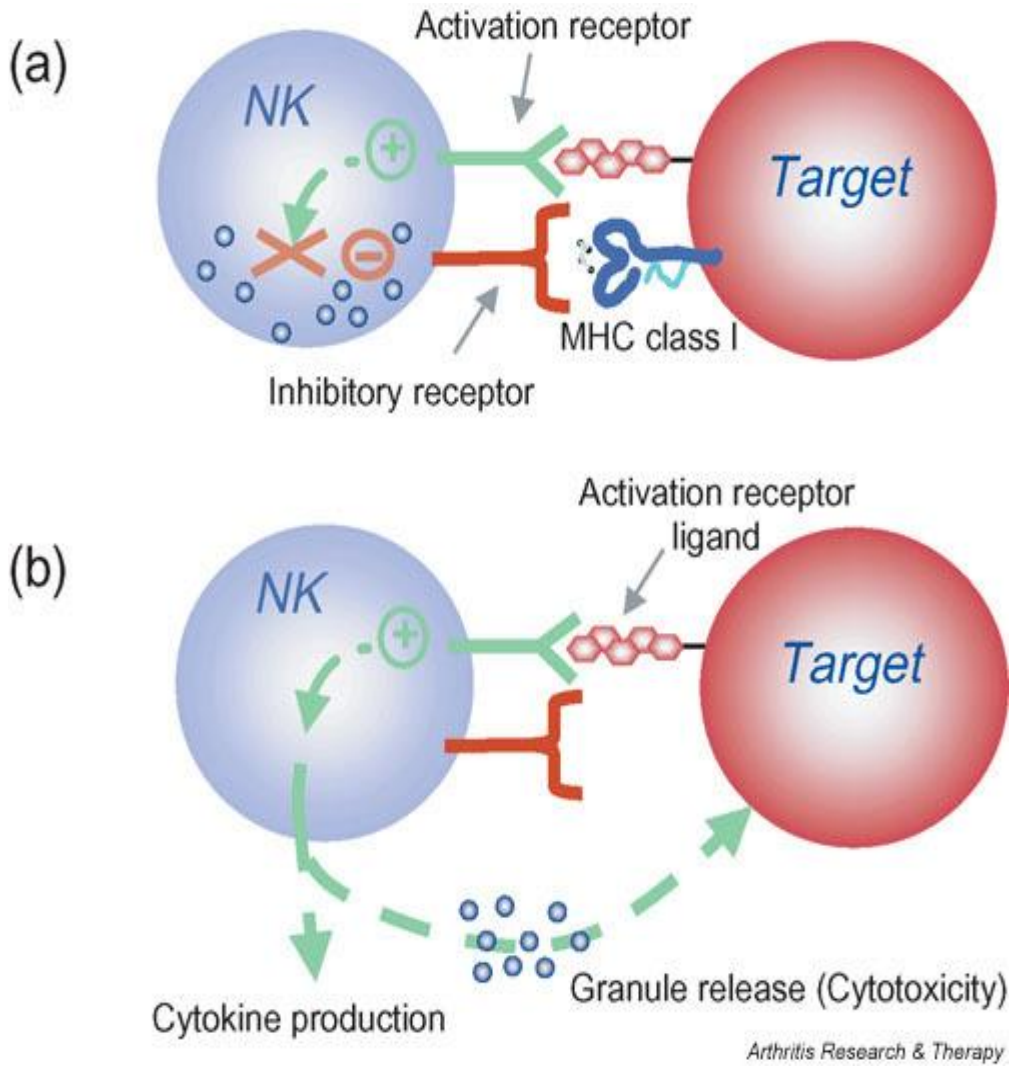
- ينظم عمل الخلايا القاتلة نوعين من المستقبلات الموجودة على سطحها هما :

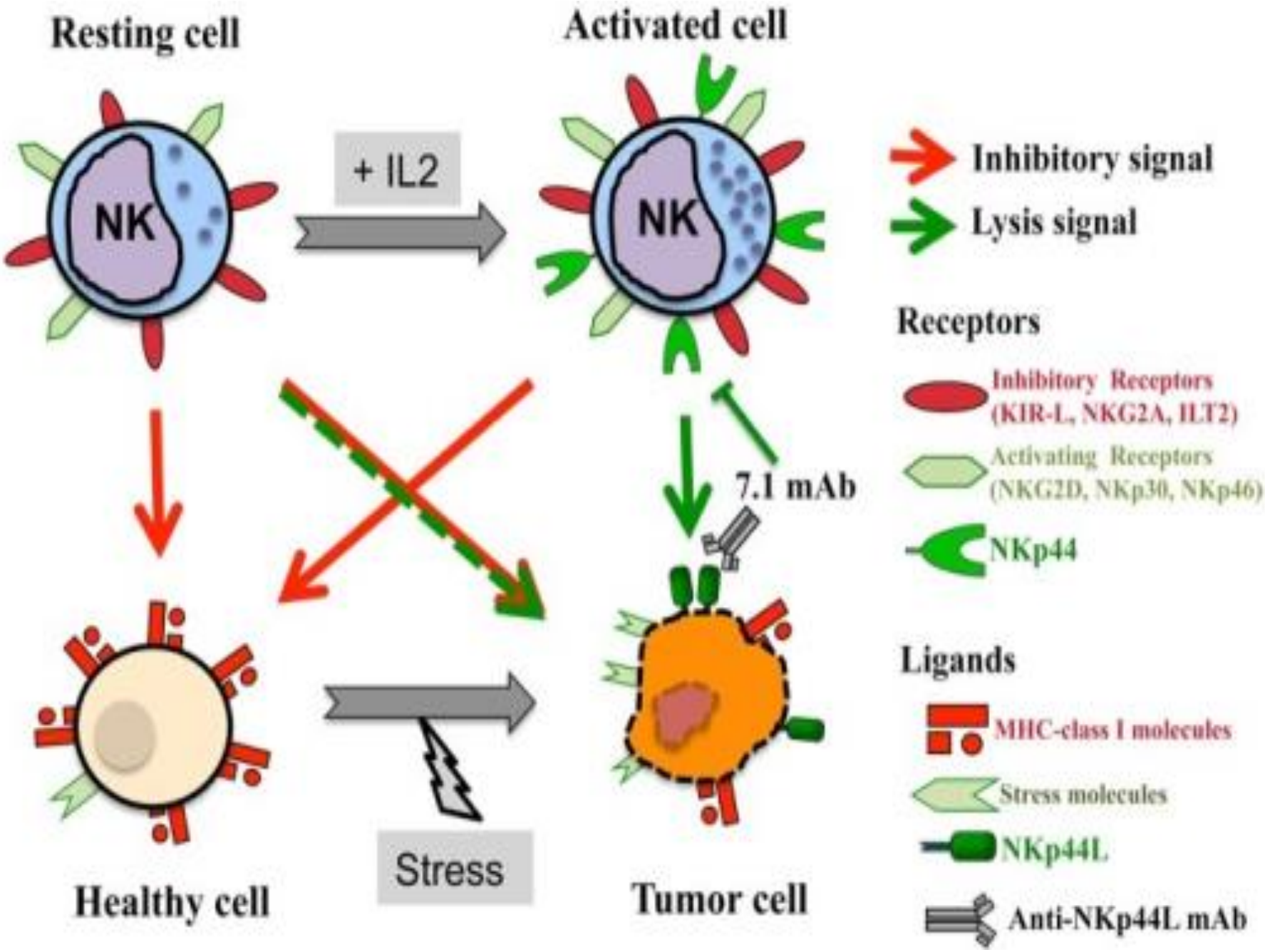
KIR = killer inhibitor receptor

KAR= killer activator receptor

- تعمل الأولى مانع للقتل والثانية منشط،

- حيث تعمل الأولى على منع الخلايا القاتلة من مهاجمة خلايا الذات التي تحمل مستضدات ال MHC class 1.



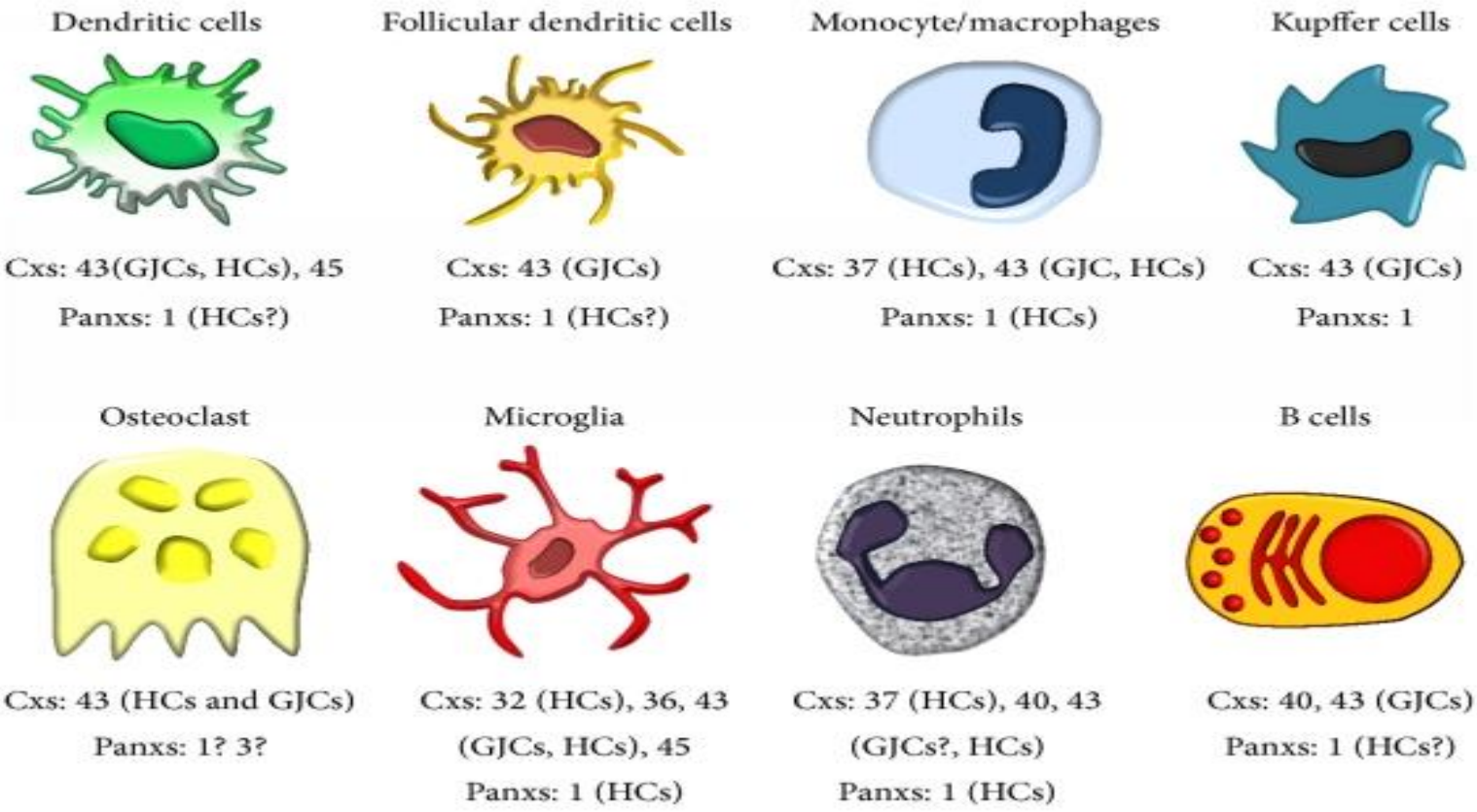

Resting cell
Activated cell
NK
+ IL2
NK
Inhibitory signal
Lysis signal
Receptors
Inhibitory Receptors
(KIR-L, NKG2A, ILT2)
Activating Receptors
(NKG2D, NKp30, NKp46)
NKp44
7.1 mAb
Ligands
MHC-class I molecules
Stress molecules
NKp44L
Anti-NKp44L mAb
Stress
Healthy cell
Tumor cell

خلايا الجهاز المناعي

- **Innate lymphoid cells** (ILCs) are a group of innate immune cells that are derived from common lymphoid progenitor (CLP) and belong to the lymphoid lineage. These cells are defined by absence of antigen specific B or T cell receptor because of the lack of recombination activating gene (RAG). ILCs do not express myeloid or dendritic cell markers.[1]
- This relatively newly described group of cells has varying physiological functions; some functions are analogous to helper T cells, while the group also includes cytotoxic NK cells. Accordingly, they have an important role in protective immunity and the regulation of homeostasis and inflammation, so their dysregulation can lead to immune pathology such as allergy, bronchial asthma and autoimmune disease.[2] In addition, they can regulate adipose function and metabolic homeostasis, in part by eliciting beiging.

خلايا الجهاز المناعي

- الخلايا المقدمة للمستضد :



خلايا الجهاز المناعي

- Antigen-presenting cells fall into two categories: professional and non-professional. Those that express MHC class II molecules along with co-stimulatory molecules and pattern recognition receptors are often called **professional antigen-presenting cells**.[1] The non-professional APCs express MHC class I molecules.

خلايا الجهاز المناعي

They act as messengers between the innate and the adaptive immune systems

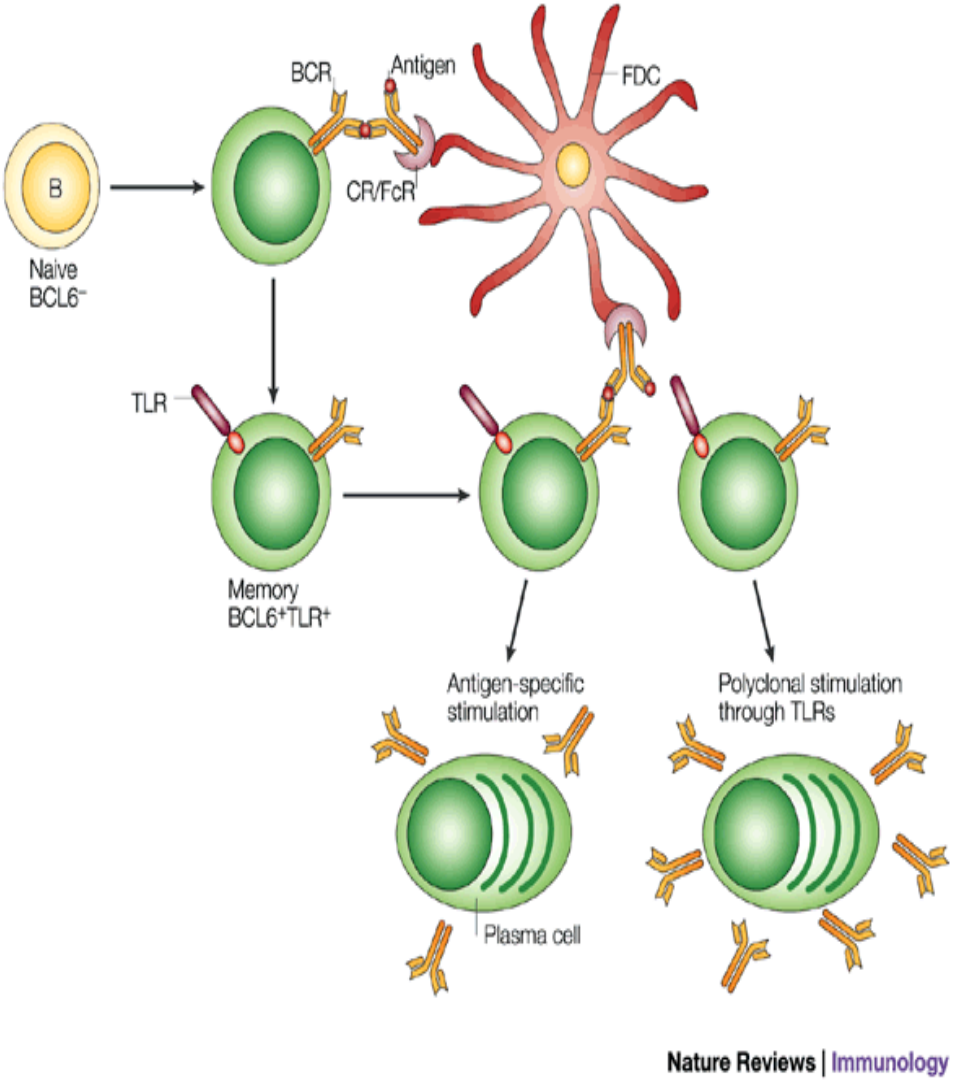
- Immature dendritic cells are also called **veiled cells**, as they possess large cytoplasmic 'veils' rather than dendrites.

خلايا الجهاز المناعي

- الخلية المتغصنة الجريبية - follicular dendretic cells = FDC

نشأ هذه الخلايا خارج نقي العظم من سلفية متوسطية مفترضة.

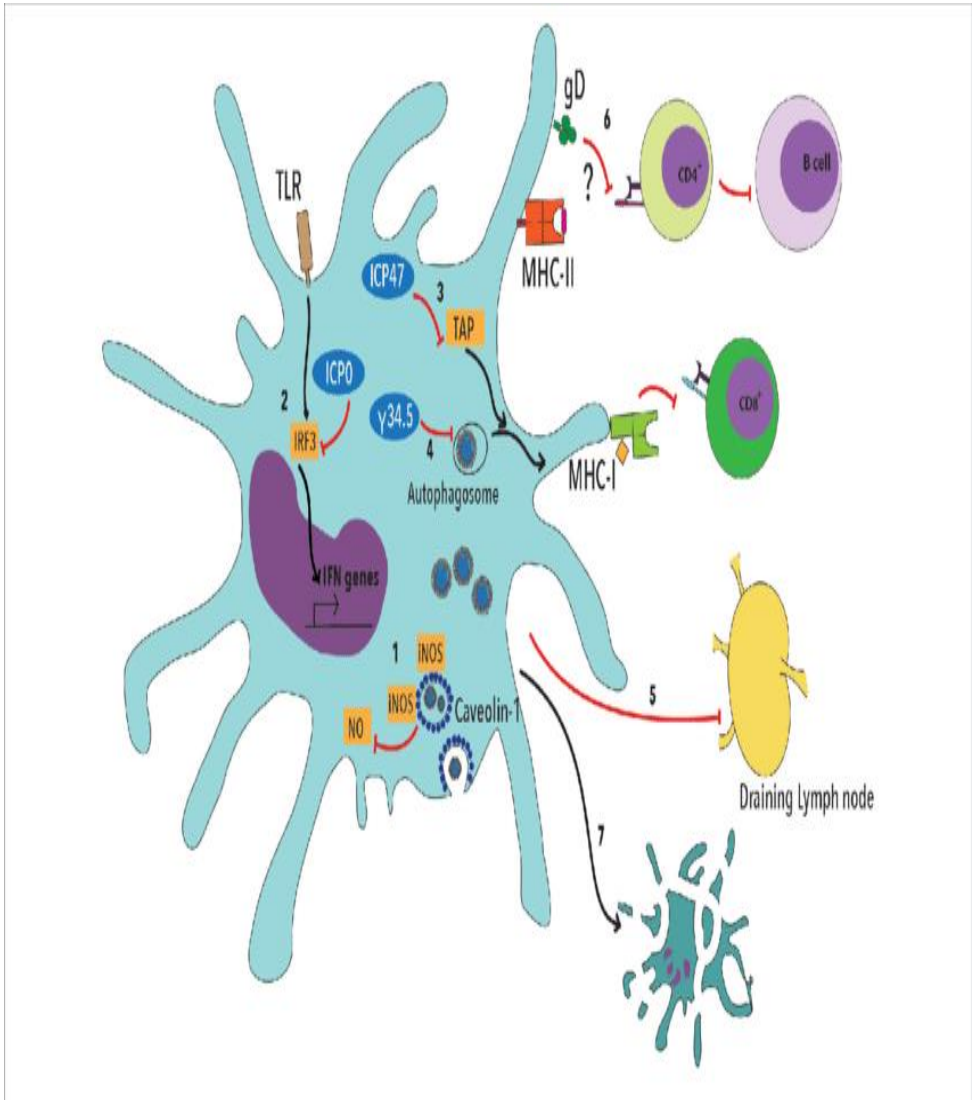
وتوجد في الجريبات اللمفاوية في العقد اللمفاوية والطحال، تتميز هذه الخلايا بقدرتها على **تثبيت المستضد على غشائها و تقديم** هذا المستضد إلى الخلايا البائية التي تحمل مستقبلة نوعية لهذا المستضد.

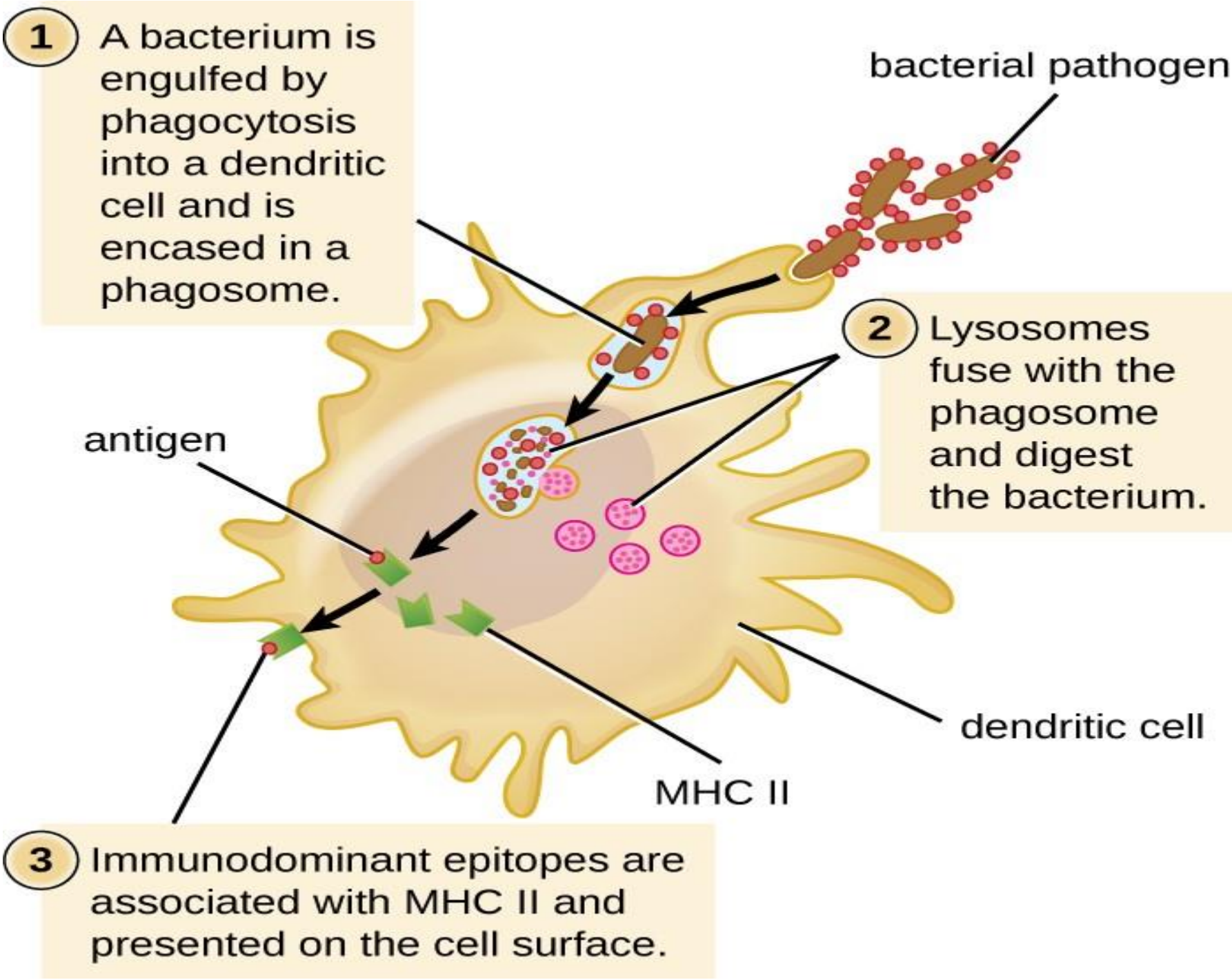


خلايا الجهاز المناعي

الخلية المتغصنة - dendretic cells = DC

- توجد هذه الخلية في النسج الضامة لمختلف الأغضاء (قلب ، كلية ، عضلات، الجلد ...)
- تنشأ في نقي العظم، وظيفتها اقتناص المستضدات المختلفة، **تفككها داخل السيتوبلازما** ثم تقدمها بشكل أجزاء ببتيدية على سطحها إلى الخلايا التائية من خلال جزيئة معقد التوافق النسيجي.




1 A bacterium is engulfed by phagocytosis into a dendritic cell and is encased in a phagosome.
bacterial pathogen
2 Lysosomes fuse with the phagosome and digest the bacterium.
antigen
dendritic cell
MHC II
3 Immunodominant epitopes are associated with MHC II and presented on the cell surface.

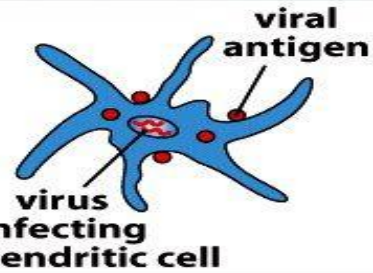
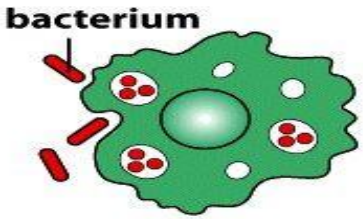
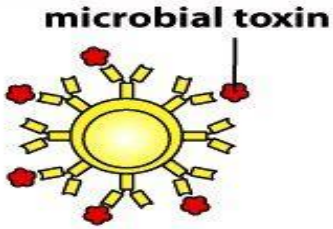
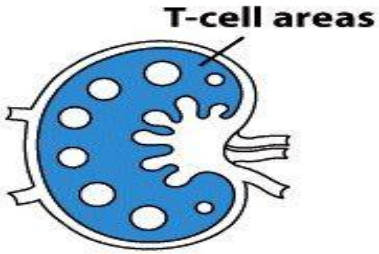
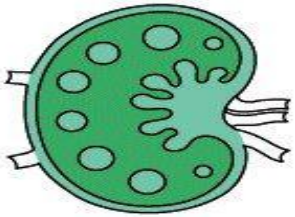
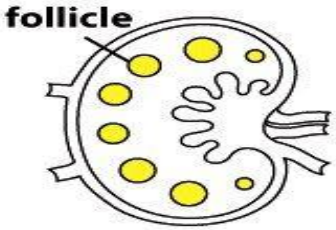
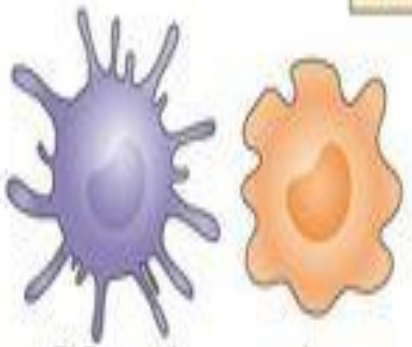
	Professional antigen-presenting cells		
	Dendritic cell	Macrophage	B cell
Cell type			
Location in lymph node			
Antigen uptake	+++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells Viral infection	Phagocytosis +++	Antigen-specific receptor (Ig) ++++
MHC expression	Low on tissue dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues	Inducible by bacteria and cytokines – to +++	Constitutive Increases on activation +++ to ++++
Co-stimulator delivery	Constitutive by mature, nonphagocytic lymphoid dendritic cells ++++	Inducible – to +++	Inducible – to +++
Antigen presented	Peptides Viral antigens Allergens	Particulate antigens Intracellular and extracellular pathogens	Soluble antigens Toxins Viruses
Location	Ubiquitous throughout the body	Lymphoid tissue Connective tissue Body cavities	Lymphoid tissue Peripheral blood

Figure 8.11 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Professional APCs



DCs and macrophages

Key features

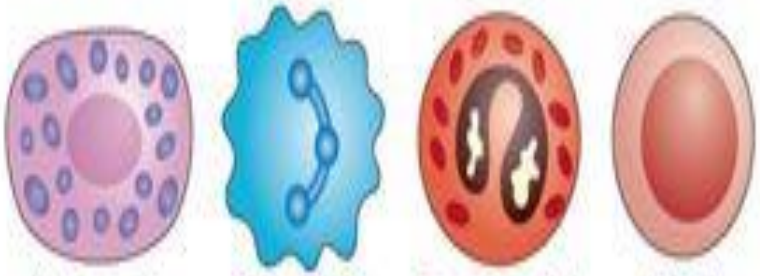
- Phagocytic
- Express receptors for apoptotic cells, DAMPs and PAMPs
- Localize to tissues
- Localize to T cell zone of lymph nodes following activation (DCs)
- Constitutively express high levels of MHC class II molecules and antigen processing machinery
- Express co-stimulatory molecules following activation

B cells

Key features

- Internalize antigens via BCRs
- Constitutively express MHC class II molecules and antigen processing machinery
- Express co-stimulatory molecules following activation

Atypical APCs



Mast cells Basophils Eosinophils ILC3s

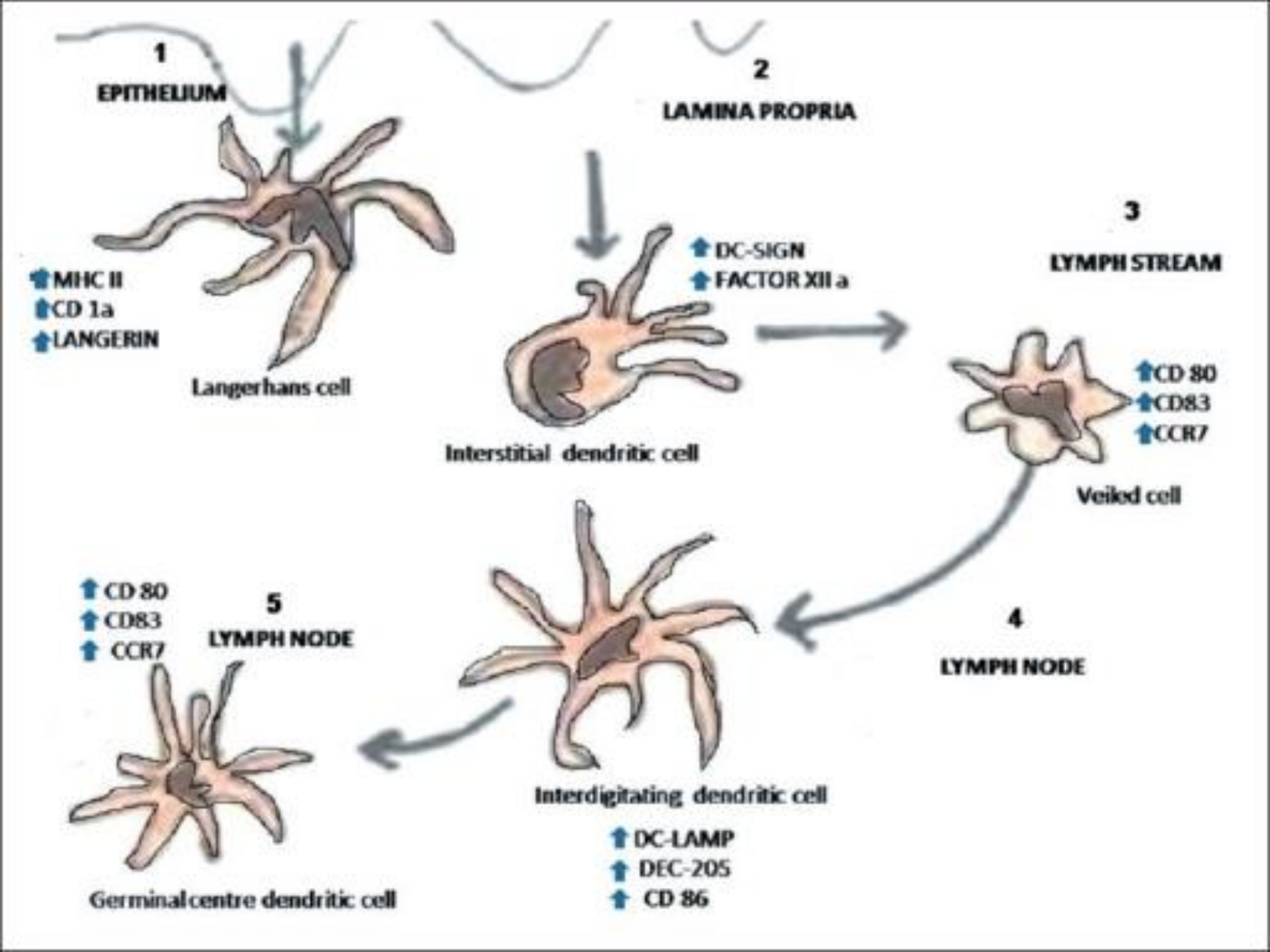
Key features

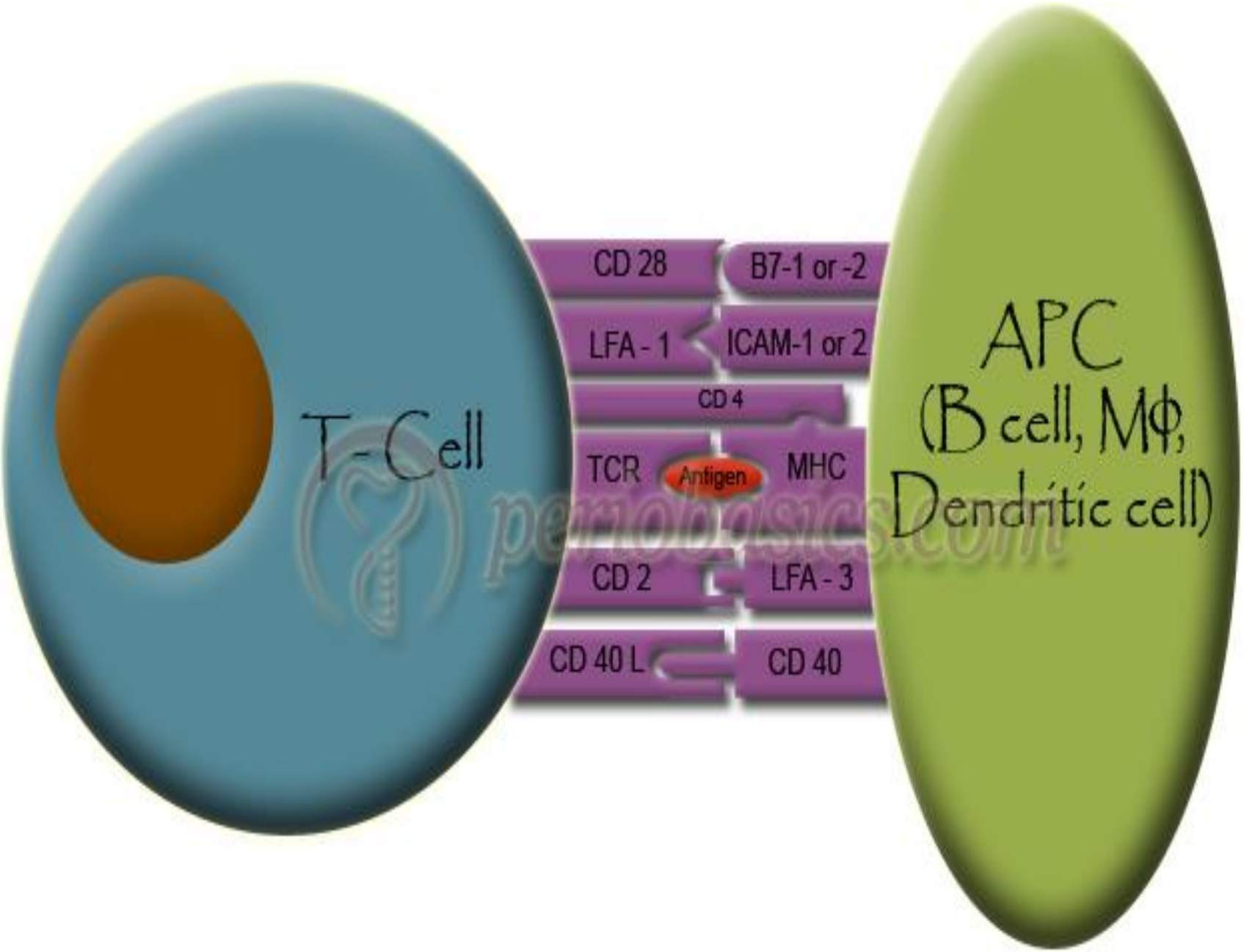
- Inducible expression of MHC class II molecules
- Antigen-presenting functions limited to specific immune environments (especially type 2 immune settings)
- Lack of compelling evidence that they can activate naive CD4+ T cells in an antigen-specific manner

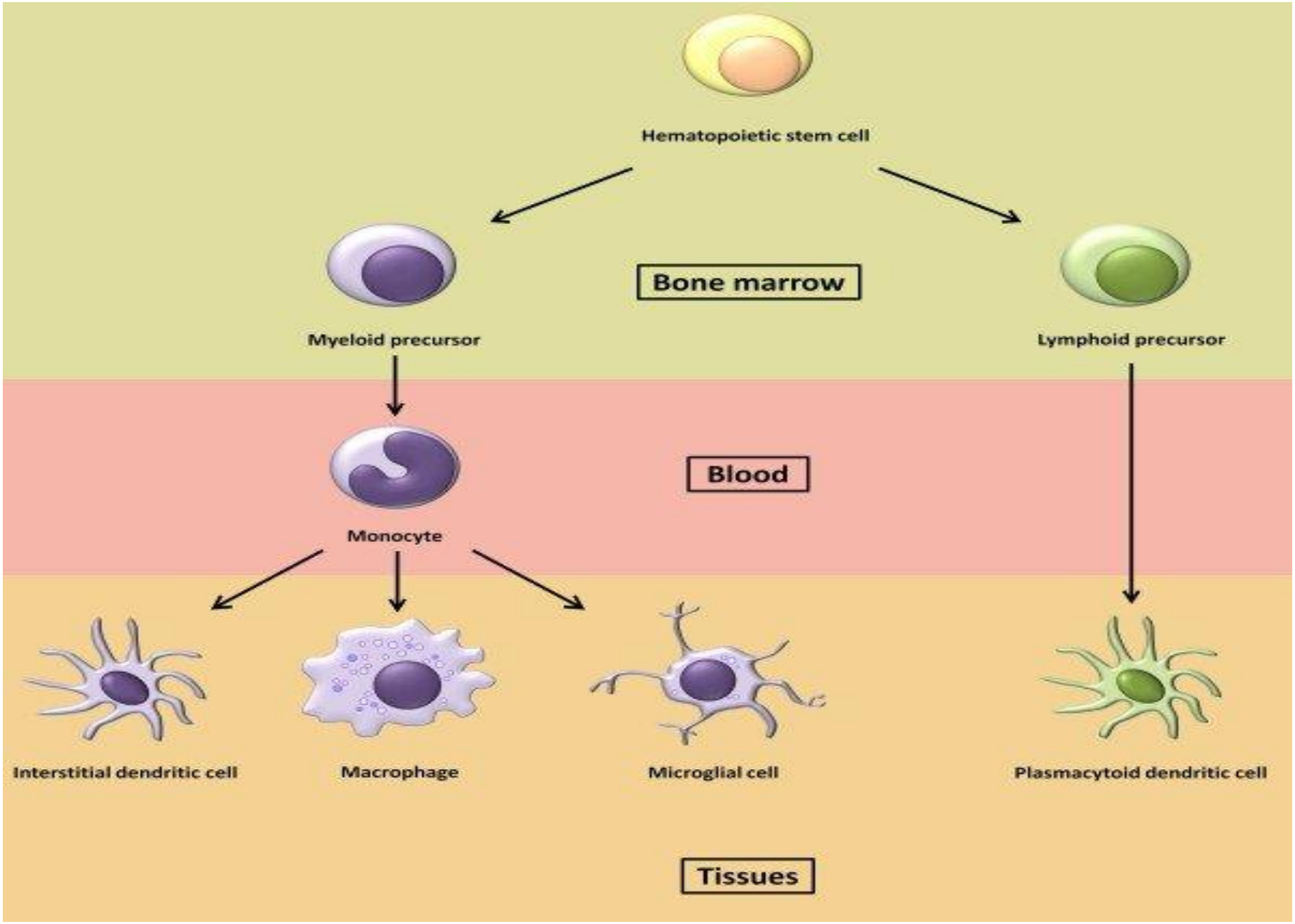
TABLE 8-3 Antigen-presenting cells

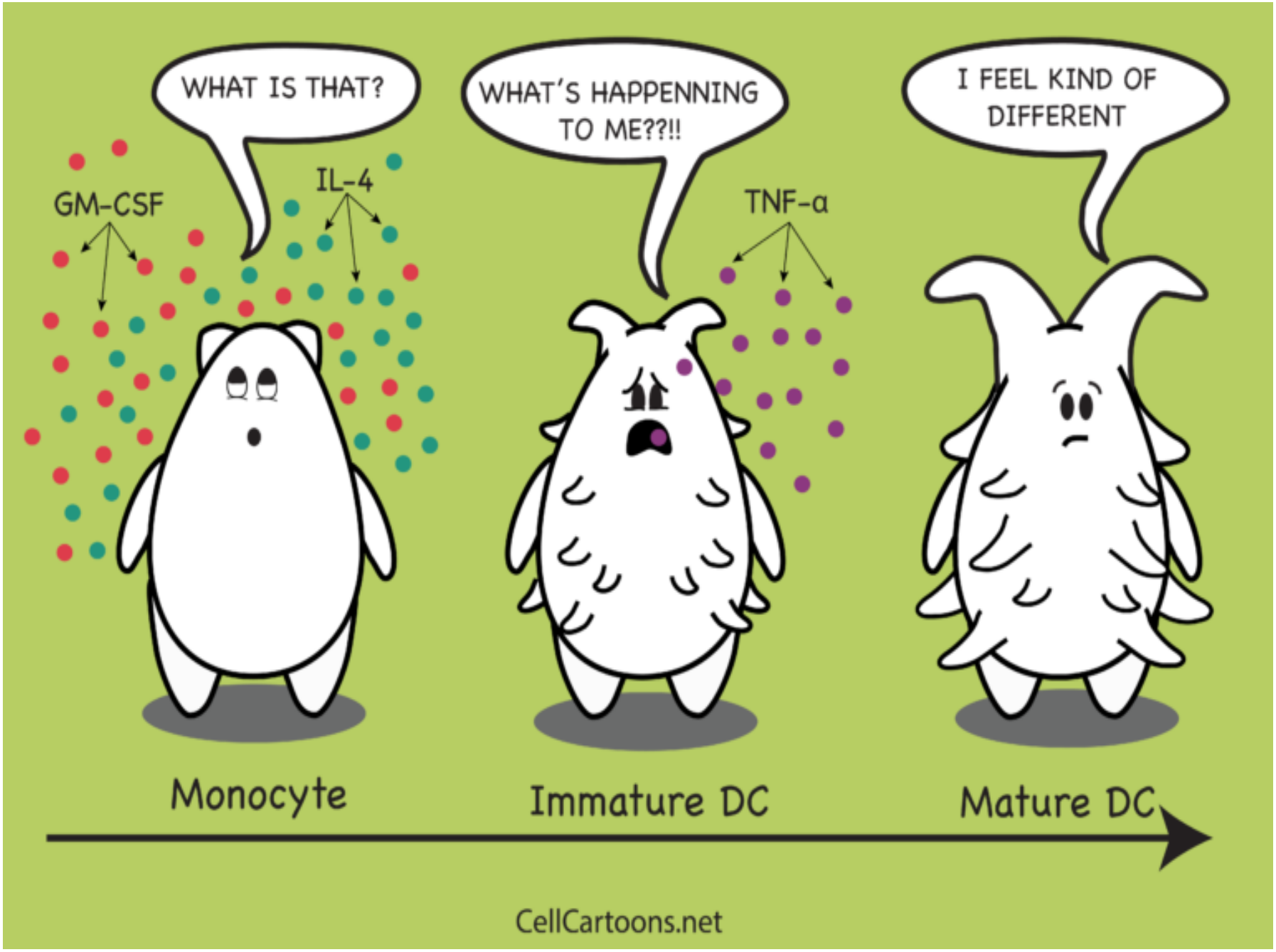
Professional antigen-presenting cells	Nonprofessional antigen-presenting cells	
Dendritic cells (several types)	Fibroblasts (skin)	Thymic epithelial cells
Macrophages	Glial cells (brain)	Thyroid epithelial cells
B cells	Pancreatic beta cells	Vascular endothelial cells

Table 8-3
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

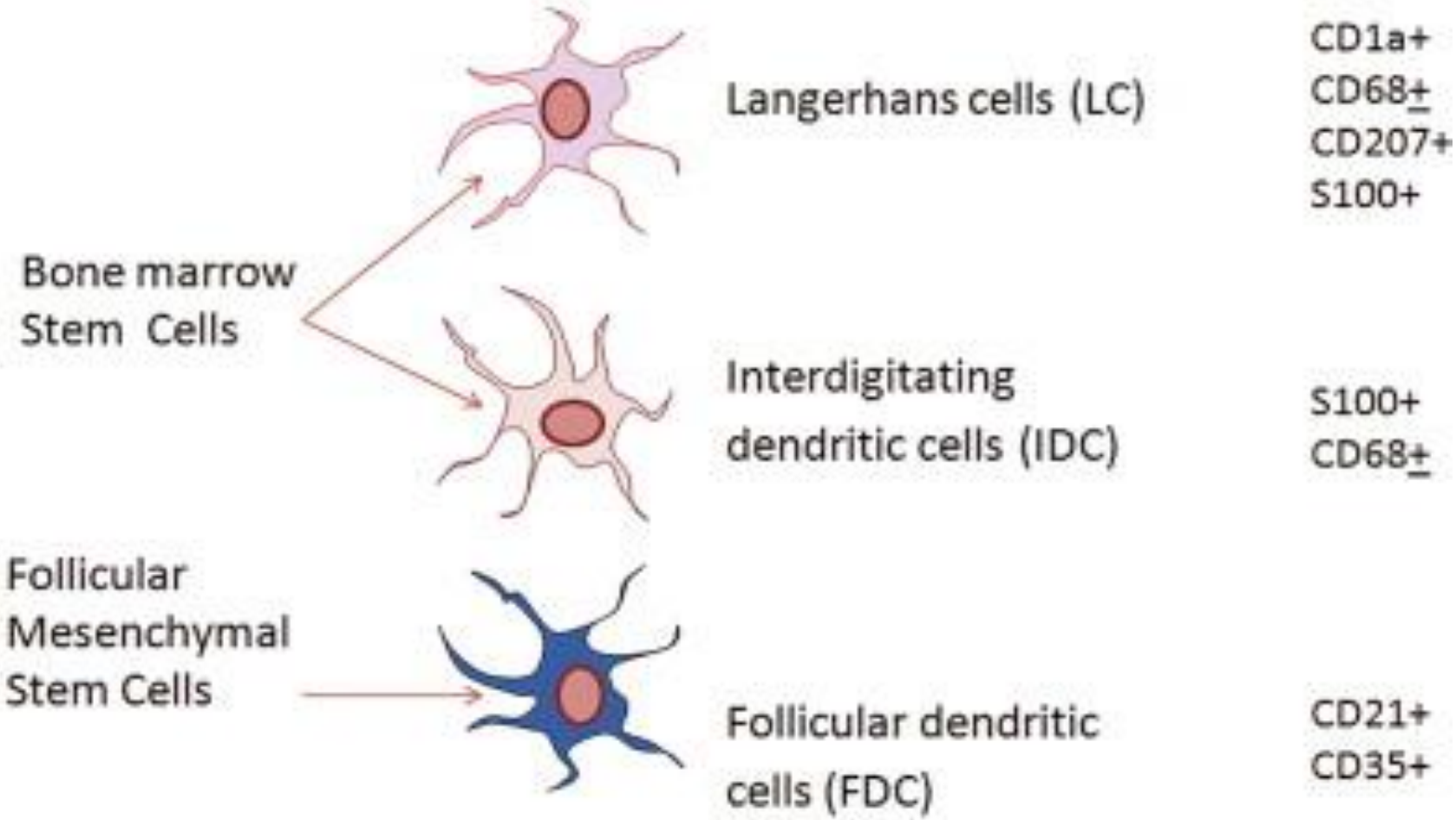

1
EPITHELIUM
MHC II
CD 1a
LANGERIN
Langerhans cell
2
LAMINA PROPRIA
DC-SIGN
FACTOR XII a
Interstitial dendritic cell
3
LYMPH STREAM
CD 80
CD83
CCR7
Veiled cell
4
LYMPH NODE
Interdigitating dendritic cell
DC-LAMP
DEC-205
CD 86
5
LYMPH NODE
CD 80
CD83
CCR7
Germinal centre dendritic cell


T-Cell
CD 28
B7-1 or -2
LFA - 1
ICAM-1 or 2
CD 4
TCR
Antigen
MHC
CD 2
LFA - 3
CD 40 L
CD 40
APC
(B cell, Mϕ,
Dendritic cell)


Hematopoietic stem cell
Bone marrow
Myeloid precursor
Lymphoid precursor
Blood
Monocyte
Interstitial dendritic cell
Macrophage
Microglial cell
Plasmacytoid dendritic cell
Tissues


WHAT IS THAT?
GM-CSF
IL-4
WHAT'S HAPPENNING TO ME??!!
TNF-α
I FEEL KIND OF DIFFERENT
Monocyte
Immature DC
Mature DC
CellCartoons.net

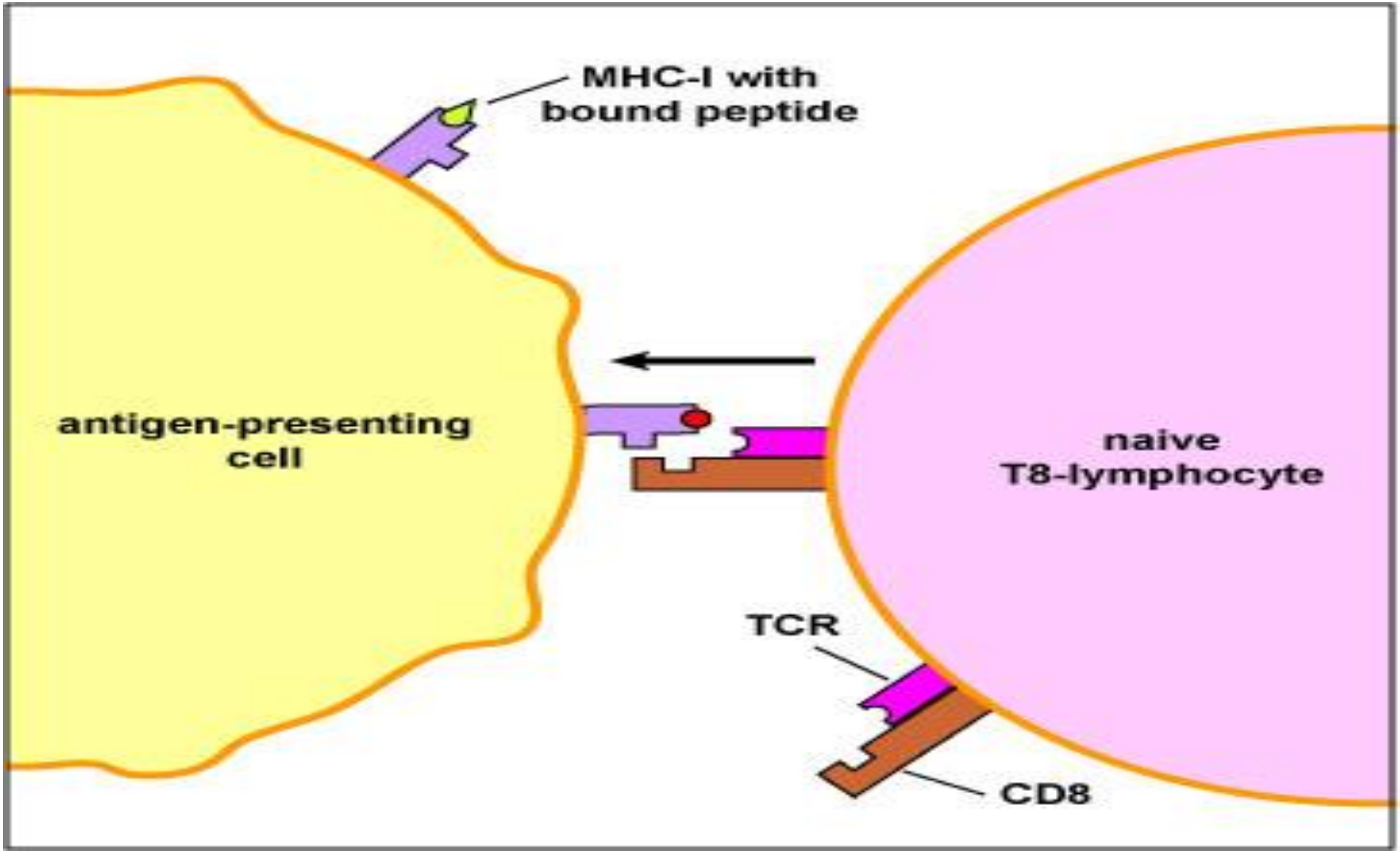
Dendritic Cells

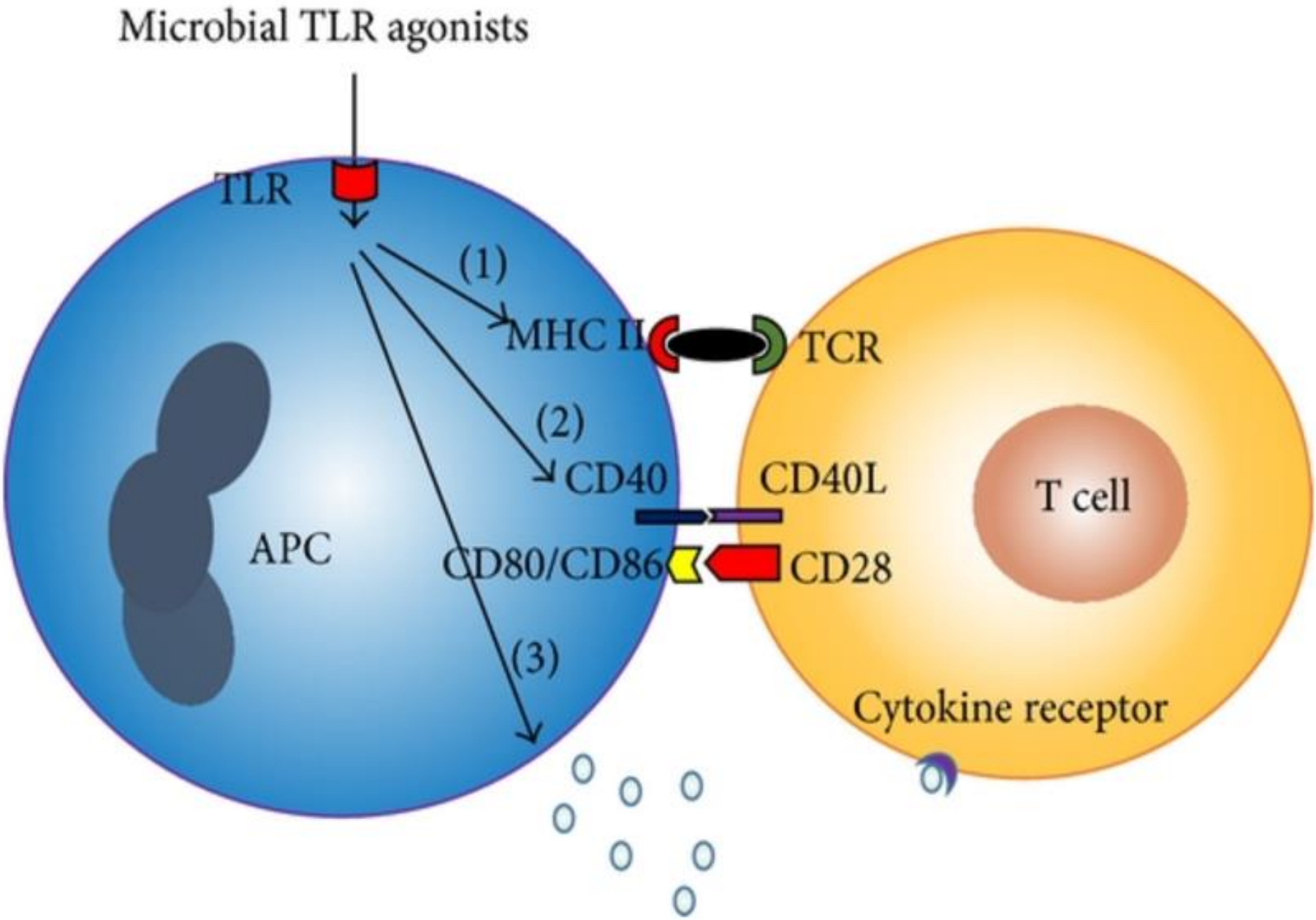


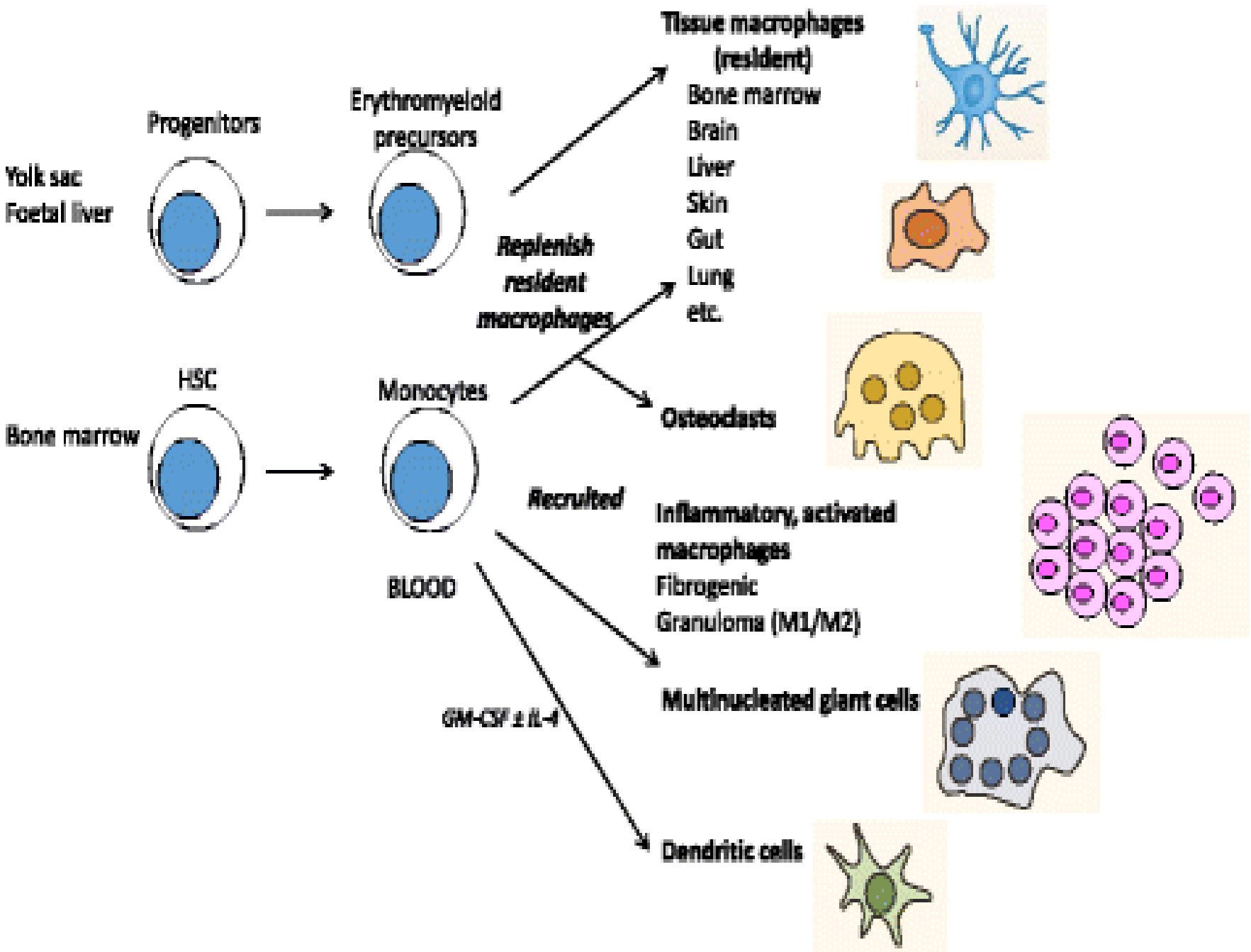
Antigen-presenting cells

APC	Present to
Macrophage	T cell via MHC antigen
Dendritic cells	T cell via MHC antigen
B cells	T cell via antigen captrue by surface antibody and MHC antigen
Activated T cells	T cell via MHC antigen

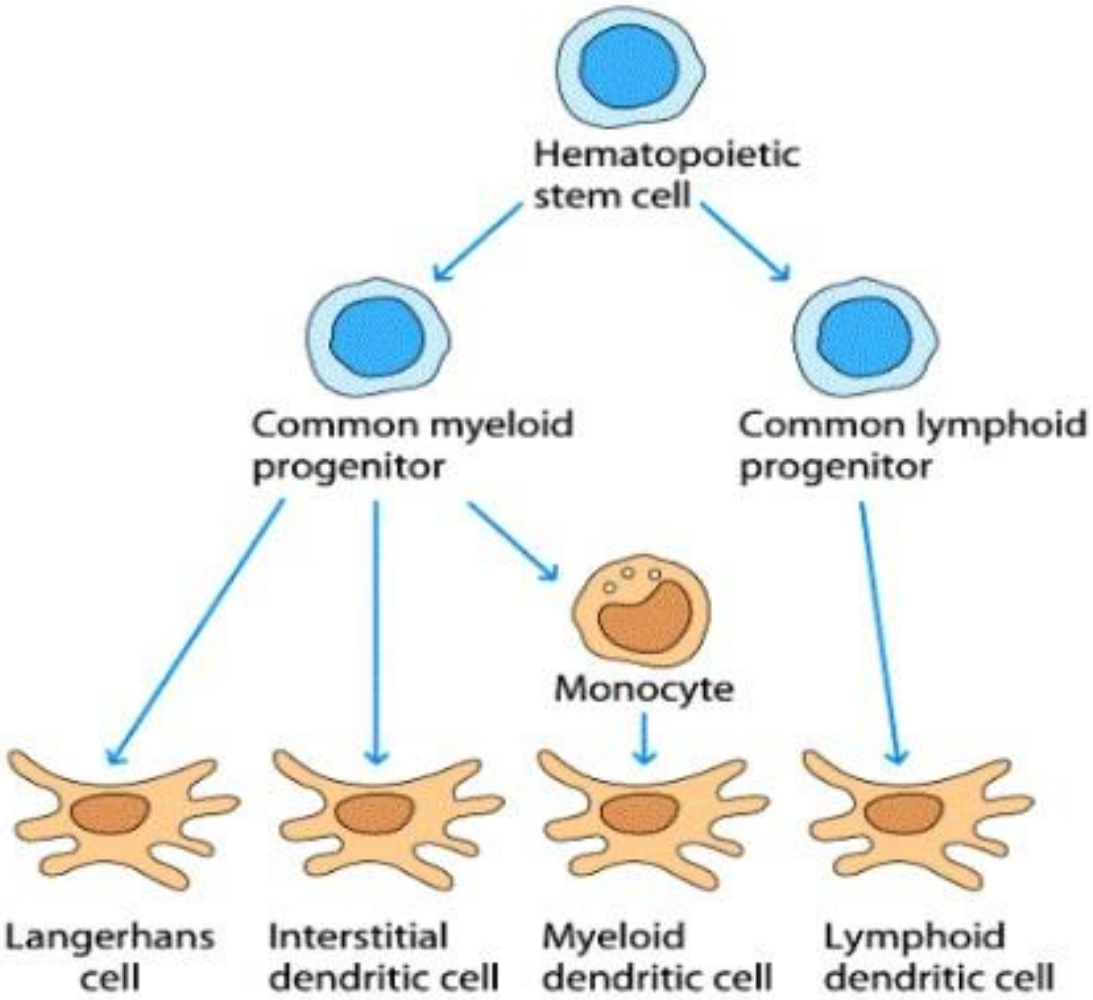
خلايا الجهاز المناعي



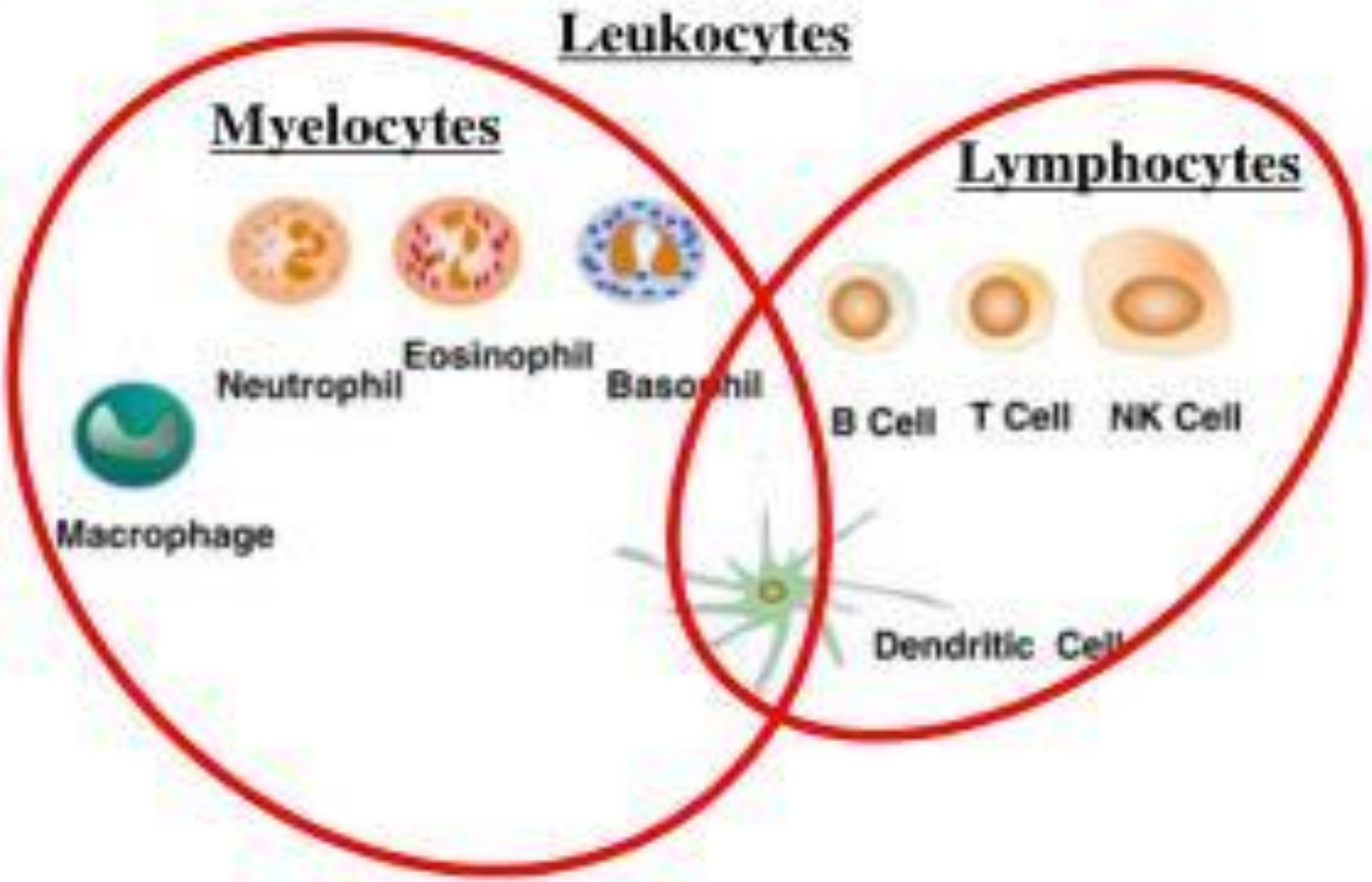

Microbial TLR agonists
TLR
(1)
MHC II
TCR
(2)
CD40
CD40L
T cell
APC
CD80/CD86
CD28
(3)
Cytokine receptor


Yolk sac
Foetal liver
Progenitors
Erythromyeloid precursors
Tissue macrophages (resident)
Bone marrow
Brain
Liver
Skin
Gut
Lung
etc.
Replenish resident macrophages
HSC
Bone marrow
Monocytes
BLOOD
Osteoclasts
Recruited
Inflammatory, activated macrophages
Fibrogenic
Granuloma (M1/M2)
Multinucleated giant cells
GM-CSF ± IL-4
Dendritic cells

Different Kinds of Dendritic Cells & Their Origins



Review: Cells of the Immune System



From Larsson and Karlsson (2005)

Dendritic cells

Cxs: 43(GJCs, HCs), 45

Panxs: 1 (HCs?)

Follicular dendritic cells

Cxs: 43 (GJCs)

Panxs: 1 (HCs?)

Monocyte/macrophages

Cxs: 37 (HCs), 43 (GJC, HCs)

Panxs: 1 (HCs)

Kupffer cells

Cxs: 43 (GJCs)

Panxs: 1

Osteoclast

Cxs: 43 (HCs and GJCs)

Panxs: 1? 3?

Microglia

Cxs: 32 (HCs), 36, 43 (GJCs, HCs), 45

Panxs: 1 (HCs)

Neutrophils

Cxs: 37 (HCs), 40, 43 (GJCs?, HCs)

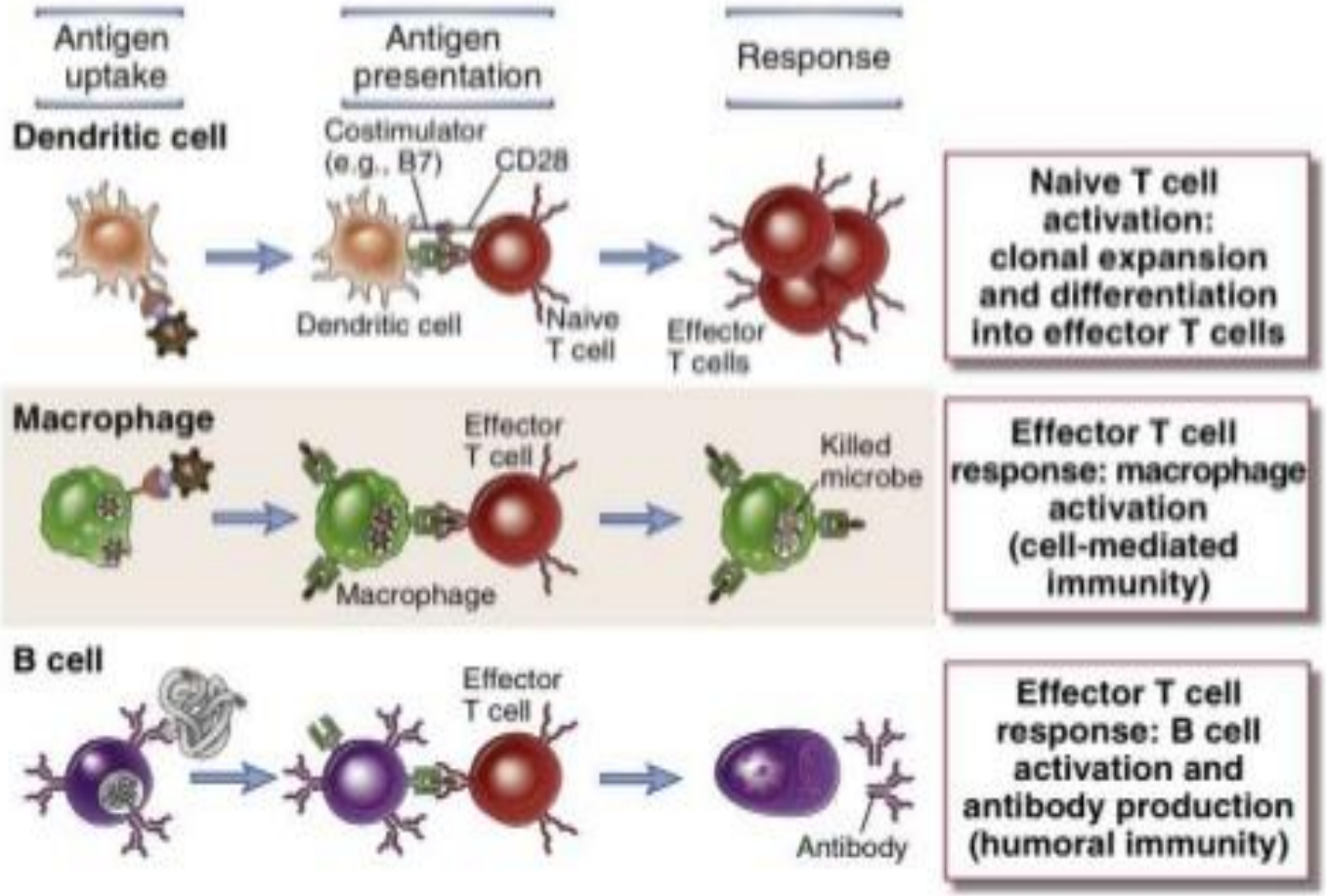
Panxs: 1 (HCs)

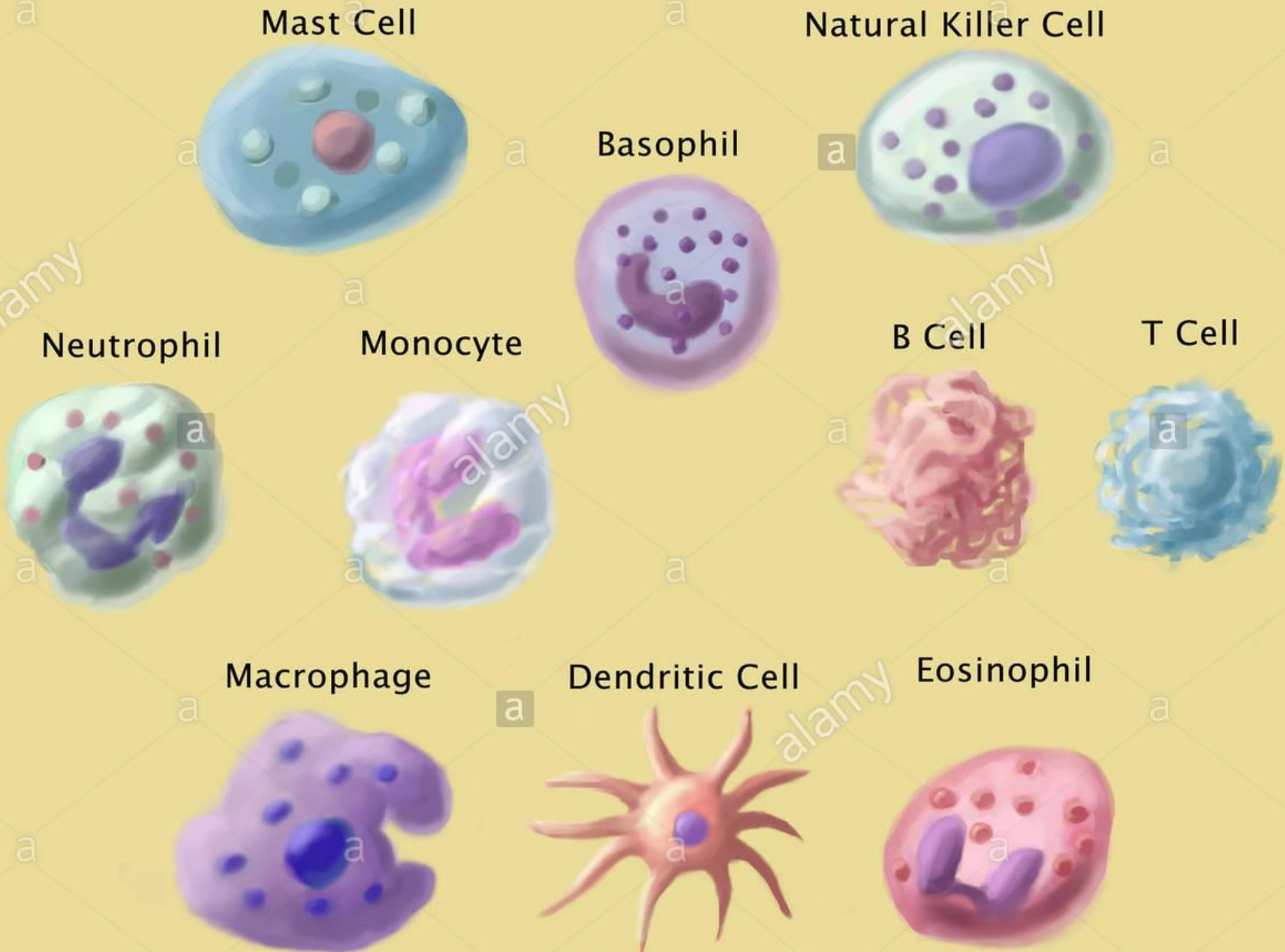
B cells

Cxs: 40, 43 (GJCs)

Panxs: 1 (HCs?)

ANTIGEN CAPTURE AND THE FUNCTIONS OF ANTIGEN-PRESENTING CELLS



Cellular and Molecular Immunology 8th Ed. (2015) by Abbas et al.

Immune Cells