

المحاضرة الأولىالمناعة **Immunity**

هي حالة فسيولوجية حيوية تعبّر عن قدرة الجسم على التعرّف والتمييز والقضاء على العناصر الغريبة عن خلايا الجسم سواء كانت خارجية كالعوامل الممرضة مثل البكتيريا أو نواتجها السمية **toxins** والفيروسات وبعض المواد الكيميائية أو داخلية مثل الخلايا التي تشيخ وتنحل أو الخلايا الشاذة مثل الخلايا السرطانية ومن ثم تكوين ذاكرة **memory** ليُسهل محاربتها مره أخرى.

علم المناعة **Immunology**

هو العلم الذي يعني بدراسة التفاعلات المناعية (الآلية الدفاعية) في جسم الإنسان بنوعيها الخلطي **Humoral** والخلوي **Cellular** والتي تكون رد فعل ناتج من التفاعل بين الجزيئات المنتجة من الجهاز المناعي ومستقبلاتها على الخلايا المناعية.

أو هي استجابة الجسم لكل المواد الغريبة (**الأنتيجينات**) وأحياناً بعض مكونات الجسم نفسه ، والتخلص من المواد الغريبة وإزالة ضررها وتتأثيرها على الجسم.

كما تعرف المناعة بأنّها مقاومة الجسم للكائنات الحية الممرضة أو سموّها التي يتعرّض لها الإنسان.

وتعد المناعة **immunity** من أهم آليات حماية الاتزان الداخلي **protecting homeostasis** بجسم الإنسان او الحيوان عموما . او بمعنى آخر هي آليات حماية الجسم ضد الميكروبات التي تسبّب المرض عموما . وأهم وأخطر الأمراض الشائعة في وقتنا الحالي هي أمراض السرطان **cancer** ومرض نقص المناعة المكتسبة **الإيدز Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS)**

في الماضي كانت البكتيريا والفيروسات منتشرة بدرجة كبيرة ويصعب مقاومتها أو التغلب عليها لذلك كانت تفتّك بالأشخاص وتسبّب الوفاة في كثير من الأحيان لذلك ظهرت مقوله في هذا الوقت وهي أن (هذا خطراً أينما وجدت الحياة) بالإضافة إلى ذلك فإن بعض الأمراض العضوية كانت تفتّك بالضحايا لعدم وجود علاج لها مثل مرض السكري والأنفلونزا مثلا، وقبل أن تتوفّر اللقاحات **Vaccines** والمضادات الحيوية كان الجرح البسيط يسبّب خطراً على الحياة في حالة حدوث عدوى وانتشارها في مجرى الدم.

المصل serum

هو مادة مستخرجة من الدم تحتوي على الاجسام المضادة وستعمل في علاج المرضى وتنتج مباشرة المناعة الاصطناعية السلبية *passive acquired immunity*.

علم الامصال Serology

هو العلم الذي يهتم بدراسة التفاعلات التي تجري بين الاجسام المضادة *antibodies* والمستضدات *antigens* خارج جسم الكائن الحي *in vitro* وبواسطته يتم تشخيص العديد من الامراض.

تاريخ علم المناعة**أ- الاكتشافات المبكرة**

عرف العرب العدوى في عهد الجاهلية وكانت لهم نظرية في الأمراض المعدية حيث إنهم منعوا المخالطة وحرموا بيع ثياب موتى الأوبئة في حين كانوا يجهلون وجود الجراثيم. ولقد لاحظ الفيلسوف ابن الخطيب ان مخالطة المريض المصابة بمرض معدى يكون مدعاه للعدوى بنفس المرض وان ليس ثيابه يعرض للإصابة بنفس المرض وان الابتعاد عن المرضى وعدم مخالطتهم تجنبهم العدوى . وتدل الأحاديث الشريفة على إمكانية حدوث العدوى ومن ذلك قوله (صلى الله عليه وسلم) ((إذا وقع الطاعون في بلد انتم فيه فلا تخرجوا منه وإذا كان بي بلد فلا تدخلوه)) وهذا برأينا هو أساس الحجر الصحي المتبعة حاليا في حالة الأوبئة.

كما عرف العرب الوقاية من الأمراض الوبائية بالتطعيم إذ اشتهروا بالتطعيم ضد الجدري قبل أن يعرفه البريطاني (أدورد جنر) حيث كانوا يطعمون الشخص السليم بمادة مستخرجة من بشرة الجدري ويطعمون الأشخاص الأصحاء في أرجلهم أو أذرعهم وكتب العرب الطبية تشير الى هذا الموضوع ويبدو ان (أدورد جنر) قرأ عن التطعيم ضد الجدري عند العرب وطور بعد ذلك لقاح ضد جدري البقر وبعدها طور أبحاثه ونشرها في كتاب صغير.

في عام ١٧٩٦م، أجرى الطبيب البريطاني (أدورد جنر) أول عملية تلقيح. وفي هذه العملية لقح جنر طفلًا بفيروس جدري البقر، في محاولة منه لوقاية الطفل من مرض الحمى الصفراء القاتل. اعتمد جنر في هذه العملية على تشابه فيروسي جدري البقر والحمى الصفراء. وقد نجحت تجربته، وأصبح التلقيح ضد الحمى الصفراء شائع الاستخدام.

وبالرغم من أن العلماء اعترفوا بفاعلية لقاح جنر، فإنهم لم يعرفوا السبب. فقد كانت معلوماتهم عن جهاز المناعة قليلة حتى نهاية القرن التاسع عشر، عندما أوضح العالم الفرنسي (لويس باستير) أن التلقيح يمكن استخدامه لعلاج أمراض أخرى غير الحمى الصفراء، واستطاع تطوير عدد من اللقاحات، مثل لقاح الكلب ولقاح الجمرة، وهي من الأمراض التي تصيب الماشية.

وفي عام ١٨٨٣م، اكتشف عالم الأحياء الروسي (إلي متشنيكوف) الخلايا البلعمية . وفي عام ١٨٩٠م، اكتشف اثنان من علماء البكتيريا هما الألماني (إميل فون) والياباني (شيباسابور) كيميائيات في المصل تبطل تأثيرات بعض الذيفانات (السموم) التي تفرزها البكتيريا، وأطلقوا على هذه الكيميائيات اسم مضادات الذيفانات. ويعرف عن مضادات الذيفانات اليوم أنها شبيهة بالأجسام المضادة والكلوبيولينات المناعية *Immunoglobulins*.

وفي أواخر القرن التاسع عشر أيضاً اكتشف عالم البكتيريا الألماني (بول إيرليخ) أن اللقاحات تعمل عن طريق استئنار الاستجابة المناعية في الجسم.

بــ التطورات التالية:

حدثت تطورات مهمة في مجال علم المناعة في أوائل القرن العشرين وأواسطه. ففي أوائل القرن العشرين، على سبيل المثال، درس العالم النمساوي المولد (كارل لاندشتاين) كيفية استجابة الأجسام المضادة ضد المستضدات. وخلال ثلاثينيات القرن العشرين، صنف الكيميائي السويدي (آرن نيسليوس) والبيوكيميائي الأمريكي (ألفن كابات) بروتينات مصل الدم، وتوصلوا إلى أن الأجسام المضادة تتضمن إلى فئة البروتينات المصطنعة المعروفة باسم كلوبيولينات كما. وفي أواسط ستينيات القرن العشرين، وصف العالم الأمريكي (هنري كلaman) ورفاقه في جامعة كولورادو للمفاويات البانية والخلايا الثانية.

وفي عام ١٩٧٥م، توصل عالمان هما الأرجنتيني (سيزار ميلستين) والألماني (جورج كولر) إلى تقنية لإنتاج الأجسام المضادة والتي لها أهمية كبيرة في مجال دراسة المناعة. وقد ساعدت الأجسام المضادة الأطباء أيضاً في تشخيص بعض الأمراض، كما أنها استخدمت لتقليل رفض الجسم للأعضاء المزروعة.

وأدى اكتشاف الأيدز إلى ازدياد الأبحاث المتعلقة بجهاز المناعة، فمنذ اكتشاف فيروس العوز المناعي البشري في عام ١٩٨٣ م حاول العلماء معرفة كيفية عمل الفيروس ضد جهاز المناعة.

جـ- التطورات الحديثة:

تشمل التطورات الحديثة في علم المناعة التعرف على المورثات المسئولة عن وظائف مناعية معينة واكتشاف مستقبلات الخلايا الثانية T-cells والسيتوكينات Cytokines. فعلى سبيل المثال، تمكن علماء الوراثة من التعرف على المورثات المسئولة عن إنتاج الكلوبيولينات المناعية. وأن كل جسم مضاد يرتبط بمستضد معين ينتج جهاز المناعة ملابس الأجسام المضادة المختلفة. ويعني التعرف على المورثات المسئولة عن إنتاج الأجسام المضادة أن العلاج بالمورثات يمكن أن يستخدم يوماً ما لمساعدة الأفراد الذين تتقصّهم أجسام مضادة معينة.

وقد مكن اكتشاف مستقبلات الخلايا الثانية من فهم عملية تنشيط الخلايا الثانية، وأصبحت الأبحاث المتعلقة بهذه المستقبلات محل اهتمام العاملين في مجال زراعة الأعضاء، حيث يأمل العلماء في أن تساعد المقدرة على التحكم في التفاعل بين مستقبلات الخلايا الثانية والخلايا الثانية في قبول الجسم للعضو المزروع لأطول فترة ممكنة.

أنواع المناعة Types of Immunity

لا تتحصر وسائل الجسم لمقاومة مسببات المرض في نوع واحد من الفعاليات المناعية بل أنها تشمل وسائل مناعية عديدة متخصصة وغير متخصصة (specific and non-specific) وعلى هذا الأساس فقد صنفت المناعة بشكل عام إلى نوعين هما:-

أـ المناعة الطبيعية (الفطرية أو اللا نوعية) non-specific(innate) immunity

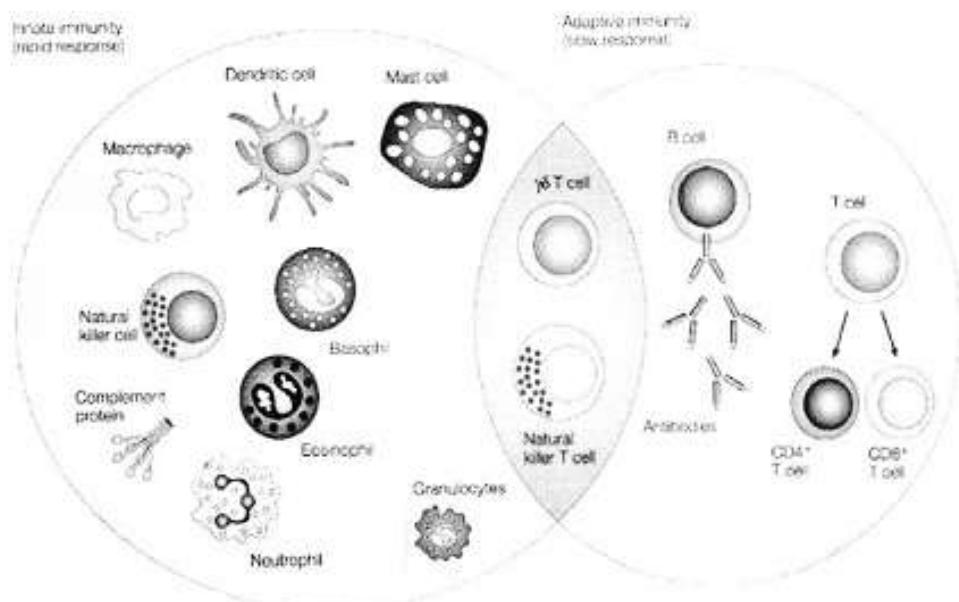
هي المناعة التي تتواجد مع الكائن الحي منذ الولادة وتتطور وتتضخم مع تطور نمو ونضوج الكائن الحي

بـ المناعة المكتسبة أو المناعة النوعية specific (acquired) immunity

هي المناعة التي يكتسبها الفرد بعد تعرضه بشكل طبيعي أو اصطناعي للمواد الغريبة المسببة للأمراض أو نقل مواد مناعية جاهزة (مثل الأجسام المضادة) له بشكل طبيعي أو اصطناعي.

المحاضرة الثانية
المناعة الطبيعية (الفطرية أو اللا نوعية) (non-specific or innate)
immunity

وهي المناعة التي يرثها الكائن الحي من والديه وتتم وتنتطور فاعليتها بشكل طبيعي مع تطور حياة الإنسان وبدأ عملها منذ الولادة في مقاومة غزو الأجسام الغريبة والميكروبات الضارة ولا تعتمد ألياتها على عوامل خلوية أو خلطية محددة ولا تحتاج إلى التعرف النوعي على الأحياء الدقيقة أو الأجسام الغازية للقيام بدورها المناعي وتعمل هذه المناعة بذات الطريقة في كل مرة يتعرض فيها الجسم للمهاجمة من قبل الأجسام الغريبة من جديد ويمكن تعريف المناعة الطبيعية على أنها عبارة عن خطوط دفاعية ميكانيكية وكيميائية وخلوية.



Nature Reviews | Cancer

الخطوط الدفاعية في النظام المناعي

هناك ثلاثة خطوط دفاعية تدمر معظم البكتيريا (البكتيريا الدقيقة) التي تدخل الجسم وهي :

أولاً- خط الدفاع الأول: ويوجد في عدة صور في جسم الإنسان أو الحيوان هي :

١- الحاجز الميكانيكي Mechanical barriers

وهي الحاجز المعيبة لدخول الأحياء الدقيقة الضارة والأجسام الغريبة وهي تمثل خط الدفاع الأول عن الجسم حيث تقوم بمنع التصاق أو احتراق الجراثيم والفيروسات أو المواد الغريبة للجلد أو الأغشية، كما تقوم هذه الوسائل الميكانيكية ب اللازمة أو منع نمو أو نكاثر الأحياء الدقيقة التي تعلق أو تلتصق بالجلد أو الأغشية.

وهذه الحاجز تشمل الآتي:-

أ- الجلد skin : الجلد السليم والخالي من العطوب أو الحروق يعتبر عائق ميكانيكي لدخول الأحياء الدقيقة والأجسام الغريبة إلى الجسم حيث يعمل الجلد كغلاف وافي للجسم ويعتبر الجلد خط الدفاع الأول في جسم العامل لوقايتها من الإصابة .

ب- الشعر hairs: يعتبر أيضا عائق ميكانيكي يعمل على منع التصاق الأحياء الدقيقة بالجلد والأغشية المخاطية.

ج- الأغشية المخاطية mucous membranes: والتي توجد في كل أعضاء الجسم التي لها اتصال خارجي، مثل الجهاز الهضمي والتنفسى، تفرز مخاط يمنع التصاق الأجسام الغريبة والجراثيم بخلايا تلك الأعضاء.

د- الخلايا الظهارية ذات الأهداب ciliated epithelial cells : كالتى تتوارد في الجهاز التنفسى وتقوم بحجز وإخراج الجراثيم والجزيئات الصلبة العالقة بالطبقة المخاطية بواسطة حركة الأهداب .

هـ الإفرازات الحامضية والأنزيمية للمعدة : والتي تكون ذات تأثير مضاد للعديد من الأحياء الدقيقة التي قد تدخل عبر الفم.

و- اللعاب والعرق: ولهم دور منظف.

ز- الدموع : تعمل على إزالة الجزيئات الصلبة والأجسام الغريبة التي قد تدخل للعين ، كما أن الأنزيمات التي تفرزها العين لها القدرة على القضاء على العديد من البكتيريا .

ح- المسالك البولية: حيث تساعد في إزالة البكتيريا وغيرها أثناء عملية التبول.

ط- العطاس، السعال، القيء، والإسهال: كلها لها دور منظف من خلال طرد الجراثيم والأجسام الغريبة إلى خارج الجسم.

ي- افرازات المهبل في النساء: تعتبر وسط حامضي غير ملائم لنمو الجراثيم.

٢- الحاجز الكيميائي The chemical barriers

ان العديد من سوائل وإفرازات الجسم الكيميائية لها دور دفاعي وتعتبر من الخطوط الدفاعية الأولية للمناعة الطبيعية في الجسم وهذه السوائل والإفرازات تشمل الآتي :-

أ- التعرق perspiration: تعطي سطح الجلد وسط حامضي مثبط لنمو العديد من الجراثيم ، مثل حامض اللاكتيك lactic acid الذي هو من محتويات العرق وكذلك إنزيم الاليسوزايم Lysozyme ، كما أن الأحماض الدهنية التي يفرزها الجلد تكون سامة لأنواع عديدة من الأحياء الدقيقة الضارة.

ب- الدمع: يحتوى على إنزيم الاليسوزايم القاتل للجراثيم خصوصاً الجراثيم الموجبة لصبغة كرام (G⁺ve gram positive bacteria).

ج- حامض الهيدروكلوريك : الذي تفرزه المعدة وله القدرة على قتل غالبية الجراثيم التي قد تدخلها عبر الفم .

د- البول : يعتبر وسط حامضي مثبط لنمو العديد من الجراثيم، كذلك وجود بعض الإنزيمات في البول تعمل على التخلص من الجراثيم التي قد توجد في المجرى البولي.

هـ الإنزيمات الحالة (الاليسوزايم) Lysozyme:- وهي عبارة عن إنزيمات (خمانز) حالة تفرز من قبل الكثير من الخلايا في الجسم (مثل كريات الدم البيضاء وخلايا الأغشية المخاطية وخلايا الطحال ... الخ)، كما أنها توجد في العديد من إفرازات الجسم مثل الدمع والعرق والبول وإفرازات الغدة اللعابية وسوائل الجسم الأخرى عدا سائل النخاع الشوكي ، وهذه الإنزيمات لها تأثير مضاد للجراثيم حيث تعمل على تحلل السكريات الموجودة في الجدار الخلوي للجرثومية بنوعيها الموجبة والسلبية لصيغة كرام مما يؤدي إلى تحلل الجدار وبالتالي موت الجرثومة.

و- الإفرازات المهبلية في النساء : تحمي الجهاز التناسلي للمرأة لاحتوائها على أحماض تقضى على الميكروبات .

ز- السيتوكاينات Cytokines :- الجهاز المناعي يؤدي وظائفه من خلال تفاعل تبادلي (تأثير أو فعل متبادل interactions) معقد بين مختلف الخلايا ، هذا التأثير المتبادل أما أن يحدث من خلال الاتصال المباشر بين الخلية والخلية (by direct cell to cell contact) أو بتوسط عوامل علاجية pharmacological agents ، واهم هذه الوسائط هي البيتايدات المتعددة التي تسمى بالسيتوكاينات (cytokines).

والسيتوكاينات تعتبر وسيط مهم لدفاعات العائل ضد الإصابة (infection) والجروح (injury) ، وضد الالتهاب الحاد أو المزمن (acute and chronic inflammation) وغالباً ما تقوم السيتوكاينات بالتوسيط في الحالتين. السيتوكاينات أيضاً مهمة في التوسط لنمو وتمايز

الخلايا الجذعية (stem cells) التي تنشأ عنها خلايا الخلايا النخاعية myeloid cells والخلايا اللمفية الناضجة lymphoid cells.

والسايوكاينات هي عبارة عن بروتينات تفرزها العديد من الخلايا المناعية المنشطة وكذلك الخلايا غير المناعية و تعمل كمessenger بروتيني intercellular messenger ، تؤثر على أداء الجهاز المناعي لوظائفه وترتبطه مع أجهزة فسيولوجية أخرى في الجسم .

وتشمل السايوكاينات كل من :-

١- الانترليوكينات Interleukins من ١ إلى ١٢ . وهي أحد أفراد عائلة السايوكاينات الواسعة، وتعمل هذه الانترليوكينات كادة اتصال أو ربط بين خلايا الجهاز المناعي المختلفة ومن جهة أخرى بين الجهاز المناعي وخلايا الجسم الأخرى ، بالإضافة إلى مساعدة الجهاز المناعي في أداء وظيفته الدفاعية .

٢- الانترفيرونات = IFN : هي مجموعة من البروتينات السكرية Glycoproteins تفرزها الخلايا المصابة بالفيروس وتعمل على حماية الخلايا المجاورة من الإصابة بالفيروس (أي الخلايا الأخرى غير مصابة بالفيروس) من خلال منع استنساخ الفيروس داخل الخلية (أي بمنع تصنيع حامض RNA الفيروسي). والانترفيرون ليس له علاقة بالفيروس وإنما يفرز كرد فعل من قبل الخلايا المصابة ضد الفيروس . والانترفيرون على ثلاثة أنواع هي:

١- انترفيرون الفا ٢- انترفيرون بيتا ٣- انترفيرون كاما

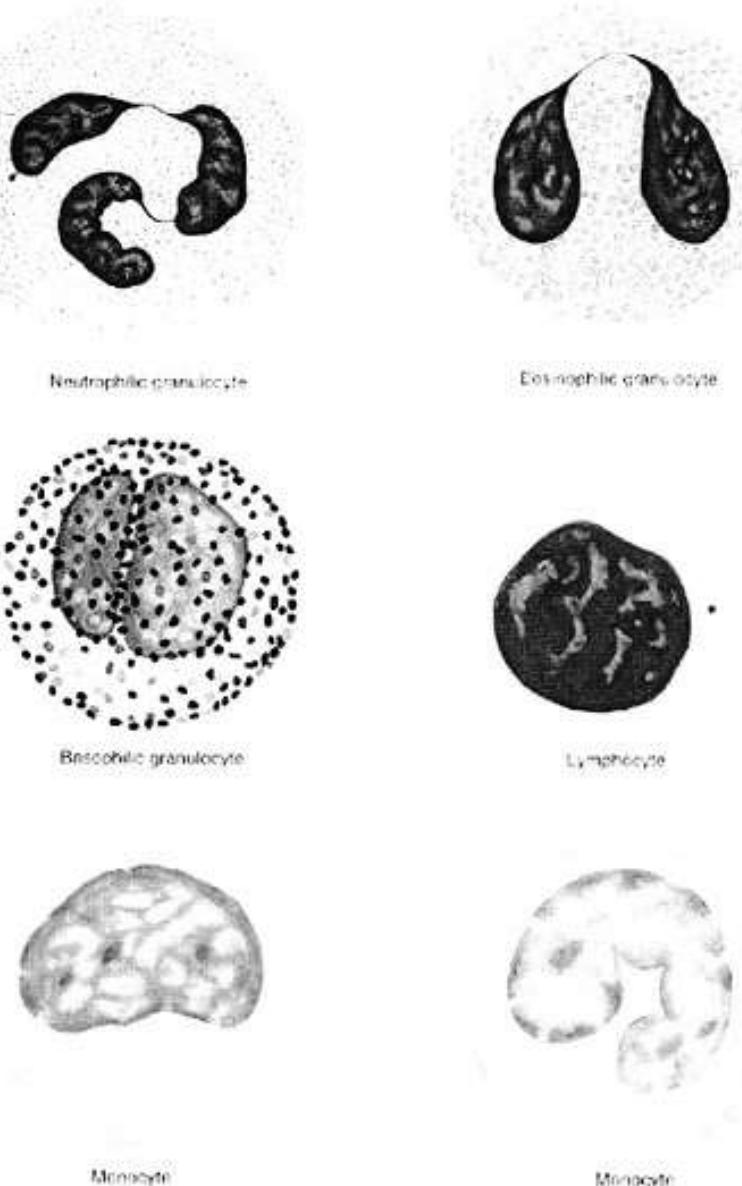
ح- جهاز المتمم أو المكمل Complement system : وهو أحد المكونات الطبيعية لل بلازما وتتكون من أكثر من ٢٠ بروتين أو بروتين سكري لها دور أساسي وفعال في دفاعات الجسم المختلفة ضد غزو الميكروبات والأجسام الغريبة .

٣- الحاجز أو العوامل الخلوية المشتركة في المناعة الطبيعية (المناعة الخلوية الطبيعية)

كريات الدم البيضاء بأنواعها المختلفة تعتبر هي الحاجز الخلوي في دفاعات الكائن الحي وتعتبر هي خط الدفاع الثاني والأساسي في الجسم حيث أنه في كثير من الأحيان تستطيع الكثير من الميكروبات اختراق الحاجز الميكانيكي والكيميائي لجسم العائل وهذا تتدخل الحاجز الخلوي بأنواعها لمنع ضرر تلك الميكروبات الغازية من خلال القضاء عليها بواسطة البلعمة أو من خلال إنتاج الكلوبولينات النوعية المضادة لتلك الميكروبات الغازية وإنتاج عوامل تساهم بشكل فعال في مقاومة الجسم ضد الميكروبات الغريبة الأخرى الضارة .

تعتبر الكريات البيضاء بأنواعها الوحدات المتحركة للجهاز المناعي حيث تستطيع الانتقال إلى مختلف أنحاء الجسم لتلدية وظائفها الدفاعية ، والقيمة الحقيقة للكريات البيضاء تكمن في أن اغلبها تنتقل إلى موقع الإصابة أو تواجد الميكروبات الغريبة الضارة وتعمل على تحطيمها بواسطة عملية تدعى البلعمة . وتنقوم بعملية البلعمة كل الكريات البيضاء بقدرات

مختلفة (تعتبر الخلايا العدلة neutrophiles ووحيدات النواة monocytes الأهم والأكثر فاعلية في عملية البلعمة بالمقارنة بالخلايا الحمضة basophiles والقعدة eosinophiles عدا الخلايا التائية lymphocytes التي يتمثل دورها في القيام بإحداث المناعة المكتسبة بنوعيها الخلطي والخلوي .



الأشكال المختلفة لكريات الدم البيضاء

ثانياً- خط الدفاع الثاني The second Line of Defense : إذا حدث واحتقرت البكتيريا او الفيروسات خط الدفاع الاول نتيجة لاي خلل ما مثل حدوث جروح وما الى ذلك مثل ضعف الاغشية المخاطية ففي هذه الحالة يتعامل خط الدفاع الثاني مع الفيروسات او البكتيريا وغيرها من الكائنات الدقيقة ، وخط الدفاع الثاني هذا يشمل :-

أ- الاستجابة للالتهاب

ب- الحماية عن طريق كيماويات اضافية .

ثالثاً- خط الدفاع الثالث هو الجهاز المناعي : The Immune System

الجهاز الهضمي والتنفسى والدوران... الخ وجميع هذه الاجهزه محددة ، فالاعضاء المكونة لهذه الاجهزه تمتد مع بعضها لتكون جهاز عضوي organ system . لكن الامر يختلف هنا بالنسبة للجهاز المناعي ، فالجهاز المناعي ليس جهاز اعضاء ولكنه جهاز وظيفي يتكون من بلايين عديدة من الخلايا الملقاوه والتي توجد في الاعضاء المقاويم مثل الطحال والغدة الثيموسية والعقد المقاويم واللوزتين . وهذه الخلايا تقاوم الاجسام الغريبة التي تهاجم جسم الانسان أو الحيوان وبالتالي فالجهاز المناعي يعتبر الية مهمة من اليات الاتزان الداخلي homeostatic mechanisms التي استطاعت ان تخترق خط الدفاع الاول والثانى بالجسم .

وبالتالي فالجهاز المناعي وظيفة رئيسية الا وهي التعرف على ما هو غريب عن الجسم ورغم أن هذه العملية صعبه إلا انها في غاية الأهميه . وبعد أن يتعرف الجهاز المناعي على هذه المادة الغريبة يشن هجوما عليها ليقضي عليها ومثل كل اجهزة التوازن الداخلي فلن هذا الامر يتطلب :

أولاً: اكتشاف هذه المادة الغريبة والتعرف عليها عن طريق الجهاز المناعي.

ثانياً: مهاجمة هذه المادة عن طريق المستقبلات والاعضاء المستجيبة .

وفي الجهاز المناعي تقوم الخلايا المقاويم بكل الوظيفتين.

وبالنسبة للأمر الاول فالسؤال الان هو كيف يتعرف الجهاز المناعي على الميكروبات والمواد الغريبة التي تدخل الجسم . والاجابة هنا ان الجهاز المناعي يتم تشبيهه بواسطة الجزيئات الكبيرة مثل البروتينات والسكريات العديده المولدة للأجسام المضادة والتي تسمى بالانتجينات . وعموما لا تحفز الجزيئات الصغيرة الاستجابة المناعية . وكل الانتجينات تعتبر اجسام غريبة موجودة بالجسم . وكلما كبر حجم الجزيئه تزداد مقدرة الجهاز المناعي على توليد الاجسام المضادة .

اما بالنسبة للجزئيات الصغيرة وغير مولدة للأجسام المضادة فهي ترتبط مع بروتينات توجد طبيعيا في الجسم لن تكون معقدات قد تسبب استجابة مناعية ومن امثلة ذلك البنسلين وسم الليلاب . وبالنسبة للفيروسات والبكتيريا والطفيليات فهي تسبب استجابة مناعية لأنها محاطة بغضاء بروتيني او سكريات عديده ذات وزن جزيئي كبير . كما تؤدي الخلايا المنقوله من

شخص الى آخر الى استجابة مناعية أيضا. كما تحتوي الخلايا السرطانية على بصمات كيماوية مختلفة بالرغم من انها تنشأ من خلايا الفرد نفسه لذا تحفز الجهاز المناعي. اما بالنسبة للانجينات Antigens فهى تنشط نمو وتكاثر وتباين نوعين من الخلايا المقاومة هما:-

١- النوع الاول الخلايا المقاومة – T-cells or T- lymphocytes

٢- النوع الثاني الخلايا المقاومة – B- cells or B- lymphocytes

المحاضرة الثالثة**المناعة الطبيعية**

هناك عدة أنواع من المناعة الطبيعية هي:

A- المناعة الخاصة بالنوع Species specific immunity

وهي التي تعود إلى التأثير الوراثي genetic influence حيث تختلف من جنس لأخر وحتى بين أفراد النوع الواحد ويعزى هذا الاختلاف إلى التركيب الوراثي لكل فرد. فمثلاً مرض سل الطيور يصيب الطيور ولا يصيب الإنسان وفي نفس الوقت فإن الطيور لا تصاب بالبكتيريا المسئولة للكوليرا في الإنسان.

B- المناعة الخاصة بالعرق (السلالة) Racial specific immunity

توجد فروق في الاستعداد للمرض بين الانواع المختلفة وهذا يعود إلى الاختلافات العرقية Racial differences ، فمثلاً يقاوم الزنوج المصابون بفقر الدم المنجل Sickle cell anaemia الاصابة بالطفيليات المسئولة لمرض الملاريا، كما ان السل في العرق الابيض من النوع الذي يمكن القضاء عليه تقليدياً لكونه مقتصرًا على أطراف الرئة، حيث يتم القضاء عليه عن طريق العقد اللمفاوية، بينما وجد ان السل في العرق الاسود يصل إلى حد الاصابة بالتليف والموت في أغلب الأحيان.

C- المناعة الخاصة بالأفراد Individual specific immunity

يتفاوت الأفراد في مقاومتهم واستعدادهم للإصابة بالأمراض وهذا التفاوت ناتج عن عدة عوامل منها:

1- التفاوت في الأعمار

ان بعض البكتيريا يمكنها اصابة جميع الاعمار للمضائق والبعض الآخر يعيش في فترة محددة من عمر العائل ، وكقاعدة عامة فان معظم البكتيريا تكون أكثر قدرة على الاصابة في فترتي الطفولة المبكرة والشيخوخة المتاخرة، ومن أمثلة ذلك:
 أ- الامراض المعدية أكثر تأثيراً وفتساورة في الطفولة المبكرة بسبب عدم نضج الاليات المناعية المؤثرة على مسببات المرض.

بـ- بعض الاصابات الفايروسية مثل (شلل الاطفال، الجدرى المانى الكاذب) أكثر قساوة في البالغين عما في الأطفال ويعود السبب الى تكون استجابة مناعية نشيطة تؤدي الى حدوث خلل نسيجي أكبر.

تـ- اصابة الجنين بالحصبة الالمانية في الاشهر الثلاث الاولى من الحمل تسبب اعراض مشوهة ومستديمة مثل الصمم وانسداد العين بسبب عدم فعالية الانترفيرون interferon في ذلك العمر.

٢- تأثير العوامل الغذائية

ان نقص التغذية يؤثر على جميع الاعضاء والخلايا اللمفاوية حيث انه يحدد من قدرة هذه الخلايا على الانقسام والتكاثر السريع الذي تمتاز به، وان نقص بعض المواد الغذائية في فترة النمو الجنيني يؤدي الى اعاقة النمو الطبيعي وبالتالي التأثير على قدرة الطفل على مقاومة العدوى، اما بعد الولادة فيكون الاشخاص الذين يعانون من سوء التغذية أكثر عرضة للإصابة باليكروبات بسبب قلة افراز الحامض المعدى HCl.

٣- التأثير الهرموني

تؤثر الهرمونات في المناعة الخلطية Humoral immunity ، حيث وجد ان للعديد من الهرمونات مثل هورمون الثايموسين والاستروجين القدرة على تحفيز الاستجابة المناعية وذلك بزيادة افراز الاجسام المضادة antibody، بينما تعمل هرمونات اخرى على تقليل الاستجابة المناعية ضد الالتهاب كما يحدث في حالة تناول كميات كبيرة من هورمون الكورتيزون والذي يؤدي الى اعاقة عملية البلعمة، بينما لم يثبت دور للهرمونات في التأثير على المناعة الخلوية cellular immunity.

الحواجز البايولوجية Biological barriers

تشترك الحواجز البايولوجية في الخط الدفاعي الثاني وتشمل:

اولا- الفلورا الطبيعية normal flora

هي عبارة عن مجموعة من الميكروبات التي تستوطن الاسطح الداخلية والخارجية لجسم الانسان السليم، فمثلاً بكتيريا *Streptococcus mutans* تستوطن الفم وبكتيريا *Escherichia coli* تستوطن الامعاء الغليظة وتتنافس الفلورا الطبيعية مع مسببات المرض على المغذيات الأساسية *potential pathogen*.

تقوم الفلورا الطبيعية بالعديد من الوظائف في الجسم:

- ١- منع الميكروبات الممرضة من الاستيطان.
- ٢- تزويذ الجسم ببعض الفيتامينات.
- ٣- تحويل بعض المركبات الضارة الى مشتقات غير ضارة.

ثانياً: عملية البلعمة phagocytosis

تتوزع في الجسم ثلاثة انواع من الخلايا البلعمية (المتهمة) *phagocytic cell* وهي:

أ- خلايا الدم البيضاء العدلة neutrophils

وهي أكثر أنواع كريات الدم البيضاء وجوداً في الدم ويزداد عددها بشكل كبير في حالات الاصابة الميكروبية الحادة وتكون استجابتها سريعة وفورية.

ب- خلايا الدم البيضاء وحيدة النواة monocytes

تشبه في عملها الخلايا البيضاء المتعادلة ولكن استجابتها تكون ابطأ من الاولى ولهذا يزداد عددها في الدم في حالة وجود التهابات ميكروبية مزمنة ولم تستطع الخلايا البيضاء المتعادلة من تخليص الجسم منها.

ج- الخلايا البلعمية الكبيرة macrophage

وتتوارد بنوعين هما:

١- الخلايا البلعمية الكبيرة الثابتة tissue macrophage

وتسمي بأسماء مختلفة حسب النسيج الموجودة فيه، وهي تتواجد في معظم أنسجة الجسم (العقد اللمفاوية والكبد والطحال ونخاع العظم والجهاز العصبي المركزي)، وهذه الخلايا تكون متأهبة ومتحسنة لكل جسم غريب بالقرب منها.

٢- الخلايا البلعمية الكبيرة الدوارة circulating or mobile macrophage

وتتنقل هذه الخلايا بحركة امبية نحو الأجسام الغريبة وتحمل المعلومات عن الأجسام الغريبة والميكروبات وتقدمها للخلايا المناعية المتخصصة الموجودة في العقد اللمفاوية المنتشرة في الجسم والتي تجهيز الجسم بالأجسام المضادة وتخصص نوعا من الخلايا القاتلة.

ثالثاً: الخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killers (NK)

وهي من الخلايا المناعية غير المتخصصة المتواجدة باستمرار في معظم الأنسجة وتعتبر خلايا قوية وعنيفة جدا في قتلها للجراثيم وسائر الميكروبات الحية الدخيلة، وتحتفظ عن الخلايا البلعمية الأخرى بأنها لا تتبع الجراثيم وإنما تقوم بإفراز أنزيماتها عندما تلامس أجسامها الأجسام الغريبة والجراثيم، إذ تقوم هذه الخلايا بعمل عدد من التقويب في جدار الخلية المستهدفة بواسطة بروتين يسمى poreforming protein فتفسر محتويات الخلية المستهدفة إلى الخارج وسرعان ما تموت، وتختص الخلايا القاتلة بالبحث عن الخلايا غير الطبيعية مثل الخلايا الورمية والخلايا المصابة بالفايروسات أو بعوامل أخرى و تقوم بدميرها.

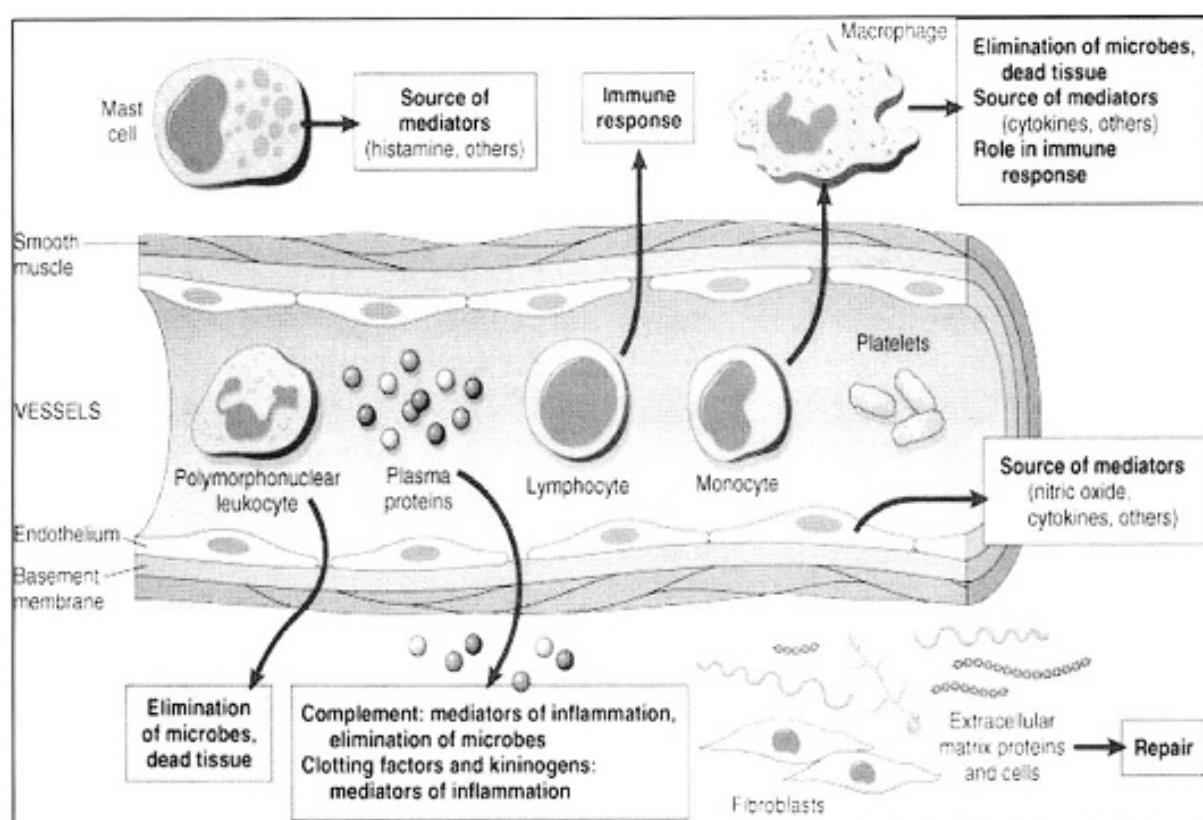
رابعاً: الخلايا الحمضية Eosinophiles

خلايا دم بيضاء محيبة ودورها في جهاز المناعة غير واضح تماما ولكن وجد أنها تحمل $\frac{2}{1}$ من كمية الهستامين الموجودة في الدم، وتلعب دورا مهما في أمراض الحساسية كما أن عددها يزداد في المراحل الأخيرة من الالتهابات وعند الاصابة بالطفيليات، لأن الطفيليات الكبيرة مثل الديدان لا يمكن ان تتبع بواسطة الخلايا البلعمية لذلك تقتل خارج الخلايا Extracellular وذلك بعد التعرف بين المستقبلات الموجودة على الخلايا والهدف المعلم (الطفيلي)، مما يؤدي إلى تحرر محتويات الحبيبات إلى الفراغ الموجود بين الخلايا والطفيلي، ثم تهاجم هذه المركبات عشاء الطفيلي وتحدى به تقويب مما يؤدي إلى القضاء عليه.

المحاضرة الرابعة**Inflammation خامساً. عملية الالتهاب**

هي الاستجابة الفورية Immediate Response لأنسجة الجسم المهاجمة بواسطة جسم غريب، وتنمّي الاستجابات بإطلاق بعض المواد الكيميائية مثل الهرستامين Histamine والبروستاكلاندين Prostaglandin والسيروتونين Serotonin والكالببتينات Kinins وبعض الانترليوكينات Interleukins ، وتفرز هذه المواد من قبل أنواع من الخلايا المتخصصة مثل الخلايا الصاربة Mast cell والخلايا البيضاء الحمضية Eosinophiles والخلايا المتفاواة الثانية T-cell وتعمل هذه المواد على توسيع الأوعية الدموية وزيادة نفاذية جدران الأوعية الصغيرة والشعيرات الدموية للسوائل من الدورة الدموية مما يؤدي إلى تورم الأنسجة في مكان الالتهاب كما يسمح لنفاذ المواد الكيميائية المذيبة للأجسام الغريبة والقاتلة للبكتيريا بالتجهيز إلى مكان الاصابة، كما ان زيادة نفاذية جدران الأوعية الدموية يتبع للخلايا المناعية بإفراز إنزيماتها الهاضمة والتي تعمل على تفكيك وابطال مفعولها المرضي وتمنع تكاثرها وانتشارها

Cells and mediators that play major roles in inflammation



وتحصل مكان الالتهاب انواع متعددة من الآيات المقاومة والدفاع منها:-

١- عوامل التجلط وخاصة الفايبرينوجين Fibrinogen: وهي تحيط بالبكتيروب لاقعاته ومنع سوممه من الوصول إلى الأنسجة المجاورة.

٢- تطلق عوامل جذب الخلايا المناعية Chemotactic factors في مكان الاصابة، وهي مادة كيميائية تأتي من عدة مصادر وتعمل على جذب الخلايا البلعمية بأعداد كبيرة إلى منطقة الالتهاب وتكون الخلايا البيضاء المتعادلة Neutrophils هي أول الخلايا وصولاً إلى مكان الاصابة تليها الخلايا وحيدة النواة Monocytes ومن ثم الخلايا المقاوية الثانية T-cells.

٣- ان الخلية المصابة تستهلك كمية كبيرة من سكر الكلوكوز الذي يؤدي إلى تراكم كميات كبيرة أيضاً من حامض اللاكتيك Lactic acid والذي يحول الوسط الكيميائي في مكان الالتهاب إلى وسط حامضي قوي يعيق نمو البكتيريا ويفقتلها.

٤- اذا لم يتم التخلص من البكتيروبات بالطرق السابقة ترسل المعلومات إلى الخلايا المناعية المتخصصة (الخلايا المقاوية) بواسطة الخلايا البلعمية الكبيرة المتحركة mobile or circulating macrophage، ثم تقوم الخلايا المقاوية بافراز كميات كبيرة من مواد كيمياوية تدعى بالمثيرات الخلوية أو الساينتوکاينات أو المفوکاينات Cytokines or Lymphokines والتي تذوب في بلازما الدم وتؤدي دوراً مهماً في تنشيط التفاعلات الدافعية والمناعية كل حسب تخصصه.

يعتبر الالتهاب حاداً Acute اذا كان التفاعل الالتهابي قصير المدة وفي هذه الحالة يزداد عدد الخلايا البيضاء المتعادلة ويؤدي تراكم بقايا الخلايا البلعمية إلى ظهور ما يدعى بالقيح Pus cell والذي يكون ملتصقاً بالخرجات Abscesses.

اما الالتهاب المزمن Chronic فيظهر كرد فعل على بعض المواد التي يصعب تحطيمها وتكون هناك زيادة عدديّة في الخلايا المقاوية.

ان الهدف من عملية الالتهاب هو:-

- ١- قتل الكائن الممرض.
- ٢- ازالة (تنظيف) بقايا الأنسجة المحطمّة من الجسم.
- ٣- اصلاح الأنسجة المحطمّة.

مظاهر الالتهاب

أ. المظاهر الاولية: وتشمل:-

١- الانفاس **swelling** : ويحدث الانفاس بسبب توسيع الشعيرات الدموية وتكاثر الميكروبات والخلايا البيضاء وخروج بلازما الدم الى الانسجة.

٢- الاحمرار **redness** : ويحدث نتيجة لشفافية الشعيرات الدموية بسبب توسيعها ووجود الدم فيها بكثرة.

٣- الحرارة **heat** : ويحدث نتيجة لتناظر حركة الدم ونشاط مختلف الخلايا الداخلة في مقاومة الميكروبات المهاجمة.

٤- الالم **pain** : ويحدث نتيجة لوصول تنبيه الى النهايات العصبية الحسية.

ب- المظاهر الثانوية: وتشمل:-

١- التقيح **pus** : يحدث نتيجة لازدياد بقايا الخلايا والميكروبات ضمن بلازما الدم المتسرّب من الاوعية الدموية.

٢- انفاس العقد اللمفاوية **swallowing of lymph nodes** : وهذا يشير الى عدم فعالية المقاومة الطبيعية وبالتالي وصول الالتهاب الى مستوى العقد اللمفاوية والذي يؤدي الى تكاثر ونشاط الخلايا اللمفاوية.

٣- الحمى **fever** : عبارة عن ارتفاع في درجة حرارة الجسم بسبب تحرير مادة البايروجين **pyrogene** (وتعني مولد الحرارة) في الدم وتفرز هذه المادة من منطقة تحت المهد البصري في المخ . ويؤثر هذا الارتفاع في درجة حرارة الجسم على:

أ- نمو الكائن الممرض.

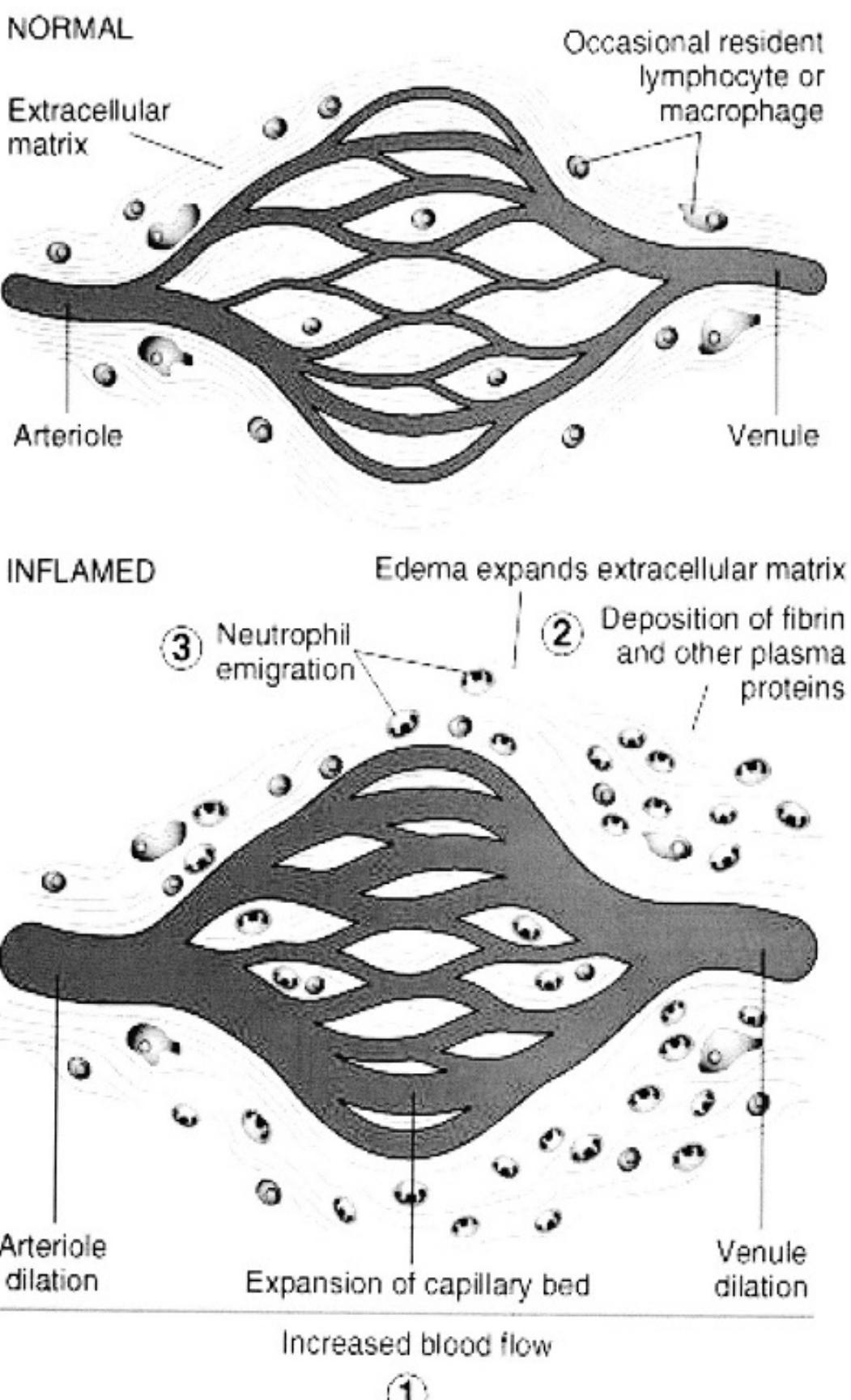
ب- تثبيط بعض السموم التي تنتج من قبل الكائنات الممرضة.

ت- زيادة شدة الاستجابة المناعية.

ث- تحول معظم طاقة الجسم لمقاومة الاصابة بدلا من العمليات الفسيولوجية الاخرى مثل الأكل وغيرها.

لذلك يفضل ان تأخذ الحمى دورتها كاملة دون علاج اذا لم تتجاوز درجة الحرارة 40°C او حدوث مضاعفات خطيرة حيث يجب اعطاء مخفضات الحرارة

anti pyretic



المحاضرة الخامسة

المستضدات antigens

وتسمى ايضاً بالمنيعات immunogens وهو المادة التي تستحق استجابة مناعية متخصصة ازاءها واحياناً اخرى يمكن تعريف المستضد antigen بأنه المادة التي تتفاعل مع نواتج الاستجابة المناعية المتخصصة.

هناك عدة مصطلحات مرتبطة بالمستضدات منها الناشبة وهي مادة غير معنعة ولكنها قادرة على التفاعل مع نواتج الاستجابة المناعية المتخصصة، وهي ذات وزن جزيئي غير قادر على استحداث استجابة مناعية متخصصة تجاهه الا اذا ارتبط بجزيئات حاملة له جاعلة وزنه الجزيئي اكبر، مع ذلك فهي تستطيع التفاعل مع نواتج الاستجابة المناعية ازاء مستعنة اخرى.

لكل مستضد هناك محددات له تسمى Epitope وهي عبارة عن بروتينات على المستضدات تعتبر اماكن ارتباط نواتج الاستجابة المناعية المتخصصة والتي هي في الغالب بروتينات تسمى بالاجسام المضادة antibodies تنتج في الاستجابة المناعية المتخصصة ازاء مستضد مسمنع معين وترتبط به.

العوامل المحددة للاستمناع

أ- عوامل مرتبطة بالمستمناع

١- الحجم

ليس هناك حجم محدد للمادة لتصبح مسمنعة، مع ذلك كلما كبر حجم الجزيئة كلما زادت قدرتها على الاستمناع.

٢- الشكل الفيزياوي

بشكل عام فالمستضد على هيئة جسيمة غير ذاتية اكثر قدرة على الاستمناع منه اذا كان في هيئة ذاتية، كما ان المستضدات المحورة عن طبيعتها denatured antigens افضل من تلك الاصلية native form في الاستمناع.

٣- التركيب الكيميائي

المواد الاقل تعقيداً في البنية الكيميائية اكثر قدرة على الاستمناع.

٤- غرابة المادة

نتيجة لقدرة الجهاز المناعي على التمييز بين المستضدات الذاتية والخارجية (غير الذاتية) فإنه بذلك لا يستجيب إلا للمستضدات الخارجية.

٥- القدرة على التبلع والتحلل

وجد أن المستضدات التي تبتلع وتحلل من قبل الخلايا البلعمية تكون أكثر قدرة على الاستمناع وهذا يعود إلى أن اغلب المستضدات التي تستطيع أن تولد استجابة مناعية تحتاج إلى أن يكون المستضد قابل على التبلع لكي يتم معالجهه وعرضه للخلايا المفاوية نوع T-cell بواسطة الخلايا العارضة للمستضدات Antigen presenting cells (APC).

ب- عوامل النظام الباليليوجي**١- عوامل وراثية**

بعض المواد تعتبر عوامل مستمرة في بعض الانواع (الممرضات) الا انها ليست كذلك في الانواع الأخرى، وعادة كل فرد قد يحتوي او يفقد جين محور مسؤول عن تكوين مستقبلات لمستضد معين على خلايا B او T او قد لا يحتوي الجين الذي تحتاجه الخلايا العارضة للمستضدات APC لعرض المستضد لخلايا T.

٢- العمر

للعمر علاقة بتحفيز الاستمناع، فعادة الشباب او الذين هم اكبر سنا لديهم قدرة واضحة وقوية على احداث استجابة مناعية ازاء المستضد المستمنع.

ت- عوامل اخرى:**١- الجرعة**

ان لجرعة المستمنع علاقة قوية بزيادة القدرة على الاستمناع، فهناك دائما جرعة محددة من المستضد ادنى او اعلى هي التي تحدد الاستجابة المناعية المثلث.

٢- طريق دخول المستمنع

تؤثر طريقة دخول جرعة المستمنع في طبيعة ونوع الاستجابة المناعية، فعادة اخذ جرعة المستمنع تحت الجلد افضل منه عند اخذها في الوريد.

٣- العنصر المساعد

تسمى المادة التي تساعد في الاستجابة المناعية ازاء مستمنع معين بالعنصر المساعد **adjuvant** وهذا العامل المساعد يمكن ان يكبح بسبب بعض التأثيرات الجانبية مثل الحمى **fever** والالتهاب **inflammation**.

الطبيعة الكيميائية للمستضد

يمكن القول بأن اكثر انواع المستمنعات هي البروتينات، وقد تكون بروتينات نقية او بروتينات سكرية **glycoproteins** او بروتينات دهنية **lipoproteins**. وبشكل عام فالبروتينات مستمنعات جيدة وافضل من الانواع الاخرى من المركبات العضوية. كما تعتبر السكريات والسكريات الدهنية مستمنعات جيدة ايضا. بينما الدهون في الغالب هي ليست مستمنعات ، الا انها قد تكون نواشب **haptens** وتعتبر الاحماض النوية مستمنعات ضعيفة، ولكنها تصبح مستمنعة بشكل افضل عندما ترتبط بالبروتينات او عندما تكون بهيئة شريط مفرد.

انواع المستضدات

أ- المستضدات غير المرتبطة بالخلايا الثانية **T-independent antigens**

وهي المستضدات التي تستطيع ان تستحق الخلايا البائية على انتاج الاجسام المضادة دون الحاجة للخلايا الثانية المساعدة وعادة ما تكون السكريات من هذا النوع من المستضدات. وهذا النوع من المستضدات مقاوم للبلعمة لذا تأخذ عملية الاستجابة المناعية فترة اطول.

ب- المستضدات المرتبطة بالخلايا الثانية **T-dependent Antigens**

وهذا النوع من المستضدات لا يبحث على انتاج الاجسام المضادة بصورة مباشرة بدون المساعدة من الخلايا الثانية المساعدة . وتعتبر البروتينات من هذا النوع من المستضدات.

المحددات المستضدية

أ- محددات يتعرف عليها بواسطة الخلايا البائية **B-cells**

وهذه المحددات ممكن ان تأخذ اي من التركيب البروتينية الاولية او الثانوية او الثالثية او الرابعة ، وهي عادة صغيرة الحجم ومحددة بـ ٨-٤ وحدات تقريبا من الاحماس الامينية او احماس امينية وسكريات.

بـ- محددات يتعرف عليها بواسطة الخلايا الثانية T-cells

و هذه تمتاز بالتركيب التسلسلي الاولى من الاحماض الامينية في البروتين.
فالخلايا الثانية لا يمكن ان تتعرف على المستضدات السكرية او الاحماض
النوية لهذا السبب تعتبر السكريات من المستضدات غير المعتمدة على الخلايا
الثانية.

المستضدات الخارجية superantigens

عندما يواجه الجهاز المناعي انتيجين من النوع المعتمد على الخلايا الثانية فان نسبة
صغريرة من الخلايا الثانية يمكن ان تعرف على المستضد، مع ذلك هناك بعض انواع
المستضدات القادرة على تنشيط نسبة اكبر من الخلايا الثانية قد تصل الى ٢٥٪، هذا النوع من
المستضدات يسمى بالمستضدات الخارجية . مثل عليها: السموم المعاوية enterotoxins
المسببة للنسمم الغذائي، وسم الصدمة السمية toxic shock toxin والسموم المقشرة
والسموم المولدة للحرارة pyrogenic exotoxins و المستضدات الخارجية المنتجة جميعها من
قبل بكتيريا العنقوديات *Staphylococcal*.

المحددات المستضدية المرتبطة بالمناعة الطبيعية

وهي نوع من المحددات المستضدية التي يتم التعرف عليها من قبل مكونات المناعة
الطبيعية (غير المتخصصة) والتي تختلف بدورها عن تلك التي يتم التعرف عليها عن طريق
المناعة المكتسبة. فالمناعة الطبيعية تستطيع التعرف على نماذج جزيئية عديدة من تلك
الموجودة في الممرض وليس في المضيف. وهذا النوع من النماذج يسمى بالنماذج الجزيئية
المرتبطة بالممرض (PAMPs)

المحاضرة السابعة**عملية البلعمة Phagocytosis**

تتوزع في الجسم ثلاثة انواع من الخلايا البلعمية (المتحمة) **Phagocytic cells**

وهي:

أ- الخلايا البيضاء المتعادلة Neutrophils

وهي من الخلايا متعددة اشكال النوى اذ تحتوي على نوى مفصصة والتي تعرف من خلال نواتها المتميزة او من خلال المستضد الظاهر على سطحها والذي يُعرف بـ CD66 ، كما تحتوي على نوعين من الحبيبات والتي تحتوي على مكونات كيميائية لها طبيعة مضادة للميكروبات. فالنوع الاول هو الحبيبات الاولية او **Azurophilis** والتي تنتشر في الخلايا المتشكلة حيث تحتوي على بروتينات ذات شحنات موجبة والتي تستطيع قتل البكتيريا، بالإضافة الى انزيمات **Proteolytic** (التي تحطم البروتينات) واللايسوزايم **Lysozyme** (المحلل لجدران الخلايا البكتيرية) ومركب **Myeloperoxidase** الذي يسهم في انتاج المكونات القاتلة للبكتيريا. أما النوع الآخر من الحبيبات والمتواجدة في الخلايا الناضجة فتحتوي على اللايسوزايم ومركب **NADPH oxidase** والذي يدخل في توليد مركبات الاوكسجين السامة ، واللاكتوفيرون وهو من البروتينات الماسكة للحديد اضافة الى البروتين المرتبط بالفيتامين **B12** . وجميعها مركبات قاتلة للبكتيريا.

ب- الخلايا البيضاء وحيدة النواة Monocytes

وهي خلايا بلعمية تحتوي على نواة كلوية الشكل، وهي لا تشبه الخلايا متعددة اشكال النوى من خلال عدم احتوائها على الحبيبات ولكنها تحتوي على انزيمات لايسوزايم متنوعة **numerous lysozymes** والتي تكون ذات نشاط عالي تجاه الميكروبات.

ث- الخلايا البلعمية الكبيرة Macrophages

وتنوّع بـ نوعين هما:

١- الخلايا البلعمية الكبيرة الثابتة Tissue Macrophages**٢- الخلايا البلعمية الكبيرة الدوارة Circulating or Mobile Macrophages**

كما يعد ارتفاع تركيز IgE دليلاً على الامراض الجلدية مثل الاكزما ومرض حمى القش والربو والحساسية، اما نقصه فيعني نقص كاملاً لكتاب الكلوبيلين الدم الخلقي والناتج عن خلل في التمثيل الغذائي او في انتاج الكلوبيلينات المناعية.

تنشأ الخلايا البلعمية الكبيرة من الخلايا الجذعية في نخاع العظم وتهاجر بعدها إلى موقع الالتهاب، وتأخذ الخلايا البلعمية تسميات كثيرة وذلك تبعاً للنسج الذي توجد فيه وهي:

- ١- في نخاع العظم bone marrow تسمى بالبلغم الكبير Macrophage
- ٢- في الكبد liver تسمى خلايا كوفر Kupffer cells
- ٣- في الرئة lung تسمى بالبلغم الحويصلي Alveolar Macrophage
- ٤- في العقد المفاوية Lymph nodes تسمى بالبلغم الثابت والمحرك Microglia cells
- ٥- في الجهاز العصبي تسمى connective tissues
- ٦- في الأنسجة الرابطة Histocytes
- ٧- في الطحال spleen تسمى بالبلغم الكبير التشعري dendritic macrophage

ان عمر النصف للخلايا البلعمية الكبيرة في الدم هو (٥-٢) يوم، اما في الانسجة فهو اطول يتراوح بين عدة اشهر الى سنوات. ويحتوي كل من الطحال والكبد على اعداد كبيرة من البلغم الكبير.

استجابة الخلايا البلعمية للإصابة:

تستجيب الخلايا متعددة اشكال النوى والخلايا البلعمية وحيدة النوى لاسارات الخطر الآتية من منطقة الاصابة، وهذه الاسارات تتضمن N-formyl-methionine ويشمل بيبيدات ذاتي من البكتيريا ومنتجات العامل المتمم وبعض الساينتوكنينات التي تنتج من الانسجة التالفة نتيجة احتراق البكتيريا او بسبب نشاط الخلايا البلعمية.

هناك بعض اسارات الخطر والتي يمكن ان تستحق الخلايا البطانية لاظهار جزيئات التصاق الخلايا والتي ترتبط بعض المكونات على الخلايا البلعمية لتساعدها على الالتصاق بالخلايا البطانية. كما تنتج ايضاً موسعات الاوعية الدموية في موقع الاصابة مما يسمح للخلايا البلعمية بالاخراق عبر الخلايا البطانية بعملية تسمى الانسلال Diapedesis وهكذا فان اسارات الخطر الصادرة من منطقة الاصابة تعمل كجادلات كيميائية Chemotaxis للخلايا البلعمية باتجاه زيادة تدرج المكونات الكيميائية كما تعمل هذه الاسارات على تنشيط الخلايا البلعمية مما يؤدي الى زيادة نشاط العملية البلعمية Phagocytosis للكائنات الحية الغازية.

خطوات عملية البلعمة:

تضم عملية البلعمة عدة خطوات منفصلة وفعالة تنتهي بتدمر وتحطيم الجسم الغريب وفي بعض الاحيان تكون النتيجة هزيمة الخلايا البلعمية ومنتها لذلك نجد ان المعركة تدور رحابها في الجسم والغلبة في النهاية تكون للأقوى. تتلخص عملية البلعمة بالخطوات التالية:

١- الانجذاب الكيمياوي Chemotaxis

وهي الاشارة بوجود جسم غريب يجب ابتلاعه وتحدث عندما يتحد الجسم المضاد مع الantigen، اثبتت الدراسات ان الميكروبات تفرز مادة لها القدرة على جذب خلايا الدم البيضاء نحوها، كما ان الانسجة المصابة تقوم بافراز مواد كيميائية جاذبة تسمى Phlogestin لها القدرة على جذب الخلايا البيضاء الى مكان الاصابة.

٢- المتابعة وملاحقة الجسم الغريب

حيث تبدأ الخلايا البلعمية بالتحرك بطريقة تشبه الاممبا وذلك بمد ارجلها الكاذبة الى الامام مع تحرك بروتوبلازمي في تلك الارجل الكاذبة.

٣- الادراك السطحي (الاستساغة لبلع الجسم الغريب)

حيث ان الخلية البلعمية تحاول ثبيت الجسم الغريب ضد سطح صلب ثم يحيط سايتوبلازم الخلية البلعمية بالجسم الغريب ويعمل على ابتلاعه وهذا ما يسمى بالبلعمة السطحية surface phagocytosis وهذا يأتي دور مادة الابسونين Opsonin الهاضمة التي تزيد من التصاق الخلية البلعمية بالجسم الغريب المراد ابتلاعه.

٤- الابتلاع

وهو ما يجري داخل الكريبة البيضاء ، ان التماس الذي يحصل بين الخلية والجسم الغريب يؤدي الى تغيير في جدار الخلية ويدخل الجسم الغازي الى داخل الخلية حيث يحيط به السايتوبلازم ويلتزم مع نفسه ويصبح داخل الحويصلة البلعمية (فجوة الغذاء Phagosome) والتي تحاط بغضائ شفاف وتكون الفجوة في وسط الخلية.

٥- هضم وتحطيم الجسم الغريب

بعد تكون الفجوة (الحاوية على الانجین) داخل الخلية البلعمية، فإن الخلية البلعمية تحتوي على جسيمات حالة Lysosomes وان الانزيمات الموجودة في الجسيمات المحللة تطلق إلى الفجوة حيث يتحطم الميكروب ويختفي. ان الجسيمات الحالة لا تفتح الا في داخل الفجوة والا لتعرضت الخلية البلعمية للتحلل ومن ثم الموت. ومن اهم الانزيمات الموجودة في الجسيمات الحالة هي:

أ- الانزيمات الحالة Lysozyme

ب- فاكوسايتين Phagocytine

ت- كاثپسين Cathpsin

ث- انزيم الفوسفات الحامضي Acid phosphatase

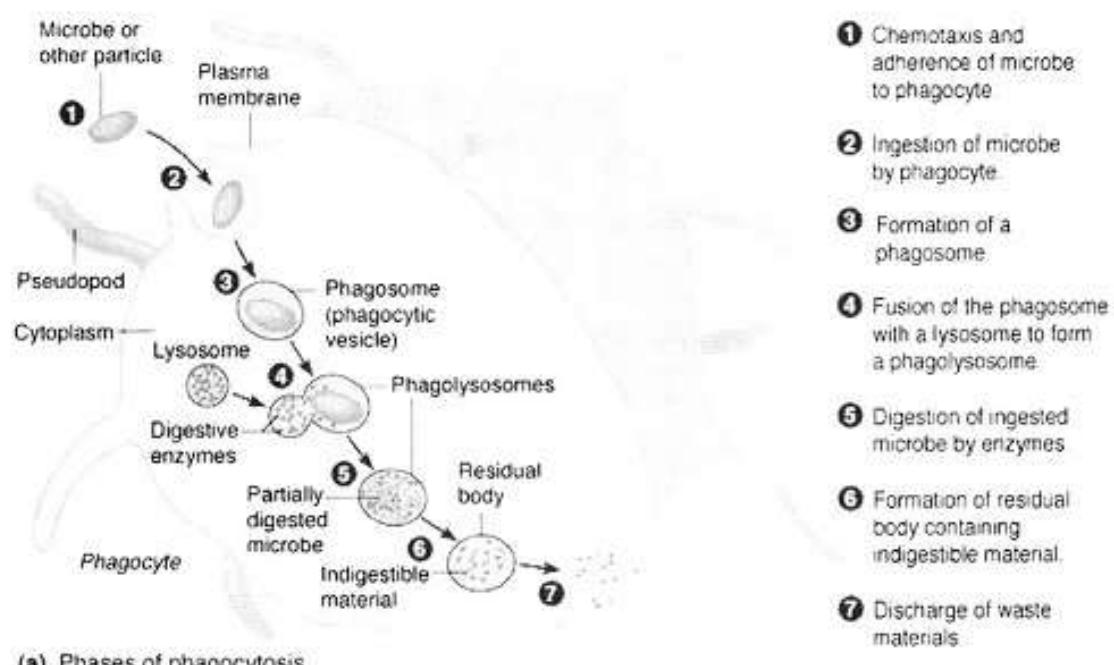
ان المحصلة النهائية للتفاعل بين الجسم الغريب والخلية البلعمية هو:

أ- تحطم الجسم الغريب دون حدوث اي ضرر للكرينة البيضاء.

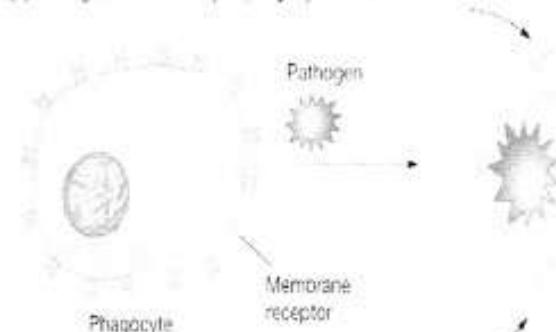
ب- بقاء الجسم الغريب داخل الخلية دون ان يحدث تغير لاي منهما.

ت- تحطم الخلية البلعمية دون حدوث اي ضرر للجسم الغريب.

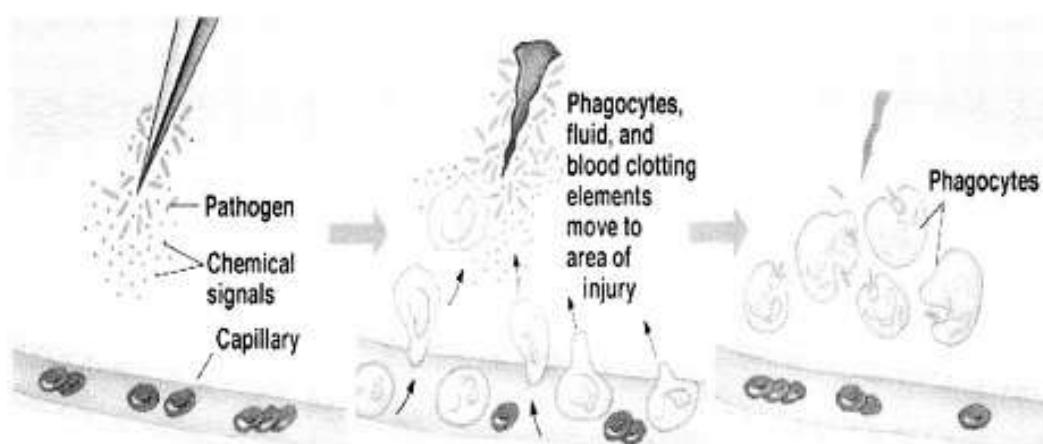
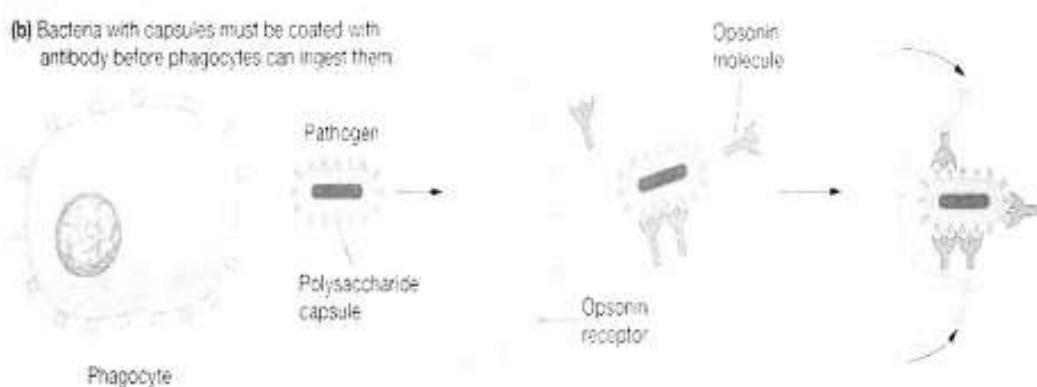
ث- تحطم الاثنين معا.



(a) Pathogen binds directly to phagocyte receptors:



(b) Bacteria with capsules must be coated with antibody before phagocytes can ingest them:



المحاضرة الثامنة**خلايا الجهاز المناعي**

تنتج كل انواع الخلايا المناعية من الخلايا الجذعية المكونة للدم hematopoietic stem cells في نخاع العظم والتي تنتج نوعين من الخلايا الابوية المولدة، الاولى تسمى بالخلايا المولدة للخلايا التخاعية myeloid progenitor cells والاخري هي الخلايا المولدة للخلايا المتفاولية lymphoid progenitor cells . ان الخلايا التخاعية هي المسؤولة عن انتاج الخلايا وحيدة النوى monocytes والخلايا البلعمية macrophages والخلايا الشجيرية dendritic cells وخلايا لانكر هانز Langerhans cells والخلايا ذات الانوية الكبيرة eosinophils والخلايا المحببة megakaryocytes (الحمضة neutrophils والعدلة basophils) . اما الخلايا المولدة المتفاولية lymphoid cells فهي مسؤولة عن انتاج الخلايا الباتية B-cells والخلايا الثانية T-cells والخلايا القاتلة الطبيعية natural killer cells (NK) .

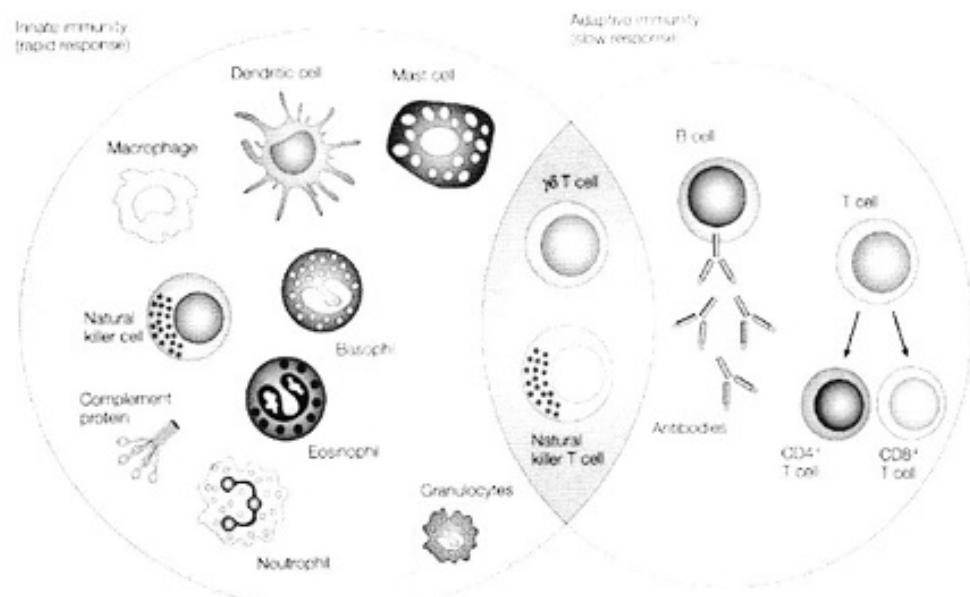
وتعتبر هذه الخلايا المحتويات الخلوية للمناعة المتأصلة innate immunity او غير المتخصصة وكذلك للمناعة المكتسبة adaptive او المتخصصة.

الخلايا العاملة في الجهاز المناعي الفطري او المتأصل

وتتضمن الخلايا البلعمية (البلعم الكبير macrophage والخلايا وحيدة النوى monocytes والخلايا البيضاء العدلة neutrophils) والخلايا القاتلة الطبيعية NK والخلايا البدنية mast cells والخلايا الحمضة eosinophils والخلايا القعدة basophils والصفائح الدموية platelets . ان مستقبلات هذه الخلايا من نوع مستقبلات التعرف على الانماط الجزيئية pattern recognition receptors (PRRs) وهذه باستطاعتتها التعرف على انماط جزيئية واسعة موجودة على سطح الممرض والتي تسمى بالانماط الجزيئية المرتبطة بالممرض pathogen associated molecular patterns (PAMPs) .

الخلايا الرابطة بين نظام المناعة المتأصلة والمناعة المكتسبة

هناك سلسلة خاصة من الخلايا تدعى بالخلايا العارضة للمستضدات antigen presenting cells (APCs) مكونة من مجتمع غير متجانس من الخلايا تتكون من كريات الدم البيضاء leukocytes والتي تلعب دوراً مهماً في المناعة المتأصلة وترتبط مع المناعة المكتسبة بالاشتراك في تنشيط الخلايا الثانية المساعدة T-helper cells ، كما تضم الخلايا العارضة الخلايا الشجيرية وخلايا البلع الكبير. ومن أهم السمات التي تميز الخلايا العارضة للمستضدات APCs هو التعبير الجيني لأحد جزيئات سطح الخلية المميزة التي تدعى بمعقدات التوافق النسيجي الكبرى major histocompatibility complex (MHC) من الصنف الثاني (MHC II) . كما ان الخلايا المقاوية الابانية تلعب دوراً مشابهاً لدور الخلايا العارضة على الرغم من انها لا تعتبر جزءاً من خلايا المناعة المتأصلة. بالإضافة الى هذا فان هناك خلايا تعبر عن هذه المعقدات (MHC II) مثل خلايا التوئه الطلائية thymic epithelial cells والتي من الممكن ان تلعب دوراً مشابهاً للخلايا العارضة ايضاً.



Nature Reviews | Cancer

الخلايا العاملة في نظام المناعة المكتسبة

تشكل الخلايا البائية والثانية (T,B) الخلايا العاملة الرئيسية التي تقوم بمهام النظام المناعي المتخصص (المناعة المكتسبة)، وبعد التعرض للمستضد تتمايز الخلايا البائية إلى الخلايا البلازمية Plasma cells التي تقوم بإنتاج وافراز الأجسام المضادة antibodies . وبصورة مشابهة فإن الخلايا الثانية تتمايز أيضاً إلى الخلايا الثانية السامة T cytotoxic (Tc) او الخلايا الثانية المساعدة T helper (Th) وهي على نوعين Th1, Th2 .

أ- الخلايا الثانية السامة Cytotoxic T lymphocytes

وتحتوى اختصاراً CTL وهي أحد أنواع الخلايا المغافية الثانية - T lymphocytes والتي تحتوى على مستقبلات مستضدية مميزة على سطوحها تدعى بعنقides التمايز من النوع الثامن CD8 cluster of differentiation . وهذه الخلايا تتعرف على مستضادات الممرضات المعروضة على سطح الخلايا المصابة وتنقل الخلية وبالتالي تمنع انتشار المرض والممرض إلى الخلايا المجاورة، وتقوم هذه الخلايا بالقتل من خلال استئثارها للأنزيمات المحلاة في الخلية المصابة.

ب- الخلايا الثانية المساعدة Helper T cells

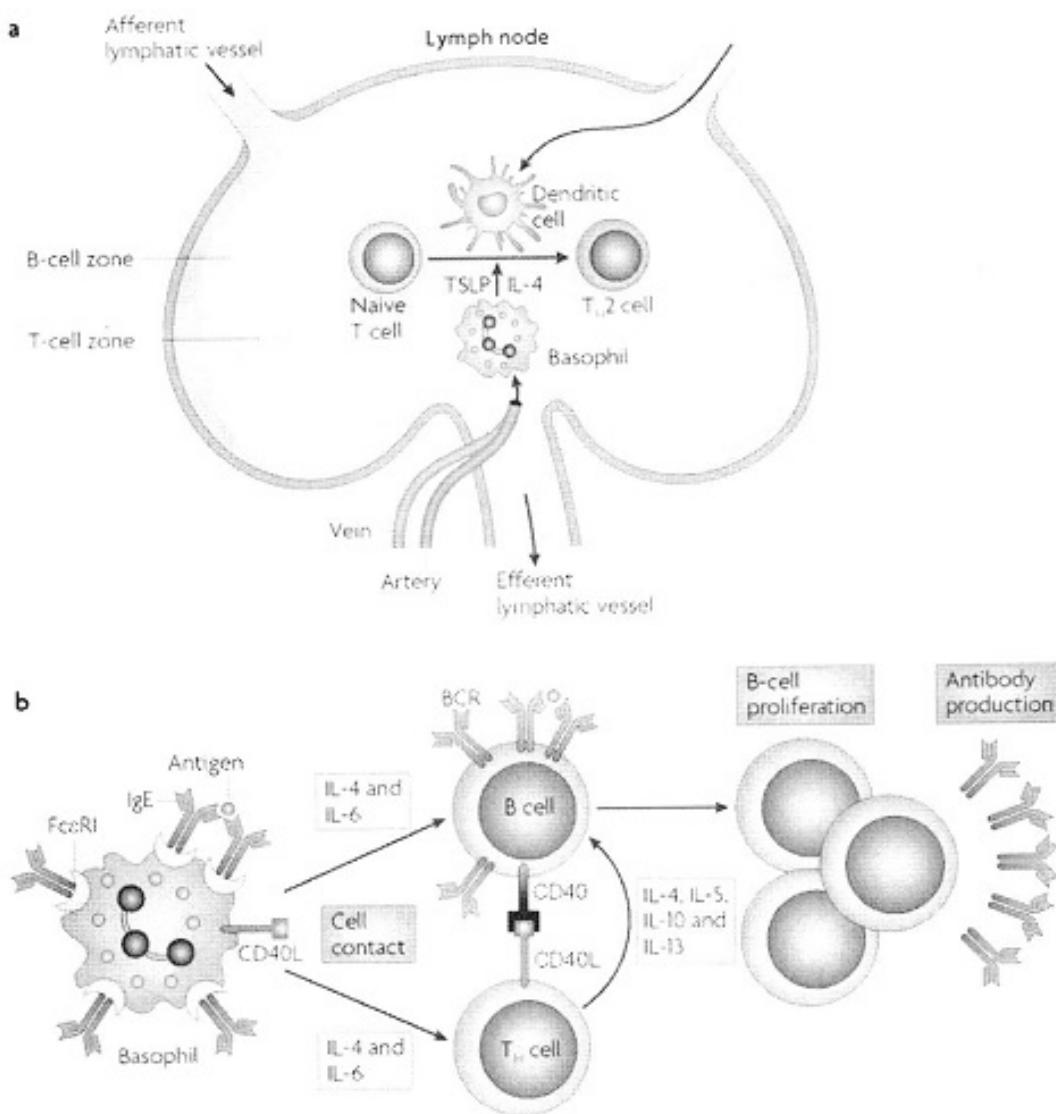
وهي أحد أنواع الخلايا الثانية والتي تحتوى على مستقبلات مستضدية مميزة على سطوحها من النوع الرابع CD4 . ويعتبر النوع Th1 أحد الانواع الفرعية للخلايا الثانية المساعدة والتي تعتبر خط الدفاع الأول ضد الممرضات الداخل خلوية التي تعيش في الحويصلات الخلوية، وتتعرف هذه الخلايا على مستضادات الممرض المعروضة على سطح الخلايا المصابة ونتيجة لذلك تفرز الساينتوكانات cytokines التي تنشط الخلايا المصابة وحيثما تستطيع الخلايا المصابة من قتل الممرض، وكمثال على هذه الآلية بكتيريا *Mycobacterium tuberculosis* المسبب الرئيسي لمرض السل الرئوي والتي تصيب الخلايا البلعمية ولكن لا تقتلها الخلايا البلعمية وذلك لأن البكتيريا تمنع اندماج الجسيمات الحالة lysosomes بالجسيمات الداخلية المنشأ endosomes وهو المكان الذي تقيم به هذه البكتيريا. وهنا تتعرف خلايا Th1 على مستضادات *Mycobacterium tuberculosis* المعروضة على سطوح الخلايا البلعمية المصابة وبالتالي تفرز ساينتوكانات تسهم في تنشيط الخلايا البلعمية، والذي بدوره ينشط الجسيم الحال lysosomes للاندماج بالجسيمات الداخلية المنشأ endosomes حيث تقيم هذه البكتيريا مما يؤدي إلى قتلها.

الخصوصية في الاستجابة المناعية المكتسبة

تستمد خصوصية المناعة المكتسبة من مستقبلات المستضدات المتواجدة على الخلايا الثانية والبانية والمسمة (TCR) و (B-cell receptor) (BCR) على التوالي. وهذا متشابهان في كونهما متخصصان لنفس المحدد المستضدي antigenic determinant ، والفرق في ان BCR ثانية التكافؤ بينما TCR احادية التكافؤ. ونتيجة لهذا الاختلاف فان الخلايا البانية تمتلك مستقبلات مستضدية تتفاعل بالمستضد، في حين ان الخلايا الثانية لا تستطيع التفاعل بالمستضد، وقد يؤثر هذا على الطريقة التي تنشط هذه الخلايا.

Lymphocytes Recirculation إعادة تدوير الخلايا اللمفاوية

بما ان عدد الخلايا اللمفاوية البانية والثانية هو عدد قليل نسبيا ، فان فرص نجاح المواجهة بين المستضد والخلايا اللمفاوية المناسبة ضئيلة. ومع ذلك فان فرص النجاح ممكن ان تكون كبيرة بواسطة اعادة تدوير الخلايا اللمفاوية lymphocyte recirculation من خلال الاجهزه اللمفاوية الثانوية. فالخلايا اللمفاوية التي في الدم تدخل العقد اللمفية وتترسح من خلال العقد اللمفاوية، فلما لم تواجه اي مستضد في العقد اللمفاوية فإنها تذهب عن طريق الاوعية اللمفية وترجع الى الدم عبر القناة الصدرية. وبهذا فان من المقدر ان ٢-١% من الخلايا اللمفاوية يتم اعادة تدويره في الساعة. وفي حال ان واجهت هذه الخلايا اللمفاوية احد المستضدات في العقد اللمفاوية فإنها ستنتقل الى العقد اللمفاوية عبر الاوعية اللمفاوية ويتم بذلك تنشيط الخلايا اي تنقسم وتتميز الى خلايا بلازمية في حالة الخلايا البانية وخلايا ثانية مساعدة او سامة في حالة الخلايا الثانية. وبعد عدة ايام ستستطيع الخلايا المستحثة مغادرة العقد اللمفاوية عبر الاوعية اللمفاوية وتعود الى الدم عن طريق القناة الصدرية ومن ثم تجد طريقها الى موقع الانسجة المصابة. كما في الشكل ادناه:



Nature Reviews | Immunology

المناعة المكتسبة Acquired immunity

هي تلك المناعة التي يكتسبها الفرد اثناء مراحل حياته ، فقد يكتسبها اثناء وجوده داخل الرحم عن طريق المشيمة او عن طريق الرضاعة او عن طريق التعرض للأمراض المختلفة والشفاء منها او قد يكتسبها عن طريق اخذ اللقاحات البكتيرية او الفايروسية او الامصال ، وتميز المناعة المكتسبة عن الطبيعية بأنها نوعية ومتخصصة ضد الميكروبات والسموم وتنتج مواد واجسام خاصة مثل الاجسام المناعية المضادة Antibodies or Immunoglobulins ، او خلايا مناعية تائية متخصصة للتعامل مع نوع معين واحد فقط من الميكروبات او الخلايا او الانجينات الغريبة عن الجسم.

اقسام المناعة المكتسبة

تقسم المناعة المكتسبة الى نوعين:

- ١- مناعة مكتسبة فاعلة **Active acquired immunity**
هي المناعة التي يقوم فيها الجسم بدور ايجابي وفعال في تكوين الاجسام المضادة النوعية ضد الميكروبات او السموم او الفايروسات او اللقاحات المحقونة بانواعها المختلفة.

وتقسم المناعة المكتسبة الفاعلة الى قسمين ايضا هما:

- أ- مناعة مكتسبة فاعلة طبيعية **Naturally-acquired Active Immunity**
هي المناعة التي يكتسبها الفرد كرد فعل طبيعي للجسم بعد اصابته بالميكروبات او سمومها او الفايروسات لحمايةه بعد العدوى اذ يقوم الجسم بتكوين الاجسام المضادة، وتختلف مدة استمرار هذه المناعة حسب نوع الجرثومة او الفايروس.
فإذا أصيب الشخص بالحصبة او الجدري المائي وهي امراض فايروسية، فلا يصاب بها الشخص مرة اخرى حتى لو تعرض للفايروس نفسه لأن اليات الدفاع والمقاومة في جسمه تتذكر ذلك وتمنع دخولها مرة اخرى او لا تسمح لها بالتكاثر.
- ب- مناعة مكتسبة فاعلة اصطناعية **Artificially acquired active immunity**
وهذا النوع من المناعة يكتسب بحقن انواع مختلفة من اللقاحات الماخوذة من الميكروبات الميتة او الحية المضعفة او السموم Toxoid و تقوم الخلايا المناعية المتخصصة بانتاج اجسام مضادة وقلالية تحمي الشخص عند تعرضه لهذه الميكروبات ومثال ذلك لقاح شلل الاطفال.

- ٢- مناعة مكتسبة غير فاعلة (سالبة) **Passive acquired immunity**
تعرف بالمناعة السالبة لأن الجسم ليس له اي دور في تكوين الاجسام المضادة وإنما يتلقاها طبيعيا او بحقن امصال وقائية تمتاز بأنها تحدث مناعة فورية في الجسم وتكون هذه المناعة مؤقتة بحيث تستمر لمدة ٣٠-٢٠ يوما على الأكثر.

وتقسم المناعة المكتسبة غير الفاعلة (السلبية) الى نوعين هما:

أ- مناعة مكتسبة غير فاعلة (سلبية) طبيعية Naturally acquired passive immunity

وهذه المناعة يكتسبها الجنين او الطفل عن طريق المشيمة اثناء وجوده في الرحم او عن طريق الرضاعة الطبيعية، فاذا كانت الام مثلاً مطعمه ضد مرض الكراز او الحصبة فان الاجسام المضادة تنتقل الى الطفل عن طريق المشيمة او الحليب.

ب- مناعة مكتسبة غير فاعلة (سلبية) اصطناعية Artificially acquired passive immunity

وهذه المناعة يكتسبها الجسم عن طريق حقن امصال وقائية محضرة من امصال تحتوي على اجسام مضادة للميكروبات المراد الوقاية منها، مثل المصل الذي يعطي للعاملين في حقل الطب وذلك لتعاملهم مع المرضى المصابين بأمراض ميكروبية معدية مثل فايروس التهاب الكبد الوبائي .

المقارنة بين المناعة المتخصصة وغير المتخصصة

أ- المناعة غير المتخصصة او الطبيعية او المتأصلة:

١- هو نظام موجود بمكوناته حتى قبل التعرض للمستضد.

٢- يفتقر لقابلية التمييز والتخصص بين الانواع المختلفة من المستضدات.

٣- يمكن تحفيزه بعد التعرض الى المستضد عبر اثارته بالسايتوكلينات.

ب- المناعة المتخصصة او المكتسبة او المتكيفة:

١- تستحدث بواسطة المستضد.

٢- تعزز بواسطة المستضد

٣- لها القابلية على التمييز والتخصصية ازاء انواع مختلفة من المستضدات، فالسمة الابرز للنظام المناعي المتخصص هي الذاكرة والتخصصية.

٤- يتذكر اي مواجهة سابقة مع اي ميكروب او مستضد غريب، لذا فان مواجهات سابقة تحفز اليات الدفاع الفعالة على نحو متزايد.

٥- تزيد الاستجابة المناعية المتخصصة اليات الحماية عند المناعة غير المتخصصة من خلال توجيهه وتركيز تلك الاليات الى موقع دخول المستضد ، وبالتالي يجعل منها اكبر قدرة على ازالة المستضدات الغريبة.

المحاضرة التاسعة**الوسائط الخلوية (السايتوكاينات) Cytokines**

تفرز أثناء التفاعلات المناعية وأثناء التفاعلات الالتهابية العديد من الوسائط أو المدورات الخلوية ذات الطبيعة الببتيدية وهي تشبه الهرمونات وبطرق على هذه المفرزات **السايتوكاينات Cytokines**.

والسايتوكاينات هي المراسلات البروتينية التي تنسي وترتبط النظام المناعي مع بعضه البعض حتى يستطيع حماية الجسم بحيث تبقى الخلايا المناعية في حالة تأهب للتحرك والهجوم.

وتنقسم السايتوكاينات وفقاً للخلية المنتجة لها إلى مونوكاينات Monokines وachsenها خلايا المونوسايت Monocyte ولمفوكاينات Lymphokines وachsenها خلايا المتفوسايت Lymphocytes ولهذه المواد وظيفة الإشارة الخلوية أو الرسالة داخل خلية إذ تنظم أو تعدل التفاعلات الالتهابية والتفاعلات المناعية من خلال نمو وحركة وتمايز الخلايا البيضاء وغير البيضاء. ويشكل افراز السايتوكاينات بالاشتراك مع الهرمونات والنقلات العصبية لغة إشارة كيميائية تنظم نشوء واصلاح الأنسجة وتنظم كذلك الاستجابة المناعية.

المظاهر الحيوية للسايتوكاينات

تتمتع السايتوكاينات بمظاهر حيوية وظيفية ثابتة ومشتركة وهي:

١- تعدد الوظيفة Pleotropy

٢- التأثير الذاتي Autocrine

٣- التأثير التآزر Synergism

٤- فعل الغدد الصم Endocrine

٥- التأثير على الأقارب Paracrine

هذا ويتم الاتصال بين الخلايا عبر التعاون الخلوي وافراز السايتوكاينات.

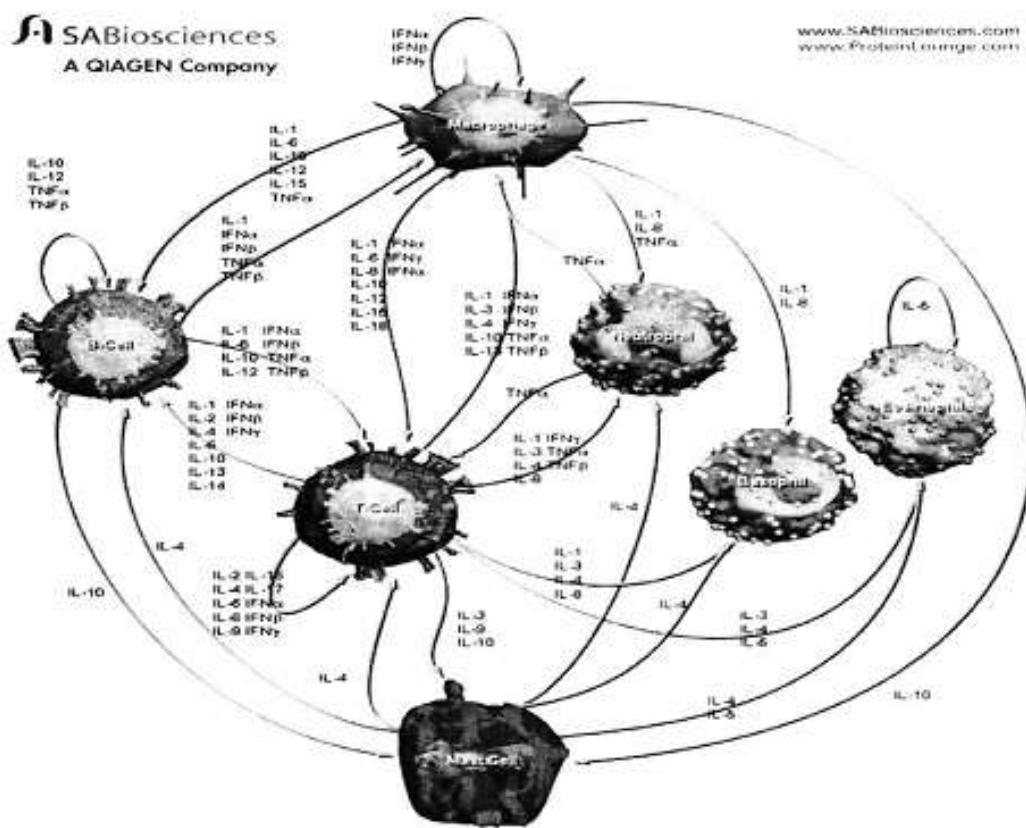
شبكة السايتوكاين Cytokine Network

جهاز المناعة هو عبارة عن شبكة من الخلايا والأعضاء العديدة والمتعددة التي تعمل مع بعضها البعض في جميع أنحاء الجسم لدعمه وإبقاءه في تمام الصحة. تعمل هذه الشبكة واسعة الانتشار كنظام واحد وذلك بفضل تناسق جزيئات الاتصال التي تنظمه وتحافظ عليه ككل.

تخيل شبكة من المكاتب الإقليمية المتصلة مع بعضها البعض من خلال التفق المستمر للرسائل والمعلومات لإبقاء النظام على المسار الصحيح. تسمى المراسلات التي تقوم بهذا العمل في جسم الإنسان بالسايتوكاينات ، الإنترلوكينات ، الإنترفيرونات ، ضمن أسماء أخرى.

يحمل كل سايتوكاين رسالة معينة مرسلة إلى عناصر جهاز المناعة والذي بدوره يضمن أن تواجه الاستجابة المناعية تحدياتنا اليومية. تلعب السايتوكاينات دوراً مهماً في العديد من وظائف الجسم بدءاً بالصيانة العامة للجسم إلى المساعدات الطارئة. كما تنظم ردات الفعل الالتهابية، حيث تعمل السايتوكاينات مع بعضها البعض لضبط السيطرة على دفاعات الجسم المساعدة على توفير رد الفعل المناعي الأمثل. كما تساعد السايتوكاينات في إصلاح الأنسجة، ونمو وتطوير الخلايا، وإنتاج الدم في أثناء تنسيق المعارك ضد الأجسام الغريبة والإصابات.

يكون لجهاز المناعي وظيفة ذاكرة ووظيفة تعلم تعتمد على الاتصال بين الخلايا وتشترك بوسائل ومستقبلات شبكة اتصال داخل خلوية وشبكة للتفاعل مع الأجهزة الأخرى في الجسم مثل الجهاز العصبي. ويكون الاتصال في الجهاز المناعي عبر الخلايا المتحركة والتفاعل المنقطع بين الخلايا الذي يعتمد في الغالب على الاتصال الداخلي الخلوي. ويؤدي السايتوكاين دوره بأسلوب شبكة معقدة يكون فيها إنتاج سايتوكاين واحد مؤثراً على إنتاج سايتوكاين آخر ومؤثراً بالاستجابة المناعية لسايتوكاين آخر وهكذا. كما في الشكل أدناه.



الشكل يوضح شبكة الساينتوكاين

سبل السيطرة على شبكة الساينتوكاين

من الممكن السيطرة على نشاط شبكة الساينتوكاين في الكائن الحي من خلال اتباع عدد من الطرق وهي:

- ١- يكون انتاج الساينتوكاين المفرد مؤقت ومنظم بشكل دقيق.
- ٢- تعمل الساينتوكاينات بشكل متآزر أو متضاد.
- ٣- يقوم احد الساينتوكاينات بتحفيز او تثبيط انتاج ساينتوكاين اخر.
- ٤- تنظم الساينتوكاينات عمليات تغيير مؤشراتها السطحية ومؤشرات الساينتوكاينات الاخرى.
- ٥- ترتبط مضادات المستقبلات (المؤشرات) بالمستقبل ولكن ليس باماكن نقل الاشارة.
- ٦- ترتبط مزيلات المستقبلات بالمستقبل ولكن ليس بمقدورها نقل الاشارة.

الأبحاث المتعلقة بالسايتوكاينات المصنعة

على مدى الثلاثين سنة الماضية، جذبت السايتوكاينات اهتماماً هائلاً من قبل الصناعة الدوائية. حيث أنفقت شركات الأدوية billions من الدولارات للبحث عن طرق جديدة لإنتاج السايتوكاينات في المختبر.

كيف تنتج السايتوكاينات المصنعة؟ يتم صنع معظمها باستخدام الهندسة الجينية، وتعرف تلك بالسايتوكاينات الموجنة. حيث يتم إضافة الجينات المنتجة للسايتوكاينات لبكتيريا مثل *Escherichia coli* إذ تزرع البكتيريا ويتم استخلاص السايتوكاينات وتنقيتها. إن هذه العملية مكلفة. وتطوير مصدر غير سام وغير مكلف من السايتوكاينات الشبيهة بالسايتوكاينات البشرية كان وما زال هدفاً رئيسياً لشركات الأدوية.

الصفات العامة المشتركة للسايتوكاينات

بالرغم من أن السايتوكاينات زمرة متباينة الوزن الجزيئي، إلا أن هنالك جملة من الصفات العامة المشتركة بينها وهي:

- ١- تنتج السايتوكاينات خلال فترة التنشيط وخلال فترة التأثير للمناعة الطبيعية والمناعة المكتسبة وتعمل كوسانط ومنظمات للاستجابة المناعية والالتهابية.
- ٢- يكون إنتاج السايتوكاينات موجزاً وبأحداث محدودة ذاتياً.
- ٣- يمكن لعدد من الخلايا إنتاج سايتوكاين واحداً محدداً.
- ٤- يشمل طيف فعل السايتوكاينات على أنواع مختلفة من الخلايا.
- ٥- قد يقوم السايتوكاين الواحد بوظائف متعددة بنفس الخلية.
- ٦- قد يشترك أكثر من سايتوكاين في نفس الخلية.
- ٧- قد يؤثر سايتوكاين مفرز من خلية على تخليق سايتوكاين آخر.
- ٨- قد يعمل السايتوكاين كمنظم انتشار لعدد من خلايا هدف مختلفة.
- ٩- يعمل السايتوكاين بوصفه رسول داخل خلوي.
- ١٠- تكون فترة عمل السايتوكاين قصيرة ومؤقتة.
- ١١- تنظم السايتوكاينات الاستجابة الالتهابية والاستجابة المناعية.
- ١٢- يأخذ تفاعلاً مع السايتوكاين نظام الشبكة.

تصنيف الساينتوكاينات

يمكن تصنيف الساينتوكاينات وظيفياً اعتماداً على دورها في الاستجابة الالتهابية إلى قبل التهابية والتهابية ضد التهابية، أو تصنف اعتماداً على دورها في الاستجابة المناعية إلى منظمة المناعة الطبيعية ومنظمة للمناعة المكتسبة ومنظمة لتخليق الخلايا الدموية. وكما مبين أدناه:

أ. اعتماداً على دورها في الاستجابة الالتهابية تصنف إلى:-

١- قبل التهابية وتشمل TNF, IL6, IL8, IL1 β , IL α

٢- التهابية وتشمل ILI, IL8, IL6

٣- ضد التهابية وتشمل IL4, IL10, IL13, TGF β , 6WF α

بـ. اعتماداً على دورها في الاستجابة المناعية تصنف إلى:-

١- منظمة للمناعة الطبيعية وتشمل:

IL1, IL6, TNF, IL15, IL12, IL10, chemokine, INF α

٢- منظمة للمناعة المكتسبة وتشمل: INF α , TGF β , IL4, IL2

٣- منظمة لتخليق الخلايا الدموية

العوامل المؤثرة على نشاط الساينتوكاينات

يمكن لكل من المجالات التالية أن تؤثر على المئات من الوظائف والعديد من الأعضاء في الجسم، كما تؤثر أيضاً على الجهاز المناعي إذ يمكنها أن تدمر الخلايا وتقضى على الساينتوكاينات. ومن أهم المؤثرات على الساينتوكاينات هي:

١- سوء التغذية :- عندما يفتقر الجسم للتغذية، فإن الجهاز المناعي قد لا يكون قوياً بما يكفي. وبما أن الجسم لا تستطيع أن ينتج العناصر الغذائية اللازمة للحصول على الصحة المثالية، فإن الأغذية ذات الجودة العالية تلعب دوراً أساسياً في إبقاء الخلايا صحية والجهاز المناعي قوياً.

- ٢- السموم :- إذا استهلك الجسم كمية زائدة من الطعام غير الصحي كالسكر المكرر، المشروبات الكحولية، الإضافات الكيميائية، المواد الحافظة والمواد المثيرة للحساسية لفترة طويلة فإن هذه العادة في الواقع سوف تجهد الجهاز المناعي وتقضى على الساينتكاينات، مما يؤثر سلبياً على الاستجابة المناعية.
- ٣- الجزيئات الحرة :- وهي تقضى على الساينتكاينات وتعزز تحول الخلايا والطفرات الجينية.
- ٤- قلة النوم :- أيضاً تقضى على الساينتكاينات.

المحاضرة العاشرة**نظام المتمم Complement system**

ت تكون منظومة المتمم من زمرة من بروتينات المصل، ويرمز له بالرمز (C) مع رمز او رقم اسفل الحرف C ويترافق عدد مكونات هذه الزمرة بين ١٢-٥ مكون من البروتينات السكرية والتي تعمل بالتعاقب بعد تنشيطها من قبل الاجسام المضادة حيث تعمل بالتسلسل الآتي:

C_1-C_9 ($C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9$)

ويختلف المتمم عن المستضد في الصفات الكيموحبوبة والمناعية. يتم تنشيط منظومة المتمم بشكل متسلسل وتكامل شكليا الى وحدات وظيفية تساعد في البلعمة وتحرير الببتيدات النشطة في الالتهاب. ويتم تنشيط المتمم بثلاث مراحل هي التحفيز والتضخيم والتحلل الخلوي وللمتمم مسارين هي المسار التقليدي والبديل اذ يرتبط المسار البديل بالمناعة الطبيعية بينما يرتبط المسار التقليدي بالمناعة المكتسبة.

يتركب المتمم من متعدد ببتيد يتراوح عددها بين ٣-١ وحدات وذات أوزان جزيئية بين ٤٠٠-٤٠ الف دالتون. وتنتج مكونات المتمم خلال عمر الانسان في خلايا الامعاء وخلايا الكبد وخلايا الطحال.

هناك العديد من العوامل التي تؤدي الى تنشيط المتمم ومنها التحسس والالتهاب inflammation او المعدات المهاجمة للأغشية. كما يقوم المتمم بتحرير مواد كيميائية تجذب الخلايا البلعمية الى موقع الاصابة وبذلك فإنه يتم بعض الاستجابات المناعية وهذا يفسر كلمة المتمم.

ومن اهم وظائف المتمم:

- ١- المساهمة في تدمير كريات الدم الحمراء والبيضاء والصفائح الدموية المسنة وهي ما يسمى بـ (الحل الخلوي المناعي).
- ٢- التسريع في عملية البلعمة حيث يساعد الجزء C_{3B} على التصاق الخلايا البلعمية بالخلايا الاخرى وهذه العملية تسمى بالأسبنة Opsonization .

٣- يساهم المتمم في زيادة نفاذية الاوعية الدموية وفي تحريك الكريات البيضاء الى موقع الالتهاب وذلك بسبب افراز الهستامين من الخلايا الحاوية على المتمم وهذا يزيد من نفاذية الاوعية الدموية وبالتالي تتجه خلايا الدم البيضاء الى موقع الالتهاب.

٤- تنظيم الاستجابة المناعية.

٥- تنظيم النشاط الحيوي للخلايا الحية.

٦- المتمم والامراض المناعية: وجد بأن المتمم يشارك في زيادة المناعة لبعض الحالات المرضية وهناك عدة دلائل تشير الى ذلك ومنها:

أ- ان انخفاض نسبة المتمم يؤدي الى زيادة المرض.

ب- تترسب مكونات المتمم في موضع الاصابة النسيجي.

صفات المتمم

تتصف مجموعة المتمم بصفات عدّة اهمها:

١- تتكون من ١-٣ سلاسل متعددة الببتيد.

٢- تنسخ بدرجة حرارة 56°C لمدة نصف ساعة.

٣- محللة للخلايا.

٤- تبدأ دورتها حياتها بالتحفيز والتضخيم ثم مهاجمة الاغشية (التحلل الخلوي).

٥- لها وظائف مناعية تنظيمية وفسلنجية متعددة.

٦- لها مسارين تقليدي وبديل.

٧- ينظم عمل هذه المنظومة من خلال محفزات ومثبطات مناعية وغير مناعية.

آلية عمل المتمم

يُعمل المتمم بطريقتين هما:

١- الطريقة التقليدية **classical method** اذ تشتهر الاجسام المضادة في تنشيط المتمم فترتبط جزيئات الكلوبولونات المناعية IgM و IgG على سطح مولدات الضد وتتعرف بروتينات المتمم على مسببات المرض وتعمل على ربط الاجسام المضادة بسطح مسببات المرض.

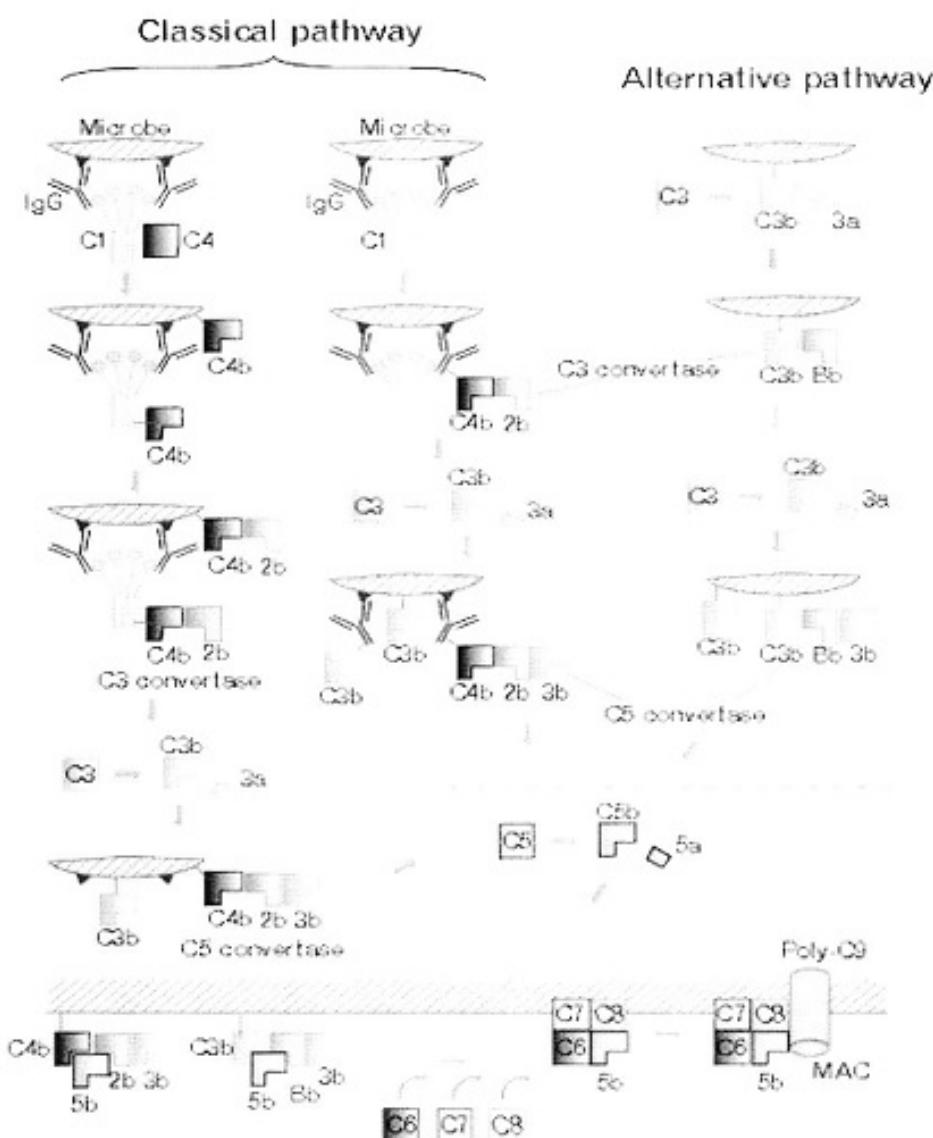
يعتبر النظام المتمم في هذه الطريقة محدد وكذلك الأجسام المضادة يكون لها وظيفة خاصة ، وبذلك تكون سلسلة من الروابط البروتينية في تجمع مناعي بروتيني C1 والذي يتكون من وحدات بروتينية (C1q, C1r and C1s) و(C2:C2a,C2b) و(C3 convertase C4:C4a,C4b) لتكوين أنزيم

٢- الطريقة البديلة Alternative method

اذا لا تشارك الأجسام المضادة في تنشيطها وتعتمد على وجود المدمر properdin في التنشيط المناعي وهو احد العوامل الموجودة في مصل الدم والذي يعمل مع المتمم على تنشيط المقاومة الطبيعية للجسم ويطلق على مكوناته بالعامل P,D,B حيث تنشط المتمم C_3 ولا يتطلب ذلك وجود الجسم المضاد او عوامل المكملات C_1, C_2, C_3 ولكنها تحتاج الى أيون المغنيسيوم.

الفرق بين المسار التقليدي والمسار البديل

الطريقة البديلة	الطريقة التقليدية	ت
مناعة طبيعية غير متخصصة	مناعة متخصصة مكتسبة	٢
تحفز بواسطة الجدار الخلوي البكتيري، محفظة البكتيريا، حامض teichoic acid الموجود في جدار البكتيريا الموجبة لصبغة كرام، جدران خلايا الفطريات، الكلوبيلينات الحاوية على كميات عالية من الكربوهيدرات.	تحفز بواسطة الأجسام المضادة والتي ترتبط عادة بالمستضد	٢
لا تحتاج الى مكونات المتمم C_1, C_2, C_3	تحتاج الى مشاركة العوامل المتممة التسعة الرئيسية C_1-C_9 .	٣
تمر بنفس الاطوار	تمر بثلاث مراحل هي: ١ - طور التنشيط ٢ - طور التضخيم amplification ٣ - طور مهاجمة الغشاء	٤



مخطط يوضح المسارات المقترنة لعمل المتمم

العوز في نظام المتمم

يمكن تقسيم حالات النقص في مكونات المتمم إلى قسمين خلقي ومكتسب.

النقص الخلقي : لقد تم الكشف عن عوز مكونات المتمم بسبب العوامل الوراثية في العديد من الحالات المرضية، وقد وجد بأن هذا العوز قد يحدث في أي من مكونات المتمم.

النقص المكتسب : النقص المكتسب عادة يكون مصاحباً للمعقدات المناعية الدائرة في الدم، كما هو الحال في مرض الذوبان الاحمراري.