علم المناعة

Immunity science

المحاضرة الرابعة عشر

التحمل المناعي

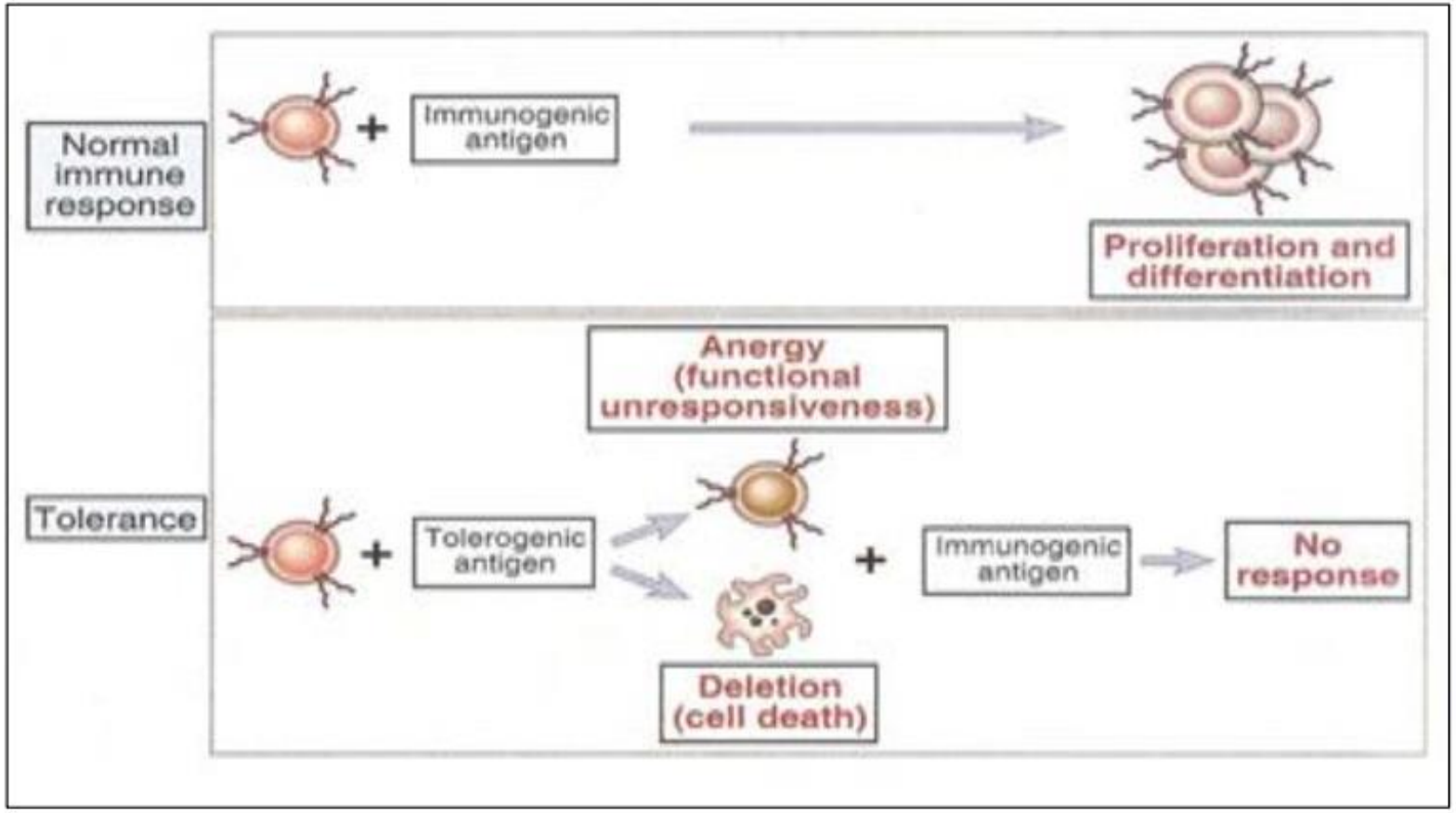
Immune tolerance

التحمل المناعي والمناعة الذاتية

Immune Tolerance and Autoimmunity

التحمل المناعي Immune Tolerance

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



التحمل المناعي

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

1- ازالة Deletion (بواسطة الموت المبرمج للخلايا).

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

3- ايقاف تنشـيط الخلايا اللمفاوية والوظائف المؤثرة بواسـطة الخلايا التائية المنظمة Regulatory T lymphocytes.

التحمل المناعي الذاتي Tolerance to self-antigens

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

التحمل المركزي Central Tolerance

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

التحمل الطرفي Terminal tolerance

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

التحمل المناعي غير الذاتي Induction of tolerance to non-self

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

التحمل المناعي للخلايا والانسجة Tolerance to tissues and cells

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

التحمل المناعي للمستضدات الذائبة Tolerance to soluble antigens

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

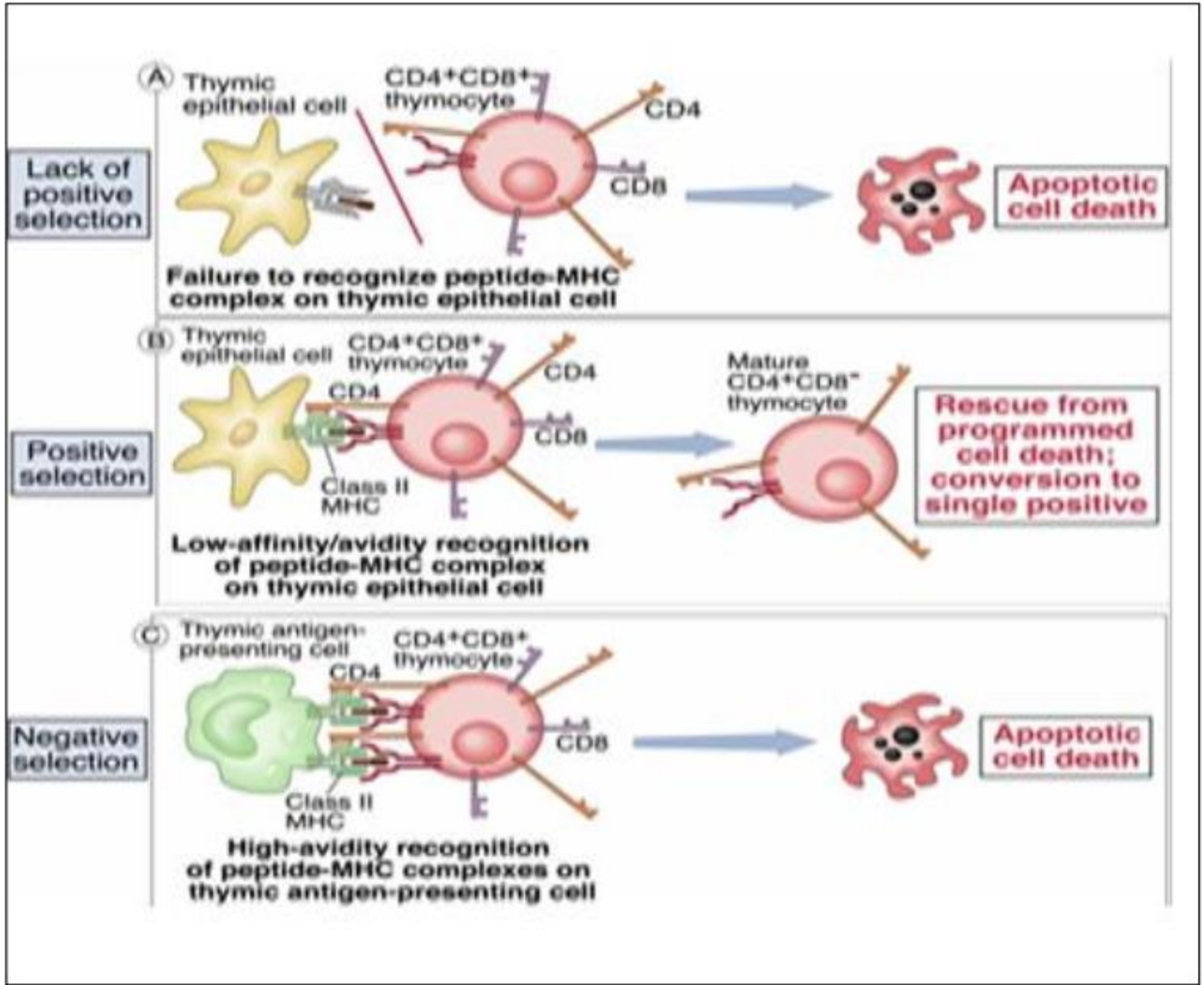
جدول يقارن بين العوامل المفضلة للتحمل المناعي و العوامل المفضلة للاستجابة المناعية.

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

Mechanisms of tolerance induction اليات التحمل المناعي

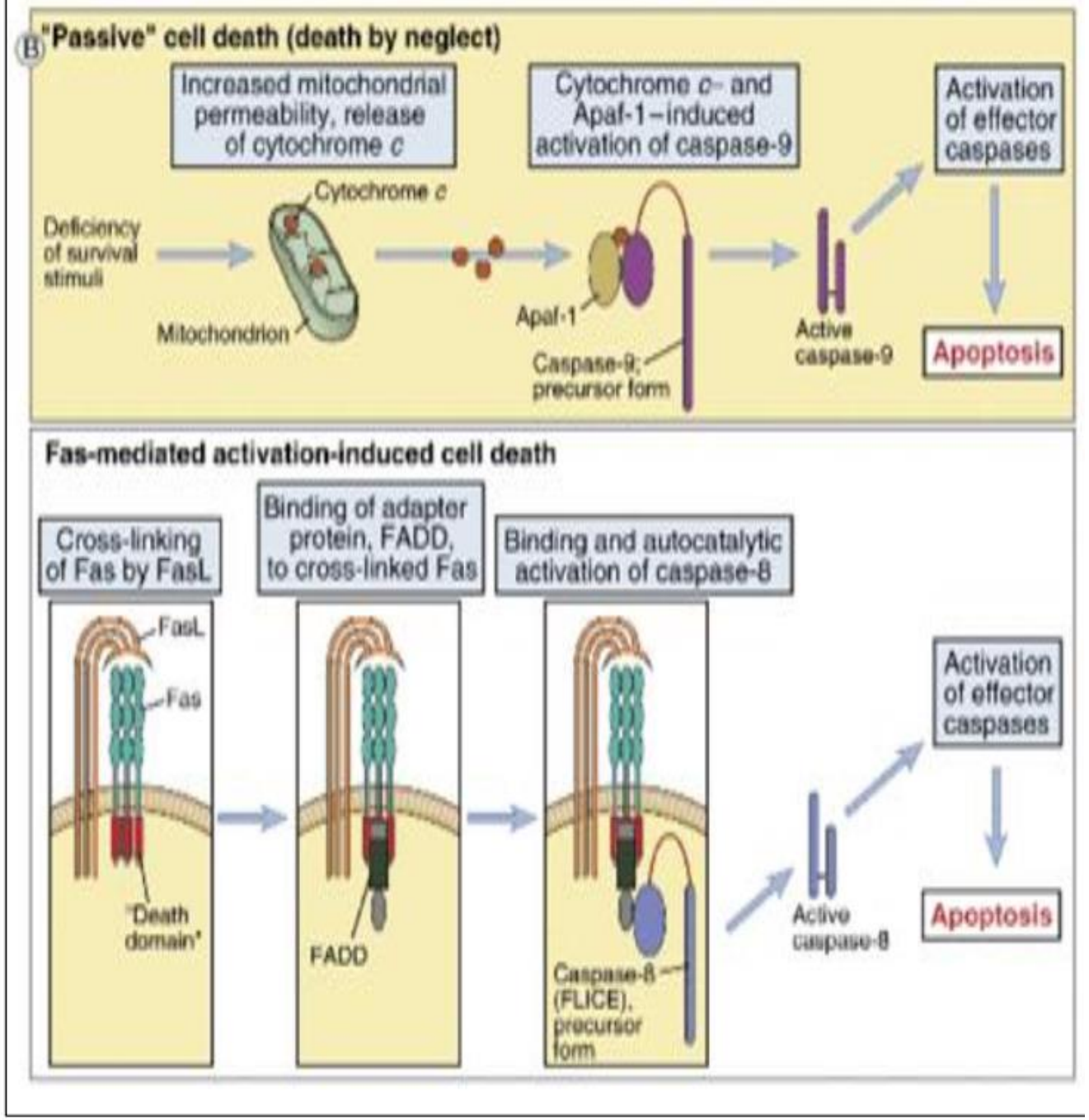
1- ازالة النسيلة Clonal-deletion

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


A
Thymic epithelial cell
CD4+CD8+ thymocyte
CD4
CD8
Lack of positive selection
Apoptotic cell death
Failure to recognize peptide-MHC complex on thymic epithelial cell
B
Thymic epithelial cell
CD4+CD8+ thymocyte
CD4
CD4
CD8
Class II MHC
Positive selection
Mature CD4+CD8- thymocyte
Rescue from programmed cell death; conversion to single positive
Low-affinity/avidity recognition of peptide-MHC complex on thymic epithelial cell
C
Thymic antigen-presenting cell
CD4+CD8+ thymocyte
CD4
CD8
Class II MHC
Negative selection
Apoptotic cell death
High-avidity recognition of peptide-MHC complexes on thymic antigen-presenting cell

تنشيط انتاج الموت الخلوي Activation-induced-cell-death

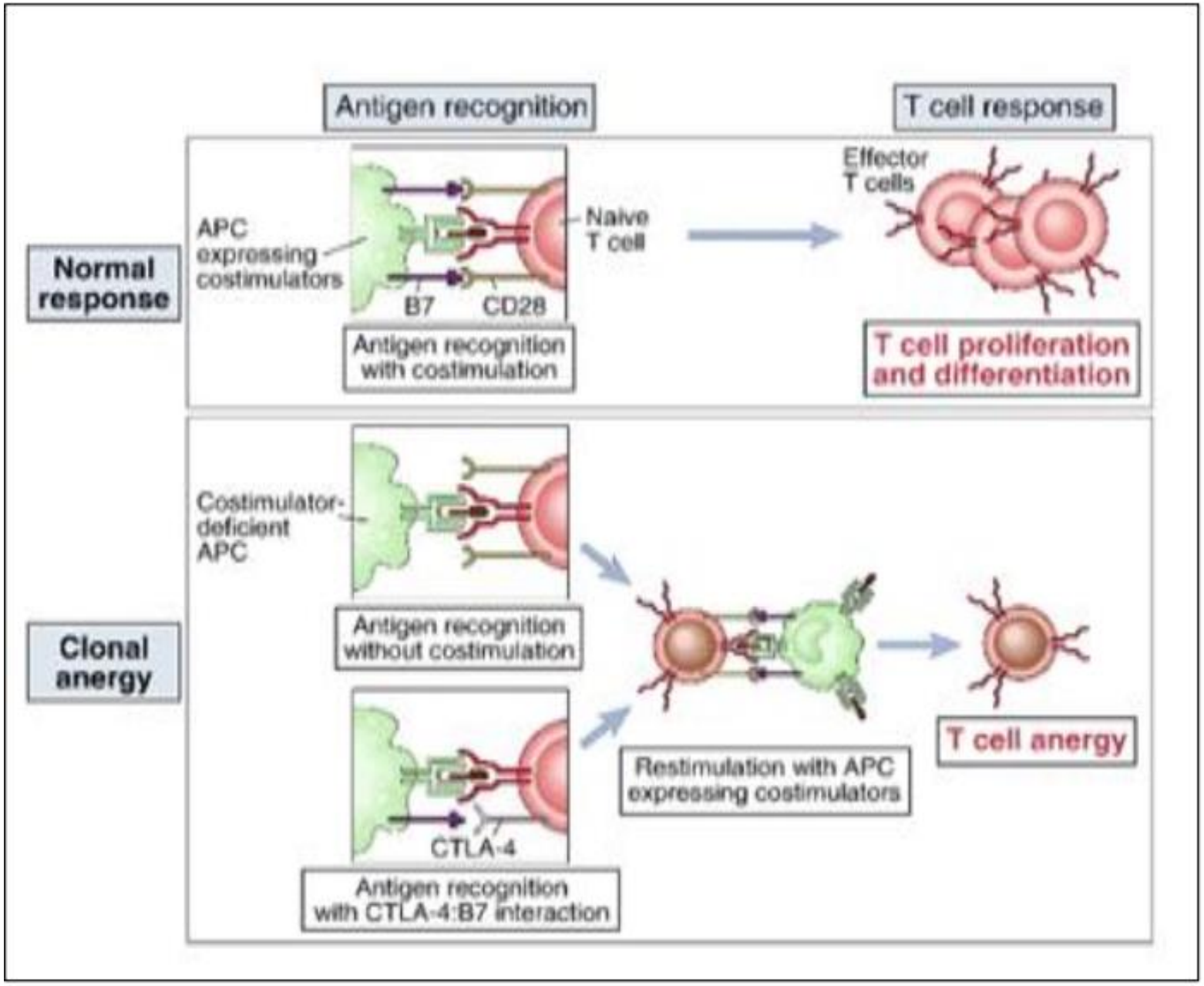
ان زيادة تنشـــط الخلايا التائية لا يؤدي فقط الى اطلاق الحركيات الخلوية Cytokines او القيام بوظائفها ولكن هذه الخلايا تموت ايضـــا بعملية الموت المبرمج. في عملية الموت المبرمج يرتبط مستقبل الموت (Fas) مع رابطه (FasL) الذي يلعب دور مهم جدا في هذه العملية. ان الخلايا التائية الطبيعية تعبر (Fas) ولا تعبر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



تنشيط انتاج الموت الخلوي

2- التعطيل الوظيفي Clonal-anergy

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



التعطيل الوظيفي

3- تجاهل النسيلة Clonal-ignorance

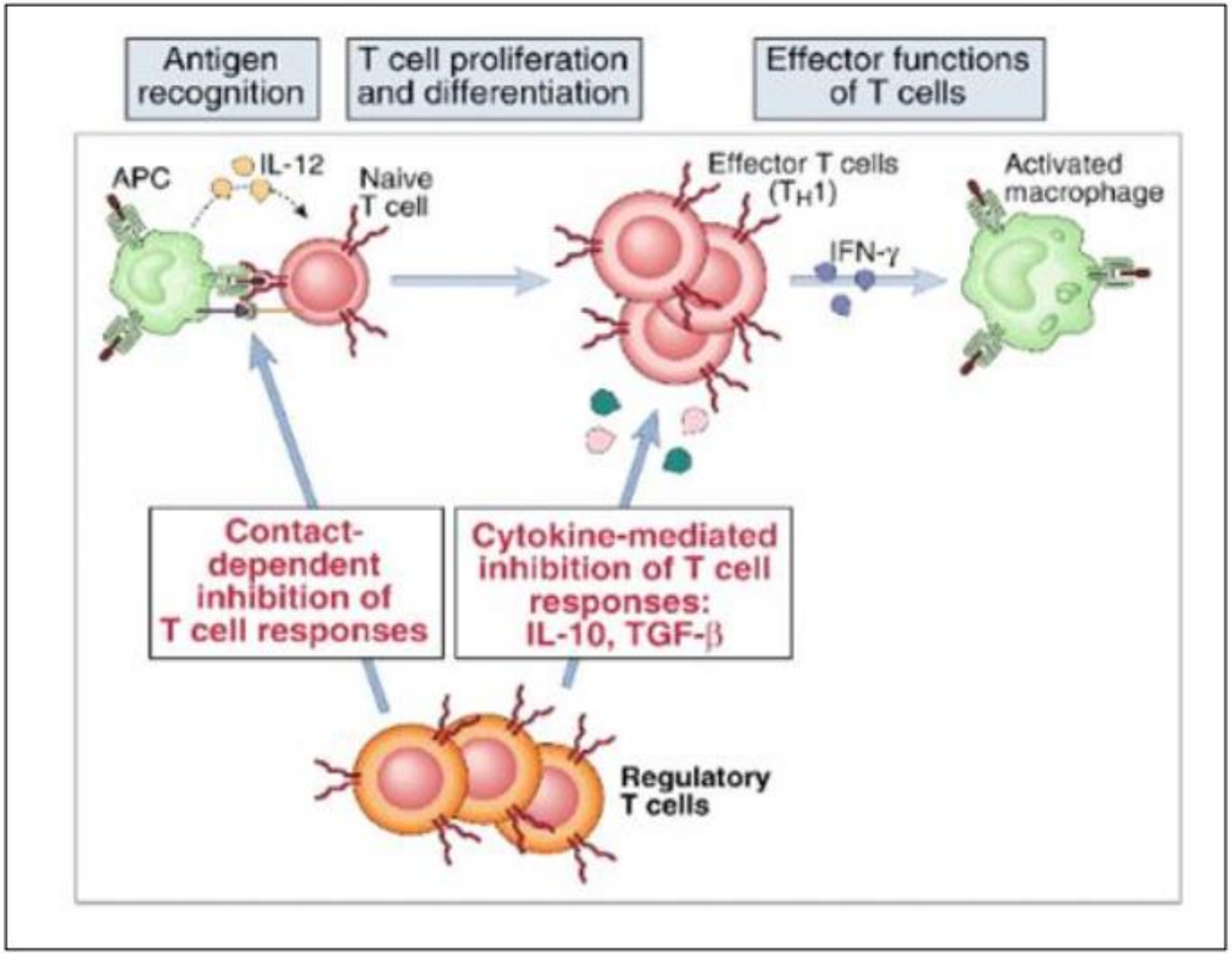
يشـــير مصـــطلح تجاهل النســـيلة الى الخلايا اللمفاوية ذاتية التفعيل التي لا تســـتجيب مناعيا لمستضـداتها اما لان المستضـد موجود بتراكيز قليلة جدا، او لوجودها حاجز فيزيائي بينها وبين المســـتضـــد (مثل الحاجز الدماغي الدموي الذي يحول دون دخول الخلايا اللمفاوية ذاتية التفعيل الى المستضدات الذاتية في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

4- الاضداد ضد الاضداد الذاتية Anti-idiotype-antibody

وهي مجموعة من الاضـداد التي تكون متخصـصـة ضـد الانماط الذاتية Idiotype antibody . تنتج هذه الاضـــداد خلال عملية التحمل المناعي Immune tolerance ويمكن ملاحظة هذا النوع من الاضـــداد في الحيوانـات التي تكون متحملـة منـاعيـا. تعمل هذه الاضـــداد على منع مستقبلات الخلايا التائية (TCR) من التفاعل مع المستضد.

5- الخلايا التائية المنظمة Regulatory T cells

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



الخلايا التائية المنظمة.

المناعة الذاتية Autoimmunity

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

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

2- اســتجابة خلوية Cellular response يتوســطها الخلايا اللمفاوية التائية:- اذ تتحســس هذه الخلايا السـامة وتتفاعل مع بروتنيات خلايا الانسـجة مؤدية في النهاية الى تنخرها او تحللها، وما ينتج عن ذلك من اذية للانسجة.

الصفات العامة للمناعة الذاتية General characters of autoimmunity

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

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

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

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

اسباب امراض المناعة الذاتية Causes of autoimmune diseases

هناك العديد من الاسباب المقترحة لنشؤ امراض المناعة الذاتية:-

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

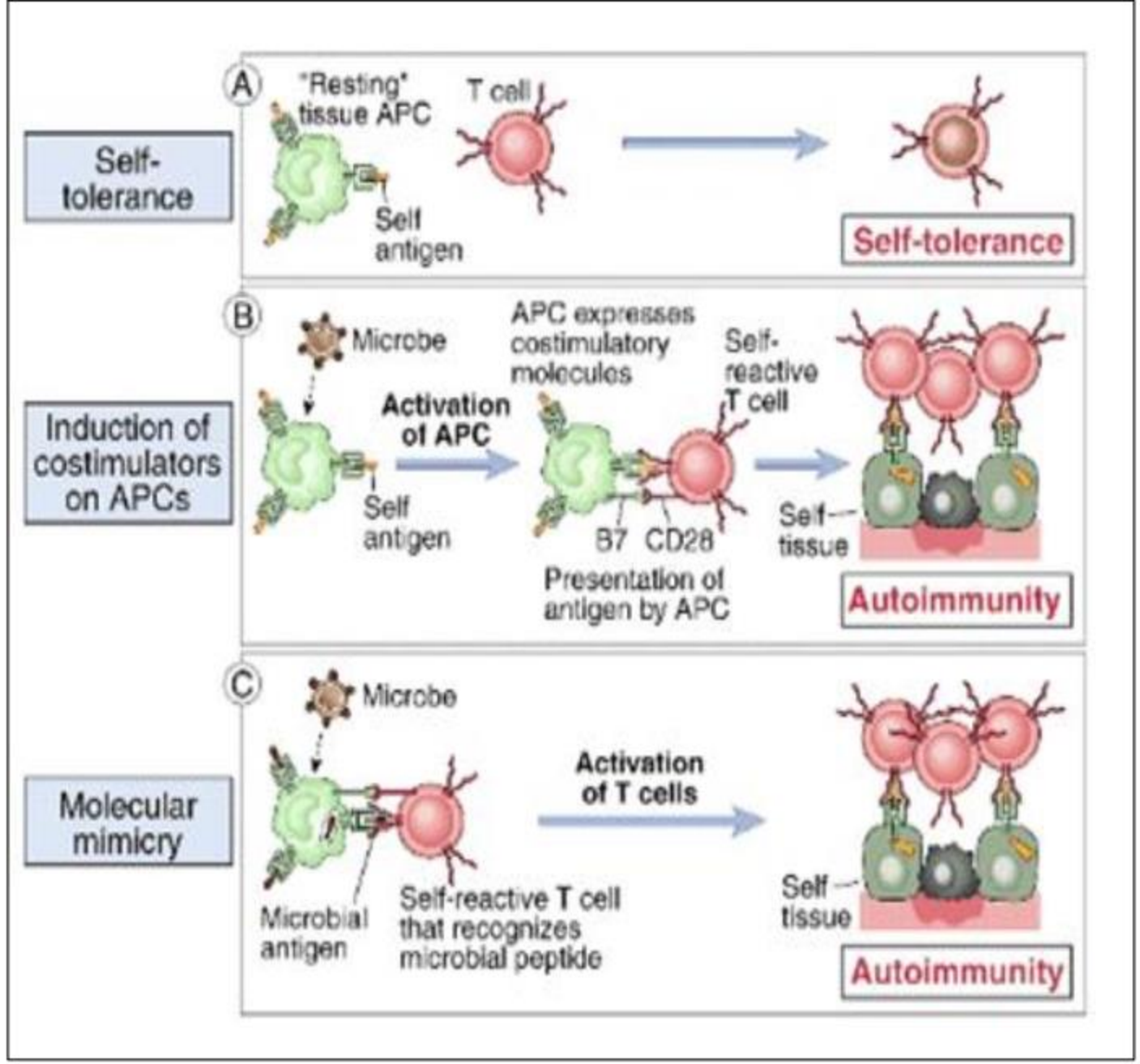
2-اسباب وراثية (مستضدات كريات الدم البيض البشرية HLA).

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

اليات امراض المناعة الذاتية Mechanisms of autoimmune diseases

1- التشابه الجزيئي Molecular mimicry

تعمل الاضداد المتخصصة لمستضد مايكروبي على مهاجمة المستضدات الذاتية وذلك بسبب التشابه الجزيئي بين تلك المستضدات شكل



التنكير الجزيئي.

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

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

3- تحوير بروتينات الجسم الطبيعية Modification of nature body proteins

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

4- فقدان عملية التثبيط المناعي Loss of immunosuppression

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

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

6- اسباب هرمونية Hormonal causes

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

7- التداخلية Cross-reactivity

ان فقدان التحمل الذاتي ربما يظهر عندما تقوم انسجة المضيف بعرض المحدد المستضدي الذي يتداخل مع المحدد المستضدي الموجود على سطح المستضد المايكروبي. مثال/ تداخلية المحددات المستضدية لبكتريا *Klebsiella sp.* مع المحددات المستضدية لبكتريا *Bacillus sp.*، اذ يعتقد ان (HLA-B27) يترافق مع المرض المناعي الذاتي المعروف بالتهاب الفقار الرثياني (Ankylosing spondylitis). 90% من الاشخاص المصابين بالتهاب الفقار الرثياني يحملون (HLA-B27)، وايضا 7% من الاشخاص يحملون (HLA-B27) ولكنهم غير مصابين.

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

هناك العديد من الفايروسـات والبكتريا تؤدي الى تنشـيط خلايا بائية متعددة النسـل Polyclonal B-Cell غير متخصصـة. البكتريا السـالبة لصـبغة جرام و الفايروس المضـخم للخلايا (CMV) تعرف بـالمنشـــطـات متعددة النســـلPolyclonal activators ، اذ تعمل هذه المنشـــطات على توالد العديد Proliferation من نسل الخلايا البائية التي تحمل الضـد (IgM) على سـطحها بغياب الخلايا التائية المسـاعدة. اذا تفاعلات الخلايا البائية الى المستضـدات الذاتية المنشـطة بواسـطة هذه الالية فان ذلك سوف يؤدي الى حدوث امراض المناعة الذاتية.

9- التغيير في عملية عرض المستضد Altered antigen presentation

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

10-فقدان محفز الموت المبرمج Loss of apoptotic stimuli

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

11- المستضدات الخارقة Superantigens

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

امراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases

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

انواع امراض المناعة الذاتية Types of autoimmune diseases

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

1- امراض المناعة الذاتية العضوية Organic autoimmune diseases

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

ا- فقر الدم الوبيل Pernicious anemia.

ب- التصلب المتعدد Multisclerosis.

ج- داء اديسون Addison disease.

2- امراض المناعة الذاتية الجهازية Systemic autoimmune diseases

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

ا- اللتهاب المفاصل الرثوي Rheumatoid arthritis.

ب- داء الذئب الاحمراري Systemic lupus erythematous.

ج- اللتهاب الجلد والعضلات.

المناعة الذاتية والوراثة Genetics and autoimmunity

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

1-جينات ذات علاقة بالكلوبيولينات المناعية Immunoglobulins.

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

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

اعداد

الأستاذ المساعد

الدكتور

عدي صباح عسكر

لمصادر :

١- تبسيط علم المناعة ،عبد الله عبد الله طاهر . ٢،جامعة حضرموت

٢-

[1] Doan, Thao (2007). Lippincott's Illustrated Reviews: Immunology. 1st edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins.

٣-

[1] Doan, Thao (2007). Lippincott's Illustrated Reviews: Immunology. 1st edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins.

[2] Levinson, Warren (2010). Review of Medical Microbiology and Immunology. 11th edition. USA: McGraw-Hill.

[4] Wood, Peter (2006). Understanding Immunology. 2nd Edition. UK: Pearson ucation Limited.