



السنة الخامسة
دمويات ومناعيات

د. جمانة الصالح

نظري مناعة

2+1

المظاهر السريرية للمناعة

يُعمل عادة نظام المناعة بشكل سلس لحمايتنا من العدد الكبير من المرضان الذي يحيط بنا. نلاحظ أن هذه العوامل الممرضة عندما تواجه هجومهم تكون أصبحنا مرضى سريرياً من العدوى. ولكن مرات أكثر تكراراً، يتعرف نظامنا المناعي ويواجهه ويقضي على خطر العدوى بدون ملاحظتنا لذلك.

يجب أن يتعامل نظام المناعة مع تكتيكات المراوغة التي يلجأ إليها أحياناً المرضان. على أي حال، ما أن يتم القبض عليهم حتى يقوم نظام المناعة باختيار واحدة من أنواع العقاب المحتملة المتنوعة. ممكّن أن يحدث الموت عبر تدمير الحواضن التي تتکاثر فيها هذه الميكروبات. ممكّن أن يحدث عبر الغرز أو عبر الآلاف من التقطيعات الصغيرة التي تحطم قدرة الميكروبات على الحفاظ على خلاياها سليمة. بعض الأحيان تسمى الميكروبات وبعض الأحيان تجبر على الانتحار. غالباً، ينتهي الأمر بهم كوجبة للخلايا البالعنة.

لا يوجد أي نظام يُعمل بشكل كامل كل الوقت، لا الذاتي الحركة ولا الكومبيوترات ولا حتى نظام المناعة. بعض الأحيان تُفقد أجزاء أو تصبح معطوبة، وتصبح حالة مكسوفة لازدياد خطر الإصابة بالأمراض المعدية. وفي أوقات أخرى، يخطئ نظام المناعة بالتعرف على هدفه وعوضاً عن اختيار الميكروب المطلوب من بين المجموعة، يقوم بالتعرف بشكل خاطئ على جاره البريء ويفرض عقاب جسدي على جسمه نفسه.

في بعض الأحيان يتتبّع نظام المناعة بأن الضرر الثانوي هو أمر لا يمكن استبعاده في حالة الحرب. في حالات المطاردة الشديدة للميكروبات الهدف ممكّن أن يقوم نظام المناعة بإلحاق الضرر بالخلايا المجاورة البريئة على الطريق. ممكّن أن تنتهي المطاردة بنتيجة أن تكون الميكروبات قد تم قتلهم ولكن يكون تكلفة هذا الشيء موته واسع أو ضرر للخلايا الطبيعية والأنسجة.

عندما يُعمل نظام المناعة بشكل ضعيف جداً أو شديد جداً، يكون التدخل الدوائي ضروري. الأجزاء المتضررة ممكّن أن تبدل. ممكّن أن تعطى المقويات للإنعاش أجزاء من جهاز المناعة. ومن خلال اللقاحات، التي ممكّن أن توضع على الحالة المستعدة ومتوازنة لتعمل بسرعة عالية وقوّة كافية عندما يحتاجها الجسم مرة ثانية. على نحو آخر، يحتاج نظام المناعة المحفز إلى تهدئته باستعمال جرعة مهدئة. وفي بعض الحالات فإن بعض العناصر الشاذة ممكّن أن تُعرّف أو تُعدل أو تُنزع.

مكونات الجهاز المناعي

تشكل جميع خلايا الجهاز المناعي bone marrow Immune system في نقي العظام حيث ينضج معظمها. تهاجر بعدها لترhos النسج، جائلة في الدم أو تكون ضمن أنظمة متخصصة من الأوعية تدعى الجهاز اللمفي.

تشق خلايا الدم البيضاء في جسم الإنسان من **الخلايا الجذعية في نقي العظام** تشتق جميع عناصر الدم الخلوية، بما فيها خلايا الدم الحمراء red blood cell التي تنقل الأكسجين، الصفائح platelet التي تحفز تجلط الدم في الأنسجة المتأدية، وخلايا الدم البيضاء white blood cell للجهاز المناعي وبشكل قصائي من نفس الخلايا السلفية progenitor، وهي **الخلايا الجذعية المتعلقة بتكون الدم hematopoietic stem cell** في نقي العظام. تعرف هذه الخلايا الجذعية غالباً والتي تتطور إلى مختلف نماذج خلايا الدم، بما يسمى **الخلايا الجذعية المتعلقة بتكون الدم والمتحدة القدرات pluripotent**. تتطور بشكل أولى إلى خلايا جذعية ذات مقدرة أكثر محدودية، والتي هي **الخلايا الجذعية التوافسية لخلايا الدم الحمراء**، الصفائحات كذلك الفئتان الأساسيةان من خلايا الدم البيضاء. يلخص الشكل (1)، مختلف أنماط خلايا الدم وعلاقتها السلالية lineage. سوف أهتم هنا بكل الخلايا المشتقة من **السلف المفاني الأصلي المشترك** كذلك **السلف النخاعي**، بمعرض عن النوع megakaryocyte وخلايا الدم الحمراء.

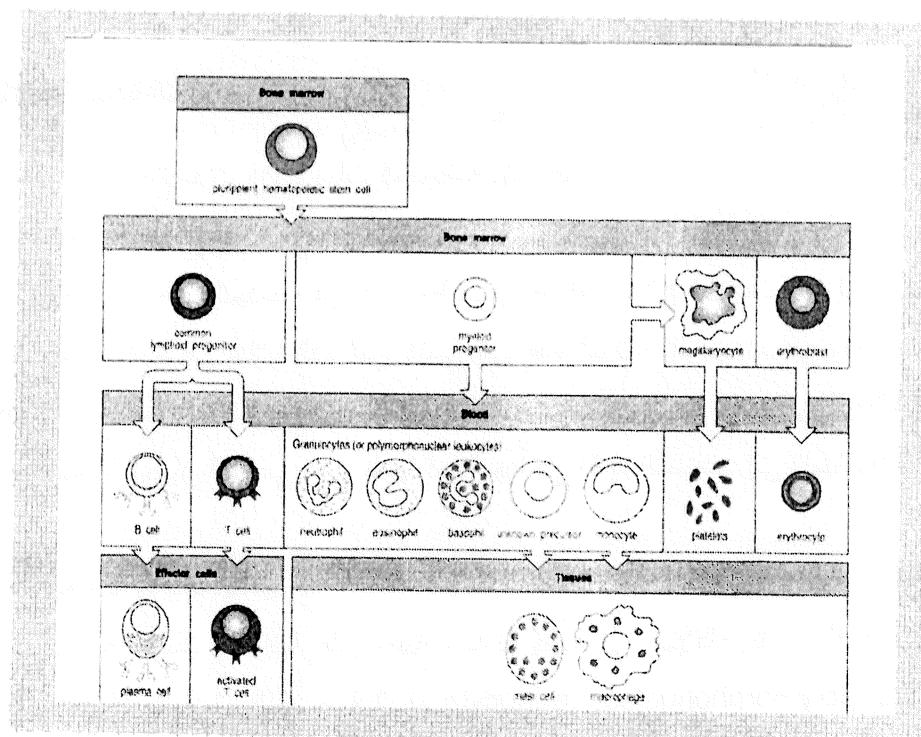
تمايز بعض هذه الخلايا لتصبح خلايا T-cell تهاجر إلى السعتر أو التيموس Thymus حيث تتضمن قبل استقرارها في الأنسجة المفانية المحيطية peripheral lymphoid tissue. يتم نضج الخلايا B-cell في نقي العظام فور تحررها. تحت كلا الخلايا T-cell و B-cell مناطق نوعية في الأنسجة المفانية المحيطية.

السلف النخاعي أو النقيلي myeloid progenitor

هو عبارة عن طبعة المحببات، البلاعم والخلايا البدنية mast cell للجهاز المناعي. البلاعم هي واحدة من نموذجين للخلايا البلعمية في الجهاز المناعي وتتوزع بشكل واسع في أنسجة الجسم، حيث تلعب دوراً حدياً critical في المناعة الخلقية. إن هذه البلاعم هي الشكل الناضج للوحيدات، والتي تدور في الدم وتتمايز بشكل مستمر إلى البلاعم من خلال الهجرة عبر الأنسجة شكل (1).

السلف اللمفاني Lymphoidprogenitor

إن السلف اللمفاني الأصلي الشائع هو المسؤول عن تكون المفاويات. هنالك نوعان رئيسيان من المفاويات: المفاويات B أو ما يسمى الخلايا B cell، والتي عندما يتم تفعيلها تتمايز إلى الخلايا البلاسمية plasma cell والتي تفرز الأضداد وتضطلع بالمناعة الخلطية والمشتقة من جراب Bursa Fabricus (نمو خارجي للمذرق cloaca في الطيور)؛ والمفاويات T أو الخلايا T cell، والتي يوجد منها صنفان أساسيان. يتم تمايز الصنف الأول لدى التفعيل إلى الخلايا T السامة للخلايا cytotoxic T cell، والتي تقتل الخلايا المخ受ة بالفيروسات، بينما يتم تمايز الصنف الثاني من الخلايا T إلى خلايا Th المساعدة التي تفعل خلايا أخرى مثل خلايا B والبلاعم.



الشكل (2): عناصر الدم الخلوية كلها، متضمنة لمفاويات جهاز المناعة المكتسبة المتطرفة عن الخلايا الجذعية المكونة أو المتعلقة بتكون الدم في نقي العظام.

تنقسم هذه الخلايا المتعددة القدرات لتنتج نمطين أكثر تخصصاً من الخلايا الجذعية، الخلايا الجذعية المفانية (سلاف لمفانية) lymphoid، والتي تتطور إلى المفاويات T و B، والخلايا الجذعية النخاعية أو النقية (السلاف النقية) myeloid، والتي تتطور إلى كريات بيضاء، كريات حمراء (خلايا الدم الحمراء التي تحمل الأكسجين)، والنواة التي تنتج الصفائح، والتي

تلعب دوراً مهماً في تجلط الدم. على الرغم من أنه قد مثلت خلية سلفية واحدة من أجل المفاويات T و B، هناك حالة بديلة لم يتم عرضها هي كلا سلالتي خلايا T و B التي تتطور مباشرة من الخلايا الجذعية المتعددة القدرات. تتمايز المفاويات T و B بواسطة مقراناتها تممايز - الخلايا T في التيموس والخلايا B بواسطة مقراناتها في نقي العظام وكذلك عن طريق مستقبلات مستضداتها. تتمايز المفاويات B بتفعيل الخلايا البلاسمية المفرزة للأضداد وتتميز المفاويات T إلى خلايا يمكنها قتل الخلايا المخموجة أو تنشط خلايا أخرى للجهاز المناعي. الوحيدات، الأساسيات، الحمضيات كذلك العدلات هي الكريات البيضاء المشتقة من الخلايا الجذعية النقية، والتي تعرف جميعها بما يسمى إما المحببات، بسبب الحبيبات الهيولية والذي يعطيها تلونها الوصفي تلونها الوصفي مظهراً وصفياً في لطاخات الدم، أو الكريات البيضاء مفصصة النواة polymorphonuclear، بسبب شكل نواها غير المنتظم.

* البلاعم وحيدة النواة Macrophage

تعديل البلاعم المستضدات والمicrobacteria الممرضة وتدركهم

تنتمي المجموعة الأهم من الخلايا البلعمية طبولة الحياة إلى سلالة البلاعم وحيدة النواة. تستنق هذه الخلايا من الخلايا الجذعية في نقي العظام، ووظيفتها ابتلاع الجزيئات والعوامل الممرضة، تعدها وتحطمها. تدعى خلايا الدم التي تنتمي إلى هذه السلالة بالوحيدات. في وقت ما تهاجر الوحيدات من الدم إلى النسج تتمايز وتتطور إلى البلاعم إلى البلاعم في النسج وهذه هي الخلايا البلعمية للنسج الرئيسية للجهاز المناعي وهي خلايا فعالة جداً في تقديم المستضد إلى المفاويات T.

* المحببات granulocyte

لقد سميت بهذا الإسم لإحتوائها على حبيبات ملونة كثيفة في هيولاها؛ وتدعى كذلك في بعض الأحيان الكريات البيضاء المفصصة النواة leukocyte polymorphonuclear بسبب شكل نواها الغريب. هناك ثلاثة نماذج للمحببات، والتي تكون بمجملها ذات عمر قصير ويتم إنتاجها بعدد كبير أثناء الإستجابة المناعية، وذلك عندما تغادر الدم وتهاجر إلى مكان الخمج أو الإلتهاب وهي عدة أنواع:

A- العدلات مفصصة النواة (PMN)

العدلات، مجموعة أخرى مهمة من البلاعم بل هي المكون الخلوي الأكثر أهمية والأكثر عدداً في الإستجابة المناعية الخلقية وهي تشكل القسم الأعظم من كريات الدم البيضاء وتتطور من

نفس الخلية السلفية كالوحيدات والبلامع. تبقى العدلات في مجرى الدم إلى أن يتم جلبها إلى مقر الخمج حيث تهاجر كالوحيدات إلى النسج خاصة في مكان حدوث الالتهاب، ولكن العدلات حياتها أقصر، حيث تتبلل المواد، تخربهم وبعدها تموت. يقود العوز الورائي في وظيفة العدلات إلى أخماق جرثومية متكررة، والتي تكون مميتة إذا لم تعالج.

بـ- الحمضات المفصصة Eiosinophil

الحمضات هي خلايا محمولة في الدم لها دوراً أساسياً في الإلتهاب وهي مجموعة متخصصة من الكريات البيضاء التي لها المقدرة على تخريب الطفيليات خارج الخلوية، مثل schistosomes. تخرب كل أنماط الخلايا هذه أهدافها المختلفة بتحرير محتوى الحبيبات داخل الخلوية قريباً منها. تعود جزيئات أخرى مفرزة بواسطة الخلايا السامة للخلايا ولكن غير مخزنة في الحبيبات إلى التأذى.

جـ- الأسسات والخلايا البدنية Basophil and Mast cells

تمتلك هذه الخلايا حبيبات تحتوي على وسائل مختلفة التي تنتج الالتهاب في النسج المحيطة. تتحرر هذه الوسائل عندما تحفز الخلايا. يمكنها أيضاً أن تصطنع وتفرز عدداً من الوسائل التي تضبط تطور التفاعل المناعي. تتوارد هذه الخلايا إلى القرب من الأوعية الدموية في كل الأنسجة، وتعمل بعض وسائلها على الخلايا في جدران الأوعية. تشابه الأسسات وظيفياً الخلايا البدنية، لكنها متحركة، فهي خلايا جائلة تتواجد في الدم وهي مشابهة للحمضات في بعض الحالات، مع المعطيات التي تشارك بها السلائف الشائعة، وتشابه الخلايا البدنية، التي تنشأ من سلالات متفرقة مفصولة، من الطائع في نقي العظام محمولة بالدم غير blood-borne غير المحددة بشكل جيد، ولكنها تكمل نضوجها في النسج أيضاً. بعد ذلك تستقر بشكل رئيسي قرب أوعية الدم الصغيرة وتطلق عندما يتم تفعيلها مواداً تؤثر على التفودية الوعائية vascular permeability. تعرف بالإضافة إلى ذلك من أجل دورها في إظهار الإستجابة الأرجية (فرط التحسس للمستضد)، ويعتقد بأنها تلعب دوراً في حماية السطوح المخاطية ضد العوامل المرضية pathogen.

* المفاويات Lymphocytes

تكون معظم المفاويات صغيرة، وهي خلايا غير واضحة الملامح تمتلك عضيات هيوالية والكثير من الكروماتين النووي العاطل أو غير الفعال، كما هو ظاهر في حالة التكافش شكل(3). بعد هذا المظهر نموذجياً للخلايا غير الفعالة وإنه من غير المدهش، أنه حديثاً ومنذ أوائل عام

1960 أمكن للكتب النصوصية بأن تصف هذه الخلايا، وهي الآن موضع التركيز المركزي في علوم المناعيات، لامتلاكها وظيفة غير معلومة. في الحقيقة لا تمتلك المفاويات أية فعالية وظيفية حتى تقابل المستضد، والذي هو ضروري لتحفيز تكاثرها وتمايز مغارفها الوظيفية الخاصة.

تحمل كلا المفاويات B و T على سطحها مستقبلات عالية التباين والتي تسمح لها بتمييز المستضدات. وبالإجمال، تتبادر هذه المستقبلات بشكل كبير في نوعيتها المستضدية، إلا أنه يتم تجهيز المفاويات الفرد بمستقبلات سوف تميز مستضداً واحداً فقط محدداً. على هذا، تميز كل لمفاوية مستضداً مختلفاً. وبالجمل، فإن المستقبلات كل المفاويات المختلفة قادرة على تمييز مجال واسع للتباين والإختلاف للمستضدات.

B-cell antigen receptor (BCR)

هو شكل رابط-غشائي membrane-bond للضد الذي سوف يقوم بالإفراز عندما يتم تفعيله. بشكل عام تعرف جزيئات الضد كصنف باسم الغلوبولينات المناعية immunoglobulin وتخصر عادة بأضداداً، والمستقبلات المستضدية للمفاويات B تعرف باسم الغلوبولينات المناعية السطحية. تشير المستقبلات المستضدية للخلايا T-cell antigen receptor (TCR) إلى غلوبولينات مناعية لكنها مختلفة distinct عنها بشكل كامل.

B cell

كل خلية B مبرمجة وراثياً لترمز مستقبل سطحي نوعي من أجل مستضد محدد. عندما تميز مستضدها النوعي، تتمايز الخلايا B بشكل متعدد إلى خلايا بلاسمية، التي تنتج كميات كبيرة من جزيئات المستقبل بشكل منحل بحيث يمكن إفرازها. تعرف هذه بالأضداد. جزيئات الأضداد عبارة عن بروتينات سكرية ضخمة توجد في الدم وسوائل النسج: بسبب أنها تطابق جزيئات المستقبل الأصلية، فإنها ترتبط إلى المستضد الذي فعل أولاً الخلايا B.

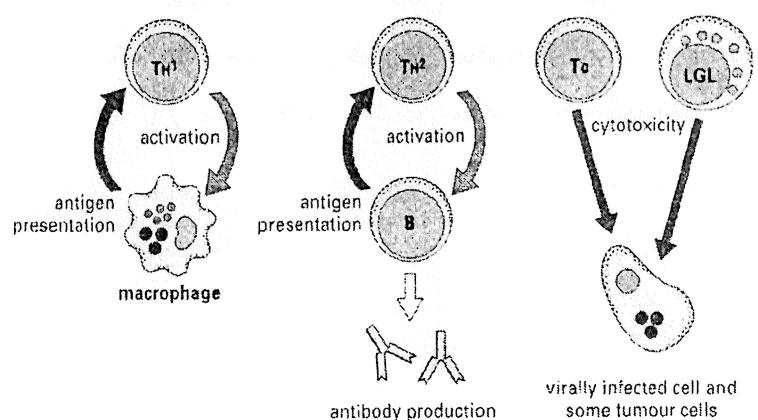
T cell

هناك أنماط متعددة من الخلايا T والتي تمتلك ضرورةً واسعة من الوظائف. تتأثر مجموعة منها مع البلاعم وحيدة النواة وتساعدتهم في تخريب المراض داخل الخلوي؛ إنها تدعى خلايا نمط type-1 T-helper (TH1). تتأثر مجموعة أخرى مع الخلايا B وتساعدتهم في الانقسام

والتمايز واصطدام الأضداد: هذه خلايا TH2. تكون المجموعة الثالثة من الخلايا T مسؤولة عن تخريب خلايا المضيف أو الثوي والتي أصبحت مخموجة بالفيروسات أو بممارسات داخل خلوية أخرى، يدعى هذا النوع من العمل بالسمية للخلايا ويشار إلى خلايا T هذه خلايا باس خلايا cell (Tc). في كل حالة، تعرف الخلايا T على المستضدات، ولكن عندما يتم تقديمها فقط على سطح خلية أخرى بما يسمى جزيئات معقدات التوافق النسيجي الرئيسية (MHC) major histocompatibility complex. إنها تستخدم مستقبلات نوعية لهذا الغرض، يشار إليها بتعبير (TCR) T-cell antigen receptor. يعود ذلك وظيفياً وبنرياً إلى الأضداد السطحية والتي تستخدمها الخلايا B كمستقبلات لمستضداتها. تتولد فعالية الخلايا T، إما بتحرير بروتينات منحلة، تدعى السيتوكينات، والتي توجه الإشارة إلى خلية أخرى، أو بواسطة تأثير خلية-خلية direct cell-cell interaction. تلخص الوظائف الأساسية للمفاويات في الشكل [4].

تحرر كل مجموعة من الخلايا مزيج من السيتوكينات، اعتماداً على نمط الخلية وأين تم تفعيلها. فعلى سبيل المثال، تحرر خلايا TH1 مجموعة واحدة من السيتوكينات والتي تعزز تأثيرها مع البلاعم وحيدة النواة، بينما تحرر خلايا TH2 مجموعات مختلفة والتي تسمح لهم بتفعيل خلية B. يمكن أن يتم إنتاج بعض السيتوكينات بواسطة الخلايا T-cell كلها، وبعضها بواسطة فقط مجموعات دوينية نوعية. إنه مهم وبنفس الدرجة التعبير عن مستقبلات السيتوكينات. يمكن فقط للخلايا التي تملك المستقبلات الملائمة أن تستجيب إلى سيتوكينات محددة. على سبيل المثال، تتوارد مستقبلات الانترفيرون، المذكورة أعلاه، على كل الخلايا المنوأة في الجسم، لكن تكون السيتوكينات الأخرى مقيدة أكثر في توزعها. بشكل عام، تكون مستقبلات السيتوكينات نوعية لكل سيتوكين شخصي يخصها، لكن هذا لا يكون دائماً كذلك. بشكل عام، تستجيب العديد من مستقبلات شخصي يخصها، لكن هذا لا يكون دائماً كذلك. بشكل عام، تستجيب العديد من مستقبلات chemokines إلى chemokines عديدة ومختلفة.

Functions of lymphocytes



الشكل () : تقدم البلاعم المستضدات إلى خلايا type-1 Thelper cell (TH1) والتي تحرر السيتوكينات التي تجعل البلاعم كي تخرب الميكروبات التي قامت بابتلاعها. تقدم الخلايا B المستضدات إلى الخلايا TH2، التي تحرر السيتوكينات التي تجعلهم، مؤدية إلى انقسامهم وتمايزهم. تممايز الخلايا cytotoxic Tcell (Tc) و large granular lymphocyte (LGL) و وتخرب الخلايا المخموحة فيروسياً.

إن الأعضاء المغافية هي عبارة عن نسج مميزة حيث تعمل المفاويات تأثيرات مع الخلايا غير المغافية والتي هي ضرورية من أجل كلا تطورها أو ابتداء الإستجابات المناعية (التلاؤمية). يمكن أن تقسم إلى أولية أو أعضاء المغافية المركزية، حيث يتم توليد المفاويات، وثانوية أو الأعضاء المغافية المحيطية، يتم بدأ الإستجابات المناعية التلاؤمية. إن الأعضاء المغافية المركزية هي نقى العظام والتيموس. تنشأ كلا المفاويات B و T في نقى العظام ولكن فقط المفاويات B تتضمن هناك: تهاجر المفاويات T إلى التيموس ليتم نضجها. لهذا تدعى المفاويات B بهذا الاسم لأنها مشتقان نقى العظام، والمفاويات T لأنها مشتقات أو نواتج التيموس. في الوقت الذي يتم إنتهاء نضجهم، يدخل كلا النوعين من المفاويات مجرى stream الدم، ومنه حيث تهاجر إلى الأعضاء المغافية المحيطية.

تجمع النسج المغافية المصاحبة للمعى (GALT), gut-associated lymphoid tissues والتي تتضمن اللوزتان tonsils، الغدانيات adenoids والزايدة appendix وكذلك تتضمن بنى متخصصة لطخات باير (الجرييات المغافية المكبدة) في المعى الدقيق Peyer's patches. المتضادات من السطوح الظهارية للسبيل الهضمي. في لطخات باير (الجرييات المغافية المكبدة) Peyer's patches، والتي هي أكثر هذه الأنسجة أهمية والأكثر عالية التنظيم، يتم جمع المستضدات بواسطة خلايا ظهارية متخصصة تدعى M cell وهي خلايا تتوضع في (GALT) فوق العقد المغافية لتشكل غشاء بين الخلايا المغافية والأنبوب. وهي عبارة عن خلايا بطانية متخصصة يعتقد بأن هذه الخلايا عبارة عن حراس البوابة للجزئيات التي تعبر خلالها.

اللمفاويات الحبيبية الكبيرة (LGLs)

الصنف الثالث هو الخلايا اللمفاوية، والمسماة الخلايا القاتلة الطبيعية natural killer cell (NK)، تفتقر هذه الخلايا إلى مستقبلات نوعية المستضدات antigen-specific لذا فهي جزء من الجهاز المناعي الخلقي شكل [5].

تمتلك هذه المجموعة من اللمفاويات، المعروفة أيضاً باسم المفاويات المحبيبة large granular lymphocyte (LGLs) أيضاً المقدرة على التعرف على تغيرات السطح التي تحدث لمختلف الخلايا الورمية والخلايا المخموجة فيروسياً. تخرب LGLS الخلايا الهدف، لكن ليس كالخلايا Tc، تكون شديدة الفعالية في التعرف على الخلايا التي تفتقر أو التي فقدت جزيئات MHC نمط الخاصة بها أو فشلت في إظهارها، مستخدمة العديد من المستقبلات، و تستطيع الارتباط بالأضداد التي بالكاد التصقت بالمستضدات على الخلية الهدف، مستخدمة مستقبلات Fc الخاصة بها (CD16): يُعرف هذا بالسمية الخلوية المتوسطة بالخلايا المعتمدة على الأضداد (ADCC).

العوامل المنبهة للمستعمرات (CSFs)

هي عوامل تلعب دوراً أساسياً في توجيهه انقسام وتمايز الخلايا الجذعية في نقي العظام، وسلائف كريات الدم البيضاء. إن توازن مختلف CSFs مسؤول بشكل جزئي عن تناسب الأنماط المختلفة للخلايا والتي سوف يتم إنتاجها. تعزز بعض CSFs أيضاً تمايز أبعد للخلايا خارج نقي العظام. فعلى سبيل المثال، تعزز (M-CSF) تطور الوحدات في macrophage-CSF نقى العظام والبلاعم في النسج.