جامعة حماه –كلية طب الأسنان

السنة الثالثة

الفصل الأول

علم المناعة

IMMUNOLOGY

المحاضرة الثالثة

د. أسامة مخزوم

المناعة المكتسبة Acquired Immunity

عندما تتمكن الأجسام الغريبة والجراثيم من اختراق حواجز دفاعات المناعة الطبيعية فإن الجسم يقوم ببناء وسائل دفاعية مناعية إضافية تتولى مهمة الدفاع عن الجسم، تساهم في هذه الدفاعات الأجسام المضادة والخلايا البلعمية (البالعات) الكبيرة والخلايا الليمفاوية (الليمفاويات) وجهاز المتممة. تتميز هذه المناعة بأنها :

- نوعية و خاصة بالمستضد الذي حرضها.
- تملك ذاكرة مناعية تتكوّن بعد التعرض للمستضد لأول مرة.
- قادرة على التميز بين الذات و غير الذات.

أنواع المناعة المكتسبة:

أولا. المناعة المكتسبة الفاعلة Active Acquired Immunity:

وهي المناعة التي يكوّنها الفرد عقب التعرض المباشر لمستضدات غريبة (بكتريا أو فيروسات) أو لمنتجاتها. و تتجلى استجابة الجسم المناعية في إنتاج أجسام مضادة نوعية أو تكوين خلايا مناعية أو الاثنان معاً ضد هذه المستضدات.

من عيوب هذا النوع من المناعة المكتسبة أنها ليست فورية ، وإنما تحتاج إلى وقت طويل حتى تتكوّن، ولكن من مميزاتها أنها تبقى لفترة طويلة بفضل الذاكرة المناعية ويمكن إعادة حثها مرة أخرى عند التعرض للعدوى للمرة الثانية بذات مسبب العدوى الأول أو بحقن المستضد الغريب مرة أخرى لتعزيزها (جرعة مقوية booster dose) كما يحدث عند التطعيم أو بإعادة غرس رقعة مخالفة من نفس المتبرع السابق.

و تقسم المناعة المكتسبة الفاعلة إلى نوعين هما:

1) **مناعة مكتسبة فاعلة طبيعية Natural active acquired immunity :**

وهى المناعة التي يكتسبها الفرد عقب الإصابة بمرض ما تم الشفاء منه (أخماج سريرية أو تحت سريرية). مثال: الإصابة بالحصبة أو الجدري أو النكاف.

2) **مناعة مكتسبة فاعلة اصطناعية Artificial active acquired immunity :**

هذا النوع من المناعة يمكن استحداثه في الجسم بحقن أنواع مختلفة من اللقاحات الميتة أو الحية المضعّفة أو منتجات الجراثيم والفيروسات أو السموم المختزلة. واللقاح هو مستضد قادر على احداث المناعة وغير قادر على احداث المرض. تقسم اللقاحات حسب نوع المادة التي أعدت منها و طريقة اعدادها كما يلي:

- **لقاحات مقتولة (Killed Vaccines)**: وهي عبارة عن لقاحات تحتوي على معلق من الجراثيم أو الفيروسات المقتولة بالحرارة أو المعالجة الكيميائية أو الإشعاعية ومن أمثلتها:

1) لقاحات جرثومية ميتة : مثل لقاح الحمى التيفية و نظيرة التيفية (Typhoid) ، لقاح السعال الديكى (Pertussis or whooping cough).

2) لقاحات فيروسية ميتة مثل : لقاح السعار (داء الكلب Rabies)، لقاح الأنفلونزا (Influenza) ، لقاح سالك لشلل الأطفال.

- **لقاحات حيّة و مضعّفة (Live attenuated vaccines):** وهي عبارة عن لقاحات تحتوي على معلق لجراثيم أو فيروسات حية تم اضعافها بالحرارة أو الزراعة المتكررة بحيث تفقد قدرتها على إحداث المرض واحتفظت بقدرتها على استثارة تكوين مناعة فاعلة:

1) لقاحات فيروسية مضعفة مثل: لقاح الجدري (Smallpox) ، لقاح ضد النكاف (Mump) والحصبة (Rebella) والحصبة الألمانية (Measles) MMR ، لقاح سابين لشلل الأطفال.

2) لقاحات جرثومية مضعّفة مثل : لقاح التدرن (السل) BCG.

- **السموم المختزلة Toxoid :** وهي السموم الخارجية التي تفرزها بعض الجراثيم وضعفت بالحرارة أو المعالجة الكيميائية (الفورمالين) بحيث تفقد سميتها وتحتفظ بقدرتها على تكوين المناعة مثال ذلك لقاح الخناق **(Diphtheria)** ولقاح الكزاز **(Tetanus)** وهذا النوع من اللقاحات يعطى عادة مرتين ليكوّن مناعة فعالة وقد تعقبها جرعة مقوية (معززة **Booster**).

- **لقاحات مشتقة من الجراثيم (من أجزاء جرثومية نقية) Bacterial Deviat Vaccines**: وهي لقاحات تستخدم فيها أجزاء معينة من الجراثيم تحتوي على مستضدات تلك الجراثيم مثل شعيرات الجراثيم (Pili) المسببة لمرض السيلان (الزهري) (Syphilis)

و لقاحات عديدات السكاريد لمحفظة المكورات السحائية للمستدميات النزفية و العقدية الرئوية.

- **لقاحات مأشوبة Recombinant** : محضرة عن طريق الهندسة الوراثية مثل لقاح التهاب الكبد B (HBs Ag).

ثانياً. المناعة المكتسبة الغير فاعلة (المنفعلة) Passive Acquired Immunity :

وهي المناعة التي لا يكون لجسم العائل أي دور في تكوينها، وإنما يتحصل عليها من خلال نقل أجسام مضادة (أمصال) وقائية بشكل طبيعي أو اصطناعي من مصدر آخر (إنسان أو حيوان) يتم تكوينها أو تحضيرها فيه. يعطي هذا النوع من المناعة حماية فورية ولكن مؤقتة (تبقى لفترة محدودة من 3 إلى 4 أسابيع). وتستعمل عادة للأغراض الوقائية أو العلاجية في حالات الأوبئة أو الجروح.

هناك نوعان للمناعة المكتسبة الغير فاعلة هما :

1. **المناعة المكتسبة الغير فاعلة الطبيعية Natural passive acquired immunity :**

وهي المناعة التي يكتسبها الجنين أو الطفل من الأم عن طريق المشيمة أثناء وجوده في الرحم أو عن طريق الرضاعة الطبيعية بعد الولادة. فمثلا إ ذا كانت الأم مطعّمة ضد الكزاز أو الحصبة الألمانية فإن الأجسام المضادة (الأضداد) لتلك الطعوم تنتقل إلى الجنين عبر المشيمة أوإلى الطفل عبر الرضاعة وتوفر له الحماية ضد تلك الأمراض. كما أن الضد IgA الذي يتحصل عليه الطفل من حليب الأم يوفر له الحماية ضد العديد من الأمراض الخمجية خلال الستة أشهر الأولى من حياته.

2. **المناعة المكتسبة الغير فعالة الاصطناعية Artificial passive acquired immunity :**

وهي المناعة التي يكتسبها الفرد (العائل) بواسطة نقل (حقن) أمصال وقائية إليه تحتوي على أضداد جاهزة لأمراض مختلفة . مثال على ذلك المصل المضاد للكزاز الذي يعطى للوقاية أو كعلاج ، أو حقن الغلوبولين غاما للأشخاص الذين هم على تماس مع مرضى الحصبة أو شلل الأطفال لحمايتهم.

جدول يوضح الفرق بين المناعة المكتسبة الفاعلة والمنفعلة :

الاختلافات	المناعة الفاعلة	المناعة المنفعلة
1-المصدر	ذاتية	من إنسان إلى آخر أو من بعض الحيوانات الأخرى
2- التأثير	عالية	معتدلة أو ضعيفة
3- الطرق	من المرض نفسه أو بالتمنيع	أثناء الحمل أو إدخال أجسام مضادة جاهزة (الحقن)
4- الوقت اللازم لتطورها	5- 14 يوم	مباشرة بعد الحقن
5- فترة البقاء	فترة طويلة تصل إلى سنوات	قصيرة من أيام إلى عدة أسابيع أو أشهر
6- تنشيطها	سهل بواسطة جرعة مقوية	صعب ويحتمل أن تؤدي إلى الحساسية
7- استعمالها	للوقاية	للوقاية والعلاج

تحدث تفاعلات الاستجابة المناعية المكتسبة من خلال آليتين رئيسيتين هما:

A. المناعة الخلطية Humoral immunity: وهي المناعة المتكونة بواسطة الأضداد، أي هي الحالة المناعية الناشئة عن إنتاج الأضداد (الغلوبيولينات المناعية Immunoglobulins) التي تقوم بعملها في غياب الخلايا المناعية التي أنتجتها. وهذه الأضداد إما (i) أنها تكونت نتيجة التعرض لمستضد حث الخلايا الليمفاوية (خلايا البلازما) على تكوينها بشكل طبيعي ، أو (ii) أنها تتواجد بشكل اصطناعي عن طريق إعطاء (حقن) مصل يحتوي على أضداد ،أو (iii) عن طريق انتقال الأضداد من الأم إلى طفلها عبر المشيمة (IgG) أثناء الحمل أو عبر الرضاعة (IgA). لذا من الممكن نقل هذه المناعة من شخص لأخر بواسطة نقل الدم (مصل الدم).

B. المناعة الخلوية Cell-mediated immunity: تنشأ الاستجابة المناعية الخلوية عن الخلايا الليمفاوية التائية والتي تتمكن من إفراز اللمفوكينات (Lymphokines) بعد تعرضها للمستضد، الأمر الذي يؤدي إلى سرعة تحرك وتنشيط البالعات لتقوم بعملية مهاجمة الأجسام الغريبة وتقديمها لليمفاويات التائية.

ينتج عادة عن الاستثارة المناعية الخلوية نوعين من الخلايا هي الخلايا الليمفاوية التائية (الخلايا التائية السامة للخلايا) وحيدة النسلية والتي تهاجم المستضد (الجسم الغريب) والأخرى خلايا الذاكرة المسؤولة عن الاستجابة المناعية الخلوية الثانية في حالة تعرض الجسم للمستضد الغريب مرة أخرى.

المستضد (مولد الضد) Antigen

المستضد هو أي مادة غريبة عن الجسم له القدرة على احداث استجابة مناعية نوعية خلوية أو خلطية أو كلتيهما ، أو إنها أي مادة كيميائية أو خلية حية قادرة على تنبيه الجهاز المناعي على تكوين أجسام مضادة نوعية لها تتفاعل معها داخل (*in vivo*) أو خارج (*in vitro*) الجسم .

أي مادة أو مركب كيميائي غريب لكي يكون مستضد يجب أن يتصف بصفتان رئيسيتان هما :

1. التمنيع (او توليد المناعة) (Immunogenicity): قدرة المستضد على تنبيه الجهاز المناعي لإحداث استجابة مناعية.
2. المستضدية (Antigenicity): أن يكون المستضد له القدرة على **الارتباط مع مستقبلات الخلايا التائية أو البائية (أضداد)**

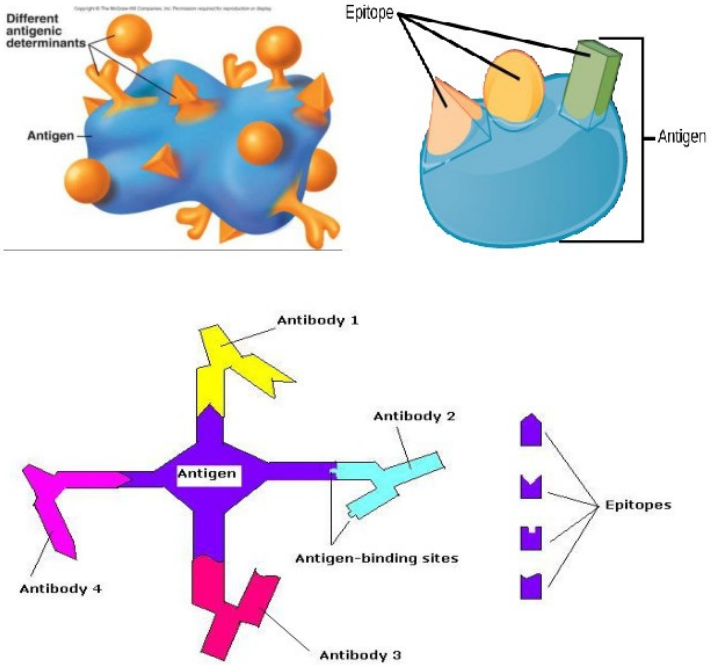
يستخدم مصطلح مستضد في أحيان كثيرة بصورة مترادفة مع مستمنع (immunogen)، بينما يميز بعض الباحثين بين المفهومين، حيث يتم تعريف المستضد على أنه أي مادة تستطيع الارتباط مع ضد نوعي، سواء أدت إلى استجابة مناعية لاحقاً أم لا، بينما المستمنع هو أي مادة تؤدي إلى حصول استجابة مناعية. وهكذا، فكل مستمنع هو مستضد، ولكن ليس كل مستضد بمستمنع.

تصنيف المستضدات : تصنف المستضدات من الناحية التركيبية إلى الآتي:

1- مستضدات كاملة Complete antigen :

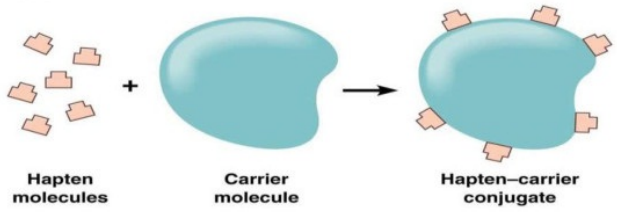
هي عبارة عن جزئيات كيميائية كبيرة الحجم (مثل البروتينات والبروتينات السكرية والسكريات المتعددة) ، أو جزيئات مشكلة لخلايا حية (مثل الفيروسات والبكتريا وكريات الدم) تكون لها القدرة على استثارة الجهاز المناعي على احداث استجابة مناعية ضدها وفي ذات الوقت تكون لها القدرة على التفاعل مع نواتج تلك الاستجابة المناعية . ***عندما تحدث استجابة مناعية ضد أي مستضد فإن الاستجابة المناعية لا تكون موجهة نحو كامل المستضد (الجسم الغريب) و إنما نحو أجزاء صغيرة منه (مجموعات كيميائية مستقلة) توجد عادة على جدار أو الغشاء الخارجي للجسم الغريب ، هذه الاجزاء الصغيرة تعرف بالمواقع أو المحددات المستضدية (antigenic site or antigenic determinants) أو الابيتوب (epitopes)*** ، وفي العادة تكون الاستجابة المناعية موجهة نحو نوع واحد من الابيتوبات او المواقع المستضدية على السطح الخارجي للمستضد (الجسم الغريب) ، و في الغالب يكون هناك اكثر من موقع مستضدي

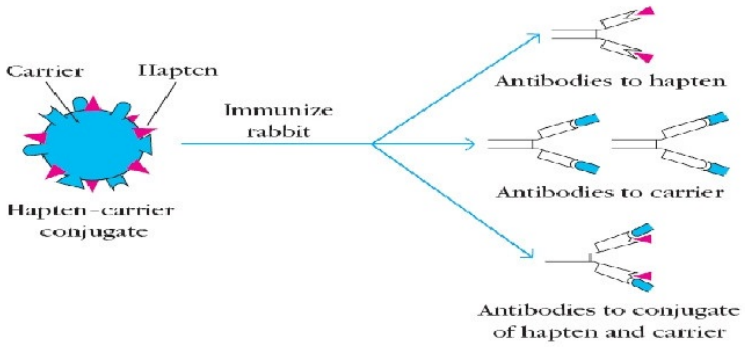
على كل مستضد ، كما إن لعدد المواقع المستضدية على المستضد اثر في القوة التمنيعية للمستضد ، وعدد الابيتوبات او المواقع المستضدية على المستضد مرتبط بحجم المستضد ، وعادة يكون هناك ابيتوب واحد لكل 5 كيلودالتون من البروتين ، وأن كل ابيتوب يتكون من 4-7 من الاحماض الامينية او من السكريات الأحادية.



2- الناشبة Hapten :

وتعرف أيضاً بالمستضد الغير كامل أو الناقص (Incomplete antigen)، وهي مادة ذات وزن جزيئي صغير تكون محددة بمقدرتها على الاتحاد مع الأجسام المضادة ولكنها غير قادرة على احداث استجابة مناعية، إلا اذا حملت على جزيء بروتيني آخر يعرف بالحامل (Carrier) أو إذا اقترن مع بروتينات النسيج بعد دخوله للكائن (تكوّن الناشبة مواقع مستضدية على الحامل البروتيني لذا تحرض على الاستجابة المناعية). تكون الناشبة عادة مركبة من مواد كيميائية ذات وزن جزيئي أقل من 10000 دالتون مثل العقاقير (drugs كالبنسلين و الأسبرين و السلفوناميد...) ، الهرمونات ، الشحوم والسكريات الاحادية و الصابون و مواد التجميل.





الطبيعة الكيميائية للمستضدات The chemical nature of antigens :

يكون المستضد مركب كيميائي عضوي كبير وهو:

- إما أن يكون بروتين كبير الحجم بسبب كبر وزنه الجزيئي ومعقد التركيب مما يجعله مستضد جيد ، أو أن يكون سكريات متعددة كبيرة الحجم (Large polysaccharides) أو أحماض أمينية متعددة وذات وزن جزيئي لا يقل عن 10000 دالتون.
- ومن ناحية أخرى تكون الدهون (Lipids) مستضدات ضعيفة بسبب بساطة تركيبها وعدم استقرار تركيبها، ولكن عندما ترتبط الدهون مع البروتينات أو السكريات المتعددة قد تكون مستضدات جيدة. تعتبر الأحماض النووية (Nucleic acid) أيضا مستضدات ضعيفة بسبب بساطة تركيبها ومرونتها.

العوامل المؤثرة على قدرة الاستمناع Factors affecting immunogenicity :

إن الذي يجعل من أي مادة أن تكون مستضد أو مستمنع غير معروف بالتحديد ، ولكن هناك العديد من العوامل التي تساهم في قدرة أي مادة لتكون مستضد أو مستمنع وهي :

أولاً. خواص المستضدات:

1- **الغرابة (Foreignness):** من المهم أن يكون المستضد مادة غريبة عن الجسم ، حيث أن الجهاز المناعي للشخص يتعلم خلال تطوره قبل الولادة أن يميّز بين عناصر الجسم نفسه (self) و المواد الغريبة (non-self). إن مدى الاستجابة يعتمد على درجة غرابة المستضد، فكلما كان المستضد او الجسم الغريب بعيد الغرابة عن جسم العائل كلما كانت الاستجابة المناعية ضده اقوى واشد.

من ناحية أخرى، يتحمل الجسم عناصره بشكل طبيعي و لا يكون استجابة مناعية ضد مستضداته و هذا ما يدعى التحمل المناعي الذاتي Autotolerence. لكن في ظروف معينة يحدث اضطراب في هذا التحمل فيصبح الجسم يتفاعل ضد نفسه مما يؤدي لظهور أمراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases.

2- حجم (الوزن الجزيئي) للمستضد Size (Molecular weight) of antigen :

إن أي مستضد ذو وزن جزيئي صغير (أقل من 10000 دالتون) يكون غير قادر على إحداث استجابة مناعية (الناشبة)، بينما المستضد الذي يملك وزن جزيئي كبير ويحتوي على تركيب بروتين معقد أو سكر عديد الببتيد يكون مستضد جيد قادر على إحداث استجابة مناعية ، و بالتالي كلما كان حجم المستضد كبير ومعقد التركيب ، تكون عليه او فيه اعداد اكبر من المواقع المستضدية (antigenic sites)، مما يؤدي الى تكون كمية أكبر من الأضداد النوعية له.

2- التعقيد في التركيب الكيميائي والتنوع (Chemical composition, complexity and diversity):

يجب أن يكون المستضد متنوع ومعقد التركيب، حيث أن المستضد المكون من حمض أميني واحد أو سكر أحادي يكون مستضد (مستمنع) ضعيف أو غير قادر إطلاقا على إحداث استجابة مناعية، وذلك على العكس من المستضد المعقد والمتنوع التركيب فتكون قدرته عالية جدا على إحداث استجابة مناعية على اعتبار أنه يحتوي على مواقع مستضدية كثيرة، فمثلا البروتينات المتكونة من أحماض أمينية متعددة والسكريات المتعددة تعتبر مستضدات ذات قدرة عالية على إحداث الاستجابة المناعية بالمقارنة بالدهون والأحماض النووية التي تعتبر أضعف بكثير.

4- **استقرار تركيب المستضد (Structural stability of the antigen) :**

يجب أن يكون تركيب المستضد مستقر حتى يتمكن الجهاز المناعي على تمييزه وتكوين استجابة مناعية ضده ، فمثلا يعتبر الجيلاتين بروتين غير مستقر التركيب وبالتالي هو مستضد (مستمنع) ضعيف، إلا اذا تم تثبيته على مادة أخرى، كذلك يجب أن يكون المستضد غير قابل للتحلحل بسرعة حتى يعطي فرصة للجهاز المناعي على التعرف عليه وتمييزه لتكوين استجابة مناعية ضده.

5- **طريقة الدخول وكمية جرعة المستضد:**

إذا دخل المستضد في الدوران تتكون له استجابة مناعية (أضداد) في الطحال، وإذا دخل عن طريق الجلد تتكون له استجابة مناعية في العقد اللمفاوية.

وبما أن اغلب المستضدات تتحطم في الأمعاء فإن إعطاء المستضدات عن طريق الفم يعتبر غير فعال في إحداث الاستجابة المناعية إلا في حالات معينة كلقاح شلل الاطفال وحالات الحساسية لبعض المواد الغذائية.

كما تلعب جرعة المستضد دورا مهما في تحفيز الاستجابة المناعية، فإذا كانت الجرعة قليلة جداُ أو كبيرة جداً لا تحدث استجابة مناعية وهذا ما يدعى التحمل المناعي Immunogenic tolerance و بالتالي هناك جرعة مثالية للمستضد تكون عندها الاستجابة المناعية أحسن ما يمكن.

ثانيا. المساعدات Adjuvants:

هي مواد ليست مستضدية لكن حين تمزج مع المستضدات قبل حقنها تؤدي لزيادة الاستجابة المناعية و ذلك بشكل غير نوعي وبدون ان تغير صفاته المستضدية.

إن آلية عمل المساعدات :

- اطالة الاحتفاظ بالمستمنع.
- زيادة الحجم الفعال للمستمنع: عن طريق تحريض تكوين حبيبوم حول المستضد و بذلك تبطئ امتصاصه مما يؤدي لتنبيه مناعي طويل الأمد للخلايا المناعية.

- تفعيل خاصية البلعمة: من خلال جذب البالعات و الخلايا الأخرى الى موقع الحقن و تعزيز أنشطتها اللاحقة.

مثالها: هيدروكسيد الألمنيوم و فوسفات الكالسيوم التي تضاف إلى اللقاحات.

ثالثاً. عوامل وراثية للشخص:

تختلف الاستجابة المناعية بشدتها حسب الشخص و يتدخل في ذلك عوامل وراثية و العمر و الحالة التغذوية و الحالة المرضية....

الارتباط بين الضد و المستضد:

ان ارتباط الضد و epitope المحرض له يشبه القفل و المفتاح، و تعتبر أكثر الاستجابة المناعية فعالية اذا كان التوافق الضد و المستضد تاما.

أحيانا يمكن للمستضد أن يتحد بشكل ضعيف التوافق مع ضد مكوّن استجابة لمستضد آخر لا علاقة له بالأول. و تدعى هذه الأضداد المتغايرة Heterophil antibodies و المستضدات المتغايرة Heterophil antigen و تدعى هذه الظاهرة التي يتفاعل فيها الضد مع مستضد يشبه لحد بعيد المستضد الذي حرضه التفاعل المتصالب Cross reactivity .

أنماط المستضدات في الطبيعة:

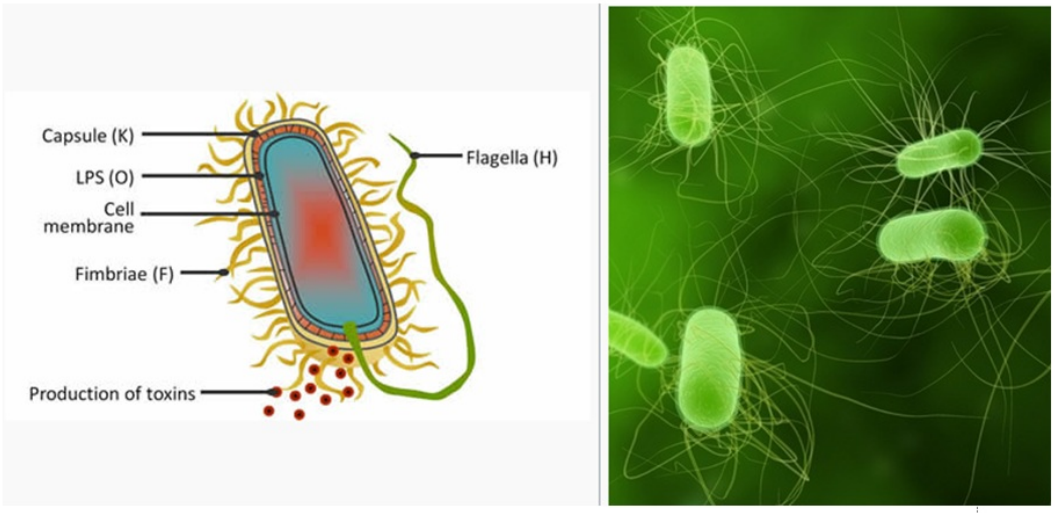
- ميكروبية: أو مستضدات الأحياء الدقيقة (الجراثيم و الفيروسات و الفطور و الطفيليات).
- نسيجية: مستضدات الإنسان و الحيوان.
- الأغذية: بروتينات الأغذية مثل الحليب و البيض.
- الأدوية: البنسلين و الأسبرين و الصابون و مواد التجميل.

المستضدات الجرثومية:

a) مستضدات منحلة أو ذوابة: منتجات جرثومية تفرز للمحيط مثل الذيفانات الخارجية exotoxins و الأنزيمات و حالات الدم.

b) مستضدات خلوية مشتقة من البنى المختلفة للخلية الجرثومية مثل:

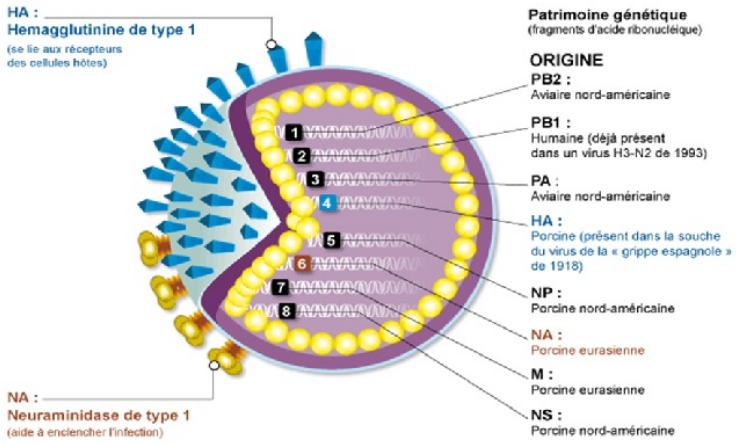
- المستضدات المحفظية .Capsular.Ag : وهي موجودة في الجراثيم ذات المحفظة و هي غالبا مكونة من عديدات السكاريد كما هو الحال في محفظة المكورات الرئوية.
- المستضدات السوطية .Flagellar.Ag : أو يرمز لها (H) و هي موجودة في الجراثيم ذات السوط.
- المستضدات الجسدية .Somatic.Ag : أو يرمز لها (O) وهي موجودة في جسم الجراثيم.
- المستضدات الفوعية .Virulence.Ag: أو يرمز لها (Vi) وهي مستضدات سطحية في السلالات الجرثومية المعزولة حديثا مثل السلمونيلا التيفية.



إشرشيا كولي

المستضدات الفيروسية:

- مستضدات الغلاف البروتيني: وهي مستضدات سطحية تؤدي لتحريض تكوين أضداد تعدّل قدرة الفيروس على إحداث الخمج.
- مستضدات منحلة أو ذوابة: تنتشر في السوائل المحيطة خلال تكاثر الفيروس مثل البروتينات النووية المنحلة في فيروسات النزلة الوافدة و النكاف.



المستضدات على سطح فيروس الانفلونزا: مستضد الراصة الدموية H ومستضد نيورامينيداز N

مستضدات النسيج البشري Human tissue Ag or isoantigens :

- ✓ مستضدات الزمر الدموية: وهي المستضدات A، B، Rh و توجد على الكريات الحمراء و هي ذات أهمية في تفاعلات نقل الدم.

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type	A	B	AB	O
Antibodies in plasma	Anti-B	Anti-A	None	Anti-A and Anti-B
Antigens in red blood cell	A antigen	B antigen	A and B antigens	None

- ✓ مستضدات التوفق النسيجي Histocompatability Ags: وهي جزيئية بروتينية سكرية توجد على أغشية الخلايا و تدعى مستضدات التوافق النسيجي الكبير Major Histocompatibility Complex (MHC) أو تدعى مستضدات الخلايا البيضاء الإنسانية HLA = Human Leukocyte Antigen . جينات هذه المستضدات توجد على الصبغي السادس. يوجد صنفين لهذا المعقد النسيجي:
  - ✓ Class I : (MHC I) توجد على سطح كل الخلايا ذات النواة.
  - ✓ Class II : (MHC II) توجد على سطح الخلايا ذات القدرة المناعية.

حيث تلعب دور هام جدا في رفض الطعوم.