جامعة حماه –كلية طب الأسنان

السنة الثالثة

الفصل الأول

علم المناعة

IMMUNOLOGY

المحاضرة الثانية

د. أسامة مخزوم

B. الالتهاب :

عبارة عن رد مبكر وغير نوعي للجسم تجاه الأذية مثل الغزو بعامل معد، التعرض لكيماويات مضرة أو لرض فيزيائي. ويهدف إلى توجيه العناصر النشيطة للجهاز المناعي إلى مكان الأذية..ويتميز بالأعراض التالية: الاحمرار، الحرارة، الانتفاخ والوذمة، الألم، و القصور الوظيفي.

هناك العديد من الأحداث الجزيئية و الخلوية يتم تطويرها خلال سير الارتكاس الالتهابي: توسع الأوعية ، زيادة النفوذية الوعائية، ارتشاح الخلايا. و تحدث هذه التغيرات بشكل أساسي تحت تأثير وسائط كيميائية Mediators.

تتلخص الحوادث الأساسية للعملية الالتهابية:

- يزداد تدفق الدم إلى المنطقة المصابة بسبب تأثير الأمينات الموسعة للأوعية مثل الهستامين و ال5-هيدروكسي تريبتامين، وغيرها من الوسائط المخزنة في الخلايا البدينة. و تتحرر هذه الجزيئات:

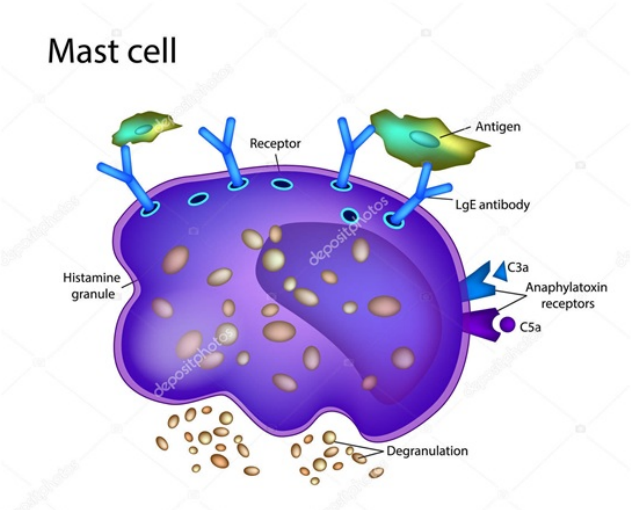
- كنتيجة لإنتاج الذيفان التآقي، حيث تقوم مكونات المتممة C5a ، C3a بتحريض مستقبلات خاصة متوفرة على سطح الخلية البدينة.

- نتيجة ارتباط المستضد مع IgE على سطح الخلية البدينة.

- أذية فيزيائية مباشرة للخلايا.

يتم إنتاج وسائط أخرى مثل الكينين و البروستاغلاندين محليا أو من قبل الصفيحات.

إن التوسع الوعائي يسمح بزيادة تدفق الدم إلى المنطقة مؤديا لاحمرارها و ارتفاع الحرارة.



- تزيد نفس الجزيئات (الكينين و البروستاغلاندين و الهيستامين) نفوذية الأوعية، مما يسمح للبلاسما و البروتينات البلاسمية (الغلوبولينات، جزيئات التخثر، مكونات المتممة) بعبور الطبقة البطانية، و بالتالي تسرب السوائل هذا يحدث انتفاخاً (الوذمة). أما الألم فيحدث بفعل زيادة تدفق السوائل والذي بدوره يزيد التوتر في الأنسجة، كما يحدث بسبب التأثير المباشر للوسائط الكيميائية بحد ذاتها (الكينين و البروستاغلاندين و الهيستامين) على النهايات العصبية الحسية الموضعية. ينتج عن عوامل التخثر الموجودة توضع الفيبرين مما يؤدي لخلق خثرات في الأوعية الصغيرة، الأمر الذي يسهم في خلق عائق فيزيائي لانتشار الخمج.

- إن عوامل الجذب الكيميائية المنتجة و التي تشمل C5a، C3a ، الهيستامين، لوكوترينات، جزيئات نوعية لبعض الأنماط الخلوية، ستقوم بجذب الخلايا البالعة إلى المكان. يسمح التوسع الوعائي بعبور المعتدلات ووحيدات النوى بشكل أسهل، كما سيعني وجود التوسع الوعائي وجود خلايا أكثر بالقرب. تصل المعتدلات في البدء و تبدأ بتدمير و إزالة العامل العدواني.سينجح الأمر على الأغلب، ولكن بعض الجراثيم سيموت مطلقة بذلك محتواها الضار لنسيجها، و بالتالي زيادة العملية الالتهابية. ستصل البالعات وحيدات النوى إلى المسرح لإنهاء عملية إزالة البقايا المختلفة (الأجسام الأجنبية و نواتج تلف النسج) وحث عملية إصلاح النسج.

في حال كان الانتفاخ شديداً، قد يحدث نقص في وظيفة المنطقة المصابة. أما إذا تم إزالة العامل العدواني بسرعة، فسيتم إصلاح النسيج بسرعة. تستمر العملية الالتهابية إلى أن تتم إزالة الظروف المسؤولة عن ابتدائها، و يحدث هذا بسرعة نسبيا في معظم حالات الالتهاب الحاد و يستمر الأمر لساعات أو أيام. أما إذا لم تكن إزالة العامل المسبب يتم بسهولة، أو حدث إعادة إدخال لهذا العامل بشكل مستمر، فعند ذلك سيسيطر الالتهاب المزمن ، مع إمكانية تخرب النسيج، و ضياع كامل للوظيفة.

إن الالتهاب هو خط دفاعي و في الوقت ذاته هو سبب لأذية التهابية للنسج، و يوجد 3 آليات تسبب مجتمعة الأذية الالتهابية للنسج:

- تطلق المعتدلات و البالعات بروتيازات من الليزوزومات إلى النسج، وتقوم هذه البروتيازات بتخريب الكولاجين و الإيلاستين الموجودين خارج خلايا النسج الضامة و في الغشاء القاعدي للأوعية الدموية و الغضاريف.

- تطلق سطوح الأغشية الخارجية للبالعات و المعتدلات المفعّلة جذور اوكسيجينية : O_2^-، OH^- تؤدي لأذية البرانشيم و الخلايا.

- العامل الناخر للأورام ألفا (TNF-a) الذي تنتجه البالعات المفعّلة (و بنسبة أقل المعتدلات) له أفعال سامة تجاه خلايا الثوي.

من جهة أخرى ،تقاوم العضوية الأذية الالتهابية عن طريق إنتاج Anti-protease، Anti-oxidants لحماية النسج من الأذية الالتهابية. كذلك الترانس فيرين (بروتين ناقل لحديد المصل) و السيرولوبلاسمين (بروتين ناقل لنحاس المصل) يساعد على التقليل من الأذية الاستقلابية بآليات مضادة للجذور.

C - البلعمة Phagocytosis:

تعني باليونانية eating - cell، و تعرف البلعمة بأنها عملية ابتلاع مواد جزيئية صلبة (العناصر الأجنبية عن الجسم) من قبل الخلايا.وهي وسيلة دفاع غير نوعية . تسمى الخلايا التي تنجز هذه العملية بالخلايا البالعة Phagocytes ، وتنقسم إلى:

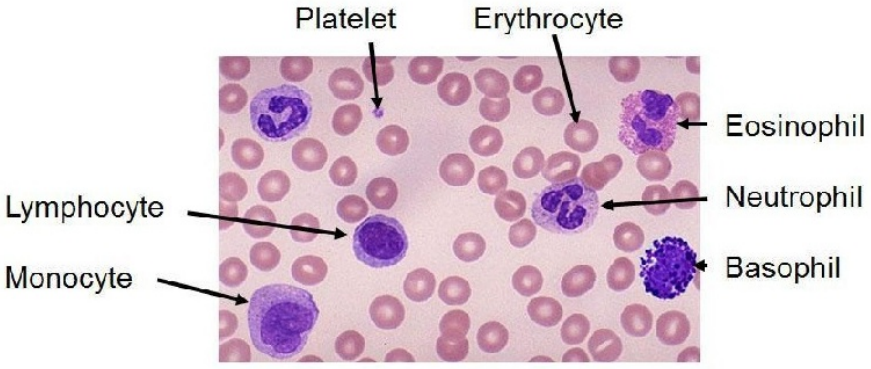
- المعتدلات MNsP (كريات دم بيضاء متعددة النوى)

-الخلايا وحيدات النوى: تعرف في الدم بالخلايا وحيدة النواة Monocytes ، بينما تتمايز في النسج إلى البالعات الكبيرة Macrophages (تكون إما جائلة في النسج و تدعى Histocytes أو ثابتة مثل الخلايا المبطنة للنسيج الضام أو الكلية أو الدماغ أو للجيوب الدموية و اللمفاوية كالطحال و الكبد و العقد اللمفاوية و نقي العظم).

يطلق عليها أسماء متعددة تبعا للنسيج الموجود فيه : مثلا خلايا كوبفر في الكبد - خلايا دبقية في الجهاز العصبي المركزي - خلايا سنخية في الرئة- ناقضات العظم في العظام

إن الميزات الأساسية لهذه الخلايا كونها:

- ✓ خلايا ذات قدرة فاعلة على البلعمة .
- ✓ تحوي أنزيمات هاضمة لتفكيك المواد المبتلعة .
- ✓ تلعب دور رابط بين آليات المناعة البدئية و المكتسبة.



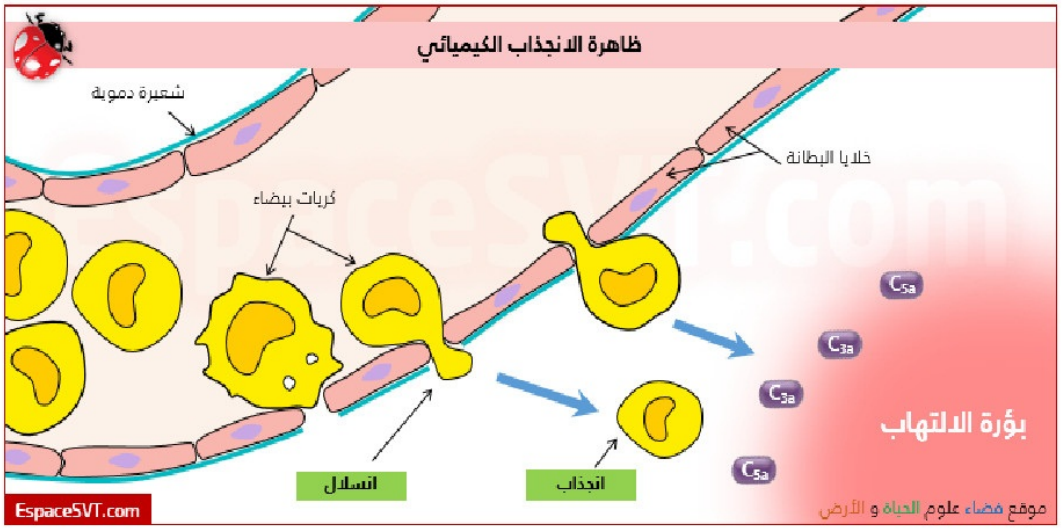
وتضم عملية البلعمة المراحل التالية:

I . الانجذاب الكيميائي Chemotaxis :

لكي تكون الخلايا البالعة فعالة ، يجب جذبها إلى موضع العدوى. حالما تمر عبر جدران الأوعية الشعرية تتحرك عبر النسيج مستجيبة إلى تركيز متزايد من الجزيئات المنتجة في موقع الضرر. و تشمل عوامل الجذب الكيميائي:

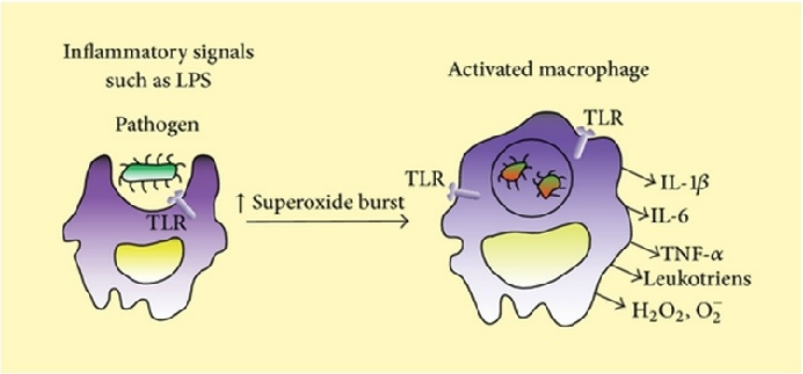
- منتجات من الأنسجة المتضررة.
- عوامل من الدم C5a و C3a.
- مواد تنتجها المعتدلات و الخلايا البدينة (لوكوترين و هيستامين).
- منتجات جرثومية (فورميل – ميتيونين البيبتيدي)

تستجيب المعتدلات أولا و تتحرك بشكل أسرع من وحيدات النواة

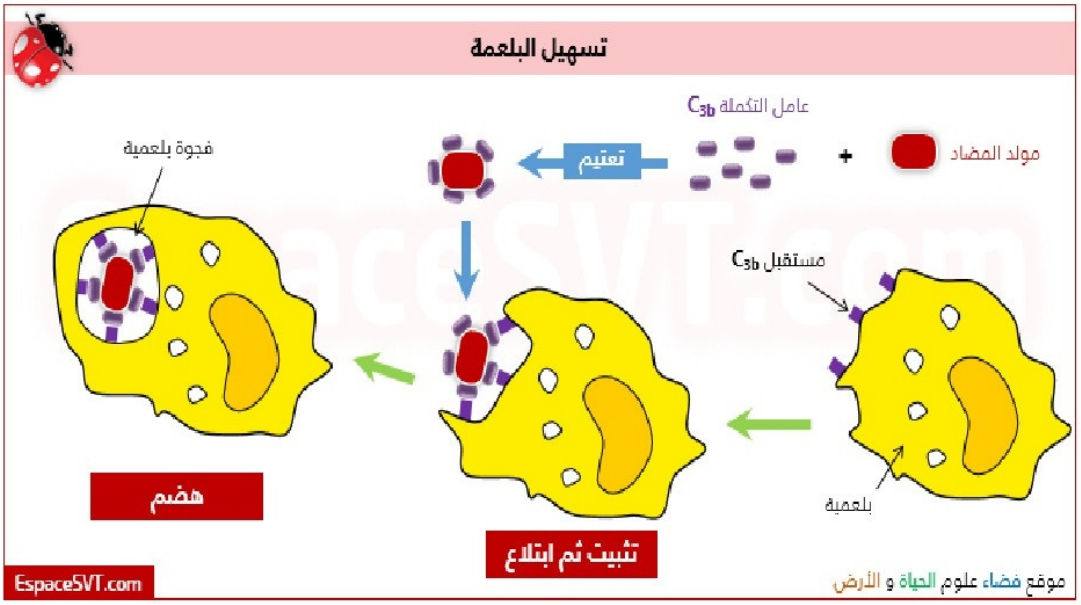


II. التعرف و الارتباط Recognition and binding :

تتعرف البالعات على الجسم الغريب عبر مستقبلات على سطحها مثل مستقبلات Toll-like receptors (TLR) التي تتعرف على مكونات معينة من الجدار أو الغشاء الخلوي للعامل الممرض مثل بولي سكاريد الشحمي LPS لدى سلبيات الغرام يتم التعرف عليه عبر مستقبل TLR4على سطح البالعات.



إلا انه يمكن أن تتسرع عملية الالتصاق و البلع إذا كان الجرثوم محاطا بأضداده الخاصة أو إذا كان محاط بالعنصر C3b من المتممة المفعلة، أو إذا كان محاطا بكل من الأضداد الخاصة والعنصر C3b من المتممة. تدعى هذه الجزيئات بالطاهيات Opsonins (أي مادة تحسن من عملية البلعمة عن طريق التأشير على مولد الضد ووضع علامة عليه لتحفيز الاستجابة المناعية).



III. عملية البلع Endocytosis:

ترسل الخلايا البالعة أرجل كاذبة حول الجسم المراد ابتلاعه و تلتحم الأرجل ليصبح محبوسا بحويصل بلعمي Phagosome.

IV. الالتحام Phagosome –fu sionlysosome :

يندمج الحويصل البلعمي مع الجسيم الحال (الليزوزومات Lysosomes في وحيدات النوى أو الحبيبات في المعتدلات) لتشكيل الحويصل البلعمي الحال Phagolysosome حيث تقتل فيه المواد المبتلعة و تهضم بواسطة عدة أنظمة أنزيمية.

V. الهضم و القتل داخل الخلية

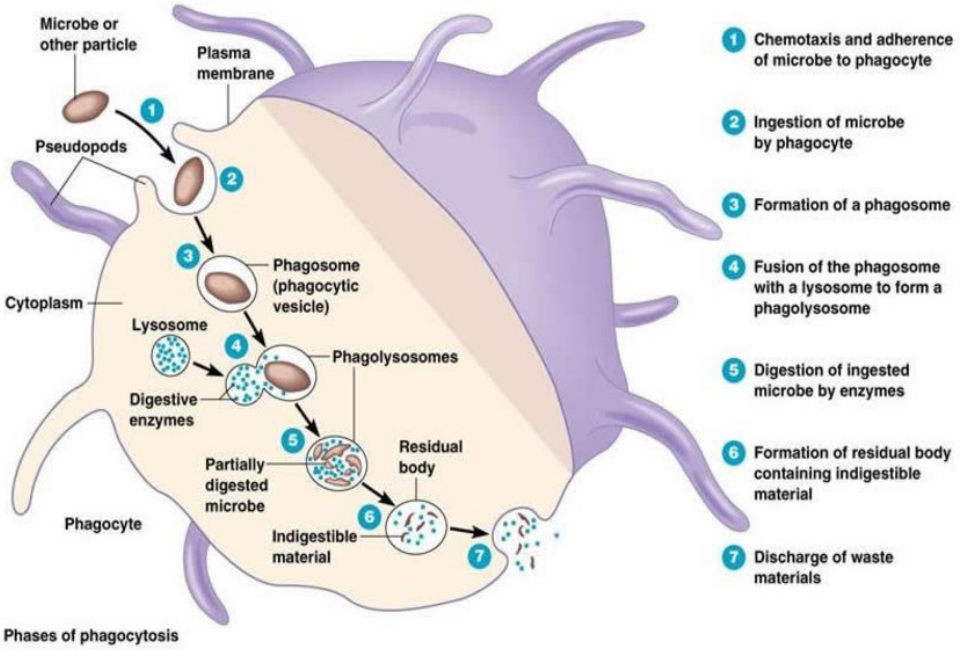
تتم الآلية القاتلة للجراثيم الخاصة بالبالعات ضمن أجسام مرتبطة بالسطح الداخلي للغشاء الخلوي للبالعات تسمى الأجسام الحالة (الليزوزومات Lysosomes في وحيدات النوى أو الحبيبات في المعتدلات). حيث تحتوي هذه الأجسام على مواد مختلفة من الأنزيمات المحلمهة بما فيها الليزوزيمات و البروتيازات.

وهذا الهضم يمكن أن يتم بإحدى الطريقتين:

- الآليات المعتمدة على الأوكسجين الخلوي : يترافق الهضم بزيادة فعالية تحلل السكرglycolsis، و زيادة تصنيع البروتينات و فوسفولبيدات الغشاء. و يحدث بعد البلعمة فورة تنفسية تتشكل من ارتفاع مستمر في استهلاك الأوكسجين. يترافق هذا مع زيادة في فعالية عدد من الأنزيمات و يقود إلى إرجاع الأوكسجين الجزيئي إلى وسائط مختلفة عالية الفعالية، مثل شوارد فوق الأكسيد السلبية Speroxide (O_2) ،بيروكسيد الهيدروجين (HO22)، الأوكسجين المتوحد (O)، و جذور الهيدروكسيل (OH)، لكل هذه الكيماويات فعالية قاتلة للجراثيم و تسمى هذه الآليات القاتلة للجراثيم المعتمدة على الأوكسجين الخلوي

- الآليات مستقله عن الاوكسجين الخلوي: بإمكانها تدمير المواد المهضومة عن طريق بعض الأنزيمات التي تقوم بتخريب الأغشية. فمثلاً تقوم أنزيمات الليزوزيم و الايلاستاز بمهاجمة الببتيدوغيكان للجدار الخلوي الجرثومي، تليها أنزيمات المحلمهة hydrolases التي تقوم بالهضم الكامل للكائن المقتول. ترتبط البروتينات الايجابية الشحنة Cationic لليزوزيم مع الجدار الخلوي الجرثومي و المحفظة الفيروسية (مثل فيروس العقبول البسيط) و تخربهما. يمكن للحموضة العالية ضمن الجسيم الحال أن تمتلك تأثيراً قاتلاً للجراثيم.

بعد عملية القتل و الهضم داخل خلوية يقوم الحويصل بإفراغ محتواه خارج الخلية عن طريق اللفظ Exocytosis .



- يوجد فروق جدية بين البالعات الكبيرة و المعتدلات في قتلها للكائنات الحية الدقيقة. فالبرغم من أن الجسيمات الحالة للبالعات الكبيرة تحتوي للعديد من الأنزيمات بما فيها الليزوزيمات ، إلا أنها تفتقر إلى البروتينات ايجابية الشحنة و اللاكتوفرين. و يمكن تحسين الفعالية القاتلة للجراثيم عند البالعات بدرجة كبيرة بعد اتصالها بمنتجات اللمفاويات المعروفة بالليمفوكينات.

و من جهة أخرى فان البالعات تموت عندما تستعمل حبيباتها فهي لا تستطيع تصنيع غيرها، بينما البالعات وحيدة النواة تعيد تصنيع ليزوزوماتها حتى تواجه هجوم جرثومي آخر. كما أنها تعرض مستضدات الجرثوم المقتول ضمن الصف الثاني لمعقدات التوافق النسيجي على سطحها لتبدأ الاستجابة المناعية النوعية.

- تنتقل الجراثيم الناجية من البؤرة الجرثومية عن طريق الأوعية اللمفية إلى العقد اللمفية و منها للدوران الدموي فالأعضاء التي تكون عرضة للجهاز البلعمي لوحيدات النوى فتقوم بالقضاء على الجراثيم في الدوران الدموي.

العوامل الجرثومية المعدلة لعملية البلعمة :

- الجراثيم خارج الخلوية تتلف بسرعة داخل البالعات و يمكن ان تقاوم البلعمة إما بوجود المحفظة أو بإفرازها اللوكوسيدين (ذيفان قاتل للبالعات) و المناعة تجاهها خلطية بشكل رئيسي.
- جراثيم تتكاثر داخل الخلايا و هي تقاوم نشاط الخلية المبيدة للجرثوم و تتكاثر ضمنها. وقد وضعت عدة تفسيرات لمقاومتها مثل:تثبيط الانفجار المؤكسج، تثبيط الاندماج بين الجسيمات الحالة و الجسيمات البالعة، الدخول المباشر للهيولى، تغطية الجرثوم بمادة تقاوم التدرك الانزيمي. مثال ذلك السلمونيلات، البروسيلات، المتفطرت، اللستريات. و المناعة تجاهها خلوية بشكل رئيسي. ويمكن للخلايا البالعة وحيدة النواة الجوالة أن تنقل هذه الجراثيم إلى أماكن جديدة فتسبب نشوء بؤر خمجية جديدة.