جامعة حماه –كلية طب الأسنان

السنة الثالثة

الفصل الأول

علم المناعة

IMMUNOLOGY

المحاضرة الأولى

د. أسامة مخزوم

المناعة Immunity

جهاز المناعة في جسم الإنسان جهاز دفاعي دقيق التخصص، بواسطته يستطيع الإنسان أن يحيا في البيئة الطبيعية المليئة بالعناصر المهاجمة لجسده. وظيفة جهاز المناعة هو التعرف على أي مادة غريبة تدخل الجسم ومهاجمتها والعمل على التخلص منها، وعادة ما تكون هذه المادة ضارة بالجسم مثل البكتريا أو الفيروسات أو الطفيليات أو خلايا شاذة (سرطانية) أو خلايا تالفة. وهو ليس جهازاً مستقلاً و إنما مكون من عدة خلايا و نسج وأعضاء مساعدة ومواد كيميائيه محفزه ومستقبلات تتوزع في كامل أنحاء الجسم. تتم الوظيفة الدفاعية عن طريق عناصر خلوية و خلطية متنوعة تتفاعل مع بعضها مؤدية إلى استجابة مناعية متناسقة و موجهة للقضاء على العامل الممرض أو لتقليل الأذية المسببة عنه.

ويمكن تصنيف المناعة إلى:

I. **مناعة طبيعية أو بدئية (Innate or Natural Immunity):** موجودة بشكل طبيعي في الجسم لا تختص بمحاربة مسبب مرضي معين و تتكون من عدة عوامل فيزيائية وفسيولوجية وخلوية والتهابية يحجز بعضها العامل الممرض ويبقيها خارج حدود الجسم . والبعض الآخر يتصرف بشكل سريع محاولا احتوائه ومنعه من الانتشار.
II. **مناعة مكتسبة (Acquired Immunity):** تنشأ بعد تعرض الإنسان للإصابة بالمرض حيث يقوم الجسم بتكوين أجسام مضادة للعامل الممرض (Antibodies) بواسطة نوع من الخلايا الدموية البيضاء (الليمفاوية) والتي تنشط بدورها الجهاز المناعي للتخلص من المسبب.

و لا ينفصل أحد النوعين عن الآخر بل يعتبر مكمل له لإتمام عملية التخلص من العامل الممرض، ففي حال فشل وسائل خط الدفاع الأول في المناعة الطبيعية في التصدي له تتدخل وسائل خط الدفاع الثاني في المناعة المكتسبة.

إن أي خلل في عمل الجهاز المناعي يؤدي إلى أمراض، نذكر منها أمراض المناعة الذاتية و تفاعلات فرط التحسس و رفض الطعوم المزروعة.

وللمناعة أهمية كبرى من الناحية العملية حيث تفيد التقنيات المخبرية المناعية في تحديد الزمر الدموية و التنميط النسيجي و تشخيص الأمراض و تصنيف الجراثيم و الفيروسات و الطب الشرعي.

Innate or Natural Immunity المناعة البدئية أو الطبيعية

هي حواجز طبيعية موروثة ضد الغزو بالعوامل الممرضة و تتميز بأنها:

- مناعة متأصلة في كل الجنس البشري (تعمل منذ الولادة)
- غير نوعية حيث تعمل ضد كل العوامل الممرضة
- ليس لها ذاكرة

العوامل المؤثرة في المناعة

A. **الاختلافات الفردية و العمر:** أوضحت الدراسات المختلفة إلى الدور الوراثي في تحديد المقاومة للعدوى .فمثلاً الأشخاص المصابين بتمنجل الكريات الحمر (اضطراب وراثي في الكريات الحمر) يبدون مقاومة للإصابة بالملاريا ناجم عن صعوبة إصابة الكريات الحمر بالطفيلي المسبب لهذا المرض.

تتفاوت الإصابة بالمرض أيضاً حسب العمر، فالأطفال و الكهول هم الأكثر عرضة والإصابة لديهم تكون أشد. يبدو أن القابلية الكبيرة لدى الأطفال ناجم عن عدم نضوج الآليات المناعية المؤثرة على قدرة الجهاز اللمفاوي في التعامل و التفاعل مع المستضدات الغريبة. و هو أيضاً الوقت الذي تواجه فيه العوامل الممرضة للمرة الأولى (التعرض الأولي) و بالتالي لا يمكن استدعاء الاستجابة المناعية التي اكتسبت ذاكرة للمساعدة على استئصال العامل الممرض. في بعض الأخماج الفيروسية مثل شلل الأطفال و الحماق يكون المرض السريري أكثر شدة عند البالغين منه عند الأطفال، و قد يعود ذلك لاستجابة مناعية أكثر فاعلية مؤدية إلى أذى نسيجي أكبر. أما عند كبار السن فإنه إلى جانب الضعف العام الذي يصيب فاعليات الجهاز المناعي، فإن وجود اضطرابات فيزيائية (مثل تضخم البروستات المؤدي إلى حصر البول) أو التعرض المديد لعوامل منها التدخين و الكحول و المخدرات تزيد قابلية العدوى.

B. **عوامل تتعلق بالعرق**: كمثال الزنوج و الهنود الحمر أكثر عرضة من العرق الأبيض للإصابة بعصيات السل.

C. **عوامل تتعلق بالنوع:** فبعض الجراثيم تكون ممرضة فقط لنوع معين من الأحياء كالحمى التيفية التي تصيب البشر فقط.

D. **العوامل الغذائية:** فسوء التغذية يزيد من التعرض للأمراض الانتانية (الخمجية)، و قد أثبت التجارب على الحيوانات أن الحمية السيئة قد ترتبط مع زيادة الإصابة بعدد من الأمراض الجرثومية، و تترافق مع نقص في فعالية البلعمة، و نقص الكريات البيض.

وفي حالة الفيروسات و التي هي نمط تطفل داخل خلوية، يمكن لنقص التغذية أن يؤثر على انتاج الفيروس، و لكن عادة ما تكون النتيجة زيادة حدة المرض بسبب ضعف الاستجابة المناعية و خاصة الاستجابات القاتلة للخلايا.

E. التأثيرات الهرمونية: يوجد انخفاض في المقاومة تجاه العدوى عند وجود أمراض مثل السكري، ونقص فعالية الدرق، و اضطراب عمل الكظر. و لم تتضح الأسباب بعد و لكن ربما تكون عائدة لفعاليات أنزيمية أو هرمونية. من المعروف أن بعض عوامل المضادة للالتهاب مثل الستيروئيدات القشرية التي تنقص قدرة البالعات على هضم المواد. و لها تأثيرات مفيدة بتدخلها بطريقة ما في التأثيرات السامة لمنتجات الجراثيم مثل الذيفانات الداخلية.

F. التركيز المصلي لبعض العناصر الغذائية: كالزنك و المغنزيوم و الكالسيوم تدخل في تفعيل المتممة. يساعد الحديد الحر على نمو الجراثيم لذلك تزداد خطورة التهاب السحايا الجرثومي عند مرضى انحلال الدم بفقر الدم المنجلي بمقدار 300 مرة بسبب وفرة الحديد بحالته الحرة. الفيتامين C يزيد الانجذاب الكيميائي لعديدات النوى و تحريض نشاط الليزوزيمات وبذلك زيادة مقاومة البدن للخمج.

آليات المناعة البدئية:

1- الخط الأول للدفاع الطبيعي عند مكان دخول العامل الممرض و يشمل:

A. الحواجز الميكانيكية :وتضم

- **الجلد السليم:** يشكل الجلد حاجزاً فيزيائياً منيعاً بسبب طبقته المتقرنة المتشكلة بشكل أساسي من الكيراتين، و الذي لاتستطيع معظم الكائنات الحية الدقيقة هضمه، وبهذا يشكل الجلد درعاً لحماية الخلايا الحية للأدمة من الكائنات الحية الدقيقة و ذيفاناتها.
- **الشعر** الموجود في الأنف يفيد في طرد الأجسام الغريبة.
- **الأغشية المخاطية** : تشكل مدخلاً للجراثيم أسهل من الجلد لأنها تتألف من صف واحد من الخلايا فقط بينما يتكون الجلد من صفوف عديدة من الخلايا البشروية.
- **الأهداب والإفرازات المخاطية** في المسالك التنفسية مثل الأنف والقصبة الهوائية والشعب الرئوية تعمل باستمرار على إبعاد الأجسام الغريبة ومسببات الأمراض .فالحركة الدائمة للأهداب تقوم بإبعاد الأجسام الغريبة (التي يزيد قطرها عن 3 ميكرون) من المسالك التنفسية خارجياً .أمّا

الإفرازات المخاطية فإنها تقوم بالتقاط هذه الأجسام ومن ثم إبعادها خارجاً بواسطة السعال أو العطس.

- **منعكس طرف العين و الدموع** تطرد الأجسام الغريبة أو الجراثيم التي يمكن أن تمس الملتحمة.
- **تدفق البول في المجرى البولي** عامل مهم لحفظه عقيماً، وإن إعاقة هذا التدفق بسبب التخدير أو بأي سبب آخر يؤدي إلى إنتان بولي.

B. الحواجز الكيميائية:

- **المفرزات العرقية و الدهنية في الجلد** تعمل كمضادات للأحياء الدقيقة و ذلك بما تحتويه من pH حامضي (3.5 – 5.8) و التركيز العالي من الأملاح بالإضافة إلى نسبة عالية من الحموض الدسمة القاتلة للجراثيم و الفطور.

- **الليزوزيمات:** و هي أنزيمات موجودة في كل أخلاط البدن (الجلد و الدموع و مفرزات الأنف و الأمعاء وعنق الرحم و المفرزات الأخرى و البالعات)، تنطلق منها عند حدوث الالتهاب بسبب أذية نسيجية و تقوم بتحطيم البيبتيدوغليكان المكون لجدار الخلية الجرثومية إيجابية الغرام فيؤدي لحلها.
- **pH الحامضي** في مهبل البالغات و **حمض كلور الماء** في المعدة، له تأثير قاتل للجراثيم.
- **إفراز اللاكتوفرين** في معظم الأغشية المخاطية يقوم باستخلاب الحديد من المحيط فيثبط استقلاب الجراثيم و تكاثرها.
- **أنزيمات البيروكسيداز**: توجد في اللعاب و الحليب و حبيبات المعتدلات (كريات بيض)، و تشكل هذه الأنزيمات مع الهيدروجين بيروكسيداز (H_2O_2) مع الهالوجينات مثل الكلورايد و اليودين نظام فعال ضد الميكروبات. و يتكون البيروكسد أثناء استقلاب الأوكسجين إما في خلايا الثوي أو من قبل الجراثيم الغازية.

C. النبيت الجرثومي الطبيعي:

و هي عبارة عن جراثيم متعايشة موجودة في الفم أو الجهاز التنفسي العلوي أو الجهاز الهضمي السفلي أو الجلد أو المهبل. تعيق هذه الجراثيم نمو الجراثيم الممرضة و الفطور بآليات متعددة منها:

- المنافسة على المستقبلات الخلوية للمضيف
- المنافسة على المواد الغذائية
- إنتاج مواد استقلابية كابحة لنمو الجراثيم مثل الحموض و مواد قاتلة للجراثيم Bacteriocins.

و كمثال تقوم العصيات اللبنية lactobacili في النبيت المهبلي للبالغات بالمحافظة على pH حامضي مما يمنع تكاثر الفطور و بعض الجراثيم.

من المهم عدم التأثير على العلاقة بين المضيف و زمرته الطبيعية المتعايشة، على سبيل المثال إن تثبيط النبيت الطبيعي كاستعمال الصادات يؤدي إلى حدوث إنتان شديد إضافي بالجراثيم الممرضة. كما يؤدي إلى استبدال النبيت بجراثيم سريعة التكاثر و أكثر مقاومة للصادات المستعملة.

يمكن للجراثيم المتعايشة في المعي أو الموجودة على الجلد أن تتسبب بمشاكل إذا تمكنت من الوصول إلى أماكن لا تتواجد فيها عادة. فمثلاً تنتج عدوى السبيل البولي ب Esch.Coli (جراثيم موجودة في الأمعاء) عن طريق القثطرة البولية.

تسمى الجراثيم المتعايشة التي يمكن بوجود ظروف معينة أن تسبب العدوى بالجراثيم الممرضة الانتهازية. و غالباً تكون ناجمة لتداخل علاجي طبي أو جراحي يقوم بخرق المناعات البدئية أو ينقص قدرة الجسم على الاستجابة.

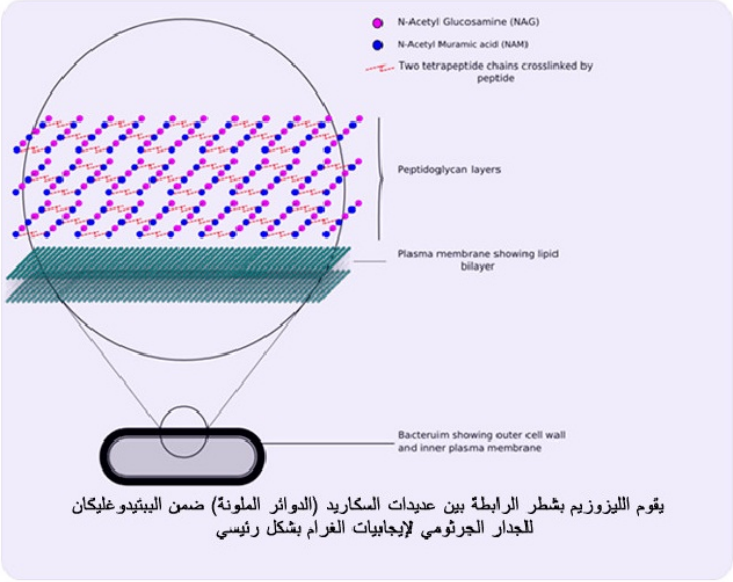
2. الخط الثاني للدفاع الطبيعي أو ما يسمى الاستجابة المناعية غير النوعية:

إذا استطاعت الأحياء الدقيقة اختراق الخط الأول للدفاع الطبيعي و الدخول للنسج تنشأ عوامل دفاع أخرى غير نوعية و تشمل إفراز مواد كيماوية و التفاعل الالتهابي و البلعمة و الخلايا القاتلة الطبيعية .

A- مواد كيماوية:

وهي مواد قاتلة للجراثيم موجودة في أنسجة و سوائل الجسم. يتم إنتاج بعض هذه الجزيئات بشكل مستمر كالليزوزيم، بينما يتم إفراز البعض الآخر كاستجابة للعدوى كبروتينات الطور الحاد و الأنترفيرون. تظهر كل هذه الجزيئات صفات المناعة البدئية، ولا يوجد تعرّف نوعي على الكائنات الدقيقة، و لا يتم تدعيم و زيادة الاستجابة في حالة التعرض مرة أخرى لنفس المستضد.

الليزوزيم Lysozyme: هو بروتين أساسي ذو وزن جزيئي منخفض، يوجد بتراكيز عالية نسبياً في المعتدلات و في معظم سوائل الجسم ماعدا السائل الدماغي الشوكي و البول و العرق. إن وظيفته كإنزيم حال للمخاط قائم على فصل السكاكر عن الببتيدوغليكان البنيوي في جدار الخلية للعديد من الجراثيم إيجابية الغرام مسبباً بذلك انحلالها. وربما يلعب دوراً في التدمير داخل الخلوي لبعض سلبيات الغرام. تبدو طبقة الببتيدوغليكان في الجدار الخلوي عند العديد من الجراثيم الممرضة محمية من وصول الليزوزيم إليها بواسطة مكونات الجدار الأخرى مثل الليبوبولي سكاريد. وربما يحتاج الأمر لفعالية أنزيمات أخرى منتجة من البالعات، أو للمتممة لإزالة هذه الحماية و تعريض طبقة الببتيدوغليكان لعمل الليزوزيم.



يقوم الليزوزيم بشطر الرابطة بين عديدات السكاريد (الدوائر الملونة) ضمن الببتيدوغليكان للجدار الجرثومي لإيجابيات الغرام بشكل رئيسي

المتممة: و هي مجموعة معقدة من البروتينات يبلغ عددها حوالي 30 بروتين توجد في المصل و في أكثر أخلاط البدن (عدا السائل الدماغي الشوكي و البول)، وحين يتم تفعيل المتممة تلعب دوراً هاماً في تحطيم المواد أو الخلايا الغريبة، وذلك عن طريق تسهيل البلعمة و تحريض الالتهاب. كما تضم المتممة عناصر ترتبط بسطح الجراثيم و تسبب حلها.

يتم تفعيل المتممة بطريقين : كلاسيكي أو تقليدي و بديل، فالسبيل الكلاسيكي هو مناعة نوعية مكتسبة لأن تفعيله يتطلب وجود الأضداد النوعية، على عكس السبيل البديل لتفعيل المتممة الذي يعتبر وسيلة دفاع غير نوعية غريزية.

البروبردين Properdin: وهو جهاز معقد من البروتينات في المصل، يمكن أن يحرض الطريق البديل للمتممة، يضم أنزيمين منفصلين يعملان بشكل متزامن مع عناصر معينة في الطريق البديل لتفعيل المتممة.

بروتينات الطور الحاد Acute phase protein: وهي مواد تزيد من الاستجابة الالتهابية و تضم البروتين الارتكاسي C-Reactive Protein (CRP) (يرتبط مع جذور الفوسفوكولين في الجدار الخلوي للجراثيم ، ويقوم المعقد الناجم بتفعيل طريق المتممة الكلاسيكي وبالتالي انجاز البلعمة) ، أنتي تريبسين-$a1$ ، ماكروغلوبولين-$a2$ ، الفيبرونوجين (يشكل رسابة من الليفين تحدد البؤرة الخمجية)، و السيرولوبلاسمين (بروتين رابط للنحاس له فعالية فيرو أوكسيداز) و التي تعمل جميعها على الحد من انتشار العامل الممرض، أو تحريض استجابات الثوي الأخرى.

الأنترفيرونات Interferons (INF) : هي عائلة من البروتينات المهمة في آليات الدفاع اللانوعية ضد الأخماج الفيروسية.ينطلق الأنترفيرون من الخلايا المصابة بالفيروس فتحمي الخلايا السليمة من الخمج الفيروسي (لنفس الفيروس و للفيروسات الأخرى أيضاً). و يوجد ثلاثة أنواع من الأنترفيرونات :

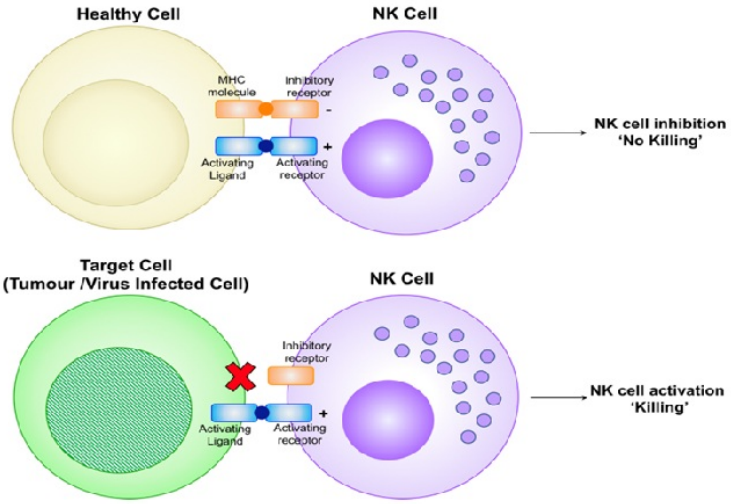
- النوع ألفا (INF-α) ويفرز من قبل كريات الدم البيضاء (البالعات).
- النوع بيتا (INF-β) ويفرز من قبل الأورمات الليفية و الفيبروبلاست و أكثر الخلايا الأخرى.

و يعتبرα-INF و INF- β كجزء من المناعة البدئية حيث يتم إنتاجهما نتيجة لخمج فيروسي، مما يمنع نموه في خلايا أخرى نتيجة إيقاف ترجمة RNA الفيروسي إلى بروتين. إضافة لذلك فانه يدعم عمل الخلايا القاتلة الطبيعية في القضاء على الخلايا المصابة بالفيروس.

- النوع غاما (INF-γ) ويفرز من قبل اللمفاويات التائية ويعتبر كجزء من الاستجابة المناعية المكتسبة .

الخلايا القاتلة الطبيعية al Killer cellsatur (NK) :

و هي خلايا لمفاوية كبيرة محببة ذات فعالية سامة للخلايا بشكل لانوعي و تسبب تحطم الخلايا المصابة بالفيروسات (حيث تتعرف هذه الخلايا على التغيرات في الخلايا المخموجة بالفيروسات و تدمرها بآلية خارج خلوية. فبعد ارتباطها مع الخلية الهدف، تنتج NK جزيئات تخرب غشاء الخلية المخموجة مما يؤدي لتفككها)، و الخلايا السرطانية و خلايا الطعوم أو الزرع في حال عدم التوافق النسيجي. تنشط قدرة القتل الطبيعي بالأنترفيرونات، حيث تنشط إنتاج خلايا NK، و تزيد من معدل قتلها للخلايا الهدف.



الحامضات Eosinophils :

و هي من الكريات البيضاء متعددة النوى مع نواة وصفية ذات فصين و سيتوبلاسما حبيبية. تتواجد في دم الأشخاص الأصحاء بنسبة منخفضة جداً(اقل من 1%)، و لكن يزداد عددها في العدوى الطفيلية و الحساسية. و هي خلايا غير فعالة في البلعمة، و لكن تحوي حبيباتها على مجموعة من الأنزيمات و الجزيئات السامة للطفيليات. لا يمكن ابتلاع طفيليات كبيرة مثل الديدان بواسطة البالعات لذا يجب قتلها خارج الخلية. تملك الحمضات مستقبلات نوعية، منها مستقبلات Fc و مستقبلات المتممة، و التي ترتبط مع الهدف الموسوم مثل الطفيليات المحاطة بالأضداد و المتممة، يتحرر عندها محتوى الحبيبات إلى الفضاء بين الخلية و الطفيلي، و بهذا يتم توجيه الجزيئات السامة إلى غشاء الطفيلي.