

المناعة الخلوية

(المتواسطة بالخلايا التائية)

15/06/2020

د. فيحاء أبو فخر 12



RB Medicine

علم المناعة | Immunology

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

سنكمل معكم حديثنا عن المناعة التلاؤمية بشقها الخلوي في هذه المحاضرة، بسم الله نبدأ.. ولكن قبل أن نبدأ بدراسة عمل الخلية التائية، لا بد من فهم بعض المصطلحات الهامة:

تعريف ومصطلحات

الخلايا T الساذجة Naïve T Cells:

- هي الخلايا T **النَّاضِجَة Mature** والجائئة في الدم، والتي **لم تلتق بعد** بالمستضد النوعي لها الذي يؤدي إلى تفعيلها.
- تنضج الخلايا التائية في التيموس، إذ تتميز بشكل كامل (انتقاء لإحدى الجزئيتين CD4 أو CD8) وتكتسب TCR وتخضع لعمليات **الانتقاء السلبي** بهدف إلغاء استجابتها تجاه المستضدات الذاتية حتى لا تتشكل استجابة مناعية ذاتية لاحقاً¹.
- تطرح بعد ذلك الخلايا التائية في الدم وهي ناضجة ولكنها ساذجة.

شراة أو فتيلة التفعيل Priming:

- هي **التفعيل والتكاثر النسيبي² Clonal Expansion** للخلايا التائية الساذجة نتيجة لقاءها الأول مع المستضد في الأعضاء للمفاوية الثانوية.
- هذا ما يؤدي لتشكيل **خلايا تائية فاعلة**.

الخلايا الهدف Target Cells:

- الخلايا التي تعمل عليها الخلايا التائية الفاعلة، أي تطبق عليها آليات المناعة.
- قد تكون خلية مصابة بجراثوم أو فيروس، أو ورمية أو خلية ذاتية.



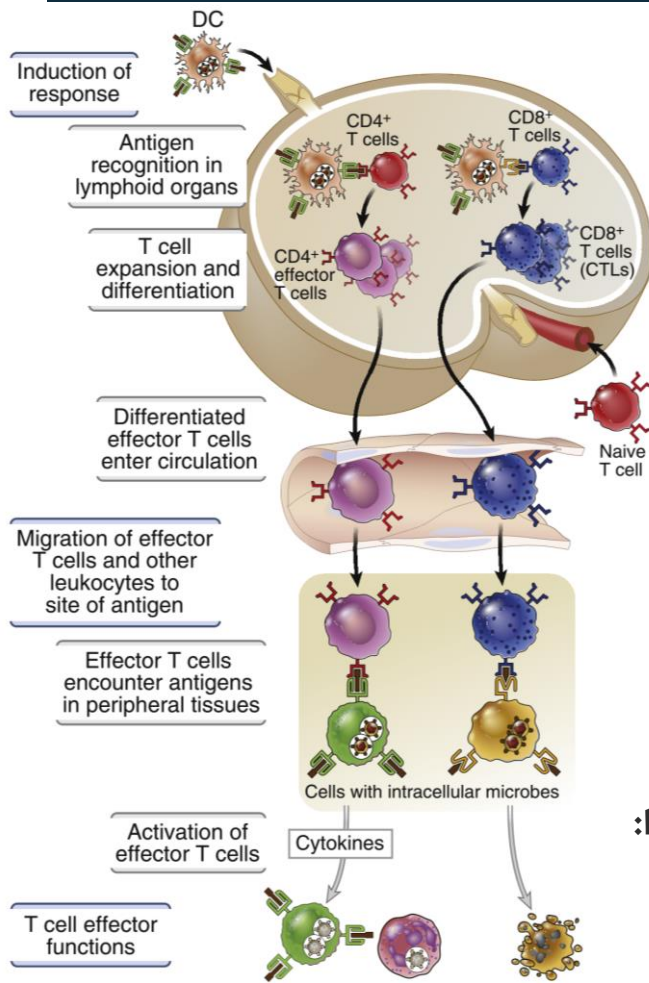
¹ أرشيف، وسندرس آليات التحمل المناعي بالتفصيل في محاضرة لاحقة.

² هذا يعني أن خلية تائية واحدة (نوعية لمستضد معين)، تتكاثر وتعطي الكثير من الخلايا التي تشابه الخلية الأصلية.

الخلايا T الفاعلة Effector T Cells:

- هي الخلايا الناتجة عن **تفعيل الخلايا الساذجة** بعد تعرضها للمستضد النوعي الخاص بها.³
- تقوم بفعاليات بيولوجية تهدف إلى تحقيق الجواب المناعي والقضاء على العامل الممرض مثل إنتاج السايبتوكينات، تشكيل حبيبات سامة، عمليات القتل بطرق مختلفة...
- تعد **خلايا الذاكرة الفعالة Effector Memory Cells** أحد أشكالها، وهي خلايا متخصصة تقوم بعملية الاستجابة السريعة عند التقائها بالمستضد النوعي لمرّة ثانية.

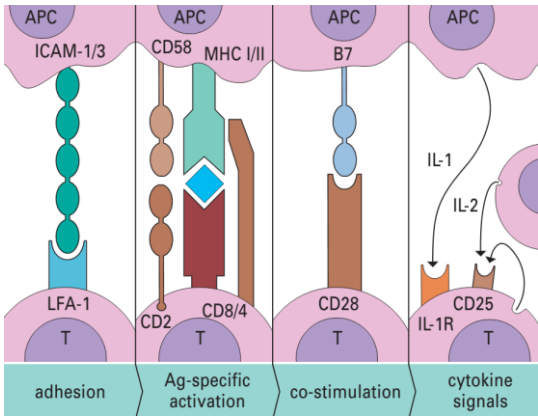
تفعيل الخلايا T T-Cell Activation



- ❖ تدور الخلايا T الساذجة (المساعدة والسامة) في الدم باستمرار مارةً على **النسج اللمفاوية الثانوية**، وتتابع مسيرها في الدوران المحيطي بحال غياب المستضد في تلك النسج.
- ❖ عندما تتعرّف على المستضد النوعي لها، الموجود على سطح الخلية التغصنية **الناضجة** ⁴ Mature Dendritic Cell، تتوقّف الخلية التائية الساذجة عن الانتقال في الدوران.
- ❖ تمكث هذه الخلايا في العقدة اللمفاوية لعدة أيام حتى تنهي عملية التعرف على المستضد، إذ تدخل مرحلة التكاثر Proliferation والتوسع النسيلي.
- ❖ ثم تتمايز إلى خليتين نوعيتين **لنفس المستضد** وهما:
 - A. الخلايا الفاعلة Effector T Cells.
 - B. الخلايا الذاكرة Memory Cells.
- ❖ تخرج الخلايا الفاعلة من الأوعية اللمفاوية الصادرة عائدةً إلى مجرى الدم ومنه إلى المكان الذي دخل منه المستضد لكي تمارس تأثيرها هناك.

³ إضافة من مرجع Kuby Immunology: تتميز الخلايا التائية الفاعلة بعمر قصير يتراوح من بضعة أيام حتى بضعة أسابيع.

⁴ يشترط أن تكون الخلية التغصنية ناضجة وإلا فإنها لن تتمكن من استقبال المستضد وتقديمه للخلية التائية الساذجة. أرفشيف: حتى أن العقدة نفسها تمتلك خلايا تغصنية ناضجة.

متطلبات تفعيل الخلايا التائية⁵

- (1) **معالجة المستضد وتقديمه:** تقوم الخلايا المقدمة للمستضد APC بمعالجة المستضد وتقديمه إلى الخلايا التائية عبر جزيئات MHC.
- (2) **إشارات تحفيزية:** إن الارتباط بين MHC على APC ومستقبلات الخلايا التائية يجعلها بحاجة إلى إشارات مساعدة تحفيزية Co-Stimulating لتفعيل هذه الخلايا.
- (3) **جزيئات الالتصاق Adhesion Molecules:** وهي جزيئات مساعدة أخرى تقوم بتثبيت الارتباط.
- (4) **انتقال الإشارة:** بعد الالتصاق، تنتقل الإشارة من سطح الخلية إلى نواها مؤدية إلى تفعيل انتساخ جينات معينة.
- (5) **السايتوكينات:** تعد ضرورية لتمييز الخلية التائية وتكاثرها والقيام بوظائفها.

إشارات التفعيل Activation Signals

يوجد 3 أنواع من الإشارات يحرضها الارتباط بين الخلايا T والخلايا المقدمة للمستضد APC:

1. إشارة (التفعيل) Activation:

- ✓ تتمثل **بالالتقاء** بين MHC⁶ الحامل للببتيد المستضدي مع TCR، ويدعم هذا الالتقاء CD4 أو CD8 وذلك حسب نوع الخلية التائية (مساعدة أو سامة).
- ✓ تعد **غير كافية** لتفعيل الخلايا التائية (فهي تعطي فقط إشارة التفعيل الأولي)، بل تحتاج لإشارات أخرى ناتجة عن ارتباط عناصر أخرى بينها وبين الخلية المقدمة للمستضد.

2. إشارة (بقاء) (التفعيل) Survival:

- ✓ تسمى أيضاً الإشارات المساعدة Co-Stimulation Signal ومهمتها **إبقاء الخلية قيد التفعيل**.
- ✓ تتمثل **بالالتقاء** بين الجزيئات اللاصقة والمساعدة، مثل جزيئة CD28 على سطح الخلية T ويقابلها B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) على سطح APC، حيث يزداد التعبير عن هذه الجزيئات بعد تفعيل APC.

⁵ من الأرشيف والسلايدات.

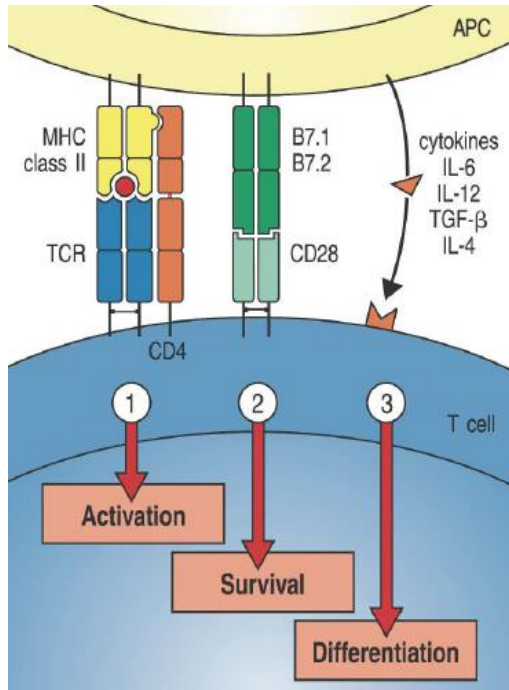
⁶ MHC Class II للخلية CD8+، MHC Class II للخلية CD4+.

إن غياب أحد هذه الجزيئات (B7-2 - B7-1 - CD28) يؤدي إلى حدوث ما يدعى بالعطالة Anergy (حيث لا تستطيع الخلية التائية حينها أن تكمل تفعيلها وممارسة مهامها).

3. إشارة التمايز *Differentiation*:

- ✓ الارتباط السابق يقود APC إلى إنتاج Cytokines تؤثر على الخلايا T وتدعم عملية تمايزها.⁷
- ✓ ومن هذه السيتوكينات: IL-6, IL12, TGF- β , IL-4.⁸

- إن النوعية للمستضد (في الخلية التائية) موجودة فقط في TCR.
- في الواقع بعد تشكل الخلية T الفاعلة، فإنها لا تحتاج لتفعيلها مجدداً باستخدام كل العناصر الإضافية، وعناصر الإشارة التحريضية المساعدة Co-Stimulatory.⁹



يوضح الشكل المجاور
الإشارات الثلاث اللازمة
لتفعيل الخلية التائية

المشبك المناعي Immunological Synapse

- **التعريف:** يتألف من التقاء عدة عناصر على سطحي الخلية التائية T والمقدمة للمستضد APC مما يؤدي إلى تفعيل ونقل الإشارة.
- كما ذكرنا، يكون التآزر بين TCR و MHC غير قوي وهذا يدعى **بالتفعيل البدئي**، لذلك تكون جزيئات داعمة للإشارة وجزيئات الالتصاق هامة في المساعدة على تثبيت وتعزيز هذا المشبك.

⁷ يوجد للخلايا التغصنية نمطان يوجه كل نمط الجواب المناعي باتجاه مختلف عن الآخر وذلك حسب نوع السيتوكين المفرز منها والناجم عن تفعيل المستضد فهو الذي يحدد إلى أين يجب أن تتجه هذه الخلية (أرشفيف).

⁸ من السيتوكينات الأخرى التي ذكرتها الدكتوراة: IL15, IL18, TNF- α .

⁹ دُكر في الأرشفيف أن هذه العناصر الإضافية سوف تزول.

- يعد المشبك المناعي هاماً لتثبيت وتفعيل الخلايا التائية وتحديد مصيرها باتجاه نمط خلوي متميز وحيد.
- كما أنه يحفز الخلية التغصنية أيضاً، لذلك يعد **ثنائي الاتجاه**، بمعنى أن التأثير متبادل بين الخليتين؛ حيث يكون اتجاه التفعيل في التفاعل البدئي من APC إلى الخلية T، ولكن بعد التفعيل يصبح الاتجاه معكوساً مما يؤدي إلى تضخيم الجواب المناعي.

لا يتم تشكيل مشبك مناعي في كل مرة يدخل فيها العامل الممرض إلى الجسم، إنما يقتصر ذلك على الخلايا الساذجة، فالخلية الفعالة لم تعد بحاجة إلى مشبك مناعي؛ حيث يكفي أن تلتقي بالمستضد حتى تقوم بعملياتها الدفاعية ضده.

⚡ يعرض الجدول بعض عناصر المشبك المناعي وما يقابلها على الخلية الأخرى¹⁰:

على سطح الخلايا المقدمة للمستضد	على سطح الخلايا التائية
MHC Class II	CD4 ¹¹
MHC Class I	CD8
B7.1 (CD80) & B7.2 (CD86)	CD28
LFA-3 = CD58	LFA-2 = CD2
ICAM-1	LFA-1

وسنفضّل الآن في بعض هذه الجزيئات المساهمة في تشكيل المشبك المناعي

ICAM-1 و LFA-1

- LFA هي اختصار لـ Leukocyte Functional Antigen، وتعد من **الإنْتِغْرينات** Integrins.
- توجد أنواع عديدة منها أبرزها: LFA-1¹²، LFA-2، LFA-3.
- ترتبط جزيئات LFA-1 الموجودة على سطح الخلية T مع جزيئات موجودة على APC وهي Intercellular-Adhesion Molecules¹³ (ICAM-1).
- إن الاتصال بين LFA و ICAM يشكل **المرحلة الأولى**¹⁴ التي تربط الخليتين مع بعضهما البعض، لكن الارتباط يكون ضعيفاً في البداية، بسبب كون الإنْتِغْرينات بحالة **ألفة منخفضة** للارتباط مع مستقبلاتها على APC.

¹⁰ يساهم TCR في المشبك المناعي أيضاً، وذكرت الدكتوراة أنّ CD3 (المرتبط بمستقبل الخلية التائية) يساهم فيه أيضاً.

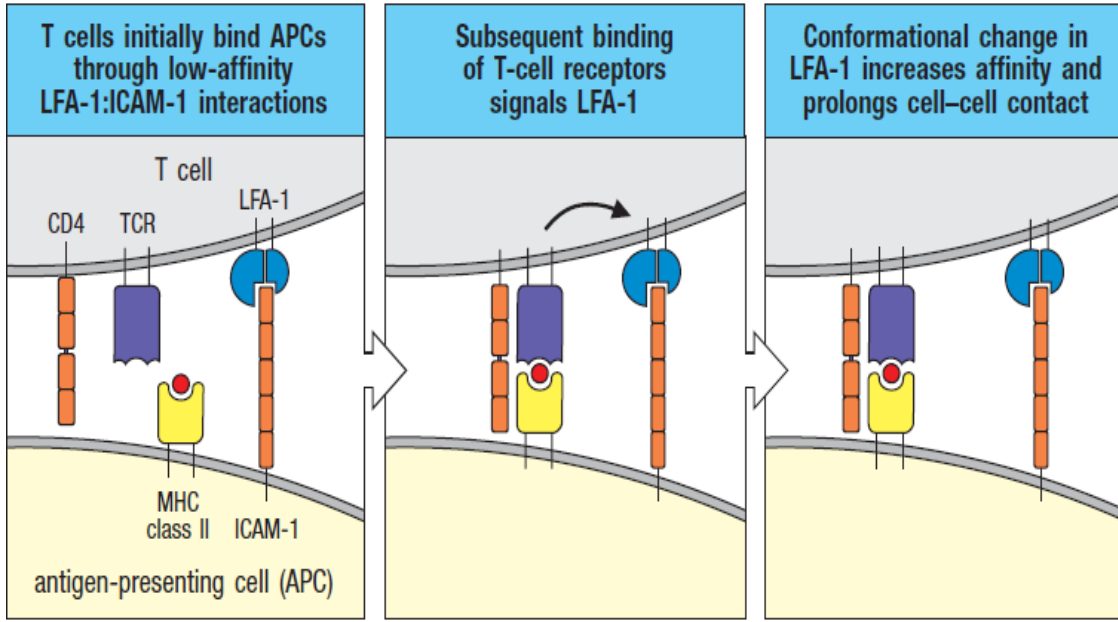
¹¹ يقوم CD4 بتعزيز عملية الفسفرة ونقل الإشارات لداخل الخلية.

¹² تعدّ الإنْتِغْرينات مهمة جداً في ربط الخلايا التائية مع الخلايا البطانية والمطرس خارج الخلوي (بالإضافة للخلايا المقدمة للمستضد) وأهمها LFA-1.

¹³ عائلة من 5 جزيئات.

¹⁴ قبل الارتباط بين MHC و TCR (الذي يعتبر الإشارة الأولى للتفعيل).

- وبعد ارتباط TCR مع MHC (الإشارة الأولى)، يحدث تثبيت الارتباط بين الخليتين عبر إشارات تنقلها **الجاذبات الكيميائية Chemokines** من APC إلى الخلية التائية.
- تؤدي الإشارات السابقة إلى **زيادة ألفة الإنتغرينات**، وتبدأ عملية ارتباطها وتجمعها بالقرب من منطقة المشبك المناعي وبالتالي تقوية الارتباط بين الخليتين التائية والمقدمة للمستضد، وهذا الارتباط القوي يساهم في عملية التفعيل.



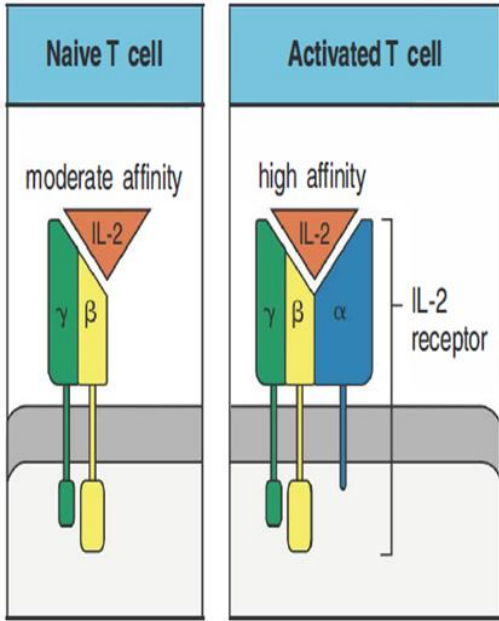
يوضح الشكل آلية زيادة ألفة الإنتغرينات لروابطها إثر ارتباط MHC مع TCR

جزيئة CD 28

- جزيئة بروتينية سكرية ثنائية السلسلة، إذ تتكون من سلسلتين متشابهتين Homodimer.
- وهي من أهم جزيئات **التحفيز المساعد Co-Stimulation** على سطوح الخلايا التائية.
- تملك رابطتين أساسيين على سطح الخلايا التغصنية وهما CD 80 (B7.1) & CD 86 (B7.2).
- مسؤولة عن **إشارة إبقاء التفعيل** (الإشارة الثانية)، إذ أن تنبيه مستقبلات الخلايا التائية TCR وارتباط CD28 مع B7 ينشط الخلايا التائية مما يؤدي لإنتاج كبير من اللمفوكينات.

الخلية التائية في مرحلة العطالة Anergic:

- هي خلية حية لكن غير قابلة للتفعيل الكامل والاستجابة للمستضد المقدم من قبل الخلايا التغصنية، بسبب غياب B7 أو CD 28 وبالتالي غياب الإشارة الثانية وغياب فعالية الخلية التائية.
- إن الخلية التائية تخضع للاستموات بعد مرور فترة زمنية معينة من ممارستها لعملها، وبما أن الخلية التائية العطالة لم تعمل أساساً لذلك فلن يطراً عليها Apoptosis¹⁵.

CD 25 (السلسلة α من مستقبل IL-2)

✓ تملك الخلية T الساذجة على سطحها مستقبل لـ IL-2 **متوسط الألفة¹⁶** مكوّن من سلسلتين: غاما γ وبيتا β .
 ✓ وبعد أن تتفعل الخلية T، تنتج IL-2 (تأثير صمي ذاتي Autocrine)، وتعبر عن **السلسلة الثالثة α** ، ويصبح المستقبل عندها عالي الألفة.

✓ تُعرف السلسلة α باسم **CD25** وهي مهمة جداً؛ فغيابها يؤدي إلى ارتباط ضعيف بـ IL-2 وعدم استجابة الخلية التائية إلا للكميات الكبيرة منه.

✓ بينما يقود الارتباط القوي بين IL-2 ومستقبله إلى توليد إشارات تؤدي إلى تسريع دخول الخلية T في الدورة الخلوية (تحويل الخلية من الطور G0 إلى أطوار الانقسام G1, M, G2, S)، ثم تبدأ عملية التكاثر وبدء دورات عديدة من **الانقسام والتمايز**.

✓ تتمايز معظم الخلايا T إلى خلايا T فاعلة Effector (خلايا T مساعدة فاعلة أو خلايا T سامة خلوية فاعلة) وبعض الخلايا فقط تتمايز إلى خلايا ذاكرة، بحيث تكون الخلايا المتشكلة **من نسيئة واحدة Monoclonal**، أي أنها تتعرّف على **نفس المستضد**.

ملاحظات:

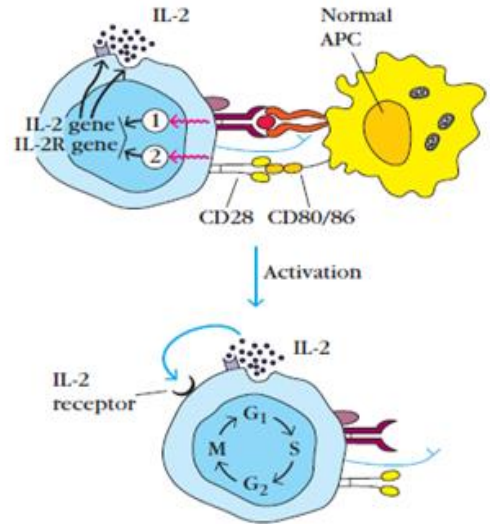
- وجود CD 25 على الخلايا التائية يدل على أنها حتماً خلية مُفعلة، لذلك نلجأ للبحث عنه عندما نبحث عن الخلية التائية المفعلة في الزجاج أو عند الحي.
- واسمات الخلايا التائية المفعلة هي CD69¹⁷ & CD 25¹⁸.
- يتألف مستقبل IL-2 من سلسلتين في الخلية التائية الساذجة، ومن ثلاث سلاسل في الخلية التائية المُفعلة (يتم استهدافها في المعالجات بالمثبطات المناعية).
- يمتلك IL-2 تأثيرات عديدة باتجاه الخلايا التائية الأخرى، البائية، التغصنية، والبطانية.

¹⁶ ذكرت الدكتوراة قليل الألفة.

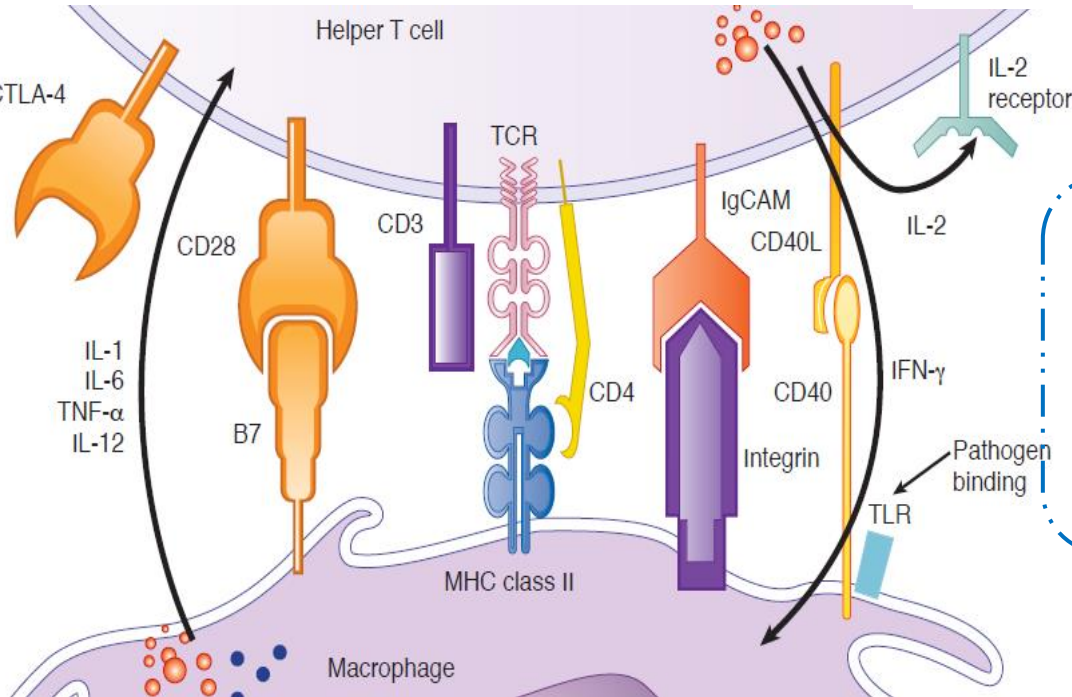
¹⁷ هي جزيئة تظهر على الخلايا البائية والتائية والبالعات المفعلة.

¹⁸ هذه الملاحظة والملاحظات التاليتين التاليتين أرشيف.

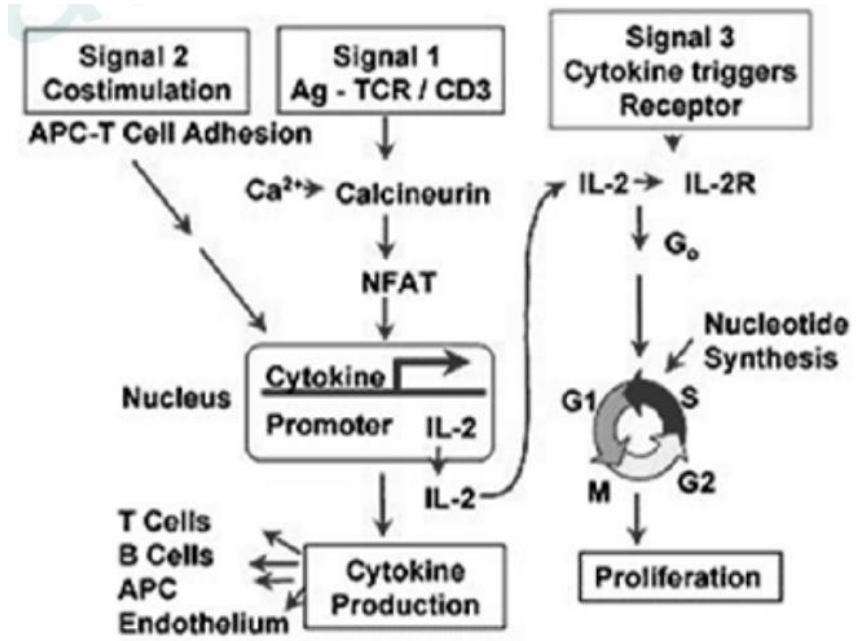
يوضح الشكل المجاور
دور **IL-2 الصبي**
الذاتي في حث الخلية
التائية على التكاثر



يلخص الشكل عناصر
المشبك المناعي
Immunological Synapse
نجد أن الخلية التائية تمثل
مركز لتوزيع المهام في
الاستجابة المناعية.



مخطط عرضته الدكتورة يوضح
عملية تفعيل الخلية التائية



أنواع الخلايا التائية Types of T Cells

✓ سنتحدث عن نوعين من الخلايا التائية هما:

1. الخلايا التائية المساعدة T Helper (TH) Cells أو $CD4^+$.
2. الخلايا السمية القاتلة T Cytotoxic Cells أو $CD8^+$.

الخلايا التائية المساعدة T Helper (TH) Cells

← الواسم الأساسي لهذه الخلايا هو **CD4** لذلك تسمى الخلايا $CD4^+$ T.
 ← يوجد أنواع عديدة للخلايا $CD4^+$ T منها: TH1، TH2، TH17، بالإضافة إلى الخلايا التائية الناضجة (Treg) ومازال إلى الآن يُكتشف أنواع جديدة.

■ يعد **CD4** مميّز لكون الخلية التائية مساعدة دون تحديد نوعها.

← تتمثل وظائفها (بشكل عام) بـ:

1. تتعرف على المستضد الموجود على سطح الخلايا المقدمة للمستضد عبر **MHC II**.
2. تقوم بتفعيل البالعات الكبيرة بواسطة إفرازها للإنترفيرون غاما $IFN-\gamma$ ، (كما تفعل كل أنواع الـ APCs).
3. تحرّض تفعيل الخلايا T السامة الخلية.
4. تحفّز الخلايا B على تفعيلها وإنتاج الأضداد وحدوث الانقلاب الصفي.

تمايز الخلايا T المساعدة¹⁹

- تمايز الخلية التائية المساعدة الساذجة بعد إنتاجها IL-2 وتحت تأثير سيتوكينات معينة إلى الخلية التائية المساعدة TH0 (صفر وليس حرف O) التي تتمايز أيضاً إلى أشكال أخرى عديدة مثل TH1، TH2، TH17، THreg...
- تعمل السيتوكينات المحرّضة لتكاثر الخلايا التائية بشكل متعاكس، حيث أن IL-4 يحرض الخلايا TH0 على التمايز إلى TH2 ويثبط التمايز باتجاه TH1، ويقوم $IFN-\gamma$ بتثبيط التمايز باتجاه TH2 (الذي تنتجه الخلايا TH1)، بينما يقوم IL-12 بتحفيز التمايز باتجاه TH1، وسنفضّل في هذا الكلام في الفقرات التالية.

¹⁹ ذكرت الدكتورة هذه الفقرة باقتضاب، وسننوه على الأفكار التي ذكرتها خلال المحاضرة بوضع خط تحتها.

7. الخلية التائية المساعدة TH_1 :

- ✓ تتميز الخلية TH_0 بتأثير **IL-12** المُفرز من APC كالخلايا التغصنية إلى TH_1 .
- ✓ تنتج Th_1 عدداً من الساييتوكينات مثل IL-2 و $IFN\gamma$.
- ✓ وظائف الخلية Th_1 : تعمل الخلية التائية المساعدة من النمط الأول من خلال الساييتوكينات التي تفرزها على:
 - تفعيل البالعات الكبيرة Macrophages وتحفز عملية البلعمة، كما تحرض تفعيل وإنتاج الخلايا التائية السامة CTL، وبالتالي لها دور مهم جداً بالقضاء على العوامل الممرضة داخل الخلية كالمتفطرات السلية والجذامية والليشمانيا وغيرها.
 - تحفز الانقلاب الصفي إلى IgG وتثبيت المتممة، وبالتالي لها دور كبير في عملية الطهاية وتسهيل البلعمة، والسمية الخلوية المتواسطة بالأضداد (والتي تقوم بها الخلايا NK بشكل أساسي).
- ✓ يقود التفعيل المتواصل والمستمر لهذه الخلايا إلى حدوث الالتهابات المزمنة وحدوث فرط الحساسية المتأخرة DTH (النمط الرابع من فرط الحساسية²⁰).

2. الخلية التائية المساعدة TH_2 :²¹

- ✓ تتميز الخلية TH_0 بتأثير **IL-4** المُفرز من APC²² إلى TH_2 .
- ✓ تنتج Th_2 عدداً من الساييتوكينات مثل **IL-10 و IL-13 و IL-4 و IL-5**.²³
- ✓ وظائفها (من خلال ساييتوكيناتها المُفرزة):
 - تسهم بتمايز الخلايا B والانقلاب الصفي نحو IgE (بشكل أساسي) عبر إفراز IL-4 و IL-5.
 - لها دور مهم في تفعيل الحمضات وإفراغ حبيبات الخلايا البدينة.
 - تثبّط الفعل القاتل للبالعات الكبيرة Macrophages.²⁴
- ✓ نلاحظ من الوظائف السابقة أن لهذه الخلايا دور هام بالجواب ضد الديدان الطفيلية.
- ✓ كما أن الخلل في استجابتها يؤدي إلى مظاهر فرط الحساسية من النمط الأول.

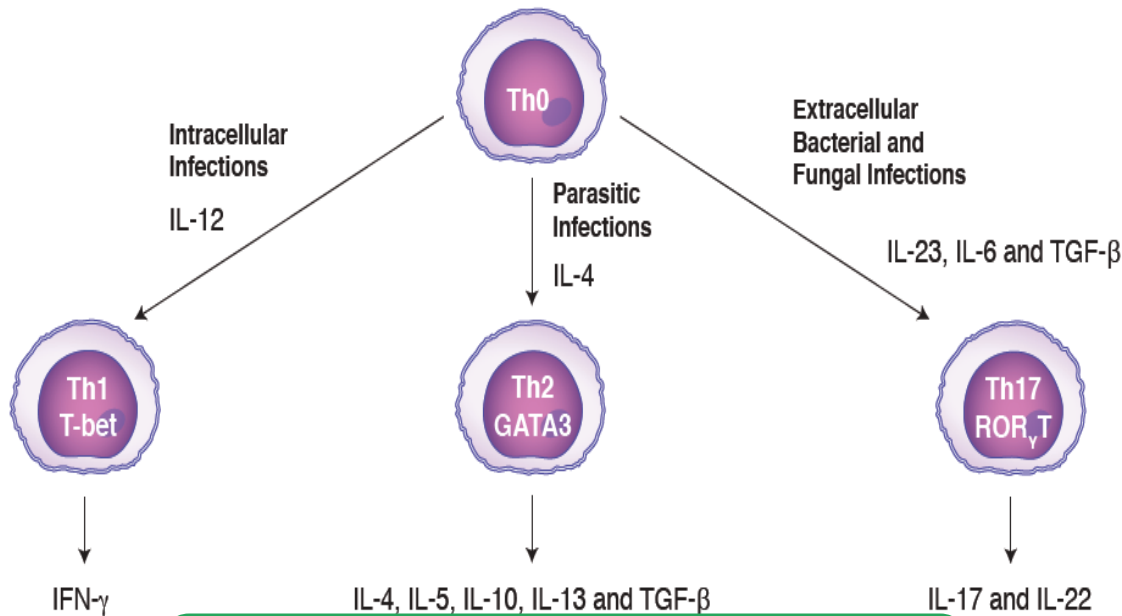
²⁰ والذي سنتحدث عنه بالتفصيل في محاضرة لاحقة²¹ ذكرت الدكتور أن هذه الخلايا هي التي تتفاعل مع الخلية البنية.²² بالإضافة للعديد من الخلايا الأخرى كالخلايا البدينة والأسسات.²³ قد تختلف أرقام الانترلوكينات بين المصادر المختلفة.²⁴ إضافة للفهم: بالرغم من أن Th_2 تثبّط الفعل القاتل للبالعات الكبيرة إلا أنها لا تثبّط هذه الخلايا تماماً، بل إنها تفعل وظائف أخرى لها كترميم النسيج المتضررة وإحداث التليف Fibrosis (أثار لا التهابية)، وتدعى البالعات M1 (الناجمة عن تفعيل Th_1) و M2 (الناجمة عن تفعيل Th_2).

3. الخلية التائية المساعدة TH_{17} :

- ✓ تتميز الخلية $TH0$ بتأثير $IL-23^{25}$ إلى الخلية $Th17$.
- ✓ تنتج عدداً من السيتوكينات مثل $IL23 - IL22 - IL21 - IL17$.
- ✓ وظائفها (من خلال السيتوكينات):
 - تفعيل الحثية الالتهابية (من خلال تفعيل خلايا الأنسجة والكريات البيضاء لإفراز سيتوكينات الحثية الالتهابية²⁶).
 - تفعيل العدلات Neutrophils وجذبها، وبذلك فهي هامة للقضاء على العوامل الممرضة خارج الخلية.
- ✓ قد يقود الخلل في استجابة هذه الخلايا واستمرار تفعيلها إلى أمراض مناعية ذاتية.

4. الخلية التائية المساعدة النازمة TH_{reg}^{27} :

- ✓ تتميز بتأثير $IL-2^{28}$ ، وتوقف عمل الخلايا التائية الأخرى والجواب المناعي.



تمايز الخلايا التائية المساعدة والسيتوكينات
المفرزة

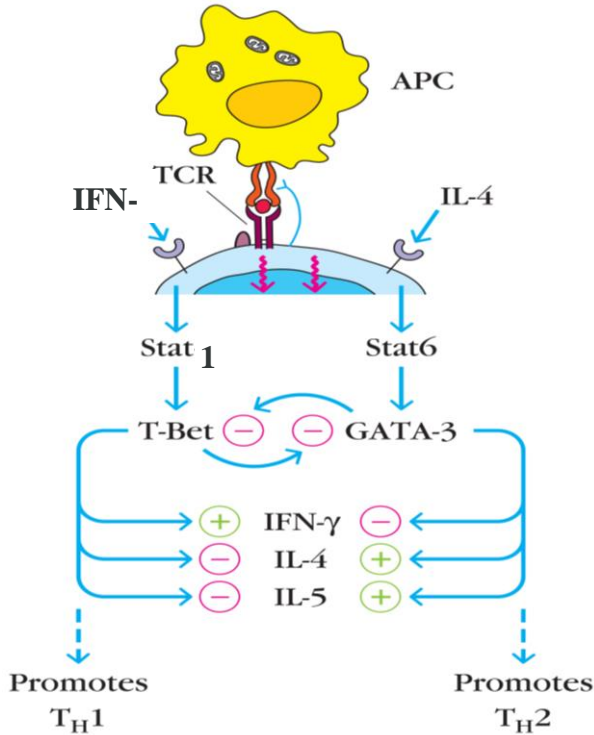
²⁵ بالإضافة إلى $TGF-\beta$ و $IL-6$.

²⁶ والتي درسناها سابقاً في المحاضرة 4.

²⁷ أو المنظمة.

²⁸ حسب الأرشيف، والدقة في حالة التمايز لـ $Th17$ ، يتطلب وجود $TGF-\beta$ و $IL-6$ معاً، أما إذا توافر $TGF-\beta$ لوحده، فهذا يعني التمايز إلى خلية نازمة.

التوازن بين الخلايا التائية المساعدة Th1 & Th2



- يمتلك كل من نمطي الخلايا المساعدة الأول والثاني وظائف مختلفة كما لاحظنا سابقاً.
- فالخلية Th1 تفرز $IFN-\gamma^{29}$ الذي يسهم في **تفعيل القدرة القاتلة للبالعات** والتخلص من العامل الممرض.
- أما Th2 فتفرز IL-4 و IL-13 وغيرها التي **تثبط عمل البالعات القاتل للعوامل الممرضة** فلا يتم التخلص من العامل الممرض.
- لذلك لابد من زيادة التعبير عن أحدهما وتثبيط الآخر بما يتناسب مع الحاجة.

1. التمايز باتجاه Th2:

- يقوم IL-4 بتحفيز عامل الانتساخ STAT-6 والذي يحفز بدوره GATA-3.
- هذا ما يؤدي لزيادة تشكيل IL-4,5 وتثبيط اصطناع $IFN-\gamma$ ومنه سيذهب التمايز باتجاه تشكيل **Th2**.

2. التمايز باتجاه Th1:

- يقوم $IFN-\gamma^{30}$ بتحفيز عامل الانتساخ STAT-1 والذي يحفز بدوره T-Bet.
- هذا ما يؤدي لزيادة تشكيل $IFN-\gamma$ وتثبيط اصطناع IL-4,5 ومنه سيذهب التمايز باتجاه تشكيل **Th1**.

لاحظ أيضاً أن عوامل الانتساخ GATA-3 و T-bet متعاكسان بالتأثير، فإذا غلب T-bet سيكون الانتساخ لصالح $IFN-\gamma$ وتثبيط IL-4,5 ويتم التوجه نحو Th1.

- أي خلل في هذا الميزان قد يؤدي إلى الدخول في الإزمان أو شفاء المرض:

في حال الإصابة بالليشمانيا الكبرى:

- ✓ يوجد نمطان من الفئران يدرسان في المخابر لمعرفة آلية الجواب المناعي ضد الليشمانيا بعد إحداث الإنتان لديها من قبل الإنسان:

²⁹ بالإضافة لـ $TNF-\alpha$ (أرشيف).

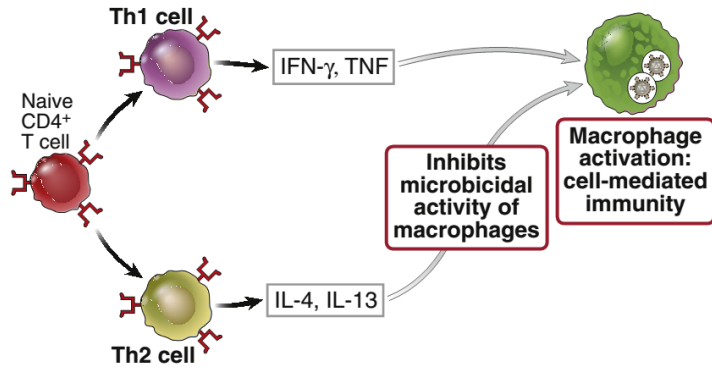
³⁰ في الحقيقة وحسب مرجع Kuby يجب أن يكون IL-12 وليس الإنترفيرون غاما، ولكن هذا ما ورد في السلايدات.

✓ BALB/c (لديها نسبة عالية من Th2) .A C57/B6L (لديها نسبة عالية من Th1) .B
 ✓ تبين أن الفئران من نمط C57/B6L (التي يكون لديها نسبة عالية من Th1) احتمال شفائها من المرض عالٍ، وذلك لأن Th1 تفعل القدرة القاتلة للبالعات وتقضي على العوامل الممرضة داخلها.

✓ أما عند النمط BALB/c (التي تكون لديها نسبة Th2 أعلى)، يدخل المرض في حالة الإزمان وتؤدي إلى خمج منتشر (وتتحول الإصابة من النمط الجلدي إلى النمط الحشوي³¹).

في حالة الإصابة بالجذام³²:

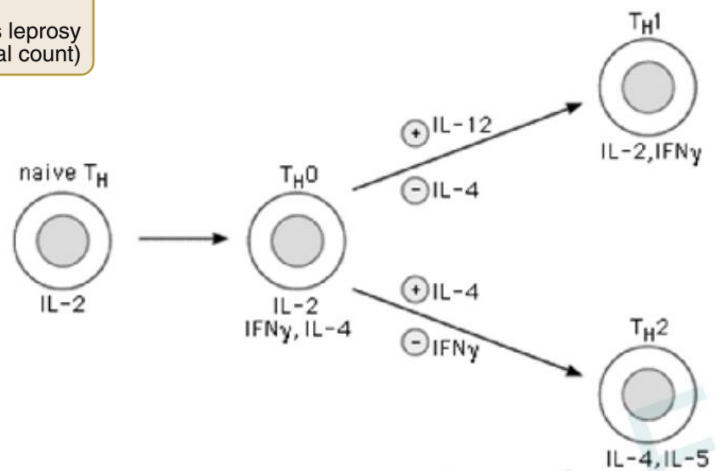
- ✓ إذا اتجه الجواب المناعي نحو TH1 فإنه فسوف يتظاهر بجذام سلبي محدود.
- ✓ أما إذا اتجهت الاستجابة نحو TH2 فإنه فسوف يتحول لجذام ورمي منتشر في الجسم.



يوضح الشكل اختلاف وظائف كل من Th2 و Th1

Infection	Response	Outcome
<i>Leishmania major</i>	Most mouse strains: Th1 ⇒ BALB/c mice: Th2 ⇒	Recovery ⇒ Disseminated infection
<i>Mycobacterium leprae</i>	Some patients: Th1 ⇒ Some patients: Defective Th1 or dominant Th2 ⇒	Tuberculoid leprosy ⇒ Lepromatous leprosy (high bacterial count)

صورة وردت في السلايدات ولم تتطرق لها الدكتورة



³¹ حسب الأرشيف.

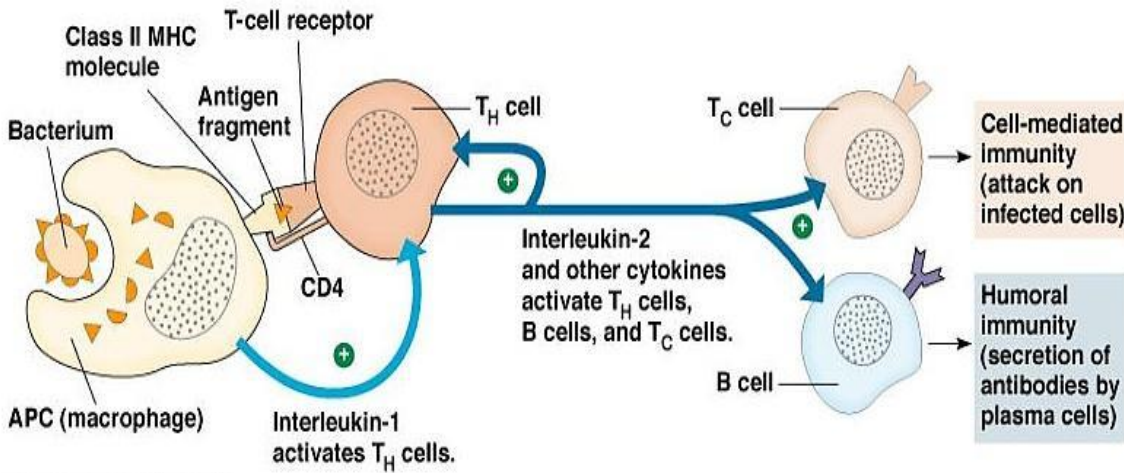
³² والس على غرار ما سبق، حيث أن الخل على مستوى Th1 يؤدي إلى سل منتشر في الجسم، لذلك يتم العلاج لقلب الجواب نحو Th1 (بالتداخل السايونيكيني).

تذكر: يأخذ الجذام شكلين، ورمي وسلي، الشكل السلبي هو الشكل السليم والذي يتميز بأعداد قليلة من المتفطرات، حيث أن المنظومة المناعية تحد من انتشاره، أما الشكل الورمي فهو الشكل الخبيث والذي يتميز بأعداد كبيرة من المتفطرات حيث أن الجهاز المناعي غير قادر على الحد من المرض.

في حالة فرط الحساسية عند مرضى الربو (أرثيف):

- ✓ إن TH2 هي المسؤولة عن الأمراض.
- ✓ فهي ترتبط مع IL-4 لتحفز آليات تحسسية تزيد من إنتاج IgE مما يؤدي إلى تفاعلات فرط حساسية من النمط الأول³³.

غالباً ما يسبب انزياح التوازن نحو TH1 حدوث شفاء من الكثير من الأمراض (المُحدثة بالعوامل الممرضة داخل الخلية)، ولكنه في بعض الحالات النادرة قد يتسبب بإحداث أمراض مناعية ذاتية.



يوضح الشكل الدور المركزي للخلايا التائية وتأثيرها مع الخلايا المناعية الأخرى

T Cytotoxic Cell (القاتلة) السامة للخلايا التائية

وظيفتها:

- يتجلى دورها الأساسي في **تدمير الخلايا الهدف**؛ أي الخلايا المصابة بالفيروسات والبكتيريا (داخل الخلية)، والخلايا السرطانية والأنسجة المزروعة.
- وذلك بآليات مختلفة منفصل فيها في فقرات لاحقة.
- تنتج بعض السيتوكينات وخصوصاً الـ IFN- γ التي تساعد على تأدية وظائفها.

التشابه والاختلاف مع الخلايا القاتلة الطبيعية NK³⁴:

- تشبه NK Cell بامتلاك حبيبات الغرانزيم Granzyme والبيرفورين Perforin التي تحل الغشاء الخلوي للخلية الهدف، وتحفز الموت الخلوي المبرمج Apoptosis فيها.

³³ تقود هذه التفاعلات إلى إفراغ حبيبات الخلايا البدينة الحاوية على الهيستامين مؤدية لحدوث أعراض فرط الحساسية المعروفة (وستتحدث عنها بالتفصيل في محاضرات لاحقة).

³⁴ تذكر أن للخلايا التائية القاتلة والطبيعية القاتلة نفس الوظائف تقريباً.

- تختلف عن NK Cell بأنها تحتاج إلى جزيئة **MHC Class I** لتتعرف على المستضد بينما الخلية القاتلة الطبيعية NK لا تحتاج إلى ذلك (بل وتتثبط بوجوده).

تفعيل الخلية التائية السامة ومصيرها

تفعيلها:

- تتعرف على المستضد الموجود على سطح الخلية المقدّمة للمستضد عبر **MHC I³⁵** وتشكل المشبك المناعي، ولكنه **غير كافٍ** للتفعيل.
- إذ تحتاج الخلية السامة السانجة لتتفاعل إلى مساعدة من قبل عوامل التحفيز أكثر من تلك اللازمة لتفعيل الخلايا التائية المساعدة السانجة CD4.
- حيث أنها تحتاج إلى مساعدة الخلية التائية المساعدة لتفعيلها لأول مرة، وبعد ذلك لا تحتاج إلى هذه الإشارات الإضافية.

أهمية الخلايا التائية المساعدة والخلايا المقدّمة للمستضد في تفعيلها:

- إن أبسط متطلبات تنشيط الخلية التائية السمية هو التفعيل عن طريق الخلايا التغصنية الناضجة والتي تملك نشاط تحفيزي مشترك Co-Stimulation قوي.
 - حيث أن الخلايا التائية السامة تحتاج لإشارات من الخلايا المقدمة للمستضد ليتم تفعيلها (وخاصةً 2³⁶-IL).
 - تساعد الخلايا التائية المساعدة الفاعلة في تفعيل الخلايا CD8 (في أغلب الحالات) عبر تضخيم تفعيل الخلايا المقدمة للمستضد APCs (ومن ثم تضخيم الإشارات الناتجة عنها واللازمة لتفعيل الخلايا التائية السامة)، وذلك عبر الآليتين التاليتين -لم تفصل الدكتور بما يلي:-
1. تتفعل Th بالتعرف على المستضد المقدم على MHC II³⁷، مما يقود إلى إفراز IL-2 الذي يدعم تمايز وتكاثر الخلايا CD8⁺ إضافةً لتأثيره على الخلية المفرزة ذاتها.
 2. يقود الارتباط بين CD4 و MHC II إلى التعبير عن CD40L على سطح الخلية المساعدة، والذي يرتبط مع CD40 على سطح APC ليحفزها على زيادة إنتاج جزيئات B7 و 4-1BBL التي لها دور كبير في تحفيز الخلايا CD8 السانجة.

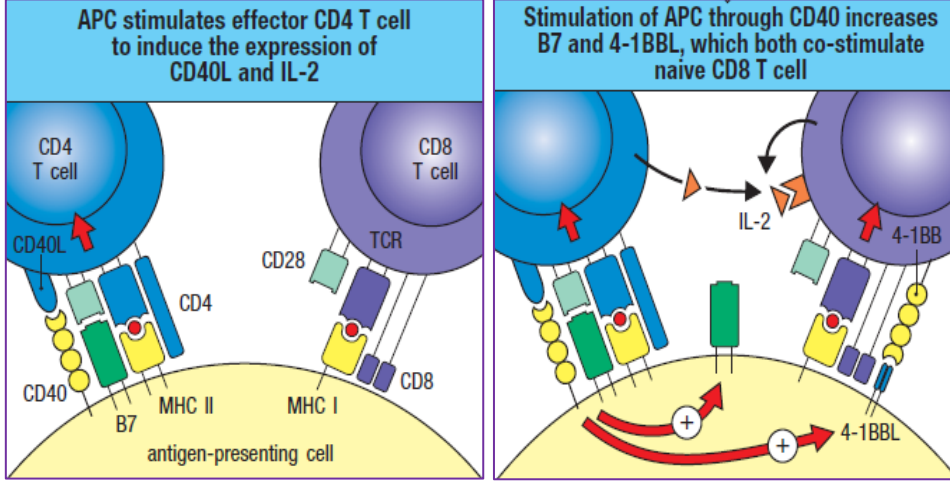
³⁵ عبر التعبير المتقاطع Cross-Presentation (المحاضرة 7).

³⁶ إضافة: لا تنتج الخلية المقدّمة للمستضد مباشرة، ولكن تحرض إفرازه.

³⁷ إضافة: بعد موت الخلية المطابة، تتم بعلمة بقاياها من قبل الخلايا المقدّمة للمستضد، ومن ثم عرض المستضدات التي تحويها هذه البقايا على MHC-II، ومن ثم تقديمه للخلايا التائية المساعدة، وهذه الطريقة تختلف عن التعبير المتقاطع -لم تفصل الدكتور في هذه التفاصيل وتم شرحها للفهم فقط.-

- عندها تتفعل CD8 وتستطيع القيام بوظائفها دون الحاجة إلى مساعدة الـ CD4 والـ APC.

إضافة خارجية: في بعض الحالات يتم تفعيل الخلايا المقدمة للمستضد بشدة كافية لتفعيل الخلايا التائية القاتلة دون الحاجة للخلايا التائية المساعدة.



توضح الصورتان
آلية تفعيل
الخلايا التائية من
نمط CD8 من
اليسار إلى اليمين

مصيها (سلايدات):

- تخضع للموت الخلوي المبرمج عند انتهاء عملية القتل وتنتهي وظيفتها عند هذه المرحلة.

آلية عملها

- تختلف آلية عملها ووظيفتها عن آلية عمل الخلايا التائية المساعدة اختلافاً كبيراً.
- تتعرف الخلايا الساذجة عبر مستقبلاتها على المستضد الذي تقدمه الخلية المصابة عبر المعقد MHC Class I، وتتفعل بوجود الخلايا المساعدة CD4 والجزيئات المساعدة واللاصقة، كما ذكرنا ثم تتفعل الخلية الساذجة لتصبح Effector CD8 قادرة على التعرف على المستضدات مباشرة على سطوح الخلايا الهدف وتقوم بالقضاء على الخلية الهدف بإحدى الطرق:

أولاً: عبر إفراز حبيبات سامة من البيروفرين والغرانزيم:

✓ ترتبط الخلية التائية القاتلة مع الخلية الهدف كالتالي:

- يرتبط مستقبل الخلية التائية TCR مع المستضد المقدم عبر الـ MHC بمساعدة الجزيئة CD8.
- يرتبط LFA-1 (من الخلية التائية القاتلة) مع ICAM-1 (من الخلية الهدف)، كما تساهم جزيئات أخرى في هذا الالتصاق.

✓ تتواجد الحبيبات (التي تحوي على البيرفورين والغرنازيم Granzyme) بحالة الراحة بعيداً عن الغشاء الخلوي ضمن الخلية السامة.

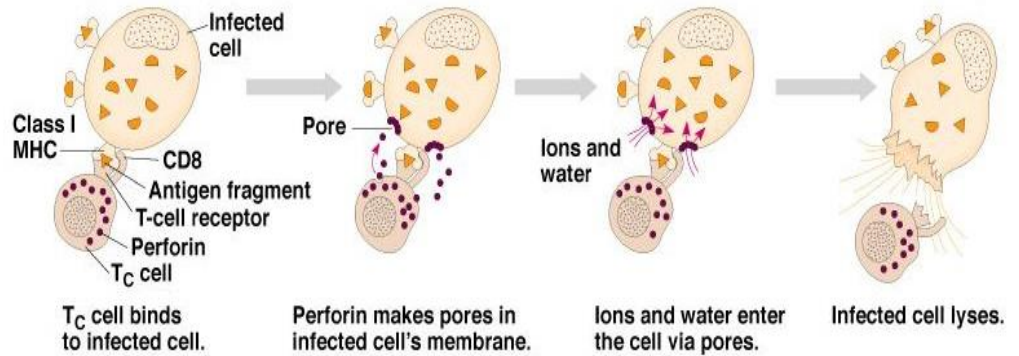
✓ بعد حدوث التأشير الخلوي المتواسط بالجزيئات السابقة، تتحرك خيوط الأكتين دافعةً الحبيبات باتجاه الغشاء الخلوي³⁸، وتحرر محتوياتها خارج الخلية.

✓ يسبب البيرفورين تنخراً وثقوباً في غشاء الخلية الهدف، مما يسمح بدخول الغرنازيم الذي يسبب موت الخلية وذلك عبر تفعيله الموت الخلوي المبرمج³⁹.

✓ كما تنفجر الخلية الهدف وتنحل نتيجة اختلاف الضغوط الحلولية ودخول الماء والشوارد لداخلها.⁴⁰

عند تفعيل الخلايا القاتلة السمية (عن طريق الجزيئات الموجودة ضمن المربع في الصورة)، يحصل إعادة تجمع لجزيئات الأكتين ضمن الخلية لتصبح قادرة على إيصال الحويصلات نحو سطح الخلية، وبعد خروج البيرفورين من الحويصلات يقوم بإحداث ثقوب في الخلية الهدف لتساعد على دخول جزيئات الغرنازيم إلى داخل الخلية.

صورة توضح إفراز الخلية التائية CD8 لحبيبات البيرفورين لإحداث ثقوب في غشاء الخلية الهدف



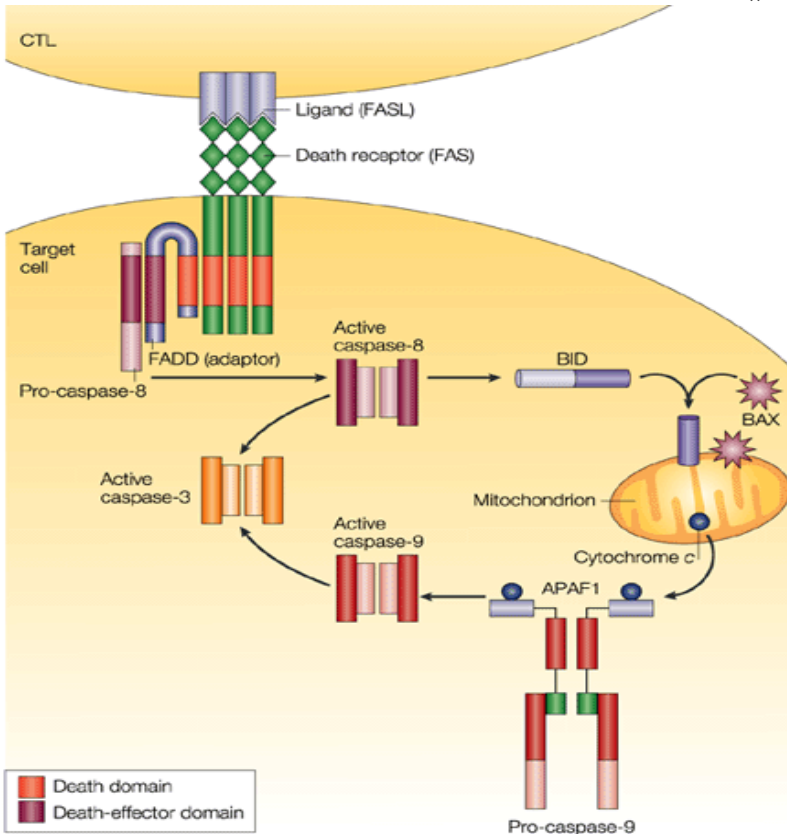
³⁸ إلى منطقة cSMAC للمقاومة للخلية الهدف بوجه التحديد.

³⁹ ذكرت الدكتوراة أن الموت يحدث بسبب المواد السامة للخلية.

⁴⁰ حسب الأرشيف.

ثانياً: إثارة مستقبلات الموت الخلوي المبرمج عند الخلية الهدف:

- ✓ يوجد على سطح الخلية الهدف ما يسمى بمستقبلات الموت Death Receptors وأهمها المستقبل FAS (CD95).
- ✓ تعبر الخلايا التائية القاتلة CD 8 عن روابط (لجائن Ligand) لمستقبلات الموت، وهو FASL⁴¹.
- ✓ يتم ارتباط المستقبل مع الرابط الخاص به مؤدياً إلى تحفيز شلال الموت الخلوي الذي يتم عبر مجموعة إنزيمات موجودة داخل الخلية تدعى Caspase، والذي يكون بشكل Pro-Caspase (غير مفعّل).
- ✓ يقود ما سبق إلى تفعيل عدّة إنزيمات داخل الخلية بتدخل السيبتوكروم أو بدونه وبتداخل Caspase-3، ممّا يؤدي في النهاية لموت الخلية الهدف.
- ✓ وبشكل تفصيلي يتفعل Caspase-8 ضمن الخلية ليدخل لاحقاً إلى أحد الخطين-أرشييف:-
 - إما أن يقتل الخلية الهدف مباشرة عبر Caspase-3 إذا كانت كميته كبيرة.
 - أو أن يأخذ الطريق الأطول ويحفز بعض الإنزيمات التي تقوم بتحرير Cytochrome-C من المتقدرات ليتحرر Caspase-3 وفي النهاية Caspase-9، ممّا يؤدي لموت الخلية.



تعبّر الخلية الهدف على سطحها على مستقبلات الموت FAS، وتحوي الخلايا التائية القاتلة على سطحها رابط لهذا المستقبل FASL، فعند ارتباط مستقبل الموت مع رابطته يثار شلال الموت داخل الخلية الهدف والمسؤول عنه أنزيمات الـ Caspase

ثالثاً: تنتج السموم اللمفية Lymphotoxin: (أرشييف)

- ✓ وهي سايتوكينات سامة تؤدي إلى إيقاف العملية الاستقلابية ضمن الخلية الهدف.

⁴¹ FAS Ligand، أحد وظائف هذه الجزيئات هو تحفيز الموت الخلوي المبرمج، ويدعى أيضاً CD178 ولكن ذكرت بالأرشييف CD59.

تنظيم الاستجابة المناعية للخلايا التائية

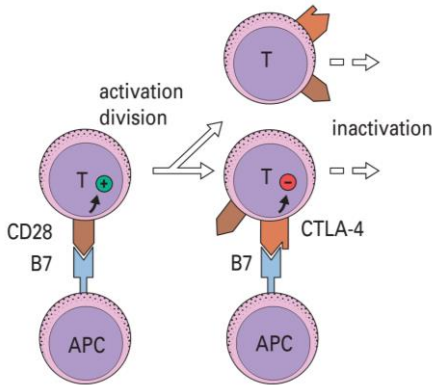
يتم تنظيم الاستجابة المناعية للخلايا التائية عبر إحدى الطرق التالية:

أولاً: التثبيط بالخلايا الناضجة T Regulatory Cells:

- وهي خلايا تائية إيجابية الـ $CD4^+$ و $CD25^+$.
- تقوم هذه الخلايا بتثبيط تفعيل الخلايا $CD4$ و $CD8$ عبر إفرازها سيتوكينات مثبطة مثل IL-10 و $TGF-\beta$ ، وذلك بطريقة نوعية للمستضد.

ثانياً: التنظيم المحرّض بالتفعيل Activation Induced Regulation⁴²:

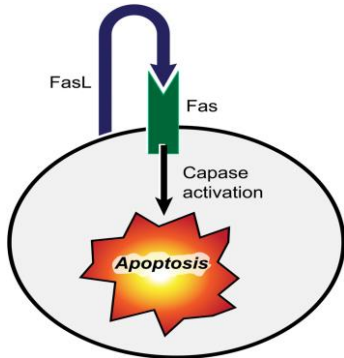
- يتم ذلك عبر أحد الآليتين:

7. تحريض تشكيل $CTLA-4^{43}$:

- ✓ وهو بروتين سطحي يظهر فقط عند تفعيل الخلايا التائية وغير موجود في حالة الراحة.
- ✓ يشابه هذا البروتين الـ $CD28$ شكلياً (حيث أنهما يتشاركان بنسبة كبيرة من التسلسل الجيني).
- ✓ يرتبط الـ $CTLA-4$ (كـ $CD28$) مع الـ $B7.1$ و $B7.2$ الموجودان على سطح APC.

- ✓ الآلية: بعد تفعيل الخلية T (وللحد من التفعيلها المتزايد)، فإنها تعبر عن $CTLA-4$ الذي يرتبط $B7$ (عوضاً عن $CD28$)، ممّا يؤدي إلى إرسال إشارات مثبطة وإيقاف استجابة الخلية T.
- ✓ في حال وجود طفرة في هذا الجزيء، فسيحدث زيادة في تكاثر الخلايا للمفاوية وزيادة تفعيل الجواب المناعي في الجسم، لذلك يتم العمل عليه في المعالجات المناعية.

2. إثارة الموت الخلوي بتحريض إنتاج FasL:



- ✓ يتحرض الموت الخلوي المبرمج عبر سلسلة من التفاعلات الأنزيمية.
- ✓ تقود بالنهاية إلى تنشيط أنزيمات الـ Caspase مما يؤدي إلى قتل الخلية كما درسنا.

⁴² أو تفعيل العناصر المبطة لعمل الخلية التائية حسب الدكتورة.

⁴³ يعرف بـ Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4-Ig.

ثالثاً: التثبيط بالخلايا التغصنية:

- ويتم من خلال منع تحول الخلية التغصنية إلى **خلية ناضجة جاهزة** لتقديم المستضد للخلية التائية الساذجة، وبالتالي تعجز عن تفعيلها.
- يمكن أن تتدخل أيضاً في منع إثارة الخلايا وتشكيل خلايا ذات قدرة مناعية تحميلية بواسطة CTLA-4.

رابعاً: الموت الخلوي المبرمج:

- بعد أن تتفعل الخلية التائية وتحقق استجابة مناعية تكون قد أنهت عملها، وبالتالي يجب أن يتم التخلص منها بإحدى آليتين:

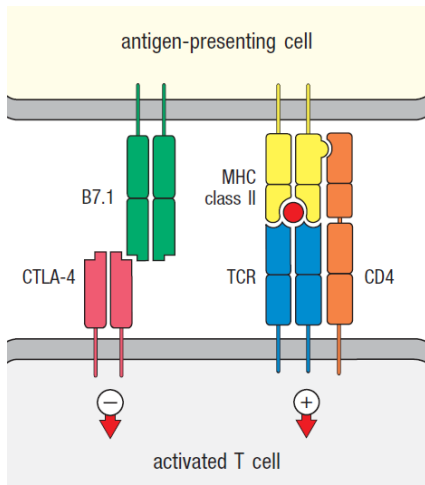
1. موت خلوي منفعل (Passive Cellular Death (PCD):

- ✓ **الآلية: منفعة ولا حاجة للمستقبلات**، إذ يتم عن طريق التأثير على المتقدرات بتدخل Caspase-9.

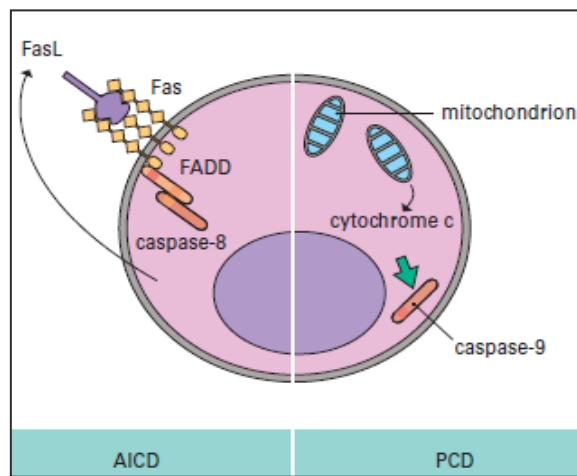
- ✓ **الهدف: إعادة المنظومة المناعية لحالة الاستتباب.**

2. موت خلوي فاعل (Activation-Induced Cell Death (AICD):⁴⁴

- ✓ **الآلية: تتم بتفعيل مستقبلات الموت Fas** ثم المتابعة بتفعيل Caspase كما ذكرنا.
- ✓ **الهدف: الحد من تفاعلات فرط الحساسية لمثيرات الحساسية والمستضدات الذاتية.**
- ✓ تبقى بعد هذا **الخلايا الذاكرة** -أرشيف-



آلية عمل CTLA-4



مقارنة بين AICD و PCD

وهكذا نصل إلى ختام المحاضرة، لا تنسونا من صالح دعائكم

⁴⁴ نفس الطريقة التي ذكرت في الصفحة السابقة، ولكن هذا ما ورد في السلايدات.