

الجواب المناعي ضد العوامل الممرضة

30/06/2020

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

ننوه بدايةً أن هذه المحاضرة لم تعطها الدكتورة في المدرج ولكنها طالبتنا بها، بسم الله نبدأ...

العوامل الممرضة

1. العوامل الممرضة داخل الخلية *Intracellular Pathogens*:

- ♣ توجد ضمن السيتوبلازما أو ضمن الفجوات الموجودة في السيتوبلازما.
- ♣ يكون الجواب المناعي ضدها بشكل أساسي بواسطة:
 - الخلايا التائية السمية و NK Cell و البالعات المُفَعَّلة بواسطة الخلايا التائية.
 - يمكن أن تشترك الأضداد عن طريق ADCC¹.

♣ أهم هذه العوامل:

- الفيروسات والجراثيم داخل الخلية كالمتفطرات Mycobacteria والليستيريا.
- بعض الفطور كالمستخفيات Cryptococcus وبعض الطفيليات كاللشمانيا .

2. العوامل الممرضة خارج الخلية *Extracellular Pathogens*:

- ♣ معظم العوامل الممرضة تكون خارج خلوية، حيث يكون العامل الممرض موجود:
 - (1) إما في الدم أو اللمف أو المسافات الخلالية:
 - يحدث الجواب المناعي بواسطة الأضداد، المتعمة، البالعة، و التعديل (التعديل باستخدام الأضداد)².
 - (2) أو على السطوح الظهارية (البشرية):
 - حيث تلعب الأضداد دوراً هاماً في الجواب المناعي وخاصة IgA.

alkamal



22330114

¹ Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity، وهو نمط من الاستجابة المناعية الخلوية تشترك فيه الأضداد (مر معنا سابقاً).

² في بعض الحالات تساهم الخلايا التائية السمية CTL بقتل العامل المعرض عن طريق إطلاقها لـ Granulysin.

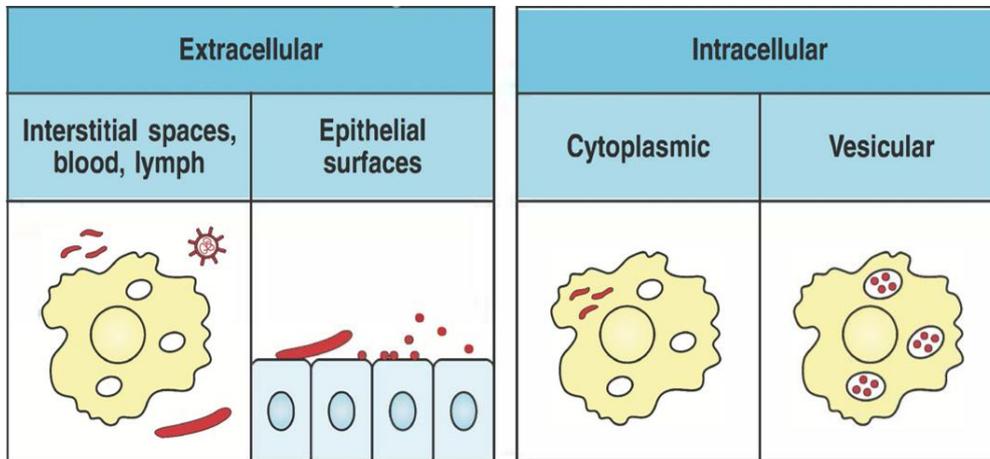
تكمُن أهمية تمييز العامل الممرض داخل أو خارج خلوي في معرفة نوع الجواب المناعي المتشكل تجاهه.

Extracellular خارج خلوي		Intracellular داخل خلوي		العامل الممرض
السطوح الظهارية	المسافات الخلوية، الدم، اللمف	الفجوات ضمن السيتوبلازما	السيتوبلازما	موقع العدوى Sight of Infection
• الأضداد (وخاصة IgA). • الخلايا الالتهابية.	• الأضداد. • المتممة. • البلعمة. • التعديل (باستخدام الأضداد).	تفعيل البالعات المعتمد على الخلايا التائية	• الخلايا التائية السمية. • القاتلة الطبيعية NK Cell • ADCC.	الآلية الدفاعية Protective Immunity
• النيسريات البنية. • العقديات. • ضمة الكوليرا. • الملوية البوابية. • الإشريكية القولونية. • المبيضات البيض. • الديدان.	• جراثيم. • فيروسات . • فطور. • ديدان. • الأولي.	• جراثيم كالمتفطرات والفيلقيات والسالمونيللا. • الليشمانيا. • المستخفية المورّمة. • المثقبيات. ³	• الفيروسات. • الجراثيم داخل الخلوية كالمتدثرات والليستريا والريكتيسيا. • بعض الأولي.	الكائنات الدقيقة Micro-organisms

كيف دخلت الفيروسات ضمن تصنيف خارج خلوية في الجدول السابق؟



نعلم أنّ الفيروسات هي عوامل ممرضة داخل خلوية، ولكن قبل وصولها إلى الخلايا يجب أن تمر ضمن الوسط خارج الخلوي (أي هي مرحلة عبور قبل وصولها إلى الخلايا الهدف)، وضمن مرحلة العبور هذه تخضع للجواب المناعي الموجه للعوامل الممرضة خارج الخلوية.



تُظهر الصورة جانباً مواقع الإصابة التي تكون إما داخل أو خارج خلوية

³ حسب السلايدات، ولكن يختلف توضع المثقبيات حسب الشكل والطور، حيث أن الشكل المثقبي دائماً خارج خلوي والشكل عديم السوط داخل خلوي.

الجواب المناعي ضد الفيروسات Immune Response to Viruses

✘ الآليات المناعية التي تتدخل في هذه الاستجابة:⁴

1. الدفاع المناعي الباكر Early Immune Defense.
✎ يضم الإنترفيرون⁵ و NK Cells والخلايا التغصنية والبالعات.
2. المناعة الخلوية Cell-Mediated Immunity.
✎ تضم الخلايا التائية القاتلة السمية CD8 والتائية المساعدة CD4.
3. المناعة الخلطية Humoral Immunity.
✎ تضم الأضداد.

الاستجابة المناعية تجاه الفيروس⁶

✪ في حال إصابة خلية ما بفيروس، فإن هذا الفيروس يمكن أن ينتقل من خلية إلى أخرى، ويؤدي إلى آليات إمرضية تخرب هذه الخلايا.

✪ يبدأ الجواب المناعي باستجابة المناعة المتأصلة حيث:

- ✓ تتشكل أول ذروة بالجواب المناعي من قبل السيتوكينات الالتهابية ويكون ذلك بسرعة خلال أيام بتدخل الوسائط التالية: $IFN-\alpha$, $IFN-\beta$, $IL-12$, $TNF-\alpha$.
- ✓ يليها جواب الخلايا القاتلة NK Cells (تستمر حوالي الـ 7 أيام وتكون ذروتها في ثالث يوم)، حيث أنها تقوم بدور هام في إزالة الخلايا المصابة بالفيروس.

يتم الكشف عن الإنترفيرونات وال NK Cells في الدم والأنسجة المصابة.

✪ ثم يبدأ تشكل الاستجابة المناعية النوعية حيث:

- ✓ تتشكل الخلايا التائية T Cells وبشكل أساسي القاتلة السمية (CTLs).
- ✓ يتم إنتاج الأضداد النوعية للفيروس الهدف ويكون ذلك في اليوم الرابع تقريباً وتبلغ ذروتها بعد 10-14 يوم، ويمكن أن يستمر وجود هذه الأضداد لسنوات.

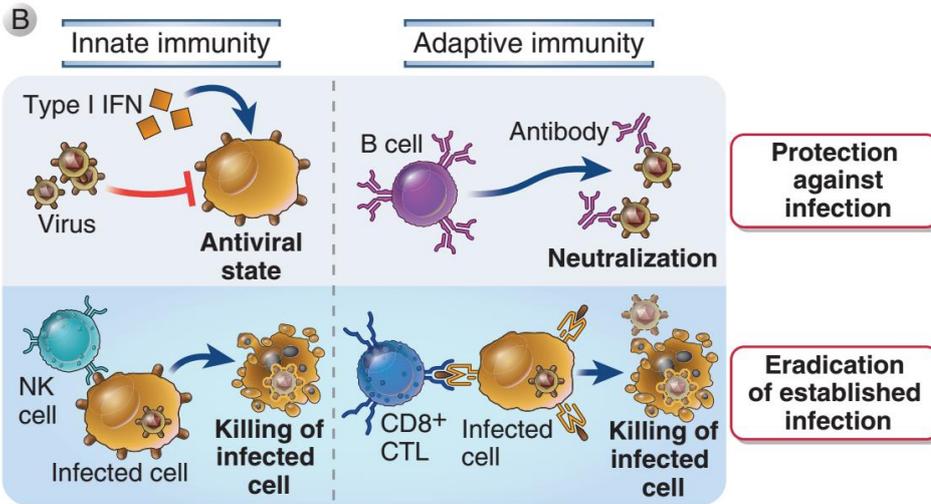
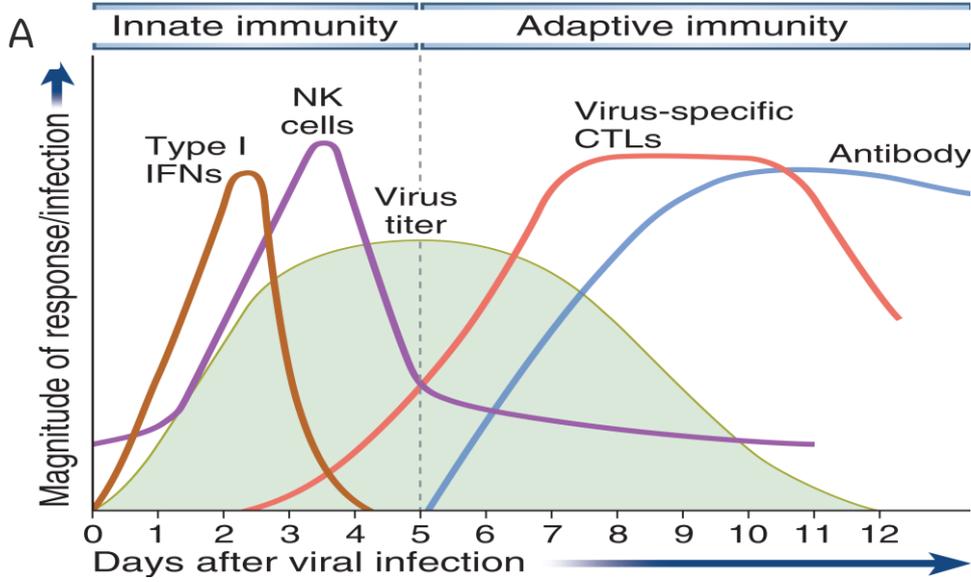
⁴ يتم تدخل هذه العناصر وفق تسلسل زمني معين.

⁵ لها دور كبير في التخلص من الفيروسات كما لها دور في التخلص من الأورام.

⁶ تابع مع المخطط A في الصفحة الرابعة (أوردنا عدد أيام كل مرحلة وزمن حدوثها حسب ما جاء بالأرشيف).

- ☆ تخففي الخلايا التائية المفعلة في الأسابيع 2-3 من بدء الإصابة وذلك بعد قيامها بعملها.
- ☆ وتتشكل الذاكرة المناعية تجاه الفيروس والتي قد تدوم لعدة سنوات، حيث تتم الاستجابة تجاه نفس الفيروس في حال تكرر الإصابة به بسرعة أكبر من التعرض له أول مرة.

تقوم الخلايا التائية القاتلة السمية الموجودة في العقد اللمفاوية والطحال بتعديل أعداد المصل.⁷



توضح الصورة جانباً الاستجابة المناعية المتأصلة والتلاؤمية/الخلطية والخلية ضد الفيروسات

والآن سنفصل في كل عنصر من عناصر الاستجابة الفيروسيّة..

الإنترفيرونات Interferons

- ☆ بروتينات صغيرة تتحرر من **الخلايا المصابة بالفيروسات والخلايا المناعية المفعلة.**
- ☆ تقوم بالدور الرئيسي في الاستجابة المناعية تجاه الفيروسات من خلال:
 - **التخلص من الفيروس** أو مكوناته (البروتين، المادة الوراثية).
 - **حماية الخلايا المجاورة** من الإصابة من خلال التأثير على مستقبلات نوعية لها.

⁷ حسب السلايدات.

- ❖ لا يملك الإنترفيرون أي تأثير مباشر على الفيروسات الموجودة خارج الخلايا.
- ❖ يقوم الإنترفيرون بدوره في مرحلة باكراً من الأمراض الفيروسية قبل الأضداد (لاحظ المخطط).
- ❖ استجابة الإنترفيرونات هي استجابة غير نوعية (أي غير مخصصة لفيروس معين).
- ❖ يحرض الإنترفيرون إنتاج بروتينات مقاومة للفيروسات.

أنواع الإنترفيرونات:

❖ للإنترفيرونات نوعان، ويضم النوع الأول صنفان بينما يضم النوع الثاني صنف واحد:

1. النوع الأول من الإنترفيرونات Type I IFNs:

❖ الإنترفيرون ألفا α :

- * يتم إنتاجه من قبل الكريات البيض، ويقوم الـ $\text{IFN-}\alpha$ بـ:
 - تنشيط التضاعف داخل الخلوي للفيروسات.
 - جذب وتفعيل الـ NK Cells والبالعات الكبيرة Macrophages من أجل قتل الخلايا المصابة بالفيروسات.

❖ الإنترفيرون بيتا β :

- * يُفرز من الخلايا المصورة لليف Fibroblasts.
- * يؤدي إلى حدثة التهابية بطيئة.

2. النوع الثاني من الإنترفيرونات Type II IFNs:

❖ الإنترفيرون غاما γ :

- * يُنتج من قبل الخلايا التائية (CD4 , CD8 , $T_{\gamma\delta}$) وNK Cells بعد تحريض مستضدي Antigenic أو انقسامي Mitogenic.
- * يقوم بشكل أساسي بتحفيز نشاط البالعات Activates Macrophages.
- * الـ $\text{IFN-}\gamma$ (والإنترفيرونات بشكل عام) يؤدي إلى زيادة تعبير جزيئات MHC I وMHC II.

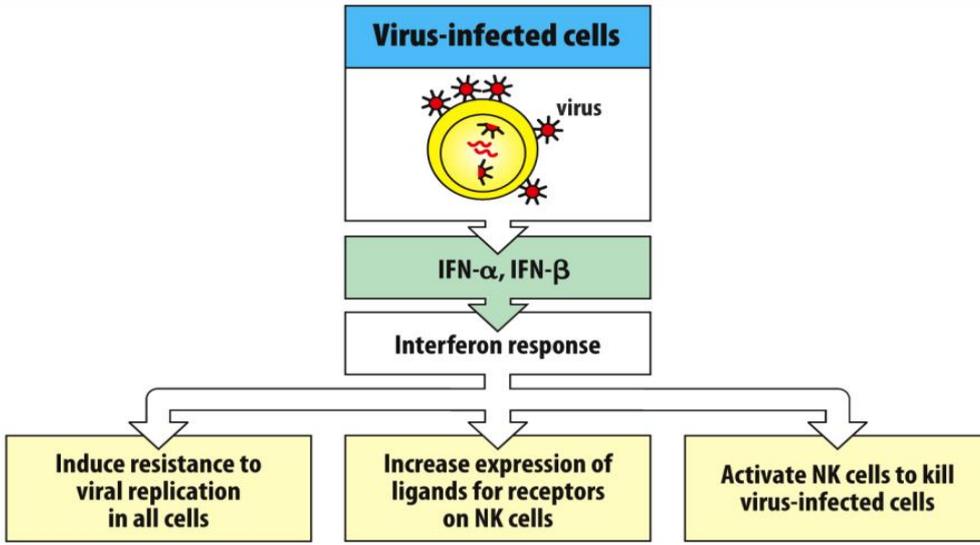
آلية عمل الإنترفيرونات:

- ❖ تمارس الإنترفيرونات نشاط مضاد للفيروسات بعدة آليات حيث:
 - ✓ تزيد التعبير عن جزيئات MHC I وMHC II وبالتالي تحفيز تقديم المستضدات.
 - والأهم في حالات الإصابة الفيروسية هو MHC I الضروري لعمل الخلايا التائية السمية (CD8) التي تهاجم الخلايا المصابة بالفيروس وتقضي عليها.

- ✓ تعمل على إيقاف عملية ترجمة المادة الوراثية الفيروسية وتحويلها إلى بروتينات الفيروسية (أي أنه حتى لو تمت عملية الاستنساخ الفيروسية فإنها ستمنع عملية ترجمتها إلى بروتينات).
- ✓ تقوم بشطر الـ RNA الفيروسي.

أهم أدوار الإنترفيرونات:

- ◆ زيادة مقاومة الخلايا للإصابة بالفيروس من خلال إيقاف عملية تضاعف الفيروس داخل الخلية.
- ◆ تفعّل الخلايا القاتلة NK Cells وتقودها إلى قتل الخلايا المصابة بالفيروس.
- ◆ زيادة التعبير عن اللجان الخاصة بمستقبلات NK Cells على سطوح الخلايا المصابة وبالتالي تحفّز عمل NK Cells.



يظهر المخطط جانباً وظائف الإنترفيرونات

دور البالعات الكبيرة في الاستجابة المناعية ضد الفيروسات

- ★ تدمير الفيروس من خلال بلعمة الخلايا المصابة بالفيروسات وقتلها.
- ★ إنتاج جزيئات مضادة للفيروسات مثل: عامل النخر الورمي ألفا (TNF-α), NO, IFN-α.
- ★ تشكيل الـ Phagolysosome⁸، والذي يُعد بيئة غير مناسبة للفيروس حيث تتم مهاجمته من خلال آليات تدمير معتمدة على الأوكسجين وآليات أخرى غير معتمدة على الأوكسجين.

دور الخلايا التائية في الاستجابة المناعية ضد الفيروسات

★ الخلايا T السامة الخلوية (CD8+):

- 👉 تقتل الخلايا المصابة بالفيروس بعد التعرف على المستضدات الفيروسية الموجودة على سطح الخلية بمساعدة جزيئات MHC I من خلال:
 - تحرير Granzymes و Perforin.
 - التفاعل بين Fas و FasL (نتذكر أنها تؤدي إلى الموت الخلوي).

⁸ Phagolysosome = phagosome + Lysosome أي الجسيم البلعوي الحال الناتج عن التهام الجسيم الباع مع الجسيم الحال.

☆ الخلايا T المساعدة (CD4+) TH-Cells:

تقوم "وبتحرير من المستضدات الفيروسية" بتحرير سايتوكينات تعمل على جذب وتفعيل البالعات الكبيرة لقتل الخلايا المصابة بالفيروس.

دور الأضداد في الاستجابة المناعية ضد الفيروس

☆ تشكل الأضداد الحاجز الرئيس الذي يمنع انتشار الفيروسات بين الخلايا والأنسجة، كما تؤدي دوراً هاماً في منع انتشار الفيروسات لمجرى الدم.

☆ الدور الأساسي للأضداد هو **تعديل Neutralization الفيروس**، حيث ترتبط به وتمنعه من الارتباط بمستقبلاته الموجودة على الخلية الهدف.

☆ تقوم الأضداد بتدمير الجزيئات الفيروسية الحرة **مباشرةً** (بعد الارتباط بها وتعديلها) من خلال:

▪ تجميع الفيروسات والقيام بالطهاية Oponization.

▪ الانحلال المتوسط بالتمعمة Complement-Mediated Lysis.

كما تعمل كلتا الآليتين السابقتين أيضاً **على الخلايا المصابة بالفيروسات.**

☆ يمكن للأضداد أن تتولد تجاه أي بروتين فيروسي في الخلية المخرجة Infected Cell.

☆ يتركز إنتاج أضداد **IgA** على السطوح المخاطية حيث تفيد في **منع انتكاس** العدوى بالفيروس.

☆ يكون **الضد نوعياً** للفيروس الذي حرض إنتاجه، ولكن كل الفيروسات تحرض إنتاج أضداد وليست أنواع محددة فقط.

أمثلة على الفيروسات التي تقوم الأضداد بتعديلها:

في العدوى الفيروسية الدموية Viraemic Infections:

✧ تقوم الأضداد بتعديل Neutralize الفيروس، مما يمنع ارتباط هذا الفيروس بمستقبلاته على الخلايا التي تكون عرضة للإصابة بهذا الفيروس

✧ **مثال:** الفيروسات السنجابية Poliovirus، فيروس النكاف Mumps، فيروس الحصبة

Measles وفيروس الحصبة الألمانية Rubella.

في العدوى الفيروسية السطحية غير الدموية Superficial non-Viraemic Infections:

✧ مثل **الإنفلونزا**، حيث يقوم الـ IgA المفرز بتعديل Neutralize الفيروس على السطوح المخاطية.

يوضح الجدول التالي آليات تأثير الأضداد على الفيروس في حال كان الأخير حراً أو موجوداً داخل الخلية المصابة.

الآلية	العامل المؤثر	الهدف
<ul style="list-style-type: none"> يمنع ارتباط الفيروس مع الخلية. يمنع دخول الفيروس للخلية. يمنع الفيروس من إزالة معطفه. 	الضد فقط Antibody	فيروس حر Free Virus
<ul style="list-style-type: none"> تخريب غلاف الفيروس. حصر مستقبلاته. 	الضد + المتممة Antibody + Complement	
<ul style="list-style-type: none"> حل الخلية المخموجة. طهاية الفيروس الممّعطف أو الخلية المصابة من أجل تفعيل البلعمة Phagocytosis. 	الضد + المتممة Antibody + Complement	فيروس ضمن الخلية المصابة Virus-Infected Cell
<ul style="list-style-type: none"> السمية الخلوية المتواسطة بالأضداد ADCC عن طريق الخلايا القاتلة NK Cells. البالعات الكبيرة والعدلات. 	ضد يرتبط بالخلية المصابة Antibody Bound to Infected Cell	

على الرغم من صغر حجم الفيروسات وعدم امتلاكها دماغاً ولكن عندما يحين وقت صراع البقاء لا يمكن أن نصفها بالغباء حيث أنه ومع وجود كل هذه الدفاعات لدينا فإننا نجد أنفسنا مصابين بأمراض فيروسية وذلك لوجود آليات هروب تمكنها من التملص من جهاز المناعي فلنتعرف عليها..

آليات تهرب الفيروس من الجواب المناعي

☆ إن أغبى فيروس هو أذكى من أذكى عالم فيروسات، إذ أنه وعلى الرغم من صغر حجمه فهو قادر على التهرب من الجواب المناعي بعدة آليات سنوردها مع أمثلة على كل منها:

1. الاختلاف (التغير) (المستضدي *Antigenic Variation*):

- ♣ هو عملية **تعديل مورثي** للفيروسات تؤدي إلى تشكّل فيروسات طافرة، حيث تبدّل من شكلها ومن بروتيناتها، وبالتالي تعجز المنظومة المناعية في التعرف على هذه الفيروسات.
- ♣ حيث تحدث طفرات في المورثات المرمزة للبروتينات التي تهاجمها عادةً الأضداد والخلايا التائية.

فيروس عوز المناعة المكتسب HIV:

- ♦ تحدث الطفرات في الببتيدات الفيروسيّة التي يقوم الـ MHC I بربطها، وهذا الارتباط مهم ليتم بدء الاستجابة الأولية ضد الفيروس بواسطة الخلايا التائية القاتلة السمية.
- ♦ إن هذه الطفرات تجعل الـ MHC I عاجزاً عن ربط الببتيدات الفيروسيّة.
- ♦ لم نستطع صنع لقاح لفيروس HIV بسبب الآلية السابقة، حيث يحدث التبدل المورثي في فيروس الإيدز بتواتر كبير جداً (كل دقيقة أو ثواني)، فتعجز الخلايا عن التعرف عليه.

فيروس الإنفلونزا:

- ♦ تكون هذه الطفرات مسؤولة عن الانزياح المستضدي Antigenic Drift والزيحان المستضدي Antigenic Shift.
- ♦ تدوم الاستجابة الخلطية لمثل هذه الأمراض فقط حتى تظهر الذرية الجديدة من الفيروسات، مما يجعل إمكانية إنتاج لقاحات طويلة الأمد وفعالة (ضد هذه الفيروسات) أمراً صعباً للغاية.
- ♦ كما تفشل الخلايا التائية في المراقبة بسبب ظهور أنماطاً فيروسية جديدة.

2. (التهرب بالسيطرة على التعبير على مستوى جزيئات الـ MHC):

- ♣ تستطيع بعض الفيروسات أن تتهرب من الجواب المناعي عبر تثبيط التعبير عن جزيئات الـ MHC من قبل الخلايا المناعية وذلك عبر العديد من الآليات منها:
 - 1) حصر حمل الببتيدات (المستضدات) على جزيئات الـ MHC I على مستوى الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية Endoplasmic Reticulum.
 - 2) منع تركيب جزيئات الـ MHC بالإضافة إلى منع هجرتها إلى سطح الخلية.
 - 3) تحطيم Degradation جزيئات الـ MHC II الباكرة.
- ♣ وبالنتيجة، يؤدي تثبيط جزيئات الـ MHC I إلى تعطيل تعرف الخلايا التائية السمية على المستضد.

هل يوجد ميزات يمكن أن يستفيد منها جهاز المناعة بتثبيط الفيروس لجزيئات الـ MHC I؟

- الجواب نعم، حيث أن لآلية تثبيط الـ MHC I ميزة يستغلها الجهاز المناعي، فكما مر معنا سابقاً أن للخلايا NK Cells مستقبلات منشطة وأخرى مثبطة.
- ونعلم أن ارتباط الـ MHC I في الحالة الطبيعية بالمستقبلات المثبطة للخلايا NK Cells يفعل هذه المستقبلات، وبالتالي يثبط الخلايا NK Cells.
- فعند تثبيط الفيروس لجزيئات الـ MHC I فإنه يقوم في الواقع بإلغاء (تخفيف) التثبيط عن خلايا NK التي تقوم بمهاجمة الفيروس والمشاركة في الجواب المناعي ضده.

3. (التهرب عبر تشويش شبكة الكيموكينات):

- ♣ تعتبر الكيموكينات إشارة المرور التي تنظم هجرة الكريات إلى منطقة الحدتية الالتهابية.
- ♣ تستطيع بعض الفيروسات أن تتداخل على مستوى هذه الشبكة وتقوم بعملية خلل وتشويش ضمنها.

يقوم فيروس الحلا Herpesvirus بـ:

- ♦ ترميز مشابهاً الكيموكينات (كال CCL3):
- ♣ تقوم بالتنافس مع الجزيئة الأصلية المفردة من الكريات البيض على المستقبل مما يؤدي إلى تأخير أو تثبيط هجرة الخلايا إلى مكان الحدت الالتهابي.
- ♦ إنتاج مستقبلات للكيموكينات:
- ♣ قبل أن يصل الكيموكين إلى مستقبله الطبيعي تقوم هذه المستقبلات المصطنعة الذوابة بالتقاطه وإيقافه عن العمل.

فيروس عوز المناعة المكتسب HIV:

- ♦ يستغل الفيروس جزيئة CD59 الخلوية (وهي جزيئة ناظمة مثبطة لانغراس المعقد الحال للغشاء MAC على سطح الخلية الهدف) ويدخلها في غلاف الفيروس، الأمر الذي يمنع ارتباط المعقد على غشاء الخلية المخموجة ويحمي الفيروس من الانحلال بواسطة المتممة (أي أن CD59 يحمي الفيروس من المتممة).

ترمز فيروسات أخرى لمشابهاً الـ CD46 والـ CD55 (وهي من البروتينات الناظمة المثبطة للمتممة)، وبالتالي توقف عمل المتممة عن طريق إيقاف تفعيل الـ C3.

4. (التهرب بتعطيل نظام الإنترفيرون):

- ♣ عن طريق التداخل Interference مع إشارة الإنترفيرون، وذلك باليتين رئيسيتين:
 1. تقوم بعض الفيروسات بإنتاج سيتوكينات (فيروسية) تنافس سيتوكينات الإنسان على مستقبلاتها، وبالتالي تحد من تأثيراتها مما يشوش الجهاز المناعي.
 2. كما تقوم بإنتاج مستقبلات لسيتوكينات الجسم، فترتبط بها السيتوكينات بدلاً من أن ترتبط بمستقبلاتها الطبيعية في الجسم، مما يحد أيضاً من تأثيراتها.

📌 جدول يلخص آليات تهرب الفيروس من الجواب المناعي:

آليات تهرب الفيروس من الجواب المناعي	
<ul style="list-style-type: none"> • تعديل مورثي للفيروسات حيث تبدل شكلها وبروتيناتها مما يؤدي: <ol style="list-style-type: none"> 1. تشكّل فيروسات طافرة مما يؤدي إلى عدم تعرف المنظومة المناعية على هذه الفيروسات. 2. تطفير جينات البروتينات التي تهاجمها الأضداد والخلايا T. 	التغير المستضدي
<ul style="list-style-type: none"> • وذلك بتثبيط التعبير عن MHC من خلال: <ol style="list-style-type: none"> 1. حصر حمل المستضدات على جزيئات الـ MHC على مستوى الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية. 2. منع تركيب وهجرة الـ MHC. 3. تحطيم جزيئات MHC-2 الباكرة. 	السيطرة على التعبير عن MHC
<ol style="list-style-type: none"> 1. فيروس الحلاّ يرمز مشابه لـ CCL3 كيميوكاين وإنتاج مستقبلات للجاذبات الكيميائية. 2. فيروس الإيدز يقوم بإدخال CD59 بغلاف الفيروس. 3. توقف عمل المتممة من خلال إيقاف تفعيل الـ C3 عن طريق ترميز لمشابهات CD55 و CD46. 	تشويش شبكة الكيموكينات
<ul style="list-style-type: none"> • التداخل على إشارة الإنترفيرون بـ: <ol style="list-style-type: none"> 1. إنتاج سايتوكينات فيروسية تنافس سايتوكينات الإنسان على مستقبلاتها. 2. إنتاج مستقبلات لسائتوكينات الجسم. 	تعطيل نظام الأنترفيرون

الأذيات النسيجية الناتجة عن الاستجابة المناعية الزائدة ضد الفيروسات

🌟 يمكن للاستجابة المناعية تجاه الفيروسات أن تسبب أذية للثوي ومشاكل تكون أحياناً أكبر من الأذية التي يسببها الفيروس نفسه، وذلك عن طريق عدة آليات هي:

1. تشكيل المعقدات المناعية Immune complexes:

- 🌀 تظهر المعقدات المناعية (ضد - مستضد) في سوائل الجسم أو على سطوح الخلايا.
- 🌀 تكون شائعة خلال الإلتانات **المستمرة أو المزمنة** (كالتهاب الكبد B).
- 🌀 حيث أن الإصابة المزمنة ستؤدي إلى إنتاج مستمر للأضداد وبالتالي تشكيل كميات كبيرة من المعقدات المناعية بحيث تصبح المتممة **عاجزة عن إزالتها**.
- 🌀 تترسب المعقدات بشكل أساسي على **الأوعية الدموية للكلية** فتثير جواباً التهابياً ضدها (Type III Hypersensitivity).
- 🌀 **مثال:** التهاب الكبد الكلوية التالي للإصابة بالفيروسات.

2. الاستجابات المناعية للخلايا التائية السمية CTL:

في بعض الإصابات الفيروسية **المزمنة النشطة** كالتهاب الكبد B المزمن النشط، تهاجم الخلايا التائية السامة **الخلايا الكبدية المصابة والحاوية على الفيروس**، مما يسبب القضاء على الخلايا الكبدية وحدوث **تنخر** في النسيج الكبدي، حيث أن هدف الخلايا التائية هو القضاء على الفيروس لكنها قامت في نفس الوقت بإيذاء الخلايا الكبدية.

3. استهداف الفيروسات للخلايا المناعية:

يعد فيروس الايدز HIV أهم الأمثلة على ذلك حيث:

- ◀ يصيب فيروس HIV **الخلايا التائية المساعدة CD4 والبالعات** ويدخل إليها عبر ربط الغليكوبروتين الفيروسي gp120 مع المستقبلات CD4 ويمكن أن يصيب CXCR4 وCCR5 الموجودة على سطح الخلايا التائية CD4.
- ◀ كما يمكن له الدخول إلى **الخلايا المقدمة للمستضد** بنفس الطريق مثبتاً تقديم المستضدات للخلايا التائية.

تأثيرات فيروس الايدز عندما يصيب الخلايا التائية CD4:

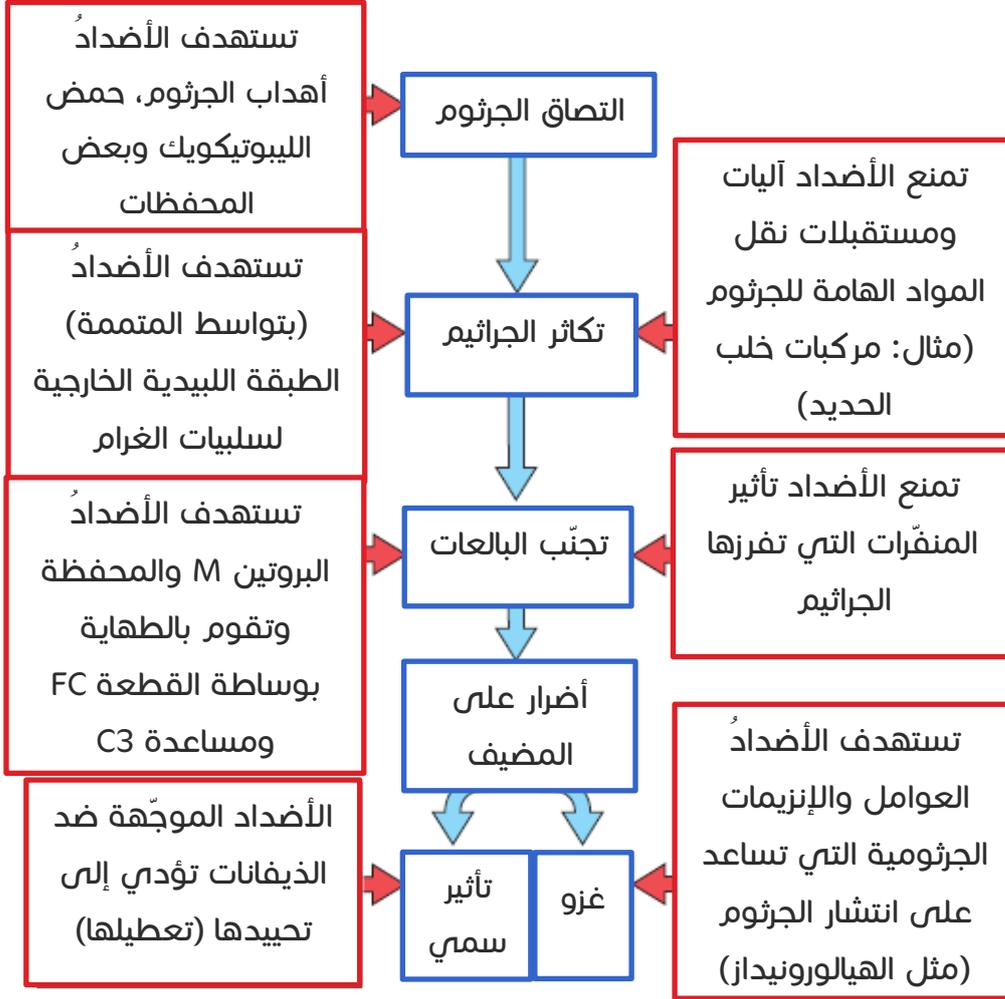
- يجعل الخلايا ذات كمون سريري طويل Prolonged Clinical Latency⁹.
- يسبب حدوث طفرات مستمرة تؤدي إلى عجز في المنظومة المناعية حيث تصبح الخلايا غير فعّالة مناعياً.
- يميل لغزو الخلايا المشتقة من نقي العظم واللمفاويات وبالتالي يسبب إنتانات نقي العظم وقلة إنتاج اللمفاويات.
- يسبب اعتلال أعصاب.



⁹ إثراء: هي فترة يعيش بها فيروس HIV في المضيف دون إحداث أعراض سريرية وتستمر من 3-20 سنة، علماً أنه لا يكون خاملاً تماماً خلال هذه المدة إلا أنه يتهرب خلالها من الجواب المناعي.

الجواب المناعي ضد الجراثيم

دور الأضداد في الاستجابة المناعية ضد الجراثيم



مخطط ورد في السلايدات يوضح مراحل الغزو الجرثومي (المستطيلات الزرق في المنتصف) وتأثير الأضداد على كل مرحلة من هذه المراحل (المستطيلات الحمراء على اليمين واليسار).

للأضداد دور في الجواب

المناعي ضد الجراثيم حيث،

➤ مرحلة التثبيت (الالتصاق):

تتشكّل أضداد للأهداب

وبعض المحفظات فتتمنع

التصاق الجراثيم على سطح

الخلية.

➤ مرحلة تكاثر الجراثيم:

1. أضداد تستهدف الطبقة

الليبيدية المضاعفة الخارجية

لسليبات الغرام مؤدية إلى

موت الجراثيم وتوقف تكاثره.

2. أضداد تمنع عمل بروتينات

السطح الجرثومي التي تلتقط الجزيئات المفيدة لتكاثر الجراثيم وتنقلها عبر الغشاء الجرثومي، مثل مركبات

خلب الحديد التي تمنع الجراثيم من الحديد الضروري لتكاثرها.

➤ مرحلة تجنب البالعات:

1. تقوم الأضداد بتعديل المنقرّات التي تفرزها الجراثيم للهروب من الجواب المناعي وتمنع تأثيرها مما يؤدي لبلعمتها.

2. تستهدف الأضداد البروتين M والمحفظة لدى بعض الجراثيم بالتعاون مع المتممة C3 مما يؤدي لطهاية الخلية الجرثومية فتسهّل للبالعات التعامل معها.

➤ التأثير السمي:

تقوم الأضداد بتعطيل الذيفانات التي تعطلّ عمليات البلعمة والجذب الكيميائي للخلايا المناعية.

➤ الغزو الجرثومي:

تقوم الأضداد بمنع تأثير العوامل الجرثومية التي تسهّل غزو النسيج عن طريق تدمير النسيج الضام والفيبرين مثل أنزيم الهيالورونيداز.

آليات تهرب الجراثيم من الجواب المناعي

* تمتلك الجراثيم آليات عديدة للتهرب المناعي تختلف باختلاف نوع الجرثوم، فلا تقوم الجراثيم

باعتماد كل الآليات بل تعتمد بعض منها حسب نوعها، نذكر من هذه الآليات:¹⁰

1. إنتاج ذيفانات أو مواد منفرة Repellents تثبط الجذب الكيميائي Chemotaxis.

2. امتلاكها محفظة Capsule أو غلاف خارجي يعيق عملية بلعمة الجرثوم بواسطة الخلايا

البالعة.

3. بعض الجراثيم حتى لو تمت بلعمتها

إلى داخل الخلايا البالعة يكون لديها آليات

لمنع قتلها مثل:

← منع التحام الجسيم الحال Lysosome

مع الجسيم البالع Phagosome،

وبالتالي تتوقف عملية قتلها فيبقى

الجرثوم داخل الخلية (نشاهد هذه الحالة مثلاً عند الإصابة بالعصيات السلية).

← تثبيط مضخة البروتون التي تعمل على خفض PH الـ Phagosome لتسهيل قتل

الجراثيم، وبالتالي ينجو الجرثوم من الحموضة.

4. إنتاج أنزيم الـ Catalase الذي يقوم بتحطيم الماء الأوكسيجيني إلى ماء وأوكسجين

جزئي، وبالتالي إعاقة إحدى آليات القتل (نجدها عند العنقوديات المذهبة).

5. بعض الجراثيم كالعصيات الجذامية M.leprae تمتلك محفظة سميكة مقاومة للقتل

والهضم لذلك يكون المرض الذي تسببه هذه الجراثيم مزمن لأنه لا يتم التخلص منها.

6. تقوم جراثيم مثل العصيات السلية بإنتاج مادة Lipoarabinomannan التي تمنع الخلية

البالعة من التفعيل بواسطة الإنترفيرون غاما $IFN\gamma$ ، أي أنها تقاوم الإنترفيرون.

7. إضعاف عملية تقديم المستضد.

8. التهرب من الجسيم البالع Phagosome إلى الهيولى والتكاثر فيها.

¹⁰ تابع الآليات مع الصورة الموضوعة في الجانب.

أذيات الاستجابة المناعية الزائدة ضد الجراثيم

☐ يمكن للجواب المناعي ضد الجراثيم أن يخلق أذيات مناعية إمرضية على الثوي نفسه حيث يصبح هذه الجواب هو سبب المشكلة عند المريض ومن هذه الأذيات:

1. الصدمة الإنتانية *Endotoxin Shock*:

- هي حالة طبية خطيرة تنتج عن تحرر كميات **هائلة** من الساييتوكينات **بشكل مفاجئ** من قبل خلايا المضيف، مما يؤدي إلى حدوث تخرب واسع في الأنسجة قد ينتهي بالوفاة.
- عادةً ما يكون سببها منتجات جرثومية تنطلق خلال الحلقة الإنتانية للجرثوم فتؤدي إلى تحرر هذه الكميات الهائلة من السيتوكينات.

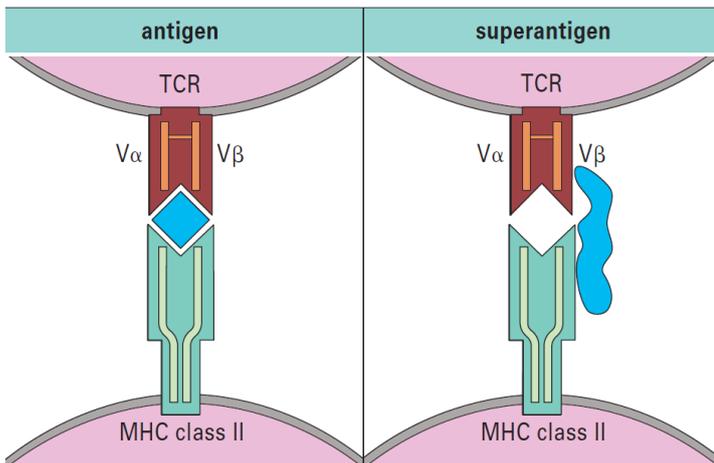
➤ أمثلة عن المنتجات الجرثومية المؤدية إلى الصدمة الإنتانية:

عديد السكاريد الشحمي (LPS) Lipopolysaccharide:

- ▲ هو ذيفان داخلي تنتجه الجراثيم سلبية الغرام.
- ▲ يؤدي إلى إنتاج مفاجئ لكميات هائلة من السيتوكينات تسبب دخول المريض في **صدمة سمية (إنتانية)** تتظاهر بحمى مهددة للحياة، وهط دوراني، تخثر منتشر داخل الأوعية وتنخر نزفي مما يؤدي بالنهاية إلى فشل العديد من الأعضاء.

المستضد الفوقي Superantigens:

- ▲ تقوم بإنتاجه بعض أنواع الجراثيم كالعنقوديات الذهبية.
- ▲ يرتبط هذا المستضد **بشكل مباشر** بالقطعة المتغيرة من السلسلة β ($V\beta$) في مستقبل الخلايا التائية TCR ووبربطها بجزئية MHC الموجودة على سطح الخلايا المقدمة للمستضد APCs خارج التلم الرابط للمستضد (دون أن يخضع لعملية معالجة المستضدات).
- ▲ تنتج سمية هذه المستضدات عن الكمية الكبيرة من الساييتوكينات التي تفرزها الخلايا المناعية.



تُظهر الصورة جانباً مقارنة في عملية تقديم المستضدات بين المستضد الفوقي والمستضد العادي، حيث نلاحظ ارتباط المستضد السطحي مباشرةً بالقطعة $V\beta$ من TCR وعدم ارتباطه بالتلم الرابط للبيتيد من الجزئية MHC فهو لا يخضع للمعالجة.

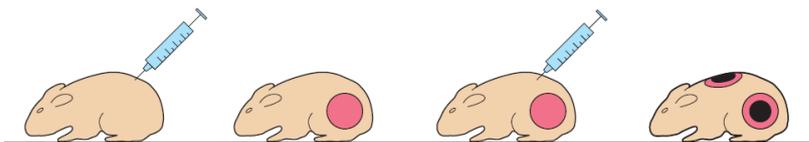
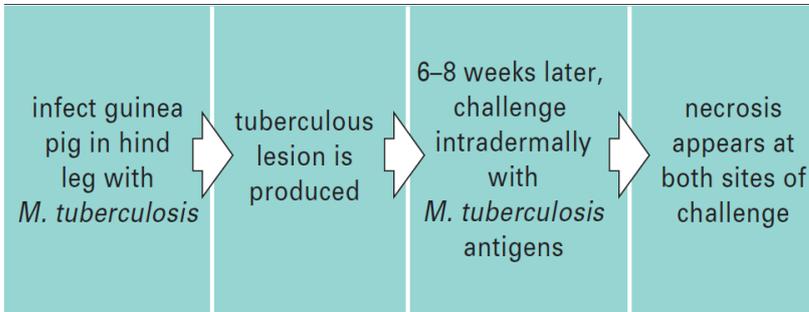
2. ظاهرة كوخ:

- ◀ سُميت بذلك نسبة للعالم روبرت كوخ Koch Robert الذي اكتشف العصيات السلية.
- ◀ وهي حصول استجابة نخرية Necrotic Response اعتُقد أنها ناجمة عن مستضدات العصيات السلية.
- ◀ ولكن تبين فيما بعد أن النخر ناجم عن إطلاق السيتوكينات في موقع الالتهاب بواسطة الخلايا التائية أي سببها فرط حساسية متأخر متواسط بالخلايا التائية.
- ◀ ساعدت هذه الظاهرة على فهم فرط الحساسية المتأخر Delayed-Type Hypersensitivity المتواسط بالخلايا التائية.

قد تكون هذه الظاهرة مرتبطة بالنخر الذي يحدث أيضاً في الآفة المصابة بالسل.

التجربة:

- ▲ قام العالم كوخ بحقن العصية السلية في حيوان خنزير غينيا فتشكلت منطقة إصابة جلدية واضحة عند الحيوان.
- ▲ بعد 6-8 أسابيع أعاد حقن مستضد العصيات السلية مرة أخرى تحت أدمة الحيوان فحدث تنخر في منطقتي الحقن الأولى والثانية.
- ▲ تفسير حصول تنخر في منطقة الحقن الثانية:
 - سبب أول حقن تشكيل خلايا تائية لها ذاكرة موضعة في المنطقة الأولى.
 - وعندما تم الحقن مرة ثانية انتقلت بعض هذه الخلايا الذاكرة من الموقع الأول إلى الثاني لتهاجم المستضد مرة ثانية فأدت لتشكيل نخر فيها.



تظهر الصورة جانباً التجربة التي قام بها كوخ على خنزير غينيا، حيث حين حقن العصيات السلية في الموقع الأول تشكلت إصابة جلدية في موضع الحقن ولكن عندما قام بحقن مستضدات العصيات السلية في موضع آخر حدث تنخر في كلا الموضعين (موضع الحقن السابق أي مكان الإصابة الجلدية السابقة وموضع الحقن الثاني).

وهنا نصل إلى نهاية المحاضرة... لا تنسونا من دعائكم ^ _ ^