

عمل مجموعة من طلاب كلية الطب البشري (فريق Med-Alep)
بإشراف ومراجعة د. حمدي نوفل



HIGH-YIELD
IMMUNOLOGY

علم المناعة

النسخة العربية
2021

دار سورية الفتاة

Young Syria Publisher



High-Yield Immunology

مجموعة من المترجمين



الطبعة العربية الأولى 2021

حاصلة على موافقة وزارة الاعلام

في الجمهورية العربية السورية تحت

رقم /119577/

دار سورية الفناة

حلب - سورية

جميع الحقوق محفوظة - دار سورية الفناة للثقافة والعلوم

المشهرة برقم /150/ تاريخ 2016/5/3

هاتف: 021/2282557

021/2683779

موبايل: 0999 493779

البريد الإلكتروني: youngsyriapub@gmail.com

دار سورية الفناة للثقافة والعلوم: @youngsyriapub

دار سورية الفناة للكتب والمراجع الطبية: t.me/young_syria

يسمح بنشر واستعمال أي جزء من هذا الكتاب إلكترونياً لأهداف علمية غير

ربحية دون الحصول على موافقة خطية من الناشر.

ولا يسمح بتصويره أو طباعته ورقياً إلا بعد الحصول على موافقة الناشر.

مجموعة العمل

براء علوة	أمير صليبي	أحمد هلال
تسنيم البيطار	تالة حجازي	بكري رومي جمال
عثمان شيخ حسين	عبد الرزاق جاويش	حسن بديوي
ماوية الراوي	قصي رزوق	غنى معراوي
محمد علي فرحو	محمد خير كجان	محمد المهدي الكردي
	معن النجار	

إشراف ومراجعة

د. حمدي نوفل

مقدمة المترجمين:

لا يشك اثنان من البشر حول العالم في أهمية المناعة لأجسامنا. ويسيطر هوس نقص وضعف المناعة على كثير من الناس حول العالم ولعلّ ما حدث إبان الجائحة الأخيرة لفيروس كورونا المستجد أكبر دليل على هذا. وإذا أردنا الاطلاع على واقع تدريس المناعة حول العالم في المدارس الطبية نجد أن تعاظم طلاب الطب مع هذا العلم غير مثمر تقريباً فهم في معظمهم يبحثون عن أقصر الطرق لتفادي الصدام مع مفردات هذا العلم وآلياته التي تبدو لهم للوهلة الأولى معقدة مبهمة وقلّة قليلة منهم من يهتم حقاً بالإحاطة بالتفاصيل المهمة لطريقة عمل المناعة وطريقة تعاملها مع الأخطار التي تهدد الجسم فضلاً عن شذوذاتها التي تهدد الجسم نفسه.

وفي وسط هذا تقدم لكم مجموعة MedAlep للتعليم الطبي المستمر هذا الكتيب المفيد منقولاً إلى اللغة العربية من سلسلة High Yield المعروفة المبسطة علّه يكون عوناً لطلبة الطب في استيعاب أهم مبادئ المناعة بأبسط شكل ممكن (وهذا سبب اختيارنا له) و نسأل الله عز وجل أن يتقبل جهدنا هذا خالصاً لوجهه الكريم.

عن المجموعة: د. حمدي نوفل

رمضان المبارك 1442

الفهرس:

7	مقدمة
8	1. لمحة عامة
8	أ. ملخص
9	أ.إ. الاعتبارات الطبية
9	أ.إ.إ. توازن طفيلي-مضيف
10	أ.إ.أ. تطور الجهاز المناعي
13	أ.إ.أ.أ. نظرية الاختيار النسيلي
14	2. المستضدات
14	أ. تعاريف
14	أ.إ. عوامل محددة للاستضداد
15	أ.إ.إ. أمثلة على المستضدات
16	3. الأضداد
16	أ. خصائص عامة
18	أ.إ. IgG
21	أ.إ.إ. IgM
21	أ.إ.أ. IgA
23	أ.إ.أ.أ. IgE
23	أ.إ.أ.أ.أ. IgD
24	4. المقايسات المناعية
24	أ. لمحة عامة
24	أ.إ. اختبارات التمنيع
24	أ.إ.إ. اختبارات التراص
26	أ.إ.أ. اختبارات الترسيب
28	أ.إ.أ.أ. تثبيت المتممة
30	أ.إ.أ.أ.أ. الأضداد المفلورة
31	أ.إ.أ.أ.أ.أ. لطاخة ويسترن Western

32	5. الوراثيات المناعية
32	أ. التحكم الوراثي باصطناع سلسلة الغلوبولينات المناعية
32	ب. التحكم الوراثي بمستضدات البيض البشرية (HLAs)
37	ج. التحكم الوراثي باستقبل مستضد الخلية التائية (TCR)
39	6. الاستجابة المناعية
39	أ. المناعة الخلطية
45	ب. المناعة الخلوية (CMI)
49	7. الالتهاب.
49	أ. مقدمة
49	ب. العملية الالتهابية
50	ج. الحركية
53	د. الوسائط الالتهابية
55	8. تفاعلات فرط التحسس
55	أ. لمحة عامة
55	ب. تفاعلات التأق Anaphylaxis (النوع الأول)
59	ج. معقد ضد-مستضد المتوضع على سطح الخلية، تفاعلات السمية الخلوية (النوع الثاني)
62	د. تفاعلات معقد ضد-مستضد (النوع الثالث)
65	هـ. تفاعلات فرط الحساسية من النوع المتأخر (النوع الرابع)
66	9. أمراض نقص المناعة
66	أ. لمحة عامة
67	ب. أمراض نقص المناعة الخلقية
69	ج. متلازمة العوز المناعي المكتسب (AIDS)
72	د. عوز السيتوكين والكيموكين
73	هـ. شيخوخة الاستجابة المناعية
74	10. اضطرابات المناعة الذاتية
74	أ. لمحة عامة
75	ب. انهيار التنظيم المناعي
76	ج. اضطرابات المناعة الذاتية الجهازية
77	د. اضطرابات المناعة الذاتية النوعية للعضو
81	11. المظاهر المناعية لنقل الأعضاء

81	.I التوافق النسيجي
82	.II مضاعفات نقل الأعضاء
84	.III كبت المناعة
86	.12 المناعة السرطانية
86	.I التعريف
86	.II الجينات الورمية
87	.III السرطان والجهاز المناعي
89	.IV المعالجة المناعية للسرطان
90	.13 التمنيع
90	.I لمحة عامة
91	.II اللقاحات المحددة
96	.III المساندات Adjuvants

Preface

High-Yield Immunology is a compendium of the knowledge considered necessary by the National Board of Medical Examiners (NBME) to achieve competence in immunology for the United States Medical Licensing Examination (USMLE). Immunology is a science that pervades most medical disciplines; this volume spans the breadth of the discipline and includes basic science, as well as clinical, information.

I based my selection of what subject areas to include on the experience I have gleaned from years of teaching medical and graduate students.

Topics, which include the following, are presented in a concise, "narrative outline" format:

- Development and function of the organs and cells involved in the immune response
- Properties of antigens and antibodies and the way they interact with each other
- Synthesis, genetic control, and regulation of antibody
- Cell-mediated immunity (CMI) and inflammation
- Immunologic disorders, including hypersensitivity disorders, immunodeficiency disorders, and autoimmune diseases
- The role of the immune system in transplantation and cancer
- Currently available vaccines and recommended immunization schedules

Numerous tables and illustrations round out the presentation by summarizing information and clarifying difficult concepts.

This book is not meant to replace the many excellent textbooks of immunology. Rather, it is my hope that the concise presentation of information in High-Yield Immunology will assist the reader in the quick recall of the facts considered essential for understanding this exciting and rapidly changing science.

1

لمحة عامة

ا. ملخص:

الجهاز المناعي جهاز معقد مؤلف من أنواع عديدة من الخلايا الثابتة والمتحركة التي تتفاعل في النسيج اللمفاوي منتشرة في أنحاء الجسم. يتنبه هذا الجهاز عن طريق دخول جسم أجنبي (مستضد) لداخل المضيف وتتمثل وظيفته بالقضاء على هذه الأجسام.

A. الأعضاء:

1. الأعضاء اللمفاوية المركزية (حيث تتطور الخلايا المؤهلة مناعياً):

a. الغدة التيموسية

b. نقي العظم

2. الأعضاء اللمفاوية المحيطة (حيث يتم التعبير عن القدرة المناعية):

a. الطحال

b. العقد اللمفية

c. اللوزات

d. لويحات باير المعوية

e. المخاطية

B. الخلايا:

تتفاعل الخلايا المقدمة للمستضد (APC-Antigen Presenting Cells). الخلايا التائية T (المشتقة من الغدة التيموسية). والخلايا البائية B (المشتقة من نقي العظم) داخل الأعضاء لتنتج نوعين من المناعة:

1. **المناعة الخلوية:** يتواسطها بروتينات تدعى الأضداد، التي تعدل العوامل الممرضة والذيفانات وتزيل المستضدات الموجودة في سوائل الجسم من خلال تضخيم البلعمة أو الانحلال.

2. **المناعة الخلوية (المتواسطة بالخلايا) (CMI-cell mediated immunity):**

يتواسطها الخلايا التائية السامة للخلايا (CT) Cytotoxic T cells. الخلايا القاتلة الطبيعية (NK). والبلاعم وهي مسؤولة عن القضاء على العوامل الممرضة المقيمة داخل خلايا الجسم. بالإضافة إلى قتل الخلايا المضيفة الشاذة.

ii. تتضمن الاعتبارات الطبية:

- A. دور الجهاز المناعي في الحماية ضد الإبتانات والسرطانات.
- B. التعقيدات المناعية المرافقة لزراعة الأعضاء.
- C. دور الجهاز المناعي في الاضطرابات التحسسية.
- D. دور الجهاز المناعي في أمراض المناعة الذاتية.
- E. تطوير مقاييس حساسة نوعية لتشخيص الامراض (اعتماد المبدأ المناعي لتطوير اختبارات تشخيصية مفيدة)¹.

iii. **توازن طفيلي - مضعف:** وهو بشكل عام لصالح المضعف. يعتمد بقاء المضعف أو الطفيلي على فيما إذا كانت امراضية الطفيلي قادرة على التغلب على مناعة المضعف أم لا.

A. صفات الطفيلي:

1. **قابلية الانتقال:** نقل العوامل الممرضة بين الأفراد مباشرة أو بواسطة ثوي ناقل.
2. **الاختراق:** قدرة العوامل الممرضة على الدخول إلى جسم المضعف.
3. **الغزو:** قدرة العوامل الممرضة على الدخول إلى النسج.
4. **السمية:** قدرة العوامل الممرضة على إحداث ضرر للمضعف.

B. صفات المضعف:

1. **تعتبر المناعة الطبيعية (الفطرية) غير نوعية** وتشمل عوامل موجودة في الفرد مستقلة عن التحفيز المستضدي مثال: (الجلد، الأغشية المخاطية، الإفرازات الدهنية، الاحتساء، البلعمة).
2. **المناعة المكتسبة (أضداد نوعية وCMI):**
 - a. **فاعلة وتكتسب من خلال:**
 - (1) عدوى
 - (2) لقاح
 - b. **منفلة وتكتسب من خلال:**
 - (1) الانتقال المشيمي للأضداد
 - (2) حقن أضداد نوعية

¹ ملاحظة المترجمين

IV. تطور الجهاز المناعي:

A. تنشأ الخلايا الجذعية متعددة القدرات في كبد ونقي عظم الجنين.

1. الخلايا التائية T:

عندما تهجر الخلايا الجذعية إلى الغدة التيموسية الجنينية فإنها تكتسب مميزات النمط الظاهري للخلايا التائية تحت تأثير الهرمونات التيموسية (الشكل 1-1).

a. **عناقيد التمايز (CD: Clusters of Differentiation):** تظهر علامات النمط

الظاهري على غشاء الخلية التائية كبروتينات في مراحل مختلفة من التمايز داخل الغدة التيموسية.

(1) تُعد **CD2 و CD3** العلامات الأساسية في كل الخلايا التائية المحيطة.
 (2) تُميّز **CD4** مجموعة فرعية من الخلايا التائية المساعدة (**Th أو T helper**) التي تتمايز في الغدة التيموسية إلى خلايا **Th1 و Th2** معتمدةً على الاختلافات في الجزيئات التي تفرزها (تُعرف **بالسيتوكينات Cytokines**).
 (a) تفرز خلايا **Th1** بشكل رئيسي انترلوكين 2 (IL-2)، انترفيرون غاما (IFN- γ), وعامل النخر الورمي (TNF- α).

(b) تفرز خلايا **Th2** بشكل رئيسي IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13.

(3) تُميّز **CD8** مجموعة فرعية من الخلايا التائية السامة للخلايا-الكابحة (Ts أو Tc).

b. يُعد المستقبل المستضدي لخلايا T (**T cell antigenic receptor - TCR**) **حائمة**

epitope نوعية ويوجد على غشاء الخلية T بنوعين محددين: **α : β TCR** و **γ : δ TCR**.

c. تتواجد المقرات المعتمدة على الخلية التائية (T cell-dependent homing area) حول الشرايين في الطحال، في منطقة جار القشرية والقشرية العميقة من العقد اللمفية، وفي النسيج المرتبطة بالجهاز الهضمي والقصات.

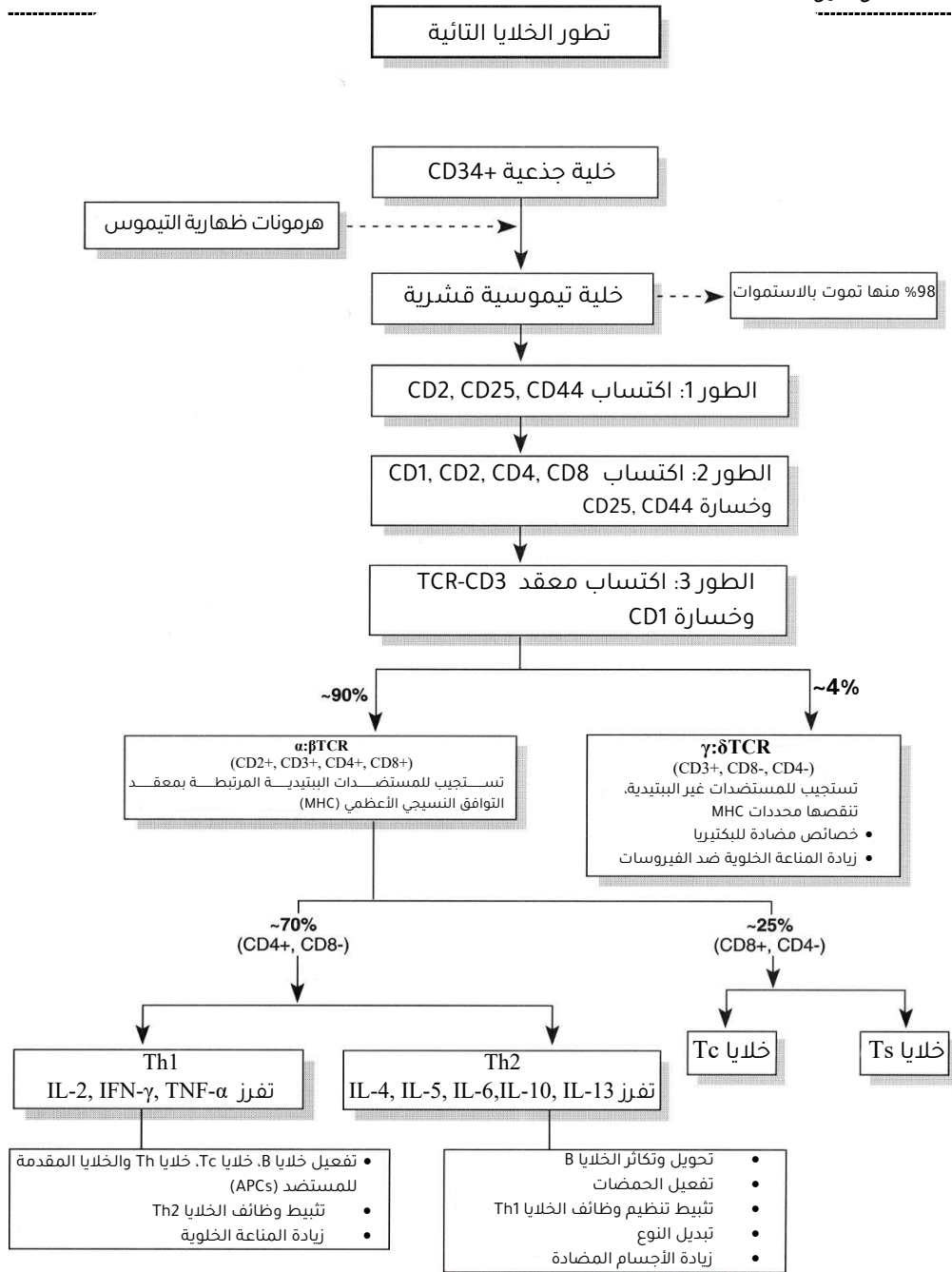
d. تغادر 1% إلى 2% من الخلايا T الغدة التيموسية وتدخل النسيج المحيطة. أما الخلايا T المتبقية فتموت بطريقة الموت الخلوي المبرمج **Apoptosis** التي تتميز بتكثف وتشدق النواة وتحوصل الغشاء.

2. الخلايا البائية B:

a. إذا بقيت الخلايا الجذعية في نقي العظم فإنها تكتسب العلامات الظاهرية لعناقيد التمايز المميزة لمرحلة تمايز الخلايا B (الشكل 1-2).

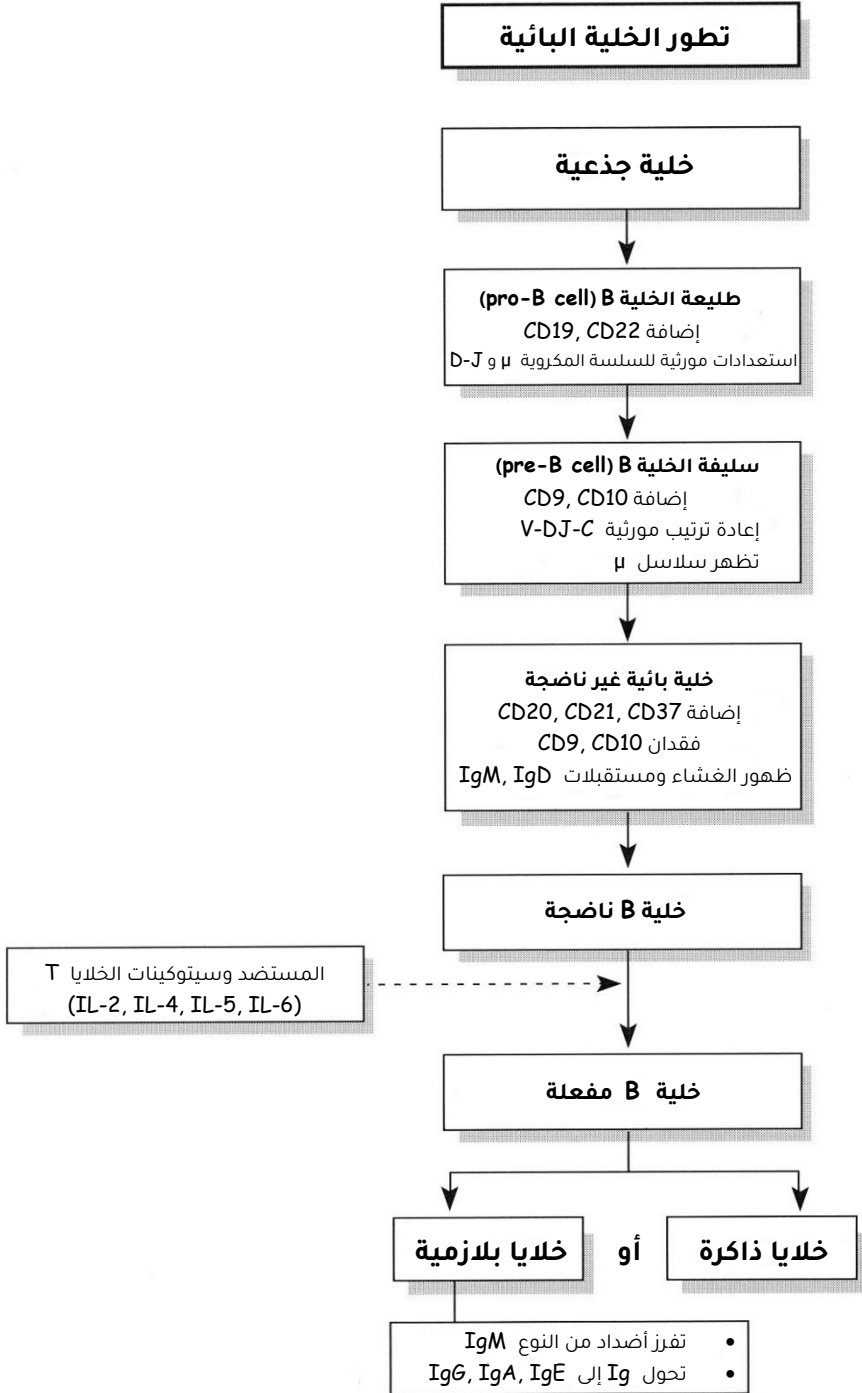
b. يتميز المستقبل المستضدي للخلايا B عن ذاك الخاص بالخلايا T بأنه نوعي للحائمة ومرتبطة بغشاء الخلية وهو من نوع الغلوبولين المناعي IgM الموحود monomeric.

c. توجد مواطن الخلايا B بشكل رئيسي ضمن جريبات الطحال واللب الأحمر والعقد اللمفية بالإضافة لنسج مخاطية أخرى.



الشكل 1-1. تطور الخلايا T. تهاجر الخلايا الجذعية التي اكتسبت CD34 من نقي العظم إلى الغدة التيموسية الجنينية حيث تصبح خلايا تيموسية قشرية تحت تأثير الهرمون الظهاري. تموت أغلب الخلايا التيموسية. تمر الناجية منها 2%-1% في ثلاثة أطوار من التطور، والتي تكتسب وتفقد من خلالها علامات نوعية للجنس (عناقيد التمايز CD). تكسب الخلايا التيموسية خلال الطور الأخير الذي يحدث في اللب المستقبلات المستضدية الخاصة بالخلايا T (TCR) والمعقد الاشاري CD3، وتخسر علامة CD1. يمكن للخلايا T أن يكون لديها إحدى نوعي ال TCR (α:βTCR, γ:δTCR). يتعلق تمايز النوعين بالأحماض الأمينية الموجودة في سلسلتي الببتيد التي تشكل المستقبل. تستجيب الخلايا T من النوع α:βTCR إلى المستضد الببتيدي المرتبط بمعقد التوافق النسيجي الأعظمي (MHC) بينما تستجيب الخلايا T من النوع γ:δTCR إلى المستضدات غير الببتيدية. هناك مجموعتين من الخلايا T من النوع α:βTCR وهي خلايا Th1, Th2. تفرز هذه الخلايا سيتوكينات مختلفة وبالتالي لديها وظائف مختلفة.

CMI = cell-mediated immunity; IL - interleukin; IFN = interferon; Tc = cytotoxic T (cell); Th = T helper (cell); Ts = T suppressor (cell)



الشكل 2-1. تطور الخلايا B. تتميز الخلايا الجذعية من نقي العظم وتمر في مراحل عديدة من التمايز قبل أن تصبح خلية بائية ناضجة. ينتج الاختيار العشوائي لكل خلية B من المورثات المتنوعة الموجودة في الخط الانتاشي عدد كبير من البنى الممكنة لتشكيل مناطق مرتبطة بالحاممة من الغلوبولينات المناعية. ترتبط في مرحلة طليعة الخلية B مورثة المنطقة المنضمة (I) بمورثة القطعة المتنوعة (D). يرتبط في مرحلة سليفة الخلية B معقد DJ بمورثة المنطقة المتغيرة (V)، وبعدها يرتبط المعقد VD بمورثة المنطقة المكروية الثابتة (C). يعرّف ظهور غشاء مستقبلات IgM, IgD في مرحلة الخلية B غير الناضجة مستعمرات الخلية B. يؤدي تفعيل الخلية B بواسطة سيتوكينات الخلايا T والمستضدات إلى تمايز وانقسام الخلايا B

B. يُتبع **النضج الجزئي** الحاصل في الغدة التيموسية ونقي العظم في المرحلة الجنينية بالهجرة إلى النسيج اللمفاوي المحيطي ويكون بمثابة بذرة فيها. تتمايز الخلايا B و T بعد الولادة إلى حد أبعد وتكسب قدرة مناعية تحت تأثير منه مستضدي.

٧. نظرية الاختيار النسيلي:

من الناحية المفاهيمية فإن نظرية الاختيار النسيلي هي التي تتحكم بالتعبير عن المناعة. يتألف التعداد الكلي من الخلايا B و T من ملايين النسائل الفردية من الخلايا، تُعرّف كل نسيلة **بظهور مستقبل نوعي لكل حاتمة مستضدية بحد ذاتها**. عند الدخول، تقوم الخلايا المقدمة للمستضد (APCs) بتعديل المستضد ويقوم المستضد باختيار الخلايا البائية أو التائية أو كلاهما مُحْتَفِظاً بالغشاء المرتبط بالمستقبل النوعي لحاتمته الخاصة. يتبع التحوّل والتوسع الناجم عن السيتوكين لهذه النسيلة فقط من خلال الانقسام. وبالتالي، فإن فقط مستعمرات الخلايا B و T النوعية لعضوية معيّنة المسؤولة عن مرض المريض تزداد لأعداد وظيفية وكافية للقضاء على العامل الممرض.

2

المستضدات

ا. تعاريف:

- A. المستضد Antigen** هو مادة أجنبية تحرض إنتاج الأضداد أو CMI بعد الارتباط مع مستقبل مستضدي محدد على الخلايا النسيطة البائية والتائية.
- B. الحاتمة Epitope (محددات مستضد، موقع ربط)** تتكون الحاتمة من تسلسل قصير من الأحماض الأمينية أو السكاكر في جزيئة المستضد التي تتحد مع موقع تفاعلي متغير على جزيئة الجسم المضاد، وعادةً يكون التسلسل متكرر مرات عديدة ويشار إلى عدد التكرارات باسم **التكافؤ**.
- C. الناشبة Hapten** هي الجزء من المستضد الحاوية على الحاتمة، تتفاعل بشكل خاص مع الأضداد ولكنها غير قادرة على تكوين الأضداد بدون جزيء **حامل**.
- D. المستضد الفوقي Superantigen** يمكن لبعض اليفانات البكتيرية والبروتينات الفيروسية (مثل المكورات العنقودية المعوية أو ذيفان متلازمة الصدمة السمية) ربط الخلايا التائية المتعددة عبر مستقبلات الخلايا التائية TCR في المنطقة **V β** مع عقد التوافق النسيجي الأعظمي (MHC) للخلايا المقدمة للمستضد (APCs)، لأن هذا الارتباط يحدث في المناطق المستقلة عن مواقع ربط الببتيد المحددة، يتم تنشيط العديد من الخلايا التائية وال APCs مما يؤدي إلى إفراز كميات مفرطة من السيتوكينات (مثل الأنترلوكين IL1 والانتروكين IL 2).
- E. تنشط المستضدات المستقلة عن الغدة التيموسية** الخلايا البائية بدون تدخل الخلايا التائية المساعدة. تمتلك معظم المستضدات المستقلة عن الغدة التيموسية وحدات مكررة من عديدات السكاريد المتفرعة (مثل عديدات السكاريد الشحمية من الجراثيم سلبية الغرام) وتنشط الخلايا البائية متعددة النسيطة بغض النظر عن نوعية الخلية البائية (الخلية البائية القابلة للانقسام الخيطي).

اا. العوامل المحددة للاستضداد تكون المستضدات إما بروتين أو عديد سكاريد:

- الشحوم نادراً ما تكون ذات قدرة مستضدية)، تتضمن عوامل محددة للاستضداد:
- A.** مدى غرابة المستضد عن المضيف وخلفية المضيف.
- B.** الحجم، والشكل، والتركيب الكيميائي، والتعرض له (كمية وطريقة وتكرارية التعرض).

III. أمثلة عن المستضدات :

A. الأحياء الدقيقة Microorganisms

1. **المستضدات الجرثومية** ممكن أن تكون من مكونات الفوعة للكائن الحي لذلك يجب ان تثبت المستضدات التي تكون مهمة للفوعة بواسطة اللقاحات المقتولة أو الحية المضعفة.
2. **الفسيفساء المستضدية هي أساس التصنيف المصلي.**
 - a. تتمثل مستضدات المكورات العقدية بمجموعة محددة من الكربوهيدرات، ونمط معين من البروتين M، وستريتوليزين O، والذيفانات المولدة للحمرة والأنزيمات المتعددة.
 - b. تتمثل **مستضدات السالمونيلا** بمستضد O (عديد سكاريد شحمي) ومستضد H (سوطي)، ومستضد الفوعة (Vi)، وأهداب، وذيفانات خارجية عديدة.
- (1) تتحدد الأنواع المختلفة بواسطة السكريات الإنتهائية ذات التماثل الفراغي البصري المتغير.
- (2) يمكن حدوث التفاعلات المتصالية مع الحواتم وثيقة الصلة
- c. تتمثل **مستضدات فيروس نقص المناعة البشرية (HIV)** ببروتينات سكرية مثال (GP160, GP 120, GP41) والأنزيمات (أنزيم النسخ العكسي). يشير التعيين العددي للبروتينات السكرية إلى الوزن الجزيئي.

B. مستضدات النسيج البشري:

1. مستضدات الزمر الدموية
2. مستضدات خاصة بالأعضاء
3. مستضدات الكريات البيضاء الخاصة بالفرد (مستضدات الكريات البيضاء البشرية HLA).

3

الأضداد

ا. الخصائص العامة:

A. تعريف: الأضداد هي بروتينات مخاطية توجد في الجزء غاما غلوبولين من المصل عند الرحلان الكهربائي، تدعى هذه البروتينات المخاطية الغلوبولينات المناعية (Ig).

B. التغايرية Heterogeneity:

1. **هي عبارة عن خمسة صفوف:** تصبح الغلوبولينات المناعية البشرية عبارة عن مستضدات عند حقنها في الحيوانات، ويتم تصنيف الأضداد الناتجة عن الغلوبولينات المناعية البشرية إلى خمسة أصناف IgG, IgA, IgM, IgE, IgD.

2. **البنية:** تتكون الوحدة الهيكلية الأساسية لكل صنف من الأصناف من بروتين رباعي السلاسل، سلسلتان من عديدات الببتيد الثقيلة (H) وسلسلتان من عديدات الببتيد الخفيفة (L) التي ترتبط فيما بينها بروابط ثنائية الكبريت (الشكل 1-3)

a. تسلسلات الحموض الأمينية:

(1) **السلاسل H:** يميز التسلسل النوعي للحموض الأمينية المحددة على السلاسل H بين الفئات (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD) تسمى هذه الاختلافات في السلسلة H **بالنمط المتماثل** ويتم تحديدها بواسطة الأحرف اليونانية غاما γ , ألفا α , ميو μ , إيبسلون ϵ , دلتا δ على الترتيب. الأنماط المتشابهة هي اختلافات جينية يمتلكها جميع البشر العاديين.

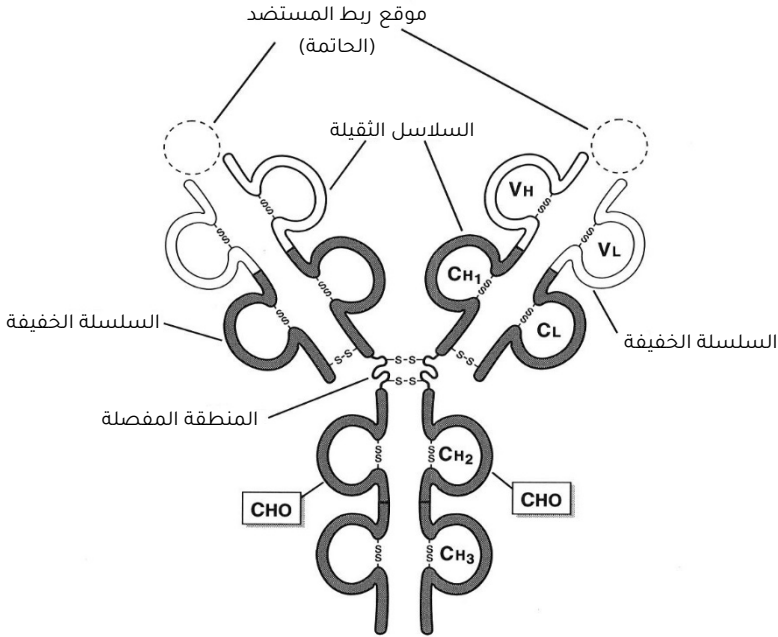
(2) السلاسل L:

(a) تمتلك الأصناف الخمسة تسلسل حمض أميني مشترك في السلاسل L وبالتالي يمكن تصنيفهم معا على انهم غلوبولينات مناعية.
(b) بالإضافة إلى ذلك، يوجد نوعان متماثلان من السلسلة L وهما كابا κ ولامدا λ (LAMBDA) التي توجد في الأصناف الخمسة.

b. **تكوين الأحماض الأمينية:** تنقسم كلا السلسلتين L و H إلى مجالات منطقة ثابتة (CH و CL) ومجالات منطقة متغيرة (VH و VL).

(1) **مجالات المنطقة الثابتة:** يتشابه تسلسل الحموض الأمينية في المناطق الثابتة لكل من السلسلتين H و L لكل جزئيات الأضداد داخل كل صنف.

- (2) **مجالات المنطقة المتغيرة:** يتنوع تسلسل الحموض الأمينية للمناطق المتغيرة بكلا السلسلتين H و L تبعاً للحاتمة التي يتم توجيه الأضداد إليها. (a) تُظهر الأحماض الأمينية اختلافات ملحوظة بين الأضداد ذات الخصائص المختلفة **للمنطقة شديدة التغير** داخل كل منطقة متغيرة.
- (b) تساعد المناطق شديدة التغير للسلاسل L و H على تشكيل **منطقة ربط الحاتمة**، المعروفة باسم نوع الجسم المضاد والتي تمتلك نوعان.
- (3) توجد **المنطقة المفصلة** أيضاً بين المجالات CH1 و CH2 مما يسمح بالمرونة في حركة موقعي ارتباط المستضد.



الشكل (1-3) يتضح الهيكل الأساسي للسلاسل الببتيدية الأربعة للغلوبولينات المناعية من خلال النمط من IgG. تظهر المجال الثابت للسلسلة الخفيفة (CL) ومجالات المنطقة الثابتة للمنطقة الثقيلة (CH1, CH2, CH3) في اللون الأسود. ترتبط المنطقة المتغيرة لكل من السلسلتين الثقيلة والخفيفة (VH و VL؛ في اللون الأبيض) لتشكيل موقع ربط حاتمة محدد تظهر العديد من الروابط ثنائية الكبريت الأكثر أهمية (-----ss-----). CHO يشير إلى مكان ارتباط الكربوهيدرات

- c. **الأضداد وحيدة النسيلة:** تؤدي معظم مستحضرات المستضدات إلى تكوين خليط من الأضداد، مع ذلك تكون الأضداد ذات نوعية واحدة مرغوبة للغاية لأغراض عديدة، تتضمن الاختبارات التشخيصية المحددة والعلاج المناعي، ويمكن تصنيع الأضداد وحيدة النسيلة بشكل روتيني.

1. الخلايا البائية المفردة المأخوذة من حيوان مع خلايا البلازما الخبيثة تكوّن ورم هجين (hybridoma).
2. بعد الفحص، يعزل الجسم المضاد المرغوب المصنوع من النسيلة الهجينة ويمدد ويزال الجسم المضاد وحيد النسيلة المفرز.

II. IgG:

A. الخصائص الهيكلية (الجدول 3-1):

1. **الوزن الجزيئي:** يتكون الـ IgG من سلسلتين L (كل واحدة بوزن جزيئي 22000 دالتون) وسلسلتين H (كل واحدة بوزن جزيئي 53000 دالتون). الوزن الجزيئي الكلي هو 150000 دالتون.
2. **التعيين الهيكلي** هو (γ_2k_2) أو $(\gamma_2\lambda_2)$ وتشير العلامة γ إلى النمط النظري لسلسلة H للـ IgG وتشير العلامة k أو λ إلى النمط الظاهري للسلسلة L.
3. توجد أربع مجموعات فرعية $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$. تختلف هذه التفرعات بتغيرات بسيطة في تسلسل الحموض الامينية على السلسلة H γ .
4. **التشطر الإنزيمي** (الشكل 3-2):
 a. يشطر **البابايين** الغلوبولين المناعي G إلى ثلاثة شذف:

- (1) اثنتان من هذه الشذف متشابهتان (Fab; fragment, antigen binding) الشذفة fab، رابط المستضد)، تحتوي كل منها على واحد فقط من المواقع التفاعلية للحاتمة، وتستطيع الـ Fab أن ترتبط ولكن ليس أن تدخل في تشكل الشبكة lattice أو ترص المستضد، لذلك لكونها أحادية التكافؤ monovalent.
- (2) تفعل الشذفة الثالثة (Fc; crystallizable) المتبلورة) المتممة، تتحكم بعملية تقويض الغلوبولين المناعي G، تثبت الغلوبولين المناعي إلى النسج و الخلايا بواسطة مستقبل Fc، وتتوسط عملية النقل عبر المشيمة.

جدول 3-1

الخصائص البنيوية للغلوبولينات المناعية البشرية

الخاصية	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
نمط إسوي للسلسلة H	γ	μ	α	ϵ	δ
فئة فرعية للسلسلة H	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$...	α_1, α_2
نمط إسوي للسلسلة L	κ or λ	κ or λ	κ or λ	κ or λ	κ or λ
سلاسل ترافقية	...	J chain	J chain, SP
التسمية البنيوية	γ_2k_2 or $\gamma_2\lambda_2$	$(\mu_2k_2)_5$ or $(\mu_2\lambda_2)_5$	مصل : α_2k_2 or $\alpha_2\lambda_2$ المخاطية : $(\alpha_2k_2)_2, J, SP$ or $(\alpha_2\lambda_2)_2, J, SP$	ϵ_2k_2 or $\epsilon_2\lambda_2$	δ_2k_2 or $\delta_2\lambda_2$
نسبة الكربوهيدرات	4	15	10	18	18
الوزن الجزيئي (دالتون)	150,000	موجود : 180,000 مخموس : 950,000	موجود : 160,000 مثنوي : 318,000 مثنوي + SP : 380,000	188,000	184,000

القطعة المفرزة = SP ; سلسلة = J

- b.** ينشطر البيبسين خلف رابطة ثنائي السلفيد واصلاً سلسلتا H. مع السماح لشدفتي Fab أن تبقى متصلة، وبناءً على ذلك، تسمى هذه الشدفة $F(ab')_2$.
(1) $F(ab')_2$ لها القدرة على تشكيل الشبيكة و رص المستضدات وذلك لكونها ثنائية التكافؤ bivalent.
(2) تزول ال $F(ab')_2$ من الدوران بسرعة أكبر من IgG الكامل.
(3) الشدفة Fc شديدة التدرك.

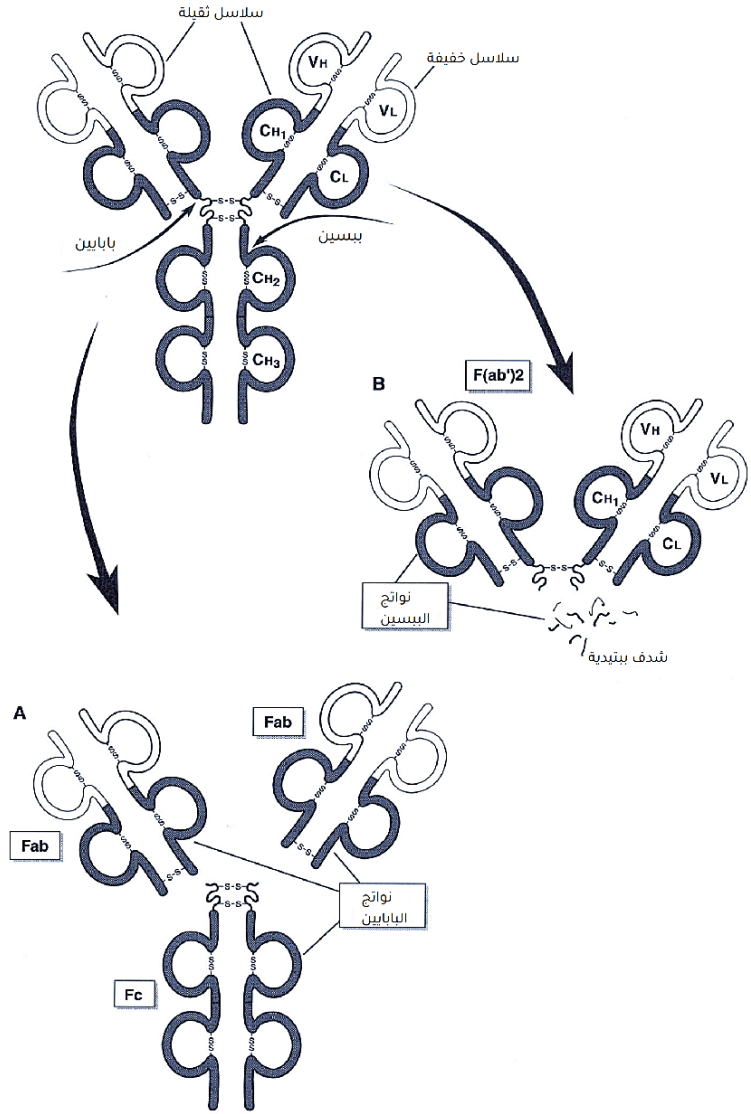
B. الخصائص الوظيفية (الجدول 2-3):

1. **المصل والعمر النصف:** يملك ال IgG تركيز مصلي أعلى من الغلوبولينات المناعية الأخرى (700-1500 mg%) و نصف عمر مصلي (18-25 يوم).
2. **الوظائف:**
 - a. يلتصق ال IgG بالخلايا التي تمتلك مستقبل للشدفة Fc من ال IgG ($Fc\gamma$).
 - b. يثبت ال IgG المتممة (بمعنى، سلسلة من الإنزيمات تؤدي إلى تحلل الخلايا).
 - c. يتواسط ال IgG المرور المشيمي للأضداد الأمومية إلى الجنين.

جدول 3-2

الخصائص الوظيفية للغلوبولينات المناعية البشرية

الخاصية	IgG				IgM	IgA		IgE	IgD
	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4		α_1	α_2		
تركيز المصل الوسطي (mg%)	900	300	100	50	150	300	50	0.03	3
العمر النصف للأضداد المصلية	23	23	8	23	5	6	6	3	2.5
يفعل المتممة	+	±	++	-	+++	-	-	-	-
يرتبط بالمستقبل Fc	+	±	++	+	+	-	-	+	-
يعبر المشيمة	+	±	+	+	-	-	-	-	-



الشكل 2-3:

التشطر الإنزيمي لل IgG بواسطة الباباين والبيسين. (A) ينتج عن تشطر الباباين مستضدين رابطين للشد فاب غير مرتبطين مع إبقائه للروابط ثنائية الكبريت (—ss—) مع الشدفة Fc. لا تستطيع الشدفة أن ترسب أو ترص المستضدات لأنها أحادية التكافؤ. (B) ينتج عن تشطر البيسين احتباس الروابط ثنائية الكبريت مع شدفتين فاب المرتبطة ك F(ab')₂. (قسم الشدفة المتبلورة Fc) متدرك. CH₁ ، CH₂، CH₃ مقرر المنطقة الثابتة للسلاسل الثقيلة. V_L، V_H=منطقة متغيرة من السلاسل الخفيفة والثقيلة. على التوالي.

III. IgM:**A. الخصائص البنيوية (انظر جدول 3-1):**

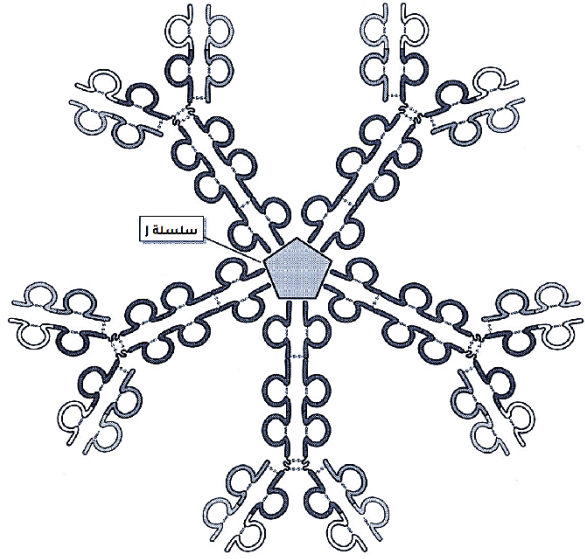
1. **الشكل:** يوجد الغلوبولين المناعي M في بنيتين شكليتين.
 - a. تصنع وتثبت **الموحودة** على غشاء خلايا B و تحدد γ_2k_2 أو $\gamma_2\lambda_2$.
 - (1) تعمل الموحودة كمستقبل خلايا B نوعي لحاتمة أحادية المستضد.
 - (2) تختلف منطقة مفرطة التغير hypervariable للموحودة لكل نسيلة من خلايا B.
 - b. يوجد الIgM المفرز **كمخموس** (بمعنى، خمس جزيئات IgM موحودية متصلة مع بعضها البعض بواسطة سلسلة J: الشكل 3-3). يُحدد الIgM $(\gamma_2k_2)_5$ أو $(\gamma_2\lambda_2)_5$.
 - (1) يُفزر المخموس بعد عملية تنشيط المستضد والسويتوكين للخلايا البلازمية، مع امتلاكه لمناطق مفرطة التغير مشابهة لتلك الموجودة على المستقبل الموحودي للغشاء.
 - (2) من أصل 10 مواقع ربط-حاتمة محتملة على المخموس، خمسة منها ذات ألفة عالية و خمسة أخرى ذات ألفة منخفضة.
 2. **الوزن الجزيئي:** للIgM أربع مقرات ثابتة على سلاسل H و L (على عكس المقرات الثلاثة الموجودة في الIgG، الIgA، الIgD)؛ وبالتالي، يكون لشكلها المخموس أعلى وزن جزيئي بين الغلوبولينات المناعية.
- B. الخصائص الوظيفية (انظر جدول 3-2):** الIgM، هو أول ضد يظهر بعد المنبه المستضدي، يثبت المتممة بقوة.

IV. IgA:**A. الخصائص البنيوية (انظر جدول 3-1):**

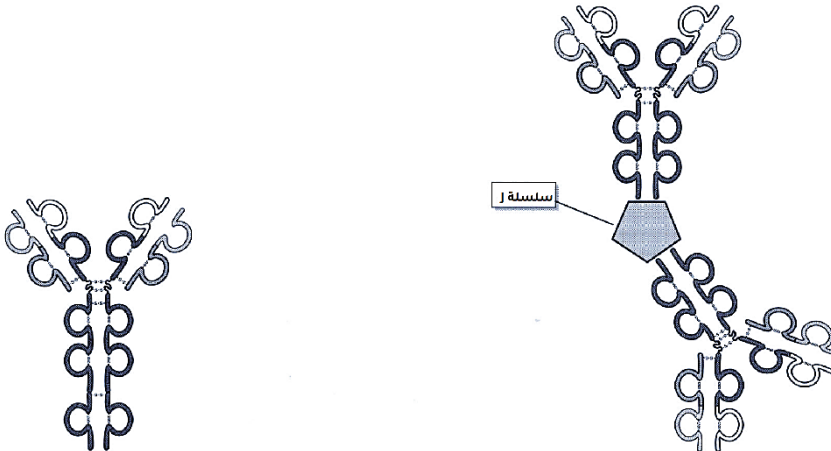
1. **الشكل:** يوجد الIgA في ثلاثة أشكال: **موجود، مثنوي** (حيث ترتبط موحودتان مع بعضهما البعض من خلال السلسلة J: الشكل 3-4)، ومثنوي مع قطعة مفرزة.
 - a. يتم نقل المثنوي عبر الحاجز التنفسي والمعوي المخاطي إلى اللمعة عن طريق القطعة المفرزة، وهي مستقبل للمنطقة Fc للIgA على الظهارة المخاطية (**Fc α R**).
 - b. تحمي القطعة المفرزة أيضا الIgA من التحلل البروتيني.
2. **التسمية البنيوية** هي (γ_2k_2) أو $(\gamma_2\lambda_2)$ كموجود، و $(\gamma_2k_2)_2$ أو $(\gamma_2\lambda_2)_2$ كمثنوي.
3. توجد **فئتان فرعيتان:** (α_1) و (α_2)

B. الخصائص الوظيفية (انظر جدول 2-3):

1. **العمر النصفى وتركيز الأضداد المصلية:** يوجد الغلوبولين المناعي A بتركيز عالية في المفرزات؛ أما في المصل، فيوجد الغلوبولين المناعي A كمثوي بشكل رئيسي بعمر نصفى 6 أيام.
2. **الوظائف:** يقع الـ IgA في الأنسجة المخاطية، اللعاب، الدمع، واللبأ ويحميها عن طريق منع الجراثيم، الفيروسات، والذيفانات من الارتباط بالخلايا المضيفة.



الشكل 3-3. مخموس الغلوبولين المناعي M.



الشكل 3-3. مثنوي الغلوبولين A.

الشكل 3-5. الغلوبولين المناعي E. لاحظ مقرات C الأربعة.

.V IgE:**A. الخصائص البنيوية** (انظر جدول 3-1):

1. **الوزن الجزيئي:** يحتوي الIgE على أربع مقرات C (الشكل 3-5) و 18% من محتواها سكري، مما يجعل الوزن الجزيئي 188,000 d.
2. **التسمية البنيوية** للIgE هي (ϵ_2k_2) أو $(\epsilon_2\lambda_2)$.
3. جزيئة الIgE غير مستقرة عند درجة الحرارة 56°C و تدعى عندها **راجنة reagin**.²

B. الخصائص الوظيفية (انظر جدول 3-2):

1. **العمر النصفى وتركيز الأضداد المصلية:** للغلوبولين المناعي E تراكيز مصلية منخفضة للغاية وذلك لأن المنطقة Fc ترتبط بقوة بالخلايا البدينة والقعدات.
2. **الوظائف:**
 - a. يلتصق الIgE بالخلايا البدينة المرتبطة بالنسج والقعدات الجائلة عن طريق مستقبلات Fcε الموجودة على هذه الخلايا، كما يثير ارتباط المستضد بالخلايا المحسّسة بالغلوبيولين المناعي E إطلاق الأمينات الفعّالة وعائياً (الهستامين بشكل رئيسي)، مما ينتج عنه ظاهرة التأتّب atopie ويتميز بمظاهر تحسسية موضعية وتأتّق anaphylaxis (استجابة جهازية).
 - b. لا يعبر الIgE عبر المشيمة ولا يثبت المتممة بالطريق التقليدي.

.VI IgD:

A. الخصائص البنيوية (انظر جدول 3-1): الصيغة البنيوية للIgD هي $(\delta_2\lambda_2)$ أو (δ_2k_2) .

B. الخصائص الوظيفية (انظر جدول 3-2):

1. **العمر النصفى وتركيز الأضداد المصلية:** يوجد الIgD على أغشية اللمفاويات الدموية المحيطية بنسبة 15% عند الولادة و بنسبة 5% عند الأشخاص البالغين بالاقتران مع IgM؛ المستويات المصلية منخفضة جداً، والعمر النصفى للأضداد المصلية هو من يومين إلى ثلاثة أيام.
2. **الوظائف:** الغلوبولين المناعي D هو مستقبل رئيسي للمستضد و يوجد على خلايا B.

² جسم مضاد يتواسط التفاعلات التحسسية (الأرجية) – ملاحظة المترجمين.

4

المُقايِسات المناعية

ا. لمحة عامة:

A. تكشف المُقايِسات المناعية عن تفاعلات ضد-مستضد (Ag-Ab) الحاصلة في أنابيب الاختبار (مثال: تفاعل التراص للجراثيم أو الخلايا، أو تفاعل الترسب للمستضدات الذوابة) أو الحاصلة في العضوية.

B. تفاعلات الضد-مستضد: والتي يتحد فيها المستضد مع الضد بشكل نوعي وثابت ولكن قابل للعكس: حيث تشترك العديد من القوى محدودة المدى.

1. تحدث عملية **الارتباط** خلال ثواني ولكنها تكون غير مرئية إلى أن يتم تشكيل الشبكية وهي عملية أبطأ من سابقتها. ويعتمد تركيب الشبكية على نسبة المستضدات إلى الأضداد.

a. تقيسُ **الألفة (Affinity)** طاقة الارتباط بين الضد والحاملة (epitope) أحادية التكافؤ.

b. **الرغبة (Avidity)** هي إجمالي طاقة الارتباط بين الضد والمستضد عديد التكافؤ.

2. تعتبر تفاعلات الضد-مستضد **نوعية** بشدة، حيث يؤدي تغير موقع الذرات والروابط المضاعفة أو تركيب الحموض الأمينية أو السكاكر الخاصة بالحاملة إلى تغير هذه النوعية.

ii. تُستخدم اختبارات التمنيع لتحديد فاعلية اللقاحات.

A. التمنيع الفاعل: يتم بواسطة اللقاحات التي يجري اختبارها، حيث يتم تعريض الحيوانات لأعداد متزايدة من الأحياء الدقيقة، ويتم تحديد العدد الأقل من هذه الأحياء والذي يكون مميتاً لـ 50% من الحيوانات (أي LD₅₀) ومقارنته مع نظيره في الحيوانات غير المُمنّعة وذلك لتحديد القدرة التمنيعية للقاح.

B. التمنيع المُنفعِل: يتم نقل كميات متدرجة من مصّل أفراد مُمنّعين إلى حيوان سوي ومن ثمّ تعريض هذا الحيوان للعامل المعدي، ثمّ يتم تحديد التمديد الأعظمي للمصّل والذي يكون فعالاً في تمنيع 50% من الحيوانات (أي ED₅₀) والذي يعبر بدوره عن مدى فعالية اللقاح.

iii. تُستخدم **اختبارات التراص** لتقصي اتحاد الضد مع المستضدات الجسيماتية Particulate الكبيرة.

A. التراص بواسطة الشريحة (اختبار نوعي):

1. **تعيين زمرة الدم:** يُستخدم التراص بواسطة الشريحة في تعيين زمرة الدم وذلك بتحديد فيما إذا كانت خلايا المعطي أو مصله تحوي على مستضدات أو أضداد متفاعلة مع مصل أو خلايا الآخذ.

a. **يستخدم اختبار التوافق الكبير** خلايا المعطي مضافاً إليها مصل الآخذ وذلك لتحديد فيما إذا كانت الأضداد للكريات الحمراء موجودة في مصل الآخذ. ويمكن أن يحدث تلازن سريع لخلايا المعطي في أنبوب الاختبار عند تواجد أضداداً للكريات الحمراء الخاصة بالمعطي.

b. **يستخدم اختبار التوافق الصغير** مصل المعطي مضافاً إليه خلايا الآخذ. ويمكن أن يحدث تراص لخلايا الآخذ في حال وجود أضداد للكريات الحمراء في مصل المعطي، ورغم ذلك فإن الاستجابة اللاحقة لنقل الدم في هذه الظروف ستكون أقل حدةً منها في اختبار التوافق الكبير ويعزى ذلك لكون كمية الأضداد المنقولة في مصل المعطي صغيرة مقارنةً بعدد الكريات الحمراء للآخذ.

2. **التعيين السريع لهوية الجراثيم:** يمكن التعرف على هوية الجراثيم من خلال مزج عينة من الجراثيم من المزرعة الجرثومية التابعة للمريض مع مجموعة محددة من الأمصال الضدية المضادة للجراثيم ومن ثم ملاحظة أي مصل سيؤدي للتراص.

B. التراص بواسطة الأنبوب (اختبار نصف كمي): يتم إضافة الأحياء الدقيقة المشكوك بتسببها للمرض إلى عينات ممددة من مصل المريض، ويسمى التمديد الأعظمي الذي يؤدي إلى تراص مرئي **بالعيار**، وتعتبر مضاعفة العيار أربع مرات ضروريةً من أجل التشخيص بسبب المستويات المنخفضة من الأضداد الموجودة بشكل طبيعي في معظم البشر.

C. التراص الدموي:

1. **الفيروسي:** تقوم الفيروسات المخاطية (مثال: الإنفلونزا، النكاف، بعض فيروسات الجدري والفيروسات المنقولة عبر المفصليات) وبشكل عفوي برص الكريات الحمراء، ويعاق هذا التفاعل بوجود أضداد محددة مضادة للفيروسات، ويتم تحديد عيار مصل المريض عبر التمديد.

2. **اختبار كومب:** يمكن الكشف عن أضداد الكريات الحمراء ضعيفة الارتصاص أو غير الرابضة (بشكل عام ال Rh) عبر إضافة **مضادات للغلوبولينات المناعية البشرية** إلى معقد الكرية الحمراء-ضد الكرية الحمراء.

a. **الاختبار المباشر:** يمكن الكشف عن أضداد ال Rh غير الرابضة الموجودة داخل الرحم والمرتبطة مع الكريات الحمراء إيجابية الريزوس التابعة للجنين أو حديث الولادة عبر إضافة مضادات للغلوبولينات المناعية البشرية إلى الكريات الحمراء التابعة للطفل.

b. الاختبار غير المباشر: يمكن الكشف عن أضداد الRh الموجودة في دوران الأم عبر إضافة مصل الأم إلى كريات حمراء إيجابية الريزوس داخل أنبوب اختبار، وتؤدي إضافة مضادات الغلوبولينات المناعية البشرية إلى تراص الكريات الحمراء المَحَسَّسة.

3. التراص البارد: يتم الكشف عن الأضداد IgM المثبتة للمتممة والتي ترص الكريات الحمراء عند درجة حرارة أقل من 37°C عبر الحضانة بدرجة حرارة منخفضة، وعادةً ما تكون طبيعة هذه الأضداد مناعية ذاتية وتنتج عند المرضى المصابين بذات الرئة البدئي غير النمطي المُسبَّب بالمفطورات الرئوية.

IV. تُستخدم تفاعلات الترسيب في كشف البروتينات وعديدات السكريد الذوابة.

A. اختبار الترسيب الكمي: يقيسُ هذا الاختبار إما المستضد أو الضد في المصل مع أخذ الدقة التحليلية بعين الاعتبار.

1. يتم إضافة كميات متزايدة من المستضدات في أنابيب منفصلة تحوي الكمية ذاتها من مصل المريض.

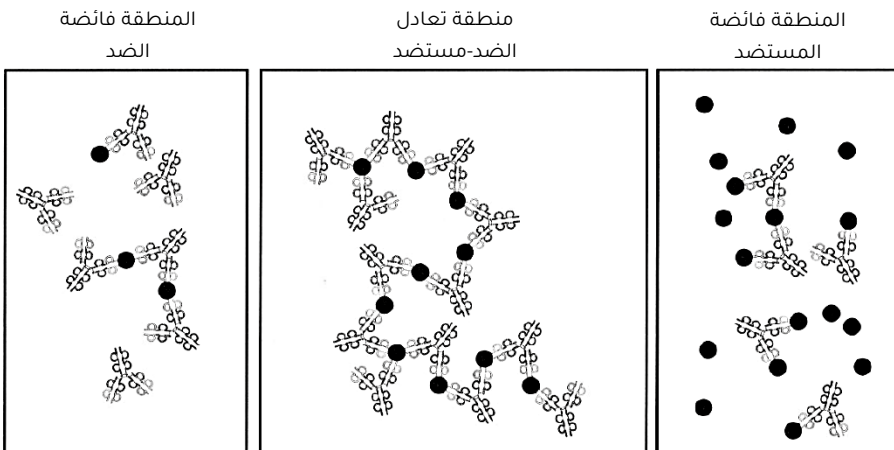
2. يتم غسل الراسب الناتج عن كل أنبوب وتحليله بواسطة طرق ميكروية، وتظهر بقع الأضداد المترسبة عن طريق المستضدات المضافة، وينتج عن ذلك **ثلاث مناطق:** منطقة فائضة الأضداد، منطقة التعادل، منطقة فائضة المستضدات (الشكل 4-1).

B. الانتشار عبر الهلام:

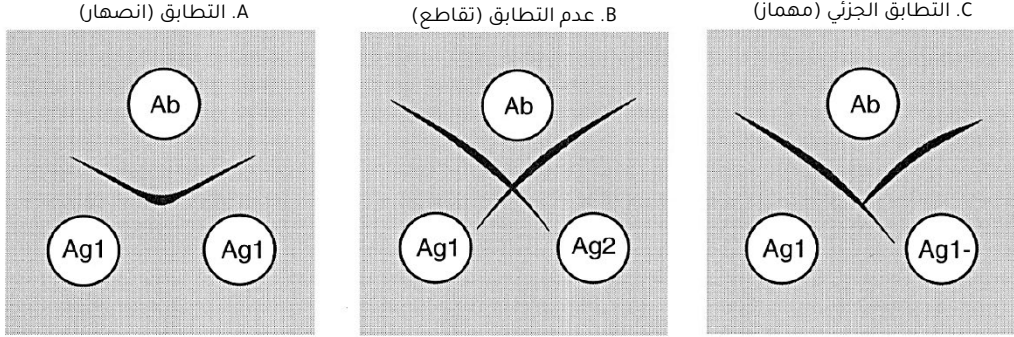
1. **اختبار الانتشار المزدوج (اختبار أُوخترلوني Ouchterlony):** تقوم هذه التقنية بكشف الشوائب وتعيين هوية المستضدات في المزيج.

a. تنتشر المستضدات والأضداد كلٌّ منها نحو الآخر عابرةً للأغار 1% ومشكلةً خطأً من الراسب في مكان التماس.

b. يعكس عدد الخطوط عدد المستضدات المختلفة القدرة على الانتشار والمتواجدة في المزيج (الشكل 4-2).



الشكل (4-1): يتم تحديد حجم معقدات الضد-مستضد (Ag-Ab) عبر حساب نسبة المستضدات إلى الأضداد. حيث أنه في العضوية يتم بلعمة المعقدات الكبيرة (كما في الحالة فائضة الأضداد وكذلك في حالة التعادل). بينما تهرب المعقدات الأصغر (كما في الحالة فائضة المستضد) وتؤدي إلى الأوعية الدموية خلف الغشاء الكلوي القاعدي مسببةً التهاباً وعائياً و التهاباً للكبيبات الكلوية.

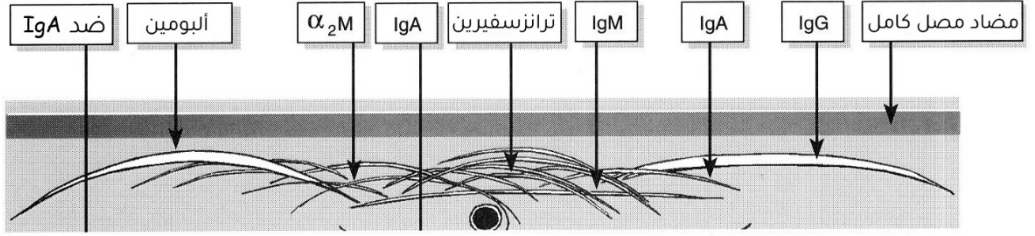


الشكل (4-2): الانتشار عبر هلام الآغار (تقنية أوخترلوني): يتم التعرف على هوية مستضد مجهول من خلال وضع عينة تحوي هذا المستضد في مقر مجاور لمقر يحوي المستضد المعلوم والمشكوك به، وهناك مقر ثالث يحوي على الأضداد المقابلة لكل من المستضدات. وعندما تنتشر المستضدات والأضداد عبر الهلام فإنها تشكل خطوط من الراسب في أماكن التماس. ويجب على الخطوط أن تنصهر كما في (A) بحيث يتم التعرف على المستضد المجهول عبر المستضد المعلوم. بينما إذا تقاطعت الخطوط مع بعضها كما في (B) فإنّ المستضدين غير متطابقين، ولكن إذا حدث انصهار جزئي بين الخطوط كما في (C) فإنّ أحد المستضدين يمتلك حاتمة إضافية. ويشير وجود خطوط إضافية من الراسب في الآغار إلى وجود مزيج من المستضدات في العينة المجهولة. Ab = الضد، Ag = المستضد.

2. يتم استخدام **الرحلان المناعيّ** في التعرف على الاضطرابات المناعية: حيث يتم

عزل مكونات مزيج من الأضداد في الآغار وذلك ابتداءً من هجرتها داخل حقل كهربائي متبوعاً بانتشار وترسب لاحق له وذلك بتواسط انتشار الأضداد المحددة من الاتجاه المقابل (الشكل 4-3).

C. تركز **المُقايسة المناعية الشعاعية (RIA)** على استبدال مستضد معلوم وموسوم شعاعياً من معقد ضد-مستضد بأخر مجهول وغير موسوم (مثال: الهرمون) وذلك في سوائل جسم المريض. ويمكن قياس مدى خسارة المستضد الموسوم من معقد الضد-مستضد وهذا تابع لتكرير المستضد المجهول الموجود في سوائل المريض. مع الأخذ بأنّ حساسية القياس أقل من $0.001 \mu\text{g}$.



الشكل 3-4 (الرحلان المناعي): إذ يتم فصل الاضداد في مصلي الانسان تبعاً لشحنتها الكهربائية في حقل كهربائي. يتبع الانتشار في الاغار بالترسيب وذلك تبعاً لانتشار الاضداد عن الترفة المركزية. يتم معرفة المحتوى من الغلوبولينات المناعية. تراكيز IgE و IgD صغيرة جدا بحيث لا يمكن كشفها بهذه التقنية.

D. مقاييس الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم: ELISA:

1. **الكشف عن الاضداد:** يفيد في الكشف عن الاضداد في مصلي المرضى (مثل:

(HIV

a. يتم إضافة مخففات الى محلول المستضدات الممتزة على آبار بلاستيكية ثم يغسل المعقد ويضاف له ضد مترافق مع انزيم.

b. تضاف ركيزة الانزيم بعد الغسل.

c. يقاس اللون الناتج بواسطة جهاز المطياف الضوئي، ويتم تسجيل العيار بحيث أعلى تخفيف للضد يعطي لون أعلى من لون الخلفية.

2. **الكشف عن المستضدات:** يفيد في الكشف عن كمية من رتبة النانوغرام من

الهرمونات والأدوية وبروتينات المصل.

a. يتم إضافة مخففات الى محلول الاضداد الممتزة على آبار بلاستيكية ثم يغسل المعقد ويضاف له مستضد مترافق مع انزيم خاص بمنطقة رابطة للضد من المستضد

b. بعد الغسل يقاس اللون الناتج بواسطة جهاز المطياف الضوئي، ويتم تسجيل العيار بحيث أعلى تخفيف للمستضد يعطي لون أعلى من لون الخلفية.

V. تثبيت المتممة:

A. **جملة المتممة:** يؤدي تثبيت المتممة إلى حل الخلية ويتطلب 9 عوامل رئيسية

(C'1-C'9) والتي تمتلك فعالية انزيمية، ويتم تثبيت المتممة عبر سبيلين:

الشكل (4-4).

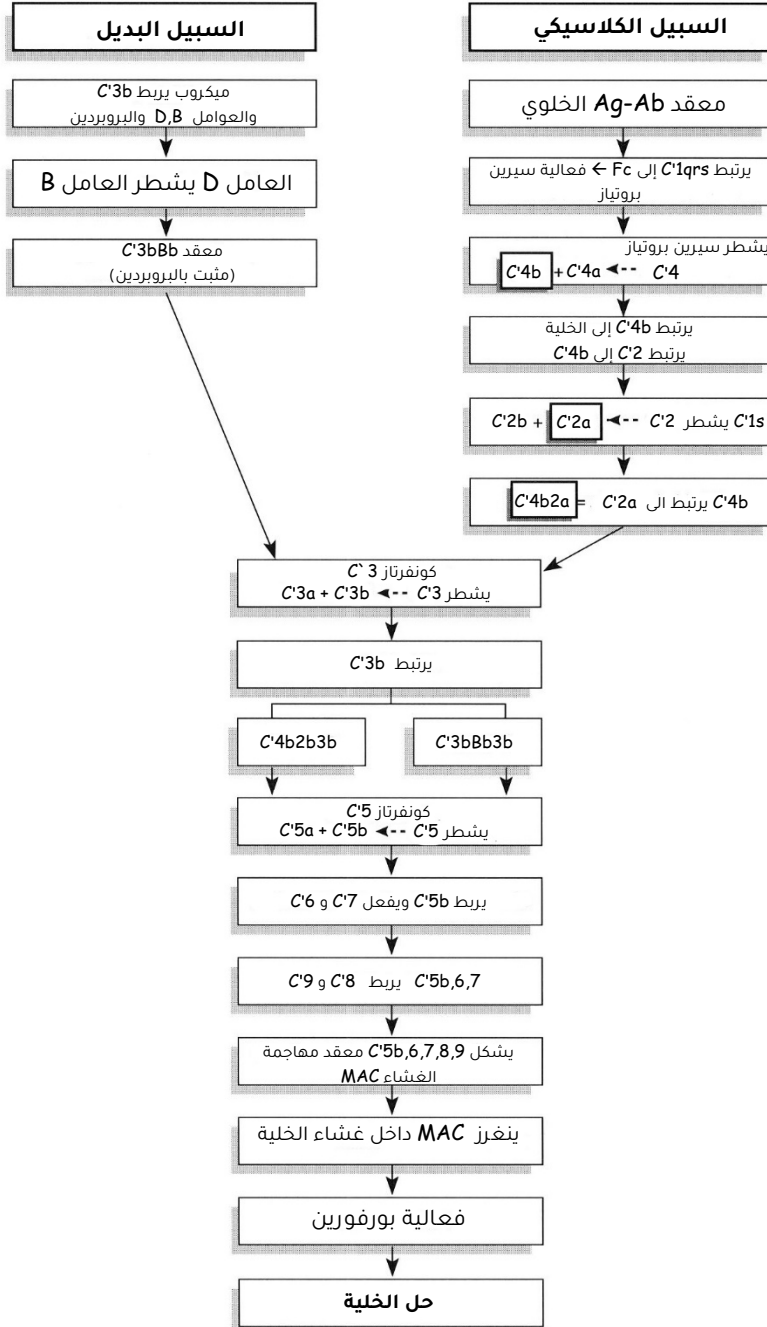
1. **السبيل الكلاسيكي:** إن ارتباط طلعية الانزيم C'1 إلى معقد ضد-مستضد

(Ag_Ab) يحفز تفاعل متسلسل ينتهي بانحلال الخلية.

a. يرتبط IgM أو ثنائية من IgG إلى مستضد على سطح الخلية وهذا يؤدي إلى

تفعيل C'1qrs الذي يشطر C'2 و C'4.

جملة المتممة



الشكل 4-4: يتم تثبيت المتممة عبر سبيلين. المتممة عبارة عن معدن حال تحرض الالتهاب بواسطة منتجاتها الثانوية (C'3a و C'5a). تتحرض بلعمة معدن Ag-Ab-C' بواسطة مستقبل C'3 على الخلية التي سوف تتبلعم. Ab=ضد Ag=مستضد C'=متممة

- b.** ترتبط شذف C'4b و C'2b إلى سطح الخلية ك C'4b2b مشكلة C'3 كونفرتاز الذي يشطر C'3 إلى C'3a و C'3b.
- c.** C'3b يشكل معقد مع C4b2b ليعطي C'5 كونفرتاز الذي يشطر C'5 إلى C'5a و C'5b.
- d.** يتحد C'5b مع C'6 و C'7 وينغرز ضمن الغشاء الخلوي.
- e.** تتحد C'8 و C'9 مع معقد C'5b,6,7 مشكلة معقد مهاجمة الغشاء (MAC) مؤدياً لحل الخلية.

2. السبيل البديل:

- يتم تفعيل هذا السبيل بواسطة الجدار الخلوي لجراثيم معينة وخمائر و IgA و لا تتطلب ضد أو C'1 أو C'4 أو C'2.
- a.** يرتبط جدار الخلية إلى C'3b (الذي يتواجد في المصل الطبيعي) ثم يرتبط هذا المعقد مع ثلاثة عوامل مصلية (B,D وبروبردين) مشكلاً C'3 كونفرتاز ويتشكل C'3bBb و C'3b إضافي.
- b.** يتشكل معقد C'3bBbC'3b الذي يصبح C'5 كونفرتاز مؤدياً لحدوث تفاعلات تعطي بالنهاية MAC.

- B. اختبار تثبيت المتممة:** عندما يرتبط ضد معين مع مستضده ترتبط المتممة وينقص تركيزها بالمصل حيث يمكن قياس مدى هذا التناقص والذي يعكس مدى اتحاد الضد بالمستضد.

VI. الضد الموسوم بالفلورة:

يترافق الضد المعني مع **ايزوثيريانات الفلورسين** أو صبغة أخرى تتألق تحت الضوء فوق بنفسجي حيث يمكن استخدام هذا الكاشف لتصوير الأضداد أو المستضدات في الخلايا أو الأنسجة.

- A. التنقية المباشرة:** يضاف الضد الموسوم بالفلورة مباشرة إلى عينة محتوية على المستضد (مثال: النسيج) ثم تشاهد تحت ضوء فوق بنفسجي.

B. تقنية الشطيرة:

1. إذا كان المطلوب هو الكشف عن المستضد في العينة يتم إضافة الضد متبوعاً بضد موسوم بالفلورة مضاد للغلوبولين المناعي ثم تشاهد العينة تحت ضوء فوق بنفسجي.
2. إذا كان المطلوب هو الكشف عن الضد في العينة يتم إضافة المستضد متبوعاً بضد موسوم بالفلورة لهذا المستضد ثم تشاهد العينة تحت ضوء فوق بنفسجي.

.VII لطاخة ويسترن:

- A.** تستخدم هذه التقنية بشكل واسع كاختبار تأكيدي لمرض **الايديز** إذ يضاف مصل المريض إلى مستضدات HIV مرتبطة بمطرس من النتروسيللوز، ويتم الكشف عن تفاعل إيجابي بإضافة ضد للغلوبولين المناعي البشري كما هو الحال في اختبار ELISA الغير مباشر.
- B.** **لتحديد المستضد في مزيج:** يتم فصل مكونات المزيج بواسطة الرحلان الكهربائي على هلامة الصوديوم دودوبسيل كبريتات بولي أكريل أميد والتبقيع على مطرس من النتروسيللوز ثم يتم إضافة الضد لتحديد مكان وهوية المستضد المطلوب.

5

الوراثيات المناعية

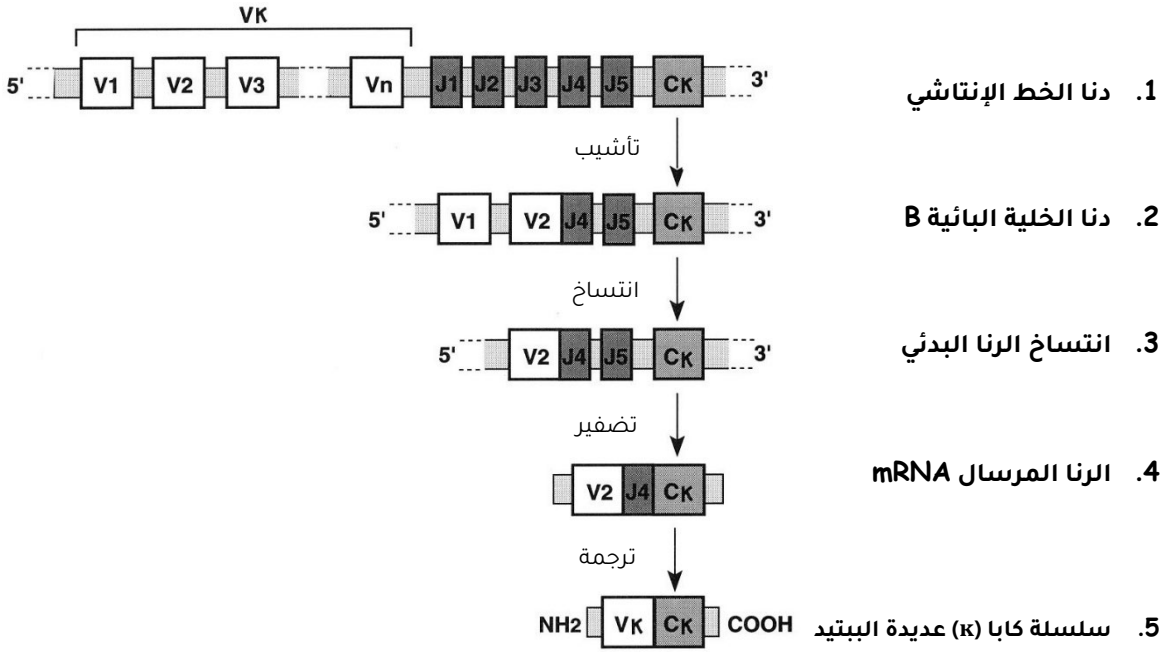
i. التحكم الجيني بتصنيع سلسلة الغلوبولين المناعي:

- A.** التنوع الجيني اذ تظهر الأضداد البشرية مجالاً كبيراً (10^8 ~) من الخصائص ويتضمن الأساس الجيني لهذا التنوع عدة عوامل:
1. ترمز **جينات مختلفة** للمناطق المتغيرة والثابتة للسلاسل الثقيلة H والخفيفة L.
 2. **إعادة ترتيب** جينات المناطق الثابتة والمتغيرة خلال التمايز داخل الجينوم. يمكن ربط أي جين من جينات المنطقة المتغيرة المختلفة بجين منطقة ثابتة واحدة وبالتالي المحافظة على ال DNA.
 3. **القطعة المضافة** نحتاج إلى تسلسل جيني إضافي خلال تشكيل السلسلة L هذا التسلسل يصل جين المنطقة المتغيرة VL إلى جين المنطقة الثابتة CL.
 4. **القطعة المتغيرة** نحتاج إلى تسلسل جيني إضافي خلال تشكيل السلسلة H هذا التسلسل يصل جين المنطقة VH إلى الجين J، تندمج هذه الجينات مع جين السلسلة الثقيلة CH (الشكل 5-2).
 5. **تبديل صف السلسلة H** من μ و δ إلى γ_3 ، γ_1 ، α_1 ، γ_2 ، γ_4 ، ϵ و α_2 تمليه إعادة الترتيب اللاحقة لجينات هذه الفئة في المنطقة الثابتة CH، وهو متواسط بسيتوكينات الخلايا التائية (IL-4، IL-13، IFN- γ ، TGF- β).
- B.** **الاختيار العشوائي** من قبل كل خلية بائية من تنوع جينات السلاسل المنتشرة V، D، J المتاحة ينتج عنه عدد هائل من الاحتمالات البنيوية لمناطق المحددة المستضدية VL، VH للغلوبولينات المناعية، وهذا الاختيار العشوائي مسؤول بشكل أساسي عن التنوع الكبير في الأضداد.
- C.** **الاستبعاد الأليلي**: يتم التعبير عن واحد فقط من الأليلين الوالدين بواسطة خلية بائية واحدة مستقبل بنمط اسوي واحد للسلسلة H وتحت نمط من السلسلة L قادر على التفاعل مع محددة مستضدية واحدة فقط.

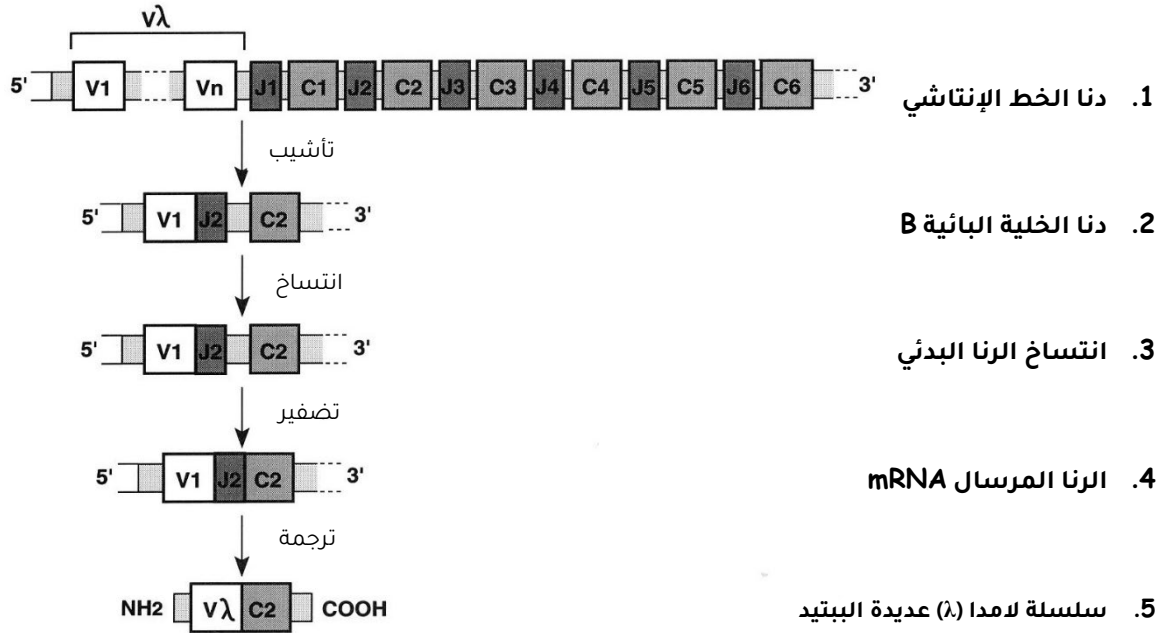
ii. التحكم الجيني لمستضدات الكريات البيضات البشرية (HLAs):

- A.** **وظائف الHLAs**: تتحكم بعدة عناصر تتضمن:
1. **التمييز** بين الذات وغير الذات.
 2. **تقديم المستضد** للخلايا التائية ولكن فقط من نفس نوع HLAs (تقييد ذاتي ل MHC).
 3. **حساسية** للاضطرابات المناعية والعوامل المعدية.

A

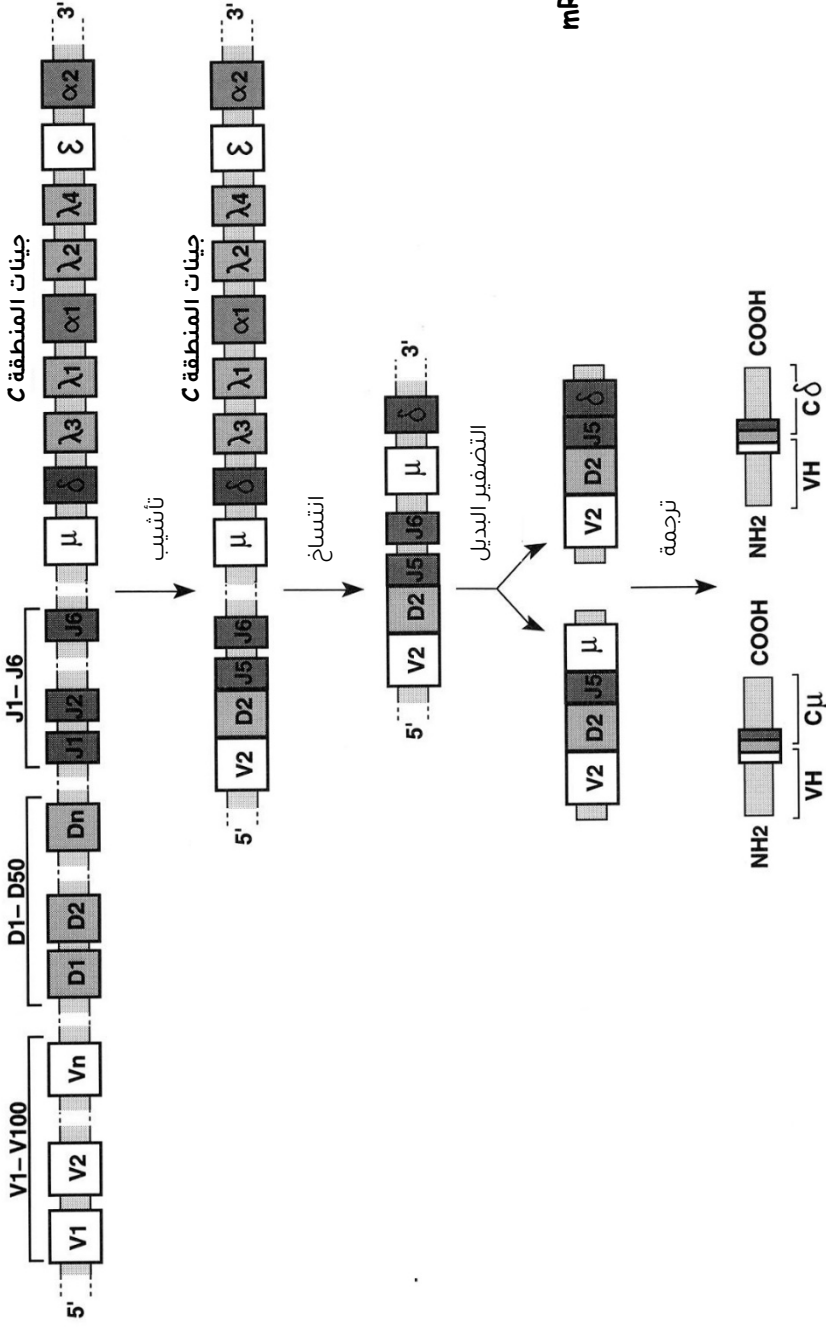


B



الشكل 5-1:

- (A) اصطناع سلسلة كابا (κ) الخفيفة (L): من مجموعة جينات المنطقة (V) المتغيرة المتعددة على الصبغي 2 في DNA الخط الإنتاشي (1). يتم ربط جين من المنطقة (V) مع جين من المنطقة (J)، لينتج DNA خلية B-2. يتبع عملية الربط إزالة الإنترونات بواسطة إنزيمات ريكومبيناازات Recombinases. ويتم ترجمة ال RNA البدئي (3) يتشكل RNA المرسل (4) يتكون من جين منطقة V. وجين منطقة J. وجين المنطقة الثابتة (CK).
- (B) اصطناع سلسلة لامدا (λ) الخفيفة (L): تحصل إعادة بناء واصطناع جينات سلسلة لامدا (λ) الخفيفة بظروف متماثلة على الصبغي 22. باستثناء توافر ما يصل إلى ستة إكسونات Cλ للاتحاد مع إكسون مشترك Vλ. ينتج هذا التوافر عن عدة تفرعات.



الشكل 5-2:

اصطناع السلسلة الثقيلة (H). (1) يتم ترميز المنطقة المتغيرة للسلسلة الثقيلة بثلاثة معقدات جينية مختلفة موجودة على الصبغي 14: جينات المنطقة المتغيرة (V)، جينات قطعة التنوع (D)، جينات منطقة الانضمام (J). يُووَج معقد جينات المنطقة الثابتة الجينات التي تتحكم في جميع فئات الغلوبولين المناعي. (2) أثناء إعادة الترتيب، يرتبط جين المنطقة J مع جين المنطقة D، ومن ثم يرتبط هذا المعقد مع جين المنطقة V. يرتبط معقد VDJ مع جينات المنطقة μ أو γ . (3) يتم عمل نسخة أولية من RNA مع معقد δ VDJ. وبعد التضفير، تظهر mRNAs لـ μ VDJ و δ VDJ. (4) تنتج السلاسل الثقيلة لكل من IgD و IgM بعد ترجمة mRNAs. (5) تتحد هذه السلاسل الثقيلة (H) مع السلاسل الخفيفة (L) وتتربسب على غشاء الخلية البائية كمستقبلات للمستضد. بعد تحفيز المستضد والسيتوكينات، يتم إفراز الضد IgM (غير موضح).

الجدول 1-5.

تصنيف مستضدات الكريات البيضاء البشرية (HLA)

HLA								المعقد
III		II			I			تصنيف MHC
C4, C2, BF		DR	DQ	DP	A	C	B	المنطقة
TNF- α	C'Protiens	DR	DQ	DP	HLA-A	HLA-C	HLA-B	الناتج الجيني
TNF- β		$\alpha\beta$	$\alpha\beta$	$\alpha\beta$				

B. تصنيف مستضدات البيض البشرية (HLAs): نظمت المستضدات (HLAs)

وفق ثلاثة مستويات من الجزئيات (الجدول 1-5).

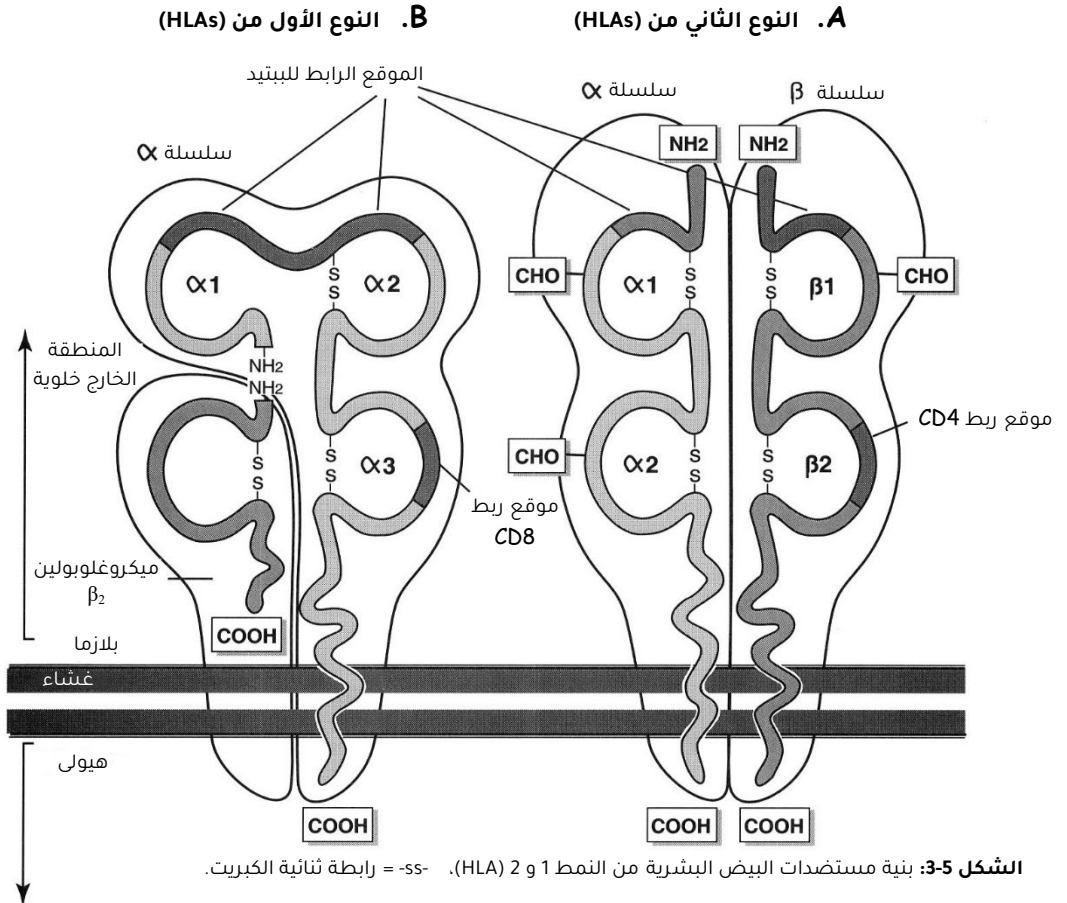
1. النوع الأول من (HLAs) عبارة عن غليكوبروتينات والذي وجد على معظم أغشية الخلايا المنوأة.**a. المناطق الجينية:** سُفرت جزئيات النوع الأول بواسطة 3 مناطق جينية A,B,C.**b. الوظيفة:** ترتبط جزئيات النوع الأول مع الخلايا التائية السامة (TC) عبر جزئيات CD8 وتقدم الحاتمة المستضدية الببتيدية إلى مستقبلات TC متخصصة (تقييد النوع الأول). ويمكن لجزيئة واحدة من النوع الأول أن تربط عدة حاتمات مستضدية مختلفة.**c. البنية (الشكل 3-5):****(1)** تتشكل جزئيات النوع الأول من **سلسلتان:****(a)** تمتلك **سلسلة ألفا α** ثلاث مجالات خارجية. قطعة عبر الغشاء. وذيل سيتوبلازمي.**(b)** **الغلوبولين المكروي β_2** هو بروتين ثابت.**(2)** يوجد **الموقع الرابط للببتيد** بين المجالات $\alpha 1$ و $\alpha 2$. ويربط عديد ببتيد حاوي على 8-10 من الأحماض الأمينية.**2. النوع الثاني من (HLAs)** عبارة عن غليكوبروتينات والذي وجد على أغشية الخلايا **التغصنية، البالعات والخلايا التائية المفعلة والخلايا البائية.****a. المناطق الجينية:** سُفرت جزئيات النوع الثاني بواسطة 3 مناطق جينية DP, DR, DQ.**b. الوظيفة:** ترتبط جزئيات النوع الثاني مع الخلايا التائية المساعدة (TH) عبر جزئيات CD4 وتقدم الحاتمة المستضدية الببتيدية إلى مستقبلات خلية TH متخصصة (تقييد النوع الثاني). ويمكن لجزيئة واحدة من النوع الثاني أن تربط عدة حاتمات مستضدية مختلفة.

c. البنية (الشكل 3-5):

- (1) **سلسلتان:** تتشكل جزيئات النوع الثاني من سلسلتين α و β ، تمتلك كل سلسلة مجالين بالإضافة الى قطعة عبر الغشاء وذيل سيتوبلازمي.
- (2) يتشكل **الموقع الرابط للبتيد** من تجاور المجالات $\alpha 1$ و $\beta 1$ ، ويربط عديد ببتيد حاوي على 13-18 من الأحماض الأمينية.
3. يتحكم **النوع الثالث من (HLAs)** ببعض البروتينات المصلية، تتضمن عوامل المتممة العديدة وعوامل النخر الورمية (TNFs)، وشُفرت جزيئات النوع الثالث بواسطة 3 مناطق جينية C4، C2، BF.

C. تعدد الأشكال:

1. **الأليلات:** العديد من الأليل جزيئات النوع الأول والثاني تتمثل في موقع على الصبغي 6، وتشكل العقبة الرئيسية في عملية زرع الأعضاء.
2. **تورث الأنماط الفردانية** من كلا الأبوين ويعبر عنها بشكل سائد مشترك.



A. البنية: يكون مستقبل الخلية التائية عبارة عن ثنائي مكون إما من سلاسل ألفا وبيتا (حوالي 95%) أو سلاسل غاما ودلتا (حوالي 5%).

B. الوظيفة:

1. على نقيض مستقبل مستضد الغلوبولين IgM أحادي القسيمة، فإن مستقبل المستضد على الخلايا التائية (TCRs) لا يستجيب إلى المستضدات الذوابة.

2. **يتعرف TCRs على المحددات المستضدية** فقط عندما تكون عبارة عن قطع أو شذف ببتيدية مرتبطة إما بالنمط الأول أو الثاني من (HLA) الموجود على الخلية المقدمة للمستضد (APC)، (على سبيل المثال: الخلايا التغصنية، البالعات، الخلايا البائية).

3. **تمائم المستقبلات CD8 و CD4** يحددان فيما إذا المناعة الخلوية أم الخلطية تتفعل.

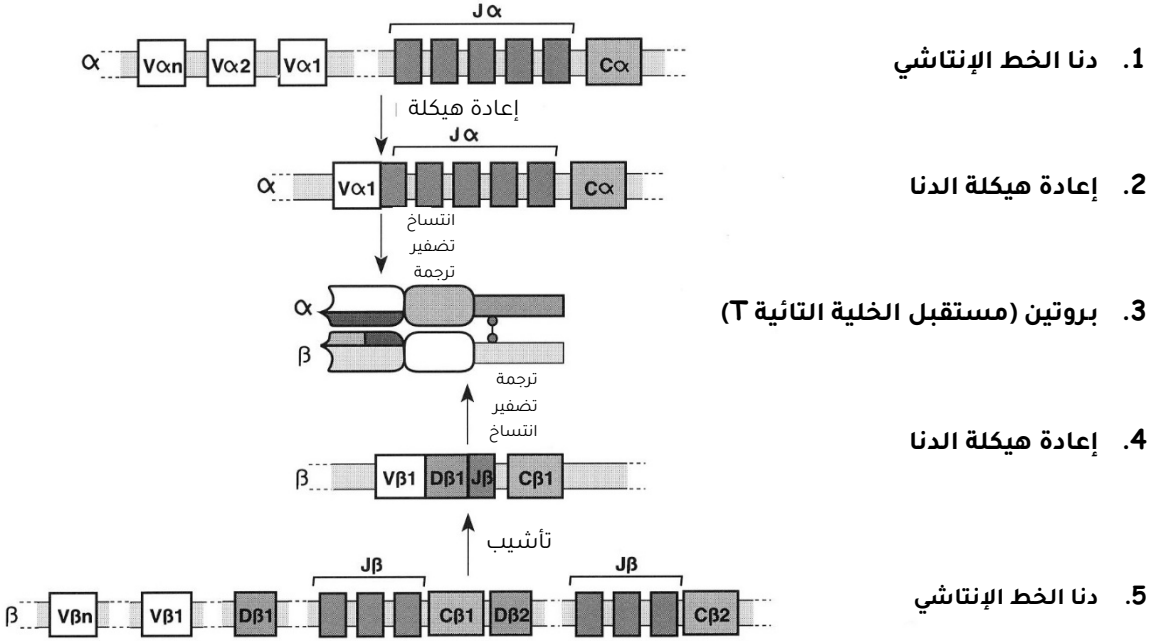
a. يؤدي ارتباط جزيء CD4 إلى جزيئة HLA من النمط الثاني على الخلايا المقدمة للمستضد إلى تفعيل **المناعة الخلطية**.

b. يؤدي ارتباط جزيء CD8 إلى جزيئة HLA من النمط الأول إلى تفعيل المناعة الخلوية.

4. اتحاد مستقبل الخلية التائية وتمائم المتسقبل مع غشاء معقد التوافق النسيجي يترافق مع نقل الإشارة إلى داخل السيتوبلازما بواسطة معقد من البروتينات، هذه البروتينات تحدد بشكل جماعي CD3.

C. التركيب الجيني: يتم تحقيق التنوع بين مستقبلات الخلايا التائية من خلال **إعادة ترتيب**

الجينات المماثلة لتلك الموجودة في الغلوبولين المناعي (الشكل 5-4). تتحكم ظاهرة الاستبعاد الأليلي في التعبير الجيني، يحدث الاستبعاد الأليلي عندما يكون واحد فقط من الألائل الأبوية يعمل وهو الذي يرمز إلى مستقبل الخلية التائية، مما يجعل كل خلية تائية تستجيب فقط لمحدد مستضدي واحد.



الشكل 4-5: تركيب جينات مستقبلات الخلايا التائية البشرية TCR ألفا وبيتا. يُعتقد أن تركيب سلاسل غاما ودلتا يتبع نمطًا مشابهًا في الاصطناع (1) يحدث دمج لجينات المنطقة (V) المتغيرة والمتعددة مع جينات المنطقة (J) في موضع على مستقبل الخلية التائية TCR ألفا على الصبغي 14. (2) وبشكل مشابه يحدث دمج لجينات المنطقة (V) المتعددة مع قطعة في المنطقة (D) المتنوعة وجينات المنطقة (J) في موضع على مستقبل الخلية التائية TCR بيتا على الصبغي 7. (3) وفي أثناء إعادة ترتيب جينات السلسلة ألفا، يرتبط جين من المنطقة V محدد بشكل عشوائي إلى جين من المنطقة J ويتم نسخ إكسون مندمجًا مع جين من المنطقة (Cα) الثابتة ويتم ترجمته. (4) وبشكل مشابه، يتكون إكسون السلسلة بيتا عبر ارتباط عشوائي لجين من المنطقة V أولًا إلى جين من المنطقة D وإلى جين من المنطقة J ومن ثم إلى جين المنطقة Cβ.

6

الاستجابة المناعية

i. تعمل **المناعة الخلطية** من خلال الأضداد التي تحمي سوائل الجسم (الشكل 6-1).

A. دخول المستضد:

1. تتم بلعمة المستضد أو احتساؤه في **الطحال** إذا كان دخوله **وريديًا**.
2. إذا كان دخول المستضد **غير وريدي**، ينتقل المستضد إلى **العقدة اللمفية** التي تنزح موقع الدخول.

B. معالجة المستضد:

يقابل المستضد ثلاثية الخلايا التائية والخلايا البائية والخلايا المقدمة للمستضد APC في العقد اللمفية أو الطحال، إذ تعالجه الخلايا المقدمة للمستضد APC في البداية (الشكل 6-2). تؤدي معالجة المستضد إلى تفعيل الخلايا التائية.

1. الفيروسات والمستضدات الطفيلية داخل الخلية:

- a. تتشكل هذه المستضدات داخليًا ضمن السيتوبلازما والشبكة الإندوبلازمية للخلايا المقدمة للمستضد APC، ثم تحوّلها البروتيازومات إلى ببتيدات.
- b. ترتبط الببتيدات الناتجة مع السلاسل الثقيلة لجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعمى I (MHC-I) وتهاجر إلى غشاء الخلية المقدمة للمستضد APC، حيث يتم تقديمها إلى الخلايا التائية (CD8+).

2. مستضدات البروتين الخارجية:

- a. تدخل هذه المستضدات إلى الخلايا المقدمة للمستضد APC من الوسط خارج الخلية بالاحتسار ويتم تحويلها في فجوات داخلية حمضية.
- b. ترتبط الببتيدات الناتجة مع الشق في جزيئات معقد التوافق النسيجي الأعمى II (MHC-II) وتنقل إلى غشاء الخلية، حيث يتم تقديمها للخلايا التائية المساعدة (CD4+).

C. تفعيل الخلايا التائية والبائية:

1. مستضدات البروتين الخارجية:

بعد نقل معقد ببتيد المستضد-مركب التوافق النسيجي الأعمى II (MHC-II) إلى غشاء الخلية المقدمة للمستضد APC، يتم تقديمه إلى الخلايا التائية المساعدة (CD4+ Th). (الشكل 6-3).

a . استجابة الخلايا التائية المساعدة 1 (Th1):

بعد التفعيل، تتمايز نسيطة الخلية التائية المساعدة 1 (CD4+). وتنقسم
لوغاريتميًا، وتفرز IL-2، IFN- γ ، و TNF- α .
(1) IL-2: ضروريّ لتحوّل الخلايا التائية والبائية.

(2) IFN- γ :

(a) يعزّز المناعة الخلوية (CMI)، إذ أنّه مفعّل قويّ للبالعات الكبيرة
والخلايا القاتلة الطبيعية (NK).

(b) يحرض تقديم مستضدّ HLA بواسطة الخلايا البائية.

(c) يثبّط تصنيع الخلايا التائية المساعدة 2 (Th2) ل IL-4، بالتالي يمكنه
أيضاً أن يكبح تشكّل الأضداد.

(3) TNF- α :

(a) يفعّل البالعات الكبيرة.

(b) يحفّز استجابة الطور الحاد.

(c) يتأزّر مع IL-1 في تحريض استجابة الطور الحاد.

b . استجابة الخلية التائية المساعدة 2 (Th2):

بعد تفعيل وتحفيز المستضدّ
بواسطة IL-2، تستجيب الخلية التائية المساعدة 2 (CD4+) عبر التحوّل
والتمايز والانقسام اللوغاريتميّ، وتفرز أثناء ذلك IL-4، IL-5، IL-10، و IL-13.

(1) IL-4:

(a) يدعم تطوير تشكّل الأضداد عبر تحفيز تمايز الخلايا البائية.

(b) يثبّط IFN- γ بواسطة الخلايا التائية المساعدة 1 (Th1)، بالتالي يمكنه
أن يكبح المناعة الخلوية CMI.

(c) ضروريّ للتحوّل إلى إنتاج IgE.

(2) IL-5:

(a) يعمل بالتأزّر مع IL-2 و IL-4 للمساعدة على تمايز الخلايا البائية.

(b) يسهّل تشكيل IgA.

(c) يحفّز نموّ وتمايز الحمضات.

(3) IL-10: على غرار IL-4، يثبّط IL-10 إطلاق الخلايا التائية المساعدة 1 ل

IFN- γ و IL-2، لاغياً بذلك تفعيل IFN- γ للبالعات الكبيرة.

(4) IL-13: يحاكي IL-13 أفعال IL-4، إذ أنّه يثبّط إطلاق سيتوكينات الخلايا التائية
المساعدة 1 (Th1).

c . استجابة الخلايا البائية:

- (1) يختار المستضد نسيلة الخلية البائية ذات مستقبلات مستضد IgM المرتبطة بالغشاء، والمخصصة لحاتمته.
- (2) يحرض ارتباط المستضد إضافة إلى محفزات من سيتوكينات (IL-2 و IL-4) الخلية الناتية تمايز نسيلة الخلية البائية إلى خلية أرومية كبيرة، ويحدث انقسام لوغاريتمي.
- (3) يستأنف IL-5 هذه العملية، والتي تكتسب الخلية البائية خلالها "طريقة العمل" السيتوبلاسمية اللازمة لتشكل الأضداد.
- (a) تتشكل **سلسلة L و H** وتتجمع وتتمايز تمايزاً نهائياً إلى خلايا بلازمية، وذلك تحت تأثير IL-6، ويبدأ إفراز IgM.
- (b) تؤدي **إعادة ترتيبات جينية** لاحقة إلى التحول إلى تشكيل وإفراز IgA، و IgE.
- (I) يؤثر IL-4 و IFN- γ على التحول إلى IgG، ويؤثر TGF- β على التحول إلى IgA، ويؤثر IL-4 على التحول إلى IgE.
- (II) يكون ارتباط CD40 (على الخلية البائية) مع ربيطته CD40 (على الخلية الناتية المساعدة) ضرورياً لحدوث التحول.

d . خلايا B الذاكرة:

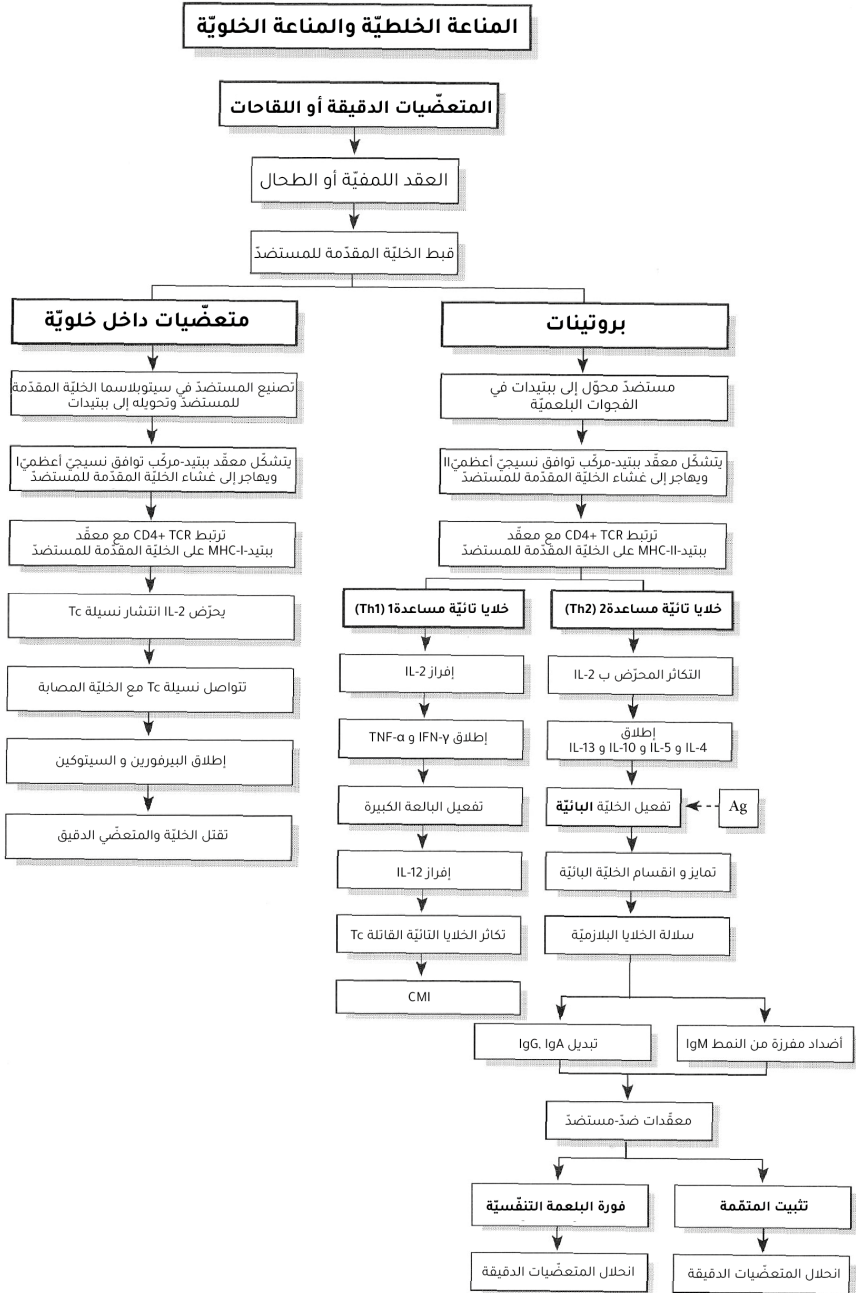
يتم تصنيع جميع أصناف خلايا الذاكرة بشكل مستقل عن سلالة الخلايا البلازمية. تهاجر خلايا الذاكرة إلى مختلف الأنسجة للمفاوية، حيث تتمتع ببقاء طويل الأمد.

e . الاستجابة الثانوية:

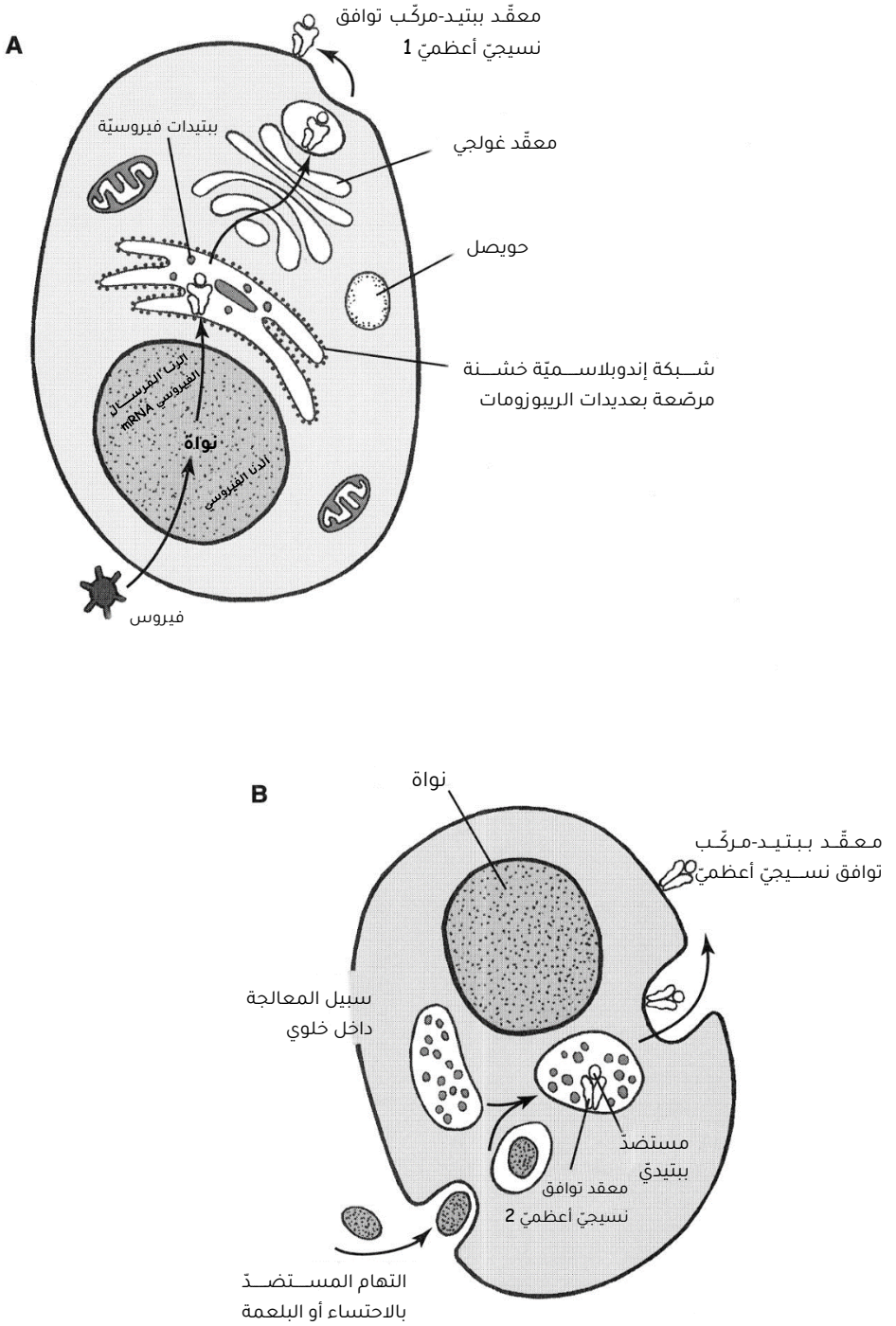
- يؤدي التعرض التالي لنفس المستضد إلى ما يلي:
- (1) نقصان الفترة اللازمة لتحريض تشكّل الأضداد
 - (2) تحول أسرع للأصناف من IgM إلى IgG
 - (3) ارتفاع نسبة IgG والأضداد عالية الإلفة
 - (4) سيطرة تشكيل IgA في الأنسجة المخاطية

2. الفيروسات والمستضدات الطفيلية داخل الخلية:

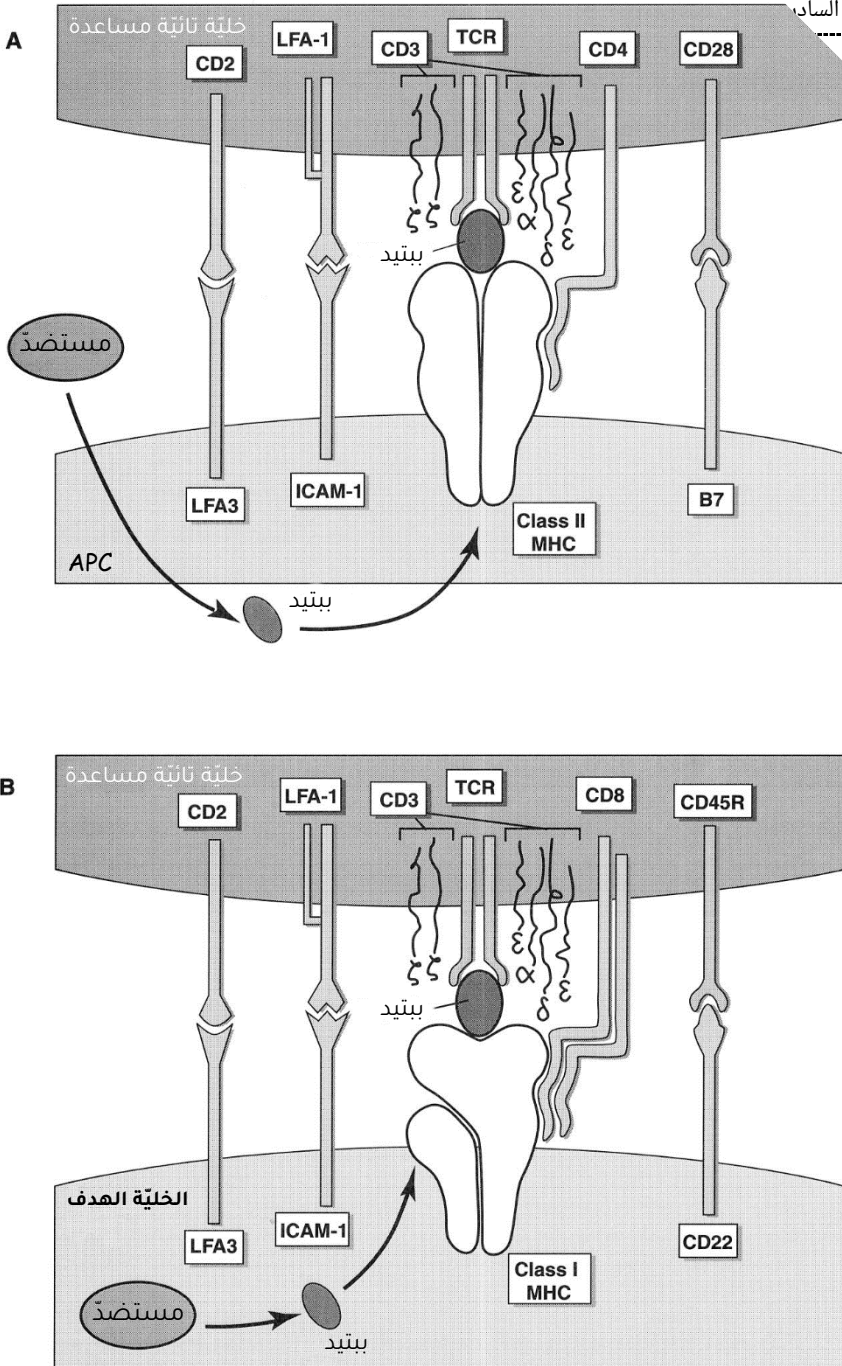
تتشكّل في السيتوبلازما وتنقل إلى غشاء الخلية المقدمّة للمستضد APC، ويتمّ تقديم معقد ببتيد المستضد-مركّب توافق نسيجيّ أعظميّ (MHC-I) إلى الخلايا الناتية الساقية للخلايا Tc (CD8+) (الشكل 6-3B).



الشكل 6-1: المناعة الخلوية والمناعة الخلوية. Ag=مستضد =Ab ضد APC = خلية مقدمة للمستضد CD = مجموعة التمايز =IFN-γ إنترفيرون-غاما (هي حطها رمز) وα = غلوبولين مناعي IL = إنترلوكين MHC = معقد التوافق النسيجي الكبير.



الشكل 6-2: معالجة المستضد (A) متعض داخل خلوي (B) بروتينات خارجية.



الشكل 3-6: (A) تفعيل الخلايا التائية المساعدة (+CD4): يرتبط مستقبل المستضد الخاص بالخلية التائية مع معقد بيتيد-مركب توافق نسيجي أعظمي II بواسطة الخلية المقدمة للمستضد APC. يرتبط جزء CD4 مع معقد MHC. ينقل معقد TCR-CD3 إشارة تفعيل، والتي تتركب من ثلاثة عديدات بيتيد (ألفا، دلتا، إبسيلون) وسلسلتي ζ . تسهل جزيئات التصاق إضافية للخلية التائية [مثال: CD2 ومستضد الخلية البيضاء المتعلق بالوظيفة 1 (LFA-1) و CD28] التصاق الخلية التائية المساعدة بالخلية المقدمة للمستضد وتحفز تصنيع IL-2.

II. المناعة الخلوية (CMI): توجّه بشكل رئيسي ضد الكائنات الحية المجهرية المتطفلة داخل الخلايا، والخلايا الشاذة ذاتية النشوء (كالسرطانات).

A. الآلية: يتأثر النشاط المناعي بالخلايا المتحسسة التائية، البالعات الكبيرة، والخلايا القاتلة الطبيعية NK والتي تكون على تماس مباشر مع الخلية الهدف.

1. يمكن نقل التفاعل إلى **أثوية الطبيعية وغير متحسسين** بواسطة نقل خلايا متحسسة مستجيبة.

2. الأضداد غير مشمولة، ماعدا في **التفاعلات الخلوية السمية المعتمدة على الأضداد (ADCC)**. في هذه الحالات، ترتبط الخلية المستجيبة مع الخلية الهدف من خلال جسر ضدي، حيث يرتبط الجزء الرابط للمستضد **Fab portion** مع مستضد نوعي غشائي على الخلية الهدف، ثم يرتبط معقد الضد-مستضد **Fc portion** مع مستقبل معقد الضد-مستضد **Fc** الموجود على الخلية المستجيبة المفعلة.

B. أنواع المناعة الخلوية:

1. تفاعل مع العوامل المعدية (كاختبار السلين):

a. **الوظيفة:** يكشف اختبار السلين عن التفاعلات المناعية في الأعضاء الداخلية (كالرئتين).

(1) **استخدامه في البلاد التي لا تعتمد لقاح BCG:** يُستخدم اختبار السلين من قبل السلطات الصحية للكشف عن البشر المعرضين، أو المصابين إصابة نشطة بعدوى المتفطرات السلية. يمكن استقراء المبدأ الأساسي لتطبيقه في الكشف عن الكائنات الحية الدقيقة داخل الخلية الأخرى.

(2) **استخدامه في البلاد التي تعتمد لقاح BCG:** يبطل الاستخدام الواسع للقاح عصية كالميت-غيران (BCG) في البلدان الأخرى استخدامهم لاختبار السلين كاختبار تشخيصي.

b. **الإجراء:** يتم حقن المريض **المعرّض مسبقاً** للمتفطرات السلية داخل الأدمة بخلصة من المتفطرات السلية {تدعى **المشتق البروتيني المُنقى (PPD)**}.

c. عملية التفاعل {فرط التحسس من النمط المتأخر (DTH)}

(1) تنجم الآفة التي تتضمن **تصلب واحمرار** وتبلغ ذروتها خلال يوم إلى يومين عن الاستجابة الالتهابية المحرّضة بعمل الخلايا التائية المتحسسة T-cell في موقع ترسيب المشتق البروتيني المُنقى PPD.

(2) تبدأ الآفة الجلدية بالظهور من خلال تقديم **خلايا لانغرهانس** للمستضد إلى الخلايا التائية مفرطة التحسس المتأخر (T_{DTH}) المتحسسة مسبقاً، والتي يتم جذبها إلى موقع ترسب المستضد بواسطة جاذبات كيميائية.

(3) لاحقاً، تقوم السيتوكينات المُفرزة من الخلايا التائية T cell والخلايا المقدمة للمستضد APC بجذب **الخلايا المعتدلة مفصصة النوى (PMNs)** والتأثيرات CD4+ وبتحريض تراكم لا نوعي للخلايا وحيدات النوى\البالعات الكبيرة حول الأوعية الشعرية.

(4) يتبع ارتشاح البالعات الكبيرة **تخرّب العضو أو النسيج أو كليهما**.

1. **تفاعلات الورم الحبيبي:** تحدث تفاعلات الورم الحبيبي عندما يستمر بقاء المستضد في الأنسجة ويواصل تحفيز تفاعل المضيف.

- a. **يحرّر التنبيه المزمن** بواسطة العضيات داخل خلوية عوامل جاذبة كيميائية (مثل IL1,IL8)، مما يؤدي إلى تدفق الخلايا الالتهابية.
- b. **يحفّر IL-4 و IFN-γ** احتباس البالعات الكبيرة و يسببان اندماج الوحيدات في الموقع، مما يؤدي إلى **ورم حبيبي ظهاري** مشتق من البالعات الكبيرة، الخلايا الناسجة، والخلايا الظهارية.

2. يحدث **التهاب الجلد التماسي** عندما تترسب في الجلد مواد كيميائية صغيرة الوزن الجزيئي (**كالنواشب haptens**) أو مواد مهيجة مسببا تفاعل مناعة خلوية (CMI)، من **المواد المسببة الشائعة:** النيكل، ثنائي تتروكلوروبنزين، المطاط، اللبالب السمي والسحاق السمي.

- a. يصبح **العامل الناشب** مستضداً بارتباطه مع بروتينات داخل الأدمة، كالتاقلات عبر زمر الكبريت S أو النشادر NH3 تقوم **خلايا لانغرهانس والخلايا البطانية** بدور الخلايا المقدمة للمستضد APCs.
- b. تؤدي **إعادة تعرض لاحقة** للعامل إلى تحرر السايوتوكين وجاذبات كيميائية، ارتشاح للوحيدات\البالعات الكبيرة، **وأفة حويصلية مع احمرار وتصلّب**.

C. نتائج المناعة الخلوية CMI:

1. على الرغم من أن المناعة الخلوية CMI آلية دفاعية ضد المواد الغريبة بشكل أساسي، إلا أن **الخلايا** القريبة من مكان ترسب المستضد، إضافة إلى الخلايا المستضيفة للكائنات الدقيقة، ممكن أن تتضرر إذا كانت الاستجابة الالتهابية المحرّضة مفرطة.

2. ينجم هذا الضرر عن **الاستجابة الالتهابية المفرطة** -المحرّضة من قبل البالعات الكبيرة المفعّلة، للمفاويات التائية السامة للخلايا (Tc) والخلايا القاتلة الطبيعية NK.

a. **البالعات الكبيرة المفعّلة:**

(1) التفعيل:

(a) يتم تفعيل البالعات الكبيرة بشكل **لا نوعي**، بدايةً بواسطة IFN-γ المحرر من خلايا Th1 نتيجة تنبيه مستضدي.

(b) المنتجات الجرثومية {كعديداً السكاريد الشحمية الجرثومية (ذيفانات داخلية)} مفعّلات قوية للبالعات الكبيرة: تحرّض هذه المواد تحرّز TNF- α و IFN- γ .

(2) النتائج: ينجم عن التفعيل تزايد في عمليتي البلعمة والإبادة الميكروبية.

(a) يحدث القتل الميكروبي بشكل رئيسي بواسطة أنواع الأكسجين **التفاعلية** (H_2O_2 , أنيون O_2^- , وأكسيد النترريك).

(b) تولّد البالعات الكبيرة المفعّلة العديد من العوامل القاتلة للميكروبات الأخرى {على سبيل المثال، IL-1 العامل النسيجي، الثرومبين، عامل النمو المشتق من الصفائح (PDGF)، $TGF-\beta$ ، TNF- α ، والبروستاغلاندينات}.

b. اللمفاويات التائية السميّة Tc

(1) يعمل IL-12 المفرز من البالعات الكبيرة بالتأزر مع IL-2 لتحريض تمايز خلايا Th1 و NK إلى خلايا Tc.

(2) تكون خلايا Tc بشكل رئيسي من النمط CD8+. تسهل المستقبلات **المتعددة** عملية الارتباط مع جزيء معقد التوافق النسيجي من النمط الأول MHC class I الموجودة على الخلية الهدف **(انظر الشكل 3B-6)**.

(3) على خلاف مستقبل مستضد الخلية البائية المتمثل بالأضداد (IgM)، لا يفرز مستقبل مستضد الخلية التائية TCR: إذ يجب تفعيل المناعة بتماس مع الخلايا الهدف (على سبيل المثال، الخلايا المصابة بعدوى الفيروسات والجراثيم: زرع أعضاء خارجية، أورام مستضدية، خلايا داخلية حساسة للمناعة الذاتية).

(4) ما بعد عملية تماس خلية-خلية، تظهر الوظيفة الحاتّة للخلايا التائية Tc السمية من خلال عملية الإيماس لحبيبات حاوية على أنزيمات، **بيرفورينات، سايتوليزينات** (مواد حاتّة للخلايا)، **لمفوتوكسينات** (سموم لمفاوية)، **السيرين إستيراز** (الشكل 4-6).

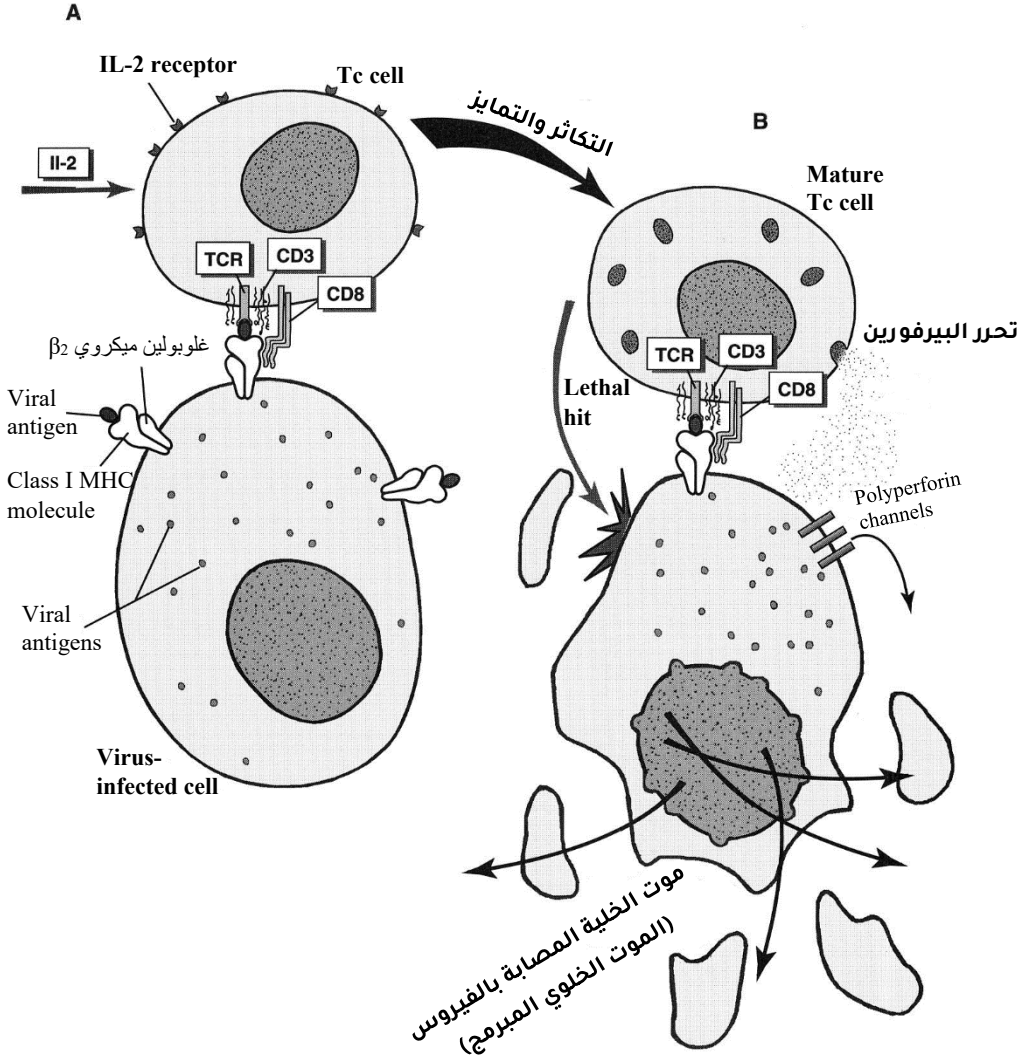
c. خلايا القاتلة الطبيعية NK.

(1) الوظيفة: تقتل خلايا NK الخلايا الورمية وتلك المصابة بعدوى فيروسية، ولكنها لا تقتل معظم الخلايا الطبيعية. تبرز هذه الخلايا بارزة في تفاعلات الطعم حيال الثوي.

(2) الشكل: الخلايا القاتلة الطبيعية عبارة عن لمفاويات محبة كبيرة تحتوي مناهضات مشابهة للخلايا التائية السامة للخلايا Tc.

(a) لا تبدي الخلايا القاتلة الطبيعية أنماطاً ظاهرية للخلايا البائية B-cell أو التائية T-cell وتغيب عندها واسمات TCR و CD3.

(b) لا تتطلب الخلايا القاتلة الطبيعية NK تحسّس مسبق لتظهر التحلّل الخلوي، ولكن يمكن أن تُفعل بواسطة IL-2، IL-12، و IFN- γ .



الشكل 4-6: تفعيل الخلية التائية السامة للخلايا Tc من النمط CD8+ يؤدي إلى قتل الخلية المصابة بالفيروس.

ترتبط الخلية المصابة بالفيروس بمستضدات فيروسية، ترتبط إلى معقد التوافق النسيجي الكبير من النمط الأول (MHC) class I. يرتبط معقد البيبتيد الفيروسي-MHC class I مع مستقبل المستضد للخلية التائية TCR، مما يحفز تكاثر الخلايا Tc وتمايزها إلى خلايا Tc ناضجة. (B) تحرر الخلايا Tc الناضجة البيرفورين، الذي يرتبط بالخلية المصابة بالفيروسات بواسطة أيونات الكالسيوم. يسبب البيرفورين تشكيل قنوات في غشاء الخلية المصابة بالفيروسات، مسبباً تسرب محتويات الخلية. يسبب عدم التوازن الحلوي الناتج موت الخلية المصابة بالفيروس.

7

الالتهاب

ا. مقدمة:

A. التعريف والسبب:

1. يحدث الالتهاب استجابة لإصابة ناجمة عن **عدوى، مواد غريبة، أو لأسباب أخرى،** متضمنة معقدات الضد-المستضد (Ag-Ab). الالتهاب ضروري **لتخفيف وإصلاح الإصابة؛** على أية حال، يمكن أن يؤدي الالتهاب المفرط الأنسجة **المضيفة.**

2. يتصف الالتهاب **بعبور مسيطر عليه للخلايا والبلازما** من الدم إلى المنطقة المرضوضة.

B. الأطوار: يوجد طورين للالتهاب:

1. **حاد:** تتواسطه المعتدلات فيه بالمقام الأول.
2. **مزمن:** تتواسطه اللمفاويات والبالعات فيه بالمقام الأول.

C. تتضمن العلامات السريرية:

1. **احمرار:** ينتج عن ازدياد تدفق الدم، توسع الشريينات، نضح الأوعية الدموية في المنطقة.
2. **تورم:** ينتج عن انسلال الخلايا الدموية والبلازما من الوريدات بعد الشعيرية إلى النسيج المتضرر.
3. **حرارة:** تنجم عن التورم، وتحرر عوامل داخلية مولدة للحمى (على سبيل المثال، IL-1، IL-6).
4. **ألم:** تنجم عن تنبيه للسبل العصبية.

ا. العملية الالتهابية:

A. الابتداء:

1. تبدأ العملية الالتهابية بواسطة الإطلاق المُحرض بالإصابة **للسائط المؤيدة للالتهاب** (انظر الشكل IVB)، متضمنة السيتوكينات IL-1 وعامل النخر الورمي- α (TNF- α) بالإضافة إلى المتممة المنشّطة بواسطة الطريق البديل.
2. يحرض إطلاق هذه الوسائط **جزيئات التصاق** على الكريات البيض، الخلايا البطانية والخلايا الظهارية

B. إجلاب الخلايا الالتهابية إلى الموقع بواسطة الكيموكينات [IL-8 والبروتين

الجادب الكيميائي للوحيدات (MCP) بشكل أساسي ; انظر IV A]

1. بداية: تُجلب المعتدلات ثم تتبع بالوحيدات يليها البالعات الكبيرة -وفي

الالتهاب المتواسط بالمناعة- اللمفاويات.

2. يسبق ارتباط الانتغرينات الموجودة على المعتدلات مع السيلكتينات

وجزيئات الالتصاق داخل الخلية (ICAM) في البطانة الوعائية الانسلا إلى

موقع الإصابة (انظر الشكل 7-1).

C. تخريب الخلية:

1. يُزال الشرط أو العامل المثير بواسطة الخلايا البالعة التي تنتشط عن طريق

IL-8، بروتين البالعات الكبيرة الالتهابي (MIP) والانتغرينون- γ (IFN- γ)

2. تُدمر العضيات المبلعمة في الفجوات البلعمية بواسطة الإنزيمات الحالة،

بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2)، وأكسيد النترات (NO) والصاعدة (O_2)

الناتجة عن استخدام الأوكسجين في تصفية العامل المحرض.

D. إصلاح الضرر الذي سببه الالتهاب المفرط ويتطلب طورين:

1. تثبيط IL-8 (كيموكين) والسيتوكينات IL-1 وTNF- α التي حرضت أولا الاستجابة

الالتهابية- بواسطة IL-4,IL-10 وعامل نمو محرض β (TGF- β).

2. ينتج المطرق خارج الخلية بواسطة عامل النمو المشتق الصفيحي

(BDGF)، TGF- β وعوامل نمو أخرى بعد زيادة معدل تكاثر وتنشيط مولدات الليف.

III. الحركية (انظر الشكل 7-1) يبدأ الانسلا عن طريق إبطاء وإيقاف دورة المعتدلات.

A. الأحداث الأولية:

1. تنتشط الجزيئات قبل الالتهابية والمفعلة بالإصابة الخلايا البطانية وتحرض

ظهور جزيئات تدعي السيلكتينات على أغشيتها.

a. الثرومبين والهيستامين تظهر P-سيلكتين.

b. IL-1 وTNF تظهر ال E-سيلكتين.

2. ترتبط السيلكتينات بشكل رخوا بجزيئات النقل المتعاكسة (L-سيلكتين) والتي

تظهر على المعتدلات الدوارة.

B. الالتصاق المتدحرج rolling adhesion: تجبر عملية ارتباط السيلكتين بجزيئات النقل

المتعاكسة المعتدلات على أن تقوم بالالتصاق بنمط متدحرج.

C. الالتصاق المستقر stationary adhesion يحرض التصاق الدرجة استبدال

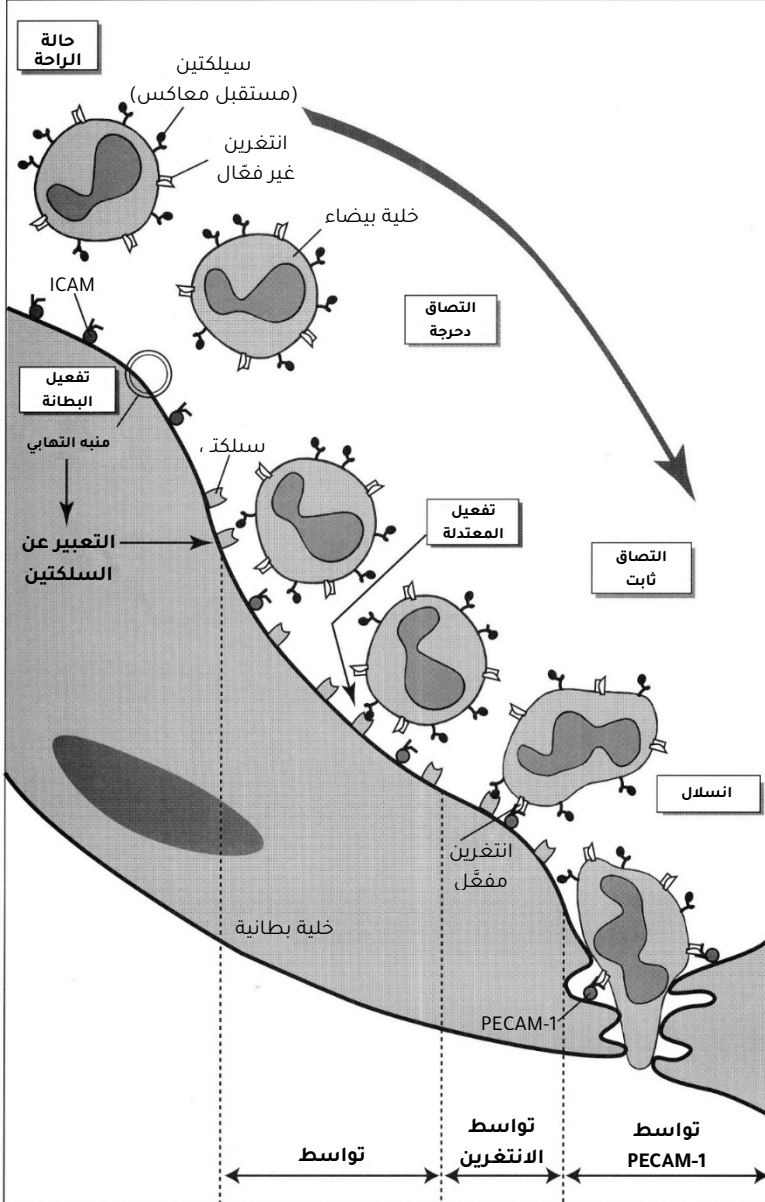
الانتغرينات [يسمى المستضد 1 المرتبط بوظيفة الكرية البيضاء (LFA-1) أو

CD18\CD11a] على سطح المعتدلات. ترتبط الانتغرينات بشكل وثيق إلى جزيئات

الالتصاق داخل خلوية والوعائية (VCAM,ICAM) بعد أن تكون قد أظهرت على

البطانة بواسطة IL-4, IL-1 و TNF.

D. يحدث **الانسلال** على مستوى الموصلات بين الخلية في البطانة. تُسهّل الهجرة إلى موقع الإصابة بواسطة **مدروج عوالم الجذب** والتخريب الخلوي ثم يبدأ الإصلاح لاحقاً.



الشكل 7-1: تتغير حالة الراحة للبطانة بعد الإصابة وإطلاق الانترلوكين-1 (IL-1) وعامل النخر الورمي- α (TNF- α) بواسطة ظهور السليكتينات على سطح الخلية. ترتبط هذه السليكتينات إلى الناقل المتعاكس على المعتدلات الدوارة مجيرة المعتدلات مفصصة النواة (PMNs) على القيام بالالتصاق بنمط متدرج. يسبب إطلاق IL-8، بروتين البالعات الالتهابي (MIP)، بروتين الجذب الكيميائي للوحيدات (MCP) تنشيط الانتغرينات على سطح المعتدلات. ترتبط الانتغرينات بشكل وثيق مع جزيئات الالتصاق داخل الخلية (ICAMs) على سطح الخلايا البطانية. يتبعه الانسلال (الهجرة عبر الخلية البطانية) الذي يسهله جزيئات PECAN-1. يمكن أن يقلل التضاد في أي نقطة من تقدم العملية الالتهابية.

(Modified with permission from Zimmerman GY, McIntyre TM, Prescott SM: Cell adhesion molecules. In Manual of Vascular Mediators. Edited by Ward PA. Kalamazoo, MI, The Upjohn Company,

الجدول 7-1.

وسائط الالتهاب الأعظمي

الفعاليات الأساسية	المصادر الخلوية	السيتوكين أو الكيموكين
تنشيط جزيئات الالتصاق تفعيل خلايا T تحريض متفاعلات الطور الحاد التآزر مع TNF- α مولد حمى داخلي المنشأ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ البالعات الكبيرة ▪ مولدات الليث ▪ خلايا البطانية ▪ خلايا أخرى 	IL-1
تثبيط IL-1, IL-8, TFN- α تنبيه نمو خلايا B تحريض تصنيع IgE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ خلايا TH2 	IL-4
الجذب الكيميائي للحامضات ونموها	<ul style="list-style-type: none"> ▪ خلايا TH2 	IL-5
الجذب الكيميائي للمعدلات, الالتصاق, توليد الأوعية	<ul style="list-style-type: none"> ▪ الوحيدات ▪ الخلايا البطانية ▪ مولدات الليث 	IL-8
تثبيط IL-1, IL-8, TNF- α , IFN- γ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ خلايا TH2 	IL-10
تفعيل البالعات الكبيرة, PMNs, وخلايا T القاتلة تحريض التصاق الخلايا البطانية- PMN تسبب انتان, دَنَف, حمى بروتينات الطور الحاد انحلال الخلايا الورمية	<ul style="list-style-type: none"> ▪ البالعات الكبيرة ▪ خلايا TH1 	TNF- α
تحرض الجذب الكيميائي للوحيدات, الخلايا T والجذب الكيميائي ل NK تفعيل البالعات الكبيرة	<ul style="list-style-type: none"> ▪ الخلايا البطانية ▪ مولدات الليث ▪ الخلايا العضلية الملساء 	بروتين الجذب الكيميائي للوحيدات
تفعيل انتغرينات المعدلات والالتصاق مع ICAM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ البالعات الكبيرة 	بروتين البالعات الكبيرة الالتهابي (MIP)
ربط انتغرينات الكريات البيض إلى بطانة الوعاء (نفسها لجميع جزيئات الالتصاق)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ الخلايا البطانية ▪ الخلايا البطانية ▪ الخلايا البطانية ▪ الخلايا البطانية ▪ معتدلات ▪ صفيحات, ▪ الخلايا البطانية 	جزيئات الالتصاق: ICAM-1 ICAM-2 E-سيلكتين (ELAM-1) VCAM-1 L-سيلكتين (LECAM-1) P-سيلكتين

ربط المعتدلات، الوحيدات واللمفاويات للبطانة الوعائية بواسطة ICAMs	▪ الكريات البيض	▪ LFA-1 (الانترغرينات CD11\CD18)
تحريض الصنف I و II من MHC تنبيه تمايز الوحيدات إلى بالعات كبيرة تفعيل البالعات الكبيرة تثبيط السيستوكينات TH2	▪ خلايا TH1 ▪ خلايا NK	▪ IFN- γ
يمنع ارتباط IL-1 مع مستقبله	▪ الوحيدات	▪ البروتين المناهض لمستقبل الانترلوكين
تحريض تصنيع بروتينات المطرق خارج الخلوي المساعدة في التئام الجروح كابيت للمناعة	▪ الوحيدات، خلايا T	▪ عامل النمو المحول- β (TGF- β)
الجذب الكيميائي للوحيدات الجذب الكيميائي وتفعيل المعتدلات زيادة النفوذية الشعيرية	▪ خلايا T المفعلة ▪ من المتممة	▪ RANTES C'5a

ICAM=جزء التصاق داخل خلوي، IFN- γ =انترفيرون- γ ، IgE=غلوبين مناعي E، IL=انترلوكين،
LFA-1=المستضد-1 المرتبط بوظيفة الكرية البيضاء، MHC=معقد التوافق النسيجي الأعظمي،
NK=الخلايا القاتلة الطبيعية، PMN=المعتدلات مفصصة النوى،
RANTES=Regulated on Activation, Normal T Expression and Secreted=خلايا T القاتلة، TH= خلايا
T المساعدة، TNF- α =عامل النخر الورمي α ، VCAM=جزيئات الالتصاق الوعائية.

IV. الوسائط الالتهابية (الجدول 7-1)

A. الكيموكينات (عوامل الجذب الكيميائية):

- التعريف:** ببتيدات صغيرة الوزن الجزيئي (8000-16000 دالتون) تنطلق عند الإصابة. تكون فعالة عند تراكيز منخفضة جداً (10^{11} - 10^8 molar) وتحتوي على 30% إلى 50% من الحموض الامينية المتماثلة (نفسها في جميع الكيموكينات).
- الوظيفة:**
 - تفعيل وجذب الكريات البيض إلى موقع الإصابة النسيجية.
 - نقل الإشارات عبر المستقبلات السبعة الشبيهة بالرودوبسين العابرة للغشاء.
- التصنيف:** تصنف الكيموكينات إلى صنفين اعتماداً على تسلسل شفعي الحمض الأميني **السيستئين**.

a. يفصل بين شفح السيستئين الأول للكيموكينات C-X-C (α) حمض أميني واحد.

(1) تجذب معظمها المعتدلات.

(2) تتضمن الأكثر فعالية منها IL-8، العامل الصفيحي 4، البروتينات المحرّضة ب γ -IFN، عوامل تنشيط البالعات الكبيرة، البروتين-10 القابل للتحرّيز بواسطة γ -IFN.

b. تملك الكيموكينات C-C (β) ثمالي سيستئين متجاورتين.

(1) تجذب معظمها الوحيدات واللمفاويات T والقليل منها يجذب الحمضات والأسسات والقائلات الطبيعية (NK).

(2) تتضمن الكيموكينات C-C بروتينات الجذب الكيميائي للوحيدات

(MCP)، MIP، RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expression and Secreted)

B. السيتوكينات:

1. التعريف: هي بروتينات إشارة داخل خلوية تعمل بألية صماوية ذاتية أو نظيرة صماوية. تؤثر عادة محلياً عن طريق الارتباط بالمستقبلات عالية الإلفة.

2. الوظيفة: تملك السيتوكينات غالباً وظائف متداخلة.

a. يمكن أن تؤدي عدة سيتوكينات وظيفة واحدة.

b. يمكن أن يؤدي سيتوكين واحد وظائف متعددة (تعدد النمط الظاهري).

3. التصنيف:

a. اللمفوكينات هي سيتوكينات تنتجها اللمفاويات.

b. المونوكينات هي سيتوكينات تنتجها الوحيدات والبالعات الكبيرة.

c. يمكن أن يكون لمستقبلات السيتوكين أشكال جائلة في الدم متضمنة فقط الجزء خارج الخلوي للمستقبل الذي يحجز السيتوكين قبل وصوله إلى الخلية الهدف.

4. أمثلة على السيتوكينات:

a. IL-1، IL-6، TNF- α : هذه السيتوكينات:

(1) تحرض استجابة الطور الحاد

(2) هي مولدات حمى داخلية المنشأ

(3) تحرض MCP و IL-8

b. TGF- β : هذا السيتوكين:

(1) يلعب دور عامل فعال في التئام الجروح

(2) يلعب دور عامل فعال كابت للمناعة مثبطاً لتأثيرات IL-2 و لتكاثر العديد من الأنواع الخلوية

(3) تفعيل الخلايا B لتصنع الغلوبولينات المناعية A (IgA).

8

تفاعلات فرط التحسس

- I. **لمحة عامة:** هناك أربعة أنواع من تفاعلات فرط الحساسية (الجدول 8-1).
- II. **تفاعلات التآق Anaphylaxis (النمط الأول):** وهي **فرط تحسس فوري** وفتروي نتيجة أعراض تظهر خلال دقائق.
 - A. **المُميزات العامة:**
 1. **التصنيف:** هناك فئتين من تفاعلات النمط الأول:
 - a. **تآتب** (تأهب للأرجية) **Atopy** (موضعي)
 - b. **الصدمة التآقية anaphylactic shock** (جهازي)
 2. **التعريف:** التآق Anaphylaxis هو استجابة فرط تحسس ونجدها عند الأشخاص الذين لديهم حساسية وراثية من أي كمية صغيرة من مولدات الضد (مثال: **allergen** مادة مؤرجة) التي سبق وأن تعرضوا إليها.
 3. **الآلية المرضية:**
 - a. يحدث **التحسس** عند التعرض لمولدات الضد للمرة الأولى أو بعد عدة مرات وذلك عبر الشهيق، البلع، الحقن أو لسعة بعوضة.
 - (1) يتم إنتاج **كمية كبيرة من الأضداد IgE** والتي ترتبط بشراهة بواسطة قطعها المستضدية (fragment crystallized) FC مع مستقبل خاص بتلك القطعة يدعى **FcεR** الموجود على سطح **الخلية البدنية** أو **الأسسنة**، وبالرغم من وجود أهبة وراثية للتحسس إلا أن الأضداد **IgE** لا تنتقل عبر المشيمة.
 - (2) وتبقى **fragment antigen-binding (ab') F** الحاوية على الموقع الرباط للضد حرة لترتبط بها المادة المؤرجة.
 - b. **التفاعلات:**
 - (1) عندما **يعاود** مولد الضد **الدخول** إلى **خلية مضييفة متحسسة** سابقاً فإنه يرتبط بها ويكدس العديد من الأضداد **IgE** المرتبطة بالخلايا.
 - (2) يسبب الغشاء المضطرب الناتج **تنكس الخلية البدنية** فتقوم بإطلاق عوامل فعالة دوائياً (مثل: الهيستامين، ليكوترونيات، سيروتونين، والبرادكينين).

(3) تسبب تلك العوامل تقلص سريع في العضلات الملساء، تزيد النفوذية الوعائية، تزيد الإفراز، تغير في تخثر الدم وتخفض الضغط.

c. **العلامات والأعراض:** تحدد الخلية الهدف (أهي خلية بدينة أم أسسة) طبيعة الأعراض والعلامات الناتجة.
(1) يكثر وجود الخلايا البدينة في الجلد والرئتين والمخاطية ولا نراها جائلة في الدم.
(2) أما الأسسات فترى جائلة في الدوران وتستطيع الانسلال للنسيج.

4. تتضمن المواد المؤرجة الشائعة:

- a. البنسلين (شكله الفعال هو البنسيلويل Penicilloyl)
- b. بروكاين (بنج موضعي)
- c. سم حشرة
- d. غبار الطلع
- e. الأتربة
- f. مصل من جسم غريب

الجدول 8-1.

أنواع تفاعلات فرط التحسس

الأنواع	الحالات	المميزات
1. Anaphylaxis التآق	<ul style="list-style-type: none"> التأهب للأرجية Atopy شرى urticaria التهاب أنف تحسسي rhinitis صدمة التآق Anaphylactic shock 	<ul style="list-style-type: none"> ارتباط القطعة المستضدية Fc للأضداد E وبالخلية البدينة أو الأسسة زوال الحبيبات وتحرير الهيستامين وتقلص العضلات الملساء
2. سمية الخلايا المعتمدة على المعقد ضد-مستضد المتوضع على سطح الخلية - cell surface Ag Ab cytotoxicity	<ul style="list-style-type: none"> انحلال الدم بسبب تفاعلات نقل الدم عند حديثي الولادة متلازمة Goodpasture التهاب كيب الكلى 	<ul style="list-style-type: none"> مولدات ضد خارجية المنشأ تحلل الخلية الهدف المُحرض بالمتعمة مولدات ضد داخلية المنشأ

داء معقد ضد-مستضد	تفاعل Arthus	داء معقد ضد-مستضد	III.
التهاب وعائي	داء المصل		
المعتدلات المُفَعَّلة	التهاب الشرايين العقدة		
بالمتممة	التهاب كُباب الكلى		
الغزو والتخريب	الذئبة لحمامية الجهازية		
معقد (DNA مزدوج	التهاب مفاصل روماتزمي		
السلسلة-مضاد الDNA			
مزدوج السلسلة			
(dsDNA_anti-dsDNA)			
عامل روماتزمي			
مناعة متواسطة بالخلايا	السل	فرط التحسس الآجل	IV.
بالعات مفعلة	تفاعلات الورم الحبيبي	(البطيء)	
خلايا ظاهرية	التهاب الجلد التماسي		
TDTH خلايا مسببة فرط			
تحسس آجل			
TH1 خلايا تائية مساعدة			
نمط أول			
CD8+ عنقود التمايز +8			
نواشب Haptens			

B. الأمراض التأتبية (الأرجية):

1. **شَرى (urticaria (hives)** وهو تحسس **جلدي** والذي يعد أحد أشكال فرط التحسس الفوري، يتميز بتوسع الأوعية وزيادة النفوذية الوعائية في أوعية الجلد.

- a. **معدل الوقوع:** يصاب (15-20) % من سكان الولايات المتحدة بالشرى.
b. **الآلية المرضية:** إن إفراز **الهيستامين** هو المسؤول عن آفات التهيج والانتثار والحكة.

2. **الربو:** يتميز بانسداد **الطرق الهوائية** مما يسبب ضيق تنفس حاد.
a. **الأنواع:**

- (1) **ربو خارجي المنشأ:** ينتج عند **التعرض المزمن** لمؤرجات سواء مهنية، بيئية أو غذائية.
(2) **ربو داخلي المنشأ:** قد يُحرض بواسطة مسببات غير مناعية.
b. **الآلية المرضية:**

(1) **الالتهاب:** وينتج بسبب غزو **الخلايا البدينة، عنقود التمايز CD+4، خلايا لمفاوية تائية مساعدة نمط ثاني Th2، الأسسبات والحمضات.**

- (2) ينتج الانسداد بسبب إفراز المخاطية وتقبض العضلات الملساء المحيطة بالقصبيات الناتج عن اتحاد الضد IgE بالمادة المؤرجة (تقبض مُعرض بالوسيط).
- (a) **الوسائط الهامة** هي الليكوترينات، العامل المنشط للصفائح PAF العامل الكيميائي للحمضات ECF والهيستامين.
- (b) **المثيرات الهامة** هي عدوى جهاز التنفس، الملوثات البيئية، الأسبرين، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) والايوزسيانات المستنشقة.
- c. **العلامات والأعراض:** تتضمن العطاس، ضيق التنفس، ضيق في الصدر والسعال.
- d. **يتضمن العلاج:**
- (1) الابتعاد عن المواد المحسسة (المؤرجة)
- (2) أدوية تحفز استرخاء العضلات الملساء المحيطة بالقصبات وذلك بتنشيط الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP) {مثل موسعات القصبيات الأدرينالينية-بيتا، الثيوفيلين، أفيوفيلين}
- (3) كورتيكوستيروئيدات
- (4) كرومولين الصوديوم
3. **التهاب الأنف التحسسي:** وهو أشيع تعبير سريري للتأتب (التأهب للأرجية).
- a. **العلامات السريرية:** تتضمن التهاب الأغشية المخاطية للأنف الذي يؤدي لسيلان أنفي غزير، نوبة عطاس حادة، انسداد الأنف، حكة والتهاب ملتحمة
- b. **الآلية المرضية:**
- (1) تتضمن **المؤرجات الشائعة** التي تسبب التهاب أنف تحسسي غبار الطلع، أبواغ الفطور، أغبرة المنزل وزغب الحيوانات
- (2) **الوسائط:** يسبب ارتباط المادة المؤرجة بالضعد IgE إطلاق الوسائط التي تجذب الحامضات، كالهستامين، الليكوترينات، بروستغلاندينات D2، والعامل الكيميائي للحمضات ECF
- c. **العلاج:** وهو بشكل أساسي معالج للأعراض، ويمكن أن تطبق فعالية **إزالة التحسس desensitization** عند المرضى غير المستجيبين
- (a) في بعض المؤرجات يمكن الوصول لحالة **نقص التحسس** عن طريق الحقن المتكرر للعامل ولكن بجرعات دون العتبة
- (b) يعزز الحقن المتكرر بالجرعات دون العتبة تصنيع الضد IgG بالدم والذي يرتبط بالمادة المؤرجة **بشراهة في الدوران** وهذا يمنع اتحادها مع IgE المرتبط بالخلايا ويمنع أيضاً إطلاق الوسائط.

C. الصدمة التأقية anaphylactic shock: هي تفاعل قوي ومعمم، يحدث عند إطلاق الوسائط المُحرّضة بالمادة المؤرّجة جهازياً (بشكل معمم). أما **الصدمة التأقانية anaphylactoid shock** فإنها صدمة تأقية ولكنها مُحرّضة بعوامل غير مناعية

1. الآلية المرضية:

- a. **المثيرات الشائعة:** سم غشائيات الأجنحة (رتبة من الحشرات)، الطعام، الأدوية، والمضادات الحيوية (بشكل خاص البنسلين)
- b. **الوسائط الأساسية:** تتضمن عامل التنخر الورمي ألفا TNF- α ، الانتريلوكينات النمط الأول IL-1، IL-6، العامل المنشط للصفائح PAF، الليكوترينات، بروستاغلاندينات، والهيستامين
- c. أما **الموت** فيكون نتيجة انخفاض الضغط والصدمة الناتجة عن التوسع الوعائي العام للشريينات، زيادة النفاذية الوعائية، وذمة الطرق الهوائية العلوية وكل ذلك يؤدي لفشل الأعضاء.

2. **العلامات والأعراض:** يمكن أن يشمل التأثير عدة أعضاء مسبباً ظهور أعراض انخفاض الضغط، ضيق تنفس، تقيؤ، مغص بطني، وذمة وعائية، وشرى.
3. **العلاج:** يتضمن **الابنفرين** والذي يعد رافع ضغط فعال، **ديفيدرامين**، **أمينوفيلين**، و**الكورتيكوستيروئيدات**.

III. معقد ضد-مستضد المتوضع على سطح الخلية تفاعلات سمية الخلايا (النمط II)

A. الآلية المرضية: يحدث تسمم الخلية عندما يوجه الضد مباشرة مقابل الحوام epitopes المتوضعة على **سطح الخلية** المضيفة، و**تتخرب** الخلية عن طريق:

1. **تفاعلات التناضح والتحلل للمتمة:** تتفعل المتمة عند ارتباط الضد بغشاء مولد الضد
2. **الطهاية بواسطة الخلايا البالعة أو قتلها بالتسميم المعتمد على الأضداد ADCC:** إن ارتباط مستقبل القطعة المستضدية Fc و/أو مستقبل ال c³b المتوضع على الخلية المتسمة مع القطعة المستضدية Fc المتوضعة على الضد المرتبط بالخلية الهدف هو ضروري ل ACDD.
3. **قتل الخلية الهدف عبر الخلية للمفاوية السامة Tc أو القاتلة الطبيعية أو كليهما معاً.**

ينتج تخريب الخلية الهدف عن إطلاق البيرفورين وبروتيازات السيرين (غرانزيمات)، والتي تشكل ثقب في الخلية وتؤدي لتحلل تناضي.

B. أمثلة عن تفاعلات سمية الخلايا:

1. **تفاعلات النقل** تحدث بعد نقل دم حاوي على مولدات ضد موجودة في الكريات

الحمراء غريبة بالنسبة للمتلقي (جدول 8-2). **تنافر الزمر ABO** هي الأكثر شيوعاً، و**تنافر عامل الريزيوس RH** هي الأكثر خطورة.

a. **الآلية المرضية:** ترتص **الأضداد المتشكلة سابقاً** في جسم المتلقي مع كريات حمراء المعطي، مسببةً **تحلل الكريات الحمراء المتواسط المعتمد على المتممة أو البلعمة** بشكل فوري.

b. **العلامات والأعراض:**

(1) **الحمى** هي أشيع تفاعل

(2) **ألم صدري، انخفاض الضغط، وخثرات دموية منتشرة DIC** قد تنتج عن عدة تفاعلات شديدة.

2. **انحلال الدم عند حديثي الولادة (احمرار الدم الجنيني):**

a. **الآلية المرضية:**

(1) **المسبب الرئيسي** لهذا الاضطراب هو انتقال الضد IgE غير الملحي

الوالدي الراص لعامل الريزيوس RH ويدعى عادة **راصة ال RH**، والذي يرتبط بالكريات الحمراء الجنينية إيجابية الريزيوس.

(2) **خسارة الكريات الحمراء الجنينية** تتم بواسطة التحلل المعتمد على المتممة أو بالبلعمة الفورية.

(a) **يسبب انحلال الدم ظهور بيلة دموية** وتحول الهيموغلوبين

لبيلوروبين غير مقترن.

(b) **يسبب تراكم البيلوروبين غير المقترن ضرر في الدماغ والجهاز**

التنفسي.

الجدول 8-2.

زمر الدم

النمط الوراثي ل RH		جُملة ABO			
RH-	RH+	الحاتمة النهائية	الأضداد في المصل	النمط الظاهري للكريات الحمراء	النمط الوراثي للكريات الحمراء
dce	DcE	فوكوز fucose وغالاكتوز	راصة للزمره A Anti-A وراصة للزمره B Anti-B	O	OO

dCe	▪	DcE	▪	N-أستيل غالاكتوزامين	راضة للزمرة B	A	AA
dcE	▪	DCE	▪	غالاكتوز	راضة للزمرة A	B	BB
dCE	▪	Dce	▪	...	لا يوجد راضات	AB	AB

b. تتضمن **العلامات والأعراض بيبة هيموغلوبينية ويرقان نووي (يرقان)**

c. الوقاية: يمكن وقاية تحسس الأم عن طريق حقن الأم سلبية الريزيوس بالأضداد المضادة للريزيوس RhoGAM خلال يوم إلى يومين من الولادة. تُعدل هذه الأضداد مولدات الضد الجنينية موجبة الريزيوس والتي تدخل الدوران الأمومي خلال نزع المشيمة، وبذلك يتم منع تحفيز الجهاز المناعي الأمومي ومنع إصابة الأطفال المولودين حديثاً موجبي الريزيوس المستقبليين.

3. تحدث **تفاعلات المناعة الذاتية عند الأشخاص المؤهين وراثياً** والذين ينتجون أضداداً ضد مولداتهم المستضدية الغشائية الخلوية بآليات غير معروفة.

a. تتصف **متلازمة غودباستور goodpasture's syndrome بالتهاب كبيبي كلوي ونفت دموي رئوي.**

(1) المستضد هو بروتين سكري منتشر بانتظام على الغشاء القاعدي الكبيبي (GBM).

(2) ينتج المضيفون المؤهون أضداد IgG، والتي ترتبط إلى المستضدات الغشائية وتفاعل المتممة محررة عامل الجذب الكيميائي الفعّال C5a

(3) تُجذب العدلات إلى معقد الضد-GBM حيث تحرر الأنزيمات الحالة، تسبب هذه الأنزيمات الحالة تنخر حاد للكبيبات وفقدان قدرة الترشيح.

b. **تفاعلات مناعية ذاتية أخرى،** يمكن أن تتولد الأضداد الذاتية ضد العديد من مستضدات الأنسجة الأخرى في المضيفين المؤهين وراثياً وسيتم مناقشتها في الفصل 10.

IV. تفاعلات مقعد ضد-مستضد (النوع 3)

A. الآلية الإمبراضية: معقدات ضد-مستضد صغيرة الحجم الجائلة، وهنالك زيادة طفيفة في عدد المستضدات والتي تهرب من البلعمة وتترسب في الأنسجة أو على سطح الأوعية الدموية (الشكل 1-8). يمكن أن تسبب هذه المعقدات الضرر عن طريق:

1. **تفعيل المتممة وتحرير عامل الجذب الكيميائي c'5a والذيفانات التأقية وعوامل التخثر.**

2. **جذب المعتدلات** إلى منطقة الترسيب، حيث يحررون الأنزيمات الحالة والتي تهاجم النسيج.

B. أمثلة عن تفاعلات مقعد ضد-مستضد:

1. **تفاعلات أرتوس:** هذه التفاعلات نادرة، استجابة التهابية شديدة للعيان، رواسب ضد-مستضد داخل وعائية من الحجم المتوسط.

a. تحدث الاستجابة عندما يتم حقن الأشخاص أو الحيوانات **شديدا الحساسية** بالمستضد.

b. **عوامل الجذب الكيميائي المفعلة للمتممة (C'3a, C'5a)، تسرب معتدلات مفصصة النوى (PMN)، و صفيحات** تؤدي إلى آفات تخثرية وتنخرية نزفية.

2. **داء المصل:**

a. **السببيات:**

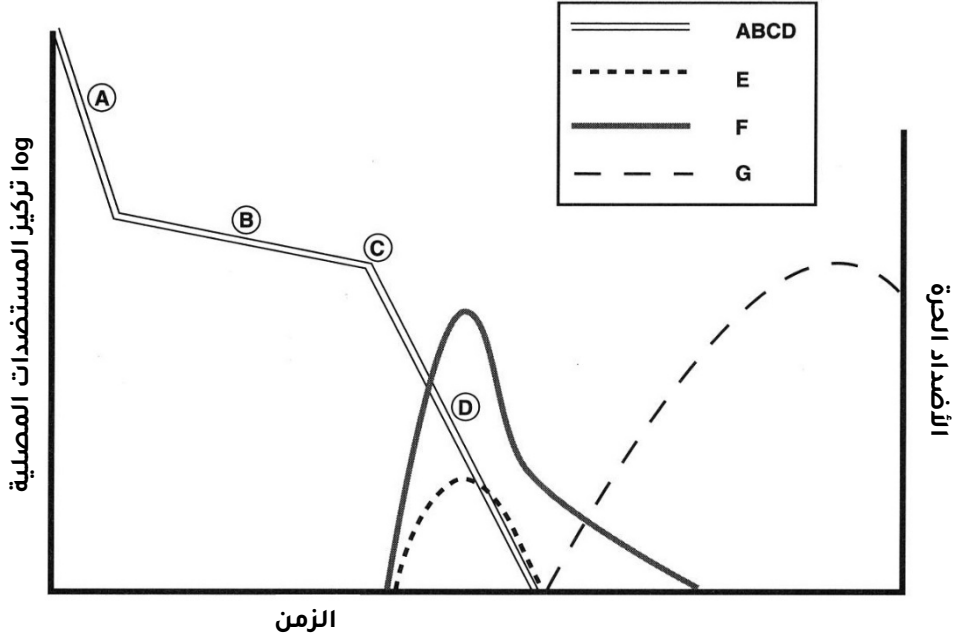
(1) **ينتج عن حقن مصل غريب** أو منتجاته تفاعل مقعد الجهاز المناعي المعتمد على المتممة.

(2) يمكن أن تسبب **الأدوية** (مثل السلفوناميدات والبنسلين والسيفالوسبورينات و فنيبتين و ثيوبوريا) التهاب وعائي تحسسي معتدل.

b. تتضمن **العلامات والأعراض** حمى وطفح جلدي حاك وتضخم العقد اللمفية وألم المفاصل.

c. **الوقوع:** هذه الحالة نادرة لأن استخدام المصل محدد بمعالجة بعض الأمراض (مثل التهاب الكبد، التكرز) وكبت المناعة.

3. **يتميز التهاب الشريان المتعدد العقد** بأذية مستمرة للجدران الشريانية عن طريق ترسب معقدات ضد-مستضد الجائلة مسببة **خثاراً وانسداداً للجريان الدموي**، وفي كثير من الأحيان تشارك **معقدات الأجسام المضادة لالتهاب الكبد B**.



الصورة 1-8: توضح هذه الصورة علاقة الإراضية (بمعنى الضرر) مع تشكل معقدات ضد-مستضد في بيئة فائضة المستضد. تنتج تفاعلات معقد ضد-مستضد (فرط الحساسية النوع ٣) عندما تنجو معقدات ضد-مستضد (وهناك زيادة طفيفة في عدد المستضدات) من البلعمة وترسب في الأنسجة أو على سطوح الأوعية الدموية. (A) توازن المستضدات بين الاحياز داخل وخارج الأوعية. (B) طور تقويض مصل طبيعي للمستضد. (C) يبدأ تصنيع الضد: يكون المستضد في زيادة كبيرة مع نسبة مركبة جزيئية بما تقارب 5:1 ضد-مستضد. (D) الاختفاء السريع للمستضد الجائل بسبب تكوين معقد مع الضد: حالما يزداد تصنيع الضد. تنعكس النسبة المركبة الجزيئية. يصف المنحنيان E و F ظهور المركبات المناعية (المنحني E) والفاصل الزمني الذي تثير فيه المعقدات الإراضيات (المنحني F). يصف المنحني G الظهور الأخير للضد في الدوران.

4. التهاب كبيبات الكلى:

a. الآلية الإراضية:

- (1) تترسب **معقدات ضد-مستضد الذوابة** (مع زيادة عدد المستضد) على وخلف الـ GBM الكلوية، مسببة **استجابة التهابية**. يؤدي تحرير الإنزيمات من العدلات التي تتجذب إلى GBM إلى تدمير الكبيبات وفقدان قدرة الترشيح.
- (2) تتضمن **المستضدات الأكثر شيوعاً** DNA، الأنسولين، غلوبولين درقي، المجموعة A من العقديات المسببة للتهاب الكلية، مصل غريب.

b. التشخيص: يمكن كشف المعقدات باستخدام **ضد مفلور** ضد كلاً من

المستضد والضد أو المعقد. ينتج **النمط المتكتل** lumpy-bumpy من الفلورة (النألق) من الترسيب العشوائي للمعقدات.

5. **الذئبة الحمامية الجهازية (SLE)** هو مرض التهابي مزمن ومفاقم والذي يصيب عادة النساء الشابات والتي تتراوح أعمارهن بين 20 إلى 40 سنة. سبب ال SLE غير معروف، ولكن قد يبدأ الاضطراب عن طريق استجابة الجسم المضاد ضد ال DNA الجرثومي او الفيروسي، متبوعا بفقدان التحكم التنظيمي على التحمل الذاتي.

a. **الآلية المرضية:** يتصف SLE بتشكيل أضداد ذاتية للعديد من المستضدات داخلية المنشأ، مثل كريات الدم الحمراء (RBCs)، كريات الدم البيضاء (WBCs)، الصفائح، RNA مضاعف السلسلة (dsRNA)، والمستضدات النووية [على سبيل المثال، أضداد النوى (ANA)]، مع سيطرة مضاد dsDNA.

(1) توجد الكثير من dsDNA-anti-dsDNA مع زيادة طفيفة في المستضد بشكل عشوائي في الكلية، مما يؤدي إلى ظهور آفة أساسية من التهاب كبيبات الكلى.

(2) يُتواسط الالتهاب بتدفق العدلات المحرض ب c'5a والذي يؤدي إلى تلف الإنزيم الحال.

b. **الأعراض والعلامات:** تتضمن المظاهر السريرية ل SLE بشكل أساسي ألم المفاصل أو التهاب المفاصل. طفح جلدي ناتج عن الأشعة فوق البنفسجية. وجهي "طفح الفراشة"، ذات جنب، التهاب التامور، أو قد يكون التهاب الأوعية موجودا.

c. **التشخيص:**

(1) يُتميز بين التهاب الكبيبات الناتج عن SLE والنوع غودباستور من التهاب الكبد، والذي يتميز بنموذج أمليس.

(2) على الرغم من أن الخلية LE (بمعنى المعتدلة والبالغة ذات النواة المبلعمة) هي الخلية المرضية ل SLE إلا أنه نادرا ما يتم البحث لأن التقنية باهظة الثمن.

(3) قد يكون العامل الرثوي موجوداً.

6. التهاب المفاصل الرثوي هو مرض التهابي مزمن ناكس والذي يعتقد أنه يبدأ عن طريق مستضد غير معروف والذي يحفز تشكل ضد موضعي في الغشاء الزليلي، يمتلك تقريبا 70% من مرضى التهاب المفاصل الرثوي **HLA-DR4** من النمط الفردي.

a. الآلية المرضية:

(1) ينبه **اتحاد الضد والمستضد** البنية الثلاثية الأبعاد للضد، ويكشف عن تسلسل الأحماض الأمينية المدفونة مسبقا "الغريبة" على جهاز المناعة.

(2) تعمل **الحوامت الجديدة المتوفرة** على تحفيز الإنتاج الموضعي للضد (عادة IgM)، يدعى **العامل الرثواني (الرثوي)**. سيستطيع هذا الضد التفاعل مع المجال Fc لجزيئات IgG (أي: جسم مضاد ضد جسم مضاد)، وبالتالي تشكل معقدات IgM-IgG في السائل الزليلي وتعمل المتممة وعوامل الجذب الكيميائية.

(a) تتجذب **العدلات** إلى الموقع، وأثناء محاولة بلعمة المعقدات، تطلق العدلات الإنزيمات الحالة، مما يؤدي إلى تدمير الغضروف المفصلي.

(b) تسود **الخلايا المستجيبة لفرط الحساسية من النوع المتأخر (TDTH)** وتساهم في الضرر، وتسبب **البالعات الضرار** أيضا والتي تقوم بتحرير IL-1، IL-6، TNF و**ناقضات العظم**، والتي تصيب العظم.

(3) **التهاب السبيل وفقدان الغضروف** من صفات آفات المفصل.

b. التشخيص: يمكن الكشف عن العامل الرثواني بواسطة **اختبار تراص اللاتكس**، والذي يتضمن إضافة جزيئات اللاتكس المغلفة ب IgG إلى مصل المريض.

7. تفاعلات فرط الحساسية من النوع المتأخر (النوع IV): يشار إلى العواقب المرضية للمناعة الخلوية باسم فرط الحساسية من النوع المتأخر وتم شرحها بالتفصيل في الفصل 6. ينتج تلف الأنسجة عن التنشيط الزائد للبالعات بواسطة السيتوكينات من خلايا CD4+، خلايا Th1، وخلايا CD8

9

أمراض نقص المناعة

ا. لمحة عامة:

A. سير المرض:

1. يظهر اضطراب نقص المناعة التطوري خلال فترة ما قبل الولادة أو الطفولة المبكرة.

2. ترتبط الاستجابة المناعية المنخفضة بعملية التقدم بالعمر.

B. تتضمن العلامات السريرية:

1. تاريخ من العدوى المتكررة

2. قيم مقايسة IgG، IgM، و/أو IgA بالإنليزا (ELISA) أقل من الطبيعي، من أجل [تكون المستويات الطبيعية بال ملغ% 800-1400 IgG: IgM=60-200 : IgA=100-300]

3. نسب الخلية التائية: الخلية البائية غير طبيعية، نسب CD4:CD8 غير طبيعية، أو كلاهما.

a. الخلايا التائية: نظراً لأن جميع الخلايا التائية تمتلك CD3 مرتبطاً بالغشاء، فيمكن عدّها عن طريق إضافة جسم مضاد ضد CD3 أحادي النسيلة الموسوم المفلور إلى عينة دم أو نسيج.

b. يمكن تحديد كمية الخلايا البائية من خلال تفاعلها مع الجسم المضاد أحادي النسيلة والذي يحمل علامة فلورة ضد IgM، CD19 أو CD20 المرتبطة بالغشاء.

c. CD4 و CD8: تميز الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ضد CD4، CD8 على التوالي بين التائية المساعدة (Th) والأنواع الفرعية الكابتة.

4. تنقص المناعة الخلطية في الجسم الحي أو المناعة الخلوية أو كليهما ضد اللقاحات المعيارية [على سبيل المثال: الخناق-السعال الديكي-الكزاز (DPT)].

II. أمراض نقص المناعة الخلقية:

A. يحدث نقص غاما غلوبولين الدم العابر عند الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 3

و 6 أشهر تقريباً. على الرغم من أن الأطفال يُولدون بمستويات البالغين من IgG

المنقول عن طريق المشيمة، ينتج المستوى المنخفض من IgG عن:

1. اختفاء الجسم المضاد الأمومي والذي يمتلك عمر نصف بين 22-28 يوم.
2. معدل الاصطناع الباكر والمنخفض للغلوبولينات المناعية القابلة للإفراز لدى الأطفال.

B. فقد غاما غلوبولين الدم الخلقى (مرض بروتون Bruton's disease): هو مرض

مرتبط بالجنس (ذكر) يؤثر على الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 5 و 6 أشهر. من الواضح أن هؤلاء المرضى يمتلكون غدة صغرية ومناعة خلوية (CMI) طبيعية.

1. تشمل الملامح السريرية:

a. الالتهابات القيحية المتكررة

b. اضطرابات السبيل الهضمي

2. السبب: قد يحدث الخلل الذي يسبب مرض فقد غاما غلوبولين الدم الخلقى

(مرض بروتون) خلال تحول الخلايا من طليعة البائية إلى بائية والذي يتضمن

فقدان جين تيروزين كيناز. تكون طلائع الخلايا البائية طبيعية

3. يتم التشخيص من خلال ملاحظة غياب اللوزتين (في الفحص الفيزيائي)، المراكز

المنتشرة (في خزعة العقدة اللمفاوية) والخلايا البائية (في لطاخة دم محيطية).

عندما تقل أيضاً مستويات الغلوبولين المناعي في المصل عن 10% يشير ذلك إلى المرض.

4. العلاج: يمكن تدبير النقل المنفعل للأضداد المناعية للبالغ وقائيًا للتخفيف من الإصابة.

C. خلل غاما غلوبولين الدم: يعاني المرضى في مختلف الأعمار من عوز انتقائي

لصف من الغلوبولينات المناعية للأضداد (أي واحد أو أكثر من الغلوبولين

المناعي لكن ليس جميعهم).

1. التشخيص: لوحظ عند معظم المرضى انخفاض في مستويات الغلوبولين

المناعي A (IGA) مع وجود واحد من 600-800 من المرضى يكون لديهم مستوى

(IGA) أقل من 5 mg/dl.

2. تتضمن الخصائص المناعية:

a. فقدان حماية السطح المخاطي

b. فشل الخلايا الحاملة للغلوبولين المناعي A في التمايز إلى الخلايا البلازمية

المفرزة على الرغم من أن عددها طبيعي

c. زيادة قابلية الإصابة بأمراض المناعة الذاتية

D. عدم تنسج التوتة الخلقي (متلازمة دي جورج) يتميز بنقص كالسيوم الدم، التكرز، وغياب الخلايا التائية.

1. السبب: متلازمة دي جورج ليست موروثية إذ تنتج عن إصابة مجهولة السبب داخل الرحم في الجبين البلعوميين الثالث والرابع والتي تحدث بين الأسبوع الخامس والسادس من الحمل.
2. الموجودات السريرية:
 - a. تكون الغدد جارات الدرقية والتيموسية غير متطورة.
 - b. استجابة المناعة الخلوية منخفضة مما يسمح بالإنتانات الانتهازية (المبيضات المتكيسات الرئوية الفيروسات).
 - c. يكون لدى المرضى مراكز انتاشية وخلايا بلازمية وأضداد مناعية طبيعية.
3. العلاج: عادة ما يموت هؤلاء المرضى باكراً.
 - a. يعتبر التطعيم باللقاحات الحية (على سبيل المثال لقاح الحصبة) مضاد استطباب.
 - b. يعتبر زرع نسيج صعترى للجنين علاج تجريبي وربما يكون مترافق مع تفاعلات رفض.

E. داء المبيضات المخاطي الجلدي المزمن هو اضطراب نوعي للغاية للخلايا التائية والذي يتميز بغياب المناعة ضد المبيضات يبدو أن المرضى لديهم وظائف وتعداد للخلايا التائية طبيعي. حوالي 50% من المرضى الذين يعانون من هذا الاضطراب يعانون أيضاً من خلل في الغدد الصماء (على سبيل المثال قصور الغدة الدرقية).

F. متلازمة ويسكوت-أولدرتس هو اضطراب مرتبط بالجنس (عند الذكر) يحدث بشكل رئيسي عند الأطفال لدى هذه المتلازمة ثلاث سمات رئيسية: نقص تعداد الصفائح (يتجلى بالنزف) الأكرزما، الإنتانات المتكررة. قد تحدث زيادة في معدل وقوع الأورام الخبيثة للمفاوية الشبكية أو الأورام للمفاوية.

1. تتضمن الخصائص المناعية:
 - a. انخفاض في المناعة الخلوية وفي مستوى (IgM) كون مستوى (IgG) و (IgA) طبيعي.
 - b. استجابة ضعيفة لمستضدات محفظية عديدة سكاريد البكتيرية.
2. السبب: ربما يكون الخلل بالمقام الأول هو غياب مستقبلات بروتينية سكرية نوعية موجودة على الخلايا التائية والصفائح.
3. العلاج: قد يكون زرع نقي العظم فعالاً.

G. العوز المناعي المشترك الحاد (SCID) هو اضطراب نادر يتميز بخلل وراثي في الخلايا الجذعية ينتج عنه غياب الغدة التيموسية والخلايا التائية والبائية. الأطفال المصابون معرضون بشدة للعدوى ويكون معدل البقاء لديهم منخفض.

1. **الخصائص المناعية:** يحدث عوز عند 50% من المرضى في أنزيم **أدينوزين دي أميناز (ADA)**. ينتج عن هذا العوز تراكم **ديوكسي أدينوزين ثلاثي الفوسفات السام (DAP)**، والذي يثبط عملية إرجاع الريبونوكليوتيد ويمنع اصطناع الحمض النووي الريبى منقوص الأوكسجين DNA. تم إيجاد طفرة في السلسلة غاما من جين مستقبل الانترلوكين (IL2) عند مرضى مصابين ب (SCID).
2. **العلاج:** يعتبر **العلاج الجيني** باستخدام جين أدينوزين دي أميناز علاج تجريبي
- H. **ينتج مرض الورم الحبيبي المزمن (CGD)** عن خلل جيني في **جملة التميم نيكوتين أميد أدينين ثنائي النكلويتيد أوكسيداز (NADPH)** عند العدلات. المرضى معرضون للإصابة بالعدوى في عمر السنتين خاصة من قبل الكائنات الحية منخفضة الفوعة (إتانات غير معتادة).
1. **الخصائص المناعية:** يكون **نشاط العدلات القاتلة للجراثيم** معيباً بسبب **انخفاض NADPH أوكسيداز و نشاط فوق الأوكسيد ديسموتاز وانخفاض في مستويات ببروكسيد الهيدروجين.**
2. **يعتمد التشخيص** على فشل العدلات والبالعات في التقليل من **صبغة أزرق نثروتترازليوم.**
3. **تبين أن العلاج** باستخدام مضاد الفيروسات أنتروفرون غاما (γ -IFN) ناجح.

III. متلازمة العوز المناعي المكتسب (AIDS)

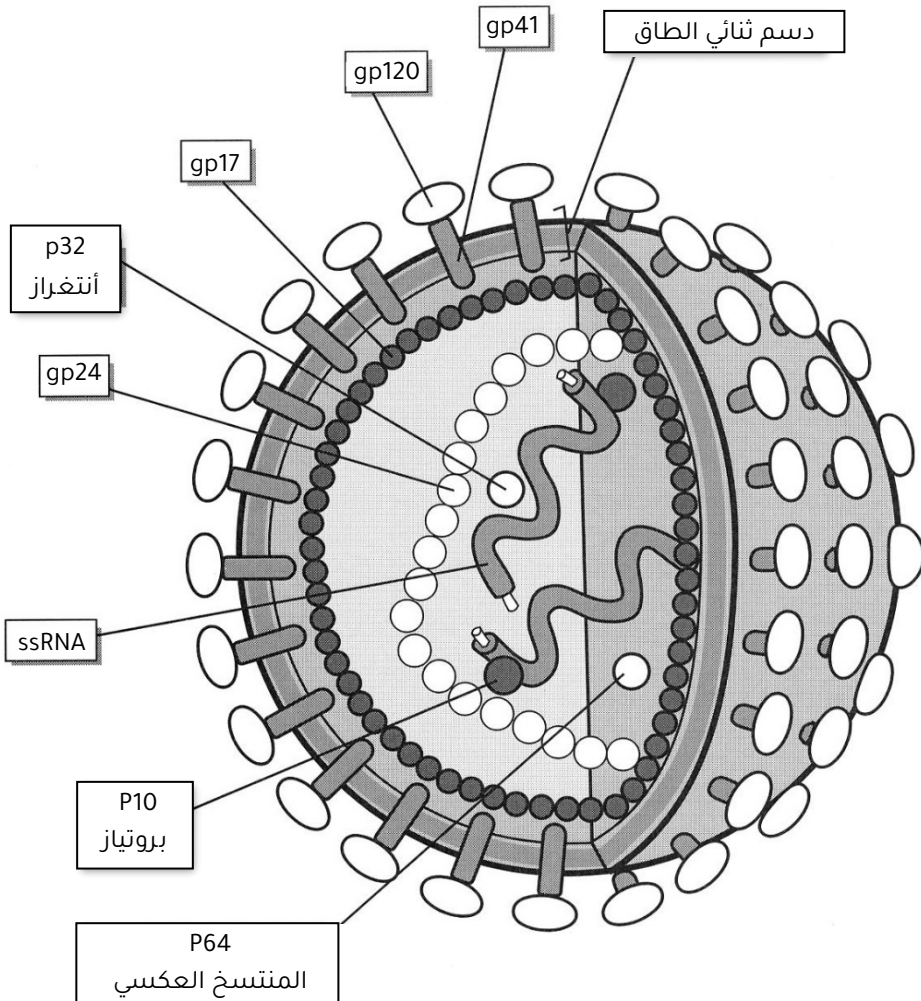
- A. **السبب:** يحدث مرض الإيدز بسبب **فيروس نقص المناعة البشرية (HIV)**، وهو أحد الفيروسات القهقرية ذات الحمض النووي الريبى (RNA) الكابتة للمناعة وهو من عائلة الفيروسات البطيئة.
1. **يوجد نوعان مختلفان** من (HIV). كلا النوعين يشبهان إلى حد كبير فيروس نقص المناعة الذي تحمله القرود الإفريقية الخضراء.
 - a. النوع السائد (**HIV-1**)، يسبب المرض في الوقت الحالي للبشر فقط.
 - b. ينتقل هذا النوع (**HIV-2**)، الموجود بشكل رئيسي في أفريقيا، عن طريق الاتصال الجنسي أكثر من (HIV-1).
2. **البنية الوراثية:** (الشكل 9-1)
 - a. يتكون مجين (HIV) من **3 جينات رئيسية:**
 - (1) يرمز الجين **env بروتين الغلاف**، gp160، والذي انشطر إلى gp120 و gp41.
 - (2) يرمز الجين **gag بروتينات سكرية اساسية** p9، p17، p24، و p7.
 - (3) يرمز **pol الأنزيمات (المنتسخ العكسي، أنتغراز، وبروتياز)**
 - b. **تتضمن الجينات التنظيمية الأخرى:**
 - (1) (**TAT**) الذي ينشط انتساخ دنا الفيروس
 - (2) (**nef**) والذي يساعد في تضاعف الفيروس
 - (3) (**rev**) والتي تنظم نشاط الرنا المرسل

B. الآلية الإيمراضية: الخلية الهدف الرئيسية هي الخلايا التائية المساعدة (CD4+).

والتي تتحلل من قبل الفيروس أخيرًا. العديد من الخلايا الأخرى (على سبيل المثال. البالعات، الخلايا النجمية، الخلايا التغصنية) ذات مستوى غشائي أضعف بكثير من الخلية TH(CD4+) والتي يمكن أن تغزى بأعداد قليلة من (HIV). ولأن هذه الخلايا لا تتحلل بسهولة، بالتالي يمكن أن تكون مخزن للفيروسات الكاملة.

1. دخول الفيروس

- يدخل (HIV) إلى الخلايا عن طريق الارتباط بمستقبل CD4 وبتماثل المستقبلات الكيميائية (CCR5) عبر البروتين السكري gp120.
- بعد أن يرتبط الفيروس بالخلية TH (CD4+). يتم التوسط في اندماج الفيروس ودخوله عبر غشاء الخلية بوساطة gp41.



الشكل 9-1. مكونات فيروس (HIV). يتكون الفيروس من غلاف مكون من بروتينات سكرية (GP120 و GP41) والذي يحتوي على العديد من البروتينات الأساسية (على سبيل المثال P17 و P24). يحتوي الفيروس على العديد من الجينات التي ترمز الأنزيمات (إنترغراز، أنزيم المنتسخ العكسي، وبروتياز) التي تلعب دوراً في دمج دنا الفيروسي في مجين المضيف وتحطيم طلائع عديد البروتين الى بروتينات و ببتيدات أصغر.

2. يتم انتساخ الرنا الفيروسي إلى الدنا أنزيمياً من خلال أنزيم المنتسخ العكسي الفيروسي.

3. يتم تسهيل تكامل الدنا الفيروسي في جينوم الخلايا الهدف عن طريق أنزيم الإنترغراز مما يؤدي الى تكوين **طليعة فيروس التي يمكن أن تبقى كامنة لعدة سنوات.**

4. تحلل الخلايا المضيضة. بعد تنشيط الخلايا التائية المغزوة (عن طريق فيروسات أو مستضدات أخرى). يتم نسخ طليعة الفيروس وترجمتها إلى بروتينات فيروسية وتجميعها وتضاعفها مما يؤدي إلى تحلل الخلية المضيضة.

5. الإلتان والسرطان.

a. الإلتان: ينتج عن استنفاد مجموعة الخلايا التائية المساعدة فقدان السيتوكينات (التي تنشط الخلايا الأخرى ذات الكفاءة المناعية) وتقل القدرة على تعويض العوامل المعدية غير الغازية عادة. تحدث العدوى عند مرضى الإيدز في المقام الأول عن طريق **العوامل الداخلية** والعوامل **المتعلقة بالمستشفيات**. تشمل المتعضيات الشائعة **المتكيسة الرئوية، والفيروس المضخم للخلايا (CMV)، المقوسات، المبيضات، المتفطرة، فيروس الحلأ، المكورات الخفية.**

(1) **عندما تكون مستويات الخلايا التائية من النوع CD4 ضمن المجال 200_400 / μ خلية، تصيح العدوى بالمبيضات البيضاء، المتفطرة داخل خلوية. وجدي الماء النطاقي سائدة.**

(2) **وعندما تكون مستويات الخلايا التائية من النوع CD4 أقل من 200 / μ خلية، تكون المكورات الرئوية، الفيروس المضخم للخلايا، والمستخفة المحدثة من الأسباب الشائعة للعدوى.**

b. السرطان

(1) **المرضى المصابون ب(HIV) لديهم الاستعداد للإصابة ب**غرن كابوزي** (المتواسط عبر جزيء الحلأ البسيط -8)**

(2) **هناك قابلية متزايدة بشكل ملحوظ للإصابة **بالأورام للمفاوية للخلايا البائية، ولاسيما في لمفوم بيركيت وغرن الأورام المناعية** بين الناس المصابون ب (HIV).**

C. التشخيص:

1. **العلامات والأعراض:** يمكن أن يعاني مرضى الإيدز من العديد من **الأعراض الغامضة** (على سبيل المثال، الحمى وخسارة الوزن)، مما يجعل التشخيص السريري صعبًا. إحدى العلامات السريرية البارزة هي **زيادة تواتر الإصابة بالمتعضيات الانتهازية**. تحدث هذه العدوى غالبًا عند الأشخاص ذوي تعداد الخلايا التائية CD+ الذي يمكن التنبؤ به نسبيًا.
2. **الفحوص المخبرية:**
 - a. **الإليزا:** النتائج الإيجابية في فحوص منفصلين تكون موجهة. تحليل ELISA غير المباشر يتحرى وجود الاضداد لفيروس (HIV).
 - b. **اللطفة الغربية:** هذا الاختبار يدعم اختبار ELISA.
 - c. **تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR):** إذا لزم الأمر، كمية قليلة من الدنا (فيروس HIV) يمكن مضاعفها وتضخيمها عبر PCR.
- D. **يعتمد العلاج** في المقام الأول على التدخل في مرحلة ما من دورة حياة الفيروس.
 1. **مثبطات الانتساخ العكسي:** لقد أدى تثبيط أنزيم الانتساخ العكسي عبر ثنائي ديوكسي نكليوتيد إبطاء تطور المرض لكن لم يوقفه، المركبات كانت تتضمن:
 - a. زيدوفودين (ZDV)
 - b. أزيدو ثنائي ديوكسي ثيمدين (AZT)
 - c. ثنائي ديوكسي إينوزين (ddl)
 - d. ثنائي ديوكسي سيتدين (ddc)
 2. أصبحت **مثبطات البروتياز** مؤخرًا متاحة. هذه المركبات تمنع انشطار طلائع البروتينات، والتي هي ضرورية من أجل نضج (HIV).
 - a. تقلل **سكونفير، ريتونفير، إندنفير، ونيلفينافير** من قوة الفيروس عند استخدامها في تركيبات مختلفة.
 - b. **الفعالية:** لم ينجح أي من مثبطات البروتياز من مدخرات الفيروس كليًا. وبدأت مقاومة فيروس (HIV) تتطور.
- IV. **عوز السيتوكينين والكيموكين:** قد يساهم الخلل الوظيفي في أي من السيتوكينات 18 أو الكيموكينات 40 الموصوفة حتى الآن، أو مستقبلاتها في حالة نقص المناعة.
 - A. تنظم **السيتوكينات** التنبؤ الخلوي.
 - B. يكون **للكيموكينات** خصائص جذب كيميائية.
 - C. تتحكم **مستقبلات خاصة على الخلايا الهدف** في عمل السيتوكينات والكيموكينات.

.V شيخوخة الاستجابة المناعية:

- A. الخلايا التائية:** على الرغم من أن مستويات الخلايا التائية تبقى ضمن النطاق الطبيعي، إلا أن هناك خسارة في بعض وظائف الخلايا التائية عند كبار السن. ينتج عن هذا النقص انخفاض في **الاستجابة المناعية الخلوية والخلوية**، والتي هي متغيرة بدرجة كبيرة عند المسنين.
- B.** تعتبر أمراض **المناعة الذاتية** الأكثر انتشارًا، مما يشير إلى خلل في تنظيم المناعة.

10

اضطرابات المناعة الذاتية

ا. لمحة عامة:

A. التعريف: تنجم اضطرابات المناعة الذاتية عن ضدّ أو عن مناعة خلوية تجاه أنسجة المضيف نفسه.

B. آليات مناعية:

1. **التحمل الذاتي:** يكون الناس عادةً غير مستجيبين مناعياً للجزيئات داخلية

المنشأ بسبب التحمل الذاتي. على أية حال، تتواجد عند الانسان الطبيعي نسايل خلايا بائية، مع مستقبلات متفاعلة مع جزيئات داخلية المنشأ (مستضدات ذاتية).

2. قد يتحقق التحمل للمستضدات الذاتية عن طريق **الخبث النسيلي**،

الاستعطال النسيلي، أو الكبح المستطرف. يُسفر أي عطل في أيّ من هذه الآليات عن تنظيم مناعي زائغ ومناعة ذاتية.

a. **الخبث النسيلي:** تفترض هذه الفرضية وجود نقص في الخلايا التائية والبائية ذاتية التفاعل، الذي يظهر أثناء النضج في التوتة ونقي العظم الجينيين.

(1) تُزال **الخلايا التائية CD4+ غير الناضجة**، التي تحمل مستقبلات للجزيئات داخلية المنشأ، بعد الاتصال مع المستضدات الذاتية في **غدة التوتة.**

(2) تُدمّر **الخلايا البائية ذات المستقبلات ذاتية التفاعل** بعد الاتصال مع المستضدات الذاتية الكامنة في **نقي العظم.**

b. يصف **الاستعطال النسيلي** النقص في وظائف الخلايا التائية و البائية بعد التعرض لمستضدات في غياب إشارات التحريض المشترك المجر (مثال: B7-CD28 الرابط) أو بعد التعرض لخلايا فاقدة لجزيئات معقد التوافق النسيجي الأعظمي MHC الصنف الثاني II

c. قد يحدث **الكبح المستطرف** إذا أفرزت **الخلايا التائية CD8+ أو البالعات سيتوكينات** [مثل عامل النمو بيتا المحوّل $TGF-\beta$] الذي يثبط الاستجابة المناعية، أو إذا تم إعطاء جرعات مولدة للتحمل من المستضد.

- (1) يعد **التحمل عالي الجرعة** ظرفاً واهناً يحدث بعد تعرض جماعي لكميات كبيرة من البروتينات غير المتكسدة.
- (2) يحدث **التحمل منخفض الجرعة** بعد إعطاء متكرر لكميات صغيرة من المستضدات البروتينية.
- (3) من الممكن أن تتعرض **حالة التحمل** بمستضدات معينة عند إعطائها فموياً.
- (4) يكون التحمل نوعي، يُحرّض بسرعة أكبر، و يبقى لفترة أطول في الخلايا التائية عنها في البائية.

II. انهيار التنظيم المناعي: تختلف النظريات المهتمة بسبب ظهور المناعة الذاتية

مع انهيار التنظيم المناعي حسب المرض المدروس. تتضمن هذه النظريات:

A. التفاعل المتصالب للمستضدات الجرثومية مع مستضدات الأنسجة البشرية

1. على الرغم من أن هذا التفاعل يحرض استجابة مناعية ضد المضيف، لا تعد هذه الاستجابة مناعة ذاتية حقيقية لأن المنبه المستضدي من أصل خارجي.
2. تتضمن بعض الأمثلة على هذه النظرية:

- a. **مستضدات المكورات العقدية**، التي تتفاعل تصاليباً مع غمد الليف العضلي لعضلة القلب وأنسجة الكلية.
- b. **أضداد الـ DNA (anti-DNA)** (التي قد تُحرّض بالـ DNA الجرثومي) التي تتفاعل مع خلايا مرضى **الذئبة الحمامية الجهازية SLE**.
- c. ترسب **مستضدات فيروسية** على أغشية خلايا المضيف.

B. احتجاز المستضدات الذاتية الكامنة من آليات نسيلية جنينية محرضة للحذف.

تظهر أضداد المستضدات الذاتية في الغدة الدرقية والنسيج القلبي بعد تخرب النسيج بفعل تأثير الجراثيم أو رض جراحي. نادراً ما تسبب هذه الأضداد إصابة.

C. تشكيل محدّات مستضدية جديدة: يعرض تبدل جزيئات المضيف أنسجته

لمحددات مستضدية جديدة لم تكن موجودة عند تحريض التحمل الجنيني. على سبيل المثال، يظهر مرضى التهاب المفاصل الرثوي عوامل رثوية، والتي تكون بشكل رئيسي أضداد IgM تجاه الشدفة Fc من IgG. تتحول الشدفة Fc وتصبح مستضدية عند تشكيل IgG في معقدات الغشاء الزليلي مع مستضدها.

D. تشكيل معقد الحاملة والناشبة: يؤدي امتزاز ناشبة غريبة (مثل الكوانيديين،

السولفاثيازول) على جزيئة داخلية المنشأ (مثل الصفيحات) إلى تشكيل معقد حامل وناشبة، يتشكل ضد تجاه الدواء ويتفاعل معه على غشاء الصفيحة. تتفاعل المتممة، مسببة انحلال الصفيحة.

E. نضوب الخلايا الكابحة:

1. تنتج الأضداد الذاتية إذا تناقصت عملية الكبح الطبيعية لنسائل الخلايا البائية (التي تنشأ بفعل نوعي ذاتي للمستضدات الذاتية) والتي تحدث بواسطة الخلايا التائية الكابحة (كما في المرضى المسنين).
2. قد يسبب التحويل المفرط من تفعيل الخلايا التائية المساعدة Th1 إلى Th2 أثناء التنبيه المستضدي اصطناعاً للأضداد الذاتية.

III. اضطرابات المناعة الذاتية الجهازية

- A. تعد الذئبة الحمامية الجهازية SLE مرضاً متعدد الأجهزة يتميز بهجمات نوبية ويحدث عادةً عند النساء الشباب.
 1. الأعراض السريرية: يعد الطفح الحُمامي، الالتهاب الوعائي، والتهاب المفاصل من أهم الآفات. إضافة إلى ذلك، قد نشاهد التهاب كلية.
 2. الخصائص المناعية:
 - a. تتميز الذئبة الحمامية الجهازية SLE بأنها أضداد متعددة ذاتية التفاعل تجاه المكونات الخلوية المختلفة.
 - (1) أضداد النوى ANA: هي الأضداد الأكثر وجوداً، تكون لا نوعية قد تُحرّض بعدوى جرثومية.
 - (2) أضداد الـ DNA ثنائي الطاق (dsDNA) نوعية لـ SLE.
 - b. الآليات المناعية:
 - (1) ترسب معقدات ضد مستضد صغيرة مع مستضد المضيف بشكل مستمر على أو خلف الغشاء الكبيبي القاعدي GBM.
 - (2) تطلق عملية تثبيت المتممة الـ C'5a، الذي يجذب الخلايا الالتهابية إلى منطقة ترسيب المعقد.
 - (3) الأذية: يخرب الاطلاق اللاحق لانزيمات الكريات البيض الحالة الـ GBM ويُضعف الترشيح الكلوي.
 3. التشخيص التفريقي:
 - a. قد يتداخل الـ SLE مع التهاب المفاصل الرثوي لأن 30% من مرضى SLE يبدون العامل الرثوي المصلي.
 - b. قد تحرض أدوية محددة (مثل بروكايناميد، هيدرالازين، كينيدين، كلوربرومازين) متلازمة شبيهة بالذئبة.
- B. يعد التهاب المفاصل الرثوي مرضاً التهابياً جهازياً مزمناً يتميز بتشكيل نسيج حبيبي وعقد تحت الجلد في المفاصل.
 1. يوجد تآهب وراثي (HLA-Dw4 , HLA-DR4) لهذه الحالة.

- 2. الخصائص المناعية:** تظهر في المصل والزليليات أضداد تجاه الغلوبولينات المناعية، تدعى **العوامل الرئوية**. قد يكون تشكيل العامل الرئوي **استجابة مناعية** بوساطة اللمفاويات الزليلية **تجاه معقدات ضد-مستضد غير معروفة**.
- a. تتفاعل المتممة،** و تجذب عوامل الجذب الكيميائية الناتجة خلايا التهابية لداخل المفاصل.
- b. الأذية:** تخرب هذه الخلايا الالتهابية الأنسجة بسبب إطلاق السيتوكينات والوسائط النشطة دوائياً.
- 3. التشخيص:** يمكن الكشف عن العوامل الرئوية عن طريق اختبار التراص لجسيمات اللاتكس المغطاة ب IgG والمبدلة.
- C. تعد متلازمة جوغرن** مرضاً التهابياً مزمنياً **مجهول السبب** يؤثر بدايةً على **النساء بعد الإياس**. قد تحدث هذه المتلازمة **بشكل ثانوي في التهاب المفاصل الرئوي SLE**.
- 1. الخصائص السريرية:** تتضمن **جفاف حول الفم، الرغامى، القصبات، العيون، الأنف، المهبل، الجلد**.
- 2. الخصائص المناعية:** تتميز متلازمة جوغرن بأضداد ذاتية تجاه مستضدات القنوات اللعابية، ارتشاح اللمفاويات، وتشكيل معقد مناعي في الغدة اللعابية.
- D. يعد التهاب الشرايين المتعدد العقْد أحد التهابات الأوعية العديدة عند الإنسان** ذات الأسباب المتنوعة. غالباً ما تتضمن الحالة معقدات ضد-مستضد لالتهاب الكبد ب، توجد في جدران أوعية 30_40% من المرضى. قد تتوالد آفات مشابهة في الحيوانات باستخدام معقدات ضد-مستضد أخرى.
- IV. اضطرابات المناعة الذاتية النوعية للعضو:**
- A. اضطرابات الدم**
- 1. فقر الدم، نقص الكريات البيض، و نقص الصفيحات:** تسبب الأضداد الذاتية التي تتفاعل مع **كريات الدم الحمراء RBCs، كريات الدم البيضاء WBCs، و الصفيحات** فقر دم، نقص الكريات البيض، ونقص الصفيحات على التوالي.
- 2. يسبب الورم النقوي المتعدد** (وهو تحول خبيث لنسيطة خلايا بلازمية مفردة)، فرط في ال IgG أو صنف آخر من الغلوبولينات المناعية (**Paraprotien**). من الممكن أن يفرز المرضى **بروتينات بينس جونس** Bence Jones (سلاسل خفيفة أحادية النسيطة) في بولهم.

B. اضطرابات الجهاز العصبي المركزي CNS:

1. يعد **التهاب الدماغ والنخاع الأروحي** من الأمراض المزيلة للنخاعين ويحدث بعد التمنيع أو العدوى.

a. يمكن تمثيل هذه الحالة بشكل تجريبي عن طريق تمنيع الحيوانات ب**خلاصات مطابقة من الدماغ أو بببتيد تساعي** من البروتين الأساسي للنخاعين.

b. قد يُنقل المرض التجريبي إلى الحيوانات الطبيعية بوساطة **لمفاويات محسّنة للببتيد التساعي**، متضمنةً CMI في عملية إزالة النخاعين.

2. يعد **التصلب المتعدد** مرضاً تنكسياً مزمناً مجهول السبب يتميز مناعياً بارتشاحات للخلايا وحيدة النوى وآفات مزيلة للنخاعين (لويحات) في المادة البيضاء للجهاز العصبي المركزي CNS.

a. **الخصائص السريرية:** عادة ما يكون لدى المرضى **مستويات مرتفعة من IgG** في السائل الدماغي الشوكي. تظهر عيارات مرتفعة منه في حالة الحصبة والفيروسات الأخرى في السائل الدماغي الشوكي. مما يقترح أن المسبب فيروسي.

b. **الخصائص المناعية:** يُظهر مرضى التصلب المتعدد MS بشكل عام **انخفاضاً في وظيفة الخلايا التائية الكابحة**، مما يدل على اضطراب بالتنظيم المناعي.

3. ينتج **الوهن العضلي الوخيم** عن خلل في النقل العصبي العضلي.

a. **الخصائص السريرية:** تتضمن **ضعفاً عضلياً وتعباً**. يبدي المرضى غالباً **فرط تنسج توتي أو ورم توتي**.

b. **الخصائص المناعية:**

(1) يرتبط الوهن العضلي الوخيم بوجود **أضداد لمستقبلات الأستيل**

كولين. يسبب ارتباط هذا الضد مع المستقبل في الغشاء بعد المشبكي للوصل العصبي العضلي فقدان وظيفة المستقبل.

(2) إن **عدم القدرة على نقل إشارة الأستيل كولين** المحرّضة للألياف

العضلية هو من يسبب العلامات السريرية.

C. اضطرابات الغدد الصماء:

1. **التهاب الدرق المزمن (داء هاشيموتو، قصور الدرق)** مرض محدد ذاتياً مع

أساس وراثي محتمل يؤثر بشكل أساسي على النساء.

a. يتميز التهاب الدرق المزمن بأضداد ذاتية ومناعة خلوية CMI للثيروغلوبين

أو البيروكسيداز الدرقي. تسبب هذه التفاعلية **تخريباً مترقياً للغدة**

الدرقية.

- b.** من الممكن أن تكون **السمية الخلوية المعتمدة على الأضداد ADCC** مسؤولة عن أذية النسيج.
- 2.** يتميز **داء غريفز (فرط نشاط درق)** بارتشاح الخلايا البائية والتائية من الغدة الدرقية، مما يؤدي لتشكيل **أضداد ذاتية لمستقبلات الهرمون المنبه للدرق TSH**. قد تتنافس هذه الأضداد الذاتية مع الـ TSH لترتبط بموقع مستقبل TSH، و تحرض نشاطاً غير مضبوط مشابه لـ TSH. تتضمن الخصائص السريرية دراقاً منتشرأً وانسماماً درقيأً.
- 3.** يتميز **السكري (السكري المعتمد على الانسولين، السكري نمط أول)** بتخريب للخلايا المنتجة للأنسولين في البنكرياس. يكون نشاط الخلايا المضادة للجزر فعالاً سواء أكان خلويأً أم خلطيأً. لا يوجد دليل على إمرض مناعي ذاتي للسكري غير المعتمد على الانسولين (النمط الثاني).
- D. اضطرابات السبيل المعدي المعوي:**
- 1.** يحدث **فقر الدم الخبيث** بسبب امتصاص معدي معوي معيب لفيتامين B12. مسببأً الضعف والتعب المزمن.
- a. الخصائص المناعية:**
- 1)** يحدث فقر الدم الخبيث ثانويأً لتخريب الخلايا التائية للخلايا **المعدية الجدارية**. في الحالة الطبيعية تصنع الخلايا المعدية الجدارية **العامل الداخلي**، هذا العامل مسؤول عن نقل الفيتامين B12 إلى الدم.
- 2)** نجد في معظم المرضى **أضدادأً للخلايا الجدارية والعامل الداخلي**. تمنع الأخيرة وظيفة النقل للعامل الداخلي، وتساهم في سير المرض.
- b. العلاج:** يُجنَّب حقن فيتامين B12 الحاجة للامتصاص المعدي ويصحح النقص.
- 2.** **التهاب القولون التقرحي:** يتظاهر بآفات **التهابية** مزمنة تكون مقتصرة على **المستقيم والقولون**، وتكون هذه الآفات مصحوبة بارتشاح للوحيدات **واللمفاويات والخلايا البلازمية**.
- a.** تمارس الخلايا اللمفاوية للمريض تأثيرأً سامأً ضد الخلايا الظهارية القولونية في **المزارع الخلوية**.
- b.** يمكن أيضاً أن يكون لدى المرضى أضداد متفاعلة تصالبيأً مع **الإشريكية القولونية**، ولكن هذا المرض **مجهول السبب**.

3. **داء كرون (Crohn's Disease):** مرض التهابي ورمي حبيبي يشمل **الخلايا التائية والبائية والبالعات الكبيرة والعدلات**. يحدث هذا المرض عادة في المنطقة **تحت المخاطية لنهاية اللفائفي**. يشتهر بأن هذا المرض المترقي المزمن من منشأ جرثومي ولكن لم يتم إثبات ذلك.
4. **التهاب الكبد المزمن الفعال:** يتظاهر بارتشاح **الكبد بالخلايا التائية والبائية والوحيدات**، ويمكن أن تنتج الحالة عن **تنظيم مناعي خاطئ** بسبب نقص أعداد الخلايا الكابتة.

11

المظاهر المناعية لنقل الأعضاء

- 1. التوافق النسيجي:** يعتبر رفض الطعم مستضدياً نوعياً و يتحدد بشكل أساسي بالاختلافات الخيفية الallogenic (بين أفراد من نفس النوع) في **مستضدات التوافق النسيجي** [أي، **مستضدات الكريات البيض البشرية (HLAs)**] تتوضع جينات HLAs في معقد التوافق النسيجي الأعظمي (MHC) على الصبغي 6.
- A. وظيفة HLA:** تمتلك HLAs وظيفتين:
1. تكون **وظائفهم الفيزيولوجية الرئيسية هي ربط و تقديم ببتيدات مستضدية غريبة و معالجة للخلايا التائية، و بالتالي بداية الاستجابة المناعية** (انظر الفصل 5).
 2. **تميز أيضاً بشكل مصطنع مستضدات الغشاء** على عضو المتبرع المزروع عن تلك التي للمتلق، وبالتالي إثارة هجوم بواسطة الخلايا التائية المحسّسة للمتلق.
- B. تصنيف HLA:** الصف 1 و الصف 2 لجينات HLA، التي ترمز مستضدات تبدي تعدد أشكال هائل بسبب وجود ألائل مختلفة عديدة في كل موقع.
1. **توجد مستضدات الصف 1 على كل الخلايا المنواة.**
 - a. **البنية:** تمتلك مستضدات الصف 1 ثلاثة مواقع للجينات: **HLA-A, HLA-B, HLA-C**.
 - b. **الهوية:** تحدد هذه الجينات مصلياً بالأجسام المضادة anti-HLA.
 - c. **الوظيفة:** تقدم مستضدات الصف 1 الببتيدات المستضدية الغريبة **للخلايا CD8+**.
 2. **توجد مستضدات الصف 2 على الخلايا المستجيبة المناعية** (على سبيل المثال، البالعات الكبيرة، الخلايا البائية، الخلايا الظهارية المفعلة).
 - a. **البنية:** تمتلك مستضدات الصف 2 ثلاثة مواقع للجينات ضمن المنطقة **HLA-DQ, HLA-DP, HLA-DR**.
 - b. **الهوية:** تحدد هذه الجينات بواسطة التفاعلات الخلوية.
 - c. **الوظيفة:** تقدم مستضدات الصف 2 الببتيدات المستضدية الغريبة **للخلايا CD4+**.
- C. اختبارات من أجل التوافق النسيجي:** يحسّن توافق المعطي والمتلقي في الموقع HLA من تقبّل الطعم (الجدول 11-1).

1. تُحدّد **شكّلة HLA** لكل من المتبرع و المتلقي باستخدام تحليل تسلسل DNA لجينات HLA أو أكثر من 200 مصّل ضدّي anti-HLA نوعي.
 2. تُحدّد **مستضدات ABO و Rh** لكل من المتبرع و المتلقي بالأمصال الضدية النوعية.
 3. يجب أن يكون المتبرع خاضع لاختبار من أجل **الأضداد anti-HLA الموجودة مسبقاً و المناعة الخلوية CMI** لأنه يمكن أن يحدث حساسية لمستضدات HLA كنتيجة لعمليات نقل دم سابقة، حمل، أو طعوم أعضاء أخرى، أحد الطرق لاختبار وجود مسبق للأضداد anti-HLA و CMI هو **مزارع الخلايا اللمفاوية المختلطة**.
- a. الإجراءات:

- 1) **زرع كريات لمفاوية دموية:** من المتبرع و المتلقي معاً، وإضافة **ثيميدين معالج بالتريتيوم**.
 - 2) تعالج خلايا المتبرع بأدوية **مضادات الانقسام**، وهكذا يمكن أن تنسب أي استجابة إلى تفاعلات المتلقي ضد خلايا المتبرع.
- b. النتائج:

- 1) إذا كانت الخلايا اللمفاوية متنافرة مستضدياً، يُصنّع DNA، وتنقسم الخلايا.
- 2) يمكن أن يحدّد مدى التباين الوراثي بواسطة العدّ الومضاني.

11-1 الجدول

أنواع الطعوم

النوع	الحالة	المصير
طعم ذاتي	ضمن حدود الذات	مقبول
طعم إسوي	بين أفراد متماثلة (توائم مثلاً)	مقبول
طعم خيفي	بين أعضاء الأنواع (البشر)	مرفوض
طعم أجنبي	بين أعضاء الأنواع المختلفة	مرفوض
طعم مثلي	قابل للحياة، يحتاج طعماً وظيفياً	...
استتبابي	طعم غير قابل للحياة، يستخدم للدعم	...

ii. مضاعفات نقل الأعضاء:

- A. **رفض الطعم:** يتعلق تنشّط و سرعة الرفض بالتباين الوراثي بين المتبرع و المتلقي (على سبيل المثال، درجة التغريب). تتواسط الخلايا التائية السامة للخلايا CD8+ و البالعات الكبيرة (المنشّطة بالخلايا التائية CD4+) معظم الرفض.

1. الرفض الحاد:

a. التعريف: رفض حاد، يتظاهر بتورم و ألم فوق الطعم الخيفي، يحدث ضمن أسبوع، و يختلف الوقت الدقيق للبدء بحسب المضيف، و العضو، و التدبير الكابت للمناعة.

b. آلية الرفض: تقوم مستضدات HLA على الطعم الخيفي بتنبية الخلايا التائية CD4+ للمتلقى التي تستجيب بإفراز سيتوكينات و تحريض جزيئات الالتصاق.

1 ينشط **انترلوكين-2 (IL-2) الخلايا التائية CD8+** لتحدث حالة سمية للخلايا.

a ترتبط هذه الخلايا التائية + CD8 بمستضدات الطعم عبر مستقبلات نوعية وتطلق **جزيئات مستجيبة**، مثل بيرفورينات.

b تحدث **البيرفورينات** ثقوب في غشاء الخلية الهدف و تمكن بروتيازات السيرين (granzymes) من الدخول إلى الخلية و بدء موت الخلية بعملية **الاستموات**.

2 ينشط **إنترفيرون γ** الوحيدات و البالعات لتعبر عن فرط الحساسية من النمط المتأخر (DTH). و يؤدي هذا التفاعل إلى زيادة نشاط الجسيمات الحالة و البلعمة و إطلاق عامل التنخر الورمي ألفا (TNF-α).

3 تقوم **السيكلكتينات والانتغرينات وجزيئات الالتصاق بين الخلية (ICAM) وجزيئات التصاق الخلايا الوعائية (VCAM) المفعلة بتعزيز تسرب الكريات البيض** إلى سرير الطعم.

c. يحدث الرفض الكلوي الحاد بسبب إصابة الجملة الوعائية الكلوية بالخلايا التائية Tc ومنتجاتها مما يؤدي إلى نقص تروية البرانشيم الكلوي.

d. تصف ظاهرة الشتل الثاني رفض طعم خيفي ثاني من نفس المتبرع كالطعم الأولي. ويُرفض الطعم الخيفي الثاني بشكل أسرع من الأول (إظهار استجابة الذاكرة).

2. الرفض المزمن:

a. التعريف: يتظاهر الرفض المزمن بهجمات نوبية للرفض، تحدث بعد أشهر أو سنوات من الزرع.

b. آلية الرفض: تكون كل من الآليات الخلوية والخلطية وظيفية، وتؤدي في النهاية إلى تليف خلالي وانسداد وعائي وفقد وظيفة.

3. الرفض مفرط الحدة:

a. التعريف: يحدث الرفض مفرط الحدة عندما لا يقبل الطعم أبداً بسبب حساسية موجودة مسبقاً (طعم أبيض white graft)³، **ويحدث الرفض خلال دقائق.**

³ يقصد ان العضو المزروع لا يكتسب تروية فعالة أبداً من المضيف.

- b. آلية الرفض:** إن وجود **أضداد خيفية** ضد مستضدات HLA و ABO للمتبرع في وقت الزرع لا يسمح للطعم بأن يُقبل. تتفاعل هذه الأضداد مع البطانة الوعائية للطعم وتعزز التجلط مسببة الموت السريع للعضو.
- c. الوقاية:** يحدد **اختبار التوافق** بين خلايا المتبرع و المتلقي و المصل هذه المشكلة الكامنة.

B. تفاعل الطعم مقابل المضيف:

- 1. التعريف:** عندما تكون **الأنسجة المؤهلة مناعياً** (مثل نقي العظم وال тимوس والطحال والأعضاء الحاوية على الكريات البيض العابرة) مطعمة خيفياً، فإنه من الممكن أن تتعرف على المتلقي (مثل المضيف) كغريب، و تؤدي إلى ضرر CMI للمتلقي.
- إذا كان المتلقي مؤهل مناعياً، فإن تفاعل الطعم مقابل المضيف لن يحدث.
- 2. العلامات والأعراض:** يتميز التفاعل بطفح جلدي، وإسهال، و بقران.
- 3. المعالجة:** لقد أثبتت المعالجة الكابتة للمناعة بأنها مفيدة في تقليل معدل الوفيات.

III. كبت المناعة: يستخدم لإطالة تقبل الطعم، غير أنها تؤهب الفرد للعدوى.

- A. الوقاية من العدوى:** ينبغي أن تعطى **اللقاحات المقتولة** المناسبة قبل و الزرع. و تتضمن **المتعضيات الكبيرة التي تسبب العدوى** ما يلي:
- 1. الفيروس المضخم للخلايا (CMV):** تظهر في أكثر من 50% من المتبرعين
 - 2. المبيضة (جنس من الفطريات):** تظهر في أكثر من 90% من المعطين
 - 3. فيروس ايبشتاين-بار:** يظهر في أكثر من 90% من المعطين
 - 4. الرثاشية (جنس من الفطريات الناقصة)**
 - 5. الفيروس المخلوي التنفسي**
- B. الأدوية الكابتة للمناعة:**

- 1. سيكلوسبورين A:** مستقلب من فطر *Tolyptocladium inflantum Gams*.
- a. آلية العمل:** يثبط **نشاط الخلايا التائية الراقدة** عن طريق إحصار تصنيع الرنا الرسول ل IL-2، و يرتبط هذه الدواء **بالسيكلوفيلين**، ومن ثم يرتبط معقد سيكلوسبورين-سيكلوفيلين **بالكالسينورين فوسفات**، و المتداخل مع انتقال الإشارات داخل الخلية الضرورية لتشكيل IL-2.
- b. يمتلك سيكلوسبورين A تأثير قليل على الخلايا المفعلة سابقاً؛ و هكذا، فإنه من الممكن إضافة رابامايسين (مضاد حيوي ماكروليدي معزول من المتسلسلة القوية يرتبط بالسيكلوفيلينات و يثبط الطور G1 للخلايا التائية المفعلة).**

- 2. تاكروليموس (FK 506)** مركب ماكروليدي مشتق من المتسلسلة التسوكوبانية و الذي يقوم أيضاً بتثبيط تفعيل الخلايا التائية المساعدة Th

الراقدة عن طريق إحصار تصنيع IL-2. يرتبط تاكروليموس بسيكلوفيلين مختلف و البروتين الرابط ل FK، و من ثم يثبط المعقد تاكروليموس-سيكلوفيلين تشكيل كالسينورين و IL-2.

3. **ميكوفينولات موفتيل:** يثبط إنزيم نازع هيدروجين إينوزين أحادي الفوسفات (إنزيم يحول إينوزين أحادي الفوسفات إلى غوانوزين أحادي الفوسفات). وفي هذه الطريقة: **تثبط** ميكوفينولات موفتيل **الخلايا التائية والبائية**، لأن غوانوزين أحادي الفوسفات مطلوب من أجل الحمض النووي في هذه الخلايا.

4. أدوية أخرى:

a. **آزاثيوبيرين:** مشتق من 6-مركابتوبورين. ويستخدم ميكراً بعد الزرع. يثبط أزاثيوبيرين تصنيع حمض إينوزينيك، وهكذا يقوم بإحصار تصنيع DNA في الخلايا المتضاعفة بنشاط.

b. **الستيروئيدات القشرية:** أدوية مضادة للالتهاب تتأزر مع سيكلوسبورين A.
 (1) تفصل الستيروئيدات القشرية العامل النووي عن مثبطه (I-KB)، وبهذه الطريقة يقوم بتثبيط ترجمة جينات السيتوكينات.
 (2) تقوم الستيروئيدات القشرية أيضاً بقمع تصنيع IL-2 بطريقة غير مباشرة عن طريق إحصار البالعات الكبيرة المطلقة ل IL-1.

c. **الغلوبولين المضاد للمفاويات (ALG)** ضد يسبب تحلل الخلايا التائية للمتلقي المتفاعلة ضد الطعم، ويكون ALG الأكثر فاعلية خلال نوبة الرفض الحادة.

12

المناعة السرطانية

- I. **التعريف: السرطان** هو **تكاثر ورمي خبيث** ينتشر موضعياً عبر الغزو وجهازياً عبر النقائل.
- II. **الجينات الورمية:** تنشأ السرطانات من خلايا تعطلت فيها الجينات الإصلاحية (**طليعة الجينات الورمية**) والقدرة على تنظيم النمو بسبب طفرة عشوائية أو تبعاً لإصابة فيروسية أو فيزيائية أو كيميائية. عندما تتغير أو تتأذى طليعة الجينات الورمية يطلق عليها اسم الجينات الورمية **Oncogenes** وهي قادرة على إحداث نمو ورمي. وها هي بعض الأمثلة على الجينات الورمية وتأثيراتها:
 - A. **الجين p53:** بسبب كونه طليعة جين ورمي، يقوم هذا الجين بترميز فوسفوبروتين نووي يثبط الانقسام الخلية، وبالتالي يثبط النمو الورمي. تؤدي الطفرات في p53 إلى نمو غير مسيطر عليه.
 - B. **ras:** نتيجة لكونه طليعة جين ورمي، يقوم هذا الجين بالتحكم بالبروتين المرتبط بالغوانوزين ثلاثي الفوسفات (GTP) المشارك بالتنبيغ الخلوي. تؤدي الطفرات إلى فشل أنزيم (GTPase) بتعطيل الجين ras واستمرار فعالية ras.
 - C. **c-myc:** عندما تنتقل طليعة الجين الورمي هذه إلى صبغي آخر (إزفاء، كلفوما بوركيت)، تصبح جين مكوثة للورم، وتؤدي لفقدان القدرة على تنظيم نمو الخلايا البائية وحدث لمفوما الخلايا البائية.
 - D. **الجين Bcl-2:** يقوم البروتين الخلوي المنتج من الجين (Bcl-2) في حال التراكم الطبيعية بتثبيط الاستموات الخلوي؛ بينما تحرض التراكم المرتفعة من هذا البروتين توسع الخلية وبالتالي حدوث لمفوما جريبية Follicular Lymphoma.
 - E. **يؤدي اندماج الجينات bcr\abl:** إلى إنتاج بروتين مرتفع فعالية التيروزين كيناز، وله دور في الابيضاض النقوي المزمن.

III. السرطان والجهاز المناعي:

A. المستضدات السرطانية: تنشأ الخلايا السرطانية من خلايا طبيعية. وحتى يقوم الجهاز المناعي بمهاجمة الخلايا السرطانية، يجب أن يتم تمييز **الخلايا السرطانية** عن الخلايا السليمة (**يجب أن تملك مستضد**).

1. الأنواع: وجدَ نوعين من الجزيئات المستضدية في الخلايا السرطانية.

a. المستضدات النوعية للورم (TSA) فريدة للخلايا السرطانية. تتعرض بالفيروسات (الفيروس البابوفي، فيروس الحلأ، الفيروس الغدي) أو بالمسرطنات الفيزيائية أو الكيميائية.

(1) المُحَرَّضَة بالفيروس TSA متصالبة التفاعل (يقوم جينوم فيروس معين بصنع المستضدات الفيروسية ذاتها في أي خلية يهاجمها هذا الفيروس). وبالتالي يجب أن تطبق المعالجة المناعية على كل الأفراد المصابين بنفس الفيروس.

(2) المحرض بالمواد المسرطنة TSA: تقوم المواد المسرطنة بافتعال **طفرة عشوائية** في جينوم الخلايا المصابة. وبالتالي يقوم كل جينوم تعرض للتغيير بفعل الطفرات بإنتاج (مستضد) مختلف (يعتمد ذلك على أي من الجينات هو المصاب بالعامل المسرطن) ولا يمكن تنفيذ الحماية المتصالبة المناعية.

b. المستضدات المرافقة للورم (TAA) غير موجودة بشكل خاص في الخلايا الورمية: من ناحية أخرى، توجد هذه المستضدات بشكل عام بكميات كبيرة في مرضى السرطان، وتساعد في التشخيص.

(1) يظهر المستضد السرطاني المضغي (CEA) في مصل الدم لمعظم مرضى السرطان الكولوني المستقيمي. (تختفي التراكم العالية من CEA في الخلايا المعدية المعوية والكبدية عند الولادة).

(2) بيلغ β -Fetoprotein (AFP) مستويات عالية في مرضى الورم الكبدي والسرطان المسخي الخصيوي. تكون المستويات عند البالغين منخفضة جداً بشكل طبيعي (على الرغم من أن المستويات العالية من AFP هي طبيعية في مصل الدم الجنيني والأمومي).

2. الاستجابة المناعية للمستضدات السرطانية:

a. الخلايا التائية الحساسة للمستضد: لدى المضيف منقوص المناعة المترافق مع نقص وظيفة الخلايا التائية احتمال كبير للإصابة بالسرطانات التكاثرية اللمفاوية.

(1) تقوم الخلايا T CD4+ بإفراز سيتوكينات [مثل: إنترلوكين-2 (IL-2)]. انترفيرون γ (INF- γ) الذي يفعل **الخلايا التائية السامة CD8+ (Tc)** والبالعات.

- (2) تقوم **الخلايا T CD+8** بحل الخلايا السرطانية عبر العوامل السامة والبيرفورينات.
- b. وجدت **البالعات** كثيراً في مسكبة الأورام المتراجعة. يجب أن تُفَعَّل عن طريق العامل المنشط للبلاعم (MAF)، مثل INF- γ ، لكي يتم استئصال الخلايا الورمية. يجب أن تشمل آليات التخرب: الهبة التنفسية، تحرير أكسيد النتريك، بروتينازات محايدة، العامل الناخر للورم- α (TNF- α). السمية الخلوية المعتمدة على الأضداد (ADCC).
- c. تقوم **الخلايا القاتلة الطبيعية** بقتل الخلايا السرطانية عبر ADCC وتحلل المُخَالط التالي لهذه الخلية السرطانية. تزداد الفعالية الحادة للخلايا الخاصة بالخلايا القاتلة الطبيعية عبر IL-2، IL-12، IFN- γ ، وهي ليست مقيدة بمعقد التوافق النسيجي الكبير (MHC).
3. **هروب الخلايا السرطانية من الجهاز المناعي**: تستطيع الخلايا السرطانية تجنب الجهاز المناعي بعدة طرق. تشمل الأمثلة ما يلي:
- a. ربما تكون الاستجابة المناعية الضعيفة نسبياً مقهورة بسبب النمو السريع للورم.
- b. ربما تمتلك بعض السرطانات أعداد دون العتبة الطبيعية من مستضدات الكريات البيضاء البشرية (HLA) أو جزيئات تنبيغ الإشارة، مما يجعلها غير قادرة على إثارة استجابة الخلايا التائية للمستضدات النوعية للورم TSA.
- c. الأضداد الغير مثبتة بشكل كامل الناشئة عن السرطان قد تعزز النمو السرطاني عبر منعها المناعة المتواسطة بالخلايا CMI من مهاجمة TSA.
4. ربما تقوم بعض السرطانات بإثارة استجابة الخلايا التائية الكابتة أو تفرز جزيئات كابتة للمناعة [مثل: البروستاغلاندينات، عامل النمو المحول-B (TGF-B)]
5. يمكن حدوث تحويل مستضدي، مسبباً تغير الخلايا السرطانية أو خسارة TSA الخاص بها.
6. يمكن أن ينشأ السرطان في موقع مميز مناعياً [مثل: العين، الجهاز العصبي المركزي (CNS)].

14. المعالجة المناعية للسرطان:

- A. الخلايا القاتلة المفعلة للمفوكين (LAK)** هي عبارة عن خلايا لمفاوية تفاعلية للورم التي تُنَزَع من دم الشخص المصاب بالسرطان، المنتشرة على طبق الاختبار مع IL-2، والمُعَاد تسريبها داخل المريض. على الرغم من كونها غيرية المنشأ، يعتقد بأنها تشكل جمهرة مع القليل من النوعية. نسلها غير معروف.
- B. الخلايا للمفاوية المرشحة من الورم TIL** هي خلايا تائية معزولة من مسكبة ورم (وبالتالي، يجب أن تملك نوعية عالية لمستضدات الورم). تنتشر خلايا TIL في الطبقة المخبري مع IL-2 ويتم تسريبها داخل المريض.
- C.** يمكن تسريب **الأضداد وحيدة النسيلة** النوعية ل TSA داخل المريض إما مباشرة أو مع ذيفان، عقار، أو نظير مشع مقترن مع ضد. يقوم الضد بتوجيه الزوج المقترن بشكل خاص نحو الخلايا السرطانية.
- D. المعالجة بالسيتوكين** - باستخدام عدة سيتوكينات قادرة على رفع المناعة الخلطية، CMI، أو كليهما- هي الهدف من التجارب السريرية الحالية. التغييرات العديدة (مثل: تركيز الجرعة، قرص الدواء أو الحقن العديدة، الطريقة، عدد المرضى، نوعية السيتوكين، السمية) عرقلت تقدم البحث.

13

التمنيع

ا. لمحة عامة:

A. المنافع:

1. التمنيع (التلقيح) هو السلاح المتاح الأكثر فعالية في مواجهة الأمراض المعدية.
2. أتاح التمنيع إمكانية القضاء على الجدري حول العالم والقضاء على شلل الأطفال في النصف الغربي للكرة الأرضية. تُنسب هذه النجاحات بشكل كبير إلى مبادرة التمنيع الطفولية التي أجراها الكونغرس عام 1977.

B. أنواع اللقاحات:

1. **اللقاحات الحية المضعفة:** والتي تسمح بتضاعف العضية (الفيروسات بشكل رئيسي) في المضيف، فتزيد بذلك التنبيه المستضدي.
 - a. يحصل التوهين بشكل رئيسي في مستعمرات الخلايا عن طريق: النمو في نسيج جنيني، أو في درجات حرارة منخفضة، أو عن طريق حذف جيني انتقائي للجينات المسؤولة عن الأمراض (توليد المرض).
 - b. يقوم التلقيح المفرد المتكرر بتنبيه المناعة طويلة الأمد.
2. تحتوي **اللقاحات المقتولة** على كائنات حية تم تعطيلها بطرق فيزيائية أو كيميائية. يجب إعطاء جرعات عديدة، ربما تتطلب مساعدة للحصول على استجابة وقائية.
3. **اللقاحات المؤتلفة** (مثل: لقاح التهاب الكبد B): يتطلب تركيب اللقاح التعرف على محدد مستضدي متورط بأمراضية العضية. إن تركيب لقاح المستضد يلي عزل الجين المسؤول عن المحدد المستضدي والتعبير عنه في خلية مضيفة مناسبة.
4. **لقاحات بلاسميد الدنا،** تعتمد على عزل الدنا الجرثومي الذي يحتوي على الجينات المرمزة لمستضد مشترك في الآلية المرضية، وهي قيد التطوير. يشير زمن النتائج إلى أن لقاحات الدنا تثير مناعة خلطية فعالة ومناعة خلوية (CMI) ضد عدة فيروسات وجراثيم في الحيوانات: وسوف يتبع ذلك تجارب سريرية على الإنسان.

a. **الفوائد:** تتضمن الفوائد المحتملة للقاحات الدنا: الاستقرار، التكلفة المنخفضة، سهولة الإنتاج، ووقاية تستمر لمدة طويلة.

b. **التقنية:**

- (1) يتم حقن الجين ضمن بلاسميد تعبيري ويُنقل لداخل البكتيريا حيث يُنتسخ البلاسميد بكميات كبيرة (كما يمكن وضع عدة جزيئات دنا من عدة ممرضات داخل بلاسميد واحد كبير).
- (2) يمكن إما حقن الدنا المعزول في محلول ملحي أو امتزازه بواسطة سبحات ذهبية ميكروسكوبية وحقنها داخل الخلايا العضية.
- (3) يُنقل الدنا إلى الخلايا ويتم تحرير **مستضد** معين في العضوية، فتنبه المناعة الخلطية وال CMI لمدة زمنية طويلة.

c. **متطلبات اللقاح الفعال:**

1. **تأثير وقائي:** يجب على اللقاح ان يُحرض استجابة مناعية خلطية او خلوية مُوجّهة ضد مستضد يشارك في الأمراض (توليد المرض).
2. **السلامة:** يجب تحديد مشاكل السلامة المحتملة.
- a. **اللقاحات الحية المُضعفة:** تتضمن مشاكل السلامة المحتملة:

- (1) إضعاف غير كافي
- (2) العودة الى النمط المؤذي
- (3) التلوث بالعضيات الحية او السموم
- (4) مرضى نقص المناعة غير المشتبه بهم
- b. **اللقاحات المقتولة:** وتتضمن مشاكل السلامة المحتملة

 - (1) التلوث بالعضيات الحية او السموم
 - (2) تفاعلات مناعية ذاتية او تحسسية
 - (3) قتل غير كامل

c. **اللقاحات المؤشوبة:** لا ترتبط بأي مشاكل سلامة محتملة.

d. **لقاحات ال DNA البلازميدي:** يؤدي التحريض المستضدي المستمر الى ظاهرة التحمل او تحريض المناعة الذاتية.

3. **الثبات:** تكون اللقاحات ثابتة لمدة عام كامل عندما تُحفظ في درجة حرارة 4°C و يمكن ان تتخرب خلال يومين في درجة حرارة 37°C.

ii. **اللقاحات المحددة:** وضعت توصيات اللقاح الحالية في الجدول 1-13.

A. **لقاح التهاب الكبد B:** يُعد فيروس التهاب الكبد b من ضمن فيروسات الكبد كما انه مسبب رئيسي لالتهاب الكبد وتشمعه بالإضافة الى انه مُسرطن بشري معروف.

1. صنع اللقاح: يظهر مستضد اللقاح (المستضد السطحي لالتهاب الكبد b)

HBsAg على سطح غشاء الفيروس وفي دم الافراد المصابين. يُنتج اللقاح الغير معدي بطريقة الـ DNA المأشوب.

- يُصنع الـ HBsAg بداخل السُكيرااء الجُعوِيّة بعد ان تُعدى الخميرة (السُكيرااء) بواسطة بلاسميد يتضمن جين الـ HBsAg.
- يُمتص بروتين الـ HBsAg المعزول والمنقى الى داخل هلام هيدروكسيد الالمنيوم.

2. إعطاء اللقاح: يُعطى لقاح التهاب الكبد b بشكل لقاح لمرة واحدة خلال لقاحات الاطفال الروتينية.

3. الوقاية التالية للتعرض: يُوصى بالغلوبولين المناعي لالتهاب الكبد B (HBIG)

للوقاية بعد التعرض تضم قائمة المرشحين لهذا: طاقم العمل في بنك الدم، او وحدات النقل بالإضافة للمرأة الحامل ايجابية الـ HBsAg في الدم، كذلك حديثي الولادة لأم ايجابية الـ HBsAg.

B. لقاح الخناق والكزاز والسعال الديكي الالخلاوي (DTaP)

1. صنع اللقاح:

- تُعطى سموم الخناق والكزاز (ذيفانات) بشكل ذوفانات (ذيفانات مُعطلة).
- بينما يكون السعال الديكي بالشكل الالخلاوي، والذي يترافق مع تفاعلات ضارة اقل من الشكل الخلوي الكامل.

2. إعطاء اللقاح: يمكن ان يُعطى لقاح الـ (DTaP) في نفس الوقت مع لقاح شلل الاطفال الفموي ثلاثي التكافؤ (TOPV) وايضاً لقاح الحصبة، الحصبة الألمانية، الكزاز (MMR) ولكن يجب ان يُعطى في مكان مختلف.

C. لقاح المُستدمية النزلية من النمط B (HIB): كانت المُستدمية النزلية السبب الأول لالتهاب السحايا الجرثومي في الولايات المتحدة وذلك قبل ترخيص لقاحات الـ Hib المترافق.

1. صنع اللقاح: يشمل لقاح الـ hip على مستضد عديد سكريد بوليمير من البولي

ريبوزيل ريبينول فوسفات (PRP) والذي يوجد على محفظة النمط b (يُعد مكون الفوعة الرئيسي في 90% من السلالات الغازية). إن PRP، هو مستضد غير معتمد على التوتة (غدة التايموس)، والذي يُمكن ان يُقرن مع حوامل بروتينية [مثال: ذوفان الخناق، او بروتين الغشاء الخارجي للنيسيريا السحائية (OMP)، او ذوفان الكزاز] وبذلك يُقدم حماية كبيرة للأطفال ما فوق الشهرين.

2. إعطاء اللقاح: يُعطى (PRP-OMP) و (PRP مع ذوفان الكزاز) على 3-4 جرعات بدءاً من عمر الشهرين، يُوصى بـ (PRP-ذوفان الخناق) فقط للاطفال الاكبر من عام واحد.

D. لقاحات شلل الاطفال (التهاب السنجابية النخاعية): يحدث بسبب 3 انواع

مصلية من شلل الاطفال (النمط الاول غالباً ما يُسبب مرضاً مُثبلاً).

b. لقاح شلل الاطفال المُعطل (IPV) والذي يتضمن فيروسات مقتولة.

(1) يُعطى تحت الجلد .

(2) يُحرض استجابة مناعية جهازية.

2. جدول التلقيح:

a. ان الجدول المُوصى به هو جرعتان من IPV يليها جرعتان من TOPV وبهذا

نقل خطر الإصابة بشلل الاطفال المرافق للقاح، حيث تقي الاستجابة الأولية للأجسام المضادة المُولدة بال IPV المريض من الإمكانية القليلة للإصابة بمرض مرافق للقاح مُسبب بلقاح TOPV اللاحق.

b. إن اعطاء (تدبير) TOPV او IPV لوحده مقبول ايضاً للاستعمال البشري.

E. لقاح الحصبة-النكاف-الحصبة الالمانية (MMR): خُفّض هذا اللقاح من نسب

الإصابة بالحصبة، النكاف، الحصبة الالمانية بنسبة 99%. كما انه قلل نسب حدوث عيوب خلقية رئيسية (مترافقة مع الحصبة الالمانية)، وعدم تكون القحف (المترافق مع الحصبة)، بالإضافة لالتهاب السحايا العقيم و التهاب الغدة النكفية (مترافقين مع النكاف).

1. الانتاج:

a. تُنمى **الحصبة والنكاف** (وهي من الجراثيم المخاطية) في مزارع خلوية جنينية للصيصان.

b. الحصبة الألمانية (فيروس طُخَّائي) يُنمى في مزارع خلوية بشرية أرومية ليفية ثنائية الصيغة.

2. إعطاء اللقاح:

a. يجب إعطاء جرعتين قبل الإلتحاق بالمدرسة.

b. لا يجب إعطاء MMR للمرأة الحامل.

c. اللقاح حساس للضوء والحرارة.

F. لقاح الحُمَاق (الجُدري): يُسبب الفيروس النطاقي الحُمَاقِي الحُمَاق.

1. الإنتاج: يُصنع اللقاح من **فيروس حيّ مُضعف**.

2. الإِعطَاء: يُوصى بإعطائه للأطفال من سن 1-12 سنة وللبالغين الذين لم يُصابوا بالجُدري.

G. لقاح التهاب الكبد A:

1. صنع اللقاح: ان التهاب الكبد A وهو من الفيروسات البيكوروناوية (الفيروسات المعوية)، ويُنمى في مستعمرات ارومية ليفية بشرية، يتم الغاء تفعيل الفيروس المُنقى بالفورمالين ثم يُمتز إلى داخل هلام هيدروكسيد الالمنيوم لصنع اللقاح.

2. إعطاء اللقاح: يُعطى للأشخاص الذين يتعاملون مع شخص مريض بالتهاب الكبد A، وللأشخاص ذوي الخطر المهني الكبير، بالإضافة إلى مثلي الجنس، و المسافرين.

3. الوقاية بعد التعرض مضمونة بالغلوبولين المناعي المضاد لالتهاب كبدA

H. لقاح فيروس الإنفلونزا:

1. **تصنيف فيروس الإنفلونزا:** يعتمد تصنيف الإنفلونزا الى A,B,C على الاختلافات بالبروتينات النووية.
2. **إنتاج اللقاح:**
 - a. يملك فيروس الانفلونزا A مستضدان سطحيان مهمان، هما **الهيمماغلوتينين (H) والنورامينيداز (N)** وإن الاختلافات في كل منه ما تحدد الانواع الفرعية من فيروس الإنفلونزا.
 - 1) تم التعرف على ثلاث أنواع فرعية من الهيمماغلوتينين هم H1,H2,H3.. **كما يُقلل الجسم المضاد للهيمماغلوتينين احتمالية الإصابة و يخفف حدة المرض .**
 - 2) توجد الانواع الفرعية (N1,N2) للنورامينيداز.
 - b. يتكون اللقاح من **فيروسات مُضعفة** ويحوي ثلاث سلالات للفيروس (**عادة اثنين من النمط A وواحد من النمط B**)، كما لا يُعد النمط C مُمرض بشري مهم.
 - 1) تُمثل السلالات المختارة كل سنة فيروسات الإنفلونزا الأكثر احتمالية للإنتشار في الولايات المُتحدة خلال موسم الإنفلونزا المُقبل.
 - 2) **ينتج الانزياح المستضدي** عن الطفرات في قطع ال RNA المُرمزة لأي من المستضدات الغشائية الرئيسية. تظهر سلالات النمط A تنوعات مستضدية أكثر بكثير من سلالات النمط B (كما لا تحدث حماية متبادلة بين السلالات).
 - c. يُصنع اللقاح من فيروسات منقاة بشدة نامية في البيض وقد تم إلغاء تفعيلها، (إن خطط التلقيح بكامل الفيروس او بالفيروس مُضعف الأذى وأيضاً بالمستضد السطحي المُنقى تكون متاحة).
3. **دواعي استعمال اللقاح:** يُوصف اللقاح لمُعظم المرضى، خاصة أولئك الأكبر من 65 عاماً وقاطني دور رعاية المسنين او مرافق العناية المزمنة.
4. **إعطاء اللقاح:**
 - a. تُسبب اللقاحات مُنقاة المستضد السطحي او **ضعيفة الأذى** تفاعلات حُموية اقل، وتستخدم عند **المرضى الاصغر من 12 سنة**.
 - b. يجب ان يُمنع اللقاح عن المرضى اللذين لديهم حساسية شديدة ضد البيض.
5. **تسمية اللقاح:** تُسمى لقاحات الانفلونزا تبعا للترتيب التالي: نوع الفيروس، المنشأ الجغرافي، رقم السلالة، سنة العزل، والنمط الفرعي للنوع A. وبهذا يتضمن اللقاح لموسم 1998-99: 95/262/Beijing/A مثل (H1N1) 97/05/Sydney/A، مثل (H3N2) 94/07/Harbin/Bg.

ا. لقاح المكورات العقدية الرئوية: تُشكل المحفظة العامل المحرض الاساسي في المكورات العقدية. تكون الاجسام المضادة للمحفظة، والتي تظهر بعد 2-3 أسابيع، حامية بشكل كامل حيث تزيد الطهاية والبلعمة وقتل البكتيريا.

1. صنع اللقاح: يتكون من **23 عديد سكريد** مُنقى من محافظ اهم الانواع المصلية.

a. عديدات السكريد **مستضدات غير معتمدة على التيموس**، والتي لا تُؤثر في الاطفال الاصغر من سنتين. إن تعقيد المستضدات مع حوامل بروتينية او امتصاصهم الى داخل ليبوزومات يُمكن ان يحولهم الى النمط المُعتمد على التيموس.

b. ينتج القليل من الذاكرة او لا ينتج ابداً، وتبقى عديدات السكريد عالقة بالنسج وتستمر بتحريض تشكل الاجسام المضادة.

2. إعطاء اللقاح: تبقى الاستجابة للقاح لمدة 5 سنوات، يُوصى بعدها بإعادة التلقيح للمرضى عديمي الطحال، او الذين لديهم امراض مزمنة، بالإضافة للأشخاص الاكبر من 65 سنة (لا يُوصى بإعادة اللقاح إذا كان الشخص قد لُقح اساساً بعد ال 65).

III. المساندات (adjuvants): وهي مواد يمكن ان تُضاف للقاح لزيادة قوة تحصيله.

A. هلام هيدروكسيد الالمنيوم: يُعد المساند الوحيد المُصرح به للاستعمال البشري حالياً.

1. يُمتاز المستضد لداخل هلام الالمنيوم عندما يُعامل كلوريد الالمنيوم مع هيدروكسيد الصوديوم.
2. يتم تحرر المستضد ببطء وتُجذب اعداد كبيرة من الخلايا المُقدمة للمستضد (APCs) لموقع الحقن وبهذا نزيد ونطيل فترة تكون الاجسام المضادة.
3. يُظهر المستضد المُمتاز سُمية صُغرى (نادراً يتشكل ورم حُليمي في مكان الحقن).

B. مكونات اخرى مع العديد من الإمكانيات المتنوعة لتعزيز أي خطوة من الخطوات التي تُسبب المناعة الخلطية او الخلوية وما زالت تحت الدراسة لتضمينها ضمن خطط التطعيم البشري، وتتضمن: **سيتوكينات، كيموكينات، الليبيدات الصناعية المُشتقة من البكتيريا.**