

## تعريف المناعة وأنواعها :

يعتبر علم المناعة علماً حديثاً نسبياً ، وتعزى بدايته إلى الطبيب الانجليزي **إدوارد جينر** الذي استطاع أن يطوّر طريقة لحماية الناس من العدوى بمرض الجدري الأسود عام 1798 والجدري مرض معد يسببه فيروس ينتقل عن طريق المسالك التنفسية ويؤدي إلى ندب بشعة في الجلد، غير أن تأثيره القاتل يكمن في اصابته للأعضاء الداخلية. في أواخر القرن الثامن عشر، وصل إلى علم الطبيب إدوارد جينر أن الفلاحات اللواتي اعتدن على حلب الابقار وأصبن بجدري خفيف الاعراض هو الجدري الذي يصيب البقر لم يمرضن بالجدري القاتل الذي يصيب الانسان . قرر جينر أن يقوم بتجربة لفحص ذلك . إذ أخذ من قروح الأبقار المريضة وحقن بها مجموعة من الأشخاص الأصحاء . راقب جينر هذه المجموعة من الأشخاص، ولاحظ أنهم لم يمرضوا بالجدري على الرغم من الموجات المتلاحقة من العدوى التي ألمّت بالمناطق التي كانوا يسكنونها.

تدعى الطريقة التي تهدف إلى إكساب الانسان وقاية من المرض " **تطعيماً** " او **تحصيناً (Vaccination)** .

عندما قام جينر بتطعيم الناس ضد مرض الجدري لم يكن يعرف يوماً شيئاً عن المسببات التي تؤدي إلى الأمراض المعدية، بل إن فهم ذلك قد تم في أواخر القرن التاسع عشر بواسطة الأبحاث الرائدة التي قام بها العالم **روبرت كوخ** . لقد أثبت روبرت كوخ أن الأمراض المعدية تسببها كائنات دقيقة مختلفة (Microorganisms) .

لقد دأب العلماء منذ أواخر القرن التاسع عشر وحتى يومنا هذا على دراسة الآليات التي يعمل بواسطتها الجسم لحماية نفسه من مسببات الأمراض . ويتوفر الآن قدر هائل من المعرفة في هذا المجال استغلت للتغلب على كثير من الأمراض وما زالت حجر الاساس الذي يعتمد عليه العلماء لمقاومة أمراض لم يتم التغلب عليها حتى الآن مثل السرطان والايذز وغيرها .

توجد لدى الكائنات الحية على أنواعها أنظمة مناعية تحميها من مسببات الأمراض . الأنظمة المناعية لدى الحيوانات اللافقرية بسيطة ، لكنها متطورة لدى الحيوانات الفقرية وخاصة الطيور والثدييات . ولو تأملنا هذه الأنظمة لدى الانسان لوجدناها تتألف من نوعين رئيسيين : مناعة غير تخصصية ومناعة تخصصية مكتسبة.

### المناعة المتأصلة ( غير التخصصية ) ( Innate Immunity (non specific)

تتألف هذه المناعة في جسمنا من حواجز فيزيائية وكيميائية ومن خلايا بيضاء لها قدرة ابتلاع مسببات الأمراض وتحليلها . **فالجلد** مثلاً يشكل خط الدفاع الاول ، إذ أنه يشكل حاجزاً فيزيائياً لا يسمح بنفاذ مسببات الأمراض إلى

داخل الجسم . ولو جرح الجلد او احترق، لازدادت نفاذية مسببات الأمراض ( بكتيريا، فيروسات , طفيليات .... ) إلى داخل الجسم وعرضته إلى الخطر .

**عصارات المعدة** تشكل حاجزاً كيميائياً وذلك بسبب درجة حموضتها العالية ( HCl ) (  $pH < 2$  ) وبسبب احتوائها على إنزيمات محللة قوية ، لذلك فان كثيراً من مسببات الأمراض لا تنجح بالبقاء في مثل هذه الشروط .

**الأهداب والإفرازات المخاطية** في المسالك التنفسية مثل الأنف والقصبة الهوائية والشعب الرئوية تعمل باستمرار على إبعاد الأجسام الغريبة ومسببات الأمراض . فالحركة الدائمة للأهداب تقوم بإبعاد الأجسام الغريبة من المسالك التنفسية خارجاً . أما الإفرازات المخاطية فانها تقوم بالتقاط هذه الأجسام ومن ثم إبعادها خارجاً بواسطة السعال او العطس .

**الإفرازات السائلة** مثل الدمع والبول تحتوي على الأملاح و الإنزيمات مثل Lysozyme وبذلك تقوم بغسل مسببات الأمراض أو أية اجسام غريبة قد تدخل إليها . فلو انحبس الدمع او قل البول لازداد احتمال إصابة هذه الأعضاء بالتلوث البكتيري أو الفيروسي .

**الخلايا الالتهامية ( البلاعم ) Macrophage** وهي خلايا بيضاء تنتشر في الدورة الدموية وفي الأنسجة وتقوم بابتلاع وتحليل الأجسام الغريبة.

**الأمثلة السابقة هي أمثلة على مناعة غير تخصصية أو مناعة عامة، لأن طرق المناعة هذه لا تميز بين بكتيريا وأخرى أو بين فيروس وآخر، وإنما تقاوم مسببات الأمراض بدون أي تخصص.** كما تمتاز هذه المناعة بأنها **مبكرة** اي متكونة قبل التعرض للجسم الغريب **ولاحتياج الي تحفيز فهي توجد لدى كل البشر وتستمر طبيعياً مدى الحياة.**

رغم هذه الحواجز الطبيعية الموروثة فإن مسببات الأمراض تنجح في الدخول إلى الجسم . ويتم ذلك من خلال الجروح المفتوحة أو الارتباط بالأنسجة المخاطية ( في المسالك التنفسية، الجنسية والبولية ) والتغلغل من خلالها . وعلى سبيل المثال فإن بعض أنواع بكتيريا *E. coli* الموجودة طبيعياً في الامعاء ترتبط بأغشية الخلايا الإبيثيلية في المسالك البولية بحيث لا يتم شطفها مع البول، فتتكاثر وتسبب المرض ( التهابات المجاري البولية ) .

### **المناعة المكتسبة (التخصصية ) ( Acquired Immunity ( Specific )**

إن الطرق السابقة ، وعلى الرغم من أهميتها، غير كافية لحماية الجسم . وقد تطورت سابقا ، عند الفقريات وعلى رأسها الطيور والثدييات طريقة مناعية إضافية هي المناعة التخصصية - المكتسبة . هذه المناعة **تخصصية** لانها

تقاوم مسبب المرض بشكل تخصصي ، وسنتوسع في ذلك لاحقاً . وهذه المناعة مكتسبة لاننا نكتسبها خلال حياتنا من خلال التعرض لمسببات الأمراض بطرق طبيعية ( كالتعرض للاصابة ) او اصطناعية ( في حالة التلقيح ).  
تشارك في تشكيل المناعة التخصصية خلايا مختلفة ( مثل خلايا الدم البيضاء، خلايا نخاع العظام...) وأعضاء مختلفة ( مثل العقد اللمفاوية ، الطحال .... ) هذه الشبكة من الخلايا والأعضاء تدعى معا **الجهاز المناعي** . إن العمل السليم لجهاز المناعة ضروري لبقاء الكائن الحي . ولعلّ مرض الايدز وهو مرض انهيار المناعة المكتسب أوضح مثل على ذلك . كما أن الاطفال الذين يولدون مع نقص في جهاز المناعة لا يظلّون أحياء إلا إذا ربوا في ظروف معقمة. يمكن تقسيم المناعة المكتسبة الى :

- 1- مناعة فاعلة **Active immunity** وهي المناعة التي ينتجها الجهاز المناعي للجسم نفسه نتيجة لتحفيزه بالانتجينات بطريقة طبيعية مثلا في حالة الاصابة **Infection** بالمكروب أو المرض وتدى المناعة هنا فاعلة طبيعية **Natural Active Immunity**. او في حالة التحفيز صناعيا وذلك عند التلقيح **Vaccination** بالمكروبات المضعفة او المقتولة او السموم المضعفة ، وتسمى المناعة الفاعلة الصناعية **Artificial Active Immunity** .
- 2- مناعة منفعة **Passive immunity** وهي مناعة تعطى جاهزة لايقوم الجسم نفسه بانتاجها وانما يزود بها بطريقة طبيعية كما في حالة عبور الأضداد المناعية صنف **IgG** في الدم من الام الى الجنين عبر المشيمة خلال الحمل او الاضداد صنف **IgA** في الحليب خلال الرضاعة الطبيعية . أو انها تعطى للجسم على شكل مصول **Sera** تحتوي اضداد تم تحضيرها صناعيا في الحيوانات مثل المصل المضاد للكرزاز **Anti – Tetanus** .

تختلف المناعة الفاعلة عن المناعة المنفصلة في النقاط التالية :

( المناعة المنفصلة (passive Immunity )	( المناعة الفاعلة (Active Immunity )
سريعة تنشأ بعد اكتسابها مباشرة	تحتاج الى فترة زمنية لنشئها ايام الى اسابيع
تبقى فترة قصيرة في الجسم	تستمر لفترة طويلة نسبيا في الجسم
لا تكون ذاكرة ويتطلب أخذها عند كل تعرض	تكون ذاكرة حيث لاتحدث اصابة عند التعرض الثاني لنفس المرض
لا يمكن تنشيطها لان ذلك يسبب تفاعلات التأق التي قد تسبب الموت .	يمكن تنشيطها بأخذ جرعات منشطة من اللقاح مثلا

تختلف المناعة التخصصية المكتسبة عن المناعة غير التخصصية بما يلي :

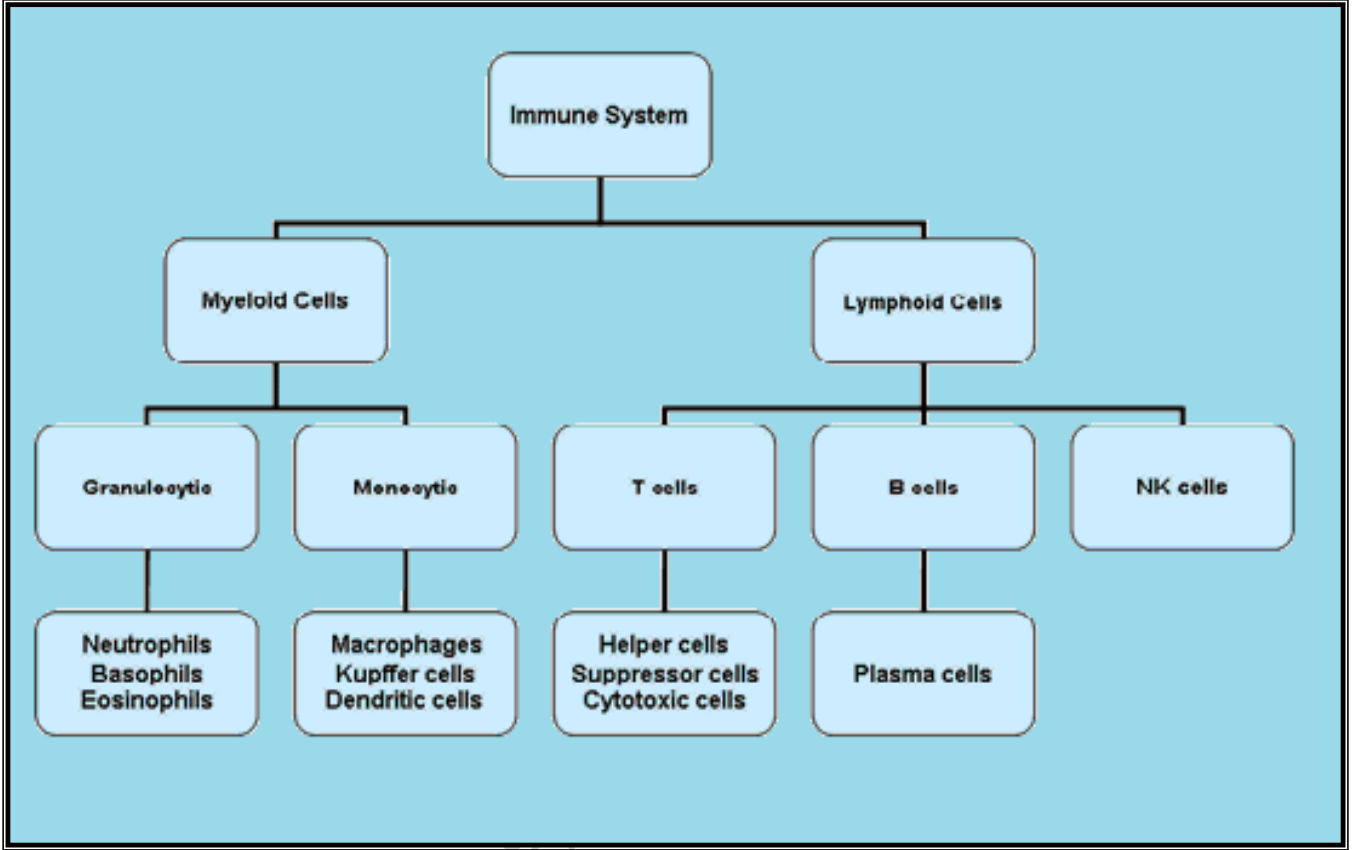
الجهاز المناعي المتخصص ( المناعة المكتسبة (Adaptive Immunity )	الجهاز المناعي غير المتخصص ( المناعة المتأصلة (Innate Immunity )
يحتاج الى وجود أنتيجين لغرض تحفيز الجهاز المناعي	لا يحتاج لوجود أنتيجين حيث الجهاز المناعي مستعد مسبقا
يحتاج لفترة طويلة حتى يرتب وضعه ليستجيب للأنتيجين الغريب بعد تعرضه للجسم	استجابته قصوى سريعة وفوري
يتعامل مع أنتيجين خاص به	يتعامل مع أي أنتيجين ليس شرط أن يكون خاص به
ممكن ان تتكون خلايا ذاكرة المناعة وتتعرف على الأنتيجين عند الأصابة به مرة ثانية	عند الأستجابة لمعالجة الأنتيجين لا تتكون خلايا ذاكرة

الجدول يوضح ألمانع الكيمياء والفيزياء المناعية المتأصلة في الجسم

التأثير الميكانيكي او الكيميائي	المحتويات أفعالة	الجهاز أو العضو
تسلخ ، غسل وأزالة ، أحماض عضويه	الخلايا الطلائيه والعرق	الجلد
الحركه الدوديه ، أرتفاع الحموضه ، عصارة حامض الصفراء ، غسل وأزالة للمكروبات وثايوسينيت	خلايا عمودية	القناة الهضميه
الأهداب المخاطية الرافعة ، انزيم لايسوزوم، و الطرد بالمذيب كما في حالة العطاس والسعال	أهداب ألقصبه ألهوائية	الرئه
أنزيم اللايسوزوم ، الشطف	مخاط، دموع ، لعاب	الأنف والعين والبلعوم
خلايا الفايكوسايت، الأضداد ، انترلوكين 2 يساعد على تنشيط تحلل الخلايا	خلايا أفاكوسايت، أالمفوساين المميته الطبيعيه (NK)	جهاز الدوران والأعضاء اللمفاويه
يساعد على حجز وارتباط الحديد	اللاكتوفيرين	سيرم الدم
يعمل ضد بروتين الفايروس	أنتيرفيرون	
مضاد فايروسي ، وتنشيط عملية الفاكوسايت البلعمية	عامل تنخر الورم نوع الفا TNF- $\alpha$	
يعمل على التحلل المائي على ببتيادات الكلايكان	لايسوزوم	
تحسين عملية الفاكوسايتوسس البلعمي ، زيادة الألتهاب.	بروتينات المتمم	

## الخلايا المناعية Immune Cells

نشوء الخلايا المناعية : جميع أنواع خلايا الجهاز المناعي لها نفس المنشأ في التكوين حيث تولد من قبل نخاع العظم (bone marrow) كما في المخطط ادناه.



مخطط يوضح منشأ خلايا الجهاز المناعي التي مصدرها نخاع العظم

حيث تقوم الخلايا الجذعية (stem cell) بتوليد نوعين من الخلايا :

1- الخلايا النَّقَوِيَّة (myeloid progenitor) في نخاع العظم التي تنشأ منها كل من :

أ- خلايا الدم الحمراء (erythrocytes)

ب- الأقراص الدموية (platelets)

ج- الخلايا المحببة (granulocyte) بأنواعها والتي تتضمن كل من :

الخلايا العَدَلِيَّة (neutrophils) ، القَعْدِيَّة (basophils) ، الحَمِيضَة (eosinophils)

د- الخلايا الوحيدة النواة (monocytes).

تتواجد هذه الخلايا في الدم كخلايا ملتهمة غير محببة السايوبلازم ، وتنشأ منها الخلايا العملاقة الملتهمة (macrophage) التي تتواجد في الأنسجة والتي تأخذ تسميات مختلفة بحسب النسيج المتواجدة فيه مثلا في الجلد تسمى خلايا لانكرهانس ( langerhans cells ) و الخلايا الشجرية ( dendritic cells ) في العقد اللمفية و خلايا كوبر ( kupffer ) في الكبد .

2- الخلايا اللمفاوية ( lymphoid progenitor ) وهي الجزء الآخر من الخلايا التي يولدها نخاع العظم والتي تخصص بعدها عبر ممرات التطور الى الأنواع التالية :

أ - الخلايا اللمفاوية البائية ( B - lymphocyte ) التي يتم تمايزها في نخاع العظم، ثم تتحول بعد تحفيزها بالمستضد الى خلايا بلازما ( Plasma cell ) المسؤولة عن انتاج الأجسام المضادة النوعية لذلك المستضد ، علما ان هذه العملية تحصل داخل الأعضاء اللمفاوية الثانوية وخلال الاستجابة المناعية .

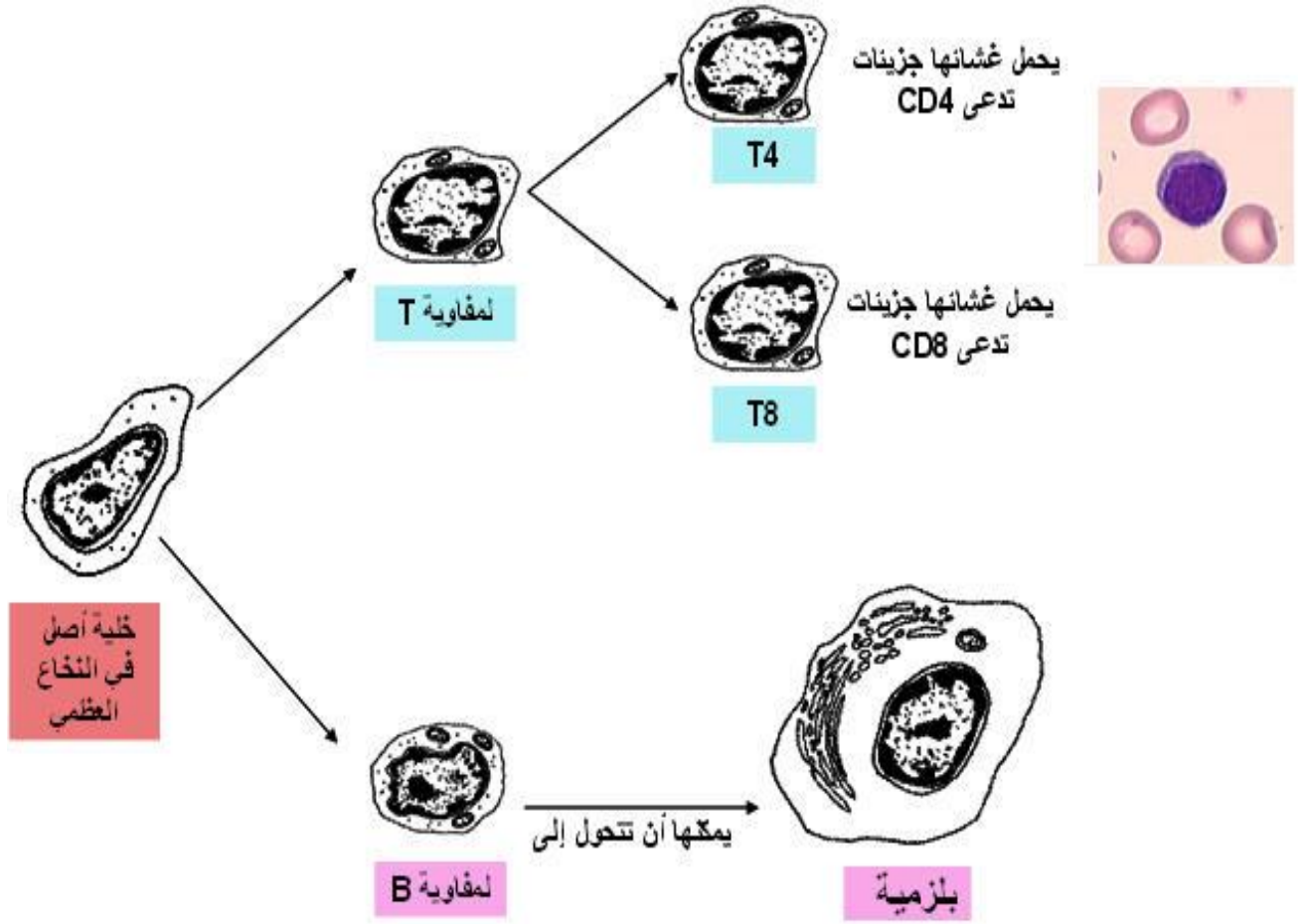
ب- الخلايا اللمفاوية التائية ( T- lymphocyte ) التي تدخل الغدة الثايموسية لتخصصها بحسب عملها وذلك عن طريق اضافة معلمات على سطح الخلية تدعى ( CD ) Cluster of Differentiation marker . وعلى هذا الأساس صنفنا الخلايا التائية الى نوعين رئيسيين كما يلي :

1- اضافة CD4 للحصول على خلايا تائية مساعدة ( Th ) T- helper cell التي وظيفتها م مساعدة الخلايا اللمفاوية البائية لتتحول الى خلايا بلازما .

2- اضافة CD8 للحصول على خلايا تائية سامة ( Tc ) T- cytotoxic cell التي وظيفتها قتل الخلايا السرطانية والخلايا المصابة بالفيروسات ، أو خلايا كابحة ( Ts ) T- suppressor cell وظيفتها تنظيم الاستجابة المناعية للخلايا عن طريق تثبيط عملها و ايقاف تحفيزها بعد انتهاء الرد المناعي.

❖ علما ان كل انواع الخلايا التائية اعلاه تضاف لها معلمات نوع CD3 لأكسابها خصائص الخلايا التائية الناضجة قبل تخصصها الى Th او Tc .

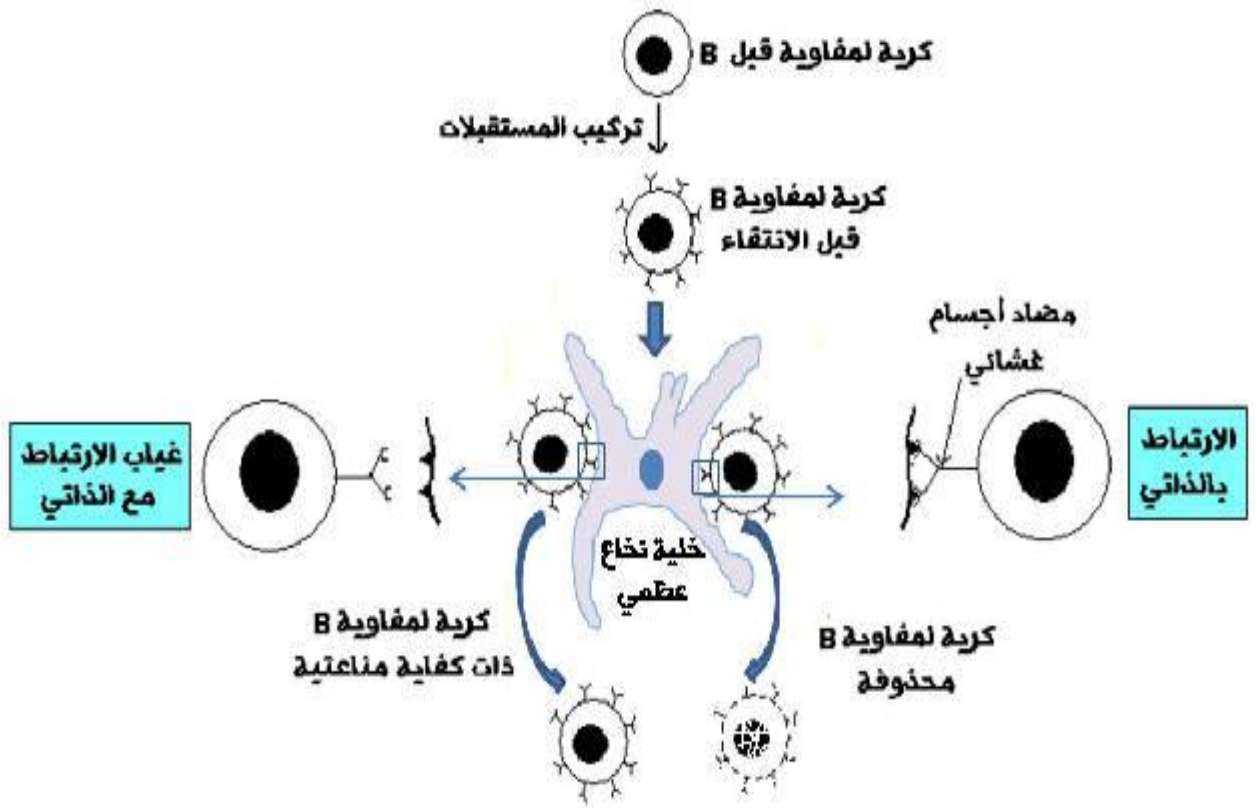
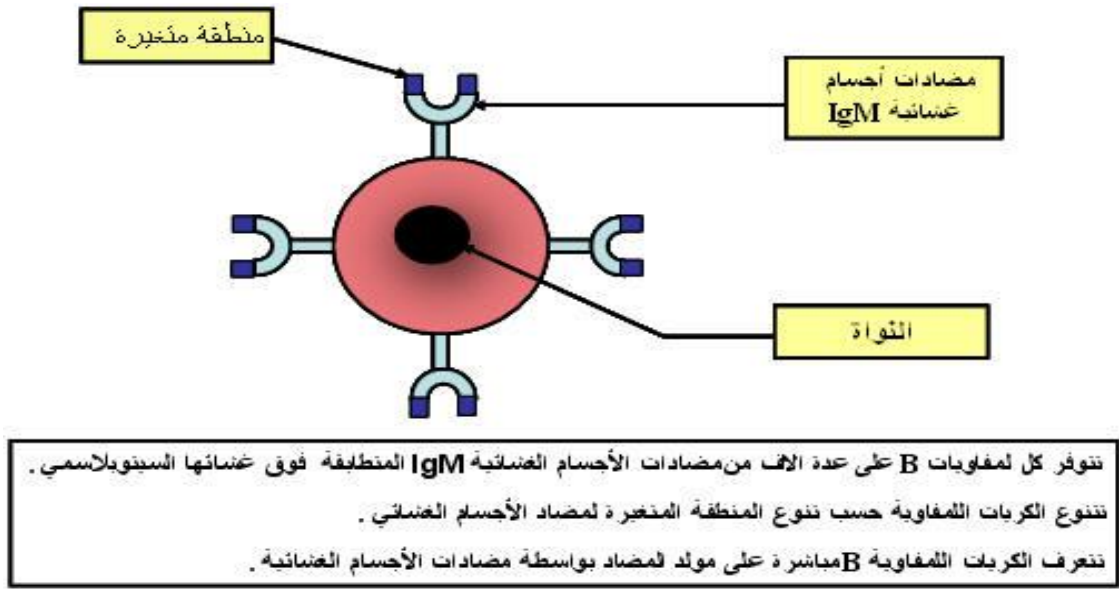
ج - الخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer المسؤولة عن القتل الخلوي غير المتخصص للخلايا المصابة والخلايا الغريبة عن الجسم .



## نشوء وتمايز الخلايا المناعية اللمفاوية :

**B - Cells - 1** : تخضع الخلايا اللمفاوية البائية للتمايز في النخاع العظمي بحيث تتعلم التعرف على الذات وتمييز الببتيدات الخاصة بالجسم عما هو غير ذاتي بواسطة مستقبلاتها الغشائية ( الأجسام المضادة antibodies من الصنف IgM المربوطة على غشاء الخلية البائية ) . تسمى هذه العملية بالكفاية المناعية او التحمل للذات Self tolerance حيث يتم الاحتفاظ بالخلايا اللمفاوية B الحاملة لمستقبلات لا ترتبط بببتيدات الذات وانما لها خاصية الارتباط بالببتيدات الغريبة وبشكل متخصص وحذف اللمفاويات B الحاملة لمستقبلات ترتبط بببتيدات الذاتي. بذلك تصبح اللمفاويات B ذات كفاية مناعية قادرة على التحمل الذاتي ، كما موضح في الشكل ادناه .

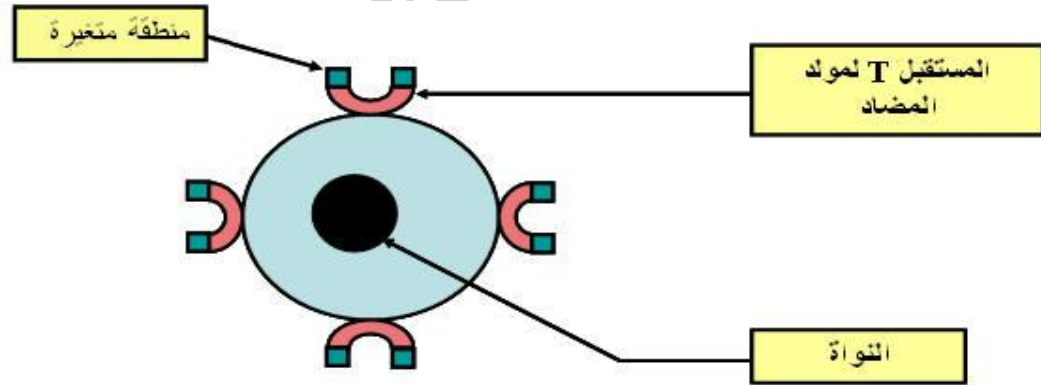
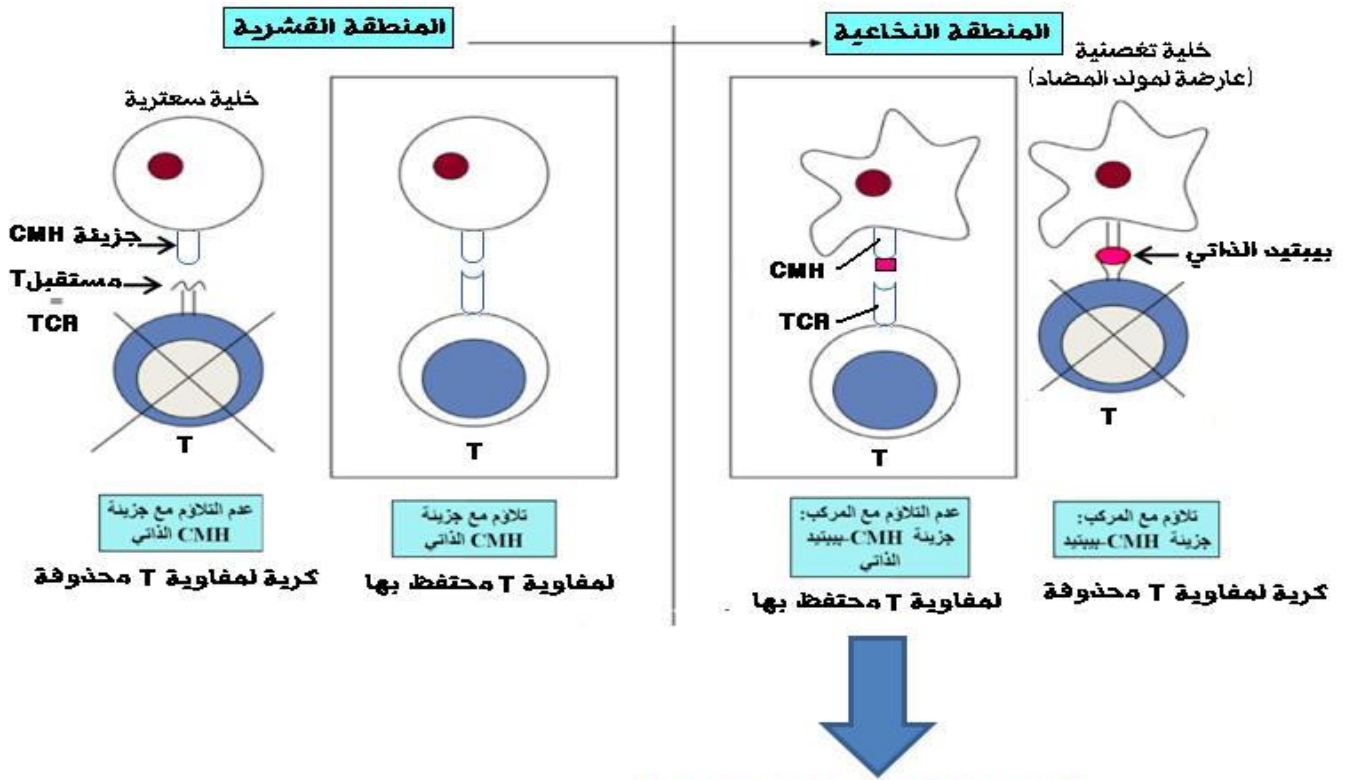




## T - Cells - 2 : يحصل تمايز الخلايا التائية في الغدة التيموسية على مرحلتين من الانتقاء حيث :

- يحدث الانتقاء الأول على مستوى المنطقة القشرية للغدة حيث يحتفظ بالمفاويات T التي تحوي على مستقبلات لها ألفة للارتباط ببروتينات معقد التوافق النسيجي CMH الذاتي وتحذف للمفاويات الأخرى.
- الانتقاء الثاني على مستوى المنطقة النخاعية للغدة حيث تحذف للمفاويات T التي تحوي على مستقبلات قادرة على الارتباط مع ببتيدات الذات.

بذلك تصبح للمفاويات T ذات كفاية مناعية قادرة على تحمل المستضدات الذاتية من جانب والاستجابة ضد المستضدات الغريبة من جانب آخر.



تتوفر للمفاويات T على عدة الاف من المستقبلات T لمولد المضاد فوق غشائها السيتوبلازمي .  
 تتنوع الكريات للمفاوية حسب تنوع المنطقة المتغيرة للمستقبل T .  
 لا تتعرف الكريات للمفاوية T مباشرة على مولد المضاد بل تتعرف على جزء منه يسمى محدد مستضادي  
 تعرضه خلية عارضة لمولد المضاد CPA .

## عمل الخلايا المناعية ضمن الجهاز المناعي غير المتخصص :

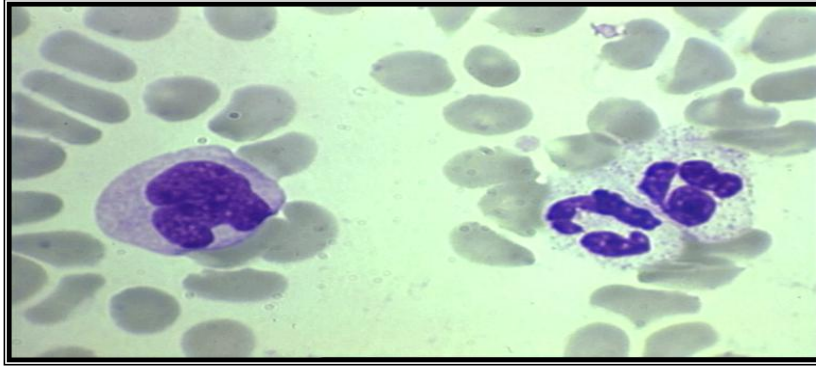
ان الحاجز الخلوي ضد العدوى يمثل جزء من عملية الاستجابة الالتهابية التي تحصل في أي جزء من الجسم والتي تؤدي الى زيادة توارد الدم في هذه المنطقة الالتهابية وبالتالي تؤدي الى جذب تدفق الخلايا المتعددة النواة مثل الأيزينوفيل ( eosinophils cells) والماكروفيج (الخلايا العملاقة الملتهمة Macrophage cells ) الى منطقة الأصابة، و تعتبر هذه الخلايا الخط الدفاعي الأول في الجهاز المناعي غير المتخصص ( Innate immune ) ومن هذه الخلايا:

### 1 - الخلايا العدلة متعددة النواة (PMNs) Neutrophils – Polymorphonuclear cells

أصل هذه الخلايا هي خلية المونوسايت المتواجده في الدوره الدمويّة و عندها القدره على قتل الأحياء الدوّية التي تدخل الدم حيث تتجه نحو المنطقه الالتهابية وتعمل على التهام المكروبات وقتلها . كما ان لهذه الخلايا القدره الى النفوذ والوصول الى خارج الدورة الدمويّة الى الأنسجة المجاوره للمنطقه الالتهابية التي تتعرض للدمار لحمايتها من الأصابة، حيث ان لديها صفة فريدة للتخصص وتغير نفس ه الى خلايا ماكروفيج العملاقة في أنسجة الجسم للقضاء على الكائنات الأمراضيه التي تغزوا الأنسجه أيضا.

اضافة لقدرة هذه الخلايا على الاتهام فهي تعمل كخلايا مقدمة للأنتيجين Antigen -presenting cells (APC) حيث ترتبط بالأنتيجين المتواجد في الأنسجة ليصبح جاهزا ليتم تقديمه الى خلايا مناعية أكثر تخصص ( مثل الخلايا السمية القاتلة Tc ) لغرض التهامه والتخلص منه . كما ان لها دور في اصلاح الأنسجة المتضررة من الأصابة بالمكروبات.

الخلايا العدلة هي خلايا متحركة وتمتلك نواة مفصصة ويمكن معرفتها جيدا من خلال فصوص النواة المتعدد (PMNs) كما موضح في الصورة ادناه . وتحتوي هذه الخلايا على نوعين من الحبيبات تستخدمها ضد البكتريا النوع الأول من الحبيبات هي أزوروفلك (azurophilic) والتي يكون وجودها في الخلايا الفتية بكمية كبيره وتحتوي على وسائل لقتل المكروبات مثل انزيم محلل البروتين ( proteolytic enzymes ) و (elastase) الذي يساعد على تكسير بروتين المكروب، اضافة الى امتلاكها لأنزيم (myeloperoxidase) وبشكل خاص لخلايا النيتروفيل يؤدي الى قتل البكتريا بالتأثير على العناصر الضرورية لمساعدته التي تدخل في عمليات تكاثر البكتريا. والنوع الثاني من الحبيبات الخاصه التي تتواجد في خلايا نيتروفيل الناضجه والتي تحوي (lysozyme) أنزيمات محلله وكذلك تولد أوكسجين سام ومؤكسد قاتل ، كما تؤثر على عمليات تكاثر المكروبات وبالأخص تأثيرها في الحديد العنصر المهم لأدماة حياة المكروبات البكتيريّه .



مسحة دم يلاحظ فيها خليتين (neutrophils) في الجهة اليمنى وخلية (monocyte) في الجهة اليسرى

## 2- الخلايا الوحيدة و البلعمية العملاقة Monocytes / Macrophages

خلية بلعمية ملتهمة وتمتاز بنواة كلوية الشكل ويمكن تمييزها من شكلها . وتمتاز أيضا بعدم أحتوائه ا حبيبات بل بوجود اللايسوسوم المتعدد (numerous lysosomes) الذي تعادل محتوياته ما موجوده في الخلايا العدلة .

## 3 - الخلايا الحمضة Eosinophils

هذا النوع من الخلايا تمتلك بروتينات معينة في حبيباتها لها القدره على قتل الطفيليات داخل الخلية ، كما تمتلك مستقبلات للضد IgE المسؤول عن تفاعلات الحساسية حيث تشترك هذه الخلايا في تلك التفاعلات ، لذا تحصل زيادة في عدد هذه الخلايا في حالة امراض الحساسية بما يمكن اعتباره فحص تشخيصي للاصابة بالتحسس او الأمراض الطفيلية.

## 4- الخلايا الطبيعية القاتلة واللمفوكاينز المنشط القاتل

### Natural killer (NK) and lymphokine activated killer (LAK) cells

هذه الخلايا هي جزء من المناعه الغير متخصصه ، لكنها لا تعتبر من ضمن الخلايا التي تستجيب الى فعل المنطقه الملتهبه وهي غير متخصصة ولها القابلية على مراقبة وقتل الخلايا السرطانيه والفيروسات المعديه الغير محددده وتعمل بدون أي عامل محفز لها. وهذه الخلايا تلعب دور كبير في innate immune system ( الجهاز المناعي الغير متخصص ).

وهذه الخلايا تشبه اللمفوسايت شكلا عدا أنها أكبر قليلا ولديها حبيبات متعددة ، الخلايا القاتلة الطبيعية يمكن تحديدها بوجود marker على سطح الخلية وهي (CD56 and CD16) ولايتواجد فيها CD3 الموجود على اللمفوسايت .

الخلايا القاتلة لها القدرة على قتل الفيروسات والخلايا السرطانية الخبيثة ولكن بشكل غير واسع . خلايا (NK) تصبح خلايا (LAK) التي لديها القدرة لقتل الخلايا السرطانية الخبيثة ، وذلك بعد تحفيزها بالانترلوكينات مثل (IL-2) او ( IFN-gamma ) الذي يجعلها قادره على قتل الخلايا السرطانية المتحوله. ولهذا فان خلايا ال (LAK) اختيرت اليوم كاحدى المقترحات لغرض استعمالها لعلاج خلايا السرطان الخبيث.

### استجابة خلايا الفاكوسايت ضد عدوى الجسم Response of phagocytes to infection

تحصل استجابة الخلايا البلعمية او مايسمى بعملية البلعمة (phagocytosis) بعدة مراحل متسلسلة تشمل :

#### 1 – الجذب أو الانتحاء الكيميائي Chemotaxis

تستجيب كل من الخلايا متعددة النواة (PMNs) ووحيدة النواة ( monocyte ) للأشارات الخطره المتولدة من قبل البكتريا في موقع الاصابة ( SOS ) signals generated at the site of an infection والتي تصدر من المكروبات بعد تصادمها بخلايا الماكروفيج ،أشارات (SOS) تشمل وتصدر أيضا من نظام بروتينات التخثر وبعض بروتينات المتمم وأهمها جزء المتمم ( C5a ) . كما تصدر رسائل أنزيميه كيميائيه تدعى حركات الخلايا ( السايوتوكينات cytokines) تتولد من الخلايا المناعية وكذلك من خلايا الأنسجة التي تواجه البكتريا في منطقة الأصابة. وبناء على هذه الرسائل يتم توجه وهجرة الخلايا المناعية باتجاه موقع الاصابة. ومن أهم الأمثلة لهذه السايوتوكينات هو IL-8 والليكوترين D 4 – Leukotriene.

ان انجذاب خلايا الفاكوسايت الى منطقة الأصابة بواسطة العمليات اعلاه تدعى الجذب الكيميائي وهي

اشارات كيميائية تساعد على استقطاب وزيادة عدد الفاكوسايت كمرحلة اولى من مراحل عملية القتل داخل الخلوي للمكروبات الغريبة.

#### 2- تحفيز البلعمة بعملية الطهاية Opsonization

تمتلك خلية الفاكوسايت مستقبلات مختلفة تقع على سطح الخلية ومن خلالها يرتبط الأنتيجين بها ومن أهمها :

1- مستقبلات أف سي Fc receptors

ترتبط الأجسام المناعية ( IgG ) من خلال احدى نهايات الجسم المناعي ( Fc region ) مع الخلية البلعمية ، ومن الجانب الأخر ترتبط جزيئة الضد مع البكتريا عبر منطقة ( Fab region ) . عملية ارتباط الجسم المناعي مع الفاكوسايت يجب أن يسبقها تفاعل بين المستضد الأنتيجيني والمضاد ( IgG ) . ارتباط الجسم المناعي الذي يحيط بالبكتريا مع المستقبل ( Fc region ) في الخلية الفاكوسايت البلعمية يعمل على تحسين عملية البلع و تنشيط العمليات الحيوية لخلايا الفاكوسايت .

### ب- مستقبلات المتمم Complement receptors

تمتلك خلايا الفاكوسايت البلعمية على سطحها مستقبلات لبروتينات المتمم نوع ( C3b ) والمتمم ايضا له مستقبلات ترتبط معه على سطح البكتريا وبهذه الطريقة ايضا سوف تساعد على تحسين اداء عملية البلع.

### 3- عملية البلع Ingestion

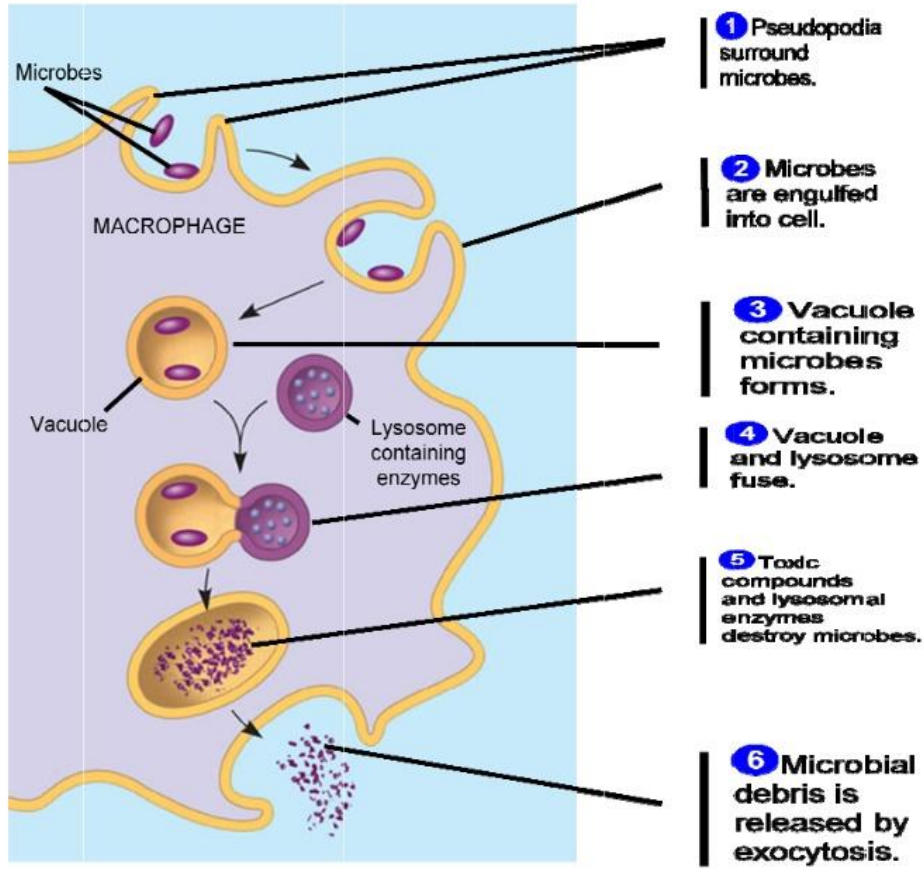
بعد ارتباط الأجسام الغريبة المعدية أو البكتريا بخلية الفاكوسايت تبدأ الفاكوسايت بمد ارجل او زوائد كاذبة تسمى ( pseudopods ) حول البكتريا في الحال وتلتهم البكتريا أو الجسم الغريب ثم تصبح البكتريا داخل جسم الفاكوسوم ( phagosome ) الذي يتحد بهذا الجسم حبيبات داخل الخلية تسمى ( lysosomes ) ومن ثم تصبح البكتريا داخل هذا الأتحاد والذي يسمى ( phagolysosome ) وهذا الأخير سوف يحوي الحبيبات التي ابتلعت البكتريا واللايسوسومز .

### 4- القتل داخل الخلية Intracellular killing

خلال عملية الألتهاام البلعمية تزداد نسبة استهلاك الكلوكوز والأوكسجين وهي اشارة الى حصول انفجار تنفسي وهنا سيحصل قتل البكتريا بواسطة الأوكسجين المتحرر داخل الخلية بطريقة تدعى عملية القتل المعتمد على الأوكسجين ( oxygen -dependent ) . بالإضافة الى هذه الطريقة ممكن قتل البكتريا باستخدام مواد تتحرر بواسطة حبيبات ( granules ) أو ( lysosomes ) كما في الأيزونوفيل والمونوسايت عند اتحادهما مع الفاكوسوم ( phagosome ) وتكوين مركب فاكولايسوسوم ( phagolysosome ) للتحليل البلعمي ، وكذلك القتل بلبلاكتوفيرين ( lactoferrin ) الذي له القدرة على حرمان البكتريا من عنصر الحديد الذي هو عنصر مهم في عملية غذائها ، وكذلك هناك انزيمات الهيدرولتك ( hydrolytic enzymes ) لها القدرة على تحلل بروتين البكتريا . وفي هذه الطرق لا يحتاج الى

الأوكسجين داخل الخلايا لقتل البكتريا وتعرف بالطريقة اللاهوائية ( oxygen-independent ) ، الطريقة اللاهوائية تساعد المرضى الذين يعانون من قصور الطريقة الهوائية لقتل البكتريا ، حيث يتم التعويض بالطريقة اللاهوائية لقتل البكتريا الا انه لا تكون كافية مئة بالمئة حيث ان الطريقة الهوائية اكثر فاعلية لقتل مسببات الأمراض داخل المايكوبكتريا.

Dr. Makarim Al-Taie



1- الاقدام الكاذبة Pseudopodia للخلية البلعمية تحيط بالجرثومة .

2- سيتم ابتلاع Engulfed الجرثومة الى داخل الخلية البلعمية .

3- تتشكل الفقاعة Vacuole المحيطة بالجرثومة .

4- التحام الفقاعة بالـ Lysosome .

5- انتقال مكونات الـ Lysosome من مركبات سمية وانزيمات لغرض تدمير الجرثومة .

6- طرح بقايا الجرثومة المحطمة الى خارج الخلية البلعمية ( العملية تدعى بالـ Exocytosis ) .

تتمثل الخلايا البلعمية Phagocytes بنوع محدد من الخلايا هي الـ Macrophages ، وهي خلايا متحركة بكل انحاء الجسم الحي

Migrating through the body ، بالإضافة الى توأجدها في مختلف اعضاء الجهاز اللمفاوي للجسم . وتتكون من خلايا احادية

النواة Mononuclear Phagocytic (reticuloendothelial) system . وتنقسم الى نوعين :

- نوع من هذه الخلايا تدعى بالخلايا البلعمية الثابتة Fixed macrophages او الخلايا النسيجية Histiocytes والتي عادة تكون متمركزة في انسجة واعضاء الجسم . مثال ذلك :

The liver (Kupffers Cells), Lungs (Alveolar Macrophages), Nervous System (Microglial Cells),

Bronchial Tubes, Spleen (Splenic Macrophages), Lymph Nodes, Red Bone Marrow, The peritoneal

Cavity surrounding abdominal organs (peritoneal Macrophages)

- النوع الاخر من الخلايا البلعمية تدعى بالخلايا البلعمية المرحلة Wandering macrophages والتي تجول Roam في الانسجة وتتجمع في مناطق الاصابة او الالتهاب .



## الانتيجينات ( المستضدات ) Antigens

هي مواد ذات طبيعة كيميائية مختلفة لها القدرة على اثاره الاستجابة المناعية ويمكن أن تؤدي إلى رد مناعي ثم التفاعل مع نواتج الاستجابة المناعية . و يمكن تعريف الأنتجين بأنه مادة غريبة تدخل للجسم وترتبط بالأجسام المضادة الخاصة بها والتي يقوم الجهاز المناعي للكائن الحي بتركيبها لمواجهة الأنتيجين ( الجسم الغريب ). وتختلف المستضدات في قدرتها على تنبيه الجهاز المناعي فقد تكون قادرة على التنبيه في حيوان معين دون اخر كما ان طبيعة الاستجابة المناعية قد تختلف بين حيوان واخر .

من خلال ما تقدم يتضح لنا ان هنالك صفتان رئيسيتان يجب توفرهما في المادة حتى نطلق عليها اسم انتيجين :-

أ - الصفة الاولى يطلق عليها القدرة على التمنيع ( Immunogenicity ) :- وهي قدرة الجسم الغريب على تنبيه الجهاز المناعي لاحداث استجابة مناعية ، وهذه الاستجابة تقسم الى نوعين:

1 - استجابة مناعية نوعية خلطية Humoral specific immune response وفيها تتحرر الاضداد الى السوائل الجسمية ومنها الدم.

2 - استجابة مناعية نوعية خلوية Cellular specific immune response وتكون الخلايا المناعية فيها هي المسؤولة بشكل مباشر عن التفاعل المناعي .

ب- الصفة الثانية يطلق عليها القدرة المستضدية Antigenicity :- وهي قدرة الجسم الغريب على التفاعل مع نواتج الاستجابة المناعية.

اذا فالمستضد يسمى ممنع Immunogen اذا كانت له القدرة على تنبيه الجسم لابداء استجابة مناعية ، وهو مستضد Antigen اذا كانت له القدرة فقط على التفاعل مع نواتج الاستجابة المناعي حتى لو لم يكن لديه القدرة على تحفيز الجهاز المناعي للاستجابة.

توجد مواد غير انتيجينية ( مثل السكريات المعقدة ، والليبيدات ، و الأحماض النووية ) تكون قادرة على الاتحاد مع

الجسم المضاد ، ولكنها غير قادرة بمفردها على تحفيز إنتاجه من قبل الجسم إلا بعد اتحادها مع بروتين ، وعليه

تسمى مثل هذه المواد أنتيجينات غير كاملة ( Hapten ) Incomplete antigens وذلك تمييزاً لها عن الانتيجينات

الكاملة complete antigen التي تكون قادرة على تحفيز الجسم على إنتاج أجسام مضادة ومن ثم الاتحاد مع تلك

الاضداد. ومن أمثلة الأنتيجينات غير الكاملة ( الهابتين Hapten ) : محفظة كل من خلايا بكتيريا Streptococcus

pneumonia وبكتريا Shigella dysenteriae .

## الصفات العامة للآنتيجينات

### 1- الغرابة

كلما كان الأنتجين أكثر اختلافاً من الناحية التطورية عن الجسم المحقون فيه كلما كان له القدرة العالية على تحفيز تكون أجسام مضادة له. فمثلاً زلال البيض يعمل كأنتجين ممتاز في الأرانب ، ولكنه يفشل في حث تكوين الجسم المضاد له عند الدواجن.

كما أن الجهاز المناعي الطبيعي لا يتنبه بمنعقات الجسم ذاته وقد ينبه بمنعقات من جسم آخر ، مثلاً كريات الدم الحمراء في الإنسان تحتوي بمنعقات تنبه الجهاز المناعي لشخص آخر وليس للشخص الذي يحملها ، وذلك ما يحصل عند نقل الدم بين الأشخاص من مجاميع الدم غير المتوافقة . لكن في بعض الأحيان يتنبه الجهاز المناعي بمستضدات الجسم ذاته إذا كانت تلك المستضدات محجوبه عنه مثال ذلك بروتين عدسة العين فلو استحصل هذا البروتين وحقن في نفس الجسم الذي استحصل منه لنبيه على توليد اضرار ويسمى هذا النوع من المستضدات بمستضدات الذات .

Self-antigen .

### 2- الوزن الجزيئي

يجب أن يكون الأنتجين له وزن جزيئي أكثر من 10000 دالتون لكي يكون قادر على تحفيز إنتاج أجسام مضادة له مثال : - البروتينات الكبيرة جداً تعتبر أنتجين قوي جداً لأن وزنها الجزيئي عالي ، البومين البيض مثلاً ممنوع جيد وزنه الجزيئي 40000 دالتون بينما الانسولين وزنه الجزيئي 5000 دالتون يعتبر ممنوع واطئ . ولكنه وجد أن هنالك مواد كيميائية ذات وزن جزيئي منخفض ولكنها تعتبر أنتيجينات قوية وهذا يتعارض مع أن كون الأنتجين يكون ذو وزن جزيئي كبير مثل الفورمالين و الاسبرين و البنسلين وهذه المواد تعتبر أنتيجينات قوية في إنتاج الاجسام المضادة خاصة عند معاملة الجلد فيها ويرجع السبب في ذلك الى الاعتقاد ان هذه المواد تكون معقدات مع بروتينات الانسجة لتزيد من وزنها الجزيئي وتكون قادرة على التمنيع.

### 3- التركيب الكيميائي للانتيجينات

البروتينات افضل تمنيعا من السكريات والدهون وذلك لانها اكثر تعقيدا ، اما الدهون والسكريات والأحماض الأمينية فهي اقل استمناعا لأنها مكونة من وحدات متكررة ومتشابهة Polymers . ومن الخصائص التركيبية التي تجعل المادة ممنع قوي :

**أ - التعقيد :** بعض الأنتيجينات تكون على هيئة سكريات معقدة التركيب ، وإن كانت لا تعمل بمفردها ، مثل ( كبسولة خلايا البكتيريا المسببة لمرض الالتهاب الرئوي ) .

**ب - الأستقرارية :** أغلب أنواع الأنتيجينات ، تكون بروتينية وهذا لا يعني أن كل البروتينات لها خواص أنتيجينية ( مثلا الجيلاتين ليس بأنتيجين على الرغم من انه بروتين الا انه غير مستقر ، كذلك لخلوه من بعض الأحماض الأمينية العطرية ، وهذه الأخيرة هامة لجعل البروتين أنتيجين . لذلك يضاف للجلاتين نسبة 1 % من الحامض الأميني التايروسين ليزيد من قابليته الأنتجينية ليصبح اميونوجين جيد) .

**ج -قابلية التجزئة والهدم :** قد يكون الأنتيجين مادة ذائبة (مثل السموم البكتيرية ) ، وقد يكون على هيئة جزيئات ( مثل الفيروسات ) ، أو خلايا ( مثل الخلايا البكتيرية ) والأنتيجينات التي على هيئة جزيئات تكون أقوى تأثيراً من الناحية المناعية عن الأنتيجينات الذائبة. وحيث ان الجزيئات كبيرة الحجم أو المتكتلة صعبة الهضم او الابتلاع من قبل البلاعم فانها تكون اكثر استمناعا .

**د - اماكن وجود المحددات المستضدية Antigenic determinant :** يوجد على سطح الانتجين ( و احيانا بداخله ) مجموعة او اكثر من المواقع الفعالة Active Sites ذات وزن جزيئي يبلغ نحو الف دالتون يطلق عليها اسم المحددات المستضدية او الأنتجينية Antigenic determinant أي محددات عمل الانتجين وتعرف بانها جزء المستضد الذي يتفاعل مع نواتج الاستجابة المناعية وهي تمثل مواقع ارتباط الانتجين بالأضداد النوعية .

في البروتين تكون المحددات المستضدية عبارة عن ( 5 - 7 ) من الأحماض الأمينية ضمن تركيب البروتين اما السكريات فتكون عدد من السكريات النهائية في الجزيئة .

تختلف مراكز التفاعل هذه في تركيبها وعددها و شحنتها، لذلك يرجع تخصص الانتجين في عمله للاختلافات في تركيب وعدد وشحنة هذه المراكز الفعالة . كما ان وجود هذه المحددات وتكشفاها على سطح جزيئة الأنتجين والتي يطلق عليها بـ Epitope يسهل عملية تميزها من قبل مكونات المناعة مباشرة، اما اذا كانت واقعة في الجزء الداخلي ضمن تعقيد الجزيئة فلا يمكن للخلايا تميزها الا بعد انحلال البروتين.

هـ - شكل وشحنة الأنتجين: ليس لهما علاقة بتحديد قابليته الاستمناعية.

#### 4 - خصائص تتعلق بالعائل وليس المستضد نفسه منها :

أ - طريقة دخول الممنوع للجسم

لكي تكون المادة ممنوعة يجب ان تدخل الجسم من طرق لا يؤثر على تركيبها الكيميائي أي لا تدخل عن طريق المريء مثلا كي لا تتعرض الى عمليات الهضم، لذلك يستخدم عادة في حالات التمنيع الادخال عن طريق الوريد او عن طريق البريتون او العضلة او تحت الجلد او في الجلد.

كما ان طريقة دخول الممنوع للجسم تؤثر ايضا على كمية الاضداد المتكونة ومدة بقائها في الجسم فادخال الممنوع عن طريق الوريد افضل من البريتون فعند دخول الممنوع عن طريق الدورة الدموية مباشرة يؤدي الى انتشاره السريع في الجسم وتكون كمية اكبر من الأضداد .

ب - العمر والحالة الصحية للعائل حيث تتأثر الاستجابة للمستضد بالتغذية والاجهاد النفسي واللياقة البدنية والعادات السيئة كالتدخين والادمان على تناول الكحول والمخدرات.

ج - العوامل الوراثية ، حيث ان لكل شخص عدد من الجينات تتحكم وراثيا بقدرة الجهاز المناعي للشخص على الاستجابة للعديد من المستضدات.

#### أنواع الأنتجينات:

1 - أنتجينات حية : ويقصد بها الخلايا الحية كالبكتيريا الحية، الفيروسات، الفطريات ، البروتوزوا

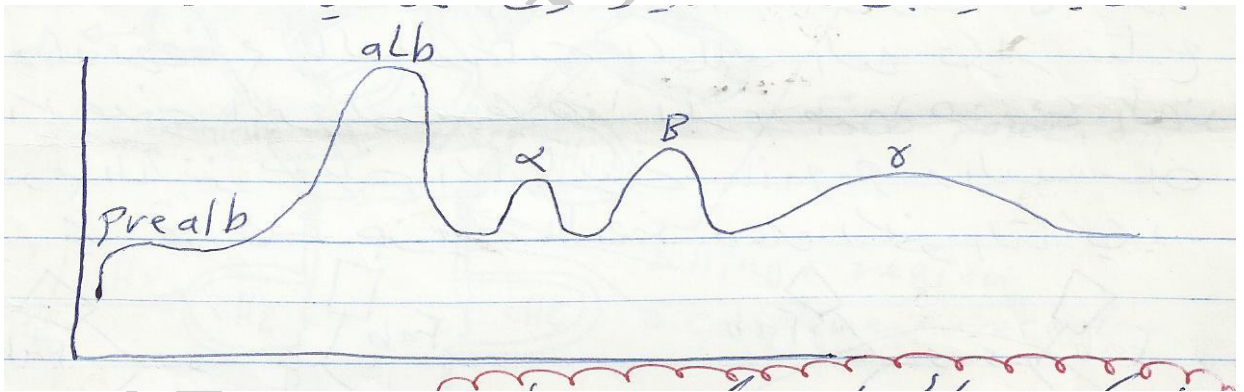
2- أنتجينات غير حية: يقصد بها الجزيئات والمركبات الكيميائية مثل بروتينات ،سكريات ،دهون ،أحماض عضوية ودهنية وأمينية.

## "Antibodies : المضادة"

### تعريف الأجسام المضادة :

الأجسام المضادة عبارة عن **جلايكوبروتين** تفرز من خلايا البلازما استجابة لوجود جسم غريب **antigens** ، أو تكون مرتبطة على غشاء خلية B فتتفاعل الأجسام المضادة مع الأجسام المستضدة مما يؤدي إلى تحلل الأجسام المستضدة .

تسمى الأجسام المضادة بالجلوبيولين المناعي (**Ig** Immunoglobulin) ، وقد أطلق هذا الاسم اعتماداً على موقع استخلاصه ، فالهجرة الكهربائية لمصل الدم تبين أن **مصل الدم مكون من ألبومين و جلوبيولين** ، وأن **الجلوبيولين مكون من ثلاثة أجزاء (  $\alpha$  الفا و بيتا  $\beta$  و كما  $\gamma$  )** جزء  $\gamma$  - جلوبيولين مكون من **IgG** فقط ، أما  $\alpha$  - و  $\beta$  - جلوبيولين يتكونان من باقي أنواع الأجسام المضادة ( **IgD و IgE و IgM و IgA** ) كما هو موضح في الشكل التالي (شكل 1) .



الشكل (1) مخطط الترحيل الكهربائي لبروتينات مصل الدم .

### التركيب الاساس لجزيئة الضد المثالية :

تكون جزيئة الضد **IgG** المثالية بشكل حرف  $\gamma$ ، وتتألف من سلسلتين ثقيلتين تدعى **Heavy chain**

(H) يحتوي كل منها على **414** حامض أميني، وسلسلتين خفيفتين تدعى **Light chain(L)**

تحتوي كل منهما على 214 حامض أميني . تكون للجزيئة نهاية كاربوكسيلية ثابتة  $COOH$  تعرف

بالجزء المتبلور (Fc) وهي محدودة التغير من حيث انواع الاحماض الأمينية التي تتألف منها

السلسلة في هذه المناطق الثابتة ، ونهائيتين أمينية متغيرة  $NH_2$  تعرف بالجزء الرابط للمستضد

(Fab) حيث تكون هذه المنطقة مفرطة التغير من حيث انواع الاحماض الأمينية حتى توفر للجزيئة

التغير اللازم للارتباط بانواع مختلفة من الانتجينات . ترتبط كل من السلسلتين الثقيلتين والخفيفتين

بأصرة ثنائية الكبريت (S - S) بين السلاسل التي يمكن ان تنفصل تحت ظروف الاختزال .سلاسل

الضد لاتظهر في الحقيقة بشكل مستقيم وانما على شكل حقول Domains والحقل هو انبعاج في

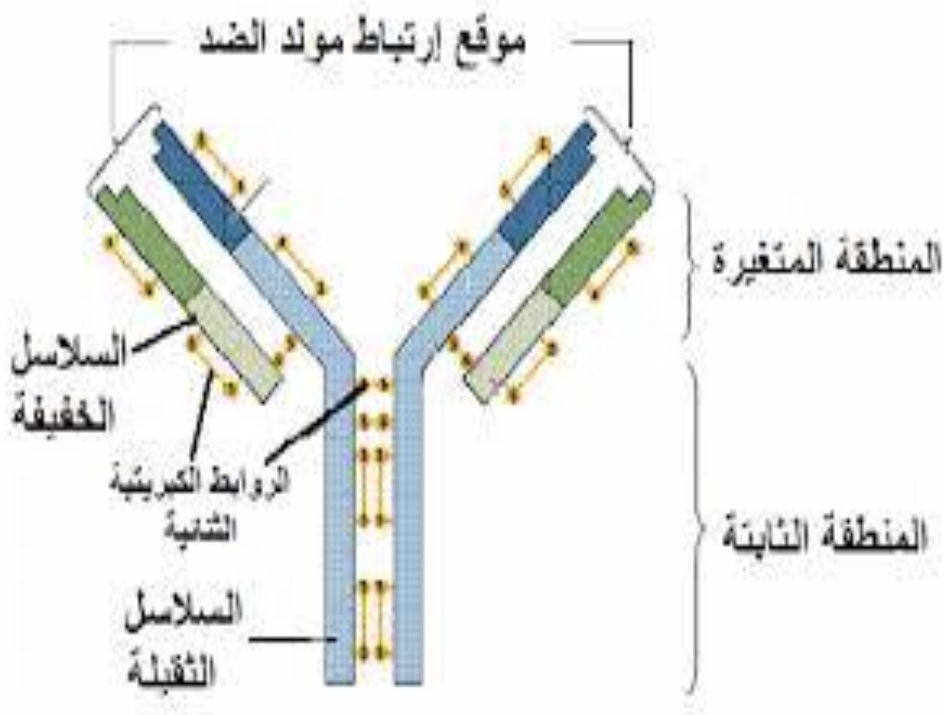
متعدد الببتيد ذو شكل مجسم تحده أصرة ثنائية الكبريت ، وتوجد في السلسلة الثقيلة أربع الى خمسة

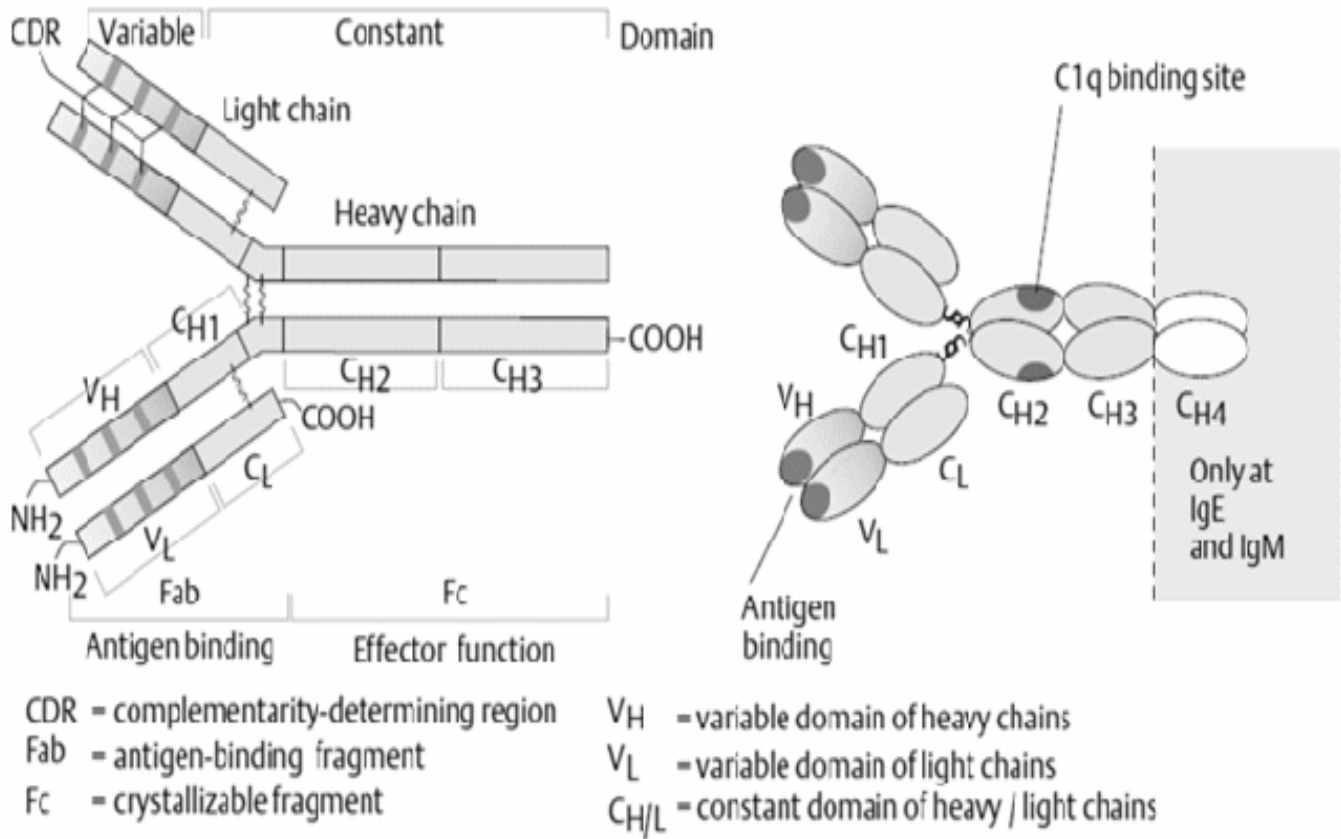
أنبعاجات ويربط كل أنبعاج بأصرة ثنائية الكبريت . أن لكل حقل من هذه الحقول وظيفة حيوية منها

ما ينشط الخلايا وحيدة النواة الدموية Monocytes أو تنشيط المتمم ، وتحتوي السلسلة الثقيلة في

الغالب على ( 3-4 ) حقول ، أما السلسلة الخفيفة فتحتوي على ( 1-2 ) حقول . أيضا هناك منطقة لربط

جزيئة الضد تتيح الحركة لجزيئة الضد تعرف بمنطقة المفصل Hinge region كما موضح في شكل ( 2 )





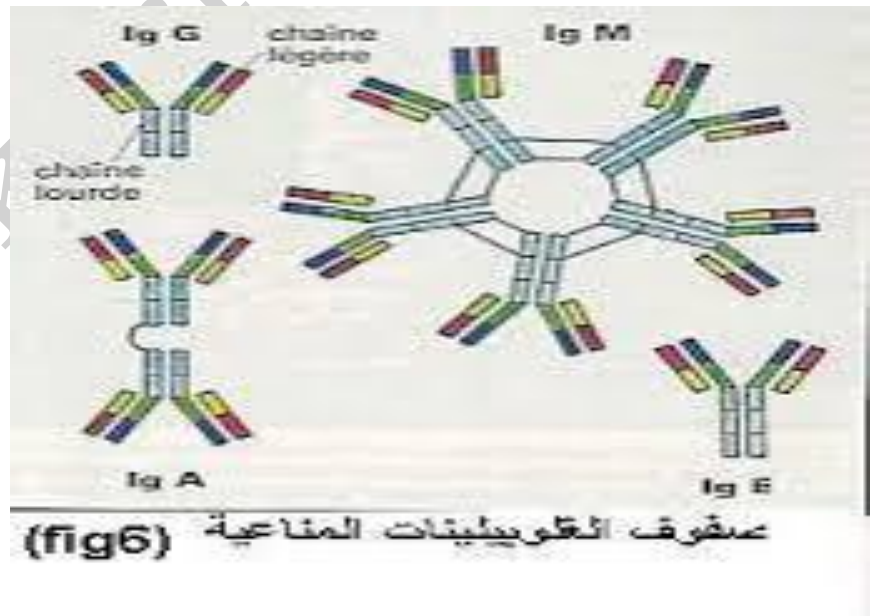
الشكل ٢ . تقسيم الغلوبولين المناعي. أيمن: لاحظ مجالات السلاسل الببتيدية. أيسر: لاحظ الأقسام الثابتة والمتبدلة، Fab و Fc.

## Classification of Antibodies تصنيف الاضداد

تصنف الاضداد الى أصناف Class مختلفة اعتماداً على تتابع الاحماض الامينية في الجزيئة ، الوزن الجزيئي ، محتوى الكربوهيدرات ، عدد القطع ، نوع السلسلة الثقيلة ووجود أو عدم وجود الضد الافرازي ، وبذلك تكون الاصناف هي IgD، IgA ، IgG ، IgM و IgE .

ان هذه الاصناف المختلفة من الازداد تكون السلسلة الخفيفة فيها متشابهة في حين تختلف هذه الاصناف في السلسلة الثقيلة حيث سميت اعتمادا على نوع السلسلة الثقيلة بالأنماط المثيلية Isotype وكما موضح في الجدول التالي :

الاصناف	السلسلة الثقيلة	رمز السلسلة
IgG	كاما	$\gamma$
IgA	ألفا	$\alpha$
IgM	ميو	m
IgD	دلتا	$\delta$
IgE	أبسيلون	$\epsilon$



شكل (4) اشكال الأصناف المختلفة لجزيئات الأضداد المناعية.



## 1 – الضد IgM

أكبر الأجسام المضادة حيث يكون خماسي أي مكون من خمسة أجسام مضادة مرتبطة ببعض ويوجد في مجرى الدم والسائل اللمفي كما تكون جزيئاته ملتصقة بشكل طبيعي بالخلايا البائية . هو أول الاصناف من الاضداد التي تنشأ من الاستجابة المناعية فحيث يعتبر أول الأجسام المضادة التي تنتج عند الإصابة الحادة **Acute infection** والكشف عنه مخبريا يدل على أن الإصابة حالية **Recent infection** ، ويعتبر كفاءه جدا" في التلازم مع الاحياء المجهرية كون الجزيئة الواحدة منه تحوي على عشرة مواقع ارتباط بالأنتجين.

## 2 – الضد IgG

أصغر الأجسام المضادة وأكثرها وجودا في الأنسجة وسوائل الجسم . يكون نشوء وظهور هذا الصنف في أحداث الاستجابة المناعية متأخرا" ، وه ويفرز لاحقا بعد الإصابة بالمرض وتستمر جزيئاته في محاربة الميكروب أو الفيروس فتره طويلة لذا فان الكشف عنه مخبريا يدل على إصابة سابقة وحدوث مناعة أو مرض مزمن **Chronic infection**. وال ضد IgG هو الجسم المضاد الوحيد الذي يستطيع عبور المشيمة من الأم للجنين الأمر الذي يساعد في تكوين مناعة تحمي الجنين. وهو ذا أهمية كبيرة بسبب قابلية تفاعل منطقت ه الثابتة بشكل دقيق مع مكون المتم C1q وأرتباطه مع الخلايا البلعمية لوجود مستقبلات له على سطوح البلاعم . أن الضد IgG قد تنوع في معظم الانواع من الكائنات الحية الى الصنفيات ( تحت الصنف Sub class ) التالية : IgG1 ، IgG2 ، IgG3 ، و IgG4 .

## 3 – الضد IgA

يوجد هذا الجسم المضاد في الأغشية المخاطية المبطنه للأنف والأذن والفم والجهاز الهضمي وإفرازات العين وممرات الأذن حيث تحمي هذه الأماكن من الإصابات الميكروبية . وهو يتميز بوجود المكون الإفرازي (Sc) **Secretory component** الذي يمنع هزيمة بالعصارات الهضمية ، وتكون أهميته الاساسية في معادلة فعل السموم البكتيرية، معادلة الفايروسات ، تسهيل عملية البلعمة وتثبيت الممرض على السطح المخاطي

## 4 – الضد IgE

يوجد في نسيج الرئة، الجلد والأغشية المخاطية ويوجد بنسبة بسيطة في مجرى الدم . تزيد نسبة هذا الجسم المضاد في الإصابات الطفيلية والفطرية وفي حالات الحساسية المفرطة من مادة معينة حيث أن الصفة الأساسية لهذا الضد هو ارتباطه مع الخلايا البدينة Must cell بواسطة المستقبل (FcεR) مما ينتج عنه إزالة التحبب التي يرافقها تحرير أمينات نشطة تجاة الاوعية الدموية مما يولد أعراض الحساسية .

#### 5 – الضد IgD

يلتصق هذا الجسم المضاد بالخلايا البائية أيضا حيث يقوم ببعض الأدوار التنظيمية مثل التعرف على المستضد ولم يعرف له وظيفة محددة حتى الآن وتشير الأبحاث مؤخرا أنه يكون نسبة كبيرة من المضادات المتكونة ضد الإنسولين في مرضى السكر.

#### جدول يوضح الفروقات بين الاصناف المختلفة للضداد

الصفة	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
معامل الترسيب	7s	11s، 9،7	19s	7s	8s
الوزن الجزيئي ( دالتن )	150000	390000،170000	900000	180000	190000
عدد القطع	1	2	5	1	1
السلاسل الإضافية	-	Sc ، J –chain	J -chain	-	-
النسبة المئوية في مصل الدم ( % )	75 - 85	10 -16	5 - 8	1>	1>

2	3	1	6	23	معدل العمر ( يوم )
-	-	المسار التقليدي	المسار البديل	المسار التقليدي	تثبيت المتمم
-	-	-	-	+	الانتقال عبر المشيمة
+	-	-	-	-	الارتباط على سطح الخلايا البدينة

### وظائف الأضداد بغض النظر عن نوعها:

لكون الأضداد متواجدة بصورة حرة في مجرى الدم، فإنها تصنّف ضمن الـ **humoral immune system** الأجسام المضادة المتواجدة في الدم يتم صنعها من قبل الخلايا البائية التي تستجيب لمستضد واحد فقط ، مثلاً قطعة بروتين محددة متواجدة على غلاف الفيروس . و الأضداد تساهم في المناعة بثلاث طرق رئيسية هي :

#### 1 – المعادلة Neutrilization :

وهي **منع الجراثيم من الدخول إلى أو تحطيم الخلايا عن طريق الالتصاق بها** ، حيث ان الفيروسات والبكتريا الداخلية يجب أن تدخل الخلية لبدأ عملية النسخ؛ ويحصل على الدخول إلى الخلية **عن طريق الاتصال بجزيئات معينة على سطح الخلية تدعى المستقبلات Receptors** . الأجسام المضادة التي تتعرف على الفيروسات تقوم بحجز قابليتها على الاتصال بالمستقبلات المفضلة عن طريق الاتصال المباشر بها، لذا الفيروس المحجوز لا يستطيع ان يدخل الخلية. **بعض الفيروسات تستطيع الهروب من الجهاز المناعي عندما لا يمكن معادلتها من قبل الأجسام المضادة.**

**كمثال، بعض الفيروسات مثل فيروس نقص المناعة البشري HIV** ، لا يمكن تغطيتهم بصورة كاملة من قبل جسم مضاد معادل، حيث أن في بعض الأحيان قد تقوم هذه الأجسام المضادة بمساعدة الإصابة بالفيروس بدل منعه . بعض الأجسام المضادة، مثل الـ **IgA** ، تستطيع ان تتصل مباشرة بالمكروب في الغشاء المخاطي لمنع استعمار الأغشية

المخاطية. وبعض الأجسام المضادة في ضد- السموم Antitoxin تقوم بمعادلة السموم بعد الاتصال بها لحجزه ا

ومنعها من الارتباط بالخلايا الهدف لها.

## 2 - تشغيل نظام المتمم Complement Pathway

من أجل مقاومة الجراثيم التي تستنسخ نفسها خارج الخلايا ،الأضداد التي تلتصق بسطح المستضدات على

البكتريا، أولاً تقوم بجذب مكونة الجهاز المتمم عن طريق جزء الـ Fc فيها والبدأ بتشغيل الجهاز المتمم الكلاسيكي .

هذا ينتج عن قتل البكتريا بطريقتين :

أ - الأولى : التصاق الجسم المضاد والجزئيات المتممة تؤشر المكروب لأن يُبتلع من قِبَل البلاعم phagocytes في

عملية تدعى الطهاية (opsonization)

ب - الثانية : بعض مكونات الجهاز المتمم تقوم بصنع نظام مهاجم للغشاء MAC membrane attack complex

لمساعدة الأضداد على قتل البكتريا مباشرة.

## 3 - التحلل الخلوي Cytolysis

تقوم الأضداد بالالتصاق بالليجراثيم لربطها مع بعض ، مما يجعلها تتلازن ( تتجمع ملتصقة ببعضها ) . ولأن الأضداد

لها طرفان ، يستطيع ان يربط أكثر من مستضد واحد مع الآخر ، تقوم الأجسام المضادة بالارتباط بتلك الخلايا التي

لها مستقبلات Fc لكل من الأجسام المضادة IgA ، IgG ، IgE . وعند ارتباط جسم مضاد معين مع مستقبل Fc

على خلية معينة ، يتم تحفيز الهور المؤثر لتلك الخلية ؛ مثلا الخلايا اللمعية تبدأ بالبلع ، خلايا الماست والمتعادلة تبدأ

بازالة تحبيها ، والخلايا القاتلة الطبيعية NK تبدأ بإطلاق السيتوكينات وجزئيات سم الخلايا cytotoxine؛ التي في

النهاية ينتج عنها تدمير المكروب المصاب به.

## الاستعمالات الطبية للأضداد المناعية :

### 1 - تشخيص الأمراض

إن تم التقاط تركيز معين من جسم مضاد في الدم، قد يدل هذا على وجود الفيروس المعادي للجسم المضاد (المستضد)

حيث أن وجود الفيروس يحفز على إنتاج الأجسام المضادة له بصورة أكبر. وهذا قد يساعد الأطباء على إتخاذ

الإجراءات اللازمة لمعالجة المصاب بهذا الفيروس.

### 2 - معالجة الأمراض

استخدام الأجسام المضادة وحيدة النسـل الموجهة Targeted monoclonal antibodies قد حقق نجاح في معالجة أمراض مثل الروماتيزم، داء الصدفـيـي والعديد من السرطانات مثل سرطان القولون-والمستقيم.

### 3 - الإـسـتـخـدـام في البـحـوث

الأجسام المضادة المحددة يتم إنتاجها عن طريق حقن الثدييات بالمستضد، مثل الفئران أو الجرذان أو الأرانـب في حالة الإنتاج الصغير الكمية للأجسام المضادة، أو العنزة، أو الخروف أو الحصان في حالة الإنتاج الكبير الكمية للأجسام المضادة. الدم المعزول من هذه الحيوانات يحتوي على عدة أجسام مضادة كلها تتعرف على نفس المستضد، تسمى الأجسام المضادة ذات عدة نسخ Polyclonal ، وتكون هذه الأجسام المضادة في المصل serum ، والذي يمكن تسميته الآن بـضـد المصل antiserum . كما يمكن إنتاج اضعاد نوعية متخصصة لمحددات مستضدية معينة ويطلق عليها حين اذ اسم الجسم المضاد احادي النسيلة monoclonal antibody .

يمكن الكشف عن تركيز الاضداد وتحديد وجودها او مستوياتها في المصل serum level of antibody باستخدام عدة طرق مناعية سيتم دراستها في محاضرات العملي .

### معقد التوافق النسيجي الرئيسي الأكبر

## Major Histocompatibility Complex (MHC)

ان نقل عضو أو جزء من نسيج بين فردين غير متطابقين من الناحية الجينية ولكنهما ينتميان إلى ذات النوع يؤدي إلى أحداث استجابة مناعية قوية من قبل المستلم، هذه الاستجابة المناعية تكون في صورة استجابة مناعية خلوية تؤدي إلى رفض وتدمير للعضو أو النسيج المنقول ويعود سبب الرفض إلى وجود مستضدات علي الرقعة المنقولة تميز على أنها غريبة من قبل الجهاز المناعي للمستلم، مما يسبب رفض الرقعة، تلك المستضدات هي عبارة عن بروتينات سكرية خلوية سطحية (cell-surface glycoproteins) تسمى مستضدات التوافق النسيجي (Histocompatibility antigens). كل فرد (إنسان أو حيوان) يحمل مستضدات توافق نسيجي مميزة له، بعض هذه المستضدات يؤدي إلى أحداث حالة رفض قوية.

يرث الإنسان هذه المستضدات عن طريق مجموعة مترابطة من الجينات (linked set of genes) تسمى هذه الجينات بمعقد التوافق النسيجي الرئيسي (أو الأكبر) كما تسمى أحيانا في الإنسان باسم مستضدات الخلايا البيضاء للإنسان. (Human Leukocyte Antigen = HLA) تكمن أهمية هذه الجينات في أنها هي

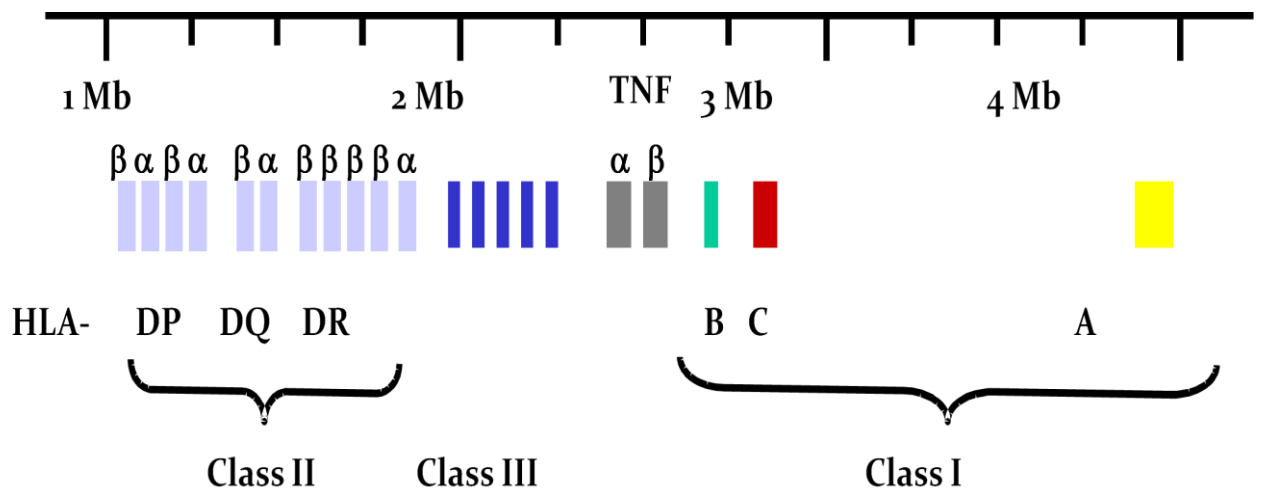
التي تقوم بتحفيز الخلايا التائية على رفض ومهاجمة الرقعة المنقولة من جسم آخر إذا لم تكن متطابقة مع أنسجة الجسم المنقولة إليه.

معدّات التوافق النسيجي الأكبر هي عبارة عن منطقة كروموسومية مكونة من عدة تجمعات لمواقع جينية مشفرة لإظهار مستضدات النقل على سطح الخلايا، هذه التجمعات للمواقع الجينية توجد في الإنسان على الذراع القصيرة للكروموسوم السادس وتوجد في الفئران والجرذان على الكروموسوم السابع عشر، سميت هذه التجمعات الجينية على النحو التالي :

HLA:- (A, B, C, E ) and ( DR, DQ, DP, DO, DM ) and (C2, C4, BF)

وكل جين من هذه الجينات ينتج أشكال مستضدية (اليل allele) محددة ، فمثلا الموقع A حتى الآن وجد بأنه يتمثل بـ 216 مستضد (allele) مختلفاً من فرد إلى آخر والموقع B يتمثل بحوالي 439 مستضد والموقع C له 96 مستضد ويوجد للموقع DR 320 اليل والموقع DQ لديه 59 مستضدات والموقع DP له 100 مستضدات مختلفة ولكي يتطابق شخصان فلا بد أن يتماثلا في كل المستضدات التي سبق ذكرها .

جينات الـ MCH في كل الحيوانات المدروسة لحد الآن مشفرة لنوعين من مستضدات النقل ، الأولى تدعى مستضدات الصنف الأول (class I) والثانية تدعى مستضدات الصنف الثاني (class II) ويوجد صنف ثالث مشفر لعدة عناصر بروتينية تدخل في الاستجابة المناعية وهذه تشمل بروتينات المتمم (complement proteins) وعامل النخر الورمي (Tumor Necrosis factors = TNF) وبروتينات الصدمة الحرارية (heat-shock proteins)



مواقع مستضدات HLA على الكروموسوم السادس في الإنسان

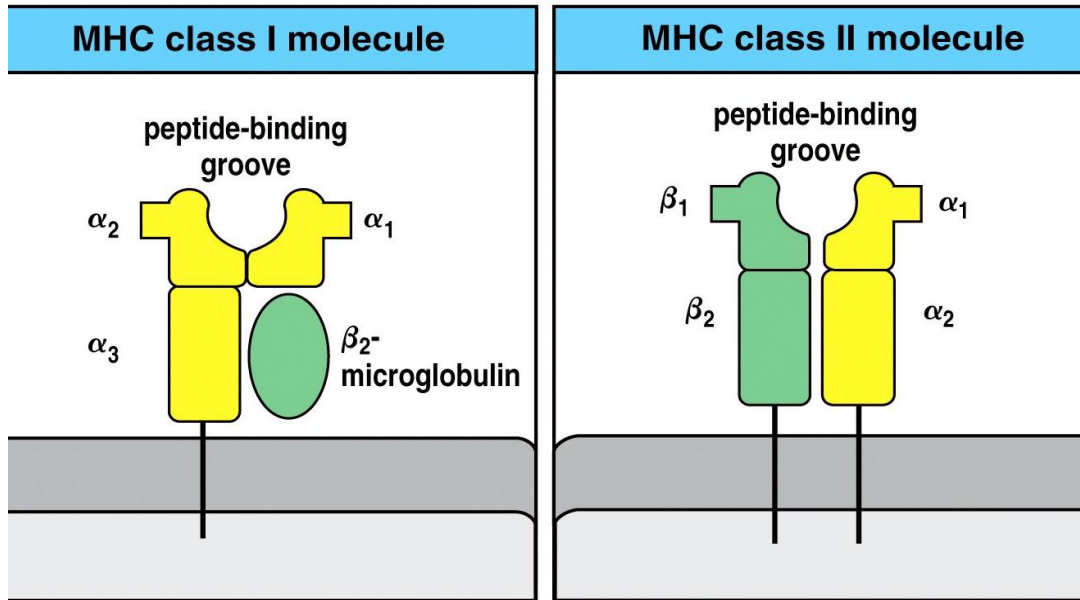
وعلي فأن **مركبات التوافق النسيجي تقسم إلى ثلاثة اصناف من الجينات هي كالتالي :-**

**ا- الصنف الأول Class I :** وهو الصنف المسؤول عن شفرة إنتاج مستضدات الغرس الرئيسية (أي مستضدات التوافق النسيجي الاكبر) والتي من الممكن التعرف عليها مصليا وهي موجودة على كل الخلايا ذات النواة وكذلك مستضدات الهدف التي تتفاعل معها الخلايا التائية السامة TC . يمثل هذا الصنف المنطقة الأولى على الكروموسوم السادس في الانسان ويضم هذا الصنف ثلاثة مواقع جينية هي كالتالي A, B, C ومستقبلاته على الخلايا التائية السامة (TC) التي تتعرف على مستضدات هذا الصنف هي المعلمات CD8 .

**ب- الصنف الثاني Class II :** وهو الصنف المسؤول عن شفرة المستضدات التي توجد على البلاعم الكبيرة والليمفاويات البائية والتائية المنشطة، وخلايا البشر في الحيوانات المنوية، وبعض الخلايا الأخرى العارضة للمستضدات. هذا الصنف هو الذي ينظم ويحدد حجم الاستجابة المناعية الخلطية المعتمدة على غدة الثوتة عن طريق دورها في تقديم المستضد وتفاعل الليمفاويات البائية مع الخلايا التائية المساعدة. ويمثل هذا الصنف المنطقة الثانية على الكروموسوم السادس ويضم هذا الصنف خمسة مواقع جينية هي كالتالي :  
DM, DO, DP, DQ, and DR .

**ج- الصنف الثالث Class III :** تعتبر مستضدات هذا الصنف غير هامة أو ثانوية وهي في الغالب بروتينات تفرز بواسطة الخلايا وهي تشمل عوامل وراثية مشفرة لمكونات معينة من بروتينات المتمم (Factor B و C2 و C4 ) وعامل النخر الورمي ( TNF ) وبروتينات الصدمة الحرارية.





شكل جزيئات البروتين السكرية للصف الأول والثاني لمستضدات معقد التوافق النسيجي

HLA polymorphism		
MHC class	HLA locus	Number of allotypes
MHC class I	A	218
	B	439
	C	96
	E	4
	F	1
	G	6

Figure 3-24 part 1 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

ظاهرة تعدد الأشكال لأليلات الصف الأول من مستضدات التوافق النسيجي

HLA polymorphism		
MHC class	HLA locus	Number of allotypes
MHC class II	DMA	4
	DMB	6
	DOA	1
	DOB	2
	DPA1	12
	DPB1	88
	DQA1	17
	DQB1	42
	DRA	2
	DRB1	269
	DRB3	30
	DRB4	7
	DRB5	12

Figure 3-24 part 2 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

ظاهرة تعدد الأشكال لأليلات الصف الثاني من مستضدات التوافق النسيجي



**أن أهمية مستضدات التوافق النسيجي تنبع من أنها ترشد الجهاز المناعي للتمييز بين الذات وغير الذات .** حيث ان

الليمفاويات التائية المساعدة تتعرف فقط على المستضدات الغريبة الخارجية (مثل الجراثيم) المرتبطة بمستضدات الصنف الثاني من مستضدات التوافق النسيجي، بينما استجابة الخلايا التائية السامة للخلايا تحدث فقط في وجود مستضد غريب (مثل الفيروسات) مرتبط بمستضدات التوافق النسيجي من الصنف الأول فوق الخلية الهدف مثل الخلايا المصابة بالفيروس أو المتورمة وهكذا فإن وجود مستضد فيروسي ومستضد التوافق النسيجي من الصنف الأول على الخلية الهدف يؤدي إلى التعرف عليه بواسطة المستقبلات السطحية CD3 و CD8 للخلايا التائية السامة مما يؤدي إلى حدوث استجابتها مناعية وقيام تلك الخلايا بدورها المناعي . من جانب آخر فإن المستضد الفيروسي المرتبط بمستضد التوافق النسيجي من الصنف الثاني الاستجابة له تقوم بها الخلايا التائية المساعدة (T-helper cells) والتي تستطيع التعرف عليها بواسطة مستقبلاتها السطحية CD3 و CD4.

### **تحديد نمط مستضدات الكريات البيضاء البشرية ( HLA - TYPING ):**

حتى يتم تقبل الرقعة أو العضو المنقول يجب أن تكون معقدات التوافق النسيجي للمعطي متوافقة مع مستضدات التوافق النسيجي للمستلم ويسبق كل ذلك التأكد من مطابقة فصائل الدموية (ABO) للمعطي مع المستلم. وهكذا فإن الغرض من تصنيف الـ HLA هو لأجراء فحص التطابق النسيجي بين المتبرع والمستلم وذلك بتشخيص خصوصية الـ HLA المكونة للنمط الظاهري (phenotype) أو النمط الوراثي (genotype) ، حيث يتم تحديد مستضدات تجمعات جينات الصنف الأول (HLA-A, B, C) والصنف الثاني (DR) ، بالاختبارات المصلية مثل اختبار التسمم الخلوي اللمفاوي (Lymphocytotoxicity **Test**) الذي يستعمل لتصنيف جينات التجمعات HLA-A, B, C .

### **أهمية تحديد نمط HLA و استخداماته:**

يمكن الاستفادة من معرفة نمط HLA للشخص للأغراض التالية :

1 - فحص الابوة Paternity Test : وذلك لتحديد الأب الحقيقي للطفل في حالات نزاعات النسب ، من خلال

دراسة التشابه في نمط الجينات لكل من الأب والطفل.

2 - نقل الأعضاء Tissue transplantation: وذلك لتحديد التطابق والتوافق بين أنسجة الواهب donor والمستلم recipient عندما يراد نقل الأعضاء من شخص سليم إلى آخر مريض حيث يتم اختيار الشخص الأكثر تطابقاً في نمط الـ Haplotype.

3 - تشخيص الأمراض Disease diagnosis : وذلك للتأكد من تشخيص مرض مشكوك فيه، حيث وجد أن هناك علاقة ارتباط للإصابة بالمرض مع نوع محدد من مستضدات HLA مثل ارتباط الإصابة بمرض الروماتزم مع وجود مستضدات (HLA - DR4) لدى الشخص في حين أن الأشخاص الذين يحملون النمط HLA - DR7) مثلًا قد يكونون أقل استعداداً للإصابة بالمرض ، وهكذا بالنسبة لأمراض أخرى مثل السكر يرتبط بوجود HLA - DR4 و HLA - DR3 .

4 - في دراسة علم الأجناس Anthropology : وذلك عندما وجد أن هناك أنماط لمستضدات التطابق النسيجي أكثر شيوعاً لدى أجناس محددة من البشر أو الحيوانات حيث يمكن من خلالها تحديد العرق Race للكائن فمثلاً البشر من الجنس القوقازي أو الأوربي لديهم نسب تكرار لمستضدات معينة أكثر مما هي موجودة لدى جنس النكروسس .

## المتمم Complement

نظام المتمم عبارة عن نظام معقد من الأنزيمات و البروتينات المنظمة ( عبارة عن 20 بروتين تسمى C1

C20 – حيث التسعة الاولى منها معروفة الوظيفة والاخرى لاتزال الدراسات حولها مستمرة ) ، توجد في الدم

ضمن دفاعات العائل. يوجد ضمن مكونات مصل الدم ويعمل على ازالة وتحلل خلايا المكروبات كنوع من انواع المناعة المتصلة اللانوعية .

كما ينتشر ويتوزع الجهاز المتمم في الإلتهاب وتعمل جزيئاته على تحفيز إطلاق الأوساط الإضافية ، مثل

السيتوكينين و الأنزيمات من الخلايا المجاورة للخلايا المصابة .

يعتبر النظام المتمم محكم التنظيم يهدف إلى التقليل من إنتاج "الأضرار الجانبية" التي يمكن أن تؤدي إلى تلف

الأنسجة وفقدان وظائفها .

### طرق تنشيط النظام المتمم THE PATHWAYS OF COMPLEMENT ACTIVATION

كل طريقة من طرق النظام المتمم لديها بروتينات خاصة في الخطوة الأولية وتتشارك بنفس البروتينات في

الخطوات الوسطى للفاعل ، وتستخدم نفس المركبات في المراحل النهائية .

حيث توجد هناك ثلاثة طرق أولية لتنشيط النظام المتمم هي :

- 1 – الطريقة التقليدية ( CP ) Classical pathway .
- 2 - الطريقة اللاكتينية ( LPs ) Lectin pathways .
- 3 - الطريقة البديلة ( AP ) Alternative pathway .

وينتج عن هذه الطرق تكون **مركب C3** والذي يحدث له تشقق ويتحول إلى مكونات طرفية هي: ( C3a )

و ( C3b ) .

#### **1 – الطريقة التقليدية ( CP ) Classical pathway :**

ترتبط جزيئات الغلوبولينات المناعية IgM و IgG على أسطح مولدات الضد الميكروبية وتعمل على

تحفيز وتنشيط النظام المتمم . تتعرف البروتينات المتمم على مسببات المرض وتعمل على الارتباط بالأجسام

المضادة المرتبطة على أسطح مسببات المرض . ويعتبر النظام المتمم في هذه الطريقة محدد وكذلك الأجسام

المضادة يكون لها وظيفة خاصة .

تحصل عملية تنشيط نظام المتمم بالمسلك التقليدي تبعا للخطوات التالية :

- 1- يرتبط جزء المتمم C1 بمعقد الضد - المستضد antigen - antibody complex على سطح المكروب المسبب المرضي فينشط هذا الارتباط المكون الاول للمتمم وهو C1 ليعمل هذا على فصل المكون التالي له وهو C4 الى قطعتين هما ( C4a و C4b ) ثم المكون C2 الى قطعتين هما ( C2a و C2b ) .
- 2- يحصل ارتباط بين الجزئين C2a و C4b ليشكلان قطعة نشطة انزيميا تدعى C3 Convertase ( C3 Convertase ) .
- 3- يعمل انزيم C3 Convertase على فصل المكون C3 الى القطعتين ( C3a و C3b ) . القطعة C3b هي النشطة انزيميا تعمل على الارتباط بالانزيم C3 Convertase لتكون انزيم آخر هو C5 Convertase
- 4- يعمل انزيم C5 Convertase على فصل المكون C5 الى قطعة نشطة انزيميا هي C5b وقطعة اخرى غير نشطة هي C5a . تعمل C5b على ربط قطع المتمم C6 , C7 , C8 , C9 لتشكيل معقد على سطح المكروب يعمل هذا المعقد على احداث ثقب في الغشاء البلازمي للمكروب مما يؤدي الى انتفاخ الخلية وانفجارها فيموت المسبب المرضي .

ملاحظة هامة :

- ان قطع المتمم غير النشطة انزيميا ( C3a , C4a C5a ) لا تشترك في تكوين المعقد على سطح المكروب بل لها وظائف اخرى حيث تشترك في تفاعلات مناعية اخرى ضمن الاستجابة المناعية ( سيتم ذكرها لاحقا ) .
- تعمل القطعة C5a بشكل رئيسي على حماية خلية المضيف ( جسم العائل ) من التحلل ( اي تمنع تأثير مكونات المتمم على خلايا الجسم ) .

## 2 - الطريقة اللاكتينية أو الارتباط بالمانوز (Lectin pathways) :

- تشبه الطريقة التقليدية حيث تبدأ بارتباط اللاكتين - مانوز (mannose-binding lectin (MBL) على أسطح البكتيريا مع المانوز ضمن عديد السكريات التابع للبكتيريا . ان عملية الارتباط هذه ينتج عنها ارتباط مع انزيمات محللة للبروتين ( سيرين بروتيناز: هما MASP-1 and MASP-2 ) اللذان يشبهان البروتينات المكونة

للـ C1. وينشأ عنها سلسلة من التفاعلات تعمل في النهاية على تكوين C3 convertase والتي يمكن أن تتحول إلى C5 convertase لتكمل نفس تفاعلات الطريقة الكلاسيكية اعلاه .

### 3 - الطريقة البديلة (AP) Alternative pathway :

بعض أنواع البروتينات في النظام المتمم يتم التعرف عليها وتنشط عن طريق تراكيب سكرية على أسطح الكائنات الحية الدقيقة الغريبة ، ومن هذه المركبات عامل يدعى البروبردين (مكون من عامل B وعامل D) ينشط هذا العامل مباشرة المكون C3 فيعمل على انتاج C3 convertase مباشرة دون الحاجة للمرور بتفعيل المكونات C1 و C4 و C2 .

ان تفعيل المتمم بهذا المسلك البديل يحصل في حالات واسباب عديدة منها :

أ - عندما يحتاج الجسم الى استجابة مناعية سريعة نتيجة لمهاجمته من قبل اعداد كبيرة من المكروبات المسببة للمرض وفي حالات الالتهابات الحادة acute infection.

ب- في بعض الحالات المرضية او الوراثية التي تسبب نقص في احد المكونات الاولية للمسلك التقليدي مثلا النقص الوراثي في المكون C1 او C2 او C4 فيسلك التفاعل المسلك البديل لغرض انتاج C3 convertase دون الحاجة لتنشيط المكونات الأولية المذكورة.

#### الوظائف الاخرى لتفعيل مكونات المتمم :

بالاضافة الى دور نظام المتمم في القضاء على المكروبات الغازية للعائل ، تساعد بعض مكونات المتمم غير النشطة انزيميا ( C3a , C4a , C5a ) في الوظائف المناعية للخلايا المناعية التي تمتلك مستقبلات سطحية لهذه المكونات ، ومن هذه الوظائف :

- الطهي (التهيئة للبلعمة) .

- البلعمة .

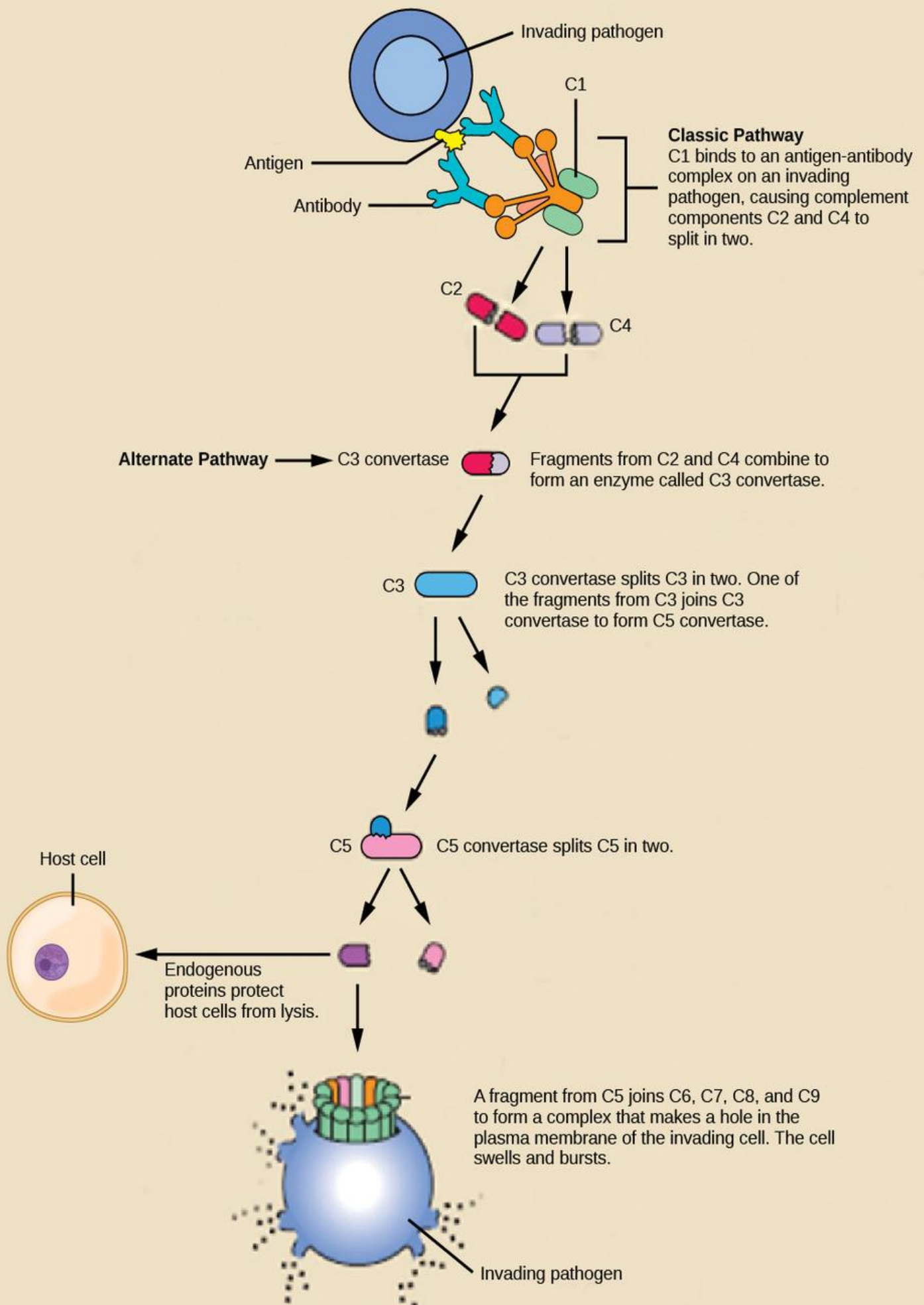
- الالتصاق .

- الهجرة للخلايا المناعية .

- تنشيط الخلايا البدينة بواسطة القطع ( C3a ، C4a ، ولاسيما C5a ) .

- التأثير الوعائي (بواسطة الهيستامين الذي تفرزه الخلايا البدينة نتيجة التفعيل السابق) .

- الجذب الكيميائي لخلايا البلاعم والعدلات الى موقع الاصابة .



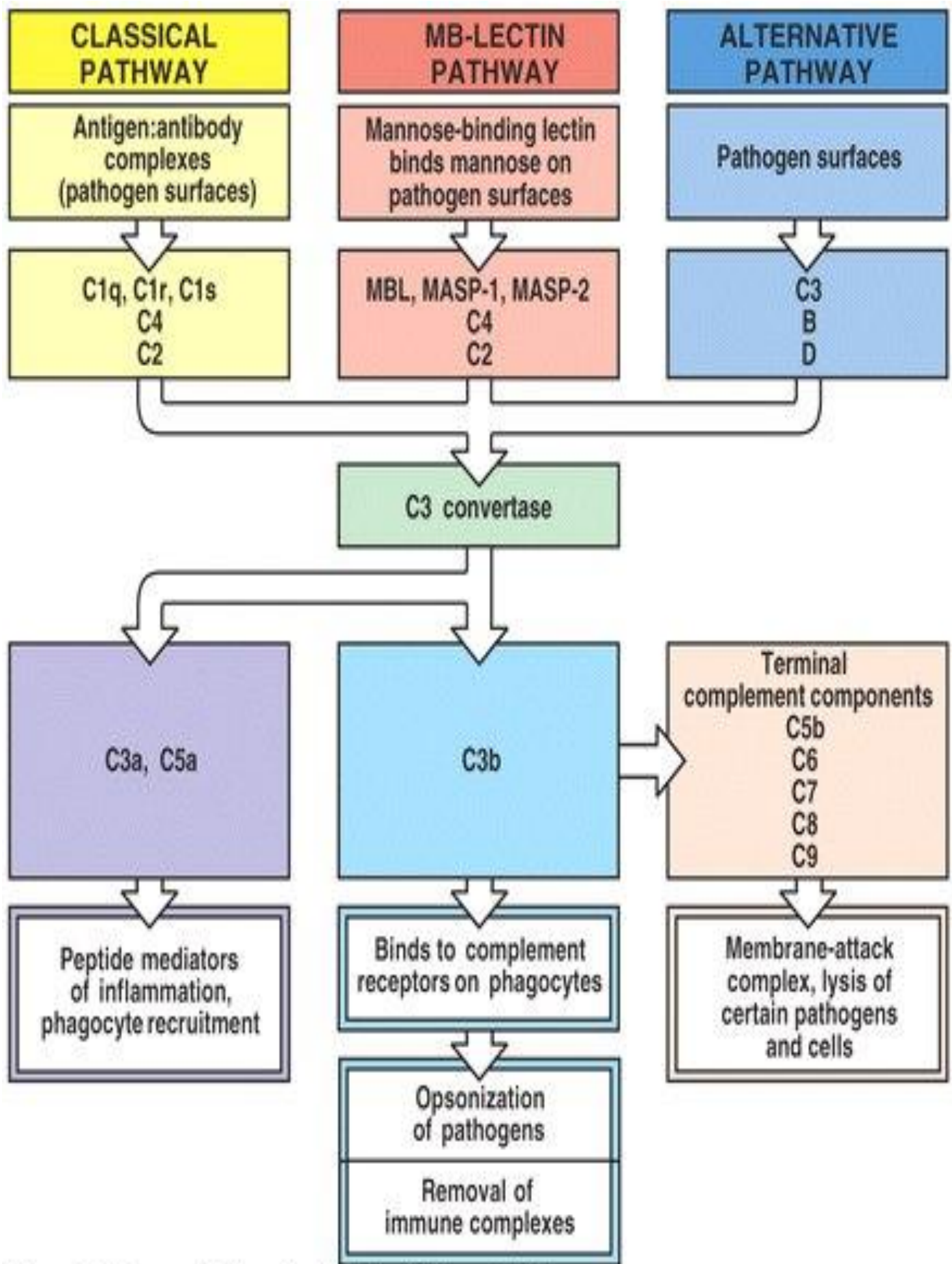


Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## الاستجابة المناعية وأنواعها

### Immune Response

هي النشاط الذي يقوم به جهاز المناعة لمحاصرة المستضدات و القضاء عليها أو إبطال مفعولها و هي من الآليات التي يعمل بها الجسم للمحافظة على اتزان و استتباب بيئته الداخليّة.

تبدأ المراحل الأساسية للاستجابة المناعية من مرحلة التعرف recognition على المستضد وتهيئته اولاً و أنتقاء الخلايا البائية و التائية المفردة الملائمة للاستجابة نحوه ، ثم تضاعف هذه الخلايا لتكوين النسائل proliferation ، و من ثم تمايز الخلايا الى حالتها الوظيفية الناضجة differentiation لتعطي بالنتيجة نوعين من الخلايا احدها عاملة effector cell و الأخرى ذاكرة memory cell . تكون الخلايا العاملة نشطة حيث تعمل على الرد المناعي في هذه الاستجابة اي عند التعرض الأول للمستضد فتتحول الخلايا البائية مثلا في الاستجابة الخلطية الى خلايا plasma التي تكون لها قدرة عالية على إنتاج الأضداد النوعية من الصنف IgM وهو ما يعرف بالاستجابة المناعية الأولية primary immune response ، ثم تفقد هذه الخلايا العاملة نشاطها و تموت بعد فترة محددة.

اما الخلايا الذاكرة فتكون اقل نشاطا من الخلايا العاملة لكنها تدوم فترة اطول و تبقى متعرفة على المستضد و مستعدة للتعامل معه في حالة التعرض الثاني لنفس المستضد بعد فترة من الزمن و هو ما يعرف بالاستجابة المناعية الثانوية secondary immune response . و توجد تسميات اخرى للاستجابة المناعية الثانوية فتسمى استجابة الذاكرة Memory response أو المنشطة Booster response . أن الافراد الذين يتعرضون لنفس المستضد الغريب عن الجسم لأكثر من مرة على فترات متباعدة يوصفون بأملاكهم ذاكرة للمستضد المعني ، وهذا ما يحصل عند اعطاء اللقاحات المعروفة.



## طرق الاستجابة المناعية للمستضدات

هناك عدة طرق يمكن ان يواجه بها الجهاز المناعي المستضدات الغريب ، وان الذي يحدد طريقة

الاستجابة ليس الجهاز المناعي بل طبيعة المستضد نفسه وطريقة مهاجمته لخلايا الجسم وعليه تتحدد الاستجابة

الملائمة لمواجهته باحدى الطرق التالية :

### اولا - الاستجابة المناعية الخلطية Humoral Immune Response

أن نظام الخلية البائية يسيطر على الاستجابة المناعية الخلطية أو الضدية . أن الحيوانات المولودة والمرناة من دون التماس مع المواد الغريبة لا تمتلك في الحقيقة كلوبيولينات مناعية في أمصالها ، ولكن حالما تتعرض الى المحيط الاعتيادي مع مكوناته البكتيرية فإن الكلوبولينات المناعية المصلية في هذ ه الحيوانات سوف ترتفع ضد تلك البكتريا الى مستوى طبيعي يصل الى عدة ملايين من جزيئات الكلوبولينات المناعية التي تتكون فقط عند التنبية من قبل المستضدات . ان حدوث هذا التنبية لوجود المستضدات الغريبة ونتاج الكلوبيولينات المناعية المتخصصة للتفاعل معها هو ما يعرف بالاستجابة المناعية الخلطية .

تقسم الاستجابة المناعية الخلطية الى نوعين بحسب طريقة نشوئها والخلايا المشاركة فيها وهما :

#### أ - الاستجابة المناعية المعتمدة على الخلايا التائية T- dependent immune response

عند دخول المستضد والخلايا الحاملة للمستضد عبر الأوعية اللمفية الواردة الى العقد اللمفية يحتاج

المستضد لأن يظهر على سطوح الخلايا المتخصصة بتقديمه وهي الخلايا المقدمة للمستضد APCs والمتمثلة

بالخلايا الشجرية في العقد اللمفية وخلايا لانكرهانس في الجلد والخلايا متعددة الأنوية PMNs ، مما يؤدي الى

تنشيط الخلايا البائية بفعل مادة تفرزها الخلايا المقدمة للمستضد تدعى الانترليوكين الأول (1 - IL) . تحصل هذه

العملية بعد ان تقوم اولا الخلايا المقدمة للمستضد بالتهام الجسم الغريب وتجزئته داخلها ثم اظهار مستضداته على

سطحها مربوطة مع معقد التوافق النسيجي الصنف الثاني ( MHC - class II اويسمى ايضا HLA - class

II ) فتتعرف عليه الخلايا التائية المساعدة Th وذلك عن طريق امتلاكها لمستقبلات لمعقد التوافق النسيجي

والمستضد . وهذه المرحلة تمثل مرحلة التعرف recognition . فتبدأ الخلايا البائية بالانقسام بسرعة لتكون

نسيلة من خلايا لمفية مطابقة لها ، وهذا يسمى تضاعف النسائل proliferation ، ويعقب تضاعف الخلايا اللمفية

تمايزها differentiation بفعل العوامل المساعدة المفروزة من قبل الخلايا التائية المساعدة الى خلايا بائية عاملة نشطة تتحول الى خلايا بلازما plasma cell التي تقوم بانتاج الأضداد ، ويحصل ذلك من خلال قيام الخلايا Th بانتاج انترلوكينات منشطة للخلايا البائية وأهمها ( IL-2 ) الذي يحفز الخلايا البائية على التحول الى خلايا بلازما منتجة للأضداد صنف IgM أو IgG أو IgA . أما ( IL-4 ) الذي يعمل مايسمى بقلب الصنف Class switch فانه ينتج ايضا من الخلايا Th لكنه يحفز الخلايا على انتاج اضداد صنف IgE بدلا من الأصناف السابقة وهو ما يحصل خلال تفاعلات الحساسية. علما ان خلايا البلازما تتمكن من إفراز بحدود 2000 جزيئة ضد بالثانية ، ولكنها تعيش لعدة أيام فقط ، حيث تمر الاضداد عبر الوعاء اللمفي الصادر ومن ه الى الدم لاجل توزيعه لكافة أنحاء الجسم.

ان بعض الخلايا البائية بدلا" من تمايزها الى خلايا بلازمية منتجة للضد تبقى كخلايا ذاكرة memory cell والتي تمتاز عن الخلايا البائية اسلافها ( العاملة ) بزيادة أعدادها وسرعة أستجابتها وبفائها لفترة اطول فهي الاكثر دوراناً في الدم كما والأكثر تخصصا تجاه المستضد وهذا ما يفسر التضخم الحاصل في الاستجابة المناعية الثانوية .

### ب - الاستجابة المناعية غير المعتمدة على الخلايا التائية T- independent immune response

يمكن ان تستقبل الخلايا البائية المستضد وترتبطه على سطحها أيضا بواسطة الكلوبولين المناعي السطحي (مستقبل الخلية البائية ) وهو الضد IgM الموجود على سطحها وذلك من دون الحاجة لتقديم المستضد اليها من قبل الخلايا المقدمة للمستضد كما هو حاصل بالنسبة للخلايا التائية . وأن بعض المستضدات المتتابة الكبيرة ( جزيئات البوليمرات polymers اي المكونة من جزيئات متشابهة ومتكررة ) يمكنها حث الخلايا البائية على التمايز الى خلايا بلازما بدون الحاجة الى مساعدة العوامل المفروزة من قبل الخلايا التائية المساعدة ، مثل ذلك متعدد السكريد البكتيري polysaccharide . وكقاعدة عامة فأن تلك المستضدات تحفز أنتاج الضد IgM ، حيث انها ترتبط بالأضداد على سطح الخلية بمواقع متتالية فتعمل مايسمى التفاعل التصالبي cross link بين تلك الأضداد على السطح مما يسبب ارسال اشارة الى داخل الخلية فتتحول الى خلايا بلازمية. ومن المهم ذكره هنا ان المستضدات غير المعتمدة على الخلايا التائية لا تظهر خلايا ذاكرة ، اي انه لا تحصل لها استجابة مناعية ثانوية سريعة عند التعرض لها لمرة اخرى.

نمر الاستجابة الخلطية بدورة زمنية ثابتة تبدأ بمرحلة التلكؤ أو الكمون (latent period) وهي الفترة الزمنية التي تلي دخول مستضد غريب للجسم (أول مرة) وهي فترة من عدة ساعات إلى عدة أيام قبل أن تكشف الأجسام المضادة في المصل وذلك اعتمادا علي نوع المستضد وكميته وطريقة دخوله للجسم، بالإضافة إلى نوع العائل وصحته وحساسية الاختبار المستخدم في الكشف عن الجسم المضاد، ففي العادة يظهر الجسم المضاد (أي يمكن الكشف عن وجود الجسم المضاد في المصل بالطرق المخبرية) خلال فترة من 5 إلى 10 أيام من وقت دخول المستضد للجسم، مع ملاحظة بأن فترة التلكؤ والكمون هذه لا تمثل الفترة اللازمة لبداية إنتاج الأجسام المضادة، ففي الواقع تبدأ الخلايا المنتجة للأجسام المضادة في إنتاج الأجسام المضادة خلال 20 دقيقة من وقت دخول المستضد للجسم وتعرف الخلايا المنتجة للأجسام المضادة علي المستضد، ألا أن الخلايا المنتجة للأجسام المضادة في البداية تكون قليلة وبالتالي تكون كمية الأجسام المضادة قليلة ولهذا قد تمر عدة أيام قبل أن يكون بالإمكان الكشف عن وجودها في المصل.

في نهاية مرحلة الكمون تكون استجابة الأجسام المضادة مرئية ، كما أن مستوى الجسم المضاد في المصل (أي تركيزه) يزداد تدريجيا خلال بعض أيام إلى بعض أسابيع وهذه تمثل مرحلة تزايد إنتاج الضد حتى يصل تركيزه إلى مرحلة استقرار نسبي وهذه تدعى مرحلة الثبات أي بمعنى آخر أن مقدار مايتكون من الضد يوازي مقدار مايمضحل منه ، تم يبدأ مستوى الضد في الهبوط التدريجي إلى أن يختفي أو يثبت عند مستوي معين من التركيز في المصل وهذه المرحلة الأخيرة تعرف بمرحلة التلاشي .

فمثلا لو نأخذ ذيفان مثل ذيفان الكزاز المعامل بالفورمالين الذي يعطى عادة" للحصان لتحضير ضد الكزاز ، فبعد إعطاء الجرعة الاولى تؤخذ عينات من دم الحصان بحدود يومين الى ثلاثة بين سحبة وأخرى فنلاحظ أن الاستجابة المتخصصة بالمستضد تبدأ في اليوم الثاني عشر على قمته 1 ، وأذا أستمرينا بأخذ عينات من الدم فتصل الى مرحلة الثبات ، أي أن مستوى الاضداد لايزداد ولايتناقص ، وبعدها تبدأ مرحلة التلاشي أي يتناقص مستوى الضد مع مرور الزمن بعد الحقنة الاولى . وأذا حقن نفس الحصان بجرعة منشطة في اليوم الستون ونستمر بأخذ عينات الدم فنلاحظ أن أكبر كمية للضد قد تكونت اسرع ( تقريبا خلال خمسة أيام فقط وليس اثني عشر يوما ) مقارنة" مع الاستجابة المناعية الأولية وهذه تعرف بالاستجابة المناعية الثانوية .



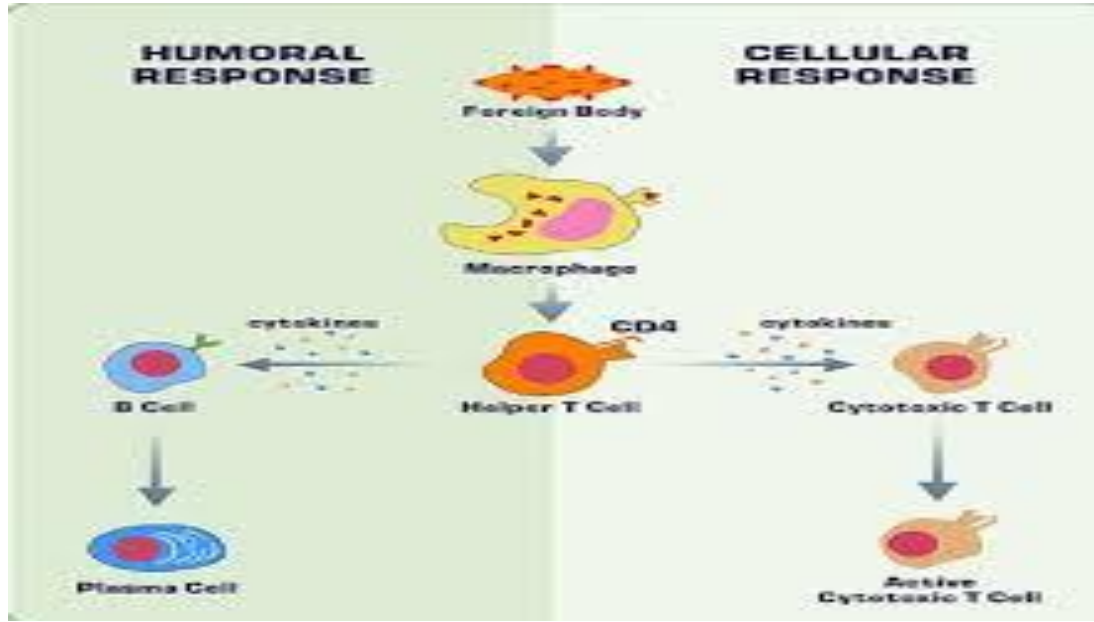
### تختلف الاستجابة المناعية الأولية عن الاستجابة المناعية الثانوية في الآتي :

- 1- وقت الكمون في الاستجابة الثانوية اقل بكثير من وقت الكمون في الاستجابة الأولية لذا يكون الزمن اللازم للانتاج الضد اقل وتكون الاستجابة الثانوية اسرع .
- 2- تمتاز الاستجابة الثانوية بلفتاح كميات أكبر من الأجسام المضادة وبمستويات عالية وتدوم لفترة أطول .
- 3- تتميز الاستجابة الثانوية باختلاف طبيعة الضد المنتج خلالها حيث تكون من الصنف IgG و الصنف IgA ) وبالدرجة الاساس IgG ) بينما في الاستجابة المناعية الاولية ينتج الضد IgM .
- 4- جرعة المستضد اللازمة لحدوث الاستجابة الثانوية اقل بكثير من الجرعة اللازمة لحدوث الاستجابة الأولية.

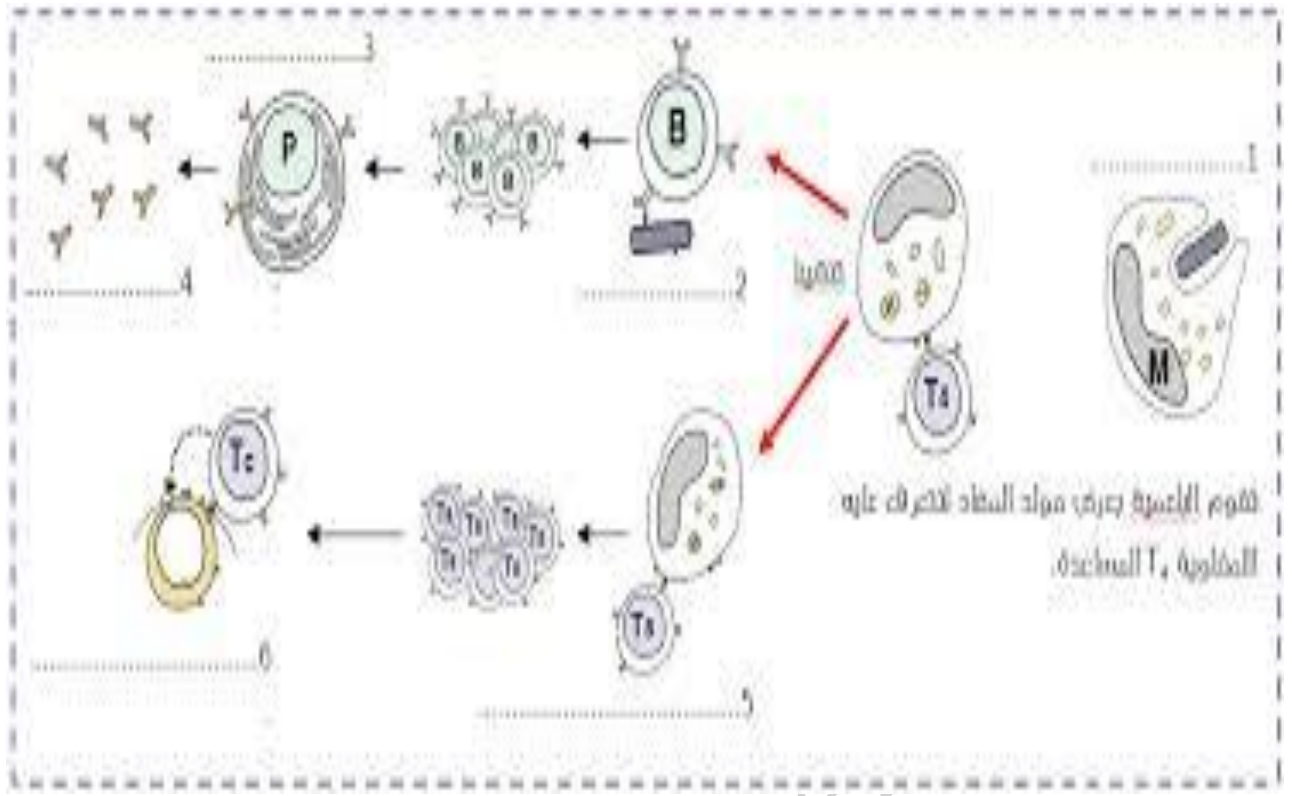
### ثانيا - الاستجابة المناعية الخلوية Cellular Immune Response

إذا كان المستضد داخل خلايا الجسم مثل البروتينات التي تكونها الفيروسات داخل خلية الجسم المصابة بالفيروس ففي هذه الحالة الجزيئات الببتيدية للمستضد سوف ترتبط مع الصنف الأول لمركبات التوافق النسيجي الأكبر (I - MHC class) لتظهر على سطح الخلية لكي تتم عملية التعرف على المستضد من قبل الخلايا التائية

السامة TC ( وليس الخلايا التائية المساعدة Th ) والتي بدورها تقوم بقتل وتحطيم والتخلص من الخلية المصابة بالفيروس بشكل مباشر ، وذلك عبر افراز مواد محللة لغشاء الخلية المصابة بالفيروس ( مثلا مادة البيرفورين ) فتعمل ثقوب في الغشاء الخلوي مسببة موت الخلية . مثل هذا النوع من الاستجابة المناعية هي استجابة مناعية خلوية أو ما يعرف أحيانا بالمناعة المتوسطة بالخلايا التي تقوم بها الخلايا التائية ضد غرس الطعوم عند نقل الأعضاء من حيوان الى آخر. كذلك تحصل مثل هذه الاستجابة الخلوية ايضا ضد الخلايا السرطانية داخل الجسم

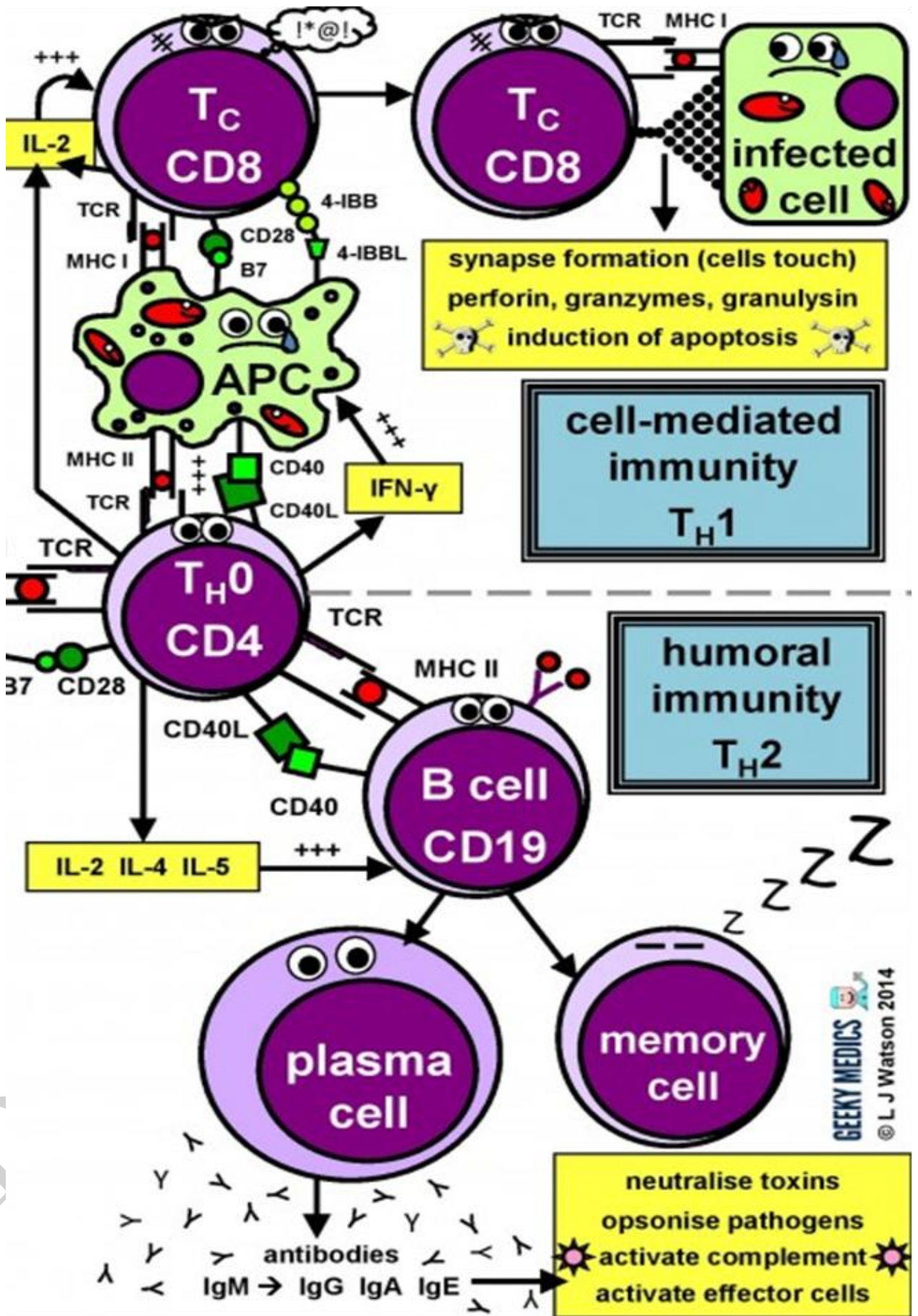


الاستجابة المناعية الخلوية و الاستجابة المناعية الخلطية



هذه الخلايا تتفاعل مع الخلايا العنيفة  
 وتنتج أجساماً مضادة

Dr. Makarim



## المناعة الذاتية

## Autoimmunity

تعرف ظاهرة إخفاق الجهاز المناعي لأي كائن حي بالتعرف على مكوناته، حتى على المستوى الجزيئي، بالمناعة الذاتية Autoimmunity، حيث تنتهي باستجابة مناعية ضد خلاياه وأنسجته (أضداد ذاتية Autoantibodies). يسمى أي مرض يعزى إلى هذا النوع من الاستجابة المناعية الخاطئة بمرض المناعة الذاتية Autoimmune disease.

تصنف أمراض المناعة الذاتية إلى: أمراض مركزية، وأمراض موضعية (متعلقة بالعضو، اي نوعية). مثال تلك الأمراض:

التهاب المفاصل الروماتويدي **Rheumatoid Arthritis**.

النمط الأول لداء السكري **diabetes mellitus** (IDDM type 1)

داء الذئبة الحمامية الجهازية Systemic lupus erythematosus (SLE)

متلازمة شوجرن Sjogren`s syndrome

داء هاشيموتو Hashimoto`s thyroiditis

داء غريفز Graves` disease

يحب الانتباه إلى عدم الخلط بين المناعة الذاتية والمناعة المتباعدة

Alloimmunity، وهي الناتجة عن اكتساب الجسم مناعة بسبب تعرض جهازه المناعي لجسم ثان

ومن النوع البيولوجي نفسه، كما هو وضع المستلم بعد عملية نقل دم، أو بعد عملية طعم مباين، أو

الجنين بعد مرور مضادات أمومية من خلال المشيمة.



## تعريف التحمل المناعي

يعرف التحمل المناعي بأنه عدم نشوء استجابة مناعية ضد مستضدات الذات ( اي انتجينات الجسم نفسه ) الأمر الذي يحتاج الى تطوير الجسم لآليات محددة للتمييز بين الذات واللذات. حيث إن على خلايا الجهاز المناعي - أي اللِّمفاويات والبلعميات والخلايا الأخرى أن تتعلم تحمُّل كل نسيج وكل خلية وكل بروتين يوجد في الجسم، فعليها مثلا أن تكون قادرة على تمييز الهيموغلوبين الموجود في الدم عن الأنسولين الذي يفرزه البنكرياس عن الخِلْط الزجاجي الذي تحويه العين عن كل شيء آخر . وعلى هذه الخلايا أيضا أن تتدبر أمر مقاومة الأنواع المختلفة التي لا حصر لها من الكائنات الحية الغازية، علاوة على عدم مهاجمتها الجسم نفسه.

ومازال المناعيون مشغولين بمسألة الكيفية التي يتعلم بها الجسم تحمل ذاته، ولكنهم لم يكتشفوا إلا في العقد الماضي تقريبا تفاصيل ما يمنع أهم اللمفاويات - ونعني بذلك الخلايا التائية والخلايا البائية - من مهاجمة عائلها . إن كثرة من اللمفاويات غير الناضجة تمتلك إمكانية الاستجابة لنتاج الذات، وبذلك تشكل تهديدا للذات. إن الجسم يحاول أن يخلِّص نفسه من هذه الخلايا كلها بلجوته إلى عدد من الآليات الحاذقة. فإذا ما تفاعلت خلية مناعية ما مع نتاج الذات في الوقت الذي تكون فيه في مراحل نموها وتمايزها في التوتة (الغدة التيموسية / الصعترية) أو في نقي (نخاع) العظم فإنها تُقتل عادة أو يُبطل فعلها. وتلقى اللمفاوية الناضجة المصير نفسه عادة إذا ما استجابت لنتاج الذات ولم تتلقَّ رسالة كيميائية ثانية. إن لهذه الاستراتيجيات الأساسية التي يستخدمها الجسم للتخلص من الخلايا ذاتية التفاعل (المتفاعلة مع الذات) اختلافات كثيرة، ذلك أنه توجد أنماط متباينة وعديدة من اللمفاويات، وكذلك وجود كثرة من الأنواع المختلفة من مستضدات الذات.

أن أمراض المناعة الذاتية هي ناتج فقدان التحمل المناعي (قدرة الشخص على التفريق

بين ذاته وغير ذاته) مما يؤدي إلى التصعيد المحدد لفاعليته ضد "مستضدات ذاتية مستهدفة".

## فرضيات تولد المناعة الذاتية

يعتقد بوجود عدة آليات تعمل على تولد مناعة ذاتية كنتاج لاستعداد جيني، أو تبدل بيئي. سوف نأتي على ذكر بعض أهم هذه الآليات:

### 1- التشابه الجزيئي **Molecular Mimicry** : من الممكن الافتراض أن أي ضد ينشأ

بسبب تعرض المضيف إلى مستضد خارجي المنشأ، يمكن أن يرتبط بمستضد محدد

لدى المضيف إذا كان مشابه في التركيب للمستضد الخارجي . مثال ذلك التشابه

الموجود بين المسببجات الحالة للدم من النمط ( beta- haemolytic ) **Streptococci**

ومستضدات عضلة قلب الإنسان. يعد هذا التشابه المسؤول عن حدوث مرض الحمى

الرئوية القلبية.

### 2- تفاعل متصلاب نمطي ذاتي **Idiotypic Cross-Reaction**: يبين أن نشوء

المناعة الذاتية هو نتيجة لتفاعل متصلاب بين ضد معين ومستقبلات معينة على سطوح

الخلايا مثلا التفاعل بين ضد الفيروس ومستقبلات خلايا المضيف للفيروس المحدد . في

وضع كهذا، يمكن لأضداد النمط الذاتي أن تتفاعل مع خلايا المضيف.

### 3- خلل تنظيم السيتوكين **Cytokine Disregulation**: حيث أن السيتوكينات تلعب

دوراً في تجنب رد الفعل المبالغ للجهاز المناعي في مرحلة ما قبل بدء الالتهاب .

### 4- انتحار الخلايا الشجرية **Dendritic cell apoptosis**: يؤدي هذا النوع الى موت

الخلايا الشجرية وتقديم مستضدات للخلايا للمفاوية الفعالة، ويؤدي الى تفعيل

لمفاويات مركزية غير مناسبة، وبالتالي إلى انخفاض في مستوى التحمل الذاتي .

## العوامل المؤثرة في حدوث امراض المناعة الذاتية:

### 1 - العوامل الجينية

يعود تنشؤ احد المرض المناعي الذاتي عند بعض البشر إلى أسباب جينية، حيث تم التعرف عن وجود ثلاث مجموعات جينية رئيسة في عدد كبير من أمراض المناعة الذاتية، وهي الجينات المسؤلة عن كل من :

- الغلوبولينات المناعية Immunoglobulins

- مستقبلات الخلايا التائية T-Cell Receptors

- المجموعات الرئيسية للتوافق النسيجي (MHC)

تعمل كل من الغلوبولينات المناعية ومستقبلات الخلايا التائية على التعرف على المستضدات، وهما عرضة لتغيرات وراثية تتحكم في استجابة الجهاز المناعي إلى عدد كبير ومتنوع من المستضدات الغريبة (غير الذات)، ومن الممكن أيضاً ان تؤدي هذه التغيرات الوراثية الى تكون لمفاويات قادرة على التفاعل مع مستضدات الذات في نفس الوقت مؤدية لنشوء امراض مناعية ذاتية. وقد أكد بعض العلماء على انه هنالك ترابطاً قوياً بين أنواع محددة من المجموعات الرئيسية لنمط HLA – Class II مع أمراض مناعية ذاتية محددة مثال ذلك :

1- ترابط ايجابي واضح بين HLA DR2 وكل من داء الذئبة الحمامية المركزية والنمط الأول لداء السكري.

2- ترابط واضح بين HLA DR3 وكل من متلازمة شوجرن، وداء الذئبة الحمامية المركزية، والنمط الأول لداء السكري.

3- ترابط بين HLA DR4 وكل من نشؤ التهاب المفاصل الؤثياني، والنمط الأول لءاء السكري.

## 2 - الجنس

يبدو أن الجنس يلعب دوراً هاماً في نشؤ مناعة ذاتية، مع رجحان الأنوثة في معظم أمراض المناعة الذاتية المعروفة، يبقى سبب ذلك غير معروف حتى الوقت الحاضر. وإن التجارب الحيوانية تقترح انه قد يكون ذلك بسبب دور أأستيرويدات.

## 3 - العوامل البيئية

من الملفت للنظر وجود علاقة عكسية بين الأمراض الجرثومية وأمراض المناعة الذاتية، حيث نادراً ما نجد حدوث أمراض مناعة ذاتية في مناطق تستوطن فيها أمراض جرثومية متعددة خاصة الأمراض الطفيلية. أما الآلية المزعومة، فهي أن الطفيلي يخفف من فاعلية الجهاز المناعي ليس إلا لحماية نفسه، وهذا ما يعود على المضيف، والذي يعاني من مرض مناعي ذاتي، بالفائدة. ذكر أيضاً وجود ترابط بين بعض الأدوية والمواد الكيميائية، ونشؤ حالات مناعة ذاتية أو حالات شبيهة بالمناعة الذاتية، وجد أيضاً أن زيادة التعرض للمبيدات والمواد السامة قد يحث على نشؤ مناعة ذاتية.

## فرط الحساسية Hypersensitivity

### الأرجية Allergy

ان مصطلح فرط التحسس يشير الى التغير او التبديل في فاعلية الجسم تجاه المواد الغريبة او بعبارة اخرى هي التفاعل المناعي ضد المستضدات الغريبة الذي ينتج عنه اضرار لانسجة وخلايا الجسم نفسه مسببا نوع من امراض المناعة الذاتية يدعى امراض فرط الحساسية . ويطلق على المستضد الغريب الذي يحفز تفاعلات الحساسية (الألرجين Allergen ) وليس انتجين.

#### تصنيف فرط الحساسية

تصنف فرط الحساسية وفق زمن حدوثها الى انية و متاخرة ، وتفرق هذه الاصناف الى خمسة انماط بحسب

تصنيف العالمان Coombs and Gill وهي :

- |                               |                                 |
|-------------------------------|---------------------------------|
| 1 – فرط الحساسية الانية       | Immediate Hypersensitivity      |
| 2 – فرط حساسية التسمم الخلوي  | Cytotoxic Hypersensitivity      |
| 3 – فرط حساسية المعقد المناعي | Immune Complex Hypersensitivity |
| 4 – فرط الحساسية المتاخرة     | Delayed Hypersensitivity        |
| 5 - فرط الحساسية التنشيطي     | Stimulatory Hypersensitivity    |

#### 1 – النمط الانى Type I

أ – الحالات الاكثر شيوعا : تتمثل بالربو القصبي Asthma والاكزما الارتكازية ( وجة احمر من الشمس ) وحمى الكلاء ( تصاب العيون والانف بحكة مع التهاب الغشاء المبطن للانف والجيوب الانفية مما ينتج عنه كثرة العطاس ) .

ب – نوع الالرجين : طلع النخيل ، حبوب اللقاح للاشجار وغبار المنزل .

ج – وسيط التفاعل : IgE

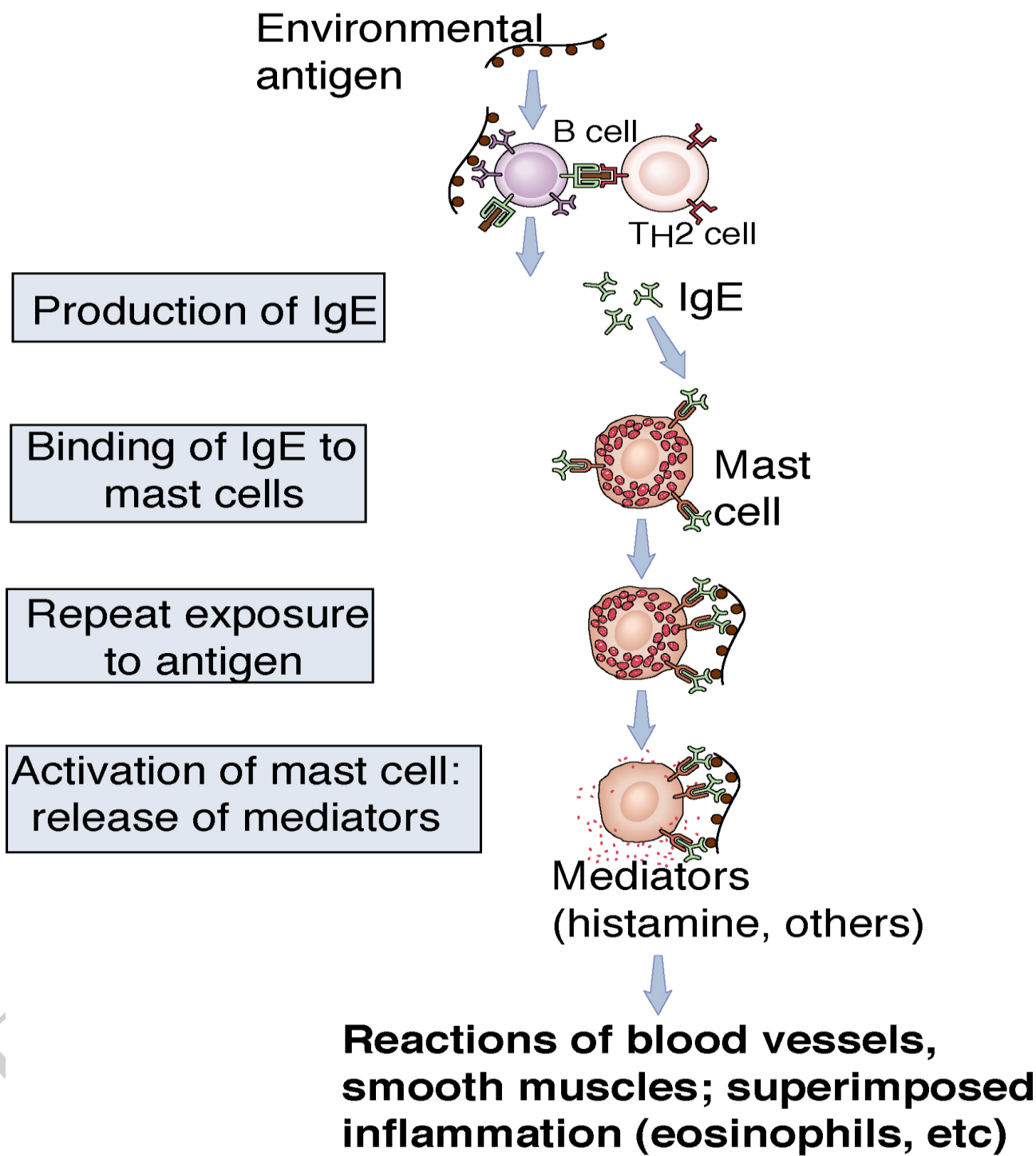
د – زمن الحدوث :

تحدث اعراض الحساسية الأنية بعد التعرض الثاني للمستضد بـ (10-30) دقيقة .

#### هـ – آلية حدوث التفاعل المناعي :

عند تعرض الشخص للمرة الأولى للألرجين فان استجابة مناعية اولية تحصل معتمدة على الخلايا التائية ، حيث تأخذ البلاعم الألرجين وتقدمه الى الخلايا التائية المساعدة التي بدورها تحفز الخلايا البائية على انتاج الأضداد النوعية IgE. وان تنظيم انتاج الضد IgE يقع تحت سيطرة الخلايا التائية Th2 والحركيات اللمفية التي تنتجها ، حيث تعمل تلك الخلايا على انتاج IL-4 الذي يحفز تحويل انتاج الخلايا البائية للضد IgE بدلا من الضد IgM او IgG وهو ما يعرف بعملية Class switch. وبذلك يحصل ارتفاع لنسبة الضد IgE في الدم. وبما ان الخلايا البدينة Must cell والخلايا القعدة Basophil لديها مستقبلات للسلسلة الثقيلة المسمى (FcεR) لهذا الضد على سطوحها فان هذه الاضداد سوف ترتبط بالمستقبلات على سطوح تلك الخلايا.

عند حدوث التعرض الثاني للألرجين ترتبط الخلايا الحاملة للضد IgE (البدينة والقعدة ) مع المستضد مما يحفز اطلاق المواد الامينية الفعالة وعائيا Vasoactive Amines من الخلايا القعدة او البدينة ، ، حيث ان الألرجين سوف يربط جزئيتين من الضد IgE الموجودة على الغشاء الخلوي للخلايا البدينة ، وهذا يسبب دخول ايونات الكالسيوم Ca<sup>++</sup> الى داخل الخلية ونقصان في مستوى cAMP مما يؤدي الى توليد طاقة ينتج عنها ازالة التحبيب وتحرير المواد الفعالة الأمينية الوعائية الى خارج الخلية بسبب التبادل الايوني.



## 2 – نمط التسمم الخلوي Type II

أ – الحالات الأكثر شيوعاً :

1 – التفاعل المخالف بين أفراد النوع كما في نقل الدم بين اصناف ABO و Rh.

2 – تفاعل رفض غرس الاعضاء .

3 – حساسية الادوية .

ب – نوع الالرجين : الدواء ، نسيج الغرس و سطوح الخلايا .

ج – وسيط التفاعل: أضداد الارجين من الاصناف IgG ، IgM و IgA .

د – زمن الحدوث : غير معروف .

هـ – آلية الحدوث :

هنالك ثلاثة آليات للتحسس تؤدي الى تحطم الخلايا الهدف :

1 – وجود ضد غير اعتيادي متخصص بمستضدات الخلايا او الانسجة ، أذ يتفاعل هذا الضد مع سطوح الخلايا أو

الانسجة مما يؤدي الى تنشيط مسار المتمم وتحلل الخلايا بفعل المتمم.

2 – قد يتحد الضد مع سطوح الخلايا مما يؤدي الى بلعمتها من قبل البلاعم الكبيرة بوجود او عدم وجود المتمم مما

يؤدي الى قتل وتحلل الخلايا الهدف .

3 – قد تقتل الخلية الهدف المغطاة بالضد بشكل غير متخصص عن طريق الاتحاد مع مستقبلات على سطوح الخلايا

القاتلة Tc وتعرف هذه العملية بالتسمم الخلوي المعتمد على الضد (ADCC) .

## 3 – نمط المعقد المناعي Type III

أ – الحالات الأكثر شيوعاً " مرض المصل، و التهاب كبيبات الكلية Nephritis .

ب – نوع الالرجين : المصل العلاجي ، تناول مرضى السكر جرعة انسولين عالية .

ج – وسيط التفاعل : الاضداد من الاصناف IgG ، IgM و IgA .

د – زمن الحدوث : من 3 – 8 ساعة بعد التعرض .



## هـ الية الحدوث :

تعتمد على وجود المستضد ، الضد والمتمم و العدلات ، فعند تعرض الجسم لجرع متزايدة من الالرجين ولقترات متكررة فان اتحاد الاضداد المتخصصة مع تلك الالرجينات سوف يكون معقدات مناعية غير ذائبة ( ترسب المعقدات المناعية immune complex ) في مواقع محددة من الجسم ، عندها تعطي مظاهر التهاب حاد ، وعندما يثبت المتمم من قبل الضد و المستضد تتكون سموم التاق التي تسمى Anaphylatoxins والتي تسبب تحرر وسائط كيميائية من قبل الخلايا البدينة مسببة" زيادة في نفوذية الاوعية الدموية ، وقد تعمل هذه الوسائط الى جذب الخلايا البيض الى موقع التفاعل لابتلاع هذه المعقدات المناعية المتكونة ، وهذا بدوره يؤدي الى تحرير محتويات الحبيبات السايوتوبلازمية من خلايا العدلات (النيوتروفيل) و تحرر العدلات أنزيمات حالة للبروتينات وبقية المواد الاخرى التي تقوم بمجموعها باحداث الضرر النسجي الموضعي .

### 4 – نمط فرط الحساسية المتأخرة Type III

ان هذا النوع من التفاعلات لايتضمن وجود الضد والمتمم وإنما يعتمد على وجود الخلايا التائية المحسنة  
أ – الحالات الاكثر شيوعا" :

1 – خمجات مزمنة داخل خلوية مثل مرض السل الذي تسببه بكتريا *Mycobacterium tuberculosis*

2 – ألتهاب الجلد بملامسة المعادن Metal Contact Allergy

ب – وسيط التفاعل: خلايا لمفية تائية نوع TDTH .

ج – زمن الحدوث : بعد 24 – 48 ساعة من التعرض .

د – آلية الحدوث :

ان الخلايا التائية المسؤولة عن فرط الحساسية المتأخرة تدعى TDTH ( T – Delayed type of

hypersensitivity ) ، فبعد التعرض الاولي للارجين تتكون خلايا تائية ذاكرة . تفرز هذه الخلايا التائية انواع

من الحركيات الخلوية Cytokines مثل الانترفيرون – كما ( IFN -  $\gamma$  ) التي تعمل كوسائط لجلب البلاعم الكبيرة

والعدلات والحمضات .

أ – الحالات الأكثر شيوعاً : الغدة الدرقية السامة او ما يدعى داء كريفيس

ب – وسيط التفاعل : خلايا الغدة و الضد IgG و IgM.

ج – زمن الحدوث : متأخرة.

ج- آلية حدوث التفاعل المناعي :

المسؤول عن هذا النوع من فرط التحسس هو تكون اعداد ضد مستقبلات الهرمون المنظم لعمل الغدة الموجودة

على سطوح خلايا الغدة الدرقية . ان ارتباط هذه الاضداد بمستقبلات الهرمون سوف يعمل على تغيير شكل المستقبل

مما يمنع ارتباط الهرمون بالغدة فيحصل خلل في تنظيمها واستمرار انقسامها بشكل مفرط مما يسبب تحولها الى غدة

سامة كما في حالة التسمم الدرقي الذي يعرف ايضا بداء كريفيس Graves