

الإستجابات المناعية المتواسطة بالخلايا التائية

تنشيط اللِّمفاويّات T بواسطة المُستضدّات المُترافقة مع الخلايا

T-Cell Mediated Immune Responses

Activation of T Lymphocytes by Cell-Associated Antigens

مُقَدِّمَة Introduction

➤ تُنْجِزُ اللِّمْفَاوِيَّاتُ T وَظَائِفُ مُتَعَدِّدَةٌ فِي الدِّفَاعِ عَنِ الْجِسْمِ مِنَ الأَخْمَاجِ الَّتِي تُسَبِّبُهَا أَنْوَاعٌ مُخْتَلِفَةٌ مِنَ المِكْرُوبَاتِ.

➤ وَلِلخَلَايَا T دَوْرًا رَئِيسًا فِي المَنَاعَةِ المُتَوَاسِطَةِ بِالخَلَايَا **Cell-Mediated Immunity** الَّتِي تُقَدِّمُ الحِمَايَةَ مِنَ الأَخْمَاجِ الَّتِي تُسَبِّبُهَا المِكْرُوبَاتُ دَاخِلَ الخَلَوِيَّةِ. **(CMI)**

➤ اللِّمْفَاوِيَّاتُ T تَلْعَبُ أَيْضًا أَدْوَارًا مُهِمَّةً فِي الدِّفَاعِ عَنِ الْجِسْمِ مِنَ المِكْرُوبَاتِ الَّتِي لَا تُكَاثِرُ دَاخِلَ الخَلَايَا وَلَا تَبْقَى حَيَّةً فِي الخَلَايَا البَلْعَمِيَّةِ، وَالَّتِي تُتَضَمَّنُ أَنْمَاطٌ عَدِيدَةٌ مِنَ الجِرَاثِمِ وَالفُطْرِيَّاتِ وَالدَّيْدَانِ الطُّفَيْلِيَّةِ.

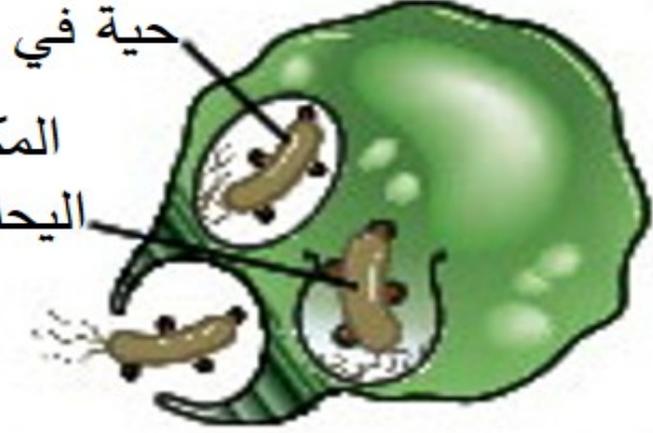
المكروبات داخل الخلية

الأمثلة

جراثيم داخل خلوية:
المُتَفَطِّرَات، اللِّسْتَرِيَّة المُسْتَوَجِدَّة
الْقَيْلَقِيَّة المُسْتَرَوِحَة
فُطْرِيَّات:
المُسْتَخْفِيَّة المورِمَة
أوالي:
اللِّشْمَانِيَّة، المِثْقَبِيَّة الكروزِيَّة

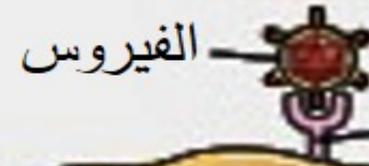
(A) الخلية البلعمية المكروبات المُبْلَعَة التي تبقى حية في اليحلول اليبلوعي

المكروبات التي تهرب من اليحلول اليبلوعي إلى الهيولى



(B) الخلية غير البلعمية (مثل الخلية الظهارية)

مستقبلة خلوية للفيروس



المكروبات التي تخمج الخلايا غير البلعمية

الفيروسات:
جميع الفيروسات
الريكيتسيات:
جميع الريكتسيات
أوالي:
المُتَصَوِّرَة المِنْجَلِيَّة
خَفِيَّة الأَبْوَاغ الصَّغِيرَة

• سوف نناقش في هذا المحاضرة الطريقة التي يتم تنشيط اللِّمفاوِيَّات T فيها بواسطة تَمييز المُستَضِدَّات المرافقة للخلايا، والمحرضات الأخرى. وسيتم التركيز على النقاط التالية:

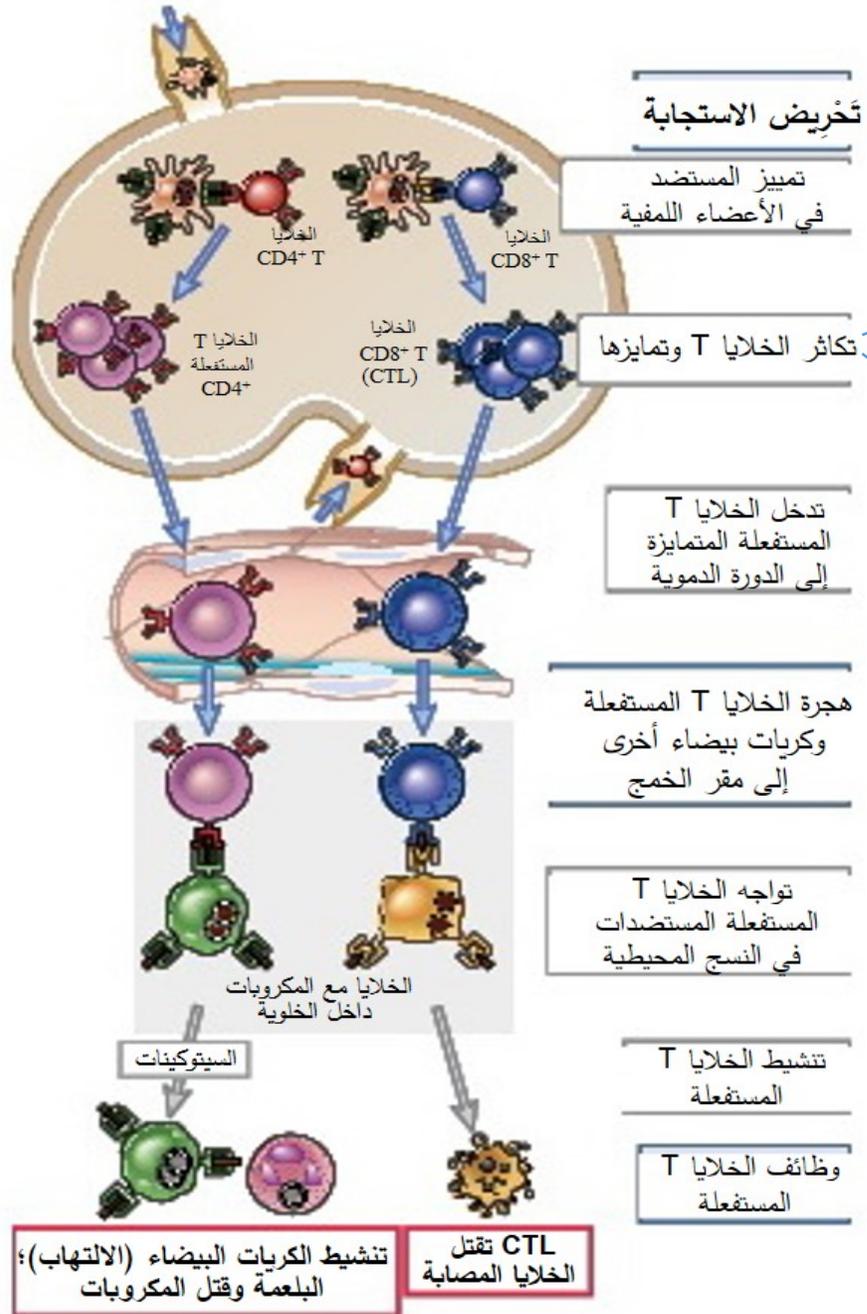
1. ماهي الإشارات اللازمة لتنشيط اللِّمفاوِيَّات T وماهي المُستَقْبَلَات الخلوية المستخدمة من أجل استشعار هذه الإشارات والاستجابة لها ؟

2. كيف تتحول الأعداد المحدودة من الخلايا T الساذجة النوعية لمكروب ما إلى أعداد كبيرة من الخلايا T المُستَفْعَلَة التي تمتلك وظائف متخصصة وتمتلك القدرة على التخلص من المِكْرُوبَات المتنوعة ؟

3. ماهي الجُزِيَّات المُنتَجَة بواسطة الخلايا T والتي تتواسط اتِّصَالَاتِهَا مع الخلايا الأخرى مثل البلاعم واللِّمفاوِيَّات B، والكريات البيضاء الأخرى ؟

مراحل استجابات الخلايا

Phases of T Cell Responses T



ذاكرة

مستقلة

مراحل تَنْشِيطِ الِّمَّفَاوِيَّاتِ T

الوظائف
المستفعدة

التمييز

التوسع
النسيلي

التنشيط

تمييز
المستضد

CD4⁺ تنشيط
البلاعم والخلايا B
و خلايا أخرى

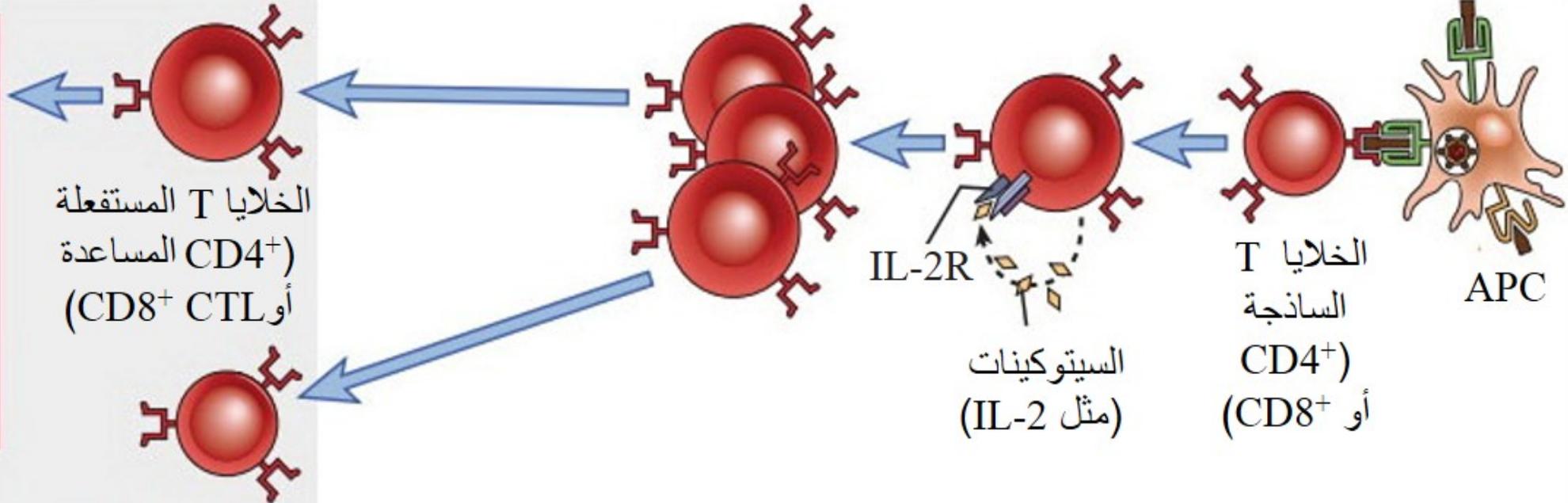
CD8⁺ قتل الخلايا
المصابة؛ تنشيط
البلاعم

الخلايا T المستفعدة
(CD4⁺ المساعدة
أو CD8⁺ CTL)

الخلايا T الذاكرة
(CD4⁺ أو CD8⁺)

النسج المحيطية

الأعضاء اللمفية



مُحَفِّزَاتُ تَنْشِيطٍ وَتَنْظِيمِ الْخَلَايَا T

➤ يوجد ثلاثة أنماط من المُحَفِّزَاتِ الَّتِي تَكُونُ حَاسِمَةً فِي التَّنَشِيطِ الْكَامِلِ لِلْخَلَايَا T وَهِيَ:

➤ **تَمْيِيزُ الْمُسْتَضِدِّ** Antigen Recognition

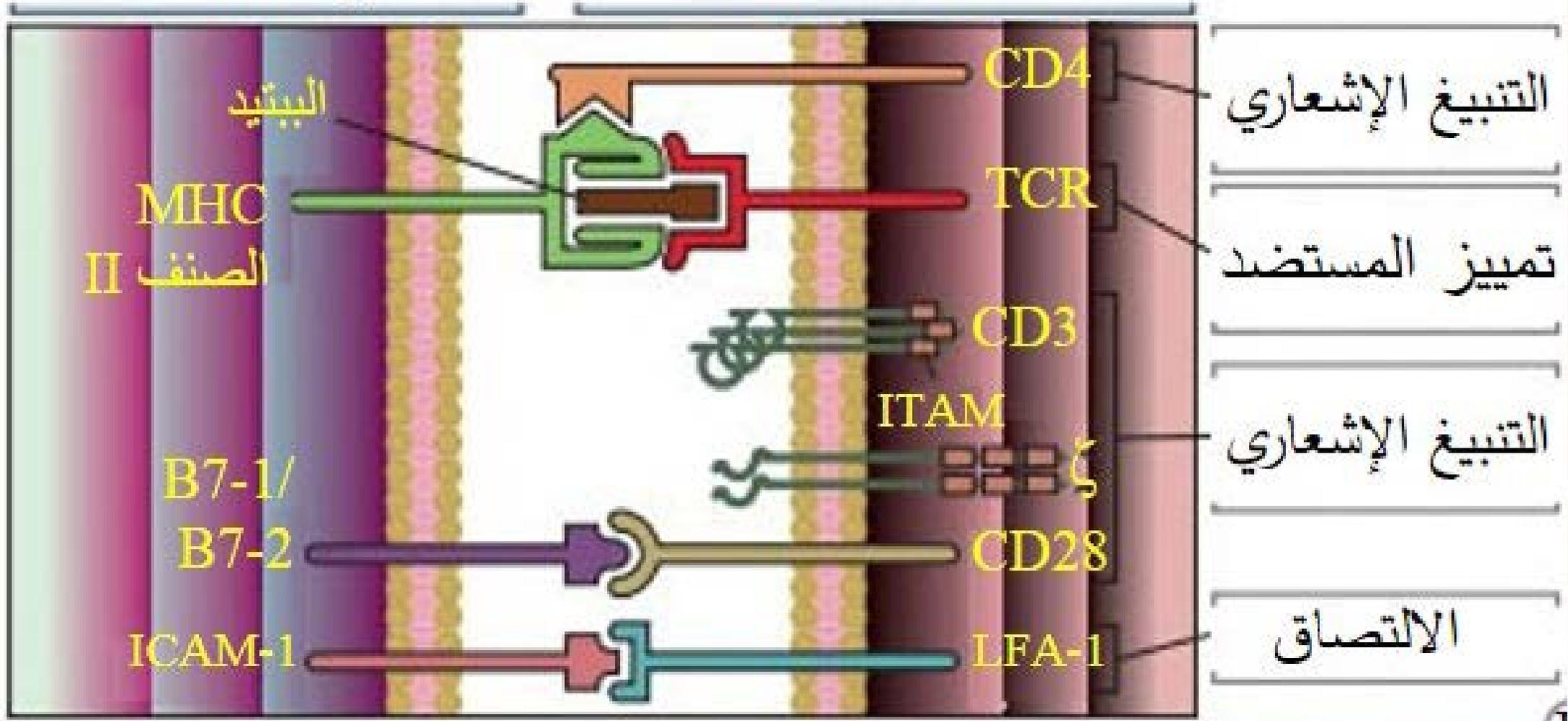
➤ **التَّحْفِيزُ الْمَشَارِكُ** Costimulation

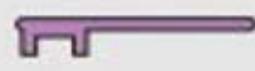
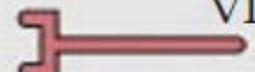
➤ **السِّيُوكِينَاتُ** Cytokines

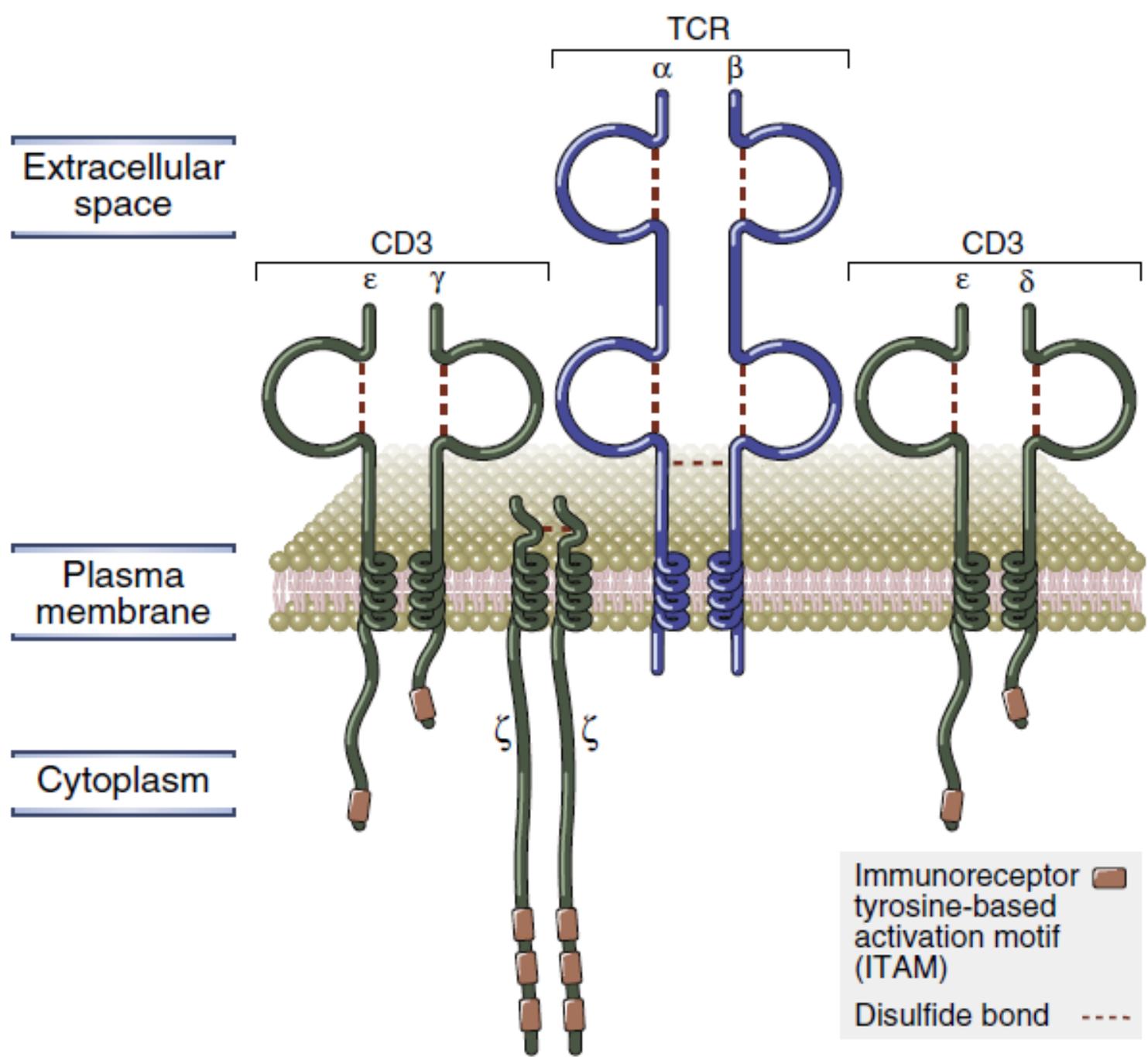
تميز المستضد والتحفيز المشترك

لجائن MHC
الصفن II التي تُعبّر
عنها APC

المستقبلات
والجزيئات الإشعاعية
للمفاويات $CD4^+$



اللجين		الوظيفة	الجزئيات السطحية في اللمفاويات T
المُعَبَّر عنه	الاسم		
	لا يوجد	التنبيغ الإشعاري بوساطة معقد TCR	CD3 
	لا يوجد	التنبيغ الإشعاري بوساطة معقد TCR	ζ 
الخلايا المقدمة للمستضد	MHC الصنف II	التنبيغ الإشعاري	CD4 
جميع الخلايا المنواة	MHC الصنف I	التنبيغ الإشعاري	CD8 
الخلايا المقدمة للمستضد	B7-1/B7-2	التنبيغ الإشعاري (التحفيز المشارك)	CD28 
الخلايا المقدمة للمستضد	B7-1/B7-2	التنظيم السلبي	CTLA-4 
الخلايا المقدمة للمستضد، البطانة	ICAM-1	الالتصاق، التنبيغ الإشعاري	LFA-1 
البطانة	VCAM-1	الالتصاق، التنبيغ الإشعاري	VLA-4 



الوظائف المُستفَعلة للخلايا T



تنشيط البلاعم: تخريب
المكروبات المُبلَّعة



إفراز الخلايا B للأضداد:
الأضداد تُربط المستضدات

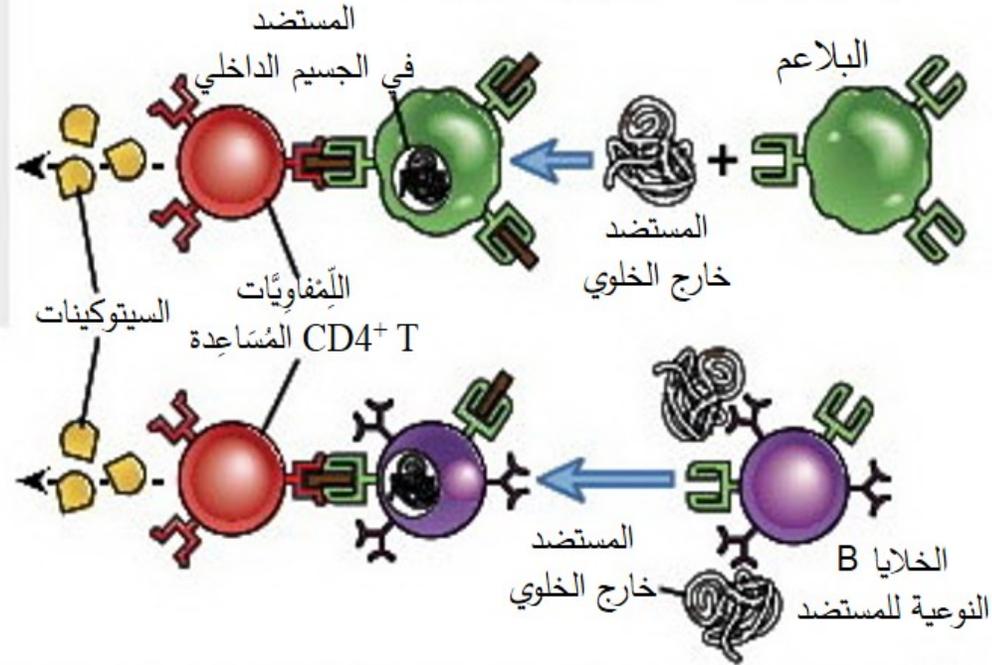


قتل الخلايا المستهدفة
المُعبرة عن المستضد

تقديم المُستضد

قَبْط المُستضد أو تصنيعه

(A) تقديم المُستضدات خارج الخلية المُرتبطة بـ
MHC الصنف II إلى الخلايا T المساعدة

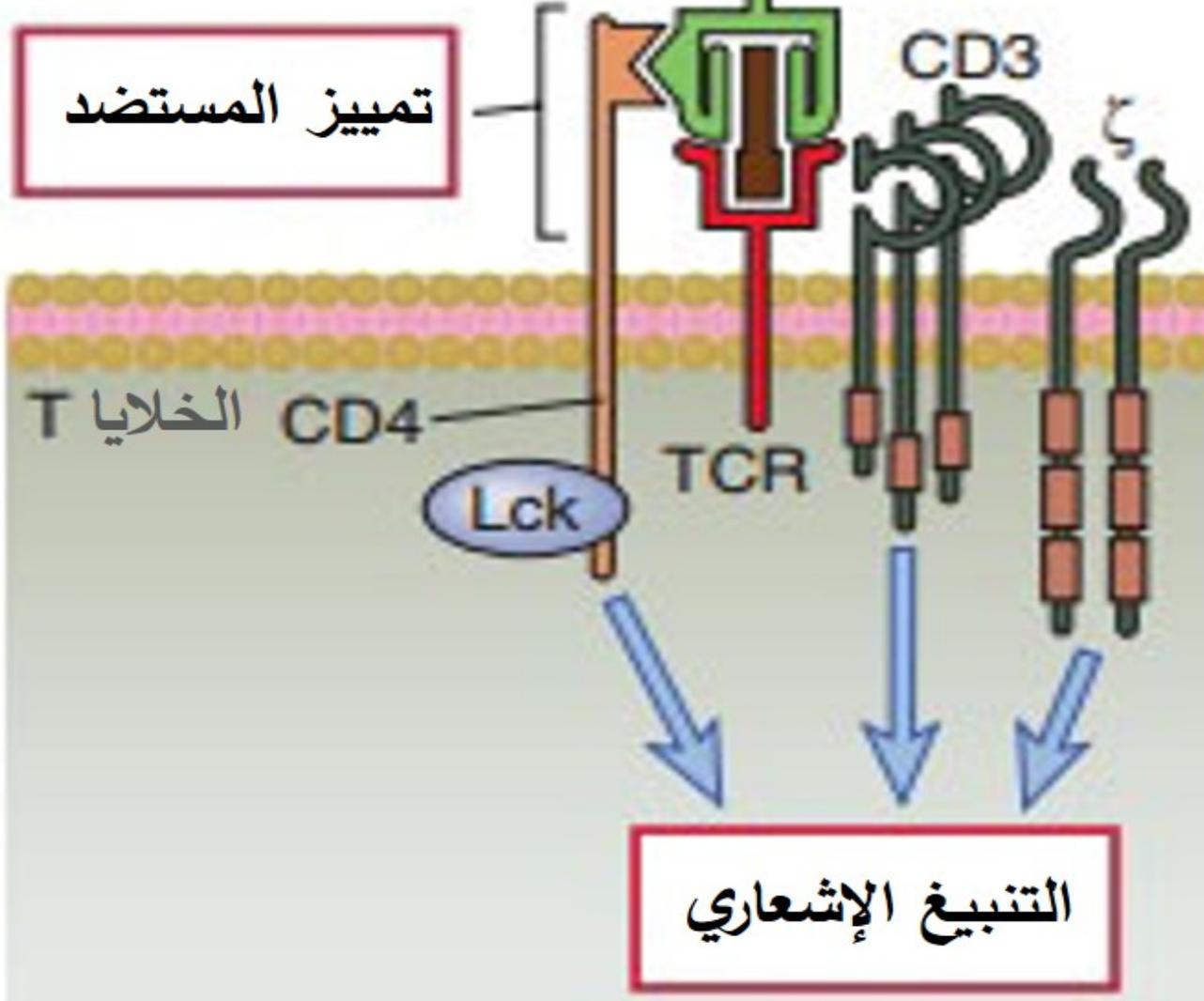


(B) تقديم مُستضدات العصارة الخلية المُرتبطة بـ
MHC الصنف I إلى الخلايا T السامة للخلايا



APC

MHC الصنف II



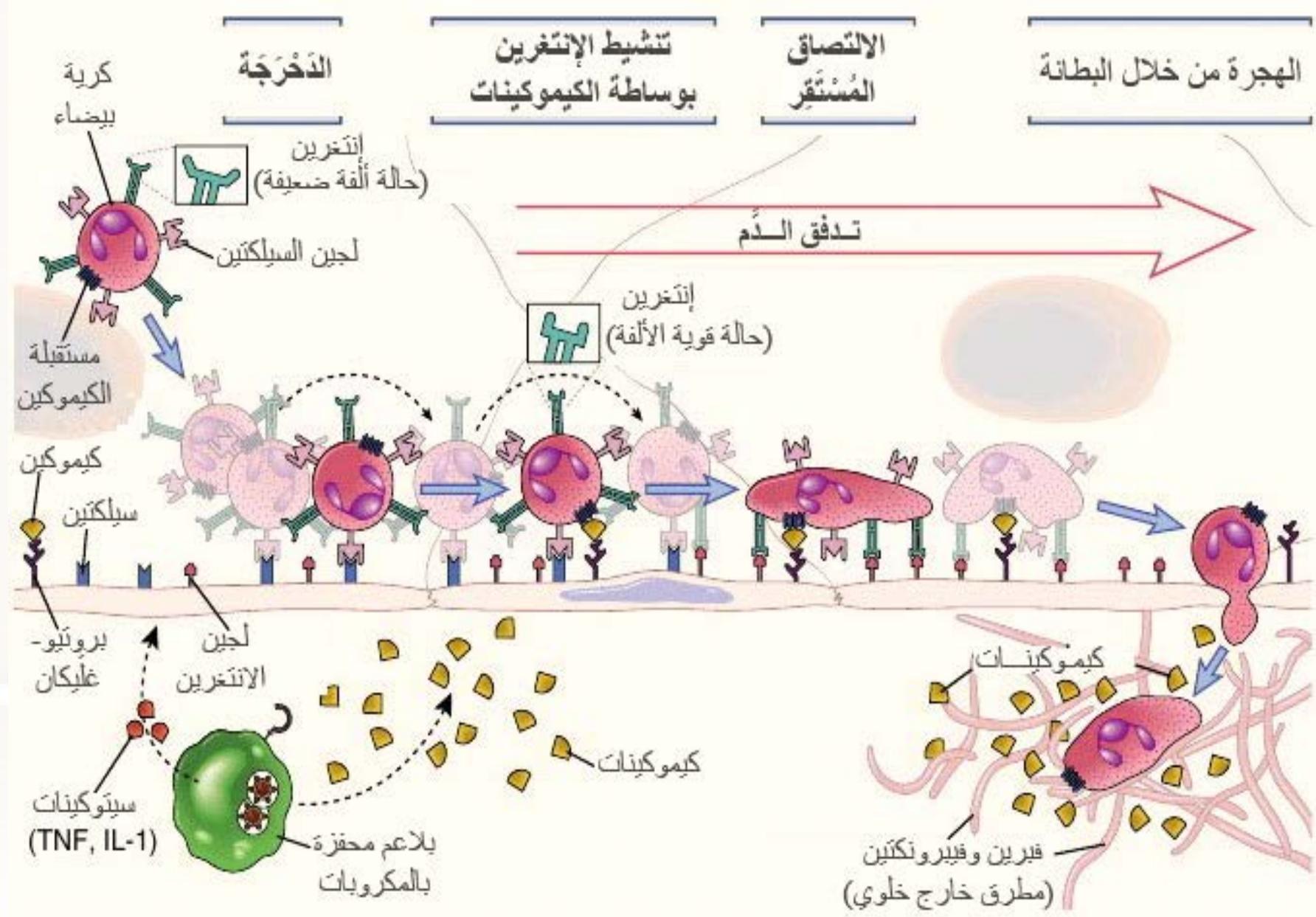
تمييز المُستضد والتنبغ (التحاس)

الإشعاري أثناء تنشيط الخلايا T

يمكن تنشيط الخلايا T تجريبياً أيضاً
بوساطة الجزيئات التي ترتبط بـ
TCRs للعديد أو لجميع نساءل الخلايا
T بصرف النظر عن البيئيد - MHC
النوعية لـ TCR ، ومنها:
- أضداد نوعية للـ TCR ، أو CD3
- الراصة الدموية النباتية PHA
- Supersntigen

دور جزيئات الإلتصاق في استجابات الخلايا T

- ترتبط مستقبلات TCRs بمعدّات MHC – الببتيد بألفة ضعيفة، والسبب المحتمل لذا التمييز الضعيف هو بأن الخلايا T تتقى إيجابياً أثناء نضوجها عبر التمييز الضعيف لـ MHC الذاتية .
- يجب أن يكون ارتباط التائيات مع الخلايا المقدمة للمستضد ثابتاً لفترة كافية للوصول إلى عتبة إرسال الإشارات .
- يتم إنجاز وظيفة التثبيت بواسطة جزيئات الإلتصاق، وهي بروتينات ثنائية السلسلة تسمى الانتغرينات، والانتغرين الأساس في الخلايا T هو المستضد-1 المرافق لوظيفة الكريات البيضاء LFA-1، ويسمى لجينه على APCs جزيئة الإلتصاق-1 بين الخلية ICAM-1 .



دور التحفيز المشترك

في تنشيط الخلايا T:

CD28----B7-1/B7-2

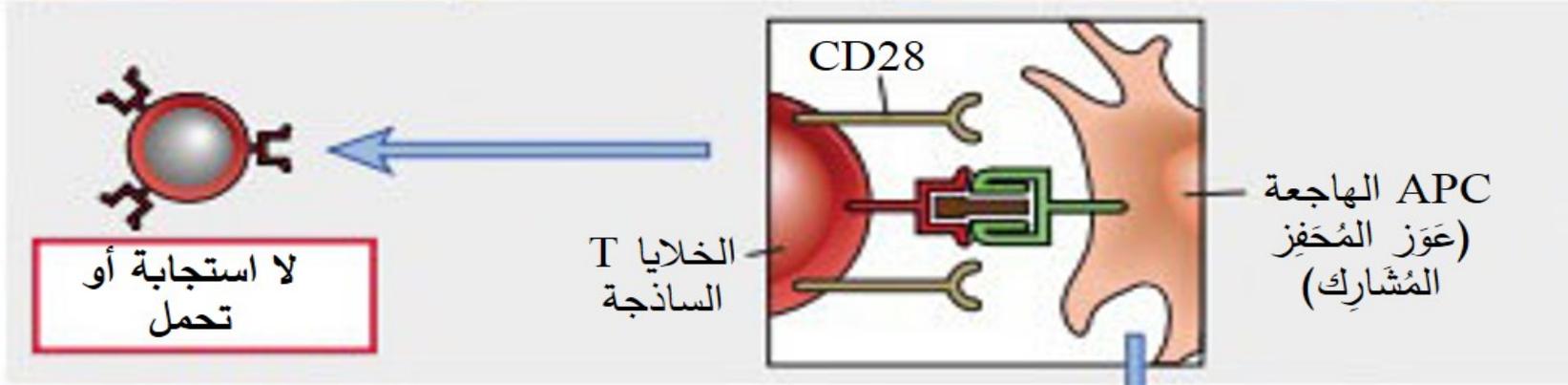
CD40L----CD40 يعزز التمايز وإفراز الإنترلوكين

12

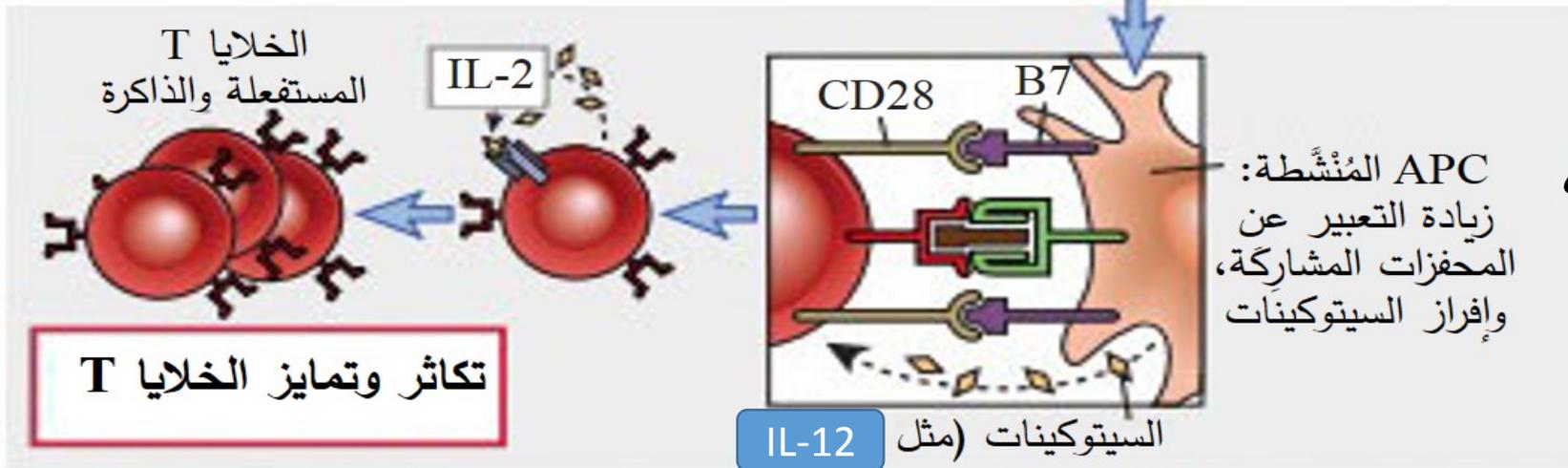
-استخدام المساندات في اللقاحات تحض APCs على التعبير عن المحفزات المشاركة

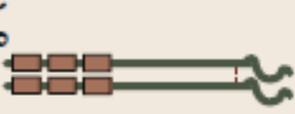
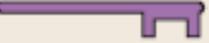
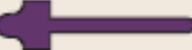
استجابة الخلايا T

تمييز المستضد

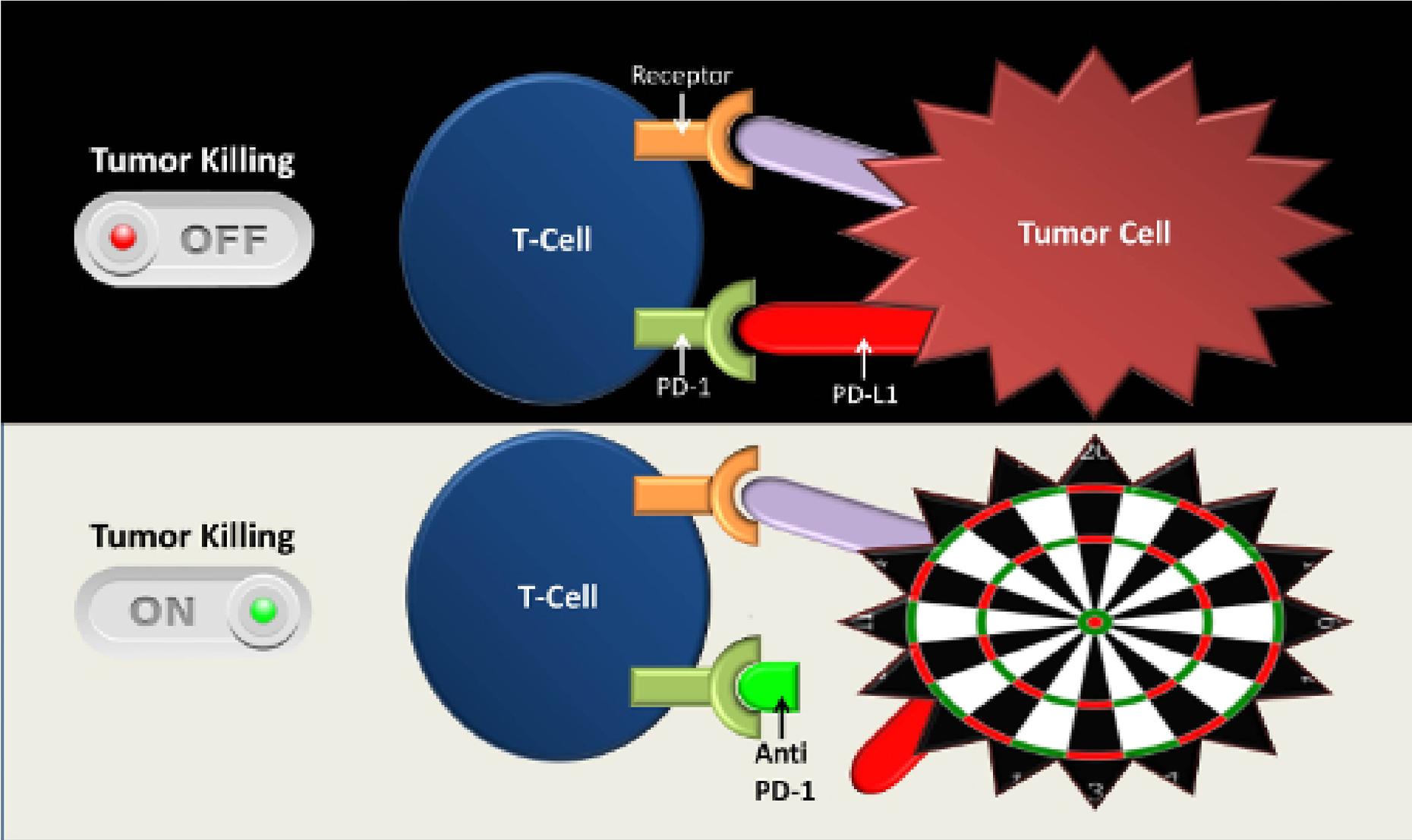


تنشيط APC بواسطة المكروبات، واستجابة مناعية طبيعية

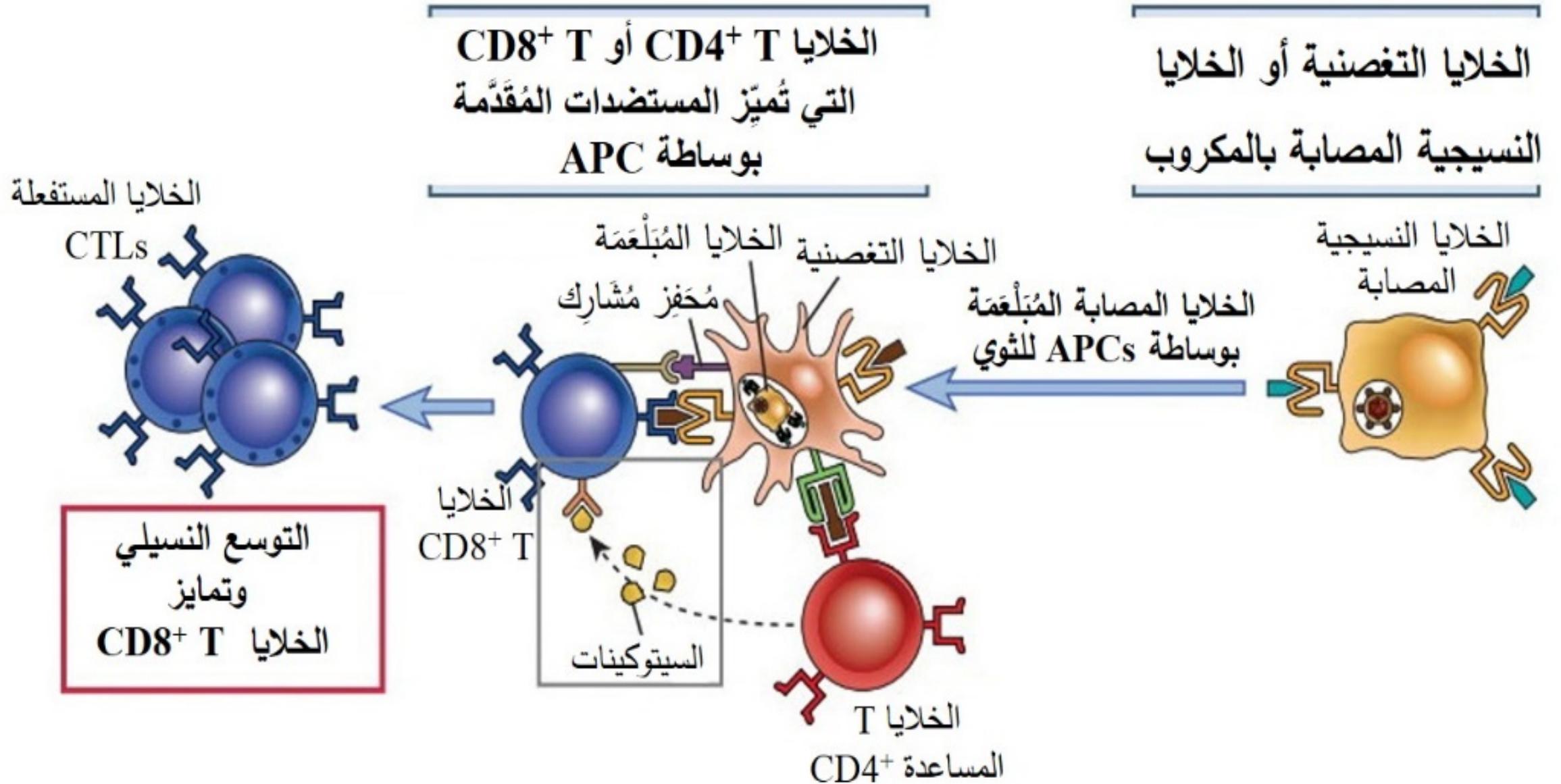


Surface molecules of T lymphocytes	Function	Ligand	
		Name	Expressed on
CD3 	Signal transduction by TCR complex	None	
ζ 	Signal transduction by TCR complex	None	
CD4 	Signal transduction	Class II MHC 	Antigen presenting cells
CD8 	Signal transduction	Class I MHC 	All nucleated cells
CD28 	Signal transduction (costimulation)	B7-1/B7-2 	Antigen presenting cells
CTLA-4 	Inhibition	B7-1/B7-2 	Antigen presenting cells
PD-1 	Inhibition	PD-L1/PD-L2 	Antigen presenting cells, tissue cells, tumor cells
LFA-1 	Adhesion, signal transduction	ICAM-1 	Antigen presenting cells, endothelium

استخدام الأضداد المثبطة لهذه المستقبلات يستخدم في تحفيز المناعة تجاه بعض الأورام



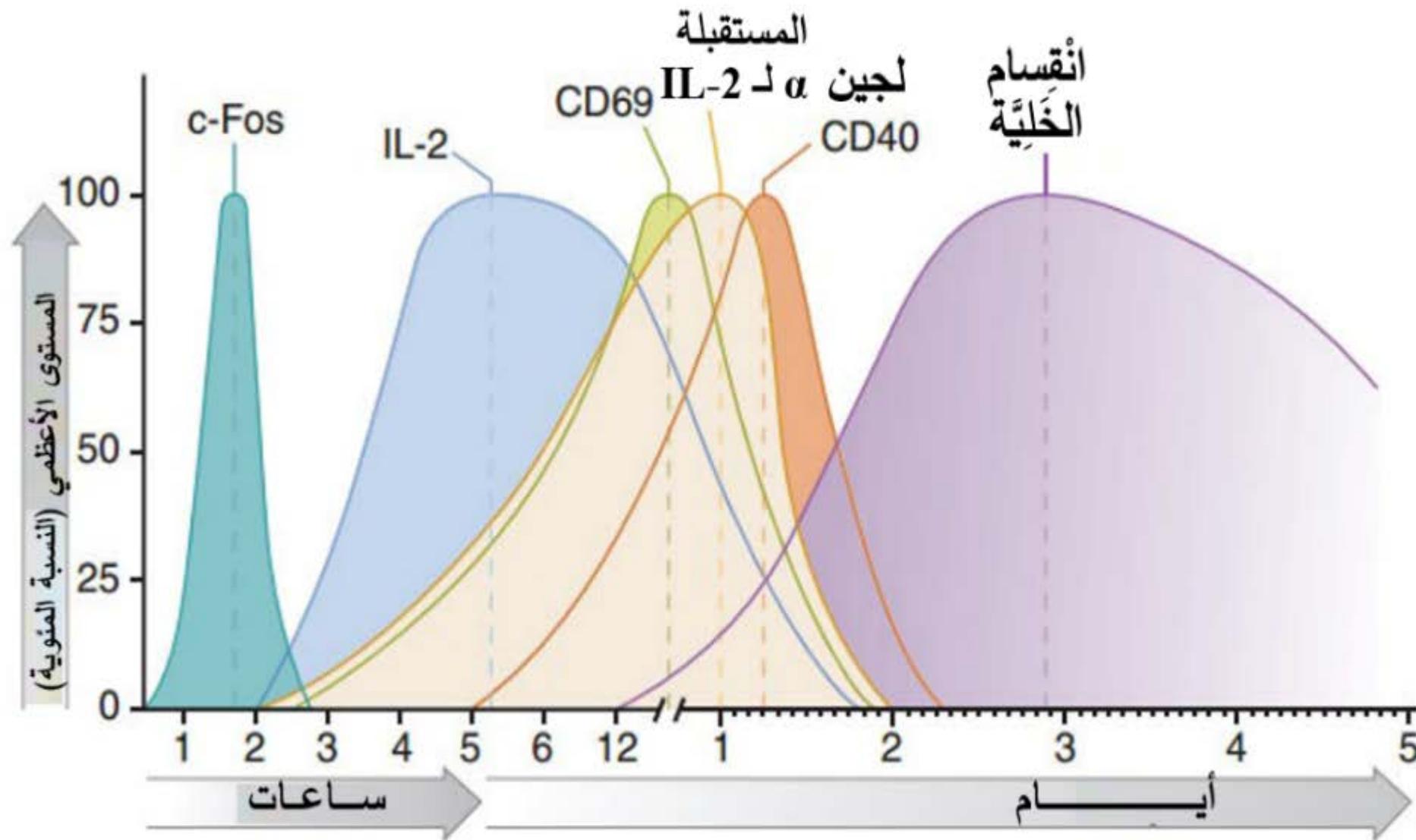
مُحَفِّزَات تَنْشِيط الخَلايا CD8+ T



السُّبُل الكِيمِيائِيَّة الحَيَوِيَّة لِتَنْشِيط الخَلايَا T

لدى تمييز المُسْتَضِدَّات والمُحَفِّزَات المُشَارِكَة فَإِنَّ الخَلايَا T تُعَبِّرُ عن بَرُوتِينَات تكون مسؤولة عن التكاثر والتمايز والوظائف

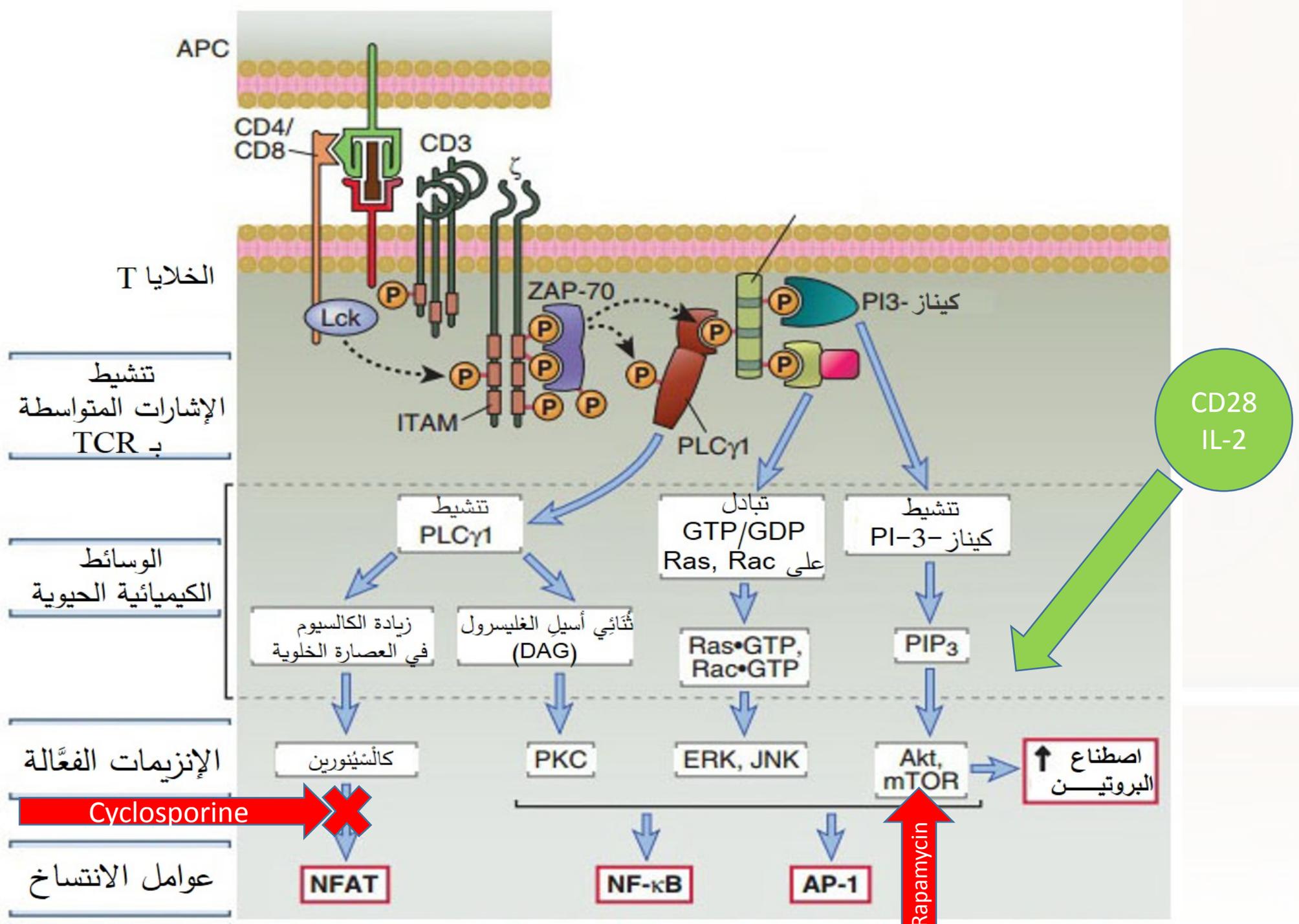
المُسْتَعْلَة للخَلايَا T



السُّبُلُ الكِيمِيائيَّةُ الحَيَوِيَّةُ لِتَنْشِيطِ الخَلايَا T Biochemical Pathways of T Cell Activation

➤ إِنَّ السُّبُلَ الكِيمِيائيَّةَ الحَيَوِيَّةَ الَّتِي تُرْبِطُ تَمييزَ المُسْتَضِدِّ بِاسْتِجاباتِ الخَلايَا T تُتَأَلَّفُ مِنْ تَنْشِيطِ الإنزيمات، وَاسْتِخدامِ البروتيناتِ المُكَيِّفَةِ، وإنتاجِ عواملِ الانتساخِ الفعالة.

➤ إِنَّ عواملَ الانتساخِ المتنوعةَ بما فيها NFAT (العامل النووي للخلايا T المنشَّطة) وَ AP-1 (بروتين التنشيط -1) وَ NF-κB تُحفِزُ الانتساخَ والإنتاجَ اللاحقَ للسيتوكيناتِ ومُستقبَلاتِ السيتوكيناتِ ومُحرِّضاتِ الدَوَرةِ الخَلَوِيَّةِ والجُزيئاتِ المُستَفعلة مثل CD40L



الاستجابات الوظيفية للمفاويات T تجاه المستضدات والتحفيز المشارك:

✓ إفراز السيتوكينات والتعبير عن مستقبلاتها.

✓ التوسع النسيلى.

✓ تمايز الخلايا T إلى خلايا مستفحلة.

إفراز السيتوكينات والتغير عن مُستقبلاتها

- استجابة للمستضد والمحفزات المشاركة فإنّ اللمفاويات T وخاصةً الخلايا $CD4+ T$ تُفرز بسرعة سيتوكينات عديدة مُختلفة ذات تأثيرات مُتنوعة.
- السيتوكينات هي مجموعة كبيرة من البروتينات التي تعمل كوسائط في المناعة والالتهاب.
- في المناعة التلاؤمية فإنّ السيتوكينات تُفرز من قِبَل الخلايا T وبشكل رئيس الخلايا $CD4+$ وتشارك هذه البروتينات ببعض الخصائص المهمة

إفراز السيتوكينات والتعبير عن مستقبلاتها

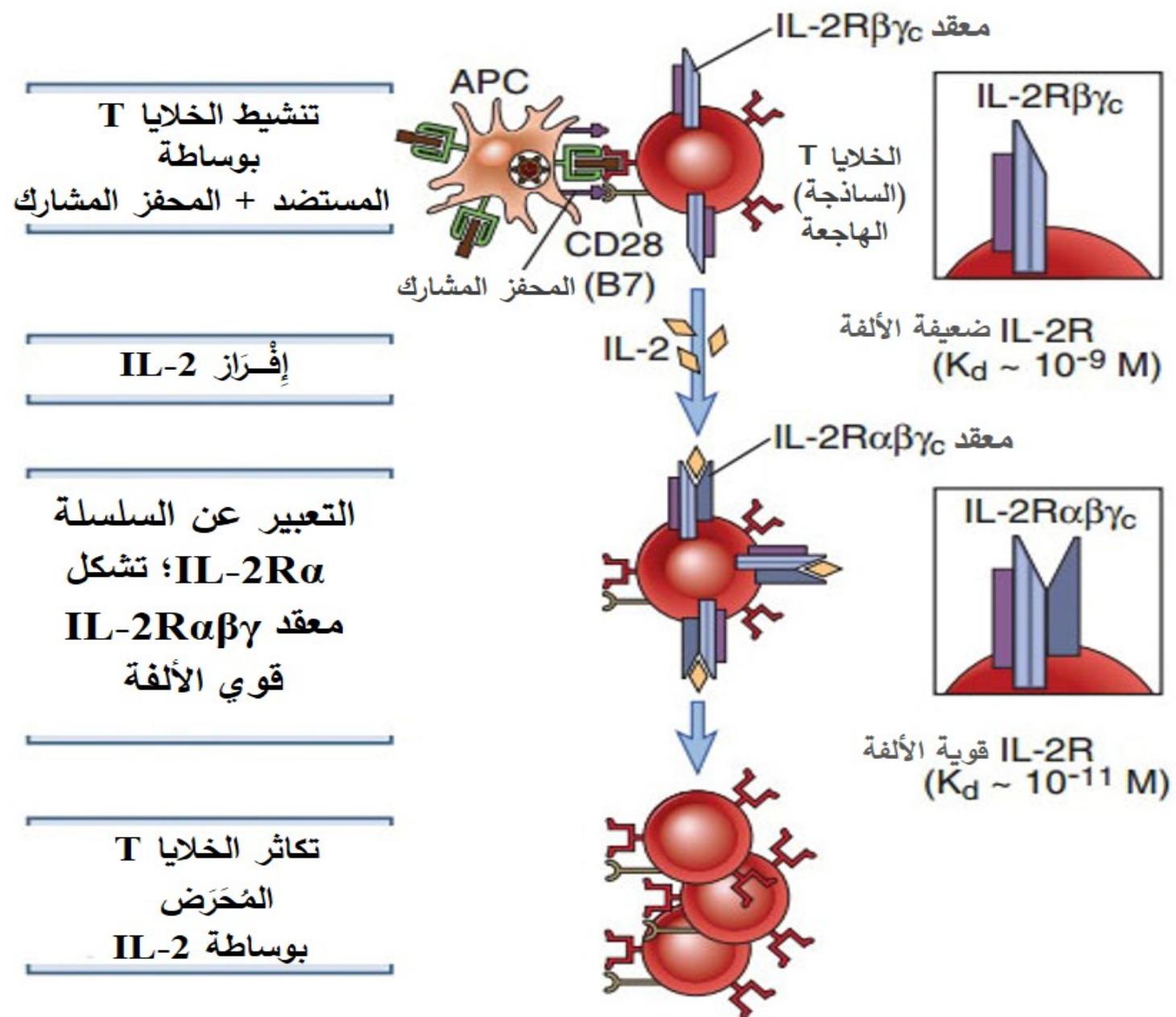
الخصائص العامة لسيتوكينات الخلايا T	
الأهمية	الخاصية
توفير السيتوكين عند الحاجة	تنتج بشكل مؤقت استجابةً للمستضدات
تنعكس التأثيرات الجهازية للسيتوكينات على شكل أخماج شديدة أو أمراض مناعة ذاتية	تؤثر عادة على نفس الخلايا التي تنتج السيتوكين (ذاتي الإفراز) أو الخلايا المجاورة (نظير صماوي)
يوفر تأثيرات متنوعة، لكنه يحد من الاستخدامات الإكلينيكية للسيتوكينات بسبب التأثيرات غير المرغوبة	تعدُّ النمط الظاهري: كل سيتوكين له تأثيرات بيولوجية متعددة
يمكن أن يؤدي إحصار أي سيتوكين واحد وتأثيرات مَرَجُوة	الوفرة: يمكن أن تشترك سيتوكينات متعددة بنفس الفعالية البيولوجية أو تشترك بفعاليات بيولوجية متماثلة

الفعالية البيولوجية لبعض سيتوكينات الخلايا T		
المصادر الخلوية	التأثير الرئيس	السيتوكين
الخلايا CD4 ⁺ T و CD8 ⁺ T	بقاء وتمايز وتكاثر الخلايا T المستقلة والمنظمة	الإنترلوكين-2 (IL-2)
الخلايا CD4 ⁺ T والخلايا البدئية	تغيير الخلايا B إلى IgE	IL-4
الخلايا CD4 ⁺ T والخلايا البدئية	تنشيط الحمضات	IL-5
الخلايا CD4 ⁺ T و CD8 ⁺ T والخلايا الفاتكة الطبيعية	تنشيط البلاعم	الإنترفيرون غامًا (IFN-γ)
الخلايا CD4 ⁺ T وخلايا أخرى	تحفيز الالتهاب الحاد	IL-17
الخلايا CD4 ⁺ T وأنواع أخرى متعددة من الخلايا أخرى	كبح تنشيط الخلايا T ؛ تمايز الخلايا T المنظمة	TGF-β

Cytokine	Principal cell source(s)	Principal cellular targets and biologic effects
Tumor necrosis factor (TNF)	Macrophages, T cells	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Neutrophils: activation Hypothalamus: fever Hepatic cells: synthesis of acute-phase proteins Muscle: catabolism (cachexia) Apoptosis
Interleukin-1 (IL-1)	Macrophages, T cells	Macrophages: activation (inflammation, coagulation) Hepatic cells: synthesis of acute-phase proteins
Chemokines	Macrophages, T cells	Leukocytes: chemotaxis, adhesion, activation, proliferation
Interleukin-12 (IL-12)	Macrophages, dendritic cells	CD4 ⁺ T cells: differentiation, proliferation, IFN-γ synthesis
Interferon-γ (IFN-γ)	Macrophages, T cells	Macrophages: activation, increased antigen presentation responses Dendritic cells: increased class II expression
Type I IFNs (IFN-α, IFN-β)	Macrophages, T cells	Macrophages: activation, increased antigen presentation
Interleukin-10 (IL-10)	Macrophages, T cells	Macrophages: inhibition of antigen presentation, reduced expression of MHC molecules and class II MHC molecules
Interleukin-6 (IL-6)	Macrophages, endothelial cells, T cells	Liver: synthesis of acute-phase proteins B cells: proliferation of antibody-producing cells
Interleukin-15 (IL-15)	Macrophages, others	NK cells: proliferation T cells: proliferation
Interleukin-18 (IL-18)	Macrophages	NK cells and T cells: IFN-γ synthesis
TGF-β	Many cell types	Inhibition of inflammation T cells: differentiation of T _H 17, regulatory T cells



دور الإنترلوكين-2 ومُستقبلة IL-2 في تكاثر اللِّمفاويّات T



التوسع النسيبي Clonal Expansion

✦ قبل الخَمَج يكون تَكَرُّر الخَلايَا T CD8+ النوعية لأي مُسْتَضِد بروتيني مِكَروبي واحد حوالي 1 في 10^5 إلى 10^6 من اللِّمَفَاوِيَّات في الجسم. في ذِرْوَة بعض الأَخْمَاج الفيروسيَّة-من المحتمل خلال أسبوع من الخَمَج- تقريبًا حوالي 10% إلى 20% من جميع اللِّمَفَاوِيَّات في الأعضاء اللمفية يمكن أن يكون نوعية للفيروس. وهذا يعني بأنَّ النسائل النوعية للمُسْتَضِد تزداد بأكثر من 10.000 ضعف بزمن تَضَاعُفِي يقدر بحوالي 6 ساعات

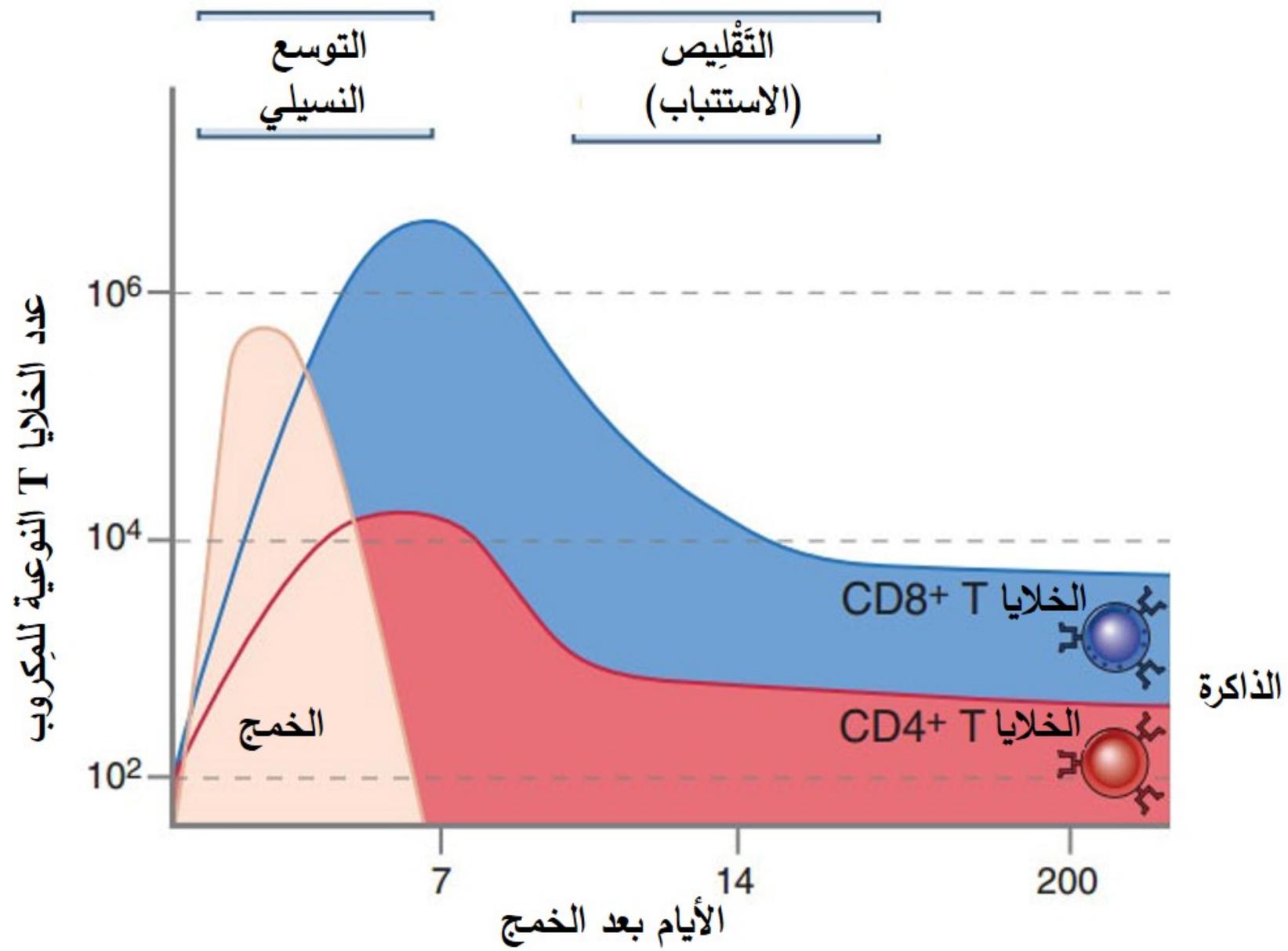
التوسُّع النَسِيلِي Clonal Expansion

هناك العديد من الخواص المذهلة لهذا التوسع النسيلى.

الأولى: هذا التوسع المَهُول من الخَلايا T النوعية للمكروب غير مصحوب بزيادة قابلة للكشف من الخَلايا المُتَفَرِّجة Bystander (غير المُشَارِكَة) التي لا تُمَيِّز المِكْرُوبَات.

الثانية: حتى في الأَخْمَاج بالمِكْرُوبَات المعقدة التي تحتوي عدة مُسْتَضِدَّات بروتينية، فإنَّ أغلبية النسائل المتوسعة تكون نوعية فقط لعدة ببتيدات-غالبًا أقل من خمسة-هي الببتيدات المِكْرُوبِيَّة السائدة مَنَاعِيًا.

التوسع النسيلي Clonal Expansion



تَمَازُجُ الخَلايَا T السَادِجَةِ إِلَى خَلايَا مُسْتَفْعِلَةٍ

تقوم الخلايا المُسْتَفْعِلَةُ من سلالة

الخلايا T المُسَاعِدَةِ CD4⁺ بِتَنْشِيطِ

الخلايا البلعمية واللمفاويات B من

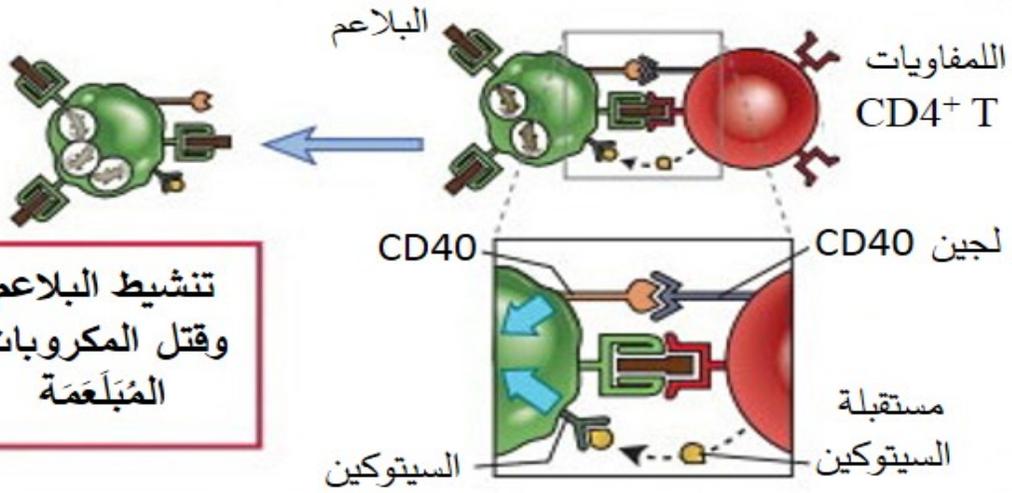
خلال التَغْيِيرِ عن جُزَيَّاتِ سطحية

متنوعة وإفراز السيتوكينات

الوظائف
المستفعدة للبلاعم
واللمفاويات B المُنَشَّطَة

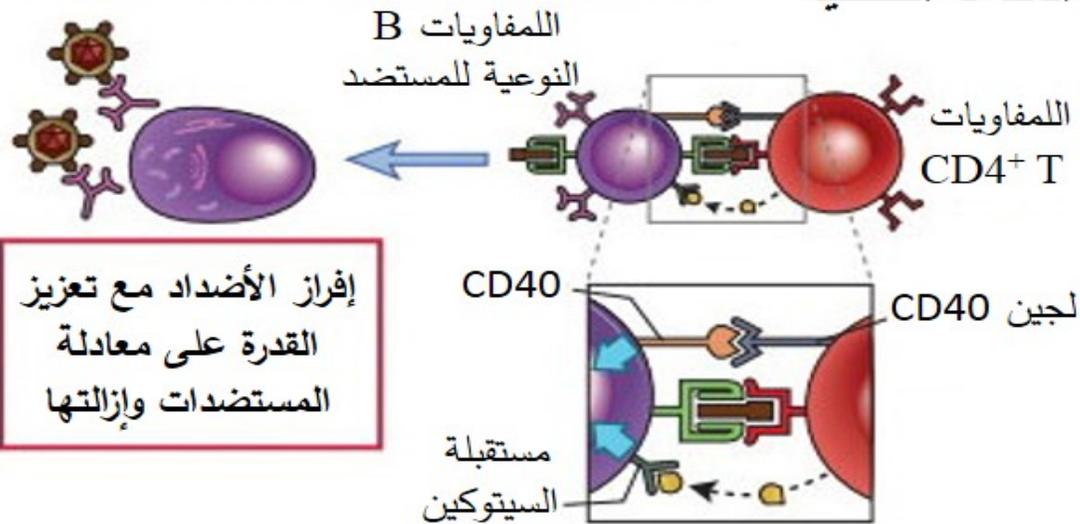
تُنَشِّطُ
الخلايا CD4⁺ T
البلاعم واللمفاويات B

(A) المناعة المتواسطة بالخلايا



تنشيط البلاعم
وقتل المكروبات
المُبلَعَة

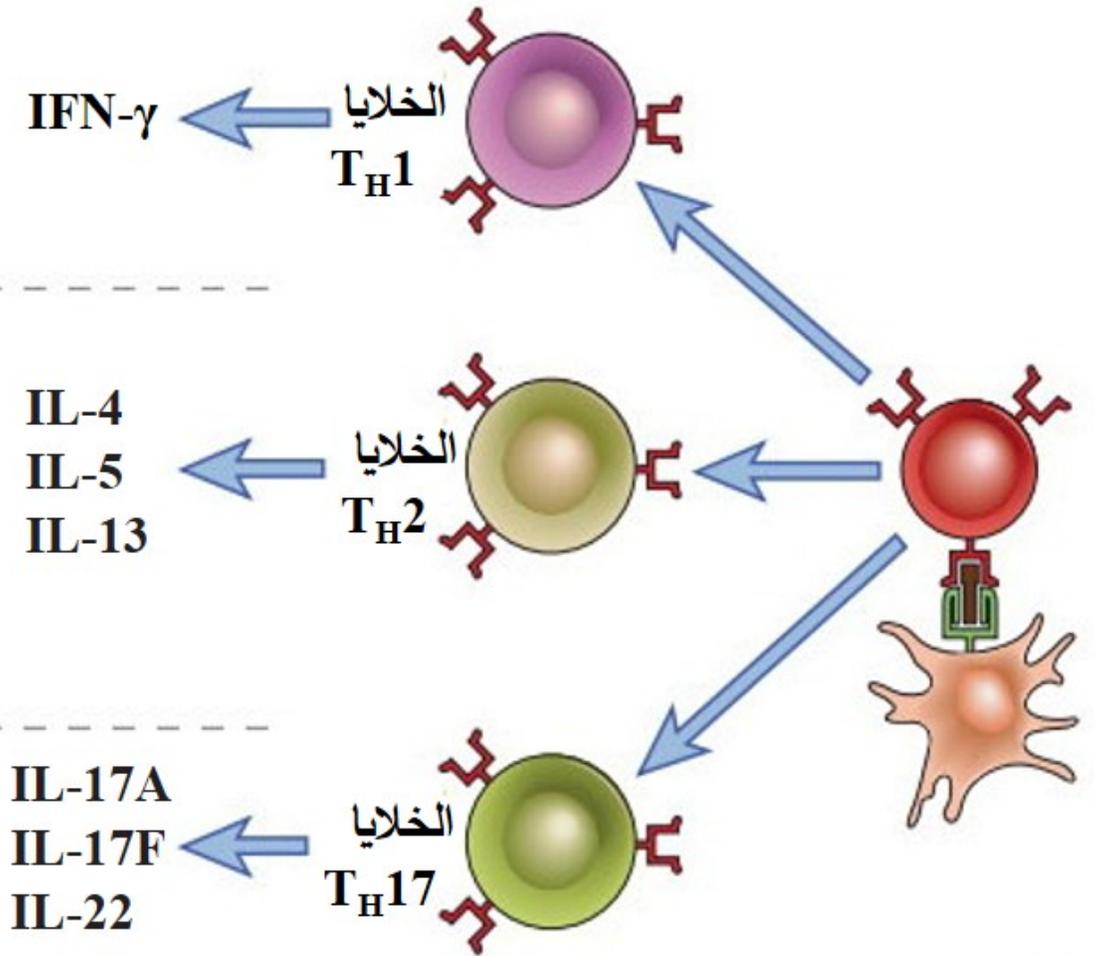
(B) المناعة الخلوية

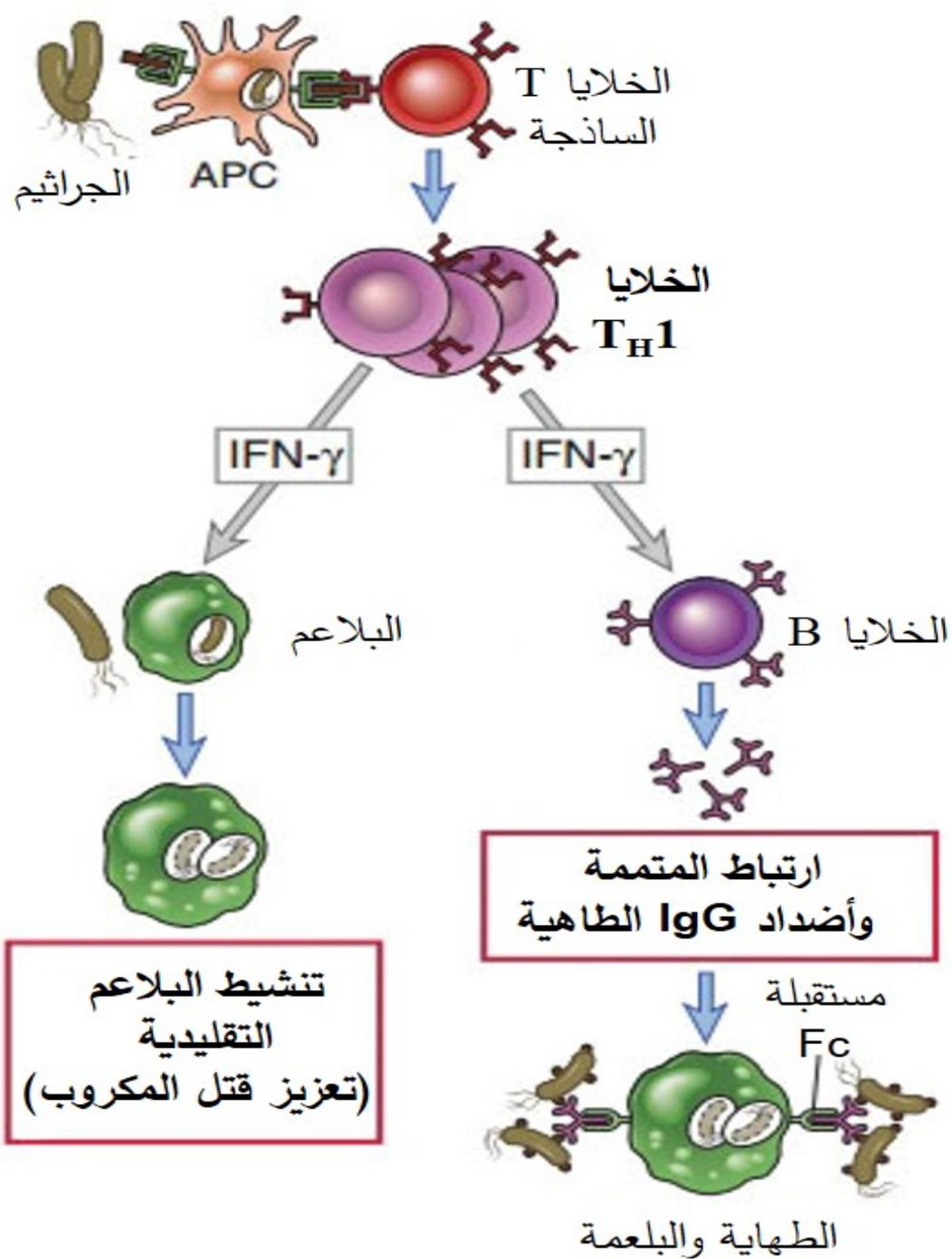


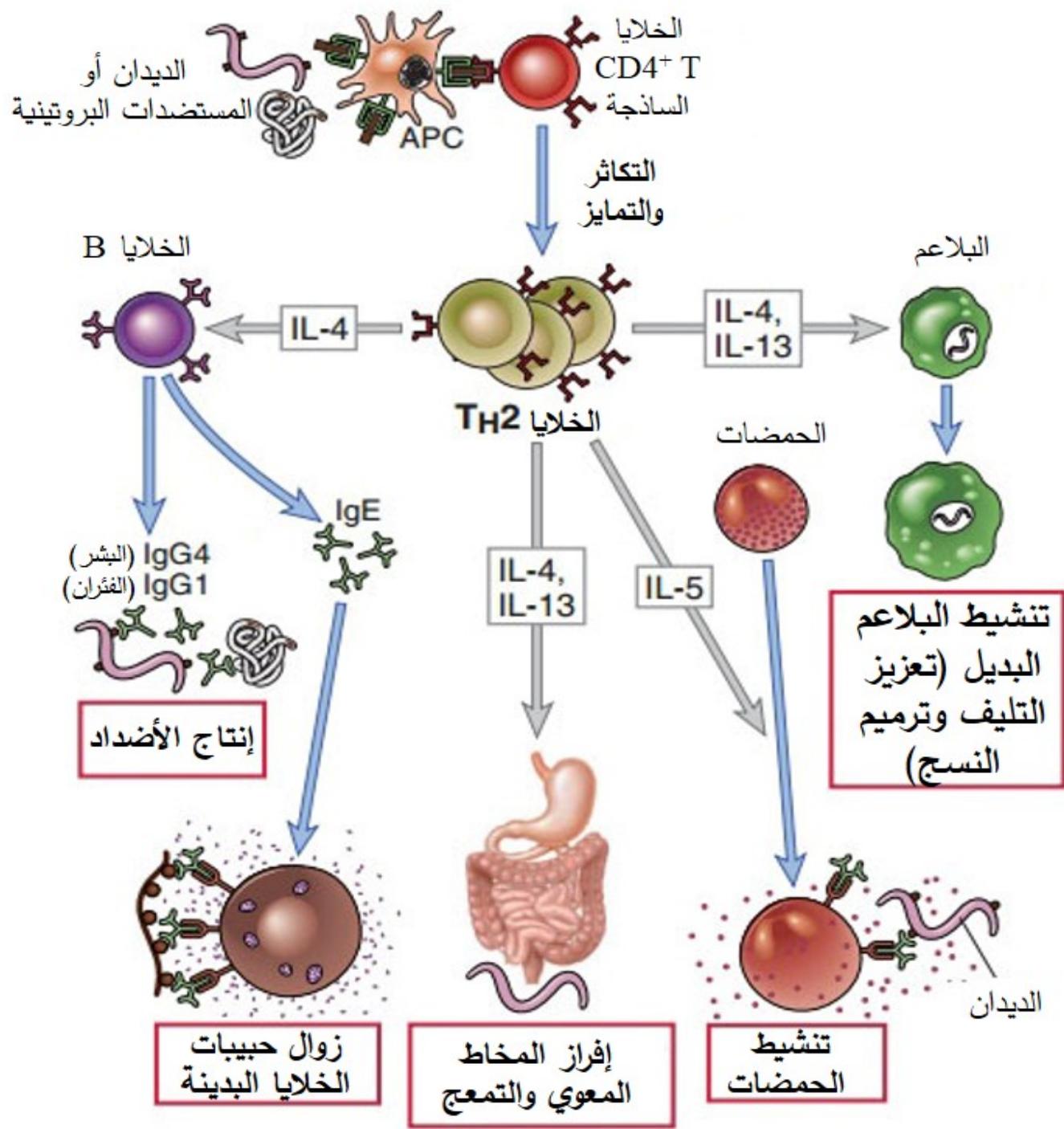
إفراز الأضداد مع تعزيز
القدرة على معادلة
المستضدات وإزالتها

المجموعات الفرعية للخلايا T المُسَاعِدَة CD4+ المُمَيَّزة بوساطة شَوَاكِلِ السيتوكين.

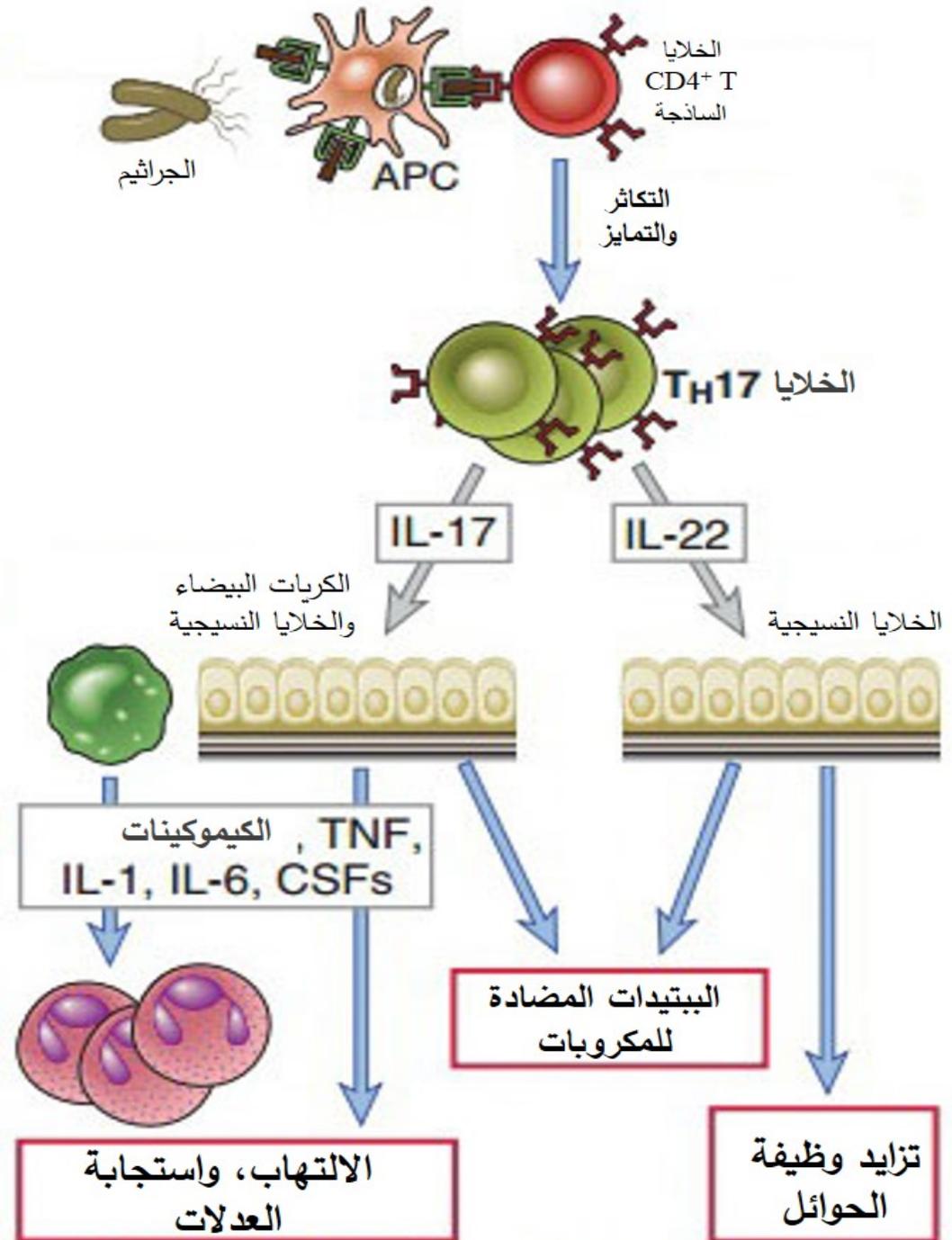
دورها في الأمراض	الدفاع عن الثوي	التفاعلات المناعية	بصمة السيتوكين
أمراض المناعة الذاتية؛ تضرر الأنسجة المرافق للأخماج المزمنة	المكروبات داخل الخلوية	تنشيط البلاعم؛ إنتاج IgG	IFN- γ الخلايا T _H 1
أمراض الأرجية	الطفيليات الديدانية	تنشيط الخلايا البدينة والحمضات؛ إنتاج IgE؛ تنشيط البلاعم البديلة	IL-4 IL-5 IL-13 الخلايا T _H 2
أمراض المناعة الذاتية، والأمراض الالتهابية	الجراثيم خارج الخلوية، والفطريات	التهاب بالعدلات والوحيدات	IL-17A IL-17F IL-22 الخلايا T _H 17







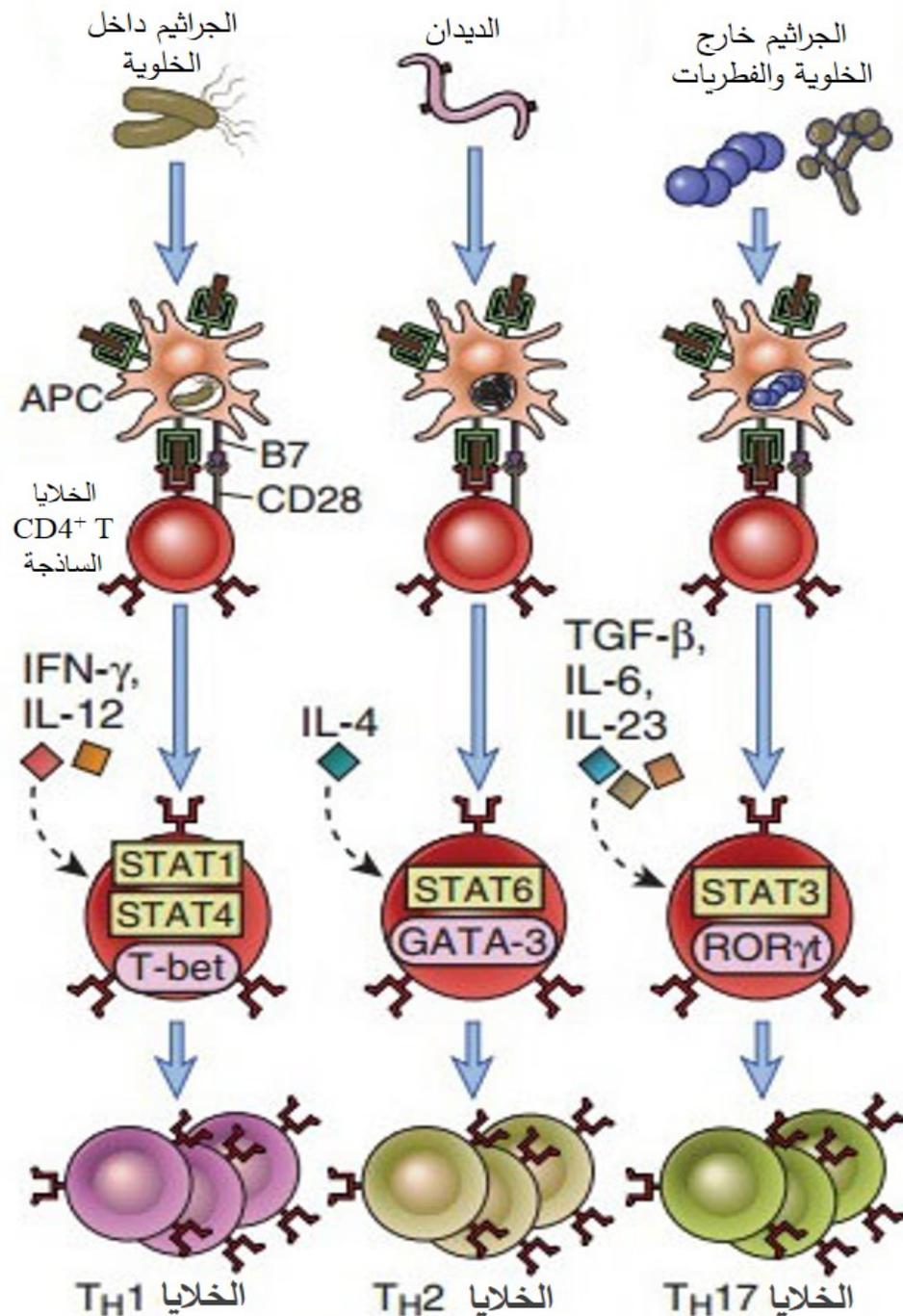
This subset, which secretes IL-17 and IL-22, was discovered because of its role in animal models of immunologic diseases (multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis) and is increasingly being implicated in these diseases in humans.



extracellular bacterial and fungal infections

The most important transcription factors for the three subsets are T-bet, GATA-3, and ROR γ T for TH1, TH2, and TH17, respectively.

These work in concert with transcription factors called signal transducers and activators of transcription (STATs) induced by cytokines.



المبادئ الأساسية الأربعة التي تشكل الأساس لهذه السبل من التمايز:

1- كل مجموعة متخصصة لأنماط من المكروبات.

2- إشارات التمايز الأهم هي سيتوكينات مفرزة من قبل APCs وخلايا أخرى في فترة التحفيز المستضدي، وهذه الإشارات تتباين اعتماداً على أنماط المكروبات.

3- كل مجموعة فرعية تنتج السيتوكينات التي تضخمها وتثبط المجموعات الفرعية الأخرى.

4- التمايز مرتبط بتنشيط عوامل الانتساخ والتي تحفز إنتاج السيتوكينات المتنوعة، وتؤدي التغيرات المتعلقة بال Epigenetic دوراً في ذلك.

Decline of the Immune Response تراجع الاستجابة المناعية

