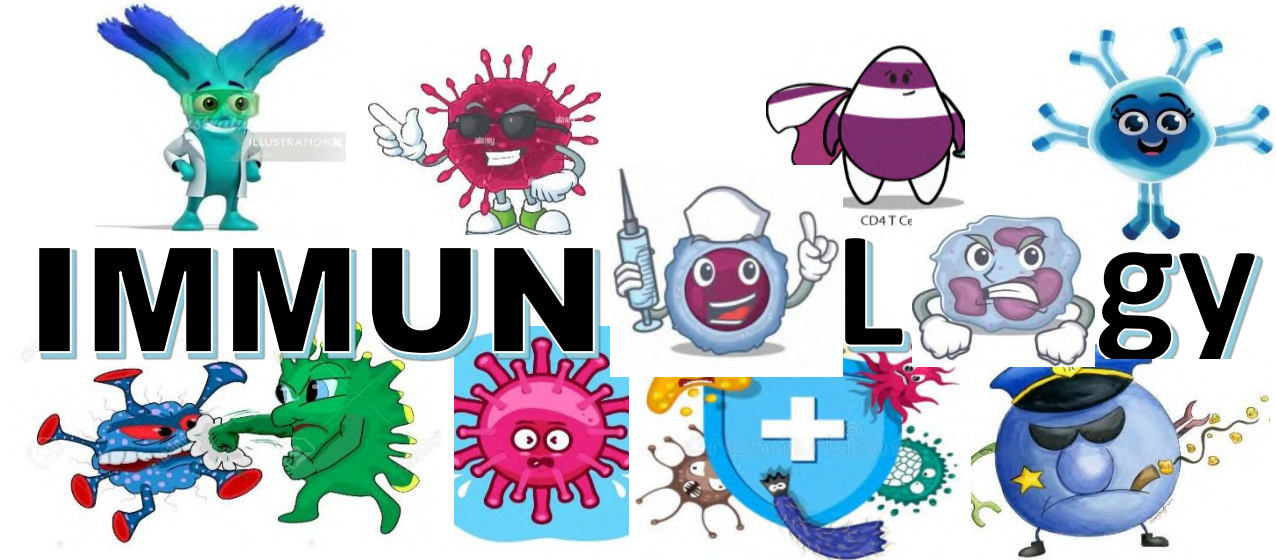




University of Baghdad  
College of Education for Pure  
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology  
Fourth stage

2023/2024



Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

## Lecture 1

### علم المناعة Immunology

### المناعة Immunity

المناعة هي القوة التي يكتسبها الجسم ليقاوم الاجسام الغريبة لمنع حدوث المرض، وذلك بمقاومته للمايكروبات ومنع آليات العوامل الممرضة كالبكتريا والفايروسات والفطريات وغيرها من العوامل الممرضة من احداث آثارها المرضية. وبذلك فالمناعة تعني تحصين الجسم ضد الكائنات الحية أو الجزيئات الممرضة التي تغزو الجسم. ويعتبر علم المناعة فرعاً هاماً من فروع العلوم المخبرية التي لها دور هام في تشخيص كثير من الأمراض. فمنذ

مطلع القرن العشرين بدأ تطور العلوم البيولوجية والتقانات المستخدمة بها، وتوجه الباحثون نحو إجراء التجارب المناعية لفهم الاستجابة المناعية والتعرف على نوعية الأضداد

ان علم المناعة هو العلم الذي يعنى بدراسة الآلية الدفاعية التي يتميز بها الجسم ضد الكائنات الحية التي تغزوه أو الجزيئات الممرضة. يعتبر علم المناعة من أحدث العلوم الطبية الأساسية وأسرعها تطوراً على الإطلاق. ويقوم الجسم بهذا الدفاع من خلال الجهاز المناعي **Immune system**، ومن السمات المميزة لهذا الجهاز قدرته على تدمير الكائنات الداخلة للجسم دون أن يؤثر على بقية خلايا الجسم السليمة. ولكنه أحيانا يهاجم هذه الخلايا ويدمرها، وتسمى هذه الحالة بالاستجابة المناعية الذاتية أو المناعة الذاتية **Auto immunity**. يوجد الجهاز المناعي في الكائنات الحية المتطورة، ويوجد نوعين من الاستجابة المناعية هي الخلوية والخلطية.

## Introduction

- Immunology is the study of the organs, cells, and chemical components of the immune system.
- The immune system creates both innate and adaptive immune responses.
- The innate response exists in many lower species, all the way up the evolutionary ladder to human, and it acts against large classes of pathogens bacteria, viruses, fungi and parasites like protozoa & worms.
- The adaptive response is unique to vertebrates, reacting to foreign invaders with specificity and selectivity. On the other words the immune system is the Human Battle against the Microbe World.
- The immune system must maintain a delicate balance, with potent defensive responses capable of destroying large numbers of foreign cells and viruses and maintain host's body.

- When the immune system cannot mount a sufficient defense of the host, there is an immune deficiency; this is seen in (Human Immuno Deficiency Virus (HIV) infection. If, on the other hand, the immune system acts too vigorously and begins to attack the host, we have autoimmunity. This is a defiance of the integral immune system property of self/non-self recognition. That is, the immune system begins attacking or forming antibodies against the host's own body tissues. Examples of autoimmune diseases include Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, myasthenia gravis and type I diabetes mellitus.

## ◆ Essential differences between the innate and adaptive immune systems

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

### Innate immune system

It is not antigen specific

Provides a rapid response

The response does not improve with repeated exposure, and no memory cells

### Adaptive immune system

It is specific for each different antigen

The response takes time to develop

Production of memory cells

## لمحة تاريخية لتطور علم المناعة

❖ كانت بدايات علم المناعة في أواخر القرن التاسع عشر، حيث عرف العرب الوقاية من الأمراض الوبائية بالتطعيم، اذ اشتهروا بالتطعيم ضد الجدري، حيث كانوا يطعمون الشخص السليم بمادة مستخرجة من بثره الجدري.

❖ أيدت السيدة **مونتاجو MONTAGU** عام 1717 م العرب في طريقة التطعيم ضد الجدري ونقلتها لأوروبا.

❖ ثم لاحظ الطبيب الانكليزي **Edward Jenner** بأن الاشخاص العاملين في صناعة الألبان غالبا ما يتعرضون للاصابة بجدري الأبقار Caw pox والذي تكون أعراضه قريبة الشبه بجدري الانسان، كما لاحظ ان هؤلاء الأشخاص لا يصابون بالجدري Small pox وفي عام 1796 قام بنقل مواد من بثره جدري الابقار Caw pox الى ذراع شخص سليم وتركها لتتكون استجابة مناعية ضد جدري الانسان Small pox.

❖ كما قام العالم الفرنسي **Louis Pasteur** في 1856 بالعديد من التجارب واكتشف أن التخمر عملية إحيائية يرتبط حدوثها بنمو الكائنات الحية الدقيقة واستطاع تطوير العديد من اللقاحات وتوصل الى مفهوم اللقاح Vaccine وهو (السلالة المضعفة Old strain) وسميت العملية بالتلقيح Vaccination، ولذلك سمي (أبو المناعة واللقاحات) وسمي معهد اللقاحات باسمه (معهد باستور لللقاحات). كما استطاع إحداث عملية التخمر صناعياً وبين دور الجراثيم فيها، واكتشف عملية البسترة.

❖ واكتشف العالم الروسي **Metchnikoff** المناعة الخلوية ووضح عملية البلعمة **Phagocytosis**.

❖ في عام 1905 وصف العالم **Robert Koch** المناعة الخلوية لبكتريا السل

## Cellular Immunity to tuberculosis

- ❖ وفي عام 1919 شخص العالم **Bordet** التحلل البكتيري المتوسط بنظام المتمم
- ❖ في 1930 درس العالم النمساوي **Landsteiner** كيفية استجابة الأجسام المضادة للمستضدات.
- ❖ في 1960 درس كل من **Burnet & Medawar** آلية التحمل المناعي المكتسب.
- ❖ في حين قام كل من **Edelman & Porter** في عام 1959-1962 بتحديد التركيب الكيميائي لجزيئة الجسم المضاد. ثم تدرج التطور في علم المناعة بظهور العديد من العلماء وحصولهم على جائزة نوبل لاكتشافاتهم المستمرة في هذا العلم، وظهرت الأبحاث والتجارب المتكررة في مجال الزراعة النسيجية (**Tissue graft (Transplantation)** وتم التوصل الى ضرورة توفر شرطين أساسيين لنجاح الزرع النسيجي من شخص لآخر وهما:

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

### 1- التطابق في مجاميع الدم Blood group compatibility

### 2- التطابق في معقد التوافق النسيجي

## Major Histocompatibility Complex (MHC)

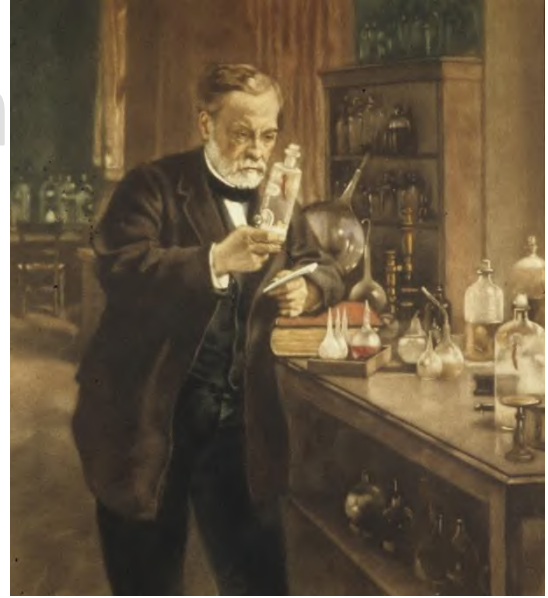
وتمت أول عملية زرع كلية ناجحة في عام 1954 بين توأمين متماثلين **Identical Twins**، وذلك لضمان التجانس في صنف الدم ومستقبلات الخلايا.

- ❖ وقد حصل العالم الياباني **Tonegawa** على جائزة نوبل في العام 1987، لاثباته وجود جينان يشفران عن مناطق **V** و **C** في السلاسل الثقيلة والخفيفة الداخلة في تركيب جزيئة الجسم المضاد، وهذه الجينات تغير ترتيبها خلال فترة التمايز.

❖ واستمرت التطورات في أبحاث علم المناعة وتم اكتشاف الخلايا للمفاوية التائية والبائية ونتاج الأجسام المضادة وحيدة النسيلة **Monoclonal antibodies** واكتشاف أنواع الخلايا التائية **Subset of T cells** ودور كل خلية في الاستجابة المناعية الخلوية وتم اكتشاف مستقبلات الخلايا التائية **CD markers** بالإضافة الى اكتشاف دور تلك الخلايا في افراز الوسائط الخلوية **Cytokines**، وكذلك تمكن علماء الوراثة من التعرف على المورثات المسؤولة عن وظائف مناعية معينة، حيث تمكنوا من التعرف على المورثات المسؤولة عن انتاج الكلوبولينات المناعية.

### History of immunology:

- 1718 – **Lady Mary Wortley Montagu**: observed the positive effects of variolation on the native population and had the technique performed on her own children.
- 1796 – **Edward Jenner**: First demonstration of vaccination smallpox vaccination
- 1857-1870 – **Louis Pasteur**: Confirmation of the role of microbes in fermentation



- 1891 – **Robert Koch**: Demonstration of cutaneous (delayed type) hypersensitivity
- 1896 – **Jules Bordet**: An antibacterial, heat-labile serum component (complement) is described
- 1900 – **Paul Ehrlich**: Antibody formation theory



- 1901 – **Karl Landsteiner**: blood groups
- 1908 - **Metchnikoff** (Phagocytosis and cell-mediated immunity)
- 1949 – immunological tolerance hypothesis
- 1951 – vaccine against yellow fever
- 1953 – Graft-versus-host disease
- 1953 – immunological tolerance hypothesis
- 1957 – **Frank Macfarlane Burnet**: Clonal selection theory
- 1959–1962 – **Gerald Edelman** and **Rodney Porter**: Discovery of antibody structure
- 1963 - **Gell and Coombs**: classification of hypersensitivity
- 1971 – **Peter Perlmann** and **Eva Engvall** at Stockholm University invented ELISA
- 1972 – Structure of the antibody molecule
- 1975 – **Georges Köhler** and **César Milstein**: Generation of the first monoclonal antibodies
- 1975 - **Rolf Kiessling**, **Eva Klein** and **Hans Wigzell**: Discovery of Natural Killer cells

- 1976 – **Susumu Tonegawa**: Identification of somatic recombination of immunoglobulin genes
- 1980-1983 – **Kendall A. Smith**: Discovery and characterization of the first interleukins, 1 and 2 IL-1 IL-2
- 1981 – **Kendall A. Smith**: Discovery of the IL-2 receptor IL2R
- 1983 – **Ellis Reinherz Philippa, Marrack, John Kappler and James Allison**: Discovery of the T cell antigen receptor (TCR)
- 1983 – (**Luc Montagnier**): Discovery of HIV
- 1996-1998 – Identification of Toll-like receptors

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sah





## Departments of Immunology

- **Serology:** deals with reactions between antigens (Ag.) and antibodies (Ab.).
- **Immunochemistry:** deals with the nature of (Ag.) and (Ab.) and their properties.
- **Immunobiology:** deals with allergy, theories of antibody, autoimmune diseases and transplantation.
- **Immunogenetics:** deals with genes that are responsible for immune response.
- **Oral immunology:** studying the role of microbes in oral diseases and its ability to caries.
- **Immunopathology:** deals with pathological processes and mechanisms.
- **Tumor immunology:** interested in studying the absence of natural ingredients on the tumor cells.
- **Transplantation immunology:** interested in body resistance syndrome by studying histocompatibility between donor and recipient.
- **Immunological disorders:** cares immunological therapeutic methods disorders.

لقد كان علم المناعة يدرس سابقا ضمن علم الأحياء المجهرية، الا انه اصبح علما مستقلا نتيجة للتسارع المعرفي والانجازات السريعة فيه مع بداية القرن العشرين، حيث اعتبر احد الفروع الحديثة لعلم الطب. وظهرت فروع علم المناعة والتي تشمل:

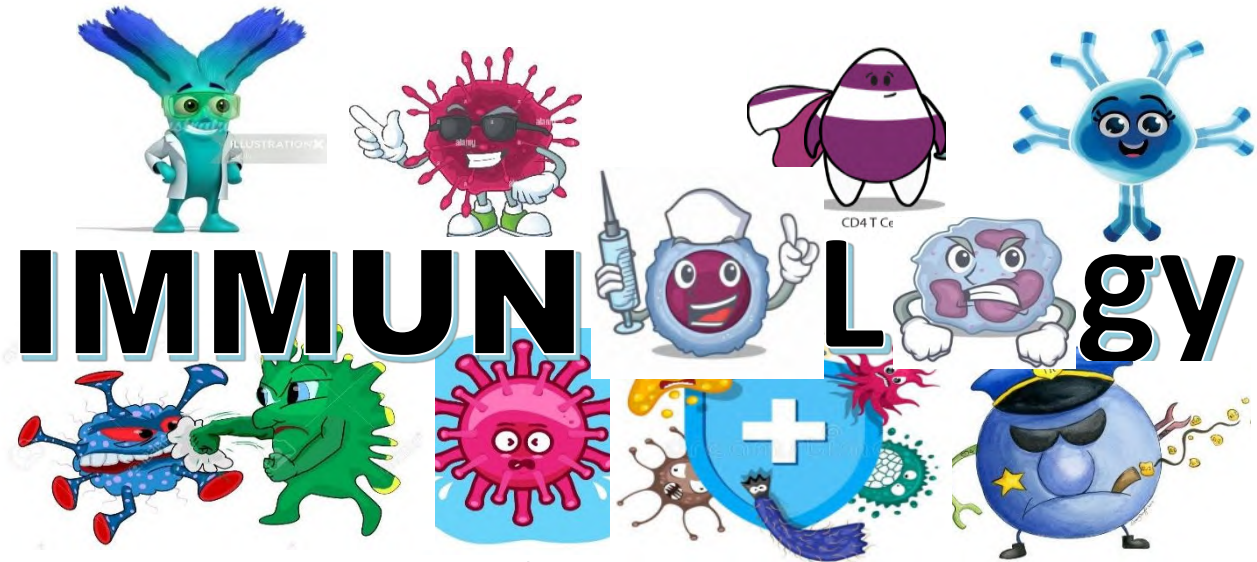
- علم المصول Serology
- علم بايولوجية المناعة Immunobiology
- علم المرضيات المناعية Immunopathology
- علم الكيمياء المناعية Immunohistochemistry
- علم الوراثة المناعية Immunogenetics
- علم مناعة الأورام Tumor Immunology
- علم الفسلجة المناعية Immunophysiology
- علم مناعة الفم Oral Immunology
- علم مناعة نقل الأعضاء Transplantation Immunology
- علم الاضطرابات المناعية Immunologic Disorders



University of Baghdad  
College of Education for Pure  
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology  
Fourth stage

2023/2024



Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan  
**Lecture 2**

### **Cellular components of immune system**

Cells of immune system play an important role in the defense of body against foreign bodies; cells move in blood stream and lymph and can reside inside tissues. There is high heterogeneity in the cells of immune system, most of which originate from hematopoietic stem cells originated in bone marrow and then differentiate into several types of cells including lymphocytes, red blood cells, platelets and phagocytic cells. Hematopoietic stem cells can differentiate into the following two major cells: (Figure 1)

## المكونات الخلوية للجهاز المناعي

تلعب خلايا الجهاز المناعي دوراً مهماً في الدفاع عن الجسم ضد الأجسام الغريبة ؛ الخلايا تتحرك في مجرى الدم واللمف ويمكن أن تتواجد داخل الأنسجة. هناك تجانس عالٍ في خلايا الجهاز المناعي ، معظمها ينشأ من الخلايا الجذعية المكونة للدم والتي نشأت في نخاع العظم ومن ثم تتميز إلى عدة أنواع من الخلايا بما في ذلك الخلايا اللمفاوية وكريات الدم الحمراء والصفائح الدموية والخلايا البلعمية. يمكن للخلايا الجذعية المكونة للدم التمايز الخلايا الى الرئيسية التالية: (الشكل 1):

1- الخلايا المولدة للخلايا اللمفاوية: تنشأ منها الخلايا اللمفاوية التائية والبائية والخلايا القاتلة الطبيعية

2- الخلايا النخاعية: تنشأ عنها الخلايا العدلة، الحمضة، القاعدية والخلايا وحيدة النواة

# Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

## A - Lymphoid progenitor (generate non- granulated cells)

- T-lymphocyte (70% of total lymphocytes) (adaptive immune response)
- B-lymphocyte (20% of total lymphocytes) (adaptive immune response)
- Natural killer (NK) cells (10% of total lymphocytes)

## B- Myeloid progenitor (Myeloblast)

### 1- Granulocyte-Monocyte progenitor

- Neutrophil (polymorph nuclear neutrophils (PMNs)
- Eosinophil progenitor (generate eosinophil)
- Basophil progenitor (generate basophil)

- Monocyte (Macrophage)

2- Megakaryocytes: generates blood platelet (blood clotting and inflammations)

3- Erythroid progenitor: forms red blood cells (RBCs)

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

# CELLS OF THE IMMUNE SYSTEM

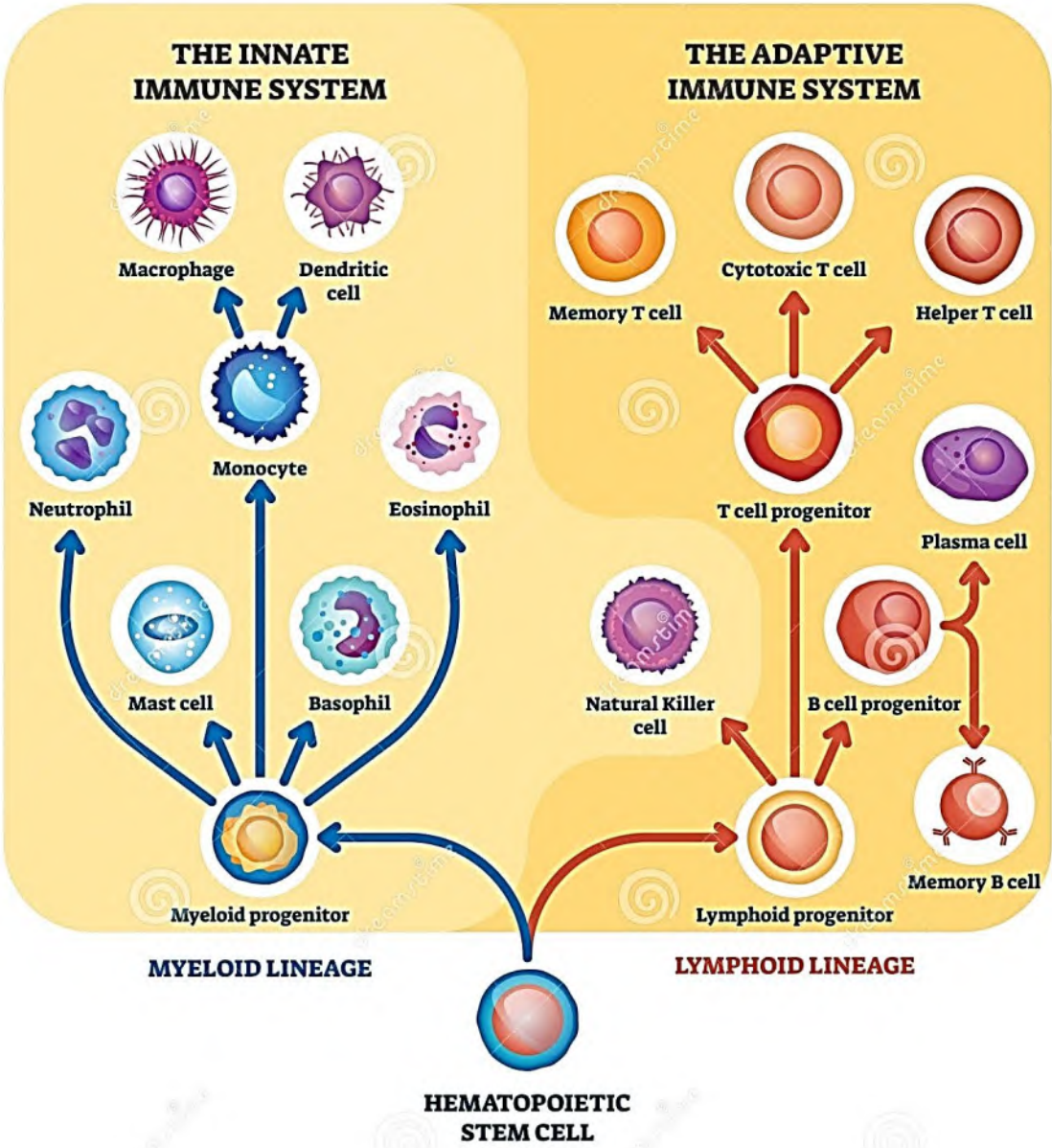


Figure 1: Hematopoietic stem cells differentiation. All lymphoid cells differentiated from lymphoid progenitor cells while all cells of myeloid lineage generates from myeloid progenitors.

## **Lymphoid progenitor (adaptive immunity)**

### **A- Lymphocytes**

Lymphocytes are the major cells responsible for adaptive immunity; constitute (around 20%) of leukocyte (white blood cells) in blood stream and recognize antigens through specific receptors. There two types of lymphocytes: T-lymphocytes and B-lymphocytes.

#### **1- Small Lymphocytes**

##### **a- T-lymphocytes**

- T cells are derive from bone marrow and mature in thymus
- T cells are the important cell of the immune system driven the formation of several type of immune cells including B cells; recognize antigens presented by antigen presenting cells (APCs).
- T cells recognize the antigens through T cell receptor (TCR).
- There are four types of T cell: T-helper (Th) (CD4+), T-cytotoxic (Tc) (CD8+), T-regulator (Treg) (CD4+, CD25, CTLA-4, FOXP3) and T-delayed type hypersensitivity (Tdth) (CD4+).

##### **b- B-lymphocytes**

- B cells derived and develop in bone marrow.
- B cells differentiate after activation into plasma cell which in turn forms specific immunoglobulins in the blood stream.
- Formation of memory cells.

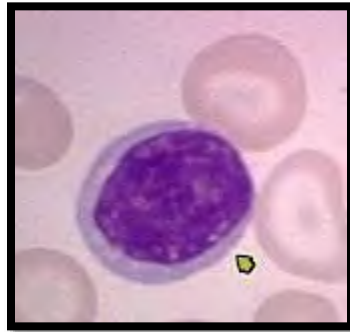
**الخلايا اللمفاوية:** وتنقسم الى قسمين تضم الخلايا اللمفاوية الصغيرة الحجم والتي تضم الخلايا التائية والبائية بينما الكبيرة الحجم تشمل الخلايا القاتلة الطبيعية.

### 1- الخلايا اللمفاوية التائية

- وتكون من الخلايا التي لها دور كبير في المناعة المكتسبة. تنشأ في نخاع العظم وتتمايز في غدة التوتة، ويمكن تمييزها من خلال المستقبل TCR الموجود على سطحها حيث يميز الجسم الغريب المقدم من قبل الخلية المقدمة للانتجين (APC) antigen presenting cells. يمكن ان تنقسم الى اربعة انواع هي الخلايا المساعدة Th، السمية TC، المنظمة Treg و Tdth التي لها دور اساسي في تفاعلات فرط الحساسية النوع الرابع.

### 2- الخلايا اللمفاوية البائية B-cells

- وهي تنشأ وتتمايز في نخاع العظم وتعتبر الخلية التي تكون الاجسام المضادة بعد تمايزها الى الخلية البلازمية Plasma cell.



**Lymphocytes**



## 2- Large Lymphocytes

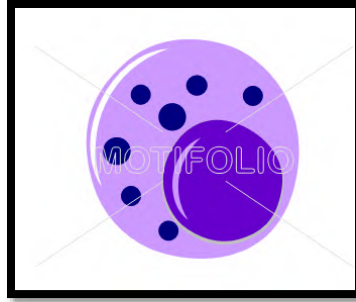
### Natural killer (NK) cells (Innate immunity)

- NKs are granulated lymphocytes and critical to innate immunity with non-specific markers with (5-10%) in average of lymphocytes.
- They resemble large, granular lymphocytes morphologically related to T cells. They do have two types of surface receptors, including an "activating receptor" that recognizes carbohydrate ligands and an "inhibitory receptor" that recognizes MHC class I molecules.
- NKs play a role in antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and other intracellular pathogens. NKs functions including cytotoxic effect on virus-infected cells and respond to tumor formation because they are containing cytolysin and perforins (cytolytic proteins).

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

### 3- الخلايا القاتلة الطبيعية NKs

- NKs عبارة عن الخلايا الليمفاوية الحبيبية ، وهي حاسمة في المناعة الفطرية
- - يلعب NKs دوراً في السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة (ADCC) وغيرها من مسببات الأمراض داخل الخلايا. NKs وظائف بما في ذلك تأثير السامة للخلايا على الخلايا المصابة بالفيروس والاستجابة لتشكيل الورم لأنها تحتوي على البروتينات الخلوية القاتلة.



**Natural killer (NK) cells**

### **Myeloid progenitor (Innate immunity)**

#### **A- Neutrophils (PMNs)**

- Neutrophils are the most numerous and constitute (around 60-70%) of granulated leukocyte in the blood stream.

- Neutrophils contain a nucleus consist of (3-5) lobes and able to pigment with basic and acidic dyes, thus appear with purple color.

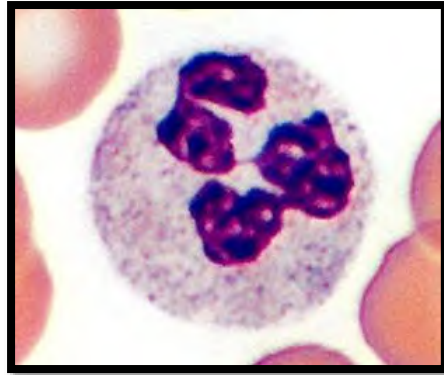
- Neutrophils are the important cell of innate immune response because it is one of the first-responder inflammatory cells and migrate to the injury site and thus act as the first line of body defense against foreign invaders.

The main function of neutrophils is phagocytosis.

- Neutrophils have three types of cytoplasmic granules:

1. Primary granules (azurophilic) contains: lysozyme, protease and myeloperoxidase
2. Secondary granules contains colaginase

3. Gelatinize-containing granules.

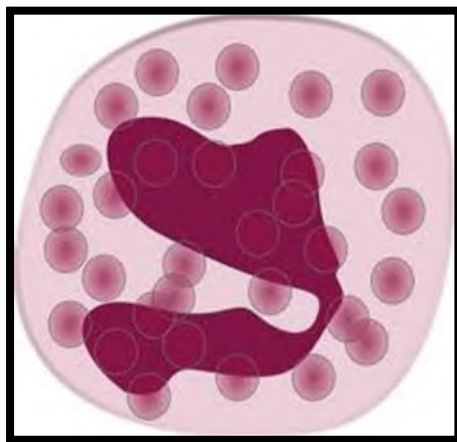


**Neutrophil**

### **B- Eosinophil**

- Eosinophil containing nucleus with 2 lobes and sausage-shaped and its cytoplasmic granules stained with red colour because their ability to pigment with eosin dye. These cells constitute (2-3%) of leukocyte.

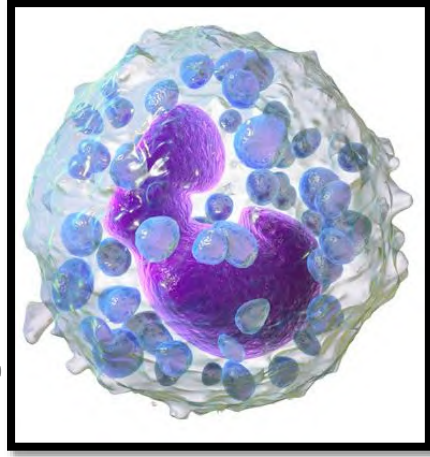
- Responsible for the immune response against parasitic worms such as *schistosoma* due to containing antiparasitic agents such as cathepsin, peroxidase and histaminase.



**Eosinophil**

## D- Basophil

- Nucleus with S-shape and they are able to pigment with basic dyes and the cytoplasmic granules appear with blue colour.
- Constitute about (0.5-1%) of leukocyte.
- Release histamine and has Fc receptor for IgE, thus they are important in allergy symptoms and reactions.
- Basophile in tissues such as skin and connective tissues called mast cells.



Dr. Anwar Dr.

har Dr. Hanan

### Basophil

الخلايا المولدة النخاعية: والتي تنشأ منها الخلايا الاتية:

### 1- الخلايا العدلة Neutrophils

- تعد الخلايا العدلة الأكثر عددًا وتشكل (حوالي 60-70%) من خلايا الدم البيضاء المحببة في مجرى الدم.

- تحتوي الخلايا على نواة مفصصة (3-5) فص ولها القابلية على التصبغ بالاصباغ الحامضية والقاعدية وتضر باللون البنفسجي.

- لها دور في المناعة المتأصلة Innate immune response وتعتبر خط الدفاع الاول ضد الاجسام الغريبة.

## 2- الخلايا الحمضة Eosiniphils

- تحتوي نواة بها فصانان وحببياتها الخلوية تصطبغ بلون أحمر بسبب قدرتها على صبغ مع صبغة الإيوسين. هذه الخلايا تشكل (2-3 %) من الكريات البيض.

- تكون هذه الخلايا مسؤولة عن الاستجابة المناعية ضد الديدان الطفيلية مثل *schistosoma* بسبب احتوائها على عوامل مضادة للطفيليات مثل cathepsin, peroxidase and histaminase.

## 3- الخلايا القعدة او الفاعدية Basophils

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan  
- نواة ذات شكل S وتكون قادرة على صبغ مع الأصباغ الأساسية وتظهر حبيبات السيتوبلازم بلون أزرق

- تنتج الهستامين ويحتوي على مستقبلات  $IgE \downarrow Fc$  ، وبالتالي فهي مهمة في أعراض الحساسية. تسمى Mast cells في الانسجة

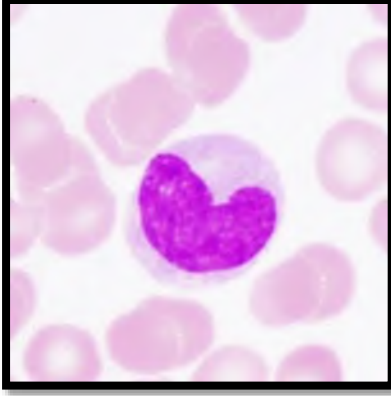
## E- Monocyte-macrophage system

- Non- granulated cells with kidney-shaped nucleus.
- They are constitute (2-9%) of leukocyte.
- Part of innate immune response
- They have Fc receptor for IgG antibody and c3b receptor of complement system.

- Monocyte develop into macrophage in tissues; Macrophages have several functions including:
  - 1- Scavenger of cellular debris
  - 2- Phagocytosis
  - 3- Antigen presenting cell (APC)
  - 4- Initiation and regulation of immune response
  - 5- Cytokines production.
- Macrophage in tissues have different names depending on the tissues site as following:

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

<b>Organ</b>	<b>Name of macrophage</b>
Liver	Kupffer cell
Lung	Pulmonary macrophage or alveolar macrophage or dust cell
Kidney	Mesangial cell
Brain	Microglial cell
Bone	Osteoclasts
Connective tissues	Histocytes
Gut	Intestinal macrophages
Skin	Dendritic cell or Langerhans cells



**Monocyte**

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

**4- الخلايا الوحيدة النواة والبلعمية Monocyte-macrophage system**

- خلايا غير محببة ذات نواة على شكل الكلية. لديها مستقبل  $Fc$  للجسم المضاد  $IgG$  ومستقبلات  $c3b$  لنظام المتمم.

- ازالة الحطام الخلوي والقيام بعملية البلعمة.

- تقديم الانتجين  $APC$ ، تنظيم الاستجابة المناعية ونتاج الساييتوكينات.

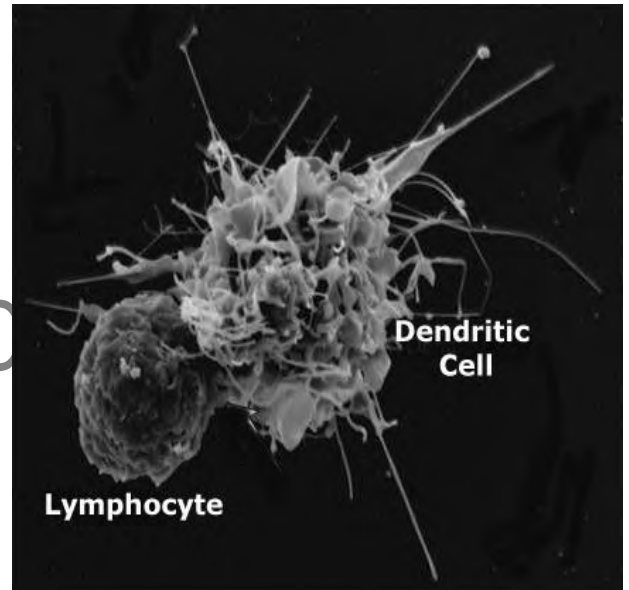
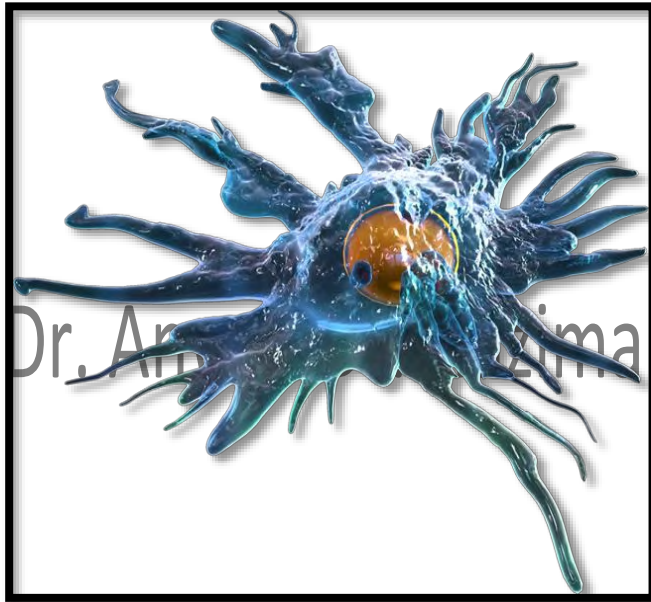
- تسمى باسمااء مختلفة وحسب العضو الموجودة فيه.

## **F- Dendritic cells**

- Dendritic cells (DCs) are antigen-presenting cells (also known as accessory cells) of the mammalian immune system.
- Dendritic cells are present in those tissues that are in contact with the external environment, such as the skin (where there is a specialized dendritic cell type called the Langerhans cell) and the inner lining of the nose, lungs, stomach and intestines. They can also be found in an immature state in the blood. Once activated, they migrate to the lymph nodes where they interact with T cells and B cells to initiate and shape the adaptive immune response
- Dendritic cell play an essential role in the initiation of both innate and adaptive immune responses
- There are two major populations of dendritic cells, called conventional (or classical) and plasmacytoid, which differ in their locations and responses. In the skin, the epidermal dendritic cells are called Langerhans cells.
- Plasmacytoid dendritic cells are named because of their morphologic resemblance to plasma cells. It is the major source of type I interferons against viral infection.
- Follicular dendritic cells (FDCs) are a type of cell found in the lymph nodes, spleen, and mucosal-associated lymphoid tissue. FDCs play an important role in immunity by presenting antigens to B cells and helping to regulate the immune response.
- Their main function is to process antigen material and present it to the T cells of the immune system.



- Dendritic cells have also been observed to be involved in the functional control of regulatory T cells, and thus it maintains immune tolerance by ensuring that effector T cells are not produced against the normal or self-antigens under normal conditions.
- In the innate immune system, dendritic cells are involved in the activation of natural killer cells by the secretion of different cytokines.



## 5- الخلايا الشجرية Dendritic cells

- تعتبر من الخلايا المقدمة للآنتجين
- تتواجد الخلايا الشجرية في الأنسجة التي هي بتلامس مع البيئة الخارجية ، مثل الجلد والبطانة الداخلية للأنف والرئتين والمعدة والأمعاء .

- مهمتها الرئيسية في معالجة الانتجين وتقديمه إلى خلايا T في الجهاز المناعي. تمثل حلقة وصل بين المناعة الفطرية والمكتسبة.

- يمكن تصنيفها على نطاق واسع على أنها خلايا DC تقليدية (cDCs) تتكون من مجموعتين فرعيتين (DC1 و DC2)، وخلايا DC البلازمية (pDCs)، والتي تختلف في مواقعها واستجاباتها. في الجلد، تسمى الخلايا الجذعية الجلدية خلايا لانجرهانس.

- تتم تسمية الخلايا الجذعية البلازمية بسبب تشابهها الشكلي مع خلايا البلازما. وهو المصدر الرئيسي للإنترفيرون من النوع الأول ضد العدوى الفيروسية.

- الخلايا الجذعية الجريبية (FDCs) هي نوع من الخلايا الموجودة في العقد الليمفاوية والطحال والأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالغشاء المخاطي. تلعب FDCs دورًا مهمًا في المناعة من خلال تقديم المستضدات إلى الخلايا البائية والمساعدة في تنظيم الاستجابة المناعية.

- الوظيفة الرئيسية للخلايا الشجرية هي معالجة مادة المستضد وتقديمها إلى الخلايا التائية في الجهاز المناعي.

- لوحظ أيضًا أن الخلايا الشجرية تشارك في التحكم الوظيفي للخلايا التائية التنظيمية، وبالتالي تحافظ على التحمل المناعي من خلال ضمان عدم إنتاج الخلايا التائية المستجيبة ضد المستضدات الشخصية.

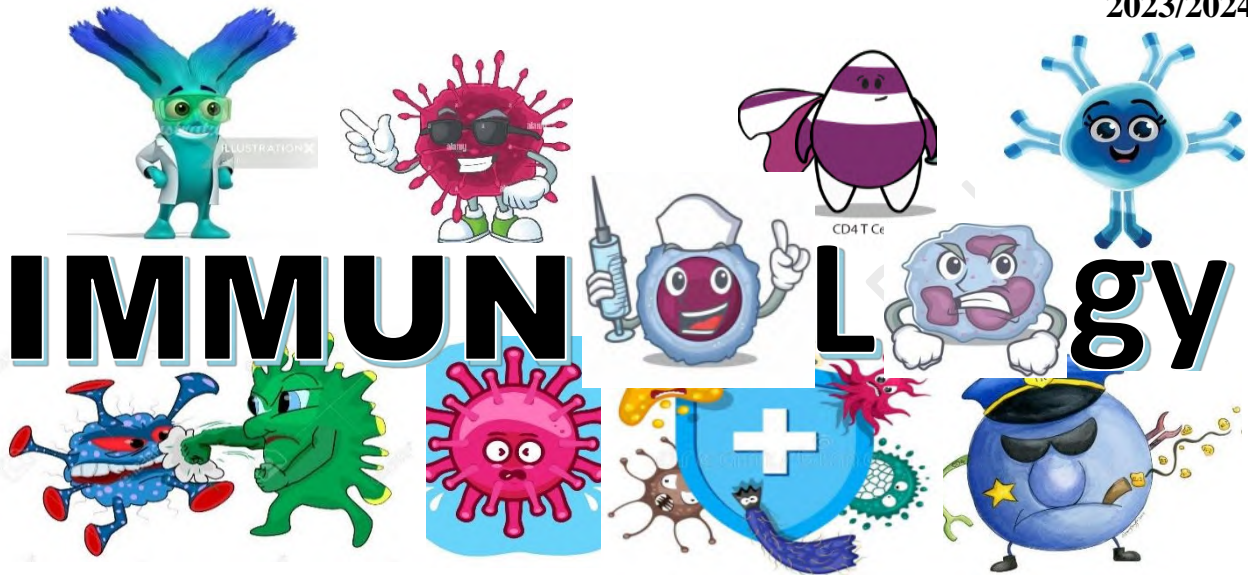
- في الجهاز المناعي الفطري، تشارك الخلايا الشجرية في تنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية عن طريق إفراز السيتوكينات المختلفة.



University of Baghdad  
College of Education for Pure  
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology  
Fourth stage

2023/2024



## Lecture 3

### Lymphoid System

- Tissues and organs of the immune system have been found to play an important role in the Immune response, maturation and development of lymphocytes as well as control the response to invaders.
- Specialized organs and collections of tissue where lymphocytes interact with non-lymphoid cells, which are important either to their maturation or to the initiation of adaptive immune responses.
- Lymphatic tissues are characterized by having numerous lymphocytes and significant numbers of reticular fibers.

- Lymphoid organs and tissues are either primary or secondary.

### **Lymph and Lymphoid Tissues**

- The flow of lymph from the tissues into the lymphatic collecting system. Lymph is formed from the tissue fluid that fills the interstitial spaces of the body. It is collected into lymph capillaries, which carry the lymph to the larger lymph vessels. It is then transported through larger lymphatic vessels to lymph nodes, where it is cleaned by lymphocytes.
- Lymph fluid is similar to plasma but with less proteins, no RBCs but contains WBCs and lymphocytes.
- Lymph may pick up bacteria and bring them to lymph nodes, where they are destroyed. Metastatic cancer cells can also be transported via lymph. Lymph also transports fats from the digestive system to the blood.
- Lymphoid tissues associated with the lymphatic system are concerned with immune functions in defending the body against the infections. It consists of connective tissue with various types of white blood cells, most numerous being lymphocytes.
- Lymphocytes constantly circulate between blood, lymph and tissues.
- The resting lymphoid tissue consists of three areas:
  1. The cortex which contains B lymphocytes.
  2. The paracortex contains T lymphocytes.
  3. The medulla contains the connective tissue.

## أعضاء الجهاز اللمفاوي

- هي الأنسجة والأعضاء التي تقوم بدور مناعي ، إضافة إلى دورها في تشكل خلايا الجهاز المناعي إلى خلايا مناعية ناضجة ، وكذلك توفير البيئة أو الوسط المناسب لتفاعل بين الخلايا الليمفاوية والمستضدات (أي الأجسام الغريبة) وخاصة في الاستجابة المناعية المكتسبة.

- تحتوي الأنسجة اللمفاوية على الخلايا أكثرها الخلايا اللمفاوية وكذلك الألياف الشبكية. تقسم أنسجة وأعضاء الجهاز المناعي اعتماداً على دورها في السيطرة على إنتاج الخلايا الليمفاوية وتوفير الوسط المناسب لتفاعل بين المستضد والخلايا الليمفاوية إلى أعضاء ليمفاوية أساسية أو أولية وأعضاء ليمفاوية ثانوية. تكون الأعضاء اللمفاوية من ثلاثة مناطق هي (القشرة التي تحتوي على الخلايا اللمفاوية البائية ، جنب القشرة التي تحتوي على الخلايا اللمفاوية التائية ومنطقة اللب التي تحتوي على الأنسجة الرابطة).

- **اللمف** هو السائل المترشح من الأوعية الدموية ويسمى بسائل الأنسجة وينتقل في الأوعية اللمفاوية من وإلى العقد اللمفية ليتم ترشيح اللمف من البكتيريا والأجسام الغريبة. سائل اللمف يشبه البلازما ولكنه قليل البروتينات ويحتوي على الخلايا اللمفاوية وخلايا الدم البيضاء (لايحتوي على كريات الدم الحمراء). تقسم الأعضاء اللمفاوية إلى الأعضاء الأولية والأعضاء الثانوية.

## **Organs of Immune System**

Development of cells in organs of immune system include acquire specific molecules (lineage markers) that are important for their function and also to detect self and non-self-antigens. Lymphoid organs are composed of lymphoid cells and tissues.

They are classified as follows:

### **1- Primary (central) lymphoid organs**

- Thymus
- Bone marrow

### **2- Secondary (peripheral) lymphoid organs**

- Lymph node
- Spleen
- Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)

### **1- Primary (central) Lymphoid Organs**

- The main source of Lymphopoiesis (production of lymphocytes).
- Site of proliferation and maturation of lymphoid cells (B-cells and T-cells).
- Each organ contains one type of lymphocytes (T or B lymphocyte).

#### **A- Thymus**

- Site of T-cells maturation. T cells mature in cortex and migrate to medulla to enter blood via blood vessels.
- Bilobed gland located in thorax superior to heart and surrounded by capsule. Each lobe consists of follicles separated each other by thin connective tissue trabeculae. Each lobe contains an outer cortex and inner medulla.
- Thymus produces hormones thymosin & thymopoietin produced by epithelia cells in medulla; both hormones promote development and

maturation of T-lymphocytes, and then migrate to the secondary lymphoid organs and tissues.

- Lacks lymph nodules
- Hassall's corpuscles are found in the medulla contain degenerating epithelial cells with non-identified function.
- Thymus most active in early childhood, atrophy with age.
- T cells could be mature to several types of cells as following:
  1. T-helper (Th)
  2. T-regulator (Treg)
  3. T-cytotoxic (Tc)
  4. T-delayed type hypersensitivity (Tdth)

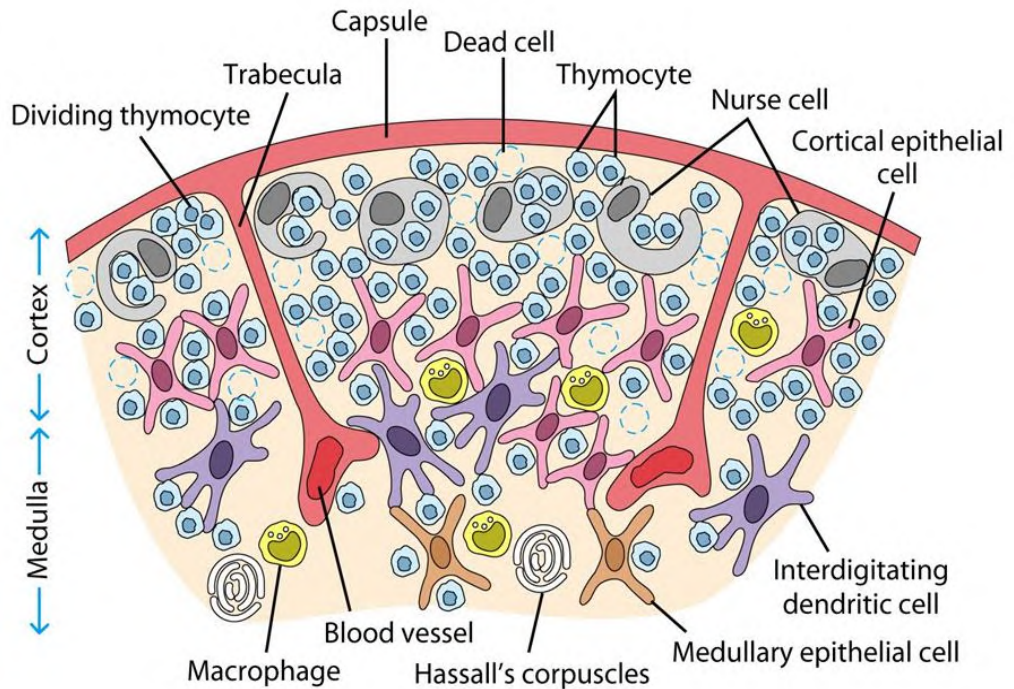
## **Histologically**

### **1- Cortex**

- 1- Cortex consists mainly of star shaped cells called epithelial reticular cells with lymphocytes found between of these cells.
- 2- Because it is loaded with lymphocytes it stains darkly compared to the medulla.
- 3- Epithelial reticular cells are connected by desmosomes maintain the structural integrity of the organ and help form the blood-thymus barrier.

### **2- Medulla**

- 1- Medulla has fewer lymphocytes and thus stains lightly.
- 2- Some epithelial reticular cells in the medulla are larger and form thymic (Hassall's) corpuscles (Figure 1)



**Figure 1. Cross section of a portion of the thymus showing several separated lobules by connective tissue.**

### **B- Bone marrow**

- Bone marrow is a soft and is a sponge-like tissue, gelatinous tissue present in the central cavity of long bones such as the femur and humerus.
- Blood cells and immune cells arise from the bone marrow; they develop from immature stem cells (haemopoietic), which follow distinct developmental pathways to become either erythrocytes, leucocytes or platelets.



- At birth, many bones contain red bone marrow, which actively creates immune system cells. Over the course of our life, more and more red bone marrow turns into fatty tissue.
- In adulthood, only a few of our bones still contain red bone marrow, including the ribs, breastbone and the pelvis.
- Site of B-cell development and maturation (bursa fabricius in birds), as well as site of hematopoiesis (including red blood cells (RBCs) production

## 1- الأعضاء الليمفاوية الأولية

تضم غدة التوتة ونخاع العظم وتعتبر المواقع الرئيسية لتنظيم إنتاج وتمايز الخلايا الليمفاوية، بينما الأعضاء الليمفاوية الثانوية تمثل المناطق التي تحدث فيها الاستجابة المناعية والتي تشمل الطحال ، العقد الليمفاوية والأنسجة الليمفاوية المرتبطة بالأمعاء التي تشمل : اللوزتين ، لطخات باير، الزائدة الدودية والأنسجة الليمفاوية المرتبطة بالقصبات الهوائية.

## الأعضاء الليمفاوية الأولية

### 1- غدة التوتة Thymus

تمثل منطقة تمايز الخلايا الليمفاوية التائية التي تتمايز الى انواع مختلفة تحت تأثير هرمونات التوتة مثل هرمون الثيموسين وهرمون الثايموبويتين وتقع في المنطقة الصدرية وتكون غدة ثنائية الفص محاطة بالمحفظة وكل فص يتكون من الحويصلات المفصولة بواسطة نسيج رابط. توجد في منطقة اللب جسيمات هاسل Hassall's

corpuscles غير معروفة الوظيفة تحتوي على خلايا ثلاثية منحلة. تكون غدة التوتة كبيرة الحجم خلال المراحل مابعد الجنينية وتبدأ بالضمور بعد البلوغ. تتكون التوتة من منطقتين منطقة القشرة الغنية بالخلايا اللمفاوية التائية ومنطقة اللب التي تحتوي على اعداد قليلة من هذه الخلايا.

## 2- نقي العظم (نخاع العظم)

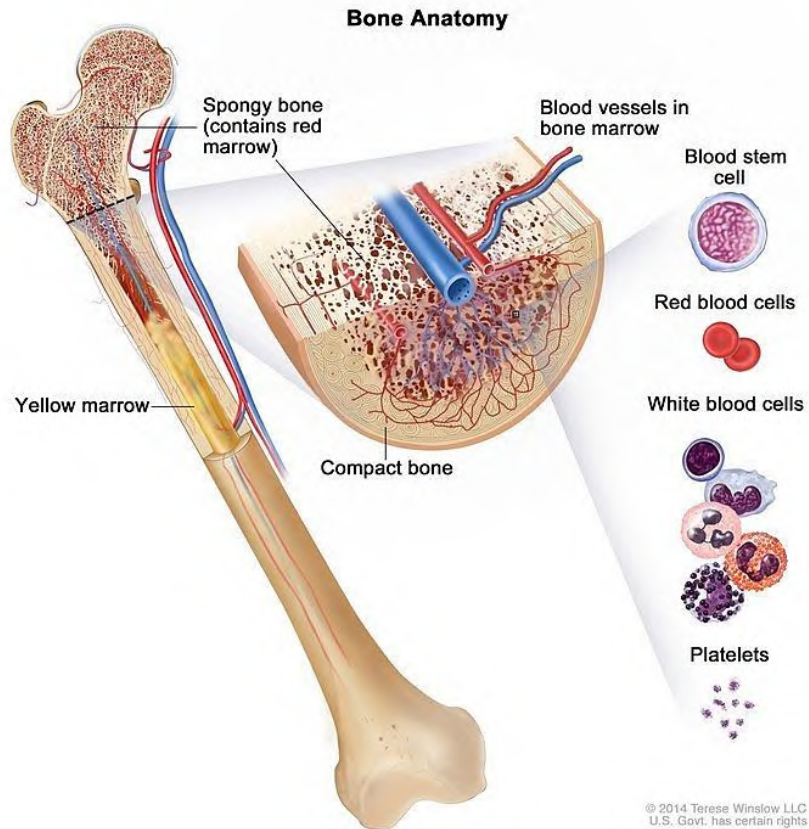
- النخاع العظمي عبارة عن نسيج ناعم يشبه الإسفنج، وهو نسيج هلامي موجود في التجويف المركزي للعظام الطويلة مثل عظم الفخذ وعظم العضد.

-تتشأ خلايا الدم والخلايا المناعية من نخاع العظم؛ وهي تتطور من خلايا جذعية غير ناضجة ، والتي تتبع مسارات تطويرية متميزة لتصبح إما كريات الدم الحمراء أو خلايا الدم البيضاء أو الصفائح الدموية.

-عند الولادة، تحتوي العديد من العظام على نخاع العظم الأحمر، الذي يعمل بشكل فعال على تكوين خلايا الجهاز المناعي. على مدار حياتنا، يتحول المزيد والمزيد من نخاع العظم الأحمر إلى أنسجة دهنية.

-في مرحلة البلوغ، لا يزال عدد قليل فقط من عظامنا يحتوي على نخاع العظم الأحمر، بما في ذلك الأضلاع وعظمة الصدر والحوض.

- يعتبر نخاع العظم موقع تطور ونضج الخلايا البائية (الجراب النسيجي في الطيور) من خلال استلامها لمستلمات خاصة وتصبح قادرة على القيام بالوظيفة المناعية حيث تتحول الى الخلايا البلازمية التي بدورها تنتج الاجسام المضادة ، بالاضافة الى انه يعتبر موقع تكون الدم (بما في ذلك إنتاج خلايا الدم الحمراء).



**Figure 2. The structure of Bone marrow**

## **2- Secondary (peripheral) Lymphoid Organs**

- The sites of immune response where antigens presented to lymphocytes to stimulate adaptive immune response.
- Dependent on primary lymphoid organs.
- T & B cells are present in these organs.
- Include the spleen, lymph nodes (LN), mucosa-associated lymphatic tissues (MALTs) and skin associated lymphatic tissues (SALT).

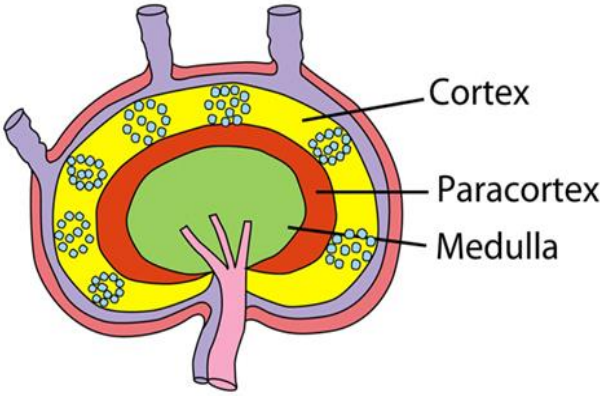
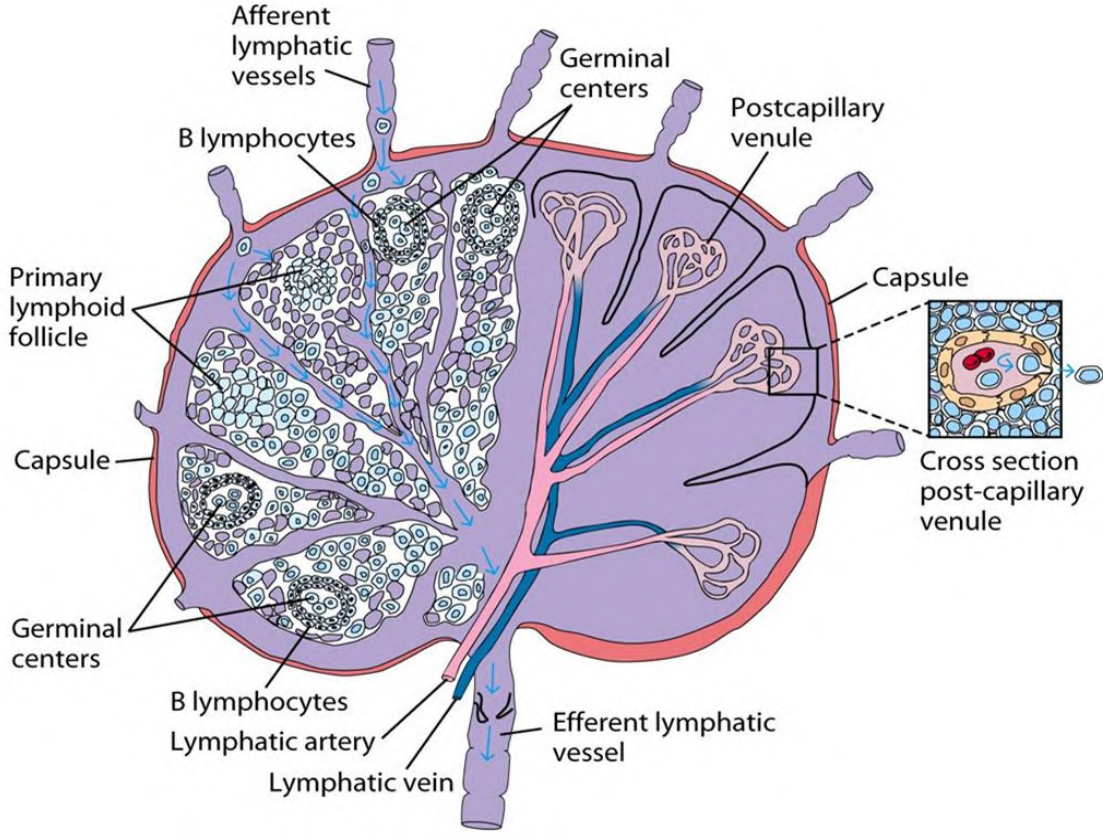
## **A- Lymph node**

- Oval-shaped or bean-shaped.
- Found in several sites such as neck, axilla, thorax and abdominal cavity.
- - Lymph nodes present along vessels.
- The lymph node is surrounded by a fibrous capsule. The substance of the lymph node is divided into the following areas (Figure 2):
  1. Cortex
    - The site where cells challenged with an antigen; it contains B-cells, Follicular DCs, MΦ, germinal centers
  2. Paracortex (deep cortex)
    - T-lymphocytes, , dendritic cells
  3. Medulla
    - Plasma Cells and macrophages
    - Lymph flows into the medullary sinuses from cortical sinuses, and leave the node into efferent lymphatic vessels
    - Rich In Abs and Lymphocytes (T &B)

## **Function of lymph node**

- Filtration: lymph nodes act as filters for foreign particles and are important in immune response.
- Produce antibodies which then circulate in the body by efferent vessels.
- Germinal centers develop in response to antigen stimulation
- Formation of memory cells
- Antigens are transported to lymph nodes via lymphatic vessels and these can be divided into two types:

- 1- Afferent vessels drain to nodes.
- 2- Efferent vessels drain out of nodes.



**Figure 3. Structure of lymph node**

## ب- الاعضاء اللمفاوية الثانوية

تكون هذه الاعضاء معتمدة على الاعضاء الثانوية ووظيفتها تهيئة الوسط التي تحدث فيه الاستجابة المناعية، كذلك تحتوي هذه الاعضاء على الخلايا التائية والبائية. وتشمل الاعضاء اللمفاوية الثانوية الطحال ، العقد اللمفاوية والأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالأمعاء التي تشمل : اللوزتين لطخات باير والزائدة الدودية والأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالقصبات الهوائية

### 1- العقد اللمفاوية Lymph nodes

هي عبارة عن تراكيب بيضاوية علي شكل مجاميع وتتواجد علي طول الأوعية اللمفاوية في مناطق مختلفة من الجسم منها الإبطين والمرفق والعنق. تعمل العقد اللمفاوية كمرشحات للسوائل النسيجية في الأوعية اللمفية بالإضافة الى الاستجابة المناعية. تقسم مناطق العقدة اللمفية الى ثلاثة مناطق هي القشرة وجنب القشرة واللب وكل منطقة حاوية على نوع معين من الخلايا. تقوم العقد اللمفية بوظائف متعددة منها ترشيح اللمف وإنتاج الاجسام المضادة. يتم دخول اللمف عن طريق الاوعية اللمفاوية الواردة ويغادرها بوساطة الاوعية اللمفاوية الصادرة. كذلك توجد في العقد اللمفاوية Germinal center التي تتضج عند الاستجابة المناعية للمستضدات الغريبة.

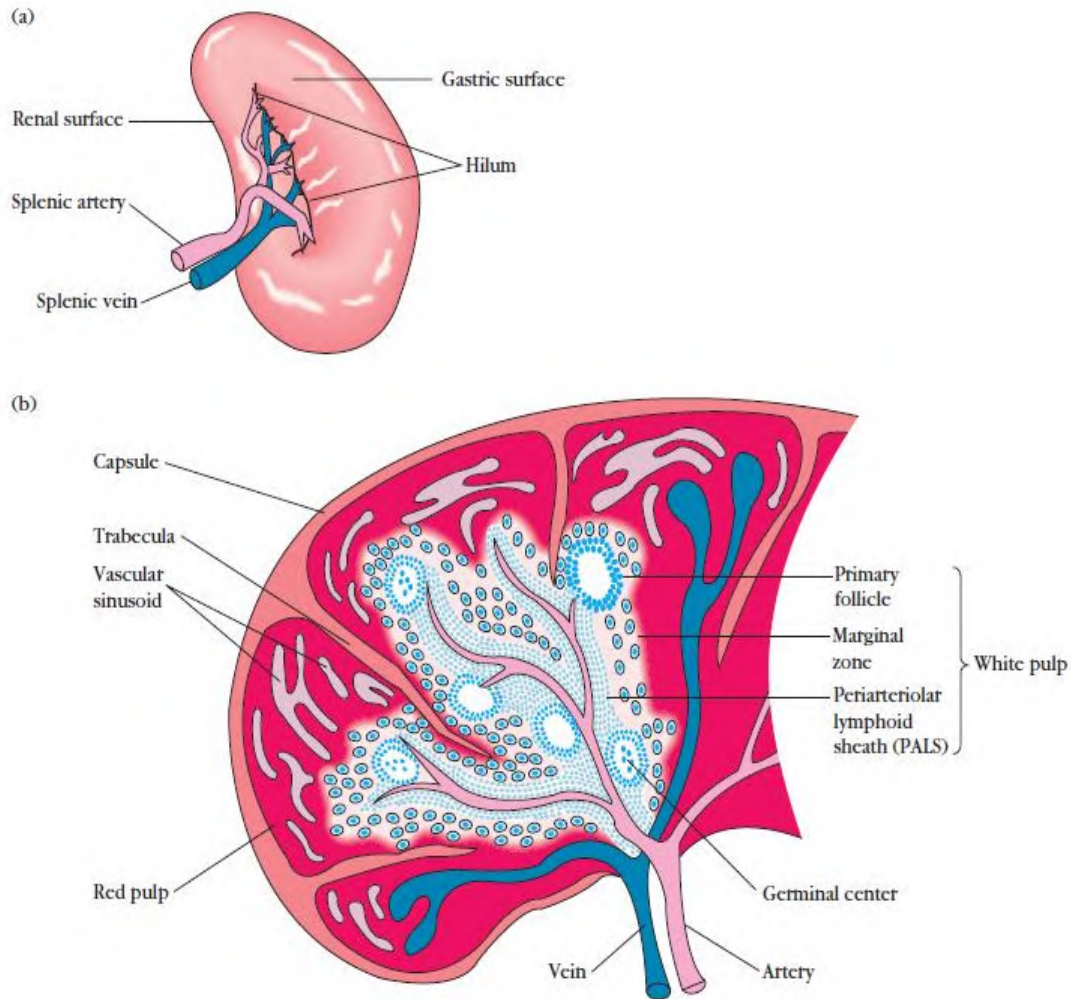
## **B- Spleen**

- Located lateral to stomach and act as immune organ.
- The main source of antibodies (immuoglobulines) production.
- Remove abnormal blood cells and store iron from recycled RBCs for re-use
- Site of fetal erythrocyte production and store platelets
- Initiate immune response by B & T cells in response to antigens in blood
- Spleen structure: it is consist of two major regions (Figure 3):

1- **White pulp:** lymphoid follicles containing lymphocytes that wait antigen to activate; populated with B and T cells but mainly with T-Lymphocytes.

2- **Red pulp:** venous sinuses filled with RBCs, platelets, macrophages and plasma cells.

- T cells constitute 30-40% and B-cells around 50% of spleen cells.
- It is the site where old and defective RBCs are destroyed and removed.



**Figure 4. Structure of spleen.(a) the spleen which is about 5 inch long in adult.  
 (b) Diagrammatic cross section of the spleen.**



## 2- الطحال Spleen

يعتبر الطحال اكبر الاعضاء اللمفاوية الثانوية وهو عبارة عن عضو شبكي يتكون من منطقتين رئيسيتين هما اللب الأحمر واللب الأبيض . اللب الأحمر الذي يتم فيه تخزين الكريات الحمراء وحجز المستضدات (الأجسام الغريبة)، كما تعتبر منطقة اللب الأحمر غنية بالبلعميات. المنطقة الثانية هي منطقة اللب الأبيض الذي يحتوي على الخلايا اللمفاوية البائية والتائية. وتعرف منطقة اللب الأبيض باسم منطقة النشاط المناعي لأن في هذه المنطقة يتم حدوث الاستجابة المناعية وإنتاج الأجسام المضادة . يعتبر الطحال موقع لازالة الخلايا المحطمة والمعقدات المناعية وكذلك مخزن للحديد الناتج من تحلل كريات الدم الحمر.

### C- Mucosa-associated lymphatic tissues (MALTs)

- (MALTs) are present in the gut, pharynx, bronchi, breast, genitourinary system, salivary and lacrimal glands.
- MALT aggregates of nodules commonly found in the sub epithelial connective tissue of mucous membranes associated with the female reproductive tract, respiratory tract, and urinary tract.
- These aggregates regions contain T- and also B-lymphocytes in lymphoid follicles. Classified according to its location in the body such as gut-associated lymphatic tissues (GALT), bronchus-associated lymphatic tissues (BALT), appendix and tonsils.
- GALT deep to intestinal epithelium, made up of individual nodules called Peyer's Patches (Figure 4). GALT especially rich with B-cells and it is responsible for localized immunity to pathogens such as bacteria, viruses, and

parasites. Important for immunity of mucosa layer producing secretory IgA (Figure 5).

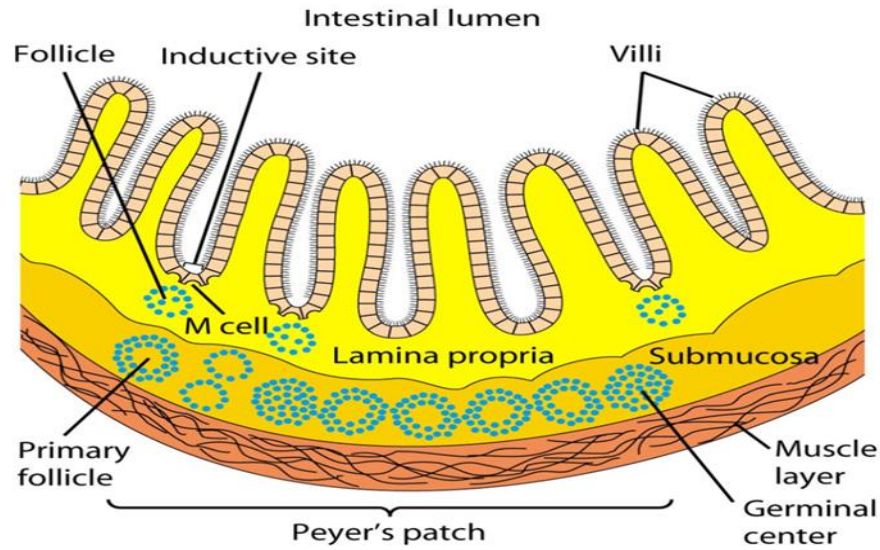
### الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالغشاء المخاطي (MALTs)

• (MALTs) موجودة في الأمعاء والبلعوم والشعب الهوائية والثدي والجهاز البولي التناسلي والغدد اللعابية والدمعية.

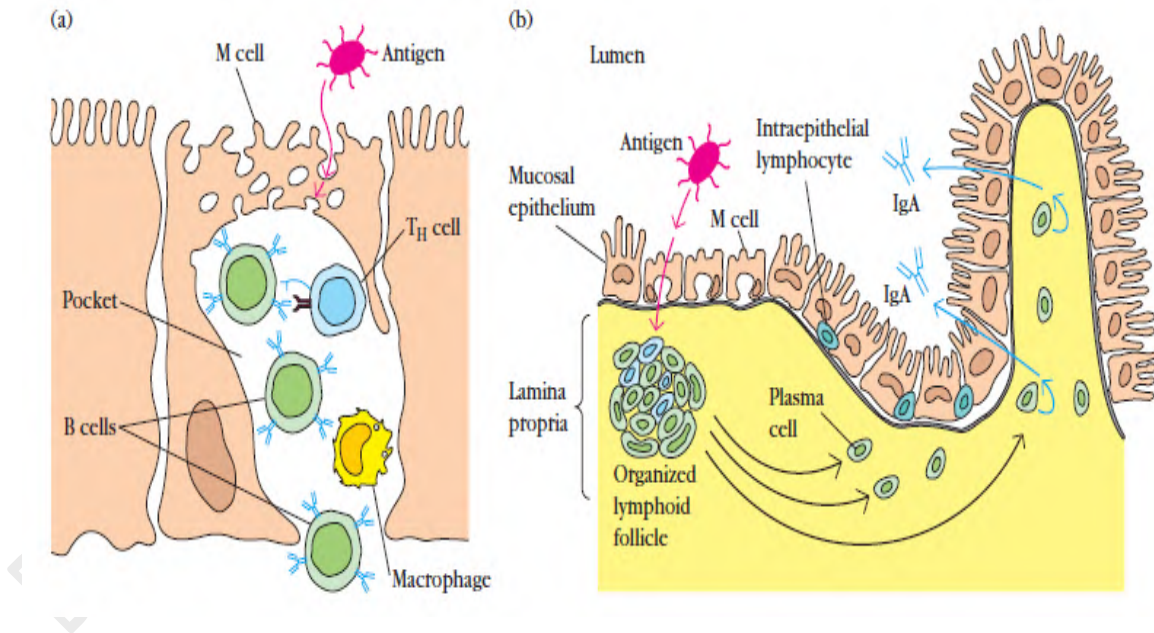
• توجد MALT متجمعة في العقيدات الموجودة عادة في النسيج الضام الظهاري للأغشية المخاطية المرتبطة بالجهاز التناسلي للأنثى ، والجهاز التنفسي ، والمسالك البولية.

. تحتوي هذه المناطق على الخلايا اللمفاوية التائية وكذلك في الحويصلات اللمفاوية. وتصنف وفقاً لموقعها في الجسم مثل الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالأمعاء (GALT) والأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالقصات الهوائية (BALT) والزائدة الدودية واللوزتين.

• تتكون GALT من العقيدات الفردية تسمى بقع باير Peyer وتكون غنية بالخلايا البائية وهي مسؤولة عن المناعة ضد مسببات المرضية مثل البكتيريا والفيروسات والطفيليات.



**Figure 5. cross-sectional diagram of mucous membrane lining ingestine, showing Peyer's patch lymphoid nodule in the submucosa**



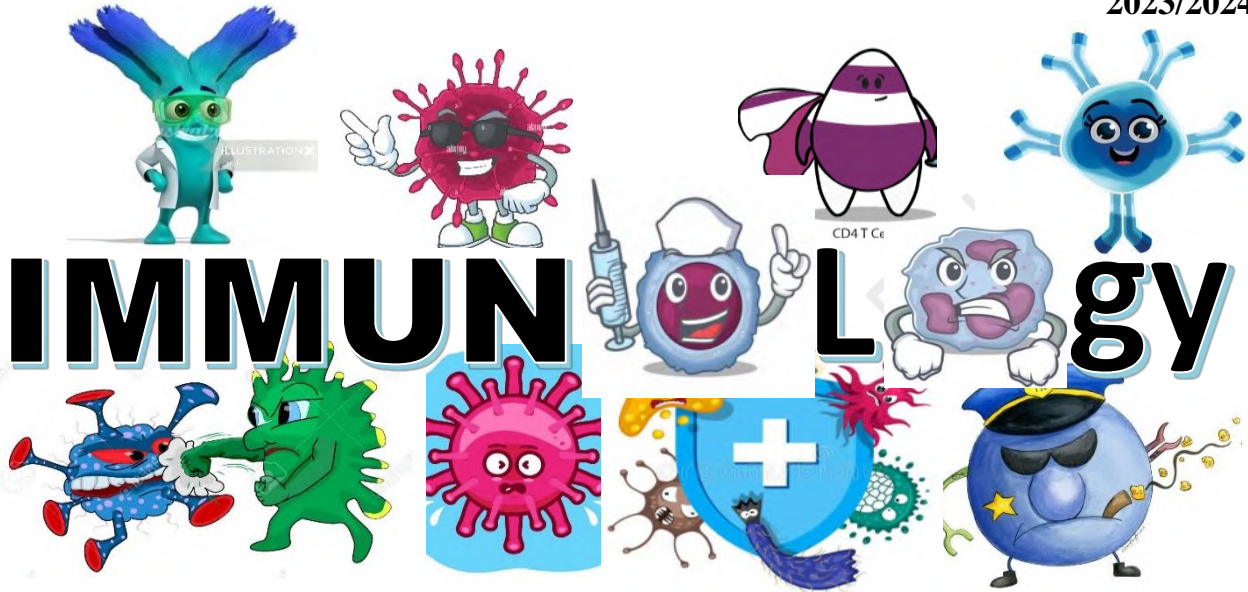
**Figure 5. Structure of M cells and production of IgA at inductive sites. (a) M cells, located in mucous membranes. (b) Antigen transported across the epithelial layer by M cells at an inductive site activates B cells in the underlying lymphoid follicles. The activated B cells differentiate into IgA-producing plasma cells, which migrate along the submucosa.**



University of Baghdad  
College of Education for Pure  
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology  
Fourth stage

2023/2024



## Lecture 4

### Antigens and Immunogens

#### Antigen (Ag.)

Antigen is a substance/molecule has the ability to react with the products of immune response after activation such as the production of the antibodies by the immune system.

المستضد هو مادة /جزيئة لها القدرة على التفاعل مع نواتج الاستجابة المناعية بعد التنشيط مثل إنتاج الأجسام المضادة من قبل الجهاز المناعي.

## Immunogen

Immunogen is a specific type of antigen; it is capable to induce an immune response and binds to the products of the immune response, while an antigen is able to combine with the products of the immune response once they are made.

Immunogen هو نوع معين من المستضدات وهي قادرة على حث الاستجابة المناعية والتفاعل مع نواتج الاستجابة المناعية.

## The foreign substances that induce an immune response possess two properties:-

**1- Immunogenicity** is the ability of a substance (immunogen) to induce a specific immune response, resulting in the formation of antibodies or cell-mediated immune response.

**2- Antigenicity** is the property of a substance (**antigen**) that causes it to react specifically with the final products of the immune response (i.e. secreted antibodies and/or surface receptors on T-cells).

ان الاجسام الغريبة التي تحث الاستجابة المناعية لها خاصيتان هما:

1- القدرة على حث الاستجابة المناعية

2- التفاعل مع نواتج الاستجابة المناعية

**- Although, All immunogens are antigens but not all antigens are immunogens because all immunogens can stimulate and binds to the components of immune system but not all antigens can induce the immune response.**

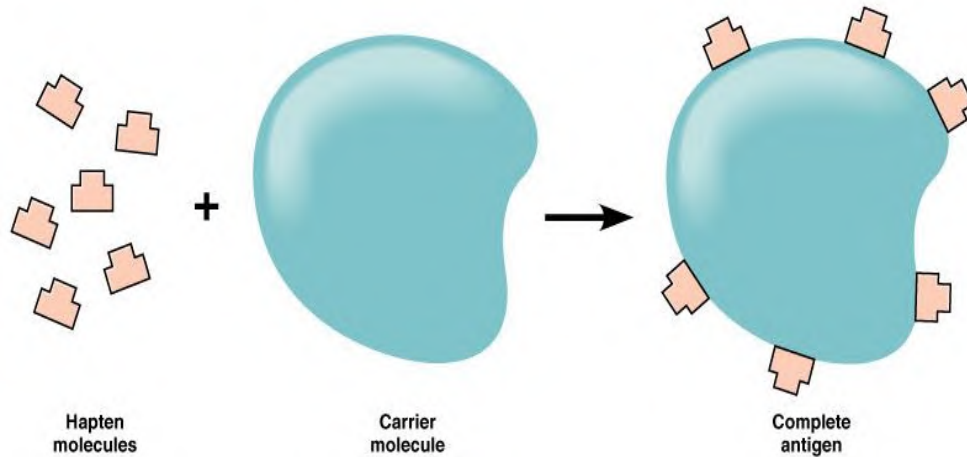
**- All molecules that have the property of immunogenicity also have the property of antigenicity.**

## Hapten (Incomplete antigen)

- Hapten is a molecule or substance with low molecular weight (Non-immunogenic) that cannot induce an immune response on its own.
- However, if a hapten is combined with larger macromolecules (usually proteins) which serve as **carriers** then a response can be induced.

Hapten + carrier  $\longrightarrow$  complete antigen (immunogen)

- Examples of haptens are antibiotics, analgesics, penicillin and other low-molecular weight compounds
- The carrier molecules may be **albumins, globulins, or synthetic polypeptides.**



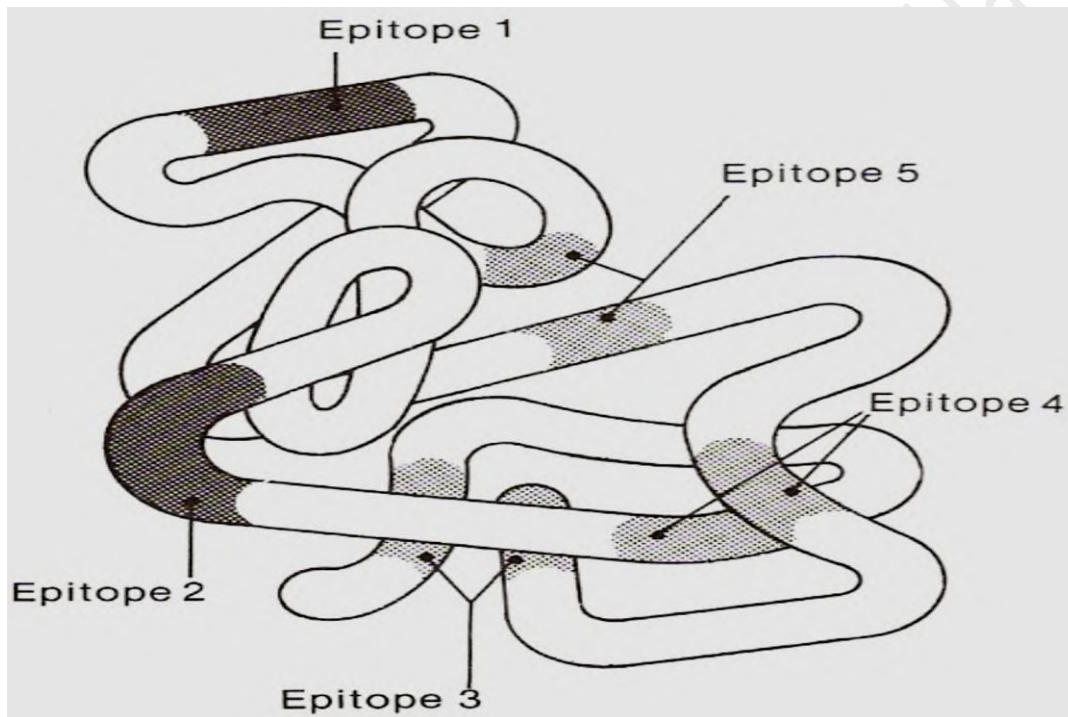
### الهابتن (الانتجين الغير مكتمل)

- هابتن هو جزيء أو مادة ذات وزن جزيئي منخفض (غير مناعية) لا يمكن أن تحفز الاستجابة المناعية من تلقاء نفسها.

- ومع ذلك، إذا تم الارتباط بين الهابتن مع الجزيئات الكبيرة الأكبر (البروتينات عادة) التي تكون بمثابة ناقلات ثم يمكن أن يكون قادرا على حث الاستجابة المناعية.

## Epitopes (antigenic determinants)

- Epitopes (also called **determinant groups or antigenic determinants**) are the sites either on or within the antigen with which antibodies react.
- Antibodies are specific for epitopes.
- A particular antigen molecule may have many different epitopes or determinant, each of which can be a target for antibody binding.
- The epitopes on an antigen can be linear or conformational (Figure 1).



**Figure 1. Model of epitopes on lysozyme, the shaded areas is the specific epitopes. They are composed of chain segments that are either linear (epitopes 1 and 2) or conformational (epitopes 3-5).**

- Epitopes هي المواقع إما على أو داخل المستضد الذي تتفاعل معه الأجسام المضادة.
- الأجسام المضادة محددة لل epitopes
- يمكن أن تكون epitopes على مستضد خطي أو تشكيلي

## Types of antigens

### 1- Thymus - Independent Antigens (TI)

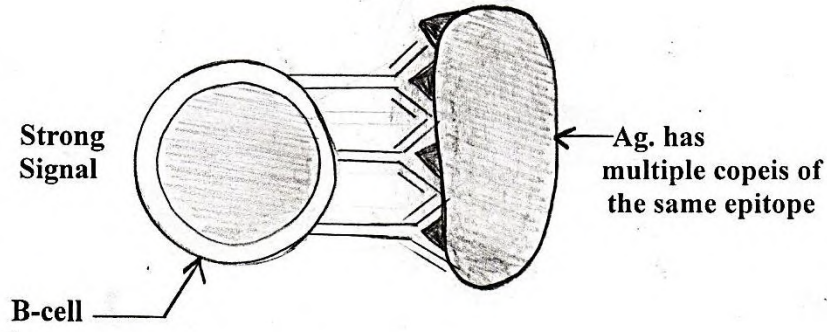
T cell-independent activation occurs when antigens (that are expressed on the surface of pathogens with an organized and repetitive form) can activate specific B cells by the cross-linking of antigen receptors in a multivalent fashion. Many bacteria have repeating carbohydrate epitopes that stimulate B cells which in turn proliferate in a clonal expansion manner to produce the daughter cells and produce antibodies.

These antigens include **mitogenic antigens**, like: **lipopolysaccharides (LPS)**, **Dextrane** or **Tumor promoting agents**.

#### The characteristics of response to thymus independent antigens:

- 1- The type of antibodies produced is **IgM**.
- 2- There is **no class switching**.
- 3- **No memory cells**.





### Thymus-independent antigens

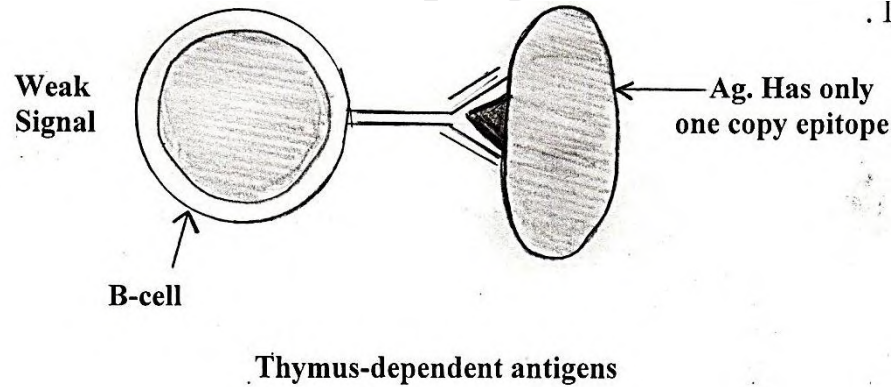
#### انواع الانتجينات

#### 1- الانتجينات الغير معتمدة على خلايا T اللمفاوية

يحصل التنشيط (الغير معتمد على خلايا T) عندما تنتشط خلايا B النوعية بالمستضدات (المنتظمة والمتكررة) والموجودة على سطوح الممرضات، حيث ان تلك الممرضات تظهر صفا كبيرا من المحددات المستضدية المتماثلة الى خلية B النوعية للمستضد، وهذا يساعد على حصول ارتباط قوي بينها وبين جزيئات الكلوبولين الغشائية (mIg)، وبذلك تحصل خلية B على الإشارة التنشيطية. ان هذا التنشيط يقود خلايا B الى انتاج الجسم المضاد IgM في غياب تحفيز خلايا T.

## 2- Thymus - Dependent Antigens (TD)

Most antigens are T-dependent, meaning T cell help is required for maximal antibody production. With a T-dependent antigen, the first signal comes from antigen cross linking the B cell receptor (BCR) and the second signal comes from co-stimulation provided by a T cell. T dependent antigens contain proteins that are presented on B cell with Class II MHC to a special subtype of T cell called a Th2 cell.



## 2- الانتجينات المعتمدة على خلايا T اللمفاوية

ان أغلب المستضدات هي من نوع المستضدات المعتمدة على خلايا T، وهذا يعني ان انتاج الأجسام المضادة يحتاج الى مساعدة خلايا T، حيث ان الإشارة الأولى تأتي من ارتباط المستضد مع مستلم خلية B (BCR)، أما الإشارة الثانية فهي تأتي من إشارة التحفيز المساعدة التي يتم تجهيزها من قبل خلايا T، وتحتوي تلك

المستضدات على بروتينات تقدم من قبل خلايا B (مقترنة من معقد التوافق النسيجي من الصنف الثاني) الى خلية T المساعدة Th2.

### **Super antigens (SAGs)**

**Superantigens (SAGs)** are a class of antigens that cause non-specific activation of T-cells at the T cells receptor (TCR) resulting in polyclonal T cell activation and massive secretion of cytokine (e.g. IL-2, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), then resulting in toxic shock syndrome. SAGs are produced by some pathogenic viruses and bacteria most likely as a defense mechanism against the immune system. SAGs including retroviral protein and bacterial toxins (e.g. staphylococcal enterotoxins, toxic shock syndrome toxin).

### **السوبر انتجين**

هو نوع من الانتجينات التي تحفز بصورة غير نوعية خلايا T اللمفاوية من خلال مستقبلها TCR وبالتالي انتاج الحركيات الخلوية (السايوتوكينات) مثل (IL-2, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) وحدوث ظاهرة الصدمة السمية. هذه الانواع من الانتجينات تنتج من البكتريا والفايروسات ومن امثلتها staphylococcal enterotoxins.

## العوامل التي تؤثر في المحفزات المناعية Factors influencing Immunogenicity

### 1- Chemical complexity

1. **Proteins** are usually very good immunogens.
2. **Pure polysaccharides and lipopolysaccharides** are good immunogens.
3. **Nucleic acids** are usually poorly immunogenic.
4. **Lipids** are non-immunogenic, although they may be haptens.

### 2- Foreignness

- An antigen must be foreign to the host with which it makes contact to serve as an immunogen.
- The degree of immunogenicity is dependent upon the degree of foreignness.
- The greater the phylogenetic difference between species, the more foreign something becomes with high immunogenicity.

### 3- Molecular weight

- There is a correlation between molecular weight of substances and immunogenicity. High molecular weight increase immunogenicity that induces immune response.
- **The best immunogens are in the range more than 10000 Dalton (Da.)** and the most active immunogen is with 100000 Da., while **the small molecules with 5-10,000 Dalton (Da.)** are generally poor immunogens.

### 4- Degradability

- The molecules with the ability to biodegrade are the best immunogens to be presented by MHC molecules to activate T-cells (Ag processing by Ag-presenting cells (APC).
- Macromolecules that cannot be degraded and presented with MHC molecules are poor immunogens.
- Example such as polystyrene

## 5- Rout of immunization

The rout of antigen administration plays an important role in immunogenicity. According to high immunogenicity the routs divided as following:-

- a- Intravenous (iv): into a vein (non-favorite route because it is minimize the immune response)
- b- Intradermal (id): into the skin
- c- Subcutaneous (sc): beneath the skin (best route)
- d- Intramuscular (im): into a muscle (the best route because it is prolong the period of immune response)
- e- Intraperitoneal (ip): into the peritoneal cavity (best route)

## 6- Stability

- The rigid structure of Ag plays an important role in the antigenicity.
- Ag with high stability acts as immunogen due to its ability to activate the immune response while the opposite is not immunogens because they are haven't a rigid structure enough to be stably bound by antibodies such as lipids and gelatin.

## 7- Antigen dose

- Too high or low dose of Ag will fail to activate enough immune response and cause immunologic unresponsiveness state (Tolerance)
- Appropriate dose of Ag cause optimum antigenicity.

## Adjuvants

- Adjuvant is from Latin *adjuvare*, to help.
- Adjuvants are the substances enhance the immunogenicity of molecules without altering their chemical composition. This leads to a higher titer and longer lasting immune response.
- Adjuvants are non-immunogenic alone but enhance the immunogenicity of other molecules

- Freund's adjuvant is the one of the most adjuvant widely used in animals but not in humans
- Aluminum potassium sulfate (alum) is the only approved adjuvant for human use.
- There are two types of Freund's adjuvant
  - a- Complete Freund's adjuvant: contains heat-killed *Mycobacteria* and oil (highly effective)
  - b- Incomplete Freund's adjuvant: contain oils only.

**Adjuvant augments the immune response through several ways:-**

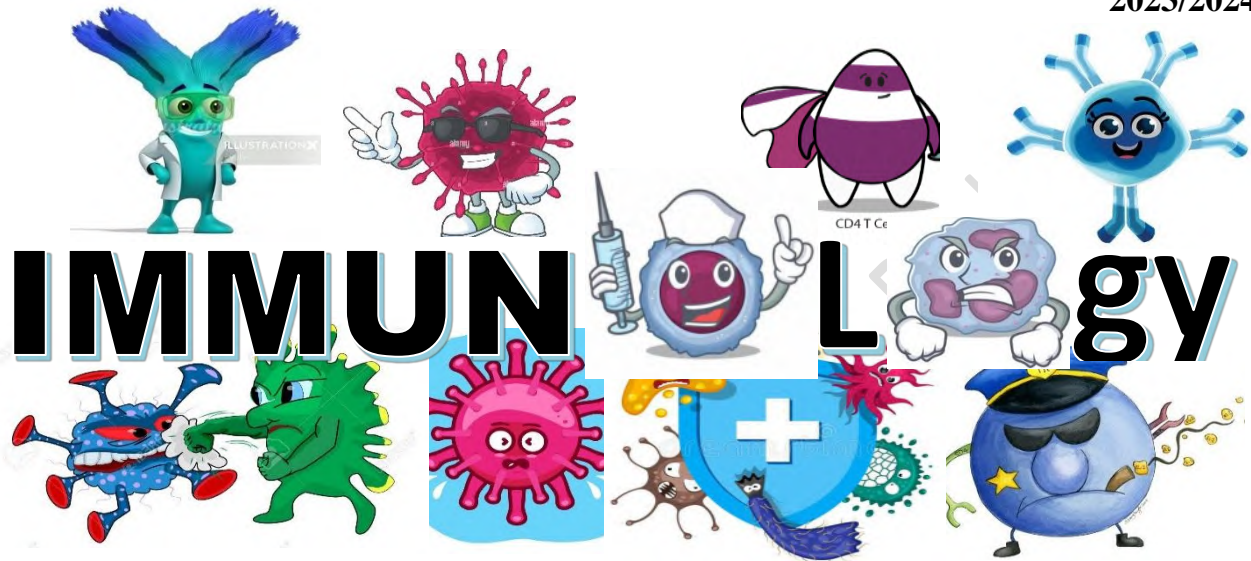
- 1- Prolong exposure to Ag: Adjuvants can increase the time of exposure from a few days to a few weeks.
- 2- Adjuvants also increase the size of the Ag and enhance the efficiency of macrophage processing of antigens (phagocytosis).
- 3- Increase the proliferation of T, B lymphocytes and macrophages which leads to increase the immune response.
- 4- Compensate booster doses.



University of Baghdad  
College of Education for Pure  
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology  
Fourth stage

2023/2024



## Lecture 5

### Immunoglobulines (Ig.) or Antibodies (Abs)

- Immunoglobulins are glycoprotein molecules that are produced by B-cells in response to an immunogen. B-lymphocytes differentiate into plasma cells that secrete Abs
- Antibodies are important in adaptive immune response especially in humoral immune response
- Antibodies found in the serum and tissue fluids, thus antibodies can be found in two forms: membrane-bound and secreted antibodies
- Antibodies can differentiate into several classes as following: IgG, IgM, IgA, IgE and IgD

- IgM is the main antibody in the primary immune response while IgG is the main Antibody in secondary immune response
- **There are two main properties of antibodies**
  1. Specificity
  2. Biological activity

### **Functions of immunoglobulines**

1. Neutralization of microbes and toxins
2. Activation of complement system.
3. Opsonization: Fc portion of the antibody binds to an Fc receptor on Phagocytic cells, eosinophil, mast cells, and basophils facilitating phagocytosis. The efficiency of this process is markedly enhanced if the phagocyte can bind the particle with high affinity. This binding can activate the cells to perform some function
4. Agglutination with microbes and foreign bodies
5. Immobilization of microorganisms
6. Precipitation: Interaction of antibody with a soluble antigen forms a precipitate which phagocytoses and destroys by phagocytes.
7. Placental transfer: immunoglobuline (only IgG) has the ability to cross the placenta from mother to fetus.

ان احد وظائف الجهاز المناعي هو انتاج الاجسام المضادة التي هي عبارة عن بروتينات سكرية تنتجها

الليمفاويات البائية المنشطة التي تتحول الى الخلايا البلازمية كاستجابة لتحفيز بواسطة ممنع (مستضد) وتكون

لها القدرة العالية على التفاعل بصورة نوعية مع المستضد (الانتجين) الذي يحفز الجهاز المناعي. تتواجد



الأجسام المضادة اما مرتبطة بالاعشوية او تكون مفرزة في المصل. هناك اربعة اصناف من الاجسام المضادة هي IgG, IgM, IgA, IgE and IgD. تتميز الاضداد بالخصوصية وبالفعاليات الحيوية. تتميز الاضداد بوظائف مختلفة تتمثل في معادلة الجراثيم والمواد السامة، تحفيز نظام المتمم، تسهيل عملية البلعمة للجراثيم، الارتباط مع المستضدات (الأجسام الغريبة)، شل حركة الاحياء المجهرية وايضا القدرة على عبور المشيمة وغيرها من الوظائف.

### **Structure of Immunoglobulin**

The structure of immunoglobuline is illustrated in **(Figure 1)**:

- The Ig monomer is a "Y"-shaped molecule that consists of four polypeptide chains linked covalently by disulfate bonds, 2 identical light (**L**) chains (22kDa) and 2 identical heavy (**H**) chains (55kDa)
- Each heavy chain is consist of 440 amino acid, while the light chain included 220 amino acid
- The light chain found with two forms: **kappa (K) and Lambda (λ)**. Each type of antibody contain one type of light chain either kappa or lambda
- Each light chain covalently attached to one heavy chain via disulfide bridge

### **The light and heavy chain are divided into two regions (Figure 1)**

#### **1- Variable region (V)**

- In the light chain (VL) and (Vh) in the heavy chain
- The site of binding to specific Ag. finished with amine group (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) due to containing complementary-determining region (**CDR**) that binds to epitopes.

## 2- Constant region (C)

- In the light chain (CL) and (Ch) in the heavy chain
- The light chain contain (1) constant region while the heavy chain contain (3-4) regions.
- Finished with carboxyl group ( $\text{COO}^-$ )
- There are five different constant regions, each constituting an class of antibody: gamma (IgG), meo (IgM), alpha (IgA), epsilon (IgE), delta (IgD)
- Antibody molecule act as **bifunctional molecule** due to its ability to combine with antigen (by amino terminal) and also combine with other immune cells, phagocytes and complement system (by carboxyle terminal).

تركيب الوحدة الأساسية للأجسام المضادة مشابه للحرف Y ويتكون الجلوبيولين المناعي من اتحاد تساهمي لأربع سلاسل متعددة الببتيد اثنتان منها متماثلتان ثقيلتان ويرمز لها بالرمز (H)، واثنان خفيفتان متماثلتان خفيفتان (Light Chains) ويرمز لهما بالرمز (L). تقسم السلاسل الخفيفة الي نوعين هما:- كابا ( $\kappa$ ) ولمدا ( $\lambda$ ) ويوجد فقط نوع واحد من السلاسل الخفيفة كابا أو لمدا مع السلاسل الثقيلة في الجلوبيولين المناعي الواحد. تتحد السلاسل الثقيلة والخفيفة اتحاد تساهمي بواسطة أواصر كبريتية ثنائية. كل سلسلة من السلاسل الأربعة الثقيلة والخفيفة تتألف من منطقتين مميزتين ، يطلق علي الأولى المجموعة ألي المنطقة الثابتة (Constant region) ويرمز لها بالرمز (C) والثانية يطلق عليها اسم المنطقة المتغيرة (Variable region)، ويرمز لها بالرمز (V)، المنطقة الثابتة تنتهي بمجموعة كربوكسيل ( $\text{COO}^-$ ) والمنطقة المتغيرة تنتهي بمجموعة أمين ( $\text{NH}_3^+$ ).

## - There two main domain in antibody molecule

**1- Fragment antigen binding (Fab):** This region of the antibody is composed of one constant and one variable domain from each heavy and light chain. This domain including the site of antigen binding.

**2- Fragment crystallizable (Fc):** it is composed of two heavy chains that contribute two or three constant domains depending on the class of the antibody. This region plays a role in modulating immune cell activity by binding to a specific class of Fc receptors and other immune molecules, such as complement system and immune cells including phagocytic cells, eosinophil and basophil.

- Antibody molecule in heavy chain include **hinge region** with Y form. It is called the hinge region because there is some **flexibility** in the molecule at this point.

يتكون الجسم المضاد من منطقتين اساسيتين:

### 1- المنطقة التي تتحد مع الانتجين **Fragment antigen binding**

وهو الجزء الذي له المقدرة علي الاتحاد مع المستضد، و يرمز له بالرمز Fab، تتضمن منطقة الاتحاد مع الانتجين وتتكون من منطقة واحدة ثابتة ومنطقة متغايرة.

### 2- الجزء القابل للتبلور **Fragment crystalizable**

هذه المنطقة يرمز لها بالرمز (Fc) وهي المنطقة التي توجه النشاط البيولوجي للجسم المضاد . واهم وظائف هذه المنطقة هي الاتحاد مع المتمم وتسمى أيضا بمنطقة تنشيط المتمم، الاتحاد أو الالتصاق مع الخلايا البلعمية لوجود مستلمات على سطح هذه الخلايا لهذه المنطقة من الجسم المضاد.

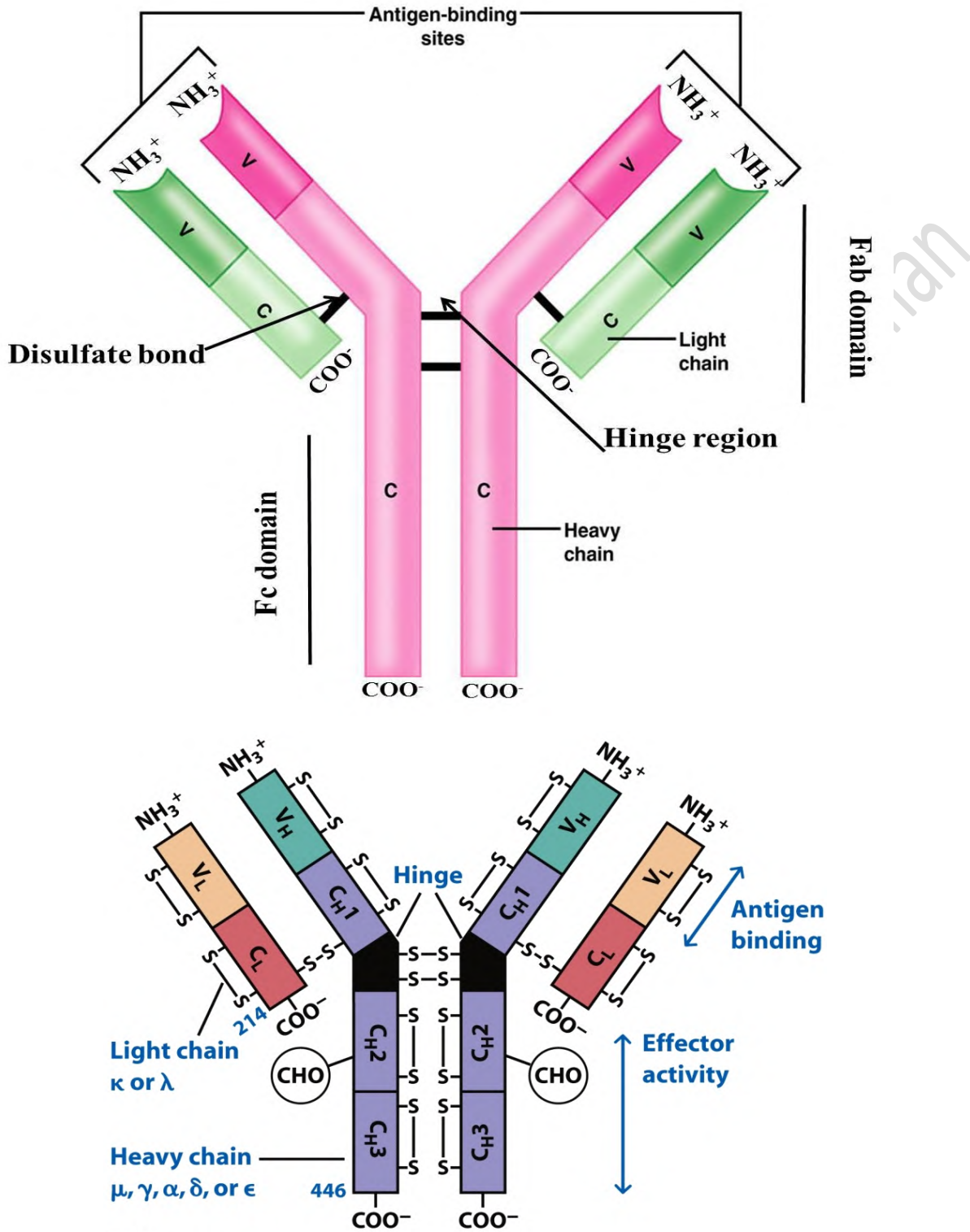


Figure 4-6  
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
 © 2007 W. H. Freeman and Company

**Figure 1: The basic structure of immunoglobuline molecule derived from amino acid sequencing studies.**

- By using enzymes, the basic antibody structure discovered by **Edelman and porter** which are awarded Nobel Prize (**1959**) for this. They are noticed that these enzymes cleavage rabbit IgG into different parts as following (**Figure 2**):

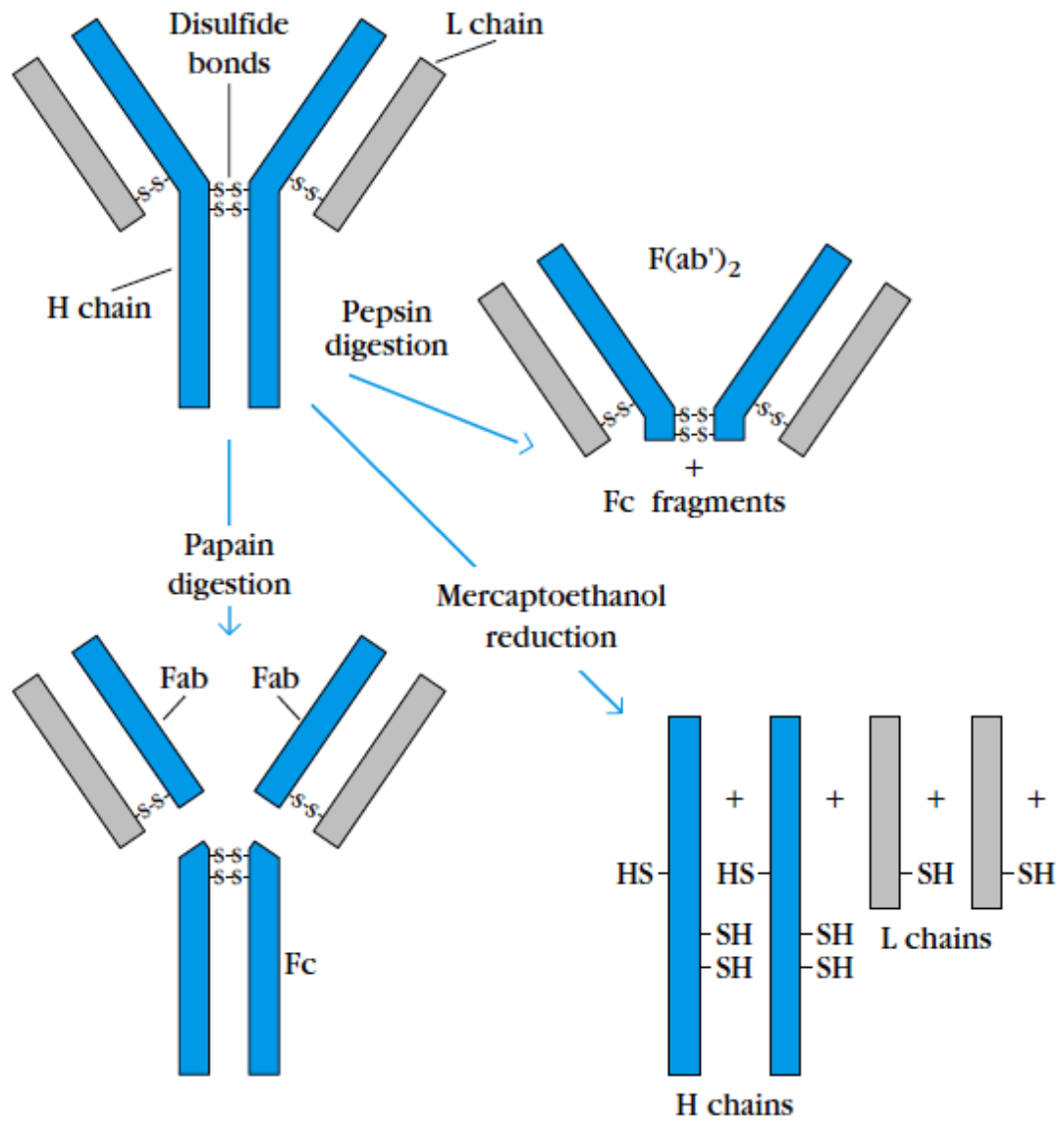
**A- Papain enzyme cleavage antibody molecule into three fragments:**

- 1- Doubled fragments of Fab: included one antigen-binding site
- 2- Single fragment of fragment crystallizable

**B- Pepsin enzyme separated antibody molecule into two fragments:**

- 1- Fragment antigen binding (Fab)<sub>2</sub> : consist of two parts of Fab coupled by disulfate bound including two of antigen binding site.
- 2- Single fragment of Fragment crystallizable (Fc)

تم التعرف علي التركيب العام للأجسام المضادة من قبل العالمان Edelman and Porter من خلال معالجة الجسم المضاد IgG والذي ببعض الأنزيمات الحالة للبروتين، حيث أنه إذا تمت معالجة الجلوبيولين المناعي بأنزيم (papain) للبروتين فإنه يفصل الي ثلاثة أجزاء متساوية الحجم تقريبا ، اثنان من هذة الأجزاء تحتفظ بقدرتها علي الارتباط بالمستضد ولهذا يطلق عليها منطقة الارتباط بالمستضد تحتوي على مناطق CDR ، والجزء الثالث يتبلور، ولهذا يطلق عليه الجزء القابل للتبلور، أما إذا تمت معالجة الجلوبيولين المناعي بالببسين (pepsin) يتجزأ الجلوبيولين المناعي الي جزئين، الاول يمثل المنطقتين المتغيرتان والتي تبقى مرتبتان، وتحتفظان بقدرتهما على الارتباط بالمستضد، ويطلق عليها منطقة الارتباط بالمستضد F(ab)<sub>2</sub> اما الجزء الثاني فهي منطقة Fc.



**Figure2. Prototype structure of IgG, showing chain structure and interchain disulfide bonds. The fragments produced by various treatments are also indicated. Light (L) chains are in gray and heavy (H) chains in blue.**

## Affinity and avidity of Immunoglobulines

Affinity and avidity are both measures of binding strength. While affinity is the measure of the binding strength at a single binding site, avidity is a measure of the total binding strength

### Affinity

- Affinity is the strength of a single bond or interaction. When it comes to the antibody-antigen relationship, the binding affinity is the strength of the interaction between the antigen's epitope and the antibody's paratope at a singular binding site.
- Thermodynamically, affinity is the total of all forces that result in increased binding strength ( $K_{on}$ ) minus all of the forces that result in decreased binding strength ( $K_{off}$ ).
- When an antigen is encountered for the first time, the affinity of the antibodies produced is low. Once the body is familiar with the antigen, the immune response adapts and the binding affinity increases.
- Another example of affinity is the interaction between a biomolecule and its ligand, such as a protein and a drug designed to bind to it.

يعتبر كل من الألفة والشراهة من مقاييس قوة الارتباط. في حين أن الألفة هي مقياس لقوة الارتباط في موقع ربط واحد، فإن الشراهة هو مصطلح يصف قوة الارتباط بين مستضد عديد المحددات المستضدية

- الألفة هي قوة رابطة أو تفاعل واحد. عندما يتعلق الأمر بالعلاقة بين الجسم المضاد ومولد الضد، فإن تقارب الارتباط هو قوة التفاعل بين epitope المستضد و paratope الجسم المضاد في موقع الارتباط المفرد.

- من الناحية الديناميكية الحرارية، الألفة هي مجموع كل القوى التي تؤدي إلى زيادة قوة الارتباط ( $K_{on}$ ) مطروحًا منها جميع القوى التي تؤدي إلى انخفاض قوة الارتباط ( $K_{off}$ ).

- عند مواجهة مستضد لأول مرة، تكون ألفة الأجسام المضادة المنتجة منخفضة. بمجرد أن يتعرف الجسم على المستضد، تتكيف الاستجابة المناعية ويزداد تقارب الارتباط.

- مثال آخر على الألفة هو التفاعل بين الجزيء الحيوي وربيطه، مثل البروتين والدواء المصمم للارتباط به.

## Avidity

Antibodies and antigens are multivalent, meaning they possess more than one binding site. The measure of the total binding strength of an antibody at every binding site is termed avidity. Avidity is also known as the functional affinity.

Avidity is determined by three factors:-

1. **The binding affinity:** The strength of the relationship at a singular binding site.
2. **The valency:** The total number of binding sites involved.
3. **The structural arrangement:** The structure of the antigen and antibody involved.

- An antigen-antibody complex for example. Two of the antibodies found within the human body are IgE and IgM. IgE antibodies have just two binding sites, while IgM antibodies have ten.

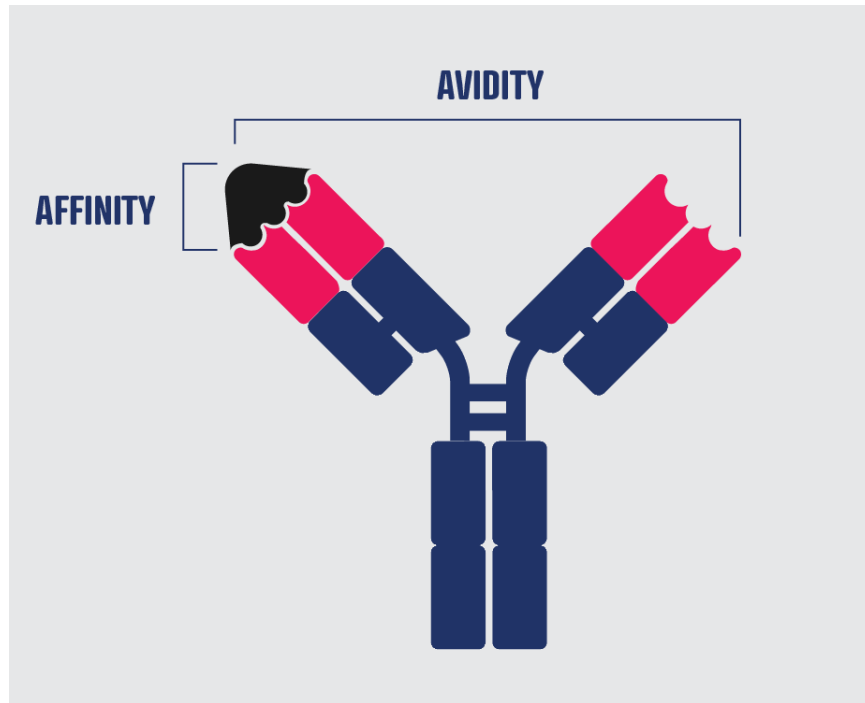
- The affinity of each of these antibodies is the strength at just one binding site, while the avidity is the total strength of the binding interactions at the two IgE binding sites or the ten IgM binding sites. The valency of IgM is five times greater than that of IgE, so the difference between the affinity and the avidity will be greater for IgM antibodies than IgE antibodies.



الأجسام المضادة والمستضدات متعددة التكافؤ، مما يعني أنها تمتلك أكثر من موقع ربط واحد. يُطلق على قياس قوة الارتباط الإجمالية للجسم المضاد في كل موقع ربط اسم Avidity. يُعرف Avidity أيضًا باسم الألفة الوظيفية.

يتم تحديد الشراهة من خلال ثلاثة عوامل.

1. صلة الارتباط: قوة العلاقة في موقع الربط المفرد.
  2. التكافؤ: إجمالي عدد مواقع الربط المعنية.
  3. الترتيب الهيكلي: هيكل المستضد والجسم المضاد المعني.
- لنأخذ مجمع المستضد والجسم المضاد على سبيل المثال. اثنان من الأجسام المضادة الموجودة داخل جسم الإنسان هما IgE و IgM. تحتوي الأجسام المضادة IgE على موقعين ربط فقط، بينما تحتوي الأجسام المضادة IgM على عشرة.
- إن تقارب كل من هذه الأجسام المضادة هو القوة عند موقع ربط واحد فقط، في حين أن Avidity هي القوة الإجمالية لتفاعلات الارتباط في موقعي ربط IgE أو مواقع ربط IgM العشرة. إن تكافؤ IgM أكبر بخمس مرات من تكافؤ IgE، وبالتالي فإن الفرق بين الألفة و Avidity سيكون أكبر بالنسبة للأجسام المضادة IgM مقارنة بالأجسام المضادة IgE.



### Classes of immunoglobulines

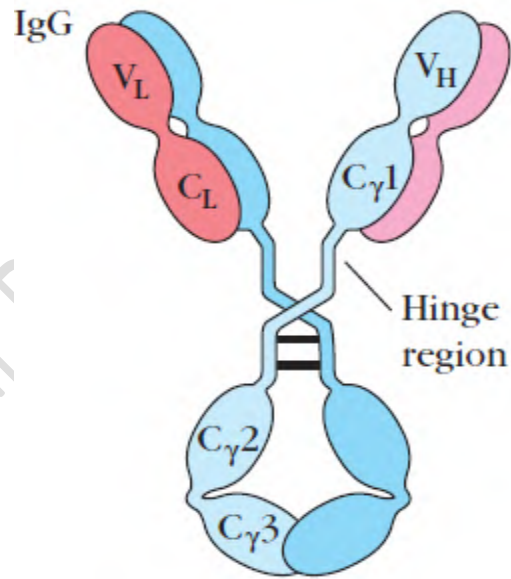
Five different antibody isotypes are known in mammals based on the amino acid sequences in the constant region of the heavy chains. These classes are IgG, IgM, IgA, IgD and IgE.

#### **1. IgG**

- The major antibody in the serum (70-80%).
- Placental transfer: IgG1 is the only class of Ig that crosses the placenta. IgG2 does not cross well.
- IgG is responsible for opsonization and activation of complement system (classical pathway). Macrophages, monocytes, PMNs and some lymphocytes have Fc receptors for the Fc region of IgG. Then, the antibody has prepared the antigen for eating by the phagocytic cells.

- Produce in the secondary immune response. . The concentration in the serum is 12.4  $\mu\text{g/ml}$
- Half-life of IgG is 23 days
- IgG is monomere and the heavy chain is with Gamma ( $\gamma$ ) type.
- IgG molecular weight is with 160 kDa
- It is has four isotypes: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4

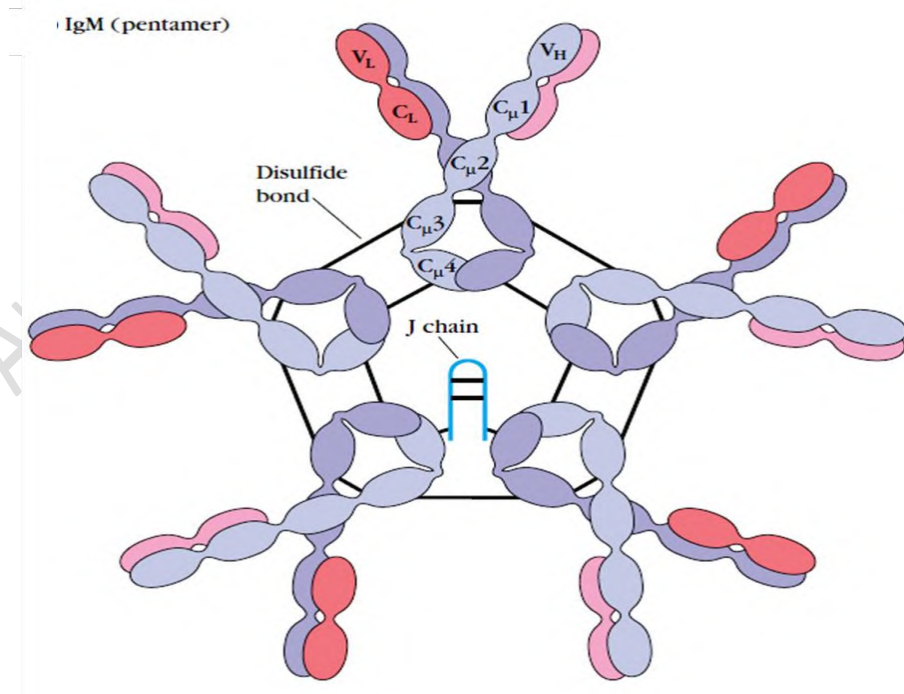
يمثل هذا الجلوبيولين المناعي حوالي من 70 أي 80% من مجموع الجلوبيولينات المناعية ويكون بشكل جزيئة احادية ، له القابلية على عبور المشيمة والسلسلة الثقيلة فيه هي من نوع كما ( $\gamma$ ). ايضا هذا الضد له القابلية على تحفيز نظام المتمم وينتج في الاستجابة المناعية الثانوية.



## 2- IgM

- IgM exists as a pentamer (consist of five parts binds together by J chain). the heavy chain is with Meo ( $\mu$ ) type
- Not opsonized factor
- Half-life of IgM is 5 days; the molecular weight with 900kDa
- The best active immunoglobulin in complement system fixation.
- Produce in the primary immune response
- IgM is exist in two forms: membrane-bound antibody on B cells and in a secreted form (pentamer)

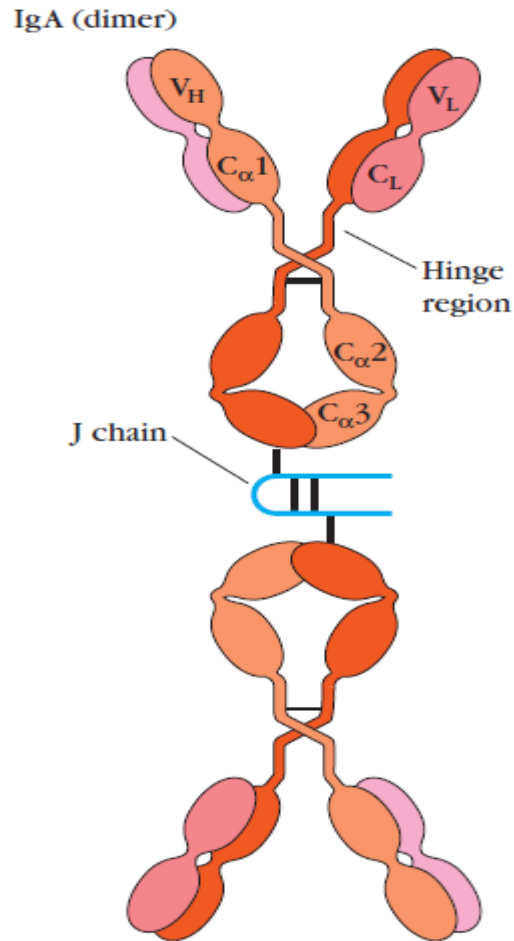
يعتبر هذا النوع من الاضداد الاكبر حجما حيث يتكون من خمسة وحدات أساسية في ترتيب دائري (خماسي pentamer) وترتبط هذه الوحدات مع بعضها البعض بسلسلة إضافية تسمى (J chain) والسلسلة الثقيلة فيه هي من نوع ميو ( $\mu$ ).



### 3- IgA

- IgA is exist in two forms:
  1. Serum IgA
  2. Secretary IgA (SIgA): found in fluids (Milk, saliva, mucous, tears).
- The function of IgA is neutralize bacteria and viruses and constitute (5-10%) of immunoglobulins. The concentration in the serum is 2.8  $\mu\text{g/ml}$
- Half-life of IgA is 6 days; molecular weight with 160kDa. The heavy chain is with Alpha ( $\alpha$ ) type.
- There are two types of IgA: IgA1, IgA2.
- It is exist as monomeric or dimeric (J chain is associated with it)

- يعتبر هذا النوع الضد الرئيسي في الإفرازات الخارجية مثل الحليب واللعب ولذلك يوجد نوعان من هذا الجلوبيولين المناعي الجلوبيولين المناعي المصلي (Serum IgA) والجلوبيولين المناعي الإفرازي (Secretary IgA). السلسلة الثقيلة فيه هي من نوع الفا ( $\alpha$ ).

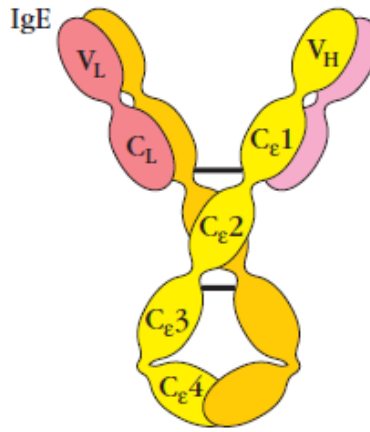


#### 4- IgE

- Involved in allergic reactions
- IgE also plays a role in parasitic helminthes diseases, asthma and anaphylaxis
- Eosinophils have Fc receptors for IgE and binding of eosinophils to IgE-coated helminths results in killing of the parasite
- Produce in lymphoid tissues especially in respiratory duct and intestinal.
- Binds to basophil and mast cells via Fc lead to degranulation of mast cells and release of histamine and chemotactic factors of eosinophil
- Half-life of IgE is 2 days and the molecular weight is 190kDa; the concentration in the serum is 1.8-20 µg/ml.

- It is exist as monomeric and the heavy chain is with Epsilon ( $\epsilon$ ) type.

يعتبر الضد الاقل تركيزا مقارنة بالاصناف الاخرى من الاضداد ويكون بشكل جزيئة احادية والسلسلة الثقيلة فيه هي من نوع ايسلون ( $\epsilon$ ) ، كذلك ينتج هذا النوع من الاضداد في الانسجة اللمفاوية خاصة في القناة التنفسية والامعاء. تظهر اهميته في اعراض الحساسية او الاصابة بالديدان الطفيلية. له القابلية على الاتحاد مع الخلايا القعدة والبدنية لوجود مستلمات على سطح هذه الخلايا لمنطقة Fc لهذا الجسم المضاد.

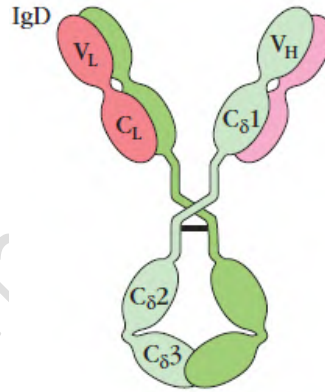


## 5- IgD

- Found on B cell surface where it functions as a receptor for antigen and constitute (1%) of immunoglobulins
- The concentration in serum is 3-300  $\mu\text{g/ml}$ ; the molecular weight is 150kDa. The heavy chain is with Delta ( $\delta$ ) type.
- Half-life of IgD is 5 days; did not transfer to placenta.
- Destroyed by heating and digestive enzymes

هذا النوع يكون بشكل جزيئة احادية والسلسلة الثقيلة فيه هي من نوع دلتا ( $\delta$ ) ويوجد على سطح الخلايا

البائية. يتحطم هذا الجسم المضاد بالحرارة والانزيمات الهاضمة.



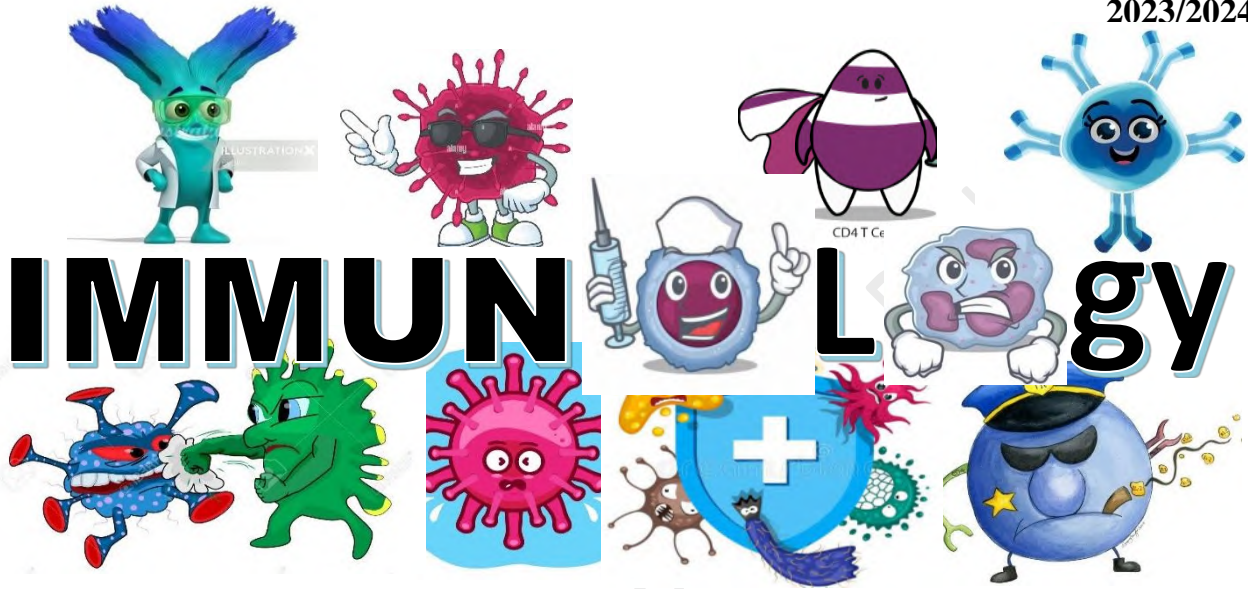




University of Baghdad  
College of Education for Pure  
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology  
Fourth stage

2023/2024



## Lecture 6

### Innate and Acquired Immune System

- There are two types of immunity in human body:

1- Innate or natural (non-specific).

2- Acquired or adaptive (specific)

### الجهاز المناعي الفطري

يمثل الخط الدفاعي الأول في الجسم بعد حدوث الإصابة، ويتمثل باستجابات أنية وسريعة وتعتبر استجابات

غير متخصصة أو غير نوعية للمستضد. تتكون من حواجز تشريحية تتضمن حواجز ميكانيكية وفيزيائية

وكيميائية وبيولوجية. كذلك تتضمن حواجز خلوية وبروتينات البلازما، مثل نظام المتمم. وتعتبر تفاعلات الالتهاب والحمى أحد تلك الحواجز.

### **The Innate immune system**

- 1- It is the first line of immune response after an infection happens.
- 2- Represents a timely and quickly responses.
- 3- Not antigen specific.
- 4- Composed of:-
  - a - Anatomical barriers to infection include: mechanical, physical, chemical and biological barriers.
  - b- Cellular components such as macrophages, neutrophils and natural killer cells.
  - c- Plasma proteins, which consist of group of proteins like complement system.
  - d- Inflammation.
  - e- Fever.

#### **A- Mechanical and physical barriers include:**

- **Skin** which consists of :-
  - Keratinized epidermis: The epidermis and keratinocyte of the skin are provide any environment that prevent bacterial growth
  - Continuously dividing keratinocytes and constant sloughing of the epidermal layer remove microbes attached to skin surface.

- Dermis layer contains: Fatty and lactic acids, sweat glands and sebaceous glands which secret sebum. All of these glands are help to maintains pH of skin between 3-5 (acidic) that inhibits the growth of bacteria.

- Sweat contains lysozyme and the evaporation of sweat creates a slightly salty environment that inhibits growth of bacteria.

- The lacrimal gland is found in the eye and it is small almond shapely structures that produce tears to protect eye from bacterial growth.

- Tight junctions between skin cells which form physical barriers to prevent the penetration of the body by microbes.

- طبقة الأدمة وما تحتويه من مواد مثل الاحماض الدهنية وحامض اللبنيك والغدد العرقية وكل تلك المواد تساعد في حفظ ال pH للجلد ما بين 3-5 (محيط حامضي) والذي يعتبر مثبط لنمو البكتيريا.

- العرق يحتوي على الليزوزيم وتبخر العرق يخلق بيئة مالحة قليلاً تمنع نمو البكتيريا

- الروابط القوية والتي تشكل حواجز فيزيائية تمنع اختراق الجسم من قبل المايكروبات.

**- High oxygen tension in lungs.**

**- Body temperature.**

Both inhibit bacterial growth and prevent bacteria from colonization.

كلاهما تثبطان نمو البكتيريا وتمنعها من تكوين المستعمرات.

-**Mucus membranes** which secreted by epithelial cells of gut , respiratory tract and genito-urinary tract and the digestive tract. It has the unusual properties of being sticky and slimy; it is able to entry microorganism so they can be expelled.

يلعب المخاط والأهداب دورا فعالا في اقتناص الكائنات الدقيقة وكنسها خارج الجسم عن طريق الحركة المتكررة للأهداب نحو الأعلى.

- **Cilia in the respiratory tract:** the respiratory track is lined with little hair-like structures that beat in such a way as to propel particles towards the throat where may can be expelled by coughing or swallow and excretion

- **Sneezing and coughing:** This expels dust and airborne organisms.

تعمل الكحة والعطاس على طرد الغبار والكائنات المحمولة بالهواء

## **B- Chemical barriers**

- **Tears.**
- **Saliva.**
- **Urine.**
- **Breast milk.**
- **Fatty acids.**
- **Bile acids.**

All these contain different lysozymes (act on cell wall of bacteria) and phospholypase.

كل تلك الافرازات تحتوي على أنزيمات حالة مختلفة (تعمل على جدار الخلية البكتيرية) وتحتوي أيضا على أنزيم الـ phospholypase.

- **Acidic PH of stomach and vagina:** the acid that secreted in stomach and it is lethal to many bacteria, while in the vagina produce **lactic and proprionic acid** resulting in a low PH which inhibits the dividing of many bacteria.

- **Spermin** secreted from prostate gland in males, which has a defensive function against pathogens.
- **The presence of Zinc** in semen which is fatal to disease factors.

**Other chemical barriers are:**

- **Tumor Necrosis Factor (TNF)**
- **Interferons (IFNs)**

These two proteins work together to inhibit viral replication and as well as activate cellular immunity against viruses.

ويعمل هذان البروتينان معا على منع مضاعفة الفيروس، وكذلك تنشيط المناعة الخلوية ضد الفيروسات

- **Fibronectin:**
- It is a glycoprotein (like gum), has effective role in accelerating phagocytosis, act as an adhesive agent that encapsulate the bacteria or foreign bodies by the process of opsonization in order to facilitate the process of phagocytosis by phagocytes.

- يعتبر بروتين سكري يشبه الصمغ، يلعب دورا مهما في تسريع عملية البلعمة، حيث يعمل كمادة لاصقة

تغلف البكتريا أو الجسم الغريب بعملية الأستساغة (الأبسنة)، وذلك لتسهيل عملية البلعمة بواسطة الخلايا

البلعمية.

- **Lactoferrin and Transferrin:** these deprive organisms of the iron necessary for their metabolism.
- **Cathelicidin** which found in mucosal secretion and has antibacterial role.
- **Collectins** and G protein that bind with the sugar on the microbial surface and promote the elimination of microbes.

### **C- Biological barriers include:**

#### **1- Normal flora or Microbiota:**

Microorganisms (bacteria, fungi, protozoa, and viruses), mostly bacteria that continuously inhabited the human body (Resident Normal Flora).

- Under normal conditions in a healthy human they are harmless and may even be beneficial.

Also called Commensals i.e. organisms that dine together, or Microflora, which include:

- Skin Flora
- Oral and Upper Respiratory Tract (nose and pharynx) Flora
- Gastrointestinal Tract Flora
- Urogenital Flora
- Conjunctival Flora

تمثل Normal flora أو Microbiota الكائنات الحية الدقيقة (البكتيريا والفطريات والأوليات والفيروسات) ، والغالبية من البكتيريا التي تعيش باستمرار وبشكل طبيعي في جسم الإنسان (الكائنات الطبيعية المقيمة). وتعتبر غير ضارة وقد تكون مفيدة في ظل الظروف الاعتيادية في الإنسان السليم، وتشمل:

بكتريا الجلد، بكتريا الفم والجهاز التنفسي العلوي (الأنف والبلعوم)، بكتيريا الجهاز الهضمي، بكتريا الجهاز الدوري التناسلي والبكتيريا المقيمة في ملتحة العين.

- A fetus is sterile when born (No Normal Flora), then newborn start having the normal flora from its mother, air, food and the environment.
- Our internal organs are sterile like the spleen, liver, pancreas, bladder, CSF, and blood unless during infection.
- Normal flora differs from one human to another depending on age, diet, and geographic habitat.
- When the number of resident normal flora is greatly reduced, opportunistic
- Microbes can easily cause infections in these areas e.g. *Candida albicans* that cause candidiasis.

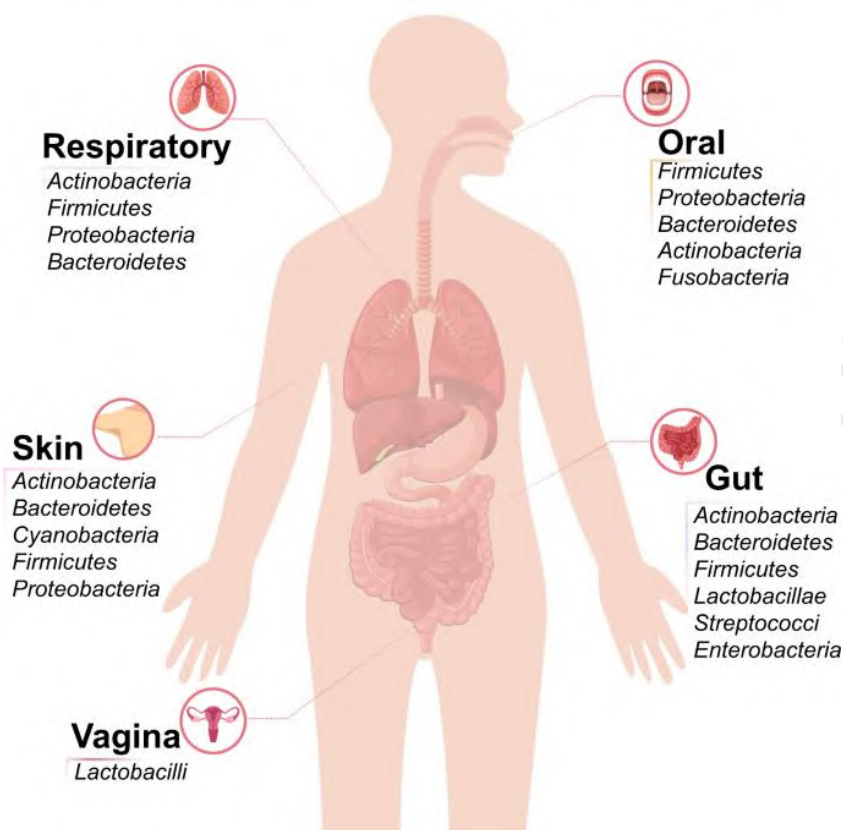
يكون الجنين عقيماً عند ولادته (لا يمتلك بكتيريا طبيعية) ، ثم يبدأ المولود الجديد في الحصول على البكتيريا الطبيعية عن طريق الأم والهواء والغذاء والبيئة. وكذلك الأعضاء الداخلية للإنسان تكون معقمة مثل الطحال والكبد والبنكرياس والمثانة والسائل الدماغي النخاعي والدم ما لم تكن أثناء العدوى، وتختلف البكتيريا الطبيعية من إنسان لآخر حسب العمر والنظام الغذائي والموطن الجغرافي.

عندما يقل عدد الكائنات الطبيعية المقيمة بشكل كبير، يمكن للميكروبات الانتهازية مثل الخمائر البيضاء *Candida albicans* أن تسبب العدوى بداء المبيضات بسهولة في تلك المناطق.

When a new-born comes in contact with the environment, microorganisms instantly started to colonize in the body surface. After that, the number of microorganisms is started to increase constantly with the human age and its distribution as in the figure below:

عندما يتلامس المولود الجديد مع البيئة، تبدأ هذه الكائنات الحية الدقيقة على الفور في الاستعمار في سطح الجسم ويبدأ عددها في الزيادة باستمرار مع عمر الإنسان ويكون توزيعها في الجسم كما في الشكل أدناه:

## Microbiota composition in different regions



### Beneficial Functions of Normal Flora:

1. Protect our organs and systems that are in direct contact with the external environment from invading pathogens. Some normal flora produce substances that kill pathogens and others compete for with them for nutrients.
2. In newborns, normal flora stimulates the development of immune system.
3. Normal flora of the gut provides important nutrients such as Vitamin K which aid in digestion and absorption of nutrients and Vitamin B12, Lactic acid bacteria also produce certain B-vitamins.
4. The normal flora of the human body also helps to stimulate the synthesis of normal antibodies Example: When the normal flora acts like an antigen in our body, they induce an immunological response.



### الوظائف المفيدة للبكتريا الطبيعية:

- حماية أعضاء وأنظمة الجسم التي تكون باتصال مباشر مع البيئة الخارجية من مسببات الأمراض الغازية، وقد تنتج بعض هذه الكائنات الطبيعية مواد تقتل مسببات الأمراض ويتنافس البعض الآخر معها على العناصر الغذائية.
- تعمل هذه الكائنات الطبيعية في الأطفال حديثي الولادة على تحفيز تطور جهاز المناعة.
- تقوم بتوفير العناصر الغذائية المهمة للأمعاء مثل فيتامين K الذي يساعد في هضم وامتصاص العناصر الغذائية وفيتامين B12، كما تنتج بكتيريا حمض اللاكتيك بعض فيتامينات B.
- تساعد هذه الكائنات الطبيعية جسم الإنسان أيضا على تحفيز تخليق الأجسام المضادة الطبيعية وذلك : عندما تسلك كمستضدات في أجسامنا، فإنها تحفز استجابة مناعية.

### Harmful Effects of Normal Flora:

1. When the normal flora are displaced from their normal site of the body e.g. Blood stream infections by *S. epidermidis*.
2. When potential pathogens gain a competitive advantage due to diminished populations of harmless competitors e.g. *C. difficile* growing in the gut after antibiotic therapy.
3. When individuals are immunocompromised, normal flora can overgrow and become pathogenic.

### الآثار الضارة للكائنات الطبيعية:

- عندما يتم تهجير تلك الكائنات الطبيعية من موقعها الطبيعي في الجسم، كما يحصل في التهابات مجرى الدم الناتجة عن طريق المكورات الموجبة لصبغة كرام

*Staphylococcus epidermidis.*

- عندما تكتسب مسببات الأمراض المحتملة ميزة تنافسية بسبب تناقص أعداد المنافسين غير المؤذيين، على سبيل المثال كما في حالة الإصابة التي تسببها بكتريا *Clostridioides difficile* التي تنمو في الأمعاء بعد العلاج بالمضادات الحيوية.
- عندما يعاني الأفراد من نقص المناعة، يمكن أن تنمو الكائنات الطبيعية الدقيقة وتصبح مسببة للأمراض.

- Studies have shown that the lack of microbiota diversity leads to many diseases like autoimmune diseases such as diabetes type I, rheumatism, muscular dystrophy, problems in blood coagulation due to lack of vitamin K, and disturbances in the transfer of nerve cells due to lack of vitamin B12, in addition to its involvement in a number of conditions such as cancer, memory disorders, depression, stress, autism, and Alzheimer's disease.

أظهرت الدراسات أن قلة تنوع هذه الكائنات الطبيعية الدقيقة يؤدي إلى العديد من أمراض المناعة الذاتية مثل مرض السكري من النوع الأول، والروماتيزم، وضمور العضلات، ومشاكل في تخثر الدم بسبب نقص فيتامين K، واضطرابات في نقل الخلايا العصبية بسبب نقص فيتامين B12، بالإضافة إلى عدد من الحالات المرضية مثل السرطان، اضطرابات الذاكرة والاكنتئاب والإجهاد والتوحد ومرض الزهايمر.

## **2- Cellular components which include:**

- Neutrophils (PMNs).
- Macrophages (in tissues), which developed from monocytes (in blood) and have functions in phagocytosis and killing of microorganisms.
- Natural killer cells (NK) and Lymphokine Activated Killer Cell (LAK).

(LAK) it is non-specific killer cell, but they are targeting tumor and virus infected cells and can dramatically increase their effectiveness when exposed to some cytokines especially (IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$ ) or (IL-2), because it contains specific receptors of these two cytokines that will be activated and increased the ability of toxicity, so called lymphokine Activated Killer Cell (LAK) and become very effective in killing cancer cells and used as a medical treatment to eliminate tumors.

تعتبر الـ (LAK) خلية قاتلة غير متخصصة، لكنها تستهدف الخلايا السرطانية والخلايا المصابة بالفايروسات، ومن الممكن زيادة فعاليتها القاتلة، وذلك عن طريق تعريضها لبعض الوسائط الخلوية وخاصة (IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$ ) أو (IL-2)، وذلك بسبب امتلاكها للمستلمات النوعية لتلك الوسائط، مما يؤدي الى تنشيطها وزيادة قابليتها السمية، ولهذا تسمى بالخلية القاتلة المنشطة بالمفوكاين، وتصبح فعالة جدا في قتل الخلايا السرطانية وتستخدم كعلاج طبي للقضاء على الأورام.

- Eosinophils which are effective in killing parasites.
- Basophils (in blood) and mast cells (in tissue).

They are effective in hypersensitivity reactions (Allergy), because they possess receptors for FC region of IgE.

تعتبر كلا من الخلايا القعدة والخلايا البدينة فعالة في تفاعلات الحساسية، وذلك لأنهما تحملان مستلمات للجزء البلوري من الجسم المضاد IgE.

### **3- Plasma proteins (humoral barriers) include:**

1. Coagulation system
2. Fibrolytic system
3. Kinin system
4. Complement system

Which is a major humoral non-specific defense mechanism, when activated lead to cell lysis.

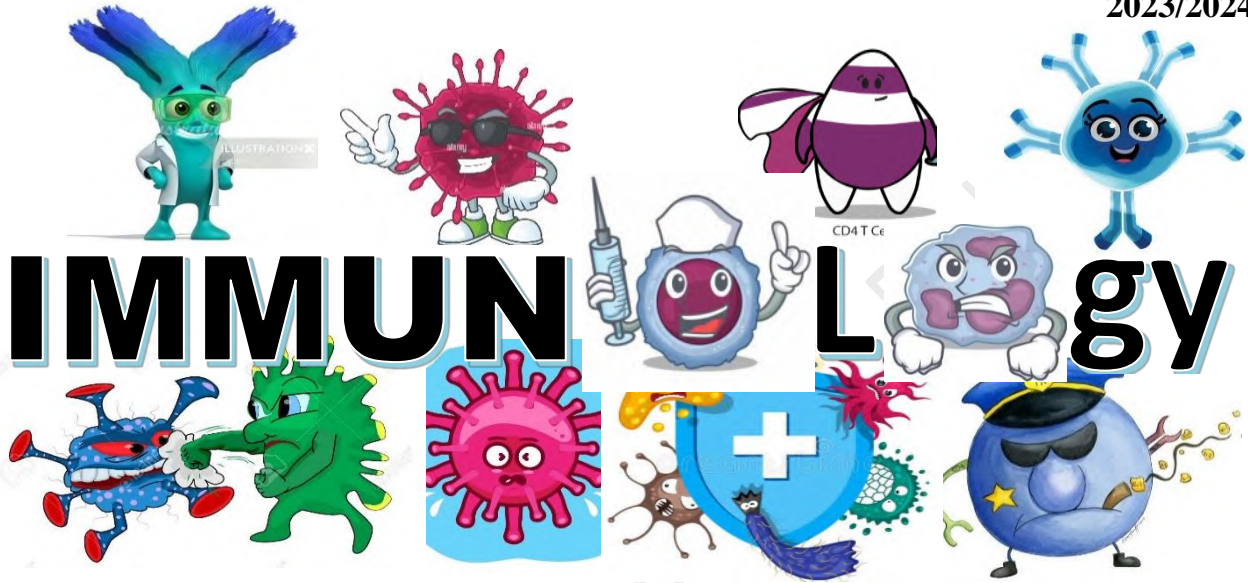
ويعتبر نظام المتمم من أهم الأنظمة الدفاعية (الغير متخصصة) في الجسم، وعندما يتنشط يقود الى تحلل الخلية.



University of Baghdad  
College of Education for Pure  
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology  
Fourth stage

2023/2024



## Lecture 7

### The complement system

➤ The **complement system** or “complements” helps the ability of antibodies and phagocytic cells to clear pathogens from an organism. It is a part of innate and adaptive immune system.

سمي بنظام المتمم (المكمل) لأنه يكمل قابلية الاجسام المضادة وخلايا البلعمة في القضاء على الممرضات. ويعتبر جزء من النظام المناعي الفطري والمكتسب.

➤ The complement system consists of a number of small proteins (Over 25 proteins and protein fragments, make up the complement system) found in the blood.

- The proteins and glycoproteins that constitute the complement system are synthesized by hepatocytes and other cells such as tissue macrophages, blood monocytes, and epithelial cells of the genitourinal tract and gastrointestinal tract.
- The end-result of this activation cascade is massive amplification of the response and activation of the cell-killing membrane attack complex (MAC).

يتكون نظام المتمم من عدد من البروتينات الصغيرة (أكثر من 25 بروتين وأجزاء البروتينات المكونة لنظام المتمم). تبنى تلك البروتينات السكرية المكونة لنظام المتمم بواسطة الخلايا الكبدية ولكن كميات لا بأس بها تنتج أيضا بواسطة الخلايا البلعمية الموجودة في النسيج، والخلايا الوحيدة في الدم، والخلايا الطلائية في القناة البولية التناسلية والقناة الهضمية، ولكن عموما تبنى بروتينات المتمم بواسطة الكبد.

وتوجد تلك البروتينات بشكل طبيعي بحالتها الغير نشطة، وعندما تتحفز بدخول المستضد، فإن الأنزيمات الموجودة في النظام تشطر البروتينات النوعية وتؤدي الى بداية سلسلة التضخيم وانشطارات اكثر. وان النتيجة النهائية لسلسلة التنشيط هي التنشيط الهائل للاستجابة وتنشيط معقد الهجوم على الغشاء الخلوي والذي يقتل الخلية .

- Three biochemical pathways activate the complement system: the classical complement pathway, the alternative complement pathway, and the lectin pathway.
- The classical complement pathway typically requires antigen-antibody complexes for activation (specific immune response), whereas the alternative and mannose-binding lectin pathways can be activated by C3 hydrolysis or antigens without the presence of antibodies (non-specific immune response).

لكي يتنشط مسار المتمم بالمسلك التقليدي، يتطلب معقدات المستضد والجسم المضاد (استجابة مناعية نوعية)، بينما يتنشط المسار البديل ومسار الليكتين المرتبط بالمانوز بواسطة التحلل المائي للجزء C3 أو بوجود المستضد بدون الجسم المضاد (استجابة مناعية غير نوعية).

➤ The following are the basic functions of complement:

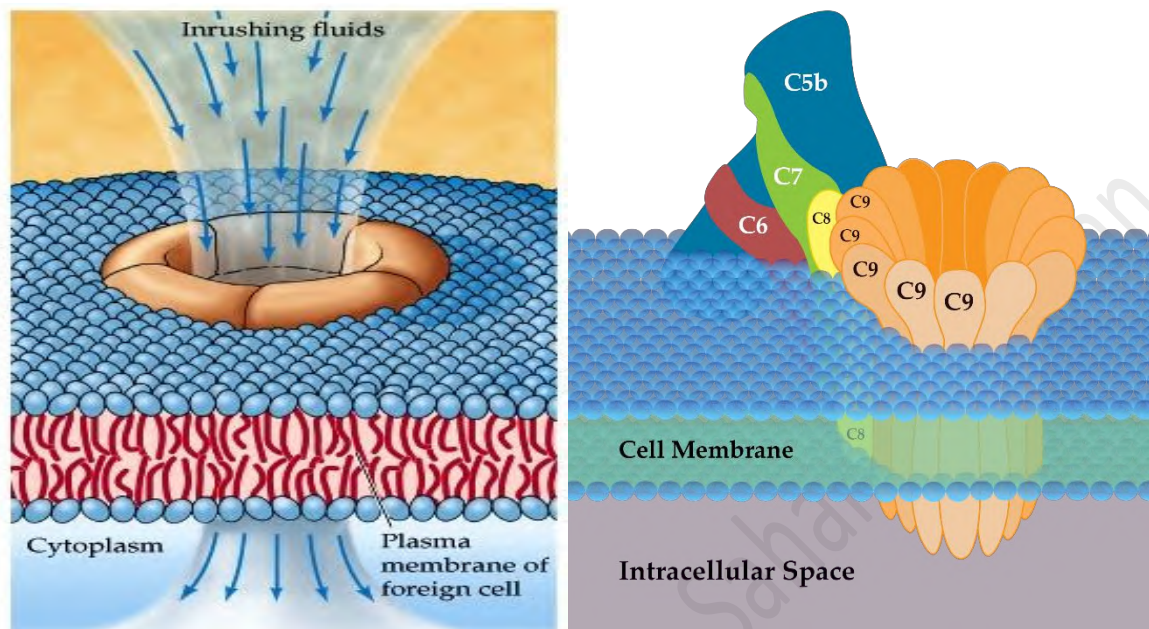
1- **Opsonization** - enhancing phagocytosis of antigens.

2- **Chemotaxis** - attracting macrophages and neutrophils.

3- **Clearance of immune complexes.**

4- **Clumping of antigen-bearing agents.**

5- **Cell Lysis** - rupturing membranes of foreign cells.



**Membrane attack complex (MAC) causing cell lysis.**

## Pathways of Complement System

### 1- Classical pathway (Figure 1):

- The classical complement pathway is one element of adaptive immunity.
- The classical pathway is triggered by activation of the C1-complex.
- The C1-complex is composed of 1 molecule of C1q, 2 molecules of C1r and 2 molecules of C1s, or C1qrs.
- The classical pathway is triggered when C1q binds to IgM or IgG complexed with antigens.



- A single IgM can initiate the pathway, while multiple IgGs are needed.
- Such binding leads to conformational changes in the C1q molecule, which leads to the activation of two C1r molecules. C1r is a serine protease. They then cleave C1s (another serine protease).

يشغل المسار التقليدي لنظام المتمم، عندما يرتبط الجزء C1q مع الجسم المضاد IgM أو IgG المرتبط مع المستضد في المعقد المناعي. ويحتاج الى جزيئة واحدة من الـ IgM لبدء المسار ، بينما يحتاج الى جزيئين من الجسم المضاد IgG لكي يتنشط ويبدأ.

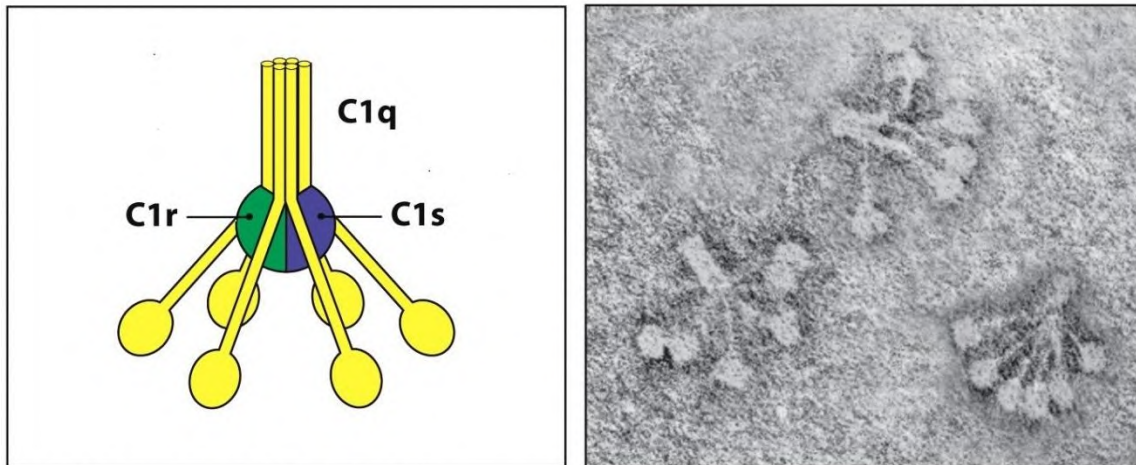


Figure 2.42 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

- The C1r<sub>2</sub>s<sub>2</sub> component now splits C4 and then C2, producing C4a, C4b, C2a, and C2b.
- C4b and C2a bind to form the classical pathway C3-convertase (C4b2a complex), which promotes cleavage of C3 into C3a and C3b; C3b later joins with C4b2a (the C3 convertase) to make C5 convertase (C4b2a3b complex), and so on for the other components of classical pathway C6, C7, C8 and C9.

➤ C5b initiates the membrane attack pathway, which results in the **membrane attack complex (MAC)** that consisting of C5b, C6, C7, C8, and polymeric C9. **Membrane attack complex (MAC)** forms a transmembrane channel, which causes osmotic lysis of the target cell.

ان جزء المتمم الخامس C5 هو المسؤول عن بداية تكوين مسار الهجوم على الغشاء الخلوي، عن طريق تكوين معقد الهجوم على الغشاء الخلوي (MAC) والمكون من : C5b, C6, C7, C8 والمتعدد الأجزاء C9. وان (MAC) يكون قنوات عبر غشاء الخلية والتي تكبر بالحجم وتسبب بالنهاية التحلل الأزموزي للخلية المستهدفة.

- **C3b binds to the surface of pathogens, leading to greater internalization by phagocytic cells by opsonization.**
- **C5a is an important chemotactic protein, helping recruit inflammatory cells.**
- **Both C3a and C5a have anaphylatoxin activity,** directly triggering degranulation of mast cells as well as increasing vascular permeability and smooth muscle contraction.

يملك كلا من C3a و C5a فعالية سموم التآق، ولها القدرة بشكل مباشر على قدح عملية حل حبيبات الخلايا البدينة وكذلك زيادة نفاذية الأوعية الدموية وتقلص العضلات الملساء.

\* تنتهي المسالك الثلاثة لنظام المتمم بنفس النهاية: تكوين معقد الهجوم على الغشاء الخلوي (MAC).

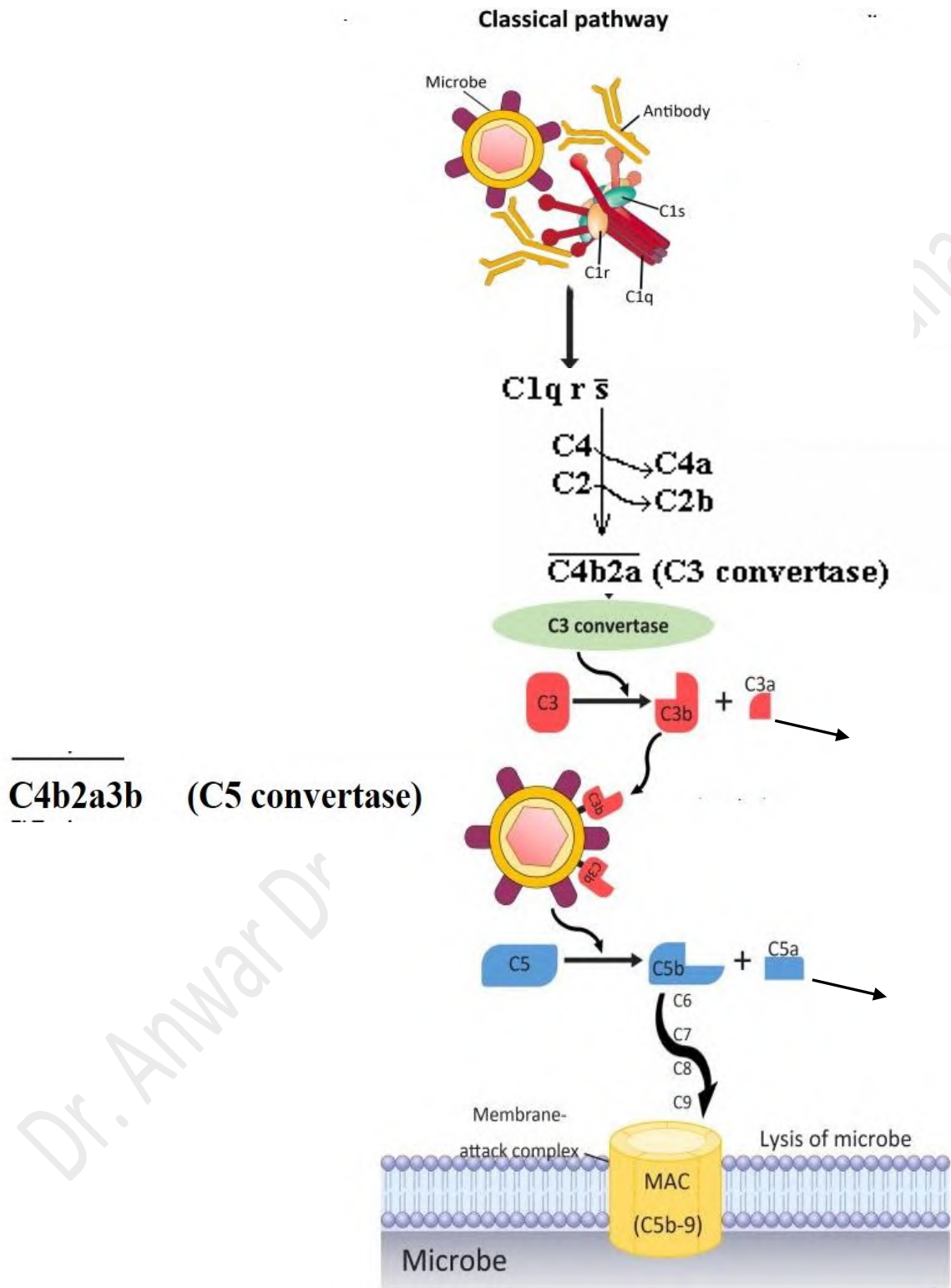
➤ **Classical pathway has three units to work:**

1- Recognition unit includes: C1q, C1r and C1s.

2- Activation or amplification unit includes: C4, C2 and C3.

3- Membrane Attack Complex (MAC): consists of C5b-C9.

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan



**Figure 1. The classical pathway of the complement system**

## **2- Alternative pathway (Figure 2):**

- The alternative complement pathway is **one element of innate immunity**.
- This pathway doesn't depend on antibodies (antibody-independent).
- Triggering by cell wall components of bacteria, fungi, viruses and some parasites, like: lipopolysaccharides (LPS) in gram -ve bacteria and teichoic acid in gram +ve bacteria.

يعتبر مسار المتمم بالطريق البديل أحد عناصر المناعة الفطرية ويتنشط هذا المسار بواسطة مكونات جدار الخلية البكتيرية والفطرية والفايروسية وبعض الطفيليات/ مثل السكريات المتعددة الدهنية الموجودة في البكتريا السالبة لصبغة كرام وعن طريق حامض الـ teichoic في البكتريا الموجبة لصبغة كرام.

لا يحصل تراكم (الجزء المتمم الثالث C3 ولا لجزئه المتحلل iC3b) على سطوح خلايا المضيف، وذلك بسبب وجود البروتينات المنظمة للنظام والتي تمنع تراكمها، بينما تكون سطوح الخلايا الغريبة والممرضات مليئة وبكثافة بهذه الاجزاء، وبما ان هذا المسار يتنشط بفعل هذه الأجزاء، لذلك يعتبر هذا المسار قادرا على التمييز ما بين الخلايا الذاتية والخلايا الغير ذاتية (الغريبة) اعتمادا على تلك البروتينات المنظمة.

- The alternative pathway activated at a low level, as a result of spontaneous C3 hydrolysis due to the breakdown of the internal thioester bond (C3 is mildly unstable in aqueous environment).
- The alternative pathway does not rely on pathogen-binding antibodies like the other pathways.

**\* C3b that is generated from C3 by a C3 convertase enzyme complex in the fluid phase is rapidly inactivated by factor H and factor I.**

➤ The surface-bound C3b may now bind factor B to form C3bB. This complex in the presence of factor D will be cleaved into Ba and Bb.

➤ Bb will remain associated with C3b to form C3bBb, which is the alternative pathway C3 convertase.

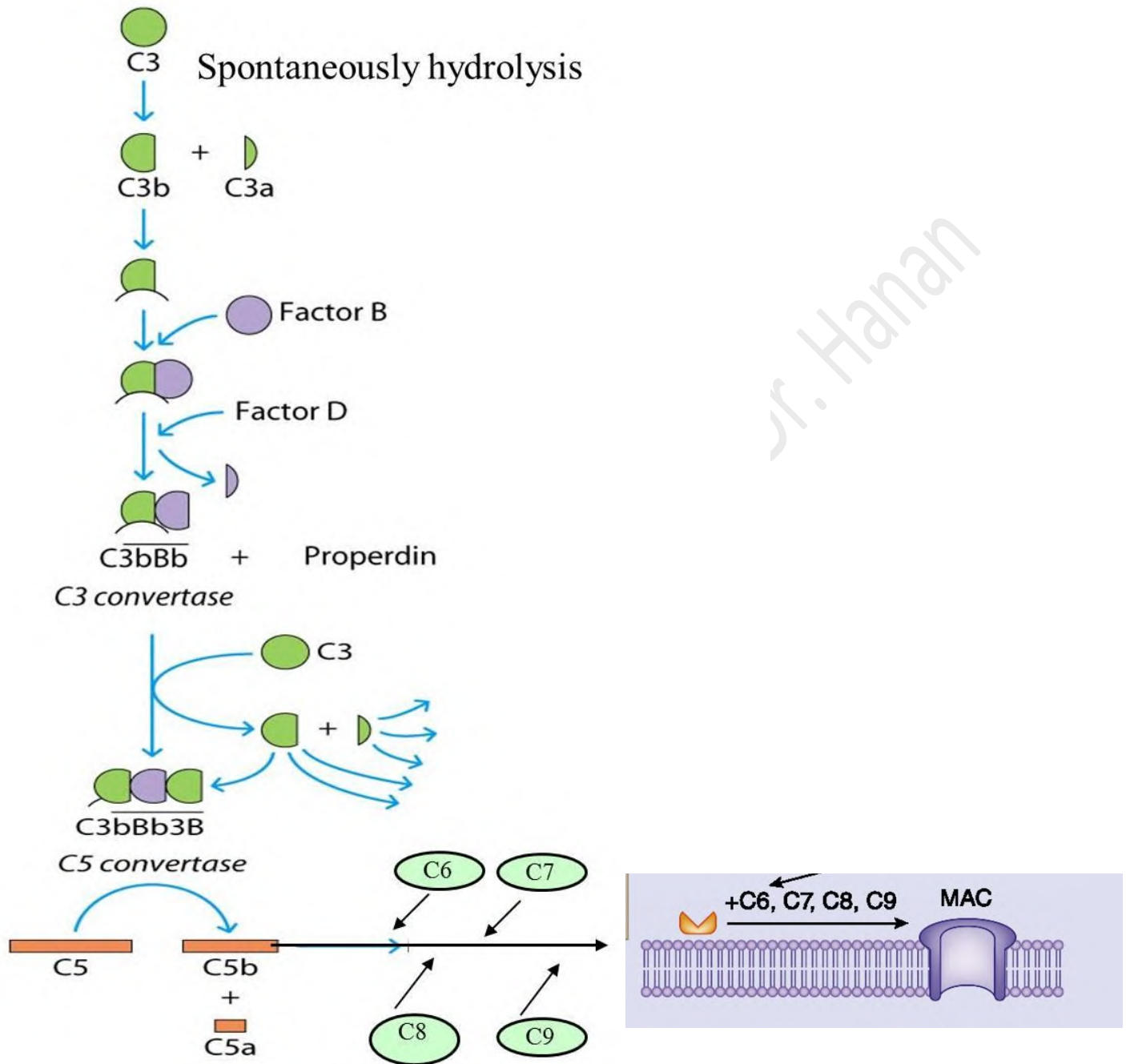
➤ The C3bBb complex is stabilized by binding factor P (properdin).

➤ The stabilized C3 convertase, C3bBbP, then acts enzymatically to cleave much more C3.

➤ The alternative complement pathway is able to distinguish self from non-self on the basis of the surface expression of complement regulatory proteins.

➤ Host cells don't accumulate cell surface C3b (and the proteolytic fragment of C3b called iC3b) because this is prevented by the complement regulatory proteins, while foreign cells, pathogens and abnormal surfaces may be heavily decorated with C3b and iC3b.

➤ Once the alternative C3 convertase enzyme is formed on a pathogen or cell surface, it may bind covalently with another C3b, to form C3bBbC3bP, the C5 convertase. This enzyme then cleaves C5 to C5a, a potent anaphylatoxin, and C5b. The C5b then recruits and assembles C6, C7, C8 and multiple C9 molecules to assemble the membrane attack complex. This creates a hole or pore in the membrane that can kill or damage the pathogen or cell.



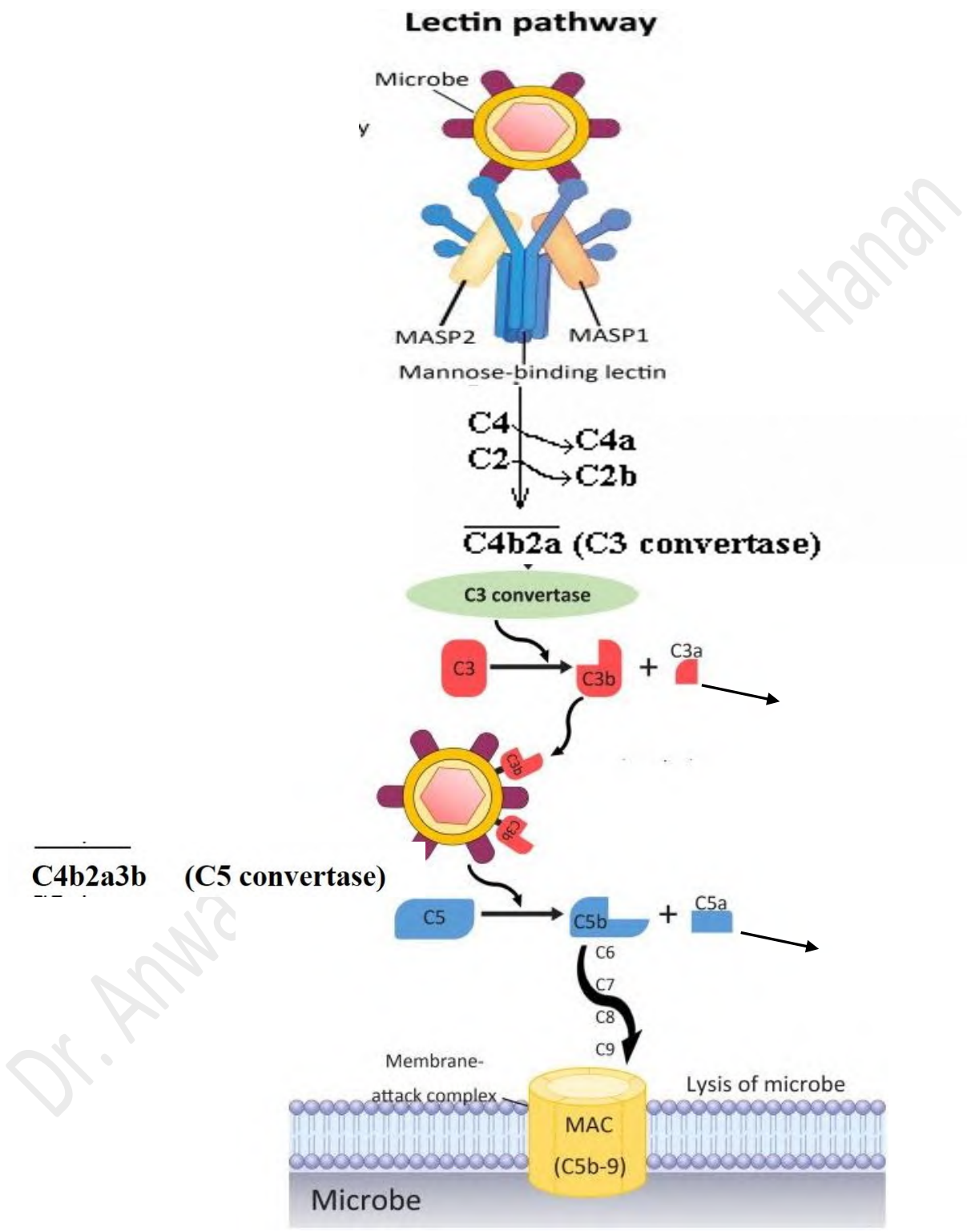
**Figure 2. The alternative pathway of the complement system**

### **3- Lectin pathway (Figure 3):**

- The lectin pathway is homologous to the classical pathway, but with the opsonin, mannose-binding lectin (MBL), instead of C1q.
- This pathway is activated by binding of MBL to mannose residues on the pathogen surface, which activates the MBL-associated serine proteases, MASP-1, and MASP-2 (very similar to C1r and C1s, respectively), which can then split C4 into C4a and C4b and C2 into C2a and C2b.
- C4b and C2a then bind together to form the classical C3-convertase, as in the classical pathway.
- Represent the second pathway depending on bacterial, fungal, viruses and parasites carbohydrates in activation.
- It is the more important pathway in early infection especially in babies between (6-18) months (**in the period between decreases antibodies passively transferred from mother and full development of their adaptive immune system**).

ينتشط مسلك الليكتين باتحاد (الليكتين المرتبط بالمانوز MBL) مع بقايا المانوز على سطوح الممرضات، والذي يقود الى تنشيط المركبات (MASP-1 و MASP-2) والتي تكون شبيهة جدا بالـ (C1r و C1s)، ومن ثم ينشط الجزء الرابع والثاني وهكذا.





**Figure 3. The Lectin pathway of the complement system**

## **Regulation of the complement system**

1- One example is CD59, also known as protectin, which inhibits C9 polymerisation during the formation of the membrane attack complex.

2- The classical pathway is inhibited by C1-inhibitor, which binds to C1 to prevent its activation.

3- Properdin increases the stability of C3bBb in alternative pathway.

يعتبر الـ CD59 من البروتينات المنظمة لنظام المتمم ويسمى protectin ، يوجد على أغشية الخلايا الذاتية ويعمل على ابعاد تلك الخلايا الذاتية عن التحلل بواسطة نظام المتمم، حيث انه يشبط بلمرة (اي تجمع جزيئات) الجزء التاسع C9 خلال تكوين معقد الهجوم على الغشاء الخلوي.

## **Role of complement system in disease**

- Mutations in the C1 inhibitor gene or deficiency can cause hereditary angioneurotic edema (HANE).
- Deficiency in C4 leads to Collagen Vascular disease,
- Deficiency in C2 leads to many diseases like Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Glumerulonephritis.
- Deficiency in C3 leads to increased susptibility to bacterial infections.
- Mutations in the MAC components of complement, especially C8, are often implicated in recurrent Neisserial infection.



- 3- Cytokines that are made by leukocytes such as macrophage and T-cells and act on other leukocytes also called (Interleukines).
- 4- Some cytokines are known by common names such as interferons (IFNs) because it interferes with viruses and Tumor necrosis factor.
- 5- Another group are called growth factor
- 6- Another group is called colony stimulating factors (CSFs).

### السايٲوكينات (الوسائٲ الخلوية)

وهي تمثل مراسلات بروتينية جزئية للتوصيل بين الخلايا (تمثل نظام اتصال) وهي تفرز في كل من المناعة النوعية المتأصلة او المكتسبة كاستجابة للاصابة المايكروبية أو اي محفز اخر .

### تسمية السايٲوكينات

اساس تسميتها يستند على نوع الخلية التي تفرزها أو على اساس الفعالية التي تقوم بها. الوسائٲ المفرزة من الخلايا الوحيدة النواة تسمى monokines والمفرزة من الخلايا اللمفاوية تسمى Lymphokines والمفرزة من الخلايا البيض مثل الماكروفيج والخلايا التائية تسمى الابيضاضيات Interleukines وهناك وسائٲ عملها هو التداخل مع تضاعف الفايروسات ولذلك سميت الانترفيرون Interferon ووسائٲ تتخر الخلايا الورمية في الزجاج وسميت عامل التخر الورمي Tumor necrosis factor ووسائٲ تعد عوامل نمو تسمى Growth factors ووسائٲ تساعد على تنشيط الخلايا في الزجاج *in vitro* وفي الحي *in vivo* وتسمى عامل تحفيز المستعمرات (Colony Stimulating Factor (CSF).

## Cytokines action

- ◆ It's act as a messenger because cytokines secreted by cells and effect on another cell and influence on its function
- ◆ Based on which the cytokines act, the cytokines are refer to have autocrine, paracrine or endocrine action.
- ◆ Autocrine action: the cytokine act on the cells which secreted the cytokines.
- ◆ Paracrine action: the cytokines secreted by one cell and acts on other cells present on the vicinity of the cytokines secreting cells.
- ◆ Endocrine-like action: the cytokine are said to have endocrine like action when the cytokine produced from cells enter into the circulation and affect cells at distant parts of the body such as hormones. Example for that IL-1 after production from macrophage can stimulate hypothalamus gland to secret prostaglandin (PG) that increases body temperature (Fever) and this called endocrine action of cytokine.
- ◆ Cytokines secreted by cells may bind to the cytokines-secreting cell and remain as the cell membrane-bound cytokines. Then bound to cytokine receptor on target cell and mediates its effect.

## عمل الوسائط

تعمل الوسائط بطرق مختلفة منها التحفيز الذاتي اي انها نفرز من قبل خلية ثم ترتبط بمستقبلات الوسائط الموجودة على سطح نفس الخلية وتحفزها لفعل معين كما يحصل في خلية T-cell حيث تفرز IL-2 ثم يرتبط مع مستقبله على سطح الخلية الفارزة له ويحفزها للتنشيط وتسمى هذه الطريقة Autocrine أو ان الوسيط قد ينتج في خلية ويرتبط بمستقبل الوسائط على سطح خلية مجاورة ضمن نفس البيئة الدقيقة وتسمى هذه الطريقة

paracrine، أو ان الوسيط قد ينتج في خلية وينقل عبر الدفق الدموي لينقل الى خلايا في مواقع بعيدة في الجسم كما هو الحال عند افراز الماكروفيج IL-1 وتأثيره على غدة تحت المهاد Hypothalamus ويحفزها على افراز الوسيط الذي يرفع درجة حرارة الجسم المعروف Prostoglandin (PG) وتعرف هذه الطريقة endocrine وهي تشبه عمل الهرمونات في الجسم واعلم الوسائط تعمل بالطريقة الاولى والثانية. أما كيف تحفز الوسائط الخلية الهدف فذلك يتم عبر اتصالها بمستقبل على سطح الخلية الهدف وتنتقل اشارة داخل خلوية عبر بروتينات ناقلة بمسالك مختلفة مثل JAK, STAT، TNF receptor signaling، G- protein signal و Receptor associated tyrosine kinase.

### **Cytokines receptors and signaling**

Based on the structure of extracellular binding domains of the cytokines receptors are divided into five families:

- 1- Type I cytokine receptor also called hemopoietic receptors
- 2- Type II cytokine receptors
- 3- Ig superfamily receptors
- 4- TNF receptors
- 5- Seven trans-membrane  $\alpha$ -helical receptors

Cytokines are stimulate the targets cells by binding and then induce that transduction by specific proteins via several pathways including STAT, JAK, TNF receptor signaling, G-protein signal and Receptor associated tyrosine kinase.

## مستقبلات الوسائط ومسالك نقل الإشارة

طبقاً لتركيب المناطق الموجودة على سطوح الخلايا يتم تصنيف مستقبلات الوسائط الى خمسة اصناف رئيسية كما مبين اعلاه، ولكل نوع من هذه المستقبلات هناك انواع من الوسائط التي ترتبط معه وتحفز احد مسالك نقل الإشارة داخل خلوية التي اشرنا لها سابقاً مثل STAT و JAK حيث يتم تحفيز جزيئات بروتينية داخل خلوية وتنتقل الإشارة الى داخل النواة حيث يتم تحفيز عوامل الاستساخ Transcription factor لبروتينات مطلوبة في الفعل التحفيزي للوسيط الخلوي.

**The action of cytokines can be described by those terms.**

- 1- Synergy: two or more cytokines may act on one cell. The combined effect is greater than the effect of individual one.
- 2- Antagonism: two or more cytokines act one cell, when the effect of one cytokine can inhibit the effect of another cytokine.
- 3- Pleiotrophy: a cytokine has different action on different cells (e.g. IL-4 produced by T cells and effect on B-cells activities, proliferation and differentiation and also of mast cell proliferation and effect on memory B-cells induction of class switching to IgE.
- 4- Redundancy: two or more cytokines have similar function on a cell.

## فعالية الوسائط يمكن وصفها بالمصطلحات التالية:-

1- المجانسة: اي ان وسيطين او اكثر يؤثران على نفس الخلية وعندما يترافقان معا يحصل تعظيم للفعل

مقارنة بما يحصل في حالة افراز واحد منها مثال ذلك ان كلا من  $IFN-\gamma$  و  $TNF$  يزيدان في التعبير

عن  $MHC I$  على سطوح انواع مختلفة من الخلايا

2- التضاد: وسيطين او اكثر يؤثران على نفس الخلية ولكون فعل احدها مضاد للاخر مثال ذلك  $IFN-\gamma$

ينشط الماكروفيج في حين  $IL-10$  يثبط نشاطها.

3-  $Pleiotropism$ : للوسيط الواحد تأثيرات مختلفة على انماط خلوية مختلفة.  $IL-4$  يؤثر على انقسام

$B$ -cells كذلك تحفيز الخلايا البدينة على الانقسام، كما انه يؤثر تحفيز الصنف للضد المنتج الى

نوع  $IgE$ .

4-  $Redundancy$ : عدة وسائط مختلفة تمتلك نفس التأثير وتؤثر على الخلية. مثال ذلك  $IL-2$ ,  $IL-4$

$IL-5$  تؤثر على تحفيز خلايا  $B$ -cell للانقسام.



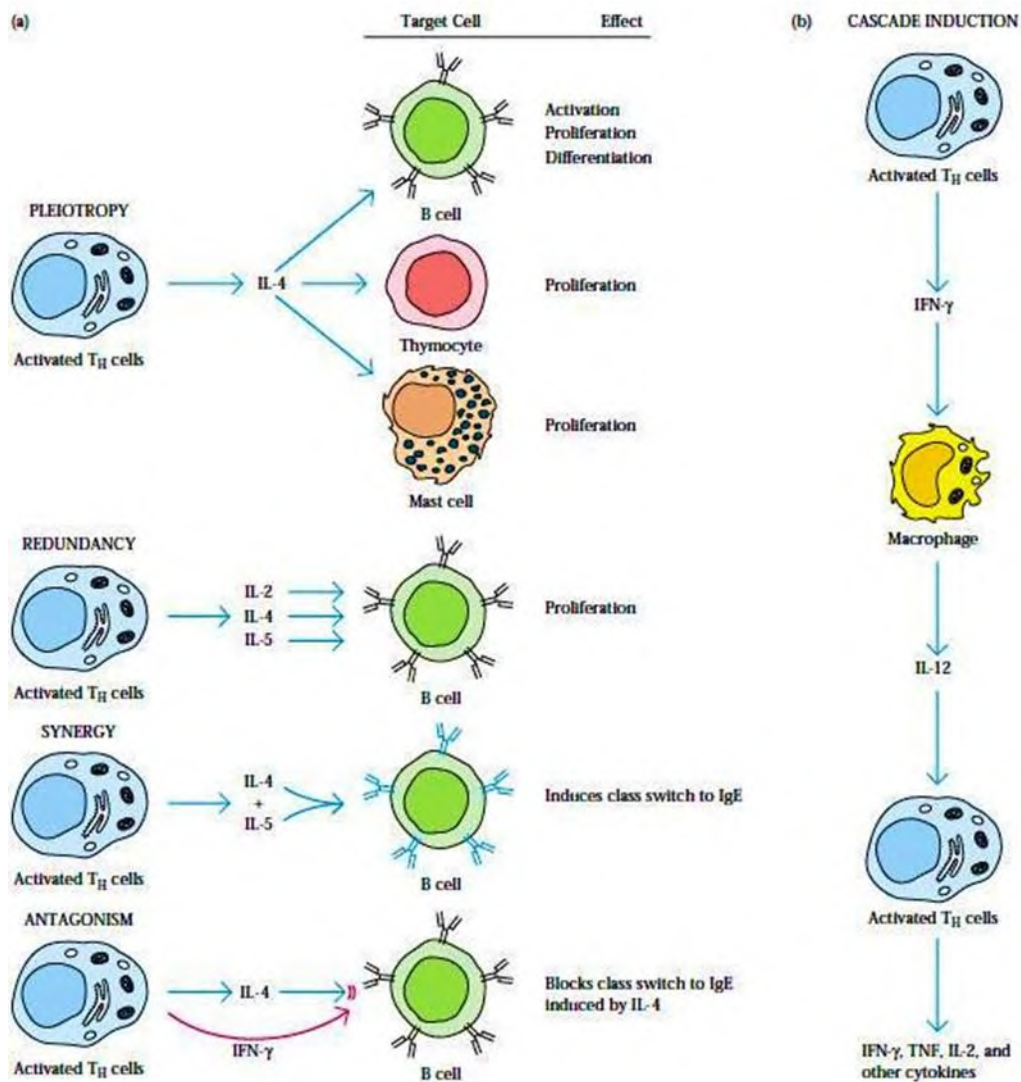
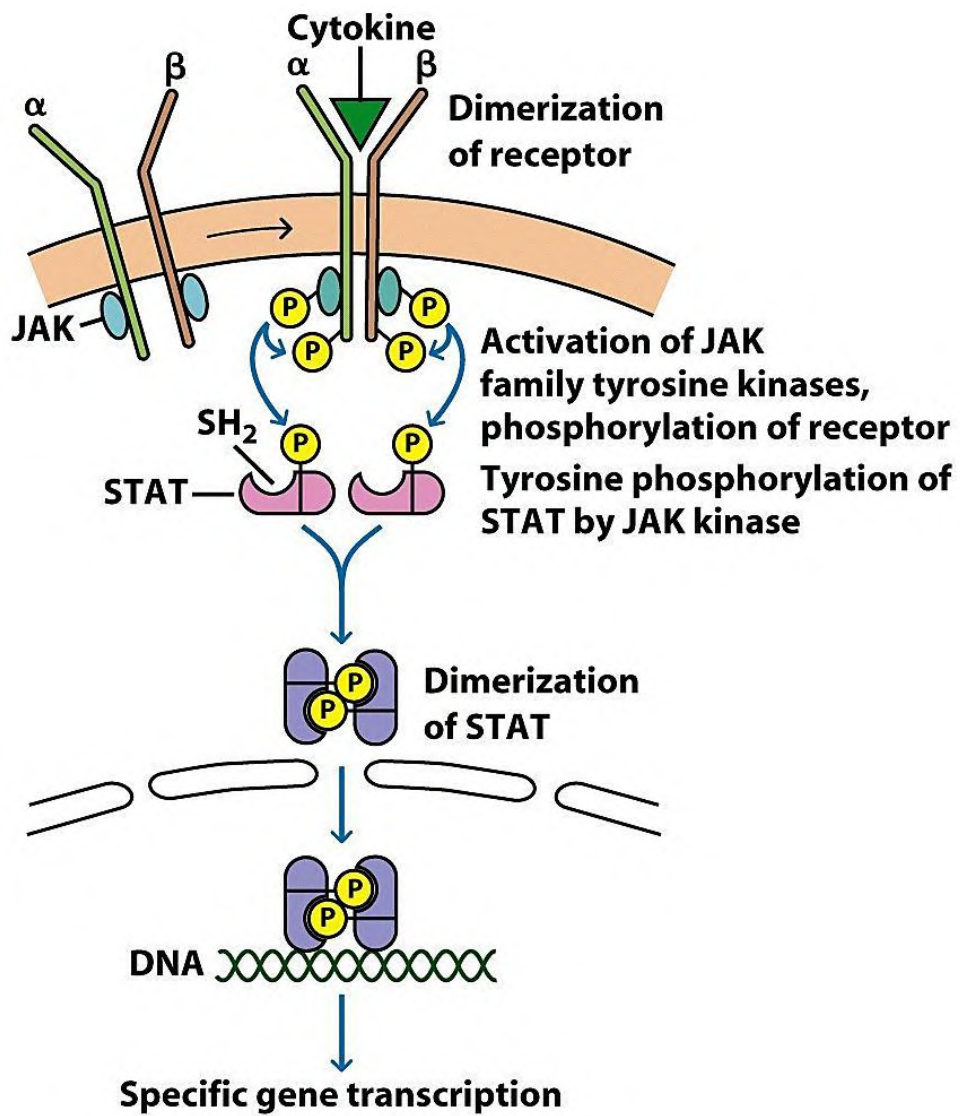


Figure 1: Cytokine attributes of (a) pleiotropy, redundancy, synergy (synergism), antagonism, and (b) cascade induction



**Figure 3. JAK-STAT signaling pathway**

◆ Cytokines of innate immunity are often secreted at low level over a short range (e.g chemokine directed at attracting PMNL to the site of infection) but each also secreted at high level to be measurable in the blood samples.

◆ When cytokines secreted at high level they act like hormone e.g IL-1, IL-6 & TNF can have distant effect such as induction of fever.

◆ Cytokines secreted transiently e.g IL-2 secreted by activated T cells for about 8 hrs and longer secretion cause in-appropriate activation.

◆ Once infection is resolved, secretion level tends to fall.

تفرز الوسائط ضمن مستويات واطئة ولفترة قصيرة (مثال ذلك وسائط الجذب الكيميائي التي تجذب العدلات الى موقع الاصابة) وذات الوقت قد ترتفع ضمن مستويات يمكن الكشف عنها في الدم. وفي هذا النمط يكون عملها في مواقع بعيدة عن موقع الافراز كما في عمل IL-1, IL-6, TNF وتفرز الوسائط بشكل انتقالي اي انها ليست دائمة التأثير مثلا IL-2 المفرز من خلايا T cells المنشطة قد يدوم فعله لمدة 8 ساعات ثم يزول لان استمرارية افرازه يسبب تاثيرات مدمرة على الانسجة وحالما ينخفض مستوى الاصابة تبدأ مستويات الافراز للوسائط بالهبوط.

## **Interferons (IFNs) $\alpha$ , $\beta$ (Type I)**

- Where viral infection is take place, in response to stimulated cells secret IFN  $\alpha$  &  $\beta$  (Type I).
- IFN  $\alpha$  &  $\beta$  secret by a wide range of cells and can be produced very rapidly at the site of virus enters the body.
- IFN-1 do not destroyed viruses, but they do prevent viruses from replicating
- They do this by activating an enzyme called oligo-adenylate synthase which degrade viral RNA (Figure 4).
- IFN-1 also switch off protein synthesis which prevent viral replication
- These effect can be very local
- IFN-1 activates dendritic cells (DCs) which have an important protein stimulating adaptive immunity
- IFN-1 can activate the acute face response
- IFN-1 increases the expression of MHCI molecules
- IFN-1 stimulates the development of Th1 cells in human
- IFN-1 inhibits the proliferation of many cells types including lymphocytes in vitro

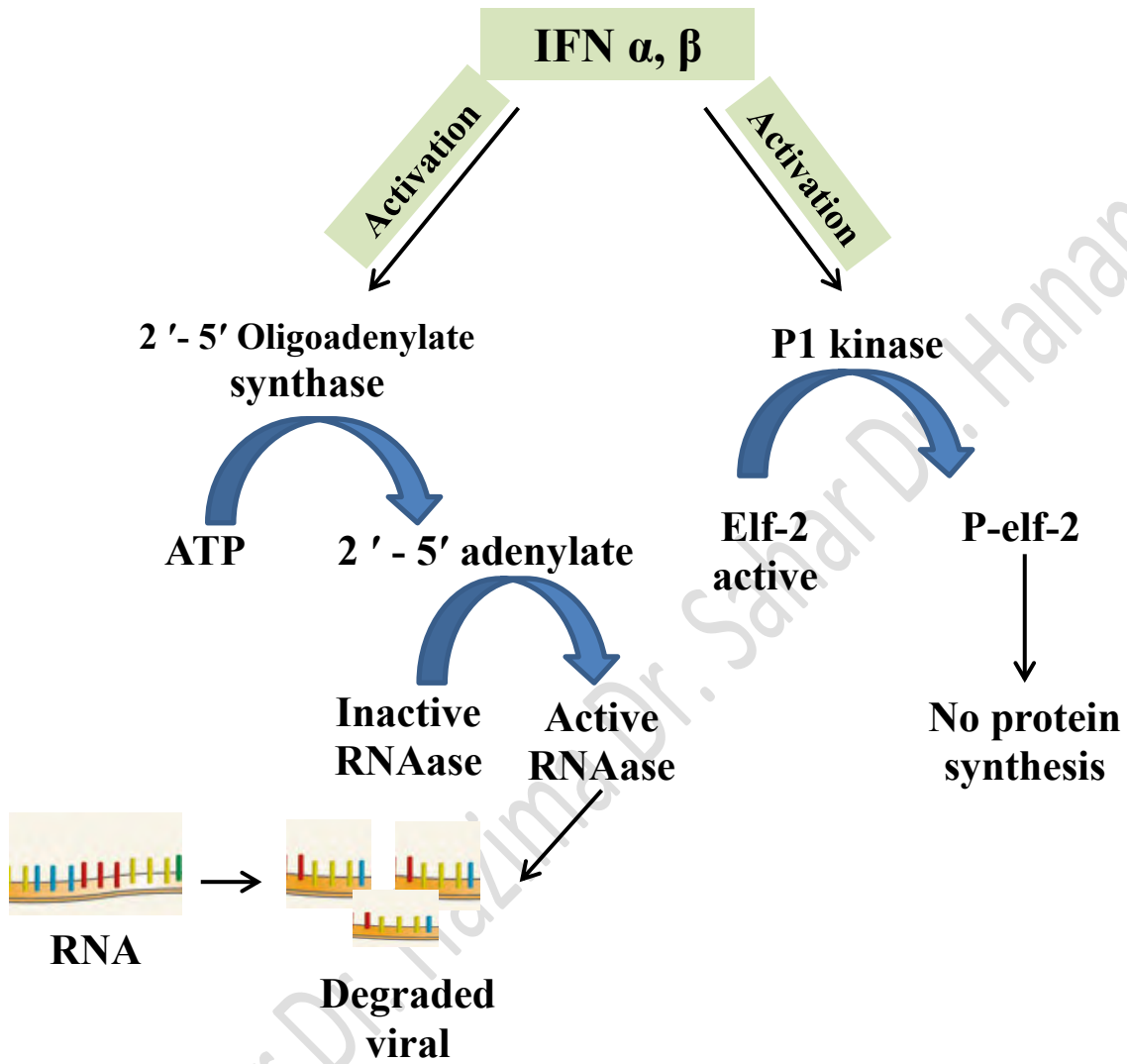
## **IFN $\gamma$**

- IFN- $\gamma$  produced by NK cells, CD4<sup>+</sup> Th1 and CD8<sup>+</sup> Tc cells.
- NK cells produces INF- $\gamma$  in response to recognition of microbes in response to IL-12
- T cells produce IFN- $\gamma$  in response to Ag recognition
- IFN  $\gamma$  activates macrophage, stimulates the expression of MHCI & II molecules, activates PMNL & activates NKs.

## الانتريرون $\alpha$ & $\beta$

او مايسمى بالانتريرون النمط الاول ويسمى ايضا المضاد للفايروسات

- يفرز النمط الاول للانتريرون من طيف واسع من الخلايا ويفرز بسرعة كاستجابة سريعة للاصابة الفايروسية وضمن مواقع الاصابة وهو بدوره لايدمر الفايروسات ولكنه يتداخل مع تضاعف الفايروس ويوقفه ولذلك يسمى بالعامل المتداخل ويتم فعله المضاد لتضاعف الفايروس
- يقوم انزيم 2-5 adenylate synthase الذي يحفز فعل RNAase (الانزيم المجزأ لشريط RNA للفايروس) ويقطعه ويمنع استمرارية استنساخه وبالتالي يوقف تضاعف الفايروس كما انه يوقف عمل عوامل الاستنساخ لبروتين الفايروس بفعل انزيم P1 kinase.
- يلعب الانتريرون من النمط الاول دورا في تحفيز المناعة المتأصلة حيث ينشط استجابة الطور الحاد وله دورا في تحفيز الاستجابة المكتسبة حيث يزيد من تعبير جزيئة MHCI على سطوح الخلايا المصابة ليتم تمييزها من قبل T cells ويزيد من فعالية الخلايا الشجيرية DC التي تلعب دورا في تقديم المستضدات الى T cells.



**Figure 4: IFN  $\alpha, \beta$  actions on virus replication**

## **Tumor necrosis factor (TNF)**

- TNF is the principal mediator of the acute inflammation to Gr-ve bacteria
- The major cellular source of TNF is activated macrophage, NK and mast cell
- TNF binds to TNF receptor family members lead to activate the transcriptional factors.

## **Biological actions of TNF**

1. TNF at low concentration can act on leukocyte and endothelial cells to induce acute inflammation
2. At moderate concentration, TNF mediates the systematic effect of inflammation
3. At high concentration, TNF cause pathologic abnormalities of septic shock.

## **Bacterial septic shock**

The role of cytokine overproduction in pathogenesis can be illustrated by bacterial septic shock. This condition may develop after infection by certain gram-negative bacteria, including *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, and *Neisseria meningitidis*. The symptoms of bacterial septic shock, which is often fatal, include a drop in blood pressure, fever, diarrhea, and widespread blood clotting in various organs.

## عامل التنخر الورمي TNF- $\alpha$

- يعتبر عامل التنخر الورمي من الوسائط التي تتوسط الالتهاب الحاد ضد البكتريا السالبة لصبغة كرام
- المصدر الخلوي الاساسي لهذا العامل هو الماكروفيج المحفزة، الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا البدينة
- يتحد عامل التنخر الورمي مع مستلماته والتي يؤدي الى تحفيز عوامل الاستتساخ

### الفعاليات البيولوجية

1. عامل التنخر الورمي بتركيز واطئ يؤثر على خلايا الدم البيضاء والخلايا الطلائية والتي بدورها تحفز الالتهاب الحاد
2. عامل التنخر الورمي بتركيز متوسط يتوسط التأثير الجهازى للالتهاب
3. عامل التنخر الورمي بتركيز عالي يسبب التأثيرات المرضية الغير طبيعية للصدمة السمية



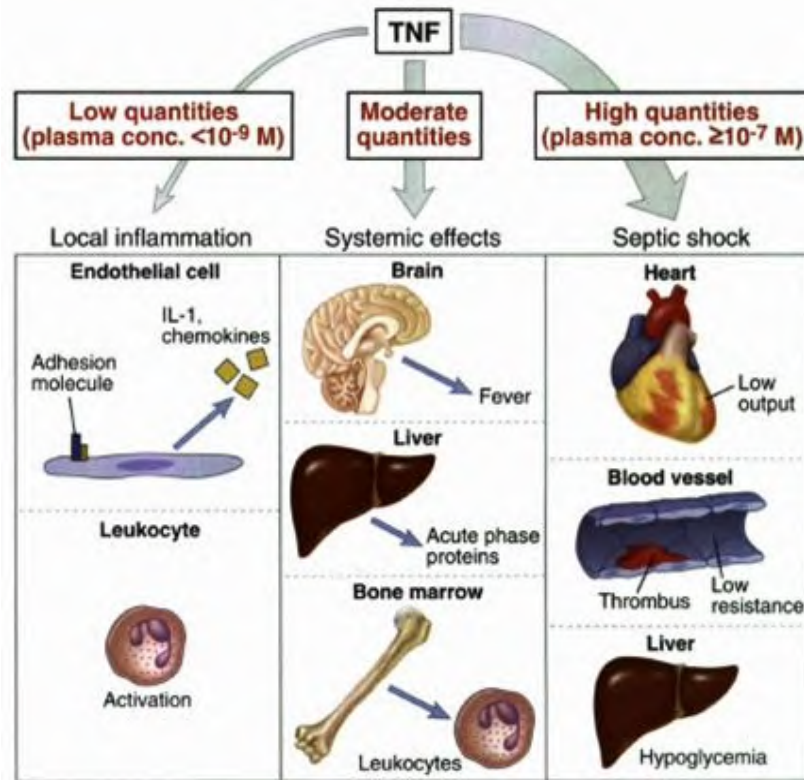


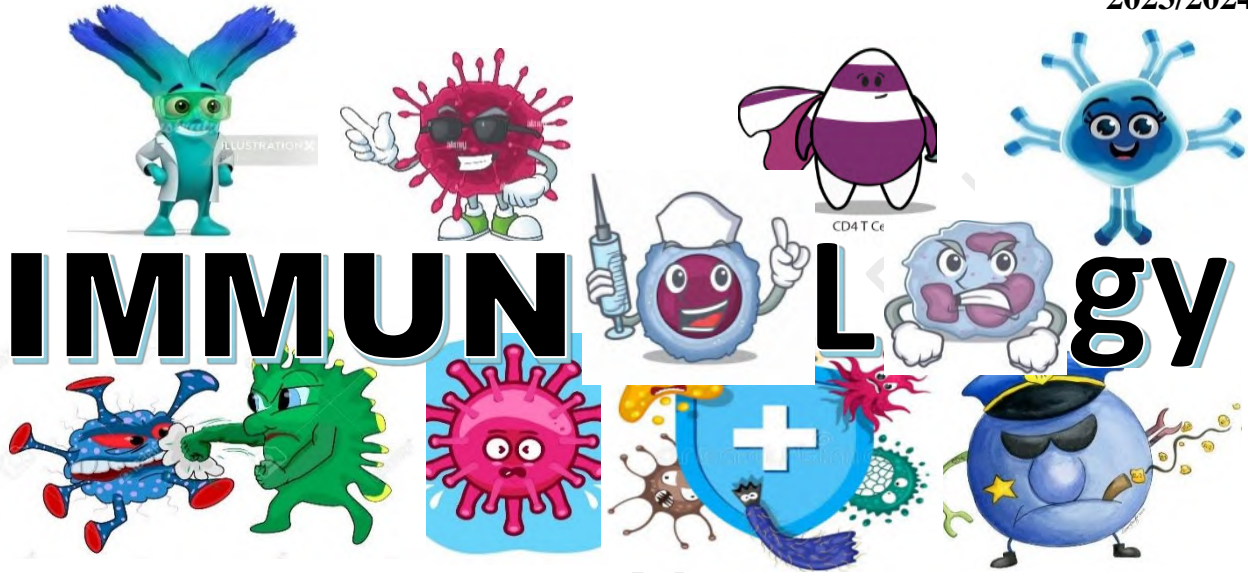
Figure 4. Biological actions of TNF



University of Baghdad  
College of Education for Pure  
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology  
Fourth stage

2023/2024



## Lecture 9

### Phagocytosis

- Phagocytic cells are present in blood, lymphoid tissue, liver, spleen, lung, and other tissues.
- The main functions of phagocytic cells include migration, chemotaxis, ingestion, and microbial killing.
- Phagocytosis is the process of cell engulfing an object with pseudopodia so that the phagosome fuses with lysosome which release toxic enzymes causing bacterial killing in the phagolysosome.

تمثل عملية التهام الاشياء (الممرضات او الاجسام الغريبة) بواسطة امتداد الاقدام الكاذبة واحاطتها بالجسم ومن ثم اتحاد الامتدادات وتكوين الفجوة البلعمية التي تلتحم مع الاجسام الحالة الموجودة داخل سايتوبلازم الخلية البلعمية حيث تفرز المحتويات السامة الى داخل الفجوة البلعمية وتؤدي الى قتل البكتريا المبتلعة.

## Phagocytic cell type

- Phagocytes are bone marrow-derived (myeloid) cells
- Phagocytes cells are included: neutrophil, monocyte, macrophage (MQ), Giant & Epithelial cells.

### Types of Macrophages

#### 1- Fixed MQ

**Spleen and Langerhans cells:** their role is to phagocytose circulating particulate matter.

**Liver:** kupffer cell

**Lung:** alveolar cells involved in disease such as chronic obstructive pulmonary disease

**Nervous system:** microglial cell

**Bone:** osteoclast cell (involved in the regulating of  $Ca^{2+}$  metabolism by resorbing bone and release  $Ca^{2+}$  into the blood).

Moreover, this type of cells has an important role in the presenting of antigens to T-cells, and also plays a critical role in the inflammatory response.

### الخلايا المقيمة (الثابتة)

هناك خلايا بلعمية موجودة ضمن مواقع في الجسم وتأخذ تسميات مختلفة حسب موقعها مثل خلايا لانكرهانز في الطحال، خلايا كفر في الكبد، الخلايا السنخيه في الرئة، الخلايا microglial في الجهاز العصبي والخلايا الناقضة للعظم في العظام ولكل منها وظيفة اساسية هي تخليص الجزء التي تكون موجودة فيه في الجزيئات الغريبة او جزيئات غير مرغوب ببقائها (قد لا تكون غريبة) مثل بعض مخلفات الأيض. بالإضافة الى ذلك فان لها دور اخر فهي تساهم في تقديم المستضدات الى الخلايا الثابتة، بالإضافة الى ذلك فهي تحفز الاستجابة الالتهابية وهناك بعض الخلايا التي لها دورا غير الوظيفة الدفاعية مثل الخلايا الناقضة للعظم للعظم تقوم بامتصاص مكونات العظم واعادة افراز عنصر الـ  $Ca^{2+}$  الى الدم ليستخدم في عمليات الأيض.

## 2- Tissue Macrophages

Tissue macrophages are independent of circulating monocytes.

## 3- Giant cells

These multinucleate giant cells (MGCs) are cells of monocyte or macrophage. These multinucleate giant cells (MGCs) are cells of monocyte or macrophage. It can arise in response to an infection, such as from tuberculosis, herpes, or HIV, or foreign body.

تنتج البلاعم في الخلايا الجذعية الموجودة في نقي العظم ويتم ذلك بفعل الوسيط الخلوي المسمى عامل تحفيز المستعمرات CSF والذي ينتج من قبل البلاعم وذلك في حالة الإصابة بالالتهاب كجزء من منتج الاستجابة الالتهابية الحادة وذلك لتحفيز ال stem cell على انتاج العدلات.

## **Phagocyte Recruitment**

- Monocyte constantly migrates into healthy tissue and differentiates into specialized MQ
- MQ remains in arresting state unless they are stimulated by signal binding to their receptors.
- Resident MQ at the site of infection and secret cytokines & chemokines which stimulate neutrophil production.
- Neutrophil and endothelium cell express selectin and integrin
- Neutrophil adherence to in endothelium local vessel and finally chemotaxis to the site of infection.

يتم جذب البلاعم عبر وسائط خلوية تسمى الجاذبات الخلوية chemokines والتي تفرز من قبل البلاعم المقيمة في موقع الإصابة وتبدأ كلا من العدلات والخلايا البطانية في الوعاء الدموي بزيادة التعبير عن جزيئات الالتصاق (ICAM) Intracellular adhesion molecules مثل selectin و Intigrin وتتداخل هذه الجزيئات مع بعضها فيزداد معدل ارتباط العدلات بالخلايا البطانية وعندها تهاجر الى موقع الإصابة بفعل زيادة تركيز الجاذبات الكيميائية في الموقع.

## Receptors of phagocytes

Phagocytes recognize danger signal by using receptors on their surface, there were six main receptors:-

1-Receptor for chemokines & cytokines

2-Toll-like Receptor

3-C-lectin Receptor and teichoic acid

4- Receptor for complement component

5- Receptor for Ig (IgG)

6-Receptor for apoptotic cell by using CD 14 & complement Receptor.

CD14 +TLR together can bind with antigens or dead cells.

تمتلك البلاعم عددا في المستقبلات منها

1- مستقبلات للوسائط والجاذبات

2- مستقبلات اشباه العدد

3- مستقبلات روابط مكونات البكتيريا مثلا سكر أو متعدد السكريد او Teichoic acid

4- مستقبل مكونات المتمم مثل c4b,c3b,c5b

5- مستقبل القطعة البلورية Fc للجسم المضاد IgG

6- مستقبل للخلايا الميتة عبر الواسم CD 14 (ومن خلال TLR+CD14 يتم الارتباط مع المرض او الخلايا الميتة).

## Actions of phagocytes

Once phagocytes arrived in the tissues and are stimulated through their receptor phagocyte kill & clear pathogens through phagocytosis enzymes, respiratory burst and the release of protolytic enzymes.

حالما تصل البلاعم الى الموقع تتحفز عبر احد مستقبلاتها ثم تقضي على الممرض بعملية الابتلاع وحصول عملية الاحتراق التنفس وأطلاق أنزيمات تجزئة البروتين.

- Phagocytosis: is a metabolically active process that is triggered by pathogen that have been opsonized by complement (c3b) or IgG
- A phagosome is formed by ingestion of particulate matter
- A number of Ag has developed defense mechanism to avoid destruction by phagocyte.

• البلعمة هي عملية ابيضية تبدأ حالما يتم ابيسة الممرض بفعل عوامل الابسة (c3b) او IgG) وبعد الابتلاع تتكون الفجوة البلعمية وتبدأ سلسلة من عمليات القتل.

## **Killing process**

Phagocyte kills & clears Ag through two main mechanisms:-

1-Respiratory burst

2-Release of proteolytic enzymes

### **1- Respiratory burst (Figure 1)**

- Following phagocytosis, three enzyme pathways are activated to produce toxic molecules

a- Hydrogen peroxide by (NADPH oxidase)

b- Hypochlorous by (Myelo peroxidase)

c- Nitric oxide by inducible nitric oxide synthase



عملية القتل تتم بفعل اليات رئيسية هي الاحتراق التنفسي واطلاق انزيمات محللة للبروتينات.  
الاحتراق التنفسي:

بعد حصول الابتلاع تنشط مسالك انزيمية ليتم انتاج جزيئات سامة (قاتلة) للممرض.

1- بيروكسيد الهيدروجين ينتج بفعل انزيم اكسدة (NADPH)

2- حامض الهايبو كلور (القاصر) ينتج بفعل انزيم اكسدة بروتين النقوانين

3- اوكسيد النتريك (ينتج بفعل انزيم مخلق لاوكسيد النتريك المحفز)

## 2- Proteolytic enzyme (Figure 2)

MQ contain enzyme: in lysosomes

- In Neutrophil, the proteolytic enzymes cannot regenerated and when there has been used up, the cell die.

- In MQ, the proteolytic are retained in lysosome, and the digested peptide can be presented to T cell.

-Other substances are released into phagosome (e.g defensin and lactoferrin). Defensin that punch hole in bacteria. lactoferrin bind on to iron, depriving bacteria of this important nutrient factor.

## أنزيمات تجزئة البروتينات

تحتوي البلاعم على انزيمات ضمن الاجسام الحالة lysosome وفي العدلات فإن انزيمات التجزئة بعد اطلاقها لايمكن اعادة بنائها وبعد ان تستخدمها الخلية تموت وتتحول الى خلية قبيحية. اما في البلاعم فيعاد بناء انزيمات تجزئة البروتينات وجزئية المستضد المبتلعة يتم تقديمها مقترنة مع MHC الى مستقبل خلية T ليتم تمييزها وهناك جزيئات سامة اخرى مثل defensin الذي يكون ثقب في جدار الخلية البكتيرية والـ Lactoferrin الذي يحرم البكتيريا من الحديد الذي يعد ضروري لعملية التكاثر والانقسام.

## Phagocyte defects

### 1-Primary defects

Chronic granulomatous disease (CGD) is an example for this type of phagocytes defect.

- This caused by mutation on the x-chromosome
- Some boys are born with defect in the enzyme that mediate respiratory burst.
- Although Neutrophil attack to the infected site; they are unable to kill Ag.
- These boys have problem with recurrent extracellular Ag
- This case can be treated by stem cell

**Chronic granulomatous disease (CGD)** is a diverse group of hereditary diseases correlated with chromosome X (infected male in specific) in which certain cells of the immune system have the normal number of neutrophils but have difficulty forming the reactive oxygen compounds (most importantly the superoxideradical due to defective phagocyte NADPH oxidase) used to kill certain ingested pathogens. This leads to the formation of granulomata in many organs.

The nitroblue-tetrazolium (NBT) test is the original and most known test for chronic granulomatous disease. It is negative in CGD, meaning that **it does not turn blue. The higher the blue score**, the better the cell is at producing reactive oxygen species. **This test depends upon the direct reduction of NBT to the insoluble blue compound formazan by NADPH oxidase.**

### الاضطراب (النقص) الاولي مثل مرض التحبب المزمن (CGD)

وهو مرض يصيب الاولاد الذكور وهو من الامراض الوراثية المرتبطة بكروموسوم X حيث يولد الابناء وهم يمتلكون عددا طبيعيا من الخلايا العدلة ولكن الانظمة الانزيمية للعدلات غير فعالة (اي في الية الاحتراق التنفسي) وبالتالي يبتلع الممرض ولكن لا يتم القضاء عليه اي ان العدلات غير فعالة ويتم الكشف عن المرض باستخدام صبغة (Nitroblue tetrazolium) NBT في الاشخاص الطبيعيين تصبح العدلات ذات لون اسود اما في المرضى فتبقى الخلايا واضحة المعالم ولا تأخذ اللون الاسود لعدم حصول الاحتراق التنفسي.

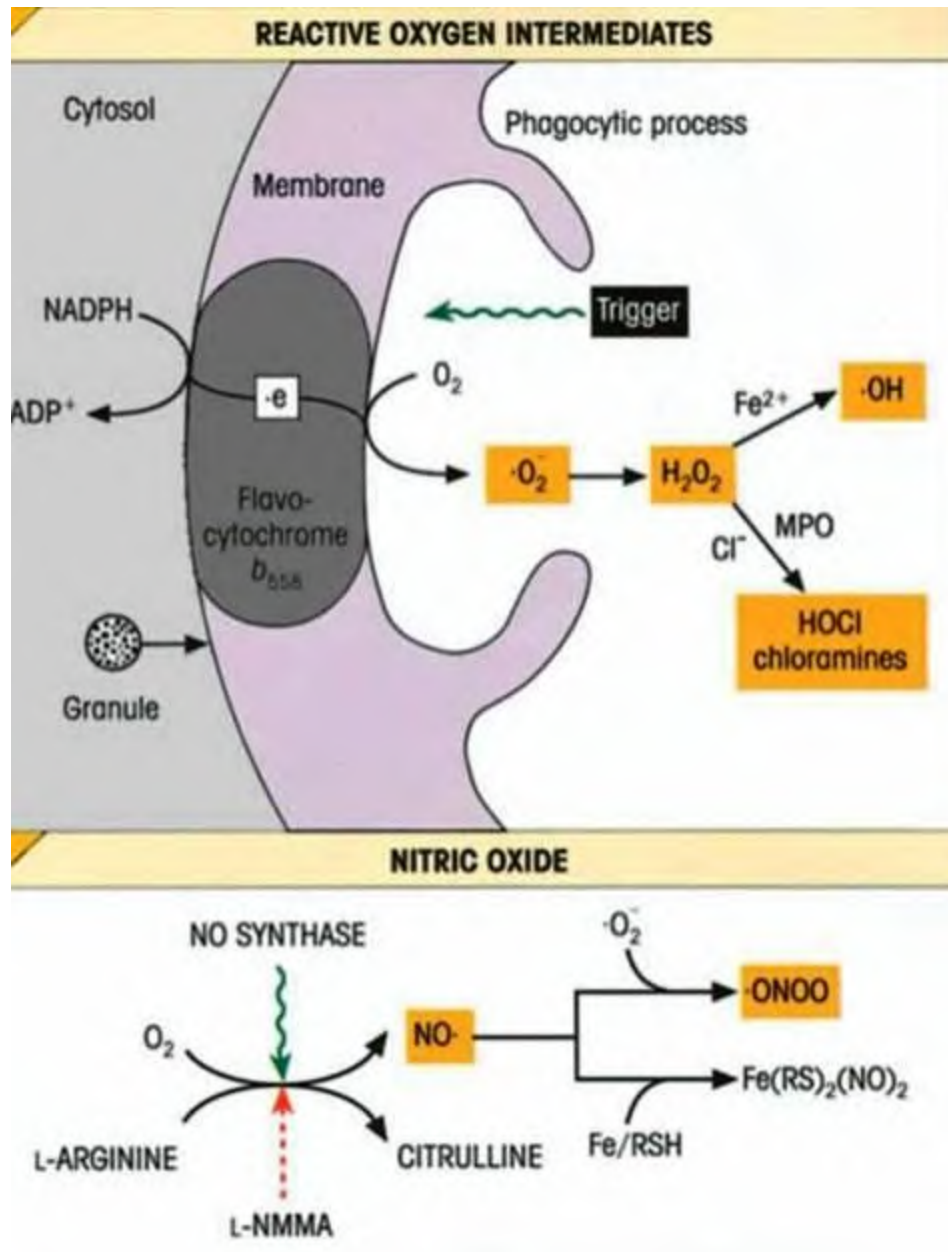
## 2- Secondary defect

- Secondary defect is much more common.
- The most important disease is **Neutropenia** when number of neutrophil are reduced usually as a result of drug treatment.

- Phagocyte function is impaired secondary effect of a number of other disorders such as diabetes & renal failure and during corticosteroid treatment that used as immunosuppressive drugs.

### الاضطراب الثانوي

وهو الاكثر شيوعا واهم الحالات هو نقص العدلات حيث تنخفض اعدادها كنتيجة لعلاج بعقار معين كما يحصل اضطراب في عمل البلاعم نتيجة لمرض معين مثل داء السكر او امراض الفشل الكلوي او نتيجة التعرض لأدوية مثبطة للمناعة مثل العلاج بالستيرويدات القشرية.



**Figure 1. Respiratory burst and Production of reactive oxygen intermediate; damage by reactive oxygen intermediates; damage by peroxidase, cationic proteins.**

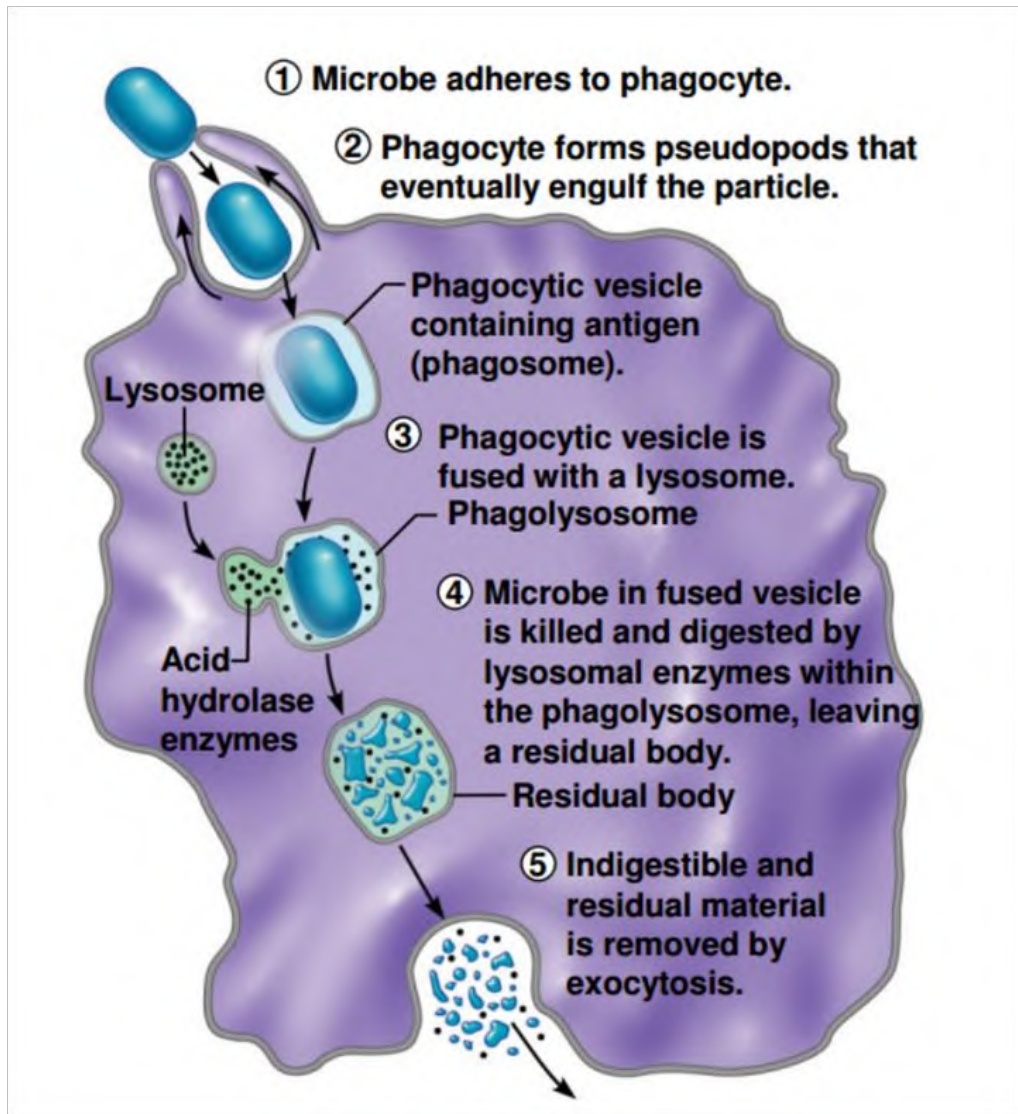


Figure 2. Phagocytosis and processing of exogenous antigen by macrophages

## Receptors found on phagocytes

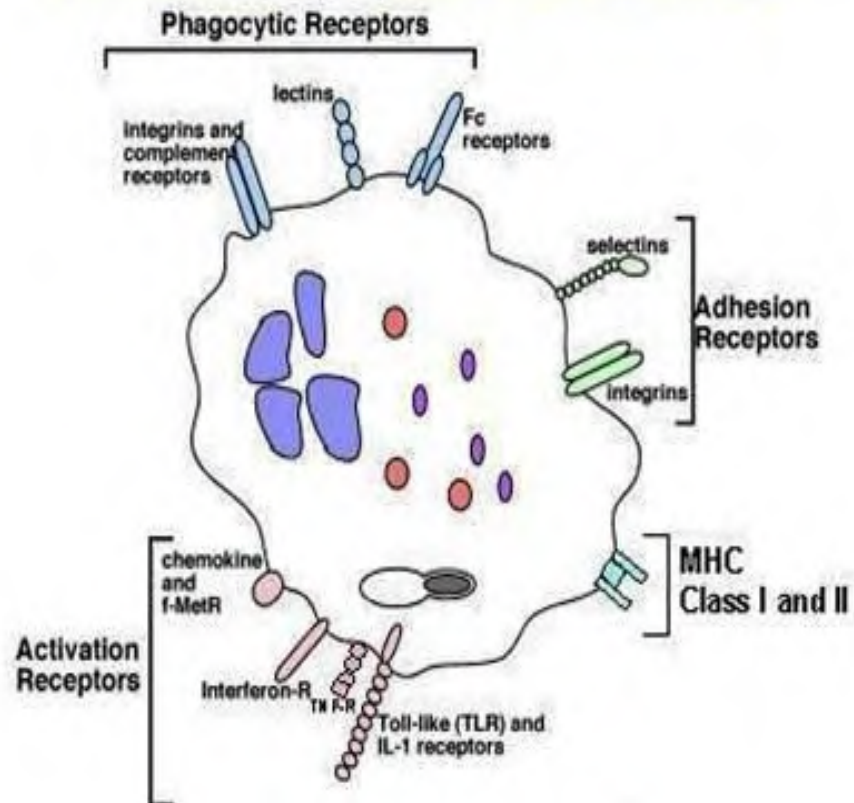


Figure 3. Receptors of phagocytes

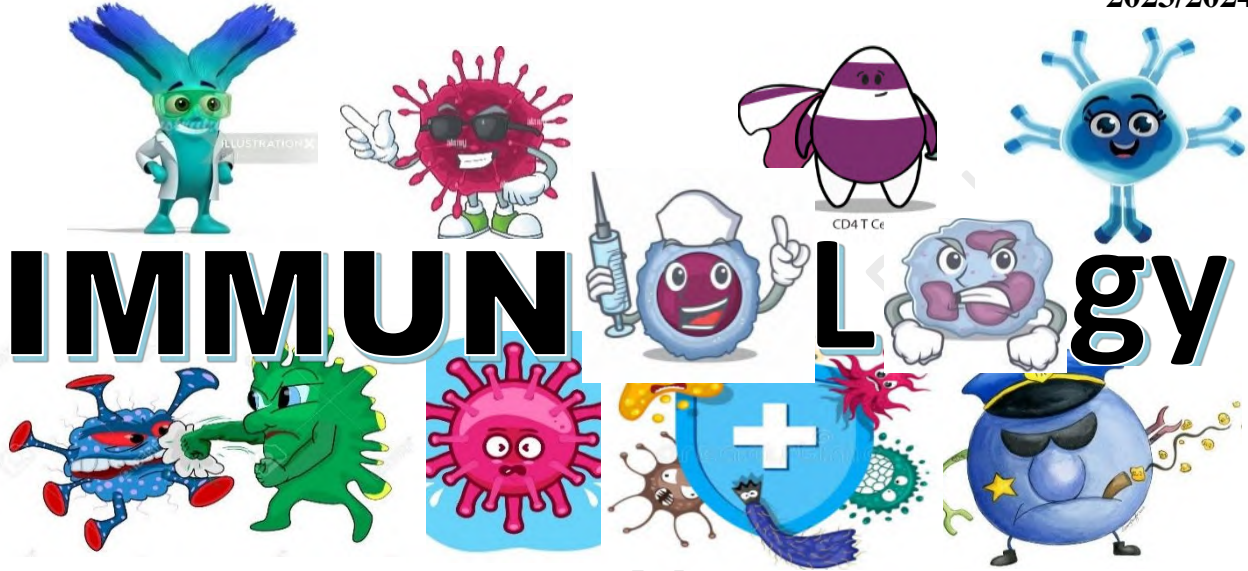




University of Baghdad  
College of Education for Pure  
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology  
Fourth stage

2023/2024



## Lecture 10

### Inflammation      التهاب

- The inflammation is the response to the tissue damage.
- The main aim of an inflammatory response is to recruit cells and soluble factors from blood stream to help fight off pathogens

الالتهاب :- هو الاستجابة لتلف في نسيج ما

الهدف الرئيسي من الالتهاب هو تجنيد خلايا وعوامل ذائبة وخروجها من الدفق الدموي الى موقع الالتهاب

للمساعدة في القضاء على الممرض.

## Cells involved in the inflammation

- Neutrophil, macrophage (MΦ), Lymphocytes, Vascular endothelial cells eosinophil & mast cells.

الخلايا المساهمة في الالتهاب تشمل كلا من

العدلات و البلاعم الخلايا للمفاوية والخلايا البطانية للوعاء الدموي والخلايا الحمضة والخلايا البدينة.

## Causative factors of inflammation

- 1- **Microbial infection** (e.g bacteria, virus , fungi , parasites )
- 2- **Physical agents**(e.g burn , radiation & trauma )
- 3- **Chemical agents** (e.g toxin , and caustic substance e.g asbestose & silica , monosodium urate crystal )

العوامل المسببة للالتهاب

- 1- الميكروبات مثل ( البكتريا و الفايروسات والفطريات والطفيليات )
- 2- العوامل الفيزيائية مثل (الحروق والاشعاع والجروح)
- 3- العوامل الكيميائية مثل ( السموم بضمنها السموم البكتيرية ومواد البناء مثل السليكا والاسبستوس والبلورات داخلية المنشأ مثل بلورات اليوريا احادية الصوديوم

## Event of inflammatory response

### **Four important events occur during the inflammatory response:-**

1. Vasodilation and increasing the blood flow to the damaged.
2. Activation of endothelial cells lining in the blood vessels
3. Increased the expression of adhesion molecules so that the blood cells can adhere more strongly to the endothelium cells there by promoting the migration of leukocyte. Then, increased the vascular permeability make it easier for cells & proteins to pass through the blood vessel walls and enter the tissue.
4. Chemotactic factors are produced that attract cells into the damaged area.

### **الاليات الرئيسية للاستجابة الالتهابية**

هنالك اربعة حوادث رئيسية للاستجابة الالتهابية وتشمل :-

- 1- زيادة توسع الاوعية الدموية لاجل تدفق الدم الى موقع الالتهاب .
- 2- تفعيل الخلايا البطانية للوعاء الدموي.
- 3- زيادة التعبير عن جزيئات الالتصاق (الانتجرين على سطوح الخلايا البيض -العدلات - والسلكتين على سطوح الخلايا البطانية للوعاء الدموي لتمكن الخلايا العدلة من الالتصاق بقوة على سطوح الخلايا البطانية ومن ثم تتمكن من مغادرة الوعاء الدموي والهجره الى موقع الالتهاب , كما ان زيادة توسع الاوعية الدموية تمكن البروتينات الدفاعيه من التدفق بسرعه الى موقع الالتهاب.
- 4- انتاج عوامل الجذب الكيميائي التي تساعد في جذب الخلايا الالتهابيه الى موقع الالتهاب .

## Extravasation (Diapedesis)

The process of movement of leukocytes outside the blood vessels is called Extravasation, this process can be divided into three stages (**Figure 1**):-

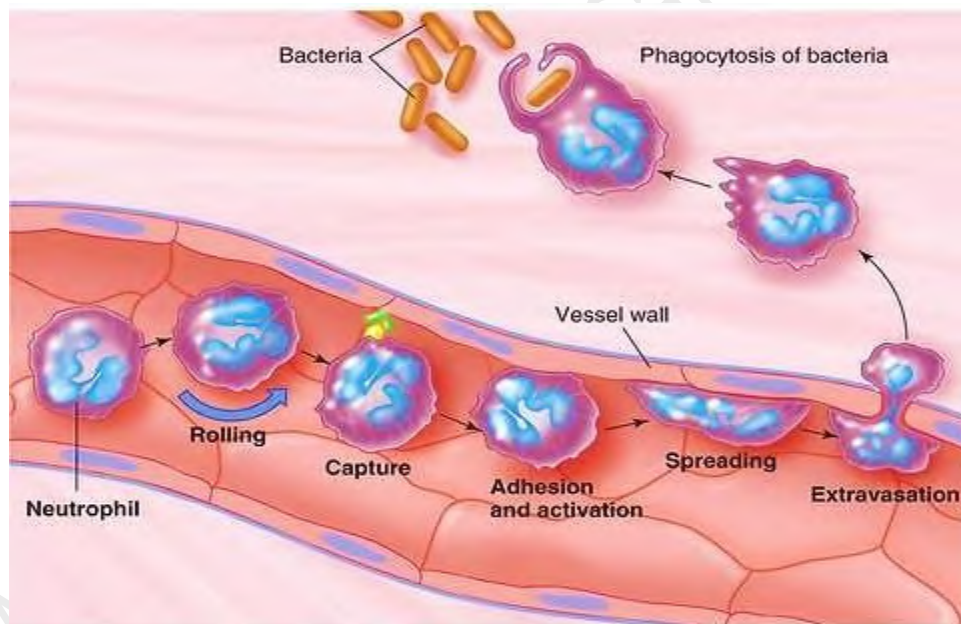
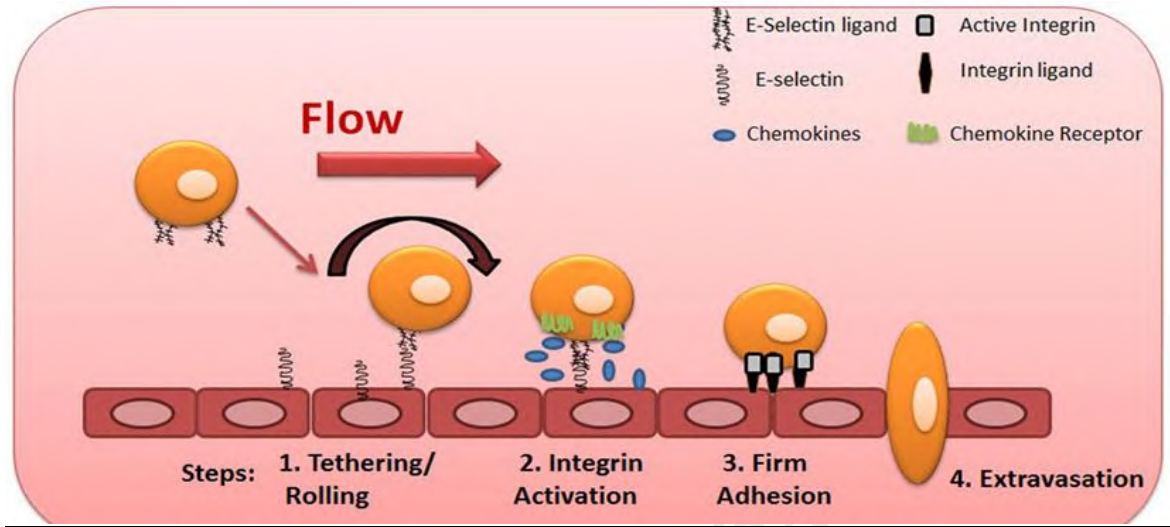
1- Rolling of leukocyte

2- Chemotactic attraction of leukocytes

3-Arrest and adhesion of leukocyte to vascular endothelial cells then transendothelial migration of leukocytes.

الانصباب الدموي (الانسلاال):- وهي عملية حركة الخلايا البيضاء وهجرتها خارج الوعاء الدم وتمر هذه العملية بثلاث مراحل.

- 1- دوران الخلايا البيضاء داخل الوعاء الدموي
- 2- جذب الخلايا البيضاء بفعل عوامل الجذب الكيميائي
- 3- تفلطح الخلايا وتوقفها نتيجة الالتصاق والتعشيق ما بين جزيئات الالتصاق ومن ثم الانسلاال والمغادرة من خلال الفواصل الخلوية للخلايا البطانية والهجرة الى موقع الالتهاب.



**Figure 1. Neutrophil extravasation from blood vessel.**

## **Factors that mediate the movement of cells:-**

1- **Adhesion molecules** :-- Selectin on the surface of endothelial cells

-Integrin on the surface of leukocytes (PMNs) cells

2- **Chemotactic agents** - TNF tumor necrosis factor

- IL-6 interleukin-6

- IL-1 interleukin-1

- IL-8 interleukin-8

### **All of them producing by MΦ at the inflammatory area**

- Once neutrophil reach site of inflammation they phagocyte foreign particle then die and creating pus cells which transformed into abscess.

العوامل التي تتوسط حركة ( هجرة ) الخلايا

1- [جزيئات الالتصاق :- السلكتين على سطوح الخلايا البطانية للوعاء الدموي والانتجرين على سطوح الخلايا البيض ( العدلات )

عوامل الجذب الكيميائي :- وتشمل كلا من عامل النخر الورمي TNF ، IL-8 ، IL-1 ، IL-6

كل هذه الوسائط تنتج من قبل البلاعم المقيمة في موقع الالتهاب، وحال وصول العدلات الى موقع الالتهاب تقوم بابتلاع الجزيئات الغريبة ومن ثم تموت لتتحول الى خلية قبيحيه التي تكون الخراج.

## The local inflammatory response followed by systemic responses called as acute phase response

The acute phase response consist of

- 1- Fever.
- 2- Synthesis of hormone (e.g adrenocorticotrophic hormone (ACTH)& hydrocortisone which cause release of Prostaglandin (PG) from hypothalamous) then increases the body temperature.
- 3- Increase the production of leukocyte by IL-3&CSF (GM-CSF) which produce by vascular endothelial cells & MΦ
- 4- Increased the production of acute phase protein (e.g CRP(C-Reactive protein & serum amyloid A (SAA)).

يتبع الاستجابة الالتهابية الموقعية استجابة التهابية جهازية وتسمى استجابة الطور الحاد

تتضمن استجابة الطور الحاد مايلي

1- الحرارة

2- تخليق الهرمونات مثل الهرمون الموجه للغدة الكظرية والكورتيزون والتي توجه اطلاق البروستوكلاندين من غدة تحت المهاد والذي يعمل على رفع حرارة الجسم .

3- زيادة انتاج الخلايا البيضاء من خلال IL-3& CSF (GM-CSF) وتنتج هذه العوامل من قبل الخلايا البطانية للوعاء الدموي وكذلك خلايا البلعم الكبير .

4- زيادة انتاج بروتينات الطور الحاد مثل البروتين الانفعالي

## **Fever**

-It is the elevation of body temperature

-Substance that cause fever is called "pyrogen"

- It may come from outside the body referred to as exogenous pyrogense.g bacteria, toxins, LPS

-Endogenous pyrogenincluding IL-1 ,IL-6 , IL-8, TNF IFN- $\gamma$ and these cytokines referred to as fever producing cytokines.

## **الحرارة**

هي ارتفاع في حرارة الجسم. المواد التي ترفع حرارة الجسم تسمى مولد الحرارة وتكون اما داخلية المنشأ مثل البين ابيضاضي - 1 و 6 و 8 وكذلك عامل التخثر الورمي. او قد تكون خارجية المنشأ مثل البكتريا والسموم البكتريه ومنها متعدد السكريد الدهني.



## **Activation of pathways during inflammation (Figure 2)**

### **1- The complement system**

### **2-Kinin system**

- Bradykinin is released following the activation of kinin
- Bradykinin increases the vascular permeability and mediates the pain

### **3-The coagulation system**

Fibrinopeptides are a chemotactic factor for neutrophils and increase the permeability of blood vessels.

### **4-The fibrinolytic system**

- Plasmin has several functions in inflammatory response such as activation of complement and cleavage of fibrin.
- Clot can limit the entry of the pathogen into the blood stream.

وتشمل اربعة انظمه

1- نظام المتمم

2- نظام الكينين

3- نظام التجلط

4- نظام تحلل الليفين

ولكل منها وظيفة مهمة فالمتمم معلوم انه ينتج عوامل الالتهاب والابسنه ونظام الكنين يكون مسؤولا عن الالم  
بالاضافة الى وظيفته الاساسية في زيادة توسع الاوعية الدموية ونظام التجلط يعمل كجاذب  
للعذلات الى موقع الالتهاب ونظام تحلل الليفين فله دور في تفعيل المتمم

### **Result of inflammation**

- 1- Regrowth and resolution
- 2- Healing by collagen scar
- 3- Abscess formation
- 4- Chronic inflammation

النتائج النهائية للالتهاب الحاد

1- اعادة نمو واصلاح النسيج

2- تكوين الندب الكولاجينية

3- تكوين الخراج

4- الالتهاب المزمن

## Chronic inflammation

Chronic inflammation arises:-

- When causative agent cannot be eliminated
- The nature of chronic inflammatory damage is dependent on triggering agent, the affected site and the dominant immune response
- The key cells of chronic inflammation are MΦ, Lymphocyte & plasma cells
- The number of MΦ are increased because they are recruited by chemotactic factor & C5a
- There are a lot of cytokines which produce by MΦ, B&T cells (IL-12, IL-2, IFN-γ, TNF) which lead to form the granuloma
- Granuloma is collection of MΦ, some of which coalesce to form giant cell, surrounded by a cuff of small lymphocyte (**Figure 3**).
- The MΦ often has the appearance of epithelial cells, and are known as epithelial cells.

### الالتهاب المزمن

ينشأ الالتهاب المزمن عندما يتعذر طرد الممرض

-التدمير الناتج عن الالتهاب المزمن يعتمد نوع العوامل المفعلة ونوع المناعة السائدة في موقع الالتهاب المزمن.

-الخلايا المساهمة في الالتهاب المزمن تشمل كلا من البلاعم والخلايا المفاوية والبلازمية

- زيادة اعداد البلاعم حصل بفعل عوامل الجذب وعوامل الالتهاب مثل عامل لمتهم الخامس

- يتم إنتاج الكثير من الوسائط من قبل كلا من الخلايا التائية والبائية والبلعمية منها عامل التخر الورمي وانتزفرون كاما والبين ابيضاضي -12، والبين ابيضاضي-2 وان الافراط في إنتاج هذه الوسائط يؤدي الى حصول تغير في النسيج الطبيعي ونشؤ ما يسمى بالتحبب Granuloma.

- التحبب هو تجمع للخلايا البلعمية والتي تتحد معا مكونة ما يسمى بالخلية العملاقة ويحاط موقع التحبب بالخلايا المفاوية وكذلك مولدات الاليف . الخلايا العملاقة تتخذ شكلا مماثلا للخلايا الطلائية لذلك يمكن تسميتها بالخلايا المماثلة للخلايا الطلائية .

### Acute phase proteins

During the response to infection, the concentration of plasma proteins increase 2-100 fold and these proteins called acute phase reactants (APRs) or acute phase proteins. These proteins synthesized by **hepatocytes in the liver**, and these proteins play a major role in the defense following invasion of a microorganisms. APRs also produced by **monocyte, endothelial cells, fibroblast and adipocyte**. APRs such as acute phase proteins and complement increase during inflammation and these called positive APRs while other proteins such as albumin and transferrin decreased and this called negative APRs which stimulate the production of positive APR.

## بروتينات الطور الحاد

خلال مرحلة الاستجابة لاي اصابة يزداد معدل انتاج بروتينات بلازمية بزيادة تقدر بنحو مئة مرة اكثر من المعدلات الطبيعية وتسمى هذه البروتينات بمنفعلات الطور الحاد او بروتينات الطور الحاد. ويتم انتاج هذه البروتينات من قبل خلايا الكبد ووحيدات النوى والخلايا البطانية والخلايا المولة للالياف والخلايا الدهنية ولهذه البروتينات دور مهم في الدفاع ضد الممرضات. يزداد تركيز هذه البروتينات اثناء الالتهاب بروتينات الطور الحاد بالبروتينات الموجبة وتقوم بوظائف مهمة منها

### Activation of APRs include:-

- 1- Neutralization of inflammatory agents
- 2- Reduction in the amount of damage to the affected tissues
- 3- Assistance in tissue repair and restoration.

1- معادلة عوامل الالتهاب

2- تقليل التلف الذي يتعرض له النسيج نتيجة الالتهاب

3- المساعدة في اصلاح وبناء النسيج المتضرر

### Types of Acute phase proteins:-

- 1- C-Reactive Protein
- 2- Alpha1-Antitrypsin
- 3- Haptoglobin
- 4- Fibrinogen
- 5- Alpha1-Acid Glycoprotein
- 6- complement

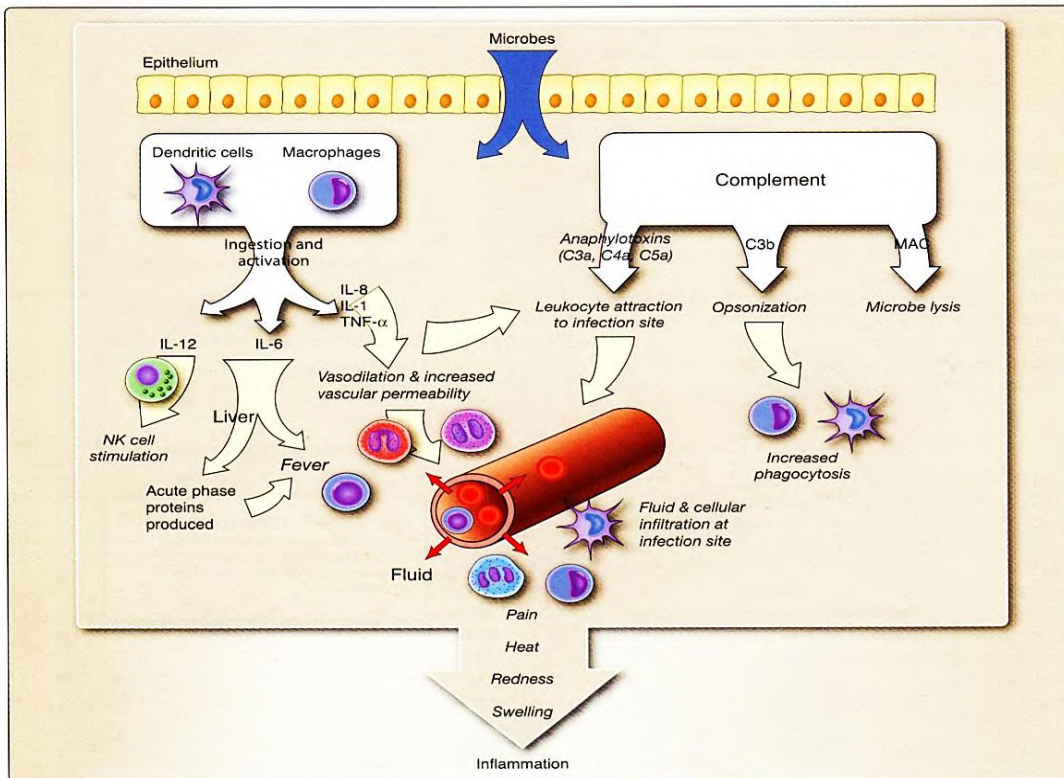
## C-Reactive Proteins

CRP is one of the acute-phase proteins discovered by Tillet & Frances in 1930 derived its name from the ability to react with the C-polysaccharides of *streptococcus pneumoniae*. The levels of CRP increased 100-1000 fold during infection, trauma surgery, burns and malignant diseases and its level can detect during 4-6 hours following injury. Although increase in CRP is nonspecific, it's associated with the presence of inflammation.

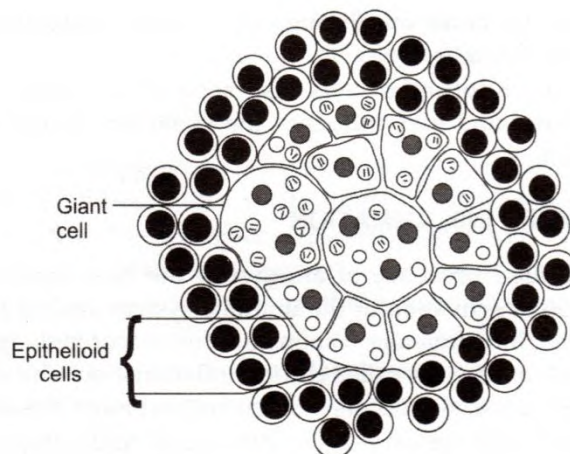
The action of CRP in the innate immune response it binds to the surface of microorganisms as a opsonin and then activation of alternative pathway of complement and enhance phagocytosis and cell-mediated immunity.

### البروتين الانفعالي نوع سي

يعتبر احد بروتينات الطور الحاد اكتشف من قبل كلا من تايلت و فرانس في عام 1930. سمي هذا البروتين بذلك الاسم لقدرته على الارتباط بمركب متعدد السكريد الدهني (C) الموجود في بكتريا المكورات المسببية النيمونيا . يزداد تركيز ذلك البروتين بنحو 100-1000 مرة عند حصول اصابة جرثومية او حروق او اورام خبيثة ويمكن الكشف عنه خلال 4-6 ساعات بعد الاصابة . زيادة ذلك البروتين تكون ملازمه لحصول الالتهاب ولكنه يعد من ضمن الاختبارات الغير نوعية . يعمل ذلك البروتين كعامل ابسنة حيث يرتبط مع الغلاف الخارجي للميكروب ومن ثم يفعل كلا من المتمم في المسلك البديل وكذلك الخلايا البلعمية فيحفزها على ابسنة الممرض كما انه يفعل الاستجابة المناعية الخلوية.



**Figure 2. Inflammation results from the composite action of several immune responses to infection and injury, and results in pain, heat, redness and swelling.**



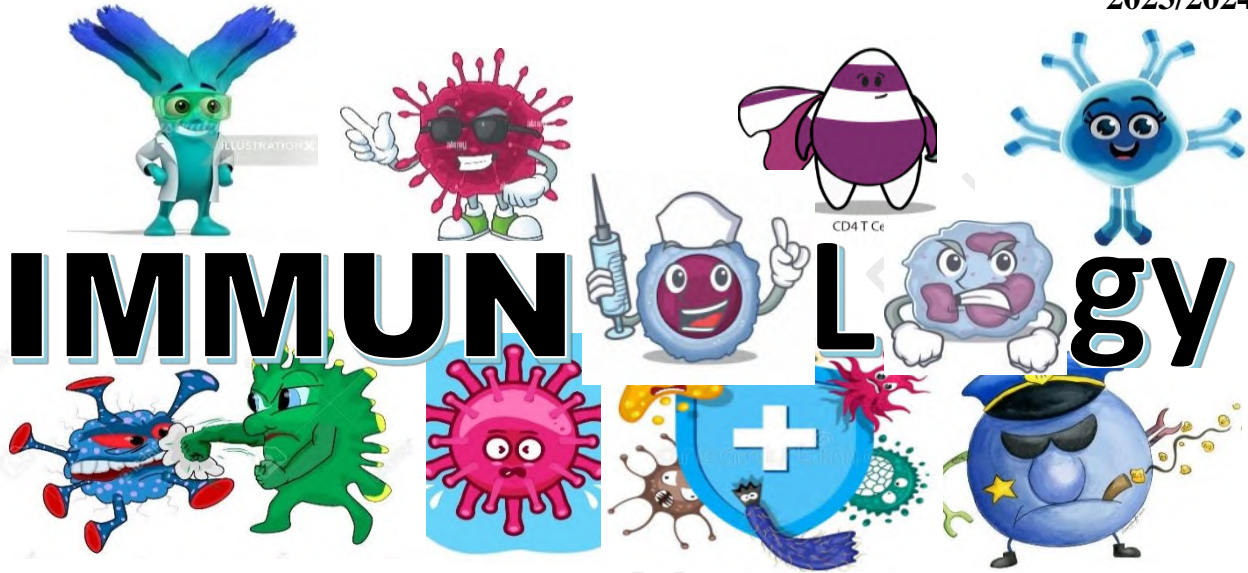
**Figure 3. Schematic diagram of Granuloma**



University of Baghdad  
College of Education for Pure  
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology  
Fourth stage

2023/2024



## Lecture 11

### Major Histocompatibility Complex (MHC)

➤ MHC is a cluster of genes named because they determine whether transplanted tissue is compatible between donor and recipient. This cluster occurs in all vertebrates, this system in human is called HLA while in mice called H-2 interchangeably with MHC.

### معقد التوافق النسيجي

هو مجموعه جينات مسؤوله عن انجاز عملية زرع الاعضاء وهي التي تحدد مدى التطابق بين مستضدات المانح والمستلم ونظرا لذلك سميت بهذه التسميه. وتتواجد هذه الجينات في كل الكائنات الفقرية وفي الانسان



تأخذ تسمية مستضدات البيضاويات البشرية HLA وبشكل متناوب مع مصطلح MHC تعبر هذه الجينات عن بروتينات سكريه سطحيه (surface glycoprotein) موجوده على سطوح كل الخلايا الجسميه بالأصح معظمها وتكون هذه الجزيئات مسؤوله عن تقديم المستضدات الى الخلايا التائيه لتمييزها وتنفعل ضدها ولها دور في اليه التداخل بين الخلايا للمفاويه.

. وتوجد هذه الجينات في كل من الانسان وتسمى (HLA) وفي الفأر وتسمى (H2-system).

-يتم التعبير عن معقد التوافق النسيجي في كل خلايا الجسم بضمنها خلايا الدم .

### **Genetic organization**

◆ Through the genome sequencing effort, some 224 to loci have been identified in the HLA region in human (Figure 1).

◆ The loci are breakdown into three major classes:- class I, class II & class III which located on the short arm of chromosome (6) in human.

◆ In mouse, the MHC genes are located on chromosome (17) and it called H-2 complex (Figure 1).

◆ There are three classes of class I genes knownas HLA-A, HLA-B & HLA-C

◆ There are three classes of class II genes:- HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR

◆ Class III included genes for tumour necrosis factor  $\alpha$ ,  $\beta$ , Complement (C2,C4), factors B and F and Leukotrein  $\alpha$ , $\beta$  (LT- $\alpha$ , $\beta$ )

◆ One individual has a pair of chromosome one from father and one from mother

- ◆ Each individual has six class I loci (2HLA-A,2HLA-B&2HLA-C)and six class II loci (2HLA-DP,2HLA-DQ,2HLA-DR), so that individual has 12 HLA loci
- ◆ HLA genes are co-dominant, each inherited gene is expressed. This means that a total of 12 maternal and paternal genes are expressed.
- ◆ The HLA gene from each parent is inherited as a block called **haplotype** (Figure 3)
- ◆ There are relatively few cross over event take place involving the chromosomal segment that includes the MHC.

### التنظيم الجيني

- تم تحديد التسلسل الجيني لما يقارب 224 من المواقع الجينية في منطقة المستضدات البيض في الانسان
- يقسم الموقع الى ثلاثة مناطق والتي وتضم هذه المنطقة ثلاثة مواقع وراثيه اساسيه وهي Class I, class II & class III والتي تقع جميعها على الذراع القصير لكروموسوم السادس وفي الفار تقع على كروموسوم

رقم 17

- يحتوي الصنف الاول على ثلاث مواقع جينيه اساسيه وجميعها تشفر عن السلسله الثقيله في جزيئه وهي

سلسله (الفا  $\alpha$ )، وهذه المواقع هي HLA-A, HLA-B, HLA-C

- يضم الصنف الثاني ثلاثة مواقع وراثيه اساسيه وتشفر عن سلسله  $\beta$  في جزيئه MHC وهذه المواقع هي

HLA-DR HLA-DP, HLA-DQ

- الصنف الثالث Class III وهذا الموقع الوراثي واقع بين الصنفين الاول والثاني ويضم الصنف الثالث جينات تشفر عن بروتينات مطلوبه في الاستجابه الناعية المتأصله مثل  $LT\alpha,\beta$  (ليكوترين الفا، بيتا) وعامل التتخر الورمي الفا،بيتا  $TNF\ \alpha,\beta$  وعوامل المتمم الجزء الثاني والجزء الرابع وعامل B وعامل F في المسلك البديل. وهذا الصنف لا يتم التحري عنه في اختبارات التوافق النسيجي Tissue Matching Test في حالات الزرع النسيجي وهذه البروتينات تختلف عن الصنف الاول والثاني في كونها لا يتم التعبير عنها على سطوح الخلايا وانما يتم التعبير عن بروتينات حره في المصل.

- يتم توارث هذه الجينات كقطع كامله وتتبع اليه السيادة المشتركة (اي ان كلا من بروتينات الام والاب تظهر على سطوح خلايا الابناء) وتسمى هذه القطع بالنمط النصفي **Haplotype** حيث يرث الابناء نمط نصفي من الاب نمط نصفي عن الام وتورث بشكل قطعه كروموسوميه كامله وذلك لعدم حصول اليات وراثيه مثل اعاده الارتباط الجيني وذلك اثناء عملية الانقسام الخيطي التي تحدث بعد الاخصاب ونمو الجنين. وبدلا من اعاده الارتباط تحصل عمليات تعابر crossing over وهي اليات تحصل ضمن الآليه الرئيسية (اعاده الارتباط) بحيث لا تحدث تغيرا كبير كما هو حاصل في اعاده الارتباط.

## **Structure of MHC class I Molecule (Figure 2)**

MHC-I- a non-covalently associated Heterodimers, it is composed of :-

- ◆ A 44.000 Dalton  $\alpha$  chain (glycoprotein) encoded by chromosome (6)
- ◆ A 12.000 Dalton  $\beta$ 2-Microglobuline encoded by chromosome (15)
- ◆  $\beta$ 2-Microglobuline is a soluble protein that complex with  $\alpha$  chain, it is essential for the peptide-binding function of the MHC-encoded "heavy chain".
- ◆ The peptide-binding cleft in MHC class I is formed entirely by the  $\alpha$  chain, peptide of about 8 to 11 amino acid residues fit into class I binding site.
- ◆ The COOH terminal of  $\alpha$  chain anchored to the cytoplasmic membrane of the cell. The extra cellular portion of  $\alpha$  chain is folded into three domains called  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\alpha$ 3
- ◆ The extracellular portion of  $\alpha$ 3 domain is associated with a smaller polypeptide called  $\beta$ 2-Microglobuline the association to  $\alpha$  is critical for stabilizing and facilitating its transport to the cell surface.
- ◆ The antigen binding groove is formed by the cleft between  $\alpha$ 1 &  $\alpha$ 2 domain.  $\alpha$ 3 domain bind to CD8 on CD8<sup>+</sup> T cell during Recognition.

## تركيب جزيئة التوافق النسيجي الصنف الاول

-هي جزيئات ثنائية الوحدات والمختلفة والمرتبطة مع بعضها ارتباطا تساهميا

-سلسلة الفا ذات وزن جزيئي يقدر ب 44000 دالتون مكنة من بروتين سكري ويتم التعبير عنها عبر جيناتها الواقعة على الكروموسوم رقم 6

-السلسلة الثانية وهي سلسلة بيتا وتسمى ( $\beta 2$  Microglobution) ومكونة من بروتين ذائب وظيفتها توفير الدعم والاسناد لسلسلة الفا وزنها الجزيئي 12000 دالتون .

- يقع احدود الارتباط مع المستضد في جزيئة التوافق النسيجي الصنف الاول بين القبتين ( الفا -1- و الفا -2- ) اما الفا -3- فهي بروتين محافظ ولا شأن لها بتقديم المستضد . حجم المستضد المعمول يتراوح ما بين 8- 11 حامض اميني ليتمكن من الارتباط مع شق التقديم .

- الجزء الكاربوكسيلي من سلسلة الفا يكون متواجدا في الساييتوبلازم اما الجزء الاميني فهو يمثل الجزء الخارج خلوي . ويكون الجزء الخارج خلوي مؤلفا من ثلاث قتب هما الفا-1- و الفا-2- و الفا-3-

-يترافق الجزء الخارج خلوي لسلسلة الفا مع السلسلة الصغيرة بيتا وتكون سلسلة بيتا غير عابرة للغشاء كما هو الحال مع سلسلة الفا

- يرتبط المستضد المعمول مع الشق الواقع بين القبتين الفا -1- و الفا -2- ويقدم الى الخلية التائية السمية (T-cytotoxic) لتمييزه وتستجيب ضده .

## Structure of MHC class II Molecule (Figure 2)

- ◆ MHC class II molecule is dimers form by one  $\alpha$  chain (31.000 dalton and one B chain (23.000 dalton)
- ◆ The COOH terminals of both chains are anchored to the cell membrane
- ◆  $\alpha$ -chain has two domain:-  $\alpha 1, \alpha 2$
- ◆  $\beta$ -chain has also two domain  $\beta 1, \beta 2$
- ◆ The Antigen binding site is formed by  $\alpha 1$  &  $\beta 1$ , the binding site is consisting of 36 amino acids.
- ◆ CD4 molecule on CD4 T cell contact to  $\beta 2$  domain.

### تركيب جزيئة التوافق النسيجي الصنف الثاني

-ايضا تتألف من سلسلتين هما سلسلة الفا وسلسلة بيتا ( سلسلة الفا ووزنها الجزيئي 31000 دالتون ) اما سلسلة بيتا فان وزنها الجزيئي ( 23000 دالتون ) .

-كلا السلسلتين تكونان عابرتين لغشاء الخلية لذا فان جزء الكربوكسيل لكليهما يكون ضمن سايتوبلازم الخلية

اما الجزء الاميني لكليهما فيكون خارج الخلية

-لسلسلة الفا قبتين هما الفا-1 و الفا-2.

-لسلسلة بيتا ايضا قبتان هما بيتا-1 و بيتا-2-

- يقع ا حدود الارتباط بين القبتين الفا-1 و بيتا-1 ويتسع ل 36 حامض اميني

- يتم تمييز المستضد المعمول المقترن مع جزيئة التوافق النسيجي الصنف الثاني من قبل الخلية التائية المساعدة  
( T-helper )

### **HLA polymorphism**

- ◆ Polymorphism refer to minor differences between genes present in more than 1% of anormal population
- ◆ Monomorphism it means that the gene locus carrier the same allele, in all member of the population
- ◆ Individual who inherit the same alleles from both parents (if the parents are cousins or from the same degree) are at high risk of developing disease from some infection (e.g HIV)
- ◆ This because a heterozygous individual has 12 different alleles each of which could present an HIV peptide.
- ◆ While a homozygous individual only has a six different alleles.
- ◆ The existence of multiple different HLA class I & II genes mean that there are numerous different peptide antigen-binding molecules available for the presentation of Ag to T cell
- ◆ This polymorphism is to overcome the constraint the number of HLA genes would place on peptide binding.

## تعدد الأشكال لمعقد التوافق النسيجي

ونعني بها وجود صورته متعددة لنفس الجين وبمعنى آخر وجود اختلاف بسيط جدا لنفس الجسم بين افراد المجتمع الواحد.

Monomorphic (صورته موحده) تعني ان المجتمع بكامله يحمل نفس الصوره لنفس الجين. تتواجد هذه الظاهره بشكل واسع في منطقة MHC والصوره الاليليه تختلف بنسبه قليله بحيث ان البروتين الناتج في تعبير هذه الصوره قد يختلف بحوالي 10 الى 20 حامض اميني. وهناك حوالي 100 اليل لجين HLA-A كلها تشفر عن بروتين له قدره التبلمر مع سلسله  $\beta$ 2-Microglobuline لتكوين جزيئه MHC I الكامله كما انه هناك تشابه عالي في المواقع الوراثيه المكونه للصف الاول المتمثله بـ HLA-A, HLA-B, HLA وعاده الاختلاف يكون بسيط الا انه يؤثر في موقع الارتباط مع البينيد المعمول

-الابن الذي يكون ابويه ابناء عمومه سوف يرث 6 اليلات من الام مشابهه لل 6 اليلات التي يرثها من الاب فكانه يرث فقط 6 اليلات اما الابن الذي يكون ابويه ليسوا ابناء عمومه فسوف يرث 6 اليلات من الام مختلفه عن ال 6 اليلات التي يرثها من الاب فهو بذلك يرث 12 اليل واقعي وفعلي , ولذلك فان الابناء لابوين ابناء عمومه يكون تحت خطر الاصابه بالعديد من الامراض بضمنها الامراض الوبائيه



## Restriction of Ag Recognition

- ◆ TCR only Recognize non-self Ag in association with self MHC,there is adual recognition process
- ◆ The function of MHC is to be both abinding site (for non-self peptide) and a ligand (for the TCR)
- ◆ T cell "learn" self MHC in the thymus during development and those that cannot bind appropriately to self MHC are eliminated

### تقييد التمييز (حصر التمييز)

- ان مستقبل الخلية التائية لايمكنه ان يميز المستضد بشكل مباشر الا بعد اعماله واقارانه مع جزيئة التوافق النسيجي المعبرة على سطح الخلايا المقدمة للمستضد وبذلك فهو ذو تمييز ثنائي لانه يميز كلا من المستضد المعمول وكذلك جزيئة التوافق النسيجي.
- ان مهمة معقد التوافق النسيجي هي الارتباط مع المستضد المعمول من خلال موقع الارتباط وبذلك فهو يقوم بوظيفتين في آن واحد هما تقديم المستضد وكونه رابط لمستقبل الخلايا التائية
- تتعلم الخلايا التائية مهمة تمييز جزيئة التوافق اثناء نضوجها في التوتة فالخلايا التي لاتميز جزيئة التوافق النسيجي تموت وتبقى فقط الخلايا التي لها قدرة النمييز

## Disease correlation

◆ There are many human diseases that linked to certain HLA-alleles

For example:-

- 1- Ankylosing spondylitis associated with HLA-B27 allele.
- 2- Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) associated with HLA-DQ2
- 3- Systemic Lupus Erythromatosus (SLE), associated with complement gene (MHC class III).

### -علاقة معقد التوافق النسيجي مع الامراض

هنالك الكثير من الامراض تكون ذا علاقة مع معقد التوافق النسيجي مثال ذلك

1- مرض التهاب الاقراص الغضروفية بين الفقرات والذي يسمى تحذب الظهر فله علاقه مع HLA-B27

2- مرض السكر المعتمد على الانسولين (النمط الاول) فله علاقه مع HLA-DQ2

3- وهنالك علاقه بين مكونات المتمم الموجوده ضمن موقع MHC ومرض داء الذئب الاحمراري

## The importance of MHC

1-MHC has important role in immune response regulation in addition to Ag presentation to T cell.

2-It is determined whether there is compatible between donor and host in tissue Transplant.

3-In the paternity test.

4-The children inherit a haplotype from each parent so there is identity between children and their parent in these molecules, the identity percentage is about 50%, and it's a co-dominant trait, and exit from born to die. This can detect by using DNA sequencing test.

5- It has a correlation with inflammation and autoimmune diseases.

### اهمية معقد التوافق النسيجي

1- له اهمية في تنظيم الاستجابة المناعية علاوة على دوره في تقديم المستضد المعمول الى الخلية

التائية لتقوم بتمييزه والاستجابة ضده

2- يحدد مدى التشابه او الاختلاف بين المانح والمستلم في عمليات الزرع النسيجي

3- يرث الابناء نمط نصفي (Haplotype) من الاب ونمط نصفي من الام فهم بذلك يشابهون الاباء

والامهات بنسبة 50% في صفة معقد التوافق النسيجي والتي تتبع مبدا السيادة المشتركة . وتكون

جينات معقد التوافق النسيجي موجودة من الولادة وحتى بعد الممات ويمكن معرفة التشابه بين الاباء

والابناء باستخدام تقنية التتابع الجيني (DNA sequencing)

4- يكون معقد التوافق النسيجي على علاقة وثيقة بكثير من الامراض منها الالتهابات وامراض المناعة

الذاتية وكذلك الوبائية

5- علاقته بالإصابة بالكثير من الامراض كما أشير لها سابقا.

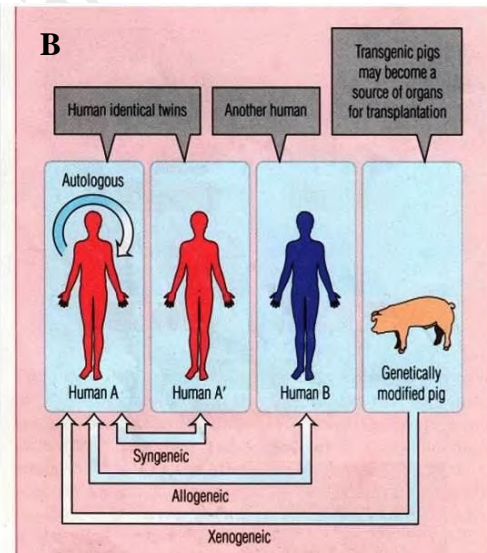
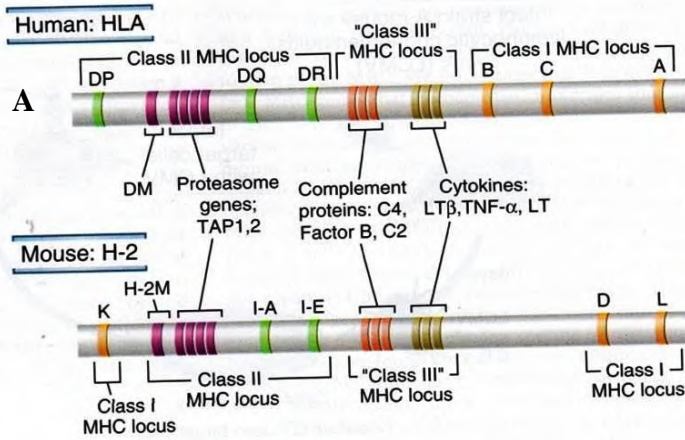
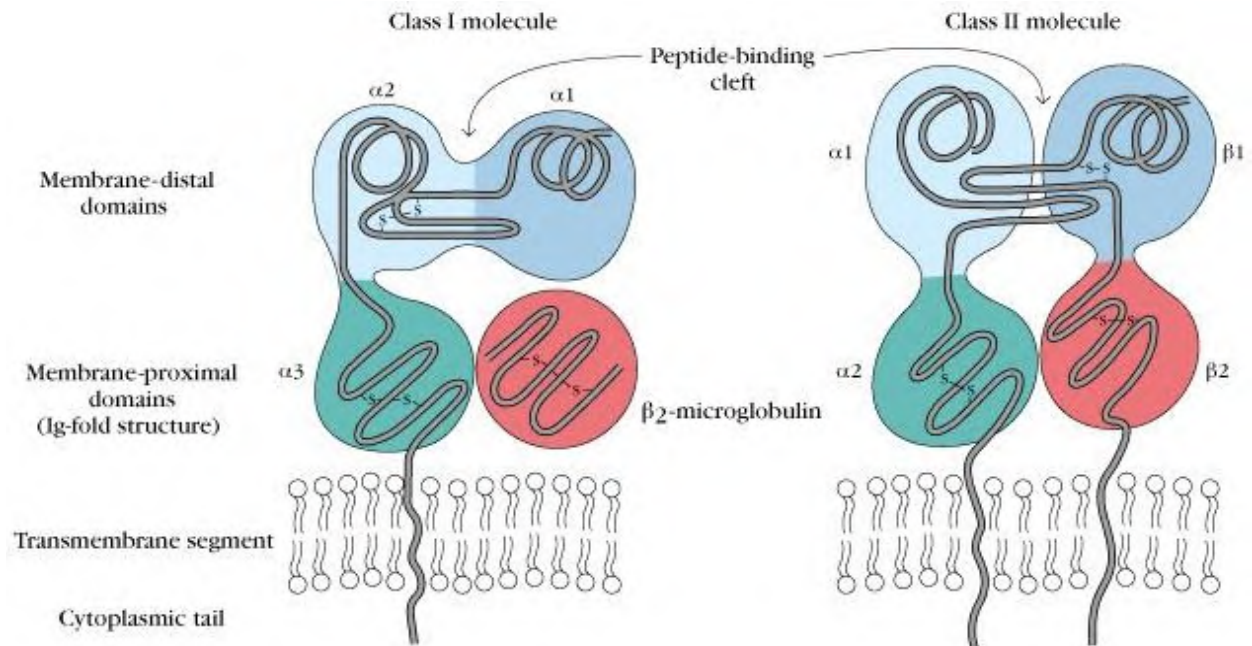
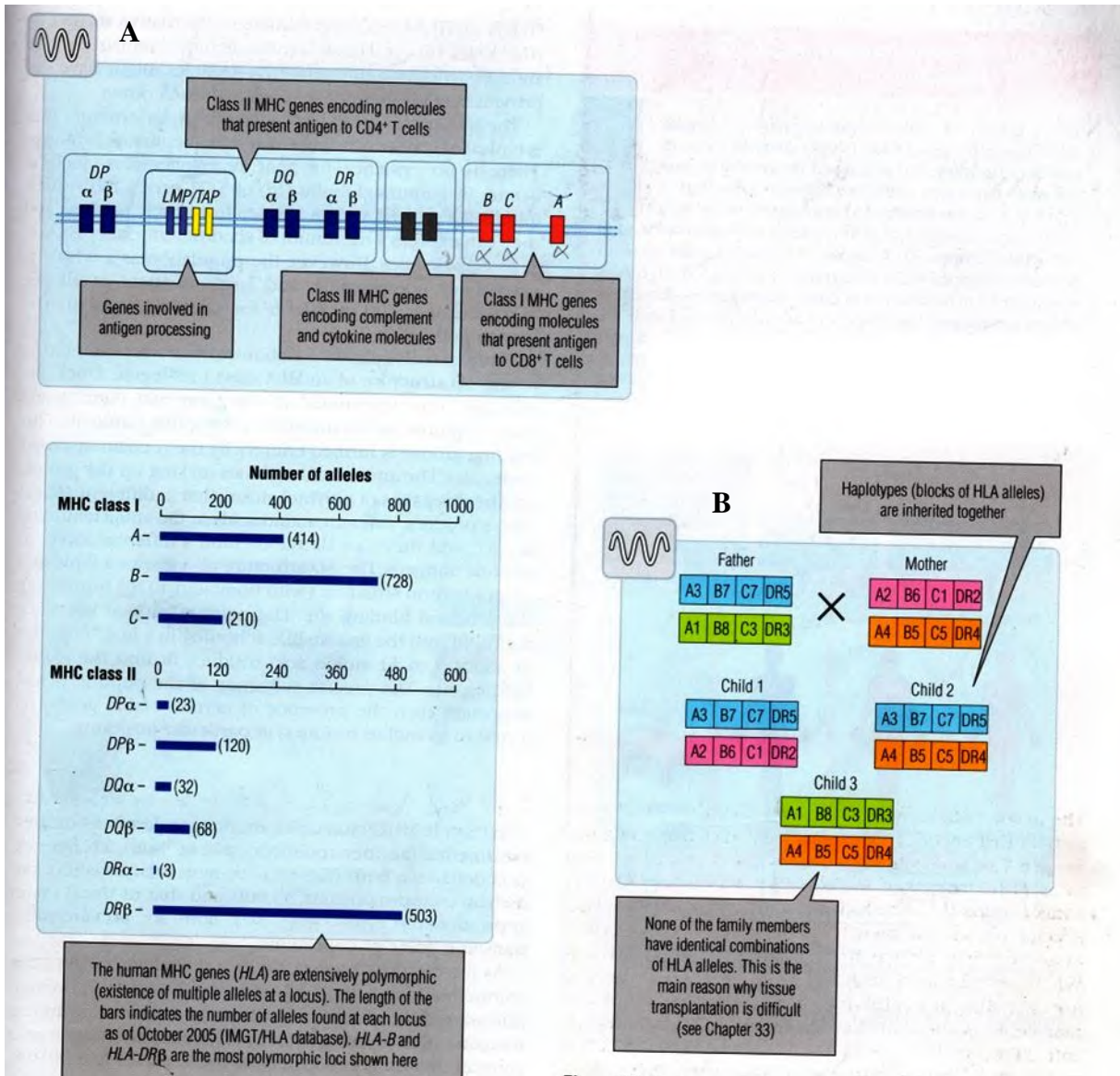


Figure 1: (A) Schematic maps of human and mouse MHC loci. (B) Law of transplantation.



**Figure 2. schematic diagram of a class I and a class II molecule showing the external domain, transmembrane segment and cytoplasmic tail.**



**Figure 3. (A) Polymorphism in the major histocompatibility complex (MHC). (B) Haplotype inheritance, a simplified example with only one class II locus.**

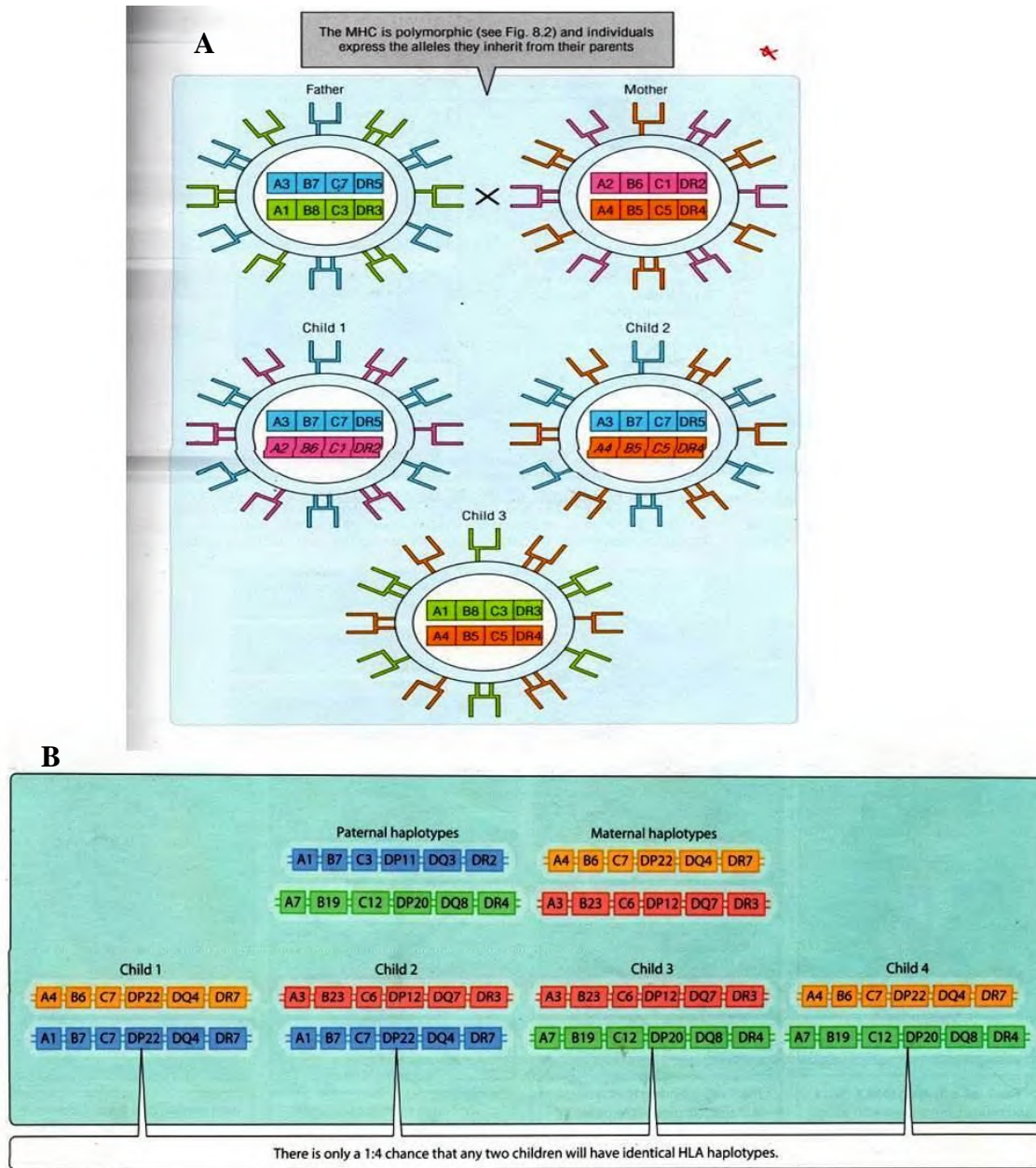


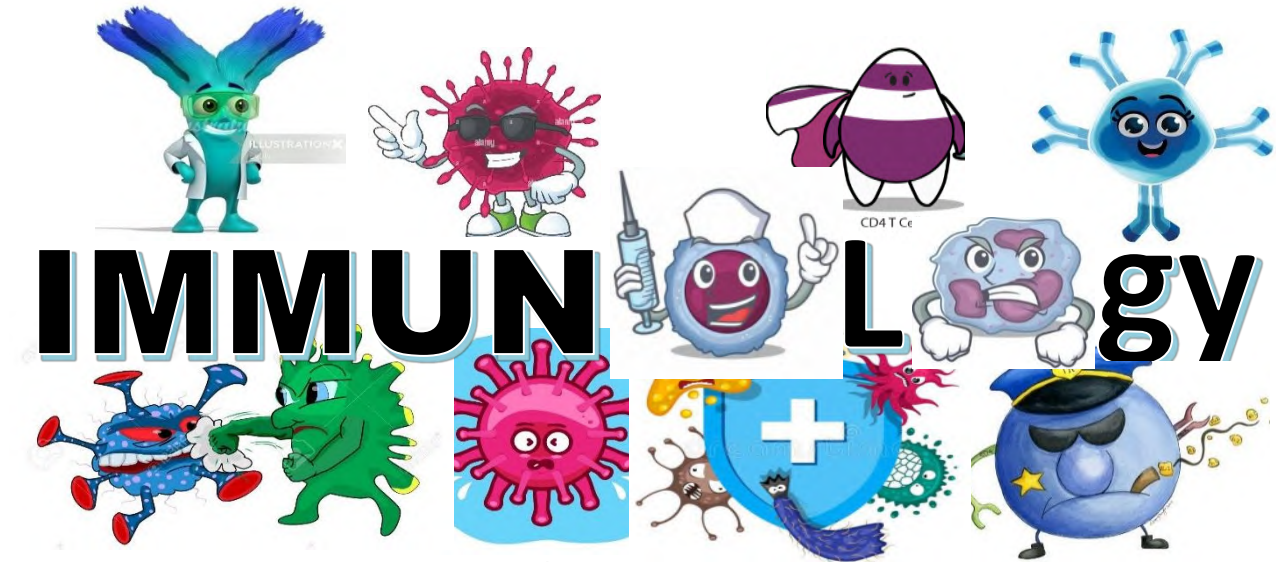
Figure 4. (A) Co-dominant expression of MHC molecules, illustrated from



University of Baghdad  
College of Education for Pure  
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology  
Fourth stage

2023/2024



Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

## Lecture 12

### Primary & Secondary Immune Response

- ❖ The primary immune Response (I.R.) induced at the time of the first entry of Ag into the host; the Immune Response induced during the second and subsequent entry of similar Ag into the host is called secondary immune response.
- ❖ In the primary I.R., antigen presenting cell (APC) present Ag to T and B-cells; Tc cells activates in this response and start cytotoxic mechanism to kill Ag.; while Th cells are produce cytokines which have an important role to activate B-cells to differentiate into plasma cells which in turn produce antibodies (IgM).
- ❖ **The features of primary immune response are :-**
  - a. Kinetically slow
  - b. Small in magnitude



- c. Production of IgM.
- d. Low-moderate affinity to antibodies.
- e. No recognition to Ag by memory cells.

In the primary I.R., the peak of IgM level is appear within (1-2) weeks after the exposure to Ag and gradually decline within 1 month while IgG levels can be detectable for few years.

### الاستجابة المناعية الأولية والاستجابة المناعية الثانوية

❖ أن الاستجابة المناعية الحاصلة للمرة الأولى لدخول مستضد ما داخل المضيف تسمى الاستجابة المناعية الأولية.

❖ وفي حالة دخول نفس المستضد للمرة الثانية داخل المضيف ويلحقها تتابع دخول لذلك المستضد عندها تسمى بالاستجابة المناعية الثانوية.

❖ في الاستجابة المناعية الأولية يقدم المستضد من قبل (APC) antigen presenting cell الى خلايا T وخلايا B ولا يحدث تمييز للمستضد من قبل خلايا الذاكرة. وتتنشط الخلايا القاتلة السمية Tc لتهاجم المستضد وتقتله اما الخلايا المساعدة Th فهي تنتج الوسائط الخلوية وتنشط خلايا B-cell لتتمايز الى Plasma cells التي تنتج الاجسام المضادة.

❖ تتميز الاستجابة المناعية الاولية بانها:-

أ. بطيئة في حركتها

ب. صغيرة في مقدارها او كميته

ت. ينتج خلالها الاجسام المضادة من نوع IgM

ث. تكون الفة الاجسام المضادة للمحددات المستضدية واطئة الى معتدلة

ج. لا يحصل تمييز للمستضد من قبل خلايا الذاكرة

ان مستويات IgM تبلغ ذروتها خلال (1-2) اسبوع بعد التعرض للمستضد ثم تنخفض تدريجيا خلال

شهر تقريبا بينما تبقى مستويات IgG عالية لمدة اشهر ثم تنخفض وتحافظ على مستوى واطئ يمكن

الكشف عنه لعدة سنوات.

### Secondary immune response

- ❖ The secondary I.R. is specific and rapid than primary I.R. for the Ag previously encountered. In this type of I.R., APC presents Ag to T and B and memory cells as well which in turn lead to produce Abs (IgG).
- ❖ The secondary I.R. is rapid and specific and **IgG** is produced with high quantities while **IgM** level is low; and this high titer of IgG is still with high level for long period and decline gradually.
- ❖ The secondary I.R. is characterized as fallowing:-
  - a. More rapid
  - b. Increasing in the antibody titer
  - c. Production of IgG
  - d. The affinity of Antibodies to Ag is high.

Thus, the major differences between primary and secondary immune response are in the titer and the activity of memory cells due to the long half-life of these cells.

### الاستجابة المناعية الثانوية

❖ تحصل الاستجابة المناعية عند اعادة التعرض لنفس المستضد وتتميز الاستجابة المناعية الثانوية بانها

سريعة ونوعية عند التعرض للمستضد المتعرض له مسبقا حيث يتم تقديم المستضد من قبل APC الى

خلايا T و B وخلايا الذاكرة

❖ تتميز الاستجابة المناعية الثانوية بسرعتها حيث يحدث انتاج كميات كبيرة من الجسم المضاد IgG وتستمر

هذه الزيادة لفترة طويلة ثم يتبعها انخفاض تدريجي بينما يكون انتاج IgM قليل جدا.

❖ وتتميز بالفعاليات الاتية :-

أ. السرعة في انتاج الاجسام المضادة

ب. الزيادة في عيارية الاجسام المضادة

ت. انتاج الاجسام المضادة من نوع IgG

ث. تمتلك الاجسام المضادة الالفة العالية للمستضد

ويوصف الاختلاف بين الاستجابتين من خلال مقدار ظهور ونشاط خلايا الذاكرة حيث تكون هذه الخلايا ذات

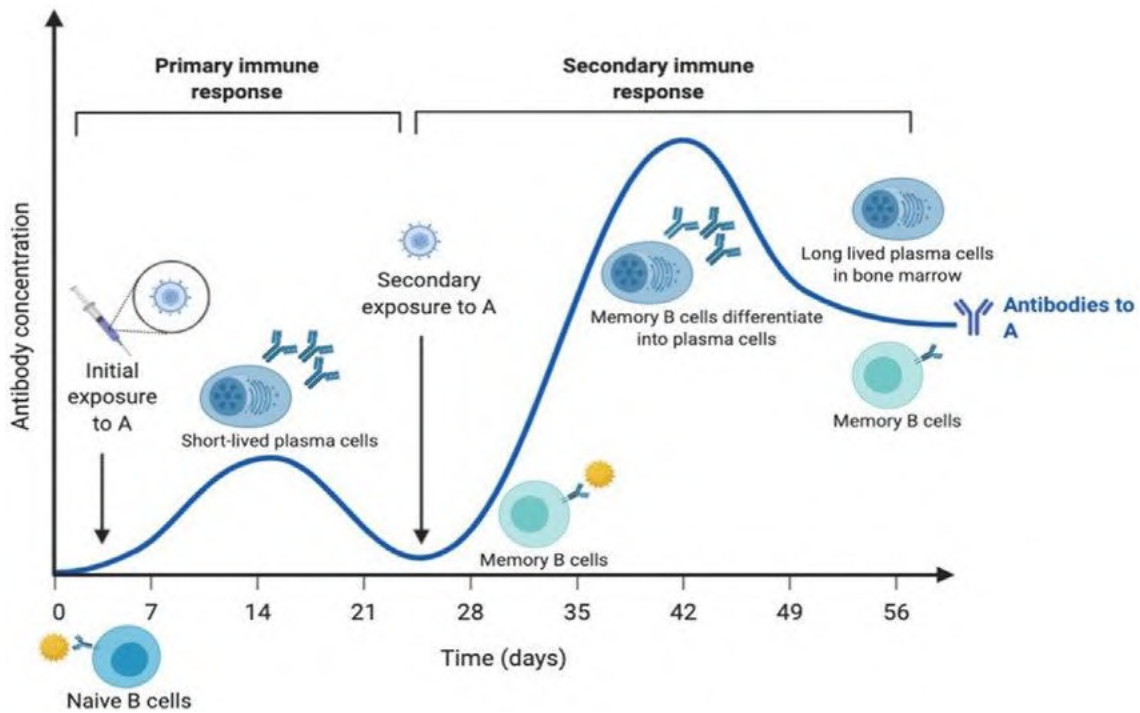
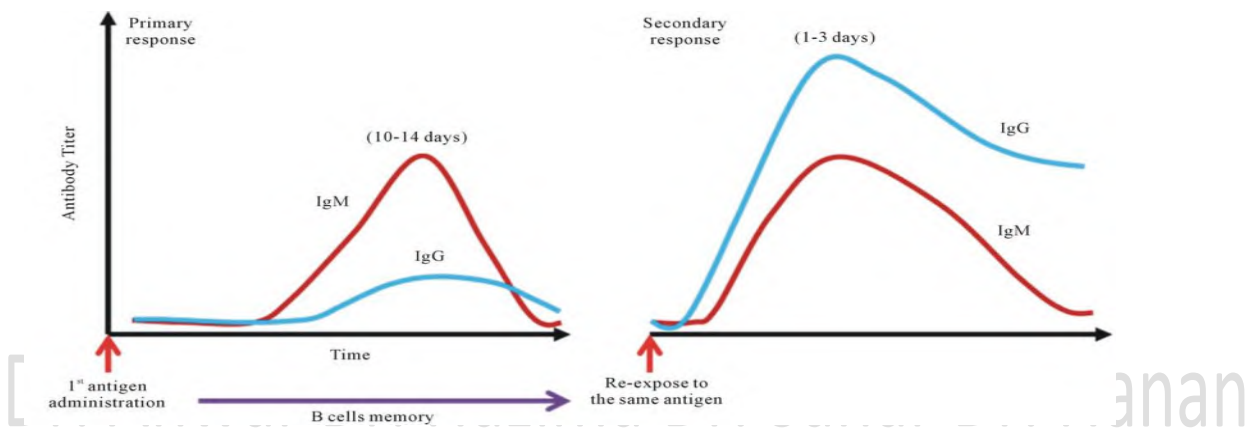
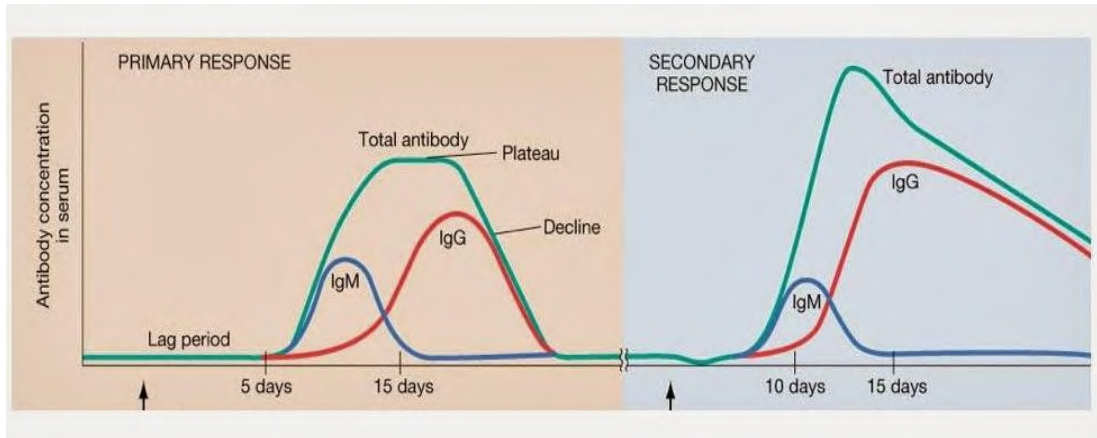
فترة حياة اطول.

## **Kinetic of the primary Immune Response (Figure 1)**

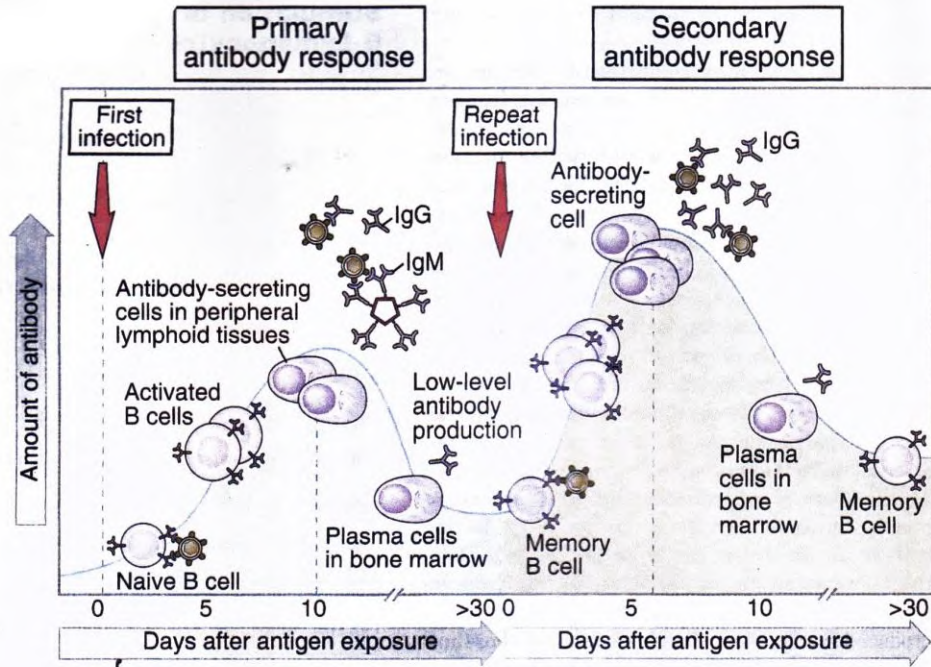
- 1. Lag phase (Latent)** Lag phase is the interval between the time of entry of antigen to the time of detection of antibodies against the Ag in blood, in the human Lag phase is about one week during the Lag phase, The Ag is processed and presented to the T cell and then the B cells are activated and the plasma cells begin to secrete antibodies.
- 2. Exponential phase:** is the period during which the level of Abs rapidly increases this period reflects: the large quantity of antibodies secreted by enormous number of plasma cells.
- 3. Steady – state (plateau) phase,** during the plateau the Abs levels remain at a constant level over a long period of time, the secretion of Abs and degradation of Abs occur at approximately equal rates and hence the Abs level remains at a steady state.
- 4. Declining phase:** during this phase the level of Abs slowly decreases, after the removal of Ag, new plasma cells die rapidly within few days after their production and consequently. New Abs. are not secreted, the degradation of the secreted Abs molecules leads to a decline in the Abs level.

## الاستجابة المناعية الأولية وتتضمن اربعة اطوار:

1. **طور الركود:** ويتضمن ذلك الطور الفترة ما بين دخول المستضد لحين ظهور الأضداد في الدم وفي الانسان قد يأخذ هذا الطور فترة زمنية تصل إلى الاسبوع، وخلال ذلك الطور يتم اكمال وتقديم المستضد إلى خلية T ثم تنشط خلية B وتتمايز إلى خلايا بلازمية منتجة للأضداد.
2. **طور الظهور:** خلال ذلك الطور يزداد مستوى الأضداد بشكل متسارع وهذه الفترة تعكس إفراز الكميات الكبيرة في الأضداد من قبل الخلايا البلازمية.
3. **طور الاستقرار:** خلال ذلك الطور يبقى مستوى الأضداد ثابتاً عند حد معين وقد يأخذ ذلك وقتاً طويلاً وسبب ذلك أن كمية الأضداد المنتجة تساوي كمية الأضداد المحللة لذا يبقى مستوى الأضداد ثابتاً.
4. **طور التناقص:** وهنا يبدأ مستوى الأضداد بالتناقص شيئاً فشيئاً وذلك بعد إزالة المستضد وعندها تموت الخلايا البلازمية بعد فترة قليلة من تواجدها لذا فلن يكون هناك إنتاج للأضداد وبذلك يتناقص مستوى الأضداد.



**Figure 1: The primary and secondary immune response.**



(B)

	Primary response	Secondary response
Lag after immunization	Usually 5-10 days	Usually 1-3 days
Peak response	Smaller	Larger
Antibody isotype	Usually IgM>IgG	Relative increase in IgG and, under certain situations, in IgA or IgE (heavy chain class switching)
Antibody affinity	Lower average affinity, more variable	Higher average affinity (affinity maturation)

**Figure 2: Features of primary and secondary antibody responses. Primary and secondary antibody responses differ in several respects, illustrated schematically in panel A and summarized in panel B. In a primary response, naive B cells in peripheral lymphoid tissues are activated to proliferate and differentiate into antibody-secreting cells and memory cells. In a secondary response, memory B cells are activated to produce larger amounts of antibodies, often with more heavy chain class switching and affinity maturation.**

❖ **The reason for this longer period to achieve maximum Abs production during the primary I. R is due to the time needed for the following events:-**

1. Antigen specific T cell & B cells are few at the time of first entry of Ag. The initial binding to specific T (TCR) & B (BCR) cells takes more time.
2. The Ag must be processed and presented to Ag specific Th cells via MHC.
3. The activated TH cells should be multiply and contact Ag specific B cells.
4. Then the activated B cell should proliferate and produce plasma cells to secrete Abs.

الاستجابة المناعية الثانوية وهي مخالفة للاستجابة الأولية في فترة ظهور الأضداد حيث يصل أعلى مستوى إنتاج خلال 2 - 5 أيام في دخول المستضد وذلك لوجود أعداد كبيرة من خلايا الذاكرة من نوع B. وعادة تكون

استجابة خلايا الذاكرة أسرع من استجابة الخلايا الفتية naive cells.

❖ أن السبب في طول فترة ظهور الأضداد في الاستجابة المناعية الأولية يعود للوقت المطلوب في الحوادث

التالية:

a. قلة الخلايا البائية والتائية المتخصصة للمستضد في الدخول الأول للمستضد وعملية الارتباط ما بين

المستضد ومستقبل خلية B (BCR) ومع مستقبل خلية T (TCR) فيأخذ ذلك وقتاً ليس بالقصير.

b. عملية إعمال وتقديم المستضد إلى خلية T المساعدة أيضاً تحتاج إلى وقت.

c. الخلايا التائية المنشطة تبدأ بالتضاعف ومن ثم ترتبط مع الخلايا البائية المتخصصة للمستضد.

d. الخلايا البائية المنشطة تحتاج وقتاً للانقسام والتميز إلى خلايا بلازمية منتجة للأضداد.

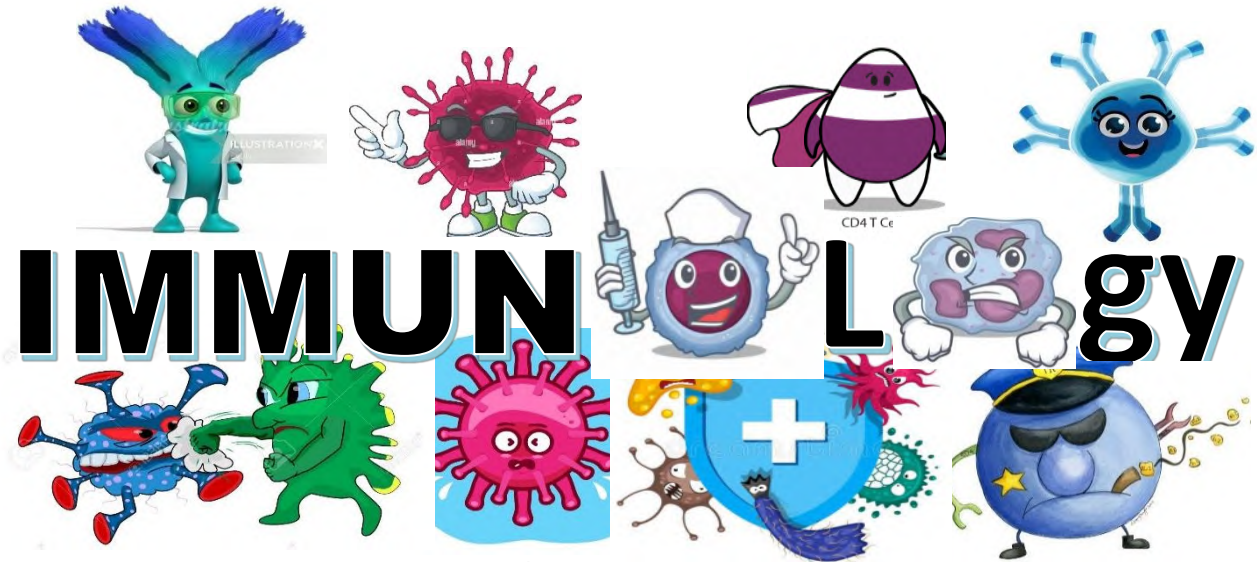




University of Baghdad  
College of Education for Pure  
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology  
Fourth stage

2023/2024



Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

## Lecture 13

### The Immune Response

### Humoral and Cell Mediated Immunity

#### Humoral immunity

- It is also called the **antibody-mediated immunity**, and is mediated by secreted antibodies, and its physiological function is **defense against extracellular microbes and microbial exotoxins**.
- Humoral immunity is so named because it involves substances **found in the humors, or body fluids**.

- Defect in humoral immunity leads to enhanced infections by bacteria and fungi.
- Antibodies are produced by **plasma cells** in the secondary lymphoid organs.
- The first exposure to a microbe or an antigen, by infection, leads to the activation of naïve B lymphocytes. B cells can be distinguished from other lymphocytes, such as T cells and natural killer cells (NK cells), by the presence of a protein on the B cells outer surface known as a B cell receptor (BCR). This specialized receptor protein allows a B cell to bind to a specific antigen. These B cells differentiate into:
  - a. **Antibody-producing plasma cells.**
  - b. **Memory cells.**

- تسمى أيضا مناعة الأجسام المضادة بواسطة (بوساطة افارز الأجسام المضادة ، ووظيفتها الفسيولوجية)

وهو الدفاع ضد الميكروبات خارج الخلية والسموم المنتجة من الميكروبات.

- يتم تسمية المناعة الخلطية لذلك لأنها تحتوي على المواد الموجودة في الاخلاط، أو سوائل الجسم.

- النقص في المناعة الخلطية يؤدي إلى تعزيز العدوى من البكتيريا والفطريات.

- يتم إنتاج الأجسام المضادة بواسطة خلايا البلازما في الأعضاء اللمفاوية الثانوية .

- التعرض الأول لميكروب أو مستضد ، عن طريق العدوى ، يؤدي إلى تنشيط الخلايا الليمفاوية

- يمكن تمييز الخلايا البائية عن الخلايا اللمفاوية الأخرى، مثل الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية من

خلال وجود بروتين موجود على سطح الخلايا البائية **BCR** حيث تتمايز خلايا B الى:

- الخلايا البلازمية المنتجة للأجسام المضادة.

- خلايا الذاكرة.

## **Benefits of Antibodies:**

1. Participate in opsonization and then increase phagocytosis.
2. Agglutination or precipitation of particles.
3. Activation of complement system which leads to foreign cell lysis.

## **فوائد الأجسام المضادة:**

1. المشاركة في عمليات الالتهاب ومن ثم زيادة البلعمة.

2. التلازن او ترسيب الجسيمات.

3. تفعيل نظام المتمم مما يؤدي إلى تحلل الخلايا الغريبة

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

## **B cells activation require two signals:**

### **1- The first signal:**

When antigen binding with B cell for the first time through Ig receptor on B cell surface (Ig receptor + Ag.).

### **2- The second signal:**

This signal come from T-helper (Th)  $CD4^+$  cells, which **secrete** different lymphokines:

- a. IL-4 B-Cell **Growth Factor** (BCGF)
- b. IL-5 B Cell **Differentiation Factor** (BCDF)

يتطلب تنشيط الخلايا B إشارتين:

### 1- الإشارة الأولى:

عندما يتحد مستضد مع خلية B للمرة الأولى من خلال مستقبلات Ig الموجود على سطح خلية B.

### 2- الإشارة الثانية:

تأتي هذه الإشارة من خلية T المساعدة  $CD4^+$  Th التي تفرز سايتوكينات المختلفة مثل:

أ.  $IL-4$  - عامل النمو (BCGF) للخلية البائية B-cell.

ب.  $IL-5$  عامل التمايز للخلية B-cell (BCDF)

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

## Cellular Immunity:

- Cellular Immunity or Cell-Mediated Immunity (CMI) is an immune response that **does not involve antibodies** but rather involves the **activation of phagocytes, antigen-specific cytotoxic T-lymphocytes, and the release of various cytokines** in response to an antigen.
- $CD4$  cells or helper T cells provide protection against different pathogens.
- $CD8$  or cytotoxic T cells cause death **by apoptosis without using cytokines**; therefore in cell mediated immunity cytokines are not always present.

- T cell can recognize antigens **through the complex of T-cell receptor (TCR)** which presents on T cell surface.
- T cell depends on **the direct contact** with targets.
- Cell-mediated immunity is directed primarily at microbes that survive **inside phagocytes** and microbes that infect non-phagocytic cells. It is most effective in removing **virus-infected cells**, but also participates in defending **against fungi, protozoans, cancers, and intracellular bacteria**. It also plays a major role in **transplant rejection**.

T-cell can recognize processing and presenting antigens (in the context of MHC molecules) by antigen presenting cells, which includes;

**a. Macrophages.**

**b. Dendritic T- cells.**

**c. Activated B- cells.**

## المناعة الخلوية

- المناعة الخلوية أو المناعة بوساطة الخلية (CMI) هو استجابة مناعية لا تنطوي على الأجسام المضادة ولكن بدلا من ذلك ينطوي على تنشيط الخلايا البلعمية، المستضد محددة الخلايا الليمفاوية، وإطلاق مختلف السيتوكينات ردا على مستضد.

- ان خلايا **Th CD4** أو الخلايا التائية المساعدة توفر الحماية ضد مسببات الأمراض المختلفة. أما خلايا **Tc CD8** السمية فتسبب قتل الخلية الغريبة عن طريق الموت المبرمج apoptosis وبدون افراز الوسائط الخلوية. لذلك، فإن الوسائط الخلوية لا توجد دائما في المناعة المتوسطة بالخلايا.

- يمكن للخلية **T** التعرف على المستضدات من خلال مجمع مستقبلات الخلايا التائية (**TCR**) الذي يعرض على سطح الخلية **T**.

- خلية **T** تعتمد على الاتصال المباشر مع الأهداف.

- يتم توجيه المناعة بواسطة الخلايا في المقام الأول على الميكروبات التي تبقى على قيد الحياة داخل الخلايا البلعمية والميكروبات التي تصيب الخلايا غير البلعمية. وهو الأكثر فعالية في إزالة الخلايا المصابة بالفيروس، ولكنه يشارك أيضا في الدفاع ضد الفطريات، الأوليات، والسرطانات، والبكتيريا داخل الخلايا. كما أنه يلعب دورا رئيسيا في عمليات رفض المزروع النسيجي.

Naïve T cells can't respond to antigen **unless transforming to effector cells**, this is done through its activation, which includes;

## **T cell activation signals:**

1- The **first** signal or **stimulus** signal:

(MHC class II + processing Ag.) on (APC) + (TCR) on T cell surface.

2- The **second** signal or **Co-stimulus** signal:

(CD86, CD80) on (APC) + CD28 on T cell surface.

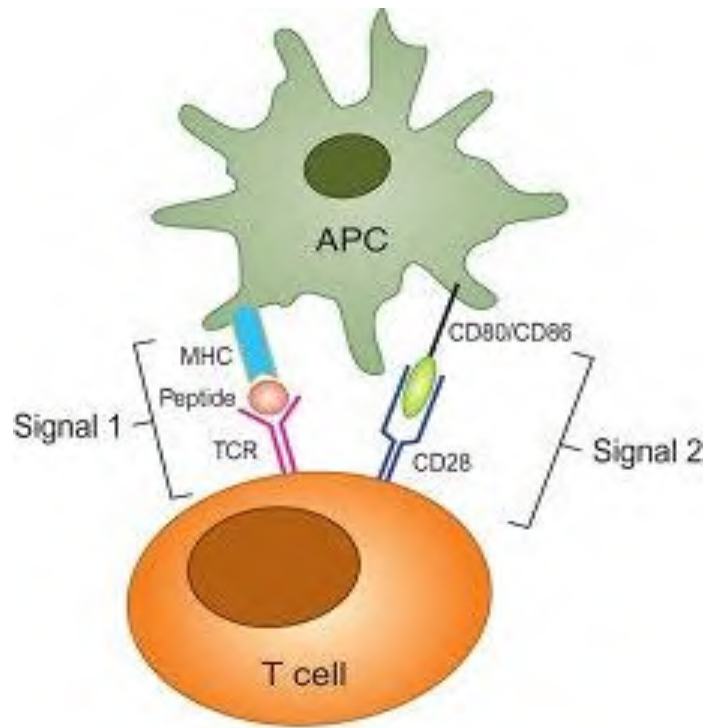
When T cell activated, it can **produce IL-2 in autocrine or paracrine** manner on the same cell and they help to **activate other immune cells** by releasing these cytokines, leading to cell **stimulation, clonally expansion and transforming to effector cells secreting cytokines.**

- Effector T- cells producing many types of **lymphokines** which **can activate macrophages, B-cells, T-cytotoxic cells and Natural killer cells (NK).**
- **This called immunologic synapse that leads to the production of T-cell derived cytokines such as IL -2 to T cell subset and IL-4 to B cell.**

عندما تنشط الخلية التائية، فإنه يمكن أن تنتج IL-2 بطريقة **autocrine** أو **paracrine** على نفس الخلية وأنها تساعد على تنشيط الخلايا المناعية الأخرى عن طريق افراز هذه السيتوكينات، مما يؤدي إلى تحفيز الخلية، والتوسع الكlonي وتحويلها إلى خلايا مؤثرة فارزة للسيتوكينات.

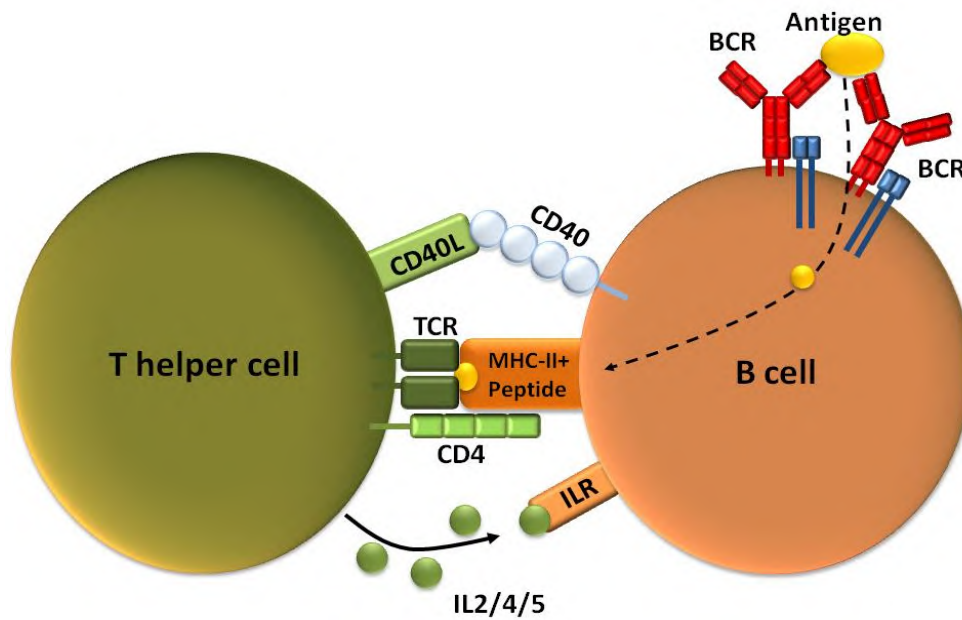
- الخلايا التائية المؤثرة **Effector** تنتج أنواع كثيرة من اللمفوكينات التي يمكنها تنشيط البلاعم الكبيرة، الخلايا **B**، الخلايا التائية السمية والخلايا القاتلة الطبيعية (NK).

- وهذا ما يسمى المشبك المناعي الذي يؤدي إلى إنتاج الخلايا التائية المشتقة من السيتوكينات مثل **IL-2** إلى الخلية **T** الفرعية و **IL-4** إلى خلية **B**.



T cell activation

Dr. Anwa. Dr. Hanan



The Signals required for T cell activation



- There are **two types** of T-helper cells:-

**Th1 and Th2.**

**Th1 products:**

- **IFN- $\gamma$**  which activate **M $\phi$**  and stimulate **producing antibodies** binding with Fc receptor on M $\phi$ , also this **increase the expression of MHC molecules.**
- **IL-2** which is **necessary for T-cell proliferation.**

**Th2 products:**

- **IL-4** (BCGF), **necessary for B- cells growth.**
- **IL-5** (BCDF), **necessary for B-cells differentiation, class switching, IgE production and eosinophil's activation.**
- **IL-10 and IL-11**, they **inhibit macrophage activation and inhibit cell-mediated immunity.**
- **Tc (CD8<sup>++</sup>)** can recognize antigen **associated with MHC class I.**
- **Th (CD4<sup>++</sup>)** can recognize antigen **associated with MHC class II.**
- Naïve cell **recognize** Ag.
- Effector cell **eliminate** Ag.
- In cell-mediated immunity, **Th, Tc and macrophage and their cytokines** may be active when it's **very close together or in direct contact.**

### The cellular interaction in humoral immune response:

- Certain mechanism for TD antigens includes **triggering three types of cell; (APC), Th and antigen specific B cell.**
- Macrophage presents antigen in association with MHC class II to Th cell and **secrete IL-1** which **stimulate T cell to proliferate** and to **secrete IL-2**, which in turn **stimulate Th to multiply and secrete (BCGF) to multiply B cell and (BCDF) that leads to differentiate B cells to plasma cells which produce antibodies.**
- B-cells can recognize Ag. by surface receptor IgM. Later trigger **proliferation and differentiation** into plasma cells to secrete antibodies.
- In TD antigens, the types of produced antibodies are: **IgG, IgA and IgE.**

### التفاعل الخلوي في الاستجابة المناعية الخلوية

– تتضمن آلية معينة لمضادات ضد أنواع الانتجينات المعتمدة على التوتة TD تشمل تشغيل ثلاثة أنواع

من الخلايا هي APC و Th و خلية B-cell.

– تقدم البلاعم الكبيرة المستضد بالاشتراك مع MHC II إلى الخلية Th وتفرز IL-1 التي تحفز الخلية T

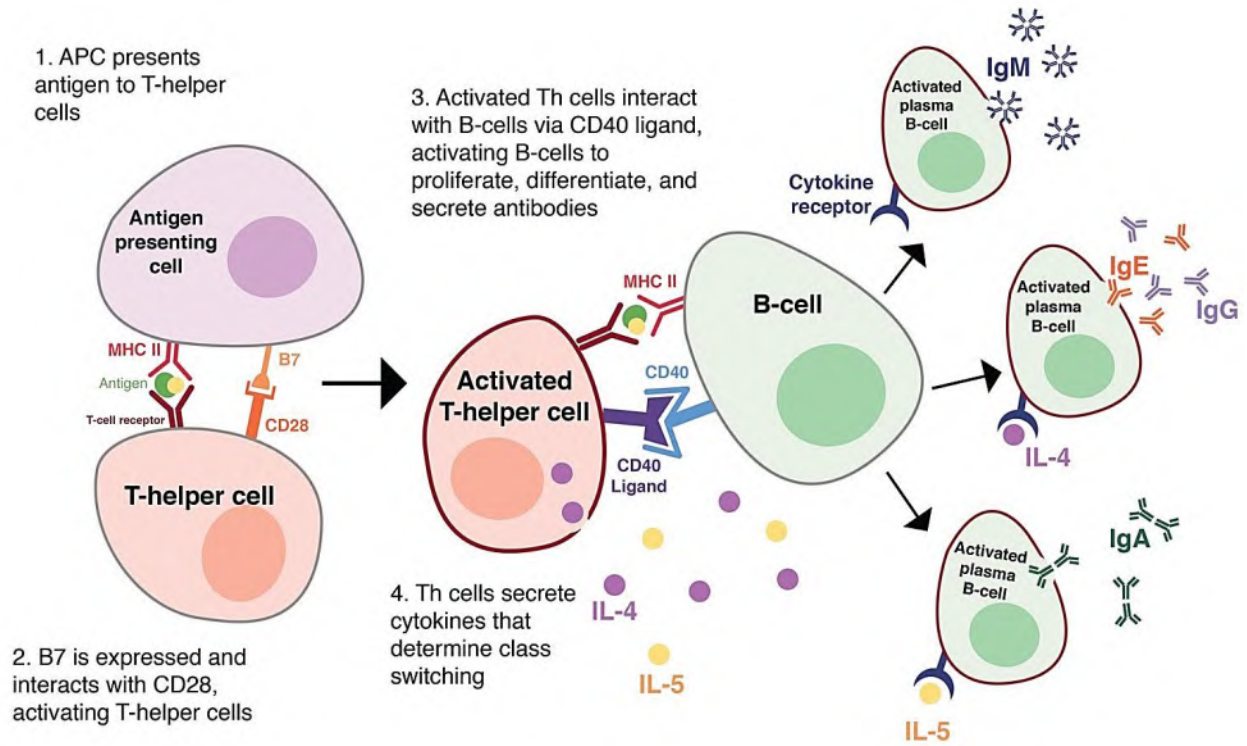
على الانقسام وإفراز IL-2، والتي بدورها تحفز Th على مضاعفة وإفراز (BCGF) لمضاعفة الخلية B و

(BCDF) التي تؤدي إلى تمييز الخلايا B إلى خلايا البلازما التي تنتج الأجسام المضادة.

– يمكن للخلايا B التعرف على Ag. بواسطة مستقبلات السطح IgM. في وقت لاحق يؤدي انتشار

والتمايز خلايا البلازما لإفراز الأجسام المضادة.

– في مستضدات TD ، وأنواع الأجسام المضادة المنتجة هي: IgG و IgA و IgE.



**The cellular interaction in humoral immune response**

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

## **Regulation of Immune Response:**

### **1. Suppression:**

**Can lead to opportunistic infections**, but may be **appropriate** in the following circumstances:

- a. Allergic conditions** involving either immediate or delayed hypersensitivities.
- b. Autoimmune disease**, in which the body destroyed its own tissues through immune mechanisms.
- c. Transplantation** to prolong graft survival.

تنظيم الاستجابة المناعية

1- الكبت

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan  
يمكن أن يؤدي إلى التهابات انتهازية، ولكن قد يكون مناسبًا في الظروف التالية:

أ. حالات الحساسية التي تنطوي إما على فرط الحساسية الفورية أو البطيئة.

أ. ب. أمراض المناعة الذاتية، عندما يقوم الجسم بتدمير أنسجته الذاتية (الخاصة به) من خلال الآليات

المناعية.

ج. الزرع النسيجي: ويكون مناسبًا هنا في اطالة بقاء النسيج المزروع.

## 2. Enhancement:

Enhancement of the immune response is advantageous in the management of **immunodeficient patients**.

2- التعزيز أو الزيادة

تعزيز الاستجابة المناعية مفيد في إدارة مرضى العوز المناعي.

## 3. Responsiveness: is the key to immune regulation.

Unresponsiveness: is the absence of an immune response.

Anergy is a term used for this lack of response.

3. الاستجابة: هو مفتاح التنظيم المناعي.

عدم الاستجابة: هو عدم وجود استجابة مناعية.

التعطيل Anergy هو مصطلح يستخدم لهذا النقص في الاستجابة.

Two broad categories of unresponsiveness exist:

- a. Immunosuppression.
- b. Immunotolerance.

هناك نوعين من عدم الاستجابة:

أ- الكبت المناعي.

ب- التحمل المناعي

- a. **Immunosuppression**: refers to **general or broad reduction** in the host's immune responsiveness. This may be caused by

1. **A congenital defect** in the cells of the immune system.

2. **An acquired condition** such as infection with HIV, malignancy, malnutrition, or cytotoxic medication.

أ. كبت المناعة: يشير إلى انخفاض عام أو واسع في استجابة المضيف المناعية. قد يكون

سبب ذلك

1. نقص ولادي في خلايا الجهاز المناعي.

2. حالة مكتسبة مثل الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية، الاورام الخبيثة، سوء التغذية، أو

الأدوية السامة للخلايا.

**b. Immunotolerance:** is the **absence of an immune response** to a specific antigenic stimulus.

ب. التحمل المناعي: هو عدم وجود استجابة مناعية لحافز مضاد معين.

4. **Normal processes:** control the immune response.

**a. Major histocompatibility complex (MHC) restriction** is a self-imposed regulatory mechanism.

**b. The idiotypic network** has been proposed as a negative regulatory system.

Anti-idiotypic antibodies are antibodies to the epitope binding region of the original antibody.

4. العمليات الطبيعية: السيطرة على الاستجابة المناعية.

أ- تقييد معقد التوافق النسيجي هو آلية تنظيمية مفروضة ذاتياً.

ب- Anti-idiotypic antibodies، وهي تمثل أجسام مضادة موجهة الى منطقة الارتباط

بالمحددات المستضدية epitopes للجسم المضاد الأصلي.

**c. Evidence suggests that the immune system is under neuroendocrine control by:**

1. The sympathetic nervous system interacts with the immune system.
2. Lymphocytes and macrophages have membrane receptors for neurotransmitters, such as acetylcholine, norepinephrine, and endorphins, and lymphocytes secrete endorphin-like compounds.
3. Brain neurons in the hypothalamus have membrane receptors for interleukins, interferon's, histamine, serotonin, and prostaglandins, which are mediators of inflammation.
4. **Stress** usually produces immunosuppressive effects in the body by causing release of corticosteroids.

**d. The endocrine glands** appear to be involved in these regulatory networks as well by:

1. Lymphocytes and macrophages have receptors for adrenocorticotropic hormone (ACTH), corticosteroids, insulin, growth hormone, prolactin, estradiol, and testosterone.
2. Lymphocytes secrete ACTH.

ج. تشير الأدلة إلى أن الجهاز المناعي تحت التأثير العصبي خصوصاً سيطرة الغدد الصماء العصبية من خلال:

1. يتفاعل الجهاز العصبي الودي مع الجهاز المناعي.

2. الخلايا اللمفاوية والبلاعم لديها مستقبلات أغشية للناقلات العصبية، مثل أستيل كولين، النورادرينالين، والاندورفين، والخلايا اللمفاوية تفرز مركبات تشبه الاندورفين.

3. الخلايا العصبية في الدماغ في غدة ما تحت المهاد لديها مستقبلات غشاء لإنترلوكينات, إنترفيرونات, الهستامين, السيروتونين, والبروستاغلاندينات, والتي هي وسائط الالتهاب.

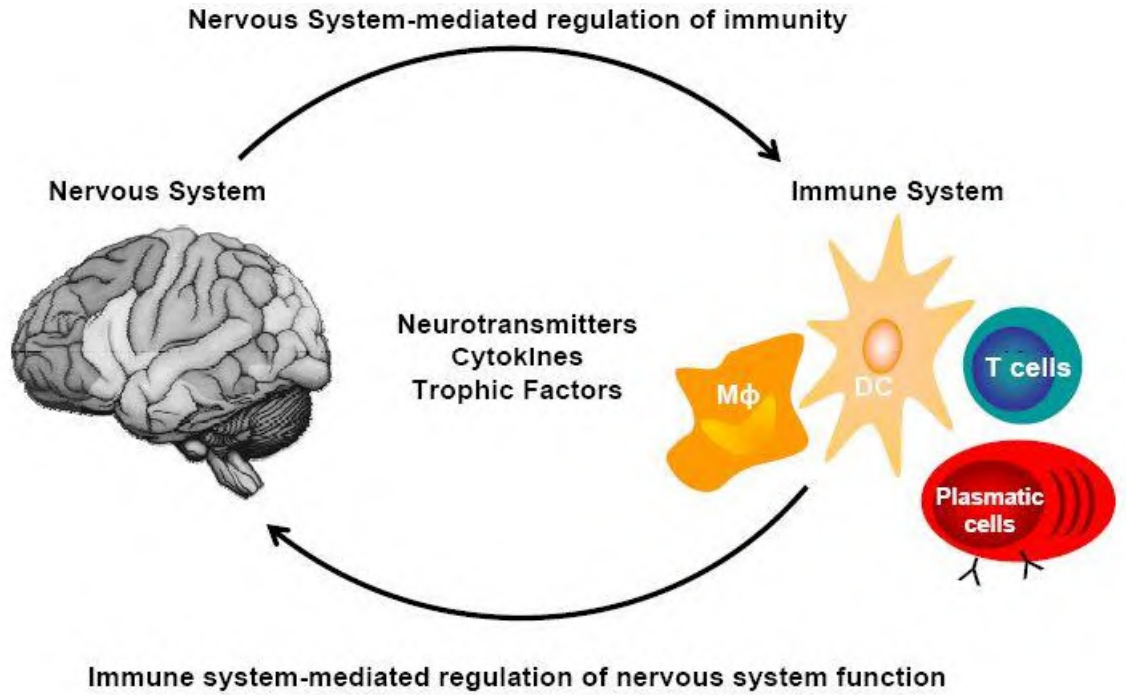
4. الإجهاد عادة ما ينتج آثار مثبطة للمناعة في الجسم عن طريق التسبب في إطلاق الكورتيكوستيرويدات.

د. يبدو أن الغدد الصماء تشارك في هذه الشبكة التنظيمية وكذلك من خلال:

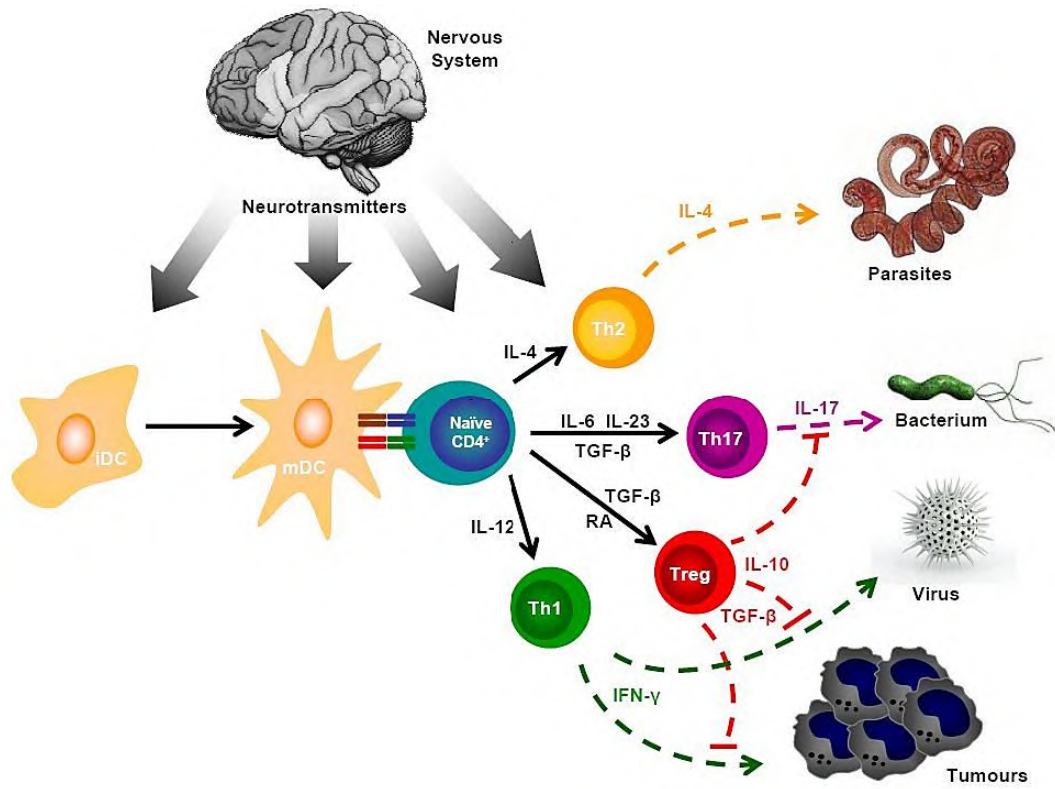
1. الخلايا الليمفاوية والضاامة لديها مستقبلات لهرمون الأدرينوكورتيكوتروبك (ACTH), الكورتيكوستيرويدات, الأنسولين, هرمون النمو, البرولاكتين, استراديول, والتستوستيرون.

2. الخلايا الليمفاوية يمكن تنتج ACTH.

Dr. Ar

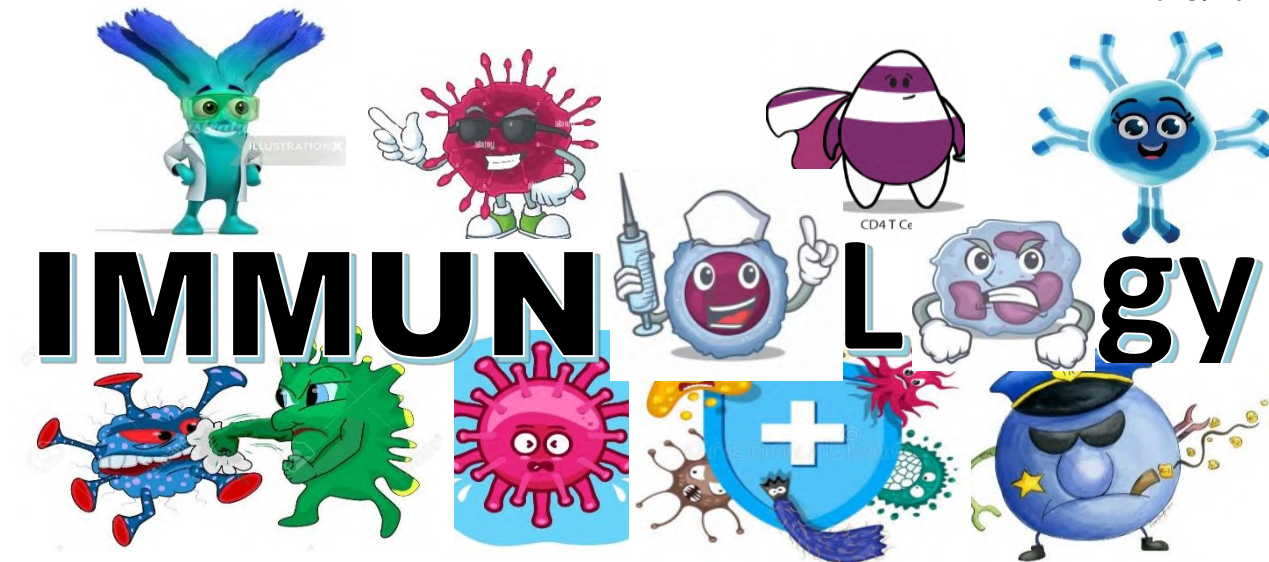






Dr. Arwa Dr. Huzaima Dr. Sahar Dr. Hanan

**Regulation of immunity by neurotransmitters**



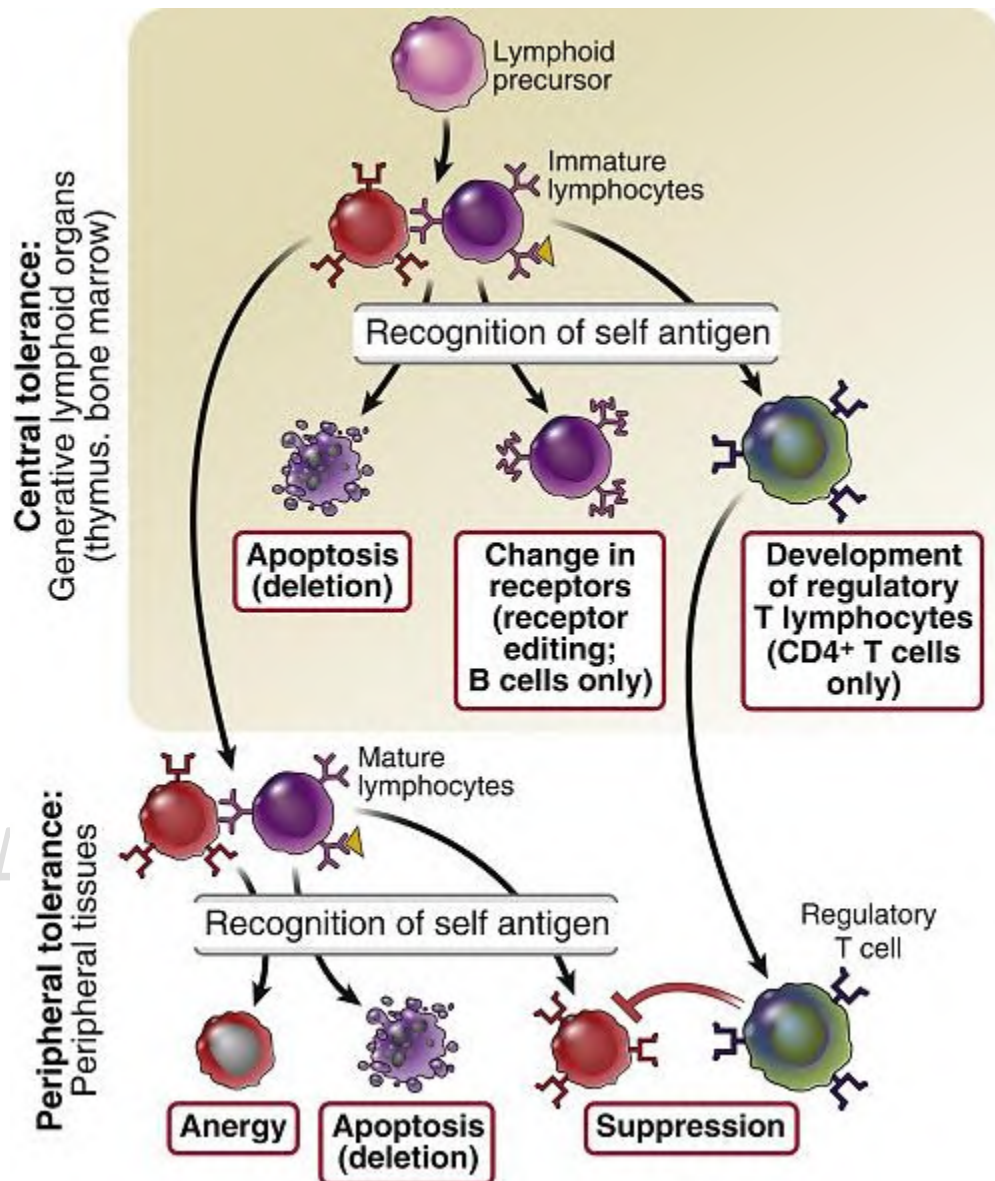
Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan  
**Lecture 14**

## Immune Tolerance التحمل المناعي

- Immune tolerance is a state of immunological unresponsiveness (Humoral and cellular immune response) to particular antigens or antigens that induced by previous exposure to that antigen. It is included T and B lymphocytes.
- Antigens that induced tolerance called Tolerogen or tolerogenic antigens to distinguish them from immunogen.
- Tolerance is important because the immune system generates a diversity of antigen-specific receptors and some of these will be self-reactive. Tolerance prevents harmful reactivity against body's own tissues.

- Immune tolerance can be helpful in a number of clinical cases and deficits in immune tolerance cause auto-immune diseases such as SLE, rheumatoid arthritis and type 1 diabetes.
- It is classified into two types: Central tolerance and peripheral tolerance (Figure 1).
- Central tolerance of T-cells occurs in thymus while B-cells tolerance occurs in bone marrow.
- Depending on where the state is induced, it is classified into central (in thymus and bone marrow) and peripheral (circulating blood and other tissues).

التحمل المناعي هو غياب الاستجابة المناعية بنوعها الخلوية والخلوية ضد الانتجينات الشخصية او الانتجينات التي تم التعرض اليها مسبقا ، ويوجد بنوعين طبيعي ومكتسب. تعتبر حالة التحمل المناعي مهمة لان غيابه يؤدي الى نشوء امراض المناعة الذاتية مثل التهاب المفاصل الرثوي وداء السكري من النوع الاول، لذلك يعتبر مهم من الناحية الطبية. يقسم التحمل بصورة عامة الى نوعين الاول التحمل المركزي والمحيطي ويضم كل من الخلايا التائية والبائية. يحصل تحمل الخلايا التائية في التوتة بينما تحمل الخلايا البائية في نقي العظم كما سيتم شرحها لاحقا.



**Figure 1. Central and peripheral tolerance to self-antigen.** Immature lymphocytes specific for self antigens may encounter these antigens in the generative lymphoid organs and deleted, change their specific receptors (B cells) or (CD4<sup>+</sup> T cells) develop into regulatory lymphocytes (Central tolerance). Some of self-reactive lymphocytes may mature and enter peripheral tissue and may be deleted or suppressed by regulatory T cells (peripheral tolerance).

## **1- Self Immune Tolerance**

- In this type of tolerance, unresponsiveness state generates against self-antigens and the immune system is able to recognize between self and non-self-antigens. This unresponsiveness called self-immune tolerance or neonatal or natural or central tolerance.

- Self immune tolerance acquired occurs during the development stages of embryo due to negative selection of T-cells in thymus.

التحمل المناعي الذاتي هو عدم الاستجابة للانتجينات الشخصية للفرد والتي ترتبط بالخلايا الخاصة او النوعية للجسم حيث تكون للجهاز المناعي القدرة علي التمييز بين الذات وغير الذات. يسمى هذا النوع من التحمل بالولادي او الطبيعي او المركزي والذي يتم اكتسابه اثناء المراحل الجنينية للفرد كنتيجة للانتخاب السالب لخلايا T في غدة التوتة.

## **2- Acquired Immune Tolerance**

- An induced state in which antigens regarded as foreign become as self-antigens by the immune system. This type of tolerance can induce in a way similar to the vaccination by injection of antigens.

- It is the absence of immune response to antigens injected during the development stages of embryo that cause tolerance after exposure to same injected Ags during life. This type of tolerance can be declined and removed during life if the exposure to these kinds of Ags did not occur for many times.

- In animal adults, inducing acquired tolerance concludes high levels of Ag which called Tolerogen for each epitope.

- This type of tolerance could initiate after infection with diseases as shown in the disability to remove the causative agent or in the case of using immunosuppression drugs as used in transplantation.

وهي الحالة التي ينتج عنها فقدان الجهاز المناعي قدرته علي الاستجابة للمستضدات الغريبة والتي تتحول  
وكانها مستضدات شخصية بالنسبة للجهاز المناعي. ويمكن أحداث هذا التحمل عن بطريقة تشبه التطعيم مثل  
حقن المستضدات في الحيوانات الجنينية والتي تشابه التعرض للمستضد الذاتي لذلك لا يتم الاستجابة لتلك  
المستضدات. هذا النوع من التحمل يزول اثناء فترة الحياة اذا لم يتم التعرض له مرة اخرى. في الحيوانات  
البالغة يتطلب هذا النوع من التحمل كميات كبيرة من المستضد ويتضمن التحمل كل محددة مستضدية في  
المستضد والتي تسمى Tolerogen.

ايضا قد ينشأ هذا النوع من التحمل بسبب بعض الحالات المرضية مثل عدم المقدرة على ازالة الممرض او  
نتيجة استعمال الادوية المثبطة للجهاز المناعي كما يحدث في حالة زرع الانسجة.

## ◆ T-cells immune tolerance

### 1- Central T-cells tolerance

- This type of tolerance induces in thymus. It is central for all types of lymphocytes because T-cell is important to induce all kinds of T-cells and B-cells as well.
- T cells central tolerance involved two stages: positive selection and negative selection.

#### A- Positive selection (Figure 2)

T-cells maturation and development stages in the thymus called positive selection; T-cell is produced in bone marrow as naiive cells but they mature in the thymus and expressed on its surface CD4+ and CD8+ receptors. Many T cells are able to bind with self-HLA (MHC) expressed on macrophages surface in thymus and these T-

cells are capable to growth and divides. While T-cells are not able to bind with self-HLA must remove by induction of apoptosis and deletion.

### **B- Negative selection (Figure 2)**

- The second stage of T-cells development called negative selection (deletion). Ags in thymus are self-antigens and cells are react with self-antigens are dangerous and must be eliminated by apoptosis or some of these cells are developing into regulatory T cells that regulate T cells function (Figure 3). While cells are could not recognize self-antigens also must be removed, however cells bind with self-antigens moderately can growth and develop and forms peripheral T-cell clone in lymph nodes and lymphoid tissues.

- Cells elimination includes binding of active cells with auto reactive T-cells strongly with tissue of thymus and thus will be died; while the binding T-cells that reacts with forging bodies is very weak and thus can be migrate thymus to the secondary lymphoid system and these processing is called Clonal Deletion.

- The final results of both selections are formation of TCD4+ and TCD8+.

- CTLA-4 plays an important role to induce the immune tolerance. CTLA-4 (CD152) is a receptor similar in structure to activating receptor CD28 expressed on CD4+ and CD8+ T cells, and its function is to inhibit T cell activation by counteracting signals delivered by the TCR complex and CD28. Thus, CTLA-4 is involved in terminating T cell responses.

CTLA-4 binds to B7 molecule with high affinity than CD28 and thus prevents B7 co-stimulators on APCs from engaging CD28 and terminates T cells response. In addition, CTLA-4 delivers inhibitory signals that negate the signals triggered by TCR. CTLA-4 is also mediator of the inhibitory function of regulatory T cells (Figure 6).

يحدث هذا النوع من التحمل داخل التوتة ويعتبر مركزي بالنسبة لكل انواع الخلايا للمفاوية حيث تقوم الخلية التائية بتحفيز كافة انواعها بالاضافة الى تحفيز الخلايا البائية. التحمل المركزي للخلايا التائية يحدث في التوتة ويمر بمرحلتين: الانتخاب الموجب والانتخاب السالب

1- الانتخاب الموجب: ان المرحلة الاولى من نضوج الخلية التائية تسمى بالانتخاب الموجب حيث تدخل هذه الخلايا التوتة بهيئة بسيطة وبدون مستلمات وبعدها تكتسب مستلمات CD4+ و CD8+ وتصبح لها القدرة على الارتباط مع معقدات التوافق النسيجي على سطح الخلية البلعمية الموجودة في التوتة وبذلك تكون هذه الخلايا قادرة على الانقسام والنمو. اما الخلايا التي لا ترتبط مع MHC فتتوقف عن النمو ثم تقع تحت الموت الخلوي المبرمج وبعدها يتم حذفها وازالتها.

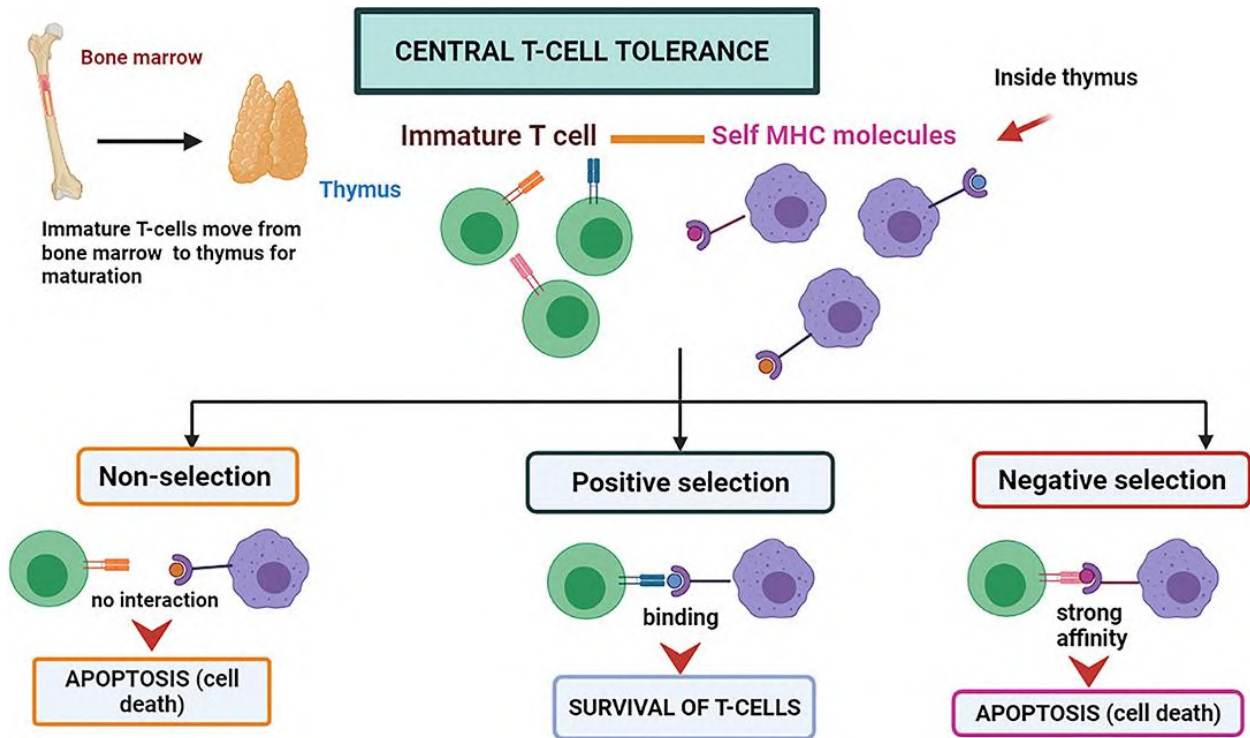
2- الانتخاب السالب (مرحلة الحذف): المرحلة الثانية من نضوج الخلايا التائية تسمى الانتخاب السالب حيث ان اغلب المستضدات في التوتة شخصية وان الخلايا التي تتفاعل معها تعتبر خطرة لذلك يجب حذفها او ان بعضها تتحول الى ما يسمى الخلايا التائية المنظمة، أما عملية الحذف فتحدث كما يأتي:



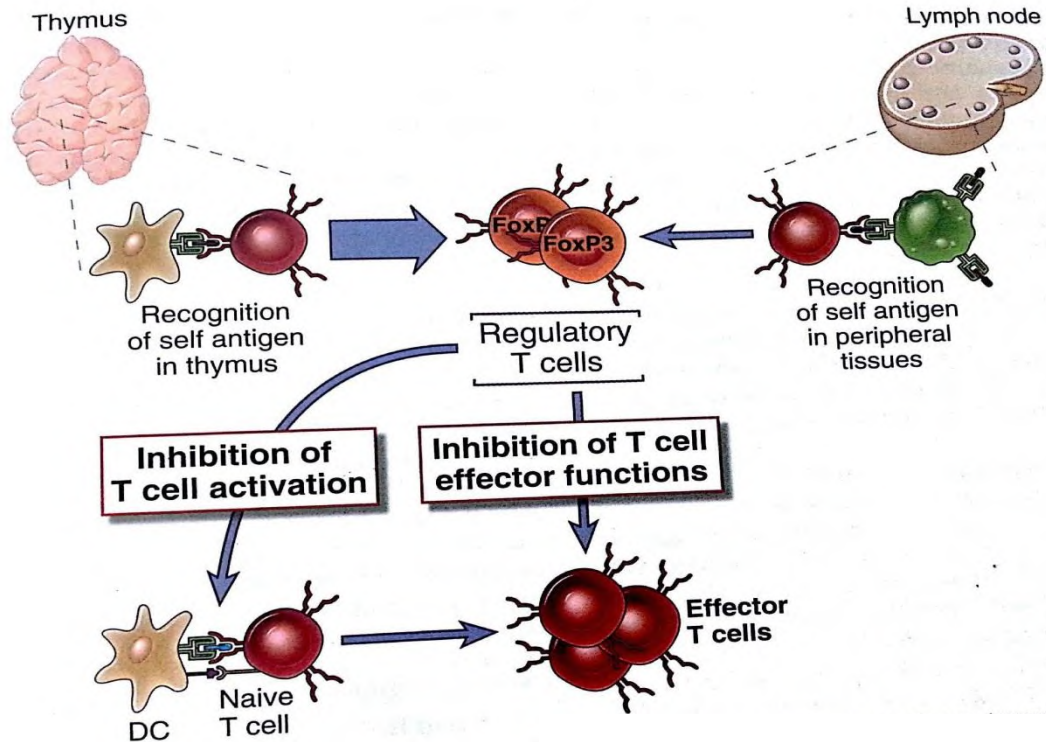
ترتبط الخلايا المنفعلة مع خلايا الذات بشكل قوي مع انسجة التوتة وبذلك لاتستطيع مغادرة التوتة وبعدها تموت، اما الخلايا التي ترتبط مع المستضدات الغريبة فيكون ارتباطها مع انسجة التوتة ضعيف او متوسط وبذلك تستطيع مغادرة التوتة والهجرة الى الاعضاء المفاوية الثانوية لتكون الخلايا التائية المحيطة والتي يحصل فيها استجابة مناعية وهذه العملية تسمى حذف النسيلة.

ان CTLA-4 هو مستقبل يعبر على سطوح الخلايا التائية بنوعها يشابه في تركيبه لمستقبل CD28 ويلعب دورا مهما في التحمل المناعي من خلال وظيفته الاساسية وهي تثبيط تحفيز الخلايا التائية المحفزة بواسطة TCR ومستقبل CD28 وبالتالي انهاء استجابة الخلايا التائية.

ان CTLA-4 يرتبط مع مستقبل B7 الموجود على سطح الخلية المقدمة للانتجين بالفة اعلى من تلك التي يرتبط بها CD28 وبذلك يمنع الارتباط ما بين B7 و CD28 ويوقف استجابة الخلايا التائية. بالاضافة الى ذلك فانه يرسل اشارة تثبيط التي تعاكس الاشارة المرسله من قبل TCR وايضا فهو يتوسط الفعالية التثبيطية للخلايا التائية المنظمة.



**Figure 2. Central T cells Tolerance.** Recognition of self antigens by immature T cells may lead to death of the cells (Negative selection), or the development of regulatory T cells that enter peripheral tissues.



**Figure 3. Regulatory T cells.** Regulatory T cells are generated from antigen recognition in the thymus and by antigen recognition in peripheral lymphoid organs (called inducible or adaptive regulatory T cells). The development and survival of regulatory T cells require IL-2 and the transcription factor FoxP3. In the peripheral tissues regulatory T cells suppressed the activation and effector functions of other, self-reactive and potentially pathogenic lymphocytes.

## **2- Peripheral T-cells tolerance (Figure 4)**

This process occurs during T-cells development. However, some of active cells can escape from the deletion in negative selection and able to migrate from thymus to the secondary lymphoid tissues but this this type of cells still with no response in two mechanisms as following:-

1- Clonal Anergy (functional unresponsiveness)

2- Clonal Paralysis

This clone can be in circulating but sometimes be under specific condition in individuals can be active and lead to autoimmune diseases.

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

تتضمن هذه العملية حذف نسل الخلايا التائية التي تكون مؤذية للذات خلال مراحل تطورها. بالرغم من ذلك

فهناك خلايا تستطيع الافلات من هذه العملية وتغادر التوتة الى الاعضاء اللمفاوية الثانوية ولكنها تبقى في

حالة عدم استجابة باليتين

1- تعطيل النسيلة

2- شلل النسيلة

حيث تتجول هذه النسيلة في الدورة الدموية ولكن تحت ظروف معينة في بعض الافراد يمكن ان تنشط وتؤدي

الى حدوث امراض المناعة الذاتية.

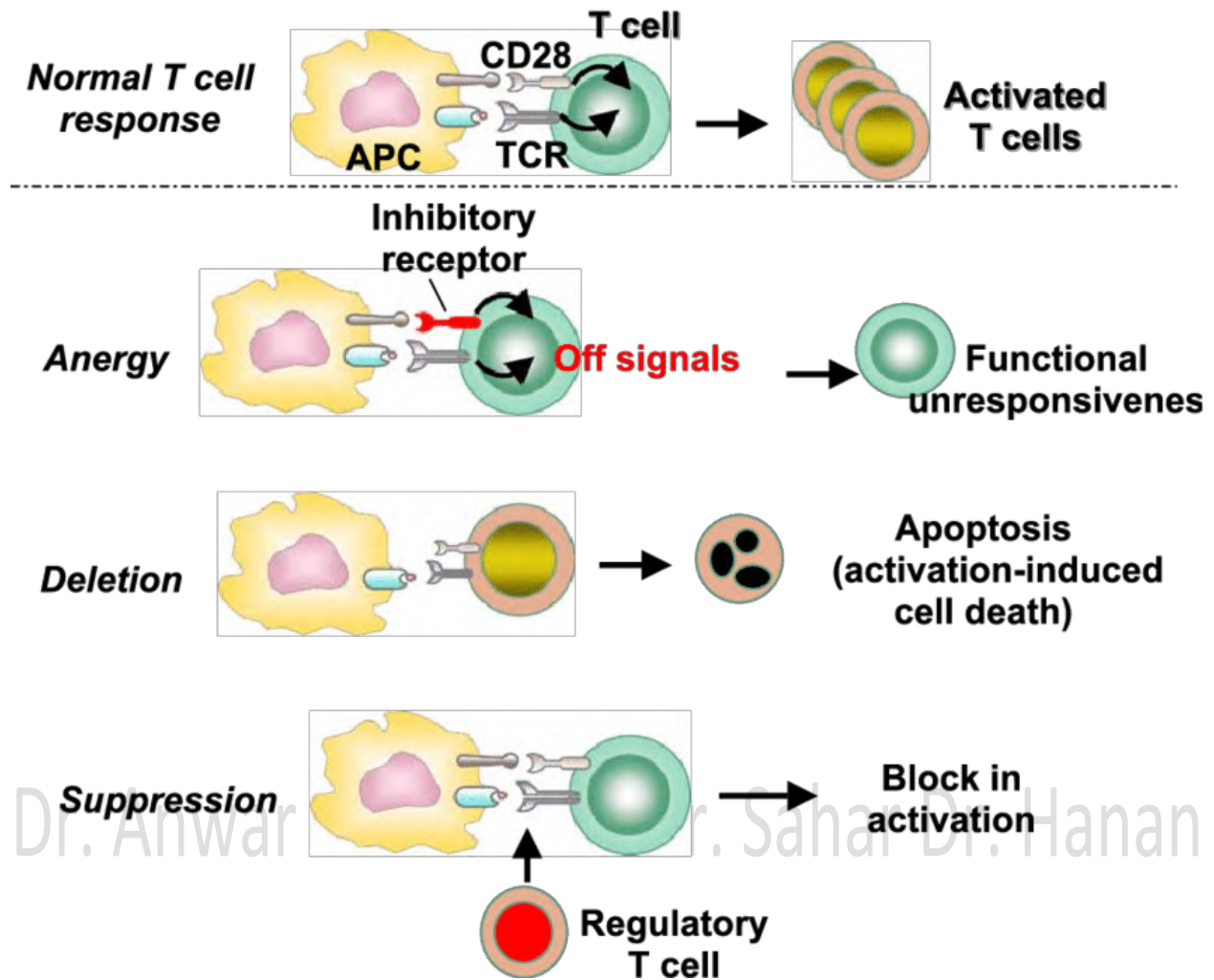
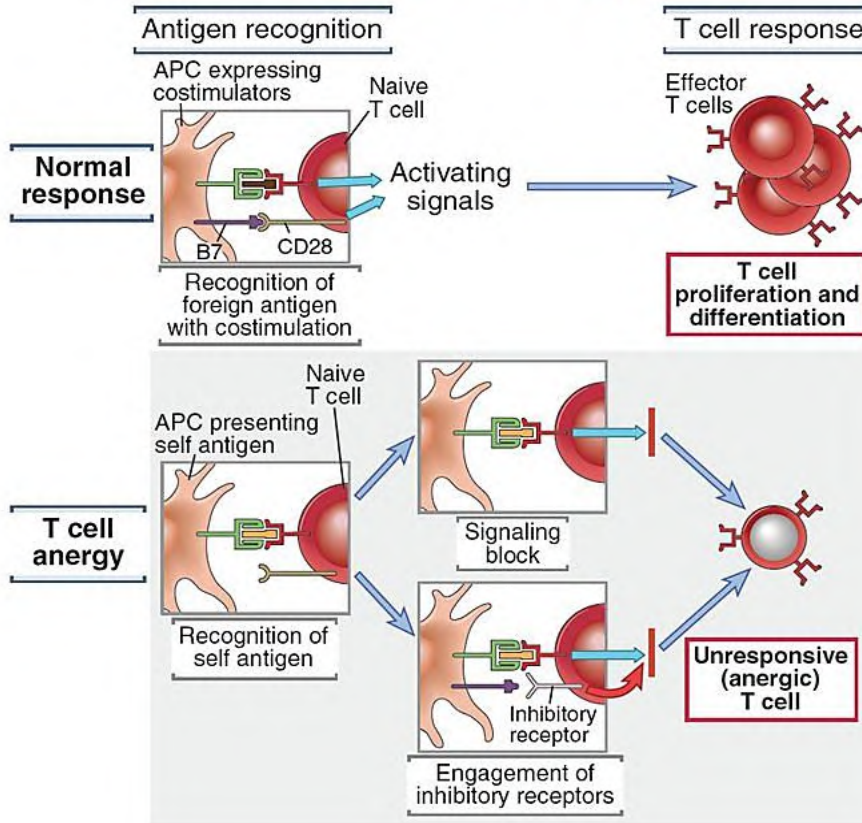


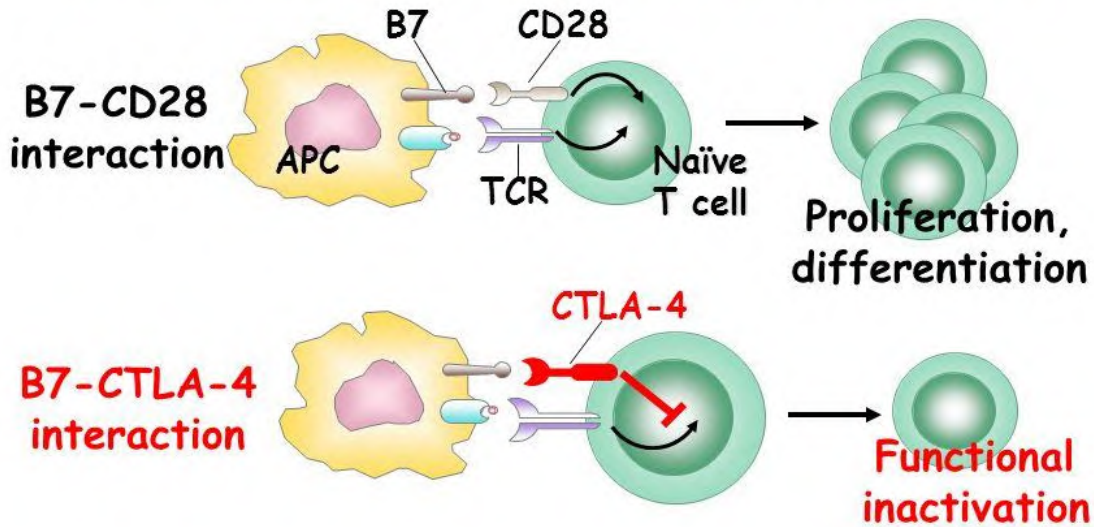
Figure 4. Peripheral T cell tolerance. The signals involved in a normal response (A) and the three major mechanisms of peripheral T cell tolerance (B).

## T cell anergy



**Figure 5. Mechanism of T cell anergy.** T cell recognize Ag via APC, if T cell recognize self-antigen with costimulation T cell becomes unresponsiveness to the antigen because of a block in signaling from TCR complex or engagement of inhibitory receptors (CTLA-4).

## The opposing functions of CD28 and CTLA-4



**Figure 6. Mechanism of CTLA-4 action.**

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

Phenotype characteristic of regulatory T lymphocytes			
Surface markers	CD25 high	CD25	CD25 high or medium
	CTLA-4	CD127 (IL-7R $\alpha$ ) high	CD127 (IL-7R $\alpha$ ) low on effector cells, high on memory cells
	GITR		
	CD127 (IL-7R $\alpha$ chain)		

**Table 1. Phenotypic of regulatory T lymphocytes.**

## **B-cells immune tolerance (Figure 7)**

### **1- Central of B-cells tolerance**

- The immune tolerance of B-cells is important because auto-reactive B-cells produce auto antibodies which lead to destroy the tissues.

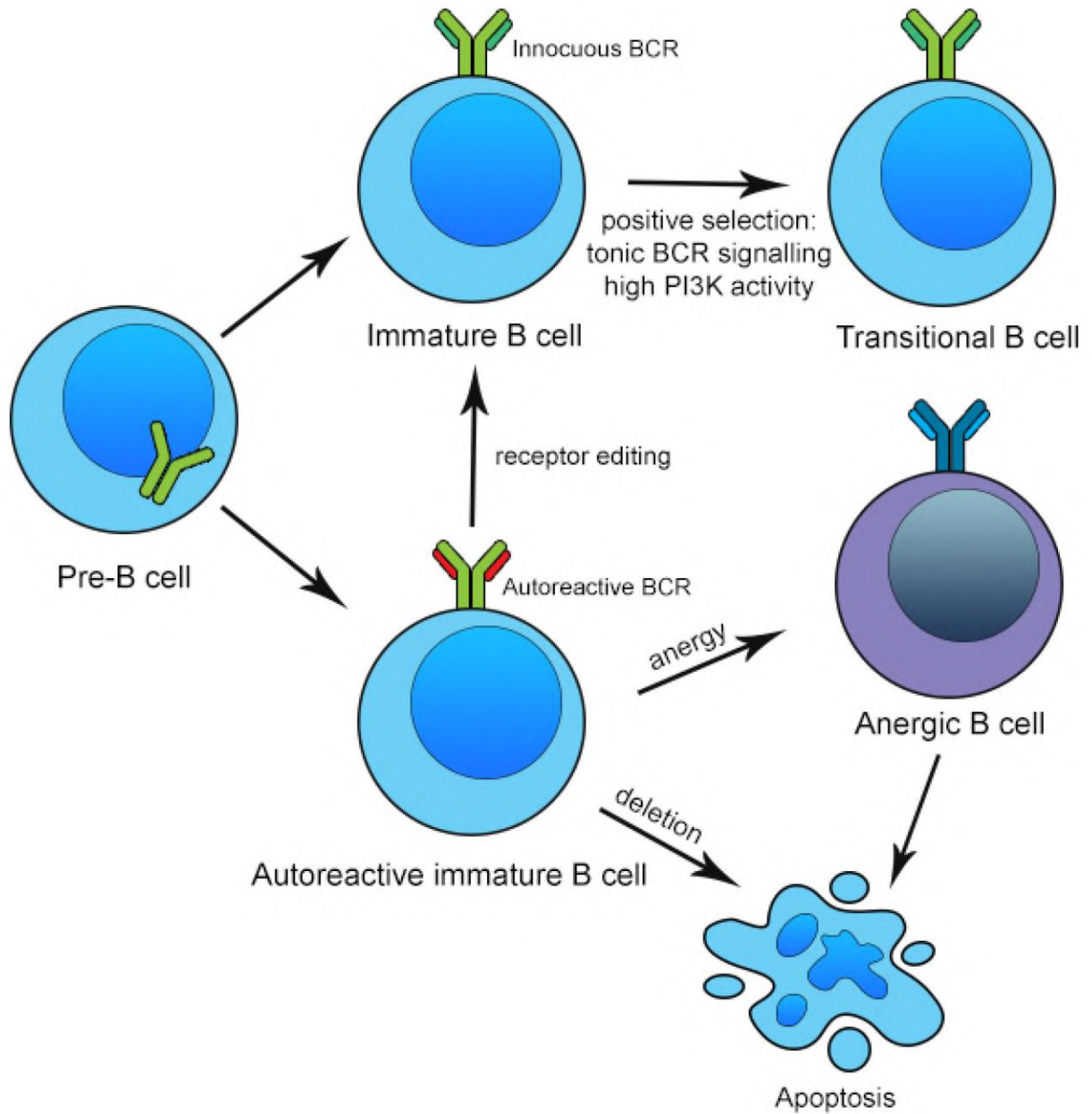
- This tolerance occurs during B-cells differentiation in bone marrow and expression of its receptors (IgM, IgD), while immature B-cells that recognize self and non-self-antigens will undergo apoptosis or deletion (this mechanism as negative selection).

تعتبر صفة التحمل للخلايا البائية ضروريا حيث ان الخلايا البائية المنفعلة للذات تنتج اعداد ذاتية والتي تسبب دمار الانسجة في الجسم لذلك تخضع الخلايا البائية اثناء نضجها في نقي العظم للتمايز النوعي وحذف المستضدات الشخصية لنسل الخلايا البائية.

يحصل التحمل المركزي للخلايا البائية في نقي العظم عندما تتمايز الخلايا البائية الى خلايا ناضجة وحصولها على مستلماتها وان الخلايا التي لها القدرة على تمييز المستضدات الشخصية تخضع للموت المبرمج وهذه الالية مشابهة للانتخاب السالب للخلايا التائية.





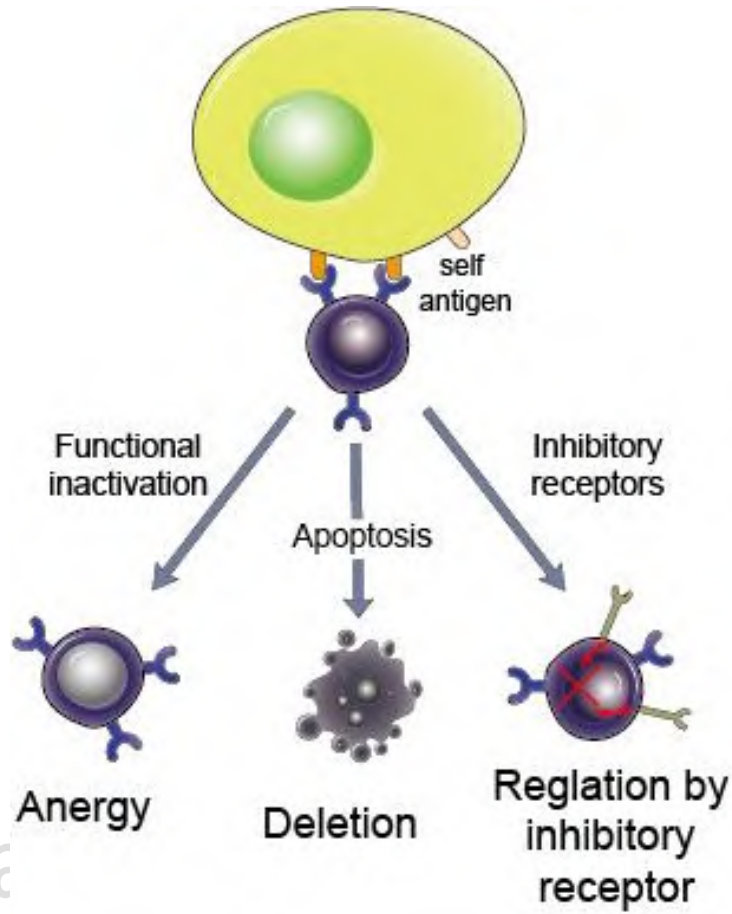


**Figure 7. Central tolerance in B cells. Immature B cell recognize self antigens in bone marrow with high avidity (e.g. multivalent of cells and antigens) die by apoptosis or or change the specificity of their antigens. Weak recognition of self antigens may lead to anergy (functional inactivation).**

## **2- Peripheral B-cells tolerance (Figure 8)**

Some of active mature B-cells that recognize self-antigen could escape from apoptosis and leave bone marrow. This mechanism explained that B- cell to recognize self-antigens needs for help from Th-cells before activation and producing antibodies, and because the antigen that recognize by Th and B-cell is self-antigen, thus Th will not response for it and no signal will transfer to B-cell and lead to unresponsiveness state of B-cell against this antigen. Also the T-cell clone that response to self-antigens are deleted in thymus, therefore B-cells will not receive necessary signal from T-cells and become anergic cells.

التحمل المحيطي للخلايا البائية يحدث عندما تخرج هذه الخلايا من نقي العظم الى الانسجة المحيطية (تهرب من الانتخاب السالب) ولكنها تكون محملة ضد الانتجينات الشخصية بالية تتضمن وجود اشارة مساعدة من الخلايا التائية المساعدة للخلايا البائية قبل انتاجها للاضداد وبما ان الخلايا التائية المميزة للمستضد الذي ميزته الخلية البائية المنفعلة هو مستضد شخصي ولاتميزه على انه غريب وبذلك لاتصل اشارة مساعدة للخلية البائية ولا تحدث استجابة ضد المستضد الشخصي. ايضا فان الخلايا التائية التي تميز المستضدات الشخصية تحذف في التوتة وبذلك لاتستلم الخلايا البائية اي اشارة منها وبذلك تصبح خلية معطلة.



Dr. Anwar

r. Hanan

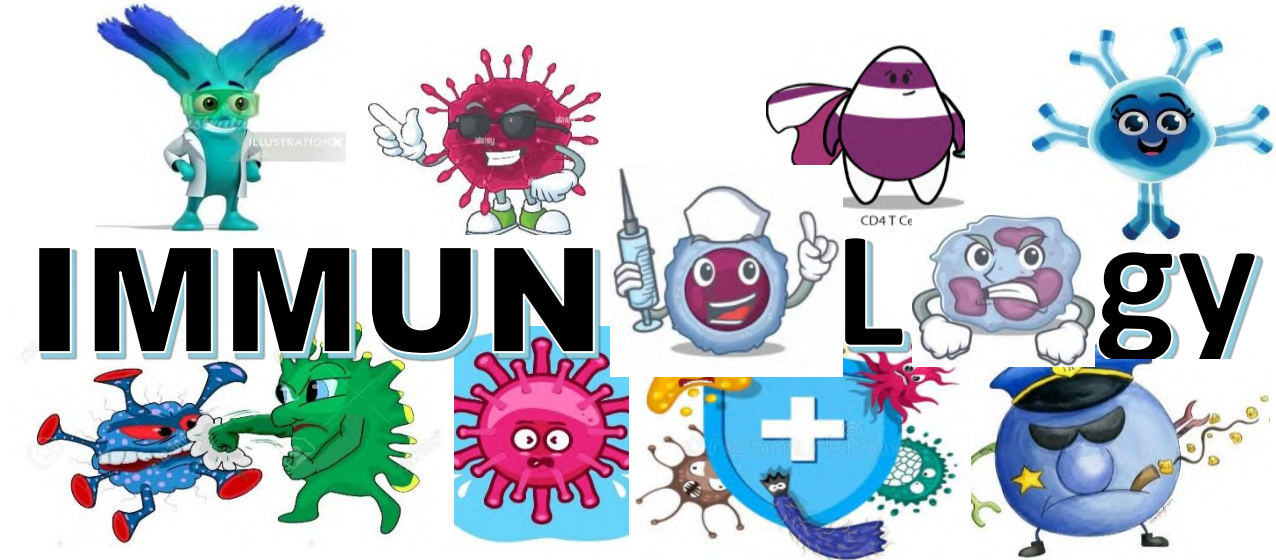
**Figure 8.** Peripheral tolerance in B cells. B cells that recognize antigens in peripheral tissues become anergic or die by apoptosis.



University of Baghdad  
College of Education for Pure  
Sciences (Ibn Al-Haitham)

Department of Biology  
Fourth stage

2023/2024



Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan  
**Lecture 15**

### Autoimmune Diseases أمراض المناعة الذاتية

- Autoimmune disease is a result of specific immune response against self-antigens. It is characterized as chronic and non-reversible disease.

- Cellular and humoral factors can mediate the generation of autoimmune diseases such as antibody, immune complex, hypersensitivity, and Tc cell-mediated immunity, however cellular and humoral factors can mediate together this type of diseases as shown in hashimoto's thyroiditis and diabetes mellitus.

- Several factors can effect on the susceptibility in the autoimmune diseases including:-

1- **Sex:** high percentage of these diseases is found in women more than men.

2- **Age:** autoimmune diseases are found with high percentage in age (20-40) years.

- **Autoimmune diseases classified into main classes:**

1- Organ specific: autoantibodies formed against specific organ as shown in Hashimoto's disease (antibodies against thyroid gland).

2- Non-organ specific: as shown with systematic lupus erythromatosus (SLE) disease and antibodies formed against all the organs in the body such as skin, kidney and central nervous system

أمراض المناعة الذاتية هي الاستجابة المناعية النوعية للمستضدات الشخصية وتتميز بانها مزمنة وغير قابلة للرجوع. تتوسط هذا النوع من الامراض عوامل خلوية وخطية مثل الاجسام المضادة، المعقدات المناعية، تفاعلات فرط الحساسية والخلايا التائية السمية التي تتوسط الاستجابة المناعية.

هناك مجموعة من العوامل التي تؤثر في هذا النوع من الامراض الاول عامل الجنس حيث تزداد نسبة الاصابة بهذه الامراض في النساء اكثر من الرجال. العامل الثاني هو العمر حيث تزداد نسبة هذه الامراض بتقدم العمر وتبدأ بعمر (20-40) سنة.

الامراض المناعية الذاتية تقسم الى نوعين اساسيين:

1- متخصصة بعضو معين كما في حالة مرض Hashimoto's disease الذي تتكون اضرار ضد الغدة الدرقية.

2- غير متخصصة بعضو معين كما في مرض الذؤابة الاحمراري حيث تتكون اضرار ضد كل انسجة الجسم مثل الكلية، الجلد والجهاز العصبي المركزي.

## **Immunological theories of autoimmune diseases**

### **1- Forbidden clone theory (Clone selection theory)**

This theory explained by Burnet in 1956. This theory explained that immune system could not be able to react with self-antigens, but this may occur after somatic mutation in auto-reactive cells responsible to react with self-antigens, and they suggest that this cell is present in the body but will undergo deletion and this called forbidden clone.

Examples for this, the protein of brain and lens protein of eye formed during development stages of embryo before initiation of immune system and if accident happened to brain and lens the circulating lymphocytes will enter these both organs and recognize the self-antigens as foreign antigens and destroyed it.

### **2- Molecular mimicry theory**

This theory suggests that antibodies formed against foreign bodies and self-antigens. Example for this rheumatoid fever after  $\beta$ -hemolytic streptococcus infection. This explained the streptococcus expressed epitopes on its surface similar to those expressed on cardiac muscles and valves and thus antibodies formed against this

bacteria are able to react with epitopes of cardiac muscles, hyaline liquid in joints or the basal membrane of glomerula in kidney and caused vulvitis, joints inflammation and granulomatous.

### 3- Effect of drugs

Some of drugs and chemicals are able to bind with self-antigens and this caused autoimmune diseases, B-cells bind to self-non-self-antigen complex which is a molecule consist of binding of drug molecule with self-antigen such receptors expressed on the cells and this complex will receive accessory signal from Th-cells and caused forming of antibodies reacts with self and non-self-antigen as shown in allergy for penicillin drug.

### النظريات المناعية لنشوء امراض المناعة الذاتية

#### 1- نظرية النسل المخفية

هذه النظرية وضحت ان الجهاز المناعي لايتفاعل مع المستضدات الشخصية لكن اذا حصلت طفرة جسمية في الخلية المنفعلة والتي لها القدرة على التفاعل مع المستضدات الشخصية وهذه الخلايا هي اصلا موجودة في الجسم ولكن تقع تحت سيطرة الحذف او الموت وهذه النسيلة تسمى النسيلة المخفية. مثال على ذلك بروتين الدماغ وبروتين عديسة العين تتكون في المراحل الجنينية قبل تكوين ونشوء الجهاز المناعي ولكن ان حصل اي حادث للدماغ او العين فان الخلايا اللمفاوية سوف تتعامل معهما على انها غريبان وتحصل استجابة ضدهما وتدميرهما وقد يؤدي ذلك الى العمى او الجنون.

#### 2- نظرية التشابه الجزيئي

اقترحت هذه النظرية تكوين اضداد تتفاعل مع كل من المستضدات الغريبة والمستضدات الشخصية. مثال على ذلك الحمى الروماتيزمية والتي تحدث بعد الاصابة ببكتريا المكورات المسبحية وتفسير ذلك ان المحددات

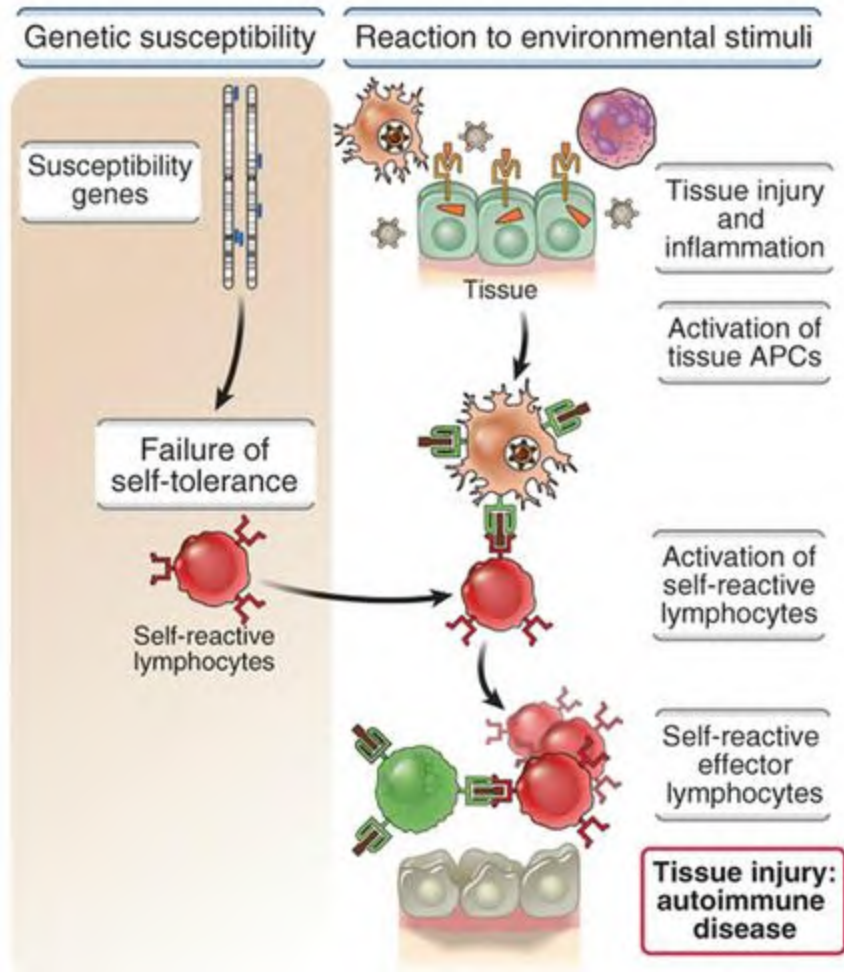
المستضدية التي تظهرها هذه البكتريا تشابه المحددات المستضدية التي تظهرها عضلة القلب مما يؤدي الى تكوين اعداد تتفاعل مع البكتريا ومع عضلة القلب او السائل الزجاجي للمفاصل او الغشاء القاعدي للكبيبات الكلوية ويسبب امراض التهابات صمامات القلب والتهاب المفاصل والتهاب الكبيبات.

### 3- تأثير الادوية

هذه النظرية بينت ان بعض العقاقير والمواد الكيميائية لها القدرة على الارتباط مع المستضدات الشخصية. مثلا الخلايا البائية المرتبطة مع معقد المستضد الشخصي-المستضد الغير شخصي هي عبارة عن جزيئة متكونة من ارتباط العقار مع مستضدات شخصية مثل مستقبلات على سطوح الخلايا مما يؤدي الى استلام هذا المعقد الى اشارة مساعدة من الخلايا التائية المساعدة ونتاج اعداد لكل من المستضدات الذاتية واللادائية كما يحصل في حالة الحساسية لعقار البنسلين.







**Figure 1. Postulated mechanisms of autoimmunity.**

## **Factors affecting on the Autoimmune diseases**

**1- Genetics:** the individuals may inherit some of genes that increase or decrease the susceptibility to infect with autoimmune diseases. For example: more than 90% of patient with Ankylosing spondylitis have HLA-B27 gene; also there is a positive relationship between Grave's disease and epitopes of MHC.

**2- Hormonal effect:** the recurrence of autoimmune diseases in women more than men due to the high levels of estrogen especially during child bearing age because this hormone stimulates the immune response which may lead to increase the autoantibodies production in their bodies, and lead to infect with autoimmune diseases.

**3- Environmental factors:** Bacteria and viruses could act as stimulators for autoimmune diseases; they increase the inflammation and may modify the self-antigens of tissues and MHC receptors expression. Moreover, some of drugs and chemicals could elevate the incidence of autoimmune diseases.

**4- Exposure of sequestered antigens:** some of tissues such as tissues in testis, proteins in eye or myelin basic proteins in central nervous system did not exposure to immune cells during developmental stages of embryo but the cases associated with trauma on these organs, it will come out and could recognize by immune cells as foreign bodies and this lead to generate autoimmune diseases.

**5- Loss of immune regulation:** decreasing of some of immune system factors such as T-reg cell leads to increase antibodies production in serum and causing autoimmune disease.

### العوامل المؤثرة في حدوث امراض المناعة الذاتية

1- الوراثة: قد يورث الافراد الجينات التي تعرضهم لامراض المناعة الذاتية مثال ذلك فان 90% من المصابين بالتهاب الفقرات يمتلكون جين HLA-B27 وايضا توجد علاقة مابين حساسية الاشخاص لمرض كريفز والمحددات النوعية لمعقد التوافق النسيجي.

2- الهرمونات: تكون نسبة الاصابة بامراض المناعة الذاتية في النساء اكثر من الرجال وخاصة عندما يكون نسبة الاستروجين عالية خصوصا في فترة الحمل والتي تؤدي الى زيادة الاستجابة المناعية والتي بدورها الى زيادة نسبة الاضداد المنتجة في اجسامهن والتي قد تكون السبب في الاصابة بامراض المناعة الذاتية.

3- العوامل البيئية: هناك مجموعة من العوامل البيئية والتي قد تزيد من نسبة الاصابة بهذا النوع من الامراض مثل البكتريا والفايروسات، العقاقير والمواد الكيميائية حيث تساهم هذه العوامل في تحوير المستضدات الشخصية وايضا التحوير في تعبير مستقبلات معقد التوافق النسيجي.

4- التعرض للمستضدات المحجوزة: بعض الانسجة مثل الانسجة الموجودة في الـ Testis وبروتينات العين والبروتين الاساسي للغشاء النخاعي الموجود في الجهاز العصبي المركزي لاتتعرض للجهاز المناعي اثناء المراحل الجنينية ولكن عند تعرضها للخلايا المناعية في بعض الحالات كالصدمة على تلك الاعضاء، فسوف تخرج ويتم تعرف من قبل الخلايا المناعية بانها غير شخصية وتؤدي الى امراض المناعة الذاتية.

5- فقدان التنظيم المناعي: عند حدوث نقص في احد مكونات الجهاز المناعي فانه يؤدي الى حدوث خلل مثلا عند حدوث نقص في خلايا T-reg يؤدي الى استمرار الاستجابة المناعية وزيادة في انتاج الاضداد التي تسبب المرض.

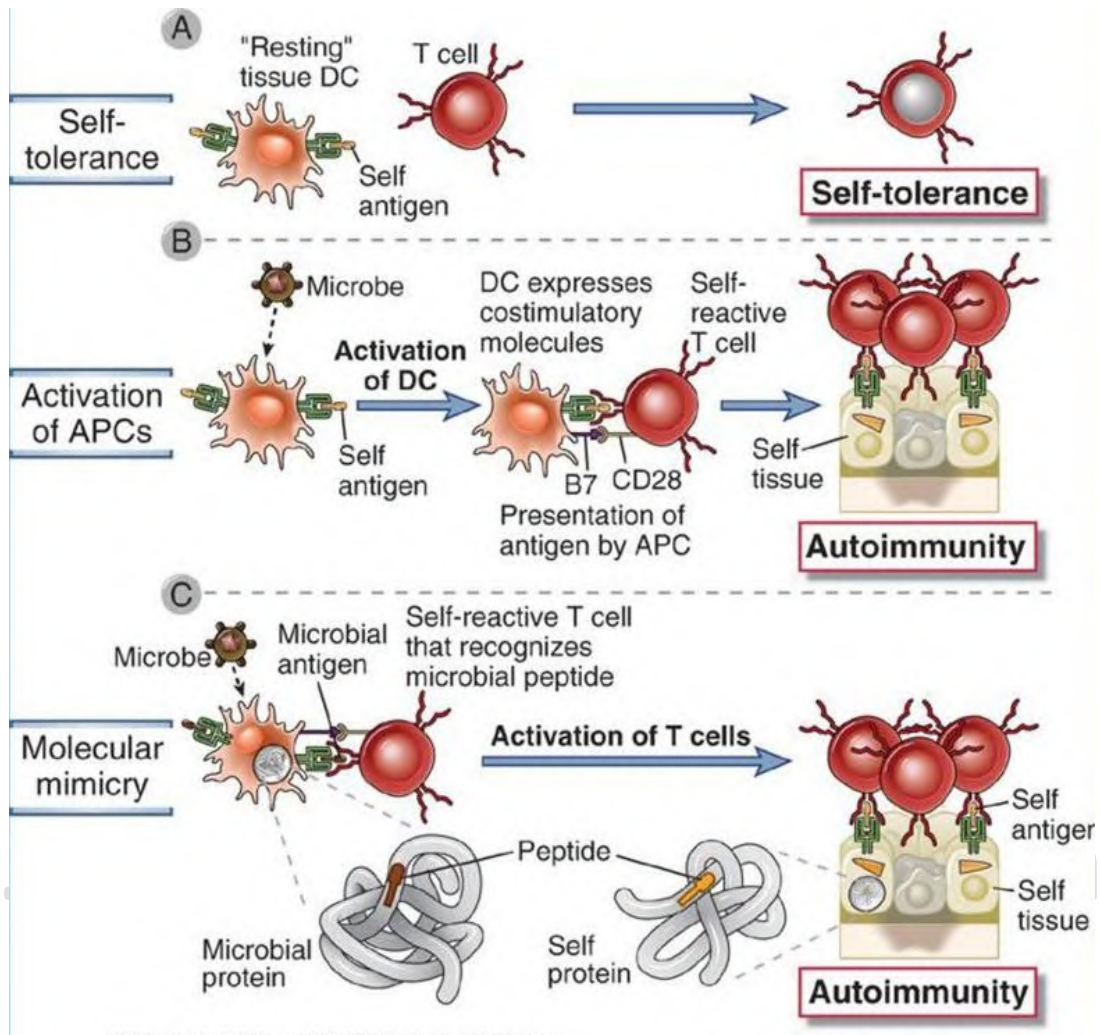
### Examples for autoimmune diseases

1- Rheumatoid arthritis: it is a systematic disease and autoantibodies are forming in this disease against joints and network of blood vessels.

2- Diabetes mellitus: forming autoantibodies against  $\beta$ -cells in pancreas (organ specific).

- 3- Pernicious anemia: forming autoantibodies against stomach (organ specific).
- 4- Grave's disease: forming autoantibodies against thyroid gland and increases in thyroxin production (organ specific)
- 5- Myasthenia gravis: forming autoantibodies reacts with acetylcholine receptors and block the binding with acetylcholine (Ach) and then prevent muscle contraction.
- 6- Male infertility: forming autoantibodies against spermatozoa and cause clumping sperms and prevents ovum fertilization.

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan



**Figure 2.** Role of infection in the development of autoimmunity. **A.** Normally, encounter of a mature self-reactive T cell with a self antigen presented by a costimulator-deficient resting tissue antigen-presenting cell result in peripheral tolerance by anergy. **B.** microbes may activate the APCs to express costimulators, and when these APCs present self antigens, the self-reactive T cells are activated rather than rendered tolerant. **C.** some microbial antigens may cross-react with self antigens (Molecular mimicry).

## أمثلة على امراض المناعة الذاتية

- 1- التهاب المفاصل الرثوي: وهو مرض جهازى يتم تكوين اجسام مضادة ذاتية ضد المفاصل وشبكات الاوعية الدموية
- 2- مرض السكر: يتم تكوين اجسام مضادة ذاتية ضد خلايا بيتا في البنكرياس
- 3- الانيميا الخبيثة: يتم تكوين اجسام مضادة ذاتية ضد المعدة
- 4- مرض كرايفز: يتم تكوين اجسام مضادة ذاتية ضد الغدة الدرقية ويزيد من افراز الثايروكسين
- 5- مرض الوهن العضلي الوبيل: يتم تكوين اجسام مضادة ذاتية ضد مستلمات الالاسيتيلكولين ويمنعها من الارتباط مع مركب الالاسيتيل كولين ويمنع تقلص العضلة
- 6- انعدام الخصوبة في الذكور: يتم تكوين اجسام مضادة ذاتية ضد الحيوانات المنوية وتتسبب في تجمعها وبالتالي لا تتمكن من تخصيب البويضة.

### Detection of autoimmune diseases

Several methods are used to detect these diseases in individuals as following:

- 1- Direct Immunofluorescence
- 2- indirect Immunofluorescence
- 3- ELISA (Enzyme Linked Immunosorbant Assay)

هناك طرق شائعة مستخدمة للكشف عن امراض المناعة الذاتية منها:

- 1- الفلورة المناعية المباشرة
- 2- الفلورة المناعية الغير المباشرة
- 3- الاليزا

## **Immunodeficiency**

Immunodeficiency results in an increased risk for opportunistic infections and tumors. Two types are recognized:-

### **1- Primary immunodeficiency**

- Result from intrinsic defects in cells mediators the innate and adaptive immune response. It has a genetic basis and is relatively rare.

#### **Causes of the primary immunodeficiency**

A- Mutation: effect on any part of the immune system and cause severe disease

B- Polymorphism: effect on any part of immune system and cause a moderate increase risk for infection.

C- Polygenic disorders: affect mainly antibodies and cause severe disease.

#### **Examples**

- **Mutation examples:** many mutations result are Severe Combined Immunodeficiency Syndrome (SCID) disorder of both T and B cells. Mutation in Zap & WASP gene lead to Wiskott-Aldrich Syndrome.

- **Defect in B cell function** result in recurrent pyogenic infections. Defective antibody response is due to failure of B cells function as occurs in X-linked agammaglobulinemia, or failure of proper T cell signals to B cell as occurs in hyper-IgM syndrome and common variable immunodeficiency.

- **Defect in T cell function** causes increasing the susceptibility to opportunistic infections, overactive immune response or dysregulation with autoimmunity.

- **Hereditary complement component defects** cause a number of clinical syndromes: C1 inhibitor deficiency causes hereditary angioedema (HANE). C5, C6, C7, C8, factor H factor I and properdin deficiency lead to increases the susceptibility to infection with *N.gonorheae* and *N. meningitidis*.
- **Phagocyte defects** result in over whelming bacterial and fungal infections, failure to kill lead to abscess or granulomas depending on the pathogen.
- Leukocyte adhesion deficiency (LAD) is associated with a persistent leukocytosis.

### العوز المناعي

العوز المناعي هو حدوث خلل في الجهاز المناعي مما يؤدي الى زيادة نسبة الاصابة بالامراض وخاصة السرطانية منها ويكون على نوعين : اولي وثانوي

### العوز المناعي الاولي

يحدث في هذا النوع من العوز خلل او نقص الخلايا المناعية التي تتوسط الاستجابة المناعية المتأصلة والمكتسبة ويكون اغلب اسبابه وراثي. اما اسبابه فهي كما يأتي:

ا- الطفرة : وتؤدي الى حدوث امراض حادة.

ب- ظاهرة تعدد الاشكال وتؤدي الى زيادة متوسطة في نسبة الاصابة بالامراض

ج- اضطرابات متعددة وتحدث تأثيرها على الاضداد وتسبب الامراض الحادة



## 2- Secondary immunodeficiency

Secondary immunodeficiency is acquired and disrupts the development or function of an otherwise normal immune system. Major causes of this type are:

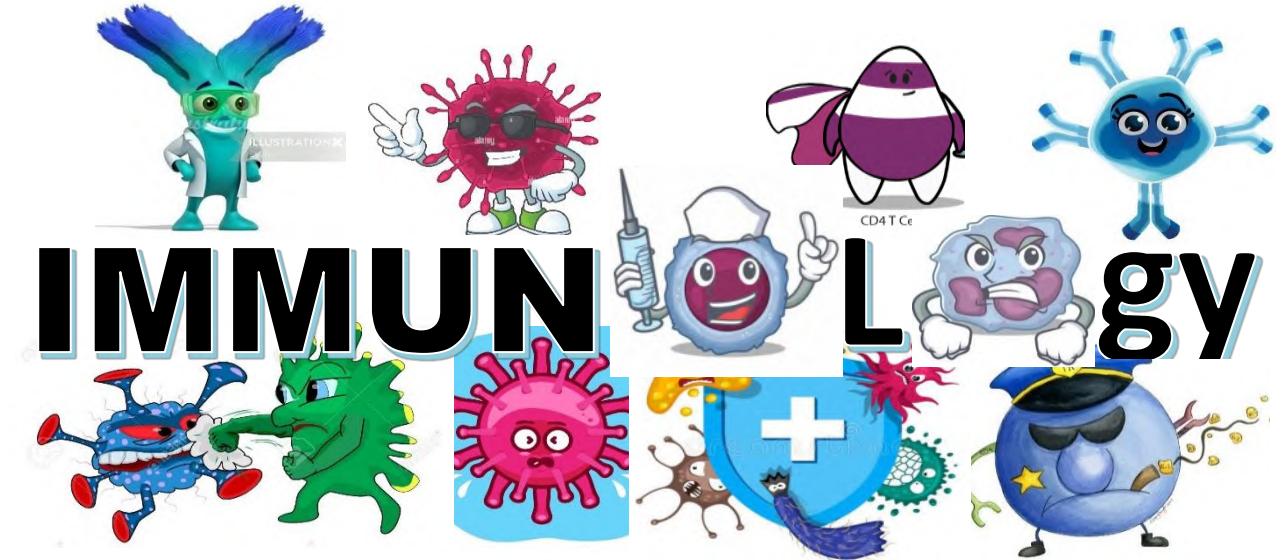
- A- Malnutrition
- B- Viral infection (e.g HIV)
- C- Iatrogenic immune suppression (e.g post-organ transplant)
- D- Cancer metastasis or leukemia especially those involving bone marrow
- E- Cancer treatment such as chemotherapy or irradiation
- F- Surgery or trauma
- G- Chronic diseases, debility or stress
- H- Advanced age

العوز المناعي الثانوي  
Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

يكون هذا النوع من العوز مكتسب ويحدث خلل في تطور او وظيفة لاجزاء الجهاز المناعي اما اسبابه فهي  
كما يأتي:

- أ- سوء التغذية
- ب- الاصابات الفيروسية
- ج-
- د- الاصابات السرطانية
- هـ- علاج السرطان مثل العلاج الكيميائي والاشعاعي
- و- الجراحة
- ز- الاصابات المزمنة
- ح- العمر





Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan  
**Lecture 16**

## Hyper Sensitivity Reactions      تفاعلات فرط الحساسية

Hyper sensitivity means rapid (sudden) reaction no fumbling immune rapid antigen shows the effects of tissue within minutes of entering the antigen and its interaction with the antibody and its own, and be the first response is harmless to the body while going on inflation in the second response, which cause a negative impact on the individual rather than protect them so called (Anaphylaxis). Moreover, these immune reactions that lead to tissue damage as a result of physical response against a specific antigen, and was named so as to inflate the occurrence of this response in the exposure with antigen, which was normal in the first exposure. These reactions were classified by Gell and Coombs worlds into four basic types:

1- Type I immediate Hyper Sensitivity Reaction.

2- Type II Cytotoxic Reaction.

3-Type II Immune complex-mediated hyper sensitivity Reaction.

4-Type IV (Delayed or Cell Mediated Reaction)

### **تفاعلات فرط الحساسية: Hyper sensitivity Reactions:**

تفاعلات فرط الحساسية تعني الحساسية السريعة (المفاجئة) اي التحسس المناعي السريع لمستضد يظهر تأثيرات نسيجية خلال دقائق من دخول المستضد وتفاعله مع الأجسام المضادة والخاصة به. وتكون الاستجابة الاولى غير مؤذية للجسم بينما يحدث تضخم في الاستجابة الثانية والتي تظهر تأثيراً سلبياً على الفرد بدلاً من وقايته لذلك يطلق عليه بالتأق (Anaphylaxis) ، وهي تعني ايضا تلك التفاعلات المناعية التي تؤدي الى ضرراً في الانسجة الجسمية نتيجة الاستجابة ضد مستضد معين ، وسميت Hyper Sensitivity Reaction وذلك لحدوث تضخم لهذه الاستجابة في المواجهة اللاحقة مع المستضد والتي كانت طبيعية في المواجهة الاولى.

\* صنفت هذه التفاعلات من قبل العلمين Gell و Coombs الى اربعة انواع رئيسية :-

1- تفاعلات فرط الحساسية من النوع الأول أو المباشر.

2- تفاعلات فرط الحساسية من النوع الثاني : التفاعلات السمية الخلوية.

3- تفاعلات فرط الحساسية من النوع الثالث: تفاعل المعقدات المناعية .

4- تفاعلات فرط الحساسية من النوع الرابع: تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة او البطيئة .

### 1- Type I immediate Hyper Sensitivity Reaction.

Antibody IgE: is opposite the primary responsible for this type of interaction which has a high avidity with mast cells and basophils this so called (Homocytotropic), which contains the surface of each of these cells to recipients of the heavy chain (FcεR) antibody IgE, which is produced from plasma cells. IgE production cells are under the control of helper T cells and by lymphokines produced. Where the Th2 produces IL-4, which runs on the induction process Class-Switching from IgM antibody to IgE antibody.

#### 1- تفاعلات فرط الحساسية من النوع الأول أو المباشر

**Allergens** :- وهي مستضدات لها القابلية على تحفيز الجهاز المناعي ونتاج أجسام مضادة من نوع IgE في حالات خاصة . وتشمل هذه الاليرجينات انواع مختلفة من المستضدات ،مثل انواع مختلفة من الاغذية وبعض السبورات الفطرية المحموله في الهواء ولقاح وحبوب الطلع وغبار البيت وشعر وفضلات الحيوانات والمواد الهرمونية وسموم بعض الحشرات او بعض الادوية كالبنسلين والمواد المطهرة والمعقمة

**الضد IgE** : هو الضد الاساس المسؤول عن هذا النوع من التفاعل .وهو ذو الفة عالية للاتحاد مع الخلايا البدنية وخلايا القعدة وهذا مايسمى بال ( Homocytotropic )، حيث يحتوي سطح كل من هذه الخلايا على

مستلمات للسلسلة الثقيلة (FcεR) للجسم المضاد IgE، وهو ينتج من خلايا البلازما Plasma cells في منطقة الـ Mucosa للقناتين الهضمية والتنفسية. ان انتاج IgE يقع تحت سيطرة خلايا T المساعدة وعن طريق اللمفوكينات التي تنتجها حيث تقوم Th2 بأنتاج IL-4 والذي يعمل على أستحثاث عملية Class-Switching من الضد IgM الى الضد IgE.

### **How occurrence or mechanical interaction:-**

The first exposure with allergen stimulates a quantitative production of IgE, and then these antibodies combine with the surface of mast cells and basophils, while in the second exposure to the same antigen reaction occurs between antigen and the IgE antibody on the surface of these cells directly, where the linking between the arms of these opposites and this is what causes the cells to produce chemical materials such as histamine which cause smooth muscle contraction, increase the permeability of the capillary vessels, increased mucous secretions and production of chemical attractions Chemokines.

### **كيفية حدوث او ميكانيكية التفاعل**

عند المواجهة الاولى مع المستضد يحدث انتاج IgE نوعي ، وبعد ذلك يتحد مع سطح خلايا mast و basophils ، وعند التعرض الثاني لنفس المستضد يحدث تفاعل ما بينه وبين الضد IgE على سطح هذه الخلايا ، حيث يربط ما بين اذرع هذه الاضداد وهذا ما يؤدي بالخلايا الى انتاج موادها الكيميائية مثل الهستامين والذي يؤدي الى تقلص العضلات الملساء ، زيادة نفاذية الاوعية الدموية الشعرية و انتاج عوامل الجذب الكيميائية Chemokines.

## 2- Hypersensitivity reactions Type II: Type II Cytotoxic Reaction

This occurs through the interaction of the following requirements: -

- a. Antibodies type (IgG or IgM)
- b. Cell bound antigen
- c. Natural killer (NK) cells
- d. Complement System

This reaction occurs after binding Abs with cell bound antigen such as RBCs which in turn induce the following process that destroyed this complex with RBCs :

- 1- Cell lysis by complement system
- 2- Phagocytosis
- 3- Activation of NKs ADCC system which in turn destroyed RBs with antigen and cause anemia.

## 2- تفاعلات فرط الحساسية النمط الثاني Type II Cytotoxic Reaction

ويحدث هذا التفاعل من خلال وجود العوامل الأتية:-

1- وجود الاجسام المضادة من نوع IgM او ( IgG )

2- المستضد المرتبط بالخلية

3- الخلايا القاتلة الطبيعية ( NK )

4- قد يتطلب هذا التفاعل وجود بروتينات نظام المتمم Complement System

تبدأ هذه التفاعلات من خلال اتحاد جسم مضاد نوع IgM أو IgG مع مستضد متحد مع سطح الخلية أو

Epitope، مثل الاتحاد على الغشاء البلازمي لكريه الدم الحمراء. وفي كل الحالات فإن ذلك يؤدي الى تحطيم

الخلية وبأحد الأليات التالية:-

1- يحدث تحلل للخلية نتيجة فعل نظام المتمم Complement System

2- ابتلاع الخلية بعملية Phagocytosis

3- تحلل الخلية عن طريق الفعالية السمية الخلوية للخلايا القاتلة الطبيعية (NK) وبآلية التحلل الخلوي

المعتمد على المستضد Antibody -dependent cell mediated cytolysis (ADCC) وفي

كل الحالات اعلاه يحصل فقر الدم. يحصل هذا النوع من التفاعلات عند نقل دم مغاير لصنف المستلم

حيث يحصل تحلل لكريات الدم الحمر. ايضا هناك مرض يصيب الطفل يسمى Erythroblastosis

Fetalis ويحدث هذا التفاعل عند الام (Rh-ve)، والتي تكون حامل بطفل (Rh+ve)، ويحدث

النقص لدى الدم هنا عند الولادة عندما يعبر جزء من دم الطفل الى امه، ان مثل هذه الاضداد يمكن

ان تعبر ال Placenta وتحطم الخلايا الجنينية.

Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

### 3- Immune complex-mediated reaction (Type III)

This type of interactions occurs as a result of the immune complexes formation (antibody and antigen) in the blood vessels and then deposited in the tissues, and damage occurs by site sedimentation (arthritis, nephritis, vasculitis, skin lesions).

The first step of interaction is to be immune complexes dissolved in bloodstream.

Damage occurs here when the immune complexes formed are small and hence to

talk their process of phagocytosis, and as a result deposition. After complement

activation, chemotaxins are formed such as C3a and C5a that enhanced the

permeability of capillary blood vessels and the migration of PMNs), to the site of

interaction, that produce proteolytic granules and lead to immune complex and tissue

lysis.

There are several clinical types of this interaction:-

- 1- **Arthus reaction:** It is the deposition of immune complexes in the local dermis process by drugs or other materials.
- 2- **Serum Sickness:** - It is the deposition of immune complexes due to injection the individuals by serum contain anti-toxins agents against bacteria, both reactions caused vasculitis at the end of the reaction.

### تفاعلات فرط الحساسية النمط الثالث

يحدث هذا النوع من التفاعلات نتيجة تكون المعقدات المناعية (الأضداد والمستضدات) في الأوعية الدموية ومن ثم ترسبها في الأنسجة، ويحدث الضرر حسب موقع الترسيب (الجلد، الكلية) وفي كل الحالات يحدث بناء أضداد (IgM و IgG) ضدها وهذا ما يؤدي الى تنشيط المتمم. يحدث الضرر هنا عندما تكون المعقدات المناعية المتكونة صغيرة وبالتالي لاتحدث لها عملية بلعمة وبالنتيجة ترسبها. ان تنشيط المتمم يؤدي الى تكوين بعض النواتج العرضية، مثل C3a، C5a وهذه هي عوامل جذب كيميائية Chemotaxis للخلايا العدلة Neutrophils (PMNs) الى موقع التفاعل، حيث تتحرك كأستجابة لعوامل الجذب وتصل الى موقع التفاعل، ثم تبدأ بالتهام المعقدات المناعية وبالتالي تنحل حبيباتها وتفرز أنزيماتها الحالة Proteolytic enzyme والجزيئات السامة الأخرى، حيث تتسبب في ضرر النسيج في تلك المنطقة التي يترسب فيها المعقد وهذا ما يؤدي الى تحطيم تلك المواقع.



- توجد عدة مظاهر سريرية لهذا النوع من التفاعل :-

1- Arthus Reaction :- وهو ترسب المعقدات المناعية Immune Complexes في مناطق مختلفة

من الجسم نتيجة بعض الادوية او مواد اخرى في داخل الجسم.

2- Serum Sickness :- وهو ترسب المعقدات المناعية نتيجة اعطاء الانسان بعض المصول المضادة

لسموم البكتريا. وفي كلا التفاعلين اعلاه فانه يحدث تلف والتهاب الاوعية الدموية

4- تفاعلات فرط الحساسية النمط الرابع

#### 4- Cell-Mediated Reactions (Type IV) Delayed Hypersensitivity

This is different from the type of interaction in previous interactions are essential:-

- A. This interaction is mediated by cells only (no role for antibody and complement system).
- B. Delayed the appearance of symptoms (24-48 hours).

Two types of T-lymphocyte have a role in this type of reaction: T-cytotoxic and Delayed Type Hypersensitivity (DTH).

**In the first reaction**, T-Cytotoxic cells causes damage to tissue by the production of lymphokines which are toxic.

**In the second reaction**, T-dth effect on the other cells such as macrophages which have the biggest act in the events of histological damage.

## تفاعلات فرط الحساسية النمط الرابع

يختلف هذا النوع من التفاعل عن التفاعلات السابقة في امرين اساسيين:

A. ان هذا التفاعل تتوسطه الخلايا فقط (وليس للجسام المضادة ولا لنظام المتمم أي دور فيه)

B. يتأخر ظهور أعراضه من (24-48) ساعة .

وتتشارك في احداث هذا التفاعل نوعين من الخلايا اللمفاوية مع افرازاتهما من الوسائط الخلوية Lymphokines

وهذه الخلايا هي:- خلية T اللمفاوية السمية الخلوية (Tc) -T-Cytotoxic Lymphocyte - خلية T لفرط

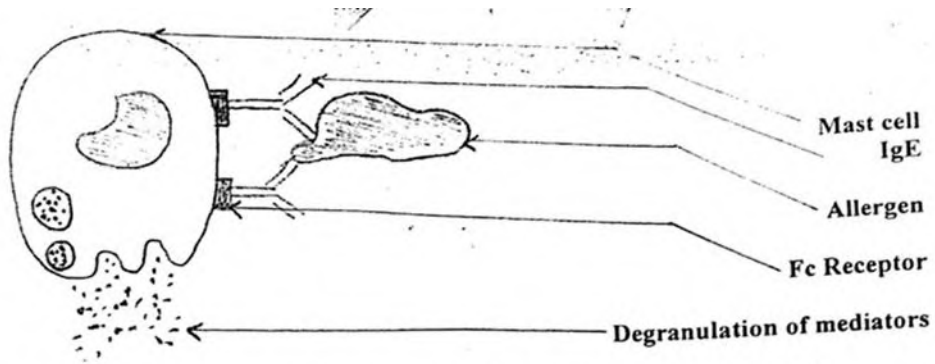
الحساسية المتأخرة أو البطيئة T-Cell Delayed Type Hypersensitivity (DTH).

ففي التفاعل الأول تكون الخلية المؤثرة هي T-Cytotoxic والتي تقوم بإحداث اضرار نسيجية عن طريق

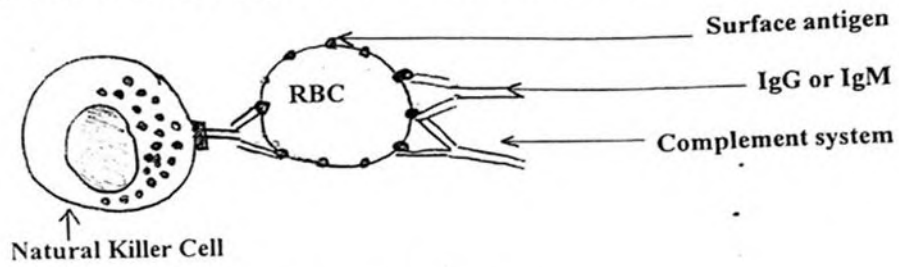
اللمفوكينات التي تنتجها والتي تكون سامة خلويًا. Dr. Anwar Dr. Hazima Dr. Sahar Dr. Hanan

اما في النوع الثاني تكون الخلايا المؤثرة هي T-dth والتي تؤثر في خلايا اخرى مثل خلايا Magrophages

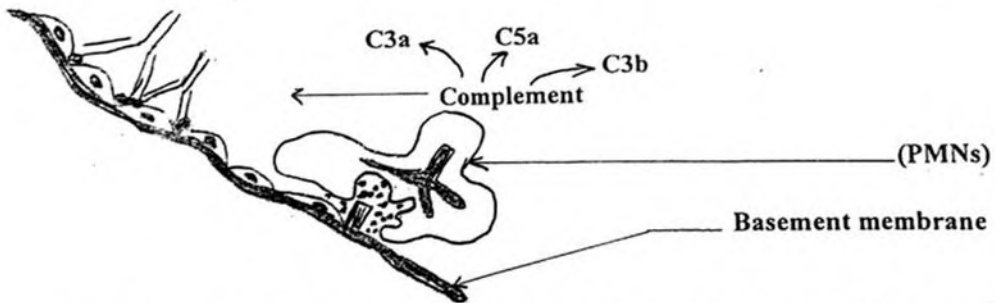
والتي يكون لها الفعل الاكبر في احداث الضرر النسيجي



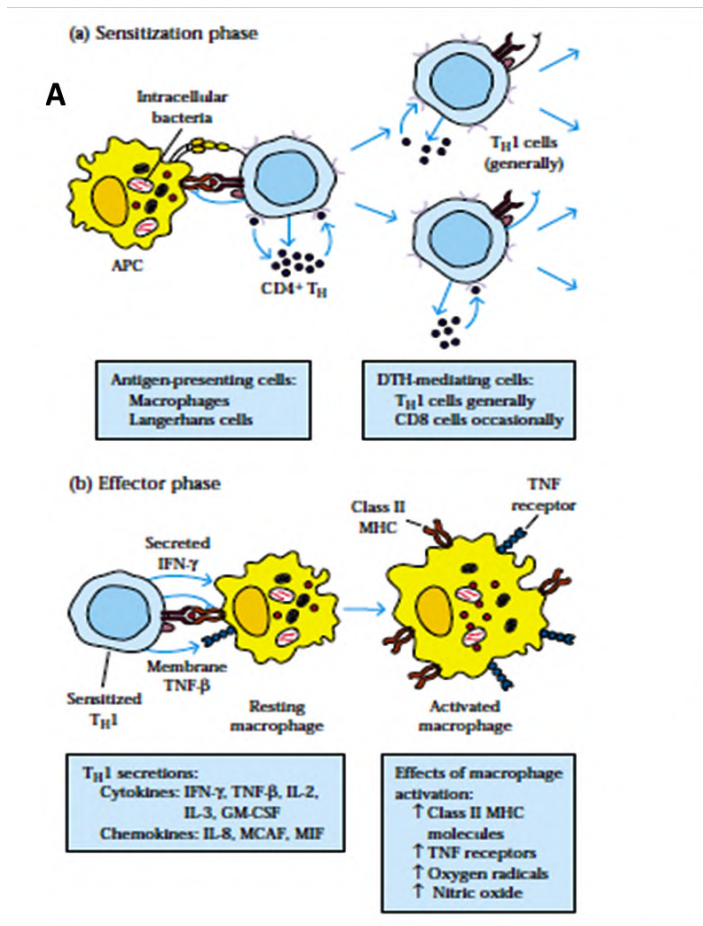
Type I (Immediate Hypersensitivity Reactions) : (شكل رقم -1)



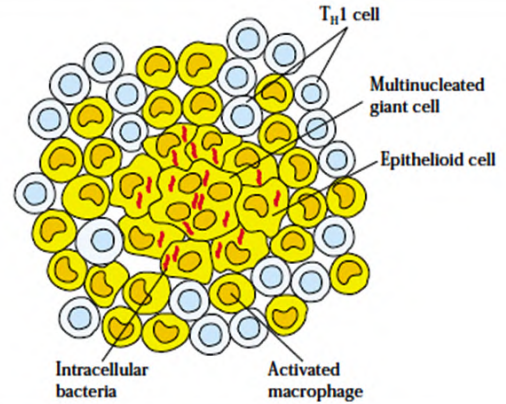
Type II (Cytotoxic Reactions) (-2- شكل رقم)



Type III (Immune Complex Mediated Reactions) : (-3- شكل رقم)



**B**



r. Sahar Dr. Hanan

شكل 4: Type IV (Delayed type hypersensitivity) reactions

A: overview of the DTH response. B: a prolonged DTH response can lead to formation of a granuloma, a nodule-like mass.