MIRACLE Academy

قال تعالى (يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ)

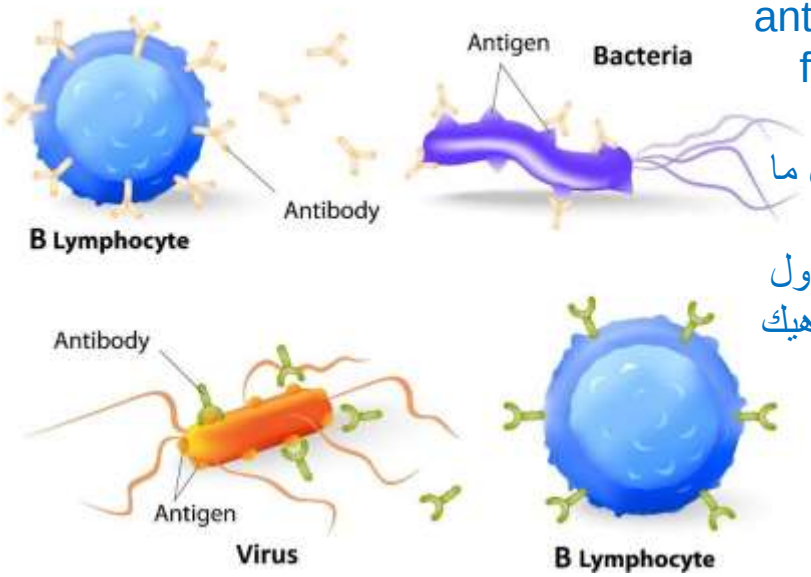
تفريغ المناعة
زميلتكم لين قطيشات

لجان الدُّفعات

Adaptive Immunity (Humoral Immunity)

Cellular immunity

أما هاي بتكون جوا الخلايا



يعني الcirculating substances المسؤولة عن المناعة بتكون موجودة بالbody fluids + بتعامل مع الantigen وهو circulating بكون بالfree form يعني ما صارله processing ولا presentation فبالتالي بتعامل معه قبل ما يفوت جوا الخلية لكن مجرد ما يدخل جوا الخلية بكون مسؤول عن المناعة الT lymphocyte عشان هيك منسميها (cellular immunity)

by

Dr. Muna Oqal

Assistant professor, Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology

College of Pharmaceutical Sciences, Hashemite University

Adaptive Immunity – Humoral and Cellular Immunity

- There are **two main mechanisms** of immunity within the adaptive immune system – humoral and cellular.

من اسمها رح يترتب عليها AB production وهو المسؤول عن مواجهة الantigen

Outside the infected cell

- **Humoral immunity** is also called **antibody-mediated immunity**. With assistance from helper T cells, B cells will differentiate into plasma B cells that can **produce** antibodies against a specific antigen. The humoral immune system deals with antigens from pathogens that are freely circulating, or outside the infected cells. Antibodies produced by the B cells will bind to antigens, neutralizing them, or causing lysis (dissolution or destruction of cells by a lysin) or phagocytosis.

*كيف بصيرلها activation أو الprocess of Ab production ؟
بكون عنا مساعدة من الhelper T cell بتساعد الB cell ليصيرلها differentiation فبالتالي زي ما اخدنا حتتحول للplasma B cells الي عندها القدرة انها تنتج الAbs against specific antigens
بعد هيك بتروح الAb بترتبط بالantigen وبنهاية المطاف الpathogen رح يصيرله cell lysis او phagocytosis

الhumoral بتعامل مع الantigen الي جاي من الpathogen وهو لسا freely circulating يعني لساته outside the infected cell ما صارله processing ولا presentation .

- **Cellular immunity** occurs inside infected cells and is mediated by T lymphocytes. The pathogen's antigens are expressed on the cell surface or on an antigen-presenting cell. Helper T cells release cytokines that help activated T cells bind to the infected cells' MHC-antigen complex and differentiate the T cell into a cytotoxic T cell. The infected cell then undergoes lysis.

زي ما منعرف قبل انو الT lymphocyte ما بتكون جاهزة تواجه الantigen لازم عن طريق
الantigen presenting cell يصيرله processing و presentation عالسطح وتتحول
الT lymphocyte ويصيرلها differentiation لcytotoxic T cells وبالتالي بعملوا
lysis للinfected cells

Humoral immunity

سبب تسميتها :

- **Humoral immunity** is named so because it involves substances found in the humors, or body fluids.
- Arise and mature in the red bone marrow (RBCs)
- Found primarily in the spleen, lymph nodes, and Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT).
- Small percentage of B cells circulates in the blood
- Major function is the secretion of antibodies → عشان هيك حكينا عنها Ab mediated immunity
- Humoral immunity helps cellular immunity to perform action through interaction of T helper cells with B cells بتساعدها بالتعاون مع helper T cell انهم يقضوا عال pathogens
- Is the arm of adaptive immunity in killing extracellular microbes and microbial toxins (Outside the cell)
- Important in defending against microbes with capsule

هاي زي بكتيريا بتكون معظم الاوقات الcapsule
جزء من الcell wall للبكتيريا

B Cells Maturation

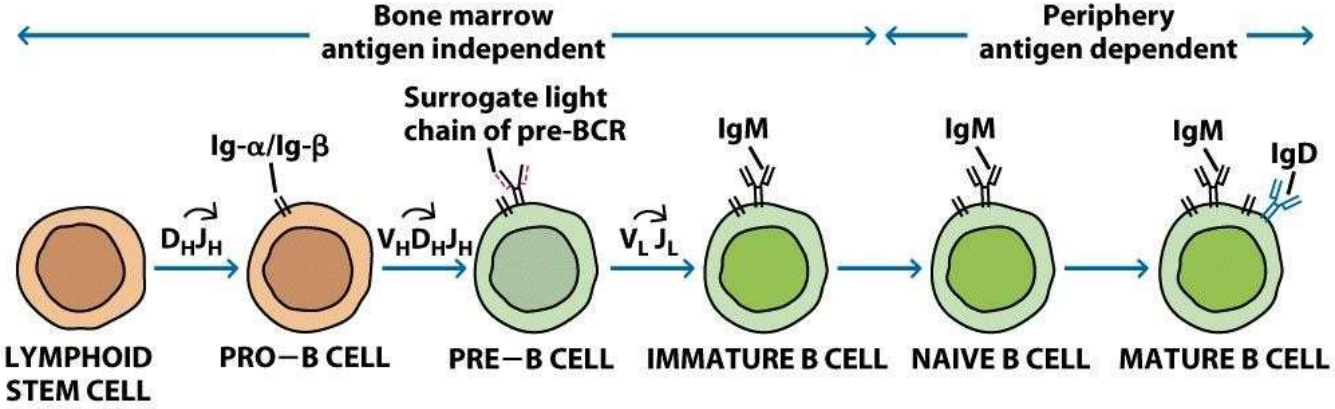
بتنشأ بالbone marrow لكن بتمر بعملية الmaturation حتى تطلع بالmature B cell

- B cells matures in bone marrow independent of antigen, then continue to maturate in peripheral lymphoid organs with the presence of antigen
- **Three main steps of B cells maturation**:

1. Progenitor-B cell
2. Pre-B cell
3. Mature B cell

*هلا الmaturation بيدأ بالbone marrow لكن بس يبدأ فيه ما بعتمد على وجود الantigen لكن الmaturation بستمر بال peripheral lymphoid organs هون بعتمد على وجود الantigen .

بختلفوا عن بعض بالgenome content الموجودة بالAb loci .



B Cell Development

- Immature B cells are produced in the bone marrow of most mammals. Their development occurs through several stages, each representing a change in the genome content at the antibody loci. An antibody is composed of two identical light (L) and two identical heavy (H) chains, and the genes specifying them are found in the V (variable) region and C (constant) region. The heavy-chain V region has three segments, V, D and J. These segments recombine randomly in a process called VDJ recombination to produce a unique variable domain in the immunoglobulin of each individual B cell.

VDJ recombination بعملية اسمها Recombination randomly
حتى يعطينا unique variable domain لكل immunoglobulin من
كل individual B cell وهاد بساعد على إنتاج أنواع مختلفة من ال Ig

← maturation بصيرلهم خلال ال

- Similar rearrangements occur for the light-chain V region but with only two segments involved: V and J. When the B cell fails in any step of the maturation process, it will die by apoptosis, here called clonal deletion. This is a form of positive selection. B cells are also tested for autoreactivity through negative selection. If these B cells have high affinity for binding to self-antigens, they will die by clonal deletion or another pathway such as anergy.

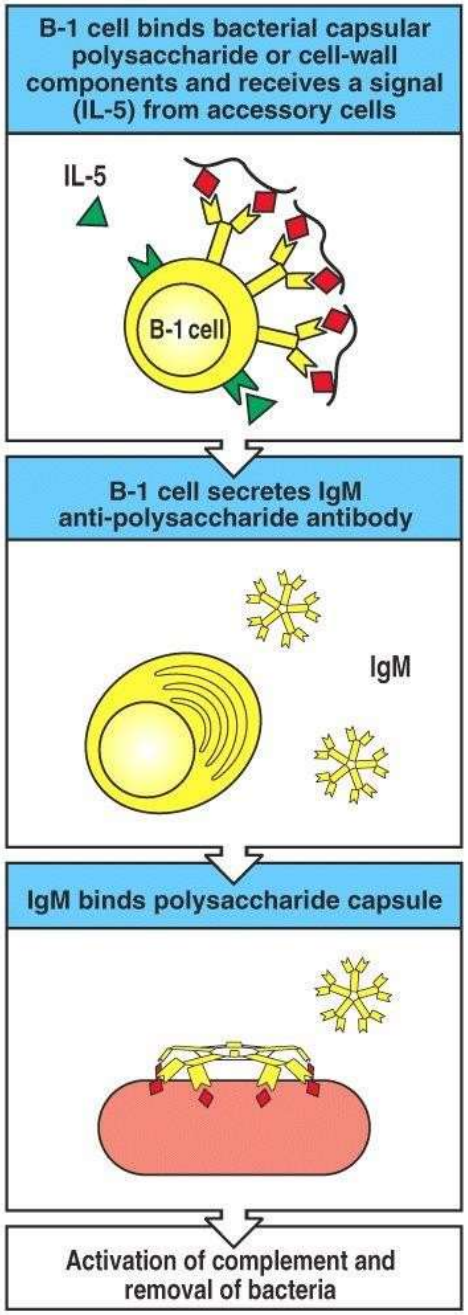
في بعض أنواع ال B cell خلال عملية ال development ما بتقدر تمر بكل ال maturation process فهاي مصيرها بالنهاية رح تموت هاي الخلايا بال apoptosis (الي هو program cell death) عن طريق اشي بسموه clonal deletion .
ال B cell بس يصيرلها activation وتكون ال B cell الصحيحة بتمر برحلة بسموها clonal expansion الي فيها بتصير تتضاعف أعداد ال B cells انه بصيرلها cellular division (انقسام خلوي) من ال parent لل daughter cells .
*هلا بال clonal expansion مش كل ال B cell الي صارلها reproduction رح تطلع لا .... رح يصيرلها تصفية انه مين الكويسة ومين الي عندها autoreactivity (انه بعض أنواع ال B cell بتروح لانها بتعمل detection لل antigen الموجود بجسمنا وبتتفاعل معها والجسم ما بده اياها فبروح بتخلص منها وعملية التخلص منها اسمها clonal detection)

B-1 B cells

أحد أنواع الB cell ما بتكوّن memory cells

- B1 cells are a sub-class of B cell lymphocytes that are involved in the humoral immune response
- “Innate-like” subset of B cells.
- Appear during fetal life and express IgM but little IgD and display CD5. Are also found in peritoneum.
- Originates from stem cell in bone marrow, but also from proliferation of B-1 cells outside the BM.
- Responds poorly to protein antigen, but strongly to carbohydrate antigens.
- Antibodies produced are of low affinity.

المهم نعرفه عنها : انها الB-1 B cells بتكون *موجودة لما يكون الجنين ببطن أمه وبرضو *موجودة بالstem cell بالbone marrow .
+ عندها القدرة تعمل expression للIgM لكن الIgD بكون قليل
وعندها receptors موجودة عالsurface الي هو CD5 هاد بساعد بعملية الregulation للT cell receptors .
*فأهميتها فقط لا غير انها بتساعد الAdaptive immune system حتى يمكّن ال B cell لتقوم بوظائفها المعتادة .
استجابتها mainly بتكون أكثر للprotein antigen واذا أعطت Ab الAb الي بتولده طبيعته اله low affinity .



مش مطلوب الجدول

Attribute	Conventional B cells (B-2 B cells)	B-1 B cells
Major sites	Secondary lymphoid organs	Peritoneal and pleural cavities
Source of new B cells	From precursors in bone marrow	Self-renewing (division of existing B-1 cells)
V-region diversity	Highly diverse	Restricted diversity
Somatic hypermutation	Yes	No
Requirements for T-cell help	Yes	No
Isotypes produced	High levels of IgG	High levels of IgM
Response to carbohydrate antigens	Possibly	Definitely
Response to protein antigens	Definitely	Possibly
Memory	Yes	Very little or none
Surface IgD on mature B cells	Present on naive B cells	Little or none

Figure 11-5
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition

clonal selection الـ هي نظرية بتحكي 1 انه الـ B cells بتعمل expression لل antigen specific receptors قبل ما الـ antigen يواجه الجسم .
2 فبتكون الـ B cell جاهزة عندها الـ antigen specific receptor هلا بعد ما يصير activation لل B cells رح تعمل clone themselves الي حكينا عنها الـ clonal expansion رخ تتضاعف ويزيد عددها فبصير cellular division .

*هلا خلال عملية الانقسام الخلوي حتى تتضاعف الـ B cell رح يصير اشي اسمه random mutation هاد فائدته انه بزيد الـ binding affinity لل Abs الي يتم انتاجها من الـ B cells لل antigen وهاد هو الـ basic الي يُعتمَد عليه بمبدأ الـ vaccines انو ليش احنا لما ناخد vaccine ضد مرض معين ما منتصاب فيه بغض النظر عن الكورونا احنا منحكي عن الـ vaccine الي كنا ناخده واحنا صغار مرة وحدة بالحياة فسبب عدم اصابتنا بالمرض بعد اللقاح بسبب الـ random mutation الي بتصير
فالـ memory cells الي بتكون موجودة بجسمي لو جسمي تعرض لنفس الـ antigen الي كوّن هاي الـ memory cells الـ B cells بتتضاعف وبتعطي Ab اله higher affinity انو يرتبط بالـ B cells أكثر من الـ B cells نفسها الي كوّنته وهاد بعطي حصانة ومناعة .

B cells Clonal Selection

شرحها بالسلايد الي قبل

- Clonal selection is a theory stating that B cells express antigen-specific receptors before antigens are ever encountered in the body. After B cell activation, the B cells clone themselves through clonal expansion, but during each cellular division, random mutations occur that gradually increase the binding affinity for B cell-produced antibodies to antigens.

- For example, memory B cells that differentiate after an adaptive immune response are thought to undergo clonal selection so that **antibodies produced by newer memory B cells have considerably higher binding affinities to their antigens**. This theory may explain why secondary immune responses from memory cells are so effective that repeated infections by the same pathogen are stopped before symptoms even develop. Following the initial infection, random mutations during clonal selection could produce memory B cells that can more easily bind to antigens than can the original B cells.

B cells Clonal Selection

- Self-reactive B cells are eliminated in bone marrow (BM).
- BM produces 5 x 10^7 B cells/day, but only 5 x 10^6 B cells/day or 10% actually enter the circulation.
- Some of this loss is due to negative selection and elimination or clonal deletion of immature B cells expressing autoantibodies to self-antigens.
- "Cross-linking" of IgM by self Ag may lead to cell death or anergy
- The clones of lymphocytes that can be interacted with corresponding Ag will be selected and lead to activation, proliferation, produce Ab and specific memory cells.

لكن فقط 10% بدخل الcirculation ليش؟ لانه بصير عنا clonal selection (انه الي ما بتقدر تعمل mutation بصيرلها death عن طريق الapoptosis وبرضو الي بكون عندها self reactivity لل self antigen الموجود بجسمنا برضو بصيرلها death وبتروح من جسمنا فبتضل بس الB cells الي قادرة ترتبط بالantigen ويصيرلها activation وproliferation وتنتج الAb وال memory cells فقط بس هاي الي بتضل .

اذن الmemory cells الي صارلها differentiation بعد ما صار عنا Adaptive immune response رح تخضع لclonal selection ليش؟
حتى الmemory cells الجديدة يكون عندها قدرة تصنع Abs عندها higher binding affinity to their antigen فهاي الaffinity هي الي بتعطي الحصانة انو اذا انصبنا بالantigen مرة ثانية حتى الاعراض ممكن ما تظهر بسرعة الجسم بقاوم لانه الAb الموجودة عندها high affinity والmemory b cells الي تكونت او بدها تتكون بكون عندها binding affinity أسرع بتروح ترتبط بالB cells .

Stages of B cells Activation

- B cells development involve three main stages

1. B cells recognition and binding → ال B cell بدها اول اشي تتعرف عال antigen ويصير ارتباط
2. B cells undergo Ag-induced activation, proliferation and differentiation in the periphery — وبعد ما ارتبطت بال antigen رح يصيرلها (بالاصفر)
3. Activated B cells give rise to Ab-secreting plasma cells and memory cells
4. Effector B cells start to function
5. Shut down of immune response

1. Antigen Recognition

ما تعرضت لantigen من قبل بتعمل expresion

- Naive B lymphocyte two express membrane bond antibodies IgM and IgD that function as antigen receptors (B cells receptors – BCR)

للل(بالازرق)

- Protein antigen only processed by APCs and recognized by helper T cells that play important role in B cells activation this is referred to as T dependent B cell activation

الي بعتمد عالhelper T cells منحكي عنه

- Non protein antigen including lipids and polysaccharides activate B cells directly without involvement of helper T cells (T-independent activation). B cells in return can activate T helper cells

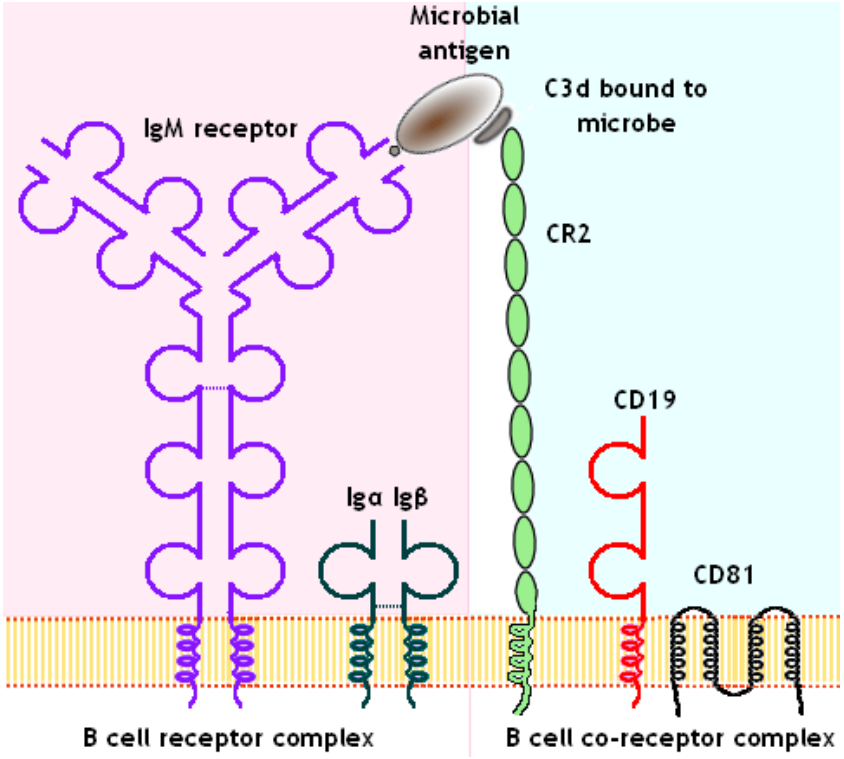
هاد بسرعة (directly) بعمل activation للB cells بدون
الHelper T cells منحكي عنه (T dependent activation)
بعدين الB cells بصير عنجها القدرة انها تعمل activation
للhelper T cells ونشوف دورها بالcellular immunity .

*طبيعة الantigen الي بدخل جسمنا احيانا بكون عنده اكتر من نوع repeated epitope molecule بعمل اشي اسمه clustering انو بخلي الantigen تتجمع الي عندها اكتر من repeated epitope molecule وبالتالي بتعمل clustering لل membrane الIg receptor هاد الIg clustering عنده القدرة انه يعمل signaling عن طريق الIgα و Igβ الموجودين عالB cell receptor فبالتالي صار بساعد يعطي signal للB cell انه يصيرلها activation .

*هلا في signal تانية موجودة عسطح الB cell الي هي انه الantigen بس يرتبط بالAb بروح الcomplement protein برتبط بالantigen وهاد الcomplement protein برتبط بسطح الB cell عن طريق الCR2 (موجودة بالرسمة بالسلايد الجاي) ف بس يربطها بالسطح هاد بعطي another signal للB cells بتحكيلها انها تتنشط ويصيرلها activation وبالتالي بصير عنا activation لكتير من الbiochemicals والenzymes الي تؤدي لتكوّن الtranscription factor وهاد مهم ليصير عنا Expansion , proliferation , differentiation .

2. B Cell Activation and Signaling

- Antigen induce clustering (cross linking- or bring together) of membrane Ig receptors. Ig clustering occurs when antigen molecules forms aggregates or antigen have repeated epitopes molecules
- Ig clustering induce signaling through Igα and Igβ proteins in the B cell receptor complex
- Furthermore, microbes can activates complement system including C3 to form C3d. C3d can directly bind to B cells through CR2 and other receptors which enhance B cells activation (second signal)
- Later on signal from Ig and CR2 activates many biochemicals and enzymes that ends by formation of different transcription factors

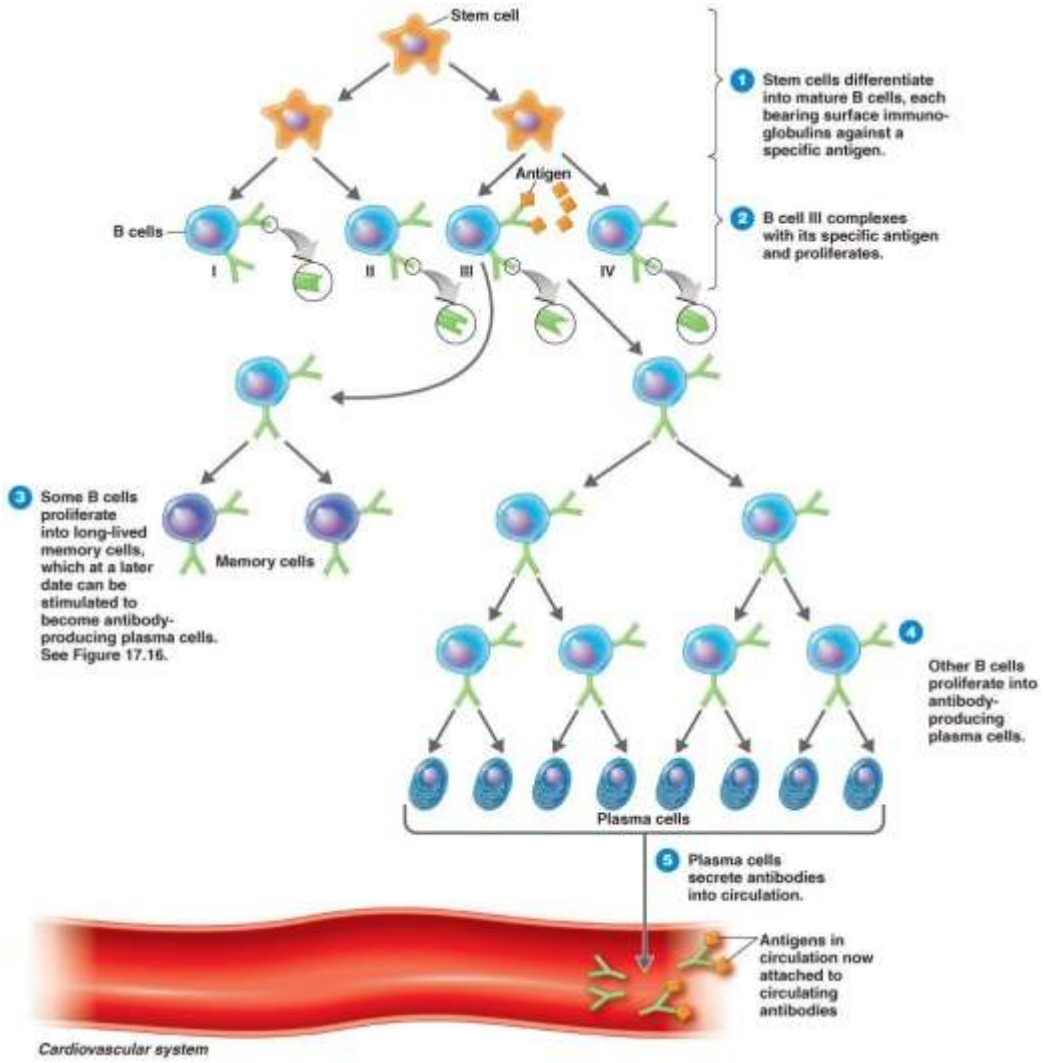


3. Clonal Expansion, proliferation and differentiation

Antigen specific B cells expand in numbers to produce specific antibodies

B cells differentiate into

1. **Antibody-producing plasma cells**
2. **Memory cells**



4. Antibodies Production (Affinity Maturation and isotype switching)

- Activated B cells start to produce different classes of antibodies in large amount to eliminate infection
- Antigen stimulates B cells which may differentiate into IgM producing antibodies, however, later on, under the influence of CD40L and cytokines, B cells can differentiates into cells producing other classes of heavy chain antibodies (antibody switching)

هدول بخلوا الB cell يصيرلها differentiation وتتحول لخلايا تصنع other heavy chain Abs

- Repeated exposure to antigen leads to increase the binding abilities of antibodies through affinity maturation, where high affinity B cells are selected to produce antibodies

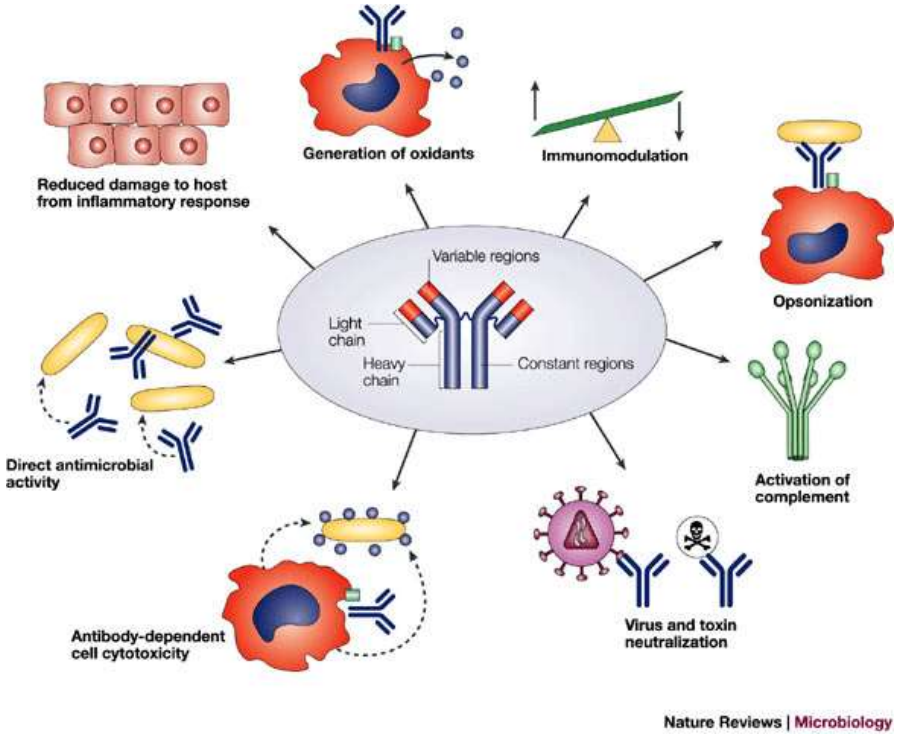
الي هي زيادة الaffinity لارتباط الAb بالantigen وهي الي بتعطي حصانة للantigen الي تعرضتله مرة ثانية .

5. Effector Mechanisms

حكينا عنهم بالفيرست

- Neutralization
- Opsonization
- Complement activation
- Antibody dependent cell mediated toxicity (ADCC)
- Transcytosis- movement across epithelial cells

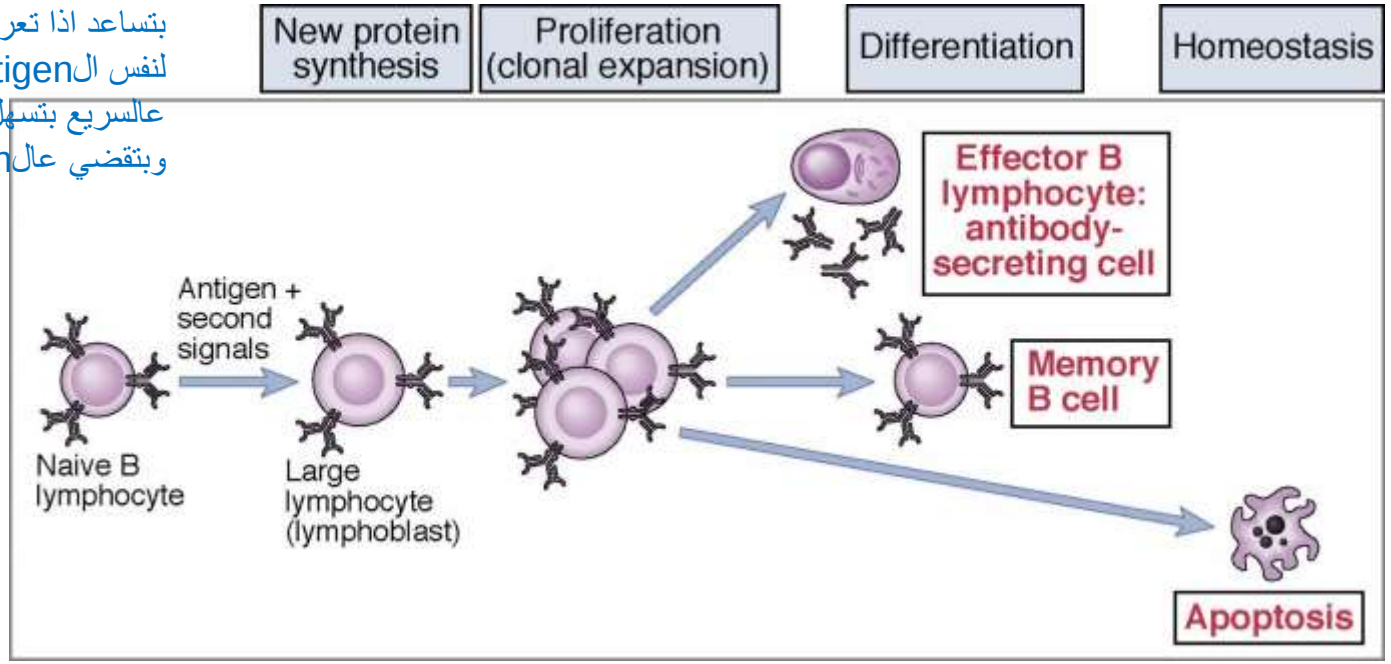
ما رح تضل الB cells activated
وتصنع more Ab بصيرلها active
program cell dedath (apoptosis)
وبنقضى عليها .



6. Humoral immunity shut down and formation of memory B cells

- After antibodies are capable of killing invading microorganisms, most of activated B cells die by programmed cell death (apoptosis)
- Furthermore, circulating IgG antibodies that binds to antigen in periphery induce negative feedback mechanism to inhibit further antibody production
- Memory B cells are formed and stay for long time to facilitate faster antibodies production when the body is exposed to same antigen next time

بتساعد اذا تعرض الشخص لنفس الantigen مرة تانية عالسريع بتسهل انتاج الAb وبتقضي عالantigen



الIg بروح برتبط بالantigen حتى يعمل negative feedback mechanism
انه خلص no more production .

ما تعرضت ولا antigenل

تكونت اصلا بعد ما تعرضت antigenل

TABLE 11-6 Comparison of naive and memory B cells

Property	Naive B cell	Memory B cell
Membrane markers		
Immunoglobulin	IgM, IgD	IgM, IgD(?), IgG, IgA, IgE
Complement receptor	Low	High
Anatomic location	Spleen	Bone marrow, lymph node, spleen
Life span	Short-lived	May be long-lived
Recirculation	Yes	Yes
Receptor affinity	Lower average affinity	Higher average affinity due to affinity maturation*
Adhesion molecules	Low ICAM-1	High ICAM-1

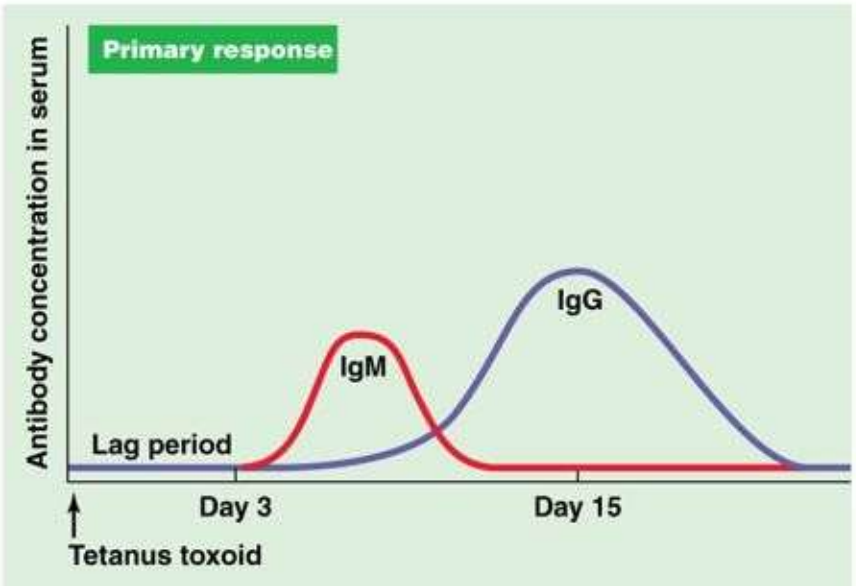
*Affinity maturation results from somatic mutation during proliferation of centroblasts and subsequent antigen selection of centrocytes bearing high-affinity mIg.

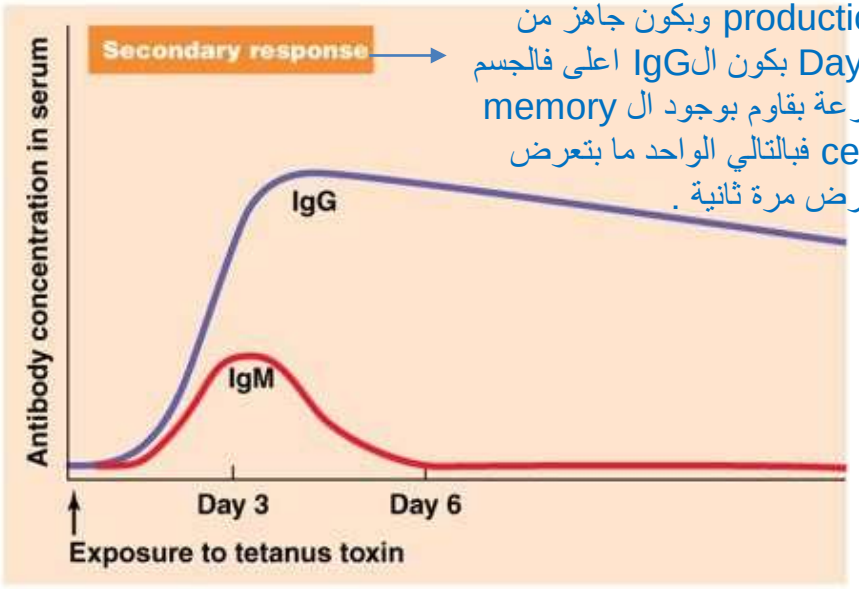
للكل ما عدا الIgD

مش مطلوب

Primary and secondary humoral immunity

هون لانه عنا memory cells عالسريع الAb بصيرله production وبكون جاهز من Day 3 بكون الIgG اعلى فالجسم بسرعة بقاوم بوجود ال memory cells فبالتالي الواحد ما بتعرض للمرض مرة ثانية .





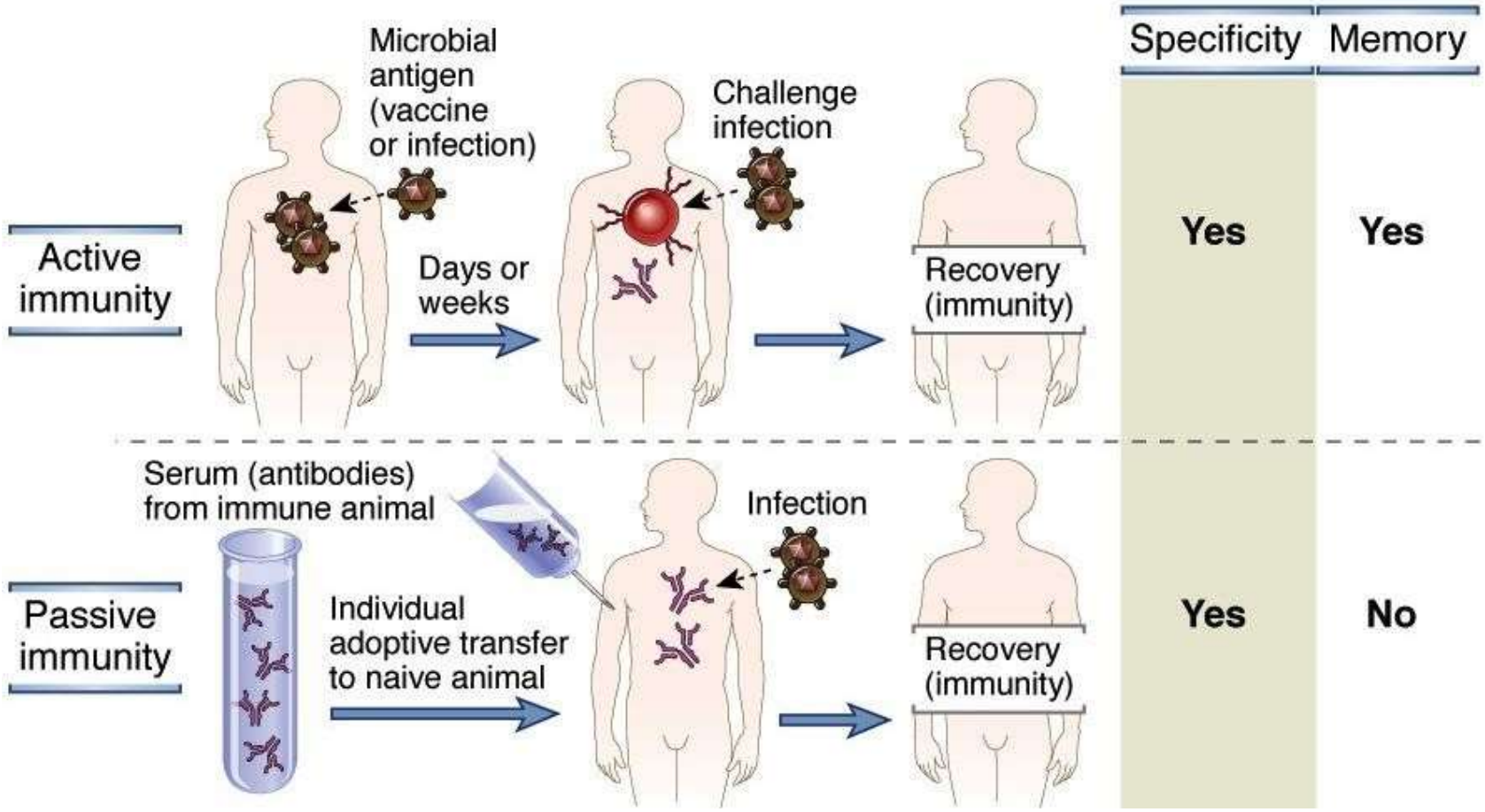
هاد الي حكينا عنه بمادة الفيرست انه عشان نعرف احنا بالearly stage من الinfection ولا late stage
(اول اشي برتفع الIgM وبعد حوالي 10 ايام لاسبوعين الIgG برتفع)
* المناعة بتبلش تستجيب بعد 10 ايام لاسبوعين من اخد اللقاح عشان هيك لما كنا ناخد لقاح الكورونا ما بصير كنا نعمل فحص للAbs بعد 3 ايام من اخد اللقاح لازم بعد اسبوعين اقل اشي منفحص الIgG .

*الAdaptive immunity بحصل عليها من خلال اني اتعرض للmicrobial antigen او اخد vaccine وبحتاج من Days ل Weeks حتى يكون موجود وبالنهاية بصير عنا recovery للimmunity وعنده specifity عالية وعنده memory cells .

*الPassive immunity هون انا باجي بنقل للمريض serum جاهز فيه الAb مكونة وجاهزة وأعطيها لمريض ثاني وبهاي الحالة رح يصير recovery للimmunity وفي specifity لكنها ما بتعيش فترة طويلة يعني لو تعرض المريض للantigen مرة ثانية ما رح يقدر يقاوم لانه ما عنده active immunity .

Active and Passive Immunity

شرحها ورا



Active immunity: long-lasting protection (memory), multiple effector mechanisms activated, lag time

Passive immunity: rapid protection, short duration