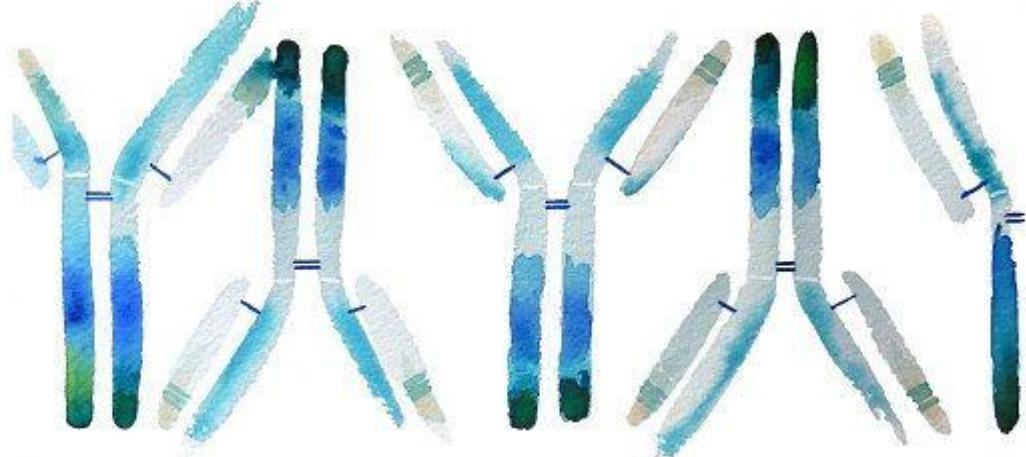


# Medical Immunology

---



Anas Abu-Humaidan  
M.D. Ph.D.

Lecture 14

# Autoimmunity

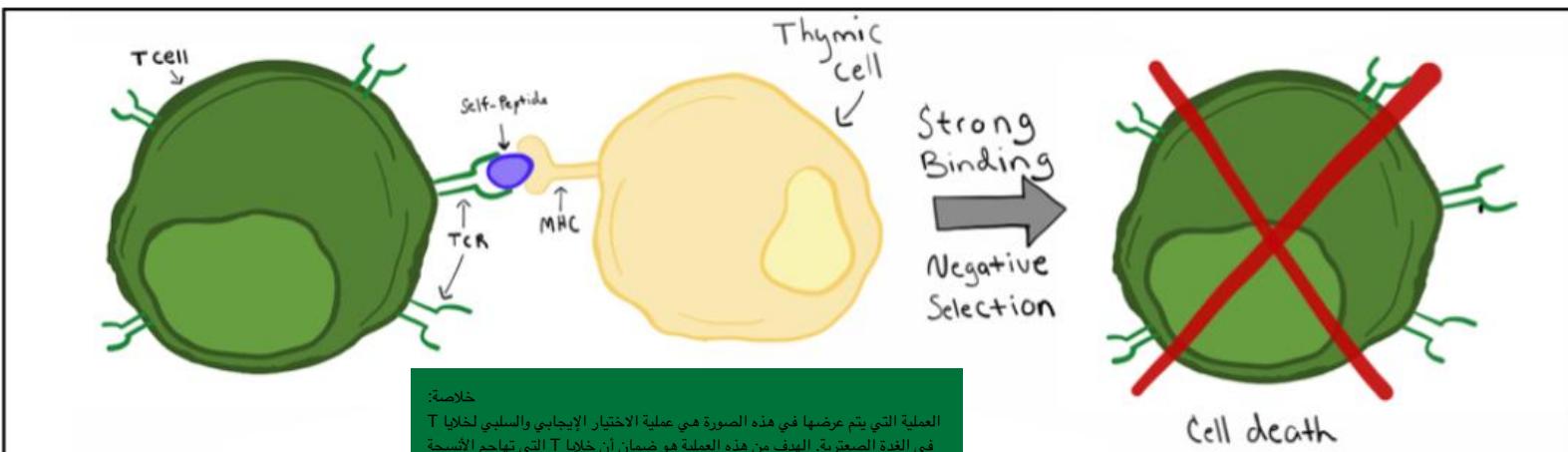
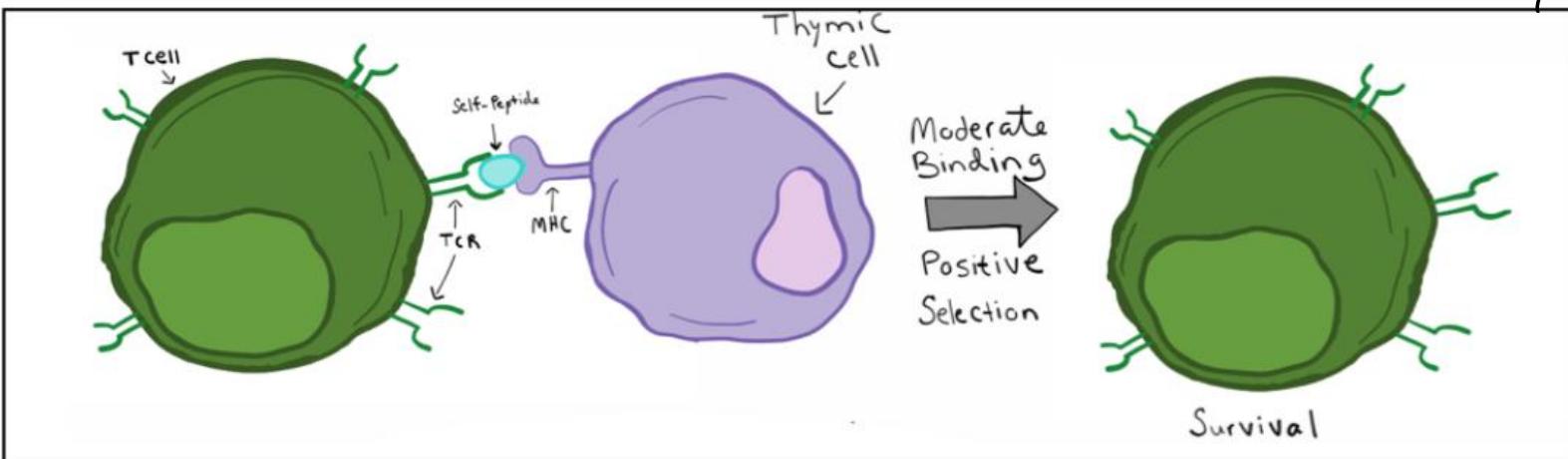
In this lecture we will discuss:

- Autoimmunity examples.



# Self-tolerance

الشرح في هذه الصورة يتعلق بعملية اختيار خلايا T في الغدة الصعترية (Thymus) ضمن مرحلة التسامح المركزي



# Autoimmune diseases overview

الأمراض المناعية الذاتية (Autoimmune diseases):

1. تصنف الأمراض المناعية الذاتية:

- يمكن تصنيف الأمراض المناعية الذاتية استناداً إلى عدة معايير، أحدها هو مكان حدوث الهجوم المناعي. بناءً على هذا المعايير، يمكن تصنيف الأمراض المناعية الذاتية إلى:
- أمراض جهازية (Systemic): حيث تؤثر على الجسم بشكل عام.
- أمراض محددة للعضو (Organ-specific): حيث تؤثر على عضو معين.



- Autoimmune diseases can be classified according to several criteria. One of them is the location of the autoimmune attack. Based on this criterion, autoimmune diseases are distinguished into **systemic** or **organ-specific**.

2. الاختلافات في تعريف الأمراض المناعية الذاتية:

- هناك خلاف بين العلماء حول المعايير التي يجب أن تلبى لكي يُعتبر مرض معين من الأمراض المناعية الذاتية.
- هناك العديد من الأمراض المناعية الذاتية التي تتبع سريرياً، وكل منها أنواعاً ومتغيرات متعددة.



- Scholars may disagree on the criteria that need to be fulfilled to consider a disease "autoimmune". There are over "too many" autoimmune diseases that are clinically heterogeneous, with numerous **subtypes** and **variants**.

3. أسباب حدوث الأمراض المناعية الذاتية:

تحدد

الأمراض

المناعية

الذاتية

عوامل

أبرزها:

الاستعداد الوراثي (Genetic predisposition): يشمل الجينات مثل جينات HLA (مستقبلات الكريات البيضاء البشرية).

+

التأثيرات البيئية (Environmental influences): مثل التلوّر، أو العدوى، أو التعرض لمواد معينة.



- Autoimmune diseases occur as a result of **genetic predisposition (commonly involving HLA genes)** and **environmental influences**.

- Autoimmunity affects ~8% of the global population. However, the incidence is increasing because of a number of factors, including awareness and improved clinical diagnoses.

4. انتشار الأمراض المناعية الذاتية:

الأمراض المناعية الذاتية تؤثر على حوالي 8% من السكان العالميين.

ومع ذلك، فإن نسبة حدوثها في تزايد بسبب عدة عوامل، منها زيادة الوعي الصحي وجود تحسن في التخفيضات السريرية.



- <https://autoimmune.org/disease-information/>

خلاصة:

الأمراض المناعية الذاتية هي أمراض معقدة تحدث عندما يهاجم جهاز المناعة الأنسجة الذاتية للجسم. تصنف حسب مدى تأثيرها على الجسم أو على عضو معين، وتحدد نتيجة لاستعداد وراثي وعوامل بيئية، ويزداد انتشارها بفضل زيادة الوعي وتحسين التخفيضات

# الذئبة الحمامية المجموعة (SLE)

## 1. مرض الذئبة الحمراء الجهازية (SLE):

هو مرض مناعي ذاتي مزمن، حيث يقوم جهاز المناعة بمحاجمة الأنسجة السليمة في الجسم بشكل غير طبيعي.

يتسبب المرض في اضطرابات في جهاز المناعة، مما يؤدي إلى تفاعل غير طبيعي حيث يهاجم الجسم نفسه

## 2. الأسباب والعوامل المساهمة:

يقدم المرض عرضاً سريرياً متعدداً، وذلك نتيجة لوجود عوامل وراثية وبيئية متعددة تساهم في بداية المرض وتطوره.

يعني آخر، قد تكون العوامل الوراثية (مثل جينات HLA) بالإضافة إلى العوامل البيئية (مثل التلوث أو العدوى) هي المحفزات التي تؤدي إلى ظهور المرض

- **SLE is a chronic autoimmune disease** caused by perturbations of the immune system. The clinical presentation is heterogeneous, largely because of the **multiple genetic and environmental factors** that contribute to disease initiation and progression.
- Symptoms of these diseases can affect many different body systems, including joints, skin, kidneys, blood cells, heart, and lungs. The most common and most severe form is **systemic lupus erythematosus**.

## 3. أعراض المرض:

يمكن أن تؤثر أعراض الذئبة الحمراء الجهازية على العديد من الأنظمة الجسمانية، مثل:

المفاصل: قد تحدث آلام أو تورمات في المفاصل.

الجلد: من الممكن أن تظهر طفح جلدي، وهو الذي

الكلى: قد يتعرض المرضى لمشاكل في الكلى.

الخلايا الدموية: مثل فقر الدم أو انخفاض في خلايا الدم البيضاء أو الصفائح الدموية.

القلب والرئتين: يمكن أن يؤثر المرض على صحة القلب والرئتين، مما يؤدي إلى مضاعفات صحية خطيرة

## 4. الشكل الأكثر شيوعاً والأكثر حدة:

الشكل الأكثر شيوعاً والأكثر حدة من

الذئبة الحمراء هو الذئبة الحمراء الجهازية، وهو الذي

يؤثر على الأعضاء المتعددة ويظهر بأعراض متعددة

## خلاصة:

مرض الذئبة الحمراء الجهازية (SLE) هو مرض مناعي ذاتي مزمن

يتميز بمحاجمة جهاز المناعة لأنسجة الجسم السليمة، وتتنوع أعراضه

من آلام المفاصل إلى مشاكل في الأعضاء الحيوية مثل الكلى والقلب.

ويحدث المرض نتيجة تفاعل بين العوامل الوراثية والبيئية

# Most common symptoms of Systemic lupus erythematosus

## Systemic:

- Low-grade fever
- Photosensitivity

## Mouth and nose

- Ulcers

## Muscles

- Aches

## Joints

- Arthritis

## Psychological

- Fatigue
- Loss of appetite

## Face

- Butterfly rash

## Pleura

- Inflammation

## Pericardium

- Inflammation

## Kidneys

- Inflammation

## Fingers and toes

- Poor circulation

الصورة توضح أعراض مرض النئبة الحمراء الجهازية (SLE)، وتعرض الأعراض الأكثر شيوعاً التي يعاني منها المرضى. هذه الأعراض تؤثر على مختلف أجزاء الجسم، كما يظهر في الشكل البشري على اليسار وفي الصورة على اليمين:

الصورة على اليمين:

- تُظهر صورة لشخص يعاني من طفح الفراشة المميز على الخدين والأنف، وهو أحد الأعراض الرئيسية التي تميز مرض النئبة الحمراء الجهازية



الأعراض الرئيسية لمرض النئبة الحمراء الجهازية:

1. الأعراض الجهازية:

• الحمى الخفيفة (Low-grade fever).

• الحساسية للضوء (Photosensitivity)، حيث يصبح الجلد حساساً تجاه أشعة الشمس.

2. الأعراض النفسية:

• التعب (Fatigue): شعور دائم بالتعب.

• فقدان الشهية (Loss of appetite).

3. الوجه:

• طفح الفراشة (Butterfly rash): يظهر طفح جلدي مميز على شكل فراشة عبر الأنف والخدود. هذا الطفح هو من الأعراض المميزة للنئبة.

4. الغم والألف:

• القرود (Ulcers): قد تظهر تقرحات في الفم أو الأنف.

5. العضلات:

• ألم العضلات (Aches): ألم في العضلات بشكل عام.

6. المفاصل:

• التهاب المفاصل (Arthritis): يشعر المرضى بألم وتواءم في المفاصل.

7. الأعضاء الداخلية:

• الجبنة (Pleura): التهاب في الغشاء الذي يحيط بالرئتين.

• التامور (Pericardium): التهاب في الغشاء المحيط بالقلب.

• الكلى (Kidneys): قد يحدث التهاب في الكلى، وهو من الأعراض الخطيرة التي قد تؤدي إلى فشل كلوي.

• الأصباب والاصبعان القائم:

• سوء الدورة الدموية (Poor circulation): يحدث في أطراف الأصابع وأصابع القدم، مما قد يؤدي إلى تغيرات في لون الجلد.

خلاصة:

مرض النئبة الحمراء الجهازية (SLE) يمكن أن يؤثر على عدة أجهزة في الجسم مثل الجلد، الأعضاء الداخلية مثل الكلى والقلب، والأعراض النفسية مثل المغص والآلام الشديدة.

# الذئبة الحمامية المجموعية (الذئبة الحمامية الجهازية) في المرض المناعي المكتسب (SLE)

- Several genetic factors are associated with increased susceptibility to SLE as revealed by genetic studies such as **genome wide association studies**.

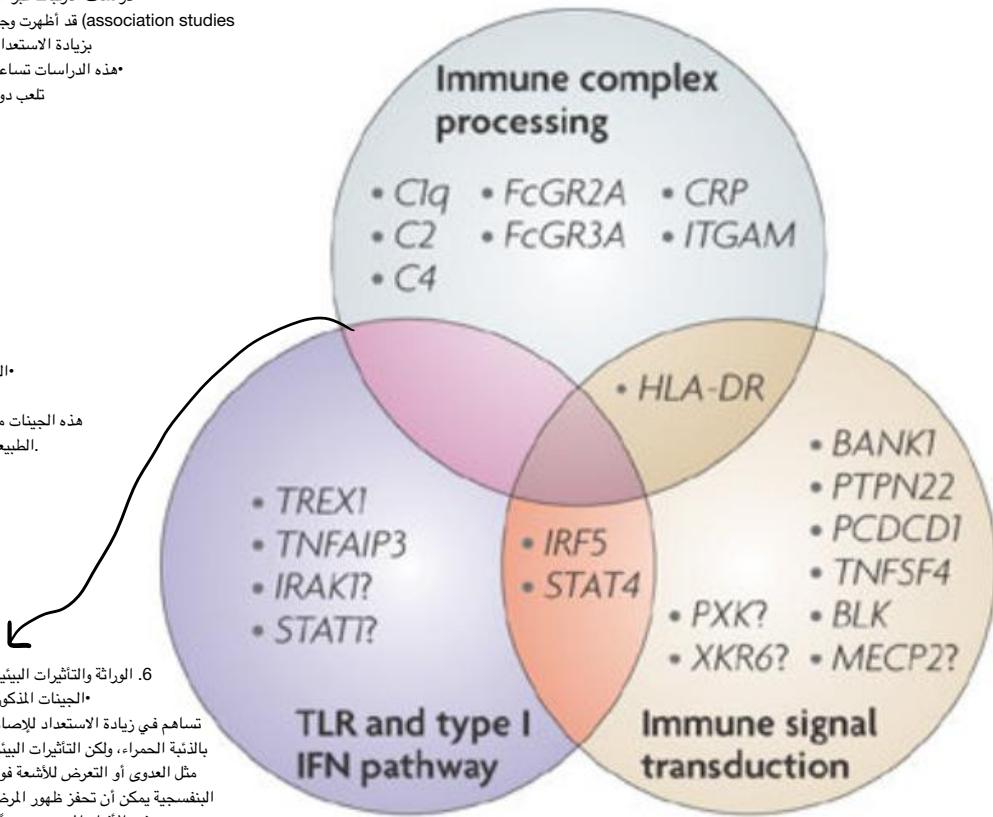


- العامل الوراثي المتعلق بالذئبة الحمامية الجهازية (SLE): دراسات الارتباط عبر الجينوم (Genome wide association studies) قد أظهرت وجود عدة عوامل وراثية ترتبط بزيادة الاستعداد للإصابة بالذئبة الحمامية. هذه الدراسات تساعد في تحديد الجينات التي تلعب دوراً مهماً في حدوث المرض.



- الجينات المهمة في مرض الذئبة الحمامية: الجينات المتعلقة بالطريق المكمل الكلاسيكي (Classical complement pathway) هي من بين العوامل الوراثية الهامة في هذا المرض. وتشمل هذه الجينات: هذه الجينات مسؤولة عن تفعيل النظام المكمل في جهاز المناعة، وهو جزء من عملية الدفاع ضد الميكروبات. عندما يحدث خلل في هذه الجينات، قد يزيد من خطر الإصابة بالذئبة الحمامية.

- Of importance are genes related to the classical complement pathway such as **C1q, C2, and C4**.



- العالبة المناعية والتفاعل الجيني: الجينات المناعية بمعالجة الميكروبات المناعية (Immune complex processing): FcGR2A, FcGR3A, ITGAM, CRP: تلعب دوراً في كفالة استجابة الجهاز المناعي للمستويات. الجينات المتعلقة بتفاعل إشارات المناعة (Immune signal transduction): BANK1, PTPN22, PCDCD1, IRF5, STAT4: هذه الجينات تشارك في العمليات التي تحكم استجابة الجهاز المناعي.
- الجينات المعنية بمعالجة الميكروبات المناعية: الجينات المعنية بمعالجة الميكروبات المناعية (Immune complex processing): TREX1, TNFAIP3, IRAK1?, STAT1?, IRF5, STAT4.
- الجينات المعنية بتفاعل إشارات المناعة: الجينات المعنية بتفاعل إشارات المناعة (Immune signal transduction): TREX1, TNFAIP3, IRAK1?, STAT1?, IRF5, STAT4.

## 5. الدوافر الوراثية المشتركة:

- تظهر الصورة أيضاً تداخلاً بين مجموعات من الجينات تشارك في إشارات المناعة والمسارات الوراثية المختلفة، التي تزيد من تعرّض الجسم للإصابة بالذئبة الحمامية.

## 4. الدوافر الوراثية والجينات المرتبطة:

- الجينات مثل TREX1, TNFAIP3, IRAK1?, STAT1?, IRAF5, STAT4 على الاستجابة المناعية بشكل عام. بعض الجينات تتفاعل مع مسارات إشارات TLR 1 نوع 1 IFN pathway، وهو مسار رئيسي في الاستجابة المناعية ضد الميكروبات.

## خلاصة:

الذئبة الحمامية الجهازية هي مرض مناعي ذاتي يمكن تأثيره التفاعل بين العوامل الوراثية والبيئية. الجينات التي تتعلق بـ نظام المكمل والإشارات المناعية تلعب دوراً حاسماً في زيادة الاستعداد للإصابة بهذا المرض.

# Breaking immune tolerance and the development of SLE

## 1. دور الخلايا المقاويم:

• تلعب الخلايا المقاويم B دوراً رئيسياً في الاستجابة المناعية التكيفية لمرض الذئبة الحمراء.

### الوظائف الأساسية:

• إنتاج الأجسام المضادة الذاتية (Autoantibodies): هذه الأجسام المضادة تستهدف الأنسجة الذاتية.

• عرض المستويات الذاتية (Autoantigens): الخلايا المقاويم B تساعد في تقديم هذه المستويات للخلايا الأخرى.

• تنشيط الخلايا الثانية الذاتية (Autoreactive T cells): هذه الخلايا الثانية تستجيب ضد الأجسام الذاتية، مما يسهم في تطور المرض.



- **B lymphocyte** plays a **central role** in adaptive immune response of SLE, which involved in the production of **autoantibodies**, **presentation of autoantigens** and activation of autoreactive T cells.

## 2. دور الخلايا المقاويم T:

• الخلايا المقاويم T تلعب دوراً مهماً من خلال:

• مسار الإشارة المعتمد على المحفزات المشتركة (Co-stimulator-mediated signaling pathway): هذا المسار يساعد في تحفيز استجابة الخلايا الثانية.



• إفراز السيتوكينات (Cytokines) بواسطة أنواع مختلفة من الخلايا الثانية: السيتوكينات هي جزيئات تساعد في تنظيم استجابة جهاز المناعة وتزيد من تفاعل الخلايا مع بعضها البعض.

- **T lymphocyte** plays a role through **co-stimulator-mediated signaling pathway** and **cytokines** secreted by subsets of T cells
- The role of **innate immune response** in SLE pathogenesis has also been noticed, especially the discovery of TLR on pDC that can be activated by immune complex, inducing the **production of IFN- $\alpha$**  and **the formation of NETs**.

## 3. دور الاستجابة المناعية الفطرية:

• هناك دور متزايد للاستجابة المناعية الفطرية في تطور مرض الذئبة الحمراء.

• اكتشاف TLR: تم اكتشاف مستقبلات نوع (TLR) على خلايا دendirتية متخصصة (pDC)، وهذه المستقبلات يمكن تعقيبها

بواسطة المركبات المناعية، مما يؤدي إلى:

• إنتاج  $\alpha$ -IFN: وهو نوع من السيتوكينات التي تساهم في الاستجابة المناعية.

• تشكيل NETs (Neutrophil Extracellular Traps): وهي شبكة من الخلايا المناعية تُفرز من الخلايا القاعدية (Neutrophils).

• وتساعد في الدفاع ضد العدو ولكن يمكن أن تسبب أيضاً في تلف الأنسجة الذاتية في أمراض المناعة الذاتية مثل الذئبة



## خلاصة:

• الخلايا المقاويم B و T تلعب دوراً أساسياً في تطور الذئبة الحمراء الجهازية (SLE).

• من خلال تعزيز الأجسام المضادة الذاتية، وتنشيط الخلايا الثانية، وإفراز السيتوكينات.

• الاستجابة المناعية الفطرية، خاصة تعزيز TLR على خلايا دendirتية متخصصة، تؤدي

إلى إنتاج  $\alpha$ -IFN وتشكل NETs، مما يعزز تطور المرض ويساهم في تدمير الأنسجة الذاتية.

الشرح في هذه الصورة يتعلق بمراحل تطور مرض الذئبة الحمراء الجهازية (SLE) وكسر التسامح المناعي الذي يسهم في تطور المرض:

1. تطور مرض الذئبة الحمراء الجهازية (SLE) في ثلاث مراحل متزامنة:
  - يتطور مرض الذئبة الحمراء الجهازية عبر ثلاثة مراحل متزامنة في جهاز المناعة، وهي:
    - فقدان التسامح المناعي التكيفي.
    - زيادة توافر المستضدات الذاتية.
    - التأثيرات المرتبطة بالاستجابة المناعية الفطرية.

- The development of SLE occurs in three interconnected phases.
- **Loss of adaptive immune tolerance** leads to an increase in **autoreactive B cells**. Signals from self-antigens, TLR ligands, BAFF/APRIL and T-cell-derived cytokines promote the formation of germinal centres and the production of **autoantibodies**.

2. فقدان التسامح المناعي التكيفي:

• يؤدي فقدان التسامح المناعي التكيفي إلى زيادة الخلايا المقاومة B الذاتية التفاعل (autoreactive B cells).

• الخلايا المقاومة B تلعب دوراً مهماً في الثبات من خلال إنتاج الأجسام المضادة الذاتية التي تهاجم الأنسجة السليمة.

• الإشارات القادمة من المستضدات الذاتية، مستقبلات TLR، و السيتوكينات المشتقة من الخلايا الثانية تساهم في تحفيز تشكيل المراكز الجرثبية (germinal centres) وإنتاج المستمر للأجسام المضادة الذاتية

3. العيوب في الاستجابة المناعية الفطرية:

• العيوب في الاستجابة المناعية الفطرية تزيد من توفر المستضدات الذاتية، مما يسهم في تطور المرض.

• تشمل هذه العيوب:

• زيادة تكوين NETs (Neutrophil Extracellular Traps): وهي شبكات تفرزها الخلايا القاعدية ويمكن أن تسبب في تلف الأنسجة.

• تأثيرات على إزالة النفايات الخلوية (apoptotic debris): من خلال إعاقة التخلص من النفايات الخلوية التي تنتج عن موت الخلايا.

• انخفاض البلعمة (Phagocytosis): قدرة الخلايا المناعية على ابتلاع الجزيئات الضارة أو النفايات الخلوية تكون ضعيفة، مما يعزز من الالتهاب ويؤدي إلى مزيد من الضرر

خلاصة:

تطور الذئبة الحمراء الجهازية (SLE) يحدث بسبب كسر التسامح المناعي، حيث تزداد الخلايا المقاومة B الذاتية التفاعل وتنتج أجساماً مضادة ذاتية تهاجم الأنسجة السليمة.

• أيضاً، تلعب العيوب في الاستجابة المناعية الفطرية دوراً مهماً في زيادة توافر المستضدات الذاتية وزيادة الالتهاب، مما يسهم في تفاقم المرض

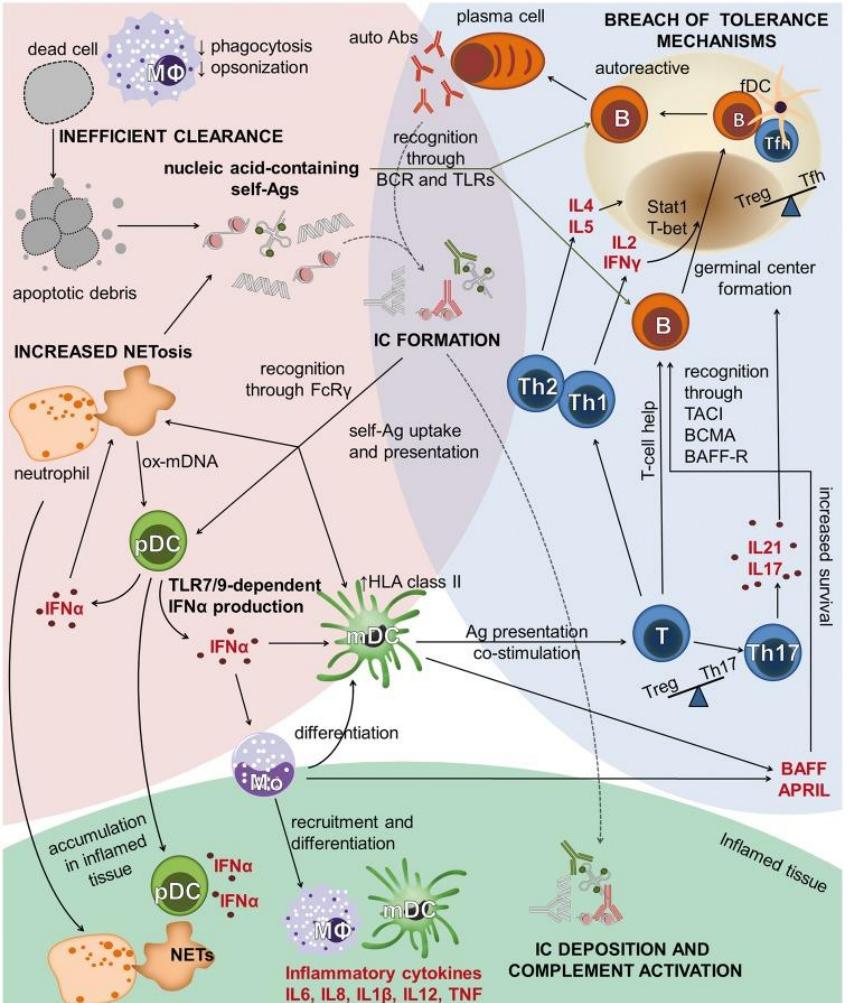
# Breaking immune tolerance and the development of SLE

الصورة توضح كيفية تطور الذئبة الحمراء المهازية (SLE) بسبب كسر التسامح المناعي، وتعرض العمليات الخلوية والمناعية التي تشارك في هذا التطور. يظهر الرسم مراحل تطور المرض وكيف يتفاعل جهاز المناعة مع الأنسجة الذاتية

5. إيداع الأجسام المناعية (Deposition) وتنشيط المكمل:
- الأجسام المناعية تتجمع في الأنسجة المتهبة، مما يؤدي إلى تنشيط المكمل (activation).
  - تنشيط المكمل يساهم في الالتهاب المستمر والضرر لأنسجة الجسم.

6. زيادة بقاء الخلايا المناعية الذاتية:
- السيتوكينات مثل IL21 و IL17 تعزز بقاء الخلايا المناعية الذاتية، مما يساهم في استمرار استجابة جهاز المناعة ضد الأنسجة الذاتية.

**خلاصة:**  
تطور الذئبة الحمراء المهازية يتم بسبب كسر التسامح المناعي، حيث يبدأ جهاز المناعة في تفاعل غير طبيعي مع الأنسجة الذاتية. هذا يتضمن زيادة تكوين NETs، و تراكم النفايات الخلوية، و إنتاج الأجسام المضادة الذاتية. يؤدي هذا إلى إيداع الأجسام المناعية في الأنسجة المتهبة وتنشيط المكمل، مما يزيد من الالتهاب والضرر في الأعضاء المتأثرة.



1. كسر التسامح المناعي (Breach of Tolerance Mechanisms):
- الخلايا المقاوسة الذاتية (autoreactive B cells) تبدأ في التفاعل مع المستضدات الذاتية، مما يؤدي إلى إنتاج أجسام مضادة ذاتية (autoantibodies).
  - الخلايا التائية (T cells) تلعب دوراً في تعزيز الاستجابة المناعية ضد الأنسجة الذاتية من خلال إنتاج السيتوكينات مثل IL4, IL5, IFNγ, IL21, IL17, TGF-β التي تساهم في تفعيل الخلايا المناعية.
  - مساعدة الخلايا التائية (T cell help) في تعزيز بقاء الخلايا المناعية الذاتية.

2. التخلص غير الفعال من الخلايا الميتة والنفايات الخلوية (Inefficient Clearance):
- عندما لا يتم التخلص من الخلايا الميتة بشكل فعال، تتجمع المستضدات الذاتية مثل الحمض النووي (DNA) في الأنسجة.
  - الخلايا البلعمية (Macrophages) لا تستطيع القيام بالبلعمة الفعالة، مما يؤدي إلى تراكم النفايات الخلوية (مثل الخلايا الميتة والเซลulas).
  - تتفاعل الخلايا المقاوسة B مع هذه المستضدات الذاتية مما يزيد من إنتاج الأجسام المضادة الذاتية.

3. زيادة تكوين NETs (NETosis):
- الخلايا المتعادلة (Neutrophils) تفرز NETs، وهي شبكات تحتوى على الحمض النووي وتلعب دوراً في الدفاع ضد العدوى.
  - في الذئبة الحمراء، هذه NETs قد تساهم في تفاعل جهاز المناعة ضد الأنسجة الذاتية.

4. التفاعل مع المستضدات الذاتية (IC Formation):
- يتم التعرف على المستضدات الذاتية بواسطة الخلايا المقاوسة B و الخلايا الجنعية الدندريتية (pDC).
  - الخلايا الجنعية الدندريتية (pDC) تستخدم مستقبلات TLR7/9 لتحفيز إنتاج IFN-α، مما يؤدي إلى تنشيط الالتهاب وزيادة الضرر للأعضاء.
  - تكوين المراكز الجريبية (Germinal center formation) يحدث، حيث يتم تعزيز استجابة جهاز المناعة الذاتية.

# Autoimmunity in Type 1 Diabetes

## 1. السكري من النوع الأول (T1D):

- السكري من النوع الأول هو مرض مناعي ذاتي حيث يهاجم جهاز المناعة خلايا الجسم السليمة.
- يتميز المرض بـ التهاب مزمن في جزر لانغرهانس في البنكرياس، وهي المسؤولة عن إنتاج الإنسولين

- Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease characterized by the **chronic inflammation of the pancreatic islets of Langerhans**

## 2. دور الخلايا التائية في مرض السكري من النوع الأول:

- في مرض السكري من النوع الأول، الخلايا التائية تهاجم خلايا  $\beta$  في جزر لانغرهانس، وهي الخلايا التي تنتج الإنسولين.
- هذا الهجوم يسبب تفاصلاً في كمية الإنسولين المنتجة، مما يؤدي إلى زيادة مستويات السكر في الدم

- In type 1 diabetes (T1D), T cells attack the insulin producing  $\beta$  cells in the pancreatic islets. **Genetic** and **environmental** factors increase T1D risk by in part altering central and peripheral tolerance inducing events. The strongest genetic association is with the **human leukocyte antigen locus (HLA)**, consistent with a **key role for T cells** in T1D

## 3. العوامل الوراثية والبيئية:

- العوامل الوراثية والبيئية تزيد من خطر الإصابة بمرض السكري من النوع الأول.
- العوامل الوراثية ترتبط بشكل كبير بموقع مستضدات الكريات البيضاء البشرية (HLA)، الذي يلعب دوراً أساسياً في استجابة جهاز المناعة.
- العوامل البيئية مثل العدوى أو العوامل الأخرى قد تساهم في تحفيز الجهاز المناعي للهجوم على خلايا  $\beta$

- When a sufficient amount of  $\beta$  cell mass has been rendered nonfunctional and/or destroyed, **hyperglycemic blood levels** are achieved, and clinical diabetes established.

## 4. تشخيص مرض السكري من النوع الأول:

- عندما يتم تدمير أو تلف كمية كافية من خلايا  $\beta$  بحيث تصبح غير قادرة على إنتاج الإنسولين أو تعمل بشكل غير فعال، يبدأ ارتفاع مستوى السكر في الدم (hyperglycemia).
- هذا الارتفاع يؤدي إلى تشخيص السكري

- T1D is generally viewed as a T cell-driven autoimmune disease.

## 5. السكري من النوع الأول كمرض مناعي ذاتي مدفوع بالخلايا التائية:

- ينطر إلى مرض السكري من النوع الأول عموماً كمرض مناعي ذاتي مدفوع بالخلايا التائية، حيث يكون جهاز المناعة هو المسؤول عن تدمير خلايا  $\beta$  المنتجة للإنسولين

## خلاصة:

مرض السكري من النوع الأول هو مرض مناعي ذاتي يسبب في تدمير الخلايا المنتجة للإنسولين في البنكرياس. العوامل الوراثية والبيئية تساهم في تحفيز هذا المرض، حيث تهاجم الخلايا التائية الخلايا المنتجة للإنسولين، مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى السكر في الدم وتتطور المرض

# Autoimmunity in Type 1 Diabetes

الشرح في هذه الصورة يتعلق بمراحل تطور السكري من النوع الأول (T1D) من خلال كسر التسامح المناعي وأالية تأثير الخلايا الثانية على خلايا  $\beta$  المنتجة للإنسولين في جزر لانغرهانس:

خلال:  
في مرض السكري من النوع الأول، يؤدي اختلال التسامح المناعي إلى تدمير خلايا  $\beta$  المنتجة للإنسولين. الخلايا الثانية الخاصة بهذه الخلايا تهاجمها بسبب صغر الإنقاـء السليمي في الغدة الصعترية، وتساهم الخلايا التنتظمية (Treg) في تقليل هذا الهجوم عندما تكون وظيفتها غير مثالية. كما أن التهاب جزر البنكرياس المستمر يساهم في تأثير مستضد ذاتي جديد، مما يغفر استجابة مناعية إضافية ضد خلايا  $\beta$ .

- Decreased efficiency of negative selection in the thymus, either due to altered tissue-specific antigen expression or due to T cell receptor (TCR) signaling, allows for the increased escape of  $\beta$  cell-specific T cell clones into the periphery.
  - انخفاض كفاءة الانتقاء السلبي في الغدة الصعترية (Thymus) بسبب التغيرات في التعبير عن المستضدات النوعية للأنسجة أو اختلال في إشارات مستقبل الخلايا الثانية (TCR)، مما يسمح لهروب خلايا ثانية ذاتية تفاعل ضد خلايا  $\beta$  المنتجة للإنسولين إلى المحيط (التأثير في الأنسجة المحيطة)

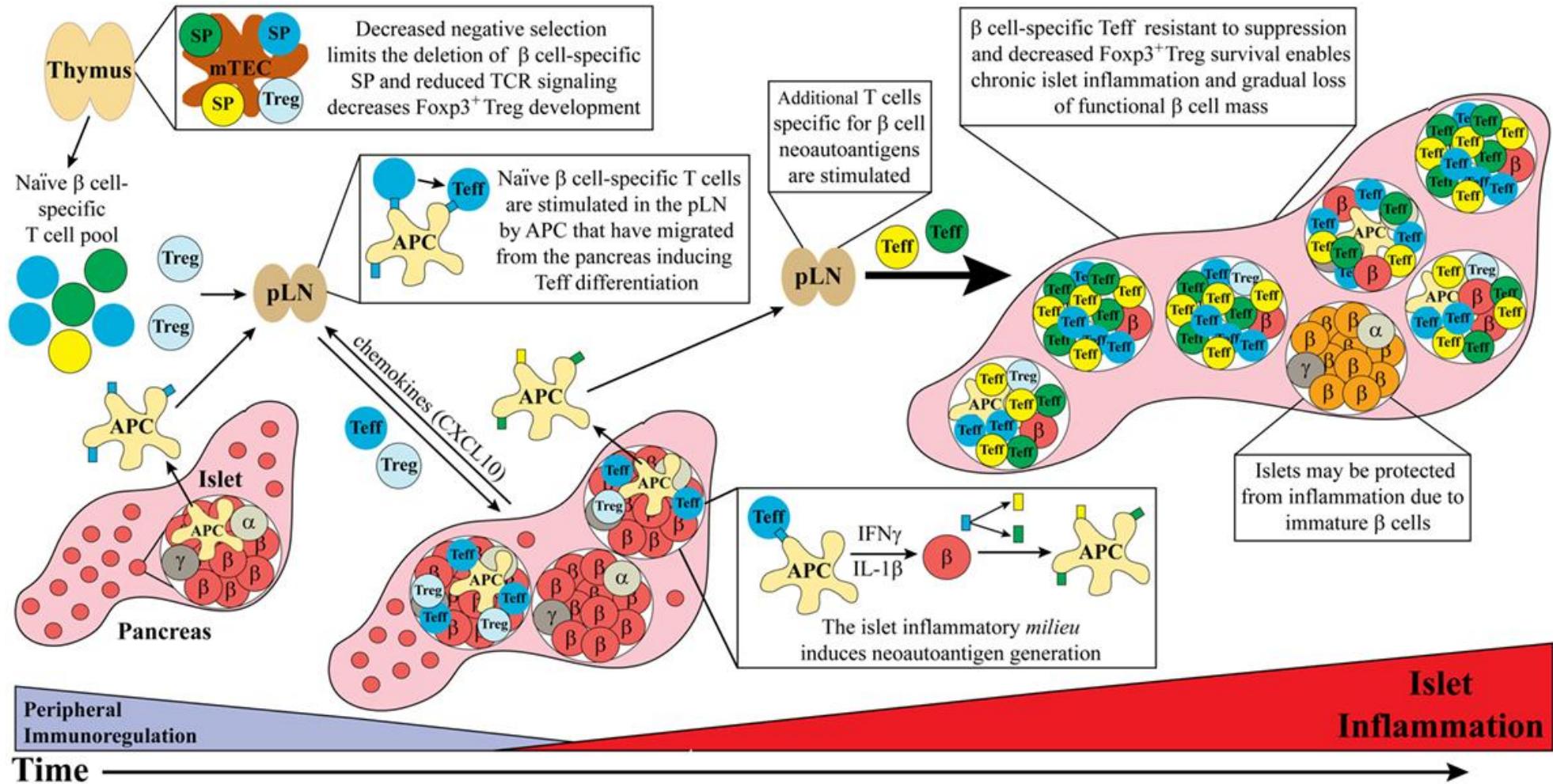
يمكن أن يحدث هذا الانخفاض بسبب التغيرات في التعبير عن المستضدات النوعية للأنسجة أو اختلال في إشارات مستقبل الخلايا الثانية (TCR)، مما يسمح لهروب خلايا ثانية ذاتية تفاعل ضد خلايا  $\beta$  المنتجة للإنسولين إلى المحيط (التأثير في الأنسجة المحيطة)
- $\beta$  cell-specific Foxp3+Treg development may also be suboptimal due to dysregulation of TCR signaling.

الخلايا الثانية Foxp3+ Treg الخاصة بخلايا  $\beta$  قد تكون تحت المستوى المثالي بسبب اختلال إشارات TCR. لا هذه الخلايا الثانية التنتظمية (Treg) تلعب دوراً في تثبيط استجابة الجهاز المناعي ضد خلايا  $\beta$ . ولكن، إذا كانت وظيفتها غير مثالية، قد يزيد هجوم الجهاز المناعي ضد خلايا  $\beta$ .
- $\beta$  cell-specific T cells are stimulated in the pancreatic lymph nodes (pLN) by APC derived from the islets, leading to effector T cell (Teff) differentiation. These pathogenic Teff then infiltrate the islets and drive inflammation leading to reduced  $\beta$  cell function and/or survival.

الخلايا الثانية الخاصة بخلايا  $\beta$  يتم تحفيزها في العقد اللمفاوية البنكرياسية (pLN) بواسطة الخلايا العارضة للمستضد (APC) المأخوذة من جزر لانغرهانس. هذا يؤدي إلى تأثير الخلايا الثانية على خلايا ثانية فعالة (Teff) التي تدخل جزر البنكرياسية وتبسيط التهاباً، مما يؤدي إلى تدمير خلايا  $\beta$  وتقليل وظيفتها أو حتى القضاء عليها

3. تحفيز الخلايا الثانية الخاصة بخلايا  $\beta$  في العقد اللمفاوية البنكرياسية.  
• التهاب جزر البنكرياس المحيط به يزيد من التهاب جزر البنكرياسية.
- Ongoing islet inflammation also leads to the generation of neoautoantigens either directly in  $\beta$  cells or during antigen processing by APC.

4. التهاب جزر البنكرياس المستمر يؤدي إلى تأثير مستضد ذاتي جديد.  
• التهاب جزر البنكرياس قد يُؤدي إلى إما مباشرة في خلايا  $\beta$  أو إثناين، معالجة (neoautoantigens).  
• هذه المستضدات الجديدة قد تُثْبَت إما مباشرة في خلايا  $\beta$  أو إثناين، معالجة المستضد بواسطة خلايا APC، مما يغفر استجابة مناعية إضافية ضد خلايا  $\beta$ .



الشرح في هذه الصورة يتعلق بتفاصيل كيفية تطور مرض السكري من النوع الأول (T1D)، من خلال التأثيرات المناعية التي تسبب التهاب جزر لانغرهانس في البنكرياس وتؤدي إلى تدمير خلايا  $\beta$  المنتجة للإنسولين

#### 1. انخفاض الكفاءة في الانتقاء السلبي في الغدة الصعترية (Thymus):

- يتم تقليل الانتقاء السلبي في الغدة الصعترية، مما يؤدي إلى عدم إزالة الخلايا التائية ذات التفاعل الذاتي تجاه خلايا  $\beta$ .
- الخلايا التائية الخاصة بخلايا  $\beta$  قد تخرج من الغدة الصعترية وتببدأ في التحرك إلى الأنسجة المحيطة (periphery)، مما يسهم في زيادة خطر الهجوم على خلايا  $\beta$ .

#### 2. تفاعل الخلايا التائية في العقد المفاوية البنكرياسية (pLN):

- الخلايا التائية الناشئة الخاصة بخلايا  $\beta$  يتم تحفيزها في العقد المفاوية البنكرياسية بواسطة الخلايا العارضة للمستضد (APC) التي تنتقل من البنكرياس.
- هذا التحفيز يؤدي إلى تمييز الخلايا التائية إلى خلايا تائية فعالة (Teff)، التي تكون مسؤولة عن مهاجمة الأنسجة السليمة.

#### 3. التفاعل داخل البنكرياس:

- الخلايا التائية الخاصة بخلايا  $\beta$  تبدأ في الدخول إلى جزر لانغرهانس حيث توجد خلايا  $\beta$  المنتجة للإنسولين.
- تبدأ الخلايا التائية في تدمير خلايا  $\beta$  عن طريق إفراز السيتوكينات مثل  $\gamma$ IFN و IL-1 $\beta$ ، مما يؤدي إلى تفعيل التهاب الجزر وتوليد مستضادات جديدة (neoautoantigens).

#### 4. دور الخلايا التائية التنظيمية (Treg):

- الخلايا التائية التنظيمية (Treg) تلعب دوراً في تثبيط التفاعل المناعي ضد خلايا  $\beta$ .
- ولكن مع مرور الوقت، يمكن أن تكون الخلايا التائية التنظيمية غير فعالة بسبب انخفاض بقائها أو اختلال إشارات TCR، مما يسمح باستمرار الهجوم على خلايا  $\beta$ .

#### 5. زيادة التهاب جزر البنكرياس مع الزمن:

- مع مرور الوقت، يحدث زيادة مستمرة في التهاب الجزر، مما يؤدي إلى فقدان تدريجي في وظيفة خلايا  $\beta$ .
- في مراحل مبكرة، قد تحمي الخلايا  $\beta$  غير الناضجة الجزر من الالتهاب، لكن مع تطور المرض، تتدحر وظيفة خلايا  $\beta$ .

#### 6. التسلسل الزمني:

- يبدأ التنظيم المناعي المحيطي في وقت مبكر، ويزداد التهاب الجزر مع مرور الوقت، مما يؤدي إلى تدمير تدريجي لخلايا  $\beta$  وفقدان قدرة البنكرياس على إنتاج الإنسولين.

#### خلاصة:

في السكري من النوع الأول (T1D)، يبدأ الهجوم المناعي ضد خلايا  $\beta$  في البنكرياس نتيجة لتقليل الانتقاء السلبي في الغدة الصعترية وعدم قدرة الخلايا التائية التنظيمية (Treg) على السيطرة على الخلايا التائية المهاجمة (Teff). هذا يؤدي إلى التهاب مستمر في جزر لانغرهانس وتدمير خلايا  $\beta$  المنتجة للإنسولين

# Autoimmunity in Grave's disease

- **Grave's disease** is an autoimmune disease that affects the **thyroid**. It frequently results in and is the most common cause of hyperthyroidism. It also often results in an enlarged **thyroid**.

## شرح التفاصيل:

1. التسبب في مرض جريفز:

السبب الدقيق لمرض جريفز غير معروف، ولكن المرض يتميز بوجود أجسام مضادة ذاتية موجهة ضد مستقبلات TSH في الغدة الدرقية.  
هذه الأجسام المضادة تحاكي عمل الهرمون المحفز للغدة الدرقية (TSH) الطبيعي، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج هرمونات الغدة الدرقية.

- Although the cause of Graves' disease is unknown, autoimmunity directed against the **TSH receptor** is the hallmark of Graves' thyroid disease. **Autoantibodies** against this receptor mimic the action of its natural ligand, **TSH**, inducing **hyperthyroidism** and **goiter**.

## الأثار الناتجة:

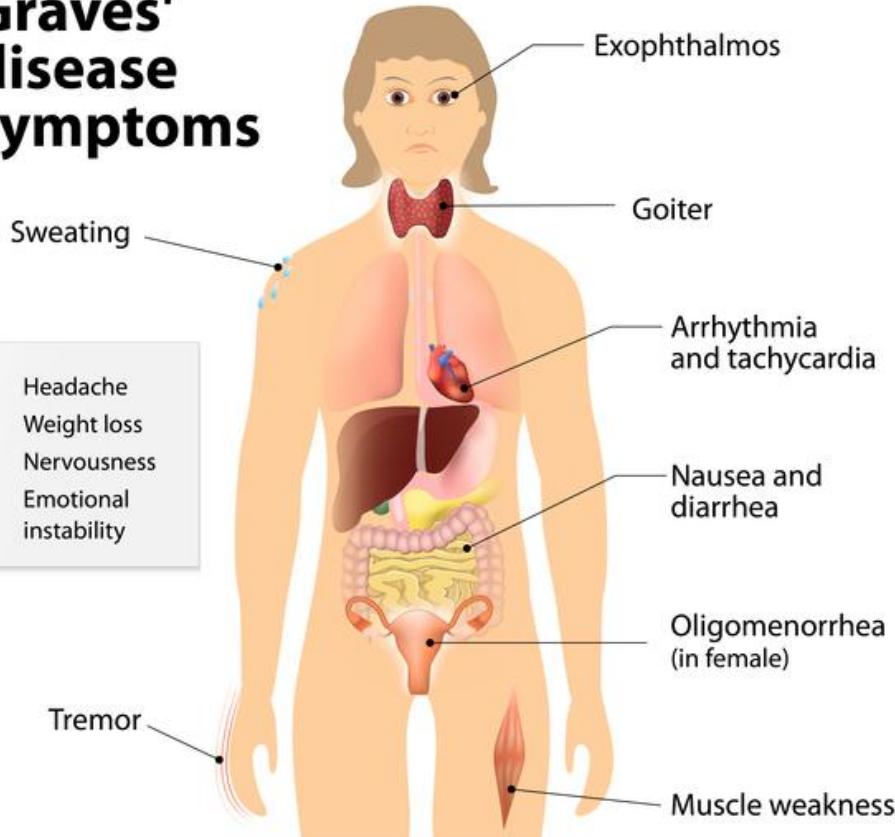
- فرط نشاط الغدة الدرقية (Hyperthyroidism): بسبب تحفيز الغدة الدرقية بشكل مستمر لإنتاج الهرمونات.
- التضخم الدرقي (Goiter): وهو تضخم الغدة الدرقية الذي يحدث نتيجة الإفراز المستمر للهرمونات.

## خلاصة:

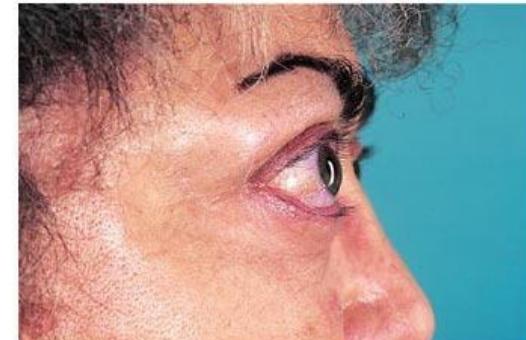
مرض جريفز هو مرض مناعي ذاتي ينتج فيه جهاز المناعة أجساماً مضادة تستهدف مستقبلات TSH في الغدة الدرقية، مما يؤدي إلى فرط نشاط الغدة الدرقية وتضخمها

# Autoimmunity in Grave's disease

## Graves' disease symptoms



A



B



C



D

## Examples of autoantigens

Autoantigen	Function/Complex	Occurrence (% in SLE)	Reference
Nucleolin	Nucleolar structural integrity	>50	[26]
U1RNP	Spliceosome component	40	[26]
U1RNA	Spliceosome component	<5	[26]
Sm epitopes	Spliceosome proteins	25	[26]
SSA/Ro	RNA pol III chaperone	40–50	[26]
SSB/La	RNA pol III chaperone and termination	15	[26]
Ribosomal P proteins	Phospho proteins, bind 28S RNA	12–16	[27]
Ku	dsDNA break repair	20–40	[26]
Cardiolipin	Similar epitopes to nucleophosmin	20–40	[26]
Centromere components	CENP-B and others	~6	[26]
Lamins	Complexed with nucleolin	unknown	[28]

# Examples of autoantigens

Disease	Target Organ	Known Autoantigens
Thyroiditis (autoimmune)	Thyroid	Thyroglobulin Thyroperoxidase
Graves' disease	Thyroid	Thyroid-stimulating hormone receptor
Type 1 diabetes	Pancreatic Beta cells	Insulin, GAD, IA-2
Addison's disease	Adrenal	21OH hydroxylase 17OH hydroxylase
Gastritis	Stomach	H+/K+ ATPase Intrinsic Factor
Celiac disease	Small bowel	Transglutaminase
Vitiligo	Melanocytes	Tyrosinase Tyrosinase-related protein-2
Multiple sclerosis	Brain, spinal cord	Myelin basic protein Proteolipid protein
Pemphigus	Skin	Desmogleins
Hepatitis (autoimmune)	Liver	Hepatocyte antigens Cytochrome; P450-1A2
Myasthenia gravis	Muscle	Acetylcholine receptor
Primary biliary cirrhosis	Liver bile ducts	2-Oxoacid dehydrogenase complexes

## Further reading:

- Cellular and Molecular Immunology. 7th Edition..  
Chapter 14. Immunologic Tolerance and Autoimmunity