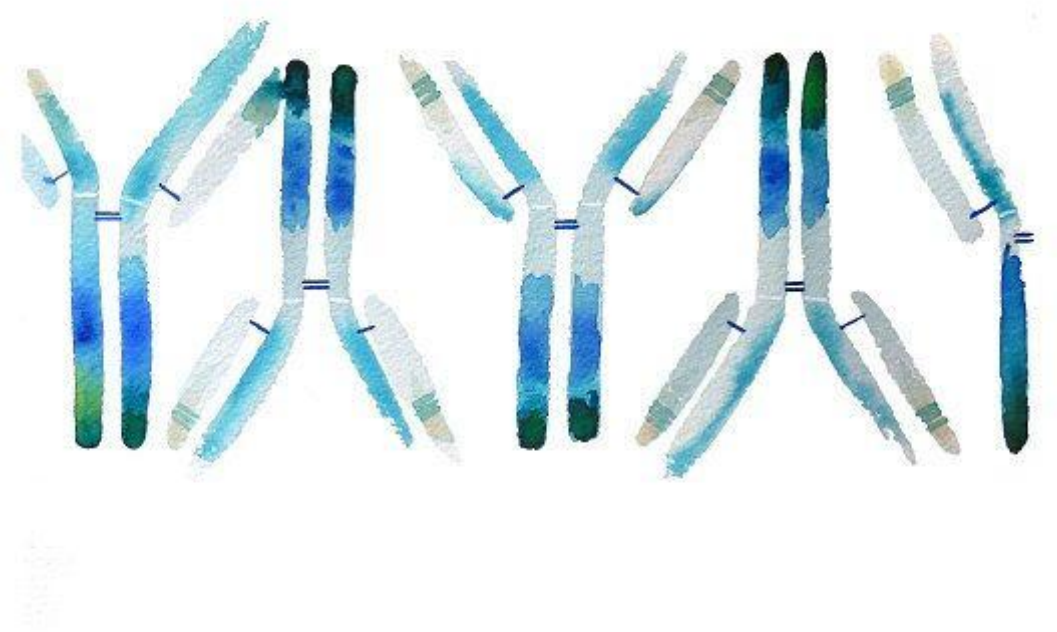


Medical Immunology



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

Lecture 14

Autoimmunity

In this lecture we will discuss:

- Autoimmunity examples.

Self-tolerance

الشرح الكامل للصورة يكون كما يلي، حيث توضح الصورة السلايدات المتعلقة بمفهوم التسامح الذاتي (Self-tolerance) في الجهاز المناعي:
1. التسامح الذاتي (Self-tolerance):

→ • التسامح الذاتي يشير إلى قدرة جهاز المناعة على تجاهل أو عدم مهاجمة الأنسجة الذاتية، أي الأنسجة التي تخص الجسم نفسه.
• يحدث التسامح الذاتي إما في خلايا اللف الغير ناضجة في الأعضاء اللمفاوية التكوينية (التسامح المركزي) أو في الخلايا اللمفاوية الناضجة في الأنسجة المحيطية (التسامح المحيطي)

- Self-tolerance may be induced in immature self-reactive lymphocytes in the generative lymphoid organs (**central tolerance**) or in mature lymphocytes in peripheral sites (**peripheral tolerance**)

2. التسامح المركزي (Central tolerance):

• التسامح المركزي يحدث أثناء مرحلة نضوج خلايا اللف في الأعضاء اللمفاوية التكوينية مثل الغدة الصعترية ونخاع العظام، الخلايا اللمفاوية النامية تمر بمراحل حاسمة حيث تتعرض لمستضدات (Antigens). إذا تصادفت الخلايا اللمفاوية مع مستضد ذاتي، قد يؤدي ذلك إلى:

→ • موت الخلايا (Cell death) في حال كانت الخلايا اللمفاوية تفاعلية ضد المستضدات الذاتية.
• أو استبدال مستقبل المستضد الذاتي (Replacement of a self-reactive antigen receptor) بمستقبل جديد لا يتفاعل مع الأنسجة الذاتية، ما يضمن عدم مهاجمة الجسم لنفسه

- Central tolerance** occurs during the maturation of lymphocytes in the central (generative) lymphoid organs, where all developing lymphocytes pass through a stage at which encounter with antigen may lead to **cell death** or **replacement of a self-reactive antigen receptor** with a new one.

3. المستضدات في الغدة الصعترية ونخاع العظام:

→ • في هذه الأعضاء التكوينية، تكون المستضدات الذاتية موجودة بشكل واسع وتنتشر بشكل كبير، مثل المستضدات التي تتواجد في الدم.
• هذه المستضدات هي جزيئات أو بروتينات يتم التعرف عليها كـ "ذاتية" من قبل جهاز المناعة

- The antigens normally present in the thymus and bone marrow include ubiquitous, or widely disseminated, self antigens including those brought in by the blood.

4. التسامح المحيطي (Peripheral tolerance):

• التسامح المحيطي يحدث عندما تكون الخلايا اللمفاوية الناضجة قادرة على التعرف على المستضدات الذاتية في الأنسجة المحيطية (خارج الأعضاء التكوينية).

→ • نتيجة لذلك، تصبح الخلايا اللمفاوية غير قادرة على الاستجابة لهذه المستضدات الذاتية، ويمكن أن يحدث ذلك بطرق مختلفة:

• موت الخلايا عن طريق الاستماتة (Apoptosis).

• أو يتم قمع الخلايا اللمفاوية بواسطة خلايا T التنظيمية (Regulatory T cells)، التي تتأكد من أن الخلايا اللمفاوية لا تهاجم الأنسجة الذاتية

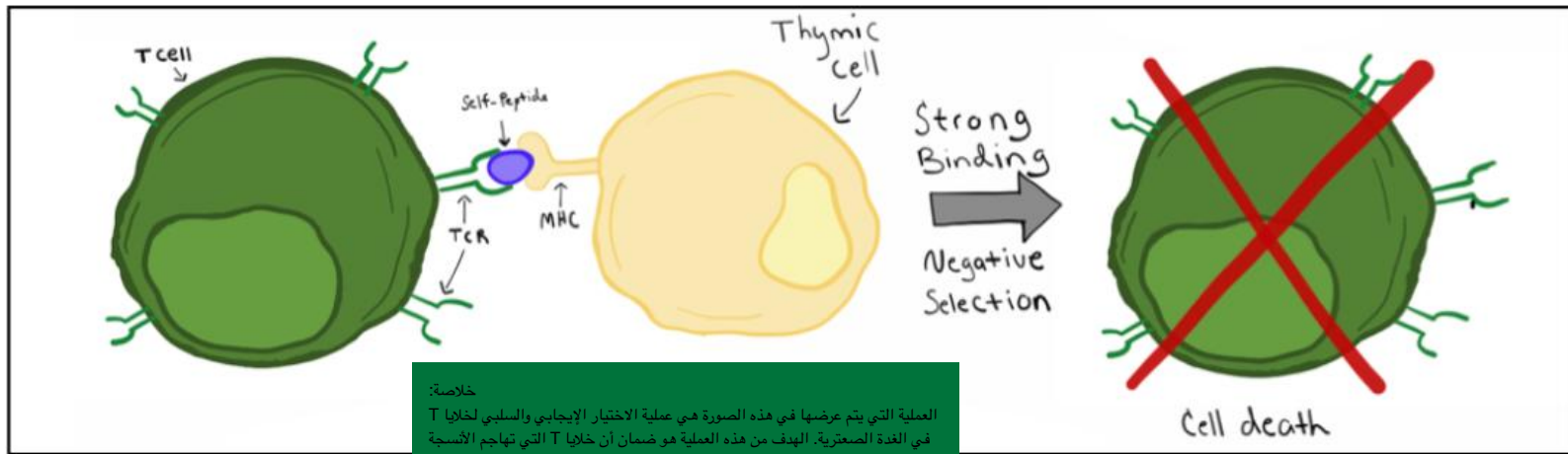
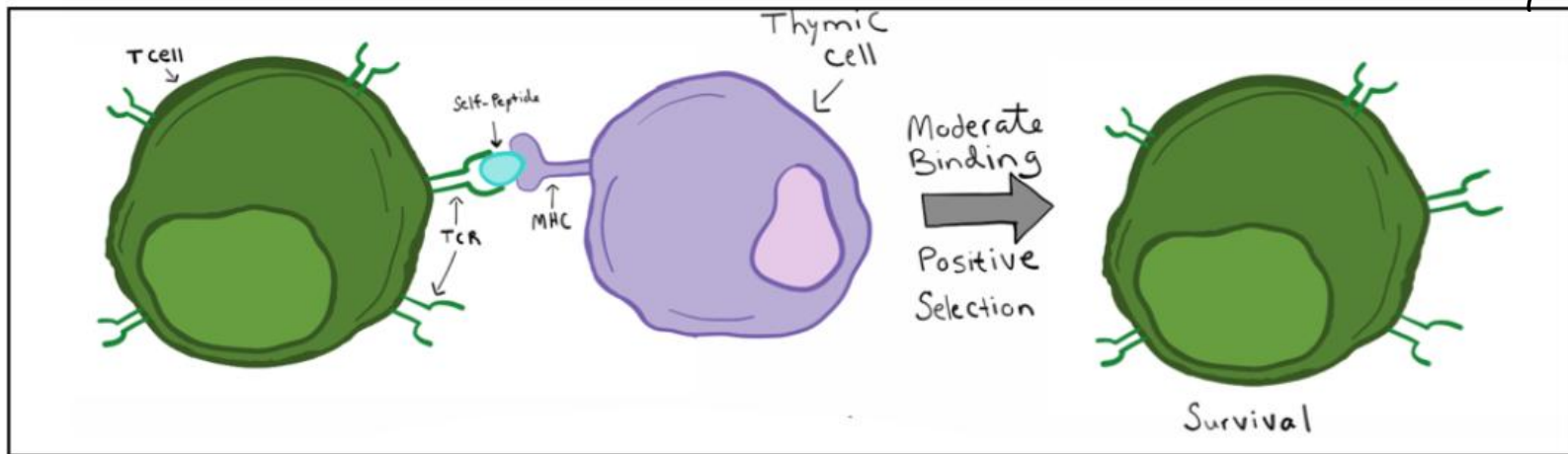
- Peripheral tolerance** occurs when, as a consequence of **recognizing self antigens**, mature lymphocytes become **incapable of responding** to that antigen, or are induced to die by **apoptosis**, or mature T cells are actively **suppressed by regulatory T cells**.

خلاصة:

• عملية

التسامح الذاتي حاسمة للحفاظ على الاستقرار المناعي ومنع حدوث أمراض المناعة الذاتية، التي تحدث عندما يهاجم جهاز المناعة الأنسجة الذاتية عن طريق الخطأ

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



خلاصة:
العملية التي يتم عرضها في هذه الصورة هي عملية الاختيار الإيجابي والسلبي لخلايا T في الغدة الصعترية. الهدف من هذه العملية هو ضمان أن خلايا T التي تهاجم الأنسجة الذاتية يتم تدميرها، بينما يتم السماح لخلايا T التي لا تتفاعل بقوة مع المستضدات الذاتية بالبقاء على قيد الحياة والمساهمة في حماية الجسم من الميكروبات والمستضدات

Autoimmune diseases overview

الأمراض المناعية الذاتية (Autoimmune diseases):

1. تصنيف الأمراض المناعية الذاتية:

يمكن تصنيف الأمراض المناعية الذاتية استنادًا إلى عدة معايير، أحدها هو مكان حدوث الهجوم المناعي. بناءً على هذا المعامل، يمكن تصنيف

الأمراض المناعية الذاتية إلى:

• أمراض جهازية (Systemic): حيث تؤثر على الجسم بشكل عام.

• أمراض محددة العضو (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 تُلبى لكي يُعتبر مرض معين من الأمراض المناعية الذاتية.

• هناك العديد من الأمراض المناعية الذاتية التي تتنوع سريريًا، ولكل منها أنواع 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:

• تحدث الأمراض المناعية الذاتية نتيجة لعدة عوامل، أبرزها:

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

• التأثيرات البيئية (Environmental influences): مثل التلوث، 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 ووجود تحسن في التشخيصات 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، وتحدث نتيجة لاستعداد وراثي وعوامل بيئية، ويزداد انتشارها بفضل زيادة الوعي وتحسين التشخيصات

Autoimmunity in systemic lupus erythematosus (SLE) (الذئبة الحمامية المَجموَعِيَّة SLE)

1.مرض الذئبة الحمراء الجهازية (SLE):

• هو مرض مناعي ذاتي مزمن، حيث يقوم جهاز المناعة بمهاجمة 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 عرضًا سريريًا متنوعًا، وذلك نتيجة لوجود عوامل وراثية وبيئية متعددة تساهم في بداية المرض وتطوره.

•بمعنى 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 الجسمية، مثل:

•المفاصل: قد تحدث آلام أو تورمات في المفاصل.

•الجلد: من الممكن أن تظهر طفح جلدي، خاصة على الوجه.

•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 شيوعًا والأكثر حدة:

•الشكل الأكثر شيوعًا والأكثر حدة من

الذئبة الحمراء هو الذئبة الحمراء الجهازية، وهو الذي

يؤثر على الأعضاء المتعددة ويظهر بأعراض متنوعة

خلاصة:

مرض الذئبة الحمراء الجهازية (SLE) هو مرض مناعي ذاتي مزمن يتميز بمهاجمة جهاز المناعة للأنسجة 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

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

الصورة على اليمين:

• تظهر صورة لشخص يعاني من طفح الفراشة المميز على الخدين

والأنف، وهو أحد الأعراض الرئيسية التي تميز مرض الذئبة الحمراء الجهازية

Systemic:

- Low-grade fever
- Photosensitivity

Psychological

- Fatigue
- Loss of appetite

Mouth and nose

- Ulcers

Face

- Butterfly rash

Muscles

- Aches

Pleura

- Inflammation

Pericardium

- Inflammation

Joints

- Arthritis

Kidneys

- Inflammation

Fingers and toes

- Poor circulation



الأعراض الرئيسية لمرض الذئبة الحمراء الجهازية:

1. الأعراض الجهازية:

• الحمى الخفيفة (Low-grade fever).

• الحساسية للضوء (Photosensitivity)، حيث يصبح الجلد حساسًا 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 والخدين. هذا الطفح هو من الأعراض المميزة للذئبة.

4. الفم والأنف:

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

5. العضلات:

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

6. المفاصل:

• التهاب المفاصل (Arthritis): يشعر المريض بالألم وتورم في المفاصل.

7. الأعضاء الداخلية:

• الجنبة (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.

8. الأصابع والأصابع القدم:

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

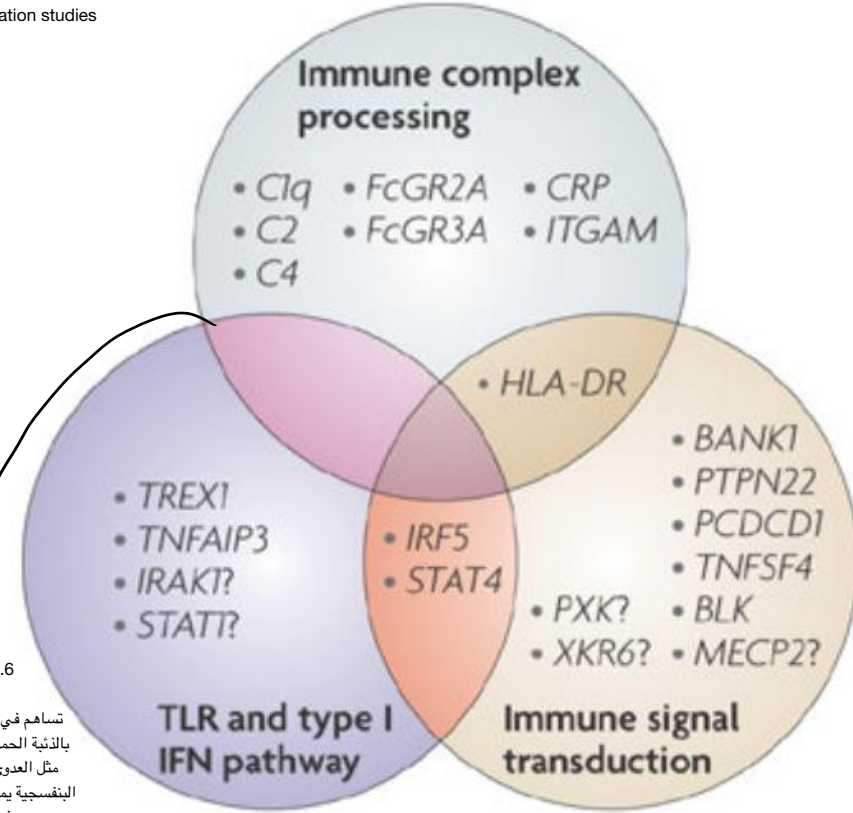
خلاصة:

مرض الذئبة الحمراء الجهازية (SLE) يمكن أن يؤثر على عدة أجهزة في الجسم مثل الجلد، المفاصل، الأعضاء الداخلية مثل الكلى والقلب، والأعراض النفسية مثل التعب وفقدان الشهية

Autoimmunity in systemic lupus erythematosus (SLE) (الذئبة الحمامية المَجمُوعِيَّة (SLE)

1. العوامل الوراثية المرتبطة بالذئبة الحمراء الجهازية (SLE):
• دراسات الارتباط عبر الجينوم (Genome wide association studies) قد أظهرت وجود عدة عوامل وراثية ترتبط بزيادة الاستعداد للإصابة بالذئبة الحمراء.
• هذه الدراسات تساعد في تحديد الجينات التي تلعب دورًا مهمًا في حدوث المرض.

2. الجينات المهمة في مرض الذئبة الحمراء:
• الجينات المتعلقة بالطريق المكمّل الكلاسيكي (Classical complement pathway) هي من بين العوامل الوراثية الهامة في هذا المرض. وتشمل هذه الجينات: C1q, C2, C4.
• هذه الجينات مسؤولة عن تفعيل النظام المكمّل في جهاز المناعة، وهو جزء من عملية الدفاع: C1q, C2, C4.
• الطبيعية ضد العدوى. عندما يحدث خلل في هذه الجينات، قد يزيد من خطر الإصابة بالذئبة الحمراء.



6. الوراثة والتأثيرات البيئية:
• الجينات المذكورة تساهم في زيادة الاستعداد للإصابة بالذئبة الحمراء، ولكن التأثيرات البيئية مثل العدوى أو التعرض للأشعة فوق البنفسجية يمكن أن تحفز ظهور المرض في الأفراد المعرضين جينيًا.

4. الدوائر الوراثية والجينات المرتبطة:
• الجينات مثل TREX1, TNFAIP3, IRF5, STAT4 تؤثر على الاستجابة المناعية بشكل عام.
• بعض الجينات تتفاعل مع مسارات إشارات TLR ونوع A IFN pathway، وهو مسار رئيسي في الاستجابة المناعية ضد الميكروبات.

5. الدوائر الوراثية المشتركة:
• تظهر الصورة أيضًا تداخلًا بين مجموعات من الجينات تشارك في إشارات المناعة و المسارات الوراثية المختلفة، التي تزيد من تعرض الجسم للإصابة بالذئبة الحمراء.

3. المعالجة المناعية والتفاعلات الجينية:
• الجينات المعنية بمعالجة المركبات المناعية (Immune complex processing) تشمل: FcGR2A, FcGR3A, ITGAM, CRP.
• تلعب دورًا في كيفية استجابة الجهاز المناعي للمستضدات.
• الجينات المتعلقة بتفاعل إشارات المناعة (Immune signal transduction) هذه: BANK1, PTPN22, PCDC1, IRF5, STAT4.
• الجينات تشارك في العمليات التي تحكم استجابة الجهاز المناعي.

خلاصة:

الذئبة الحمراء الجهازية هي مرض مناعي ذاتي يعكس تأثير التفاعل بين العوامل الوراثية والبيئية. الجينات التي تتعلق بنظام المكمّل وإشارات المناعة تلعب دورًا حاسمًا في زيادة الاستعداد للإصابة بهذا المرض.

Breaking immune tolerance and the development of SLE

1. دور الخلايا للمقاومة B:

• تلعب الخلايا للمقاومة B دورًا رئيسيًا في الاستجابة المناعية التكيفية لمرض الذئبة الحمراء.

• الوظائف الأساسية:

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

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

• تنشيط الخلايا التائية الذاتية (Autoreactive T cells): هذه الخلايا التائية تستجيب ضد الأنسجة 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 للمقاومة T:

• الخلايا للمقاومة T تلعب دورًا مهمًا من خلال:

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

• إفراز السيتوكينات (Cytokines) بواسطة أنواع مختلفة من الخلايا التائية: 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-α** 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) Toll-like على خلايا دندريعية متخصصة (pDC)، وهذه المستقبلات يمكن تفعيلها

بواسطة المركبات المناعية، مما يؤدي إلى:

• إنتاج IFN-α: 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 العدوى ولكن يمكن أن تتسبب أيضًا في تلف الأنسجة الذاتية في أمراض المناعة الذاتية مثل الذئبة



خلاصة:

• الخلايا للمقاومة B و T تلعب دورًا أساسيًا في تطور الذئبة الحمراء الجهازية (SLE) من خلال تفعيل الأجسام المضادة الذاتية، وتنشيط الخلايا التائية، وإفراز السيتوكينات. الاستجابة المناعية الفطرية، خاصة تفعيل TLR على خلايا دندريعية متخصصة، تؤدي إلى إنتاج IFN-α وتشكيل 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 مترابطة:
 - يتطور مرض الذئبة الحمراء الجهازية عبر ثلاث مراحل مترابطة في جهاز المناعة، وهي:
 - فقدان التسامح المناعي التكيفي.
 - زيادة توافر المستضدات الذاتية.
 - التأثيرات المرتبطة بالاستجابة المناعية الفطرية

Breaking immune tolerance and the development of SLE

- 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 اللمفاوية B الذاتية التفاعل (autoreactive B cells).
 - الخلايا اللمفاوية B تلعب دوراً مهماً في الذئبة من خلال إنتاج الأجسام المضادة الذاتية التي تهاجم الأنسجة السليمة.
 - الإشارات القادمة من المستضدات الذاتية، مستقبلات TLR، و السيتوكينات المشتقة من الخلايا التائية تساهم في تحفيز تشكيل المراكز الجريبية (germinal centres) وإنتاج المستمر للأجسام المضادة الذاتية
- Innate immune defects leading to increased availability of self-antigens include increased **NETosis**, **impaired clearance of apoptotic debris** and **reduced phagocytosis**.
 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 تتسبب في تلف الأنسجة.
 - تأثيرات على إزالة النفايات الخلوية (apoptotic debris): من خلال إعاقه 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 اللمفاوية B الذاتية التفاعل وتنتج أجساماً مضادة ذاتية تهاجم الأنسجة السليمة.

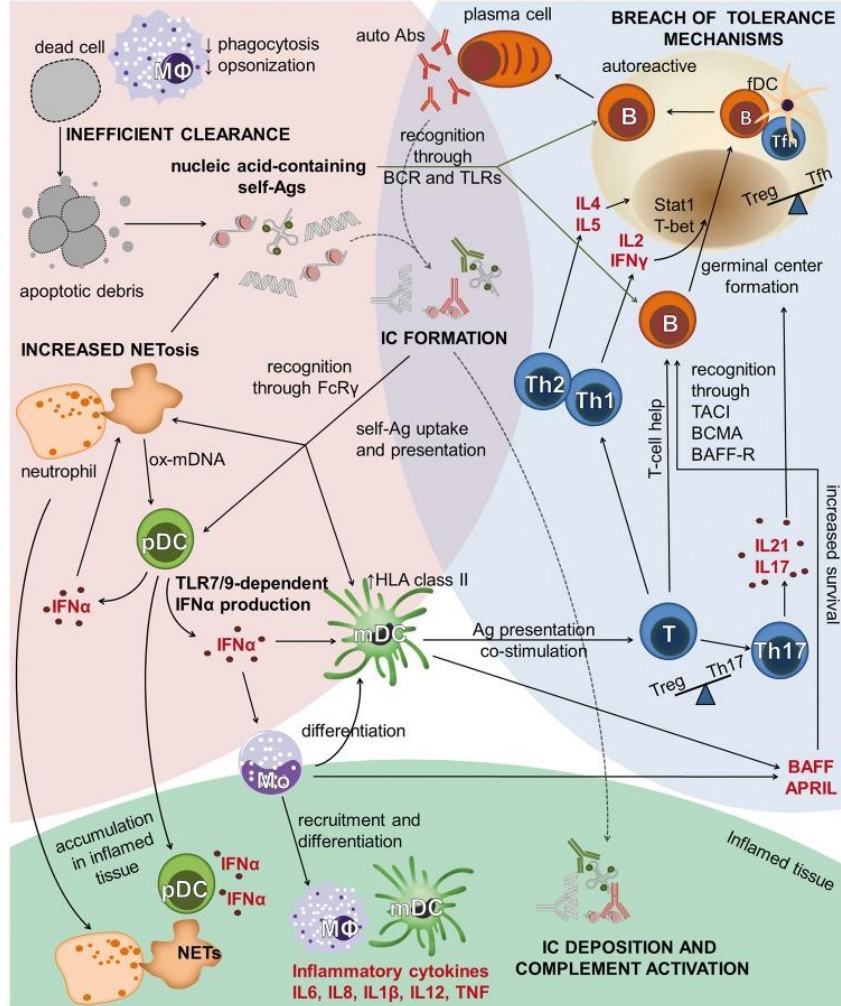
• أيضاً، تلعب العيوب في الاستجابة المناعية الفطرية دوراً مهماً في زيادة توافر المستضدات الذاتية وزيادة الالتهاب، مما يساهم في تفاقم المرض

Breaking immune tolerance and the development of SLE

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

5. إيداع الأجسام المناعية (Immune Complex) (Deposition) وتنشيط المكمل: الملتهبة، مما يؤدي إلى تنشيط المكمل (Complement activation). تنشيط المكمل يساهم في الالتهاب المستمر والضرر لأنسجة الجسم

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



1. كسر التسامح المناعي (Breach of Tolerance Mechanisms): الخلايا للمقاومة B الذاتية التفاعل (autoreactive B cells): تبدأ الخلايا للمقاومة B التي تهاجم الأنسجة الذاتية 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 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 والمخلفات). تتفاعل الخلايا للمقاومة B مع هذه المستضدات الذاتية، مما يزيد من إنتاج الأجسام المضادة الذاتية.

3. زيادة تكوين NETs (NETosis): الخلايا المتعادلة (Neutrophils) تفرز NETs، وهي شبكات تحتوي 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 للمقاومة B والخلايا الجذعية الدندريكية (pDC). الخلايا الجذعية الدندريكية (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.

خلاصة:

تطور الذئبة الحمراء الجهازية يتم بسبب كسر التسامح المناعي، حيث يبدأ جهاز المناعة في تفاعل غير طبيعي مع الأنسجة الذاتية. هذا يشمل زيادة تكوين NETs، و تراكم النفايات الخلوية، وإنتاج الأجسام المضادة الذاتية. يؤدي هذا إلى إيداع الأجسام المضادة في الأنسجة الملتهبة وتنشيط المكمل، مما يزيد من الالتهاب والأضرار في الأعضاء المتأثرة

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 β في جزر لانغرهانس، وهي الخلايا التي تنتج الإنسولين. هذا الهجوم يسبب نقصاً في كمية الإنسولين المنتجة، مما يؤدي إلى زيادة مستويات السكر في الدم

- In type 1 diabetes (T1D), T cells attack the insulin producing β 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 و البيئية 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 β

- When a sufficient amount of β 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 β 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:

• يُنظر إلى مرض السكري من النوع الأول عمومًا كمرض مناعي ذاتي مدفوع بالخلايا التائية، حيث يكون جهاز المناعة هو المسؤول عن تدمير خلايا β المنتجة للإنسولين

خلاصة:

مرض السكري من النوع الأول هو مرض مناعي ذاتي يتسبب 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 وتطور المرض

خلاصة:
 *في مرض السكري من النوع الأول، يؤدي اختلال التسامح المناعي إلى تدمير خلايا β المنتجة للإنسولين. الخلايا التائية الخاصة بهذه الخلايا تهاجمها بسبب ضعف الانتقاء السلبي في الغدة الصعترية، وتساهم الخلايا التنظيمية (Treg) في تقليل هذا الهجوم عندما تكون وظيفتها غير مثالية. كما أن التهاب جزر البنكرياس المستمر يساهم في توليد مستضدات ذاتية جديدة، مما يقام عملية تدمير خلايا β

الشرح في هذه الصورة يتعلق بمراحل تطور السكري من النوع الأول (T1D) من خلال كسر التسامح المناعي وآلية تأثير الخلايا التائية على خلايا β المنتجة للإنسولين في جزر لانغرهانس:

Autoimmunity in Type 1 Diabetes

- **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 β cell-specific T cell clones into the periphery.

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

*في مرض السكري من النوع الأول، يحدث انخفاض في كفاءة الانتقاء السلبي في الغدة الصعترية. الانتقاء السلبي هو العملية التي تمنع الخلايا التائية التي تهاجم الأنسجة الذاتية من البقاء.

يمكن أن يحدث هذا الانخفاض بسبب التغيرات في التعبير عن المستضدات النوعية للأنسجة أو اختلال في إشارات مستقبل الخلايا التائية (TCR)، مما يسمح لهروب خلايا تائية ذاتية التفاعل ضد خلايا β المنتجة للإنسولين إلى المحيط (التأثير في الأنسجة المحيطة)

- β cell-specific **Foxp3+Treg development** may also be **suboptimal** due to dysregulation of TCR signaling

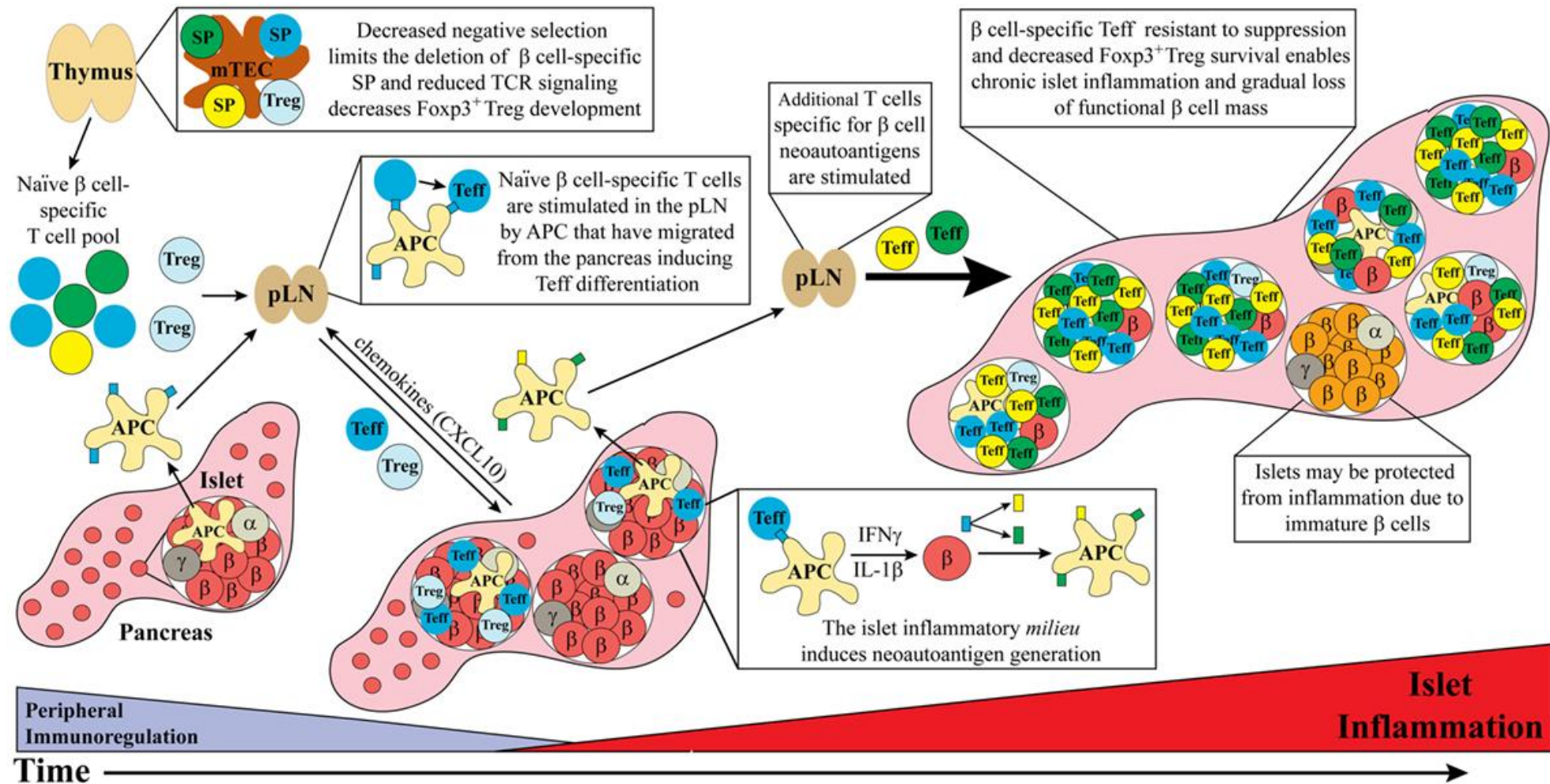
3. الخلايا التائية Foxp3+ Treg الخاصة بخلايا β قد تكون تحت المستوى المثالي بسبب اختلال إشارات TCR. هذه الخلايا التائية التنظيمية (Treg) تلعب دورًا في تثبيط استجابة الجهاز المناعي ضد خلايا β . إذا كانت وظيفتها غير مثالية، قد يزيد هجوم الجهاز المناعي ضد خلايا β .

- β 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 β cell function and/or survival**.

3. تحفيز الخلايا التائية الخاصة بخلايا β في العقد اللمفاوية البنكرياسية: الخلايا التائية الخاصة بالخلايا β يتم تحفيزها في العقد اللمفاوية البنكرياسية (pLN) بواسطة الخلايا العارضة للمستضد (APC) المأخوذة من جزر لانغرهانس. هذا يؤدي إلى تمايز الخلايا التائية إلى خلايا تائية فعالة (Teff) التي تدخل الجزر البنكرياسية وتسبب التهابًا، مما يؤدي إلى تدمير خلايا β وتقليل وظيفتها أو حتى القضاء عليها

- Ongoing islet inflammation also leads to the **generation of neoautoantigens** either directly in β cells or during antigen processing by APC.

4. التهاب جزر البنكرياس المستمر وتوليد المستضدات الذاتية الجديدة: التهاب جزر البنكرياس المستمر يؤدي إلى توليد مستضدات ذاتية جديدة (neoautoantigens). هذه المستضدات الجديدة قد تُنتج إما مباشرة في خلايا β أو أثناء معالجة المستضد بواسطة خلايا APC، مما يحفز استجابة مناعية إضافية ضد خلايا β



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 β 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 β .
- الخلايا التائية الخاصة بخلايا β قد تخرج من الغدة الصعترية وتبدأ في التحرك إلى الأنسجة المحيطة (periphery)، مما يسهم في زيادة خطر الهجوم على خلايا β

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

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

3. التفاعل داخل البنكرياس:

- الخلايا التائية الخاصة بخلايا (Teff) β تبدأ في الدخول إلى جزر لانغرهانس حيث توجد خلايا β المنتجة للإنسولين.
- تبدأ الخلايا التائية في تدمير خلايا β عن طريق إفراز السيتوكينات مثل IFN γ و IL-1 β ، مما يؤدي إلى تفعيل التهاب الجزر و توليد مستضدات جديدة (neoautoantigens).

4. دور الخلايا التائية التنظيمية (Treg):

- الخلايا التائية التنظيمية (Treg) تلعب دوراً في تثبيط التفاعل المناعي ضد خلايا β .
- 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 β

5. زيادة التهاب جزر البنكرياس مع الزمن:

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

6. التسلسل الزمني:

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

خلاصة:

في السكري من النوع الأول (T1D)، يبدأ الهجوم المناعي ضد خلايا β 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 β المنتجة للإنسولين

Autoimmunity in Grave's disease

مرض جريفز (Grave's Disease) هو مرض مناعي ذاتي يؤثر على الغدة الدرقية ويعتبر من أكثر الأسباب شيوعاً لفرط نشاط الغدة الدرقية (Hyperthyroidism). كما أنه يسبب غالباً تضخماً في الغدة الدرقية (Goiter)

- **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**.

2. الآثار الناتجة:

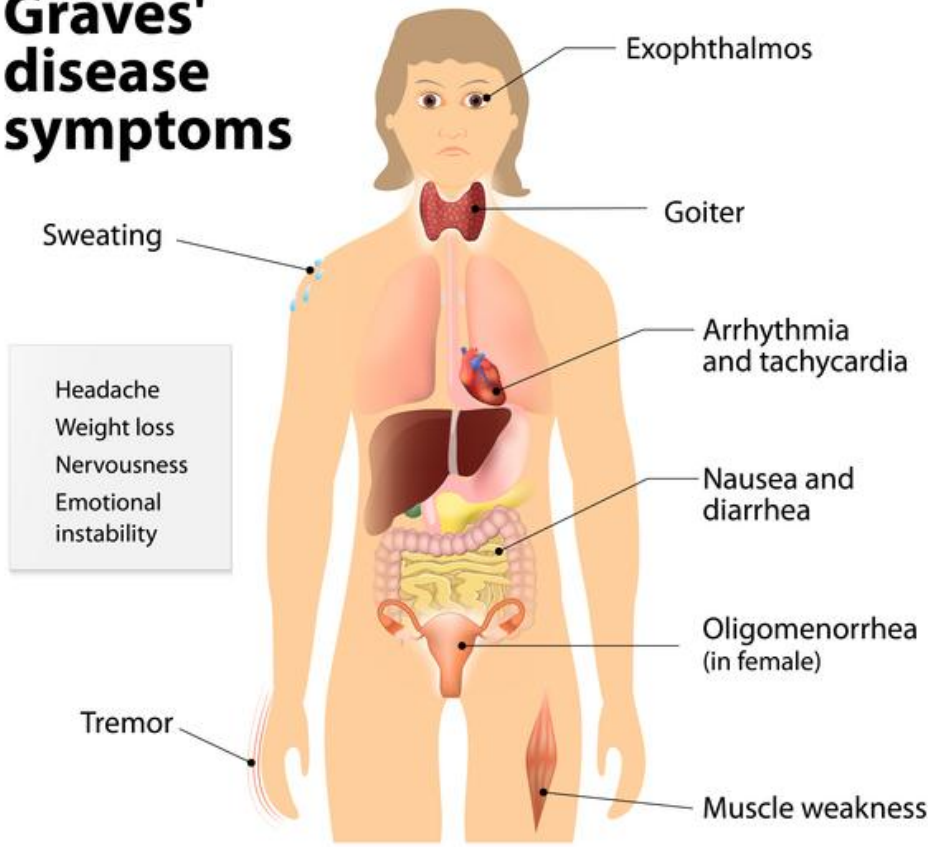
• فرط نشاط الغدة الدرقية (Hyperthyroidism): بسبب تحفيز الغدة الدرقية بشكل مستمر لإنتاج الهرمونات.
• التضخم الدرقي (Goiter): وهو تضخم الغدة الدرقية الذي يحدث نتيجة الإفراز المستمر للهرمونات.

خلاصة:

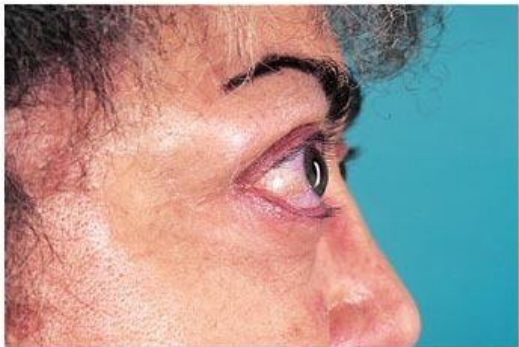
مرض جريفز هو مرض مناعي ذاتي ينتج فيه جهاز المناعة أجساماً مضادة تستهدف مستقبلات TSH في الغدة الدرقية، مما يؤدي إلى فرط نشاط الغدة الدرقية وتضخمها

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