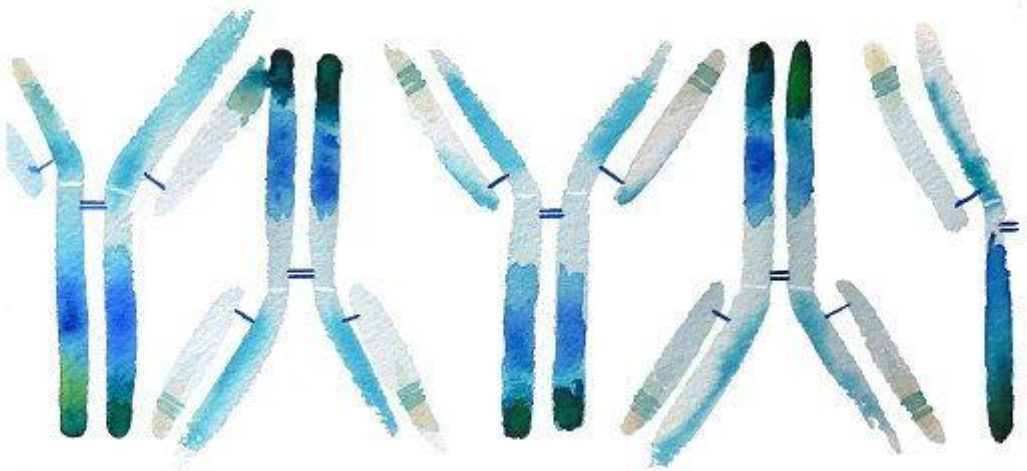
Medical Immunology



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

Lecture 4

Cells of the immune system / Lymphocytes

توضح هذه الصورة عملية تطور الخلايا اللمفاوية (T و B) من الخلايا الجذعية في النخاع العظمي، مرورًا بتطورها في الأعضاء اللمفاوية وتوزيعها في أنحاء الجسم:

1. الخطوات الأولية في التطور:
   - تبدأ الخلايا اللمفاوية من الخلايا الجذعية المشتركة التي توجد في النخاع العظمي.
   - من هذه الخلايا الجذعية، يتم إنتاج خلايا لمفاوية B و T

2. تطور الخلايا اللمفاوية:
   - الخلايا اللمفاوية B تبدأ في النخاع العظمي وتصبح خلايا B غير ناضجة، ثم تنتقل إلى الدورة الدموية ثم إلى الأنسجة اللمفاوية الثانوية مثل العقد اللمفاوية والطحال.
   - الخلايا اللمفاوية T تبدأ أيضًا في النخاع العظمي ولكنها تهاجر إلى الغدة الصعترية حيث تتم نضوجها إلى خلايا T ناضجة

3. الدورة والتوزيع:
   - بعد النضوج، تنتقل الخلايا اللمفاوية عبر الدم و اللمف إلى الأعضاء اللمفاوية الطرفية مثل العقد اللمفاوية و الطحال و الأنسجة اللمفاوية المخاطية.
   - بعد ذلك، تعود الخلايا اللمفاوية إلى الدورة الدموية في الجسم أو تواصل التنقل عبر الأنسجة اللمفاوية الثانوية حيث يمكنها الاستجابة للأنتيجينات الموجودة في هذه الأنسجة.

الوظيفة:
- تساهم هذه الخلايا اللمفاوية في الدفاع عن الجسم ضد الميكروبات والأجسام الغريبة عن طريق التعرف على الأنتيجينات الخاصة بها

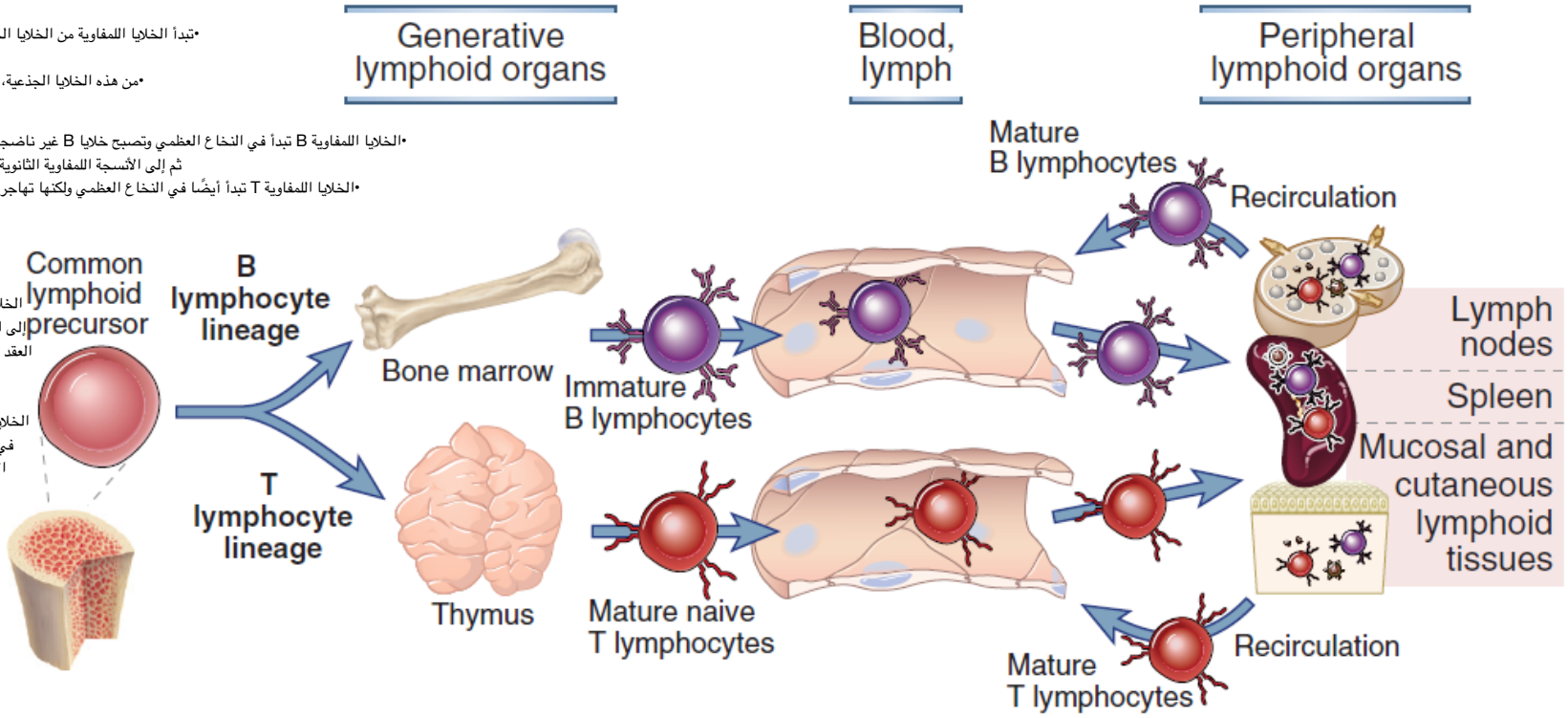
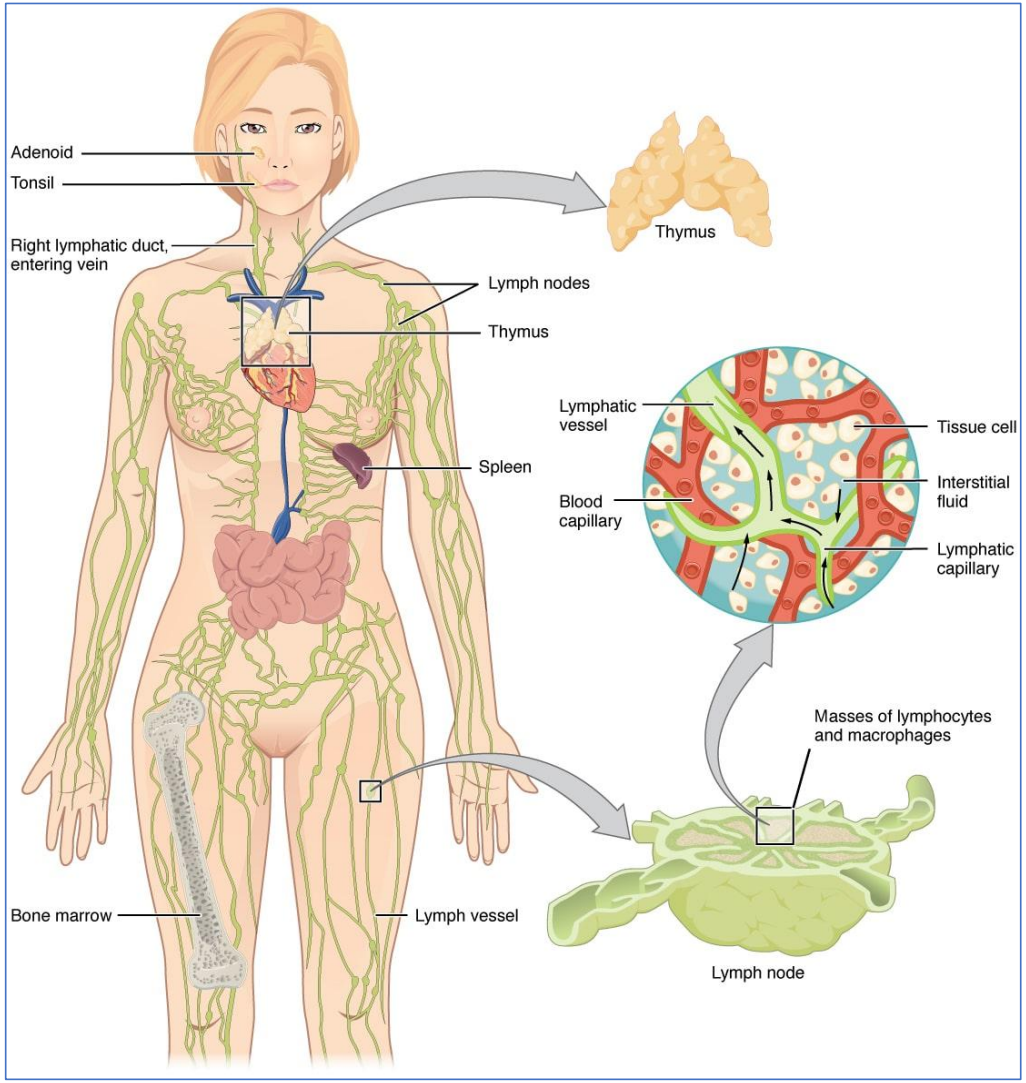


FIGURE 2–5 Maturation of lymphocytes. Lymphocytes develop from bone marrow stem cells and mature in the generative lymphoid organs (bone marrow and thymus for B and T cells, respectively) and then circulate through the blood to secondary lymphoid organs (lymph nodes, spleen, regional lymphoid tissues such as mucosa-associated lymphoid tissues). Fully mature T cells leave the thymus, but immature B cells leave the bone marrow and complete their maturation in secondary lymphoid organs. Naive lymphocytes may respond to foreign antigens in these secondary lymphoid tissues or return by lymphatic drainage to the blood and recirculate through other secondary lymphoid organs.

Cells of the immune system / Lymphocytes

The total number of lymphocytes in a healthy adults about 5×10^{11}. Of these:

- ~2% are in the blood,
- ~10% in the bone marrow,
- ~15% in the mucosal lymphoid tissues of the gastrointestinal and respiratory tracts, and
- ~65% in lymphoid organs (mainly the lymph nodes and spleen)



Cells of the immune system / Lymphocytes

الصورة تشرح كيفية عمل الخلايا اللمفاوية في جهاز المناعة التكيفي، الذي يعتمد على الخلايا اللمفاوية (T و B) للتعرف على الأنتيجينات (الجزيئات الغريبة) والاستجابة لها. وفيما يلي الشرح المفصل:

1.الخلايا اللمفاوية وأدوارها:

•الخلايا اللمفاوية هي الخلايا الوحيدة في الجسم التي تعبر عن مستقبلات الأنتيجين بشكل متوزع، حيث تمتلك كل مجموعة من هذه الخلايا قدرة على التعرف على محددات أنتيجينية مختلفة

- **Lymphocytes**, the unique cells of **adaptive** immunity, are the only cells in the body that express **clonally** distributed **antigen receptors**, each with a fine **specificity** for a different antigenic determinant.

2.التكاثر والاستجابة للأنتيجين:

•كل نسيلة من الخلايا اللمفاوية تتكون من نسل خلية واحدة وتعبر عن مستقبلات الأنتيجين التي لديها تخصص واحد.

•عندما يتعرض الجسم للأنتيجين، يتم تحفيز الخلايا اللمفاوية لتتكاثر وتزيد أعدادها، وكل نسيلة من الخلايا اللمفاوية تستجيب فقط للأنتيجين الذي يتوافق مع مستقبلاتها

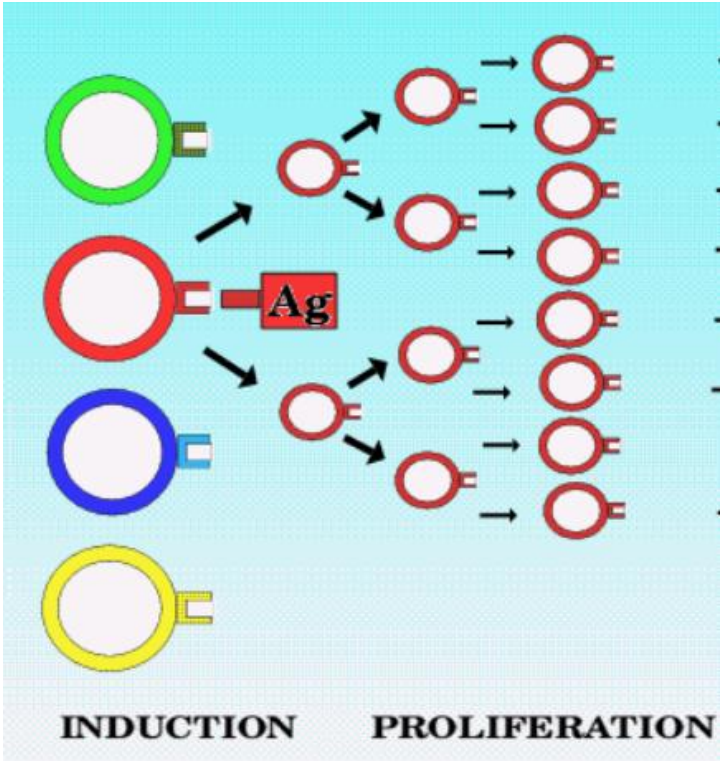
- Each **clone** of lymphocytes consists of the **progeny of one cell** and expresses antigen receptors with a **single specificity**.

3.التنوع في الخلايا اللمفاوية:

•يوجد ملايين من نسائل الخلايا اللمفاوية في الجسم، ما يسمح للجسم بالتعرف على ملايين الأنتيجينات المختلفة والاستجابة لها.

وهذا هو الأساس في الاستجابة المناعية التكيفية التي تسمح للجسم بحماية نفسه ضد مجموعة واسعة من الميكروبات والأمراض

- There are **millions** of **lymphocyte clones** in the body, enabling the organism to **recognize** and respond to **millions** of foreign **antigens**.



الرسم التوضيحي في الصورة يوضح كيفية حدوث هذه العمليات من خلال التحفيز (Induction) حيث يتم تنشيط الخلايا اللمفاوية والانتشار (Proliferation) حيث تبدأ هذه الخلايا في التكاثر لتكوين نسائل جديدة تستجيب للأنتيجينات المحددة

Cells of the immune system / Lymphocytes

النص يشرح كيفية تنوع مستقبلات الأنتيجين في الخلايا اللمفاوية رغم وجود عدد صغير من الجينات المخصصة لهذه المستقبلات في الجينوم الوراثي (germline). إليك الشرح التفصيلي ذخيرة

- How the enormously diverse repertoire of antigen receptors (millions), and therefore specificities, is generated from a small number of genes for these receptors in the germline*?

1.توليد تنوع كبير للمستقبلات:
•الخلايا اللمفاوية (T و B) هي الخلايا الوحيدة التي تحتوي على مستقبلات محددة تتعرف على الأنتيجينات (المواد الغريبة مثل الفيروسات والبكتيريا).
•التنوع الهائل في هذه المستقبلات يتم من خلال إعادة التركيب العشوائي لجينات DNA أثناء نضوج الخلايا اللمفاوية.
•هذه العملية العشوائية تُنتج ملايين الأنواع المختلفة من المستقبلات، ما يسمح للجسم بالتعرف على عدد هائل من الأنتيجينات المختلفة

2.العملية الجينية:
•الجينات التي تشفر للمستقبلات تنشأ من إعادة تركيب مقاطع من الـDNA أثناء نضوج الخلايا اللمفاوية.
•هناك عنصر عشوائي في هذه العملية، مما يساهم في تنوع الجينات الناتجة، وبالتالي تنوع مستقبلات الأنتيجين التي تظهر على سطح الخلايا اللمفاوية

- Genes encoding the **antigen receptors** of lymphocytes are formed by **recombination of DNA segments during the maturation of these cells**. There is a random aspect to these somatic recombination events that results in the generation of millions of different receptor genes and a highly diverse repertoire of antigen specificities among different clones of lymphocytes.

3.وظيفة مستقبلات الأنتيجين:
•مستقبلات الأنتيجين هي أجسام مضادة (Antibodies) مرتبطة بسطح الخلايا اللمفاوية.
•هذه المستقبلات تكون مسؤولة عن التعرف على الأنتيجينات المختلفة في الجسم، وبالتالي تساعد في استجابة جهاز المناعة

- The **antigen receptors** are basically **antibodies** bound to the cell surface.

باختصار، هذه العملية من التنوع الجيني تمكن جهاز المناعة من التعرف على ملايين الأنتيجينات المختلفة من خلال مستقبلات تتمتع بتنوع هائل بسبب إعادة تركيب جيني عشوائي

4.مفهوم الـGermline DNA:
•الـDNA الجنين هو الـ DNA الموجود في خلايا البيضة والحيوان المنوي التي تندمج لتكوين الجنين. هذا الـ DNA هو مصدر الجينات لجميع خلايا الجسم الأخرى.

*Germline DNA: The DNA in germ cells (egg and sperm cells that join to form an embryo). Germline DNA is the source of DNA for all other cells in the body. Also called constitutional DNA.

الصورة توضح أن DNA الجنين يُعرف أيضًا بـ "DNA الدستوري"، وهذا يعني أن هذه بنات موجودة في جميع خلايا الجسم وهي ثابتة منذ بداية الحياة (من وقت تكوين الجنين)

Cells of the immune system / Lymphocytes

الفقرة تشير إلى أن النظام المناعي يجب أن يتكيف مع بيئة دائمة التغير (مثل العدوى أو الأمراض المختلفة). على عكس الأعضاء الأخرى مثل القلب التي تقوم بنفس العمل طوال الحياة، يتطلب الجهاز المناعي استراتيجيات تمكنه من التكيف مع التغييرات العشوائية التي تحدث في البيئة. واحدة من هذه الاستراتيجيات هي استخدام العشوائية، التي تساعد في توفير استجابة مرنة وسريعة ضد الميكروبات والعوامل الممرضة

- In contrast with most organs, such as the heart, which does the same job throughout life, the immune system **needs to adapt to an environment that is always changing**. This problem is solved by investing in strategies that **exploit the power of random change itself**.

هذا الاستخدام للعشوائية قد يخلق بعض الفاقد (أي إنتاج خلايا لا تُستخدم في بعض الحالات)، لكنه يضمن أن النظام المناعي سيظل قادرًا على الاستجابة بفعالية في حال ظهور أي تهديدات جديدة

- **Using randomness in this way creates waste, but preserves responsiveness.**

كما أن النص يذكر Tonegawa، الحاصل على جائزة نوبل، الذي كشف عن الآلية الجينية التي تفسر كيفية قدرة الجهاز المناعي على التعرف على ملايين من الأجسام الغريبة باستخدام عدد قليل من الجينات (أقل من 19,000

Tonegawa's Nobel Prize work elucidated the genetic mechanism of the adaptive immune system, which had been the central question of immunology for over 100 years. Prior to Tonegawa's discovery, one early idea to explain the adaptive immune system suggested that each gene produces one protein; however, there are under 19,000 genes in the human body which nonetheless can produce millions of antibodies.

TABLE 2–2 Lymphocyte Classes

اللي باللون الأحمر قرأه الدكتور

Class	Functions	Antigen Receptor and Specificity	Selected Phenotype Markers	Percentage of Total Lymphocytes (Human)		
				Blood	Lymph Node	Spleen
αβ T lymphocytes						
$CD4^+$ helper T lymphocytes	B cell differentiation (humoral immunity) Macrophage activation (cell-mediated immunity) Stimulation of inflammation	αβ heterodimers Diverse specificities for peptide–class II MHC complexes	$CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^-$	50-60*	50-60	50-60
$CD8^+$ cytotoxic T lymphocytes	Killing of cells infected with viruses or intracellular bacteria; rejection of allografts	αβ heterodimers Diverse specificities for peptide–class I MHC complexes	$CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^-$	20-25	15-20	10-15
Regulatory T cells	Suppress function of other T cells (regulation of immune responses, maintenance of self-tolerance)	αβ heterodimers Unresolved	$CD3^+$, $CD4^+$, $CD25^+$ (most common, but other phenotypes as well)	Rare	10	10
γδ T lymphocytes	Helper and cytotoxic functions (innate immunity)	γδ heterodimers Limited specificities for peptide and nonpeptide antigens	$CD3^+$, $CD4^+$, and CD8 variable			
B lymphocytes	Antibody production (humoral immunity)	Surface antibody Diverse specificities for all types of molecules	Fc receptors; class II MHC; CD19, CD21	10-15	20-25	40-45
Natural killer cells	Cytotoxic killing of virus-infected or damaged cells (innate immunity)	Various activating and inhibitory receptors Limited specificities for MHC or MHC-like molecules	CD16 (Fc receptor for IgG)	10	Rare	10
NKT cells	Suppress or activate innate and adaptive immune responses	αβ heterodimers Limited specificity for glycolipid-CD1 complexes	CD16 (Fc receptor for IgG); CD3	10	Rare	10

*In most cases, the ratio of $CD4^+CD8^-$ to $CD8^+CD4^-$ is about 2:1.
IgG, immunoglobulin G; MHC, major histocompatibility complex.

الجدول يقدم معلومات عن الخلايا المناعية المختلفة في جهاز المناعة، مع خصائصها، وظائفها، المستقبلات المميزة لها، ومعدلات تواجدها في أماكن مختلفة بالجسم (مثل الدم، العقد المناعية، والطحال). إليك شرح للأنواع المختلفة:

1. **خلايا T αβ**:
   - وتخبر الخلايا المناعية الخلطية) B **المساعدة**: مسؤولة عن تنشيط الخلايا T **خلايا $CD4^+$** البلعمية (المناعة الخلوية).
   - **السامة**: مسؤولة عن قتل الخلايا المصابة بالفيروسات أو البكتيريا الداخلية T **خلايا $CD8^+$**.
   - يتم تحديد النوع باستخدام المستقبلات $CD3^+$، $CD4^+$، $CD8^+$.
   - موجودة بنسبة 50-60% في الدم والعقد اللمفاوية والطحال.
2. **الخلايا التنظيمية T**:
   - تحافظ على التوازن المناعي وتنظم تفاعل خلايا T الأخرى.
   - يتم تحديدها باستخدام $CD3^+$، $CD4^+$، CD25.
   - موجودة بنسب أقل، وتعتبر نادرة في الدم والعقد اللمفاوية.
3. **خلايا γδ T**:
   - تعمل في المناعة الفطرية وتتميز بوجود مستقبلات مع نوع خاص من الأجسام المضادة.
   - تحتوي على $CD4$، $CD3^+$، و$CD8^+$.
   - موجودة بنسبة 10-15% في الدم والعقد اللمفاوية.
4. **خلايا B**:
   - مسؤولة عن إنتاج الأجسام المضادة (المناعة الخلطية).
   - تحتوي على مستقبلات Fc و CD21، CD19.
   - موجودة بنسبة 10-15% في الدم، 20-25% في العقد اللمفاوية، و 40-45% في الطحال.
5. **الخلايا القاتلة الطبيعية (NK)**:
   - مسؤولة عن قتل الخلايا المصابة بالفيروسات أو التالفة.
   - تحتوي على مستقبلات CD16 (لمستقبلات IgG).
   - موجودة بنسبة 10% في الدم و 10% في الطحال.
6. **خلايا NKT**:
   - تعمل على تنشيط المناعة الفطرية والتكيفية.
   - تحتوي على CD16 و CD3.
   - موجودة بنسبة 10% في الدم و نادرة في العقد اللمفاوية.

هذه الخلايا تتميز بقدرتها على الاستجابة للأجسام الغريبة بطرق مختلفة سواء عن طريق إنتاج الأجسام المضادة أو تنشيط الخلايا القاتلة لتدمير الخلايا المصابة.

Cells of the immune system

- Phagocytes
- Mast Cells, Basophils, Eosinophils
- Antigen-Presenting Cells
- Lymphocytes

1. الخلايا البلعمية (Phagocytes):
•وظيفتها: تلتهم وتدمر الجسيمات الغريبة مثل البكتيريا والفيروسات.
•الأنواع:
•الخلايا البلعمية البيضاء، مثل: الخلايا الأحادية التي تتحول إلى خلايا بلعمية أو خلايا مكروبية.
•الخلايا المكروبية هي خلايا كبيرة تلتهم وتدمر الكائنات الغريبة.

monocyte.

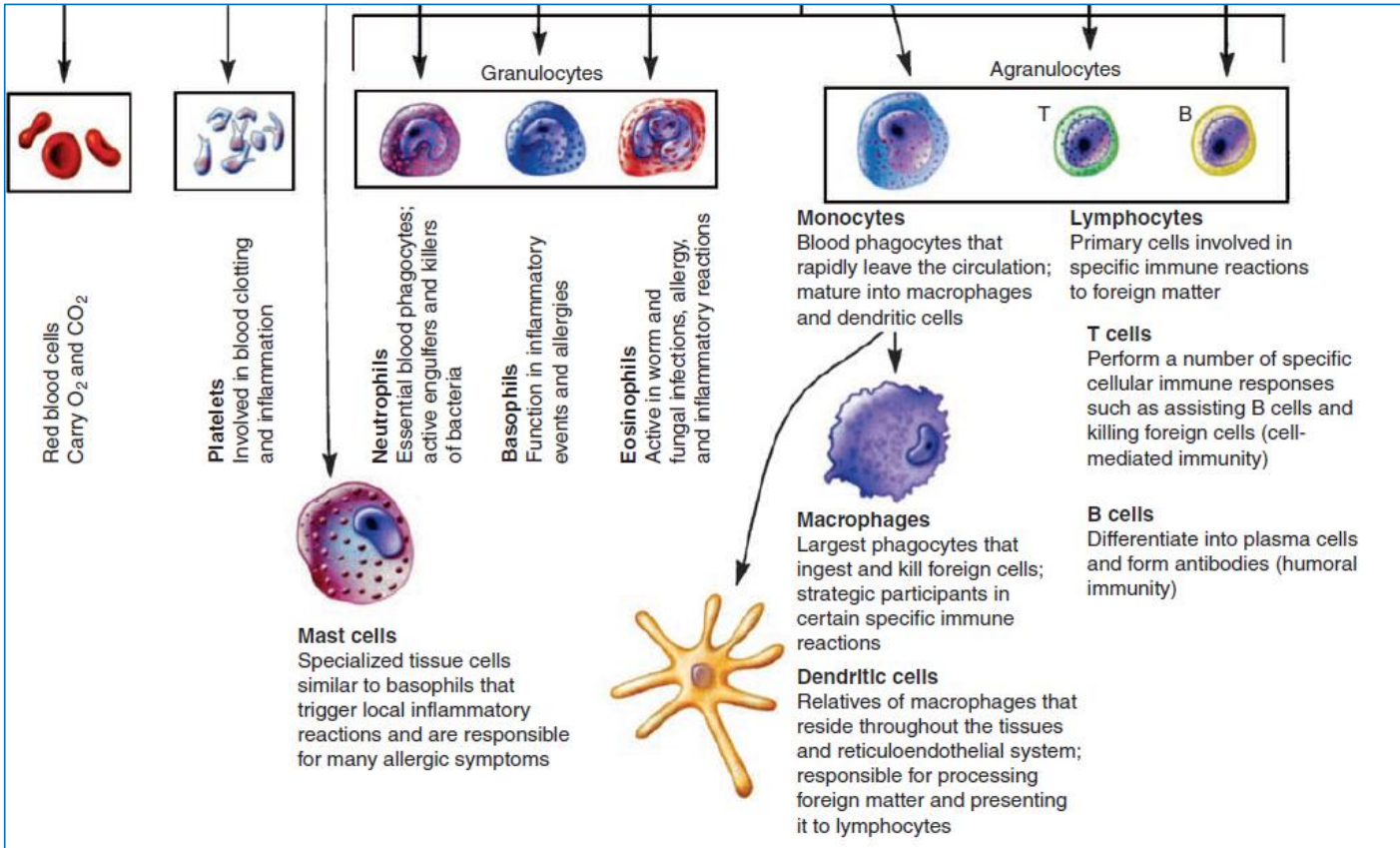
2. الخلايا القاعدية، الخلايا الحمضية، والخلايا البدينة (Mast Cells, Basophils, Eosinophils):
•الوظيفة: تعمل على معالجة ردود الفعل التحسسية والتفاعلات الالتهابية.
•الأنواع:
•الخلايا القاعدية: تساعد في التفاعلات الالتهابية وتلعب دورًا في التحسس.
•الخلايا الحمضية: تنشط ضد الطفيليات والفطريات.
•الخلايا البدينة: تلعب دورًا في التفاعلات التحسسية وإطلاق المواد الكيميائية التي تسبب الالتهابات

3. الخلايا المصدرة للمستضد (Antigen-Presenting Cells):
•وظيفتها: عرض المستضدات على خلايا المناعة الأخرى لتمكين جهاز المناعة من التعرف على المواد الغريبة.
•الأنواع:
•الخلايا التغذوية Dendritic) Cells): تجمع المستضدات وتعرضها على الخلايا التائية لتفعيل استجابة المناعة

4. الخلايا اللمفاوية (Lymphocytes):
•الوظيفة: تلعب دورًا رئيسيًا في الاستجابة المناعية النوعية.
•الأنواع:
•خلايا T: مسؤولة عن المناعة الخلوية، مثل قتل الخلايا المصابة.
•خلايا B: مسؤولة عن إنتاج الأجسام المضادة (المناعة الخلطية).

5. الخلايا القاتلة الطبيعية (NK Cells):
•الوظيفة: تقوم بقتل الخلايا المصابة بالفيروسات والخلايا التالفة دون الحاجة إلى تحديد المستضدات المعينة

خلاصة:
•الخلايا البلعمية تُستخدم لابتلاع الكائنات الدقيقة.
•الخلايا القاعدية، الحمضية، والبدينة تلعب دورًا مهمًا في التحسس.
•الخلايا اللمفاوية (مثل T وB) تلعب دورًا محوريًا في الاستجابة المناعية



Tissues of the immune system

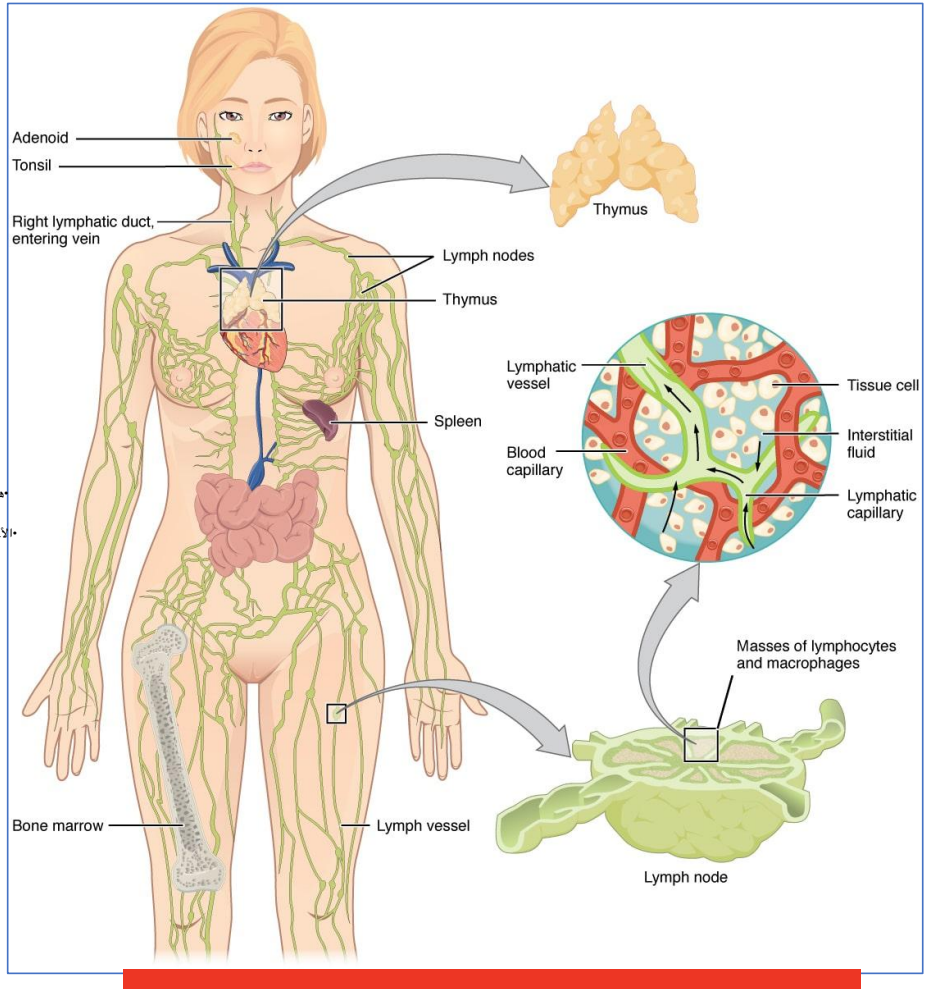
1. التفاعل الخلوي وتحسين الاستجابة المناعية:
•الهدف من تنظيم التفاعلات بين الخلايا المناعية مثل الخلايا اللمفاوية و الخلايا المقدمة للمستضد (APCs) هو تحسين التعرف على المستضدات وتنشيط الاستجابة المناعية التكيفية. لتحقيق ذلك، يتم تركيز هذه الخلايا في أنسجة وأعضاء محددة أناتوميًا.
•هذه الأعضاء هي المواقع التي يتم فيها نقل المستضدات الأجنبية وتركيزها، مما يسمح بتفاعل الخلايا المناعية مع المستضدات بشكل أكثر فعالية.

- To **optimize the cellular interactions** necessary for antigen recognition and lymphocyte activation in adaptive immune responses, **lymphocytes and APCs are localized and concentrated in anatomically defined tissues** or organs, which are also the sites where foreign antigens are transported and concentrated

2. تصنيف الأنسجة اللمفاوية:
•الأنسجة اللمفاوية تصنف إلى نوعين رئيسيين:
•الأعضاء اللمفاوية الأولية (أو المركزية):
•هذه هي الأعضاء التي تتشكل فيها الخلايا اللمفاوية لأول مرة. في هذه الأعضاء، تعبّر الخلايا اللمفاوية عن مستقبلات المستضد وتصل إلى النضج الوظيفي.
•الأعضاء الأولية تشمل نخاع العظم (حيث تبدأ الخلايا اللمفاوية) و الغدة التيموسية (حيث تنضج الخلايا اللمفاوية التائية)

- Lymphoid tissues are classified as generative organs, also called **primary or central lymphoid organs**, where lymphocytes first express antigen receptors and attain phenotypic and functional maturity, and as peripheral organs, also called **secondary lymphoid organs**, where lymphocyte responses to foreign antigens are initiated and develop

الأعضاء اللمفاوية الثانوية (أو الطرفية):
هذه هي المواقع التي تبدأ فيها الخلايا اللمفاوية الاستجابة للمستضدات الغريبة.
•الأعضاء الثانوية تشمل العقد اللمفاوية، الطحال، بالإضافة إلى الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالأغشية المخاطية في الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي



خلاصة:
•الأعضاء اللمفاوية الأولية هي الأماكن التي تنشأ فيها الخلايا اللمفاوية وتنضج.
•الأعضاء اللمفاوية الثانوية هي الأماكن التي تنشط فيها الخلايا اللمفاوية وتستجيب للمستضدات بعد تنقلها إليها

Tissues of the immune system/ primary lymphoid tissue/ Bone Marrow

1. تكوين خلايا الدم:
•النخاع العظمي هو الموقع الرئيسي لتوليد معظم خلايا الدم الدموية الناضجة التي تدور في الجسم، مثل خلايا الدم الحمراء (كريات الدم الحمراء)، والخلايا المحببة (مثل الخلايا المتعادلة)، والخلايا الوحيدة (الخلايا التي تتحول إلى خلايا بلعمية).
•كما يُعتبر النخاع العظمي موقعًا لبدء نضوج خلايا الـ B (الخلايا اللمفاوية B)

- The bone marrow is the site of generation of most mature circulating blood cells, including red cells, granulocytes, and monocytes, and the site of early events in B cell maturation.

2. تكوين خلايا الدم خلال التطور الجنيني:
•يتم تكوين جميع خلايا الدم في البداية في الأجنة داخل الجزر الدموية في كيس المح، وفي الأنسجة بين الشرايين الأبهرية (المعروفة بالـ "mesenchyme").
•بعد مرور الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل، ينتقل تكوين خلايا الدم إلى الكبد بين الشهر الثالث والرابع من الحمل.
•مع تقدم الحمل، تبدأ العملية الانتقالية من الكبد إلى النخاع العظمي تدريجيًا ليصبح المصدر الأساسي لتكوين خلايا الدم

- The generation of all blood cells, called hematopoiesis occurs initially, during fetal development, in blood islands of the yolk sac and the para-aortic mesenchyme, then shifts to the liver between the third and fourth months of gestation, and gradually shifts again to the bone marrow.

3. تكوين خلايا الدم بعد الولادة:
•عند الولادة، يبدأ تكوين خلايا الدم في العظام في جميع أنحاء الهيكل العظمي.
•ولكن مع مرور الوقت، يتوقف هذا النشاط تدريجيًا ليقتصر تكوين خلايا الدم على نخاع العظام الموجود في العظام المسطحة مثل عظام الجمجمة، والأضلاع، والعظام الحوضية.

- At birth, hematopoiesis takes place mainly in the bones throughout the skeleton, but it becomes restricted increasingly to the **marrow of the flat bones.**

Percentage of total bone marrow activity by bony site

Site	Mean ± SD
Skull	2.9 ± 2.1
Proximal humeri	1.9 ± 1.2
Sternum	2.9 ± 1.3
Ribs and clavicles	8.8 ± 4.7
Scapulas	3.8 ± 0.9
Cervical spine	4.3 ± 1.6
Thoracic spine	19.9 ± 2.6
Lumbar spine	16.6 ± 2.2
Sacrum	9.2 ± 2.3
Pelvis	25.3 ± 4.9
Proximal femurs	4.5 ± 2.5

خلاصة:
•النخاع العظمي هو المكان الأساسي لتكوين معظم خلايا الدم الناضجة.
•تبدأ عملية تكوين خلايا الدم في أماكن أخرى مثل كيس المح والكبد خلال فترة الحمل، لكنها تنتقل تدريجيًا إلى النخاع العظمي.
•بعد الولادة، يقتصر تكوين خلايا الدم على نخاع العظام في العظام المسطحة

Tissues of the immune system/ primary lymphoid tissue/ Thymus غدة زعترية

1. موقع الغدة الصعترية:
•الغدة الصعترية هي الموقع الرئيسي لنضوج الخلايا اللمفاوية T.
•تقع في المنطقة الأمامية من التجويف الصدري (المنطقة الأمامية بين الرئتين، المعروفة بالتوسيع الأمامي للتجويف الصدري).
•تتكون الغدة الصعترية من فصين (أو لوبتين) مقسمين بواسطة حواجز ليفية، وكل فص يحتوي على قشرة خارجية و نخاع داخلي

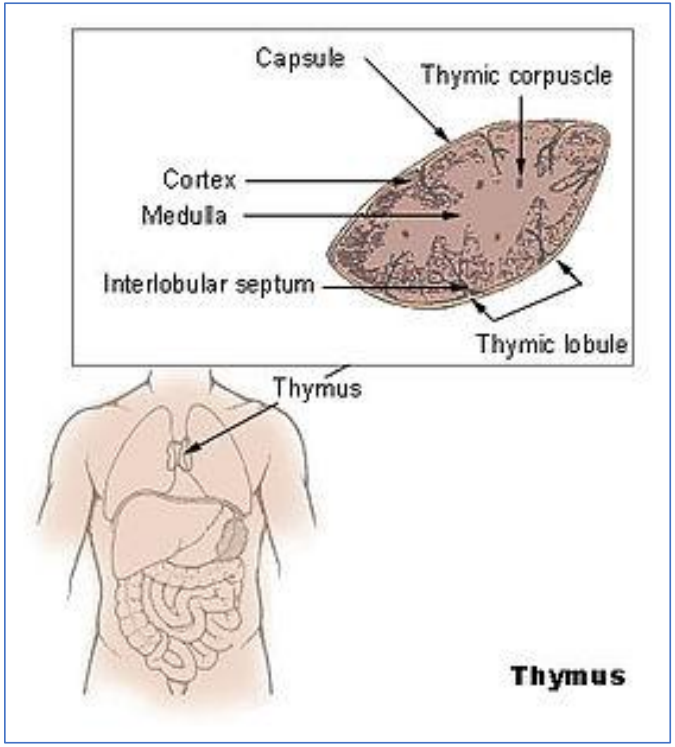
- The thymus is **the site of T cell maturation**. The thymus is a bilobed organ situated in the **anterior mediastinum**. Each lobe is divided into multiple lobules by fibrous septa, and each lobule consists of an outer cortex and an inner medulla.

2. دور الخلايا الظهارية في النخاع:
•في النخاع، توجد مجموعة من الخلايا الظهارية الخاصة (المعروفة بـ الخلايا الظهارية في النخاع الصعترية أو TMEC).
•هذه الخلايا تلعب دورًا هامًا في عرض مستضدات الذات (مستضدات من الجسم نفسه) على الخلايا اللمفاوية T النامية، مما يؤدي إلى حذف أو تدمير الخلايا اللمفاوية T التي تتفاعل مع مستضدات الذات

- A subset of these epithelial cells found only in the medulla, called **thymic medullary epithelial cells** (often abbreviated as TMEC), play a special role in **presenting self antigens to developing T cells** and causing their deletion.

3. عملية النضوج في الغدة الصعترية:
•تبدأ عملية النضوج في القشرة الخارجية للغدة الصعترية.
•بينما تنضج الخلايا التيموسية (الخلايا اللمفاوية T النامية)، تنتقل نحو النخاع داخل الغدة.
•بعد اكتمال نضوجها، يحتوي النخاع الصعترى بشكل أساسي على خلايا T الناضجة.

- Maturation in the thymus begins in the **cortex**, and as thymocytes mature, they migrate toward the medulla, so that the medulla contains mostly mature T cells



- By the early teens, the thymus begins to atrophy and thymic stroma is mostly replaced by adipose (fat) tissue.

خلاصة:
•الغدة الصعترية هي المكان الرئيسي لتكوين الخلايا اللمفاوية T، حيث تكتمل نضوجها وتصبح قادرة على التعرف على المستضدات.
•الخلايا الظهارية في النخاع (TMEC) تلعب دورًا في إزالة الخلايا اللمفاوية T التي قد تهاجم الجسم نفسه

Tissues of the immune system/ primary lymphoid tissue/ Thymus

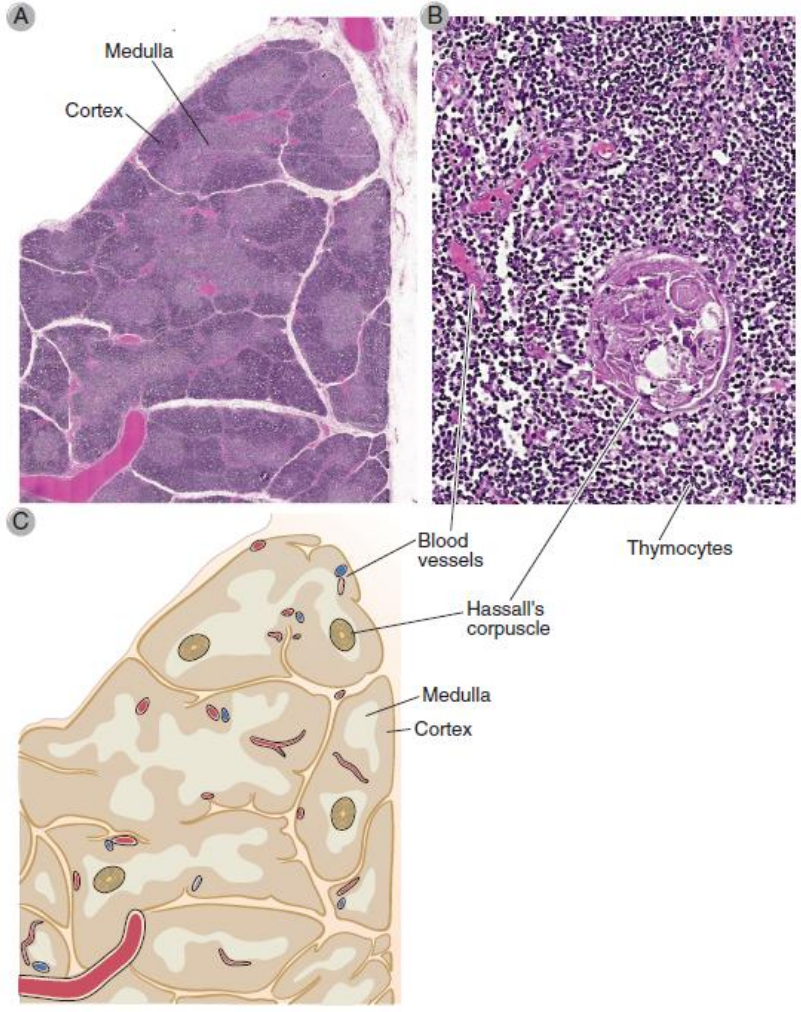
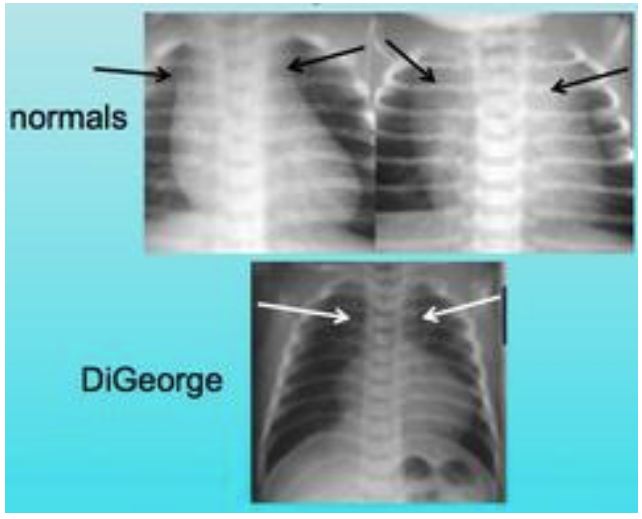


FIGURE 2–10 Morphology of the thymus. A, Low-power light micrograph of a lobe of the thymus showing the cortex and medulla. The darker blue-stained outer cortex and paler blue inner medulla are apparent. **B,** High-power light micrograph of the thymic medulla. The numerous small blue-staining cells are developing T cells called thymocytes, and the larger pink structure is Hassall's corpuscle, uniquely characteristic of the thymic medulla but whose function is poorly understood. **C,** Schematic diagram of the thymus illustrating a portion of a lobe divided into multiple lobules by fibrous trabeculae.

1.متلازمة دي جورج (DiGeorge Syndrome) هي اضطراب جيني ناتج عن فقدان جزئي للكروموسوم 22، وهي مرتبطة بظهور العديد من الأعراض الجسدية والنمائية



3.الأعراض الرئيسية:
•نقص الخلايا اللمفاوية T: بسبب نقص في نمو الغدة الصعترية (التي مسؤولة عن نضوج الخلايا اللمفاوية T) مما يؤدي إلى نقص في مناعة الشخص.
•العيوب القلبية: يعاني المرضى من عيوب خلقية في القلب.
•الشق في الشفة أو الحنك: وجود مشاكل في الحنك أو الشفة (شفة أرنبية).
•نقص الكالسيوم: يمكن أن يؤدي إلى التشنجات الوليدية (النوبات لدى الرضع)

4.السبب الوراثي:
•طفرة في الجينات التي تتسبب في نقص أو غياب الغدة الصعترية مما يؤثر على قدرة الجسم على إنتاج خلايا مناعية T بشكل كافٍ

- Humans with DiGeorge syndrome suffer from T cell deficiency because of mutations in genes required for thymus development.

الرسم البياني:
•العلاج: يعتمد العلاج على معالجة الأعراض مثل النوبات، وأي مشكلات قلبية قد تكون موجودة.
•يتم التشخيص عبر الفحص الجيني للأشخاص الذين يعانون من عيوب في الجهاز المناعي أو مشاكل في القلب

DiGeorge Syndrome

CATCH-22

Cardiac abnormalities
Abnormal facies
Thymic absence/abnormality, **T** cell abnormality *Most imp
Cleft palate
Hypocalcemia ↓Ca^{2}
Chromosome **22**

2.التفاصيل الإكلينيكية:
•CATCH-22: يعتبر هذا الاختصار من الطرق المستخدمة لوصف الأعراض الرئيسية لمتلازمة دي جورج:
•C: اضطرابات قلبية (تشوهات في القلب).
•A: ملامح وجه غير طبيعية.
•T: المسؤولة عن نضوج) غياب أو خلل في الغدة الصعترية T. وكذلك خلل في الخلايا اللمفاوية (T الخلايا اللمفاوية
•C: الشفة الأرنبية (انشقاق في الحنك).
•H: نقص الكالسيوم في الدم.
22: الشذوذ في الكروموسوم 22.

Thymic hypoplasia → Hypocalcemia → Neonatal Seizure or Tetany

Congenital heart defect | Abnormal facies | Cleft palate

في سلالة الفئران "العارية" (Nude mice)، والتي تُستخدم على نطاق واسع في أبحاث المناعة، تحدث طفرة جينية في الجين المسؤول عن ترميز عامل النسخ. هذه الطفرة تؤدي إلى فشل في تمايز بعض أنواع خلايا الظهارة (epithelial cells)، والتي تعتبر أساسية لتطور الغدة الصعترية (thymus) وجريبات الشعر. نتيجة لهذا الفشل في التمايز، تفتقر هذه الفئران إلى الخلايا اللمفاوية T والشعر.

- In the “nude” mouse strain, which has been widely used in immunology research, a mutation in the gene encoding a transcription factor causes a failure of differentiation of certain types of epithelial cells that are required for normal development of the thymus and hair follicles. Consequently, these mice lack T cells and hair.

التفاصيل:

1.التطور غير الطبيعي:

•الغدة الصعترية (thymus): تعتبر مكانًا مهمًا لنضوج خلايا اللمف T، التي تعد أساسية للوظيفة المناعية.

•جريبات الشعر: الخلايا الظهارية في هذه الفئران لا تتمكن من التمايز بشكل صحيح، مما يؤدي إلى عدم نمو الشعر.

2.نتيجة الطفرة:

•بسبب هذا الخطأ في تمايز الخلايا الظهارية، فإن الفئران العارية تكون محرومة من الخلايا اللمفاوية T، مما يعني أنها لا تستطيع الاستجابة بشكل طبيعي للتفاعلات المناعية.

•كما أن الفئران تفتقر إلى الشعر، مما يعطيها مظهرًا عارياً.

الاستفادة البحثية:

•تمثل هذه الفئران نموذجًا هامًا في أبحاث المناعة، حيث يمكن استخدامها لدراسة تأثيرات نقص الخلايا اللمفاوية T، وفحص تأثيرات الجهاز المناعي على العديد من الأمراض

Tissues of the immune system/ The lymphatic system

الجهاز اللمفاوي هو نظام متخصص يتألف من أوعية خاصة تقوم بتصريف السوائل من الأنسجة إلى العقد اللمفاوية ومن ثم إلى الدم. يعمل هذا النظام بشكل أساسي على الحفاظ على توازن سوائل الأنسجة (homeostasis) والاستجابة المناعية. إليك بعض النقاط المهمة

- The lymphatic system, which consists of specialized vessels that drain fluid from tissues into and out of lymph nodes and then into the blood, is essential for **tissue fluid homeostasis** and **immune responses**.

1.جمع المستضدات الميكروبية: يقوم الجهاز اللمفاوي بجمع المستضدات الميكروبية من بوابات دخولها (مثل الجلد أو الأغشية المخاطية)، ثم نقلها إلى العقد اللمفاوية حيث يمكن تحفيز الاستجابة المناعية التكيفية (adaptive immune responses). بمعنى آخر، يساعد في تحفيز خلايا الجهاز المناعي مثل الخلايا اللمفاوية للاستجابة ضد الأجسام الغريبة

- The lymphatic system **collects microbial antigens** from their portals of entry and **delivers them to lymph nodes**, where they can stimulate adaptive immune responses.

2.دور العقد اللمفاوية: العقد اللمفاوية تعتبر نقطة التقاء مهمة لالمستضدات (مثل البكتيريا والفيروسات) و الخلايا الجذعية الدبقية (Dendritic cells) و المواد الوسيطة الالتهابية. هذه الخلايا تقوم بترتيب الاستجابة المناعية عن طريق تحفيز الخلايا المناعية

- **Microbes/ antigens**, **Dendritic cells**, and **inflammatory mediators** reach **lymph nodes** from the tissue.

بإجمال، يعتبر الجهاز اللمفاوي وسيلة حيوية لنقل وتحفيز الاستجابات المناعية ضد الميكروبات والأجسام الغريبة التي تهاجم الجسم

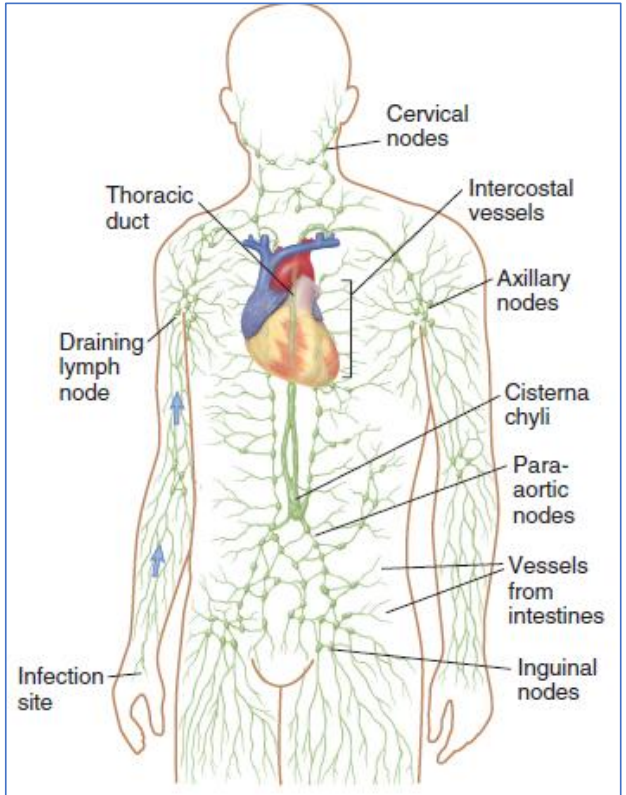


FIGURE 2–11 The lymphatic system. The major lymphatic vessels, which drain into the inferior vena cava (and superior vena cava, not shown), and collections of lymph nodes are illustrated. Antigens are captured from a site of infection and the draining lymph node to which these antigens are transported and where the immune response is initiated.

Tissues of the immune system/ Secondary lymphoid tissue/ lymph nodes

العقد اللمفاوية هي أعضاء لمفاوية ثانوية (أي أنها ليست مواقع تكوين الخلايا اللمفاوية ولكنها مواقع تنشيطها) وتتمتع بخصائص تشريحية تدعم استجابة الجهاز المناعي التكيفي ضد المستضدات التي يتم حملها من الأنسجة بواسطة الأوعية اللمفاوية. إليك أبرز النقاط

- Lymph nodes are **encapsulated, vascularized secondary lymphoid organs** with anatomic features that favor the initiation of adaptive immune responses to antigens carried from tissues by lymphatics.

1.التقسيمات التشريحية للعقد اللمفاوية:
- المنطقة القشرية (Cortex) تحتوي على البصيلات اللمفاوية التي تعتبر مناطق خلايا B.
هذه البصيلات مرتبة حول الخلايا اللمفاوية الخلالية الدبقية (FDCs) التي تشكل شبكة كثيفة.
- المنطقة البارافوليكيلارية (Parafollicular cortex) هي المنطقة التي تحتوي على خلايا T

- **Follicles are the B cell zones**. They are located in the lymph node cortex and are organized around FDCs, which have processes that interdigitate to form a dense reticular network. While T-cells in the parafollicular cortex.

اختصار FDCs يعني Follicular Dendritic Cells، وهي نوع من الخلايا الدبقية التي توجد في العقد اللمفاوية، وتحديدًا في المنطقة الجريبية (follicle) التي تعتبر موقعًا لخلايا B.

تتمثل وظيفة FDCs في التقاط وتخزين المستضدات (antigens) وتقديمها إلى خلايا B، مما يساعد في تحفيز استجابة مناعية فعالة من خلال تطوير الأجسام المضادة

2.تحديد المناطق الخاصة بالخلايا B وT:
- الخلايا B تتجمع في البصيلات اللمفاوية الموجودة في القشرة، بينما خلايا T موجودة في المنطقة البارافوليكيلارية.
- وجود الخلايا B وT في أماكن محددة داخل العقد يعتمد على السيتوكينات (المواد الكيميائية التي تفرزها خلايا العقد اللمفاوية الداعمة) التي توجه الهجرة وتجمع الخلايا اللمفاوية

- The anatomic segregation of B and T lymphocytes in distinct areas of the node is dependent on cytokines that are secreted by lymph node stromal cells in each area and that direct the migration of the lymphocytes

ببساطة، العقد اللمفاوية تعمل كأماكن تجمع وتنسيق بين خلايا الجهاز المناعي حيث يتم تنشيطها لمواجهة المستضدات

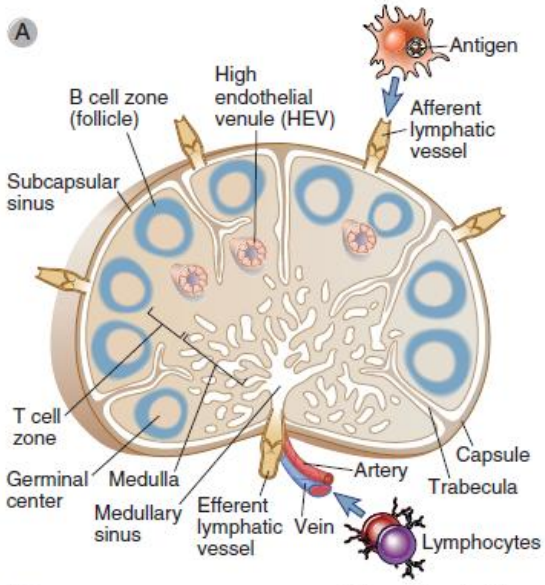
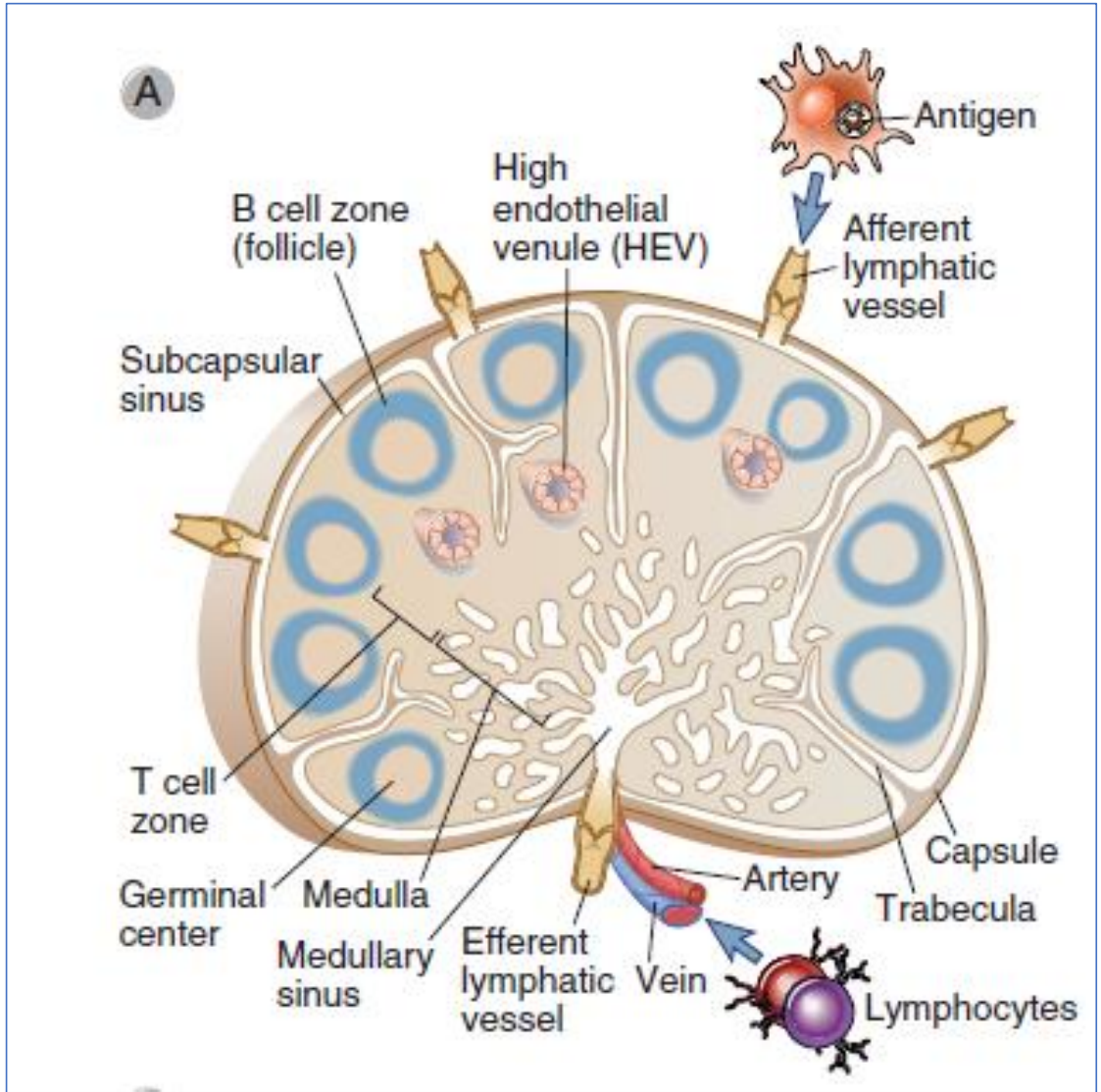


FIGURE 2–12 Morphology of a lymph node. A, Schematic diagram of a lymph node illustrating the T cell–rich and B cell–rich zones and the routes of entry of lymphocytes and antigen (shown captured by a dendritic cell). **B,** Light micrograph of a lymph node illustrating the T cell and B cell zones. *(Courtesy of Dr. James Gulizia, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

Tissues of the immune system/ Secondary lymphoid tissue/ lymph nodes



Tissues of the immune system/ Secondary lymphoid tissue/ lymph nodes

1.الكيموكينات: ه نوع من السيتوكينات (جزيئات إشارات كيميائية) التي توجه خلايا B وT إلى المواقع المحددة داخل العقد اللمفاوية. هذه الجزيئات تتفاعل مع مستقبلات الكيموكين الموجودة على سطح الخلايا اللمفاوية، مما يساعد في توجيهها إلى مناطق معينة

- The type of cytokines that determine where B and T cells reside in the node are called **chemokines** (chemoattractant cytokines), which bind to chemokine receptors on the lymphocytes.

2.التنظيم التشريحي لخلايا B و T:
- الخلايا B و T تُفصل عن بعضها في أماكن مخصصة داخل العقد اللمفاوية لضمان تفاعل كل نوع من الخلايا مع الخلايا العارضة للمستضدات (APCs) المناسبة.
- خلايا T تتفاعل مع الخلايا الدبقية (Dendritic Cells)، التي تساعد في تنشيطها.
- خلايا B تتفاعل مع الخلايا اللمفاوية الدبقية (FDCs) التي تسهم في إنتاج الأجسام المضادة

- The anatomic segregation of T and B cells ensures that each lymphocyte population is in **close contact with the appropriate APCs**, that is, **T cells with dendritic cells and B cells with FDCs.**

تشرح هذه الفقرة دور السيتوكينات والكيموكينات في تحديد مكان وجود خلايا B وT في العقد اللمفاوية.
إليك النقاط الرئيسية:

بإجمال، تسهم الكيموكينات في توجيه الخلايا اللمفاوية إلى مواقعها المناسبة داخل العقد اللمفاوية، مما يسمح لها بالتفاعل مع الخلايا العارضة للمستضدات في مناطق متخصصة لتفعيل استجابة مناعية فعالة

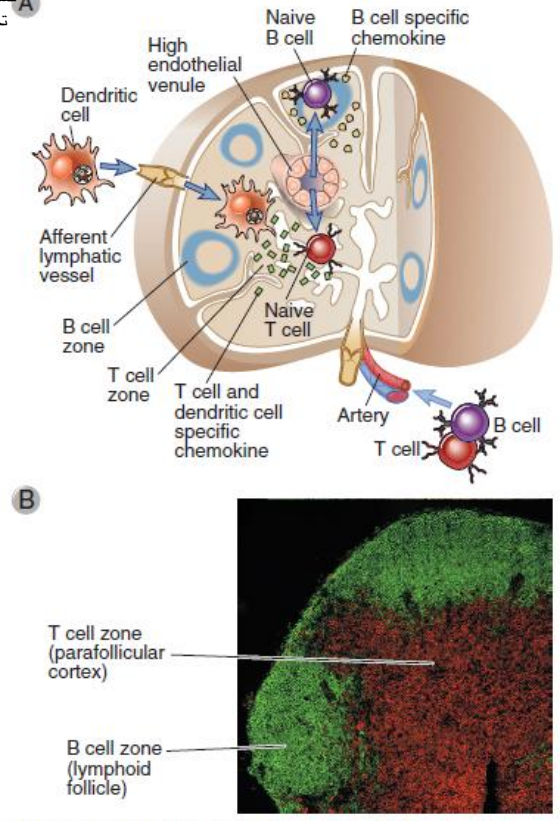
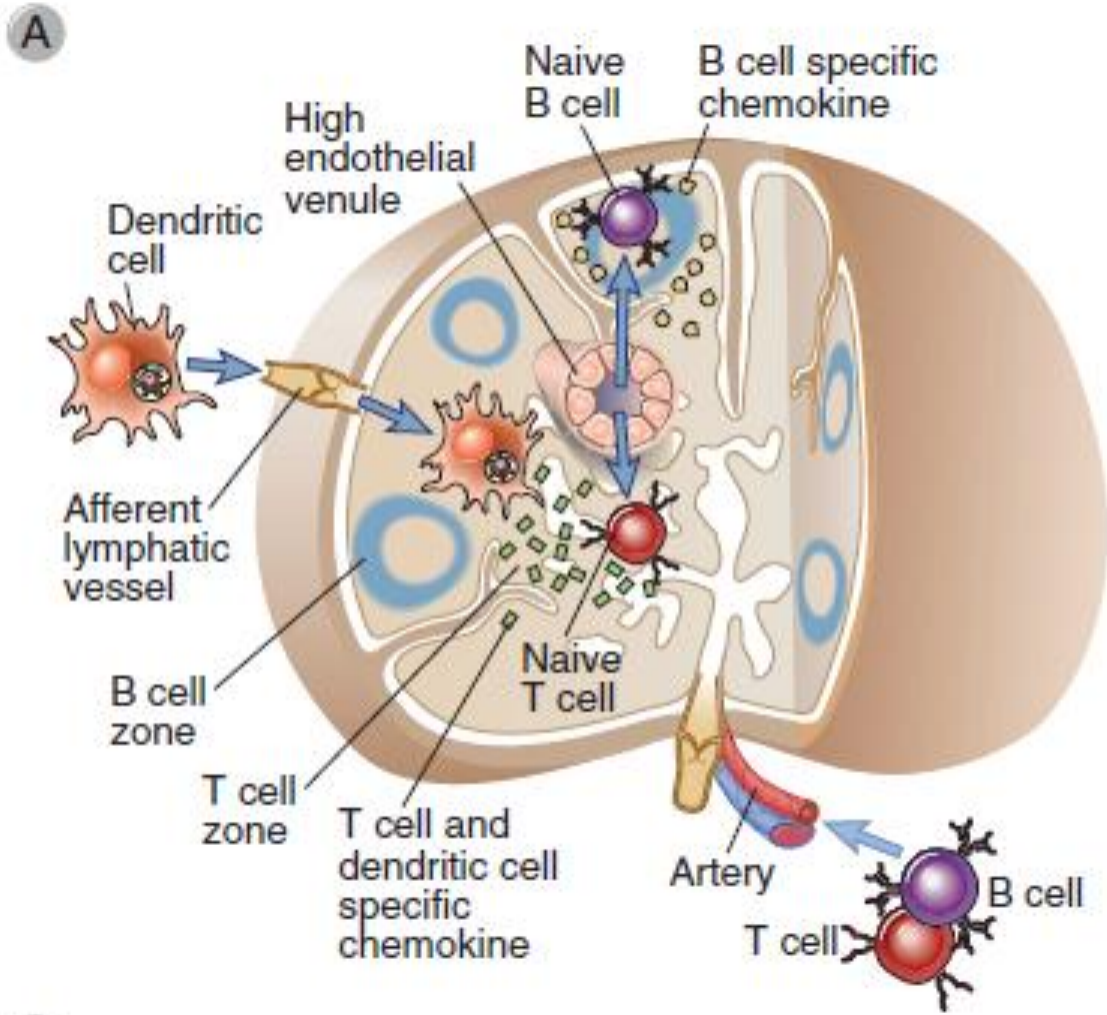


FIGURE 2–13 Segregation of B cells and T cells in a lymph node. A, The schematic diagram illustrates the path by which naive T and B lymphocytes migrate to different areas of a lymph node. The lymphocytes enter through an artery and reach a high endothelial venule, shown in cross section, from where naive lymphocytes are drawn to different areas of the node by chemokines that are produced in these areas and bind selectively to either cell type. Also shown is the migration of dendritic cells, which pick up antigens from the sites of antigen entry, enter through afferent lymphatic vessels, and migrate to the T cell–rich areas of the node. **B,** In this section of a lymph node, the B lymphocytes, located in the follicles, are stained green; the T cells, in the parafollicular cortex, are red. The method used to stain these cells is called immunofluorescence (see Appendix IV for details). *(Courtesy of Drs. Kathryn Pape and Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis.)* The anatomic segregation of T and B cells is also seen in the spleen (see Fig. 2-15).

Tissues of the immune system/ Secondary lymphoid tissue/ lymph nodes



Tissues of the immune system/ Secondary lymphoid tissue/ lymph nodes

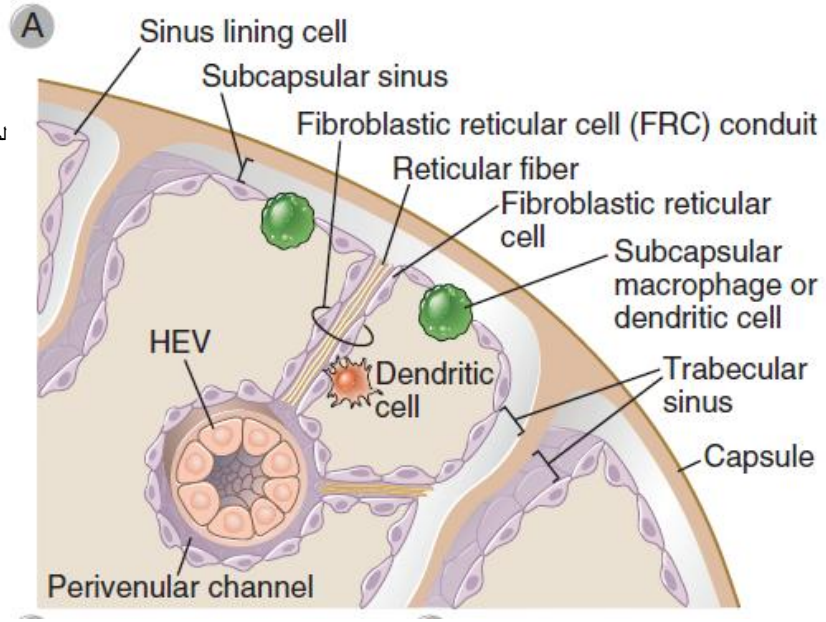
- Viruses and other high molecular- weight antigens are taken up by **sinus macrophages** and **presented to cortical B lymphocytes.**

- Low-molecular-weight soluble antigens are transported to **resident dendritic cells** that extend processes and capture and pinocytose soluble antigens. The contribution of this pathway of antigen delivery may be important for **initial T cell immune responses** to some microbial antigens, but larger and sustained responses require delivery of antigens to the node by **tissue dendritic cells**

النص يناقش طرق نقل المستضدات داخل العقد اللمفاوية وكيفية تقديمها للاستجابة المناعية:
1.المستضدات عالية الوزن الجزيئي مثل الفيروسات:
يتم امتصاصها بواسطة خلايا البلعمة الجيبية (sinus macrophages) في العقد اللمفاوية، ومن ثم تعرض على خلايا B في القشرة

2.المستضدات القابلة للذوبان ذات الوزن الجزيئي المنخفض:
يتم نقلها إلى الخلايا الجذعية المقيمة (المعروفة بـ resident dendritic cells) التي تمد عملياتها لالتقاط المستضدات الذائبة من خلال عملية تسمى البلعمة الخلوية (pinocytosis).
•تعتبر هذه الخلايا مهمة في الاستجابة المناعية الأولية لبعض المستضدات الميكروبية التي تؤدي إلى تنشيط خلايا T. ولكن، الاستجابات المناعية الأكبر والأطول تتطلب نقل المستضدات بواسطة الخلايا الجذعية النسيجية (tissue dendritic cells) إلى العقد اللمفاوية

إذن، يساهم النظام المناعي في جمع ومعالجة المستضدات من مختلف المصادر لضمان استجابة مناعية فعالة



Tissues of the immune system/ Secondary lymphoid tissue/ lymph nodes

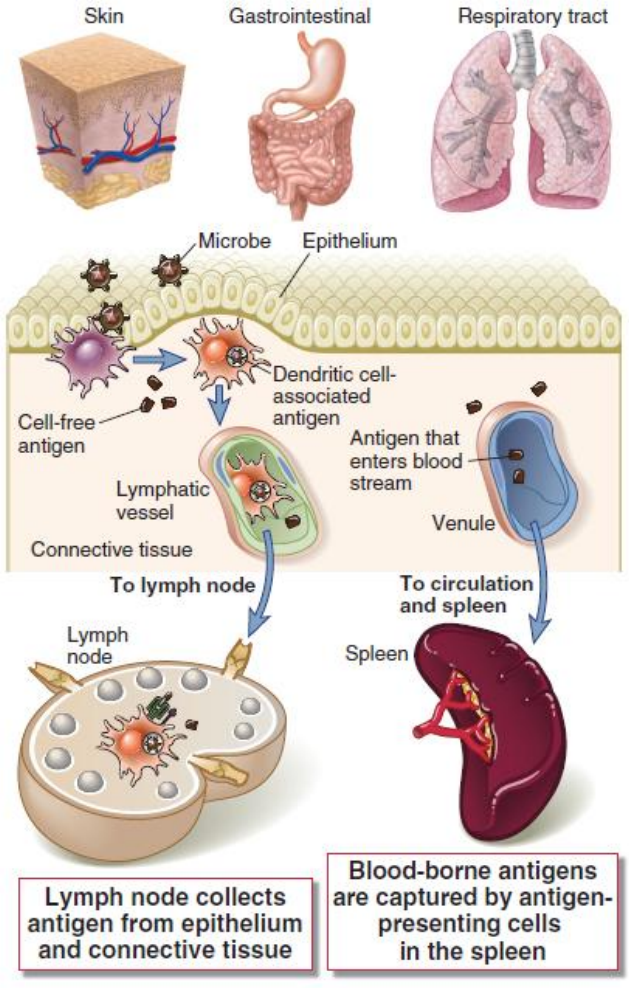


FIGURE 6–3 Routes of antigen entry. Microbial antigens commonly enter through the skin and gastrointestinal and respiratory tracts, where they are captured by dendritic cells and transported to regional lymph nodes. Antigens that enter the blood stream are captured by APCs in the spleen.

Tissues of the immune system/ Secondary lymphoid tissue/ Spleen

الطحال هو عضو عالي التوعية بالدم وله عدة وظائف رئيسية في الجسم:

1.إزالة الخلايا الدموية التالفة والجزيئات:

الطحال يزيل خلايا الدم التالفة والجزيئات المختلفة مثل المركبات المناعية والميكروبات الملتصقة بالجسم.

2.مشاركة في الاستجابة المناعية:

يساعد الطحال أيضًا في تنشيط الاستجابة المناعية ضد المستضدات المحمولة في الدم، أي أنه يساهم في مناعة الجسم ضد العدوى التي تنتشر عبر الدورة الدموية

- The spleen is a highly vascularized organ whose major functions are to **remove aging and damaged blood cells** and **particles** (such as **immune complexes and opsonized microbes**) from the circulation and to **initiate adaptive immune responses** to **blood-borne antigens.**

3.الأنسجة الطحالية:

الطحال مقسم إلى نوعين رئيسيين من الأنسجة:

- اللب الأحمر (Red pulp): يحتوي على خلايا بلعمية مسؤولة عن تصفية الدم وإزالة الميكروبات والخلايا التالفة.
- اللب الأبيض (White pulp): يحتوي على خلايا اللمفوسايت ويشارك في الاستجابة المناعية

- The splenic parenchyma is anatomically and functionally divided into the **red pulp**, composed **mainly of blood-filled vascular sinusoids**, and the **lymphocyte-rich white pulp.**

4.دور الطحال في تصفية الدم:

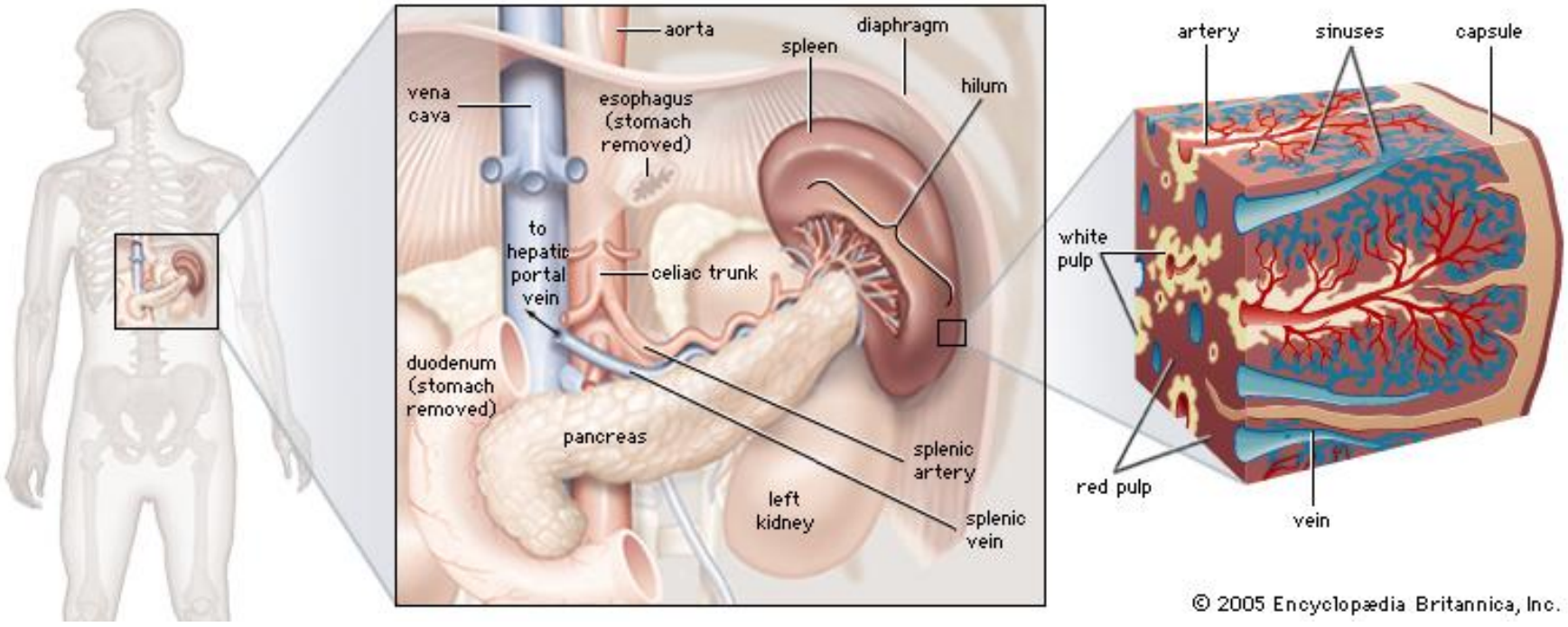
الدم يدخل الطحال عبر شريان طحالي واحد، ثم يتم توزيعه على الشعيرات الدموية الطحالية التي تعد جزءًا من شبكة تصفية الدم في الطحال

- Blood enters the spleen through a single splenic artery, which pierces the capsule at the hilum and divides into progressively smaller branches that remain surrounded by protective and supporting fibrous trabeculae

- The **red pulp** macrophages serve as an important **filter for the blood**, removing microbes, damaged cells.

- Individuals lacking a spleen **are highly susceptible to infections with encapsulated bacteria**

Tissues of the immune system/ Secondary lymphoid tissue/ Spleen



The spleen weighs about 150 g in adults and is located in the **left upper quadrant of the abdomen**.

Tissues of the immune system/ Secondary lymphoid tissue/ Spleen

1. وظيفة اللب الأبيض (White Pulp):

•اللب الأبيض هو جزء من الطحال الذي يعمل على تعزيز الاستجابة المناعية التكيفية ضد المستضدات (التي هي مواد غريبة مثل البكتيريا أو الفيروسات) التي تكون موجودة في الدم.

•إذًا، اللب الأبيض يساهم في تنشيط الجهاز المناعي لاستجابة فعّالة ضد المستضدات التي تدخل الجسم عبر الدم

- The function of the **white pulp** is to promote adaptive immune responses to blood-borne antigens.

2.تنظيم اللب الأبيض:

•اللب الأبيض ينظم حول الشرايين المركزية، وهي فروع من الشريان الطحالي. هذه الشرايين تكون مميزة عن الفروع التي تشكل الشعيرات الدموية الطحالية.

•بعض الفروع الصغيرة من الشرايين المركزية تمر عبر المنطقة الغنية بالخلايا اللمفاوية (التي تشمل خلايا B و T) ثم تصب في الجيب الهامشي (المارجينال سينوس)

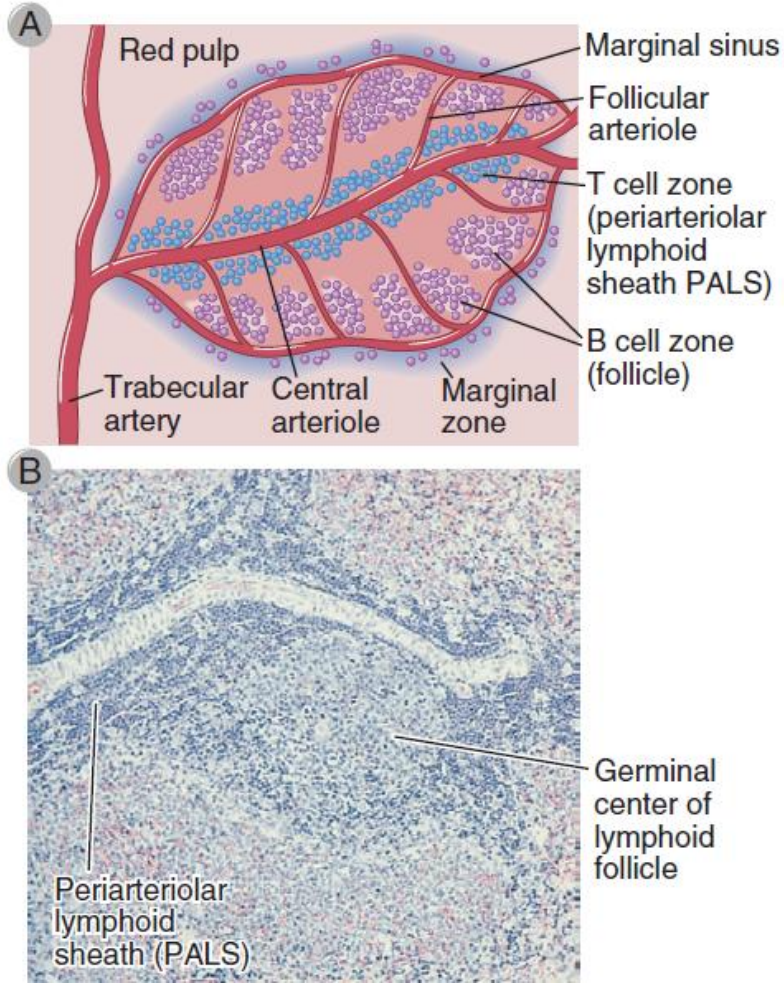
- The white pulp is organized around central arteries, which are branches of the splenic artery distinct from the branches that form the vascular sinusoids. Several smaller branches of each central artery pass through the lymphocyte-rich area and drain into a marginal sinus.

3.المنطقة الهامشية (Marginal Zone):

•المنطقة الهامشية هي منطقة متخصصة من الخلايا التي تحيط بالجيب الهامشي.

•تشكل هذه المنطقة الحد الفاصل بين اللب الأحمر (الذي يحتوي على خلايا الدم الحمراء) واللب الأبيض (الذي يحتوي على خلايا الدم البيضاء والخلايا المناعية).

- A region of specialized cells surrounding the marginal sinus, called the marginal zone, forms the boundary between the red and white pulp.



باختصار:

•اللب الأبيض يعزز الاستجابة المناعية ضد المستضدات المحمولة في الدم.

•المنطقة الهامشية تفصل بين اللب الأحمر واللب الأبيض في الطحال

Tissues of the immune system/ Regional Immune Systems

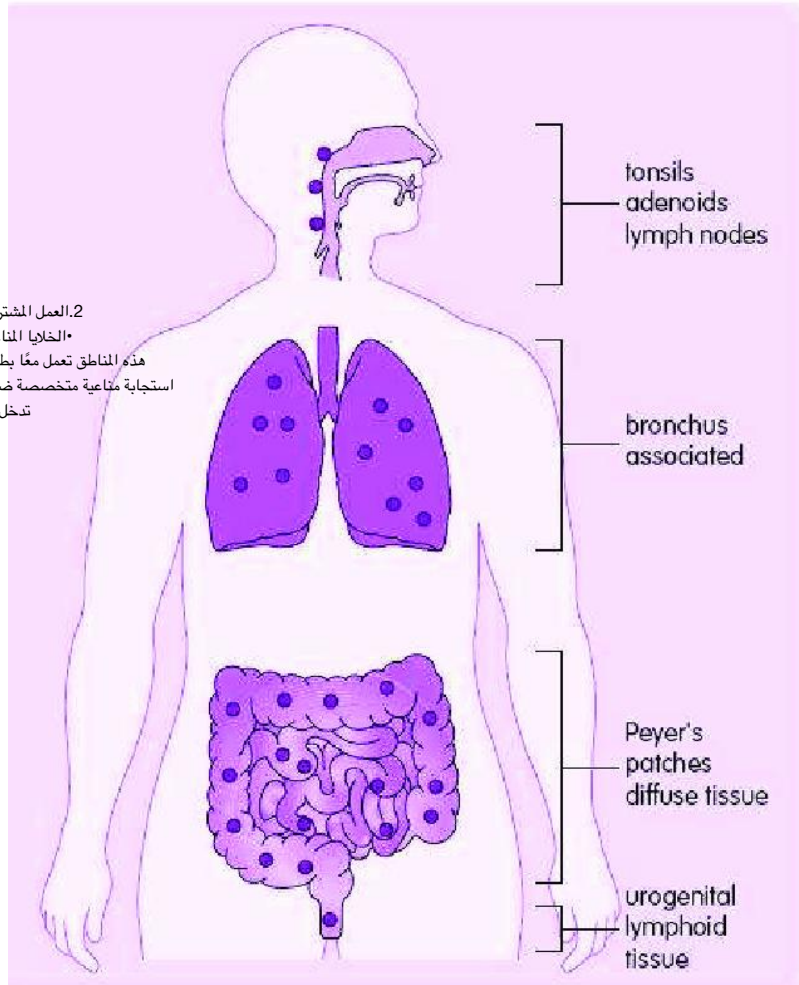
1.الحواجز الظهارية الكبرى:
•كل حاجز ظهاري رئيسي في الجسم مثل الجلد و الغشاء المخاطي المعوي و الغشاء المخاطي القصبي يحتوي على نظام خاص من العقد اللمفاوية.
•هذه المناطق تحتوي أيضًا على هياكل لمفاوية غير محاطة بكبسولات، بالإضافة إلى خلايا مناعية موزعة بشكل غير مركزي

- Each major epithelial barrier of the body, including the **skin**, **gastrointestinal mucosa**, and **bronchial mucosa**, has its own system of lymph nodes, **non encapsulated lymphoid structures**, and diffusely distributed immune cells, which work in coordinated ways to provide specialized immune responses against the pathogens that enter at those barriers.

2.العمل المشترك للخلايا المناعية:
•الخلايا المناعية التي توجد في هذه المناطق تعمل معًا بطريقة منسقة لتوفير استجابة مناعية متخصصة ضد الميكروبات التي تدخل عبر هذه الحواجز

3.أنسجة اللمف المرتبطة بالغشاء المخاطي (MALT):
•الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالغشاء المخاطي (MALT) تشارك في الاستجابة المناعية ضد المستضدات التي يتم استنشاقها أو ابتلاعها، وكذلك ضد الميكروبات التي تهاجم الجسم

- Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) is involved in immune responses to ingested and inhaled antigens and microbes.



باختصار:
•MALT هو الجهاز اللمفاوي الذي يتواجد في الأماكن التي تحتوي على أغشية مخاطية (مثل الأمعاء والقصبات الهوائية) وله دور كبير في محاربة الميكروبات التي تدخل من خلال هذه الحواجز.

Tissues of the immune system/ Regional Immune Systems

الشرح هنا يتعلق بمراحل الاستجابة المناعية في الأمعاء الدقيقة، ويشمل صورة تظهر بنية الأمعاء مع "لطخات باير" التي تشارك في تقديم المستضدات للجهاز المناعي

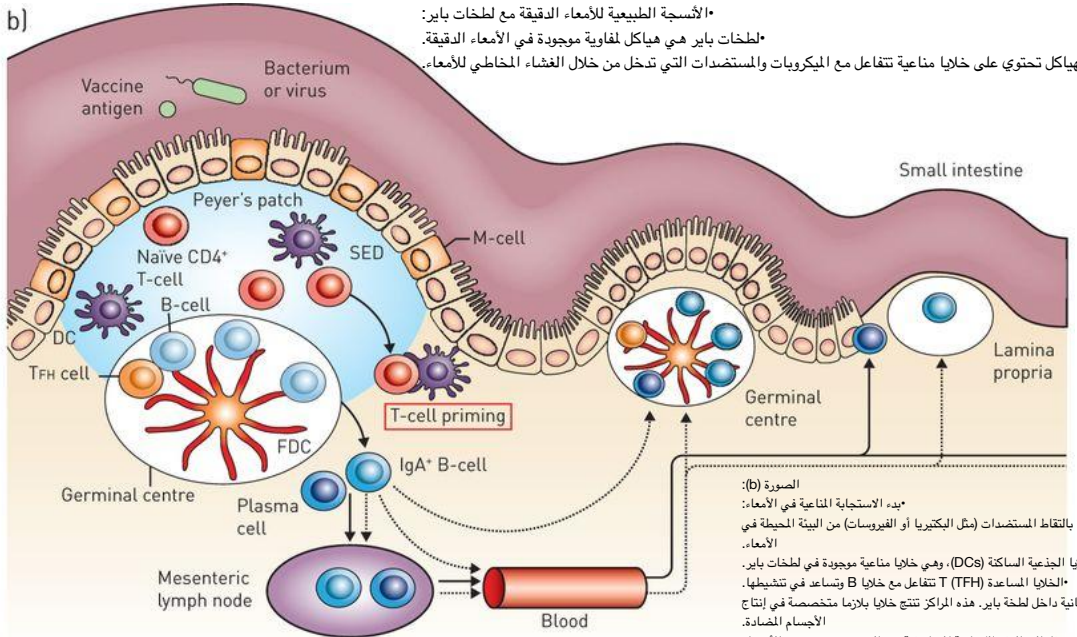
إليك الشرح المتعلق بالصور والنصوص:

الصورة (a):

•الأنسجة الطبيعية للأمعاء الدقيقة مع لطخات باير:

•لطخات باير هي هياكل لمفاوية موجودة في الأمعاء الدقيقة.

•هذه الهياكل تحتوي على خلايا مناعية تتفاعل مع الميكروبات والمستضدات التي تدخل من خلال الغشاء المخاطي للأمعاء.



الصورة (b):

•بدء الاستجابة المناعية في الأمعاء:

•الخلية المكروية (M-cells): تقوم هذه الخلايا بالتقاط المستضدات (مثل البكتيريا أو الفيروسات) من البيئة المحيطة في الأمعاء.

•يتم نقل هذه المستضدات إلى الخلايا الجذعية الساكنة (DCs)، وهي خلايا مناعية موجودة في لطخات باير.

•الخلايا المساعدة T (TFH) تتفاعل مع خلايا B وتساعد في تنشيطها.

•الخلايا اللمفاوية B تقوم بإنشاء مراكز جرمانية داخل لطخة باير. هذه المراكز تنتج خلايا بلازما متخصصة في إنتاج الأجسام المضادة.

•الخلايا البلازمية تنتج الأجسام المضادة، وتنتقل إلى العقد اللمفاوية المساريقية عبر الدم، حيث يتم توزيع الأجسام المضادة.

•الخلايا الذاكرة تنتقل عبر الدم وتصل إلى العقد اللمفاوية المساريقية، مما يساعد في الاستجابة المناعية المستقبلية ضد نفس المستضد

Normal small intestine histology with Peyer's patches. b) Initiation of the immune response in the gut: antigens are taken up by microfold (M)-cells and process to the resident dendritic cells (DCs) in Peyer's patches. T-follicular helper (T_{FH}) cells interact with B-cells and follicular dendritic cell (FDC) thus forming a germinal centre. Antigen specific plasma cells and memory B-cells are generated and migrate through the blood and mesenteric lymph nodes

Further reading:

الخلاصة:
•في الأمعاء الدقيقة، يتم اكتشاف المستضدات بواسطة خلايا مكروية (M-cells) التي تنقلها إلى خلايا مناعية مثل الخلايا الجذعية الساكنة (DCs).
•يتم تحفيز الخلايا B لتوليد أجسام مضادة لخلايا بلازمية، بينما تساعد الخلايا T المساعدة (TFH) في تنشيط الخلايا B.
•خلايا الذاكرة تساعد في تكرار الاستجابة المناعية في المستقبل.
باختصار: عملية استجابة المناعة في الأمعاء دقيقة تبدأ بتقديم المستضدات إلى الخلايا المناعية في لطخات باير، حيث يتم تكوين الأجسام المضادة والخلايا الذاكرة التي تساعد في مواجهة العدوى في المستقبل

- Cellular and Molecular Immunology. 7th Edition..
Chapter 2. Cells and tissues of the immune system

- Secondary lymphoid organs: responding to genetic and environmental cues in ontogeny and the immune response. Journal of Immunology 183:2205-2212, 2009.