



Immunology

Lecture (11)

النادي الطبي

Done by:

Omar Haddad and Nour Alnobani

Tolerance

المحاضرة الماضية بلش الدكتور و اعطى مقدمة عنها و بلش المحاضرة هاي بأسئلة من طلاب زملائنا

بلش بمثال

واحد راح على بلد و انصاب بملاريا (parasite) ... اول مرة بدخل ال antigen و بنبلش ب innate بعدين adaptive ... ثاني مرة دخل لقي memory cells و كانت الاستجابة اسرع ... المرة الثالثة صارت ردة الفعل اسرع و اسرع يعني اذا اول مرة فرضا قعد اسبوع هسا يوم يكون اموره تمام ... مرة رابعة صار عنده القدرة انه يمسك ال antigen قبل ما يصير infection

بالمقابل واحد ثاني انصاب بنفس ال parasite اول مرة قعد اسبوع ... ثاني مرة اسبوعين ... ثالث مرة ثلث و اربع اسابيع (هاد منسميه tolerance) بس ليش كل واحد فيهم رد فعله كان مختلف ؟

مثال ثاني

واحد اكل شغلة معينة صار عنده حساسية منها ... ثاني مرة اخف .. ثالث مرة وضعه طبيعي (tolerance)

بينما واحد ثاني اكل نفس الاكلة و صار معه حساسية ... ثاني مرة اكثر ... ثالث مرة نقلناه على المستشفى

نفس السؤال ليش كل واحد فيهم راح بطريق

اجابات طلاب

1) الجينات (حكا الدكتور صح الجينات الها دور)

2) ال dose (ممكن يلعب دور بس برضه ممكن واحد ياكل طنجرة و ما يصيرله اشئ و واحد من لقمة)

هسا الجواب فعليا لهاد السؤال مش بسيط بالمرة و معقد

Slide 8 + 10

عنا نوعين من ال tolerance

central يعني بال bone marrow and thymus (1)

peripheral يعني بال lymph nodes and other secondary lymph organs (2)

بال central عنا ثلث طرق يصير فيهم tolerance

ملاحظة : central يعني لسا بتعمل maturation

إذا تم ارتباط الخلية ب self-antigen :

(1) apoptosis : بتدمر الخلية (هاي اكثر اشي بصير)

(2) change in receptor in B cells بتغير شكل المستقبل على الخلية (يعني بقلها انت وضعك مش مزبوط بعطيكي كمان فرصة تغيري حالك ... بتروح الخلية بتغيب شوي بتزبط حالها و بتراجع)

(3) development of reg t cells (CD4 only) (هسا ليش عادي احوال خلية بترتبط ب self-antigen ل regulatory ؟ لانو وظيفتها بتصير suppression ف تمام ، يعني ماشي مسكت بال self-antigen بس غيرنا وظيفتها ل suppression)
طبعا اذا بتتذكروا حكينا انه 90% من الخلايا بموتوا قبل ما يطلعوا

طيب ليش بعطي فرصة لخلايا B و خلايا T لأ ؟ لانه الغلط بخلايا T مصيبة

طبعا الجسم ممكن يغلط و يطلع خلايا بتعمل self-antigen ل recognition .. وين منلاقهم ؟
بال secondary lymph organs

إذا صار ارتباط ب self-antigen هناك بصير وحدة من التالي كمان

(1) apoptosis

(2) anergy : هون يعني اوك ارتبط فيه بس شو ؟؟؟ وقفت ال second signal يعني ارتباطه على الفاضي

(3) suppression (هون بتيجي Treg بتفرز Interleukin 10 بتعمل تثبيط للخلية)

- **Lymphocytes that see self antigens before they are mature are either eliminated or rendered harmless**
- **Probably continues to occur at some level throughout life (as new lymphocytes are produced from bone marrow stem cells)**

هون يعني مادام الجسم بنتج خلايا لمفية بضلوا هدول الثلث طرق شغالة (طبعا مع العمر الانتاج بقل فنسبيا هاي العملية بتقل)

- **Role of the AIRE protein in thymic expression of some tissue antigens**

صورة سلايد 12 Aire : autoimmune regulator

هاد يكون موجود بال thymus و وظيفته يحط ال self-antigen قدام الخلايا و اذا ارتبطت بقتلها او بحولها ل regulatory اذا لأ بقلها شطورة

بالصورة الي على اليمين هاد البروتين مش موجود ف زي انه الخلايا بتخرجوا بدون امتحان ف مش عارفين من الشاطر من الهامل كله طالع وهون يكون المرض

Thymic (“natural”) regulatory T cells (Treg)

- **Development requires recognition of self antigen during T cell maturation**
- **Reside in peripheral tissues to prevent harmful reactions against self**

حكينا من قبل انه في بعض خلايا T يكون مابين عليها انها رح تصير regulatory ... هدول همه

همه صح عندهم القدرة يرتبطوا ب خلايا الجسم بس زي ما منعرف انه خلايا ال regulatory ما يرتبطوا ف همه harmless بالعكس همه useful عشنهم بوقفوا الخلايا الي بتحاول تهاجم خلايا الجسم الطبيعية

Slide 14 anergy

اخذنا من قبل كيف يرتبطوا ال T cells مع ال antigen الي يكون على ال APC
اول اشئ عندي ال t cell receptor يرتبط مع ال MHC
بعدين ال B7.1 يرتبط مع CD28 (second signal)
هسا في حالة ارتبطت الخلية ب self-antigen ... يرتبط B7.2 مع CTLA-4 و بدل ما يحفز
الخلية زي B7.1 بثبطها
او بعمل block لل TCR
و في كمان receptors بعمل inhibition (PD1)
في ICOS هاد stimulatory كمان

Slide 15 apoptosis

هسا بكل خلية في عندي نوعين من البروتينات ... anti-apoptotic و pro-apoptotic
لما تكون الخلية شغالة تمام بتزيد نسبة ال anti-apoptotic و لما يخلص شغلها او لما تكون
بتشتغل غلط بتزيد نسبة ال pro-apoptotic او بحط ال FAS and FAS ligand

مين اطول خلية عمرا ؟ ال memory
مين اكثر خلية الها قدرة على انها تروح للانسجة اكثر اشئ ؟ ال memory برضه

Slide 16+17 regulatory T cells

شو ال receptors الي موجودين على ال reg t cells ؟؟

CD4+ / CD25+ / foxp3

ال foxp هاد بساعد بعملية ال suppression

شو ال cytokines الي بتفرزها ال suppressor ؟

Interleukin 10 , tgf beta

عشان تعمل inhibition

بال history of T reg بنلاقي فيه ups and downs ، زمان ما كانت معروفة بالمرّة بعدين اكتشفوا انها بتعمل suppression و صاروا يهتموا فيها و بوجودها بال immune system ، بالسنيين الأخيرة قلّت الوظائف تبعتها ، لكن هذا ما بعني انو ما الها وظيفة مهمه ، على الأقل بال autoimmune diseases.

** ال t helper اهم من ال t reg

يعني لو ما اشتغلت ال t reg عندي بدائل مثل ال apoptosis و الي حكيناها قبل شوي بس اذا تعطل شغل ال t helper زي في حالة ال HIV مصيبة

Slide 18 Properties of peripheral regulatory T cells

- Phenotype: CD4, high IL-2 receptor (CD25), low IL-7 receptor
- Develop from mature CD4 T cells that are exposed to persistent antigen in the periphery
- May be generated in all immune responses, to limit collateral damage
- Mechanisms of action:
 - secretion of immune-suppressive cytokines (TGF β , IL-10, IL-35)
 - inactivation of dendritic cells or responding lymphocytes
 - Some autoimmune diseases are associated with defective generation or function of Tregs or resistance of effector cells to suppression by Tregs

Slide 19 Signals for the generation and maintenance of regulatory T cells

- Antigen recognition, with or without inflammation?
- TGF- β (source?)

- **Interleukin-2 (originally identified as T cell growth factor; major function is to control immune responses by maintaining functional Treg; works via Stat5)**

• ال interleukin 2 اذا زاد كثير بعمل negative feedback بروح بفعل ال T reg
عشان تعمل suppression

- **Low levels of B7: CD28 costimulation**

• هدول activators اذا قلوا رح يشتغل ال t reg اكثر (علاقة عكسية)

- **Transcription factor Foxp3**

– **Many activated T cells (not only Treg) may transiently express Foxp3**

هاد زي ما حكينا بعمل transcription لل suppressor

صورة من الكتاب تلخيص ما حكا عنها اشي **Slide 20**

Autoimmune disease

I'm gonna write the things the dr said and are not mentioned in the slides

Introduction

Affects 2-5% of people and it has been increasing in the last two decades

What does chronic and self-perpetuating mean ? It means that there is no ttt
When the patient gets the attack the only thing we can do is give him an anti inflammatory and an immunosuppressive therapy

Next slide :

Examples : remember all of them have the same mechanism, antibodies are fighting self antigens

- 1- **Autoimmune uveitis** : symptoms: swelling / edema / pain
- 2- **Multiple sclerosis**: here the myelin sheath that covers the nerves of the cns are attacked so the symptoms are neurological
- 3- **Rheumatic fever** : caused by a mimic action (proteins of the streptococci and the heart)

Symptoms: chest pain / you can hear abnormal sounds of the heart
Ttt by treating the infection

- 4- **Autoimmune hepatitis**: from its name it affects the liver and the symptoms will be : liver pain / jaundice.
- 5- **Rheumatoid arthritis** : a long-term autoimmune disorder that primarily affects joints. It typically results in warm, swollen, and painful joints.
- 6- **Goodpastures syndrome** : also known as anti-glomerular basement membrane disease, is a rare autoimmune disease in which antibodies attack the basement membrane in lungs and kidneys, leading to bleeding from the lungs and kidney failure.
- 7- **Diabetes**: the antibodies will attack langerhans cells that release insulin.

8- **Autoimmune hemolytic anemia**: many problems cause hemolytic anemia and one of them is autoimmune disease

Symptoms : jaundice / increased bilirubin

9- **SLE** : Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease. In this disease, the immune system of the body mistakenly attacks healthy tissue. It can affect the skin, joints, kidneys, brain, and other organs. Its one of the most common autoimmune diseases and it's systemic and one of its symptoms is the butterfly rash

Next slide :

Type 1 diabetes mellitus: in pancreas

Goodpastures syndrome : lungs

Multiple sclerosis: CNS

Graves dz and Hashimoto's thyroiditis : in thyroid gland

Vitiligo: antibodies attack the melanin in skin

Melanin is responsible for the brown color of the skin

So when attacked the skin will appear white

Autoimmune pernicious anemia : HLS

Rheumatoid arthritis: joints , eyes , heart , kidney so systemic

Scleroderma: attack's the collagen under skin and the blood vessels

Next slide: pictures on the examples we talked about

Next slide : example on SLE which is systemic and the most dangerous symptoms is lupus nephritis , and this symptom is what brings the patient to the clinic

Raynaud's phenomenon : medical condition in which spasm of arteries cause episodes of reduced blood flow

The dr said that we see thin in females at winter

Next slide : will be discussed

1- Genetics of autoimmunity :

Complex polygenic traits : means that a person could have the gene but don't get the disease

And a person could not have the gene and develop the disease

So the thing is more complex than having the gene

Having the gene is not enough to develop the disease

So it's a partial effector

Polymorphisms : means part of the gene is changed

2- environment:

Autoimmune disease is more common in females (10 times higher than males)

So they think that the hormones may play a role

Also autoimmune diseases are more in the north

It could be caused by a drug and if I stop the drug the disease disappears

But sometimes it's irreversible so even if I stopped the drug I still have the disease

3- Infections and autoimmunity:

In developing countries we have more infections so less autoimmune diseases.

In developed countries we have less infections so higher autoimmune diseases.