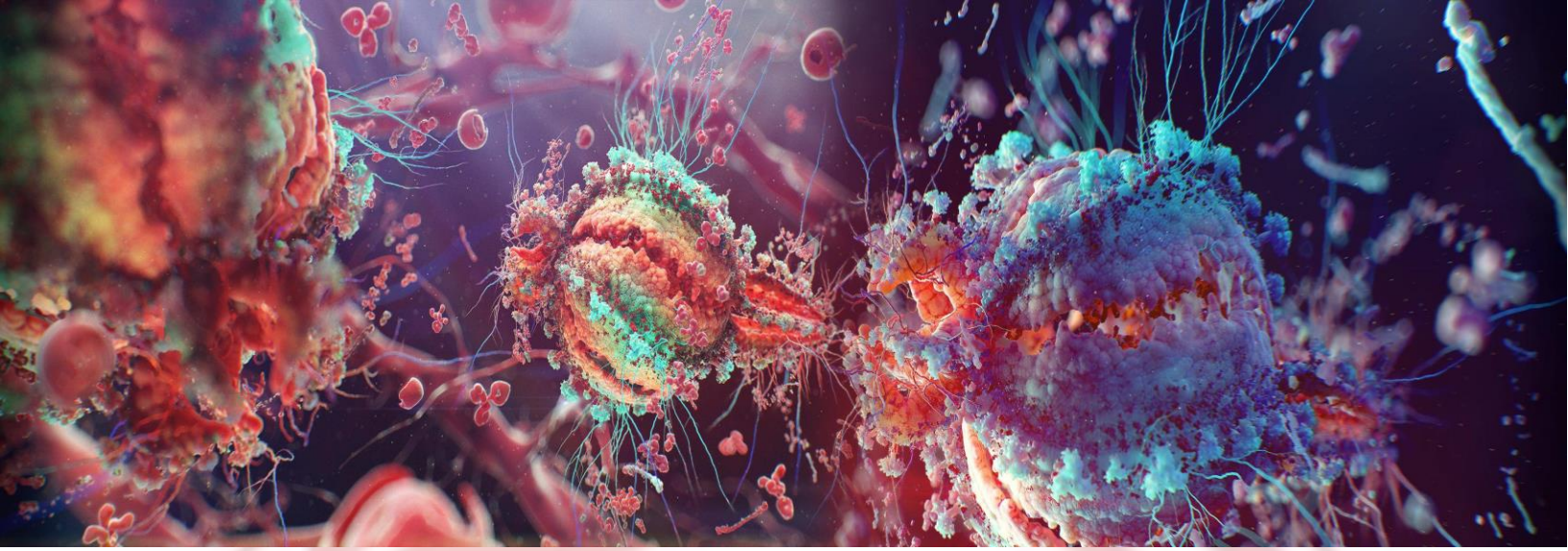

Immunology

Lecture (3)

Done by:
Omar Haddad

Lecture 3

Cells of immune systems

(ملاحظة: السلايدات مشموله ضمن التلخيص)

* Monocyte

3-8% WBC

- Monocytes circulate in blood for about 8 hours then it enlarge and migrate into tissues and differentiate into specific tissue macrophage

حكينا المرة الماضية عن الفرق بين ال monocyte and macrophages :

in circulation we call it monocyte once it goes to tissue we call it macrophage

- Recruited to sites of inflammation

هل تصل ال WBC الى ال tissue ؟ مثال ال neutrophils فقط عند ال inflammation اما ال lymphocytes ما بوصلوا لمكان ال inflammation بس بوصلوا عند lymph nodes الا بحالة وحدة بكون في قنوات خاصة رح ناخذه بعدين

* Macrophages

Macrophage play role in phagocytosis, bacterial killing, and antigen presentation

Some macrophages move through the body and remain as free macrophage and some reside in particular tissue and become fixed macrophage like:

Peritoneal cavity: peritoneal macrophages

Lung: alveolar macrophages

Spleen: splenic macrophages

Liver: Kupffer cells

Intestinal macrophage

Microglial cells in brain

Histocytes in connective tissue

هسا ال macrophages وظيفتها الرئيسية البلعمة phagocytosis .. منها بضله يلفلف بالجسم و منها باخذ مكان محدد

سؤال : شو الخلايا الي بتعمل phagocytosis ؟ neutrophil, macrophage, monocyte

Eosinophils and basophils مش وظيفتهم بس بقدروا... وظيفتهم الرئيسية secretion

* Dandritic Cells

Acquired its name because it is covered with long membrane extensions that resemble the dandrites of nerve cells

اخذت اسمها من التشعبات الي فيها

Dandritic cells have **4 main classes**:

1. Langerhans DCs
2. Interstitial DCs
3. Monocyte-derived DCs
4. Plasmacytoid-derived DCs

هدول انواعهم الاربعة رح نحكي عنهم لقدام

DCs main functions are monitoring of body pathogen invasion and presentations of antigens for T cells

وظيفتها الرئيسية presentation of antigen ... شو يعني ؟

هسا فهمنا مبدأ ال phagocytosis لما اكلنا الجسم الغريب و كسرناه .... هسا اذا احتجنا T or B cells بدنا نفعلهم ... هسا في مشكلة بال T cells انها ما بتتحفز بالجسم الغريب كامل ... بدها المناطق المهمة بس .... هاي الخلايا الي بتعمل هيك منسميها Antigen presenting cells رح نحكي عنهم اكثر باقي المحاضرة

لهسا مروا علينا ثنتين منهم macrophages and dendritic cells

Stages of Lymphocyte Activation

1) Naïve lymphocytes

Mature lymphocytes that have not previously encountered antigen; function-antigen recognition

Preferential migration to peripheral lymphoid organs (lymph nodes), the sites where antigens are concentrated and immune responses start

هسا عنا نوعين من ال T cells .. mature and immature .. وين بصيرلها maturation ؟ in thymus

كلمة naiive يعني اهبل على نياته بحياتها ما شافت antigen

هسا وين المكان الي هاي الخلايا الي بحياتها ما شافت antigen تشوفه اول مرة ؟ in lymph nodes ... اول ما تشوف antigen و تتعرف عليه و تبلش شغل بنصير بالمرحلة الثانية effector

2) Effector lymphocytes

Activated lymphocytes capable of performing the functions required to eliminate microbes (effector functions)

هاي الرحلة عندها القدرة على تحطيم المايكروبات

Effector T lymphocytes: cytokine secretion (helper cells), killing of infected cells (CTLs)

B lymphocytes: antibody-secreting cells (e.g. plasma cells)

3) Memory lymphocytes

Long-lived, functionally silent cells; mount rapid responses to antigen challenge (secondary responses)

هسا بعد ما كانت هبلة و اكتسبت شوية خبرة بال lymph nodes و طلعت للحياة و اشتغلت و تعبت ... حكت انا ليش اضل اتعب كل مرة ... خلص بعمل ملف بحط فيه خبراتي و بصير استخدمها اذا اجا صار عندي نفس المشكلة

من هون صار عنا ال memory cells و هاي بتعيش اكثر من ال effector

سؤال : ال effector ليش بتموت بسرعة نوعا ما و مين بوقفها ؟ ... بوقفها ال suppressor cells عشان ما يصير عندي autoimmune disease

طيب ليش ما منخاف من ال memory cells ؟؟ عشانها functionally silent cells

يعني بتضل قاعدة ما الها دخل بالحياة الا اذا دخل نفس ال antigen و اهميتها انها سريعة

Function of Immune Cells

Lymphocytes of the adaptive immune system

1. T helper cells: regulate other immune cells

It helps activation of other cells through secretion of cytokines (CD4+)

2. T cytotoxic (killer) cells: kill infected cells

3. B cells: produce antibodies (immunoglobulin) (plasma cells)

Dendritic cells and macrophage: directly kill microbes by phagocytosis and other mechanisms. They also help to activate T cells (connection between innate and adaptive immunity)

Dendritic cells and other Antigen presenting cells (APCs) also play role in capturing microbes and then process and display antigens

هدول همه حلقة الوصل بين ال innate and the adaptive كيف يعني ... يعني وظيفتهم innate
انهم يبلعوا و يقتلوا المايكروبات بس في حالات بحفزوا ال (t cells) adaptive عن طريق ال APC

NK cells are lymphocytes: Recognizes and kill abnormal cells like tumor cells, and virus infected cells

هاي تابعة لل innate بتشتغل خصوصا على ال viruses and tumor cells

ممكن تتحول الى adaptive نوعا ما عن طريق انه يكون على الخلية antibody عن طريق adcc

Lymphocyte Circulation

Lymphocytes constantly circulates between tissues in such a way that

1. **naïve** lymphocytes traverse the peripheral lymphoid organs where immune responses are initiated

2. the **effectors** lymphocytes migrates to sites of infections to eliminates microbes

Lymph: Fluids from all epithelia, connective tissues and parenchymal organs is drained by lymphatic's

حكينا قبل انه ال naiive بتكون بال lymph nodes عشان تتعلم و جزء بسيط بكون بقنوات خاصة
ممكن يوصل لل tissue ... بعدين بصير عندي ال effector بروح لمناطق ال infection

The CD Nomenclature

سؤال : ال lymphocyte تحت المجهر بقدر اميز اذا هي B او T ؟ او بين الانواع ؟ لأ

عشان هيك وجدوا هدول ال markers عشان يميزوا بينهم

هسا همه كثار ما رح ناخذ الا المهمين

في ال CD3 موجوة عند كل ال WBC ... هاد بهمنا بامراض ال WBC بهمني اعرف اصلها

هسا هدول بطولهم باللاب عن طريق antibodies خصوصية الهم

Structurally defined leukocyte surface molecule that is expressed on cells of a particular lineage and recognized by a group (“cluster”) of specific antibodies is called a member of a cluster of differentiation (CD)

Used to classify leukocytes into functionally distinct subpopulations, e.g. helper T cells are CD4+, Cytotoxic T cells are CD8+, and Regulatory T cells are CD4+ and CD25+

Often involved in leukocyte functions

Antibodies against various CD molecules are used to:

1. Identify and isolate leukocyte subpopulations
2. Study functions of leukocytes
3. Eliminate particular cell populations

Antigen structure, processing and presentation

Antigen: is any substance that causes your immune system to prompts the generation of antibodies

اي اشي بكوّن antibody اسمه antigen ... الantibody اي اشي يفرز ضد الantigen ... يعني زي ما نحكي وجهين لعملة واحدة

Immunogen: a stimulus that produces a humoral or cell-mediated immune response

ال immunogen اشمل من ال antigen ... يعني لو اشتغل عندي ال B و ال T cells بقدر اسميهم antigen وبقدر اسميهم immunogen ... بس اذا ما اشتغل ال B cells وما طلعوا antibody ما بسميه antigen بس بسميه immunogen لانه حفز جهاز المناعة عن طريق خلايا T

Haptens: Low molecular weight substances, these substances not immunogenic by itself, if couple to a larger carrier molecule (albumin, globulins), they become immunogenic

هدول جزيئات صغيرة (ممكن يكونوا ادوية) قد ما لفوا بالجسم عادي ما بحفزوا جهاز المناعة بس اذا ارتبطوا باشي اكبر ممكن يكونوا اميونوجين

Antigens can be proteins, polysaccharides, conjugates of lipids with proteins (lipoproteins) and glycolipids

An antigen may be a foreign substance from the environment such as chemicals, bacteria, viruses, or pollen

An antigen may also be formed within the body, as with bacterial toxins or tissue cells

اي اشي بالحياة ممكن يكون انتيجين اذا طلّع الانتيبودي

ممكن يكون من جوا الجسم او من برا الجسم ... ممكن يكون مضر و ممكن يكون لا (مثل الناس الي عندهم حساسية من الغبار او مثلا الزيتون الخ)

شو ممكن يكون موجود بالانتيجين عشان يطلع انتيبودي اكثر (يعني يكون اقوى)

1) Foreignness

كل ما كان غريب عن الجسم اكثر ينتج كمية انتيبودي اكثر

2) Stable molecules

كل ما كان شكله ثابت اكثر بنتج انتيبودي اكثر ... طيب ليش ؟

نتخيل دخل جسم غريب و الجهاز المناعي بلش يتعرف عليه و يدرس فيه و هو عم بنتج انتيبودي اله تغير شكله ... لعاد الانتيبوديز صاروا على الفاضي .. بده يرجع يدرس فيه

3) Larger molecules

كل ما كان اكبر كان اوضح و اسهل يشوفه ... عشان هيك الهابتينز ما بعمللها انتيبوديز غير اذا ارتبطت باشي لانها صغيرة

4) Molecules that are structurally complex

ليش كل ما كان اعقد انتج اكثر ؟ لانه بكون مميز ... حتى خلايا الذاكرة بتتذكره احسن (زي مثلا الدكاترة بيتذكروا اوائل الدفعة مثلا لانهم مميزين)

5) Route of administration

طبعا اذا دخل على الدم اكثر من محل ثاني

IV>IM>Oral

طبعا ممكن يختلف الانتيبودي حسب المكان يعني اذا دخل عن طريق الفم بطلع IG A

Antigenic Determinants-epitopes

The body recognizes antigens by the three-dimensional shapes or regions called antigenic determinants or epitopes. Sites on or within antigen with which antibodies react

نحفظ مصطلح epitopes

هسا ال antibody برتبط باماكن معينة مش كل ال antigen هاي المناطق اسمها epitopes

يعني مثلا ناخذ مثال البكتيريا ... حجمها بال micrometer بينما ال antibody حجمها بال nanometer ف كثيير صغيرة

2 types of antigenic determinants

1. **Conformational determinants**: amino acid residues that aren't in a sequence but become spatially juxtaposed in the folded protein. They are recognized by B cells or antibody

2. **Sequential (or linear) determinants**: They are mainly recognized by T cells, but some also can be recognized by B cells

شو يعني هذول السطرين

هسا ناخذ مثال البروتين ... البروتين بتكون من امينو اسيدز صافين جنب بعض (هاد بنسميه primary) بعدين ببلش يلف و يتعقد secondary و بالاخير tertiary

هسا ال antibody ممكن يرتبط باي مرحلة بس احسن اشي ال tertiary عشان هو الشكل النهائي (conformational)

Types of Antigens

1) Exogenous antigens

هاد من برا الجسم (فايروس , بكتيريا ..الخ)

2) Endogenous antigens

3) Autoantigens

هدول الثنتين جوا الجسم بس نفرض مثلا عندي خلايا سرطانية ... لما نهاجم نفس الخلايا منسميه autoantigen بس مرات الخلايا هاي بتصير تفرز مواد جديدة بس من جوا الجسم منسميه endogenous

مثال اخر ... بكتيريا دخلت جوا الجسم و صارت تفرز exotoxins منسميه endogenous

ندخل بتفاصيل شوي

* Exogenous Antigens

Exogenous antigens are antigens that have entered the body from the outside, for example by inhalation, ingestion, or injection

1)Bacterial antigens:

Antigens related to bacterial cells: Somatic antigen (O), Capsular antigen (k) , Flagellar Ag (H), etc

هذول شرحناهم بالزمنات بكونوا على سطح الخلايا من برا

Antigen secreted by bacteria: for ex Exotoxins

هسا هاي بتعتمد حسب وين افرزت .. اذا جوا الجسم منعتبرها endogenous زي ما حكينا قبل اما اذا مثل ال staph تفرزها برا الجسم بتكون exogenous

2)Viral antigens

Protein coat viral antigens

Soluble antigens (soluble nucleoproteins)

اذا في على البكايريا envelope البكتيريا بتعامل معها اذا لا بكون على السطح spikes بتعامل معهم اذا لا هاي ولا هاي capsule اذا حتى فش كابسول بتعامل مع ال DNA او ال RNA... يعني حسب شو في على السطح

امثله اخرى: دوا حطيناه IV عمل ردة فعل ... غبرة ... طلع الازهار او الزيتون

*** Endogenous Antigens**

Endogenous antigens are antigens that have been generated within cells as a result of normal cell metabolism, or because of viral or intracellular bacterial infection

<u>Human tissue antigens:</u>

<u>1.</u> Blood group antigens: A, B and Rh antigens

عندما يولد الانسان ما بكون في antibodies شوي شوي بتبلش تطلع على الخلايا ف همه مصدرهم جوا الجسم عشان هيك منعتبرهم endogenous

هسا منعرف انه الشخص الي عنده antigen A يكون عنده antibody B ... طيب كيف صار عندي antibody b بدون antigen b ؟

لسا الالية عليها خلاف

<u>2.</u> Histocompatibility antigens: Glycoprotein molecules on all nucleotide cells:

Major histocompatibility complex antigens (MHC)

Human leucocyte antigen (HLA)

هون مثلا خلايا تغيرت (مثلا عند البلوغ) و صارت تفرز مواد جديدة

3. Cells infected with viruses

منعرف انه في مرحلتين بحياة الفايروس ... وحدة لما يدخل على الجسم و يكون لحاله و وحدة لما يندمج مع الخلية

هسا لما يندمج مع الخلية منصير نعتبره endogenous قبل exogenous

في سؤال عن الدم مش واضح بس جواب الدكتور انه ال A B هدول IgM و هدول ما بمرقوا عن طريق ال placenta اما ال RhD هو IgG و بمرق للجنين فممكن ينتقل من الام للطفل او العكس

*Autoantigens

An autoantigen is usually a normal protein or complex of proteins (and sometimes DNA or RNA) that is recognized by the immune system of patients suffering from a specific autoimmune disease

These antigens under normal conditions, not be targeted of the immune system, but due to mainly genetic and environmental factors, the normal immunological tolerance for such an antigen has been lost in these patients

هاد تعريفه اشي طول عمره موجود بالجسم بس فجأة قرر الجسم يعمللها antibodies بسبب hyperactivity in immune system

او مثلا اشي من برا الجسم بشبه اشي جوا مثال strep A و ال rheumatoid arthritis and heart disease بنسميها cross reaction

سؤال: اذا جبنا كلية من برا ايش منعتبرها ؟ exogenous

طيب اذا جبنا جلد من نفس الشخص نقلناه مثلا من رجله الى وجهه او مثلا نقلنا شريان ؟ endogenous بس مش autoimmune disease

Superantigens

They activate multiple clones of T-lymphocytes

They are active at very low concentration causing release of large amounts of cytokines

The massive T-cell activation and release of large amounts of cytokines cause systemic toxicity

It does not lead to acquired immunity i.e no memory

هاد من اسمه كثير قوي حتى بكمية قليلة بعمل مصيبة بشغل كل ال t cells و كل ال b cells و ما بقدر يتذكرها

هون المشكلة بال hyperactivity لانه بشغل كل جهاز المناعة مرة وحدة فبعمل shut down

Example: Bacterial toxins:

1) Staph. aureus toxic shock syndrome toxin (TSST) and enterotoxins

2) Strept. pyogenes pyrogenic toxin A

Requirement of T Cells Response

1) T cells present mainly in lymph and lymphoid organs, however, microbes usually enter through epithelial cells (like skin, respiratory sys, altimetry tract..etc) where T cells number is very low. According, microbial antigens needs to be transported to lymph nodes to enhance chances of encounter with T cells

الشرط الاول انه ال t cells ما بتتحرك بدها الاجسام الغريبة توصل عندها عن طريق ال lymph nodes

2) T cells cannot interact with complex microbial antigen, antigens need to be **captured**, **processed**, and then **presented** for T cells in a specific way in order to allow interactions

الشرط الثاني انها ما بتتعامل مع اشي معقد .. لازم يكون مرتب

3) T cells respond only to protein antigens and not to other types of chemical antigens

ثالث شرط انه لازم تكون بروتين غير هيك ما الها دخل بروحوا على ال b cells

سؤال بالبريك من طالب : كيف بتفعل ال b cells بدون antigen presenting cells؟

T helper cell, Antigen directly

Antigen Presenting Cells

A group of immune cells, whose role is to take up, process and present antigenic peptides to T cells

Professional APC: Macrophages, dendritic cells, and B cells, which can express MHC class II molecules

مرات ال b cells ممكن نعمل عمل ال macrophages عشان تساعد ال t cells

اكثر ثنتين بشتغلوا Macrophages, dendritic cells

Non-professional APC: Other cell type capable of expressing MHC class II molecules

eg. Endothelial cells, Fibroblasts, Activated T cell

هدول نادرا ما يشتغلوا ك APC

ال T cell لازم تكون activated عشان تعمل ك APC و تحفز خلايا ثانية

Major Histocompatibility Complex (MHC)

او اسم ثاني HLA (human leukocyte antigen)

MHC molecules are membrane proteins on APCs that displays peptide antigen for recognition by T cells

هو عبارة عن receptor بكون موجود داخل ال macrophage ... لما تدخل البكتيريا و تتكسر جوا ال macrophage بيجي هاد ال receptor بمسك المناطق المهمة peptide epitopes و بطلعهم برا عشان تشوفهم ال t cells

MHC molecules are the principle determinants of acceptance or rejection of tissue graft

هدول بلعوا دور مهم بالجهاز المناعي خصوصوا بعملية نقل الاعضاء

ال MHC ما بطلع اي اشي على السطح برا ... اول اشي بسأل حاله is it a self antigen اذا اه ما بطلع ... سؤال ثاني هل لازم اطلعه او لأ ؟ هو عنده قدرة جينية يحدد اذا لازم يطلعه او لأ ... اذا ما طلعه بوقف كل جهاز المناعة باكله و بتخلص منه و خلص

نرجع نلخص الي صار بخطوات اوضح ... عندي اول خط دفاع الي هو ال macrophage بتفرج على الخلية و بحدد هل يبلعها او لأ ... ممكن يخريط و يبلع خلية بالجسم و يكسر فيها ... بيجي عندي ال MHC بقول هاي ال genetics تاعتها عندي ياها بعرفها فما بطلعها برا بس نفرض انه خربط ...

بتيجي ال T cells بتشوف الجزء الي طلعه ال MHC بقلك هاد بعرفه اذا خربط و هاجمه وقتها بصير عندي autoimmune disease

و اكثر خلية ممكن تخرط الي هي ال naive

MHC class I:

Regulation of immune responses to intracellular parasites (endogenous antigens) such as viruses - all cells can be infected by viruses, therefore all cells express MHC class I

Structure: α1, α2, α3, and β2 microglobulin

Contain a peptide binding cleft that accommodate 8-11 amino acid

Necessary for CD8+ T cells activation

هسا اول نوع بكون موجود بكل الخلايا بغير استثناء و وظيفته ال endogenous antigen

بتكون من ثلاث الفا و وحدة بيتا

اكثر اشي ممكن يحمله و يطلعه برا هو 11 امينو اسيد

بشتغل معه CD8+ t cells

MHC class II:

Regulation of immune responses to exogenous antigens, few cells are specialized to take up extracellular antigens, and so the distribution of MHC class II expression is restricted to APCs

Structure: 2α chains (α1, α2) and 2 β (β1, β2)

Contain peptides binding cleft of 10-30 residues

Important for binding and activation of CD4+ T cells

ثاني نوع موجود بس على ال APC و وظيفته ال exogenous antigens

تركيبه ثنتين الفا و ثنتين بيتا

بقدر يحمل من 10-30 (هون اكبر لانه بحمل شغلات من برا مثل البكتيريا الكبيرة مقارنة بالفايروسات الي بتكون دخلت الخلية مثل النوع الاول)

هون ضروري لتحفيز CD4+ و ليش هاي بالذات عشان تنادي كمان macrophages

سؤال .. ال APC شو النوع الي عليهم ؟؟ النوعين لانه زي ما حكينا النوع الاول موجود على كل الخلايا و النوع الثاني متخصص بهاي الخلايا

Features of Peptides Binding to MHC Molecules

Each MHC molecule display one peptide at a time

Peptides are acquired during intracellular assembly

هسا زي ما حكينا قبل انه وظيفته يحمل ال epitopes و يطلع فيه برا و اله قدرة حمل محددة فهو ما بقدر يحمل اكثر من وحدة .. بس بقدر يحمل وحدة يحطها فوق الT cell و يرجع ينزل يحمل كمان وحدة

Low affinity and broad specificity binding so many different peptides can bind to the same MHC molecule, and even can bind self-peptides

عنده قوة ارتباط ضعيفة و امكانية ارتباط بكثير شغلات ... ليش هدول الشغلتين مهمين ؟ هو وظيفته اول ما يجي ال T cell يفك عن الجزء و يعطيها عشان هيك لازم تكون قوة ارتباطه ضعيفة ... ممكن يدخل جوا الخلية كذا نوع بكتيريا ,فايروسات ,اورام الخ عشان هيك لازم ايش ما يشوف يمسك مش بس نوع واحد او بصير لازمنا لكل نوع MHC

Very low off rate: MHC display bound peptides long enough to be located by T cells

فاهم شغله منيح ... ما بسلمها غير لل T cell

Stable expression of MHC molecules require peptides displaying

هسا في شغلة بالجسم انه العضو الي ما بشتغل بصغر و بصيرله ضمور ... هون نفس الاشي و هاي المشكلة بتصير بالدول المتقدمة الي بكزن عندهم ولد و بحافظوا عليه كثير بسمحوش حتى للفايروسات تقرب عليه ف هدول المركبات بتقل و بتضعف و ممكن يختفي

عشان هيك الي متربي بالحارة وهو صغير منحكي عن مناعته قوية مش زي اللي بقضيها بالبيت

MHC molecules bind only to peptides (protein antigen) so T cells can only respond to protein antigens

هدول المركبات ما بتتعامل غير مع بروتينات عشان هيك ال T cells ما بتتعامل غير مع بروتينات ... يعني المشكلة مش من ال t cells

Best of Luck