

# Immunology

Lecture (9)

النادي الطبي

Done by:

Ghaida Bani Irshaid

## Lecture 9

In the previous lecture we started with cellular immunity and T cell activation.

### Stages of cellular immunity

بلشنا فيهم المرة الماضية و حكينا عن اول 3 منهم ، رح نراجعهم ع السريع و نكمل الباقي ..

#### 1. Antigen processing and presentation:

حكينا انو هالخطوة ضرورية مع ال T cell انو ما بتقدر تشوف ال antigen الا لحتى نعمله processing و نطلع الاجزاء المهمة مع ال MHC على سطح ال APC

#### 2. Recognition and binding:

هون خلص ال T cell شافت ال antigen (يعني تحقق ال recognition) ف بدها تروح ترتبط فيه ..

لازم نعرف انو الارتباط بالزبط بصير بين ال receptor اللي على ال T cell (اللي هو TCR) مع ال peptide اللي على ال MHC على سطح ال APC

وحكينا المحاضرة الماضية انو هاد الارتباط الاول بكون ضعيف و بحاجة لتقوية .. ف عشان نقوي الارتباط بين ال T cell و ال APC لازمنا adhesion molecules ترتبط ب other receptors .

#### \* Remember:

##### Adhesion receptors:

- integrins.
- selectins.
- LFA-1
- CD2
- ICAM-1

### 3. Signaling and Activation:

الsignaling بتصير عن طريق مجموعة من الreceptors و حكيما انو لازم two signals لحتى تتم الخطوة ..

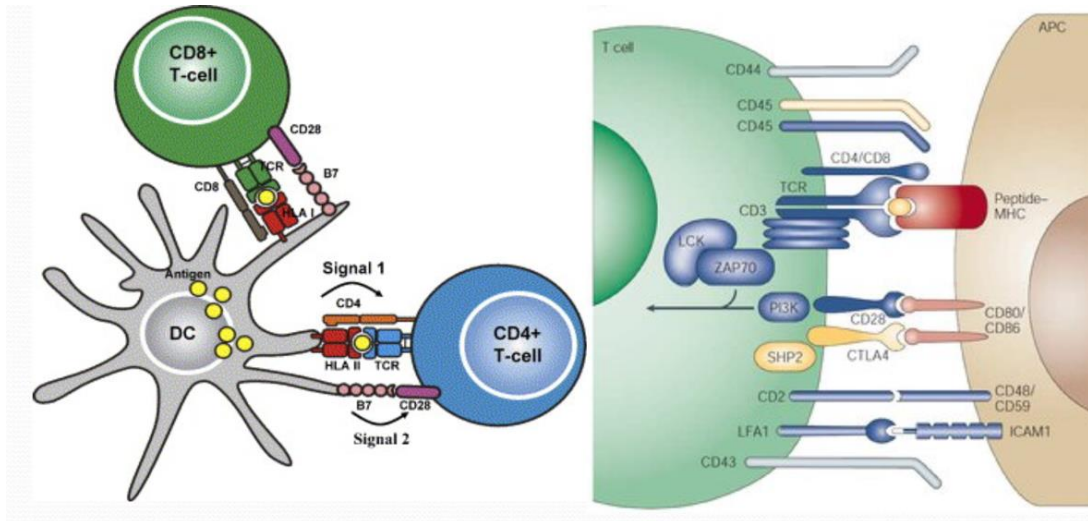
#### \* First signal:

- CD3 , zeta

#### \* Second signal:

- co-receptors → CD4 , CD8
- accessory molecules → CD45 , CD25
- co-stimulatory → B7 + CD28
- cytokines

و حكيما انو الco-stimulatory هون مهمه و لو ما صار الارتباط بين B7 and CD28 ما رح يصير activation



بهاالصورة بنشوف ع الشمال dendritic cell عامله antigen presentation معين ..  
عن طريق MHC class II ، بالتالي رح تكون مرتبطة ب CD4+ T cell ..  
و عن طريق MHC class I ، ف مرتبطة بالجهد الثانية ب CD8+ T cell ..

#### \* Remember: MHC = HLA

و هاد الارتباط بمثل الfirst signal ..  
و بنشوف الsecond signals عن طريق الB7 مع CD28 ، و CD4 و CD8 و CD45 و CD44 و CD43 و غيرهم ..

يعني ساعدونا بال interaction و كان الناتج signaling بروح للنucleus ..  
و الباقي بساعدوا بعملية ال adhesion و ال activation مثل ال LFA-1 و ال ICAM-1 ..

طيب عرفنا كل هاد و انو شافت ال antigen و ارتبطت و صار signaling .. شو بعدين؟  
هسا هيك بصير .. activation of T cell  
شو يعني لما احكي انو هادي ال T cell صار لها activation ؟  
يعني رح يصير لها proliferation و differentiation .. كيف ؟  
بهادي الخلية لما وصلوا ال signals للنucleus ، أعطت أوامر انو يصير release :-

- biochemical mediators.
- active enzymes.

هدول شو رح يعملوا ؟ رح يصير activation of transcription factors .. ف صار  
ال calcium يدخل لجوا الخلية و عمل calcineurin ..  
و ال calcineurin بروح على ال nucleus بخليها تنتج IL-2 مع ال receptors تبعونها عن طريق  
انو بيعمل activation للجين المسؤول عن انتاجهم ..

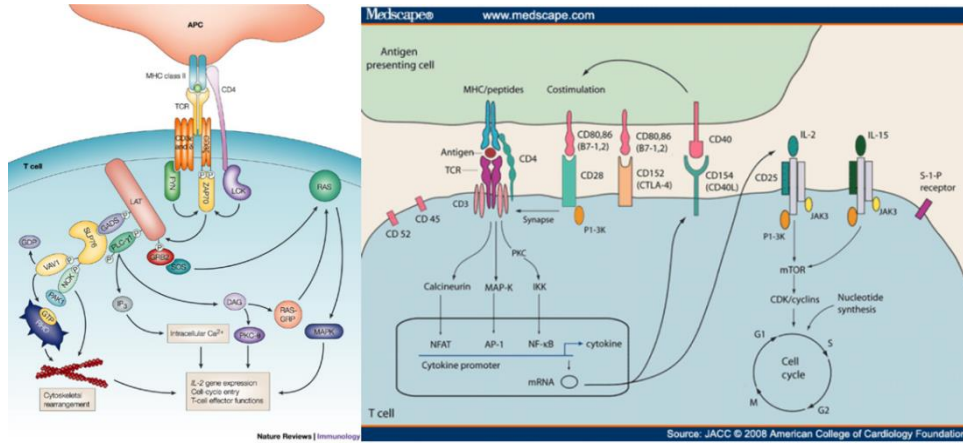
Note:

B7 = CD80

نيجي نلخص ترتيب الاحداث اللي صار لهسا:

- processing
- presentation
- recognition
- binding
- signaling
- release of biochemical mediator and active enzymes
- activation of transcription factors
- calcium influx
- activation of calcineurin
- activation of gene for IL-2 and its receptor
- release of cytokines
- T cell proliferation and differentiation

بما انو جنبنا سيرة ال cytokines خلينا نوقف عندهم شوي ..  
همه اصلا من وين جاينين ؟ شو مصدرهم ؟  
بشكل عام خلايا ال innate بتعطي مجموعة من ال Cytokines بتخلي البيئة جاهزة لل adaptive response .. وحدة منهم هي ال DCs .. بتكون مرتبطة و بنفس الوقت بتفرز cytokines لتعطي signals عشان تعمل further more activation for other cells ( هاد ال cytokine اسمه [IL-12](#) )



هاد السلايد مش مطلوب .. ما بدنا التفاصيل .. المختصر انو بحكيك في بصير signals :

Out to in (to the nucleus) then in to out.

#### 4. Proliferation and Differentiation:

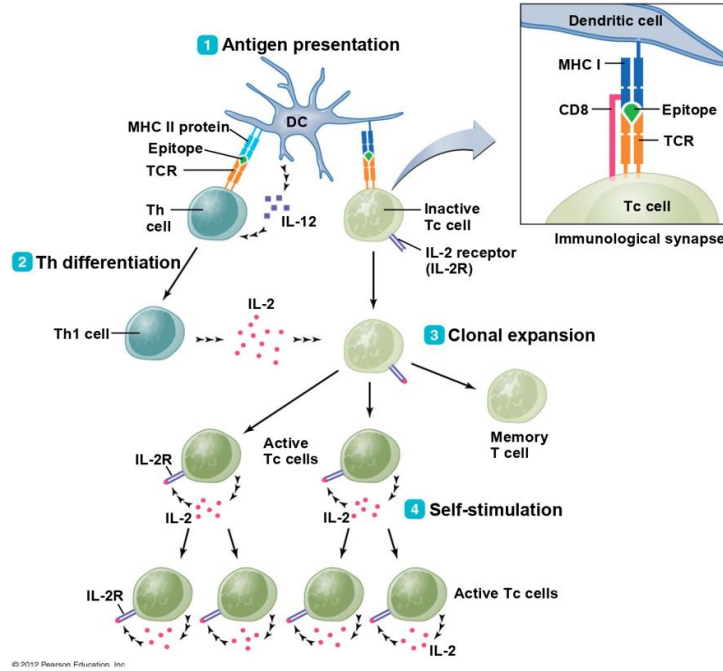
حكينا قبل شوي انو ال activation يعني انا بدي اوصل لخلية يصير لها proliferation و differentiation ..

- Proliferation: increase in number of specific cells for specific antigen (تكاثر)
- Differentiation: become more specific and functional cells (تمايز)

ف بعد ما صار ال activation و طلوعوا ال interleukins خصوصا [IL-2](#) (اهم واحد) بتبشش  
ال T cells يصير لها proliferation خلال **1-2 days** ..  
و بعد **4-5 days** بتبشش ال differentiation لحتى تصير effector cells و تروح لل site of infection ..

## T cells differentiate into:

- Helper T cells
- Regulatory T cells
- Cytotoxic T cells
- Memory T cells (small subset)



هاد السلايد بوضحننا العمليات من البداية بشكل عام ..  
حكي الدكتور شوفوا كيف ال IL-2 موجودة بكل مكان و كم هبي مهمه ..  
و ننتبه برضو على ال DC انها اعطت IL-12 اللي حكينا عنو قبل شوي ..

\* في حدا سأل انو مين بصير بالأول ال differentiation ولا ال proliferation ؟  
الدكتور حكي انو ال differentiation بالأول

(بس بالسلايدات مكتوب ال proliferation بعد يومين و ال differentiation بعد 4-5 أيام)  
الدكتور رجع عدلها بنهاية المحاضرة انو ال proliferation بتصير على مرحلتين مرة قبل  
ال differentiation و مرة بعد ، و اللي بعد بنسميها expansion لأنها بتكون خلية معينه  
تخصصت و كثرناها .. بس عموما بالكتب بستخدموا المصطلحين زي بعض ما في فرق بينهم

## 5. Effector mechanisms:

ال T cell شو بتعمل لحتى تتخلص من ال microbe ؟

- Activation of **macrophages**.
- Activation of **cytotoxic T cells**.
- Activation of **B cells** and humoral response.

كيف ال T cells بتنادي ال B cells ؟

حكيينا عن طريق pathway سميناه T-dependent B cell activation

### T helper Cells ( CD4+ / Th )

T helper cells produce cytokines and differentiate into:

- Th1
- Th2
- Th17
- memory cells

يعني ال T helper نفسها لما افرزت cytokines عشان تنادي الخلايا الثانية ، برضو هدول ال cytokines أثروا عليها نفسها بانو يصيرلها differentiation لأنواع متخصصه أكثر ..

We have to know that the function of **Th1 is inflammatory**, and the function of **Th2 is allergic (hypersensitivity)**.

كيف عرفنا ؟

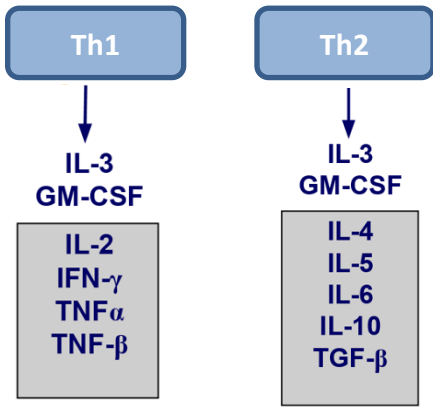
لقينا انو **Th1** بتفرز **IFN-γ** .. و هاد بروح ينادي ال macrophages و ال antibodies كلهم ما عدا IgE .. و زي ما بنعرف انو هاد وظيفته أكثر شي لل inflammatory response ..

أما ال **Th2** بتروح بتعمل activation لل **eosinophils** و بتخلي ال B cells تفرز **IgE** .. و هدول عارفينهم انهم بلعبوا دور بال allergy

طيب هسا على أي أساس وحدة بتتخصص لTh1 و وحدة لTh2 ؟

إذا بتتذكروا لما حكينا عن الactivated B cell كيف بتتحول لخلايا تنتج نوع معين من الantibodies .. كانت حسب شو الcytokines اللي بأثروا عليها .. هون برضو نفس الشيء حسب الcytokines

الTh0 تحت وجود high levels of IL-2 بصيرلها differentiation اما لTh1 أو لTh2 حسب الcytokines اللي موجودة بالسستم كالتالي:



**GM-CSF = Granulocyte-Monocyte Colony-Stimulating Factor.**

الGM-CSF وال IL-3 هذول بحفزوا الbone marrow انها تعمل كمية أكبر من الTh اللي شافت الantigen .. حسب الحالة (إذا كانت inflammatory أو allergic) .. يعني شغلهم يزيدوا كمية الانتاج مش تحديد النوع اللي يطلع.

صاروا من أشهر الactivating factors للbone marrow .. حتى بيعطوهم للمرضى اللي عندهم عدد قليل من الWBCs ، بتعمل activation لكل الBM ، مش متخصصة.

- إذا بتتذكروا لما حكينا عن B cell activation و حددنا الcytokines لأي نوع بتوصلنا ، كانت الخلية إذا اجا عليها IL-4 بخليها تنتج IgE .. برضو هون نفس الشيء إذا اجا الIL-4 على الTh بخليها تصير Th2 وتشجع السستم ينتج IgE أكثر و بتشتغل على الallergy .

- برضو وقتها حكينا إذا الخلية اجا عليها IFN-γ بخليها تنتج IgG .. و الIgG بنادي الneutrophils و الmacrophages .. و هون نفس الشيء إذا اجا الINF-γ على الTh بخليها تصير Th1 و هي كمان بتنادي الneutrophils و الmacrophages .



## T Cytotoxic Cells ( CD8+ / Tc )

.. حكيما عنها قبل و حكيما انها بتشتغل أكثر شي على الviral infected cells و الTumor cells  
و بما انها CD8+ يعني رح ترتبط بالantigens اللي مع MHC class I

End result: dying of infected cell

.. بتموت الخلية بما تحتوي من microorganisms  
طب كيف ؟

### Mechanisms:

- Perforins  
بتعمل pores بغشاء الخلية و بتحطمها
- Granzymes (digestive enzymes)  
بتهضم الخلية و بتموتها
- Fas-Fas Ligand interaction  
برتبط الligand بالreceptor ف يحفز الapoptosis
- Antibody dependent cellular cytotoxicity.

## 6. Shut down of immune response and formation of T memory cells:

زي ما بنعرف انو المسؤول عن هالمرحلة هي الT regulatory cells (CD4+/CD25+)

كيف بتعمل shutdown ؟

الT regulatory بتبلس تعمل suppression للخلايا ، و الinterleukins اللي اشتغلوا بالبداية و فعلوا جهاز المناعة رح يطلع اشى عكسهم (anti-interleukins) ، و الmicroorganism اللي اصلا عامل المشكلة مات فما ضل في stimulatory ، و حكيما بيطلع عنا corticosteroid بتساعد كمان ..

ف بتروح الsurvival factors عن كل الخلايا و بتموت بالapoptosis ..  
الخلايا الوحيدة اللي بتضل هي الmemory cells .. و شغلها انها تعمل recognition  
للantigen اسرع اذا دخل كمان مرة ، بس ما بتقدر تعملو killing ولا تفرز cytokines .. يعني  
فقط بتعمل recognition of antigen and activation of immune system ..

نيجي لقسم أسئلة الطلاب ..

\* ال T helper بس تخلص بتتحول ل regulatory ولا في اشي من الاصل يكون عندو potential انو يصير regulatory ؟

- اتفقنا انو في عنا خلايا يكون عليهم CD4+ / CD25+ سميناهم regulatory هدول من الأصل وهمه بال bone marrow يكون عندهم potential يصيروا regulatory ..  
(شبهها الدكتور ب ابن الوزير ، مبين من وهو صغير انو رح يصير وزير) مجرد ما تشوف ال antigen من اول خبرة الها خلص بنحط عليها CD25+ و بتصير regulatory (معها واسطة) .. لانو هدول الخلايا like to bind to self-antigen ، و حكي بعدين بنعرف السبب ..  
و في خلايا ثانية لازم تشوف ال antigen أكثر من مرة عشان تصير regulatory (واسطتها اضعف) .. و في خلايا ثالثة هدول بحياتهم ما رح يصيروا regulatory بضلوا عاديين (ما عندهم واسطة).

\* هل في هون somatic hypermutation و affinity maturation و isotype switching ؟

- هدول ال 3 بدنا ياهم لل antibodies لحتى نحسن ال products .. أما هون ما في داعي ..  
بنعمل بس switch بين ال Th1 و ال Th2 ، و حتى ما بنسميه isotype switching ، بنحكيو .. T helper class switching  
و بالنسبة لل rearrangement of genes لل TCR أقل بكثير منها لل BCR ، لأنني هون ما بحتاج أحسن أنواع ال TCR ..

\* ممكن أعمل switch بين ال Th1 و ال Th2 ؟

- ممكن ، لهيك ما في فصل بين ال allergy و ال inflammation (زي مثلا مرضى ال asthma)،  
و مرات ممكن السستم يطلع التنتين مع بعض عادي بدون ما يختار ..  
لهيك ممكن نعطي anti-inflammation لمرضى ال allergy.

\* شو الفرق بين ال expansion و ال proliferation ؟

- حطيت الجواب خلال الشرح فوق .

Good Luck