

الاستجابة المعاية للعداوى البكتيرية

Immune responses to bacterial infections

أدمو ابراهيم

مختبر الميكروبيولوجيا - المركز الصحي الجامعي محمد السادس. مراكش



- السيتوكينات، مع الشاكلات المختلفة المشتقة من الخلايا Th0
 - خلايا Th1: إفراز TNF-a و IL-2 و IFN-g و بعده الاستجابات المنشطة للالتهاب لتعزيز بلحمة مسببات الأمراض البكتيرية؛
 - خلايا Th2: إفراز IL-4 و IL-10 و IL-6 وبعده الاستجابات المضادة للالتهاب؛
 - خلايا Th17: إفراز IL-17 لجذب العدالت وبعده البلحمة العملية؛
 - Tregs: والتي تبدأ الاستجابات المضادة للالتهاب.
 - يتم التخلص من البكتيريا داخل الخلايا (المخترضة)، السلمونيلا (Mycobacteria)، المفطورة (chlamydia)، الملتدرة (mycoplasma) باستخدام استجابة متواسطة بالخلايا (cell-mediated response)، مسبوقة بعرض المستضد (antigen) على المركب الرئيسي للتلاؤم النسيجي (MHC) من الصنف I أو II. ويمكن لبعض الخلايا التائية (Th1) بدء استجابة فرط التحسس من النوع الآجل (Delayed Hypersensitivity Type)، والتي تنشط البلعميات وتقتل البكتيريا والخلية المضيفة بواسطة البروتياز والجزئيات الأكسجينية (ROI).

مع ذلك، وبسبب عوامل الضراوة (virulence) وظاهره التهرب (evasion phenomenon) (factors)، تطورت البكتيريا استراتيجيات لهدم الاستجابات المناعية بطرق متنوعة. وعلاوة على ذلك، قد تحدث العديد من العدوي البكتيرية، وخاصة ذات الخصائص اللامفطية عند الأفراد ذوي القابلية الجينية. وعند تقييم سبب وجود عدوى بكتيرية حادة عند أي مريض، من المهم أولاً استبعاد العيوب المناعية غير النوعية، وكذلك ضعف المناعة الأولى لل أجسام المضادة أو للمناعة الخلوية.

في مجرى الدم يحفز أيضاً الكبد على إجراء استجابة الطور الحاد (acute phase response)، مع تركيب متزايد للعديد من البروتينات المصلية التي تسمى بروتينات الطور الحاد للالتهابية بما فيها مكونات المتممة، والبروتين المتفاعل سي (CRP)، وبروتين SAA (Serum Amyloid A)، والهابتوغلوبولين (haptoglobin)، والبروتين الفاعل بالسطح A و D (surfactant A and D)، وغيرها.

يساهم النظام المتمم (complement system)، وهو عامل رئيسي من عوامل مناعة الفطرية، في السيطرة على العديد من العدوى البكتيرية من خلال ثلاثة إجراءات رئيسية:

- عملية الطهاية (opsonization)، التي يوفرها C3b (Gram-positive) تدمر البكتيريا إيجابية الجرام (Gram-positive)، مثل المكورات العنقودية المكورات السحائية (Gram-negative) من خلال عملية تسمى البلعمة (phagocytosis).

- معقد مهاجمة الغشاء (MAC)، يدمر البكتيريا سلبية الجرام (Gram-negative) بواسطة التحلل (lysosomal degradation)، (lysosomal lysis).

- تفعيل العديد من مراحل الالتهاب: الانجداب الكيميائي (chemotaxis) وهجرة العدالت mast (neutrophil)، وزوال تحبب الخلايا البدينة (cell degranulation)، وتقلص العضلات الملمسية، وزيادة تدفق الدم، وذلك بفضل الذيفانات التأقية C3b و anaphylatoxins C3a)

يتم تنظيم عمل المناعة المكتسبة (adaptive immunity) بشكل أساسى بثلاث مستفعلات:

- الأجسام المضادة، وفي المقام الأول الغلوبولينات المناعية IgG و IgM في سوائل الجسم والغلوبولين الإفرازي IgA في الواجهات المخاطية (mucosal interfaces)، التي ترتبط بالبكتيريا خارج الخلية لمنع نموها أو بالذيفانات الميكروبية (toxins) مطعنة سميتها؛

يمكن للبكتيريا أن تصيب أي جزء من الجسم وقد تصيب العدد من الأمراض المعدية.

وقد تطور جهاز المناعة للتعامل مع مسببات الأمراض المعدية مثلها مثل غيرها من المحفزات التي تحت الكائن الحي. وهناك عدة خطوط للدفاع عن المضيف، بعضها أكثر تدخلًا في الاستجابات المناعية للعدوى البكتيرية.

خط الدفاع الأول هو المانع الطبيعية (innate)، وتشمل مستفعلات خلطية (البيتيدات المضادة للمicrobates، الليكتينات (lectins)، الليزوزيم (phospholipases)، الفوسفوليباز (lysozyme)، البروتياز (proteases)، والمتممة (complement))، ومجموعات كبيرة من الخلايا بما في ذلك الخلايا الظهارية (epithelial cells)، والخلايا التخصنية (dendritic) والخلايا الفاتكة الطبيعية (NK)، ومفصصات النواة (PMN)، والبلعميات الكبيرة (macrophages)، وأخر الخلايا المعترف بها، الخلايا الملفاوية الفطرية.

إن عمل المناعة الفطرية يكون مُطْبِيًّا (stereotypic) ومعقّداً، ولكنه أيضًا متتطور كما يتضح من الطريقة التي قد تتعزّز بها هذه المناعة على مسببات الأمراض. في الواقع، وباستخدامها مستقبلات موجودة داخل أو على سطح الخلايا تسمى مستقبلات تميّز النمط (Pattern Recognition Receptors)، تعرّف الخلايا المناعية على مستشعرات العوامل الميكروبية المسببة للأمراض، ولتسميتها الأنمات الجزيئية المصاحبة لمسبب المرض (PAMPs). ويبتديء تفعيل مستقبلات تميّز النمط الاستجابة المناعية المضادة للعدوى وكذلك الإنتاج المبكر للستيوكينات المنشطة للالتهابات pro-6، (inflammatory interleukin 1) مثل إنترلوكين 1 (TNF). إن إفراز هذه الستيوكينات وعامل نخر الورم (TGF) إنما يعزّز هذه العملية.

Bacteria can infect any part of the body and may cause several infectious diseases. The immune system has evolved to deal with infectious pathogens likewise other triggers that solicit the organism. There are several lines of host defense, and some of them are more involved in immune responses to bacterial infections.

The first line of defense is innate immunity whose effectors include humoral (antimicrobial peptides, lectins, lysozyme, phospholipases, proteases, and complement) and large populations of cells including epithelial cells, dendritic cells (DCs), natural killers, polymorphonuclears (PMN), macrophages (MΦ), and the last of the recognized cells, innate lymphoid cells.

The action of innate immunity is stereotypic and complex, but also sophisticated as evidenced by the way this immunity may recognize pathogens. Actually, using intracellular or cell surface receptors called Pattern recognition receptors (PRRs), the innate immune cells recognize the sensors of pathogenic microbial agents, namely pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). The activation of PRRs initiates the innate immune anti-infectious response and the early production of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1 and 6, and TNF . The release of these cytokines into

the bloodstream, also stimulates the liver to make an acute phase response with an increased synthesis of many serum proteins called acute phase proteins of inflammation including complement components, CRP (C reactive protein), SAA (Serum Amyloid A) protein, haptoglobin, surfactant protein A and D, and others.

The complement system, a major actor of the innate immunity contributes to controlling many bacterial infections through 3 main actions:

- Opsonisation, provided by C3b, destroys Gram-positive bacteria (e.g. Staphylococcus Meningococcus) by a process called phagocytosis;
- MAC (Membrane attack complex), acts by osmotic lysis against Gram-negative bacteria;
- Activation of many phases of inflammation: neutrophil chemotaxis and migration, mast cell degranulation, smooth muscle contraction, and increased blood flow, thanks to anaphylatoxins (C3a, C5a).

The action of the adaptive immunity is fundamentally organized around 3 effectors:

- Antibodies, primarily immunoglobulin G (IgG) and IgM in body fluids and secretory IgA at mucosal interfaces, which binds to extracellular bacteria to inhibit their growth or bind to microbial toxins

to inhibit toxicity;

- Cytokines, with deferent profiles derived from Th0:
 - Th1: secrete TNF-a, IL-2 and IFN-g and prime pro-inflammatory responses to promote phagocytosis of bacterial pathogens;
 - Th2: secrete IL-4, IL-6 and IL-10 and prime anti-inflammatory responses;
 - T17: secrete IL-17 to attract neutrophils and prime efficient phagocytosis;
 - Tregs that prime anti-inflammatory responses.

Intracellular bacteria (Mycobacteria, Salmonella, mycoplasma, chlamydia, etc) are eliminated using a cell-mediated response, preceded by antigen presentation insight MHC class I or II molecules. Some TH cells (TH1) can initiate a Delayed Type Hypersensitivity (DTH) response, which activates macrophages and kill bacteria and host cell via proteases and ROI.

However, because of virulence factors and evasion phenomenon, bacteria have evolved strategies to subvert the immune responses in diverse ways. Moreover, many bacterial infections, especially those with atypical characteristics may occur in genetically predisposed individuals. Then, when evaluating the cause of a severe bacterial infection in any patient it is important to firstly exclude non-specific immune defects, as well as antibody or cellular primary immunodeficiency.