

DR. Lamjed Mansour
lmansour@ksu.edu.sa



جامعة
الملك سعود
King Saud University



Immunology
Zoo 563

Lecture 7

Lecture 8

Acquired Immunity to Bacteria Virus and Parasites

How Do Microorganisms Cause Disease?

- *Contact or enter host cells and directly cause cell death.*
- *Release toxins that kill cells at a distance*
- *Release enzymes that degrade tissue components*
- *Damage blood vessels and cause cell injury or death due to lack of blood supply.*
- *Induce host cellular responses that, although directed against the invader, cause additional tissue damage, usually by immune-mediated mechanisms*

اتصل أو أدخل الخلايا المضيفة وتسبب مباشرة موت الخلية.

إطلاق السموم التي تقتل الخلايا عن بعد

إطلاق الإنزيمات التي تحلل مكونات الأنسجة

يضر الأوعية الدموية ويسبب إصابة الخلايا أو الوفاة بسبب نقص إمدادات الدم.

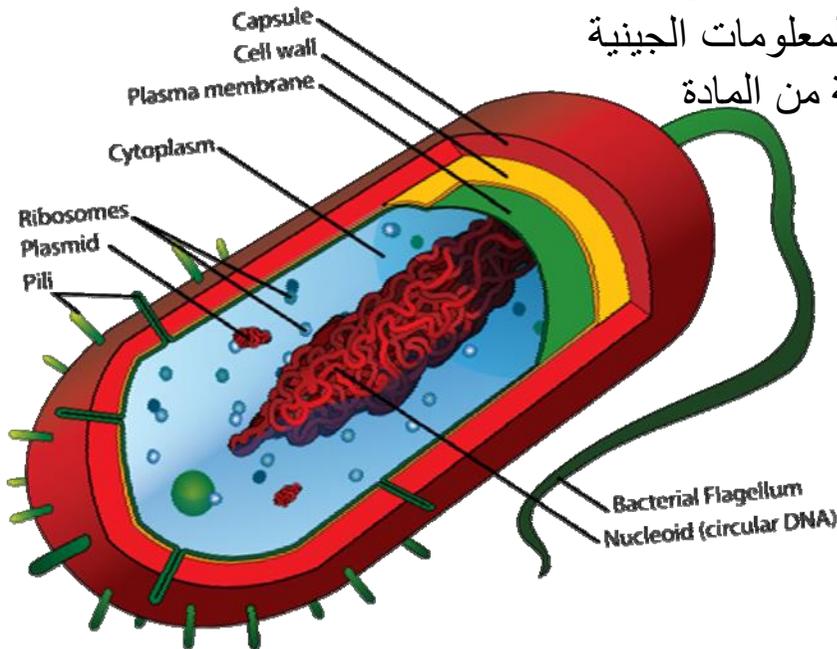
حث الاستجابات الخلوية المضيفة التي ، على الرغم من أنها موجهة ضد

الغازي ، تسبب تلفًا إضافيًا للأنسجة ، عادةً عن طريق آليات المناعة

bacteria

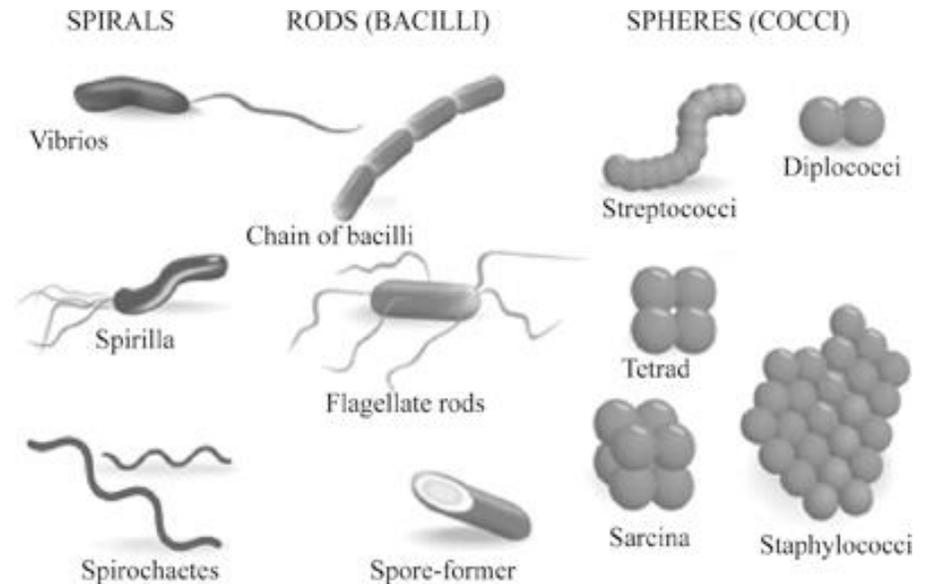
Bacteria are single celled microbes microscopic organisms that are less than 3 (μm) The cell structure is simpler than that of other organisms as there is no nucleus or membrane bound organelles. The genetic information is contained in a single loop of DNA. Some bacteria have an extra circle of genetic material called a plasmid.

البكتيريا هي ميكروبات وحيدة الخلية كائنات مجهرية أقل من 3 (ميكرومتر) بنية الخلية أبسط من تلك الموجودة في الكائنات الحية الأخرى حيث لا توجد نواة أو عضيات مرتبطة بالغشاء. المعلومات الجينية موجودة في حلقة واحدة من الحمض النووي. تحتوي بعض البكتيريا على دائرة إضافية من المادة الوراثية تسمى البلازميد.



Bacteria are classified into 5 groups according to their basic shapes: spherical (cocci), rod (bacilli), spiral (spirilla), comma (vibrios) or corkscrew (spirochaetes). They can exist as single cells, in pairs, chains or clusters.

تصنف البكتيريا إلى ٥ مجموعات وفقاً لأشكالها الأساسية: كروية (cocci) ، قضيب (عصيات) ، لولبية (spirilla) ، فاصلة (vibrios) أو مفتاح (spirochaetes). يمكن أن توجد كخلايا مفردة ، في أزواج أو سلاسل أو مجموعات.





Protective Immunity To Microorganisms

- *Defense against microbes is mediated by:*

- *Innate immunity and acquired immunity*

- *Through both*

يتم الدفاع ضد الميكروبات من خلال:

المناعة الفطرية والحصانة المكتسبة

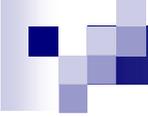
- *Humoral immunity (antibodies)*

من خلال كليهما

- *Cell mediated immunity (CMI)*

المناعة الخلوية (الأجسام المضادة)

المناعة الخلوية (CMI)



Antibacterial Immunity

1) Immunity to extracellular bacteria:

1- The innate immunity:

a- Complement activation

b- Phagocytosis

c- The inflammatory response

(١) مناعة ضد البكتيريا خارج الخلية:

١- الحصانة الفطرية:

أ- التنشيط التكميلي

ب- البلعمة

ج- الاستجابة الالتهابية

1) Immunity To Extracellular Bacteria

2- The acquired immune responses:

i- The humoral mechanisms (antibodies) “main role”

ii- Cell mediated immune response “less role”

i- Antibodies induce immunity through:

a- Neutralization of bacterial toxins

b- Antibodies attach to the surface of bacteria and;

- Act as opsonins, enhance phagocytosis (Opsonization)*
- Prevent adherence of bacteria to their target cells*
- Activation the complement leading to bacterial lysis*

٢- الاستجابات المناعية المكتسبة:
ط- الآليات الخلوية (الأجسام المضادة) ب- الاستجابة المناعية بوساطة
الخلية

ط- تحفز الأجسام المضادة المناعة من خلال: أ- تحييد السموم البكتيرية
ب- الأجسام المضادة تلتصق بسطح البكتيريا و ؛
بمثابة opsonins ، وتعزيز البلعمة (Opsonization)
منع التصاق البكتيريا بالخلايا المستهدفة
- تفعيل المكمل مما يؤدي إلى التحلل البكتيري

I) Immunity to Extracellular Bacteria

ii- Cell mediated immune mechanisms:

- * Microbes are internalized by APCs and presented to TH*
- * TH cells are activated and release cytokines which;*

- activate phagocytosis

٢- آليات المناعة الخلوية:

يتم استيعاب الميكروبات بواسطة ناقلات الجنود المدرعة وتقديمها إلى
TH

- Stimulate antibody production

يتم تنشيط خلايا TH وتطلق السيتوكينات التي ؛

تنشيط البلعمة

تحفيز إنتاج الأجسام المضادة



Immunity To Intracellular Bacteria

1) Innate immunity

It is mainly by natural killer (NK) cells

- They kill infected cells and secrete IFN- γ*
- IFN- γ activate phagocytosis to kill intracellular microbe*

E.g. tuberculosis

2) Acquired immunity is mainly by CMI

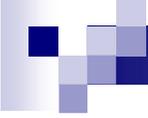
- Activation of macrophages to kill intracellular microbes*
- Lysis of infected cells by cytotoxic cells (CTLs)*
- Most of these organisms are resistant to phagocytosis*

(١) المناعة الفطرية

هو أساسا عن طريق الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) يقتلون الخلايا المصابة ويفرزون IFN- γ ينشط البلعمة لقتل الميكروب داخل الخلايا على سبيل المثال مرض السل

(٢) المناعة المكتسبة هي بشكل رئيسي عن طريق CMI

تفعيل الضامة لقتل الميكروبات داخل الخلايا تحلل الخلايا المصابة بالخلايا السامة للخلايا (CTLs) معظم هذه الكائنات مقاومة للبلعمة



Recognition receptors

1 Endocytic Pattern-Recognition Receptors

mannose receptor

2 Secreted Pattern-Recognition receptors

Mannan-binding lectin (MBL)

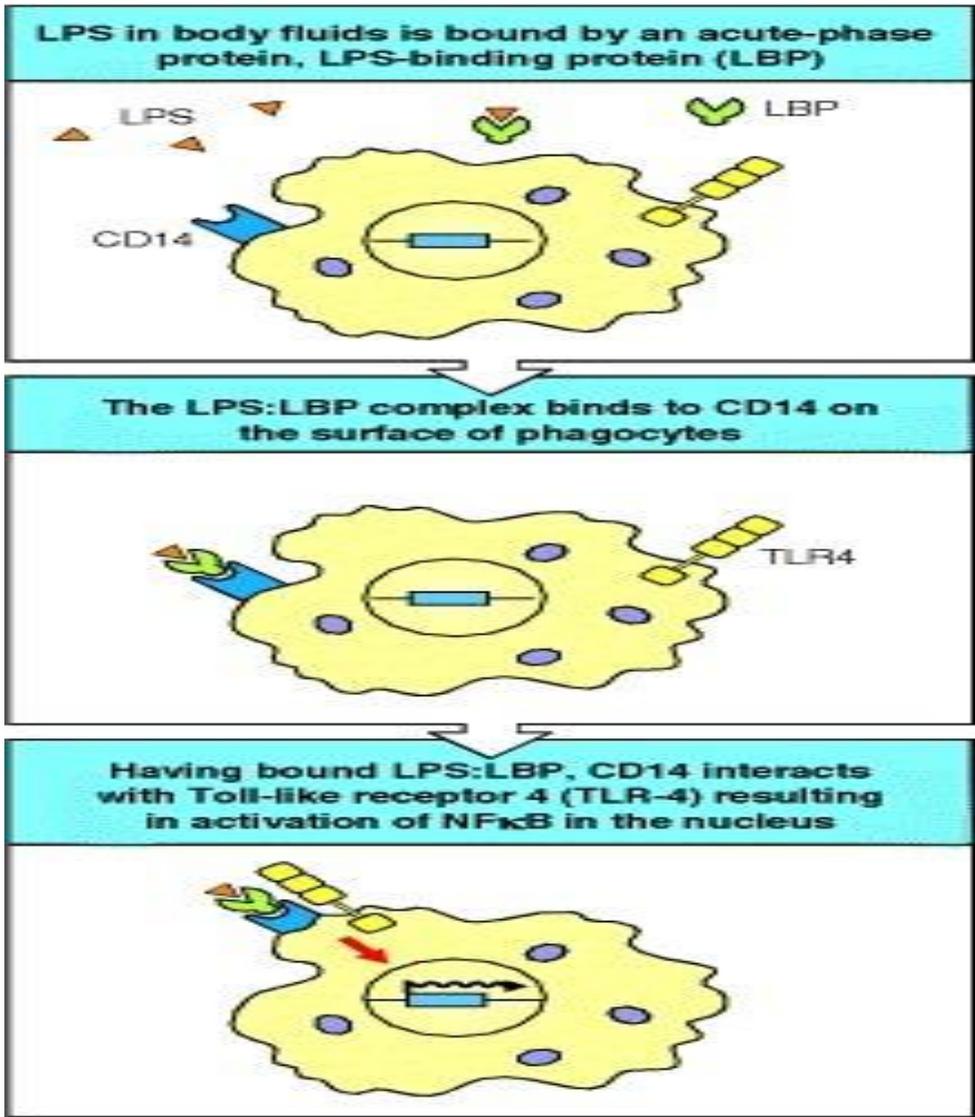
3 Signalling Pattern-Recognition receptors

Toll-like receptors (TLRs)

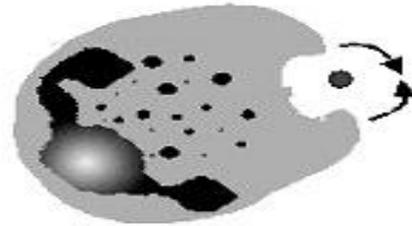
مستقبلات التعرف على النمط الداخلي
مستقبلات المانوز

إفراز مستقبلات التعرف على الأنماط
منان ملزم (MBL)

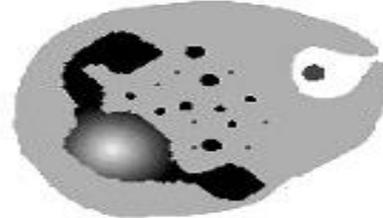
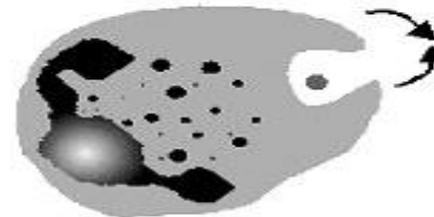
إشارات مستقبلات التعرف على الأنماط
المستقبلات الشبيهة بالرصد (TLRs)



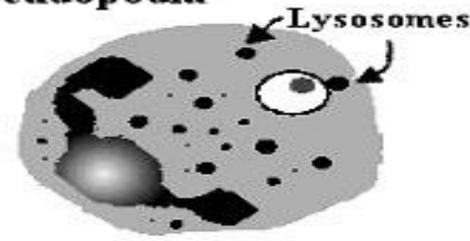
phagocytosis



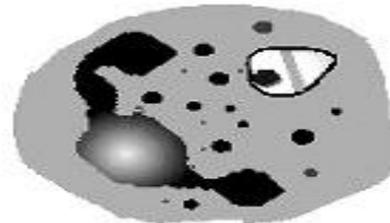
Formation of pseudopodia



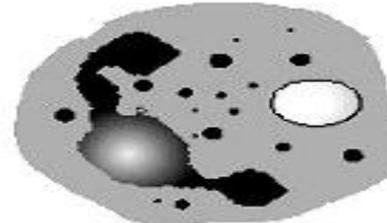
**Fusion of pseudopodia
to form a phagosome**



**Phagosome-lysosome
fusion**



**Formation of
phagolysosome; release
of lysosomal contents**



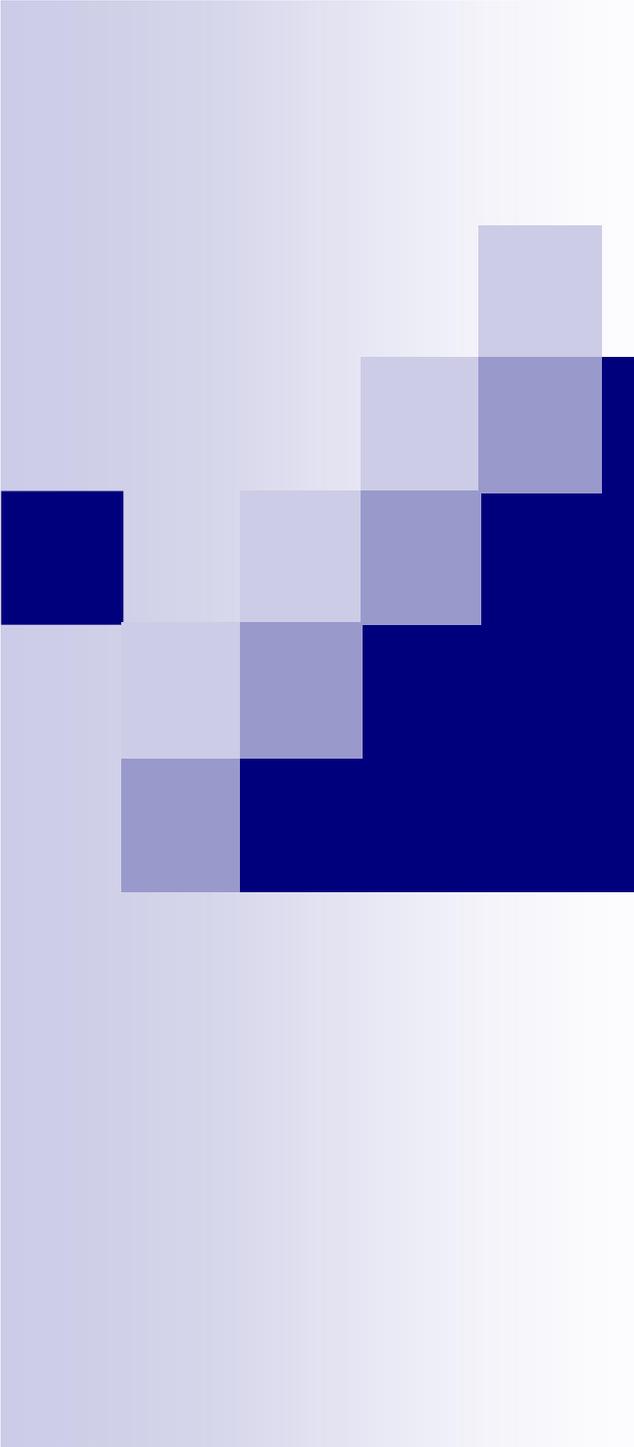
**Destruction of
phagolysosome
contents**



Escape mechanisms

- *Avoiding Contact with Phagocytes*
- *Inhibition of Phagocytic Engulfment (capsule)*
- *escaping from the phagolysosome to the cytoplasm, which is a more favorable environment for their growth.*
- *block lysosomal fusion with the phagolysosome.*

تجنب ملامسة الخلايا البلعمية
تثبيط البلعمة الابتلاع (كبسولة)
الهروب من البلعمة إلى السيتوبلازم ، وهي بيئة أكثر ملاءمة لنموها.
منع الانصهار الليزوزومي مع البلعمة.



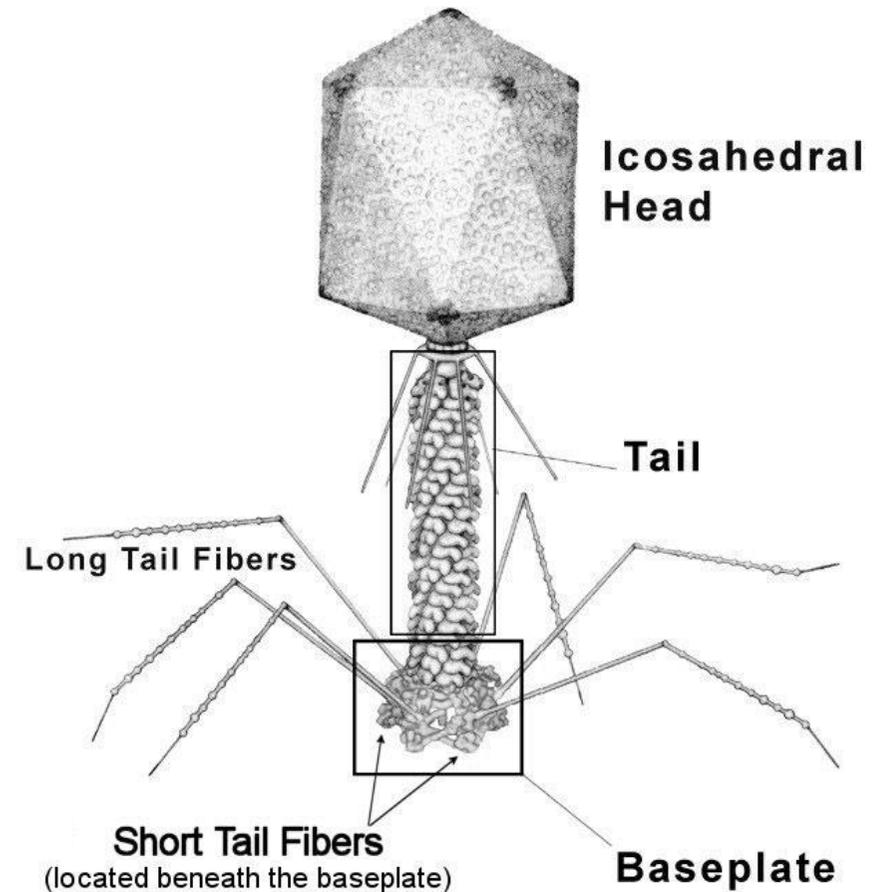
Viral immunology

The Structure Of a Virus

- *Viruses are composed of a core of nucleic acid*
- *The Nucleic acid core is surrounded by a protein coat*
- *The Nucleic core is either made up of DNA or RNA*

تتكون الفيروسات من لب من الحمض النووي
يحيط قلب الحمض النووي بطبقة بروتينية
النشويات النووية من الحمض النووي أو RNA

Schematic of T4 Bacteriophage





Viruses and their receptors

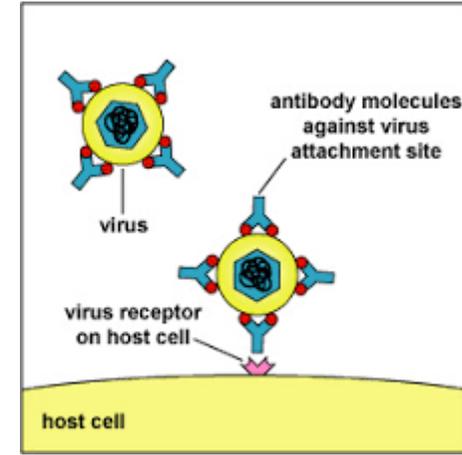
Table 1

Virus	Receptor	Cell Type Infected
HIV	CD4	T _H cells
Epstein-Barr virus	CR2 (complement receptor type 2)	B cells
Influenza A	Glycophorin A	Many cell types
Rhino virus	ICAM-1	Many cell types

Anti-Viral Immunity

1) Humoral immunity:

a- Virus neutralization



Antibodies neutralize virus, preventing its attachment to receptor sites on susceptible cells

e.g. Poliovirus, mumps, measles, rubella

(١) المناعة الخلطية:

أ- إبطال مفعول الفيروسات

تعمل الأجسام المضادة على تحييد الفيروس ، مما يمنع ارتباطه بمواقع المستقبل في الخلايا الحساسة على سبيل المثال فيروس شلل الأطفال والنكاف والحصبة والحصبة الألمانية

Anti-Viral Immunity

1) Humoral immunity:

b- Antibodies destroy free virus particles directly by:

i- Aggregation of virus and opsonization

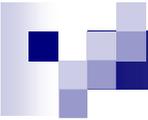
(١) المناعة الخلطية:
ب- تقوم الأجسام المضادة بتدمير جزيئات الفيروس الحرة مباشرة عن طريق: i- تجمع الفيروس والتطهير

ii- Complement mediated lysis

** Both mechanisms also act on virus infected cells*

ب- تحلل تكميلي بوساطة

* تعمل الآليتان أيضًا على الخلايا المصابة بالفيروس



Humoral immune response

Antiviral Effects of Antibody		
Target	Agent	Mechanism
Free virus	Antibody alone	Blocks binding to cell Blocks entry into cell Blocks uncoating of virus
	Antibody + Complement	Damage to virus envelope Opsonization of virus
Virus-infected cell	Antibody + Complement	Lysis of infected cell Opsonization of infected cell
	Antibody Bound to Infected Cells	ADCC by K cells, NK cells and/or macrophages



Anti-Viral Immunity

2) Cell mediated immunity:

Cell mediated cytotoxicity, mediated by :

المناعة الخلوية:

السمية الخلوية بواسطة الخلايا ، بواسطة:

- *Cytotoxic T-cells (CTLs)*

الخلايا التائية السامة للخلايا (CTLs)

- *NK cells*

خلايا NK

- *Activated macrophages*

تنشيط الضامة



Anti-Viral Immunity

CMI acts on virus infected cells through:

يعمل CMI على الخلايا المصابة بالفيروس من خلال:

- CTLs kill virus infected cells directly after recognition of viral antigens on cell surface in association with MHC I

تقتل CTL الخلايا المصابة بالفيروس مباشرة بعد التعرف على المستضدات الفيروسية على سطح الخلية بالاشتراك مع MHC I

- TH-cells stimulated by viral antigens release cytokines Cytokines attract and activate macrophages to kill virus infected cells

تحفز خلايا TH بواسطة مستضدات فيروسية تطلق السيتوكينات. تجذب السيتوكينات وتنشط الضامة لقتل الخلايا المصابة بالفيروس

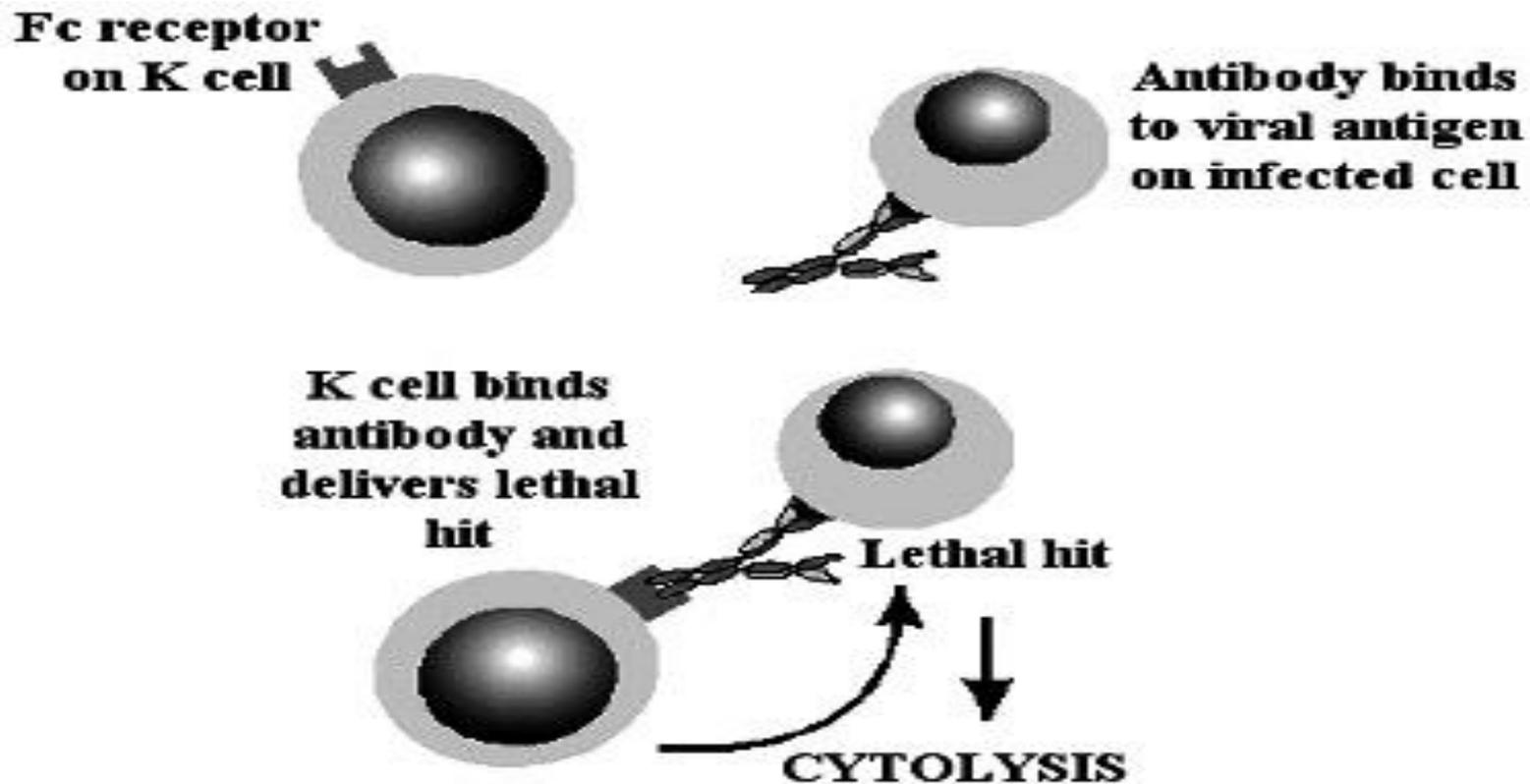
- Nk-cells destroy virus infected cells early in infection before appearance of antibodies

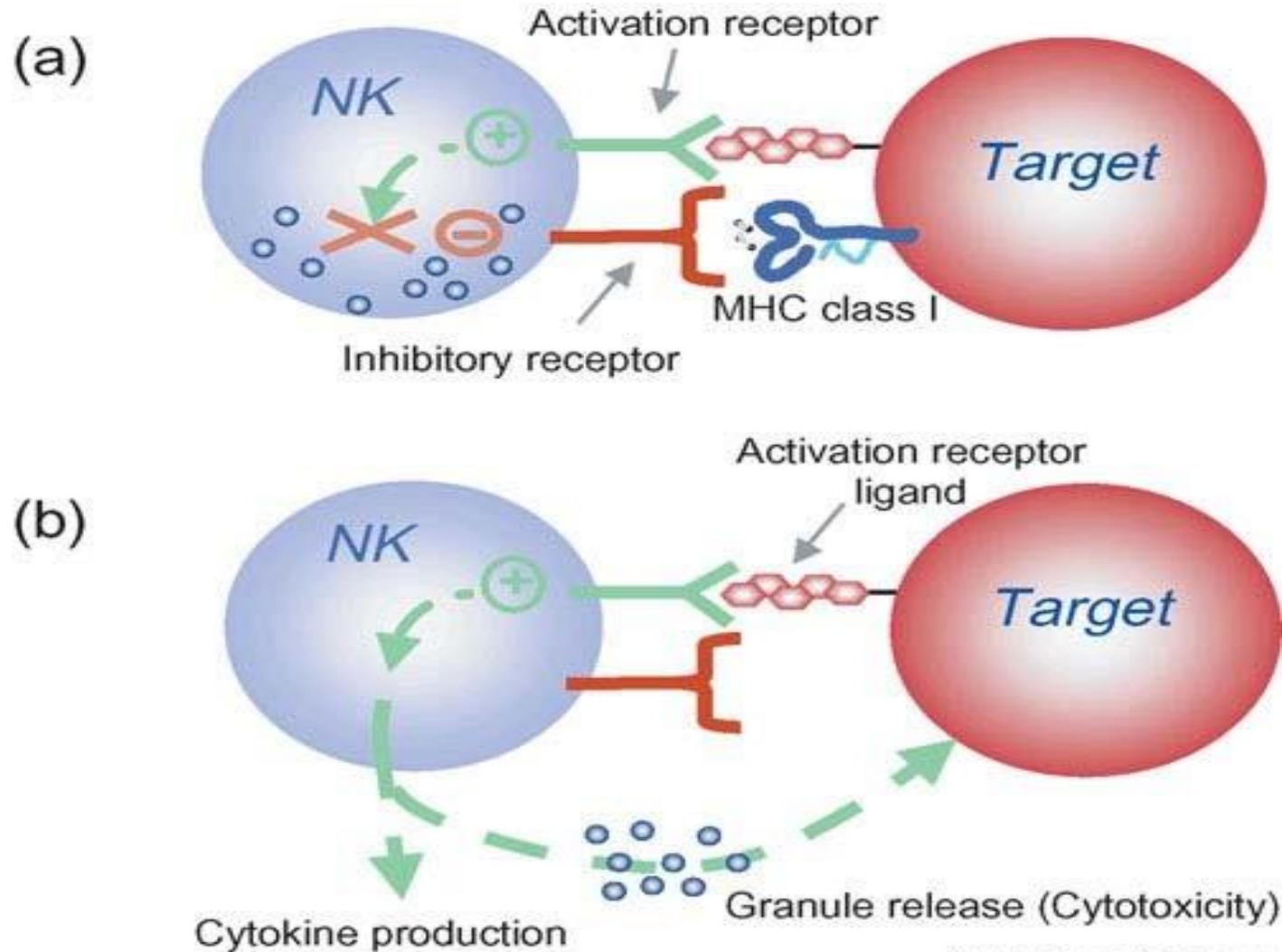
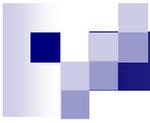
تدمر الخلايا القاتلة الطبيعية الخلايا المصابة بالفيروس في وقت مبكر من العدوى قبل ظهور الأجسام المضادة

- Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC): Antibody binds to virus infected cells such cells are lysed by NK cells, macrophages and polymorphs

السمية الخلوية التي تعتمد على الخلايا المعتمدة على الجسم المضاد (ADCC): يرتبط الجسم المضاد بالخلايا المصابة بالفيروس ، مثل الخلايا القاتلة الطبيعية والبلاعم والمتعددة الأشكال

Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC)







Anti-Viral Immunity

3) Anti-viral activity of interferons (IFNs)

نشاط مضاد للفيروسات من الإنترفيرون (IFNs)

1 Virus infected cells produce IFN- α ;

تنتج الخلايا المصابة بالفيروس IFN- α ؛

IFN- α يمنع تكاثر الفيروسات داخل الخلايا

- IFN- α inhibit intracellular replication of viruses

ينشط IFN- α الخلايا القاتلة الطبيعية لقتل الخلايا المصابة بالفيروس

- IFN- α activate NK-cells to kill virus infected cells

IFNs ليس لها تأثير مباشر على الفيروس خارج الخلية

- IFNs have no direct effect on extracellular virus

تعمل IFNs في وقت مبكر في الأمراض الفيروسية قبل الأجسام المضادة

- IFNs act early in viral diseases before antibody

نشاط IFNs غير محدد

- IFNs activity is not specific

Types of interferons

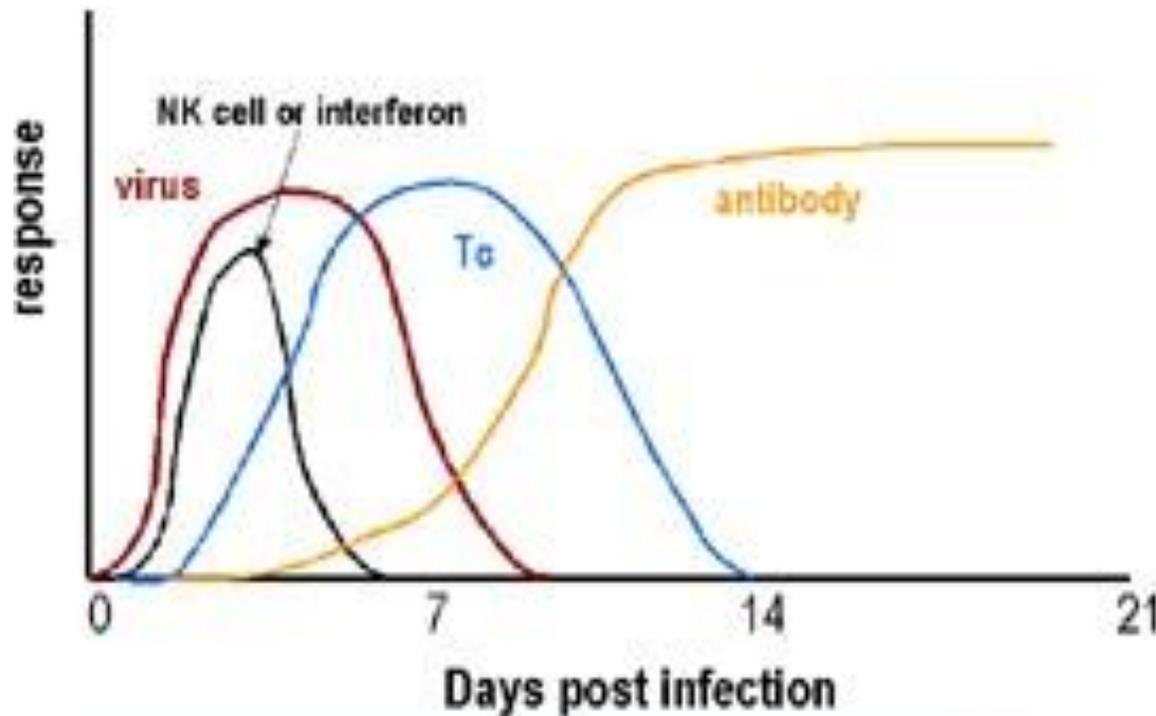
Table 2

Types and Properties of Interferon

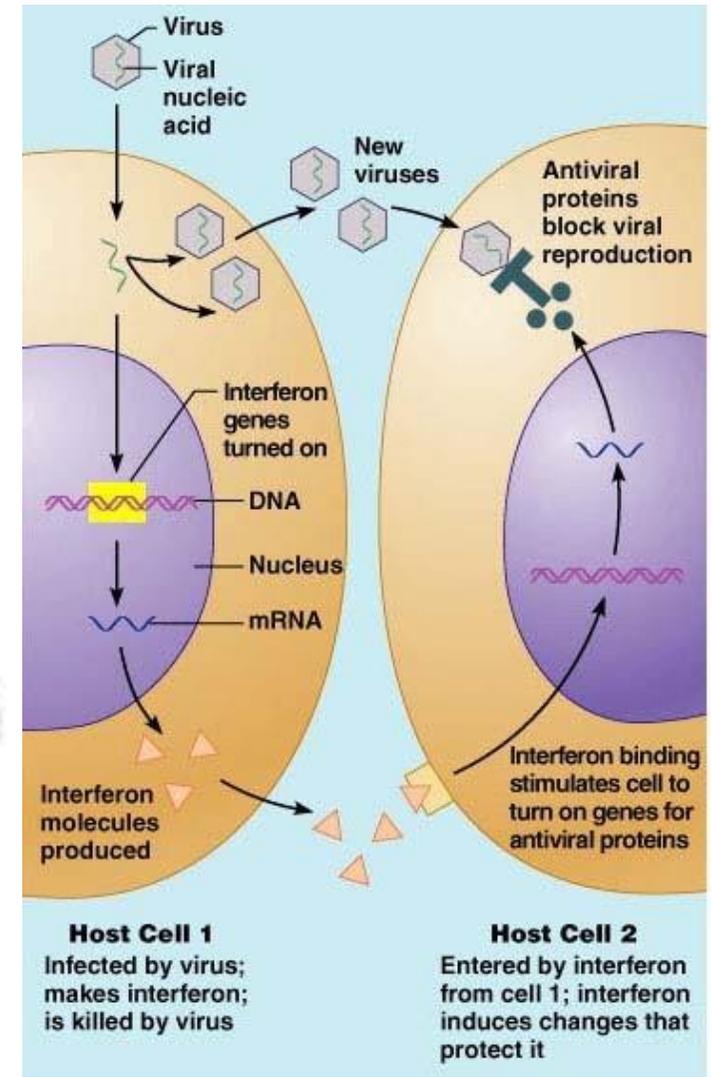
Property	Interferon		
	Alpha	Beta	Gamma
Previous designations	Leukocyte IFN Type I	Fibroblast IFN Type I	Immune IFN Type II
Genes	>20	1	1
pH2 stability	Stable	Stable	Labile
Inducers	Viruses (RNA>DNA) dsRNA	Viruses(RNA>DNA) dsRNA	Antigens, Mitogens
Principal source	Leukocytes, Epithelium	Fibroblasts	Lymphocytes

There are three types of interferon, IFN-alpha (also known as leukocyte interferon), IFN-beta (also known as fibroblast interferon) and IFN-gamma (also known as immune interferon). IFN-alpha and

Immune response to virus



Typical response to an acute virus infection





Escape Mechanism

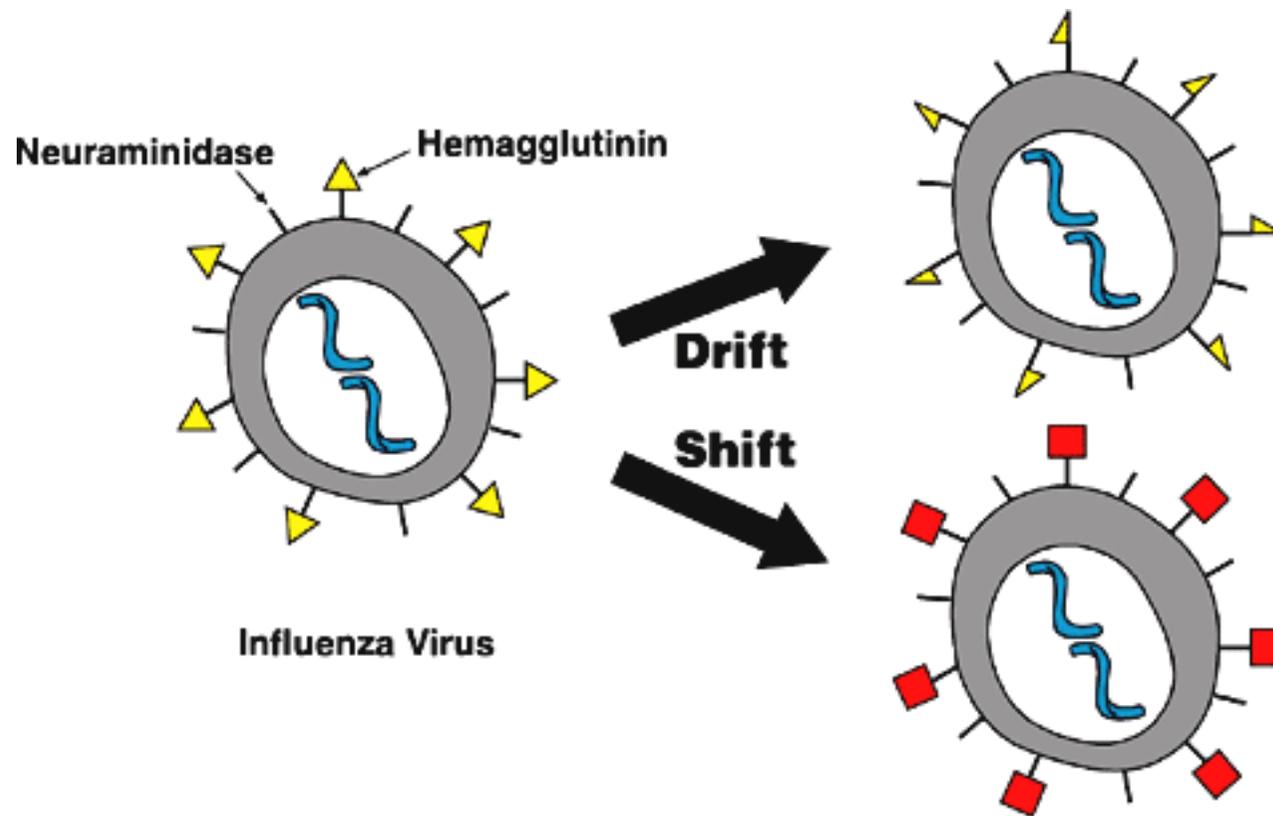
- *Antigen Variation*

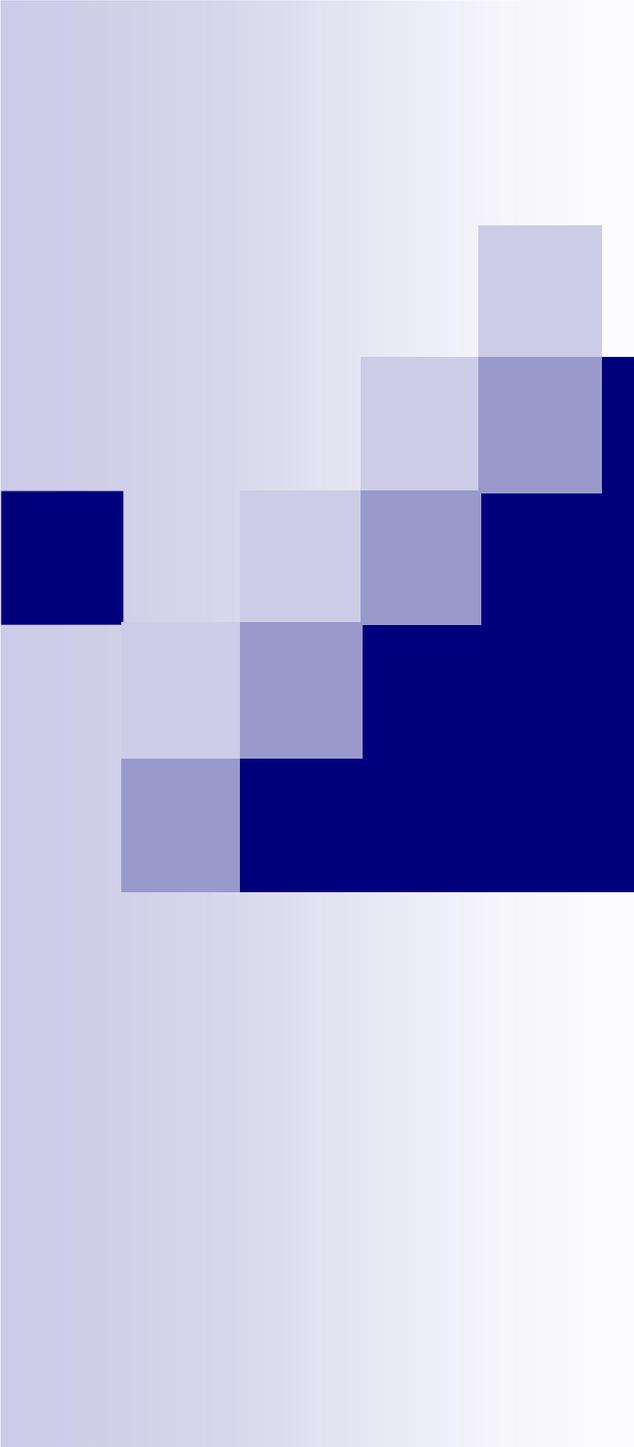
Antigenic drift

Antigenic shift

تباين المستضد
الانجراف الأنتيجيني
التحول الأنتيجيني

Escape Mechanism





Tumour immunology



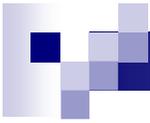
Tumor

- Cells that continue to replicate, fail to differentiate into specialized cells, and become immortal.
- 1. **Malignant:** A tumor that grows indefinitely and spreads (metastasis)
- 2. **Benign:** A tumor that is not capable of metastasis

الخلايا التي تستمر في التكاثر وتفشل في التمايز إلى خلايا متخصصة وتصبح خالدة.

١. خبيث: ورم ينمو إلى أجل غير مسمى وينتشر (ورم خبيث)

٢. حميد: ورم غير قادر على ورم خبيث



Male

3567

Colo-rectal	414	11.6%
NHL	313	8.7%
Liver	251	7.0%
Leukemia	232	6.5%
Lung	227	6.3%
Prostate	195	5.4%
Stomach	190	5.3%
Bladder	169	4.7%
Skin	162	4.5%
Hodgkin Disease	139	3.9%

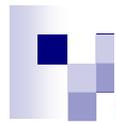


Female

3908

Breast	979	25.0%
Thyroid	417	10.6%
Colo-rectal	370	9.4%
NHL	220	5.6%
Corpus Uteri	139	3.5%
Leukemia	132	3.3%
Skin	131	3.3%
Ovary	130	3.3%
Liver	122	3.1%
Stomach	112	2.8%





Tumor Progression

T regs

CD4⁺ T (Th2)

NKT (type 2)

MDSC

M2 macrophages (TAMS)

B cells

(mast cells)

Tumor Rejection

CD8⁺ T

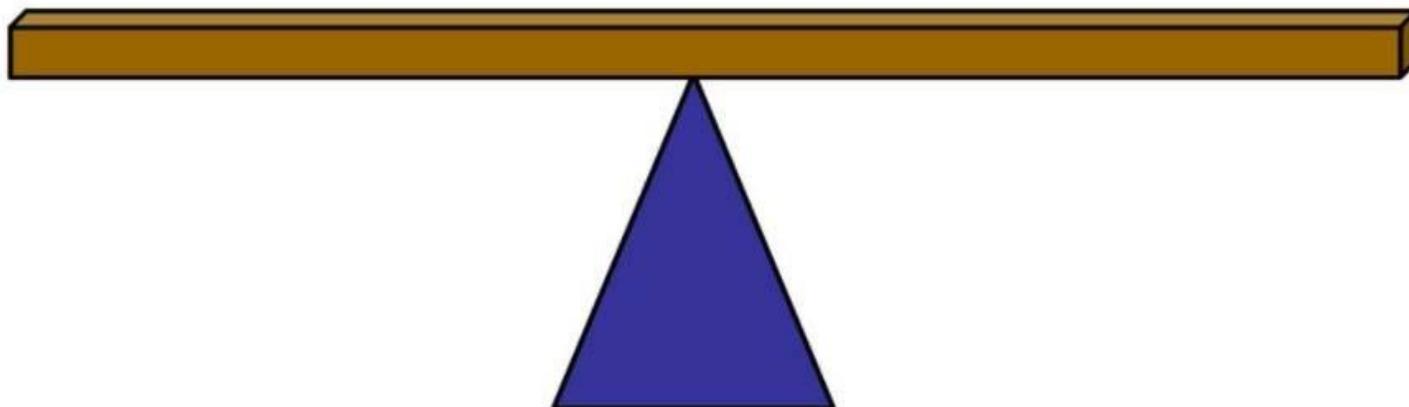
CD4⁺ T (Th1)

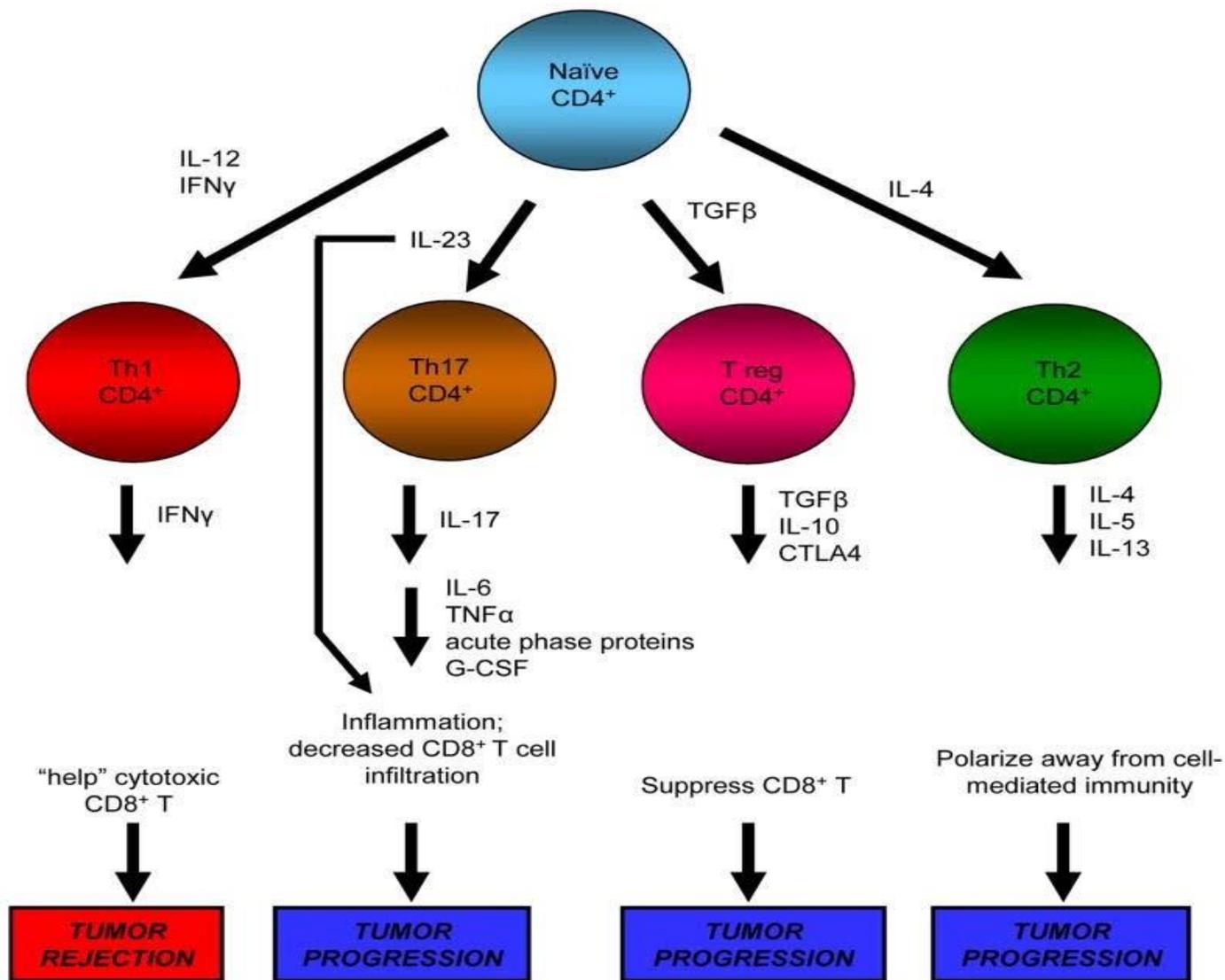
NK

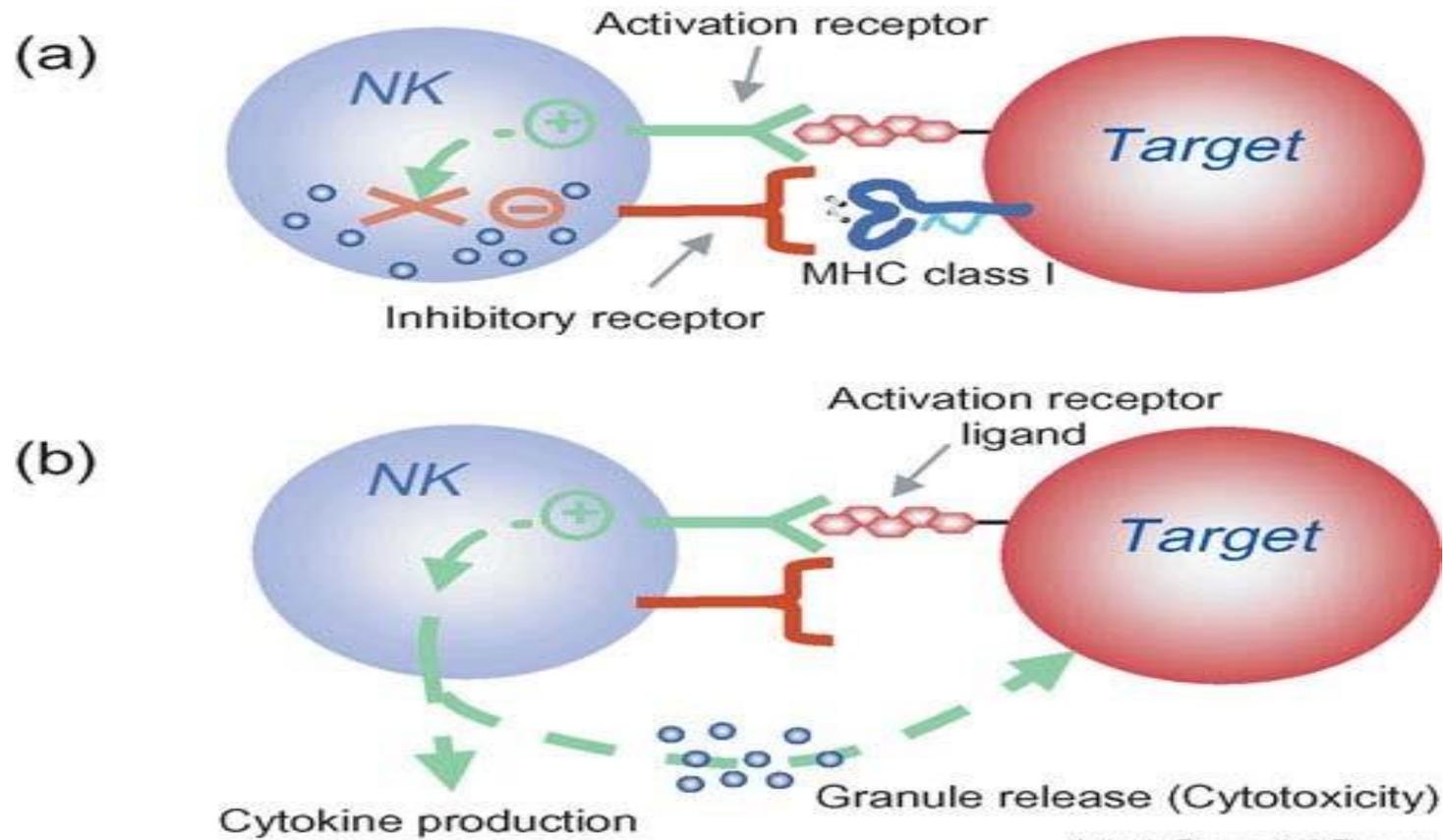
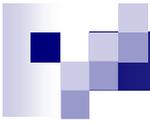
NKT (type I)

M1 macrophages

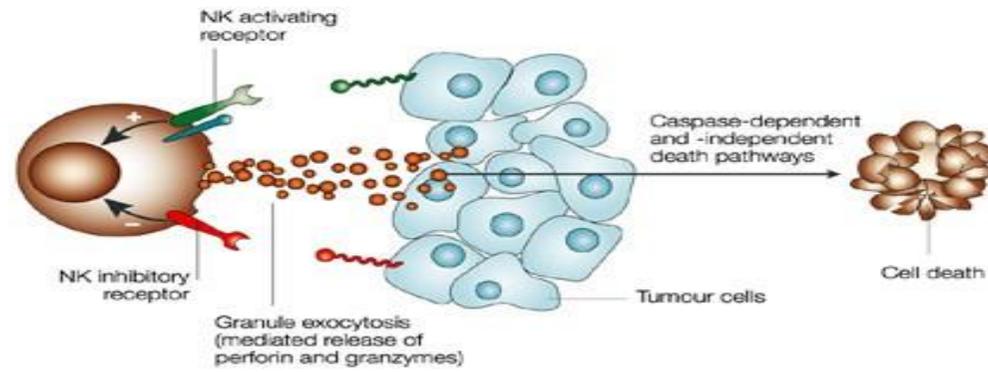
IkDC



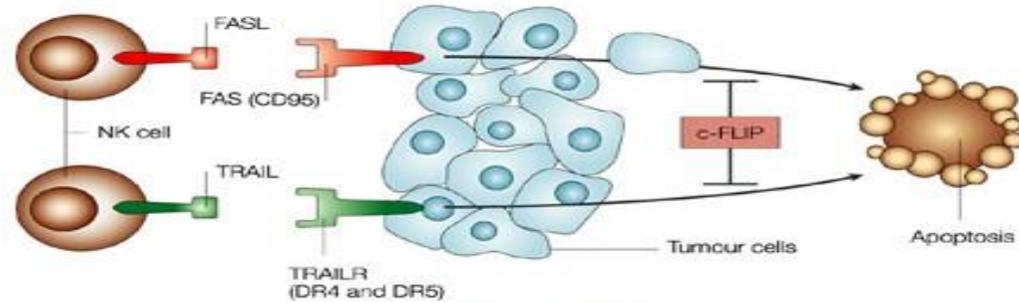




a Granule exocytosis pathway



b Death-receptor pathway



c IFN- γ , nitric oxide

