

# שיעור 1 - מבוא למערכת החיסון + מערכת העצבים המרכזית

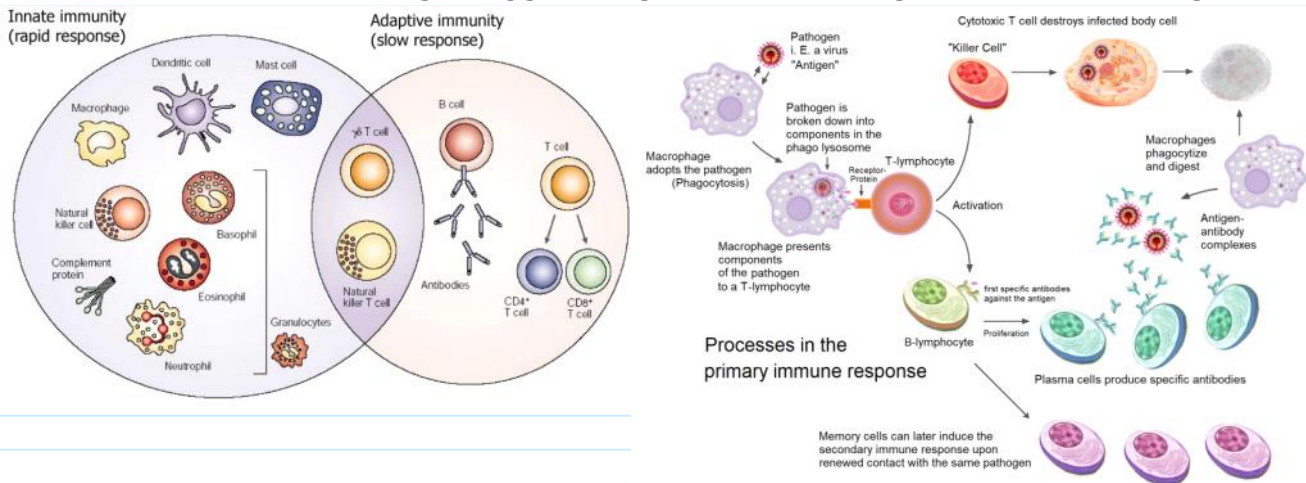
פרופ' דינורה פרידמן-מורבינסקי

יום חמישי 30 מאי 2024 10:14

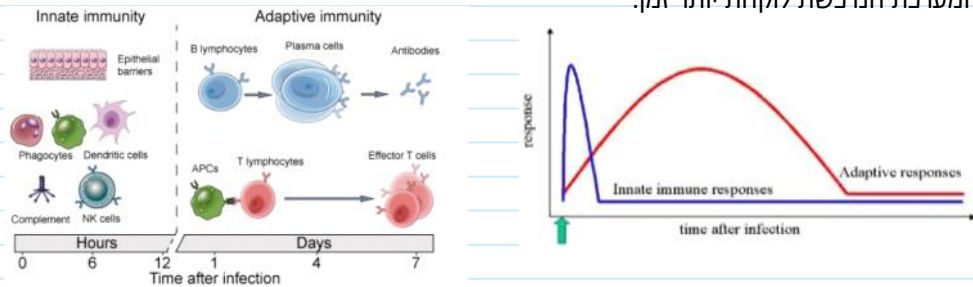
**מערכת החיסון** - רשת של תהליכים ביולוגיים שקיימים כדי להגן על כל אורגניזם מפני מחלות.

**Innate immunity - מערכת החיסון המולדת** - התגובה היא מהירה.

**Adaptive immunity - מערכת החיסון הנרכשת** - תגובה יותר איטית, מגיעה אחרי התגובה של המערכת המולדת. יש זיכרון חיסוני. בתמונה השמאלית רואים את המרכיבים של כל אחת מהמערכות. יש מרכיבים ששייכים לשתי המערכות.



**ציר הזמן של תגובה חיסונית** - בגרף רואים שהתגובה של המערכת המולדת מגיעה לפיק במהירות בהתחלה ונעלמת. התגובה של המערכת הנרכשת לוקחת יותר זמן.

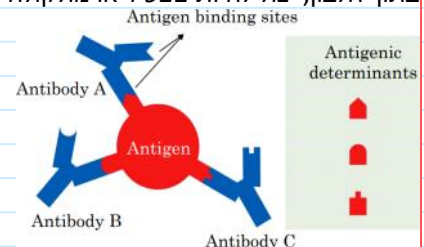


**הבדל בין עצמי לזר**

**עצמי (self)** - חלקיקים (חלבונים ומולקולות אחרות) שהגוף מייצר בעצמו. מולקולות אלה יכולות להימצא בדם או ברקמות. למערכת החיסון יש סובלנות (**tolerance**) כלפי משהו עצמי - היא לא מגיבה נגדו.

**זר (non-self)** - דברים שלא מיוצרים ע"י הגוף. למשל, חיידקים, וירוסים, טפילים, כימיקלים רעילים, אבק וכו'. מערכת החיסון צריכה להגיב כנגד גופים זרים ולתקוף אותם.

**אנטיגן** - מרכיב שיכול לעורר את מערכת החיסון הנרכשת (כיום אנחנו יודעים שלפעמים גם את המולדת). אנטיגנים הם בדרך כלל מולקולות גדולות ומורכבות שלא נמצאות בגוף במצב נורמלי. בחלבון אחד יכולים להיות כמה אנטיגנים - אנטיגן היא מולקולה שנמצאת בתוך חלבון, יכול להיות פפטיד או מולקולה כימית. בתמונה רואים אנטיגן המזוהה ע"י נוגדנים.



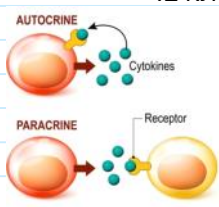
**ציטוקינים** - קבוצה מגוונת של פוליפפטידים שתפקידם קשור לדלקת, למערכת חיסון פעילה (שעברה עירור) ולדיפרנציאציה או מוות של תאים. ציטוקינים נוצרים בתאי מערכת החיסון בתגובה לגירוי כלשהו ומשחררים לסביבה. הם נקשרים לרצפטורים בתאי המטרה ומעודדים שעתוק של כ-20-30 גנים בתאי המטרה. ישנם סוגים שונים של ציטוקינים כגון:

- **אינטרלוקינים (IL)** - משפחה של ציטוקינים שעוזרים לתאי דם לבנים (לויקוציטים) להיות בקשר עם עוד תאים.
- **tumor necrosis factors (TNF)**
- **אינטרפרונים (IFN)**
- **transforming growth factor beta (TGFβ)**

ועוד...

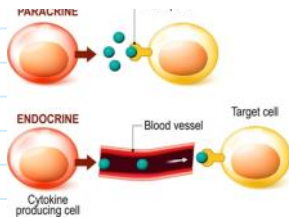
יש כמה מסלולים בהם ציטוקין יכול לפעול:

1. **אוטוקריני** - כאשר התא שמייצר את הציטוקין הוא גם תא המטרה שמשתמש בו.



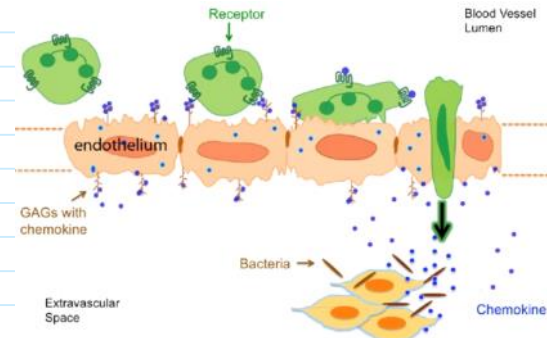
ועוד...

יש כמה מסלולים בהם ציטוקין יכול לפעול:

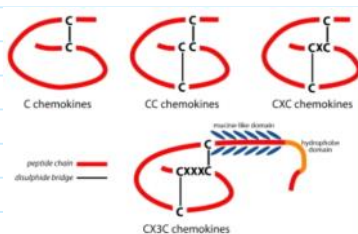


1. **אוטוקריני** - כאשר התא שמייצר את הציטוקין הוא גם תא המטרה שמשתמש בו.
2. **פאראקריני** - כאשר הציטוקין משתחרר מתא אחד ופועל על התא השכן
3. **אנדוקריני** - ציטוקין שמופרש מתא אחד, עובר דרך זרם הדם ומגיע לתא אחר שלא נמצא בקרבה אליו.

**כימוקינים** - סוג של ציטוקינים. תפקידם הוא לגרום לתאים לנדוד. תאים שנמצאים בסטרס (תאים של מערכת החיסון אבל לא רק) משחררים כימוקינים, הכימוקינים יוצאים לזרם הדם ויוצרים גרדיאנט. תאי הדם הלבנים מזהים את הגרדיאנט ונודדים לכיוון ממנו הגיעו הכימוקינים. ככה הכימוקינים מביאים תאים של מערכת החיסון לכיוון הדלקת.



### משפחות של כימוקינים:



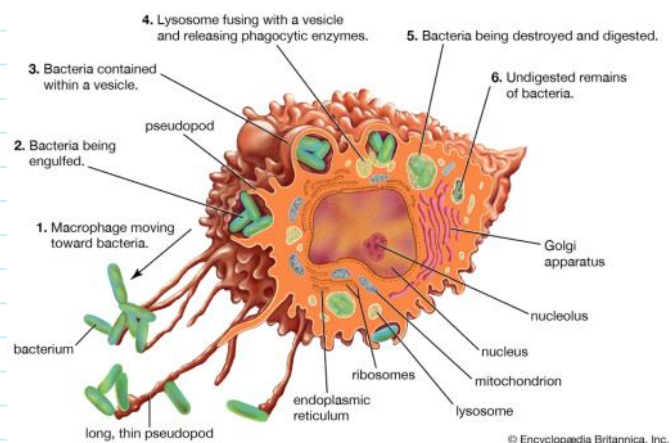
- C
- CC
- CXC
- CX3C

השם של משפחות הכימוקינים ניתן להם על פי מוטיב שמור ברצף חומצות האמינו שלהם, הכולל שיירי ציסטאין (C) בקצה ה-N-טרמינלי.

### תאי מערכת החיסון המולדת:

**מקרופאגים (Mφ)** - תאים פאגוציטים - יודעים לעשות פאגוציטוזה לפתוגן/לתא מזדבק בפתוגן. הם מזהים שיש פתוגן באזור בזכות ציטוקינים ששוחררו מאזור שבו יש פתוגן. הם יודעים לצאת ממערכת הדם ע"י מעבר דרך דפנות כלי הדם. מקרופאגים יכולים גם לשחרר ציטוקינים כדי לגייס תאים אחרים לאזור בו יש פתוגן.

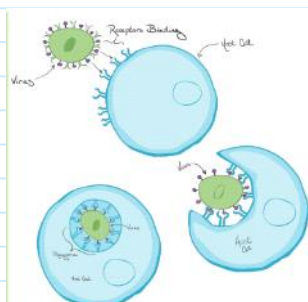
### מבנה המקרופאג ותכונותיו:



**פאגוציטוזה** - תהליך בו תא משתמש בממברנת הפלסמה כדי לבלוע חלקיק גדול. כשהחלקיק נבלע נוצר מדור תוך תאי שנקרא **פאגוזום** שם נמצא החלקיק שנבלע. פאגוציטוזה היא סוג של אנדוציטוזה.

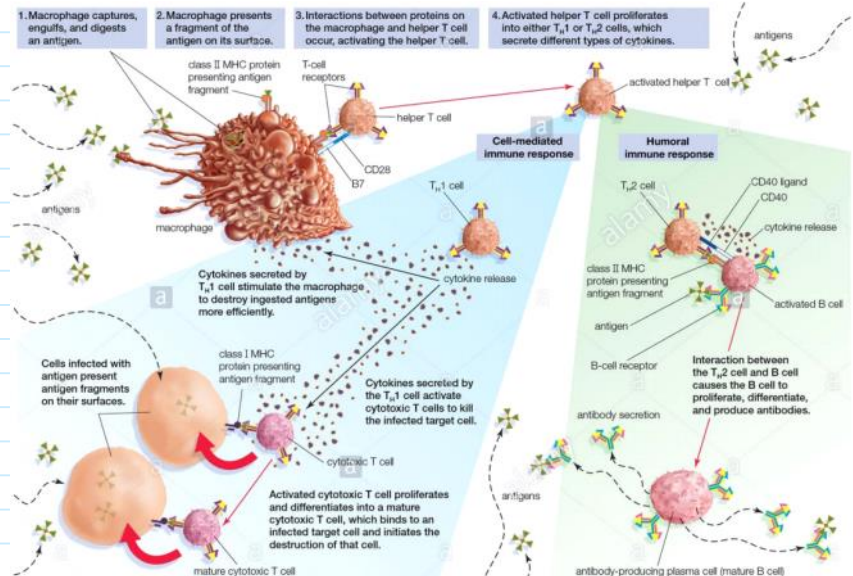
פאגוציטוזה היא תהליך מאוד ספציפי הדורש קישור לרצפטורים ומגע פיזי בין התא לבין החלקיק הנבלע.

### שלבים בפאגוציטוזה של וירוס:

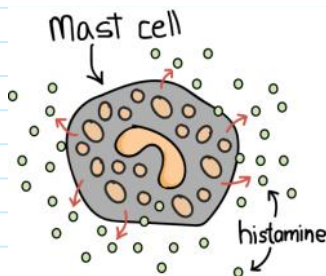


1. הוירוס והתא הפאגוציט באים במגע זה עם זה
2. הוירוס נקשר לרצפטורים על פני שטח התא הפאגוציט
3. הפאגוציט מקיף את הוירוס ובולע אותו
4. הוירוס הופך להיות כלאו בתוך התא הפאגוציט במבנה הנקרא פאגוזום.
5. הפאגוזום מתאחה עם הליזוזום והופך ל**פאגוליזוזום**
6. ה-pH בפאגוליזוזום יורד וכך תכולת הפאגוליזוזום עוברת פירוק
7. לאחר שתכולת הפאגוליזוזום מנוטרלת, הפאגוליזוזום יוצר residual body שמכיל את תוצרי הפסולת.

## פעילות המקרופאגים:

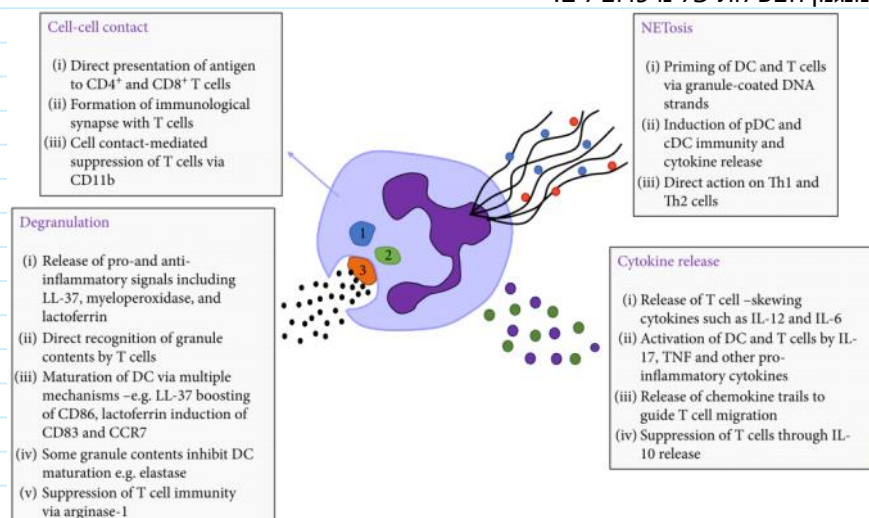


כפי שרואים בתרשים, למרות שהמקרופאגים שייכים למערכת החיסון המולדת, הם גם חשובים גם לפעולות של תאי T שייכים למערכת הנרכשת. לדוגמה: מקרופאגים עוזרים בשחרור ציטוקינים שמאקטים תאי T helper. מקרופאגים יכולים גם לשחרר בעצמם ציטוקינים/כימוקינים שמביאים עוד תאים של מערכת החיסון.



**תאי מאסט -** תאים של מערכת החיסון המולדת. נמצאים בעיקר בממברנות מוקוסליות - ממברנות ורקמות המלאים בריר (Mucus), או ברקמות חיבור. תאי המאסט חשובים לריפוי פצעים והגנה מפני פתוגנים באמצעות התגובה הדלקתית. תאי מאסט יכולים לזהות תאים שיש עליהם נוגדן מסוג IgE ואז הם תוקפים את התאים האלה ויכולים לעשות פאגוציטוזה. כשתאי מאסט מאוקטבים, הם משחררים ציטוקינים וגרנולות המכילות חומרים כימיים שיוצרים תגובה דלקתית. אחד החומרים החשובים המשוחררים מתאי מאסט הוא **היסטמין** שמהווה חלק חשוב בדלקת ומחלות אוטואימוניות. היסטמין גורם להרחבת כלי דם וכך מגביר את זרימת הדם ואת הגעת תאי מערכת החיסון למקום הזיהום. הציטוקינים משוחררים במהלך התהליך משמשים כ"שליח" שמאותת לתאים אחרים של מערכת החיסון (כמו נוטרופילים ומקרופאגים) להגיע לאזור או להיות יותר ערניים לפתוגנים שמסתובבים בגוף. שחרור כרוני של היסטמין ללא בקרה מוביל למחלות אוטואימוניות.

**נוטרופילים -** התאים הראשונים שמגיעים לאתר הפציעה/דלקת, מגיבים לכל סוגי הפתוגנים. בערך 70% מתאי הדם הלבנים באדם הם נוטרופילים (בעבריים 40%). יש 100 מיליארד נוטרופילים בדם והם כל הזמן מתחלפים. נוטרופילים נחשבים לתאים גרנולוציטים כי יש להם גרנולות בציטופלסמה. הגרנולות האלה מאוד רעילות לחיידקים ופטריות, וגורמות להם למות או להפסיק להתרבות. ממגנון הפעילות של נוטרופילים:

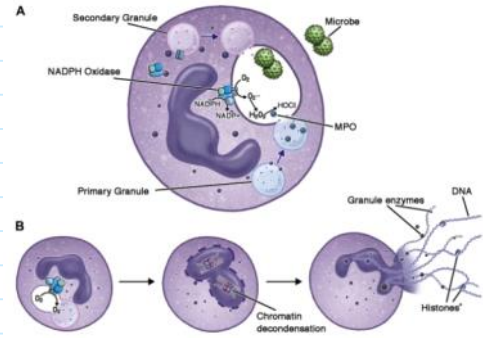
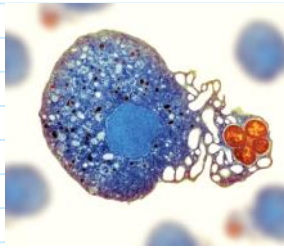


**NETosis** - אחד ממגנוני הפעילות של נוטרופילים. הנוטרופילים "מתפוצצים" וה-DNA שלהם משתחרר לסביבה ויוצר סוג של רשת סיבים חוץ תאיים. הרשת הזו תופסת את החיידקים כך שהם לא יכולים לזוז. לאחר מכן מגיעים מקרופאגים ותאים אחרים ופאגוציטוזה לחיידקים. נוטרופילים חייבים לעבור עירור כדי לעשות את זה. זהו תהליך שיש עליו בקרה, כי זה סוג של התאבדות של הנוטרופיל, הוא לא יעשה את זה סתם. אנחנו יודעים היום שיש NETosis שהוא בלתי הפיך ויש גם NETosis שהוא הפיך.



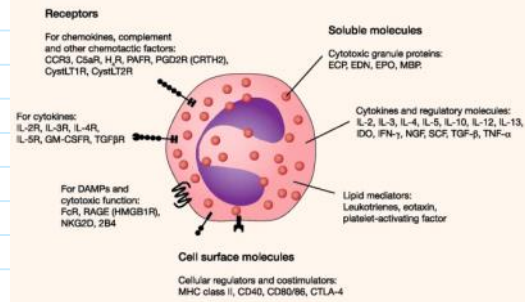


והניטופיל, הוא לא יעשה את זה סתם. אנוני יזעם ויהיה שיש NETOSIS שהוא בלתי הפיך ויש גם NETOSIS שהוא הפיך.



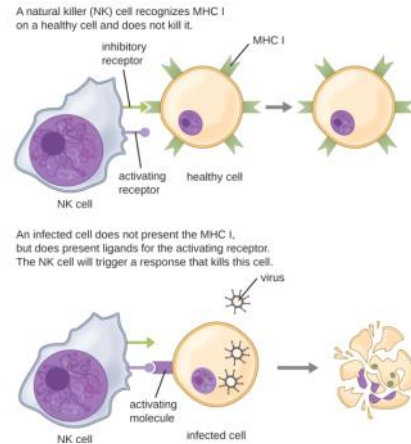
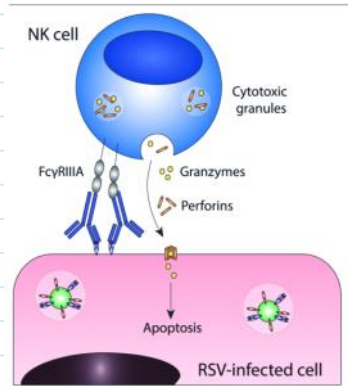
## אאזינופילים - תאים של מערכת החיסון המולדת הקשורים בעיקר לאסתמה ומחלות

אוטואימוניות. תפקידם הוא לפעול נגד טפילים רב תאיים. הם פועלים ע"י שחרור גרנולות המכילות חלבונים רעילים ורדיקלים חופשיים שהורגים חיידקים וטפילים. השימוש בחלבונים רעילים ורדיקלים חופשיים גורם גם לנזק לרקמות במהלך תגובות אלרגיות, ולכן ההפעלה ושחרור הרעלנים ע"י אאזינופילים מווסתת מאוד כדי למנוע נזק לרקמות. אאזינופילים יכולים בעצמם לגרום להרג תאים או לגרום לנדידה של תאים אחרים ע"י שחרור של "calling signals" שמביאים עוד תאים לאזור. אאזינופילים מהווים 1-6% מתאי הדם הלבנים. הם נמצאים במקומות רבים, כולל התימוס, מערכת העיכול התחתונה, השחלות, הרחם, הטחול ובלוטות הלימפה.

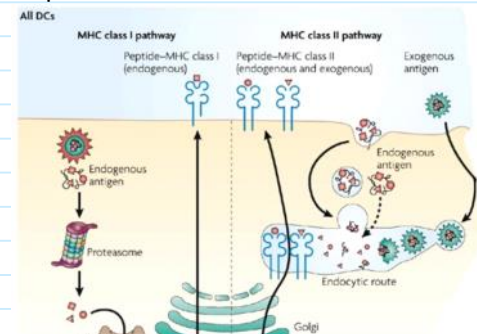
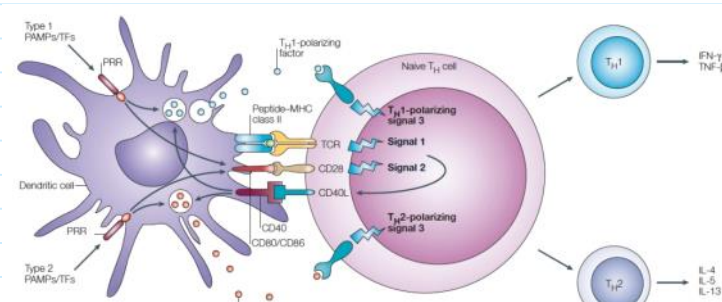


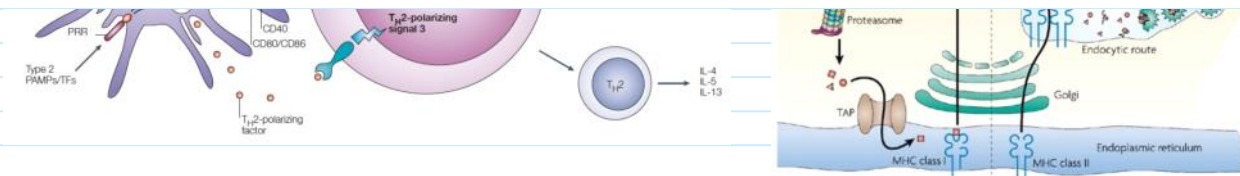
## natural killer (NK) cells - תאים ששייכים גם למערכת המולדת וגם לנרכשת. תפקידם הוא להרוג תאים המודבקים בפתוגן. הם יכולים לעשות זאת בעצמם אבל לפעמים הם גם צריכים עזרה מתאים אחרים. כדי לקבל עזרה הם משחררים ציטוקינים. דרכי פעולה של תאי NK:

- משחררים **granzyme** - אנזים שגורם לתא בסביבה למות.
- יש להם רצפטורים שמזהים נוגדנים. כאשר הם רואים תא מודבק מצופה בנוגדנים, תאי ה-NK מזהים את האזור של Fc-הנוגדן והורגים את התא.
- יש לתא ה-NK גם רצפטורים שמזהים תא בריא ואומרים לתא ה-NK לא לעשות כלום, וגם רצפטורים שמזהים תא מודבק וגורמים להפעלת המערכת שהורגת תאים.



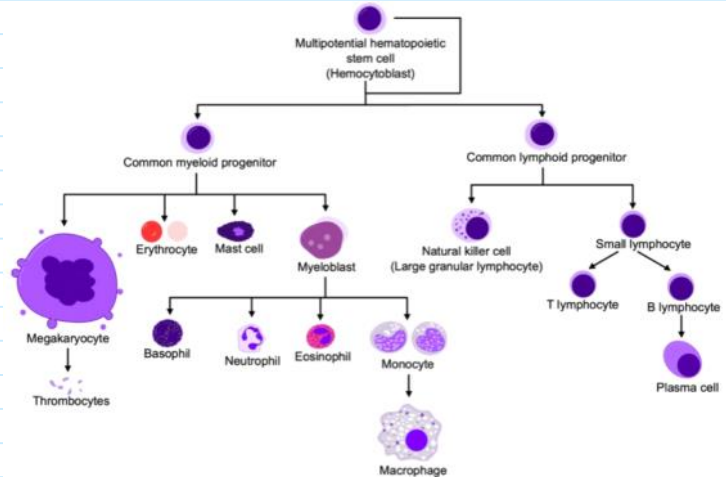
## תאים דנדרטיים - תאים חשובים במערכת החיסון המולדת. מוכרים בתור APC (antigen presenting cell) - אחד התפקידים הכי חשובים שלהם זה להציג אנטיגן. הם עושים פאגוציטזה לפתוגן, מפרקים אותו, עושים עיבוד שלו ומציגים את האנטיגנים על גבי התא בקונטקסט של MHC כדי שתאים של מערכת החיסון יוכלו לזהות אותם. יש עוד תאים שיוצעים להציג אנטיגן אבל תאים דנדרטיים הם העיקריים. תאים דנדרטיים ממוקמים ברקמות ויכולים ליצור קשר עם סביבות חיצוניות דרך העור, הרירית הפנימית של האף, הריאות, הקיבה והמעיים. מכיוון שתאים דנדרטיים ממוקמים ברקמות, נקודות נפוצות לזיהום ראשוני, הם יכולים לזהות איומים ולפעול כשליחים לשאר מערכת החיסון ע"י הצגת אנטיגן. תאים דנדרטיים מגשרים בין מערכת החיסון המולדת למערכת החיסון הנרכשת. בתמונה הימנית רואים את מסלול העיבוד שהאנטיגן עובר בתאים הדנדרטיים עד להצגה על גבי מולקולות MHC class I/II. בתמונה השמאלית רואים את הצגת האנטיגן על תא דנדרטי, שגורמת לשפעול של תאי T.





### מאפיה מגיעים תאי מערכת החיסון?

הכל מתחיל בתא גזע המטופוטי מולטיפוטנטי. תא זה יכול להתמייין ל-myeloid progenitor שייתן מוצא לתאים של מערכת החיסון המולדת, או ל-lymphoid progenitor שייתן מוצא לתאים של מערכת החיסון הנרכשת. משם התאים עוברים כל מיני שלבי התמיינות עד שהופכים להיות התאים שראינו קודם (ועוד סוגי תאים נוספים).

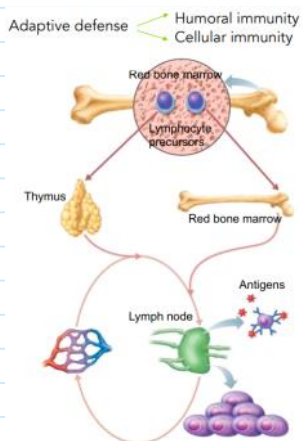
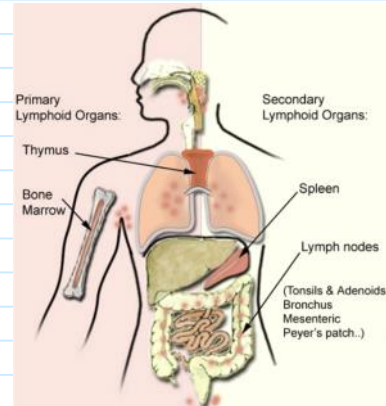


### איברים לימפואידים -

**איברים לימפואידים ראשוניים** - איברים בהם מתרחשת היצירה וההתמיינות הראשונית של לימפוציטים: **מח העצם והתימוס**.

**איברים לימפואידים שניוניים** - איברים בהם ממשיכה ההתמיינות של חלק מהתאים אחרי שיצאו ממח העצם והתימוס. שם נמצא האנטגן כך שהלימפוציטים יוכלו להיחשף אליו, ושם הפעילות ההתחלתית של הלימפוציטים מתרחשת. איברים אלה כוללים את **בלוטות הלימפה והטחול**. משם הלימפוציטים יוצאים לאיבר בו הם באמת צריכים לפעול.

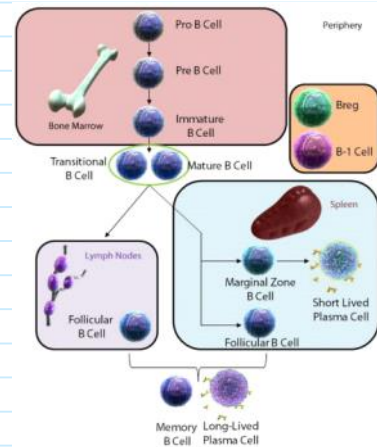
\* כיום יודעים שיש גם איברים לימפואידים שלישיניים שקיימים בסרטן ובגידולים מוצקים.



### שלבי ההתפתחות והפעולה של מערכת החיסון:

1. תאי B ו-T מתחילים את תהליכי ההתמיינות **במח העצם**.
2. תאים שיהפכו לתאי T נודדים דרך **הדם לתימוס** וממשיכים את ההתבגרות שם. תאי B ממשיכים את ההתבגרות **במח העצם**. במהלך ההתבגרות שלהם, לימפוציטים מפתחים self-tolerance- ו immunocompetence.
3. תאי T יוצאים ממח העצם והתימוס כשהם עדיין נאיביים (עוד לא פגשו אנטיגן). הם מגיעים דרך כלי דם וכלים לימפתיים **לאיברים הלימפואידים השניוניים**, שם מתחילים עוד שלבי התמיינות.
4. בבלוטות הלימפה התאים **פוגשים את האנטגן** שהם הולכים להגיב נגדו. כאשר הרצפטור על גבי הלימפוציט נקשר לאנטגן, **הלימפוציט משופעל**.
5. לימפוציטים שעברו אקטיבציה עוברים **פרוליפרציה** ומתמיינים **לתאים אפקטוריים ותאי זיכרון**. תאי זיכרון ותאי T אפקטוריים מסתובבים כל הזמן בדם ובמערכת הלימפה ועוברים דרך האיברים הלימפואידים השניוניים.

**התפתחות תאי B** - תאי B מתחילים להתפתח מאוכלוסייה שנקראת **pro B cells**, אחר כך הופכים ל-**pre B cells** ואחר כך ל-**immature B cells**. ממח העצם תאי ה-B יוצאים כ-**immature B cells** ומגיעים לאיברים לימפואידים שניוניים כמו **הטחול**. שם ממשיך תהליך ההתמיינות וההתפתחות עד שמתקבלים תאים שיכולים ליצור נוגדנים. יש גם תאים שנקראים **follicular B cells** שנמצאים בבלוטות הלימפה.



**נוגדנים** - תאי B מזהים אנטיגן, מתרבים ומייצרים נוגדנים ספציפיים. מבנה הנוגדן:

- בעל צורת Y.
- מורכב מאזור ה-Fab שמזהה אנטיגן ואזור ה-Fc.
- בעל אזורים שמורים (C) ואזורים משתנים (V) בקצה המשמשים לקשירת האנטיגן.
- מורכב משתי שרשראות קלות ושתי שרשראות כבדות

הנוגדנים הם מאוד ספציפיים. הספציפיות היא חשובה כי הנוגדנים חייבים לדעת להבדיל בין Self ל-non self. יש נוגדנים עם יותר/פחות אפיניות. יש גם תכונה נוספת שנקראת אבידיות (מפורט באימונולוגיה).

### התמיינות של תאי B וייצור נוגדנים -

בבר בשלב ה-Progenitor B cell מתחיל תהליך של rearrangement - תהליך מורכב בו נוצר המגוון הגדול של נוגדנים שמזהים דברים שונים. בסופו של דבר מתקבל mature B cell שיש לו יכולת ליצור נוגדנים. בשלב זה הנוגדנים עוד לא מופרשים אלא רק מוצגים על גבי ממברנת התא - והם נקראים B cell receptors (BCR).

ברגע שתא B פוגש אנטיגן ועובר שפעול - הופך מנאיבי ל-activated, יש שני מסלולים שמתרחשים במקביל:

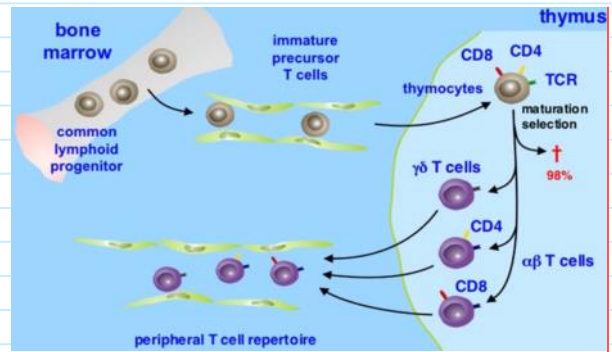
1. נוצרים תאי פלסמה שמשחררים נוגדנים.
2. נוצרים תאי זיכרון. בזכות תאי הזיכרון, בפעם הבאה שניתקל באנטיגן, התגובה תהיה מהירה יותר.

### דרכי הפעולה של נוגדנים:

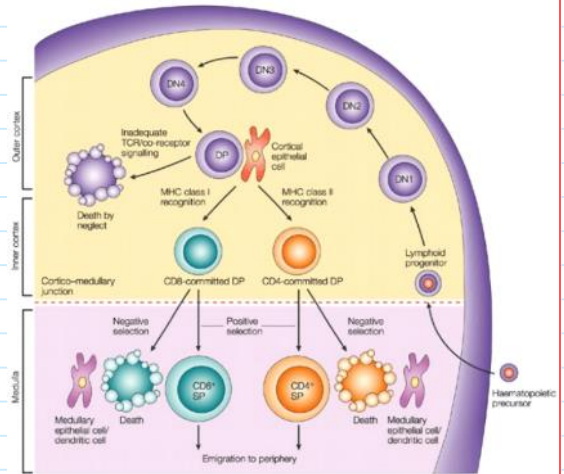
- **נטרול** - נוגדנים יכולים לנטרל את הפעילות של פתוגנים וחומרים רעילים. לדוגמה: סרטן משחרר הרבה דברים, כולל דברים שמזיקים לגוף ועוזרים לגידול להמשיך להתפתח. אנחנו רוצים לתת נוגדן שתופס את הדבר שסרטן משחרר ומנטרל את הפעילות שלו. יש הרבה תרופות שזה התפקיד שלהן.
- **ADCC (Antibody-dependent cellular cytotoxicity)** - תאי NK יכולים לזהות תא מצופה בנוגדנים בזכות FcγR - רצפטור שמזהה את אזור ה-Fc של הנוגדן. כך תאי NK יכולים לזהות את התא שמודבק בפתוגן ולהרוג אותו.
- **אופסוניזציה** - תאים מהמערכת המולדת כמו מקרופאגים מזהים תאים המצופים בנוגדנים (בזכות FcγR) ועושים להם פאגוציטוזה. ככה הם יודעים לבלוע תא עם פתוגן ולא תא בריא.
- נוגדנים יכולים לאקטב עוד תהליך של מערכת החיסון שנקרא **מערכת המשלים**.

### התפתחות תאי T -

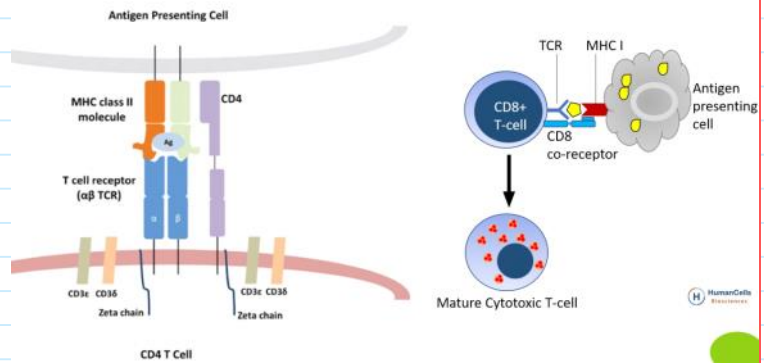
תהליך ההתמיינות מתחיל במח העצם HSC שהופכים ל-common lymphoid progenitor. בשלב מסוים של ההתמיינות, תאים שהם immature precursor T cells נודדים לתימוס, שם מתרחשת רוב ההתפתחות וההתמיינות של תאי ה-T (בבני אדם זה קורה עד גיל 6-7 בערך). כל שלבי ההתמיינות של תאי ה-T לתאי CD4, CD8 או δγ מתרחשים בתימוס. מה שיוצא לכלי הדם ואיברים בפריפריה זה תאי T בוגרים.



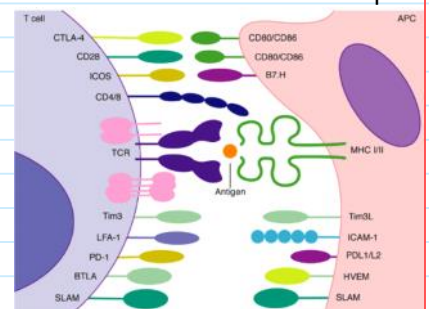
**מה קורה בתימוס?** התימוס מורכב מ-cortex ו-medulla. אנחנו יודעים באיזה אזור בתימוס קורה כל שלב בתהליך ההתמיינות. למשל תהליך הסלקציה - שמתרחש על מנת שהתאים יוכלו להבדיל בין self ל-non self - גם הוא קורה בתימוס. תאים שמזהים self צריכים לרכוש tolerance - לדעת לא לתקוף אנטיגן עצמי, ולעומת זאת תאים שמזהים אנטיגן זר צריכים לתקוף אותו מיד.



**הצגת אנטיגן** - תאי APCs כגון תאים דנדריטיים מציגים אנטיגן בקונטקסט של MHC. תאי T מזהים אנטיגנים באמצעות TCR וקורצפטורים כמו CD4 ששוכנים אינטראקציה עם ה-MHC. אינטראקציה זו (ביחד עם עוד כמה סיגלים) גורמת לתא T לעבור אקטיבציה.

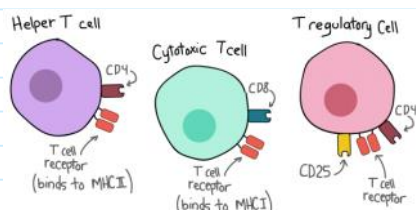


בתמונה הבאה ניתן לראות שה"סינפסה האימונולוגית" שתאי T יוצרים עם ה-APC היא מאוד מורכבת וכוללת אינטראקציות של הרבה מולקולות:



#### אוכלוסיות של תאי T:

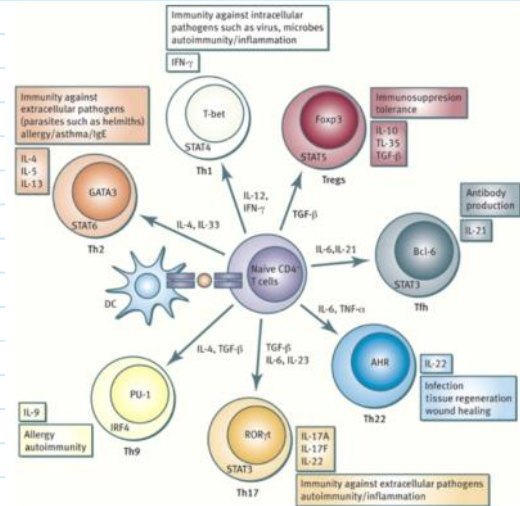
**CD4 T cells** - תאי helper T. עוזרים לאקטיבציה של תאי B, T ועוד תאים במערכת החיסון.  
**CD8 T cells** - תאי ציטוטוקסיים (CTL). אחראיים להרוג פתוגנים תאים שעברו הדבקה ע"י פתוגן.  
**Tregs** - תאי T רגולטוריים. מבטאים CD4 וגם רצפטור בשם CD25. עוזרים להבחין בין self ל-non self כדי להימנע ממחלות אוטואימוניות.





## התפתחות ותפקיד של תאי CD4

תאי CD4 יכולים להתמייין לכל מיני סוגי תאים:



## Treg - תאי T רגולטוריים

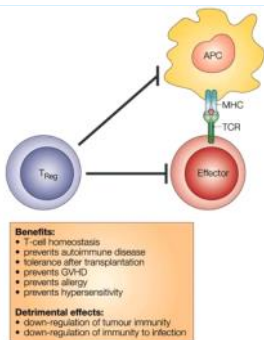
שייכים למערכת הנרכשת כמו כל תאי ה-T. עוזרים לשמור על הומוסטזיס של מערכת החיסון.

אחראיים על הסובלנות בפריפריה (peripheral tolerance).

מבטאים את פקטור השעתוק **FOXP3** - פקטור חשוב להתפתחות ולפעילות של Tregs.

**IPEX** - סינדרום שבו ה-FOXP3 לא פועל בצורה תקינה. כתוצאה מכך תאי ה-Tregs לא פועלים כמו שצריך וזה מוביל למחלות אוטואימוניות.

**Scurfy** - מודל עכברי לסינדרום הזה, עכברים שאין להם FOXP3.



## סוגים של Tregs

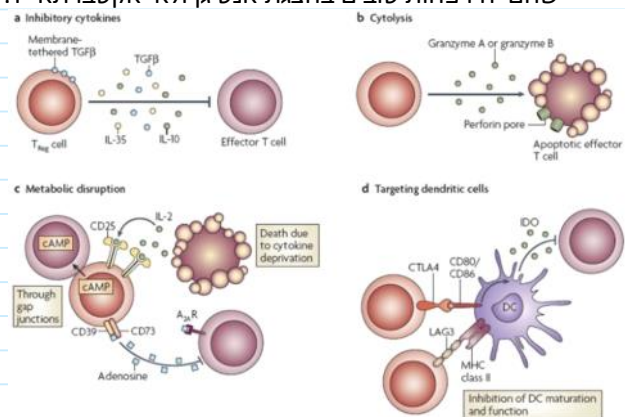
**nTregs (natural Tregs)** - רוב תאי ה-T הרגולטוריים. מהווים 5-10% מכל ה-CD4 T cells. עוברים תהליך של סלקציה חיובית בתימוס

ומשם יוצאים החוצה. מבטאים CD4 ו-CD25.

**adaptive regulatory T cells** - נוצרים מ-naïve T cells - תאים שעוד לא התמיינו לסוג מסוים, הם מתחילים לעבור התמיינות ואז יוצאים לפריפריה ושם ממשיכים את תהליך ההתמיינות, עד שבסופו של דבר הופכים לתאים רגולטוריים.

## פעילות ה-Tregs

1. **הפרשת ציטוקינים אינהיבטוריים** - לדוגמה **TGFβ** - גורם לדיכוי של תאי T אפקטוריים. למשל, אם יש דלקת צריך בשלב מסוים לעצור אותה, אחרת תהפוך לדלקת כרונית שיכולה לגרום לסרטן.
2. **Cytolysis** - לגרום לתא אחר לעבור אפופטוזיס ע"י הפרשת **granzyme** - אנזים שגורם למוות של תאים (יש B-granzyme A ו-B) ו-**perforin** - שעושה חורים בממברנות התאים כדי שהגרנזימים יוכלו להיכנס.
3. **פעילות מטבולית** - משחררים מטבוליטים שגורמים לתאים לעבור אפופטוזיס.
4. **Targeting dendritic cells** - יש Tregs שיכולים לפעול על תאים דנדריטים ולעשות להם תכנות מחדש (reprogramming) כך שהם יהיו פחות טובים בהצגת אנטיגן ולא יאקטבו תאי T.

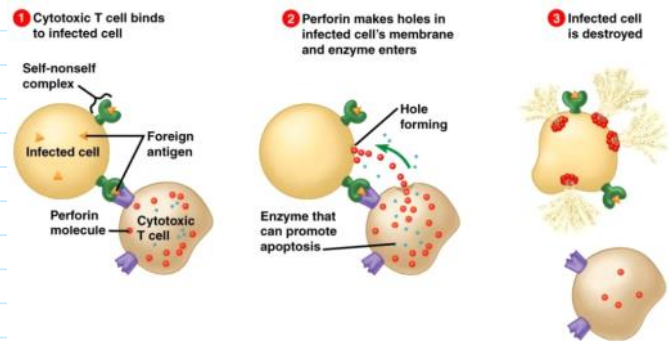


**Cytotoxic T cells (CTL)** - מבטאים CD8. תפקידם הוא לגרום למוות של תאים מודבקים בפתוגן. איך?

## אופציה א:

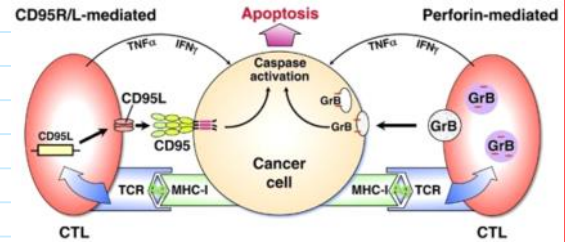
1. לתאי ה-T יש TCR, בעזרתו הם מזהים אנטיגן זר המוצג על MHC בתא המודבק.
2. משחררים פרפורין וגרנזימים. פרפורין עושה חורים בממברנת התא וכך התוכן של התא יוצא החוצה וגם הגרנזימים יכול להיכנס.
3. התא המודבק מת.





## אופציה ב:

תאי ה-CD95L הציטוטוקסיים מבטאים את הליגנד **CD95L** (נקרא גם **Fas ligand**) והתאים המודבקים/סרטניים מבטאים את הרצפטור **CD95** (נקרא גם **Fas**). כשיש חיבור בין הרצפטור לליגנד, התא הסרטני/המודבק עובר אפופטוזיס.



## טבלה מסכמת - ההבדלים בין המערכת המולדת לנרכשת: (צריך לקרוא)

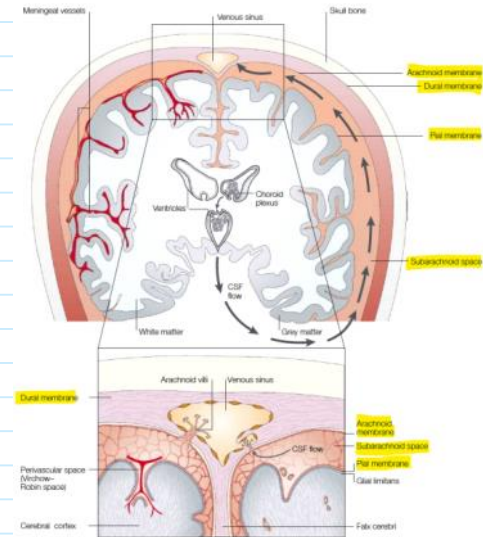
Attribute	Innate Immunity	Adaptive Immunity
Response Time	Fast: minutes or hours	Slow: days
Specificity	Only specific for molecules and molecular patterns associated with general pathogens or foreign particles	Highly specific! Can discriminate between pathogen vs. non-pathogen structures, and miniscule differences in molecular structures
Major Cell Types	Macrophages, Neutrophils, Natural Killer Cells, Dendritic Cells, Basophils, Eosinophils	T cells, B cells, and other antigen presenting cells
Key Components	Antimicrobial peptides and proteins, such as toxic granules	Antibodies
Self vs. Nonself Discrimination	Innate immunity is based on self vs. nonself discrimination, so it has to be perfect	Not as good as the innate immune system, but still pretty good at determining which is which. Problems in self vs. nonself discrimination result in autoimmune diseases
Immunological Memory	None	Memory used can lead to faster response to recurrent or subsequent infections
Diversity and Customization	Limited: Receptors used are standard and only recognize antigen patterns. No new receptors are made to adapt the immune response	Highly diverse: can be customized by genetic recombination to recognize epitopes and antigenic determinants.

## אנטומיה של מערכת העצבים המרכזית:

**Meninges** - 3 ממברנות המקיפות את המוח בסדר הבא (מהחיצונית לפנימית):

1. **Dura** - הכי חיצונית, מעליה הגולגולת
2. **Arachnoid membrane** - ממברנה עכבישית.
3. **Pia** - מתחתיה נמצא האזור התת עכבישי (subarachnoid space)

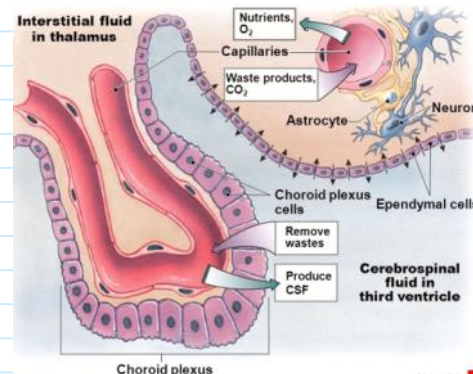
בנוסף, ניתן לראות באיור גם את חדרי המוח, החומר הלבן והחומר האפור.



**The cerebrospinal fluid (CSF) - לימפוציטים** - נוזל המקיף את השדרה והמוח. פעם חשבו שהוא שקוף אבל הוא עכור, יש בו הרבה תאים, בעיקר משמש כבולם זעזועים של המוח וחוט השדרה וגם משמש להעברת נוטריינטים ופינוי פסולת מהמוח. יש לנו בגוף בממוצע 140-200 מ"ל של CSF. הגוף מייצר בממוצע מעל 500 מ"ל של CSF ביום כי יש כל הזמן תחלופה (turnover) של הנוזל - כ-3-5 פעמים ביום.

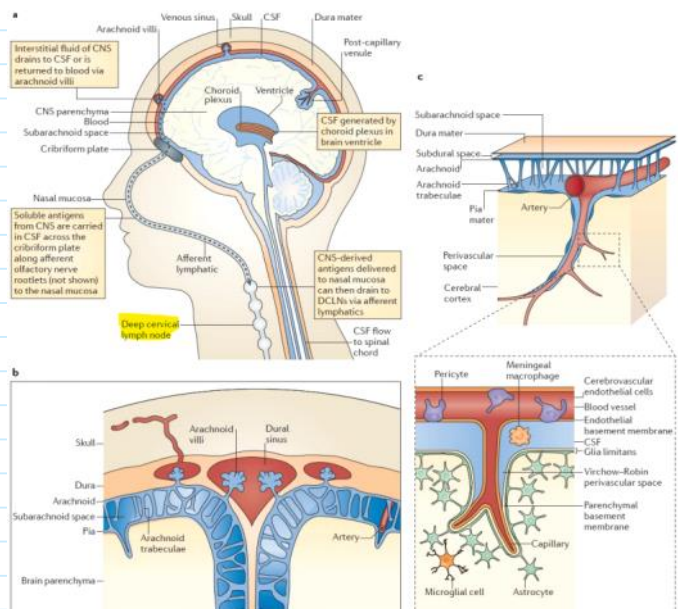
**Choroid plexus** - המקום בו נוצר ה-CSF, נמצא בחדרי המוח, בעיקר בחדר השלישי.

יש שם **תאים אפנדימליים** - תאים מאוד צמודים אחד לשני. אחריהם יש עוד כמה ממברנות ואז כלי דם. התאים האפנדימליים מייצרים את ה-CSF שיוצא לכלי הדם. בנוסף, התאים האפנדימליים זורקים החוצה לדם פסולת, ומכלי הדם מגיעים נוטריינטים שהתאים האפנדימליים צריכים כדי להחזיק את עצמם ואת ה-choroid plexus.

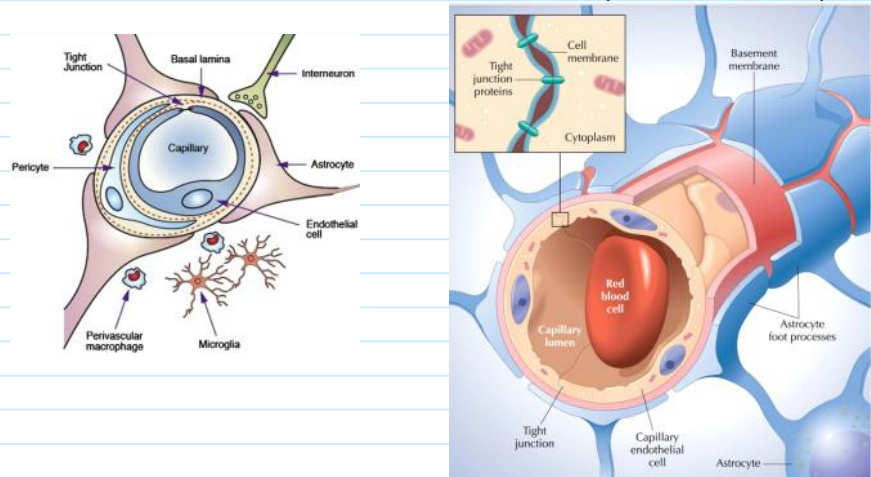


### המוח ומערכת הלימפה

- לפני הרבה שנים חשבנו שבמוח אין כלים לימפתיים (היום יודעים שזה לא נכון). כדי להגיע לבלוטות הלימפה, שם האנטיגנים פוגשים תאי T, צריך כלים לימפתיים. בלוטות הלימפה הכי קרובות ללימפה נקראות **deep cervical lymph nodes**.
- איך מגיעים מהמוח לבלוטות הלימפה? כמה דרכים:
1. ה-CSF יכול לעבור מהחדר השלישי לרביעי ולחזור אחורה **דרך האזור התת עכבישי**, שלידו יש כל מיני כלי דם שנכנסים לפרנכימה של המוח וככה תאי T יכולים דרך ה-CSF לצאת ולהגיע לבלוטה הלימפתית.
  2. **דרך המוקוזה** - יש קשר הדוק בין ה-olfactory system והמוח. מה שמפריד ביניהם זה עצם, אבל ה-CSF יכול לעבור דרכה. כך ה-CSF יכול לעבור דרך המוקוזה של האף וכך להגיע למערכת הלימפתית ובלוטות הלימפה הקרובות למוח.
  3. בנוסף, כיום אנחנו יודעים שיש גם **כלים לימפתיים במוח**.



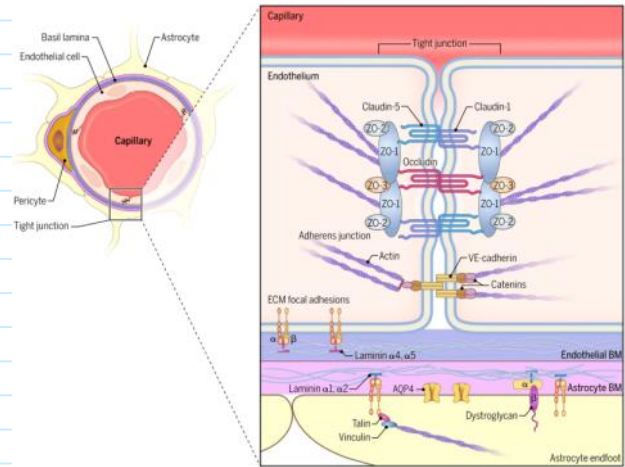
**מחסום דם-מוח (BBB)** - בתמונה רואים את הרכב המחסום. בחלק הכי פנימי יש את כלי הדם. כל כלי דם מורכב מתאי אנדותל. מסביב לאנדותל יש תאים פריציטים (pericytes), שתפקידם הוא להחזיק את תאי האנדותל ולעזור להם לבנות את הארכיטקטורה של כלי הדם. תאי אנדותל ופריציטים קיימים גם בכלי דם שאינם במוח. מה שמייחד את הBBB משאר כלי הדם זה האסטרוציטים, ובפרט ה-end foot astrocytes. האסטרוציטים שמרכיבים את הBBB נקראים גם נקראים גם Glia limitans. לסיכום: מרכיבי הBBB מבחוץ פנימה: אסטרוציטים - פריציטים - אנדותל. יש גם נוירונים שעוברים אינטראקציה עם אסטרוציטים אבל הם לא נוגעים בכלי דם. בנוסף יש גם ממברנה שנקראת Basal lamina / ממברנה בסאלית.



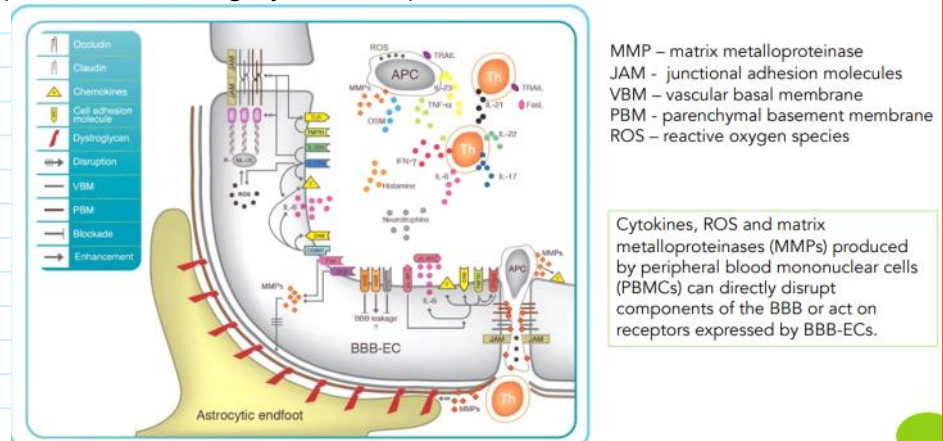
**איך מביאים תרופות למוח?** זה בעיה כי יש BBB. מה עושים? מנסים לפתוח את המחסום. יש כמה דרכים - למשל, focused ultrasound - יוצר גלים שפותחים לגע מסוים באופן זמני את tight junctions בין תאי האנדותל. ככה אפשר לעזור לתרופות להגיע למוח בטיפולים נגד מחלות נוירודגנרטיביות וסרטן.

**זום אין ל-tight junction בין תאי האנדותל ב-BBB:** בתמונה רואים שני תאי אנדותל סמוכים. ה-tight junctions מורכבים מהרבה חלבונים שנמצאים בשני הצדדים, כמו קלאודין, אוקלודין, קדהרינים. יש רצפטורים שעוזרים לקשר בין החלבונים בשני הצדדים. בנוסף, החלבונים האלה קשורים לציטוסקלטון. למשל, קדהרינים קשורים בצד התוך תאי שלהם לאדפטור שנקשר לאקטין. גם ה-ECM חשוב.

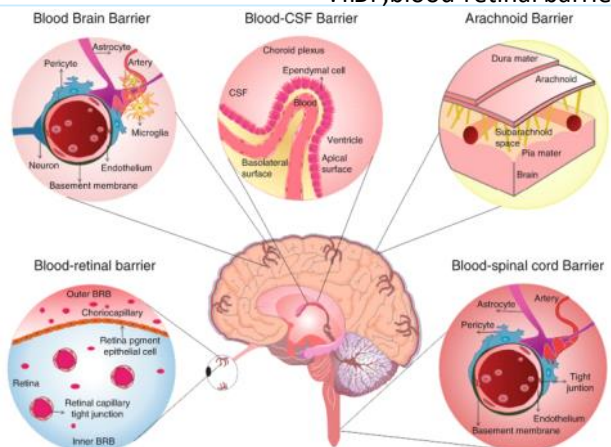




**איך תאים של מערכת החיסון מצליחים להגיע למוח?** תאי מערכת החיסון שמגיעים דרך הדם משחררים ציטוקינים, כימוקינים, חלבונים ומולקולות נוספות. למשל ROS, MMP ועוד. לחלבונים אלה יש תפקיד חשוב: משחררים את הקשר בין הרצפטורים בצידי ה-tight junctions, ומפעילים תהליכי מעבר אותות שגורמים לתאים לאבד את ה-tight junctions. כלומר, תאי מערכת החיסון יכולים לשנות את ה-BBB כדי שיוכלו להיכנס למוח. תאי B-T יכולים לעשות **extravasation** - להיחדס בין ה-tight junctions גם אם השתחררו רק טיפה וכך לחדור דרך דפנות כלי הדם.



יש לנו עוד מחסומים חוץ מה-BBB: ה-CSF, חוט השדרה והשכבה התת-עבשית גם הם משמשים כמחסום. בנוסף יש גם מחסום בשם blood-retinal barrier ועוד.



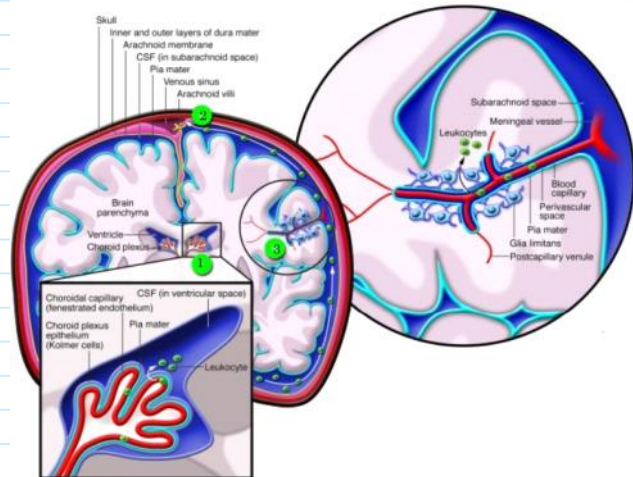
### מערכת החיסון והמוח

פעם חשבו שהמוח הוא immune-privileged - שמערכת החיסון לא מגיעה למוח. במה ה-19 פול ארליך השתמש בצבען שהוא הזריק לעכברים והוא ראה שהצבען מגיע לכל האיברים חוץ מהמוח. הוא חשב שהוא אזור אנטומי נפרד לגמרי מכל הגוף. ב-1948 החוקר פיטר מדאור עושה השתלה של חתיכת עור לתוך המוח וזה לא גרם לדחייה. אבל אם הוא קודם שם את השתל במקום אחר בגוף ואחר כך במוח - כן הייתה דחייה. למה? כי היה סוג של education של מערכת החיסון ונוצר זיכרון שגרם למוח לדחות את השתל. כיום אנחנו יודעים שיש אזורים בגוף שהם יותר סלקטיביים כמו המוח, העיניים והאשכים. אמנם המוח יותר סלקטיבי מאיברים אחרים ויש מחסום שמונע מדברים להגיע למוח, אבל עדיין הוא לא immune-privileged ומערכת החיסון כן יכולה להגיע גם למוח.

**Immune surveillance** - תהליך בו מערכת החיסון הפריפריאלית כל הזמן בודקת בגוף אם יש דברים שצריך להיפטר מהם כמו גורמים זרים או תאים עם נזק ב-DNA/מוטציות (שלא נא לא ניפטר מהם הם עלולים לגרום לסרטן). בתהליך זה תאי מערכת החיסון מגיעים גם למוח.

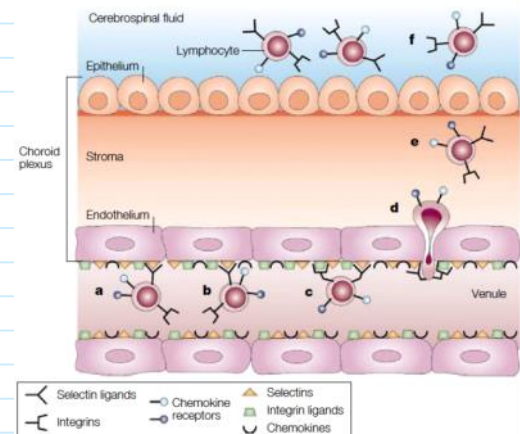
### איך לויקוציטים נכנסים למוח?

1. יכולים להיכנס דרך ה-CSF וה-choroid plexus, ולחדור דרך התאים האפנדימליים אל כלי הדם.
2. ה-CSF המכיל לויקוציטים מגיע לאזור התת עכבישי (subarachnoid space) שנמצא בין ה-Dura לממברנה העכבישית. שם יש כלי דם שנכנסים לפרנכימה (רקמת המוח עצמה). שם הלויקוציטים יכולים לחדור דרך ה-tight junctions של ה-BBB ולהיכנס לפרנכימה.
3. יש כלי דם שמגיעים לאזור התת עכבישי. מערכת החיסון יכולה לבוא מהפריפריה דרך כלי הדם האלה ולהיכנס לרקמת המוח.

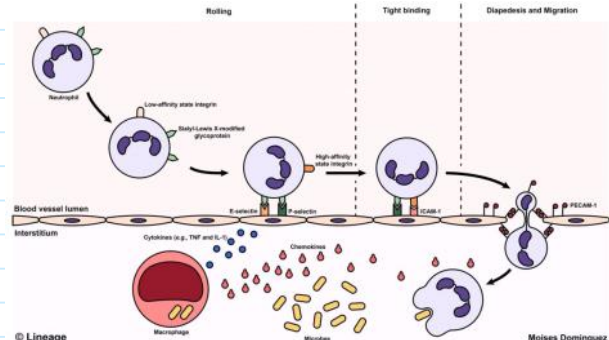


### פירוט על הדרכים השונות:

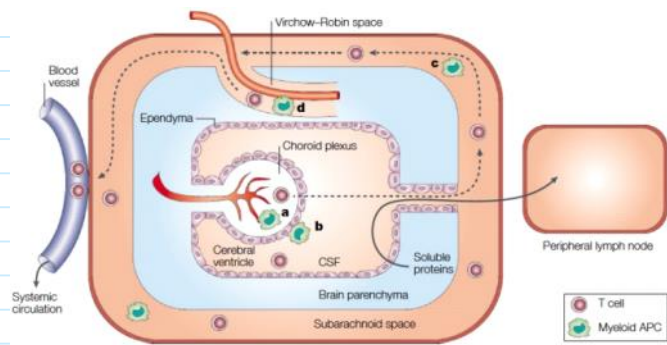
**דרך 1: כניסה דרך ה-CSF וה-choroid plexus** של אדם בריא יש כ-3000 לויקוציטים למ"ל. לויקוציטים עושים extravasation דרך תאי האנדותרל בסטרומה של ה-choroid plexus. בנוסף, כלי הדם של ה-choroid plexus (רק שם, לא בשאר כלי הדם של המוח) הם חדירים (fenestrated). ככה התאים יכולים להיכנס מהדם לתוך הסטרומה של ה-choroid plexus, לעבור דרך התאים האפנדימליים ולהגיע ל-CSF.



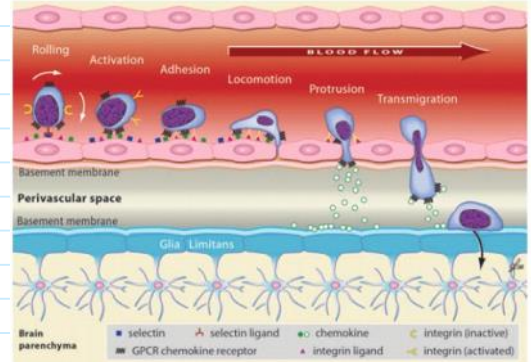
תרשים כללי המראה איך לימפוציטים עושים extravasation:



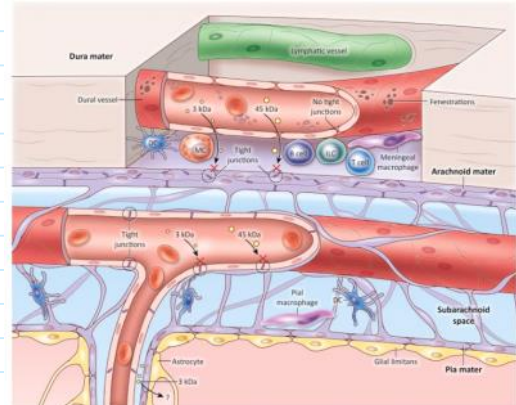
**דרך 2: כניסה מהדם לאזור התת עכבישי** - פה כן יש BBB - כלי הדם לא fenestrated אז התאים חייבים לעבור את ה-BBB ולשחרר את המרכיבים של ה-BBB שראינו קודם, כדי ליצור לפרק זמן מסוים מעבר שדרכו אפשר להיכנס לפרנכימה.



**ד"ר 3: מהדמם לפרנכימה של האזור הפרי-וסקולרי -** ליוקוציטים יכולים ישירות להיכנס לרקמת המוח דרך כלי דם. גם כאן הם צריכים לחדור את BBB. תהליך זה הוא מאוד מורכב ומערב כימוקנים שונים כמו CXCL12 ועוד (מפורט בשקופית 60 במצגת).



**ד"ר נוספת:** דרך כלים לימפתיים שכיום אנחנו ידועים שנמצאים במוח (מצוירים בירוק בתמונה).



במצב של דלקת, תאים דלקתיים של מערכת החיסון יכולים לחדור למוח וליצור מחלה אוטואימונית.

