



المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

أساسيات علم المناعة السريري

منتدى إقرأ الثقافي
www.iqra.ahlamontada.com



د. حسان لايقة

المراجعة العلمية

المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

لتحميل أنواع الكتب راجع: (مُنْتَدَى إِقْرَأِ الثَّقَافِي)

پدای داتلود کتابهای مختلف مراجعه: (منتدی اقرا الثقافی)

بۆدابه زانندی جۆره ها کتیب: سهردانی: (مُنْتَدَى إِقْرَأِ الثَّقَافِي)

www.iqra.ahlamontada.com



www.iqra.ahlamontada.com

للکتب (کوردی ، عربی ، فارسی)

المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر



المنظمة العربية
للتربية والثقافة والعلوم

أساسيات علم المناعة السريري

المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر



المنظمة العربية
للتربية والثقافة والعلوم

أساسيات علم المناعة السريري

إعداد
د. حسان لايقة

المراجعة العلمية
المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

2013

أساسيات علم المناعة السريري

تأليف: د. حسان لايقة

المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق

ص.ب: 3752 – دمشق – الجمهورية العربية السورية

هاتف: 3330998 + 963 11 3334876 – فاكس:

E-mail: acatap2@gmail.com

Web Site: www.acatap.org

جميع حقوق النشر والطبع محفوظة

للمركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق

2013

التصدير

بقلم الأستاذ الدكتور زيد إبراهيم العساف
مدير المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

حقق علم المناعة خلال أقل من خمسين عاماً من الإنجازات أكثر مما حققه العديد من الاختصاصات الأخرى مستفيداً من التقدم التقني المتزايد ولاسيما فيما يتعلق بدراسة الجينوم التي توجت بكشف الكثير من خبايا الجينوم البشري، ولعل هذا التوسع السريع يرهب الكثير من الباحثين المخضرمين الذين لم يستطع معظمهم مواكبة الجديد من علم المناعة فحافاه.

من المذهل سرعة دخول علم المناعة في دقائق تفسير الأمراض والتظاهرات السريرية كافة تقريباً، مما أفسح المجال لاستنباط طرائق تشخيصية وعلاجية جمّة فتحت بدورها نافذة الأمل أمام التخلص من الكثير من الأمراض التي كانت تعد متعذرة الشفاء إلى حد كبير، وبدأ نشر الكتب المدرسية الضخمة التي تبحث في علم المناعة بالتزايد بسرعة مواكباً للتوسع السريع في دقائق هذا العلم. رغم ما سبق لا نجد الكثير من الكتب التي تدرس المناعة وعلاقتها بالأمراض السريرية، أو ما يدعى بالمناعة السريرية، بل نجد بدلاً عن ذلك فصولاً أو أبواباً في المراجع الطبية المتخصصة في مجالات مختلفة، يدور كل منها في فلك اهتماماته.

مع فقر مكتبنا العربية بالمراجع التي تهتم بالمناعة وبالمناعة السريرية يوجز هذا الكتاب ما نشرته مراجع معروفة عالمياً حول الخلفية المناعية لأمثلة عن أمراض من أجهزة مختلفة متجنباً التفصيل، إذ عرض في الفصول الأولى من الكتاب المبادئ الأساسية للمناعة عموماً وطرائق تشخيص الأمراض المناعية

والتنظيم المناعي، ثم يعرض بعض أمراض الجهاز المناعي وخلاياه وأمراض المناعة الذاتية وبعض الأمراض المجموعية التي يعرف أنها تنتج عن آلية مناعية أو يفترض ذلك، بعدئذ يعرض الكتاب بعض الأمثلة المرضية موزعة بحسب الجهاز، وفي الختام يوجز الأساس المناعي لزراع الأعضاء.

يعد الكتاب جهداً متميزاً في مجال الإعداد في المناعة السريرية، ولعله الكتاب العربي الأشمل في ذلك، وقد ألحق بمسرد للمصطلحات الواردة في هذا الكتاب الإنكليزية والعربية مع ما يدل عليها من مختصرات، مما يسهل العثور على معاني المفردات باللغتين، ويقدم عوناً لمن يريد التوسع في الدراسة. يسر المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر وضع هذا الكتاب بين أيدي شريحة واسعة، من الطلاب والأطباء والباحثين، وكلنا ثقة أنه سيؤتي الثمار التي أعدّ من أجلها، وأنه سيكون أساساً متيناً يبنى عليه.

والله ولي التوفيق

المحتويات

XXV	مقدمة
1	الفصل الأول: المكونات الأساسية للجهاز المناعي
1	1. مقدمة
1	2. المناعة الخلقية
3	1.2 خلايا المناعة الخلقية
3	1.1.2 العدلات
4	2.1.2 البلاعم
5	3.1.2 الخلايا المتغصنة
6	4.1.2 الفاتكات الطبيعية
6	5.1.2 أنماط الخلايا الأخرى
7	2.2 استتباب جهاز المناعة الخلقية
7	3. المتمة
8	1.3 السبيل الكلاسيكي
9	2.3 السبيل البديل
10	3.3 سبيل الليكتين
11	4. المناعة التلاؤمية
12	1.4 المستضدات
12	2.4 الأضداد
16	3.4 معقد التوافق النسيجي الكبير
18	4.4 جزيئات الالتصاق
18	1.4.4 الإنتغرينات
19	2.4.4 السيلكتينات

19	3.4.4 طائفة الغلوبولينات المناعية
19	4.4.4 الكادهرينات
20	5.4 السيتوكينات
21	6.4 خلايا المناعة التلاؤمية
21	1.6.4 الخلايا البائية
22	1.1.6.4 البائيات كخلايا مقدمة للمستضد
23	2.6.4 الخلايا التائية ومستقبلاتها
26	7.4 الاستجابة المناعية التلاؤمية
28	8.4 المناعة الخلوية
28	5. سبل ضرر الأنسجة
29	1.5 النمط I: الفوري
29	2.5 النمط II: المرتبط بالخلية
30	3.5 النمط III: المرتبط بالمعقدات المناعية
30	4.5 النمط IV: متأخر
31	الفصل الثاني: التقنيات المناعية
31	1. مقدمة
31	2. إنتاج الأضداد
33	3. مقاييس الغلوبولينات المناعية
33	1.3 المقاييس الكيفية
33	2.3 المقاييس المناعية الشعاعية ومقاييس المتمم المناعي المرتبط بالإنزيم
35	3.3 اللطخة المناعية
35	4. مقاييس المتممة
36	5. مقاييس اللمفاويات
36	1.5 فارز الخلايا المفصلة بالفلوريسئين
36	2.5 عدّاد الكريات الجرياني
37	3.5 مقاييس التكاثر اللمفاوي
37	٦ مقاييس تقنية الدنا
37	٦: تحييد يوفيل الدنا
38	٦:2 مقاييس تدعى سسمة البوليميراز

39	7. مقاييسات معقد التوافق النسيجي الكبير
40	8. مقاييسات المصفوفة المكروية
40	9. مقاييسات البروتيوم
41	الفصل الثالث: التنظيم المناعي
41	1. مقدمة
41	2. الكبت المناعي
41	1.2 الأدوية الكابتة للمناعة
43	2.2 الأضداد وطرائق أخرى كابتة للمناعة
44	3. التأيد المناعي
44	1.3 المعالجة بالسيطوكينات
45	2.3 المعالجة المناعية المقتبسة
46	3.3 التمنيع
47	4. التعديل المناعي بالسيطوكينات
49	5. اللقاحات الخلوية والتعديلات الناتجة عنها
49	1.5 لقاحات الخلية المتغصنة
53	الفصل الرابع: الجوانب المناعية للعدوى
53	1. مقدمة
53	2. المقاومة الخلقية غير النوعية
55	3. المناعة التأقلمية النوعية
57	4. العدوى الجرثومية
58	1.4 المستضدات الجرثومية الفوقية
58	2.4 تملّص الجراثيم من الدفاع المناعي
59	3.4 ضرر المتفرج الناتج عن الجراثيم
60	5. عدوى المتفطرات والجراثيم داخل الخلوية
60	1.5 تملّص المتفطرات من الدفاع المناعي
61	2.5 ضرر المتفرج الناتج عن المتفطرات والجراثيم داخل الخلوية
61	6. العداوى الفيروسية
61	1.6 عدوى فيروس إيبشتاين- بار

63	2.6 تملّص الفيروسات من الدفاع المناعي
64	3.6 ضرر المتفرج الناتج عن الفيروسات
64	7. العدوى الفطرية
65	1.7 تملص الفطور من الدفاع المناعي
66	2.7 ضرر المتفرج الناتج عن الفطور
66	8. العدوى الطفيلية
67	1.8 تملص الحيوانات الأولية من الدفاع المناعي
68	2.8 ضرر المتفرج الناتج عن الطفيليات
71	الفصل الخامس: الجوانب المناعية في أدواء عوز المناعة
71	1. مقدمة
72	2. عيوب حوائل العدوى التشريحية والفيزيولوجية
73	3. الاضطرابات التي تتميز بعوز الأضداد
73	1.3 التظاهرات السريرية لعوز الأضداد
74	2.3 الفئات الرئيسة لعوز الأضداد
74	1.2.3 فقدُ غامًا غلوبولين الدم
75	2.2.3 عوز الأضداد نتيجة عيب في تبديل النمط الإسوي للغلوبولينات المناعية
77	3.2.3 العوز المناعي الشائع المتغير
79	4.2.3 عوز IgA
80	5.2.3 عوز الأصناف الفرعية للغلوبولين المناعي IgG
80	3.3 معالجة عوز الأضداد
81	4. عيوب المناعة المتواسطة بالخلايا (المناعة المعتمدة على التائيات)
81	1.4 تظاهرات عوز الخلايا التائية
83	5. الفئات الرئيسة لعوز المناعة المشترك
83	1.5 عوز المناعة المشترك الشديد
83	1.1.5 المظاهر السريرية
83	2.1.5 تصنيف عوز المناعة المشترك الشديد
87	3.1.5 معالجة عوز المناعة المشترك الشديد
87	2.5 متلازمة دي جورج (عدم تنسج التوتة)
88	6. أعواز الخلايا البلعمية

- 1.6 قلة العدلات 88
7. عيوب هجرة الكريات البيضاء 89
8. عيوب قتل الجراثيم 90
- 1.8 عيوب قتل الجراثيم داخل الخلوية بواسطة البلاعم المفعلة 91
9. أعواز المناعة المعقدة الناتجة عن عيوب متفرقة 93
- 1.9 متلازمة فيسكوت-آلدريش 93
- 2.9 عيوب تصليح الدنا المترافقة مع عوز المناعة 94
- 1.2.9 مُتلازمة الرّنج وتوسُّع الشُّعيرات 94
- 2.2.9 العيوب الأخرى في تصليح الدنا المترافقة مع عوز مناعة 95
10. أعواز المناعة الناتجة عن عيوب استتباب الجهاز المناعي 95
- 1.10 عيوب سبيل الانحلال الخلوي 95
- 2.10 داء التكاثر للمفاوي المرتبط بالجنس 97
11. أعواز المناعة مع زيادة الاستعداد للإصابة بالمناعة الذاتية 97
- 1.11 خلل التنظيم المناعي والاعتلال الصماوي العديد واعتلال الأمعاء، المتلازمة المرتبطة بالجنس . 98
- 2.11 متلازمة التكاثر للمفاوي بالمناعة الذاتية 98
12. متلازمات الالتهاب الذاتي 99
- 1.12 الأمراض المناعية لمتلازمات الحمى الدورية العائلية 100
- 2.12 المظاهر الأساسية لبعض أنماط الحمى الدورية العائلية 101
13. العوز الموروث لحملة المتممة 102
- 1.13 عوز المتممة والعدوى 102
- 2.13 عوز المتممة والمناعة الذاتية 103
- 3.13 عوز العامل H 103
- 4.13 معطّلات المتممة المرتكزة على سطح الخلية 104
- 5.13 عوز مثبط المكون C1 104
14. عيوب المناعة الخلقية الأخرى 104
15. أعواز المناعة الثانوية 106
- 1.15 خلل الاستتباب الكيميائي الحيوي 108
- 1.1.15 السكري 108
- 2.1.15 الديال واليوريمية 108

108 3.1.15 المتلازمة الكلائية
108 4.1.15 التشمع
108 2.15 مراحل الحياة والمناعة
108 1.2.15 التقدم بالعمر وشيخوخة المناعة
110 2.2.15 الحمل
110 3.15 سوء التغذية
110 4.15 الرضوح
110 5.15 التعرض البيئي
110 1.5.15 الإشعاعات المؤينة
111 2.5.15 الأشعة فوق البنفسجية
111 3.5.15 المواد الكيميائية
111 6.15 الشدة
112 7.15 العداوى (فيما عدا فيروس العوز المناعيّ البشريّ)
112 1.7.15 العداوى الفيروسية
112 2.7.15 العداوى الجرثومية
112 3.7.15 عداوى المتفطرات
112 4.7.15 عداوى الطفيليات
113 8.15 أمراض أخرى
113 1.8.15 توسُّع الأوعية اللمفيّة المعويّة
113 2.8.15 نقل الدم الخيفي
113 16. الاستنتاجات
115 الفصل السادس: المناعة الذاتية
115 1. تعريف المناعة الذاتية وأنماطها
115 1.1 المناعة الذاتية مقابل المرض المناعي الذاتي
115 2.1 تشخيص المرض المناعي الذاتي
116 3.1 الخلايا التائية مقابل الخلايا البائية في المرض المناعي الذاتي
117 4.1 المناعة الذاتية المجموعية مقابل المناعة الذاتية الخاصة بالأعضاء
117 2. آليات الضرر النسيجي المناعي الذاتي
117 1.2 تفاعلات النمط II للمناعة الذاتية

117	1.1.2 فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية
119	2.1.2 داء غريفز
119	3.1.2 الوهن العضلي الوبيل
120	2.2 تفاعلات النمط III من المناعة الذاتية (داء المعقدات المناعية)
121	3.2 تفاعلات النمط IV من المناعة الذاتية (المتواسط بالتائيات)
121	3. وبائيات الأمراض المناعية الذاتية
122	4. النماذج الحيوانية لأمراض المناعة الذاتية
122	1.4 الذئبة الحمامية المجموعية
122	1.1.4 نموذج NZB/W F1
123	2.1.4 نموذج MRL
123	3.1.4 نموذج BXSB
124	4.1.4 نموذج فزان TMPD
124	2.4 التهاب المفاصل الروماتويدي
124	1.2.4 التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين
124	2.2.4 عوز تريستيترابرولين
125	3.2.4 نموذج K/BxN
125	3.4 تصلب المتعدد (التهاب الدماغ والنخاع المناعي الذاتي التحريبي)
126	4.4 السكري من النمط I (نموذج الفأر السكري غير السمين)
127	5.4 التهاب الدرق المناعي الذاتي (التهاب الدرق المناعي الذاتي التحريبي)
127	5. أمراض الأمراض المناعية الذاتية
127	1.5 الأهبة الجينية
129	2.5 المثبرات البيئية للمرض المناعي الذاتي
130	3.5 صيانة تحمل الذات
132	6. معالجة المرض المناعي الذاتي
132	1.6 الأدوية المضادة للالتهاب
132	2.6 مضادات الملاريا
133	3.6 العوامل المضادة للسيتوكينات
133	4.6 الميثوتريكسات
133	5.6 المعالجة المضادة للتائيات

135	6.6 المعالجة المضادة للبائيات
135	7.6 الغلوبولينات المناعية الوريدية
135	8.6 المعالجة بالإنترفيرون
136	9.6 تثبيط سبيل JAK/STAT
137	10.6 زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم ذاتية المنشأ
138	11.6 المعالجة الجينية
138	12.6 المعالجة الخلوية
139	13.6 المعالجة بالخلايا الجذعية
139	1.13.6 الخلايا الجذعية المتوسطة
140	2.13.6 الخلايا الجذعية الجينية البشرية
141	الفصل السابع: مناعة عدوى فيروس العوز المناعي البشري
141	1. مقدمة
142	2. بنية العامل المرض
143	3. سراية فيروس العوز المناعيّ البشريّ
144	4. التظاهرات السريرية الرئيسة
145	5. الخصائص المناعية والبيولوجية للمرض
150	6. النماذج الحيوانية لعدوى فيروس العوز المناعيّ البشريّ
152	7. لقاحات فيروس العوز المناعيّ البشريّ
152	1.7 اللقاحات المرشحة
152	1.1.7 اللقاحات الحية الموهنة
153	2.1.7 اللقاحات الفيروسية المعطّلة
153	3.1.7 لقاحات الوحدات الفرعية
154	4.1.7 اللقاحات الخلوية
154	8. التوجهات البحثية المستقبلية
157	الفصل الثامن: الجوانب المناعية للأرجية والتاق
157	1. مقدمة
158	2. فرط التحسس الأرجي
158	3. التائب

160	4. مناقى المجموعى
161	1.4 النماذج التجربىة
162	2.4 أمثلة على العوامل التى تسبب التأق
163	5. تفاعلات التأقانىة
163	6. التهاب الملتحمة الأرجى
163	1.6 حالات المرض السررىة
165	2.6 النماذج الحىوانىة التجربىة
166	7. أمراض الأرجى فى السبىل التنفسى
167	1.7 التهاب الأنف الأرجى
167	1.1.7 الحالات السررىة للمرض
168	2.1.7 النماذج التجربىة
169	2.7 الربو الأرجى
170	1.2.7 مناعة الربو
170	2.2.7 النماذج التجربىة
171	8. أرجىة الطعام وعدم تحمله
172	1.8 تشفىص أرجىة الطعام وعدم تحمله
172	2.8 عدم تحمل الطعام
172	9. الأمراض الجلدىة الأرجىة
172	1.9 الشرى والوذمة الوعائىة
173	1.1.9 أمراض الشرى والوذمة الوعائىة
174	2.9 الإكزىمة التأتبىة
175	3.9 التهاب القرنىة والملتحمة التأتبىة
176	4.9 التهاب الجلد التماسى
177	الفصل التاسع: الحوانب المناعىة للأمراض الجلدىة
177	1. مقدمة
179	2. الصدفىة
180	1.2 النماذج الحىوانىة
181	3.2 الدراسة الجىنومىة
183	4.2 أمراض الصدفىة من وجهة نظر علاجىة

185	5.2 الأمراض والوراثة
186	3. الثعلبية البقعية
188	4. آفات الجلد الفقاعية المحرّضة بالأضداد
189	1.4 الفقاع الشائع
189	2.4 شبيه الفقاع الفقاعي
190	3.4 التهاب الجلد حليبي الشكل
190	5. البهاق
191	6. اتجاهات البحث المستقبلية
193	الفصل العاشر: الجوانب المناعية لأمراض الدم
193	1. مقدمة
194	2. قلة العدلات المناعية
194	3. قلة الصفيحات بالمناعة الذاتية ومثبطات التخثر
195	1.3 فرورية قلة الصفيحات مجهولة السبب
195	2.3 أضداد عوامل التخثر
195	3.3 أضداد التخثر الذئبية
196	4.3 مثبطات العامل الثامن
196	5.3 مثبطات عوامل التخثر الأخرى
196	4. ابيضاض اللمفاويات المزمن
196	1.4 تفعيل البائيات ونضحها
197	2.4 توصيف تغايرية البائيات بحسب الأنماط الفرعية الجزئية والسريرية
198	3.4 نشوء B-CLL من اللمفاويات الطبيعية
200	4.4 العلاقة بين المظاهر الخلوية والجزئية للخلايا البائية مع السير السريري للمرض
202	5.4 النماذج الحيوانية لابيضاض اللمفاويات البائية المزمن
203	6.4 التأثيرات السريرية وتطوير وسائل علاجية حديثة
204	5. ابيضاض الأرومات اللمفاوية الحاد
205	1.5 تصنيف النمط المناعي لابيضاض الأرومات اللمفاوية الحاد
205	1.1.5 التصنيف الجيني والجزئي
205	2.5 مناعة ابيضاض الأرومات اللمفاوية الحاد
206	6. اللمفومات

206	1.6 المفومة الهودجكينية
207	2.6 المفومة لا الهودجكينية
208	3. الورم النقي المتعدد
208	1.7 أمراض الورم النقي المتعدد
211	الفصل الحادي عشر: الجوانب المناعية لأمراض المناعة الذاتية الروماتزمية
211	1. مقدمة
212	2. أنماط النماذج الحيوانية
212	1.2 النماذج الحيوانية التلقائية
212	2.2 النماذج الحيوانية المحرّضة
213	3.2 الحيوانات المطفورة والمعلقة جينياً
214	4.2 الفتران المُحايَنة
214	3. التهاب المفاصل الروماتويدي
214	1.3 السبببات والإمراض
216	2.3 المظاهر السريرية
216	3.3 معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي
217	4.3 النماذج الحيوانية لالتهاب المفاصل الروماتويدي
218	1.4.3 التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين
218	2.4.3 التهاب المفاصل المساعد
219	3.4.3 التهاب المفاصل المحرّض بالمستضد
220	4.4.3 نموذج K/BxN (KRN)
221	4. الذئبة الحمامية المجموعية
221	1.4 السبببات والإمراض
223	2.4 المظاهر السريرية
224	3.4 معالجة الذئبة الحمامية المجموعية
224	4.4 النماذج الحيوانية للذئبة الحمامية المجموعية
225	1.4.4 نموذج الذئبة NZB X NZW F1 (B/W F1)
225	2.4.4 نموذج فتران MRL/LPR للذئبة
227	3.4.4 نموذج الذئبة BXSB
227	4.4.4 نموذج NZM2410

229	5. متلازمة شوغرين
229	1.5 السبببات والإمراض
230	2.5 المظاهر السريرية
230	3.5 معالجة متلازمة شوغرين
231	4.5 النماذج الحيوانية لمتلازمة شوغرين
231	6. التصلب المجموعي المترقي
232	1.6 السبببات والإمراض
233	2.6 المظاهر السريرية
234	3.6 معالجة التصلب المجموعي المترقي
234	4.6 النماذج الحيوانية من أجل التصلب المجموعي المترقي
234	7. التهاب العضلات
235	1.7 السبببات والإمراض
235	2.7 التظاهرات السريرية
235	3.7 معالجة التهاب العضلات
236	4.7 النماذج الحيوانية من أجل التهاب العضلات
237	8. اعتلالات الفقار (سلبية المصل)
237	1.8 السبببات والإمراض
238	2.8 التظاهرات السريرية
239	3.8 معالجة التهاب الفقار المقسط
239	4.8 النماذج الحيوانية لاعتلال الفقار
240	9. الاتجاهات البحثية المستقبلية
243	الفصل الثاني عشر: الجوانب المناعية للمرض القلبي
243	1. مقدمة
243	2. حمى الروماتزم
244	1.2 الوبائيات والإمراض
245	2.2 العقديات من المجموعة A
245	3.2 الوراثيات
246	4.2 اعتبارات سببية
249	5.2 النماذج الحيوانية للحمى الروماتزمية

250	6.2 انفقحات المرشحة ضد العقديات
251	7.2 توجهات من أجل البحث المستقبلي
252	8.2 الخلاصة
252	داء شاغاس
253	1.3 ضرر سراية المرض ووبائياته
253	2.3 التأثير بين الثوي والطفيلي وتأهب الثوي
253	1.2.3 استحابة المناعة الخلقية
254	2.2.3 التوجُّه للأنسجة
256	3.2.3 النماذج الحيوانية والمناعة المكتسبة
258	3.3 إمراض الوظيفة المناعية وتعديلها
258	1.3.3 الإمراض
259	2.3.3 المناعة الذاتية وإمراض داء شاغاس
260	3.3.3 المحاكاة الجرثومية في داء شاغاس
261	4.3.3 الإمراض الموجه ضد الطفيلي
262	4.3 توجهات البحثية المستقبلية
262	5.3 الاستنتاجات
262	لأمراض القلبية الأخرى المتواسطة مناعياً
262	1.4 التهاب عضل القلب
263	2.4 اعتلال العضلة القلبية التوسعي
263	3.4 الوبائيات
264	4.4 اعتبارات مناعية ذاتية
265	5.4 المظاهر الجينية
265	6.4 المظاهر البيئية
265	7.4 النماذج الحيوانية
267	8.4 المعالجة والحصيلة
268	لتوجهات البحثية المستقبلية
269	لخلاصة
271	بل الثالث عشر: الجوانب المناعية الذاتية لأمراض الصدر
271	قدمة

272	2. السل
272	1.2 الوبائيات
273	2.2 السل ومُتلازمة العوز المناعي المكتسب
274	3.2 العصية السلية
274	4.2 السل السريري
274	1.4.2 السل الأولي
276	2.4.2 العدوى السلية الخافية وعودة التفعيل
277	5.2 الدراسات التجريبية حول السل
277	1.5.2 النموذج الفأري للسل المزمن
278	2.5.2 التآثرات بين الثوي والممرض في السل
278	1.2.5.2 التآثرات الخلوية التي تسبب استجابة مناعية تحصينية
280	2.2.5.2 بقيا المتفطرات السلية في البلاعم
280	3.2.5.2 آليات استفعال البلاعم المفعلة مناعياً
282	4.2.5.2 المناعة خلال العدوى المزمنة بالمتفطرة السلية
283	5.2.5.2 الاستدامة خارج الخلوية للمتفطرات السلية في الأحياء
284	6.2 استراتيجيات التلقيح من أجل السل
284	1.6.2 عُصِيَّة كالميت غيران
285	2.6.2 هيكَل إيجاد اللقاح وتقييمه
285	3.6.2 اللقاحات المرشحة
286	1.3.6.2 اللقاحات الحية
287	2.3.6.2 لقاحات الوحدة الفرعية البروتينية
288	3.3.6.2 لقاحات الدنا
288	4.3.6.2 لقاح التوليف
288	5.3.6.2 استراتيجيات من أجل تقييم اللقاح
290	6.3.6.2 الخلاصة
290	4.6.2 التجارب السريرية لدى البشر
291	5.6.2 الاستنتاج
291	3. الساركويد
291	1.3 أمراض الساركويد وسببائه

292	1.1.3 كاشف كفيفم
292	2.1.3 دور معقد التوافق النسيجي الكبير
292	3.1.3 دور الجينات الأخرى
292	4.1.3 شدوذ التائيات
295	الفصل الرابع عشر: الجوانب المناعية للأمراض المعدية المعوية وأمراض الكبد
295	1. المناعة المخاطية
296	1.1 تشريح النسيج اللمفاني المرتبط بالمعى
297	2.1 جمهرات اللمفاويات في النسيج اللمفاني المرتبط بالمعى
297	1.2.1 اللمفاويات داخل الظهارة
297	2.2.1 لمفاويات الصفيحة المخصصة
298	3.2.1 خلايا Th3
298	3.1 جهاز المناعة المخاطي المشترك
299	4.1 الغلوبولين المناعي A الإفرازي
299	5.1 تحري المستضد
300	6.1 التحمّل الفموي
301	2. أدواء السبيل المعدي المعوي المتواسطة مناعياً
301	1.2 فقر الدم الوبيل
303	2.2 اعتلال الأمعاء الحساس للغلوتين
306	3.2 داء الأمعاء الالتهابي
307	1.3.2 داء كرون
308	2.3.2 التهاب القولون التقرحي
309	3. المناعة الكبدية
311	4. أمراض الكبد
311	1.4 التهاب الكبد B
314	2.4 التهاب الكبد C
316	3.4 فيروسات التهاب الكبد الأخرى
317	4.4 التشمع الصفراوي الأولي
320	5.4 التهاب الأقية الصفراوية المصلب الأولي
322	6.4 التهاب الكبد المناعي الذاتي

325	الفصل الخامس عشر: الجوانب المناعية للسكري من النمط الأول
325	1. مقدمة
325	2. السكري المعتمد على الإنسولين
325	1.2 التحلي السريري
326	2.2 النماذج الحيوانية
326	1.2.2 الفأر غير السمين NOD
327	2.2.2 جرد الاستيلاد البيولوجي
327	3.2.2 الفئران المطفورة فيما يتعلق بمستقبله التائيات
328	4.2.2 فئران RIP
328	5.2.2 نموذج الجرعة المنخفضة من ستربتوزوتوسين
329	3.2 آفة الخلية β : طبيعة الخلايا المستفعله
330	1.3.2 تحرب التحمل لمستضدات الخلية β
331	2.3.2 دور التائيات التنظيمية
331	3.3.2 الاستنتاج
332	4.2 سببات السكري المعتمد على الإنسولين
332	1.4.2 العوامل الجينية
332	2.4.2 العوامل البيئية
333	3.4.2 العوامل الفيروسية
334	5.2 ملاحظات تشخيصية
334	1.5.2 المقايسة المناعية
335	2.5.2 المساعدة في التشخيص
335	6.2 مُقدّمات السُّكْرِيّ
336	7.2 المعالجة المناعية
337	8.2 الخلاصة
339	الفصل السادس عشر: الجوانب المناعية لبعض المتلازمات العصبية
339	1. مقدمة
339	2. التصلب المتعدد
344	3. متلازمة غيلان باريه
347	4. الوهن العضلي الوبيل

351	٤. نذبة الحمّامية المجموعية في الجهاز العصبي المركزي
356	٥. نماذج الحيوانية
359	الفصل السابع عشر: الجوانب المناعية لأمراض الكلية
359	١. مقدمة
362	٢. آليات الضرر المناعي للكلية
364	٣. الأمراض الكلوية النوعية المرتبطة بالمناعة
364	1.3 اعتلال الكلية بـ IgA
366	2.3 الداء قليل التبدلات
367	3.3 التصلب الكبيبي البؤري
368	4.3 اعتلال الكلية الغشائي
369	5.3 التهاب كُبيبات الكُلى التكاثري الغشائي
370	6.3 التهاب كُبيبات الكُلى المترقي السريع
372	7.3 التهاب الكلية الذئبي
373	8.3 التهاب كُبيبات الكُلى الحاد التالي للعقديات
375	9.3 وجود الغلوبولينات الردية المختلطة في الدم
377	الفصل الثامن عشر: الجوانب المناعية لزراعة الأعضاء
377	١. مقدمة
378	٢. الاعتبارات المناعية المتعلقة بالزرع
379	٣. اختبارات التوافق من أجل الزرع
379	1.3 تنميط الهلا
380	2.3 تنمط زمرة الدم ABO
381	3.3 تحري الأضداد المتشكلة مسبقاً
381	4.3 اختبار التصالب
381	4. أنماط رفض الطعم الخيفي للأعضاء الصلبة
381	1.4 الرفض مفرط الحدة
382	2.4 الرفض الحاد
382	3.4 الرفض المزمن
382	5. الوقاية من رفض طعم الأعضاء الصلبة الخيفي

382	1.5 الأدوية المحرضة
383	2.5 أدوية الصيانة الكابتة للمناعة
385	6. حصائل زرع الأعضاء الصلبة
386	7. زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم
386	1.7 مصادر زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم
387	2.7 معالجات التكييف قبل الزرع
388	3.7 داء الطّعم حيال الثّوي
390	4.7 داء الطّعم حيال الثّوي والطعم حيال الابيضاض/اللمفومة
391	5.7 التطورات الهامة في الرعاية الداعمة
391	8. اتجاهات البحث المستقبلية
393	المراجع الرئيسة
395	مسرد المصطلحات

مقدمة

يعيش الكون في توازن دقيق فيما يتعلق بجميع مكوناته، ومن المتوقع أن يسبب أي خلل في جزء منه ضرراً كبيراً إن لم يعاكس ذلك الخلل من ناحية ثانية، ويبدو أن جميع أجزاء الكون تعيش مثل هذا لاستقرار ومنها الجسم البشري وحتى أدق مكونات هذا الجسم وأدق وظائفه، فلا يوجد فعل في جسم السوي أو حوله إلا ويوجد رد فعل له يوازيه ويوازنه، ولا ينبغي للرد أن يكون أكبر من الفعل نفسه حتى لا يعاكس الاختلال باختلال آخر، ومن هنا كانت الصحة والمرض ضدّين لا يمكن فهم أحدهما دون الآخر.

يشكل الجهاز المناعي في الجسم مجموعة وسائل مترابطة يستخدمها الجسم للدفاع ضد العوامل المرضية وأنواع الخلل الداخلي والخارجي التي يمكن أن تضر به مسببة أمراضاً متعددة، ويتدخل هذا الجهاز بالكشف عن العوامل المرضية وقتلها أو منعها من أداء عملها أو بحاصرتها وإزالة فعلها، وإعطاء أوامر للتخلص من الأضرار والبدء بالإصلاح، ويتذكر في النهاية هذه الخطوات حتى يتكيف ويصبح أسرع عند مجاهاتها مرة أخرى.

يعدّ الجهاز المناعي من أقدم أجهزة الجسم، وهو موجود لدى جميع الكائنات المعروفة التي تستخدمه من أجل مسيرة حياتها في صراعها مع البيئة المحيطة بما بأنواعها، وقد ارتقى هذا الجهاز على ما يبدو خلال تطور الكائنات الحية من مجرد تشكيل محفظة حول الجرثوم مثلاً إلى مجموعة ضخمة جداً ربما تصل إلى بلايين الوظائف التي يؤديها هذا الجهاز لدى البشر، ولا يعني ذلك أن تعقيد الوظائف التي يؤديها الجسم البشري ستجعله يربح المعركة تجاه العوامل المرضية أو المسببة للخلل فيه، بل سيبقى الصراع مستمراً حتى النهاية على الأرجح بين كائنات حية تعيش في هذا الكون وتحاول إثبات أنها الأقوى، إضافة إلى صراع هذه الكائنات مع مجموعة عوامل مرضية أخرى بيئية

وذاوية، ولاسيما أن الصراع بحد ذاته ينتج أضراراً قد تكون من القوة والتخريب على الخلايا المحيطة - التي لا دخل لها بالدفاع أو الهجوم - ما يجعل الصراع أوسع بكثير مما يظن، وقد يؤدي إلى الوفاة. إن تعقيد الجهاز المناعي لدى الإنسان وتوسع علم المناعة خلال السنوات الأخيرة يجعل من الضروري تحديث معلوماتنا كل فترة ما زالت تقصُر خلال السنوات الأخيرة مع حجم المعلومات الكبير الذي يُطرح كل يوم، ولا شك أن المكتبة العربية مقصّرة في موامة التطورات الكبيرة السريعة في مجال المناعة سواء من ناحية الترجمة أو التأليف، لذلك أود أن يكون هذا الكتاب مساهمة متواضعة ترفد هذه المكتبة بخطوة هي بحاجة إليها.

لن يصل بشري إلى الكمال، واختيار أفضل الوسائل لإيصال معلومات حديثة متعلقة بأعداد كبيرة من الأمراض إلى المتلقين من اختصاصات متنوعة صعب جداً، ولاسيما في ظل قلة ما نُشر عن المناعة السريرية وبالتالي قلة الخبرة المتعلقة بالطرق المفضلة لنقل المعلومات، كذلك تُضيق التفاصيل الفائضة حول مواضيع متنوعة النقاط الرئيسة غالباً إذا لم تلتزم بنقاط تركيز مشتركة، وهكذا اعتمد الكتاب على الأسس المناعية الموجودة في الفصول الثلاث الأولى التي يفضل الرجوع إليها أكثر من مرة عند قراءة المواضيع اللاحقة، واعتمد الكتاب الإيجاز قدر الإمكان في مواضيع كثيرة تتعلق بالمقدمة المناعية التي تجدد تفصيلاً لها في كتب المناعة الأساسية، ولم يدخل في جزئيات أعراض الأمراض وعلاماتها وتشخيصها وعلاجها لأن ذلك سيجعل الكتاب أضخم مما أريد منه، وفصل أكثر فيما يتعلق باستخدام النماذج الحيوانية في الأمراض المناعية التي قلما يُفرد لها فصول خاصة في الكتب، ولاسيما أن الفضل يعود إلى مثل تلك النماذج في فهم الكثير من الأمراض الذي ينسحب على البشر.

استند الكتاب على مبدأ الإعداد، لا الترجمة ولا التأليف، وارتكز هيكله على أحد المراجع الموجودة في ذيل الكتاب، مع تطعيمه بالمراجع الأخرى إضافة إلى عدة معلومات متنوعة مأخوذة من مقالات مختلفة حديثة، سعياً إلى تحديث المعلومات التي كانت في الهيكل الرئيس، وكما هي العادة اعتمد المعجم الطبي الموحد لتعريب المصطلحات، رغم أن بعضها لم يفد بالفرص تماماً، وحوّر مصطلح استخدم كثيراً في الكتاب هو "التعبير عن expression" ليصبح "حمل أو إظهار" عندما كان المقصود إظهار المستقبلية على سطح الخلية، في حين استخدم مصطلح "التعبير الجيني" المعروف للدلالة على استخدام الخلية للجين لترجمته إلى إنتاج البروتين الخاص، كذلك وضعت مصطلحات جديدة قريبة جداً

م هو موجود في المعجم الطبي الموحد مثل التعطيل الجيني gene knockout وتقنية إضافة السلسلة معطلة antisense technology وغيرها، وروعي إضافة المسمى الإنكليزي عند الضرورة، مع أمل تقديم مرجو من الفائدة بأبسط الطرائق.

الفصل الأول

المكونات الأساسية للجهاز المناعي

1. مقدمة

يحيط بالإنسان مجموعة ضخمة من العوامل الممرضة الكيميائية والجراثومية والشعاعية والفيزيائية، مما يرض أن يكون دفاعه متنوعاً ليلبي احتياجات تحصين الجسم والحفاظ على صحته، ويدعى الجهاز المسؤول عن دفاع الجسم بالجهاز المناعي الذي يؤدي بحمله وظيفتي التحصين ضد العوامل الممرضة protection، وتحمل الذات self-tolerance، وتنتج الأمراض عن خلل هاتين الوظيفتين سواء بالنقص أو بالزيادة، وتقسم الاستجابة المناعية للجسم تقليدياً إلى نوعين رئيسيين هما المناعة الخلقية الموجهة ضد مكونات جزئية أو عناصر بيئية متعددة، وتوجد منذ الولادة وبالتالي لا يتعلمها الجسم، والمناعة التلاؤمية التي تؤديها خلايا متخصصة تتفاعل مع ما تقدم المناعة الخلقية لها من إشارات ومواد لتتعامل معها بتأن وتفرز بعض المواد التي تعطي تأثيرها مباشرة أو تتبادل التأثير مع خلايا الدفاع الجسمي الأخرى.

2. المناعة الخلقية

تمتاز المناعة الخلقية بسرعتها خلال دقائق عادة، وعدم نوعيتها فهي تستجيب بالطريقة نفسها لكل الممرضات الغريبة التي تفعّلها، ولا تتغير مكوناتها لدى الشخص مدى الحياة، ولا تحتفظ بذاكرة لما أتت من وظائف، فهي تستجيب بالطريقة نفسها إن تفعّلت مرة أخرى، ويزول تأثيرها عادة خلال فترة سريعة قد تدوم ساعات إلى أيام، وغالباً ما تترافق هذه المناعة سريراً مع أعراض وعلامات التهابية

(ورم واحمرار وارتفاع درجة الحرارة وألم) موضعية أو مجموعية بحسب طريقة دخول العامل الممرض، ويُذكر أن بعض الجينات التي تتدخل في هذه المناعة تتغير تدريجياً عبر الأجيال على ما يبدو.

تتألف المناعة الخلقية من الحوائل الفيزيائية، وجهاز المتممة الذي يستجيب إلى عوامل عديدة ممرضة خارجية وداخلية، ومفاعلات الطور الحاد، ولاسيما البروتين التفاعلي C والليكتين الرابط للمانوز Mannose-binding lectin التي تؤدي أدوراً متعددة في الجسم، وبضعة أنواع من الخلايا مثل الفاتكات الطبيعية Natural killers والخلايا البلعمية Phagocytes والخلايا مفصصة النواة Polymorphonuclear والخلايا البدينة Mast cells، مع مفرزاتها.

يشكل الجلد والأغشية المخاطية والظهارية عنصر الجبهة الأول بين العامل الممرض والجهاز المناعي، وهو مكون المناعة الخلقية الأول لدى البشر عادة، ويؤدي وظيفة الدفاع لأنه يكون حائلاً فيزيائياً هاماً يمنع الأمراض من عبوره بواسطة الارتباط المتين بين خلاياه وحركة الأهداب الظهارية، وتفرز هذه الخلايا المخاط الذي يحتجز الممرضات، وبعض المواد التي تنقص الباهاء pH في الجلد والمعدة مثلاً لتجعل الوسط غير مناسب لعبور الممرضات الحية أو تطردّها بواسطة بعض الزيوت الكارهة للماء أو تقتلها بواسطة بعض الإنزيمات مثل ديفينسين Defensins وكاثيليسيدين Cathelicidin وديرميسيدين Dermicidins، كذلك تمنع سرعة التجدد الكبيرة لهذه الخلايا الجلدية والظهارية الاستيطان من قبل الممرضات عموماً.

تعرف خلايا المناعة الخلقية على الممرضات الحية بواسطة مستقبلات التعرف على النموذج (pattern recognition receptors (PRRs)، وهي إما مستقبلات على غشاء هذه الخلايا أو مستقبلات هيولية أو مستقبلات مفرزة، ومن المستقبلات على غشاء الخلايا:

1. شبيهات مستقبلة Toll (Toll-like receptors (TLR بأنواعها العديدة
2. المستقبلات شبيهة الليكتين من النمط C (C-type lectin-like receptors (CLR ومنها مستقبلات المانوز mannose،
3. مستقبلات الكسح Scavenger receptors ومنها مستقبلة CXCL16.

في حين تشمل المستقبلات الهيولية:

1. مستقبلات ميدان البلمرة القليلة الرابط للنوكليوتيد nucleotide-binding oligomerization

domain receptors (NOD) التي تدعى شبيهات المستقبلات NOD-like receptor (NLRs).

2. أنواع هيليكاز شبيهة RIG-like helicases (RLHs) المتعلقة بالـ RNA الفيروسي.

ولا تبقى المستقبلات المفترزة ملتصقة بالخلايا التي نشأت فيها بل تنطلق في الدوران، ومن هذه مجموعة مستقبلات المتممة Complement Receptors والكوليكتين Collectins (منها الليكتين الرابط نمائان mannan-binding lectin) والبتراكسين Pentraxins (ومنها البروتين التفاعلي C). تقسم النماذج التي تعرف عليها مستقبلات التعرف على النموذج إلى:

1. النموذج الجزيني المرتبط مع الأمراض Pathogen-associated molecular pattern (PAMP) مثل محتوى محفظة الجرثوم من عديدات السكاريد الشحمية lipopolysaccharide (LPS) والمانوز
2. النموذج الجزيني المرتبط مع الضرر damage-associated molecular patterns (DAMP) وهي نوعية من أجل مكونات جزئية على الجراثيم أو خلايا الجسم المتضررة.

تستجيب المناعة الخلقية للعوامل المرضية الغازية إما مباشرة بإفراز وسائط كيميائية متعددة أو على نحو غير مباشر بتقديم المستضدات إلى خلايا المناعة التلاؤمية.

1.2 خلايا المناعة الخلقية

تشمل الخلايا التي تتعامل مع العامل المرض في خط الدفاع الأول البلعيمات الاحترافية Phagocytes وهي العدلات والوحيدات والبلاعم Macrophages، وهي مكونة مستفعل أساسية في جهاز المناعة الخلقية، وتساهم خلايا أخرى في المناعة في أماكن مختلفة من الجسم منها الخلايا الظهارية epithelial cells والخلايا البدنية والصفائح.

1.1.2 العدلات Neutrophils

تؤدي هذه الخلايا الجواله دوراً هاماً في دفاع الجسم ضد العدوى، وهي أكثر الخلايا البلعية في الدوران عدداً، وتنجذب إلى موقع العدوى والالتهاب بواسطة عدد من السيتوكينات والكيموكينات التي تتحرر في ذلك الموقع منها اللوكوترين B4 ومكونا المتممة المقعلان C3a و C5a ومكونات حبيبات الخلايا البدنية وسيتوكينات تفرزها الخلايا التائية المساعدة Th1 والكيموكين IL-8 الذي تفرزه خلايا المناعة الخلقية الأخرى والخلايا الظهارية وغيرها. تحمل العدلات مستقبلات لجزئيات الالتصاق

مما يسمح لها بالالتصاق بالأوعية الدموية والمجرة منها إلى موقع العدوى، وتستفعل هذه الخلايا أكثر عندما تصبح الكائنات الحية الغازية مغلفة بطاهيات opsonins هي الأضداد النوعية للمستضد من نوع الغلوبولينات المناعية التي ترتبط بالعدلات بمستقبلات خاصة بالقطعة Fc من الضد IgG على وجه الخصوص وتدعى FcγR، إضافة إلى مكونات المتممة الفعالة التي ترتبط بالعدلات بمستقبلات خاصة Complement receptors (CRs) ولاسيما للمكون C3b، وتبتلع العدلات الكائنات الحية بآلية البلعمة phagocytosis مشكلة يبلوعات phagosomes في الخلية، وتندمج اليبلوعات مع حبيبات داخل خلوية تفرز مواد سامة للجراثيم منها ما لا يفرز إلا داخل اليبلوع مثل ألفا-ديفينسين α-defensins وعوامل مؤكسدة عالية التفاعل مثل مايلوبيروكسيداز myeloperoxidase وأكسيداز الـ NADPH، ومنها ما يفرز داخل الخلية وخارجها مثل لاكتوفيرين lactoferrin، كذلك توجد حبيبات تحتوي بروتياز خاصة هامة في عملية قتل الجراثيم مثل الإيلاستاز والكاثيسين G وهي تتفعل عندما تدخل إلى اليبلوعات المُقلونة.

تعيش العدلة قرابة 5 أيام، ويموت قرابة 100 بليون عدلة في الجسم يومياً ويدخل مثلها الدوران من نقي العظم، وتُزال هذه الخلايا المستميتة apoptotic دون أن تسبب التهاباً وذلك بآلية قهر الخلايا Efferocytosis التي تؤديها البلاعم والخلايا المتغصنة.

2.1.2 البلاعم Macrophages

تعد البلاعم شكلاً ناضجاً من الوحيدات monocytes التي تشتق من الخلايا الجذعية البدائية في نقي العظم وتجول ساعات في الدوران قبل دخولها إلى الأنسجة حيث تنضج مشكلة البلاعم وتعيش أشهراً على شكل بلاعم ناضجة. يوجد تنوع كبير في البلاعم النسيجية، فهي متغايرة في تركيبها واستقلالها، فتوجد بلاعم متحركة مثل البلاعم النسخية في الرئة والبلاعم الصفاقية، وتوجد بلاعم ثابتة في الكبد تدعى خلايا كوبفر Kupffer وبلاعم جلدية هي خلايا لانغرهانس Langerhans، والذُبَيْقِيَّات microglia في الدماغ والخلايا المسراقية الكيبية mesangial cells في الكلية وناقضات العظم osteoclast وغيرها، والوظيفة الأولية لتلك الخلايا وحيدة النواة هي بلعمة الكائنات الحية الغازية والخلايا المستميتة والمعقدات المناعية immune complexes والمستضدات antigens، وتستخدم هذه الخلايا لإنجاز مهماتها حبيباتٍ محلوية lysosomal قوية تحتوي هيدرولاز hydrolase حمضية وإنزيمات مدرّكة أخرى على نحو مشابه لما ذكر سابقاً فيما يتعلق بالعدلات، ويذكر أن البلعم macrophage

تعيش أطول من العدة بعد ابتلاع المستضد. تستطيع البلاعم إطلاق مونوكينات monokines مثل عامل نخر الورم tumor necrosis factor (TNF) أو الإنترلوكين-1 (IL-1) التي تزيد الالتهاب في الأنسجة الملتهبة أصلاً، وهي تحمل على سطحها جزيئات مستضد الصنف II من معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC II) major histocompatibility complex ومستقبلات عديدة السكريد الشحمية Lipopolysaccharides (LPS) ومستقبلات الغلوبولينات المناعية سابقة الذكر FcR وأهمها FcγR بأشكاله الثلاث I وII وIII ويتدخل النمط FcγRIII في السمية الخلوية المعتمدة على الأضداد (ADCC) antibody-dependent cellular cytotoxicity، ويذكر أن هذه المستقبلات موجودة على البلاعم ولا تحملها الوحيدات الدموية، وللبلاعم القدرة على تقديم المستضدات إلى الخلايا لبدء المناعة التلاؤمية، في حين لا تؤدي الوحيدات الدموية هذه الوظيفة.

3.1.2 الخلايا المتغصنة Dendritic Cells

تُضم الخلايا المتغصنة أحياناً إلى البلاعم لأنها تشتق من طليعة الخلايا النقية التي تشتق منها البلاعم، وتؤديان الوظيفة نفسها، لكن وجود الخلايا المتغصنة لا يقتصر على الأنسجة بل توجد في الدم واللمف أيضاً، كذلك يختلف شكل الخلية المتغصنة عن البلعمية، وتقع هذه الخلايا في معظم الأنسجة وهي مديدة الحياة نسبياً، ويوجد شكلان من الخلايا المتغصنة: غير ناضجة وناضجة. يبدأ تحريض الاستجابة المناعية الخلقية عند ابتلاع الخلايا المتغصنة غير الناضجة للممرضات كما ورد سابقاً تحت عنوان العدلات، إذ تحمل الخلية غير الناضجة مستقبلات على سطحها تعرف على مستقبلات التعرف على النموذج PRRs للكثير من الممرضات مثل كربوهيدرات جدار الخلية الجرثومية، كذلك تنبئ الخلية المتغصنة لابتلاع الممرضات عند تماسه معها حتى دون الحاجة للمستقبلات بألية الاحتساء الكبير macropinocytosis بالتقام العديد من المواد خارج الخلية دفعة واحدة ليحري تدركها داخل المتغصنة، وتحمول هذه المتغصنات حاملة معها مستضدات الممرضات إلى الأعضاء اللمفاوية المحيطة والطحال حيث تنضج وتصبح وظيفتها الأساسية هي تقديم هذه المستضدات إلى اللمفاويات النائية T-lymphocyte بوساطة الصنف II من مستضد معقد التوافق النسيجي الكبير MHC II على سطحها الذي يرتبط مع مستقبلة الخلايا النائية T-Cell Receptor (TCR)، ومن الوظائف الأخرى للخلايا المتغصنة المفعلة إفراز السيتوكينات التي تؤثر على الاستجابة المناعية الخلقية والتلاؤمية.

4.1.2 الفاتكات الطبيعية Natural killers

يمكن للخلايا الفاتكة الطبيعية (NK) natural killer cells أن تقتل الخلايا المستهدفة بغياب أي من المستضد أو التنبيه الضدي، وبخلاف البلعميات الأخرى يمكن لهذه الفاتكات الطبيعية أن تتفعل بأسلوب لا نوعي بالعوامل المحدثة للانقسام الفتيلي mitogenetic والإنترفيرون interferon وIL-12، وتعد هذه الخلايا مفيدة على وجه الخصوص في الاستجابة الباكرة للعدوى الفيروسية، وهي تملك مستقبلات على سطحها يمكنها أن تعرف على أجزاء moieties كربوهيدراتية على الخلايا المستهدفة لتبدأ عملية القتل، وكما هو الحال مع الخلايا الأخرى توجد مستقبلات مثبطة للفاتكات الطبيعية killer inhibitor receptor التي تدعى أيضاً مستقبلات الفاتكات الطبيعية الشبيهة بالغلوبولينات المناعية killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) ترتبط مع لجينات على الصنف I من مستضدات MHC، مما يمنع قتل الخلية المستهدفة. تترافق العدوى الفيروسية وخبثا الخلية مع تثبيط لجزيئات MHC I عليها مما يجعلها مستعدة للقتل بواسطة الفاتكات الطبيعية، وتؤكد الدراسات على الخلايا الفاتكة الطبيعية لدى الحيوانات على زيادة العدوى الفيروسية والخبثات كثيراً عند عوز هذه الخلايا، مما يقترح امتلاكها لقدرة "الترصد المناعي immunological surveillance".

تستطيع الوحيدات والعدلات والخلايا الفاتكة الطبيعية قتل المستضدات المغلفة بالأضداد بما يدعى السمية الخلوية المتواسطة بالخلايا المعتمدة على الضد antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)، ويعتمد هذا القتل على تعرف الخلايا المستفعله effector cells التي تحمل على سطحها مستقبلات الغلوبولينات المناعية (FcγR) على القطعة Fc من الأضداد على سطح الخلايا المستهدفة، ولا توجد حاجة هنا إلى تعرف متزامن بواسطة جزيئات MHC. تشمل الآليات التي تتمكن بواسطتها الفاتكات الطبيعية بعد تفعيلها من قتل الخلية المستهدفة إطلاق حبيبات من الفاتكات الطبيعية مثل بيرفورين perforins وغرانزيم granzymes إلى داخل الخلية المستهدفة فتحررها بألية الاستماتة apoptosis، إضافة إلى آليات أخرى غير واضحة.

5.1.2 أنماط الخلايا الأخرى

تؤدي الخلايا الظهارية epithelial cells دور حارس على خط المواجهة الأول أيضاً، إذ إنها تشكل حائلاً يحد ذاتها ومغرزاتها ضد المراضات، وتحمل مستقبلات التعرف على النموذج PRRs أيضاً وتطلق سيتوكينات التهابية والكيموكين IL-8.

تستوطن الخلايا البدينة mast cells النسيج الخلائي لعدد من الأعضاء، وهي تحمل مستقبلات تكون المتممة C5a والليكتين الرابط للمانوز (MBL) وشبيهات مستقبلات Toll، وتفرز هذه الخلايا IL-8 وعامل نَحْرِ الوَرَم TNF- α مما يفَعَل عناصر الاستجابة المناعية الخلقية الأخرى، إضافة إلى إفراز خلايا البدينة لوسائط التهابية عديدة (الهستامين والهيبارين واللوكوترينات والعامل المفعّل للصفائح) والبروتياز (مثل تريبتاز tryptase) وبتيدات مضادة للجراثيم (مثل كاثيليسيدين وديفنسين).

لقد اكتشف دور الصفائح في المناعة حديثاً، فهي تحمل PRR وتفرز سيتوكينات وكيموكينات وتستجلب عدلات إلى موقع الضرر النسيجي، وتتأثر مع خلايا أخرى بوساطة جزيئات الالتصاق سيلكتين-P selectin لتتواسط الأحداث الالتهابية.

2.2 استتباب جهاز المناعة الخلقية

إن استمرار الاستجابة المناعية بعد زوال العامل المسبب إسراراً ضاراً، لذلك تحمل كل آلية استجابة مناعية تحدث في الجسم السليم بذورَ إلهائها غالباً مما يحقق الاستتباب المناعي بين آليتين محرضة على الاستجابة المناعية ومثبطة لها، ومع نهاية المعركة بين المستضدات والأضداد تتفعل آلية التنظيف والتجدد استعداداً لمعركة جديدة، ومن الأمثلة على هذا الاستتباب ما تؤديه البلاعم، إذ تثبط البلاعم الأسناخ الرئوية مثلاً نضج الخلايا المتغصنة في الحالة السوية، ومع تعرف مستقبلاتها على PAMP تتفعل هذه الخلايا بادئة الاستجابة الالتهابية، وفي الوقت نفسه تبدأ بإطلاق وسائط مضادة للالتهاب مثل IL-10 وعامل النمو المحوّل بيتا (TGF- β) transforming growth factor- β والبروستاغلاندين E2، وتثبط هذه الوسائط وظائف البلاعم والمتغصنات، وتبقى الكفة راجحة لمصلحة التفاعل الالتهابي طالما توجد مستضدات منبهة، في حين تسيطر الآلية المثبطة بعد زوال تلك المستضدات، ومن المثير للاهتمام أن البلاعم تعرف على الخلايا المستميتة apoptotic فتفرز الوسائط المضادة للالتهاب. ومن آليات الاستتباب الأخرى مكونات المتممة والكوليكتين والليكتين الرابط للمانوز التي ترتبط بالخلايا المستميتة مما يسهل التخلص منها.

3. المتممة Complement

تعد المتممة من أقدم دفاعات البشر، وتُشَمَل ضمن المناعة الخلقية رغم ارتباطها الوثيق بالأضداد antibodies، وتتألف جملة مكونات المتممة من سلسلة بروتينات حساسة للحرارة يفرز الكبد معظمها

في البلازما على شكل طليعة عاطلة ينشط منها جزء لتفعيلها، وتوجد المتممة أيضاً بتركيز منخفض في باقي سوائل الجسم وفي السائل الجوانسي intracellular fluid، وتعد جميع مكونات المتممة من بروتينات الطور الحاد، ويزداد معدل إنتاجها بعد الإصابة أو العدوى بوقت قصير، ويوجد تأثير هام بين جملة المتممة والسبل الأخرى مثل سبل التخثر وحل الفيرين والكينين. إن الوظيفة الرئيسة لجملة المتممة هي المساعدة على طهاية opsonization الكائنات الحية الدقيقة والمعقدات المناعية، مما يسهل تعرف البلعميات على هذه المكونات المرتبطة مع الأضداد.

يشطر كل مكون من المتممة بعد تفعيله جزءاً المكون التالي لتفعيله بالتتابع، ويرمز للشطر الرئيس بالحرف b، وللشطر الآخر الصغير بالحرف a، وللشطر b موقعان فعالان بيولوجياً، أحدهما من أجل الارتباط بغشاء الخلية المستهدفة والآخر من أجل تفعيل المكون التالي، ويتلاشى جزء مكون المتممة إن لم يرتبط بالغشاء أو يفعل مكوناً آخر.

تساهم شذفات المتممة الصغيرة بالاستجابة المناعية بتفعيل الاستجابة الالتهابية، فمثلاً يزيد بعضها النفوذية الوعائية بفعله التأقي الشكل anaphylactin (C3a و C5a)، ويعد بعضها من الجاذبات الكيميائية للمعتدلات والبلاعم (C5a) إضافة إلى تعزيز كثرة الكريات البيض في نقي العظم وجذب تلك الخلايا إلى موقع التهاب.

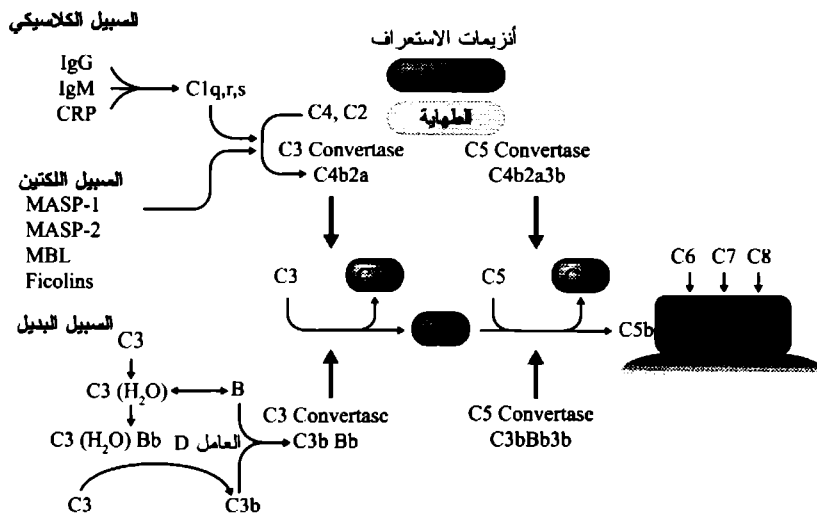
إن الخطوة الحاسمة في تفعيل المتممة هي شطر المكون C3 بواسطة إنزيم مشتق من المتممة نفسها هو كُونفيرتاز C3، وينتج عن ذلك C3b الذي يتوسط عدداً من الأنشطة البيولوجية الحيوية، و C3a. إن بدء شطر C3 يحدث بواسطة سبيل كلاسيكي أو بديل أو الليكتين، ويتحدد نوع السبيل بحسب المنبه (الشكل 1.1).

يفعل كُونفيرتاز C3 المكون C5 ليتكون كُونفيرتاز C5 ثم تتفعل المكونات الأخرى للمتممة C6 حتى C9 بالترتيب، حتى ينتج المكون الحاد النهائي الذي يدعى معقد الهجوم الغشائي membrane attack complex (MAC) الذي يحل الخلية المستهدفة التي ربما تكون كرية حمراء أو خلية منعدية بفيروس أو جرثوماً أو غيرها، وأظهر الفحص بالمجهر الإلكتروني أن هذا المعقد يرتبط بغشاء الخلية ويثقبه، فتعبر الأملاح والماء عبر الثقب لتملاً الخلية مما يسبب تورمها وتحطمها.

1.3 السبيل الكلاسيكي Classical Pathway

هو السبيل المعتاد، وتحطم فيه معقدات الضد - المستضد بوجود المتممة الكائن الحي الغازي. يبدأ

تفعيل هذا السبيل بارتباط أول مكون من المتممة C1q المكوّن من ست وحدات فرعية كروية مع قطعة Fc لجزيئين من الغلوبولين المناعي IgG أو مع جزيء واحد من الغلوبولين المناعي IgM ذي هيئة المخموسية المرتبطة بالخلية المستهدفة بالقطعة المتغيرة Fab، إذ يحتاج تفعيل هذا المكون إلى ارتباط رأسين كرويين على الأقل، ولا تتفعل المكونات IgA و IgD و IgE السبيل الكلاسيكي. يفعل C1q مرتبط بالمكونين المساعدین C1r و C1s بدوره C4 و C2 منتجاً المعقد C4b2a وهو كوفيرتاز للمكون C3 في السبيل الكلاسيكي الذي يشطر C3 إلى C3a الذي يمتلك فعالية تَأَقِيَّةَ anaphylactin وفعالية جاذبة كيميائية chemoattractant، وإلى C3b الذي يعدّ أكثر أهمية لأنه يشكل المعقد C4b2a3b وهو يعدّ كوفيرتاز المكون C5 الذي يبدأ معقد الهجوم الغشائي membrane attack complex "الحالّ نغشاء الخلوي". ويذكر هنا أن C4b يؤدي وظيفة الطهية الخلوية أيضاً.



الشكل 1.1: سبيل تفعيل المتممة

MASP : بيتيداز سيرين الليكتين الرابط للمانان. MBL: الليكتين الرابط للمانوز

2.3 السبيل البديل Alternative Pathway

أقدم من السبيل الكلاسيكي من ناحية النشوء العرقي رغم اكتشافه بعده، ويعدّ تفعيل C3 الخطوة الأولى من أجل بدء هذا السبيل أيضاً، لكن الخطوات لا تشمل تفعيل المكونات C1 أو C2 أو C4، ولا توجد حاجة للأضداد على سطح الهدف. توجد كمية صغيرة من المكون C3 فعالة باستمرار حتى

ترصد وجود أية كائنات حية غازية، ويكون C3b الناتج غير مستقر ويتلاشى إذا لم توجد المستقبلة المناسبة له ويصبح غير فعال، ويرتبط C3b بمستقبلات جدران الخلايا الجرثومية والذيفانات الداخلية ليربط العامل B الذي يخضع بدوره إلى تفعيل بواسطة العامل D الذي يشطره إلى Ba لا يعرف دوره جيداً، وBb فيتشكل كونفيرتاز C3 من C3bBb وهذا يستقر بدوره بواسطة البروبيدين properdin (P) ليتشكل المعقد C3bBbP، ويستمر تفعيل المكون C3 بواسطة المعقد الناتج لتنتج كميات كبيرة من C3b ترسب على جدار الخلية المستهدفة، كذلك يُستكمل السبيل المشترك للمتممة بتفعيل C5 بواسطة معقد مكون من جزئين من c3b مع العامل Bb (C3bBb3b).

يعرف العامل I بأنه معطل inactivator لمكوني المتممة C3b وC4b سواء المرتبطين على الخلايا أو الجوالين، ويعدّ من عوامل ضبط تفعيل السبيل البديل للمتممة، وهو بروتياز يشطر C3b إلى C3c وC3d، ويؤدي الأخير دوراً في تعزيز استجابة البائيات، ومن عوامل التحكم بسبيل المتممة أيضاً العامل H وهو بروتين سكري يجول في الدم ليضمن توجيه المتممة نحو الأمراض وليس ضد خلايا الثدي، إذ يشكل عاملاً مساعداً للعامل I من أجل تدرك المتممة C3b إضافة إلى أنه يسرع تلاشي كونفيرتاز C3 في السبيل البديل (C3bBb)، وتستطيع عديدات السكاريد الشحمية على بعض الجراثيم والذيفانات الداخلية وبعض البروتينات السكرية الفيروسية والمعقدات المناعية التي تحتوي IgA وبعض الخلايا الورمية التملص من تفعيل السبيل البديل بربطها للعامل H على سطحها مما يمنع ارتباطها بالمتممة.

3.3 سبيل الليكتين Lectin Pathway

يؤدي الليكتين الرابط للمانوز (MBL) mannose-binding lectin الدور الرئيس في هذا السبيل، وMBL بروتين جوال شبيه بالمكون C1q ويرتبط بالكربوهيدرات على سطح العديد من المكروبات، ويفعل الليكتين الرابط للمانوز المتممة بعد ارتباطه بروتياز السيرين serine protease الذي يعرف باسم بروتياز سيرين الليكتين الرابط للمانوز MBL-associated serum protease (MASP) ولاسيما MASP-2. إن ارتباط MBL بالمنانا يفعل MASP ويشطّر MASP-2 عادة المكون C4 والمكون C2 ليتكون كونفيرتاز C3 ليستمر السبيل المشترك.

يعد التحكم بتفعيل المتممة هاماً لأن العديد من مكوناتها يمرض الالتهاب، ويحدث ذلك بعدة طرق إذ تعد هذه المكونات معظمها غير مستقرة وتلاشى بسرعة إن لم تحدث الخطوة الثانية، كذلك توجد مثبطات نوعية لكل مكون من المتممة، مثل إستيراز C1-esterase C1 أو مثبط C1، وتحتوي الخلايا

نفسها بروتينات تزيد معدل تدرك تلك المنتجات.

4. المناعة التلاؤمية Adaptive Immunity

تدعى أيضاً المناعة المكتسبة أو النوعية، وتقسم إلى نمطين هما المناعة الخلطية والمناعة الخلوية لمستضد معين، وتتواسط الخلايا للمفاوية البائية والثائية نوعي الاستجابة رغم وجود تآزر وتأثر بين هذه الخلايا، وتحدث الاستجابة الخلطية لمستضد antigen معين بواسطة الأضداد antibodies وهي بروتينات ذات بنى متشابهة تدعى غلوبولينات مناعية (Igs) immunoglobulins، ولها أنماط متعددة، في حين تحدث الاستجابة الخلوية للمستضدات بواسطة الخلايا السابقة، والأضداد بروتينات ذات بنى متشابهة، يمكن تقسيمها إلى أصناف متنوعة من الغلوبولينات المناعية.

استمر الظن بأن المناعة ناتجة عن الأضداد فقط حتى أواسط القرن العشرين عندما وجد أن اللمفاويات تؤدي دوراً أساسياً في المناعة، ثم وجد أن التوتة ذات دور هام في المناعة إذ لا ترفض الحيوانات بعد استئصال التوتة لديها أو إن كانت مصابة بفقد توتة خلقي الطعم المغروس مع استمرار قدرتها على إنتاج بعض الأضداد، ومن ناحية أخرى ترفض الحيوانات غير القادرة على إنتاج الأضداد الطعوم، وتستمر قدرتها على التعامل مع بعض الأمراض المعدية الفيروسية والفطرية وبعض الأمراض الجرثومية، ووجد أن استئصال جراب فابريشيوس Fabricius bursa لدى الدجاج يجعلها غير قادرة على إنتاج الأضداد مع احتفاظها بقدرتها على رفض الطعوم.

يجب أن تتوفر حتى تحدث الاستجابة المناعية مواد تلعب دور المسبب أو المستضد antigen الذي قد يكون أجنبياً عن الجسم أو ذاتياً، وتوجد مستقبلات على الخلايا الثائية والبائية يمكنها بواسطتها التعرف على تلك المستضدات، ففي حالة الخلايا البائية تعد الأضداد على سطحها مصدراً رئيساً (لكنه ليس وحيداً) للتعرف على المستضدات، وتتميز هذه الخلايا البائية عند تفعيلها إلى خلايا بلازمية تنتج كميات كبيرة من الأضداد التي تُفرز إلى الدم وسوائل الجسم لمنع التأثيرات الضارة للمستضد، كذلك تمتلك الخلايا الثائية مستقبلات مشابهة تدعى مستقبلات الخلايا الثائية T-cell receptors (TCR) التي تستقبل المستضدات بواسطة مُعقد التوافق النسيجي الكبير major histocompatibility complex (MHC) الموجود على الخلايا المقدمة للمستضد، وتستجيب هذه الخلايا بإفراز مراسيل ذوابة مثل الإنترلوكينات أو السيتوكينات التي تؤثر التائيات بواسطتها، ولبدء الاستجابة المناعية الخلوية

والتلاؤمية تتصل بعض الخلايا مع غيرها بوسائط أخرى غير المستقبلات هي جزيئات الالتصاق adhesion molecules، وفيما يلي لمحة عن عمل كل من المكونات السابقة.

1.4 المستضدات Antigen

تعرف المستضدات بأنها مواد ترتبط بمستقبلات نوعية تربطها سواء كانت المستقبلات أضداداً أو مستقبلات الخلايا التائية، ويمكن أن تمتلك هذه الجزيئات المستضدية محدداتٍ مستضدية متعددة تدعى الحواتم epitopes، وتستطيع كل حاتمة ربط ضد نوعي، وبذلك يتمكن مستضد واحد من الارتباط مع أضداد مختلفة كثيرة بوساطة مواقع ربط مختلفة، إلا أن بعض الجزيئات صغيرة الوزن الجزيئي لا تستطيع تحريض استجابة مناعية رغم قدرتها على التفاعل مع الأضداد الموجودة، وتحتاج هذه الجزيئات التي تدعى النواشب haptens (مثل الأدوية) إلى الأزواج مع جزيء حامل حتى تصبح مستضدية، وغالباً ما يكون هذا الحامل أحد بروتينات المضيف، وتعدّ البنية الثلاثية للجزيء إضافة إلى متواليّة الحمض الأميني هامة في تحديد الاستضداد، وتعدّ بعض البنس مثل الشحوم والدنا مستضدات ضعيفة عموماً.

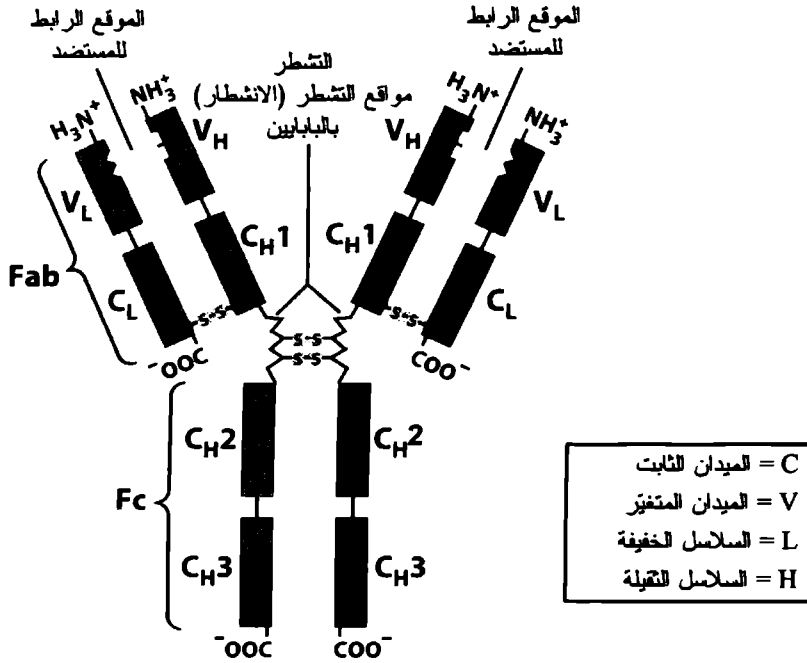
تقسم المستضدات إلى مستضدات معتمدة على التوتة وأخرى مستقلة عنها، وتحتاج المستضدات المعتمدة على التوتة إلى مشاركة الخلايا التائية، وتشكل معظم البروتينات والكريات الحمراء الغريبة أمثلة على تلك الجزيئات التي تقدم بالخلايا المقدمة للمستضد (APCs) antigen presenting cell بعد معالجتها داخل هذه الخلايا وتحويلها إلى حواتم، في حين لا تحتاج معظم المستضدات المستقلة عن التوتة إلى مشاركة التائيات من أجل إنتاج الأضداد، بل تحرض اللمفاويات البائية مباشرة بارتباط الحواتم على سطح هذه المستضدات مع مستقبلات على سطح البائيات بدلاً عن ذلك، ويتج عن هذا الارتباط أضداد من نمط IgM و IgG2 في المقام الأول ولا يتحرض بذلك نشوء خلايا ذاكرة، وتقع معظم عديدات السكاريد الجرثومية (الموجودة في جدران الخلايا الجرثومية) في هذه الفئة، ولا يقتصر عمل بعض عديدات السكاريد مثل عديدات السكاريد الشحمي على تحريض تفعيل خلايا بائية معينة بل يمكنها أن تحرض خلايا بائية متعددة النسائل.

2.4 الأضداد Antibodies

إن الأضداد هي غلوبولينات مناعية (Igs) immunoglobulins تتكون من بنية من أربع سلاسل:

الفصل الأول: المكونات الأساسية للجهاز المناعي

سلسلتين ثقيلتين heavy (H) متماثلتين، وسلسلتين خفيفتين light (L) متماثلتين، وتلتف كل من سلسلتين معطية ميادين خاصة فتشكل السلسلة الخفيفة ميادين والثقيلة 4-5 ميادين، وترتبط سلسلتان بشكل عروة بواسطة روابط ثنائية السلفيد بين ثنائي سيستين في السلسلة (الشكل 2.1).



الشكل 2.1: بنية الضد، أو الغلوبولين المناعي IgG

تشكل ميادين المطراف التروجيني لببتيد السلاسل الثقيلة والخفيفة موقعاً رابطاً للمستضد (Fab) antigen-binding fragment، وتختلف الأحماض الأمينية لتلك الميادين المتغيرة بين جزيئات الأضداد المختلفة لذلك تدعى المناطق المتغيرة (V) variable (V) وهي إما تكون من السلسلة الخفيفة (V_L) أو من السلسلة الثقيلة (V_H)، ويقع معظم اختلافات الحموض الأمينية في المناطق مفرطة التغير hypervariable في الجزيء، وهي عادة ثمالات بطول ستة أحماض أمينية إلى عشرة، ويتشكل الموقع الرابط للمستضد من التقاء المناطق مفرطة التغير في كل سلسلة مع نظيراتها على زوج آخر من السلاسل الثقيلة والخفيفة، ويعدّ هذا القسم من الغلوبولين المناعي فريداً من نوعه للجزيء ويُعرف بمُحدّدة النط الذاتي idiotypic determinant، ويمكن أن يتشكل بين 10⁶ و 10⁷ جزيئات أضداد مختلفة لدى كل

شخص من 10^3 سلاسل مختلفة ثقيلة وخفيفة تابعة للمناطق المتغيرة.

يدعى قسم الجزيء المتاخم للمنطقة V بالمنطقة الثابتة (Fc) التي تتكون من ميدان واحد في السلسلة الخفيفة (C_L) وثلاثة ميادين أو أربعة في السلسلة الثقيلة (C_H)، وتتكون سلسلة C_L إما من سلسلتي كابا (κ) أو سلسلتي لامبدا (λ) ولا يمكن أن تتكون من واحدة من كل منهما، وتشكل السلاسل كابا κ قرابة 60% من جزيئات الأضداد البشرية في حين تحتوي السلاسل لامبدا λ 40% منها، ولا توجد اختلافات معروفة بين الصفات الوظيفية لسلاسل كابا ولامبدا رغم وجود أنواع مختلفة متعددة من الميدان C_H التي تنعكس على تحديد صنف الضد (نَمَطه الإِسْوِيّ isotype) وبالتالي على الوظيفة الفيزيولوجية لجزيء ضدي معين، ويحدد الجزء Fc نمط الغلوبولين المناعي، إذ توجد خمسة أنماط من المناطق الثابتة للسلسلة الثقيلة هي IgM (يرمزها الجين μ على الصبغي 14)، و IgD (δ)، و IgG (γ)، و IgA (α)، و IgE (ϵ).

إن جزيء IgM هو الصنف الأقدم من الغلوبولينات المناعية، وهو جزيء كبير يتألف من خمس وحدات أساسية ترتبط مع بعضها بسلسلة J، ويكمن دور IgM الرئيس في تحييد الكائنات الحية داخل الأوعية، ولاسيما الفيروسات منها، ويعود الفضل في هذا الدور الفيزيولوجي الهام إلى احتوائه لخمسة مواقع رابطة للمتممة، مما يسبب تفعيلاً ممتازاً لها، ويسمح هذا التفعيل بإزالة قطعة من معقدات المتممة - المستضد - الضد بواسطة مستقبلات المتممة على الخلايا البلعمية أو بانحلال الكائنات الحية المتواسط بالمتممة، ومع ذلك يعد هذا الجزيء منخفض الألفة نسبياً للارتباط بالمستضد على عكس جزيء IgG، كذلك لا ينفذ IgM إلى داخل الأنسجة بسبب حجمه الكبير نسبياً.

على عكس ما سبق يشكل IgG جزيئاً أصغر ينفذ بسهولة إلى داخل الأنسجة، وتوجد أربعة أصناف من IgG: يفعّل IgG_1 و IgG_3 المتممة بفعالية ويساعد في التخلص من معظم المستضدات البروتينية بما يشمل التخلص من المكروبات بواسطة خلايا البلعمة، في حين يتفاعل IgG_2 و IgG_4 بالدرجة الأولى مع المستضدات الكربوهيدراتية، وهذان الجزئان طاهيان ضعيفان نسبياً، ويعد IgG الجزيء الوحيد الذي يعبر المشيمة لتحسين الوليد مناعياً.

يتألف الغلوبولين المناعي المخاطي الرئيس IgA من وحدتين أساسيتين يرتبطان بسلسلة J، وتقي إضافةً جزيء إفرازي من هضمه بواسطة الإنزيمات الموجودة في المفرزات المخاطية والمعوية، وهكذا يعدّ IgA_2 جزيء IgA الرئيس في المفرزات، وهو فعال كثيراً في استبدال المستضدات التي تدخل عبر

الطرق المخاطية، و IgA_1 هو جزيء IgA الأساسي في المصل لكنه حساس للتعطيل بواسطة بروتياز المصل وبذلك يكون أقل فعالية في الدفاع، ووظيفته غير واضحة حتى الآن.

يوجد صنفان آخران تجدر معرفتهما، أولهما هو IgD الذي تخلفه الخلايا البائية الحساسة للمستضد، وهو يشارك في تفعيل تلك الخلايا بواسطة المستضد، وثانيهما هو IgE الذي تنتجه الخلايا البلازمية ويرتبط مع مستقبلات نوعية له على الخلايا البدنية والقعدات، ويؤدي هذا الجزيء دوراً هاماً جداً في التفاعلات الأرجية وطرده الطفيليات المعوية، كذلك يساهم IgE في زيادة النفوذية الوعائية وتحريض عوامل الجذب الكيميائي بعد زوال حبيبات الخلايا البدنية.

توجد أعداد كبيرة من المواد التي تشكل مستضدات تتطلب وجود أضداد، وتحقق القدرة على إنتاج أعداد كبيرة من الأضداد بالطريقة التي ترتب فيها جينات إنتاج هذه الأضداد. تُحمل السلاسل الخفيفة والثقيلة على صبغيات مختلفة، فتقع جينات السلاسل الثقيلة على الصبغي 14، كما ذكر، وجينات السلسلة κ على الصبغي 2 وجينات السلسلة λ على الصبغي 22، وتوزع الجينات في أنظمة ترميز تدعى إكسونات exons مع وجود قطع صامته خلالها تدعى إنترونات introns، ويخضع عدد قليل من قطع جينات المنطقة المتغيرة الثقيلة والخفيفة لمرآبة rearrangement (إعادة ترتيب) لتشكيل عدد ضخم من جزيئات الغلوبولينات المناعية النوعية للمستضدات المختلفة. تقع على الأطراف الكربونسي من السلسلة V_H منطقة التحول diversity (D_H) ثم منطقة الاتصال joining (J_H) ولكل منها جيناته الخاصة، وتتألف جينات السلسلة الخفيفة إما من جينات V_K و J_K أو جينات V_λ و J_λ . يرتبط جين V واحد مع جين D و J في الصبغي في كل خلية بائية واحدة لينتج ميدان V_H ، ويرتبط هذا الميدان على مستوى معالجة الرنا بجين المنطقة الثابتة C_H فتصنع الخلية البائية جزيء IgM ، وبجذف جين C_H وارتباط $V_H D J$ مع C_γ ينتج جزيء IgG ، ويسمح هذا التقلب الكبير للخلية بإنتاج IgM أو IgD (C_δ) أو IgG أو IgA (C_α) أو IgE (C_ϵ) وذلك باستخدام المناطق المتغيرة.

يتحكم جينا تفعيل التأشِب (RAG) recombination activating genes RAG_1 و RAG_2 بتأشبات جين السلسلة الثقيلة، وبذلك يتحقق تنوع ربط المستضدات بواسطة عدد كبير من جينات V المتوفرة ومشاركتها بجينات مختلفة من جينات D وجينات L لإنتاج الأضداد المختلفة، كذلك يمكن زيادة المجموعة الموروثة من الجينات بطفرات جسمية خلال الانقسامات المتعددة للخلايا اللمفاوية، مما يزيد عدد الأضداد النوعية إلى 10^{14} ، ويتجاوز هذا عدد الخلايا البائية بكثير (10^{10}) في الجسم، ويُذكر أن

إزالة جيني تفعيل التأشب بتقنيات "knock-out" لدى الفئران يحدث حالة شديدة من عوز المناعة لديها تتميز بغياب الخلايا البائية والتائية الناضجة.

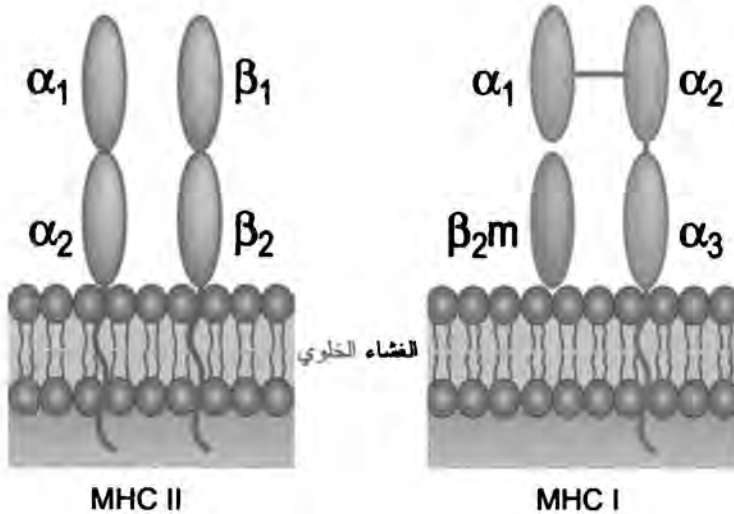
3.4 معقد التوافق النسيجي الكبير Major Histocompatibility Complex

تعرف مستضدات التوافق النسيجي الكبير البشري بمستضدات الكريات البيض البشرية human leucocyte antigens (HLA) أيضاً، وهو مصطلح مرادف لمعقد التوافق النسيجي الكبير MHC، وهذه المستضدات بروتينات سكرية على سطح الخلية تصنف في نمطين I و II، ويحدث تعدد أشكال جيني polymorphism مع أليلات متعددة في كل موقع جيني متعلق بهذه المستضدات مما يسمح بحدوث كمية كبيرة من التغير الجيني بين الأشخاص، ويعد تعدد الأشكال السابق هاماً عند النظر إليه في سياق الجهاز المناعي الذي يحتاج إلى التلاؤم مع مجال الأمراض المتزايد باستمرار، وتعد هذه الأمراض بدورها ماهرة في تجنب الجهاز المناعي، لذلك تستمر المعركة بين المكروبات الغازية والتعرف المناعي وتتغير باستمرار. إن تعرف الخلايا التائية على المستضد محدد بمعقد التوافق النسيجي الكبير لديه، لذلك يتمكن الشخص من التعرف على المستضد كجزء من معقد من الببتيد المستضدي والذات فقط، فإذا مزجت الخلايا المقدمة للمستضد (APCs) antigen-presenting cells من الفأر A مثلاً مع خلايا تائية من الفأر A نفسه النوعية لببتيدات الفيروس V1 تستجيب الخلية التائية وتقتل الفيروس، أما إذا مُزج معقد MHC من الفأر B والخلايا التائية من الفأر A فلا يحدث قتل للفيروس، كذلك لا تحدث استجابة إذا كان كل من MHC والخلايا التائية من الفأر A والفيروس من نوع V2 وغير متعلق بالفيروس V1.

تنقسم مستضدات الصنف I من معقد التوافق النسيجي الكبير إلى ثلاث مجموعات (A و B و C) ذات منتجات متشابهة، وتنتمي كل مجموعة إلى موضع جيني مختلف على الصبغي السادس مكون من سلسلة ثقيلة α (45 كيلو دالتون) يتشارك مع جين جزئي بروتيني مكروي $\beta 2$ (12 كيلو دالتون) يقع على الصبغي 15، وتعود اختلافات المستضد I لصنف معقد التوافق النسيجي الكبير إلى تغيرات في سلاسل α مع بقاء البروتين المكروي $\beta 2$ ثابتاً، ويتشكل بين طيات السلسلتين $\alpha 1$ و $\alpha 2$ ثلم يرتبط المستضدات (الشكل 3.1).

تبدي مستضدات الصنف II من معقد التوافق النسيجي الكبير بنية مشابهة، ويتشكل ثلمها بواسطة

سلاسل $\alpha 1$ و $\beta 1$ ، وتختلف عن مستضدات الصنف I التي توجد على معظم الخلايا المنواة بأن وجودها ينحصر بأنواع قليلة من الخلايا هي الخلايا المقدمة للمستضد مثل البلاعم والبائيات، وبعض أنواع ثائيات، وتوجد ثلاث مجموعات من مستضدات الصنف II لدى البشر وهي HLA-DQ و HLA-DP و HLA-DR.



الشكل 3.1: معقد التوافق النسيجي الكبير MHC بصنفيه I و II. ($\beta 2M$ = بيتا-2-مكروغلوبولين)

تختلف استجابة معقد التوافق النسيجي الكبير بحسب طبيعة المستضد (داخلي وخارجي)، فتقدم المستضدات الداخلية ومستضدات الفيروسات بواسطة خلايا الصنف I إلى الخلايا CD8 فقط، إذ يفكك المستضد الداخلي إلى ببتيدات صغيرة في الهيولى أولاً ثم تنقل بواسطة بروتينات ناقلة تدعى Tap I و Tap II إلى الشبكة الهيولية الباطنة حيث توجد جزيئات الصنف I لمعقد التوافق النسيجي الكبير لتشكل معها معقداً ثابتاً، وينتقل هذا المعقد بواسطة حويصلات من جهاز غولجي إلى سطح الخلية حيث يُعرض من أجل المزيد من المعالجة في الخلايا $CD8^+$.

على العكس مما سبق تبقى جزيئات الصنف II من معقد MHC في الشبكة الهيولية الباطنة وتحمي من الارتباط بالببتيدات في اللمعة بواسطة بروتين خاص يدعى بيتيد السلسلة الثابتة المرتبطة بالصنف II من معقد التوافق النسيجي الكبير (Class II-associated invariant chain peptide (CLIP)، وينفصل معقد MHC II ضمن حويصل من الشبكة الهيولية الباطنة ليلتحم في الهيولى مع المستضدات في

البحلولات الخلوية، وفيها ينفصل CLIP عن MHC II ويرتبط مكانه المستضد، وينتقل المعقد إلى سطح الخلية ليقدّم إلى التائيات $CD4^+$.

وفي الختام، توجد مستضدات الصنف III مثل مكونات المتممة C4 و C2 إضافة إلى بعض البروتينات الالتهابية مثل عامل نخر الورم، وهي ترمّز في مناطق قريبة.

4.4 جزيئات الالتصاق Adhesion Molecule

ترتبط مستقبلات الخلايا التائية T-Cell Receptor (TCR) مع المستضد المعالج الذي يرتبط بدوره مع جزيء الصنف II على الخلايا المقدمة للمستضد (APCs) Antigen Presenting Cells، إلا أن ذلك غير كافٍ من أجل تفعيل الخلايا التائية، إذ يجب أن توجد منبهات إضافية تقدمها سلسلة من جزيئات الالتصاق على سطحي الخلية.

تتسلل الكريات البيضاء من الأوعية الدموية إلى مواقع الالتهاب عابرة لبطانة هذه الأوعية بعد التصاقها بالخلايا البطانية، ويحدث الأمر نفسه في التهاب المفاصل، كذلك ترتبط بعض الخلايا مع بعضها إضافة إلى المستقبلات بجزيئات التصاق تكفل ثبات التأثير بين هذه الخلايا، وتتألف هذه الجزيئات من مجموعة متنوعة من البروتينات السكرية على سطح الخلايا، وتقسم جزيئات الالتصاق إلى أربع مجموعات رئيسة هي:

أ. إنتغرينات integrins

ب. سيلكتينات selectins

ج. طائفة الغلوبولينات المناعية immunoglobulin superfamily

د. كادهيرينات Cadherins.

1.4.4 الإنتغرينات Integrins

هي مُثنويات مُعَايرة heterodimers، وتقسم إلى وحدات فرعية هي α و β ، وتوجد خمس طوائف منها بحسب البنية الأساسية للوحدة β ، وللتسهيل تشارك الإنتغرينات $\beta 1$ و $\beta 2$ في التأثيرات بين الكريات البيضاء مع البطانة الوعائية التي تحمل بعض جزيئات الالتصاق أيضاً، وتُعرف الإنتغرينات $\beta 1$ كذلك باسم بروتينات التفعيل المتأخرة جداً لأنها تظهر على اللمفاويات بعد عدة أيام من التنبيه المستضدي، وتتألف من سلسلة β عامة (CD29) مزدوجة مع سلسلة α مختلفة، وتتواسط الإنتغرينات

رتباط اللمفاويات والوحدات مع مستقبلات بطانية تدعى جزيئات الالتصاق الوعائية، وتمتلك لإنتغرينات $\beta 2$ سلسلة β عامة (CD18) تتزوج مع سلاسل α مختلفة (CD11) من الأنواع a أو b أو c لتكون عدداً من الجزيئات المنفصلة. يتواسط هذان النوعان من الإنتغرينات ارتباطاً قوياً للكريات البيضاء مع الخلية البطانية، في حين تتدخل الإنتغرينات $\beta 3 - \beta 5$ بالارتباط مع بروتينات المطرس خارج خلوية مثل الفيرونكتين fibronectin وفيترونكتين vitronectin.

2.4.4 السيلكتينات Selectins

تتألف هذه الجزيئات من ثلاثة بروتينات سكرية تميز بثلاث بادئات: E (بطانية endothelial)، و P (صفائح platelet)، و L (كريات بيضاء leucocyte)، وتدل الأحرف على أنواع الخلايا التي لوحظت عليها هذه الجزيئات للمرة الأولى. إن مجموعات السيلكتين هذه ترتبط برغبة avidly مع جزيئات الكربوهيدرات على الكريات البيضاء والخلايا البطانية، ويُذكر هنا أن جزيئات السيلكتين-E تزداد كثيراً على الغشاء الزليل في التهاب المفاصل الروماتويدي مع زيادته في السائل الزليل أيضاً، كذلك لوحظ أن السيتوكينات الالتهابية تزيد حمل الخلايا البطانية للسيلكتين-P خلال ثوان، مما يدل على أنها تتدخل في المراحل الباكرة جداً من التصاق الكريات البيضاء بالخلايا البطانية، ويبدو أن السيلكتين-L يؤدي وظيفة مستقبلية أباية للمفاويات lymphocyte homing receptor إذ يتواسط عودة جريان اللمفاويات الساذجة إلى العقد اللمفية وإلى الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالمخاطية.

3.4.4 طائفة الغلوبولينات المناعية Immunoglobulin Superfamily

تدعى بهذا الاسم لأنها تحتوي بنية عامة شبيهة بالغلوبيولين المناعي، وهي تقوي التأثير بين الخلايا والخلايا المقدمة للمستضد، وتشمل بعض أقوى الجزيئات في الجهاز المناعي مثل CD4 و CD8 و CD2 ومستضد وظيفة اللمفاويات lymphocyte function antigen (LFA-3 أو CD58) وجزيئات الالتصاق بين الخلايا intercellular adhesion molecules مثل ICAM-1 و ICAM-2 و ICAM-3.

4.4.4 الكادهيرينات Cadherins

هي جزيئات التصاق معتمدة على الكالسيوم calcium-dependent adhesion molecules وهي هامة في صنع ارتباطات جزيئية بين الخلايا الظهارية، وتبرز أهميتها خلال التطور الجنيني على وجه الخصوص.

5.4 السيتوكينات Cytokines

السيتوكينات وسائط بروتينية سكرية تعمل كإشارات بين الخلايا تنسق الاستجابة المناعية فهي هرمونات الجهاز المناعي، وهي جواله في الدوران أو تؤثر في البيئة المحيطة، ولها ألفة عالية بمستقبلات على سطح الخلايا، وتنتج خلايا مناعية وغير مناعية هذه السيتوكينات.

تتواصل الخلايا مع بعضها إما بالتماس بين الخلايا القريبة بوساطة بعض السيتوكينات مثل عامل نخر الورم-ألفا، أو بوساطة وسائط ذوابة تؤثر على الخلايا البعيدة ضمن النسيج نفسه أو حتى في أعضاء أخرى مثل تأثير الإنترلوكين-6 على الكبد معزراً إنتاج بروتينات الطور الحاد، وترتبط هذه السيتوكينات مع مستقبلات خاصة على سطح الخلايا المستهدفة تنقل الإشارة إلى داخل الخلية. تؤدي هذه الجزيئات الذوابة دوراً هاماً جداً في علم المناعة السريرية، وتفرضها أنواع عديدة من الخلايا وتحمل إشارات تنبيهية أو تثبيطية بين الخلايا، وتدعى السيتوكينات التي تبدأ الانجذاب الكيميائي للكريات البيضاء بالكيموكينات (المنشطات الكيميائية) chemokines، وتدعى السيتوكينات التي تفرزها الوحيدات مونوكينات monokines، ويطلق على العديد من السيتوكينات اسم الإنترلوكينات، ويمكن للسيتوكين الواحد أن يرتبط بأكثر من مستقبلة ويكون له بالتالي أكثر من تأثير، وتنتج التائيات المساعدة CD4⁺ معظم السيتوكينات.

تصنف السيتوكينات بعدة طرق منها ترتيب اكتشافها فيقال إنترلوكين 1 و2 و3 وهكذا، أو بحسب وظيفتها الرئيسة، فيقال عامل نخر الورم TNF مثلاً، أو بحسب دورها الوظيفي في الاستجابة المناعية، سواء خلقية أو تلاؤمية، محرضة على الالتهاب أو مثبطة له، أو بحسب نوع الخلايا المفرزة فيقال مونوكين مثلاً، كذلك تُصنّف السيتوكينات بحسب نمط المستقبلات التي ترتبط بها فتوجد عائلة مستقبلات الهيماتوبويتين Hematopoietin (النمط I) ومستقبلات الإنترفيرون Interferon (النمط II)، ومن سيتوكينات النمط I الإنترلوكينات IL-2 وIL-7 وIL-9 وIL-11 وIL-15 وغيرها، وتستخدم الإنترلوكينات IL-2 وIL-4 وIL-7 وIL-9 وIL-15 وIL-21 سلسلة γ عامة في مستقبلاتها، وتوجد سلسلة β ثانية في المستقبلين IL-2R وIL-15R، لكنها تمتلك وحدات فرعية α فريدة، ويستخدم IL-2 وIL-15 سبيل تآشير signaling مشترك يشمل JAK1 وJAK3 وSTAT5، ويشمل التآشير فسفة STAT5 مما يسبب تفارقها من المستقبلة ثم دمرة STAT5 dimerization، وينتقل المثوي الناتج إلى النواة فيعزّز نسخ الجينات المستهدفة. وترتبط مستقبلات النمط الثاني إضافة إلى نمطي الإنترفيرون

سيتوكينات النمط II ومنها IL-10 وIL-19 وIL-20 وIL-22 وغيرها. يمكن قياس كمية بعض السيتوكينات في سوائل الجسم، إلا أن الأهم هو مقارنة هذه السيتوكينات بيولوجياً، رغم أن هذه الاختبارات ما زالت غير نوعية كافية، إذ يمكن لتأثير معين أن ينتج عن أكثر من سيتوكين أو عامل في الوقت نفسه.

تفرز الخلايا المساعدة Th1 الإنترفيرون-غاما وIL-2، وتعرض استجابة الخلايا Th1 بطائفة سيتوكينات IL-12 التي تشمل IL-23 وIL-27، ويشجع IL-12 إفراز IFN- γ في حين يشجع IL-23 إفراز IL-17، وتزيد تلك الاستجابات بواسطة IL-15 وIL-18 من قبل المتغصنات والبلاعم، وتنتج الخلايا Th2 الإنترلوكين IL-4 وIL-10، ولا تنتج IL-2 أو IFN- γ ، وتتوسط هذه الخلايا الاستجابة لأرجية والصدية، وتزداد استجابة Th2 بالإنتاج المحلي لـ IL-4 وIL-33 وIL-18. تتميز الخلايا Th17 بإنتاج IL-17 α مع سيتوكينات أخرى والكيموكين CCL20، وتعرض إنتاج هذه السيتوكينات بوجود IL-1b وIL-6 وIL-21، وتؤدي Th17 دوراً هاماً في العديد من الأمراض الالتهابية. تنتج الخلايا التائية التنظيمية TGF- β وIL-10 وربما IL-35، ويشجع وجود IFN- γ أو IL-12 تشكيل Th1 في حين يحرض IL-10 وIL-4 سيطرة الخلايا Th2، ومن ناحية أخرى تحرض الكيموكينات على هجرة الخلايا، ومن هذه العوامل IL-8 والبروتين الجاذب الكيميائي للوحيدات monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)، ويعرف حالياً أكثر من 40 كيموكيناً، ويعد TGF- β كابئاً قوياً لتفعيل الخلايا، ويقلل عدد مستقبلات IL-1 مما يجعل الخلايا أقل حساسية لسيتوكينات أخرى. كذلك يقلل IL-10 تفعيل البلاعم مما ينقص إنتاج الخلايا التائية للسيتوكينات أيضاً، وينشط IL-35 تكاثر Th17 وليس Th1.

6.4 خلايا المناعة التلازمية

1.6.4 الخلايا البائية

تنتج الأضداد من الخلايا البائية الناضجة التي تدعى الخلايا البلازمية plasma cells، وتحمل تلك الخلايا الغلوبولينات المناعية على سطحها، ففي المرحلة الأولى تحمل الخلايا البائية سلاسل μ داخلها ثم تُظهر IgM على السطح وتحمل بعدئذ IgG أو IgA أو IgE على سطحها بواسطة ظاهرة تبديل النمط الإسوي isotype switching، ويحدد الصنف الأخير من الغلوبولينات المناعية على السطح صنف الضد الذي تفرزه الخلية البائية، ويتوسط عملية تبديل النمط الإسوي تأثير CD40 على سطح الخلية البائية مع

CD40L على الخلية التائية المفعلة (المحرّض بواسطة IL-4) لتحريض الخلية البائية على التبديل من جزئي IgM إلى نمط إسوي آخر، ويسبب عوز CD40 أو CD40L عوزاً مناعياً شديداً يترافق مع إنتاج IgM فقط دون غيره من الأضداد، فتحدث متلازمة فرط IgM syndrome نتيجة عوز CD40L المرتبط بالصبغي X.

تلتزم كل خلية بائية بإنتاج ضد يحمل توليفة V_H-V_L فريدة ويكون الغلوبولين المناعي السطحي مائلاً للغلوبولين المناعي المفرّز، وتشكل هذه الملاحظات أساس نظرية الانتقاء النسيلي clonal selection theory لبورنيت Burnet التي تقول أن كل خلية بائية تحمل غلوبولينا سطحياً يعمل كموقع لمستقبل المستضد عليها، وعند التماس مع المستضد تنقسم الخلية البائية بوجود عوامل مساعدة تقدمها الخلية التائية المساعدة وتتمايز لإنتاج المزيد من ضد V_H-V_L نفسه، ويصبح عدد من هذه الخلايا البائية خلايا ذاكرة memory cells، وبذلك يتوفر عدد أكبر من الخلايا البائية النوعية للمستضد عند التماس الثانوي بالمستضد نفسه، وتعرف هذه الظاهرة بالتوسع النسيلي clonal expansion الذي يساعد على تفسير الاستجابة الثانوية الأكبر، وتكون ألفة الاستجابة الثانوية أكبر لربط المستضدات، وترتبط هذه الأضداد مع المستضدات حتى إذا كانت مرتبطة أصلاً بأضداد مما يساعد على التخلص من المستضد من الدوران بفعالة أكبر، ومن المهم تذكّر أن الخلايا البائية لا تستجيب للمستضد مباشرة حتى بوجود الخلايا المقدمة للمستضد، بل يجب وجود إشارة ثانية تقدمها الخلايا التائية عادة، ويذكر أن الخلايا البائية التي لا تتلقى تنبيهاً مستضدياً لا تعيش إلا أياماً، مما يدل على ورود إشارات من مستقبلة الخلية البائية (BCR) B-cell receptor هامة من أجل بقيا هذه الخلايا. إن تنبيه البائيات المستقل عن التائيات يحرض إنتاج خلايا بلازمية غير قادرة على التبديل الكامل switching على عكس التنبيه المرتبط بالتائيات الذي يساعد على التمايز الكامل للبائيات إلى خلايا ذاكرة، وعلى إنتاج بائيات طويلة العمر. إن إنتاج الأضداد السليم بحاجة أيضاً إلى عوامل محرضة للبائيات أهمها عامل تفعيل البائيات B-cell activating factor (BAFF) واللجين المنبه للتكاثر (APRIL) a proliferation-inducing ligand.

1.1.6.4 البائيات كخلايا مقدمة للمستضد

تحمل البائيات على سطحها جزيئات MHC من الصنف I ومن الصنف II، لذلك تستطيع تقديم المستضدات داخل الخلية أو خارج الخلية إلى اللمفاويات المساعدة $CD4^+$ أو $CD8^+$ السامة للخلايا، ويتعزز دورها المقدم للمستضد عند تقديمها ببائيات من المستضد نفسه الذي ربطته بالغلوبيولين المناعي

عبيها، ويحدث تفعيل متبادل بين التائيات والبائيات، وتحمل البائيات المفعلة بالتائيات جزيئات التنبية CD80 و CD86 الضرورين لتفعيل التائيات بواسطة الجزيء CD28 عليها أو تثبيطها بمستضد تائيات السامة للخلايا 4 (CTLA-4) Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4، وبما أن البائيات لا تحمّل IL-12 فهي تشجع على تمايز التائيات المفعلة إلى تائيات مساعدة Th2 تفرز IL-4، و IL-5، و IL-10 و IL-13 وكلها تساعد على توسع بائيات الذاكرة.

2.6.4 الخلايا التائية ومستقبلاتها

تنشأ التائيات من سليفات اللمفاويات في نقي العظم قبل أبايتها إلى التوتة، وفي المراحل الجنينية تمجر التائيات إلى التوتة على شكل موجات مع تطور قدرة التوتة وخلاياها الظهارية والمتغصنات على انتقاء التائيات المناسبة. لا تحمل الخلايا التائية الباكرة CD4 ولا CD8 لذلك تدعى خلايا توتية مزدوجة السلبية ($CD4^-CD8^-$)، ومع تطورها تصبح مزدوجة الإيجابية ($CD4^+CD8^+$)، وتنضج في نهاية إلى خلايا توتية أحادية الإيجابية ($CD4^+CD8^-$ أو $CD4^-CD8^+$) تنحدر فيما بعد من التوتة إلى ندوران.

يموت أكثر من 95% من الخلايا التوتية خلال تطورها في التوتة بواسطة عمليتي الانتقاء لإيجابي لها أو الانتقاء السلبي اللذين يهدفان إلى وقاية الجسم من المناعة الذاتية فيما يدعى بتحمل ذات self tolerance، وينجو أقل من 5% من الخلايا لتصبح خلايا ناضجة. يبدأ ترتيب مستقبله TCR في البداية لتشكل خلايا مساعدة helper (Th) أو سامة للخلايا cytotoxic أو خلايا $\gamma\delta$ كما سيرد لاحقاً، وفي الوقت نفسه تحمل هذه الخلايا CD25، ثم يبدأ حمل CD3 مع تطورات أخرى، وفي هذه المرحلة تتطور الخلايا باتجاه حمل CD4 أو CD8 مع فقد القدرة على حمل CD5 لتشكل الخلايا مزدوجة الإيجابية (يدعى انتقاء بيتا بسبب تشكل السلسلة β من TCR)، وتصادف هذه التائيات العديد من المستضدات الذاتية أثناء هجرتها في التوتة من المحيط إلى العمق ويحدث انتقاء إيجابي للخلايا القادرة على التأثير مع MHC على الخلايا الظهارية التوتية بأسلوب مناسب (أي ليس بقوة كبيرة وليس بطريقة خفيفة كثيراً) وتموت الخلايا الأخرى مما يضمن تشكيل خلايا ذات ألفة مفيدة للجسم، وتتطور الخلايا مزدوجة الإيجابية التي تتأثر مع MHC II إلى خلايا $CD4^+$ ، في حين تتطور الخلايا السابقة إلى خلايا $CD8^+$ إن تأثرت بألفة من MHC I، وتدعى الخلايا عندئذ الخلايا أحادية الإيجابية.

يزيل الانتقاء السلبي الخلايا التوتية التي تتفاعل بقوة مع الببتيدات الذاتية التي تقدمها MHC

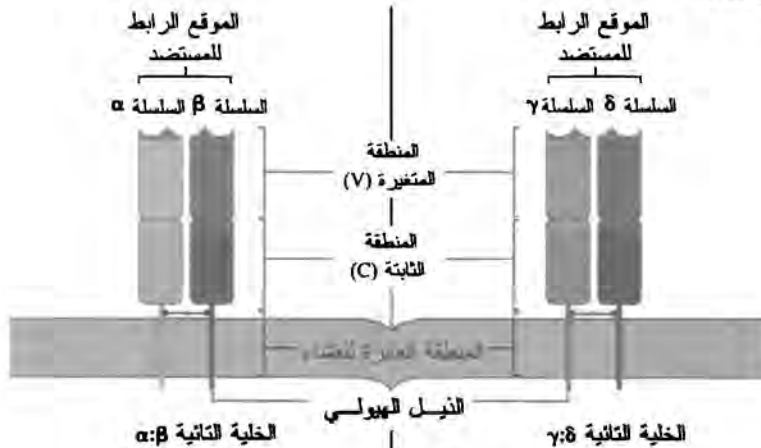
التي تنجو من الانتقاء الإيجابي، ويحدث ذلك في لب التوتة بتواسط الخلايا الظهارية التوتية اللبية والخلايا المتغصنة، وتموت معظم الخلايا التي تتفاعل بقوة كبيرة من المستضدات الذاتية المحمولة بواسطة MHC II إلا أن بعضها يتحول إلى خلايا تائية تنظيمية regulatory (Treg)، وتخرج الخلايا الأخرى من التوتة على شكل تائيات ساذجة naive، وتمتاز الخلايا الساذجة من النوعين $CD8^+$ أو $CD4^+$ بأنها تفرز IL-2 بالدرجة الأولى مع مستويات منخفضة من السيتوكينات الأخرى، وتحتاج إلى وجود MHC في المحيط حتى تبقى، إضافة إلى حملها المستضد الشامل للكريات البيضاء CD45 من النمط الإسوي CD45RA في حين تحمل خلايا الذاكرة مجموعة من الجزيئات على سطحها تساعدها في النمو وأداء الوظيفة وتبقى حية فترات طويلة حتى بغياب الإشارة من معقد مستضد MHC، وهي تحمل على سطحها CD45 من النمط الإسوي CD45RO.

تقسم الخلايا المساعدة إلى نمطين أساسيين هما الخلايا Th1 التي تفرز عامل نخر الورم Tumor necrosis factor (TNF) والإنترفيرون- α (IFN- α) وتتواسط المناعة الخلوية، والخلايا Th2 التي تفرز IL-4 و IL-5 و IL-10 و IL-13، وهي معدلة مناعية وضرورية من أجل تنبيه إنتاج الخلايا البائية للأضداد، وتدعى الخلايا التائية التي تفرز بروفيلي السيتوكينات Th0، ولا يعرف حتى الآن العوامل التي تؤثر على الخلية التائية الساذجة لانقواء بروفيل سيتوكينات معين، وأشارت تجارب تعرضت فيها الخلايا التائية للإنترلوكين-1 والإنترلوكين-6 إلى تشجيع الخلايا Th2 في حين يحرض IL-12 و IFN- α إنتاج التائيات Th1. إن بروفيل سيتوكينات Th1 موجه أساساً باتجاه التحصين ضد الأمراض داخل الخلوية في حين يتأثر بروفيل Th2 مع الأمراض التي تتصف بفرط إنتاج الأضداد بما يشمل IgE.

تعدّ الخلايا التائية التنظيمية Regulatory (Treg) هامة من أجل التحمل الذاتي كما ذكر، وفي تثبيط المناعة المتواسطة بالتائيات، ويوجد نوعان من هذه الخلايا: التائيات التنظيمية الطبيعية الناشئة في التوتة وهي $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ ، ويعد CD25 مستقبلية للإنترلوكين-2 الهام لتطور هذه الخلايا، والتائيات التنظيمية التلاؤمية التي تنشأ خلال الاستجابة المناعية الطبيعية، وهي فاقدة للبروتين FoxP3. كشفت التائيات Th17 قبل عدة سنوات وهي محرضة على الالتهاب وتشارك في السمية الخلوية المتواسطة بالخلايا لبعض الأمراض المناعية الذاتية، وتنتج هذه الخلايا IL-17 و IL-22 و IL-26 وغيرها، وهي تحمل مستقبلية IL-23 و CD45RO الخاص بالذاكرة، وتتطور هذه التائيات من Th0 بتعرضها إلى

IL-1 β و IL-23 أو IL-6.

تتألف مستقبلات التائية TCR2 من مشويات مغايرة heterodimers من سلاسل α و β غالباً (تشكل 95% من مجموع المستقبلات التائية)، وتتألف مستقبلات TCR1 من سلاسل γ و سلاسل δ (5% من مجموع المستقبلات التائية)، وتشكل المستقبلات TCR2 مع مجموعة من البروتينات العابرة غشاء على جزيء CD3 معقد مستقبل الخلية التائية الذي يوصل إشارة التعرف على المستضد إلى داخل الخلية، وتنظم سلسلة من إنزيمات الكيناز kinases التي ترتبط بأذيال معقد CD3-TCR بواسطة عملية الفسفرة نقل الإشارة transduction (تحاس الإشارة) بواسطة معقد CD3، ويسبب عوز سبل نقل إشارة التائية أو إحصارها إما على مستوى معقد سطح الخلية أو على مستوى الكيناز أشكالاً متنوعة من عوز المناعة.



الشكل 4.1: بنية مستقبل الخلية التائية في خلايا β/α و خلايا δ/γ

تقع جينات سلاسل TCR على صبغيات مختلفة، فيقع جزيئا β و γ على الصبغي 7، في حين يقع جزيئا α و δ على الصبغي 14، وتتكون السلاسل الأربعة من منطقة متغيرة ومنطقة ثابتة مائلتين للمناطق التي توجد على الغلوبولينات المناعية (الشكل 4.1)، كذلك توجد مناطق متغيرة عديدة V ترتبط في مناطق D و J بواسطة جينات تفعيل التأشب RAG1 و RAG2، ويسمح هذا بتنوع التعرف على المستضد على نحو مشابه للتعرف المتعلق بالغلوبولينات المناعية فيما عدا عدم مشاركة الطفرات الجسمية الإضافية في الخلايا التائية، ونتج عن هذا التشابه مفهوم تطور جينات الخلايا التائية النوعية للمستضد بالطريقة نفسها التي تتطور فيها جينات الغلوبولينات المناعية من الجين الأصل.

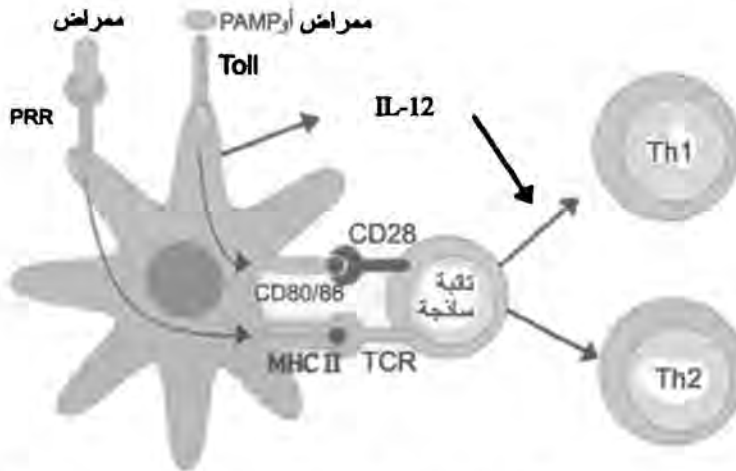
7.4 الاستجابة المناعية التلازمية

تشمل الخطوة الأولى في بدء الاستجابة المناعية لمستضد معين بالضرورة تعديل المستضد بواسطة خلايا متخصصة تدعى الخلايا المقدمة للمستضد، ودون ذلك لن تستطيع التائيات التعرف عليه، فالخلايا المقدمة للمستضد المفعلة بالمستضد تفرز السيتوكينات التي تفعّل الخلايا التائية النوعية للمستضد، ويتأثر هذا التأثير بين الخلايا المقدمة للمستضد والخلايا التائية بمجموعة من الجزيئات تدعى المنبهات المشاركة co-stimulators، ومن الأمثلة على ذلك هو التأثير بين CD80 و CD86 على الخلايا المقدمة للمستضد من جهة مع المستقبلات CD28 و CTLA-4 على الخلايا التائية من جهة أخرى (الشكل 5.1)، ويجعل غياب هذه المنبهات المشاركة الخلايا التائية غير قادرة على الاستجابة، ويتأكد دور هذا السبيل سريرياً بفائدة إعطاء ضوآء المنبهات المشاركة السابقة في بعض الأمراض (مثل التهاب المفاصل الروماتويدي) مما يمنع إفراز السيتوكينات من الخلايا التائية. إن أقوى الخلايا المقدمة للمستضد هي الخلايا المتغصنة التي تمتلك تركيزاً عالياً من مستضدات MHC من الصنف I و II وجزيئات التنبيه المشاركة وجزيئات الالتصاق على سطحها، ويمكن تقسيم تلك الخلايا في مجموعتين رئيسيتين متحركة وثابتة كما ذكر سابقاً، فيمكن للخلايا المتحركة أن تلتقط المستضد في المحيط وتهاجر إلى العقد اللمفية الثانوية حيث تنضج وتتأثر مع التائيات الساذجة naïve T cells. توجد من ناحية أخرى الخلايا المتغصنة الجريبية في المركز المنتش الجريسي (منطقة الخلايا البائية) من العقد اللمفية، وتلك الخلايا مستقبلات من أجل المتممة والغلوبولينات المناعية، ووظيفتها حبس المعقدات المناعية وتقديمها للخلايا البائية، وذلك بعد ارتباط المعقد المناعي المعالج الذي يحتوي المستضد مع جزيئات الصنف II من MHC على سطح الخلايا المقدمة للمستضد وبذلك تفعّل الخلايا البائية.

ذكر سابقاً أن الخلايا التائية المساعدة (Th) T-helper لا تستجيب إلا للمستضدات التي تقدمها البلاعم التي تحمل الصنف II من MHC كمعقد على الخلايا المقدمة للمستضد، وبعدئذ فقط تفرز الخلية التائية المساعدة سيتوكيناتها لبدء التفاعل، وتعرف الخلايا التائية على المستضد في سياق تهاؤ معقد التوافق النسيجي الكبير MHC-configuration الخاص بها، وهي لا تتعاون مع الخلايا البائية والبلاعم التي تبدي مستضدات من خلفية جينية مختلفة. عندما تصادف الخلايا التائية المساعدة مستضداً للمرة الأولى يتفاعل عدد قليل من الخلايا فقط لمساعدة الخلايا البائية، وعند التعرض الثاني للمستضد تزداد الخلايا التائية المساعدة النوعية كثيراً، وتشكل هذه الخلايا نسيلة موسعة وتصبح

لاستجابة المناعية أسرع وأكثر قوة.

تساعد آليتان في هذا التفعيل السابق، الأولى هي امتلاك خلايا الذاكرة لجزيئات التصاق أكثر عدداً. المستضد المرتبط بوظيفة للمفاويات lymphocyte-function associated antigen من النوعين 1 و3، وجزء الالتصاق بين الخلايا intracellular adhesion molecule، وCD2) على سطحها إضافة إلى عدد من المستقبلات الأخرى، وبذلك تُنتج خلايا الذاكرة تركيزات عالية من IL-2 لتجنيد المزيد من خلايا المساعدة من النوعين Th1 وTh2، ويشمل التعرف على المستضد عدداً من مستقبلات على سطح خلايا التائية، وعلى العكس من ذلك تتعرف الخلايا البائية على المستضد بواسطة الغلوبولينات المناعية مرتبطة بالسطح وتتعرف على الحوامت نفسها على نحو مختلف نوعاً ما، ولا تتعرف الخلايا التائية على نواشب haptens إلا إذا كانت مرتبطة مع بروتين حامل في حين تستطيع الأضداد التعرف على ناشبة بسهولة.



الشكل 5.1: تيبه الخلايا المقدمة للمستضد للخلايا التائية بواسطة مستقبلة الخلية التائية وجزيئات التيبه المشترك

PAMP: النموذج الجزيئي المرتبط مع المراض
Toll: شبيهة مستقبلة Toll
PRR: مستقبلة التعرف على النموذج
TCR: مستقبلة الخلايا التائية

8.4 المناعة الخلوية Cellular Immunity

تؤدي الخلايا التائية الاستجابة المتواسطة خلويًا، ويمكن تقسيم الوظائف الرئيسة للخلايا التائية في فئتين: سمية للخلايا cytotoxicity بحل الخلايا التي تبدي مستضدات معينة، وفرط التحسس المتأخر delayed hypersensitivity بإطلاق السيتوكينات وبدء الاستجابة الالتهابية، وتستخدم المناعة الخلوية

في الصراع ضد الأمراض مثل الفيروسات وبعض الجراثيم والطفيليات غير المتاحة للأضداد. تحمل الخلايا التائية السامة للخلايا الخلايا المنعدية بالفيروسات، وتعد هذه السمية للخلايا نوعياً للفيروس، ولا تقتل إلا الخلايا التي تبدي تلك البروتينات الفيروسية على سطح الخلايا المنعدية، ولا يحدث هذا التحطيم إلا بوجود جزيئات الصنف I من MHC من الشخص نفسه، وهذه التوليفة تفعل الخلايا $CD8^+$ مباشرة وهي قاتلة قوية للخلايا المنعدية بالفيروس. إن تحريض الخلايا التائية السامة للخلايا بحاجة إلى خلايا تائية طليعية وإلى IL-2 من الخلايا المساعدة ويخضع إلى التنظيم من قبل خلايا تائية أخرى.

تؤدي الخلايا التائية السامة للخلايا دوراً في رفض الطعم أيضاً، إذ تبين ذلك قبل سنوات في تفاعل مزيج من اللمفاويات من شخصين مختلفين جينياً عندما وضعت في مزرعة فاستجابت الخلايا المساعدة للمستضد الغريب من الصنف II من MHC لكن الخلايا التائية السامة للخلايا لم تستطع حل الخلايا الهدف التي تحمل جزيئات MHC من الصنف I التابعة للخلايا المنبهة (من الأفراد المختلفين جينياً). على العكس مما سبق تتواسط تفاعلات فرط التحسس من النمط المتأخر خلايا تائية نوعية تفرز سيتوكينات النمط Th1 عند التعرض للمستضد، ومن الأمثلة على هذا النمط تفاعل PPD أي اختبار السلين، فعند حقن المستضد تحت جلد شخص أصيب سابقاً بالعدوى بالمتفطرات السلية يتطور تفاعل الجلد خلال 48-72 ساعة ويحدث تورم وجساوة جلدية بقطر < 10 مم في المكان، ويمكن العثور على ارتشاح من الخلايا التائية والبلاعم بجزعة الجلد من هذه الجساوة، ولا يحدث حقن المادة نفسها للشخص غير المصاب بالعدوى جساوة أو تكون الجساوة صغيرة، وتكون خزعة الجلد سلبية. إن الخلايا في تلك الحالة لا تقتل الكائن الحي، ويحاط الكائن الحي لدى معظم الأشخاص المصابين بالعدوى في آفة النهائية متجينة لا تسمح للكائن الحي بالانتشار.

5. سبيل ضرر الأنسجة

يُعدّ تحييد الكائن الحي الغازي أو المستضد أو تحطيمه الوظيفة الرئيسة لمكونات الجهاز المناعي، كذلك يمكن لتلك التفاعلات أن تسبب ضرراً نسيجياً "ضرر المتفرج bystander"، وتطلق تسمية تفاعلات فرط التحسس hypersensitivity reactions التي قسّمها Gell و Coombs في أربعة أنماط على التفاعلات الضارة للجسم التي تحدث بألية مناعية.

1.5 النمط I: الفوري Immediate

تشمل تفاعلات النمط I المستضدات التي تتفاعل مع IgE الذي تحمله الخلايا البدنية mast cell في لأنسجة أو القعدات basophils، وينتج عن تفعيل الخلية البدنية إطلاق كمية كبيرة من المواد فعالة. إن هذه التفاعلات سريعة (فورية) وإذا حقنت داخل الجلد يتشكل تفاعل خلال دقائق، ومعظم مستضدات التي تنبه IgE تكون إما مستنشقة أو مبتلعة، وأفضل مثال على المستضدات المستنشقة هو صمغ pollen، ويحتاج إنتاج IgE إلى الخلايا التائية المساعدة والستوكينات المشتقة من الخلايا التائية. IL-4 و IL-13 تنبه إنتاج IgE في حين يشبطه الإنترفيرون γ ، وتنظم عوامل عديدة التوازن بين مساعدة والكبت، بما يشمل طريقة الإغطاء والطبيعة الفيزيائية للمادة والخلفية الجينية للثوي الحيواني أو البشري، كذلك توجد نزعة عائلية لهذه التفاعلات عند البشر لكن العوامل الجينية الدقيقة ما زالت غير محددة.

2.5 النمط II: المرتبط بالخلية Cell Bound

ترتبط الأضداد هنا مع مستضدات على خلايا المريض، وتكون هذه المستضدات داخلية ذاتية أو خارجية موجودة على سطح الخلايا خلال التعرض إلى بعض المستضدات الغريبة، وتعرف الخلايا بسمية هنا على الخلايا ذات المستضدات، مما يسبب استجابة البائيات وإنتاج الأضداد الموافقة من نوعي IgM و IgG اللذين يفعلان المتممة وبالتالي تحلل الخلايا المستهدفة، ويتأخر هذا النمط من فرط تحسس ساعات أو أياماً.

من أشكال هذا النمط أيضاً السمية الخلوية المتواسطة خلويًا المعتمدة على الأضداد Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)، إذ ترتبط الأضداد IgM أو IgG على مستضدات الغريبة على الخلايا مما يجعلها غريبة تجاه الفاتكات الطبيعية والبلاعم بوساطة مستقبلات Fc عنيفاً فتهاجمها وتقتلها.

تشمل الأمثلة السريرية على ذلك أمراض المناعة الذاتية النوعية للعضو وفقر الدم الانحلالي المناعي، وقد افترض وجود دور للخلايا التائية المحسّسة للذات في بعض الأمراض مثل التهاب المفاصل الروماتويدي والتصلب العديدي، لكن الدليل على مشاركتها في هذه الأمراض غير واضح، كذلك توجد أضداد ذاتية في داء غريفز Graves' disease تؤدي دوراً إمرضياً أساسياً مع مشاركة الخلايا التائية التفاعلية النوعية أيضاً، ومع ذلك يبقى من غير الواضح فيما إذا كانت الخلايا التائية تؤدي دوراً في تنبيه

إنتاج الأضداد أو أنها ثانوية للضرر النسيجي.

3.5 النمط III: المرتبط بالمعقدات المناعية Immune Complex

تنتج هذه التفاعلات من تشكل معقدات مناعية جواله أو معقدات مناعية في الأنسجة، ويعتمد ترسيب المعقدات المناعية على حجمها وشحنتها وتركيز المتمة محلياً وطبيعة المستضد، إذ يمكن للبلاعم أن تتخلص من المعقدات المناعية الأكبر لكن المعقدات المناعية الصغيرة ترسب في أماكن مختلفة من الجسم، ومن الأمثلة الممتازة على هذا النمط من التفاعلات تفاعل Arthus الذي يُحقن فيه مستضد في جلد حيوان محسّس مسبقاً للمستضد نفسه ولديه أضداد له فيزداد إنتاج الأضداد النوعية التي تذهب إلى مكان حقن المستضد وتشكّل معقداتٍ مناعيةً، مما ينبه تفعيل المتمة وجذب العدلات، وينتج التهاب محلي شديد ونزف ونخر، وتوجد أمثلة عديدة على هذا النمط من تفاعل فرط التحسّس تشمل داء المصل والتهاب كبيبات الكلى والذئبة الحمامية المجموعية، ويتأخر بدء هذا التفاعل ساعات أو أياماً أو حتى أسابيع، ويذكر أن النخر شبه الفيريني fibrinoid necrosis يعد من المظاهر المميزة لهذا التفاعل.

4.5 النمط IV: متأخر Delayed

يعتمد هذا النمط على الخلايا التائية التي تتفاعل مع المستضد وتطلق الخلايا Th1 سيتوكيناتها التي تجذب خلايا أخرى مثل البلاعم التي تطلق إنزيماتها الحالة وتجذب المزيد من التائيات المساعدة، وتحطم التائيات CD8⁺ الخلايا المستهدفة بالتماس، وتتألف الآفات نسيجياً من لمفاويات وبلاعم وأحياناً يوزنبيات وتحديث آفة مزمنة من تليف نخري وتفاعل ورمي حبيبي، مع خلايا عملاقة متعددة النوى ناتجة عن البلاعم، ويمثل تفاعل السلين الجلدي مثلاً ممتازاً على هذه التفاعل الذي يلي PPD داخل جلد شخص أصيب سابقاً بعدوى المتفطرة السلية. يتأخر حدوث هذا التفاعل عدة أيام عادة.

الفصل الثاني

التقنيات المناعية

1. مقدمة

حملت السنوات الأخيرة العديد من التقنيات التي ساهمت في زيادة القدرة على تشخيص الأمراض مناعية باكراً وساعدت على توسيع فهم الآليات المناعية للعديد من الأمراض، وناقش في هذا الفصل بعض التقنيات التي تستعمل عادة في تشخيص الأمراض المناعية والمقاييس المستخدمة لتقييم سلامة وكفاءة الجهاز المناعي، ويمكن تقسيم هذا المقاييس فيما يتعلق بفائدتها إلى اختبارات تشخيصية واختبارات مساعدة على التصنيف واختبارات بحثية قد يكون لها فائدة مستقبلية في توسيع مجال العلاجات البيولوجية، وبعض المقاييس المستعملة في الاختبارات المناعية كمية quantitative وغيرها كيفية quantitative أقل نوعية وتفسيرها شخصي، وتقع أغلب الاختبارات المناعية ضمن هذه المجموعة التي تعطي النتائج بعبارة "طبيعي أو غير طبيعي"، أو "إيجابي أو سلبي"، وتزداد القدرة على إجراء الاختبارات الكمية مع تقدم العلوم المناعية والمقدرات التقنية.

2. إنتاج الأضداد

تلزم الأضداد من أجل إجراء اختبارات عديدة بطرائق متعددة إضافة إلى الحاجة إليها علاجياً، وتوجد فئتان رئيستان من الأضداد، عديدة النسيلة وأحادية النسيلة.

الأضداد عديدة النسيلة Polyclonal: استخدمت حيوانات ثديية لإنتاج الأضداد منها الحصان في البداية ثم الغنم والماعز والفئران والخنزير الغنيسي، ويتفق نوع الحيوان أجل إنتاج الأضداد التي لا

تسبب تفاعلاً تصاليباً قوياً مع الأنسجة، وتستخدم التُدِيَّات الضخمة للحصول على كميات أكبر من المصل لاستخدامه علاجياً لدى البشر، وبرزت مخاوف قبل عدة سنوات من أن تكون الحيوانات مثل الغنم أو البقر قد أعطيت علفاً حيوانياً ملوثاً بمرض بريوني prion disease، لذلك انحصر إنتاج الأضداد عديدة النسيلة من أجل الاستخدام العلاجي ببعض البلدان مثل أستراليا ونيوزيلندا حيث لم تسجل حالات من المرض البريوني لدى التُدِيَّات.

الأضداد أحادية النسيلة Monoclonal: شكلت التجارب الثورية من قبل Milstein و Kohler خلال العقود الماضية تقدماً رئيساً في إنتاج أضداد نوعية لمستضد معين، واستند هذا التقدم الملحوظ على القدرة على الحصول على خلايا طحالية (بائية) من الفئران (أو الأرانب حديثاً) الممنعة بمستضد معين ودمج هذه الخلايا مع خط خلايا ورم نقيي myeloma غير مفرز لتنتج خلايا ورمية هجينة Hybridoma توضع في مزارع خاصة، ولا تعيش في وسط الزرع سوى الخلايا الهجينة فترة طويلة لأن الخلايا الأخرى ذات عمر محدود، ومن المعروف أن البائيات الناضجة تلتزم بإنتاج نوع واحد من الأضداد طيلة حياتها، وبذلك تُنتقى الخلايا الهجينة التي تفرز النوع المرغوب من الأضداد وتُزرع لتكاثر، والجيد في خلايا الورم الهجين هو أن إنتاجه يقتصر على الضد التابع لخلية بائية فأرية واحدة، لذلك يبقى متطابقاً في كل أجزائه المتغيرة والثابتة، ويتفاعل الضد مع محدّدة determinant واحدة فقط على مستضد معين، وهذه الخلايا خالدة نسبياً وتنتج النوعية نفسها من الضد لأجيال، ويمكن لزرع هذه الأضداد على مجال واسع أن ينتج كميات كبيرة من الضد الدقيق فيما يتعلق بتفاعله، كذلك أصبح من الممكن حقن الخلايا الورمية في صفاق الفئران مما يولد مصنعاً للغلوبولينات المناعية أحادية النسيلة التي تستخلص من سائل الحين.

لا بد من الحذر عند الحديث عن نسائل الورم الهجين فهي تفقد قدرتها المنتجة للضد جزئياً أحياناً وقد يتوقف هذا الإنتاج كلياً، كذلك ربما تفقد هذه النسائل نوعيتها لذلك يجب فحصها على نحو متكرر ومقارنتها مع الخلايا الأصلية لتحري الإنتاجية والنوعية السابقتين. لقد توسع استخدام الأضداد أحادية النسيلة كثيراً في السنوات العشرين الماضية، وأصبحت "أنسنتها humanization" بدرجات متفاوتة متاحة بإدخال سلاسل ثقيلة وخفيفة بشرية واستخدامها في علاج العديد من الأمراض البشرية مثل التهاب المفاصل الروماتويدي وأشكال عديدة من السرطان.

3. مقاييسات الغلوبولينات المناعية

لقد تحسّن إنتاج الآلات المستخدمة لقياس الغلوبولينات المناعية والبروتينات الأخرى بسرعة في العقود الماضية، ويعتمد معظم مختبرات المناعة السريرية على هذه الآلات دوماً، ويتسارع تطور هذه لتقنيات الآلية كثيراً مما يجعل إجراء هذه المقاييسات أكثر نوعية وحساسية، ويعد القياس الدقيق لغلوبولينات المناعية في المصل أساسياً في هذا المجال وهو مهم من أجل تشخيص العدوى المتكررة والخطيرة الثانوية للعوامل الكابتة للمناعة وأعواز المناعة والاضطرابات التكاثرية اللمفية، ومن أجل اكتشاف الأضداد الذاتية. من الجدير بالذكر هنا هو إطلاق تسمية البروتين M (M-protein) على الغلوبولينات المناعية أحادية النسيلة أحياناً.

1.3 المقاييسات الكيفية

يعتمد المبدأ الأساسي لمقاييسات الغلوبولينات المناعية أحادية النسيلة على تشكل المعقدات المناعية بين الأضد ومستضد معين. ومن هذه المقاييسات قياس تبعثر الضوء بواسطة مقياس الكدّر nephelometer إذ تبقى المعقدات المناعية معلّقة كجزيئات دقيقة إذا كان تركيز معقد المستضد - الأضد منخفضاً، ويمكنها أن تبعثر حزمة الضوء، ومع زيادة المعقدات مع زيادة تركيز الأضداد تترسب المعقدات ويقلّ تبعثر الضوء، ويمكن بقياس هذا التبعثر الحصول على عيار نصف كمي لهذه الأضداد في المصل.

كذلك تستعمل طرائق الرحلان الكهربائي، ومنها الرحلان الكهربائي المناطقي zone electro-phoresis ورحلان التثبيت المناعي Immunofixation electrophoresis والرحلان الكهربائي المناطقي الشعيري Capillary zone electrophoresis والرحلان الكهربائي المناعي Immuno-electrophoresis. يمكن باستخدام هذه الطريقة تحديد مجموعة واسعة متباينة من بروتينات المصل والسائل الأميوسي والسائل الدماغي الشوكي واللحاح وعصارات المعدة والأمعاء، وتشمل الطريقة مجالاً واسعاً من التفاعلات reactants وبروتينات الطور الحاد والواصمات الورمية، وتستخدم مستحضرات معيارية وضعت أسسها منظمة الصحة العالمية، وتستخدم هذه الاختبارات أساساً أضداداً عديدة النسيلة من أجل كل مستضد لأن الأضداد أحادية النسيلة لا تشكل رسابات مناعية لوجود عدد قليل جداً من الجوامع المتعلقة.

2.3 المقاييسات المناعية الشعاعية ومقاييسات الممتز المناعي المرتبط بالإيزيم

توسّع استخدام هذه المقاييسات الحساسة جداً في الأمراض البشرية عملياً في العقود الثلاث الماضية،

ويمكن استخدامها لاكتشاف مستويات ضد معين أو هرمون في المصل البشري، وهي طرائق عالية الحساسية لاكتشاف مستويات منخفضة من الأضداد الذاتية.

غرض المقايسة المناعية الشعاعية (RIA) Radioimmunoassay هو عزل بروتين معين من مزيج باستخدام الارتباط النوعي بين الضد والمستضد ومعايرة الهدف باستخدام النشاط الشعاعي، وإجراء ذلك تؤسم كمية معروفة من مستضد معين بمادة مشعة باستخدام النظير المشع لليود ^{125}I أو للكربون ^{125}C فيدعى "حاراً"، ويوضع في حجرة الاختبار مع كمية معروفة من أضداد ذلك المستضد فيرتبطان، ثم توضع عينة من مصل المريض الذي يحتوي كمية غير معروفة من المستضد غير الموسوم (البارد)، فيتنافس المستضدان الحار والبارد على الارتباط بالضد، ويزداد ارتباط المستضد غير الموسوم بالضد مع ازدياد تركيزه ويُزيج بذلك المستضد الموسوم ويُقص نسبة المستضد الموسوم المرتبط بالضد إلى المستضد الحر، ثم يُفصل المستضد المرتبط عن غير المرتبط بإضافة أضداد IgG مضادة للبشر لتشكيل معقدات مناعية تترسب، ويُقاس النشاط الشعاعي للمستضد الحار في الرسابة وللمستضد البارد في الجزء الطافي بواسطة عدادات غاما، وبحسب تركيز المستضد البارد وفق مخططات خاصة.

إن طريقة إجراء اختبار مقايسة المُمتزِّ المناعيِّ المرتبطِ بالإنزيم Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA) مشابهة لما سبق، ويختلفان بوسم الضد أو المستضد. مُلَوَّنَات تَأَلِّقِيَّة fluorochromes بدل الواسم المشع، وبوجود الركيزة المناسبة يتفاعل الضد الموسوم بالملون التألقي لإعطاء لون معين، وتقاس شدة اللون باستخدام مقياس الطيف الضوئي spectrophotometer باستخدام مرشح الموجة 450 نانومتر، ويمكن بثبيت المستضد المعروف وتمديد المصل المراد اختباره رسمٌ منحني نقص قراءات الكثافة البصرية مما يشير إلى كمية الضد في مصل معين عند المقارنة مع شاهد معياري.

تستخدم مقايسة الالتقاط capture لاكتشاف كميات قليلة من مستضد أو ضد معينين في عينة الاختبار، وفي هذه الحالة يوضع ضد غير موسوم لجزء معين في وعاء خاص "لالتقاط" الكميات القليلة من المستضد أو الضد الموجود في عينة الاختبار، ويوسم الضد الثاني لهذا المستضد أو الضد بملون تألقي مناسب، وتستمر باقي خطوات الاختبار كما في المقايسة المباشرة الموصوفة سابقاً. تبقى المعايرة المناعية الشعاعية المعيار "الذهبي" من أجل العديد من المختبرات السريرية إلا أن استخدام مقايسة المُمتزِّ المناعيِّ المرتبطِ بالإنزيم في المختبرات السريرية والبحثية يتزايد لأنه لا يحمل مخاطر النشاط الإشعاعي أو الفضلات المشعة.

3.3 اللطخة المناعية Immunoblot

اكتسبت التقنيات المناعية استحساناً كبيراً من قبل علماء المناعة القاعدية وعلماء المناعة السريرية خلال السنوات الأخيرة، وتعد اللطخة المناعية تقنية بسيطة يمكن بواسطتها مقارنة بروتينات وظيفيات ومنتجات خلوية مختلفة في الوقت نفسه والوصول إلى استنتاجات تتعلق بشيوعها أو اختلافها أو نقائها، وإجراء بسيط نسبياً يعتمد على الرحلان الكهربائي، فتمرر البروتينات المدروسة على هلامة معيارية تعتمد نسبتها المثوية على الحجم المعروف أو التخميني للبروتين، فتجرى البروتينات الكبيرة نسبياً على هلامات 10%، في حين تجرى البروتينات الأصغر حجماً على الهلامات 15%، ثم تزال الهلامة وتنقل البروتينات فيها بواسطة شحنة كهربائية أخرى إلى غشاء سيلولوز، ويعالج الغشاء خلال ليلة بواسطة دائرة مُحَصِّرة blocking buffer، ويُغسل ثم يوضع فوق غشاء يحتوي ضد المصمم لربط بروتينات التي يجب تحريها، ويدوم الحضان ساعة واحدة، ويعالج الغشاء بعد الغسل بضد ثان نوعي نوع موسوم بإنزيم ومعالج بواسطة ركيزة إنزيمية لتشكيل رابطة ملونة.

4. مقاييسات المتممة

تعدّ مقاييسات المتممة C3 وC4 الكيمائية المناعية الأكثر فائدة. إن انخفاض مستوى C3 وC4 مع مستوى طبيعي من العامل B يقترح تفعيل السبيل الكلاسيكي، ومن الأمثلة على ذلك مرضى الذئبة الحمامية المجموعية أو التهاب الأوعية، في حين يدل انخفاض C3 وC4 والعامل B على تفعيل السبيل بديل أيضاً بواسطة عرى الارتجاع أو التفعيل المتزامن، ويشير هذا إلى تجرثم الدم بسليبات الغرام أحياناً، وتقتصر مستويات C4 الطبيعية مع انخفاض مستويات C3 والعامل B تفعيل السبيل البديل فقط، ويشير ارتفاع جميع مكونات المتممة الثلاث عادة إلى إتان حاد أو مزمن، ومن الأمثلة على ذلك حمى الروماتزم الحادة.

توجه مقاييسات المعقدات المناعية نحو تحليلها أو ترسيبها في أنسجة متعددة بشرية، ويُعدّ الحصول على العينات طازجة غير مجمدة الأسلوب الأفضل غالباً، ويمكن تجميد هذه العينات بطريقة خاطئة ثم تقطع وتلون لاختبار وجود المستضد أو الضد المناسبين. يبقى المستضد في بعض الحالات سالماً بعد التثبيت بالفورمالين وتحضير قوالب البارافين، لكن اختطار تخريب المستضد المناسب أو الضد المناسب خلال عملية التثبيت يجعل من تفسير النتائج صعباً أحياناً. ومن الأمثلة على الأمراض المدروسة بهذا

الأسلوب مرض المعقدات المناعية الكلوي مثلما في الذئبة الحمامية المجموعية، والتهاب كبيبات الكلى الحاد التالي للعقديات، والصدفية.

استُخدمت أضداد لمستضدات ميكروبية مشتركة لاكتشاف العدوى بمكروبات عديدة مدة سنوات، ومع ذلك يدل وجود عينة مصل ضدية واحدة على أن الشخص تعرّض إلى هذا المكروب في الماضي، ولتشخيص عدوى حادة يجب الحصول على مصل أخرى من الشخص نفسه بعد أسبوعين عادة لإظهار ارتفاع هام في عيار الأضداد في العينة الثانية مقارنة مع العينة الأولى. يتعرض الإنسان إلى العديد من المستضدات الميكروبية خلال النمو والتطور إما نتيجة للتعرض لمكروب معين أو بعد تمنيحه بمستضد معين (مثل ذوفان الكزاز، أو عديدات سكاريد المكورات الرئوية، أو الحصبة، أو مستضد فيروس النكاف)، وتوجد أضداد المنتجات الميكروبية عادة لدى الأشخاص الطبيعيين، ويجب الشكُّ عند عدم وجودها بخلل في إنتاج الأضداد كما في حالات عوز المناعة.

5. مقاييسات اللمفاويات

1.5 فارز الخلايا المفعّلة بالفلوريسئين (FACS) Fluorescein-Activated Cell Sorter

مع تجدد الاهتمام بدور اللمفاويات في حالات مرضية خلال السنوات الأربعين الماضية أُجريت دراسة منهجية للواصمات الموجودة على اللمفاويات البائية والتائية، وأمكن معرفة وجود العديد من تلك الواصمات على خلية معينة مع ظهور أضداد وحيدة النسيلة نوعية لكل واصم، وبذلك يمكن للأضداد أن تستعرف اللمفاويات بسرعة مثل اللمفاوية البائية (CD19) أو اللمفاوية التائية (CD3) واللمفاوية التائية المساعدة (CD4) واللمفاوية التائية الكابتة السامة للخلايا (CD8) وغيرها، ومن المفيد عزل خلية واحدة أو مجموعة خلوية من أجل المزيد من زرع الخلايا ودراستها.

2.5 عدّاد الكريات الجرياتي Flow cytometer

يقيس عدّاد الكريات الجرياتي تألق كل ضدّ موسوم، وتُرشف في هذا الاختبار جمهراتُ خلايا مختلفة إلى العدّاد الذي يجير الخلايا على الجريان عبر الحجرة الخاصة فرادى أثناء إمرار حزمة ليزر واستخدام حاسبات ضوئية خاصة، ويكتشف الضوء الذي يطلقه الصباغ المتألق المثار على سطح الخلية بالحاسبات ويحلل بواسطة برنامج حاسوبي، وباستخدام هذه الجملة يمكن تقسيم الخلايا إلى جمهرتين مختلفتين اعتماداً على حجمها وتوجيهها granularity، وبعد استعراف الجمهرات المختلفة يمكن توجيه

حميات معينة من أجل المزيد من الدراسة مثل استعراف التائيات المساعدة (CD4) والتائيات الكابتة (CD8)، إضافة إلى العديد من المجموعات الفرعية للمفاويات الأخرى، ويمكن الحصول على نتائج اختبار بسرعة بسبب سرعة عد الكريات ذات الواسمات المختلفة، وتكون النتائج دقيقة لأن عدد كريات المعدودة كبير، ويجب التأكيد على أن قيم المجموعات الفرعية للمفاويات يتغير بزيادة العمر من صغولة إلى الكهولة، ولاسيما خلال السنة الأولى للحياة.

3.5 مقاييس التكاثر للمفاوي Lymphocyte Proliferation Assays

تكتسب هذه الاختبارات أهمية كبيرة في علم المناعة السريري سواء على مستوى البحث أو في مختبرات السريرية، ويمكن إجراء هذه الاختبارات على الدم الكامل بعد منع تخثره للسماح باستخدام خلايا عيوشة، والطريقة المفضلة هي عزل للمفاويات من الدم باستخدام طريقة المقايسة متدرجة تركيز density gradient assay، فتمدد عينة الدم غير المتخثرة بتركيز 1:1 بوساطة محلول ملحي ذري فسفاتسي (PBS) (pH = 7.4) وتوضع ببطء على محلول متدرج الكثافة محضّر حتى تنفصل جُمهرات الخلية في طبقات مختلفة بعد تثليلها فتوضع العدلات وكريات الدم الحمراء في الأسفل ووحدات النواة في وسط المحلول، وتوضع مكونات المصل والصفائح على السطح، فإذا أزيلت وحدات النواة من المحلول وغسلت عدة مرات تبقى جمهرة نقيّة نسبياً منها، ويتكاثر بعض هذه الخلايا (خلايا مفعلة) بعد تنبيهها بمستضد نوعي، ويمكن قياس تحول الخلايا المفعلة بدمج التيميدين الموسوم بمادة مشعة مع DNA الخلايا ويقاس العدد في الدقيقة بوساطة عداد-β، ويمكن قياس عدد الخلايا المفعلة نفسها بقياس عدد الخلايا التي تبدي المستضد السطحي للخلية باستخدام واسمات مثل CD69.

6. مقاييس تقنية الدنا DNA Technology Assays

بشرّ بروز البيولوجيا الجزيئية وتقنيات الدنا بسلاسل جديدة من الطرائق من أجل اكتشاف العوامل الجرثومية والوراثيات البشرية وتحليل العينات النسيجية وغير ذلك، وتحليل عينات الدم أو المصل تأثيرات بعيدة المدى على الطب الشرعي.

1.6 تحليل بروفيل الدنا DNA Profile Analysis

يمكن استخدام قطع فريدة معروفة من متواليات الحمض النووي كمسابير دنا لتحديد وجود متواليات دنا تمييزية معينة في عينة من مريض معين. يُقدّم المسبار - وهو طاق واحد من دنا معين -

إلى الدنا المستهدف المؤلف من آلاف النوكليوتيدات، وترتبط الطيقان التمييزية مع بعضها، وتعرف هذه العملية بتهجين الدنا DNA hybridization، وتعدّ الألفة العالية للمسبار من أجل القطعة التمييزية في الدنا المستهدف أكثر التأثيرات بين الجزئيات البيولوجية الضخمة نوعية.

لا يقتصر استخدام هذه التقنية على العينات الطازجة بل تمتد إلى الأنسجة المثبتة بالفورمالين والمنظرة بالبارافين، ويمكن تطبيق هذه التقنية التي تستخدم التهجين في المكان على مقاطع الأنسجة مباشرة على شرائح المجهر، ولا يمكن استخدام هذه التقنية إلا بعد نزع البارافين وهضم البروتين وذلك لكشف الحمض النووي داخل الخلية المستهدفة، ويكتشف المسبار في العينة إما بالوسم المشع للمسبار أو الوسم المشع لضد دنا المسبار.

يعدّ استخدام نوكلياز الاقطاع الداخلية restriction endonucleases أسلوباً آخر، وهذه الإنزيمات تشطر الدنا في موقع معين بعد ارتباطها النوعي. بمتواليات النوكليوتيدات، وباستخدام إنزيمات ذات نوعيات مختلفة يمكن اجترأ قطعة الدنا التي تحتوي جيناً معيناً من جزيء الدنا، ويجري ترحيل تلك القطع من الدنا على هلامة الأغاروز كهربياً بطريقة لطخة ساوثرن Southern blot ثم يجري تمسّخ قلوي alkaline denaturation للقطع السابقة على الهلامة مما يفكك القطعة، وبعدئذ تهجن قطع الدنا وحيد الطاق الناتجة مع الدنا التمييزي بعد نقله إلى مرشح خاص من النتروسيلولوز، وتثبت قطع الدنا تلك. بمرشح النتروسيلولوز بعد تنشيف الهلامة والرحلان الكهربائي، وفي النهاية يهجن مسبار موسوم بمادة مشعة يحتوي الدنا الذي يعرف أنه تمييزي للدنا المستهدف بالاختبار، ويمكن استعراف القطعة بتصوير الإشعاع الذاتسي للمرشح، وتجري تقنية لطخة نورثرن Northern blotting على نحو مشابه لتجربة الدنا لكنه يستخدم الرنا RNA بدلاً من الدنا.

2.6 مقايسة تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) Polymerase Chain Reaction

رغم استمرار استخدام أنظمة تحليل الدنا الموصوفة سابقاً في المختبرات البحثية والسريرية إلا أن الثورة التي حدثت في مجال اكتشاف مادة الدنا كانت مع ظهور مقايسة تفاعل سلسلة البوليميراز، وتعد هذه الطريقة قيمة لاسيما بسبب قدرتها على تضخيم قطعة صغيرة من الدنا قبل شطره بإنزيم اقطاع restriction enzyme. تضاف مَشارع primers تمييزية قليلة النوكليوتيد في كل من جهتي الدنا المستهدف إلى العينة المتمسّخة ويضاف بوليميراز دنا مقاوم للحرارة، فإذا وجدت المتواليات المستهدفة ارتبطت بها المَشارع وأعطت نقطة بدء من أجل البوليميراز لبدء تخليق طاق آخر من الدنا، ثم

يتمسخ الدنا ذي الطاقين المتخلق حديثاً بالتسخين وينكشف مرة أخرى لإنزيم البوليميراز التي تعمل بدرجة حرارة أخفض، ويمكن بهذه الطريقة أن يعود ارتباط الجزيئات المتخلقة حديثاً والدنا الأصلي مع المشرع ويشكل قالباً من أجل المزيد من جولات تخليق الدنا، وبعد إتمام قرابة ثلاثين دورة (ما بين ساعتين إلى ثلاث ساعات في الآلة) تضخم المتواليات المستهدفة أكثر من مليون ضعف، ويمكن لهذه التقنية القوية والحساسة أن تكتشف متواليات الدنا الخاصة من خلية واحدة (مثل اللمفاويات والنطاف)، وعينات مرضية ثابتة ولطاخات الدم المجففة.

بعد تلوث مزيج التفاعل بآثار من دنا مصدر آخر العيب الرئيس لهذا الاختبار إذ يعطي نتائج إيجابية كاذبة، لذلك يجب إيلاء التعامل مع عينات الاختبار عناية كبيرة إضافة إلى العناية أثناء إجراء الاختبار.

7. مقاييسات معقد التوافق النسيجي الكبير

لقد نتج عن أعمال Dausset وغيره في أواسط القرن العشرين على مصول مأخوذة من المرضى الذين تكرر نقل الدم لديهم ولدى النساء متعددات الأجنة كشف سلسلة من المستضدات الموجودة في الخلايا وحيدة النواة دعيت مستضدات الكريات البيضاء البشرية (HLA) human leucocyte antibodies، وبعد إجراء المزيد من الأبحاث أصبح من الواضح أن تلك المستضدات موجودة على جميع الأنسجة في الجسم، لكن تركيزها العالي على لمفاويات الدم المحيطي مكّن الباحثين من إجراء دراسات الوراثة المناعية على تلك الخلايا بسهولة أكبر، واعتمدت معظم الاختبارات الأصلية على التقنيات المصلية باستخدام أضداد منقاة لاكتشاف تلك المستضدات الخلوية ولاسيما من أجل الاستخدام في زرع الأعضاء في البداية، إلا أن ظهور مقاييس تفاعل سلسلة البوليميراز غير السرعة التي يمكن بواسطتها اكتشاف تلك المستضدات، ويمكن استعراف مستضدات الصنف I و II من معقد التوافق النسيجي الكبير حالياً روتينياً بهذه الطريقة.

تتوفر هذه التقنية عموماً في المراكز المتخصصة بزرع الأعضاء وزرع نقي العظم، كذلك تستخدم من أجل الدراسات الجينية العائلية إضافة إلى بعض الحالات المرضية مثل التهاب الفقار المقسط، ومع تقدم البحث يُتوقع استعراف واصمات أخرى لمعقد التوافق النسيجي الكبير في أمراض أخرى، والعكس صحيح أيضاً فمن المعروف حالياً أن بعض مستضدات معقد التوافق النسيجي الكبير تترافق مع المقاومة لبعض الأمراض في حين تنقل مستضدات أخرى التأهب لبعضها الآخر، ويبدو أن معظم الحالات

المرضية متعددة الجينات، وتؤدي بعض العوامل مثل البيئة والتعرض السابق لمكروب معين دوراً في وضع الصورة النهائية للمرض.

8. مقاييس المصفوفة الميكروية Microarray Assays

انتشرت هذه المقاييس كثيراً خلال العقدين الماضيين في فروع علمية عديدة تشمل علم المناعة، وأصبحت الأدوات المعيارية من أجل وضع بروفيل التعبير الجيني gene expression profiling، إذ يمكن قياس مستويات الدنا لعدد كبير من الجينات مثلاً بمقاييس واحدة، ويمكن مقارنة مستويات التعبير الجيني في الجينوم البشري في مجموعة فرعية من المرضى المصابين بمرض معين مع مجموعة فرعية أخرى من المصابين بالمرض نفسه، والطريقة دقيقة نسبياً.

تستند هذه المقاييس على تهجين عينة من الحموض النووية مع مجموعة كبيرة جداً من مسابير قليلة النوكليوتيدات مرتبطة على داعم صلب بهدف تحديد متواليات جينية معينة أو اختلافات في متواليات جينية أو موضوعة جين ما.

9. مقاييس البروتيوم Proteomic Assays

تتم هذه المقاييس بتحليل بنية البروتينات التي تنتجها الجينات والخلايا والأنسجة المختلفة ووظيفتها وتأثيرها مع غيرها، وتستعمل هذه المقاييس من أجل العديد من الأدوية، وتستخدم في مجال المناعة كثيراً لمعايرة الأضداد أحادية النسيلة.

الفصل الثالث

التنظيم المناعي

1. مقدمة

يستجيب الجهاز المناعي عموماً بأسلوب مناسب لوجود مستضد غريب، ومع ذلك توجد أمراض تحدث بسبب عوز في أحد مكونات الجهاز المناعي أو من فرط استجابة هذا الجهاز لدى الثوي، لذلك يوجد أسلوبان رئيسان في المعالجة، إما بكابتات المناعة أو بتقوية المناعة، وهدف هذا الفصل وصف مجموعة الأساليب العلاجية تلك.

2. الكبت المناعي Immunosuppression

1.2 الأدوية الكابتة للمناعة

تكبت عدة مجموعات من الأدوية الجهاز المناعي، ومن أقدم تلك الأدوية الستيرويدات القشرية التي عرف عنها منذ فترة طويلة أنها تغير الاستجابة المناعية، وينتج عن إعطاء الستيرويدات القشرية تناقص عابر في عدد اللمفاويات ليصل إلى أدناه بعد 4 ساعات ويدوم ذلك حتى 24 ساعة، وتتأثر التائيات المساعدة بالدرجة الأولى، وتزداد أهمية تثبيط إنتاج IL-2 من قبل التائيات المساعدة بالجرعات العالية من الستيرويدات، ومن التأثيرات الأخرى الرئيسة لدى البشر تأثيرها على البلاعم المراحة (لا تكون البلاعم المفعلة حساسة للستيرويدات).

تستخدم الستيرويدات لدى البشر بغايتين، الأولى هي في الوقاية من رفض الطعم أو معاكسته، والثانية هي في معالجة الأمراض المناعية الذاتية والحبيثة. تعدل الستيرويدات القشرية الالتهاب بكبت

الجينات التي ترمز السيتوكينات والكيموكينات مما يشبط تفعيل الخلايا الالتهابية وإحلالها. إن التأثيرات الجانبية الضائرة للستيرويدات عديدة وغالباً ما تعتمد على كل من الجرعة المستخدمة ومدة المعالجة، وتشمل زيادة التأهب للعدوى وتخلخل العظام وخلل نمو الأطفال، إضافة إلى القرحة الهضمية وارتفاع ضغط الدم والعُدّ والشعرانية وغيرها، ويقلّ الكثير من هذه الآثار الجانبية بإعطاء جرعات أعلى مدة أقصر.

بشّر إنتاج الثيوبورين thiopurine أواسط القرن العشرين بمجموعة جديدة من الأدوية الكابتة للمناعة وأهمها آزاثيوبورين azathioprine، وهو مادة غير فعالة حتى يستقلب في الكبد، ولا يبدأ عمله إلا بعد 3-4 أسابيع، وتعمل مستقبلاته بتثبيط تخليق الدنا في الخلايا المنقسمة (مثل اللمفاويات المفعلة). ومن أهم التأثيرات الضائرة لهذا الدواء سمية نقي العظم، ويسبب الاستخدام المديد له قلة الحبيبات وقلة الصفائح أحياناً.

تستخدم مجموعة العوامل المؤلكلة alkylating agents التي تشمل السيكلوفسفاميد cyclophosphamide لعلاج بعض الأمراض المناعية، ويحتاج هذا الدواء إلى تفعيل كبدي، وهو يعمل على تثبيط الانقسام الخلوي ويمكنه أن يشبط إنتاج الأضداد، وهو يُنقص فرط التحسس المتأخر، ويمتلك الميثوتريكسات Methotrexate - الذي يشبط الانقسام الخلوي أيضاً بإعاقه استقلاب حمض الفوليك - تأثيراً معدلاً مناعياً مشابهاً.

يعدّ السيكلوسبورين Cyclosporin مستقبلاً فطرياً طبيعياً، وهو يشبط تفعيل الخلية التائية والمناعة المتواسطة بالخلايا، ويتفعل الدواء إذا ارتبط مع مستقبلته داخل الخلية السيكلوفيلين cyclophilin، وهو يشبط الأحداث الباكرة المعتمدة على الكالسيم، ولاسيما تفعيل جينات سيتوكينات عديدة، وتأثيره الرئيس هو تثبيط إنتاج IL-2 وتكاثر التائيات CD4⁺، ويعد السيكلوسبورين مفيداً جداً في مكافحة رفض العضو المزروع، كذلك يفيد في العديد من أمراض المناعة الذاتية مثل الصدفية والتهاب المفاصل الروماتويدي، إلا أن استعمال الدواء مدة طويلة يترافق مع سمية كلوية وكبدية شديدة، ومع تحريض اللمفومة، ويعد تاكروليموس Tacrolimus صنفاً دوائياً أحدث مع آليات عمل مشابهة. ومن الأدوية المشابهة أيضاً سيروليموس، وهو يشبط الاستجابة للإنتروكين IL-2 لكنه لا يشبط كالسبورين.

يعد ميكوفينولات موفيتيل Mycophenolate mofetil من الأدوية الحديثة نسبياً الكابتة للمناعة بواسطة تثبيط نازعة هيدروجين أحادي فسفات الإينوزين inosine monophosphate dehydrogenase

بأسلوب قابل للعكس، ولهذا الإنزيم دور هام في التخليق البيولوجي للغوانين وبالتالي لتكاثر الناثيات والبائيات، في حين تتمكن الخلايا الأخرى من تخليق البورينات الخاصة بها بطرق أخرى.

2.2 الأضداد وطرائق أخرى كابتة للمناعة

توجد عدة أمثلة على استخدام الأضداد لكبت الاستجابة المناعية، ومن التدابير الباكرة كان استخدام أضداد RHO للوقاية من انحلال دم الوليد بسبب عدم التلاؤم بين الأم سلبية RHO والجنين إيجابي RHO، ويوقى من المرض بإعطاء أضداد D للأم بعد الولادة مباشرة فينبط ذلك تشكل أضداد D لدى الأم، مما يمنع تطور مرض خطير لدى الجنين، وقد تخلص هذا الإجراء العلاجي من وقوع مرض الرأهء RH عملياً في البلدان المتطورة.

تستخدم حالياً الأضداد أحادية النسيلة لكبت الجهاز المناعي، وجرت الموافقة على عدة أضداد من أجل معالجة الأمراض المناعية الذاتية، وهذه الأضداد هي أحادية النسيلة فأرية "مؤنسة" نموذجياً، وتصنع بنقل المواقع الرابطة للمستضد الفأرية إلى هيكل ضد بشري، وتحتفظ هذه التقنية بالمجال الكامل للخصائص الفعالة للقطعة Fc البشرية مع تقليل استمّناع المكون الفأري، ويمكن للأضداد التي تستهدف الجهاز المناعي أن تستهدف جزئيات على سطح الخلية النائية أو البائية أو يمكن أن تستهدف وسائط التهابة ذوابة مثل السيتوكينات أو مستقبلاتها، ومن الأمثلة على الاستخدامات الفعالة للأضداد أحادية النسيلة معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي الشديد وداء كرون Crohn بأضداد عامل نخر الورم α . من نقاط ضعف هذه المعالجة أنها بحاجة إلى التكرار للاحتفاظ بالنتائج العلاجية، كذلك يمكن استخدام الأضداد أحادية النسيلة في معالجة الأورام، ويمكن تحسين استهداف الخلايا الورمية وقتلها بمشاركة العلاج بالأضداد أحادية النسيلة النوعية لمستضدات الورم بعوامل علاجية منها:

1. أدوية سامة للخلايا مثل الميثوتريكسات

2. مواد مشعة مثل اليود ^{131}I أو الإتريوم ^{90}Y

3. ذيفانات مثل الريسين ricin

وتستخدم حالياً الأضداد أحادية النسيلة في المفومة اللاهودجكينية وبيضاض اللّمفاويّات وسرطان الثدي والسرطان القولوني المستقيمي وغيرها.

من طرائق الكبت المناعي الأخرى فصادة البلازما أو تبديلها، ومن المرجح أن يحدث التحسن في

الطريقة الأولى نتيجة إزالة العوامل المؤثرة أو الأضداد من النسيج المتضررة، كذلك ربما تتحسن الحالة المرضية نتيجة تبديل البلازما واستبدال العوامل الناقصة.

ينتج عن التشجيع اللمفانسي الكامل كبتٌ مديد للخلايا التائية المساعدة أحياناً، واستخدم ذلك في أمراض المناعة الذاتية الشديدة مثل الذئبة الحمامية المجموعية والتهاب المفاصل الروماتويدي، إلا أن الآثار الجانبية الضائرة لهذه المعالجة التي قد تكون مميتة حدثت كثيراً من استخدامها.

3. التأييد المناعي Immunopotentialiation

تتميز الأمراض المعدية المزمنة مثل الإصابة بفيروس العوز المناعيّ البشريّ والتهاب الكبد C بعدم قدرة الثوي على مكافحة تنسخ الفيروس، وتعد القدرة على تأييد استجابة الثوي مناعياً لمكافحة الأمراض المعدية المزمنة هدفاً هاماً، كذلك ثبتت فائدة مكافحة بعض أنواع السرطانات بتأييد الجهاز المناعي للثوي. توجد ثلاث طرق رئيسة لتأييد الاستجابة المناعية لدى البشر، إما بوساطة السيتوكينات أو المعالجة المناعية المُقتبسة أو التمنيع.

1.3 المعالجة بالسيتوكينات

تؤدي السيتوكينات كعامل اتصال بين الخلايا دوراً أساسياً في توازن المناعة، ويمكن استخدامها كعلاج واعد من أجل تعديل المناعة في الأمراض المزمنة.

تفرز خلايا الثوي بروتيناتٍ سكرية تدعى إنترفرونات Interferons (IFN) استجابة لبعض الأمراض مثل الفيروسات أو الجراثيم أو الطفيليات أو الخلايا الورمية، ويعد الإنترفرون هاماً من أجل الدفاع المناعي ضد هذه الأمراض فهو يمرض خلايا البلعمة مثل الفاتكات الطبيعية والبلاعم، ويزيد كفاءة تقديم المستضدات إلى التائيات من قبل الخلايا المتخصصة، مما يزيد قدرة خلايا الثوي غير المصابة على مقاومة العامل الغازي.

للإنترفرون تأثيرات معدلة مناعية ومضادة للأورام واسعة الطيف، وقد جذب الكثير من الانتباه في المعالجة المناعية، وتقسم الإنترفرونات إلى ثلاثة أنماط بحسب نوع المستقبلات التي تفعّلها: يرتبط النمط I مع مستقبلة الإنترفرون α (IFNAR) ويرتبط بها الإنترفرون α والإنترفرون β ، في حين يرتبط الإنترفرون γ مع النمط II من مستقبلات الإنترفرون (IFNGR)، وأمكن الحصول على هذه الأنواع الثلاث بالهندسة الجينية وتتوفر إنترفرونات مأسوبة حالياً، ويعد IFN- α أكثر الأنواع دراسة، وهو

العلاج المفضل من أجل التهاب الكبد B و C، ويعد مفيداً جداً في التخلص من فيروس التهاب الكبد البائي لدى الحاملة المزمنين، وللإنترفيرون ألفا آثار ضائرة فيسبب أعراضاً تشبه النزلة مثل الحمى والدعث والقهم على وجه الخصوص، وهي أعراض يمكن تحملها، وقد يحدث تخميد نقي العظم وخلل وظيفة الكبد وسمية قلبية، ويستعمل الإنترفيرون- β 1a (IFN- β 1a) من أجل بعض مرضى التصلب المتعدد الناكس المتردد، وهو يقلل معدل تطور العجز. من ناحية أخرى يعد الإنترفيرون غاما (IFN- γ) مفعلاً قوياً للبلاعم وغالباً ما يستخدم في الحالات التي تكون وظيفة البلاعم فيها مختلة مثل الجذام الورمي والليشمانية وأمراض كبيبات الكلى المزمنة، ويؤدي IFN- γ عمله بزيادة النشاط البلعمي القاتل للجراثيم، إلا أن نشاط البيروكسيد لا يزداد إلا لدى قلة من المرضى مما يفترض أن IFN- γ يؤثر بآليات مختلفة عديدة.

ينبّه ارتباط المستضد مع مستقبله الخلية التائية إفرازها لـ IL-2، كذلك تحمل هذه الخلايا على سطحها مستقبلات هذا الإنترلوكين (IL-2R)، ويزيد التأثير بين IL-2 و IL-2R و CD4⁺ تمايز التائيات CD4⁺ و CD8⁺ وتكاثرها، ويسهل إنتاج الغلوبولينات المناعية من البائيات ويساعد تمايز الفاتكات الطبيعية، كذلك يعد IL-2 هاماً من أجل نضج التائيات التنظيمية Treg، ويستعمل IL-2 في حالات عوز المناعة مثل عدوى فيروس العوز المناعي البشري التي يكون إنتاج IL-2 فيها مختلاً، وقالت بعض الدراسات بفائدة تسريب IL-2 من أجل زيادة عدد التائيات CD4⁺ لدى مرضى عدوى فيروس العوز المناعي البشري، وربما له دور في داء الطعم حيال الثوي (GvHD) وفي علاج بعض السرطانات، وللإنترلوكين IL-2 آثار ضائرة مشابهة للنزلة، وأخطر التأثيرات الضائرة هو زيادة إفراز IL-1 و IFN- γ وعامل نخر الورم TNF، وكلها تزيد نفوذية الأوعية مما يخفض ضغط الدم ويسبب الوذمة الرئوية وأعراضاً عصبية نفسية.

2.3 المعالجة المناعية المقتبسة Adoptive Immunotherapy

تشمل المعالجة المناعية المقتبسة نقل الخلايا أو الأضداد إلى الثوي، وتعرف بالمعالجة السلبية لأن الثوي لا يستخدم استجابة مناعته الشخصية، ومن الأمثلة تسريب الغلوبولينات المناعية في التهاب الكبد البائي والنقل المقتبس للمفاويات التائية النوعية للمستضد ونقل الفاتكات الطبيعية والبلاعم وغيرها لمعالجة الأمراض المعدية الفيروسية المزمنة أو السرطان.

3.3 التمنيع Immunization

تعتمد الوقاية من الأمراض المعدية على عوامل عديدة أهمها توفر الماء النظيف والمرافق الصحية والتغذية الجيدة وتدابير النظافة الشخصية، ويعد توفر التمنيع ضد عوامل معينة إجراءً فعالاً في مكافحة المرض المعدّي، ومع ظهور عوامل معدية جديدة يلزم توليد لقاحات فعالة حديثة.

توجد طريقتان للتمنيع، إما بأسلوب فعال أو منفعل، ويتحقق التمنيع الفعال عندما تحدث استجابة مناعية لدى الثوي إثر التعرض لمنبه غريب عنه، ومن أفضل الأمثلة على هذا النمط من التمنيع المناعة التي تتحقق ضد ممرض معين في الأمراض المعدية الطبيعية، وتتطور هذه المناعة بعد الاستجابة السريرية أو تحت السريرية للممرض، ويجرى التمنيع الفعال الصناعي بإعطاء لقاح ممنوع، وربما تكون اللقاحات كائنات حية أو مقتولة أو ذيفانات معدلة، ولا يوجد لقاح مثالي إذ يترافق كل منها مع مشاكل خاصة، فتتعلق مشاكل اللقاحات الحية عموماً بسلامتها، في حين تتعلق مشاكل اللقاحات المقتولة بفعاليتها، وتعد اللقاحات الحية الموهنة مفيدة لأنها تُعدي وتنسخ وتمتص بطريقة مشابهة للعدوى الطبيعية إنما مع أعراض سريرية أطف، ومن الأمثلة العديدة من الأمراض المعدية في الطفولة مثل الحصبة والنكاف والحصبة الألمانية (لقاح MMR) وجدري الماء ولقاح السل بعصية كالميت غيران Bacille Calmette-Guérin (BCG)، ولا تسبب هذه اللقاحات أعراضاً عادة إلا إذا أعطيت لثوي منقوص المناعة فتسبب مرضاً خطيراً أحياناً. يتألف إعطاء اللقاحات المقتولة من معلقات من كائنات مقتولة مثل جراثيم التيفية والكوليرا والسعال الديكي، أو إعطاء لقاح لا خلوي، أو إعطاء منتجات الكائن الحي أو أجزاء منه مثل ذوفانات الخناق والكزاز ووحدات فرعية من الفيروسات مثل المستضد السطحي لالتهاب الكبد البائي، وأكثر أنواع هذه اللقاحات نجاحاً هو استخدام عديدات السكر في لقاحات المكورات الرئوية والمكورات السحائية والمستدمية النزلية. لا تعد اللقاحات المقتولة بفعالية اللقاحات الحية لأنها لا تعطي مناعة مديدة، فتحتاج إلى جرعات داعمة متكررة، وتحسن الاستجابة المناعية للكائن المقتول أو منتجاته باستخدام عوامل مساعدة أهمها مركبات الألومنيوم الآمن لدى البشر عموماً، ومنها ثنائي بيثيد الموراميل والبلمرات Polymeres سهلة التدرج بيولوجياً وغيرها، وآلية عملها هو تعزيزها للاستمناع immunogenicity.

من أهم اللقاحات الجديدة ما يقصد بها الوقاية من تطور مرض خطير تال لعدوى أولية، ومن الأمثلة لقاح Gardisal الذي يقي من فيروس الورم الحليمي البشري human papilloma virus،

وعدوى هذا الفيروس منقولة جنسياً ولا تعطي أعراضاً أو علامات صريحة، وقد تسبب العدوى سرطان عنق الرحم بوساطة أنماط فيروسية مصلية عديدة، والهدف من اللقاح هو التخلص من هذه الأنماط مصلية، وربما يكون من المجدي استمرار البحث لإيجاد لقاحات من أجل فيروس إيبشتاين-بار لدى الأطفال المنعدين به لتقليل اختطار لمفومة بوركيت لديهم.

4. التعديل المناعي بالسيتوكينات Cytokine immunomodulation

يوجد اهتمام متزايد باستهداف الخلايا التائية أو منظّات السيتوكينات للتخلص من الخلايا التائية المتفاعلة للذات والخلايا السرطانية والحفاظ على استجابة ذاكرة نوعية لتلك الأمراض رغم أن العديد من تقنيات التنظيم المناعي ما زال يدور حول الذراع الخلطي من الاستجابة المناعية، وتنظّم السيتوكينات مثل تلك الاستجابات المناعية في الحالة الطبيعية، علماً أن أنشطة تلك السيتوكينات عديدة جداً. يستخدم IL-2 و IL-15 سبيل تأثير signaling مشترك يشمل JAK1 و JAK3 وترجم الإشارة مفعّل النسخ-5 (STAT5) signal transducer and activator of transcription، ويشمل التأثير فسفة STAT5 مما يسبب تفارقها من المستقبلة ثم ديمرة STAT5 dimerization، وينتقل المشوي إلى النواة فيعزّز نسخ الجينات المستهدفة، ورغم تشابه سبل التأثير بين IL-2 و IL-15 إلا أن وظائفهما مختلفة بوضوح، إذا شارك IL-2 في التحكم بالحملة المناعية أو كبجها، وهو ضروري للحفاظ على كفاءة الخلايا التائية التنظيمية regulatory التي تحمل صندوق رأس الشوكة P3 P3 forkhead box (FoxP3) إذ يعد أساسياً من أجل أداء هذه الخلايا لوظيفتها، ويؤدي دوراً أساسياً في موت الخلايا المحرّض بالتفعيل activation-induced cell death (AICD) الذي يستخدمه الجسم للتخلص من الخلايا التائية المتفاعلة للذات، وبذلك يعمل IL-2 على الوقاية من استجابة الخلايا التائية مناعياً للذات وبالتالي من المناعة الذاتية، وعلى العكس مما سبق لا يؤثر IL-15 على الخلايا التائية التنظيمية لكنه عاملٌ مضادٌ للاستماتة في أنظمة عديدة، وتفرزه الوحيدات وغيرها بعد العدوى الفيروسية عادة فيحرض تكاثر الفاتكات الطبيعية وخلايا المناعة الخلقية، كذلك يعزّز المحافظة على خلايا الذاكرة التائية CD8⁺CD44 لدى الفأر، وبذلك يكون دوره الأساسي هو المحافظة على الذاكرة للممرضات الغازية. يسبب عوز IL-2 و IL-2Rα لدى الفئران ضخامة هامة في الأعضاء اللمفانية المحيطة وتكاثر الخلايا التائية والبائية ويعكس ذلك خلل وظيفة الخلايا التائية التنظيمية وموت الخلايا المحرّض بالتفعيل، وتحدث

أمراض مناعة ذاتية لدى تلك الفئران مثل فقر الدم الانحلالي وداء الأمعاء الالتهابي والداء البطني، وعلى العكس مما سبق لا تتضخم الأعضاء اللمفانية لدى الفئران التي يعوزها IL-15 أو مستقبله IL-15Rα، ولا تزداد لديهم الغلوبولينات المناعية في المصل ولا تصاب بمرض مناعي ذاتي، في حين ينقص كثيراً عدد الخلايا الفاتكة الطبيعية التوتية والمحيطية والخلايا النائية الفاتكة واللمفاويات داخل الظهارة المعوية، ويحدث لدى الفئران المعوزين للمستقبل IL-15Rα نقص واضح في خلايا الذاكرة النائية CD8⁺CD44^{hi}.

يعمل IL-2 كسيتوكين مفرز يعمل على مستقبلات مثلثية متغيرة متشكلة مسبقاً على الخلايا النائية المفعلة والفاتكة الطبيعية، ويعمل IL-15 كجزء من مشبك مناعي، وتظهر IL-15Rα و IL-15 على سطح الخلايا المقدمة للمستضد وتقدم على نحو مفروق إلى الخلايا النائية CD8 والخلايا الفاتكة الطبيعية التي لا تبدي إلا السلاسل β و γ من مستقبل IL-15.

شكلت جملة IL-2 و IL-2Rα هدفاً قيماً من أجل المعالجة المناعية لأن IL-2Rα لا يظهر على أية خلية مرتاحة غير الخلايا النائية التنظيمية، إلا أنه يظهر على الكثير من الخلايا الخبيثة في ابيضاضات الخلايا النائية والبائية، وعلى الخلايا النائية التي تشارك في رفض طعم الأعضاء والخلايا النائية التي تشارك في أمراض المناعة الذاتية، لذلك يمكن استخدام أضداد هذه المستقبلات في تحطيم الخلايا السابقة المعتمدة على IL-2، ومن هذه الأضداد daclizumab لعلاج التصلب المتعدد والربو، ومن أجل معالجة مجموعة فرعية من ابيضاض الخلايا النائية لدى البالغين الناتج عن فيروس أليف النسيج اللمفاني التائي البشري I (human T-cell Lymphotropic virus I).

يُعتقد أن IL-15 يساهم في أمراض المناعة الذاتية بتحريض حمل عامل نخر الورم-α، وبثبيط التحمل الذاتي الناتج عن موت الخلايا المحرّض بالتفعيل بالإنتروكلين-2، وبتسهيل الحفاظ على بقايا خلايا الذاكرة النائية CD8⁺. بما يشمل خلايا الذاكرة المتفاعلة ذاتياً، وقد نُشر عن خلل تنظيم حمل IL-15 لدى مصابين بأمراض مناعة ذاتية مثل التصلب المتعدد وداء الأمعاء الالتهابي والصدفية، وفي هذا السياق كان إحصار عامل نخر الورم الموجه بالسيتوكينات بواسطة أضداد أحادية النسيلة أو مستقبلات TNF الذوابة هدفاً هاماً من أجل العديد من الأمراض السابقة، ومع ذلك لا تشكل العلاجات الموجهة ضد عامل نخر الورم معالجة فعالة لدى جميع أولئك المرضى وتلزم أهداف علاجية جديدة، كذلك لا تعد هذه المعالجة رغم فعاليتها المضادة للالتهاب فعالةً على الخلايا النائية المتفاعلة ذاتياً التي ربما تؤدي

دوراً في أمراض أدواء المناعة الذاتية والحفاظ عليها، ويؤمل أن يساعد استهداف IL-15 في تحقيق تأثيرات مضادة للالتهاب إضافة إلى إنقاص عدد خلايا الذاكرة التائية المتفاعلة للذات CD8⁺.
لقد طوّرت عوامل عديدة تثبط فعالية IL-15، بما يشمل IL-15Rα الذوابة، وجزئيات IL-15 نظافرة، والأضداد النوعية لـ IL-2/IL-15Rβ، وتبين مثلاً أن IL-15 الطافر ينقص كثيراً استجابات فرط التحسس من النمط المتأخر النوعية للمستضد وذلك لدى فئران Balb/c وزادت حياة الطعم الخيفي allograft من خلايا جزر البنكرياس، وقد تثبط استخدام IL-15Rα عالي الألفة الذوابة تطوّر التهاب المفاصل الممرض بالكولاجين لدى الفئران، وتثبط رفض الطعم الخيفي، وكان الضد النوعي لـ IL-15 فعالاً في نماذج فأرية للصدفية، ورافق إعطاء الضد المؤنسن النوعي لـ IL-2/IL-15Rβ مع إطالة بقيا الطعم الخيفي القلبي لدى قرد الرُّباح (cynomolgus)، ولم يترافق ذلك مع سمية كبيرة بتجربته على بعض مرضى ابيضاض الخلايا اللمفاوية التائية المحببة الكبيرة، ومن ناحية أخرى تجرى حالياً دراسة حول إعطاء IL-15 البشري المأشوب لدى البالغين المصابين بورم ميلانينسي خبيث نقيلي وفي سرطان الخلية الكلوية النقيلي.

5. اللقاحات الخلوية والتعديلات الناتجة عنها

1.5 لقاحات الخلية المتغصنة

ازداد الاهتمام بلقاحات الخلايا المتغصنة لعلاج مرضى السرطانات في السنوات الماضية، وقد ثبت الأساس المناعي لأساليب التلقيح العلاجي للسرطان خلال أكثر من عقد، وارتكز هذا التقدم على دروس مستفادة من الاختبار السريري لتلك الأساليب، ومما يلفت النظر فيما يتعلق بذلك أن المعالجة بالتلقيح Vacci-treatment بالخلايا المتغصنة ذاتية المنشأ التي تحمل الفسفاتاز الحامضة البروستاتية أو معقد بيتيد بروتين الصدمة الحرارية المشتق من الورم ذاتي المنشأ (HSP gp96) يمكن أن تطيل بقيا مريض السرطان، وتقتراح مقالات ومراجعات عديدة أن المناعة المُحصّنة ضد السرطان البشري تقوم على المقدرة المستضدية الطافرة الفريدة لكل سرطان.

إن التركيز على نمط الخلايا المتغصنة اللازم من أجل تحقيق قدرتها التلقيحية يدل على أهمية مجموعاتها الفرعية، وتجرى أبحاث حالياً على الخلايا المتغصنة المشتقة من الوحيدات، فهي محرضات قوية متجانسة للمناعة، ويمكن استيلادها بسهولة خلال بضعة أيام بأعداد كبيرة من طلائع في الدم دون الحاجة إلى

المعالجة المسبقة للمريض بستيوكينات عديدة من العامل المُنبِّه مُستَعْمَرات المحبيات - البلاعم GM-CSF أو اللجين FLT-3L، بل تؤخذ جبهات الخلايا المتغصنة غير الناضجة بتعريض الوحيدات إلى العامل المُنبِّه مُستَعْمَرات البلاعم M-CSF والإنترلوكين IL-4 ثم تُنضَج باستخدام منبهات متعددة مثل لجينات شبيهات مستقبله Toll أو الستيوكينات الالتهابية (IL-1 α و TNF- α و IL-6 و البروستاغلاندين PGE2) أو CD40L، ومن المرجح أن تكون هذه الخلايا المتغصنة هامة في تحريض مناعة قوية، وأصبح من الواضح أن المستضدات المقدّمة من قبل خلايا متغصنة غير ناضجة أو غير مكتملة النضج يمكن أن تسبب تحملاً، ومع ذلك يبقى تحديد نمط منبه النضج ومدة التنبيه غير واضحين وربما يؤثر على الفعالية، وتعد الخلايا المتغصنة المشتقة من الوحيدات الأكثر إتاحة وتجانساً حالياً.

استُخدمت الخلايا المتغصنة المشتقة من الوحيدات أول مرة من أجل علاج مرضى الورم الميلانيني، واستُخدمت معظم الدراسات حول ذلك مستضداتٍ محددة على شكل بيتيدات، كذلك استُخدمت حُلاتٍ ورمية أو هجائن ورمية للخلايا المتغصنة ذاتية المنشأ، وتوجد دلائل على احتمال تحريض الخلايا المتغصنة غير الناضجة للتأثيرات التنظيمية أكثر من تحريضها للخلايا التائية المستفحلة.

يشكل مرضى السرطان والناس الأصحاء مستودعاً للخلايا التائية المتفاعلة مع الذات ومستودعاً للأضداد، ونتج عن ذلك فكرة إمكانية إيقاف التحمل المناعي للمستضدات الذاتية بأسلوب قابل للضبط بإيجاد "نافذة علاجية" يمكن بوساطته للاستجابة المناعية الذاتية أن تؤذي السرطانات أكثر من أذيتها للأنسجة الطبيعية، وقد جُرب ذلك بنجاح باستخدام المعالجات الكيميائية التي تفيد سريراً رغم إحداثها لمرارة مقبولة ورغم أن هذه المعالجات غير نوعية للسرطان، ونتج عن الجهود المبذولة في هذا المجال صنع لقاحات سرطانية باستخدام خطوط الخلايا الخيفية allogeneic ومستضدات التمايز (مثل الغليكوبروتين gp100 ومستضد الورم الميلانيني المستعرف بالتائيات-1 MART1) وغيرها، ومن المستضدات الهامة أيضاً تلك الخاصة بالسرطان أو الخصية التي لا تحملها الأنسجة الجسمية الطبيعية بل تحملها خلايا السرطانات أو الغدد التناسلية فقط، ومن المرجح أن تكون هذه المستضدات هدفاً أفضل من أجل إيقاف تحمّل السرطانات breaking tolerance من مستضدات التمايز التي تحملها الأنسجة الجسمية، كذلك يمكن التفكير في أن استخدام مستضدات التمايز الطافرة صناعياً أو مستضدات السرطان/ الخصية كلقاحات قد يكون أفضل في إيقاف التحمل من نظائرها ذات النمط الري. يوجد في النهاية خيارات متعددة لعوامل إيتاء المستضدات السابقة مثل البروتينات الكاملة

و بيبيدات والرنا RNA والذنا DNA والنواقل الفيروسية والخلايا المتغصنة وغيرها، ويذكر أن زيادة فهم المناعة الخلقية وظهور شبيهات مستقبلات Toll (TLR) ساهمت في التعرف على إمكانية استخدام معدّلات المناعة كمكون أساسي في أي لقاح للسرطان. وفي الختام، ساهم فهم العوامل التي تتحكم بالخلايا التائية لتحريضها أو تثبيطها في تجربة استخدام أدوية لتعزيز نشاط الخلايا التائية المضادة للورم، وتعديل الخلايا التائية التنظيمية، وأضداد بروتين الموت خلوي المبرمج PD-1 Programmed cell death protein 1 أو لجينه PD-IL، وتعزيز جزيئات التنبه مشترك مثل B7 على الخلايا المقدمة للمستضد.

الفصل الرابع

الجواب المناعية للعدوى

1. مقدمة

يتعرض المرء منذ ولادته إلى مجموعة واسعة من الفيروسات والجراثيم، وينجح الثوي عادة إما بالتخلص من تلك الكائنات الحية الغازية أو الوقاية منها فيتحقق تعايش بين المكروبات والثوي، وقد يحقق الكائن الحي الغازي النصر في معركته ضد الثوي مسبباً المرض المعدى، ويعتمد حدوث العدوى على عوامل تتعلق بالعامل الممرض هي جرعة العامل وفوعته وسبيل دخوله، وعوامل تتعلق بالثوي هي تكامل دفاعاته غير النوعية وكفاءة باقي جهازه المناعي وقدرته الجينية على الاستجابة الطبيعية للكائنات الحية الغازية، ووجود تعرض سابق للمراض نفسه إضافة إلى وجود عدوى مرافقة في الوقت نفسه. توجد طريقتان لمقاومة المراض الغازي هما المقاومة غير النوعية والمقاومة التأقلمية.

2. المقاومة الخلقية غير النوعية

تشير المقاومة غير النوعية أو الطبيعية إلى الحوائل والإفرازات والنبيت الطبيعي الذي يشكل الدفاع الخارجي، وتشارك الخلايا البلعمية والمتمة في ذلك، والحوائل الميكانيكية من أكثر دفاعات الجسم كفاءة، ويعدّ الجلد أكبر أعضاء الجسم مناسباً جداً من أجل هذه الوقاية، ويعرض ضياع جزء هام من الجلد (بعد الحروق مثلاً) الثوي إلى زيادة اختطار إصابته بالعدوى كثيراً، كذلك تشكّل البطانة المخاطية للقم والسبيل التنفسي آلية دفاعية ممتازة أخرى، ويزداد التأهب لأمرض معدية عديدة عند إصابة هذه البطانة بخلل معين، مثل التليف الكيسي في السبيل التنفسي، وتشكل الخلايا البلعمية مثل الوحيدات/

البلاعم والعدلات مفصصة النواة خطأ الدفاع الثاني إذا تمكّن الغزو الميكروبي من تجاوز الجلد أو الخلايا الظهارية في الأغشية المخاطية نتيجة خلل فيها، فتبتلع تلك الخلايا البلعمية الميكروبات الغازية وتقتلها.

تنتج الخلية الجذعية النقية عن الخلية الجذعية متعددة القدرات في نقي العظم، ومنها تشتق وحدة تشكيل النسائل الحمراء والبلاعم والنواءات التي تتمايز إلى وحدة تشكيل نسيطة المحيبت والبلاعم colony-forming unit-granulocyte-macrophage (CFU-GM) التي تعطي بدورها سليفات النقيّات التي تنضج في النهاية منتجة العدلات خلال فترة أسبوعين تقريباً، ويبلغ نصف عمر العدلة في الدوران قرابة 7 ساعات فقط. من ناحية أخرى تتمايز وحدة تشكيل نسيطة المحيبت والبلاعم CFU-GM معطية أرومة الوحيدة التي تتطور تحت تأثير عامل التنبه النسيطي للبلاعم colony-stimulating factor-Macrophage (M-CSF) إلى الوحيدات التي تجول 1-4 أيام في الدوران قبل دخولها إلى الأنسجة حيث تتمايز إلى البلاعم macrophages التي تسكن في الأنسجة تحت الظهارة في الجلد والأمعاء وتطن الأسناخ في الرئتين، وتواجه الميكروبات التي تخترق السطح الظهاري.

يبدأ الكائن الحي الغازي شلال الالتهاب فيحرض العدلات حتى تلتصق بالظهارة الوعائية وتهاجر بفعالية إلى مكان الالتهاب، وتعزز البلعمة بالطهايات (أضداد IgG عادة) والتممة، كذلك تطلق البلاعم عند مصادفتها للكائن الحي عدداً من السيبتوكينات المشتقة منها التي تضخم التفاعلات المناعية والالتهابية ضد الميكروبات الغازية.

تطور إدراك عالم الميكروبات المحيطة بالبشر خلال العقود الماضية، إذ كان يعرف منذ سنوات عديدة أن المنتجات الميكروبية مثل عديدات السكاريد الشحمية lipopolysaccharides (LPS) أو البروتينات الشحمية lipoproteins أو البيبتيدوغليكانات peptidoglycans تملك تأثيرات قوية على الخلايا البشرية، ورغم دراسة بنية العديد من المركبات الميكروبية المرصدة المختلفة كثيراً إلا أن القاعدة الجزئية للتعرف عليها من قبل خلايا الجهاز المناعي الخلقي تبقى محيرة حتى الآن، ويظن أن خلايا المناعة الخلقية السابقة تعرف بوساطة مستقبلات التعرف على النموذج pattern recognition receptors (PRRs) التي تحملها هذه الخلايا على البنية العامة للممرضات التي تدعى النماذج الجزئية المترافقة مع الأمراض pathogen-associated molecular patterns (PAMPs).

بعد اكتشاف عائلة مشاهمة لمستقبلات ذبابة Toll لدى البشر والتعرف على دورها في تمييز النماذج

جزئية المشتركة لدى المكروبات توسع فهم جهاز المناعة الخلقي لدى البشر كثيراً، وكشف العديد من شببها مستقبلة Toll (TLR) التي عُرف أنها تؤدي دور جهاز إنذار هام من أجل تحذير الثدييات حول وجود عوامل مُعدية تبدي نماذج جزئية خاصة ضرورية من أجل فوعة المكروب، ويبدو أن العديد من تلك النماذج الجزئية مثل عديدات السكاريد الشحمية في الطبقة الخارجية من غشاء خرائيم سلبية الغرام مفعلات قوية على وجه الخصوص في خلايا الثدييات. إن فشل الجهاز المناعي في التعرف على PAMP الخاص بالمراس يمكن أن يسبب تأخر الاستجابة المناعية أو تعطيلها، مما يسبب غزواً ميكروبياً غير مضبوط.

ربما تشكل العدوى الجرثومية بسلبيات الغرام أفضل مثال على التعرف الناقص بوساطة جهاز TLR لدى فأر C3H/HeJ، إذ يمكن لعدد قليل من مستعمرات السلمونيلة التيفية الفأرية أن تقتل ذلك الفأر، وأظهر المزيد من استقصاء الفوعة غير الطبيعية السابقة أن الفأر مصاب بطفرات نقطية في TLR4 مما يسبب خللاً نقل الإشارة استجابة لعديدات السكاريد الشحمية وزيادة التأهب للعدوى بسلبيات الغرام.

إن عائلة شببها مستقبلة Toll جهاز متخصص كثيراً يمكنه أن يستعرف عدداً من اللجان الميكروبية والداخلية المنشأ وأن تحرض الجهاز المناعي على الاستجابة، ويجب أن يكون الجسم قادراً على الاستجابة للتحديات المتنوعة بأساليب متنوعة، لذلك تصبح نوعية الاستجابة المناعية بوساطة TLRs أكثر تعقيداً، وقد وصفت حديثاً مسابير لعائلة TLR، ويعتقد أن العديد من المستقبلات الأخرى ستكتشف قريباً.

3. المناعة التآلفية النوعية

تقسم الاستجابة المناعية النوعية للمكروبات الغازية إلى مناعة خلطية ومناعة خلوية (الفصل الأول)، وتختلف أهمية كل منهما بحسب العدوى، وتُظهر النماذج الحيوانية التجريبية وحالات عوز المناعة الطبيعية أن بعض مكونات الاستجابة المناعية هامة جداً من أجل التحكم بعدوى معينة، فتزداد الأهمية للإصابة بعدوى متكررة بجراثيم مولدة للحمى عند المصابين بعوز الأضداد مثلاً، وتُنقص المعالجة المعيبة بالغلوبيولينات المناعية تكرار العدوى كثيراً، ومن ناحية أخرى يستطيع أولئك المرضى بدء استجابة طبيعية لمعظم الفيروسات، إلا أن غياب الأضداد المخاطية يجعلهم مستعدين لبعض الفيروسات المعوية.

رغم وضوح أن المناعة الخلقية كانت خط الدفاع الأول ضد الكائنات الحية الغازية إلا أن TLRs تؤدي دوراً في المناعة التأقلمية أيضاً، ويبدو أن الخلايا المتغصنة تؤدي الدور الرئيس في ربط المناعة الخلقية مع الاستجابة المناعية التأقلمية، وتوجد الخلايا المتغصنة غير الناضجة في الأنسجة المحيطة، وتتعرف هذه الخلايا على الأمراض الغازية بواسطة TLRs عليها، ولحسن الحظ تحمل الخلايا المتغصنة مستودع كبيراً من TLRs، وبعد تفعيل هذه المستقبلات تنضج الخلايا المتغصنة أكثر وتحمل وفرة من معقد التوافق النسيجي الكبير وجزيئات التنبيه المشترك CD80 و CD86، ثم تهاجر إلى العقد اللمفية لتفعيل الخلايا التائية الساذجة naïve T cells النوعية للمستضد، ويحدّد وسط السيوتوكينات المحيط بالخلايا التائية قدرها، فيدفعها إنتاج IL-12 إلى التحول إلى تائيات مساعدة Th1 تنتج الإنترفيرون في حين يجعلها IL-4 تتحول إلى خلايا Th2 منتجة للإنترلوكينات IL-4 و IL-5 و IL-10 و IL-13، وتعد هذه السيوتوكينات مسؤولة عن حدوث الأمراض الأرجية مثل الربو، وهي مسؤولة عن تنظيم إنتاج IgE النوعي للمستضد وتراكم اليوزينيات وتفعيل الخلايا البدينة، وفيما يتعلق بذلك ازداد وقوع الأمراض الأرجية والتأب كثيراً في البلدان الصناعية مقارنة بالدول النامية خلال العقود الماضية، ومن الفرضيات المطروحة لتفسير ذلك نقصُ العدوى الجرثومية التي تحدث في البيئة النظيفة (ومن هنا تسمية فرضية النظافة hygiene hypothesis)، مما يجعل الكفة تميل لصالح تشكيل التائيات Th2 على حساب التائيات Th1. ويذكر أن معرفة آلية تأثير TLR أثر كثيراً على اكتشاف سبل Th1/Th2 مما فتح المجال للبحث عن استراتيجيات جديدة من أجل معالجة أمراض مثل الربو والتأب.

وبالخلاصة ازداد الاهتمام بالمناعة الخلقية والتأقلمية خلال السنوات الأخيرة، ومع هذا الاهتمام توسع عدد الجينومات التي كُشفت متوالياتها، مما مكّن الباحثين من استعراف المستقبلات وعوامل التأقلم المشاركة في ذلك، ورغم تركيز الكثير من العمل على تحديد لجائن TLRs المختلفة إلا أن الأساس الجزيئي من أجل هذا التعرف على لجين واحد معين ما زال غير معروف، كذلك بدأ استقصاء تأثير التأثير المعتمد على TLR على أوامر الاستجابة المناعية التأقلمية نظراً لدور هذه المستقبلات الهام في الاستجابة المناعية الخلقية والتأقلمية لعوامل ذات فوعة واضحة، وربما يكون لتطوير عوامل مثبّطة أو مفعّلة نوعية دور جدير بالاهتمام من أجل المساعدة على علاج عدد من الأمراض المعدية والأمراض المناعية.

4. العدوى الجرثومية

يستجيب الجهاز المناعي للعدوى الجرثومية بطريقتين رئيسيتين، إما باستجابته للمنتجات الذوابة سحية الغازية مثل الذيفانات أو للمستضدات البنيوية على سطحها مثل عديدات السكاريدات شحمية في خلية جرثومية معينة سلبية الغرام، وتحتاج معظم المستضدات الجرثومية إلى الخلايا التائية مساعدة T-helper من أجل بدء الاستجابة المناعية، ومع ذلك لا تعتمد بعض المستضدات الخلوية مثل عديدات سكاريد المكورات الرئوية كبيرة الوزن الجزيئي على الخلية التائية، وقد تتأخر الاستجابة ضدية لها عدة سنوات لدى الأطفال، لذلك يعد الأطفال الصغار مؤهين لمثل تلك العدوى، ويعد نرضع من الثدي أقل استعداداً لاكتساب العدوى من الأطفال الذين لم يرضعوا طبيعياً، ويبدو حالياً أن عامل المسؤول عن تلك الوقاية هو شكل مُتعدّد القُسيمات multimeric من ألبومين اللبن lactalbumin الذي يوجد في حليب الثدي البشري بتركيز عال وليس عديدات السكاريد أو الأضداد فقط، ومن أساليب التحصين التي طرحت في هذا المجال إنتاج لقاح عديدات السكاريد ضد المكورات الرئوية المصمم من أجل تحريض الأضداد لدى الأطفال على وجه الخصوص.

تُستخدم العقديّات streptococci ولاسيما القحيحة منها كمثال على العدوى الجرثومية. تشمل مستضدات العقديّة ذيفاناتٍ نوعية مثل ستربتوليزين O و S اللذين يجلان الدم والخلايا النسيجية، والذيفاناتِ الخارجية المولدة للحمى التي تعمل كمستضدات فوقية superantigen تفرط في تنبيه استجابات الثوي (كما سيرد لاحقاً)، كذلك توجد إنزيمات نوعية مثل هياالورونيداز وستريتوكيناز اللذين يساعدان في تشجيع انتشار عدوى العقديات، والأكثر أهمية ربما هو البروتين M، وهو مستضد يوجد على سطح العقدية A ويسمح للجراثيم بالتملص من الدفاعات المناعية (ولاسيما العدلات والمتممة)، وإحدى آليات عمله هي ربطه للعامل H لدى الثوي مما يمنع المكون C3b من المتممة من الترسيب على سطح العقديات ويقلل بالتالي من بلعمتها، رغم أن البائيات تبقى قادرة على إنتاج أضداد لهذا البروتين تساعد على الطهارة وتخطيم هذه الجراثيم، ومن الجدير بالذكر أن هذه الأضداد تتفاعل تصالياً مع خلايا العضلة القلبية مما يعدّ أساسَ حمى الروماتزم rheumatic fever.

تتأخر الأضداد لمستضدات العقديات الأخرى عدا البروتين M بالظهور، وليس لها دور على الأرجح في تحديد العدوى، لكن أضداد ستريتوليزين O (ASLO) ودْيوكسي رِيُونْيوكلياز deoxyribo- B nuclease أصبحت وسائل سريرية هامة لتحديد فيما إذا كان الشخص مصاباً بعدوى حديثة

بالعقديات، وذلك صحيح جزئياً إذا سُحبت عينة الدم في البدء وبعد 10-14 يوماً من ذلك وتبين حدوث ارتفاع هام في العيار، وعلى خلاف الشائع فإن العدوى الجلدية والعدوى البلعومية بالعقديات A يمكن أن تنبه إنتاج نوعي الأضداد السابقين، وقد تشكل بعض المستضدات الجرثومية مثل الذايفانات الداخلية منبهات قوية للاستجابة المناعية وتقود إلى تفعيل عديد النسيطة للمفاويات البائية، ويعتقد أن هذا الارتفاع في الغلوبولينات المناعية غير نوعي لأن جزءاً صغيراً من مستوى الغلوبولينات المناعية الكلي يكون موجهاً للذايفانات الداخلية.

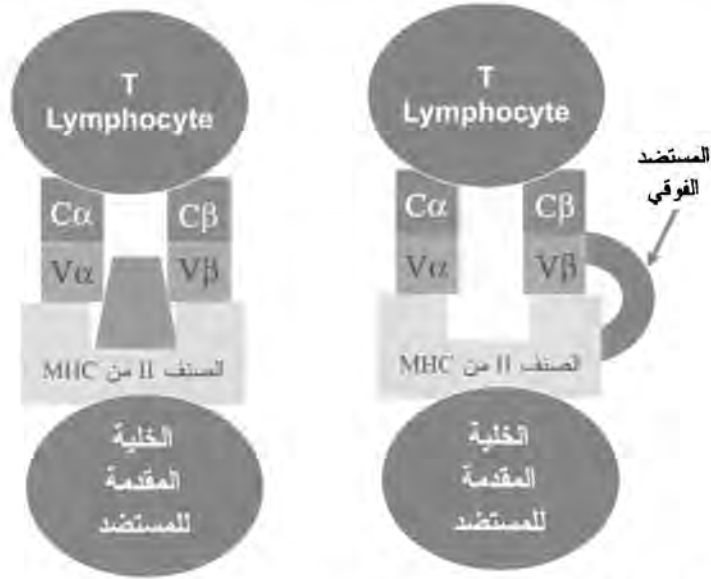
1.4 المستضدات الجرثومية الفوقية

توجد مجموعة خاصة من ذيفانات العقديات والعنقوديات تدعى مستضدات فوقية *superantigens*، وترتبط المستضدات الفوقية مع السطح الجانبي من مستقبله الخلايا التائية ومعقد التوافق النسيجي الكبير بدل ارتباطها بالمستقبل النوعي للمستضد كما هو الحال مع معظم المستضدات، فتنبه الخلايا التائية بنسبة 1:50 تقريباً في حين يتمكن المستضد الببتيدي المعتاد من تنبيه التائيات بنسبة أكبر من $1:10^4$ تقريباً، فيحدث انفجار في إفراز السيتوكينات وتحدث حمى وانخفاض ضغط الدم وصدمة متعددة الأجهزة، وقد تحدث الوفاة خلال 24 ساعة من إطلاق هذه السيتوكينات. إن أكثر المستضدات الفوقية دراسة هي التي تنتجها العنقوديات والمجموعة A من العقديات، وترتبط هذه المستضدات مع مستقبله الخلايا التائية في منطقة β وتختلف منطقة $V\beta$ من أجل كل مستضد فوقي (الشكل 1.4).

استقصي دور مستضدات فوقية في عدد من الحالات المرضية تشمل التهاب الجلد التأتبي والصدفية وداء كاوازاكي Kawasaki وحمى الروماتزم والسل.

2.4 تملص الجراثيم من الدفاع المناعي

توجد عدة طرق يمكن بواسطتها للجراثيم أن تنجو في الثوي بتملصها من الدفاع المناعي، منها دور المحافظ الجرثومية الهام من أجل البقيا الجديدة للمراضات، فتملك العقديات A محفظة من حمض الهيالورونيك تماثل حمض الهيالورونيك البشري، وينتج الجسم أضداداً بعد التمنيع بحمض الهيالورونيك الخاص بالعقديات إلا أن هذه الأضداد غير رسوبة وغير فعالة في التخلص من الكائن الحي، كذلك يمكن للمستضدات عديدة السكاريد من محافظ المكورات الرئوية والسحائية أن تثبط بلعمة الكائن الحي، ويمكن للإفرازات شبه المخاطية المكوّنة من عديدات السكاريد تلك أن تحصر تفعيل السبيل البديل للمتممة.



الشكل 1.4: المستضدات الفوقية وارتباطها على المناطق المتغيرة من مستقبلة التائية

بعد التغير المستضدي آلية أخرى يمكن بواسطتها للجراثيم أن تملص من الجهاز المناعي، وتبين أن البروتين M (العامل الفوقي الأكثر أهمية للعقديات A) يمكن أن يتغير بحسب البيئة، ويظهر جزيء بروتين M جديد في مستفردات العقديات A لدى البشر بانتظام. ومن الأمثلة الأخرى الحمى الناكسة المرافقة لعدوى البورلية *Borrelia*، فخلال الهجمة الأولى تقتل الأضداد الجراثيم وتهدأ الحمى، لكن بعض الأنواع المستضدية للجرثوم تبقى، وبعد قرابة أسبوع تسبب هذه الأنواع نكس الحالة عند المريض وتظهر الحمى مرة أخرى، ومن الأمثلة الأخرى على الجراثيم التي تملص من الاستجابة المناعية النيسرية السحائية والنيسرية البنية والمستدمية النزلية وغيرها، وهي تفرز بروتياز تحلله أضداد IgA، وتفرز بعض ذراري العنقوديات كاتالاز catalase تمنع قتل الجراثيم داخل الخلايا البلعمية. كذلك تحصر بعض الجراثيم نفسها داخل الخلايا حيث لا تتعرض للجهاز المناعي، ومن الأمثلة الممتازة على ذلك المتفطرات السلية، التي يمكن أن تبقى هاجعة سنوات داخل آفة متعجبة ورمية حبيبية تدعى معقد غون Ghon، ويمكن استخلاص عصيات سلية حية من هذا المعقد.

3.4 ضرر المتفرج الناتج عن الجراثيم bystander damage

تعمل بعض الكائنات الحية مستضدات على سطحها تتفاعل تصالبياً مع مستضدات بشرية كما

ذكر فيما يتعلق بحمى الروماتزم، وقد يعزز ذلك الاستجابة المناعية لمستضدات نسيج الثوي أو يقللها نتيجة التشابه بين مستضدات الذات ومستضدات الجراثيم، وقد يكون من الصعب التمييز بين التأثيرات السمية المباشرة للعدوى الجرثومية والضرر الناتج عن التفاعلات المناعية تجاه المستضدات الجرثومية.

5. عدوى المتفطرات والجراثيم داخل الخلية

تتميز المتفطرات والجراثيم الأخرى داخل الخلية بأنها تغزو خلايا الثوي وتتكاثر داخلها وتبقى فيها فلا تتمكن الأضداد من الوصول إليها، لكنها تعالج داخل الخلية وتقدم بوساطة معقد التوافق النسيجي الكبير إلى التائيات التي تفعل البلاعم وتفعل آليات قتل الجراثيم لديها، ومع ذلك لا تتمكن البلاعم من القضاء على هذه الجراثيم دوماً فتبقى خافية أو مستمرة، ولا يتحلى المرض إلا لدى قلة من المصابين بالعدوى، ويتفعل المرض نتيجة خلل المناعة الخلوية والعدوى بفيروس العوز المناعي البشري والمعالجة بكابتات المناعة، إضافة إلى عوامل أخرى مثل التقدم بالعمر وسوء التغذية والكحولية والإدمان على المخدرات. وأُفرد لعدوى المتفطرات السلبية مقطع خاص نظراً لشيوع الإصابة بها في البلدان النامية وخطورتها وذلك كمثال على العدوى الجرثومية داخل الخلية.

تقسم الجراثيم داخل الخلية إلى مُخَيَّرَة facultative مثل المتفطرات السلية والجدامية والبقرية وجراثيم أخرى مثل السلمونيلة والليستيرية المُستوحِدة *Listeria monocytogenes* والفيلقية المُستوحِدة *Legionella pneumophila* والبروسيلة وغيرها، في حين لا تتمكن الجراثيم داخل الخلية المجبرة *obligate* من العيش خارج الخلايا، ويمكنها العيش داخل البلاعم لكنها تفضل الخلايا البلعمية غير التخصصية ولاسيما الخلايا البطانية والظهارية، ومن هذه المجموعة الريكيتسيات *rickettsia* والمُتَدَثَّرَات *chlamydia* وغيرها.

1.5 تملص المتفطرات من الدفاع المناعي

تؤدي البلاعم دوراً مزدوجاً في الاستجابة المناعية للمتفطرات بكونها مستودعاً للعدوى إضافة إلى قتلها للجراثيم مباشرة، ويحدد التوازن بين هاتين الوظيفتين المتعاكستين حصيلة العدوى. إن المتفطرات ماهرة في التملص من استجابة الثوي مناعياً بآليات متعددة، إذ يعتمد التقام الخلايا البلعمية للجراثيم داخل الخلية على مستقبلات المتممة عليها مما يشبط IL-12 الهام من أجل تفعيل البلاعم، ويمكن لهذه العصيات أن تتجنب الحرق التأكسدي داخل هذه الخلايا البلعمية أيضاً، كذلك تستطيع المتفطرات

سبعمة تثبيط تفعيل البلاعم لأنها تمتلك نوعاً من الكربوهيدرات على جدارها يمنع إطلاق IFN- γ وTNF، ومن العوامل التي تسهل بقيا الجراثيم داخل البلاعم تثبيط تشكل اليحلول اليبلوعي phagolysosome أيضاً.

2.5 ضرر المتفرج الناتج عن المتفطرات والجراثيم داخل الخلوية

يندر أن تنتشر العدوى بالمتفطرات السلية إلى خارج الرتين، إلا أنها يمكن أن تنتشر مجموعياً إلى العقد اللمفية والمسالك البولية التناسلية والمفاصل وغيرها لدى منقوصي المناعة وناقصي التغذية، كذلك يتعلق انتشار العصيات الجذامية وشدتها باستجابة الثوي مناعياً، إذ تحدّد الآفة بوجود مناعة خلوية قوية وتحصّر في الجلد والأعصاب نتيجة تشكل أورام حبيبية حول هذه الجراثيم، لكن هذه الأورام قد تسبب الأذية للأنسجة المجاورة، في حين ينتشر المرض مجموعياً مع تجرثم الدم عند نقص المناعة الخلوية، وقد يحدث تفاعل فرط تحسس من النمط III عند تخرج الجراثيم من الخلايا بمقدار كبير وتشكل أزداد خا وبالتالي معقدات مناعية ترسب في الأعضاء، ويمكن لهذا التفاعل أن يحدث عند بدء المعالجة.

6. العدوى الفيروسية

تُحدّد العدوى الفيروسية ذاتها عموماً وتنتج عنها مناعة مديدة عادة، ومن غير المعتاد حدوث هجمات ثانوية بالفيروس نفسه. إن الطيف السريري للمرض الفيروسي واسع، وستستخدم هنا فيروسات الحلا Herpes مثلاً. تصيب ثمانية أنواع من فيروس الحلا البشر، ومن أساسيات اكتساب عدوى فيروسات الحلا ضرورة وجود تماس لصيق بين الشخص المنعدي وغير المنعدي من أجل حدوث السراية، ولا يشارك ثوي وسيط في ذلك، إضافة إلى بقاء فيروس الحلا في الثوي مدى الحياة بعد العدوى الأولية، ويبدأ أسلوبان للاستجابة المناعية بعد دخول الفيروس إلى جسم الثوي وذلك لمنع الفيروسات Virions من دخول الخلايا غير المصابة بالعدوى وللتخلص من الخلايا المصابة بها، وهما المناعة الخلطية الموجهة ضد الفيروسات، واستجابة الخلايا التائية الموجهة ضد الخلايا المصابة بالعدوى بالدرجة الأولى، وربما تتمكن الاستجابة الخلطية من تحييد الفيروس مباشرة، لكن التعزيز المعتمد على المتمة لبلعمة الفيروس أو حلّ الفيروس بالمتمة يمكن أن يحدث أيضاً.

1.6 عدوى فيروس إيبشتاين-بار

تنتج كثرة الوحيدات العدوائية عن فيروس إيبشتاين-بار Epstein-Barr، وتظهر أزداد هذا

الفيروس لدى 99% من الأطفال بعمر 3 سنوات في الدول النامية، في حين تظهر أضداده في وقت متأخر أكثر بكثير في الدول المتقدمة، وتحدث عدوى سريرية بعمر 15-25 سنة عادة، ويُفرض الفيروس في السوائل القموية البلعومية عدة أشهر بعد العدوى، وتعد هذه السوائل مسؤولة عن سراية الفيروس من شخص إلى آخر، ويدعى المرض أحياناً "داء التقبيل" لأنه ينتقل بواسطة التقبيل عادة. يساعد نموذج الاستجابة الضدية لمختلف مستضدات فيروس إيبشتاين-بار في التمييز بين عدوى حادة أو تحت سريرية ناتجة عن الفيروس، إذ تظهر أضداد IgM ضد مستضد القُفَيْصَة capsid باكراً خلال العدوى، إلا أن مستويات IgG تكون عالية في وقت ظهور الأعراض السريرية، لذلك لا يفيد العيار النوعي للأضداد من أجل التشخيص، وعلى العكس تظهر أضداد المستضد النووي nuclear antigen لفيروس إيبشتاين-بار بعد أشهر من العدوى، وتظهر أضداد المستضد الباكر early antigen في 70% من العدوى الأولية وتشير عادة إلى عدوى فعالة.

إن العلامات السريرية من حمى وضحامات عقد لمفية رقبية واحمرار البلعوم مع نضحة مبيضة اللون، تجعل التمييز عن التهاب البلعوم بالعقديات A صعباً سريرياً، لذلك يستخدم الزرع واختبارات الأضداد من أجل ذلك.

يذكر أن لفيروس إيبشتاين-بار مظهر فريد مقارنة مع الفيروسات الأخرى، فهو يصيب للمفاويات البائية بواسطة جزيء CD21 الذي يشكل مستقبلاً للفيروس على سطح هذه الخلايا، ويحطها على التكاثر على نحو يشبه الخلايا الورمية (وهذا الجزيء هو مستقبلة التتممة من النمط 2 التي تربط مشتق C3b غير الفعال (iC3b)، ويتحول قرابة نصف الخلايا اللمفانية في اللوزتين لدى المصابين بعدوى فيروس إيبشتاين-بار، وتتوقف العدوى باستجابة الخلايا التائية التي تقتل الخلايا المعدية بالفيروس وبالاستجابة الخلطية التي تحيد الفيروسات الحرة، والمفاويات الوصفية غير النموذجية التي تشاهد في هذا المرض هي الخلايا التائية السامة للخلايا CD8⁺ التي تقتل البائيات المعدية بفيروس إيبشتاين-بار.

يتعامل معظم الأشخاص مع عدوى فيروس إيبشتاين-بار جيداً فلا يصابون بمرض خطير، لكن البعض قد لا يستطيع التعامل معها نتيجة خلل نوعي في مناعتهم وبموتون بالمرض، وأكثر ما يحدث الفشل في احتواء عدوى فيروس إيبشتاين-بار نتيجة المعالجة الكابتة للمناعة أو نتيجة مرض مناعي خلقي مثل المتلازمة التكاثرية اللمفية lymphoproliferative syndrome المرتبطة بالجنس التي تصيب

نذكور من عمر 6 أشهر وحتى 20 سنة، ويموت المرضى من اللمفومة أو فقر الدم اللاتنسجي أو عوز المناعة.

تسبب المعالجة بكابتات المناعة تفعيل فيروس إيبشتاين-بار، ويذكر أن قرابة 1-10% من متلقي نضوم يصابون بداء تكاثري لمفاوي محرض بفيروس إيبشتاين-بار. تعد لمفومة بيركيت Burkitt أحد أكثر تأثيرات عدوى فيروس إيبشتاين-بار خطورة، وهي متوطنة في بعض البلدان الأفريقية (ولاسيما في مناطق وجود الأمراض المنقولة بالبعوض)، إذ تمثل 90% من سرطانات الطفولة في تلك البلدان مقابل 3% منها في البلدان المتطورة، وقد أثبتت العلاقة بين فيروس إيبشتاين-بار ولمفومة بيركيت بالعثور على مستضدات الفيروس وجينومه في الخلايا الليمفاوية، وبما أن وقوع لمفومة بيركيت يُظهر نطاق الانتشار نفسه مثل نطاق الملاريا اقترح أن الملاريا المزمنة لدى الأطفال تحرض تكاثراً لمفاوياً نتيجة العدوى بفيروس إيبشتاين-بار مما يسبب إرفاءً *translocation* صبغياً بين الأذرع الطويلة للصبغين 8 و14 وفي النهاية إلى تفعيل الجين الورمي *c-myc* وإرفائه إلى المنطقة الفعالة من الجينوم الخلوي.

2.6 تملص الفيروسات من الدفاع المناعي

لقد طورت الفيروسات آليات عديدة للتملص من الاستجابة المناعية، وأحد العناصر الأساسية لتلك الآليات هي مقدرة الفيروس على تحريض حالة الاختفاء داخل خلايا الثدي، لذلك يمكن أن تبقى جميع أنواع فيروسات الحلاّ خافية، دون ظهور أي مستضد فيروسي، وعندما يتغير التوازن بين الثدي والفيروس بعد بعض الأمراض المعدية الأخرى أو الاضطرابات الاستقلابية أو كبت المناعة أو التقدم بالعمر يتفعل الفيروس ويسبب المرض، ومن الأمثلة بقاء الحلاّ البسيط في عقدة العصب ثلاثي التوائم مما يسبب "فرحات باردة" أو الحلاّ النطاقي في العقد الجذرية الخلفية.

ومن الأمثلة أيضاً الزيجان المستضدي *antigenic shift* أو تغييره *drift* لبعض الفيروسات مثل فيروس النزلة الوافدة A، وهو فيروس رنا محاط بغلاف شحمي يفرس فيه بروتينان هامان (الراصة الدموية ونورامينيداز)، ويتملص الفيروس من الأضداد المعدلة لهذا الفيروس بتعديل بنية هذين البروتينين باستمرار، وفي التغيير المستضدي *drift* يكون التغيير بسيطاً وهو مسؤول عن الأوبئة الصغيرة خلال الشتاء، أما في الزيجان *shift* فيكون التغيير كبيراً في بنية تلك البروتينات، ويسبب جائحة كبيرة، لذلك يحقق لقاح النزلة المستعمل تحصيناً ضد أوبئة النزلة الشائعة في الشتاء لكنه لا يحصن ضد الانزياح الكبير.

الآلية الثالثة هي استدامة الفيروس persistence فلا يتخلص منه الجسم وتحدث عدوى مزمنة، ومن الأمثلة استدامة فيروس العوز المناعي البشري HIV لأنه يحطم في النهاية الخلايا التائية CD4⁺ اللازمة لقتل الفيروس، كذلك يمكن أن يستلم فيروس التهاب الكبد C سنواتٍ مع حمل مستمر له في الكبد.

3.6 ضرر المتفرج الناتج عن الفيروسات

إن التفاعلات المناعية ضد الفيروسات مفيدة للثوي عموماً إلا أنها قد تبدأ ضرراً نسيجياً أو تزيد لدى الثوي دون قصد، إذ يفعل فيروس إيبشتاين-بار مثلاً الخلايا البائية عديدة النسيلة، ويمكن أن يندمج مع مستضدات الثوي لتشكيل مستضدات جديدة، ولا ينحصر تعرّف الأضداد على المستضدات الفيروسية بل يمتد ليتعرف على مستضدات الثوي أيضاً، ومن النتائج المحتملة لذلك الإصابة بداء الكبد المناعي الذاتي المزمن بعد عدوى التهاب الكبد البائي المزمن أو داء المعقدات المناعية مثل التهاب الأوعية أو التهاب كبيبات الكلى، ومن الأمثلة الأخرى على ضرر المتفرج الفيروسي حمى الدّنك Dengue fever التي تؤدي فيها التعزيزات المناعية دوراً هاماً، إذ قد يعدي فيروس الدّنك البلاعم بوساطة مستقبلات Fc على سطحها، وتتعزز قدرته على دخول الخلية المستهدفة إن ارتبط بأضداد IgG، وهكذا ينتج عن العدوى الأولى بنمط معين من فيروس الدّنك تشكّل أضداد له، لكن تصالب هذه المناعة مع أنماط مصلية أخرى من الفيروس سريع الزوال ولا تدوم هذه المناعة سوى عدة أسابيع فقط، وإذا تعرض الشخص إلى نمط مصلي آخر من فيروس الدّنك ترتبط به الأضداد الموجودة مسبقاً الموجهة ضد الفيروس الأول لكنها لا تعدّله، فيدخل الفيروس الثاني المعزّز بالضد إلى البلاعم مسبباً لانطلاق شديد للبروتينات واللمفوكينات، ويفعل المتممة وشلّال التخثر ويزيد تحرّر عوامل نفوذية الأوعية، مما يسبب مرضاً أشد بكثير يدعى حمى الدّنك النزفية التي يرتفع معدل الوفيات فيها في المناطق الفقيرة بالمرافق الطبية والمعالجة إلى 50% تقريباً.

7. العدوى الفطرية

تسبب الفطور أمراضاً عديدة يعالج معظمها بطريقة مناسبة للجهاز المناعي للثوي الطبيعي، لكن زيادة استعمال الأدوية الكابتة للمناعة والكبت المناعي التالي لعدوى فيروس العوز المناعي البشري زاد مصادفةً هذه الأمراض، فيمكن مثلاً للمبيضات البيضاء *Candida albicans* أن تسبب عداوى سطحية لدى الثوي الطبيعي، وتصيب كامل السبيل المعوي وهي شائعة في المهبل، ويبقى الكائن الحي تحت

بصورة بوساطة النبيت الجرثومي flora، لكن تغيرات هذا النبيت بعد فرط استعمال المضادات الحيوية تغيرت التوازن الهرموني تشجع على حدوث عدوى سطحية مزمنة، ويتفاهم كل ذلك لدى تنوي منقوص المناعة.

تكتسب المتكيسة الرئوية الجؤجؤية Pneumocystis carinii الاهتمام حالياً، وهي من الفطور التي ترتبط بالرئة لدى الثوي الطبيعي، ويعد الالتهاب الرئوي ذو البدء المفاجئ بهذه المتكيسة بعد عدوى فيروس العوز المناعي البشري العلامة الأولى غالباً لكبت الجهاز المناعي الناتج عن هذا الفيروس. خلافاً للعدوى السطحية يرتفع معدل الوفيات الناتج عن العدوى المجموعية بالفطور لدى الثوي منقوص المناعة، وتشمل هذه الفئة التوسجة المغمدة Histoplasma capsulatum (عدوى رئوية) و نكروانية اللدودة Coccidioides immitis (التهاب الرئة الحاد) والمستخفية المورمة Cryptococcus neoformans (التهاب السحايا والآفات الرئوية). وقد تحدث مثل تلك العدوى المجموعية لدى أشخاص طبيعيين، وتعد الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا العامل الأكثر أهمية في مكافحة هذه آفات أو الوقاية منها، ومن المرجح على كل حال أن تحدث جميع تلك العدوى الفطرية (السطحية والمجموعية) لدى الأشخاص منقوصي المناعة، ولاسيما لدى من لديه عوز في الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا.

1.7 تملص الفطور من الدفاع المناعي

تستطيع الفطور تجنب تفعيل الجهاز المناعي بعدة طرق، فهي قادرة على إخفاء النموذج الجزيئي المرتبط مع الأمراض PAMPs فلا تتعرف عليها مستقبلات التعرف على النموذج PRRs على الخلايا البلعمية، كذلك تستطيع الفطور تعديل الإشارات الالتهابية فتفعل الخلايا Th2 بدل Th1 مثلاً نتيجة تفعيل أجزاء الفطر المختلفة لشبيهات مستقبلية Toll المتنوعة على الخلايا المقدمة للمستضد، ويمكن للمتكيسة الرئوية الجؤجؤية أن تحرر البروتين السكري A في البداية، وهو المستضد الرئيس للفطر، فيعطي تأثيراته التي تنهك الخلايا البلعمية ومستقبلات المانوز قبل بدء عمل المتكيسة، إضافة إلى قدرة بعض الفطور على الاختباء داخل الخلايا الظهارية أو البطانية التي تعد غير بلعمية وظيفياً لتخرج منها عند ضعف المناعة، وربما تسبب إطلاق الكيموكين IL-8 من هذه الخلايا الأخيرة مما يجذب العدلات في التهاب القصبيات، ومن طرق التملص الأخرى قدرة بعض الفطور على ربط العامل H وبالتالي مقاومة عمل المتممة.

2.7 ضرر المنفرد الناتج عن الفطور

توجد عدة نتائج مقبولة لعداوى الفطور، فكما ذكر سابقاً يتعامل الجهاز المناعي مع معظم العداوى السطحية بوساطة الاستجابة المناعية الخلوية الفعالة إضافة إلى المفرزات الموضوعية المضادة للفطور، وتساعد الأدوية الموضوعية في ذلك، وترافق العداوى الجموعية ولاسيما لدى منقوصي المناعة مع معدل وفيات عال، ولا ينقص استخدام الأدوية الحديثة في الوقاية والمعالجة معدل الوفيات إلا قليلاً، وكما هو الحال مع الفيروسات توجد نتيجة تالفة ممكنة عندما لا يتخلص الجسم من العدوى الفطرية أو عندما تحدث عدوى مستمرة مزمنة هي حدوث تفاعل فرط التحسس، ومن الأمثلة عداوى الرشاشية الدخنة *Aspergillus fumigatus* التي يمكن أن تدوم على شكل ورم الرشاشيات في أجواف الرئة الموجودة سلفاً بعد إصابة سلية سابقة أو توسع القصبات بعد شاهوق الطفولة، ويمكن أن يحدث داء الرشاشيات القصبية الرئوي الأرجي نتيجة فرط التحسس المتواسط بالغلوبيولين المناعي IgE، وتتجلى الحالة سريرياً بنوبات متكررة من الوزيز الشديد والسعال والحمى والألم الجنبسي على نحو يشبه ما لدى المصابين بالربو، ومن الأمثلة الأخرى رئة المزارع farmer's lung عندما تسبب معقدات الضد مع مستضد عديدة الأبواغ السكرائية ركتيفيرغولا *Saccharopolyspora rectivirgula* تفاعل فرط التحسس من قبل الثوي، وأنت تسمية رئة المزارع من وجود هذا الفطر في الكلاً المتعفن.

8. العدوى الطفيلية

الحيوانات الأولية Protozoa مجموعة متنوعة من الطفيليات، لكن الملاريا وداء الليشمانيات leishmaniasis وداء المثقبيات trypanosomiasis هي المسؤولة عالمياً عن معظم الأمراض المرافقة لأدواء الطفيليات المترافقة مع أعراض هامة. يوجد شكلان للتوازن بين الثوي والطفيلي، إذ ربما يكون الطفيلي مُفوعاً قوياً تجاه الثوي أو قد يتملص من التردد المناعي ويقتل الثوي، أو تكون الاستجابة المناعية قوية مما يهدد بقيا الطفيلي وتقلته، لذلك يعتمد بقيا أي طفيلي على التوازن بين تحريض المناعة والنجاة من التردد. سيبحث في داء المثقبيات لاحقاً في بحث إصابتها للقلب (الفصل الثاني عشر)، وستستخدم الملاريا فيما يلي لتوضيح العلاقة بين الأولي والجهاز المناعي.

تنتشر الملاريا على نطاق واسع عالمياً، ويموت قرابة مليون شخص منها سنوياً، ولاسيما بسبب الملاريا الدماغية ولدى صغار الأطفال عادة، وترافق الملاريا الدماغية عادة مع عدوى بالمتصورة المنجلية

Plasmodium falciparum، وليس بالمتصورة النشيطة *P. vivax*، ويستجيب المرضى لعدوى المتصورة بتفعيل البلاعم والوحيدات مع إطلاق السيتوكينات TNF وIL-1 وIL-6، ويسبب ذلك الحمى وكثرة كريات البيض وارتفاع متفاعلات الطور الحاد، وتُعدّ الحمى عامل دفاع للحسم لأن بعض مراحل تطور الطفيلي حساسة لارتفاع الحرارة.

رغم أن الحيوانات الأوالي تنبه إنتاج أضداد IgM وIgG فإن هذه الأضداد غير محصنة على الأرجح، لذلك لم تكن اللقاحات ناجحة حتى الآن في مكافحة الملاريا أو الوقاية منها، كذلك تغزو الحيوانات الأوالي في حالة الملاريا الكريات الحمراء وخلايا الكبد وبذلك تختبئ من الاستجابة المناعية. إن الكثير من أعراض الملاريا وعلاماتها تعود إلى تحطيم كريات الدم الحمراء والخلايا الكبدية، فيحدث فقر الدم واليرقان وضحامة الطحال والكبد والحمى.

من المثير للاهتمام كشف عدة طفرات لدى الثوي تساعد في التحصين ضد عدوى الملاريا، وأهمها خُلة الكُرَيَّة المنجَلِيَّة متغايرة الزيجوت التي تزيد بقيا المرضى المصابين، ومن الأمثلة غياب مستضد Duffy على الكريات الحمراء (وهو مستقبلة من أجل المتصورات النشيطة)، كذلك يعد وجود HLA-B53 لدى المرء محصناً ضد الملاريا.

1.8 تملص الحيوانات الأوالي من الدفاع المناعي

تقسم آليات تملص الحيوانات الأوالي في ثلاث فئات، الأولى هي دخول الكائن الحي إلى خلية الثوي حيث يتجنب الترصد المناعي، كما تفعل الملاريا والليشمانية والثقبية الكروزية *Trypanosoma cruzi* وهي كلها تنمو داخل البلاعم، إذ ترتبط مستضدات الليشمانية مثلاً مع المتممة C3 بألفة وتخدم C3 بذلك كـلِّحين من أجل مستقبلة المتممة CR3 على البلاعم، فإذا استُخدمت الأضداد وحيدة النسيلة المضادة لمستقبلات CR3 يتثبط قبط الطفيلي إلى البلاعم، ومن الأساليب الأخرى التي تستخدمها المثقبيات داخل الخلايا البالعة هي منع التحام الفجوات التي تحتوي الطفيلي داخل هذه الخلايا مع المحلولات مما يمنع تدرُّك الطفيلي وتفعيل الخلايا البالعة، ولا يمكن قتل المثقبيات في البلاعم غير المفعلة. الآلية الثانية للتملص هي التغير المستضدي، وتعد المثقبية البروسية *T. brucei* مثلاً ممتازاً على ذلك، إذ تحطم هذه المثقبيات بأضداد الثوي في البداية، لكن الكائن الحي يعود إلى الظهور لدى الثوي بمجموعة مختلفة من المستضدات أو البروتينات السكرية، وتستمر العملية مع امتلاك الطفيلي عدداً من الجينات التي ترمز تلك المستضدات ويمكن أن تختلف الجينات المستخدمة، وفي النهاية ينجح الطفيلي

ويتجنب مناعة الثوي، ويعرف هذا النمط بتغير النمط الظاهري ويختلف عن تغير النمط الجيني الذي يُحدث أوبئة النزلة.

يمكن للأوالي أن تكبت الاستجابة المناعية أيضاً، فتطلق كائنات الملاريا والليشمانية مثلاً مستضدات ذوابة تكبت الاستجابة المناعية لا نوعياً بالعمل على اللمفاويات أو الجهاز الشبكي البطاني، وتقاوم بعض الطفيليات خلال مراحل من تطورها الانحلال المتواسط بالمتحمة، ويمكن لليشمانية أن تقلل حمل الصنف I من معقد التوافق النسيجي الكبير على البلاعم المصابة بالطفيلي مما يقلل فعالية الخلايا التائية CD8'.

باختصار، لقد طورت الوحيدات الأوالي مجموعة متنوعة من التقنيات للتملص من الجهاز المناعي، وقد صعب ذلك التخلص من الوحيدات الأوالي وإنتاج اللقاحات الفعالة ضدها، مما يدفع إلى المزيد من البحث في الأساليب الضرورية للتخلص من هذه الأنواع من الكائنات الحية.

تعد المناعة المُصاحبة concomitant immunity من الطرق الأخرى التي يمكن للطفيلي أن يبقى حياً في الثوي بوساطتها، وهي شكل من المناعة المكتسبة التي تستمر فيها العدوى بأمراض معين مع منع حدوث عدوى أخرى بالأمراض نفسه بآليات مناعية، ومن الأمثلة داء البلهارسيات، إذ تتمكن الدودة البالغة من العيش داخل الثوي سنوات عديدة مع استجابة مناعية بسيطة إن حدثت، ومع ذلك تسبب البلهارسيات البالغة استجابة مناعية تمنع عودة العدوى بالشكل غير الناضج من ذوائب الطفيلي cercaria.

2.8 ضرر المنفرد الناتج عن الطفيليات

ينتج الكثير من المظاهر السريرية للعدوى بالطفيليات عن استجابة الثوي مناعياً لمستضدات الطفيلي، إذ يمكن أن تحدث تفاعلات فرط التحسس من النمط I مثل الشرى والوذمة الوعائية angioedema في المراحل الحادة من داء الصَّفَر ascariasis وفي عداوى أخرى بالديدان الطفيلية، وقد تحدث صدمة تأقية anaphylactic shock عند انفجار كيسة عُدارية hydatid cyst أثناء استئصالها جراحياً، وتنتج تفاعلات النمط II من فرط التحسس عن أضداد موجهة لمستضدات على جدار الخلايا، وتنشأ أضداد تعرف على مستضدات الذات نتيجة التفاعل التصالبي بين مستضدات الثوي وبعض المستضدات الطفيلية، ويعد ذلك أساسياً في أمراض داء شاغاس (الفصل 12)، ويمكن للمعقدات المناعية الجواله أن تسبب ضرراً نسيجياً سريعاً أو مزمناً مثل التهاب كبيبات الكلى، ويمكن للاستجابة المناعية المتواسطة

- خلايا أن تسبب ضرراً نسيجياً شديداً، فيمكن مثلاً أن يحدث تليف بابي وفرط ضغط رئوي عن
:استجابة الخلية لبيوض البلهارسية في الأنسجة.

الفصل الخامس

الجوانب المناعية في أدواء عوز المناعة

مقدمة

إن الوظيفة الأساسية للجهاز المناعي هي منع العدوى الميكروبية، ويجب الشك بعوز مناعي لدى كل مريض من كل الأعمار لديه عداوى متكررة أو مستمرة أو شديدة أو غير معتادة، ويمكن أن ينتج عوز المناعة عن خلل داخلي في مكونات الجهاز المناعي (عوز مناعة أولي) أو عن خلل مرضي آخر يؤثر على الوظيفة المناعية سلباً (عوز مناعة ثانوي)، ويعتمد النموذج الدقيق للعدوى على المكونات النوعية المتأثرة من الجهاز المناعي.

تنتج معظم أعواز المناعة الأولية عن عيوب في جينات مفردة وهي لذلك تنتقل بالوراثة، وتنتج الأعواز الأخرى عن تأثير بين نمط ظاهري جيني وتأثير البيئة مثل العداوى الفيروسية، وتعد أعواز المناعة الأولية قليلة نسبياً وتستند إلى معلومات من السجلات الوطنية، ويقدر وقوعها بين 1-10,000/2000 ولادة حية، وأعواز المناعة الثانوية أكثر شيوعاً في الممارسة السريرية وتنتج عن خباثات الخلايا المناعية أو إصابتها بعدوى فيروسية (مثل HIV) أو عن المعالجات الكابتة للمناعة أو المعالجات الشعاعية أو المعالجات البيولوجية النوعية أو عن زيادة ضياع الغلوبولينات المناعية كلياً أو هضماً، وتصنف أعواز المناعة في ثمان فئات لكل منها تظاهراته السريرية الخاصة هي:

1. عوز مناعة نتيجة عيب في حوامل العدوى التشريحية أو الفيزيولوجية
2. عوز الطاهيات: الأضداد أو المتممة
3. عوز الخلايا النائية

4. عوز مشترك في الخلايا التائية والبائية
5. عوز الخلايا البالعة
6. عيوب تفعيل البلاعم
7. عيوب الغلوبولينات المناعية
8. عيوب استتباب الالتهاب

2. عيوب حوائل العدوى التشريحية والفيزيولوجية

يعد عيب حوائل العدوى التشريحية والفيزيولوجية السبب المؤهب الأشيع للعدوى، ومن العوامل التي تؤدي إلى تدهور العدوى ما يلي:

- عيب في سلامة الأغشية الظهارية ولاسيما السطوح الظهارية الوسطية المطبقة مثل الجلد وهو الحائل الأكثر فعالية ضد العدوى، ومن الأمثلة الحروق والإكزيمة والرضوح (بما فيها الجراحة)، وعيوب الساتر العظمي لبعض الأعضاء ولاسيما كسور الجمجمة مع ضرر الصفيحة المصفوية cribriform plate التي تترافق مع تكرار نوبات من التهاب السحايا المقيح، ويزداد الاستعداد للعدوى بوجود أجسام أجنبية أو مناطق لا وعائية.
- انسداد النزح من أنابيب أو أحشاء مجوفة ومنها انسداد السبيل الصفراوي أو البولي أو القصبات.
- نقص التروية أو اضطرابها بسبب الوذمة واعتلال الأوعية (بما فيها الاعتلال الناتج عن السكري).
- تغير النبيت الطبيعي المطاع commensal نتيجة المضادات الحيوية واسعة الطيف، مما يؤدي للاستعمار بممرضات قوية مقاومة للمضادات الحيوية يمكن أن تسبب مضاعفات محزنة بالعدوى أو بالذيفان، مثل التهاب القولون الغشائي الكاذب الناتج عن ذيفان المطثيات العسيرة Clostridium difficile وعدوى العنقوديات الذهبية.

إن الأدوات الجراحية وخطوط الإرواء والقناطر يمكن أن تسهل الغزو الميكروبي من أجل عبور الحوائل التشريحية والفيزيولوجية، كذلك تشكل الأنسجة المتضررة عسماً من أجل ترسيخ العدوى. يشير تكرار العدوى في موقع تشريحي معين غالباً إلى حوائل معيبة تشريحية أو فيزيولوجية، مما يوجب بحثاً دقيقاً عن مثل تلك العوامل، وتشمل الميكروبات المسؤولة عن مثل تلك العدوى الجراثيم المقيحة مثل العنقوديات والجراثيم المطاعمة من الجلد أو السبيل المعوي، وتعد الفطور ولاسيما المبيضات

مراضاً آخر في تلك الظروف.

3. الاضطرابات التي تتميز بعوز الأضداد

يعرف عوز الأضداد بنقص في تركيز الغلوبولينات المناعية إلى أقل من الشريحة المثوية الخامسة بحسب العمر، ويمكن أن يؤثر عوز الأضداد على جميع أصناف الغلوبولينات المناعية أو يكون محدوداً بنمط إسوي isotype واحد.

1.3 التظاهرات السريرية لعوز الأضداد

تحدث عدوى متكررة بالجراثيم المحفوظة في الحالة النموذجية لدى المصابين بعوز ضدي، ومن هذه الجراثيم العقديات الرئوية والمستدمية النزلية من النمط B، وأشيع الأماكن المتأثرة هي السبل التنفسية العلوية والسفلية والأذن الوسطى، ويمكن للعدوى أن تنتشر من هذه المواقع بوساطة جريان الدم لإحداث عداوى نقيلية مثل التهاب السحايا أو عدوى العظم والمفصل، وتكرر عداوى السبل التنفسي لدى المصابين بعوز الأضداد غير المعالجين بأسلوب مناسب بوجود ضرر رئوي بنيوي (مثل توسع القصبات والتليف الرئوي)، ويساهم ذلك في زيادة المراضة والوفاة لديهم، وعندما يرسخ ضرر السبل التنفسي يصبح المريض مؤهلاً لإنتان رئويّ جَيبيّ sinopulmonary ناتج عن ذراري غير منمطة من المستدمية النزلية، ويحدث الإسهال أو سوء الامتصاص نتيجة الضمور الزغابي الناتج عن نمو الجراثيم المطاعمة في الأمعاء الدقيقة أو العدوى المزمنة بمرضات معوية (الجياردية أو السلمونيلة أو العَظيفة *Campylobacter*).

لا يختلف سير العدوى الفيروسية غير المصحوبة بمضاعفات (الحماق أو الحصبة أو غيرها) كثيراً لدى المعوزين للغلوبولينات المناعية عن العداوى لدى الأشخاص الطبيعيين، مما يشير إلى أن إنتاج الأضداد غير ضروري من أجل الشفاء من العداوى الفيروسية الحادة، ولا تتشكل مناعة طويلة الأمد ضدها فيمكن أن تنكس العدوى، ولا تعدّ عداوى الفطور والجراثيم داخل الخلية مظهراً لعوز الأضداد.

تحدث اضطرابات المناعة الذاتية لدى قرابة خمس المصابين بعوز أضداد ناتج عن العوز المناعيّ الشائع المُتَعَيَّر common variable immune deficiency، ويشمل ذلك الاضطرابات الدموية المناعية الذاتية (فقر الدم الانحلالي والفرقرية قليلة الصفيحات بالمناعة الذاتية وفقر الدم الوبيل) والاعتلالات الصماوية بالمناعة الذاتية، والأمراض العصبية مثل متلازمة غيلان باريه Guillain-Barré، والمتلازمة

الشبيهة بالذئبة.

من الجدير بالذكر أن عوز الأضداد ونقص المناعة عموماً يترافق غالباً مع فشل نمو، ويرجح أن ذلك يعود إلى الإصابة بالعدوى المتكررة منذ الولادة.

2.3 الفئات الرئيسية لعوز الأضداد

يحدث عوز الأضداد لدى الأطفال والبالغين، ويعد الشكل المكتسب لهذا العوز أشيع بكثير من الشكل الخلقي الموروث، ولا تظهر أعراض عوز الأضداد إلا بعد عمر 10 سنوات تقريباً لدى أكثر من 90% من المصابين، في حين تظهر العدوى في الشكل الخلقي بين الشهر الرابع والسنة الثانية من العمر، ولاسيما أن الطفل المعوز يبقى محتفظاً بالأضداد التي مرت عبر المشيمة من الأم فترة عدة أشهر بعد الولادة، علماً أن الأضداد تبدأ بالانتقال إلى الجنين بدءاً من الشهر الرابع من الحمل ويصل ذلك ذروته خلال الشهرين الأخيرين من الحمل.

يعد قياس قدرة المريض على صنع أضداد أفضل دليل على الاستعداد للعدوى من قياس مستوى الغلوبولينات المناعية الكلية، إذ يخفق بعض المرضى بصنع أضداد نوعية بعد التمتع رغم بقاء مستويات الغلوبولينات المناعية سوية في المصل، ويعد إثبات مقدرة المريض على إنتاج الأضداد بينة أكيدة على غياب العوز، كذلك يمكن استعراف وجود باثيات جواله في الدم، وهي تشكل ما يراوح بين 5-15% من العدد الإجمالي للمفاويات في الحالة الطبيعية، وتغيب الباثيات الناضجة مع عوز الأضداد في الشكل الطفلي الخلقي المرتبط بالجنس من فقد غاماً غلوبولين الدم، وينقص عددها أو يبقى طبيعياً في الأشكال الأخرى من أعواز الأضداد الأولية. يورد (الجدول 1.5) أمراض عوز الأضداد الأولي، وينتج أغلبها عن خلل وظيفة الباثيات أو خلل التأثير بين الباثيات والتايات.

1.2.3 فقد غاماً غلوبولين الدم Agammaglobulinemia

تنضج الباثيات بعد مرحلة سليفات الباثيات في نقي العظم، وتحتاج إلى إشارات بوساطة معقد مستقبلات سليفات الباثيات التي تتألف من سلاسل μ والسلاسل الخفيفة البديلة (المثويات المُغايرة المؤلفة من المنطقة الثابتة λ مع منطقة متغيرة ν سليفة β)، ومكونات لترجمة الإشارة $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ ، كذلك تعد أنشطة البروتين BTK (كيناز التيروزين الخاص بـ Bruton) و BLNK (بروتين رابط للباثيات B-cell linker protein) هامة من أجل نقل الإشارات (تحاسها) التي تستقبلها مستقبلات الباثيات

(وسليقات البائيات)، لذلك تسبب الطفرات في كل من تلك العناصر عوز أضعاف باكرًا مترافقًا مع نقص البائيات الجواله، ويعود سبب هذا النقص أو حتى الفقد إلى عدم قدرتها على تشكيل مستقبله وظيفية على هذه البائيات.

الجدول 1.5: أمراض عوز الأضداد الأولي

أمراض عوز الأضداد
• فقد غامأغلوبولين الدم المرتبط بالجنس
• فقد غامأغلوبولين الدم الصبغي الجسدي المتتحي
• متلازمة فرط IgM المرتبط بالجنس
• عوز CD40 (نمط من متلازمة فرط IgM الصبغي الجسدي المتتحي)
• متلازمة فرط IgM (الصبغي الجسدي المتتحي)
• العوز المناعي الشائع للمتغير
• عوز IgA الانتقائي
• عوز صنف فرعي من IgG

يحدث 90% من حالات فقد غامأغلوبولين الدم لدى الذكور بسبب طفرة جين BTK التي توجد على الصبغي X (Xp22)، وتدعى الحالة فقد غامأغلوبولين الدم المرتبط بالجنس. وتحدث أشكال نادرة متتحية صبغية جنسية من عوز الأضداد باكرة الحدوث مع نقص شديد في البائيات نتيجة طفرات جينية ترمز Cμ، γ5، Igα، Igβ، وBLNK.

2.2.3 عوز الأضداد نتيجة عيب في تبديل النمط الإسوي للغلوبولينات المناعية

تحمّل سليفات البائيات خلال المراحل الأخيرة من نضجها إلى بائيات الغلوبولين المناعي IgM، ويبدأ بعد ذلك ظهور IgD عليها عند مغادرة البائيات لنقي العظم، ويبقى IgM و IgD على البائية الناضجة قبل تبديل صنف الغلوبولينات المناعية switching إلى بائيات مفعلة وبلازميات تحمل أحد الأضداد IgM أو IgG أو IgE أو IgA، ويجري ذلك بتبديل المنطقة الثابتة من السلسلة الثقيلة في حين تبقى المنطقة المتغيرة النوعية للمستضد، ويحدث تبديل صنف الغلوبولينات المناعية في المراكز المنتشرة التي توجد ضمن جريبات البائيات في الأعضاء اللمفانية الثانوية، كذلك يحدث فرط الطفرات الجسدي somatic hypermutation ضمن المراكز المنتشرة منتجاً تجمعاً متتالياً من الطفرات النقطية في حين المنطقة المتغيرة للغلوبولين المناعي، وتبقى أرومات الخلايا البائية وتتكاثر إذا زادت الطفرات النقطية ألفة

الارتباط مع المستضد المحرّض، وقد تنتج خلايا ذاكرة بائية وخلايا بلازمية تفرز أضداداً عالية الألفة (نضج الألفة affinity maturation)، وبوساطة تلك العمليات تنتج خلايا ذاكرة بائية داخل المراكز المنتشة. ينتج عن عيوب الجينات التي ترمز الجزيئات اللازمة من أجل عمليات التبديل السابقة داخل المراكز المنتشة شكلاً من عوز الأضداد مع ارتفاع مستويات IgM ونقص IgA و IgE، وتدعى الحالة متلازمة فرط IgM.

إن شرط تشكيل المركز المنتش وسلامة وظيفته هو تأثر بروتين التنبيه المشارك CD40 (الذي يعد فرداً من طائفة مستقبلات TNF) الموجود على سطح الخلايا البائية مع بروتين جين-CD40 (CD40L) الذي يظهر على سطح التائيات CD4+ بعد تفعيلها، وتنتج متلازمة فرط IgM عن طفرات جين CD40L المرتبطة بالجنس (الشائعة نسبياً) أو طفرات جين CD40 المنحية المرتبطة بالصبغي الجسدي (نادراً)، ويعانى مرضى عوز CD40L من عداوى جرثومية متكررة نموذجية لعوز الأضداد، ونظراً لضرورة CD40L من أجل سلامة مناعة الخلايا التائية يعانى المرضى الذين لديهم خلل في وظيفة هذا اللجين من عداوى مميزة لعوز الخلايا التائية أيضاً، فيحدث الالتهاب الرئوي بالمتكيس الجوّجوي في ثلث الحالات، وقد تحدث عداوى انتهازية مثل داء خفيّات الأبوغ cryptocryptosporidiosis وداء المقوسات toxoplasmosis وداء المتفطرات غير السلية، ويرجع ذلك إلى فقدان التأثير بين CD40L على التائيات المفعلة مع CD40 التي تحملها البلاعم والخلايا المتغصنة مما يعوق نضج تلك التائيات وتفعيلها، وبالتالي تختلّ وظيفتها في المناعة المضادة لتلك الجراثيم، وتصاب نسبة عالية من مرضى عوز CD40L بضرر كبدي مترق (التهاب الأقيية الصفراوية المُصلّب) أيضاً، وقد يرجع ذلك إلى عدوى بداء خفيّات الأبوغ في الأقيية الصفراوية.

دعي NFκB كذلك بسبب الظن أنه يوجد في البائيات فقط (العامل النووي معزز السلسلة κ الخفيفة في البائيات المفعلة nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) رغم كشف وجوده في جميع الخلايا تقريباً فيما بعد، وهو عامل نسخ رئيس ينظم الجينات المسؤولة عن الاستجابة المناعية الخلوية والتلاؤمية، وينظم استجابة الخلايا المتعددة للشدة والسيوكينات - ولاسيما المحرّضة على الالتهاب منها - وعوامل أخرى، ويوجد NFκB في العصارة الخلوية مرتبطاً مع مثبط له هو IκBα، ويتفاعل إنزيم كيناز IκB (IKK) بوساطة تفعيل الخلية بإشارات من خارجها عبر مستقبلات معينة، مما يجعل هذا المثبط ينفصل عن NFκB الذي ينتقل بدوره إلى النواة لأداء وظيفته في النسخ،

ويعتمد التأثير signaling بواسطة CD40 على تفعيل IKK وبالتالي تفعيل NFκB، ويتعطل ذلك تفعيل بطفرات نقص المفعول hypomorphic للوحدات الفرعية γ في معقد IKK التي تدعى المعدل ضروري لـ NFκP (NFκP essential modulator) أو NEMO، وتصيب طفرات NEMO حاملها بعوز مناعة معقد يشمل مظاهر متلازمة فرط IgM.

ينتج عن عيوب الإنزيمات التي تتدخل في كتابة الرنا RNA أو نازعة أمين السيتيدين المحرض بالتفعيل Activation-induced cytidine deaminase (AID) أو غليكوزيلاز دنا اليوراسيل-Uracil-DNA glycosylase (UNG) نطمان إضافيان من متلازمات فرط IgM، وهما عيب تبديل الصنف وطفرة الألفة.

3.2.3 العوز المناعي الشائع المتغير Common Variable Immune Deficiency

يُجمع معظم مرضى عوز الأضداد الأولي تحت عنوان العوز المناعي الشائع المتغير Common Variable Immune Deficiency (CVID)، وتتميز الحالة بنقص IgG و IgA ونقص متنوع في IgM وتعطل إنتاج الأضداد النوعية بعد التعرض للمكروبات الطبيعية أو التمنيع، ويسيطر على CVID سريريا تأثيرات عوز الأضداد، فيصاب خمس المرضى تقريباً بأمراض المناعة الذاتية (التهاب أعصاب ونقص خلوية الدم، واعتلالات غدية صماوية)، ويصاب البعض بأورام حبيبية غير متجنبة تشبه الساركويد وترتشح في أعضاء متعددة (الرئتين والكبد والطحال والعقد اللمفية والجلد)، ولا يعرف سبب الاضطرابات السابقة تماماً حتى الآن. إن النمط الظاهري المناعي للعوز المناعي الشائع المتغير متنوع فتحدث عيوب بقيا الخلايا البائية ونشوء خلايا الذاكرة البائية وتفعيل البائيات والتائيات في الزجاج.

إن 10% من حالات مرضى العوز المناعي الشائع المتغير عائلية مع سيطرة الوراثة الصبغية الجسدية السائدة أو المتنحية، وقد يصاب أفراد من عائلة بالعوز المناعي الشائع المتغير ويصابون آخرون من العائلة نفسها بعوز IgA الانتقائي، واستعرفت عدة عيوب جينية مؤخراً تصيب 10-15% من مرضى العوز المناعي الشائع المتغير إجمالاً، وتعد طفرة جين المفعّل عبر الغشائي ومحور الكالسيوم ومتأثر لجين سيكلوفيلين *transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI)* العيب الأشيع في العوز المناعي الشائع المتغير، و TACI من طائفة مستقبلات عامل نخر الورم tumor necrosis factor receptors superfamily ويوجد على البائيات بالدرجة الأولى

وعلى التائيات المفعلة، ويؤدي دور اللجين من أجل العامل المفعّل للبائيات (BAFF) B-cell-activating factor واللجين المحرض للتكاثر (*APRIL*) *proliferation-induced ligand*، التي تحرض تأشب تبديل صنف الغلوبولينات المناعية.

يسبب عوز العامل المفعّل للبائيات أو مستقبلاته لدى الفئران خلل تطور الخلايا البائية وعوز الأضداد، وتسبب إزالة جين TACI بآلية التعطيل الجيني knock-out لدى الفئران نقص مستويات IgM و IgA ونقص الاستجابة الضدية للمستضدات المعتمدة على التائيات، وتميل هذه الفئران إلى الإصابة بالمناعة الذاتية وتكاثر اللمفاويات البائية، وقد وجدت طفرات TACI لدى مرضى العوز المناعيّ الشائع المتغيرٍ وأقاربهم مع عوز انتقائي في IgA، مما يشير إلى انتفاذ *penetrance* متغير لهذا العيب الجيني، وتبين أن طفرات TACI تصيب ألياً واحداً فقط في معظم المرضى المعروفين حالياً مما يشير إلى حدوث تأثير سلبي سائد للجين المطفور، وربما يكمن تفسير ذلك في أن TACI مثل باقي أفراد طائفة مستقبلات TNF يخضع لترافق سابق مستقل عن اللجين ويعمل كوحدة مُتعدّدة القُسيمات، ويمكن لاندماج سلسلة TACI مطفورة في المعقد متعدد القسيمات أن يخرب ارتباط اللجين أو قدرته على نقل الإشارة، وقد وجدت دراسات حديثة أن أفراد عائلة مرضى العوز المناعيّ الشائع المتغير الذين لديهم طفرات TACI متغايرة الزيجوت قد يمتلكون مستويات طبيعية تماماً من الغلوبولينات المناعية وتكون وظيفة البائيات لديهم طبيعية في الزجاج، ويقود هذا إلى الاستنتاج أن حدوث عوز الأضداد لدى من يحمل طفرات TACI متغايرة الزيجوت قد يعتمد على جينات معدلة أو عوامل بيئية.

إن مستقبله التنبه المشارك القابلة للتحريض (*ICOS*) *inducible co-stimulating receptor* هي جزيء منه مشارك على التائيات يحرض السيتوكينات اللازمة من أجل دعم تأشب تبديل الصنف وإنتاج الغلوبولينات المناعية والتمايز النهائي للبائيات، وتبدي الفئران الفاقدة بالتعطيل الجيني للمستقبله المنبهة المشاركة القابلة للتحريض واللجين الخاص بها خللاً في تشكيل المركز المنتش وإنتاج الأضداد، وتشكل طفرات جين *ICOS* قرابة 1% من مرضى العوز المناعيّ الشائع المتغير.

في الختام وصف عوز CD19 لدى عائلات مصابة بالعوز المناعيّ الشائع المتغير، وتعَدّ CD19 جزيئاً إضافياً على الخلايا البائية وهو لازم لتفعيلها وتكاثرها ونموها، وتُظهر الفئران الفاقدة لـ CD19 نقص غاماً غلوبولين الدّم ونقص استجابة الأضداد للمستضدات البروتينية، ولا يُعرف الخلل الجزيئي المستبطن لمعظم مرضى العوز المناعيّ الشائع المتغير.

4.2.3 عوز IgA

يتميز عوز IgA بنقص مستويات IgA في المصل أو غيابها، ويعد هذا العوز أشيع شكل من عوز أضداد الأولي ويصيب قرابة 1000/1 من الناس وسطياً مع تنوع كبير بين الأعراق، وهذا العوز نادر حتى بعض المجموعات العرقية (اليابانيين والأفريقيين)، ولا يصاب معظم الأشخاص المعوزين لـ IgA بعدوى بسبب قدرة IgG و IgM على تعويض نقص IgA، ويصنف عوز IgA بأنه شديد إذا كان تركيزه في المصل أقل من 7 مغ/دل (وهو حد الكشف في معظم المقاييسات) وذلك في الأعمار التي تتجاوز 4 سنوات، ويصنف بأن العوز جزئي إذا كان تركيزه أكثر من 7 مغ/دل وأقل من انحرافين معيارين من الحد الطبيعي.

يشكل IgA قرابة 70% من الغلوبولينات المناعية في الجسم رغم انخفاض تركيزه في المصل فهو يتركز في المفرزات المخاطية الأنفية والرئوية واللعاب والدمع وحليب الثدي ومفرزات السبل المعدية عنوية والبولية التناسلية، وهو مهم في المناعة المخاطية بتغليف الجراثيم ومنع التصاقها مع الأنسجة أو منعها من دخول الجسم.

أظهرت الدراسات المديدة أن نسبة قليلة من المعوزين لـ IgA يصابون بعدوى رئوية أو معدية معوية دون أن ترتبط شدة الأعراض مع شدة العوز، ويوجد لدى معظم المؤهين للعدوى من مرضى عوز IgA عوزاً مشتركاً في الصنف الفرعي IgG2 وعدم قدرة انتقائية على إنتاج أضداد عديدة السكريد الخاصة بمحافظ الجراثيم، و يترافق عوز IgA مع زيادة وقوع التآب (مثل التهاب الأنف الأرجي والربو الأرجي) والداء البطني ومجموعة من أمراض المناعة الذاتية بما فيها التهاب المفاصل والمتلازمة الشبيهة بالذئبة والتهاب القولون التقرحي وداء كرون والاعتلال الصماوي المناعي الذاتي وقلة الكريات المناعية الذاتية، وكشفت أضداداً ذاتية متعددة في مصل قرابة 90% من المصابين بعوز IgA، ويوجد أكثر من ضد ذاتي لدى قرابة ثلث المرضى، وذكر حدوث اختبار حمل إيجابي كاذب لدى بعض المرضى، ولا يعرف سبب تشكل أمراض المناعة الذاتية حتى الآن، ومن الأسباب المقترحة عدم حدوث انتقاء سلبي للخلايا المتفاعلة للذات، أو وجود عوامل وراثية تؤهب للمناعة الذاتية بطريقة مستقلة عن الأضداد.

يمكن لعوز IgA والعوز المناعي الشائع المتغير أن تؤثر على أفراد من العائلة نفسها بطريقة مختلفة، ونادراً ما يسبق عوز IgA ظهور العوز المناعي الشائع المتغير، لذلك يحتمل أن تكون الآليات الجزيئية

المستبطنة للعوز المناعيّ الشائع المتغيّر وعوز IgA هي نفسها، ويمكن لعوز TACI أن يسبب عوز IgA لدى بعض العائلات في حين يصاب آخرون بالعوز المناعيّ الشائع المتغيّر، ولا تعرف الآلية الجزيئية لعوز IgA في معظم الحالات، وأبرز التحليل الجيني لعائلة مصابة بالعوز المناعيّ الشائع المتغيّر وعوز IgA وجود مواضع استعداد ضمن منطقة MHC على الصبغي السادس، وبلغت شدة الارتباط ذروتها مع بؤرة ضمن منطقة DR/DQ التابعة لـ MHC II.

5.2.3 عوز الأصناف الفرعية للغلوبولين المناعي IgG

تشمل IgG في المصل أربعة أصناف فرعية تدعى IgG1 و IgG2 و IgG3 و IgG4 وتعكس الغزارة النسبية لهذه الأنماط الإسوية في المصل، وتُشخص أعوازُ هذه الأصناف الفرعية بنقص تركيزها في المصل بأكثر من انحرافين معيارين تحت القيمة المتوسطة المناسبة للعمر رغم أن مستويات IgG الإجمالية قد تكون طبيعية، ومن الصعب تقيس مقاييس أصناف IgG الفرعية لغياب مستحضرات مرجعية مقبولة عالمياً، كذلك توجد اختلافات جينية تؤثر على مستويات هذه الأصناف الفرعية بين المجموعات العرقية المختلفة.

يبقى بعض المصابين بأعواز أصناف IgG الفرعية دون أعراض، في حين يكون آخرون مستعدين للإصابة بعداوى رئوية جيبية متكررة، ويُظهر مثل هؤلاء المرضى نقص الاستجابة الضدية لعديدات السكريد الخاصة بمحافظ الجراثيم، ويشاهد الخلل السابق لدى المصابين بعوز IgG2 غالباً مع عوز IgA مشارك أو دونه، ولا تعرف الآليات الجزيئية المستبطنة لأعواز أصناف IgG الفرعية.

3.3 معالجة عوز الأضداد

أظهرت الدراسات السريرية الاستباقية أن المعالجة المثالية باستعاضة IgG تقلل وقوع الإلتان والمضاعفات مثل ضرر الرئة البنيوي، ويعيش المرضى المصابون بعوز الأضداد حياة طبيعية إذا أعطيت المعالجة المعیضة باكراً قبل رسوخ ضرر العضو، وتُحضّر الغلوبولينات المناعية العلاجية من جميعة بلازما مأخوذة من جمهرات كبيرة من المانحين الطبيعيين، ويجب مسح المانحين مسبقاً من أجل إصابتهم بعدوى، وتُستعمل خطوات متعددة مضادة للفيروسات خلال تصنيع البلازما للتخلص من فيروس العوز المناعيّ البشريّ والتهاب الكبد B و C، وتوجد مركبات عديدة مرخصة للتسريب الوريدي أو الحقن تحت الجلد.

يمكن مرضى عوز IgA أن يشكلوا أضداداً له إذا كانت مستوياته في المصل معدومة، ويمكن لهذه الأضداد أن تُحدث تفاعلات تأقية إذا أعطيت منتجات دموية تحتوي كميات من IgA في البلازما أو عصي غلوبولينات مناعية وريدياً تحتوي كميات من IgA (نادراً ما لا توجد آثار من IgA في هذه منتجات)، ومع ذلك وجد أن معظم المصابين بالتأق السابقين لا يمتلكون أضداداً لـ IgA في مصلهم، ثم يستوجب التفكير بآليات أخرى.

4. عيوب المناعة المتواسطة بالخلايا (المناعة المعتمدة على التائيات)

يؤثر عوز التائيات على دورها في الاستجابة المناعية إضافة إلى دورها على الخلايا الأخرى التي تتأثر بالتائيات مثل الوحيدات والبلاعم والبائيات، لذلك لا يحدث عوز تائيات معزول إلا نادراً (أقل من 1% من هذه الحالات) بل على شكل عوز مناعي مشترك، وغالباً ما يتظاهر المرض في الأشهر الأولى من الحياة رغم أن بعض الأشكال المعتدلة قد تتأخر عدة سنوات حتى البلوغ). ويمكن لهذه عيوب المرضية أن تكون موروثية (أولية) وهي نادرة، أو تكون ثانوية لأمراض أخرى، وتعد العدوى بفيروس العوز المناعي البشري سبباً هاماً لخلل المناعة التائية الثانوية، ويورد (الجدول 2.5) بعض أسباب عيوب المناعة المتواسطة بالخلايا.

1.4 تظاهرات عوز الخلايا التائية

يمكن أن يزداد استعداد مرضى خلل وظيفة الخلايا التائية للإصابة بالمرضات المكروبية داخل الخلوية (الفيروسات والجراثيم داخل الخلوية والأوالي الحيوانية)، ويمكن للعدوى بالفيروسات المتعلقة بالطفحية (الحصبة والحماق) أن تكون مميتة لدى الأطفال المعوزين للتائيات، ولا تعد هذه الفيروسات مشكلة لدى البالغين لأنهم يمتلكون بقايا استجابات ضدية تحصينية تكوّنت بعدوى أولية أو تمنع، ويصاب البالغون المعوزون للتائيات في الحالة النموذجية باستنشاق الفيروسات الخفية (مثل الفيروس المضخم للخلايا Cytomegalovirus، والحلأ البسيط Herpes simplex) التي يمكن أن تسبب عدوى منتشرة مهددة للحياة.

كذلك يعد المرضى المعوزين للخلايا التائية مؤهين نموذجياً للعدوى الفطرية، فيسبب المتكيس الرئوي الجؤجؤي التهاب رئو خلالياً واصماً لعوز الخلايا التائية، وتحدث عدوى جلدية مخاطية بالمبيضات وقد تحدث عدوى مجموعة systemic بالفطريات الخوطية (مثل الرشاشية الدخناء

Cryptococcus أو التهاب سحايا أو عدوى جهازية بالمستخفية المورمة Aspergillus fumigatus .neoformans

الجدول 2.5: بعض أسباب عيوب المناعة المتواسطة بالخلايا

<p>الأسباب الأولية:</p> <p>موروثة</p> <p>الأسباب الثانوية:</p> <p>- محرضة فيروسياً</p> <ul style="list-style-type: none"> • فيروس العوز المناعيّ البشريّ • الحصبة (عابرة) <p>- علاجية المنشأ</p> <ul style="list-style-type: none"> • التشعيع • نقل النقي حتى يكتمل الزرع • المعالجة الكيميائية من أجل الخلايا • كاببات المناعة <p>- الورم التوتي</p> <p>- اللمفومة</p> <p>- الفشل الكلوي أو الكبدى الشديديان</p> <p>مجهولة السبب:</p> <p>- عوز الخلايا الثانية مجهول السبب</p>

تعد العدوى الجرثومية داخل الخلوية مشكلةً خاصة لدى معوزي الخلايا التائية، فتزداد إصابتهم بالمتفطرات السلية أو استنشاق سل خافٍ، وهم أيضاً مؤهبون للعدوى المنتشرة بالمتفطرات ضعيفة الأمراض (مثل المتفطرات غير السلية).

من ناحية أخرى يحدث التهاب جلد وضخامة طحال وكبد بسبب داء الطعم حيال الثوي graft versus host disease (GvHD) التالي لمرور لمفاويات أمومية للمشيمة، وتحدث قلة اللمفاويات لدى الرضع معوزي التائيات عادة، ويحدث لديهم فشل نمو.

يميل معوزو الخلايا التائية للإصابة بعدة خباثات تؤدي فيها العدوى الفيروسية دور عاملٍ مشتركٍ (مثل لمفومة لاهودجكينية محرضة بفيروس إبشتاين-بار Epstein-Barr virus (EBV)، وساركومة كابوزي Kaposi التي يشارك فيها فيروس الحلاّ البشري 8، كذلك تزداد الخباثات الجلدية عند

تعرض لكميات كبيرة من الأشعة فوق البنفسجية (سرطانة الخلايا القاعدية basal-cell carcinoma، و سرطانة الحرشفية squamous-cell carcinoma).

5. لفئات الرئيسية لعوز المناعة المشترك Combined Immunodeficiency

1.5 عوز المناعة المشترك الشديد (SCID) Severe Combined Immunodeficiency

يشمل عوز المناعة المشترك الشديد مجموعة من الأمراض الموروثة التي تتميز بعيب شديد في تطور ثبات ووظيفتها مع عيوب متغيرة في تطور البائيات والفاثكات الطبيعية، ويسبب المرض الموت خلال أول سنتين من العمر عادة إذا لم يُنقذ المرضى بزرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)، وهذا المرض نادر يقع لدى 1:50,000 من الولادات الحية تقريباً.

1.1.5 المظاهر السريرية

يتظاهر المرض في السنة الأولى من العمر بفشل نمو وعداوى متكررة جرثومية وفيروسية وفطرية، وتصيب العداوى السبيل التنفسي والمعدى المعوي عادة، وقد تنتج العداوى عن ممرضات شائعة (مثل نغزيرس الغدّاني adenovirus، والفيروس المخلوي التنفسي respiratory syncytial virus وفيروس نظير النزلة الوافدة parainfluenza virus)، إضافة إلى ممرضات انتهازية ذات فوعة منخفضة (مثل نبيضات والمتكيس الرئوي الجؤجؤي والفيروس المضخم للخلايا)، ويمكن للّقاحات الحية مثل BCG أن تحدث عدوى منتشرة مهددة للحياة، وتسبب العداوى المستمرة لدى مرضى عوز المناعة المشترك الشديد سوء التغذية واحتلال النمو والموت المبكر، كذلك قد يحدث داء الطعم حيال الثوي graft versus-host disease (GvHD) نتيجة انتقال لمفاويات الأم أو خلايا خيفية بعد نقل الدم بسبب عدم قدرة المريض على رفض الخلايا الخيفية، ويتظاهر داء الطعم حيال الثوي بطفح جلدي أو ضخامة كبد وطحال وعقد لمفوية.

قد تغيب اللوزتان والأنسجة اللمفاوية الأخرى وقد ينقص تنسج التوتة، وتعد قلة اللمفاويات مظهراً مميزاً لدى أكثر من ثلاثة أرباع مرضى عوز المناعة المشترك الشديد).

2.1.5 تصنيف عوز المناعة المشترك الشديد

يرتكز هذا التصنيف على معايير مناعية ومعايير جينية، فيقسم العوز في مجموعتين اعتماداً على النمط

الظاهري للمفاويات الدم:

- مرضى معوزون للخلايا التائية مع بائيات طبيعية أو زائدة: T-B+ SCID
- مرضى معوزون للخلايا التائية والبائية: T-B-SCID.

يحدث T-B+SCID بسبب عيب في واحد من أربعة جينات متعلقة ببعضها وظيفياً، وأشيعها عوز المناعة المشترك الشديد المرتبط بالجنس الذي ينتج عن طفرة في الجين الذي يرمز لسلسلة γ في مستقبلات IL-2 التي تعمل كسلسلة تأثير signaling مشتركة بين مستقبلات ستة سيتوكينات (IL-2 و IL-4 و IL-7 و IL-9 و IL-15 و IL-21)، ويسبب فقد الاستجابات لتلك السيتوكينات عيوباً في مجال واسع من وظائف التائيات والبائيات، فيلزم IL-7 من أجل المراحل الباكرة من تطور الخلية التائية، ويسبب نقص الاستجابة لهذا السيتوكين قلة هذه الخلايا، ويلزم IL-15 من أجل تطور الخلايا الفاتكة الطبيعية ونقصه يخل بوظيفتها، ويشمل التأثير بوساطة مستقبلات السيتوكين السابقة التأثير بين سلسلة γ المشتركة مع كيناز التيروزين جانوس كيناز-3 (JAK3) Janus-associated kinase، ويفسر ذلك سبب حدوث شكل صبغي جسدي متنح من عوز المناعة المشترك الشديد عند حدوث طفرات JAK3 مع نمط ظاهري مشابه لعوز المناعة المشترك الشديد المرتبط بالجنس، كذلك تسبب طفرات السلسلة α في مستقبلات IL-2 أو IL-7 شكلين نادرين من عوز المناعة المشترك الشديد.

تتألف مستقبلات الخلايا التائية والبائية من عناصر غير متغيرة تندمج مع عناصر المناطق المتغيرة، فساهمان في تكوين الرابطة للمستضد من المستقبل، ويحتاج تأشير الجين اللازم لتوليد هذه المستقبلات إلى وظيفة منتج جينات تفعيل التأشب (RAG) 1 و 2 وعدد من البروتينات اللازمة من أجل إصلاح الدنا، وينتج عن طفرات في أي من هذه الجينات عند الفئران مرضاً مشابه لعوز المناعة المشترك الشديد.

ينتج T-B-SCID لدى البشر في أكثر من نصف الحالات عن طفرات في الجينات المفعلة للتأشب recombination-activating genes (RAG) من النمط 1 أو 2، وهي أنزيمات مسؤولة عن قطع الدنا ذي الطاقين ds-DNA مما يبدأ إعادة تنظيم جين V(D)J اللازم لصنع مستقبلات المستضدات على الخلايا التائية والبائية، ويتوقف تطور الخلايا البائية والتائية في مرحلة باكرة من التنشؤ عند اختلال وظيفة RAG1 و RAG2 مما يسبب عوز المناعة المشترك الشديد عديم التائيات والبائيات T-B-SCID،

وتسبب طفرات نقص مفعول RAG1 أو RAG2 شكلاً غير كامل من SCID يدعى متلازمة Omenn. وتنتج الخلايا الجسدية، وفيها تتوفر بعض نساقل التائيات والبائيات دون توفر المستودع الكامل منها، وربما توسع نساقل التائيات والبائيات غير الطبيعية فلا تحدث قلة لمفاويات هامة لدى مرضى متلازمة Omenn، ومع ذلك يوجد عوز مناعي شديد لأن مستودع اللمفاويات يكون قليل النسيلة. تمتلك نساقل التائيات في هذه المتلازمة قدرة متفاعلة للذات مما يسبب أعراض داء GVHD مثل ضخامة الكبد والطحال والعقد اللمفية وتوسف الجلد إضافة إلى أعراض عوز المناعة الأخرى.

تنتج مستقبلات مستضدات التائيات والبائيات من تآشب جينات المنطقة المتغيرة V(D)J وجينات المنطقة الثابتة، ويلزم بروتين يدعى ARTEMIS من أجل إصلاح الدنا، بما يشمل إصلاح قطع الدنا التي نتجت خلال تآشب V(D)J، وتسبب طفرة الجين الذي يرمز ARTEMIS شكلاً نادراً من T-B-SCID، ويؤدي هؤلاء المرضى أيضاً زيادة الحساسية للإشعاع المؤيّن.

ينتج قرابة 15% من حالات عوز المناعة المشترك الشديد عن عوز نازعة أمين الأدينوزين Adenosine deaminase (ADA)، وهو أنزيم لازم من أجل إنقاذ النوكليوتيدات Nucleotide salvage ضمن الخلايا اللمفاوية، وتهدف عملية الإنقاذ هذه إلى استخدام نواتج تدرك النوكليوتيدات في استخدام نوكليوتيدات جديدة، ويسبب فقد ADA تراكم مستقبلات الأدينوزين السامة (ديوكسي أدينوزين deoxyadenosine وديوكسي-ATP) ضمن الخلايا اللمفاوية فتتوت وتحدث قلة لمفاويات شديدة تؤثر على الخلايا التائية والبائية والخلايا الفاتكة الطبيعية، ونادراً ما تسبب طفرات نازعة أمين الأدينوزين أشكالاً خفيفة من عوز الإنزيم فتحدث أشكال أخف من عوز المناعة المشترك تتظاهر في مراحل لاحقة من الحياة، ويعدّ فوسفوريلاز نوكليوزيد البورين PNP لازماً أيضاً من أجل إنقاذ البورين داخل اللمفاويات، ويسبب عوزُه نمطاً ظاهرياً من عوز المناعة المشترك أخفّ مما يشاهد في عوز ADA، ويموت الطفل المصاب بعوز المناعة المشترك الشديد الناتج عن عوز PNP إذا لم يعالج بزرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم.

تسبب طفرات البروتينات اللازمة من أجل اكتمال وظيفة مستقبلية الخلايا التائية ونقلها للإشارة أشكالاً نادرة من عوز المناعة المشترك الشديد، فيحدث T-B+ SCID لدى المصابين بعوز فسفاتاز التيروزين (CD45) الذي يساعد على بدء التأشير بوساطة مستقبلية الخلايا التائية TCR، كذلك تسبب طفرة مكونات معقد CD3 (CD3 γ , ϵ , δ) نمطاً ظاهرياً من SCID، وتلزم إنزيمات كيناز التيروزين

Lck و ZAP70 من أجل فسفة أنماط تفعيل المستقبلات المناعية المرتكزة على التيروسين ITAMs Immunoreceptor Tyrosine-based activation motifs على القطعة داخل الهيولية من TCR خلال نقل الإشارة بواسطة هذه المستقبلات، وينتج عن حالتي عوز كيناز التيروسين السابقتين شكل نادر من عوز المناعة المشترك الشديد.

تعرف TCR الموجودة على النائية $CD8^+$ على الببتيدات المستضدية المرتبطة بمستضدات MHC I، وتعرف TCR الموجودة على النائية $CD4^+$ على المستضدات المرتبطة بالصف MHC II على سطح الخلايا المقدمة للمستضد، ويحقق إظهار المستضد السطحي للجزء MHC I إذا فُقد أي من ناقل الببتيد المستضدي TAP1 أو TAP2 (الناقل المرتبط بمعالجة المستضد Transporter associated with antigen processing)، فهما يساعدان على نقل الببتيدات من العصارة الخلوية إلى داخل الشبكة الهيولية الباطنة من أجل تحميلها على جزيئات الصف MHC I المصنعة حديثاً، وبغياب هذا التحميل يتفكك جزء MHC I قبل وصوله إلى سطح الخلية، وبالتالي تفقد الخلية $CD8^+$ وظيفتها نتيجة عدم حملها لهذا الجزء، وتموت هذه الخلايا في التوتة، ويكون عوز المناعة الناتج أطف من عوز المناعة المشترك الشديد، ويتأخر تجلّيه إلى مراحل الحياة اللاحقة غالباً، ومن المفارقة أن العدوى الفيروسية لا تعد مشكلة لدى هؤلاء المرضى، ومن ناحية أخرى يصاب بعض معوزو الصف I من MHC بتوسع قصبات مترق، ويصاب آخرون بالتهاب أوعية في الوجه والجهاز التنفسي العلوي، وافترض أن التهاب الأوعية هذا ربما ينتج عن تخريب خلايا بطانة الوعاء ذاتياً بواسطة السمية الخلوية للخلايا الفاتكة الطبيعية غير المقيّدة.

على العكس مما سبق يسبب عوز الصف MHC II فشلاً كبيراً في وظائف الخلايا $CD4^+$ ، ويقل عدد اللمفاويات محيطياً نتيجة فقد انتقاء بقاء الخلايا $CD4^+ CD8^-$ ، وينتج عن هذا العوز شكلاً مमित من عوز المناعة المشترك الشديد لأن وظيفة $CD4$ ضرورية من أجل المناعة الطبيعية المتواسطة بالخلايا إضافة إلى إنتاج الأضداد، وينتج عوز الصف II من MHC عن طفرة في واحد من أربعة عوامل نسخية هي البروتين التنظيمي المرتبط بالعامل X (RFXAP) Regulatory factor X-associated protein، والمفعّل العابر لمستضد MHC II، class II, major histocompatibility complex, transactivator، والعامل 5 التنظيمي (RFX5) regulatory factor 5 و RFXANK التي تنظم حمل النائيات للصف MHC II، وينتج عن هذه الطفرات ما يدعى متلازمة اللمفاويات العارية bare

.lymphocyte syndrome

3.1.5 معالجة عوز المناعة المشترك الشديد

زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم: يموت مرضى عوز المناعة المشترك الشديد دوماً إن لم يعالجوا خلال الطفولة الباكرة، ويعدّ زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم Hematopoietic Stem Cell Transplantation العلاج المفضل عند وضع تشخيص المرض بغض النظر عن التشخيص الجزيئي، وتؤخذ الخلايا من مانع مماثل HLA أو من مانع متماثل التّمط الفرداني من العائلة، ونتائج الزرع لسابق إن أُجري خلال 3.5 شهراً من العمر جيدة فيما يتعلق باستنشاء المناعة والبقيا المديدة، ويضر تأخير العلاج أو حدوث عدوى بالنتيجة، وتعد العدوى وداء الطّم حيال الثوي أهم المضاعفات التالية لزرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم.

المعالجة الجينية من أجل عوز المناعة المشترك الشديد: تحقّق باستخدام المعالجة الجينية استنشاء المناعة المديد لدى مرضى SCID الناتج عن عوز السلسلة γ المشتركة أو عوز ADA، ويجرى ذلك بنقل الجين خارج الجسم الحي إلى خلايا جذعية مكوّنة للدم مأخوذة من نقي العظم لدى المريض، ويعاد تسريب هذه الخلايا الجذعية المستنشأة إلى المريض، وتقتصر هذه المعالجة على المرضى الذين لا يتوفر مانع من عائلتهم ذو HLA موافق.

حدثت عدة حالات ابيضاض دموي لدى مرضى عوز السلسلة γ ممن عولجوا جينياً، ووجد ناقل فيروس قهقري في مكان قريب من طليعة الجين الورمي LMO2 في سلسلة الابيضاض، مما يسبب نسخاً وتعبيراً زائغين متعلقين بـ LMO2، ويستدعي ذلك تقيماً جيداً للمعالجة الجينية من أجل مرضى عوز المناعة المشترك الشديد، ويلزم المزيد من التجارب حولها قبل تحديد دورها الدقيق في المعالجة.

2.5 متلازمة دي جورج DiGeorge's Syndrome (عدم تنسج التوتة)

تعد متلازمة دي جورج ثانوية لخبن (حذف deletion) فردانسي الزيجوت في الذراع القصير من الصبغي 22 (DEL 22q. 11.2)، ويسبب هذا العيب الصبغي متلازمة معقدة موروثية تتميز بتشوهات قلبية ونقص تنسج التوتة وتشوهات حنكية بلعومية مع خلل وظيفة شرعية بلعومية وقصور الدُرقات وشوهة الوجه، ويحدث خبن 22q في 2500/1 ولادة حية، والنمط الظاهري السريري المرافق متغير جداً، ويعانسي قرابة خمس مرضى هذا الخبن من عدم تصنيع التوتة وبالتالي من قلة اللمفاويات التائية

وخلل المناعة المتواسطة خلويًا، وتكون درجة قلة اللمفاويات بسيطة في معظم الحالات (متلازمة دي جورج الجزئية)، ويعود مستودع التائيات ووظيفتها إلى الحالة الطبيعية تقريباً في عمر الستين، لذلك تكون العدوى المميزة لعوز التائيات نادرة لدى هؤلاء الأشخاص، في حين تقل اللمفاويات كثيراً لدى عدد قليل من الأشخاص المصابين (أقل من 1%)، وتحدث مظاهر المرض المذكورة أعلاه بسبب تطور معيب للأقواس البلعومية الثالث والرابع خلال التنشؤ، وترافق الحالة مع عدوى انتهازية ويكون الإنذار سيئاً إذا لم تزرع التوتة، وكان الزرع يجرى بتوتة جنينية سابقاً إلا أن طعم التوتة المزروع بعد الولادة cultured postnatal thymic transplant ربما يكون العلاج الأفضل رغم قلة إجرائه حتى الآن، ويذكر أن معالجة متلازمة دي جورج تتضمن معالجة الأعراض دوائياً وجراحياً بحسب العضو المصاب أيضاً.

تحتوي منطقة 22q 11.2 جين TBX1 الذي ينتمي إلى عائلة جينات T-BOX التي تضم بروتينات تنظم التطور الجنيني، ويعاني المصابون بطفرات في جينات TBX1 من مظاهر سريرية مماثلة لمتلازمة جين 22q 11.2، مما يدل على أن المسؤول عن المظاهر السريرية هو قصور جيني فرداني في جين TBX1.

6. أعواز الخلايا البلعمية

تُعد العدلات الخلايا البلعمية الجواله الرئيسة، وتتفعل هذه الخلايا خلال الالتهاب وتهاجر إلى الأنسجة حيث تبتلع الجراثيم والفطور الغازية وتقتلها وهضمها. تنقص وظيفة العدلات بسبب نقص عدد العدلات الجواله (قلة العدلات) أو بسبب عيوب نادرة موروثه في وظيفتها.

1.6 قلة العدلات

تعرف قلة العدلات بنقص عددها في الدم إلى أقل من 1.5×10^9 /لتر، وتبقى الحالات البسيطة من قلة العدلات غير مترافقة بأعراض غالباً، إلا أن قلة العدلات الشديدة (أقل من 1.5×10^9 /لتر) ترافق دوماً مع اختطار إتان جرثومي مهدد للحياة ناتج عن مجال واسع من الجراثيم إيجابية الغرام (مثل العنقوديات الذهبية) وسلبية الغرام (مثل الإشريكية القولونية Escherichia coli والزوائف Pseudomonas والكليسيلا Klebsiella) والفطور (المبيضات)، وتعد العدلات هامة على وجه الخصوص من أجل الحفاظ على تكامل الغشاء المخاطي، لذلك تشكل التقرحات الفموية والالتهاب

حول الشرح مظاهر لقلة العدلات الشديدة.

تقسم حالات قلة العدلات إلى أولية وثانوية، وتشمل الحالات الأولية طفرات متماثلة الزيجوت في جين البروتين X1 المرتبط مع HCLSI (HAX1) في المتقدرات أو طفرات متغايرة الزيجوت في جين نيلاستاز العدلات (neutrophil elastase (ELA-2)، أو طفرة جين SBDS التي تترافق مع متلازمة Shwachman-Bodian-Diamond، ويعتقد أن لهذا الجين دوراً هاماً في أداء الريباسات ribosomes نوظفتها في العديد من الخلايا وأهمها سليفات الكريات الحمراء مما يدل على دورها في تكوّن الكُرَيَاتِ حُمْر. تشمل الحالات الثانوية لقلة العدلات من ناحية أخرى العدوى الفيروسية وبعض الأدوية والمعالجة الكيميائية والشعاعية وبعض الأورام وفرط نشاط الطحال وقلة العدلات المناعية الذاتية.

7. عيوب هجرة الكريات البيضاء

تهاجر العدلات عبر البطانة إلى مواقع الالتهاب، وللبداء بعملية الهجرة يتأثر سياليل لويس X sialyl LewisX الذي يظهر على سطح العدلات (وهو نوع من الكربوهيدرات رباعية السكريد) مع السيلكتين E الذي يظهر على سطح الخلايا البطانية من جهة اللمعة، وتحتاج الكريات البيضاء السابقة المتصلة على البطانة إلى ارتباط أقوى بوساطة المستضد المترافق مع وظيفة اللمفاويات-1 lymphocyte function-associated antigen (LFA-1) الذي يظهر على سطح الكريات البيضاء (إضافة إلى ظهوره على التائيات والبائيات والبلاعم)، ولجنيه هنا هو جزيء الالتصاق بين الخلووي-1 intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) الظاهر على السطح المواجه لللمعة من الخلايا البطانية المفعلة، ويلي ذلك هجرة الكريات البيضاء إلى الأنسجة.

ينتمي LFA-1 إلى مجموعة من ثلاثة مثنويات متغايرة heterodimers على سطح الخلية يتألف كل منها من سلسلة β مشتركة (CD18) مع ثلاث سلاسل α منفصلة تدعى CD11a و CD11b و CD11c، ويشكل المثنوي المغاير CD18/CD11a المستضد المترافق مع وظيفة اللمفاويات-1 (LFA-1) وهو من الإنتغرينات integrins ويمكنه ربط جزيئات عديدة على سطح الجراثيم الغازية، ويشكل CD18/CD11b المستقبل 3 للمتممة (CR3)، ويشكل CD18/CD11c المستقبل 4 للمتممة (CR4)، ويلزم المستضد المترافق مع وظيفة اللمفاويات-1 من أجل التصاق الكريات البيضاء مع الخلايا البطانية في حين تشكل CR3 و CR4 مستقبلات من أجل المتممة المفعلة أيضاً فيساعدان في ابتلاع الجراثيم

المطهوءة، وتسبب طفرةً ترميز CD18 (الذي يسبب نقص التعبير عن LFA-1 و CR3 و CR4) عوز مناعة أولي موروث يدعى النمط 1 من عوز التصاق الكريات البيضاء leucocyte adhesion deficiency type-1 (LAD1). توجد طفراتٌ تمنعُ تخليقَ سياليل لويس^x على سطح العدلات، وتدعى هذه الحالة النمط 2 من عوز التصاق الكريات البيضاء LAD2، وتنتج هذه الحالة عن طفرة جين ناقل الفوكوز-*GDP-fucose transporter* *GDP*، وتختل وظيفة الكريات البيضاء لدى المصابين بـ LAD1 و LAD2 فيما يتعلق بالتصاقها بالجدران البطانية لذلك لا تستطيع هذه الكريات الهجرة إلى المناطق المصابة بالعدوى.

يتظاهر المرض باكراً في الطفولة بعدوى متقيحة متكررة جلدية وتنفسية ومعديّة معوية إضافة إلى إصابة الأغشية المخاطية، ويعد نقصُ الثام الجروح وتأخرُ انفصال الحبل السري نموذجيةً، ويصاب هؤلاء المرضى بكثرة الكريات البيضاء مع خلل هجرتها فلا يتشكل القيح في أماكن العدوى، وترافق هذه الاضطرابات الموروثة نموذجياً مع التهاب لثة شديد والتهاب دواعم الأسنان، مما يشير إلى أهمية وظيفة العدلات الطبيعية من أجل حفظ الصحة السنية، وإنذار كلتا الحالتين سيء ويحدث الموت باكراً دون معالجة نوعية، ويعد نقل النقي bone marrow transfusion شافياً في LAD1 ويفيد إعطاء الفوكوز fucose فموياً في LAD2.

8. عيوب قتل الجراثيم

المثال الأفضل لعوز المناعة المتميز بفشل قتل الجراثيم المتواسط بالخلايا البلعمية هو الداء الورمي الحبيبي المزمن (CGD) chronic granulomatous disease. ينتج عن بلعمة الجراثيم بوجود عدلات ووحيدات طبيعية تفعيلٌ معقد أكسيداز فسفات ثنائي نوكليويد أدينين النيكوتيناميد المختزل reduced Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) فينتج فوق الأكسيد peroxide ويولد وسطاً ضمن اليلوع phagosome يفعل الإنزيمات الحالة للبروتينات: كاتيبسين وإيلاستاز القاتلة للجراثيم. يشمل معقد أكسيداز NADPH بروتينين مترابطين مع الغشاء هما p91phox و p22phox اللذين يشكلان معقدًا مع ثلاثة عوامل مشاركة في العصارة الخلوية هي p47phox و p40phox و p67phox، واستعرفت طفراتٌ في أربعة من المركبات الخمس السابقة، مما يجعل عيب نشاط أكسيداز NADPH يسبب خلل قتل الخلايا البلعمية للجراثيم، ويحدث الداء الورمي الحبيبي المزمن سريرياً،

ويتميز هذا الداء بفشل تدرّك الجراثيم في الأحياء فيستمر التهاب الأنسجة مع تشكل ورم حبيبي في العديد من الأعضاء، ويرتبط الداء الورمي الحبيبي المزمن الناتج عن عوز p91phox بالجنس، في حين توارث الأنواع الأخرى بأسلوب صبغي جسدي متنح.

تكون آليات قتل الجراثيم في الداء الورمي الحبيبي المزمن chronic granulomatous disease تعتمد على جملة أكسيداز الخلايا البلعمية عاطلة عن العمل، لكن آليات قتل الجراثيم غير التأكسدية تبقى سليمة، لذلك لا يعاني مرضى الداء الورمي الحبيبي المزمن من الإصابة بمجال واسع من ميكروبات كما يعاني مريض قلة العدلات، بل يصابون بعداوى بمجال ضيق من الجراثيم التي تدخل فيها آليات قتل الجراثيم المعتمدة على تفعيل أكسيداز NADPH التي تشمل العنقوديات الذهبية والجراثيم سلبية الغرام (مثل السلمونيلة، والسَّرَّائِيَّة) والفطور (الرشاشيات)، وتشمل المواقع الأكثر إصابة بالعدوى النسيج تحت الجلد والعقد اللمفية والرئتين والكبد، ومن الشائع حدوث تقرحات فموية وحول فموية.

يعد تشكل أورام حبيبية مزمنة في أنسجة مختلفة مظهراً نموذجياً للداء الورمي الحبيبي المزمن، وتحدث أحياناً مظاهر خاصة تتعلق بموضع الورم الحبيبي المزمن، ومنها الانسداد المعدي المعوي أو البولي التناسلي، وربما يتضخم الكبد والطحال بسبب ارتشاح الورم الحبيبي في تلك الأنسجة، ويحدث التهاب قولون ورمي حبيبي يشبه داء كرون لدى 15% من مرضى الداء الورمي الحبيبي المزمن، مما يدل على أهمية الوظيفة الطبيعية للخلايا البلعمية في الوقاية من الالتهاب الضار في الأمعاء الغليظة. يركز تشخيص الداء الورمي الحبيبي المزمن على قدرة العدلات المنبّهة من المصابين على أكسدة الأصبغة لتعطي نائجاً ملوئاً أو متألّقاً يُكشف بعدّ الكريات الجرياني، وتقلّل المعالجة الاتقائية بالإنترفيرون γ وقوع العداوى الجرثومية والفطرية كثيراً لدى مرضى الداء الورمي الحبيبي المزمن لأسباب غير مفهومة جيداً.

يلزم Rac2 - وهو GTPase عصاري خلوي - من أجل البلعمة الطبيعية للأكتين والوظيفة المثالية لجملة أكسيداز في الخلايا البلعمية، ويسبّب عوز Rac2 بسبب طفرة الجين المتعلق بخلل حركة العدلات ونقص استجابة فوق الأكسيد superoxide لبعض المنبّهات.

1.8 عيوب قتل الجراثيم داخل الخلية بواسطة البلاعم المفعّلة

تقاوم بعض الأنواع الجرثومية (مثل المتفطرات والليستيرية Listeria والسلمونيلة) آليات القتل داخل

الخلايا البلعمية لذلك تستطيع النجاة والتكاثر داخل الوحيدات والبلاعم، وتعتمد المناعة الفعالة ضد تلك الجراثيم على تفعيل البلاعم المعتمد على التائيات (والخلايا الفاتكة الطبيعية)، وتبين أن إنتاج الإنترفيرون γ المعتمد على IL-12 و IL-23 هام جداً من أجل المناعة ضد المراضات الجرثومية داخل الخلووية، وتبدأ هذه العملية بتنبه المستقبلات شبيهة Toll على سطح الخلايا المقدمة للمستضد بواسطة لجينات جرثومية مثل ليبوأرابينومانان lipoarabinomannan الخاص بالمتفطرات، وينتج عن ذلك إفراز IL-12 و IL-23 و TNF- α من الخلايا المقدمة للمستضد، ويخضع ارتباط IL-12 و IL-23 مع مستقبلاتها الموجودة على سطح التائية والخلية الفاتكة الطبيعية المفعّلتين هذه الخلايا على إفراز المزيد من الإنترفيرون γ ، ويفعل IFN- γ مع TNF- α البلاعم القادرة عندئذ على قتل المراضات داخل الخلووية.

يعدّ الأشخاص المصابون بخلل المناعة المتواسطة بالتائيات (مثل عوز المناعة المشترك الشديد وعدوى فيروس العوز المناعيّ البشريّ) مؤهّبين بقوة للعداوى بالمتفطرات، بما يشمل العداوى الناتجة عن أنواع المتفطرات ضعيفة الأمراض، وربما تحدث عداوى منتشرة مهددة للحياة بتلك الجراثيم أيضاً حتى بغياب عوز مناعي معروف أولي أو ثانوي. واستعرف التحليل الجيني للأسر المصابة حتى الآن طفرات في سبعة جينات مختلفة تشارك في إنتاج IFN- γ أو الاستجابة له، ويصنف هؤلاء المرضى بحسب الاستعداد المندلي للإصابة بداء المتفطرات Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)، وتؤثر الآفات الجينية المسؤولة عن MSMD على تكامل سبيل IFN- γ المعتمد على IL-12/IL-23).

لقد استُعرفت الطفرات في المواضيع التالية:

- الوحدة الفرعية P40 المشتركة بين IL-12 و IL-23
- السلسلة β المشتركة بين مستقبلات IL-12 و IL-23
- كيناز TYK2 اللازم من أجل التأشير بواسطة مستقبلات IL-12
- سلاسل α و β في مستقبلتي IFN- γ 1 و 2
- ترجم الإشارة مفعّل النسخ (STAT-1) Signal Transducer and Activator of Transcription
- اللازم من أجل التأشير بواسطة IFN- γ
- عيب جين المعدّل الضروري لتفعيل NF κ P (NEMO) الهام من أجل نقل الإشارة بواسطة شبيهات مستقبلات Toll و IL-1 و TNF- α .

تعتمد شدة النمط الظاهري السريري للاستعداد المنديّ لداء المتفطرات على النمط الجيني، ويتنج عن العوز الكامل لمستقبلي الإنترفيرون $IFN-\gamma R1$ و $IFN-\gamma R2$ إبطال الاستجابات لهذا الإنترفيرون، ويتجلى المرض في الطفولة الباكرة على شكل عداوى منتشرة بعصيات BCG أو المتفطرات غير السلية، ثم يسبب وفيات عالية رغم المعالجة، وتكون إصابات المتفطرات لدى هؤلاء المرضى متعددة العصيات وتترافق الحالة مع سوء تشكل الورم الحبيبي، وعلى العكس تؤهب حالات عوز $IFN-\gamma R1$ وعوز IL-12B وعوز مستقبل IL-12/23 للإصابة بالمتفطرات في أعمار أكثر تأخرًا، ويكون الإنذار أفضل بعد العلاج، وتكون الآفات لدى هؤلاء المرضى وحيدة العصيات، وتترافق مع استجابة ورمية حبيبية سيمة.

يتنج عن عوز STAT-1 الجزئي أو الكامل تعطل التأثير بواسطة $IFN-\gamma R$ مما يزيد تأهب المصابين لعدوى بالمتفطرات ذات الفوعة المنخفضة، كذلك يخلّ عوز STAT-1 الكامل بالتأثير بواسطة $IFN-\gamma R1$ مما يؤهب لعدوى بفيروس الحلاّ مهددة للحياة في الطفولة، وأشيع العداوى لدى المصابين بعيوب IL-12/23 هي العداوى الناكسة خارج المعوية أو المترافقة مع إبتان الدم بأنواع السلمونيلة غير التيفية، ويستجيب هؤلاء المرضى أو المصابون بعيوب جزئية متعلقة بـ $IFN-\gamma R$ للمعالجة بالإنترفيرون- γ في حين لا يستجيب لها المصابون بعيوب كامل في هذه المستقبلات.

9. أعواز المناعة المعقدة الناتجة عن عيوب متفرقة

1.9 متلازمة فيسكوت-ألدريش Wiskott-Aldrich Syndrome

تعد متلازمة فيسكوت-ألدريش مرضاً نادراً يحدث لدى 5 ملايين شخص، وهو مرض وراثي منتقل بالجنس يتميز بحدوث الإكزيمة خلال الأشهر الأولى من الحياة وفرقرية قلة صفيحات وإسهال مدمي (بسبب قلة الصفيحات)، وتترافق المرض مع قلة عدلات، وعداوى متكررة، وتترافق الحالة من أحد أمراض المناعة الذاتية أحياناً، وتحدث الخبثات (اللمفومة وبيضاض الدم) لدى ثلث المرضى تقريباً، وتتميز المتلازمة بنقص IgM مع ارتفاع IgA و IgE مع مستويات متغيرة من IgG، ويكون إنتاج الأضداد لعديدات سكاريد المحفظة الجرثومية ناقصاً، لذلك من الشائع أن يصاب هؤلاء المرضى بعداوى رئوية حبيبية متكررة، كذلك تنقص وظيفة التائيات والخلايا الفاتكة الطبيعية وتقلّ اللمفاويات التائية على نحو مترق مع الزمن، لذلك يصاب هؤلاء المرضى بعداوى انتهازية غالباً.

تعتمد شدة النمط الظاهري السريري للاستعداد المنديّ لداء المتفطرات على النمط الجيني، وينتج عن العوز الكامل لمستقبلي الإنترفيرون $IFN-\gamma R1$ و $IFN-\gamma R2$ إبطال الاستجابات لهذا الإنترفيرون، ويتجلى المرض في الطفولة الباكرة على شكل عداوى منتشرة بعصيات BCG أو المتفطرات غير السلية، ثم يسبب وفيات عالية رغم المعالجة، وتكون إصابات المتفطرات لدى هؤلاء المرضى متعددة العصيات وتترافق الحالة مع سوء تشكل الورم الحبيبي، وعلى العكس تؤهب حالات عوز $IFN-\gamma R1$ وعوز IL-12B وعوز مستقبل IL-12/23 للإصابة بالمتفطرات في أعمار أكثر تأخراً، ويكون الإنذار أفضل بعد العلاج، وتكون الآفات لدى هؤلاء المرضى وحيدة العصيات، وتترافق مع استجابة ورمية حبيبية سيمة.

ينتج عن عوز STAT-1 الجزئي أو الكامل تعطل التأثير بواسطة $IFN-\gamma R$ مما يزيد تأهب المصابين لعدوى بالمتفطرات ذات الفوعة المنخفضة، كذلك يخلّ عوز STAT-1 الكامل بالتأثير بواسطة $IFN-\gamma R1$ مما يؤهب لعدوى بفيروس الحلأ مهددة للحياة في الطفولة، وأشيع العداوى لدى المصابين بعيوب IL-12/23 هي العداوى الناكسة خارج المعوية أو المترافقة مع إتان الدم بأنواع السلمونيلة غير التيفية، ويستجيب هؤلاء المرضى أو المصابون بعيوب جزئية متعلقة بـ $IFN-\gamma R$ للمعالجة بالإنترفيرون- γ في حين لا يستجيب لها المصابون بعيوب كامل في هذه المستقبلات.

9. أعواز المناعة المعقدة الناتجة عن عيوب متفرقة

1.9 متلازمة فيسكوت-آلدريش Wiskott-Aldrich Syndrome

تعد متلازمة فيسكوت-آلدريش مرضاً نادراً يحدث لدى 5 ملايين شخص، وهو مرض وراثي منتقل بالجنس يتميز بحدوث الإكزيمة خلال الأشهر الأولى من الحياة وفرقرية قلة صفيحات وإسهال دمى (بسبب قلة الصفيحات)، وتترافق المرض مع قلة عدلات، وعداوى متكررة، وتترافق الحالة من أحد أمراض المناعة الذاتية أحياناً، وتحدث الحبائات (اللمفومة وبيضاض الدم) لدى ثلث المرضى تقريباً، وتتميز المتلازمة بنقص IgM مع ارتفاع IgA و IgE مع مستويات متغيرة من IgG، ويكون إنتاج الأضداد لعديدات سكاريد المحفظة الجرثومية ناقصاً، لذلك من الشائع أن يصاب هؤلاء المرضى بعداوى رئوية حبيبية متكررة، كذلك تنقص وظيفة التائيات والخلايا الفاتكة الطبيعية وتقلّ للمفاويات التائية على نحو مترق مع الزمن، لذلك يصاب هؤلاء المرضى بعداوى انتهازية غالباً.

يقع الجين المعيب على الصبغي X وهو يرمز البروتين الخاص بالمتلازمة WASp الذي تحمله الخلايا المكوّنة للدم، وهو ينظم بلمرة الأكتين الهام من أجل إعادة هيكلة الخلية الضرورية لاحتفاظ الصفائح والمفاويات بوظيفتها الطبيعية، ويُشخّص المرض بكشف هذا البروتين أو كشف الطفرة المسببة لدى المصابين بالمتلازمة أو لدى حاملات المرض.

تتصف الصفائح في متلازمة فيسكوت-آلدريش بكونها صغيرة مع اضطراب وظيفتها، وتُزال هذه الصفائح في الطحال مما يُنقص عددها.

تعالج متلازمة فيسكوت-آلدريش وقائياً بتجنب الأسبرين ومضادات الالتهاب لا الستيرويدية غير الانتقائية التي تزيد خلل وظيفة الصفائح، وقد يلزم نقل الصفائح أو استئصال الطحال، وتُسَرَّب الغلوبولينات المناعية الوريدية لمعالجة العدوى الجرثومية، ويعد زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم أحد الخيارات، وتجري التجارب على المعالجة الجينية gene therapy باستخدام نواقل فيروسية مثل الفيروس البطيء lentivirus.

2.9 عيوب تصليح الدنا المترافقة مع عوز المناعة

1.2.9 متلازمة الرّنج وتوسّع الشعيرات Ataxia telangiectasia

تعد متلازمة الرّنج وتوسّع الشعيرات مرضاً موروثاً ينتقل بصفة جسدية متنحية، يصيب قرابة 100/5-1 ألف ولادة حية، وكُشف الجين المسبب على الصبغي 11 في الموقع 11q22.3 ودُعيت الطفرة المسببة للمرض (ATM) ataxia telangiectasia mutated، وينتج عنها بروتين كيناز ATM. تتميز هذه المتلازمة بالرّنج المخيخي وخلل حركات العين مع إصابات عصبية أخرى، وتوسع الشعيرات في العين وعلى الجلد، مع تأخر نمو، ودرجة متغيرة من نقص المناعة المشتركة الخلطية والخلوية، ويؤدي المرضى زيادة حساسية للإشعاع المؤيّن والأدوية المحاكية للإشعاع، كذلك يزداد استعداد المرضى للابيضاضات واللمفومات، ويخفق مرضى المتلازمة غالباً في إنتاج الأضداد لعديدات سكاريد المحافظ الجرثومية، لذلك يصابون بعدوى رئوية جيبية.

يعدّ الرنج أول التظاهرات السريرية للمتلازمة في السنة الأولى من الحياة عند بدء المشي، وترقى الآفة ببطء عادة حتى يصبح المريض عاجزاً عن المشي في العقد الثاني من العمر، مع تطور رتة وعدم القدرة على أداء المهارات الحركية الدقيقة، وتختل حركات العين تدريجياً أيضاً مع عدم التناسق بين حركات الرأس والعين مع لا أدائية عينية ocular apraxia وتحدث تظاهرات خارج هرمية واعتلال

تعصاب محيطية أحياناً. من ناحية أخرى يتأخر توسع الشعيرات بالحدوث حتى عمر 3-5 سنوات، وأكثر ما تظهر على ملتحمة المقلة والأماكن المكشوفة من الوجه.

يحدث لدى مرضى المتلازمة إرفاء صبغي translocations في الخلايا التائية يشمل السلسلة الثقيلة معيوبولينات المناعية ومواضع TCR، ويتجلى دور كيناز ATM بفسفرة البروتين p53 الكابت للأورام الذي يعمل على تفعيل نسخ الجينات المتعلقة بإيقاف دورة حياة الخلية أو استماتتها، ويعدّ هذا التوقف هدماً جدياً بوجود عيب دنا لأنه يسمح باكتشاف قطع الدنا ذي الطاقين المغيب وبدء إصلاحها قبل استكمال دورة الحياة وانقسام الخلية، وذلك حتى لا يمر هذا العيب إلى الخلايا البنات الناتجة، وتسبب طفرة جين كيناز ATM عدم فسفرة البروتين P53 وبالتالي عدم توقف دورة حياة الخلية المعيبة وتكاثرها، ويتجلى المرض بزيادة الحساسية للإشعاع وخلل تطور الخلية المناعية ووظيفتها، وشذوذات تكون الخلايا في متلازمة الرنح وتوسع الشعيرات والخباثات ولاسيما اللمفومة والايضاض.

من الجدير بالذكر أن تشخيص المرض بحساسية عالية ممكن بعبارة ألفا فيتوبروتين المصل، الذي يكون مرتفعاً، إضافة إلى نقص IgA وزيادة التخرب الصبغي بعد الإشعاع ونقص اللمفاويات وعدم القدرة على إنتاج أضداد لمستضدات عديدة السكريد الخاصة بالجراثيم الممحافظة.

2.2.9 العيوب الأخرى في تصليح الدنا المترافقة مع عوز مناعة

تشبه متلازمة انكسار نيميخن Nijmegen breakage syndrome متلازمة الرنح وتوسع الشعيرات من ناحية النمط الظاهري، وسببها طفرة تُنقل بصفة جسدية متنحية في جين NBS1 التي ترمز بروتيناً يعمل على إيقاف دورة حياة الخلية من أجل إصلاح الدنا، ويتصف المرضى بمظهر وجهي مميز وصغر الرأس وقصر القامة وعوز المناعة والحساسية المفرطة للإشعاع إضافة إلى التأهب للخباثات، كذلك يتظاهر عيب ليغاز-الدنا بتأخر نمو وعوز المناعة لأنه يسبب عيباً في تصليح الدنا، وينتج عن جين MRE11A مكوّن آخر في آلية كشف عيوب الدنا، وينتج عن طفرة هذه الجين حالة مشابهة للرنح وتوسع الشعيرات.

10. أعواز المناعة الناتجة عن عيوب استتباب الجهاز المناعي

1.10 عيوب سبيل التحلل الخلوي

يحتاج استتباب الاستجابة المناعية إلى الوقاية من التفعيل المفرط لللمفاويات وذلك بواسطة موت

التأثيرات المحرّض بالتفعيل الذي يحتاج بدوره إلى تفعيل سبل الاستماتة، وينتج عن عيوب المكونات الهامة في هذه السبل الاستعداد لداء كثرة اللمفاويات المنسّجة البالعة للكريات hemophagocytic lymphohistiocytosis الذي يبدأ بعد عدوى فيروسية داغلة intercurrent بفيروسات مثل فيروس إيشيتاين- بار أو الفيروس المضخم للخلايا، ويتميز داء كثرة اللمفاويات المنسّجة البالعة للكريات بارتشاح كبير بالخلايا التائية $CD8^+$ المفعّلة والبلاعم في أعضاء مثل الكبد والطحال ونقي العظم والجهاز العصبي المركزي إضافة إلى فرط إنتاج الإنترفيرون γ والإنترفيرون α ، وتعد قلة الكريات الشاملة الشديدة نموذجية في هذه المتلازمة، وتنتج عن بلعمة الكريات الدموية بواسطة البلاعم المفعّلة وعن ارتشاح نقي العظم بالبلاعم المفعّلة (المنسّجات)، ويمكن لعدد من العيوب الجينية التي تؤثر على كفاءة الحلّ الخلوي المتواسط بالتأثيرات $CD8^+$ والخلايا الفاتكة الطبيعية أن تؤهّب لحدوث داء كثرة اللمفاويات المنسّجة البالعة للكريات. يبدأ الحلّ الخلوي بالتأثيرات السامة للخلايا والخلايا الفاتكة الطبيعية بإفراز محتويات الحبيبات الحالة للخلايا في المشبك المناعي بين التائيات والخلايا المستهدفة، وتشمل العملية إرفاء translocation الحبيبات الحالة التي تحتوي بيرفورين perforin على الطور البيني للخلية المستهدفة ثم التحام تلك الحبيبات مع الغشاء البلازمي للتائيات مع إطلاق بيرفورين على سطح الخلية المستهدفة، ويحفر بيرفورين ثقوباً في غشاء الخلية المستهدفة مسبباً انحلالها، وتوهب طفرة جين البيرفورين PRF1 لحدوث داء كثرة اللمفاويات المنسّجة البالعة للكريات العائلي، ويمكن أن تخف الاستجابة المناعية التي تحرضها العدوى الفيروسية أي الانحلال الخلوي المدعوم بالبيرفورين (من قبل التائيات $CD8$ أو الفاتكات الطبيعية) نتيجة التخلص من الخلايا المقدمة للمستضد أو بتثبيح موت التائيات المحرّض بالتفعيل.

لقد استعرفت دراسات متلازمات عوز المناعة النادرة - وكلها تترافق مع زيادة احتمال الإصابة بداء كثرة اللمفاويات المنسّجة البالعة للكريات - عدداً من المكونات اللازمة من أجل التعبير الطبيعي عن مقدرة التائيات والفاتكات الطبيعية على حل الخلايا. تحتاج الهجرة بين الخلايا وإرساء الحبيبات الحالة على الخلايا المستهدفة إلى عمل إنزيم Rab GTPase (RAB27)، وتحدث طفرة في هذا الإنزيم في متلازمة غريسيلي Griscelli التي تتميز بالمهق albinism وعوز المناعة والاستعداد لداء كثرة اللمفاويات المنسّجة البالعة للكريات، كذلك يعد عيب إيماس exocytosis الحبيبات الحالة للخلايا مميّزاً لمرضى طفرات الجين المرّمز للبروتين MUNK13-4 (UNC13D)، كذلك يشارك tSNARE syntexin 11

موجود في الشبكة العابرة لغولجي trans-Golgi في انتقال الحويصلات داخل الخلايا، وطفرة هذين جينين مسؤولة عن المزيد من أشكال داء كثرة اللمفاويات المُنْسِجة البالغة للكريات العائلية. ينقص منظم نقل اليحلولات Lysosomal trafficking regulator لدى المصابين بطفرة جين CHS1، ويسبب هذا عيباً في تصنيف البروتينات الحالة للخلية في حبيبات إفرازية، ويسبب هذا العيب متلازمة شيدياك هيغاشي Chediak-Higashi، التي تزيد الاستعداد لداء كثرة اللمفاويات المُنْسِجة بالغة للكريات أيضاً، إضافة إلى المهق وميل لون الشعر إلى الفاتح أو الأبيض ورهاب الضوء واعتلال الأعصاب وزيادة التأهب للعدوى.

2.10 داء التكاثر اللمفاوي المرتبط بالجنس

يعد داء التكاثر اللمفاوي المرتبط بالجنس (X-Linked Lymphoproliferative Disease (XLP) عوز مناعة موروثاً نادراً يتميز بتظاهرات مرضية مهددة للحياة ناتجة عن الإصابة بفيروس إيبشتاين-بار، وتشمل تظاهرات هذه الحالة كثرة الوحيدات العدوائية الخاطفة fulminant، وداء كثرة اللمفاويات المُنْسِجة البالغة للكريات المحرصة فيروسياً، ونقص غامأغلوبولين الدم والميل للإصابة باللمفومات الخبيثة. تعد طفرة الجين SH2D1A - المرمز للبروتين المرافق لجزيء تفعيل اللمفاويات التأشيري signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) الذي يختصر بكلمة SAP - مسؤولة عن أكثر من 60% من حالات داء التكاثر اللمفاوي المرتبط بالجنس، وتبين أن تعطيل جين SH2D1A لدى الفئران جينياً يفقدهم التائيات الفاتكة الطبيعية، ويمكن تصليح هذا العيب باستنشاء التعبير عن هذا الجين داخل خلايا نقي العظم لدى الفئران المعوزة له، ويفتقد مرضى XLP التائيات الفاتكة الطبيعية، لذلك ربما تلزم وظيفة هذه الخلايا من أجل مكافحة عدوى فيروس إيبشتاين-بار إضافة إلى استتباب استجابة التائيات لهذا الفيروس، كذلك لوحظ أن XLP ينتج عن طفرة جين BIRC4 الذي يرمز مشط الاستماتة المرتبط بالجنس (X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP)، ويذكر أن أعداد التائيات الفاتكة الطبيعية تنقص لدى المصابين بفقد الجين السابق تماثل الزيجوت -/XIAP، ومع ذلك لا يمكن إرجاع تظاهرات داء التكاثر اللمفاوي المرتبط بالجنس تماماً إلى ضعف وظيفة التائيات والفاتكات الطبيعية.

11. أعواز المناعة مع زيادة الاستعداد للإصابة بالمناعة الذاتية

تمنع الآليتان التاليتان الاستجابات المناعية ضدّ المستضدات الذاتية:

1. التخلص من البائيات والتائيات المتفاعلة للذات في التوتة ونقي العظم (التحمل المركزي).
2. تثبيط الخلايا التائية والبائية المتفاعلة للذات التي تنجو من التحمل المركزي، وذلك بفعل التائيات التنظيمية Treg الموجودة في المحيط، وتعد هذه الخلايا التائية التنظيمية - وهي $CD4^+CD25^+$ - ضروريةً من أجل التحمل المحيطي والكبت الفعال للمناعة الذاتية.

1.11 خلل التنظيم المناعي والاعتلال الصماوي العديد واعتلال الأمعاء، المتلازمة المرتبطة بالجنس

إن منتج جين النسخ صندوق رأس الشوكة P3 forkhead box (FOXP3) ضروري لتولّد الخلايا التائية التنظيمية $CD4^+CD25^+$ ووظيفتها، وهو محمول على الصبغي X، ولوحظ غياب تلك الخلايا التنظيمية عند التعطيل الجيني لذلك الجين (FOXP3^{-/-}) لدى الفئران التي تصاب بمتلازمة تتميز بالتكاثر اللمفاوي والمناعة الذاتية.

يعاني الذكور المصابون بطفرات جين FOXP3 من متلازمة تتميز باعتلال صمّاوي وليدي (يشمل النمط I من السكري) واعتلال الأمعاء والإكزيمة وقلة الصفيحات المناعية والدفن، وتتضرر لدى هؤلاء المرضى خلايا الجزر البنكرياسية وخلايا مخاطية الأمعاء بسبب ارتشاح الأنسجة بالخلايا وحيدة النواة والخلايا البلازمية، وتدعى هذه الحالة بخلل التنظيم المناعي المرتبط بالجنس والاعتلال الصماوي العديد واعتلال الأمعاء، أو متلازمة immune dysregulation polyendocrinopathy and enteropathy, X-linked (IPEX)، وتدعم هذه المتلازمة المفاهيم الحالية حول دور الخلايا التائية التنظيمية في منع المناعة الذاتية، وقد وصفت قبل عدة سنوات طفرات في جين IL-2R ترمز السلسلة α من IL-2R لدى مصابين بالنمط الظاهري السريري لمتلازمة IPEX ووجد أن التائيات $CD4^+$ المأخوذة من هؤلاء المرضى غير قادرة على إنتاج السيتوكين الكابت للمناعة IL-10.

2.11 متلازمة التكاثر اللمفاوي المناعية الذاتية

تُنتخب الخلايا المتفاعلة للذات خلال نشوء اللمفاويات بوساطة الاستماتة الخلوية، ويحدث التفعيل والاستفعال خلال فترة حياة اللمفاويات الناضجة ثم يحدث موت الخلية المحرض بالتفعيل (الاستماتة apoptosis)، وبذلك تحافظ الاستماتة على استتباب الجهاز المناعي بتقليل تفاعلات المناعة الذاتية للمستضدات الذاتية، إضافة إلى تقييد الحجم الكلي لتجميعية pool اللمفاويات المحيطية. يجرى التفعيل المتواسط بالمستضد التائيات على حمل المستقبلية السطحية Fas (CD95) إضافة إلى لجينها Fas-ligand.

ويغفل التأثير Fas/Fas-ligand سبيلاً كيميائياً حيوياً ينتهي باستماتة الخلية، وتحدث مناعة ذاتية عند تحفيز جين Fas أو جين لجينها لدى الفئران فتصاب بتوسع بجمعية للمفاويات.

متلازمة التكاثر للمفاوي المناعية الذاتية Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) مرضٌ نادر ينتج عن خلل استماتة للمفاويات مما يسبب خلل استتباب الجمهرة اللمفانية، ويجب المرضى بكثرة للمفاويات وفرط تنسج الأعضاء اللمفانية (العقد اللمفية والطحال) وضخامة كبد وفرط غاماً غلوبولين الدم وأمراض المناعة الذاتية (قلة الكريات المناعية الذاتية واضطرابات عصبية من متلازمة غيلان باريه والتهاب النخاع المعترض والرنح ومتلازمات مناعية ذاتية أخرى مثل المتلازمة كلابية والتهاب القولون والتهاب الكبد وغيرها)، وتزداد جمهرة التائيات التي تحمل $TCR\alpha+\beta+CD4-$ $CD8-$ (التائيات مزدوجة السلبية) في الدم المحيطي والأنسجة اللمفانية المحيطة، وتعد طفرات سبيل لاستماتة المتواسط Fas مسؤولة عن معظم الحالات، وتشمل طفرات Fas و Fas-Ligand وكاسباز-10.

كذلك يسبب عوز كاسباز 8 خلل الاستماتة المتواسط بـ CD95 إضافة إلى عيب وظيفة التائيات ونباتيات والقاتكات الطبيعية، وتظاهر الحالة بعوز مناعة، وكشفت طفرة مفعلة في جين NRAS الذي يرمز البروتين الرابط لثلاثي فسفات الغوانوزين GTP ذات طيف واسع من وظائف التأثير لدى بعض نصابين بمتلازمة التكاثر للمفاوي المناعية الذاتية، وتعد الاستماتة المعيبة للمفاويات الناتجة عن غياب IL-2 اضطراباً مميزاً لدى هؤلاء المرضى.

12. متلازمات الالتهاب الذاتي

تعد الاستجابة للالتهاب الحاد والحمى استجابات تحصينية تتعرض بالعدوى أو بالضرر النسيجي، وهي تتعلق بالجهاز المناعي الخلقي، وساهمت دراسة متلازمات الحمى الدورية العائلية familial periodic fever syndromes في فهم العمليات المسؤولة عن استتباب الالتهاب والحمى، وتميز هذه الاضطرابات المرضية بنوب متكررة من الحمى والألم البطنسي والصدرى والمفصلي والتهاب المفاصل وضخامة العقد اللمفية وتظاهرات جلدية طفحية وغيرها، وتترافق الحالة دوماً تقريباً مع استجابة بروتينات الطور الحاد acute phase protein التي ترتفع فيها ولاسيما البروتين التفاعلي C (CRP) والمادة النشوانية المصلية A (SAA) التي تجعل الداء النشواني amyloidosis المضاعفة الأخطر

لبعض هذه المتلازمات، ولا تترافق هذه الحالات مع محرض عدوائي أو إنتاج أضداد ذاتية أو استجابات خلايا تائية متفاعلة للذات، وتدعى بمجموعها متلازمات التهاب الذاتى *autoinflammatory syndromes*، وتبين بكشف الفيزيولوجيا المرضية لهذه الاضطرابات أنها تنتج عن فرط حساسية الجهاز المناعي الخلقي مع ميل للتفعيل بالمنبهات البسيطة أو عن عدم تنظيم هذا الجهاز جيداً. تضم متلازمات الحمى الدورية العائلية الأمراض التالية:

- **حمى البحر المتوسط العائلية** *Familial Mediterranean fever*
- المتلازمة الالتهابية الذاتية البردية العائلية *Familial cold autoinflammatory syndrome*
- المتلازمة الدورية المترافقة مع الكريوبرين *Cryopyrin-associated periodic syndrome*
- فرط الغلوبولين المناعي-D *Hyperimmunoglobulin-D syndrome*
- المتلازمة الدورية المترافقة مع مستقبله عامل نخر الورم *Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)*
- متلازمة *Muckle-Wells syndrome*
- متلازمة *PAPA*

1.12 الأمراض المناعية لمتلازمات الحمى الدورية العائلية

تطلق تسمية الاستماتة الحرارية *Pyroptosis* على موت الخلايا المترافق مع الاستجابة المضادة للجراثيم خلال الالتهاب، وتعتمد هذه الاستماتة بالدرجة الأولى على بروتياز السيستين الذي يسمّى كاسباز-1 (بروتياز أسبارتيك السيستين *cysteine-aspartic proteases*)، وتبين أن تفعيل كاسباز-1 يرتبط بمعقد من مجموعة جزيئات يدعى الجسم الالتهابي *inflammasome*، وأظهرت الأبحاث أن هذا الجسم الالتهابي يتكوّن بالدرجة الأولى من مثنويات من بروتين تلاؤمي هو البروتين المرافق للاستماتة الشبيهة بالطحخة *apoptosis-associated speck-like protein (ASC)* الذي يملك ميدان استحلاب للكاسباز، وعلى عكس الاستماتة *apoptosis* تسبب الاستماتة الحرارية إطلاق النموذج الجزيئي المرتبط مع الأمراض *PAMP* وإطلاق السيتوكينات التي تفعّل وسائط الخلايا المناعية المحرّضة على الالتهاب التي يعدّ الإنترلوكين-1 β من أهمها.

يعدّ شطر طليعة IL-1 β إلى منتجته الفعال بفعل كاسباز-1 الحدث الأساسي في توليد الاستجابة الالتهابية الحادة، ويتولد الكاسباز-1 المفعّل من طليعته بفعل بروتينين في العصارة الخلوية هما بيرين

Pyrin و كريبوبرين cryopyrin اللذين يعملان ضمن الجسم الالتهابي، ويبدو أن خلل وظيفة هذا جسم نتيجة طفرات يسبب معظم متلازمات الالتهاب الذاتي الموصوفة حتى الآن، إذ ينتج عن هذا الخلل اضطراباً استتباب السيتوكين الالتهابي IL-1 β وتفعيل NF κ B والاستماتة الحرارية مما يسبب استمرار وجود الكريات البيضاء المفعلة التي كان يفترض بها أن تخضع للاستماتة وبالتالي انتهاء الالتهاب، وتسمح هذه الاضطرابات بتضخيم غير مناسب للاستجابة الالتهابية واستمرارها مما يسبب تظاهرات سريرية لمتلازمات الالتهاب الذاتية.

تعد TNFRSF1A المستقبلة السطحية الرئيسة لعامل نخر الورم (الطائفة A1 لمستقبلة عامل نخر الورم: TNF- receptor superfamily 1A)، ولها ثلاثة ميادين هامة: خارج خلوي وعابر للغشاء خلوي وداخل خلوي ينقل الإشارة بوساطة ميدان الموت المترافق مع النمط-1 من مستقبلة عامل نخر الورم TNF receptor type-1-associated death domain (TRADD) الذي يفعل NF κ B والاستماتة بوساطة الكاسباز، وينفصل الميدان خارج الخلوي بعد تفعيل المستقبلة مما يزيد عدد مستقبلات TNF الذوابة التي يعتقد أنها تخفف الاستجابة المناعية، وتسبب طفرات TNFRSF1A خلل الميدان خارج الخلوي من المستقبلة، ويُظن أن هذا يقلل انفصال المستقبلات الذوابة مما يزيد الالتهاب بوساطة المستقبلات التي تستمر بالوجود على سطح الخلايا.

2.12 المظاهر الأساسية لبعض أنماط الحمى الدورية العائلية

تعد حمى البحر المتوسط العائلية أشيع متلازمات الحمى الدورية، وتنتج عن طفرة جسدية متنحية في أحد جينات MEFV على الذراع القصير من الصبغي 16 الذي يرمز بروتين البيرين، ويتجلى المرض قبل عمر العشرين عادة، ويكثر لدى إثنيات العرب واليهود والأرمن والأتراك واليونانيين وسكان شمال أفريقيا، أي حول البحر المتوسط ومن هنا تسمية المرض، وتستجيب الحالة للمعالجة بالكولشيسين Colchicine الذي يقلل تكرار النوب ويقى من الداء النشواني.

تعد الحمى في الحمى الدورية المترافقة مع البرد ملحقة بالمرض وليست رئيسة، وتنتج عن طفرة جين NALP3 على الصبغي الأول الذي يرمز كريبوبرين، ويُلحق بهذا المرض متلازمة الالتهاب الذاتي البردي العائلية familial cold autoinflammatory syndrome ومتلازمة مكل ويلس Muckle-Wells والخلل الالتهابي متعدد الأجهزة الذي يبدأ لدى الولدان.

تضم متلازمة PAPA التهاب المفاصل العقيم المقيح pyogenic sterile arthritis وتقيح الجلد

الغفريني *pyoderma gangrenosum* والعد *acne*، وهي حالة مورثة بصفة جسدية سائدة تظهر خلال العقد الأول من العمر، وقد ترافق مع التهاب مفاصل مخرب ولاسيما في المرفقين والركبتين والكاحلين، وترافق الحالة بطفرات في جين *PSTPIP1* على الصبغي 15 الذي يرمز بروتيناً يربط البيرين فيمنع عمله المثبط لتفعيل *IL-1*. تعالج الحالة بالستيرويدات وربما يفيد العلاج بمضادات *TNF* وضوآء *IL-1*.

13. العوز الموروث لجملة المتممة

1.13 عوز المتممة والعدوى

يشكّل تفعيل المتممة أحد سبل التفعيل الرئيسة المساهمة في المناعة المتواسطة بالأضداد، وتشمل الوظيفة الطبيعية لجملة المتممة الدفاع عن الجسم ضد العدوى الجرثومية المقيحة والمساعدة على التخلص من المعقدات المناعية والخلايا المتضررة، ويعدّ الشطرُ الحالُّ للبروتين للمكون *C3* إلى *C3a* و *C3b* الحدث الأساسي في تفعيل المتممة، وتقود سبلٌ ثلاثٌ إلى شطر *C3* كما ذُكر سابقاً. يسبّب شطر *C3* تفعيل الأجزاء الأخيرة من سبيل المتممة فيتولد معقد مهاجمة الغشاء (*MAC*) *membrane attack complex* الذي يندمج بمعدّ أليف الشحم الذي يستطيع بدوره حلّ الأغشية البلازمية للخلايا المستعدة، وينتج عن عدم القدرة على توليد مقادير كافية من *C3b* زيادة الاستعداد للعدوى المقيحة ولاسيما تلك الناتجة عن الجراثيم المحفوظة، ويمكن أن تنقص *C3* بسبب استخدامها (مثلما في الذئبة الحمامية المجموعية) أو بسبب عوزٍ متنحّ صبغيّ جسدي، كذلك يسبّب عوزُ العامل *I* عوز *C3* نتيجة استمرار شطرها في السبيل البديل دون ضبط، وترافق عوز *C2* الموروث وعوز *C4* الموروث أيضاً مع زيادة اختطار العدوى بالمكورات الرئوية.

يحتاج التحصين من عدوى النيسرية مثلاً إلى القدرة على توليد معقد مهاجمة الغشاء الذي يحل تلك الجراثيم، ويعدّ المرضى المصابون بعوز موروث متماثل الزيجوت للمكونات من *C5* إلى *C9* مستعدين للإصابة بعداوى متكررة بالمكورات السحائية، كذلك يسبب عوز *C3* الأولي أو الثانوي الذي ينقص القدرة على توليد معقد مهاجمة الغشاء زيادة الاستعداد لعدوى المكورات السحائية، رغم أن عوز المتممة لا يعدّ عامل اختطار للإصابة بعدوى المكورات السحائية التي تشاهد لدى السكان عموماً. يُضَمّ الليكتين الرابط للمانوز (*MBL*) *mannose binding lectin* إلى مجموعة الكوليكتين

collectins، وهو يربط ثملات المانوز على جدران الخلية الجرثومية، وبعد هذا الربط يتفعل نوعان من -روتياز السيرين في المصل 1 و2 يفعلان بدورهما السبيل الكلاسيكي على مستوى C2 وC4، ويحدث عوزُ الليكتين الرابط للمانوز بسبب إحدى طفرات نقطية ثلاثة في الجين المرمز لروتياز السيرين، وتتأثر مستويات المصلية من الليكتين الرابط للمانوز بتعدد الأشكال polymorphism في منطقة معزاز الجين promoter region، وينتج عن نقص مستويات MBL زيادة وقوع العدوى المقيحة لدى صغار لأطفال تحت عمر الستين، كذلك يلاحظ زيادة عوز الليكتين الرابط للمانوز لدى المصابين بإنتان -سكورات الرئوية أو السحائية، إلا أن أهمية ذلك سريرياً ما تزال مثار جدل لأن الدراسات الضخمة لاستباقية المديدة لدى البالغين في اسكندنافيا أخفقت في استعراف زيادة مراضة ناتجة عن الأمراض معدية لدى الأشخاص المعوزين لليكتين الرابط للمانوز، لذلك لا يبدو أن عوز MBL بمفرده يشكل عمل اختطار هام من أجل الإنتان الجرثومي سوى لدى صغار الأطفال الذين لم يكتسبوا مستودعاً واسعاً من الأضداد التحصينية بعد.

2.13 عوز المتممة والمناعة الذاتية

يساعد تفعيل السبيل الكلاسيكي للمتممة في الظروف الفيزيولوجية على التخلص من المعقدات مناعية الجواله بواسطة البلاعم المستقرة في الجهاز الشبكي البطاني، كذلك يفعل سطح الخلايا مستميتة السبيل الكلاسيكي للمتممة فيسبب التخلص منها بفعالية بواسطة الخلايا البلعمية التي تحمل مستقبلات المتممة وتمنع الاستجابة المناعية الذاتية للمكونات الخلوية. ينتج عن عوز المكونات اللازمة لتوليد كونفيرتاز C3 اختلالُ عملية التخلص من المعقدات المناعية الموصوفة سابقاً والتخلص "الآمن" من الخلايا المستميتة، وربما يفسر ذلك زيادة وقوع الاضطرابات الشبيهة بالذئبة الحمامية المجموعية لدى المصابين بعوز موروث لمكونات المتممة.

3.13 عوز العامل H

ينظم العامل H المكون الفعّال C3b والكونفيرتاز التي تحتويه، ويرافق العوز الكامل أو الجزئي للعامل H مع حدوث المتلازمة الانحلالية اليوريمائية، ومن الآليات المقترحة ارتباط بعض ذيفانات الجراثيم مثل ذيفان شيغا Shiga-toxin بالعامل H مما يسبب تفعيلاً غير مضبوط للسبيل البديل للمتممة فيحدث تفعيل للصفائح والكريات البيضاء والخلايا البطانية مما يسبب انحلالاً دموياً والتهاباً وخثاراً.

4.13 معطلات المتممة المرتكزة على سطح الخلية

يشكّل CD59 (أو البروتين المثبط لمعقد الهجوم الغشائي MAC-inhibitory protein) و CD55 (أو العامل المسرع لتلاشي المتممة "DAF" Decay-accelerating factor) جزئين على سطح الخلية يرتبطان بغليكوزيل فسفاتيديل إينوزيتول، وهما يعطلان inactivte أية جزيئات كونفيرتاز C3 مترسبة على سطح الخلية، وقد تبين أن الطفرة الجسدية للإنتيم PIGA اللازم لتوليد الروابط السابقة على سطح طلائع السلسلة الحمراء تسبّب البيلة الهيموغلوبينية الليلية الانتبائية paroxysmal nocturnal hemoglobinuria الناتجة عن زيادة استعداد الكريات الحمراء لانحلال الدم المتواسط بالمتممة، كذلك يسبب عوز CD59 المعزول فقر دم انحلالي.

5.13 عوز مثبط المكون C1

مثبط C1 هو مثبط لبروتياز السيرين من بروتينات الطور الحاد ويجول بتركيز منخفض في الدوران، وهو يبطلُ تفعيل إستراز السيرين الذي يتولد بتفعيل المتممة (C1s و C1r) (ومن هنا تسميته أيضاً بمثبط إستراز C1)، ويثبّط الكاليكيرين في جملة الكينين والعوامل المفعلة XI و XII في شلال التخثر، كذلك يمكن لمثبط C1 أن يبطل عمل بروتياز السيرين المرتبط باللكتين الرابط للمانوز MASP من النمط 1 و2، وبغياب مثبط C1 يستمر تفعيل المتممة وينقص مستوى C4 في المصل، كذلك يسبب عوز مثبط C1 عدم القدرة على إبطال تفعيل البراديكينين الناتج عن فعالية الكاليكيرين غير المضبوطة، ويتجلى ذلك سريراً بهجمة وذمة وعائية angioedema يمكن أن تسبب الموت من الاحتناق بسبب إصابة السبيل التنفسي، وتحدث نوبات متكررة من ألم بطني شديد بسبب انسداد الأمعاء جزئياً.

ينتج عوز مثبط C1 عن طفرة متخالفة للواقع جسدية سائدة في جين C1-INH على الصبغي 11 تمنع نسخ الجين المعيب لدى 85% من مرضى عوز C1، في حين يبطل الجين المطفور لدى 15% من المصابين فعالية البروتين المفرز فيكون مستواه في المصل عالياً، ونادراً ما ينقص مثبط C1 نتيجة أضرار مكتسبة.

14. عيوب المناعة الخلوية الأخرى

يضطرب تفعيل NFκP عند حدوث طفرات نقص المفعول hypomorphic المرتبطة بالجنس في جين المعدّل الضروري لـ NFκP. NFκP Essential Modulator (NEMO). NF-Kappa-B، ويتج عن ذلك خلل

تتأثر الخلايا الخاصة بمستقبلات شبيهة Toll و IL-1 و TNF- α ، ويكون المصابون مستعدين للعدوى نتيجة عن مجموعة من الجراثيم تشمل المتفطرات، والجراثيم سلبية الغرام وإيجابية الغرام، والفطور، وفيروسات.

يشترك بروتين UNC93B1 في الشبكة الهيولية الباطنة في تفعيل شبيهة المستقبل Toll، ويحتل إنتاج إنترفرون من النمطين α و β استجابة لفيروس الحلاى البسيط وفيروسات أخرى نتيجة طفرات جين هذا بروتين على الصبغي 11، ويتجلى المرض لدى المصابين بعدوى الحلاى البسيط بالتهاب دماغ فيروسي، واستُعرفت طفرات متخالفة الزيجوت جسدية سائدة في الجين المرّمز لشبيهة المستقبل Toll (TLR3) لدى مرضى التهاب الدماغ بالحلاى البسيط، وتظهر TLR3 في الجملة العصبية المركزية وتساعد فيها على بدء استجابات IFN- α و IFN- β للدنا الفيروسي ذي الطاقين.

يتوسط الكيناز-4 المرتبط بمستقبله الإنترلوكين Interleukin-receptor-associated kinase-4 (IRAK-4) التأثير المتعلق بشبيهات مستقبلات Toll وبعض عناصر طائفة مستقبلات IL-1، ويتجلى عوز IRAK-4 لدى المصابين بطفرة المستقبله بإتانات قححة شديدة متكررة في الطفولة، ويكون هؤلاء مستعدين لعدوى المكورات الرئوية المتكررة على وجه الخصوص.

يلزم جزيء ترجم الإشارة مفعّل النسخ STAT-1 من أجل التأثير بوساطة مستقبلات IFN- γ إضافة إلى IFN- α و IFN- β ، ويشمل التأثير بوساطة مستقبلات IFN- γ تشكيل مثنويات من جزيئات STAT-1 المفسفرة، ويشمل التأثير بوساطة IFN- α و IFN- β تشكيل معقد من STAT-1 و STAT-2 وبروتين ثالث يدعى العامل الجيني γ -3 المنبّه بالإنترفرون، وينتج عن العيوب الكاملة (متماثلة الزيجوت) لجزيئات نقل الإشارة STAT-1 خللٌ استجابات الإنترفرون IFN- α و IFN- β و IFN- γ مما يجعل المصابين مستعدين للعدوى المنتشرة بالمتفطرات إضافة إلى عدوى فيروسية مميتة بالحلاى البسيط، وينتج عن العوز الجزئي لـ STAT-1 زيادة الاستعداد لعدوى المتفطرات، وتبقى الاستجابة الخلوية للإنترفرون IFN- α و IFN- β سليمةً مما يحفظ المناعة المضادة للفيروسات.

تشمل متلازمة WHIM الإصابة بالتأليل الشديدة Warts ونقص غاما غلوبولين الدم hypogammaglobulinemia والعدوى Infections وقلة العدلات الجواله Myelokathexis، وهي أول متلازمة موصوفة فيما يتعلق بعوز المناعة الناتج عن شذوذ وظيفة مستقبله أحد أنماط الكيموكين، فهي تنتج عن طفرة في الجين الذي يرّمز مستقبله الكيموكين CXCR4، ويرافق الشكل المطفور من هذه المستقبله مع

زيادة الاستجابة للّجين الخاص به.

تترافق متلازمة فرط IgE مع زيادة تكرار العدوى الجرثومية والفطرية الجلدية وفي العقد اللمفية والرئتين والعظام والمفاصل، مع التهاب الجلد وتشوهات الوجه وتأخر تساقط الأسنان اللبنية وقلة العظم وخلل الاستجابة الحادة للعدوى، ويرتفع IgE في المصل لدى المصابين بهذه المتلازمة مع كثرة اليوزينيّات، والمرض موروث بصفة سائدة جسمية لدى معظم المرضى، وتبقى بعض الحالات فرادية، وتترافق متلازمة فرط IgE الكلاسيكية مع طفرات متخالفة الزيجوت في الجين المرّمز لترجم الإشارة مفعّل النسخ STAT-3، وتصيب الطفرات الميدان الرابطة للدنا أو ميدان التماثل 2 على SRC (Src homology 2) الخاصة بالترجم السابق وتسمح بالتعبير عنه، وتخلّ هذه البروتينات المطفورة بقوة بارتباط الدنا مع مثوي STAT-3 المفسر استجابةً للإنترفيرون IFN- α واستجابةً للسيتوكينات IL-10 وIL-6، وقد يفسر نقص الاستجابة للإنتروكين-6 خلل استجابة الطور الحاد، وتفسر الاستجابة المعيبة للإنترلوكين-10 فرط إنتاج IgE، كذلك يعدّ STAT-3 ضرورياً من أجل نشوء خلايا Th17 وتأثير IL-12 الضروريين من أجل إفراز الببتيدات القاتلة للجراثيم التي تدعى بيتا-ديفينسين β -defensins من قبل الخلايا الظهارية في الجلد والرئتين، ويفسر ذلك زيادة وقوع الإلتانات الشديدة.

15. أعواز المناعة الثانوية

تتحلى أعواز المناعة الثانوية بزيادة الاستعداد للإصابة بالعدوى والحبّاثات وأمراض المناعة الذاتية على نحو مشابه لما يحدث في أعواز المناعة الأولية، وتعد الأسباب الثانوية لعوز المناعة أشيع بكثير من الأسباب الأولية.

يعتمد توازن الجهاز المناعي على التوازن بين خسارة العوامل المناعية أو تقويضها مع إنتاجها، إذ يخسر الجسم الغلوبولينات المناعية عبر الكلية أو المعى بالدرجة الأولى، ويعدّ فقد الغلوبولينات المناعية عبر الكلية انتقائياً إذ لا يطرح IgM على عكس IgG والألبومين، ويمكن أن تُطرح للمفاويات في البراز في توسّع الأوعية اللمفية المعوي، ومن ناحية أخرى ينقص إنتاج الأضداد في سوء التغذية، كذلك يضطرب إنتاج الأضداد النوعية بعد التلقيح وتضطرب وظيفة الخلايا البلعمية وفعالية المتممة، ويمكن أن تزول هذه الاضطرابات بتصحيح نقص التغذية، ويورد (الجدول 3.5) بعض الحالات غير الخلقية التي تساهم في عوز المناعة.

الجدول 3.5: الحالات المترافقة مع أعواز مناعة ثانوية

المعالجة الكابتة للمناعة
أدوية الخبثات وأمراض المناعة الذاتية وأدوية زرع الأعضاء
العداوى
أمراض الفيروسات
فيروس الحصبة والحلأ البسيط
فيروس العوز المناعي البشري
أمراض المتقطرات
أمراض الجراثيم (المستضدات الفوقية)
أمراض الطفيليات
اضطراب الاستتباب الكيميائي الحيوي
سوء التغذية
السكري
فشل الكلى أو الكبد أو التشمع
الخبثات
لمفومة هودجكين
ابيضاض الدم للمفاوي المزمن
الأورام الصلبة
الورم النقي المتعدد
أمراض المناعة الذاتية
الذئبة الحمامية المجموعية
التهاب المفاصل الروماتويدي
الرضوح
الحروق
التعرض البيئي
الإشعاع
المتأين
الأشعة فوق البنفسجية
المواد الكيميائية السامة
الشيخوخة
متفرقات
الحمل
الشدة
نقل الدم الخفي

1.15 خلل الاستتباب الكيميتي الحيوي

1.1.15 السكري

يؤدي خلل وظيفة العدلات في السكري الناتج عن ارتفاع سكر الدم الدور الأكبر في عدوى الفطور المشاهدة لدى مرضى السكري، ويعد نقص الإرواء المحيطي عاملاً مسهلاً للإصابة بالعدوى عموماً.

2.1.15 الديال واليوريمية

يترافق الديال مع اضطراب وظيفة التائيات ونقص إنتاج الأضداد وخلل وظيفة العدلات والمتغصنات، وربما يرجع ذلك إلى عدم ملاءمة أغشية التحال بيولوجياً مما يضر بالتصاق الخلايا ويقلل الاستجابة لمنبهات البلعمة الخلوية، كذلك لوحظ نقص حمل مستقبلات القطعة Fc من IgG (FcγR) على البلاعم والعدلات، ولوحظ ارتفاع مستوى مستقبلات IL-2 الذوابة كثيراً لدى مرضى الداء الكلوي بالمرحلة النهائية مما يعيق استجابة التائيات لهذا الإنترلوكين، وتنقص وظيفة العدلات الصفاقية لدى مرضى الديال الصفاقي المزمن نتيجة زوال عوامل الطهاية مع الدبالة dialysate إضافة إلى كبت الدبالة لهذه الوظيفة مباشرة.

3.1.15 المتلازمة الكلوية

تضع الغلوبولينات المناعية والمتمة في البول، مع ضياع الفيتامين D ومغذيات أخرى مسؤولة عن سلامة المناعة الخلوية.

4.1.15 التشمع

ينتج عن نقص الاستقلاب الكبدي ارتفاع مستوى الكورتيكوستيرويدات داخلية المنشأ مما يمكن أن يفسر خلل المناعة المرافق للتشمع، إضافة إلى أن تحويلة الدم البابي تقلل قدرة خلايا كوبفر الكبدية على تصفية الجزيئات المطهية، وينتج عن نقص إنتاج المتمة نقص قدرة الطهاية عموماً.

2.15 مراحل الحياة والمناعة

1.2.15 التقدم بالعمر وشيخوخة المناعة

تقل قدرة الجهاز المناعي على الدفاع عن الجسم مع تقدم العمر بما يوافق تراجع وظائف الجسم

تتم. ويدعى ذلك شيخوخة الجهاز المناعي immunosenescence فتقل قدرته على الدفاع ضد عدوى وعلى تحريب الخلايا الخبيثة والخلايا المتفاعلة ذاتياً.

يقل حجم النسيج المولد للدم في نقي العظم مع تقدم العمر، ويقل انقسام الخلايا المكوّنة للدم حسب فقد أجزاء طرفية telomere من الدنا مع كل انقسام فتيلي، مما يزيد استماتة هذه الخلايا، ويخص إنتاج طلائع البائيات والبلاعم مع التقدم بالعمر دون تأثير طلائع التائيات كثيراً في حين لا تتأثر جميع الكريات الحمراء أو الخلايا النخوية.

تقل وظيفة عدة مكونات من المناعة الخلوية مما يزيد اختطار نشوء حالات التهايمية مزمنة، وقد نشر عن نقص شبيهات مستقبلات Toll (TLR) لدى الفئران الشبيخة، وعن نقص إنتاج السيوتوكينات من وحيدات بعد تفعيل TLR لدى البشر، وتقل قدرة البلاعم على إنتاج أكسيد النترريك وأنواع دكسجين المتفاعل ونقص إنتاجها لعامل نخر الورم أيضاً، ويقل عمر العدلات وقدرتها البلعمية.

يزداد عدد الفاتكات الطبيعية مع التقدم بالعمر على عكس باقي اللمفاويات، إلا أن قدرتها على إفراز الإنترفيرون- γ تقل مع الحفاظ على النشاط الحالّ للخلايا وبالتالي السمية الخلوية المعتمدة على لأضداد (ADCC) antibody-dependent cellular cytotoxicity، كذلك يقل عدد التائيات القاتلة مخلايا الثابتة invariant وتفرز هذه الخلايا IL-4 أكثر من إفرازها γ -IFN، ولا يتأثر عدد الخلايا متغصنة مع التقدم بالعمر على الأرجح، إلا أن وظيفة TLR عليها تختل.

يقل حجم التوتة مع التقدم بالعمر تدريجياً، ولا يبقى أكثر من 10% من التوتة مولداً للتائيات بعمر سبع سنوات، وتنقص التائيات الساذجة naïve التي تغادر التوتة تدريجياً أيضاً، وتشمل التغيرات النوعية المتعلقة بالتائيات نقص تنوع مستقبلات التائيات عليها مما ينقص مستودعها repertoire وقدرتها على الدفاع ضد ممرضات جديدة، ويقل عدد التائيات $CD4^+$ مع التقدم بالعمر على حساب زيادة التائيات $CD8^+$ ونقص جزئي التنبيه المشترك CD28 مما يعيق قدرة التائيات على التكاثر وإفراز IL-2، وينقص إنتاج الأضداد من البائيات نتيجة نقص مساعدة التائيات $CD4^+$ ، كذلك تختل وظيفة التائيات التنظيمية Treg بعد عمر الخمسين وربما يزيد ذلك اختطار المناعة الذاتية والخباثات لدى المسنين.

لا يتغير مستوى الأضداد مع التقدم بالعمر بل ربما يزداد رغم نقص طلائع البائيات في نقي العظم، إلا أن كميات الأضداد النوعية تقل مع التقدم بالعمر، كذلك ينقص تنوع مستودع البائيات، ومع نقص إنتاج التوتة تتوسع خلايا الذاكرة الموجودة مسبقاً، وبذلك تبقى استجابة الذاكرة محفوظة لدى البشر.

2.2.15 الحمل

تقل المناعة الخلوية خلال الحمل ويظن أن ذلك يؤدي دوراً هاماً في إنقاص احتمال رفض الأم للجنين الذي يمتلك مستضداتٍ خفيفةً مشتقة من الأب، وربما يكون للبروجسترون دوراً كابئاً لتكاثر اللمفاويات، وتثبط البائيات بعامل مصلي نوعي للحمل يدعى يوروموديولين uromodulin رغم أن الاستجابات الضدية تبقى محفوظة خلال الحمل، ولوحظ كبت استجابات التائيات للعوامل المحدثة للانقسام الفيتيلي بوجود مصل ذاتي المنشأ فقط، ويشير ذلك إلى أهمية وجود عوامل جواله كابتة.

3.15 سوء التغذية

ينتج عن نقص التغذية بالبروتينات استعطالٌ anergy جلدي مع نقص انقسام التائيات فيتلياً ونقص وظيفة الخلايا البلعمية، إضافة إلى نقص عدد التائيات الجواله رغم ارتفاع نسبة الفاتكات الطبيعية، ونضوب خلايا الأعضاء اللمفانية، مع خلل الاستجابة المناعية الضدية رغم عدم نقص مستوى الغلوبولينات المناعية في المصل، ويتميز عوز المناعة المترافق مع نقص التغذية بعودته إلى الحالة الطبيعية بالتغذية المناسبة.

4.15 الرضوح

ترافق الرضوح مع نقص اللمفاويات واستعطال جلدي ونقص عدد التائيات $CD4^+$ ونقص نشاط الفاتكات، مع نقص حمل MHC II ومستقبلات المتممة على البلاعم وإنتاجها للبروستاغلاندين E2 الكابت لللمفاويات والعدلات، ونقص البلعمة وغيرها، وترافق الحالة مع إفراز مفرط للسيتوكينات الالتهابية (IL-1 و TNF)، ويذكر أن الحروق تكبت المناعة أكثر من الرضوح الميكانيكية، إضافة إلى أنها تحرق الدفاع الفيزيائي الخارجي الجلدي للجسم.

5.15 التعرض البيئي

1.5.15 الإشعاعات المؤينة

تضر الإشعاعات المؤينة ionizing بالدنا DNA مما ينعكس على انقسام الخلية وزيادة الطفرات الجسدية التي ربما تضر بالمناعة بحد ذاتها وتسبب نمو الخلايا الخبيثة، ويمكن للإشعاع أن يحرض استماتة بعض جهورات اللمفاويات، إذ تُنقص الإشعاعات اللمفاويات في الدم المحيطي، وتعد البائيات أكثر حساسية للإشعاع المؤين من التائيات، وتضطرب أبابة homing اللمفاويات وعودتها إلى الدوران

ويختل تنقلها بين الأعضاء اللمفاوية المختلفة، ومن ناحية أخرى تعد خلايا القشر التوتية أكثر حساسية للإشعاع من خلايا اللب، في حين تبقى الخلايا الظهارية مقاومة للإشعاع.

تقل الاستجابة الضدية الأولية بتشعيع كامل الجسم نتيجة نقص إنتاج البائيات والتائيات وتحريض استماتتها، وتبقى استجابة فرط التحسس من النمط المتأخر والسمية الخلوية للخلايا الخفيفة سليمة نسبياً، وتبقى وظيفة الخلايا البلعمية محفوظة نسبياً، ويُذكر أن تشعيع جزء من الجسم يُنقص عدد التائيات واستجابتها للعوامل المحدثة للانقسام الفتيلي.

يسبب التشعيع من ناحية أخرى ضرراً دفاعياً فيزيائياً أحياناً ولاسيما في الأعضاء التي تخضع لمعدل عالٍ من الانقسامات الخلوية، وقد ذكر أن التأثيرات المناعية للتعرض الإشعاعي الكبير تدوم سنوات طويلة.

2.5.15 الأشعة فوق البنفسجية

تعد الأشعة فوق البنفسجية B (UVB) من أشعة الشمس أحد عوامل اختطار سرطان الجلد، وذلك بواسطة تأثيرات مباشرة مسببة للطفريات وبسبب كبت وظيفة المناعة الجلدية، إذ ينقص التعرض المديد هذه الأشعة وظيفة الخلايا المناعية التي تستوطن الجلد ومنها اللمفاويات والخلايا البدينة والوحدات والبلاعم والمتغصنات، ويزداد إنتاج IL-10 المضاد للالتهاب مع زيادة التائيات التنظيمية CD25⁺Treg، ولا يعرف تأثير هذه الزيادة على المدى البعيد حتى الآن.

3.5.15 المواد الكيميائية

يكبت العديد من المواد الكيميائية نقي العظم إضافة إلى تأثيرها على وظيفة التائيات، ويمكن لبعض المواد أن تسبب تفعيلاً بائياً عديد النسائل مع بعض تظاهرات المناعة الذاتية، مثل الذئبة الدوائية.

6.15 الشدة

ترافق حالات الشدة المفرطة مع زيادة معدلات الإصابة بعداوى السبيل التنفسي واستنشاق عداوى الحلاى وزيادة وقوع السرطانات، وينقص نشاط الفاتكات الطبيعية لدى الذين يعانون من شدة هامة وتقل استجابات اللمفاويات بالانقسام الفتيلي، وربما تؤدي زيادة إنتاج الهرمون المُطلق لوجهة القشرة corticotropin-releasing hormone والنشاط المستقل الودي دوراً في ذلك.

7.15 العدوى (فيما عدا فيروس العوز المناعيّ البشريّ)

1.7.15 العدوى الفيروسية

الحصبة: فيروس الحصبة morbillivirus هو الفيروس الوحيد تقريباً (فيما عدا HIV الذي أفرد له بحث خاص في الفصل السابع) الذي يسبب كبتاً مناعياً معممًا ربما يكون مميّتاً، فهو ينقص التائيات مع استفاد المناطق المعتمدة على التائيات من العقد اللمفية والطحال، ويسبب عطالةً جلدية ونقص تكاثر التائيات بوساطة مولدات الانقسام الفتيلي أو المستضدات الخيفية، ونقص إنتاج الأضداد، ويعود ذلك إلى عدوى التائيات والمتغصنات بالفيروس.

2.7.15 العدوى الجرثومية

تعد الجراثيمُ التي تنتج ذيفاناتٍ مستضداتٍ فوقيةً superantigen مثل العنقوديات والعقديات الجراثيمَ الوحيدة تقريباً التي تترافق مع كبت مناعي ثانوي هام، إذ ترتبط هذه المستضداتُ مع مستضدات MHC II على مستقبلات التائية إضافة إلى ارتباطها مع منطقة غير رابطة للمستضد على المناطق المتغيرة من المستقبل مما ينتج كميات كبيرة من السيتوكينات الالتهابية (الشكل 4.1)، ويزداد عدد التائيات الجوالّة في البداية ثم تنقص، وقد يدخل بعضها في طور استعطال.

3.7.15 عدوى المتفطرات

يمكن للعديد من منتجات المتفطرات أن تثبط قدرة الخلايا المنعدية على قتل الجرثوم الغازي لكن ذلك يزيد اختطار الإصابة بعدوى ثانية أيضاً (الفصل الرابع).

4.7.15 عدوى الطفيليات

تشمل آليات كبت المناعة المترافقة مع عدوى الطفيليات تغييرَ وظيفة البلاعم وتخريضَ التائيات الكابتة وإنتاج عوامل كابتة للمناعة من قبل الطفيليات، وتبين نقصُ القدرة على تقديم المستضد وقتل الجراثيم لدى المصابين بالملاريا وداء المثقبيات وداء الليشمانيات الذي يترافق أيضاً مع نقص حمل البلاعم للمستضد MHC II وإنتاج IL-1، ونُشر عن دور الملاريا في وقوع لمفومة بيركت (الفصل الرابع)، إضافة إلى قدرة المُتصوّرات Plasmodia على تثبيط التائيات السامة للخلايا بسبب فيروس إيشتاين-بار.

8.15 أمراض أخرى

1.8.15 توسع الأوعية اللمفية المعوية

يضع في هذا المرض اللمف مع الغلوبولينات المناعية واللمفاويات عبر الأمعاء، ويصنف المرض على أنه خلقي أو ثانوي، ويتميز بالاحتفاظ بتأثيرات الذاكرة والفاثكات الطبيعية وبالاستجابة التكاثرية لانقسامية سليمة، ويشبه وجود الكيلوس في الصدر هذه الحالة.

2.8.15 نقل الدم الخيفي *Allogeneic blood transfusion*

يزيد نقل الدم من متبرع ذي معقد توافق نسيجي كبير غير ملائم معدّل العدوى بعد الجراحة بمعدل يتجاوز 30%، ولا يعرف سبب ذلك حتى الآن، رغم أن الحالة لا تحدث عند نقل الدم الخالي من نكريات البيضاء، ويذكر أن نقل الدم لدى المصابين بالخباثة يزيد اختطار نمو الورم بألية ما تزال غير واضحة تماماً.

16. الاستنتاجات

لقد ساعدت دراسات التعديل الجيني لدى الحيوانات في إيجاد نماذج من أجل المناعة المضادة لنحراثيم، وقدّمت دراسة الفئران التي أجري "التعطيل الجيني knock-out" لديها خدمة كبيرة من أجل إيضاح تأثيرات عيب جين واحد على النمط الظاهري phenotype، وقد أبرزت الدراسات على الحيوانات الجينات المرشحة للمزيد من الدراسة لدى المرضى المستعدين أكثر من غيرهم للعدوى الجرثومية، وتفيد مقارنة النمط الظاهري لفأر يحمل عيباً جينياً محدداً مع النمط الظاهري السريري والمناعي للمرضى البشر في استعراف الجينات المرشحة التي ربما تكون مصابة لدى البشر.

أبرزت الدراسات لدى البشر أن:

1. متلازمة عوز مناعي أولي واحدة تقريباً يمكن أن تنتج عن عيوب في أكثر من جين
2. يمكن للطفرة الجينية نفسها أن تسبب نمطاً ظاهرياً مختلفاً بحسب التأثير المعدّل للعوامل الجينية والبيئية
3. ربما تسبب عيوب مكونات المناعة الخلقية والتلاؤمية اللازمة لاستتباب الاستجابة المناعية مناعة ذاتية أو متلازمات التهابية ذاتية أكثر من زيادتها للاستعداد للعدوى، مما يوسّع الطيف السريري لأمراض عوز المناعة الأولي.

تأكد في أواخر القرن العشرين أن عيوب بعض مكونات المناعة الخلقية والتلاؤمية تزيد الاستعداد للإصابة بمجال ضيق من الأمراض الجرثومية، ويشير هذا إلى تطور بعض الآليات المناعية للتعامل مع ممرضات خاصة، لكن هذه الآليات تعد فائضة فيما يتعلق بالمناعة ضد ممرضات أخرى، وتساعد هذه المعرفة في إيجاد استراتيجيات معالجة حديثة موجهة ضد جراثيم معينة.

تزيد عيوب المكونات الخاصة بالجهاز المناعي الاستعداد لفئات متنوعة من الممرضات، ويساعد ذلك على استعراف مكونات المناعة غير الفائضة اللازمة للتحصين ضد الجراثيم المختلفة، وتساعد هذه المعلومات على وضع أسلوب معقول لاستقصاء المرضى المصابين بعوز المناعة.

شهدت العقود القليلة الماضية مولد طرق علاجية حديثة من أجل أعواز المناعة الأولية تشمل تعويض الغلوبولينات المناعية عند نقصها، وزرع نقي العظم (من أجل عوز المناعة المشترك الشديد)، والمعالجة الجينية (من أجل معالجة عوز المناعة المشترك الشديد المرتبطة بالجنس وعوز المناعة المشترك الشديد الناتج عن عوز نازعة أمين الأدينوزين ADA، وسيساعد توضيح العيوب الجزيئية المسببة لأعواز المناعة الأولية على إيجاد طرائق أفضل من أجل تشخيص تلك الاضطرابات وتقديم المشورة الجينية للعائلات المصابة.

الفصل السادس

المناعة الذاتية

1. تعريف المناعة الذاتية وأنماطها

1.1 المناعة الذاتية مقابل المرض المناعي الذاتي

لقد استعمل Paul Ehrlich في أوائل القرن العشرين مصطلح المناعة الذاتية للدلالة على الاستجابة مناعية ضد الذات، واقترح وجود آليات للتحصين ضد المناعة الذاتية، وقد عُرف بعد ذلك أن المناعة الذاتية ليس نادرة، وليست دوماً ضارة، وأصبح من الضروري التفريق بين أنماط هذه المناعة التي ربما لا تترافق مع أعراض أو تترافق مع أمراض المناعة الذاتية مع استجابة التهابة تسبب ضرراً نسيجياً، وبذلك لا تعني الاستجابة المناعية الذاتية بالضرورة وجود مرض مناعي ذاتي.

تعرف المناعة الذاتية بأنها الاستجابة المناعية الموجهة ضد مستضدات ذاتية خاصة بجسم الثدي، دون تحديد كونها خلقية أو تلاؤمية، أو فيما إذا كانت ناتجة عن تنبيه عامل خارجي أو داخلي، وتشارك خلايا البائية والتائية في هذه المناعة عادة، أما المرض المناعي الذاتي فهو حالة مرضية ناتجة عن لاستجابة المناعية الذاتية، وكثيراً ما يكون التمييز بين الاستجابة المناعية الطبيعية والحالة المرضية صعباً.

2.1 تشخيص المرض المناعي الذاتي

يعد كشف الأضداد الذاتية autoantibodies الخطوة الأولى في تشخيص أمراض المناعة الذاتية، إلا أن الاقتصار على وجود الأضداد لا يكفي لإثبات أنها سبب المرض لأنها قد توجد في حالات طبيعية وربما تكون نتيجة المرض وليست سببه، وتظهر الأضداد الذاتية قبل عدة سنوات من تجلي المرض

سريراً أحياناً مثلما يشاهد في الذئبة الحمامية المجموعية والتهاب المفاصل الروماتويدي ومتلازمة أضداد الشحميات الفسفورية والسكري من النمط الأول.

يتأكد أن أضداداً ذاتية معينة أو خلايا مناعية معينة هي سبب المرض المناعي الذاتي بنقل تلك الأضداد أو الخلايا من المرضى إلى الأصحاء من البشر نادراً أو الحيوانات غالباً، ويندر أن ينجح نقل المرض من البشر إلى الحيوانات بهذه الطريقة، في حين يُعدّ نقل المرض للبشر لا أخلاقياً رغم أنه يحدث من الأم إلى الجنين تلقائياً عندما تنتقل الأضداد عبر المشيمة والحبل السري، ويمكن إحداث الأثر المرضي في الزجاج أحياناً، وتستخدم النماذج الحيوانية الطبيعية أو المهجنة من أجل كشف تأثير عيوب الخلايا المناعية على مرض معين، وربما يتطلب ذلك زرع الخلايا والتلاعب بها قبل نقلها إلى حيوان التجربة.

3.1 الخلايا التائية مقابل الخلايا البائية في المرض المناعي الذاتي

تتوسط الخلايا التائية المرض المناعي الذاتي عادة، ومن الأمثلة على ذلك التصلب المتعدد multiple sclerosis أو التهاب الدماغ والنخاع المناعي الذاتي التحريبي autoimmune encephalomyelitis لدى النموذج الحيواني، ويمكن نقل المرض في هذه الحالة الأخيرة من حيوان إلى آخر بنقل اللمفاويات التائية النوعية للمستضد، كذلك ينتج المرض المناعي الذاتي عن الخلايا البائية المنتجة للأضداد مثلما في الذئبة الحمامية المجموعية.

ترتبط الأضداد الذاتية مع المستضدات الذاتية (البروتينات والحموض النووية وغيرها من منتجات الجسم نفسه) ويمكن أن تضر الخلايا إما بارتباطها مباشرة مع سطح الخلية أو مع مستضدات في المطرس خارج الخلوي، أو بتشكيل معقدات مناعية، ويمكن نقل أمراض المناعة الذاتية المتواسطة بالأضداد الذاتية أحياناً عبر المشيمة، مثلما في داء غريفز أو إحصار القلب التام الخلقي أو ذئبة الوليد إذ تستطيع الأضداد IgG عبور المشيمة، في حين لا تستطيع الأضداد IgM ذلك، وهكذا تنتج أمراض المناعة الذاتية لدى الولدان دوماً عن أضداد من نوع IgG، ونظراً لأن العمر النصفى لـ IgG يبلغ 21-28 يوماً يحتفي IgG الأمومي من دوران الوليد بعد 6-12 شهراً من الولادة، وبذلك تكون أمراض المناعة الذاتية لدى الولدان عابرة، ويعدّ إحصار القلب التام الخلقي استثناءً، إذ يظن أن هذا المرض ناتج عن مرور أضداد SSA وSSB عبر المشيمة، وهما يتفاعلان تصاليفاً مع المستضدات القلبية مما يسبب ضرراً ناتجاً عن الالتهاب الدائم في جهاز النقل القلبي.

4.1 المناعة الذاتية المجموعية مقابل المناعة الذاتية الخاصة بالأعضاء

يمكن تصنيف أمراض المناعة الذاتية على أنها مجموعية أو نوعية للأعضاء، وتصيب أمراض المناعة الذاتية المجموعية أعضاء أو أنسجة متعددة مثلما في الذئبة الحمامية المجموعية ومتلازمة شوغرين Sjögren والتهاب العضلات العديد وبعض أمراض المناعة الذاتية الرئوية الأخرى، في حين تشمل أمراض المناعة الذاتية النوعية للأعضاء ضرراً في عضو واحد أو نسيج واحد مثل الغدة الدرقية في التهاب الدرق المناعي الذاتي أو جزر لانغرهانس في السكري من النمط I، والجلد في شبيه الفقاع الفقاعي bullous pemphigoid، والتهاب الكبد المناعي الذاتي وغيرها.

2. آليات الضرر النسيجي المناعي الذاتي

توجد عدة آليات للضرر النسيجي في أمراض المناعة الذاتية، وهي مشاهمة لثلاثة أنماط من تفاعلات فرط التحسس الكلاسيكية هي الثاني والثالث والرابع.

1.2 تفاعلات النمط II للمناعة الذاتية

تنتج تفاعلات فرط التحسس من النمط II عن أضداد للبروتينات الذاتية المتبدلة، وفي حالة المناعة الذاتية تكون أضداد المستضدات السطحية على الخلية أو بروتينات المطرس خارج الخلية سامة للخلايا (النمط IIA)، أو تكون ذات خصائص ناهضة agonist / مناهضة antagonist (النمط IIB)، فتبدأ الأضداد الذاتية لمستضدات سطح الخلية في النمط IIA تخريب الخلية بواسطة الحل الخلوي المتواسط بالتمتمة (تخريب الخلية)، أو البلعمة الخلوية، أو السمية الخلوية المتواسطة بالخلايا المعتمدة على الضد ADCC، وتشمل الأمثلة فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية وقلة الصفيحات المناعية الذاتية، ومن ناحية أخرى ترتبط بعض الأضداد بالمستقبلات السطحية فتفعلها (مثل الأضداد الذاتية لمستقبلات TSH في داء غريفز) أو تثبطها (مثل أضداد مستقبلات الأستيل كولين في الوهن العضلي الوبيل) في النمط IIB.

1.1.2 فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية

يعد فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية مثلاً على النمط IIA من المناعة الذاتية، إذ تحدث الاستجابة المناعية الذاتية بارتباط الأضداد الذاتية بمستضد سطحي على سطح الكريات الحمراء، ويؤدي ذلك تخريب الكريات الحمراء المغلفة بالأضداد في الجهاز الشبكي البطاني في الطحال والكبد، وتعتمد آلية الانحلال على نمط الأضداد الذاتية، فيصنف انحلال الدم بالمناعة الذاتية في مجموعتين على أساس التفاعلية

الحرارية للأضداد الذاتية، إذ تتفاعل الأضداد الذاتية الدفئية warm autoantibodies بدرجة حرارة بين 35-40°م في الحالة المثالية، في حين تكون ذروة تفاعل الرصاصات البردية cold agglutinins والأضداد الذاتية المتفاعلة للبرد بدرجة حرارة 4°م .

تكون الأضداد الذاتية الدفئية من نوع IgG عديد النسيلة في الحالة النموذجية لكنها قد تكون من نوع IgM أو IgA، ويكون معظمها من الصنف الفرعي IgG1 المتفاعلة لمستضد Rh، وتكتشف هذه الأضداد بواسطة اختبار أضداد الغلوبولين المباشر direct antiglobulin test (الذي كان يدعى اختبار كومبس Coombs)، والآلية الرئيسة لتخريب الكريات الحمراء لدى مرضى الأضداد الذاتية الدفئية هي بلعمة الكريات الحمراء المتواسط بمستقبلات Fc على خلايا كوبر في الكبد ولاسيما أيضاً على البلاعم الموجودة في المنطقة الهامشية الطحالية، مما يسبب ضخامة طحالية.

عند مرور الكريات الحمراء المغلفة بالأضداد الذاتية الدفئية عبر الطحال تزيل الخلايا البلعمية التي تحمل مستقبلات Fc جزءاً من الغلوبولينات المناعية على سطح الكرية الحمراء مع جزء من غشاء الخلية فتصبح مكورة لا يمكن إصلاحها وتُزال من الدوران، ويحدث فقر الدم إذا كانت سرعة التخريب أكبر من سرعة تكوين الكريات الحمراء. يحدث هذا النوع من فقر الدم الانحلالي في أمراض النسيج الضام (الذئبة الحمامية المجموعية) وفي الأمراض الخبيثة (لمفومات غالباً) والأمراض المعدية (فيروسية وجرثومية والمفطورات)، وقد يحدث مع بعض الأدوية (البنسلين).

على العكس مما سبق تتواسط المتممة الانحلال في فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية المحرض بالرصاصات البردية Cold agglutinin disease، وهذه الرصاصات هي أضداد هي من صنف IgM ولا يمكنها التأثير مع مستقبلات Fc لعدم وجود مستقبلات قادرة على ربط السلسلة الثقيلة μ .

يرتافق داء الرصاصات البردية مجهول السبب عموماً مع IgM ضد المستضد "I" على سطح الكريات الحمراء غالباً، وعلى عكس IgG الذي يجب أن يرتبط تصاليباً فإن IgM حماسي التكافؤ يثبت المتممة على نحو فعال دون ربط متصالب cross-linking، وتفعل الرصاصات البردية IgM مكورات المتممة C1 و C2 و C3b بعد الارتباط على سطح الكريات الحمراء بدرجة حرارة منخفضة، ويمكن للأضداد أن تفرق مع التدفقة لكن C3b تبقى مثبتة على نحو متعذر العكس مما يستجلب مكونات المتممة النهائية (C5 - C9، معقد مهاجمة الغشاء)، ويحدث انحلال الدم داخل الأوعية أو البلعمة الخلوية المتواسطة بمستقبلات C3b في الجهاز الشبكي البطاني (النمط 1 من مستقبلة المتممة CR1)، ولاسيما في الكبد.

يوجد صنف ثالث من فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية هو البيلة الهيموغلوبينية الرديئة الانتبايية التي تحدث لدى الأطفال على وجه الخصوص إثر مرض فيروسي، ويتميز بوجود أضداد IgG ذاتية ترتبط بالمستضد P على سطح الكرية الحمراء وتثبت المتممة بقوة مسببة انحلالاً دموياً داخل الأوعية.

2.1.2 داء غريفز Graves' Disease

هو مثال على النمط IIB من المناعة الذاتية، ويعدّ مرضاً مناعياً ذاتياً نوعياً للغدة الدرقية تتوسطه أضداد ذاتية منبهة (نواهض agonists) لمستقبلات الهرمون المنبه للدرق thyroid stimulating hormone receptors (TSFR) فيحدث فرط درقية hyperthyroidism (داء غريفز)، ويمكن تأكيد هذا الأمراض بإظهار حدوث داء غريفز الوليدي بمرور الأضداد الذاتية المنبهة للدرق من نوع IgG عبر المشيمة من الأم المصابة بداء غريفز إلى الجنين، وتتبط هذه الأضداد ارتباطاً TSH الطبيعي مع مستقبلاته بارتباطها مع الحائمة الهيئية conformational epitope (جزء المستضد الذي يتعرف عليه الضد) للميدان خارج الخلوي لمستقبلات الهرمون المنبه للدرق، ورغم أن الأضداد الذاتية تتفاعل على ما يبدو مع TSHR بطريقة مختلفة عن اللجين الطبيعي، إلا أنها تنبّه مع ذلك هذه المستقبلات مما يزيد إنتاج هرمون الدرغ.

3.1.2 الوهن العضلي الوبيل

الوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis مرض مناعي ذاتي ناتج عن أضداد ذاتية مثبّطة (مناهضة) ترتبط بمستقبلات الأسيتيل كولين acetylcholine receptor (AChR) وتُحصّرها فتسبب ضعفاً عضلياً وتعباً، وتوجد مستقبلات الأسيتيل كولين على الأغشية التالية لمشبك الوصل العصبي العضلي postsynaptic، وترتبط الأسيتيل كولين الذي تفرزه النهايات العصبية بفتح أفنية الكالسيوم مؤقتاً، وتنتهي الإشارة بإستراز الأسيتيل كولين الذي يوجد في الصفيحة القاعدية بين النهاية العصبية والغشاء بعد المشبك. يمكن لانتقال الأضداد الذاتية من نوع IgG عبر المشيمة من الأم المصابة بالوهن العضلي الوبيل أن يسبب مرضاً عابراً لدى الوليد، وتسبب أضداد مستقبلات الأسيتيل كولين المرض بتثييط حمل المستقبلات وبجلّ الخلايا التي تحمل مستقبلات الأسيتيل كولين المتواسط بالمتممة. يُذكر من ناحية أخرى أن الأضداد قد تكون موجهة لمستضدات كيناز التيروزين النوعية للعضلات muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK)، وهذه الأضداد من نوع IgG4 التي لا تثبت المتممة، وما زالت علاقة هذه الأضداد مع الوهن العضلي الوبيل غير واضحة تماماً.

2.2 تفاعلات النمط III من المناعة الذاتية (داء المعقدات المناعية)

تسبب الأضداد الذاتية المرض في النمط III من المناعة الذاتية بتشكيل شبكات من الأضداد الذاتية المرتبطة مع مستضداتها (معقدات مناعية)، وترسب معقدات الضد- مستضد في الأنسجة مسببة آفات التهابية، وقد كانت دراسات داء المصل أول ما أشار إلى هذه التفاعلات.

يتظاهر داء المصل بالحُمى والتهاب كبيبات الكلى والتهاب الأوعية والشرى والتهاب المفاصل وذلك بعد 7-21 يوماً من التمنيع الأولي أو بعد 2-4 أيام من التمنيع الثانوي ببروتين غريب، فيتبع تشكّل المعقدات المناعية تثبيت المتممة وتفعيل السبيل الكلاسيكي للمتممة أو الارتباط مع مستقبلات المتممة على الخلايا البلعمية، وتسهل تصفية المعقدات المناعية بارتباطها مع مستقبلات C3b (CR1) على الكريات الحمراء التي تحتفظ بالمعقدات المناعية في الدوران حتى تزال بواسطة الخلايا الشبكية البطانية في الطحال أو الكبد.

إن تشكيل المعقدات المناعية عملية طبيعية تزيل الأضداد الغريبة من الدوران، وتمنع إزالة الخلايا البلعمية التي تحمل مستقبلات المتممة للمعقدات المناعية ترسيبها في مواقع أخرى، وتتناسب كفاءة قبط المعقدات المناعية مع عدد جزيئات IgG المشتركة فيها، وترسب هذه المعقدات في الأنسجة مؤدية إلى التهاب إذا تجاوز حجم تشكيلها قدرة الكريات الحمراء على تصفيتها بواسطة المستقبلات السابقة، كذلك ترسب المعقدات المناعية عند إحصار البلعمة الخلوية في الجهاز الشبكي البطاني أو عند نقص المتممة مما يسبب عدم كفاية ذوبان المعقدات المناعية.

تعدّ الذئبة الحمامية المجموعية النمط الأولي لداء المعقدات المناعية، فتحدث الأذية النسيجية فيه نتيجة ترسب المعقدات التي تحتوي الأضداد الذاتية لمستضدات ذوابة، وتشمل الأضداد الذاتية هنا أضداد Sm و RNP و SSA و SSB و ds-DNA والهستون والكروماتين، وتوجد المستضدات المستهدفة السابقة في النواة بالدرجة الأولى رغم وجود بعض الأضداد في الهيولى مثل أضداد الريباسات، ويمكن كشف ترسب المعقدات المناعية التي تحتوي هذه الأضداد - ولاسيما أضداد ds-DNA - في كبيبات الكلية لدى مرضى التهاب الكلية الذئبي، ويعتقد أنها تؤدي دوراً هاماً في إحداث استجابة التهابية هناك، فيحدث التهاب كبيبات الكلية التكاثري وزوال الهندسة الطبيعية للكبيبات، ويُذكر أن التهاب الكلية الذئبي الفعّال يترافق مع نقص كبير في مستوى المتممة في الدم، وترسب المعقدات المناعية من الغلوبولينات المناعية والمتممة والمستضدات كذلك في الأوعية الدموية (التهاب الأوعية) والجلد (الطفح)

والجهاز العصبي وغيره، ويشير ترافق الذئبة مع عوز المكونات الباكراة للمتممة في السبيل الكلاسيكي ولاسيما C2 وC4 إلى دور سبل المتممة في تذويب المعقدات المناعية. تُحتجز المعقدات المناعية المشكّلة مسبقاً في المرشح الكبيبي glomerular filter أو تكون المعقدات المناعية في المكان بسبب تأثير المستضدات الكاتيونية cationic (مثل الهيستونات histones) مع غليكوز أمينوغليكان سلفات الهياران في الغشاء القاعدي الكبيبي.

3.2 تفاعلات النمط IV من المناعة الذاتية (المتواسط بالتائيات)

تتواسط الخلايا التائية المساعدة Th1 تفاعلات النمط IV من المناعة الذاتية، فتعرف هذه الخلايا على الببتيدات التي تقدمها الخلايا المقدمة للمستضد بواسطة جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير من النمط II، وتنتج الخلايا المقدمة للمستضد IL-12 الذي ينبّه تكاثر المزيد من التائيات المساعدة ويفعلها، وتفرز هذه الخلايا التائية IL-2 وIFN- γ وIL-3 وTNF- α وTNF- β وGM-CSF، وتستجلب سيتوكينات الخلايا Th1 البلاعم وتفعّلها مما يزيد استهداف الخلايا بالتماس وإنتاج الإنزيمات الحالة للخلايا، وتزيد من حمل جزيئات الالتصاق وتزيد إنتاج الوحيدات من نقي العظم، والمثال الكلاسيكي على هذا النمط من المناعة هو فرط التحسس المتأخر استجابة لحقن مستضدات معينة داخل الأدمة مثل التوبركولين (اختبار السل الجلدي).

يُذكر من الأمثلة على تفاعلات المناعة الذاتية من النمط IV السكريّ المعتمد على الأنسولين (مستضدات البنكرياس مثل الأنسولين ونازعة هيدروجين حمض الغلوتاميك ومستضدات أخرى في خلايا الجزيرة)، والتصلب المتعدد (مكونات غير محددة من الميالين myelin)، والتهاب الدماغ والنخاع المناعي الذاتي التحريبي (نموذج حيواني للتصلب المتعدد يستعمل فيه مستضد البروتين القاعدي للميالين)، والتهاب الدرق لهاشيموتو (مستضدات درقية مثل بيروكسيداز الدرق والغلوبولين الدرقي).

3. وبيائيات الأمراض المناعية الذاتية

يوجد أكثر من مئة مرض مناعي ذاتي مما يجعل هذه الأمراض سبباً رئيساً للأمراض المزمنة، وتصيب هذه الأمراض قرابة 3% من البشر، ويمكن أن يصاب أي عضو بمرض مناعي مجموعي أو نوعي للعضو، وتصاب النساء أكثر من الرجال بهذه الأمراض عموماً، علماً أن نسبة النساء إلى الرجال تختلف من مرض إلى آخر كثيراً، فنصل إلى 9:1 في الذئبة الحمامية المجموعية وإلى 1:1 في البُهق vitiligo،

كذلك يختلف متوسط سن بدء المرض كثيراً فيحدث بعضها في الطفولة (مثل التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب juvenile idiopathic arthritis)، وغيرها في أواسط العمر (مثل الذئبة الحمامية المجموعية)، وتحدث بعض الأمراض في الأعمار المتأخرة أكثر (داء شوغرين Sjögren disease)، ويختلف الاستعداد للإصابة ببعض الأمراض بحسب العرق والأنتولوجيا.

4. النماذج الحيوانية لأمراض المناعة الذاتية

يشكل إجراء أبحاث معشة ذات شاهد لدى مرضى المناعة الذاتية معضلة إجرائية وأخلاقية، مما يصعب إجراء دراساتٍ حول أمراض المرض المناعي الذاتي وعلاجه لدى البشر، وأبسط طريقة لإجراء هذه الدراسات في البداية هي لدى النماذج الحيوانية، ومن ناحية أخرى يندر أن تماثل أمراض النماذج الحيوانية أمراض البشر، ويجب التفكير بعناية قبل انتقاء النموذج الحيواني الذي يمكن استعماله من أجل مرض معين قبل بدء الدراسة.

1.4 الذئبة الحمامية المجموعية (NZB X NZW F1 و MRL و BXS و TMPD)

استخدمت ذراري فأرية عديدة خلال سنواتٍ لدراسة الذئبة الحمامية المجموعية، إذ تصيب الذئبة الحمامية المجموعية تلقائياً بعض الذراري مثل الفأر هجين الأقارب NZB X NZW (F1) Inbred (NZB/B) وفأر MRL وذكر فأر BXS، وتستخدم نماذج أخرى تحرض لديها SLE مثل TMPD بواسطة مواد كيميائية، وتحمل النماذج التلقائية الأمل من أجل استعراف العيوب الجينية المسؤولة عن المرض الشبيه بالذئبة لدى تلك الفئران ولاسيما إذا كانت مماثلة لعيوب يمكن استعرافها لدى البشر، ويذكر أن فأر TMPD يحاكي شذوذات IFN- α و IFN- β التي تشاهد لدى معظم مرضى الذئبة.

1.1.4 نموذج NZB/W F1

كان هذا النموذج أول النماذج الفأرية لدراسة التهاب الكلية الذئبي. تصاب فئران نيوزيلاندا السوداء (NZB) بفقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية، وتصاب إناث فئران نيوزيلاندا البيضاء (NZW) بالتهاب كبيبات الكلية المسراق mesangial glomerulonephritis في المراحل المتأخرة من حياتها، ويصاب الفأر هجين الأقارب (NZB/W) F1 باكراً بالتهاب كبيبات الكلية الشديد (التكاثري

* بشر F1 عند التهجين إلى الجيل الأول الناتج عن هذا التهجين، و F2 إلى الجيل الثاني وهكذا.

المتواسط بالمعقد المناعي) إضافة إلى ظهور ANA وأضداد الكروماتين وأضداد ds-DNA، لكن هذه الفئران لا تصاب بالمظاهر السريرية والمصلية الأخرى للذئبة الحمامية المجموعية مثل التهاب المفاصل والإصابة الجلدية والتهاب المصلية وأضداد Sm، وقد أظهر التحليل الجيني الموسع لهذه الذرية وجود 3 مناطق استعدادٍ على الصبغي 1 و4 و7، ويبدو أن كلاً من تلك المناطق يحتوي جينات متعددة ترتبط بالاستعداد للمرض.

2.1.4 نموذج MRL

فئران MRL هجينة أقارب تصاب بالتهاب كبيبات الكلية ذي بدء متأخر مع ANA مما يذكر بالذئبة الحمامية المجموعية، كذلك تسبب طفرةً تلقائية (طفرة *lpr*) تكاثراً لمفاوياً شديداً lymphoproliferation والتهاب كبيبات الكلية الشديد والتهاب مفاصل (تآكلي) والتهاب الغدد اللعابية والتهاب الأوعية وآفات جلدية، ويوجد لدى الفئران MRL والفئران متماثلة الزيجوت MRL *lpr/lpr* أضداداً مماثلة لأضداد SLE بما فيها أضداد Sm وأضداد dsDNA إضافة إلى فرط شديد في غاما غلوبولين الدم، وتظهر هذه الأضداد باكراً بوجود طفرة *lpr* التي تسرعُ بدء المرض الشبيه بالذئبة لدى هذه الذرية. تنتج شذوذات طفرة *lpr* عن غرز يُنقُول راجع باكر (ETn retrotransposon) في جين *Fas* الذي يرمز بروتيناً هاماً يتواسط الاستماتة، وينتج عن خلل استماتة اللمفاويات تراكمً التائيات $CD3^+CD4^-CD8^-$ (السلبية المزدوجة) مما يفسر التكاثر اللمفاوي الكبير المشاهد لدى فئران *lpr/lpr* MRL.

3.1.4 نموذج BXSB

ينتج هذا النموذج عن تزويج ذكور SB/Le مع إناث C57BL/6J، ويصاب ذكور BXSB فقط بالتهاب كبيبات الكلية الشديد وضخامة العقد اللمفية والطحال وفقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية مع وجود أضداد dsDNA، ويعدّ الميلُ لإصابة الذكور اختلافاً هاماً عن الذئبة لدى البشر، وسبب المرض هو جين طافر على الصبغي Y يدعى جين تسريع المناعة الذاتية المرتبط بالصبغي-Y chromosome-linked Y (autoimmune acceleration) (Yaa)، وهو يسبب مرضاً شبيهاً بالذئبة سريعاً لدى ذكور فئران BXSB، ويُنْتِج إحدى الدراسات أن طفرة *Yaa* تنتجُ عن إرفاء جزء من الصبغي X إلى الصبغي Y مسبباً زيادة التعبير عن جينات عديدة مرتبطة بالصبغي X في الحالة الطبيعية، منها جين المستقبل شبيهة Toll (TLR7).

4.1.4 نموذج فئران TMPD

يسبب حقن مادة البريستان داخل الصفاق (وهي من نوع رباعي ميثيل خماسي ديكان TMPD) متلازمة تشبه الذئبة لدى فئران لا تميل للإصابة بالمناعة الذاتية، فيحدث التهاب كبيبات الكلى التكاثري والتهاب المفاصل (التآكلي) والتهاب الأوعية الرئوية، ويظهر عدد من الأضداد الذاتية للذئبة تشمل أضداد dsDNA وأضداد Sm، ويمكن للفئران الناتجة أيضاً أن تفرز كميات عالية من IFN- α و IFN- β التي تشاهد لدى معظم مرضى الذئبة، ويمكن تحريض ظهور هذا النوع من الذئبة لدى كل ذراري الفئران المؤهلة مناعياً بحقن المادة الزيتية السابقة، ولا يتحرض المرض لدى الفئران المعوزة لمستقبله الإنترفيرون من النمط I.

2.4 التهاب المفاصل الروماتويدي (التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين، وعوز TTP، ونموذج K/BxN)

تبدي عدة نماذج حيوانية مظاهر التهاب المفاصل الروماتويدي لكنها لا تعطي الشذوذات السريرية والمختبرية الدقيقة له.

1.2.4 التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين

يسبب تمنيع القوارض المستعدة بالنمط II من الكولاجين حدوث التهاب مفاصل عديد شديد يشبه التهاب المفاصل الروماتويدي يدعى التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين collagen induced arthritis (CIA)، ويسبب ذلك التمنيع ضد النمط II من الكولاجين الغريب استجابة ضد النمط II من الكولاجين ذاتي المنشأ، ويمكن تحريض التهاب المفاصل بالكولاجين لدى ذراري مستعدة من الفئران والجرذان والمُقدّمات Primates، ويتميز كل من التهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفاصل المحرض بالكولاجين بالتهاب زليل شديد مع تآكلات الغضروف والعظم تحته بواسطة نسيج سبلي pannus، لكنّ التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين وحيد الطور بخلاف التهاب المفاصل الروماتويدي، كذلك توجد اختلافات مصلية هامة بين المرضين إذا لا ينتج أي من العامل الروماتويدي rheumatoid factor (RF) أو أضداد البيبتيد السيترووليني الحلقي (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies) في التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين.

2.2.4 عوز تريستيترابرولين Tristetraprolin

يعدّ تريستيترابرولين (TTP) عامل نسخ يمكن أن يرتبط بالرنا المرسل الذي يرمز TNF- α و GM-

CSF، ويصاب الفئران المعوزون للتريستيترايولين بمتلازمة معقدة تتميز بالدفن cachexia والتهاب المفاصل العديد والتهاب الجلد والمناعة الذاتية وفرط التنسج النقياني المترافق مع تكوّن الدّم خارج النقي، ويصاب الفئران الذين عطلّ لديهم جين TTP جينياً بسبب التهابي شديد وتآكلات عظمية، كذلك تُنتج هذه الفئران عيارات مرتفعة من أضداد الدنا وأضداد النوى، ويغيب RF.

3.2.4 نموذج K/BxN

رغم أن التهاب المفاصل الروماتويدي كان يعد تفاعل مناعة ذاتية من النمط IV سنوات عديدة إلا أن كشف أضداد ذاتية لإنزيم مُصاوغة الغلوكوز-6-فسفات GPI (G-6-P isomerase) تستطيع نقل الداء المفصلي الشبيه بالتهاب المفاصل الروماتويدي إلى الفئران الطبيعية قد أعاد التفكير بإمكانية أن تكون آليات المناعة الذاتية المتوسطة بالأضداد (النمط II والنمط III) تؤدي دوراً في أمراض التهاب المفاصل الروماتويدي. تبدي الفئران K/BxN مستقبلةً تائيات نوعية لأحد الببتيدات العامة في البروتين الذاتي GPI، وسبب التهاب المفاصل في هذا النموذج هو أضداد GPI، ورغم أن مستضد GPI واسع الانتشار إلا أن المناعة الذاتية تتركز في المفاصل فيحدث التهابٌ زليل مزمن تآكلي ويترافق مع تشكل سبب، ويتشابه المظهر النسيجي لدى الجرذان مع المظهر الخاص بالتهاب المفاصل الروماتويدي البشري إلا أن البيئة على إمكانية أن ينتج الأخير عن أضداد GPI ما تزال غير واضحة، ولا تظهر الاضطرابات المصلية الكلاسيكية لالتهاب المفاصل الروماتويدي وهي RF و Anti-CCP، ويبدو أن دور أضداد TNF قليل في هذا النموذج.

3.4 التصلب المتعدد (التهاب الدماغ والنخاع المناعي الذاتي التجريبي)

التصلب المتعدد مرض مناعي ذاتي مزمن مزيل للميالين يصيب الجهاز العصبي المركزي لدى المرضى في أواسط العمر عادة، ويصيب الإناث أكثر من الذكور، ويظن أن سبب المرض يرجع إلى نوبات تتواسطها التائيات تصيب أغمدة الميالين حول بعض الألياف العصبية مما يسبب الالتهاب وزوال الميالين والدباق gliosis (التندب)، ويمكن العثور على أضداد ذاتية لمكونات ميالينية مثل غليكوبروتين الدبقيات قليلة التغصن المياليني (MOG) myelin oligodendrocyte glycoprotein التي ربما تساهم في أمراض التصلب المتعدد بتثبيت المتممة، وخلال سير المرض تحدث آفات في أوقات مختلفة وأماكن مختلفة من الجهاز العصبي المركزي، وقد يكون المرض مترقياً دون فترات هدأة.

التهاب الدماغ والنخاع المناعي الذاتي التجريبي Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) نموذج من التصلب المتعدد يجرّض لدى الحيوانات المستعدة بتمنيعها بميلين سليم أو مكوناته، ويمكن تحريضه في أنواع عديدة تشمل الفئران والجردان والخنزير الغنيسي والأرانب والمقدمات، ويعد المرض مناعياً ذاتياً رغم أنه يتحرّض بمستضدات غريبة، واستُخدمت لهذه الغاية عدة بروتينات تشمل البروتين القاعدي للميلين myelin basic protein وبروتين البروتوليبيد proteolipid protein (PLP) وMOG، ويُحرّب الحاجز الدماغي الدموي بمزج البروتين السابق في محلول Freund وذيّفان الشاهوق، وتسبب المستضدات المختلفة المعطاة تظاهرات سريرية مختلفة، ويشبه المرض الناتج التصلب المتعدد البشري الذي ينتج عن تواسط التائيات على الأرجح، إذ يمكن نقل المرض بواسطة نقل التائيات من الحيوان المريض إلى الحيوان الطبيعي، ولا توجد بينة قوية على أن الاستجابة المناعية للمستضدات المذكورة في هذه الفقرة تشارك في المرض لدى الإنسان، ويظن أن مستضدات أخرى ميالينية هي المستهدفة لديه.

4.4 السكري من النمط I (نموذج الفأر السكري غير السمين)

تتخرّب جزر لانغرهانس البنكرياسية تدريجياً في السكري من النمط I بواسطة التائيات المتفاعلة للذات خلال أشهر إلى سنوات، وبعد تخريب قرابة 80% من خلايا جزر لانغرهانس ينتج سكري معتمد على الإنسولين بسبب عوز الإنسولين، ويتجلى ذلك عادة بالحمض الكيتوني، ويتظاهر المرض لدى الأطفال وصغار البالغين عادة، لكنه قد يحدث في أي عمر، ويصاب الذكور والإناث بنسبة متعادلة، ويظن أن الأشخاص المؤهبن جينياً للداء يصابون بالمناعة الذاتية استجابة لمحرّض بيئي غير محدد. يُنتج معظم مرضى السكري من النمط I أضداد خلايا الجزيرة التسي تفاعل مع الإنسولين أو نازعة كربوكسيلاز حمض الغلوتاميك أو ICA-512/IA-2 أو الفوغرين phogrin أو غيرها، وتظهر هذه الأضداد الذاتية قبل بدء السكري السريري واستعملت من أجل التشخيص الباكر للحالة، ويعد الفأر السكري غير السمين (NOD) nonobese diabetic أكثر النماذج فائدة من أجل السكري من النمط I، إذ تصاب هذه الفئران تلقائياً بارتشاح هام بالخلايا التائية في الجزر البنكرياسية، وتحطم التائيات جزر β البنكرياسية، كذلك تبدي هذه الفئران استجاباتٍ مناعيةً ذاتيةً تشمل أنسجة أخرى تشمل الغدد اللعابية والدمعية والدرقية والدريقية والكظرية والخصية وكريات الدم الحمراء وغيرها، ويعد الفأر

السكري غير السمين مستعداً لأمراض المناعة الذاتية المحرّضة خارجياً أيضاً ومنها التهاب الدرق المناعي الذاتي التحريسي والداء الضموري الشبيه بالتهاب القولون colitis-like wasting disease والتهاب الدماغ والنخاع والدببة الحمامية المجموعية، وذكّر ترافقُ عيوب في جينات عديدة مع حدوث السكري منها جينات MHC II ومستضد التائيات السامة للخلايا (CTLA-4) cytotoxic-lymphocyte antigen وIL-2، وربما تؤدي التائيات دوراً هاماً في نشوء المرض وترقيه في حين تلزم البائيات من أجل المرحلة الاستفعالية للسكري من النمط I لدى الفئران السكرية غير السمينة.

5.4 التهاب الدرق المناعي الذاتي (التهاب الدرق المناعي الذاتي التجريبي)

يتعرض التهاب الدرق المناعي الذاتي التحريسي لدى الفئران بالتمنع بالغلوبولين الدرقي الفأري إضافة إلى مساعدة محلول Freund الكامل، وتولد هذه الفئران أضداداً ذاتية للغلوبولين الدرقي وتصاب بتبدلات نسيجية تتماشى مع التغيرات التي تحدث في التهاب الدرق المناعي الذاتي البشري، ويفيد هذا النموذج من أجل دراسة أمراض التهاب الدرق المزمن البشري (هاشيموتو Hashimoto).

5. أمراض الأمراض المناعية الذاتية

1.5 الأهبة الجينية

تؤدي عوامل جينية وبيئية وغيرها دوراً في أمراض الأمراض المناعية الذاتية، إذ يرتفع اختطارُ الإصابة بمرض مناعي ذاتي لدى أفراد عائلة الأشخاص المصابين به وذلك أكثر من باقي الناس، ويعدّ حساب الاختطار النسبي لإصابة أقارب المصابين بمرض مناعي ذاتي مقابل اختطار إصابة عموم الناس به هاماً في تقدير أهمية العوامل الجينية، ويبلغ هذا الاختطار النسبي ما بين 5-50 في معظم الأمراض المناعية، وتعد الجينات المرتبطة بمعقد التوافق النسيجي الكبير مسؤولة عن جزء هام من تلك الأمراض. أوضحت دراسات التوائم أهمية تلك العوامل الجينية، فإذا كانت معدلات التوائم concordance لدى التوائم أحادية الزيجوت monozygotic وثنائية الزيجوت dizygotic متماثلة تقريباً كان التأثير الجيني قليلاً، ويبلغ معدل التوائم من أجل معظم أمراض المناعة الذاتية ما بين 15-30% من أجل التوائم أحادية الزيجوت مقابل 2-5% من أجل التوائم ثنائية الزيجوت مما يتماشى مع تأثير جيني كبير. إن ما يصعب استعراف الطفرات الحقيقية أو تعدّادات الأشكال polymorphisms الجينية التي تنقل الاستعداد للأمراض المناعية الذاتية هو أن معظم الأمراض المناعية الذاتية يرتبط بجينات متعددة،

ويؤثر كل منها قليلاً، كذلك تعدّ أمراض المناعة الذاتية متلازماتٍ يمكن أن تحدث بآليات مرضية مختلفة وشذوذات جينية متنوعة، وربما يوجد تداخل جيني بين الأشكال المختلفة لأمراض المناعة الذاتية مثل الذئبة الحمامية المجموعية والنمط I للسكري، وبينت دراسات الجينوم البشري أن أكثر من نصف الارتباطات بين أمراض المناعة الذاتية النوعية للأعضاء والمجموعية systemic تقع على 18 تجمعاً عنقودياً، مما يفسّر حدوث أمراض مناعية ذاتية عديدة لدى شخص أو عائلة، فيترافق التهاب الدرق لهاشموتو مثلاً مع مجموعة مختلفة من الأمراض النوعية للعضو (مثل السكري من النمط I وفقر الدم الويل والتهاب الكبد المناعي الذاتي وداء أديسون) والأمراض المجموعية (مثل الذئبة الحمامية المجموعية والتهاب المفاصل الروماتويدي ومتلازمة شوغرين).

يعدّ جين جزئي MHC من الصنف II أكثر الجينات دراسة، وتترافق تعددات أشكال عديدة لمعقد التوافق النسيجي الكبير مع الإصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي والذئبة الحمامية المجموعية والتصلب المتعدد والسكري من النمط I وغيرها، وفي هذا السياق يعد RA مثلاً واضحاً إذ يحمل أكثر من 90% من مرضى RA حاتمة مشتركة shared epitope تتألف من نمط متتالية sequence motif من 5 أحماض أمينية في المنطقة مفرطة التغير الأليلية الثالثة من سلسلة HLA-DRβ1 (QKRAA في الأليل *0401، وQRRAA في الأليل *0404 والأليل *0101)، وترتبط هذه الحاتمة مع شدة المرض، كذلك تعدّ الطفرات أو تعددات الأشكال الجينية التي تصيب جينات أخرى إضافة إلى الجينات المرتبطة بمعقد التوافق النسيجي الكبير من العوامل التي تؤهب للاستعداد للمرض المناعي الذاتي، وتشمل تعددات الأشكال الجينية أو أعواز الجزئيات التي تشارك في الاستجابة للمعقدات المناعية أو التخلص منها (مثل C1q وC4 وFcγRIIIa وFcγRIIb وFcγRIIIa والليكتين الرابط للمانوز) وتترافق كلها مع الذئبة الحمامية المجموعية، إضافة إلى جينات تؤثر على تفعيل النائيات (مثل PTPN22 وCTLA-4)، أو الاستجابات للسيتوكينات (STAT-4 وIRF-5 وTyk2)، أو الموت الخلوي المبرمج (الاستماتة) (مثل Fas وPDCD1).

يتوقع أن تؤدي عوامل متعددة أخرى دوراً في أمراض الكثير من أمراض المناعة الذاتية المجموعية أو النوعية للأعضاء إن لم يكن معظمها، وتشمل هذه العوامل عيوباً جينية متعددة تتماشى مع نموذج عتبة المسؤولية للوراثة متعددة العوامل liability threshold model of multifactorial inheritance، ويفترض هذا النموذج وجود مسؤولية محددة وراثياً موزعة على نحو مستمر continuously distributed

من أجل نشوء المرض. وبذلك يحمل المصابون بالمرض جينات استعداد متعددة للمرض، ونظراً لأن الجينات موزعة طبيعياً يكون اختطار الإصابة بالمرض لدى الأقارب من الدرجة الأولى أعلى بكثير من عموم الناس، ويكون الاختطار متوسطاً لدى الأقارب من الدرجة الثانية، ومنخفضاً لدى الأقارب من الدرجة الثالثة.

2.5 المثبرات البيئية للمرض المناعي الذاتي

يمكن لعوامل بيئية أن تثير المرض المناعي الذاتي لدى الأتوياء المستعدين، ومن الأمثلة إثارة أطوال موجة خاصة من الأشعة فوق البنفسجية (UVA و UVB و UVC) في أشعة الشمس للذئبة الحمامية لدى بعض المرضى، ويذكر أن الأشعة فوق البنفسجية تحرض الاستماتة وإطلاق الوسائط المناعية وتحرض المتغصنات المقيمة والتائيات، وربما ينتج عن حمل بعض المستضدات الذاتية مثل Ro60/Ro52 على سطح الخلايا المستميتة حدوث استجابة النهائية متواسطة بالأضداد يمكن أن تؤدي دوراً في أمراض الطفح الجلدي في الذئبة.

تؤكد الدراسات على الفأر دور العوامل البيئية في تحريض الذئبة الفأرية باستعمال هيدروكربون البريستان hydrocarbon pristane الذي يبدو أنه يعمل جزئياً بوساطة تفعيل الإنترفرون من النمط الأول (IFN- α و IFN- β). لقد عُدَّ الكثير من المواد الكيميائية والأدوية مثبراتٍ للمناعة الذاتية أو أمراضها، إذ تترافق الذئبة الحمامية الدوائية مثلاً مع تناول البروكايناميد والهيدرازين والكلوروبرومازين والميثيل دوبا والكينيدين وغيرها، وهي تترافق مع ANA وتترافق بعض الأدوية مع أضداد هيولى العدلات ANCA، كذلك تعد السيليكا عاملاً مثيراً لتصلب الجلد، ويقام تدخين السكائر التهاب المفاصل الروماتويدي، ومن العوامل الكيميائية الأخرى التي تتدخل في أمراض المناعة الذاتية المعادن الثقيلة مثل الزئبق والذهب والكادميوم ومبيدات الهوام ومبيدات الأعشاب وغيرها.

تُتهم العدوى كذلك بمشاركتها في أمراض المناعة الذاتية، والمثال الكلاسيكي على ذلك هو حمى الروماتيزم rheumatic fever التي يظن أنها من عواقب التفاعل التصالبي أو المحاكاة الجزيئية بين المستضدات التي تحملها بعض ذراري العقديات والمستضدات الذاتية للقلب، كذلك يستطيع التهاب الرئة بالمفطورات تحريض إنتاج الرصاصات البردية وإنتاج إضداد ذاتية IgM عديدة النسيلة متفاعلة للبرد ضد مستضدات كريات الدم الحمراء I التي يمكن أن تسبب فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية

المتواسطة بالتممة، وتتدخل مجموعة مختلفة من الطفيليات (مثل داء البلهارسيات وداء شاغاس Chagas) والجراثيم (الملوية البوابية *Helicobacter pylori* والعنقوديات والسلمونيلة) والمتفطرات (مثل السل والجذام) والفيروسات (مثل الفيروس المضخم للخلايا وفيروس إيبشتاين-بار والتهاب الكبد C والفيروس الصغير Parvovirus B19) في المناعة الذاتية، وتشمل الآليات المقترحة المحاكاة الجزئية وفرط الإنتاج المزمن من السيتوكينات مثل IFN- α ، وأتهم العلاج بـ IFN- α بإحداث الأمراض المناعية الذاتية مثل التهاب الدرق المناعي الذاتي والذئبة الحمامية المجموعية.

3.5 صيانة تحمل الذات

تعمل المثرات البيئية مثل ضوء الشمس والأدوية والعوامل المعدية في الخلفية المناعية التي تنظم تحمل الذات، إذ طور الجهاز المناعي مقدرة كبيرة على تمييز الذات من الغير، ويتحقق التحمل المناعي بآليات متعددة تعمل مركزياً ومحيطياً، فيحدث التحمل المركزي خلال تطور اللمفاويات التائية والبائية في التوتة ونقي العظم على الترتيب، ويشمل ذلك غالباً حذف الخلايا المتفاعلة للذات قبل مغادرتها للأعضاء اللمفاوية، إذ تُحذف اللمفاويات التي تبدي تفاعلاً قوياً من أجل المستضدات الذاتية الظاهرة عموماً بالطريقة السابقة، في حين تنجو الخلايا المتفاعلة للذات ذات الألفة المنخفضة من التحمل المركزي لكنها تخضع للتفتيش من قبل آليات التحمل المحيطي الذي يتواسطه الحذف (الحذف deletion) والاستعطال anergy والكبت suppression إضافة إلى الإهمال neglect أو التجاهل ignorance. يحتاج تفعيل اللمفاويات عموماً إلى إشارتين، واحدة من مستقبلة المستضد (مستقبلة الخلايا التائية أو الغلوبولينات المناعية السطحية) والثانية إشارة تنبيه مشاركة، وتأتي هذه الإشارة المشاركة من أجل تفعيل التائيات من تأثر الجزيئات المحمولة على سطح الخلايا المحترقة المقدمة للمستضد أو الخلايا البائية، مثل جزيئات CD80 وCD86 التي تتأثر مع CD28 (أو مستقبلات أخرى) على سطح الخلايا التائية، وفي تفعيل البائيات يشكل لجين CD40 (CD40L) الإشارة المشاركة، وهو بروتين سطحي تحمله التائيات المساعدة المفعلة التي تتأثر مع CD40 على سطح البائيات. إن غياب الإشارة المشاركة يؤدي بالخلايا التائية والبائية بعد تفعيل مستقبلات المستضدات عليها إلى حالة من الاستعطال (عدم قدرة اللمفاويات على الاستجابة لمستضداتها الخاصة).

يوجد العديد من المستضدات الذاتية بكميات قليلة جداً غير كافية لتحريض تفعيل التائيات، ويحتاج

تحريض التحمل الذاتي في حالة التائيات التسي تتعرف على مثل هذه الببتيدات القصيرة المرتبطة على جزيئات MHC إلى توليد كمية كافية من الببتيدات الذاتية داخل الخلايا المقدمة للمستضد حتى تنبه حذف التائيات أو استعطائها، ولا تتمكن الببتيدات الذاتية التسي تنتج بطريقة غير فعالة من قبل الخلايا المقدمة للمستضد من تنبيه المناعة ولا تحريض التحمل، بل يتجاهلها الجهاز المناعي، وإذا أنتجت ببتيدات الذات تلك بكميات كبيرة وعُرضت على الجهاز المناعي بوجود جزيء تنبيه مشارك أصبحت تمتلك القدرة على تنبيه الاستجابة المناعية، وتبين ذلك تجريبياً بالببتيدات الناتجة في الزجاج باستخدام إنزيمات حالة للبروتينات أو باستخدام ببتيدات ذاتية صناعية.

تؤدي الخلايا التائية التنظيمية (regulatory T cells (Treg) دوراً هاماً في الحفاظ على التحمل المحيطي، وتوجد عدة مجموعات فرعية من الخلايا التائية التنظيمية Treg، لكن أكثرها دراسة هي مجموعة $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ التسي تمثل قرابة 10% من مجموع الخلايا $CD4^+$ ، وتنظم هذه الخلايا تفعيل التائيات بألية تعتمد على التماس بين الخلايا، وبوساطة إفراز سيتوكينات مثبّطة مثل IL-10 وعامل النمو المحوّل بينا (transforming growth factor- β (TGF- β))، كذلك تثبّط استجابات التائيات الساذجة وتائيات الذاكرة وتثبّط حمل السيتوكينات المساعدة على الالتهاب وجزيئات التنبيه المشترك الموجودة على الخلايا المقدمة للمستضد، وتعرض الخلايا التنظيمية بأسلوب نوعي للمستضد لكن التأثيرات الكابتة التالية ليست نوعية للمستضد.

ينتج عن العيوب الجينية في Foxp3 - وهو عامل نسخ يعدّ المتحكم الرئيس بوظيفة الخلايا التائية التنظيمية - أمراضٌ مناعية ذاتية أو التهابية ذاتية نوعية للأعضاء، فيحدث لدى الفأر ذي الحراشف scurfy mouse عيبٌ مميت لدى الذكور مرتببٌ بالجنس في جين Foxp3، ويؤدي هؤلاء فرط تفعيل الخلايا التائية وفرط إنتاج السيتوكينات الالتهابية، وتعد طفرات Foxp3 لدى البشر سبب متلازمة IPEX (خلل تنظيم مناعي، واعتلال صماوي عديد واعتلال الأمعاء ومتلازمة مرتبطة بالصبغي X)، إلا أن حدوث مرض مناعي ذاتي مجموعي ليس جزءاً من المتلازمة لدى الفئران أو البشر.

وفي النهاية تؤدي الخلايا المقدمة للمستضد دوراً هاماً في تحريض التحمل، ويمكن للخلايا المتغصنة أن تبدأ تفعيل التائيات وتكاثرها إضافة إلى قدرتها على تعزيز التحمل المحيطي بوساطة حذف الخلايا التائية المتفاعلة للذات اعتماداً على درجة نضجها، ويتعرض التحمل إذا قُدمت المستضدات بوساطة الخلايا المتغصنة غير الناضجة وتؤدي هذه الخلايا دوراً كذلك في توليد الخلايا التائية التنظيمية والحفاظ عليها.

6. معالجة المرض المناعي الذاتي

إن أنواع علاج الأمراض المناعية متنوعة وازدادت كثيراً في السنوات الأخيرة، وتعالج بعض الأمراض المناعية الذاتية النوعية للعضو بحسب العضو المصاب ودرجة الإصابة مثل السكري من النمط I والتهاب الدرق المناعي الذاتي، في حين تعالج أمراض أخرى مناعية ذاتية نوعية للعضو ومعظم الأمراض المجموعية بكابتات المناعة مثل فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية والتصلب المتعدد، ويمكن تصنيف الأدوية الكابتة للمناعة بحسب طريقة عملها في مجموعات عدة.

1.6 الأنوية المضادة للالتهاب

استعملت مضادات الالتهاب غير الستيرويدية منذ أكثر من قرنين بدءاً بمادة ساليسين salicin من لحاء الصفصاف منذ أوائل القرن التاسع عشر، ويوجد حالياً عدد كبير من تلك الأدوية التي تثبط إنزيم سيكلوأكسجيناز وبالتالي تخليق أنواع من البروستاغلاندينات إما على نحو انتقائي أو غير انتقائي، وتزداد قدرة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية المضادة للالتهاب كثيراً إذا أعطيت بجرعات عالية لأنها تثبط عندئذ نسخ NFκB الذي يؤدي دوراً أساسياً كوسيط في إنتاج السيتوكينات الالتهابية. لقد اكتشف Philip S. Hench عام 1949 الخصائص المضادة للالتهاب للكورتيكوستيرويدات، وتعد هذه الأدوية حالياً حجر زاوية في معالجة الكثير من الأمراض المناعية الذاتية المجموعية، وتستخدم كذلك لعلاج بعض أمراض المناعة الذاتية النوعية للعضو الخطيرة مثل فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية وقلة الصفائح المناعية الذاتية والتصلب المتعدد. تقلل الكورتيكوستيرويدات الالتهاب بآليات متعددة من أهمها تعزيز نسخ مثبط NFκB وهو IκB الذي يشكل مثبواً مع NFκB فيثبط إنتاج السيتوكينات الالتهابية المتواسط بسبيل التسخ هذا، كذلك تعزز الكورتيكوستيرويدات تمايز مجموعة فرعية من البلاعم المضادة للالتهاب التي تفرز IL-10.

2.6 مضادات الملاريا

تستخدم مضادات الملاريا منذ أوائل القرن العشرين لعلاج الذئبة الحمامية المجموعية والتهاب المفاصل الروماتويدي، وتبقى آلية عملها غير واضحة تماماً، رغم كشف تثبيطها لإنتاج IL-1 و IL-6 في الزجاج. تستطيع مضادات الملاريا عبور الأغشية الخلوية بسهولة في باهاء معتدل، وتفقد هذه الميزة في الوسط الحامضي للدخولات endosomes لاكتسابها بروتوناً، فتدخل مضادات الملاريا القاعدية إلى

الدخول ولا تستطيع الخروج فتركز داخلها مما يغير باهاتها ليصبح أقل حمضية، ويظن أن ذلك يتدخل في معالجة المستضدات داخل الدخول، كذلك يمكن لاختلال باهء البلاعم والوحيدات أن يخلّ بوظيفتها، إضافة إلى أن مضادات الملاريا تقلل إفراز السيتوكينات الالتهابية IL-1 و IFN- γ .

3.6 العوامل المضادة للسيتوكينات

لقد شهد علاج الأمراض المناعية الذاتية ولادة عصر جديد منذ تسعينات القرن العشرين هو عصر "المعالجات البيولوجية" القادرة على التدخل بالتأثير بين السيتوكينات ومستقبلاتها وذلك بواسطة تخليق مشبطات وحيدة النسيلة للسيتوكينات أو مستقبلات مأشوبة لاقطة لها، وثبت أن تثبيط سيتوكين واحد ربما يكفي للسيطرة على معظم تظاهرات المرض المناعي الذاتي رغم تدخل أكثر من سيتوكين في إمرضه، فرغم مشاركة IL-1 و IL-6 و TNF- α في إمرض التهاب المفاصل الروماتويدي مثلاً يفيد تثبيط TNF- α وحده أو IL-6 وحده في معالجة هذا المرض، كذلك ربما يفيد أحد الأدوية المثبطة لعامل نخر الورم في معالجة أمراض الأمعاء الالتهابية والصدفية والتهاب المفاصل الصدفي، وتوسعت المعالجات البيولوجية كثيراً خلال قرابة عشرين سنة وما زالت حتى أصبحت تغطي شريحة واسعة من الأمراض الخبيثة وأمراض المناعة الذاتية حالياً، بل دخلت أيضاً في معالجة بعض الأمراض غير المناعية لتثبيط الالتهاب مثل ريلوناسيبت Riloncept المضاد للإنترلوكين-1 في علاج النوبة الحادة للنقرس رغم استمرار الجدل حول جدوى ذلك اقتصادياً.

4.6 الميثوتريكسات Methotrexate

الميثوتريكسات دواء محاك للفيتامين B9 (حمض الفوليك) يستعمل لمعالجة التهاب المفاصل الروماتويدي بالدرجة الأولى، ولا يبدو أن عمله في تثبيط مختزلة ثنائي هيدروفولات مسؤولاً عن فعاليته في RA، بل من المرجح أن تعود هذه الفعالية إلى تأثيراته المثبطة على أمينو إيميدازول كربوكساميد ريبوتيد ترانسفورميلاز مما يزيد الأدينوزين داخل الخلية وخارجها، والأدينوزين جزئي قوي مضاد للالتهاب يثبط التصاق العدلات بالأرومات الليفية والخلايا البطانية. يثبط الميثوتريكسات IL-1 ويزيد إطلاق سيتوكينات Th2 (مثل IL-4) وينقص إنتاج سيتوكينات Th1 (مثل IFN- γ).

5.6 المعالجة المضادة للتائيات

تؤدي التائيات دوراً أساسياً في إمرض تفاعلات النمط IV من المناعة الذاتية، كذلك هي هامة من

أجل توليد الأضداد المعتمدة على التائيات التي تتوسط أمراض المناعة الذاتية من النمط II والنمط III، لذلك بُدلت جهود كبيرة في مجال إيجاد عوامل علاجية تستهدف الخلايا التائية انتقائياً أو لا انتقائياً، وتشمل الأدوية التي تستهدف التائيات بالدرجة الأولى السيكلوفسفاميد والأزاثيوبرين والسيكلوسبورين والتاكروليموس وميكوفينولات موفيتيل و CTLA4-Ig (أباتاسيبت Abatacept).

السيكلوفسفاميد عامل مؤلّك يستبدل جذور ألكيل في الدنا والرنا، وهو عاطل إذا لم يتحول إلى مستقلب فعال مسؤول عن تأثيراته الكابتة للمناعة، ويستخدم لعلاج التهاب الكلية الذئبي والمضاعفات المهددة للحياة للذئبة الحمامية المجموعية والتهابات الأوعية وأمراض المناعة الذاتية الأخرى. الأزاثيوبرين محك للبورين يثبط تخليق الأدينوزين والغوانين، ويُقلب إلى مستقلبه الفعال (6-مركابتوبورين) الذي يثبط انقسام التائيات الفعالة والبائيات الفعالة، ويستخدم في علاج الذئبة الحمامية المجموعية والتهاب الكبد المناعي الذاتي واعتلال العضلات الالتهابي والتهاب الأوعية وغيرها.

يملك السيكلوسبورين والتاكروليموس خصائص كابتة للمناعة موجهة ضد التائيات بالدرجة الأولى، وهما يتدخلان بفسفاتاز كالسينورين، مما يسبب تثبيط تفعيل عامل نسخ التائيات المفعلة nuclear factor of activated T cells (NFAT)، ويستطيع سيكلوسبورين الارتباط بالبروتين داخل الخلوي سيكلوفيلين cyclophilin، ويرتبط تاكروليموس مع البروتين الرابط لـ FK binding protein، وينتج عن الارتباطين السابقين ربط الكالسينورين ومنع تفعيله بالكالسيوم داخل الخلوي وبالتالي منع تفعيل NFAT. استعمل السيكلوسبورين في علاج داء بجمت والتهاب العضلات، واستعمل مع التاكروليموس في معالجة رفض الأعضاء.

ميكوفينولات موفيتيل كابت مناعة يثبط نازعة هيدروجين أحادي فسفات الإينوزين IMPDH مما يعطل تخليق البورين الضروري للخلايا التائية والبائية، في حين تستطيع الخلايا الأخرى الاستمرار بصنعه بطرق أخرى، ويستعمل هذا الدواء لعلاج الإصابة الكلوية في الذئبة الحمامية المجموعية ورفض الأعضاء بالدرجة الأولى.

يعد CTLA-4 (CD152) (مستضد التائيات السامة للخلايا-4 Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) مستقبلاً مثبّطاً تبديه الخلايا التائية المفعلة وهو يحد من تأثير التنبيه المشترك بين CD80 و CD86 على سطح الخلايا المقدمة للمستضد من جهة و CD28 على التائيات من جهة أخرى، وبذلك

يعني تفعيل الخلايا التائية. إن CTLA4-Ig (أباتاسيبت) خيمر chimeric مأشوب من CTLA4 مع قطعة Fc من IgG1، ويستخدم أباتاسيبت لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي، ويستخدم بيلاتاسيبت Belatacept المشابه في علاج بعض الخباثات.

6.6 المعالجة المضادة للبائيات

ريتوكسيماب Rituximab ضدٌ وحيد النسيلة خيمري إنساني فأري أليفُ CD20 المستضدٌ سطحي الذي يظهر على جميع البائيات، وقد صنع في البداية لعلاج لمفومات الخلايا البائية، ويستخدم حالياً أيضاً لعلاج ورام فيغينر الحبيبي Wegener's granulomatosis و التهاب المفاصل الروماتويدي. يعتمد قتل البائيات على التعرف النوعي عليها من قبل الضد وحيد النسيلة والسمية الخلوية المعتمدة على الأضداد antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) المتواسطة بالخلايا الفاتكة الطبيعية، وتوجد بينة هامة على أهمية تأثر الأضداد وحيدة النسيلة مع CD16 (FcγRIIIA) على الفاتكات الطبيعية في السمية الخلوية المتواسطة بالخلايا المعتمدة على الضد بعد المعالجة بريتوكسيماب.

7.6 الغلوبولينات المناعية الوريدية

تعدّ الغلوبولينات المناعية الوريدية مستحضرات بشرية تُجمع من آلاف الأشخاص الأصحاء، وطوّرت بالأصل لعلاج الاستعاضة في متلازمات عوز المناعة الخلطية، لكنها أصبحت حالياً أسلوباً علاجياً هاماً في اضطرابات المناعة الذاتية الشديدة مثل فرورية قلة الصفيحات وفقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية والأمراض العصبية المناعية (مثل متلازمة غيلان باريه Guillain-Barré) والذئبة الحمامية المجموعية، وتبقى آلية عملها غير واضحة إلا أنها قادرة على إحصار وظيفة مستقبلات Fc التي تحملها الخلايا البلعمية في الجهاز الشبكي البطاني، كذلك تحرّض حمل مستقبلات FcγRIIB المثبطة على البلاعم المرتشحة في نموذج K/BxN الفأري المتعلق بالتهاب المفاصل الروماتويدي، وربما تستند آلية عملها أيضاً على التنافس مع أضداد النمط الذاتي على الارتباط بالمراكز المتعلقة على مستقبلات الأضداد المرضية. إن مدة عمل هذه الغلوبولينات المناعية محدود باستقلالها، ويعد العلاج بها مؤقتاً غالباً قبل بدء عمل معالجة أكثر نوعية.

8.6 المعالجة بالإنترفرون

يمكن الاستفادة من تأثير الإنترفرون كسيتوكين في العديد من خطط المعالجة التي يستخدم بعضها

أدوية تنبه الإنترفيرون ويستخدم الآخر الإنترفيرون نفسه بأنماطه من أجل تقوية أحد أذرع المناعة. يستخدم Imidazoquinoline جليدياً موضعياً، وهو يجرّض إنتاج IFN- α لعلاج سرطانة الخلايا القاعدية الموضعة والتقران السفعيّ actinic keratosis والورم الحليمي papilloma وغيرها، ولم يتأكد دور تحريض الإنترفيرون كعامل فاعل في ذلك، ويستعمل IFN- α من أجل معالجة التهاب الكبد B وC، ويستخدم IFN- β لمعالجة التصلب اللويحي، وبعض الابيضاضات واللمفومات بالمشاركة مع معالجات أخرى، ومن التأثيرات العلاجية لهذا الإنترفيرون تثبيط التكاثر الخلوي وتحريض استماتة الخلايا وتثبيط توليد الأوعية بتعزيز فعالية النائيات CD8+ وتقليل السيتوكينات الالتهابية، ويقلل مرور اللمفاويات إلى الجهاز العصبي المركزي، ويؤدي IFN- γ دوراً منظماً مناعياً بتعزيز قدرة البلاعم التأكسدية وتعزيز السمية الخلوية المتوسطة بالخلايا المعتمدة على الضد وتفعيل الفاتكات الطبيعية، وهو مفيد في علاج الأمراض الورمية الحبيبية المزمنة وتصخر العظم osteopetrosis.

9.6 تثبيط سبيل JAK/STAT

ازدادت في السنوات الأخيرة الدراسات حول سبل التأثير الثانوية داخل الخلية بين المستقبلية السطحية والنواة، ويعد سبيل JAK/STAT ميدان بحث جديد نسبياً فتح المجال أمام أنماط حديثة من معالجة الأمراض الحبيبية والمناعية الذاتية، ورُخص استعمال عدة أدوية متعلقة بهذا السبيل من أجل علاج بعض أمراض المناعة الذاتية والأورام.

يتألف جهاز JAK-STAT من مستقبلية خارج خلوية من جهة وكيناز جانوس (Janus kinase (JA) وترجم الإشارات مفعّل النسخ (Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) داخل الخلية من جهة أخرى، وتتفعل مستقبلية هذا السبيل بالإنترفيرون وبعض الإنترلوكينات وعوامل النمو وغيرها، وتوجد سبعة جينات STAT في وقت إعداد هذا الكتاب يربط كل منها متتالية مختلفة من الدنا تدعى المعزاز promoter الذي يتحكم بالتعبير expression عن متتاليات دنا أخرى، ويثبّط هذا السبيل بروتينات مختلفة منها فسفاتاز تيروزين البروتين Protein tyrosine phosphatase ومثبطات تأثير السيتوكين (suppressors of cytokine signaling (SOCS) ومثبطات بروتين STAT المفعّل .protein inhibitors of activated STAT (PIAS).

صُنعت مؤخراً مثبطات لعناصر جهاز JAK/STAT لاستخدامها من أجل علاج العديد من

السرطانات والأمراض المناعية الذاتية بضبطها لدورة حياة الخلية والاستجابة المناعية، ومن هذه العلاجات توفاسيتينيب Tofacitinib وهو يثبط JAK3 ويحصر عمل IL-2 وIL-4 وIL-15 وIL-21 وبذلك يحد من تمايز الخلايا التائية Th2، وهو بالتالي يفيد في علاج الأمراض الأرجية، كذلك يثبط هذا الدواء JAK1 وJAK2 بدرجة أخف، ويحصر التأثير بواسطة IFN- γ وIL-6 وبالتالى تمايز الخلايا التائية Th1، ومن هنا فائدته في التهاب المفاصل الروماتويدي والصدفية على الأرجح، كذلك يعد روكسوليتينيب Ruxolitinib المثبط لـ JAK1/JAK2 فعالاً لعلاج الصدفية والتليف النقي myelofibrosis والتهاب المفاصل الروماتويدي، وتوجد معالجات أخرى قيد البحث مثل باريسيتينيب Baricitinib وليستوريتينيب Lestaurtinib.

10.6 زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم ذاتية المنشأ

وفرت إمكانية نقل أمراض المناعة الذاتية بواسطة زرع النقي لدى مجموعة من نماذج التجربة بينة قوية على توسط الخلايا المشتقة من الخلايا المكوّنة للدم لهذه الأمراض، وتوجد بينة قوية على أن الأمراض المناعية الذاتية تنتج عن فقد تحمل الخلايا التائية أو البائية لأنواع من المستضدات الذاتية، وتعد الخلايا الجذعية المكوّنة للدم أول أسلاف الخلايا في الجهاز المناعي، وتنشأ عنها الخلايا البائية والتائية إضافة إلى الخلايا المقدمة للمستضد (الوحدات والبلاعم والخلايا المتغصنة).

يستند منطق علاج أمراض المناعة الذاتية بزرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) على مفهوم أهمية التوسع المحيطي لسلاسل الخلايا التائية والبائية المتفاعلة للذات في أمراض المناعة الذاتية، مما يطرح إمكانية القدرة على شفاء المرض المناعي الذاتي بحذف هذه الخلايا المتفاعلة للذات من الدوران مع القدرة على تجديد الجهاز المناعي باستعمال خلايا جذعية مكوّنة للدم "طبيعية"، وترتكز المعالجة على تحريك الخلايا الجذعية المكوّنة للدم باستخدام العوامل المنبهة للمستعمرات والسيكلوفسفاميد، مع الانتباه إلى خطورة حدوث وهيج flare أثناء هذه المرحلة ناتج عن العامل المنبه للمستعمرات المستخدم.

تُستنفد الخلايا الجذعية من اللمفاويات وتُغنى بالخلايا التائية تحمل جزيء الالتصاق CD34 ثم تُوسّع ويعاد تسريبها إلى المانح نفسه بعد التكييف conditioning الذي يشمل المعالجة بالسيكلوفسفاميد أو كابتات المناعة الأخرى بهدف التخلص من اللمفاويات الناضجة، وتجري تجارب حالياً لعلاج بعض

أمراض المناعة الذاتية بزرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم، ومن هذه الأمراض تصلب الجلد والذئبة الحمامية المجموعية والتهاب المفاصل الروماتويدي مع بوادر واعدة.

11.6 المعالجة الجينية

رغم التقدم الكبير في تحديد وراثيات أمراض المناعة الذاتية إلا أن هذه الأمراض جميعها تقريباً معقدة إلى حد كبير وتترافق مع اضطرابات متعددة الجينات، وهذا ما يصعب تصحيح الخلل الجيني باستخدام الأساليب المعتادة للمعالجة الجينية، ومع ذلك توجد أسباب للتفاؤل الحذر في هذا المجال لأن تثبيط سيتوكين واحد (TNF- α) قد يكون مفيداً في معالجة مرض مناعي ذاتي متعدد الجينات مثل التهاب المفاصل الروماتويدي.

تستخدم المعالجة الجينية الدنا لغرسه في الجينات أو بحذف دنا من الجينات من خلايا معينة لدى الشخص المعالج، وتهدف غالباً إلى استبدال جين مطفور أو تعديله بوساطة عامل ناقل vector تُدخّل بوساطته متتالية الدنا المرغوبة إلى النواة، وتُستخدم هذه الطريقة من المعالجة حالياً لدى البشر في أمراض عوز المناعة المشترك الشديد وبيضاض اللمفاويات المزمن وبيضاض اللمفاويات الحاد وداء باركنسون وغيرها، ورغم التقدم الذي ما زال مستمراً في هذا المجال إلا أن عوائق عديدة أخلاقية بالدرجة الأولى ما زالت تعيق مسيرة هذه المعالجة، علنياً على الأقل.

12.6 المعالجة الخلوية

توجد إمكانية واعدة أخرى تتعلق بتعديل التحمل باستخدام الخلايا التائية الكابتة أو الخلايا المتغصنة غير الناضجة. ينتج عن نقص عدد الخلايا التائية التنظيمية $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ لدى الفئران مجموعة مختلفة من الحالات المناعية الذاتية النوعية للأعضاء، وعلى العكس يجرّض توسيع هذه المجموعة الفرعية من الخلايا التحمّل المناعي لدى نماذج الزرع، ويوجد اهتمام كبير حالياً بالاستخدام المحتمل لتوسيع الخلايا التائية التنظيمية إما في الأحياء أو في الزجاج لعلاج المرض المناعي الذاتي.

تتكاثر Treg كثيراً في الأحياء، ويمكن لبعض الأدوية (مثل راباميسين rapamycin) أن تزيد نسبة Treg إلى الخلايا المستفعله effector، ويمكن من ناحية أخرى توسيع Treg في الزجاج بوجود كميات كبيرة من IL-2 والمستضدات الذاتية ثم يُعاد تسريبها إلى المصاب نفسه، واستخدم هذا الأسلوب في معالجة السكري من النمط I لدى الفأر السكري غير السمين.

تعد الخلايا المتغصنة الناضجة خلايا منبهة قوية مقدمة للمستضد، في حين تولد الخلايا المتغصنة غير ناضجة التحمل، وتستقصى المعالجة بالخلايا المتغصنة من أجل تعزيز المناعة أو إحداث التحمل، ويمكن حصول على صمت مناعي Immune silencing بتحميل الخلايا المتغصنة خارج الجسم بمستضدات ذاتية ثم يجعلها مولدة للتحمل (بوساطة TGF- β أو حمض الريتينويك أو راباميسين مثلاً)، ويعاد تريب تلك الخلايا لتحريض التحمل، إلا أن هذا الأسلوب ما زال يواجه عقبات كثيرة.

13.6 المعالجة بالخلايا الجذعية

رغم وفرة البيئة على نشوء أمراض المناعة الذاتية بسبب عيوب في الجهاز المناعي إلا أن محاولات تصليح الأعضاء المستهدفة قد يكون مهماً بالقدر نفسه، لذلك يزداد الاهتمام بإمكانية تصليح الأضرار على مستوى هذه الأعضاء المستهدفة بالمعالجة بالخلايا الجذعية.

1.13.6 الخلايا الجذعية المتوسطة mesenchymal stem cells

توجد الخلايا الجذعية المتوسطة في نقي العظم، ودم الحبل السري، والطحال، والنسيج الدهني وغيرها، وهي مجموعة من الخلايا المحددة جيداً من الخلايا الجذعية التي تعطي ثلاثة أنماط أساسية من الخلايا تشمل الخلايا الشحمية والخلايا الغضروفية وبانيات العظم، ويمكن تحريض تلك الخلايا تجريبياً حتى تمايز إلى أنماط خلوية أخرى أيضاً مثل الخلايا العصبية والعضلية القلبية.

أمكن خلال السنوات الماضية عزل الخلايا الجذعية المتوسطة وتضخيمها وزرعها في الزجاج على نطاق واسع وذلك إلى درجة ملائمة من أجل التطبيقات السريرية، مما يجعل هذه الخلايا مرشحة جيدة من أجل الاستخدام لتصلح الأنسجة، ويمكن الحفاظ على تلك الخلايا ونقلها في المزرعة فترة طويلة من الوقت دون أن تفقد قدرتها على تشكيل الأنماط الخلوية السابقة، ومن المزايا أيضاً أنها تستطيع اكتساب الطفرات والاحتفاظ بها، ويمكن استغلال ذلك من أجل إيتاء بروتينات مفيدة سريرياً إلى أماكن مستهدفة، كذلك يمكن الاحتفاظ بهذه الخلايا مرّدةً مما يسمح باستخدامها مستقبلاً في معالجات لاحقة، وتعدّ الدراسات لدى الحيوانات حول استنشاء أنسجة متضررة أو إصلاحها مثل الغضروف أو العظم أو العضلات أو الأوتار باستخدام الخلايا الجذعية المتوسطة واعدةً، مما يطرح إمكانية استخدامها من أجل الأنسجة التي تضررت بالمناعة الذاتية، وبينت الدراسات أن المعالجة بالخلايا السابقة يمكن أن تقي من ضرر المفصل في التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين ويمكنها تخفيف ضرر الأعضاء النهائية

في التهاب الدماغ والنخاع المناعي الذاتيي التحريسي والذئبة الفأرية. من المثير للاهتمام أن الخلايا الجذعية المتوسطة أو الخلايا السدوية stromal cells المشتقة من نقي عظم خيفي قادرة على كبت تكاثر التائيات والبائيات في الزجاج بأسلوب لا يتعلق بمعقد التوافق النسيجي الكبير، وقد أرجع النشاط الكابت للمناعة للخلايا الجذعية المتوسطة إلى التأثيرات على توسع جمهرة الخلايا التائية التنظيمية، وتميل استراتيجيات الهندسة النسيجية الحالية إلى الاعتماد على استخدام مصادر ذاتية المنشأ من الخلايا الجذعية لدى البالغين، وتتوفر معطيات تُظهر أن زرع الخلايا الجذعية المتوسطة الخيفية من البالغين عملية ممكنة التحقيق مما سيخلق ثورة في هذا المجال، فمع الإتاحة الروتينية للخلايا الجذعية لدى البالغين يصبح الأطباء قادرين على دمج أساليب هندسة نسيجية في علاجهم لأمراض المناعة الذاتية.

2.13.6 الخلايا الجذعية الجنينية البشرية

توصّلت التطورات الحديثة في تقنيات الخلايا الجذعية إلى توليد خلايا جذعية بشرية متعددة القدرات من الخلايا الجسدية البشرية وذلك باستخدام إعادة البرمجة الخلوية أو إزالة تمايزها، وتستغل هذه العملية حمل ناقل فيروسي لأربعة جينات فقط هي (c-myc وoct3/4 وsox2 وklf4) لإعادة برمجة الخلايا الجسدية من الفأر أو الإنسان (الأرومات الليفية على وجه الخصوص) لتصبح شبيهة بالخلايا الجذعية الجنينية وتدعى الخلايا الجذعية متعددة القدرات المحرّضة induced pluripotent stem cells (iPS)، ويبدو أن هذه الخلايا مرنة مثل الخلايا الجذعية الجنينية، إلا أن ما يعوق استخدامها سريرياً لدى البشر هو استخدام نواقل فيروسية قهقرية أو بطيئة من أجل تقديم الجينات، وما زال استخدام الخلايا الجذعية متعددة القدرات المحرّضة في بداياته وربما سيحمل تطورات كبيرة في طب التجديد كخيار علاجي، وسيمكن تطبيق المعالجة الخلوية التي تتجنب تخريب الجنين البشري بخلق خلايا جذعية بشرية متعددة القدرات نوعية للمريض.

مع كل ما سبق سيبقى التحدي الأكبر في المعالجة المناعية هو كشف العيب المناعي الأساسي المستبطن وانتقاء التدخل المتعلق به، وربما سيتيح تحديّد السبل المناعية الهامة على نحو أفضل واصطفاء جزء من السبل المتعلق الحفاظ على باقي السبل سليمة لأداء الوظيفة المطلوبة من الدفاع المناعي.

الفصل السابع

مناعة عدوى فيروس العوز المناعيّ البشريّ

1. مقدمة

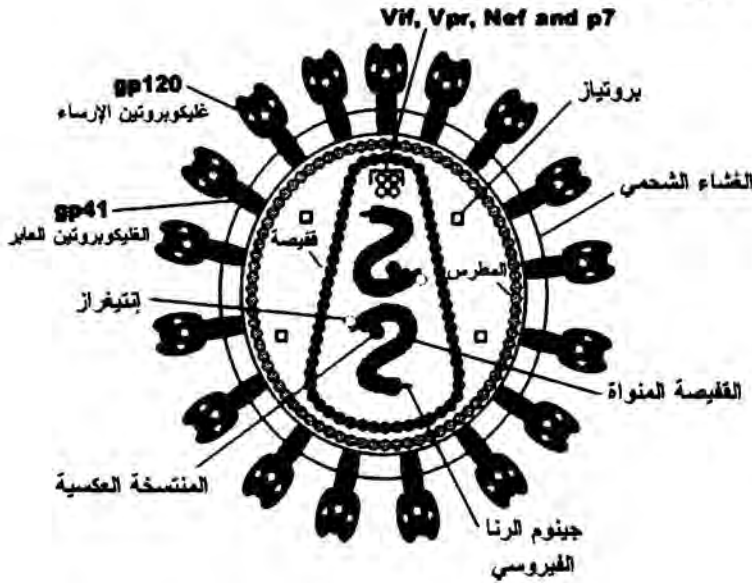
يعدّ فيروس العوز المناعيّ البشريّ (HIV) مشكلة صحية اجتماعية اقتصادية كبيرة في بعض أجزاء من العالم، ويعد هذا الفيروس واحداً من أكثر الجراثيم دراسة عالمياً، فهو ليس مجرد حالة عدوائية، بل يرتبط بعوز المناعة نتيجة إحدائه لتلازمة العوز المناعيّ المكتسب (AIDS) *acquired immunodeficiency syndrome*، ويؤهب للخباثات، ولأدويته العديد من الآثار الضائرة، وقد مكنت دراسته من كشف العديد من الآليات المناعية خلال أكثر من ربع قرن من الزمن، لذلك استحق أن يفرد له فصل خاص.

يقدر أن أكثر من 60 مليون شخص في العالم مصاب بعدوى فيروس العوز المناعيّ البشريّ، ومعظمهم فقراء ويتمون إلى العالم النامي، ولا تعدّ الرعاية الصحية المناسبة متاحة لأغلبهم، وما زالت المبادرات المتخذة لإيصال هذه المعالجات إلى المصابين لا تحقق جدواها العملية رغم أنها تقي عدداً كبيراً من الأشخاص من النقاط العدوى، ورغم إنقاص الأدوية للجمل الفيروسي لدى المصابين بالعدوى لكنها غالية الثمن ولا تصل إلى الكثيرين.

يركز العديد من الباحثين على دراسة المفاهيم المناعية المتعلقة بهذا المرض وذلك لفهم سبب عدم إصابة بعض الأشخاص بالعدوى رغم عدم مناعتهم ضده، ورغم تماسهم المتكرر مع أشخاص مصابين، ولاستقصاء المرشحين المختلفين للتلقيح والمفاهيم التي يمكن أن تقي من المرض قبل التعرّض له.

2. بنية العامل الممرض

يتتمي فيروس العوز المناعيّ البشريّ والقرديّ والخيليّ والهرّي والبقرّي إلى جنس الفيروسات البطيئة genus Lentivirus من عائلة الفيروسات القهقرية retroviruses، وتتميز هذه الفيروسات بإحداثها لعداوى متروية ببطء، ويتألف فيروس العوز المناعيّ البشريّ من غلاف رنا إيجابي الاتجاه -positive sense ذي تناظر عشريني الوجه icosahedral مع نسختين من الجينوم (الشكل 1.7)، ويحتوي على إنزيم منسوخة عكسية reverse transcriptase فعّالة تستطيع تحويل الرنا الخاص به إلى دنا يندمج مع جينوم خلية الثوي ليترجم إلى بروتينات الفيروس والفيروسات الجديدة، وتسبب هذه الخطوة تنوعاً جينياً كبيراً لمستفردات isolates فيروس العوز المناعيّ البشريّ في الخلايا المنعدية لأن خطوة المنسوخة العكسية غالباً ما تكون مليئة بأخطاء التنسخ.



الشكل 1.7: بنية فيروس العوز المناعيّ البشريّ

يتألف فيروس العوز المناعيّ البشريّ من جينوم مؤلف من جزئيّ رنا صغير إيجابي أحادي الطاق بطول يقارب من 9.5 كيلو قاعدة ويرمز بروتين الفيروس القهقريّ النموذجي الذي يدعى المستضد النوعي للمجموعة (Gag) group-specific antigen الذي يقسم إلى ثلاثة بيتيدات هي M (مطرّس) C و (matrix) C و (قُفيصة منواة nucleocapsid)؛ و Pol الذي يُشطر إلى بروتياز

ومنتسخة عكسية وإنتيغراز؛ و ENV وهو بروتين سكري (غليكوبروتين) 160 كيلودالتون، ويقسم إلى وحدتين فرعيتين الأولى gp120 والثانية gp41 العابرة للغشاء اللتين تشكلان معاً ذروتين مثلوثيتين على سطح الفيرون virion، كذلك يرمز جينوم فيروس العوز المناعيّ البشريّ بمجموعة مختلفة من بروتينات لابينوية مثل بروتين التفعيل العابر (Tat) والبروتين منظم التضفير (Rev) وبروتينات ثانوية مساعدة مثل Vpn و Vpr و Nef.

وصف غطان لفيروس العوز المناعيّ البشريّ هما HIV-1 الأكثر انتشاراً و HIV-2 الأقل فوعة وقابلية للسرابة والمحصور في غرب أفريقيا غالباً، ويشبه HIV-1 فيروس SIVcpz المطاعِم commensal في الشمبانزي في حين يشبه فيروس HIV-2 فيروس SIVsmm لدى قرود سوتسي منغابسي sooty mangabey، ويذكر أن فيروس SIVmac هو العامل المسبب لمُتلازمة العوز المناعيّ المكتسب لدى القرود، وله العديد من مظاهر مُتلازمة العوز المناعيّ المكتسب البشري، ويقسم HIV-1 أكثر في ثلاث مجموعات فرعية: M (رئيسي Major) و O (ناشر Outlier) و N (لا رئيسي ولا ناشر Non M or O)، ومعظم الذراري المسؤولة عن وباء مُتلازمة العوز المناعيّ المكتسب هي من مجموعة M، وتقسم تلك المجموعة أيضاً إلى عشر مجموعات فرعية مختلفة.

3. سرابة فيروس العوز المناعيّ البشريّ

تمر عدوى HIV بعدة مراحل أولها سرابة الفيروس ثم العدوى الأولية مع التحول المصلي seroconversion وتليها فترة خافية سريرياً مع ضخامة عقد لمفية معممة أو دوئها ثم تظهر أعراض عدوى الفيروس، وتظهر مُتلازمة العوز المناعيّ المكتسب في مرحلة متأخرة وهي تشمل نقص عدد التائيات CD4⁺ إلى أقل من 200 خلية/مم³ بصرف النظر عن وجود الأعراض أو غيابها، وتعد العدوى متقدمة إذا هبط عدد التائيات CD4⁺ إلى أقل من 50 خلية/مم³.

عزل فيروس HIV من المنسي ومفرزات عنق الرحم واللمفاويات والبلازما والسائل الدماغية الشوكية والدمع واللعاب والدم والبول وحليب الثدي، ويختلف تركيز الفيروس بين هذه السوائل مما يؤثر على قدرتها على العدوى، ومن المثبت أن المنسي والدم وحليب الثدي ومفرزات عنق الرحم مُعدية، ويعد الجماع سوء بين مغايري الجنس أو مثلي الجنس أهم وسيلة للسرابة، لكن الفيروس ينتقل أيضاً بوساطة الدم والمنتجات الدموية واستخدام الحقن الملوثة، كذلك ينتقل الفيروس من الأم إلى الجنين

في الرحم أو عند الولادة في 20% من الحالات، وهو طريق السراية الرئيس للأطفال، ومن الجدير بالذكر أن العثور على أضداد الفيروس لدى الرضيع لا يعني أنه مصاب بالعدوى بل قد تكون الأضداد قد مرّت من الأم عبر المشيمة.

4. التظاهرات السريرية الرئيسة

تتجلى الإصابة بفيروس العوز المناعيّ البشريّ (HIV) human immunodeficiency virus بنمطيه مجال واسع من الأعراض تراوح بين حمى عابرة حادة إلى العدوى الانتهازية والأورام المهددة للحياة. يحدث مرض شبيه بداء كثرة الوحيدات العدواني في البداية لدى قرابة خمس المرضى بعد التحول المصلي بعدة أسابيع، فتحدث حمى وضخامة عقد لمفية وتقرحات الغشاء المخاطي الفموي وطفح جلدي، ويظهر فحص الدم المحيطي لمفاويات شاذة وزيادة التائيات $CD8^+$ ، ويبقى معظم المرضى دون أعراض بعد ذلك مدة تصل إلى عشرة سنوات أحياناً، ويعتمد حدوث مُتلازمة العوز المناعيّ المكتسب (AIDS) على مساعدة عدة عوامل منها الخلفية الجينية والحمل pregnancy والتنبه المتكرر. بمستضدات خارجية، وتحدث ضخامة عقد لمفية معممة لدى البعض خلال طور الحفاء latency phase في حين يعاني آخرون من أمراض مناعية ذاتية، ويعد تركيز رنا الفيروس في الدم عند التشخيص محددًا هاماً للإنذار.

تعد الأورام والعدوى الانتهازية التظاهرات السريرية الرئيسة مُتلازمة العوز المناعيّ المكتسب، وأشيع هذه الأورام ساركومة كابوزي Kaposi، يليها اللمفومة لا الهودجكينية والسرطانة الحرشفية في الفم ومنطقة الشرج والمستقيم، وتعد عدوى الرئة والمعى والجهاز العصبي المركزي أشيع مناطق العدوى.

يعد فيروس العوز المناعيّ البشريّ موجهاً للأعصاب إضافة إلى اللمفاويات فيحدث التهاب السحايا العقيم الحاد واعتلال الدماغ أو النخاع أو الأعصاب عند التحول المصلي، في حين يمكن أن يحدث التهاب السحايا المزمن واللمفومة واعتلال الدماغ والخرف dementia في مراحل لاحقة، ويصاب قرابة ثلاثة أرباع مرضى AIDS بالخرف الذي ينتج عن الإصابة الفيروسية المباشرة للدماغ على الأرجح، ويتجلى المرض كذلك بالتهاب رئوي بالمتكيس الرئوي الجوجوي أو عدوى انتهازية أخرى، أو بساركومة كابوزي، ويكثر تجلي المرض بمتلازمة الهزال بسبب الإسهالات في أفريقيا، ومن ناحية

أخرى يفشل الرضع المصابون بالنمو ويصابون بداء المبيضات الفموية والعدوى الجرثومية المتكررة، ومن الحالات المميزة إصابتهم بالتهاب الرئة الخلالي المزمن chronic interstitial pneumonitis، وتندر ساركومة كابوزي والأورام الأخرى لديهم.

يصبح الإنذار سيئاً بعد حدوث مُتلازمة العوز المناعيّ المكتسب، وتختلف مدة بقيا المريض بحسب حمل الفيروس عند البدء، وقد لا تتجاوز سنة دون معالجة، وتحدث الوفاة بسبب التهاب الرئة بالمتكيس الرئوي الجؤجؤي أو عدوى انتهازية أخرى أو ساركومة كابوزي، وتباين فترة البقايا كثيراً بين مريض وآخر مع المعالجات الحديثة بحسب نوع المعالجات السابقة وكمية الحمل الفيروسي وإثنية المريض وفوعة الفيروس ومعدل طفراته.

5. الخصائص المناعية والبيولوجية للمرض

لقد أصبح نموذج ترقي المرض موثقاً جيداً، فبعد العدوى بالفيروس ينتقل ليصيب الخلايا التسي تمتلك مستقبلات $CD4^+$ ، ويبدأ صراع طويل الأمد عادة بين الاستجابة المناعية مع إنتاج خلايا $CD4^+$ جديدة وموت الخلايا $CD4^+$ المصابة بفيروس العوز المناعيّ البشريّ (بوساطة الاستماتة)، وفي النهاية تندهور حالة الجهاز المناعي للثوي ويموت المصاب من مضاعفات فقد جهاز المناعة الخلوية، ويشبه نموذج المضاعفات والمرض ما يشاهد في أمراض عوز المناعة الأولي، ومن المستغرب أن بعض الأشخاص ولاسيما بائعات الهوى اللاتي يتعرضن للفيروس باستمرار يقاومن اكتساب فيروس العوز المناعيّ البشريّ.

يعدّ العثور على العامل التنظيمي السلبي Nef (negative regulatory factor) في ذرية فيروس العوز المناعيّ البشريّ-1 (HIV-1) أحد الواصفات الأولى الدالة على ترقي العدوى به، وهو بروتين يضاف إليه ميريستات myristated مميز للفيروسات البطيئة لدى المقدمات primates، ويعد بروتين Nef الوظيفي هاماً من أجل تفرس الدم الشديد ومُتلازمة العوز المناعيّ المكتسب عند إصابة نسناس الرئيسوس بفيروس عوز المناعة القردي (simian immunodeficiency virus) SIV، في حين تقاوم حيوانات النسناس المصابة بعدوى الفيروس دون Nef التحدي التالي بالفيروس البري المرض، كذلك لوحظ الأمر نفسه لدى البشر، وتبين أن بعض الأشخاص المصابين بعدوى مديدة غير مترقية بفيروس العوز المناعيّ البشريّ-1 (دون علامات سريرية أو مناعية على عوز المناعة رغم إيجابية المصل من أجل

HIV مدّة أكثر من عقْد) يمكن أن يصابوا بفيروسات ذات جين Nef محذوف.

يكفل حمل Nef في المراحل الباكرة من دورة حياة الفيروس تفعيل التائيات المصابة حتى تبقى حية ويسبب حالة استدامة العدوى الخافية، فترمج التائيات المراحة من أجل الاستجابة لتنبهات TCR، أي أن Nef يخفض عتبة تفعيل $CD4^+$ لكنه وحده غير كاف للتفعيل بغياب منبه خارجي آخر، ويثبُط الفيروس حمل التائيات لـ $CD4^+$ وإنتاج البروتين الرئيس داخل الخلية من أجل نقل الإشارة من مستقبله TCR على سطح الخلية وهو كيناز تيروزين البروتين النوعي للمفاويات lymphocyte-specific protein tyrosine kinase (Lck)، مما يجعل الخلية مبتورة الوظيفة.

يثبُط Nef حمل التائيات للمعدّل المناعي السلبى مستضدّ التائيات السامة للخلايا-4 Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) الذي يمنع التنبه المشترك costimulation بتدرّكه قبل وصوله إلى الغشاء الخلوي، وبذلك يحفظ Nef التنبه المشترك السابق وبقيا الخلية المصابة، ويعطل Nef كذلك Bad وهو من عائلة Bcl-2 التي تساعد في الاستماتة، وبذلك تحمي الأليتان السابقتان الخلايا المصابة بالعدوى من الاستماتة، ومن ناحية أخرى يزيد Nef نشاط Ras محلياً وتفعيل الكيناز التنظيمية بالإشارة خارج الخلية extracellular-signal-regulated kinase (ErK) وإنتاج IL-2 مما ينه تفعيل التائيات $CD4^+$ لتصاب بالعدوى بآلية التفعيل الذاتي، وهي آلية يعتمد عليها HIV-1 من أجل تكاثره، وبذلك يخلق الفيروس نوعاً من التوازن بين عدم استماتة التائية وتفعيلها الناقص مما يكفل له حياة مثالية.

تبيّن مؤخراً أن لبروتين Nef الكثير من التأثيرات الهامة على العديد من خلايا الجهاز المناعي، إذ يقلّل Nef خارجي أو داخلي المنشأ كمية جزيئات HLA-ABC الهامة من أجل تقديم المستضد إلى اللمفاويات $CD8^+$ النوعية لفيروس العوز المناعيّ البشريّ وبالتالي بدء استجابة التائيات السامة للخلايا cytotoxic T lymphocyte (CTL)، كذلك يستطيع Nef وgp120 تقليل كمية MHC-I في الخلايا المتغصنة، ويزيد إعطاء Nef خارجي المنشأ كمية جزيئات الصنف II من MHC وبذلك يزيد تفعيل التائيات $CD4^+$ ، مما يزيد تجميع اللمفاويات التي تسمح بالعدوى.

من النقاط الهامة الأخرى ملاحظة أن الخلايا المتغصنة المحرّضة بـ Nef تنتج مجموعة واسعة من السيتوكينات والكيموكينات النموذجية للخلايا المتغصنة الناضجة، وتحرّض هذه الخلايا التنبه المتفرج bystander stimulation للخلايا التائية التي تتجمع حول الخلايا المتغصنة وبذلك يتعزز تنسُخ HIV-1

في الخلايا التائية $CD4^+$ ، ويمكن للتأثيرات الانتقائية لبروتين Nef وفق ما سبق أن تعزز أمراض الفيروس وتكاثره لإحداث المرض، وهو يؤدي ذلك باختطاف النشاط الوظيفي للخلايا المتفصّنة ويشجّع تنسخ فيروس العوز المناعيّ البشريّ بوساطة التفعيل المتفرج للخلايا $CD4^+$ ، في حين يتملّص HIV-1 من ترصد المناعي بإحصار الكفاءة الوظيفية للخلايا $CD8^+$ ، وبذلك ربما تنمر الجهود الموجهة نحو إحصار تأثير Nef في تنسخ الفيروس عن تأثيرات مفيدة علاجياً على المدى الطويل.

بقي 5-10% من بائعات الهوى في كينيا غير مصابات بعدوى HIV رغم ممارستهن للجنس دون حماية مع زبائن عديدين، ورغم إصابتهم بالعدوى المنقولة بالجنس الأخرى، وبمقارنة فحوص لاستجابات المناعية للتائيات $CD4^+$ لدى بائعات الهوى سلبيات المصل مع النساء اللواتي لديهن HIV في المصل تبين وجود التائيات $CD4^+$ التي أنتجت $IFN-\gamma$ استجابةً لبروتين الفيروس P24 لدى بائعات الهوى سلبيات المصل المعرّضات، رغم أن كمية هذا الإنترفرون تكون أقل بكثير مما لدى النساء إيجابيات HIV، ومع ذلك تكون استجابةً لتكاثر التائيات ذات $CD4^+$ لببتيد p24 لدى بائعات الهوى معرّضات سلبيات المصل أكبر بعدة أضعاف مقارنةً مع المجموعة إيجابية HIV، وتقرّح هذه المعطيات أن التائيات $CD4^+$ لدى بائعات الهوى المعرضات سلبيات المصل تتعرف على فيروس العوز المناعيّ البشريّ ولها قدرة زائدة على التكاثر استجابةً لبروتين p24.

النقطة الهامة المدروسة الأخرى كانت الخلايا التائية $CD8^+$ لدى بائعات الهوى المعرضات سلبيات المصل، واستخدم إنتاج $IFN-\gamma$ المتناسب مع الوظيفة السامة للخلايا دليلاً على نشاط تلك الخلايا، فقورنت استجابة $IFN-\gamma$ من اللمفاويات التائية $CD8^+$ لببتيد p24 الخاص بفيروس HIV لدى النساء المعرّضات بائعات الهوى سلبيات المصل مع النساء إيجابيات HIV، وكانت كمية الاستجابة لدى قرابة نصف النساء المعرّضات بائعات الهوى سلبيات المصل أقلّ بخمس مرات من كميته لدى النساء إيجابيات HIV، وكان مجال الاستجابة ضيقاً جداً ومركّزاً بالدرجة الأولى على ببتيد واحد مشابه لببتيد التحصيني KK10 (حائمة على البروتين Gag) عند مقارنته مع المجموعة إيجابية HIV، واستنتج أن عدد التائيات $CD4^+$ القليل نسبياً لدى النساء إيجابيات HIV يؤثر على عدد الخلايا التائية $CD8^+$ المنتجة للإنترفرون γ ، مما يقلل قدرتها على مكافحة فيروس العوز المناعيّ البشريّ، وتشير النتائج السابقة إلى استجابة النساء المعرضات بائعات الهوى سلبيات المصل على نحو نوعي لببتيد p24 في HIV-1 من قبل التائيات $CD8^+$ المفرزة لـ $IFN-\gamma$ ، مما يقدم بيئة على النوعية اللازمة من أجل لقاح فعال ضد

فيروس العوز المناعيّ البشريّ.

ركزت دراسات أخرى على تعددات الأشكال المعروفة لجين IL-4 والمقاومة للعدوى، فأظهر استعمال طرائق التنميط الجيني لقطع الدنا الدقيقة مع تحديد المتواليات الجينومية وجود ثلاثة تعددات أشكال في العامل التنظيمي للإنترفيرون (IRF-1) *interferon regulatory factor* الموجود على المواقع a619 و179 وG6516 من الجين مرتبطة مع المقاومة لعدوى HIV، وأظهرت وحيدات الدم المحيطي من أولئك المرضى تعبيراً مرتبطاً بالعامل التنظيمي للإنترفيرون-1 *IRF-1* أقل على نحو هام ونقص الاستجابة لتنبه IFN- γ ، وبذلك يعدّ جين IRF-1 مرتبطاً مع تغير الاستعداد لفيروس العوز المناعيّ البشريّ-1.

تعد الخلايا المتغصّنة الساذجة الخلايا الأساسية في جهاز الترصد المناعي، وهي مهمة من أجل تفعيل الاستجابة المناعية الخلقية والتلاؤمية، وتبيّن أن بعض الفيروسات المتعلقة بالخلايا المتغصّنة مثل فيروس النزلة تترك وظيفة الخلايا المتغصّنة سليمة في حين طوّرت فيروسات أخرى مثل فيروس العوز المناعيّ البشريّ والفيروس المضخم للخلايا استراتيجيات لتعطيل وظائف الخلايا المتغصّنة، مما يعزّز قدرة الفيروس على البقاء والتخلص من الترصد المناعي، إذ توجد هذه الخلايا في المخاطيات والجلد ويعتقد أنها الأهداف الأولى لفيروس العوز المناعيّ البشريّ-1 بعد السراية الجنسية للفيروس. يمكن تقسيم المتغصّصات في مجموعتين رئيسيتين هما النقية وبلازماوية الشكل، ويذكر أن الخلايا المتغصّنة بنوعها تمتلك مستقبلات من أجل دخول فيروس العوز المناعيّ البشريّ هي CD4 وCCR5 وCXCR4، وتصاب هذه الخلايا بالعدوى إنما بفعالية أقل من الخلايا CD4⁺ أو البلاعم، وبذلك تعدّ الخلايا المتغصّنة احتياطية من أجل إنتاج فيروس HIV-1 واستدامته.

يغيّر الفيروس وظيفة الخلايا المتغصّنة ويقلّل عددها على نحو هام لدى إيجابي فيروس العوز المناعيّ البشريّ من ذوي الإصابة المتقدمة، في حين يبقى عددها ثابتاً لدى إيجابي فيروس العوز المناعيّ البشريّ دون ترق مدة طويلة، وتتحطم تلك الخلايا بسبب حلّها نتيجة العدوى مباشرة، أو أن تكون هدفاً للتأثيرات السامة للخلايا النوعية، أو بواسطة إحصار تطورها من الخلايا الجذعية CD34⁺ المحيطية.

تدعم البيانات الحديثة مفهوم احتلال القدرة الوظيفية المناعية لدى المرضى إيجابي فيروس العوز المناعيّ البشريّ، ونظراً لمشاركة مجموعتي الخلايا المتغصّنة في بدء الاستجابات المناعية الخلقية والتلاؤمية ربما يكون لعدوى الخلايا التغصّنية أو حذفها أو خلل وظيفتها دور هام في الكبت المناعي

المشاهد لدى مرضى فيروس العوز المناعيّ البشريّ، إضافة إلى أن هذه الخلايا تشكل مخزناً فيروسياً من أجل عدوى الخلايا التائية CD4⁺ السموحة permissive. لقد استرعت قصة بائعات الهوى الأفريقيات اللاتسي يبدو أنهن منيعات ضد عدوى فيروس العوز المناعيّ البشريّ انتباه الباحثين رغم وجود نموذج آخر للمناعة الطبيعية تجدر دراسته إذ يملص معظم الأطفال المولودين لأمهات منعديات بفيروس العوز المناعيّ البشريّ من العدوى حتى بعد التعرض المحتمل داخل الرحم، وبعد التعرض الأكثر أهمية للدم والمفرزات الملوثة بالفيروس أثناء المخاض والولادة، كذلك يتلع الطفل الذي يرضع من الثدي مئآت اللترات من الحليب الملوّث بالفيروس دون إصابته بالعدوى، ويجب عند دراسة سبب القدرة على المقاومة أو التملص أخذ الكثير من العوامل بالحسبان مثل عدد الخلايا CD4⁺ والحمل الفيروسي في المفرزات، وتوجد ملاحظات يجب ذكرها هنا وهي أن الوليد لا يكون ناضجاً مناعياً مقارنة بالمرحلة اللاحقة من الحياة، ومع ذلك تكون قدرته على إنتاج سيتوكينات CC (وهي فصيلة من الكيموكينات) أعلى مقارنة مع أمه سواء كانت مصابة بعدوى فيروس العوز المناعيّ البشريّ أو غير مصابة، ويتماشى هذا مع الانحراف باتجاه استجابة خلقية أقوى لعدوى HIV أكثر من كونها استجابة تلاؤمية.

مهّد كشف استجابة التائيات CD4⁺ و CD8⁺ النوعية لفيروس العوز المناعيّ البشريّ لدى بائعات الهوى غير المصابات بالعدوى الطريق أمام احتمال وجود مناعة تحصينية طبيعية، وتمكنت بعض الدراسات باستخدام إنتاج IL-2 كواصم بعد التنبه بببتيد الغمد (Env) من إظهار عدم إصابة أي طفل لديه استجابة واضحة تائية نوعية لفيروس العوز المناعيّ البشريّ بعدوى هذا الفيروس رغم التعرض له عبر الرضاعة الطبيعية.

لا تفسر الموجودات السابقة سبب عدوى بعض الأطفال بالفيروس وعدم إصابة غيرهم بذلك تماماً، ويذكر أن التضاعف القطعي يحدث في جين الكيموكين الشبيه بـ CCL3L1 الذي يعدّ إضافة إلى CCL3 لجيناً من أجل CCR5، ويرافق وجودها مع نقص الاستعداد للإصابة بفيروس العوز المناعيّ البشريّ، كذلك أظهرت دراسة سراية HIV من الأم إلى الطفل ترافق النمط الظاهري لعوز إنتاج CCL3 المحرض بالانقسام الفتيلي مع زيادة اختطار عدوى HIV خلال المخاض والولادة، ويدل ما سبق على مشاركة البروتين المرّمز بأحد الجينين الوظيفيين - CCL3 أو CCL3L1 - أو كليهما في الأمراضية ويقترح أن وفرة هذا البروتين وأداءه لوظيفته هامان في التحصين المناعي ضد HIV.

يعد CCL3 جزئياً هاماً في التحصين ضد فيروس العوز المناعيّ البشريّ بسبب قدرته المساعدة إذ

يمكن استعماله كمساعد لقاح vaccine adjuvant، وبذلك لا يتطلب الأمر الاعتماد على قدرة المضيف على إنتاجه، ومع إهمال المناعة الخلقية واتجاه البحث مؤخراً لإيجاد لقاحات ضد HIV بدأ إنتاج CCL3 من أجل المناعة التحصينية، وتكون الاستجابة جيدة عند إنتاج كمية كافية من CCL3 في مكان التقاء HIV واللقاح، ومن الإلزامي تحديد الوظائف الدقيقة لبروتين CCL3 في الاستجابة المناعية لفيروس العوز المناعيّ البشريّ إضافة إلى تأثيره المثبط غير الحالّ للخلايا على الفيروس، وربما تشكل قدرة CCL3 على توجيه تطور المناعة التلاؤمية عاملاً هاماً في التحصين الكلي.

تبرز هنا عدة أسئلة منها طريقة تصميم لقاحات فيروس العوز المناعيّ البشريّ، وطريقة استعراف الأشخاص الذي لا يستجيبون على نحو جيد للقاحات (معوزي إنتاج CCL3)، وطريقة التغلب على فقد الوظيفة المرمز جينياً، وطريقة استعراف الجزئيات التي يمكن أن تعوّض ذلك، كذلك يجب أن تُدمج المناعة الخلقية أكثر في دراسات لقاحات HIV، لأن فهم هذا التداخل بين المناعة الخلقية والتلاؤمية ربما يكون مفتاح فهم ما يشكل المناعة التحصينية ضد فيروس العوز المناعيّ البشريّ.

6. النماذج الحيوانية لعدوى فيروس العوز المناعيّ البشريّ

لقد أصبح من الواضح أن زرع الخلايا المصابة بعدوى فيروس العوز المناعيّ البشريّ لا تقلّد عدوى النمط البري التي تشاهد في النماذج الحيوانية رغم تعلم الكثير من بيولوجيا HIV من زرع هذه الخلايا المصابة بعدوى بشرية أو قرديّة، وقد طُوّر عدد من نماذج القوارض الصغيرة مثل الفأر المصاب بعوز المناعة المشترك الشديد، وكانت هذه النماذج مفيدة لكنها لا تحاكي المرض البشري في الواقع.

شكلت صعوبة إيجاد نموذج حيواني مناسب يترافق مع التظاهرات العديدة للعدوى البشرية بفيروس العوز المناعيّ البشريّ العائق الأهمّ في أبحاث إيجاد لقاح ضده، وتعدّ الشمبانزي Pan troglodytes والمكّك ذو ذيل الخنزير Macaca nemestrina الحيوانات الوحيدة المؤهلة للعدوى التجريبية بفيروس العوز المناعيّ البشريّ، وتحافظ تلك الحيوانات على مستويات منخفضة من الفيروس المستدم persistent لكنها لا تصاب بتظاهرات مُتلازمة العوز المناعيّ المُكتسب السريرية، وعلى العكس تعدّ القروذ الآسيوية ولاسيما قروود ريسوس الهندية عالية الاستعداد لعدوى فيروس العوز المناعيّ القردى SIVmac وتصاب بمتلازمة عوز مناعي مشابهة مُتلازمة AIDS، وتوازي المستويات الفيروسية في البلازما خلال العدوى الحادة والمزمنة بفيروس SIVmac251 لدى تلك الحيوانات المستويات التي

تلاحظ لدى البشر، ويصاب بعض الحيوانات الحاملة للفيروس بالمرض تلقائياً على نحو مترق ببطء كما يحدث لدى البشر المصابين بعدوى HIV-1 الذين يعدون غير مترقين nonprogressors على المدى الطويل، وعلى العكس يحافظ آخرون على حمل فيروسي عال ويتصرفون مثل البشر المترقين progressors بسرعة، وتختلف استجابة المناعة الخلوية لفيروس SIVmac خلال المرض الحاد والمزمن على نحو هام - على نحو مشابه لما يحدث لدى البشر المصابين بعدوى HIV-1 - وقد وُثق التملص مناعي بالبيئة، ويصحّ ذلك على وجه الخصوص على الجهاز المناعي المخاطي، ولاسيما بوجود التائيات $CD4^+CCR5^-$ في النسيج اللمفانية المعوية - وهي الموقع الرئيس لتنسخ الفيروس وحذف التائيات $CD4^-$ في المكاك المصاب بفيروس العوز المناعيّ القردي - ويقلد هذا أيضاً المرض البشري لذلك يعدّ نموذج المكاك المصاب بفيروس العوز المناعيّ القردي حالياً النموذج الحيواني الأكثر ملاءمة من أجل دراسة الاستجابات المناعية التحصينية المحتملة ضد HIV.

ترتكز الأبحاث حول النموذج الحيواني الثاني من أجل إيجاد لقاحات فيروس العوز المناعيّ البشريّ على استخدام فيروسات هجينة HIV/SIV مصمّمة لنقل جين env من فيروس العوز المناعيّ البشريّ إلى محتوى جينوم فيروس العوز المناعيّ القردي، وتنسخ هذه الفيروسات في مكاك الرئيسوس، وتظهر بعد عدة تمريرات في المكاك أنواع هجينة بشرية قرديّة من فيروس عوز المناعة الممرض بشدة الذي يستطيع التخلص من التائيات $CD4^+$ الجوالّة خلال بضعة أسابيع مسبباً متلازمة عوز مناعيّ مميتة خلال سنة من العدوى.

رغم ما سبق بقيت المشكلة قائمة حول كون تلك الأنواع المختلفة (مثل 89.6P) وثيقة الصلة بعداوى فيروس العوز المناعيّ البشريّ، فهي تبدي ميلاً خلويّاً X4 مثلاً (أي تستعمل الفيروسات مستقبلات الكيموكين CXCR4 على سطح الخلايا المستهدفة من أجل دخولها)، لذلك يعدّ من الأسهل احتواؤها في الاستجابة المناعية المحرّضة باللقاح من فيروسات R5 (التي تستعمل مستقبلات CCR5) ومنها فيروس العوز المناعيّ القردي، وسيكون الحصول على ذراري الهجين SHIV ذات الميل R5 نموذجاً أفضل للدراسة.

إن المشكلة الحقيقية في نماذج القرود هي حاجة التجارب التي تقيّم فعالية اللقاح إلى تحدي الحيوانات الملقحة بجرعات عالية من الفيروس للحصول على عدوى 100%، أي 10^3-10^5 TCID50 (أي 50% من الجرعة المعدية للنسيج المزروع Tissue Culture Infective Dose) أي ما يعادل $10^7 \times 5$

نسخة رنا فيروس العوز المناعيّ القردى/مل، ويتناقض هذا كثيراً مع التعرض الطبيعي لفيروس العوز المناعيّ البشرىّ التي ترافق العدوى فيه مع جرعات 10^3 /مل من نسخ رنا فيروس العوز المناعيّ البشرىّ في البلازما المنوية، وتختلف النتائج السابقة كثيراً عند التحدي المخاطي بفيروس SIV الذي ذكر فيه أن الجرعات المناعية والفيروسية باستخدام جرعات قليلة (TCID₅₀ 30-10) منه تماثل نتائج إعطاء جرعات عالية، وبذلك ربما يغيّر نمط التحدي المخاطي الحديث السابق نتائج دراسات فعالية اللقاح قبل السريرية في المستقبل.

7. لقاحات فيروس العوز المناعيّ البشرىّ

رغم الجهود الكثيرة المبذولة لإيجاد لقاح مأمون وفعال ضد عدوى فيروس العوز المناعيّ البشرىّ إلا أن النتائج بقيت سلبية أو متناقضة حتى الآن، ومن أسباب ذلك التنوع الجيني الهائل للفيروس والمظاهر الفريدة لبروتين غلاف HIV، ومع ذلك يمكن القول أن اللقاح الذي يحرض استجابة مناعية تائية نوعية وقوية بغياب أضرار معدلة على نطاق واسع ربما يمنع تفرس الدم الأولي حتى لو لم يمكن منع العدوى تماماً، كذلك يمكن للقاحات أن تقي من التخريب الحشدي للتائيات CD4⁺ وتساعد بذلك في مكافحة العدوى وإطالة البقاء دون مرض.

1.7 اللقاحات المرشحة

أجريت محاولات عديدة لإيجاد لقاح تحصيني ورخيص التكلفة، إلا أن ذلك لم يتحقق حتى الآن، وتكمن إحدى مشاكل ذلك في ضرورة إعطاء اللقاح باكراً أو قبل التعرض للفيروس، ويمكن للقاح في الحالة المثالية أن يقي من المرض تماماً أو أن ينهي طور تفرس الدم على الأقل.

1.1.7 اللقاحات الحية الموهنة

دعت ملاحظة أن الذراري التي تحمل Nef ربما تحصن ضد التحدي بعدوى فيروس العوز المناعيّ القردى الممرض لدى مكافئ الرئيسوس إلى استخدام هذا النمط من اللقاح الموهن كنموذج، ومشكلة طفرة هذا البروتين أنها تسبب عدوى فيروسية مستمرة مدى الحياة لدى الثوي، وتتجلى النقطة الإيجابية في أن اللقاح الموهن يمنع حدوث متلازمة العوز المناعيّ المكتسب بواسطة النمط البري من فيروس العوز المناعيّ القردى رغم أنه لا يقي من العدوى بهذا الفيروس، لذلك لا يبدو أن هذا الأسلوب عمليّ حالياً، ومع ذلك تستقصى طبيعة الاستجابة المناعية التحصينية لدى تلك القروود بعد العدوى بالفيروس الموهن.

برزت تساؤلات حول فائدة إعطاء تلك اللقاحات المؤهّنة من أجل التحصين الواسع، إذ وُجد أن العدوى بفيروس العوز المناعيّ البشريّ-1 لا تحصّن دوماً من الذراري الأخرى، وربما تحدث عدوى بأكثر من ذرية في الوقت نفسه، وتبين أن العدوى الثانية تحدث عموماً بعد بدء الاستجابة المناعية ضد العدوى الأولى ونضجها، وربما تحدث العدوى الثانية بوجود استجابة الخلايا التائية CD8 واسعة التوجيه والقوية النوعية للفيروس، إلا أن بعض الباحثين يقول أن العدوى الثانية ربما لا تكون قوية، وأن العدوى المزمنة بالفيروس يمكن أن تنقل التحصين ضد العدوى الثانية بذرية أخرى من HIV-1، وما زال المزيد من الاستقصاءات حول ذلك ضرورياً.

2.1.7 اللقاحات الفيروسية المعطّلة

كانت نتائج استعمال اللقاحات الفيروسية المعطّلة سلبية في البداية إذا عوملت بجرعات عالية من الفورمالين (إذ ترافقت مع فقد الاستضداد antigenicity المتعلق ببروتينات الغلاف الفيروسي)، في حين تحفظ الجرعات المنخفضة من الفورمالين هذا الاستضداد، وتستطيع تلك المستحضرات تحريض الأضداد المعدّلة للفيروس لدى الفئران والمقدّمات غير البشرية.

يعتمد الأسلوب الثاني على تعطيل اثنين من ميادين أصابع الزنك zink finger البروتينية في القُصبة المنواة، وتحقق ذلك بمعالجة تلك المعقدات بمقادير خفيفة من الأكسدة أو الألكلة التي تعطل HIV-1 وفيروس العوز المناعيّ القردى SIV لكنها تحفظ ذرا بروتينات الغلاف السكرية سليمةً ووظيفيةً، وأظهرت دراسة نموذج SIV لدى المكاك عدم حدوث تحصين كامل لدى القرود الملقحة بالفيروس المعطل ضد عدوى النمط البري من الفيروس، لكن مستوى التفيرس بـ SIV كان منخفضاً، ولم تنضب الخلايا التائية CD4⁺.

3.1.7 لقاحات الوحدات الفرعية

تركز معظم البحث المتعلق بلقاحات فيروس العوز المناعيّ البشريّ حول لقاحات الوحدات الفرعية Subunit vaccines التي تشمل بروتينات gp120 في الغلاف الذي يضم ميدان gp41 أيضاً، وينتج عن إعطاء هذين البروتينين أضداد تعدّل ذرية اللقاح المطابقة إلا أنها لا تؤثر على المستفردات الأولية المغايرة للقاح في النموذج الحيواني، ورغم تلك الثغرات تجرى حالياً تجارب سريرية واسعة النطاق على هذا اللقاح، ولم تظهر هذه الدراسات بعد إنقاصاً هاماً في استعداد الملقحين للعدوى حتى لو

أعطيت جرعات معززة، وتجري دراسات أخرى باستخدام لقاح gp140 المثلوثي، وهو لقاح دنا يرمز gp140 مع حذف V2 وتوليفات أخرى، وما زال هذا النوع من اللقاح ينتظر إثبات جدواه من عدمها حتى الآن.

4.1.7 اللقاحات الخلوية

يمكن لاستجابة التائيات النوعية والقوية بغياب أصداد معدلة واسعة أن تثبط التفيرس الأولي حتى إن لم يمكن الوقاية من العدوى تماماً، لذلك توجهت الجهود الحديثة باتجاه تنبيه الاستجابة المناعية الخلوية، وقد أولي اهتمام خاص لهذه اللقاحات التي تحرض استجابة تائيات $CD8^+$ نوعية لفيروس العوز المناعيّ البشريّ بهدف مكافحة حمل الفيروس وتطور المرض، وقد وثقت هذه الفعالية لدى نموذج قرود المكاك، وتساعد لقاحات التائيات المصابين بالعدوى على مكافحة تنسخ الفيروس وتقليل الحمل الفيروسي رغم أنها لا تقي من عدوى HIV، وينتج عن إعطاء هذه اللقاحات نقص اختطار سراية المرض إلى الشركاء سلبى المصل، وتستند هذه اللقاحات على الاستراتيجية السابقة مع تأكيد خاص على استخدام لقاحات دنا عارية naked DNA (أي خالية من الهيستون histone) ونواقل vectors مأسوبة حية مثل لقاحات الدنا العارية التي تحمل جين HIV-1 gag مع إما IL-12 أو IL-15، وتبين أن لقاحات الدنا مفيدة أكثر في برمجة اللقاحات في استراتيجيات البرمجة - التعزيز باستخدام لقاحات مأسوبة حية من أجل التمنيع التعزيزي booster immunization.

استعملت لقاحات فيروس العوز المناعيّ البشريّ المأسوبة الأصلية فيروس الوقس vaccinia وكان تحملها جيداً، إلا أن اعتبارات السلامة لدى الأتوباء معوزي المناعة قاد الباحثين إلى استبدال فيروس جدري الكناري canarypox بفيروس الوقس (جدري البقر)، إلا أن استمناع اللقاحات المستندة إلى فيروس الجدري لدى البشر بسيطة، ولا يجرز أكثر من 35% من الملقحين نتائج إيجابية فيما يتعلق باستجابة الخلايا التائية، ويبدو على العكس من ذلك أن الفيروس الغدّانيّ adenovirus ذا التنسخ المعيب من النمط 5 (ad5) واحدٌ من نواقل الفيروسات الحية الواعدة من أجل لقاحات فيروس العوز المناعيّ البشريّ، وتبين أن أكثر من 50% من المتطوعين الذي تلقوا هذا اللقاح حققوا استجابات مفيدة هامة فيما يتعلق باستجابة الخلايا التائية $CD8^+$ لبيبتيدات HIV-1.

2.7 التوجهات البحثية المستقبلية

حقق استخدام توليفات المعالجة المضادة للفيروسات القهقرية تقدماً ملحوظاً في معالجة عداوى

فيروس العوز المناعيّ البشريّ في البلدان المتقدمة، لكن هذه المعالجات ما زالت غالية الثمن ولا تصل إلا إلى عدد محدود من الأشخاص المصابين بالعدوى ولاسيما في البلدان النامية التي تشهد معظم الأوبئة. بناء على ما سبق تبرز الحاجة للعثور على لقاح مأمون فعال رخيص الثمن يقي من المزيد من انتشار عدوى فيروس العوز المناعيّ البشريّ، ورغم عدم إثمار الجهود الحثيثة المبذولة في إنتاج هذا اللقاح حتى الآن إلا أن الأمل بوقاية الأشخاص المعدين من الإصابة بمتلازمة العوز المناعيّ المكتسب بواسطة لقاح المناسب كبير، وربما يمكن إيجاد لقاح يفيد في الوقاية الأولية الفعالة من العدوى مستقبلاً أيضاً.

الفصل الثامن

الجوانب المناعية للأرجية والتأق

1. مقدمة

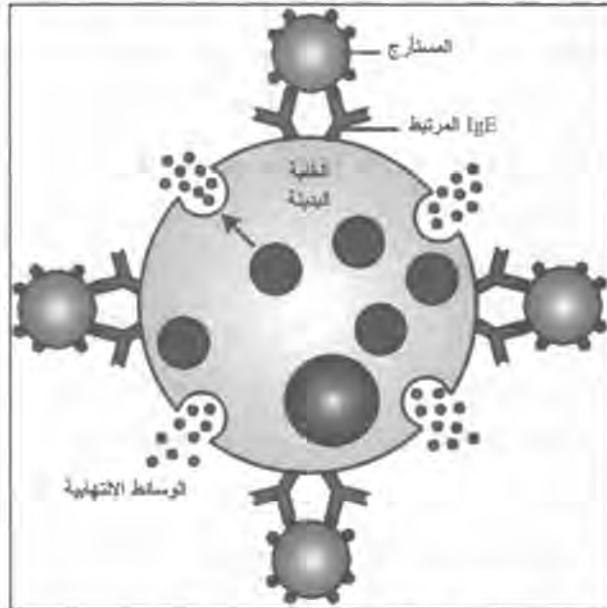
يشكو قرابة 15-20% من البشر من بعض أشكال الأرجية مما يعدّ عبئاً مرضياً واجتماعياً واقتصادياً كبيراً، وتشكل الاستجابات الضائرة التي تنتج عن مواد حميدة محور التفاعلات الأرجية، وتتنوع تظاهرات التفاعل لهذه المواد من طفح بسيط يعالج بسهولة بمضاد هيستامين أو معدّل لوكوترين أو رهم كورتيكوستيرويدي إلى تفاعل يصيب أجهزة متعددة مع عواقب كارثية أو تأق مهدد للحياة، ويذكر أن انتشار بعض التفاعلات الأرجية ازداد خلال السنوات الأخيرة نتيجة عدة عوامل منها نقص التدخين وعوامل تغذوية ونقص عدد أفراد الأسرة، ومما يجدر ذكره كثرة الخلط بين معانسي كلمات تحسس sensitivity وأرج allergy وتأق atopy.

تحدث التفاعلات الأرجية لدى الأطفال أكثر من غيرهم، ولدى الذكور أكثر من الإناث، ورغم أن معظم الأطفال المصابين يشكون من مشاكل تنفسية مثل التهاب الأنف الأرجي أو الربو القصبي إلا أن الكثير من هذه الأرجيات يأخذ شكل تفاعلات تأتبية للأطعمة أو الأدوية، ويحتمل أن سبب إصابة الأطفال أكثر من غيرهم ينتج عن عدم نضج مناعة الطفل للتعامل مع المستضدات التي تحيط به منذ عمر الرضيع سواء بيئياً أو طعامياً، ولا تكون السبل الهوائية لديه ناميةً ولا السبيل الهضمي متطوراً، لذلك تتجلى معظم استجابات الطفل المناعية بنمط فرط التحسس من النمط I، أي تفاعل فرط التحسس الأرجي الفوري، ويذكر أن المستأرجات التي تدخل الدوران تسبب تفاعلات أخطر من المستأرجات التي تدخل بواسطة السبيل التنفسي أو الهضمي عادة، رغم أن بعضها يترافق مع حالات

مميّنة مثل تناول بعض المؤهين للفول السوداني.

2. فرط التحسس الأرجي

يتأثر المستضد في هذا النمط من فرط التحسس مع IgE المتشكل مسبقاً على سطح الخلايا البدينة أو القعدات، ويسبب هذا التأثير ربطاً تصاليماً لمستقبل FcεR1 وإطلاق وسائط متعددة تشمل الهيستامين واللوكوترينات والإنترلوكينات المتنوعة (الشكل 1.8)، ويتظاهر ذلك سريرياً بحسب مكان الإطلاق نسبياً فيحدث ربو أرجي أو التهاب أنف أرجي أو تأق مجموعي، ويعدّ النمط IV من فرط التحسس أو فرط التحسس المتأخر السبب الثاني لحالات التحسس الأرجي السريري، وفيه ترتبط مستقبلات المستضدات التائية الموجودة على اللمفاويات Th1 أو Th2 مع المستضدات النسيجية فتوسع نائل التائيات وتطلق لمفوكينات معززة للالتهاب، ومن الأمثلة على ذلك التهاب الجلد بالتماسّ contact dermatitis أو اختبار التحسس الجلدي في السل الرئوي.



الشكل 1.8: آلية فرط التحسس الأرجي

3. التأتب

يتواسط النمط I من فرط التحسس الأمراض الأرجية السريرية غالباً، ويعد قرابة نصف سكان

البلدان الغربية مؤهين لفرط إطلاق IgE استجابة للعديد من المُستأرجات البيئية مثل الطلع pollen أو وِغ الحيوانات dander، وتعرف هذه الحالة الأرجية بالتأتب، وتحدث نتيجة عوامل جينية وبيئية متعددة.

ترجّح المعلومات الحالية أن التائيات Th2 تؤدي دوراً رئيساً في استجابة IgE، إذ تنبّه البروتينات أو مُستأرجاتُ المستنشقة أو المبتلعة أو الممتصة تلك المجموعة الخلوية التائية وتحدث سلسلة تفاعلات خلوية تسبب إنتاج أضداد IgE.

يسبب استنشاق بعض المُستأرجات البروتينية استجاباتٍ متوسطةً بالغلوبيولين المناعي E، ورغم عدم وضوح آلية التحريض الأرجي تماماً إلا أن المبادئ العامة قد أصبحت مفهومة إذ تحرض المُستأرجات التي تدخل الأغشية المخاطية بجرعات قليلة جداً استجاباتٍ IgE بواسطة خلايا Th2 التي تنتج السيتوكينات الأولية IL-4 و IL-13، ويتأثر هذان السيتوكينان مع مستقبلات على سطح اللمفاويات البائية مما يعزز تبادل الصنف switching إلى أصناف فرعية من أضداد IgE وبالتالي إلى إنتاج أضداد IgE نوعية للمستضد موجهة ضد مُستأرجات شائعة مثل الطلع أو وِغ الحيوانات أو الطعام أو السموم.

استعرفت الدراسات الجينية للعائلات المصابة بالتأتب مناطق على الصبغي 11q و 5q تؤثر على إنتاج IgE، ويذكر أن الصبغي 5 يحمل جيناتٍ متعددة منها الجينات الخاصة بـ IL-4 و IL-5 و GM-CSF، ويعد بقايا اليوزينيات eosinophils وتكاثر الخلايا البدنية من تأثيرات تلك السيتوكينات التي تحرض بدء الأرجية، كذلك يرمز الصبغي 11 الوحدة الفرعية β من مستقبلة IgE عالية الألفة، وترافق زيادة حَمَل هذه المستقبلية على الخلايا البدنية مع زيادة الاستجابة لبعض المستضدات، وتفسّر زيادة الحمل هذه سبب حدوث تاقٍ مجموعي نتيجة التعرض لكميات قليلة من المُستأرجات مثل سم لدغة حشرة.

رغم وجود مكونٍ جيني قويٍ للتأتب إلا أن بعض العوامل البيئية تؤدي دوراً هاماً في النزعة العالمية الحديثة باتجاه زيادة انتشار المرض الأرجي، وتشمل العواملُ التنبئيةُ بحدوث التأتب نقص التعرض للأمراض المعدية خلال الطفولة الباكرة، وتغيرات الغذاء، وزيادة مستويات التعرض للمُستأرجات، وزيادة التلوث البيئي، ويعد تغير التعرض للأمراض المعدية أكثر هذه العوامل ارتباطاً بالتأتب، وتشير الدراسات الوبائية إلى ارتباط سلبي بين المرض التأتبي لدى الأطفال وقصة إصابتهم بالحصبة أو التهاب الكبد الفيروسي A، وافترض أن الأمراض المعدية السابقة تحرف إنتاج السيتوكينات باتجاه إنتاج

سيتوكينات Th1 وإفراز IFN- γ ، وتقليل إنتاج السيتوكينات الأرجية من Th2 مثل IL-4، واكتسبت هذه النظرية الاهتمام بسبب قدرتها على تفسير الزيادة العالمية للتأب المرافقة لنقص معدلات العدوى في المناطق الغربية مع برامج التلقيح القوية، وتستخدم تجاربُ البحث الحالية هذه النظرية في إنتاج اللقاحات البروتينية التي تعزز استجابات التائيات Th1 لتغيير وجهة الجهاز المناعي عن هذا النمط الظاهري الأرجي.

4. التأق المجموعي

يمثل التأق المجموعي Systemic anaphylaxis التظاهرة السريرية لفرط التحسس من النمط I التي تحدث عند تأثر مستضد نوعي وضد الخلايا المثلية homocytotropic antibody (وهو ضد من نوع IgE أليف الخلايا البدنية بالدرجة الأولى من النوع نفسه أو نوع مشابه) ويمكن للتفاعل أن يكون مفاجئاً ويزداد بسرعة دون سبب واضح غالباً، ويمكن أن تحدث الوفاة بسبب الوهط الوعائي أو انسداد المسالك الهوائية.

تتأثر أعداد IgE النوعية للمستضد على الخلايا البدنية أو القعدات basophils مع المستضدات التي دخلت الجسم سابقاً مسببة التأق عموماً، وتوجد الخلايا البدنية بأعداد كبيرة تحت الجلد والسطوح المخاطية وترتبط بقوة مع الأوعية الدموية والأعصاب المحيطية، وتعمل القعدات - التي تشبه اليوزينيّات كثيراً - بطريقة مشابهة للخلايا البدنية، وتوجد القعدات في الدوران على عكس الخلايا البدنية التي يقتصر وجودها على الأنسجة فقط وذلك بأعداد أكبر بكثير من القعدات، وعند تحريض أحد نمطي الخلايا يحدث إطلاق ثنائي الطور للوسائط، وتعرّف الفيزيولوجيا المرضية للتأق بالتأثيرات الفيزيولوجية للطور الفوري وتأثيرات وسائط الطور المتأخر على الأعضاء المستهدفة، ويصيب التأق بالتعريف الأجهزة القلبية الوعائية والتنفسية والسبيل المعدي المعوي والجلد، وتصاب عدة أعضاء في معظم الحالات.

تطلق في الطور الفوري إنزيمات ووسائط سمية متشكلة سلفاً داخل الخلايا مثل الهيستامين والتريتايز والهيبارين بالدرجة الأولى، وهي مواد منشّطة حيوية bioactive، فيحرّض الهيستامين بوساطة تنبيه مستقبلات H1 و H2 تأثيرات متعددة مثل زيادة نفوذية الأوعية وتوسّعها وتقلص العضلات الملساء القصبية وزيادة الإفرازات المخاطية، وتسبب تلك التفاعلات سريراً ما يلي:

1. وذمة المسالك الهوائية والحنجرة وتشنج القصبات مع احتمال حدوث اختناق تام.
2. تقلص العضلات الملساء في السبيل المعدي المعوي، فيحدث الألم البطني والقيء والإسهال.
3. توسع الأوعية الدموية مع إمكانية الترقى إلى حدوث وهط دوراني.
4. نفوذية الأوعية الجلدية، فيحدث يَبغ flushing وشَرَى ووذمة وعائية.

تتميز تفاعلات الطور المتأخر بإنتاج محرّض للوسائط التي لا تكون متشكلة سلفاً مثل موكوترينات والكيموكينات والسيتوكينات، لذلك لا تحدث تأثيرات هذه الوسائط إلا بعد ساعات من بدء التفاعل التأقي عادة، وتشمل تأثيرات الطور المتأخر تفعيل الخلايا الالتهابية المعتمدة على $Th2$ وإجلاهما، وتشمل هذه الخلايا العدلات واليوزينيّات إضافة إلى تقلص العضلات الملساء والتوسع وعائى الذي تثيره تفاعلات الطور المتوسط.

يهدف علاج التأق إلى ضبط ضغط الدم وإنقاص الوذمة النسيجية ومعاكسة التشنج القصبي، ويشكل الإبينفرين تحت الجلد أو وريدياً ومضادات الهيستامين فمويّاً أو وريدياً والستيرويدات مجموعة المعالجات الأساسية للتأق.

1.4 النماذج التجريبية

استُخدمت النماذج الحيوانية لفهم التظاهرات المتنوعة للتأق، وفي هذا السياق يحدث الوهط الدوراني لدى الكلاب، وتعانى الأرانب من فرط ضغط رئوي حاد، ويصاب الخنزير الغيني بانسداد تنفسي حاد، وتتواسط تأثيرات IgE ومستقبلات IgE عالية الألفة الموجودة على الخلايا البدنية ومستقبلات $Fc\epsilon R1$ والهيستامين تلك التفاعلات في الحالة الكلاسيكية، ومع ذلك تقترح موجودات دراساتٍ عديدة لدى القوارض وجود سبيل بديل ربما يكون أكثر أهمية في التأق مما كان يُعتقد سابقاً يشملُ مستقبلات IgG ($Fc\gamma RIII$) والبلاعم والصفائح والعامل المنشط للصفائح-platelet activating factor (PAF)، إذ مُنعت الفئران البرية المعوزة لـ IgE و $Fc\epsilon R1$ والخلايا البدنية باستخدام أصدادٍ من النمط IgG مأخوذة من الماعز مضادة لـ IgD الفأر فتج كثرة الخلايا البدنية واستجابة كبيرة لمستضدات الماعز (IgG) مع زيادة إنتاج IgE و IgG ، وعند إعادة تمنيع تلك الفئران بالمستضد (IgG الماعز) بعد أسبوعين أو بالأضداد وحيدة النسيلة IgE المضادة للجرذ حصلت استجابة تأقية متماثلة بغض النظر عن المستضد المستخدم في التحدي، وكان التأقُ المحرّض بالأضداد الوحيدة النسيلة

المضادة لـ IgE معتمداً على FcεR1 ومتواسطاً بالدرجة الأولى بالهيستامين، وعلى النقيض كان التآق المحرّض بالمستضد معتمداً على FcγRIII والبلاعم، وكان العاملُ المنشطُ للصفائح الوسيط الأساسي لهذا التآق، ويقدم هذا النموذج الفأري البينة على احتمال وجود سبيل بديل ووسائط للتآق لم تكن معروفة سابقاً.

2.4 أمثلة على العوامل التي تسبب التآق

تشارك مواد متعددة في إحداث التآق، وتشمل المواد الأكثر شيوعاً الأدوية - ولاسيما المركبات منخفضة الوزن الجزيئي - وأهمها المواد التي تعطى وريدياً، رغم أن التعرض عن طريق الفم أو الاستنشاق وحتى التماس الجلدي يمكن أن يحرض التآق أيضاً.

يعد البنسلين السبب الأكثر تكراراً للتآق لدى البشر، ويحدث التفاعل عند ارتباط المركب مع بروتين حامل نسيجي لتشكيل بروتينات مقترنة هي النواشب haptens، فيشكل معظم البنسلين المرتبط بالأنسجة نواشب تدعى المحددات المستضدية الرئيسة major antigenic determinant، وتظهر أضداد IgE موجهة ضد النواشب يبدو أنها تشارك في تفاعلات النمط I من فرط التحسس، ويمكن استخدامه الاختبارات الجلدية باستخدام مقترنات conjugates بنسلينية بروتينية متوفرة تجارياً للتنبؤ بتفاعل النمط الفوري، ولا يمكن للاختبار الجلدي أن يتنبأ بالتفاعلات التي لا يتواسطها IgE لذلك يجب أخذ قصة شاملة لتحديد الحاجة من أجل الاختبار الجلدي.

يعد سم الحشرات سبباً آخر للتآق، ويسبب الوفاة في بعض الحالات، ومن أكثر أنواع الحيوانات التي تسبب التآق غشائيات الأجنحة مثل أنواع الدبابير، وتفيد المعالجة المناعية المديدة لدى معظم المرضى، وتسبب الأطعمة ولاسيما الجوز والقشريات crustaceans (مثل الروبيان) تفاعلات تأقية. ويمكن في التآق المحرض بالتمرين لبعض الأطعمة المتحملة في الحالة الطبيعية مثل الكرفس والتفاح والروبيان أن تحرض التآق عند تناولها قبل التمرين.

ازداد ربط اللاتكس المطاطي الطبيعي بالتآق في السنوات الأخيرة، ويمكن أن يتعرض المرء لهذه المادة بالتماس أو الاستنشاق أو بالأساليب الجراحية والفحوص السنوية والممارسة الجنسية مع استخدام العوازل الذكرية، ويعد العاملون الصحيون والمصابون بالشوك المشقوق spina bifida أكثر الأشخاص المعرضين للاختطار، وربما تؤدي أضداد IgE لمستضد اللاتكس Hev b1 (وغيره) دوراً إمرضياً هاماً في التآق ضد اللاتكس.

5. التفاعلات التأقانية

تحدث تفاعلات التأق نتيجة آلية مناعية عادة، لكن بعض التفاعلات لا تتعلق سريريًا بالتأق، وهي تحدث دون تواسط IgE، وتعد بعض المواد مثل المورفينات ومواد التبائن الشعاعي مسؤولة عن إثارة هذه التفاعلات التأقانية anaphylactoid reactions، وعلى عكس التأق المتواسط بـ IgE لا يلزم هنا تعرّض المسبوق، ويصاب بعض مرضى عوز IgA الانتقائي بأعراض تأقية دون مشاركة IgE بعد نقل بلازما التي تحتوي IgA، ويمكن للتغيرات الفيزيولوجية مثل التمرين والعواطف وفرط الحرارة أن تثير أعراضاً لدى المرضى بتفاعل تأقاني كوليني الفحل cholinergic، وفي هذه الحالة النادرة يسبب ارتفاع حرارة الجسم المركزية ارتفاع هيستامين البلازما نتيجة إطلاقه من الخلايا البدينة، ويعد هذا مرض شكلاً مبالغاً فيه من الشرى، ولم تحدد آلية إمراضية واحدة في كل هذه الحالات، إلا أن المرجح أن يشارك تفعيل الخلايا البدينة في معظم تلك الاضطرابات، إضافة إلى ما ذكر عن تفعيل المتممة في ذلك.

6. التهاب الملتحمة الأرجي

تعد العين أحد أماكن الالتقاء الأولى مع المستضدات، وهي موقع شائع للاضطرابات الأرجية، ويمكن للأعراض أن تراوح بين حكة عينية بسيطة إلى ساد مزمن وعمى، وتتميز تلك الاضطرابات بتظاهرها السريرية، إضافة إلى طبيعة التغيرات المناعية التي تحدث على السطح الملتحمي، وبترافق التهاب الأرجي العيني في الحالة النموذجية مع تفعيل خلايا بدينة بوساطة الغلوبولين المناعي IgE. تبدأ في هذا المرض الوسائط المشتقة من الخلايا البدينة (مثل الهيستامين والبروتياز واللوكوترينات والسيطوكينات) شلال أحداث تنتهي بارتشاح الكريات البيضاء الالتهابية (العدلات واليوزينيّات واللمفاويات) في النسيج العيني، ويحتاج سير الخلايا الالتهابية السابق إلى جذب تلك الخلايا بوساطة الكيموكينات والهجرة المباشرة لهذه الخلايا خارج الجريان الدموي إلى ظهارة السطح باستخدام جزئيات الالتصاق ومستقبلاتها، وتسبب التفاعلات المناعية الأمراض العينية الأرجية الشائعة اللاحقة.

1.6 حالات المرض السريرية

يتألف المرض العيني الأرجي من أربع حالات متداخلة هي:

1. التهاب الملتحمة الأرجي الفصلي والدائم

2. التهاب الملتحمة الربيعي
3. التهاب الملتحمة الحلبي العملاق
4. التهاب القرنية والملتحمة التأتبي، وتسبب بعض التغيرات المناعية التي تحدث على السطح الملتحيمي طيفاً من الأعراض السريرية مماثلاً لما يحدث في الأرجية العينية.

يعدّ التهاب الملتحمة الأرجي الفصلي seasonal allergic conjunctivitis الشكل الأكثر شيوعاً للمرض العيني الأرجي، وتشمل تغيرات الملتحمة فيه زيادة ملحوظة في نمط الخلايا التي تثير الأعراض الأرجية وعددها، وذلك في الربيع والخريف عادة، وتتأثر أنماط الخلايا السابقة مثل الخلايا البدينة واليوزينيّات وتطلق مجموعة متنوعة من الوسائط الأرجية عند التعرض للمستأرجات الهوائية الفصلية مثل طلع الأشجار أو الأعشاب، وتُطلق الوسائط المتشكلة مسبقاً في الطور الوسيط، وتظهر الوسائط المتشكلة حديثاً بعد 8-24 ساعة من التعرض تقريباً، وهذه الوسائط وظائف بيولوجية متداخلة تساهم في الحكّة العينية النموذجية واحمرار العين والإفرازات المائية المترافقة مع المرض العيني الأرجي، وتشمل الواصماتُ الالتهابية زيادةً مقدار جزيئات الالتصاق بين الخلوي ICAM-1، ويزداد IgE النوعي في الدم، مع نقص نشاط هيستاميناز المصل، وزيادة المستويات المصلية من عامل نمو العصب nerve growth factor والمادة P (substance P)، وتزداد مستويات سيتوكينات التائيات المساعدة Th2 التي تشمل IL-4 في الأنسجة العينية خلال فصل الأرجية، ومن الشائع أن يترافق التهاب الملتحمة الأرجي الفصلي مع التهاب الأنف، ويسيطر التهاب الأنف على المرض الأرجي أحياناً.

يترافق التهاب الملتحمة الأرجي المستمر perennial على العكس مما سبق مع زيادة مستمرة في عدد أنماط الخلية الأرجية طيلة السنة إضافة إلى IgE النوعية (للغبار أو العفن أو وبغ الحيوانات) في عيون الأشخاص المصابين.

يُعدّ التهاب الملتحمة الربيعي vernal conjunctivitis مرضاً التهابياً ملتحمياً ثنائي الجانب يصيب الذكور الشباب الذين لديهم قصة تأنب خلال أشهر الربيع، وتبدأ الأعراض قبل البلوغ وتزول في العقد الثالث من العمر عادة، ويمكن لالتهاب الملتحمة الربيعي أن يسبب تندباً قرنيّاً وفقد بصر دائم، ويتميز من الناحية الهيستوباثولوجية بارتشاح القعدات واليوزينيّات والبلازميات واللمفاويات والبلاعم، ويدل المنظر السابق على إمكانية أن يكون التهاب الملتحمة الربيعي حالةً مشتركة متوسطة ومتأخرة من

تفاعلات فرط التحسس المتأخر.

التهاب المتحمة الحلبي العملاق giant papillary conjunctivitis عملية التهابية مزمنة تترافق مع تشكل قنوات مخاطية عملاقة على بطانة ملتحمة الجفن العلوي، والآلية المرضية المناعية معقدة ويظن أنها رضح ميكانيكي ينتهي بفرط حساسية من النمط المتأخر المتواسط بالخلايا البدينة، وتشمل العلامات والأعراض الرئيسة الحكمة ومفرزات رائية أو مشوبة بخطوط بيضاء عينية، ويعد منظر حجارة الرصيف نموذجياً، وتترافق الحالة عادة مع استعمال العدسات اللاصقة، وربما تنتج عن الأجسام الأجنبية أو الخيوط العينية أو الجراحات التجميلية، وتشمل المعالجة تجنّب العامل المسبب أو استعمال مضادات الالتهاب أو كرومولين الصوديوم Cromolyn sodium أو الكورتيكوستيرويدات الموضعية.

يحدث **التهاب القرنية والملتحمة التأبسي Atopic keratoconjunctivitis** لدى قرابة ثلث المرضى المصابين بالتهاب جلدي تأبسي، وفي حين يحدّد التهاب المتحمة الأرجي ذاته عادة يعدّ التهاب القرنية والملتحمة التأبسي عملية مزمنة ويمكن أن يسبب فقدّ البصر، وتظهر الدراسات المناعية والمناعية الكيميائية الهيستولوجية وجود خلايا بدينة وأضداد IgE ويوزينيّات وخلايا التهابية أخرى بكميات مشابهة لما يشاهد في التهاب المتحمة الأرجي، وتفسّر مشاركة للمفاويات الطبيعية المزمنة للمرض إضافة إلى تهديد البصر، وتشمل الموجودات الأخرى أضداد ICAM-1 و HLA-DR في كامل الظهارة العينية مما يقترح زيادة تقدم المستضد، كذلك يشاهد زيادة RANTES - وهو كيموكين استتباب اليوزينيّات - في الدراسات المناعية الكيميائية الهيستولوجية للظهارة، وتزداد أعداد أرومات الليف في النسيج الضام مع زيادة مستوى الكولاجين مقارنة مع النسيج الطبيعي، ويعدّ هذا الارتشاح هاماً في تفسير الطبيعة المهددة للبصر لهذا المرض.

ترمي المعالجة إلى إنقاص الالتهاب الموضعي، وتعدّ مثبتات الخلية البدينة العينية حجر الزاوية في المعالجة، كذلك تعزّز معالجة الأعراض الأنفية ببخاخات مضادة للالتهاب بقاء السبيل الأنفي الدمعي سالكاً، وتسمح المعالجة السابقة للعين بنزح الفائض من المستأرجات، وبذلك تقلل الاستجابة التحسسية في العين.

2.6 النماذج الحيوانية التجريبية

ترتكز النماذج الحيوانية الحالية على التحسيس ثم التحدي التالي بأعداد قليلة من المستأرجات مثل ألبومين البيض ovalbumin أو طلع الرّجيد ragweed أو ظهارة القطط، ويمثل النموذج الفأري

لالتهاب الملتحمة الأرجي النوع المفضل حالياً من أجل استقصاء القاعدة المناعية للمرض. قُيم باستخدام النموذج السابق دورُ السيتوكينات بما يشمل IL-4 و IFN- γ و IL-12 في الطورين الباكر والمتأخر للأرج العيني باستخدام الفئران المعطلة جينياً knocked-out والأضداد المعدلة، وتوجد عدة أنواع من المجموعات التجريبية في هذا النموذج منها:

1. النمط البري المحسّس بالرّجيد

2. نمط التعطيل الرباعي 4KO

3. نمط تعطيل IL-12

4. نمط تعطيل IFN- γ

5. النمط المعالج بأضداد وحيدة النسيلة لـ IL-12

6. النمط المعالج بأضداد وحيدة النسيلة ضد IFN- γ وأجري تحد لها بمستأرج الرّجيد بعد التمنيع بعشرة أيام

وتلقت مجموعة إضافية الـ IL-12 الفأري المأشوب، ووجد أن الأنماط المعالجة بأضداد IL-12 والتي عطل لديها IL-12 جينياً تفشل في إظهار ارتشاح خلوي أرجي في الملتحمة، ولكن تفاعلات فرط التحسس من النمط الفوري كانت أقوى بوضوح مع ظهور ارتشاح خلوي أرجي أطول مدةً بعد التعرض للرّجيد، وقدمت المعطيات السابقة البيّنة على أن IL-12 يحرّض الطور المتأخر للأرجية العينية، كذلك تقترح أن IFN- γ عاملٌ محدّد للطور المتأخر وأنه سيتوكين علاجي محتمل في الوقاية من المرض الأرجي المزمن، ويلزم المزيد من البحث من أجل منع التحسيس الأولي للمستأرجات.

7. المرض الأرجي في السبيل التنفسي

تشمل طبيعة الحدث التنفسي استنشاق المستأرجات المنقولة بالهواء، وبالنتيجة تصاب مكونات السبيل التنفسي على نحو غير متناظر بالمرض الأرجي، وتشمل المظاهر السريرية التهاب الأنف الأرجي المستمر والتهاب الجيوب الأرجي اللذين يُجمعان تحت اسم التهاب الأنف والجيوب الأرجي، والربو الأرجي، ولكل من هذه الحالات خلفية مناعية مستبطنة متشابهة رغم الاختلاف السريري.

1.7 التهاب الأنف الأرجي

للأنف خمس وظائف أساسية هي الشم، والمساعدة على الكلام، وعبور الهواء إلى الرئتين، وترطيب

الهواء وتسخينه، وتنقية الجزيئات المخرشة المحتملة من الهواء، ويمكن أن تتأثر جميع هذه الوظائف بالتفاعلات الأرجية التي تسبب مجموعتين من الأعراض، أولية وثانوية، وتشمل الأعراض الأولية الاحتقان الأنفي وسيلان الأنف rhinorrhea، إضافة إلى الحكّة في الحنك والأذنين، وتشمل الأعراض الثانوية إصابة الأذن الوسطى ونفق يوستاكيوس Eustachian tube والجيوب مسببة أعراضاً مثل الصداع وألم الأذن ونقص السمع، وقد تحدث عدة شكاوى عصبية مركزية مثل التعب والهيجونية irritability والقلق وحتى الاكتئاب، وترتبط الفيزيولوجيا المرضية للتهاب الأنف الأرجي بإنتاج IgE النوعي بعد التعرض لمستأرجات منقولة بالهواء.

1.1.7 الحالات السريرية للمرض

يعد التهاب الأنف الأرجي المرض الأرجي الأكثر شيوعاً، وهو يصيب ربع البشر تقريباً، وله شكلان: فصلي ومستمر، ويدعى الشكل الفصلي بحمى الكلاً hay fever أو حمى الزهور rose fever، ويتحرض هذا الشكل بالطلع الذي ينطلق في فصل محدد جيداً، ولالتهاب الأنف الأرجي المستمر أعراض مشابهة لكنه يحدث بمواد تدوم طيلة الوقت وتشمل وبغ الحيوانات والعفن وسوس الغبار، وفي الشكلين تتفاعل المستأرجات مع الخلايا البدنية أو الخلايا القعدة في مخاطية الأنف، ثم تقدّم بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد مثل الخلايا المتغصنة والبلاعم إلى التائيات $CD4^+$ التي تنبّه لإطلاق إنترلوكينات تشمل IL-3 وIL-4 وIL-5 وIL-13 وسيتوكينات أخرى تحرض إنتاج IgE موضعياً ومجموعياً من قبل البلازميات، كذلك تعزز تلك السيتوكينات الجذب الكيميائي وإجلاب الخلايا الالتهابية وتكاثرها وتفعيلها وإطالة بقيا الخلايا المناعية في مخاطية المسالك الهوائية.

تثير أضرار IgE المثبتة على الخلايا البدنية والقعدة إطلاقاً سريعاً للوسائط المتشكلة مسبقاً مثل الهيستامين والتريبتاز في استجابة الطور الباكر وذلك خلال دقائق من استنشاق المستأرج لدى الأشخاص المحسّسين، وبعد ذلك بوقت قصير يبدأ تشكيل وسائط أخرى تشمل اللوكوترينات leukotrienes (LTC4 وLTD5 وLTE4) إضافة إلى البروستاغلاندين D2 (PGD2)، وتسبب هذه المواد استجابةً نهائية قوية تعطي الأعراض النموذجية التي تشمل العطاس الانتيابي وحكة الأنف واحتقانه وسيلان الأنف الرائق وحكة الحنك، ويمكن لانسداد الأنف ومفرزاته أن تسبب تأثيرات ثانية تشمل الأمراض المعدية في الأذن والجيوب، وانقطاع النفس النومي، وسورات الربو، كذلك يمكن أن تجول السيتوكينات الالتهابية إلى الجهاز العصبي المركزي مسببة الدعث والهيجونية واختلال التركيز.

تبدأ الوسائط المطلقة خلال الاستجابة الباكرة خلال 4-8 ساعات من التعرض لسلسلة أحداثٍ استجابةً للطور المتأخر الذي تعزز فيه هذه السيتوكيناتُ تدفقَ خلايا مناعية أخرى بتعزيزها لحمل جزيئات الالتصاق الخلوي الوعائي (VCAMs) على الخلايا البطانية الوعائية، وتساعد هذه الجزيئات في مرور اليوزينيات والعدلات والمفاويات الجواله إلى بطانة الأنف، ورغم أداء كل من تلك الخلايا دوراً في الاستجابة المتأخرة إلا أن اليوزينيات تؤدي دور الخلايا المستفعلة في التهاب الأنف الأرجي على ما يبدو.

تشمل معالجة التهاب الأنف الأرجي المكافحة البيئية للمستأرجات في المنازل وإنقاص التورم والاحتقان بإعطاء كورتيكوستيرويدات أنفية أو نواض مستقبلات اللوكوترين، وتفريغ السيلان الأنفي والحكة الأنفية بمضادات الهيستامين الفموية أو الأنفية، وتحتاج الحالات المعقدة إلى إزالة التحسس بالمعالجة المناعية أحياناً.

2.1.7 النماذج التجريبية

قدمت الأبحاث الحديثة حول الآليات المناعية المستبطنة لالتهاب الأنف رؤية جديدة حول الآلية المرضية لالتهاب الأنف الأرجي، وكانت النظرة السابقة تقول بأن إنتاج IgE في العقد اللمفية الناحية أو نقي العظم هو أساس المرض، إلا أن فشل التجارب السابقة في كشف IgE في الخلايا البائية الموجودة في البيئة النسيجية موضعية كانت ضد وجود إنتاج نسيجي موضع لـ IgE، كذلك لم تستطع دراسات عديدة أجريت خلال السنوات الأخيرة إثبات أن إنتاج IgE يحدث في مكان بعيد عن سطح التماس بين المستأرج والنسيج.

من ناحية أخرى تدعم دراسات الرنا المرسال mRNA نظرية التخليق الموضعي للبروتين، إذ تبين باستخدام توليفة من التهجين في المكان مع اختبارات مناعية كيميائية هيستولوجية أن الخلايا التي تحمل mRNA الخاص بالسلسلة الثقيلة ε (Cε) كانت موجودة في المخاطية الأنفية لدى المصابين، وازدادت تلك الخلايا كثيراً عند التعرض للمستأرج، كذلك يمكن تثبيط زيادة IgE و Cε mRNA بتحدي المستأرج بواسطة الكورتيكوستيرويدات الموضعية، مما يرجح الحدث الموضعي، واستعملت التقنيات نفسها لإظهار الخلايا البائية المنتجة للـ IgE في المخاطية الأنفية، فأخذت في إحدى الدراسات خزعات من أشخاص طبيعيين ومن أشخاص مصابين بالأرج الفصلي والمستمر خلال فصل الطلع وخلال التعرض لغبار المنزل، ولم تجد الدراسة أية اختلافات في عدد البائيات سواء العادية

CD19⁻ أو البلازيمات CD138⁺ بين الأشخاص الطبيعيين والأرجيين، لكن عدد البائيات التي تحمل IgE تجاوز لدى المرضى الأرجيين ما لدى الأشخاص الطبيعيين كثيراً، ولم يعثر على الخلايا الإيجابية للمستأرج إلا لدى المصابين بالأرج، وكانت كل تلك الخلايا تقريباً إيجابية من أجل IgE أو CD138، وتشير المعلومات السابقة إلى أرجحية أن يكون إنتاج IgE موضعياً في المخاطية خلال التعرض الطبيعي للمستأرج.

تُرَكِّز نماذج أخرى على الالتهاب الذي تسيطر عليه اليوزينيّات ويميّز التهاب الأنف الأرجي إضافة إلى التركيز على تعديل الاستجابة الأرجية، ففي إحدى الدراسات حُسِّت فئران BALB/c باستخدام ألبومين البيض داخل الصفاق، ثم أجري تحدّد برذاذ ألبومين البيض فحدثت أعراض عديدة في الأنف، وازدادت اليوزينيّات تحت المخاطية الأنفية وفي نقي العظم، ثم أعطيت مجموعة من الفئران بروتينات CpG oligodeoxynucleotides (ODNs) - وهي محرّضة قوية لاستجابة الخلايا Th1 غير الأرجية، وقيست مستويات السيتوكينات بوساطة مقياسة المُتمزّ المناعيّ المُرتبطِ بالإنزيم ELISA، وتبين زيادة مستويات IL-4 و IL-5 وإحماد مستوى IFN- γ لدى الفئران المحسّسة بألبومين البيض مقارنة مع الفئران المعالجة ببروتينات ODNs، كذلك أبطأ إعطاء ODNs الأعراض الأنفية وكثرة يوزينيّات المسالك التنفسية مقارنة مع المجموعة الشاهد، وتوضح تلك النماذج إجمالاً تعقيد القاعدة المناعية لالتهاب الأنف الأرجي وتظهر الطريقة التي يمكن بها استخدام تعديل الاستجابة المناعية في المعالجة المحتملة لهذا المرض.

2.7 الربو الأرجي

إن الوظيفة الرئيسة لرئة الإنسان هي التبادل الغازي، وهي المستوى الأخير من السبيل التنفسي بعد التحويّف الأنفي والبلعوم والرغامى والقصبات، وتعرض الرئة باستمرار إلى مواد حُسيمائيّة particulate منقولة بالهواء، ويعد الربو الأرجي تظاهرةً لاستجابة الرئة المناعية للمواد المستنشقة المتعددة، وتشمل التظاهرات السريرية الرئيسة للربو تضيقاً متفاوتاً معممًا قابل للعكس للمسالك الهوائية والوزيز والزلة والسعال، ويمكن للأعراض أن تراوح بين خفيفة إلى مهددة للحياة، وتشمل المستأرجات النموذجية سوس غبار المنزل house dust mite والطلع وظهارة الصرصور ووبغ الحيوانات والفطور.

1.2.7 مناعة الربو

لقد نتج عن زيادة فهم مناعة الربو الأرجي - كما هو الحال في التهاب الأنف الأرجي - تطوير

معالجات مناعية قوية هامة لهذا المرض، ويشمل الالتهاب في الربو الأرجي من وجهة النظر الهيستوباثولوجية كامل نخانة المسالك الهوائية، وتشمل الموجودات وذمة معممة وتعرية الظهارة ونخانة تحت الغشاء القاعدي وضخامة العضلات الملساء والغدد المخاطية، وتبدأ العملية السابقة عندما تعالج الخلايا المتغصنة الموجودة في النسيج الرئوي المستضدات المستنشقة وتقدمها إلى الخلايا التائية، وينتج عن هذا التأثير تكاثر للمفاويات باتجاه سبيل Th2 التي تطلق سيتوكينات مؤيدة للالتهاب تشمل IL-3 وIL-4 وIL-5 وIL-13 وTNF α وGM-CSF، وتحرض هذه السيتوكينات تكاثر اليوزينيّات وتفعيلها وبقياها، كذلك تفعل IL-4 وIL-5 وIL-13 وTNF α بروتينات الالتصاق الخلوي البطانية ICAM-1 وVCAM-1 التي تساعد في انتقال الخلية الالتهابية من الأوعية الدموية إلى المسالك الهوائية، ويعدّ IL-4 وIL-13 منبهات أساسية للبائيات من أجل إنتاج Ige النوعية للمستضد التي تبدأ الشلال الأرجي، وتسبب تلك الأحداث المناعية المعقدة العمليات المرضية المميزة للربو.

إن المعالجة متعددة الاتجاهات، فيجب محاولة التخلص من المستأرجات بتدابير بيئية دوماً، وتبقى الكورتيكوستيرويدات الاستنشاقية حجر الأساس في المعالجة الطبية، لأنها تقلل كمية التفاعلات الالتهابية المتعددة في الرئتين، وتعّدل تدابير مساعدة أخرى مثل مناهضات مستقبلات اللوكوترينات leukotriene antagonists (التي تدعى لوكاست أيضاً leukast ومنها زافيرلوكاست Zafirlukast ومونتيلوكاست Montelukast) الوسائط الهامة للالتهاب الأرجي الموجود في المسالك الهوائية لدى مريض الربو، وتشمل الأدوية الحديثة الأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد Ige التي أظهرت نجاحاً في إنقاص أعراض الربو وأنقصت جرعة الكورتيكوستيرويدات الفموية أو الاستنشاقية اللازمة لضبط المرض، ويعد أوماليزوماب omalizumab الذي يعاكس ارتباط Ige الحر بمستقبلاته على الخلايا البدنية والقعدات الدواء الوحيد المتوفر حالياً من أجل هذه الغاية.

2.2.7 النماذج التجريبية

رغم عدم فهم أمراض الربو الأرجي تماماً إلا أن النماذج الحيوانية ذات فائدة كبيرة في توضيح آليات هذا المرض.

ركّزت الدراسات الحالية حول أمراض الربو على تغيرات المسالك الهوائية في الربو المزمن التي تدعى إعادة الصوغ remodelling، ويعتقد أن هذه العملية تسبب تغيرات مُتعدّرة العكس في الرئة، وفي

هذا السياق يُذكر أن إحدى الدراسات حرّضت كثرة اليوزينيّات الرئوية الحادة وفرط تفاعلية القصبات لدى الفئران باستخدام تحديات أرجية متعددة، ثم حرّض طور مزمن لدى مجموعة فرعية من الفئران باستخدام التحدي بألبومين البيض وتبين بعد شهر من ذلك حدوث تغيرات هامة لدى هذه الفئران في المجموعة الفرعية، فظهرت ترسبات كولاجينية مع فرط تنسج الخلايا العضلية الملساء في المسالك الهوائية لدى مجموعة ألبومين البيض مقارنة مع الفئران التي جرى تحديها الحاد، وأظهرت بروفيلات السيتوكين في الطور المزمن زيادة IL-4 وعامل النمو المحوّل بيتا 1 (TGF- β 1) وIFN- γ ، وتدعم تلك الموجودات بقوة مفهوم إعادة صوغ المسالك الهوائية وتظهر بروفيلاً ثنائياً للسيتوكينات التي تفرزها التائيات Th1 وTh2 في الطور المزمن للربو.

كذلك ركزت الأبحاث على ربو وسط المدينة inner-city asthma، وهو وباء متزايد في البلدان المتقدمة، إذ أظهر العديد من الدراسات الوبائية ارتفاع معدلات وقوع الربو لدى المرضى في المناطق الحضرية مقارنة بالمناطق المتدنية من الناحية الاجتماعية والفقيرة اقتصادياً، ورغم أن العديد من العوامل الاجتماعية الاقتصادية تؤدي دوراً في إمرض الربو، إلا أن وجود مثيرات أرجية مميزة نوعية بتلك البيئات هام أيضاً، ويُذكر تقييم استخدام مستأرجين مأسوبين أحدهما مأخوذ من الصرصور (Bla g 2) وثانيهما من سوس الغبار (Der f 1) لدى ذرية فأرية هجينة (A/J)، فتمتعت الفئران بهذين البروتينين أو بمزيج منهما في الأيام 0 و7 ثم أُجري تحدّ استنشاق في اليوم 14، ثم دُرست تفاعلية المسالك التنفسية المفرطة والمحتويات الخلوية في المسالك الهوائية، وشملت الموجودات زيادة تفاعلية المسالك الهوائية وزيادة القياسات الالتهابية والخلوية الظهارية على نحو متناسب مع زيادة الجرعة، وبالمقارنة بين المستضدات لوحظت زيادة أعداد الخلايا الالتهابية والخلايا الظهارية دون زيادة تفاعلية المسالك الهوائية في مجموعة المزيغ، وتفيد المعلومات السابقة من أجل الاستخدام العملي في الوقاية من الربو.

8. أرجية الطعام وعدم تحمله

إن أكثر الأرجيات التي يصعب على الأطباء فهمها هي أرجية الطعام، ومن المثير للاهتمام أن معظم المصابين بالأرجيات الغذائية لا يعرفون أنهم يعانون منها، وتعد الحساسية الحقيقية للطعام نموذجية للتفاعلات المتواسطة بالغلوبيولين المناعي IgE، وقد تكون كارثية، ويجب تشخيصها بالاختبارات في الأحياء وفي الزجاج.

1.8 تشخيص أرجية الطعام وعدم تحمله

إن المعيار الذهبي لاختبار أرجية الطعام هي التحدي مزدوج التعمية المضبوط بشاهد، فهو يحدد فيما إذا كان المريض مصاباً فعلاً بالأرجح لطعام معين، لكن هذا النوع من الاختبارات يستلزم وقتاً طويلاً وتكلفة عالية وقد يكون خطيراً، لذلك تجرى الاختبارات في الأحياء في مراكز خاصة، وتجرب تحديات طعامية عندما تكون فرص التفاعلات قليلة ويكون مستوى IgE في المصل النوعي لمستضد معين منخفضاً أو سلبياً.

يُظن الكثير من الناس أن الطعام هو سبب التفاعل في أرجيات الطعام، وتوجد أرجيات طعامية عادة لدى أشخاص توجد لديهم قصة شخصية أو عائلية للأرجح، وترافق الاستجابات التأبئية مع العديد من الأطعمة، ومن أكثر الأطعمة المتهمة بحدوث الأرجح لدى الأطفال الذين لم يتجاوزوا الثانية من العمر البيض والحليب والبقول (مثل الفول السوداني) والصويا، وتضاف إلى القائمة الأسماك والمحار والفواكه والجوز لدى البالغين.

2.8 عدم تحمل الطعام

يجب تمييز التفاعلات الأرجية الحقيقية (المتواسطة بـ IgE) للطعام عن عدم تحمل الطعام الذي نادراً ما يكون متعدد الأجهزة ويحدث لدى مرضى غير تأبئين عادة من الذين لا تكون اختبارات الوخز الجلدي أو الاستجابات في الزجاج RAST (اختبار ماص الإشعاع المُورَّج radioallergosorbent test) لديهم إيجابية، ويعدّ عدم تحمل اللاكتوز مثلاً على تفاعل غير أرجحي لعدم تحمل الطعام، فهو يترافق مع تفاعل حادّ معدّي معوي لدى الشخص الذي لا يتحمل اللاكتوز نتيجة عوز إنزيم اللاكتاز فلا يستطيع تحطيم سكر اللاكتوز في الحليب والأطعمة الأخرى إلى غلوكوز وغالاکتوز، وينتج عن ذلك الإسهال أو القيء عادة دون مشاركة أية أجهزة أخرى، ويعدّ تجنب الطعام العلاج المفضل، كما هو الحال في الأرجية الطعامية، وقد يزول عدم تحمل الطعام مع الزمن، ويمكن معالجة المرض بإعطاء أنواع من الحليب التي يضاف إليها لاكتاز.

9. الأمراض الجلدية الأرجية

1.9 الشرى والوذمة الوعائية

يعد الشرى urticaria والوذمة الوعائية angioedema مشكلتين معقدتين يفرض تشخيصهما من

قد يُصيب الكثير من التأسّي، ولا تشخص معظم حالات الشرى المزمن (التي تدوم أكثر من ستة أسابيع) رغم كل الجهود المبذولة لذلك، ولعلّ القصة المرضية الأهمّ في التشخيص، ولاسيما معرفة فيما إذا كانت عوامل فيزيائية مثل الضغط والبرودة والحدش قد أثرت على الجلد، ويختلف الشرى عن وذمة الوعائية في أن الشرى يصيب الطبقة العليا من الأدمة محدثاً انتباراً wheals في حين تدعى إصابة ضبقات العميقة من الأدمة مع طبقة تحت الجلد والنسيج تحت المخاطية بالوذمة الوعائية.

يصيب الشرى قرابة ربع الناس مرة واحدة على الأقل خلال حياتهم، ويحدث الشرى المزمن لدى 0.1% من الناس عموماً، والمرض أشيع لدى الإناث من الذكور، ويصيب الشرى الحاد صغار العمر في حين يصيب الشرى المزمن البالغين أكثر ويدوم فترة طويلة تصل إلى عشر سنوات أحياناً وهو محدّد لذاته غالباً، ومن ناحية أخرى لا تتوفر معطيات كافية حول انتشار الوذمة الوعائية رغم أن الدراسات تذكر وقوعاً يراوح بين 10,000/1-150,000/1.

يرتافق الشرى سريرياً مع تورم الجلد بسبب ضرر الأوعية الدموية الدقيقة مما يترك حساً بالحرق والألم في المناطق المصابة ويدوم ذلك عدة أيام أحياناً، ولا يتعلق حس الحرق والألم هنا مع الأرج أو تخرب الخلايا البدنية بل يعود إلى اضطراب مجموعي، ومن ناحية أخرى تصيب الوذمة الوعائية النسيج الضامة الرخوة مثل الوجه والشفيتين والفم والحنجرة واللهاة والأطراف والأعضاء التناسلية، مع ميل الوذمة للابتعاد عن مناطق الجاذبية، كذلك يمكن للوذمة الوعائية أن تصيب جدار الأمعاء مسببة مغطاً، وتحدث الوذمة العرقية خلال دقائق إلى ساعات، وغالباً ما تحدد نفسها تلقائياً.

1.1.9 أمراض الشرى والوذمة الوعائية

ما زال العديد من جوانب أمراض الشرى غير واضح، إلا أن المعلومات الحديثة المتوفرة مكنت من تصنيف الشرى في عدة مجموعات فيما يتعلق بالإمراض، فتوجد آليات معتمدة على الخلايا البدنية وحالات متواسطة بالبراديكينين Bradykinin.

ترتافق الحالات التي تعتمد على الخلايا البدنية مع إطلاق هذه الخلايا لمحتوياتها - ولاسيما الهيستامين - التي تسبب توسع الأوعية وزيادة نفوذيتها إثر تحريضها بتواسط IgE، أو نتيجة تمزق الخلايا البدنية فيزيائياً بوساطة البرودة أو الحدش أو الضغط أو الشدة أو الرطوبة أو الحرارة إضافة إلى المواد التباينية الشعاعية radiocontrast agents، ولا يتواسط IgE تلك التفاعلات، كذلك يمكن لمضادات الالتهاب لا الستيرويدية غير الانتقائية أن تزيد تشكيل الوسائط الالتهابية من الخلايا البدنية

بآلية غير واضحة عموماً.

لا تترافق الوذمة الوعائية غير المعتمدة على الخلايا البدينة (المحرضة بالبراديكينين) مع شرى أو تشنج قسبي أو أعراض التفاعلات الأرجية الأخرى، وتدوم فترة أطول من تلك المعتمدة على الخلايا البدينة، فهي تتطور خلال 24-36 ساعة وتزول بعد يومين إلى أربعة أيام، وسبب هذه الوذمة إطلاق عوامل موسعة للأوعية أهمها البراديكينين الذي تنتجه خلايا أخرى غير البدينات، ولا تترافق هذه الحالة مع حكة أو شرى، وينتج خلل سبيل الكينين هنا عن تأثيرات بعض الأدوية مثل مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACEi) أو عن خلل جهاز المتممة.

تعدّ ACEi مسؤولة عن قرابة ربع حالات الوذمة الوعائية التي تراجع أقسام الإسعاف وهي تصيب قرابة 0.1% من المعالجين بهذه الأدوية، ولاسيما من كبار العمر، وغالباً ما تحدث الوذمة الوعائية خلال أسبوع من بدء المعالجة أو تغيير الجرعة، ودُكرت حالات من الوذمة الوعائية التي تلي إعطاء محصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II (ARBs) Angiotensin II receptor blockers، ومن ناحية أخرى يذكر أن إعطاء ACEi و ARBs يمكن أن يكشف الغطاء عن عوز مثبط مكون المتممة C1q كان خافياً.

تحدث الوذمة الوعائية لدى المصابين بنقص مستوى مثبط المكون C1 للمتممة (C1 inhibitor (CI أو وظيفته، ويمكن لهذا العوز أن يكون موروثاً يتظاهر في مراحل الطفولة المتأخرة وبداية البلوغ ويزداد بعد البلوغ ولاسيما أثناء الشدة والطمث والإباضة، وتحرض بعض الأدوية كذلك حدوث الوذمة العرقية لدى هؤلاء المرضى مثل محصرات قنوات الكالسيوم والإستروجين وأمبودارون وغيرها، أو يكون العوز مكتسباً يحدث في أعمار أكبر و يترافق مع مرض لمفاوي تكاثري في الحالة النموذجية.

يذكر أن قرابة 15% من مرضى متلازمة فرط اليوزينيات يصابون بالوذمة الوعائية، وربما يرجع ذلك إلى إطلاق الوسائط الموسعة الوعائية مباشرة من اليوزينيات أو بسبب تفعيل البدينات الجلدية بواسطة عوامل مشتقة من اليوزينيات، كذلك تتجلى متلازمة Gleich بوذمة وعائية نوبية مع شرى وحمي وحكة وارتفاع IgM في المصل مع كثرة الكُرَيَاتِ البيض ونسبة اليوزينيات، ومن الممكن حدوث وذمة وعائية لدى المصابين بالتهاب أوعية شروي مع نقص مستوى المتممة في الدم بسبب أضرار C1q.

2.9 الإكزيمة التأتبية

هي مرض جلدي التهابي يتصف بحكة شديدة ذات سير متكرر مزمن، وترافق الإكزيمة الحادة

مع حمى واضحة وحطاطات سطحية وحويصلات تتقشر بسهولة، وهي من أكثر المشاكل الجلدية التي يراجع من أجلها المرضى أطباء الجلدية، ويرتفع مستوى IgE لدى معظم المصابين بإكزيمة تأتبية ويكون هذا الغلوبولين المناعي نوعياً لمستأرجات طعامية وبيئية.

تنوع العوامل المثيرة للإكزيمة التأتبية وتشمل الشدة والمخثرات الجلدية والمستأرجات الطعامية والبيئية والمناخ والفصل والمهرمونات، ولا يمكن التنبؤ بالاستجابة لتجنب الأطعمة المشتبهة، لكن تقييد نضام لدى الأطفال منذ سنوات العمر الباكرة يترافق أحياناً مع مشاكل نفسية كبيرة وتأخر نمو، ويجب إجراء استقصاءات تشخيصية عديدة قبل النصح بتجنب الأطعمة المشتبهة رغم أن معظم ذُرَجيات الطعامية تزول مع تقدم العمر، ويُذكر أن الإفراط في تناول الأطفال لبعض أنواع الأطعمة مثل الليمون أو الإفراط في تناول الكحول لدى البالغين يمكن أن يفاقم الإكزيمة.

لا تكون التفاعلات مرتبطة بـ IgE، ويبدو أن أرجية الطعام وعدم تحمله عوامل هامة في التهاب الجلد التأتبي، ورغم أن المصابين بإكزيمة تأتبية يظهرون اختباراً إيجابياً من أجل أطعمة معينة ومن أجل سوس غبار المنزل إلا أن تجنب هذه المستأرجات لا يحسّن المشكلة، ورغم أن الأرج مكوّن هام في حدوث هذا النوع من الإكزيمة إلا أن معظم المرضى المصابين بنوع شديد أو معتدل لديهم عدوى عنقوديات جلدية أيضاً مما يجعل الإكزيمة التأتبية إضافة إلى خسارة السوائل الكبيرة غير المحسوسة مشكلة صحية صعبة.

تضاف تأثيرات الطقس مثل الحرارة والرطوبة إلى العوامل المناعية وغير المناعية المرتبطة بالإكزيمة، وتعدّ الكمادات الرطبة مفيدة لأنها تعوض فقد رطوبة الجلد، وتعدّ الكورتيكوستيرويدات الجلدية والكريمات المرطبة حجرَ أساس في المعالجة إضافة إلى المضادات الحيوية أحياناً، ويعدّ تجنب المستأرجات والرعاية الجلدية وعلاج الحكّة أفضل أساليب معالجة الإكزيمة التأتبية.

3.9 التهاب القرنية والملتحمة التأتبي

يمكن أن يصيب التهاب الملتحمة السطوح الداخلية للجنف والأغشية المخاطية المغلفة للصلبة، وينتج عن الطلع أو وبغ الحيوانات أو سوس الغبار إذا كان السبب فصلياً أو مستمراً، ويعدّ هذا المرض شائعاً وتشمل المعالجة مثبتات الخلايا البدنية عادة إضافة إلى مضادات الهيستامين الموضعية والمجموعية، ويفضل تجنب الستيرويدات العينية الموضعية عادة.

من ناحية أخرى يندر حدوث التهاب القرنية والملتحمة، وهو يحدث لدى البالغين المصابين بمرض

تأتبي أكثر من غيرهم، وتصيب الآفة الأَجفان وحواف الأَجفان مع علامات التهابية مزمنة على جريبات الأهداب مع عدوى بالعنقوديات، وتشخ حواف الأَجفان أحياناً وتقرن وقد تنقلب، ويفقد المريض البصر بسبب لويحات القرنية والساد وعيوب الظهارة القرنية أحياناً. تُستخدم مثبتات الخلايا البدينة أحياناً في المعالجة، وغالباً ما تكون الكورتيكوستيرويدات الموضعية ضروريةً من أجل معالجة الإكزيمة الوجهية وحواف الأَجفان، ولا تكفي العلاجات التقليدية المستخدمة من أجل التهاب الملتحمة الأُرْجِي الفصلي أو المستمر هنا، وتعدّ معالجة التهاب القرنية والملتحمة صعبة حقاً.

4.9 التهاب الجلد التماسي

التهاب الجلد التماسي contact dermatitis تفاعل من النمط IV لفرط التحسس تتواسطه اللمفاويات المحسّسة مسبقاً، ويتظاهر بطفح جلدي حاك جداً بارز عن سطح الجلد في موقع التماس، وعلى عكس التفاعلات الأُرْجِيّة من النمط I الذي تتواسطه الغلوبولينات المناعية Ige تنتج تفاعلات النمط IV عن المستأرجات منخفضة الوزن الجزيئي التي تعدّ نواشب يجب أن ترتبط ببروتينات في الجلد لتصبح مؤرّجة، ويمكن لهذه النواشب أن تُمتص بسهولة عبر الجلد ويزداد احتمال اختراق النواشب للجلد إذا تعرض للرطوبة أو الدفء مما يزيد فرصة حدوث التهاب جلد تماسي، ومع خروج النواشب خارج الحيز الوعائي تندمج مع بروتينات مصلية أو مع أغشية الخلايا المقدمة للمستضد، وتقدم خلايا لانغرهانس الجلدية المستضدات المعالجة إلى التائيات وتبدأ شلال الأحداث الذي ينتهي بدخول الوحيدات إلى الأدمة والبشرة محدثة بذلك التهاب الجلد.

رغم أن معظم الأشخاص الذين يتعرضون للمستأرجات السابقة لا يصابون بالتهاب جلد تماسي إلا أن بعض المواد (مثل ثنائي نثرو كلوربنزين) تستطيع تحسيس معظم الأشخاص الطبيعيين، وهذا ما يجعل قصة تماس جلدي مع مادة معينة هامة جداً، ويكون التماس في العمل أو في البيت أو في مواد التحميل أو الأدوية الموضعية أو المجموعة أو في أماكن ممارسة الهوايات أو غيرها.

يشمل اختبار التهاب الجلد التماسي وضع لطفحة من كل مادة مشتبها على الظهر، وتُحفظ المنطقة نظيفةً وجافة مدة 48 ساعة ثم تزال اللطخات وتقيّم الاستجابات الالتهابية مكانها، وتعالج حالات التهاب الجلد التماسي بتجنب المستأرج المتهم، وقد يلزم جرعات متوسطة من الكورتيكوستيرويدات مجموعياً إذا كانت المناطق المصابة من الجلد واسعة، وإلا فتكفي كريمات الكورتيكوستيرويدات.

الفصل التاسع

الجواب المناعية للأمراض الجلدية

1. مقدمة

يعد الجلد أضخم أجهزة الجسم، وتقيس مساحته قرابة المترين المربعين لدى البالغين، وهو يقي الجسم من الأحياء الغازية والسموم، ويسبب فقد الحواجز الجلدية التحصينية زيادة اختطار العدوى بسبب أحياء متعددة.

يمكن تقسيم الجلد الطبيعي إلى ثلاثة أجزاء رئيسة هي البشرة والأدمة واللحمة، والبشرة ظاهرة مطبقة حرشفية تتألف من خلايا قرنية بالدرجة الأولى تمتاز إلى حائل فيزيائي (الطبقة القرنية)، وتتألف الأدمة إلى حد كبير من الكولاجين وألياف الإيلاستين التي تصنعها أرومات الليف، كذلك تحتوي الأدمة إمداداً وعائياً غنياً وأعصاباً وملحقات جلدية متنوعة مثل الجريبات الشعرية والغدد الناتحة eccrine والمفتزة apocrine، أما اللحمة hypodermis فتتألف من نسيج شحمي تحت جلدي مع عناصر مرافقة وعائية وعصبية، وتساهم في الكتلة الأكبر للجلد.

يعد الجلد كذلك عضواً مناعياً هاماً، وهو قادر على تواسط الاستجابات المناعية الخلقية والتلاؤمية، وتصنع الخلايا القرنية عدة بروتينات مثل الديفينسينات defensins التي تقتل الجراثيم مباشرة، كذلك يمكن للخلايا القرنية المفعلة أن تستجلب العدلات وخلايا المناعة الخلقية الأخرى بسرعة بواسطة إطلاق عدد كبير من الوسائط مثل بروتينات S100 والكيموكينات والسيتوكينات والجزئيات المشتقة من الشحوم، وتعمل الخلايا القرنية كذلك المناعة التلاؤمية بواسطة تخليق بروتينات الصدمة الحرارية heat shock proteins التي تفعل الخلايا المتغصنة في الجلد.

يحتوي الجلد الطبيعي جمهورتين على الأقل من الخلايا المتغصنة المتوطنة المقدمة للمستضد هما خلايا لانغرهانس Langerhans والخلايا المتغصنة الجلدية، وتوزع خلايا لانغرهانس عشوائياً بين كامل طبقات الخلايا الحية في البشرة وتشكل 1% من خلايا البشرة جميعها، ورغم أن هذه الخلايا تنشأ من طلائعها في نقي العظم إلا أن استمرار تكاثرها في البشرة يحافظ على مستوياتها ثابتة على ما يبدو، وبذلك يمكن لطلائع خلايا لانغرهانس في نقي العظم أن تعيد ملء المخازن البشرية إذا فقد أعداد كبيرة منها من البشرة (بسبب الهجرة المحرّضة بعد التعرض لمستضد أو بسبب ضرر البشرة مثلاً)، ويمكن استعراف خلايا لانغرهانس بالمجهر الضوئي لأنها تحتوي على عضيات شبيهة بمضرب التنس تعرف باسم حبيبات بيربك Birbeck، وهي جزء من حيز إعادة دورة الدخوليات الخلوية endosomal recycling ويتحرض تشكيلها بلانغرين Langerin، وهو لكتين قادر على ربط المانوز، ويعدّ مستقبلاً التّكاملياً يستطيع التعرف على ثمالات المانوز الجرثومي وربما يسهّل ارتباط المانوز بهذا البروتين دخوله إلى حبيبات بيربك وبالتالي دخول المستضد إلى خلايا لانغرهانس، وتُستعمل مستضدات CD1a ولانغرين CD207 لاستعراف خلايا لانغرهانس على المستوى الجزيئي، ومستضد CD1a بروتين مشابه لمعقد التوافق النسيجي الكبير يتواسط تقديم المستضدات غير الببتيدية إلى التائيات. تعدّ خلايا لانغرهانس خلايا متغصنة غير ناضجة (ساذجة naïve) تسمح البيئة البشرية بحثاً عن مستضدات غريبة، وتنضج الخلايا إذا التقطت مستضداً أو حرّضت بستيوكينات أو بإشارات خطر أخرى فتزيد هذه الخلايا كمية جزيئات MHC وجزيئات التنبه المشترك على سطحها، وتهاجر عبر الأوعية اللمفية الجلدية إلى العقد اللمفية النازحة الجلدية، حيث تفعل خلايا لانغرهانس المفعّلة أو الناضجة بدورها الخلايا التائية الساذجة فتحرض تكاثرها وتمايزها إلى خلايا تائية مستفعله، وتستقر هذه الخلايا التائية المستفعله المحرّضة بخلايا لانغرهانس في الجلد على وجه الخصوص لأنها تحمل المستضد الجلدي المترافق مع اللمفاويات cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) الذي يرتبط بالسيلكتين E على الخلايا البطانية.

من المحتمل أن تمتلك مجموعة أخرى من الخلايا المتغصنة الجلدية dermal dendritic cells (وهي خلايا HLA-DR+ تملك واصمات تنبيه مشترك والإنتغرين CD11c ولا تملك حبيبات بيربك أو CD1a أو CD207) قدرةً مشابهة على التفعّل والنضج والهجرة إلى العقد اللمفية، لكن البيئة التحريبية على ذلك أقل من البيئة المتعلقة بخلايا لانغرهانس، ومن المرجح أن لا يقتصر تفعيل التائيات الحاملة للمستضد CLA على العقد اللمفية بواسطة خلايا لانغرهانس بل يمكن تفعيلها مباشرة في الجلد بواسطة

خلايا المتغصنة الجلدية أيضاً.

يصاب الجلد بأمراض عديدة جرثومية ومناعية ذاتية وحيثية، وسيقتصر البحث في هذا الفصل على بعض الأمراض التي لم تذكر في أماكن أخرى من هذا الكتاب رغبة في تجنب التكرار قدر الإمكان، إذ لن يتطرق البحث إلى العدوى والتحسس والأرجية وبعض أمراض المناعة الذاتية المجموعية التي تفصلها فصول خاصة.

2. الصدفية

تعدّ الصدفية الشائعة psoriasis vulgaris مرضاً التهابياً يصيب الجلد بالدرجة الأولى لدى 2-3% من الناس عادة، وكان يظنّ أن الصدفية تنتج عن اضطراب في تمايز الخلايا الجلدية مما يزيد تكاثر الخلايا القرنية، لكن الأبحاث بينت أن الخلايا المناعية المتراكمة في الجلد ربما تؤدي دوراً فعالاً في أمراض الصدفية، إذ تبين تفعيل التائيات ولاسيما CD8⁺ في الجلد كذلك تتوضع التائيات CD4⁺ في الطبقات العليا من الأدمة، ثم ظهر أن الاستهداف الانتقائي للتائيات المفعلة وللسيتوكينات المرتبطة بالمناعة يعاكس الصدفية في عدد كبير من الحالات، ويعتقد حالياً أن فرط تنسج البشرة ينتج عن التفعيل المناعي للآفات الجلدية البؤرية، وهناك من يعدّ الصدفية والتهاب الجلد التماسي أكثر الأمراض الالتهابية المتواسطة بالتائيات شيوعاً لدى البشر.

اللوحة الصدفية منطقة جلدية حمراء مرتفعة عن سطح الجلد متوسفة تقيس أكثر من 1 سم عادة، وتغطي آفات عديدة الجلد لدى المصاب عادة ويتخللها مناطق من الجلد الطبيعي، وقد يصاب كامل الجلد في بعض الحالات، وتشمل المظاهر الهيستولوجية ثخانة هامة في البشرة مع تطاول الشبكة rete وفرط تنسج الخلايا القرنية وعدم تمايز الخلايا القرنية تماماً (نظير التقرن parakeratosis)، وارتشاح الآفات الجلدية بالعديد من أنماط الكريات البيضاء، وزيادة النمو الوعائي (تولد الأوعية angiogenesis) وتوسّع الأوعية، كذلك تنقص فترة دورة حياة الخلايا الكيراتينية وينقص زمن تقلب البشرة، وتتراكم أعداداً كبيرة من التائيات المساعدة Th1 والخلايا المتغصنة في الجلد المصاب بالصدفية، ويكون كلا النمطين الخلوين مفعلاً أو غير مفعّل، وتوجد العدلات في الطبقة القرنية في معظم الحالات، وتسيطر خلايا الذاكرة التائية المتوطنة في الجلد CLA⁺، وهي إما CD4⁺Th1 أو CD8⁺Tc1، وتوجد مجموعة فرعية أخرى من CD8⁺CD103⁺ تُمعدن في النخض من أجل الاستقرار في الظهارة

بوساطة حملها للإنتغرين $\alpha\beta 7$ الرابط للكادهيرين-E، ولا تكون الخلايا التائية Th2 الأرجية كثيرة في الآفات الجلدية الصدفية، وبدلاً من ذلك يُعتقد استناداً إلى الدراسة الجينية للتائيات الجلدية من مكان الآفة الصدفية بوجود تمايز كبير للخلايا Th1 وذلك مقارنة مع الناس الطبيعيين، بما يشمل زيادة حمل عوامل النسخ GATA-3 وترجم الإشارة مفعّل النسخ Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT-1) والسيوتوكينات الالتهابية الموجهة نحو Th1، كذلك تشير الزيادة الواضحة للتائيات الجواله في الدم مقارنةً مع الأشخاص الأصحاء إلى وجود انحراف المناعة المجموعية لدى مرضى الصدفية.

لقد افترض بناء على العثور على جمهرات نسيلية من التائيات في الآفات الجلدية الصدفية أن التائيات المرضية تتفاعل مع مستضدات جلدية غير محددة حتى الآن، وأن التائيات المستفعله المستقرة في الجلد هي في البداية نفسها التي تشارك في الاستجابة الخلوية الطبيعية، ويختلف تشكيل الآفات الصدفية عن ارتشاح الجلد بالخلايا للمفاوية في تفاعلات فرط التحسس الحادة فلا يزول تفعيل هذه الخلايا تلقائياً (كما هو الحال بعد التخلص من عامل مُعدٍ مثلاً) في الصدفية، كذلك تحتوي الآفات المزمنة ارتشاحاً هاماً بالعدلات وهذا غير معتاد في الاستجابة الخالصة المتواسطة بالتائيات في الجلد.

تقول فرضية أخرى أن التفعيل الأولي للتائيات لدى المريض المصاب بالصدفية المبرمج جينياً لا يحدث استجابةً للمستضدات الجلدية بالضرورة، بل ربما يكون ذلك استجابةً لمستضدات جرثومية (العقديات A مثلاً) يعرف بأنها تتفاعل تصالياً cross reaction من الناحية المناعية مع الخلايا القرنية، وتأتي البيئة على احتمال صحة هذا السبيل من ارتفاع الاستجابة المناعية لمستضدات العقديات في الصدفية النُقَطِيَّةُ ووجود مستضدات مشابهة للبروتينات M الخاصة بالعقديات في الآفات الصدفية.

1.2 النمادج الحيوانية

لا يوجد نموذج تلقائي للصدفية لدى الحيوانات، ومع ذلك ساعد استخدام الفئران المهندسة وراثياً أو زرع طعوم أجنبية من لويحات الصدفية في فئران منقوصة المناعة في فهم بعض الآليات الأساسية لالتهاب الجلد لأنها تنطبق على الصدفية وأمراض التهابية أخرى.

تؤثر عدة أنماط من عوامل النسخ تشمل STAT-1 وعوامل تنظيم للإنترفيرون IRF على الجينات المحرّضة بالإنترفيرون، ويعد العامل المنظم للإنترفيرون-1 (IRF-1) مفعّل نسخ في حين يكبت IRF-2 نشاط IRF-1، وبالتالي تفرط الفئران الذين عُطّل لديها IRF-2 جينياً في حمل IRF-1، وتصاب تلك

فئران تلقائياً بأفات جلدية النهائية شبيهة بالصدفية تشمل ارتشاح التائيات CD8+ في البشرة، و CD4+ في الأدمة، وفرط تنسج بشروي هام.

يحرّض IL-12 و IL-23 (وهما سيتوكينان يتشاركان بوحدة فرعية هي p40) التائيات على التمايز وإنتاج IFN- γ ، وقد أجريت هندسة فئران جينياً للتعبير عن p40 في الجلد بدمج محفّز الكيراتين-14 في جين p40، وتصاب تلك الحيوانات بأفات جلدية النهائية مع فرط تنسج بشروي هام وزيادة مستويات السيتوكينات المشتقة من الخلايا المتغصّنة والتائيات على نحو مشابه لما يوجد في الآفات الصدفية، وبذلك يبدو أن IL-23 متوج التهابي تحريضي هام يسبّب إنتاج IFN- γ وتخليق جينات تثبيطية تقع تحت تحكّم IFN- γ و STAT-1 و IRFs.

زرع في نموذج آخر جلد غير مصاب أو جلد مصاب من مريض صدي على فئران لديها عوز مناعة مشترك شديد، ثم حقنت سيتوكينات في الطعام النسيجي غير المصاب فتتج فرط تنسج بسيط، في حين حرّض حقن كريات بيضاء وحيدة النواة مفعّلة بمستضد فوقي superantigen مأخوذة من الدم المحيطي من المريض نفسه نمطاً ظاهرياً صدياً كاملاً (لكن دون ارتشاح بالعدلات)، مما يقترح إمكانية تحريض النمط الظاهري للصدف في الجلد المؤهب جينياً بالكريات البيضاء المرجمة بالمستضد الجرثومي، وعند زرع طعام جلدي مصاب بالصدفية تستمر الطعوم فترة طويلة بإظهار تائيات عيوشة viable وكريات بيضاء وحيدة النواة مرتشحة، لذلك يبدو أن التائيات العيوشة يمكن أن تستمر بالتوسع في المكان في الآفات الجلدية بمعدل يتناسب مع معدل الموت الخلوي المبرمج، ولا توجد حاجة لتائيات جديدة من الدوران المحيطي حتى تستمر الآفة.

لوحظ عند زرع طعام من جلد غير مصاب من مريض مصاب بالصدفية على فئران AGR129 المعوزة للمناعة (معوزة لنمطي مستقبلات الإنترفيرون ومزدوجة السلبية للجنين المفعّل للتأشب RAG) أن التائيات المتفرجة bystander في الطعام تتوسع في المكان وتسبب آفة صدفية كاملة. تختلف الفئران AGR129 عن فئران عوز المناعة المشترك الشديد في فقدانها للخلايا الفاتكة الطبيعية والمستقبلات الإنترفيرون مما يجعل هذه الفئران غير قادرة على رفض خلايا الطعام التائية أو صنع بيئة سيتوكينات تفضي إلى تفعيل التائيات، ويمكن لمناهضات عامل نخر الورم أو أضداد CD3 أن تحصر ظهور الآفات.

3.2 الدراسة الجينومية

قدمت دراسة اختلافات التعبير الجيني gene expression المزيد من المعلومات حول فهم الآلية

المستبطنة لإمراض اللويحة الصدفية، وكُشفت تلك الاختلافات بواسطة رسم بروفييل النسخ *profiling transcriptional* على مصفوفات جينية ذات 63000 عنصر وتبين أن 1338 جيناً يغير تعبيره في الصدفية، ويعدّ الحصول على نظرة شاملة حول اختلاف التعبير الجيني بين لويحات الصدفية والجلد الطبيعي هاماً لأنه يقدم وسيلة غير منحازة لتقييم سبل التفعيل في الصدفية، وبالتحليل الجينومي استُعرفت سيتوكينات النهائية أو تنظيمية أو كيموكينات جديدة يزداد التعبير عنها في الآفات الصدفية، ووجد حمل قوي غير متوقع للعديد من الكيموكينات التنظيمية للمفانية ومنها CCL19 و CCL21 و SDF-1 في الصدفية، لأن حملها ينحصر عادة في العقد اللمفية أو النسخ للمفانية الأساسية، وتنظم تلك الكيموكينات على الأرجح التراكم الكبير للخلايا المتغصّنة غير الناضجة والناضجة في الآفات الجلدية، وربما ينظم تفعيل التائيات في المكان بواسطة التأثير مع تلك الخلايا المتغصّنة في الجلد أو بواسطة إطلاق سيتوكينات مفعّلة (مثل IL-23) التي تنتجها الخلايا المتغصّنة المرشحة، وإذا كانت التغيرات الوعائية في الصدف مشابهة للتغيرات في العقد اللمفية فإن هذا يشير على الأرجح إلى أن التجمعات الكثيفة حول الوعائية للخلايا التائية والخلايا المتغصّنة وزيادة حمل الكيموكينات للمفانية تشكل غطاءً مميزاً للنسيج للمفاني الثاني.

يسمح تحديد بروفييل الجينوم باستعراف السيتوكينات المكتشفة في لوائح الصدفية التي تعدّ مفعّلاتٍ نسخية، وبذلك يمكن ربط التعبير عن أكثر من 65 جيناً مع زيادة التعبير عن جين $IFN-\gamma$ في الآفات الصدفية وبالتالي مع تفعيل سبيل التأثير *STAT-1* بواسطة تلك السيتوكينات. تعدّ الكيموكينات *CXCL9/MIG* و *CXCL10/IP-10* و *CXCL11/I-Tac* منتجاتٍ ينظّمها سبيل *STAT-1*، وتُصنع معظم هذه الكيموكينات بواسطة الخلايا القرنية في اللويحات، وتوجّه هذه الكيموكينات التائيات التي تبدي *CXCR3* لتهاجر إلى البشرة حيث يمكنها أن تحرّض فرط التنسج البشري *epidermal hyperplasia* نتيجةً لضرر البنى البشرية فيزيائياً (تخريب الغشاء القاعدي والجسيمات الرابطة *desmosomes*) بواسطة مرور التائيات أو بواسطة المنتجات المفرزة.

يعد الإترلوكين 8 (الذي يتحرّض بواسطة $IFN-\gamma$ أيضاً) كيموكيناً منظماً لمرور العدلات إلى الآفة، كذلك ينظّم الإترفيرون γ نسخ سينثاز أكسيد النتريك القابل للتحرّيز *inducible nitric oxide synthase (iNOS)* الذي يوجد بكميات كبيرة في الآفات الصدفية، مما يشير إلى احتمال أن يكون الناتج أكسيد النتريك *nitric oxide* مسؤولاً عن الضرر الخلوي أو عن التوسع الوعائي في الآفات،

وبذلك يؤدي IFN- γ دوراً أساسياً في هجرة الكريات البيض إضافة إلى دوره في التغيرات البشرية والوعائية.

لا تتفعل التائيات في الآفات الجلدية ولا تطلق بالتالي عامل نخر الورم والإنترفيرون γ والسيتوكينات الأخرى إذا لم تتعرض بالتعرف المستضدي وبيتوكينات معينة أو بكليهما، كذلك تدعم الطبيعة النسيلية للارتشاح التائي في الصدفية وقدرة CTLA4-Ig على تثبيط المرض حدوثاً تفعيل مستمر للتائيات بواسطة مشاركة مستقبله الخلايا التائية التقليدية والتنبيه المشارك.

تنتج الخلايا المتغصنة المفعلة سيتوكينين هما IL-12 و IL-23 بكميات كبيرة في الآفات الصدفية، ويزيد كل منهما إنتاج IFN- γ من التائيات وينهان توسع التائيات Th1 كثيراً، لذلك ربما يكون وجود الخلايا المتغصنة المفعلة في الآفات الجلدية في هذا النموذج هاماً من أجل استمرار نشاط المرض، كما هو الحال مع رشاحات التائيات. لقد افترض أن استمرار المرض المديد في الجلد يتبع تشكّل النسيج اللمفانسي المتعضي في تلك الآفات الجلدية الالتهابية.

تدمج بعض الفرضيات الاستجابة المناعية الخلقية والتلاؤمية، ووفقها تنبّه مستضدات خارجية تشكيل معقدات تحتوي LL-37 كاثيليسيدين (بيتيد مضاد للجراثيم مشتق من الخلايا الكيراتينية) مع دنا الثوي، ويستطيع هذا المعقد تفعيل الخلايا المتغصنة بلازماوية الشكل plasmacytoid في الجلد، وتفرز هذه الخلايا الإنترفيرون- α وهو مفتاح تحريض الصدفية، فهو يفعل الخلايا المتغصنة النقية ولاسيما تلك التي تحمل CD11c، التي تفرز بدورها عدداً من السيتوكينات منها TNF- α و IL-23 الذي يفعل الخلايا Th17 التي تنتج IL-17 وهذا يحرض بدوره إنتاج IL-20، وينظّم IL-20 تكاثر الخلايا الكيراتينية ونضجها، وتكاثر الخلايا الكيراتينية المفعلة وتنتج كيموكينات تجذب الكريات البيضاء إلى البشرة إضافة إلى بيتيدات مضادة للجراثيم وسيتوكينات التهابية تساهم في استمرار الاستجابة الالتهابية.

4.2 أمراض الصدفية من وجهة نظر علاجية

ابتكر عام 2003 دواءان لعلاج الصدفية بالاستناد على ملاحظة أن التائيات تؤدي دوراً هاماً في آلية المرض وهما أليفاسيبت alefacept وإيفاليزيوماب efalizumab الذي سُحب من الأسواق طوعياً عام 2009، ثم توقف إنتاج أليفاسيبت عام 2011، ورغم ذلك يفيد إلقاء نظرة على آلية عمل هذين الدواءين من أجل فهم أمراض الصدفية أكثر.

• أليفاسيت بروتين اندماجي يحتوي ميداناً خارج خلوي للمستضد المرتبط بوظيفة للمفاويات **1** Lymphocyte function-associated antigen (LFA-3) مندجماً مع ميدان المنطقة الثابتة Fc للغلوبولين المناعي، ويرتبط هذا العامل مع CD2 الذي يظهر بمستويات عالية على خلايا الذاكرة التائية، ورغم أن هذا التأثير الارتباطي مع CD2 يثبط التأثير الطبيعي بوساطة LFA-3/CD2 إلا أن ما ينتج عن المعالجة به هو حذف التائيات من الآفات الجلدية الصدفية، وبدرجة أقل مع حذف تائيات الذاكرة (CD8 أكثر من CD4) من الدوران.

• إيفاليزيوماب ضدّ مؤنسن وحيد النسيلة يرتبط مع الوحدة الفرعية α (CD11a) من الإنتغرين المستضدّ المرتبط بوظيفة للمفاويات (LFA-1) الموجود بكميات كبيرة على التائيات، في حين تكون الإنتغرينات الأخرى نوعية من أجل الوحيدات والبلاعم والعدلات والخلايا المتفصّنة، وبذلك يستهدف إحصار LFA-1 بإيفاليزيوماب التائيات على وجه الخصوص، ويغير وظيفة التائيات بمنع الاتصال الوثيق بين التائيات والبطانة الملتهبة التي تحمل جزيء الالتصاق بين الخلوي (ICAM⁺) وبذلك يحدّ من دخول الخلايا من الدوران، ويمنع ارتباط التائيات مع الخلايا القرنية التي تحمل ICAM⁺ مما يقلل مرور الخلايا إلى البشرة، ويقلل تفعيل التائيات مع إطلاق السيتوكينات المرافق إما مباشرةً أو بإحصار تشكل المشبك المناعي بين الخلايا المتفصّنة والتائيات.

رغم أن هذين الدواءين السابقين كانا من المعالجات المناعية القوية إلا أن نسبة الاستجابة لهما لم تتجاوز 30% بعد شوط علاجي من ثلاثة أشهر، ولسبب مجهول تتباين الاستجابة لهذه الأدوية النوعية أكثر من تباين المعالجة بالأدوية الكابتة للمناعة، ويبدو أن تباين الجينوم والجينات لدى البشر هي المسؤولة عن تنوع الاستجابة للمناهضات النوعية للجزئيات، في حين تقترح الاستجابة الثابتة لبعض مناهضات التائيات الأقل نوعية مثل سيكلوسبورين أن الصدفية ناتجة أساساً عن خلل تنظيم جهاز المناعة الخلوية، ويتحسن المرض عموماً أو يشفى بكبث الالتهاب المتواسط بالتائيات الذي يعرف على أنه كبت جينومي لـ IFN- γ و STAT-1 وللجينات التي ينظّمها سبيل STAT-1 في الآفات الجلدية الصدفية، مما يسبب التحسّن السابق، في حين ينتج عن الفشل في كبت تلك الجينات الالتهابية استمرار نشاط المرض.

من الأساليب العلاجية الأخرى في الصدف مناهضة السيتوكينات الالتهابية، وأكبر نجاح في هذا

انحال كان إعطاء مضادات عامل نخر الورم بواسطة الأضداد وحيدة النسيلة أو بروتينات الاندماج الذوابة المؤلفة من ميدان خارج خلوي لمستقبلة TNF-R2 وميدان المنطقة الثابتة من الغلوبولين المناعي، ورغم أن عامل نخر الورم السيتوكين الأساسي في استجابة المناعة الخلقية إلا أن التائيات Th1 المفعلة تساعد أيضاً في تخليق IFN- γ و TNF، ويعدّ العديد من الجينات (مثل IL-8 و iNOS) وسائط أساسية في الصدفية وهي محفزة مشتركة لعوامل نسخ STAT-1 و NF κ P التي تتفعل بواسطة IFN- γ و TNF على الترتيب، وبذلك يتحدد مدى ترجمة العديد من الجينات الالتهابية بحسب مستوى IFN- γ و TNF في الآفات الجلدية. لقد أشارت إحدى الدراسات إلى أن إيتانيرسيبت etanercept مضاداً عامل نخر الورم يكبت الجينات الالتهابية بقوة في الآفات الصدفية مما يتماشى مع أن تثبيط TNF يعدل السبل المتواسطة بالتائيات، كذلك ينبه TNF تمايز الخلايا المتغصنة وتفعيلها لذلك يعد التدخل بعمل هذه الخلايا وكسر المشبك المناعي بين الخلايا المتغصنة والتائيات ضرورياً من أجل إمرض الصدفية.

يعاكس أوستيكنوماب Ustekinumab الإنترلوكين 12 والإنترلوكين 23 الالتهابين والمنظّمين المناعيين اللذين يفعّلان الفاتكات الطبيعية ويحرّضان تمايز التائيات CD4⁺ وتفعيلها، كذلك يتدخل أوستيكنوماب في حمل البروتين الجاذب الكيميائي للعدلات-1 monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) و TNF- α والبروتين المحرّض بالإنترفيرون-10 (IP-10) interferon-inducible protein-10 والإنترلوكين-8.

5.2 الأمراض والوراثيات

لقد ترافقت عدة بؤر تآهب جينية مع زيادة اختطار حدوث الصدفية، لكن تحديد جينات التأهب ما زال غير واضح تماماً، ويذكر أن لدى 40% من مرضى الصدفية قصة عائلية لإصابة مشاهمة لدى أقارب الدرجة الأولى، ويحدث المرض لدى أفراد العائلة مئة ضعف أكثر من حدوثه لدى غير الأقارب، كذلك تصاب التوائم أحادية الزيجوت أكثر من التوائم ثنائية الزيجوت.

استعرفت دراسات الترابط الجيني الواسع Genome-wide association studies أكثر من عشر بؤر استعداد للصدفية ينظم بعضها الجهاز المناعي، فتقع بؤرة الاستعداد للصدفية PSORS1 ضمن بؤرة MHC على الصبغي السادس، وترافق HLA-Cw6 مع الصدفية ذات البدء الباكر، في حين يترافق HLA-B17 مع نمط ظاهري أشد، وقد ارتبطت تعددات أشكال النوكليوتيد المفرد Single nucleotide polymorphisms (SNP) في الوحدة الفرعية المشتركة من مستقبلة IL-12 و IL-23 مع الصدفية

وحالات التهابية مزمنة أخرى، ويبدو أن بعض تعددات أشكال المستقبلات توهب للصدفية وبعضها يحصن ضدها، كذلك يترافق جين IL-12B وجين IL-23A مع الصدفية. بالخلاصة يمكن عد الصدفية الشائعة مرضاً مناعياً ذاتياً متواسطاً بالخلايا يتميز بالتأثر بين الخلايا المتفصّنة والتائيات والسيتوكينات الالتهابية، ويتدخل في أمراض الصدفية تفعيل نسخ مجموعة كبيرة من منتجات الجينات المولدة للالتهاب التي تغيّر انتقال الكريات البيضاء ونماذج نمو خلايا الجلد المتوطنة، ورغم وجود بيئة على أن التائيات تتفاعل مع مستضد ذاتي في الجلد المريض على الأرجح إلا أن ذلك لم يثبت تماماً حتى الآن، ويمكن كبديل أن تكون الصدفية مرض مناعة ذاتية خلقية مفرط التفعيل أو مرضاً مترافقاً مع نقص تفاعلية سبل تنظيم التائيات، وسيفيد استخدام النماذج الحيوانية ودراسة أنماط الخلايا في الآفات واستخدام علوم الجينوم لاكتشاف بروفيل النسخ إضافة إلى إجراء التجارب السريرية كلها في فهم العملية المرضية، وما زال يوجد الكثير مما يجب إيضاحه من أجل شفاء المرض الجلدي الصديفي.

3. الثعلبة البقعية

الثعلبة البقعية Alopecia areata مرض يصيب اللواحق الجلدية وجريبات الشعر، وتنتج على الأرجح عن تواسط الخلايا التائية، وتصنف على أنها مرض جلدي التهابي، والحالة شائعة نسبياً تصيب 2% من الناس عادة مرة واحدة خلال فترة من حياتهم، وقد تكون بؤرية تصيب منطقة صغيرة واحدة فقط من الجلد، أو تكون معممة أكثر فتسبب فقد الشعر بالكامل من الفروة (الثعلبة الكاملة alopecia totalis)، أو تصيب الفروة والجسم (الثعلبة الشاملة alopecia universalis).

يمكن لدورة حياة الشعرة أن تقسم إلى ثلاثة أطوار:

1. طور التنامي anagen الذي يدوم ثلاث سنوات أو أكثر
2. فترة التراجع catagen الانتقالي وتدوم أسبوعين إلى أربعة
3. الطور الانتهائي telogen عندما ينتقل الجراب الشعري من القسم السفلي لغمد الجريب إلى البرزخ وتسقط الشعرة في النهاية إما بسحبها أو بدفعها خارجاً بوساطة شعرة جديدة في طور التنامي، وينتهي الشعر المصاب بالثعلبة البقعية في طور التنامي على نحو مبسر ويدخل فترة التراجع مما يسبب تساقط الشعر المفاجئ، وغالباً ما يعود الشعر إلى النمو مجدداً نظراً لعدم إتلاف الثعلبة البقعية لجريب

الشعرة وعدم حدوث الندبات، ويظهر الشعر مثل نقطة علامة الاستفهام حول حدود فقد الشعر البؤري، وتعدّ هذه العلامة واصمة للثعلبة البقعية ويكون شعر نقطة علامة الاستفهام أعرض في أجزاءه الانتهائية.

رغم أن الآلية الدقيقة للأحداث المرضية غير معروفة حتى الآن، إلا أن البيئات تشير إلى أنه مرض مناعي ذاتي متواسط بالتائيات، إذ تتألف الرشاحة الخلوية حول جريب الشعرة من التائيات $CD4^+$ و $CD8^+$ بالدرجة الأولى إضافة إلى البلاعم، كذلك تنتج التائيات Th1 الـ $IFN-\gamma$ المترافق مع زيادة حمل HLA-DR و HLA-ABC و ICAM-1 على الظهارة الجريبية مما يسبب زيادة عبور الكريات البيضاء من الدم إلى جريب الشعرة.

تساعد المعالجة بكابتات المناعة التي تشمل الحقن الموضعي للكورتيكوستيرويدات واستخدام السيكلوسبورين المجموعي في عودة نمو الشعرة، كذلك تعود الفروة المصابة بالآفة المأخوذة من مرضى مصابين بالثعلبة البقعية للنمو إذا طُعمت لدى فتران لديهم عوز المناعة المشترك الشديد.

لقد ذكر وجود أضداد ذاتية جواله موجهة ضد البنى الجريبية في خزعات مأخوذة من مرضى الثعلبة البقعية، لكن هذه الأضداد توجد أيضاً لدى حالات الشاهد السليمة، كذلك وجدت هذه الأضداد الذاتية لدى فتران C3H/HeJ وجرذان DEBR لكنها لم تكن ممرضة، كذلك لا يمكن نقل الثعلبة البقعية بحقن IgG المريض إلى الجلد البشري المزروع. وعلى العكس مما سبق تصاب فتران C3H/HeJ بفقد شعر تلقائي مع التقدم بالعم مع تظاهرات عديدة للثعلبة البقعية تشمل الرشاحات الالتهابية داخل الآفة والاستجابة للستيرويدات، والأكثر أهمية أن الطعوم المأخوذة من هذه الفتران لا تسبب فقد الشعر عند زرعها في الفتران المعوزة للمناعة C3H/SmNCPkrd (SCID/J)، مما يؤكد دور الجهاز المناعي لدى الثوي، وتبين زيادة حمل خلايا جلد فتران C3H/HeJ لمستضدات معقد التوافق النسيجي الكبير من النمط I و II و ICAM-1 على نحو مشابه لما يوجد لدى البشر المصابين بالثعلبة البقعية، وتستجيب الحالة لديهم إلى المعالجة المناعية مثل البشر.

يوجد تآهب جيني للمرض كما هو الحال في أمراض المناعة الذاتية الأخرى، إذ ذكر وجود قصة إصابة قريب من الدرجة الأولى لدى 20% من المرضى، وترافق الثعلبة البقعية مع HLA-DQB/*03، ويعتقد أن أسباب الثعلبة البقعية متعددة مع وجود سبل مختلفة للتآهب المناعي، فإضافة إلى جينات

HLA توجد عديدات أشكال جينية معروفة في مستقبلات السيتوكينات وجزيئات تقدم المستضد، وأظهرت دراسات الترابط الجيني الواسع ترابط المرض مع جينات CTLA4 و IL-2/IL-21 و IL-2RA و Eos التي تتدخل جميعها في تفعيل وتكاثر التائيات التنظيمية، كذلك كشف ترابط قوي للمرض مع منطقة الجينات التي ترمز جزيئات ULBPs التي تشارك في تنبيه الفاتكات الطبيعية والتائيات السامة للخلايا والتائيات γ/δ والتائيات $CD8^+$ ، لذلك ليس من المرجح أن يفسر علم الوراثة وحده نشوء المرض.

يفرض قبول وجود مكّون متواسط بالتائيات في هذا المرض مع تأهب وراثي كشف المستضد الذي ينه تفعيل التائيات، واقترح أن تكون الخلايا الميلانينية المستضدات الذاتية في الثعلبة البقعية، وتشمل البيئات على ذلك فقدان الشعر المصطبغ سريريا أثناء نشاط المرض على نحو أسرع من الشعر الأبيض، كذلك تعد الخلايا الميلانينية مكوناً هاماً في بنية بصلة الشعرة، وهي موقع الهجوم المناعي، إضافة إلى وجود ترابط هام بين الثعلبة البقعية والبهاق الذي يسبب جذّ الخلايا الميلانينية بؤريا، ويمكن للنماذج الحيوانية أيضاً أن تقدم المزيد من البينة على دور الخلايا الميلانينية، إذ ينتج عن تطعيم فئران لديها عوز المناعة المشترك الشديد بجلد مأخوذ من مرضى مصابين بالثعلبة البقعية إطلاق الببتيدات المرتبطة بالخلية الميلانينية التي تفعل التائيات في مكان الآفة لتبدأ تحريض فقد الشعر، لكن مستضدات الخلية الميلانينية ليست الأضداد الذاتية الوحيدة القادرة على تنبيه تلك الخلايا.

ترتبط المعالجة حالياً بملاحظة علاقة المرض مع استجابة الخلايا التائية Th1 وإنتاج $IFN-\gamma$ ، ووجد أن إعطاء IL-10 الذي يثبط استجابة Th1 فعال في الصدف الذي يتصف باستجابة Th1 أيضاً، ومن هنا كان تجريب استخدام IL-10 في هذا المرض حقناً ضمن الآفة دون الحصول على نتائج كافية لإثبات تأثيره حتى الآن، كذلك استعمل أليفاسييت alefacept قبل توقف إنتاجه والأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد CD11a أو الخلايا CD4، ويجرب إعطاء abatacept المضاد لتنبيه المشارك أيضاً، كذلك يجرب إعطاء مضادات عامل نخر الورم مع نتائج متفاوتة.

4. آفات الجلد الفقاعية المحرّضة بالأضداد

تشمل هذه المجموعة من الأمراض الجلدية الفقاع الشائع pemphigus vulgaris وشبيهه الفقاع الفقاعي bullous pemphigoid والتهاب الجلد حلئي الشكل dermatitis herpetiformis، واضطرابات

منفطة أخرى نادرة نسبياً، وتعد هذه الأمراض رغم ندرتها خطيرة وقد تكون مميتة، وتتصف المجموعة جمالاً بإنتاج أضداد ذاتية لبروتينات التصاق مختلفة ضمن البشرة أو الغشاء القاعدي عند الاتصال بالبشرى الأدمي.

1.4 الفقاع الشائع

يعد الفقاعُ الشائعُ pemphigus vulgaris أخطر آفات الجلد الفقاعية المحرّضة بالأضداد وكان مميّزاً قبل إيجاد الستيرويدات، ويبدأ بعمر يراوح بين 40-60 سنة، لكنه يمكن أن يصيب كل الأعمار، ويبدأ سريراً بتقرح على مخاطية الفم غالباً ثم تتشكل فقاعات رخوة واسعة نازة، وتوجد لدى معظم المصابين بالمرض أضداد ذاتية لجزيئات التصاق الجسيمات الرابطة مثل ديسموغليين 3 (desmoglein 3) مما يمزق الارتباطات بين الخلوية ضمن البشرة، ويسبب ذلك فقدان البشرة الطبيعية وانفصال الخلايا، ويتعلق عيار هذه الأضداد مع فعالية المرض غالباً وليس دائماً.

يعد التآلق المناعي المباشر للجلد المحيط بالآفة مشخصاً، وتشاهد الأضداد من الصنف IgG والمتممة C3 في موقع الآفات، وتبين أن إعطاء مصل المرضى المصابين بالفقاع الشائع للقرود أو الفئران يترافق مع إصابتها بآفات شبيهة بالفقاع، كذلك يحرض IgG من تلك المصل انفصال الخلية الظهارية في زروع الجلد البشري.

تعد الكورتيكوستيرويدات المجموعية بجرعات عالية العلاج الأساسي لهذه الحالة، واستخدمت أنماط أخرى من كابنات المناعة مثل آزاثيوبرين azathioprine والميثوتريكسات methotrexate وميكوفينولات موفيتيل mycophenolate mofetil، ويمكن أن تُجرى فصادة البلازما في الحالات المعقدة للتخلص من الأضداد الجوالّة، كذلك أظهر استخدام الأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد CD20 (ريتوكسيماب rituximab) فعاليته في الحالات الصعبة.

2.4 شبيهة الفقاع الفقاعي

تشبه هذه الحالة داء الفقاع الشائع سريراً، لكن النفاطات blisters تكون تحت البشرة subepidermal وليست داخل بشروية، ويحدث هذا المرض أكثر لدى مجموعة عمرية أكبر (في الستين من العمر أو أكبر)، ويتميز بحدوث فقاعات كبيرة متوترة على الفخذين والذراعين والبطن، ويمكن مشاهدة المعقدات المناعية التي تحتوي IgG وC3 بالتآلق المناعي غير المباشر على شكل شريط خطي

مستمر على طول الغشاء القاعدي في معظم المصابين بداء فعال.

رغم الاعتقاد بأن الأضداد الذاتية لبروتين الغشاء القاعدي تسبب الفقاعات إلا أن إثبات ذلك تجريبياً أصعب مما في الفقاع الشائع، فمصول المصابين بشبيه الفقاع الفُقاعيّ bullous pemphigoid لا تسبب آفات شبيهة بالفقاع لدى القروود أو الفئران، وتبقى الأضداد قابلة للكشف حتى خلال الهدأة، ولا يرتبط عيارها مع فعالية المرض.

تشبه معالجة شبيه الفقاع الفُقاعيّ ما ذكر لمعالجة داء الفقاع الشائع، لكن الجرعات الدوائية اللازمة للعلاج تكون أقل عادة.

3.4 التهاب الجلد حثلي الشكل

تكون الآفات في هذا المرض أصغر من آفات الفقاع وحاكة بشدة، وتشاهد على السطوح الباسطة للمرفقين والركبتين والإلتين والعنق والكتفين، وتشبه الآفات عيناياً حطاطات الحلا، لكن فيروس الحلا لا يشارك في هذه الحالة، ويصيب المرض الناس في أواسط العمر (بين 20-40 سنة) لكنه يمكن أن يصيب كل الأعمار.

يعد IgA صنف الأضداد الرئيس الذي يكتشف في هذا المرض، وترسب بشكل حبيبات في ذروة الحليمات الجلدية مشكلة فقاعات تحت ظهارية subepithelial، وعلى عكس الفقاع لا تكشف أضداد ذاتية جوارلة في مصول المرضى، ويرتبط المرض عادة مع اعتلال أمعاء مرافق مشابه للداء البطني celiac disease، لكن شدة هذا الارتباط متفاوتة، ولا يبدي المرضى أعراض الداء البطني عادة لكن الارتباط يظهر بجزعة الصائم فقط، وتوجد أضداد الغليادين والإندوميزيوم لدى ثلث المرضى تقريباً، كذلك يزداد اختطار للمفومة (على نحو مشابه لما يحدث لدى مرضى الداء البطني)، ومرتافق مع وراثه الأنماط الفردانية HLA-B8 وDR3-DQ2.

يستجيب التهاب الجلد حثلي الشكل للحمية القاسية الخالية من الغلوتين التي يجب تطبيقها عدة سنوات قبل شفاء الآفات، وينتج عن العودة إلى تناول الغلوتين عودة ظهور الآفات الجلدية، وتبقى الآلية المناعية لذلك غير واضحة حتى الآن.

5. البهاق

يتصف البهاق Vitiligo بحدوث بقع زوال اصطباغ جلدية في أي مكان من الجسم، وتنتج هذه

التغيرات عن فقد الخلايا الميلانينية من البشرة نتيجة المناعة الذاتية أو اضطراب وظيفتها، وعُثر لدى 80% من المصابين بالمرض على أضداد IgG للخلايا الميلانينية ولاسيما المضادة لتيروسيناز tyrosinase وهو الإنزيم الرئيس من أجل تخليق الميلانين، ورغم أن الآلية المناعية الدقيقة لهذا المرض غير واضحة تماماً حتى الآن إلا أن الترافق السريري القوي مع أمراض مناعية ذاتية أخرى نوعية للأعضاء مثل أمراض الدرق والسكري وفقر الدم الويل وداء أديسون مجهول السبب يعد بينة قوية على وجود مثل هذه الآلية، كذلك وجدت دراسة الارتباط الجيني الشامل وجود قرابة عشرٍ بؤر استعدادٍ من أجل البهاق المعمم، وتعد TYR المرمزة لتيروسيناز أهم هذه البؤر.

6. اتجاهات البحث المستقبلية

تعدّ الأمراض الالتهابية الجلدية حقلاً مثيراً يستمر في التطور، ويقدم البحث في هذا المجال معلوماتٍ هامة يمكن تطبيقها سريعاً في الممارسة السريرية، فالحصول على خزعة جلدية سهل ويمكن تقييم أثر المعالجة المناعية سريعاً عليها وبالتالي تسريع تطبيق المعالجة على المرضى، ويركّز الباحثون حالياً على الصدفية على وجه الخصوص، فهي أكثر شيوعاً من غيرها، ومن المواضيع الهامة التي برزت في هذا المجال خلال السنوات الأخيرة علاقة الخلايا التائية Th17 بالأمراض، والتأثير المعدل للمناعة للبيتيدات الخلقية المضادة للجراثيم التي تساهم في بدء المرض والحفاظة عليه، وتنتج التائيات Th17 إنترلوكين IL-17 وIL-22، وقد اكتشفت هذه الخلايا للمرة الأولى في النماذج الحيوانية للمناعة الذاتية، وهي تحرض الصدفية بسبب هجرة الكريات البيضاء المعتمدة على IL-17 وبوساطة فرط تكاثر الخلايا القرنية المعتمد على IL-22، وتشمل الأسئلة الحالية تحديد العلاقة بين Th1 وTh17 لدى البشر، كذلك عرف أن خلايا Th1 تتواسط الصدفية نتيجة ظهور المعالجات الفعالة المعدلة للمناعة التي تستهدف التائيات، ونتيجة اكتشاف سبيل تأثير IFN γ .

إضافة إلى ما سبق يبقى دور المناعة الخلقية ومضادات الجراثيم الخلقية (مثل بيتا ديفينسين وكاثيليسيدين cathelicidin) ووسائط الالتهاب غير محدد جيداً بعد، ووجد أن كاثيليسيدين LL-37 يرتبط بالحموض النووية الريبية ويبدأ تفعيل الخلايا المتغصّنة بلازماوية الشكل بوساطة TLR9، وتنتج هذه الخلايا المفعلة كمياتٍ كبيرة من IFN- α مما يسبب نقص تفعيل الخلايا المتغصّنة في النقي ونقص تفعيل التائيات بالتالي، ويعدّ IL-17 وIL-22 محرضات قوية للبيتيدات المضادة للجراثيم التي تصنعها

الخلايا القرنية، مشكّلة ارتجاعاً إيجابياً والتهاباً مستمراً، وفي الختام تعد الأمراض الجلدية الالتهابية منطقة بحثية خصبة وذلك لباحثين من اختصاصات مختلفة، سواء منفردين أو متعاونين.

الفصل العاشر

الجواب المناعية لأمراض الدم

1. مقدمة

يجول العديد من مكونات الجهاز المناعي في الدم، لذلك لا يعدّ من المستغرب تداخل علوم الدمويات والمناعة، وسيركز هذا الفصل على الأمراض الدموية ذات الخلفية المناعية مثل ابيضاضات الدم واللمفومات إضافة إلى قلة العدلات وقلة الصفيحات، وسبقت دراسة فقر الدم الانحلالي بالمناعة الذاتية في الفصل السادس، وسيدرس فقر الدم الوبييل في الفصل الرابع عشر وستترك مناعة نقل الدم وزرع نقي العظم إلى الفصل الثامن عشر.

يستطيع الجهاز المناعي تخريب الكريات الحمراء الناضجة والصفيحات والكريات البيضاء إضافة إلى بعض طلائعها في النقي العظمي، وينتج ذلك غالباً عن ارتباط أضداد بمستضدات على سطح هذه الخلايا فتجعلها هدفاً للبلعمة الخلوية أو للحل بواسطة المتممة، ويندر مشاركة المتممة في الحل الخلوي دون أضداد، كذلك تحدث المضاعفات الدموية نتيجة معقدات مناعية ذوابة في الدوران ترتبط على سطح الكريات الحمراء بواسطة مستقبلات CR1 عليها أو على أغشية الصفيحات بواسطة مستقبلات Fc مما يسبب تحزبها بآلية المتفرج البريء innocent bystander.

من ناحية أخرى يمكن أن تتحول أية خلية في الجهاز المناعي إلى خلية خبيثة فتحدث ابيضاضات واللمفومات والورم النقيي، ويعد ابيضاض اللمفاويات من النمط البائي المزمن أشيع ابيضاضات لدى البالغين، وتحدث اضطرابات تكاثر الخلايا البائية هذه لدى المسنين، وتزداد مع تقدم العمر خطياً بعد عمر الخمسين، ويعد سير المرض بطيئاً لذلك يصنف بين ابيضاضات بطيئة التنامي، وهو من

الأمراض غير القابلة للشفاء رغم التقدم في استراتيجيات المعالجة المتعلقة بالخلايا البائية، ورغم أن بعض المرضى يعيشون عدة عقود مع المرض دون معالجة يموت آخرون خلال بضعة سنوات، كذلك يعد ابيضاض اللمفاويات من النمط البائي الحاد أشيع الابيضاضات التي تصيب طلائع اللمفاويات.

2. قلة العدلات المناعية

هي مجموعة غير متجانسة من الأمراض المكتسبة التي يُنقص فيها الجهاز المناعي عدد العدلات أقل من 1500 كرية/مم³، فتحدث قلة عدلات عابرة عندما تعبر أضداد IgG موجهة ضد العدلات من الأم المصابة بمرض مناعي ذاتي أو محسّسة خيفياً عبر المشيمة وتخرب العدلات لدى الجنين، وتشفى الحالة تلقائياً عادة بعد زوال هذه الأضداد خلال 4 أشهر عادة، وتحدث قلة العدلات الأولية primary بالمناعة الذاتية في الطفولة الباكرة وقد تبقى هذه الحالة فترة طويلة، لكن الحالة غير شائعة لدى البالغين، وتقلّ العدلات في متلازمة فلتسي Felty المرافقة لالتهاب المفاصل الروماتويدي، وفي الذئبة الحمامية المجموعية وداء شوغرین أحياناً، كذلك تقل في ابيضاض اللمفاويات التائية الضخمة الحبيبية T-large granular lymphocyte leukemia الذي يصنف في غمطين تقل العدلات في أحدهما مع توسع الخلايا التائية CD8⁺، وتقل العدلات في المتلازمة التكاثرية اللمفية وعند إعطاء بعض الأدوية.

تعدّ مستقبلات FcγRIIIb المستضدّ الأهم للأضداد التي تستهدف العدلات، وذكر خضوع هذه المستقبلية للعديد من تعددات الأشكال المستمنعة immunogenic أهمها HNA-1a و HNA-1b وذكر غياب هذه المستقبلية تماماً FcγRIIIb-null لدى 0.1% من سكان شمال أوروبا، وتحدث قلة عدلات مزمنة عند وجود أضداد لمستضدات سطحية أخرى على سطح الخلية منها CD11b/CD18 (من الإنتغرينات) وCD35 (مستقبلية المتممة-CR1 1).

3. قلة الصفيحات بالمناعة الذاتية ومثبطات التخثر

يمكن للأضداد النوعية أن تحطم الصفيحات وعوامل التخثر أو تخل بوظيفتها، وتقل الصفيحات نتيجة نقص إنتاجها من النقي أيضاً بسبب معاكسة الأضداد للنواعت، ومن الأضداد ما يسبب ميلاً للنزف، رغم أن بعضها يترافق مع ميل للتخثر مثل مضادات عوامل التخثر الذئبية -lupus anti-coagulants.

1.3 فرقرية قلة الصفيحات مجهولة السبب

تُشخص فرقرية قلة الصفيحات مجهولة السبب (idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP بنفي الأسباب الأخرى لقلة الصفيحات، وربما تنتج عن أضرارٍ تعزز تصفية الصفيحات من الدم وقد تُنقص إنتاجها، وغالباً ما تكون هذه الأضرار موجّهة للبروتينات السكرية على غشاء الصفيحات مثل GPIIb/IIIa (نوع من الإنتغرينات ومستقبله الفيرينوجين)، ولا يعرف العامل المنبه لهذا النقص بعد إذ تلي الحالة عدوى فيروسيةً أحياناً أو تترافق مع مرض مناعي ذاتي مثل الذئبة الحمامية المجموعية والساركويد ومتلازمة أضداد الشحميات الفسفورية أو تشاهد في الأمراض الخبيثة مثل ابيضاض اللمفاويات المزمن وغيرها، وبينت الدراسات أن إزالة الصفيحات من الدوران يعتمد على مستقبلات $FC\gamma$ ويمرر ذلك في الطحال بالدرجة الأولى من قبل البلاعم، وتعد مستقبلات FC المفعلة والمثبّطة على سطح الخلايا هامة في تحطيم الصفيحات في ITP، وأظهرت التجارب تحسّن عدد الصفيحات بالمعالجة بالأضداد وحيدة النسيلة للمستقبلات $FC\gamma RIIIa$ ، وأظهرت إحدى الدراسات أهمية التأثير بين التائيات والبائيات في إحداث ITP عندما أظهرت فائدة المعالجة بالضدّ المنفد للبائيات ريتوكسيماب، إذ تحسنت شذوذات التائيات بعد إعطاء العلاج لدى بعض المرضى، مما يقترح أن نفاذ البائيات يقلل التنبيه المشترك للتائيات، كذلك افترض وجود خلل في الوظيفة السامة للتائيات $CD8^+$ وخلل وظيفة التائيات التنظيمية Treg، إذ تبين أن عدد هذه التائيات التنظيمية يقل وتختل وظيفتها المثبّطة لدى مرضى ITP مقارنة مع الشاهد، وتعود هذه الوظيفة إلى الحالة الطبيعية بعد العلاج بريتوكسيماب.

2.3 أضداد عوامل التخثر

تنتج أضداد عامل تخثر معين عندما يكون هذا العامل ناقصاً لسبب وراثي لدى مريض معين وعلاج هذا المريض بتعويض هذا العامل أو بالبلازما (أضداد خيفية)، أو تحدث هذه الأضداد تلقائياً (أضداد ذاتية) ولاسيما ضد العامل الثامن، وتسبب هذه الأضداد نزفاً خطيراً، في حين تسبب أضداد التخثر الذئبية تخثراً.

3.3 أضداد التخثر الذئبية

تستهدف أضداد التخثر الذئبية بروتيناتٍ مرتبطةً بالشحميات الفسفورية ولاسيما $\beta 2$ -غليكوبروتين I ($\beta 2$ -glycoprotein I) أو البروثرومبين، وتعد هذه الأضداد جزءاً من متلازمة أضداد الشحميات

الفسفورية التي تؤهب للخثار، ولا تعرف حتى الآن الآلية التي يمكن للأضداد بوساطتها أن تسبب الخثار تماماً وتُفترح عدة آليات منها تفعيل الأضداد للخلايا البطانية والصفائح، وتثبيط حل الفيرين، وتثبيط تفعيل البروتين C مضاداً للتخثر الطبيعي، والإخلال بارتباط أنيكسين V annexin مع سطح الخلية البطانية مما يسمح بوصول عوامل التخثر إلى الشحميات الفسفورية على سطح الخلية وتفعيلها، وتثبيط فعل مضاد التخثر الطبيعي $\beta 2$ -غليكوبروتين I الذي يمنع ارتباط عامل فون فيليبراند von Willebrand مع مستقبلاته على الصفائح.

4.3 مثبطات العامل الثامن

هي أضداد IgG للعامل الثامن تحدث لدى ثلث مرضى الناعور الشديد نتيجة إعطائهم المعالجة المعیضة للعامل الثامن وتعيق استمرار هذه المعالجة، ونادراً ما تحدث مثبطات مكتسبة لدى أشخاص غير مصابين بالناعور.

5.3 مثبطات عوامل التخثر الأخرى

تسبب أضداد عامل فون فيليبراند (VWF) von Willebrand factor (VWF) نزوفاً جلدية مخاطية، وترافق هذه الأضداد مع أمراض مناعية ذاتية وتكاثيرية لمفاوية وتكاثيرية نقوية وغيرها، ومن الصعب كشف هذه الأضداد في الزجاج رغم كشف نقص عامل VWF والعامل الثامن، وينتج ذلك عن تصفية معقدات عامل VWF مع الأضداد من الدوران.

4. ابيضاض اللمفاويات المزمن

1.4 تفعيل البائيات ونضجها

يبدأ تنوع مستودع أضداد البائيات في نقي العظم حيث تعيد البائيات ترتيب قطع جين المنطقة المتغيرة V من الغلوبولينات المناعية التي ترمز مستقبلات البائيات (BCR) B cell receptor، ويستمر تنوع المخزون بالنمو بعد ربط المستضدات عندما تدخل الخلايا البائية إلى الجريبات اللمفاوية حيث تشكل بمساعدة خلايا وسيتوكينات أخرى ما يدعى بالمركز المنتش حيث تتكاثر البائيات وتكتسب مستقبلاتها BCR طفرات جسمية، وربما تسبب تلك الطفرات تغير الأحماض الأمينية المشكلة للموقع الرابط في BCR مما يحسن نوعية ربط المستضد أو خلق نوعية جديدة. تنجو البائيات ذات الألفة المعززة

في حين تموت البائيات التي لا تربط المستضدات بواسطة BCR أو تلك التي تربط مستضدات ذاتية، ويحدث تفاعل المركز المنتش في الجريبات اللمفانية الثانوية بمساعدة التائيات، ويمكن للطفرات نسابة وعملية الانتقاء أن تحدث استجابةً للجراثيم دون مساعدة التائيات في المناطق الهامشية خارج جريبات اللمفانية، رغم أن التنبيه المستضدي في هذه الحالة لا يجرّض دوماً طفرة في جينات السلسلة ثقيلة المتغيرة في الغلوبولين المناعي *IgVH*.

2.4 توصيف تغايرية البائيات بحسب الأنماط الفرعية الجزيئية والسريرية

يمكن تقسيم مرضى ابيضاض اللمفاويات البائية المزمن B-cell-type chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) بالارتكاز على حالة الطفرة لديهم إلى مجموعتين، وتستخدم الخلايا الابيضاضية اللمفاوية البائية في المجموعة الأولى جينات *IgVH* غير طافرة (ابيضاض لمفاوي مزمن دون طفرات)، وفي المجموعة الثانية تستخدم الخلايا الابيضاضية البائية طفرات جينات *IgVH* (ابيضاض لمفاوي مزمن مع طفرات)، وكان يعتقد أن نمطي الخلايا ينشأ من خلايا أصلية وخلايا ذاكرة على الترتيب، رغم وجود بيئة حالياً على أن النمطين ينشآن من خلايا بائية خبيثة بالمستضدات (الذاتية).

إن خلايا ابيضاض اللمفاويات البائية المزمن خلايا بائيةً وحيدةً النسيلة (أي κ و λ) بحسب ما ثبت بالغلوبولينات المناعية السطحية والمستضد CD19، ويتوافق ذلك مع مراتبة وحيدة النسيلة لجينات VDJ في الخلايا الابيضاضية، كذلك تبدي معظم خلايا B-CLL واصمات التفعيل ومستويات منخفضة من IgD و IgM السطحين مثل الخلايا البائية المفعلة الطبيعية، ويعدّ حمل CD5 مميّزاً لخلايا ابيضاض اللمفاويات البائية المزمن، ويجب عدّه جزءاً من حالة تفعيلها كما هو الحال عند تنبيه البائيات بواسطة مستقبلات عديدة تشمل BCR، ويختلف وجود تلك الواصمات ودرجة التفعيل في حالات B-CLL المختلفة.

يمكن تصنيف نساءل B-CLL في مجموعات فرعية أكثر بالاستناد إلى حملها لواصمات التفعيل، إذ يحمل أكثر الخلايا الابيضاضية واصمتي تفعيل هما CD38 والبروتين المترافق مع زيتا zeta-associated protein (ZAP-70) في المجموعة الفرعية الأولى، ويفتقد أكثر الخلايا الابيضاضية في المجموعة الفرعية الثانية هاتين الواصمتين، ويبدو أن الجزئين السابقين يشاركان في تنظيم الإشارات التي تنتقل بواسطة BCR، وتميز المجموعة الفرعية الأولى $CD38^+ZAP-70^+B-CLL$ بالدرجة الأولى بوجود عدد أكبر من النسيلة الابيضاضية التي تحمل واصمات الخلايا البائية المفعلة، وتختلف هذه المجموعة في حملها للعديد

من الجزيئات الأخرى التي تزداد عادة عند التفعيل الخلوي.

يمكن مقارنة المجموعتين الفرعيتين السابقتين بطريقتين: تعتمد الأولى على حالة طفرة *IgVH* وتستند الثانية على واصمات التفعيل، إذ تستخدم نسائل $CD38^+ZAP-70^+B-CLL$ جينات *IgVH* غير مطفورة، في حين تستخدم نسائل $CD38^-ZAP-70^-B-CLL$ جينات *IgVH* مطفورة، ورغم أن التقسيم بين ابيضاض لمفاوي مزمن دون طفرات ذي $CD38^+ZAP-70^+$ وابيضاض لمفاوي مزمن مع طفرات ذي $CD38^-ZAP-70^-$ يصح من أجل أكثر المرضى، إلا أن ذلك لا يصح على الجميع لأن قرابة ربع الحالات متناقضة فيما يتعلق بحمل الواصمات الثلاثة.

من المثير للاهتمام ملاحظة العلاقة بين الصفات الجزيئية للنسائل المرضية لدى المصابين مع السير السريري للمرض، إذ يترافق ابيضاض للمفاويات البائية المزمن مع سير سريري أكثر عدوانية إذا كانت أكثر الخلايا تحمل $CD38$ و $ZAP-70$ ولديها جينات *IgVH* غير مطفورة، في حين يكون السير أفضل عموماً إذا كانت النسائل لدى المرضى $CD38^-ZAP-70^-$ وكانت جينات *IgVH* مطفورة، ويرتبط الإنذار مباشرة بين عدد الواصمات غير المحبذة والسير السريري حتى إذا كان حمل الواصمات متضارباً.

3.4 نشوء B-CLL من اللمفاويات الطبيعية: الإشارات والآليات التي تبدأ نمو الخلايا اللمفاوية

الابيضاضية وتراكمها

تُقسم الأحداث الرئيسة في تكوّن الأورام تقليدياً إلى عوامل محرّضة ومعزّزة، وتسبّب العوامل المحرّضة طفرات محوّلة في حين تحافظ العوامل المعززة على تكاثر الخلايا التي تخضع لطفرات محوّلة وبقائها، ومن المفيد تطبيق هذه المبادئ على ابيضاض اللمفاويات البائية المزمن.

لم يكشف البحث المكثف حتى الآن زيفاً جينياً مشتركاً لدى جميع المرضى المصابين بابيضاض اللمفاويات البائية المزمن، وتدلّ أحادية النسيلة للمفاويات البائية التي تنشأ في هذا المرض على أن الآفة كانت موجودة في الخلايا التي بدأت النسيلة.

على العكس مما سبق ربما تعزز إشارات تنبيه عديدة في البيئة الدقيقة نشوء المرض وتطوّره، ويبدو أن تنبيه أحد المستضدات يؤدي دوراً رئيساً في الأمراض، ويستند هذا الافتراض على وجود تشابهات ملحوظة في بنية مستقبلات الخلايا البائية بين مرضى غير أقرباء، ويكون التشابه كبيراً لدى قرابة ربع المرضى، وتستعمل بعض نسائل المرض جيناتٍ متماثلة لـ *IgVH* و *JH*، وكان من المستغرب في بعض تلك الحالات ازدواج جينات السلسلة الثقيلة للغلوبولين المناعي *IgVH* تلك مع جينات مماثلة للسلسلة

خفيفة من الغلوبولين المناعي *IgVL* منتجة لمواقع رابطة للمستضد متماثلةً عملياً على مستوى الحموض لأمينية، ونظراً للعدد الهائل من التوليفات الممكنة من قطع جين *IgV* التي ترمز الميادين الرابطة لأضداد لا يتوقع العثور على تماثل بنيوي لمستقبلات الخلايا البائية إلا بنسبة 1/مليون في الحالة الطبيعية، مما يعني أن التماثل في *B-CLL* ليس وليد الصدفة، ويعد هذا حجة معقولة لدعم أهمية التنبيه نستضدي في هذا المرض.

يمكن أن تحث المستضدات الغريبة أو المستضدات الذاتية الخلايا البائية الطبيعية للتحويل إلى خلايا ابيضاض اللمفاويات البائية المزمن بانتقاء نساقل بائيات ذات أنماط محددة من مستقبلات الخلايا البائية، ولا يعرف حتى الآن طبيعة مثل تلك المستضدات المنبهة الانتقائية، فرمما تكون ناتجة عن عدوى بمكروب نوعي كما وجد في لمفومات المعدة، أو تتشارك مستضدات بيئية وذاتية المنشأ مع بعضها في التنبيه، ويبدو في الحقيقة أن اللقاءات المتعددة المتكررة والتبدلة مع المستضدات السابقة ولاسيما تلك التي تنشأ خلال الموت الخلوي أو الشدة التأكسدية أو أنواع أخرى من الشدات هي أساس الأمراض.

تنتج اللمفاويات البائية الطبيعية الأضداد باستخدام جينات *IgV* غير المطفورة، وهي تتفاعل مع العديد من المستضدات مثل الكربوهيدرات والحموض النووية والشحميات الفسفورية، وتقدم الأضداد السابقة خط الدفاع الأول ضد الجراثيم وتعزز التخلص من المستضدات الذاتية وشُدْفها، في حين تحمل خلايا *B-CLL* مستقبلات خلايا بائية عديدة التفاعل على نحو متكرر، مما يجعل من الممكن أن تكون هذه الخلايا مشتقة من اللمفاويات البائية عديدة التفاعل الطبيعية التي تنبعت في الأحياء بوساطة توليفة من المستضدات غير البروتينية الذاتية والمكروبية التي أحدثت طفرات فيها، وبالتالي يحدث ابيضاض اللمفاويات البائية المزمن مع طفرات، وكما ذكر سابقاً يمكن أن تحدث طفرات جين *IgVH* دون مساعدة التائيات في المناطق الهامشية خارج المراكز المنتشرة، وتوسع مثل تلك الخلايا البائية المتفاعلة للذات نظراً لأن الطفرات يمكنها أن تشجع التفاعلية الذاتية، لكن التوسع يتوقف إذا غيرت طفرات جين *IgV* بنية مستقبلات الخلايا البائية بطريقة لا يصبح فيها ربط المستضد كافياً لتنبيه تأثير هذه الخلايا، ومع استمرار التوسع الذي يسبب تراكم طفرات جين *IgVH* أحياناً يصبح من المرجح أن تطور الخلية شذوذاً جينياً كما في الآفة المحرّضة الأولية التي تؤدي إلى توسع غير مقيد نسبياً، وتصبح الخلية مرهجة للتحويل إلى خلية ابيضاضية.

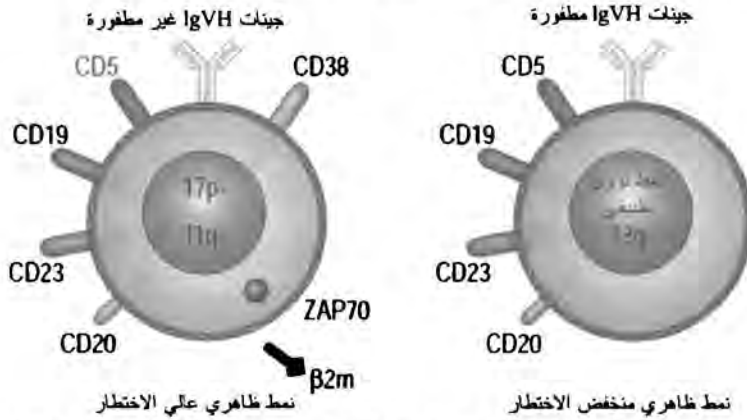
تدل الفرضية السابقة على إمكانية اكتشاف التوسع النسيلي لدى الأشخاص الأصحاء، وتوجد في الواقع أعداد قليلة من الخلايا البائية النسيلية ظاهرياً التي تملك صفات تشبه خلايا B-CLL في الدم لدى أقل من 5% من أشخاص غير مصابين بالمرض، وتزداد النسبة لدى أقارب مرضى B-CLL من الدرجة الأولى إلى قرابة 10-15%، ورغم قلة الدراسات حول BCR في توسعات البائيات لدى الأشخاص الطبيعيين الخالين من المرض إلا أن ما نشر يدعم الفرضية السابقة في أن هذه التوسعات وحيدة النسيلة إضافة إلى أنها تستخدم جيناتٍ مماثلة للجينات التي ترمز مستقبلات الخلايا البائية الخاصة بنسائل ابيضاض اللمفاويات البائية المزمن عموماً.

تتلقى الخلايا البائية تنبيهاً مستضدياً وإشاراتٍ بوساطة المستقبلات إضافة إلى عوامل ذوابة مثل السيتوكينات والكيموكينات من خلايا لمفانية وغير لمفانية أخرى، ويظن أن تأثيرات الخلايا البائية في الأحياء مع الخلايا السدىية stromal وخلايا أخرى "شبه تمريضية nurse like cell" يمكنها أن تنقذ خلايا B-CLL المستعدة للاستماتة في الحالة الطبيعية من الموت، ويظهر اللجين الطبيعي لجزيئي CD38 وCD31 على الخلايا السدىية وشبه التمريضية إضافة إلى وجوده على الخلايا البطانية، وربما يشارك هذا اللجين في إطلاق إشارات الإنقاذ السابقة، ويمكن لهذه الإشارات الذوابة والناجمة عن التماس أن تزيد الجينات المضادة للاستماتة مثل *Bcl-2* و *survivin* و *Mcl-1* التي يمكن أن تنقذ بائيات ابيضاض اللمفاويات البائية المزمن من الاستماتة وتسهّل نموها.

4.4 العلاقة بين المظاهر الخلوية والجزيئية للخلايا البائية مع السير السريري للمرض

يتحلى المرض على نحو مختلف لدى المرضى بحسب استعمال جينات *IgVH* المطفورة أو غير المطفورة وبحسب حمل *ZAP-70* و *CD38* على الخلايا الابيضاضية (الشكل 1.10)، ومن التفسيرات لذلك أن التفعيل بوساطة مستقبلات الخلايا البائية بعد التعرف على المستضدات يجري في الأحياء إضافة إلى حمل *ZAP-70* و *CD38*، ويتوقع أن تحمل خلايا B-CLL دون طفرات واصمات تفعيل أكثر نظراً لأن نسائل ابيضاض اللمفاوي المزمن دون طفرات تحمل مستقبلات BCR متفاعلة للذات، في حين لا تحمل أكثر نسائل المرض مع طفرات تلك المستقبلات، كذلك تتباين قدرة التأشير بين نسائل B-CLL من مرضى في مجموعات إنذارية مختلفة، إذ كثيراً ما يوجد سبيل تأشير بوساطة BCR سليم غالباً لدى المرضى الذين توجد لديهم واصمات إنذارية غير محبذة، لذلك من المرجح أن يمثل التنبيه المستضدي المستمر عاملاً رئيساً في حالات ابيضاض اللمفاوي المزمن دون طفرات، في حين يكون

ذلك أقل احتمالاً بكثير في حالات الابيضاض اللمفاوي المزمن مع طفرات.



الشكل 1.10: واصمات الاختطار وتصنيف B-CLL. توجد المستضدات CD19 و CD20 و CD23 على الباتيات من فتسي المرض، إضافة إلى حمل الباتيات لـ CD5 الذي يوجد على التاتيات جميعها وعلى بعض الباتيات.

توجد علاقة كذلك بين السير السريري لدى المرضى ووجود الشذوذات الصبغية في نسائلها، وتوجد آفات صبغية متكررة نموذجياً لدى مرضى B-CLL تشمل الحذف في مواقع 13q14.3 و 11q22-23 و 6q21، وتضخيم كامل الصبغي 12 أو أجزاء منه، ويشاهد حذف 13q14.3 في أكثر من نصف حالات ابيضاض اللمفاويات البائية المزمن مع الزمن ويرتبط مع ضياع اثنين من الرنا الدقيق micro-RNAs الذين يستطيعان تنظيم التعبير عن Bcl-2، لكن هذا الشذوذ الصبغي لا يعد خطراً بحذ ذاته لأن السير السريري يكون حميداً لدى المرضى الذين لديهم هذا الحذف على أليل واحد دون وجود آفات دنا أخرى في نسائلهم، على نحو يشابه ما لدى الأشخاص الموافقين عمراً، في حين يترافق الحذف في المواقع 11q22-23 و 17p13 و 6q21 عموماً مع مرض أكثر عدوانية، وربما يعود ذلك إلى أن هذا الحذف يؤثر على جينات هامة مثل P53 (حذف 17p13)، وجين رنج توسع الشعيرات المطفور ataxia telangiectasia mutated (حذف 11q22-23)، وتشير الدراسات الطولية رغم قلة عدد مرضاها إلى تراكم تلك الشذوذات الضارة في تكوين الخلايا على نحو مترق خلال سير المرض، ويتكرر ذلك أكثر لدى المصابين بابيضاض لمفاوي مزمن دون طفرات.

تماشى هذه الاعتبارات مع نتائج تجارب التوسيم في الأحياء التي تشمل دمج دوتيريوم deuterium غير مشع في دنا الخلايا المنقسمة المخلق حديثاً، وأظهرت هذه الدراسات أن نسائل B-CLL ديناميكية،

وتراوح معدلات الولادات المقاسة فيها بين 0.1 إلى أكثر من 1% من النسائل/يوم، ورغم إمكانية إظهار أن عدداً قليلاً من الخلايا في نسيئة B-CLL يمكن أن ينقسم باستخدام الأسلوب السابق إلا أن تقديرات حِمل الخلايا الالبيضاوية لدى مريض نموذجي مصاب هي قرابة 10^{12} خلية، وبذلك يمكن أن تنشأ 10^9 - 10^{10} خلية ابيضاضية يومياً، وتكفي معدلات الانقسام السابقة للسماح لأشكال نسيئة أكثر خطورة بالظهور والتأثير على السير السريري والحصيلة مع الزمن.

5.4 النماذج الحيوانية لايبيضاض اللمفاويات البائية المزمن

تصاب فتران نيوزيلاندا السوداء NZB تلقائياً مع التقدم بالعمر بتوسع البائيات IgM^+CD5^+ التي تشبه خلايا ابيضاض اللمفاويات البائية المزمن، لكن إصابة تلك الفتران بالايبيضاض قليلة عموماً مما يقلل من استخدامها لدراسة الايبيضاضات، وفي السنوات الأخيرة طوّرت مجموعة متنوعة من النماذج الفأرية المطفورة تصاب بأنماط ظاهرية من المرض تشبه ابيضاض اللمفاويات البائية المزمن البشري كثيراً وعلى نحو متناسج، وتعدّ ثلاثة نماذج منها الأكثر فائدة.

تصاب الفتران المطفورة التي تحمل جين TCL1 في الخلايا البائية الفأرية بتوسع لمفاويات بائية عديد النسيئة في مراحل باكراً من حياتها، ويصبح التوسع محصوراً على نحو مترق حتى تظهر جمهرة وحيدة النسيئة بعد قرابة سنة لدى معظم تلك الحيوانات، وتشبه الأنماط الجينية والأنماط الظاهرية لايبيضاض الدم الفأري هذا الحالات المقاومة للمعالجة والعدوانية من الايبيضاض البشري اللمفاوي المزمن دون طفرات، وقد وجد أن TCL1 (جين اللمفومة النائية-1) تفعل سبيل التأثير المسرطن PI3K-Akt الذي ينذر أن يكون فعالاً في الايبيضاض اللمفاوي المزمن لدى البشر، إلا أن مدى العلاقة السببية بين فرط حمل هذا الجين وايبيضاض اللمفاويات البائية المزمن البرّي غير واضح.

النموذج الفأري الثاني الذي يصاب بمظاهر تشبه B-CLL البشري يترافق مع فرط حمل جينين هما Bcl-2 (جين لمفومة البائيات-2) و TRAF2 (العامل 2 المرافق لمستقبله عامل نخر الورم)، ويعدّ هذه النموذج ثنائي الطفرة خادعاً ولاسيما لأن حذف 13q14 الذي يحدث في B-CLL البشري يشمل فقدان الرنا الدقيق 15a و 16-1 مما يؤثر على حمل Bcl-2، وتنتج تلك الحيوانات - كما هو الحال مع الفتران المطفورة TCL1 - نسائل بائيات $CD5^+$ ، وتصاب في النهاية بابيضاض دم وضخامة طحال.

في النموذج المطفور الثالث يسبب فرط حمل APRIL (اللجين المحرض على التكاثر a proliferation inducing ligand) في الخلايا النائية الفأرية تكاثر البائيات ونجاتها على نحو غير مباشر نتيجة التأثير

بوساطة مستقبلات BCMA و TACI، وتتوسع البائيات $CD5^+$ في قرابة 40% من الحيوانات فقط على عكس الحيوانات المطفورة السابقة، وتأخذ هذه البائيات أماكنها في الطحال غالباً ونادراً ما تعبر إلى الدم، ومع ذلك ربما يكون هذا النموذج مفيداً في ربط الإشارات من اللجينات الذوابة والمستقبلات السطحية إلى سبيل NFκP نظراً لأن تأثير APRIL يشمل TRAF ويفعل NFκP، ومن المعروف أن سبيل NFκP فعال في بنية بعض نساقل B-CLL.

تميل خلايا B-CLL للاستماتة خارج الأحياء إلا أن نقل خلايا B-CLL البشرية إلى فئران معوزة للمناعة يمكنها من الحياة والتكاثر، وربما يمكن هذا الأسلوب من وضع وسائل علاجية حديثة تفيد من أجل معالجة هذا المرض غير القابل للشفاء حتى الآن واختبارها.

6.4 التأثيرات السريرية وتطوير وسائل علاجية حديثة

تساعد أنظمة تصنيف المراحل السريرية الحالية التي وضعها Rai و Binet على مراقبة ترقى المرض وتقرير وقت العلاج، ونظراً لصعوبات تمييز المرضى الذي يكون الإنذار سيئاً لديهم منذ بدء المرض باستخدام أنظمة التصنيف السابقة تصح الممارسة المستعملة عموماً بالانتظار وعدم بدء المعالجة حتى يصبح السير السريري واضحاً لدى المريض (أسلوب انتظر وراقب)، ومع ذلك يمكن أن تساعد الواصمات الجزئية والخلوية التي تعكس الخصائص الداخلية للخلايا الابيضاضية الموجودة عند بدء المرض في تمييز المرضى الذين سيكون السير السريري لديهم سيئاً، بغض النظر عن فئات الاختطار عند التشخيص بحسب Rai و Binet، إذ يمكن مع استخدام قياس CD38 و ZAP-70 استبدال أسلوب "انتظر وراقب" الذي ما زال يستعمل في الممارسة السريرية بأسلوب تطبيق استراتيجيات أكثر عدوانية حديثة، وتشير الواصمات الإنذارية الحديثة إلى أن 30-50% من المرضى يصابون بمظاهر تنذر بحصيلة سيئة مما يرر البدء الباكر بالمعالجة لدى تلك المجموعة من المرضى، وتعد هذه الإستراتيجية معقولة إذا أخذ بالحسبان أن استمرار تكاثر النسيلة الورمية وتوسعها يسهل تراكم الشذوذات المكونة للخلايا، وما زالت هناك حاجة للمزيد من التجارب السريرية التي يجب اختبارها قبل وضع دلائل إرشادية جديدة حول المعالجة الباكرة لدى مرضى الإنذار السيء.

يمكن للمعرفة الحديثة حول بيولوجيا B-CLL أن تقدم دلائل حول الأهداف العلاجية الحديثة، فنظراً لضرورة تأثر خلايا B-CLL مع السدى stroma في نقي العظم أو أنسجة لمفانية محيطية أخرى

حتى تعيش مثلاً، يمكن لتوسيع المعرفة حول ذلك التأثير أن يخلق أهدافاً جديدة من أجل المعالجات المبتكرة، ويمكن اشتقاق مجموعة خيارات أخرى من التثبيط النوعي لسبل التأثير بواسطة مستقبلات الخلايا البائية أو CD38 أو سبل أخرى يشارك فيها ZAP-70 بالدرجة الأولى، كذلك من الجدير بالاهتمام بحث إمكانية استخدام الأدوية النوعية للدورة الخلوية في التجارب السريرية نظراً لإثبات القلب الفعال للخلايا البائية. يمتلك خمس مرضى ابيضاض اللمفاويات البائية المزمن ذوي أسوأ الواصفات الإنذارية مستقبلاتٍ مستضداتٍ تجسيمية stereotypic، ويمكن لهذه البنى العامة أن تشكل نقاط مهاجمة سريعة التأثير، وربما تزداد إمكانية استخدام المستضدات التي ترتبط بتلك المستقبلات من أجل المعالجات النوعية بعد زيادة دقة تحديدها.

5. ابيضاضُ الأروماتِ اللِّمفاويَّةِ الحاد

ابيضاض الأروماتِ اللِّمفاويَّةِ الحاد (ALL) acute lymphoblastic leukemia هو الخباثة الأشيع لدى الأطفال، وهو أقل شيوعاً لدى البالغين إذ يشكل أقل من خمس ابيضاضات لديهم، ويصاب الذكور أكثر من الإناث، ومعظم حالات ALL فردية، ولوحظ زيادة اختطار الإصابة به لدى المصابين بمتلازمة داون Down إذ يعد الصبغي 21 هنا عاملاً مساعداً على نشوء المرض، وتوجد عدة متلازمات أخرى تترافق مع زيادة ALL، ولاسيما أعواز المناعة الخلقية.

يتميز ALL بتكاثر نسلي وتراكم طلائع اللمفاويات الخبيثة، وهو خلل في تطور الجملة اللمفاوية، ويعتقد أن معظم حالات ALL لدى الأطفال ينتج عن خلل تطور خلال تكون اللمفاويات الجنيني الطبيعي، وساعد استعراف الإرفاء الصبغي المترافق مع ابيضاض الأروماتِ اللِّمفاويَّةِ الحاد على معرفة الجينات المشاركة في تكون الدم واللمفاويات، وساعدت المعرفة الحديثة على المستوى القاعدي والسريري لآلية المرض على جعله مرضاً قابلاً للشفاء لدى أكثر من ثلاثة أرباع المرضى.

أظهرت الدراسات زيادة اختطار الإصابة بابيضاض الأروماتِ اللِّمفاويَّةِ الحاد لدى التوائم المتماثلة مما افترض وجود خلل جيني مؤهَّب، ويظن أن الخلل الأول هو على مستوى تكون اللمفاويات لدى الجنين مما يسبب تكاثراً نسلياً لللمفاويات السابقة للابيضاض preleukemic التي يمكن أن تنتقل عبر المشيمة بين التوائم، كذلك يحدث خلل جيني بعد الولادة لكنه ما زال غير محدد جيداً رغم ذكر العديد من العوامل البيئية التي تساهم في إظهار هذا الخلل.

1.5 تصنيف النمط المناعي لايبيضاض الأرومات اللمفاوية الحاد

يعتمد هذا التصنيف على المرحلة التي يتوقف فيها نضج اللمفاويات متحولة إلى خلايا نسيلية يعضائية، وتختلف الخلايا عن بعضها بمجموعة من الأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد واصمات على سطح الخلية، وتنتج معظم حالات ALL لدى الأطفال عن طلائع البائيات، فيوجد ابيضاض طلائع البائيات B-cell precursor leukemias و ابيضاض سليفات البائيات pre-B ALL ومن ناحية أخرى يحدث ابيضاض الأرومات اللمفاوية الحاد بالبائيات الناضجة كشكل من لمفومة بيركيت Burkitt، ويحدث ابيضاض الأرومات اللمفاوية الحاد للخلايا التائية في قرابة 15% من حالات ALL لدى الأطفال، ويعد هذا النوع من ابيضاض أسوأ إنذاراً من ابيضاض طلائع البائيات.

1.1.5 التصنيف الجيني والجزيني

يحدث في كل خلية ايعضائية زيغ في جين ورمي على الأقل عملياً، ويدعى ذلك اختلالاً في الصيغة الصبغية aneuploidy، فيحدث فرط صيغة صبغية Hyperdiploid (بين 50-60 صبغياً) وتزداد بعض الصبغيات النوعية مثل 6 و 10 و 14 و 17 و 18 و 21 و X، أو تنقص الصيغة الصبغية Hypodiploid (نقص الضعفانية) أقل من 45 صبغياً في حالات نادرة، كذلك يحدث إرفاء صبغي translocation يقسم إلى نوعين يتصف أولهما بانتقال متواسط بتأشب V(D)J ومن الأمثلة على ذلك تفعيل الطفرة الورمية MYC بإرفاء 8 إلى 14، مثلاً، والنوع الثاني هو خلق بروتينات اندماجية حديثة تتألف من أجزاء جينية تشارك في إرفاء الصبغيات، ويمثل تضاعف مناطق جينية معينة أو حذفها مجموعة زيغ أخرى مثل حذف الجينات الكابتة P16 أو P14 على الصبغي 9 في ابيضاض الأرومات اللمفاوية التائية الحاد، وربما تتضخم بؤرة جينية معينة على الصبغي مثل AML1 على الصبغي 21، ويشارك سبيل Notch في نشوء التائيات ويتفعل هذا السبيل بطفرات معينة في T-ALL، ويعد استخدام مثبطات بيتا سيكريتاز β -secretase مفيداً لعلاج هذا النوع من ابيضاضات بتثبيط السبيل السابق.

2.5 مناعة ابيضاض الأرومات اللمفاوية الحاد

ساهمت المعالجات الحديثة في تحقيق شفاء مورفولوجي كامل لدى معظم مرضى ابيضاض الأرومات اللمفاوية الحاد، لكن إيقاف العلاج في هذه المرحلة يعني نكس المرض لدى معظم المرضى مما يدل على استمرار بقايا بعض أرومات اللمفاويات الخبيثة القادرة على توليد النسيلة حتى بعد إنهاء تحريض

الهدأة التي تعرّف بوجود أقل من 5% من الأرومات في نقي العظم، لكن هذا يعني وجود ما يقارب من 10^{10} من الخلايا الخبيثة غير المكتشفة، ولا يتمكن المجهر العادي من كشف تلك الخلايا غالباً، ويعد RT-PCR وسيلة حساسة جداً لتقييم مثل تلك الخلايا الايضاضية التي تحمل إرفاءاً اندماجياً، وطورت حديثاً وسائل أخرى حساسة لاكتشاف الخلايا الايضاضية استناداً على طرائق مناعية، تعتمد إحداها على طريقة الداء المتبقي الأدنى minimal residual disease التي تستند على الدنا وتكشف المراتبة النوعية للنسيلة في جينات الغلوبولين المناعي أو في مستقبلات الخلية التائية، وتعتمد هذه الطريقة على معرفة أن كل لمفاوية تحمل مراتبة فريدة لا يشاركها بها أية خلية لمفاوية أخرى، مما يكفل نشوء عدد لا متناه عملياً من الخلايا المختلفة التي تستجيب لعدد لا متناه من المستضدات، والخلية الايضاضية نسيلية تنشأ من خلية لمفاوية واحدة، مما يعني أن جميع الخلايا الايضاضية من الشخص المصاب تحمل مُرأبة الغلوبولين المناعي و/أو مرأبة TCR نفسها، ويمكن للخلايا الايضاضية أن تحمل مراتبات متعددة متماثلة لدى الشخص نفسه، مما يجعل هذه المراتبات هدفاً في اكتشاف الداء المتبقي الأدنى بحساسية عالية وتناجية reproducibility كبيرة، ولا يعوق استخدامها سوى تعقيدها وتكلفتها، ويستخدم عدُّ الكريات الجرياني flow cytometry في هذه التقنية.

6. المفومات

1.6 المفومة الهودجكينية

تنشأ المفومة الهودجكينية Hodgkin lymphoma من المركز المنتش أو بعد المركز المنتش للخلايا البائية، وتتألف في معظمها من خلايا غير خبيثة النهائية وبعض الخلايا الخبيثة (خلايا ريد-ستيرنبرغ Reed-Sternberg) وتصنف في نموذجين من الناحية المناعية، لمفومة كلاسيكية تفضل خلاياها في حمل العديد من جينات المركز المنتش للبائيات، ويقسم هذا النموذج بدوره في أربعة أنماط هي التصلب العقيدي، وذو الخلية المختلطة، والغني باللمفاويات، والمتراق مع نفاذ اللمفاويات، والنموذج العقدي اللمفاوي nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma الذي تحتفظ خلاياه بالمظاهر الظاهرية المناعية للخلايا البائية في المركز المنتش.

تفضل خلية ريد ستيرنبرغ في حمل عدد من عوامل النسخ التي تحملها البائيات الطبيعية في المركز

ننتش والبائيات من خبائثات أخرى في هذا المركز مثل اللمفومة الجريبية، وهي تحمل CD15 و CD30، إضافة إلى CD86 و CD40 مما يجعلها قابلة للتأثر مع التائيات المحيطة التي تحمل CD28 و CD40L، ولا تحمل هذه الخلايا البروتين Bcl-6 على عكس خلايا النموذج العقدي اللمفاوي، وربما تحمل خلايا زيد ستيرنبرغ بعض جينات واصمات التائيات.

2.6 اللمفومة لا الهودجكينية

يشير تعبير اللمفومة لا الهودجكينية non-Hodgkin lymphomas عموماً إلى تكاثر خبيث في العقد اللمفية ناتج عن توسع نسيلي للبائيات أو التائيات أو الفاتكات الطبيعية أو طلائع هذه الخلايا، ويزيد حدوث هذا النوع من اللمفومة مع ازدياد استخدام كابتات المناعة في المعالجة، وتبين أن حجم الورم يصغر عادة مع إنقاص جرعة كابت المناعة مما يشير إلى مساهمة التائيات في التحكم بنمط التكاثر إما مباشرة أو بتثبيط الاستماتة، وللمرض ثلاثة أطوار على الأرجح، طور قابل للعكس يتصف بتكاثر عديد النسيلة، وطور قابل للعكس يتصف بتكاثر نسائل قليلة، ثم طور متأخر متعذر العكس مترق، مع إرفاء صبغي على الأرجح، ويراجع أغلب المرضى خلال هذا الطور، وتعد آلية حدوث لمفومة بيركيت أساس فهم التكاثر النسيلي التالي للإصابة بفيروس إيبشتاين-بار (الفصل الرابع)، وتشبه الآلية العامة لحدوث اللمفومة غير الهودجكينية إلى حد ما آلية نشوء الابيضاضات الدموية اللمفاوية المزمنة، ويذكر أن البائيات الأكثر نضجاً تعطي اللمفومات الأكثر خبثاً عادة مع استثناء الخلايا البلازماوية اللمفاوية التي تسبب وجود الغلوبولين الكبرويّ بالدم لوالدنستروم Waldenstrom's macroglobulinaemia، وتعدّ جميع أماكن تطور اللمفاويات في الأعضاء اللمفية الثانوية مثل العقد اللمفية والطحال مناطق لتطور اللمفومات، فيرجح أن تنتج لمفومات الخلية الرائية mantle cell lymphoma مثلاً عن البائيات الناضجة الساذجة Naïve في المنطقة الرائية، ويحدث تبديل صنف البائيات في المركز المنتش ويخضع جين Bcl-6 وجينات المناطق الثقيلة والخفيفة للغلوبولينات المناعية إلى طفرات فيها، وتنتج هنا خلايا لمفومة البائيات كبيرة الخلايا المنتشرة diffuse large cell lymphoma، ولمفومة المنطقة الهامشية marginal zone lymphoma، وينتج الورم النقسي المتعدد multiple myeloma عن البلازميات بعد خروجها من المركز المنتش، ومن ناحية أخرى تتشكل لمفومات أرومات التائيات lymphoblastic T cell lymphoma في التوتة، أو تنشأ لمفومة أخرى بعد التوتة.

7. الورم النقي المتعدد

يعرف الورم النقي المتعدد بأنه تكاثر خبيث للخلايا البلازمية، وتعدّ IgG و IgA والسلاسل الخفيفة وحيدة النسيلة أمخاط البارابروتينات paraproteins الرئيسية في مصل المصابين بالمرض، ويدل وجود كميات كبيرة من بروتين IgM وحيد النسيلة على وجود الغلوبولين الكبرويّ بالدمّ لوالدنستروم دوماً تقريباً، ولا يعدّ ازدياد نسبة البلازميات الشاذة في النقي وحده كافياً للتشخيص، بل يجب إثبات الطبيعة أحادية النسيلة لهذه الخلايا.

يقي تكاثر الخلايا البلازمية الخبيثة محدوداً، وهي غير قادرة على الحفاظ على نمو الورم في الأحياء، مما يشير إلى أن طلائع الخلايا هي المسؤولة عن تكاثر جمهرة الخلايا الخبيثة، ويرجح أن تنشأ طلائع البائيات الشاذة في العقد اللمفية وتهاجر إلى نقي العظم حيث تخلق بيئة تسمح للبلازميات الانتهازية بالتكاثر.

1.7 أمراض الورم النقي المتعدد

تسبق جميع حالات الورم النقي المتعدد بتكاثر بلازميات مُحتملة الخباثة تدعى الاعتلال الغامّائيّ وحيد النسيلة ذا الأهمية غير المحدّدة monoclonal gammopathy of undetermined significance الذي يصيب قرابة 3% من المسنين فوق 50 سنة، وتتطور الحالة إلى خباثة بمعدل 1% سنوياً، ويعتقد أن هذا الاعتلال الغامّائيّ ينتج عن استجابة شاذة للبلازميات لتنبهه مستضدي مما ينتج نسيلة بلازمية تنتج غلوبوليناً مناعياً وحيد النسيلة، وتتطور هذه الخلايا لاحقاً إلى الورم النقي المتعدد.

يبدو أن معظم حالات الاعتلال الغامّائيّ وحيد النسيلة ذي الأهمية غير المحددة ترافق مع إرفاء في بؤرة جين السلسلة الثقيلة من الغلوبولينات المناعية IgH أو عدم استقرار جيني يتظاهر بفطر الصبغة الصبغية، ويظن أن تلك التغيرات تنتج عن منبه مستضدي غير محدد حتى الآن، ويتوقع أن زيادة معدل تكاثر البلازميات تزيد اختطار الضرر الصبغي إلى درجة غير قابلة للإصلاح فتنتج بالتالي نسيلة البلازمية المسؤولة عن المرض، ومن الآليات المحتملة لزيادة الاستجابة للمستضدات اضطراب حمل المستقبلات شبيهة Toll وفطر حمل مستقبلات IL-6 على البلازميات، ويحرّض IL-6 البلازميات على تفعيل العاملين Bcl-xL و Mcl-1 اللذين يعززان بقيا البلازميات، وبينت بعض الدراسات أن تثبيط IL-6 يوقف تكاثر خلايا الورم النقي، كذلك تشارك سبل أخرى في تنبيه البلازميات بالإنترلوكين-6 مثل

JNK/SAPK و ras/MAPK و JAK/STAT.

لا تتطور جميع حالات الاعتلال الغامبيّ وحيد النسيلة ذي الأهمية غير المحددة إلى الورم النقي المتعدد، مما يعني أن التغيرات الجينية المسببة لهذا الاعتلال الغامبي ضرورية لكنها غير كافية من أجل نشوء الورم النقي المتعدد، ويرجع وجود ضربة ثانية second hit تساعد في هذا التحول مثل تغيرات جينية أخرى أو زيادة تكاثر الخلايا بسبب خلل تنظيم الدورة الخلوية أو التملص من الاستماتة أو تغيرات أخرى في نقي العظم مثل تحريض تولد الأوعية وتثبيط المناعة المتواسطة بالخلايا وبعض السيتوكينات الأخرى مثل عامل نمو البطانة الوعائية (VEGF) vascular endothelial growth factor.

الفصل الحادي عشر

الجوانب المناعية لأمراض المناعة الذاتية الروماتزمية

مقدمة

تصيب أمراض المناعة الذاتية قرابة 5% من البشر، وتفرض عبئاً هاماً بسبب مراضتها ووفياتها، وتنتج هذه الأمراض عن الاستجابة لمستضدات ذاتية معينة تسبب ضرراً نسيجياً مجد ذاتها و/أو بسبب ضرر المتفرج bystander damage، وتكون هذه الأمراض إما مجموعة أو نوعية للنسيج، وغالباً ما تشخص هذه الأمراض بكشف وجود أضداد ذاتية معينة، وللإستجابة المناعية في أمراض المناعة الذاتية مظاهر الإستجابة المناعية التلاؤمية الموجهة ضد مستضدات خارجية المنشأ عادة، لكن الهدف المصاب هو المستضدات الذاتية، ويؤدي عدم تحمل الذات والمحاكاة المستضدية antigenic mimicry دوراً هاماً في التفاعل المناعي الذاتي، ومن الجدير بالذكر أن كشف الأضداد في المصل لا يعني بالضرورة أنها سبب المرض المناعي الذاتي.

- ما يعوق فهم آليات أمراض المناعة الذاتية صعوبة تحديد الأحداث الباكرة لتلك الأمراض فهي لا تُكشف إلا بعد تجليها السريري غالباً، ويقترح أن هذه الأمراض تنشأ تدريجياً مروراً بأربعة أطوار هي:
1. طور الاستعداد، ويشمل الظروف السابقة للمرض التي تؤهب لحدوثه مثل خلل التحمل الذاتي أو تغير عتبة الإشارات المناعية، ويمكن للاستعداد أن يكون موروثاً أو مكتسباً، دائماً أو مؤقتاً
 2. طور البدء، قبل تجلي المرض، ويتميز بوجود استجابة مناعية ذاتية مثل الأضداد
 3. طور الانتشار مع بدء تجلي المرض سريرياً ووضوح الاستجابة المناعية الذاتية مختبرياً
 4. طور التنظيم /الشفاء عندما يتبسط المرض مع الزمن بواسطة سبل التنظيم المناعي التي تتفعل بدءاً

من طور الانتشار عادة، وقد يستقر المرض أو يشفى في بعض الحالات.

يكمن الهدف النهائي للأبحاث الطبية البيولوجية في اكتساب فهم جديد لآليات المرض بغاية تطبيق التقدم في طرق المعالجة والوقاية على الأمراض، لكن هذا التقدم معقد بسبب تبايرية البشر، حتى بين المصابين بمرض واحد، وإذا أمكن تحديد جمهرة مناسبة للدراسة فإن إتاحة الأنسجة المناسبة واحترام خصوصية المريض واستقلاله تترافق مع تحدياتٍ وعقباتٍ أمام أي بحث بشري غير منحاز، ورغم دراسة ارتباط الأمراض بالجينوم البشري التي أجريت على نطاق واسع خلال السنوات الأخيرة فيما يتعلق بأمراض المناعة الذاتية المجموعية التي استُعرفت جينات محتملة مؤهبة للمرض فإن نماذج الدراسة في الزجاج والنماذج التحريية ضرورية لتأكيد أهمية هذه الجينات من الناحية المرضية المناعية في إحداث المرض، وبعد استعراف الأهداف المحتملة للعلاجات الحديثة تختبر سمية تلك المعالجات، وإجراء ذلك لدى البشر غير ملائم مطلقاً، وهذا ما دفع الباحثين إلى استعراف نماذج حيوانية مناسبة تقلد المرض البشري إلى أكبر حد ممكن لاستخدامها في الدراسات السابقة، وقد ركزت جهود كثيرة على توليد مثل تلك النماذج الحيوانية.

2. أنماط النماذج الحيوانية

1.2 النماذج الحيوانية التلقائية

استُعرفت ذراري فأرية تصاب تلقائياً *spontaneously* بمتلازمات مرضية تشبه الأمراض المناعية الروماتزمية البشرية، وركزت الجهود على تحريض الطفرات باستخدام مطفرات كيميائية تولد فئراناً تبدي عيوباً في الجهاز المناعي أو أمراضاً فيه تشبه الأمراض البشرية ظاهرياً، وتفيد هذه النماذج التلقائية في إمكانية نتائج النمط الظاهري عموماً بين حيوان وآخر (رغم أن المرض قد لا يكون نافذاً تماماً)، كذلك لا يحتاج إحداث المرض إلى تدخل الباحث، ومن عيوب النماذج التلقائية هي تأخر المرض في الظهور عدّة أشهر مما يبطئ سير الأبحاث.

2.2 النماذج الحيوانية المحرّضة

إن أكثر النماذج الحيوانية فائدة هي التي يحرضها الباحثون بإعطاء دواء أو مستضد أو مساعد *adjuvant*، أو ضد أو بالتعديل الجراحي للجهاز المناعي، فتغيّر الأدوية النازعة للميثيلين مثلاً بنية

الكروماتين وتزيد إمكانية دخول عناصر تنظيمية إيجابية وسلبية في معززات الجين *gene promoters* وبالتالي تغيير التعبير عن بروفيل الجين في الحيوان، ويسبب ذلك المرض أحياناً. تبين أن إزالة التوتة في اليوم الثالث من الولادة يشجع ظهور أمراض مناعة ذاتية تستهدف أعضاء عديدة، ويرتكز معظم ذلك على إزالة جمهرة التائيات التنظيمية الهامة على الأرجح، ويمكن أن يغير تحريض تفعيل الجهاز المناعي نموذج إنتاج السيستوكينات والمناعة الذاتية، ويمكن في بعض الحالات نقل المرض المناعي الذاتي من حيوان إلى آخر بنقل الأضداد الذاتية أو التائيات المتفاعلة ذاتياً، ويمكن بالطرائق السابقة استعراف جمهرة خلايا الجهاز المناعي وجزيئاته اللازمة للتعبير عن المرض، كذلك ربما تكشف الأبحاث أحد مكونات الجهاز المناعي بالمزيد من الاستقصاء وتضييق حلقة البحث، إضافة إلى إمكانية دراسة مساهمة العوامل الجينية في ظهور نمط ظاهري من المرض لدى النماذج الحيوانية المحرصة.

3.2 الحيوانات المطفورة Transgenic والمعطلة جينياً Knockout

لقد استخدمت هذه التقنية لتوليد حيوانات تفرط في التعبير عن جين معين أو معوزة لهذا الجين لاستقصاء علاقة منتجات هذا الجين مع تطور نمط ظاهري معين للمرض، وأثمر هذا الأسلوب ولاسيما في دراسة الذئبة، إذ أظهرت الفئران المطفورة أو المعطلة جينياً أن أي عدد من التعديلات الجينية التي تغير إتاحة المستضدات الذاتية أو عتبة تفعيل الجهاز المناعي يمكن أن تسبب إنتاج أضداد الدنا النموذجية في الذئبة وترسب تلك الأضداد الذاتية في الكلية البشرية، ويزيد عوز مكونات جهاز المتممة التي تساعد في التخلص من حطام الخلايا المستميتة وحل المعقدات المناعية حمل جزيئات السطح الخلوي أو تنقصها، كذلك تؤثر على الكيناز والفسفاتاز والجزيئات المعدلة المتعلقة بالتأشير بين الخلايا، ويعدل ما سبق عتبة تفعيل الخلايا للمفاوية ويغير حمل جزيئات سبيل الموت الخلوي المبرمج مثل Fas مما يسبب زيادة استهداف الاستجابة المناعية للمكونات الذاتية وتظاهر المناعة الذاتية.

تكمن مزية تلك النماذج الحيوانية المعقدة في اقتصار التعديل على جين واحد فقط، أو على جزء صغير من الجينوم القريب من الجين المستهدف، مما يسمح بدراسة تأثير هذا المنتج الجيني وعلاقته على تظاهر المرض، وتوجد مع ذلك أخطار متأصلة في اقتصار الاعتماد على النماذج المطفورة والمعطلة جينياً، إذ يعني غياب الجين المستهدف خلال النشوء المضغي والجيني أن منتجات جين آخر تسيطر على الصورة على حساب منتجات الجين المعدل مما يشوش على النمط الظاهري المتوقع، كذلك ربما يكون تقدير دور الجين في نشوء المرض مبالغاً فيه إذا كانت العوامل الجينومية الخفية في حوار الجين

المعدل تساهم في المرض أيضاً، وفي الختام لا يدل إحداث فرط التعبير overexpression عن جين معين أو حذفه لدى الحيوانات في غمط ظاهري معين للمرض بالضرورة على ارتباط الجين نفسه لدى البشر بالمرض البشري، وفي الحقيقة لم تثبت علاقة معظم الجينات المعدلة التي تسبب المرض في النماذج الفأرية أن مثلها تسبب المرض لدى البشر، ومع ذلك تساعد النماذج المطفورة والمعطلة جينياً في استعراف سبل هامة من أجل المزيد من الدراسة، لتساعد في النهاية في العلاج والوقاية.

4.2 الفئران المُجانية

لقد ثبتت فائدة الفئران المجانية congenic في دراسة المساهمات النوعية لمناطق جينومية ضيقة في جوانب من باثولوجيا المرض، والفأر المجان لفأر آخر يختلف عنه ببؤرة جينية واحدة، ويمكن إنتاج النموذج المجان بتهجين قطعة من الصبغي على خلفية جينية مرغوبة، ويمكن توضيح استخدام ذراري الفأر المجان بواسطة ذرية NZM2410 جيداً، إذ يسمح هذا النموذج الفأري باستعراف ثلاث بؤر صبغية على الأقل تنقل تغيرات محددة في الجهاز المناعي، وإذا وجدت البؤر الثلاثة لدى فأر واحد نتج مرض شديد شبيه بالذئبة، ويمكن لمتواليات جينية مستهدفة في قطعة الصبغي أن تتأثر مع جينات في الخلفية مما يعقد تفسير دور متوجات الجين في الفأر المجان، كما هو الحال في النماذج المطفورة والمعطلة جينياً.

3. التهاب المفاصل الروماتويدي

التهاب المفاصل الروماتويدي أشيع التهابات المفاصل الالتهابية، ويحدث لدى قرابة 1% من البشر، ويحدث المرض لدى بعض الجمهرات أكثر من غيرها، كما هو الحال لدى هنود بيما Pima في أمريكا الشمالية، ويصيب المرض النساء أكثر من الرجال.

1.3 السبببات والإمراض

لم تتضح سبببات التهاب المفاصل الروماتويدي جيداً حتى الآن رغم وجود مجموعة من الدراسات التي تقترح أن توليفة من العوامل البيئية والجينية هي المسؤولة، ومساهمة أي منها ضروري لكنه غير كاف من أجل التحلي الكامل للمرض، وثبت الدور الجيني في دراسات التوائم أحادية الزيجوت التي أظهرت معدل تواؤم يصل إلى 30-50% إذا أصيب أحد التوأمين، مقارنة بـ 1% من أجل عموم البشر، وتوجد عوامل اختطار واضحة في النمط الفردي في الصنف II من معقد التوافق

النسيجي الكبير، وتترافق جينات إضافية مع RA تشمل PTPN22 وSTAT4. إن الباثولوجيا الرئيسية في التهاب المفاصل الروماتويدي هي إصابة المفاصل، إذ يصبح الغشاء الزليلي المحيط بالمفاصل أكثر توعية ويرتشح بجميع المكونات الخلوية للجهاز المناعي عملياً، فتوجد التائيات والبائيات بكثرة وتشكل تجمعات لمفانية تمتاز فيها الخلايا البائية إلى خلايا مشكلة للأضداد، وينتج الضرر النسيجي عن الإنتاج غير المضبوط جيداً للستوكينات المساعدة على الالتهاب (مثل عامل نخر الورم والإنترلوكين-1) التي تحرض إجلاب خلايا التهابية أخرى وإنتاج الميتالوبروتيناز metallopro-teinase (البروتيناز الفلزية)، ويدعم وجود المعقدات المناعية في السائل المفصلي والترسب المباشر لتلك المعقدات على سطح الغضروف الدور المباشر للأضداد الذاتية في بعض جوانب الالتهاب في التهاب المفاصل الروماتويدي، ومن الأضداد الذاتية التي وجد أنها ربما تتدخل في أمراض RA العامل الروماتويدي، وهو ضد نوعي للقطعة Fc من IgG، وأضداد الببتيد السيتروليني الحلقي التي تبين أنها تسبق ظهور المرض السريري بسنوات في بعض الحالات أحياناً.

يعد التفعيل المتكرر الآلية الأرجح التي تفسر التأثير البيئي في أمراض التهاب المفاصل الروماتويدي، ويستمر هذا التفعيل عدة سنوات عادة مع تزايد المناعة الذاتية تدريجياً، ويبدو أن إنزيمات نازعة إيميناز أرجينين الببتيديل peptidyl arginine deiminase الذي يحول الأرجينين إلى سيترولين أساسية في هذا الأمراض، ويسبب هذا التحول نشوء حواتم جديدة، ويحدث تفاعل ذاتي ضد هذه الحواتم مع إنتاج أضداد الببتيد السيتروليني، لكن هذه الأضداد لا تحدث التهاب المفاصل الروماتويدي بحد ذاتها رغم أنها تزيد التهاب الزليل، ويعتقد بوجود مستضدات عديدة أخرى نوعية للمفصل تشارك في أمراض التهاب المفاصل الروماتويدي منها النمط الثاني من الكولاجين أو مستضدات سيترولينية غير نوعية مثل الفيرينوجين والفيمنتين vimentin وغيرها.

تشكل التائيات أغلب خلايا الزليل لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي، ومعظمها CD4⁺ ذاكرة، وتشكل البائيات والبلازيمات قرابة 5% منه فقط، وتكون تلك التائيات مفعلة تحمل HLA-DR وCD27 وتساعد البائيات، وتكون أغلب التائيات من النمط Th1 و Th17 مع نقص التائيات Th2 والتائيات التنظيمية Treg.

تزداد التائيات CD28⁻ CD4⁺ لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي، وهذه الخلايا غير قادرة على الاستفعال التام بالخلايا المقدمة للمستضد وغير قادرة على تفعيل البائيات، وربما تنتج هذه الخلايا

عن شيخوخة المناعة الناتجة عن التنبه المستمر في المحيط مع قلة إنتاج التوتة للتائيات، ويعد ارتفاع نسبة هذه التائيات من عوامل التنبؤ بمرض مؤتكل.

إضافة إلى ما سبق تشارك العديد من العوامل المناعية الأخرى في إمرض التهاب المفاصل الروماتويدي، منها ما هو متعلق بتولد الأوعية، أو بجزئيات الالتصاق بين الخلايا أو الوعائية واستحلاب الخلايا وهجرتها، أو الاستماتة، أو العديد من شبكات السيوتوكينات وغيرها.

2.3 المظاهر السريرية

التهاب المفاصل الروماتويدي مرض مزمن، ويبدأ كمرض جهازي بتعب ودعث وانتفاخ اليدين وألم هيكلي منتشر، وتتركز الإصابة في المفاصل لاحقاً، وتكون الإصابة المفصالية متناظرة عادة، رغم احتمال عدم تناظرها تماماً في البداية، وتترافق الإصابة مع تيبس مفصلي صباحي مديد نتيجة تجمع سائل الودمة داخل المفصل الملتهب وعدم تحريك المفصل كثيراً ليلاً خلال النوم، وتصاب المفاصل الصغيرة في اليدين والقدمين أكثر من غيرها، وقد تصاب المفاصل الكبيرة خلال سير المرض لاحقاً وربما تصاب منذ البداية.

لا تقتصر الإصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي على المفاصل بل تترافق مع العديد من التظاهرات خارج المفصالية فتصاب أعضاء مختلفة وتحدث عقيدات روماتويدية تحت الجلد وتصاب الرئة والجنب والعين، وتحدث التظاهرات خارج المفصالية لدى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي الإيجابي مصلياً عادة (إيجابية العامل الروماتويدي أو أضداد البتيد السيتروليسي الحلقي) الذين تكون الإصابة المفصالية لديهم أشد غالباً.

3.3 معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي

يتنوع سير التهاب المفاصل الروماتويدي لدى المرضى فيراوح بين الترقى السريع والتخريب الكامل للمفاصل إلى الشكل البسيط الذي يترك الغضروف وظيفياً دون تغير أداء المريض للوظائف الحياتية كثيراً، كذلك تختلف استجابة المرض للمعالجة من الهدأة التامة أو الاستجابة الجزئية للمعالجة إلى ترقى المرض وتخريب المفصل، وتختلف شدة هذه المعالجة اللازمة للسيطرة على المرض بين مريض وآخر، ويقي تصنيف المريض وفق ما سبق التحدي الأكبر أمام الطبيب، إلا أن هذا التصنيف يساعد كثيراً في اختيار نمط المعالجة اللازمة الكافية منذ البداية مما يوفر آلام المريض وتخرب المفصل والإصابة المجموعية،

وتشمل المعالجات مضادات الالتهاب الستيرويدية nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) المفيدة في السيطرة على بعض التظاهرات الالتهابية للمرض دون تأثيرها على ترقى المرض، ومجموعة من الأدوية التي تدعى الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة لسير المرض disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) التي تشمل هيدروكسي كلوروكين Hydroxychloroquine الذي لم يبد خصائص واقية من التهاب المفاصل المؤتكل erosive رغم أنه مضاد للالتهاب، وأدوية أخرى يبدو أنها تقي من تخرب المفصل بدرجات متفاوتة تشمل سلفاسالازين sulfasalazine وميثوتريكسات methotrexate وليفلونوميد leflunomide وآزاثيوبرين azathioprine، ونتج عن انتشار الأدوية البيولوجية خلال السنوات الأخيرة التي تستهدف سيتوكينات معينة وخلايا مناعية ومستقبلات مناعية خيارات علاجية قوية إضافية منها علاج التهاب المفاصل الروماتويدي، ويمكن تقسيم المجموعة الأخيرة في فئات بحسب الجزء المستهدف من الجهاز المناعي، وتزداد هذه الفئات سريعاً نسبياً مع زيادة فهم الآلية المناعية للالتهاب وإمراض التهاب المفاصل الروماتويدي، فتوجد أدوية تستهدف عامل نخر الورم (مثل إيتانيرسيبت Etanercept وأداليموماب Adalimumab وإنفليكسيماب Infliximab وغوليموماب Golimumab وغيرها) ومناهضات الإنترلوكين 6 (توسيليزيوماب Tocilizumab) ومناهضات مستقبل IL-1 (أناكينرا Anakinra) وأضداد CD20 على الخلايا البائية (ريتوكسيماب Rituximab)، والأدوية المعدلة للتنبيه المشترك التي تمنع تفعيل التائيات الكامل بارتباطها مع CD80 وCD86 على الخلايا المقدمة للمستضد مما يحصر التأثير مع CD28 (أباتاسيبت Abatacept)، إضافة إلى المعالجة التي تدخل في سبيل تأثير JAK/STAT مثل توفاسيتينيب Tofacitinib، ويمكن العودة إلى الفصل السادس الذي يفرد مقطعاً خاصاً بمعالجة الأمراض المناعية.

4.3 النماذج الحيوانية لالتهاب المفاصل الروماتويدي

لا يوجد أي نموذج حيواني يقلد المرض البشري بدقة كبيرة، ومع ذلك تستخدم عدة نماذج تعتمد بدرجات متنوعة على الخلايا التائية أو الأضداد التي تستهدف المفاصل أو تحرض تفعيل الوحيدات والالتهاب وذلك من أجل دراسة الجوانب المختلفة للنمط الظاهري للمرض.

يمكن استخدام النماذج الحيوانية لفهم عناصر عملية التهاب المفاصل لدى المرضى، وترتكز أساليب علاجية حديثة لالتهاب المفاصل الروماتويدي تشمل الأدوية البيولوجية على الموجودات الأولية لدى النماذج الفأرية لالتهاب المفاصل التحريسي رغم أن الإثبات الأخير يجب أن يأتي من الدراسات

السريرية، وتعد النماذج الحيوانية أدوات قوية من أجل دراسة التغيرات الباثولوجية في الغضروف المفصلي والعظم بتفصيل كبير ويمكن استخدامها في تقييم آليات العمليات المؤتكلة، ورغم أن المزيد من الالتهاب يسبب المزيد من التخریب إلا أن شدة الالتهاب لا ترتبط دوماً مع شدة التآكل، وكُشفت وسائط مختلفة لكل من العمليتين.

1.4.3 التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين

التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين (CIA) collagen induced arthritis مثال على النموذج الحيواني القابل للتحرير من أجل التهاب المفاصل الروماتويدي البشري، ويتحرض المرض في هذا النموذج لدى الذراري الحيوانية المؤهبة بتمنيعها بالكولاجين الغضروفي من النمط II، والمرض الناتج مناعي ذاتي معتمد على التائيات متواسط بالأضداد موجه ضد مستمعد هو الكولاجين من النمط II، ويتميز هذا المرض المحرض بارتشاح كبير للمفاصل الزليلية بالخلايا الالتهابية وبفرط تنسج الغشاء الزليلي (السيل)، كذلك يتميز بتخریب الغضروف والعظم على نحو مشابه لما يحدث في التهاب المفاصل الروماتويدي البشري.

تشارك التائيات والبائيات النوعية للكولاجين في تحريض التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين، ولا تُفهم الآليات المستفعلة التي تسبب تخریب النسيج المفصلي تماماً، ويُتهم عدد من أنماط الخلايا الالتهابية في ذلك، وتشمل تلك الآليات الخلايا الزليلية الشبيهة بأرومات الليف، والبلاعم المشتقة من نقي العظم، والحميات والخلايا المتغصنة إضافة إلى اللمفاويات، وتشارك السيتوكينات المساعدة على الالتهاب (IL-1 β و TNF) والكيموكينات المختلفة في آلية الضرر المفصلي المتواسط مناعياً الذي يحدث في التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين وفي التهاب المفاصل الروماتويدي، كذلك يوجد تشابه بين المرضين في ترافق الالتهاب الزليلي مع تولد الأوعية ونمو الوريدات البطانية.

يتراكم عدد كبير من اللمفاويات في الزليل المتهب في التهاب المفاصل الروماتويدي، في حين يوجد عدد قليل من التائيات في زليل التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين، إضافة إلى أن CIA أكثر تخریباً وهو حساس لكبت الالتهاب أكثر مما يجعل السيطرة على تخریب المفصل بـ NSAIDs أسهل، وفي الختام يصيب التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين ذكور الفئران أكثر من إناثها.

2.4.3 التهاب المفاصل المساعد

يعد التهاب المفاصل المساعد adjuvant arthritis النموذج الأقدم المدروس لالتهاب المفاصل العديد،

ويجرّسُ بحقن مساعد فرويند Freund الكامل ضمن الأدمة لدى ذراري مؤهبةٍ من الجرذان، ويحتوي هذا السائل على متفطرات مقتولة بالحرارة، والمكون المحرض مناعياً هنا هو بيتيدوغليكسان جدار الخلية الجرثومية، وغالباً ما تستخدم جرذان لويس Lewis من أجل ذلك، ويتطور التهاب المفاصل خلال أسبوعين.

تشمل المظاهر الهيمستوباثولوجية لهذا المرض الالتهاب حول المفصلي المترافق مع التهاب السمحاق أكثر من حدوث التهاب زليل، ويحدث التهاب في نقي العظم، ولا يعد ترسب المعقدات المناعية في الغضروف مظهراً مميزاً ويقتصر التخريب الغضروفي على الفترة الباكرة من المرض.

تقتصر آلية التهاب المفاصل المساعد على التائيات، ويمكن للنقل المنفعل للتائيات من الحيوانات المريضة أن يسبب التهاب المفاصل، ويُظنّ أن هذا الالتهاب ينتج عن استجابة التائيات لحواتم جرثومية تتفاعل تصاليباً مع سُدف جرثومية داخلية المنشأ توجد في الأنسجة الزليلية أو مع مستضدات غضروفية، وتبين أن TNF وIL-1 تؤدي دوراً في الأمراض مثلما هو الحال في RA، كذلك يحدّد العلاج بمضادات TNF أو IL-1 مثلاً الالتهاب وتخريب الأنسجة في النموذج، وتعدّ مضادات الالتهاب لا الستيرويدية مثبطاتٍ فعالة لتخريب الغضروف والعظم في هذا النموذج، ويمثل ذلك اختلافاً هاماً عن التهاب المفاصل الروماتويدي البشري.

يعدّ التهاب المفصل المساعد شديداً، محدداً لذاته ويشفى الفأر خلال عدة أشهر، ويعدّ هذا نقطة ضعف في معظم النماذج الحيوانية مقارنةً مع العملية الزمنية لالتهاب المفاصل الروماتويدي البشري، كذلك من نقاط الضعف في التهاب المفاصل المساعد أنه لا يتحرض مرة أخرى لدى الفأر بعد شفائه منه في المرة الأولى مما جعل النموذج مناسباً من أجل دراسات تنظيم تحمّل الخلايا التائية.

3.4.3 التهاب المفاصل المحرّض بالمستضد

يعدّ التهاب المفاصل المحرّض بالمستضد نموذجاً لالتهاب المفاصل الروماتويدي بتمنيع الحيوانات بمستضد غريب هو ألبومين البقر عادة، ثم حقن المستضد نفسه في مفصل الحيوان، وبالنتيجة يحصل التهاب مفاصل شديد متواسط بالمعقدات المناعية معتمد على التائيات، لكن الالتهاب محدّد لذاته كما ذكر أعلاه، وميزة هذا النموذج هي التعامل مع جزء محدد من الأمراض الذي يسبب التهاب المفاصل ويبقى التهاب المفاصل محصوراً في المفصل المحقون مما يجعل المقارنة مع المفصل المقابل من الحيوان نفسه عملياً.

توجد صفات عديدة لهيستوباثولوجيا التهاب المفاصل المحرض بالمستضد مشابهة لما يحدث في التهاب المفاصل الروماتويدي البشري تشمل النضجات الغنية بالحبيبات في المفصل وثخانة الطبقة المبطنة الزليلية وارتشاحاً تسيطر عليه وحيدات النوى في مراحل متأخرة، وتشمل الرشاحة بعد ذلك أعداداً كبيرة من التائيات وتجمعات من الخلايا البلازمية، ويلاحظ تشكيل معقدات مناعية بكثافة في الطبقات السطحية من الغضروف المفصلي، مما يساهم في التخريب الغضروفي الموضّع، ويعدّ الفقد الباكر للبروتيوغليكان المتبوع بتشكيل السُّبُل وتآكل الغضروف والعظم من الموجودات الشائعة، وتشبه تلك الصفات ما يلاحظ لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي البشري.

إنّ التهاب المفاصل المحرّض بالمستضد حالة مزمنة، ويظن أنه ينتج عن الاحتفاظ المديد بالمستضد في نسيج المفصل مع فرط تحسس متأخر تتواسطه التائيات النوعية للمستضد، ويحتفظ المفصل بالمستضد فترة طويلة بواسطة الأضداد والارتباط المتواسط بالشحنة، ويعدّ هذا المبدأ هاماً أيضاً في توليد نموذج KRN لالتهاب المفاصل الذي تستخدم فيه أضداد إيزوميراز غلوكوز-6-فسفات glucose-6-phosphate isomerase (GPI) المتلتصقة بمستضدات هذه المادة، وتُحتبس المعقدات الناتجة على سطح الغضروف وتساهم في إزمان الالتهاب وتخريب الغضروف والعظم.

إنّ التخلص من TNF و IL-1 في هذا النموذج غير فعال في كبت الالتهاب المفصلي، مما يشير إلى مشاركة وسائط الالتهاب الأخرى في هذا الشكل من التهاب المفاصل، إلا أن التخلص من IL-1 يعطي تحصيماً كبيراً ضد تخريب الغضروف.

يناسب هذا النموذج من أجل دراسة آلية تخربّ الغضروف الناتج عن مزيج من المعقدات المناعية وتفاعل التائيات على وجه الخصوص، ويفيد هذا النموذج من أجل دراسة تنظيم فرط تفاعلية التائيات محلياً ضد المستضد الغريب المحتبس مقارنة مع أحداث مشابهة ضد المستضدات الذاتية كما يحدث في التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين.

4.4.3 نموذج K/BxN (KRN)

ينتج هذا النموذج الفأري التلقائي لالتهاب المفاصل عن تهجين الفأر المطفور فيما يتعلق بمستقبله الخلايا التائية (الذي يعرف باسم KRNxC56B1/6) مع الفأر السكري غير السمين NOD، وتعرف الأضداد الذاتية التي تنشأ لدى فأر K/BxN على الإنزيم إيزوميراز غلوكوز-6-فسفات (GPI) المتوفر بغزارة داخل الخلايا، ويتحلّى هذا النموذج بالتهاب المفاصل الصغيرة نتيجة مستضد محرض معروف،

وتبين أن الأضداد الذاتية الناتجة ممرضة وتنقل المرض إلى الذراري الأخرى في الفئران. تعرف الأضداد على GPI داخلي المنشأ الذي يبدو أنه يفضل الارتباط بسطح الغضروف، ويمكن أن يفسر ذلك سيطرة باثولوجيا المفصل لدى تلك الفئران رغم وفرة GPI في أمكنة أخرى من الجسم، ويعد تفعيل المتممة بالسبيل البديل حتماً لدى تلك الفئران، ويمكن إرجاع التأهب المختلف لدى ذراري الفأر المختلفة إلى تنوع نشاط المتممة ومستوى التعبير عن مستقبلات Fc γ على البلاعم بين ذراري المختلفة إلى حد كبير.

توجد أضداد GPI لدى بعض مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي بمستويات مختلفة، ويبقى دور تلك الأضداد في أمراض هذا الداء غير محدد تماماً، ويتشابه دور IL-1 و TNF في أمراض التهاب المفاصل لدى فئران KRN مع دورها في النماذج الفأرية الأخرى، ولا يصاب الفئران المعوزون لـ IL-1 بالتهاب المفاصل، ويتباين سير المرض أكثر لدى الفئران الذين يعوزهم TNF.

4. الذئبة الحمامية المجموعية

الذئبة الحمامية المجموعية مرض مناعي ذاتي يستهدف الجهاز المناعي فيها الجزيئات داخل الخلية نسي تحتوي حموضاً نووية وبروتينات رابطة للحموض النووية، ويشارك جميع مكونات الجهاز المناعي في الذئبة الحمامية المجموعية، مع فرط نشاط البائيات وتفعيل الخلايا المقدمة للمستضد وحلل وظيفة نائيات وتغير بروفيل السيتوكينات، ويعد المرض متعدد الأجهزة تالياً للمجال الواسع من مظاهر المناعة لذاتية المذكورة، مع إمكانية التأثير على أعضاء عديدة منها الكلية والدماغ والقلب والجلد والمفصل، ويراوح انتشار المرض بين 0.1-0.5/ألف شخص، ويحدث المرض لدى النساء في عمر الحمل عادة، في حين تعد إصابة الرجال أقل من النساء بعشر مرات تقريباً، مما يقترح دوراً للعوامل الهرمونية في الأمراض، ويحدث المرض لدى السوداوات الأمريكيات أكثر من البيضوات القوقازيات.

1.4 السببيات والأمراض

تترافق عوامل متعددة مع حدوث الذئبة الحمامية المجموعية، تشمل العوامل الجينية والعرقية والهرمونية والبيئية، واستعرفت دراسة الترابط الجيني الواسع genome-wide association study لتعدد أشكال نوكلويد مفرد single-nucleotide polymorphisms أشكالاً جينية ترتبط بقوة مع الذئبة الحمامية المجموعية لدى المرضى الأوروبيين، وشمل ذلك HLA-DRB1 والإنترين- α (ITGAM) وعامل

تنظيم الإنترفيرون-5 (IRF5) و كيناز السيرين/ثريونين (PDK) و PTPN22 ومستقبله المتممة FcγR2A و STAT4 و كيناز اللمفاويات البائية (BLK) و بروتين سقالة البائيات (BANK1)، ولم تحدد بعد العلاقات الوظيفية بين أنواع الجينات السابقة مع المرض إلا أن معظم مكونات الاستجابة المناعية الخلوية والتلاؤمية تساهم في أمراض الذئبة، كذلك تساعد مشاركة البائيات المتفاعلة للذات والتائيات المساعدة في إنتاج الأضداد الذاتية، مع تعزيز السيتوكينات ولاسيما IFN-γ لوظيفة الخلايا المقدمة للمستضد وتفعيل الجهاز المناعي في زيادة فهم المرضى.

لقد اقترحت آلية لنشوء الأضداد الذاتية تشمل عيب الاستماتة أو تصفية الخلايا المستميتة مما يسبب اضطراب التحمل المناعي، وينتج عن إعادة توزيع المستضدات الخلوية خلال الاستماتة ظهور مستضدات هيولية ونوية على سطح الخلايا وتعزيز التفاعلية المناعية ضد المستضدات التي تكون محمية عادة داخل الخلايا، ويمكن للخلايا المقدمة للمستضد المفعلة بالإنترفيرون-α تقديم المستضدات الذاتية إلى التائيات المتفاعلة مع الذات، وتشكل المعقدات المناعية في الأوعية الدقيقة مسببة تفعيل المتممة والالتهاب، وترسب معقدات الضد- مستضد على الأغشية القاعدية للجلد والكليتين، وقد تأكد حدوث تلك العملية في الذئبة الحمامية المجموعية الفعالة بالاستناد إلى وجود معقدات المستضدات النووية مثل الدنا والغلوبولينات المناعية وبروتينات المتممة في تلك المواقع، كذلك تؤدي المعقدات المناعية التي تحتوي الحموض النووية دوراً هاماً أيضاً في أمراض الذئبة نظراً لقدرتها على تنبيه شبيهات مستقبله Toll وتضخيم إنتاج IFN-α، وتشمل أهداف جين الإنترفيرون-α الوسائط المساعدة على الالتهاب والكيموكينات والسيتوكينات، ويمكن لتفعيل تلك الوسائط أن يجلب الخلايا الالتهابية إلى النسخ المستهدفة وبالتالي يضر بها.

كُشفت عدة عيوب مناعية لدى مرضى الذئبة الحمامية المجموعية دون وضوح أسباب هذه العيوب تماماً، ولا يمكن تمييز العيوب الأولية عن الثانوية، وتحدث بعض هذه العيوب على هيئة نوبات ترتبط مع نشاط المرض، وتبين أن الذئبة الحمامية المجموعية ترافق مع اختلال البلعمة وتصفية المعقدات المناعية والخلايا المستميتة وبقايا الخلايا المتخرجة مما يسمح للمستضدات والمعدقات المناعية بالبقاء، وتستمر فعالية البائيات التي تفرز الأضداد ونضجها بواسطة عامل تفعيل البائيات B cell activating factor (BAFF) الذي يدعى منبه البائيات أيضاً (BLys) وبمساعدة التائيات المساعدة التي تطلق IL-6 و IL-10 التي تدعم البائيات، ولا تعاكس التائيات التنظيمية أو التائيات السامة للخلايا فعل BAFF.

تشارك شبيهات مستقبلات Toll (TLR-9 أو TLR-7) في الخلايا المقدمة للمستضد باستقبال المستضدات التي تحتوي بروتينات الدنا أو الرنا على الترتيب، وتتفعل هذه الخلايا لإنتاج مجموعة سيتوكينات تساهم في استمرار إنتاج الأضداد من البلازميات الجواله التي تزداد في SLE مع بانيات الذاكرة.

توجد ثلاث مستقبلات على سطح البانيات تساهم ببقيا هذه الخلايا هي BAFFR ومستقبلة مستضد نضج البانيات (BCMA) B-cell maturation antigen ومستقبلة المفعل عبر الغشائي ومحور الكالسيوم ومتأثر لجين سيكلوفيلين (TACI)، ويعد تفعيل BAFF هاماً جداً من أجل بقيا البانيات المعتمد على التائيات، ويزداد تفعيله بواسطة TLR، ويتشبط بدواء بيلميوماب Belimumab، ويؤدي اللجين المحرّض على التكاثر APRIL دوراً تنظيمياً مشبطاً أو منبهاً لبقيا البانيات بواسطة تأثيره على TACI أو BCMA على الترتيب.

يختل التأثير في الخلايا التائية والبائية في الذئبة الحمامية المجموعية، ويحتمل أن يسبب نقص إنتاج IL-2 من التائيات اضطراب تشكل التائيات التنظيمية وخلل وظيفتها، ولوحظ زيادة الإنترفيرون- α وTNF- α ونقص مستقبله المتممة CR1 واضطرابات أخرى متنوعة لدى مرضى الذئبة الحمامية المجموعية يبدو أنها جميعها تساهم بوجود عوامل بيئية في الأمراض منها الفيروسات والأشعة فوق البنفسجية وغيرها.

2.4 المظاهر السريرية

الذئبة الحمامية المجموعية مرض مناعي ذاتي مزمن يمكن أن يؤثر على أي عضو في الجسم تقريباً، ويختلف سير المرض وتظاهراته كثيراً بين المرضى فيراوح بين المرض بطيء التنامي إلى المرض الحاد، وغالباً ما توجد أعراض بنيوية تشمل التعب والحمى وألم المفاصل خلال تجلي المرض أو خلال وهيجه، وربما يحدث التهاب المفاصل الصغيرة في اليدين والرسغين والركبتين، وتشمل التظاهرات الجلدية للذئبة الحمامية المجموعية الطفح الوجودي الحمامي على الخدين وجسر الأنف، والحساسية الضوئية والآفات قرصية الشكل التي تأخذ شكل اللويحات مع انسداد الجريبات والتندب، وغير ذلك.

تعد الكلية أكثر الأعضاء الحشوية إصابة في الذئبة الحمامية المجموعية ويحدث المرض الكبيبي عادة خلال السنوات القليلة الأولى بعد بدء المرض ولا يترافق مع أعراض عادة، ويتجلى المرض الكلوي الحاد بارتفاع ضغط الدم والبيلة البروتينية والدموية وقد يسبب الفشل الكلوي أعراضاً متعلقة باليوريمية

والتحميل المفرط للسوائل.

التظاهرات العصبية النفسية للذئبة الحمامية المجموعية متنوعة كثيراً، ويعد الصداع الأكثر شيوعاً، ويكون على شكل شقيقة أو معقداً أكثر من ذلك، وتتنوع مظاهر الاضطرابات المعرفية لدى مرضى الذئبة الحمامية المجموعية، وتُظهر الاختبارات العصبية النفسية عيوباً لدى نسبة كبيرة من المرضى تصل إلى أكثر من النصف، ويحدث طيفٌ واسع من التظاهرات العصبية الأخرى مثل الهذيان والنوب والسكتات واضطرابات الحركة، وليست سبباً ذلك واضحة دوماً وربما تعود إلى التهاب الأوعية أو وجود أضداد الشحميات الفسفورية.

تشمل الإصابات الأخرى في الذئبة الحمامية المجموعية إصابة جهاز القلب والدوران، والرئة، ويعد انصباب الجنب والتأمور من المظاهر الشائعة في الذئبة الحمامية المجموعية، ومن المظاهر الدموية قلة الكريات بسبب تحرُّبها بتواسط الأضداد في المحيط.

3.4 معالجة الذئبة الحمامية المجموعية

يشكل علاج الذئبة الحمامية المجموعية تحدياً نظراً لغياب علاج شاف، ولأن سورات المرض يمكن أن تحدث حتى بعد أشهر من العلاج المستمر، وربما تحدث تأثيرات جانبية هامة للمعالجة، لذلك تعد المراقبة اللصيقة والمتكررة ضرورية، ويجب على الطبيب أولاً أن يقرر حاجة المريض إلى المعالجة، ونوع هذه المعالجة، محافظةً أم كابتة للمناعة، فتكفي بعض العلاجات المحافظة مثل مضادات الالتهاب لا الستيرويدية أو الكورتيكوستيرويدات بجرعات منخفضة أو هيدروكسي كلوروكين للإصابة الجلدية أو التهاب المصلية الخفيف مثلاً، في حين تلزم كابتات المناعة مثل سيكلوفسفاميد وآزاثيوبرين وميكوفينولات موفيتيل لعلاج التهاب كبيبات الكلى، ووجد مؤخراً أن بيليموماب belimumab الضدَّ وحيد النسيلة لمنه اللمفاويات البائية (BLys) B-lymphocyte stimulator يفيد في علاج الحالات معتدلة الشدة، وأن الضدَّ وحيد النسيلة لـ CD20 على البائيات ريتوكسيماب مفيد في بعض الحالات.

4.4 النماذج الحيوانية للذئبة الحمامية المجموعية

لقد خدمت عدة ذراري فأرية كنماذج من أجل المرض الشبيه بالذئبة، وكل منها له صفاته التي يحاكي فيها الجوانب المناعية والباثولوجية للذئبة عند البشر، ومع ذلك لا يوجد أي نموذج حيواني يقلد الذئبة الحمامية المجموعية البشرية تماماً، وما يجعل هذه النماذج الحيوانية تجذب الباحثين هو أن

الاختلافات قد تعكس الأشكال المختلفة للذئبة لدى البشر.

1.4.4 نموذج الذئبة (B/W F1) NZB X NZW F1

بعد الفأر المهجين F1 النموذج التلقائي الأبعد المعروف للذئبة، وينتج هذا الفأر عن تهجين فئران NZB التي تصاب بمرض مناعي ذاتي تلقائي يشبه فقر الدم الانحلالي مع فئران NZW ذات النمط الظاهري الطبيعي، وتعد ذرية B/W F1 واحدة من أفضل النماذج المدروسة من أجل الذئبة الحمامية المجموعية البشرية بسبب التشابه الكبير بين المرضين، ويتميز المرض لدى هذه الفئران بالأضداد الذاتية التي تشمل أضداد النوى ANAs والأضداد IgG للدنا ذي الطاقين (dsDNA)، إضافة إلى الخلية الذئبية التي تمثل خلايا بلعمية ابتلعت حطام الخلايا المتهبة بالأضداد، وتموت حيوانات هذا النموذج بسبب التهاب كُبيبات الكلى الشديد الناتج عن ترسب المعقدات المناعية فيها، ولاسيما المعقدات التي تحتوي أضداد dsDNA، ويكون المرض أشد، ويحدث أبكر لدى إناث الفئران مما لدى ذكورها. يُظن أن أضداد dsDNA لدى تلك الفئران وفي الذئبة البشرية تعتمد على التائيات كما يوحي النمط الإسوي لـ IgG والطفرة الجسدية في جينات الأضداد، ووفق التجارب التي يكبت فيها حذف التائيات إنتاج الأضداد ويحسن المرض، وكما هو الحال لدى البشر المصابين بالذئبة لا تعد العلاقة بين التهاب الكلية ومستويات أضداد DNA حتمية. إضافة إلى ما سبق تنتج الفئران أضداداً أخرى غير أضداد dsDNA تشمل أضداد الدنا ذي الطاق المفرد والرنا التآل tRNA، وأضداد عديد النوكليوتيد والهستون ومعقدات البروتين - الحمض النووي، وتوجد أضداد الكريات الحمراء لدى قرابة نصف إناث فئران B/W F1 رغم ندرة إصابة الفئران بفقر الدم الانحلالي. إن IFN- α يؤدي دوراً مرضياً هاماً في الذئبة البشرية، كذلك تموت فئران B/W F1 أو يشتد مرضها إذا أعطيت IFN- α .

2.4.4 نموذج فئران MRL/LPR للذئبة

بعد فأر MRL/MpJ-Fas lpr (MRL/ lpr) نموذجاً تلقائياً للذئبة الحمامية المجموعية، ويحتوي هذا النموذج طفرة التكاثر للمفاوي lpr التي تسبب ضخامة كبيرة في الأعضاء اللمفانية وداء خفيفاً شبيهاً بالذئبة في أوائل حياتها، ولا تصاب ذرية MRL^{+/+} بالطفرة لكنها تصاب بالداء الشبيه بالذئبة الخفيفة، ويصاب فئران MRL/ lpr بالعديد من التظاهرات السريرية الموجودة في الذئبة البشرية، ويشابه طيف الأضداد الذاتية لدى تلك الفئران ما هو موجود لدى المصابين بالذئبة من البشر. بما يشمل أضداد

dsDNA وأضداد Sm، كذلك يملك الفئران العوامل الروماتويدية، ويمكن أن يصابوا بالتهاب كُبيبات الكلى التكاثري في مرحلة باكراً من العمر، ويعد الفشل الكلوي السبب الأولي المفترض لموتها. رغم عدم وضوح الآلية الدقيقة لإمراض التهاب الكلية الذئبي حتى الآن إلا أن الاتفاق العام يقول أن المرض يحدث بتواسط ترسب الأضداد الذاتية في الكبيبات الكلوية على شكل معقدات مناعية متشكلة في المكان أو بارتباط الأضداد مباشرة بمستضد كلوي داخلي أو بمستضد ذاتي في الكلية، وتحرّض الغلوبولينات المناعية المترسبة بدء أذية الكلية بواسطة تفعيل المتممة بالدرجة الأولى مما يجلب الوسائط الالتهابية ويفعلها، ويبدو أن هذه الآليات تحدث في الذئبة البشرية والفأرية، وتقتصر إحدى الدراسات على فئران *MRL/lpr* أن إنتاج الأضداد الذاتية لم يكن ضرورياً من أجل المرض الكلوي، كذلك أصيبت الفئران التي تحمل جيناً مطفوراً ولم تفرز الغلوبولينات المناعية الجواله بالمرض الكلوي، مما يقترح أن مشاركة البائيات الحاملة للغلوبولينات المناعية في العملية المرضية تكون من خلال دورها كخلايا مقدمة للمستضد أو كجزء من العملية الالتهابية المرضية.

ترتفع مستويات الغلوبولينات المناعية والمعقدات المناعية لدى ذكور فئران *MRL/lpr* وإناتها ويصاب كلاهما بالذئبة على عكس ما يحصل مع فئران *B/W F1*، وتشمل الأضداد الأخرى التي ترتفع في هذا النموذج أضداد الكروماتين *IgG2a* والكريات الحمراء والثيروغلوبولين والمفاويات و *P* الريباسية *ribosomal P* وبوليميراز الرنا *I*.

يحدث التهاب عديد المفاصل لدى فئران *MRL/lpr* في بعض مستعمرات الفئران وليس في جميعها، ويراوح انتشار التهاب المفاصل بين 15-20%، ويكون التهاب المفاصل مخرباً مع تكاثر خلوي زليلي وتخریب العظم تحت الغضروف باكراً مع تآكلات هامشية، ويختلف هذا عن التهاب المفاصل غير الاتكالي المشاهد لدى مرضى الذئبة الحمامية المجموعية.

تميز فئران *MRL/lpr* بحدوث ضخامة العقد اللمفية وضخامة الطحال على عكس الذئبة البشرية، وسبب هذه الضخامة عيب جين *fas* الوسيط الأساسي في الاستماتة، ويعد هذا العيب وحده كافياً لتحريض إنتاج الأضداد الذاتية لكنه غير كاف لإحداث المرض الكلوي، ويظهر ذلك في التجارب التي عُرس جين *lpr* على خلفية جينية طبيعية تنتج فئران *lpr* المحايثة *congenic* التي تُنتج أضداداً ذاتية دون إصابة الكلية، وبذلك تعد جينات أخرى لا ترتبط بـ *fas* ضرورية من أجل حدوث المرض. بما يشمل الإصابة الكلوية لدى فئران *MRL/lpr*، ولا تشاهد عيوب *fas* لدى البشر المصابين بالذئبة

الحمامية المجموعية رغم حدوث متلازمة التكاثر اللمفاوي المناعي الذاتي لدى بعض المصابين بعيوب في هذا الجين، تتميز هذه المتلازمة بضخامة عقد لمفية واسعة الانتشار مع بعض مظاهر المناعة الذاتية.

3.4.4 نموذج الذئبة BXSb

فأر BXSb هجين يصاب تلقائياً بمتلازمة مناعة ذاتية تشبه الذئبة الحمامية المجموعية البشرية، ويتميز هذا النموذج الفأري بإنتاج الأضداد الذاتية وفراط غاما غلوبولين الدم مع تبديل الصنف إلى IgG3 و IgG2b ونقص المتممة في الدم وضخامة الطحال والتهاب كُبيبات الكلى، ويصاب فأر BXSb بمجال واسع من الأضداد الذاتية لمكونات نووية كما هو نموذجي في الذئبة الحمامية المجموعية تشمل ANAs و anti-dsDNA وأضداد الدنا أحادي الطاق (ss-DNA) وأضداد الكروماتين، مع حدوث ضخامة طحالية وضخامة العقد اللمفية، وتوجد أضداد الكريات الحمراء لدى نسبة ضئيلة من هذه الفئران. تشمل المظاهر الفريدة لدى فئران BXSb سوء المرض لدى ذكورها أكثر بكثير مما لدى الإناث، إضافة إلى توضع جين تسريع المرض المسؤول عن هذا الاختلاف (يدعى مسرع المناعة الذاتية Yaa) على الصبغي Y ويتظاهر بموت نصف الذكور بعمر ستة أشهر، وثبت أن هذه الفئران تمتلك قطعة متضاعفة من الصبغي X مرتبطة translocated إلى الصبغي Y، وتشمل القطعة جين TLR7 التي تستجيب لـ ssRNA، وتصاب إناث فئران BXSb بذئبة في مراحل متأخرة من الحياة وتموت في الشهر 14 من عمرها، ويقترح هذا مساهمة جينات إضافية في المرض لدى إناث الفئران.

ترداد المعقدات المناعية الجواله لدى الفئران بعمر 3 أشهر مع نقص متممة الدم، والنموذج السابق هو الذرية الوحيدة الفأرية للذئبة التي تنخفض فيها مستويات C4 مع ظهور المرض السريري، وينتج الموت عن التهاب كُبيبات الكلى بالمعقدات المناعية، والمرض نضحي أكثر من الناحية الهيستولوجية من النماذج الفأرية الأخرى إذ تغزو العدلات الكبيبات الكلوية مع ترسب IgG و C3، وتحدث تغيرات تكاثرية مسراقية وبطانية وثخانة الغشاء القاعدي، ويكون الترقى من التهاب كلية إلى الموت سريعاً، ويعد سير الذئبة لدى نموذج BXSb خاطفاً fulminant على عكس النماذج الفأرية الأخرى.

4.4.4 نموذج NZM2410

فأر NZM2410 نموذج تلقائي آخر للذئبة الحمامية المجموعية، وهو ذرية مأسوبة مجاينة (دعي NZM من نيوزيلاندا المختلط (New Zealand Mixed)، وينتج عن نسل التزاوج التبادلي بين النسل الأول للفأر

المجين $F1(NZW \times NZW)$ مع NZW، وييدي هذا الفأر مناعة ذاتية بمجموعة ذات انتفاذ عال، ويصاب الفئران بالتهاب كُبيبات الكلى الحاد ذي البدء الباكر مع انتفاذ عال جداً، ويموت نصف الفئران المصابة بعمر ستة أشهر تقريباً، ويمثل هذا بدءاً أبكر للمرض مما يحدث مع فئران B/W F1. تختلف ذرية فأر NZM2410 كثيراً عن نموذج B/W F1 والذئبة الحمامية المجموعية البشرية التي تفضل الإناث، فالذكور والإناث يصابون بالمرض بالنسبة نفسها، وربما لا تكون المناطق الجينومية المسؤولة عن ثنائي الأشكال dimorphism القوي المتعلق بالجنس في فأر B/W F1 مشمولة في نموذج NZM2410 أو أن نموذج NZM2410 يحتوي مجموعة من الأليلات أحادية الزيجوت المسؤولة عن التأهب، وهي قوية إلى درجة أنها قادرة على التغلب على تأثير الهرمونات الجنسية على الجهاز المناعي. استعرف تحليل الارتباط Linkage analysis بين التهاب كُبيبات الكلى وإنتاج الأضداد لدى ذرية NZM2410 ثلاث بؤر بارزة تدعى *Sle1* و *Sle2* و *Sle3*، وهي ترتبط بقوة مع التأهب للذئبة، ودلت دراسة الذراري المحيطة التي نتجت عن نقل كل بؤرة إلى خلفية جينية مقاومة للذئبة C57B1/6J (B6) على ما يلي:

1. تتوسط *Sle1* فقداً تلقائياً لتحمل المناعي للمستضدات النووية
2. تخفض *Sle2* عتبة تفعيل البائيات وتتوسط إنتاج الأضداد متعددة النسيلة/متعددة التفاعل
3. تتوسط *Sle3* خلل تنظيم التائيات مما يزيد إنتاج الأضداد وحيدة النسيلة IgG وتنقص موت التائيات CD4 المحرض بالتفعيل.

وأظهر جينا *Sle1* و *Sle3* المؤهَّبَان مؤتلفين معاً أنهما كافيين لتوسط نشوء المناعة الذاتية الخلطية الشديدة والتهاب الكلية الذئبية المميت على خلفية B6، وكُشف أن فئران B6 المحيطة المزدوجة التي تملك الأليلين السابقين تفرز تلقائياً عياراتٍ عالية من الأضداد الذاتية الموجهة ضد طيف واسع من مستضدات الكروماتين النووي الذاتي، وتموت هذه الفئران من فشل الكلية بسبب التهاب كُبيبات الكلى المناعي الذاتي خلال السنة الأولى من العمر، وكان من المستغرب أن *Sle1* و *Sle3* يشترقان من ذرية NZW غير المتأثرة، ويقترح هذا أن النمط الظاهري المناعي الذاتي الشديد لدى تلك الفئران قابل للكبت نوعاً ما بواسطة جينوم NZW، وتبيّن بالتحليل الجيني للكبت متوقف الإفراز epistatic suppression لدى NZW وجود أربع بؤر كابتة متعلقة بالذئبة الحمامية المجموعية وحُدّدت مواقعها،

ودعيت (*Slc1* حتى *Slc4*) وهي المسؤولة عن عدم حدوث مرض ميمت لدى فئران NZW. يحتوي الصبغي الفأري الأول بؤرة *Slc1* إضافة إلى بؤر تاهب أخرى للذئبة، وتُظهر هذه المنطقة لدى البشر ولاسيما في المنطقة 1q41-q42 بينة على الارتباط بالذئبة الحمامية المجموعية. بما يشمل إنتاج أصداد الكروماتين، لذلك يبدو أن جينات التاهب الهامة تبقى محفوظة بين الفئران والبشر، مما يدعم أساليب البحث عن جينات مرشحة لتكون مرتبطة بالذئبة الحمامية المجموعية البشرية بالاستناد على دراسات الفئران.

5. متلازمة شوغرين

متلازمة شوغرين Sjögren syndrome الأولية مرض مناعي ذاتي مجموعي يستهدف الغدد خارجية الإفراز، ويتميز بجفاف الفم وجفاف العين و يترافق مع إنتاج الأصداد الذاتية النوعية للبروتين الرابطة لـ SSA، ومتلازمة شوغرين شائعة تصيب قرابة 1-5% من البشر، ويصاب نصف المرضى بالمتلازمة الأولية في حين يبقى النصف ثانوياً لأمراض مناعية ذاتية أخرى مثل التهاب المفاصل الروماتويدي والذئبة الحمامية المجموعية، وتصيب معظم الحالات النساء 90%، وتحدث في أواسط العمر لكنها تصيب الأطفال والمسنين أيضاً.

1.5 السببيات والإمراض

توجد ارتباطات قوية بين المناعة الذاتية ومتلازمة شوغرين، إذ استعرفت دراسات مُستضدات الكُرَيَاتِ البيضِ البشريَّة HLA - كما هو الحال مع العديد من أمراض المناعة الذاتية الأخرى - ارتباط المتلازمة مع الأنماط الفردانية من معقد التوافق النسيجي الكبير، وتبين أن ترافق الهلا من النمطين DR2 وDR3 ثانوي لاختلال توازن الارتباط مع أليلات DQ-HLA، واستعرفت واصمات الأليلات المحددة جينياً بعد ذلك عدداً كبيراً من عديدات الأشكال التي تشمل النمط الفرداني للهلا DRB1/ DQA1/ DQB1 الذي يزيد في تعقيد الخلفية الجينية المتعلقة بمتلازمة شوغرين، كذلك تبين أن عديدات الأشكال السابقة تنوع بحسب الإثنية والتظاهرات السريرية واستجابة الأصداد الذاتية، ويشارك IFN- α في إمراض متلازمة شوغرين على نحو يشبه ما يحدث في الذئبة الحمامية المجموعية، إذ تظهر الجينات المحرّضة بالإنترفيرون في النسيج الغدي ويزداد نشاط الإنترفيرون من النمط I في المصل. تظهر باثولوجيا الغدة اللعابية ارتشاحاً بتجمعات حول وعائية من النائيات والبائيات، وتشكل هذه

الخلايا كدّاسات مميزة أو بوراً حول الأقنية ومحيطة بالعُنَيَات ويمكن أن تستبدل الظهارة، وقد تحدث لِمُفُومة لاهودجكينيةً بائية لدى مرضى شوغرين.

2.5 المظاهر السريرية

تصيب التظاهرات الأكثر شيوعاً في متلازمة شوغرين العين والفم، فيشكو المرضى من جفافهما الذي يتظاهر على شكل حس جسم غريب في العين مثلاً أو حكة، وحس عطش يمتد إلى الخنجر، مع صعوبة بلع الطعام دون سوائل، وتقل كمية اللعاب مع فقدته للخصائص المضادة للجراثيم فيزداد نخر الأسنان، ويجف الجلد والمهبل مسبباً عسر الجماع.

تشمل التظاهرات خارج الغدية لمتلازمة شوغرين أعراضاً هيكلية مثل الألم المفصلي والتهاب الزليل العابر لدى الكثير من المرضى، وتصاب الرئة فيشكو المريض من السعال بسبب جفاف الرغامى لدى نصف المرضى، ويحدث التهاب كبدي مناعي ذاتي بسيط أحياناً يُكشَفُ بارتفاع مستوى الإنزيمات الكبدية مع إيجابية أضداد العضلات الملساء، وتُكشَفُ إيجابية أضداد المُتَقَدَّرَات Antimitochondrial antibodies لدى قرابة 10% من المرضى، مما يقترح وجود ارتباط بين متلازمة شوغرين الأولية والتشمع الصفراوي الأولي.

تعد الإصابة العصبية أكثر التظاهرات خارج الغدية الخطيرة شيوعاً لدى مرضى متلازمة شوغرين، وتحدث هذه الإصابة لدى نصف المرضى تقريباً، وتشمل إصابة الأعصاب القحفية والأعصاب المحيطية ونادراً ما يصاب الجهاز العصبي المركزي.

3.5 معالجة متلازمة شوغرين

يعد علاج الجفاف حجر الزاوية في معالجة متلازمة شوغرين لدى معظم المرضى، ويجب تشجيع المرضى على استخدام معيضات الدمع على نحو متكرر، وتوجد مستحضرات عديدة من أجل ذلك، إضافة إلى توفر لعاب صناعي لكنه أقل فعالية في علاج جفاف الفم لدى معظم المرضى، ويجده معظم المرضى سيء المذاق، وتعطى منبهات الإفراز عند الفشل في تحقيق الهدف باستخدام المعيضات الصناعية للدمع واللعاب، ويوجد منها بيلوكارين pilocarpine وسيفميلين cevemiline، وهما يزيدان اللعاب كثيراً، ولم يُثبت أي دواء معدل لسير المرض فائدة كبيرة في علاج متلازمة شوغرين نوعياً، في حين تستجيب الشكاوى العضلية الهيكلية لإعطاء مضادات الالتهاب الستيرويدية، ويمكن إعطاء كابنات

المناعة وأدوية أخرى تجريبية منها مثبطات عامل نخر الورم وأضداد CD20 ريتوكسيماب وأضداد Epratuzumab CD22 إذا لم تستجب المتلازمة جيداً للمعالجات السابقة أو في حال إصابة أعضاء مهددة للحياة، مع التبليغ عن نجاح المعالجة في حالات فردية.

4.5 النماذج الحيوانية لمتلازمة شوغرين

لقد استخدمت الفئران السكرية غير السمينة بالدرجة الأولى كنموذج للسكري المناعي الذاتي لكنها تصاب باعتلال إفراز خارجي مناعي ذاتي يتصف بنقص إفراز اللعاب وضمور الخلايا العينية. يصاب فئران $MRL^{+/+}$ وفئران MRL/lpr تلقائياً بالتهاب الغدد الدمعية واللعابية، لذلك استخدمت كنماذج من أجل متلازمة شوغرين.

تعد فئران IQI/Jic (IQI) نموذجاً من أجل متلازمة شوغرين الأولية على عكس النماذج المذكورة سابقاً المؤهبة لأمراض المناعة الذاتية التي تسبب إصابات باثولوجية تشبه متلازمة شوغرين وأمراض مناعية ذاتية أخرى، ويصاب فئران IQI تلقائياً بارتشاحات مناعية ذاتية باللمفاويات في الغدد الدمعية واللعابية مسببة التهاب الغدد الدمعية والتهاب الغدد اللعابية، ويصيب المرض إناث هذه الفئران أكثر من الذكور، ويمكن اكتشاف التهاب الغدد اللعابية لدى إناث الفئران بدءاً من عمر الشهرين وتلاحظ الآفات المترقية بعد عمر تسعة أشهر عادة، وتتألف الآفات النهائية في الأعمار الباكرة من التائيات $CD4^+$ مع نقص عدد التائيات $CD8^+$ والبائيات والبلاعم، وترتفع نسبة البائيات والخلايا البلازمية مع زيادة شدة الآفات، كذلك يلاحظ إنتاج أضداد النوى ANAs في فئران IQI المستنة، وهو ما يلاحظ لدى المصابين بمتلازمة شوغرين البشرية أيضاً، كذلك يصاب فئران IQI بآفات التهابية في الرتتين والبنكرياس والكلية إضافة إلى الغدد اللعابية والدمعية وذلك على نحو مشابه لما يحدث لدى مرضى متلازمة شوغرين الأولية، وربما يكون هذا النموذج الفأري الأكثر ملاءمة من أجل استقصاء أمراض متلازمة شوغرين، بدءاً من المرض الفموي والعيني إلى المرض المجموعي.

6. التصلب المجموعي المترقي

يعد التصلب المجموعي المترقي خللاً في النسيج الضام يتصف سريرياً بشخانة الجلد وتليفه، وبإصابته المميزة للأعضاء الداخلية ومنها القلب والرتتان والكليتان والسبيل المعدي المعوي، ويتصف هذا المرض بحدوث الالتهاب والمناعة الذاتية، ويحدث اعتلال وعائي واسع الانتشار (ضرر الأوعية الدموية)، إضافة

إلى حدوث تليف حول وعائي وخلائي مترقيين، وتقارب نسبة وقوع المرض /20 مليون شخص سنوياً، وتصاب جميع الأعمار لكن ذروة وقوع المرض تكون بين الثلاثين والخمسين من العمر، والمرض أشيع لدى النساء مما لدى الرجال.

1.6 السببيات والإمراض

يشمل إمراض التصلب المجموعي المترقي التفاعل بين اعتلال الأوعية الساد في الأسرة الوعائية المتعددة، والالتهاب والمناعة الذاتية، والتليف المترقي، ويغلب أن يكون ضرر الأوعية والتفعيل الأحداث الأولى في إمراض التصلب المجموعي المترقي، وتوجد بيئة هيستوباثولوجية على وجود الضرر الوعائي قبل التليف، ويدعم ذلك التجلي السريري لظاهرة رينو Raynaud التي تسبق غيرها خلال سير المرض، وهي ناتجة عن تشنج وعائي انتيابسي محرّض بالبرد عادة وقابل للعكس، وتشمل التظاهرات الأخرى لاعتلال الأوعية المرافق للتصلب المجموعي المترقي توسّع الشعيرات الجلدية وتبدلات الشعيرات في الطية الظفرية وارتفاع الضغط الشرياني الرئوي وتوسع أوعية غار المعدة والأزمة الكلوية بصلافة الجلد مع ارتفاع ضغط الدم الخبيث، وتقل الأوعية الدموية الصغيرة في الجلد المصاب والأعضاء الأخرى كثيراً في المراحل المتأخرة من التصلب المجموعي المترقي، ويمكن تحريض ضرر الخلية البطانية بالفرانزيمات والأضداد الذاتية النوعية للخلايا البطانية والفيروسات الميالة للأوعية والسيتوكينات الالتهابية والجدور الأكسيجينية المتفاعلة التي تتولد خلال نقص الإرواء/عودة الإرواء.

تركز الفرضيات الحالية لإمراض التصلب المجموعي على التأثير بين الأحداث المناعية الباكرة وتغيرات الأوعية التي تنتج جمهرة من أرومات الليف المفعلّة التي تعد الخلايا المستفعلّة في المرض، ويبدو أن تغيرات الخلايا البطانية والوعائية التي تتواسط توتر الأوعية تسبق المظاهر الأخرى للتصلب المجموعي، ومن وسائط توتر الأوعية الإندوثيلين وأكسيد النترريك وعوامل التقبض المشتقة من البطانة ووسائط عصبية وخلطية والتهابية متعددة ونقص التأكسج والشدة الفيزيائية.

يعد الإندوثيلين أقوى مقبض وعائي معروف، ويظن أنه الأهم في إمراض التصلب المجموعي، ويوازن أكسيد النترريك فعل الإندوثيلين المقبض السابق، إلا أن دور أكسيد النترريك ما زال غير مثبت تماماً، وتطلق البطانة أيونات فوق الأكسيد الضار للبطانة ذاتها بقدرته على تعديل فعل أكسيد النترريك وأكسدة البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة الجوالّة، كذلك يعد نقص طلائع الخلايا البطانية الجوالّة وغيوب قدرة الخلايا على التكاثر والنضج إلى خلايا بطانية إمراضاً هاماً في التصلب المجموعي، وتبين أن

مصول المصابين بالتصلب المجموعي سامة للخلايا البطانية ويبدو أن بعض الأضداد والسيتوكينات والبروتينات وعوامل المتممة الموجودة في هذه المصول تؤدي دوراً في السمية، كذلك تزداد بعض جزيئات الالتصاق بعد أذية البطانة والتهابها، مما يدل على مساهمتها في الأمراض أيضاً.

2.6 المظاهر السريرية

توجد مجموعة واسعة من أعراض التصلب المجموعي تراوح بين شكاوى ترجع إلى إصابة عضو داخلي معين إضافة إلى أعراض ناتجة عن المرض التقويضي المزمن، وتعدّ ظاهرة رينو الشكوى الأولى في ثلاثة أرباع المرضى تقريباً، ولا يتحمل مرضى هذه الظاهرة مهما كان سببها الجو البارد، وتبدي شرايين الأصابع لديهم فرط تنسج بطاني هام إضافة إلى تليف برّانيّ، وتنتج الظاهرة عن التضيق الشديد للمعة الشريان.

يبدو الجلد في بداية التصلب المجموعي لماعاً وقاسياً وربما يحمّر في المراحل المرضية الباكرة، ويصاب جلد الوجه والعنق في مرحلة تالية و يترافق مع وجه ثابت لا يمكن قرصه، وتبقى الإصابة الجلدية محصورة في الأصابع واليدين والوجه وبسيطة أحياناً، إلا أنها تتوسع لتصيب الساعدين غالباً ويتبع ذلك انتشار الآفة نحو المركز ليشمل العضدين والكتفين والقسم الأمامي من الصدر والظهر والبطن والرجلين (تصلب جلدي منتشر).

تحتل إصابة السبيل المعوي المركز الثالث فيما يتعلق بشيوع الإصابة، و يترافق خلل وظيفة المعصرة المريئية السفلية مع أعراض حرقة فؤاد متردة تتجلى بألم حارق خلف القص، وتشمل مضاعفات الجزر المريئي المزمن التهاب المريء المؤتكل مع نزف، ومريء باريت Barrett وتضيق أسفل المريء، وتصاب الأمعاء الدقيقة عند إزمان المرض، وتشمل الأعراض تطبلاً بطنياً متردداً مع معص بطني أو إسهال مزمن مع أعراض توحى بانسداد أمعاء.

تعدّ إصابة الرئة السبب الأول للوفاة ومصدر مراضة هام في التصلب المجموعي، وتشمل العمليات الباثولوجية الرئوية توليفة من الانسداد الوعائي والتليف والالتهاب، ويقع المصابون بتصلب جلدي منتشر تحت اختطار التليف الرئوي الخلالى المتروقي وفرط الضغط الشرياني الرئوي، وتبدأ الإصابة الرئوية على نحو مخاتل عادة، وتميز بزلة تنفسية مترقية جهدية ونقص تحمل الجهد وسعال غير منتج. تشمل الأعضاء الأخرى التي تصاب بتصلب الجلد الجهاز العضلي الهيكلي فيحدث ألم مفاصل أو التهاب مفصلي وقد يحدث التهاب عضلات وإصابة كلوية وقلبية.

3.6 معالجة التصلب المجموعي المترقي

لا يوجد علاج دوائي لتصلب الجلد ذو فائدة مثبتة في تحسين البقيا أو الوقاية من إصابة الأعضاء أو إبطاء التدهور أو إيقافه أو تحسين وظيفة الأعضاء المصابة، بما يشمل الجلد، وغياب مثل ذلك العلاج توجه الجهود لمعالجة تظاهرات المرض، فتعطى مضادات الالتهاب لا الستيرويدية من أجل الألم المفصلي والعضلي، رغم حاجة بعض المرضى إلى جرعات منخفضة من الكورتيكوستيرويدات الفموية، وتعالج أعراض الجزر المريئي بمضادات مضخة البروتون، ولا تتحسن الوظيفة الرئوية كثيراً رغم المعالجة، ومع ذلك يمكن علاج الالتهاب الخلالي الرئوي بالكورتيكوستيرويدات وسيكلوفسفاميد مع حصائل بسيطة إيجابية على وظائف الرئة والزلة وثخانة الجلد وجودة الحياة، ويعالج ارتفاع الضغط الدموي الرئوي بالبروستاسيكلين تسريباً مركزياً ومناهضات مستقبلية الإندوثيلين فموياً. وتتطلب الأزمة الكلوية في تصلب الجلد انتباهاً سريعاً ومعالجة عدوانية لارتفاع ضغط الدم المرافق، وتعد مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين مثالية لعلاج فرط ضغط الدم المرافق للأزمة الكلوية في تصلب الجلد.

4.6 النماذج الحيوانية من أجل التصلب المجموعي المترقي

يشمل أمراض التصلب المجموعي المترقي ثلاثية اعتلال الأوعية الصغيرة، والالتهاب مع المناعة الذاتية، والتليف الخلالي والوعائي في الجلد والرئتين وأعضاء أخرى، واستقصيت نماذج حيوانية متنوعة لتلقائية أو قابلة للتحرير من أجل تصلب الجلد المجموعي، ورغم عدم وجود أي نموذج منها يعطي المكونات الإمراضية لتصلب الجلد إلا أن بعض النماذج تصاب ببعض مظاهر النمط الظاهري. من النماذج المفيدة للتصلب المجموعي المترقي تليّف الجلد المحرّض بالبيومييسين Bleomycin وداء الطعم حيال الثوي الذي يسبب تليفاً جلدياً، كذلك اقترح استخدام الفأر ذي الجلد المُحكّم tight skin (Tsk-1) كنموذج من أجل التصلب المجموعي المترقي استناداً إلى باثولوجيا الجلد المشابهة لباثولوجيا جلد المصاب بالتصلب المجموعي مع تراكم الكولاجين وجليكوزأمينوغليكان في الجلد وإنتاج الأضداد المصلية الذاتية، والجين المطفور في فأر Tsk-1 هو فيبريلين-1 (*fibrillin-1*) الذي يمكن أن ينتج جزءاً من الألياف المرنة.

7. التهاب العضلات

التهاب العضلات مرض عضلي التهابي يتميز بضرر الخلايا العضلية وموتها ويسبب ضعفاً شديداً، وهو مرض نادر يصيب قرابة 5/مليون شخص سنوياً، وهو مرض مناعي ذاتي يستند إلى وجود

أضداد ذاتية ضد مستضدات مميزة تشمل أضداد سينثيتاز الرنا النقال، وربما تساهم رشاحة الخلايا التائية أيضاً ولاسيما التائيات السامة للخلايا CD8⁺ مباشرة في ضرر العضلات.

1.7 السببيات والإمراض

تشمل اعتلالات العضلات مجهولة السبب التهاب العضلات ويعتقد أنها عمليات متواسطة مناعياً محرّضة بعوامل بيئية لدى أشخاص مؤهين جينياً، وترتكز هذه الفرضية على ترافقها المعروف مع أمراض المناعة الذاتية وأمراض الأوعية الكولاجينية الأخرى، وانتشار الأضداد الذاتية الحوالة وتمطها، والنماذج الحيوانية، والملاحظات المستمنعة، وخصائص التغيرات الالتهابية في العضلات، والاستجابة للمعالجة بكابتات المناعة، وتشمل الأضداد الذاتية المترافقة مع التهاب العضلات أضداد سينثيتاز الرنا النقال (أضداد J0-1 وغيرها) إضافة إلى أضداد موجّهة ضد جزيء التعرف على الإشارة Signal recognition particle، وتغزو في التهاب العضلات التائيات السامة للخلايا CD8⁺ الألياف العضلية التي تحمل مستضدات الصنف I من معقد التوافق النسيجي الكبير.

2.7 التظاهرات السريرية

يعدّ الضعف العضلي العرض الرئيس لالتهاب العضلات، ويصيب العضلات الدانية أولاً، ويكون البدء تحت حاد نموذجياً، ويترقى خلال عدة أسابيع فيشكو المريض من تعب متزايد عند النهوض من جلوس ورفع الذراعين وصعود الدرج وتمشيط الشعر، ويصعب نصب الرأس أو المحافظة على انتصابه إذا أصيبت العضلات الباسطة للعنق، وتحدث عسرة بلع وصعوبات تنفسية إذا أصيبت العضلات التنفسية والقموية البلعومية، وترافق الحالة مع ألم عضلي في بعض الأحيان، وأشيع العلامات السريرية نقص قوة العضلات الدانية والتقفع ويحدث الضمور العضلي في ثلث الحالات في المراحل المتأخرة من المرض إن لم يعالج، ويحدث عسر البلع لدى ثلث المرضى نتيجة إصابة العضلات القموية البلعومية أو إصابة ألياف العضلات المخططة في أعلى المريء، وتنتج الأعراض الرئوية عن ضعف العضلات الصدرية أو بسبب مرض رئوي خلالي، ويظهر التليف الرئوي شعاعياً في بعض الحالات، وذلك بالترافق مع أضداد سينثيتاز tRNA مثل أضداد Jo-1.

3.7 معالجة التهاب العضلات

تعد الكورتيكوستيرويدات خطّ المعالجة الأول في اعتلال العضلات الالتهابي مجهول السبب،

وتُقيّم الاستجابة للمعالجة بتقييم قوة العضلات وإنزيمات العضلات التي يجب أن تعود إلى المستوى الطبيعي وتستقر قبل البدء بتعديل جرعة الكورتيكوستيرويدات عادة، ويمكن إضافة كابتات المناعة عند فشل العلاج بالكورتيكوستيرويدات أو إذا توقف تحسن القوة العضلية والإنزيمات العضلية عند مستوى ثابت، ومن هذه الأدوية آزاثيوبرين والميثوتريكسات، كذلك تفيد أضداد CD20 وسيكلوسبورين والغلوبولينات المناعية الوريدية في الحالات المعقدة وفق بعض الدراسات.

4.7 النماذج الحيوانية من أجل التهاب العضلات

يمكن تحريض التهاب عضلات مناعي ذاتي تجريبي بتمنيع القوارض بـ *homogenate* عضلية هيكلية مع مادة مساعدة، وتصاب جرذان لويس مثلاً بهذا الالتهاب بعد تمنيعها بالميوزين العضلي المنقى على نحو مشابه لإصابتها بهذا الالتهاب بعد تمنيعها بجناسة عضلية هيكلية كاملة من الأرنب، وتكتشف آفات النهاية متعددة هستوباثولوجياً في مجموعات عضلية متنوعة لدى حيوانات ممتعة بأي من المستحضرين، وتبين وجود دور للخلايا المتغصنة التي تقدم ببتيد البيروفات كيناز 472-464 M1/M2 للتأثيرات في تحريض التهاب عضلات مناعي ذاتي تجريبي لدى فئران BALB/c، وهو يشبه التغيرات الباثولوجية التي تحدث في التهاب العضلات البشري.

كذلك يمكن تحريض التهاب العضلات لدى الفئران بالعدوى الفيروسية، فينتج عن حقن ذرية توكسون Tucson من فيروس كوكسكي BI داخل الصفاق ضعفً دان في عضلات الفخذ الخلفية يستمر أكثر من عشرة أسابيع، ويستمر التهاب العضلات فترة طويلة بعد زوال الفيروس المثبت بوجود أضداد معدلة له، مما يقترح أن الاستجابة المناعية تساهم في الباثولوجيا.

نتج نموذج فأري محتمل لالتهاب العضلات الالتهابي عن عوز جيني لعدد من عائلة سينابتوتاغمين synaptotagmin (البروتينات العابرة للغشاء) التي تتألف من حساسات شوارد الكالسيوم المشاركة في اندماج الغشاء الخلوي وهي عملية يتدخل فيها قذفُ اليحلولات لمحتوياتها خارج الخلية، ويعد Syt VII نوعاً من سينابتوتاغمين المنتشر كثيراً الذي يتدخل في إصلاح الغشاء البلازمي وفي غزو المثقبيات كروزي للخلية، وتصاب الفئران المعوزة لـ Syt VII باعتلال عضلي التهابي مع ارتشاح الألياف العضلية بالكريات البيضاء وترسب الكولاجين في أعماق الألياف العضلية، وتترافق هذه الصورة الباثولوجية مع ارتفاع إطلاق الكرياتين كيناز ومع ضعف عضلي مترق إضافة إلى استجابة ANA قوية.

8. اعتلالات الفقار (سلبية المصل)

يتميز التهاب الفقار المقسط واعتلالات الفقار المتعلقة به بالتهاب المفصلين العجزيين الحرقفيين مع التهاب الأقراص بين الفقرية في العمود القطني إضافة إلى التهاب ارتكازات الأربطة في العظم، ويصاب مرضى التهاب الفقار المقسط بتكلسات في أماكن الارتكاز السابقة وتيبس الظهر مع الألم، وما يزال الأساس المناعي للتوضع النوعي للالتهاب في هذا المرض غير واضح حتى الآن، رغم كشف ارتباطه القوي مع أليلات خاصة من HLA، ولاسيما HLA-B27 مما يقترح دوراً محتملاً لتقديم مستضدات معينة إلى التائيات في الأمراض المناعية، ويوازي انتشار التهاب الفقار المقسط على نحو لصيق انتشار HLA-B27، ويقع التهاب الفقار المقسط لدى 0.1-0.2% من الناس تقريباً، ويصيب الذكور أكثر من الإناث ولاسيما في عمر ما دون الأربعين سنة.

1.8 السبببات والإمراض

إن سبببات التهاب الفقار المقسط غير واضحة تماماً حتى الآن، ويدعم ارتباطه القوي مع معظم الأنماط الفرعية لـ HLA-B27 فرضية ارتباط المرض بالاستجابة المناعية لعوامل بيئية لدى أشخاص مؤهبين.

يوجد HLA-B27 لدى قرابة 90% من القوقازيين المصابين بالمرض مقابل انتشاره لدى قرابة 8% من السكان عموماً، وطرحت إحدى الفرضيات وجود تحدّ مستضدي خارجي المنشأ يفعل التائيات المتفاعلة ذاتياً التي تتعرف على ببتيدات داخلية المنشأ تقدمها جزيئات HLA-B27 الموجودة على الخلايا المقدمة للمستضد بواسطة جزيئات الهلا من الصنف I على سطحها، وفي هذا المرض تقدم جزيئات HLA-B27 ببتيدات ذاتية غالباً أو مستضدات فيروسية أو جرثومية، وتقتصر بعض الدراسات احتمال أن تسبب المعالجة داخل الخلية للمعقدات الجزئية التي تشمل جزيئات HLA-B27 استجابة شدة التهابية وتساهم في المرض، ووجدت دراسة الترابط الجيني الواسع فيما يتعلق بالهلا عدة بؤر مرتبطة بزيادة اختطار التهاب الفقار المقسط منها بؤرة أمينوببتيداز الشبكة الهيولية الباطنة-1 (ERAP1) endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 ومستقبل IL-23 ومستقبل IL-1 من النمط الثاني (IL-1R2) وغيرها.

تشارك التائيات CD8⁺ الحاملة للصبغ I من MHC في إمراض التهاب الفقار المقسط، ويتجلى

ذلك بترافق المرض مع تعدد أشكال في جين RUNX3 التي تشارك في تمييز التائيات CD8⁺. تتحمل التائيات CD8⁺ الطبيعية أصناف HLA-B27 التي تقدم ببتيدات ذاتية، لكنها تستجيب للببتيدات الميكروبية، وتقول فرضية المحاكاة الجزئية أن بعض الببتيدات الميكروبية مشابهة كثيراً للببتيدات الذاتية وتسبب العدوى. يمثل تلك الميكروبات مناعةً ذاتية، ويُشتق أحد هذه الببتيدات من الكولاجين من النمط VI، ويشتق آخر من مستقبل الببتيد البشري المعوي الفعال في الأوعية human vasoactive intestinal peptide receptor (VIP1R)، وهو مشابه لببتيد مشتق من بروتين فيروس إيبشتاين-بار Epstein-Barr virus protein (LMP2).

تبيّن كذلك أن السلاسل الثقيلة من HLA-B27 قادرة على تشكيل مثنويات ثابتة دون β2-مكروغلوبولين، وتعد مثنويات الهلا السابقة لجينات من أجل مستقبلات الفاتكات الطبيعية natural killer (NK) receptors (NKRs) وأهم هذه المستقبلات هي الشبيهة بالغلوبولينات المناعية killer Ig-like receptors (KIRs)، وتوجد إحدى هذه المستقبلات (KIR3DL2) على التائيات أيضاً وتقل إشاراتٍ مثبطة لها، وهي تتواسط مقاومة التائيات للاستماتة إضافة إلى وظائف أخرى، وكُشف وجود زيادة في الفاتكات الطبيعية والتائيات CD4⁺ التي تحمل هذه المستقبلات لدى مرضى التهاب الفقار المقسط مقارنة مع الشاهد، ويتوقع أن هذا ناتج عن مثنويات HLA-B27 السابقة.

تكتسب البروتينات التي تشكل HLA خلال نضجها بنياتٍ هيئية متنوعة، وتدعى عملية تطور الهيئية تلك بالانطواء folding، ولا يظهر جزيء HLA على سطح الخلية إلا بعد اكتمال هيئته، وتكون الجزئيات البروتينية في المرحلة الأولى غير مطويةً unfolded وتبقى في الشبكة الهيولية الباطنة endoplasmic reticulum (ER)، وينتج عن تراكم هذه الجزئيات في ER إطلاقاً إشارة تدعى "استجابة البروتين غير المطوي" unfolded protein response في الشبكة الهيولية الباطنة (ERUPR)، وينتج عن هذه العملية في البلاعم المشتقة من جردان مطفورة الهلا إطلاق الإترلوكين 23، القادر بدوره على تفعيل التائيات إيجابية IL-17 المحرّضة على الالتهاب.

2.8 التظاهرات السريرية

يعدّ ألم الظهر العرض الأكثر شيوعاً والتظاهرة الأولى للمرض لدى ثلاثة أرباع المصابين بالتهاب الفقار المقسط، ولألم الالتهابي في هذا المرض مظاهر خاصة تميزه عن الألم ميكانيكي الصفات، وتشمل هذه المظاهر البدء المخاتل للألم خلال عدة أشهر أو سنوات، وبترافق الألم مع تيبس صباحي

مديد يتحسن بالحركة، ويتشتر الألم إلى الإليتين، ومن علامات المرض المضض على نقاط ارتكاز لأوتار نتيجة التهاب الارتكازات الشائع في هذا المرض، ويصاب مرضى التهاب الفقار المقسط بعدد من التظاهرات خارج المفصالية أيضاً فيحدث التهاب العنبيه لدى ربع المرضى خلال سير المرض، وتشمل التظاهرات القلبية التهاب الأهر الصاعد وقصور الصمام الأهرى وشذوذات النقل القلبية وضخامة القلب والتهاب التأمور، ويسبق التهاب الأهر المظاهر الأخرى لالتهاب الفقار المقسط في بعض الحالات النادرة.

3.8 معالجة التهاب الفقار المقسط

يبقى التهاب الفقار المقسط بسيطاً لدى معظم المرضى، ولا يعاني هؤلاء من تظاهرات هامة خارج مفصالية ما عدا الإصابة بالتهاب العنبيه الأمامية الحاد الذي يمكن علاجه بالكورتيكوستيرويدات على شكل قطرات عينية لإنقاص الالتهاب مع إعطاء قطرات موسعة للحدقة شبيهة الأتروبين لمنع الالتصاقات أو تخفيفها. إن غاية معالجة التهاب الفقار المقسط تلطيف الألم والتيس والتعب والحفاظ على وضعية جيدة وحركة مقبولة وحالة نفسية اجتماعية ملائمة للمريض، وتفيد المعالجة الفيزيائية كثيراً في تحسين الحركة واللياقة البدنية رغم أن فائدة هذه المعالجة غير دائمة.

ليست المعالجة الدوائية كافية من أجل السيطرة على المرض، رغم فائدة استعمال السلفاسالازين أحياناً لعلاج التهاب المفاصل المحيطة التي ترافق الحالة أحياناً، إلا أن تصنيع مضادات عامل نخر الورم قد غير الصورة تماماً، وهي تعد حالياً حجر الأساس في العلاج وقد فتحت احتمال شفاء المرض إن أعطيت باكراً، ومن هذه العلاجات إنفليكسيماب infliximab وإيتانيرسيبت etanercept وأداليموماب adalimumab، وما زالت المعالجة المستمرة بهذه الأدوية الخيار الوحيد لدى معظم المرضى، وما زال الغموض يلف التأثيرات الضائرة التي لم تُعرف بعد وقد تظهر بعد أكثر من 15 سنة على بدء هذه العلاجات حتى الآن.

4.8 النماذج الحيوانية لاعتلال الفقار

تصاب الجرذان المطفورة فيما يتعلق بـ HLA-B27 وذراري الفئران المطفورة فيما يتعلق بـ HLA-B27 المعوزة للمكروغلوبولين- β 2. بمرض التهابي متعدد الأجهزة يصيب المفاصل والجلد والأمعاء مشابه كثيراً لالتهاب الفقار البشري، ويدعم هذا النموذج وجود دور مباشر لمنتج معقد

التوافق النسيجي الكبير السابق في المرض، رغم عدم وضوح تفاصيل تلك الآلية حتى الآن. يبدو أن نماذج الفئران المحرّضة بالمستضد من أجل أمراض الروماتزم المناعية الذاتية الأخرى مفيدة في دراسة التهاب الفقار المقسط أيضاً، ويعدّ الأغرليكان Aggrecan وفيرسيكان versican جزئيات بروتيوغليكان ضخمة توجد في القرص بين الفقرات والغضروف الهياليسي والمفصل العجزي الحرقفي إضافة إلى وجودها في الارتكازات، ويغيب فيرسسيكان عموماً من النسيج الغضروفي ما عدا في المفصل العجزي الحرقفي، لكنه يتركز في الأربطة وفي الحلقة حول القرص بين الفقرات، ويسبب تمنيع فئران BALB/c بفيرسيكان مرضاً يشبه التهاب الفقار المقسط. بما يشمل التهاب المفصلين العجزيين الحرقفيين والتهاب الارتكازات والتهاب القرص الفقري، ويصاب الفئران بقسط العمود الفقري على نحو يشبه ما يحدث لدى البشر، كذلك لوحظ أن المناعة لفيرسيكان يمكن أن تحرض التهاب العنيفة.

9. الاتجاهات البحثية المستقبلية

حدث تقدم كبير في كشف الآليات المناعية المرضية التي تستبطن الأمراض الروماتزمية، ويزيد تحديد جينات التأهب للمرض باستخدام تحليل عديد الأشكال وحيد النوكليوتيد SNP (single nucleotide polymorphism) وربط المرض بالجينوم بوساطة دراسة الترابط الجيني الواسع Genome-Wide Association القدرة على فهم آليات المرض وبالتالي إيجاد وسائل علاجية فعالة. كذلك يزيد التركيز على تفعيل استجابة المناعة الخلقية وتفعيل السيل الجزيئية المشاركة في إنتاج الإنترفيرون من النمط I فهم تأثير تلك السيتوكينات على اضطراب التنظيم المناعي والالتهابي، مما يزيد فرص إيجاد معالجة هادفة حديثة.

يُتوقع أن تركز الأبحاث المستقبلية حول الأمراض الروماتزمية على العلاقة بين الجينات والمرض. وعلى تغيرات وظيفة المستقبلات على سطح الخلية، وسبل التأشير التي تتحكم بعتبة تفعيل للمفاويات، وتنظيم جهاز المتممة، وهذه كلها تفيد في استعراف العلاقات الوظيفية بين تلك الجينات. إن تنظيم إنتاج السيتوكينات ولاسيما التركيز على سبل الإنترفيرون من النمط I سيكون هاماً من أجل ربط الوراثة وأبحاث الترجمة الجينية المستندة على ربط التوصيف السريري الدقيق مع الاستقصاءات المخبرية، ويساعد استخدام النماذج الحيوانية في إيضاح الآليات التي يتوقع أن تؤدي فيها التغيرات الجينية لدى البشر أدوارها الإراضية والباثولوجية، ويتوقع للدراسات المستقبلية أن تستعراف الأهداف

خزيفية التسي يمكن تعديلها باستخدام المعالجات الحديثة، مع استخدام الدراسات على الحيوانات تسريع ترجمة هذه الأبحاث إلى معالجات مأمونة فعالة لدى البشر.

الفصل الثاني عشر

الجواب المناعية للمرض القلبي

1. مقدمة

يرتبط معظم الأمراض القلبية بالتصلب العصيدي للأوعية التي تقدم الدم والأكسجين إلى القلب إلا أن بعض الحالات تنتج عن تأثير الأحداث المناعية، وسيدرس هنا الجوانب المناعية لبعض تلك الأمراض والنماذج الحيوانية المرتبطة مع كل منها.

2. حمى الروماتزم Rheumatic Fever

حمى الروماتزم الحادة هي من العقابيل غير القيحية للعدوى البلعومية بالعقديات A، وتحدث بعد 2-3 أسابيع من التهاب البلعوم الأولي بالعقديات، وتبقى مدة الخفاء نفسها لدى المريض في حال حدث نكس المرض، ويقترح ذلك احتمال أن يكون المريض قد تعرض مسبقاً لأكثر من عدوى واحدة بالعقديات في الماضي، ويتميز بدء المرض عادة بمرض حُمويّ حاد، وربما يتجلى بأحد أشكال ثلاث:

1. يتجلى المرض بالتهاب مفاصل هاجر يصيب المفاصل الكبيرة من الجسم بالدرجة الأولى
2. تحدث علامات سريرية ومختبرية تدل على إصابة القلب والتهاب الصمامات، وقد يكون التهاب القلب والصمامات العلامات الوحيدة التي تدل على نوبة حادة
3. يصاب الجهاز العصبي المركزي، ويتجلى ذلك برقص سِيدِنهام Sydenham's chorea، وتحدّد النوبات السريرية للمرض نفسها عموماً، لكن ضرر الصمامات يصبح مزمناً ومرتقياً أحياناً مسبباً انهيار معاوضة القلب والموت.

1.2 الوبائيات والأمراض

بدأ وقوع حمى الروماتزم الحادة بالانخفاض عملياً قبل بدء إعطاء المضادات الحيوية في الممارسة السريرية، ولا يعرف سبب هذا الانخفاض تماماً، لكنه ربما يعود إلى تحسن التصحّح والحالة الاقتصادية ونقص التجمعات، وسرّع إعطاء المضادات الحيوية هذا الانخفاض، رغم التبليغ عن استمرار تزايد وقوع حمى الروماتزم الحادة في بعض البلدان.

ما زال من غير المؤكد القول أن بعض ذراري نمط M مسببة للروماتزم أكثر من غيرها، وذكر بعض المؤلفين أن أنماط M 5 و14 و18 و24 تتوافق مع فاشيات المرض، وذكر آخرون أن ذراري أخرى هي المسؤولة عن المرض في أماكن أخرى من العالم، لكن المؤكد أن الذرية القادرة على إحداث التهاب البلعوم قادرة عموماً على إحداث حمى الروماتزم الحادة.

لا توجد بيئة قوية على المشاركة المباشرة للمجموعة A من العقديات في الأنسجة المصابة لدى مرضى حمى الروماتزم الحادة، في حين توجد بينات عديدة وبائية ومناعية تدل على مشاركة غير مباشرة للمجموعة السابقة في بدء العملية المرضية، فمن المعروف أن فاشيات حمى الروماتزم الحادة تحدث بعد أوبئة التهاب البلعوم بالعقديات أو بعد الحمى القرمزية، كذلك ينقص العلاج المناسب لالتهاب البلعوم المثبت بالعقديات وقوع حمى الروماتزم الحادة، إضافة إلى أن العلاج الاتقائي بالمضادات الحيوية يقي من نكس المرض.

يجب الحذر فيما يتعلق بإثبات عدوى سابقة بالعقديات (إما سريرياً أو ميكروبيولوجياً)، إذ يعد عزل المجموعة A من العقديات من البلعوم الفموي نادراً خلال المرحلة الحادة من حمى الروماتزم حتى في الجمهرات التي لم تتناول مضادات حيوية، كذلك يبدو أن هناك تناقضاً متعلقاً بالعمر في التوثيق السريري لالتهاب الحلق السابق، إذ أمكن الحصول على العقديات من التهاب الحلق لدى ثلاثة أرباع الأطفال الكبار وصغار البالغين مقابل ربع صغار الأطفال، ومن هنا كانت أهمية وجود شك قوي بحمى الروماتزم الحادة لدى الأطفال أو صغار البالغين الذين يشكون من أعراض التهاب المفاصل أو التهاب القلب حتى بغياب دليل سريري أو ميكروبيولوجي على التهاب الحلق، ويعد ارتباط حمى الروماتزم الحادة مع التهاب البلعوم بالعقديات ثابتاً، فرغم حدوث أكثر من فاشية من العدوى الجلدية بالعقديات إلا أن حمى الروماتزم الحادة لا تحدث مطلقاً تقريباً بعد العدوى بهذه الذراري.

2.2 العقديات من المجموعة A

يتشابه العديد من المستضدات في المجموعة A من العقديات مع مستضدات موجودة في أنسجة الثدييات، وهو ما يدعى بالمحاكاة الجزئية، وبهذه الطريقة ترتبط الأضداد الموجودة في مصول مرضى حمى الروماتزم الحادة مع النسيج القلبي أو خلايا النواة المذنبية في الدماغ أو مع الأنسجة الكلوية البشرية، ويبقى السؤال فيما إذا كان أي من هذه الأضداد يؤدي دوراً في بدء العملية المرضية. أمكن الحصول على أضداد عالية لحمض الهيالورونيك باستخدام تقنيات مصممة لاكتشاف أضداد غير مُرسّبة في مصول الحيوانات المننعة رغم فشل محاولات عديدة لإنتاج أضداد للمحافظة الجرثومية، ولوحظت أضداد مشابهة لدى البشر، ومع ذلك لا توجد معطيات تؤكد أهمية المحافظة في العدوى البشرية تقريباً.

3.2 الوراثة

انشغل الباحثون خلال أكثر من قرن في مسألة حدوث حمى الروماتزم الحادة لدى أشخاص مؤهين جينياً، واقترح وجود جين جسدي سائد مؤهب للمرض أو جين جسدي متنح مع نفوذية محدودة أو أن يكون متعلقاً بالجينات التي تنقل حالة زمرة الدم، وازداد الاهتمام بوراثة حمى الروماتزم الحادة بعد معرفة علاقة معقد التوافق النسيجي الكبير مع بعض التظاهرات المرضية لهذا المرض.

استُحضر قبل عدة سنوات ضدٌ وحيد النسيلة (D8/17) يتمنع فران بخلايا بائية من مريض حمى الروماتزم الحادة، واستعرف باستخدام هذه الضد مستضدٌ تحمله أعداد زائدة من البائيات لدى جميع مرضى حمى الروماتزم الحادة من مجموعات إثنية متنوعة مقابل 10% من الأشخاص الطبيعيين، ولم تبين أية علاقة لهذا المستضد مع أي نمط فرداني معروف لمعقد التوافق النسيجي الكبير، ولا يبدو أن له علاقة بمستضدات تفعيل البائيات، ويتناقض هذا مع تقارير ذكرت زيادة بعض مُستضدات الكُرَيَاتِ البيض البشرية لدى مرضى حمى الروماتزم الحادة المتعلقة بالمظاهر العرقية لمجموعة المرضى، ويدفع هذا التناقض إلى توقع وجود علاقة بين جينات MHC II القريبة مع جينات تهاب مفترضةٍ للحمى الروماتزمية الحادة، ومن المحتمل أن ينتج التهاب للمرض عن جينات متعددة، وربما يرتبط مستضد D8/17 مع أحد الجينات فقط لنقل التهاب (أي الجينات المرزمة لمعقد التوافق النسيجي الكبير من أجل المستضدات DR)، ورغم بقاء التفسير الكامل غير واضح إلا أن وجود مستضد D8/17 لا يستعرف على ما يبدو جمهرة معينة مؤهبة للإصابة بحمى الروماتزم الحادة.

4.2 اعتبارات سببية

يوجد العديد من البيئات المناعية والوبائية حول دور المجموعة A من العقديات في تحريض العملية المرضية، ومع ذلك ما تزال الآليات الباثولوجية الدقيقة لهذه العملية غامضة، وتوجد ثلاث نظريات مفترضة.

تتعلق النظرية الأولى باستمرار الجرثوم، إلا أن الدراسات لم تستطع إثبات بقاء جرثوم حي في إصابات حمى الروماتزم الحادة المفصلية والقلبية والصمامية على نحو ثابت متتابع.

تركز النظرية الثانية على الحاجة لترسب المنتجات الالتهابية من أجل إحداث المرض، ولا تدعم البيئات المتوفرة حتى الآن هذا المبدأ، رغم زيادة الاهتمام بالذيفانات خارج الخلية مع ملاحظة أن بعض الالتهابات الداخلية (A و C) المسببة للحمي الناتجة عن العقديات ربما تؤدي دور مستضدات فوقية superantigens وتنبه بذلك عدداً كبيراً من التائيات بواسطة تفاعلها الفريد المُحسّر bridging بين مستقبلات التائيات من أنواع $V\beta$ معينة وجزيئات النمط II من معقد التوافق النسيجي الكبير، ويختلف هذا التفاعل بوضوح عن التقدم التقليدي للمستضد في سياق معقد التوافق النسيجي الكبير، وتنتج هذه التائيات بعدئذ عامل نخر الورم والإنترفيرون γ وعدداً من الإنترلوكينات، فتساهم بذلك في بدء الضرر الباثولوجي، ولم يتأكد مدى صحة هذه النظرية في حمى الروماتزم الحادة حتى الآن.

إن أفضل البيئات الحالية تفضل نظرية اضطراب استجابة الثوي مناعياً (خلطياً وخليوياً) لمستضدات العقديات لدى شخص مؤهب جينياً، وتحاكي هذه المستضدات تصاليباً أنسجة الثدييات، ويمكن تقسيم البيئات على هذه النظرية إلى ثلاث فئات:

1. أثبت استخدام مجموعة مختلفة من الطرائق وجود أضداد متفاعلة للقلب في مصول مرضى حمى الروماتزم الحادة، وراوح انتشار تلك الأضداد بين 33% و 85% في الدراسات المختلفة، ورغم وجود الأضداد لدى أشخاص آخرين (ولاسيما المصابين بعداوى العقديات غير المصحوبة بمضاعفات ولا تتطور إلى حمى روماتزمية ومرضى التهاب كُبيبات الكلى التالي للعقديات)، إلا أن عبارات هذه الأضداد أخفض دوماً مما يشاهد في الحمى الروماتزمية، وتنخفض مع الزمن خلال فترة النقاهة.

من المهم فيما يتعلق بالتشخيص والإنذار ملاحظة انخفاض عبارات الأضداد المتفاعلة للقلب مع الزمن، فبعد ثلاث سنوات تقريباً تصبح هذه الأضداد غير قابلة للاكتشاف لدى المرضى الذين

أصيبوا بهجمة واحدة فقط، ويتماشى هذا النموذج مع ملاحظة أن نكس الحمى الروماتزمية يحدث غالباً خلال أول سنتين أو ثلاث من الهجمة الأولى، ويصبح وقوعها نادراً بعد مضي خمس سنوات على هذه الهجمة.

إن نموذج عيار الأضداد السابقة ذو قيمة تشخيصية أيضاً، فمع إيقاف المعالجة الاتقائية بعد خمس سنوات تقريباً يزداد حدوث عداوى العقديات مع ارتفاع أضداد الستربتوليزين O (ASLO) خلال تلك الفترة، وترتفع عبارات الأضداد المتفاعلة للقلب، وربما تحدث إصابة قلبية روماتزمية كلاسيكية مع ارتفاع مستوى الأضداد المتفاعلة للقلب ومتفاعلات الطور الحاد حتى بعد سنوات من الهجمة الأولى.

2. تحتوي مصول مرضى حمى الروماتزم الحادة أيضاً مستويات زائدة من أضداد الميوزين myosin والتروبوميوزين tropomyosin مقارنة مع مصول مرضى عداوى البلعوم بالعقديات التي لا تتطور إلى حمى الروماتزم الحادة، وتتفاعل الأضداد المنقاة أليفة الميوزين تصالبياً مع أجزاء البروتين M (التي تتشابه مع الميوزين فيما يتعلق ببعض الحموض الأمينية)، مما يقترح أن هذا الجزء ربما يكون المنبه المستضدي من أجل إنتاج أضداد الميوزين في تلك المصول.

3. تعد الأضداد المناعية الذاتية من الموجودات البارزة الأخرى لحمى الروماتزم الحادة، ولاسيما رقص سيدنهام Sydenham، وهذه الأضداد موجهة ضد خلايا النواة المذنب، ويتعلق عيار هذه الأضداد السابقة مع فعالية المرض السريرية.

يمكن امتصاص الأضداد المتفاعلة ذاتياً في جميع الحالات. بمستضدات العقديات ولاسيما البروتين M التي تحاكي المستضدات البشرية مثل الميوزين والتروبوميوزين والكيراتين وغيرها. يوجد على المستوى الخلوي بيئة واضحة على وجود اللمفاويات والبلاعم في موقع الضرر الباثولوجي في الصمامات القلبية لدى مرضى حمى الروماتزم الحادة، وتسيطر التائيات $CD4^+$ خلال المراحل الحادة من المرض (بنسبة 4:1) في حين تقارب النسبة 2:1 بين $CD4^+/CD8^+$ مع إزمان المرض، وتبدى معظم تلك الخلايا مستضدات DR، ومن الموجودات الهامة ملاحظة أن أرومات الليف شبيهة بالبلاعم في الصمامات المريضة تحمل مستضدات DR أيضاً، وربما تكون هي الخلايا المقدمة للمستضد للخلايا التائية $CD4^+$ ، ولوحظت زيادة التفاعلية الخلوية للمستضدات العقدية في مستحضرات

الوحدات من الدم المحيطي المأخوذ من مرضى حمى الروماتزم الحادة عند مقارنتها مع تلك الخلايا المعزولة من مرضى التهاب الكلية، وتصل تلك التفاعلية الشاذة ذروتها بعد ستة أشهر من الهجمة وتستمر حتى سنتين بعد الهجمة الأولى، وتكون التفاعلية نوعية من أجل الذراري المترافقة مع حمى الروماتزم الحادة مما يقترح وجود اضطراب في الاستجابة الخلطية والخلوية للمستضدات المميزة للعقديات المترافقة مع الحمى الروماتزمية.

تدعم ملاحظة أن اللمفاويات المأخوذة من الحيوانات المحسنة لأغشية الخلية وليس لجدران الخلية سامة لخلايا الألياف العضلية القلبية الجنينية المسانحة syngeneic في الزجاج الأهمية الباثولوجية المحتملة لتلك النائيات. وتكون الوحدات المبرجة في الزجاج بوساطة جزئيات البروتين M من ذرية مترافقة مع الحمى الروماتزمية لدى البشر سامة لخلايا الألياف العضلية أيضاً، لكنها غير نوعية للخلايا العضلية البشرية.

يمكن لأعراض الرقص chorea الباكورة أن تتظاهر على شكل تبدلات عاطفية أو سلوكية لدى المريض، وتتأخر الأعراض الحركية رقصية الشكل إلى وقت متأخر، وبعد سنوات من تراجع هذه الأعراض يشكو بعض مرضى الرقص من اضطرابات سلوكية مثل العرّات أو الاضطرابات الوسواسية القهرية.

أثارت الموجودات السابقة مع وجود أضداد الدماغ في مصول مرضى رقص سيدنهام السؤال حول فيما إذا كان اضطراب السلوك متعلقاً بالعدوى السابقة بالعقديات (أو غيرها) التي تحرض أضداداً متفاعلة تصالبياً مع مستضدات الدماغ المشاركة في السبيل العصبي، ودلت بعض الدراسات على وجود علاقة قوية بين واصم البائيات D8/17 مع إصابة الأطفال بالاضطرابات الوسواسية القهرية سواء مع عدوى سابقة بالعقديات أو دونها، وتقترح تلك الموجودات أن العقديات (وربما غيرها من المكروبات) يمكن أن تحرض الأضداد التي تحرب العقد القاعدية مما يسبب الرقص التقليدي إضافة إلى حدوث الاضطرابات السلوكية لدى الأطفال الذين لا يدون دلائل على الرقص التقليدي.

أثبت استخدام أضداد D8/17 وحيدة النسيلة فائدتها في تفريق الحمى الروماتزم الحادة عن الأمراض الأخرى، ومن ناحية أخرى يبدي جميع مرضى حمى الروماتزم الحادة مستويات شاذة من البائيات إيجابية D8/17 ولاسيما خلال الهجمة الحادة، وقد أثبت وجود هذه المستويات العالية فائدته في تأكيد التشخيص.

5.2 النمذج الحيوانية للحمى الروماتزمية

إن العقبة الأهم لفهم أمراض حمى الروماتزم الحادة هي أن علاقة المجموعة A من العقديات بالمرض بشرية بالدرجة الأولى، ولم تساعد النمذج الحيوانية في ذلك. إن تصميم أي نموذج حيواني من أجل مرض معين يتوافق مع الفرضية الموجودة حول الأمراض، ويشمل ذلك في حمى الروماتزم الحادة كون العدوى تحت السريرية بالعقديات عاملاً مؤثراً في الأمراض، ومدى مشاركة الضرر المباشر للعضلة القلبية أو الصمامات بالذيفانات العقدية في المرض، وقدرة أزداد العقديات التي تتفاعل تصالياً مع الأنسجة البشرية على بدء الضرر المتواسط بالأزداد، ونظراً لأن البيئة على دور أي من العوامل السابقة في إحداث الآفات الكلاسيكية للحمى الروماتزمية الحادة قليلة كان إيجاد النموذج الحيواني الملائم صعباً، ولم تُظهر النمذج المقترحة المظاهر السريرية للمرض البشري بعد فترة خفاء متبوعة بأعراض وعلامات سريرية للحمى الروماتزمية.

لقد أبرزت الملاحظات المتعلقة ببيانات الدم الجوال والمصل إضافة إلى دراسات الأنسجة المأخوذة من مرضى حمى الروماتزم الحادة مفهوم أن الاستجابة الشاذة للمستضدات العقدية على المستوى الخلطي والخلوي لدى الثوي المؤهب جينياً تُحدث الأعراض والعلامات السريرية والمختبرية، كذلك بينت الدراسات ما يلي:

1. توجد الأزداد المتفاعلة للقلب التي تتفاعل تصالياً مع مستضدات العقديات في مصول المرضى
 2. زيادة عدد التائيات $CD4^+$ في البلازما والأنسجة المأخوذة من مرضى حمى الروماتزم الحادة مقارنة مع $CD8^+$
 3. زيادة عدد البائيات مقارنة مع مجموعة الشاهد من العمر نفسه
 4. ارتفاع مستويات السيتوكينات الالتهابية مثل عامل نخر الورم- α و IL-2 و IL-1 في الطور الحاد وتعود هذه المستويات إلى المجال الطبيعي بعد التوبة
 5. تفرز العقديات من المجموعة A ذيفانات داخلية عديدة مثل الذيفانات الداخلية العقدية المقيحة A (SPEA) B و (SPEB) C و (SPEC) التي تعدّ مستضدات فوقية يمكن أن تبدأ عملية حمى الروماتزم الحادة، وهذه المستضدات قادرة أيضاً على حذف بعض أليات مستقبلية الخلايا التائية مما ربما يمرض فقدان التحمل الذاتي وتحريض الأزداد المتفاعلة للذات.
- إضافة إلى المشاركة الفريدة لعداوى المجموعة A من العقديات لدى البشر مقارنة بالحيوانات تقترح

الملاحظات السابقة أن تقدم الجينات البشرية إلى الفئران أو الجرذان لإيجاد حيوانات مطفورة ربما يفيد أكثر في فهم أمراض حمى الروماتزم الحادة لدى البشر، وتوفر هذه الحيوانات من أجل الدراسة استناداً إلى المشاركة المديدة للفئران المطفورة التي تحتوي على جين من أجل خلايا $CD4^+$ البشرية وجينات من أجل العديد من جزيئات MHC المختلفة، وتعدّ تلك الفئران مؤهبة أكثر للتأثيرات المميّنة للمستضدات الفوقية الذيفانية (على نحو مشابه لما يحدث لدى البشر) بالمقارنة مع قرانتها من الفئران غير المطفورة، ولم تتضح جيداً طريقة تفاعل تلك الفئران مع العدوى الفموية بأنماط عديدة مختلفة من البروتين M الخاص بالعقديات A، ولاسيما فيما يتعلق بالضرر العضلي القلبي والصمامي، وربما يلزم جين إنتاج البائيات البشرية لإتمام الموجودات الباثولوجية التي تشاهد في المرض البشري، وليس من الواضح حتى الآن فيما إذا كان تقدم الجين البشري كافياً لمحاكاة المرض البشري، وربما تثمر الجهود في إيجاد مثل تلك النماذج المطفورة في المستقبل.

6.2 اللقاحات المرشحة ضد العقديات

تجرى محاولات التلقيح ضد العقديات منذ ثلاثينات القرن العشرين باستخدام العقديات المقتولة كاملة ثم بجدار الخلية وبمغن البروتين M المنقى جزئياً، ثم توقفت المحاولات نسبياً بسبب الخشية من تفاعل الأضداد المتشكلة تصاليباً مع الأنسجة البشرية ولاسيما النسيج القلبي مما يضر بالملقح، ثم وجد العديد من الذين يمتلكون أضداداً متفاعلة تصاليباً مع مجموعة من الأنسجة البشرية دون أن يصابوا بالمرض فعادت المحاولات مرة أخرى قبل أقل من عقدين.

تسعى الأبحاث حالياً إلى إيجاد لقاح فعال مأمون رخيص الثمن ضد العقديات A، ويوجد حالياً بضعة لقاحات تحقّق هذه الشروط مبدئياً.

1. صنّع لقاح من متواليات ببتيدية تخليقية مكونة من مجموعة مختلفة من أنماط البروتين M المأخوذة من المنطقة المتغيرة من هذا البروتين التي تُربط مع بعضها، وحرّض هذا اللقاح مناعة تحصينية لدى الحيوانات ضد عدد من أنماط البروتين M، وهو مأمون لدى البشر، وأجريت تجارب سريرية عديدة حول فعاليته في الوقاية من عدوى العقديات.

2. استخدمت المنطقة الثابتة C-repeat constant region من البروتين M، وكان مفيداً في الوقاية من استعمار المجموعة A من العقديات في الحلق.

3. وجد بروتين يدعى الببتيداز C5 على سطح جميع العقديات من المجموعة A والمجموعة B، وهو

بحرض إنتاج أضداد تحصر استعمار الفم بالعقديات من المجموعتين A و B. 4. نُقِّيت كربوهيدرات المجموعة A من العقديات واستخدمت كمنع للتحصين ضد عدوى العقديات، ويعزز هذه اللقاح المرشح البلعمة الخلوية للعقديات A التي تملك مجموعات مختلفة من الأنماط M، ويحصن ضد العدوى بحسب دراسات التمنيع المنفعل والفاعل، كذلك يحصن ضد الاستعمار الفموي.

يبدو أن اللقاحين اللذين يستعملان المنطقة المتغيرة من البروتين M وجزء الكربوهيدرات يقدمان بنية أقوى على قدرتهما التحصينية ضد المجموعة A من عدوى العقديات.

7.2 توجهات من أجل البحث المستقبلي

إن إيجاد لقاح جيد يحصن ضد العقديات من المجموعة A هو منطقة البحث الأهم حول عدوى العقديات، وإضافة إلى ما ذكر سابقاً ربما يخدم حمض الهيالورونيك في المحافظة والمستضدات الأخرى السطحية بما يشمل المستضد T وغيرها في ذلك.

يعد فهمنا للآليات الأساسية المشاركة في الانتقال من عدوى بلعومية خفيفة نسبياً بالمجموعة A من العقديات إلى فترة خافية هادئة متبوعة بحمى الروماتزم الحادة مع التهاب قلبي أو دونه أو مع حدوث رقص سيدنهام هدفاً هاماً لأن التهاب المفاصل أو الضرر الحاد للصمامات القلبية يترافقان بوضوح مع عدوى هذه الجراثيم. ولا يُعرف حتى الآن دور المستضدات الفوقية في الانتقال السابق، ولا دور المناعة الخلوية بدقة فيه، وربما يشكل كشف ذلك نقطة تحولٍ تساعد في حل ألغاز العديد من الأمراض الروماتزمية ويزيد فهمنا للعلاقة بين الثوي والمكروبات ومساعدة ذلك فيما يتعلق بالمناعة الذاتية.

توجد صعوبات في إنجاز الدراسات السابقة، فرغم شيوع المرض في البلدان النامية التي تعاني من افتقادها لنظام رعاية صحية متطور إلا أنه يكون ألطف مما في البلدان المتطورة التي لا يكون سكانها قد تعرضوا للجراثيم سابقاً بال تكرار نفسه مما يجعل الحصيلة فيها أسوأ، لكن وقوع المرض قليل في البلدان المتطورة مع التمنيع الجماعي فيها.

لعل من أكثر المسائل غير المحلولة إرباكاً حالياً هو الترافق المحتمل للعقديات من المجموعة A مع الاضطرابات السلوكية مثل الاضطرابات الوسواسية القهرية والعرات ومتلازمة توريت Tourette والقهم العصبي.

8.2 الخلاصة

تبقى حمى الروماتزم الحادة أحد أمراض المناعة الذاتية التي يعرف أنها تنتج عن العدوى بجرثوم معين، وتقترح المعلومات المثبتة حول وجود مستضدات البائيات الخيفية alloantigen لدى العديد من البشر المصابين بالروماتزم إمكانية استعراف أشخاص مؤهبن لحمى الروماتزم الحادة عند الولادة، وبذلك يكون هؤلاء الأشخاص مرشحين للتمنيع بأي لقاح عقديات يمكن تطويره في المستقبل، كذلك يمكن أن تنتج عن المراقبة اللصيقة لعدوى العقديات لدى المجموعات المؤهبة استراتيجيات باكراً وفعالة للعلاج بالمضادات الحيوية وبالتالي التحصين ضد المرض، ويمكن الاستفادة من وجود واصمات معينة أو غيابها لدى الأشخاص المنعدين مسبقاً الذين يشكون من تظاهرات خفية أو غير نوعية من المرض.

3. داء شاغاس Chagas

دعي بهذا الاسم تبعاً لاسم الطبيب البرازيلي الذي اكتشف العامل الطفيلي المسبب وهو الأوالي الحيواني الثقيبات كروزى *Trypanosoma cruzi*، وينتقل هذا الطفيلي إلى ناقل حشري رضوي *reduviid* يمتص الدم من المصابين من حيوانات وبشر وينقله إلى البشر، ويمكن أن ينتقل الأوالي الحيواني من الجلد إلى البشر بواسطة تلوث الأغشية المخاطية بفضلات الحشرة على الجلد بطريق التماس، ويقتصر وجود النواقل مفصلية الأرجل على المناطق بين الأمريكيتين وأمريكا الجنوبية تقريباً، ويعد هذا المرض أشيع لدى الفقراء بكثير لأن الحشرات الرضوفية تفضل العيش في الوحل الطيني ويدخل المنازل عبر شقوق وثقوب في الجدران والأسقف القشية.

يحدث داء شاغاس بمرحلتين؛ حادة ومزمنة، تدوم الأولى 4-8 أسابيع بعد العدوى الأولية قبل دخول المرض في مرحلة الإزمان التي تدوم سنوات طويلة جداً أحياناً، وربما تدوم طيلة عمر الثوي. يبقى المرض عديم الأعراض خلال المرحلة الحادة من العدوى غالباً، و يترافق أحياناً مع تفاعل محلي مكان الدخول يدعى بالورم الشاغاسي *chagoma*، وربما يتضخم القلب أو الكبد أو الطحال خلال هذه المرحلة، ويصيب الطفيلي العضلات الملساء وعصبونات الضفائر العصبية في القولون والمريء والمعدة. يصاب القلب وجهاز الهضم وغيرها في المرحلة المزمنة لدى أكثر من نصف المصابين بالعدوى، وتتوسع الأعضاء المصابة أو تتضخم وتفقد وظيفتها تدريجياً، وتحدث احتشاءات أعضاء مختلفة مع زيادة الميل للختار، وربما يصاب القلب بأمهات دم بطينية ويخلل النقل الكهربائي.

1.3 طرز سرية المرض ووبائياته

يوجد ما يقارب عشرين مليون شخص في العالم مصابين بعدوى المثقبيّة الكروزية ويقع أكثر من 100 مليون شخص في العالم تحت اختطار الإصابة. يمكن أن ينتقل المرض من الأم إلى طفلها عبر المشيمة أو بوساطة نقل الدم، ويعد النقل بوساطة مفصلي الأرجل مسؤولاً عن معظم العدوى إذ تترك الحشرة فضلاتها على جلد الشخص أثناء امتصاص دمه ويخترق الطفيلي الموجود داخل هذه الفضلات الجلد إلى الدم، ويبقى الطفيلي في الدم عدم الأعراض مع احتمال سرية العدوى إلى أشخاص آخرين عن طريق الحشرات أو بنقل الدم، رغم أن معظم بنوك الدم تتحرى هذا الطفيلي لدى المتبرعين بالدم.

2.3 التأثير بين الثوي والطفيلي وتأهب الثوي

1.2.3 استجابة المناعة الخلقية

بعد تلقيح المثقبيات الكروزية في أنسجة الثدي تغزو هذه الطفيليات الخلايا المحلية وتتكاثر داخل الخلايا، ويعتمد الثوي في هذه المرحلة من العدوى على استجابة مناعته الخلقية ضد الجراثيم التي تعتمد على البلاعم والفاتكات الطبيعية. إن قدرة البلاعم المرتاحة غير المفعلة على قتل المثقبيات الكروزية ضعيفة عادة وهي تخدم كخلايا ثوية هامة من أجل تكاثر الطفيلي، فخلال ساعتين من غزو البلاعم تنجو معظم المثقبيات الكروزية من اليلوعات وتوجد حرة في هيولى الخلية المضيفة، ويفترض أن قدرة هذه الطفيليات على النجاة من اليلوعات اليلولوية تساعد في تجنب التدرّك بوساطة الإنزيمات القاتلة للجراثيم داخل الخلية في البلاعم غير المبرجة، وتوجد عدة منبهات قادرة على برمجة البلاعم على النشاط المضاد للمثقبيات، ولاسيما بمشاركة IFN- γ ، وتزداد قدرة البلاعم القاتلة للمثقبيات بإضافة مزيج معقد من السيتوكينات يشمل IL-2 و IL-3 و IL-4 و IL-5 إلى IFN- γ ، ويمكن لإضافة أضرار IL-4 أن تعدل التأثير السابق، في حين لا تزيد إضافة IL-4 المنقى إلى قدرة IFN- γ شيئاً. تزيد عديدات السكرية الشحمية تأثير الإنترفرون γ على قدرة البلاعم القاتلة للمثقبيات وذلك بوساطة آلية ترتبط بتنبية إنتاج عامل نخر الورم إضافة إلى عوامل أخرى، ويعد GM-CSF أحد العوامل الفعالة في برمجة البلاعم من أجل نشاطها القاتل للمثقبيات في الزجاج.

لا يستطيع المصل المأخوذ من شخص غير مصاب حل السائط المثقبي trypomastigote، لكن المصل المأخوذ من شخص مصاب يحل هذا السائط المثقبي في الزجاج، مما يعني أن جهاز المناعة

الطبيعي في المصل يحتاج إلى مشاركة الاستجابة المناعية المكتسبة ضد المثقبة الكروزية حتى يصبح فعالاً، ويُحلّ الطفيلي بالمصل المناعي أساساً بواسطة سبيل المتممة البديل، فيتعرض بدء شلال المتممة بارتباط مكون C3 للمتممة مع سطح الطفيلي أكثر من تفعيل المتممة بواسطة مستقبلات Fc الخاصة بالضد، ويوجد ما يدل على وجود مكون سطحي على الطفيليات يجعل تعديله الطفيلي مؤهلاً من أجل حله المتممة.

لقد ارتبطت الأضداد الموجهة للبروتين 160 كيلودالتون (gp160) مع قدرة المصل على حل المثقبات داخل الخلية المتواسط بالمتممة، ويرتبط هذا البروتين السكري بمكون المتممة C3b ويثبط تشكيل الكونفيرتاز C3، وبذلك يثبط تفعيل السبيل البديل للمتممة، وهو بروتين مرتبط بالغشاء ويتشارك بعدة صفات جينية ووظيفية مع البروتين البشري المنظم للمتممة complement regulatory protein أي العامل المعجل للبلبي (DAF) decay accelerating factor، وقد أشارت الأبحاث إلى أن هذا البروتين يربط C4b البشري أيضاً، وبذلك يحد من تفعيل المتممة بالسبيل الكلاسيكي، ويعد البروتين المنظم للمتممة الخاص بالمثقبة الكروزية نوعياً للمرحلة فهو يظهر لدى الشكل الذي يتطفل على الثدييات فقط، ودلت إحدى الدراسات على إمكانية نقل المقاومة للمتممة بتعداء ثابت لشعوررة المثقبة الكروزية (المؤهبة لحل المتممة في المصل الطبيعي) بالدنا النوعي للسائط المثقبي المتامم complementary DNA للبروتين المنظم للمتممة.

2.2.3 التوجّه للأنسجة

لا ينبغي أن تكون استجابة الثوي المناعية من أجل مكافحة العدوى الطفيلية على حساب تخريب الأعضاء الحيوية (مثل القلب والأعصاب المحيطية)، وربما تكون الاستجابة المناعية المثبطة أخطر في تلك الأنسجة الحيوية حيث يمكن حتى للأذية البسيطة أن تكون مميتة وتكون القدرة على الترميم محدودة (مثل جهاز النقل القلبي)، ومن المرجح أن تكون المثقبة الكروزية قد تطورت حتى تفضل عدوى أنسجة معينة أكثر من غيرها، وتفضل طفيليات أخرى النسيج العضلية أو العصبية مثل داء المقوسات toxoplasmosis والشعريّات trichinellosis وأنواع الشريطيات Taenia والمتكيسات العضلية sarcocystis، ويعتمد كل من هذه الأنواع على ثوي لآحم يتغذى على ثوي وسيط لإتمام دورة حياته، ولا توجد بيئة على أن تناول الأنسجة المصابة بعدوى المثقبة الكروزية له دور في دورة حياة هذا الطفيلي، لذلك من المرجح أكثر أن الميل للنمو في العضلات والأنسجة العصبية مرتبط باستراتيجية

من أجل البقاء المديدة للطفيلي لدى الثوي أكثر من كونها استراتيجية مرتبطة بالسراية المباشرة إلى أنثويين ثانويين.

يرتبط تحريض الإنترفيرون- γ للبلاعم لتحريض فعاليتها القاتلة للمثقيبات بإنتاج بيروكسيد الهدروجين، ومع ذلك تخفق معالجة البلاعم المفعلة بالكاتالاز أو ديسموتاز فوق الأكسيد أو بنزوات الصوديوم بهدف التخلص من مستقبلات الهبة التنفسية respiratory burst في تثبيط النشاط القاتل للمثقيبات في الزجاج، مما يقترح وجود آلية مستقلة عن الأكسجين لتحريب المثقيبات الكروزية، وأظهرت دراسات لاحقة أهمية أكسيد النترريك في آلية القتل لدى الفئران، إذ تنتج البلاعم المبرمجة بالإنترفيرون γ أكسيد النترريك NO، وتحتصر إضافة مثبط سينثاز أكسيد النترريك نشاط قتل المثقيبات، وتعديل مستويات الأرجينين خارج الخلوي-1 (ركيزة من أجل إنتاج أكسيد النترريك) نشاط البلاعم القاتلة للمثقيبات، كذلك يمكن لأكسيد النترريك أن يكون ساماً للمثقيبات الكروزية بقوة، وفي الحي يتحرض صنع سينثاز أكسيد النترريك القابل للتحريض (iNOS) inducible NO synthase على مستويات البروتين والرنا المرسال، وينطلق أكسيد النترريك خلال العدوى الحادة بالترافق مع إفراز IFN- γ و TNF، وينتج عن إعطاء مثبطات لإنتاج أكسيد النترريك زيادة التأهب للمثقيبات الكروزية لدى الفئران، كذلك تعد الفئران التي تحمل خللاً في جينات iNOS مؤهبة لهذه العدوى، ويمكن تثبيط آلية قتل البلاعم للمثقيبات الكروزية المحرض بالإنترفيرون- γ المعتمد على أكسيد النترريك بإضافة الإنترلوكين-10 أو عامل النمو المحوّل بيتا TGF- β في الزجاج.

تشارك الخلايا الفاتكة الطبيعية في الاستجابة المناعية الخلقية لعدوى المثقيبات الكروزية، وتفرز هذه الخلايا IFN- γ بعد حضنها مع المثقية الكروزية في الزجاج، وتبين ذلك بمحضن خلايا طحال مأخوذة من الفئران العارية nude mice منعدمة التوتة مع المثقية الكروزية وتحري إفراز الإنترفيرون- γ ثم إظهار أن المعالجة المسبقة للخلايا الطحالية بمضادات وحيدة النسيلة للفاتكات الطبيعية (NK1.1) (KLRB1) تحصر إنتاج IFN- γ ، ويتوقع بالتالي وجود دور تحصينسي للفاتكات الطبيعية في عدوى المثقية الكروزية لأن IFN- γ ينشط البلاعم على قتل هذا الطفيلي، وفي الحقيقة توجد ذراري فأرية مقاومة للمثقية الكروزية تصبح مؤهبة للعدوى بعد معالجتها بأضداد NK1.1، لذلك يبدو أن هذه الخلايا الفاتكة الطبيعية مصدر باكر للإنترفيرون- γ الذي يساعد في مكافحة تنسخ الطفيلي قبل بدء الاستجابة المناعية المكتسبة، كذلك ربما تشارك الفاتكات الطبيعية في الاستجابة المناعية لاحقاً في العدوى لأنها توجد في

الآفات الالتهابية في العضلات لدى فئران التجربة بعد العدوى بتسعة أشهر تقريباً.

3.2.3 النماذج الحيوانية والمناعة المكتسبة

تكاثرت المثقبة الكروزية وتنتشر في الثدي قبل بدء الاستجابة المناعية النوعية المضادة للطفيلي، ويظهر الطفيلي لدى الفئران للمرة الأولى في الدم بعد 5-7 أيام من العدوى ويزداد عددها حتى يمضي 3-4 أسابيع من العدوى فتموت الفئران أو تسيطر الاستجابة المناعية على العدوى، وتشابه مستويات الطفيليات في الدم لدى الفئران المعطلة جينياً فيما يتعلق بالجين المفعّل للتأشب *Recombination activating gene (RAG)* المعوزة لوظيفة البائيات والتائيات مقارنة مع الفئران من النمط البري حتى اليوم 13 من العدوى، وهو الوقت الذي يصبح فيها تَطْفُلُنَ الدَّم أعلى لدى الفئران التي عَطَلت فيها *RAG* جينياً، ويشير هذا إلى أن تأثير الاستجابة المناعية المكتسبة قليل حتى بعد قرابة أسبوعين بعد العدوى، ورغم إمكانية اكتشاف أعداد المثقبة الكروزية في اليوم السابع تقريباً لدى النماذج الفأرية إلا أن وجود الأضداد التحصينية يتأخر عدة أسابيع، وأثبتت الدراسات لدى الفئران الساذجة مناعياً عدم تحصيل الأضداد المأخوذة من فئران مصابة بعدوى حادة ضد عدوى المثقبة الكروزية، ومع ذلك ينقص مستوى تطفن الدم والوفيات التالية للتحمدي بطفيليات فوعية لدى فئران التجربة أو جردان التجربة الذين تلقوا مصولاً من حيوانات نجت من عدوى حادة.

ظهرت أهمية *IgG* في الاستجابة المناعية الخلطية، ويمكن إزالة المكونات التحصينية من الفئران المصابة بعدوى مزمنة بواسطة البروتين *A* الخاص بالعنقوديات (الذي يمتص *IgG*)، كذلك يستطيع المكوّن *IgG* المنقى من كامل المصل نقل التحصين، وبعد الصنفان الفرعيان 1 و 2 من *IgG* قادرين على التخلص من المثقبة الكروزية، وتتواسط الأضداد التحصين من المثقبة الكروزية بالطهارة وتفعيل المتممة والسمية الخلوية المتواسطة بالخلايا المعتمدة على الضد.

للتائيات دور تحصيني في الاستجابة المناعية المكتسبة للمثقبة الكروزية، وأظهرت التجارب على الفئران أن تفعيل التائيات مرتبط مع المقاومة للعدوى، وتبين أن نقل التائيات المنفعل من الفئران المنعّعة ضد المثقبة الكروزية ينقل المقاومة إلى الفئران التي يجري تحديها بالمثقبة الكروزية، ورافق عوز وظيفة التائيات مع زيادة الحساسية للعدوى، وثبت هذا لدى الفئران العارية التي استؤصلت التوتة لديهم، ولدى الفئران التي عولجت بالسيكلوسبورين *A* ومضادات $CD4^+$ ومضادات $CD8^+$ ولدى الفئران التي حذفت من الجينوم الخاص بها جزيئات $CD4^+$ أو $CD8^+$ أو β -ميكروغلوبولين أو الناقل

المترافق مع معالجة المستضد (TAP-1) Transporter associated with Antigen Processing أو MHC، وتترافق زيادة التأهب مع عوز وظيفة التائيات خلال العدوى الحادة، ولا يتغير تطفلن الدم أو البقا عند نضوب التائيات لدى الفئران بعد نجاتها من العدوى الحادة، ويقل دور التائيات وأهمية المناعة الخلطية في مكافحة العدوى بعد المرحلة الحادة.

بيّنت الدراسات وجود تائيات نوعية للطفيلي من النمطين $CD4^+$ و $CD8^+$ ، إذ عُزلت التائيات $CD4^+$ من أطحلة الفئران المصابة بالعدوى وتكاثرت تلك الخلايا الموجهة ضد مستضد المثقبيّة الكروزية بأسلوب مقيد بـ MHC، وتعرّف خط التائيات $CD4^+$ على مستضدات غير نوعية من السّائط المثقبي ولم يتفاعل تصالياً مع أنواع الليشمانية أو المقوسات الغوندية، وحصنت هذه التائيات المتلقين المساجين من عدوى التحدي المميّة بالمثقبيّة الكروزية، كذلك عُزلت خلايا تائية $CD4^+$ وانثُست من فئران مصابة بعدوى المثقبيّة الكروزية وتكاثرت وأفرزت سيتوكينات استجابة للبروتين السطحي SA-85 وهو فرد من طائفة سياليداز، وأمكن معرفة أن حائمة MHC II في هذا البروتين مؤلفة من متوالية من 20 حمضاً أمينياً، وأمكن عزل خلايا $CD8^+$ من الفئران المنعدية تستطيع حل الخلايا المستهدفة المنعدية بالطفيلي بأسلوب مقيد بـ MHC، ولم يمكن تحديد المستضدات الطفيلية المشاركة في تنبيه التائيات $CD8^+$ ، وأمكن في دراسة أخرى اكتشاف تائيات $CD8^+$ مقيدة بـ MHC I من أطحلة فئران مصابة بالعدوى قادرة على حل الخلايا المستهدفة، وهي تقدم حواتم من عائلة سياليداز المفروق البروتينية، وتمكّنت تلك اللمفاويات السامة للخلايا من نقل التحصين المنفعل ضد عدوى التحدي.

جرى تحليل الرشاحة الالتهابية في حيوانات التجربة المنعدية بالمثقبيّة الكروزية بحثاً عن واصمات سطحية خلوية، ودرس ذلك لدى فئران C3H/HeN خلال العدوى الحادة وبدء الإزمان والعدوى المزمنة المتأخرة، وتألّفت الرشاحة الالتهابية من اللمفاويات بالدرجة الأولى ومن البلاعم، وحملت اللمفاويات بالدرجة الأولى واصم التائيات Thy1.2، وقد وُجد نمطاً للخلايا التائية $CD4^+$ و $CD8^+$ في الرشاحة في العضلات الهيكلية والعصب الوركى والنخاع، وسيطرت التائيات Thy1.2 على اللمفاويات في الأنسجة خلال العدوى الحادة في دراسة أخرى، وسيطرت $CD8^+$ على الرشاحة، وشكّلت البائيات أقل من 1% من خلايا الرشاحة الالتهابية، وحُلّت أنسجة من المصابين باعتلال عضل القلب المزمن بدءاً شاغاس فكانت التائيات نمط الخلايا المسيطر على الرشاحة الالتهابية أيضاً، وكانت نسبة التائيات $CD8^+$ أعلى من $CD4^+$ ، وحمل الكثير من التائيات $CD8^+$ الغرانزيم A.

تبدى التائيات في عدوى المثقبة الكروزية مجموعة مختلفة من الوظائف المضادة للطفيليات، فهي تقدم المساعدة بتنبه البائيات على إنتاج الأضداد النوعية للطفيلي، وتبين أن التائيات المشتقة من أطحلة الفئران المصابة بعدوى المثقبة الكروزية تستطيع تحريض الخلايا الطحالية الطبيعية لإنتاج أضداد موجهة للطفيلي عند تنبيهها في الزجاج. بمستضد المثقبة الكروزية، ويدعم تفعيل وظيفة التائيات المساعدة سيطرة IgG2a و IgG2b على عدوى المثقبة الكروزية مما يعد نموذجياً للاستجابة المعتمدة على التائيات $CD4^+$ ، كذلك تنتج التائيات سيتوكينات في عدوى المثقبة الكروزية تتواسط وظائف هامة مضادة للطفيليات، فتحل التائيات $CD8^+$ خلايا الثوي المنعدية بالمثقبة الكروزية ما يقطع دورة حياة الطفيلي ويحد من تنسخه، ولوحظ أن الفئران التي تعوزها جينات التحكم بالبيرفورين perforin أو سبل الحل الخلوي المتواسط بفرازيم B تصاب بتطفلن الدم والوفاة الناتجة عنه على نحو يشبه فئران النمط البري، مما يقترح احتمال ألا تكون الوظيفة الحالة للخلايا الخاصة بالتائيات آلية التحصين التي تؤديها التائيات $CD8^+$ ، وأظهرت إحدى الدراسات أن التائيات النوعية للمثقبة الكروزية تنتج $IFN-\gamma$ و $TNF-\alpha$ عند التنبيه مما يطرح إمكانية أن تأثيرات تلك الخلايا تكون بإطلاق السيتوكينات.

3.3 أمراض الوظيفة المناعية وتعديلها

1.3.3 الأمراض

تتوضع الآفات الالتهابية في الدراسة الهيستوباثولوجية للمرض الحاد حيث توجد الطفيليات بكثرة. مما يدل على أن الضرر الالتهابي موجه ضد الطفيلي، ويوجد بعض الخلاف حول أمراض داء شاغاس المزمن، رغم ترجيح أن المرض ينتج عن استجابة مناعية ذاتية موجهة ضد الأعضاء المصابة أو من الضرر التالي للالتهاب الناتج عن بقاء الطفيلي، ويدعم الفرضية المناعية الذاتية ملاحظة صعوبة إظهار طفيليات المثقبة الكروزية الحية في الأعضاء المصابة بالدراسة الهيستولوجية وأن التائيات المناعية الذاتية والأضداد المناعية الذاتية تتطور خلال العدوى بالمثقبة الكروزية، كذلك ترافقت الأضداد المناعية الذاتية والتائيات المناعية الذاتية مع داء شاغاس المزمن أو الآفات المزمنة، وتحاكي بعض مستضدات المثقبة الكروزية حزيئياً أنسجة الثوي المصابة، ويفترض أن العدوى المزمنة تسبب فقدان التحمل وبالاشتراك مع المحاكاة المستضدية تسبب هجوماً مناعياً ذاتياً نوعياً ضد أنسجة القلب والمعوي والأعصاب المحيطة.

تقول فرضية أخرى أن الالتهاب المترقي الموجه ضد الطفيليات التي تستقر في الأعضاء المستهدفة يسبب ضرراً باثولوجياً يدل على العدوى المزمنة، ووجدت دراسات تدعم تلك الفرضية المستضدات طفيلية والدنا في العديد من الرشاحات الالتهابية المزمنة، وأثبتت أن معالجة الحيوانات المصابة بعدوى مزمنة أو البشر بمضادات الطفيليات تحسن المرض وتشفيه، ويبدو أن كلتا الآليتين يمكن أن تشارك في أمراض داء شاغاس.

2.3.3 المناعة الذاتية ومرض داء شاغاس

تدعم عدة ملاحظات نظرية أن المناعة الذاتية تسبب الضرر في داء شاغاس المزمن، إذ لا يمكن العثور إلا على القليل من الطفيليات في الآفات الالتهابية بالدراسة الهستولوجية التقليدية، ويقترح ذلك احتمال ألا يكون المرض محرّضاً بالتفاعل ضد الطفيلي، كذلك لا يصاب إلا قرابة ثلث الأشخاص المصابين بعدوى مزمنة بداء شاغاس، رغم أن تطفلن الدم المزمن يصيب معظم المنعدين، ويقترح ذلك وجود بعض العوامل الأخرى إضافة إلى عدوى المثقبيّة الكروزية المزمنة التي تحدّد الأشخاص المستعدين للإصابة بالمرض، وربما يتعلق التأهب للمرض المناعي الذاتي بالثوي، كذلك يعد داء شاغاس المزمن نوعياً للعضو كثيراً، وتقتصر الإصابة على القلب والأنسجة العصبية وتعصيب الأمعاء فقط عموماً رغم أن الطفيلي يمكن أن يستقر في أي نمط خلوي تقريباً، وتقترح نوعية إصابة الأعضاء في داء شاغاس احتمال تفضيل مناعي ذاتي لهذه الأعضاء، ويحتمل أن تكون الفترة الطويلة نسبياً حتى يظهر المرض ضرورية لإحداث المرض بالمناعة الذاتية، وبعد وجود تائيات مناعية ذاتية وأضداد لدى الأشخاص المنعدين ولاسيما عند ترافقها مع المرض دليلاً على دور المناعة الذاتية في الأمراض، رغم وجود احتمال توجيه الاستجابات السابقة ضد الطفيلي وأن لا تكون ناتجة عن مرض مناعي ذاتي.

يمكن إظهار الأضداد المناعية الذاتية بسهولة لدى الأشخاص المصابين بعدوى المثقبيّة الكروزية، وتوجد أضداد العضل القلبي والأنسجة العصبية بمستويات عالية لدى المنعدين من البشر أو الفئران مقارنة مع الأشخاص غير المنعدين، وربما يدل العثور على أضداد العضل القلبي والأنسجة العصبية على أنها تسبب ضرراً مناعياً ذاتياً لهذه الأنسجة، أو قد تنكشف المستضدات العضلية القلبية والعصبية في الأنسجة المتضررة بالعدوى مما يولد أضداداً للأنسجة تحرّبها أكثر.

تدعى معظم الأضداد الذاتية الموجودة في مصول الأشخاص والفئران المنعدين بالمثقبيّة الكروزية بالأضداد الذاتية الطبيعية نظراً لإمكانية العثور عليها بمستويات منخفضة في مصل الأشخاص والفئران

الطبيين، وتكون هذه الأضداد المناعية الذاتية موجّهة ضد بروتينات معينة وليست بالضرورة دليلاً على مرض مناعي ذاتي، وربما تنتج تلك المستويات العالية من الأضداد المناعية الذاتية الطبيعية بعد عدوى المثقبة الكروزية عن الاستجابة التكاثرية للمفاوية متعددة النسيلة التي تحدث خلال العدوى الحادة، ولا تتعلق مستويات هذه الأضداد الطبيعية المزمّن لدى الأشخاص المصابين بالمثقبة الكروزية مع المرض.

3.3.3 المحاكاة الجزئية في داء شاغاس

تبيّن أن المحاكاة الجزئية لمستضدات الثوي من قبل مستضدات الطفيلي تولد أضداداً ذاتية توجد في العدوى المزمنة بالمثقبة الكروزية، ويحتاج الأمراض المناعية الذاتية بالمحاكاة الجزئية إلى تحريب تحمّل الجهاز المناعي للمستضدات الذاتية، ويمكن لتخريب التحمل السابق أن يحدث استجابة للعدوى المزمنة بالمثقبة الكروزية أو نتيجة الاستجابة التكاثرية للمفاوية عديدة النسيلة التي تحدث في مرحلة باكورة بعد العدوى، ورغم وصف العديد من حواتم المحاكاة الجزئية إلا أن القليل منها يتعلق بالمرض في العدوى المزمنة بالمثقبة الكروزية.

كُشفت لدى القوارض مثلاً مستويات عالية من الأضداد لمستضدات شغاف القلب والأوعية الدموية والنسيج الخلائي في مصول المصابين (من التّديّات) بعدوى المثقبة الكروزية، وأمكن امتصاص تلك الأضداد بمستضدات الشعرورة epimastigote مما يدل على وجود تفاعلية متصالبة، وتبيّن أن الأضداد السابقة الموجهة ضد حواتم ألفا-غالاكتور كانت نوعية لبروتين لامينين laminin الفأري (الموجود في الطبقة القاعدية من الغشاء القاعدي) وليس ضد لامينين البشري، كذلك وجد أن أضداد الشغاف والأوعية والنسيج الخلائي (ألفا غالاكتور/لامينين) أو غيرها من الأضداد الذاتية تنقل المرض إلى الحيوانات غير المنعدية.

يوجد بروتين على سطح السّائط المثقبي بالترافق مع السوط F1-160 يحاكي من الناحية الجزئية الضفيرة العضلية المعوية والعصبونات المحيطية، وتوجد هذه الأضداد لدى ثلث المصابين بمرض شاغاس المزمّن، دون أن يبدو أنها ترتبط بنشاط المرض لدى هؤلاء المرضى، كذلك لم تشاهد استجابة التائيات لذلك البروتين لدى الأشخاص المصابين بداء شاغاس، ولم يكن النقل المنفعل لتلك الخلايا التائية المناعية فعالاً دوماً.

تبيّن أن البروتين Po الرياسي (ببتيد R13) يتفاعل تصاليباً مع البروتين الوظيفي على المستقبلات

الأدريّة البشرية B1، وتسبب أضرار هذه المستقبلات بواسطة التمنيع بالبيتيد R13 تبدلاتٍ على تخطيط كهربيّة القلب لدى الفئران مشابهة لما يحدث في التهاب القلب في داء شاغاس المزمّن دون ملاحظة تبدلات في الأعراض المضميّة.

تشاهد أضرار لبروتين المثقبيّة الكروزيّة الذي يدعى B13 في موصول جميع مرضى اعتلال عضل القلب في داء شاغاس المزمّن، ويتفاعل هذا الضد تصالبياً مع ميوزين القلب البشري، وتشاهد هذه الأضرار لدى خمس الأشخاص عديمي الأعراض، كذلك اكتشفت أضرار تائيات موجهة لكل من B13 والميوزين في عينات الخزعة المأخوذة من اعتلال عضل القلب في داء شاغاس المزمّن، وتفتقر النتائج السابقة أن الأضرار والتائيات الموجهة ضد الميوزين القلبي تكون ممرضة في الاعتلال القلبي السابق أحياناً، ومع ذلك لم يسبب نقل الأضرار والتائيات في النماذج الحيوانية الموجهة ضد الميوزين تبدلاتٍ ممرضة، وربما لا يكون النموذج الفأري صحيحاً، أو ربما يكون إعطاء الميوزين في جرّد لويس نموذجاً حيوانياً أفضل كما هو الحال في حمى الروماتزم.

4.3.3 الأمراض الموجهة ضد الطفيلي

إن الدراسات التي تبحث في مشاركة المناعة الذاتية في الرشاحة الالتهابية في داء شاغاس المزمّن غير حاسمة لذلك افترض أن الاستقرار المزمّن للطفيليات في أنسجة الثوي المصابة يمكن أن يسبب مرضاً مزمناً إما بأذية النسيج مباشرة أو بتركيز الاستجابة الالتهابية في أنسجة الثوي، وربما يصعب إظهار الطفيليات في الآفات بسبب نقاط ضعف التقنيات الحالية، ومن المعروف أن الأشخاص المصابين بعدوى مزمنة يشكّلون محباً للطفيليات، وربما تتعلق إصابة المنعدي بالطفيلي بعدوى مزمنة بحمل burden الطفيلي أو اختلافات الذراري أو تنوع الاستجابة المناعية لدى الثوي، وربما تنتج نوعية العضو المصاب عن توجه tropism الطفيلي نحو الأنسجة القلبية والعصبية، لذلك ربما يعود سبب طول الزمن قبل تحلي المرض إلى بطء ترقي المرض.

يدل عاملان آخران على الضرر الموجه ضد الطفيلي، أولهما أن كابتات المناعة تزيد العملية المرضية ولا تحسنها وتسبب تفاقم الآفات المرضية لداء شاغاس، رغم إمكانية القول أن فقد الاستجابة المناعية يسمح باستمرار نمو الطفيلي وضرره، والعامل الثاني هو أن إعطاء العلاج المضاد للطفيليات في المراحل الباكرة من داء شاغاس يقلل الترقى إلى المرض المزمّن، كما دلت إحدى الدراسات على عدد قليل من المرضى.

4.3 التوجهات البحثية المستقبلية

يجب توفر المزيد من البيئة لدعم أو رفض فرضية المناعة الذاتية في داء شاغاس، وتعد إمكانية إحداث المرض القلبي بداء شاغاس بنقل الخلايا المناعية أو الموصول دون الطفيليات في النماذج الحيوانية بيئة كافية، وستقدم التجارب الحيوانية التي تشفى فيها العدوى المزمنة من داء شاغاس بالمعالجة الكيميائية نموذجاً لتقييم حاجة الطفيليات للبقاء persistence حتى تحدث باثولوجيا مزمنة. تشير دراسة غير معشاة على مرضى عولجوا بمادة بنسزنيديازول Benznidazole إلى نقص المضاعفات القلبية مقارنة مع غير المعالجين، مما يدل على أن الطفيلي هو ما يحدث الأمراض، ويجب بدراسات استباقية ذات شاهد تأكيد أن العلاج السابق أو أدوية أخرى حديثة كاف للوقاية من الإصابة القلبية مما سيؤكد مسؤولية الطفيلي السابقة، كذلك يلزم الربط الأفضل بين المرض القلبي السريري والتظاهرات المناعية الذاتية، ومن المهم البحث عن علاجات تمنع الضرر القلبي المناعي الذاتي مما يستلزم المزيد من البحث لتعلم أفضل طريقة تدخل.

5.3 الاستنتاجات

تدعم الموجودات السابقة أهمية الطفيلي في إحداث مرض شاغاس المزمن، وضرورة البحث عن معالجات مضادة للطفيليات أكثر فعالية وأقل سمية، وقد تقوي الآليات المناعية الذاتية الأمراض الموجه ضد العدوى المزمنة بالمتفوية الكروزية أو تكون ضرورية له، ويمكن لفهم تلك الآليات المناعية الذاتية على نحو أفضل أن يساعد في إيجاد معالجة معدلة مناعياً تفيد في الشفاء من الطفيليات وإنقاذ ضرر داء شاغاس المزمن.

4. الأمراض القلبية الأخرى المتوسطة مناعياً

يمكن لعدوى فيروسية معينة أن تسبب مرض العضلة القلبية المتواسط مناعياً، ويمكن تقسيم تلك الأمراض إلى فئتين رئيسيتين، التهاب عضل القلب واعتلال عضل القلب التوسعي.

1.4 التهاب عضل القلب

تشمل المظاهر الرئيسة لالتهاب عضل القلب اضطرابات النظم القلبي أو فشل القلب الاحتقاني أو الصدمة قلبية المنشأ، وتشمل موجودات تخطيط القلب الكهربائي تبدلات غير نوعية في الموجة ST-T، ويؤدي مخطط صدى القلب بقاء حجم البطين طبيعياً مع نقص تقلصيته باكراً خلال سير

المرض، ثم يضخم القلب لاحقاً مع رقة العضلات في المرض المزمن، وقد يصاب البطينان في هذه الحالات المزمنة، ولا يعد أي من الموجودات السابقة مشخصاً لالتهاب عضل القلب، ولم يمكن سابقاً تأكيد التشخيص إلا بعد الوفاة، إلا أن خزعة باطن القلب عبر القنطار مكّنت من ذلك.

يختلف وقوع المرض بين 1-10/100 ألف من السكان، ويتعلق سبب هذا التفاوت الكبير بالتعرض لأنماط وذراري مختلفة من الفيروسات الموجهة للقلب إضافة إلى الاختلافات الجينية لدى جمهرات الثوي، ويشفى معظم المرضى تلقائياً ولا يحتاجون إلا المعالجة الداعمة، لكن معدل البقاء مدة خمس سنوات لدى مرضى التهاب عضل القلب ذي الخلايا العملاقة يزيد عن 50% بقليل فقط، وتكون معدلات الوفيات لدى الأطفال أكبر.

2.4 اعتلال العضلة القلبية التوسعي

هو شكل مزمن من الأمراض القلبية يتميز بتوسع البطين الأيمن وخلل تقلصه، ويتنوع الطيف السريري بين اعتلال عضل القلب عدم الأعراض إلى فشل القلب الاحتقاني الشديد، كذلك يمكن للمرضى أن يصابوا بعلامات اضطرابات النظم واحتقان الوريد الرئوي ونظم الحذب الثلاثي وقلس ثلاثي الشرف وأعراضها. إن حصيلة المرض سيئة حالما يُشخص، ويصل معدل الوفاة فيه إلى قرابة نصف المرضى.

لا يعرف بالضبط عدد الحالات التي ترقّت فيها الحالة من التهاب عضل القلب إلى اعتلال العضلة القلبية التوسعي وذلك لعدم أخذ خزعات من شغاف وعضل القلب روتينياً، وتشير بعض الدراسات إلى وجود علاقة بين الحالتين، رغم بقاء الحاجة لتأكيد التشخيص بالخزعة وبالتالي تأكيد العلاقة أو نفيها.

3.4 الوبائيات

يبدو أن هناك علاقة بين التهاب عضل القلب واعتلال العضلة القلبية التوسعي من جهة وعدوى سابقة بفيروس كوكساعي إذ وجد لدى الأطفال والرضع المصابين باعتلال العضلة القلبية التوسعي زيادةً معتدّة في الأضداد المعدّلة للفيروس، كذلك وجدت متواليات الحمض النووي النوعية لفيروس كوكساعي B في الأنسجة القلبية لدى عدد قليل من المرضى، وكان اختبار تفاعل سلسلة البوليميراز إيجابياً من أجل العديد من العوامل الفيروسية في خزعات الشغاف والعضل لدى الكثير من الأطفال

الذين لديهم شك بالتهاب عضل القلب، وكانت أغلب الفيروسات من نوع الفيروس الغداني أكثر من الفيروس المعوي.

4.4 اعتبارات مناعية ذاتية

يستقصي الباحثون حالياً دور الأضداد الذاتية للقلب لتفسير المرض كما هو الحال مع أمراض أخرى متواسطة بالمناعة في القلب، وأظهر استخدام النسيج القلبي من الجرذان والبشر (إما مقاطع مجمدة أو خلايا عضلية معزولة) ودراسات التآلق المناعي أن الأضداد تتوضع على الخلايا العضلية معطية نموذجاً يأخذ شكل غمد الليف العضلي sarcolemmal، أو على التخطيطات العضلية مما يعطي نموذجاً ليفياً fibrillar، وليس من الواضح فيما إذا كان النموذجان يمثلان شكلين مختلفين من المرض لأن كلا منهما يشاهد في مصول الفئران المنعة بالميوزين القلبي، وليست نوعية هذين النموذجين واضحة لأن العديد من المصول الطبيعية تعطي نموذجاً مشابهاً في بعض الدراسات، ويعد استخدام تقنية لطخة وسترن المناعية Western immunoblot أكثر حساسية، إذ أظهر عدد كبير من الحالات تفاعلية إيجابية دون مشاهدة أي نموذج فريد في أي من المجموعتين، وتفاعلت مصول التهاب العضل القلبي أكثر مع السلاسل الثقيلة من الميوزين، في حين تفاعلت مصول اعتلال عضل القلب أكثر مع أكين العضلات، كذلك تفاعل الكثير من المصول الطبيعية مع تلك المستضدات لكن بعبارة منخفضة، وربما تلزم تقنيات أخرى مثل مقياسة المُنَمَّرِ المُنَاعِيِّ المُرتَبِطِ بِالْإِنْزِيمِ ELISA باستخدام مادة السلسلة الثقيلة المنقاة من الميوزين القلبي من أجل التقييم السريري لتلك الأضداد.

أظهرت دراسات ELISA أن الأضداد الذاتية لناقل نوكليو تيد الأدينوزين ارتفعت لدى ثلاثة أرباع مرضى اعتلال العضلة القلبية التوسعي، في حين بقيت مصول الشاهد ضمن الحدود الطبيعية وذلك باستخدام مجموعة متنوعة من البروتينات الخلوية الهيكلية القلبية (ميوزين، ولامينين ومستقبلات β_1 الأدرينية) إضافة إلى مكونات المتقدرات مثل ناقل نوكليو تيد الأدينوزين (ANT) ونازعة هيدروجين الكيتون ذات السلسلة المتفرعة branched-chain ketodehydrogenase (BCKD).

تظهر النتائج السابقة أن العديد من المرضى المصابين بالتهاب عضل القلب ومرضى اعتلال العضلة القلبية التوسعي يمتلكون أضداداً ذاتية لعدد من المكونات القلبية، ويلزم تقييم على نطاق واسع قبل استنتاج أن اكتشاف ضد معين أو مجموعة أضداد تعد حساسة ونوعية على نحو كاف لاستبدال الخزعة من الشغاف والعضل القلبي كأداة تشخيصية أولية.

لا يعرف أن أياً من الأضداد القلبية يؤدي دوراً مباشراً، ومع ذلك يقترح وجود أضداد مستقبلات $\beta 1$ الأدرينية في اعتلال العضلة القلبية التوسعي وداء شاغاس بقوة وجود تأثير إمرضى مباشر، لأن المستضد متاح على سطح خلية العضلة القلبية، ويمكن لأضداد المستقبلات السابقة أيضاً أن تحرض استماتة خلايا العضلة القلبية المعزولة لدى البالغين، ويتراقف ظهور أضداد تفعّل المستقبلات مع نقص وظيفة القلب في فشل القلب المزمن، كذلك ربما يكون لأضداد المتقدرات ANT و BCKD عقايل ضائرة على وظيفة القلب، وليس من الواضح فيما إذا كانت هذه الأضداد تستطيع الوصول إلى المستضدات المستهدفة في الأحياء.

5.4 المظاهر الجينية

لقد تأكّد المنشأ المناعي الذاتي الممكن لالتهاب عضل القلب مع اعتلال العضلة القلبية التوسعي لدى البشر إضافة إلى توثيق التراقف بين التهاب عضل القلب التحريسي مع معقد التوافق النسيجي الكبير لدى الفئران، لذلك أجريت عدة دراسات من أجل تحديد العلاقة مع MHC البشري، وأعلن العديد من الباحثين عن زيادة تكرار HLA-DR4 ونقص تكرار HLA-DR6 لدى مرضى اعتلال العضلة القلبية التوسعي، كذلك وُجد زيادة النمط الفردي DR4-Dqw4 لاختطار الإصابة بالمرض.

6.4 المظاهر البيئية

لالتهاب عضل القلب سببان عدوائيٌّ وغيرُ عدوائي. يتراقف التهاب عضل القلب الحاد مع العدوى بأنماط عديدة تشمل الجراثيم والريكتسيات والفيروسات والفطور والحيوانات الأوالي والديدان، وكما ذكر سابقاً تشارك عدة فيروسات في هذا المرض ووجدت فيروسات عدة في القلب في بعض الحالات، وأشيع الفيروسات المشاركة الفيروسات المعوية والفيروسات الغدانية، ونُشر عن تراقف العدوى بالمجموعة B من فيروس الكوكساکي مع نصف الحالات الحادة على الأقل من التهاب عضل القلب، ووجدت مستضدات الفيروس كوكساکي B بالتألق المناعي في ثلث الخزعات المأخوذة من العضلة القلبية من جثث المصابين بالتهاب عضل القلب، وكان النمط المصلي B3 أكثرها شيوعاً.

7.4 النماذج الحيوانية

لقد أُنهت الفيروسات المعوية غالباً بإحداث التهاب عضل القلب واعتلال العضلة القلبية التوسعي لدى البشر، واستخدمت نماذج حيوانية مصابة بالمرضى السابقين لاستقصاء الآليات الإراضية لهما،

ورغم أن العدوى بفيروس كوكساكي B3 شائعة نسبياً لدى البشر إلا أن حدوث المرض القلبي الهام سريرياً غير شائع لدى البشر مما يقترح أن الاختلافات في استجابة الثدي هامة جداً، وربما تعود تلك الاختلافات إلى عوامل جينية أو ترتبط بمستقبلات نوعية للفيروس على نسيج الثدي، لذلك استخدمت خلفيات جينية متعددة لدراسة العلاقة بين الفيروس والثدي فيما يتعلق بالمرض البشري.

تبين إصابة جميع الذراري المختبرة بالتهاب عضل القلب الحاد بعد 2-3 أيام من عدوى كوكساكي B3، وبلغ المرض ذروته في اليوم السابع ثم زال تدريجياً، وكان القلب سليماً تماماً هيستولوجياً بعد 21 يوماً من العدوى، لكن التهاب العضل القلبي استمر في بعض الذراري الفأرية، وقُسمت بعض الدراسات التهاب العضل القلبي بكوكساكي B3 إلى طورين مختلفين، إذ حدث الطور الأول خلال الأسبوع الأول بعد العدوى وتميّز بنخرٍ بؤري للخلايا العضلية واستجابةٍ النهائية حادة بؤرية مع رشاحة خلوية مختلطة تألفت من الخلايا مفصصة النواة والوحيدات، وظهر الطور الثاني من الإصابة بعد تسعة أيام من العدوى وتكامل بعد 15-21 يوماً بعدها، وانتشرت العملية الالتهابية هيستولوجياً أكثر من بقائها بؤرية وتألفت بالدرجة الأولى من رشاحة خلوية بالوحيدات، ولم يمكن إظهار نخر الخلايا العضلية في ذلك الوقت، وأمكن زرع الفيروس المعدي خلال الطور الأول من المرض فقط، في حين لم يمكن عزل أي فيروس بعد اليوم التاسع، وعُثر على الأضداد الذاتية المتفاعلة مع القلب لدى جميع الذراري التي نشأت خلال الطور الثاني من التهاب عضل القلب.

أصبحت بعض ذراري الفئران المهجنة بالتهاب عضل القلب المناعي الذاتي الثانوي، وتقترح البينة المتوفرة أن الاستجابة المناعية الذاتية تعتمد على ضرر القلب المحرض بالفيروس، إذ لوحظ أن الفئران المطفورة التي تحمل IFN- γ على خلايا بيتا البنكرياسية لا تصاب بالتهاب العضلة القلبية بكوكساكي B3 حتى لو تكاثر الفيروس في أماكن أخرى، ويتحدى هذا العمل مفهوم بدء المحاكاة الجزئية للاستجابة المناعية الذاتية وتقترح أن الإصابة تنتج عن تأثير المتفرج Bystander effect، ويمكن لعدوى الفيروس أن تخدم كمساعد لمستضدات القلب التي تتحرر خلال العدوى الفيروسية للقلب.

يقدم وجود الأضداد الذاتية في الطور المتأخر من التهاب العضلة القلبية المحرض بكوكساكي B3 فرصة لتقييم الأهمية المرضية للاستجابة المناعية، وكانت الخطوة الأولى توصيف المستضد القلبي الذي تبين أنه السلسلة الثقيلة للميوزين القلبي بالدرجة الأولى، وتبين أن حقن الميوزين القلبي الفأري المنقى مع مساعد فرويند الكامل (CFA) complete Freund's adjuvant يسبب آفات تشبه

الطور المتأخر من التهاب عضل القلب المحرض بالكوكساكي B3، كذلك اقتصرَت الإصابة بالمرض على ذراري الفئران المؤهبة جينياً للمرض فقط، في حين لم تحدث الإصابة القلبية لدى ذراري الفئران المقاومة، ويمكن تحريض المرض بالبيتيدات المشتقة من جزيء الميوزين القلبي أيضاً.

للمناعة الخلوية أيضاً دور هام في إِمراض التهاب العضلة القلبية إذ وجدت التائيات المتفاعلة ذاتياً في الآفات، واكتشف نيطان من التائيات السامة للخلايا كان أحدها نوعياً من أجل الخلايا العضلية المصابة بعدوى كوكساكي B3 والآخر نوعياً من أجل الخلايا العضلية غير المصابة بالعدوى، وكانت تفاعلية النوع الثاني ناتجة عن ظهور محدّدات حديثة تحملها الخلايا العضلية بعد تغيّر استقلال الخلية العضلية المتأذية، كذلك تبين عدم إصابة الفئران المعوزة للتائيات $CD4^+$ أو $CD8^+$ بالتهاب العضلة القلبية بعد التمنيع بالميوزين مما يؤكد دور التائيات النوعية للميوزين في الإِمراض، وتشارك الاستجابات الخلطية والخلوية لميوزين القلب في الآفة فتترسب الأضداد مع المتممة في قلوب تلك الفئران.

ركزت دراسات حديثة على الدور الحاسم للاستجابة الأولية الخلوية في التبديل من مناعة ذاتية حميدة إلى استجابة مناعية ذاتية ممرضة، وينتقل التأهبُ لالتهاب عضل القلب بعد التحدي بكوكساكي B3 أو الميوزين الفأري في مساعد فرويند الكامل، إذ وجد أن أضداد $TNF-\alpha$ أو مناهضات مستقبلية IL-1 تمنع حدوث التهاب العضل القلبي أو تؤخّره لدى فئران A/J المؤهبة جينياً، مما يدعو إلى استنتاج أن تلك الوسائط الالتهابية الباكرة مطلوبة من أجل التهاب العضل القلبي المناعي الذاتي.

يمكن تحريض التهاب عضل القلب لدى الفئران بفيروسات أخرى بما يشمل الفيروس المضخم للخلايا الفأري وفيروس الحلا، وتحرض عدوى فئران BALB/c قرب الميئة بالفيروس المضخم للخلايا الفأري التهاب القلب على نحو مشابه للمرض المحرض بكوكساكي B3 لدى الفئران، ولم يمكن كشف الفيروس المعدّي في القلب بعد عشرة أيام، لكن أضداد الميوزين القلبي كانت واضحة.

8.4 المعالجة والحصيلة

كانت المعالجة الوحيدة لالتهاب عضل القلب واعتلال العضلة القلبية التوسعي حتى وقت قريب داعمةً مثل الراحة ومعالجة فشل القلب واضطرابات النظم والصمات إن وجدت، لكن زرع القلب أصبح العلاج النهائي المختار من أجل فشل القلب المعند، ويقى دور كابتات المناعة في التهاب عضل القلب مشار اختلاف، إذ وجدت دراسات متعددة على عدد قليل من المرضى أن بعض المصابين

يستجيبون على كابتات المناعة فيما يخفق آخرون أو يصابون بتفاعلات خطيرة ضائرة تمنع إعطاء هذه الأدوية، والمشكلة الكبيرة هي في تمييز المرض القلبي المتواسط مناعياً عن الأشكال المعدية أو الجينية أو السمية للمرض، ويتوقع أن تبقى معالجة الحالتين السابقتين مبهمة أو غير قابلة للتقييم حتى تظهر واصمات بيولوجية تساعد في تمييز المرض المناعي الذاتي عن الأشكال الأخرى.

5. التوجهات البحثية المستقبلية

يواجه علاج التهاب عضل القلب واعتلال العضلة القلبية التوسعي تحديات في الوقت الراهن، فالتمييز بين المرض الفيروسي والتهاب العضل القلبي المناعي الذاتي غير واضح، وتشكل معالجة مرضى الاعتلال التوسعي تحدياً أكبر، فهو ينتهي بقلب ضخم متليف غير وظيفي، واقترح إمكانية استبدال النسيج الليفي الضام بخلايا عضلية وظيفية باستخدام الخلايا الجذعية، لكن هذه الإمكانيات لم تنتقل بعد إلى حيز التطبيق، وتبقى الوقاية الاستراتيجية الأكثر عملية، فالهدف الأول هو استعراف المرضى المصابين بالتهاب عضل القلب الفيروسي الذين يحتمل أن يتطور المرض لديهم إلى مرض مناعي ذاتي، ورغم أن المهمة صعبة جداً إلا أن بعض المعلومات من الدراسات التجريبية تزرع الأمل.

إن التركيب الجيني للتوي يحدد الانتقال من التهاب العضل القلبي الفيروسي إلى المناعي الذاتي، ويؤدي معقد التوافق النسيجي الكبير لدى الفئران دوراً في ذلك، رغم أن بعض الجينات التنظيمية المناعية الإضافية تؤدي دوراً أبرز، إذ استُعرفت جينات تاهب لدى فئران BALB/c مثلاً على الصبغي 1 والصبغي 6، وبناء على البيئة الأولية يمكن لكلا الجينين أن يؤدي دوراً بوساطة تعديل استماتة التائيات، ومن الواضح أن أي خلل في استماتة التائيات بعد التنبيه المستضدي يزيد احتمال العقابيل المناعية الذاتية اللاحقة، وسيقدم وجود مثل هذه الجينات لدى البشر على شكل أليات معينة معلومات أولية هامة حول اختطار الترقى المناعي الذاتي، ويأتي دليل آخر من الدراسات المفصلة لاستجابة المناعة الخلقية الباكرا للفيروس، إذ تطلق ذراري الفئران المؤهبة مستويات أعلى من بعض السيتوكينات الأساسية مثل $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ ، وربما يشكل الارتفاع الباكر لتلك السيتوكينات أو أمثالها واصمات بيولوجية مفيدة من أجل المرض المناعي الذاتي اللاحق.

إن الهدف الثاني هو استعراف مرضى التهاب العضل القلبي المناعي الذاتي الذي يرجح أن يترقى إلى اعتلال العضلة القلبية التوسعي متعذر العكس، ومن الدلائل على ذلك هو إحداث سيتوكينين

هما IFN- γ و IL-13 لتأثيرات تحصينية هامة خلال التهاب العضل القلبي المناعي الذاتي، ومن المرجح أن يترقى المرض لدى الفئران المعوزة لتلك الواصمات السيتوكينية إلى شكل شديد من اعتلال القلب التوسعي، فإذا أمكن تكرار الموجودات لدى البشر لأمكن إدراك معلومات هامة حول اختطار اعتلال العضلة القلبية التوسعي.

إن التنبؤ بالمرض يشكل نصف الحل لأن تلك المعلومات تمهد الطريق أمام وضع بعض التدخلات المفيدة، وتبين أن تثبيط بعض السيتوكينات الحاسمة في المراحل الأبر من المرض يمكن أن ينجب عقابيل المناعة الذاتية للعدوى الفيروسية، إذ بقي إعطاء مناهضات مستقبلية IL-1 β أو الأضداد وحيدة النسيلة لعامل نخر الورم من حدوث التهاب العضل القلبي المناعي الذاتي حتى لدى أكثر الذراري تأهباً لدى الفئران وفق بعض الدراسات، ويعد التركيز على المستضدات المسؤولة عن إثارة العملية المناعية والالتهابية علاجاً واعدداً، فيبدو أن الميزين القلبي هام في حال التهاب عضل القلب الفأري مثلاً، إن لم يكن المستضد الوحيد، وفي حال كان دوره لدى البشر مشابهاً لدوره لدى الفأر كان من المهم توجيه الدراسات من أجل إنتاج تحمل نوعي للمستضد، وتبين أن إعطاء الميزين أنفياً بقي من حدوث التهاب عضل القلب المناعي الذاتي لدى الفئران بحسب بعض الدراسات، ووجد أن لقاحاً مقترناً مستحضراً من بيتيد العضل القلبي الملتهب يمكن أن يقي من حدوث التهاب عضل القلب المناعي الذاتي وقد يعاكس العملية إن أعطي في المراحل الباكرة من المرض، ولا بد من التحذير من استخدام مثل هذه المعالجة التي ربما تكون خطيرة على الجسم لدى البشر أو حتى مميتة.

6. الخلاصة

لم يركز على دور المناعة الذاتية في أمراض القلب الوعائية حتى السنوات الأخيرة، واقتصرت الدراسات حول حمى الروماتزم الحادة فيما يتعلق بالمناعة الذاتية حتى مؤخراً، لكن الاهتمام بهذه الحمى أخذ بالانحسار خلال السنوات الماضية نتيجة انخفاض معدل انتشارها في البلدان المتطورة رغم زيادة الاهتمام بها في البلدان النامية، إلا أن المؤكد أن دراسة الحمى الروماتزمية كانت المحرض على المزيد من التعمق حول دور المناعة الذاتية في أمراض بعض الأمراض القلبية المناعية الذاتية مثل داء شاغاس واعتلال العضل القلبي الفيروسي، وتوجد تحديات هامة حالياً حول إيجاد مقاييسات في الزجاج يمكن بواسطتها تعريف المرض القلبي المناعي الذاتي بحساسية ونوعية عاليتين وذلك قبل

ظهور الداء أو تفاقمه إلى درجة لا تجدي معها المعالجة، وازداد اهتمام الدراسات بتحديد مساهمة المناعة الذاتية في أمراض القلب الوعائية المبهمة مثل التصلب العصيدي.

الفصل الثالث عشر

الجواب المناعية الذاتية لأمراض الصدر

1. مقدمة

يعد السبيل التنفسي أحد أول مداخل العديد من الفيروسات والجراثيم إلى الجسم، وتكفي أجهزة الدفاع المحلية عموماً للتعامل مع معظم الجراثيم الغازية لدى الأشخاص الأصحاء، لكن إصابة الرئة بأمراض مثل توسع القصبات أو التليف تسهل دخول الجراثيم وإحداث العدوى، وتعتبر هذه الجراثيم الطبقة الظهارية مسببة مرضاً غازياً.

يتألف السبيل التنفسي من حيزين أساسيين هما المسالك الهوائية التي تمتد من الأنف إلى القصبات الانتهازية، ومن الأسناخ الرئوية ضمن النسيج الرئوي، وتشمل دفاعات المسالك الهوائية العديد من الطرائق مثل حركة الأهداب والمخاط والديروتيينات المضادة للجراثيم والوصول السريع للعدلات، ويمنع تأزر العوامل السابقة الجرثوم من إحداث العدوى، كذلك لا تستطيع أغلب الجزئيات الكبيرة الوصول إلى الأسناخ ليقصر ذلك على بعض الجزئيات المستنشقة المتناهية في الصغر، وتجاوب الأحياء الدقيقة التي تصل الأسناخ البلاعم السنخية المقيمة التي تؤدي الدور الرئيس في ابتلاع وقتل الغزاة.

يوجد في الرئتين جهاز مناعي خاص يعرف بالنسيج اللمفاوي المرتبط بالقصبات، حيث تنشأ استجابات مناعية نوعية للمستضد في تلك المواقع التي تحتوي الخلايا المتغصنة وهي الخلايا الأساسية المقدمة للمستضد، إضافة إلى وجود البلاعم والتائيات والبائيات، وتنظم البائيات في جريبات خاصة، وتحدث الاستجابة المناعية للعدوى أو لإصابة تلك المسالك، والأضداد الأساسية في إفرازات السبيل التنفسي هي من النمطين IgG و IgA، إضافة إلى وجود بائيات تفرز IgM و IgE في الرئتين، ولا يعرف

سبب وجود IgE لكنه ربما يؤدي دوراً في مكافحة الطفيليات التي تصل إلى الرئتين، وهو يؤدي دوراً رئيساً في تفاعلات فرط التحسس التي تحدث في السبيل التنفسي مثل الربو وحمى الكلا. توجد مجموعة مختلفة من الأمراض التنفسية منها الأمراض المعدية والحلالية والأرجية، وسيركز هذا البحث على السل الذي يعد أهم مرض ورمي حبيبي علمي يصيب الرئة.

2. السل

تعكس نفوذية السل الكبيرة لدى البشر قدرة المتفطرات السلية على إحداث عدوى مستمرة مدى الحياة، وهي صفة تنتج عن التأثير الديناميكي المديد مع مضيف هذا المرض، ورغم أن العدوى المكروبية بما يشمل الجراثيم عالية الأمراض تسبب سيراً حاداً يدوم عدة أسابيع إلا أن عدوى المتفطرات مثل الجذام والسل تأخذ سيراً مديداً نظراً لميل الممرضات للاستمرار في مضيفاتها، ويمكن للاستمرار المتعلق بالمتفطرة السلية أن يحدث على شكل داء فعال مزمن أو عدوى خافية، وفي كلتا الحالتين تبقى بيولوجيا بقاء المتفطرة السلية غامضة نسبياً، ويجب أن يستمر العلاج مدة طويلة نظراً لأن المضادات الحيوية المتوفرة غير فعالة في التخلص من الجراثيم الباقية، ورغم الصعوبات المتأصلة في تطبيق مثل هذه المعالجة إلا أن المضادات الحيوية أنقصت وقوع السل في معظم البلدان المتقدمة، ويبقى تأثيرها في باقي أنحاء العالم أقل بسبب نقص الموارد مما يصعب تطبيق مثل تلك المعالجات أكثر، ويعيش معظم البشر في البلدان النامية، حيث تنتشر مشاكل الصحة العمومية وسوء التغذية والازدحام، ويخلق هذا كله بيئة مناسبة لانتشار السل ووفياته، ويعد إيجاد أدوية جديدة أكثر فعالية ولقاحات فعالة العقبة الأساسية في تدبير بعض الأمراض المعدية مثل السل والملاريا وفيروس العوز المناعي البشري، ومن الجدير بالذكر هنا أن استعداد العالم المتقدم للاستثمار في مشكلات لا يعاني منها كثيراً أقل من المستوى الذي يسمح بإجراء الدراسات الكافية حول تلك المشكلات وإيجاد حلول لها بعد فهمها وإيجاد أدوية مناسبة حديثة، ولاسيما مع عدم توفر موارد كافية لذلك في البلاد النامية.

1.2 الوبائيات

تحسن إنذار السل في البلدان الغنية كثيراً خلال السنوات الأخيرة، إلا أنه ما زال سبباً رئيساً للوفاة بين الأمراض المعدية في باقي أنحاء العالم، إضافة إلى أن قرابة ثلث العالم يحمل متفطرات سلية خافية مما يشكل مستودعاً يمكن أن يتفعل تحت ظروف خاصة، ويقدر أن أكثر من 90% من المنعدين بالسل لن

يصابوا به لحسن الحظ، ومع ذلك يمكن إرجاع 1% من الوفيات في العالم سنوياً إلى السل وفق تقديرات منظمة الصحة العالمية، ولاسيما في البلدان الفقيرة. إن أوبئة السل بطيئة جداً وتمتد عبر قرون أحياناً، ويذكر أن وقوع السل عالمياً كان في انحدار منذ منتصف القرن العشرين ثم عاد للارتفاع في بعض البلدان نتيجة انتشار مُتلازمة العوزِ المناعيِّ المكتسب ونقص موارد الصحة العمومية في وسط المدن الكبيرة حيث الازدحام وزيادة الهجرة من أماكن الانتشار العالي للسل.

2.2 السل ومُتلازمة العوزِ المناعيِّ المكتسب

تعد مُتلازمة العوزِ المناعيِّ المكتسب (AIDS) *acquired immunodeficiency syndrome* لدى المصابين بفيروس العوزِ المناعيِّ البشريّ (HIV) *human immunodeficiency virus* أحد أكثر العوامل المساهمة أهمية في حدوث السل لدى هؤلاء المرضى في أماكن واسعة من العالم، إذ يسبب نقص تعداد التائيات $CD4^+$ عدم عمل البلاعم مثالياً، وعدم القدرة على بدء استجابة تحصينية، ويعد HIV العامل المعدي المشارك الذي يحمل وحيداً أكبر اختطار من أجل الترقي من عدوى المتفطرات السلية إلى المرض السلي، ويذكر أن قرابة 10% من المصابين بفيروس العوزِ المناعيِّ البشريّ يصابون سنوياً بالسل الفعال مقارنة مع اختطار 10% مدى الحياة لدى الأسوياء مناعياً، كذلك يستمر السل بالترقي أكثر لدى المصابين بعدوى HIV بسبب عدم القدرة على بدء استجابة مناعية تلاؤمية فعالة. يعد السل الدخني أكثر شيوعاً لدى مرضى AIDS أيضاً، وتشير بعض البيانات إلى أن احتمال أن يكون التأثير بين المرضين تبادلياً، فرمما ينبه السلُّ الفعال تنسخَ الفيروس مما يسرع بدء مُتلازمة العوزِ المناعيِّ المكتسب، وربما ينتج ذلك عن عامل نخرِ الورم- α الذي يحرض تنسخ الفيروس و/أو تفعيل التائيات $CD4^+$ مما يدعم تكاثر الفيروس، وتشير التقديرات الحالية إلى وجود أكثر من عشرة ملايين إصابة مشتركة بالمتفطرات السلية وفيروس العوزِ المناعيِّ البشريّ.

إن ظهور الدراري المقاومة للأدوية من المتفطرة السلية عامل هام آخر يؤثر على أوبئة السل الحالية، وتعد الذرية مقاومة لعدة أدوية *multi-drug resistant (MDR)* إذا كانت مقاومة للإيزونيازيد والريفامبيسين على الأقل، وهما الأكثر فعالية في علاج المرض، وقد نشأت حالياً عدة دراري مقاومة لعدة أدوية تشمل إضافةً إلى الدواءين السابقين الإيثامبوتول والبيرازيناميد، وتقدر منظمة الصحة العالمية أن قرابة 5% من حالات السل الفعال في العالم تنتج عن دراري مقاومة لعدة أدوية حالياً.

3.2 العصية السلية

تنتمي المتفطرات السلية إلى صنف الجراثيم الشعاعية Actinobacteria وعائلة المتفطرات Mycobacteriaceae، ويحتاج نمو المتفطرات السلية إلى الأكسجين، ويمكنها النمو إذا كان مستوى الأكسجين منخفضاً، وحتى العيش في جو خال من الأكسجين.

إن المتفطرات معروفة ببطء نموها، ويبلغ معدل انقسام المتفطرات اللّخنيّة *M. smegmatis* التي تستخدم كبديل لدراسة المتفطرات السلية قرابة 3 ساعات في المزارع المحووضة غير الملوثة axenic، وقرابة 3-4 أيام لتشكيل مستعمرة على الآغار، ويبلغ معدل تضاعف المتفطرة السلية قرابة 20 ساعة في المزارع، وتشكل مستعمرة على الآغار خلال 18-21 يوماً، ومن المظاهر الهامة لخلية المتفطرة غنى غلافها بالشمحيات، وهو يزن قرابة نصف وزن الخلية الجاف، وهذا ما يجعل المتفطرات تتجمع في تكتلات في المزرعة مما يصعب التعامل معها في المختبر، وتوجد بعض الدراسات التي تقترح أن خلية المتفطرات ربما تكون أقل نفوذية للمواد المسترطبة لوجود الحموض الفطرية والميكوزيدات، ويمكن لهذه الصفة أن تمنع نقل المواد المسترطبة إلى داخل الخلية، ويسمح الدرع الشمحي للمتفطرات السلية بالاحتفاظ بصباغ الكربول فوكسين carbol fuchsin رغم المعالجة بالحمض، ويؤدي بذلك وظيفة تحصّن المتفطرة من الشدة الفيزيائية والكيميائية، وتشير البيانات إلى أن المكونات السابقة تتواسط تأثيرات معقدة متعلقة باستجابة الثوي مناعياً، ويمكن لصفات الغلاف أيضاً أن تحدد مقدرة بعض الأدوية على دخول الخلية.

4.2 السسل السريري

يصاب عُشر المتعرضين المؤهبين الذين يستنشقون القطيرات المُعدية التي تحتوي العصية السلية بالمرض وذلك خلال بضعة أشهر إلى سنتين بعد العدوى (السسل الأولي) لدى نصف المتعدين، في حين يحدث ذلك لدى النصف الآخر بعد فترة طويلة غير محددة (السسل بعد الأولي).

1.4.2 السسل الأولي

إذا أخفقت المناعة الخلقية في التخلص من عدوى السسل تتكاثر العصيات السلية في البلاعم السنخية وتقتل الخلايا، وتنتج البلاعم المنعدية سيتوكينات وكيموكينات تجذب الخلايا البلعمية الأخرى التي تشكل في النهاية ورماً حبيبيّاً عقيدياً يدعى دَرنة tubercle، وتتضخم الدرنة إن لم يُضبط تكاثر الجرثوم

وتدخل العصيات العقد اللمفية النازحة المحلية وتتضخم هذه العقد، ويعد ذلك صفة مميزة للسلسل الأولى، وتدعى الآفة الناتجة عن تضخم الدرنه ضمن المتن الرئوي وإصابة العقد اللمفية معقد غون Ghon، وتدل التجارب على أن تجرثم الدم يمكن أن يترافق مع العدوى الأولية.

تستمر العصيات بالتكاثر حتى تحدث مناعة فعالة متواسطة بالخلايا بعد 2-6 أسابيع من العدوى، وعدم بدء هذه المناعة يسبب استمرار تخریب الرئة، ويساهم في نشوء النخر الجنبسي الوصفي للآفة السلية كل من المنتجات الجرثومية وعامل نخر الورم وجزئيات استفعال البلاعم المضادة للجراثيم مثل وسائط الأكسجين المتفاعلة reactive oxygen intermediates ووسائط التروحين المتفاعلة reactive nitrogen intermediates ومحتويات التائيات السامة للخلايا (الغرازيم والبيرفورين)، ويمكن للنخر الجنبسي أن يحدث في السفلس وداء النوسجات والمتخفيات وداء المُستخفيات والفُطار الكُرواني أيضاً.

تنتشر العصيات دموياً إذا استمر النمو الجرثومي لإحداث السلسل المنتشر الذي يدعى السلسل الدخني military، ويمكن للعصيات أن تنتشر أيضاً إذا تخرت الآفات المتجنبة ضمن المسالك الهوائية، وهنا يصبح المصاب مُعدياً لغيره، ويموت معظم المصابين إن لم يعالجوا في هذه المرحلة، أو يحدث مرض مزمن في حالات أخرى مع نوبات متكررة من المرض والشفاء مع حدوث تغيرات تليفية حول الآفات المنتخرة، ونادراً ما يشفى المصاب تلقائياً.

تحاط المراكز المتجنبة للآفات المتشكلة حديثاً بالبلاعم المفعلة، وربما تنطلق بعض المستضدات الجرثومية فتقدم إلى التائيات المحيطة بوجود IL-12 وستوكينات أخرى مما يحرض نمطاً من الاستجابة المناعية التلاؤمية. ويساهم الوجود المستمر للمستضد على الأرجح في توسع جهورات التائيات وفي التفعيل المستمر للبلاعم التي تبلع العصيات المتراكمة خلال الطور الحاد من العدوى بشراسة وتثبطها أو تقتلها، وتحيط محفظة بالمركز المتجنب إذا جرى ضبط العدوى بالمناعة الخلوية ويتشكل ورم حبيبي تحصيني، ومع الزمن يقل عدد العصيات القابلة للحياة في تلك الأورام الحبيبية، وغالباً ما تغيب هذه الجراثيم في الآفات القديمة التي تتكلس أحياناً، وتساهم التفاعلات المذكورة سابقاً في مكافحة العدوى لدى معظم الأشخاص المصابين بالعدوى.

يفشل بعض الأشخاص بإظهار الاستجابة المناعية التحصينية الموصوفة سابقاً لأسباب غير واضحة تماماً حتى الآن، وتستمر الجراثيم بالتكاثر في تلك الحالات وتنتخر الأورام الحبيبية تدريجياً، وينتج

جزء من الضرر النسيجي نتيجة الباثولوجيا المناعية، أي الاستجابة الالتهابية المفرطة التي ينتجها الثوي، وعندما يحدث النخر الجنبسي في مراكز الأورام الحبيبية تنتخر الأغلفة المتشكلة من الوحيدات والتايات التي تثبط نمو العصيات داخل الخلايا مع استمرار تكاثر الجراثيم في البلاعم غير المفعلة في أطراف الآفة، مما يسبب تحريماً مترياً للأنسجة الرئوية ووفاة الثوي في النهاية، وربما يحدث التهاب شديد وضرر نسيجي هام مباشرة نتيجة تأثير بعض مكونات الخلية الجرثومية إضافة إلى تأثير الشحميات والبروتينات المفزة، فيمكن لليبوارابينومانان lipoarabinomannan مثلاً أن يحرض إفراز $TNF-\alpha$ بوساطة البلاعم، في حين تسبب الشحميات المفزة إطلاق IL-6 المساعد على التهاب. رغم أن المتفطرات السلية ليست بحجرة على العيش داخل الخلية، إلا أن قدرتها على النمو خارج الخلية في المراكز المنتخرة غير الخلوية للآفات المتجنبة غير واضحة، وعلى العكس يعتقد أن تجميع التجبن الصلب يسمح بتكاثر العصيات.

2.4.2 العدوى السلية الخافية وعودة التفعيل

لا يعرف الكثير حول العوامل التي تحدد فيما إذا كان الشخص الذي تعرض للمتفطرة السلية سيصاب بالسل الأولي أو سيصاب بعدوى خافية، ويمكن استنتاج أن الحالة المناعية للثوي تشارك في نوع هذه الإصابة والحفاظ عليها وذلك من ملاحظة أن تشارك الإصابة بفيروس العوز المناعي البشري مع المتفطرة السلية يزيد اختطار الإصابة بالسل كثيراً، والدليل السريري الوحيد على إصابة الشخص بعدوى سلية خافية هو ظهور تفاعل فرط التحسس المتأخر القابل للكشف بعد 2-6 أسابيع من التعرض ضد مشتق بروتيني منقى من المتفطرة السلية (توبركولين).

أخذت عينات من الآفات الرئوية بعد الوفاة من شخص مؤهل مناعياً متوفاً نتيجة سبب آخر غير السل وحُققت في الخنزير الغنيسي لتحديد وجود عصيات معدية، وتبين وجود عصيات سلية عيوشة ضمن هذه الآفات مدة سنوات عديدة دون تجلي المرض، ووجد أن العينات المأخوذة من آفات محفظة أو متكلسة نادراً ما تكون معدية، في حين تعدي العينات المأخوذة من آفات رئوية متجنبة، وتعدي الأنسجة الرئوية التي تبدو سليمة ظاهرياً أيضاً بدرجات متفاوتة، وتبين أن ذلك يعود إلى وجود عدوى سلية خافية في هذه الأنسجة على الأرجح بدليل وجود دنا المتفطرة السلية في 30-50% من العينات المأخوذة من الرئة من أفراد يعيشون في مناطق وبائية.

تأتي البيئة على انتشار العدوى السلية الخافية من ملاحظة زيادة معدلات السل لدى مرضى

مُتلازمة العوز المناعي المكتسب إضافة إلى زيادة استنشاق السل مع تناول مثبطات عامل نخر الورم- α من أجل العديد من أمراض الروماتزم، وتشير هذه الملاحظات إلى أن العديد من الأشخاص المصابين بالعدوى السلية الخافية يستمرون بكتب العصبية مدى حياتهم، لكنهم لا يتخلصون منها مطلقاً عملياً ويتجلى استنشاق السل سريراً بحالة مزمنة مترقية ببطء، وقد يعدي المصابون بعدوى سلية خافية مزمنة أعداداً كبيرة من الأشخاص دون معرفة أنهم يحملون المرض، ويعد المرضى مُعدين على وجه الخصوص إن كان السل لديهم متكهنفاً لأنهم يطرحون أعداداً كبيرة من عصيات السل في القشع، وينتج التكهنف عن تجميع النسيج السلي المتنخر الجيني وخروجه مع القشع عبر المسالك التنفسية، ويرافق التميع مع استجابة قوية لتفاعل فرط التحسس المتأخر، ويعد ذلك مثلاً هاماً على الباثولوجيا المناعية للسل، ولم تتضح الآليات المناعية لتشكل الكهوف، ولا يعرف إن كان أمراض التحصين هو نفسه أمراض الداء.

5.2 الدراسات التجريبية حول السل

1.5.2 النموذج الفأري للسل المزمن

تصاب الحيوانات المنعدية بالمتفطرة السلية مثل الفئران أو الخنازير الغينية أو الأرانب بشكلٍ مترقٍ مزمن من المرض تختلف شدته بحسب النوع، ويعد الخنزير الغيني الأكثر استعداداً، والأرنب الأكثر مقاومة، وبينهما الفأر.

اختير الفأر نموذجاً لدراسة السل، وبدأ روبرت كوخ بذلك منذ أكثر من مئة سنة. يمكن إحداث العدوى المزمنة بالسل لدى الفئران بحقن العصيات وريدياً أو بالتعرض للإرذاذ، وتتكاثر العصيات خلال 2-4 ساعات أسياً ثم يتوقف تزايدها في الرئة ويبدأ عددها بالتناقص في الكبد والطحال ببطء، ويمكن للعدوى المزمنة أن تدوم من أشهر إلى سنة بحسب عيار الحقنة الأولية، ويعد هذا النموذج مفيداً لدراسة التأثير بين الثوي والمتفطرة السلية في سياق العدوى المستمرة المديدة، ويشابه استمرار الحمل الجرثومي العالي وتراكم الباثولوجيا ما يحدث في السل البشري الفعال، في حين يشابه النقص الواضح في تكاثر الجرثوم ما يحدث في السل الفعال والخافي لدى البشر، ومن نقاط ضعف النموذج الفأري وجود اختلافات في تكوين البنى الوريمة الحبيبية وتنظيمها مقارنة مع ما يشاهد في الرئة البشرية وفي مكان العصيات في الرئة المصابة، فهي تكون داخل الخلايا في الفأر غالباً في حين تكون خارج خلوية لدى البشر.

تخفي المتفطرة السلية تلقائياً لدى المقدمات primates فقط، وقد أُنتج نموذج فأري محرض دوائياً - يعرف بنموذج كورنيل Cornell - وذلك بتعقيم الفئران المصابة بعدوى المتفطرة السلية وفق هذا النموذج بالعلاج الدوائي، ثم يُسمح لها بالاستنشاق تلقائياً أو بالكبت المناعي، ويمكن دراسة التأثير بين الثوي والعامل الممرض في سياق العدوى التي تكون أعداد الجراثيم فيها منخفضة جداً، واستخدم النموذج لدراسة العوامل التي تشارك في ترسيخ هذا النوع من الخفاء والحفاظة عليه لدى الثوي، وما زالت علاقة النموذج الوثيقة بالخفاء الحقيقي غير مؤكدة.

2.5.2 التأثيرات بين الثوي والممرض في السل

بعد دخول العصيات إلى المسبيل التنفسي تدخل الأسناخ الرئوية ثم تُبتلع من قبل البلاعم المقيمة بواسطة مستقبلات المانوز والمتمة والقطعة Fc (في البلاعم المتمايزة). إن لقط الجراثيم بواسطة مستقبلات Fc يزيد الاندماج اليحلولي اليبلوعي ويجرحض الهبة التأكسدية oxidative burst ويسبب قتل الجراثيم في البلاعم البشرية خارج الأحياء، وبغض النظر عن المستقبلات المشاركة يحتاج اللقط على ما يبدو إلى إجلاب الكوليستيرول إلى اليبلوعات phagosome الوليدة، ويعتقد أن الخلايا المتغصنة المقيمة تلتقط الجراثيم بواسطة جزيء الالتصاق بين الخلوي النوعي للخلية المتغصنة-3 الانتزاعي غير الإنتغرين Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin (DC-SIGN).

1.2.5.2 التأثيرات الخلوية التي تسبب استجابة مناعية تحصينية

تشمل الاستجابة المناعية التحصينية للمتفطرات السلية الجزء المتواسط بالتائيات من المناعة التلاؤمية، فخلال أسبوع بعد العدوى تهاجر التائيات CD4⁺ و CD8⁺ النوعية للجراثيم إلى الرئتين حيث يزداد عددها حتى الأسبوع الرابع بعد العدوى، وبينت الدراسات لدى الفئران المعوزة مناعياً أن IFN- γ و TNF- α هي السيتوكينات المشاركة في تنظيم الاستجابة المناعية التحصينية بعد العدوى بالمتفطرات السلية، وتدعم العلاقة الوثيقة بين IFN- γ و IL-12 في المناعة المضادة للمتفطرات بالتوافق بين إعطاء مثبطات TNF- α المستخدمة لعلاج بعض أمراض الروماتزم مع استنشاق العدوى السلية الخافية. تبدأ الاستجابة المناعية بعد تقدم مستضدات المتفطرة السلية بواسطة الخلايا المتغصنة على الأرجح محمولة على الصنف I و II من MHC إلى التائيات الساذجة، وهذه تتمايز إلى خلايا مساعدة مفرزة لـ

IFN- γ (التائيات المساعدة Th1) وذلك بوجود IL-12 و IL-23 التي تنتجها البلاعم المنعدية والخلايا المتغصنة نفسها، وتساهم التائيات CD4⁺ و CD8⁺ بتفعيل البلاعم المنعدية بوساطة إفراز IFN- γ ، في حين تساهم التائيات CD8⁺ أيضاً في التحصين بتحريضها لاستماتة البلاعم المنعدية وفق سبيل Fas-FasL إضافة إلى إفراز غرانوليزين granulysin وجزئيات أخرى قاتلة للجراثيم، وربما لا يكون دور التائيات CD8⁺ في المناعة التحصينية المتواسطة بالخلايا هاماً مثل التائيات CD4⁺، إذ تعيش الفئران المنعدية بالمتفطرات السلية التي تعوزها التائيات CD8⁺ حياة لا تختلف عن حياة الفئران المنعدية من النمط البري، في حين يجعل عوز CD4⁺ الفئران أكثر استعداداً للمرض.

يقبل نشاط البلاعم لدى الفئران التي يعوزها التائيات CD4⁺، و يترافق هذا مع نقص إنتاج IFN- γ لديها وتصبح مستعدة كثيراً للعدوى بالمتفطرات السلية، ورغم أن إنتاج التائيات CD8⁺ للإنترفيرون- γ يمكن أن يعوض تركيز هذه المادة ويعيدها إلى المستويات الطبيعية لدى الفئران التي يعوزها التائيات CD4⁺ إلا أن الفئران المعوزة السابقة تصاب بالعدوى أبكر مما تصاب به الفئران من النمط البري، مما يقترح أن يكون إنتاج IFN- γ من التائيات CD4⁺ باكراً خلال العدوى أو آلية أخرى مستقلة عن IFN- γ من العوامل الهامة من أجل مكافحة العدوى، وتبين وجود آلية متواسطة بالتائيات CD4⁺ مستقلة عن IFN- γ تعتمد على مخلقة سينثاز أكسيد النترريك Nitric oxide synthase 2 (NOS2) في الزجاج، وربما تكون هذه الآلية هامة لدى الأحياء إذ يمكن تحصين الفئران التي يعوزها IFN- γ بوساطة لقاح BCG استناداً على أسلوب معتمد على التائيات CD4⁺.

تعرض المناعة المتواسطة بالخلايا ضد المتفطرات السلية تشكيل أورام حبيبية تتألف من البلاعم المنعدية المحاطة بلمفاويات نوعية للمستضد وخلايا عملاقة متعددة النوى وحلقة ليفية، وتشمل الأورام الحبيبية بؤرة العدوى كاملة وهي تعزل العصبية بفعالية عن باقي الرئة، ويعتمد تشكيل الورم الحبيبي كثيراً على TNF- α و GM-CSF التي تنتجها البلاعم المنعدية والتائيات والخلايا الدموية الأخرى، وهي تحض الخلايا السدوية المقيمة في الأنسجة لإنتاج البروتين الالتهابي الخاص بالبلاعم-1 β macrophage-inflammatory protein-1 β (MIP-1 β) و كيموكينات أخرى لازمة لإجلاب العدلات واللمفاويات والوحيدات إلى موقع العدوى، وتحقق الفئران الفاقدة لـ TNF (TNF- $\alpha^{-/-}$) بتشكيل أورام حبيبية متعضية، وهي غير قادرة على السيطرة على تكاثر المتفطرات السلية وتموت بها خلال 20-30 يوماً من العدوى، ومن المهم تنظيم مستويات TNF- α جيداً لأن فرط إنتاجه قد يسبب زيادة الباثولوجيا.

2.2.5.2 بقايا المتفطرات السلية في البلاعم

تقيم المتفطرات الممرضة وتكاثر بحرية داخل فجوات كتيمة في البلاعم غير المفعلة مناعياً، وتبين أن العصيات السلية تمنع التحام اليحلول lysosome مع الفجوات التي تحتوي المتفطرات السلية، وبذلك تمنع التحميص الطبيعي للفجوات وتسهّل بقايا الجرثوم وتكاثره، وتتوضع فجوات المتفطرات ضمن حيز إعادة التدوير والتصنيف الدخولي المتعلق بجهاز غولجي Golgi داخل الهيولى، ويبدو أن الاتصال مع الغشاء الهيولي يبقى محفوظاً بحسب ما أظهر تدوير الترانسفيرين إلى داخل وخارج الفجوات، ويتعلق انحراف يبلوعات المتفطرات عن سبيل النضج الطبيعي بالاحتفاظ بالكورونين الرابط للأكتين TACO على غشاء يبلوعات، ويشمل تلمص المتفطرات السلية الفعال من اندماج اليحلول مع يبلوع مستفعلات جرثومية مثل الليوأرايينومانان المغطى بالمانوز ManLAM الذي يتدخل بالاندماج السابق بإحصار اكتساب الحِمل اليحلولي وسيتاكسين 6 من الشبكة العابرة لغولجي trans-Golgi network، ويمكن لليوأرايينومانان وحده أن يحد من زيادة أيون الكالسيوم في العصارة الخلوية الضرورية من أجل شلال التأشير الذي يشمل فسفاتيديل إينوزيتول 3 كيناز hVPS34 الضروري من أجل إنتاج فسفات فسفاتيديل إينوزيتول 3 كيناز على يبلوعات.

لقد تأكّدت أهمية السيتوكينات من النمط 1 في المناعة ضد عدوى المتفطرات السلية لدى البشر بدراسات عديدة الأشكال الطبيعية في الجينات التي ترمز النمط السابق ومستقبلاته لدى البشر، إذ تفعل هذه السيتوكينات وظائف البلاعم المضادة للمتفطرات، وينتج عن تفعيل IFN- γ وعدوى البلاعم الفأرية بالمتفطرات السلية التعبير التمايزي لقراءة 40% من جينات البلاعم، ومن المرجح أن يرمز العديد من تلك الجينات الوظائف التي تشارك في تقليص نمو العصيات داخل الخلوية وقتلها.

3.2.5.2 آليات استفعال البلاعم المفعلة مناعياً

عند تفعيل البلاعم المنعدية بالمتفطرات السلية الطيرية بالإنترفيرون- γ وعديدات السكريد الشحمية تندمج فجوات المتفطرات مع بعضها وتصبح أكثر حمضية وتُكسَد الهيدرولاز نتيجة الاندماج مع اليحلولات، ويسبب ذلك مع تغيرات أخرى في الوسط داخل الخلوي ركود العصيات وموتها، ويعدّ LRG47 واحداً من إنزيمات GTPase المعتمدة على الإنترفيرون- γ الضرورية من أجل التحصين فهو يسهل الاندماج بين اليحلول واليبلوع والتحميص، وتؤدي هذه الـ GTPases وظائف متنوعة استجابة للعدوى بمراضات مختلفة، وتبين أن الفئران التي يعوزها ثلاثي فسفاتاز الغوانوزين المرتبط

بالمناعة (IGTP^{-/-}) و Immunity Related Guanosine Triphosphatases (IRG-47^{-/-}) المستعدة للعدوى بمرضات فيروسية وجراثومية وحقيقيات النواة هي مقاومة للعدوى بالمتفطرات السلية، وعلى العكس تموت الفئران LRG47^{-/-} من عدوى المتفطرة السلية مع حرائك مشابهة لما لدى الفئران NOS2^{-/-} والسبل الرئيسية الأخرى للمناعة المضادة للمتفطرات.

يعتمد الجهاز المناعي على جزيئات دقيقة متفاعلة كيميائياً لتعديل المراضات الغازية والتخلص منها ومن منتجاتها، ومن تلك العوامل التي تتدخل في عملية قتل المتفطرات السلية ومكافحتها وسائط التروجين المتفاعل (RNI) reactive nitrogen intermediate المشتق من أكسيد النترريك NO الذي ينتج بواسطة سينثاز أكسيد النترريك-2 (NOS2)، وتُقتل المتفطرات السلية بواسطة إنتاج وسيط التروجين المتفاعل من قبل البلاعم الصفاقية الفأرية والخلايا التي تتفاعل بالإنترفيرون- γ مع إما عديدات السكاريد الشحمية أو عامل نخر الورم، ويزيد IFN- γ و TNF- α على نحو متآزر تخليق البلاعم لأكسيد النترريك، وقد ذكر أن الفئران NOS2^{-/-} مستعدة جداً لعدوى المتفطرات السلية.

تستطيع المتفطرة السلية البقاء في رئة الفأر وفي البلاعم المفعلة في الزروع النسيجية رغم أن تفعيل البلاعم وإنتاج وسيط التروجين المتفاعل RNI يسبب كبح الجرثوم، ورغم أن أكسيد التروجين في الزجاج قاتل قوي للمتفطرات، ويبدو أن المتفطرات المتطورة تملك وسائلها لمعاكسة تأثيرات NO و RNI المتعلق به وذلك حتى تستطيع إصابة رئة الثدييات بالعدوى، وتشمل إحدى تلك الوسائل جين *mpa* الذي يشكل مسدوسياً له نشاط ATPase، ويعتقد أنه ينضم إلى الجسيمات البروتينية الجرثومية proteasomes، وفقد المتفطرات لهذا الجين يوهنها لدى الفئران البرية في حين تحتفظ المتفطرات بفوعتها جزئياً لدى الفئران المعوزة NOS2^{-/-}، كذلك اكتسبت المتفطرات السلية استراتيجية إضافية للتعامل مع RNI هي تجنّب NOS2 ببساطة، إذ أشارت دراسات المجهر الضوئي إلى أن المتفطرات السلية ربما تكون قادرة على منع إجلاب NOS2 إلى اليبلوعات التي تحتوي الجراثيم.

إن دور NO في التحصين ضد المتفطرات السلية لدى البشر مختلف عليه، إذ لم يمكن كشف NO دوماً في زروع الوحيدات/ البلاعم البشرية المتعدية بالمتفطرات السلية، كذلك لم ترافق أية طفرة في NOS2 لدى البشر مع الاستعداد للمتفطرات السلية، ومع ذلك يفر مرضى السل الفعال كميات عالية من NO مما يشير إلى الحمل الزائد لـ NOS2 والإنتاج التلقائي للنتريت بواسطة البلاعم السنيخية.

يوجد جزيئات دقيقة متفاعلة أخرى تعد مضادات قوية للمكروبات في الاستجابة المناعية هي

وسائط الأكسجين المتفاعلة (reactive oxygen intermediates (ROIs) التي يتواسط إنتاجها نيكوتيناميد أدينين ثنائي نوكليويد فسفات (NADPH) أكسيداز (PHOX)، وتشمل هذه الوسائط منتجات اختزال الأكسجين مثل فوق الأكسيد وبيروكسيد الهيدروجين وجذر الهيدروكسيل، ويعد إنتاج وسائط الأكسجين المتفاعلة دفاعاً فعالاً مضاداً للعديد من المراضات الجرثومية. بما يشمل السلمونيلة والبورخولدرية السيباسية *Burkholderia cepacia*، وتوجد دلائل على نقص أهمية الدور التحصيني لوسيط الأكسجين المتفاعل في السل مقارنة بعدوى السلمونيلة، كذلك لا يملك مرضى الورم الحبيبي الزمن أكسيداز الخلية البلعمية لكن استعدادهم لا يزداد لعدوى السل، كذلك يفتقد الفأر المعطل جينياً فيما يتعلق بـ gp91(PHOX⁻) أكسيداز الخلايا البلعمية الوظيفية لكنه ليس أكثر استعداداً للإصابة بالسل من الفأر من النمط البري، في حين يكون الفئران الذين يفتقدون الوحدة الفرعية gp47 من PHOX أقل قدرة على مكافحة تكاثر المتفطرات السلية مؤقتاً فقط، ويبدو إضافةً إلى ما سبق أن المتفطرات السلية قادرة على معاكسة التأثيرات الضارة لوسائط الأكسجين المتفاعلة بقوة، ويعد نزاع سمية وسيط الأكسجين المتفاعل بواسطة كاتالاز katG ضرورياً من أجل استدامة الجراثيم لدى الفئران بعد تحريض المناعة التلاؤمية، وتكون المتفطرات السلية المطفورة فيما يتعلق بـ katG موهنةً في النمط البري من الفئران، لكن فوعتها تعود إلى مستويات النمط البري لدى الفئران التي تفتقد PHOX، وربما يقي منتج katG البيروكسي نتريتاز peroxynitritetase المتفطرة السلية من وسيط النتروجين المتفاعل ووسيط الأكسجين المتفاعل.

4.2.5.2 المناعة خلال العدوى المزمنة بالمتفطرة السلية

تعد عدة مكونات ضرورية من أجل توليد استجابة مناعية تحصينية ضد عدوى المتفطرات السلية هامة أيضاً من أجل الحفاظ على التوازن بين الثوي والمراض خلال الطور المزمن من العدوى، وتعد استدامة Th1 هامة من أجل مكافحة المتفطرات السلية خلال هذا الطور كما هو متوقع، ويحتاج الحفاظ على هذا النمط من الاستجابة إلى IL-12، كذلك ينتج عن تعديل عامل نخر الورم TNF- α بالأضداد أو بعدوى الفيروس الغداني الذي يحمل مستقبلات ذوابة لعامل نخر الورم زيادة ملحوظة في الحمل الجرثومي وتفاقم المرض في النموذج الفأري للسل المزمن وفي شكل من نموذج Cornell للخفاء المحرض بالدواء، وتبين أن IFN- γ يشارك في الوقاية من الاستنشاق، ويزداد الحمل الجرثومي الرئوي نتيجة تثبيط الكيمائي لـ NOS2 لدى الفئران المصابة بعدوى مزمنة، كذلك يستنشاق تثبيط

NOS2 المتفطرات السلية في أنواع من نموذج Cornell للخفاء.

5.2.5.2 الاستدامة خارج الخلية للمتفطرات السلية في الأحياء

يظن أن المتفطرات السلية تقيم في الرئة البشرية سواء داخل الخلايا وخارجها بحسب نمط الآفة، وأظهر نموذج الفأر وجود المتفطرات السلية خارج الخلايا في الآفات النخرية المتجينة، وكان يظن أن المناعة ضد السل متواسطة بالدرجة الأولى بالخلايا البلعمية المفعلة التي تقتل الجراثيم داخل الخلايا وأن الوسط خارج الخلوي يمثل ملجأ مأموناً من أجل تكاثر الجراثيم واستدامتها، ولدراسة المتفطرات السلية خارج الخلية ابتكرت طريقة بارعة قبل أكثر من ستين سنة من أجل زرع هذه الجراثيم في الأحياء، واستخدم الأرنب آنذاك ووضعت تحت جلده كيسات محقونة بالعصيات غير نفوذة لخلايا الثوي لكنها نفوذة للبلازما، فتكاثرت تلك الجراثيم خارج الخلية دون إعاقة خلال أول أسبوعين من العدوى وتوقف التكاثر بعد ذلك، وعندما درست الحيوانات المنعّمة وجد أن الجراثيم تتوقف عن النمو في وقت أبكر، وتُقتل بفعالية أكبر مقارنة مع الحيوانات غير المنعّمة، مما يعني مشاركة المناعة المكتسبة في مكافحة النمو الجرثومي خارج الخلية، واقترح وجود عوامل تفرزها البلاعم المفعلة ضمن السوائل التي تدخل إلى بؤر العدوى لتثبط التكاثر الجرثومي، وارتبطت مكافحة النمو الجرثومي بإجلاب الوحيدات إلى مكان بؤرة العدوى ضمن الكيس بسرعة أكبر.

كذلك استخدم نموذج السل الفأري قبل عدة سنوات على نحو مشابه للحالة السابقة فوضعت العصيات السلية في محفظة من ألياف غير نفوذة للخلايا ثم غرست تحت جلد الفأر من أجل الزرع في الأحياء، وكما في الحالة الأولى حدثت فترة أولى من تكاثر الجرثوم ثم مرحلة توقف التكاثر ومرحلة تراجع الأعداد كثيراً ثم ثبات الأعداد في النهاية لسبب غير معروف، كذلك دل التحليل غير المباشر بمقارنة استخدام ATP والوحدة المشكلة للمستعمرة colony forming unit في أوقات موافقة أن استقلال الجراثيم قل مباشرة بعد الزرع، ويقترح التوقف السريع للتكاثر والنقص السريع للنشاط الاستقلابي مشاركة الدفاعات الخلقية أو ربما آليات مستقلة عن المناعة في ذلك، كذلك اقترح أن حدوث التبدلات السابقة لدى الحيوانات الملقحة ينتج عن عامل بلازمي يشارك في تثبيط النمو الجرثومي، وربما يكون هذا العامل أكسيد التريك الذي يحد من تكاثر المتفطرات السلية في الزجاج بتثبيط التنفس الجرثومي.

6.2 استراتيجيات التلقيح من أجل السل

خضعت الوقاية من العدوى السلية خلال السنوات الماضية إلى تحول ملحوظ يعود جزء منه إلى معرفة متواليات جينوم المتفطرة السلية كاملاً، إضافة إلى سماح تقنيات تحليل الجينوم البشري بدراسة الكائن الحي من مصادر مختلفة ضمن ظروف متنوعة، ومن الممكن حالياً تأشير متفطرة السل جينياً، وحوّل ما سبق مجال الدراسات من التأكيد على التوصيف الميكروبيولوجي للذراري المأشوبة إلى توصيف خلاياها في أجهزة النموذج.

لقد كان السل من أول الأمراض التي بدأ لها قابلية للوقاية بوساطة لقاحات الدنا، إلا أن السنوات الطويلة الماضية منذ اكتشاف الجرثوم لم تكن كافية للحصول على لقاح تحصيني مديد، ومع تشارك فيروس العوز المناعي البشري مع السل ولاسيما مع الذراري المقاومة لعدة أدوية منه أصبحت الحاجة ملحة من أجل اكتشاف أساليب جديدة لتحسين اللقاحات أو إيجاد لقاحات جديدة.

1.6.2 عَصِيَّة كالميت غيران Bacille Calmette-Guérin

يعد لقاح السل بعصيات كالميت غيران مأموناً رخيص الثمن لدى البشر والحيوانات، ويستخدمه لدى ملايين حديثي الولادة في أنحاء العالم سنوياً، لكن فائدته ما زالت غير مؤكدة. لقد صنع كالميت وغيران اللقاح بإمرار ذرية متفطرات بقرية باستمرار مدة 13 سنة على أوساط خاصة، واختبرت المستفردة الناتجة على الفئران وخننازير غينيا والبشر، وكانت فعالة كلقاح تجريبي لدى الحيوانات.

يدو أن فعالية هذا اللقاح متناقضة لدى البشر، إذ وجدت عدة دراسات انخفاض وقوع السل بنسبة 77% بالمقارنة مع مجموعة الشاهد، وعلى العكس أشارت دراسات أخرى إلى عدم حدوث وقاية مطلقاً، وكان الاختلاف متعلقاً بعدم قدرة اللقاح على تحصين البالغين من السل الرئوي لأنه كان فعالاً ضد الأشكال المنتشرة من السل التي تشكل سبباً رئيساً لوفيات الأطفال، كذلك دلت بعض الدراسات على أن قدرته التحصينية تقل من الزمن.

توجد عدة وجهات نظر حول أسباب اختلاف نتائج دراسات التلقيح، إذ إن عصىة كالميت غيران تتغير خلال سنوات التحضير جينياً ولا تشبه الذرية الأصلية، وكان كالميت قد ذكر أن مستفردات عصىة كالميت غيران التي تسبب ندبة واسعة وضخامة العقد اللمفية الناحية تعدّ لقاحاً أفضل.

من العوامل الأخرى التي يمكن أن تؤثر على نجاح لقاح عصىة كالميت غيران اختلاف استمناذ الذراري، كذلك يجب أخذ سبيل إعطائها وطريقة ذلك وفعالية تقنية التمنيع بالحسبان، ويفترض أن

المتفطرات الرَّمامية saprophytic mycobacteria التي تشاهد في المناخ الدافئ ربما تؤثر على نتيجة الدراسات، لذلك يمكن لتحسيس بالمتفطرات البيئية أن يعاكس الفوائد المناعية التي ينقلها لقاح عصية كالميت غيران لأن جميع الأشخاص قد حُسِّسوا مسبقاً بالكائنات الرَّمامية.

إن المراضة المشتركة بين عدوى فيروس العوز المناعي البشري مع أيُّوبة السل الخافي أو عدوى فيروس العوز المناعي البشري وحدها قد أثارت إمكانية أن يسبب إعطاء عصية كالميت غيران لثوي منقوص المناعة تكاثر ذرية عصية كالميت غيران بسرعة في الثوي وعدم الوقاية من المرض، وتؤكد الثغرات السابقة مع ظهور الذراري المقاومة لعدة أدوية من السل إضافةً إلى عدم الالتزام بتناول الأدوية فترة طويلة على الحاجة الملحة من أجل إيجاد لقاح فعال مأمون لمكافحة فاشية السل الحالية.

2.6.2 هيكل إيجاد اللقاح وتقييمه

بعد اهتمام الصناعة الدوائية بالوقاية من السل قليلاً إذا ما أخذ حجم إنتاج اللقاحات من قبل الشركات الدوائية الضخمة بالحسبان، ويعود ذلك إلى أن لقاح السل سيستخدم في البلدان الفقيرة بالموارد بالدرجة الأولى، لكن السنوات الأخيرة حملت زيادة الاهتمام بإيجاد لقاح للسل نظراً لعودة انتشاره في البلدان الغنية مع انتشار AIDS فيها، وظهرت تطورات علمية سمحت بوضع المخطط الأساسي لتصنيع لقاح السل، ووضعت الخطوط العريضة من أجل تقييم اللقاحات الحديثة لدى الفئران وخنزير غينيا التي تعدى بالإرذاذ، وركز البحث على استعراف المناطق ذات العدوى عالية الوقوع من أجل اختبارات الفعالية المستقبلية وإيجاد دعم مديد سريري ووبائي من أجل مثل هذه المغامرة البحثية، وربما تشمل الدراسات في الطور III آلاف الأشخاص لأن فعالية عصية كالميت غيران تختلف من منطقة إلى أخرى، ويجب إجراؤها في مناطق مختلفة من العالم.

3.6.2 اللقاحات المرشحة

لقد أنتج العديد من اللقاحات الحديثة، ولا يوجد أي سبب مقنع لتفضيل أحدها على الآخر، لكن لقاح عصية كالميت غيران يقدم سابقة على متفطرات حية يمكنها أن تنقل التحصين، ويرجح الترافق مع عدوى فيروس العوز المناعي البشري في أماكن عديدة من العالم أن عصية كالميت غيران هي تشكيلة غير متكاثرة، لكن هذا الأسلوب لا يحتاج إلى استعراف المستضدات المتعلقة واختيار أنظمة الإيتاء المناسبة.

1.3.6.2 اللقاحات الحية

أثبتت التجربة بعصية كالميت غيران أن اللقاح الحي الموهن ينقل التحصين ويمثل تحسین لقاح عصية كالميت غيران BCG الموجود أحد أساليب إيجاد لقاحات حديثة، وتسمح تقنيات التلاعب الجيني المعاصرة بتغيير مستضدات المتفطرات لتحسين استراتيجية اللقاح الحي لكالميت وغيران وذلك بإضافة جينات إليها أو بإزالة جينات مستهدفة من ذرية المتفطرات السلية الفوعية.

ذراري عصية كالميت غيران المعدلة: عُدلت هندسة عصية كالميت غيران حالياً لتعبر عن سيتوكينات ثدية مأشوبة مصممة لتعزيز الاستمناع أو إنقاص الأمراض المناعي، وأظهرت إضافة جين لستيروليزين listerolysin زيادة قدرة مستضدات عصية كالميت غيران على العبور إلى الهيبول، وبالتالي تحريض استجابة التائيات CD8⁺، ومن الأساليب الأخرى فرط التعبير عن المستضد 85B الذي تحمسه بلازميدة يصبوغية episomal متعددة النسخ في عصية كالميت غيران المأشوبة.

من الأسباب الممكنة لعدم مثالية لقاح BCG هو أنه لا يحصن ضد مستضدات موجودة في المتفطرات السلية الأصلية، إذ تظهر مقارنة الجينومين أن منطقة من 9.5 كيلوبيس تدعى RD1 مفقودة من جميع ذراري عصية كالميت غيران، وترمز منطقة RD1 المستضدين ESAT-6 و CFP-10 المستمنعين كثيراً وهما هدفان مناعيان بارزان لدى البشر النعدين بالمتفطرات السلية، ومن الواضح أن إعادة إعطاء ESAT-6 و CFP-10 مفهوم جذاب، ورغم ذلك يجب التأكد من عدم زيادة إعادة الإعطاء هذه للفوعية.

توهين المتفطرات السلية: توجد ثلاث استراتيجيات لتوهين ذراري العصية السلية، تشمل الأولى طفرات عَوْنِيَّة التَغْدِي auxotrophic mutations تجعل الجراثيم معتمدة على عوامل نمو خارجية تتوفر كفاية عادة، ومن الأمثلة يُذكر الذراري الموهنة المعتمدة على اللوسين والتريبتوفان، والثانية هي بتفعيل المتفطرة السلية على نحو مشابه للذراري المشاركة في الفووعة في ممرضات جرثومية أخرى، ومن الأمثل على ذلك توليد طافر موهن *phoP* استناداً إلى معرفة الدور الرئيس لهذا المنظم في السلمونية الممرضة، وتستخدم الاستراتيجية الثالثة تقنية **تطفير** **الينقول** **trasposon** الموسوم بالتوقيع **signature** **tagged** ويشمل ذلك تحري مكتبة طافرات الينقولات لاستعراف مسائل ضائعة انتقائياً خلال عدوى الفأر، واستعرفت باستخدام هذه التقنية طافرات معينة فيما يتعلق بالتخليق البيولوجي لشحميات الجدر.

الخلوي، ووصف نقص استدامة أشكال عديدة موهنة من المتفطرات السلية ضمن الأنسجة وتغير نمط انتشارها النسيجي، ولا يعرف إن كان أي من تلك الطافرات يمكن أن يشكل مرشحاً للقاح على نحو مؤكد، ويجب إجراء المزيد من الاستقصاءات حول مأمونية اللقاح الحي الموهن وتأثره مع الخلايا المقدمة للمستضد.

2.3.6.2 لقاحات الوحدة الفرعية البروتينية

استخدم معياران لاستعراف مستضدات المتفطرة السلية لدمجها في برامج تطوير لقاحات الوحدة الفرعية. المعيار الأول هو القدرة على إحداث اللقاح لاستجابة ذاكرة قوية لدى البشر أو حيوانات التجربة المعرضة لعدوى المتفطرة السلية، وتقييم الاستجابة اعتماداً على إطلاق IFN- γ من التائيات CD4⁺ النوعية للمستضد، ورغم أن هذا يمثل استراتيجية واقعية لاستعراف المستضدات المتوفرة من أجل تعرف التائيات إلا أنه (مثل عصية كالميت غيران) يميل إلى إعادة إنتاج الاستجابة المناعية الطبيعية أكثر من تقويتها، ويمثل تضخيم الاستجابة تحت السائدة الطبيعية أسلوباً بديلاً مشوقاً، ولاسيما في سياق التلقيح بعد التعرض.

المعيار الشائع الثاني من أجل انتقاء المستضد هو استعرافه في الجزء الطافي من المزارع في الزجاج، ويدعم هذه الفكرة التجارب التي أظهرت نجاح التلقيح بمستحضرات راشحة من الزروع، ومع ذلك تحتاج المتفطرات البشرية أيضاً إلى بروتينات مستمنعة لا تفرز، مثل بروتين الصدمة الحرارية الصغير Acr أو مستضد 16 كيلودالتون.

تبين أن عدداً من المستضدات البروتينية المنقاة تخرض مناعة تحريضية بعد التمنيع بوجود مساعدات adjuvants مناسبة، وأكثرها دراسة هو المستضد 85B (Ag85B) و6-ESAT، ويعد الأول Ag85B فرداً من معقد مستضدي يتألف من ثلاثة بروتينات مرتبطة ببعضها بقوة وتؤدي وظيفة ترانسفيراز ميكوليل، وهو المكون البروتيني الأكثر غزارة في مستحضرات الرشاحة الزرعية، وربما يكون استخدام بروتينات اندماجية هاماً من أجل تطوير لقاح الوحدة الفرعية المستقبلية نظراً لاحتمال عدم استمناع أي بروتين مفرد كفاية، ويحتاج لقاح الوحدة الفرعية بالبروتينات المنقاة إلى إبتاء البروتين في مادة مساعدة لتوليد استجابة مناعية قوية، ولسوء الحظ رُخصت مواد مساعدة من أجل الاستعمال لدى البشر تولد الضد المثالي أكثر من توجهها نحو استجابة التائيات، رغم أن المستحضرات الحديثة نسبياً مثل مساعد SBAS2 أو الكريات الدقيقة ربما تفيد في نقل لقاحات الوحدة الفرعية البروتينية

المرشحة ضد المتفطرات إلى حيز التجارب السريرية.

3.3.6.2 لقاحات الدنا

أثبت لقاح الدنا ضد السل فعاليته في نماذج حيوانية صغيرة باستخدام بعض المستضدات وليس كلها، ويبرز مثالان من دراسات لقاحات الدنا احتمال أهمية النوعية الدقيقة للمستضدات في الاستجابة التحصينية، فيعدّ AG85A وليس Ag85B فعالاً إذا أعطي كلقاح دنا للفئران، ومن المثير للاهتمام أن إعطاء Ag85B لخنازير غينيا إما على شكل وحدة فرعية أو بفرط وجوده في لقاح عصية كالميت غيران المأشوب يعد لقاحاً فعالاً، وقد ذكر أيضاً أن التحصين ممكن باستخدام تركيبة دنا Ag85B بديلة، لذلك يعد كلا شكل اللقاح وأنواع الثوي هامين من أجل أي مستضد معين. ويتعلق المثال الثاني بالارتباط الوثيق بين جزئيات بروتين الصدمة الحرارية Hsp60 بين كل من المتفطرات الجذامية والمتفطرات السلية الذي يشير إلى احتمال وجود مساهمة لنوعية الاستجابة المناعية الدقيقة في السل، فيعد تلقيح الدنا باستخدام Hsp60 من المتفطرات الجذامية فعالاً لدى الفئران سواء كلقاح اتقائي أو كلقاح علاجي مناعي، ولم يمكن إعادة إنتاج اللقاح باستخدام تركيبة شبيهة من Hsp60 من المتفطرات السلية.

4.3.6.2 لقاح التوليف

استخدم فيروس الوقس Vaccinia وسيلة لإنتاج مستضدات المتفطرات، ولهذا الناقل الحي ميزة سلامته وفعاليته في سياق برنامج استئصال الجدري، وينتج عن توليف ثلاثة لقاحات من دنا البلازميدة، ويتألف من MPT63 وESAT-6 إضافة إلى جرعة داعمة من فيروس الوقس المأشوب الذي يحمل المستضدات نفسها، وتبين أنه يحصّن ضد العدوى داخل الصفاق لدى الفئران على نحو مشابه لتأثير لقاح BCG، ومع ذلك يوجد تقرير واحد على الأقل عن استراتيجية دعم أولي جيدة نظرياً باستخدام ESAT-6 دون أن تتفوق على التحصين بأي من الوحدات الفرعية، وربما يكون من المهم جداً ذكر أن التمنيع المتتالي بالدنا المعبر عن مستضد Ag85B متبوعاً بلقاح BCG أكثر فعالية من التمنيع بلقاح BCG وحده، ويخل نفاذ التائيات CD8⁺ لدى الفئران الممنعة في هذه الحالة بالتحصين، مما يشير جزئياً إلى أن التائيات CD8⁺ هي المسؤولة عن هذه الفعالية الإضافية.

5.3.6.2 استراتيجيات من أجل تقييم اللقاح

رغم فائدة النماذج الحيوانية في تصميم استراتيجيات تلقيح حديثة من أجل السل إلا أن أيّاً منها لا

يضمن أن يكون التأثير لدى النماذج الحيوانية مماثلاً لتأثيرها لدى البشر، واستخدمت الفئران وخنزير غينيا على نحو واسع، إضافة إلى توفر نماذج أخرى مثل الأرانب والماشية والمقدمات غير البشرية من أجل تقديم المزيد من التوصيف حول لقاح مرشح معين، ويوجد اتفاق على أن دراسة المقدمات غير البشرية ضرورية قبل تطبيق دراسة الطور الأول للقاحات السل لدى البشر.

1. الفأر: هو النموذج الأرخص ثمنًا، وكان مفيداً في الاستقصاءات الجينية والمناعية لاستجابة الثوي للسل، ومع ذلك يعد هذا النموذج مقاوماً للمرض نسبياً، ولا تعد التفاعلية الجلدية جيدة جداً، ولا يظهر الفحص الباثولوجي للأنسجة تجنباً وتليفاً في الرئة مشابهاً لما يشاهد في السل البشري.
2. خنزير غينيا: يعد هذا الحيوان مستعداً للعدوى بجرعة منخفضة من المتفطرة السلية الفوقية، وييدي بعض الباثولوجيا النخرية المشاهدة لدى البشر، وتقدم حساسيته الممتازة للسل نافذة تجريبية ذات اتساع كاف للسماح بترتيب اللقاحات المختلفة بحسب قدراتها التحصينية.
3. الأرنب: لا يتعلق المظهر الأكثر أهمية لهذا النموذج باستجابة الأرنب للمتفطرات السلية بل للمتفطرات البقرية، إذ تسبب العدوى بتلك الذراري كهوفاً رئوية مع تجبن، وتكاثر خارج الخلايا على نحو مشابه للتكاثر الذي يحدث لدى البشر.
4. الماشية: إن لسل الماشية ولأيل المزارع أهمية اقتصادية هامة، وتوازي الجهود المبذولة لإيجاد لقاح حديث ضد السل البشري ما يبذل لإيجاد عوامل تشخيصية من أجل السل البشري ووضعه استراتيجيات المكافحة بالتلقيح ضده، وربما يمكن تحقيق الوقاية من السل البشري والبشري باستخدام لقاحات متشابهة نظراً للعلاقة بين العوامل المعدية المتعلقة؛ أي المتفطرات السلية والبقرية، لذلك يمكن عد تجارب اللقاح لدى الماشية نموذجاً حيوياً مناسباً من أجل السل البشري نظراً لأن غاية هذا النموذج هي إنقاص السراية لدى الثوي المستعد طبيعياً.
5. المقدمات primates غير البشرية: يقدم إحداث السل التجريبي لدى المقدمات غير البشرية فرصة لدراسة آليات تحصينية وباثولوجية تشبه كثيراً ما يحدث لدى البشر، وقد وصف لقاح BC6 لدى فرود ريسوس rhesus والرئباح cynomolgus، وبدأت الدراسات حول لقاحات مرشحة حديثة لديها، ولم يجز تقيس نماذج المقدمات غير البشرية جيداً إضافة إلى أن الجوانب الأخلاقية والمالية لمثل تلك الأبحاث تنص على أنها يجب أن تحفظ للمراحل الأخيرة من التقييم قبل السريري.

6.3.6.2 الخلاصة

يطبق التحدي بالمتفطرات الفوقية في كل من النماذج السابقة بالعدوى حقناً أو بواسطة الإرذاذ محاولة لتقليد سبيل العدوى الطبيعية، ويعد قياس نقص الحمل الجرثومي في الأنسجة المستهدفة ولاسيما في الرئة والطحال بعد وقت معين من التحدي الأسلوب الأكثر قبولاً لتقييم التحصين في النماذج الحيوانية المذكورة رغم معرفة أن تأثير اللقاح على التغيرات الباثولوجية الأطول مدة هاماً في التحليل الشامل لأي مرشح جديد، ومن المعروف أن لقاح BCG النموذجي ينقص عدد الجراثيم لدى الفئران ولدى خنازير غينيا كثيراً، كذلك يجعل معدل النمو البطيء للمتفطرات التحديد المعياري لوحدة تشكيل المستعمرة صعباً ومستهلكاً للوقت، وطبقت حديثاً تقنية الجين المراسل reporter gene technology على المتفطرات بواسطة المتفطرات التي تحمل لوسيفيراز luciferase على سطحها مما يسمح بقياس التألق في جناسات الأعضاء كنقطة منتهى سريعة من أجل تقييم اللقاح، كذلك يعد توسيع استخدام مثل تلك الجراثيم في المقاييس البسيطة المرتكزة على الدم الشامل لدى البشر هاماً كبديل للمناعة التحصينية التي لا تضع افتراضات حول الطبيعة المفصلة لهذه الاستجابة.

4.6.2 التجارب السريرية لدى البشر

ستحدد العوامل اللوجستية والأخلاقية لتجارب لقاح السل النمط الذي يمكن اختباره، ومن المحتمل أن يكون لذلك تأثير على استراتيجيات البحث القادمة، ويجب دراسة تلك العوامل حالياً دون انتظار اللحظة التي يصل فيها اللقاح المرشح إلى مرحلة التقييم الميداني.

1. التجارب السابقة للعدوى: يجب عند تصميم تجربة جديدة على لقاح سلي حديث مصمم لاستبدال BCG مناقشة المشكلة الأخلاقية التي تدور حول استخدام لقاح مرشح غير مختبر مقابل تأثير لقاح BCG المثبت ولاسيما في التحصين لدى أشكال السل في الطفولة، ومنها الشكل الدخني على وجه الخصوص، إذ ربما لا يمكن إجراء تجربة شاملة لدى الأطفال من البلدان النامية الذين يشكلون المجموعة الأهم التي ستستخدم اللقاح السلي الجديد لاحقاً، والمشكلة الثانية هي طول فترة التجربة، إذ نادراً ما تزيد معدلات حالات السل عن 100/250 ألف من السكان حتى في مناطق الوقوع العالي، ويجب متابعة تلك الأعداد الكبيرة مدة عشرين سنة قبل التوصل إلى نقصة المنتهى (البالغية adulthood).

2. التجارب التالية للعدوى: يعد تقييم التجربة المضادة للاستفعال أبسط إجراء ممكن، إذ ربما تكفي

عدة سنوات للتجربة عند تلقيح جمهرة بالغين شباب من ذوي الاختطار العالي، ويحتاج تقييم لقاح حاصر للسراية (ينقص الحالات إيجابية اللطخة) إلى تحسين أدوات تشخيص السل سلبى اللطخة، وسيطلب الأمر سلسلة تجارب على لقاح BCG لدى جمهرات مختلفة إذا لم يتوفر فهم جيد للعوامل المسؤولة عن تباين النتائج.

3. **التلقيح العلاجي المناعي:** شكلت مكافحة السل بالتعديل المناعي هدفاً علمياً منذ فترة طويلة، إذ كرس روبرت كوخ جهوده بعد اكتشاف عصية السل قبل أكثر من مئة عام من أجل إيجاد لقاح علاجي مناعي، وكانت النتائج كارثية لدى بعض المرضى عندما حدثت استجابة مرضية ممتة، مما يوضح أن الاستجابة المناعية تتواسط أمراض السل أيضاً، ورغم ما سبق صُنع لقاح سلي جديد مشابه وهو قيد التجريب حالياً، ويستعمل فيه نوع من المتفطرات البقرية *M. vaccae* غير الممرضة الموجودة في التربة، وكانت النتائج مثيرة في بعض الدراسات إذ نتج طول بقيا مرضى السل المصابين بفيروس العوز المناعي البشري، إلا أن المزيد من الدراسات المعشاة الموسعة ما زال ضرورياً.

5.6.2 الاستنتاج

لم يمكن تحقيق هدف إيجاد لقاح فعال ضد السل خلال سنوات طويلة، ومع ذلك حدث تقدم هام في التجارب على البشر خلال السنوات الماضية، وقدم توفراً أدوات جينية من أجل المتفطرات واستراتيجيات التمنيع الحديثة الكثير من الوسائل المُعينة من أجل إنتاج مثل هذا اللقاح، ويحتاج حجم هذه المشكلة الصحية العمومية الكبير إلى تنسيق دولي لترجمة الجهود في إنتاج وقاية فعالة.

3. الساركويد

الساركويد مرض متعدد الأجهزة مجهول السبب حتى الآن يتميز بتراكم التائيات والوحدات ومحدوث أورام حبيبية غير متجنبة في الأنسجة المصابة، وتصاب الرئتان في قرابة 90% من الحالات، وهما سبب معظم المراضة والوفيات من المرض، وتصاب أجهزة أخرى عديدة منها الجلد والعين والعقد اللمفية والجهاز الحركي.

1.3 أمراض الساركويد وسببائه

يعد التهاب الأسناخ بالخلايا التائية $CD4^+$ الآفة البدئية التسي يليها تشكل الأورام الحبيبية المؤلفة من منطقة مركزية كثيفة من البلاعم والخلايا شبيهة الظهارة epithelioid وخلايا عملاقة متعددة

النوى، وتحيط بالمنطقة للمفاويات والوحدات والخلايا البدينة وأرومات الليف، وربما تزول هذه الأورام الحبيبية دون عقاقيل أو تسبب آفات رئوية انسدادية obstructive أو مقيدة restrictive نتيجة التهاب الساد وحدوث تليف رئوي خلالي، ويعتقد أن سبب الأورام الحبيبية يعود إلى استجابة مناعية خلوية لمستضد ما زال مجهولاً، ولم يمكن تأكيد وجود علاقة لعوامل بيئية أو جراثومية أو مهنية مع المرض رغم تعدد الفرضيات حول ذلك.

1.1.3 كاشف كفيم

وُصف كاشف كفيم Kveim reagent قبل أكثر من خمسين سنة، ويتألف من جناسات من نسيج بشري ساركويدي، ويسبب حرقه ضمن الأدمة ورماً حبيبياً مكان الحقن بعد 4-6 أسابيع لدى 70% من المرضى، ولم يُعرف المستضد المسبب حتى الآن.

2.1.3 دور معقد التوافق النسيجي الكبير

يزداد اختطار الإصابة بالساركويد لدى الأقارب من الدرجة الأولى لمرضى الساركويد، إلا أن نموذج الإصابة يبقى غير ثابت مما يجعل دور الوراثة مشكوكاً به، ولم يمكن تأكيد وجود نمط فريد من HLA لدى هؤلاء المصابين رغم تعدد الدراسات التي تدعي ذلك.

3.1.3 دور الجينات الأخرى

استعرفت دراسات الترابط الجيني الواسع بعض الجينات التي ترافق مع زيادة الاستعداد للإصابة بالساركويد منها جين شبيه بوتروفيلين-2 (BTNL2) butyrophilin-like 2 وأنيكسين A11 (ANXA11)، واقترحت دراسات أخرى ارتباط الساركويد مع جين الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين لدى بعض المرضى، وتبين بدراسات الجينات فرط التعبير عن شبكتين جينيتين تحتوى الأولى جينات ترتبط مع استجابة الخلايا التائية Th1 للمستضدات (مثل إفراز IL-7 و IL-15 و STAT1 وجينات الجذب الكيميائي للمفاويات)، وتشمل الثانية نوعي البروتياز MMP-12 و ADAMDEC1 ويظن أن هذه البروتياز تؤدي دوراً في إعادة الصياغة في الرئة.

4.1.3 شذوذ التائيات

معظم خلايا الورم الحبيبي الساركويدي من التائيات CD4⁺، لكن محيط الورم الحبيبي يضم خلايا CD8⁺ أيضاً، وكُشفت زيادة خلايا سائل الغسل القصي السنخي bronchoalveolar lavage

كثيراً مع زيادة اللمفاويات ولاسيما التائيات $CD4^+$ مقارنة مع الأصحاء، وتفرز هذه الخلايا IL-2 و $IFN-\gamma$ وغيرها تلقائياً، ومن ناحية أخرى تقل تائيات الدم المحيطي في الساركويد، وينقص عدد التائيات $CD4^+$ وتقل نسبة $CD4^+$ إلى $CD8^+$ ، وتنقص الفاتكات الطبيعية المقيدة فيما يتعلق بـ $CD1d$ ، وتنقص استجابة التائيات لمولدات الانقسام الفتيلي، ويحدث فرط غاما غلوبولين الدم نتيجة فرط نشاط البائيات، كذلك بيّنت بعض الدراسات اضطراب مستودع السلسلة المتغيرة β من TCR وبعض الأنماط الفرعية الأخرى من مكونات المنطقة المتغيرة في هذه المستقبلة في الساركويد الفعال.

تؤدي عدة سيتوكينات دوراً في إمرض تشكل الورم الحبيبي والتليف التالي، فمع بدء التهاب الأسناخ تترام البلاعم المفعلة والتائيات $CD4^+$ في موقع نشاط المرض، ويزداد IL-2 المفرز من التائيات $CD4^+$ الذي يساهم في زيادة اللمفاويات المفعلة في الرئة إما بتكاثرها في المكان نظراً لامتلاك التائيات $CD4^+$ لمستقبلات IL-2 وقدرتها على التكاثر في الزجاج بوجود هذا الإنترلوكين، أو بإعادة التوزيع الخلوي للدم المحيطي، كذلك يشارك IL-2 في تمايز البائيات وحدث فرط غاما غلوبولين الدم، ويشارك IL-12 في تكاثر التائيات المفعلة في المراحل الباكرة من المرض.

أمكن استعراف زيادة IL-6 و IL-8 في سائل الغسل القصبي السنخي في الساركويد الرئوي الفعال، ويفرز IL-6 من قبل البلاعم ومولدات الليف والتائيات والبائيات، وهو دليل على تكاثر التائيات والبائيات، وتُفرز البلاعم الجاذب الكيميائي للعدلات IL-8، كذلك تنتج البلاعم IL-15 ويتضافر تأثيره مع تأثير IL-2 لبدء الاستجابات المناعية المتواسطة خلوياً والمساعدة في تكاثر التائيات والبائيات، كذلك يتضافر IL-12 مع IL-18 الذي يزداد في الرئة المصابة بالساركويد لتنبه إنتاج التائيات $CD4^+$ لـ $IFN-\gamma$.

تميل الكفة في المراحل اللاحقة من المرض لصالح الخلايا Th2 مع إنتاجها لـ IL-4 وتحريض إنتاج بروتينات المطرس خارج الخلوية والجاذبات الكيميائية لمولدات الليف وبالتالي حدوث التليف، ويشارك IL-16 و IL-8 و IP10 في إجلاب العدلات واليوزينيات والبلاعم والتائيات وحدث الأورام الحبيبية.

الفصل الرابع عشر

الجوانب المناعية للأمراض المعدية المعوية

وأمرض الكبد

1. المناعة المخاطية

يختلف جهاز المناعة المخاطية عن نظيره المجموعي، إذ يتميز جهاز المناعة المجموعي بالدرجة الأولى بقدرته على التخلص من المستضدات الغريبة ويعمل في بيئة خالية من المستضدات نسبياً، وعلى العكس يقع الجهاز المناعي المخاطي بتماس ثابت مع نبيت اللمعة والبروتينات الغذائية، لذلك يعدّ الكبت المناعي الاستجابة المناعية العمومية للمعى في حين يسبب بدء الاستجابة المناعية الفعالة عقابيل ضائرة على الثوي، وتدعم الاستجابات المناعية المعوية بوساطة ظواهر عديدة منها التحمل الفموي، ويتحكم بها الالتهاب الفيزيولوجي، ويبدو أن الكبت عملية انتقائية وهي لا تلغي قدرة الأمعاء على بدء الاستجابة المناسبة للممرضات (مثل استجابة IGA الإفرازي)، ويؤكد ذلك على المقدرة الديناميكية لجهاز المناعة المخاطي ليتأقلم مع المنبهات البيئية بطريقة تناسب احتياجات الثوي بالشكل الأمثل، ويتنج عن اختلال التوازن السابق أمراض التهابية في الأمعاء وأرجية غذائية.

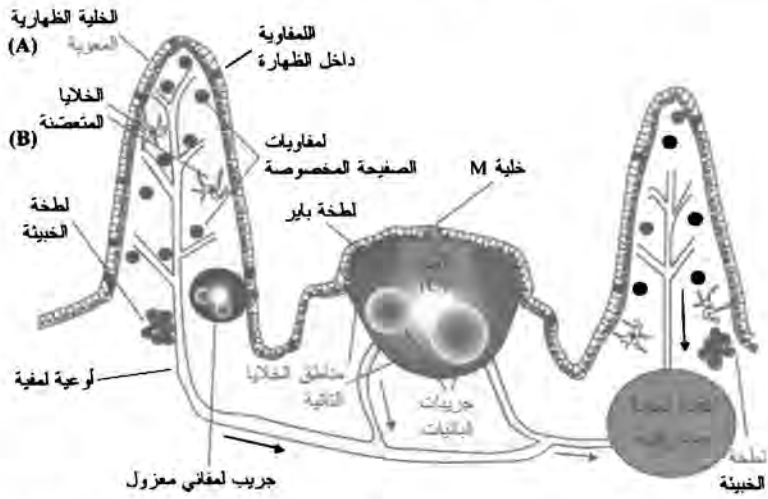
يمكن إيضاح السبل البديلة للتنظيم المناعي الملاحظة في الجهاز المناعي المخاطي بالتنظيم المميز للبنى اللمفانية وجمهرات اللمفاويات الموجودة، وفي هذه المرحلة تسهّل دراسة تشريح الجهاز المناعي المخاطي ومكوناته فهم الآليات التي تشارك في صحة السبل المعدية المعوية ومرضه.

1.1 تشريح النسيج اللمفاني المرتبط بالمعى

يتألف النسيج اللمفاني المرتبط بالمعى (GALT) من طبقة واحدة من الخلايا الظهارية التي تفصل البيئة الخارجية عن النسيج الضام الرخو المستبطن الذي يدعى الصفيحة المخصصة lamina propria (الشكل 1.14)، ويمكن تقسيم آليات الدفاع المتعلقة بتحصين المخاطية عموماً في فئتين هما الدفاع الخلقي والدفاع التلاؤمي، وتشمل الدفاعات الخلقية حوائل فيزيائية وكيميائية، ويشمل خط الدفاع الأول الكِنان السُّكْرِي glycocalyx والغلالة المخاطية اللذين يغطيان الظهارة فيحتجزان الجراثيم وجزئيات الفيروسات في المخاط، ثم يتخلص منهما الجسم بوساطة إفرازات المستقيم أو المهبل أو الأنف، كذلك تقي الظهارة من دخول الجراثيم إلى الصفيحة المخصصة، وترمم التشققات في الظهارة بسرعة بوساطة عوامل برسيمية trefoil الشكل معوية، وتستطيع بعض الأمراض غزو الثوي باختراق الظهارة، لكن الموصيلات المُحَكِّمة tight junctions التي تربط بين الخلايا الظهارية غير نفوذة عملياً للجزئيات الغريبة. وتنتج الظهارة الحبيبة crypt في الأمعاء الدقيقة مادة الديفنسين defensin التي تثبط النمو الجرثومي، كذلك تسمح إنزيمات عديدة بتحطيم المستضدات وتدرکہا إلى ببتيدات ثنائية وثلاثية غير مستمنعة، ومن هذه الإنزيمات الباباين papain والببسين pepsin والتريسين trypsin والكيموتريسين chymotrypsin والبروتياز البنكرياسية.

توجد اللمفاويات ضمن النسيج اللمفاني المرتبط بالمعى GALT في مواقع ثلاث من المخاطية هي لطخة باير Peyer's patch التي تشكل النسيج اللمفاني المنظم الأساسي في GALT، والطبقة الظهارية، والصفيحة المخصصة، ولكل مجموعة صفات خاصة، وتشكل هذه اللمفاويات إضافة إلى IgA الإفرازي (SIgA) الذراع التلاؤمي من المناعة المخاطية.

يضم النسيج اللمفاني المرتبط بالمعى أيضاً خلايا ربما تكون مسؤولة على نحو غير مباشر عن بدء الاستجابة المناعية أو تثبيطها بوساطة دورها كخلايا تختبر المستضد، ومن تلك الخلايا خلية M microfold أو الظهارة المرتبطة بالجريب follicle-associated التي تغطي لطخة باير، ولا تملك تلك الخلايا الكِنان السُّكْرِي أو الزغابات الدقيقة، وهي تسمح بقبط المستضدات الجُسيماتِيَّة ونقلها إلى لطخة باير التي تسبب الاستجابة المناعية في النهاية، وتستطيع الخلايا الظهارية المعوية التي تشكل معظم الطبقة الظهارية اختبار المستضدات الذوابة، وتبين أنها تنبه جمهرات التائيات CD8⁺ التنظيمية مما يقترح أن لها دوراً في السبل التي تتدخل في تثبيط الاستجابة المناعية.



الشكل 1.14: العناصر اللمفاوية في النسيج اللمفاوي المرتبط بالمعوي. تلتقط الخلايا الظهارية المعوية المستضدات من اللعنة المعوية (A) والخلايا المتعادلة المتشابكة في الصفحة المخصصة (B) وخلايا M (C)، ويسير النسيج اللمفاوي من لطخة باير والصفحة المخصصة الرغابية إلى العقد اللمفية المسارية باتجاه الأسم.

2.1 جبهات اللمفاويات في النسيج اللمفاوي المرتبط بالمعوي

1.2.1 اللمفاويات داخل الظهارة

تسيطر الخلايا اللمفاوية $CD8^+$ على الخلايا داخل الظهارة وتتوضع بين الخلايا الظهارية في المخاطية على الغشاء القاعدي، وتحمل تلك الخلايا مجموعة متنوعة من واصمات التفعيل التي تشمل $CD45RO^+$ المميزة لخلايا الذاكرة، ووظيفة تلك الخلايا غير مؤكدة لأنها تتكاثر على نحو بسيط فقط عند تفعيلها بواسطة مستقبلات TCR عليها، وتقتصر بعض الدراسات أنها ربما تكون سامة للخلايا وتشارك في الحفاظ على صحة الظهارة، ولا يبدو أنها تتحرك إلى الظهارة أو منها، وتنمو الخلايا الظهارية عموماً فوقها. وتحمل اللمفاويات داخل الظهارة جزيء $\alpha E\beta 7$ الذي يتعرف على اللجنين E-كادهيرين على الخلايا الظهارية، ولا يبدو أن هذا الجزيء يعمل كجزيء أبابة homing لأن عدد اللمفاويات داخل الظهارة لا ينقص على نحو معتد إذا عطل E-كادهيرين، وذلك على عكس الإنتغرين الأدرسين addressin المخاطي $\alpha 4\beta 7$ ، ويخضع عامل النمو المحوّل بيتا $TGF-\beta$ التعبير عن هذا الإنتغرين.

2.2.1 لمفاويات الصفحة المخصصة

تمثل لمفاويات الصفحة المخصصة مزيجاً متغيراً من البلازيمات المفرزة لـ IgA والتائيات

والبائيات والبلاعم والخلايا المتغصنة، وذلك على عكس اللمفاويات داخل الظهارة المكوّنة في معظمها من النائيات، وتشابه فتنا لللمفاويات في كونهما من خلايا الذاكرة المفعّلة، فهي تحمل الأدرسين المخاطي $\alpha 4\beta 7$ ويحمل 40% منها $\alpha E\beta 7$ ، كذلك تتشابهان في عدم الاستجابة لإشارات تتواسطها مستقبلات الخلايا التائية TCRs لكنها تتفعل بواسطة السبل البديلة مثل CD2 و CD28، ويقترح عدم الاستجابة لتفعيل TCR في كلتا الفئتين أن هذه الآلية ربما تكون وسيلة يثبط جهاز المناعة المخاطي بواسطتها الاستجابةً لنبيت اللعنة وللطعام.

3.2.1 خلايا Th3

تقدّم المستضدات الجسيمانية التي التقطتها الخلايا M في النهاية إلى جمهرة لمفاويات في لطخة باير بواسطة البلاعم والخلايا المتغصّنة، وتفرز جمهرة من تلك اللمفاويات تدعى خلايا Th3 سيتوكين الشبّيط الرئيس وهو $TGF-\beta$ الهام من أجل التحمل الفموي، ويمكن أن تهاجر تلك اللمفاويات عموماً من لطحات باير إلى مواقع مخاطية أخرى تشكل جهاز المناعة المخاطي المشترك، وتحمل تلك الخلايا المفعّلة الجزئيات السطحية $\alpha 4\beta 7$ التي تقدم إشارة أبابة homing من أجل المواقع المخاطية بواسطة اللجين MAd-CAM-1 (المعروف باسم أدرسين addressin الذي يوجه اللمفاويات إلى الأنسجة التي ستقصدتها أو أباتها)، ويمكن لهذه الخلايا ولاسيما في الأمعاء أن تعود إلى الصفيحة المخصوصة حيث تمايز إلى الدرجة الأخيرة (أي إلى خلايا بلازمية).

3.1 جهاز المناعة المخاطي المشترك

توجد دلائل على أن أنسجةً لمفانية مرتبطةً بالمخاطية متنوعاً في الجسم تشكل جزءاً من جهاز المناعة المخاطي المشترك (MALT) mucosa-associated lymphoid tissues، فقد حققت فتران في إحدى الدراسات بلمفاويات موسومة مأخوذة من لطاخة باير وروقب السبل الذي يبدو أنها تهاجر وفقه من لطاخة باير إلى العقد اللمفية المساريقية فالقناة الصدرية فالأحوف السفلي ثم الدوران الجموعي لتصل إلى الصفيحة المخصوصة في النهاية، وأمكن العثور على تلك اللمفاويات الموسومة في الصفيحة المخصوصة أيضاً في باقي السبل المعدي المعوي وفي غدة الثدي والرئتين والسبل البولي التناسلي، ودلت دراسات أخرى على التحاوز compartmentalization في الأنسجة اللمفانية المرتبطة بالمخاطية، أي أن التمنيع في مكان واحد يحرّض اللمفاويات مع تفضيل هجرتها إلى مواقع معينة من الأنسجة اللمفانية

المرتبطة بالمخاطية أكثرَ من غيرها، فتمنع السبيل المَعِدِي المعوي مثلاً ينتج خلايا مستفلة في كامل المَعِي و غدة الثدي ويسبب إفراز SIgA في حليب الثدي، في حين ينتج عن التمنيع الأنفي وداخل الرغامى لمفاويات في الرئة والسبيل البولي التناسلي والمستقيم، مما يعني أن التمنيع في موقع واحد يمكن أن ينقل التحصين إلى موقع آخر.

4.1 الغلوبولين المناعي A الإفرازي

يعدّ الغلوبولين المناعي IgG الأغر في المصل، لكن الغلوبولين المناعي A الإفرازي SIgA هو الأغر في الإفرازات، ويختلف عن IgA المصلي الموحد monomer فهو يوجد على شكل مشوي dimer مرتبط بسلسلة J. إن عامل النمو المحوّل بيتا يبدل صنفَ البائيات ضمن لطاخة باير من إنتاج IgM إلى IgA، ويحمل السطح القاعدي الخارجي من الخلية الظهارية مستقبلة الغلوبولين المناعي المكتور (pIgR) polymeric immunoglobulin receptor التي تُخدم كموقع ارتباط لـ SIgA الذي تفرزه الخلايا البلازمية في الصفيحة المخصصة، ويُلتقم معقد SIgA-pIgR إلى حويصلات ويُنقل إلى السطح القمّي حيث يتحلل بروتين pIgR، ويدعى قسم البروتين المتحلل الناتج المتممة الإفرازية secretory complement (SC)، ويبقى معقداً مع SIgA بعد إفرازه إلى لمعة الأمعاء. وتحمي تلك المتممة الإفرازية IgA من التدرّك الإنزيمي (بوساطة باباين وبيسين) بلف نفسها حول الجزء Fc من الضد المشوي، ويبقى معقد SIgA-SC موضعاً في الغلالة المخاطية حيث يربط جزيئات الجراثيم والفيروسات، ويمنعها من الاتصال بالظهارة.

يعاد تدوير SIgA المعقد مع المستضدات في اللعة بوساطة الدوران المعوي الكبدي، فبعد امتصاص المعقد السابق من الجزء البعيد من الأمعاء الدقيقة يسافر إلى أشباه الجيوب الكبدية بوساطة وريد الباب حيث تلتقط خلايا كوفّر المعقد وتحمّط المكروب وتطلق SIgA الحر، كذلك تحمل السطوح القاعدية من ظهارة القناة الصفراوية pIgR مثل الخلايا الظهارية المعوية، وتلتقط هذه الظهارة SIgA الحر وتنقله إلى القناة الصفراوية ويسير SIgA مع الصفراء إلى الاثنى عشري حيث يعاد استخدامه في لمعة الأمعاء.

5.1 تحري المستضد

تحرى الخلايا M المستضدات الجسيمانية مثل الجراثيم الكاملة والفيروسات والطفيليات، وعند

العثور على العوامل الضارة المحتملة والمعدية تبدأ استجابة مناعية للتخلص منها، كذلك تتحرى خلايا ظهارة الأمعاء المستضدات الذوابة، وتبين أن هذه الخلايا تقدم المستضدات غير الكلاسيكية وهي تحمل الصنف I أو الصنف II من جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير، وتبين أنها تفعل الخلايا CD8⁺ بواسطة التعبير عن جزيء MHC من الصنف I غير الكلاسيكي CD1d، ويتأثر عنصر التقييد هذا مع gp180 وهو فرد من عائلة المستضد السرطاني المضفي يرتبط بالتائيات CD8⁺.

6.1 التحمل الفموي

توجد عدة ظواهر تدعم فكرة أن الكبت استجابة عامة في الأمعاء، ومن تلك الظواهر التحمل الفموي الذي يعرف بأنه عدم استجابة فعالة تجاه المستضدات الذوابة التي تدخل بواسطة السبيل الفموي، وقد أثبتت هذه الظاهرة في خنزير غينيا بإطعامه ألبومين البيض، ثم أعطي هذا الألبومين مجموعياً فلم يبد الخنزير الغيني الاستجابة الأرجية/التأقية المتوقعة، ووجد أن حالة التحمل هذه فعالة قابلة للنقل إلى متلق ساذج بواسطة نقل التائيات. تشارك عدة آليات في تحريض التحمل الفموي. إذ تتوسط الخلايا التائية CD4⁺ التحمل للجرعات المنخفضة بإفراز السيتوكينات TGF- β و IL-10 و IL-4، ويمكن تحريض الاستعطال أو الحذف بإعطاء الحيوان جرعات عالية من المستضدات، وربما تؤدي التائيات الكابتة CD8⁺ النوعية للمستضد دوراً في العملية أيضاً، وربما يكون التحمل الفموي الآلية المسؤولة عن الاستجابة المناعية للنبات المطاعم والمستضدات الطعامية مما يسبب أرجيات طعامية وقد يسبب داء الأمعاء الالتهابي.

اهتمت الأبحاث بالتحمل الفموي كثيراً مؤخراً لأنه ربما يعد آلية يمكن بواسطتها كبت مستضدات معينة، واقترح استخدامه في معالجة أمراض مناعية ذاتية والتهابية متعددة، فيمكن أن يعطى المستضد الذاتي مثلاً ليتناوله الثوي فموياً مما يمرض الخلايا التائية التنظيمية استجابةً لهذا المستضد، ورغم أن تحريض التحمل الفموي نوعي للمستضد المعطى غير أن استجابة الاستفعال للمستضد لا تكون نوعية. وربما ينتج ذلك التحريض عن تأثيرات السيتوكينات الكابتة مثل TGF- β ، فإطعام مستضد قريب من المستضد الذاتي المستهدف يسبب كبت الاستجابة المناعية لكلا المستضدين، فلا توجد حاجة بالتالي لإطعام المستضد الذي تستهدفه استجابة التفاعل الذاتي، ودعي ذلك كبت المتفرج bystander suppression.

2. أدواء السبيل المعدي المعوي المتواسطة مناعياً

1.2 فقر الدم الوبيل

يعد فقر الدم الوبيل داء مناعياً ذاتياً نوعياً للعضو يتميز بالتهاب مزمن في المعدة مع فقد خلاياها الجدارية، وينتج عن هذا الفقد نقص تخليق العامل الداخلي intrinsic factor الهام من أجل امتصاص الفيتامين B₁₂ في اللفائفي القاصي، ورغم وجود أكثر من سبب لعوز فيتامين B₁₂ إلا أن تعبير فقر الدم الوبيل يستخدم من أجل عوز الفيتامين B₁₂ الناتج عن عوز العامل الداخلي في المعدة على وجه الخصوص.

بعد تناول الفيتامين B₁₂ يشكل معقداً مع العامل الداخلي في الاثناسي عشري ثم يلتقط المعقد من قبل مستقبلات في اللفائفي القاصي من أجل الامتصاص. لقد وجد نمطان من أضداد العامل الداخلي الذاتية، محصرة ورابطة، وهي تتدخل مع العملية السابقة في فقر الدم الوبيل، فتمنع الأضداد المحصرة ارتباط الفيتامين B₁₂ مع العامل الداخلي في حين يُظن أن الأضداد الرابطة تمنع التصاق المعقد مع المستقبلات اللفائفية.

يتحرر الفيتامين B₁₂ (كوبالامين cobalamin) من الطعام بآلية ترتبط بجل الحموض للبروتينات في المعدة، ويرتبط هذا الفيتامين مع بروتين يفرز في اللعاب يدعى هابتوكورين haptocorrin، وتذكر إنزيمات البروتياز المعوية المعقد من هابتوكورين-كوبالامين، ويرتبط الكوبالامين بعدها مع العامل المعدي الداخلي ثم يعبر معقد المركبين الأمعاء الدقيقة بعد ارتباطه بمستقبلات خاصة على خلايا الأمعاء، ويسبب التهاب المعدة المناعي الذاتي فقد حمض المعدة وفقد العامل الداخلي مما يساهم في نقص امتصاص الفيتامين B₁₂ وانخفاض مستوياته.

تقسم المعدة إلى ثلاث مناطق، الجسم body والقاع fundus اللذين يفرزان الحمض بواسطة الخلايا الجدارية parietal والبسيسينوجين بواسطة الخلايا الرئيسية chief، والغار antrum حيث تنتج الخلايا G الغاسترين، ويمكن تقسيم التهاب المعدة المزمن إلى فئتين بحسب سببها، ويدعى التهاب المعدة المترافق مع فقر الدم الوبيل بالتهاب المعدة من النمط A أو المناعي الذاتي، ويتصف بوجود أضداد ذاتية موجهة ضد الخلايا الجدارية المعدية، وضد العامل الداخلي في الجسم والقاع، ويبقى الغار دون إصابة، وينتج عن العملية السابقة نقص مستويات الحمض والبسيسينوجين، وزيادة مستويات الغاسترين نتيجة فقد

التشبيط الارتجماعي السلبي للخلايا G نتيجة فقد حمض المعدة.

يوجد على المستوى الهستولوجي رشاحة التهابية مزمنة في الصفيحة المخصوصة تتألف من وحيدات وبلازميات وتانيات وبائيات، وتنتج البلازميات أضداداً ذاتية موجهة ضد الخلايا المعدية الجدارية و/أو العامل الداخلي، وينتج عن الالتهاب المزمن المستمر مع مشاركة المخاطية تدرك الخلايا الجدارية والرئيسية، وفي الآفات المتقدمة تستبدل تلك الخلايا بخلايا مفرزة للمخاط بما يدعى الخوول المعوي intestinal metaplasia، وعلى عكس التهاب المعدة من النمط A ينتج التهاب المعدة من النمط B (غير المناعي الذاتي) عن عدوى الملوثة البوابية *Helicobacter pylori* التي تصيب المعدة كاملة، بما يشمل الغار (فتنقص مستويات الغاسترين).

يعد فقر الدم الويبل مرضاً بطيء النمو وربما يستمر ترقي المرض من التهاب المعدة الهستولوجي إلى ضمور المعدة وفقر الدم السريري حتى 20-30 سنة، وقد يبقى المرض دون تشخيص لدى قرابة 1-2% من المصابين، ورغم عدم ارتباط المرض بأنماط فردانية نوعية إلا أن المرض يميل للتجمع في عائلات، مما يقترح مشاركة مكون جيني في إمرضه، كذلك يوجد تآهب لدى المصابين بفقر الدم الويبل للإصابة باعتلالات صماوية مناعية ذاتية أخرى مثل التهاب الدرق لهاشيموتو وداء أديسون والسكري المعتمد على الإنسولين.

ازداد فهم فقر الدم الويبل مع اكتشاف أن هدف الأضداد الذاتية للخلية الجدارية المعدية هو H^+/K^+ ATPase، وهو إنزيم يوجد في النقيقات الإفرازية ويشكل مضخة الحمض الموجودة في القنيات أو السطح اللمعي من الخلايا الجدارية، وتستطيع أضداد الخلايا الجدارية المعدية تفعيل المتممة وحل الخلايا في الزجاج، ورغم ذلك لا يُرجح أن تكون هذه الأضداد سبب فقر الدم الويبل نظراً لقدرتها المحدودة على الوصول إلى H^+/K^+ ATPase داخل الخلايا، وبدلاً من ذلك تقترح الأبحاث أن الآفة الأولية تبدأ بواسطة التائيات $CD4^+$ التي تتعرف على الوحدة الفرعية β من H^+/K^+ ATPase وتتعرف لاحقاً على الوحدة α مما يساعد على استمرار المرض على ما يبدو، وتعرض البائيات في النهاية من أجل إفرازها للأضداد النوعية لهذه الوحدات، ويعد الفأر الوليد الذي استوصلت توتته أفضل نموذج فأري موصوف لالتهاب المعدة المناعي الذاتي التحريسي، إذ تصاب هذه الفئران بالالتهاب السابق إذ استوصلت التوتة بعد ثلاثة أيام من ولادتها، ومع ذلك لا تصاب الفئران المطفورة إذا استوصلت توتتها لاحقاً بالتهاب المعدة، مما يقترح أن التعرض للوحدة الفرعية β من H^+/K^+ ATPase في التوتة في

المراحل الباكرة من الحياة ربما يكون حاسماً في تحريض بعض جهرات التائيات التنظيمية الهامة لمنع حدوث التهاب المعدة، أو ربما تُحذف الخلايا المتفاعلة للذات الخاصة بهذا الإنزيم في هذه المرحلة الباكرة.

استُعرفت تائيات $CD4^+$ تستجيب لـ $H^+K^+-ATPase$ ومستضدات الملوياات البوابية في هذا المرض، مما يقترح إمكانية تفعيل الخلايا التائية $CD4^+$ المتفاعلة ذاتياً لدى بعض الأشخاص بواسطة حوامت متفاعلة تصالبياً على الملوياات البوابية بواسطة المحاكاة الجزئية.

يعتمد تشخيص فقر الدم الوبيل على انخفاض مستوى الفيتامين B_{12} مع دلائل سريرية على المرض، لكن بعض الدراسات أظهرت أن زيادة مستوى حمض الميثيل مالونيك والهوموسيستين - التي تشكل المستقبلات الرئيسية في التفاعل الإنزيمي الذي يحتاج إلى فيتامين B_{12} - أكثر حساسية من أجل تشخيص عوز هذا الفيتامين، ووجود الأضداد الذاتية للخلية الجدارية المَعِدِيَّة حساس جداً لكنه غير نوعي لأنها ربما تظهر مع حالات المناعة الذاتية الأخرى، وتبلغ حساسية أضداد العامل الداخلي قرابة 50% لكن نوعيتها منخفضة.

يعد حقن الفيتامين B_{12} عضلياً حجر الأساس في معالجة فقر الدم الوبيل، ومع ذلك تقترح التجارب السريرية الآن أن المعالجة الفموية ربما تكون مفيدة إذا لم توجد إصابة عصبية حتى بوجود عوز العامل الداخلي، إذ يمكن لامتصاص الفيتامين B_{12} أن يسلك سبيلاً مستقلاً عن العامل الداخلي.

2.2 اعتلال الأمعاء الحساس للغلوتين

يعرف اعتلال الأمعاء الحساس للغلوتين *Gluten-sensitive enteropathy* بالداء البطني *celiac disease* أو بالذرب البطني *sprue* أيضاً، ويتميز بإصابة التهابية في مخاطية الأمعاء الدقيقة بعد تناول الغلوتين من قبل شخص موهب جينياً، والعامل المحرض هو الغلوتين البروتين التخزيني الموجود عموماً في القمح، وينتج هذا المرض مناعياً عن التعرف المتواسط بالتائيات على الغليادين أحد مكونات الغلوتين، وتراجع الآفة الالتهابية كثيراً إضافة إلى تحسن الأعراض بإزالة الغلوتين من الحمية.

كان يظن أن اعتلال الأمعاء الحساس للغلوتين نادر نظراً لأن انتشاره السريري المنخفض يخفي انتشاره الحقيقي، ومع تطور الاختبارات المصلية الحديثة التي سمحت بتشخيص أكثر دقة لهذا المرض لدى عموم الناس أصبح انتشار المرض يُقدَّر بقرابة 1% من البشر عالمياً.

يؤدي علم الوراثة دوراً رئيساً في أمراض اعتلال الأمعاء الحساس للغلوتين، إذ وجد ارتفاع

اختطار المرض لدى من يحمل النمط الفردانسي لمعقد التوافق النسيجي الكبير DR3 و DR5 و DR7 ولاسيما DQ2 و DQ8، ويحدث المرض لدى التوائم أحادية الزيجوت بمعدل تواؤم يبلغ 75%، وربما تشارك جينات لا تتعلق بالهلا في تجلي المرض سريرياً منها جينات على الذراع الطويل للصبغي 5 (33-5q31)، وربما تشارك جينات أخرى في هذه المنطقة في أمراض داء كرون والربو، كذلك يظن أن بعض الجينات المشاركة ترمز جزئياً بالتنبيه المشترك السلبي CTLA-4.

صعب تنوع أعراض اعتلال الأمعاء الحساس للغلوتين اكتشاف المرض كثيراً، إذ كان يظن أنه لا يحدث إلا في الطفولة، ثم وجد أنه ربما يحدث في أي عمر، ويتجلى بسوء امتصاص وإسهال دهني بسبب تسطح زغابات الأمعاء الدقيقة الدانية، ولا يحدث الإسهال عادة ما لم تصب الأمعاء الدقيقة القاصية إضافة إلى الدانية، ولا يحدث أي عرض معدي معوي لدى بعض المصابين، وهنا تتعلّق التظاهرات بسوء امتصاص الفيتامينات والمعادن مثل الحديد والفيتامين B₉ والكالسيوم، وربما يتجلى المرض لدى هؤلاء بفقر دم وتلين عظام أو تخلخل عظام، كذلك يوجد ارتباط قوي بين اعتلال الأمعاء الحساس للغلوتين وأدواء المناعة الذاتية، إذ يتجلى المرض بالتهاب الجلد حثي الشكل dermatitis herpetiformis في بعض الحالات، ويذكر أن معظم المصابين بهذا المرض الجلدي لديهم اعتلال أمعاء حساس للغلوتين، وتحسن الآفة الجلدية بإزالة الغلوتين من الحمية، ويمكن للدابسون Dapsone أن يساعد في تعديل عملية الشفاء.

تحدث الاستجابات المناعية للغليادين في مكانين هما الصفيحة المخصوصة والظهارة. إن الترانسغلوتامين النسيجي ينزغ أميد الغلوتامين في الغليادين مما يجعل تلك الببتيدات أكثر قدرة على الارتباط بـ HLA-DQ2 و HLA-DQ8. تفرز التائيات CD4⁺ في الصفيحة المخصوصة بعد تعرّفها على حاتمة الغليادين التي تقدمها جزيئات DQ2 و DQ8 الإنترفيرون γ وتسبب الآفات المخربة المشاهدة في اعتلال الأمعاء الحساس للغلوتين. إن تكاثر اللمفاويات داخل الظهارة (وهي CD8⁺ في معظمها) غير مفهوم تماماً لكنه ربما يتعلق بنقص IL-15 الذي تفرزه اللمفاويات داخل الظهارة بوجود الغليادين. ويبيّن بعض الدراسات أن مكونات اللمفومة لدى المصابين باعتلال الأمعاء المعند الحساس للغلوتين تنتج عن التوسع النسيبي للتائيات CD8⁺، مما يجعل اللمفاويات داخل الظهارة مصدراً ممكناً لهذه اللمفومة، إلا أن عدم العثور على لمفاويات داخل الظهارة نوعية للغليادين قاد إلى استنتاج أن توسع التائيات CD8⁺ ثانويٌّ لاستجابة التائيات CD4⁺ للغليادين، ومن ناحية أخرى لا تتوسع التائيات CD8⁺

في الاضطرابات الالتهابية الأخرى في السبيل المَعِدِي المعوي مثل الداء المعوي الالتهابي واعتلال الأمعاء المناعي الذاتي التي تتفعل فيها التائيات CD4 أيضاً.

من الآليات التي توضح التناقض السابق حمل جزيئات MHC I غير كلاسيكية مثل الجين المرتبط بسلسلة MHC I (MIC) و HLA-E اللذين يتحرضان بالشدة بـ γ -IFN، كذلك ينه IL-15 زيادة مستقبلات الفاتكات الطبيعية NKG2D و CD94 الموجودة على للمفاويات داخل الظهارة، وتتعرف هذه المستقبلات على MIC و HLA-E على الخلايا المتضررة، ويمكن لزيادة كمية IL-15 أن تسبب تفعيلاً غير مضبوط للمفاويات داخل الظهارة وضموراً زغائياً، ولا يلزم في هذه الحالة أن تعرف هذه الخلايا على بيتيدات الغليادين مباشرة، وتشكل هذه المعطيات قاعدةً من أجل وضع معالجة بديلة لاعتلال الأمعاء الحساس للغليادين مستندة على استخدام أضداد IL-15 في الداء البطني المعند، ومن المعروف أن IL-15 يفعل للمفاويات داخل الظهارة ويعزز نشوء اللمفومة.

يستمر الخلاف حول دور الغليادين في تحريض الاستجابة المناعية التلاؤمية بوساطة التائيات CD4⁺ وحول كون بعض أجزائه سامة للظهارة مباشرة مما يبدأ العملية المرضية، إذ أظهرت عدة دراسات قدرة بيتيد الغليادين على حل بعض خطوط الخلايا الظهارية، ويمتلك جزيء الغليادين ميدانين هما حاتمة التائية بجزيئها الأميني، وميدان تلتقطه الظهارة بسرعة ثم تلتقطه الخلايا تحت الظهارية، مما يحرض إنتاج IL-15، ويشارك الميدانان في تفعيل التائيات CD4⁺ وزيادة التائيات CD8⁺ داخل الظهارة وإفراز γ -IFN، وربما تنتج تغايرية المرض عن القدرة على إحداث الاستجابة الكاملة أو عدم توفر هذه القدرة.

تعدّ خزعة الأمعاء الدقيقة المعيار الذهبي لتشخيص اعتلال الأمعاء الحساس للغلوتين، وتتميز هذه الخزعة بالضمور الزغابي والخبايا المفرطة التنسج وزيادة للمفاويات داخل الظهارة، ويجب تجنب الحمية الخالية من الغلوتين قبل الخزعة لأنها ستغير موجوداتها، وتعد الاختبارات المصلية مفيدة في تشخيص اعتلال الأمعاء الحساس للغلوتين ومعالجته فهي تسمح بتشخيص غير باضع ومراقبة الالتزام بالحمية واستعراف الأشخاص الذين يكون اختطار المرض لديهم عالياً دون إصابتهم بالمرض بعد، وتُكشف الأضداد من نوع IgA ضد الإندوميزيوم endomysium والترانسغلوتاميناز النسيجي والغليادين، ولا يعد التواؤم بين أضداد الإندوميزيوم والترانسغلوتاميناز النسيجي كبيراً رغم أن الأخير مستضدٌ ذاتي تعرف عليه أضداد الإندوميزيوم، ويُفضّل تحري نوعي الأضداد من أجل تحسين فرصة كشف المرض، ومن المهم ذكر أن أضداد الترانسغلوتاميناز النسيجي لا تغير وظيفة هذا الإنزيم.

يعد وجودُ أضداد الإندوميزيوم نوعياً تماماً من أجل تشخيص الداء البطني، ويحدث عوز IgA لدى قرابة 2% من مرضى الداء البطني وهذا أكثر بعشرة أضعاف على الأقل من معدل وجوده لدى عموم الناس، ومن المقبول في هذه الحالات البحثُ عن أضداد IgG للإندوميزيوم والترانسغلوتاميناز النسيجي والغليادين بدل من IgA.

3.2 داء الأمعاء الالتهابي

يعدّ داء كرون والتهاب القولون التقرحي مرضين التهابيين ناكسين يصيبان السبيل المعوي الالتهابي ويدعيان معاً داء الأمعاء الالتهابي رغم أن البيئة السريرية تقترح أنهما مرضين مختلفين. ويُجمعان لأنهما يصيبان أفراداً من العائلة نفسها ويظن أنهما يتشاركان عوامل جينية، ولا يعرف إمرأض أي منهما بدقة، ويفترض أنهما ينتجان عن استجابة مناعية مخاطية غير مناسبة للنبات المُطاع commensal flora لدى أنوياء مؤهين جينياً.

خدمت النماذج الفأرية كثيراً في فهم ما يحدث في داء كرون والتهاب القولون التقرحي من التهاب معوي، فهي تصاب بالتهاب مشابه، وتقسم إصابة الفئران إلى أربع فئات:

1. التهاب قولون تلقائي نتيجة شذوذ جيني يحدث طبيعياً
2. التهاب قولون تلقائي لدى الفئران المطفورة أو المعطلة جينياً
3. التهاب قولون نتيجة التعرض لناشبة بعد ارتباطها مع حامل معين
4. نماذج النقل التلاؤمي التي تشمل نقل جمهرات التائيات إلى ثوي ناقص للمفاويات مثل الفئر - المصابة بعوز المناعة المشترك الشديد.

تركز الأبحاث الحالية على توضيح العلاقة المعقدة بين عوامل جينية وبيئية في إمرأض داء الأمعاء الالتهابي، وسمحت النماذج الفأرية باستنتاجات متعددة، إذ تبين احتمال أن تسبب عيوبٌ جينية متعددة مظاهر الالتهاب المعوي نفسها، ويعني ذلك احتمال وجود سبيل مشترك تعتمد عليه آليات متعددة في إمرأض داء الأمعاء الالتهابي، كذلك يمكن لخلفية الثوي أن تحدد حدوث الالتهاب، وعدم حدوثه بغض النظر عن العيب الجيني الذي يسبب التهاب القولون، ومن الأمثلة أن الفئر - المعطلة جينياً فيما يتعلق بـ IL-10 التي تُزاج مع خلفيات متعددة تعطي أنماطاً ظاهرية سريرية متنوعة، وتوجد حاجة إلى المزيد من الأبحاث المتقنة على تلك الفئران لتوسيع فهم سبب إصابة بعض

ناس بدءاً الأمعاء الالتهابي، كذلك يعد النبيت اللمعي الطبيعي جزءاً أساسياً في حدوث التهاب القولون، وبيّنت الدراسات المجرأة على نماذج فأرية متعددة أن التهاب القولون لا يحدث إذا زوّجت لفئران وبقيت في بيئة خالية من الجراثيم، لكن هذه الفئران تصاب بسرعة بالتهاب القولون حالما تُستعمر بالنبيت المُطاعِم الطبيعي.

يُظنّ أن داء الأمعاء الالتهابي ينتج عن فقد تحمل النبيت المُطاعِم لذلك تركز الاهتمامات على كشف الآليات التي تحرض التحمل الفموي وجمهرات التائيات التنظيمية المشاركة، وربما يمكن تحديد العيوب التي تحدث في داء الأمعاء الالتهابي بفهم التحمل الفموي، مما سترافق مع إمكانية إيجاد أهداف حديثة من أجل المعالجة المناعية.

1.3.2 داء كرون

يصيب داء كرون Crohn's disease كل الأعمار لكن قمة حدوثه هي بين العقدين الثالث والخامس من العمر، ويبدو أن الداء يصيب البيض أكثر من السود، واليهود الأشكنازي أكثر من غيرهم.

يوجد معدل توارث عال يقارب 50% لدى التوائم أحادية الزيجوت للإصابة بداء كرون، وتحمّلت فائدة واصمات قطع الدنا الدقيقة microsatellite في تحري الجينوم الكامل لدى الأشخاص المصابين وأفراد عائلاتهم فيما يتعلق باستعراف بؤر الاستعداد وجيناته التي تؤهب لحدوث داء كرون، ولوحظ ترافق قوي للمرض مع جين NOD2 (الذي يدعى ميدان تفعيل كاسباز وإجلايه أيضاً caspase activation and recruitment domain) الذي يوجد على الصبغي 16 ويدعى IBD1، ويشكّل NOD2 مستقبلاً التعرف على النموذج داخل الخلية التي تشارك في ربط ثنائي بيتيد موراميل الذي ينتج عن البيبتيدوغليكان المشتق من الجراثيم إيجابية الغرام، وكُشفت ثلاث طفرات في داء كرون تقود كلها إلى فشل ارتباط ثنائي بيتيد موراميل وعدم تفعيل NFκP.

يمكن أن يشمل داء كرون أي جزء من السبيل المَعِدِي المعوي، رغم أنه يصيب اللفائفي القاصي أو اللفائفي القاصي مع المستقيم في أغلب الحالات، ويمكن للتنظير الداخلي أن يكشف المناطق المصابة التي تتخلل مناطق سليمة من الأمعاء غالباً (آفات التجاوز skip lesions)، وينتج عن الالتهاب السابق ما يسمّى بمحجارة الرصيف في المخاطية لحدوث تقرحات خطية تتداخل مع مقاطع من نسج طبيعية، ويصيب الالتهاب الهيستولوجي كل طبقات جدار الأمعاء (عابر للجدار)، ويوجد ارتشاح

كثيف باللمفاويات والبلاعم مع تشكّل الأورام الحبيبية، وتشمل المظاهر السريرية الألم البطنى وتضيق لمعة المعى (بسبب التليف) وقد يحدث انسداد المعى، وتشكل خراجات ونواسير مع انسداد والأحشاء الأخرى، ويحدث إسهال مع نزف هضمي سفلي إن أصيب القولون.

تشير البياناتُ إلى أن داء كرون هو استجابة مناعية تتواسطها التائيات Th1 بالدرجة الأولى. - إعطاء العاملِ المنشَّبِ حمضٍ ثلاثي تروبونزين سلفونيك (TNBS) للنماذج الفأرية يسبب زيادة إفراز IL-12 وIFN- γ وTNF- α ، ويحدث التهاب أمعاء لدى تلك الفئران مع موجودات هيستولوجية تشبه ما يشاهد في داء كرون، كذلك لوحظت زيادة إنتاج IL-12 في الأحياء وخارج الأحياء من قرى البلاعم والخلايا المتغصنة المأخوذة من مرضى داء كرون، ويزداد STAT-4 في الأمعاء، ومن المعلوم أن IL-12 يطلق إشارة بواسطة STAT-4 لزيادة IFN- γ ، كذلك تبين أن إعطاء أضداد نوعية للسلسلة p40 في IL-12 يسبب زوال الالتهاب بسرعة لدى نموذج فئران TNBS، وأظهرت الدراسات فئسة أضداد IL-12 وحيدة النسيلة المؤنسة في علاج داء كرون أيضاً.

لا يحتاج داء كرون إلى الجراحة غالباً رغم استطباب قطع الجزء المصاب من الأمعاء نتيجة مضاعفات المرض في أكثر من ثلث المرضى، ولا تشفي الجراحة المرض الذي ينكس بعد القطع في أماكن أخرى يغلب أن تجاور مكان التفاغر. إن هدف معالجة الداء هو معالجة السورات الحادة للمرض والحفاظ على الهدأة، وتستخدم معدلات المناعة مثل آزاثيوبيرين وميثوتريكسات من أجل الغاية الأخيرة. وتستخدم منذ عدة سنوات أدوية بيولوجية مثل مضادات عامل النخر الورمي التي تعطي لمحة بعض الحالات المعندة من داء كرون ومضاد IL-12 وIL-23 أوستكينوماب ustekinumab الذي يشع تأثير مستقبلات السيوتوكينين السابقين على التائيات والقاتكات الطبيعية والخلايا المقدمة للمستضد وجربت مضادات الأدرسين المخاطي $\alpha 4\beta 7$ (ومنها فيدوليزيوماب Vedolizumab) دون فائدة كبيرة لدى البشر، وسيساعد المزيد من فهم الأمراض المناعية لداء كرون في إيجاد معالجات جديدة فعالة له.

2.3.2 التهاب القولون التقرحي

تختلف المظاهر الهيستوباثولوجية لالتهاب القولون التقرحي عنها في داء كرون، وقد أشارت الدراسات لدى التوائم أحادية الزيجوت لدى مرضى التهاب القولون التقرحي إلى معدل تواؤم قرى بوضوح مما في داء كرون (10% تقريباً)، وتقرح البؤر الجينية المشتركة وجود تأثيرات للعوامل الجينية على الاستعداد لالتهاب القولون التقرحي أيضاً، كذلك يترافق التهاب القولون التقرحي مع عوامل بيئية

أيضاً، إذ ذُكر أن استئصال الزائدة بعمر صغير يحمي من الداء رغم عدم إثبات ذلك في دراسات أخرى. إن الزائدة تحتوي نسيجاً لمفاوياً وافراً تمثله لطخات باير، ويمكن لهذا النسيج أن يساعد في توليد استجابات مناعية مخاطية تحمّينية، ووُجدت بعض الدراسات أن تدخين السجائر ينقص اختطار المرض، وربما يرجع ذلك إلى تأثير النيكوتين على إنتاج الموسين وربما على إفراز سيتوكينات التهابية.

يظن أن التهاب القولون التقرحي ينتج عن استجابة مناعية التهابية مختلطة، وتتصف هذه الاستجابة بإفراز السيتوكينات IL-5 و IL-13 و IFN- γ ، لذلك لا يمكن القول أن النائيات Th1 أو Th2 هي من يسيطر على الإصابة، كذلك أظهرت النماذج الفأرية لالتهاب القولون التي استعمل فيها عامل أكسازولون oxazolone المنشّب والفئران المعطلة جينياً فيما يتعلق بمستقبله الخلايا الناتية بروفيل سيتوكينات مشاهماً.

تقتصر إصابة التهاب القولون التقرحي على القولون فقط وذلك بدءاً من المستقيم وبتجاه الأندى دون انقطاع، لكنه يبقى محصوراً في المستقيم أحياناً، ويصيب هذا المرض الطبقات السطحية من جدار المعى مع ارتشاح بالمفاويات والحبيبات والخلايا البدنية، وتحدث تقرحات وخراجات خبيثة، ويتجلى المرض بإسهال مدمى مع فقد تدريجي لوظيفة التمعج بسبب تصلب القولون، وقد يحدث تضخم القولون السمي وانتقابه في بعض الحالات، و يترافق التهاب القولون التقرحي مع زيادة اختطار سرطان القولون، ولاسيما بعد أكثر من عشر سنوات من الإصابة المستمرة، والاختطار هنا أكبر من الاختطار المرافق لداء كرون.

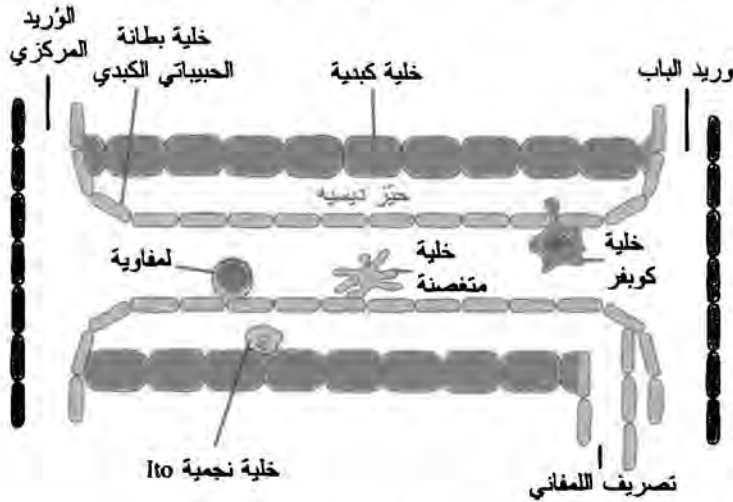
يعد استئصال القولون الشامل شافياً، ويحتفظ بالجراحة للحالات المعقدة أو ظهور دلائل واضحة على بدء التسرطن، وتشمل المعالجات الدوائية معالجات داء كرون، وتلتهب جيئة الجراحة المستصنعة في بعض الحالات، وهذا ما يدل على وجود عيب داخلي في تنظيم المناعة المخاطية في التهاب القولون التقرحي.

3. المناعة الكبدية

الكبد ضروري من أجل الاستقلاب والتخلص من الأمراض والمستضدات من الدم وتخليق البروتينات، وبالتالي يتعرض الكبد إلى مستضدات عديدة وإلى منتجات الاستقلاب المعدّي المعوي يومياً، ومن الهام أن الكبد قادر على بدء استجابات فعالة للتخلص من المكروبات مع تحبّب

الاستجابات المناعية غير الضرورية تجاه مستضدات حميدة وبالتالي تجنب ضرر الخلايا الكبدية، ويميل الكبد لإحداث تحمل مناعي أكثر من تحريضه للمناعة.

يقسم الكبد إلى وحدات وظيفية سداسية الأضلاع تدعى الفصيصات التي تتألف من وريادات مركزية مع ثالوث بوابي في الزوايا يتألف من شُرَين وقناة صفراوية ووريد بابي، وتخدم الجيوانات الكبدية sinusoids ضمن الفصيصات كمخزن من أجل مزج الدم الوريدي البابي والدم الشرياني، وتتألف جدران هذه الجيوانات من خلايا بطانة الجيوانات الكبدية، وتوجد خلايا كوففر والمفاويات في اللمعة الجيوانية ملتصقة بخلايا بطانة الجيوانات الكبدية (الشكل 2.14) التي تمتلك دوراً في التقام الجزيئات الضخمة بواسطة المستقبلات، وتُنقل هذه الجزيئات بعد ذلك إلى الخلايا الكبدية من أجل استقلالها، ورغم وجود نوافذ بين خلايا البطانة هذه إلا أنها تُحوّل دون وصول الكريات البيضاء إلى الخلايا الكبدية، ويعتقد أنها تساهم في تفعيل التائيات $CD4^+$ و $CD8^+$ لأنها تحمل جميع الجزيئات الضرورية من أجل تقدم المستضد، وهي تسمح بذلك بالمناعة ضد الأمراض الضارة.



الشكل 2.14: البنية المجهريّة للكبد. تشكل خلايا بطانة الجيوانات الكبدية جدران الجيوانات الكبدية، وتؤدي دور الحائل بين محتويات الجيوانات والخلايا الكبدية، ويظن أن لها دوراً في تقدم المستضد، وتوضع خلايا كوففر في المنطقة المحيطة بالوريدات البابية، ويسمح لها موقعها هذا بالتقام الأمراض التي تدخل بواسطة الدم الوريدي البابي، وتخزن خلايا إيتو Ito النجمية الدهون في الكبد، وتتفعل عند حدوث تليف الكبد.

تقترح التجارب في الزجاج أن الخلايا البطانية تفعل التائيات الساذجة لكنها لا تحوّلها إلى تائيات

مستفحلة، بل وجد أن هذه التائيات تفرز سيتوكينات وتحمل غمطاً ظاهرياً يتماشى مع تحريض التحمل، وربما تساهم جبهرات خلوية أخرى مثل الخلايا المتغصنة وخلايا كوبر في تحريض التحمل بحذف التائيات أو تحريض استماتتها.

يسبب تحريض التائيات الساذجة بخلايا متغصنة غير ناضجة حذف تلك التائيات أو استعطالها عادة، كذلك تنشأ خلايا ذاكرة تائية عن برجة التائيات بغياب الالتهاب وذلك بواسطة تحريضها بخلايا بطانة الجيبانبات الكبدية، وتمايز هذه الخلايا إلى تائيات $CD8^+$ عند تحريضها بمستضد محمول على خلايا متغصنة ناضجة حتى بعد غياب المستضد فترة طويلة، ويحتاج الاستفعال إلى تأثير مشترك من TCR و $CD28$ و $IL-12R$ مع عدوى جرثومية أو فيروسية، وربما تمنع خلايا الذاكرة التائية المبرجة في الكبد هروب الأمراض التي تتمكن من تجنب إنضاج الخلايا المتغصنة وبالتالي من التلمص من المناعة الخلقية، وتمنع تحريضها لمستودع التائيات وبالتالي لا تسمح بنجاحها من المناعة التلاؤمية.

4. أمراض الكبد

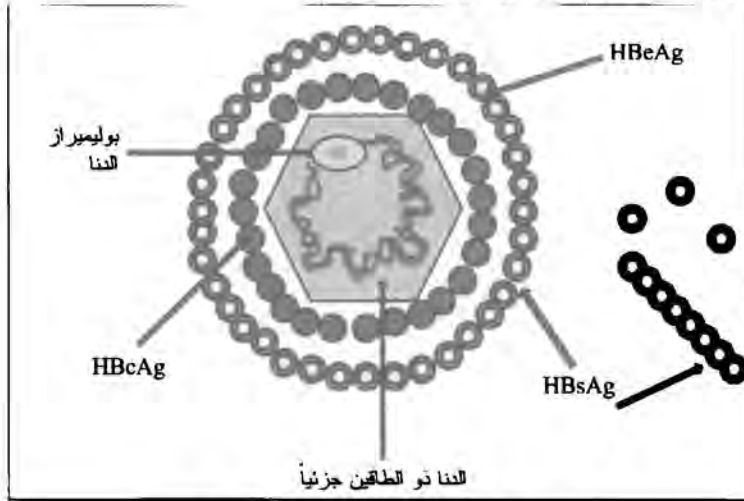
1.4 التهاب الكبد B

يصيب التهاب الكبد B عدداً كبيراً من البشر، وقد تسبب العدوى المزمنة به الوفاة بسبب التشمع وسرطانة الخلية الكبدية، ويسير التهاب الكبد B إلى الإزمان بسرعة أكبر لدى المصابين بالعدوى بأعمار صغيرة (ثلث المصابين بعمر أقل من خمس سنوات، و5% ممن يصابون بعد عمر خمس سنوات)، وينتقل المرض عمودياً من الأم إلى الجنين وأفقياً من طفل لآخر وبين البالغين.

ينتمي فيروس التهاب الكبد B إلى عائلة فيروسات الكبد Hepadnaviruses التي توجد في المصل بكميات كبيرة ويمكن أن تنتقل بواسطة سوائل الجسم كلها إضافة إلى وسيلة الانتقال المعتادة وهي الدم، ولا تكون العدوى الحادة مترافقة بأعراض لدى ثلاثة أرباع المرضى على الأقل، ويتجلى المرض بغثيان وقهم وتعب وحمى وألم بطني أحياناً.

يتألف جينوم فيروس التهاب الكبد B من دنا حلقي ذي طاقين (الشكل 3.14)، وهو محاط بقفيصة نووية (أو مستضد اللبّ HbC)، ومحاط هذا الجينوم بغلاف كروي أو مستضد السطح HBs، ويرمز الجينوم بروتينات السطح surface واللبّ core وبوليميراز الدنا الذي يؤدي وظيفة المنتسخة العكسية reverse transcriptase، ويعدّ التعبير المتنوع عن المستضدات اللبية والسطحية وأضدادها واصمات

مفيدة حول العدوى الماضية أو الحالية أو المزمنة.



الشكل 3.14: بنية فيروس التهاب الكبد B.

وصفت أربع مراحل لعدوى التهاب الكبد B، وتتصف المرحلة الأولى بمستويات عالية من تنسخ دنا فيروس التهاب الكبد B (HBV) مع بقاء مستويات ناقلات الأمين المصلية طبيعية، ويعدّ وجود HBeAg واحصاً لتنسخ الفيروس الفعال وقابلية سراية المرض، وتدلّ إيجابية أضداد HBeAg من غمط IgM على مرض حديث، وتعكس المرحلة الثانية الاستجابة المناعية التي يسبّب الالتهاب فيها تخريب الخلايا المنعدية بالفيروس وبالتالي ارتفاع مستويات ناقلات الأمين، ويزداد اختطار الترقى إلى التشمع وسرطانة الخلية الكبدية إذا استمرت عدوى HBV المزمنة أكثر من ستة أشهر، وتشير المرحلة الثالثة إلى نهاية تنسخ الفيروس رغم بقاء دنا HBV موجوداً في المصل، ويكون HBeAg سلبياً فيها مع ظهور أضداد HbeAg وتشير هذه الأضداد إلى نقص سراية المرض، وتعود مستويات ناقلات الأمين إلى المستوى الطبيعي، وتعرف المرحلة النهائية بتصفية المستضد السطحي لفيروس HBV (HBsAg)، وتنقل أضداد HBeAg مناعةً تحصينية.

لا يعدّ تنسخ HBV ساماً للخلايا مباشرة، إذ وجد أن هذا التنسخ يستمر داخل الخلية الكبدية مع بقاء العديد من حاملي HBV دون أعراض، ولا تكون الإصابة الكبدية لديهم كبيرة، ويغلب أن تنتج هذه الإصابة عن عقابيل الاستجابة المناعية على ما يظن، وهي موجهة من أجل التصفية الفيروسية، وأظهرت دراسات سريرية لدى مصابين بالتهاب الكبد B الحاد والمحدّد لذاته وجود استجابة مناعية

قوية تشمل التائيات $CD4^+$ المقيّدة بالنمط II من MHC والتائيات $CD8^+$ المقيّدة بالنمط I من MHC لمستضدات HBV على عكس الاستجابات الموهّنة التي تحدث لدى الحاملين المزمنين لهذا الفيروس، وتستهدف اللمفاويات التائية السامة للخلايا على وجه الخصوص نواشب في لبّ HBV والبوليميراز وبروتينات الغلاف، مما يشير إلى أهمية التائيات السامة للخلايا في الاستجابة المناعية.

لقد ثبتت فائدة الفئران المطفورة التي تحمل مستضدات HBV أو الجينومات الفيروسية في الكبد من أجل توصيف دور التائيات السامة للخلايا، فهذه الفئران تتحمل بروتينات HBV ولا تصاب لذلك بضرر الكبد، وعند نقل التائيات السامة للخلايا المضادة للفيروسات المأخوذة من فئران مسانجة syngeneic إلى تلك الفئران المطفورة تصاب الأخيرة بضرر كبدي حاد مشابه لما يشاهد في التهاب الكبد B، ولا يمكن تفسير مدى ضرر الخلية الكبدية تماماً بالتأثرات القليلة بين التائيات السامة للخلايا وأهدافها، ويعتقد أن معظم الضرر ينتج عن منتجات إضافية سامة للخلايا غير نوعية للمستضد مثل TNF والجذور الحرة والبروتياز، وهذه كلها تنتج عن تأثيرات اللمفاويات السامة للخلايا.

تقترح دراسات أخرى على الفئران أن الاستجابة المضادة للفيروسات لا تشمل بالضرورة قتل الخلايا المصابة بالعدوى، وعند نقل الخلايا التائية السامة للخلايا إلى الفئران التي لديها تنسخ HBV فعال ينقص تنسّخ الدنا والرنا حتى في الخلايا الكبدية غير المتضررة والعيوشة، وتثبط أضداد TNF- α وIFN- γ هذه الاستجابة مما يقترح أن تلك السيتوكينات مضادة للفيروسات.

قلل تطبيق التلقيح المضاد لفيروس HBV عدوى التهاب الكبد الفيروسي B كثيراً، ووجد أن إعطاء سلسلة من ثلاث حقنات من لقاح مآشوب يمرض مستويات تحصينية من الأضداد في أكثر من 90% من الملقحين.

تعطّل العدوى المزمنة بـ HBV قدرة الكبد على الاستجابة للإنترفيرون داخلي المنشأ، ويشبه IFN- $\alpha 2b$ المآشوب السيتوكينات الطبيعية المضادة للفيروسات، ويظن أنه يزيد جزئيات MHC من النمط I التي لا تحملها الخلايا الكبدية عادة، مما يزيد الاستعداد لتعرف التائيات $CD8^+$ عليها، وينقلب المصلُ إيجابياً HBeAg خلال السنة الأولى من المعالجة لدى قرابة نصف المرضى المعالجين بـ IFN- $\alpha 2b$ ، وتهدف المعالجة المعدلة للمناعة باستخدام IFN إلى تسريع الانتقال من المرحلة II إلى المرحلة III بالتخلص من الخلايا الكبدية التي تؤوي الفيروس المُتسَخ.

استُخدم لاميفودين Lamivudine المضاهي النوكليوزيدي لمعالجة عدوى فيروس العوز المناعيِّ

البشري في البداية، ثم بدأ استعماله من أجل معالجة التهاب الكبد B، وهو مثبط للمنتسخة العكسية وبذلك ينهي تخليق دنا الفيروس، ورغم مزايا هذا العلاج التي تتفوق على IFN- α 2b فيما يتعلق بتحملة وسلامته لدى المرضى المصابين بتشمع غير معاوض إلا أن مساوئه تشمل عدم اليقين حول مدة المعالجة ونشوء ذراري من HBV مقاومة للاميفودين، وقد أنتج مؤخراً مضاهي نوكلويتيدي هو أديفوفير ديبيفوكسيل adefovir dipivoxil من أجل علاج التهاب الكبد B الذي لم تشكل ذراري مقاومة ضده ويعطى فموياً مع تحمل جيد، ويمكن استعماله كخط معالجة أول لدى معظم المرضى، ومن العلاجات الأخرى إينتيكافير entecavir وتلبيفودين telbivudine وتينوفوفير Tenofovir.

2.4 التهاب الكبد C

يظهر تنسخ الفيروسات لدى ثلاثة أرباع المصابين بالتهاب الكبد C في الدم إضافة إلى الانقلاب المصلي لديهم، وكان نقل الدم السبب الرئيس لعدوى HCV في البلدان المتطورة، لكن أهمية ذلك قلت كثيراً بعد تطبيق تدابير تحري الدم من أجل هذا الفيروس، ومع ذلك ما زالت تظهر حالات نتيجة استخدام الأدوية وريدياً وتحت الجلد ونتيجة التعرض عبر الأغشية المخاطية، وتعد العدوى المُستشفوية سبباً لالتهاب الكبد C ولاسيما بسبب وخز الإبر.

ينتمي فيروس التهاب الكبد C إلى عائلة الفيروسات المُصفرة flaviviruses، ويتألف بنيوياً من لب وبروتينين في الغلاف ويحتوي أحدهما E2 موقعاً رابطاً لـ CD81 الموجود على الخلايا الكبدية والبايات، ويُظن أنه يؤدي وظيفة مستقبلية خلوية للفيروس، وتشمل البروتينات التنظيمية الهيليكاز والروتياز والبوليميراز، ويتنسخ فيروس التهاب الكبد C بواسطة بوليميراز رنا يعوزها وظيفة تصحيح النسخ proofreading، ويسبب ذلك تطوّر تنوعات جينومية فيروسية ضمن كل فرد، مما يصعب مكافحة فيروس التهاب الكبد C بواسطة مناعية، كذلك استُعرفت ستة أنماط جينية مختلفة وقرابة مئة نمط فرعي من فيروس HCV، ويساعد التنميط الجيني في التنبؤ بفعالية المعالجة المضادة للفيروسات، وييدي النمطان 2 و3 الاستجابة الأفضل.

إن دراسات التهاب الكبد C الحاد قليلة لأن المصابين غالباً ما لا يدون أعراضاً، ويظن أن الباثولوجيا الخاصة به تنتج عن تأثيرات مباشرة للفيروس ضارة بالخلايا وتأثيرات الاستجابة المناعية غير المفهومة تماماً حتى الآن.

إن ألفة فيروس التهاب الكبد C محدّدة بالخلايا البشرية وخلايا بعض المقدمات العليا مثل القروود.

لذلك تقتصر عدوى فيروس التهاب الكبد C على البشر وهذه الحيوانات، وشكلت القوارض نموذجاً بيولوجياً أكثر ملاءمة وفائدة نظراً لقصر مدة الحمل وصغر حجم القوارض وسهولة الحفاظ عليها، وتشمل بعض النماذج الجرذ المتحمل مناعياً immunotolerized ونموذج فأر تريميرا Trimeria. تعطى خلايا الورم الكبدي البشرية Huh7 لأجنة الجرذان في الرحم في نموذج الجرذ المتحمل مناعياً، ثم يعاد إعطاء هذه الخلايا للجرذان الوليدة، ثم يعدى الجرذ بفيروس التهاب الكبد C باستخدام مصلى بشري إيجابى HCV، وفي نموذج تريميرا يشعع الفئران ويُستنشئون باستخدام نقي عظم فأر مصاب بعوز المناعة المشترك الشديد، وتزرع في صيوان الأذن أو تحت محفظة الكلية لهذه الفئران أجزاءً كبدية منعديّة بفيروس التهاب الكبد C مأخوذة من مرضى مصابين بالمرض أو من أجزاء كبدية منعديّة خارج الأحياء، وربما تكون هذه النماذج مفيدة في دراسة تأثير التدابير العلاجية المضادة لفيروس التهاب الكبد C، كذلك يمكن لنماذج الفئران المطفورة المدروسة أن تسمح بتحليل التأثير المباشر الضار لبروتينات فيروس التهاب الكبد C على الخلايا وعلاقته مع أمراض التهاب الكبد المزمن C.

شملت الأعراض في الحالات القليلة من التهاب الكبد الحاد C التي يمكن كشفها اليرقان والوهن والغثيان، وتزمن العدوى في ثلاثة أرباع الحالات وغالباً من تتصف بفترة طويلة عديمة الأعراض تدوم سنوات عديدة، وتحدث مضاعفات خطيرة شديدة والموت لدى بعض المصابين الذين يترقى المرض لديهم إلى التشمع في خمس الحالات تقريباً، وتميل تظاهرات التهاب الكبد C خارج الكبدية للترافق مع حالات مناعية ذاتية وحالات تكاثرية لمقاوية منها وجود الغلوبولينات البردية في الدم والتهاب الأوعية والتهاب كُبيبات الكلى التكاثري الغشائي، كذلك لوحظ ارتباط عدوى فيروس التهاب الكبد C مع الحزاز المسطح ومتلازمة الجفاف والبرفيرية الجلدية الآجلة، وتتسرع العملية المرضية بوجود فيروسات أخرى مثل HIV-1 و HBV.

تعد خزعة الكبد المعيار الذهبي لتحديد نشاط المرض المرتبط بالتهاب الكبد C، لأن تحديد المرحلة الهيستولوجية هو المنبئ المعول بالإنذار، كذلك يمكن للخزعة أن تساعد في استبعاد أسباب أخرى للمرض، ويجب التفكير جدياً بيدء المعالجة الدوائية المضادة لالتهاب الكبد C لدى المرضى المصابين بتليف أو تشمع في خزعة الكبد ولديهم النمط الجيني 2 أو 3 مع تجلي المرض بتعب وتظاهرات خارج كبدية.

تشمل معالجة التهاب الكبد C الأدوية المعدلة المناعية وهي IFN- α 2a و IFN- α 2b مضافاً إليه البيغول

pegylated مع عامل مضاد للفيروسات هو ريبافيرين ribavirin ويضاف مثبطات البروتياز من أجل زيادة معدلات الاستجابة للمعالجة الرئيسية، ومن هذه المثبطات تيلابريفير telaprevir وبوسيفريفير Boceprevir، ويجب عيارُ مستوى رنا HCV وتحديد النمط الجيني له قبل بدء المعالجة الطبية، وبعد اختبارُ رنا HCV المعيار الذهبي لتحديد فعالية المعالجة الطبية، وقدف المعالجة إلى الحصول على استجابة مستمرة، ولا ينبغي أن يكون رنا HCV قابلاً للاكتشاف بعد 24 أسبوعاً من إيقاف المعالجة الطبية لدى المصابين بالنمط الجيني 2 أو 3، و48 أسبوعاً لدى المصابين بالنمط الجيني 1a أو 1b. يحتاج المرضى المصابون بتشعيع غير معاوض نتيجة فيروس التهاب الكبد C وبعض حالات سرطانة الخلية الكبدية الباكورة إلى زرع كبد للبقاء، وتشمل المضاعفات عودة عدوى الطعم بالفيروس ونكس التهاب الكبد وحتى التشعيع، ويلزم علاجات حديثة لتحسين الحويلة المديدة لزرع الكبد، إم للوقاية من عدوى الطعم الكبدي أو لمعالجة العدوى عموماً على نحو أكثر فعالية، ومن المرجح أن يساعد التوصيف الأفضل لدورة تنسخ فيروس التهاب الكبد C في إيجاد مثبطات نوعية للفيروس. وتشمل الأهداف المحتملة بروتياز HCV والهليكاز والبوليميراز إضافة إلى مستقبلية سطح الخلية CD81.

3.4 فيروسات التهاب الكبد الأخرى

● **فيروس التهاب الكبد A (HAV)** فيروس رنا صغير من عائلة بيكورنا picornavirus يتعلق انتشاره في العالم مع نقص الإصحاح والنظافة إلا أن العدوى به تحدث أيضاً لدى كثيرين يعيشون في بيئة صحية نظيفة، ورغم أن العدوى حادة وتزول تلقائياً لدى معظم المصابين إلا أن بعض الحالات تترقى إلى التهاب كبدي خاطف والموت.

يتنسخ HAV في الكبد وينتقل بواسطة الصفراء إلى البراز، وتحدث السراية بواسطة الطريق البرازي الفموي، ويوجد حالياً لقاحات معطلة بالفورمالين لالتهاب الكبد A ينتج عنها ظهور أضداد الفيروس لدى أكثر من 90% من الملقحين بعد إعطاء الجرعة الأولى ولدى جميع الملقحين تقريباً بعد الجرعة الثانية، كذلك تتوفر غلوبولينات مناعية من أجل من يحتاج إلى اتقاء مناعي منفعلي، وتعطى الأخيرة عموماً خلال أسبوعين من التعرض للفيروس أو قبل السفر إلى مناطق موبوءة بفيروس التهاب الكبد A.

● **التهاب الكبد D (HDV)** (التهاب الكبد دلتا) ينتج عن فيروس رنا عابر، ويحتاج إلى عدوى مرافقة بالتهاب الكبد B، ويحتاج إلى وظيفة القفيصة المنواة nucleocapsid الخاصة بفيروس التهاب الكبد

B إضافة إلى الغلاف المشتق من المستضد السطحي HBsAg، ولا يحدث تنسخ HDV دون هذه المكونات، ويعد التلقيح ضد HBV الوقاية المثلى منه.

• **فيروس التهاب الكبد E (HEV)** من فيروسات الرنا وعائلة الفيروسات الكأسية caliciviruses التي تسبب التهاب كبد متوطن ووبائي، ويحدث المرض السريري بين العقدين الثاني والرابع من العمر، وتنتج معظم الأوبئة عن تلوث مصادر المياه بالبراز، وليس من الشائع سراية المرض من شخص إلى آخر أو من منتجات الدم أو استخدام الأدوية وريدياً، ويكون المرض حاداً، وغالباً ما يزول تلقائياً، ويعد فشل الكبد الخاطف والوفاة نادرين، لكن وفيات العدوى أثناء الحمل عالية، وليس من النادر عودة نوبات العدوى لأن أضداد HEV تنخفض مع الزمن.

4.4 التشمع الصفراوي الأولي

مرض مناعي ذاتي كبدي يسبب ضرراً مزماً لظاهرة القناة الصفراوية داخل الكبد، ويسبب التحريب التدريجي للأقنية الصفراوية ركوداً صفراوياً مع احتباس الذيفانات مما يزيد الضرر الكبدي ويسبب التليف والتشمع وفي النهاية فشل الكبد، ويعد الاكتشاف الباكر مثالاً قبل حدوث ضرر كبدي هام.

يصيب التشمع الصفراوي الأولي primary biliary cirrhosis النساء في أواسط العمر بالدرجة الأولى، وأشيع أعراض تجلي المرض شيوعاً هي الحكة والتعب، وتكون الحكة شديدة ويمكن أن تتحسن بإعطاء الحمض الصفراوي الثانوي أورسوديول ursodiol كثيراً، ويسبب التعب عجزاً هاماً أحياناً بسبب غياب علاج فعال له، وتشمل المظاهر الأخرى للمرض فرط شحميات الدم وتخلخل العظام، كذلك يتصاحب المرض أحياناً مع أدواء المناعة الذاتية الأخرى ومنها متلازمة شوغرين وتصلب الجلد، ويتجلى المرض المتقدم بأعراض تشاهد في أمراض الكبد المزمنة الأخرى مثل الحين وارتفاع الضغط البابسي ودوالي المريء، وقد تحدث سرطانة الخلية الكبدية في المرض المتأخر.

يشخص التشمع الصفراوي الأولي بارتفاع إنزيمات الكبد مدة عدة أشهر، مع الموجودات الهيستولوجية وأضداد المتقدرات antimitochondria في المصل، ويقترح وجود معيارين مما سبق وجود المرض بحساسية عالية نسبياً.

إن إصابة الكبد غير متجانسة لذلك تبدي الخزعة الكبدية مراحل متنوعة من المرض غالباً، وهنا يجب أخذ الحالة الأكثر تقدماً لتحديد مرحلة المرض، وتميز المرحلة الأولى بالتهاب بوابي يتألف من

رشاحات بلازمية أساساً، والآفة الواضحة للتشمع الصفراوي الأولي هي انسداد بؤري للأقنية الصفراوية بالأورام الحبيبية، ويتوسع الالتهاب في المرحلة II إلى مناطق حول بوابية، وتشكل حواجز ليفية تربط الثالث البوابي المتاخم مع ضياع القناة الصفراوية في المرحلة III، وتميز المرحلة IV بتشمع واضح. تنتمي أهداف أصداد المتقدرات إلى عائلة معقدات إنزيم نازعة هيدروجين أكسوأسيد-2-oxoacid-dehydrogenase الموجود في الغشاء الداخلي للمتقدرات، والمستضد الذاتي الرئيس هو الوحدة الفرعية E2 لمعقد نازعة هيدروجين البيروفات (PDC-E2)، ويسمح الاكتشاف المصلي بتشخيص أباكـر للمرض وتحسين الإنذار نظراً لأن أكثر من 90% من مرضى التشمع الصفراوي الأولي يمتلك أصداد المتقدرات، وبعضهم دون أعراض.

اقترح أن المحاكاة الجزيئية تفسر تحريض المناعة الذاتية في التشمع الصفراوي الأولي، وباختصار يصابُ الثوي بمكروب يحتوي مستضدات مشابهة للمستضدات الموجودة لدى الثوي، وتحرض تلك المستضدات المكروبية استجابة مناعية عند تقديمها إلى جهاز الثوي المناعي، وبالنتيجة تبدأ الاستجابة النوعية للمستضد التي تتفاعل تصالياً مع مستضدات الثوي وتسبب ضرراً نسيجياً والمرض، وتترافق هذه الآلية أيضاً مع أمراض مناعية ذاتية أخرى في الكبد مثل التهاب الأقنية الصفراوية المصلب الأوي والتهاب الكبد المناعي الذاتي.

أُتهمت جراثيم مثل الإشريكية القولونية E. coli بسبب ما نشر عن ارتفاع وقوع عداوى السبير البولي لدى مرضى التشمع الصفراوي الأولي. تتفاعل أصداد نازعة هيدروجين البيروفات البشرية لدى مرضى التشمع الصفراوي الأولي جيداً ضد معقد نازعة هيدروجين البيروفات في E. coli، وتبين أن الجرثوم الهوائي سلبسي الغرام نوفوسفينغوبيوم أروماتيسيفورانس *Novosphingobium aromaticivorans* يدي درجة أعلى من التنادد homology مع الحائمة المناعية السائدة على الوحدة الفرعية E2 لمعقد نازعة هيدروجين البيروفات البشرية مقارنة مع E. coli، كذلك ظهر أن عيارات أصداد نازعة هيدروجين البيروفات في جرثوم نوفوسفينغوبيوم أروماتيسيفورانس لدى مرضى التشمع الصفراوي الأولي تكون أعلى بألف مرة من عيار أصداد E. coli، ومن العداوى الأخرى المحتممة المتدثرة الرئوية والمُلبَّبات *lactobacilli*.

إن آلية تحريب الأقنية الصفراوية غير واضحة تماماً، إذ يبدو أن الأصداد الذاتية لا تملك تأثيراً مباشراً ساماً للخلايا، ويدعم ذلك ضعفُ العلاقة بين عيار الأصداد ومدى الإصابة الكبدية، وعدمُ النكس

تسريع في الكبد المزروع رغم بقاء الأضداد عالية، وغياب الأضداد الذاتية لدى قرابة 10% من المصابين بالتشمع الصفراوي الأولي المثبت بالخزعة.

تدعم موجودات متعددة مشاركة الخلايا الالتهابية في أمراض التشمع الصفراوي الأولي، إذ تتداخل الخواتم التي تتعرف عليها التائيات المساعدة $CD4^+$ والتائيات السامة للخلايا $CD8^+$ البابية على الميدان الشحمانسي lipoyl domain في الوحدة الفرعية E2 لمعقد نازعة هيدروجين البيروفات، وأظهرت الدراسات على مرضى التشمع الصفراوي الأولي أن تكرار التائيات $CD4^+$ المتفاعلة للذات أعلى في العقد اللمفية الكبدية مما في الدوران، كذلك تكون التائيات $CD8^+$ والبائيات المتفاعلة للوحدة الفرعية E2 لمعقد نازعة هيدروجين البيروفات أعلى في الكبد مما في الدوران، وربما يساهم نقص الخلايا التنظيمية $CD4^+CD25^+$ (Treg) في تسريع المناعة الذاتية في التشمع الصفراوي الأولي، ويُظن أن تخريب الأقبية الصفراوية الثانوي نتيجة تراكم الحموض الصفراوية يؤدي دوراً في أمراض الداء، فالركود الصفراوي يزيد حمل الخلايا الكبدية في التشمع الصفراوي الأولي لمستضدات الصنف I من الهلا، مما يدل على زيادة تقدم المستضد للتائيات السامة للخلايا.

توجد بعض الملاحظات المحيرة فالأضداد الذاتية موجهة نوعياً ضد المتقدرات في خلايا ظهارة القناة الصفراوية رغم حقيقة وجود الخلايا المنواة في كامل الجسم، ويفترض أن تغير حالة الخلايا المستميتة في الظهارة الصفراوية تؤهب لتشكيل أضداد لها، ويظن أن إحصار ارتباط الغلوتاثيون بجزء الليزين الشحمانسي من بروتين E2 خلال استماتة خلايا الظهارة الصفراوية يمكن الأضداد الذاتية من التعرف على الوحدة الفرعية E2 لمعقد نازعة هيدروجين البيروفات، ويكون ضرر الأقبية داخل الكبدية محدوداً مقارنة مع التهاب الأقبية الصفراوية المصلب الأولي، وتبقى الأقبية خارج الكبدية سليمة حتى في مرحلة التشمع، ومن المحتمل أن تعود هذه الانتقائية لخلايا الأقبية الصفراوية إلى الاختلافات الجينية المتأصلة (التي لوحظت لدى الفئران) بين خلايا الأقبية الصفراوية خارج الكبد وداخل الكبد.

استعرفت الدراسات حديثاً ثلاثة نماذج فأرية تصاب تلقائياً بالتشمع الصفراوي الأولي تشمل فأر NOD.c3c4، وفأراً مع شكل سلبي سائد للمستقبل II المتعلقة بـ $TGF-\beta$ (dnTGF β RII)، والفأر المعطل جينياً فيما يتعلق بـ IL-2R α ، وتستهدف أضداد المتقدرات في النماذج الثلاث الوحدة الفرعية E2 لمعقد نازعة هيدروجين البيروفات ويعد الميدان الشحمانسي الحائمة السائدة مناعياً، كذلك تبدي النماذج كلها ارتشاحاً لمفاوياً حول المسالك البابية بالتشارك مع ضرر خلية الأقبية الصفراوية، ويمكن

أن تساعد هذه النماذج الحيوانية في توضيح العديد من المسائل غير المفسرة. ترمي معالجة التشمع الصفراوي الأولي إلى تدبير الأعراض ومعالجة المرض المستبطن، فيعطى كولستيرامين Cholestyramine وريفامبيسين rifampicin لمعالجة الحكة مثلاً، ويعطى أورسوديول Ursodiol لعلاج المرض، ووجد أن الدواء الأخير يعيد الأنزيمات الكبدية إلى المستوى الطبيعي ويحسن الموجودات الهيستولوجية لدى ثلث مرضى التشمع الصفراوي الأولي، كذلك كشف أن المرض لا يترقى لدى قرابة خمس المرضى بعد عدة سنوات من المعالجة، وللأورسوديول تأثيرات متعددة، فهو يحدّ إفراز الحمض الصفراوي داخلي المنشأ ويسبب استقرار الغشاء، كذلك يترافق مع نقص حمل الخلايا الكبدية للنمط I من الهلا الزائغ ونقص إنتاج السيستوكينات. يمكن أيضاً استعمال الكولشيسين Colchicine والميثوتريكسات methotrexate إذا لم تحدث استجابة كافية على أورسوديول (حمض أورسوديوكسي كولييك ursodeoxycholic)، وفي النهاية يبقى التشمع الصفراوي الأولي من بين استطبابات زرع الكبد الشائعة، ويبلغ معدل البقاء قرابة 85-90% بعد خمس سنوات، وينكس التشمع الصفراوي الأولي لدى 15% من المرضى بعد 3 سنوات، ولدى 30% منهم بعد عشر سنوات.

5.4 التهاب الأفتية الصفراوية المصلّب الأولي

هو مرض كبدي مزمن يتميز بالتهاب مزمن مع تليف ساد للأفتية الصفراوية داخل الكبدية وخارج الكبدية، وهو يشبه التشمع الصفراوي الأولي في كون الأفتية الصفراوية الهدف الأولي للضرر ثم يتبعه ضرر الكبد ويترقى ذلك حتى فشل الكبد، وتوجد نقاط مبهمة عديدة حول طرق التشخيص والمراقبة والمعالجة، ورغم أن السبب الدقيق له غير معلوم إلا أنه يعدّ مرضاً مناعياً ذاتياً لأنه يترافق مع أضداد ذاتية، وهو لا يستجيب علاجياً لكابتات المناعة التقليدية مثل أمراض المناعة الذاتية الأخرى.

يتحلى التهاب الأفتية الصفراوية المصلّب الأولي primary sclerosing cholangitis في الحانة النموذجية خلال العقد الرابع أو الخامس من العمر، ويصاب الرجال أكثر من النساء على عكس التشمع الصفراوي الأولي، ويشكو المرضى من حكة وتعب، وترقى الأعراض تدريجياً مع ركود صفراوي ويحدث يرقان في المراحل الأخيرة ثم يحدث فشل كبد نهائي، ويحدث التهاب طرق صفراوية جراثومي لدى ثلث المرضى، ولاسيما بعد التدخّلات على الأفتية الصفراوية، ويترقى المرض خلال هذه العدوى عادة، كذلك يوجد ارتباط بين حدوث التهاب الأفتية الصفراوية المصلّب الأولي مع داء الأمعاء الالتهابي (التهاب القولون التقرحي نموذجياً)، ويصاب 10% من المرضى تقريباً بسرطانة الأفتية

لصفراوية التي تحدث باكراً نسبياً خلال سير المرض قبل بدء التشمع. يعد ارتفاع إنزيمات الكبد والموجودات الهيستولوجية والأضداد الذاتية موجهة للمرض، لكن التشخيص يحتاج إلى إظهار نموذج السبحة في تصوير البنكرياس والأقنية الصفراوية بالتَّنظير الباطني بالطريق الرَّاجِع (ERCP) endoscopic retrograde cholangiopancreatography أو تصوير البنكرياس والأقنية الصفراوية بالرنين المغناطيسي (MRCP) magnetic resonance cholangiopancreatography الذي يظهر مناطق متناوبة من تضيق وتوسع في الأقنية الصفراوية. يصيب الضرر الأقنية الصفراوية متوسطة الحجم وكبيرة الحجم بالدرجة الأولى، وتختفي الأقنية الأصغر تدريجياً نتيجة الانسداد، ويعد التليف المتراكم المحيط بالقناة (قشر البصل) المظهر الكلاسيكي الواضح للتهاب الأقنية الصفراوية المصلب الأولي الذي يسبب تضيق الأقنية الصفراوية الصغيرة وانسدادها ويترك ندبة في النهاية، ومن التغيرات غير الوصفية الأخرى ما يشاهد عموماً في الركود الصفراوي المزمن مثل الأورام الصفراوية الكاذبة وأجسام مالوري Mallory وتراكم النحاس حول الباب.

يدعم الطبيعة المناعية الذاتية للتهاب الأقنية الصفراوية المصلب الأولي فرطُ غاما غلوبولين الدم، والأضداد المناعية الذاتية المتعددة، وترافقُ المرض مع أنماطٍ فردانية من MHC خاصةً ترافق مع أمراض المناعة الذاتية، كذلك يترافق هذا الالتهابُ مع أمراض النهاية أحرى متواسطة مناعياً مثل داء الأمعاء الالتهابي، وتُكشف أضداد ذاتية عديدة في التهاب الأقنية الصفراوية المصلب الأولي إلا أن أضداد هيبولى العدلات حول النووية (PANCA) أكثرها ترابطاً مع المرض، وتقترح الدراسات أن المستضد الذي تستهدفه PANCA هو بروتين الغلاف النووي أو النمط الإسوي 5 من β -توبولين، وهو نوعي للنقي myeloid-specific أو الهيستون H1، ولا يبدو أن هذه الأضداد سامة للخلايا مباشرة.

اقترحت إحدى الدراسات أن الارتباط بين داء الأمعاء الالتهابي والتهاب الأقنية الصفراوية المصلب الأولي ناتج عن إجلاب غير مناسب للمفاويات المخاطية إلى النسيج خارج المعوي. يوجد الأدرسين المخاطي MAdCAM-1 والكيموكين النوعي للمعى CCL25 في الحالة الطبيعية في المعى لكنها في التهاب الأقنية الصفراوية المصلب الأولي تظهر في الكبد حيث تستجلب للمفاويات المخاطية، وبالنتيجة يُرتشح الكبد بالتأثيرات المخاطية المفعلة التي تفرز السيتوكينات الالتهابية، وترتبط التأثيرات المفعلة مع خلايا الظهارة الصفراوية، ومع ذلك لا يُعرف فيما إذا كان هذا الارتباط يمثل تغيراً أولياً أو

ثانويًا. واقترحت دراسات أخرى أن شبيهات مستقبلية Toll (TLRs) المشاركة في إثارة استجابات المناعة الخلقية في IBD ربما تؤدي دوراً في أمراض التهاب الأوعية الصفراوية المصلب الأولي، وتعمل خلايا ظهارة المعدة والأمعاء وخلايا الأوعية الصفراوية مثل هذه المستقبلات، وربما يغير تفعيل هذه المستقبلات المقاومة عبر الظهارة وينقص وظيفة الحائل الظهاري.

لا توجد لسوء الحظ نماذج حيوانية قادرة على إظهار طيف المظاهر السريرية والباثولوجية لالتهاب الأوعية الصفراوية المصلب الأولي تماماً، ورغم أن العديد من الديدانات يمكن أن تحرض ضرر خلايا الأوعية الصفراوية لدى القوارض إلا أن النتيجة النهائية لا تقلد المرض البشري على نحو ملائم، وأظهر نموذج الفأر المعطل جينياً فيما يتعلق بـ Mdr2 إمكانية استخدامه لمحاكاة التهاب الأوعية الصفراوية المصلب الأولي.

يعتمد الإفراز الطبيعي للصفراء على وجود الحمض الصفراوي وناقلات الشحم، وفي البشر يرمز جين MDR3/ABCB4 (الذي يحاكي Mdr2 الفأري) الفليياز القنويّ canalicular flipase المسؤول عن نقل الشحميات الفسفورية إلى الصفراء، وتبين أن البشر المصابين بطفرات MDR3 يصابون بركود صفراوي داخل كبدي عائلي مترق، وتصاب الفئران المعطلة جينياً فيما يتعلق بـ Mdr2 بالتهاب طرق صفراوية مصلب تلقائي مع تبدلات مصلية وهيستولوجية تشبه التهاب الأوعية الصفراوية المصلب الأولي البشري، كذلك تكون أضداداً pANCA الذاتية إيجابية لدى تلك الفئران التي تُستخدم كنماذج من أجل دراسة معالجة التهاب الأوعية الصفراوية المصلب الأولي، ويُذكر أن حمض نورأورسوديوكسيكوليك حسن الموجودات الهيستولوجية ومستوى إنزيمات الكبد في هذا النموذج، لكن فائدته في تحسن المرض كاملاً غير ثابت.

يعاني 10-15% من المرضى من انسداد أوعية صفراوية شديد بسبب تضيق منطقة معينة من الشجرة الصفراوية خارج الكبدية، ويمكن الاستفادة من ERCP لتوسيع التضيق بالبالون مع وضع إستنت مما يحسن الحالة لدى نسبة كبيرة من المرضى غير المصابين بالتشمع، كذلك يعد بقايا الطعم الكبدي ممتازاً، لكن الحاجة لإعادة الزرع أعلى في حال الإصابة بالتهاب الأوعية الصفراوية المصلب الأولي من حالات الإصابة بأمراض أخرى، ويرجع ذلك إلى استمرار العيوب المناعية المستبطنة على الأرجح.

6.4 التهاب الكبد المناعي الذاتي

التهاب الكبد المناعي الذاتي autoimmune hepatitis مرض مزمن مجهول السبب يصيب جميع

لأعمار، وله سير متموج، ويرتكز التشخيص على ارتفاع إنزيمات الكبد والهيستولوجيا ووجود أضداد في المصل، كذلك وصفت أشكال متداخلة أو مختلطة من التهاب الكبد المناعي الذاتي تشترك ببعض المظاهر مع التشمع الصفراوي الأولي والتهاب الأقنية الصفراوية المصلب الأولي، ومن أهم تمييز التهاب الكبد المناعي الذاتي عن المرضين الآخرين لاستجابته لمضادات الالتهاب والمعالجة نكابتة للمناعة لدى الكثير من المرضى.

لا تعرف آلية التهاب الكبد المناعي الذاتي بالضبط، ويظن أن عدة عوامل بيئية مثل العدوى بفيروسات التهاب الكبد والحصبة والفيروس المضخم للخلايا وفيروس إبشتاين-بار تشارك في ذلك بواسطة المحاكاة الجزيئية، ويمكن لبعض الأدوية مثل ميثيل دوبا ونتروفوراتونين وديكلوفيناك وIFN وغيرها أن تسبب ضرر الخلية الكبدية على نحو مشابه لالتهاب الكبد المناعي الذاتي.

لا يمكن أحياناً تمييز التهاب الكبد المناعي الذاتي هيستولوجياً عن التهاب الكبد المزمن، وتفيد الاختبارات الفيروسية وتصوير الأقنية الصفراوية في تضيق التشخيص التفريقي، ويتميز التهاب الكبد المناعي الذاتي بارتشاح بالوحيدات يخترق الصفيحة المحددة المكونة من صف من الخلايا البابية التي تبطن الثالث البابي، ويسمى ذلك بالنخر التدريجي piecemeal necrosis الذي يتطور إلى التهاب الخلية الكبدية (التهاب كبد فصيصي)، وتكون البلازيمات واليوزينيات موجودة على نحو متكرر، ويحدث التليف في جميع الحالات إلا في الحالات الخفيفة جداً.

يرتكز تصنيف التهاب الكبد المناعي الذاتي على نموذج الأضداد، فيتميز النمط 1 بإيجابية ANA وأضداد العضلات الملساء (ASMA) anti-smooth muscle antibodies، وتعدّ أضداد الأكتين أكثر نوعية، وتوجد pANCA لا نموذجية وأضداد ذاتية لمستضد الكبد الذواب ومستضد الكبد والبنكرياس (SLA/LP) لدى بعض المرضى، ويعدّ التهاب الكبد المناعي الذاتي من النمط 2 أندر ويتميز بأضداد الصغور الكلوي الكبدية (LKM-1) liver kidney microsomes والعصارة الخلوية الكبدية anti-liver cytosol (ALC-1).

لا تعرف المستضدات الذاتية المسؤولة عن التهاب الكبد المناعي الذاتي تماماً، وربما يكون لبروتين الغشاء النوعي للكبد مستقبلة أسialoglycoprotein دور في ذلك، ويوجد هذا البروتين بمستويات مرتفعة على الخلايا الكبدية حول الباب ويتشارك مع مستضد SLA/LP ببعض متواليات الحموض الأمينية، كذلك اكتُشف أن أضداد LKM-1 في النمط 2 من التهاب الكبد المناعي الذاتي تتفاعل مع حواتم

على الشكل الإسوي 2D6 من السيتركروم P450 (CYP2D6)، ووجد أن مصول قرابة ثلث مرضى التهاب الكبد C تتفاعل مع CYP2D6 على وجه الخصوص، في حين لا تتفاعل معه مصول مرضى التهاب الكبد B، مما يقترح دوراً لفيروس التهاب الكبد C في المحاكاة الجزئية في هذا المرض. من المعروف أن التائيات التنظيمية $CD4^+$ التي تبدي مستقبلة IL-2 (CD25) تكبت تكبير التائيات المتفاعلة للذات سواء كانت $CD4^+$ أو $CD8^+$ ووظيفتها الاستيعالية، وتبين أن غياب تلك التائيات يسبب داء مناعياً ذاتياً تلقائياً مثل التهاب الدرق المناعي الذاتي و التهاب المعدة والسكري المعتمد على الإنسولين في النماذج الحيوانية، كذلك تبين نقص التائيات التنظيمية Treg لدى مرضى التهاب الكبد المناعي الذاتي مقارنة مع الأصحاء، كذلك تنخفض نسبة خلايا Treg كثيراً عند التشخيص أكثر من انخفاضها خلال الهدأة، وكان عددها في إحدى الدراسات متناسباً عكسياً مع عيارات أضداد LKM وأضداد المستضد الكبدى الذواب (SLA) soluble liver antigen antibodies لكن النشاط الكابت لهذه الخلايا بقي محفوظاً، ويقترح هذا أن التدابير العلاجية لالتهاب الكبد المناعي الذاتي يمكن أن تشمل زيادة التائيات التنظيمية Treg.

وصفت عدة نماذج حيوانية لالتهاب الكبد المناعي الذاتي، ونقاط الضعف الرئيسة لمعظم النماذج هي حاجتها إلى بروتوكول تحريضي معقد، وأن التهاب الكبد الملاحظ عابراً عموماً، ويرتكز أحد النماذج على CYP2D6 ومشاركته في المحاكاة الجزئية، وتبدي الفئران في هذا النموذج CYP2D6 البشري بوساطة معزازاتها الخاصة في الكبد، وتعدى تلك الفئران لكسر تحملها بالفيروس الغداني نظراً لارتفاع عياره، الذي يسبب ضرراً كبدياً مديداً وارتشاح الكبد بالبائيات والتائيات $CD4^+$ و $CD8^+$ مع ارتفاع عابر للأمينوترانسفيراز، كذلك تملك فئران CYP2D6 تلك عيارات مرتفعة من أضداد CYP2D6 التي وجد أنها تتفاعل مع الحائمة السائدة المناعية نفسها لدى مرضى التهاب الكبد المناعي الذاتي.

يعد التشخيص الباكر ضرورياً لأن العلاج الطبي ينجح في تحسين الحاصلات على المدى البعيد. ويعد البردنيزولون وحده أو بالتشارك مع آزاثيوبرين أساس المعالجة، ويحتاج معظم المرضى إلى كابتات المناعة مدى الحياة، ويلزم زرع الكبد لدى المرضى المعندين على كابتات المناعة أو الذين لا يتحملونها ولدى من يصاب بداء كبدي نهائي، ويقارب معدل البقاء لدى المرضى الذين زرع لهم الكبد 80-90%، مدة خمس سنوات، و75% مدة عشر سنوات، ويحدث النكس لدى قرابة 40% من المرضى.

الفصل الخامس عشر

الجوانب المناعية للسكري من النمط الأول

1. مقدمة

يمكن للخلايا الصماوية أن تتوضع في عضو غدي معين مثل البنكرياس (الخلايا الجزيرية) أو الغدة الكظرية، أو تتوزع في كامل غدة غير صماوية مثل المعدة، وتنتج الاضطرابات الوظيفية للغدة الصماوية عن فرط نشاط الغدة أو ضمورها، فيزيد إنتاج الهرمون أو ينقص. يتناول هذا البحث البنكرياس والسكري المعتمد على الإنسولين، مع العلم أن أمراضاً غدية أخرى نوقشت في الفصل السادس.

2. السكري المعتمد على الإنسولين

هو مرض مناعي ذاتي تتوسطه التائيات، وسببياته متعددة العوامل تشمل عدة جينات مؤهبة وعوامل بيئية معقدة، واستفاد كلٌّ من تحليل إمراضية الداء وتصنيع معالجات حديثة له كثيراً من دراسة النماذج الحيوانية التي تصاب تلقائياً بالسكري، ولاسيما نموذجي الفأر غير السمين nonobese diabetic (NOD) وجرذ الاستيلاد البيولوجي (BB) bio-breeding.

1.2 التجلي السريري

يبدأ السكري المعتمد على الإنسولين غالباً لدى شخص كان سليماً، ويصيب الأطفال غالباً فيحدث بوال وعطاش نتيجة إدرار البول التناضحي الناتج عن البيلة السكرية، وإذا لم يُشخص المرض باكراً ينقص الوزن وربما يحدث حماضٌ كيتونسي وسبات، والمظاهر البيولوجية الرئيسة للمرض هي

فرط سكر الدم والبيبة السكرية، وترتكز المعالجة على الإعطاء المنتظم للإنسولين خارجي المنشأ بجرعات وتوقيت ملائمين لكل مريض، وعند حدوث الداء يصبح الاعتماد على الإنسولين مستمراً نتيجة التحريب الكامل لخلايا β المفرزة للإنسولين في جزر لانغرهانس في البنكرياس لدى الأشخاص المصابين بالمرض منذ فترة طويلة، ويتراجع المرض أحياناً لدى بعض المصابين على كل حال مدة عدة أشهر من بدء المعالجة المركزة بالإنسولين (شهر العسل)، وترتبط هذه الهدأة بتفريغ سمية الغلوكوز عن الخلايا β . إن نسبة خلايا β التي يجب أن تتخرب حتى يتجلى المرض يبقى دون إجابة واضحة حتى الآن، ويعدّ هذا هاماً من أجل استراتيجيات المعالجة المناعية، ولا توجد معطيات كافية حول ذلك لدى البشر نظراً لأن خزعة البنكرياس لا تجرى روتينياً بسبب ارتفاع اختطار التهاب البنكرياس بعد الخزعة، وتشير المعطيات المأخوذة من فأر NOD إلى أن خلايا β تبدي علامات على التهاب قابل للعكس قبل تحربها.

يبدأ السكري المعتمد على الإنسولين فجأة عادة لدى معظم المرضى، لكنه يسبق بطور مديد من السكري غير المعتمد على الإنسولين (السكري المناعي الذاتي الخافي لدى البالغين) على الأرجح، ويفترض أن ذلك يمثل شكلاً مترقياً يبطء من السكري المناعي الذاتي.

2.2 النمذج الحيوانية

1.2.2 الفأر غير السمين NOD

تتميز ذرية الفأر هذه ببدء السكري المعتمد على الإنسولين بعمر 3-4 أشهر من العمر، ويختلف وقوع المرض وعمر البدء بحسب الجنس (الإناث مؤهبات أكثر) وبحسب الظروف الصحية التي تتزوج فيها الفئران (يزداد وقوع المرض كلما كانت المرافق أنظف). يسبق بدء السكري عدة أسابيع من التهاب الجزيرات البنكرياسية (ارتشاح خلوي يشمل التائيات والبلاعم) بدءاً من عمر 3 أسابيع، وفي الأسبوع 6-8 من العمر تُكتشف أضداد ذاتية نوعية للجزيرات وخلايا تائية، ولا تقتصر إصابة فئران NOD ولاسيما إناثها على السكري المعتمد على الإنسولين، فهي تصاب غالباً بالتهاب درق والتهاب الغُدِّ اللعائبيّة إضافة إلى ظهور أضداد ذاتية متنوعة خارج بنكرياسية (أضداد الكريات الحمراء وأضداد النوى بالدرجة الأولى).

ما زالت علاقة نموذج فأر NOD مع السكري البشري المعتمد على الإنسولين مثار جدل، إذ تشاهد

بعض الاختلافات التي تشمل عدم أداء الجنس لدور هام لدى البشر عدا شكل السكري المعتمد على الإنسولين قليل الشيوع المترافق مع أزداد ذاتية غير بنكرياسية، كذلك تعدُّ أزداد الجزيرات أقل انتشاراً لدى فئران NOD مما لدى البشر المصابين بالسكري، وفيما عدا ذلك تتشابه المظاهر الأخرى السريرية والبيولوجية والمناعية بين فئران NOD والسكري البشري المعتمد على الإنسولين إلى حد كبير، وتبقى نقطة اختلاف هامة هي حساسية فئران NOD غير المتوقعة للتدخلات المناعية، إذ ذكرت تدابير علاجية عديدة تمنع بدء السكري عند تطبيقها لدى صغار فئران NOD، ولا يُظن أن حساسية البشر للتدخلات المناعية مشابهة لحساسية الفئران نظراً إلى شدة ترقى المرض لدى البشر، لكن مثل هذه المعالجة لدى البشر لم تطبق في سن مبكرة كما يجري لدى فئران NOD على كل حال، إضافة إلى أن معالجة فئران NOD عند بدء السكري أو قبل ذلك مباشرة لا تعطي نتائج جيدة مقارنة بإعطائها لدى صغار الفئران، ما عدا عند تطبيق بعض المعالجات القوية التي ستذكر لاحقاً.

إن ما سبق من معطيات يفيد بأن فئران NOD تشكل نموذجاً جيداً من أجل السكري المعتمد على الإنسولين لدى البشر.

2.2.2 جرد الاستيلاء البيولوجي

يعدّ جرد الاستيلاء البيولوجي bio-breeding أول نموذج تلقائي معروف من أجل السكري المعتمد على الإنسولين الذي يشبه المرض البشري مع اختلاف رئيس يتعلق بقلة اللمفاويات التي تصيب انتقائياً المجموعة الفرعية من التائيات RT6⁺ لدى هذا الجرذ، وتستخدم معظم مختبرات علم السكري المناعي حالياً فأر NOD أكثر من جرد الاستيلاء البيولوجي لسهولة التعامل معه وسهولة استيلاده، ويتوفر العديد من الواصمات الجينية والمناعية لدى الفأر أكثر من الجرذ، رغم أن دراسات هامة أجريت بواسطة جرد الاستيلاء البيولوجي منها دراسة أظهرت إمكانية الوقاية من السكري المعتمد على الإنسولين بإعطاء مصل مضاد للمفاويات واستئصال التوتة لدى الوليد مما يشير إلى المنشأ المناعي الذاتي للمرض.

3.2.2 الفئران المطفورة فيما يتطوّر بمستقبلات التائيات

لقد أمكن الحصول من فئران NOD السكرية على العديد من نساءل التائيات الحديثة للسكري النوعية للجزيرات من النمطين CD4⁺ و CD8⁺، ويحدث السكري المعتمد على الإنسولين سريعاً عند

استخدام جينات مستقبلية التائيات TCR من تلك النسائل من أجل توليد فئران NOD المطفورة، وأشيعُ الفئران المنتجة بهذه الطريقة فأر BDC2.5 (من أجل نسائل CD4⁺) وفأر 8.1 (من أجل نسائل CD8⁺)، ويحمل عدد كبير من التائيات في مثل تلك الفئران مستقبلية TCR المطفورة، ويعد ذلك كافياً عادة حتى يصاب الفأر المطفور بالسكري سريعاً، لكن هذا لا يحدث دوماً إذ يحدث المرض ببطء في بعض الخلفيات الجينية أو لا يحدث، ويتسرع حدوث الداء بوضوح بعد مزاجتها تبادلياً backcrossed مع فئران مصابة بعوز المناعة المشترك الشديد أو فئران معطلة جينياً فيما يتعلق بجين تفعيل التاشب (Rag) Recombination activating gene التي يعوزها البائيات والتائيات، ويمكن تفسير ذلك بعوز التائيات لدى هذه الفئران بسبب حدوث مراتبة TCR داخلية المنشأ (عما قد يشمل Treg) مما يؤخر بدء السكري، وتكون التائيات من تلك الفئران المزوجة تبادلياً وحيدة النسيلة، وتحمل كنفِ TCR المحدثة للسكري.

4.2.2 فئران RIP

إذا أُقرنت الجينات المطفورة مع معزاز إنسولين الجرذ (RIP) rat insulin promoter تظهر هذه الطفرات في خلايا β ، وسمحت هذه الملاحظة بتوليد مجموعة كبيرة من النماذج المطفورة للسكري المعتمد على الإنسولين، إذ حُمِلَ مستضد T لفيروس القرد على خلايا β لدى الفئران غير المؤهبة مناعياً ذاتياً فأصيب الفأر إما بورم جزيري أو بالتهاب جزيري (لكن ذلك لم يكن شديداً على نحو كافٍ لإحداث السكري المعتمد على الإنسولين).

تلا ذلك استخدام مستضدات أخرى تشمل الراصة الدموية HA لفيروس النزلة والجليكوبروتين الخاص بفيروس التهاب السحايا والمشيّمات اللمفاوي (LCMV) lymphochoriomeningitis virus. لكن حمل كميات كبيرة من المستضدين السابقين بمفردهما لم يمرض السكري لأن الفئران كانت متحملة للمستضدات، في حين أمكن إحداث السكري عند عدوى الفئران بـ LCMV (فئران RIP-LCMV) مثلاً، كذلك أصيبت الفئران بالداء عند مزاجتها مع فئران مطفورة أخرى تبدي TCR النوعية للرصاصات الدموية الخاصة بفيروس النزلة (فئران RIP-HA).

5.2.2 نموذج الجرعة المنخفضة من ستربتوزوتوسين

يعد ستربتوزوتوسين (STZ) Streptozotocin عاملاً ساماً انتقائياً لخلايا β ، ويمرض إعطاءً:

بجرعات عالية استماتة شبه فورية لهذه الخلايا وحدوث السكري المعتمد على الإنسولين، ولا يظهر السكري إذا أعطي STZ بجرعات صغيرة على نحو متكرر، ويحدث السكري بعد عدة أيام نتيجة الضرر المناعي الذاتي للبنكرياس، ويمنع قطع التوتة لدى الوليد والمعالجة بأضداد التائيات السكري المعتمد على الإنسولين المحرض بجرعات منخفضة من STZ.

يُتصف هذا النموذج بإحداثه للسكري بسرعة لدى مجموعة كبيرة متنوعة من ذراري الفأر، ويجب اختيار جرعة STZ بعناية لصغر الفرق بين الجرعات السامة والجرعات المحرصة للمناعة، ويظن أن السكري يحدث بسبب تنبيه التائيات بمستضدات خلايا β الذاتية التي تطلقها الخلايا β المستميتة.

3.2 آفة الخلية β : طبيعة الخلايا المستقلة

يتميز السكري المعتمد على الإنسولين بتخريب انتقائي للخلايا β (تبقى خلايا الجزيرة الأخرى مثل الخلايا المفرزة للغلوكاغون سليمة)، وينتج تخريب خلايا β عن الاستماتة التي تُسبق بفترة مديدة من مقدمات السكري التي وصفت جيداً لدى النماذج الحيوانية، فتبدأ الحالة بالتهاب جزيرة أولي محيطي دون تأذي الخلايا β ثم تتطور الحالة تدريجياً ليحدث التهاب جزيرة شديد، ثم يحدث السكري في مراحل متقدمة من الالتهاب، ويُذكر أن هذه الحالات تكون قابلة للعكس في البداية لأنها ناتجة عن التهاب تتواسطه التائيات، ويدعم ذلك أن إعطاء أضداد التائيات (أضداد TCR أو أضداد CD3) خلال هذه المرحلة يمكن أن يوقف السكري أو يعاكسه خلال 24-48 ساعة، وتستعيد الجزر المشتقة من فأر NOD التي شُخص لديها سكري حديث قدرتها على إنتاج الإنسولين بعد زرعها في الزجاج بغيب التائيات أو الأضداد الذاتية.

ما زالت طبيعة الأحداث الخلوية والجزئية التي تدور في التهاب الخلية β وتخريبها مثار جدل، غير أن وجود دور للتائيات متفق عليه. يمكن نقل السكري إلى فئران NOD المصابة بعوز المناعة المشترك الشديد (التي لا تصاب بالسكري التلقائي نتيجة عوز التائيات لديها) بعد تسريب التائيات المنقاة أو نسايل التائيات، ويلزم تائيات $CD4^+$ و $CD8^+$ لإحداث السكري بالنقل عند استعمال التائيات عديدة النسيلة، رغم أن النقل يمكن أن يجري بوساطة نسايل $CD4^+$ أو $CD8^+$ لوحدها، وبرز مؤخراً دور التائيات $CD8^+$ دون إمكانية إظهار لمفاويات تائية سامة للخلايا نوعية للجزيرة قادرة على تخريب الخلايا β بأسلوب يعتمد على مستقبل Fas أو على البيروفورين perforin، وتبين باستعمال مربوعات MHC I مع محاكيات حواتم المستضدات أن ترقى السكري لدى فأر NOD يترافق مع زيادة عدد

التائيات عالية الألفة النوعية للجزيرة، كذلك تعدّ التائيات $CD4^+$ هامة بتأثيرها المباشر المحدث للسكري بواسطة إطلاقها للسيتوكينات، وربما تتدخل بوساطة مساعدتها للتائيات $CD8^+$ ، وحاولت دراسات متعددة تفصيل الأحداث الجزئية التي تسبب استماتة الخلايا β ، ويبدو أن هناك دوراً للحذور اخرة والسيتوكينات المتنوعة ولاسيما IL-1 في آلية السكري المعتمد على الإنسولين.

لم يتبين وجود دور واضح للأضداد النوعية للجزيرة، إذ لا يحرض نقل مصول من فئران مصابة بالسكري السكري لدى الفئران السليمة، ويمكن للتائيات المنقاة المشتقة من الفئران السكرية المحقونة في فئران متلقية مسانحة أن تحرض السكري إن جعل المتلقي فاقداً لغاما غلوبولين الدم بالمعالجة بأضداد IgM بعد الولادة، ولا ينفي ذلك إمكانية وجود دور للتائيات في أمراض السكري المعتمد على الإنسولين لأن فئران NOD الفاقدة للتائيات لا تصاب بالسكري، ويمكن افتراض أن البائيات تعدد كخلايا مقدمة للمستضد أكثر من كونها تفرز أضداداً ذاتية محدثة للسكري، ورغم ذلك يوجد ما يدور على دور محتمل للأضداد في آلية السكري المعتمد على الإنسولين، إذ تبين أن المولودين لأمهات من NOD السكريات اللواتي لديهن أضداد ذاتية يصابون بالسكري أسرع من المولودين لأمهات سليبات الأضداد.

1.3.2 تخرب التحمل لمستضدات الخلية β

من الممكن اشتقاق خطوط تائيات وإنتاج نسائل تائيات نوعية لمستضدات ذاتية من الخلايا β (من الإنسولين ونازعة كربوكسيل حمض الغلوتاميك GAD) لدى الأصحاء، ولا يحدث السكري رغم إمكانية وصول هذه التائيات النوعية إلى خلايا β على الأرجح، كذلك لا تصاب فئران LCMV المطفورة مزدوجة-RIP بالسكري (التي تحمل فيها الخلايا β كميات كبيرة من غليكوبروتينات LCMV، وتحمل نسبة كبيرة من تائيات $CD8^+$ مستقبلية TCR النوعية لغليكوبروتين LCMV) إذ تعدّ بالفيروس LCMV، وتفترض حالة التجاهل هذه أن حدوث السكري يحتاج إلى تفعيل التائيات المتفاعلة ذاتياً حتى تصبح ممرضة.

تتميز التائيات في التوتة على مرحلتين، الأولى إيجابية فتظهر مستقبلات TCR، والثانية سلبية بمحفز التائيات التي تحمل TCR المتفاعل للذات عالية الألفة، ولا يكون الانتقاء السلبي مطلقاً لأن بعض هذه الخلايا التائية المتفاعلة للذات تظهر في الدوران، ويمكن تنيبها بالمستضدات الذاتية الموافقة. قدمت هذه المستضدات إلى التائيات بوساطة جزيئات MHC. وافترض قبل عدة سنوات أن السكري

المتعمد على الإنسولين يمكن أن ينتج عن عيب في الانتقاء السلسبي داخل التوتة ولو جزئياً بسبب نقص التعبير عن مستضدات الخلايا β داخل التوتة، أو بسبب الحمل الجزئي لتلك المستضدات الذاتية في التوتة بسبب التضفير البديل alternative splicing، كذلك تحتل استماتة تائيات فأر NOD مما ينقص فعالية الانتقاء السلسبي أحياناً.

توجد بيئة قوية على أن الاستجابة المناعية الذاتية المحدثة للسكري تنتج عن المستضدات الذاتية للخلايا β (تنفذ التائيات المحدثة للسكري سريعاً بغياب الخلايا β)، ولا تعرف المستضدات الذاتية المستهدفة في السكري المتعمد على الإنسولين تماماً رغم اقتراح عدة مستضدات مرشحة مثل الإنسولين أو طليعة الإنسولين، و2. GAD IA، وفسفاتاز التيروزين، والبروتين النوعي للجزيرة المتعلق بالوحدة الفرعية الكاتالازية لغلوكوز-6-فسفاتاز Islet-specific glucose-6- catalytic subunit- related protein IGRP، وتوزع جميع هذه الجزئيات في الخلايا β فقط أو تفضل هذه الخلايا، وهي تحرض إنتاج التائيات أو الأضداد الذاتية لدى فئران NOD أو المرضى السكريين، واقترح أن الإنسولين مستضد ذاتي أولي.

2.3.2 دور التائيات التنظيمية

توجد بيئة تجريبية قوية من فأر NOD على أن التائيات التنظيمية تبطن ترقى المرض، ويتسرع بدء السكري باستئصال التوتة عند الفطام (بعمر 3 أسابيع) أو بإعطاء جرعات عالية من السيكلوفسفاميد التي تخرب التائيات التنظيمية انتقائياً، ويمكن نقل المرض بواسطة التائيات المحدثة للسكري المشتقة من فئران مصابة بالسكري إلى متلقين مسانحين لديهم مقدمات السكري إذا كان المتلقي غير مؤهل مناعياً فقط (الوليد، أو NOD المصاب بعوز المناعة المشترك الشديد)، ويتضح الدور التحصيني لمثل تلك التائيات التنظيمية بقدرة التائيات $CD4^+$ المنقاة على تثبيط نقل السكري عند حقنها بالمشاركة مع تائيات من فئران سكرية في فئران NOD-SCID أو في فئران NOD المشععة، ويسمح هذا النموذج بتنميط التائيات التنظيمية ظاهرياً التي تكون إما من نوع $CD4^+$ أو $CD25^+$ أو $CD4^+CD25^-CD62L^+$ ، ويظهر اعتماد هذه التائيات التنظيمية على $TGF-\beta$ (دون اعتمادها على IL-4 أو IL-10).

يقي من الضروري تحديد فيما إذا كانت وظيفة التائيات التنظيمية تقل عند بدء السكري، أو إذا كانت تنهك بسبب زيادة الخلايا المستفحلة، ومن الاحتمالات الأخرى أن الخلايا المستفحلة تقاوم التنظيم، وتوجد أدلة على احتمال صحة الفرضيات الثلاثة دون أن ينفي أي منها الآخر.

3.3.2 الاستنتاج

تقترح المعطيات السابقة أن تحريض التائيات التي تسبب بدء السكري متعدد العوامل، وتوجد التائيات المتفاعلة ذاتياً النوعية لخلايا β في المحيط، وربما يكون عددها أكبر مما لدى الأشخاص غير المستعدين للسكري، وتفعيل هذه التائيات النوعية للخلايا β بآليات غير واضحة تماماً، ويحدث التهابٌ محلي في البنكرياس بواسطة عامل ربما يكون فيروسياً فيعزز ذلك حملَ جزيئات تساهم بالتعرف على المستضد (جزيئات MHC وجزيئات الالتصاق التنبيهية المشاركة)، وتحكم التائيات التنظيمية بتمايز الخلايا المستفحلة وتفعيلها في البداية، لكن فعالية الضبط تقل تدريجياً مع الزمن ويتجلى السكري.

4.2 سبببات السكري المعتمد على الإنسولين

السكري المعتمد على الإنسولين داء مناعي ذاتي ينتج عن تأثير غير محبذ للعديد من عوامل جينية وبيئية.

1.4.2 العوامل الجينية

توجد مكونة وراثية قوية في آلية السكري المعتمد على الإنسولين، تبرز من خلال ارتفاع معدل التواؤم لدى التوائم أحادية الزيجوت، وينتج قرابة نصف هذا التأثير الوراثي عن جينات MHC. إن جينات الهلا المؤهبة للسكري هي HLA-DR3 و HLA-DR4 أو نظائرها DQ، ويوجد منها نمطان فردانيان هما DQA1*0501 DQB1*0201 و DQA1*0301 DQB1*0302، ويقى الاختطار النسبي المترافق مع هذين الجينين صغيراً نسبياً، فيما عدا إذا احتسب DR3/DR4 متغاير الزيجوت صاحب التأثير الأكبر للهلا على وراثية السكري المعتمد على الإنسولين، ويفترض وجود تأثير لجينات أخرى ضمن MHC ولاسيما الجين المتوضع بين HLA-B و TNF.

كذلك تعدّ الجينات غير المرتبطة بمعقد التوافق النسيجي الكبير ذات أهمية أيضاً، وجرى التعرف على عدد كبير منها لدى فأر NOD ولدى البشر المصابين بالسكري المعتمد على الإنسولين نتيجة مسح الجينوم، وذلك أكثر من دراسة الجينات المحتملة التي كانت محيية للآمال فيما عدا جينات الإنسولين و CTLA-4، ويقى الكثير من العمل الذي يجب إجراؤه لاستعراف الجينات الدقيقة المستهدفة.

2.4.2 العوامل البيئية

تبقى معدلات تواؤم الإصابة بالسكري المعتمد على الإنسولين لدى التوائم أحادية الزيجوت أقل من

50%، لذلك يفترض وجود عوامل بيئية عديدة هامة تساهم في الاستعداد للإصابة، وتقسم هذه العوامل إلى فئتين هي العوامل المحرّضة والتحصينية، وتبقى العوامل المحرّضة مربكة، وتشكل الفيروساتُ الموجهة للبنكرياس أفضل المرشحين إذ توجد بينات وبائية على دور الفيروسات المعوية ولاسيما كوكسساكي B4، لكن المعطيات حول ذلك غير مقنعة حتى الآن، ويرجع غيابُ بيئة وبائية أو مصلبة واضحة على الأرجح إلى فترة الانقطاع الطويلة بين العدوى الأولية وعقابيلها السريرية القابلة للكشف (السكري)، ويمكن للفيروسات أن تعمل بطريقتين، فيمكن لبروتينات الفيروسات أن تشابه بعض المستضدات الذاتية لخلايا β (محاكاة مستضدية)، ومن الأرجح أن يعزز الالتهابُ المحلي المحرّضُ بالفيروس استمناغَ المستضدات الذاتية لخلايا β . كذلك أهّمت بروتينات حليب البقر بأنها تتدخل بالمحاكاة المستضدية بين بيتيد ألبومين اللبن lactalbumin والمستضدات الذاتية لخلايا β (p69) في إحداث السكري المعتمد على الإنسولين دون إمكانية إثبات ذلك حتى الآن.

ربما يكون للعوامل البيئية دورٌ تحصيلي أيضاً، وترتكز هذه الفرضية على ملاحظة أن حدوث السكري المعتمد على الإنسولين لدى فئران NOD يعتمد كثيراً على الحالات الصحية للمرافق التي تُهجن فيها هذه الفئران، وتمنع أعداداً كبيرة من الأمراض (جراثيم وفيروسات وطفيليات) بدء السكري لدى فئران NOD المنعدية في الأعمار الصغيرة، وتتوافق تلك الملاحظات مع البيئات الوبائية التي تشير إلى زيادة حدوث السكري البشري المعتمد على الإنسولين في البلدان التي تكون مستويات الحياة الاجتماعية الاقتصادية مرتفعة فيها ويكون سكانها محصنين من العدوى، ولا تعرف حتى الآن آلياتُ تحصيل العدوى ضد السكري المعتمد على الإنسولين، ويذكر ذلك بملاحظة أن أدواء المناعة الذاتية والاضطرابات الأرجية متعددة العوامل، فهناك تنافس استتبابي وكبت المتفرج bystander suppression بواسطة التأثير على السيتوكينات التنظيمية وتنبيه شبيهات مستقبلات Toll.

3.4.2 العوامل الفيروسية

عُدّت الفيروسات مرشحةً رئيسةً في سبببات السكري المعتمد على الإنسولين مدة عدة عقود، وارتكزت الفرضية الفيروسية في الأساس على العلاقة الزمنية بين عدوى فيروسية معينة وبدء السكري الصريح، ووجد ذلك مع فيروس كوكسساكي B4، لكن ما يقف ضدّ ذلك أن ضرر الجزيرة المتواسط بالتائيات يبدأ قبل سنوات عديدة من البدء السريري لدى معظم المرضى أي قبل العدوى الفيروسية المتهمّة، ويقترح أن العدوى تثير سورة الاستجابة المضادة للجزيرة على أبعد تقدير وتسرع بدء المرض،

ويضاف إلى ذلك أن البيئة المصلية غير ثابتة مثلما هو الأمر مع البيئة الهيمستولوجية أيضاً، وذكرت دراسات عن ارتباط رنا الفيروسات المعوية مع الأضداد الذاتية النوعية للحزيرة لدى أشخاص لديهم اختطار الإصابة بالنمط I من السكري، كذلك لوحظت زيادة استجابة التائيات لمستضدات الكوكساعي قبل تجلي السكري، ولا يوجد حتى الآن بينة قوية تربط الفيروسات مباشرة بالسكري المعتمد على الإنسولين، كذلك تعد الدلائل التحريبية قليلة على مثل تلك العلاقة، إذ ذكر أن فيروس التهاب الدماغ والعضلة القلبية encephalomyocarditis virus يمرض السكري المعتمد على الإنسولين لدى الفئران، وينتج هذا السكري عن ضرر الخلايا دون مشاركة واضحة للمناعة، ويمكن لفيروس الكوكساعي B4 أن يسبب السكري لدى الفئران مع بعض المظاهر المناعية الذاتية للسكري من النمط I، ولا يُعرف بالضبط إن كان ذلك بسبب ضرر خلوي مباشر أو بسبب مهاجمة الخلايا β مناعياً.

توجد معطيات من الفئران المطفورة RIP-LCMV التي تصاب بالسكري المعتمد على الإنسولين بعد عدوى LCMV، ويستدل من هذه المعطيات على أن العدوى الفيروسية تنبه تحريض للمفاويات السامة للخلايا $CD8^+$ النوعية لتغليكوبروتين LCMV التي تسبب المرض حتى لو صفّي الفيروس بسرعة بواسطة عمل التائيات السامة للخلايا السابقة.

توحي المعطيات السابقة بوجود دور للفيروسات في إحداث السكري المعتمد على الإنسولين رغم عدم استعراف فيروس محدث لهذا المرض، ويذكر أن طول المدة قبل تجلي المرض يصعب استعراف الفيروسات المحدثة للسكري، وربما يقتصر دور العديد من الفيروسات المحدثة للسكري على بدء التهاب لا نوعي في البنكرياس، وأتهمت المحاكاة المستضدية في آلية السكري المعتمد على الإنسولين لكن المعطيات حول ذلك ما تزال قليلة.

5.2 ملاحظات تشخيصية

1.5.2 المقايسة المناعية

اقترحت عدة مقايسات لاكتشاف أحداث المناعة الذاتية النوعية للحزيرة وقياس كميتها، ويمكن تفضيل استخدام المقايسات المرتكزة على الخلايا التائية وليس على المناعة الخلطية نظراً لاعتماد الداء على التائيات، لكن ذلك صعب كما تبين، إذ لا توجد مقايسة تائيات معوّلة تماماً حتى الآن من أجل وضع التشخيص من ناحية الحساسية والنوعية، وربما يفيد استخدام الببتيدات المأخوذة من جزئيات الهلا

التي توهب للسكري المعتمد على الإنسولين، ومن الممكن أن تؤدي الاكتشافات الحديثة دوراً في كشف المرض ولاسيما فيما يتعلق بالتائيات $CD8^+$ منها.

على خلاف المقاييس المرتكزة على التائيات قدّم اكتشاف الأضداد الذاتية معلومات قيمة، واكتشفت الأضداد الذاتية النوعية لخلايا الجزيرة لأول مرة بالتألق المناعي غير المباشر باستخدام أجزاء من البنكرياس البشرية، وأثبتت هذه الاختبارات فائدتها الكبيرة لعقود طويلة، ولا يمكن قياس كمية هذه الأضداد لذلك استبدلت بمقاييس تستخدم مستضدات محدّدة كيميائياً، ولا يوجد مستضد ذاتي مستهدف واحد من أجل السكري المعتمد على الإنسولين بل عثر على أضداد متعددة موجهة ضد مستضدات ذاتية جزيرية باستخدام مقاييس معولة كثيراً، وتقاس أضداد الإنسولين الذاتية باستخدام المقاييس المناعية الشعاعية أكثر من استخدام ELISA التي يشوب تفسيرها نقص ألفة الأضداد الذاتية، وتقاس أضداد GAD وأضداد IA-2 الذاتية بمقاييس اللّجين الشعاعي التي تصنّع فيها مستضدات ذاتية في الزجاج على شكل بروتين مأشوب موسوم شعاعياً في أجهزة ترجمة خالية من الخلايا.

2.5.2 المساعدة في التشخيص

يوضع تشخيص السكري المعتمد على الإنسولين على قاعدة استقلالية، وربما يكون من المفيد تأكيد التشخيص بالعثور على دلائل مناعية ذاتية نوعية للجزيرة.

ربما يكون هناك تردد حول المنشأ المناعي الذاتي للسكري عند تجلّي المرض حتى لدى صغار المصابين، ولاسيما لدى الأشخاص الذين يمتلكون HLA غير HLA-DR3 و HLA-DR4، وقد يكون من المفيد تأكيد المناعة الذاتية النوعية للجزيرة، ولاسيما إذا تقرر إعطاء علاج مناعي تجريبي لهؤلاء المرضى في دراسة معينة تستثني المرضى غير المصابين بمرض مناعي ذاتي، كذلك من المهم تأكيد المرض لدى المصابين بالسكري المناعي الذاتي الخافي لدى البالغين latent autoimmune diabetes of the adult (LADA) الذين يُظن أنهم مصابون بسكري من النمط II التقليدي في البداية (دون زيادة وزن)، ويكشف LADA بواسطة العثور على الأضداد الذاتية لخلايا الجزيرة، ويعد ذلك التشخيص هاماً لأن الحاجة إلى الإنسولين هنا سريعة ولا ينبغي تأخيرها لحماية المرضى من التعرض لخطر المضاعفات المترافقة مع الضبط غير الكافي للمرض.

6.2 مقدّمات السُّكريّ Prediabetes

تتخرب نسبة كبيرة من الخلايا β مع بدء السكري السريري المعتمد على الإنسولين رغم وجود

عدد هام من هذه الخلايا التي يمكن إنقاذها بإعطاء أضداد CD3، وتحفظ المعالجة المناعية للأشخـه الذين لديهم كتلة كبيرة من الخلايا β على كل حال، ويمكن استـراف ذلك بترقي المرض بسرعة . الاحتفاظ بالقدرة على إبقاء سكر الدم طبيعياً رغم نقص كتلة الخلايا β ، ويمكن استـراف هؤلاء به كبيرة بالوجود الباكر للأضداد النوعية للجزيرة باستخدام المقاييس المعولة، ويُذكر أن الأشخـه الذي يملكون ثلاثة أضداد ذاتية (للإنسولين وGAD وIA-2) سيصابون بالسكري خلال خمس سنـه لدى أكثر من 90% من الحالات، وتبقى الحالة غامضة فيما يتعلق بوجود ضد أو اثنين، كذلك يصعب التنبؤ بالسكري لدى عموم الناس بغياب أقارب مصابين بالمرض.

يمكن استكمال اكتشاف الأضداد الذاتية بالاختبارات الجينية السابقة HLA-DR3 وHLA-DR4 ما يعادها من DQ، واستخدم ذلك في المسح الجموعي لدى صغار الأطفال المولودين لآباء سكرين. بدء مراقبة الأضداد منذ الولادة.

7.2 المعالجة المناعية

لا يعد الإنسولين معالجة مرضية للسكري المعتمد على الإنسولين، إذ يترافق ذلك مع العديد . التقييدات الرئيسية (المراقبة) والأخطار (نقص سكر الدم) ولا يقي من بدء المضاعفات لذلك ازده الاهتمام بالمعالجة المناعية لهذه الحالة، وبدأت هذه المعالجة لدى النماذج الحيوانية التي شُخص السكري المعتمد على الإنسولين حديثاً وذلك باستخدام كابتات مناعة غير نوعية مثل السيكلوسبور وآزاثيوبرين، وتباطأ المرض بذلك مع حدوث هدأة مرضية كاملة لدى نسبة معتدة من الحالات وحدثت تأثيرات جانبية نوعية لهذه الأدوية ونكس المرض بعد إيقاف المعالجة، لذلك لا يعد إعـه المعالجة المزمنة الكابتة للمناعة مبرراً على نحو كاف لدى مرضى صغار السن مصابين بالسكري المعتمد على الإنسولين، وهذا ما وجّه المعالجة المناعية حالياً نحو تحريض استرداد التحمل النوعي للجزيرة عـه نحو مديد بعد شوط قصير من علاج تحريضي، مع أخذ التأثيرات الضائرة للعلاج المديد بكابتات المناعة بالحسبان، وارتكز أول أسلوب علاجي متعلق بذلك على المقدرة الملحوظة لبعض مستضدات خلاية على تحريض تحمل مديد والوقاية من السكري لدى فئران NOD عند إعطائها في عمر صغير إما حياً أو فموياً، وتبين أن الإنسولين فموياً لا يبطئ تـقي السكري المعتمد على الإنسولين لدى الفئران المشخصين حديثاً، كذلك لم تكن النتائج إيجابية عند إعطاء الإنسولين حقناً لدى المصابين بمقدم السكري، وارتكز أسلوب ثان على أن إعطاء أضداد CD3 غير المحدثة للتقتل nonmitogenic يمكن

يخضع هدأة مديدة للسكري المشخص حديثاً، ويرافق ذلك مع التخلص الموازي من الخلايا المستفحلة وإعادة وظيفة الخلايا التائية التنظيمية للمناعة المعتمدة على $TGF-\beta$ ، ويبدو أن هذه المعالجة واعدة فهي تحافظ على وظيفة الخلايا β إلى حد كبير، وتشفي نسبة كبيرة من المرضى، كذلك تُجرب بيتيدات مستضدات خلايا β أو بيتيدات معدلة، ومن المهم تحديد فيما إذا كان الأسلوب النوعي للمستضد فعالاً في المرض المتقدم، ومن المحتمل وضع معالجة مشتركة بين تحريض التحمل بأضداد CD3 مع معالجة نوعية للمستضد، وما زالت تجرب عدة أساليب علاجية على فأر NOD مع الانتباه إلى أن بعض المعالجات التي ربما تكون فعالة لدى الفأر قد لا تعطي النتائج نفسها لدى البشر.

8.2 الخلاصة

يعدّ السكري المعتمد على الإنسولين مرضاً مناعياً ذاتياً يهاجم الخلايا β (بالالتهاب والقتل) بخلايا $CD4^+$ و $CD8^+$ ، ويستتطن المرض آليات معقدة تعكس الطبيعة المناعية الذاتية للمرض (إثارة استجابات نوعية للخلايا β بواسطة الالتهاب الذي يتغلب على التائيات التنظيمية)، ولا ينبغي نسيان أهمية الأحداث الأولية المسببة التي ربما تشارك فيها فيروسات غير مكتشفة بعدُ تصيب البنكرياس، وتعدّ محاولة إيجاد معالجة مناعية فعالة ومأمونة قبل بدء المرض الهدف الرئيس حالياً، مما يستوجب إيجاد وسائل لكشف مقدمات السكري بمعولية عالية أيضاً، ومن المرجح إيجاد استراتيجيات لقاح تحقّق هدف الوقاية من حدوث المرض مستقبلاً.

الفصل السادس عشر

الجوانب المناعية لبعض المتلازمات العصبية

1. مقدمة

سيبحث هنا كمثال على أمراض الجهاز العصبي المركزي مرض يصيب الدماغ والنخاع الشوكي هو التصلب المتعدد، ومرض يصيب الأعصاب المحيطية هو متلازمة غيلان باريه Guillain-Barré، ومرض مناعي ذاتي يصيب الصفيحة الانتهازية بين العصب والعضلة هو الوهن العضلي الوبيل، كذلك سيبحث في الذئبة الحمامية المجموعية كمثال على مرض مناعي ذاتي مجموعي يصيب الجهاز العصبي المركزي.

سيبحث كذلك في دور النماذج الحيوانية في دراسة آلية الأمراض المناعية الذاتية في سياق كل مرض عصبي مما سبق.

2. التصلب المتعدد

يعد التصلب المتعدد أحد الأمراض الالتهابية الشائعة في الجهاز العصبي المركزي لدى البشر، ويصيب قرابة 1000/1 شخص، ويصيب الإناث بمعدل ضعفي إصابة الذكور في العقدين الثالث والرابع من العمر، ويزداد انتشار المرض في شمال أوروبا وأستراليا ونيوزيلاندا وينقص معدل الانتشار مع الاقتراب أكثر من خط الاستواء، ويحافظ المرء الذي نشأ في منطقة معينة وانتقل منها بعد البلوغ على معدل الاختطار نفسه على عكس من ينتقل من منطقته قبل البلوغ، مما قد يعني أن الحادث المثير أو التعرض للسبب يحدث قبل تجلي المرض بسنوات طويلة.

يعدّ بعض الباحثين الاختلافات الجغرافية لانتشار المرض دليلاً على تأهب جيني، ولاسيما مع تغيرات الاستعداد للإصابة بالمرض لدى بعض شعوب أوروبا الشمالية، ووجود بعض أنماط الهلا HLA لدى المرضى أكثر مما لدى باقي السكان، كذلك تدعم دراسات التوائم هذه الفرضية، إذ يصاب التوائم بالمرض بمعدلات تواءم عالية جداً تصل إلى خمسين ضعف معدل إصابة عموم السكان.

ركزت بعض الدراسات على دور 25-هيدروكسي فيتامين D - وهو عامل معدّل مناعي - في أمراض التصلب المتعدد، إذ تبين أن ارتفاع مستويات 25-هيدروكسي فيتامين D في المصل يُنقص إلى حد كبير معدّل اختطار التصلب المتعدد، وربما يقي التعرّض للشمس قرب خط الاستواء وارتفاع فيتامين D الناتج من التصلب المتعدد.

يستلزم تشخيص التصلب المتعدد بالتحديد إصابة منطقتين مختلفتين على الأقل من الجهاز العصبي المركزي في وقتين مختلفين، وقد استُخدم الفحص العصبي وقصة المريض في البداية لاستكمال معايير التشخيص، وضمّ تصوير الجهاز العصبي المركزي بالرنين المغناطيسي magnetic resonance imaging (MRI) إلى الوسائل المساعدة في ذلك، إذ يمكن العثور على أكثر من آفة بالرنين المغناطيسي دون أن تكون مترافقة بأعراض بالضرورة، ويمكن استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي المتسلسل لإثبات حدوث أكثر من نوبة خلال أكثر من وقت.

لقد أثبت تحليل السائل الدماغي النخاعي فائدته في تشخيص التصلب المتعدد، إذ لا يرتفع البروتين والخلايا عادة، لكن اللمفاويات ترتفع قليلاً في بعض الحالات وقد يرتفع البروتين قليلاً، ويوجّه تحليل السائل النخاعي إلى تشخيص التصلب المتعدد إذا أمكن تأكيدُ تخليق الغلوبولينات المناعية داخل القرباب intrathecal، ووجود أشرطة قليلة النسيلة oligoclonal bands فيه، وتوجد أضداد IgG لدى قرابة 90% من المرضى أثناء سير المرض، ومع ذلك لم يمكن كشف استجابة ضدية ثابتة لدى مرضى التصلب المتعدد رغم الأبحاث العديدة حول ذلك، إذ يختلف نموذج هذه الاستجابة بين مريض وآخر ويظن أن وجود الأضداد قليلة النسائل يمثل خلل تنظيم عديد النسائل أكثر من كونه ناتجاً عن جمهرة بائيات ذات استجابة مناعية نوعية، تفيد الأشرطة قليلة النسيلة كاختبار مساعد في تشخيص التصلب المتعدد، ويمكن استبعاد الأمراض الأخرى التي تنتج أشرطة بوسائل أخرى، ويذكر من هذه الأمراض السفلس وداء لايمة Lyme disease.

تعتمد أعراض التصلب المتعدد على موقع الإصابة في الجهاز العصبي فيحدث اضطراب البصر

الذي يراوح بين عمى الألوان وفقد الرؤية الكامل، وربما يترافق ذلك مع الألم خلال حركة العين، ويحدث شفع إذا أصيب جذع الدماغ وألم العصب ثلاثي التوائم وصعوبة البلع، ويحدث غمّل وخدر أو ضعف الأطراف عند إصابة نخاع، مع خلل وظيفية التبول/التبرز وممارسة الجنس، وترافق الأعراض مع تعب شديد ناتج عن إطلاق السيروتوكينات داخل الجهاز العصبي المركزي على الأرجح. تحدث أعراض التصلب المتعدد بسبب بقاء النقل العصبي في الألياف مزالة الميالين، واضطراب تنظيم النقل القفزي salutatory conduction بين عقد رانفیه Ranvier كذلك يمكن للوذمة المحلية في مناطق اللويحة التصليبية أن تعيق الوظيفة مؤقتاً، ويصاب بعض المرضى بأعراض لا تدوم أكثر من ساعات، ويظن أن الأضداد قليلة الألفة الموجودة في التصلب المتعدد تتأثر مباشرة مع المستضدات التي تشكل أقتنية الصوديوم على العصبونات مباشرة، ويقترح اتصال تلك الأضداد بالأقتنية ثم تحرّرها بعد ذلك منها أن ذلك ربما يكون مسؤولاً عن تغير الأعراض بسرعة دون تدخل شلال المناعة الذاتية أو الالتهاب.

تشير المعلومة السابقة إلى فرضية أن التصلب المتعدد ليس مرض المادة البيضاء وإزالة الميالين فقط لكنه مرض عصبوني أيضاً، ويذكر أن التصوير بالرنين المغناطيسي باستخدام الواصمة العصبونية NAA أظهر أن خلل الوظيفة العصبونية يحدث أبكر لدى مرضى التصلب المتعدد مما هو متوقع من تخريب العصبونات المرتكز على إزالة الميالين الثانوي، وربما سيفتح ذلك آفاقاً من أجل معالجات مستقبلية توجّه نحو عوامل نمو الأعصاب إضافة إلى معاكسة إزالة الميالين وإعادة الميالين.

تتميز الآفة الباثولوجية بوجود منطقة مزالة الميالين ضمن المادة البيضاء في الجهاز العصبي المركزي مع وجود التهاب أو عودة ميالين الدباق أو باثولوجيا محوارية، وقسمت باثولوجيا التصلب المتعدد إلى أربعة نماذج متباينة، يظهر اثنان منها آفاتٍ محرّضة بالتأثيرات المتفاعلة للذات (النمط I)، وتأثيرات مع أضداد و متممة (النمط II)، ويشبه ذلك الباثولوجيا المحرّضة لدى النماذج الحيوانية، ويبدو أن النموذجين III و IV تنتج أكثر عن حثّل الدبقيات قليلة التغطينات واستماتتها من كوفها ناتجة عن التفاعل المناعي الذاتي، وتكون الباثولوجيات متجانسة ضمن الآفات مزالة الميالين لكنها تختلف من مريض إلى آخر، وربما يقترح ذلك وجود عدة باثولوجيات مختلفة مرتبطة بحالة سريرية واحدة هي التصلب المتعدد، أو أنها فئات فرعية سريرية لتحليلات التصلب المتعدد يمكن أن تكون مرتبطة سريرياً باثولوجيا غير واضحة حتى الآن، وسيؤثر ذلك على اختيار نوع المعالجة المناسبة لكل من تحليلات المرض المختلفة.

يمكن تحريض التهاب الدماغ والنخاع الأرجي التجريسي (EAE) لدى القوارض، ويشكل هذا المرض النموذج الحيواني للتصلب المتعدد الذي يحرّض بالتمنيع بالميلين الكامل أو بمستضدات متعلقة بالميلين مثل غليكوبروتين الدبقية قليلة التغصن الميالينية myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) أو البروتين المياليني القاعدي myelin basic protein (MBP) مع سائل فرويند المساعد Freund's Adjuvant، وتتفاعل تلك المستضدات الميالينية تصالياً مع التائيات والأضداد الموجهة ضد فيروس Semliki Forest المستعمل لتحريض نموذج التهاب الدماغ الفيروسي المزيل للميلين المتواسط مناعياً. تحرّض أضدادُ MOG إزالة الميلين في التهاب الدماغ والنخاع الأرجي التجريسي وتفاقم المرض السريري في حين تنقص أضدادُ MBP شدة المرض، ومن معالجات التصلب اللويحي مكثور متوالية ببتيدية من MBP وهو دواء معدل مناعي من أجل التصلب المتعدد البشري يعتقد أنه يثبت المرض بتغيير مستودع التائيات من Th1 إلى Th2 في الجهاز العصبي المركزي.

يشمل أمراض نموذج التهاب الدماغ والنخاع الأرجي التجريسي الخلايا المناعية المهاجرة من الجهاز اللمفاني المحيطي بعد تفعيلها إلى الجهاز العصبي المركزي حيث تتواسط تلك الخلايا الضرر النسيجي، كذلك تنتشر الحواتم فتصبح التائيات المتفاعلة للذات والأضداد أكثر تنوعاً.

يفسح النموذج السابق أيضاً الطريق أمام احتمال حدوث تفاعلات مناعية ذاتية محرضة بالمكروبات لدى ذراري الفئران المستعدة جينياً ضد الفيروس الفأري لثايلر Theiler أو فيروس غابة سيمليكي Semliki Forest virus، وقد تأكّد في هذا النموذج عبورُ التائيات CD4+ للحائل الدُمويّ الدماغيّ والمهجرة إلى الجهاز العصبي المركزي وتحريض الآفة المزالة الميلين والعيوب العصبية السريرية في القوارض، ومع ذلك ما يزال سبب العيب العصبي الدائم في التصلب المتعدد و التهاب الدماغ والنخاع الأرجي التجريسي غير واضح تماماً، ولا يفسّر زوال الميلين والالتهاب في الجهاز العصبي المركزي الأعراض العصبية غير القابلة للعكس، ووجد مؤخراً أن الباثولوجيا الحوارية تحدث في التصلب المتعدد وفي التهاب الدماغ والنخاع الأرجي التجريسي أيضاً وربما تستدعي علاجات مستقبلية، وتعدّ المقدمات غير البشرية مثل القشّة marmosets وقرود ريسوس النماذج الأكثر ملائمة من أجل دراسة التصلب المتعدد.

تصنّف معالجة المرض في ثلاثة مستويات: الأول هو استخدام الكورتيكوستيرويدات وريدياً لتقصير مدة الهجمات الحادة وعلاجها، مثل فقد البصر والتهاب العصب البصري ومتلازمة النخاع والخزل

الشقي، كذلك يعطى علاج فموي بالستيرويدات من أجل الهجمات الأقل شدة مع عدا التهاب العصب البصري، ويمكن للستيرويدات إضافة إلى تأثيرها المضاد للالتهاب أن تقوي الحائل الدموي الدماغي وتنقص الوذمة في الآفة مما يسبب تراجع الأعراض سريعاً.

المستوى الثاني من معالجة المرضى هو العلاج اليومي للأعراض المستمرة، ويشمل ذلك المرخيات العضلية من أجل الشنّاج، وأمانتادين amantadine أو مودافينيل modafinil من أجل التعب، ومضادات الاكتئاب أو مضادات الاختلاج من أجل الألم وتغيرات المزاج، ومضادات الكولينات من أجل شنّاج المثانة والسلس، ولحسن الحظ لا تحدث تجمعات كبيرة للأعراض لكن بعض المرضى يحتاجون إلى عدد وافر من هذه الأدوية.

يحتاج الكثير من المرضى إلى معالجة فيزيائية مستمرة وربما يحتاجون إلى معالجة نفسية، وهدف المعالجة الفيزيائية هو تحسين قدرات المريض ولها تأثير على الحالة النفسية للمريض. إن الاكتئاب يؤدي دوراً رئيساً في التصلب المتعدد، وليس من الواضح فيما إذا كان ذلك اضطراب مزاج تفاعلياً أو داخلياً المنشأ، ومع ذلك تعد محاولات الانتحار عامل اختطار هام لدى مرضى التصلب المتعدد مما يقترح إجراء مشورة نفسية غالباً.

أصبحت الإنترفيرونات ومعدلات المناعة حجر أساس في معالجة السير السريري الطويل للتصلب المتعدد، وأصبح يُنصح بإعطاء الإنترفيرون- β تحت الجلد أو عضلياً مدة الحياة، ويحقق هذا العلاج تحسناً على التصوير بالرنين المغناطيسي وعلى تكرار الهجمات وشدتها، فيقل معدل النكس السريري بمقدار الثلث، وتقتصر معطيات التصوير بالرنين المغناطيسي نقصاً أكبر في حجم الآفة وعدد الآفات مقارنة مع الشاهد، ويوجد خلافٌ حول قدرة الإنترفيرون على إبطاء الترقى التدريجي للمرض أو سوء الحالة عموماً رغم أن بعض الدراسات أكدت ذلك، ويُظنّ أن الوظيفة الأساسية هي منعه لالتصاق اللمفاويات والبلاعم مع الحائل الدماغي الدموي وبذلك يحد من مرورها إلى الجهاز العصبي المركزي إضافة إلى تأثيراته المعدلة للمناعة وربما يؤدي دوراً مضاداً للفيروسات، كذلك يشبط دواء ناتاليزوماب Natalizumab التصاق اللمفاويات مع الخلايا البطانية ويحد من هجرة الخلايا، وهو ضد جزئي الالتصاق إنتغرين- $\alpha 4$ على اللمفاويات والوحيدات.

وجد مادة غلاتيرامر أسيتات glatiramer acetate تأثيرٌ مشابه لدى مرضى التصلب المتعدد فيما يتعلق بنقص الآفات على التصوير بالرنين المغناطيسي وتكرار الهجمات السريرية، والدواء مكتنور

مياليني متعدد الببتيدات ويظن أنه يعمل بآلية مختلفة عن الإنترفرونات، ويبدو أن الدواء يعمل مباشرة ضمن الجهاز العصبي المركزي بتغيير البروفيل المناعي من سيطرة المساعدات إلى الكابتات، ويؤمل أن تلك العوامل المعدلة المناعية ستغير سير المرض على المدى البعيد ولاسيما إذا أعطيت سريعاً بعد التشخيص أو التشخيص المفترض.

3. متلازمة غيلان باريه

تعد هذه المتلازمة مثلاً على المحاكاة الجزيئية التي تسبب عدة تظاهرات سريرية مختلفة، وذكر أنه مرض يصيب الجهاز العصبي المحيطي بسبب وصفه كشلل رخو في البداية، ثم وصف بأنه شلل رخو مترق بسرعة مع غياب المنعكسات وخلل الوظيفة المستقلة autonomic متبوعاً بهدأة تلقائية. يوجد افتراق واصم في موجودات السائل النخاعي بين وجود بروتين عال وعدم ارتفاع موافق هام في عدد الخلايا، وتتسم الباثولوجيا فيه بإزالة الميالين المتواسط بجهاز المناعة الخلوية مع ارتشاح الأعصاب بالبلغم والمفاويات.

إن هدف المناعة الخلوية هنا هو الميالين أو خلايا شوان Schwann التي تنتج الميالين في الجهاز العصبي المحيطي، ويسمى المرض اعتلال الأعصاب العديد التهابي الحاد المزيل للميالين Miller-Fisher متلازمة غيلان باريه باثولوجياً لكنهما يختلفان سريرياً إذ تتميز المتلازمة الأولى بثالوث الخرز العيني والرنح وغياب المنعكسات في البداية ثم يتطور إلى شكل AIDP السابق، ويوجد شكل آخر من المرض هو إصابة الأعصاب القحفية التي يمكن أن تتطور إلى AIDP، وتوجد اختلافات بين هذه الأمراض فيما يتعلق بالباثولوجيا المناعية أيضاً.

يتحلى المرض غالباً بشكاوى عصبية بعد 2-4 أسابيع من إسهال خفيف أو عدوى في المسلك التنفسي العلوي، وتبدأ الأعراض بنخز في الأطراف ثم بضعف في الساقين وفقد المنعكسات، ورتد ترقى الحالة بسرعة على نحو صاعد إلى الذراعين والأعصاب القحفية والعضلات التنفسية، وتضعف الوظيفة التنفسية بسرعة لدى بعض المرضى مما يشكل تهديداً للحياة، وربما يتطلب الأمر المعالجة بالمنفسات، ويمكن أن تحدث تبدلات مستقلة تشمل اضطرابات النظم ونقص ضغط الدم، وتكون الحالة في الحضيض خلال 2-4 أسابيع بعد بدئها ثم يبدأ الشفاء خلال أسابيع إلى أشهر. كذلك يوجد

إضافة إلى ما سبق شكلاً مزمناً أو ناكس من اعتلال الأعصاب الالتهابي المزيل للميالين chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)، وهو يعدّ مرضاً مختلفاً.

يوجد نموذج حيواني من أجل مرض التهابي مزيل للميالين في الجهاز العصبي المحيطي هو التهاب الأعصاب الأرحي التحريبي (EAN) experimental allergic neuritis، وينتج هذا النموذج عن حقن الميالين الكامل أو بروتينات معينة من ميالين الجهاز العصبي المحيطي في مساعد فرويند الكامل، وينتج عن ذلك هجوم مناعي متواسط بالخلايا على بروتينات الميالين الخلقية، ومع ذلك أعيد تعريف قواعد هذا المرض قبل عدة سنوات إذ ربما يكون شكلاً مميزاً محورياً من متلازمة غيلان باريه، وأمكن بمساعدة تخطيط الأعصاب الكهربائي تمييز الشكلين عن بعضهما، ويمكن العثور على هجوم ضد الميالين والمحوار في الوقت نفسه لدى المريض نفسه مترافقاً مع إزالة الميالين وانتشار البلاعم حول المحوار.

للمحاكاة الجزئية دور إمرضائي رئيس فيما يتعلق بمتلازمة غيلان باريه وتشكل هذه المحاكاة قاعدة المناعة الذاتية للمرض، إذ يمكن لعداوى سابقة متعددة أن تبدأ الاستجابة المناعية التي تسبب الحالة السريرية في متلازمة غيلان باريه، والعاملان المتهمان هما العطيفة *Campylobacter* والفيروس المضخم للخلايا ويعد فيروس إيشنتاين-بار عاملاً محرضاً أيضاً، وربما يكون لمظاهر نوعية للعامل المحرض دوراً رئيساً في حدوث المرض، إذ تسبب العطيفة الصائمية إسهالاً غالباً، وتختلف الذراري التي ترتبط بمتلازمة غيلان باريه (النمط المصلي O) عن الذراري التي تسبب الإسهال فقط رغم التشابه الجيني بينها. يعطي قرابة ثلاثة أرباع المصابين بعدوى العطيفة بوجود متلازمة غيلان باريه قصة سابقة لشكاوى معدية معوية خلال الأشهر الثلاث السابقة للبدء العصبي، لكن اختطار حدوث متلازمة غيلان باريه خلال شهرين من عدوى عرضية بالعطيفة يصل إلى 100 ضعف أكثر من باقي السكان، ويبدو أن السير السريري لمتلازمة غيلان باريه التالية للعطيفة الصائمية المترافقة مع أعراض معوية أسوأ مما يشمل التخريب المحواري إضافة إلى إزالة الميالين.

ييدي شكل ميلر فيشر Miller-Fisher الذي يصيب الأعصاب القحفية بالدرجة الأولى علاقة قوية مع أضداد الغانغليوزيد، ولأضداد GQ1b نوعية وحساسية عاليتان من أجل هذه المتلازمة، و GQ1b هو غانغليوزيد يدخل في تكوين ميالين الأعصاب القحفية، كذلك وجد ارتباط بين أضداد GM1 مع الشكل المحواري من المرض واعتلال الأعصاب المحواري الحركي الحاد بشكل رئيس، ورغم إمكانية

العثور على مستضدات GM1 على الأعصاب الحركية والحسية إلا أن وجود هذه المستضدات على المحوار أو في غمد الميالين لم يؤكد بعد.

يمكن لأضداد GM1 أن ترتبط بعقد رانفييه Ranvier وتعمل المتممة، وربما تلزم عوامل أخرى من أجل حدوث المرض، إذ يُنتج العديد من مرضى عدوى العنيفة أضداد غانغليوزيد GM1 لكنهم لا يصابون بأعراض عصبية، كذلك لم يمكن إثبات وجود علاقة بين الأضداد وأقنية الصوديوم في المرض. أنهم لقاح النزلة بأنه يسبب متلازمة غيلان باريه أيضاً، لذلك يُقترح ألا يلحق المرضى الذين يكون اختطار النزلة الشديدة لديهم منخفضاً لكنهم أصيبوا بمتلازمة غيلان باريه خلال ستة أسابيع من لقاح نزلة سابق رغم أن علاقة سبب-نتيجة غير مثبتة.

ربما يكون للثوي دور هام في المرض أيضاً إذ وجد ارتباط بين بعض جينات MHC II مع المرض. وربما تشكّل هذه الجينات عاملاً يزيد الاستجابة المناعية للعنيفة الصائمية مما يسبب متلازمة غيلان باريه لدى هؤلاء المرضى مقارنة مع من لا يتطور لديهم المرض العصبي بعد التعرض للعنيفة، وربما يُنتج مرضى متلازمة غيلان باريه TNF- α أكثر مع الشاهد.

تؤثر أضداد GQ1b في شكل Fisher على إطلاق أسيتيل كولين في نهايات الأعصاب، ويشبه تأثير تطبيق المصل المأخوذ من المرضى على نموذج فأري ما يحدث عند إعطاء سم عنكبوت الأرملة السوداء. مما يدل على إطلاق الأسيتيل كولين بكمية كبيرة بالية تعتمد على الكالسيوم، وتلزم المتممة من أجل هذا التفاعل إما بوساطة السبيل الكلاسيكي أو البديل، مما يفترض مشاركة المناعة الخلطية كعامل تحريضي.

ما زال المستضد المستهدف في AIDP الكلاسيكي للمرض مجهولاً، ويوجد مرشحان لذلك هم بروتين الميالين PMP22 وجليكوزأمينوغليكان سلفات الهيباران، وتعود فوعة بعض ذراري العنيفة الصائمية إلى عوامل متعددة، إذ وجدت مستضدات نوعية متفاعلة تصالبياً لدى تلك الذراري أكثر من غيرها، ويكون الاستمناع أعلى أو ربما تكون المقدرة على الغزو أكبر. تملك ذراري O-19 حواتم شبيهة بـ GM1 مؤلفة من عديدات السكاريد الشحمية كما تملكها جراثيم أخرى. بما يشمل الجراثيم التي تسبب التهاب الأمعاء فقط، ويُذكر أن البشر يتعرضون كثيراً للعنيفة الصائمية ذات التفاعلية التصالبية مع GM1، لذلك لا تفسر تلك الحواتم وحدها متلازمة غيلان باريه.

وُجّهت معالجة متلازمة غيلان باريه نحو الآليات المناعية، لكن الكورتيكوستيرويدات أثبتت عدم

فعاليتها في المرض كما هو الحال مع التظاهرات العصبية العديدة الأخرى ذات الآليات المناعية الذاتية، ويعدّ تبديل البلازما وإعطاء الغلوبولينات المناعية وريدياً حجر الزاوية في المعالجة، ويُقترح تطبيق هذه العلاجات من أجل المصابين بمرض شديد يمنع المشي، وتبين أن استخدام البلازما المجمدة الطازجة أو الألبومين في التبديل يزيد قوة العضلات، وللغلوبولينات المناعية وريدياً فعاليةً مشابهة، ولم يلاحظ تأثير مضاف لمشاركة المعالجتين، وتبين أن الغلوبولينات المناعية الوريدية تعدّل الأضداد العصبية العضلية المحصورة وتنبّط ارتباط أضداد GQ1b مع مستضداتها، ويمنع ذلك بدء شلال المتممة المخرب، ويشفى قرابة 80% من المرضى تماماً أو تبقى بعض العيوب البسيطة، فيبقى ضعف عضلي وعدم توازن وضعف حسّ لدى قرابة 10% ويموت قرابة 5% من المرضى من العدوى أو الصمات الرئوية أو توقف القلب أو متلازمة الضائقة التنفسية الحادة رغم المعالجة في وحدة العناية المركّزة، ويكون هؤلاء المرضى من كبار السن أو المصابين بأمراض رئوية سابقة أو موضوعين على المساعدة التنفسية منذ فترة طويلة.

4. الوهن العضلي الوبيل

الوهن العضلي الوبيل مرض مناعي ذاتي يسبب ضعفاً عضلياً ويعتقد أنه ناتج عن تواسط أضداد موجهة لمستقبلات الأسيتيل كولين AChR على الصفيحة الانتهاية الحركية للعضلات، وتوجد أربعة معايير تلبس تعريف المرض المناعي الذاتي المتواسط بالأضداد بحققها الوهن العضلي الوبيل كلها، أولها وجود الضد المفترض لدى قرابة 90% من المرضى، والثاني إمكانية نقل المرض على نحو منفعل إلى النماذج الحيوانية، والثالث إمكانية نقل المرض إلى الحيوانات بحققها بالمستضد البشري (مستقبلات الأسيتيل كولين)، والرابع تحسّن المرض السريري بعد إنقاص مستويات الأضداد.

تشكل مقايسة أضداد مستقبلات الأسيتيل كولين في حالة الوهن العضلي الوبيل الاختبار التشخيصي الرئيس بعد الفحص السريري، ويزداد احتمال كشف الأضداد المشخّصة مع اشتداد التظاهرات السريرية، لكن غياب الأضداد لا ينفي الوهن العضلي الوبيل، ويتجلى المرض بضعف عضلي مترافق مع ازدياد قابلية التعب العضلي بالفحص، فإذا أصيبت العضلات خارج المقلّة أمكن اكتشاف الضعف بالإطراق أو تدلي الجفن عند تحديق المريض للأعلى، ويذكر المرضى نقص القوة في آخر النهار عادة أكثر من نقصها في كامل النهار، ويبدأ الضعف غالباً في عضلات المقلّة مما يسبب الشفع أو تدلي الجفن، لكنه يتطور أحياناً إلى ضعف عضلات الكلام والبلع إضافة إلى عضلات الأطراف، وربما تصاب

عضلات التنفس في مرحلة لاحقة فيما يسمى بأزمة الوهن العضلي التي يمكن أن تهدد الحياة. يحدث الوهن العضلي الخلقي لدى الرضع بسبب مرور الأضداد عبر المشيمة من الأم المصابة بالوهن العضلي الوبيل أو نتيجة طفرة في الوصل العصبي العضلي بالذات، وينقص عدد مستقبلات الأستيل كولين مباشرة بسبب ارتباطها بالأضداد، ويرجح أن ذلك يعود إلى تجمع تلك المستقبلات، ورغم تخرب هذه المستقبلات في النهاية بسبب تفعيل جهاز المناعة.

تعدّ متلازمة لامبرت إيتون Lambert-Eaton شكلاً مناعياً وسريرياً من الوهن العضلي الوبيل، وهي متلازمة مصاحبة للأورام (في قرابة 70% من الحالات) مثل ورم سرطان الرئة صغير الخلايا، وتوجد أضداد ذاتية ضد أقينية الكالسيوم من نمط P/Q لدى أكثر من 90% من المرضى المصابين، ويتجسّد المرض بضعف الحزام الوركى ولاسيما صباحاً ويتحسن بالتمارين ومع تقدم النهار، كذلك يحدث خسر الوظيفة المستقلة إضافة إلى الضعف العضلي.

يمكن إنتاج النماذج الحيوانية للوهن العضلي الوبيل بحقن مستضدات بشرية أو يُنقل المرض على نحو منفعل إلى الحيوان بحقنه بالأضداد، لكن الأضداد لا تكون متجانسة، وربما تختلف الأنماط الفرعية للأضداد بين المرضى وحتىى بين العضلات لدى المريض نفسه أحياناً، وربما تتنوع السلسلة الخفيفة للأضداد ويتنوع الصنف الفرعي لدى المريض، ويتج هذا التنوع على الأرجح عن تغيّرات المستقيمة العضلية التي تتألف من خمس وحدات فرعية، وتندمج هذه الوحدات لتشكيل قناة أيونية عابرة للجدار، ومن المرجح أن تكون سمّيات البائيات التي تُنتج الأضداد متنوعة أيضاً.

يبدو أن التائيات تؤدي دوراً هاماً في الوهن العضلي الوبيل أيضاً، رغم أنها تغيب في عينات الخزعة. ووظيفة هذه التائيات هو تحريض البائيات على الأرجح، وتبيّن أن مضادات التائيات يمكن أن تنصّب المناعة في هذا المرض، ويوجد أضداد IgG موجهة لمستقبلات التائيات لدى المصابين بحالات خفيفة وتكون الأضداد أقلّ لدى المصابين بحالات شديدة من الوهن العضلي الوبيل، ورغم وجود الأضداد بعيارات مرتفعة لدى مرضى الوهن العضلي الوبيل مما لدى الأصحاء إلا أن ارتفاع مستوى الأضداد يترافق مع نقص شدة الأعراض السريرية مما يقترح أن المعالجة التي تستهدف مستقبلات التائيات يمكن أن تكون واعدة.

تعدّ التوتة مصدر حالة المناعة الذاتية لدى مرضى الوهن العضلي الوبيل، ويوجد فرط تنسج التوتة لدى معظم المرضى، ويوجد ورم توتسي لدى قرابة 10% من الحالات. تحتوي التوتة على خلايا من

النمط العضلاني myoid-type التي تمتلك تخططات ومستقبلات للأستيل كولين، وربما تقدم الخلايا التوتية المستضد بواسطة MHC II إذ وُجد أن نسيج التوتة والورم التوتسي لدى مرضى الوهن العضلي الوبيل يفرط في حمل كاتيبسين V (Cathepsin V) المسؤول عن شطر السلسلة الثابتة في الفلح المقدم للمستضد من جزيء MHC II، لكن حمل mRNA أو الكاتيبسين V لا يزداد عند الإصابة بورم توتسي دون الوهن العضلي الوبيل، كذلك يوجد لدى مرضى الورم التوتسي أضعافاً مستضدات عضلية مثل التيتين titin أو مستقبله ريانودين ryanodine إضافة إلى مستقبله أستيل كولين.

توجد مستقبلات الأستيل كولين على الخلايا العضلية التوتية، وربما يغير أحد الفيروسات هذه الخلايا، ويزيد قربها من الخلايا المقدمة للمستضد والتائيات المساعدة في التوتة إمكانية وجود استجابة مناعية ذاتية، وربما تؤدي المحاكاة الجزيئية دوراً أيضاً.

تبين أن فيروسات الحلا والجراثيم تشارك التفاعلية التصالية مع مستقبلات الأستيل كولين، ومن المرجح أن التأهب الجيني ضروري من أجل اكتساب المرض، ووجد أن المرض يترافق مع أنماط HLA-B8 وDRw3 وDQw2، ويبدو أن أمراض المناعة الذاتية الأخرى تصيب مرضى الوهن العضلي الوبيل أو عائلاتهم، ومن هذه الأمراض الذئبة الحمامية المجموعية والتهاب المفاصل الروماتويدي وداء غريفز Graves.

توجد مجموعة فرعية (10-20%) من المرضى المصابين بهن عضلي وبيل سريري لا ينتجون أضعافاً لمستقبلات الأستيل كولين، ويدعى المرضُ الوهنُ العضلي الوبيل سلبى الأضعاد، وربما يكون ذلك تسمية خاطئة إذ ينتج بعض (قراءة 50%) هؤلاء المرضى أضعافاً لمستضد آخر هو MuSK وهذه الأضعاد من الصنف IgG4 وهي تفعل المتمة بقوة، وعلى العكس تكون أضعاد مستقبلات الأستيل كولين من الصنف IgG1 وIgG3 القادرة أيضاً على تثبيت المتمة، وتوجد أضعاد MuSK لدى قرابة 10% من مرضى الوهن العضلي الوبيل إيجابى الأضعاد، أو توجد وحدها دون أضعاد AChR، ولا توجد دراسات على الحيوانات تظهر أن أضعاد MuSK تسبب ضعفاً عضلياً أو متلازمة الوهن العضلي، إلا أن نقل بلازما مريض الوهن العضلي الوبيل سلبى الأضعاد إلى النموذج الحيواني ينقل المرض إليه، كذلك يستجيب المرضى سلبى الأضعاد لفصادة البلازما والمعالجة الكابتة للمناعة مثل مرضى الوهن العضلي الوبيل إيجابى الأضعاد.

يحتاج النموذج الحيواني التحريسي من أجل الوهن العضلي الوبيل، أو الوهن العضلي الوبيل

CD4⁺ المناعي الذاتي التحريسي (EAMG) experimental autoimmune MG إلى التائيات CD4⁺ المساعدة اللازمة من أجل الاستجابة المناعية الذاتية المتواسطة بالأضداد، وتكون الاستجابة المناعية التائية لدى الفئران الموجهة تجاه AChR خاصة بببتيد وحيد في قرابة نصف الخلايا، وتستخدم هذه التائيات بمجموعةً محدودة من جينات مستقبلية الخلايا التائية وتمتلك منطقة CDR3 المحفوظة conserved، ويتناقض هذا مع التظاهر البشري للمرض الذي تكون التائيات النوعية لـ AChR فيه قليلة جداً، وتكون الخلايا النوعية التي تُستنسل من المرضى متغيرة فيما يتعلق بتقييد MHC وتعرف إلى حواتم مختلفة من مستقبلات AChR.

توجد ثلاثة مستويات علاجية لمرضى الوهن العضلي الوبيل هي بإعطاء مثبطات الكولينستيراز واستئصال التوتة والكبت المناعي، وتعد مثبطات الكولينستيراز حجر الأساس في المعالجة وهي موجهة للأعراض وليس لسير المرض، وهي تزيد توفر الأسيتيل كولين في الوصل العصبي العضلي فتساعد بذلك على التغلب على تأثير نقص مستقبلات الأسيتيل كولين بسبب الأضداد النوعية لها.

في الوقت الذي يحفظ فيه العلاج السابق المرضى مستقرين لوقت معين إلا أنه لا يحرّض هدأة المرض التي تُنجز بخياري المعالجة الباقيين. إن سبب استئصال التوتة لدى معظم مرضى الوهن العضلي الوبيل هو أن معظمهم مصابون بفرط تنسج التوتة (70% تقريباً) أو ورم التوتة (10%)، ويعد هذا الاستئصال المعالجة الأكثر استخداماً من أجل الوهن العضلي الوبيل رغم أن نتائجها على سير المرض سريريّ متفاوتةٌ كثيراً، ويُقترح إجراء هذه الجراحة باكراً جداً خلال سير المرض، ويستند استئصال الجراحة على أن التوتة مصدرُ المستضدات المشاركة في استجابة المناعة الذاتية الموجودة لدى المرضى حتى لو لم يوجد ورم توتسي.

يعدّ كبتُ المناعة الخيار الثالث للمعالجة، ويذكر أن الستيرويدات تفيد لدى أقل من نصف المرضى وتسبب هدأة في ثلث المرضى، وتتفاقم الأعراض خلال أول عدة أسابيع من المعالجة عادة وهذا فريد لهذا المرض، لذلك يجب البدء بإعطاء الستيرويدات في المستشفى، ويمكن إجراء فصادة البلازما وقائياً قبل البدء بالستيرويدات، ويبقى المرضى على الستيرويدات سنة أو سنتين قبل بدء تخفيض المعالجة. كذلك تعطى كابتات المناعة مثل آزاثيوبرين أو سيكلوسبورين في بعض الحالات لأنها كابتة للتائيات التي يعتمد عليها إنتاج الأضداد في هذا المرض كما ذكر.

تستعمل فصادة البلازما والغلوبولينات المناعية الوريدية أحياناً لمعالجة الأزمة السريرية، إذ تزيل

فصادة البلازما أضرار AChR من الدوران وتعلق الاستجابة السريرية مع نقص عيار الأضداد، وتعالج البلازما أحياناً بواسطة عمود يحتوي بروتين العنقوديات staph-protein A المتص للجلوبولينات المناعية وذلك للتخلص من IgG على نحو أكثر فعالية قبل إعطائها للمريض، وتجري دراسات لتقييم هذا الإجراء الإضافي وتأثيره على المعالجة حالياً، وإعطاء الغلوبولينات المناعية الوريدية لمعكسة السورة الحادة فعالية جيدة لأسباب ما زالت مجهولة. إن الاستجابة على فصادة البلازما والجلوبولينات المناعية الوريدية سريعة خلال أيام، لكن ذلك يزول سريعاً أيضاً ولا يدوم أكثر من عدة أشهر، ويؤمل بإيجاد طرائق أخرى فعالة لمعالجة المرض.

5. الذئبة الحمامية المجموعية في الجهاز العصبي المركزي

تعد الذئبة الحمامية المجموعية (SLE) systemic lupus erythematosus مثلاً على الإراضية المناعية الذاتية العصبية التي تصيب أعضاء أخرى من الجسم، ويذكر أن قرابة ربع مرضى الذئبة الحمامية المجموعية يصابون بتظاهرات عصبية مركزية خلال سير مرضهم.

طُرحت فرضية تقول أن الأعراض العصبية النفسية للذئبة الحمامية المجموعية تنتج عن أسباب ثانوية، وربما يوجد ارتباط بين الاحتشاءات التي يعاني منها المرضى مع أضرار SLE التي تصيب جهاز التخثر مثل مضادات التخثر الذئبية الجوالة وأضرار الشحميات الفسفورية، وتحدث عداوى الجهاز العصبي المركزي مثل التهاب السحايا أو الدماغ، وتحتاج معالجة SLE كابتات المناعة و/أو الستيرويدات مما يزيد استعداد المريض لهذه الأمراض المعدية. ومن الاضطرابات الاستقلابية ما يتجلى بأعراض عصبية نفسية كما في حالة اليوريمية الثانوية لإصابة الكلية في SLE.

تطلق تسمية التهاب الدماغ الذئبي للدلالة على أن أعراض الذئبة العصبية المركزية ناتجة عن عملية مناعية، وتنتج هذه الأعراض النفسية العصبية المتعددة عن باثولوجيا مزيلة للميلين على الأرجح، وتكون أعراض SLE العصبية المركزية منتشرة عادة أكثر من كونها بؤرية مما يقترح أنها ناتجة عن إصابة قطاع وعاء معين وبالتالي السكتة، وتشمل التظاهرات التهاب السحايا العقيم والصداع والرقص واعتلال النخاع واعتلال الأعصاب القحفية والنوب والتخليط وخلل الأداء المعرفي، وتعود التظاهرات النفسية إلى سبب منتشر غالباً، ومنها اضطرابات المزاج والذهان، ومن التظاهرات العصبية غير المركزية اعتلال الأعصاب المحيطية أو التهاب العصب الوحيد المتعدد.

تشير توليفة الدراسات الباثولوجية بالتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET scanning إلى أن نقص انسياب الدم يسبب تحزب الحائل الدماغى الدموى، ويسمح فقدُ التكامل هذا بمرور أزداد العصبونات مما يسبب زوال الميالين على نحو مشابه لما يحدث في التصلب المتعدد، ولا يعرف حتى الآن سبب نقص انسياب الدم، وتوجد بينة على اعتلال الأوعية في عينات الباثولوجيا التي تظهر تراكم الوحيدات حول الأوعية دون أن تحزبها، ويمكن مشاهدة بعض الاحتشاءات الصغيرة الناتجة عن انسداد لمعة الأوعية، كذلك تترافق متلازمة أزداد الشحميات الفسفورية مع السكتات ولها دور هام في اعتلال الأوعية في الذئبة العصبية على الأرجح بسبب زيادتها لحالة الاستعداد للخثار مع اضطرابات سبل التخثر الناتجة، وتحدث انصمامات خثرية وسكتات ونوب بؤرية وشقيقة وخرف نتيجة الاحتشاءات المتعددة، وتوجه معالجة هذه المتلازمة ضد فرط التخثر أكثر من استخدام الستيرويدات وكابتات المناعة.

تستخدم الستيرويدات إذا وجدت بينة على فعالية الذئبة الحمامية المجموعية، لأن استعمالها في حالة السكتات ربما يكون ضاراً إن لم تكن آليتها مرتبطة بمرض مناعي فعال، ويتظاهر التهاب الأوعية المنتشر في الجهاز العصبى المركزى سريراً بحمى وصداع شديد وتخليط، وترقى الأعراض بسرعة إلى ذهان أو نوب أو سبات، وتُكشف SLE الفعالة مصلياً بارتفاع أزداد الدنا ذي الطاقين dsDNA ونقص المتممة في الدم، وبعد التصوير بالرنين المغناطيسى الوسيلة التشخيصية المفضلة لاستقصاء الإصابة العصبية في سياق SLE، ويمكن استعراض الاحتشاءات إضافة إلى المرض المنتشر المزليل للميالين، وتشفى بعض الآفات على MRI يُجرى فيما بعد مما يستبعد احتمال الاحتشاء كسبب للتظاهرات إلى حد كبير، فالاحتشاءات دائمة في حين يقبل زوال الميالين التراجع، ويرتبط التحسن السريرى مع زوال الآفات بعد المعالجة الكابتة للمناعة على MRI، ويمكن لزوال الآفات بذلك أن يتنبأ بتحسن السير السريرى.

بعد تشخيص SLE في الجهاز العصبى المركزى وعلاجها صعباً، إذ يكون عيار أزداد الدنا وفحوصات السائل النخاعي وعيار المتممة وحتى التصوير غير نوعية أو غير حساسة، فإذا حدث ذهان لدى مريض الذئبة الحمامية المجموعية مثلاً يتوجه التشخيص إلى هجمة المرض أو إلى العلاج بالستيرويدات من أجل تظاهرات مرضية أخرى، كذلك ربما ينتج الاكتئاب عن التهاب الدماغ الذئبى أو ربما يكون تفاعلياً ناتجاً عن الإصابة بالمرض، ويسبب الخطأ بوضع تشخيص التهاب دماغ

ذئبي أو بمعالجته زيادة المراضة أو الوفيات أحياناً.

نُشر عام 1986 عن علاقة البروتينات الريبسية P مع التهاب الدماغ الذئبي، إذ وجد أن المرضى ينتجون أضداداً ترتبط مع الريبسات، ووجد أن المستضدات هي بروتينات فسفورية (P proteins) على الريبسات وُجد منها ثلاثة أنواع P0 و P1 و P2 تختلف بالوزن الجزيئي، واعتُقد أن هذه البروتينات ربما تشارك في تخليق البروتينات، وأن الأضداد وحيدة النسيلة لهذه البروتينات الفسفورية تمنع عوامل التطويل (EF) elongation factors من النوعين 1 و 2 وتثبط تخليق البروتين، وتوجد البروتينات P إضافة إلى الريبسات على سطح الخلية التائية المفعلة والعصبونات وخلايا الورم الكبدية أيضاً. إن أضداد البروتينات P الريبسية البشرية المنقاة (التي تقاس بوساطة ELISA) نوعية للذئبة الحمامية المجموعية عند مقارنتها مع أمراض المناعة الذاتية الأخرى مثل التهاب المفاصل الروماتويدي وصلابة الجلد والتهاب العضلات، لكن معدّل وقوعها متباين بين الدراسات المختلفة على مرضى SLE، وترتبط في بعض الدراسات مع مجموعة المرضى المصابين بذهان ذئبي والاكتئاب الشديد المرتبط بالذئبة.

لا يبدو أن بروتين P الريبسي يتكون في الجهاز العصبي المركزي وهو أغزر بكثير في مصول مرضى الذئبة الحمامية المجموعية، ومن التفسيرات المقترحة لذلك أن أضداد هذا البروتين ترتبط مع خلايا CNS لأن النسيج العصبوني الطبيعي يمكن أن يحمل البروتينات P الريبسية أيضاً، ويمكن عدّ تلك الأضداد نوعية لإصابة CNS بالذئبة الحمامية المجموعية رغم حساسيته المنخفضة، ويمكن العثور على هذه الأضداد بمعزل عن الأضداد الأخرى المرتبطة بالذئبة الحمامية المجموعية مثل أضداد dsDNA، وتعدّ مفيدة في التشخيص إذا كانت الأضداد الأخرى طبيعية.

من الأضداد الأخرى المدروسة أضداد العصبونات، التي ذكر أنها توجد مضادة لخلايا الورم الأرومي العصبي البشري neuroblastoma، ويمكن العثور على هذه الأضداد لدى قرابة نصف مرضى SLE في الجهاز العصبي المركزي، في حين لا توجد إلا لدى قرابة 5% من مرضى SLE دون إصابة CNS. تترافق أضداد اللمفاويات السامة للخلايا مع نقص الوظيفة المعرفية، كذلك وجدت أضداداً متفاعلة تصالبياً في مصول مرضى الذئبة الحمامية المجموعية وفي السائل النخاعي ترتبط مع الدنا ذي الطاقين ومع مستقبلات N-ميثيل-D-أسبارتات (NMDA) الاستثارية على العصبونات، ولا يعرف فيما إذا كانت تلك الأضداد تسبّب أعراض CNS أو أنها تنتج عن التفاعل للنسيج.

يمكن تقسيم التظاهرات العصبية إلى أعراض منتشرة أو أعراض بؤرية، ويتعلق ذلك مع أحداث

مناعية مختلفة، إذ يُعتقد عموماً أن الأعراض المنتشرة مثل النوب والذهان وتغيرات الحالة العقلية ترتبط مع أضرار للمفاويات التي تتفاعل تصالبياً مع مستضدات العصبونات، وربما تكون الأضرار المناعية الذاتية موجهة ضد الخيوط العصبية والشحميات الفسفورية والشحميات السكرية والبروتينات السكرية ومستضدات سطح الخلية العصبونية، ومن المستضدات الذاتية التي دُرست بعمق مستضدات سطح الخلية (32 كيلودالتون و50-52 كيلودالتون و97-98 كيلودالتون)، وترتبط إيجابية أضرار للمفاويات السامة للخلايا لدى المرضى مع ظهور شذوذات فراغية إبصارية وعيوب كلامية بالاختبار العصبي النفسي، ولا تظهر هذه الأعراض بغياب تلك الأضرار، وترمي المعالجة في هذه الحالة إلى تعديل الآليات الالتهابية والكتابة للمناعة باستخدام الستيرويدات والسيكلوفسفاميد وفضادة البلازما، وربما يحدث التهاب سحايا أيضاً، ويمكن أن يحدث ذلك ثانوياً للعدوى الجرثومية الناتجة عن الكبت المناعي، أو ربما ينتج التهاب السحايا العقيم عن الأدوية أيضاً مثل بعض NSAIDs والأدوية الكتابة للمناعة.

من المحتمل أن تحدث نوب جزئية أو معممة في سياق الذئبة الحمامية المجموعية، ويرافق ذلك مع سوء الإنذار، ويعالج المرضى بمضادات الاختلاج، وتضاف الستيرويدات في حال وُجد أن المريض يعاني من سورة مرضية حادة للوقاية من حدوث نوبات دائمة وتُشكل بؤرة مولدة للنوب.

كثيراً ما تحدث الشقيقة في سياق الذئبة الحمامية المجموعية، ولم يعرف سبب ذلك بوضوح حتى الآن، ويمكن أن يصاب المرضى بأنماط أخرى أخطر من الصداع مثل الورم الكاذب المخي والخثار الوريدي الدماغى أو خثار الجيب السهمى، وهي عادةً ثانوية للذئبة الحمامية المجموعية مثل خلل وظيفة الكلية وحالة فرط الخثورية، ويستدعى الحدوث المفاجئ للصداع لدى مريض لم يشك من صداع سابقاً أو ظهور أعراض وعلامات حديثة إجراءات تشخيصية سريعة.

تحدث متلازمات غير شائعة متنوعة في الجهاز العصبي المركزي، فتشير اضطرابات الحركة مثل الرقص أو الرنح إلى أذية العقد القاعدية أو المخيخ، وهذه الاضطرابات محدّدة لداها عادة خلال 2-6 أسابيع ولا تحتاج إلى معالجة غالباً، ويمكن إعطاء مضادات التخثر إذا ترافقت الحالة مع أضرار الشحميات الفسفورية.

تصاب الأعصاب القحفية لدى بعض المرضى فتحدث أعراض مثل الشفع وفقد السمع وألم العصب ثلاثي التوائم والرئة، وتستخدم الستيرويدات عموماً لهذه الحالات، ويضاف سيكلوفسفاميد في الحالات المعقدة، ويجب نفي التصلب المتعدد إن حدثت مثل هذه الأعراض، إذ يسبب كلا المرضين التهاب

عصب بصري أو التهاب نخاع مستعرض أو التهاب النخاع (الذي يجب علاجه بالستيرويدات مع علاجات أخرى مثل فصادة البلازما والسيكلوفسفاميد حتى الشفاء) أو شلل الأعصاب العينية بين النوى، ويُذكر أن الموجودات على MRI المتشابهة بين المرضين تدعى التصلب الذئبي، وتفيد أضرار الشحميات الفسفورية غالباً في التمييز بين المتلازمتين، كذلك يذكر أن التصلب المتعدد لا يترافق مع تظاهرات محيطية خارج الجهاز العصبي المركزي.

يمكن لإطلاق السيتوكينات أن يؤدي دوراً في الحالات المرضية السابقة، إذ تبين ارتفاع IL-1 و IL-2 و IL-6 و TNF- α و IFN- α و IFN- γ بسبب إطلاقها من الخلايا الدبقية الصغيرة والخلايا النجمية في الجهاز العصبي المركزي بعد تحريضها بعددات السكريد الشحمية. يسبب شلال السيتوكينات المشجعة على الالتهاب في CNS أحداثاً نهائية مشابهة لما يحدث عند تجمع البلاعم المحيطية والوحدات، ولا تتواسط تلك السيتوكينات الالتهاب فقط بل يمكن أن تؤثر على وظيفة الدماغ مباشرة أيضاً لوجود مستقبلات سيتوكينات في الوطاء، ويمكن للأضرار أن تسبب خلل تنظيم وظيفي بإحصار إطلاق النواقل والبيبتيدات العصبية مما يسبب شذوذاً في الاختبارات الفيزيولوجية الكهربائية مثل مخطط كهربية الدماغ.

استُخدمت النماذج الحيوانية لاستقصاء المرض البشري مع نتائج متنوعة، إذ يصاب فئران MRL/P باضطرابات سلوكية عصبية مثل الجبن والسلوك الرهابي والقلق، وتتجلى هذه الشكاوى بعمر 7-8 أسابيع عندما تكون أضرار النسيج الدماغي الذاتية موجودة أيضاً، وتُظهر الباثولوجيا الباثية حول الضفيرة المشيمية مع حملها لمستضدات MHC II، ويختلف هذا عن التهاب الأوعية النموذجي لمتلازمة الذئبة الحمامية المجموعية البشرية، ومع ذلك يرتفع IL-6 في السائل النخاعي مثلما يحصل لدى البشر المصابين بسورات SLE، ويمكن تحسين السلوك الحيواني بالمعالجة بكابتات المناعة والستيرويدات، ويتعلق التحسن السريري مع نقص مستويات IL-6 في السائل النخاعي.

يمكن إحداث متلازمة SLE مع الأذيات البؤرية الثانوية لأضرار الشحميات الفسفورية في النموذج الفأري بحقن فئران MRL/pr بالشحميات الفسفورية وأضرار العصبونات، وتتكون أضرار الشحميات الفسفورية مع أحداث إقفارية/سكتات نتيجة حقن مستضد β 2-glycoprotein المأخوذ من بنى الدماغ الحوفي، وهو يتفاعل أيضاً مع المصل البشري.

من المحتمل أن يعتمد مستقبل علاج الذئبة الحمامية المجموعية في الجهاز العصبي المركزي على

زرع الخلايا الجذعية، وأثبت ذلك في دراسات على بضعة مرضى مصابين بحالة معنّدة لم تستجب على الستيرويدات والسيكلوفسفاميد، وترتكز هذه المعالجة على إبطال تأثير تائيات الذاكرة وإنضاج سيلفات لمفاويات جديدة دون إحداثها لنشاط مناعي ذاتي.

6. النماذج الحيوانية

إن ما يعيق إيجاد استراتيجيات علاجية ووضع فرضيات باثولوجية حول أمراض المناعة الذاتية العصبية هو عدم توفر أعضاء بشرية انتهائية للدراسة، إذ لا يعد أخذ نسيج الجهاز العصبي المركزي من أجل البحث فقط أخلاقياً في معظم الحالات نتيجة ما يمكن أن يسببه ذلك من مراضة، لذلك يُعتمد بالدرجة الأولى على المادة المأخوذة من الجثث، وهنا تدرس باثولوجيا المراحل الانتهائية من المرض دون معرفة السير الطبيعي له وصولاً إلى هذه المرحلة، ومن هنا كان الاعتماد على النماذج الحيوانية في تلك الأمراض من أجل اختبار الاستراتيجيات العلاجية والبحث عن السبب، وتبرز التناقضات عند التفكير بطريقة مشابهة النموذج الحيواني للمرض البشري أثناء الدراسة، إذ يجب أن يعكس النموذج الحيواني استعداد الثوي والموجودات السريرية للمرض، ويجب أن يكون مشابهاً فيما يتعلق بالموجودات الهستوباثولوجية للحالة لدى البشر.

يقدم التصلب المتعدد والتهاب الدماغ والنخاع الأرجي التحريسي أمثلة جيدة على نقاط قوة النماذج الحيوانية وصعوباتها استناداً إلى الاختلافات بين المناعة البشرية والفأرية، إذ تبين أن الإنترفيرون- γ سيتوكين تحصيني في التهاب الدماغ والنخاع الأرجي التحريسي، وتُفاقم أضراراً هذا السيتوكين المرضَ بواسطة إحصار فعل التائيات الكابطة، في حين أوقفت إحدى الدراسات لدى البشر عندما طُبّق المبدأ العلاجي نفسه بسبب حدوث سورات التصلب المتعدد عند إعطاء IFN- γ في التجربة السريرية.

يعدّ IFN- α كذلك مثلاً على اختلاف استجابات السيتوكينات، إذ تفرز أنماطاً عديدة من الخلايا البشرية بما يشمل البلاعم هذا السيتوكين استجابةً للتعرض للمستضدات الفيروسية، ويحرض IFN- α التائيات من أجل نشوء Th1، وهي عملية تعتمد على تفعيل ترجم الإشارة مفعّل التّسخ-4 (STAT-4)، لكن IFN- α لدى الفأر لا يفعل STAT-4 لذلك لا تحرض Th1 به، وتوجد اختلافات متعددة أخرى بين الجهازين المناعيين الفأري والبشري، وبذلك ربما تختلف الاستجابة لبروتوكولات المعالجة لدى النماذج عنها لدى المصابين البشر.

من الاختلافات الأخرى أن العدلات هي أول الخلايا المستجيبة في فرط التحسس من النمط المتأخر لدى البشر ويتبعها خليطاً من وحيدات النواة مكونة من التائيات والبلاعم، في حين تكون العدلات في الدم المحيطي أقل بكثير لدى الفأر مقارنة بالبشر، وتكون الاستجابة الفأرية للمستضدات في فرط التحسس من النمط المتأخر أغنى بالعدلات مقارنة مع البشر، ويلزم كمية أكبر بكثير من المستضدات لإحداث الاستجابة مقارنة مع البشر.

يعتقد أن الخلايا البطانية لدى البشر تؤدي دور الخلايا المقدمة للمستضد إلى تائيات الذاكرة $CD4^+$ و $CD8^+$ ، ولا يصح ذلك فيما يتعلق بالتائيات $CD8^+$ لدى الفأر، لذلك ربما لا يلزم نقل المستضد لدى البشر إلى النسيج اللمفاني بواسطة خلايا لانغرهانس حتى يحدث فرط التحسس من النمط المتأخر، بل تستطيع الخلايا البطانية تحريض الاستجابة للمستضد محلياً، وربما يلزم الجهاز اللمفاني المحيطي لدى الفئران من أجل فرط التحسس من النمط المتأخر مقارنة مع التقدم المحلي لدى البشر.

تحمل الخلايا البطانية البشرية والفأرية جزيئات MHC I، ولا تبدي هذه الخلايا MHC II أو $CD40$ أو $CD58$ أو لجين ICOS لدى الفأر، ولهذا تأثيرات عملية فيما يتعلق بالاستجابة إلى الزرع، إذ تتأقلم الفئران بسهولة مع الطعم الموعى في حين يرفضها البشر بسرعة، ويظن أن هذا ناتج عن قدرة الخلايا البطانية لدى البشر على تقديم المستضد مقارنة مع الفئران.

يبدو أن افتراق الجهازين المناعيين للفأر والبشر حدث قبل ملايين السنين، رغم أن قرابة 300 جين فقط هي الفريدة لكل من النوعين، وحدثت التأقلمات استجابةً للتحديات الباثولوجية المتنوعة المرتكزة على المواضع البيئية، فالفئران فمثلاً تكون أقرب إلى الأرض لذلك يتغير تعرضها للجراثيم واستجاباتها لها، وحتى مدة الحياة تؤثر على اختلاف الاستجابة المناعية، ووقت انتقال الخلايا المناعية مختلف بين الفئران والبشر، ولدى البشر مستودع أضخم من التائيات والبائيات بسبب عمر الإنسان الطويل نسبياً، وتحدث طفراتٌ جسدية لدى البشر أكثر، ويلزم ضبط أكبر للجهاز المناعي لمكافحة المناعة الذاتية وضبط النسائل النوعية للمستضد المتنوعة كثيراً.

يشير ما سبق إلى وجود أسباب متعددة للتناقضات الواسعة غالباً بين النماذج الحيوانية والحالة البشرية، ولاسيما استجابة للمعالجات المحتملة، وربما يجب أن تركز الدراسات المستقبلية على البشر مباشرة إما على المستوى الجزيئي أو النسيجي أو العضوي من أجل فهم الأمراض التسي تصيب الإنسان فهماً أكبر.

الفصل السابع عشر

الجواب المناعية لأمراض الكلية

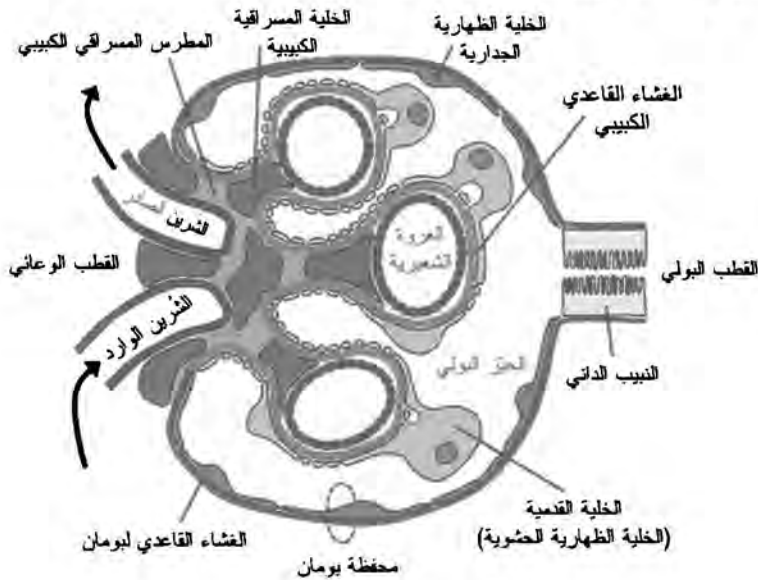
1. مقدمة

تؤدي الكلية البشرية دوراً مكملًا في نشوء الأمراض المناعية الأولية والثانوية، وتمثل الكلية مُرشحاً رئيساً للجسم رغم أنها لا تشكل سوى 0.5% من كتلتها، وهي تتلقى قرابة 20% من نتاج القلب الإجمالي ويتجاوز جريانُ الدم الكبير (1 لتر/دقيقة) إلى الدوران المجهرى في الكليتين الجريان إلى الأعضاء الرئيسة الوعائية الأخرى (القلب والكبد والدماغ)، وينتج البول بمقدار 1 مل/دقيقة تقريباً بعد عملية معقدة من الترشيح الكبيبي والنقل النسيبي وإعادة الامتصاص، ومن المرجح أن تتأثر العناصر الخلوية المشاركة في المناعة مع الخلايا الكبيبية والنسيبية وتسبب مرضاً كلوياً أحياناً أو لا تسببه.

تعد المعرفة الكافية بتشريح الكلية والميستولوجيا المتعلقة بها أساسية في فهم أمراض الأدواء الكلوية (الشكل 1.17)، وتتألف الكبيبة الكلوية من لَمّة شعيرات دموية مبطنّة بطبقة رقيقة من الخلايا البطانية، ومنطقة مركزية من الخلايا المسراقية الكبيبية والمطرس المحيط بها، ومنطقة خلايا حشوية وظهرية جدارية مع أغشيتها القاعدية الموافقة، وتعد الكبيبة مسؤولة بالدرجة الأولى عن إنتاج رشاحة فائقة من البلازما الجوالّة، ويوجد حائل ارتشاح بين الجريان الدموي والحيز البولي يتألف من بطانة مثقبة تدعى الغشاء القاعدي الكبيبي، مع مسام شقية بين الاستطالات القديمة للخلايا الظهارية الحشوية.

تشكل الخلايا البطانية الحائل الأول أمام العناصر الخلوية الدموية الذي يمنعها من الوصول إلى الحيز تحت البطانة، وتنتج الخلايا البطانية أكسيد النتریک (موسع وعائي) والإندوثيلين-1 (مضيق أوعية قوي) وهي مواد كيميائية تشارك في العمليات الالتهابية، ومن المرجح أن يكون للشحنة السلبية لسطح الخلايا

البطانية دور كبير في انتقائية مرور المواد عبر جدار الشعيرات الكبيبية.



الشكل 1.17: بنية الكبيبة الكلوية.

يتألف الغشاء القاعدي الكبيبي من طبقة كثيفة مركزية تدعى الصفيحة الكثيفة lamina densa وطبقتين رقيقتين تدعيان الصفيحة الشفافة الخارجية lamina rara externa والداخلية lamina rara interna، ويتشكل الغشاء القاعدي الكبيبي بواسطة التحام الغشاء القاعدي البطاني والظهاري خلال التطور، وقد حُدِّدَت التحاليل البيولوجية الكيميائية للغشاء القاعدي الكبيبي وجود بروتينات سكرية (الكولاجين من النمط IV، ولامينين laminin وفبرونيكتين fibronectin وإنتاكتين entactin/نيدوجين nidogen) وبروتيوغليكان هيباران سلفات (بيرليكان perlecan وأغرين agrin). يعدّ الكولاجين IV مكوناً رئيساً للغشاء القاعدي الكبيبي، ويمكن للطفرات الجينية التي ترمز السلاسل التصاوغيّة $\alpha 3$ و $\alpha 4$ و $\alpha 5$ من النمط IV للكولاجين أن تسبب متلازمة ألبرت Alport، وهو شكل مترق من الاعتلال الكبيبي يترافق مع شذوذات عينية وفقد سمع وبيلة دموية مجهرية، ويظهر الفحص بالمجهر الإلكتروني رقة الغشاء القاعدي الكبيبي في المراحل الباكرة من المرض، ومع ترقى المرض الكلوي يحدث انشطار طولاني في الغشاء القاعدي الكبيبي مما يعطي المنظر الصفائحي. إن غسى الهيباران سلفات بالغليكوزأمينوغليكان يجعل الغشاء القاعدي الكبيبي أنيونياً، ويصبح

هذا الغشاء بالاشتراك مع الخلايا البطانية المشحونة سلباً والحجاب المشقوق الظهاري منخلاً كبيراً نوعياً فيما يتعلق بالحجم والشحنة، ورغم أن هذا الغشاء يحدّ من مرور الجزيئات الكبيرة مثل الألبومين إلا أنه يسمح للجزيئات الصغيرة والجزيئات الكبيرة الكاتيونية مثل الفيريتين بالعبور، ويزيد الهضم الإنزيمي للغليكوزأمينوغليكان نفوذياً الجزيئات الكبيرة مثل ألبومين المصل البقري، ويقترح هذا بقوة أن الغليكوزأمينوغليكان يؤدي دوراً هاماً في نفوذية الغشاء القاعدي الكببي.

تلتف الخلايا الظهارية الحشوية (أو الخلايا القدمية) حول العرا الشعرية لتشكيل الغُنقات أو الاستطالات القدمية التي تقع بتماس مباشر مع الصفيحة الشفافة الخارجية من الغشاء القاعدي الكببي، وتشكل الفجوات بين الخلايا القدمية مسامً شقيةً يسدّها غشاءً رقيق يدعى غشاء شق الترشيح filtration slit membrane أو الحجاب الشقي slit diaphragm، ويبدو أن بروتينين غشائيين هما نيفرين nephrin والبروتين المترافق مع CD2 CD2-associated protein (CD2AP) يشاركان في الحفاظ على تكامل غشاء الشق الترشيحي، واستُعرف CD2AP كجزء تلاؤمي يربط النيفرين إلى الهيكل الخلوي للغشاء القاعدي الكببي، ومن المعروف أن حذف CD2AP يسبب المتلازمة الكلّائية الخلقية مع بيئة مورفولوجية على التحام الاستطالات القدمية أو أمحائها، وترافق بروتينات غشائية أخرى مع الخلايا الظهارية الحشوية منها مستضد التهاب الكلية هييمان Heymann (gp330 أو ميغالين) وبودوبلاين podoplanin، وتحدث بيلة بروتينية في التجارب الحيوانية التي ينتج عنها أمحاء الاستطالات القدمية أو التحامها (كما يحدث بواسطة حقن أضداد البودوبلاين من نمط IgG لدى الجرذان) أو تحرّب الغشاء القاعدي الكببي المشحون سلبياً، كذلك تستطيع الخلايا الظهارية الحشوية الالتقام وتخليق الغشاء القاعدي الكببي والحفاظ عليه وإنتاج البروستاغلاندين.

إن الخلايا المسراقية الكببية خلايا حوطية pericytes متخصصة ذات خصائص وظيفية مشابهة لوظيفة الخلايا العضلية الملساء، إذ تساعد صفاتها التقلصية في تنظيم الترشيح الكببي إضافة إلى تشكيلها دعماً هيكلياً من أجل العروة الشعرية الكببية، ويسمح وجود الأكتين والميوزين لهذه الخلايا بالتقلص بوجود العوامل الفعالة وعائياً مثل الأنجيوتنسين II والغازوبريسين والنورإبينيفرين والبيتيدات الأذينية والدوبامين مما يسبب ارتحاء المسراق الكببي، ويتألف المطرس المحيط بالمسراق الكببي من غليكوزأمينوغليكان وفبرونيكتين ولامينين وكولاجينات أخرى، ويتدخل وجود المستقبلات على سطح الخلايا في المطرس (مثل مستقبلات إنترغرين) في آليات نقل الإشارة transduction التي تحرض تخليق

السيتوكينات الالتهابية المتنوعة والمواد الفعالة وعائياً وعوامل النمو، كذلك للخلايا المسراقية الكبيرة خصائص خلوية بلعمية، وتضرر الكبيرة الكلوية بسبب إنتاج كلٍّ من البروستاغلاندينات وأنواع الأكسجين التفاعلي بين الخلايا.

تكون الظهارة التي تشكل الجدار الخارجي لمحفظة بومان Bowman من خلايا وسفية جدارية، وتكون الظهارة الجدارية في الجهة الوعائية مستمرة مع الظهارة الحشوية، وفي الجهة البولية يوجد انتقال إلى الخلايا مكعبية الشكل للنبيب الداني، ولا يعرف بالضبط دور الخلايا الجدارية رغم وجود دلائل على أن تلك الخلايا تتكاثر وتصبح بشكل أهلة في التهاب كُبيبات الكلى المُترقي المُسرَّع.

2. آليات الضرر المناعي للكلية

تتوسط خلايا المناعة الخلقية والمناعة التلاؤمية الدفاعَ البشري ضد المكروبات، وتشكل المناعة الخلقية من الحوائل الفيزيائية والكيميائية ومن الخلايا البلعمية (العدلات والبلاعم) والفاثكات الطبيعية وجهاز المتممة والسيتوكينات، وتتألف المناعة التلاؤمية من البائيات والتائيات التي تنبه في البداية بتعرضها للعوامل الضارة التي تقدمها خلايا المناعة الخلقية، ويسبب التعرض اللاحق إلى العوامل نفسها بدء الخلايا النوعية للدفاع بشدة أقوى وسرعة أكبر، وتميز المناعة التلاؤمية بالقدرة على تذكر الجزيئات النوعية، ويتصل غمط المناعة دوماً مع بعضهما مما يوفر دفاعاً شاملاً ضد العوامل المرضية. تدعى الأمراض الناتجة عن الاستجابة المناعية أمراض فرط التحسس، وقد قسمت هذه الأمراض في أربعة أنماط بحسب الآليات المستفحلة وغمط الاستجابة المناعية، وسيبحث فيما يلي في هذه الأنماط فيما يتعلق بأمراض الكلية.

يتوسط الغلوبولين المناعي IgE النمط الفوري من فرط التحسس الذي ينتج عن عامل مؤرج، إذ تتفعل الخلايا Th2 النوعية لهذا العامل بعد التعرض له وتحث إنتاج البائيات للأضداد IgE التي ترتبط مع مستقبلات Fc على الخلايا البدينة والقعدات، ويسبب هذا الارتباط إطلاق أمينات بيولوجية (هستامين) وبروتياز السيرين المعتدلة والوسائط الشحمية والسيتوكينات، وتسبب الأمينات البيولوجية والوسائط الشحمية تسريعاً وعائياً وتوسّع الأوعية وتضيّق المسالك الهوائية، وتسبب بروتياز السيرين ضرراً نسيجياً، وتتدخل السيتوكينات في تفاعل الطور المتأخر. يمكن لبعض الأدوية ولاسيما الميثيسيلين وNSIADs والريفامبيسين والسلفا والسيميتيدين والسيفالوسبورين و5-أمينوساليسيلات أن تسبب

التهاب كلية خلالي أرجي، فيصاب المرضى بفشل كلوي حاد بعد تناول الدواء ببضعة أيام، وتعد الحمى والطفح والبيبة الدموية والبيبة البروتينية وبيبة اليوزينيّات من الموجودات النموذجية، ويظهر التهاب خلالي نبيسي على خزعة الكلية مع ظهور اليوزينيّات أحياناً، ولا تصاب الكبيبة بأي تأثير التهابي واضح، وتتألف المعالجة من إيقاف الدواء المتهم واستخدام الستيرويدات.

ينتج النمط الثاني من فرط التحسس عن الأضداد الموجهة لمستضدات خلوية ثابتة أو مستضدات نسيجية، ورغم أن معظم الحالات ترافق مع الأضداد الذاتية إلا أن بعض المستضدات الغريبة قد تتدخل بإحداثها تفاعلاً مناعياً تصالياً مع الأنسجة البشرية، ووصفت ثلاث آليات لتفسير هذه الظاهرة. تقول الآلية الأولى أن الأضداد تطهي الخلايا أو تفعل جهاز المتممة التي تساعد بعضُ مكوناتها الفعالة في الطهية أيضاً، وترتبط البلاعم مع مستقبلات القطعة FC الضدية أو مستقبلات بروتينات المتممة من أجل التقام المستضد المزعج وتخريبه، ويبدو أن هذه هي الآلية الأساسية في فقر الدم الانحلالي وفي فرورية قلة الصفيحات بالمناعة الذاتية، وتقول الآلية الثانية أن الأضداد المرتبطة بالأنسجة المستهدفة تستجلب العدلات والبلاعم بربط مستقبلات FC أو بتفعيل المتممة، وتطلق هذه الخلايا الإنزيمات الموجودة داخلها وجذور الأكسجين التفاعلية التي تحرب الأنسجة، ومن الأمثلة على ذلك متلازمة غود باستشر Goodpasture والداء الكبيبي المتواسط بأضداد هيولى العدلات ANCA، وتقترح الآلية الثالثة أن الأضداد ترتبط بمستقبلات خلوية طبيعية وتغيّر بوظائفها مسببة للمرض دون إحداث ضرر نسيجي حقيقي، ومن الأمثلة على ذلك داء غريفز، ولا يوجد مرض كبيبي مترافق مع هذه الآلية.

ينتج النمط الثالث من فرط التحسس عن ترسب الأضداد المرتبطة مع المستضدات الذاتية أو مع مستضدات غريبة في الأنسجة المستهدفة، وتعد الكبيبة الكلوية مكاناً مفضلاً لترسب المعقدات المناعية إضافة إلى الأجهزة الأخرى، مما يفسر كون هذه الأمراض مجموعة عادة، ومن الأمثلة الكلاسيكية على ذلك داء المصل، الذي وصف لأول مرة بعد التمنيع السلبي باستخدام مصل الحصان الممنع ضد ذيفان الخناق، ويصاب المريض بالتهاب المفاصل وطفح وحمى بعد أسبوع على الأقل من الحقن الأول، وبعد فترة أقصر إذا حقن المصل مرة أخرى لاحقاً، وتبين لدى حيوانات التجربة أن حقن كمية كبيرة من مستضد بروتيني غريب يسبب تشكل أضداد له، ويعزّز تشكل المعقدات المناعية البلعمة الخلوية وتصفية المعقدات بواسطة البلاعم في الكبد والكلية، فإذا حقن المستضد مرة أخرى يتشكل المزيد من المعقدات المناعية وربما ترسب في السرير الوعائي والكبيبات الكلوية والزليل، ويفعل ذلك المتممة مما

يستجلب الخلايا الالتهابية (ولاسيما العدلات) لإحداث ضرر الأنسجة المصابة، ومن الأمثلة على ذلك التهاب الأوعية والتهاب كبيبات الكلى والتهاب المفاصل، وغالباً ما تكون الأعراض السريرية قصيرة الأمد وتزول مع عدم تكرار الحقن أو تشكل المعقدات المناعية.

تشمل أمراض فرط التحسس من النمط IV تفعيل التائيات $CD4^+$ من المجموعة Th1 والتائيات $CD8^+$ ، ويطلق نوعا التائيات الإنترفيرون- γ ويفعلان البلاعم التي تطلق TNF وIL-1 و كيموكينات أخرى تشارك في العملية الالتهابية، وتتواسط الإنزيمات الحلمية ووسائط الأكسجين التفاعلية وأكسيد النتريك الأذية النسيجية في فرط التحسس من النمط المتأخر، كذلك تزداد جزيئات الاتصال وجزيئات MHC II في خلايا البطانة الوعائية، ويسبب فرط التحسس المزمّن من النمط المتأخر تليفاً بسبب الإفراز المستمر للسيتوكينات وعوامل النمو، وتقتل التائيات السامة للخلايا $CD8^+$ الخلايا المستهدفة التي تحمل MHC I.

يعدّ رفض الطعم الخيفي الكلوي أفضل مثال على المرض الكلوي المتواسط بالتائيات، ففي الرفض الحاد للطعم الخيفي تتفاعل التائيات مع المستضدات الخيفية بما يشمل جزيئات MHC التي توجد على الخلايا البطانية الوعائية والخلايا المتنية الكلوية، ويعد التهاب بطانة الأوعية الدقيقة موجودة باكراً في الرفض الحاد، وتصاب الشرايين متوسطة الحجم لاحقاً في الرفض الشديد، وتشمل البيئات التجريبية التي تشير إلى مشاركة التائيات السامة للخلايا $CD8^+$ في رفض الطعم الخيفي وجود جينات نوعية للتائيات السابقة ترمز الرنا (مثل بيرفورين perforin وGranzyme B)، ووجود رشاحة التهابية غنية بالتائيات السامة للخلايا، والقدرة على نقل التائيات السامة للخلايا $CD8^+$ المتفاعلة خيفياً ذاتياً، وتتواسط التائيات $CD4^+$ الرفض بإفراز السيتوكينات وتحريض تفاعلات شبيهة بفرط التحسس من النمط المتأخر في الطعم الخيفي، كذلك يسبب نقل التائيات $CD4^+$ المتفاعلة خيفياً ذاتياً إلى حيوانات التجربة رفض الطعم الخيفي، وتترافق الموجودات الهستوباثولوجية في الرفض المزمّن للطعم الخيفي مع منتجات جانبية لحالة الالتهاب المزمّن (التليف الخلالي والانسداد الوعائي والتصلب الكبيبي).

3. الأمراض الكلوية النوعية المرتبطة بالمناعة

1.3 اعتلال الكلية بـ IgA

يعد اعتلال الكلية بـ IgA أو داء بيرغر Berger السبب الأشيع لالتهاب كبيبات الكلى في العالم،

وتشمل المظاهر السريرية لهذا المرض بيلة دموية ظاهرة (50% تقريباً)، أو بيلة دموية مجهرية 30-40% ونادراً ما يحدث قصور كلوي مع وذمة وفرط ضغط الدم (أقل من 10%)، وقد تحدث بيلة بروتينية بسيطة، ويحدث المرض بعد عدوى تنفسية عادة، ولا يمكن وضع التشخيص إلا بخزعة الكلية، فتظهر ترسبات IgA في المسراق الكبيبي بالتألق المناعي، ويترافق هذا الترسيب مع توسع بؤري في المسراق الكبيبي يمكن رؤيته بالمجهر الضوئي، ويؤكد المجهر الإلكتروني وجود ترسبات كثيفة في المسراق الكبيبي تتوافق مع ترسيب المعقدات المناعية، ومن الجدير بالذكر أن ترسبات IgA في الكلية لا تترافق دوماً مع التهاب كبيبات الكلى أو التهاب الكلية كما تبين بخزعات الكلية التي تجرى لسبب آخر، وترافق هذه الترسيبات مع التهاب كبيبات الكلى الثانوية للذئبة الحمامية المجموعية أو السكري أو غيرها.

يختل تنظيم IgA نتيجة المنبهات البيئية في هذا المرض على الأرجح، ويدعم ذلك العثور على كميات جوفية من IgA أكثر من الحالة الطبيعية لدى قرابة نصف المرضى، ووجود معقدات مناعية جوفية طويلة مدة المرض، وزيادة عدد البائيات والتائيات النوعية لـ IgA. لقد دفعت العلاقة القوية لهذا المرض مع العدوى التنفسية إلى الاعتقاد أن المناعة المخاطية تؤدي دوراً في هذا المرض، وربما تفسر استجابة IgA المخاطية الزائدة أو نقص تصفيتها ارتفاع مستواه في البلازما في هذا المرض، وتبين أن المعقدات المناعية التي تحتوي IgA في الكبيبات تفعّل السبيل البديل للمتممة فهي لا ترتبط مع C1 مما يطيء التخلص من المعقدات المناعية ويعزز الترسيب في الكبيبات.

ما يزال دور فيرونيكتين ويوتيروغلوبين uteroglobin (وهو بروتين مضاد للالتهاب) في اعتلال الكلية بـ IgA غير واضح، إذ يرتبط معظم المعقدات المناعية التي تحتوي IgA مع فيرونيكتين، وفي حيوانات التجربة يمنع تعبير أشكال يوتيروغلوبين-فيرونيكتين تشكيل معقدات فيرونيكتين-IgA وارتباطها بالكبيبات، ويتج عن حذف جين يوتيروغلوبين لدى الفئران بوساطة التعطيل الجيني أو بتقنية إضافة السلسلة المعطلة مظاهر هيستولوجية مشابهة لاعتلال الكلية بـ IgA، ومن الجدير بالذكر أن IgA البلمري يرتبط بخلايا مسراق الكبيبات مما يحرض إطلاق IL-6 محدثاً المزيد من تكاثر الخلايا المسراقية الكبيبية، ولا يرتبط IgA الموحدوي بهذه الخلايا.

لاعتلال الكلية بـ IgA سير حميد عادة رغم أن قرابة 15% من الحالات يصل إلى داء كلوي بالمرحلة النهائية خلال عشر سنوات، وتشمل المنبآت السريرية والهيستوباثولوجية عن ترقى الداء

الكلوي البيلة البروتينية (أكثر من 1 غرام/يوم) والتصلب الكبيبي في الخزعة، والضمور النسيبي. والتليف الخلالي، وتشكل الأهلة. لقد تغيرت معالجة اعتلال الكلية بـ IgA جذرياً خلال السنوات الأخيرة، إذ يُنصح حالياً باستخدام الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) ومحصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARB) لإنقاص البيلة البروتينية ولأنها تملك خصائص تحمّينية للكلية، وتُحفظ الأدوية السامة للخلايا والستيرويدات من أجل المرض الكلوي العدوانسي.

2.3 الداء قليل التبدلات

الداء قليل التبدلات Minimal Change Disease هو السبب الأشيع للمتلازمة الكلوية لدى الأطفال الذين تقلّ أعمارهم عن 10 سنوات، إذ يشكل أكثر من 90% من حالات المتلازمة الكلوية لدى الأطفال وقرابة 10% لدى البالغين، ويتجلى المرض عادة ببيلة بروتينية شديدة (أكثر من 3 غرامات)، ونقص ألبومين الدم، وشدوذ شحميات الدم، ووذمات معممة، وتكون تُفالة البول حميدة. ويرتكز التشخيص على خزعة الكلية لكن الكبيبة تكون طبيعية بالمجهر الضوئي ولا تكشف ترسبات مناعية بالتألق المناعي، في حين يُظهر فحص الخزعة بالمجهر الإلكتروني أمحاء الاستطالات القدمية الظهارية، ويعتقد الباحثون أن الداء قليل التبدلات داءٌ خلالي تائيّة بسبب استجابته السريعة للستيرويدات والسيكلوسبورين، و يترافق بقوة مع لمفومة هودجكين، وتختفي البيلة البروتينية مهدأة المرض الخبيث.

استُعرف أن عامل النفوذية الكبيبية glomerular permeability factor المشتق من ورم التائيات الهجين يسبب التحام الاستطالات القدمية وبيلةً بروتينية عند حقنه لجرذان التجربة، وأمكن تشكيل ورم التائيات الهجين من تائيات مريض مصاب بالداء قليل التبدلات، ويظنّ أن عامل النفوذية الكبيبية له فعل مشابه لعامل نخر الورم. كذلك يسبب الضرر الظهاري فقدان المركبات عديدة الأنبيونات مثل سلفات الهيباران، ويسمح فقد الشحنة السابق للحزيقات الضخمة مثل الألبومين بعبور حائل الترشيح والتسرّب إلى البول.

تحقق المعالجة بالستيرويدات لدى الأطفال المصابين بالمتلازمة الكلوية بمجھولة السبب نتائج سريعة فتحدث هدأة لدى نصف الحالات تقريباً خلال أسبوعين، ويهدأ المرض لدى الجميع خلال ثمانية أسابيع من المعالجة، وتكون الاستجابة السريرية لدى البالغين أبطأ، لكن المرض يهدأ لدى الأكثرية خلال 3-4 أشهر من المعالجة، ويُحتفظ بالأدوية السامة للخلايا والمعدلة للمناعة الأخرى لحالات النكس

والحالات المعقدة على الستيرويدات.

3.3 التصلب الكبيبي البؤري

يعدّ التصلب الكبيبي البؤري focal glomerulosclerosis أو التصلب الكبيبي القطعي البؤري focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) سبباً شائعاً للمتلازمة الكلائية مجهولة السبب لدى البالغين (35%)، ويصاب السود في نصف حالات هذا المرض مما يقترح وجود خلفية جينية أو اجتماعية اقتصادية له. يصنف التصلب الكبيبي القطعي البؤري على أنه أولي أو ثانوي، ويتجلى FSGS الأولي أو مجهول السبب عادة بمتلازمة كلائية صريحة، في حين يتجلى FSGS الثانوي ببيلة بروتينية غير كلائية (أقل من 3.5 غرام/يوم) وخلل وظيفة الكلية، ويعدّ هذا الصنف استجابةً فيزيولوجية لفرط الترشيح الكبيبي أو ضخامة الكبيبات نتيجة خسارة الكليونات، ويمكن مشاهدة هذه الخسارة عند استئصال إحدى الكليتين أو لا تكوّنها واعتلال الكلية الجزريّ وتوسع الأوعية الكلوية والبدانة ومقدمات الارتعاج، ويشاهد FSGS الثانوي استجابةً لضرر سابق من أي سبب (مثل التهاب كبيبات الكلى الحاد أو التهاب الأوعية)، ويبدو أن عامل النمو المحوّل- β (TGF- β) المنطلق من الخلايا الكبيبية المصابة والصفائح يساهم في حدوث التصلب الكبيبي، ويعزز TGF- β إنتاج المطرس خارج الخلايا، ويمنع تدرك المطرس ويسهّل هجرة الخلايا الالتهابية إلى المطرس والتصاقها به، ويبدو أن تثبيط TGF- β بالأضداد أو غيرها ينقص الندبات الكبيبية أو يبطئها.

يشخص FSGS بمزعة الكلية، وتبدي بعض الكبيبات بالمجهر الضوئي مناطق قطعية من النخامص المسراق الكبيبي وتصلبه، ولا تزداد خلوية المسراق الكبيبي إلا قليلاً، ولا تظهر ترسبات مناعية سوى وجود غير نوعي لـ IgM والمتمة في الآفات التصليبية، ويشاهد التحامّ منتشر للاستطالات القديمة الظهارية مثلما يحدث في الداء قليل التبدلات، ويعتقد الكثير من الباحثين أن FSGS والداء قليل التبدلات داءً واحد يكون فيه FSGS أشدّ، واستُعرف ذيفانٌ جوال في مصول مرضى FSGS أيضاً على نحو مشابه للداء قليل التبدلات يمكن أن يزيد نفوذية بعض الكبيبات للألبومين، ويبدو أن هذا الذيفان (أو السيتوكين) يسبب ضرر الخلايا القديمة على نحو مشابه لتأثير عامل النفوذية الكبيبية في الداء قليل التبدلات، وما يدعم ذلك هو النكس السريع للتصلب الكبيبي القطعي البؤري لدى مرضى زرع الكلية.

يسبب التصلب الكبيبي القطعي البؤري الأولي داءً كلوياً متروقيّاً إذا لم يعالج بقوة، ويعدّ الستيرويد

وكابتات المناعة العلاج الأساسي مثلما هو الحال مع الداء قليل التبدلات، لكنه يحتاج فترة علاجية أطول، وتعدّ البيلة البروتينية عامل إنذار هاماً فيكون الإنذارُ أفضل لدى المصابين بمحدود غير كلائية من البيلة البروتينية، ومن عوامل سوء الإنذار القصورُ الكلوي المتقدم في بداية المعالجة ووجود تليف خلالي بالخزعة، وتوجّه معالجة FSGS الثانوي نحو تعديل المرض الأولي المستبطن (مثل المعالجة الفيروسية من أجل اعتلال الكلية المرافق لفيروس العوز المناعيّ البشريّ)، وتُسعمل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ومحصرات مستقبلات الأنجيوتنسين نظراً لخصائصها المضادة للبيلة البروتينية وقدرتها المحصّنة للكلية كما ذكر.

4.3 اعتلال الكلية الغشائي

هو السبب الأكثر شيوعاً للمتلازمة الكلائية لدى البالغين في البلدان المتطورة، ويصيب الذكور أكثر من الإناث، وتشير كلمة غشائي هنا إلى ثخانة جدران الشعيرات في الكبيبات كما يُظهر المجهر الضوئي، ويبدو أن الثخانة تكون على الجانب الظهاري من الغشاء القاعدي حيث يمكن العثور على ترسبات كثيفة إلكترونياً، ويبدو أن هذه الترسبات تمثل تشكل المعقدات المناعية في المكان أو ترسبها، وأظهرت الدراساتُ بالتألق المناعي ترسباتٍ حبيبية من IgG و C3 (بما يشمل معقد مهاجمة الغشاء) على طول جدار الشعيرات، وتعد إصابة المسراق الكبيبي بسيطة.

اعتلال الكلية الغشائي membranous nephropathy مجهول السبب في ثلاثة أرباع الحالات، ومن الأسباب الثانوية للمرض الذئبة الحمامية المجموعية والحبائة والأمراض المعدية (التهاب الكبد B و C والسفلس) والأدوية (مثل كابتوبريل Captopril وبعض NSAIDs).

يقترح وجود الترسبات تحت الظهارية أن المستضدّ التهم كاتيوني على الأرجح حتى يستطيع عبور الغشاء القاعدي الكبيبي الأنيني، وأُتهمت أضداد المستضدات داخلية المنشأ (مثل ميغالين megalin أو gp330) في نموذج التهاب الكلية الغشائي لهيمان Heymann، ويبدو أن ميغالين هو مستقبل من أجل الأمينوغلوكوزيدات والمنتجات غير الإنزيمية المتقدمة لإضافة السكر glycation والفيتامين D.

إن السير الحميد لاعتلال الكلية الغشائي مجهول السبب دفع الأطباء حتى يوقفوا معالجته، إذ يهدأ المرض في نسبة تصل إلى 20% من الحالات دون معالجة، ويمكن مشاهدة هدآت جزئية (بيلة بروتينية أقل من 2 غرام/يوم) لدى ثلث المرضى، ويُستطب إعطاء الستيرويدات والعوامل السامة للخلايا لمعالجة

المرض الكلوي المترقي، وتشمل معالجة اعتلال الكلية الغشائي الثانوي معالجة المرض المستبطن (مثل علاج الخبثة) أو إيقاف الأدوية المتهمة.

5.3 التهاب كُبيبات الكلى التكاثري الغشائي

التهاب كُبيبات الكلى التكاثري الغشائي membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) نمط شديد من التهاب كبيبات الكلى، وهو مجهول السبب غالباً ويصيب الأعمار التي تقل عن 30 سنة عادة، ويتجلى المرض بالتهاب الكبيبات الكلوية (بيلة دموية مع أسطوانات الكريات الحمراء، وبيلة بروتينية غير كلائية وارتفاع ضغط الدم وقصور الكلية)، وتشمل التغيرات الهيستولوجية المميزة بالمجهر الضوئي ثخانة الغشاء القاعدي الكبيبي وفرط الخلوية نتيجة تكاثر الخلايا المسراقية الكبيبية واندفاع الوحيدات وتضيق لمعة الشعيرات، ويُظهر التآلق المناعي ترسباً واسعاً للمتممة على طول جدار الشعيرات، ويصنّف MPGN في ثلاثة أنماط اعتماداً على موقع الترسبات الكثيفة بالمجهر الإلكتروني، إذ توجد ترسباتٌ مناعية في النمط الأول في المسراق الكبيبي والحيز تحت البطانة، وهذا النمط نادر ويبدو أنه أكثر الأنماط سلامة، وتشمل الأمراض المجموعية التي ترافق مع هذا النمط عدوى التهاب الكبد C و B مع وجود الغلوبولينات اليردية المختلطة في الدم أو دونها، والذئبة الحمامية المجموعية، والتهاب الشغاف الجرثومي تحت الحاد، والتحويلة البطينية الصفاقية، ويُدعى النمط الثاني من MPGN داء الرواسب الكثيفة dense-deposit disease بسبب المواد الكثيفة المستمرة شريطية الشكل في المنطقة تحت البطانية والنبيبات ومحفظة بومان Bowman، ورغم اكتشاف C3 بالتآلق المناعي إلا أن المعقدات المناعية لا تظهر، ويدلّ معدلُ نكس المرض العالي بعد زرع الكلية على وجود عامل جوال يدعى بالعامل الكلوي-C3 (C3 nephritic factor (C3NeF)، وهو ضدّ من نوع IgG لكونفيرتاز C3 في سبيل المتممة البديل يمنع انشطار C3 إلى C3a و C3b، ويجعل ارتباط هذا الإنزيم معقد C3NeF ثابتاً مقاوماً للتعطيل الإنزيمي لكنه يسمح باستهلاك C3، وما زال دور C3NeF غير واضح لأنه لا يتعلق مع نشاط المرض، ويفترض أن بقاء نقص المتممة في الدم وتراكم ترسبات معقد المتممة C5b-9 في الكبيبات هو ما يسبب الضرر النسيجي في النهاية. يتميز النمط الثالث من التهاب كُبيبات الكلى التكاثري الغشائي بثخانة ملحوظة في الغشاء القاعدي الكبيبي وتخرّبه، وتوجد ترسبات تحت ظهارية تدل على معقدات مناعية، ولا يعرف سبب النمط III من التهاب كُبيبات الكلى التكاثري الغشائي حتى الآن، وتذكر إحدى الدراسات ارتباط جين على الصبغي الأول مع المرض في

عائلة إيرلندية.

يتباين سير MPGN بحسب نمط الإصابة وسببها، ويعد إنذار النمط الأول من MPGN الأفضل إنذاراً ويبدو أنه يستجيب للستيرويدات، ويعد علاج المرض المستبطن إن وجد بمضادات الفيروسات والجراثيم فعالاً في الوصول إلى استقرار وظيفة الكلية، ولا تفيد مضادات الالتهابات على ما يبدو.

6.3 التهاب كبيبات الكلى المترقّي السّريع

يدعى هذا المرض أيضاً التهاب كبيبات الكلى الهلالي crescentic glomerulonephritis، وهو شكل شديد من التهابات كبيبات الكلى ويسبب داء كُلوياً بالمرحلة النَّهائيّة، وتظهر هيستولوجية خزعة الكلية وجوداً واسعاً لأهلة تضغط لِمّة الكبيبة وتسدّ لمعة الشعيرات، وتسمح تشققات في جدار الشعيرات الكبيبية للخلايا الالتهابية التي تضم البلاعم المطلقة للستوكينات مثل IL-1 و TNF بالعبور، كذلك يحرّض دخولُ منتجات البلازما إلى حيز بومان تشكّل الفيرين، ويتبع ذلك عادة تشكّل الأهلة الليفية الخلوية التي لا تستجيب على المعالجات، ويكون الإنذار سيئاً عندما تصاب أكثر من 80% من الكبيبات.

توجد ثلاثة أنماط من التهاب كُبيبات الكلى المترقّي السّريع rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) بحسب آلية الضرر. يشير النمط I المترافق مع أضداد الغشاء القاعدي الكبيبي (متلازمة غود باستشر) إلى وجود أضداد جوالّة لمستضد في الغشاء القاعدي الكبيبي هو ميدان NC1 من سلسلة α -3 في النمط IV للكولاجين NC1 (IV)- α 3، وإضافة إلى دور البائيات في إنتاج هذا الضد تتفاعل البائيات المعزولة من المرضى المصابين مع المستضد نفسه أيضاً، ويبدو أن أضداد CD8 وحيدة النسيلة تمنع حدوث داء مضادات الغشاء القاعدي الكبيبي glomerular basement membrane (GBM) لدى نموذج القوارض، ويقترح هذا أن البائيات تعزز إنتاج أضداد سلسلة α -3 في الغشاء القاعدي الكبيبي. يترافق المرض سريرياً مع نفاث الدم إضافة إلى الإصابة الكلوية، ويُذكر أن الأضداد الجوالّة ترتبط بالغشاء القاعدي السنجي الذي يحتوي السلسلة α -3 نفسها، وتُظهر صورة الصدر ارتشاحاتٍ ثنائية الجانب ناتجة عن النزف الرئوي، ولا تحدث الإصابة الرئوية دوماً مما يعكس اختلاف إمكانية وصول الأضداد الجوالّة إلى الغشاء القاعدي السنجي، وأشارت دراسات حديثة إلى التأهب الجيني لهذا المرض كما تأكد في دراسات على النموذج الفأري، إذ يظهر لدى الفئران المنعّة بـ α -3(IV) NC1 التهاب كبيبات كلى هلالي ونزف رئوي، ويمكن تأكيد التشخيص بمعايرة أضداد

GBM، ويجرى التآلق المناعي بمحضر مصل المريض مع النسيج الرئوي الطبيعي، ثم يضاف مضاد IgG البشري الموسوم بالفلوريسئين ويُبحث عن الترسيب الخطي لـ IgG، ويمكن استخدام ELISA الذي يستعمل NCI α -3(IV) الطبيعي والمأشوب، ويبدو أن هذا الاختبار أدق، وتُجرى خزعة الكلية إن كانت الاختبارات السابقة سلبية، إذ يُظهر التآلق المناعي الترسيب الخطية المميزة لـ IgG على طول الشعيرات الكبيبية والنبيبات. تشمل معالجة داء أصداد GBM توليفة من فصادة البلازما والستيرويدات والسيكلوفسفاميد، فتزِيلُ فصادةُ البلازما الأصدادَ الجوالَةَ وتمنع الستيرويدات والسيكلوفسفاميد إنتاج المزيد من الأصداد، ويستجيبُ قرابةُ نصف المرضى لهذه المعالجة، وبدل ارتفاع مستوى كرياتينين المصل إلى أكثر من 5 مغ/دل على إنذار سيئٍ وضرر غير قابل للعكس.

يعد النمط II من RPGN مرض معقدات مناعية غالباً، ويُقترح ترسيب هذه المعقدات في الكبيبات وجودَ داءٍ مجموعي، وتشمل الأمراض المترافقة مع هذا النمط التهاب كبيبات الكلى التالي للعقديات poststreptococcal glomerulonephritis (PSGN) أو التالي للعدوى، واعتلال الكلية بـ IgA، والتهاب الكلية الذئبي، ووجود الغلوبيولينات البردِيَّةِ المختلطة في الدَّم، وتُحسَّنُ معالجة المرض المستبطن الصورة السريرية للداء الكلوي أحياناً، ومن المحتمل ألا تتحسن هذه الصورة ولاسيما بوجود فشل كلوي متقدم.

يعد النمط III من RPGN شكلاً من التهاب كُبيباتِ الكُلَى النخري الذي يتميز بغياب الترسيب المناعية (قليل المناعة pauci-immune) أو ندرتها عند تحريها بالتآلق المناعي أو بالمجهر الإلكتروني، ومن مظاهر الداء الفشل الكلوي وأعراضٌ مجموعية ناتجة عن إصابة السبيل التنفسي والجلد والجهاز العصبي المركزي والجهاز العضلي الهيكلي، ويكون ANCA إيجابياً لدى معظم المرضى، وهو ضد يوجد في مجموعة من التهابات الأوعية، إذ استعرف مستضدان الأول هو البروتيناز-3 (Pr-3) والثاني مايلوبيروكسيداز (MPO)، ويوجد الاثنان في الحبيبات أليفة اللازورد في العدلات وبلحولات الوحيدات، ووصف شكلان تآلقيان لهذه الأصداد في العدلات المثبتة بالإيثانول بعد حضنها مع مصل المرضى المصابين: الأول هو ANCAc الذي يكون التآلق فيه منتشرًا في الهيولى في حين لا تكون النواة متألقة، ويبدو أن أصداد Pr-3 تبدي هذا النموذج غالباً الذي يعد نوعياً للورام الحبيبي الويغنيّ Wegener's granulomatosis إلى حد كبير، في حين يشير ANCAp إلى التآلق المحيط بالنواة عند التثبيت بالإيثانول، ويرتبط هذا النموذج مع أصداد مايلوبيروكسيداز، وتكون الأصداد في التهاب

كبيبات الكلى قليل المناعة من نموذج ANCA، لكن هذا النموذج ليس نوعياً لهذا النوع من التهاب كبيبات الكلى لأنه يوجد في أنواع أخرى من التهابات الأوعية. تعالج الحالة بالستيرويدات وفصادة البلازما والأدوية السامة للخلايا، مع حصائل متباينة.

7.3 التهاب الكلية الذئبي Lupus Nephritis

الذئبة الحمامية المجموعية مرض مناعي ذاتي يتميز بفرط إنتاج الأضداد الذاتية، وتشتق المستضدات غالباً من مكونات الخلية مثل النواة والهيوول والريباسات وأغشية الخلايا، وهو يصيب النساء في أواسط العمر بالدرجة الأولى، ويصيب الأعمار كلها. تشمل أعراض الذئبة الحمامية المجموعية التهاب المفاصل والطفح الوجودي والتحمُّس الضوئي والحاصات والتهاب عضل القلب وشغافه والتهاب المصلبات وفقر الدم وقلة صفيحات الدم وغيرها، وتصاب الكلية في قرابة ثلاثة أرباع الحالات مع موجودات (مثل شذوذ فحص البول والبييلة الدموية والبييلة البروتينية) في حين تصاب الكلية دوماً تقريباً فيما لو أحرقت خزعة كلية لديهم، وتكون الإصابة الكلوية دون مظاهر سريرية أو مخبرية تدل عليها أحياناً مع أن الخزعة تتوافق مع التهاب الكلية الذئبي المسراق الكبيبي أو حتى النمط التكاثري، ويحدث ارتفاع ضغط الدم والقصور الكلوي في المراحل المتأخرة من المرض، وتعلق شدة البييلة البروتينية عادة مع شدة المرض الكلوي، ويمكن أن تحدث بييلة بروتينية من المجال الكلثي في الشكل الغشائي أو التكاثري المنتشر.

تعدّ ترسبات المعقدات المناعية في الكبيبات المسؤولة عن العملية الالتهابية التي تسبب ضرر الكبيبات، إذ تفعل هذه المعقدات المتممة إذا ترسبت في المسراق الكبيبي وفي الحيز تحت البطاني (ترافق مع نقص المتممة في الدم) وتولد الجاذبات الكيميائية (C3a و C5a)، وينتج اندفاق العدلات ووحدات النواة، ويفرز نمط الخلايا السابقان البروتياز وأنواع الأكسجين المتفاعل والسيوكينات مسببة ضرر الكبيبات، ويمكن إظهار العملية السابقة هيستولوجياً في الآفات المسراقية الكبيبية والتكاثرية المنتشرة، إلا أن الترسبات تحت الظهارية لا تسبب اندفاق الخلايا الالتهابية بسبب عدم قدرة الجاذبات الكيميائية على الوصول إلى الحيز تحت الظهاري. تكون التفاعلة البولية حميدة، لكن البييلة البروتينية تكون غزيرة غالباً، وتصل إلى المجال الكلثي وتشاهد في النمط الغشائي بالدرجة الأولى. تشمل المعقدات المناعية التي تُستعرف في التهاب الكلية الذئبي تلك المتعلقة بالدنا والجسيمات النووية والكروماتين C1q و chromatin ولامينين laminin و Sm و SS-A و SS-B و يوبيكويتين ubiquitin والريباسات،

ويمكن استعراف وجود بنى نيبية شبكية بالمجهر الإلكتروني في الكلى الذئبية، وهي مصنوعة من البروتينات النووية الريوزية والأغشية، ويبدو أنها تُخلَق استجابةً للإنترفيرون α ، ويُذكر أن بنى مشابهة لوحظت في اعتلال الكلى بفيروس العوز المناعيّ البشريّ الذي يترافق مع مستويات عالية جواله من الإنترفيرون α .

يصنّف التهاب الكلى الذئبي في ستة أنماط حالياً بالارتكاز على موجودات خزعة الكلى. يشير الصنف I إلى وجود ترسبات مسراقية كيببية دون فرط خلوية المسراق الكبيبي، والصنف II إلى وجود ترسبات مسراقية كيببية مع فرط خلوية المسراق الكبيبي، والصنف III إلى التهاب كبيبات الكلى البؤري (الذي يصيب أقل من 50% من العدد الإجمالي للكبيبات)، والصنف IV إلى التهاب كُبيبات الكلى المنتشر (الذي يصيب أكثر من 50% من العدد الإجمالي للكبيبات) الذي يقسم بدوره إلى الصنف القطعي segmental (الصنف IV-S) والشامل global (الصنف IV-G)، والصنف V إلى اعتلال الكلى الغشائي، والصنف VI إلى الآفات المتقدمة التصليبية، ويشبه هذا الصنف الداء الكلويّ بالمرحلة النهائيّة.

يعتمد السير السريري لالتهاب الكلى الذئبي ومعالجته على موجودات خزعة الكلى ووجود تظاهرات مجموعية، ويكون الإنذار جيداً في الصنفين I و II ولا يحتاجان معالجةً خاصة، في حين يمكن استعمال الستيرويدات والأدوية السامة للخلايا من أجل تحريض الهدأة والحفاظ عليها في الصنف V، ويحتاج الصنفان III و IV إلى معالجة أكثر عدوانية عادةً لأنهما قابلان للشفاء نسبياً رغم سوء إنذارهما دون علاج، وفُصّلت المعالجة المتعلقة بالذئبة أكثر في الفصل السادس من هذا الكتاب. تعطى أدوية أخرى لارتفاع ضغط الدم وخلل شحميات الدم والبيلة البروتينية (مبثبات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين ومحصرات مستقبلات الأنجيوتنسين). إن علاج المرض الكلوي باكراً يحفظ وظيفة الكلى ويمنع الوصول إلى داء كلويّ بالمرحلة النهائيّة.

8.3 التهاب كُبيبات الكلى الحاد التالي للعقديات

هو مرضٌ معقدات مناعية يلي التهاب البلعوم والعداوى الجلدية بذراري ممرضة للكلى من العقديات من المجموعة A، وأغلب المصابين هم من الأطفال في البلدان النامية، ويصاب الأشخاص المستعدون ببيلة دموية مجهرية أو بالتهاب كلية حاد شامل (أسطوانات كريات حمراء مع بيلة بروتينية ودموية ووذمات وفرط ضغط الدم وفشل كلوي حاد) بعد قرابة عشرة أيام من التهاب البلعوم بالعقديات أو بعد 21

يوماً من عدوى جلدية بالعقديات (القوباء)، ويرتكز التشخيص على قصة عدوى حلقية أو جلدية، إضافة إلى زرع مسوح من الحلق أو الجروح وأضداد ASLO وأضداد anti-DNAase B وأضداد الهيالورونيداز التي تثبت العدوى، وتظهر المعقدات المناعية الجواله باكراً خلال سير المرض وتترافق مع نقص متممة الدم، ويشفى معظم الأطفال المصابون ولا تستطب خزعة الكلية في هذه الحالة، وتظهر الخزعة إن أجريت صورةً شبيهة بالتهاب كُبيبات الكلى التكاثري المنتشر (فرط خلوية مع ازدياد الارتشاح بالعدلات)، ويُظهر التآلق المناعي ترسباتٍ حبيبيةً من المتممة و IgG في لمة الكبيبة، ويُظهر المجهر الإلكتروني ترسباتٍ كثيفةً تحت ظهارية أو ما يسمى "بالحدبات humps" التي تشكل مظهراً مميزاً لالتهاب كُبيبات الكلى التالي للعقديات، ويبدو أن ضرر الخلايا الظهارية هو المسؤول عن البيلة البروتينية في هذا المرض، كذلك تشاهد ترسبات تحت بطانية تعد المسؤولة الأولى عن تفعيل المتممة واندفاق الخلايا الالتهابية.

جرت محاولات عديدة لاستعراف طبيعة مستضد العقديات المسؤول عن المعقدات المناعية، ووجد بروتينان يعتقد أنهما يشاركان في إِمراض التّهاب كُبيبات الكلى الحاد التالي للعقديات هما ستريتوكيناز streptococcal pyrogenic (Ska) والذيفان الخارجي للعقديات المولّد للحمى streptococcal pyrogenic (Ska) exotoxin B (SPEB)، وتنتج جميعُ ذراريِ العقديات من المجموعة A الستريتوكيناز، لكن SPEB يفرز بكمية كبيرة من الذراريِ الممرضة للكلية مسبباً التهاب كُبيبات الكلى الحاد التالي للعقديات. يشطر Ska مولّد البلازمين المرتبط بسطح الخلايا إلى البلازمين الفعال الذي يشطر بدوره الفيرين إلى منتجات تدرّكه التي تشاهد في العمليات الالتهابية أيضاً. لا يمكن تثبيط البلازمين المرتبط بمضادات البروتيناز داخلية المنشأ على ما يبدو، مما يسبّب عدم معاكسة تشكل نواتج تدرّك الفيرين، ومع ذلك لم يمكن إثبات وجود أضداد Ska في هذا المرض بالتلويحات المناعية لخزعة الكلية باستخدام أضداد من الأرنب.

يفعل الذيفانُ الخارجي للعقديات المولّد للحمى SPEB البروتينازَ الفلزّيّة (ميتالوبروتيناز metalloprotease) البطانية ويسبب تحرّب الأنسجة، ورغم عدم تشابه SPEB بنويماً مع الستريتوكيناز إلا أنه يرتبط بالبلازمين لتشكيل معقد يفعل شلال المتممة، ويعدّ SPEB وذيّفاناتٌ عقدية أخرى مولدةً للحمى (SPEA و SPEC) من المستضدات الفوقية التي تستطيع تنبيه تكاثر التائيات، مما يسبب فرط إنتاج السيتوكينات التي تتواسط الالتهاب والضرر النسيجي، وأظهرت الدراساتُ المناعية الكيمائية الهيستولوجية والمصلية على خزعات الكلية ومصول المرضى المصابين وجودَ تفاعلية قوية ونوعية لـ

SPEB في هذه الخزعات والموصول، ويقترح هذا وجود دور هام للبروتين السابق في أمراض التهاب كُبيبات الكلى الحاد التالي للعقديات.

يعد سير التهاب كُبيبات الكلى الحاد التالي للعقديات حميداً نسبياً، فيشفى معظم المرضى تلقائياً، وتبقى نسبة تقارب 1% ممن يحتاجون إلى ديال مديد، وتشفى البيلة الدموية خلال 3-6 أشهر غالباً، وقد تدوم البيلة البروتينية سنوات.

9.3 وجود الغلوبولينات البردية المختلطة في الدم

الغلوبولينات البردية الجواله غلوبولينات مناعية ترسب بدرجات حرارة باردة وتنحل بإعادة التسخين، ووصفت ثلاثة أنماط من الغلوبولينات البردية. يشير النمط I إلى غلوبولينات مناعية وحيدة النسيلة ترافق الورم النقبي المتعدّد أو فرط غلوبولينات الدم لوالدنستروم Waldenstrom، ويشير النمط II أو الأساسي إلى غلوبولينات بردية تحتوي IgG عديد النسائل مع IgM وحيد النسيلة ضد IgG، وترافق معظم حالات هذا النمط مع التهاب الكبد C، وترافق النمط III مع غلوبولينات بردية مختلطة أيضاً لكن IgG و IgM يكونان عديدي النسائل، وترافق هذا النمط مع التهاب الكبد C وأمراض المناعة الذاتية (مثل الذئبة الحمامية المجموعية) والأمراض التكاثرية للمفاوية، ويمكن العثور على أزداد فيروس العوز المناعيّ البشري-1 في رسابات النمط II و III أيضاً.

تتعلّق المظاهر السريرية لوجود الغلوبولينات المناعية المختلطة في الدم mixed cryoglobulinemia مع ترسّب الغلوبولين البردي في الشرايين صغيرة الحجم، فتحدث فرطريات جلدية مجسوسة، ومن الأعراض الأخرى ألم المفاصل وضمخامة الكبد والطحال والعقد اللمفية واعتلال الأعصاب المحيطية ونقص المتممة في الدم، وتحدث الإصابة الكلوية لدى خمس المرضى تقريباً، فيحدث التهاب كُبيبات الكلى التكاثري الغشائي عادة، وتظهر الغلوبولينات البردية مترسبة سادة للعرى الشعيرية عادة، ويظهر التآلق المناعي ترسباً متشرباً لـ IgM في عرى الشعيرات، ويظهر المجهر الإلكتروني ترسبات تحت بطانية.

كانت الستيرويدات وكابتات المناعة المعالجة الأولى لهذا المرض وما زالت، إلا أن ترافق المرض مع التهاب الكبد C وعدوى HIV يجعل من استعمال هذه الأدوية مقتصرأ على الحالات الشديدة المترقية من الإصابة الكلوية والجلدية والعصبية، وتُجرى فصادة البلازما في البداية لإزالة الغلوبولينات البردية الجواله من الدم ثم تُعطى الأدوية الكابتة للمناعة مع الستيرويدات لمنع تشكل أزداد جديدة، وتعطى

المعالجة الفيروسية المناسبة لمنع تشكل المزيد من الأضداد أيضاً ومنع تفعيل الإصابة الفيروسية مما يهدد الحياة في ظل إعطاء معالجة قوية كابطة للمناعة.

الفصل الثامن عشر

الجوانب المناعية لزراعة الأعضاء

1. مقدمة

بدأ زرع الأعضاء منذ أكثر من مئة عام، وزرعت كلية بين توءمين لأول مرة بنجاح عام 1954، ويجرى حالياً آلاف عمليات زرع أعضاء مختلفة سنوياً في العالم، وتبقى مسألة عمر العضو المزروع أحد العوامل التي تعيق تطور هذه الطريقة العلاجية.

ثبت مع أول عملية زرع كلية بين التوءمين أن المانح سليم الجسم الشاب يتمكن من العيش بكلية واحدة دون عجز إن لم تتضرر الكلية الأخرى، وتبين فيما بعد أن إصابة المتلقي بمرض مناعي ذاتي يجعل من نكس إصابة الكلية المزروعة ممكناً، ويجعل هذا من ملاءمة توءمه للتبرع قليلة لأنه مستعد للإصابة بالمرض نفسه، ويمكن أن تصاب به الكلية المتبقية لديه، وتبين فيما بعد أن العقبات المناعية صعبة المعالجة، إذ ظهر أن العضو المزروع يتحرب بآليات مناعية خلال فترة متفاوتة، وتبين أن المناعة المتشكلة ضد العضو المزروع من نوع المناعة التلاؤمية مع احتفاظ المتلقي بذاكرة للعضو المزروع من شخص معين في المرة الأولى، مما يجعل المانح غير ملائم من أجل تبرع جديد، وتبين أواخر خمسينات القرن العشرين إمكانية خلق تحمّل للطعم وعدم رفضه بحقن خلايا مأخوذة من سلسلة مزوجة بين الفئران الأقارب في جنين من ذرية أخرى فقبل الطعم لدى من بقي حياً من تلك الفئران وظهر مفهوم التكيف المناعي لدى الجنين قبل تطور الجهاز المناعي كاملاً، وأثار ذلك إمكانية إحداث تكيف مناعي مؤقت لدى متلقي الطعم حتى يُقبل الأخير في المرحلة الأولى حتى لو عادت الاستجابة المناعية إلى طبيعتها لاحقاً، وأمكن تحقيق ذلك بكابتات المناعة التي بدأت بالظهور والتطور.

أمكن التوصل إلى التحمل المناعي بإنفاذ الجملة المناعية لدى المتلقي واستعاضتها بخلايا جذعية مكونة للدم من مانح ملائم فيما يتعلق مُستضدَّات الكُرَيَّات البيض البشريَّة HLA، وحُسِّنت كابتات المناعة والمعالجة الدوائية لتحسين نتائج الزرع مع الزمن، ويميل الأطباء عموماً إلى استخدام أدوية كابطة أقوى للمناعة رغم كثرة المحاولات الرامية إلى تحقيق قبول الطعم مع كبت مناعي أقل باستخدام أضداد وحيدة النسيلة للمفاويات كعامل محرض (مثل أَلَمْتُوْزُوْمَاب alemtuzumab) واستخدام أدوية أخرى مثبطة للكالسينورين (مثل سيكلوسبورين Cyclosporine و تاكروليموس tacrolimus) للصيانة.

حرّض الاهتمام بزرع الأعضاء المزيد من الاهتمام بعلم المناعة، وأمكن فهم رفض الأعضاء جيداً حالياً، ويعتمد قدرُ الطعم على التقنية الجراحية وعلى درجة التوافق المتعلق بالهلا بين المانح والمتلقي، إضافة إلى نوع العضو المزروع، إذ يتحمل الجسمُ الكبد المزروع أكثر من غيره، وتعدّ جملة مستضدات ABO هامة أيضاً من أجل حصيلة طعم الأعضاء الصلبة لكنه لا يؤثر مباشرة على حصيلة زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم.

للأدوية المستخدمة لكبت الجهاز المناعي تأثيرات ضائرة نوعية للدواء المستخدم، وتوجد بعض التأثيرات العامة التي ترافق جميع كابتات المناعة مثل زيادة الاستعداد للأمراض المعدية والأورام، ولاسيما الأمراض التكاثرية اللمفية، وتحقق بعض النجاح باستخدام توليفة من أدوية مختلفة للوصول إلى أكثر كبت مناعي مع أقل التأثيرات الضائرة، وربما يكون من الأفضل تقليل الكبت المناعي، ومن الأدوية المستخدمة ما هو مصنوع من جزيئات صغيرة (مثل آزاثيوبرين والكورتيكوستيرويدات) ومنها ما هو ببتيدات معقدة وماكروليدات (سيكلوسبورين و تاكروليموس و سيروليموس) أو أضداد ضخمة عديدة النسائل ووحيدة النسيلة.

تركز الاهتمامات حالياً على إحصار الإشارة الثانية والثالثة الصادرة بعد التعرف على المستضد، ويمكن لهذا الإحصار أن يسبب قبولاً مديداً للطعم دون إعطاء الأدوية الكابطة للمناعة السامة الأخرى، وما زال الحكم على فائدة مثل هذه المعالجات مبكراً.

2. الاعتبارات المناعية المتعلقة بالزرع

يضم معقد التوافق النسيجي الكبير البشري مجموعة جينات على الذراع القصير من الصبغي 6، وهذه الجينات عديدة الأشكال ويعبر عنها بأليلات متعددة، إذ يرث المرء مجموعة جينات MHC من

كل من الوالدين، وتقدم جزيئات MHC المستضدات الغريبة والذاتية إلى التائيات التي تستجيب لذلك، فتقدم جزيئات MHC I الببتيدات إلى التائيات $CD8^+$ في حين تقدم جزيئات MHC II الببتيدات إلى التائيات $CD4^+$ ، ويمكن لجزيئات MHC من الصنفين I و II أن تحدد قبول أو رفض الطعم في زرع الأعضاء.

بعد تعدد أشكال معقد التوافق النسيجي الكبير هاماً من أجل قدرة النوع على مقاومة الأمراض المختلفة، لكنه يعدّ عقبة أمام تحمل الزرع أيضاً. يحمل كل شخص ثلاثة أزواج مختلفة من جزيئات الصنف I (هي HLA-A و HLA-B و HLA-C) وثلاثة أزواج مختلفة من جزيئات الصنف II (هي HLA-DP و HLA-DQ و HLA-DR)، كذلك يحتوي نطاق MHC جينات أخرى ترمز بروتينات المتممة والستوكينات وبروتينات أخرى تتدخل في تقدم المستضد. تظهر جزيئات الصنف I من MHC على كل الخلايا المنوأة، في حين تظهر جزيئات الصنف II من MHC على الخلايا المقدمة للمستضد مثل البلاعم والخلايا المتغصنة والبائيات والخلايا البطانية والخلايا الظهارية التوتية، ويتعزز التعبير عن منتجات جين MHC كثيراً بالستوكينات ولاسيما الإنترفيرون الذي ينهّ نسخ جينات MHC.

يؤثر توافق جينات الصنف I والصنف II من MHC بين مانح الطعم ومتلقيه بدرجة متفاوتة على التأثير بين الطعم والثوي وتحمل الطعم، مع اختلاف ذلك قليلاً فيما يتعلق بالاستمناع الموروث أو الاستحتمال tolerogenicity للعضو المزروع. فمثلاً تتعلق فترة بقيا الطعم الخيفي الكلوي مباشرةً بدرجة التشابه بين مستضدات MHC بين المانح والمعطي، في حين تكون أهمية التوافق الكامل بين هذه المستضدات أقل في زرع الكبد، وبعدّ توافق بؤر HLA-A و HLA-B و HLA-DR الأكثر ارتباطاً مع التنبؤ بالحصيلة رغم ازدياد التعرف على أهمية البؤر الأخرى والأنماط الفرعية للأليلات، وتعدّ مستضدات التوافق النسيجي الصغير ببتيدات ذاتية مشتقة من عديدات أشكال النوكليوتيدات التي تختلف بين الأقارب المتماثلين فيما يتعلق بمستضدات الكريات البيض البشرية، ومع ذلك تحتاج إلى الهلا من أجل حملها على سطح الخلية، ولا تحدد هذه الأنماط في المختبر، لكنها ربما تغيّر التأثيرات بين الطعم والثوي خلال الزرع، ولاسيما زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم.

3. اختبارات التوافق من أجل الزرع

1.3 تنميط الهلا HLA Typing

يتحدد التوافق النسيجي بين المانح والمتلقي بالدرجة الأولى بجينات معقد التوافق النسيجي الكبير،

وهو معقد جيني يرمز لمستضدات الكريات البيض البشرية، التي كانت تُنمط بالتقييم المصلي سابقاً باستخدام مجموعة أصداد الهلا التي تشمل مصولاً مشتقة من النساء متعددات الحمل، ويستخدم حالياً تنميط الهلا المرتكز على الدنا غالباً، وتستخدم تقنية تفاعل سلسلة البوليميراز PCR لتضخيم ثملاتٍ عديدة الأشكال من جزيئات MHC من الصنف I أو II باستخدام مشرعات primers ترتبط مع مناطق محفوظة conserved regions على الجين، ويمكن تحديد متواليات الحمض النووي لأليلات الهلا بدقة باستخدام التنميط المرتكز على المتواليات، كذلك يمكن تضخيم ثملات عديدة الأشكال جزئياً باستخدام أزواج نوعية للمتواليات من المشرعات PCR-SSP أو PCR-SSOP (sequence-specific primer pairs) لاستعراف أليلات الهلا، ويُوصف تنميط الهلا المرتكز على PCR بحسب مسبار الدنا على أنه ذو دقة متوسطة (أكثر من المستوى المصلي لكنه أقل من مستوى النمط الأليلي الفرعي) أو عالي الدقة (تنميط على مستوى الأليل أو النمط الفرعي للأليل)، وتحدّد دقة تنميط الهلا مستوى عدم توافق الهلا، فيمكن للتنميط المصلي منخفض الدقة أن يتعرف على عدم توافق المستضد (HLA-A1 مقابل A5- مثلاً) في حين يستعرف التنميط عالي الدقة عدم التوافق على مستوى الأنماط الفرعية الأليلية (مثل HLA-A*001 مقابل HLA-A*0104).

2.3 تنميط زمرة الدم ABO

يعدّ تنميط الزمرة الدموية ABO أحد أهم الاختبارات في زرع الأعضاء الصلبة لدى البشر، وتُحمل مستضدات ABO على الكريات الحمراء بالدرجة الأولى، لكنها يمكن أن تُحمل على الصفيحات والخلايا الغدية الظهارية والخلايا البطانية، ويحدث التنافر إذا كان المتلقي يفتقد نمطاً معيناً من الدم فيفرز أضداداً IgM ضد ذلك النمط المستضد ويسبب تفعيلاً للمتممة ويحل كريات الدم الحمراء المنقولة المتنافرة، ويمكن للتنافر أن يحدث رفضاً وعائياً مفرط الحدة نتيجة حمل مستضدات ABO على الخلايا البطانية.

لا يؤثر توافق ABO على انتقاء المانحين من أجل الزرع الخيفي للخلايا الجذعية المكوّنة للدم على عكس ضرورة ذلك من أجل زرع الأعضاء الصلبة، ولا تعتمد وراثته مستضدات المجموعة الدموية على مستضدات الهلا لذلك غالباً ما يكون المانحون والمتلقون المتوافقون تماماً فيما يتعلق بالهلا متنافرين فيما يتعلق بزمرة ABO، ويستلزم تنافر ABO إنفاذ الكريات الحمراء من طعم الخلايا الجذعية الخيفي لكنه لا يؤثر على انزراع الخلايا النقيانية أو النواءات، أو على داء الطعم حيال الثوي، وتتغيّر زمرة دم المتلقي

ABO إلى زمرة ABO المانح، ويمكن أن يحدث انحلال دم عابر خلال مرحلة التحوّل هذه.

3.3 تحري الأضداد المتشكلة مسبقاً

يخضع المرضى أثناء فترة انتظار الأعضاء من الجثث إلى تحري دمائهم بحثاً عن أضداد جزئيات الهلا، ويمكن أن تنتج تلك الأضداد خلال الحمل أو نقل دم سابق أو زرع أعضاء سابق، فتمزج قسامة من مصل المريض في حجيرات منفصلة مع خلايا أربعين مانح على الأقل يفترض أنهم مرشحون من أجل التبرع بالعضو، ويُحدّد عدد الخلايا المتفاعلة على شكل نسبة مئوية من عدد خلايا الحجيرة (النسبة المئوية للضد المتفاعل PRA percent reactive antibody) بواسطة اختبار الحل المتواسط بالمتنمة أو عدّ الخلايا الجرياني باستخدام أضداد ثانوية للـ IgG البشري موسومة بملون تآلقي، ويعانسي المرضى الذين تكون نسبة PRA لديهم عالية من طول فترة الانتظار على لائحة مانحي الأعضاء الموتى لأن الزرع مع إيجابية اختبار التصالب Cross Matching يمكن أن يسبب رفضاً مفرط الحدة أو حاداً، لذلك تستقصى استراتيجيات في العديد من المراكز حالياً لإزالة تلك الأضداد بفسادة البلازما مثلاً قبل الجراحة أو حول الجراحة.

4.3 اختبار التصالب

يجرى اختبار التصالب cross matching في زرع الأعضاء الصلبة عادة بعد استعراف مانح محتمل، فيختبر مصل المتلقي بحثاً عن تفاعل مع لمفاويات المانح باستخدام الانحلال المتواسط بالمتنمة أو بمقايسة عدّ الكريات الجرياني سابق الذكر، وتعني سلبية اختبار التصالب عدم وجود أضداد لدى المتلقي تتفاعل مع خلايا المانح أو الطعم، في حين بنى اختبار التصالب الإيجابي برفض شديد إذا زرع عضو المانح.

4. أنماط رفض الطعم الخيفي للأعضاء الصلبة

1.4 الرفض مفرط الحدة

يحدث في الرفض مفرط الحدة hyperacute rejection خثاراً في الأوعية فور إجراء مفاغرة أوغية العضو الصلب الدموية مع أوغية المتلقي وتحرير ملقاط الجراحة، وينتج هذا النوع من الرفض عن وجود أضداد متشكلة مسبقاً ترتبط بمستضدات الخلايا البطانية، وكان تنافر ABO السبب الرئيس في المراحل

الباكرة من مسيرة زرع الأعضاء، لكن هذا السبب لم يعد موجوداً إلى حد كبير حالياً، ويحدث الرفض مفرط الحدة عادة عندما تتفاعل الأضداد IgG مع مستضدات MHC غريبة أو مع مستضدات خفيفة مجهولة في البطانة، ويتوافق ذلك مع تسارع حدوث الرفض مفرط الحدة خلال عدة أيام، ويتوقع أن يقلل التحري المناسب لأضداد الهلا المتشكلة واختبار ABO الرفض مفرط الحدة كثيراً.

2.4 الرفض الحاد

هو عملية التهابية تؤثر على الأوعية الدموية والتمن في الطعم الخيفي وتحدث بعد عدة أيام وحتى أسبوع من الزرع، وفيه تتمكن الخلايا التائية المفعلة من حل الطعم مباشرة أو تطلق سيتوكينات تعزز الالتهاب في الطعم الخيفي، ويبدو أن الخلايا البطانية هي الهدف الأول لهذا الرفض بحدوث التهاب بطاني، وتسبب الاستجابة المتواسطة خلطياً ارتباط الأضداد بمجران الأوعية الدموية مما يسبب تنخر الشرايين وانسدادها.

3.4 الرفض المزمن

يتميز الرفض المزمن بالتليف مع ثخانة البطانة وانسداد الشرايين متوسطة الحجم التي تروي الطعم في النهاية، ويفترض أن التليف هنا ثانوي للتهاب سابق ناتج عن رفض حاد أو عن سيتوكينات تنبه إنتاج الأرومات الليفية، ويعد الرفض المزمن للطعم الخيفي مسؤولاً عن معظم حالات فشل زرع طعم خيفية.

5. الوقاية من رفض طعم الأعضاء الصلبة الخيفي

1.5 الأدوية المحرصة

تستخدم كابتات المناعة خلال الجراحة وبعدها مباشرة لإنقاذ جمهرة التائيات، ويستخدم من أجل ذلك موروموناب-CD3 (Muromonab-CD3) (أو OKT3) وهو ضد فأري وحيد النسيلة مضاد لمعدد CD3 في التائيات الذي يشكل جزءاً من مستقبله هذه الخلايا وبذلك يمحصر تكاثر الخلايا الحاملة لـ CD3 ووظيفتها وتزول من الدوران خلال دقائق إلى ساعات من إعطائه، وبذلك تزول الخلايا التائية السامة للخلايا التي تؤدي دوراً رئيساً في الرفض الحاد، لكن استخدام هذا الدواء لاحقاً من أجل نوبات الرفض غير ممكن نتيجة تشكل أضداد له نظراً لأن مصدره فأري، كذلك يعاني المرضى

من متلازمة إطلاق السيتوكينات مع انطلاق $TNF-\alpha$ و $IL-2$ و $IFN-\gamma$ في الدوران سريعاً بعد إعطائه، وتشمل الأعراض الحمى والنوافض ووذمة الرئة والتهاب السحايا العقيم وألم العضلات.

إن باسيليكسيماب Basiliximab ضدّ وحيد النسيلة فأري مؤنسن لـ CD25 وداكليزيوماب daclizumab ضدّ فأري مؤنسن وحيد النسيلة ضد السلسلة α من مستقبلة $IL-2$ عالية الألفة، ويقل استمناع هذين الدواءين نظراً لأن جزءاً منهما بشري، ويُستعمل أليمتوزيوماب Alemtuzumab الضدّ المؤنسن وحيد النسيلة لـ CD52 من أجل البروتوكولات الحالية من الستيرويدات، وهو مصمم لمعالجة الايضاض اللمفاوي المزمن، ويعطى أثناء الجراحة بجرعة واحدة للتخلص من البائيات والتائيات إيجابية CD52 ومن الوحيدات والخلايا المتفصنة المشتقة من الوحيدات من نقي العظم والدوران المحيطي، وريتوكسيماب Rituximab ضد وحيد النسيلة لمستضد CD20 على البائيات يستعمل لعلاج اللمفومة لا الهودجكينية، كذلك يُستعمل لمعالجة رفض الطعم الخيفي المتواسط بالبائيات أو خلطياً، ويستعمل غلوبولين الأرنب المضادّ لخلايا التوتة بدل الغلوبولين الخيلي كضد أوليّ عديد النسيلة لعلاج التوبات الحادة من رفض الطعم الخيفي للأعضاء الصلبة، ويصنّع هذا الدواء بحقن لمفاويات البشر في الأرناب ثم يجمع مضاد المصل وينقى، ويُعطى هذا الدواء مدة 7-10 أيام للتخلص من التائيات في الدوران، وتحدث قلة اللمفاويات المديدة بعد تسريب هذا الدواء.

2.5 أدوية الصيانة الكابتة للمناعة

بدأ إعطاء السيكلوسبورين عام 1983 مرحلة جديدة من زرع الأعضاء الصلبة، وقد حسّن بقيا الطعم مدة 5 سنوات كثيراً، وهو بيتيد حلقي مشتق من الفطور يرتبط بالبروتين الخلوي سيكلوفيلين cyclophilin، ويرتبط هذا المعقد مع كالسينورين calcineurin ويثبته مع تفعيل العامل النووي للتائيات المفعّلة (NFAT) nuclear factor of activated T cells، ويمنع هذا الدواء تفعيل جين $IL-2$ وجينات سيتوكينات أخرى، ويعزّز تفعيل $TGF-\beta$ الذي يتهم بأنه المسؤول عن التليف الذي يحدث في متن الطعم الخيفي عند الاستعمال المديد لهذا الدواء، ويعدّ تاكروليموس Tacrolimus مثبّطاً آخر لكالسينورين، وهو ماكروليد أكثر قوة من السيليكوسبورين يرتبط مع إميونوفيلين immunophilin البروتين الرابط لـ FK506 الذي يشارك في تثبيط نسخ جين $IL-2$ المتواسط بكالسينورين، وبترافق استخدامه المديد مع تليف متن العضو الخيفي، وهو يقلّل نوبات رفض الطعم الخيفي من الأعضاء الصلبة أكثر من السيكلوسبورين لذلك يزداد استعماله في الزرع رغم أنّهما يتشابهان في معدل حدوث

داء الطعم حيال الثوي التالي لزرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم.

يعد سيروليموس مضاداً حيوياً ماكروليدياً آخر يرتبط بالبروتين الرابط لـ FK ويعدّل نشاط الهدف الثديي لراباميسين (mammalian target of rapamycin (mTOR) الذي يَبْطُ نقل الإشارة المتواسط بـ IL-2 مما يوقف الخلية في الطور G1 إلى S، واستبدل هذا الدواء استعمال سيكلوسبورين وتاكروليموس من أجل العلاج المديد عند زرع الطعم الخيفي من الأعضاء الصلبة لأنه أقل إحداثاً لتليف متن الطعم، ويعدّ أفضل من أجل تحريض تحمل الطعم لدى الثوي مدة طويلة، وتشمل أهم الآثار الجانبية الضائرة زيادة شحميات الدم ونقص الثام الجروح. إن سيروليموس يحصر استجابة البائيات والتائيات المحرّض بالستيوكينات، في حين يثبط سيكلوسبورين وتاكروليموس إنتاج الستيوكينات.

أزاثيوبرين Azathioprine مضاهي بورنيسي يثبط تخليق نوكلويد البورين ويتدخل بالتالي في صنع الرنا RNA، ويمنع هذا الدواء تفعيل التائيات بالتأثير على تضاعف الجين وانتساخه، وهو دواء قديم ما زال يؤدي دوراً كاتباً للمناعة لقلّة آثاره الجانبية الضائرة وجودة تحمّله من قبل معظم المرضى، ويثبّط ميكوفينولات موفيتيل Mycophenolate mofetil إنزيم نازعة هيدروجين أحادي فسفات الإينوزين inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) على نحو قابل للعكس، ويعد هذا الإنزيم محدّداً لسرعة تخليق البورينات الحديثة وإنتاج نوكلويدات الغوانوزين من الإينوزين، ويبدو للميكوفينولات خصائص انتقائية مضادة لتكاثر اللمفاويات الذي يعتمد على تخليق البورينات الحديث، وهو أقوى من الأزاثيوبرين، وساعد هذا الدواء في الحد من حدوث الرفض الحاد.

لطالما عدت الكورتيكوستيرويدات حجر الأساس من أجل الزرع منذ أكثر من خمسين سنة، وآليات فعلها متعددة فهي تثبط المناعة الخلقية والتلاؤمية، وتُحصر حمل التائيات لمستقبلات الستيوكينات وتثبّط وظيفة الخلايا المقدّمة للمستضد، كذلك تسبّب قلة لمفاويات وتمنع هجرة الوحيدات والعدلات إلى مواقع الالتهاب.

تتألف معالجة الصيانة التقليدية من دوائين أو ثلاثة على الأقل، وتشمل هذه الأدوية من أجل زرع الأعضاء الصلبة الخيفية تاكروليموس وميكوفينولات موفيتيل والستيرويدات، ويفضل تجنب الستيرويدات في زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم الخيفية قدر الإمكان، كذلك يفضل تجنب إعطاء كابتات المناعة كعلاج واثق أكثر من ستة أشهر إن أمكن حتى لا يسوء تأثير الطعم حيال الورم graft-versus-tumor (GvT)، ويزداد استخدام البروتوكول الخالي من الستيرويدات في زرع طعم

الأعضاء الصلبة الخيفي لتجنب التأثيرات الضائرة الناتجة عن الاستعمال المديد للستيرويدات.

6. حصائل زرع الأعضاء الصلبة

كانت الكلية العضو البشري الناجح الأول، ويمكن للمرضى حالياً أن يعيشوا حياة معقولة بعض الوقت بواسطة طعوم من مانحين أحياء أو حتى من جثث غير قريبة أو حتى غير متوافقة مطلقاً. وقد ازداد العمر النصفى لطعوم الكلية المزروعة ويبلغ حالياً أكثر من عشر سنوات، وينتج الفشل غالباً عن الرفض المزمن أو السمية الكلوية الناتجة عن العوامل المثبطة للكالسيوم أو نكس المرض، كذلك حسن زرع الكبد والقلب بقيا الكثير من المرضى خلال السنوات الأخيرة، ولوحظ سريراً أن تحمل الكبد أفضل من تحمل الطعوم الخيفية الأخرى من الأعضاء الصلبة، وما تزال آلية ذلك غامضة حتى الآن، ويعدّ التهاب الكبد C أشيع استطباب لزرع الكبد حالياً، لكنّ النكس حتمي تقريباً في الطعم وقد يحدث فشل كبدي غير متعلق بالرفض أو بأي سبب واضح يتعلق بفقد الطعم. إن أهمّ مضاعفات الطعم الخيفي القلبي هو الرفض المزمن الذي يشمل الشرايين التاجية وحدوث تصلب عصيدي متسارع، وذُكر إجراء عدة عمليات زرع رثتين مع أو دون القلب لكن المشكلة الرئيسة لمثل هذا الزرع هو استعداد الأسناخ الكبير للرفض.

حدث تقدّم كبير في مجال علاج السكري بزرع جزر لانغرهانس، وكانت النتائج الأولى ممتازة مع استخدام بروتوكول كابيت للمناعة خال من الستيرويدات، وعلاج حالات نقص سكر الدم، ويحتاج معظم المرضى إلى مانحين لخلايا الجزيرة للحصول على حالة استقرار سكر الدم، ويمكن الوصول إلى حالة الاستغناء عن الإنسولين لدى 80% من المرضى سريعاً ويقل ذلك قليلاً بعد سنتين ثم تتدهور الحالة بسرعة أكبر بعدئذ، ويبقى إنهاك خلايا الجزيرة المزروعة ومكافحة الرفض المزمن والموازنة بين سمية الأدوية الكابتة للمناعة والوقاية من نكس التخرب المناعي الذاتي لخلايا الجزيرة في السكري من النمط I من المشاكل التي تستلزم حلاً.

يوجد حماس متزايد لزرع طعوم أجنبية xenogeneic مأخوذة من حيوانات في البشر، لكن هذه المحاولات لم تكلل بالنجاح حتى الآن، ويُذكر أن أفضل نتيجة كانت قبل خمسين سنة تقريباً عندما زُرعت كلية شبانزي في مريض، واستمر عمل الكلية المزروعة قرابة عشرة أشهر، وتوجد عقبات عديدة تعيق مثل هذه الزروع أهمها الرفض الحاد والمتسارع وغيرها، كذلك يوجد اهتمام باختلاف

حجم العضو المزروع مع العضو البشري الموافق وحول إفرازات هذا العضو التي ربما لا تعويض البروتينات البشرية.

7. زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم

يشمل زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم (Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) تسريب خلايا مكوّنة للدم غير ناضجة في دوران المتلقي لاستنشاء نقي العظم، ويعدّ هذا الزرع شكلاً علاجياً واعداً من أجل المرضى المصابين ببعض أشكال الأمراض الجينية وسرطانات معينة وأمراض دموية متنوعة، وتؤخذ الخلايا الجذعية المكوّنة للدم المستخدمة في الزرع من المريض نفسه (HSCT ذاتي المنشأ) أو من مانح خلايا جذعية مختلف (HSCT خيفي).

بدأ زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم منذ منتصف القرن العشرين على الفئران عندما تبين أن حماية الطحال تسمح للحيوانات بالبقاء رغم تشيعها الكامل بجرعات مميتة، ثم بدأت التجارب على الإنسان، ولاسيما بعد تحسين تنميط الهلا والتوافق عالي الدقة والطرائق المرتكزة على الدنا، وعدم الاقتصار على الطرائق المصلية.

1.7 مصادر زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم

قُطفت الخلايا الجذعية في البداية مباشرة من نقي العظم تحت التخدير العام واستُخدمت من شخص مغاير فقط تقريباً، ومع تقدّم علوم السيتوكينات ثبتت فائدة إعطاء G-CSF خلال فترة التعافي من المعالجة ببيكلوفسفاميد التي توفّر الخلايا الجذعية المكوّنة للدم CD34⁺ (CD34⁺ HSCs)، وذلك من أجل تحريك هذه الخلايا إلى الدوران لجمعها بفصادة الكريات البيضاء، وتستعمل هذه الخلايا الجذعية الدموية المحيطة حالياً روتينياً من أجل الزرع ذاتي المنشأ.

أمكن خلال السنوات الماضية تحريك الخلايا الجذعية الدموية المحيطة peripheral blood stem cells (PBSC) بوساطة G-CSF دون المعالجة السابقة بالسيكلوفسفاميد، وأصبحت هذه الطريقة تستعمل في قطاف نقي العظم في الزرع الخيفي أيضاً. إن تركيز الخلايا الجذعية المكوّنة للدم CD34⁺ في نقي العظم المرتاح الطبيعي أعلى بمئة مرة من تركيزها في الدم المحيطي، ويزيد إعطاء G-CSF بجرعة 10 مكغ/ كغ تحت الجلد مدة 4-5 ايام عدد هذه الخلايا في الدم المحيطي خمسين ضعفاً أو أكثر ويمكن أن تصل إلى مستويات ما هو موجود في نقي العظم أو تتجاوزها أحياناً، وبذلك تكفي فصادة كريات بيضاء من

الدم المحيطي لمناخ سليم مرة أو اثنتين في يومين متتالين بعد إعطائه G-CSF وذلك من أجل معظم الزروع الخيفية، ويعدّ هذا التحريك للكريات مأموناً على المدى القريب رغم أن أكثر من ثلاثة أرباع المرضى يشكون من ألم عظمي، ويعانسي نصفهم من صداع بسبب زيادة الخلووية وتقلّب النقي في حيز مغلق هو الجمجمة، ولم يذكر وجود آثار ضائرة على المدى البعيد حتى الآن، ويعدّ عدد الخلايا الجذعية المكوّنة للدم $CD34^+$ المطلق لكل كيلوغرام من وزن المتلقي عاملاً حاسماً في تحديد الانزراع engraftment النهائي بغض النظر عن مصدر الخلايا الجذعية.

يحدث الشفاء المولّد للعظم بعد زرع الخلايا الجذعية الدموية المحيطية أبكر من زرع نقي العظم، رغم تشابه الانزراع النهائي في أحيان كثيرة، وربما يعود ذلك إلى جرعة $CD34^+$ HSCs إضافة إلى الجمهرات الفرعية للمفاويات التي يشملها طعم PBSCs، ومن ميزات PBSCs الأخرى - فيما يتعلق بالطعم الذاتي على الأقل - انخفاضُ اختطار تلوث هذه الخلايا بخلايا ورمية في نقي العظم.

يعد دم الحبل السري مصدراً غنياً بخلايا $CD34^+$ HSCs التي تموت إن لم تبرّد من أجل الاستخدام المستقبلي في الزرع، ويُظنّ أن مدة التخزين تبلغ خمس سنوات على الأقل، رغم أن تعافي الخلايا القابلة للحياة متفاوت كثيراً بين مختلف بنوك دم الحبل السري، وشكّلت جرعة الخلايا نقطة ضعف كبيرة ولاسيما من أجل البالغين، ويذكر أن كمية دم حبلين سرين استعملت في البداية لزيادة جرعة الخلايا التي تعطى للبالغين، لكن الغريب أن دم أحد الحبلين انزعت فترة طويلة في حين زالت خلايا دم الحبل الآخر، ويبقى سبب ذلك مثار جدل، كذلك كان الانزراع أبطأ بكثير من استعمال الخلايا الجذعية الدموية المحيطية أو طعم نقي العظم الخيفي، مع ملاحظة تأخير ملحوظ في شفاء الصفيحات.

2.7 معالجات التكيف قبل الزرع

يجب أن يخضع المريض إلى معالجة تكيف قبل تلقيه زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم، وتراوح هذه المعالجات من الجذّ النقي الكامل إلى عدم إجراء جذّ نقوي مع جذّ متفاوت بين ذلك، واستعمال التشعيع و/أو المعالجة الكيميائية، وتوجّه هذه المعالجات لتحقيق هدي التكيف وهما تقديم معالجة مكثفة ضد الخباثة التي يعانسي منها المريض في الخطوة الأولى وتقديم معالجة كابته للمناعة كافية لضمان انزراع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم.

تعتمد شدةُ المعالجة المستخدمة كثيراً على عدوانية المرض، وحالة الهدأة، ودرجة توافق الهلا بين المانح والمتلقي، فيستفيد المصابون بالابيضاض الحاد وبعض اللمفومات العدوانية عالية الدرجة من الجذ النقوي الكامل الذي يضمن الانزراع ويقى من نكس المرض، في حين تعتمد السرطانات الأبطأ تنامياً مثل اللمفومات منخفضة الدرجة على النشاط المناعي الذي يتواسطه الطعم الخيفي ضد الخبثات، وتحتاج هذه السرطانات إلى تكيف كاف سابق للزرع لضمان الانزراع، كذلك تُوسّع مثل تلك المعالجات قليلة الشدة وغير الجازدة للنقي خيارات زرع الطعوم الخيفية إلى الأشخاص الذين لا يتحملون سمية التكيف الجاذ على نحو كامل وآثاره الضائرة.

3.7 داء الطعم حيال الثوي

يشكل MHC أحد أكثر مجموعات الجينات تعدداً بأشكالها، ويقدم هذا للنوع ميزة بقيا بنقل المقدرة على الاستجابة لمجموعة كبيرة من المستضدات البتيدية الضارة التي يمكن أن تقدمها جزيئات MHC، ويعد تعدد الأشكال هذا أحد عوائق الزرع الخيفي الرئيسة بسبب اختطار داء الطعم حيال الثوي (GvHD) graft versus host disease، وهو مضاعفة فريدة من أجل زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم خيفية المنشأ.

إن للعضو المراد زرعه قدرة مناعية، لذلك يمكن قلب عملية رفض طعم الأعضاء الصلبة لفهم ما يحدث خلال تفاعل الطعم حيال الثوي، إذ تتعرف خلايا المانح المؤهل مناعياً المزروعة على الثوي على أنه غريب وتبدأ هجوماً مناعياً ضده، ومن العوامل المناعية الرئيسة التي تستبطن داء الطعم حيال الثوي GvHD هي توافق الهلا بين المانح والمتلقي ووجود تائيات مؤهلة مناعياً في الطعم، ويحدث GvHD حتى بين الأقارب المتماثلين فيما يتعلق بالهلا لأن عديدات أشكال النوكليوتيدات التي تدعى مستضدات معقد التوافق النسيجي الصغير هي بروتينات طبيعية تُعالج وتقدّم بواسطة MHC على أنها مستضدات ذاتية وهي تختلف بين الأشخاص، وتستلزم تلك المستضدات تماثلاً بين الأقارب فيما يتعلق بمعقد التوافق النسيجي الكبير لأن هذا يضمن التعرف على جزيئات MHC التي تحمل مستضدات ذاتية بواسطة مستقبلات التائيات الصحيحة من ضمن مستودع التائيات لدى المانح، وفي حال تباين MHC - وهو ما يحدث أحياناً عند عدم توفر مانح موافق تماماً - يستهدف داء الطعم حيال الثوي أيضاً تباينات الطعم الخيفي الكامل نفسها، وتشمل الأعضاء المستهدفة الأماكن التي

توجد فيها الخلايا المقدمة للمستضد مثل الجلد والمعى والكبد والرئة. يوجد شكلان من داء الطعم حيالً الثوي: حادٌ ومزمنٌ، وتتواسط التائيات والسيوكينات الداء الحاد، في حين تتواسط البائيات والأضداد الداء المزمن، ويحدث داء الطعم حيالً الثوي الحاد الكلاسيكي خلال أول 100 يوم بعد زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم الخيفي المنشأ، إلا أن أشكال GvHD ذات البدء المستمر أو الناكس أو المتأخر تحدث عادةً بعد هذا الوقت مع زيادة استخدام طرق المعالجة غير الجاذة للنقي ومصادر مانحين من غير الأقرباء، ويحدث داء الطعم حيالً الثوي المزمن بعد 100 يوم، وتوجد متلازمات متداخلة مع مظاهر GvHD الحاد أيضاً، ويمكن للتظاهرات السريرية للداء الحاد أن تراوح بين طفح جلدي بسيط وقهم وإسهال بسيط وركودة صفراوية بسيطة ويمكن أن تصل التظاهرات إلى حد انسلاخ الجلد بكامل ثخاته وإسهالات غزيرة وخلل شديد في وظيفة الكبد، وقد يحدث الموت، ويشبه داء الطعم حيالً الثوي المزمن أمراضَ المناعة الذاتية مثل تصلب الجلد مع تظاهراته العديدة، ولا يحدث الموت إلا نادراً بسبب داء الطعم حيالً الثوي وحده بعد تقدم تمييط الهلا المرتكز على الدنا لتشخيص GvHD والتدابير المتوفرة من أجل الوقاية منه وعلاجه وتنوعها، ويمكن أن تشمل معالجة هذا الداء أشكالاً متزايدة من الكبت المناعي الذي يسبب مرضة شديدة وحتى الموت.

يبدو أن الخلايا الجذعية الدموية المحيطية غير المعدلة تزيد اختطار داء الطعم حيالً الثوي - ولاسيما المزمن - أكثر من اختطار الطعم الخيفي، وما زالت التكهنات حول آلية ذلك قائمة. يتألف طعم الخلايا الجذعية الدموية المحيطية PBSC من مجموعة مختلفة من الخلايا التي يمكن أن تؤثر على بيولوجيا الطعم بنفسها، كذلك ربما تزيد الأعداد الكبيرة من تائيات الطعم الخيفي من PBSC اختطاراً GvHD، ولا يبدو هذا تفسيراً وحيداً لأن اختطار GvHD الحاد ربما يكون أقل بعد زرع PBSC غير المعدلة مما يحدث بعد التطعيم الخيفي بنقي العظم غير المعدل، وتحرض طعم PBSC المحركة GvHD الحاد أقل من تحريضه بطعم مؤلفة من خلايا دم محيطي مستقرة، مما يدل على وجود اختلافات نوعية في المجموعات الفرعية للتائيات التي يرجح أن تكون أهم من أعداد التائيات، ولا يحتوي دم الحبل السري تائيات ناضجة أو تائيات ذاكرة، ويكون اختطار GvHD المتواسط بتائيات المانح الساذجة المحسّسة ضد الثوي أقل بكثير من الاختطار التالي لزرع منتجات غير معدلة أخرى، حتى مع درجة أكبر من عدم التوافق بين الثوي والمانح.

تحتاج الوقاية من GvHD إنفاذ التائيات من الطعم الخيفي أو الوقاية الدوائية لتقليل تحسيس تائيات

المانح ضد مستضدات الثوي، وتشمل أدوية الوقاية من GvHD ما يستعمل للوقاية من رفض طعم العضو الصلب مثل سيكلوسبورين وتاكروليموس وسيروليموس وحمض الميكوفينوليك والميثوتريكسات، وتستعمل الكورتيكوستيرويدات على نحو حاد من أجل معالجة GvHD إن حدث، ولا يوجد علاج مثبت من أجل حالات GvHD سواء الحاد أو المزمن المعند على الستيرويدات، ويعدّ إنفاذ التائيات فعالاً جداً لإنقاص GvHD الحاد، وهو أكثر فعاليةً من أجل الوقاية من الداء المزمن من الوقاية الدوائية، ووُضعت تقنيات لإنقاص عدد التائيات في الطعوم الخيفية من الخلايا الجذعية المكوّنة للدم من أجل التطبيق في الزجاج وفي الحي، وربما تحتاج الطرائق التي تحقق إنفاذاً أقل من التائيات من غيرها إلى وقاية من GvHD أيضاً.

4.7 داء الطعم حيال الثوي والطعم حيال الابيضاض/اللمفومة

تبين أن تائيات المانح تتواسط بدء داء الطعم حيال الثوي الحاد بين الفئران التي كانت متماثلة فيما يتعلق بمعدّد التوافق النسيجي الكبير لكنها غير متوافقة فيما يتعلق بمعدّد التوافق النسيجي الصغير، ومن المعروف أن التائيات مهمة من أجل تأثير الطعم حيال الابيضاض/اللمفومة graft versus leukemia/ lymphoma (GvL)، إذ يمكن لتسريب كريات المانح البيضاء بعد زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم خيفية المنشأ أن يتخلص من نكس المرض (الابيضاض أو اللمفومة) القليل المتبقي غالباً ويقلبُ الخيمر الموجود المختلط إلى خيمر المانح الكامل، وتُعاير جرعة كريات المانح البيضاء المسربة بحسب محتواها من التائيات، لكن المنتجات المنقولة لا تكون من التائيات النقيّة عادة بل تحتوي عدداً إضافياً من الخلايا المستفحلة مثل الفاتكات الطبيعية التي يمكن أن تتواسط التفاعلية المناعية ضد الخبائث الباقية أو الناكسة، ومع ذلك جعلت نجاعة تسريب كريات المانح البيضاء التائيات أحد الوسائط الرئيسة لحدوث داء الطعم حيال الابيضاض/اللمفومة.

يعد داء الطعم حيال الثوي وداء الطعم حيال الابيضاض/اللمفومة متلازمتين مختلفتين مع بعض التداخل، ويمكن للمرضى الذين يكونون في هدأة تامة أثناء الزرع أن يتلقوا الطعم الخيفي النافذ من التائيات دون إصابتهم بداء الطعم حيال الثوي ولا يزداد اختطار النكس لديهم، ويمكن في هذه الحالة فصل داء الطعم حيال الابيضاض/اللمفومة بسهولة عن GvHD، وكلما ازداد حمل المرض قبل الزرع ازداد الاختطار المقبول من أجل GvHD للحفاظ على تأثير مقبول لداء الطعم حيال الابيضاض/اللمفومة، ويحتاج المرضى الذين لا يكونون في هدأة تامة أثناء الزرع إلى تداخل أكبر بين GvHD

وGVL، وربما يحتاج مثل أولئك المرضى إلى تعويض التائيات أو إلى طعم خيفي غير معدّل مع قبول اختطار تحريض GvHD لضمان GvL كاف، ويبقى الأساس هو استعراف المستضدات المميزة للخبائثة التي لا تتشارك مع أعضاء مستهدفة أخرى، ويعد ذلك تحدياً كبيراً خطيراً لأن العديد من مستضدات الأورام إن لم يكن كلها مستضدات ذاتية أو مستضدات متميزة تظهر على النسيج الطبيعي، وفي حالة الخبائثات المكوّنة للدم لا تكون المشاكل كبيرة إذا خُربت الخلايا المكوّنة للدم الطبيعية عند استهداف المستضدات الفريدة النوعية للابيضاض، وذلك لأن الطعم الخيفي الوظيفي سيعوض الخلايا المكوّنة للدم المتخرّبة على كل حال.

5.7 التطورات الهامة في الرعاية الداعمة

حدثت تطورات كبيرة في مجال الرعاية الداعمة للمرضى الذين يتلقون الطعوم عموماً، إضافة إلى تحسين تشخيص التوافق النسيجي والمعالجة، إذ ازداد كشف الأمراض المعدية الانتهازية باكراً مثل الفيروس المضخم للخلايا وغيره، وبالأهمية نفسها كان تقدم المعالجة المضادة لهذه الأمراض المعدية والوقاية منها في حالات قلة العدلات قبل الزرع.

8. اتجاهات البحث المستقبلية

إن تحسين تحريك الخلايا الجذعية من أجل جمع الخلايا الجذعية الدموية المحيطية مجال بحث حالياً، ويركّز على إحصار مستقبلات الكيموكينات مما يقلّل الاحتفاظ بالخلايا CD34⁺ في النقي ويسمح بخروجها إلى الدوران، ومن المهم تسريب منتجات الخلايا الجذعية الدموية المحيطية غير الملوثة بالخلايا الورمية، رغم أن تدابير تطهير الخلايا الجذعية الدموية المحيطية ذاتية المنشأ لم تتوافق مع تحسن البقايا الإجمالية، مما يجعلها غير ضرورية، ولا يعد التلوث الورمي هاماً طبعاً في حال جمع الخلايا من مانع سليم لطعم خيفي.

ستشهد السنوات المقبلة تحوّلاً في زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم سريرياً باتجاه الأمراض غير الدموية، وازداد الاهتمام بزرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم خيفية المنشأ من أجل الأورام الصلبة مع نتائج متضاربة، ويستعمل هذا الزرع من أجل معالجة المصابين بأمراض المناعة الذاتية المتنوعة بأمل الاستعاضة التامة عن الجهاز المناعي المضطرب لدى المريض بطعم من الخلايا الجذعية المكوّنة للدم خيفية المنشأ أو بإعادة ضبط الساعة المناعية بطعم خلايا جذعية مكوّنة للدم ذاتية المنشأ نافذ التائيات، وما

زالت التجارب حول ذلك في بداياتها رغم النتائج الواعدة.

يمكن استعمال الخلايا الجذعية من أجل إعادة الصياغة النسيجية، إذ دلت الدراسات على الحيوانات على إمكانية استبدال هذه الخلايا للخلايا القلبية أو ترميمها بعد تسريبها في الشرايين التاجية بعد ضرر العضلة القلبية، وتجري دراسات من أجل معرفة فيما إذا كان ذلك قابلاً للتحقيق لدى البشر وفعالاً بعد احتشاء عضل القلب.

مع تقدم تقنيات عزل الخلايا المفردة وتحسن المعالجات الخلوية المساعدة تجرى حالياً دراسات من أجل تقييم معالجات المناعة الخلوية التلاؤمية باستخدام النائيات التنظيمية، والنائيات السامة للخلايا النوعية للفيروسات، والخلايا الجذعية المتنية، والفاثكات الطبيعية.

توجد بؤر جينية أخرى عدا HLA قيد التقييم حالياً من أجل انتقاء مانح HSCT خفيفة المنشأ، ومن المناطق المثيرة للاهتمام المنطقة التي ترمز مستقبلات الفاثكات الطبيعية. تربط المستقبلات الشبيهة بالغلوبيولينات المناعية على الفاثكات الطبيعية *natural killer cell immunoglobulin-like receptor* (KIR) حواتم الهلا وهي ترمز بمنطقة جينية ذات تعدد الأشكال كبير مشابهة لمنطقة MHC، وتبين أنّ توليفة KIR-HLA تنبأ بتفاعلية الفاثكات الطبيعية الخفيفة وبقيها بعض الأمراض بما يشمل الابيضاض النقوي الحاد، ويتوفر تنميط KIR حالياً في معظم مختبرات الهلا السريرية رغم عدم وجود معطيات كافية تنصح باستخدام هذا التنميط على مجال واسع من أجل انتقاء المانحين غير الأقرباء، وربما يكون من المنطقي الاختيار بالاستناد على التنميط الجيني لـ KIR عند توفر أكثر من مانح غير قريب.

المراجع الرئيسية

- Essential Clinical Immunology, edited by John B. Zabriskie, Cambridge University Press, 2009
- Clinical Immunology, Principles and Practice, edited by Robert Rich & Thomas Fleisher & Harry Schroeder & Thomas Fleisher & William Shearer & Harry Schroeder Jr. & Anthony Frew & Cornelia Weyand. Third edition, MOSBY ELSEVIER. 2008
- Essential Clinical Immunology, edited by Chapel, Helen; Haeney, Mansel; Misbah, Siraj; Snowden, Neil. Fourth edition. Blackwell Science Ltd. 1999
- Kelley's Textbook Of Rheumatology, edited by Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, Iain B. McInnes and James R. O'Dell, Ninth edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 2013
- UpToDate 20.3. Wolters Kluwer Health.

مسرد المصطلحات

Angiotensin converting enzyme inhibitors	مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيو تيسين	ACEi
Adenosine deaminase	نازعة أمين الأدينوزين	ADA
Antibody-dependent cellular cytotoxicity	السمية الخلوية المعتمدة على الأضداد	ADCC
Activation- induced cell death	موت الخلايا المحرّض بالتفعيل	AICD
Activation-induced cytidine deaminase	نازعة أمين السيتيدين المحرض بالتفعيل	AID
Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy	اعتلال الأعصاب العديد الانتهابي الحاد المزيل للميالين	AIDP
Acquired immunodeficiency syndrome	متلازمة العوز المناعي المكتسب	AIDS
Anti-liver cytosol	أضداد العصارة الخلوية الكبدية	ALC
Acute lymphoblastic leukemia	ابيضاض الأرومات اللمفاوية الحاد	ALL
adenosine nucleotide translocator	ناقل نوكلوتيد الأدينوزين	ANT
Antigen presenting cells	الخلايا المقدمة للمستضد	APCs
A proliferation-inducing ligand	اللجين المنبه للتكاثر	APRIL
Angiotensin II receptor blockers II	محصرات مستقبلات الأنجيوتيسين	ARBs
Apoptosis-associated speck-like protein	البروتين المرافق للاستماتة الشبيهة باللطخة	ASC
Anti-streptolysin O	أضداد ستريبوليزين O	ASLO
Anti-smooth muscle antibodies	أضداد العضلات الملساء	ASMA
Ataxia telangiectasia mutated	طفرة متلازمة الرئح وتوسّع الشعيرات	ATM
B-cell activating factor	عامل تفعيل البائيات	BAFF
Bacille Calmette-Guérin	عصية كالميت غيران	BCG
Branched-chain ketodehydrogenase	نازعة هيدروجين الكيتون ذات السلسلة المنفرعة	BCKD
B-cell-type chronic lymphocytic leukemia	ابيضاض اللمفاويات البائية المزمن	B-CLL

B-cell maturation antigen	مستقبلة مستضد نضج البائيات	BCMA
B Cell receptor	مستقبلة الخلية البائية	BCR
B lymphocyte kinase	كيناز للمفاويات البائية	BLK
B-lymphocyte stimulator	منبه للمفاويات البائية	Blys
Bruton's tyrosine kinase	كيناز التيروسين الخاص بـ Bruton	BTK
C1 inhibitor	مثبط المكون C1 للمتممة	C1-INH
C3 nephritic factor	العامل الكلوي-C3	C3NeF
Cluster of differentiation		CD
Complete Freund's adjuvant	مساعد فرويند الكامل	CFA
Colony forming unit	الوحدة المشكلة للمستعمرة	CFU
Colony-forming unit–granulocyte–macrophage	وحدة تشكيل نسيطة المحببات والبلاعم	CFU-GM
Chronic granulomatous disease	الداء الورمي الحبيبي المزمن	CGD
Collagen induced arthritis	التهاب المفاصل المحرض بالكولاجين	CIA
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	اعتلال الأعصاب العنيد الالتهابي المزمن المزيل للميالين	CIDP
MHC II transactivator	المفعّل العابر لمستضد MHC II	CIITA
Cutaneous lymphocyte-associated antigen	المستضد الجلدي المترافق مع المفاويات	CLA
Class II-associated invariant chain peptide	ببتيد السلسلة الثابتة المرتبطة بالصف II من MHC	CLIP
C-type lectin-like receptors	المستقبلات شبيهة الليكتين من النمط C	CLRs
Cytomegalovirus	الفيروس المُنْعَمُ للخلايا	CMV
Central nervous system	الجهاز العصبي المركزي	CNS
Complement receptor	مستقبلة المتممة	CR
Cytotoxic T lymphocyte	التائيات السامة للخلايا	CTL
Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen	مستضد التائيات السامة للخلايا	CTLA
Common Variable Immune Deficiency	العوز المناعي الشائع المتغير	CVID
Decay accelerating factor	العامل المعجل للبي	DAF
Decay-accelerating factor	العامل المسرع لتلاشي المتممة	DAF
Damage- associated molecular patterns	النموذج الجزيئي المرتبط مع الضرر	DAMP
Dendritic cells	الخلايا المتفصنة	DCs

Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin	جزء الالتصاق بين الخلية النوعي للخلية المتفصنة-3 الانتزاعي غير الإنتغرين	DC-SIGN
Disease- modifying antirheumatic drugs	الأدوية المضادة للروماتيزم المعكلة لسير المرض	DMARDs
Experimental allergic neuritis	التهاب الأعصاب الأرجي التجريبي	EAN
Epstein-Barr virus	فيروس إيبشتاين بار	EBV
Elongation factors	عوامل التطويل	EF
Enzyme-Linked Immunosorbent Assays	مقاييس الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم	ELISA
Endoplasmic reticulum	الشبكة الهيولية الباطنة	ER
Endoscopic retrograde cholangiopancreatography	تصوير البنكرياس والأقنية الصفراوية بالتظهير الباطني بالطريق الرجاعي	ERCP
Extracellular-signal-regulated kinase	الكيناز التنظيمية بالإشارة خارج الخلية	ErK
Unfolded protein response in endoplasmic reticulum	استجابة البروتين غير المطوي في الشبكة الهيولية الباطنة	ERUPR
Fluorescein-Activated Cell Sorter	فارز الخلايا المفعلة بالفلوريسئين	FACS
Fragment constatnt (crystallizable)	المنطقة الثابتة (القابلة للتبلورة)	Fc
Fc receptor	مستقبلة Fc (من الغلوبولين المناعي)	FcR
Focal glomerulosclerosis	التصلب الكبيبي البؤري	FGS
Forkhead box P3	صندوق رأس الشوكة	FoxP3
Focal segmental glomerulosclerosis	التصلب الكبيبي القطعي البؤري	FSGS
Glutamic acid decarboxylase	نازعة كربوكسيل حمض الغلوتاميك	GAD
Group-specific antigen	المستضد النوعي للمجموعة	Gag
Gut-associated lymphoid tissue	النسيج اللمفاني المرتبط بالمعى	GALT
Glomerular basement membrane	الغشاء القاعدي الكبيبي	GBM
Glucose-6-phosphate isomerase	إيزوميراز (مصاوغة) غلوكوز-6- فسفات	GPI
Graft versus host disease	داء الطعم حيال الثوي	GvHD
Graft versus leukemia/lymphoma	الطعم حيال الابيضاض/اللمفومة	GvL
Graft-versus-tumor	الطعم حيال الورم	GvT
Hepatitis B (virus)	(فيروس) التهاب الكبد B	HBV
Human immunodeficiency virus	فيروس العوز المناعي البشري	HIV

Human leucocyte antigens	مستضدات الكريات البيض البشرية	HLA
Hematopoietic stem cell transplantation	زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم	HSCT
Intercellular adhesion molecules	جزيئات الالتصاق بين الخلايا	ICAMs
Inducible co-stimulating receptor	مستقبلة التنبيه المشارك القابلة للتحريض	ICOS
Interferon	إنترفيرون	IFN
Islet-specific glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein	البروتين النوعي للجزيرة المتعلقة بالوحدة الفرعية الكاتالازية لغلوكونز-6-فسفاتاز	IGRP
Immunoglobulins	غلوبولينات مناعية	Igs
Interleukin	إنترلوكين	IL
Inosine monophosphate dehydrogenase	نازعة هيدروجين أحادي فسفات الإينوزين	IMPDH
Inducible NO synthase	سينثاز أكسيد النترريك القابل للتحريض	iNOS
Interleukin-receptor-associated kinase	الكيناز المرتبط بمستقبلة الإنترلوكين	IRAK
Interferon regulatory factor	العامل التنظيمي للإنترفيرون	IRF
Immunoreceptor Tyrosine-based activation motifs	أنماط تفعيل المستقبلات المناعية المرتكزة على التيروسين	ITAMs
Idiopathic thrombocytopenic purpura	فرقية قلة الصفيحات مجهولة السبب	ITP
Janus kinase	كيناز Janus	JAK
Killer cell immunoglobulin-like receptor	مستقبلات الفاتكات الطبيعية الشبيهة بالغلوبولينات المناعية	KIR
Killer inhibitor receptor	مستقبلة مثبط للفاتكات	KIR
Leucocyte adhesion deficiency	عوز التصاق الكريات البيضاء	LAD
Latent autoimmune diabetes of the adult	السكري المناعي الذاتي الخافي لدى البالغين	LADA
Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase	كيناز تيروزين البروتين النوعي للمفاويات	Lck
Lymphochoriomeningitis virus	فيروس التهاب السحايا والمشييمات المفاوي	LCMV
Lymphocyte function-associated antigen	المستضد المترافق مع وظيفة المفاويات	LFA
Liver kidney microsomes	أضداد الصغور الكلوي الكبدي	LKM
Lipopolysaccharides	عديدات السكاريد الشحمية	LPS
Membrane attack complex	معد مهاجمة الغشاء	MAC
Mucosa-associated lymphoid tissues	الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالمخاطية	MALT
MBL-associated serum protease	بروتياز سيرين الليكتين الرابط للمانوز	MASP

Mannose (Mannan)-binding lectin	اللكتين الرابط للمانوز (المانان)	MBL
Myelin basic protein	البروتين المياليني القاعدي	MBP
Monocyte chemoattractant protein	البروتين الجاذب الكيميائي للوحيدات	MCP
Colony-stimulating factor-Macrophage	عامل التنبيه النملي للبلاعم	M-CSF
Major histocompatibility complex	معقد التوافق النسيجي الكبير	MHC
Macrophage-inflammatory protein	البروتين الالتهابي الخاص بالبلاعم	MIP
Myelin oligodendrocyte glycoprotein	جليكوبروتين الدبقية قليلة التنصن الميالينية	MOG
Membranoproliferative glomerulonephritis	التهاب كبيبات الكلى التكاثرية الغشائية	MPGN
Myeloperoxidase	مايلوبيروكسيداز	MPO
Magnetic resonance cholangiopancreatography	تصوير البنكرياس والأقنية الصفراوية بالرنين المغناطيسي	MRCP
Magnetic resonance imaging	التصوير بالرنين المغناطيسي	MRI
Mendelian susceptibility to mycobacterial disease	الاستعداد المنجلي للإصابة بداء المتفطرات	MSMD
Mammalian target of rapamycin	الهدف الثديي لراباميسين	mTOR
Reduced Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	فسفات ثنائي نوكليوتيد أدنين النيكوتيناميد المختزل	NADPH
Negative regulatory factor	العامل التنظيمي السلبي	Nef
NFκP essential modulator	المعدّل الضروري لـ NFκP	NEMO
Nuclear factor of activated T cells	العامل النووي للتأثيرات المفعلة	NFAT
Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells	العامل النووي معزز السلسلة κ الخفيفة في البائيات المفعلة	NFκB
Natural killer	القاتكة الطبيعية	NK
Natural killer receptors	مستقبلات القاتكات الطبيعية	NKRs
NOD-like receptor	شبيهات المستقبلات NOD	NLR
Nucleotide-binding oligomerization domain receptors	مستقبلات ميدان البلمرة القليلة الرابط للنوكليوتيد	NOD
Nitric oxide synthase	سينثاز أكسيد النترريك	NOS2
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	مضادات الالتهاب غير الستيرويدية	NSAIDs
Platelet-activating factor	العامل المنشط للصفائح	PAF
Pathogen-associated molecular pattern	النموذج الجزيئي المرتبط مع الأمراض	PAMP

Peripheral blood stem cells	الخلايا الجذعية الدموية المحيطة	PBSC
Polymerase Chain Reaction	تفاعل سلسلة البوليميراز	PCR
Programmed cell death protein	بروتين الموت الخلوي المبرمج	PD
Positron emission tomography	التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني	PET
Polymeric immunoglobulin receptor	مستقبلة الغلوبولين المناعي المكثور	pIgR
pattern recognition receptors	مستقبلات التعرف على النموذج	PRR
Poststreptococcal glomerulonephritis	التهاب كبيبات الكلى التالي للعقديات	PSGN
Rheumatoid arthritis	التهاب المفاصل الروماتويدي	RA
Recombination activating genes	جين تفعيل التآشب	RAG
Regulatory factor 5	العامل 5 التنظيمي	RFX5
Regulatory factor X-associated protein	البروتين التنظيمي المرتبط بالعامل X	RFXAP
Radioimmunoassay	المقايمة المناعية الشعاعية	RIA
Rat insulin promoter	معزاز إنسولين الجرذ	RIP
Reactive nitrogen intermediates	وسائط النتروجين المتفاعل	RNIs
Reactive oxygen intermediates	وسائط الأوكسجين المتفاعلة	ROIs
Rapidly progressive glomerulonephritis	التهاب كبيبات الكلى المترقى السريع	RPGN
Secretary complement	المتعمة الإفرازية	SC
Severe Combined Immunodeficiency	عوز المناعة المشترك الشديد	SCID
Secretary IgA	IgA لإفرازي	SIgA
Simian immunodeficiency virus	فيروس عوز المناعة القردي	SIV
Streptokinase	ستربتوكيناز	Ska
Soluble liver antigen antibodies	المستضد الكبدي الذواب	SLA
Signaling lymphocyte activation molecule	جزء تفعيل للمفاويات التأشير	SLAM
Systemic lupus erythematosus	الذئبة الحمامية المجموعية	SLE
Single nucleotide polymorphism	عديد الأشكال وحيد النوكليوتيد	SNP
Suppressors of cytokine signaling	مبسطات تأشير السيتوكين	SOCS
Streptococcal pyrogenic exotoxin B	الذيفان الخارجى للعقديات المولد للحمى B	SPEB
Sequence-specific primer pairs	أزواج نوعية للمتواليات من المشرعات	SSOP (SSP)
Signal transducer and activator of transcription	ترجم الإشارة مفعل النسخ	STAT

Streptozotocin	ستربتوزوتوسين	STZ
Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interacter	المفعّل عبر الغشائي ومحورّ الكالسيوم ومتأثرّ لجين سيكلوفيلين	TACI
Transporter of antigen peptide	ناقل ببتيد المستضد	TAP
Tissue Culture Infective Dose	الجرعة المُعدية للنسيج المزروع	TCID
T cell receptor	مستقبلة الخلايا التائية	TCR
Transforming growth factor-β	عامل النمو المحوّل بيتا	TGF-β
T helper	تائية مساعدة	Th
Toll-like receptors	شبيهات مستقبلية Toll	TLR
Tumor necrosis factor	عامل نخر الورم	TNF
TNF receptor type-1-associated death domain	ميدان الموت المترافق مع النمط-1 من مستقبلية عامل نخر الورم	TRADD
Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome	المتلازمة الدورية المترافقة مع مستقبلية عامل نخر الورم	TRAPS
Regulatory T cell	تائية تنظيمية	Treg
Uracil-DNA glycosylase	غليكوزيلاز دنا اليوراسيل	UNG
Vascular cell adhesion molecules	جزيئات الالتصاق الخلوي الوعائي	VCAMs
Vascular endothelial growth factor	عامل نمو البطانة الوعائية	VEGF
von Willebrand factor	عامل فون فيليبيراند	VWF
X-linked inhibitor of apoptosis	مثبط الاستماتة المرتبط بالجنس	XIAP
X-Linked Lymphoproliferative Disease	داء التكاثر اللمفاوي المرتبط بالجنس	XLP
Zeta-associated protein	البروتين المترافق مع زيتا	ZAP