

علم الأمراض المناعية IMMUNOPATHOLOGY

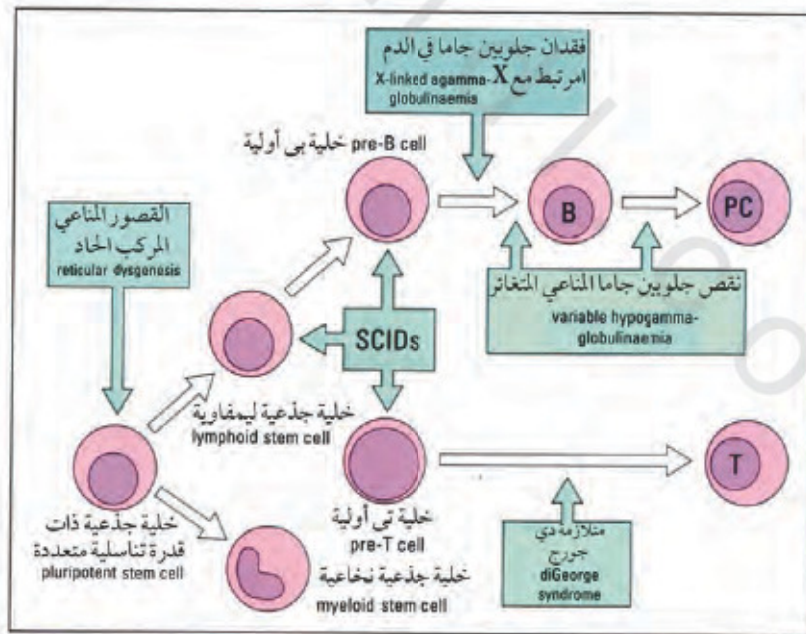
القصور المناعي Immunodeficiency

يعرف عادة القصور المناعي لدى الأفراد من خلال تعرضهم المتزايد للأمراض الناتجة من فشل واحد أو أكثر من أقسام الجهاز المناعي. وحالات القصور المناعي تكون عامة وراثية وقد تؤثر على جزء من النظام. وتشمل الأمثلة على ذلك فشل نمو الخلايا الليمفاوية ووظائف الخلايا الحبيبية المعاقية، وعدم وجود مستقبلات البلعميات الكبيرة، وغياب بعض مكونات تكملية محددة. وغالبا ما تصبح حالات القصور هذه واضحة في الأشهر الأولى المبكرة من حياة الفرد وذلك بسبب وهن المناعة المعطاة بالأجسام المضادة من الأم. إن القصور المناعي الثانوي أو المكتسب هو نتيجة العديد من مسببات الأمراض حيث يقوم بعضها بالمهاجمة المباشرة للجهاز المناعي (مثل مرض نقص المناعة المكتسبة HIV) وغيرها مثل الملاريا يعيق عمل الاستجابات المناعية الفاعلة.

القصور المناعي المركب الحاد Severe combined immunodeficiency SCID

عبارة عن مجموعة من الظروف مع قلة الكريات البيضاء، إعاقة المناعة الوسيطة للخلية، انخفاض أو عدم وجود مستويات الجسم المضاد والأنسجة الليمفاوية الثانوية

غير النامية. وتعزى نسبة ٢٥% من الحالات إلى قصور في إنزيم نزع الأمين من الأدينوسين adenosine deaminase الصبغي العادي أو قصور إنزيم فسفرة النيكلوسيد البوريني purine nucleoside phosphorylase. وحوالي ٥٠% من الحالات تعزى إلى عدم وجود السلسلة العادية جاما γ للمستقبلات IL-2، IL-4، IL-15... إلخ. التي تشفر على كروموسوم X ويشكل هذا نسبة عالية الحدوث بالقصور المناعي المركب الحاد SCID لدي الذكور عنه لدي الإناث. والحالات الباقية من SCID عادة ما تكون أمراض وراثية جسمية autosomal انتكاسية نادرة وتشمل الطفرات الحادثة في الجينات *Rag-1* و *Rag-2* (طالع ص ٥٤) المطلوبة لتوليد مستقبلات المستضد على خلايا بي وتي. إن الأشكال المختلفة من SCID مرتبطة بنقاط على المسارات المميزة الليمفاوية النخاعية التي تعمل عادة عليها الجينات.



الشكل رقم (١، ٤). القصور المناعي.

أعراض مرض دي جورج ونيزلوف DiGeorge and Nezelof syndromes

تحدث عادة بسبب النمو الفاشل للجيوب البلعومية الثالثة والرابعة، الناتجة في النسيج السعترى الناقص التكوين، مع أعداد متدنية من الخلايا تي النشطة وظيفياً. وقد تصل أعداد الخلية تي للحد الطبيعي خلال ١-٢ سنة. وترتبط هذه الأمراض بسمات الوجه المميزة بما في ذلك العيون الواسعة والشفة المشقوقة (الشفة الأرنبية)

الورم السعترى Thymoma

التكون النسيجي الجديد للخلية السعترية عبارة عن التكوين المرتبط بالقصور المناعي وعدد من الأمراض الذاتية بما في ذلك الوهن العضلي الوخيم وفقر الدم.

قصور المتوافق النسيجي الأعظم الفئة الثانية (أعراض بار لنقص الكريات البيضاء)

MHC class II deficiency (Bare leucocyte syndrome)

يحدث هذا بسبب عدم وجود عوامل الاستنساخ التي ترتبط مع المناطق المكتملة التي تتحكم في جينات المتوافق النسيجي الأعظم MHC الفئة الثانية. حيث إن عدم وجود MHC الفئة الثانية يعيق عملية تعلم الخلية تي وجلب المستضد. وستعاود الإصابة المرضى وخاصة أمراض الجهاز المعدي المعوي.

أعراض تكسر نيجمجين واختلاج اتساع الأوعية الشعرية**Ataxia telangiectasia and Nijmegen breakage syndrome**

عبارة عن الظروف الانتكاسية النادرة التي تصيب وتؤثر على الجينات المشتركة في إصلاح دنا DNA وإعادة توصيل وربط (ATM, NBS1 على التوالي). وتسبب الحالتان الأمراض العصبية ولهما نفس الطرز المظهرية الخلوية cellular phenotype التي تحدث القصور المناعي مع نسب منخفضة من بعض الفئات الفرعية للجلوبيولين المناعي Ig. ويبدو أن كلا الجينين لازمان لإعادة توحيد وتوليف الجين والذي يحدث عندما تبدل الخلايا بي B فئة أجسامها المضادة ويحدث تكسر كروموسومى في المواقع الجينية loci لجين الجلوبيولين المناعي Ig.

أعراض مرض وسكوت - الدريش (WAS) Wiskott-Aldrich syndrome

عبارة عن نقص المناعة المرتبطة بكموسوم X الذي يحدث بسبب الطفرة في بروتين WAS (WASP) والذي يؤدي إلى نقص في تكثف polymerization للأكتين. ويؤثر القصور والنقص على عملية تنظيم المشبك المناعي مع انخفاض حاد لاستجابات الخلية تي نحو المستضدات. كذلك يشل نشاط الخلية القاتلة الطبيعية NK وحركتها. وتكون عادة أعداد الخلايا الليمفاوية قريبة من العادية في حين أن الفئات الفرعية للأجسام المضادة تكون غير عادية، حيث إن الجلوبيولين المناعي إنه IgA و الجلوبيولين المناعي إي IgE تزداد و الجلوبيولين المناعي جي IgG تكون عادية وينخفض الجلوبيولين المناعي إم IgM. وسرعان ما ينهدم الجسم المضاد. ويصاب عادة الصبيان المصابون بهذه الأعراض بالأكزيما الحادة وبالعديد من الأمراض البكتيرية القحيحة *pyogenic bacteria* والإصابات العارضة.

أعراض مرض المتكاثر المرتبط بـ X (XLP) X-linked proliferative syndrome

ينتج هذا المرض بسبب فشل التحكم في عمليات الخلية تي السامة للخلايا T-cytotoxic بعد الإصابة بفيروس إبشتين - بار (EBV) (Epstein-Barr). فإما تكون الخلايا Tc غير قادرة على التحكم وضبط العدوى في الخلايا بي مما يؤدي إلى أمراض قاتلة مهلكة وإما أن الخلايا بي قد تهتك تماماً مما يؤدي إلى فقدان جلوبيولين جاما المناعي A agammaglobulinaemia أو الأمراض الليمفاوية الخبيثة أو بفقر الدم الخبيث. والإصابة الأساسية تكون في الجين (SAP) الذي يعمل كمهييء لسي دي ١٥٠ (CD150).

فقدان جلوبيولين جاما في الدم المرتبط بـ X (مرض بروتون)

X-linked agammaglobulinaemia (Bruton's disease)

إن لدي المريض بهذه الحالة وظائف عادية للخلية تي و المناعة الوسيطة بالخلية للأمراض الفيروسية ولكن تكون مستويات الجلوبيولين المناعي منخفضة جداً ولا يحدث

استجابات للجسم المضاد. كذلك لا تنجح الخلايا بي في إنتاج إنزيم الكينيز، وإنزيم بروتون تيروسين كينيز (btk) اللازم لأجل تحويل الخلايا بي الأولية إلى خلايا بالغة.

الجلوبيولين المناعي أم المرتفع المرتبط بـ X-linked hyper-IgM (HIGM) X
يعزى في الأساس إلى الطفرة في CD154، وهو اللاقط ligand للنوع CD40. ويعد هذا التفاعل مطلوباً للتبديل ما بين الفئات. وينتج عادة الجلوبيولين المناعي إم IgM بمستويات عالية في حين أن استجابات الجسم المضاد لا تنضج ويكون المرضى عرضة للإصابة بالتقيحات والإصابة بالمناعة الذاتية. وهناك حوالي ٣٠٪ من الحالات التي لها نقص مناعي مع ارتفاع مقدار الجلوبيولين المناعي إم IgM تكون مصابة بأمراض وراثية جسديه انتكاسية.

النقص المناعي المتغير العادي (CVID) Common variable immunodeficiency

عبارة عن مجموعة حالات ليس بها نمط واحد من الوراثة على الرغم من أن ٢٠٪ من الحالات قد وجدت بأنها ترجع إلى الجين الوراثي الجسدي السائد. وتؤثر الحالة على التمييز للخلية بي وتكون الخلايا بي موجودة إلا أنها لا تنمو في خلايا البلازما وعادة تصاب الفئة المبذلة بالإعاقة ويكون التطفر الجسدي العالي الصبغي معتل لدي مجموعة صغيرة من المرضى.

وقد تنخفض أعداد خلايا الذاكرة بي، وبالتالي فإن مستويات الجلوبيولين المناعي IgG، IgA و IgE سوف تقل، كما قد ينخفض الجلوبيولين المناعي إم IgM. وسيكون المصابون بالمرض عرضة للعديد من الأمراض البكتيرية التي تصيب الرئتين والجيوب الأنفية، حيث تزداد حدة المرض كلما كان الفرد أكبر سناً، ومن المحتمل أن تتأثر الأعضاء الأخرى. ويدخل ضمن وأزمات corollaries الحالات الالتهابية، الأمراض المناعية الذاتية وسرطان الغدد الليمفاوية. وفي بعض الحالات يظهر الخلل بسبب عدم كفاءة التفاعل ما بين الخلايا تي و بي، مع مستويات مختزلة من سي دي ٨٦ CD86 و سي دي ٢٥ CD25 على الخلايا بي.

نقص الالتصاق للخلايا البيضاء (Lad-1 و Lad-2) Leucocyte adhesion deficiency

يتصف بإعاقة التموضع للكريات البيضاء المتعادلة على الأنسجة وضعف البلعميات المختلفة. وتحدث لاد- ١ Lad-1 بسبب عدم وجود سي دي ١٨ CD18 والسلسلة المشتركة بيتا β لوسيط الالتصاق LFA-1 integrins ، CR3 و CR4 المستخدمة في ارتحال الخلية وعمليات البلعمة. أما لاد ٢ Lad-2 فإنه بسبب الخلل في عمليات الجليكوسيلة glycosylation الناتجة عن عدم وجود اللواقط ligands لكل من السيليكينات إي E و بي P المطلوبة للارتحال.

المرض الحبيبي المزمن (CGD) Chronic granulomatous disease

يعزى هذا المرض لوجود خلل في إنزيم NADPH أكسيداز الموجود في البلعميات القتالة المعتمدة على الأكسجين. وتحدث الإصابة بالبكتيريا المسببة للقحح (خاصة تلك المنتجة لإنزيم الكتاليز) وتتراكم البلعميات على مواقع الالتهاب المزمن مكونة الأورام الحبيبية.

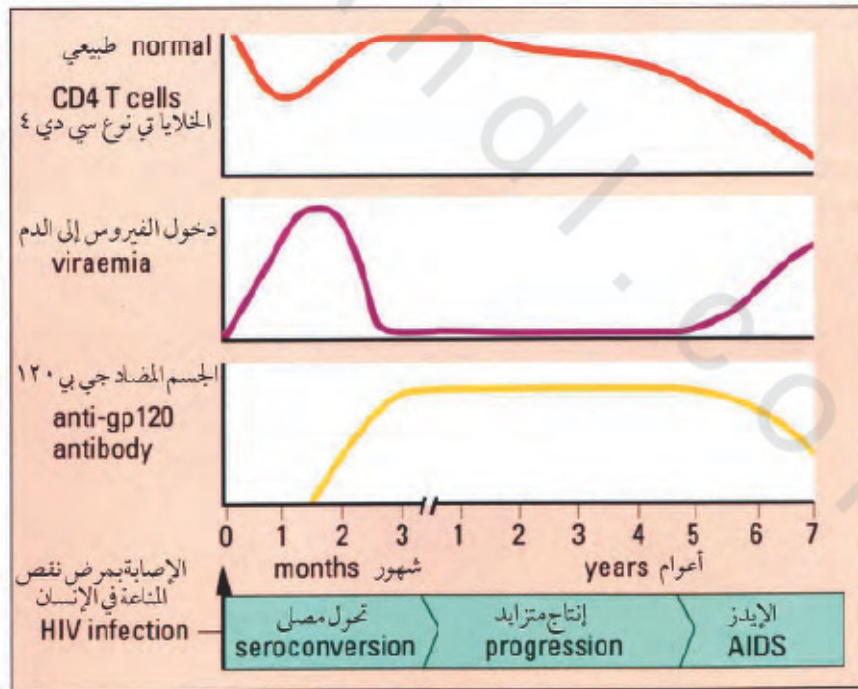
أعراض مرض شيدك - هيجاشي Chediak-Higashi syndrome

وهو ظرف يحدث بسبب إعاقة استجابات البلعميات مع الجاذبات الكيميائية والفتك المختزل للبكتيريا المبلعمة. ويكمن وراء الإصابة وجود خلل في الهيكل الخلوي cytoskeleton.

أعراض مرض نقص المناعة المكتسبة (الإيدز) Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)

يحدث مرض الإيدز بسبب الفيروسات الرجعية HIV-1 أو HIV-2 التي تصيب الخلايا المنتجة ل CD4 بما في ذلك الخلايا تي وبعض خلايا الجالبة للمستضد APC حيث يدخل الفيروس الخلايا من خلال الالتصاق أولاً بالمستقبلات الكيموكينية chemokine التي تلعب دور المستقبلة المساعدة للفيروس.

وفي المراحل الأولية للمرض ، يأخذ الفيروس في عدوى وإصابة البلعميات أحادية النوى إلا أن الفيروسات المتغيرة تتطور بحيث تنتشر وتصيب الخلايا تي. وبعد الإصابة يصبح لدي الأفراد الحمى المتفشية التي تتطور لتصل إلى اعتلال العقد الليمفية - ويتم الكشف عن الأجسام المضادة في غضون أسبوع في الدم (التحول المصلي) وتنخفض أعداد الجسيمات الفيروسية الموجودة في الدم. وعلى مدار الأشهر أو السنوات ، تنخفض أعداد الكريات $CD4^+ T$ تدريجياً وما أن تصل مستويات الأعداد لحد حرج سرعان ما تحدث الإصابة وتستفحل بسبب انخفاض المناعة الوسيطة للخلايا تي T. وفي طور لاحق من المرض فإن الحمل الفيروسي سيزداد في الدم كلما تراجعت أعداد الأجسام المضادة.



الشكل رقم (٢، ٤). علم المناعة لمرض نقص المناعة المكتسبة.

زراعة الأعضاء Transplantation

الجينات المتوافقة نسيجياً Histocompatibility genes

يتم تقبل عمليات زراعة الأعضاء إن كان لدى المستقبل جينات متوافقة نسيجياً مع المتبرع، فعدد كبير من مواقع الجين *gene loci* تؤثر على المستقبل ولكن المتوافق النسيجي الأعظم MHC هو الأكثر أهمية. وعلى الرغم من أن MHC هو الأول الذي عرف دوره في رفض الزراعة إلا أن هذا الدور ليس وظيفته الفسيولوجية.

أماكن التوافق النسيجي الأدنى Minor histocompatibility loci

إن الجينات المشابهة تشفر الجزئيات المتنوعة التي تستحث الرفض الضعيف للزراعة. وتلك الجزئيات تعالج وتجلب من قبل جزئيات MHC الفئة الأولى للخلايا المزروعة. أما لدى الإنسان فحتي في الزراعات المتوافقة MHC تبقى تفاعلات رفض الزراعة قابلة للحدوث بسبب الاختلافات حتى في أدنى الفوارق في مواقع الجين. وبالإمكان تثبيط عادة التفاعلات المنشطة من قبل هذه المستضدات في حين لا تفعل ذلك التفاعلات بسبب الفوارق الكبرى في مواقع الجين (MHC).

الخلايا المسافرة Passenger cells

عبارة عن كريات الدم البيضاء الموجودة في النسيج المزروع للمتبرع. وهي مهمة تحديداً في جعل خلايا تي المساعدة T_H للمستقبل وجعلها متوافقة مع مستضدات المتبرع حيث إنها تنتج الجزئيات MHC الفئة الثانية وتستطيع الارتحال إلى الجهاز الليمفاوي للشخص المستقبل.

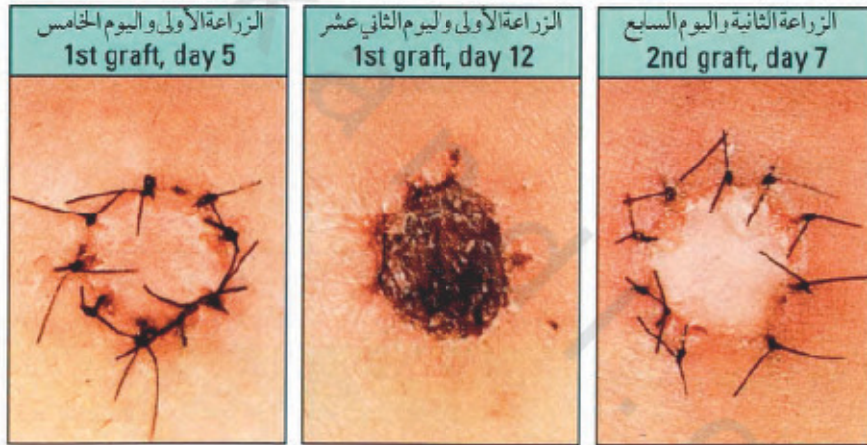
مجموعة الرفض الأول والثاني First and Second set rejection

إن التفاعلات المناعية المحدثة لرفض الزراعة تتميز بالتخصص والتذكر، فعلى سبيل المثال سوف يتم رفض الزراعة الجلدية لدى الإنسان في خلال ١٠ - ١٤ يوماً،

ولكن الزراعة الثانية بنفس نوع النسيج المعطى للمستقبل سوف ترفضها سريعا، عادة في خلال ٥ - ٧ أيام.

تفاعلات الرفض Rejection reactions

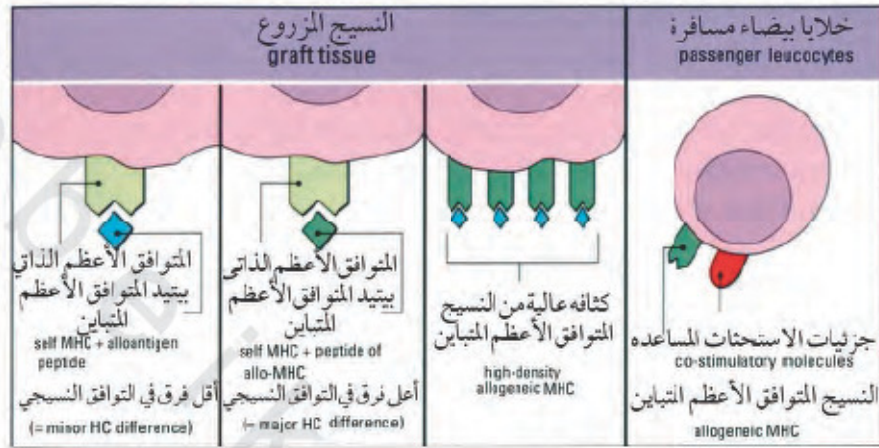
عبارة عن تلك المحفزة من قبل الخلايا تي المساعدة T_H للمستقبل التي تتميز الجزئيات MHC المتباينة جينيا allogenic. وتنشط هذه الخلايا الأحادية النوى لرشاحة الزراعة لأجل هدم الزراعة. وعوضا عن ذلك فإن الخلايا تي السامة للخلايا T_C المميزة للجزئيات MHC الفئة الأولى المتباينة جينيا سوف تقتلها.



الشكل رقم (٤,٣). الرفض الزراعي بين الذاكرة المناعية.

المطابقة المتقاطعة Cross matching

حتى يتسنى تفادي رفض الزراعة، فإنه يتم عقد مطابقة متقاطعة لنوع نسيج المتبرع والمستقبل. ويتم مطابقة كافة أزواج المتبرع /المستقبل لفئات الدم ABO، ولأجل مواصفات العديد من الفئة الأولى والثانية. وكلما زاد عدد الجوانب المشابهة الخاصة (وخاصة الفئة الثانية) كلما زادت فرصة بقاء الزراعة.



الشكل رقم (٤، ٤). الطرق التي يظهر من خلالها مستضدات الزراعة.

المواقع والأنسجة المستفيدة Privileged tissues and sites

إن بعض الأنسجة المتباينة جينياً المزروعة (كالكبد مثلاً) تحفز فقط تفاعلات مناعية ضعيفة. وأحد الإيضاحات لذلك هو أن الأنسجة المستفيدة تظهر قليلاً من المستضدات MHC. والمواقع المستفيدة هي المناطق حيث تكون معظم المزروعات معزولة عن الجهاز المناعي، مثل عدم وجود التصريف الليمفاوي للقرنية.

الرفض الحاد جداً / الحاد / المزمن Hyper acute/Acute/Chronic rejection

يصف هذا سرعة الرفض في الأعضاء مثل الكلى، وتحدث التفاعلات الحادة جداً Hyper acute في خلال دقائق من الزراعة وتحدث بسبب الجسم المضاد المتكون بالزراعة. أما الرفض الحاد Acute فإنه يحدث في خلال أسبوعين من الزراعة العضوية ويعزى إلى الحساسية المسبقة لدي المستقبل تجاه مستضدات التوافق النسيجي. ويحدث الرفض المزمن Chronic متأخر، وذلك بسبب تطور الحساسية نحو مستضدات الزراعة. ويحصل ذلك أحياناً بعد توقف التثبيط المناعي الذي حدث بسبب الإصابة.

الزراعة العضوية مقابل مرض العائل (GvHD) Graft versus host disease

قد يحدث هذا عندما تتعرف وتتفاعل خلايا المتبرع القوية مناعياً (مثل الزراعة من النخاع العظمي) ضد أنسجة المستقبل لأن المستقبل إما أن يكون مثبط مناعياً وإما غير قادر على التعرف على الخلايا المتباينة وراثياً، وتقوم الخلايا تي المساعدة T_H للمتبرع المتحسس بتجنيد خلايا بلعمية جديدة لإحداث تهتك مرضى وخاصة في الجلد (البشرة) وطلائية المعى والكبد.

التعزيز Enhancement

ويشتمل هذا على طرق استحثاث تحمل جراحة وعمليات الزراعة العضوية التي تساعد على مكوث الزراعة. وتشتمل الآلية عادة على التداخل مع جلب المستضد ومنها مثلاً إعطاء الجسم المضاد MHC الفئة الثانية لغلغ عملية التعرف الوسيطي للخلية تي للزراعة المنجزة.

الأمراض المرتبطة بالمتوافق النسيجي الأعظم**MHC Disease Association**

عادة إن كل مرض يشتمل على التفاعلات المناعية المرتبطة بأنواع معينة من الأنماط وحيدة المجموعة الصبغية haplotype لجزيئات MHC، فعلى سبيل المثال يصاب الأفراد الذين لديهم الجزيء HLA-B27 الفئة الأولى بحوالي أكثر من ٩٠ مرة بالتهابات الفقار اللاصق ankylosing spondylitis من الأفراد الذين يفتقرون إلى هذا المشابه الجيني allele (جينات مختلفة تشغل نفس المكان على الكروموسوم). ويشتمل الشكل رقم (٤,٥) على بعض الأمراض التي تظهر ارتباطات قوية مع الأنماط وحيدة المجموعة الصبغية المرتبطة بـ MHC وتعود هذه الارتباطات لعاملين أساسيين في أداء وعمل الجهاز المناعي :

(١) إن جزيئات MHC ذات أشكال متعددة جداً، أي تتفاوت في التباين الجيني allele في الأفراد، (٢) إن جزيئات MHC أساسية لكافة جوانب جلب المستضد. وقد تكون جزيئات MHC المتنوعة أفضل أو أسوأ في عرض مختلف البيبتيدات المستضدية للخلايا T : فبعض الأنماط وحيدة المجموعة الصبغية تتقبل الاستجابات المناعية القوية في حين

يتقبل غيرها الاستجابات المناعية الضعيفة. في الواقع إن أول ما عرف من جينات الاستجابات المناعية في جزيئات MHC الفئة الثانية وهو جينات الاستجابة المناعية (Ir). وبعدها عرف أن جينات MHC تتحكم في القدرة على إحداث الاستجابات المناعية، كما أنها تتحكم جزئياً تقبل الأمراض في أي حالة عندما تحدث التفاعلات المناعية.

خطر التعرض النسبي Relative risk

عبارة عن مخاطر الإصابة بالمرض عندما يوجد هنالك نمط وحيد المجموعة الصبغية من مستضد الكريات البيضاء هـلا HLA في الإنسان مقارنة إن كان غير موجوداً. فالخطر النسبي الأكبر من ١ يدل على أن النمط وحيد المجموعة الصبغية أكثر انتشاراً لدى المرضى منه لدى الأفراد الطبيعيين في حين أن الخطر النسبي الأصغر من ١ يدل على المقاومة للمرض.

الارتباط Linkage

ويحدث ما بين مجموعات الجينات على كروموسوم واحد مثل معقد HLA. وما لم يحدث انتقال crossover ما بين كروموسومات الأبناء والآباء فإن المعقد الجيني المرتبط سوف يورث ككتلة واحدة. وتظهر بعض الأمراض، مثل مرض النوم، ارتباط قوي مع MHC بسبب الجين المعرض للمرض الحقيقي لأنه مرتبط برابطة قوية غير متوازنة مع DR2 وحيد المجموعة الصبغية.

الرابطة غير المتوازنة Linkage disequilibrium

عبارة عن وجود زوج من الجينات معا أكثر مما هو متوقع بالمصادفة - أي أكثر من ناتج تكرارات الجين المفرد. وهنالك تفسيران محتملان لذلك:

- ١ - هنالك ميزة انتقائية في توريث كامل الكتلة في الجينات.
- ٢ - هنالك عدد اثنان من الجينات قد ظهرت معا بالمصادفة وهنالك نشوء غير كاف زمنياً لفصلهما، فهنالك العديد من مجموعات الجزيئات MHC المرتبط، مثل HLA-A1

مع HLA-B8 و HLA-A3 مع HLA-B7. وبالتالي فإن جزئ MHC واحد مرتبط بالمرض فإن أي نوع وحيد المجموعة الصبغية مرتبط سوف يرتبط بذلك المرض، على الرغم من أنه ليس بالضرورة أن تساهم في الارتباط بذلك المرض.

مطابقة المتوافق النسيجي الأعظم MHC Typing

تسمية المتوافق النسيجي الأعظم MHC nomenclature

إن جزيئات MHC متعددة الأشكال جداً ومتفاوتة حسب الأفراد ومواقع الجين gene loci على الكروموسوم. لناخذ على سبيل المثال المتباين DRB1*0406. وهو متباين الجين على الموقع الجيني B1 الذي يشفر أول سلاسل DR-β. فالمتباين ينتج الجزئ مع سمة خاصة بالجين DR4(04) ويعد هذا المتباين الجيني السادس المكتشف على هذا الموقع الذي ينتج هذه الصفة (06).

الخطورة النسبية	التخصصية	المرض
5.8	DR4	التهاب المفاصل الروماتيزمي
5.0	DR3	
14.0	DR3 and DR4	
4.5	B27	التهاب المفاصل الروماتيزمي في الصغار
47.0	DW14	
26.0	DW4	
87.0	B27	التهاب الفقرات اللاصق
33.0	B27	
20.0	B27	
17.6	B27	
		مرض ريتر
		التهابات المفاصل ما بعد الشيجيلا
		التهابات المفاصل ما بعد السلمونيلا
3.5	DR3	مرض جرافز Graves disease
5.0	B35	

الشكل رقم (٤,٥). الأمراض المرتبطة بالمتوافق النسيجي الأعظم MHC.

الخطورة النسبية*	التخصصية	المرض
2.6	DR3	مرض التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو
8.8	DR3	
14.0	DO8	مرض أديسون Addison's disease
6.4	DR4	
0.2	DR2	مرض السكري المعتمد على الإنسولين
3.8	DR2	التصلب المتعدد multiple sclerosis
3.4	B8	الوهن العضلي الوخيم myasthenia gravis
6.4	B37	الصدفية الشائعة psoriasis vulgaris
4.7	B13	
4.7	B17	
13.3	Cw6	
8.7	B8	التهاب الجلد الحلثي الشكل dermatitis herpetiformis
56.4	DR3	
13.1	DR2	متلازمة جودباستير goodpasture's syndrom
9.0	B8	التهاب الكبد المزمن النشط
13.9	DR3	
8.3	B8	
10.9	DR3	مرض كوليالك Coeliac disease
8.2	A3	
4.7	B14	حالة تراكم الحديد Haemochromatosis

تابع للشكل رقم (٤,٥). الأمراض المرتبطة بالتوافق النسيجي الأعظم MHC.

مطابقة الأنسجة Tissue typing

عبارة عن الطريقة المستخدمة لمعرفة خصوصيات MHC المنقولة في خلايا الفرد. وتتم عملية المطابقة من خلال إضافة الأمصال المضادة لخاصية محددة (أي مثل HLA-DR4 المضاد) للخلية المطابقة (عادة الخلايا الليمفاوية) بإضافة المكمل تقتل الخلايا التي تشاهد من خلال صبغها بصبغة مثل أزرق التريان (trypan blue).

مطابقة الأمصال Typing sera

تقنية خاصة لجزيئات MHC معينة من خلال التلقيح المناعي للأفراد ذوي الصفات المتنحية مع الخلايا مع إبعاد السمات الخاصة غير المرغوبة بالامتصاص. وقد

أبطل ذلك من قبل بواسطة الأجسام المضادة أحادية الاستنساخ (النسيلة) monoclonal الخاصة بالنمط أحادي المجموعة الصبغية.

الخصوصيات العامة والخاصة Public (superatypic) and Private specificities

إن الأجسام المضادة الناشئة ضد أجزاء من هيكل جزئيات MHC تتفاعل تقاطعياً مع العديد من المستضدات MHC. وتتعرف هذه على الخصوصيات العامة. وفي المقابل يقال بأن الأجسام المضادة المتحددة مع جزيء واحد من MHC بأنها تتعرف على الخصوصيات الخاصة.

زراعة / تفاعل الخلايا الليمفاوية المختلطة

Mixed lymphocyte (MLC/MLR) :culture/Reaction

عبارة عن تقنية مطابقة الخلايا التي من خلالها تزرع بالمساعدة co-culture الخلايا الليمفاوية من أفراد مختلفين. وإن اختلفت الخلايا، فإنها تستحث للانقسام. وبالإمكان إجراء الاختبار إما بواسطة مجموعة من الخلايا المتفاعلة مع بعضها (MLR بمسارين two-way) أو مع مجموعة واحدة (المستحث) المعالجة بحيث لا تتجاوب و فقط يتم قياس تكاثر الخلايا المتجاوية (الاختبار) (MLR بمسار واحد one-way). ويدل عدم وجود التجاوب على أن الخلية المختبرة والخلية المطابقة يشتركان في نفس الخصوصية لـ MHC.

مطابقة الخلايا وحيدة المسكن Homozygous typing cells

يستخدم في MLC وهي الخلايا ذات MHC المتطابق وحيدة المجموعة الصبغية. وعادة تأتي الخلايا البشرية المتطابقة من نسل offspring زواج أبناء العمومة الأول.

اختبار الخلايا الليمفاوية الأولية (PLT) Primed lymphocyte test

عبارة عن معايرة MLC الدقيقة جداً للكشف عن المحددات المستحثة للخلايا تي ذات الصفات الوراثية المتباينة allogenic. وتخلط الخلايا المختبرة مع الخلايا الليمفاوية

التي كانت سابقاً مختصة بمحدد معين عن طريق الزراعة المساعدة مع الخلايا المطابقة وحيدة المسكن Homozygous . وفي الزراعة اللاحقة فإن الخلايا الأساسية تنتشر بسرعة إن نقلت خلية الاختبار نفس المحدد حيث إن الخلية الأولية وحيدة المسكن الأصلي - الخلايا الأولية (الأصلية)، وليست الخلايا المختبرة هي التي تنتشر.

الفئران المعدلة وراثياً Transgenic Mice

إن السلالات المعدلة وراثياً transgenic strains نابعة من الحيوان الأصل الذي لديه عدد من الجينات الجديدة أو المتنوعة المغروزة أثناء مرحلة تخصيب الجنين، فكافة خلايا الحيوان المعدل وراثياً تحمل معها جينات جديدة رغماً من أنها تظهر فقط في بعض روابط الخلية.

السلالات منقوصة الجينات Knockout (null) strains

عبارة عن الحيوانات التي قد أدخل علي جيناتها تعديل بحيث نزع منها جينات معينة لها دور في الاستجابات المناعية. وهي مفيدة على وجه التحديد في تحديد الوظيفة العامة للجين والعديد من هذه السلالات يتم تعديلها لتكون نموذجاً للقصور المناعي في البشر. ولكن نظراً لأن الجينات تلعب دوراً أثناء عملية النمو وكذلك في الجهاز المناعي العادي فإن الأنماط المظهرية للحيوانات المعدلة غير متوقعة أحياناً. ويبين الشكل رقم (٦، ٤) آثار عملية التعديل على بعض جينات السايوتوكينات.

السلالات المغروس بها بعض الجينات Knock-in strains

عبارة عن الحيوانات المعدلة جينياً كي تبرز أكثر over express بعض الجينات أو السمات الوراثية أو لإظهارها في كافة خلايا الرابطة المعينة. ومن خلال إدخال الجين بالارتباط مع مشغل معين فإنه من الممكن الإبراز الانتقائي selectively express لجين معين مثلاً نسيج معين أو تحفره مثلاً بواسطة الدواء.

النماذج الحيوانية والسلالات الطافرة

Animal Models And Mutant Strains

قبل نمو الفأر المعدل وراثياً فإنه تم إظهار النماذج الحيوانية بالأمراض إما من خلال تحديد السلالات ذات النمط الظاهري المشابهة للمرض وإما من خلال تحديد الطفرات وتربيتها لتثبيت الطفرة في مواليدها. وبشكل عام تعد الطفرات نافعة جداً لوضع نموذج العوز المناعي في الجين الواحد مثل SCID. وفي المقابل هنالك سلالات استخدمت مراراً لوضع نموذج الحالات الجينية المتعددة مثل المناعة الذاتية - فالتعرض لمرض المناعة الذاتي يعتمد على العديد من المواقع الجينية genetic loci المتفاعلة مع بعضها البعض ومع العوامل البيئية. ونظراً لتعدد تلك السمات، فإنه يتوجب التركيز على أن النموذج قد يشبه فقط الحالة البشرية في مظهره. ويبين الشكل رقم (٤.٧) بعض السلالات الأكثر أهمية من ذلك النموذج. وتستخدم إجراءات التربية، المذكوره أدناه، لترسيخ المجموعات الجينية لجعل سلالات النموذج فعلية.

السلالات المهجنة Inbred strains

عبارة عن السلالات الحيوانية المكررة بسبب التزاوج المكرر ما بين الإخوان والأخوات في أجيال متعاقبة مما يولد سلالة ذات مجموعات صبغية ذاتية متماثلة. وإن حدث صدفة وجود زوجين من الكروموسومات المتشابهة في حيوانات الجيل الأول F1، فإن ذاك الزوجين يبقيان ثابتين في جينوم الأجيال المتعاقبة. وبتكرار التزاوج، فإن كافة أزواج الكروموسومات تصبح (وتبقى) وحيدة المسكن.

الطراز المظهري في الفأر phenotype in mouse	السايتوكين cytokine
نقص في وظيفة الخلية بي جربيات ليمفاوية غير طبيعية قابلية شديدة للإصابة بالمرضات الداخلة خلوية لا توجد عقد ليمفاوية أو لويحات بيير تعرض غير طبيعي للطحال	عامل النخر التورمي ألفا TNF- α
نقص في نشاط البلعميات الكبيرة والقاتلة الطبيعية نقص في إنتاج المتوافق النسيجي الأعظم قابلية شديدة للإصابة بالمرضات الداخلة خلوية أمراض التهابية في العديد من الأعضاء	عامل النخر الورمي بيتا (السم الليمفاوي) TNF- β
زيادة في الجلوبيولين المناعي جى المصلى زيادة في أعداد الكريات الليمفية النشطة مرض التهاب الأحياء	الإنترفيرون جاما INF- γ
انخفاض في الجلوبيولين المناعي اى و جى ١ انخفاض في السايتوكين المنتج بواسطة الخلية تي المساعدة ٢ فقد الكريات المحيطة والكريات السعترية	عامل تحول النمو بي TGF- β
انخفاض في الجلوبيولين المناعي اى و جى ١ انخفاض في السايتوكين المنتج بواسطة الخلية تي المساعدة ٢ فقد الكريات المحيطة والكريات السعترية	الانترلوكين - ٢ IL-2
انخفاض في الجلوبيولين المناعي اى و جى ١ انخفاض في السايتوكين المنتج بواسطة الخلية تي المساعدة ٢ فقد الكريات المحيطة والكريات السعترية	الانترلوكين - ٤ IL-4
انخفاض في الجلوبيولين المناعي اى و جى ١ انخفاض في السايتوكين المنتج بواسطة الخلية تي المساعدة ٢ فقد الكريات المحيطة والكريات السعترية	الانترلوكين - ٧ IL-7
ضعف الاستجابة المناعية نوع الخلية تي المساعدة ١ نقص في إنتاج الإنترفيرون جاما وزيادة في الإنترلوكين - ٤	الانترلوكين - ١٢ IL-12

الشكل رقم (٤, ٦). الأشكال المظهرية للسايتوكينات في سلالات الفأر مزوج الجينات.

الخصائص	السلالة / النوع
الطفرات العارية (nu) تفتقد خلايا الغدة السعترية thymus وخلايا T. مرتبطة الموقع تنتج فئران صلعاء	nude mouse / الفئران العارية nude rat
تفتقد خلايا NK والخلايا الحبيبية granulocytes مما يؤثر على نزع الحبيبات وإنزيم إيلاستيز وكاسيبسين ج.	الفئران البي جي (Bg)
المناعة الذاتية مع فقر الدم الإنحلالي. وإعاقة التنظيم المناعي (متعلقة بأكثر من جين)	فأر NZB
المناعة الذاتية مع التهاب الكلي بسبب المركب المناعي. وتستخدم كنموذج لمرض الذئبة الحمراء SLE (متعلقة بأكثر من جين)	(NZB x NZW) F1
التوالد الليمفي لخلايا T، تؤثر طفرة Ipr على fas (CD95) و طفرة gld و CD95L (CD178)	فأر MRL.lpr gld
رد الفعل للمناعة الذاتية لخلايا نموذج للنوع الثاني من مرض السكري (متعلقة بأكثر من جين)	فأر nod (السكري β بسبب بالبدانة)
طفرة Yaa المرتبطة بالكروموسوم Y تسرع من المناعة الذاتية.	فأر BXSb
فشل الارتباط بـ Ig أو جينات TCR نتيجة لنقص في إنزيمات تصنيع DNA-PKcs ، DNA	فأر SCID نقص المناعي المركب الحاد
تفتقد للمجموعة الفرعية لخلايا B CD5 نقص X المرتبط (Xid) في إنزيم الكينيز (BTK) المطلوب لإرسال إشارة لـ CD40 و Ig	فأر CBA/N
خلايا B تفتقد مستقبل دهنيات عديدة التسكر LPS	فأر C3H/HEJ
إعاقة تطور خلايا B طفرة في المكونات الأساسية لإنزيم الكينيز الخاص بـ cKit	فأر DBA/2
نقص حاد في خلايا بي B تفتقد بروتين التيروسين الفوسفاتيز (PTP1c)	فأر موثباتن (mev)
مرض السكري و الغدة الدرقية الناتج من المناعة الذاتية	فأر B/B
التهاب الغدة الدرقية و/أو السكري الناتج نسبياً من المناعة الذاتية	فأر Buffalo rat
التهاب الغدة الدرقية الناتج من المناعة الذاتية. نموذج لمرض هاشيموتو.	دجاج التسمين

الشكل رقم (٧، ٤). الصفات المناعية في السلالات الشاذة.

السلالات نتاج عودة الاتحاد الجيني Recombinant strains

تنتج هذه السلالات من خلال تزاوج السلالات المهجنة المختلفة ونادراً ما يحدث العبور في حيوانات الجيل الأول F1، لذا يكون للكروموسوم المتأثر أنماط وحيدة المجموعة الصبغية مختلفة عند كل طرف. وتستخدم هذه السلالات للتعرف على قطعة الكروموسوم المستول عن سمة معينة.

المهجن المعاد اتحادها Recombinant inbred

عبارة عن السلالات الناتجة عن زواج السلالات (أ × ب) ومن ثم تزويج النسل. وهذا يولد سلالات لها مجموعات متشابهة من الكروموسومات إلا أن كل مجموعة ستكون إما من النوع "أ" وإما من النوع "ب" عشوائياً. وتستخدم للتعرف على الكروموسومات الناقلة لجين كل صفة من الصفات.

السلالات الحاملة للجين Congenic strains

وهي سلالات بزواج الأقارب وتكون متقاربة مع بعضها البعض إلا في بعض مواقع الجينات gene locus المتتقة، فعلى سبيل المثال الحيوان الناقل للجين $H-2^k$ سوف يحتوي على MHC للنوع وحيد المجموعة الصبغية k الغالب في خلفية الجينات في السلالة غير الناقلة للجين $H-2^k$.

طفرات بي أم bm mutants

عبارة عن سلالات الفئران النابعة من السلالة $H-2^b$ التي أعطت طفرات في المنطقة $H-2$. ويحفز الفأر الذي لديه هذه الطفرات وهي $H2^{bm}$ تفاعلات رفض الزراعة العضوية في الفأر الذي لديه $H-2^b$.

المرض المناعي الذاتي Autoimmune Disease

المستضدات الذاتية / والأجسام المضادة الذاتية Autoantigens/Autoantibodies

وهي عبارة عن الجزيئات الذاتية المتعارف عليها بأنها مستضدات والأجسام المضادة التي تتفاعل ضدها.

الخلايا المتفاعلة ذاتيا Auto reactive cells

عبارة عن الخلايا الليمفاوية مع مستقبلات المستضدات الذاتية وتفرز هذه الخلايا بقوة الاستجابة المناعية الذاتية ولكن ليس بالضرورة حصول ذلك.

المناعة الذاتية Autoimmunity

عبارة عن تفاعل الجهاز المناعي ضد أنسجة الجسم. ولنفهم كيفية حدوث التفاعلات المناعية الذاتية، فإنه من الضروري معرفة الآليات التي يحدث من خلالها التحمل الذاتي. ويدخل ضمن هذه كل من : (١) حجز المستضد الذاتي (٢) التخلص من الخلايا الليمفاوية ذاتية التفاعل في الغدة السعترية أو النخاع العظمي (٣) عدم التمكن من معالجة وجلب جزيئات ذاتية معينة (٤) استحثاث تفاعلات الاستجابة المناعية anergy في الخلايا تي ذات التفاعل الذاتي بسبب عدم وجود إشارات محفزة مساندة (٥) السايټوكينات المثبطة والهرمونات (انظر ص ١٦٤)

تجاوز الخلية تي T-cell bypass

إن معظم الخلايا تي المتفاعلة المنشطة ذاتيا قد تتلاشى أو لا تستجيب مناعيا energized ولكن قد تصبح الخلايا بي المتفاعلة ذاتيا منشطة عن طريق الآلية التي تتخطي الخلايا تي المتحملة، فعلى سبيل المثال قد يجلب المستضد الخارجي المأخوذ من قبل الخلية بي النشطة ذاتياً للخلية تي مبينا المكون الرئيسي epitope غير الذاتي والذي بدوره يساعد الخلية بي (الشكل رقم ٨,٤) فالمستحثات عديدة المستنسجات مثل فيروس ايبشتن - بار قد تحفز الخلايا بي مباشرة.

التنشيط الذاتي للخلية - T-cell auto reactivity

ربما يستحث التنشيط الذاتي للخلية تي عبر تفاعل المستضد البكتيري ، ففي الشكل رقم (٤,٨ب) تستحث المساعدات الميكروبية (مثل الدهون عديدة التسكر LPS) الجزئيات المساعدة على الخلايا البلعمية منشطة بذلك الخلية T النشطة ذاتياً الساكنة. كما في الشكل رقم (٤,٨ج) يستقر موضعياً الفيروس المغلف بواسطة البلعمية ويعالج في مسار الفئة الثانية ويحتوي المغلف الفيروسي على الجزئيات الذاتية المتاحة حالياً. وتنشط الخلية تي النشطة ذاتياً الساكنة كما في الشكل رقم (٤,٨د) عبر تفاعل المستضد الميكروبي. وبعد الظهور الطليعي تنتج الخلية تي الجزئيات المحفزة المساعدة الجديدة وسرعان ما تكون جاهزة للتنشيط إن وجدت مع المستضد الذاتي.

فشل التنظيم الذاتي Auto regulatory failure

عبارة عن انهيار التحمل المركزي أو المحيطي الذي قد ينتج المناعة الذاتية (الشكل ٤,٨هـ)

الأعراض المناعية الذاتية لعضو معين Organ-specific autoimmune diseases

توجد هذه أساساً في أنسجة معينة مثل مضاد نشاط جلوبيولين الدرقية في التهابات هاشيموتو الدرقية hashimoto's thyroiditis أو كريات بيتا β البنكرياسية في داء السكر. وعلى ما يبدو أن مضادات الأجسام الذاتية لعضو معين تحدث جنباً إلى جنب في أفراد معينه وأقربائهم.

الأعراض المناعية الذاتية غير المقصورة على عضو ما

Organ non-specific autoimmune diseases

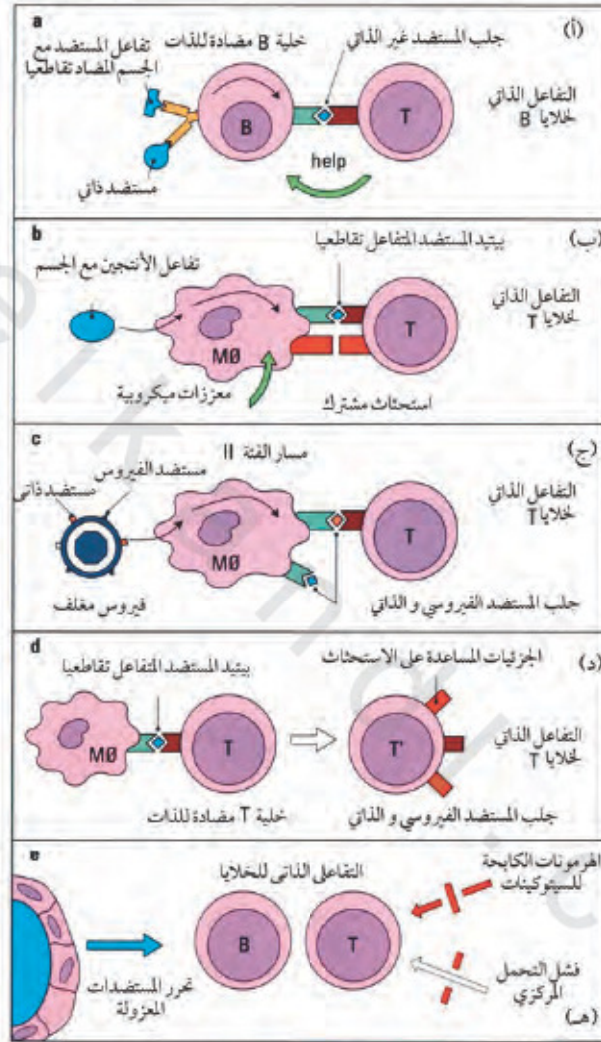
تحدث هذه على نطاق واسع من المستضدات الذاتية مثل المضاد الجسمي ضد دنا DNA في الذئبة الحمامية الجهازية systemic lupus erythematosus. وتنتج هذه الحالات غالباً تفاعلات الحساسية المفرطة الوسيطة للمركب المناعي الفئة الثالثة.

الحساسية المفرطة hypersensitivity

الحساسية المفرطة عبارة عن الاستجابة المناعية التي تحدث بشكل مبالغ فيه أو غير مناسب. وتحدث الاستجابات في بعض الحالات ضد المستضدات الخارجية غير الضارة مثل حبوب اللقاح في حمى القش hay fever. وفي حالات أخرى تتولد استجابات ضد مسببات الأمراض الحقيقية وتكون هذه الاستجابات خارجة عن ذلك التلف الحادث بسبب مسبب المرض. كذلك على جانب كبير من الأهمية وجود الأنواع المختلفة من التلف النسيجي الموجود في الأمراض المناعية الذاتية وتكون هذه تفاعلات حساسة جداً؛ لأن أي استجابة نحو المستضد الذاتي تكون "غير مناسبة". وقد تم تصنيف تفاعلات الحساسية المفرطة من قبل جيل وكومبوس (Gell and Coombs) حسب سرعة التفاعل والآليات المناعية ذات العلاقة وعلى الرغم من تصنيفها بشكل مستقل، فإنها لا تحدث عملياً بمعزل عن بعضها البعض. والأبعد من ذلك قد توجد هنالك العديد من التفاعلات المناعية المختلفة في النوع الواحد.

الحساسية المفرطة النوع الأول (الفوري) Type I (Immediate) hypersensitivity

ترى هذه في ربو الحساسية، وحمى القش وبعض أنواع الأكزيما. وتظهر خلال دقائق من التعرض للمستضد وتعتمد على تحفيز الخلايا البدنية mast cell وإطلاق وسائط الالتهاب الحاد، فالخلايا البدنية تربط الجلوبيولين المناعي إي IgE عن طريق مستقبلاتها Fcε₁ السطحية وعندما يتخطى المستضد IgE فإن الخلايا البدنية تفتت مكونة جيوب حويصلة أمينية نشطة تسبب الالتهابات الحادة. هذا وتسهم البرستوجلانيدات (prostaglandins) والليكوترينات (leukotrienes) المنتجة بواسطة أيض حمض الأرشيدونيك في تأخير تكون مكونات التفاعل والتي تتكون بعد ساعات من التعرض للمستضد.



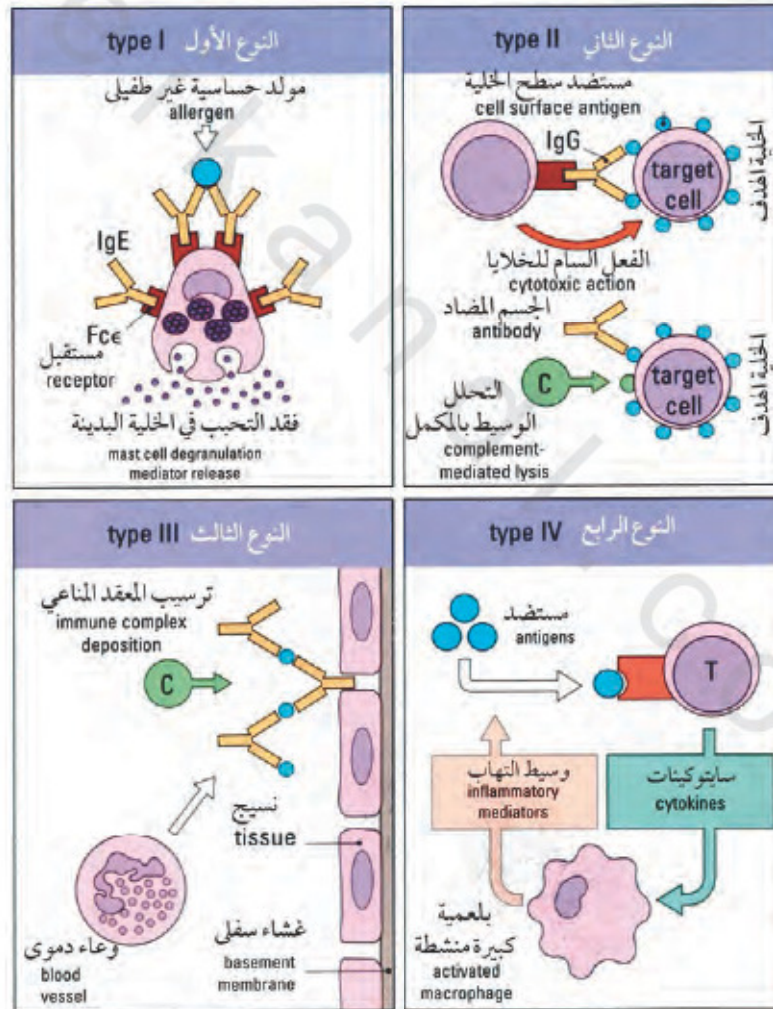
الشكل رقم (٤,٨). آليات التكسر في التحمل الذاتي (المقاومة الذاتية).

الحساسية المفرطة النوع الثاني (الوسيط بالجسم المضاد)

Type II (Antibody-mediate) hypersensitivity

تحدث هذه بسبب الجسم المضاد ضد المستضدات السطحية للخلية ومكونات الشبكة الخلوية الخارجية. وتحدث هذه الأجسام المضادة حساسية بالخلايا بسبب

الهجوم السام للخلايا المعتمد على الجسم المضاد من قبل الخلايا K أو التحلل الوسيط للمكملات. وتشاهد الحساسية المفرطة الفئة الثانية في انهدام الكريات الحمراء في تفاعلات زراعة الأعضاء وفي أمراض تحلل الدم لدي المواليد الجدد. وعملية هدم النسيج في الأمراض المناعية الذاتية مثل أعراض مرض جودباستور والفقاع والتي تحدث أولاً من التفاعلات التي تتوسطها الأجسام المضادة.



الشكل رقم (٩، ٤). أربعة أنواع من تفاعل الحساسية المفرطة.

الحساسية المفرطة النوع الرابع (المتأخر) Type IV (Delayed) hypersensitivity

تظهر هذه بعد مرور أربعة وعشرين ساعة بعد مواجهة المستضد ويتوسطها الخلايا تي $CD4^+$ T الحساسة نحو المستضد والتي تطلق السايٹوكينات جاذبة للبلعميات للموقع والمنشطة لها. وتسبب البلعميات التلف بالأنسجة والذي قد يتطور إلى إحداث التفاعلات الحبيبية المزمنة إن استمر وجود المستضد. ويشاهد هذا النوع في الحساسية المفرطة في تفاعلات الاحتكاك بالبشرة واستجابة مع بعض مسببات المرضية المزمنة مثل مسبب مرض الجذام *Mycobacterium leprae*، مسبب مرض السل *M.tuberculosis* والديدان المفلطحة *Schistosoma spp.*

الحساسية المفرطة النوع الأول (الفوري)

Type I (Immediate) Hypersensitivity

الحساسية Allergy

في الأصل قصد بها التغير في التفاعل عند التعرض الثاني مع المستضد أما الآن فإنها تعنى الحساسية المفرطة من النوع الأول. ويتوسط هذه التفاعلات الجلوبيولين المناعي إي IgE وتدل على استجابة الخلية تي المساعدة النوع الثاني T_H2 .

التحسس Sensitization

ضمن هذا المفهوم هو العملية التي من خلالها يحصل لدي الفرد المصاب نوعاً من الاستجابة IgE الخاصة بالمستضدات غير الطفيلية allergen. والمثال النموذجي لهذه المستضدات هو حبوب اللقاح والمخلفات البرازية لعثة الغبار المنزلي. وقد تتحد IgE مع المستقبلة $Fc\epsilon R$ ذات الألفة العالية على الخلايا البدينة ومن ثم تصيبها بالتحسس بفعل هذه المستضدات.

إثارة الخلايا البدنية Triggering of mast cells

تحدث الإثارة عندما يرتبط تقاطعياً crosslinks المستضد مع روابط سطح الخلية IgE، محدثاً تدفقاً في الكالسيوم الثنائي Ca^{2+} ويؤدي بذلك إلى تفتيت الحبيبات ويحفز إنزيم الفسفوليبيز A2 phospholipase. ويمكن إثارة الخلايا البدنية مباشرة من خلال الشظايا المنشطة للمكمل C3a anaphylatoxin و C5a.

الفسفوليبيز A2 Phospholipase

عبارة عن الإنزيم المرتبط بالغشاء الذي يفرز حامض الأرشيدونك وهو الركيزة الأولية لمسار الإنزيم الليبواوكسجيناز lipoxigenase الذي ينتج الليكوترينات أو مسار إنزيم السايكلواوكسجيناز cyclooxygenase الذي ينتج البروستجلاندين (مواد شبيهة بالهرمون تشتق من حمض الأرشيدونيك) وإنزيم التخثر الثرومبوأوكسانز (thromboxanes).

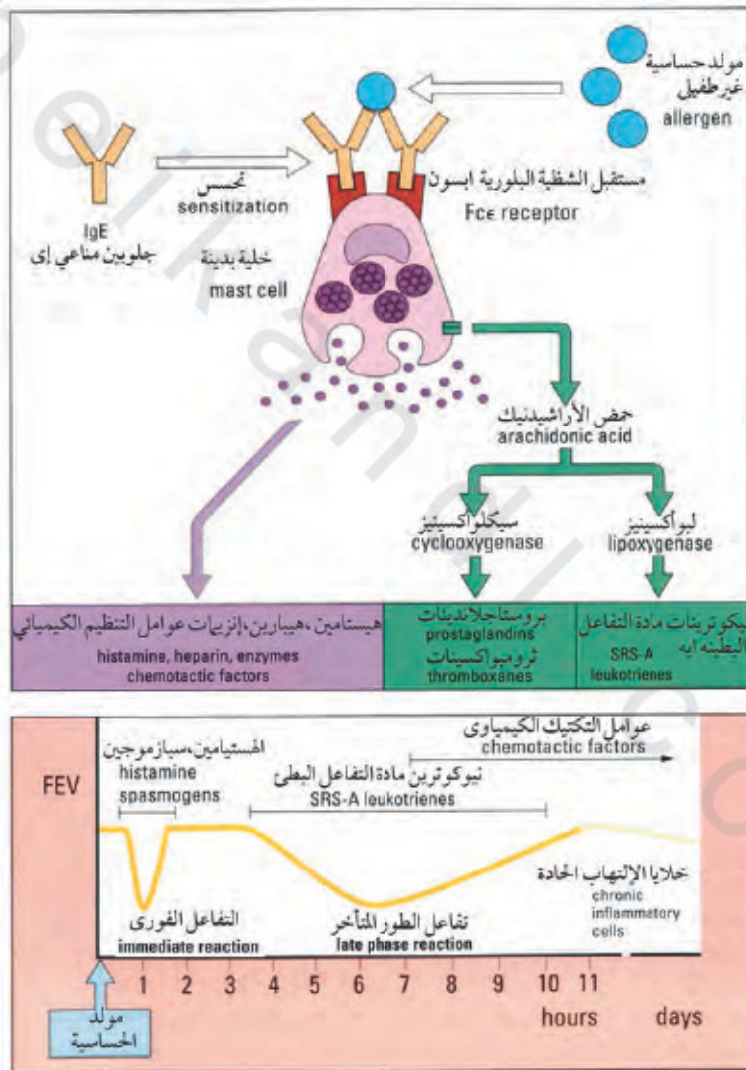
فرط الحساسية الوراثية Atopy

تصف الحالات التي تظهر فرط الحساسية الفئة الأولى بما في ذلك الربو، حمى القش والأكزيما وتتجمع عنقودياً على ما يبدو في فصائل. وقد مثلت ووضحت هذه التفاعلات في الشكل رقم (٤.١٠) بواسطة ربو الحساسية المثار باستنشاق مستضدات غير طفيلية (allergen).

تفاعلات الطور الفوري والمتأخر Immediate and late-phase reactions

تحدث هذه بعد إثارة الشعب الهوائية بالمستضدات غير الطفيلية حيث يكون هنالك اختزال فوري في مجرى الهواء المتاح والذي يقاس كتراجع في الجسم التنفسي القسري forced expiratory volum (FEV) الناتج عن الهستامين والبروستجلاندين والكنيات وعن طريق عمل عامل تنشيط الصفائح (PAF) platelet activating factor على الصفائح الدموية، وبعد عدة ساعات يحدث تفاعل الطور المتأخر الذي قد يحدث أصلاً بواسطة ترينات الخلايا البيضاء leukotrienes والسايتوكينات. وتتوارد الخلايا الملتهبة بما فيها البعلميات الكبيرة والكريات القاعدية وغيرها من الكريات متعددة

الأشكال تحت تأثيرات التنظيم الكيميائي chemotactic. وتعد البروتينات الحبيبية للخلايا الإيوسينه شديدة السمية على خلايا مجرى الهواء. ويحدث بعد ذلك تفاعلات مشابهة فورية ومتأخرة في تفاعلات حساسية الجلد.



الشكل رقم (٤, ١٠). الحساسية المفرطة من النوع الأول.

مادة إبطاء التفاعل سرس - أي (SRS-A) (Slow reacting substance-A)

عبارة عن وسيط تفاعل المرحلة المتأخرة ويتكون عادة من تريتات الخلايا البيضاء C4 و D4. ويعد LTC4 تحديداً هو المتحكم القوي في العضلة القابضة على الشعب الهوائية.

التحسس بواسطة الحقن Anaphylaxis

عبارة عن التفاعل المنظم من الفئة الأولى الذي يشاهد لدى الحيوانات المتحسسة والمحقونة بمستضد غير طفيلي (allergen) مولد الأرجية (الحساسية) حيث إن إفراز الأمينات الموسعة للأوعية ومحدثة التشنج تسبب انقباضاً عضلياً ونباضاً وعائية متزايدة وانخفاضاً في ضغط الدم. كذلك قد يحدث تأثير على الدورة التنفسية أو الدموية. وقد تحدث تفاعلات التحسس لدى الإنسان، منها مثلاً لدغ النحل لدى الفرد ذي الحساسية.

التحسس الجلدي الموجب (PCA) (passive cutaneous anaphylaxis)

عبارة عن المعايرة للمستضد الخاص بالجلوبيولين المناعي إي IgE الذي يتحسس من خلاله الحيوان عند إعطائه حقنة تحت الجلد من مصل الاختبار وبعدها يأخذ في مقاومة المستضد غير الطفيلي مولد الحساسية. وإن وجد الجلوبيولين المناعي إي IgE الخاص في المصل فإن الخلايا البدنية الموضعية سوف تفتت حبيباتها degranulate محدثة نفاذية وعائية موضعية أكبر.

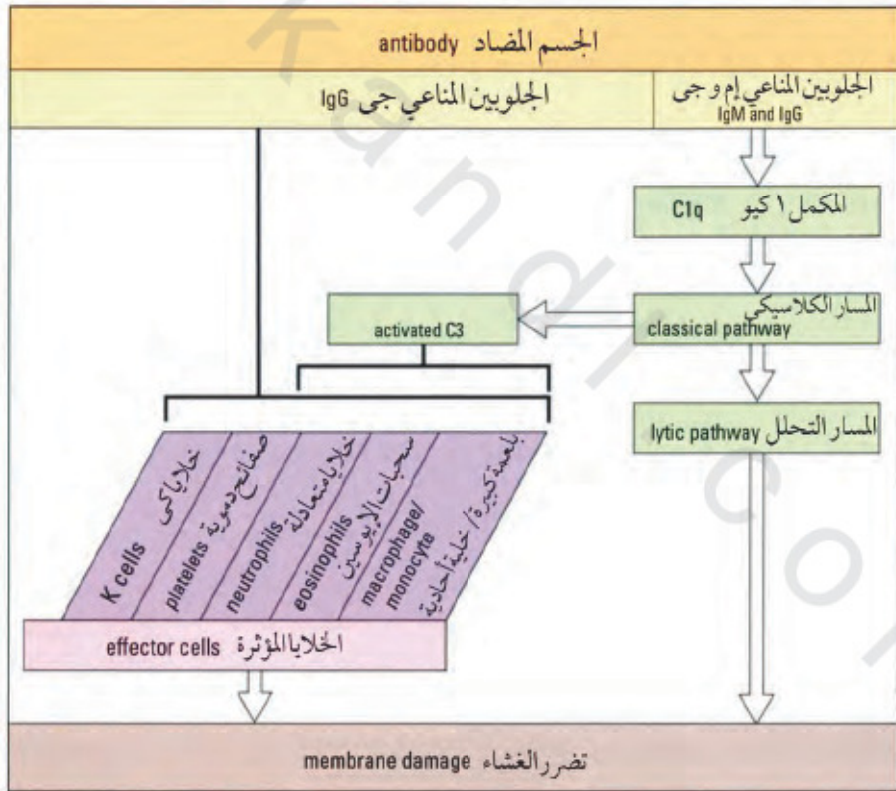
اختبار البثور Prick test

يستخدم لتحديد مدى الحساسية الفردية النوع الأول تجاه المستضدات غير الطفيلية allergen التي تظهر بشوراً على البشرة. ويظهر الأفراد ذوو الحساسية تفاعل الارتكاس الشروي والهباج النسيجي (wheal-and-flare reaction).

الحساسية المفرطة النوع الثاني (الوسيط بالجسم المضاد)

Type ii (Antibody-Mediated) Hypersensitivity

تحدث فرط الحساسية النوع الثاني بفعل الجسم المضاد الموجه للأغشية والمستضدات السطحية للخلية. وقد يحفز المكمل والخلايا المؤثرة بمستقبلات Fc γ ومستقبلات C3 سوف تشرك بعدها النسيج المستهدف. كما قد تتكون المعقدات المهاجمة للغشاء لأجل الفتك وإحداث الضرر به. ويتوقف مكان حدوث التلف على الأجسام المضادة المعنية.



الشكل رقم (٤,١١). فرط الحساسية النوع الثاني.

Transfusion reactions تفاعلات نقل الدم

تحدث هذه عندما يتم إعطاء دم متبرع غير مطابق لدم المستقبل ، وقد يكون لدى المتلقي أجسام مضادة طبيعية ضد الخلايا الغريبة كما يحصل ذلك في نظام فئات الدم ABO أو قد يحدث بعد نقل الدم. وقد تتسبب الأجسام المضادة بالتحلل الدموي التابع للمكمل أو قد يتم عزل الخلايا المتحسسة في الطحال والكبد.

Blood groups فئات الدم

عبارة عن نظم المستضدات السطحية المتنوعة للكريات الحمراء المتنوعة توجد في نفس الموقع على الكرموسوم alleles والتي يوجد بعضها على الأنسجة الأخرى. والشكل رقم (٤.١٢) يبين أشهرها.

داء التحلل الدموي لحديثي الولادة**Haemolytic disease of the newborn (HDNB)**

يحدث هذا من قبل الأجسام المضادة القادمة من الأمهات إلى الجنين على كريات الدم الحمراء والتي تعبر المشيمة وتفتك بها. وتصبح الأم متحسسة بالكريات الدموية الحمراء الجنينية والتي دخلت لدورتها الدموية عند الولادة، ومن ثم يكون أول طفل عادة غير متأثر. وأشهر الحالات تلك المشتملة على الأمهات ذات العامل الرازيسي (Rh factor) السالب والحاملات بأطفال ذوي عامل رازيسي موجب.

Rhesus prophylaxis المعالجة الوقائية للرازيسي

عبارة عن إعطاء الجسم المضاد D ضد العامل الرازيسي للنساء ذوات الرازيسي السالب مباشرة بعد الولادة لمولود لديه العامل الرازيسي الموجب وذلك لأجل القضاء على كريات الرازيسي الموجبة ومن ثم منعها من إصابة الأم بالتحسس.

Autoimmune hemolytic anemia فقر الدم المتحلل بالمناعة الذاتية

يحدث ذلك من قبل الأجسام المضادة الذاتية ضد الكريات الدموية الحمراء محدثة تلف بالكريات عن طريق التحلل أو العزل. وقد تكون الأجسام المضادة إما متلازمت دافئة أو متلازمت باردة وذلك حسب درجة الحرارة التي تتحد عندها.

وهن العضلات (MG) Myasthenia gravis

عبارة عن المرض المصحوب بضعف العضلات بسبب الزراعة العضلية العصبية المعاقة وذلك بسبب الأجسام المضادة الذاتية ضد مستقبلات الاستيل كولين.

الفقاع Pemphigus

عبارة عن الداء المناعي الذاتي الذي توجه من خلاله الأجسام المضادة ضد الجسيمات الرابطة ما بين الخلايا الكيراتينية keratinocytes. ويحدث هذا تفسخاً للبشرة مع حدوث تقرحات.

أعراض مرض جودباستور Goodpasture's syndrome

هو تفاعل من النوع الثاني يتم من خلاله إلحاق الضرر بالأغشية السفلية للرئة والكلية من الأجسام المضادة الذاتية

الحساسية المفرطة النوع الثالث (الوسيط بالمعقد المناعي)**Type III (Immune-Complex-Mediated) Hypersensitivity****المركبات المناعية Immune complexes**

عبارة عن مزيج من المستضد والجسم المضاد يكون عادة مرتبطاً بمكونات العناصر المكملية.

ترسيب المعقد المناعي Immune complex deposition

تنتج الحساسية المفرطة النوع الثالث من ترسيب المعقدات المناعية في جدران الأوعية الدموية والأنسجة، فالمعقدات تنشط الصفائح الدموية (لدى الإنسان) والكريات القاعدية عن طريق المستقبلات Fc، لإفراز الأمينات الموسعة للأوعية التي تسبب انقباضات في الخلية الطلائية المبطننة وتزيد من النفاذية الوعائية، وتؤدي بذلك إلى ترسيب المعقد. وتقوم المعقدات بتنشيط المكملات وتفرز عندها كلا من C3a و C5a وكلاهما محفز للكريات القاعدية في حين أن C5a هي المنظم الكيميائي للكريات البيضاء المصبوغة بالصبغة المتعادلة. في حين أن البلعميات غير القادرة على إحداث التقام خلوي للمعقدات المترسبة تفرز محتويات حبيبية و وسائط الأكسجين المتفاعلة

RoI محدثة تلفاً موضعياً. وسوف ترسب المعقدات على ما يبدو في مواقع الضغط المرتفعة والفلتر أو الاضطراب وخاصة الكلي.

منظومة system	المواقع الجينية gene loci	المستضدات antigens	تكرار الطرز المظهرية phenotype frequencies
اب صفر ABO	1	A, B or O	A 42% B 8% AB 3% O 47%
الريزس Rhesus	ثلاثة مواقع جينية متقاربة مترابطة 3 closely linked loci: major antigen=RhD	C or c D or d E or e	RhD ⁺ 85% RhD ⁻ 15%
كل Kell	1	K or k	K 9% k 91%
دوفي Duffy	1	Fy ^a , Fy ^b or Fy	Fy ^a Fy ^b 46% Fy ^a 20% Fy ^b 34% Fy 0.1%
ام ان MN	1	M or N	MM 28% MN 50% NN 22%

الشكل رقم (٤, ١٢). خمسة نظم أساسية لفئات الدم البشري.

التخلص من المعقد المناعي Immune complex clearance

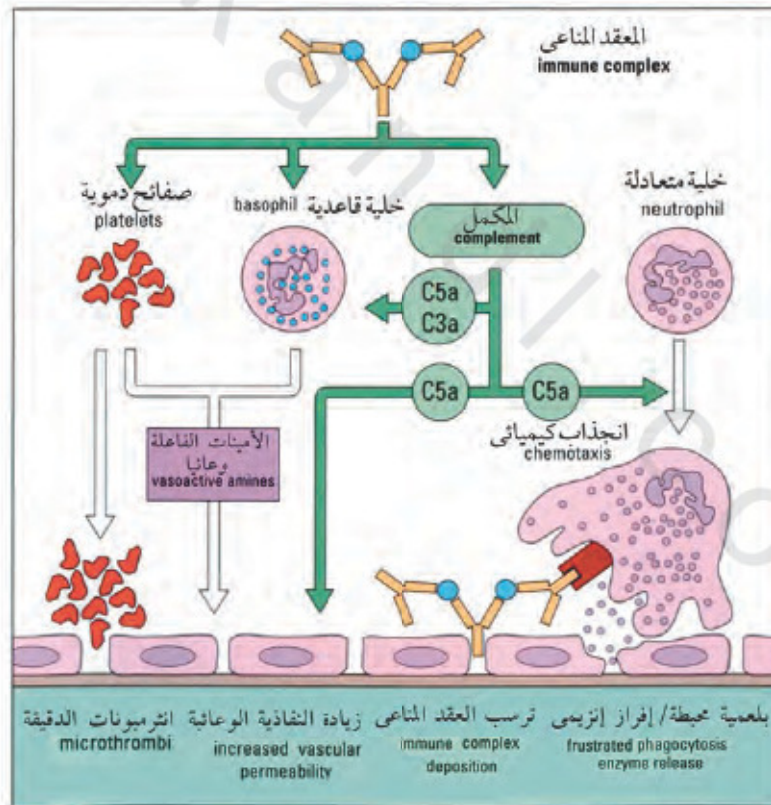
تؤخذ عادة المعقدات لدى الإنسان الموجودة في الدورة الدموية من قبل الخلايا الحمراء وتنقل إلى الكبد حيث يتم نقلها إلى الخلايا البلعمية التي تقوم بتكسيرها والعوامل المؤثرة في هذه العملية هي: ١- حجم المعقدات ٢- فئة وألفة الجسم المضاد و ٣- تكافؤ المستضد و ٤- مقدار المركب. ويفسر هذا العامل الأخير السبب في حصول داء المعقد المناعي في العدوى التي تفرز كميات هائلة من المستضد وفي الأمراض المناعية الذاتية حيث هنالك إمداد جاهز من المستضد الذاتي autoantigen .

أمراض المركب المناعي Immune complex diseases

تحدث هذه الأمراض عندما تتواجد كميات مترسبة مفرطة للمعقد المناعي في أعضاء معينة. ويبين الشكل رقم (٤,١٤) أعراض مرض المعقد المناعي بسبب المناعة الذاتية (العلوي) والعدوى (السفلى).

الاعتلال المصلي Serum sickness

عبارة عن تفاعل من الفئة الثالثة يحدث ويصيب الأفراد الذين حقنوا من مصل غريب، فالأجسام المضادة صنعت للمستضدات المصلية وسيكون هنالك تكون لمعقد مناعي هائل مسببا التهابات المفاصل والكلية.



الشكل رقم (٤,١٣). ترسب المعقد المناعي.

تفاعل آرثوس Arthus reaction

عبارة عن تفاعل جلدي يشاهد ويكون كمنطقة حمرة ومتورمة ويحدث ذلك بعد مرور ٥-٦ ساعات كحد أعلى من أخذ حقنة تحت الجلد من المستضد. ويكون سببه ارتباط الجلوبيولين المناعي جى IgG مع المستضد المحقون وتحدث الالتهابات من خلال آليات الفئة الثالثة.

	مخثرات دوارة circulating complexes	الأوعية الجلدية vasculitis	التهاب الكبد hepatitis	التهاب المفاصل arthritis	ترسبات جلدية skin deposits
التهاب المفاصل الرماتويدي rheumatoid arthritis					
الذئبة الحمراء الجهازية systemic lupus erythematosus (SLE)					
التهاب الأوعية الدموية polyarteritis					
التهاب العضلات polymyositis التهاب الجلد dermatomyositis					
التهاب الأوعية الجلدية cutaneous vasculitis					
الحذام leprosy					
الملاريا malaria					
داء النوم trypanosomiasis					
التهاب بطانة القلب البكتيري bacterial endocarditis					
التهاب الكبد hepatitis					

الشكل رقم (٤,١٤). أمراض المعقد المناعي: مواقع الترسب.

الحساسية المفرطة النوع الرابع (المتأخر)

Type Iv (Delayed) Hypersensitivity (Dth)

ينشط هذا النوع من خلال عدد من التفاعلات التي تحدث بعد مرور ١٢ ساعة كحد أعلى من بعد مواجهة المستضد والمعتمد على الخلايا تي المتفاعلة مع المستضد وليس من الجسم المضاد. وتعد الخلايا المسئولة الفئة الفرعية المحددة وظيفياً من الخلايا $CD4^+T_H$ وقد جرى على الأقل وصف أربعة أنواع من التفاعل ولكنها قد تحدث بشكل مصاحب أو متسلسل في التفاعل مع مستضد معين. فعلى سبيل المثال ان استمر المنبه المستضدي ، فقد يحدث تفاعل من النوع الدرني tuberculin-type في الحبيبات.

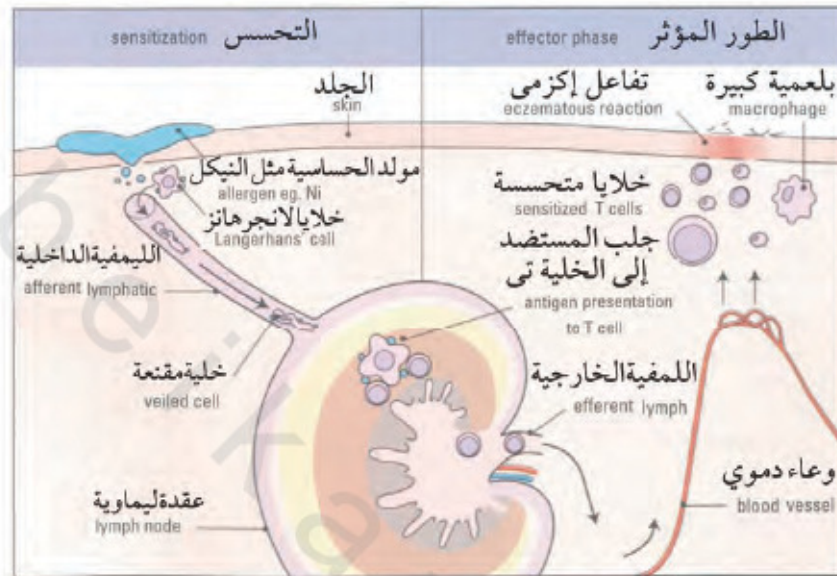
تفاعلات جونز موت (الحساسية المفرطة للكريات القاعدية تحت الجلد)

Jones Mote reactions (Cutaneous basophile hypersensitivity)

تظهر هذه خلال ٢٤ ساعة في مواجهة الجلد للمستضد. وتصبح المنطقة الواقعة أسفل البشرة مرتشحة ومعبأة بالكريات القاعدية لمدة ١-٦ يوم مع تورم جلدي يصل لأقصى درجه في اليوم الأول.

الحساسية المفرطة بالتماس Contact hypersensitivity

تحدث هذه تفاعلاً جلدياً إكزيمياً لدى الأفراد مفرطي الحساسية ، وتستغرق ٤٨ ساعة كحد أعلى بعد التماس مع المستضدات غير الطفيلية. وقد تكون هذه المستضدات جزئيات كبيرة أو جزئيات صغيرة haptens (مثل النيكل) الذي يلتصق مع بروتينات الجسم الطبيعية ويقوم بتغييرها. وتقوم خلايا لانجرهانز بأخذ هذه المستضدات وجلبها للخلايا تي في العقد الليمفاوية الموضعية. وعند معاودة مواجهة هذه المستضدات ، فإن الخلايا تي المتحسسة سوف ترتحل إلى الموقع الجلدي مسببة التفاعل المتصف برشاحة الخلية الأحادية النوى مع أذمة وتكون حويصلات دقيقة في البشرة. وعادة تكون البشرة مرتشحة بعدد متزايد من الخلايا البيضاء.



الشكل رقم (٤, ١٥). أطوار التحسس والعامل المؤثر للحساسية المفرطة بالتماس.

الحساسية المفرطة النوع الدرني Tuberculin-type hypersensitivity

هو في الأصل التفاعل الناتج عن إعطاء حقنة تحت الجلد من الدرن للمرضى الذين يعانون من داء السل والذين ظهرت لديهم الحمى والتورم في موضع الحقنة. ويشير المصطلح الآن إلى تفاعل الجلد المستحث بفعل المستضد والبلعيمات الأحادية النوى. وإن استمر المستحث المستضدي فإنه سيحدث تفاعلاً حبيبيًا. وقد يحفز هذا النوع من التفاعل لدى الشخص المتحسس من خلال العديد من المستضدات الميكروبية وغير الميكروبية.

التفاعلات الحبيبية Granulomatous reactions

تحدث هذه عندما يكون هنالك محفز مستمر لا تقدر البلعيمات على إزالته، فالأجسام غير المستضدة (مثل talc) تستحث الحبيبات غير المناعية في حين أن

المرضات المستمرة مثل *Mycobacterium spp.* و *Schistosoma spp.* تنشيط الحبيبات المناعية. وتتكون بقعة في المنطقة المصابة من سجاج الخلايا الطلائية والبلعميات المحيطة بالعامل المعدى والذي بدوره يكون محاطاً بغلغل من الخلايا الليمفاوية. كذلك قد تظهر كبسولات كولوجينية حول بعض المرضات بسبب انتشار الألياف والأرومات الليفية.

الخلايا الطلائية Epithelioid cells

عبارة عن خلايا مستوية كبيرة بها كميات هائلة من الشبكة الإندوبلازمية وتشاهد بشكل حبيبي ويعتقد بأنها تستمد من الخلايا البلعمية على الرغم من احتوائها على الاجسام البلعمية وليس على البلعميات الكبيرة ومع ذلك فإن تكوين السيتوكين من قبل هذه الخلايا (مثل عامل النخر التورمي TNF) يعتبر مهماً في التفاعل الحبيبي.

الخلايا العملاقة Giant cells

عبارة عن خلايا متعددة النوى وكبيرة توجد في الحبيبات النابعة من انتشار البلعميات الكبيرة و/أو الخلايا الطلائية.

استجابات النوع تي المساعدة الأولى TH-1 type responses

تظهر بعد الأمراض (مثل التصلبات المتعددة) في الوسط عند الاستجابات المناعية الوسيطة للخلية النشطة. وتعد تلك التفاعلات T_H1 ضارة تحديداً في CNS. ولا تعد هذه من الحساسية المفرطة النوع الرابع، كما عرف سابقاً لأنه لم يتم تحديد هوية المستضد المستحث وإنما هنالك أوجه تشابه بينهما.

اختبار تثبيط الارتحال (MIT) Migration inhibition test

تكشف هذه المعايرة عن الخلايا تي المتحسسة وتكون الخلايا المختبرة مغلقة بالخلايا الأحادية والمستضد في الأنابيب الشعرية وتزرع بعدها على أطباق الآجار. وإن

وجدت الخلايا تي الحساسة ضد المستضد فإنها تفرز السيتوكينات الخلوية (MIF، IL-8، وغيرها) التي تحد من عملية ارتحال الخلايا الأحادية.

Patch testing العملية

يستخدم لأجل تقييم الحساسية المفرطة النوع الرابع عند التماس مع المستضدات غير الطفيلية allergen حيث يوضع المستضد على البشرة وإذا حدث تفاعل إكزيمي بعد ذلك بحوالي ٤٨ ساعة فإن ذلك يدل على أن لدى الفرد حساسية من ذلك المستضد.