

نقص ایمنی

نقص ایمنی به دو صورت می باشد :

- ۱- نقص ایمنی ارثی یا اولیه؛
  - ۲- نقص ایمنی اکتسابی.
- نقص ایمنی اولیه
- گروهی از بیماری هایی که در اثر اختلالات ژنتیکی در یک یا چند بخش از سیستم ایمنی ایجاد می شود نقایص ایمنی مادرزادی<sup>۱</sup> یا اولیه خوانده می شود.
- نقص ایمنی ثانویه
- به گروهی از بیماری های ایمنی که در اثر عفونت های، اختلالات تغذیه ای و بعضی از روشهای درمانی با حذف یا تضعیف عملکرد بخشهایی از سیستم ایمنی ایجاد می شوند، نقص ایمنی ثانویه یا اکتسابی<sup>۲</sup> گویند.
- انواع اختلالات اولیه

- ۱- نقص ها و کمبودهای ارثی کمپلمان
- ۲- نقص های مربوط به انفجار تنفسی فاگوسیت ها
- ۳- اختلال در چسبندگی لکوسیت ها
- ۴- نقص های ایمنی سلولی، مانند سندروم چدیاک هیگاشی (نقص اتوزوم مغلوب در سلول های NIC و گرانول های سیتوپلاسمی آن ها و نقص در CTL ها یا گرانول های حاوی مواد سیتوتوکسیکی).

۵- نقص پاسخ های آنتی بادی

۱- اختلالات اولیه لنفوسیت B

الف) xla (برتون)

ب) نقص IgA

ج) نقص زیر کلاس های IgG

د) نقص ایمنی متغیر شایع (CVID)

ه) هایپوگاماگلوبولینمی گذاری کودکان

۲- نقایص ایمنی وابسته به کروموزوم X

الف) CGD

ب) سندروم ویسکوت الدریدج (WAS)

ج) SCID

د) X-la

ه) نقص ایمنی با افزایش IgM

۳- نقایص اولیه لنفوسیت T

الف) SCID (اتوزوم مغلوب)      ب) نقص ADA      ج) نقص PNP

congenital<sup>۱</sup>  
acquired<sup>۲</sup>

کلیه منابع ارائه شده توسط مرکز نخبگان دارای شابک، فیبا و مجوز وزارت ارشاد می باشد و هرگونه برداشت و کپی برداری از مطالب بیگردد قانونی دارد

(د) نقص MHCII ه) سندروم دی جورج (و) آتاکسی تانژکتازی

(ح) سندروم ویسکوت التدریج (وابسته به X مغلوب)

۴- کمبود ارثی اجزاء کمپلمان : آنژیوادم ارثی

۵- اختلال در چسبندگی لکوسیت ها : LAD2 و LAD1

آگاماگلوبولینمی وابسته به X (Xla)

این بیماری بنام سندروم برتون معروف است که در آن لنفوسیت های B نقص تکاملی دارند. علت بیماری موتاسیون در BTK<sup>3</sup> است در این بیماری تعداد سل های بالغ خون محیطی با مارکرهای CD19 و CD20 به کمتر از ۱/۱ درصد می رسد در حالیکه تعداد per-B-cell های مغز استخوان نرمال است. ژن ناقص در بازوی بلند کروموزوم X قرار دارد و بواسطه نقص آنزیم تیروزین کیناز (BTK) تکامل preB به B نابالغ دچار اختلال می شود، لذا در خون میزان Ab و B سل به شدت کاهش می یابد.

بیماری در جنس مذکر دیده می شود و جنس مونث های خانواده همگی سالم می باشند. به علت کاهش آنتی بادیهای سرمی عفونت های خارج سلولی و کپسول دار و چرک زا در این افراد شایع است، از جمله هموفیلوس، پنوموکوک، استاف. از یافته های اختصاصی این بیماران فقدان گاماگلوبولین در خون است. این بیماری شایعترین نقص ایمنی مادرزادی است که سلولهای B در روند تکامل ناقص هستند. BtK در انتقال پیام تمایزی توسط گیرنده preB دارای نقص است. سندرم هایپر IgM (HlgM) :

این بیماری بعلت فقدان بیان CD40L روی T سل فعال (اولیه) یا نقص آنزیم سیتدین دامیناز (ثانویه) ایجاد می شود. در این بیماری چون واکنش (CD40-CD40L) انجام نمی شود، لذا اغلب وقایع در مرکز زایگر محدود می شود. مهمترین این وقایع تشکیل مرکز زایگر و تعویض کلاس است. CD40 یک مارکر اغلب APC است. یکی از قویترین کارکردهای تحریک B، تکثیر B و تعویض کلاس B سل است.

در این بیماری فقط IgM و IgD ساخته می شود و در سرم به میزان بسیار کم IgG دیده می شود. این بیماران نقص تولید IgG علیه آنتی ژنهای وابسته به تیموس دارند اما بر ضد آنتی ژنهای قندی توانایی تولید پاسخ دارند. CD40L برای بلوغ طبیعی T سل ها ضروری نیست. درمان این بیماران با تزریق آنتی بادی وریدی (IVIG) است که میزان 600mg داخل وریدی در کیلوگرم است. این بیماران فاقد مراکز زایگر و فولیکول ثانویه بوده بطوریکه عفونت های خارج سلولی در آن شایع است. CD40 برای ترشح Gmcsf لازم بوده زیرا این بیماران در لکوسیتوز ناتوان هستند. از یافته های شایع این بیماران ، زخم، تاول شدید است.

سندروم لنفوسیت برهنه :

کمبود MHCI :

در این حالت گزینش CTL در تیموس در فقدان MHCI کاهش یافته و نسبت CD4/CD8 افزایش می یابد. به دلیل وجود MHCII نرمال، تولید Ab طبیعی است. این افراد غالباً دارای T سلهای  $\gamma\delta$  اند که غیر وابسته به MHCI و وابسته به CDI است. این افراد دارای DTH نرمال هستند زیرا DTH ناشی از تحریک TCD4 است.

کمبود MHCII :

<sup>۳</sup> Bruton tyrosin kinase

در تیموس سلولهای اپی تلیال بواسطه بیان MHCII در گزینش T سل های CD4 نقش برجسته دارند. کاهش MHCII با کاهش TCD4 همراه است. این افراد می توانند پیوند را رد کنند چون TCL دارند و به PHA پاسخ می دهند. فقدان و کاهش سایتوکاین های TH با اختلال در واکنش CD40L-CD40 همراه بود که منجر به هیپوگاماگلوبولینمی می شود.

سوال - برای تشخیص افراد مبتلا به سندرم لنفوسیت برهنه عمدتاً از کدام آزمون استفاده می شود؟ (ارشد ۱۴۰۰)  
الف) Radioimmunoassay

ب) HLA-Typing

ج) ELISA

د) ELISPOT

- گزینه (ب) صحیح است.

سوال - در کدام یک از سندرم های زیر تکامل غیرطبیعی عروق و هیپوکلسمی مشاهده می شود؟ (ارشد ۱۴۰۰)

الف) در ژرژ (ب) بروتون (ج) چدیاگ - هیگاشی (د) ویسکوت آلدریچ

- گزینه (الف) صحیح است.

کمبود انتخابی ایزوتایپ های ایمونوگلوبولین :

۱- کمبود انتخابی IgA :

تقریباً از هر ۸۰۰ نفر یک نفر در تولید IgA نقص دارند. بسیاری از بیماران کاملاً طبیعی بوده و برخی از آنها گاهی به عفونت های تنفسی و اسهالی مبتلا هستند. بعضی نیز دارای اختلالات اتوایمن در روده و مجاری تنفسی می باشند. در سرم این افراد سطح IgA سرمی به کمتر از 50mg/ml می رسد و سطح IgM و IgG طبیعی یا افزایش یافته است. در این بیماران تبدیل B سل به پلاسماسل مولد IgA رخ نمی دهد. بواسطه تزریق خون این بیماران بر ضد IgA آنتی بادی ساخته و حساسیت تیپ ۳ ایجاد می شود. شاید علت Xla به نقص تولید IL5 و TGFβ یا نقص پاسخ B سل به این سایتوکاین ها یا نقص داخلی سلول B در تمایز به پلاسماسل باشد.

۲- کمبود انتخابی زیر کلاس های IgG :

در این بیماران سطح سرمی IgG طبیعی است، اما غلظت یک یا چند زیر کلاس IgG از حد نرمال کمتر است. کمبود IgG3 شایعترین نوع کمبود زیر کلاس های IgG در بزرگسالان است و کمبود IgG همراه کمبود IgA در کودکان شایع تر است. این افراد گاه عفونت های مکرر دارند و گاه فاقد علائم بالینی هستند. کمبودهای انتخابی زیر کلاس های IgG به ندرت به علت حذف هموزیگوت ژنهای نواحی ثابت (Cγ) می باشد و غالباً بعلت تمایز غیر نرمال لنفوسیت های B است.

نقص ایمن متغیر (CVID) :

این بیماران در پاسخ علیه عفونت ها و واکنش ها ناتوان هستند. این بیماران در تحریک B سل و تولید Ab دارای نقص می باشند. کمبود IgG و عفونت های چرکزا مهمترین عوارض بیماری هستند. در این بیماران لنفوسیت های B بالغ دیده می شوند اما پلاسماسل ها در بافت های لنفوئیدی دیده نمی شود که یکی از دلایل CVID نقص در تمایز B سل به پلاسماسل است. اساس ژنتیکی بیماری ناشناخته است. این بیماران دچار ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی، سندروم سوء جذب همراه کاهش وزن، عفونت های گوش، پنومونی، کاهش گاماگلوبولین خون می باشند.

### سندروم دی جورج :

این سندروم در واقع هیپوپلازی تیموس است. این نقص بعلت اختلال در تکامل جنینی سومین و چهارمین بن بست حلقی بصورت مادرزادی است. نارسایی های تکاملی جزئی و یا کامل دی جورج با علائم هیپوپلازی یا عدم تشکیل تیموس منجر به نقص جزئی یا کامل ایمنی سلولار اکتسابی خواهد شد. در خون این بیماران یا T سل دیده نمی شود یا به تعداد کم دیده می شوند. از ویژگیهای سندروم دی جورج علاوه بر نبود یا کاهش غده تیموس می توان کم کاری غده پاراتیروئید، اختلالات قلب، عروق و تغییر قیافه است.

نمونه مشخص نقص ایمنی سلولار اکتسابی در موشهای برهنه (آتمیک) دیده می شود که بنام موش های nude نیز معروفند. این موش ها علاوه بر هیپوپلازی تیموس، فاقد مو بوده و بطور ارثی در سلولهای پوششی پوست دچار نارسایی می باشند. این موش ها در پاسخ به آنتی ژنهای وابسته به تیموس، ایجاد DTH، دفع پیوند الوگرافت، پاسخ به فیتوهماگلوآنتیجین و LTT دارای نقص هستند. بعلت افزایش سلولهای NK در این موش ها و تولید  $IFN\gamma$ ، ماکروفاژ تحریک شده و حذف میکروب های داخلی سلولی را تقویت می کند. بنفوسیت های T این افراد در واکنش مختلط لکوسیتی (MLR) شرکت نمی کنند. پیوند تیموس جنین یا مغز استخوان با HLA یکسان در درمان این بیماران توصیه می شود.

### سندروم ویسکوت آلد ریچ :

این بیماری همراه اگزما، ترومبوسیتوپنی و نقص ایمنی همراه است. این بیماری وابسته به X در اثر جهش در ژن رمزگردان پروتئینی ایجاد می شود که در سلولهای هماتوپونتیک به مولکولهای آداپتور و اجزای اسکلتی اتصال می یابد. به علت فقدان این پروتئین، پلاکت ها و لکوسیت ها کوچک مانده و تکامل طبیعی پیدا نمی کنند و در مهاجرت دچار مشکل می شوند. این افراد دارای اگزمای شدید، عفونت های چرک زا و فرصت طلب بوده و سرم این افراد با افزایش IgA و IgE مقادیر نرمال IgG و کاهش IgM روبرو است.

### آتاکس تلانژکتازی :

نوعی بیماری است که همراه اختلال در راه رفتن (آتاکسی) و تغییر شکل عروقی (تلانژکتازی) و نقص ایمنی می باشد. این بیماری در اثر جهش در ژنی ایجاد می شود که محصولات آن احتمالاً در ترمیم DNA شرکت دارند. کمبود این محصول ژنی در طی روند نو ترکیبی بخش های ژن گیرنده آنتی ژنیک، موجب نقص در ترمیم DNA می شود و بلوغ لنفوسیتی دچار اختلال می شود. در این بیماری ارثی شکستگی های کروموزومی در ژن های ایمونوگلوبولین و TCR ایجاد می شود در ۷۰٪ بیماران کمبود IgA و برخی دیگر کاهش IgG2 و IgG4 دارند.

نقص ایمنی مرکب شدید<sup>۴</sup> (SCID) :

این بیماران دارای عوامل زیر است :

۱- جهش در زنجیره لامشترک (C $\gamma$ ) :

تقریباً نیمی از موارد SCID وابسته به جنس به علت جهش در ژن کد کننده زنجیره  $\gamma$  مشترک در گیرنده های سایتوکائینی از جمله گیرنده اینترلوکین های ۲، ۴، ۷، ۹ و ۱۵ است. در SCID های وابسته به کروموزوم X بلوغ لنفوسیت های T و سلولهای NK مختل شده و تعداد این سلولها کاهش می یابد. علت اصلی این بیماری ناتوانی سلولهای T و NK در پاسخ به IL4 است که دارای زنجیره گاما در گیرنده خود است.

<sup>۴</sup> Severe combined immunodeficiencies

۲- کاهش آنزیم آدنوزین دامیناز (ADA) :

ADA در مسیر فرعی متابولیسم پورین ها عملکرد داشته و دامیناسیون غیر قابل برگشت آدنوزین به اینوزین و ۲- دزوکسی آدنوزین به ۲- دزوکسی اینوزین را کاتالیز می کند. بواسطه کمبود این آنزیم ذخیره دزوکسی آدنوزین و پیش سازان آن یعنی آدنوزیل هموسیتستین و دزدکسی آدنوزین تری فسفات (dATP) افزایش می یابد. این محصولات دارای اثرات توکسیک بر سلول بوده و از ساخت DNA نیز جلوگیری می کند. لنفوسیت های B و T نسبت به سایر سلولها به کاهش این آنزیم حساس تر و دچار مرگ می شوند.

۳- کاهش آنزیم پورین نوکلئوزید فسفریلاز (PNP) :

این آنزیم مثل ADA در کاتابولیسم پورین ها شرکت دارد. این آنزیم تبدیل اینوزین به هیپوگزانتین و گوانوزین به گوانین را کاتالیز می کند. بواسطه کاهش PNP شاهد افزایش ذخیره دزوکسی گوانوزین و دزوکسی گوانوزین تری فسفات شده که دارای آثار توکسیک روی لنفوبلاست ها به خصوص گروه T سل ها دارد.

۴- جهش در ژنهای RAG1 و RAG2 :

شدیدترین و حادثترین نوع SCID در موش های فاقد RAG (ریکامبیناز) دیده شده که لنفوسیت های B , T و سلولهای رده میلوئیدی به خصوص گرانولوسیت ها وجود ندارند که احتمالاً ناشی از نقص سلولهای ریشه ای خونساز است.

۵- جهش در ژنهای آنزیم JAK3 :

آنزیم JAK3 کیناز با زنجیره های  $\gamma$  مشترک در گیرنده اینترلوکین ها همکاری داشته و در انتقال سیگنال زنجیره  $\gamma$  شرکت دارد.

نقص فاگوسیت :

۱- نقص در چسبیدن لکوسیت ها (LAD)<sup>۵</sup>

این بیماری به دو فرم دیده می شود :

الف) LADI :

اختلال نادر اتوزوم مغلوب است که مبتلایان دارای عفونت های مکرر باکتریال و قارچی بوده و زخم های آنها بهبودی ندارند. چسبندگی لکوسیت ها مختل شده و شخص دارای نتروفیلی است. در این بیماران خانواده مولکولهای چسبندگی بتا دو اینتگرین ها (CD18CD11) در سطح لکوسیتها بیان نشده یا کم بیان می شود. خانواده B2 اینتگرین ها شامل LFA1 (CD18CD11a)، Mac1 (CD18CD11b) و CR4 (CD18CD11c) می باشند. این مولکولها در چسبیدن لکوسیت ها به سلولها و بافت های دیگر به بیگانه خواری شرکت دارند. در همه بیماران نارسایی در زنجیره  $\beta$  (CD18) می باشد که منجر به کاهش فاگوسیتوز، کموتاکسی، دیپدز می شود. چون CR3 (Mac1) نقش برجسته ای در فاگوسیتوز دارد، لذا برداشت کمپلکس های ایمنی کم می شود. در این حالت عفونت های پیوژنیک زیاد می شود. از AntiCD18 برای کاهش چسبندگی و کاهش رد پیوند و کاهش GVHD استفاده شده است. T سل به دلیل داشتن  $\beta_1$  اینتگرین (VLA4) با اتصال به VCAM1 می تواند بدون مشکل در غده لنفاوی لانه گزینی کند. لانه گزینی B سل به دلیل داشتن  $\alpha_4\beta_7$  (LPAM1) برای اتصال به MAdcam1 مختل نمی شود.

ب) LAD2 :

از نظر بالینی از LADI غیر قابل افتراق است. این بیماری ناشی از عدم وجود سیالین لوئیس x (Sialtl-lewisx) در نترفیل هاست که برای اتصال به E.selection و P.selectin در اندوتلیوم فعال شده به سایتوکاین لازم است. بیماری LAD2 ناشی از جهش در ژنهای کد کننده آنزیم های موثر در متابولیسم فوکوز است. فوکوز شاخص قندی Selx است. در بیماری LAD2 در واقع عمل Rolling (غلتیدن) مهار شده است.

از اولین نشانه های بیماری LAD عفونت های مکرر و تاخیر در جدا شدن بندناف است. تولید Ab نرمال است، زیرا بدون LFA1 اتصال T, B نیز رخ می دهد. چون لکوسیت ها وارد بافت نمی شوند، لذا در خون تعداد آنها زیاد می شود.

### بیماری گرانولوماتوز مزمن کودکان (CGD) :

این بیماری ناشی از نقص آنزیمی کمپلکس (NADPH) اکسیداز است. بعلت این نقص کشتن داخل سلولی در فاگوسیت ها مختل شده و عفونت های راجعه و پیوژنیک افزایش می یابند که در نهایت منجر به تولید گرانولوم به خصوص در دوران کودکی می شود.

آنزیم NADPH اکسیداز یک کمپلکس است که کامل شدن آن در غشاء فاگوزوم سلولی که فاگوسیتوز انجام داده تکمیل می شود. زیرا واحدهای ۲۱ و ۹۱ با هم مجموعه غشایی بنام سیتوکروم b558 را می سازند. زیرا واحدهای ۶۷ و ۴۷ بطور طبیعی در سیتوپلاسم قرار دارند. با ارسال یک محرک فاگوسیتی زیرا واحد ۴۷ هیپرفسفریله می شود و به زیر واحد ۶۷ و سایر اجزاء سیتوزولی می چسبد. پس این اجزاء به سمت غشاء حرکت کرده و با اتصال به b558 مجموعه کامل می شوند. در بعضی منابع زیر واحد ۲۲ را غشایی و ۲۱ را سیتوزولی می دانند.

SGD مرتبط با X متداول ترین شکل بیماری بوده که توسط جهش هایی در ژن کد کننده gp91phox رخ می دهد. CGD اختلال ارثی فاگوسیت است. بیماران CGD، مبتلا به استاف، اشیریشیا، لژیونلا و اسپریژیلوس به طور مکرر می شوند. فاگوسیت های این بیماران قادر به احیای NBT نیست. درمان این بیماران با تحریک انفجار تنفسی بواسطه  $\gamma$  IFN انجام می شود.

این بیماران به باکتری های کاتالاز مثبت حساس ترند، زیرا کاتالاز H2O2 را تجزیه می کند. لکوسیت های این بیماران دارای چسبندگی نرمال است.

پیوند مغز استخوان برای این بیماران مفید است.

سوال - آزمون حلقه های برشی گیرنده سلول (C) جهت تشخیص کدامیک از بیماری های زیر کاربرد دارد؟ (ارشد ۱۴۰۲)

(الف) نقص ایمنی مختلط شدید CCID

(ب) سندرم لنفوسیت برهنه

(ج) اتوزمی مغلوب همراه با نقایص ایمنی سلولی

(د) سندرم ویسکوت آلدریچ WAS

- گزینه (الف) صحیح است.

تست های تشخیصی CGD :

۱- نیترو بلواتترا زولیوم (NBT) :

اضافه کردن یک قطره خون به NBT و PMA (فوربیل میریستات استات) منجر به تحریک آنزیم فاگوسیت اکسیداز (NADPH اکسیداز) شده و NBT و رنگ آبی احیا می شود که دلیل بر سلامت انفجار تنفسی است. می توان رسوب فورمازان (رسوب آبی رنگ NBT) را استخراج کرده و با اسپکت آنرا سنجش کمی کرد.

۲- فلوسایتمتری - دی کلروفلورسین

۳- فلوسایتمتری با دی هیدرو رودامین (DHR)

۴- تست کمی لومینانس که یک تست اختصاصی و کمی است و ۱۰ دقیقه بعد از فاگوسیتوز مثبت می شود.

### تست های فصل:

۱) کدام یک از رسپتورهای زیر در آلودگی سلول با HIV نقش دارند؟

الف) CD2      ب) CD4      ج) CD6      د) CD8

۲) ویروس HIV از همه راه های زیر ماکروفاژ را آلوده می کند، به جز:

الف) اتصال به رسپتور FC در سطح ماکروفاژ

ب) بیگانه خواری کمپلکس ایمنی با واسطه آنتی بادی

ج) بیگانه خواری کمپلکس ایمنی با واسطه کمپلمان

د) از طریق اتصال به مولکول CD4

۳) کدام نقص ایمنی ناشی از نقص در سیستم کمپلمان است؟

الف) ادم آنژیونروتیک ارثی      ب) سندرم ویسکوت آلدریچ

ج) آتاکسی تانژکتازی ارثی      د) سندروم دی جرج

۴) همه موارد ذیل از ویژگی های آگاماگلوبولینمی وابسته به کروموزوم X می باشند، به جز:

الف) فقدان سلول های B و T در خون محیطی

ب) میزان IgG در سرم کمتر از نرمال با فقدان سایر کلاس های ایمونوگلوبولین

ج) بروز علائم عفونت های مکرر در ۶-۵ ماهگی

د) پاسخ مناسب به درمان با ایمونوگلوبولین

۵) نقص در کدام یک از پروتئین های ذیل موجب هموگلوبین اوری شبانه پارکسیمان (PNH) می گردد؟

الف) C5      ب) DAF      ج) C8      د) C9

۶) نقص در سیستم NADPH اکسیداز پلی مرف ها سبب می شود؟

الف) بیماری هاشی موتو      ب) عفونت استریپتوکوکی و جذام

ج) بیماری گرانولوماتوز مزمن      د) نقص در چسبندگی لوکوسیت ها

۷) کدام یک از مولکولهای زیر به عنوان گیرنده ویروس Epstein شناخته شده است؟

الف) CD22      ب) CD21      ج) CD4      د) CD32

۸) کدام تست در بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) دچار اختلال می باشد؟

الف) شمارش لکوسیت ها      ب) شمارش پلاکها

ج) میزان فعالیت سلولهای NK      د) تست NBT

- ۹) در کدام یک از بیماریهای نقص ایمنی، انتقال خون کامل می توان منجر به شوک آنافیلاکسی شود؟  
الف) سندروم ویسکوت آلدریچ  
ب) ر کمبود آدنوزین دامیناز  
ج) کمبود انتخابی IgA  
د) سندرم لنفوسیت های برهنه
- ۱۰) کدام یک از اختلالات کرموزومی زیر در لنفوم بورکیت اتفاق می افتد؟  
الف) جابجایی قسمتی از کروموزوم ۸ به کروموزوم ۱۴  
ب) جابجایی ژن کد کننده زنجیره سنگین از کروموزوم ۱۴ به کروموزوم ۲  
ج) جابجایی ژن C-MgC از کروموزوم ۱۴ به کروموزوم ۸  
د) جهش در قسمت متغیر ژن ایمونوگلوبولین
- ۱۱) همه موارد زیر در خون محیطی در AIDS دیده می شود، به جز :  
الف) کم شدن منوسیت ها  
ب) رتیکولوسیتوز  
ج) کم شدن لنفوسیت ها  
د) انحراف به چپ گرانولوسیت ها
- ۱۲) مکانیسم عمل AZT چگونه است؟  
الف) از به هم پیوستن ویروس و سلول جلوگیری می کند.  
ب) مانع اتصال CD4 و gD12 می شود.  
ج) آنزیم ترانس کریپتاز معکوس را مهار می کند.  
د) هیچ کدام
- ۱۳) محل اصلی استقرار ویروس HIV در بافت لنفوئیدی کجاست؟  
الف) سینوس ها زیر کپسولی  
ب) سینوس های مدولاری  
ج) منطقه پاراکورتیکال  
د) فولیکولهای ثانویه
- ۱۴) نقص ایمنی ثانویه می تواند در اثر کدامیک از عوامل زیر باشد؟  
الف) فقر غذایی  
ب) اشعه X  
ج) عفونت های ویروسی  
د) تمام موارد فوق
- ۱۵) نقص ایمنی ارثی اولیه همراه با بلوغ معیوب سلولهای pre B سل است؟  
الف) بیماری CGD  
ب) نقص ایمنی مرکب شدید  
ج) بیماری بروتون  
د) سندروم Nes1.f
- ۱۶) عدم تولید ژ «CD40L سلول T منجر به چه نوع نقص ایمنی می شود؟  
الف) سندرم هایپر IgM  
ب) نقص IGA  
ج) آگاماگلوبولینمی وابسته به X  
د) نقص در ایمنی با واسطه سلولی
- ۱۷) شایعترین فرم کمبود ایمنی همورال است؟  
الف) آگاماگلوبولینمی وابسته به کروموزوم X  
ب) آپلازی تیموس  
ج) کمبود انحصاری IgA  
د) سندرم ویسکوت آلدریچ
- ۱۸) در کلیه بیماری های زیر مقدار IgE سرم افزایش می یابد، به جز :



الف) تب یونجه

ب) سندرم جاب - بوکلی jobs-buckly

ج) آگزمای اتوپیک

د) آنژیوادم ارثی

۱۹) کدامیک از روش های ذیل به صورت روتین برای تشخیص افراد HIV مثبت مورد استفاده قرار می گیرد؟

الف) اندازه گیری بار ویروسی - شمارش تعداد سلولهای CD4 مثبت به روش فلوسیتومتری

ب) اندازه گیری بار ویروسی - تعیین میزان آنتی بادهای مختلف علیه اجزای ویروسی

ج) بررسی میزان آنتی بادی ها به روش ELISA تایید آن به روش وسترن بلات (WB)

د) بررسی میزان آنتی بادی ها به روش ELISA - شمارش تعداد سلولهای CD4 مثبت به روش فلوسایتومتری

۲۰) در کدام بیماری پاسخ ایمنی نسبت به تست فیتوهماگلوتینین (PHA) مختل می شود؟

الف) کمبود انتخابی (IgA) ب) CVID

ج) سندروم جورج د) سندروم بروتون

۲۱) در سندرم X-Linked hyper IgM کدام ژن دچار جهش می شود؟

الف) CD25 ب) CD40 Ligand

ج) IL2 د) زنجیره  $\gamma$  از مولکول CD3

۲۲) علت بروز بیماری گرانولوماتوز مزمن چیست؟

الف) کاهش فاکتور سه سیستم کمپلمان

ب) کاهش برخی از انواع ایمونوگلوبولین ها

ج) عدم کارایی نوتروفیل ها در کشتن باکتری های بلعیده شده

د) نقص در کموتاکسی

۲۳) بیماران مبتلا به سندرم دی جرج به چه دلیل ممکن است در پاسخ به ایمن سازی آنتی ژنهای وابسته به تیموس، قادر

نیستند IgG بسازند؟

الف) تعداد سلولهای B تولید کننده IgG در آنها کاهش یافته است.

ب) تعداد سلولهای T سرکوبگر آنها افزایش یافته است.

ج) تعداد سلولهای T سرکوبگر آنها کاهش یافته است.

د) سلولهای عرضه کننده آنتی ژن آنها غیر طبیعی است.

پاسخنامه :

۲ (۱)	۱ (۲)	۱ (۳)	۳ (۴)	۲ (۵)	۳ (۶)
۲ (۷)	۴ (۸)	۳ (۹)	۱ (۱۰)	۱ (۱۱)	۱ (۱۲)
۳ (۱۳)	۴ (۱۴)	۳ (۱۵)	۱ (۱۶)	۳ (۱۷)	۴ (۱۸)
۳ (۱۹)	۳ (۲۰)	۲ (۲۱)	۳ (۲۲)	۱ (۲۳)	

## پیوند و رد پیوند

پیوند بافت برای جایگزین کردن بافت های آسیب دیده، امروزه بسیار متداول شده است. مهمترین مشکل در این میان پاسخ ایمنی اکتسابی بر ضد اجزاء عضو پیوندی است. الو آنتی ژن های عضو پیوندی، پروتئین های سلولی هستند که مورد شناسایی اختصاصی T سل و B قرار می گیرند. مهمترین این اهداف آنتی ژنهای گروه خونی (ABO) و آنتی ژنهای سازگاری سنجی می باشند. چون فقط ۴ گروه خونی اصلی از نظر ABO داریم لذا با تعیین گروه خونی می توان نقش این آنتی ژنها را رد پیوند برطرف کرد. اما هنگامی که بافت با سلولهای هسته، پیوند زده می شود، پاسخ لنفوسیت های T، علیه MHC های پیوندی تحریک می شود. بعلت پلی مورفسیم شدید در ناحیه متغیر ملکول های MHC، یافتن یک عضو پیوندی کاملاً مشابه با گیرنده پیوند نادر است. لذا با تست های سرولوژیک سعی می شود شبیه ترین MHC بین گیرنده و دهنده پیوند شناخته شود.

اعضا و بافت هایی که معمولاً پیوند زده می شوند :

۱- اتوگرافت : پوست و مغز استخوان

۲- الوگرافت : کلیه، پانکراس، قلب (قلب و ریه)، پوست، قرنیه، مغز استخوان، کبد، خون

انواع پیوند

۱- اتوگرافت : پیوند اعضاء از یک شخص به خود آن شخص را می گویند. این پیوند ۱۰۰٪ پذیرفته می شود مگر خطای تکنیکی باشد یا بیمار تحت درمان با داروهایی متضاد با قبول پیوند باشد. در سوختگیها پیوند پوست به فراوانی انجام می شود.  
۲- الوگرافت : پیوند بین افراد با تفاوت ژنتیکی در یک گونه گفته می شود. این پیوند ابتدا پذیرفته می شود اما بعلت تحریک سیستم ایمنی بر حسب شدت تحریک بواسطه MHC به تدریج رد پیوند رخ می دهد.  
۳- ایزوگرافت (پیوند هم ژن) : پیوند بین دوقلوهای یکسان را گویند. این پیوند نیز رد نمی شود.  
۴- گزنوگرافت : پیوند بین دو گونه با ژنتیک بسیار متفاوت است. این پیوند بعلت تفاوت فراوان اجزاء ایمونوژنیک یکدیگر و وجود آنتی بادی های طبیعی، بسیار سریع رد می شود. خوک ها منبع عمده پیوند عضو گزنوگرافت شناخته شده اند.

اما دو علت رد پیوند در این حالت عبارتست از :

۱- وجود Ab از قبل ضد پیوند (MHC)

۲- فقدان عملکرد  $CD^{59}$  و  $CD^{55}$  و  $CD^{46}$  عضو پیوندی در برابر کمپلمان انسان امروزه از خوک ترانس ژنتیک که DAF ( $CD^{55}$ ) انسانی بیان می کند قصد دارند بهره برند.

چه آنتی ژنهایی در رد پیوند شرکت دارند :

۱- آنتی ژنهای گروه های خونی :

این آنتی ژنها از جنس قند (گلیکواسفنگو لیپید) بوده و بر ضد آنها آنتی بادی طبیعی بنام ایزواگلوتینین از کلاس IgM از قبل وجود داشته و چون این Ab محرک قوی سیستم منپلمان است منجر به رد پیوند فوق حاد می شود.

۲- آنتی ژنهای کمپلکس اصلی سازگاری سنجی (HLA) :

آنتی ژنهای اصلی پیوندی توسط ژن های پلی مورفیک MHC کد می شوند. بعلت هم بارز بودن بیان ژنهای MHC، احتمال یکسان بودن کلیه آنتی ژنهای MHC دور، بین دو فرد بسیار نادر است (۱-۱۰/۰۰۰/۰۰۰).

۳- آنتی ژنهای کمپلکس فرعی سازگاری سنجی :

آنی ژن های فرعی پیوندی عبارتند از آنتی ژن های گروه های خونی (غیر وابسته ABO) و آنتی ژن های مرتبط با کروموزوم جنسی. این آنتی ژن ها معمولا از آنتی ژنهای MHC ضعیف ترند و احتمالا در واکنش های دیررس مورد شناسایی و حمله سیستم ایمنی اکتسابی قرار می گیرند. دفع پیوند نتیجه فعالیت سیستم ایمنی اختصاصی است.

### انواع رد پیوند

برحسب زمان رد پیوند و مکانیسم رد پیوندی توان رد پیوندها را طبقه بندی کرد :

(۱) رد پیوند فوق حاد :

حضور الوانتهی بادی ها بر ضد آنتی ژن های گروه خونی و آنتی ژن های پلی مرفیک MHC از قبل در شخص گیرنده پیوند، منجر به رد پیوند فوق حاد می شود.

این رد پیوند ناشی از تحریک کمپلکمان و تخریب اندوتلیوم عضو پیوندی در عرض چند دقیقه اول انجام پیوند می شود. اغلب پیوندهای انجام شده اعضای پیوندی عروق داری هستند که بطور مستقیم با گردش خون گیرنده پیوند در ارتباط هستند. این آنتی بادی ها در گردش خون گیرنده پیوند به دلیل زیر ایجاد شده است :

۱- تزریق مکرر خون کامل ۲- انجام پیوند قبلی ۳- زنان با زایمان متعدد

اتصال Ab به عروق خونی پیوندی منجر به تحریک کمپلمان و لخته شدن خون، مسدود شدن رگهای عضو پیوندی و مرگ سریع آنها می شود. چنین پیوندهایی به دلیل خونریزی داخلی و نرسیدن اکسیژن به رنگ بنفش در می آیند و دچار ترومبوز می شوند.

جلوگیری از رد پیوند فوق حاد :

۱- تعیین گروه خونی ABG :

بواسطه تعیین گروه خونی و یکسان کردن گروه خونی دهنده و گیرنده خطر وجود ایزوگلوتینین ها (IgM) را برطرف می کنیم. قابل ذکر است تعیین Rh برای انجام پیوند لازم نیست چون آنتی ژنهای Rh روی گلبول های قرمز فقط حضور دارند و روی بافت ها حضور ندارند.

۲- کراس مچ WBC Cross – Matching :

هدف از انجام کراس مچ پیدا کردن Ab ضد آنتی ژنهای MHC در شخص گیرنده پیوند است. در این روش لنفوسیت های خون دهنده پیوند با سرم گیرنده پیوند مخلوط می شوند. سپس در نتیجه سیتولیز سلولها بواسطه کمپلمان و یا با استفاده از رنگ های فلورسنت و فلوسیتومتری به حضور آنتی بادی ضد سلولهای دهنده پیوند در خون گیرنده پیوند پی می بریم. در صورت حضور چنین Ab هایی انجام پیوند ممنوع است.

۲) دفع حاد پیوند :

در عرض چند روز یا چند هفته تا ماه های اول پس از انجام پیوند رخ می دهد. لنفوسیت ها و مونوسیت های فعال شده در پیوند مستقر می شوند. اگر چه مکانیسم اصلی رد پیوند تحریک T سل های CD8 کسنده ضد MHCI عضو پیوندی است اما Ab ضد MHCI نیز تولید و منجر به تحریک کمپلمان روی اندوتلیوم می شود که منجر به اندوتلیت عروق می شود.

۳) دفع مزمن پیوند :

این دفع پیوند بواسطه میزان تشابه ژنتیکی پیوند بین دهنده و گیرنده و درمان مناسب با داروهای سرکوبگر، سیر آهسته ای دارد و ماه ها تا سالها بطور می انجامد. در این حالت دیواره های عروق خونی موجود در پیوند ضخیم و در نهایت مسدود می شوند. (ارتواسکلروز تسریع شده)

تحریک ضعیف پاسخ های سلولی، رسوب Ab یا کمپلکس ایمنی در بافت از عوامل تخریب یا تحریک سلولهای اندوتلیال دیواره عروق می شود که عامل تحریک پاسخ های ترمیمی مناسب می شود. ویژگی اصلی رد مزمن مسدود شدن کامل مجرای عروق بواسطه تکثیر سلولهای عضلانی صاف و پر.تئین های ماتریکسی رسوب کرده در عروق و همچنین فیبروز بینابینی (تشکیل بافت scar) در سراسر عضو پیوندی است. این وقایع توسط TGF $\beta$  هدایت می شود. -نقش سلول های  $CD4^+$  T در رد مزمن پر رنگ است.

تکثیر سلولهای عضلانی معرف یک DTH یک اندام پارانشیمی بوده که لنفوسیت های فعال شده ماکروفاژها را وادار به ترشح فاکتورهای رشد ماهیچه صاف می کنند.

دارو درمانی رد پیوند :

\*رایج ترین سیکلوسپورین A می باشد.

۱- سیکلوسپورین A (CSA) و FK506 (تاکرولیموس): جلوگیری از تولید سایتوکائین های T سل (به خصوص  $IL_2$ ) بواسطه مهار کلسی نورین و فعال سازی فاکتور نسخه برداری CSA.NFAT یک داروی بسیار متداول است.

۲- آزاتیوپرین : مهار تکثیر پیش سازهای لنفوسیتی

۳- راپامایسین : مهار تکثیر لنفوسیت های T بواسطه مهار انتقال سیگنال  $IL_2$

۴- آنتی بادی ضد گیرنده  $IL_2$  : مهار تکثیر T سل ها با مهار اتصال  $IL_2$

۵- کورتیکواستروئیدها : کاهش التهاب بواسطه کاهش تولید سایتوکائین های التهابی ماکروفاژ

۶- AntiCD $_{40}$ L : مهار فعال سازی ماکروفاژ و سلولهای اندوتلیوم بواسطه مهار اتصال به CD $_{40}$  به طور تحقیقاتی.

۷- AntiCD3 مونوکلونال : پر مصرف ترین آنتی بادی بوده که با اتصال به آنتی بادی آنها را مستعد لیز مسیر کلاسیک کمپلمان و فاگوسیتوز می کند. این آنتی بادی بنام okT3 معروف است.

۸- CTLA $_{4}$

البته درمان با مهار کننده سیستم ایمنی سبب افزایش ابتلا به انواع مختلف عفونت های داخل سلولی (مثل ویروسی) و تومورهای مرتبط با ویروس می شود. چون ویروس و تومور با سلول های T و ایمنی سلولی مهار می شوند.

پاسخ عضو پیوندی علیه میزان GVHD :

بیماری پیوند علیه میزان به دلیل تحریک T سل های رسیده و بالغ در مغز استخوان پیوند شده بر علیه الوآنتی ژنهای میزان ایجاد می شود. این واکنش زمانی رخ می دهند که سیستم ایمنی گیرنده پیوند چنان سرکوب شده باشد که نتواند سلولهای آلوزن بافت پیوندی را پس بزند. پیوند مغز استخوان زمانی انجام می شود که MHC گیرنده و دهنده یکسان باشد و در صورت تفاوت پیوند انجام نمی شود. لذا ظهور واکنش GVHD غالباً ناشی از تحریک آنتی ژنهای سازگاری سنجی فرعی است.

GVHD می تواند ناشی از بافت های توپر که دارای تعداد زیادی T سل هستند نیز رخ دهند از جمله روده، کبد و ریه. در GVHD حاد سلولهای CTL با مارکر CD8 و سایتوکائین هایش همراه NK سل در آسیب بافتی نقش برجسته دارند.

GVHD مزمن ممکن است به دلیل قیروز در اثر فرایند بهبود زخم، ثانویه به از دست رفتن سلولهای اپی تلیال باشد. آنتی ژنهای H (فرعی) در GVHD نقش برجسته دارند. آنتی ژنهای H فرعی به عنوان پپتیدهای مشتق سیتوپلاسمی عرضه شده به CTL هستند.

پروتئین های پلی مرفیک که توسط مولکولهای MHC روی اعضا پیوندی عرضه می شوند شناخته می شوند. در واقع آنتی ژنهای H، پپتیدهای سیتوزولیک و پلی مرفیک در افراد هستند که توسط MHC I به CTL عرضه می شوند و پاسخ علیه این آنتی ژنها بسیار ضعیف تر از MHC کلاسیک است.

مواد مورد استفاده پیوند مغز و استخوان :

۱- آنمی ها : آنمی فانکونی - آنمی آپلاستیک

۲- بیماریهای متابولیک : بیماری گوشه، تالاسمی ها، استئوپوروزیس

۳- بیماریهای نقص ایمنی : دیس ژنی رتیکولار، CGD، SCID، سندروم ویسکوت الدرچ

۴- تومورها : لوسمی لنفوبلاستیک حاد و مزمن، لوسمی میلوئیدی حاد و مزمن

جایگاه های مصون از نظر ایمونولوژیکی

این جایگاه باعث حمله ایمونولوژیک سیستم اختصاصی نمی شوند، اما در صورت ایجاد زمینه مساعد می توانند مورد هدف قرار گیرند. این جایگاه ها شامل مغز، بخش داخلی چشم، بیضه، اوتروس (Fetus) می باشند. این ها جایگاه هایی هستند که در آنجا عمل پیوند را بدون القای رد پیوند انجام می دهند. علت تفاوت ایمونولوژیک این مکانها با سایر بافت ها به سه دلیل زیر است :

۱- ارتباط بین جایگاه های مصون و بدن غیر طبیعی است، بطوریکه مایعات خارج سلولی در این جایگاه ها از راه لنفاتیک معمول عبور نمی کند. غالباً بواسطه سدهای خونی مغزی T سل های دست نخورده وارد مغز نمی شوند یا به سختی وارد می شوند.

۲- بیان Fasl در این جایگاه ها برای آپوپتوز سلولهای فعال شده که Fas بیان کرده اند.

۳- الگوی سایتوکاینی مناسب در این ناحیه که شامل ترشح  $TGF\beta$  است.  $TGF\beta$  یک سایتوکاین مهار کننده سیستم ایمنی سلولی و ضد التهابی می باشد.  $TGF\beta$  آن دسته از T سل هایی را تحریک می کنند که منجر به تخریب بافت نمی شوند. (T سل های تنظیمی)

## جنین

جنین یک پیوند طبیعی الوگرافت است که بقاء آنرا می توان به حکمت و دانایی خداوند مهربان ربط داد. اگر چه MHC، Rh گروه خونی، ABO جنینی متفاوت یا مادر می تواند باشد، اما مادر جنین خود را رد نمی کند که دلایل متعددی دارد :

۱- بیان MHC I غیر کلاسیک روی جفت :

جفت اگر چه یک بافت مشتق از جنین است اما جنین را از سلولهای T مادر حفظ می کند. تروفلاست لایه بیرونی جفت، لایه بین جنین و بافت مادر است. تروفلاست فاقد MHC I, II کلاسیک است لذا توسط TCL و TH مورد شناسایی قرار نمی گیرد. از طرفی بواسطه MHC I غیر کلاسیک به خصوص HLAG، سلولهای NK مهار می شوند.

۲- ترشح سطح بالایی از آنزیم IDO (ایندول ۲ و ۳ دی اکسیژناز) توسط سلولهای لایه مابین مادری :

IDO لایه جنینی جفت، منجر به تجزیه اسید آمینه تریپتوفان می شود. تریپتوفان برای رشد و تکثیر لنفوسیت های T ضروری است. لذا IDO منجر به کاهش و نقص CMI بر ضد جفت و جنین می شود.

۳- اپی تلیوم و ترفوبلاست رحم سایتوکاین های مهاری غالباً ترشح می کنند که منجر به تضعیف سیستم ایمنی می شوند از جمله  $TGF\beta$  ،  $IL_4$  و  $IL_{10}$

۴-  $TH_2$  و  $NKTC_{cell}$  در حفظ جنین و سرکوب  $TH_1$  و  $IFN\gamma$  نقش برجسته دارند. در مورد شناسایی اکو آنتی ران ها در بدن گیرنده دو راه وجود دارد:

عرضه مستقیم :  $APC$  دهنده پیوند مستقیماً پپتید  $MHC$  خود را به  $T$  گیرنده عرضه می کند .

عرضه غیر مستقیم :  $APC$  گیرنده  $MHC$  دهنده را بعد از پروستر به سلول های  $T$  گیرنده عرضه می کند.

$MLR$  : تستی برای پی بردن به میزان سازگاری  $HCA$  دهنده و گیرنده

روش : کشت لنفوسیت دهنده + لنفوسیت گیرنده ← در صورت تفاوت این دو تکثیر رخ می دهد.

از رد پیوند حاد جلوگیری می کند. بهترین  $APC$  در آن  $B$  cell است.

سنجش مولکولهای  $MHCI:HCA-B-A-C$  با روش میکروسیتوتوکسیسیته انجام می شود.

$HLADR$  و  $HCADQ$  عملاً پیوستگی زیادی با هم دارند و چنانچه دو نفر در  $DR$  باهم سازگار باشند معمولاً در  $DQ$  هم سازگار هستند.

سوال - در صورت پیوند پوست از موش با ژنوتیپ ( )  $MHC$  به موش با ژنوتیپ ( )  $MHC$  کدام گزینه اتفاق می افتد؟ (ارشد ۱۴۰۲)

الف) Rejected

ب) Accepted

ج) Xenograft rejected

د) Allograft accepted

پاسخ گزینه الف/

سوال - در کدامیک از موارد زیر، بافت توموری پیوندی در موش رشد نمی کند؟ (ارشد ۱۴۰۲)

الف) پیوند به میزبان اصلی

ب) پیوند به موش های سینژنیک

ج) پیوند به موش های Inbred

د) پیوند موش های Nude

پاسخ گزینه الف/

تست های طبقه بندی شده

۱) پس زدگی مزمن کلیه پیوند شده ممکن است به علت کدام یک از عوامل زیر باشد؟

الف) سلول  $T$  و نوتروفیل ها

ب) آنتی بادی و انوزینوفیل ها

ج) سلول  $T$  و آنتی بادی

د) سلول  $T$  و ماکروفاژ

۲) کدام یک از عوامل زیر در دفع پیوند فوق حاد مهم تری دارد؟

- الف) لنفوسیت های T کشنده  
 ب) ماکروفاژ و سلوله ای NK  
 ج) آنتی بادی  
 د) کمپلمان و ماکروفاژ
- ۳) در کدام گروه از دریافت کنندگان پیوند، خطر رد فوق حساس (hyperacute rejection) بیش تر است؟  
 الف) افرادی که برای بار اول پیوند دارند.  
 ب) افرادی که گروه خونی مشابه با دهنده پیوند دارند.  
 ج) خانم هایی که چند بار حامله شده اند.  
 د) افرادی که MHC مشابه با دهنده پیوند دارند.
- ۴) کدام یک از انواع دفع (رد شدن) پیوند عمدتا با واسطه آنتی بادی رخ می دهد؟  
 الف) دفع مزمن  
 ب) دفع حاد سلولی  
 ج) دفع حاد عروقی د) دفع فوق حاد
- ۵) پیوند بین اعضای یک گونه را می گویند؟  
 الف) اتوگراف  
 ب) ایزوگراف  
 ج) آلوگراف  
 د) گزنوگراف
- ۶) آخرین و ضروری ترین تست قبل از هر پیوند کدام است؟  
 الف) HLA Typing  
 ب) تعیین گروه های خونی و Rh  
 ج) تست WBC کراس مچ  
 د) جستجوی آنتی بادی های مسدود کننده (Blocking Antibody)
- ۷) بیشترین موارد ناسازگاری مادر و جنین مربوط به سیستم Rh در کدام یک از موارد زیر رخ می دهد؟  
 الف) مادر O- پدر A+  
 ب) مادر O- پدر B+  
 ج) مادر O- پدر AB  
 د) مادر O- پدر O+
- ۸) در کدامیک از پیوندهای زیر امکان Graft versus Host Disease بیشتر است؟  
 الف) مغز استخوان  
 ب) کلیه  
 ج) پوست  
 د) قلب
- ۹) در آزمایش WBC cross match برای بررسی سازگاری پیوند ...  
 الف) لنفوسیت های گیرنده را با سرم گیرنده مجاور می نماییم.  
 ب) لنفوسیت های گیرنده را با سرم دهنده مجاور می نماییم.  
 ج) لنفوسیت های دهنده را با سرم گیرنده مجاور می نماییم.  
 د) سرم گیرنده را با سرم دهنده مجاور می نماییم.
- ۱۰) از نظر ایمنولوژی جنین چگونه پیوندی است؟  
 الف) زنوگرافت (xenograft)  
 ب) هموگرافت (Homograft)  
 ج) اتوگرافت (Autograft)  
 د) سمی آلوگرافت (semi-Allograft)
- ۱۱) سازگاری کدام آنتی ژن گروه خونی بین دهنده و گیرنده بافت سلولها در انجام پیوند لازم است؟  
 الف) ABO  
 ب) Rh  
 ج) ABO , Rh  
 د) لوئیس
- ۱۲) پیوند مغز استخوان در کدام مورد زیر به عنوان یک درمان مفید و موثر پذیرفته شده است؟  
 الف) لوسمی حاد در مرحله فروکش کردن  
 ب) کمبود ایمنی توام  
 ج) آنمی آپلاستیک دارویی  
 د) همه موارد

۱۳) کدامیک از نسوج زیر معمولاً فاقد رگ است و برای پیوند آن معمولاً نیازی به تعیین HLA نیست؟

الف) عنبیه چشم (ب) ملتحمه (ج) شبکیه (د) قرنیه

۱۴) حداقل شانس موفقیت بین دهنده پیوند و گیرنده پیوند زمانی است که دهنده و گیرنده :

الف) مولکول MHCII متفاوت باشند.

ب) مولکولهای MHCII مشابه داشته باشند.

ج) مولکولهای MHCI متفاوت داشته باشند.

د) مولکولهای MHCI,II متفاوت داشته باشند.

۱۵) کدامیک از انواع پیوند آلوژنیک زیر نیازی به مهار سیستم ایمنی ندارد؟

الف) کلیه (ب) قلب (ج) کبد (د) عضروف

۱۶) کدامیک از داروهای مهار کننده ایمنی از طریق آلکیل کردن و اتصال متقاطع DNA عمل می کند؟

الف) آزاتیوپرین (ب) راپاماسین (ج) سیکلوفسفامید (د) سیکلوسپورین

۱۷) کنترل یا مهار غیر اختصاصی رد پیوند به واسطه کدام یک از مولکولهای زیر انجام می پذیرد؟

الف) آنتی CD3 (ب) آنتی IL2 (ج) آنتی TNF (د) آنتی CD34

۱۸) کدامیک از موارد زیر بعنوان شاخص دفع مزمن پیوند شناخته می شود؟

الف) ترمبوز عروقیض (ب) نکروز بافتی (ج) فیبروز بافتی (د) ارتشاح لنفوسیتی

۱۹) هدف از آزمایش کراس مچ گلوبول سفید چیست؟

الف) جستجو برای آنتی بادی علیه سلولهای گیرنده در سرم دهنده پیوند

ب) جستجو برای سلولهای کشنده علیه سلولهای گیرنده در خون دهنده پیوند

ج) جستجو برای سلولهای کشنده علیه سلولهای گیرنده در خون دهنده پیوند

د) جستجو برای سلولهای کشنده علیه سلولهای دهنده در بدن گیرنده پیوند

۲۰) با انتخاب گزینه درست مکانیسم ایجاد GVHD را مشخص کنید :

الف) فعال شدن سلولهای B و تولید آلوآنتی بادی

ب) تحریک سلول های بیگانه خوار تک هسته ای و تولید رادیکال آزاد

ج) فعال شدن لمفوسیت های T و تولید سایتوکاین

د) فعال شدن نوتروفیل ها با تولید پرفورین

۲۱- کدامیک از داروهای سرکوب زیر با مهار کلسی نورین فعالیت خود را انجام می دهد؟

۱) سیکلوسپورین ✓ (۲) کورتیو استروئیدها

۳) سیکلوفسفامید (۳) راپاماسین

۲۲- مهمترین نقش سلول های  $TCD_4^+$  در رد پیوند مزمن کدام است؟

۱) اتصال  $CD_{40L}$  آن به  $CD_{40}$  در B ها و تغییر کلاس آنتی -بادی --- ها

۲) تخریب سلول های بافت پیوندی



۳) تولید  $IFN\gamma$  و فعال کردن سلول های NK

۴) تولید  $IFN\gamma$  و فعال کردن سلول های ماکروفاژ ✓

۲۳- کدامیک از داروب های مورد استفاده در رد پیوند در مهار  $IL_2$  نقشی ندارد؟

۱) سیکلوسپورین ۲) تاکرولیموس

۳) راپاماسین ۴) آزاتیوپرین ✓

۲۴- کدامیک از HLA های زیر در تعیین سازگاری بین گیرنده و دهنده پیوند کم ترین اهمیت را دارد؟

HLA-DR-۱ HLA-A-۲ HLA-B-۳ HLA-DP-۴

پاسخ گزینه ۴

### پاسخنامه :

۴ (۱)	۳ (۲)	۳ (۳)	۴ (۴)	۳ (۵)	۶ (۶)
۳ (۷)	۱ (۸)	۲ (۹)	۴ (۱۰)	۱ (۱۱)	۴ (۱۲)
۴ (۱۳)	۴ (۱۴)	۳ (۱۵)	۱ (۱۶)	(۱۷)	۳ (۱۸)
۱ (۱۹)	۳ (۲۰)	۱-۲۱	۴-۲۲	۴-۲۳	۴-۲۴

### حساسیت ها

از دیاد حساسیت ها یا Hypersensitivity مکانیسمی است که بواسطه اجزاء سیستم ایمنی، بافتها و اجزاء سایر بافتها دچار آسیب و اختلال می شوند. در واقع مکانیسم ازدیاد حساسیت با مکانیسم مصونیت ایمنی بسیار مشابه است، با این تفاوت که غالباً در بسیاری از واکنش های ازدیاد حساسیت سلول هدف سلولهای خودی می باشند، خصوصاً حساسیت تیپ ۲ بیشترین بیماریهای اتو ایمنی در گروه حساسیت تیپ II و III قرار می گیرند.

**علل بیماریهای ازدیاد حساسیت :** (۱) خودایمنی؛ (۲) واکنش علیه میکروبها (مانند گرانولوماتوز در مایکوباکتریوم)؛ (۳) واکنش علیه آنتی ژنهای محیطی.

بر اساس مکانیسم واکنش و زمان بروز علائم می توان حساسیت ها را به چند دسته تقسیم کرد:

حساسیت تیپ ۱ (I): حساسیت فوری، واسطه تولید IgE ضد آلرژن.

حساسیت تیپ ۲ (II): حساسیت سایتوتوکسیک یا ADCC، بواسطه تولید Ab ضد سلولها و بافتها.

حساسیت تیپ ۳ (III) : حساسیت کمپلکس ایمنی، بواسطه تولید Ab ضد آنتی ژنهای محلول.

حساسیت تیپ ۴ (IV) : حساسیت تاخیری، تحریک T سل بواسطه APC در بافتها.

حساسیت تیپ ۵ (V) : حساسیت تحریکی بواسطه تولید Ab ضد رسپتورهای سطحی سلول.

حساسیت تیپ I

حساسیت تیپ I بنام حساسیت فوری یا آلرژی فوری نیز معروف است. این حساسیت بواسطه تولید IgE ضد آلرژن القا می شود. در این حساسیت پاسخهای ایمنی علیه آنتی ژنهای محیطی ایجاد شده و منجر به تمایز TH2 و تولید IgE می شود و نهایتاً IgE به FCR روی ماست سل و بازوفیل اتصال می یابد.

ورود مکرر و مجدد آنتی ژن و اتصال آن به IgE سطحی ماست سل و بازوفیل باعث کراس لینک (cross linking) یا اتصال متقاطع *fcER* ها شده که نهایتاً منجر به فعال شدن این سلولها می شوند و سلولهای فعال نیز سریعاً انواعی از مدیاتورها را رها می نمایند. مدیاتورها، باعث افزایش نفوذ پذیری عروق، گشادی رگها و انقباض عضلات صاف برونشی و ماهیچه ای می شوند. چون این واکنش به سرعت، در عرض چند دقیقه بعد از برخورد با آنتی ژن (فوری) آغاز می شود، حساسیت فوری، آنژی و یا آتوپی نام گرفته و بیماریهای مرتبط با این واکنشها بیماریهای آلرژیک نامیده می شوند.

نشانه های بیماریهای آلرژیک فعال شدن TH2 و تولید IgE است.

سایتوکاینهای TH2 مسئول بسیاری از ویژگی های آلرژی است.

حساسیت فوری یک اختلال وابسته TH2 است و در مقابل واکنشهای افزایش حساسیت تاخیری که با واسطه TH1 است قرار می گیرد.

استعداد ژنتیکی نقش مهمی در بروز واکنشهای آلرژی دارد. تظاهرات پاتولوژیک آلرژی شامل واکنشهای ماهیچه صاف و عروق است. که به سرعت بعد از برخورد مجدد با آلرژن بوجود می آید و نیز یک فاز تاخیری که شامل التهاب است.

سلولهای که در آلرژی نقش دارند، شامل ماست سلولها، ائوزینوفیل، بازوفیل، TH2، شامل B سل می باشند اما نتروفیل بدلیل نداشتند *fcER* (گیرنده IgE) در آلرژی نقش کمی دارند. البته ائوزینوفیل ها در دفاع ضد انگل ها نقش برجسته ای داشته و همانطور که بعداً خواهیم دید، با ترشح برخی محتویات گرانولی خود باعث ایجاد التهاب می شوند و با ترشح بعضی دیگر باعث مهار التهاب شده و نقش تنظیمی دارند.

یکی از لوکوس های استعداد برای آتوپی کروموزوم 5q، نزدیک محل ژن کد کننده سایتوکاینهای  $\text{IL}_{13}$ ,  $\text{IL}_9$ ,  $\text{IL}_5$ ,  $\text{IL}_4$  و  $\text{IL}_3$  و رسپتور  $\text{IL}_4$  است. تمایل به تولید IgE ضد برخی آنتی ژنها، نه همه آنتی ژنها، می توان به الل های  $\text{II-MHC}$  مربوط شود. پلی مرفیم یاموتاسیون در ژنهایی که منجر به کاهش پاسخهای ذاتی به ارگانیزم های شایع می شوند، ممکن است خطر آتوپی را افزایش دهند.

آلرژن ها:

ترکیباتی هستند که بعد از ورود به بدن منجر به هدایت پاسخ به سمت تولید IgE و تمایز به TH2 می شوند. آلرژنها پروتئین ها یا مواد شیمیایی متصل به پروتئین ها نظیرها پتن هستند و افراد آتوپیک بطور مزمن در معرض آنها قرار می گیرند. آلرژنهای معمولی شامل پروتئین های گروه گل و گیاه گرد و غبار خانه، پشم و موی حیوانات، غذاها و مواد شیمیایی نظیر پنی سیلین هستند. دو ویژگی مهم آلرژنها این است که افراد بطور مکرر با آنها برخورد کنند و پاسخ ایمنی ذاتی را که باعث فعال شدن ماکروفاژ و ترشح سایتوکاینهای القاء کننده TH1 و TH12 و TH18 می شوند، تحریک نمی کنند. تحریک مکرر و مزمن T سل ها را به سمت TH2 می کشاند. اینکه یک آنتی ژن آلرژن شود. ممکن است در ماهیت شیمیایی Ag نهفته باشد. ویژگی های تیپیک آلرژنها شامل: وزن ملکولی کم، گلیکوزیلاسیون، حلالیت بالا در مایعات بدن، ماهیت پروتئینی، ورود در دوز کم، فعالیت آنزیمی، پایداری می باشند و حاوی پپتیدهایی هستند که به MHC-II میزبان متصل می گردند.

پاسخ آنافیلاکتیک به غذاها، در مورد پروتئین های کوچک گلیکوزیله است که این ویژگی باعث جلوگیری از تخریب آنها در دستگاه گوارش می شود. آلرژنهای عمده درمانیت گردوغبار خانگی بنام در ماتوفاگوئید پترونیسیینوس است. این مایت دارای سیتئین پروتئاز همولوگ با پاپائین معروف به Derp1 است. این آنزیم اولکودین، پروتئین اتصالات محکم بین سلولی، را تجزیه می کند. Derp1 با تخریب CD25 تمایل سلول را به سمت TH<sub>2</sub> افزایش می دهند. آلرژنی صنفی ناشی از پروتئاز پاپائین از میوه papaya که باعث آلرژمی کارگران تهیه کننده این آنزیم می شود، نوع دیگری از آلرژمی است. داروهایی نظیر پنی سیلین و یا هاپتن ها با پروتئین های خودی اتصال یافته و هاپتن ها- کریر موجب تولید پاسخهای TH<sub>2</sub> می شود. تنفس آنزیم باکتریایی بنام subtilisin منجر به آسم می شود که این آنزیم جزء بیولوژیکی بعضی دترجنت ها رختشویی است. البته همه آلرژنها آنزیم نمی باشند. حتی بعضی مهار کننده آنزیم نیز هستند.

از خواص آلرژنهای تنفسی، همانطور که قبلاً ذکر شده، می توان به پایداری بالای آلرژن در ذرات خشک، حلالیت بالا و دوز کم جهت تحریک اشاره نمود.

سوال - کدامیک از انواع واکنش های ازدیاد حساسیت، پاسخ ایمنی سلولی محسوب می شود؟ (ارشد ۱۴۰۱)

الف) I (ب) II (ج) III (د) IV

- گزینه (د) صحیح است.

سوال - در بروز درماتیت اتوپیک، کدام مدیاتور نقش مهم تری دارد؟ (ارشد ۱۴۰۲)

الف) برادی کینین (ب) پروستاگلاندین ها (ج) سیتوکاین ها (د) هیستامین

- گزینه (ج) صحیح است.

#### مراحل ایجاد حساسیت فوری

این مراحل شامل برخورد با یک آنتی ژن ، فعال شد TH<sub>2</sub> اختصاصی Ag و B سلولهای اختصاصی تولید IgE ، اتصال IgE به FC&ER ماست سل و بازوفیل، تحریک ماست سل در برخورد عدد با Ag و رهاسازی مدیاتور از ماست سلها و واکنشهای پاتولوژیک است.

۱) مرحله حساس شدن :

در این مرحله آلرژن وارد بدن شده و توسط B سل شناسایی و برداشت می شود. و دندرتیک سلولهایی که در اپی تلیال سل ها وجود دارند، می توانند آلرژن را برداشته و به Tnaive (دست نخورده) عرضه کننده و باعث تمایز این سلولها به TH<sub>2</sub> گردند بسیاری از آلرژنهای شایع توسط تنفس یک دوز بسیار کم به مخاط تنفس رفته و سلولهای دندرتیک که غالباً میلیوئیدی هستند آنها را برداشته و فعال شده و به غده لنفاری منطقه رفته و به TH<sub>2</sub> عرضه می کنند.

این دندرتیک سلها می توانند NKT ( TCD4<sup>+</sup> ) دارای مارکر NK101 ) را تحریک کنند و NKT نیز مقادیر زیادی IL<sub>4</sub> ترشح کرده و باعث تمایز TH<sub>2</sub> می شود.

به این ترتیب TH<sub>2</sub> فعال شده و به B سلها کمک می کند تا آنها IgE تولید کنند. B سل تحت تاثیر TH<sub>4</sub> از TH<sub>2</sub> و واکنش CD40-CD40L تعویض کلاس انجام داده و IgE تولید می کند. غلظت IgE بطور طبیعی در پلاسما غلظتی کمتر از ۱۰۰۰ μg/ml دارد، در حالیکه در عفونت کرمی و اتوپیی به بیشتر از ۱۰۰۰ g/ml می رسد. IgE تولید شده بواسطه I FC&ER به سطح بازوفیل ها در خون و ماست سلولها در بافت ها متصل می گردد. شخصی که در سطح بازوفیل و ماست سل هایش دارای میزان فراوانی IgE اختصاصی آلرژن باشد، شخص حساس نامیده می شود. ماست سل و بازوفیل دارای I

*FCεR* هستند، نه *II FCεR*، و این گیرنده با میل ترکیبی بالا حتی به IgE تنها، نه IgE-Ag، متصل می شود. ماست سل‌های بافتی بطور طبیعی با IgE متصل به *IFCεR* پوشیده شده، اما در افراد آتوپیک مقادیر کافی (فراوان) از این IgE اختصاص ضد Ag خاصی به *IFCεR* متصل می شود. رستپوردیگر IgE، *II FCεR* است که در بازوفیل و ماست سل وجود ندارد و در Eos دیده می شود.

۲) مرحله دگرانولاسیون و تحریک سلول‌های مدياتور ورود مجدد و مکرر آلرژن به شخص حساس شده منجر به اتصال متقاطع *IFCεR* می شود که ر اثر اتصال Ag های چند ظرفیتی به مولکول‌های IgE متصل به *IFCεR* رخ می دهد. IgE های سطحی متصل به ماست سل و بازوفیل نیز اتصال متقاطع می یابند. این پدیده باعث فعال شدن ماست سل ها در نتیجه انتقال سیگنال از *IFCεR* به سلول و دگرانولاسیون ماست سل می شود. آنتی IgE چند ظرفیتی یا آنتی بادی ضد *IFCεR* نظیر آنتی ژن عمل کرده و باعث فعال شدن ماست سل می شود. آنتی IgE چند ظرفیتی یا آنتی بادی ضد *IFCεR* نظر آنتی ژن عمل کرده و باعث فعال شدن ماست سل می شود. در فرد غیر آتوپیک این IgE اختصاصی خود باعث می شوند. حال ماست سل‌ها محتویات گرانولی از قبل ساخته شد خود را ترشح می کنند (بصورت اگزوسیتوز گرانولی) و مریاتورهای لیپیدی و سائتوکاین ها را بصورت تازه ساز سنتز و ترشح می کنند. (۱) مواد از قبل ساخته شده یا ذخیره ای:

هیستامین، هپارین، کیماز، تریپتاز، سروتونین، ECFA (فاکتور کموتاکسی ائوزینوفیل) و NCF.A (فاکتور کموتاکسی نترفیل)

۲-تازه سنتز شده: در مسیر سیکلواکسیژناز یا  $COX_2$ ، پروستاگلندین ها (PG)، ترومبوکسان ها (Tx)، و پروستاگلندین ها (PGI) تولید می شوند.

در مسیر لیپواکسیژناز نیز لکوترین ها تولید می شوند. لکوترین های  $C_4, E_4, D_4$  که بنام (Slow-reactive substance) SRS-A معروفند و مولد آنافیلاکسی آرام هستند.

$PGD_2$  مهمترین متابولیت مسیر سیکلواکسیژناز و  $LTB_4$  مهمترین در لیپواکسیژناز است.  $LTB_4$  یک کوترین بسیار قوی با عملکردهای گوناگون التهابی است. آنافیلاتوکسین ها به خصوص  $C_5a$ ، سوماستاتین و نوروپتیدها باعث رهایی هیستامین ازمانت سل می شوند. دماهای پائین و هوای سرد و ورزش شدید هم باعث دگرانولاسیون ماست سل می شوند. (۳) مرحله اثر گذاری و بروز علائم:

سوال - رد فوق حاد پیوند به واسطه آنتی بادی، شامل تمام وقایع تخریبی زیر می باشد، بجز: (ارشد ۱۴۰۲)

الف) انسداد ترومبوتیک عروق پیوندی

ب) تخریب سریع پارانشیم ارگان (ارتشاح لکوسیتی)

ج) تجمع و چسبندگی پلاکتی

د) تغییر ساختاری سلولی در اندوتلیوم

- گزینه (ب) صحیح است.

آمین های بیوژنیک:

آمین های بیوژنیک یا آمین های وازوکتیو در اثر فعال شدن ماست سلولها رها می شوند. مدياتور اصلی این دسته هیستامین است.

هیستامین واسطه مهم آلرژی فوری بوده و بواسطه دکربوکسیلاسیون هیستیدین تحت تاثیر هیستیرین دکربوکسیلاز ایجاد می شود. تقریباً ۱۰٪ گرانولها را اشغال کرده و بواسطه پیوندهای یونی به پروتئوگلیکانها و پروتئین های درون گرانولها به خصوص هپارین متصل می شود. هیستامین مهمترین و سریعترین واسطه حساسیت فوری است که عامل بروز آنافیلاکسی سیستمیک می شود. آنافیلاکسی سیستمیک نیز شامل سختی در تنفس (آسم) و خفگی می شود که علت آن انقباض ریه (عضلات صاف ریه) است. کاهش فشار خون نیز ناشی از نشست مایعات به فضای بین بافتی است. هیستامین فقط در بازوفیل و ماست سل وجود دارد، نه در ائوزینوفیل.

اثرات اولیه و سریع حساسیت فوری مربوطه به هیستامین است. فعالیت هیستامین کوتاه مدت می باشد. در برخی جوندگان معادل هیستامین، سروتونین وجود دارد. هیستامین باعث تحریک سلولهای اندوتلیال شده و با تحریک آنها منجر به تولید مواد شل کننده عضله ( $PGI_2$ ) و NO می شود که گشادکننده عروق است. هیستامین باعث قرمزی و تورم می شود. این ماده اثرات فیزیولوژیک خود را بواسطه اتصال به یکی از گیرنده ماشین یعنی  $H_1, H_2, H_3$  اعمال می کند. هپارین: یک پروتئوگلیکان اسیدی است که ماتریکس گرانولها را ساخته و بواسطه های بازی مانند هیستامین و سروتونین متصل می شود. هپارین فاقد نقش مستقیم در عوارض آنافیلاکسی است. کندروئترین سولفات نیز مانند هپارین بعنوان ماتریکس ذخیره ای عمل می کند.

**برای اطلاع از نحوه دریافت جزوات کامل با شماره های زیر تماس حاصل فرمایید.**

۰۲۱/۶۶۹۰۲۰۶۱-۶۶۹۰۲۰۳۸-۰۹۳۷۲۲۲۳۷۵۶

۰۱۳/۴۲۳۴۲۵۴۳ (لاهیجان)

خرید اینترنتی:

<https://nk1.ir>