

الفصل الثالث

اضطرابات الجهاز المناعي

مقدمة: قد يصاب الجهاز المناعي ببعض الاضطرابات، يمكن أن تظهر في شكل ردود فعل مفرطة تنتج عنها أمراض كالأرجيات، وقد يتمثل الحال في قصور مناعي وقد يضطرب الجهاز المناعي بشكل يجعله يدمر ما هو ذاتي.

كيف تحصل هذه الاضطرابات ؟
وكيف يمكن وقاية الجسم من بعضها ؟
وهل توجد وسائل لعلاج بعضها ؟

I - الاستجابة الأرجية: L'allergie

① مفهوم الاستجابة الأرجية :

A - أمثلة للاستجابات الأرجية: انظر الوثيقة 1 لوحدة 1.

الوثيقة 1: بعض الاستجابات المصنفة ضمن الأرجيات

نوع الاستجابة الأرجية	المورج	موقع تأثيره	اعراض الاستجابة الأرجية
التهاب مخاطية الأنف Rhinites = زكام الحشائش Rhume des foins	حبوب اللقاح ، غبرة المنازل ، زبغ الحيوانات ، القراديات .	المخاطة الأنفية La muqueuse nasale	العطس الأرجي ، الاحتقان الأنفي ، إفرازات مخاطية مفرطة ، عسر تنفسى.
الربو الأرجي L'asthme	حبوب اللقاح ، غبرة المنازل ، زبغ الحيوانات ، القراديات .	مخاطة القصبات الهوائية	عسر تنفسى (زفير وشهيق صافرين) ، تقلصات تشنجية للقصبات الهوائية الرئوية.
الاكزيما الأرجية L'eczéma allergique	مواد كيميائية ، أغذية ، أدوية	الجلد أو الدم	صفائح حمراء متفرقة بعض الشيء ومقشرة.
الشري الأرجي L'urticaire allergique	مواد كيميائية ، أغذية ، أدوية	الجلد أو الدم	نتوءات وردية طافحة على سطح الجلد. انتفاخ مخاطة العين والمسالك الهوائية العليا.
الاستجابة اللاوقانية = الصدمة اللاوقانية Le choc anaphylactique	سموم بعض الحشرات ، أدوية	الدم	التهابات تصيب مناطق مختلفة من الجلد، هبوط مفاجئ في الضغط الدموي، التهاب حالب الصوتية مما يؤدي إلى انسداد المسالك التنفسية. الموت المفاجئ 20 إلى 30 دقيقة بعد حقن المورج.

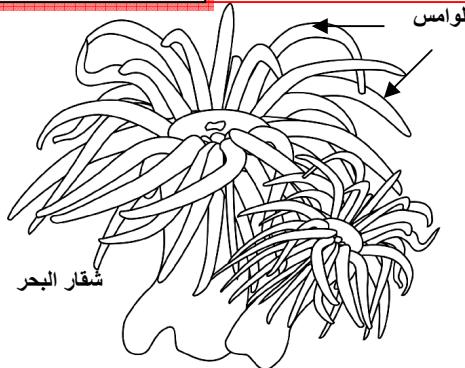
ما هي الأعراض العامة المشتركة بين كل هذه الاستجابات؟ ماذَا تمثل كل هذه الأعراض؟

عندما يستنشق الأشخاص الأرجيون عناصر مورجة، تظهر عليهم فوراً أعراض مرضية ذكر منها: التدمع، العطس، السعال، السيلان الأنفي، تضيق المسالك الهوائية مما يسبب عسر تنفسى. ويمكن لنفس المورج أن يسبب استجابات أرجية مختلفة حسب موقع تأثيره (الجهاز التنفسى، الهضمى، الدم .. الخ).

B - تعريف الاستجابة الأرجية:

الأرجيات أمراض شائعة تصيب أكثر من 10% من السكان، وتكون ناتجة عن دخول عناصر أجنبية غير ممرضة إلى الجسم، وتسمى هذه العناصر بالمؤرجات **Les allergènes**، وتحدث هذه المؤرجات استجابات مناعية مفرطة تسبب في ظهور الأرجيات. وتسمى الاستجابات المناعية بالاستجابة الأرجية.

اللوحة 1



② خصيات الاستجابة الأرجية : أنظر الوثيقة 2 لوحدة 1.

الوثيقة 2 : الكشف عن الصدمة اللاواقية

في سنة 1920 قام العالمان Portier و Richet بحقن كلب بكمية 0.1cm^3 من هريس لوامس شقار البحر، لم يلاحظ العالمان أي مضاعفات لدى الكلب، لكن بعد 22 يوماً، أعيدت نفس التجربة، و مباشرةً بعد حلقه بنفس المستخلص، انهارت قوى الكلب وهبط ضغطه الشرياني واختفى وما تبع ذلك 25 دقيقة. كان العالمان ينتظران أن يكون الكلب قد منع ضد سم شقار البحر لكن العكس هو الذي وقع.

- 1 - ماذا تمثل الأعراض الملاحظة خلال هذه التجربة؟
- 2 - ما هي العناصر المحدثة لهذه الاستجابات؟ ماذا تسمى؟
- 3 - ماذا تستخلص من معطيات هذه التجربة؟

1) تمثل الأعراض الملاحظة خلال هذه التجربة استجابة مناعية مفرطة، تسمى استجابة أرجية.

2) العناصر المحدثة لهذه الأعراض هي هريس لوامس شقار البحر، وتسمى هذه العناصر بالمؤرجات.

3) نلاحظ أنه عند الحقن الأول للمؤرج لم تظهر أعراض الاستجابة الأرجية عند الكلب، لكن عند الحقن الثاني للمؤرج ظهرت أعراض الاستجابة اللاواقية عند الكلب.

نستنتج أن الاستجابة الأرجية لا تظهر في أول اتصال بالمؤرج، بل تظهر في الاتصال الثاني بالمؤرج وما بعده. لذلك تسمى مرحلة الاتصال الأول بالمؤرج بالمرحلة التحسيسية sensitisation يصبح بعدها الشخص محسساً، فإذا تعرض مرة ثانية لنفس المؤرج، تحدث الاستجابة الأرجية، فتسمى هذه المرحلة بمرحلة الحساسية المفرطة الفورية hypersensibilité retardée.

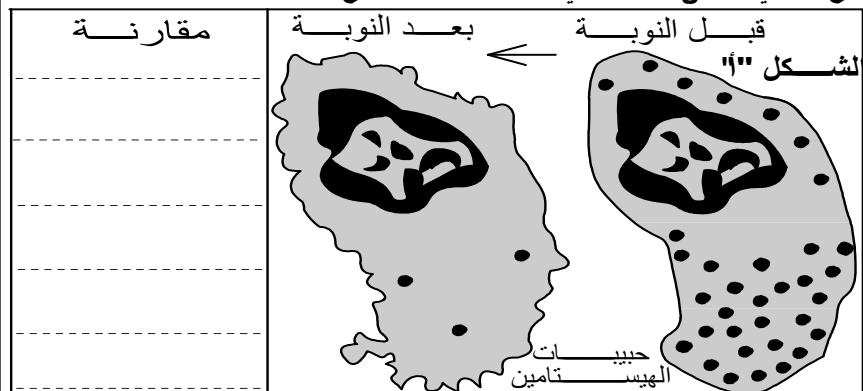
③ آلية الاستجابة الأرجية :

اللوحة 1

أ - العناصر المتدخلة في الاستجابات الأرجية: أنظر الوثيقة 3 لوحدة 1.

الوثيقة 3:

يمثل الشكل "أ" من الوثيقة صورة مجهرية لخلية بدينة قبل نوبة أرجية وبعدها ويعطي الشكل ب ، تركيز مضادات الأجسام من الصنف IgE في مصل أشخاص بالغين مصابين ببعض الأرجحيات. ماذا يمكنك استخلاصه من خلال هذه الوثائق إذا علمت أن التركيز العادي لـ IgE يبلغ حوالي 100 ng/ml في مصل شخص بالغ؟



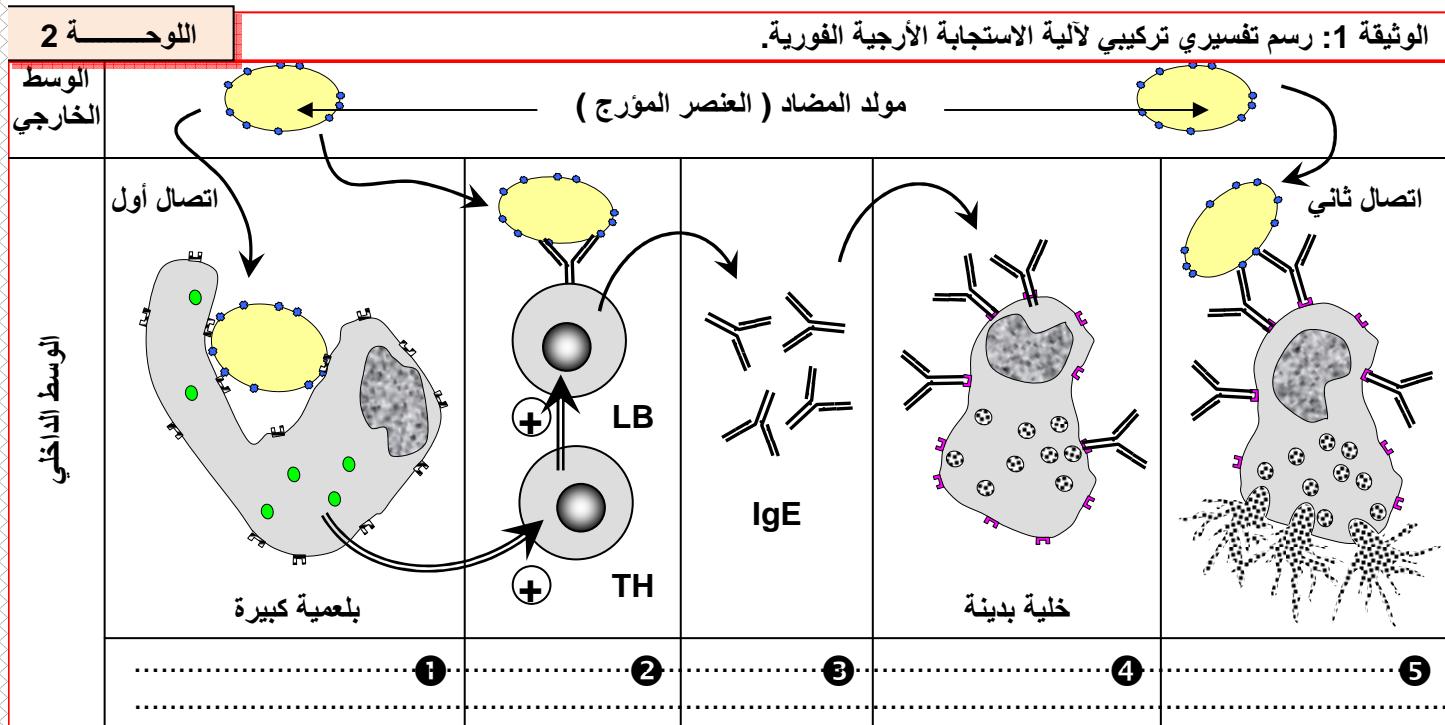
★ نلاحظ أنه عند الأشخاص الأرجيin، قبل النوبة الأرجية تكون الخلية البدينة غنية بالحبسيات الغولجيية المحتوية على الهيستامينات. وبعد النوبة الأرجية نلاحظ اختفاء هذه الحبسيات الغولجيية.

نستنتج إذن أن الخلية البدينة تتدخل في الاستجابة الأرجية، وذلك بإفرازها لمادة الهيستامين.

★ يلاحظ في مصل الأشخاص المحسّن لمؤرج معين ارتفاعاً في نسبة IgE، حيث تصل عند بعض الأشخاص الأرجيin إلى 2400 ng/ml بينما لا تتعدي هذه النسبة 100ng/ml عند الأشخاص العاديin .

★ يتبيّن من هذه الملاحظات أن هناك علاقة بين الاستجابة الأرجية وإزالة تحب الخلايا البدنية (العمادية) وإفراز الكريوين المناعي IgE. وقد بيّنت دراسات أخرى أن مضاد الأجسام النوعي للمؤرج يثبت على غشاء الخلايا البدنية فيجعلها تفرز الهيستامين المسؤول عن ظهور أعراض الأرجية.

ب - مراحل الاستجابة الأرجية: انظر الوثيقة 1 لوحة 2



a - المرحلة التحسسيّة :

عندما يتعرّض الجسم لمؤرج معين تستقبله البلعميات الكبيرة التي تقوم ببلعنته و تعرض محدداته المستضدّية التي تتعرّف عليها الكريات المفاوية T4 التي تقوم بتنشيط الكريات المفاوية B النوعية للمؤرج فتحول إلى بلزميات تفرز مضاد الأجسام IgE النوعي للمؤرج. يهاجر IgE إلى مختلف الأنسجة التحجلدية والتحمّاطية حيث يرتبط بالخلايا البدنية، كما يهاجر إلى الدم حيث يرتبط بالقعدات فيصبح الجسم محسّساً.

b - مرحلة الحساسية المفرطة الفورية:

عندما يتعرّض الجسم مرة ثانية لنفس المؤرج، يثبت هذا الأخير على IgE، مما يسبّب في تفريغ حويصلات الخلايا البدنية للهستامين، وذلك على مستوى الأنسجة المصابة فيقع التهاب الأنسجة المحلية وظهور أعراض الاستجابة الأرجية. و عند وصول المؤرج إلى الدم يثبت على IgE المرتّب بالقعدات فتفرز الوسائل الالتهابية في الجسم كلّه مما يسبّب الصدمة اللاواقية.

c - مرحلة الحساسية المفرطة المتأخرة :

تطهّر الاستجابة الأرجية من جديد بعد 24 إلى 48 ساعة بعد الإصابة الأولى حيث يعمل الهستامين المفرز من طرف الخلايا البدنية بجذب القعدات والحمضات إلى مكان تواجد المؤرج، فيرتبط المؤرج

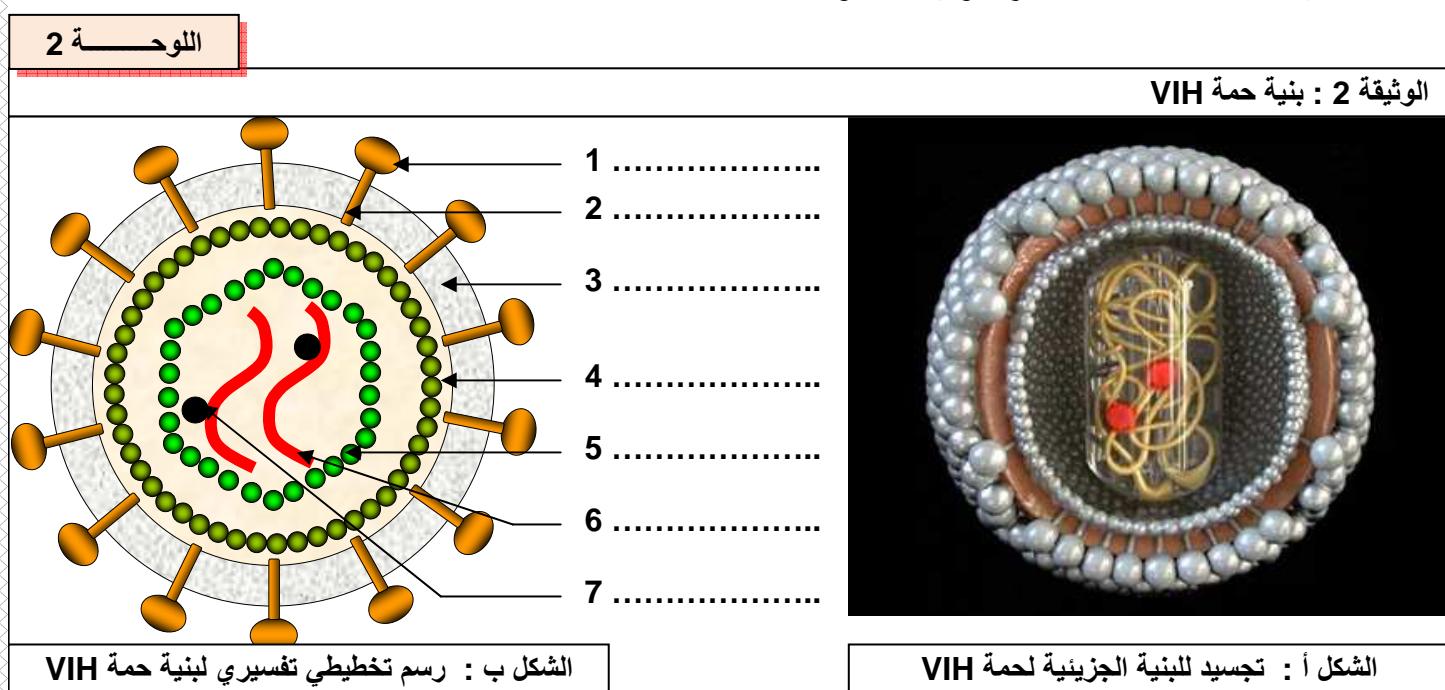
بـ IgE المثبت على سطح القدادات والحمضات فتفرز الهيستامين الذي يعمل على ظهور أعراض الاستجابة الأرجية من جديد، كما يعمل على جذب قدادات وحمضات جديدة مما يجعل أعراض النوبة الأرجية تستمر وتتشدد.

II - قصور الجهاز المناعي (السيدا) :

① تعريف المرض :

يعرف داء فقدان المناعة المكتسبة بالسيدا وهو اسم من أصل فرنسي SIDA مشتق من العبارة Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquise وتسرب فيه حمة أطلق عليها اسم VIH مشتقة من العبارة Virus d'Immunodéficiency Humaine وهي حمة تقضي على الخلايا المناعية فتضعف بذلك الجهاز المناعي، لتصبح بذلك أبسط الأمراض فتكاكة بالجسم.

② بنية حمة VIH : أنظر الوثيقة 2 لوحة 2.



لقد بینت الملاحظة بالمجهر الإلكتروني وملحوظات أخرى أن حمة VIH تتكون من العناصر التالية :

- غشاء خارجي كروي الشكل يشبه الغشاء السيتوبلازمي (طبقتين من الفوسفودهنيات)، تتخالله جزيئات بروتينية - سكرية (كليكو-بروتينات Glycoprotéines) . يسمى جزءها الخارجي 120 gp (120 = الكتلة المولية) ويسمى الجزء الضمغشاني 41 gp . تجمع 120 gp مع 41 gp لتكون شوكة (Spicule).
- قالب (Matrice) يكون تحت الغشاء وهو كروي الشكل، مكون من بروتين يرمز له بـ p17 .
- نواة الحمة أو الكبسيدة (Capside) تكون على شكل مخروط مبتور القمة، مكون من بروتين 24 p. وبداخله خيطان من ARN، تلتف حولها جزيئات من إنزيم يسمى الناسخ العكسي (Transcriptase inverse).

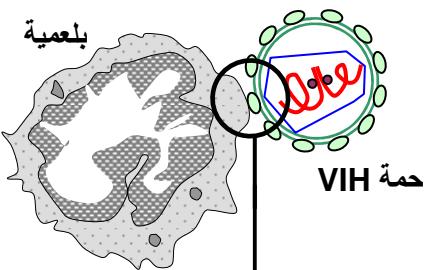
③ آلية تعرف حمة VIH الخلية الهدف : أنظر الوثيقة 1 لوحة 3.

تعتبر جزيئه CD4 المستقبل الأساسي لحمة VIH، حيث يوجد بينها وبين البروتين 120 gp الحموي تكامل وتالف كبيران. توجد جزيئات CD4 بكثافة كبيرة على سطح المفاويات T₄ الناضجة، وبكثافة أقل على سطح الوحدات والبلعميات الكبيرة والخلايا التغصنية. وهكذا فكل الخلايا التي تحتوي على CD4 تكون قابلة للتعفن بحمة VIH.

الوثيقة 1 : آلية تعرف حمة VIH الخلية الهدف.

اللوحة 3

عندما تهاجم حمة VIH بعلمية كبيرة أو كرية لمفافية T، فإنها تثبت أولاً بواسطة بروتينات الغشاء 20 على مستقبلين: المستقبل CD4 والمستقبل CCR5 أو CXCR4. يُعرف أحد مواقع البروتين 20 gp120 الجزيئة CD4 ويثبت عليها ①، يكشف هذا التفاعل عن الموقع الثاني الذي كان محظياً، والذي يثبت على المستقبل CCR5 أو CXCR4 ②. يوفر هذا التفاعل الثاني تماساً ضيقاً بين الحمة والخلية، ثم ينتشر البروتين gp41 الذي كان محظياً من طرف 20 gp120 ③. يؤدي 41 gp41 إلى تثبيت والتحام الأغشية ④، وبذلك يحقن محتوى الحمة داخل الخلية.

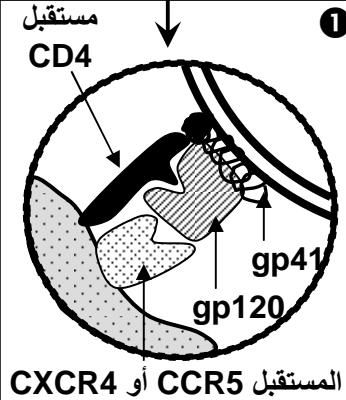
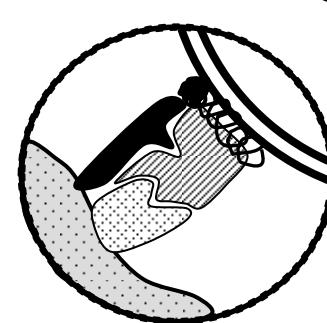
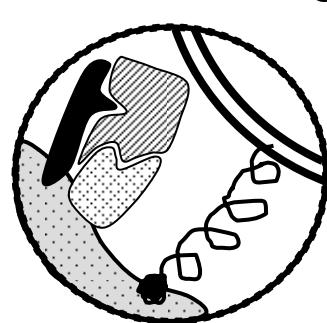
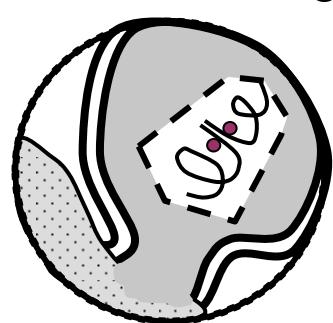


④

③

②

①



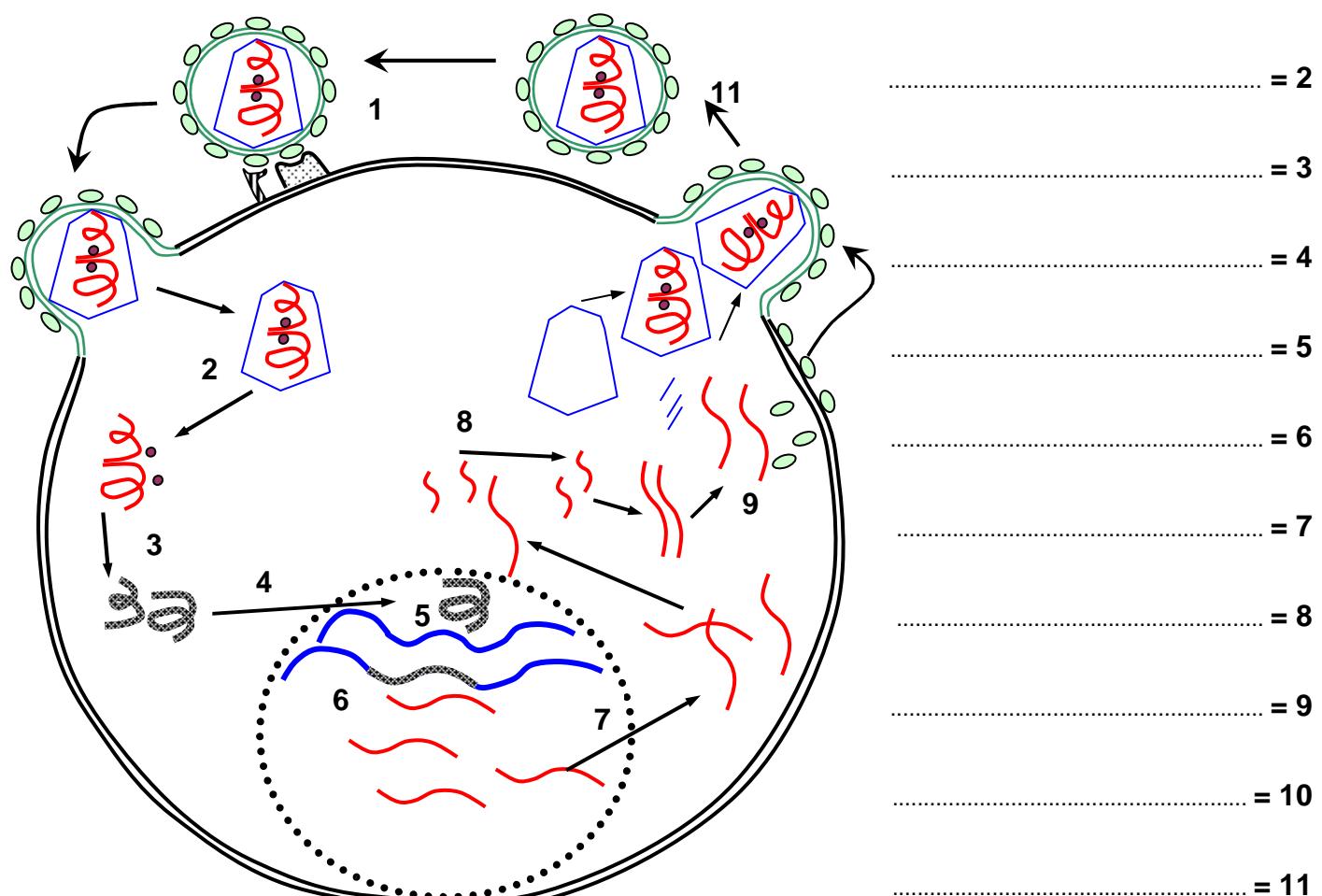
اللوحة 3

④ الدورة الاستنساخية لحمة VIH: انظر الوثيقة 2 لوحدة 3.

الوثيقة 2 : دورة حمة VIH

تبدأ عدوى فيروس السيدا عندما يرتبط الفيروس بالسطح الخارجي ل الخلية T4 وبالضبط المستقبل CD4. يتم حقن بروتينات لب الحمة مع ARN. يقوم الناسخ العكسي بتحويل ARN الحموي إلى ADN (لدي يسمى HIV فيروس قهقري Rétrovirus). يتضاعف ADN ويرحل إلى النواة فيندمج مع ADN الخلية T4. وقد يستمر الفيروس كامنا دون أية بادرة تدل على وجوده. وبخلاف ذلك فإنه قد يجد الآليات الخلوية لتتنفس جيناته إلى ARN ثم لترجم إلى بروتينات حمومية قصد تشكيل حمات جديدة، تتبرعم من الخلية، فتمضي للتطفل على خلايا T4 جديدة.

الوثيقة 2 : دورة حمة VIH



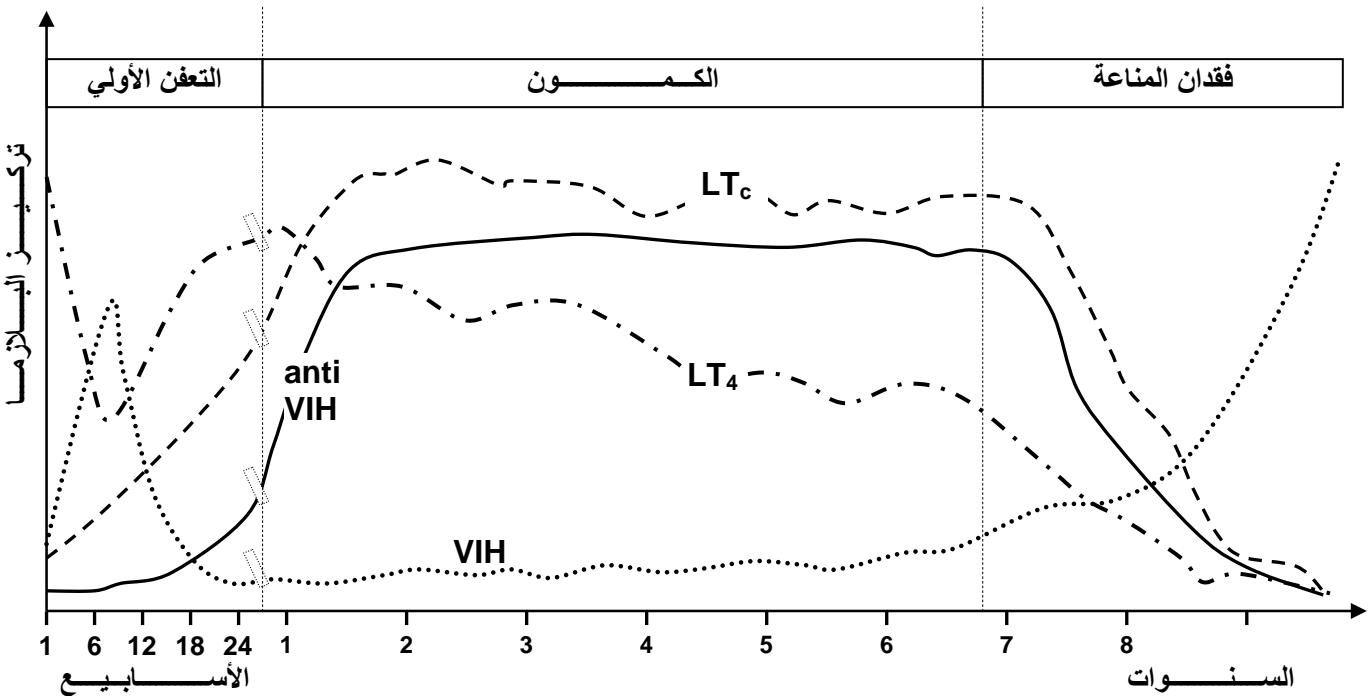
يتجلّى تطفل حمة VIH على المفاويات T_4 في دخول ARN الحمة إلى الخلية الهدف وحثّها على تركيب ADN الحموي بواسطة النسخ العكسي، ليندمج ضمن الذخيرة الوراثية للخلية ويعمل على نسخ ARNm الحموي الذي يتدخل في تركيب بروتينات الحمة، فتشكل بذلك حمات جديدة تحرر خارج الخلية المغففة بواسطة ظاهرة ظاهرة التبرّع.

ملاحظة : خلال النسخ العكسي، يركب الناسخ العكسي خطأ بعد إدراج كل 2000 نيكليوتيد مسبباً ظهور طفرات على صعيد الجينوم الحموي، الشيء الذي يساعد هذا الأخير على الإفلات من المراقبة المناعية بالمضادات النوعية.

⑤ مراحل مرض السيدا : انظر الوثيقة 1 لوحة 4.

لوحة 4

الوثيقة 1 : تطور تركيز كل من LTc و LT_4 و حمة VIH ومضادات الأجسام (anti - VIH)، في جسم شخص ايجابي المصل بالنسبة لحمة السيدا. حل المعيان واستخراج تأثير الإصابة بحمة VIH في العناصر المتداخلة في الاستجابة المناعية.



أ - من السلبية المصلية إلى الإيجابية المصلية:

تدخل حمة VIH إلى الجسم إما عبر الدم أو المخاطات وخصوصا منها التناسلية. فتستقر أولاً في الخلايا التغصنية للمخاطات، ومنها إلى الدم، فنتكلّم عن مرحلة التعفن الأولي، التي تتميز بحمى وعياء وانتفاخ العقد المفاوية على مستوى العنق أو تحت الساعددين.

تدوم هذه المرحلة بضعة أسابيع قبل أن تختفي بعد أن يكون الجسم قد بدأ في إنتاج مضادات أجسام نوعية لحمة VIH. فنقول عن الشخص أنه أصبح ايجابي المصل (Séropositif).

ب - مرحلة الكمون:

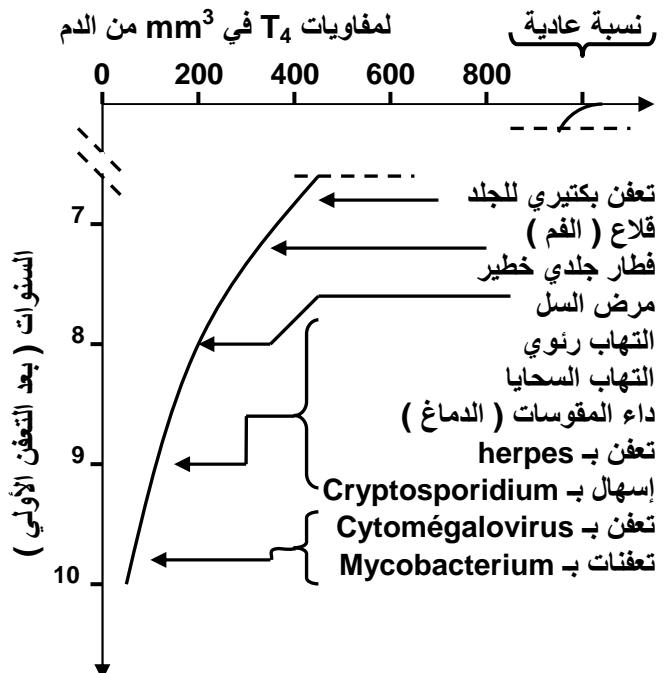
تدوم هذه المرحلة عدة سنوات، لا تظهر خلالها أي أعراض عند الشخص المصابة رغم كونه حاملاً لحمة VIH. يفقد الجسم العديد من الكريات المفاوية T_4 ، حيث يتضاءل عددها فتحذف بذلك وظيفتها التنشيطية، الشيء الذي يؤثر في وظيفة T_8 والبلزميات ويعطي قصوراً مناعياً.

ج - مرحلة الأمراض الانتهازية: Maladies opportunistes:

ينتج عن فقدان الكريات المفاوية T_4 تدهور عام للجهاز المناعي. حيث يصبح الشخص عرضة لمختلف الأمراض الجرثومية التي تنتهز فرصة ضعف الجهاز المناعي للشخص المصابة، فتهاجمه، وبذلك نسميهما أمراضاً انتهازية. انظر الوثيقة 2 لوحدة 4.

الوحدة 4

الوثيقة 2: ظهور الأمراض الانتهازية حسب انخفاض عدد T_4

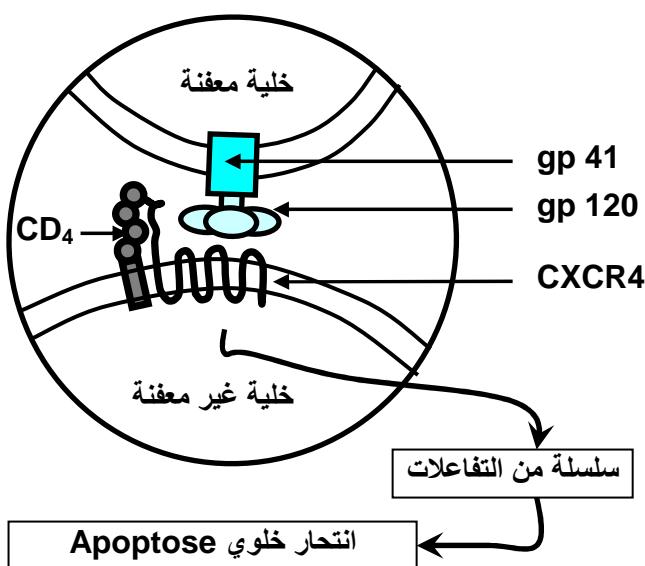


الوحدة 4

⑥ آلية تدمير الكريات المفاوية T_4 : انظر الوثيقة 3 لوحدة 4.

الشكل ب : التحريض على الانتحار الخلوي

الوثيقة 3 : آلية تدمير الكريات المفاوية:



يمثل تدمير الكريات المفاوية T_4 السبب الرئيسي لفقدان المناعة المميزة للخمج الجرثومي بواسطة VIH. يمكن تفسير هذا التدمير بتدخل مجموعة من الآليات ذكر منها أساساً:

- التطفل المباشر لحمة VIH على الخلايا T_4 .
- الانتحار الخلوي (Apoptose) للخلايا المعنفة، (الشكل أ).
- تحريض المفاويات T_4 غير المعنفة على الانتحار الخلوي (الشكل ب).

انطلاقاً من هذه الوثيقة أبرز مختل آليات القضاء على T_4 . LT₄.



يتم تدمير المفاويات T_4 بعدة آليات:

- التطفل المباشر لحمة VIH على المفاويات T_4 ، التي تقتل بتحطيم الغشاء الخلوي اثر تكاثر وتنبع عن الحمات.
- موت المفاويات T_4 المعنفة بفعل الانتحار الخلوي، إذ تؤدي الجزيئات الحموية gp120 المثبتة على غشاء المفاوية T_4 إلى تحسيسها وتحريضها على التدمير الذاتي وذلك بتكتيف النواة وتجزيء ADN. (ناتج عن استقبال الخلايا إشارات كيميائية خاصة أو تماس مع خلية أخرى).
- تتعرض المفاويات T_4 غير المعنفة بحمة VIH كذلك إلى نفس الظاهرة، وذلك بتناسها مع المفاويات T_4 معنفة حاملة على سطحها الجزيئات gp120، التي ترتبط بمستقبل CXCR4 أو CCR5 مما يحرض المفاويات T_4 غير المعنفة على الانتحار.

٧ اختبارات الكشف عن السيدا :

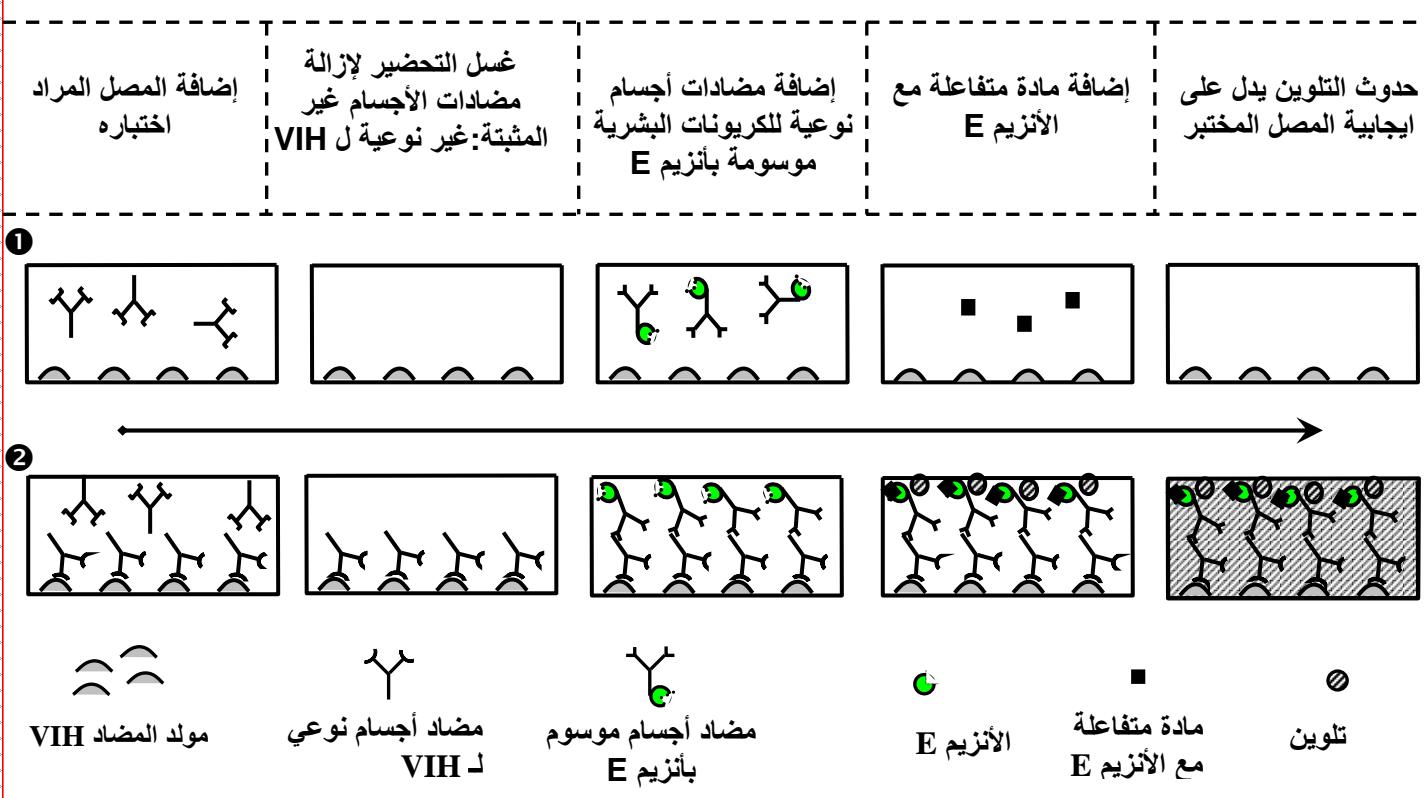
بعد مرور 3 أسابيع إلى 3 أشهر عن دخول VIH إلى الجسم؛ ينتج هذا الأخير مضادات أجسام موجهة ضد بعض المحددات المستضدية لهذا الفيروس.
تعتمد اختبارات الكشف عن داء السيدا على البحث عن مضادات VIH في دم الأشخاص المختبرين.

اللوحة 5

أ - اختبار Elisa . انظر الوثيقة 1 لوحة 5

الوثيقة 1: الكشف عن مضادات الأجسام Anti - VIH - Elisa بواسطة اختبار

أصل العبارة ELISA هو Enzyme linked immunosorbent assay على دعامة بلاستيكية يتم تثبيت مولد المضاد VIH، ثم توضع الدعامة داخل المصل المراد اختباره. فان كان يتتوفر على مضاد جسم نوعي لـ VIH، فان هذا الأخير يثبت على مولد المضاد، مكوناً مركب متين. بعد ذلك يتم غسل هذه الدعامة لإزالة ما لم يثبت من مضادات الأجسام. ثم تضاف مضادات أجسام نوعية للكريونات البشرية موسومة بـ E-antigen. بعد غسل الدعامة، تضاف مادة خاصة متفاعلة مع الأنزيم تعطي تفاعلاً ملوناً، بحيث يدل ظهور اللون على الإيجابية المصلية. وعد ظهوره على السلبية المصلية.
اختبار ELISA اختبار سهل وغير مكلف لكن يبقى غير ناجع 100% لأن مولدات المضاد VIH يمكنها الارتباط بمضادات أجسام لا علاقة لها بهذه الحمة، ولو أن احتمال الخطأ لا يتعدى 2%.



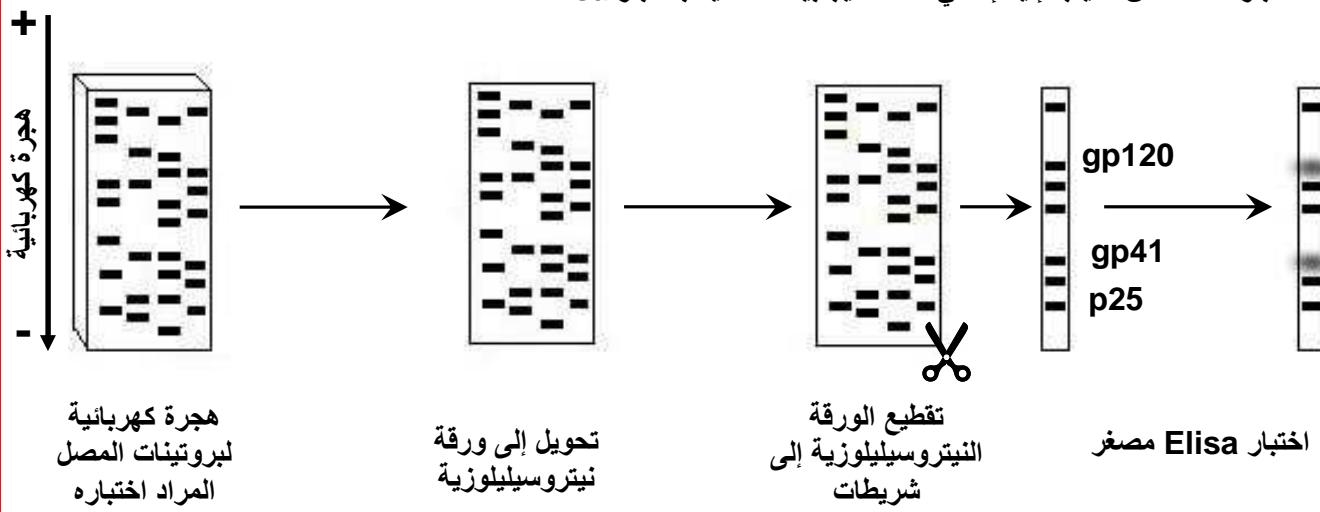
بعد اختبار ELISA سهلاً ورخيصاً لكن فيه احتمال للخطأ؛ حيث يمكن للمحددات المستضدية الفيروسية أن تلقط مضادات أجسام غير موجهة أصلاً ضد HIV ولو أن احتمال الخطأ لا يتعدى 2%. ففي حالة اختبار إيجابي؛ يلزم تأكيده باختبار أكثر دقة مثل اختبار Western Blot.

ب - اختبار Western-Blot. انظر الوثيقة 2 لوحدة 5

اللوحة 5

الوثيقة 2: اختبار Western-Blot

تنقى البروتينات الحموية وتعزل بشكل مرتب حسب كثافتها الجزيئية بواسطة طريقة الهرجة الكهربائية على الغراء. وبما أن الغراء الحامل للبروتينات الحموية جد هش، فإنه يحول على ورقة نيتروسيليلوزية متغطشة للبروتينات. تقطع بعد ذلك هذه الورقة إلى شريطان حسب كل نوع بروتيني. فيجري على كل شريط اختبار ELISA صغير، ليتم الحصول على عدة أجوبة نوعية عوض الجواب الإجمالي. غالباً ما يتم الاقتصار على الأشرطة الحاملة ل gp120 و gp41 و p25. يعتبر هذا الاختبار مكلفاً، لكن لا يلتجأ إليه إلا في حالة الإيجابية المصلية باختبار Elisa.



⑧ بعض المحاولات العلاجية لداء السيدا :

أ - إبطال فعالية VIH :

حيث تستعمل بعض الأدوية التي تعرقل بعض مراحل دورة الفيروس مثل:

- إعاقة دخول VIH إلى LT₄ وذلك بحقن الشخص بمضادات أجسام نوعية لبروتينات gp₁₂₀ الفيروسية مثلاً أو بحقن الشخص بجزيئات CD₄ الحرة التي تعمل على شغل جزيئات gp₁₂₀ الفيروسية.

- تخريب ARN الفيروسي وذلك بحقن المصاب بمادة interferon'ا مثلاً وهو بروتين تفرزه الخلايا المعنفة بالحمات لتتذر الخلايا السليمة بهدف المقاومة ضد الفيروس المعني
- إيقاف الاستنساخ العكسي بواسطة عقار DDI Azidothymine= AZT أو DDI اللذان يكبحان عمل إنزيم الناسخ العكسي، لكن لسوء الحظ يمكن لهذا الإنزيم أن يتغير بفعل طفرات الفيروس فتصبح هذه الأدوية غير فعالة، من جهة ثانية، لهذه الأدوية سمية اتجاه الجسم، لذلك لا توصف إلا لدوبي السيدا الحقيقية أو إيجابي المصل الذين انخفضت كثافة LT₄ لديهم إلى ما دون 200 كريدة في كل mm³ من الدم.

ب - محاولة دعم وترميم جهاز المناعة بشتى الوسائل.

ج - معالجة الأمراض الانتهازية التي تظهر لدى المصاب: استعمال، مضادات حيوية ...

ملحوظة: هذه المحاولات العلاجية تخفف من آلام المصاب لكن لا تقضى على الفيروس المسبب للمرض.