



## اضطرابات الجهاز المناعي

**مقدمة:** قد يصاب الجهاز المناعي ببعض الاضطرابات، يمكن أن تظهر في شكل ردود فعل مفرطة

تنتج عنها أمراض كالأرجيات، وقد يتمثل الخلل في قصور مناعتي وقد يضطرب الجهاز المناعي بشكل يجعله يدمر ما هو ذاتي.

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

### I - الاستجابة الأرجية: L'allergie

① مفهوم الاستجابة الأرجية :

أ - أمثلة للاستجابات الأرجية: أنظر الوثيقة 1 لوحة 1.

اللوحة 1

الوثيقة 1: بعض الاستجابات المصنفة ضمن الأرجيات

نوع الاستجابة الأرجية	المؤرج	موقع تأثيره	أعراض الاستجابة الأرجية
التهاب مخاطية الأنف Rhinites = زكام الحشائش Rhume des foins	حبوب اللقاح ، غبرة المنازل ، زغب الحيوانات ، القراديات .	المخاطة الأنفية La muqueuse nasale	العطس الأرجي ، الاحتقان الأنفي، إفرازات مخاطية مفرطة ، عسر تنفسي.
الربو الأرجي L'asthme	حبوب اللقاح ، غبرة المنازل ، زغب الحيوانات ، القراديات	مخاطة القصبات الهوائية	عسر تنفسي ( زفير وشهيق صافرين )، تقلصات تشنجية للقصبات الهوائية الرئوية.
الأكزيمة الأرجية L'eczéma allergique	مواد كيميائية ، أغذية ، أدوية	الجلد أو الدم	صفائح حمراء منتفخة 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 اللاوقائية = الصدمة اللاوقائية Le choc anaphylactique	سموم بعض الحشرات ، أدوية	الدم	التهابات تصيب مناطق مختلفة من الجلد، هبوط مفاجئ في الضغط الدموي، التهاب الحبال الصوتية مما يؤدي إلى انسداد المسالك التنفسية. الموت المفاجئ 20 إلى 30 دقيقة بعد حقن المؤرج.

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

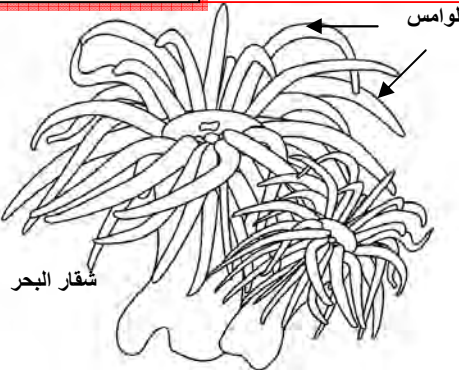
عندما يستنشق الأشخاص الأرجيون عناصر مؤرجة، تظهر عليهم فوراً أعراض مرضية نذكر منها: التدميع، العطس، السعال، السيلان الأنفي، تضيق المسالك الهوائية مما يسبب عسر تنفسي. ويمكن لنفس المؤرج أن يسبب استجابات أرجية مختلفة حسب موقع تأثيره ( الجهاز التنفسي، الهضمي، الدم . . الخ. )

### ب - 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.

## ② خصيات الاستجابة الأرجية : أنظر الوثيقة 2 لوحة 1.



الوثيقة 2 : الكشف عن الصدمة اللاوقائية

في سنة 1920 قام العالمان Richet و Portier بحقن كلب بكمية  $0.1\text{cm}^3$  من هريس لوامس شفاق البحر، لم يلاحظ العالمان أي مضاعفات لدى الكلب، لكن بعد 22 يوما، أعيدت نفس التجربة، ومباشرة بعد حقنه بنفس المستخلص، انهارت قوى الكلب وهبط ضغطه الشرياني واختنق ومات بعد 25 دقيقة. كان العالمان ينتظران أن يكون الكلب قد منع ضد سم شفاق 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 شفاق البحر، وتسمى هذه العناصر بالمؤرجات.

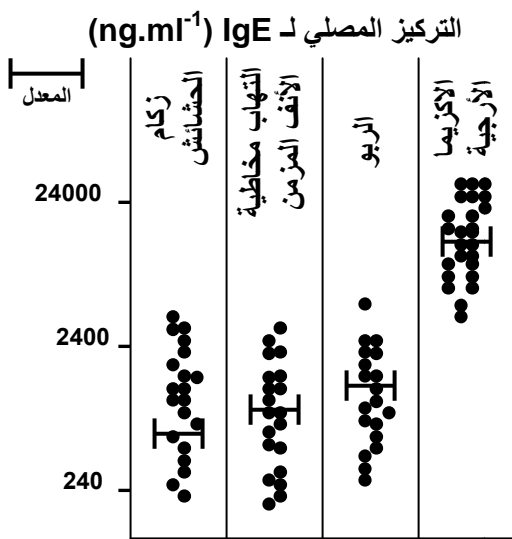
3) نلاحظ أنه عند الحقن الأول للمؤرج لم تظهر أعراض الاستجابة الأرجية عند الكلب، لكن عند الحقن الثاني للمؤرج ظهرت أعراض الاستجابة اللاوقائية عند الكلب.

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 sensibilisation يصبح بعدها الشخص محسسا، فإذا تعرض مرة ثانية لنفس المؤرج، تحدث الاستجابة الأرجية، فتسمى هذه المرحلة بمرحلة الحساسية المفرطة الفورية. Hypersensibilité retardée.

## ③ آلية الاستجابة الأرجية :

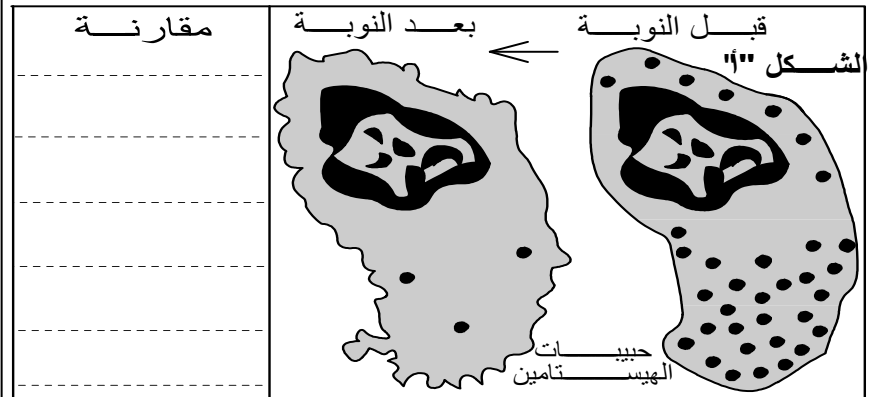
أ - العناصر المتدخلة في الاستجابات الأرجية: أنظر الوثيقة 3 لوحة 1.

اللوحة 1



الوثيقة 3:

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

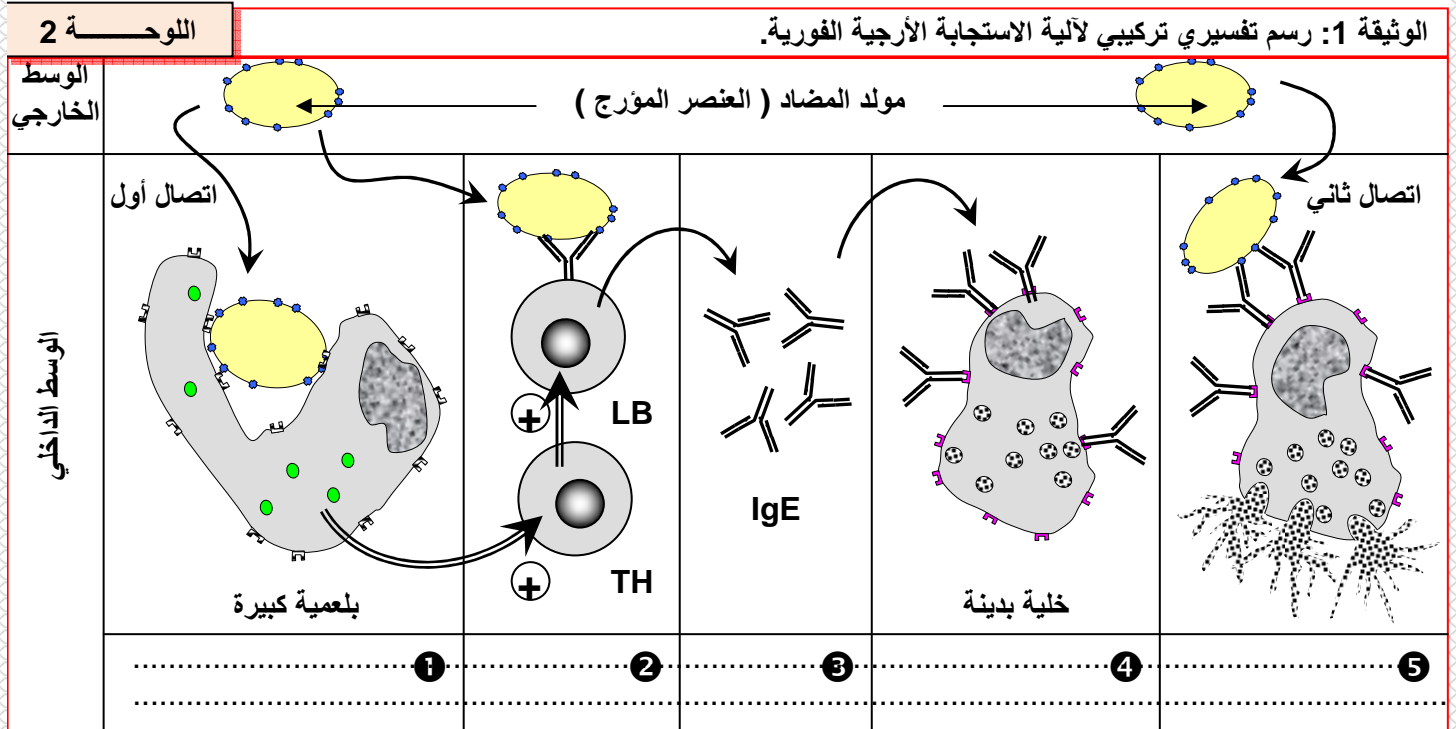


★ نلاحظ أنه عند الأشخاص الأرجيين، قبل النوبة الأرجية تكون الخلية البدنية غنية بالحبيبات الغولجية المحتوية على الهيستامينات. وبعد النوبة الأرجية نلاحظ اختفاء هذه الحبيبات الغولجية.

نستنتج إذن أن الخلية البدنية تتدخل في الاستجابة الأرجية، وذلك بإفرازها لمادة الهيستامين. ★ يلاحظ في مصلى الأشخاص المحسسون لمؤرج معين ارتفاعاً في نسبة IgE، حيث تصل عند بعض الأشخاص الأرجيين إلى 2400 ng/ml بينما لا تتعدى هذه النسبة 100ng/ml عند الأشخاص العاديين .

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

## ب - مراحل الاستجابة الأرجية: أنظر الوثيقة 1 لوحة 2.



### a - المرحلة التحسيسية :

عندما يتعرض الجسم لمؤرج معين تستقبله البلعميات الكبيرة التي تقوم ببلعمته و تعرض محدداته المستضادية التي تتعرف عليها الكريات اللمفاوية T4 التي تقوم بتنشيط الكريات اللمفاوية B النوعية للمؤرج فتتحول إلى بلزميات تفرز مضاد الأجسام IgE النوعي للمؤرج. يهاجر IgE إلى مختلف الأنسجة التحلدية و التحمخاطية حيث يرتبط بالخلايا البدنية، كما يهاجر إلى الدم حيث يرتبط بالقعدات فيصبح الجسم محسسا.

### b - مرحلة الحساسية المفرطة الفورية:

عندما يتعرض الجسم مرة ثانية لنفس المؤرج، يثبت هذا الأخير على IgE، مما يسبب في تفرغ حويصلات الخلايا البدنية للهيستامين، وذلك على مستوى الأنسجة المصابة فيقع التهاب الأنسجة المحلية وظهور أعراض الاستجابة الأرجية. و عند وصول المؤرج إلى الدم يثبت على IgE المرتبط بالقعدات فتفرز الوسائط الالتهابية في الجسم كله مما يسبب الصدمة اللاوقائية.

### c - مرحلة الحساسية المفرطة المتأخرة :

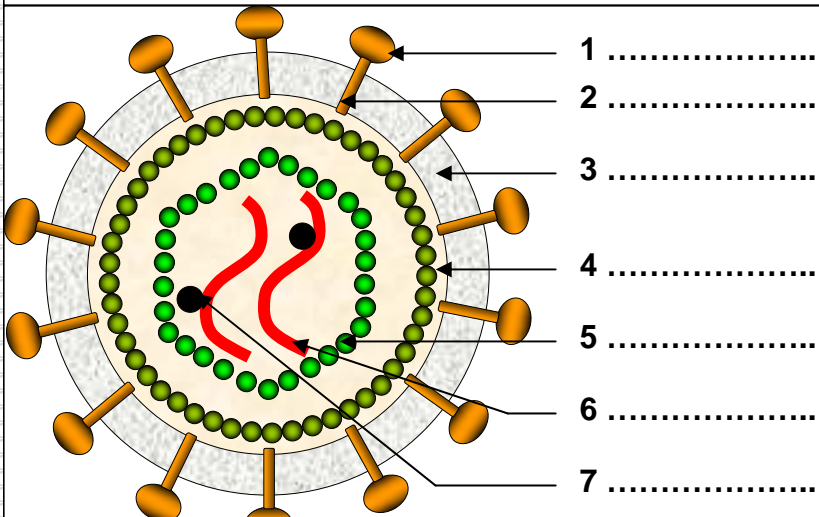

تظهر الاستجابة الأرجية من جديد بعد 24 إلى 48 ساعة بعد الإصابة الأولى حيث يعمل الهيستامين

المفرز من طرف الخلايا البدينة بجذب القعدات والحمضات إلى مكان تواجد المؤرج، فيرتبط المؤرج بـ IgE المثبت على سطح القعدات والحمضات فتفرز الهيستامين الذي يعمل على ظهور أعراض الاستجابة الأرجية من جديد، كما يعمل على جذب قعدات وحمضات جديدة مما يجعل أعراض النوبة الأرجية تستمر وتشتد.

## 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 Acquis وهو مرض ناتج عن قصور مناعي داء القصور وتسبب فيه حمة أطلق عليها اسم VIH مشتقة من العبارة **Virus d'Immunodéficience Humaine** وهي حمة تقضي على الخلايا المناعية فتضعف بذلك الجهاز المناعي، لتصبح بذلك أبسط الأمراض فتاكة بالجسم.

## ② بنية حمة VIH : أنظر الوثيقة 2 لوحة 2.

<b>اللوحه 2</b>	<b>الوثيقة 2 : بنية حمة VIH</b>
	

الشكل ب : رسم تخطيطي تفسيري لبنية حمة VIH

الشكل أ : تجسيد للبنية الجزيئية لحمة VIH

لقد بينت الملاحظة بالمجهر الالكتروني وملاحظات أخرى أن حمة VIH تتكون من العناصر التالية :

- ❖ غشاء خارجي كروي الشكل يشبه الغشاء السيتوبلازمي ( طبقتين من الفوسفوليپيدات )، تتخلله جزيئات بروتينية - سكرية (كليكو- بروتينات gp = Glycoprotéines ) . يسمى جزئها الخارجي gp 120 ( = الكتلة المولية ) ويسمى الجزء الضمغشاني gp 41 . تتجمع gp 120 مع gp 41 لتكون شوكة ( Spicule ) .
- ❖ قالب ( Matrice ) يكون تحت الغشاء وهو كروي الشكل، مكون من بروتين يرمز له بـ p17 .
- ❖ نواة الحمة أو الكيسيدة ( Capside ) تكون على شكل مخروط مبتور القمة، مكون من بروتين p24 . وبداخله خيطان من ARN، تلتف حولها جزيئات من أنزيم يسمى الناسخ العكسي ( Transcriptase inverse ) .

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

تعتبر جزيئة CD4 المستقبل الأساسي لحمة VIH، حيث يوجد بينها وبين البروتين gp120 الحموي تكامل وتالف كبيران. توجد جزيئات CD4 بكثافة كبيرة على سطح اللمفاويات T4 الناضجة، وبكثافة

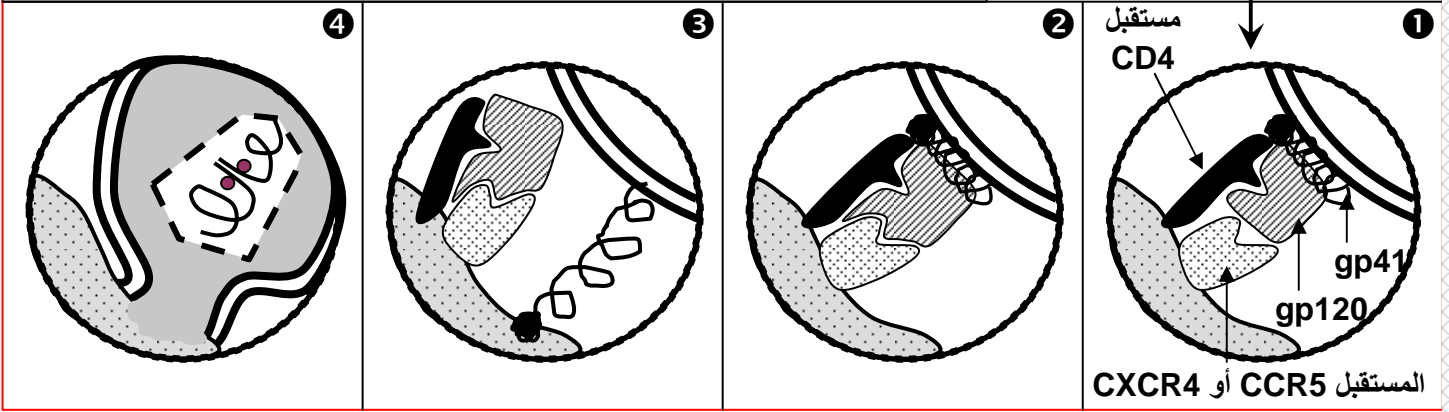
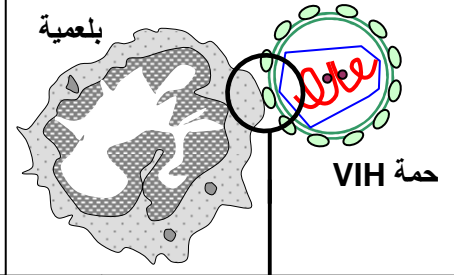


أقل على سطح الوحيدات والبلعيمات الكبيرة والخلايا التغصنية. وهكذا فكل الخلايا التي تحتوي على CD4 تكون قابلة للتعفن بحمة VIH.

الوثيقة 1 : آلية تعرف حمة VIH الخلية الهدف.

### اللوحة 3

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

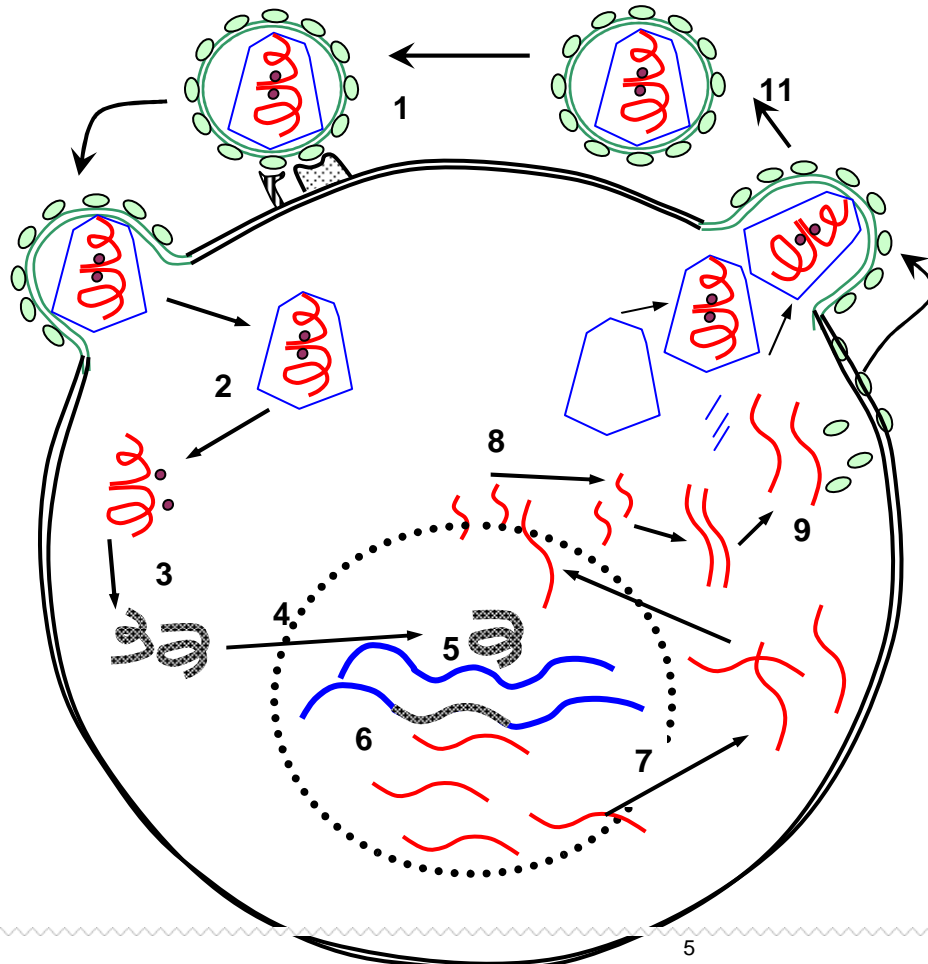


### ④ الدورة الاستنساخية لحمة VIH: أنظر الوثيقة 2 لوحة 3.

### اللوحة 3

الوثيقة 2 : دورة حمة VIH

تبدأ عدوى فيروس السيدا عندما يرتبط الفيروس بالسطح الخارجي لخلية T4 وبالمضبط المستقبل CD4. يتم حقن بروتينات لب الحمة مع ARN. يقوم الناسخ العكسي بتحويل الحموي ADN (لدى يسمى HIV فيروس قهقري Retrovirus). يتضاعف ADN ويرحل إلى النواة فيندمج مع ADN الخلية T4. وقد يستمر الفيروس كامناً دون أية بادرة تدل على وجوده. وبدلاً من ذلك فإنه قد يجند الآليات الخلوية لتتسخ جيناته إلى ARN ثم لترجم إلى بروتينات حموية قصد تشكل حمات جديدة، تنبرع من الخلية، فتتمضي للتطفل على خلايا T4 جديدة.



- ..... = 1
- ..... = 2
- ..... = 3
- ..... = 4
- ..... = 5
- ..... = 6
- ..... = 7
- ..... = 8
- ..... = 9
- ..... = 10
- ..... = 11

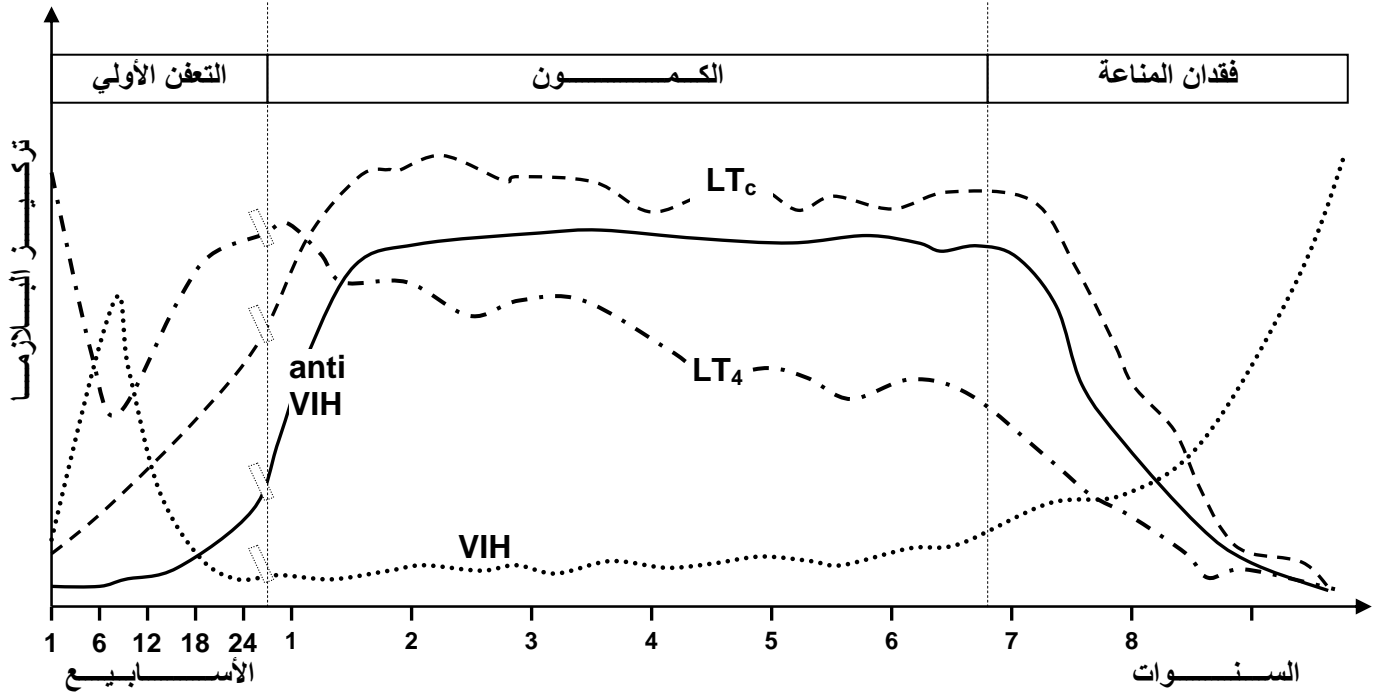
يتجلى تطفل حمة VIH على اللمفاويات  $T_4$  في دخول ARN الحمة إلى الخلية الهدف وحثها على تركيب ADN الحموي بواسطة النسخ العكسي، ليندمج ضمن الذخيرة الوراثية للخلية ويعمل على نسخ ARNm الحموي الذي يتدخل في تركيب بروتينات الحمة، فنتشكل بذلك حمات جديدة تحرر خارج الخلية المعفنة بواسطة ظاهرة التبرعم.

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

### ⑤ مراحل مرض السيدا : أنظر الوثيقة 1 لوحة 4.

#### اللوحة 4

الوثيقة 1 : تطور تركيز كل من  $LT_c$  و  $LT_4$  و حمة VIH ومضادات الأجسام (anti - VIH)، في جسم شخص ايجابي المصل بالنسبة لحمة السيدا. حل المبيان واستخرج تأثير الإصابة بحمة VIH في العناصر المتدخلة في الاستجابة المناعية.



#### أ - من السلبية المصلية إلى الايجابية المصلية:

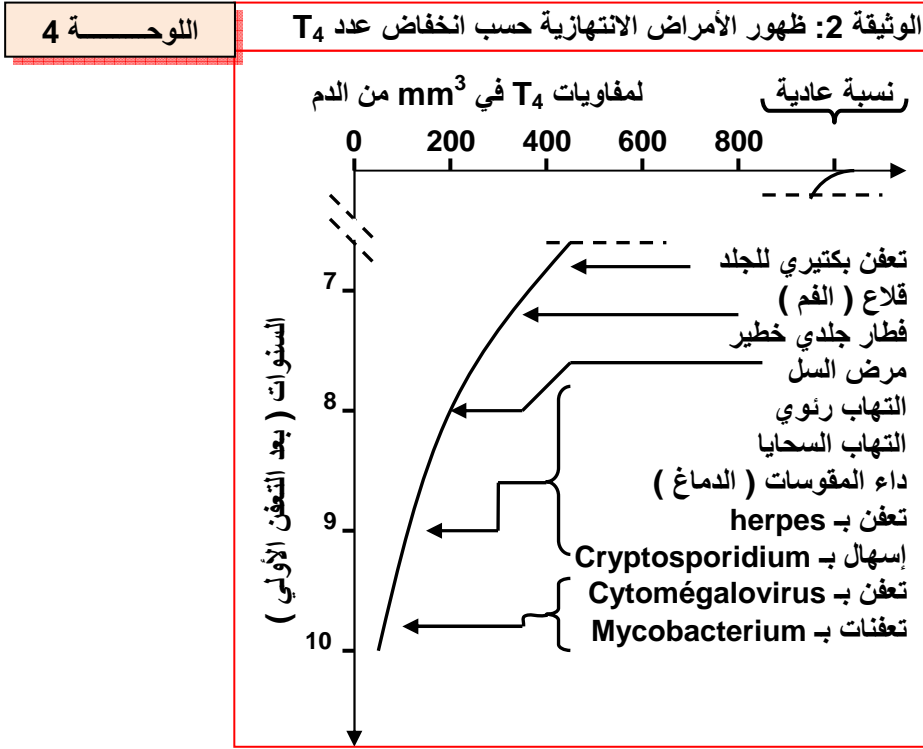
تدخل حمة VIH إلى الجسم إما عبر الدم أو المخاطات وخصوصا منها التناسلية. فتستقر أولا في الخلايا التغصنية للمخاطات، ومنها إلى الدم، فنتكلم عن مرحلة التعفن الأولي، التي تتميز بحمى وعباء وانتفاخ العقد اللمفاوية على مستوى العنق أو تحت الساعدين. تدوم هذه المرحلة بضعة أسابيع قبل أن تختفي بعد أن يكون الجسم قد بدأ في إنتاج مضادات أجسام نوعية لحمة VIH. فنقول عن الشخص أنه أصبح ايجابي المصل (Séropositif).

#### ب - مرحلة الكمون: Phase de latence:

تدوم هذه المرحلة عدة سنوات، لا تظهر خلالها أي أعراض عند الشخص المصاب رغم كونه حاملاً لحمة VIH. يفقد الجسم العديد من الكريات اللمفاوية  $T_4$ ، حيث يتضاءل عددها فتحدف بذلك وظيفتها التنشيطية، الشيء الذي يؤثر في وظيفة  $T_8$  والبزيمات ويعطي قصورا مناعيا.

### ج - مرحلة الأمراض الانتهازية: Maladies opportunistes

ينتج عن فقدان الكريات اللمفاوية  $T_4$  تدهور عام للجهاز المناعي. حيث يصبح الشخص عرضة لمختلف الأمراض الجرثومية التي تنتهز فرصة ضعف الجهاز المناعي للشخص المصاب، فتهاجمه، وبذلك نسميها أمراضا انتهازية. أنظر الوثيقة 2 لوحة 4.

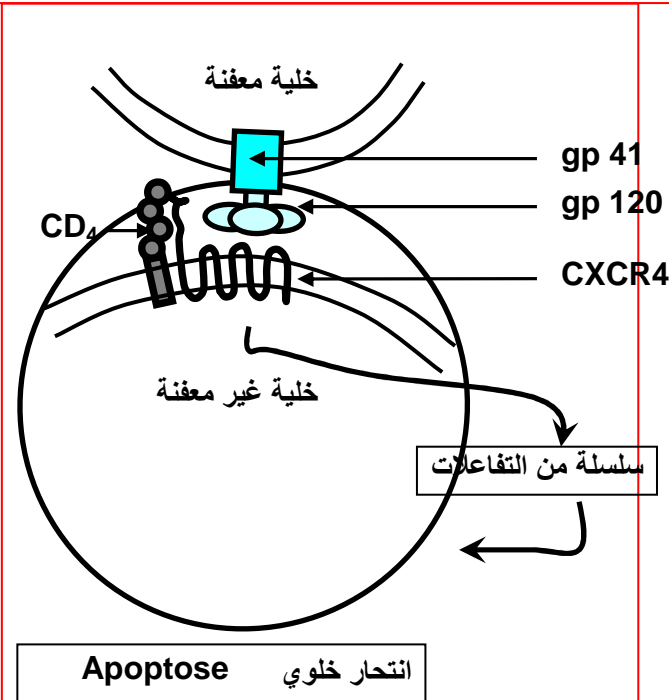


### اللوحة 4

### ⑥ آلية تدمير الكريات اللمفاوية $T_4$ : أنظر الوثيقة 3 لوحة 4.

الشكل ب : التحريض على الانتحار الخلوي

الوثيقة 3 : آلية تدمير الكريات اللمفاوية:



يمثل تدمير الكريات اللمفاوية  $T_4$  السبب الرئيسي لفقدان المناعة المميز للخمج الجرثومي بواسطة VIH. يمكن تفسير هذا التدمير بتدخل مجموعة من الآليات نذكر منها أساسا:

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

انطلاقا من هذه الوثيقة أبرز مختلف آليات القضاء على  $LT_4$ .



يتم تدمير اللمفاويات T<sub>4</sub> بعدة آليات:

• التطفل المباشر لحمة VIH على اللمفاويات T<sub>4</sub>، التي تقتل بتحطيم الغشاء الخلوي اثر تكاثر وتبرعم الحمات.

• موت اللمفاويات T<sub>4</sub> المعفنة بفعل الانتحار الخلوي، إذ تؤدي الجزيئات الحموية gp120 المثبتة على غشاء اللمفاوية T<sub>4</sub> إلى تحسيسها وتحريضها على التدمير الذاتي وذلك بتكثيف النواة وتجزئ ADN. ( ناتج عن استقبال الخلايا إشارات كيميائية خاصة أو تماس مع خلايا أخرى ).

• تتعرض اللمفاويات T<sub>4</sub> غير المعفنة بحمة VIH كذلك إلى نفس الظاهرة، وذلك بتماسها مع لمفاويات T<sub>4</sub> معفنة حاملة على سطحها الجزيئات gp120، التي ترتبط بالمستقبل CXCR4 أو CCR5 مما يحرض اللمفاويات T<sub>4</sub> غير المعفنة على الانتحار.

### ⑦ 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 المستضادية لهذا الفيروس.

تعتمد اختبارات الكشف عن داء السيدا على البحث عن مضادات VIH في دم الأشخاص المختبرين.

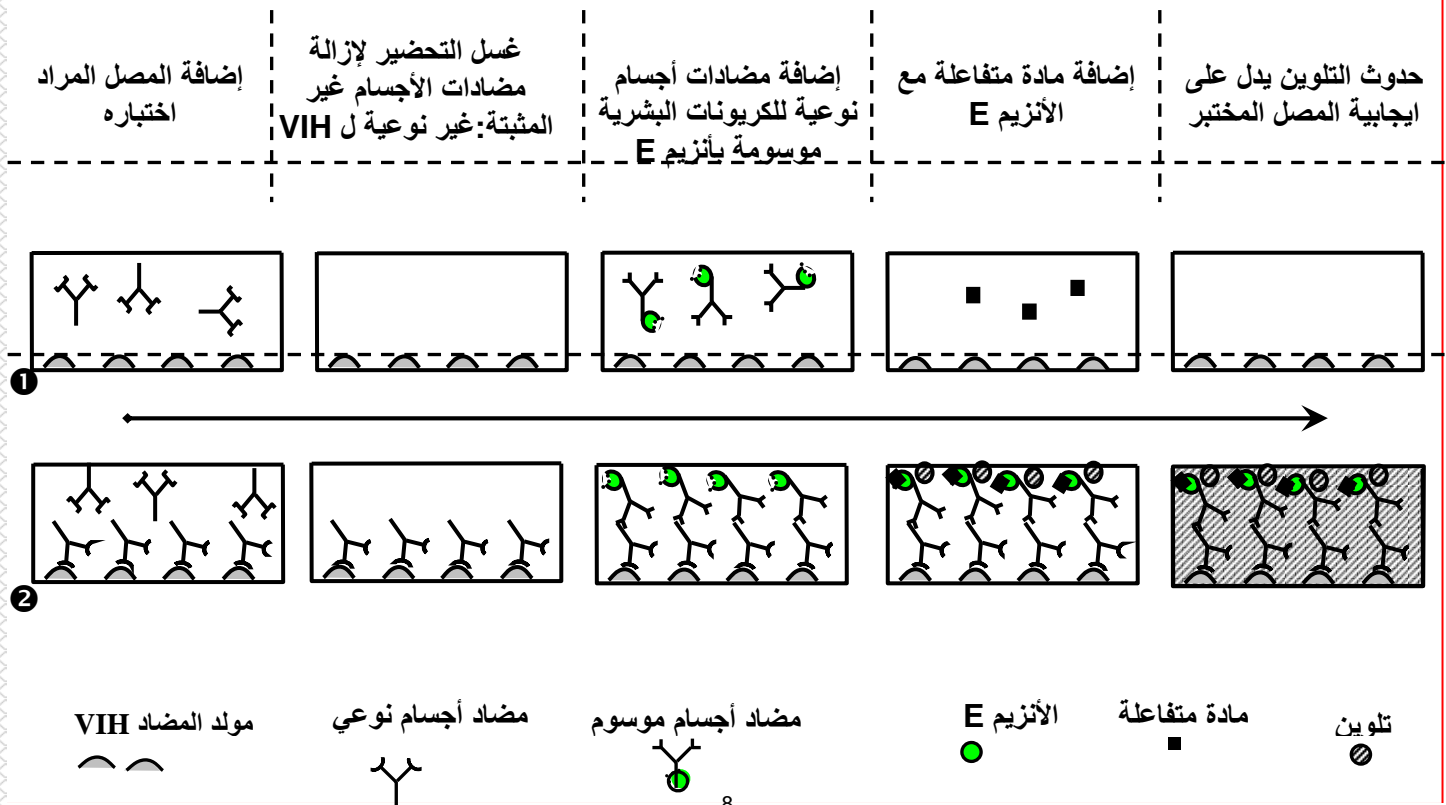
أ - اختبار Elisa. أنظر الوثيقة 1 لوحة 5

#### اللوحة 5

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

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 يتوفر على مضاد جسم نوعي ل VIH، فان هذا الأخير يثبت على مولد المضاد، مكونا مركب منيع. بعد ذلك يتم غسل هذه الدعامة لإزالة ما لم يثبت من مضادات الأجسام. ثم تضاف مضادات أجسام نوعية للكربونات البشرية موسومة بواسطة أنزيم. بعد غسل الدعامة، تضاف مادة خاصة متفاعلة مع الأنزيم تعطي تفاعلا ملونا، بحيث يدل ظهور اللون على الايجابية المصلية. وعدم ظهوره على السلبية المصلية. اختبار ELISA اختبار سهل و غير 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.





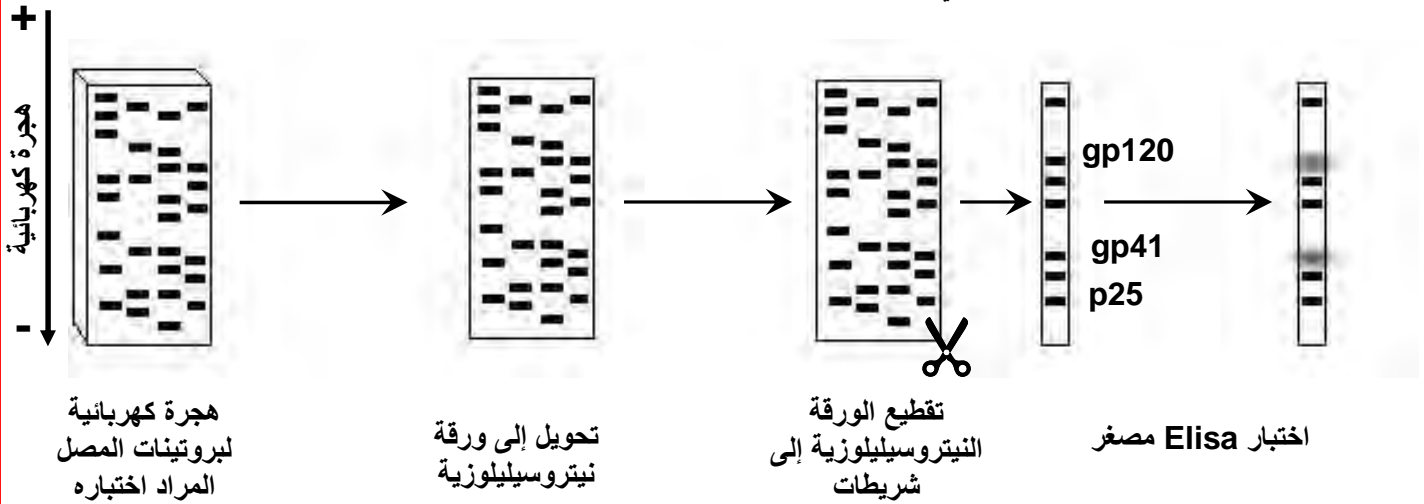
يعد اختبار ELISA سهلا ورخيصا لكن فيه احتمال للخطأ؛ حيث يمكن للمحددات المستهدفة الفيروسية أن تلتقط مضادات أجسام غير موجهة أصلا ضد VIH ولو أن احتمال الخطأ لا يتعدى 2% . ففي حالة اختبار إيجابي؛ يلزم تأكيده باختبار أكثر دقة مثل اختبار Western Blot.

## ب - اختبار Western-Blot. أنظر الوثيقة 2 لوحة 5

اللوحة 5

### الوثيقة 2: اختبار Western-Blot.

تنقى البروتينات الحموية وتعزل بشكل مرتب حسب كتلتها الجزيئية بواسطة طريقة الهجرة الكهربائية على الغراء. وبما أن الغراء الحامل للبروتينات الحموية جد هش، فإنه يحول على ورقة نيتروسيليلوزية متعششة للبروتينات. تقطع بعد ذلك هذه الورقة إلى شريطات حسب كل نوع بروتيني. فيجرب على كل شريط اختبار ELISA مصغر، ليتم الحصول على عدة أجوبة نوعية عوض الجواب الإجمالي. وغالبا ما يتم الاقتصاد على الأشرطة الحاملة ل gp120 و gp41 و p25. يعتبر هذا الاختبار مكلفا، لكن لا يلجأ إليه إلا في حالة الايجابية المصلية باختبار Elisa.



## ⑧ بعض المحاولات العلاجية لداء السيدا : أ - إبطال فعالية VIH:

- حيث تستعمل بعض الأدوية التي تعرقل بعض مراحل دورة الفيروس مثل:
  - إعاقه دخول VIH إلى  $LT_4$  وذلك بحقن الشخص بمضادات أجسام نوعية لبروتينات gp120 الفيروسية مثلا أو بحقن الشخص بجزئيات  $CD_4$  الحرة التي تعمل على شغل جزئيات gp120 الفيروسية.
  - تخريب L'ARN الفيروسي وذلك بحقن المصاب بمادة l'interféron مثلا وهو بروتين تفرزه الخلايا المعفنة بالحماة لتتذر الخلايا السليمة بهدف المقاومة ضد الفيروس المعني
  - إيقاف الاستنساخ العكسي بواسطة عقار Azidothymine = AZT أو DDI اللذان يكبحان عمل أنزيم الناسخ العكسي، لكن لسوء الحظ يمكن لهذا الأنزيم أن يتغير بفعل طفرات الفيروس فتصبح هذه الأدوية غير فعالة، من جهة ثانية، لهذه الأدوية سمية اتجاه الجسم، لذلك لا توصف إلا لدوي السيدا الحقيقية أو إيجابي المصل الذين انخفضت كثافة  $LT_4$  لديهم إلى ما دون 200 كرية في كل  $mm^3$  من الدم.

## ب - محاولة دعم وترميم جهاز المناعة بشتى الوسائل.



**ج - معالجة الأمراض الانتهازية التي تظهر لدى المصاب: استئصال، مضادات حيوية**

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