الفصل 4 بعض اضطرابات الجهاز المناعتي

قد يحدث خلل في جهاز المناعة لأسباب متعددة، يؤدي الى حدوث :
- رد فعل مفرط للاستجابة المناعتية : **الأرجيات** Les allergies.
- قصور في الاستجابة المناعتية immunodéficience: **السيدا** Syndrome d immunodéficience Acquise.
- استجابة ضد الذاتي: **الأمراض الممنعة للذات** Les maladies auto- immune.(لن يتم التطرق إليها).

I- الاستجابة المفرطة: الحساسية أو الأرجية allergie

تعريف : الاستجابة الأرجية، استجابة مفرطة اتجاه مولدات مضاد عادة ما تكون غير مؤذية و تسمى مؤرجات allergènes.

1- أمثلة لبعض الأستجابات الأرجية (الجدول جانبه)

2- خاصيات الاستجابة الأرجية

أ- تجربة Portier et Richet

قصد اكساب كلب مناعة ضد شقار البحر قام الباحثان بحقنه بـ $0,1cm^3$ من مستخلص شقار البحر. لم تلاحظ أي مضاعفات أثناء الحقن الأول. بعد مرور 22 يوما وبعد حقنه مباشرة بمولد المضاد، انهارت قوى الكلب و انخفض ضغطه الدموي ثم اختنق و مات بعد 25 دقيقة. سمى الباحثان هذه الأعراض بالصدمة اللاوقائية Choc anaphylactique.

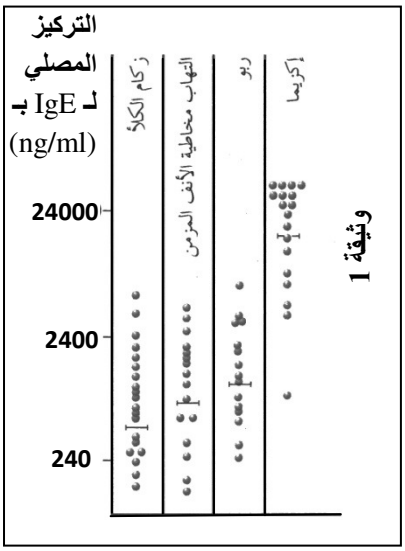
استنتاج 1: نستنتج أن الاستجابة الأرجية (النوبة الأرجية) تحدث بعد اللقاء الأول مع المؤرج.

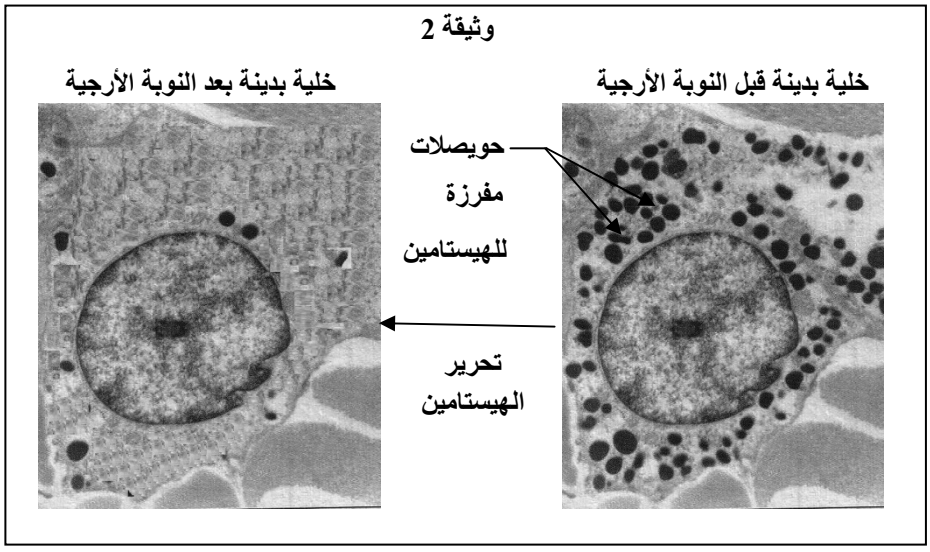
ب- ملاحظات أخرى

• تمثل الوثيقة 1 التركيز المصلي لـ IgE عند بعض الأشخاص الأرجيين. تجدر الإشارة إلى أن تركيز IgE عند الأشخاص العاديين يكون ضعيفا جدا حيث يتراوح بين 100 و 200 (ng/ml).

• تمثل الوثيقة 2 صورة مجهرية لخلية بدينة (خلية عمادية، ماستوسيست) في مرحلتين: قبل النوبة الأرجية و بعدها.

نوع الاستجابة الأرجية	المؤرج	موقع تأثيره	الأعراض
زكام الحشائش Rhume des foins	حبوب اللقاح غبرة المنازل القراديات زغب الحيوانات	المخاطيات الأنفية	العطس الأرجي الاحتقان الأنفي افرازات مخاطية مفرطة عسر تنفسي
الربو الأرجي Asthme	حبوب اللقاح غبرة المنازل القراديات زغب الحيوانات	مخاطة القصبة الهوائية	عسر تنفسي : زفير وشهيق صافرين. تقلصات و تشنجية للقصبات الهوائية الرئوية.
الإكزيمة الأرجية Eczéma allergique	مواد كيميائية أغذية أدوية	الجلد أو الدم	صفائح حمراء منتفخة بعض الشيء و متقشرة
الاستجابة اللاوقائية = الصدمة اللاوقائية Choc anaphylactique	سموم بعض الحشرات أدوية	الدم	التهابات تصيب مناطق مختلفة من الجلد، هبوط مفاجئ في الضغط الدموي انسداد المسالك التنفسية، الموت المفاجئ:20 إلى 30 دقيقة بعد حقن المؤرج





استنتاج 2 : تتدخل IgE في الاستجابات الأرجية لكون تركيزها مرتفع عند الأرجيين.

استنتاج 3 : تتدخل الخلايا العمادية في الاستجابة الأرجية و ذلك بفضل ظاهرة إزالة التحبب أي إفراز الهيستامين المخزن في الحويصلات.

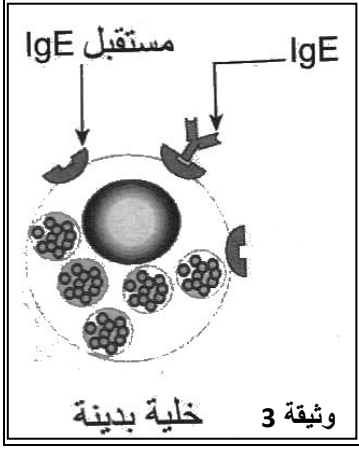
• يؤدي حقن حيوان بمادة الهيستامين وحدها إلى أعراض الصدمة اللاوقائية.

استنتاج 4 : الهيستامين هو المسؤول المباشرعن ظهور الأعراض المميزة للأرجية .الهيستامين = وسيط التهابي.

• في سنة 1967 تم اكتشاف وجود مستقبلات غشائية نوعية للكريون المناعتي IgE في الغشاء السيتوبالازمي للخلايا البدينة (وثيقة 4).

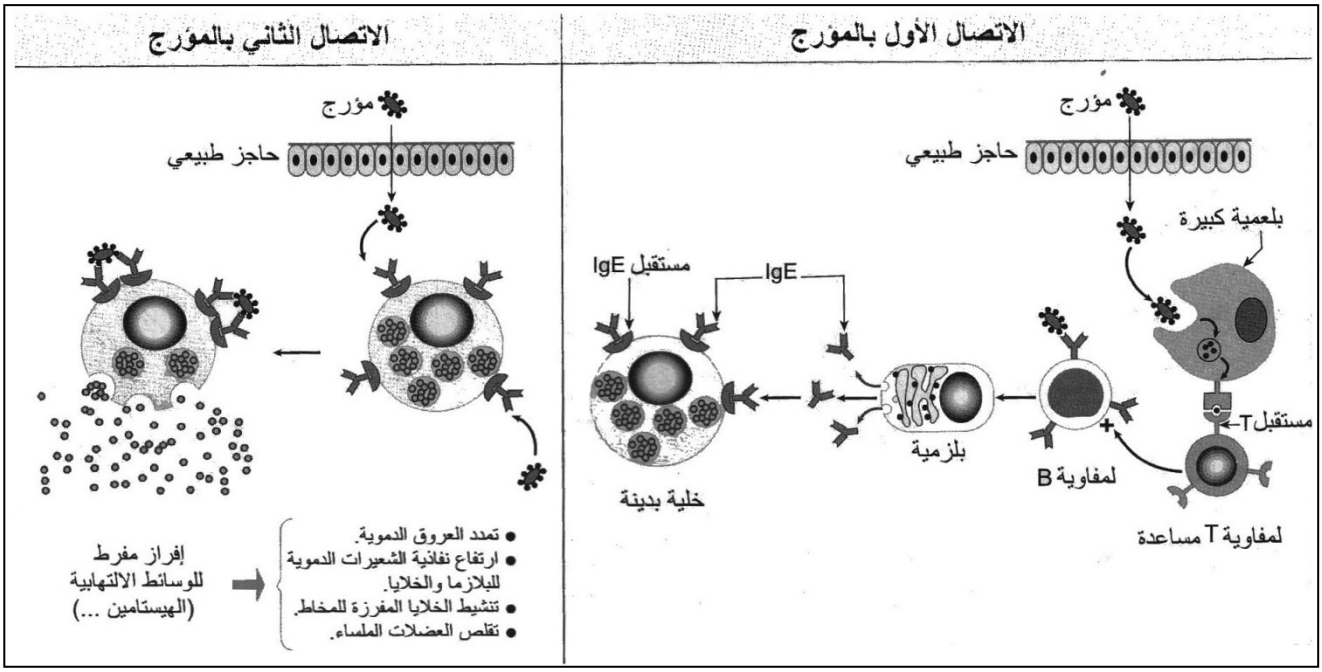
استنتاج 5 : تؤثر الكريونات IgE على الخلايا البدينة أثناء الاستجابة الأرجية.

باستعانتك بكل الاستنتاجات السابقة و باستغلالك لمعارفك و معطيات الوثيقة 3 حدد مراحل الاستجابة الأرجية علما أن هاته الأخيرة تكون فورية في الأول لكن أعراضها تستمر و تشتد.



3- مراحل النوبة الأرجية (الاستجابة الأرجية)

وثيقة 4



❶- **مرحلة التحسيس** : بعد اللقاء الأول مع مولد المضاد: دخول Ag ← ابتلاعه من طرف البلعميات ← تنشيط LT4 النوعية ← تنشيط LB ← بلزميات ← إفراز IgE ← ارتباط Ac (IgE) بالخلايا البدينة على مستوى مستقبلات IgE: تحسيس الماستوسيت.
(ترتبط كذلك IgE بالحمضات و القعدات في الدم).

❷- **مرحلة النوبة الأرجية الفورية** : بعد اللقاء الثاني مع مولد المضاد: دخول ثاني للمؤرج ← ارتباط المؤرج بـ IgE المثبتة على سطح الخلايا العمادية ← إزالة التحبب : تفريغ الحويصلات و إفراز الهيستامين ← أعراض الاستجابة الأرجية الفورية.(تمدد الشعيرات الدموية والزيادة في نفاذيتها، تقلص العضلات الملساء، الزيادة في الإفرازات المخاطية، تهييج النهايات العصبية).

❸- **مرحلة النوبة الأرجية المتأخرة** : غالبا ما تجتذب الماستوسيت بعد إزالة تحببها خلايا أخرى إلى موقع الإلتهاب (كالقعدات و الحمضات) التي تتعرض بدورها زالة التحبب و إفراز وسائط التهابية كالهيستامين مما يزيد من مدة و حدة النوبة الأرجية.

ملحوظة : إذا حقن المؤرج في الدم فإن عددا كبيرا من الخلايا ذات التحببات (الحمضات، القعدات) تفرز مواد التهابية(الهيستامين) في الدم التي تنتشر في الجسم كله مسببة الصدمة اللاوقائية عند الشخص المعني.

خلاصة: تتم الاستجابة الأرجية على 3 مراحل : مرحلة التحسيس بعد اللقاء الأول مع المؤرج، مرحلة النوبة الأرجية الفورية (إزالة تحبب الخلايا البدينة) و أخيرا مرحلة النوبة الأرجية المتأخرة (إزالة تحبب خلايا بيضاء أخرى).

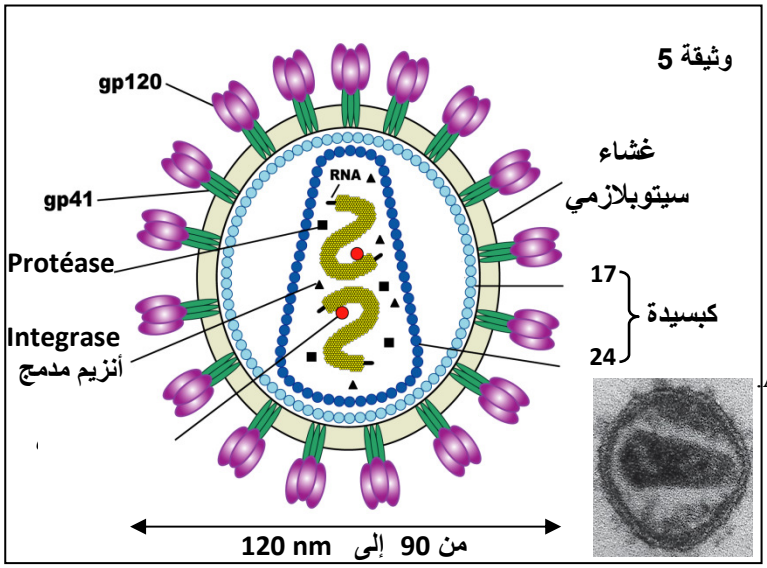
II- القصور المناعتي (مثال السيدا : داء فقدان المناعة المكتسبة)

القصور في الاستجابة المناعتية قد يكون ولاديا (مثل خلل في المورثات المنظمة لعمل الخلايا المناعتية) أو مكتسب (مثل السيدا).
ينتج داء فقدان المناعة المكتسبة (السيدا) : SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise، عن تراجع الدفاعات المناعتية للجسم بسبب التعفن بحمة فقدان المناعة البشرية (VIH(Virus d'Immunodéficience Humaine، و هو من الفيروسات القهقرية ذات الـ ARN **شديد الحساسية (لا يعيش خارج الخلايا أكثر من 6 ساعات و يدمر بالحرارة C°60 و الكحول و ماء جافيل).**
يسمح ضعف المناعة الذي يسببه الفيروس لبعض الأمراض الانتهازية أن تظهر و تتطور مما قد يسبب الوفاة.

1- بنية VIH و دورة نموه

أ- بنية HIV : وثيقة 5

وثيقة 5



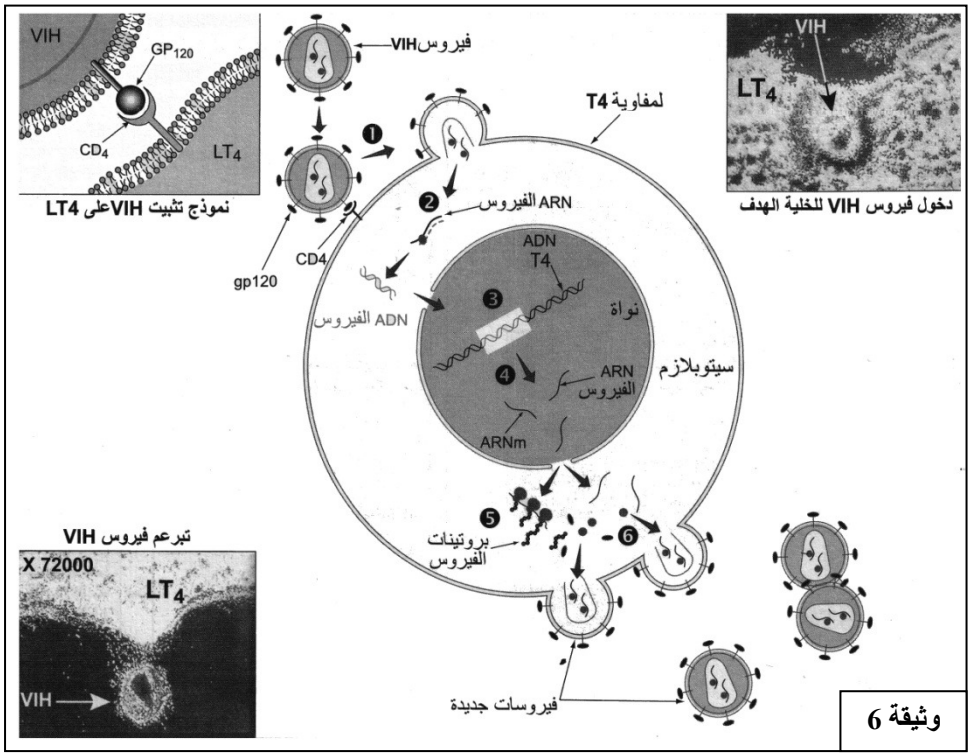
- غشاء خارجي كروي الشكل مكون من طبقتين من الفوسفودهنيات تتخللها كليكوبروتينات مدمجة gp120 و gp 41 وهي مستقبلات تثبت على الخلية العائل.

- غلافين بروتينيين (p24 و p17) يسميان الكبسيدة و يضمان الخبر الوراثي للفيروس على شكل خيبطين من الـ ARN و يحمل كل منهما أنزيما يسمى الناسخ العكسي لأنه يقوم بتركيب ADN انطلاقا من ARNm.

- تلعب أيضا بروتينات أخرى توجد بالكبسيدة دورا مهما في تطفل الفيروس (أنزيم مدمج + Protéase : أنظر دورة النمو).

ب- دورة نمو VIH : وثيقة 6

نظرا لوجود تآلف بين جزيئات gp120 الفيروسية و المستقبل CD4، فإن كل الخلايا المتوفرة على هذه الجزيئات (CD4) تكون مستهدفة من طرف فيروس VIH و خصوصا اللمفاويات T4. وبما أن اللمفاويات T4 تلعب دورا مهما في مساعدة الخلايا المناعتية خلال الاستجابات المناعتية الخلطية و الخلوية فإنه سيحدث خلل و قصور كبيرين في الاستجابتين معا.



وثيقة 6

دورة نمو VIH

يتكاثر VIH على حساب LT4 كالتالي:

❶- تثبيت الفيروس على LT4 بفضل التكامل البنيوي : CD4-gp120. مما يؤدي إلى التحام غشاء الحمة بغشاء LT4 وتحرير الكبسيدة داخل سيتوبلازم LT4.

❷- تكوين ADN انطلاقا من ARN بفضل الناسخ العكسي.

❸- دمج ADN الفيروس في ADN النواة بفضل الأنزيم المدمج.

❹- بعد عملية النسخ تقوم الخلية بإنتاج عدد كبير من ARN الفيروس.

❺- تتم ترجمة ARN إلى بروتينات حموية ضخمة يقوم بروتياز بتجزيئها لتصبح وظيفية.

❻- إلتحام البروتينات فيما بينها و بين ARN و تشكيل آلاف الحماة الجديدة التي تتبرعم عبر الغشاء السيتوبلازمي لـ LT4 مسببة هلاكها.

ملحوظة : خلال عملية النسخ العكسي تحدث أخطاء في إدماج النيكليوتيدات من طرف الأنزيم (خطأ كل 2000 نيكليوتيد) مما يغير شكل الفيروس باستمرار (طفرات وهذا ما يجعله يفلت من مضادات الأجسام النوعية) و بالتالي صعوبة القضاء عليه من طرف جهاز المناعة.

2- كيفية قضاء VIH على الخلايا الهدف

▪ يقضي VIH على **LT4 المعفنة** كالتالي :

- بطريقة مباشرة على LT4 بعد تطفله عليها بفعل **التبرعم**.
- تعرض الخلايا المعفنة بالفيروس على غشائها السيتوبلازمي البروتين gp120 مما يسبب ظاهرة **الانتحار الخلوي**.
- تدمير LT4 من طرف LT8 : **السمية الخلوية**.

▪ يقضي VIH على **LT4 غير المعفنة** بطريقة غير مباشرة كالتالي :

- ترتبط gp120 لخلية LT4 معفنة بالمستقبل CD4 لخلية LT4 غير معفنة مما يسبب الانتحار الخلوي للخلية غير المعفنة بعد سلسلة من التفاعلات.
- ترتبط LT4 السليمة مع LT4 المعفنة بـ VIH فتكون ملتحمة خلوية تنفجر وتموت.

ملحوظة : الانتحار الخلوي آلية تؤدي إلى التدمير الذاتي المبرمج للخلايا، وتنجم عن استقبال هذه الأخيرة لإشارات كيميائية خاصة، أو تحت تأثير تماسها مع خلايا أخرى.

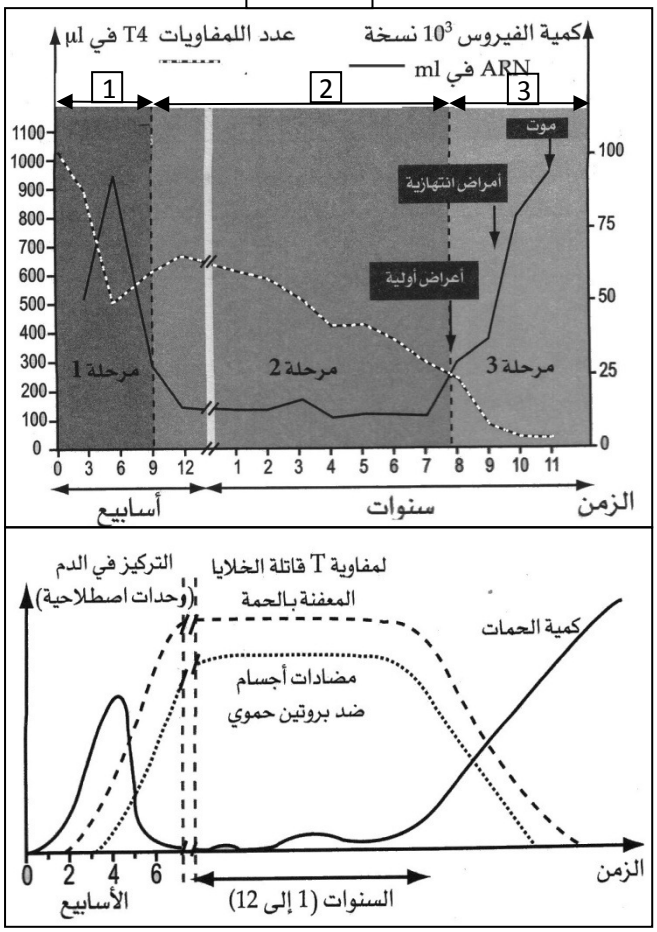
3- مراحل السيدا: Phases de SIDA وثيقة 7

❶ **مرحلة التعفن الأولي :** من 1 الى 12 أسبوع، بعد دخول الفيروس للجسم يبدأ في النكاثر مدمرا اللمفاويات T4،لكن تظهر استجابة مناعتية (تكاثر T4و Tcو ارتفاع تركيز مضادات الاجسام) مسببة انخفاض تركيز الفيروس . يظهر عند المصاب أعراض عابرة شبيهة بأعراض الزكام (حمى، عياء،..).

❷ **مرحلة الكمون :** يتم انتفاخ العقد اللمفاوية دون أعراض سريرية، و قد تدوم من 1 الى 15 سنة. نتيجة ارتفاع تركيز مضادات الاجسام واستمرار Tc في مقاومة الفيروس فإن نسبة VIH تبقى منخفضة ، لكن مع الانخفاض التدريجي لـ T4.

❸ **مرحلة السيدا المعلن :** ظهور الأعراض.عندما يصل تركيز T4إلى أدنى قيمة ، يتوقف تنشيط المناعة الخلطية و الخلوية و بالتالي تضعف مقاومة الجسم مما يؤدي الى ظهور الامراض الانتهازية (هضمية، تنفسية، طفيلية ...)،الأورام السرطانية (سرطان Kaposi)، صعوبة امتصاص الأغذية = وهن، و تدهور الجهاز العصبي .

وثيقة 7



4- الكشف عن السيدا

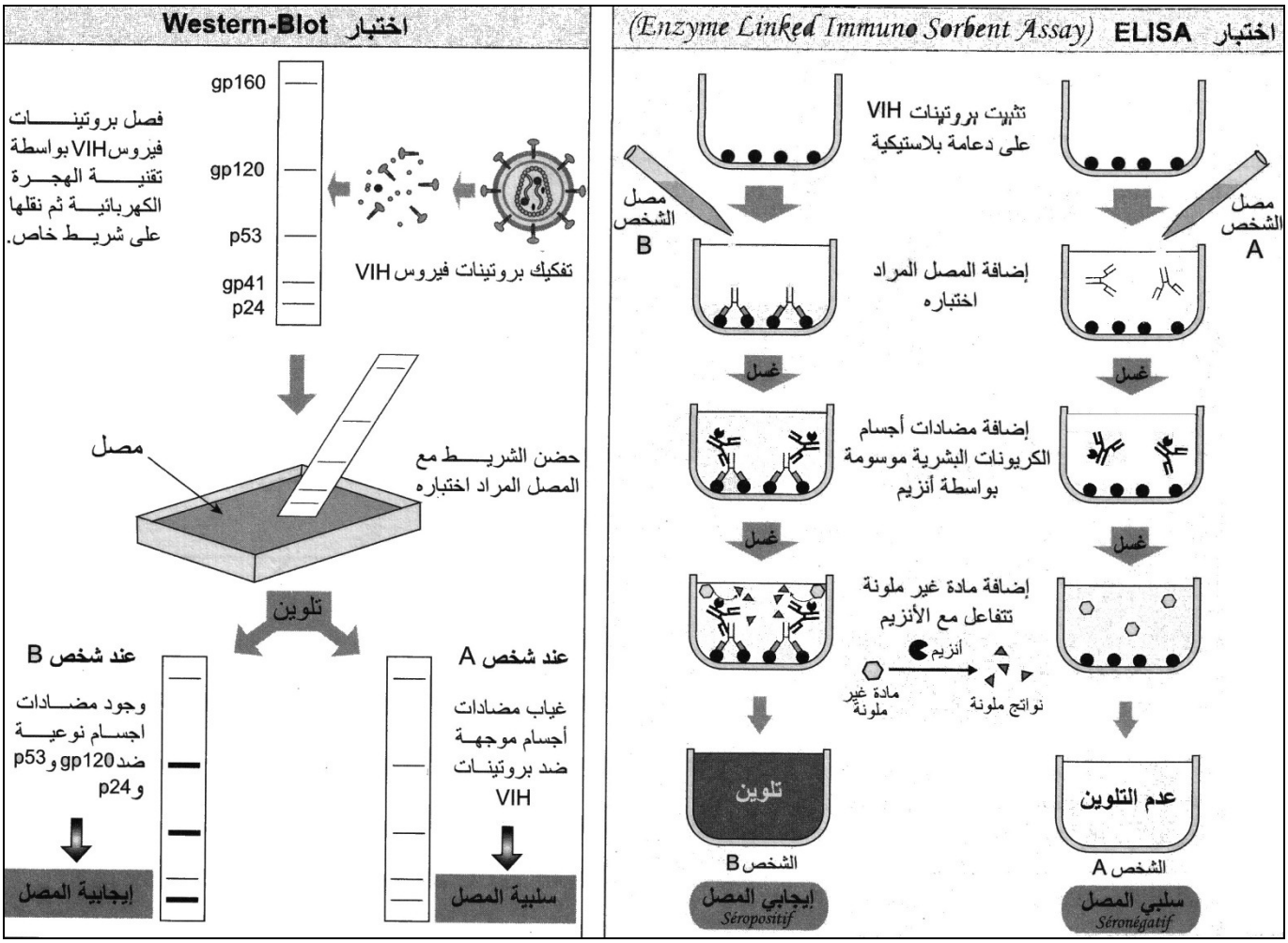
بعد التعفن بفيروس السيدا ينتج الجسم مضادات أجسام Ig ضد VIH. هناك اختبارين يستعملان للكشف عن إصابة ممكنة.

أ - اختبار ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay)

يعتمد مبدأ هذا الاختبار على الكشف عن مضادات الأجسام النوعية لفيروس VIH انطلاقا من عينة من الدم. و يعتبر الشخص إيجابي المصل séropositif في حالة تواجد هذه المضادات الأجسام و سلبي المصل séronégatif في الحالة عدم تواجدها. يعد اختبار ELISA سهلا ورخيصا لكن فيه احتمال للخطأ، بحيث يمكن لمولدات المضاد الفيروسية أن تلتقط مضادات أجسام لا علاقة لها بفيروس VIH، ولو أن احتمال الخطأ لا يتعدى 2%، فإنه يجب التأكد من الإيجابية المصلية بواسطة اختبار آخر يسمى اختبار Western Blot.

ب - اختبار Western Blot (اختبار التحقق)

يتم اللجوء إلى هذا الاختبار في حالة إيجابية المصل بواسطة اختبار ELISA، و يمكن من الكشف عن مختلف البروتينات المكونة للفيروس، فهو أكثر دقة من الفحص الأول (اختبار ELISA). بعد عزل البروتينات المكونة للمصل بواسطة الهجرة الكهربائية، تضاف مضادات أجسام محضرة مخبريا ضد مكونات VIH . في حالة وجود البروتينات الفيروسية، تثبت مضادات الأجسام عليها. و بعد الغسل تضاف مضادات أجسام الكريونات البشرية مرتبطة بأنزيم، ثم الغسل لإزالة مضادات الأجسام غير المثبتة. و أخيرا تضاف المادة المتفاعلة مع الأنزيم لملاحظة ظهور التلوين (إيجابي) أو غيابه (سلبي).



5- انتقال VIH و علاجه

أ- طرق انتقال VIH : ❶ العلاقات الجنسية غير المحمية ❷ تحاقن الدم: أدوات حادة غير معقمة و ملوثة بفيروس السيدا ❸ من الأم لجنينها وعند الإرضاع.

ب- العلاج

لا يوجد لحد الآن أي دواء للقضاء على VIH أو أي لقاح ضده (كثرة الطفرات). لهذا تبقى الوقاية الخيار الأفضل. لكن بفضل البحث العلمي الكثيف في المجال تمكن الباحثون من اختراع أدوية تمكن من مساعدة الجهاز المناعتي على الحد من خطورة الفيروس دون القضاء عليه. و بالتالي إطالة أمد الحياة لدى المصاب و تحسين ظروف عيشه.

و يتجلى دور الأدوية في مهاجمة عدة نقط ضعف متعلقة بدورة نمو الفيروس مما يحد من تكاثره و يخلق توازنا بين قوة الجهاز المناعتي و قوة الفيروس الفتاكة.

Une personne séropositive est séropositive à vie

❶- منع تثبيت الحمة على المستقبلات الغشائية لـ LT4.
❷- كبح الناسخ العكسي.(AZT و DDI).
❸- كبح وظيفة الأنزيم المدمج.
❹- كبح البروتياز (عدم نضج البروتينات الحموية).