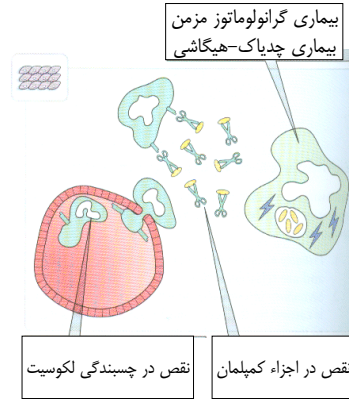
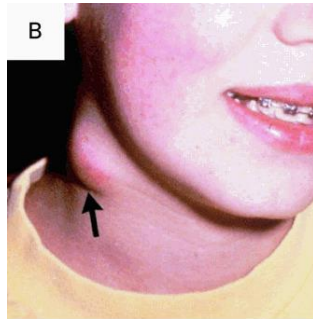


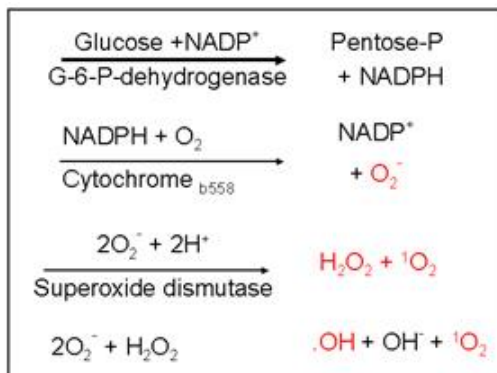
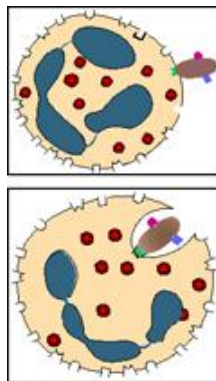
بیماری گرانولوماتوز مزمن
Chronic Granulomatous
Disease-CGD

نقص در ایمنی ذاتی

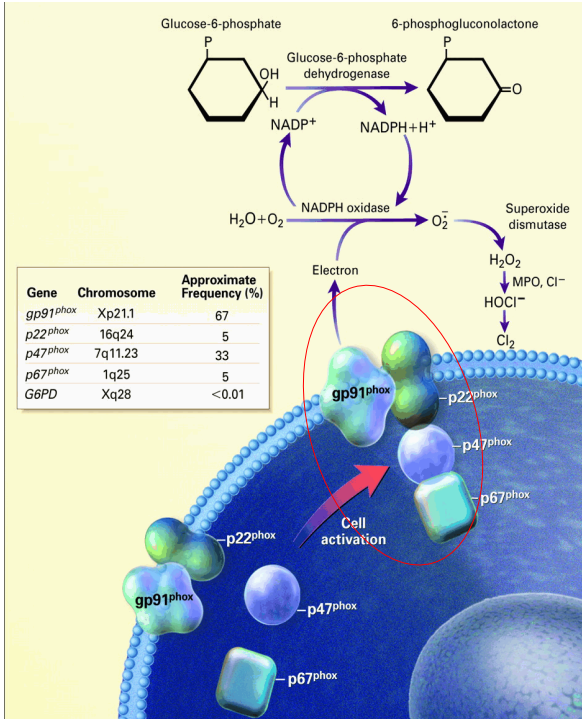
- قارچ‌ها و باکتری‌های داخل سلولی
- نقص در انفجار تنفسی و کشتن میکروارگانیزم



22



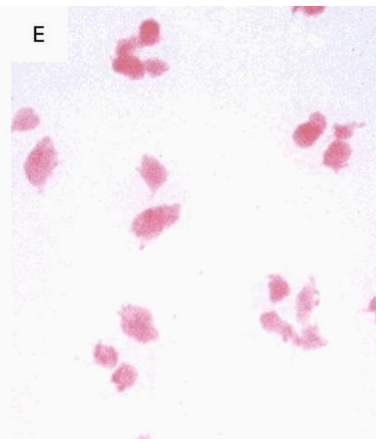
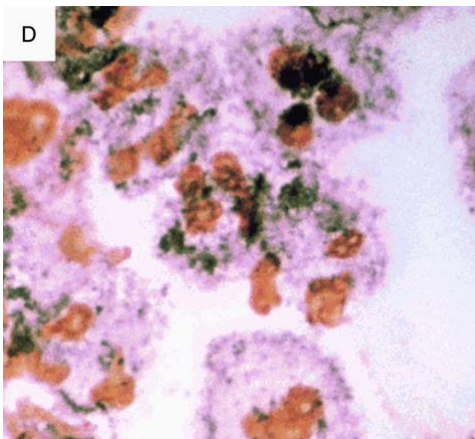
23



- NADPH اکسیداز (سیتوکروم (phox91 / b558
- دوسوم وابسته به X بقیه
- اتوزومال مغلوب
- اینترفرون گاما

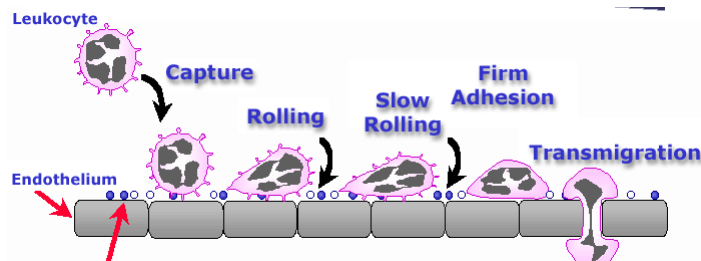


تست نیتروبلوتترازولیوم (NBT) در نوتروفیل سالم و بیمار مبتلا به CGD



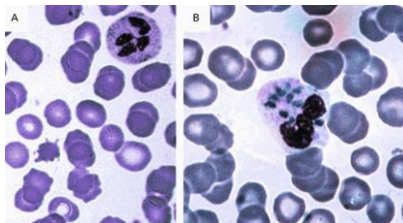
نقص در چسبندگی لکوسیت Leukocyte Adhesion Deficiency-LAD

- اتوزومال مغلوب
- عفونت‌های راجعه (لته) و اختلال در ترمیم زخم
- LAD-1 اختلال در ساخت ملکول‌های چسبان (اینترگرین بتا دو)
- LAD-2 لیگاند E سلکتین (پلی ساکاریدی به نام سیالیل لویس X)
- LAD-3 تغییر شکل فضائی اینترگرین



26

سندرم چدیاک-هیگاشی



- اتوزومال مغلوب (کروموزوم ۱)
- اختلال و ادغام گرانول‌های سیتوپلاسمی
- آلبنیسم نسبی و اختلالات عصبی
- سلولهای NK و نوتروفیل

27

نقص در اجزاء کمپلمان

- C2 و C4: بیماری مشابه SLE (مشکل در پاکسازی کمپلکس‌های آنتی ژن آنتی‌بادی)
- C3 افزایش عفونت با باکتری‌های چرکزا
- C5-C9 افزایش عفونت‌های باکتریال (نیسریا)

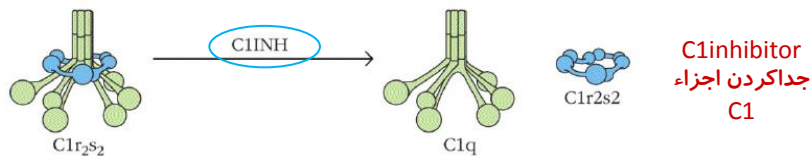


- نقص در مهارکننده C1inh
- (۱۵٪ موارد عملکرد ۸۵٪ موارد مقدار)

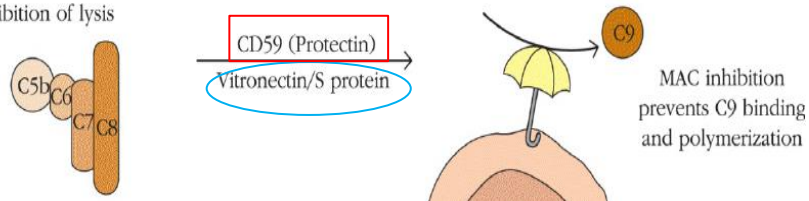
29

مهارکننده‌های کمپلمان

(a) Dissociation of C1 components

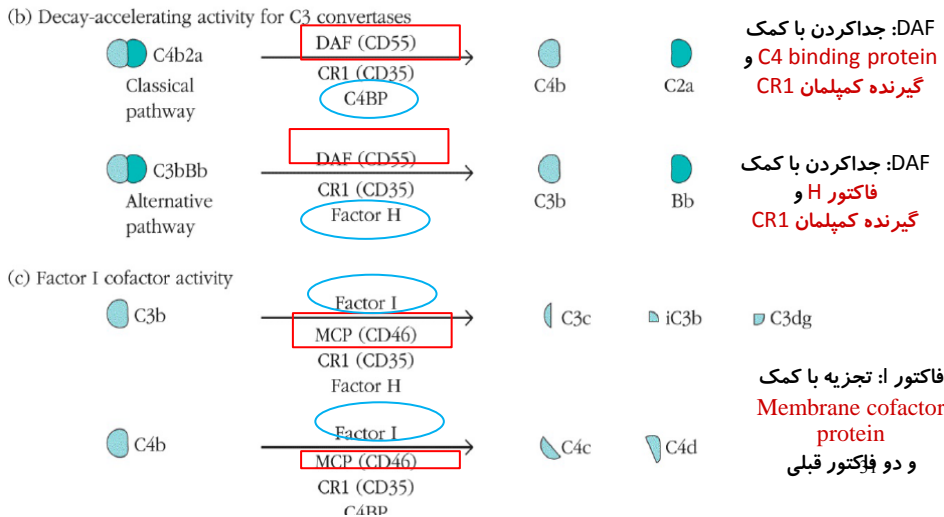


(d) Inhibition of lysis

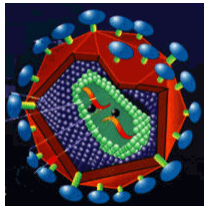


30

- جداکردن اجزاء تشکیل دهنده مبدل C3 در مسیر کلاسیک و آلترناتیو
 - فاکتور تسریع کننده تخریب (DAF) غشائی
 - تجزیه اجزاء تشکیل دهنده مبدل C3 در مسیر کلاسیک و آلترناتیو
 - فاکتور امحلول
- با کمک گیرنده
کمپلمان CR1



جدول ۹-۱۳. تنظیم‌کننده‌های فعال‌شدن کمپلمان				
گیرنده	ساختار	لیگاندها	توزیع سلولی	عملکرد
مهارکننده C1 (C1INH)	۱۰۴ کیلودالتون	پروتئین پلاسمايي؛ غلظت ۲۰۰ μg/ml	C1r, C1s	مهارکننده سرین پروتئاز، به C1s متصل می‌شود و آن‌ها را از C1q جدا می‌کند
فاکتور I	دایمر ۸۸ کیلودالتونی متشکل از دو زیرواحد ۴۸ و ۵۰ کیلودالتونی	پروتئین پلاسمايي؛ غلظت ۳۵ μg/ml	C4b, C3b	سرین پروتئاز، با استفاده از عوامل MCP, H, C4BP یا CR1 در نقش عامل کمکی C3b و C4b را می‌شکند
فاکتور H	۱۵۰ کیلودالتون؛ چندین CCPR	پروتئین پلاسمايي؛ غلظت ۴۸۰ μg/ml	C3b	به C3b متصل می‌شود و عامل Bb را جدا می‌کند که فاکتور I بتواند C3b را بشکند
پروتئین متصل‌شونده به C4 (C4BP)	۵۷۰ کیلودالتون؛ چندین CCPR	پروتئین پلاسمايي؛ غلظت ۳۰۰ μg/ml	C4b	به C4b متصل می‌شود و جزء C2 را جدا می‌کند که فاکتور I بتواند C4b را بشکند
پروتئین کوفاکتور غشائی (MCP یا CD46)	۷۰-۴۵ کیلودالتون؛ چهار CCPR	لکوسیت‌ها، سلول‌های ایمنی‌تلیال، سلول‌های اندوتلیال	C3b, C4b	کوفاکتور برای عمل فاکتور I در شکستن C3b و C4b
فاکتور تسریع‌کننده زوال (DAF)	۷۰ کیلودالتون؛ متصل به GPI، چهار CCPR	سلول‌های خونی، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های ایمنی‌تلیال	C4b2a, C3bBb	از C2b و C4b و Bb را از C3b جدا می‌کند (اجزای مبدل C3 را از هم جدا می‌کند)
CD59	۱۸ کیلودالتون؛ متصل به GPI	سلول‌های خونی، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های ایمنی‌تلیال	C8, C7	اتصال C9 و شکل‌گیری MAC را مهار می‌کند



بیماری‌های نقص ایمنی ثانویه



بیماری‌های نقص ایمنی ثانویه

آیا در فردی که نقص ژنتیکی ندارد، ممکن است نقص ایمنی دیده شود؟



- سوء تغذیه
 - پروتئین/کالری
 - ویتامین و مواد کمیاب
 - پاقی
 - عفونت
- سرطان‌ها (پیشرفته)
 - متاستاتیک به مغز استفوان و لوسمی
 - تولید مواد تنظیمی
 - هورمون‌ها..

44

آیا در فردی که نقص ژنتیکی ندارد، ممکن است نقص ایمنی دیده شود؟

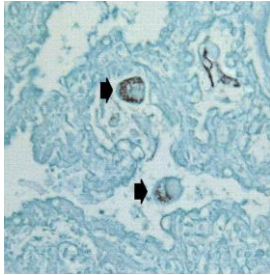


- روش‌های درمانی
 - برداشتن طحال
 - داروهای سرکوبگر ایمنی
 - شیمی درمانی، پرتو درمانی
- عفونت‌ها
 - سرفک
 - مالاریا (انگل‌های مزمن)
 - ویروس نقص ایمنی انسان (HIV-1)
- استرس‌های مزمن

سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز)

- Acquired Immunodeficiency Syndrom (AIDS)
- Human Immunodeficiency virus (HIV)

45

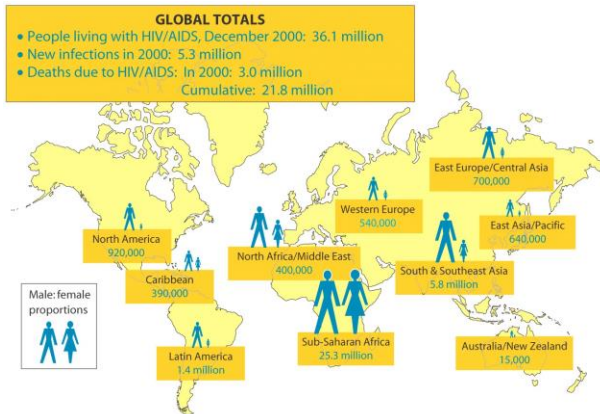


این بیماری اولین بار چطور معرفی شد؟

- مشاهده مواردی بسیار غیرمعمول در چند شهر آمریکا (۱۹۸۱):
 - آلودگی با پنوموسیستیس کارینی (معمولا در کودکان دچار نقص ایمنی سلولی)
 - ابتلا به سارکوم کاپوسی (تومور پوستی بسیار نادر در نژادهای فاص با پیشرفت کند)
 - کاهش شدید پاسخ ایمنی سلولی
- بررسی اپیدمیولوژی: مردان هموسکچوال در سنین ۲۵-۴۰



47

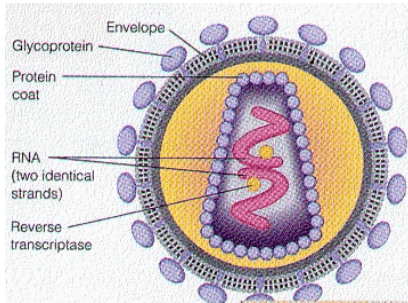
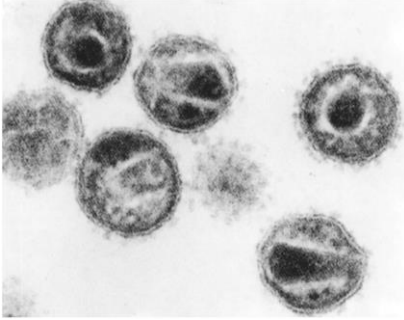


سرایت بیماری چطور است؟

- موارد بعدی بیماری در:
 - معتادین تزریقی
 - دریافت کنندگان فرآورده‌های فونی
 - نوزادان مادران آلوده
 - همسران افراد آلوده
- الگوی فاص انتقال بیماری

48

ویروس چه مشخصاتی دارد؟

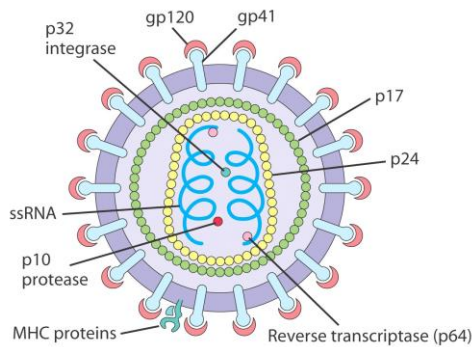


- رتروویروس از خانواده لنتی ویریده
- ژنوم ویروس RNA
- تبدیل به DNA توسط آنزیم وارونویس یا رونوشت‌بردار معکوس
- -Reverse Transcriptase-
- ورود به ژنوم سلول (پروویروس)
- فعال شدن تحت اثر عوامل مختلف
- ساخته شدن پروتئین و ژنوم (پروتازها)
- چرخه تکثیر ویروس و انهدام سلول

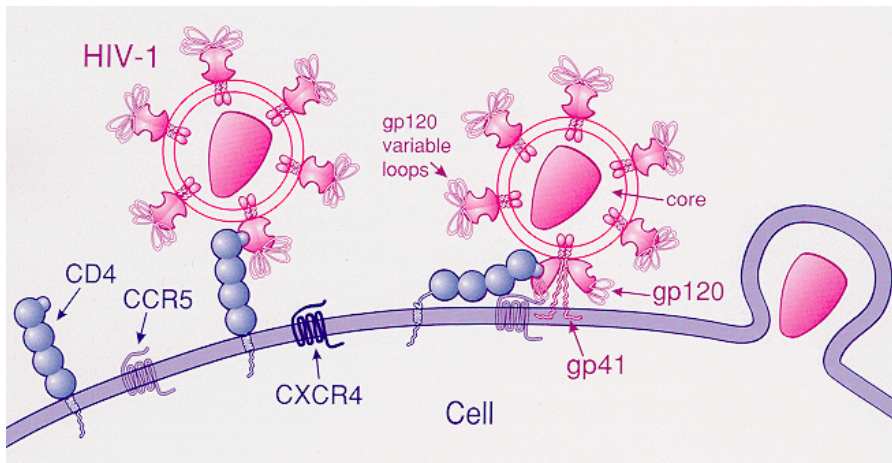
49

ویروس چگونه وارد سلول می‌شود؟

- پروتئین‌های مهم سطح ویروس که در اتصال نقش دارند gp120 و gp41 هستند.
- مراحل ورود شامل:
 - اتصال gp120 به CD4 و یک گیرنده کمکی
 - تغییر شکل فضایی gp41 و آشکار شدن پپتید ادغام
 - ادغام غشاء ویروس و سلول



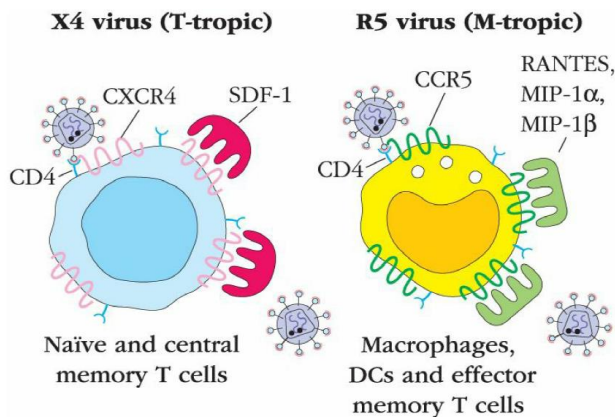
50



52

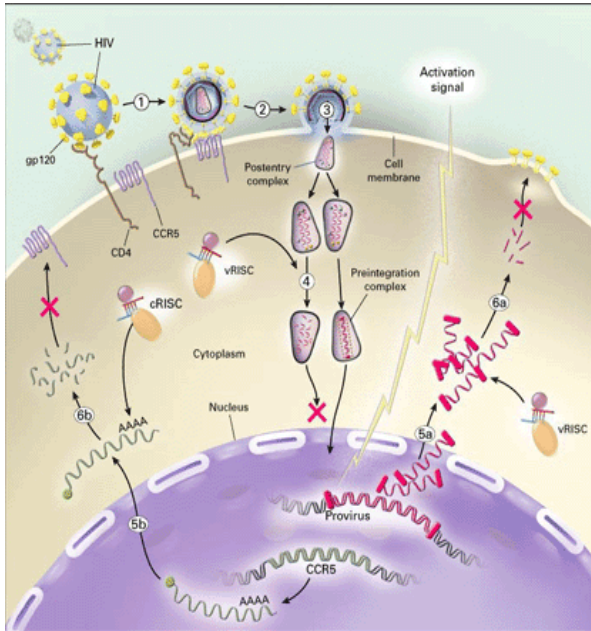
نقش گیرنده‌های کموکاینی

- انتقال و بیان ژن CD4 برخی رده‌های سلولی را مستعد آلودگی نمی‌کند
- مهمترین گیرنده‌های کمکی در لنفوسیت CXCR4 و در منوسیت‌ها و ماکروفاژها CCR5 می‌باشد.
- ویروس‌هایی که از بیمار جدا می‌شوند در ابتدای بیماری تمایل به ماکروفاژها و در مراحل نهایی تمایل به لنفوسیت‌ها دارند



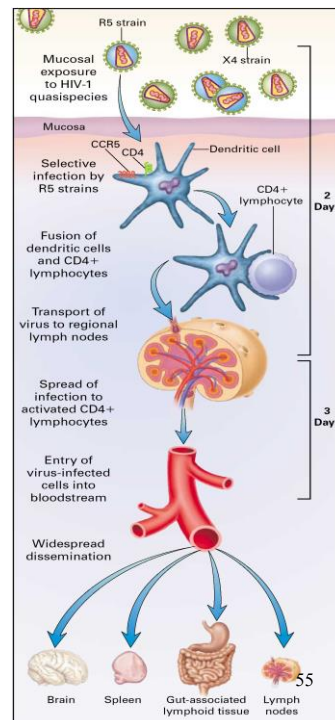
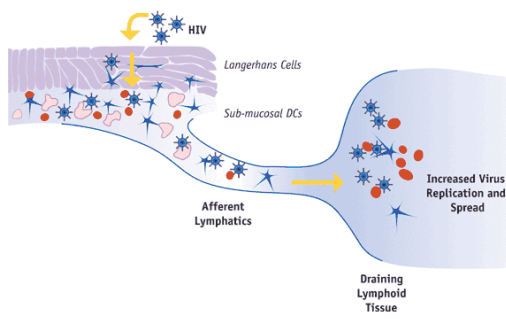
53

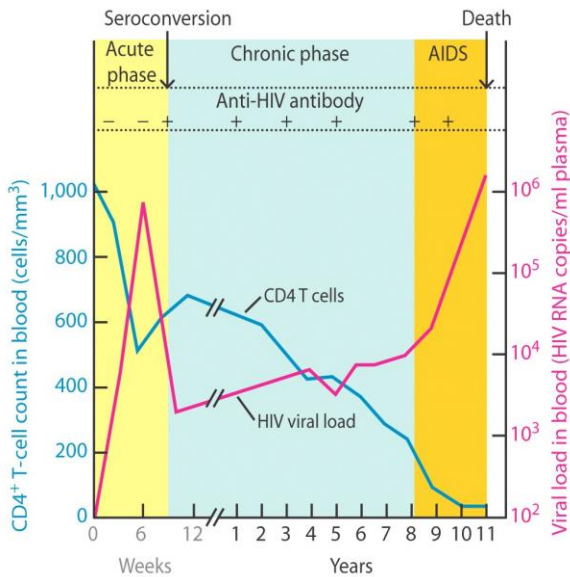
پروویروس در سلول چطور فعال می‌شود؟



- ورود به ژنوم سلول
- رونویسی از ویروس به دنبال فعال شدن سلول توسط سایتوکاین‌هایی مثل IL-1، TNF- γ ، IL-2 و
- ناحیه تنظیمی LTR ویروس

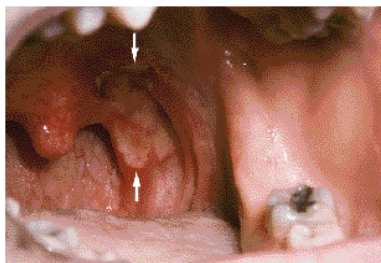
54



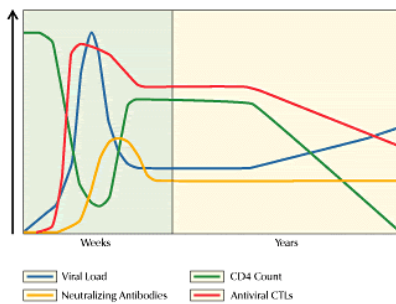


سیر بیماری با
اندازه‌گیری
پارامترهای فونی:
مقدار ویروس و
تعداد
لنفوسیت‌های
دارای CD4
تعقیب می‌شود

56



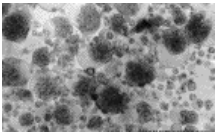
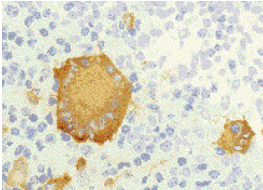
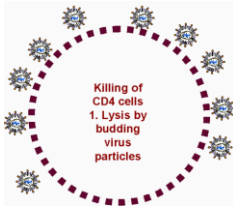
- مراحل بیماری:
- عفونت حاد با علائم غیر اختصاصی
- نهفته بالینی همراه با تخریب تدریجی گره‌های لنفاوی و کاهش تدریجی لنفوسیت‌های دارای CD4
- ایدز (تعداد سلول دارای CD4 کمتر از ۲۰۰ در میلی‌متر مکعب خون و عفونت‌های فرصت طلب)



سایر عوارض شامل
انسفالوپاتی، لاغری، افتلال
کلیوی و انواع سرطان‌ها به ویژه
با منشأ ویروسی

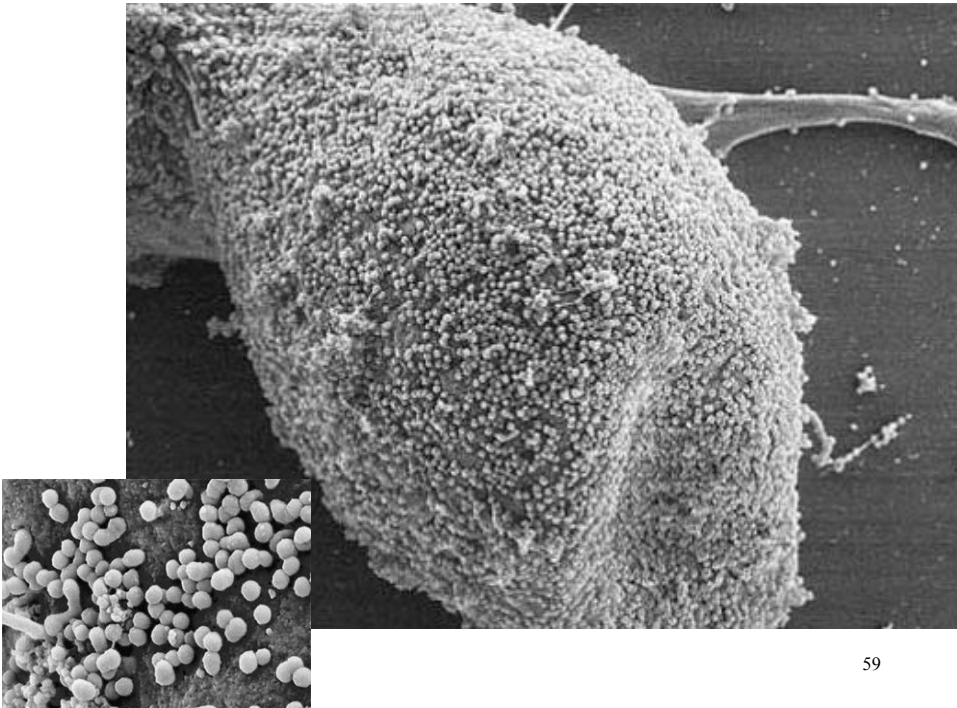
57

مکانیسم‌های آسیب‌رسانی ویروس به سیستم ایمنی

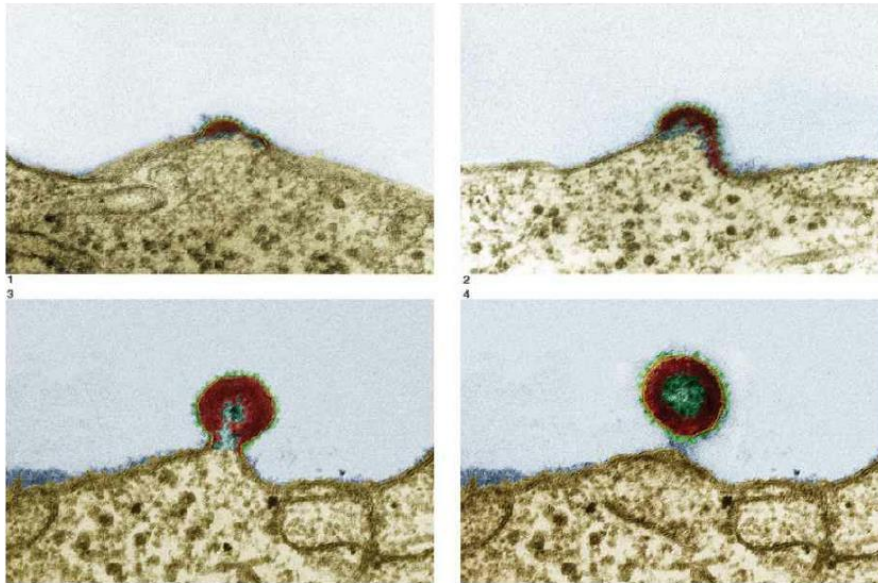


- آسیب‌های ناشی از انهدام مستقیم سلول T توسط ویروس
 - جوانه زدن
 - تشکیل سلول‌های چند هسته‌ای
 - ادغام سلول‌های آلوده و غیر آلوده
- کشتن سلول‌های آلوده توسط CTL
- کشتن سلول‌های آلوده توسط ADCC
- اختلال در عملکرد سلول‌های T با مکانیسم‌های مختلف
 - اتصال gp120 محلول به CD4 سطح سلول
 - تداخل پروتئین‌های ویروسی با پروتئین‌های تنظیمی سلول

58



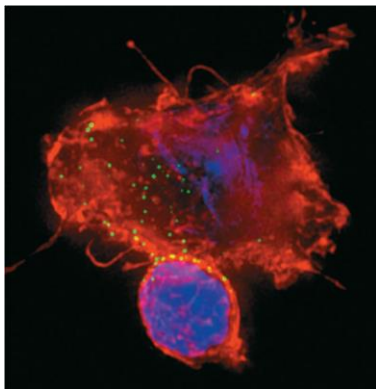
59



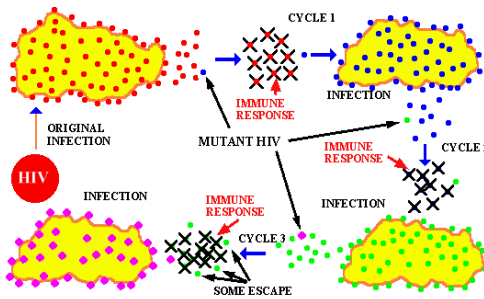
60

سایر آسیب‌ها به سیستم ایمنی

- ماکروفاژها معمولاً به صورت مخزن برای ویروس عمل می‌کنند
- سلول‌های دندریتیک نیز مخزنی هستند که لنفوسیت‌ها را آلوده می‌کنند
- سلول‌های دندریتیک در مراحل آلودگی نهفته بالینی تفریب می‌شوند
- آلودگی و تفریب وسیع گره‌های لنفی



61



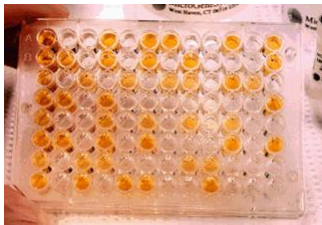
پاسخ‌های سیستم ایمنی

- در مرحله اول پاسخ CTL قوی داده می‌شود.
- 2-3 ماه بعد پاسخ آنتی‌بادی قابل اندازه‌گیری است.
- میزان وقوع جهش در ویروس بسیار بالاست.
- ویروس پاسخ را به سمت TH2 می‌برد.
- از بیان ملکول‌های MHC مانعت می‌کند.

62

ارزیابی پاسخ‌های سیستم ایمنی

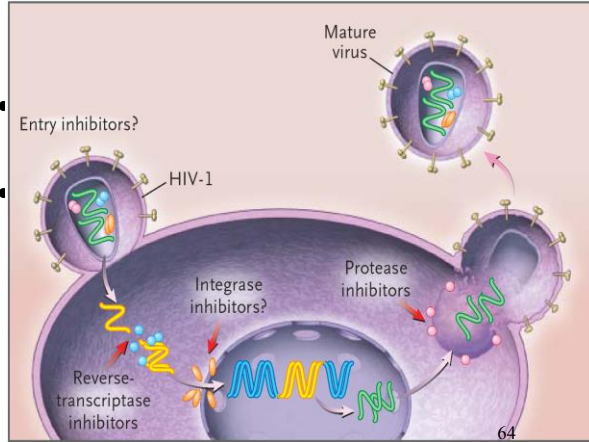
- پاسخ ایمنی سلولی نمی‌تواند بیماری را ریشه‌کن کند.
- بخشی از پاسخ ایمنی هومورال برای فرد مضر است.
- شناخت پاسخ مؤثر در درمان بیماری و طراحی واکسن ارزش دارد.
- آنتی‌بادی‌های تولید شده در غربالگری مهم هستند.



63

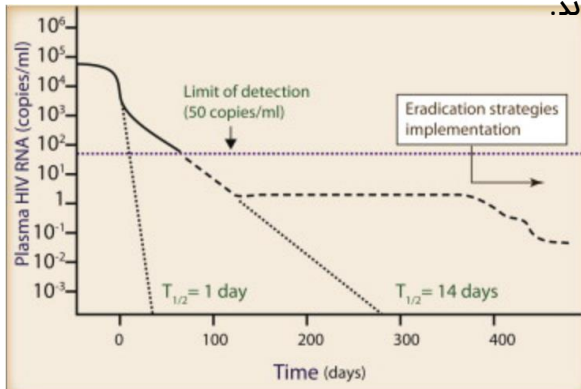
آیا درمانی برای فرد مبتلا وجود دارد؟

- داروهای مهارکننده آنزیم رونوشت‌بردار معکوس
 - کاهش ویروس به مدت چند ماه یا چند سال
- داروهای مهارکننده پروتئاز ویروس
- درمان ترکیبی سه دارویی
 - هزینه گران و دستورالعمل پیچیده



پاکسازی ویروس از بدن چطور ممکن است؟

- با مهار تکثیر ویروس:
 - لنفوسیت‌های T آلوده ظرف چند روز از بین می‌روند.
 - منوسیت‌ها و ماکروفاژها ظرف چند هفته از بین می‌روند.
 - سلول‌های فاطره‌ای و سایر آلودگی‌های نهفته به زمان بسیار طولانی نیاز دارند تا پاکسازی شوند.



65