

نقص یا کمبود در یک یا چند جزء از اجزاء سیستم ایمنی

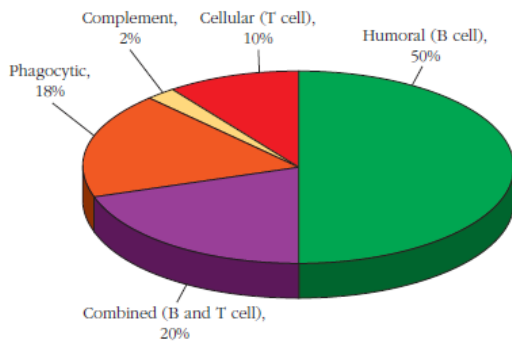
- معمولاً همراه با افزایش استعداد ابتلا به عفونتها:
 - تواتر غیر عادی آلودگی با میکروارگانیسم‌های رایج یا فرصت طلب
 - شدت غیر عادی یا مدت طولانی عفونتها
 - غیر معمول بودن روند درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها
- افزایش وقوع تومورها و بیماری‌های اتوایمیون



- اولیه: ژنتیکی یا مادرزادی
- ثانویه: اکتسابی

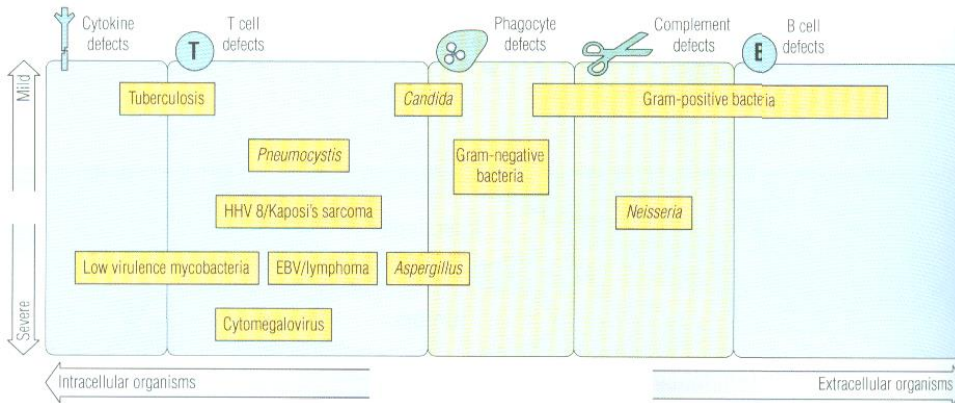
نقص یا کمبود در یک یا چند جزء از اجزاء سیستم ایمنی

- اولیه: ژنتیکی یا مادرزادی
- ثانویه: اکتسابی



نقص در اجزاء مختلف می تواند نتایج متفاوتی داشته باشد

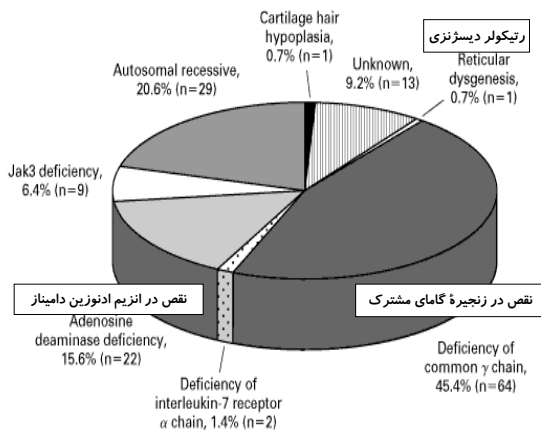
نقص ایمنی سلولی: افزایش آلودگی با ویروسها، قارچها و باکتریهای داخل سلولی نقص ایمنی هومورال: افزایش آلودگی با باکتریهای خارج سلولی و کپسولدار
نقص فاگوسیتها: افزایش آلودگی با باکتریها و قارچهای فرصت طلب



نقص ایمنی مختلط شدید SCID

Severe Combined Immunodeficiency

- علائم مشترک نقص های ایمنی هومورال و سلولی
- نیمی از موارد وابسته به X

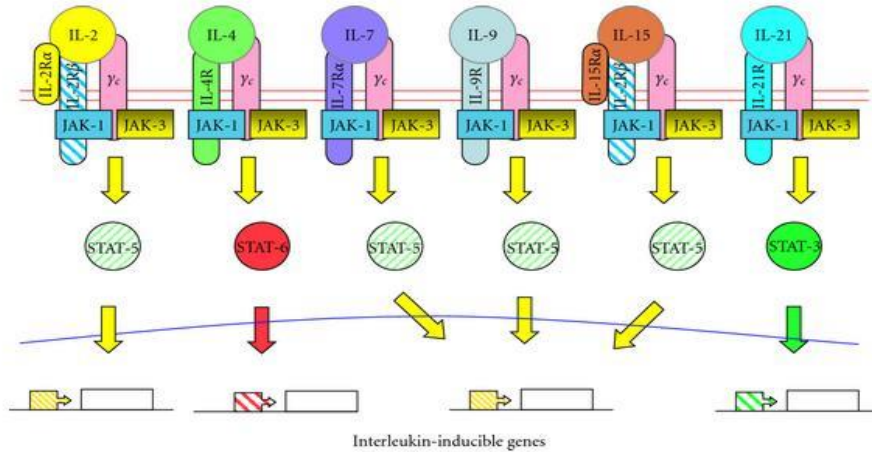


- فقدان یا کاهش لنفوسیت های T در خون و پاسخ های ایمنی سلولی
- فقدان یا کاهش لنفوسیت های B و کاهش ایمونوگلوبولین ها
- عفونت های مداوم، اسهال مزمن، لاغری و عدم رشد
- اتوزومال و وابسته به جنس
- پیوند مغز استخوان

نقص در زنجیره گامای مشترک (γ_c)

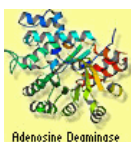
سلولهای T و NK

مشابه JAK3

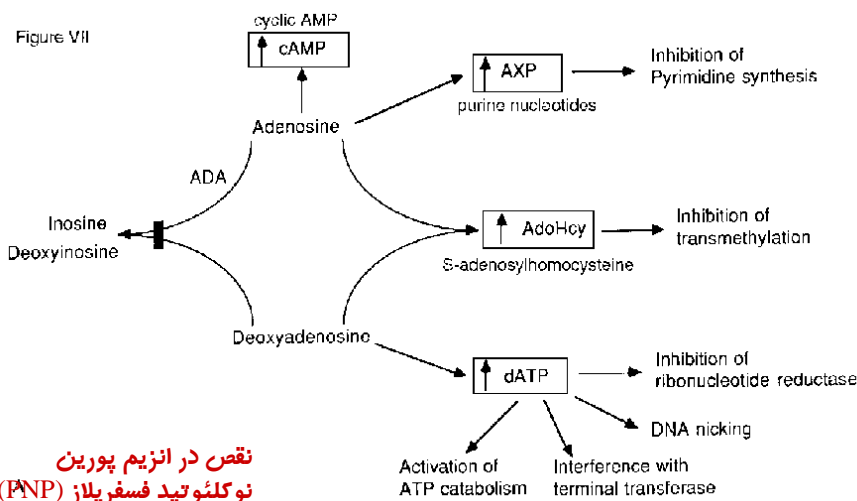


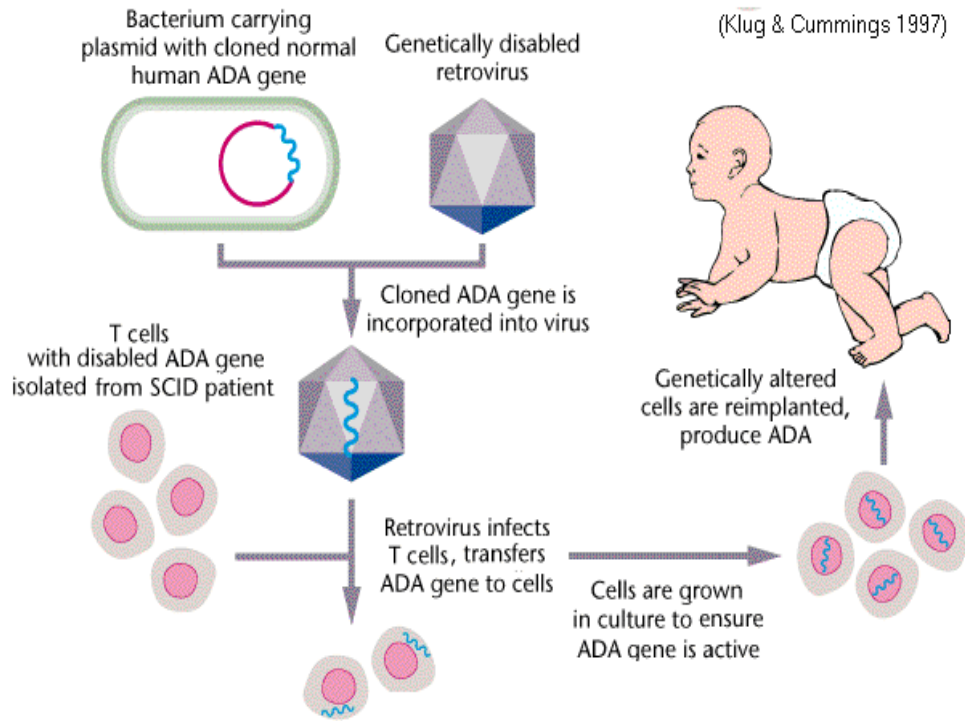
- 1971, the birth of David Vetter with SCID, was delivered by Caesarean section under “germ-free” conditions and was immediately placed in a sterile “isolator.” “the Boy in the Bubble.”
- B cells were present in David’s blood. These B cells expressed but did not secrete Ig. David showed no antibody response to challenges with KLH or isolated typhoid antigens, and his lymphocytes could not be stimulated in culture with mitogens.
- between 2.5 and 4 years of age, David suddenly developed T cells. Enough T cells accumulated to bring David’s B:T cell ratio into the normal range, but the absolute numbers of both cell types remained below normal. Furthermore, while some activity of B cells was eventually observed, the T cells remained non-functional.

- David's growth was normal if not advanced, despite the fact that babies born with SCID who are forced to live in a normal, pathogen-laden environment usually have stunted development.
 - By 3 years of age, tests measuring intellectual development showed him to be 1 to 2 years beyond his chronological age.
 - By age 5, he showed above-average speech and language abilities and attended school very successfully by telephone.
- In 1977, NASA presented him with a special suit that allowed him to experience what it was like to move around outside his bubble.
- The only hope for a cure during the first years of David's life was a bone marrow transplant (BMT) from a genetically matched donor.
 - In the late 1970s, such transplants were only possible if exact genetic matches could be made between the recipient and donor. Almost invariably, this meant the donor had to be a sibling, and unfortunately, David's older sister was not an exact match. However, by the early 1980s, advances in BMT technology had allowed some success with inexact donor/recipient matches.
- At the age of 12, David received a BMT from his 15-year-old sister.
- he began to show signs of illness, including fever, diarrhea, and vomiting. These symptoms suggested that David was suffering from a case of "graft versus host disease"
- On February 7, 1984, David emerged from his bubble and was touched by his mother for the first time in his life.
- after 15 days he went into a sedated sleep and died of cardiac arrest.
- In announcing David's death at an emotional news conference, his doctor declared that there would be "no more bubbles."
- Tissue examinations later showed an influx of B cells into David's intestines, lungs, and spleen. Curiously, there was no sign of any cells from his sister, suggesting that the BMT had not taken. The cause of David's death thus remained something of a mystery.



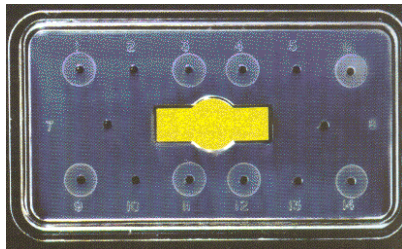
نقص در آنزیم ادنوزین دامیناز (ADA) در هنگام تولد طبیعی

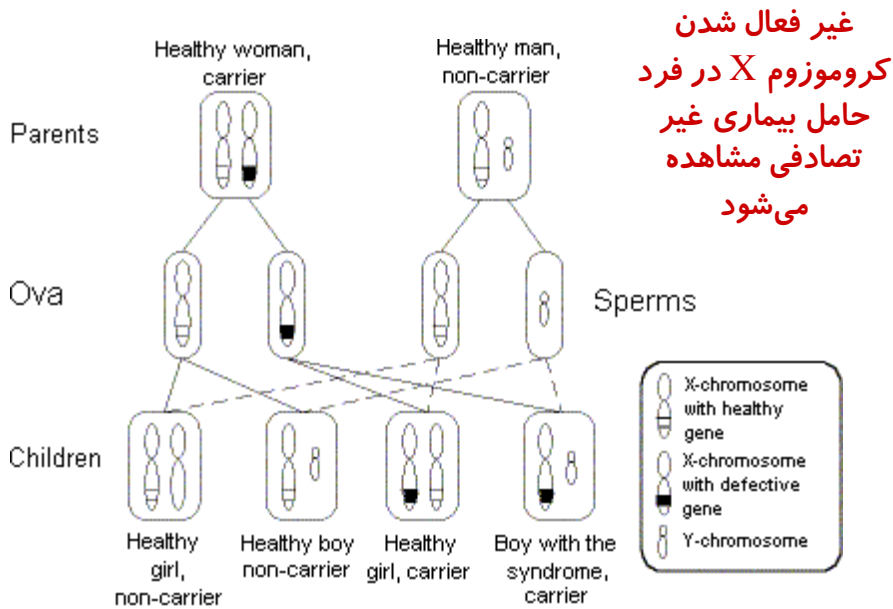




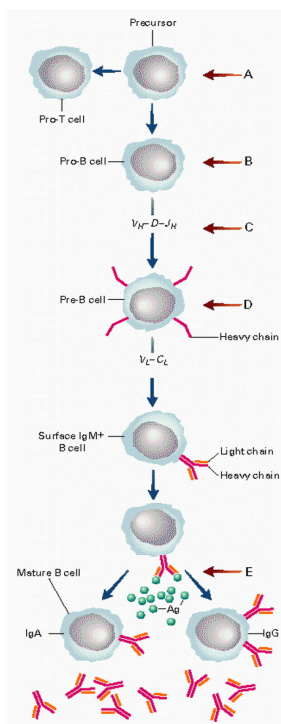
سندرم بروتون یا آگاماگلوبولینمی وابسته به X

- عفونتهای مکرر در نوزادان پسر بعد از ۶ ماهگی
- تعداد سلولهای pre-B در مغز استخوان طبیعی ولی فاقد سلول B بالغ و پلاسما سل و ایمونوگلوبولین در سرم (و مراکز زایا)
- ژن معیوب روی کروموزوم X (تیروزین کیناز بروتون)
- گاماگلوبولین تزریقی





غیر فعال شدن
 کروموزوم X در فرد
 حامل بیماری غیر
 تصادفی مشاهده
 می شود

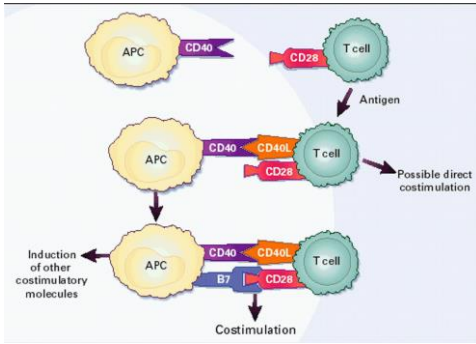


• نقص انتخابی IgA

• شایعترین نقص ایمنی اولیه
 (۱/۷۰۰ تا ۱/۵۰۰)

- از بدون علائم تا دچار عفونتهای تنفسی و اختلالات گوارشی و بیماری های اتوایمیون
- کمتر از ۰.۰۵ میلی گرم در میلی لیتر
- اکثرا تک گیر-بعضا خانوادگی

• نقص انتخابی زیررده های IgG



- **هایپر IgM وابسته به X**
- کمبود IgG، IgA و IgE همراه با افزایش IgM
- نقص در ژن CD40L (در سلولهای T)
- داخل سلولی (پنوموسیستیس کارینی)

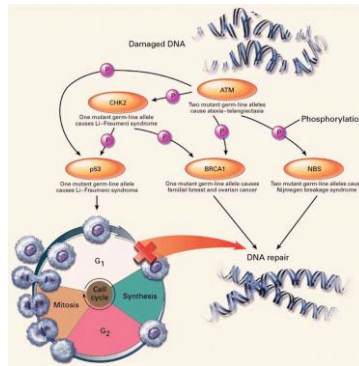
• نقص ایمنی متغیر یا CVID

- مجموعه‌ای هتروژن از اختلالات اکثراً اتوزومال (هیپوگاماگلوبولینمی)
 - شروع در سنین مختلف، تک‌گیر و خانوادگی، غالب و نهفته
 - افزایش بدخیمی دستگاه گوارش و آنمی و اتوآمیون
 - وضعیت لنفوسیت‌ها متفاوت

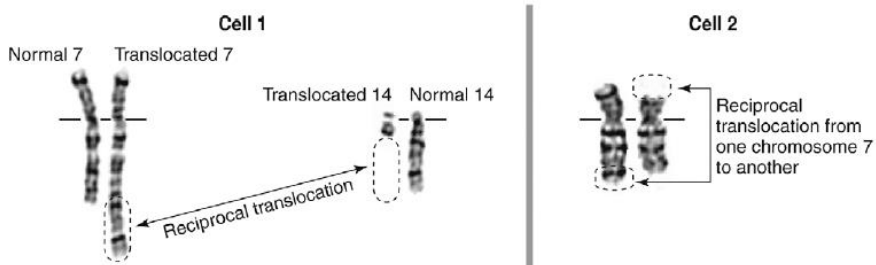


• آتاکسی- تلاثریکتازی

- کروموزوم ۱۱
- شدت نقص ایمنی متفاوت
 - نقص در IgG و IgA ۲ شایع
 - عفونت
 - خودایمنی
 - سرطان
- فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز، ترمیم DNA



اختلالات کروموزومی در آتاکسی تلانژیکتازی



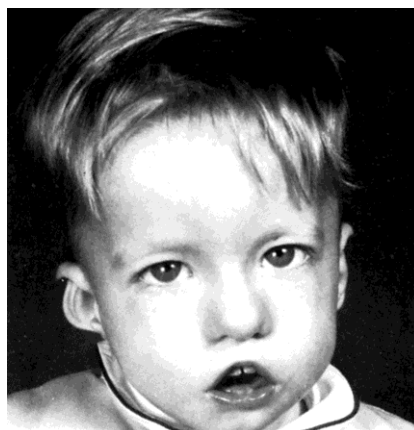
Examples of the chromosomal rearrangements involving T cell receptor loci seen in a fraction of stimulated lymphocytes from AT patients.

- مادرزادی (اختلال در مراحل نمو جنین)
- اتوزومال
- فقدان تیموس، هیپوپاراتیروئیدیسم، اختلالات قلبی-عروقی، تغییر چهره
- فقدان یا کاهش لنفوسیت‌های T در خون و پاسخ‌های ایمنی سلولی
- ایمنی هومورال در انواع خفیف طبیعی است
- پیوند تیموس (افزایش سن)

سندرم دی‌جرچ



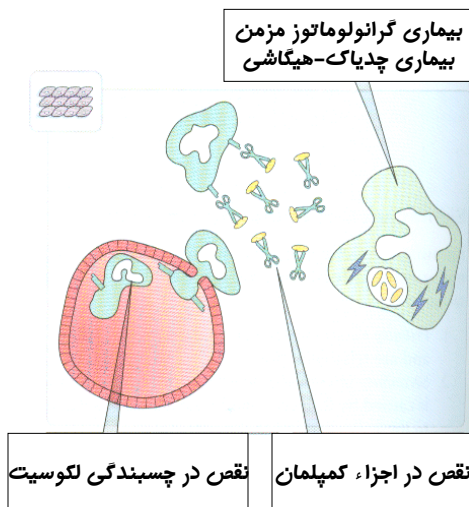
موش بی‌مو (nude)





نقص در ایمنی ذاتی

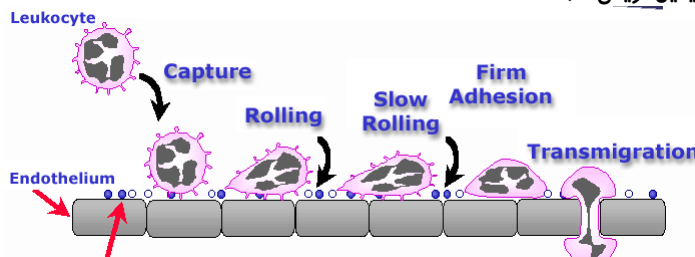
- **نقص در اجزاء کمپلمان**
 - افزایش برخی عفونتهای باکتریال (نیسریا)
 - بیماری مشابه SLE
 - نقص در مهارکننده C1inh



نقص در چسبندگی لکوسیت Leukocyte Adhesion Deficiency-LAD

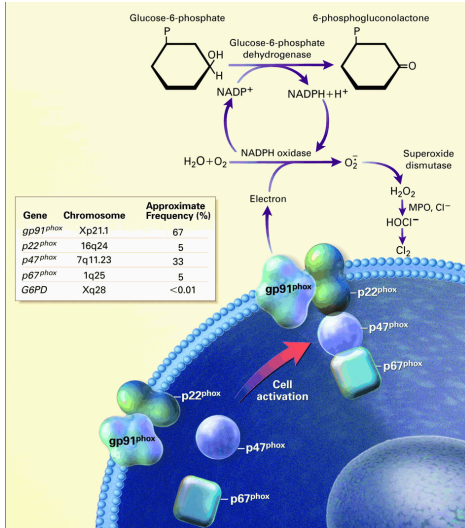


- اتوزومال مغلوب
- عفونتهای راجعه و اختلال در ترمیم زخم
- LAD-1 اختلال در ساخت ملکولهای چسبان (اینترگرین بتا دو)
- LAD-2 لیگاند E سلکتین (پلی ساکاریدی به نام سیالین لویس X)

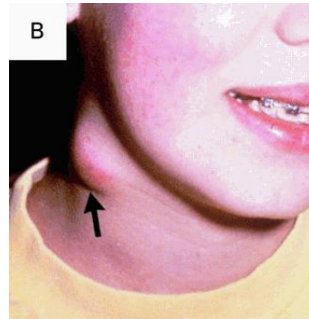


بیماری گرانولوماتوز مزمن

Chronic Granulomatous Disease-CGD

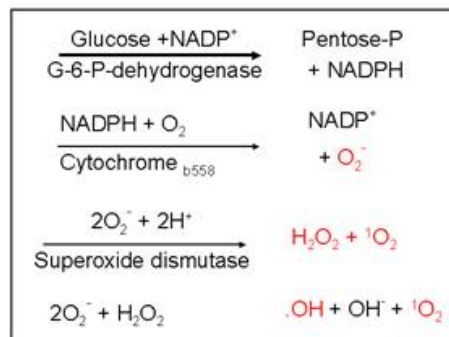
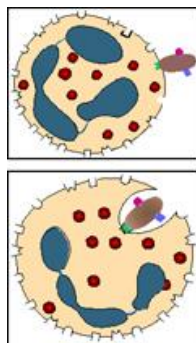


- قارچها و باکتریهای داخل سلولی
- نقص در انفجار تنفسی و کشتن میکروارگانیسم
- NADPH اکسیداز (سیتوکروم b558 یا phox91)
- دوسوم وابسته به X بقیه اتوزومال مغلوب
- اینترفرون گاما

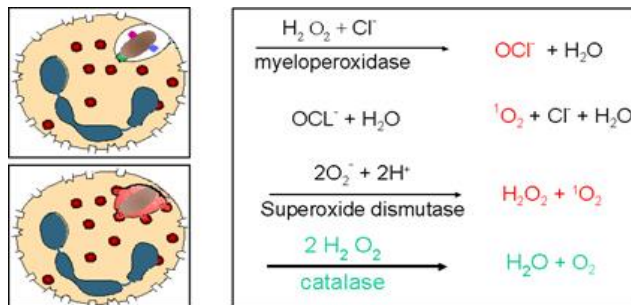


• Respiratory burst (hexose monophosphate shunt)

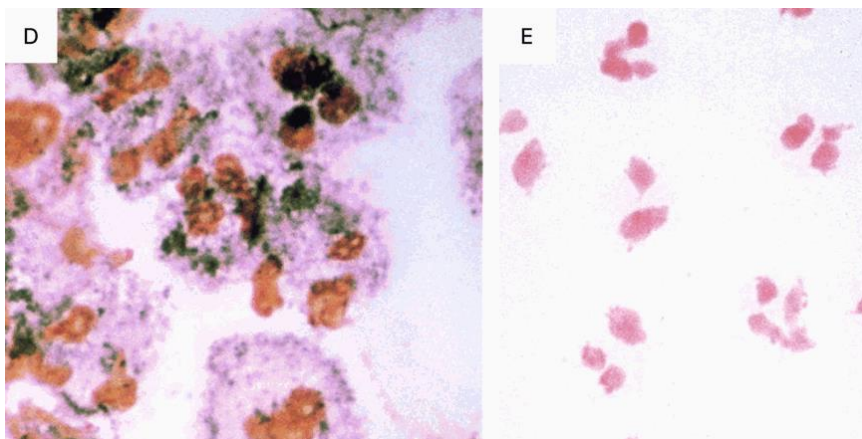
- superoxide anion
- singlet oxygen
- hydroxyl ion
- hydrogen peroxide (Figure 5)



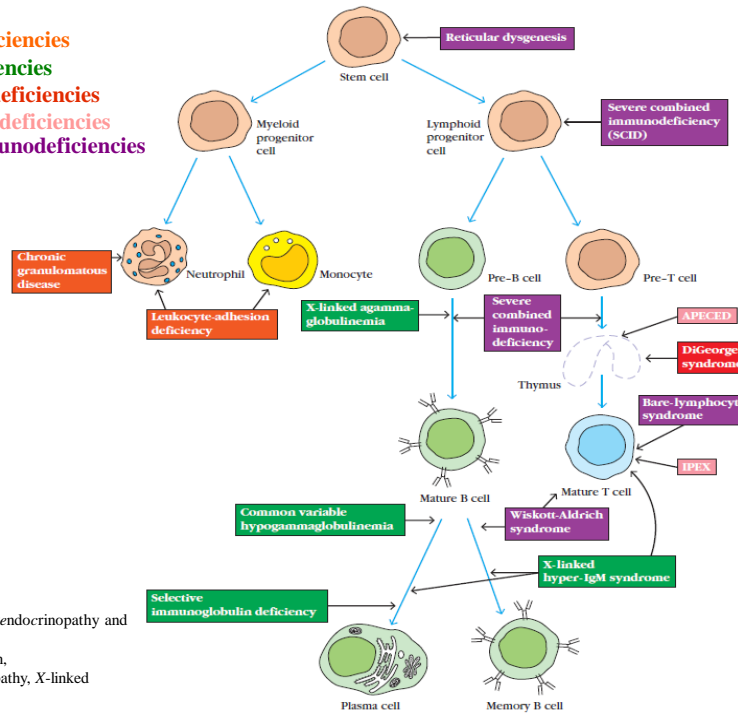
- **Phago-lysosome fusion**
- **myeloperoxidase** which catalyzes production of toxic oxidants, **halogenation** of bacterial proteins and microbial death.



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



- **Phagocytic deficiencies**
- **Humoral deficiencies**
- **Cell-mediated deficiencies**
- **Regulatory cell deficiencies**
- **Combined immunodeficiencies**



APECED autoimmune polyendocrinopathy and ectodermal dystrophy
 IPEX immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome

Treatment

- **روش‌های درمانی**
- **درمان علائم به همراه:**
 - جایگزینی پروتئین
 - جایگزینی سلول
 - جایگزینی ژن

i) Intravenous Immunoglobulin Replacement Therapy (IV-IG)

- Established in the 1980s to treat hypogammaglobulinemia contains 10% IgG in a form that resists aggregation
- The protein is stabilized, partially digested, or acidified so that the chances of complement activation following intravenous injection are reduced
- A dose of about 400–600 mg IV-IG/kg/month

ii) Enzyme Replacement

- only if enzyme function in the blood is sufficient to mitigate the disease
- and if the enzyme does not actually have to enter the hematopoietic cells affected.

iii) Bone Marrow/Hematopoietic Cell Transplantation

- Prenatal diagnosis of many PIs has made it possible to carry out a BMT or HCT *in utero*
- identical HLA matches among humans are rare, allogeneic BMT/HCT from siblings or other close relatives
- Up to 60–80% of PI patients treated with BMT/HCT survive and go on to develop new T cells after 3–4 months, this delay in re-establishing the immune system can lead to the death of a transplant recipient due to infections or *graft-versus-host disease (GvHD)*.

iv) Gene Therapy