

## فصل دوازدهم: خودایمنی

اهداف رفتاری این فصل: دانشجو پس از مطالعه این فصل باید بتواند:

- 1- رابطه بین تولرانس و بیماریهای خودایمنی را توضیح دهد؟
- 2- شرایط مختلف ایجاد کننده خودایمنی را توضیح دهد.
- 3- رابطه آنتی ژنهای مخفی و ایجاد خودایمنی را توضیح دهد.
- 4- رابطه بیماریهای عفونی و ایجاد خودایمنی را توضیح دهد.
- 5- انواع بیماریهای خودایمنی و مکانیزم ایجاد آنرا توضیح دهد.

## فصل دوازدهم: خودایمنی

از زمانیکه ویژگی سیستم ایمنی برای آنتی ژنهای بیگانه شناخته شد، این احتمال که سیستم ایمنی فرد علیه آنتی ژنهای خود وارد واکنش شده و باعث آزار بافتی می‌شود، نیز مورد توجه ایمونولوژیست ها قرار گرفت. بیماریهای خودایمنی یکی از علل مهم بیماری در انسان بوده و از شیوع 1-2 درصدی برخوردار هستند. بدلیل اینکه در جریان تکامل لنفوسیتی، گیرنده‌های اختصاصی BCR و TCR برای آنتی ژنهای خودی در سطح لنفوسیت ها بروز می‌یابد. لذا استعداد ابتلا به بیماریهای خودایمنی، با توجه به اینکه بیشتر آنتی ژنهای خودی باسانی در دسترس سیستم ایمنی قرار دارند، در تمام افراد وجود دارد. همانطور که در فصول گذشته بیان شد، معمولاً هر فردی نسبت به آنتی ژنهای خودی تحمل ایمونولوژیک دارد. لذا بیماری خودایمنی زمانی بوجود می‌آید که مکانیزم‌های منظور شده برای حفظ تحمل خودی بگونه‌ای شکسته شود. اختلالات خودایمنی ممکن است در نتیجه نقایص ژنتیکی آشکار بوجود آیند. اکثر بیماریهای خودایمنی اختلالات فرضی هستند که ناشی از تحریک مکرر لنفوسیت‌های خودواکنشگر می‌باشند. در افراد عادی این عمل توسط مرگ برنامه ریزی شده کنترل می‌شوند. یعنی اینکه طی این پدیده، آندسته از لنفوسیت‌های T که مکرراً تحریک شده اند، پروتئین Fas را بارز می‌کنند. این پدیده باعث می‌شود که لنفوسیت T بصورت هدفی برای کشته شدن توسط آندسته از لنفوسیت‌های

TCD<sub>8</sub><sup>+</sup> که مولکول fasL را در سطح خود دارند، درآمده و یا اینکه باعث القاء آپوپتوزیس می‌شوند.

افرادی که بطور ژنتیکی در مولکولهای Fas یا fasL دچار نقص ژنتیکی باشند، در این نوع از تحمل حفاظتی نقص پیدا کرده، لذا هنگامیکه سلولهای آنها توسط آنتی ژنهای خودی بطور مزمن تحریک شوند، از مرگ برنامه ریزی شده می‌گریزند. بیماری سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمن و سندرم کانال اسمیت در این دسته از علل قرار می‌گیرند. عواقب پاتولوژیک آنها شامل تورم زیاد عقده‌های لنفاوی، تولید آنتی بادیها علیه آنتی ژنهای خودی و انباشته شدن تعداد زیادی لنفوسیت T در اندامهای لنفاوی ثانویه است.

اگرچه برخی از اختلالات خودایمنی ناشی از نقایص ژنتیکی است، لیکن، ایمنی شناسان معتقدند که اکثر بیماریهای خودایمنی در افراد بدون نقص ژنتیکی، زمانی بوجود می‌آید که، مکانیزم‌های القاء کننده تحمل برای حذف سلولهای خود واکنشگر، دچار نقص شوند. با استناد به جدیدترین نظریات، حداقل چند شرط برای ایجاد یک حالت خودایمنی مطرح است. اول اینکه فرد باید انواعی از مولکولهای MHC را بروز داده که بتوانند بطور موثر پپتیدهای مشتق شده از آنتی ژنهای خودی هدف را عرضه کنند. به این نوع بیماریهای خودایمنی، بیماری خودایمنی وابسته به HLA گویند. دوم اینکه افراد مبتلا باید انواعی از لنفوسیت‌های B,T را تولید کنند که گیرنده‌های آنها توانایی تشخیص آنتی ژنهای خودی را داشته باشد. بنابراین، برای ایجاد یک بیماری خودایمنی، فرد باید

مولکول‌هایی از MHC که توانایی عرضه آنتی ژن‌های خودی و همچنین لنفوسیت‌های T که گیرنده آنها قادر به شناسایی آنتی ژن‌های عرضه شده باشند، را دارا باشد. علاوه بر این مکانیزم‌های طبیعی تحمل که به منظور حذف لنفوسیت‌های خود واکنشگر طراحی شده اند، باید توسط فاکتورهای محیطی مختل شوند. عقیده بر این است که حملات میکروبی شاید یکی از این فاکتورهای محیطی کلیدی باشند که ایجاد بیماری خود ایمنی را تحریک می‌کنند. همراهی عفونت میکروبی با حضور لنفوسیت‌های دارای گیرنده TCR و یا BCR بالقوه خود واکنشگر از عوامل تشدید کننده بیماری‌های خود ایمنی می‌باشند. در مورد اینکه چگونه عفونت ها می‌توانند منجر به شکسته شدن تحمل نسبت به خود شوند. نظریه تقلید مولکولی را بیان نموده اند.

طبق فرضیه تقلید مولکولی، آندسته از لنفوسیت‌های B یا T که گیرنده‌های آنها، قادر به شناسایی آنتی ژن‌های میکروبی خاصی باشند، طی روند طبیعی پاسخ ایمنی نسبت به تهاجم میکروبی فعال می‌شوند. در حالیکه، اگر این گیرنده ها توسط آنتی ژن‌های خودی مشابه آنتی ژن‌های میکروبی، اتصال متقاطع پیدا کنند، می‌توانند باعث ایجاد پاسخ خود ایمنی در برابر آنتی ژن‌های خودی شوند. در این لنفوسیت‌های بالقوه خود واکنشگر، گیرنده آنها تمایل بسیار کمی به آنتی ژن‌های خود دارند، لذا قبل از عفونت میکروبی، توانایی لازم را برای فعال کردن لنفوسیت ندارند. از طرفی وقتی این لنفوسیت‌های خود واکنشگر در پاسخ به یک آنتی ژن میکروبی فعال شوند، بدلیل احتمال ایجاد واکنش، توانایی ایجاد خطرات

جدی را دارند. استعداد ژنتیکی نظیر نوع مولکولهای MHC که به ارث می‌رسند نیز از جمله عوامل دخیل در فرآیند بیماری خودایمنی می‌باشند. در مجموع نظر اکثر ایمنی شناسان درباره شروع بیماری خودایمنی بدین صورت است که یک فرد با استعداد ژنتیکی خاص، توسط میکروبی مورد تهاجم قرار گرفته و این میکروب باعث شکست تحمل نسبت به خود شده و موجب فعال شدن لنفوسیت‌های T می‌شود. این لنفوسیت‌ها برحسب اتفاق دارای گیرنده‌هایی هستند که با یک آنتی ژن خودی واکنش متقاطع می‌دهند. همزمان با فعال شدن لنفوسیت‌های T، واکنش التهابی نیز در بافت دارای آنتی ژن خودی ایجاد می‌شود. این التهاب می‌تواند ناشی از حضور میکروب، عفونت ثانویه و ضربه باشد. در پی این واکنش التهابی، سلولهای پردازش کننده آنتی ژن فعال شده آنتی ژنهای خودی را برداشت و آن را جهت شناسایی و فعال شدن مجدد لنفوسیت‌های T خودواکنشگر بکار می‌برند. علاوه بر این فرآیند، سایتوکاین‌های مترشحه در طی پاسخ التهابی نظیر اینترفرون گاما، باعث افزایش بروز مولکولهای MHC، می‌شوند، لذا این سلولها به هدف بهتری برای تخریب توسط لنفوسیت  $TC8^+$  خودواکنشگر تبدیل می‌شوند.

### بیماریهای خودایمنی وابسته به آنتی ژنهای مخفی<sup>1</sup>:

بعضی بیماریهای خودایمنی در اثر آشکار شدن آنتی ژنهای مخفی بوجود می‌آید. بدین معنی که برخی آنتی ژنها در نقاطی از بدن قرار داشته که در حالت عادی، لنفوسیت‌های در گردش خون به آنجا دسترسی ندارند. آنتی ژنهای

---

<sup>1</sup> - Sequestered Antigen

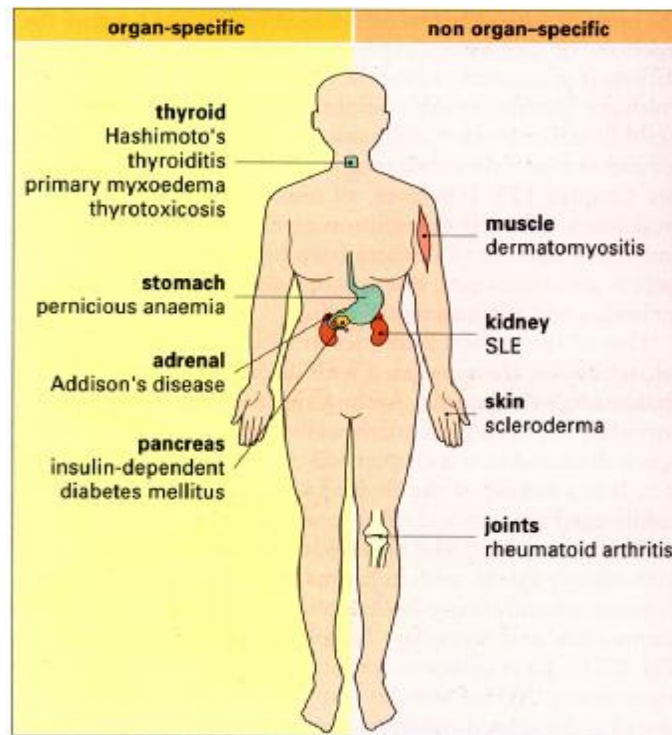
سیستم عصبی مرکزی، آنتی ژنهای اسپرم، تخمک و عدسی چشم از جمله آنتی ژنهای مخفی به شمار می‌آیند. این آنتی ژنها بدلیل مخفی بودن، برای لنفوسیت‌ها ناشناخته بوده لذا آنها را به عنوان خودی تلقی ننموده و در برابر آن تحمل ایمنولوژیک نیز ندارند. اگر به عللی، از قبیل ضربه، یا عمل جراحی از مکان مخفی خود رها و در معرض سیستم ایمنی قرار گیرند، لنفوسیت‌ها این گونه آنتی ژنها را بعنوان بیگانه تلقی کرده، در برابر آن تحریک و پاسخ ایمنی را بوجود می‌آورند که منجر به بیماری خودایمنی می‌شود. به این آنتی بادیهای تولیدی اتوآنتی بادی می‌گویند. ناباروریهای ایمنولوژیک نمونه بارزی از بیماری خودایمنی علیه آنتی ژنهای خودی مخفی است که در هر جهش ممکن است ایجاد شود.

#### انواع بیماریهای خودایمنی:

بیماریهای خود ایمنی را معمولاً به دو دسته بزرگ، بیماریهای خود ایمنی مخصوص یک عضو و بیماریهای خودایمنی که چندین عضو را دربر می‌گیرد تقسیم بندی می‌کنند (شکل 1-12).

در این شکل طیف وسیعی از بیماریهای خودایمنی مشاهده می‌شود که در بالای آن بیماری خودایمنی مخصوص یک عضو است و در انتهای آن بیماری لوپوس قرار دارد که یک بیماری منتشر می‌باشد. بیماری‌های خودایمنی را از دیدگاه دیگری که از جنبه دخالت پاسخ ایمنی است نیز به چند دسته تقسیم کرده اند: (بیماریهای خودایمنی با واسطه آنتی بادی - بیماریهای خودایمنی با واسطه

کمپلکس آنتی ژن و آنتی بادی - بیماری‌های خودایمنی با واسطه لنفوسیت T و آنتی بادی - بیماری‌های خودایمنی بدلیل نقص در اجزاء کمپلمان).



شکل 1-12. دو دسته بزرگ بیماری‌های خودایمنی

دیابت میلنوس وابسته به انسولین: یک بیماری خودایمنی خاص یک عضو می‌باشد. در این بیماری سلولهای تولید کننده انسولین در پانکراس مورد حمله سیستم ایمنی خودی واقع می‌شود. اگرچه التهاب فرضی که در پاتولوژی این بیماری است احتمالاً بواسطه آنتی بادیهای تولیدی توسط سلولهای B خودواکنشگر بوجود می‌آید. ولی حمله اولیه به سلولهای بتا بواسطه دخالت لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک ( $TCD_8^+$ ) می‌باشد با توجه به احتمال 50 درصدی

ابتلا دوقلوهای یکسان به این بیماری به نظر می‌رسد که استعداد ژنتیکی نظیر وجود هاپلوتایپ‌های خاصی از HLA (DR3, B8) در ایجاد آن دخالت داشته باشند. تاکنون فاکتور قاطع محیطی که آغازگر حمله به سلولهای بتا باشد، شناخته نشده است. با توجه به اینکه در این بیماری آنتی بادیهای ضدآنتی ژنهای سلول بتا خیلی زود تولید می‌شود، لذا با سنجش زودهنگام این آنتی بادی می‌توان احتمال شروع بیماری را در خویشاوندان بیماران دیابتی بدست آورد.

**بیماری مولتیپل اسکلروزیس:** مولتیپل اسکلروزیس، یکی از بیماریهای التهابی سیستم عصبی مرکزی است و عقیده بر این است که بواسطه سلولهای T خودواکنشگر ایجاد می‌شود. در این بیماری، غلافهای میلین که برای انتقال مؤثر پیام‌های الکتریکی در سلولهای عصبی مغزی مورد نیازند در اثر التهاب خراب می‌شوند. تخریب غلاف میلین باعث نقص در ورود پیام‌های حسی به مغز و در نهایت منجر به فلج می‌شود. احتمالاً، لنفوسیت‌های T با ترشح سایتوکاین‌هایی، ماکروفاژها را تحریک و بعداً ماکروفاژها نقش اصلی را در ایجاد التهاب دارند. یک قسمت مهم از غلاف میلین بنام پروتئین پایه میلین، هدف احتمالی این لنفوسیت‌های T می‌باشد. لنفوسیت‌های T جدا شده از این بیماران، قادر بوده‌اند علاوه بر شناسایی پپتیدهای مشتق از پروتئین پایه میلینی، پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های ویروس هرپس و یا اپتستین بار ویروس را نیز شناسایی کنند. برخی از لنفوسیت‌های T، احتمالاً دارای گیرنده‌هایی بوده که با پروتئین پایه میلین واکنش متقاطع می‌دهند. لنفوسیت‌هایی که بدین ترتیب فعال شده‌اند با عبور از



سد خونی - مغزی، به غشاء میلین حمله و باعث بیماری فوق می‌شوند. اطلاعات موجود نشان می‌دهد که الزاماً تمام افراد مبتلا به عفونت هرپس (تب خال) و یا ایشتاین بار ویروس (عامل منونوکلئوز عفونی) دچار بیماری M.S نخواهند شد. لذا، تشابه آنتی ژنی بین میکروب‌ها و آنتی ژن خودی بعلاوه فاکتورهای ژنتیکی از عوامل قوی و آشکار در ایجاد بیماری می‌باشند.

**آنمی همولیتیک با علت خودایمنی:** این بیماری با واسطه آنتی بادی علیه خودی ایجاد می‌شود. عبارتی شخص علیه آنتی ژنهای سطحی گلبول قرمز خود اتوآنتی بادی می‌سازد. اتوآنتی بادی تولیدی با اتصال به سطح گلبول قرمز، آنرا حساس و عبارتی بصورت یک هدف درمی‌آورند. بدین ترتیب که اتوآنتی بادی از طریق ناحیه Fab خود به آنتی ژن سطحی گلبول قرمز متصل و از طریق ناحیه Fc به گیرنده Fc بر روی سلولهای بیگانه می‌چسبند. با این عمل گلبول قرمز حساس شده براحتی مورد بیگانه خواری قرار می‌گیرد. بعلاوه اینکه کمپلکس آنتی ژن و آنتی بادی در سطح گلبول قرمز، باعث فعال شدن کمپلمان می‌شود. در نتیجه فعال شدن کمپلمان تا جزء C9، کمپلکس حمله غشایی تشکیل (به فصل کمپلمان مراجعه شود) و با لیز گلبول قرمز آنرا نابود می‌کنند. در نتیجه لیز گلبول قرمز، هموگلوبین آن آزاد و منجر به هموگلوبینوری (وجود هموگلوبین در ادرار) می‌شود. بعلاوه اینکه در مسیر فعال شدن کمپلمان، اجزایی همچون C3b بوجود می‌آیند که در صورت اتصال به گلبول قرمز بیگانه خواری آنرا تسهیل (پسونیزاسیون) می‌کنند.

اتوانتی بادیهای مسئول بیماری خودایمنی آنمی همولیتیک را به دو دسته آنتی بادیهای گرم و سرد تقسیم می‌کنند. اتوانتی بادیهای گرم در  $37^{\circ}\text{C}$  با گلبول قرمز واکنش داده و معمولاً این نوع آنتی بادیها از کلاس IgG و علیه Rh خونی می‌باشند. با توجه به اینکه برای فعال شدن کمپلمان، لازم است که حداقل دو مولکول IgG در نزدیک هم قرار گیرند، و نظر به اینکه مولکولهای Rh در سطح گلبول قرمز کم و با فاصله قرار دارند، لذا به نظر می‌رسد که لیز گلبول قرمز پوشیده شده با اتوانتی بادیهای گرم با واسطه فعال شدن کمپلمان اتفاق نمی‌افتد. بلکه چسبندگی ایمنی و فاگوسیتوز را در این آنمی دخیل می‌دانند. اتوانتی بادیهای گرم موجود در سطح گلبول قرمز را می‌توان با آزمایش کومبس تشخیص داد.

دسته دوم اتوانتی بادیها علیه گلبول قرمز، از نوع آگلوتینین‌های سرد بوده که فقط در درجه حرارت زیر  $37^{\circ}\text{C}$  از آن جدا می‌شوند. آگلوتینین‌های سرد (اتوانتی بادیهای سرد) عموماً از کلاس IgM و علیه آنتی ژن I سطح گلبول قرمز می‌باشند. بنابراین با توجه به قدرت فوق العاده IgM در فعال نمودن کمپلمان، لیز گلبول قرمز به راحتی اتفاق می‌افتد. همانطور که از نام اتوانتی بادی سرد، برمی آید، تا زمانیکه بدن بیمار در حرارت  $37^{\circ}\text{C}$  درجه سانتیگراد قرار دارد، معمولاً لیز گلبول قرمز اتفاق نمی‌افتد. هنگامیکه اعضاء بدن، مخصوصاً بازوها، ساق، و پوست در معرض سرما قرار گرفته بطوریکه درجه حرارت خون محیطی کاهش یابد، لیز گلبول قرمز صورت می‌گیرد. در بعضی مواقع ابتلا به

عفونت‌هایی نظیر مایکوپلاسمای نومونیه، و یا ویروس‌ها، باعث پیدایش اتوانتی بادیهای سرد شده که علت آن بطور قطع مشخص نمی‌باشد.

بعضی اوقات، اینگونه اتوانتی بادیها (آنهایی که باعث آنمی همولیتیک می‌شوند)، بعد از مصرف داروهایی نظیر پنی سیلین ایجاد می‌شود. بدین صورت که دارو بعنوان هاپتن به سطح گلبول قرمز متصل و ایجاد یک کمپلکس جدیدی می‌کند که خاصیت ایمونوژنیسته دارد. لذا این کمپلکس جدید سیستم ایمنی را تحریک و باعث ایجاد پاسخ ایمنی و تولید آنتی بادی می‌شود که قادر به اتصال گلبول قرمز و تسهیل بیگانه خواری است. این اتوانتی بادیها با مصرف داروهای ضد فشار خون نظیر آلفا- متیل دوپا نیز ایجاد می‌شود که معمولاً از نوع آنتی بادیهای گرم می‌باشد. در هر دو حالت فوق، با قطع داروهای مصرفی، تولید اتوانتی بادی نیز متوقف و عیب برطرف می‌شود.

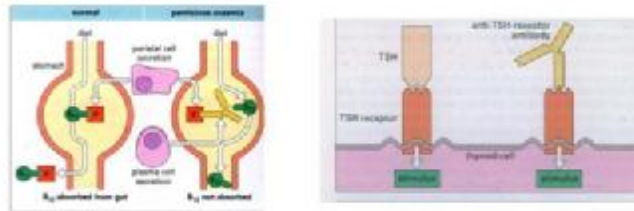
**میاستیناگراویس:** یکی دیگر از بیماریهای خودایمنی با منشأ آنتی بادی، میاستیناگراویس است. در این بیماری، علیه گیرنده استیل کولین در محل تلاقی عصب - ماهیچه، اتوانتی بادی ایجاد می‌شود. در حقیقت آنتی ژن هدف، گیرنده استیل کولین می‌باشد. در این بیماری، اتوانتی بادی تولید شده، با اتصال به گیرنده استیل کولین، آنرا مسدود و مانع از انتقال پیام عصبی توسط مولکول‌های استیل کولین می‌شود. با اختلال در ارسال پیام عصبی، بیمار دچار ضعف عضلانی، اشکال در جویدن، بلع و تنفس می‌شود. با افزایش مشکل تنفسی، بیمار با نارسایی تنفسی دچار خفگی و مرگ می‌شود. علت بیماری کاملاً شناخته نشده

ولی آنرا مرتبط با تیموس می‌دانند. در بعضی از این بیماران هیپرتروفی تیموس دیده شده و برخی اوقات برداشت تیموس، وخامت بیماری را افزایش داده است. در سلولهای تیموسی و سلولهای اپی تلیال مولکولهایی یافت شده که با گیرنده استیل کولین واکنش متقاطع داشته‌اند ولی هنوز نقش ابتدایی این مولکولها در توسعه بیماری مشخص نشده است. این بیماری از لحاظ ژنتیکی معمولاً همراه با HLA-DR3 است.

**بیماری گریوز:** یکی از بیماریهای خودایمنی با علت آنتی بادی است. از خصوصیات مهم این بیماری چندوجهی بودن آن است که توانایی درگیری بافت‌های مختلفی از بدن را دارد. مهمترین علامت این بیماری، پرکاری تیروئید یا هیپروتیروئیدسم است. در این بیماری، شخص علیه گیرنده هورمون محرک تیروئید (TSH) اتوآنتی بادی تولید می‌کند. اتوآنتی بادی تولیدی به گیرنده هورمون اتصال ولی برخلاف حالت قبل (میاستیناگراویس) بجای مسدود نمودن مسیر، باعث تحریک گیرنده در غیاب هورمون می‌شود (شکل 2-12) لذا، تحریک مداوم گیرنده باعث پرکاری غده تیروئید می‌شود. چرا که در این بیماری برخلاف حالت طبیعی که پس از تحریک گیرنده توسط هورمون TSH و تولید هورمونهای تیروئید، با اثر فیدبک منفی عمل غده کنترل می‌شود، بدلیل فقدان فیدبک منفی بیمار دچار پرکاری و بزرگی غده تیروئید می‌شود.

**آنمی پرنسیپوز:** در این بیماری، علیه فاکتور داخلی جذب ویتامین B12 (IF) اتوآنتی بادی تولید می‌شود (شکل 3-12). در حالت طبیعی، ویتامین B12

خوراکی که از طریق مواد غذایی وارد می‌شوند، داخل معده از طریق اتصال به فاکتور داخلی جذب می‌شوند.



شکل 2-12- اتوآنتی بای در بیماری گریوز شکل 3-12. اتوآنتی بادی در آنمی پرنیسیوز در آنمی پرنیسیوز، آنتی بادی تولیدی علیه فاکتور داخلی به آن متصل و مانع جذب ویتامین B12 می‌شود. بطور تجربی نیز مشخص شده که اگر سرم فرد مبتلا به آنمی پرنیسیوز را همراه با ویتامین B12 به فرد سالمی بدهند (از راه خوراکی) مانع جذب ویتامین B12 می‌شود. بطور کلی در این بیماری ویتامین B12 خوراکی جذب نشده و دفع می‌شود، لذا بیمار بعلت ویتامین B12 مورد نیاز در گلبول قرمزسازی دچار کم خونی می‌شود. درمان این بیماری از طریق تجویز تزریقی ویتامین B12 می‌باشد.

## بیماریهای خودایمنی با علت تشکیل کمپلکس ایمنی:

سیستمیک لوپوس اریتماتوز - Systemic Lupus Erythematoses (SLE):

SLE یک بیماری ایمنونولوژیک منتشر در انسان، سگ، گربه، موش است. در انسان این بیماری در 90 درصد موارد در جنس مؤنث اتفاق می‌افتد و بعضی نسبت آن در زن به مرد را حدود 13 برابر می‌دانند. نام لوپوس بعلت وجود راش‌های قرمز رنگ در چانه بیمار است که از علائم اولیه بیماری می‌باشد. هر چند راش‌ها در صورت بیشتر به شکل بال پروانه است، با این وجود لقب گرگ بخود گرفته که احتمالاً به خاطر داغ بودن آن می‌باشد.

لقب سیستمیک آن نیز به خاطر آن است که تعداد زیادی از اندام‌ها را مبتلا و باعث تب، درد مفصل، آسیب به سیستم اعصاب مرکزی، قلب و کلیه‌ها می‌شود. آسیب به کلیه مشخص‌تر از همه بوده و به احتمال زیاد عامل مرگ در این بیماری می‌باشد. این بیماران علیه چند جزء هسته نظیر DNA دو رشته‌ای، DNA تک رشته‌ای دناتوره شده و نوکلئو هیستون‌ها اتوانتی بادی می‌سازند.

از لحاظ کلینیکی، وجود آنتی بادی علیه DNA دو رشته‌ای، بهترین علامت آسیب کلیوی در این بیماری بوده و ANA<sup>2</sup> (آنتی بادی علیه هسته) بهترین مشخصه آن می‌باشد. این اتوانتی بادیها با DNA حاصل از شکسته شدن بافت‌های طبیعی مثل پوست، تشکیل کمپلکس ایمنی در گردش خون را می‌دهند. کمپلکس‌های ایمنی در گلوبول‌های کلیه رسوب و منجر به گلوبولونفریت نوع

---

<sup>2</sup> - ANA=Anti Nuclear Antibody

غشایی می‌شوند. در صورت رسوب کمپلکسهای ایمنی در دیواره آرتریولها، تخریب موضعی و فیبروز ایجاد می‌شود. رسوب در سینوویوم مفاصل منجر به آرتریت می‌شود. آنتی بادیهای ایجادی به هسته سلولهای در حال تحلیل نیز متصل شده و هسته‌های افسونیزه را تشکیل می‌دهند. هسته‌های افسونیزه شده توسط فاگوسیت ها، بلعیده و ساختارهایی موسوم به سلولهای اریتماتو (LE) را بوجود می‌آورد. سلولهای LE بیشتر در مغز استخوان و به مقدار کمتر در گردش خون مشاهده می‌شود.

هرچند اتوانتی بادی تولیدی علیه اسیدهای نوکلئیک از مشخصات بیماری SLE می‌باشد، اما اتوانتی بادی علیه سایر سلولها نیز ممکن بوجود آید. در هر صورت در تمام موارد فوق کمپلکس ایمنی تشکیل شده، منجر به فعال شدن کمپلمان می‌شود و قسمت اعظم تخریب‌های متعاقب بیماری در اثر مکانیزم فعال شدن کمپلمان بوجود می‌آید. اتوانتی بادی علیه گلبولهای قرمز باعث بوجود آمدن آنمی همولتیک در نتیجه فعال شدن کمپلمان و لیز سلول می‌شود. آنتی بادی علیه پلاکت‌های خون باعث ترومبوسایتوپنی ایمونولوژیک با همان علت آنمی همولتیک می‌شود. در صورت بوجود آمدن اتوانتی بادی علیه لنفوسیت ها، احتمالاً لنفوسیت‌های  $TCD_8^+$  نابود و بدین ترتیب پاسخ ایمنی اضافی را بوجود می‌آورد. بوجود آمدن اتوانتی بادی علیه ماهیچه منجر به میوزیت (التهاب ماهیچه) و در صورتیکه علیه ماهیچه قلب بوجود آید منجر به میوکاردیت یا آندوکاردیت می‌شوند. اتوانتی بادی علیه اجزاء پوست به بثورات متقارن دوطرفه محدود به

اطراف بینی و چشمها شده، که از علائم بارز بیماری لوپوس می‌باشد. افزایش واکنش ایمنی، بوسیده هیپیرگاما گلوبولینمی پلی کلونال، بزرگ شدن عقده‌های لنفاوی و تیموس نیز ثابت شده است. هر چند علت اصلی بیماری در نتیجه اختلال در پاسخ لنفوسیت B است اما علل آنرا به بعضی از عوامل محیطی مثل اشعه و استعداد ژنتیکی فرد و همچنین هورمونهای جنسی نسبت می‌دهند. بیماری لوپوس با افزایش بروز بیماری در خویشاوندان نسبی همراه است و وجود برخی آنتی ژنهای سازگاری بافتی (HLA) در بروز آن دخیل است. افراد با HLA-DR<sub>3</sub> یا HLA-DR<sub>2</sub> استعداد بیشتری به این بیماری دارند.

عفونت‌های ویروسی را در افزایش شیوع بیماری نیز مسئول می‌دانند. در بیماران لوپوسی، معمولاً مقادیر زیادی آنتی بادی ضدپاراآنفلوآنزا و سرخک مشاهده شده است.

آرتريت روماتويد: اگرچه این بیماری همانطور که از نامش پیداست، معمولاً مفاصل را مبتلا می‌کند، اما سیستم‌های دیگر بدن نیز احتمالاً تأثیر پذیری از آن را دارند. از مشخصات اصلی بیماری، التهاب سینوویوم با تجمع لنفوسیتی همراه با آسیب غضروف و استخوان می‌باشد. بعد از آن غشاء سینوویال ضخیم و مملو از تراکم سلولهای ماکروفاژی، لنفوسیت‌های T, B و سلول‌های کشنده طبیعی، پلاسماسل و بعضاً فولیکولهای ثانویه می‌شود. مکانیزم‌های پاتولوژیک بیماری، شامل تشکیل کمپلکس ایمنی، فعال شدن ماکروفاژها، فعال شدن کمپلمان و نهایتاً رهایش سایتوکاین‌ها، آنزیم‌ها و مدیاتورهایی است که باعث شکست غضروف



و کلاژن م شود. این بیماری هنگامی شروع می‌شود که لنفوسیت‌های B در سینوویوم غشاء فعال و اتوآنتی بادیهایی از کلاس IgM علیه قسمت Fc در مولکول IgG تولید می‌کند. به اتوآنتی بادی تولیدی فاکتور روماتوئیدی (Rheumatoid Factor-RF) گفته می‌شود. اتوآنتی بادی تولید (فاکتور روماتوئیدی) با آنتی ژن (IgG خودی) کمپلکس ایمنی تشکیل داده که در غضروف مفاصل رسوب می‌کند. برخی از این اتوآنتی بادیها علیه کلاژن می‌باشند. همچنین ممکن است به گلیکوز آمینوگلیکانهای غضروف متصل شوند. در هر صورت همانطور که قبلاً گفته شد، کمپلکسهای ایمنی باعث فعال شدن کمپلمان، جذب نوتروفیل‌ها، رهائش آنزیم‌ها و سایتوکاین‌های شده که منجر به تخریب کلاژن می‌شوند.

با پیشرفت بیماری، سینوویوم‌ها متورم شده و تکثیر می‌یابند. از سینوویوم‌های در حال تکثیر برجستگی‌هایی به حفره‌های مفصلی گسترش می‌یابد که به آن پانوس گویند. پانوس از بافت فیبروزی عروق تشکیل شده که با نفوذ به حفره مفصلی و آزاد سازی آنزیم‌های پروتئولیتیکی باعث فرسودگی غضروف مفصلی و ساختارهای استخوانی مجاور می‌شوند. با روند پیشرفت بیماری نوتروفیل‌های ارتشاح یافته می‌توانند توسط لنفوسیت‌های  $TCD_4^+$  جایگزین و منجر به تشکیل ندولهای لنفوئیدی و مراکز ژرمینال شوند.

از ویژگی‌های بارز بیماری‌های آرتریت روماتوئید، تشکیل ندولهای زیرجلدی است. این ندولها اجتماعاتی از بافت مرده‌اند که توسط بافت همبند

فیروز احاطه شده و حاوی لنفوسیت ها و پلاسماسل ها می باشند. بعضی اوقات، همراه بیماری آرتریت روماتوئید، آمیلوئیدوز، آرتریت منتشر، گلو مرونفریت و بزرگ شدن بافت های لنفوئیدی دیده می شود. علت اصلی بیماری دقیقاً معلوم نیست، ولی عده ای عقیده دارند که میکروارگانیزم هایی نظیر، ویروس ایشتاین - بار احتمالاً در آغاز این بیماری دخیل باشد.

### بیماری خودایمنی با علت لنفوسیت T و انتی بادی:

تیروئیدیت هاشیماتو: هر چند به نظر می رسد که آنتی بادیها و لنفوسیت های T، توأمأ در ایجاد بیماری نقش داشته باشند، ولی علت و منشأ آن دقیق شناخته نشده است. در این بیماری علیه چندین آنتی ژن خودی نظیر تیروگلوبولین (هورمون اصلی مترشحه تیروئید) و انتی ژنهای میکروزوم (روی سلولهای اپی تلیال تیروئید) پاسخ ایمنی ایجاد می شود. در بیماران مبتلا به تیروئیدیت هاشیموتو، اتوآنتی بادی علیه تیروگلوبولین و آنتی ژن میکروزوم یافت شده است. مطالعه هیستولوژی بافت تیروئید این بیماران مؤید شرکت لنفوسیت های T در پاسخ ایمنی علیه خودی را نشان می دهد. سلولهای تک هسته ای به فولیکولهای غده تیروئید هجوم می آورند. هجوم سلولهای تک هسته در این بیماری نیز دلیل واکنش ازدیاد حاسیت دیررس است. در میان سلولهای ارتشاح یافته تک هسته ای علاوه بر ماکروفاژها و لنفوسیت های T، لنفوسیت های B نیز وجود دارند. در اثر واکنش اتوآنتی بادیها و لنفوسیت های T، فولیکولهای غده تیروئید تخریب و غده دچار کم کاری می شود. برای جبران تخریب حاصل، غده تیروئید شروع به

دوباره سازی کرده که تلاش آن منجر به بزرگی غده می شود. با تخریب فولیکولهای غده و کاهش تولید هورمونهای مربوطه، علائم کم کاری عضو نظیر، خشکی پوست، ورم صورت، شکنندگی ناخن و مو احساس سرمای دائمی بروز پیدا می کند.

## فصل دوازدهم

### سوالات:

- 1- نقش مولکولهای fasl,fas را در ایجاد بیماری خودایمنی توضیح دهید؟
- 2- بیماری‌های خودایمنی وابسته به HLA کدامند؟
- 3- در مورد نقش عفونت‌ها در شکست تولرانس و ایجاد خودایمنی، کدام فرضیه صادق است؟
- 4- ناباوری‌های ایمنولوژیک چگونه بوجود می‌آیند؟
- 5- چند بیماری خودایمنی وابسته به عضو رانام ببرید؟
- 6- بیماری خودایمنی میاسیتناگراویس چگونه بوجود می‌آید؟
- 7- بیماری‌های خودایمنی با واسطه مصرف دارو چگونه بوجود می‌آیند؟
- 8- در اثر تولید اتوآنتی بادی علیه فاکتور داخلی در معده چه بیماری خودایمنی ایجاد می‌شود؟
- 9- علت اصلی مرگ در SLE در نتیجه تخریب کدام عضو است؟
- 10- در بیماری تیروئیدیت هاشیموتو آنتی بادی علیه کدام آنتی ژن ایجاد شده است؟