

فصل یازدهم: ایمونولوژی پیوند

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

- 1- دلایل ایمونولوژیک رد پیوند را توضیح دهد.
- 2- تولرانس یا تحمل نسبت به خود را توضیح دهد.
- 3- نقش لنفوسیت‌های T, B و کمک محرکها را در ایجاد تولرانس توضیح دهد؟
- 4- حالات مختلف بین اهداء کننده و گیرنده پیوند را بنویسد.
- 5- انواع رد پیوند و دلایل آن را بنویسد.
- 6- روشهای جلوگیری از دفع پیوند یا بقاء عمر پیوند را بنویسد.

فصل یازدهم: ایمونولوژی پیوند

ایمونوبیولوژی پیوند به لحاظ درک فرآیندهای ایمونولوژیک و هم از جهت گسترش انواع پیوند حائز اهمیت است. در سالهای اخیر پیوند اعضا از یک فرد به فرد دیگر برای مقاصد درمانی بسیار معمول شده است. زمانی که بیگانه بودن ثابت شده باشد، پاسخ ایمنی به طرف تخریب هدفهایی از قبیل مواد خارجی، میکروارگانیسم ها یا محصولات آن و سلولهای توموری پیش می رود که پاسخ ایمنی ایجاد شده علیه چنین مواد بیگانه ای ارزش حیاتی دارد. پاسخ ایمنی طوری برنامه ریزی شده که خودی را از غیرخودی تشخیص می دهد. زمانی که ماده بیگانه تلقی شود، پاسخ ایمنی برای نابودی آن بوجود می آید. عدم پذیرش عضو پیوندی توسط میزبان را دفع یا پس زدن پیوند می نامند. دفع پیوند، تظاهراتی از پاسخ ایمنی اختصاصی است. بنابراین برای اینکه یک عضو پیوندی دفع نشود، باید از طرف سیستم ایمنی بدن بعنوان خودی تلقی شود که به آن تحمل ایمونولوژیک گویند. لذا قبل از پرداختن به موضوع پیوند، مسئله ای به نام تولرانس یا تحمل ایمونولوژیک بحث می شود.

الف - تولرانس:

تولرانس نسبت به اجزای خودی، یک وسیله تکاملی است که سالم بودن این فرآیند برای رشد، تکامل و بقای حیات ضروری است، تولرانس می تواند تحت تأثیر عوامل خارجی و داخلی بوجود آید. عوامل یا آنتی ژنهایی که باعث تحمل می شوند را تولروژن گویند. تولرانس علیه آنتی ژنهای خودی وظیفه اصلی

سیستم ایمنی بوده بطوریکه معمولاً همه آنتی ژنهای خودی را بعنوان تولروژن می‌شناسند. معمولاً برخورد با ایمونوژن، ایمنی اختصاصی را تحریک و در مورد اغلب آنها، برخورد مجدد باعث پاسخ ایمنی ثانویه شده که شدیدتر از پاسخ ایمنی اولیه می‌باشد. در حالیکه برخورد مجدد با تولروژن، نه تنها باعث ایمنی اختصاصی نشده بلکه از فعال شدن لنفوسیت ها جلوگیری می‌کند. غیرفعال شدن اختصاصی لنفوسیت ها در مقابل آنتی ژن، مشخصه بارز همه انواع تولرانس می‌باشد. تحمل یا تولرانس نسبت به آنتی ژنهای خودی معمولاً طی یک فرایند فعال و تماس سلولهای صلاحیت دار ایمنی با اجزای خودی حاصل می‌شود. مشاهدات نشان داده که چنانچه عضوی از بدن حیوان مثلاً هیپوفیز قورباغه را در ابتدای دوران جنینی خارج نموده و بعداً در زمان بلوغ به آن حیوان پیوند بزنیم، این نوع پیوند با اینکه خودی است، ولی پس زده می‌شود. همچنین حیوانی که بطور ژنتیکی فاقد یک پروتئین خاص است، چنانچه آن پروتئین را در دوران بلوغ به آن حیوان وارد کنیم، علیه آن واکنش ایمنی بوجود می‌آید. مثلاً بعضی از افرادی که مبتلا به کمبود IgA هستند، هنگام دریافت خون، بدلیل وجود IgA در سرم خون تزریقی، علیه آن عکس العمل نشان داده و پاسخ ایمنی ایجاد می‌کنند. در سیستم ایمنی دو نوع تحمل مرکزی و محیطی را نام می‌برند.

تولرانس مرکزی آن است که پس از تجویز آنتی ژن هیچگونه پاسخی در مقابل آن بوجود نیامده و آنتی بادی نیز تولید نشود. در این حالت لنفوسیت‌های مسئول بروز پاسخ نسبت به آنتی ژن بی تفاوت بوده و یا اینکه اساساً حضور

ندارند. اینکه برخورد آنتی ژن منجر به فعال شدن یا تولرانس لنفوسیت شود. به مرحله بلوغ سلول، ماهیت آنتی ژن و ماهیت سلولهای عرضه کننده آنتی ژن بستگی دارد. در فرآیند تکامل طبیعی در مراکز لنفاوی زایا، همه لنفوسیت ها به مرحله ای وارد می شوند که برخورد آنها با آنتی ژن منجر به مرگ یا غیرفعال شدن آنها می شود. در این مرحله کلون های توانمند لنفوسیت های ضد خودی با آنتی ژن های خودی مواجه شده نسبت به آنها تولرانس پیدا کرده که به این نوع تحمل، تولرانس مرکزی می گویند.

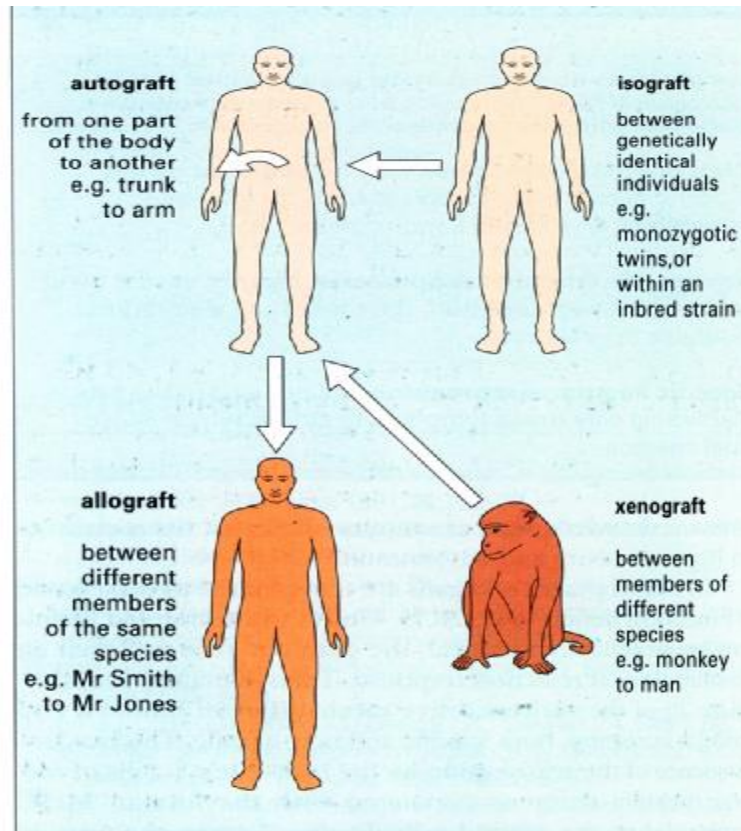
در حالیکه در تولرانس محیطی، در اثر تجویز آنتی ژن، ابتدا پاسخ ایمونولوژیک و تولید آنتی بادی اتفاق می افتد ولی بمرور زمان، مکانیزم های مهاری مانند سلولهای T مهار کننده، آنتی بادیها، آنتی ایدیوتایپ ها و کمپلکسهای ایمنی وارد عمل شده و باعث کاهش شدید یا توقف پاسخ می شوند. همانطور که در مبحث مربوط به پاسخ ایمنی مطرح شد، فعال شدن لنفوسیت ها، محتاج حداقل دو پیام است. پیام اول با شناسایی آنتی ژن و اتصال آن به گیرنده های سطحی لنفوسیت های T, B صورت می گیرد. پیام دوم برای لنفوسیت های T (بیشتر Th)، اتصال کمک محرکهایی نظیر Cd28, B7 و برای لنفوسیت های B و لنفوسیت های TCD_8^+ دریافت کمک به صورت سایتوکاین از لنفوسیت T کمکی (Th) می باشد. هنگامیکه پیام اول مستقیماً و بدون حضور پیام دوم، لنفوسیت ها را تحریک و یا فعال کند، و یا اینکه لنفوسیت ها در غیاب پیام های ثانوی با آنتی ژن مواجه شوند، تولرانس بوجود می آید. تولرانس ایجاد

شده در لنفوسیت‌های بالغی که در بافت‌های محیطی با آنتی ژن مواجه شده‌اند را تولرانس محیطی می‌گویند. بنابراین بر اثر مواجهه شدن، کلون‌های لنفوسیتی B,T با آنتی ژن به هرکدام از دو طریق، حذف کلونی (مرگ سلولی) و آنرزی کلونی (بی‌پاسخی) تولرانس ایجاد می‌شود.

ب - ایمونولوژی پیوند:

انتقال خون کامل، سلولهای خونی، پلاسما، مغز استخوان، پوست، کلیه، پانکراس، کبد، و... از یک فرد به فرد دیگر را پیوند می‌نامند. فردی که عضو پیوندی از او تهیه شده را دهنده و فردی که پیوند را دریافت می‌کند، میزبان یا گیرنده پیوند می‌نامند. در صورتیکه عضو در محل طبیعی آناتومیک آن پیوند زده شود، آنرا پیوند عضو ارتروپیک گویند. در مواقعی که بافت مورد نظر در محل غیرطبیعی قرار داده شود، به این نوع پیوند هتروپیک می‌گویند. تمام سلولهای افراد گونه‌ها (بجز دوقلوهای) تک تخمکی، در سطح خودشان مولکولهایی دارند که در بین افراد مختلف متفاوت است. بنابراین اگر سلولهای فرد معینی به فرد دیگری انتقال یا پیوند زده شوند، میزبان آنها را بعنوان بیگانه شناخته و به منظور نابودی آن پاسخ ایمنی بوجود می‌آید. همانطور که در فصل آنتی ژن ها بیان شد، یکی از خصوصیات ماده ایمونوژن درجه بیگانگی آن است، لذا هر چه درجه بیگانگی بیشتر باشد، قدرت ایمونولوژیک آن ماده بیشتر و پاسخ ایمنی بوجود آمده علیه آن نیز ازدامنه قدرت بیشتری برخوردار است.

با توجه به اینکه در پیوند اعضا، عضو پیوندی، نقش ایمنوژن را برای میزبان دارد، لذا اطلاعات مختلفی بین اهداء کننده و دریافت کننده پیوند برقرار است (شکل 1-11).



شکل 1-11. چهار حالت پیوند بین گیرنده و دهنده

اتوگرافت: این نوع پیوند در حالتی است که دهنده و گیرنده عضو یک فرد باشد. بطور مثال پیوند پوست از ناحیه بدن فرد به قسمت دیگری از بدنش که دچار سوختگی شده است. در این حالت درجه بیگانگی صفر است، لذا عضو پیوندی بطور معمول خودی تلقی شده و پاسخ ایمنی علیه آن ایجاد نمی‌شود. در این

حالت، چنانچه مشکل تکنیکی در روند پیوند عضو نباشد، عضو پیوندی زنده مانده و در محل تازه جای خواهد گرفت.

ایزوگرافت: یعنی پیوند از یک فرد به فرد دیگری از همان گونه با تشابه ژنتیکی یکسان، پیوند عضو بین دوقلوهای یکسان (یک تخمکی - هموزیگوس) نمونه بارزی از نوع ایزوگرافت می باشد. در این حالت چون پیوند، بین دوقلوهای یک تخمکی انجام گرفته که کاملاً تشابه ژنتیکی دارند، عضو پیوندی برای گیرنده به عنوان خودی تلقی شده و لذا، منجر به تحریک سیستم ایمنی گیرنده و ایجاد پاسخ علیه عضو پیوندی نخواهد شد. در این نوع پیوند نیز درجه بیگانگی صفر و به عبارتی بین اهداء کننده و گیرنده عضو سازگاری نسبی وجود دارد.

آلوگرافت: این نوع پیوند از یک فرد به فرد دیگری از همان گونه با ژنتیک متفاوت می باشد. پیوند بین افراد گونه انسان نمونه ای از این حالت است که بین فرد اهداء کننده و میزبان تشابه ژنتیکی وجود ندارد. لذا عضو پیوندی به عنوان بیگانه شناخته شده و در میزبان علیه آن پاسخ ایمنی بوجود می آید. این نوع پیوند، شایعترین نوع پیوندی است که امروزه انجام می گیرد. لذا، بیشتر مطالعات مربوط به رد پیوند نیز در همین گروه انجام گرفته که بین اهداء کننده و گیرنده ناسازگاری بافتی وجود دارد.

گزنوگرافت: پیوند بین افراد مختلف گونه های متفاوت را گزنوگرافت گویند. در حقیقت پیوند در اینجا فراتر از پیوند داخل گونه بوده و پیوندی است که بین گونه ها انجام می گیرد. در این حالت هیچگونه تشابه ژنتیکی وجود نداشته و

ناسازگاری بافتی کاملاً روشن است. مثل پیوند عضوی از بدن میمون به انسان که درجه بیگانگی زیاد بوده لذا توسط سیستم ایمنی میزبان بعنوان بیگانه شناخته شده و پاسخ ایمنی بوجود آمده علیه آن باعث تخریب و دفع عضو پیوند خواهد شد.

علل ایمونولوژیک دفع پیوند: دفع پیوند آلوگرافت معمولاً ناشی از شناسایی بافت پیوندی توسط لنفوسیت TCD_4^+ , TCD_8^+ است. نقش پاسخ ایمنی در دفع پیوند، بیشتر از مطالعه پیوند آلوژنیک پوست بدست آمده است. پیوند پوست با موش با موهای سیاه به موش با موهای سفید برای یک الی دو هفته بطور طبیعی باقی می ماند. تقریباً بعد از دو هفته شروع به دفع کرده و طی چند روز کاملاً جدا می شود که به آن دفع اولیه پیوند گویند. چنانچه پس از دفع اولیه، به فرد گیرنده مجدداً قطعه دیگری از پوست همان اهداء کننده پیوند زده شود، در این حالت دفع پیوند سریعتر بوده و پس از یک هفته پیوند دفع می شود، که به آن دفع ثانویه گویند. دفع ثانویه بیان کننده وجود خاطره ایمونولوژیک بوده و نماد واقعی از دخالت پاسخ ایمنی در رد یا قبول پیوند می باشد. بطوریکه اگر لنفوسیت های T: فردی که قبلاً به یک پیوند آلوگرافت حساس شده را به فرد گیرنده طبیعی انتقال داده و بعد اقدام به پیوند عضو از همان دهنده بکنند، عضو پیوندی مشابه آنچه که در دفع ثانویه مشاهده شد، سریع دفع می شود که نشانگر وجود خاطره ایمونولوژیک می باشد.

آزمایشهای هیستوپاتولوژی از محل دفع پیوند نشان دهنده ارتشاح لنفوسیت و منوسیت در محل است که خود دلیلی بر وجود واکنش ازدیاد حساسیت نوع تأخیری می‌باشد. افراد فاقد تیموس و در بیماران سندرم دی جورج که فاقد لنفوسیت کارا می‌باشند، فاقد قدرت دفع پیوند آلوگرافت یا گزانوگرافت بوده که دلیلی بر فقدان ایمنی سلولی است. در بیماران تحت درمان با داروهای سرکوب کننده ایمنی، دفع پیوند به کندی صورت گرفته که دلیل روشن دیگر بر دخالت پاسخ‌های ایمنی در رد یا قبول پیوند دارد. همانطور که در بحث مربوط به MHC بیان شد، قبلاً مولکولهای MHC را در جریان انتقال عضو و دفع پیوند شناخته و بعداً به نقش آنها در پاسخ‌های ایمنی دست یافتند. تقریباً 10 درصد لنفوسیت‌های T میزبان قادر به شناسایی و پاسخ به یک مولکول MHC بیگانه هستند. این میزبان، نقش مهمی در دفع پیوند ایفاء می‌کند. سایر آلوانتی ژنهای پیوند معمولاً واکنش دفع پیوند ضعیف تر یا آهسته تری را ایجاد می‌نمایند که به آنها انتی ژنهای فرعی سازگاری نسجی¹ می‌گویند. انتی ژنهای سازگاری نسجی (پیوندی) را در انسان HLA به معنای انتی ژنهای لکوسیتی انسانی می‌نامند. انتی ژنهای سازگاری بافتی (MHC) شامل سه کلاس مجزا می‌باشند. مولکول‌های کلاس یک MHC در سطح غشای سلولی تمام سلولهای هسته دار بدن وجود دارد. مولکولهای کلاس یک MHC بسرعت باعث ایجاد انتی بادی و حساسیت لنفوسیت $CD8^+$ می‌شود. لذا سلولهایی از بافت بیولوژی که این انتی ژنهای کلاس یک را در سطح خود دارا می‌باشند، بعنوان سلول هدف

1 - Minor Histocompatibility Ag

در واکنش‌های رد پیوند قرار می‌گیرند. مولکولهای کلاس دو MHC در سطح سلولهای عرضه‌کننده آنتی ژن، ماکروفاژ، لنفوسیت B، سلولهای لانگرهانس پوست و برخی از سلولهای آندوتلیال یافت می‌شوند. آنتی ژنهای DR که در انسان بوسیله ژنهای HLA-II رمز می‌شوند، در رد پیوند نقش مهمی بازی کرده و باعث فعال شدن لنفوسیت‌های T کمکی می‌شوند. تقریباً همه ایمونولوژیست‌های پیوند بر این اعتقادند که تشابه آنتی ژنهای HLA-DR بین دهنده و گیرنده پیوند، باعث افزایش بقاء پیوند می‌شود. اگر هر دو هاپلوتیپ DR بین گیرنده و دهنده پیوند یکسان باشد، در این صورت عمر پیوند در مقایسه با وقتی که آنها در یک هاپلوتایپ مشابه باشند به نحو کاملاً بارزی افزایش می‌یابد. چنانچه دهنده و گیرنده پیوند در هیچیک از هاپلوتایپ‌های DR مشترک نباشند، در این صورت پیوند رد خواهد شد.

در پیوندهای آلوگرافتی که دهنده و گیرنده در هر دو کلاس یک و دو، MHC اختلاف دارند، سلولهای TCD_8^+ , TCD_4^+ هر دو فعال می‌شوند. مولکولهای MHC کلاس یک بیگانه موجود در سطح تمامی سلولهای بافت پیوندی، توسط لنفوسیت TCD_8^+ شناسایی می‌شوند. لنفوسیت TCD_4^+ ، مولکولهای MHC کلاس دو عرضه شده توسط سلولهای پردازش‌کننده آنتی ژن را شناسایی می‌کنند. بنابراین تکامل و تمایز لنفوسیت‌های TCD_8^+ تقریباً به همراهی لنفوسیت‌های TCD_4^+ وابستگی دارد. لذا پیشنهاد نموده‌اند که دفع شدید بیشتر در پیوندها آلوگرافت حاوی سلولهای پردازش‌کننده آنتی ژن که واجد

MHC کلاس دو هستند اتفاق می‌افتد. بعضی از محققین نیز نشان داده‌اند که اگر سلولهای حاوی کلاس دو MHC را قبل از پیوند از بافت خارج کنند، پیوند معمولاً بآهستگی دفع شده و حتی در بسیاری از موارد، با وجود اختلاف در کلاس یک MHC، عضو پیوندی دفع نمی‌شود. بنابراین واکنش‌های کلیدی در رد پیوند، فعال شدن لنفوسیت T کمکی و اتصال گیرنده آن با مولکولهای کلاس دو MHC است که روی بعضی از سلولهای عضو پیوندی وجود دارد. با استناد به دانسته‌های ما، مبنی بر اینکه، یک لنفوسیت $CD4^+$ وقتی فعال می‌شود که یک آنتی ژن خارجی را در کنار کلاس 2 MHC خودی شناسایی کند، لذا احتمالاً مولکولهای MHC کلاس 2 خارجی (بافت پیوندی) باید تقریباً مشابه آنتی ژن بیگانه بعلاوه مولکولهای MHC کلاس دو خودی باشند تا بتوانند یک سلول $CD4^+$ را تحریک کنند. در مورد لنفوسیت‌های $CD8^+$ نیز احتمالاً مکانیزم مشابه‌ای باید دخالت داشته باشد، بدین صورت که مولکولهای MHC کلاس یک خارجی (بافت پیوندی) باید شبیه آنتی ژن بیگانه بعلاوه مولکولهای MHC کلاس یک خودی باشد تا اینکه بعنوان سلول هدف برای لنفوسیت‌های $CD8^+$ عمل کند. در مجموع لنفوسیت‌های T میزبان به چند طریق می‌توانند پیوند و کلاً آنتی ژنهای پیوندی را شناسایی کنند.

1- تراکم زیاد مولکولهای MHC پیوندی که به طور انفرادی با TCR واکنش ضعیفی دارند ممکن است پیام مناسبی را برای فعال شدن سلول T ارسال کنند.

2- مولکولهای MHC پیوندی، می‌توانند پپتیدهای خود پیوند از جمله مولکولهای سازگاری بافتی اصلی و آنتی ژنهای فرعی را به سلولهای T میزبان عرضه کنند که به این حالت عرضه مستقیم آلوآنتی ژن ها در پیوند گفته می‌شود. بدلیل تعداد زیاد سلولهای T فعال شده فرد گیرنده، پاسخ بسیار پر قدرت، رد پیوند را تحریک می‌کند. در کنار این حالت روش عرضه غیرمستقیم آلو آنتی ژنهای پیوندی نیز وجود دارد که طی آن آلوآنتی ژنهای بافت پیوندی توسط APC های فرد گیرنده و در حضور MHC خودی به سلولهای T خودی عرضه می‌شود. لذا مادامیکه آنتی ژنهای پیوندی در بدن فرد گیرنده باشند این پاسخ ادامه داشته و نهایتاً باعث رد مزمن پیوند می‌شوند.

3- مولکولهای MHC پیوندی می‌توانند آنتی ژنهای پردازش شده مولکولهای میزبان را عرضه کنند. بدلیل تفاوت MHC پیوندی با MHC خودی، MHC پیوندی مجموعه متفاوتی از پپتیدها را به میزبان عرضه می‌کند و میزبان این ترکیب MHC+ آنتی ژن را تحمل نمی‌کند.

انواع رد پیوند آلوگراف:

1- دفع فوق حاد: این نوع دفع بسیار شدید بوده و طی چند دقیقه تا چند ساعت بعد از پیوند اتفاق می‌افتد. دفع فوق حاد، اغلب بدلیل وجود آنتی بادیهای ایجاد شده قبلی که معمولاً از کلاس IgM نیز می‌باشند صورت می‌گیرد. این آنتی بادیها معمولاً در پاسخ به آنتی ژنهای کربوهیدراتی باکتریها، که معمولاً در روده بزرگ وجود دارند و یا در پاسخ به گروههای خونی ABO بوجود می‌آیند.

بعضی از دفع پیوندهای فوق حاد نیز بدلیل انتقال خون‌های مکرر قبلی پیوند قبلی و یا حاملگی‌های قبلی که باعث تولید آنتی بادی علیه HLA می‌شوند اتفاق می‌افتد. در این موارد آلوآنتی بادیها اغلب از کلاس IgG می‌باشند که با فعال نمودن کمپلمان، باعث تورم و خونریزی داخل سلولی در بافت پیوندی شده و در نتیجه جریان خون به بافت کاهش می‌یابد. بیمار در این حالت همراه با تب، لکوسیتوز و کم ادراری است.

دفع حاد: شایعترین نوع رد پیوند، دفع حاد بوده و زمانی اتفاق می‌افتد که فرد دریافت کننده پیوند، قبلاً به پیوند حساس نشده باشد. همچنین این نوع دفع پیوند، بیشتر در افرادی اتفاق می‌افتد که بافت پیوندی با میزبان ناسازگار بوده و یا اینکه بعد از انجام پیوند آلوگرافت، مقدار مؤثر داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی برای جلوگیری از دفع پیوند دریافت نکرده باشد. این نوع دفع پیوند معمولاً چند روز بعد از انجام پیوند شروع شده و طی 14-10 روز باعث کاهش سریع عملکرد کلیه می‌شود. دفع حاد کلیه با علائمی از قبیل بزرگی و سفتی کلیه پیوند شده، افزایش کراتنین سرم، کاهش ادرار، کاهش جریان خون به کلیه همراه است. همچنین حضور سلولهای خونی، پروتئین و تعداد زیاد سلولهای تک هسته‌ای در ادرار از علائم دیگر رد پیوند حاد کلیه می‌باشد. در صورت شناخت بموقع علائم، با تجویز داروهای مهار کننده سیستم ایمنی، استفاده از سرم ضدلنفوسیت و یا داروهای سرکوب کننده کورتیکواستروئیدی می‌توان از وقوع رد پیوند حاد جلوگیری و شانس رد پیوند را کاهش داد.

رد مزمن: این نوع دفع، معمولاً دیررس و ماهها پس از اینکه کلیه پیوندی کار طبیعی خود را بعهدہ گرفته است، روی می‌دهد. یکی از علایم رد مزمن پیوند کلیه کاهش تدریجی فعالیت کلیوی است. از نظر بافت شناسی، واکنش رد مزمن کلیه با آسیب‌های التهابی رو به گسترش شریان‌های کوچک، ضخیم شدن غشای پایه گلومرولی، فیروز بافت بینابینی همراه است.

لذا، زمانیکه در اثر ایجاد پاسخ ایمنی، به کلیه پیوندی آسیب رسیده شده، دیگر نمی‌توان با داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی، رد پیوند را مهار نمود. روش‌های افزایش طول عمر پیوندهای آلوگرافت و جلوگیری از دفع آن: هر چه درجه بیگانگی بین دهنده و گیرنده بیشتر باشد، پیوند سریع تر رد می‌شود. لذا انتخاب دهنده مناسب با بیشترین تشابه سازگاری بافتی (عمدتاً از نظر HLA و گروه‌های خونی) و استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی، شانس بقاء پیوند را افزایش می‌دهد.

داروهای ضدالتهاب: استروئیدهای مشابه آنچه توسط قسمت قشری غده فوق کلیه ساخته و ترشح می‌شوند از قبیل پردنیزن، پردنیزولون، متیل پردنیزولون داروهای ضدالتهابی هستند که با ثابت کردن غشای لیزوزوم ها و جلوگیری از رهاسازی آنزیم‌های مضر لیزوزوم - اثرات مهار سیستم ایمنی خود را ظاهر می‌کنند. این مواد استروئیدی از پردازش آنتی ژن توسط سلولهای پردازش کننده آنتی ژن و عرضه آنتی ژن به لنفوسیت T جلوگیری می‌کنند.

آنتی متابولیت‌هایی از قبیل آزاتیوپورین، مرکاپتوپورین که در سنتز DNA دخالت دارند، سیکلو فسفامید، کلرامبوسیل که DNA را آکلیله می‌کنند با تأثیر بر متابولیسم DNA باعث مهار پاسخ ایمنی می‌شوند. لذا از این عوامل در جلوگیری از رد پیوند استفاده می‌شود. سرم ضدلنفوسیت یا گلوبولین ضدلنفوسیت از عوامل سایتوتوکسیکی هستند که بطور اختصاصی بر روی لنفوسیت‌ها تأثیر و موجب مهار پاسخ ایمنی می‌شوند. استروئیدها، عوامل اکلیله کننده، اشعه ایکس و آنت بیوتیک‌هایی مثل اکتینومایسین D، هر چند اختصاصی نیستند، اما با تأثیر بر روی تکثیر لنفوسیت‌ها در پاسخ به آلوآنتی ژنها، می‌توانند، اثر مهار کنندگی خود را بر پاسخ‌های ایمنی اعمال کنند.

سیکلوسپورین که یک داروی پپتیدی حلقوی و بدست آمده از یک قارچ است با جلوگیری از تولید اینترلوکین-2 که برای فعال شدن سلولهای T کمکی کاملاً حیاتی است، مانع پاسخ ایمنی در مقابل پیوند آلوگرافت شده و لذا باعث طول عمر پیوند می‌شود.

در هر صورت داروهای مهار کننده سیستم ایمنی، بدلیل اینکه کاملاً اختصاصی نیستند، بطور عام باعث مهار پاسخ ایمنی می‌شوند. بنابراین با تضعیف عمومی پاسخ ایمنی، استعداد ابتلا به عفونت‌ها بعد از پیوند شدیداً افزایش پیدا می‌کند. بعلاوه اینکه بعد از استفاده از سیکلوسپورین احتمال بروز بیماری لنفوم لنفوسیت B افزایش پیدا می‌کند. معمولاً بجز انتقال خون که آنتی بادی باعث تخریب سلول‌های خونی می‌شوند آنتی بادیها در رد پیوندهای آلوگرافت چندان

موثر نیستند. بنابراین لنفوسیت‌های T با تولید سایتوکاین‌ها، جذب سلول‌های التهابی به محل واکنش و به طور خلاصه با ایجاد ایمنی سلولی بافت پیوند شده را دفع می‌کنند. در بعضی از شرایط، آنتی بادی‌ها می‌توانند با اتصال به آنتی ژن‌های بافت پیوندی مانع شناسایی آنها بوسیله ایمنی سلولی شوند. و یا با تخریب لکوسیت‌های بسیار ایمونوژنیک که در داخل عضو پیوندی در حال گذر هستند مانع از رد پیوند شوند. این آنتی بادی‌های اختصاصی افزایش دهنده عمر پیوند را، آنتی بادی افزایشی گویند.

پیوند مغز استخوان و واکنش‌های پیوند علیه میزبان: بیماران مبتلا به

نقص ایمنی شدید، مبتلایان به سندرم و سیکوت آلد ریچ و یا بدخیمی‌های هماتولوژیک مثل لوسمی پیشرفته از جمله بیماران داوطلب دریافت پیوند مغز استخوان می‌باشند. این نوع پیوند معمولاً بین یک دهنده با سلول‌های صلاحیت دار ایمنی و یک گیرنده فاقد سلول‌های صلاحیت دار ایمنی صورت می‌گیرد. در حالیکه پیوند مغز استخوان بین دو قلوهای یکسان انجام شود، تقریباً خطر شدیدی ندارد. در سایر موارد، بعلت اختلاف در آنتی ژن‌های HLA بین دهنده و گیرنده پیوند، سلول‌های صلاحیت دار ایمنی مغز استخوان دهنده به بافت‌های میزبان حمله و یک واکنش ایمنی را بوجود می‌آورند. برای کاهش احتمال این واکنش باید با استفاده از آنتی بای منوکلونال ضد سلول T و یا استفاده از اجزاء کمپلمان، لنفوسیت‌های T را حذف نمود. بنابراین در این حالت، گیرنده پیوند، بدلیل فقدان صلاحیت ایمونولوژیک قادر به دفع پیوند نبوده، بلکه بعلت تفاوت

ژنتیکی بین آنها، لنفوسیت‌های بالغ و فعال فرد دهنده علیه بافت گیرنده پاسخ بوجود آورده که به آن واکنش پیوند علیه میزبان گویند (GVHD)¹. بزرگ شدن طحال، کبد و گره‌های لنفی، اسهال، کم خونی، کاهش وزن از جمله عوارض رد میزبان توسط پیوند در انسان است. به این نوع در اصطلاح، دفع میزبان توسط میهمان نیز گفته می‌شود.

1 - GVHD=Graft Versus Host Disease

فصل یازدهم

سئوالات:

- 1- چرا میزبان علیه عضو پیوندی پاسخ ایمنی ایجاد می کند؟
- 2- چرا دوقلوهای یک تخمکی علیه عضو پیوندی واکنش نشان نمی دهند؟
- 3- تحمل نسبت به خود چگونه به وجود می آید؟
- 4- تولرانس محیطی چگونه بوجود می آید؟
- 5- از نظر قدمت تاریخی، اولین نوع پیوند بافت کدام است؟
- 6- پیوند بین افراد مختلف یک گونه با تفاوت ژنی را چه می نامند؟
- 7- چرا پیوند بین دوقلوهای هموزیگوت رد نمی شود؟
- 8- علت دفع فوق حاد پیوند چیست؟
- 9- به چه روشی می توان، جلو رد پیوند را گرفته و داوم عمر پیوند را افزایش داد؟
- 10- چرا افراد دریافت کننده پیوند - مستعد ابتلا به عفونت می باشند؟