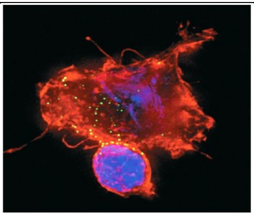
فصل بیستم

ایدز و سایر بیماری‌های نقص ایمنی

- نقص ایمنی‌های اولیه
- ایدز و سایر نقص‌های اکتسابی یا ثانویه



همانند تمام سیستم‌های پیچیده چند جزئی ، سیستم ایمنی نیز در معرض نارسایی‌های برخی یا تمام اجزای خود می‌باشد . این نارسایی‌ها می‌توانند پیامدهای شومی داشته باشند. هنگامی که این سیستم قدرت تشخیص خودی از بیگانه را از دست دهد، نتیجه آن **خود ایمنی**[۱] می‌باشد که در فصل ۱۶ به آن پرداخته شد. زمانی که این سیستم با ناتوانی درحفاظت میزبان از عوامل بیماری‌زا یا سلول‌های بدخیم دچار خطا شود، نتیجه آن **نقص ایمنی**[۲] بوده که موضوع این فصل می‌باشد.

به حالتی که در اثر یک نقص ژنتیکی یاتکاملی در سیستم ایمنی ایجاد شود، نقص ایمنی اولیه می‌گویند. در چنین شرایطی، نقص از زمان تولد وجود داشته، هر چند که ممکن است تا مراحل بعدی زندگی خود را بارز نکند. نقص ایمنی ثانویه یا اکتسابی از دست دادن عملکرد ایمنی بوده و از قرارگیری در معرض عوامل متنوعی ایجاد می‌شود. رایج‌ترین نقص ایمنی ثانویه تاکنون **سندرم نقص ایمنی اکتسابی**[۳] یا **ایدز** بوده است که در نتیجه عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی -۱ (HIV-1) ایجاد می‌شود. در سال ۲۰۰۵ ، **ایدز** تقریباً جان ۳/۱ میلیون نفر را گرفت که ۵۰۰۰۰۰ نفر آنان را کودکان زیر ۳ سال تشکیل می‌دادند. عفونت HIV با سرعت تخمینی ۱۴۰۰۰ نفر در روز، در حال گسترش می‌باشد. بیماران مبتلا به ایدز همانند سایر افراد مبتلا به کمبود ایمنی حاد در معرض خطر عفونت با عوامل فرصت طلب می‌باشند. اینها میکروارگانیسم‌هایی هستند که افراد سالم بدون این

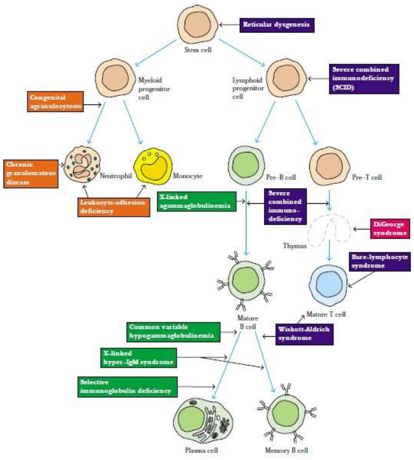
1-autoimmunity
2- immunodeficiency
3-acquired immunodeficiency syndrome

که به بیماری دچار شوند با آنها زندگی می‌کنند ولی در افرادی که عملکرد ایمنی تخریب شده دارند، موجب ایجاد بیماری می‌شوند.

بخش اول این فصل، کمبودهای اولیه ایمنـی شـایع را شـرح داده، پیشـرفت در شناسـایی نقایص ژنتیکی که علت این ناهنجاری‌ها می‌باشند را بررسی کرده، و روش‌های درمان آنها مثل ژن درمانی را مورد بررسی قرار می‌دهد. مدل‌های حیوانی کمبود ایمنی اولیه نیز شرح داده شده‌اند. باقی این فصل، کمبود ایمنی اکتسابی با تمرکز بیشتر بر روی عفونت HIV و تـاثیر آن بـر روی سیسـتم ایمنـی، ایـدز و وضـعیت موجـود اسـتراتژی‌هـای درمـانی و پیشگیری‌کننده جهت مقابله با این نوع از کمبود ایمنی را شرح خواهد داد.

- کمبودهای ایمنی اولیه

یک کمبود ایمنی اولیه می‌تواند بر عملکردهای ایمنی تطبیقی یا ذاتی تاثیر بگذارد. بنابراین، کمبودهای ایمنی تطبیقی مثل سلول‌هـای B و T از کمبـود در اجـزای ایمنـی ذاتـی مثـل فاگوسیت‌ها یا کمپلمان، متمایز می‌باشند.



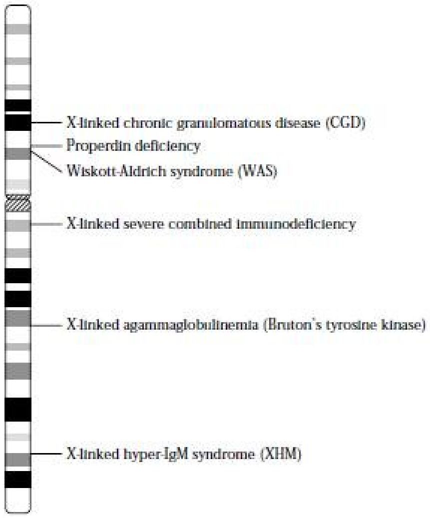
شکل ۱-۲۰: نقایص مادرزادی که موجب اختلال در خونسازی یا نقص عملکرد سلول های ایمنی و درنتیجه موجب بیماری های نقص ایمنی مختلفی می شوند.

کمبودهای ایمنی به راحتی و بر مبنای مرحله تکاملی سلول‌های درگیر، طبقه‌بندی می‌شوند (شکل ۱-۲۰) تکامل سلول‌های سیستم ایمنی را به صورت کلی مرور کرده و جایگاههای کمبودهایی که به کمبود ایمنی اولیه منجر می‌شوند را نشان می دهد. همان طور که در فصل ۲ شرح داده شد، دو رده سلولی لنفوئید ومیلوئید در عملکرد ایمنی اهمیت زیادی دارند. اکثر نقایصی که به کمبود ایمنی منجر می‌شوند، یکی از این دو رده را تحت تاثیر قرار می‌دهند. اختلالات سلول‌های لنفوئید می‌توانند بر سلول‌های B،T و در نقص ایمنی‌های مرکب بر هر دوی آنها تاثیر بگذارند. اختلالات سلول‌های میلوئید، عملکرد فاگوسیتی را تحت تاثیر قرار می‌دهند. اکثر کمبودهای ایمنی اولیه ارثی بوده و نقایص ژنتیکی و تغییرات مولکولی که منجر به بسیاری از این ناکارآمدی‌ها می‌گردند، به طور دقیق تعیین شده‌اند (جدول ۱-۲۰ و شکل ۲-۲۰).

TABLE 20-1 Some primary human immunodeficiency diseases and underlying genetic defects

Immunodeficiency disease	Specific defect	Impaired function	Inheritance mode*	Chromosomal defect
Severe combined immunodeficiency (SCID)	*RAG-1*/*RAG-2* deficiency	No TCR or Ig gene rearrangement	AR	11p13
	ADA deficiency PNP deficiency	Toxic metabolite in T and B cells	AR AR	20q13 14q13
	JAK-3 deficiency IL-2Rγ-deficiency	Defective signals from IL-2,-4,-7,-9,-15,	AR XL	19p13 Xq13
	ZAP-70 deficiency	Defective signal from TCR	AR	2q12
Bare-lymphocyte syndrome	Defect in MHC class II gene promoter	No class II MHC molecules	AR	16p13
Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)	Cytoskeletal protein (CD43)	Defective T cells and platelets	XL	Xp11
Interferon gamma receptor	IFN-γ–receptor defect	Impaired immunity to mycobacteria	AR	6q23
DiGeurge syndrome	Thymic aplasia	I- and B-cell development	AD	22q11
Ataxia telangiectasia	Defective cell-cycle kinase	Low IgA, IgE	AR	11q22
Gammaglobulinemias	X-linked agammaglobulinemia	Bruton's tyrosine kinase (Btk); no mature B cells	XL	Xq21
	X-linked hyper-IgM syndrome	Defective CD40 ligand	XL	Xq26
	Common variable immunodeficiency	Low IgG, IgA; variable IgM	Complex	
	Selective IgA deficiency	Low or no IgA	Complex	
Chronic granulomatous disease	Cyt $p91^{phox}$ Cyt $p67^{phox}$ Cyt $p22^{phox}$	No oxidative burst for bacterial killing	XL AR AR	Xp21 1q25 16q24
Chediak-Higashi syndrome	Defective intracellular transport protein (LYST)	Inability to lyse bacteria	AR	1q42
Leukocyte adhesion defect	Defective integrin β2 (CD18)	Leukocyte extravasation	AR	21q22

*AR = autosomal recessive; AD – autosomal dominant; XL = X linked; "Complex" indicates conditions for which precise genetic data are not available and that may involve several interacting loci.



شکل ۲-۲۰: چند بیماری نقص ایمنی وابسته به جنس ناشی از اختلال در کروموزوم X.

علاوه برآن ، بعضی از نقایص ایمنی از عیوب تکاملی نشات می‌گیرند که در عملکرد مناسب یک عضو سیستم ایمنی اختلال ایجاد می‌کنند.

پیامدهای کمبود ایمنی اولیه به تعداد و نوع اجزای سیستم ایمنی درگیر در آن، بستگی دارد. نقایص اجزای ابتدایی خونسازی کل سیستم ایمنی را تحت تاثیر قرار می‌دهند. در این دسته، می‌توان به رتیکولاردیس ژنز[1] اشاره کرد که نقص یک سلول بنیادی بر بلوغ تمام لکوسیت‌ها تاثیر می‌گذارد ونارسایی ایمنی حاصله منجر به استعداد ابتلا به عفونت توسط طیف وسیعی از میکروارگانیسم‌ها گردد. بدون درمان تهاجمی، معمولاً فرد مبتلا در اثرعفونت شدید در جوانی فوت می‌کند. در یک مورد محدودتر، نقص عملکرد فاگوسیتی منجر به استعداد عفونت باکتریایی می‌شود. نقایص اجزای کاملاً تمایز یافته سیستم اینی پیامدهای اختصاصی‌تر و معمولاً خفیف‌تری دارند. برای مثال، فرد مبتلا به کمبود انتخابی

1-reticular dysgenesis

IgA، می‌تواند از تمام زمان زندگی خود لذت ببرد و تنها کمی بیشتر از افراد طبیعی، به عفونت‌های تنفسی و مجاری ادراری – تناسلی حساس می‌باشد.

– نقص‌های ایمنی لنفوئید ممکن است سلول‌های B، T یا هر دو را درگیر کنند

اشکال ترکیبی نقص ایمنی لنفوئید، هر دو ردهٔ سلولی را تحت تاثیر قرار داده و معمولاً در سال‌های ابتدایی زندگی، کشنده می‌باشند. این بیماری‌ها از نقایص عملکردی سلول‌های مختلف یا میانکنش‌های سلولی که برای شکل‌گیری پاسخ‌های ایمنی، ضروری هستند، ایجاد می‌شوند. آنها شیوع کمی داشته و در مقایسه با شرایط ایجاد شده در اثر نقص سلول‌های تمایز یافته‌تر، شدیدتر می‌باشند.

اختلالات نقص ایمنی سلول‌های B ، طیف گسترده‌ای داشته که از غیاب کامل سلول‌های B بالغ بازگردش کننده، پلاسماسل‌ها و ایمونوگلبولین‌ها تا غیاب تنها یک کلاس ایمونوگلبولین گسترده می‌باشند. بیماران مبتلا به این اختلالات، معمولاً در معرض عفونت‌های باکتریایی عود کننده هستند، اما در برابر اکثر عفونت‌های قارچی و ویروسی پاسخ ایمنی طبیعی دارند، بدلیل این که شاخه سلول T سیستم ایمنی به مقدار زیادی تحت تاثیر این اختلالات قرار نگرفته است. در بیماران مبتلا به نقص ایمنی هومورال، عفونت با باکتری‌های کپسول‌دار مثل *استافیلوکوک*، *استرپتوکوک* و *پنوموکوک* شیوع بیشتری داشته، زیرا آنتی‌بادی در اپسونیزاسیون و پاکسازی این ارگانیسم‌ها ضروری می‌باشد.

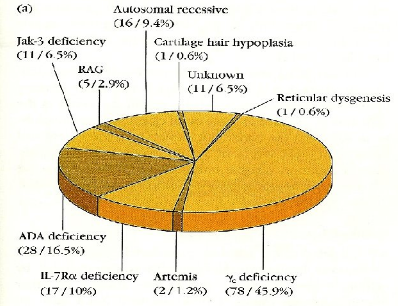
به علت نقش مرکزی سلول‌های T در سیستم ایمنی، نقص سلول T می‌تواند هم بر پاسخ‌های سلولی و هم پاسخ‌های هومورال تاثیر داشته باشد. تاثیر آن بر پاسخ‌های ایمنی سلولی می‌تواند شدید بوده و با کاهش پاسخ‌های ازدیاد حساسیت تاخیری و سیتوتوکسیسیته سلولی همراه باشد. نقایص ایمونوگلبولین با عفونت‌های عود کننده توسط باکتری‌های خارج سلولی ارتباط دارند. اما افراد مبتلا ، در برابر باکتری‌های داخل سلولی و عفونت‌های قارچی و ویروسی پاسخ طبیعی نشان می‌دهند. در طرف مقابل، نقص در ایمنی

سلولی ، با افزایش حساسیت به عفونت‌های ویروسی، تک یاخته‌ای و قارچی همراه می‌باشد. پاتوژن‌های داخل سلولی مثل *کاندیدا آلبیکنس* ، *پنوموسیتیس کارینی* و *مایکوباکتریوم‌ها*، اغلب در این نوع نقص ایمنی درگیر بوده که نشان دهنده اهمیت سلول‌های T در حذف پاتوژن‌های داخل سلولی می‌باشد. عفونت‌های ویروسی که به ندرت برای افراد طبیعی بیماری‌زا می‌باشند (مثل سیتومگالوویروس یا حتی واکسن ضعیف شده سرخک)، می‌توانند برای افرادی که سیستم ایمنی سلولی تخریب شده دارند،کشنده باشند. نقایصی که موجب کاهش تعداد سلول‌های T می‌گردند، معمولاً سیستم ایمنی هومورال را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهند، بدلیل این که فعالیت سلول‌های B به کمک سلول‌های T_H نیاز دارد.

همان‌طور که می‌توان انتظار داشت نقایص مرکب سیستم هومورال و سلولی، جدی‌ترین اختلالات نقص ایمنی می‌باشند. شروع حملات عفونت در دوران نوزادی می‌باشد و در صورت عدم مداخله درمانی که به بازسازی سیستم ایمنی می‌انجامد، پیش اگهی این نوزادان، مرگ زودرس می‌باشد. همان طور که در زیر توضیح داده شده، انتخاب‌های متعددی برای درمان نقص ایمنی وجود دارد.

تمامی نقایص ایمنی که بر عملکرد لنفوئید اثر دارند، در ایجاد و حفظ یک پاسخ ایمنی کامل در برابر عوامل اختصاصی با هم اشتراک دارند. نارسایی‌های متنوعی می‌توانند به چنین نقایصی منجر شوند. نقص در ارتباط‌های بین سلولی می‌تواند ریشه در جهش‌های ژنتیکی ژن‌های کد کنندهٔ پذیرنده‌های سطح سلولی یا مولکول‌های دخیل در انتقال پیام داشته باشد؛ نقص در مکانیسم‌های بازآرایی ژنتیکی می‌تواند از پاسخ‌های طبیعی سلول‌هایB یا T جلوگیری کند. شکل ۳-۲۰ مولکول‌های دخیل در میانکنش‌های شناخته شده سلول‌های B و T که به پاسخ‌های اختصاصی منجر می‌شوند را بررسی می‌کند.

(a)



(b)

Lymphocyte phenotype			
T	**B**	**NK**	**Type of SCID**
−	+	−	X-linked IL-2Rγ-chain deficiency JAK-3 deficiency CD45 deficiency
−	+	+	IL-7R α-chain deficiency CD3 δ-chain deficiency
−	−	−	Adenosine deaminase (ADA) deficiency
	−	+	*RAG1* or *RAG2* deficiency Artemis deficiency

شکل ۳-۲۰: عوامل SCID. (a) توزیع نقایص ژنتیکی در ۱۷۰ مورد مبتلایان به SCID بالای ۳۵ سال. (b) فنوتایپ های سلولی مربوط به نقایص مختلف ژنتیکی در SCID.

- نقص ایمنی مرکب شدید[1] (SCIC)

خانواده ناهنجاری‌های SCID از نقایص تکاملی لنفوئید نشأت گرفته که یا سلول‌هـای T را به تنهایی و یا همراه با سلول‌های B و NK تحت تاثیر قرار می‌دهند. بسته بـه نـوع نقـص ژنتیکی ، یک بیمار SCID می تواند یکی از چندین فنوتیپ سلول لنفاوی را داشـته باشـد. تمامی آنها با نقص در عملکرد سلول T مشخص می‌شوند و این نقص عملکردی می‌توانـد به سلول‌های B و NK نیزگسترش یابد. بدلیل ایـن کـه نقـص سـلول T در تمـام مـوارد SCID مشترک می‌باشد، اخیراً یک تست غربالگری SCID برای نـوزادان توصـیف شـده است که مستلزم اندازه‌گیـری قطعـات حلقـوی DNA بریـده شـده از لوکـوس TCR در

1-severe combined immunodeficiency

سلول‌های خونی است که شاهدی بر بازآرایی ژن TCR می‌باشند. نتایج غیر طبیعی این آزمایش ، تشخیص زودهنگام را قبل از شروع عفونت‌های مهلک، امکان پذیر می‌سازد.

تمامی اشکال SCID ، علیرغم تفاوت‌های نقص‌های ژنتیکی، دارای خصوصیات مشترکی می‌باشند. از نظر بالینی، SCID با تعداد بسیار کم لنفوسیت‌های در گردش، مشخص می‌گردد و ایجاد یک پاسخ ایمنی با واسطه سلول‌های T با شکست مواجه می‌شود. تیموس تکامل نمی‌یابد و تعداد کمی از لنفوسیت‌های Tدر حال گردش بیمار SCID به میتوژن‌ها پاسخ نداده که نشان‌می‌دهد آنها در برابر آنتی‌ژن‌ها قادر به تکثیر نمی‌باشند. سلول‌های میلوئید و اریتروئید (پیش‌سازهای گلبول قرمز) از نظر تعداد، عملکرد طبیعی نشان می‌دهد. در SCID تنها سلول‌های لنفوئید تخلیه می‌شوند.

SCID منجر به عفونت‌های عود کننده شدید می‌شود. معمولاً در سال‌های اولیه زندگی موجب مرگ می‌گردد. هر چند که ممکن است هر دو رده سلولی B و T تحت تاثیر قرار گیرند، شروع بارز شدن SCID در نوزادان ، تقریباً همیشه با عفونت در اثر عوامل قارچی و ویروسی مشخص می‌گردد که در حالت طبیعی با پاسخ سلول T سروکار دارند. نقایص رده سلولی B در چند ماه اول زندگی مشهود نمی‌باشند، زیر آنتی‌بادی‌ها قبلاً به صورت غیر فعال از طریق گردش خون جفت یا شیر مادر بدست آمده‌اند. نوزادان مبتلا به SCID از اسهال مزمن، پنومونی و آسیب‌های پوست ، دهان وگلو به عنوان میزبان عفونت‌های فرصت طلب رنج می‌برند. سیستم ایمنی به قدری تضعیف شده است که حتی واکسن‌های زنده ضعیف شده (مثل واکسن سابین فلج اطفال) قادر به ایجاد عفونت و بیماری می‌باشند. با جلوگیری از تماس با تمامی میکروارگانیسم‌های بالقوه آسیب‌رسان ، مدت زمان حیات یک بیمار SCID را می‌توان طولانی کرد. هر چند که برای جلوگیری از تماس مستقیم با سایر افراد و هوای تصفیه نشده به تلاش‌های فوق‌العاده‌ای نیاز می‌باشد.

جستجو برای نقایصی که در SCID دخیل هستند، چندین عامل را برای این نارسایی کلی سیستم ایمنی مشخص کرد. اخیراً در یک بررسی که توسط ربکابوکلی[1] در دانشگاه دوک بر روی ۱۷۰ بیمار صورت گرفته، شایع‌ترین علت (۷۸ مورد) نقص در زنجیره گامای مشترک پذیرنده IL-2 (IL-2Rγ ؛ شکل ۷-۱۲) بود. نقایص این زنجیره، نه تنها مانع انتقال پیام توسط IL-2R می‌گردد. بلکه بدلیل این که این زنجیره در پذیرنده‌های IL-4 7 ,9 ,15 نیز شرکت دارد، انتقال پیام از طریق آنها نیز با اختلال همراه خواهد شد. نقص کیناز JAK-3 نیز چنین فنوتیپی به همراه خواهد داشت(۱۱ مورد)، زیرا پذیرنده‌هایIL از آن جهت انتقال پیام استفاده می‌کنند. در برخی مواقع (۱۷ مورد) پذیرنده IL-7 نقص دارد که این بیماران، سلول‌های T آسیب دیده ولی سلول‌های B و NK طبیعی دارند. نقص شایع دیگر، مربوط به آنزیم آدنوزین دآمنیاز (ADA)می‌باشد (۲۸ مورد). این آنزیم ، تبدیل آدنوزین به اینوزین را کاتالیز می‌کند و نقص آن منجر به تجمع آدنوزین می‌گردد که در متابولیسم پورین‌ها و سنتز DNA تداخل ایجاد می‌کند. کمبود ADA منجر به نقایص سلول‌های NK, T, B می‌شود. نقایص ژن‌های فعال کننده رکامبنیاز[2] (RAG-2, RAG-1) ، بازآرایی‌های ژن TCR و ایمونوگلبولین را با مشکل مواجه می‌کند و منجر به غیبت سلوهای B و T اجرایی گشته ولی روی سلول‌های NK تاثیری ندارند (در ۵ مورد مشاهده شد). همان‌طور که در فصل ۵ و ۹ شرح داده شد، ژن‌های TCR و ایمونوگلبولین، به منظور بیان اشکال فعال محصولاتشان، به بازآرایی نیاز دارند. موارد باقیمانده، شامل نمونه‌های منفردی از رتیکولاردیس‌ژنز و دیس‌پلازی مویی غضروف بوده و یا به صورت نقایص اتوزومال مغلبی طبقه‌بندی می‌شوند که با جهش‌های شناخته شده Il-2Rγ یا JAK-3 ارتباطی ندارند. دو نفر از بیمارن، نقایصی در ژن معروف به *Artemis* داشتند که یک آنزیم نوترکیبی وترمیم DNA را کد می‌کند. در یک مورد؛ نقصی در ژن فسفاتاز سطحی

1-Rebecca Buckley
2-recombinase activating genes

سلولی CD45 مشاهده شد. به طور جالب توجهی این نقص با فقدان سلول‌های $\alpha\beta$T همراه بود ولی تأثیری بر روی رده سلولی $\gamma\delta$ نداشت و منجر بـه افـزایش تعـداد سـلول‌هـای B می‌گشت . ۱۱ نفر از ۱۷۰ مورد، فاقد نقص ژنتیکی آشکار یا تاریخچه خـانوادگی از نقـص ایمنی بودند.

نقایص شناخته شده دیگر، عملکرد سلول‌های T را تخریب کرده و نقایص شـبه SCID را ایجاد می‌کنند. یک نقص با تخلیه سلول‌های $CD8^{+}$T مشخص شده و آنزیم تیروزین کینـاز ZAP-70 که جزء مهمی در انتقال پیام سلول‌های T می‌باشد را درگیر می‌کنـد (شـکل ۱۱-۱۰). نوزادانی که در ZAP-70 نقص دارند، ممکن است دارای مقادیر طبیعی ایمونوگلبـولین و لنفوسیت‌های $CD4^{+}$T باشند ولی سلول‌های $CD4^{+}$ آنها فاقد عملکـرد مـی‌باشـند. نقـص آنزیم پورین نوکلئوزیدفسفریلاز (PNP) با مکانیسمی مشابه با نقص ADA منجر بـه نقـص ایمنی می‌گردد. یک نقص منجـر شـونده بـه نارسـایی کلـی ایمنـی مشـابه SCID، نـاتوانی نسخه‌برداری از ژن‌های کد کننده مولکول‌هـای MHC کـلاسIIمـی‌باشـد. در غیـاب ایـن مولکول‌ها، لنفوسیت‌های بیمار قادر به میانکنش با سلول‌های Tکمکی نمی‌باشند. ایـن نـوع از نقص ایمنی سندرم لنفوسیت برهنه[1] خوانده می‌شـود (تمرکـز بـالینی فصـل ۸). مطالعـات مولکـولی نقـص MHC کـلاس II، یـک میـانکنش‌نـاقص بـین پرومـوتر '۵ ژن کـد کننـده MHCکلاس IIو پروتئین متصل شونده به DNA که برای رونویسی ضـروری مـی‌باشـد را مشخص می‌کنند. سایر بیمارانی که دارای علائم شـبه SCID هسـتند، فاقـد مولکـول‌هـای MHCکلاس I می‌باشند. این شکل نادر از نقص ایمنی به جهـش ژن‌هـای TAP کـه بـرای پردازش آنتی‌ژن توسط مولکول‌های MHC کلاس Iضروری می‌باشند. نسبت داده می‌شـود. این نوع نقص ایمنی، سلول‌های $CD8^{+}$ را تحت تأثیر قرار داده و با حساسیت به عفونت‌های ویروسی مشخص می‌گردد.

1-bare lymphocyte syndrome

سندرم ویسکوت – آلدریچ[1] (WAS)

شدت این ناهنجاری وابسته به جنس، با افزایش سن زیادتر شده و معمولاً منجر به عفونت کشنده یا بدخیمی لنفاوی می‌گردد. تعداد سلول‌های B و T، طبیعی بوده، پاسخ به پلی ساکاریدهای باکتریای، مشکل داشته و مقادیر IgM پایین‌تر از متوسط می‌باشند. در اوایل این بیماری سایر پاسخ‌ها و مکانیسم‌های اجرایی طبیعی می‌باشند. با افزایش سن فرد مبتلا به WAS، عفونت‌های راجعه باکتریایی و کاهش تدریجی پاسخ‌های هومورال و سلولی به چشم می‌خورد. این سندرم شامل ترومبوسایتوپنی (شمارش کاهش یافته پلاکت‌ها؛ پلاکت‌های کوچکتر از طبیعی و نیمه عمر کوتاه)،بوده که می‌تواند به خونریزی کشنده منجر گردد. اگزما (راش‌های پوستی) در درجات مختلف شدت نیز می‌تواند رخ دهد که معمولاً در حدود سن یک سالگی آغاز می‌شود. در WAS نقص مربوط به بازوی کوتاه کروموزوم X بوده و ژن کد کننده یک گلیکوپروتئین اسکلت سلولی موجود در سلول‌های لنفاوی به نام سیالوفورین[2] (CD43) درگیر می‌باشد. پروتئین WAS به منظور اجتماع ریزرشته‌های اکتین جهت تشکیل میکرووزیکول‌ها ضروری می‌باشد.

– نقص پذیرنده اینترفرون گاما

نقص در پذیرنده اینترفرون گاما، نوعی از نقص ایمنی است که در طبقه سلول‌های مختلط قرار می‌گیرد. این نقص در بیمارانی که از عفونت با مایکوباکتریوم‌های آتیپیک رنج می‌برند، دیده می‌شود (ارگانیسم‌های داخل سلولی که با عوامل ایجاد کننده سل و جذام ارتباط دارند). اکثر افرادی که این صفت اتوزومال مغلوب را حمل می‌کنند، دارای سابقه ازدواج‌های فامیلی هستند. استعداد ابتلا به عفونت با مایکوباکتری‌ها در این افراد به صورت انتخابی بوده و افرادی که از این عفونت‌ها زنده بمانند، به صورت غیر معمول به سایر عوامل درون

1-Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS)
2-Sialophorin

سلولی حساس نمی‌باشند. این نقص ایمنی، بـه نقـش اختصاصـی IFN-γ و پذیرنـده‌اش در محافظت در برابر عفونت با مایکوباکتریوم‌ها اشاره دارد. آنالیز جزئیـات بیمـاران مبـتلا بـه عفونت‌های مایکوباکتربومی ، نقص در پذیرنده IL-2 را نیز هماننـد پذیرنـده IFN-γ نشـان می‌دهد. چنین پیشگویی را می‌توان در مورد نقایص مسیر NFkB که مانع از نسخه‌بـرداری ژن‌های IFN-γ می‌شوند نیز مطرح کرد. یک نقص پیچیده‌تر که درگیر کننده رنگدانـه‌هـای پوست و دندان بوده و همراه با عفونت مایکوباکتریایی دیده می‌شود، در بیمـارانی کـه دارای نقایصی در زیر واحد پروتئنی IKK به نام NEMO هستند،به چشم می‌خورد. به یاد آوریـد که IKK، رهاسازی NF-kB از مهار کننده‌اش را میانجی‌گری کرده که باعث مهـاجرت آن به هسته و فعال کردن ژن‌های پاسخ ایمنی می‌گردد.

در حالی که SCID و نقایص مرکـب مربـوط بـه آن، بـر روی سـلول‌هـای T یـا تمـامی سلول‌های لنفاوی اثر می گذارند، سایر نقایص ایمنی اولیه بر روی عملکرد سلول‌های B تأثیر داشته که منجر به کاهش یا غیاب برخی یا تمام کـلاس‌هـای ایمونوگلبـولین مـی‌شـوند. بـا وجودی که نقایص زیر بنایی برخی از این موارد شناسایی شده‌اند، ولی به نظر می‌رسد که در تعدادی از نقایص شایع‌تر مانند نقص ایمنی شایع متغیر و کمبود انتخـابی IgA چنـدین ژن دخالت داشته باشند.

- آگاماگلبولنیمی وابسته به جنس

یک نقص سلول B به نام آگاماگلبولنیمی وابسته به جنس (X-LA) یا هایپوگامـاگلبولنیمی بروتون با سطوح بسیار پـایین IgG و غیـاب سـایر کـلاس‌هـای ایمونوگلبـولین مشـخص می‌شود. افراد مبتلا به X-LA فاقد هیچ‌گونـه سـلول B محیطـی بـوده و از عفونـت‌هـای باکتریایی عود کننده که در حدود سن ۹ ماهگی شروع می‌شوند،رنج می‌برند. یک درمـان تسکین دهنده برای این حالت، تجویز دوره‌ای ایمونوگلبولین می‌باشد ولی، بیماران به ندرت تا سنین نوجوانی زنده می‌مانند. در این ناهنجاری، نقصی در یک مولکول انتقال دهنده پیـام

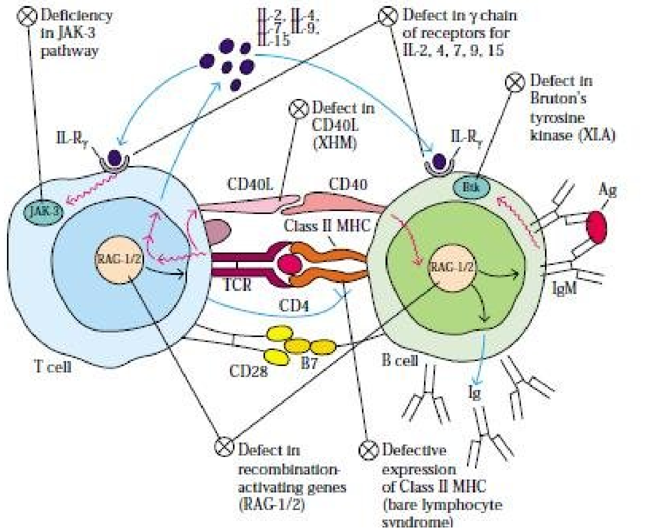
به نام تیروزین کیناز بروتون (Btk) وجود دارد. سلول‌های B در بیماران مبتلا به X-LA ، درمرحله Pre-B با زنجیره‌های H بازآرایی شده باقی می‌مانند، ولی ژن‌های زنجیره L در ردهٔ زایا قرار داشته و از این مرحله فراتر نمی‌روند.

- سندرم هایپر IgM وابسته به جنس(XHM)

یک نقص ایمونوگلبولین عجیب که در ابتدا تصور می شد که در نتیجه نقص سلول‌های B باشد، اما اخیراً نشان داده شده که از نقصی درمولکول سطحی سلول T حاصل می‌شود. سندرم هایپر IgM وابسته به جنس با کمبود IgG ، IgA، IgE و مقادیر افزایش یافته IgM که گاهی تا ۱۰ mg/ml می‌رسد (مقدار طبیعی IgM ‏۱/۵mg/ml می‌باشد)، مشخص می‌شود. با وجودی که افراد مبتلا به XHM ، تعداد طبیعی از سلول‌های B بیان کننده IgM و IgD غشایی را دارند، ولی فاقد سلول‌های B بیان کنندهٔ IgE, IgA, IgG می‌باشند. سندرم XHM معمولاً به صورت یک اختلال مغلوب وابسته به جنس به ارث می رسد (شکل ۲-۲۰)، ولی به نظر می‌رسد برخی اشکال آن به صورت اکتسابی بوده و هر دوجنس را تحت تأثیر قرار دهد. افراد مبتلا دارای شمارش بالای پلاسماسل‌های ترشح کنندهٔIgM در خون محیطی و بافت‌های لنفاوی خود هستند. علاوه براین، بیماران XHM دارای مقادیر بالای اتوآنتی‌بادی علیه گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها و نوتروفیل‌های خود نیز می‌باشند. کودکان مبتلا به XHM از عفونت‌های عود کننده، خصوصاً عفونت‌های تنفسی رنج می‌برندکه شدت این عفونت‌ها از آنهایی که بدلیل کاهش مقادیر ایمونوگلبولین ایجاد می‌شوند، بیشتر می‌باشد.

نقص XHM مربوط به ژن کد کننده لیگاند CD40 (CD40Lیا CD125) بوده که بر روی کروموزوم x واقع شده است. سلول‌های T_H بیماران XHM قادر به بیان مولکول CD40Lعملکردی بر سطح غشای خود نمی‌باشند. و از آنجایی که میانکنش بین CD40 سلول‌های B و CD40L سلول‌های T_Hبرای فعال‌سازی سلول‌های B ضروری می‌باشد، غیاب

این پیام کمک تحریکی مانع از پاسخ سلول‌های B به آنتی‌ژن‌های وابسته به T می‌گردد (شکل ۱۲-۱۱). هر چند که در این بیماری پاسخ سلول‌های B به آنتی‌ژن‌های مستقل از T، تحت تأثیر قرار نگرفته و علیه آنها IgM تولید می‌شود. همان طور که در فصل ۱۱ بیان شد، تغییر کلاس و تشکیل سلول‌های B خاطره‌ای ، مستلزم تماس با سلول‌های T_H بواسطه میانکنش CD40-CD40L بوده و در XHM بدلیل غیاب این میانکنش، تغییر کلاس به ایزوتایپ‌های IgE, IgA, IgG و همچنین تولید سلول‌های B خاطره‌ای با مشکل مواجه می‌شود. علاوه بر آن، بیماران XHM قادر به ایجاد مراکززایشی هنگام پاسخ‌های هومورال نبوده که نشان دهندهٔ نقش میانکنش CD40-CD40L در شکل‌گیری مراکز زایشی می‌باشد. همان‌طور که در شکل ۴-۲۰ نشان داده شده، در نقایص ایمنی لنفوئید، نقص در میانکنش‌های سلول شایع می‌باشد.



شکل ۴-۲۰: انواع نقایص برهمکنش سلولی و پیام رسانی می توانند به نقص ایمنی منجر گردند.

- نقص ایمنی شایع متغیر[1] (CVI)

CVI با کاهش شدید پلاسماسل‌های تولید کننده آنتی‌بادی، کاهش اکثر ایزوتایپ‌های ایمونوگلبولین (هایپوگاماگلبولینمی) و عفونت‌های راجعه مشخص می‌شود. این حالت نسبت به سایر نقایص در مراحل دیرتری اززندگی رخ داده و گاهی اوقات با نام هایپوگاماگلبولینمی تأخیری و یا به اشتباه ، هایپوگاماگلبولینمی اکتسابی خوانده می‌شود. در حالی که CVIیک جزء ژنتیکی داشته و یک نقص ایمنی اولیه قلمداد می‌شود، ولی الگوی دقیق توارث آن شناخته نشده است. بدلیل تشابه زیاد این ناهنجاری با هایپوگاماگلبولینمی اکتسابی،معمولاً این دو شکل با یکدیگر اشتباه می‌شوند. عفونت‌های مبتلایان به CVI، اغلب باکتریایی بوده و می‌توانند با تجویزایمونوگلبولین، کنترل شوند. در بیماران CVI ، سلول‌های B در پاسخ به پیام‌های تمایزی مناسب، قادر به بالغ شدن و تبدیل به پلاسماسل نمی‌باشند. نقص اصلی در CVI شناخته نشده است ولی می‌بایست انسدادی در مسیر بلوغ سلول‌های B به پلاسماسل‌ها در شرایط in vivo یا عدم توانایی آنها در تولید اشکال ترشحی آنتی‌بادی‌ها وجود داشته باشد.

- سندرم هایپر IgE (سندرم جاب)

یک نقص ایمنی اولیه بوده که با آبسه‌های پوستی، پنومونی عود کننده، اگزما و مقادیر بالای IgE مشخص می‌شود و با ناهنجاری‌های صورت و شکنندگی استخوانها همراه می‌باشد. این اختلال چندگانه به صورت اتوزومال غالب به ارث رسیده و بیان متغیری دارد. ژن سندرم جاب یا HIES بر روی کروموزوم ۴ واقع شده است. علائم ایمونولوژیک HIES شامل عفونت‌های راجعه و ائوزینوفیلی به علاوه مقادیر بالای IgE می‌باشد.

1-common variable immunodeficiency

- کمبود انتخابی کلاس‌های ایمونوگلبولین

تعدادی از حالات نقص ایمنی بوده که با مقادیر کاهش یافته ایزوتایپ‌های ایمونوگلبولین اختصاصی مشخص می‌شوند و در میان آنها کمبود IgA شایع‌ترین مورد می‌باشد. اطلاعات مرتبط با خانواده نشان می‌دهند که کمبود IgA برخی اوقات، همراه با CVI در یک خانواده بروز می‌کند که پیشنهاد دهندهٔ وجود ارتباط بین این حالات می‌باشد. طیف علائم بالینی کمبود IgA گسترده می‌باشد؛ بسیاری از مبتلایان فاقد علامت بوده، درحالی که بقیه از یک سری مشکلات جدی رنج می‌برند. عفونت‌های راجعه مجاری تنفسی و ادراری – تناسلی در نتیجه کمبود IgA ترشحی در سطوح مخاطی، شایع می‌باشند. علاوه بر آن، مشکلاتی مانند سؤ جذب روده‌ای ، بیماری‌های آلرژیک و اختلالات خود ایمنی نیز می‌توانند با مقادیر کم IgA ارتباط داشته باشند. دلایل تنوع حالات بالینی کمبود IgA مشخص نمی‌باشد ولی ممکن است به علت جایگزینی IgM به عنوان آنتی‌بادی مخاطی توسط برخی از بیماران باشد. نقص کمبود IgA، با عدم توانایی سلول‌های B عرضه کننده IgA در تمایز طبیعی به پلاسماسل‌های ترشح کننده IgA مرتبط می‌باشد. در بیماران مبتلا به کمبودIgA، زیر کلاس‌های IgG مانند IgG2 و IgG4 نیز ممکن است با کمبود مواجه شوند، در حالی که مولکول‌های IgA سطحی این بیماران، به صورت طبیعی بیان می‌شوند. به نظر می‌رسد که ژن یا ژن‌هایی خارج از مجموعه ژنی‌ایمونوگلبولین، مسئول این سندرم نسبتاً شایع می‌باشند. کمبودهای ایمونوگلبولینی دیگری نیز گزارش شده اند ولی نادر می‌باشند. کمبود IgM به عنوان یک صفت اتوزومال مغلوب شناخته می‌شود. قربانیان این حالت، در معرض عفونت شدید با عواملی مثل مننگوکوک بوده که منجر به بیماری کشنده می‌شود. کمبود IgM ممکن است با بدخیمی‌های مختلف یا بیماری‌های خود ایمن همراه باشد. کمبودهای IgG نیز نادر می‌باشند. این حالات معمولاً تا سنین بلوغ شناخته نمی‌شوند و با تجویز ایمونوگلبولین به صورت مؤثری درمان می‌شوند.

- آتاکسی تلانژکتازی[1]

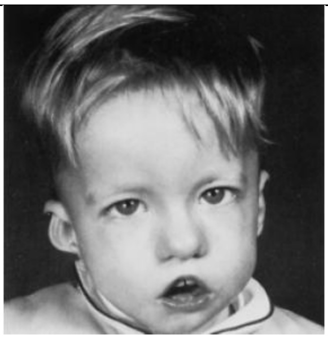
با وجودی که آتاکسی تلانژکتازی در ابتدا به عنوان نقص ایمنی شناخته نمی‌شد ولی ایـن سندرم با کمبود IgA و برخی مواقع IgE همراه می‌باشد. ایـن سـندرم بـا اشـکال در حفـظ تعادل (آتاکسی) و شکنندگی عروقی (تلانژکتازی) چشم مشخص می‌شود. به نظر می‌رسد که نقص اولیه در این بیماری مربوط به کیناز دخیل در تنظیم چرخه سلولی باشد. ارتباط میـان نقص ایمنی و سایر نقایص آتاکسی تلانژکتازی مشخص نمی‌باشد.

- ناهنجاری‌های ایمنی که تیموس را درگیر می‌کنند

سندرم‌های نقص ایمنی متعددی در اثر نقص تکـاملی تیمـوس ایجـاد مـی‌شـوند. نقـایص عملکردی تیموس، اثر شدیدی بر عملکرد سلول‌های T دارند و تمامی جمعیت‌های سـلول T شامل: کمک کننده، سیتوتوکسیک و تنظیمی تحت تاثیر قرار می‌گیرند. در افرادی که از این حالات رنج می‌برند، ایمنی در برابر ویروس‌ها و قارچ‌ها تضعیف می‌گردد.

سندرم دی‌جرج[2] یا آپلازی ارثی تیموس در شدیدترین شکل خود به صورت غیاب کامل تیموس تظاهر می‌یابد. این نقص تکاملی، با حذف قسمتی ازکروموزوم ۲۲ در دوران جنینـی مرتبط بوده که منجر به نقص ایمنی همراه با ناهنجاری‌های صـورتی، هایپوپاراتیروئیدیسـم و بیماری مادرزادی قلب می‌گردد (شکل ۵-۲۰).

1-ataxia telangiectasia
2-Digeorge syndrome



شکل ۵-۲۰: کودک مبتلا به سندرم دی جرج که مشخصات دیس پلازی گوش و دهان و فاصله غیرطبیعی بین چشم ها را نشان می دهد.

مرحله‌ای که نقص تکاملی در آن رخ می‌دهد، شناسایی شده و این سندرم برخی اوقات با نام سندرم کیسه حلقی سوم و چهارم خوانده می‌شود که منشأ دقیق جنینی آن را نشان می‌دهد. نقص ایمنی شامل سرکوب شدید تعداد سلول‌های T و غیاب پاسخ‌های سلول T می‌باشد. با وجودی که تعداد سلول‌های B طبیعی می‌باشد ولی افراد مبتلا در پاسخ به ایمونیزاسیون با آنتی‌ژن‌های اختصاصی، آنتی‌بادی تولید نمی‌کنند. پیوند تیموس به منظور تصحیح نقایص سلول T از ارزش نسبی برخوردار می‌باشد ولی تعداد زیادی از بیماران مبتلا به سندرم دی‌جرج دارای چنان بیماری قلبی شدیدی هستند که حتی با تصحیح نقایص ایمنی نیز شانس اندکی برای بقای طولانی مدت دارند.

با وجودی که سندرم دی‌جرج از یک آنومالی درون رحمی یا تکاملی نشأت می‌گیرد، ولی هایپوپلازی‌تیموس یا سندرم نزلوف[1] یک ناهنجاری‌ارثی بوده که چگونگی توارث آن شناخته نشده و تظاهرات متغیر آن نیز تشخیص این بیماری را با مشکل مواجه می‌کند. همان‌طور که از نام آن پیداست، هایپوپلازی‌تیموس نقصی است که در آن، بقایای تیموس قادر به انجام عمل خود در تکامل سلول‌های T نمی‌باشد. در برخی از بیماران سلول‌های B طبیعی

1-Nezelof syndrome

بوده، در حالی که در بقیه موارد، نقص سلول B نیز در پی نقص سلول T دیده می‌شود. افراد مبتلا از اسهال مزمن ، عفونت‌های ویروسی و قارچی و نقص عمومی رشد رنج می‌برند.

– نقایص ایمنی رده میلوئید، ایمنی ذاتی را تحت تاثیر قرار می‌دهند

نقایص ایمنی رده لنفوئید، ایمنی اکتسابی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در طرف مقابل، نقایص رده سلولی میلوئید عملکردهای ایمنی ذاتی را متأثر می‌سازد (شکل ۱-۲۰) . اکثر این نقایص منجر به تضعیف روندهای فاگوسیتی می‌گردند که با عفونت‌های راجعه میکربی همراه می‌باشند. روندهای فاگوسیتی ممکن است در سطوح مختلفی مانند حرکت سلولی، چسبندگی و فاگوستیوز ارگانیسم و کشتن بواسطه ماکروفاژها دچار نقص گردند.

– کاهش شمارش نوتروفیل‌ها

همان‌طور که در فصل ۲ شرح داده شد، نوتروفیل‌ها، گرانولوسیت‌های درگردشی هستند که دارای عملکرد فاگوستی می‌باشند. نقایص کمی نوتروفیل‌ها از غیاب کامل آنها که آگرانولوسیتوز نام داشته تا کاهش در غلظت نوتروفیل‌های خون محیطی به کمتر از $۱۵۰۰/mm^3$ که گرانولوسیتوپنی خوانده می‌شود، متغیر می‌باشند. این نقایص کمی ممکن است. در نتیجه مشکلات مادرزادی یا بواسطه عوامل خارجی ایجاد شوند. نوتروپنی‌های اکتسابی به مراتب شایع‌تر از نوتروپنی‌های مادرزادی می‌باشند.

نوتروپنی مادرزادی اغلب به دلیل نقایص ژنتیکی که بر روی سلول‌های بنیادی ردهٔ میلوئید تاثیر دارند، ایجاد می‌شود و منجربه کاهش تولید نوتروفیل‌ها طی خونسازی می گردد. در آگرانولوسیتوز مادرزادی ، سلول‌های بنیادی میلوئید در مغز استخوان حضور دارند ولی به ندرت تامرحله پرومیلوسیتی تمایز می یابند. در نتیجه، نوزادان متولد شده در این شرایط دارای نوتروپنی شدید و شمارش نوتروفیل کمتر از ۲۰۰ نوتروفیل در هر میلی‌متر مکعب می‌باشند. این کودکان در اولین ماه زندگی خود از عفونت‌های متناوب باکتریایی رنج

می‌برند، در حالی که نوزادان طبیعی در این سن بواسطه آنتی‌بادی‌های مادری و همچنین مکانیسم‌های ایمنی ذاتی مثل نوتروفیل‌ها، محافظت می‌شوند. شواهد تجربی نشان می‌دهند که این نقص ژنتیکی منجر به کاهش تولید G-CSF و در نتیجه نارسایی سلول بنیادی میلوئید در تمایز به رده گرانولوسیت می‌گردد (شکل ۱-۲).

نوتروفیل‌ها طول عمر کوتاهی داشته و پیش‌سازهای آنها می‌بایست به سرعت در مغز استخوان تقسیم شوند تا سطوح کافی این سلول‌ها در گردش خون حفظ شود. به این دلیل عواملی مثل اشعه و داروهای خاص (مانند داروهای شیمی‌درمانی) که به صورت اختصاصی بر سلول‌های به سرعت تقسیم شونده آسیب می‌رسانند، احتمالاً منجر به نوتروپنی می‌شوند. گهگاه در بیماری خود ایمن مثل سندرم شوگرن یا لوپوس اریتماتوز سیستمیک نیز نوتروپنی دیده می‌شود. در این شرایط، اتوآنتی‌بای‌ها نوتروفیل‌ها را تخریب می‌کنند. نوتروپنی گذرا اغلب پس از عفونت‌های ویروسی یا باکتریایی خاصی بوجود می‌آید، ولی با برطرف شدن عفونت شمارش نوتروفیل‌ها نیز طبیعی می‌شود.

- بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD)

CGD یک بیماری ژنتیکی است که حداقل به دو صورت جداگانه به چشم می‌خورد: یک شکل وابسته به جنس که در حدود ۷۰٪ موارد را به خود اختصاص می‌دهد و یک شکل اتوزومال مغلوب که شامل بقیه موارد می‌باشد. این بیماری در نتیجه نقص در مسیر اکسیداتیو می‌باشد که فاگوسیت‌ها به وسیلهٔ آن ، پراکسید هیدروژن و محصولات واکنشی حاصله مثل اسیدهیپوکلرو (HOCL) را تولید می کنند و باکتری‌ها فاگوسیت شده را می‌کشند. مبتلایان به CGD دستخوش واکنش‌های التهابی شدید گشته که منجر به التهاب لثه‌ها، تورم غدد لنفاوی و گرانولوماهای غیر بدخیم می‌گردد. آنها همچنین به عفونت‌های باکتریایی و قارچی حساس می‌باشند. بیماران CGD مخصوصاً در معرض عفونت توسط باکتری‌هایی مانند پنوموکوک که پراکسید هیدروژن تولید می‌کنند، قرار ندارند. در این

مورد، میلوپراکسیداز سلول میزبان، از پراکسیدهیدروژن باکتریایی استفاده کرده و اسید هیپوکلروی لازم برای خنثی کردن عفونت را تولید می‌کند. چندین نقص مرتبط با هم می‌توانند به CGD منجر شوند که شامل فقدان یا نقص یک سیتوکروم (cyt b558) که در مسیر اکسیداتیو فعالیت دارد و نقص در یک پروتئین تثبیت کننده سیتوکروم (فاگوزوم اکسیداز یا phox) می‌باشند. علاوه بر نقص عمومی در عملکرد کشندگی فاگوسیت‌ها، در توانایی سلول‌های تک هسته‌ای به عنوان APC نیز کاهش دیده می‌شود و هم پردازش و هم عرضه آنتی‌ژن‌ها تضعیف می‌گردد. در صورت استفاده از سلول‌های تک هسته‌ای به عنوان APC در بیماران CGD ، جهت شروع فعالیت سلول‌های T کمکی به مقادیر بالایی از آنتی‌ژن نیاز می‌باشد.

افزودن IFN-γ در شرایط in vitro موجب بازگشت عملکرد منوسیت‌ها و گرانولوسیت‌های CGD می‌گردد. این مشاهدات ، موجب پیشبرد آزمایش‌های بالینی در زمینه استفاده از IFN-γ در بیماران CGD گردیده که باعث افزایش فعالیت اکسیداتیو و اصلاح سیتوکروم سیتوپلاسمی در آنها شده است. علاوه بر آن ، آگاهی از نقایص دقیق ژنی در CGD، آن را به عنوان کاندیدی برای ژن درمانی در آورده و جایگزین کردن سیتوکروم معیوب نتایج امیدوارکننده‌ای داشته است.

- سندرم چدیاک - هیگاشی[1]

این بیماری اتوزومال مغلوب با عفونت‌های راجعه باکتریایی ، آلبینیسم نسبی چشمی – پوستی (فقدان رنگدانه پوست و چشم) وارتشاح شدید و غیر بدخیم سلول‌های لنفاوی در اعضای بدن مشخص می‌شود. فاگوسیت‌های بیماران دارای این نقص ایمنی حاوی گرانول‌های غول پیکر بوده ولی قادر به کشتن باکتری‌ها نمی‌باشند. اساس مولکولی این نقص، جهش در یک پروتئین دخیل در تنظیم ترافیک داخل سلولی به نام LYST می‌باشد. این

1-Chediak-Higashi syndrome

جهش ، قرار گیری پروتئین‌ها در لیزوزوم های ترشحی را تخریب کرده و آنها را در کشتن باکتری‌ها ناتوان می‌سازد.

- نقص چسبندگی لوکوسیت‌ها[1] (LAD)

همان‌طور که در فصل ۱۳ توضیح داده شد، مولکول‌های سطحی که به خانواده اینتگرین‌ها تعلق دارند، پروتئین‌هایی هستند که به عنوان مولکول‌های چسبندگی عمل کرده و به منظور تسهیل میانکنش‌های سلولی ضروری می‌باشند. سه عضو از آنها به نام‌های LFA-1، Mac-1 و gp150/95 (به ترتیب CDlla ، b و c) دارای یک زنجیره بتای مشترک (CD18) بوده و بر روی سلول‌های منوسیتی مختلف حضور دارند؛ CDlla بر سطح سلول‌های B نیز بارز می‌شود. یک نقص ایمنی مرتبط با عدم عملکرد مولکول‌های چسبندگی مربوط به اختلال در زنجیره بتای مشترک می‌باشد که بیان هر سه مولکول را که از این زنجیره استفاده می‌کنند، تحت تاثیر قرار می‌دهد. این نقص، **نقص چسبندگی لوکوسیت** (LAD) نامیده می‌شود و موجب حساسیت به عفونت با باکتری‌های گرم منفی، گرم مثبت و نیز قارچ‌های مختلف می‌شود. اختلال در چسبندگی لوکوسیت‌ها به اندوتلیوم عروقی ، به خدمت گرفتن سلول‌ها را در جایگاههای التهاب محدود می‌کند. ایمنی در برابر ویروس‌ها نیز تا حدی به دلیل نقص در همکاری بین سلول‌های B و T با اخلال مواجه می‌شود. شدت LAD متنوع بوده ، به صورتی که برخی از مبتلایان طی چند سال فوت کرده ، در حالی که سایرین تا دههٔ چهارم زندگی خود زنده می‌مانند. علت فنوتیپ متغیر این بیماری شناخته نمی‌باشد. LAD موضوع تمرکز بالینی فصل ۱۳ می‌باشد.

1-Leukocyte adhesion deficiency

- نقایص کمپلمان منجر به نقص ایمنی یا بیماری‌های مجموعه ایمنی می‌شوند

بیماری‌های نقص ایمنی حاصل از معایب سیستم کمپلمان در فصل ۷ شرح داده شدند. بسیاری از کمبودهای کمپلمان با افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های باکتریایی و یا بیماری‌های مجموعه ایمنی ارتباط دارند. یکی از این اختلالات کمپلمان ، نقص در پروپردین بوده که موجب پایداری مبدل C3 در مسیر آلترناتیو کمپلمان گشته و بواسطه نقصی در ژن واقع بر روی کروموزوم x ایجاد می شود (شکل ۲-۲۰). نقایص لکتین متصل شونده به مانوز (MBL) موجب افزایش حساسیت در برابر انواع عفونت‌های قارچی و باکتریایی می‌شود. از فصل ۷ به یاد دارید که MBL یک شروع کننده مهم کمپلمان علیه بسیاری از پاتوژن‌ها بوده و یک جزء با اهمیت ایمنی ذاتی علیه بسیاری از ارگانیسم‌ها به حساب می‌آید.

- ناهنجاریهای نقص‌ایمنی با جایگزینی عنصر ناقص درمان می‌شوند

با وجودی که هیچ بهبودی در اختلالات نقص ایمنی وجود ندارد ولی امکان درمان در چندین مورد به چشم می‌خورد. علاوه بر روش مؤثر جداسازی کامل از برخورد با هرگونه عامل میکربی، درمان‌های انتخابی نقایص ایمنی شامل موارد زیر می‌باشند:

- جایگزینی پروتئین مفقود شده
- جایگزینی رده سلولی مفقود شده
- جایگزینی ژن ناقص یا مفقود شده

برای ناهنجاری‌هایی که تولید آنتی‌بادی‌ها را تخریب می‌کنند، روش کلاسیک درمان، تجویز پروتئین ایمونوگلبولین می‌باشد. ذخیره گاماگلبولین انسانی که به صورت داخل وریدی یا زیر پوستی تزریق شود، در بسیاری از انواع نقص ایمنی از عفونت‌های راجعه محافظت می‌کند. حفظ سطوح نسبتاً بالای ایمونوگلبولین (۵ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر سرم) مانع اکثر عفونت‌های شایع در بیماران مبتلا به آگاماگلبولینمی می‌شود. پیشرفت‌های اخیر در زمینه تولید آنتی‌بادی‌های منوکلونال انسانی و توانایی مهندسی

ژنتیک در طراحی آنتی‌بادی‌های کایمریک با نواحی متغیر موشی و نواحی ثابت انسانی، تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه پاتوژن‌های مهم را امکان‌پذیر ساخته است (فصل ۵).

پیشرفت‌های بیولوژی مولکولی، کلون کردن ژن‌های پروتئین‌های مهم ایمونولوژیک مانند سایتوکاین‌ها و سپس بیان آنها در شرایط in vitro توسط سیستم‌های بیان باکتریایی یا یوکاریوتی را فراهم ساخته است. دسترسی به چنین پروتئین‌هایی، روش‌های جدید درمانی را که این پروتئین‌ها می‌توانند جایگزین شوند یا غلظتشان در بیمار افزایش یابد، ممکن می‌سازد. برای مثال ، تجویز IFN-γ نوترکیب برای بیماران مبتلا به CGD مؤثر بوده و استفاده از IL-2 نوترکیب به اصلاح عملکرد ایمنی در مبتلایان به ایدز کمک کننده می‌باشد. آدنوزین دآمنیاز نوترکیب نیز به صورت موفقیت‌آمیزی در بیماران مبتلا SCID و فاقد ADA مورد استفاده قرار گرفته است.

پیشرفت‌های اخیر در پیوند مغز استخوان، جایگزینی سلول را به عنوان درمان نقص ایمنی امکان‌پذیر ساخته است (فصل ۱۷). جایگزینی سلول‌های بنیادی توسط سلول‌های یک دهندهٔ صلاحیت دار ایمنی، موجب شکل‌گیری یک سیستم ایمنی عملکردی می‌گردد (تمرکز بالینی فصل ۲). میزان موفقیت این پیوند در بیماران خوش اقبالی که یک دهندهٔ یکسان از نظر HLA داشته باشند زیاد می‌باشد. دقت در سازگاری دهنده و گیرنده و توانایی غنی سازی سلول‌های بنیادی بوسیله انتخاب سلول‌های +CD34 خطر این روش را حتی زمانی که گیرنده ایده‌آل وجود نداشته باشد، به حداقل می‌رساند.

در صورتی که یک نقص ژنتیکی منفرد مانند کمبود آدنوزین دآمنیاز یا بیماری گرانولوماتوز مزمن شناسایی شود،جایگزینی ژن معیوب می‌تواند یک انتخاب درمانی باشد. آزمایشات بالینی چنین روش درمانی درمورد SCID ایجاد شده در اثر کمبود ADA و بیماری گرانولوماتوز مزمن با $P67^{Phox}$ معیوب، نتایج ابتدایی امید بخشی داشته‌اند و منجر به بهبودی ۱۸ ماهه SCID و بهبودی ۶ ماهه CGD گشته‌اند. در این دو آزمایش از یک روش یکسان استفاده شده است که با گرفتن سلول‌ها (معمولاً سلول‌های $CD34^+$ برای این

روش انتخاب می‌شوند) از بیماران آغاز می‌شود. سپس یک کپی سالم از ژن مورد نظر به این سلول‌ها انتقال داده شده و در نهایت این سلول‌ها دوباره به بیمار بازگردانده می‌شوند. با پیشرفت و اصلاح این روش درمانی، می‌توان آن را در تعدادی از بیماری‌های نقص ایمنی که نقایص ژنتیکی آنها به خوبی شناسایی شده‌اند، به کار برد. همان‌طور که در بالا اشاره شد، این حالات شامل: نقایص ژن‌های کد کننده زنجیره گامای پذیرنده IL-2، JAK-3، ZAP-70 می‌باشد که همگی به SCID منجر می‌شوند. همانند تمامی روش‌های درمانی، ژن درمانی بیماری‌های نقص ایمنی نیز با خطراتی همراه می‌باشد. در دو مورد، سلول‌های وارد شده به بدن بیمار به صورت کنترل نشده‌ای تکثیر یافتند و منجر به شکل‌گیری لوسمی در بیماران درمان شده SCID گشتند.

- مدل‌های تجربی نقص ایمنی شامل حیوانات تغییر یافته ژنتیکی هستند.

ایمونولوژیست‌ها از دو مدل حیوانی نقص ایمنی اولیه به منظور اهداف تجربی متنوع استفاده می‌کنند. یکی از آنها موش‌های فاقد تیموس یا برهنه[1] و دیگری موش‌های SCID می‌باشند. مطالعات اخیر بر روی موش‌های تغییر یافته ژنتیکی که در آنها یک ژن منفرد از کار افتاده است، اطلاعات دقیقی را در مورد نقش ژن‌های اختصاصی در مبارزه با عفونت در اختیار قرار می‌دهند.

- موش‌های برهنه (فاقد تیموس)

یک صفت ژنتیکی به نام nu که توسط یک ژن مغلوب بر روی کروموزوم ۱۱ کنترل می‌شود، در موش‌های خاصی کشف شد. موش‌های هموزیگوت (nu/nu) فاقد مو بوده و دارای تیموس تحلیل رفته می‌باشند.(شکل ۶-۲۰) و موش‌های هتروزیگوت (nu/+) دارای مو و تیموس می‌باشند.

1-nude

شکل ۶-۲۰: یک موش nude (nu/nu). این جهش موجب فقدان تیموس یا یک نقص ایمنی سلولی می شود.

این که فقدان مو و نقایص تیموس توسط ژن یکسانی ایجاد می‌شوند، مشخص نمی‌باشد. ممکن است که دو ژن بسیار نزدیک به هم که با یکدیگر نیز ارتباط ندارند، این نقایص را کنترل کنند. ممکن است ژنی که در تکامل مؤثر می‌باشد، در این حالت دخالت داشته باشد، زیرا مسیری که منجر به تکامل تیموس می‌گردد با مسیری که سلول‌های اپی‌تلیال پوست را کنترل می کند، مرتبط می‌باشد. موش‌های nu/nu نمی‌توانند به راحتی زنده بمانند؛ در شرایط طبیعی، میزان مرگ و میر طی ۲۵ هفته ۱۰۰٪ بوده و ۵۰٪ نیز طی دو هفته اول پس از تولد می‌میرند. به همین دلیل، هنگامی که این حیوانات به منظور اهداف تجربی مورد آزمایش قرار می‌گیرند، می بایست تحت شرایطی نگهداری شوند تا از عفونت محافظت گردند. این اقدامات شامل استفاده از غذاهای استریل و همچنین آب، قفس و بستر ضد عفونی شده می‌باشند. محافظت قفس‌ها از گردو غبار بواسطه فیلترهای هوایی که در بالای هر قفس نصب می‌شوند، صورت می‌گیرد.

موش‌های برهنه فاقد پاسخ‌های ایمنی سلولی بوده و قادر به ساختن آنتی‌بادی علیه بسیاری از آنتی‌ژن‌ها نیز نمی‌باشند. با انجام عمل پیوند تیموس می‌توان نقص ایمنی موش‌های برهنه را مرتفع ساخت. بدلیل این که موش‌های برهنه بصورت موقت قادر به تحمل آلوگرانت و گزنوگرافت می‌باشند، دارای کاربردهای تجربی زیادی هستند. به عنوان مثال، هیبریدوماها یا تومورهای توپر با هر منشأیی می‌توانند به عنوان تومورهای پیوندی در یک موش برهنه رشد داده شوند. مشخص شده که موش‌های برهنه به طور کامل فاقد سلول‌های Tنبوده و در عوض دارای جمعیت محدودی می باشند که با افزایش سن ،

افزایش می‌یابد . منشأ این سلول‌های T شناخته نشده است ولی یک احتمال وجود دارد که آنها دارای منشأ خارج تیموس باشند. هر چند که شکل‌گیری آنها از بقایای تیموس، از احتمال بیشتری برخوردار است. اکثر سلول‌های موجود در گردش خون موش‌های برهنه، به جای پذیرنده سلول T نوع $\alpha\beta$ که شکل غالب این پذیرنده در موش‌های طبیعی می‌باشد، پذیرنده نوع $\gamma\delta$ را حمل می‌کنند.

- موش SCID

در سال ۱۹۸۳ ملوین[1]، بوسما[2] و همکارانشان جهش مغلوب اتوزومی را در موش‌ها شرح دادند که منجر به نقص شدید در لنفوسیت‌های بالغ می‌شد. آنها به دلیل شباهت این صفت با نقص ایمنی مرکب شدید انسانی آن را SCID نام نهادند. موش‌های SCID در صورت دریافت پیوند سلول‌های بنیادی از موش‌های طبیعی ، می‌توانند صلاحیت ایمنی خود را کسب کنند.

جهش ژنتیکی یک پروتئین کیناز DNA که موجب SCID می‌گردد، به اصطلاح یک جهش نشتی[3] خوانده می‌شود، زیرا تعدادی از موش‌های SCID قادر به تولید ایمونوگلبولین می‌باشند. حدود نیمی از این موش های SCID نشتی نیز قادر به رد پیوند آلوگرافت پوست می‌باشند. این یافته، پیشنهاد می‌کند که آنزیم ناقص قادر خواهد بود که به صورت جزئی در تکامل سلول‌های B و T دخالت کرده و تمایز طبیعی درصد کمی از سلول‌های B و T را امکان پذیر سازد. اخیراً با حذف آنزیم‌های RAG-1 و RAG-2 که مسئول بازآرایی ژن‌های ایمونوگلبولین و پذیرنده سلول T در پیش‌سازهای سلول B و T می‌باشند، موش‌های نقص ایمنی شبه SCID ایجاد شده‌اند. موش‌های فاقد RAG در هر دو سلول B و T دچار نقص بوده و هیچ کدام قادر به بازآرایی پذیرنده‌هایشان نبوده و در امتداد مسیر طبیعی تکامل

1-melvin
2-G-Basma
3-leaky mutation

خود پیش نمی‌روند. بدلیل این که سلول‌های دچار بازآرایی نابجا در شرایط in vitro حـذف می‌شوند، در موش‌های فاقد RAG هیچ یک از سلول‌های B و T در اعضای لنفـاوی حضـور ندارند.

- ایدز و سایر نقایص ایمنی ثانویه یا اکتسابی

همان‌طور که در بالا شرح داده شد، بسیاری از نقایص سیستم ایمنی به کمبود ایمنی منجر می‌شوند. علاوه بر نقایص ایمنی اولیه، نقایص ایمنی ثانویه نیز وجود دارند که یـک مـورد از آنها، هیپوگاماگلبولینمی اکتسابی می‌باشد. (همان‌طور که در بالا اشاره شد، این حالـت گـاهی اوقـات بـا نقـص ایمنـی شـایع متغیـر کـه منشـأ ژنتیکـی دارد اشـتباه مـی‌شـود). منشـأ هیپوگاماگلبولینمی اکتسابی شناخته نشده و نشانه اصلی آن که عفونت راجعـه مـی‌باشـد در بالغین جوان تظاهر می‌یابد. بیماران معمولاً مقادیر پایین ولی قابـل ردیـابی ایمونوگلبـولین را دارا می‌باشند. تعداد و عملکرد سلول‌های T ممکن است طبیعی باشد، امـا مـواردی نیـز بـا نقص سلول‌های T همراه بوده که با پیشرفت بیماری شدیدتر می‌گردد. بیمـاری معمـولاً بـا درمان ایمونوگلبولین، درمان می‌شود و تادهه‌های هفتم و هشتم زنـدگی بـه بیمـاران امکـان زنده‌ماندن را می‌دهد. برخلاف نقایص ایمنی شرح داده شده، هـیچ مـدرکی دال بـر انتقـال ژنتیکی این بیماری وجود ندارد. مادران مبتلا به هیپوگاماگلبولینمی اکتسابی، نوزادان طبیعـی را به دنیا می‌آورند. هرچند که در هنگام تولد، نوزادان از لحاظ ایمونوگلبولین‌های در گردش با کمبود مواجه می‌باشند، زیرا کمبود در گردش خون مادری در نوزاد انعکاس می‌یابد.

شکل دیگر نقص ایمنی ثانویه که با نام نقص ایمنی القا شده در اثر ماده شناخته می‌شـود، در نتیجه برخورد با تعدادی از عوامل شیمیایی و بیولوژیکی که حالـت نقـص ایمنـی را القـا می‌کنند، ایجاد می‌شود. اکثر این مواد داروهای مورد استفاده جهت مقابله با بیماری‌های خود ایمن مثل آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماتوز هستند. کورتیکواستروئیدها کـه معمـولاً در اختلالات خود ایمن به کار می‌روند، به منظور تسکین علائم بیمـاری بـا پاسـخ‌هـای ایمنـی

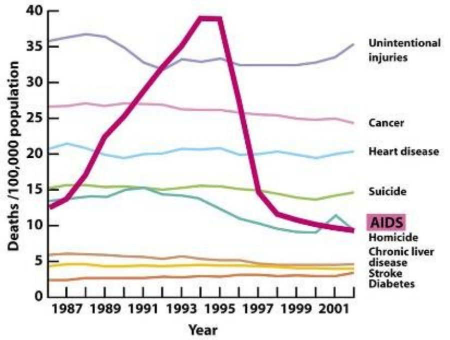
مداخله می‌کنند. همین حالت در بیماران پیوندی نیز مشاهده می‌شود که به آنها داروهای سرکوب کننده ایمنی مثل سایکلوسپورین A داده می‌شود تا از حمله سیستم ایمنی به بافت پیوند شده جلوگیری شود. همان‌طور که در فصل ۱۷ توضیح داده شد، اخیراً تلاش‌هایی در زمینه استفاده از روش‌های القای تحمل اختصاصی‌تر در برابر پیوند آلوژن به منظور غلبه بر عوارض جانبی عمومی سرکوب ایمنی صورت گرفته است. با وجودی که سلول‌های T اهداف اصلی داروهای سرکوبگر ایمنی می باشند، مکانیسم‌های عملکرد این مواد متفاوت می باشند. علاوه بر آن، داروهای سیتوتوکسیک و پرتودرمانی که به منظور درمان اشکال مختلف سرطان استفاده می‌شوند، گهگاه به سلول‌های در حال تقسیم موجود در بدن، مانند سلول‌های سیستم ایمنی آسیب رسانده و به عنوان یک پیامد ناخواسته منجر به القای یک حالت نقص ایمنی می‌گردند. در صورت ظاهر شدن عفونت، بیماران تحت چنین درمانی می‌بایست به دقت مورد پایش و بررسی قرار گرفته و با آنتی‌بیوتیک درمان شوند.

- HIV/ ایدز جان میلیون‌ها نفر را در سرتاسر جهان تهدید می‌کند.

در سال‌های اخیر، تمامی اشکال نقص ایمنی در زیر سایه یک نقص ایمنی شدید که توسط یک عامل عفونی به نام **ویروس نقص ایمنی انسانی**[1] **-۱ (HIV-1)** ایجاد می‌شود،قرار گرفته‌اند. بیماری ایجاد شده توسط HIV-1 ، **سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز)** نام داشته که اولین بار در سال ۱۹۸۱ در لس‌آنجلس، نیویورک، سانفراسیسکو در ایالات متحده گزارش گردید. گروهی از بیماران به عفونت‌های غیر معمول مثل پنومونی ناشی از قارچ فرصت طلب پنوموسیستس کارینی (PCP) دچار می‌شوند. علاوه بر PCP، برخی بیماران به سارکوم کاپوسی که یک تومور بسیار نادر پوست می‌باشد و همچنین سایر عفونت‌های فرصت طلب نادر مبتلا می‌شوند. ارزیابی کامل‌تر بیماران نشان می‌دهد که آنها دارای نقص آشکاری در پاسخ‌های ایمنی سلولی و کاهش قابل ملاحظه‌ای در زیر رده‌ای از جمعیت

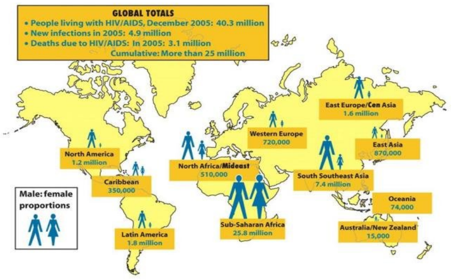
1-Human Immunodeficiency virus1- (HIV-1)

سلول‌هایT که شاخص CD4 را حمل می‌کنند، هستند. بررسی پیشینه اولین بیماران مبتلا شده به این بیماری جدید توسط اپیدمیولوژیست‌ها مشخص ساخت که اکثریت آنها را مردان همجنس‌گرا تشکیل می‌دادند. با افزایش تعداد موارد ایدز و شناخته شدن بیماری در سراسر جهان، مشخص شد که افراد پر خطر شامل مردان همجنس‌گرا، افراد غیر همجنس‌گرای بی قید در امور جنسی و شرکای آنها، معتادین تزریقی ، افرادی که قبل از سال ۱۹۸۵ خون یا فرآورده‌های خونی دریافت کرده بودند و نوزادان متولد شده از مادران HIV مثبت می‌باشند. از زمان کشف ایدز در سال ۱۹۸۱ ، این بیماری به صورت اپیدمی در جهان شروع به گسترش کرد به شکلی که در دسامبر سال ۲۰۰۴، مجموع موارد مرگ گزارش شده در ایالات متحده در اثر ایدز به ۵۲۴۰۰۰ نفر رسید و در سال ۲۰۰۵ حدود یک میلیون نفر به عفونت HIV مبتلا می‌باشند. با وجودی که گزارش موارد ایدز در ایالات متحده اجباری می‌باشد، بسیاری از ایالت‌ها تا زمانی که عفونت HIV به صورت ایدز در نیامده اقدام به گزارش این موارد نمی‌کنند که این مورد منجر به شمارش افراد مبتلا به HIV به صورت تخمینی می‌گردد. با وجودی که به علت درمان‌های پیشرفته، میزان مرگ و میر ناشی از ایدز در سال‌های اخیر کاهش یافته است، ولی ایدز هنوز از علل اصلی مرگ و میر افراد بین سنین ۲۵ تا ۲۴ سال در این کشور می‌باشد (شکل ۷-۲۰).



شکل ۷-۲۰: میزان مرگ و میر ناشی از ۵ عامل مرگ و میر در افراد با سن ۴۴-۲۵ سال در ایالات متحده در سال های ۱۹۸۷ تا ۲۰۰۴.

گسترش جهانی ابتلای به ایدز در شکل ۸-۲۰ نشان داده شده است.



شکل ۸-۲۰: اپیدمی جهانی ایدز. توزیع جهانی موارد ایدز در دسامبر ۲۰۰۵ حدود ۴۰/۳ میلیون نفر آلوده به ایدز و اکثراً ساکن آفریقا و آسیای جنوبی می باشند. در آمریکای جنوبی و اروپای غربی ۷۵٪ افراد آلوده را زنان تشکیل می دهند؛ در حالی که این عدد در مورد آفریقا ۵۷٪ می باشد.

در جنوب صحرایی آفریقا، حدود ۲۵/۸ میلیون نفر به ایدز مبتلا می‌باشند، و این تخمین در مورد آسیای جنوبی و جنوب شرقی حدود ۷/۴ میلیون نفر می‌باشد. در سراسر جهان حدود ۴۰/۳ میلیون نفر به ایدز مبتلا هستند که ۲/۳ میلیون نفر آنها را کودکان کمتر از ۱۵ سال تشکیل می‌دهند. علاوه بر آن، میلیون‌ها کودک نیز به دلیل مرگ والدینشان در اثر ایدز،یتیم شده‌اند. تخمین‌های اخیر سازمان بهداشت جهانی نشان می‌دهند که در سال ۲۰۰۵ ، ۴/۵ میلیون عفونت جدید HIV رخ خواهد داد و یا روزانه حدود ۱۳۵۰۰ نفر به این عفونت مبتلا خواهند شد.

اولین گروه مبتلا به ایدز در ایالات متحده و اروپای غربی غالباً مردان سفید پوست بودند. اگر چه در این مناطق، گروه آلوده شامل همین موارد می‌باشد، ولی به تازگی این توزیع در ایالات متحده به سوی زنان سوق پیدا کرده و تعداد مردان و سفیدپوستان کاهش یافته است. در سراسر جهان تعداد موارد ایدز زنان و مردان برابر بوده و در جنوب صحرای آفریقا که بیشترین موارد ابتلا به ایدز را به خود اختصاص داده، بیش از نیمی از افراد مبتلا را زنان تشکیل می‌دهند.

- HIV-1 توسط تماس جنسی، خون آلوده و از مادر به جنین منتقل می‌شود

با وجودی که مکانیسم دقیق آلوده سازی افراد توسط HIV-1 شناخته نشده است، اطلاعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که روش‌های معمول انتقال شامل روابط جنسی بین افراد همجنس و غیر همجنس، دریافت خون یا محصولات خونی آلوده و عبور از مادر به جنین می‌باشند. قبل از کاربرد روزمره تست‌های HIV در مورد فرآورده‌های خونی، دریافت کنندگان خون و بیماران هموفیلی که محصولات خونی را دریافت می‌کردند، در خطر ابتلا به HIV-1 قرار داشتند. معتادین تزریقی که اغلب از سوزن‌های زیر پوستی مشترک جهت تزریق مواد مخدر داخل وریدی استفاده می‌کنند، در معرض خطر بالای ابتلا به ایدز قرار دارند. نوزادان متولد شده از مادران آلوده به HIV-1 نیز در خطر ابتلا به عفونت قرار دارند. با وجود درمان مادران آلوده با عوامل ضد رتروویروسی قبل از زایمان نیز حدود ۳۰٪ نوزادان متولد شده با این ویروس آلوده می‌شوند. راههای انتقال احتمالی ویروس از مادر به نوزاد شامل خون منتقل شده طی فرآیند تولد و شیر در دوران پرستاری از کودک می‌باشند. انتقال ویروس ازیک فرد آلوده به فرد غیر آلوده با احتمال خیلی زیاد از طریق انتقال سلول‌های آلوده به HIV به خصوص ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت‌ها می‌باشد.

تخمین زده می‌شود که در اپیدمی جهانی حدود ۷۵٪ موارد انتقال به تماس‌های جنسی مربوط باشند. با وجود این که احتمال انتقال از طریق آمیزش واژنی نسبت به سایر روش‌ها مثل آمیزش مقعدی یا مصرف داروهای داخل وریدی کمتر می‌باشد، ولی احتمال عفونت تا حد زیادی در حضور سایر بیماری‌های منتقله از طریق جنسی (STDs) افزایش می‌یابد. در جوامعی که فحشا شایع می‌باشد، STD ها افزایش یافته که یک کوفاکتور قدرتمند برای انتقال جنسی HIV-1 می‌باشند. دلایل این افزایش میزان عفونت، آسیب‌ها و زخم‌های باز موجود در بسیاری از STDها بوده که انتقال خون آلوده به HIV را هنگام آمیزش مساعد می‌سازند. نتایج مطالعات انجام شد درهند و اوگاندا نشان می‌دهند که ختنه کردن مردان به

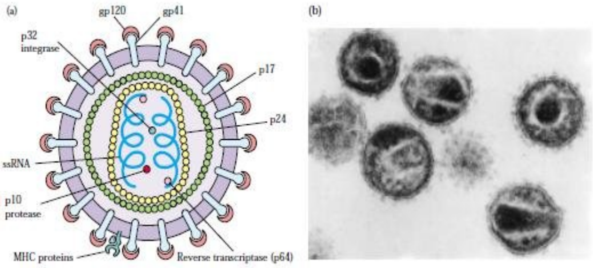
مقدار قابل توجهی خطر دریافت عفونت HIV-1 را در مردان کاهش داده و موجب کـاهش احتمال انتقال به شرکای جنسی مردان ختنه شده می‌گردد. در این مطالعات هـیچ‌گونـه اثـر حفاظتی ختنه در مورد سایر بیماری‌های منتقله از راه جنسی مثل هرپس سیمپلکس نـوع ۲، سیفیلیس یا سوزاک مشاهده نشده است.

انتقال عفونت HIV-1 مسلزم تماس با خون، شیر، مایع منی یا مـایع واژنـی از یـک فـرد آلوده می‌باشد.علیرغم تماس‌های مکرر متخصصین و محققین پزشکی با مواد آلـوده ، میـزان وقوع ایدز در این افراد بسیار پایین می باشد. خطر انتقال عفونت HIV را مـی‌تـوان بوسـیله روش‌های احتیاطی ساده مثل پرهیز از هر عملی که منجر به قرار گرفتن پوسـت بریـده یـا خراشیده و یا هر غشای مخاطی در معرض خون آلوده گردد، کاهش داد. استفاده از کاندوم هنگام داشتن رابطه جنسی با فردی که وضعیت عفونت آن مشخص نیست، بسـیار توصـیه شده است. یک عامل گسترش HIV، دوره طولانی پس از عفونت بوده که در آن هیچ گونه علامت بالینی مشاهده نمی‌شود، ولی فردآلوده مـی‌توانـد دیگـران را آلـوده کنـد. بنـابراین، استفاده همگانی از روش‌های احتیاطی در هر زمان و هر مکانی که وضعیت عفونت مشـخص نباشد، ضروری می‌باشد.

وقوع اپیدمی ایدز هنگامی رخ داد که بسیاری براین باور بودند کـه بیمـاری‌هـای عفـونی تهدیدی جدی برای مردم ایالات متحده و سایر ملل صنعتی محسوب نگردیده و واکسن‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها عوامل عفونی را کنترل می‌کنند. اخیراً ریشه کنی آبله در جهان جشن گرفتـه شده و تلاش‌های گسترده‌ای به منظور ریشه‌کن کردن فلج اطفال صورت گرفته است. شیوع ایدز تلاش عظیمی را برای مبارزه با این بیماری برانگیخته و علاوه بر آن ، نقص ایمنی که از مشخصات ایدز می‌باشد، ظهور مجدد سایر بیماری‌های عفونی مانند سل را که توان گسترش به جمعیت‌های آلوده شده با HIV را دارند را ممکن ساخته است.

- رتروویروس HIV-1عامل ایجاد کننده ایدز می‌باشد

چند سال پس از شناخت ایدز، تلاش‌های مونتانیه[1] و رابرت گالو[2] منجر به کشف و توصیف عامل ایجاد کننده آن گردید(شکل ۹-۲۰).



شکل مروری ۹-۲۰: ساختار ویروس HIV. (a) دیاگرام شماتیکی از مقطع یک ویریون HIV. (b) میکروگراف الکترونی ویریون های HIV با بزرگ نمایی ۲۰۰۰۰۰ برابر.

این سندرم نقص ایمنی در زمان خود یک بیماری جدید بود که توسط یک رترو ویروس[3] ایجاد می‌شد. رتروویروس‌ها اطلاعات ژنتیکی خود را به صورت RNAحمل می‌کنند. با ورود ویروس به سلول، RNA بواسطه آنزیمی که توسط ویروس کد می‌شود و ترانس کریپتاز معکوس[4] (RT) نام دارد به DNA تبدیل می‌گردد. همان‌طور که از نام این آنزیم پیداست ، RT فرآیند رونویسی طبیعی را به صورت معکوس انجام داده و از RNA ژنومی ویروس ، یک کپی DNA تولید می‌کند. این کپی که پروویروس[5] نامیده می‌شود، به ژنوم سلول ملحق شده و همراه با DNA میزبان، همانند سازی می‌شود. هنگامی که پروویروس‌ها به منظور تشکیل ویریون‌های جدید، بیان می‌گردند سلول تخریب می‌شود. پروویروس‌ها ممکن است

1-L. Montagnier
2-Robert Gallo
3-retrovirus
4-Reverse transcriptase
5-provirus

تا دریافت برخی از پیام‌های تنظیمی و شروع روند بیان شدن، بـه صـورت نهفتـه در سـلول باقی بمانند.

قبل از HIV-1 تنها یک رتروویروس انسانی به نام ویروس لنف دوست سلول T انسانی - ۱ (HTLV-1) شناسایی شده بود. این ویروس در نواحی جنـوب ژاپـن و کشـورهای حـوزه دریای کارائیب وجود دارد. با وجودی که بیشتر افراد آلوده به HTLV-1 هیچ‌گونـه علائـم بالینی بیماری را نشان نمی‌دهند، درصد کمی به بیماری شدید دچار شده که یا لوسمی سلول T بالغین بوده که مهاجم بوده و اغلب کشنده می‌باشد و یا یک اختلال عصبی پیش‌رونده بـه نام میلوپاتی مرتبط با HTLV-1 می‌باشد. با وجودی که مقایسه تـوالی‌هـای ژنـومی ایـن دو ویروس نشان می‌دهند که HIV-1خویشاوند نزدیک HTLV-1 نمـی‌باشـد، ولـی تشـابهات خصوصیات کلی آنها با یکدیگر منجر بـه اسـتفاده از نـام HTLV-III بـرای ویـروس ایـدز درگزارشات اولیه گردید. یک ویروس انسانی دیگر به نام HIV-2 نیز وجود دارد که نسبت به HIV-1 در انسان بیماری‌زایی کمتری دارد. HIV-2 مشـابه ویـروس‌هـای جـدا شـده از میمون‌ها بوده و در پریمات‌های غیرانسان که توسط HIV-1 عفونی نمی‌شوند، عفونت ایجـاد می‌کند.

ویروس‌های مرتبط با HIV-1 در پریمات‌های غیر انسان یافت شده‌اند. این ویروس‌ها کـه انواع ویروس‌های نقص ایمنی در میمون‌ها می‌باشند، در انواع خاصی از میمون‌ها نقص ایمنی ایجاد می‌کنند. به صورت طبیعی سویه‌هـای SIV در میزبـان طبیعـی خـود بیمـاری ایجـاد نمی‌کنند ولی هنگامی که به گونه دیگری تزریق شـوند، نقـص اینـی مشـابه ایـدز را ایجـاد می‌کنند. برای مثال، ویروس میمون‌های سبز آفریقایی (SIV agm) که در درصد بـالایی از میمون‌های سبز آفریقایی سالم حضور دارد، هنگامی که به انـواعی از بوزینـه‌هـای دم کوتـاه تزریق شود. نقص ایمنی شدید و کشنده‌ای ایجاد می‌کند.

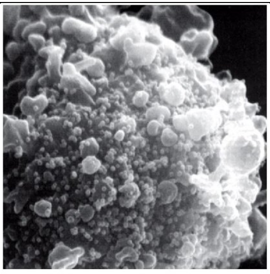
تعداد دیگری از رتروویروس‌های حیوانی کم و بیش مشابه با HIV-1 گزارش شده‌اند کـه شامل ویروس‌های نقص ایمنی گربه‌ای، گاوی و ویروس لوسمی موش می‌باشند. مطالعـه بـر

روی این ویروس‌های حیوانی، اطلاعاتی راجع به طبیعت کلی فعالیت رتروویروسی به دست می‌دهد، اما اطلاعات اختصاصی درباره HIV-1 را نمی‌توان با آلوده کردن این حیوانات به دست آورد، زیرا HIV-1 درحیوانات تکثیر نمی‌شود. تنها شامپانزه عفونت با HIV-1 را در یک سطح کافی که در آزمایشات واکسن مفید است، پشتیبانی می‌کند. اما شامپانزه‌ها به ندرت مبتلا به ایدز می‌شوند که ارزش این مدل حیوانی را درمطالعه بیماری‌زایی ویروس محدود می‌کند. علاوه بر آن، تعداد شامپانزه‌ها مانع استفاده از این مدل عفونت می‌شوند. موش‌های SCID بازسازی شده با بافت لنفوئید انسانی به منظور مطالعات مشخص در رابطه با عفونت HIV-1 به خصوص تولید داروهایی که بر همانند سازی ویروس غلبه کنند، مفید بوده‌اند.

دلایل محدود بودن میزبان‌های HIV-1 ، تنها شامل پذیرنده‌های سطحی لازم برای ورود ویروس به سلول میزبان نبوده، بلکه به فاکتورهایی از سلول میزبان که برای وقایع اولیه روند تکثیر ویروس مثل رونویسی و پردازش پیام‌های ویروسی ضروری هستند، وابسته می‌باشد. برای مثال، سلول‌های موشی که ژن‌های بیان گیرنده‌های انسانی HIV-1 را دریافت کرده‌اند، همانند سازی HIV-1 را پشتیبانی نکرده زیرا فاقد سایر فاکتورهای میزبان اصلی می‌باشند. در طرف مقابل، سلول‌های همستر و خرگوش که ژن‌های گیرنده‌های انسانی HIV-1 را دریافت کرده باشند، سطوحی از همانند سازی ویروس را مشابه با سلول‌های انسانی به نمایش می‌گذراند.

- مطالعات in vitro، چرخه همانند سازی HIV-1 را مشخص کرده‌اند

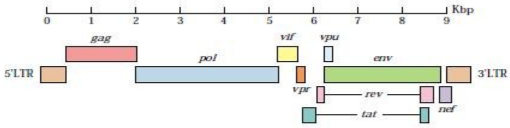
ویروس ایدز قادر به ایجاد عفونت در سلول‌های T محیط کشت بوده، تکثیر گردیده و در بسیاری از موارد منجر به تخریب سلول‌های میزبان می‌گردد (شکل ۱۰-۲۰).



شکل ۱۰-۲۰: زمانی که پرو ویروس HIV فعال می شود، ذرات ویروس بر روی سطح سلول T آلوده قابل مشاهده می باشند.

در این مطالعات مطالب زیادی درباره چرخه زندگی ویروس HIV-1 به دست آمده است. پروتئین های مختلفی که توسط ژنوم و یروس کد می‌شوند، شناسایی شده‌اند و عملکرد بسیاری از آنها نیز مشخص شده است (شکل ۱۱-۲۰).

(a)

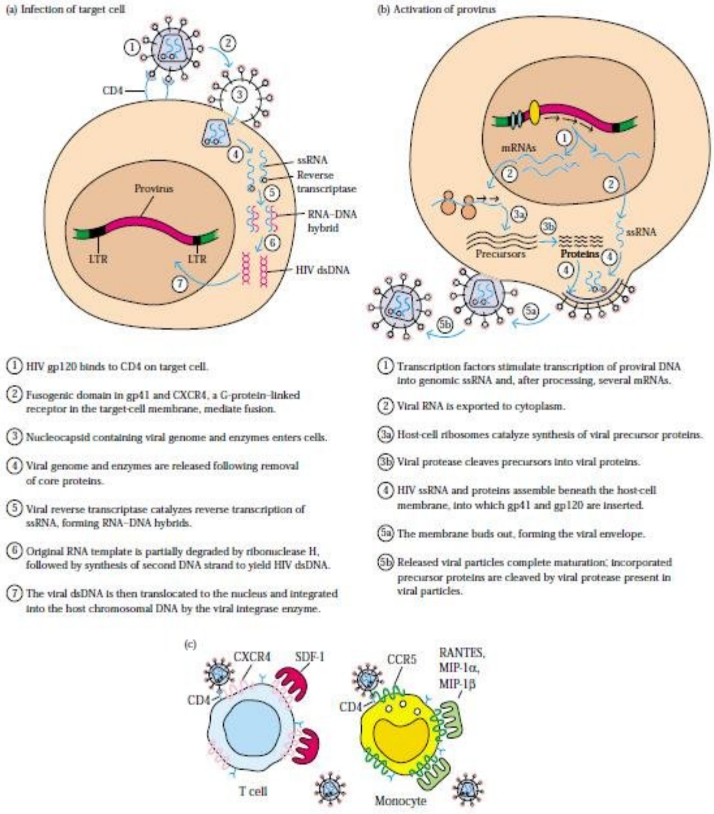


(b)

Gene	Protein product	Function of encoded proteins
gag	53-kDa precursor	*Nucleocapsid proteins*
	p17	Forms outer core-protein layer
	p24	Forms inner core-protein layer
	p9	Is component of nucleoid core
	p7	Binds directly to genomic RNA
env	160-kDa precursor	*Envelope glycoproteins*
	gp41	Is transmembrane protein associated with gp120 and required for fusion
	gp120	Protrudes from envelope and binds CD4
pol	Precursor	*Enzymes*
	p64	Has reverse transcriptase and RNase activity
	p51	Has reverse transcriptase activity
	p10	Is protease that cleaves *gag* precursor
	p32	Is integrase
		Regulatory proteins
tat	p14	Strongly activates transcription of proviral DNA
rev	p19	Allows export of unspliced and singly spliced mRNAs from nucleus
		Auxiliary proteins
nef	p27	Down-regulates host-cell class I MHC and CD4
vpu	p16	Is required for efficient viral assembly and budding. Promotes extracellular release of viral particles, degrades CD4 in ER
vif	p23	Promotes maturation and infectivity of viral particle
vpr	p15	Promotes nuclear localization of preintegration complex, inhibits cell division

شکل ۱۱-۲۰: (a) سازمان یابی ژن HIV-1 و (b) عملکرد پروتئین های کد شده توسط این ژن ها

اولین مرحله عفونت HIV، اتصال ویروسی و ورود آن به سلول هـدف مـی‌باشـد. HIV-1 انواعی از سلول‌های T را آلوده می‌کنـد کـه حامـل آنتـی‌ژن CD4 باشـند، عـلاون بـر آن سویه‌های خاصی از HIV، منوسیت‌ها و سایر سلول‌هایی که دارای CD4 می‌باشند را عفـونی می‌کنند. تمایل به سلول‌های $CD4^{+}$ به دلیل میل ترکیبـی بـالا میـان ایـن مولکـول و یـک پروتئین پوششی HIV-1 می‌باشد. با وجودی که ویروس به CD4 موجـود بـر سـطح سـلول اتصال می‌یابد، ولی این میـانکنش بـه تنهـایی بـرای ورود ویـروس و ایجـاد عفونـت کـافی نمی‌باشد. بیان سایر مولکول‌های سطحی یـا کمـک پذیرنـده‌هـا بـر سـطح سـلول‌هـای T و منوسیت‌ها برای عفونت HIV ضروی می‌باشد. در شکل ۱۲a-۲۰ عفونت یک سـلول T بـه تصویر کنده شده است کـه در آن دخالـت پذیرنـده کموکـاین CXCR4 مشـخص اسـت. آنالوگ این پذیرنده در منوسیت ها و ماکروفاژها CCR5 می‌باشد (فصل ۱۳).



شکل ۱۲-۲۰: سلول های هدف عفونت HIV و فعال شدن پرو ویروس.

پس از ورود ویروس به سلول، ژنوم RNA آن تحت رونویسی معکوس قرار گرفته و یک کپی از cDNA (پروویروسی) به ژنوم میزبان ملحق می‌شود. رونویسی از پروویروس الحاقی منجر به شکل‌گیری RNA های مختلف ویروسی شده و از روی آنها پروتئین ساخته می‌شود که همراه با یک نسخه جدید کامل از RNA ، ذرات ویروسی جدید را تشکیل می‌دهند (شکل b ۱۲-۲۰) . پروتئین‌های gag ویروسی توسط پروتئاز ویروسی به اشکالی شکسته می‌شوند تا کپسید هسته‌ای را ایجاد کنند (شکل ۱۰-۲۰).

کشف این که CXCR4 و CCR5 به عنوان کمک پذیرنده HIV-1 به ترتیب در سلول‌های Tو ماکروفاژها عمل می‌کنند، توضیح دهنده آلوده کنندگی ترجیحی سلول‌های T توسط برخی از سویه‌های HIV-1 (سویه‌های T دوست) و سلول‌های منوسیتی توسط برخی سویه‌های دیگر (سویه‌های M دوست) می‌باشد. هر دو کمک پذیرنده CXCR4)HIV-1 و CCR5) به عنوان پذیرنده‌های کموکاین عمل می‌کنند (جدول ۲-۱۳).

TABLE 20-2 Properties of integrin molecules that are absent in leukocyte-adhesion deficiency

	INTEGRIN MOLECULES*		
Property	LFA-1	CR3	CR4
CD designation	CD11a/CD18	CD11b/CD18	CD11c/CD18
Subunit composition	αLβ2	αMβ2	αXβ2
Subunit molecular mass (kDa)			
α chain	175,000	165,000	150,000
β chain	95,000	95,000	95,000
Cellular expression	Lymphocytes Monocytes Macrophages Granulocytes Natural killer cells	Monocytes Macrophages Granulocytes Natural killer cells	Monocytes Macrophages Granulocytes
Ligand	ICAM-1 (CD 54) ICAM-2 (CD 102)	C3bi	C3bi
Function inhibited with monoclonal antibody	Extravasation CTL killing T-B conjugate formation ADCC	Opsonization Granulocyte adherence, aggregation, and chemotaxis ADCC	Granulocyte adherence and aggregation

*CR3 = type 3 complement receptor, also known as Mac-1; CR4 = type 4 complement receptor, also known as gp150/95; LFA-1, CR3, and CR4 are heterodimers containing a common β chain but different α chains designated L, M, and X, respectively.

از آنجایی که پذیرنده‌ها توانایی اتصال همزمان به HIV-1 و لیگاند کموکاینی خود را ندارند، بین اتصال ویروسی و لیگاند طبیعی به پذیرنده رقابت وجود داشته وکموکاین‌ها می‌توانند ورود ویروس به سلول میزبان را متوقف سازند (شکل ۱۲C-۲۰). با وجودی که کموکاین‌ها در استفاده از کمک پذیرنده‌ها با HIV-1 رقابت می کنند، ولی سایتو کاین‌های پیش التهابی موجب القای بیان بیشتر پذیرنده‌های کموکاین بر سطح سلول گشته و آنها را نسبت به ورود ویروس مستعدتر می‌کنند.

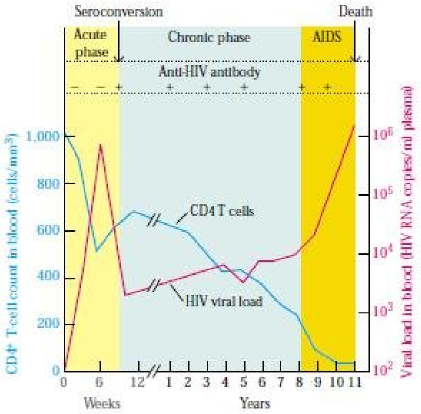
عفونت سلول‌های T با نژادهای خاصی از HIV-1 منجر به شکل‌گیری سلول‌های غول پیکر می‌گردد که این سلول‌ها در اثر ادغام برخی از سلول‌ها بواسطه میانکنش بین پروتئین پوششی gp120 ویروسی که بر سطح سلول‌های آلوده قرار دارند باCD4 و کمک پذیرنده‌های موجود بر سطح سایر سلول‌های آلوده یا غیر آلوده ، ایجاد می‌شوند. پس از

اتصال اولیه، فعالیت سایر مولکول‌های چسبندگی سلولی، آنها را به صورت یک توده بزرگ چند هسته‌ای درمی‌آورد که دارای یک غشای بالونی شکل بوده که در نهایت پاره می‌شود. تشکیل سلول‌های غول پیکر را می‌توان با استفاده از آنتی‌بادی علیه برخی از اپی توپ‌های CD4، اشکال محلولCD4 یا آنتی‌بادی علیه مولکول‌های چسبندگی سلولی متوقف ساخت.

- عفونت HIV-1 منجر به عفونت‌های فرصت طلب می‌گردد

جداسازی و رشد دادن HIV-1 در محیط کشت ، تخلیص پروتئین‌های ویروسی و ایجاد روش‌های آزمایشگاهی جهت تشخیص عفونت ویروسی را فراهم کرده است. رایج‌ترین روش مورد استفاده ، بررسی حضور آنتی‌بادی‌ها علیه پروتئین‌های HIV-1 می‌باشد. این آنتی‌بادی‌ها معمولاً تا سه ماه پس از شروع عفونت در سرم بیمار ظاهر می‌شوند. در این مرحله به فرد بیمار، سرم مثبت[1] می‌گویند. با وجودی که دوره دقیق عفونت HIV-1 و مرحله حمله بیماری متفاوت می‌باشد، می‌توان یک طرح کلی را برای پیشرفت به سمت ایدز در نظر گرفت (شکل ۱۳-۲۰).

۱-seropositive



شکل ۱۳-۲۰: الگوی سرولوژیک عفونت HIV دارای سه مرحله می باشد. بلافاصله پس از عفونت، RNA ویروس در سرم قابل شناسایی است. با این وجود، عفونت HIV اغلب به واسطه آنتی بادی های ضد HIV پس از تبدیل سرمی قابل شناسایی می باشد که به طور طبیعی چند ماه پس از عفونت رخ می دهد. علائم بالینی ایدز معمولاً حداقل تا ۸ سال پس از عفونت بارز نشده اما این دوره زمانی متغیر می باشد.

مرحله‌ای که با عدم وجود آنتی‌بادی علیه HIV-1 آغاز شده و تا سندرم ایدز کامل پیشروی می‌کند. تشخیص ایدز شامل شواهد عفونت با HIV-1 (حضور آنتی‌بادی یا RNA ویروسی درخون)،کاهش شدید تعداد سلول‌های $TCD4^{+}$ (کمتر از ۲۰۰ سلول در میلی‌متر مکعب)، تضعیف یا فقدان واکنش‌های ازدیاد حساسیت تأخیری و عفونت‌های فرصت طلب می‌باشد (جدول ۳-۲۰).

TABLE 20-3 Clinical diagnosis of HIV-infected individuals

	CLINICAL CATEGORIES*		
CD4⁺ T-cell count	A	B	C
≥ 500/μl	A1	B1	**C1**
200–499/μl	A2	B2	**C2**
< 200/μl	**A3**	**B3**	**C3**

CLASSIFICATION OF AIDS INDICATOR DISEASE

Category A
- Asymptomatic: no symptoms at the time of HIV infection
- Acute primary infection: glandular fever-like illness lasting a few weeks at the time of infection
- Persistent generalized lymphadenopathy (PGL): lymph node enlargement persisting for 3 or more months with no evidence of infection

Category B
- Bacillary angiomatosis
- Candidiasis, oropharyngeal (thrush)
- Candidiasis, vulvovaginal: persistent, frequent, or poorly responsive to therapy
- Cervical dysplasia (moderate or severe)/cervical carcinoma in situ
- Constitutional symptoms such as fever (> 38.5°C) or diarrhea lasting > 1 month
- Hairy leukoplakia, oral
- Herpes zoster (shingles) involving at least two distinct episodes or more than one dermatome
- Idiopathic thrombocytopenic purpura
- Listeriosis
- Pelvic inflammatory disease, particularly by tubo-ovarian abscess
- Peripheral neuropathy

Category C
- Candidiasis of bronchi, tracheae, or lungs
- Candidiasis, esophageal
- Cervical cancer (invasive)
- Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary
- Cryptococcosis, extrapulmonary
- Cryptosporidiosis, chronic intestinal (> 1 month duration)
- Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes)
- Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)
- Encephalopathy, HIV related
- Herpes simplex: chronic ulcer(s) (> 1 month duration), bronchitis, pneumonitis, or esophagitis
- Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary
- Isosporiasis, chronic intestinal (> 1 month duration)
- Kaposi's sarcoma
- Lymphoma, Burkitt's
- Lymphoma, immunoblastic
- Lymphoma, primary of brain
- *Mycobacterium avium* complex or *M. Kansasii*, disseminated or extrapulmonary
- *Mycobacterium tuberculosis*, any site
- *Mycobacterium*, other or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
- *Pneumocystis carinii* pneumonia
- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- *Salmonella* septicemia (recurrent)
- Toxoplasmosis of brain
- Wasting syndrome due to HIV

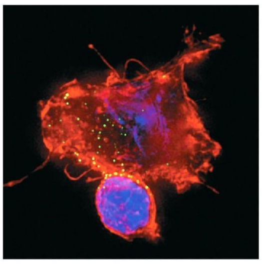
*All categories shown in bold type are considered AIDS. For category A diagnosis, no condition in categories B or C can be present; for category B, no category C condition can be present.
SOURCE: CDC guidelines for AIDS diagnosis, 1993 revision.

بیماران مبتلا به ایدز معمولاً به سل، پنومونی، اسهال شدید و انواع بدخیمی‌ها مبتلا می‌شوند. زمان بین دریافت ویروس و مرگ ناشی از نقص ایمنی بین ۹ تا ۱۲ سال متغیر می‌باشد. در فاصله زمانی بین عفونت و بیماری شدید، ممکن است علائم اندکی به چشم بخورند. در تعداد اندکی از بیماران، عفونت اولیه با علائمی همچون تب، تورم غدد لنفاوی و راش پوستی همراه می‌باشد. اما این علائم عموماً بیش از چند هفته دوام ندارند. به طور معمول به عفونت اولیه توجهی نمی‌شود وبه یک مرحله مزمن طولانی منجر می‌شود که در طی آن افراد آلوده به میزان اندک یا هیچ‌گونه علائمی از عفونت HIV-1 را نشان نمی‌دهند.

اولین شاخص واضح ایدز ممکن است عفونت فرصت طلب قارچ کاندیدا آلبیکنس باشد که زخم‌هایی در دهان (برفک) به وجود می‌آورد و در زنان یک عفونت ولوواژینال مخمری بوجود می‌آورند که به درمان پاسخ نمی‌دهد. سرفه‌های خشک کوتاه و دائمی ناشی از

عفونت ریه توسط پنوموسیستیس کارینی نیز ممکن است یک شاخص اولیه باشد. افزایش میزان HIV-1 در جریان پلاسما و کاهش همزمان در تعداد سلول‌های $CD4^{+}T$، عموماً در اولین تظاهرات این سندرم مشاهده می‌شود. برخی روابط بین تعداد سلول‌های $CD4^{+}T$ و نوع عفونت به صورت تجربی در بیمار مشخص شده است (جدول ۳-۲۰). از جالب توجه‌ترین موارد برای ایمونولوژیست‌ها وقایعی است که در آن با مواجهه اولیه HIV-1 اضمحلال سیستم ایمنی میزبان رخ می‌دهد. شناخت چگونگی چشم پوشی سیستم ایمنی از HIV-1 در طول مرحله مزمن می‌تواند منجر به طراحی استراتژی‌های درمانی و پیشگیرانه مؤثر شود.

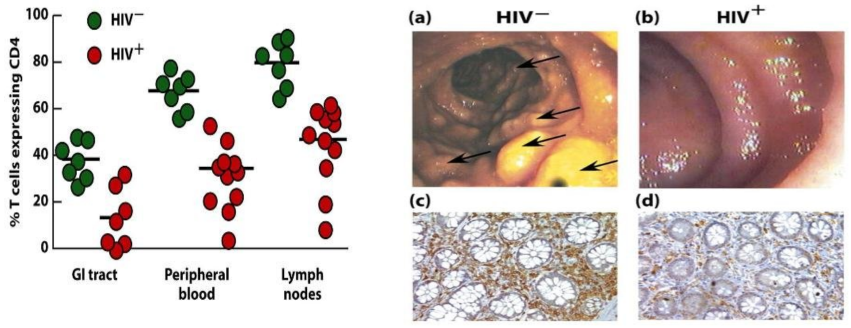
تحقیق در روند اصول پیشرفت عفونت HIV به AIDS، یک فعل و انفعال پویا بین ویروس و سیستم ایمنی را نشان می‌دهد. وقوع عفونت اولیه موجب انتشار ویروس در اندام‌های لنفوئیدی و به دنبال آن سبب ایجاد پاسخ ایمنی قوی می‌شود. یکی از روش‌های مرسوم پخش شده ویروس از جایگاه اولیه به اندام‌های لنفاوی ، سلول‌های دندریتیک می‌باشد. سلول‌های دندریتیک می‌توانند ویروس‌ها را برداشته و آنها را به نواحی غنی از سلول T بیاورند و همچنین کمک محرکی مورد نیاز برای فعال‌سازی سلول T را نیز فراهم می‌آورند، این امر سبب شده تا سلول‌های دندریتیک، میزبان مناسبی برای عفونت HIV باشند. مشاهدات مستقیم HIV-1 در جایگاه میانکنش سلول دندریتیک و سلول T، مکانیسم گسترش اولیه HIV-1 به دنبال مواجهه با ویروس را اثبات می‌کند (شکل ۱۴-۲۰).



شکل ۱۴-۲۰: برهمکنش بین سلول دندریتیک و سلول T.

به دنبال مواجهه بافت لنفاوی با ویروس یک پاسخ ایمنی شامل آنتی‌بادی و لنفوسیت‌های $CD8^{+}T$، از تکثیر ویروس ممانعت به عمل می‌آورند. پس از یک ویرمی شدید ، سطح ویروس در گردش خون به حالت ثابت می‌رسد. اگر چه به طور معمول افراد آلوده در این مرحله از بیماری، علائم بالینی ندارند. اما تکثیر ویروس ادامه یافته و ویروس را می‌توان در گردش خون با آزمون حساسPCR برای RNA ویروسی، تشخیص داد. این آزمون‌ها که بار ویروسی (تعداد نسخه‌های ژنوم ویروس موجود در پلاسما) را می‌سنجد، تصور می‌شود که نقش عمده‌ای در تشخیص وضعیت و پیش‌آگهی بیماران دارد. حتی هنگامی که میزان ویروس در گردش خون ثابت است. مقادیر فراوانی ویروس در سلول‌های $CD4^{+}T$ تولید می‌شوند؛ $۱۰^{۹}$ ویریون رها شده و پیوسته سایر سلول‌های T میزبان را آلوده و تخریب می‌کنند. علیرغم این میزان بالای تکثیر، در سرتاسر مرحله مزمن عفونت، سیستم ایمنی با ویروس مقابله نموده و سطح ویروس درگردش خون، حدوداً ۶ ماه بعد از شروع عفونت، پیش‌بینی کننده خوبی برای دوره بیماری می‌باشد. در این دوره میزان پایین ویروس سبب می شود افراد آلوده به مدت بیشتری دور از عفونت‌های فرصت طلب باشند. اما در صورت عدم درمان، نهایتاً ویروس در سیستم ایمنی میزبان غلبه کرده وبار ویروسی از سطح ثابت فراتر می‌رود، تعداد سلول‌های $CD4^{+}T$ کاهش یافته و عفونت‌های فرصت طلب چنان افزایش می‌یابند که در نهایت منجر به مرگ بیمار می‌شوند.

اگرچه بار ویروسی پلاسما در سرتاسر دوره عفونت مزمن HIV-1 ثابت باقی می‌ماند ولی آزمایش غدد لنفاوی و بافت مجاری گوارشی، شکل متفاوتی را نشان می‌دهند. برش‌های غدد بدست آمده ، میزان بالایی از سلول‌های آلوده را در تمام مراحل عفونت نشان می‌دهد؛ در بسیاری از موارد ، پیش از آن که بارویروس پلاسما از حد ثابت فراتر رود، ساختار غده لنفی توسط ویروس کاملاً تخریب می‌شود (شکل ۱۵-۲۰).



شکل ۱۵-۲۰: شواهد اندوسکوپی و بافتی از تکوین سلول های $CD4^+$ T در دستگاه گوارش بیماران مبتلا به ایدز. (a و b) دستگاه گوارش افراد سالم و بیوپسی ناحیه ای از ایلئوم انتهایی که سلول های $CD4^+$ T با آنتی بادی رنگ آمیزی شده است. (c و d) آنالیز یک بیمار مبتلا به ایدز که عدم بافت لنفوئیدی طبیعی و سلول های $CD4^+$ T اندکی را نشان می دهد. (e) مقایسه تعداد سلول های $CD4^+$ T در نمونه های دستگاه گوارش، خون محیطی و غده لنفاوی افراد سالم.

کاهش سلول‌های $CD4^+$T شاخصی برای ایدز مـی‌باشـد. از آنجـایی کـه انتظـار مـی‌رود سلول‌های Tآلوده موجود درجریان خون این بیماران افزایش یابند، عفونت مستقیم ویروسـی و تخریب سلول‌های $CD4^+$T به عنوان عامل اولیه کاهش این سلول‌ها شناخته شـده اسـت. در بررسی‌های اخیر، علت به سختی یافت شدن سلول‌های آلـوده در افـرادی کـه سـریعاً از HIV می‌میرند، مشخص شده است، چرا که نیمه عمر یک سلول $CD4^+$T آلوده شده کمتـر از ۱/۵ روز می‌باشد. تعداد کمی از سلول‌های$CD4^+$T نیز وجود دارند که آلوده می‌شوند اما ویروس‌ها به طور فعال تکثیر نمی‌کنند. این سلول‌ها مدت ها به صورت نهفته باقی می‌ماننـد و RNA پروویروسی تنها در مرحله تقسیم سلول به همراه DNA سلولی تکثیر می‌یابد.

نه تنها کاهش سلول‌های $CD4^+$T بلکه سایر پیامدهای ایمنـی را نیـز مـی‌تـوان در طـول پیشرفت ایدز در بیماران آلوده به HIV سنجید،که شامل کاهش یا فقدان ازدیاد حساسـیت تاخیری به آنتی‌ژن‌هایی است که فرد به طور طبیعی با آنها واکنش می‌دهند و سطح سـرمی ایمونوگلبولین‌ها (بویژه IgG و IgA) در بیماران ایدزی بـه سـرعت افـزایش مـی‌یابـد. ایـن

افزایش ممکن است در نتیجه افزایش زیر جمعیت‌های سلولB در افراد آلوده به HIV باشد که به میزان اندک CD21 را عرضه کرده و ترشح ایمونوگلبولین درآنها افزایش می‌یابد. این جمعیت سلولی در پاسخ به میتوژن‌های سلول B بسیار ضعیف تکثیر مـی‌یابنـد. پارامترهـای سلولی پاسخ ایمنی، مانند پاسخ تکثیری به میتوژن‌ها، آنتی‌ژن‌ها یا آلوآنتی‌ژن‌ها همگی کاهش مشخصی را نشان می دهند. معمولاً افراد آلوده به HIV ، توانایی ایجاد پاسخ‌های سلول T را به ترتیب زیر از دست می‌دهند. در ابتدا توانایی پاسخ به آنتی‌ژن‌های اختصاصـی از دسـت می‌رود، سپس پاسخ به آلوآنتی‌ژن‌ها کاهش می‌یابد و در نهایت پاسخ به میتوژن‌هـایی مثـل کانکاناوالین A یا فیتوهماگلوتینین تنها برای مدت کوتاهی قابل شناسایی می‌باشد. در جـدول ۴-۲۰ برخی ناهنجاری‌های ایمنی در ایدز ثبت شده است.

TABLE 20-4 Immunologic abnormalities associated with HIV infection

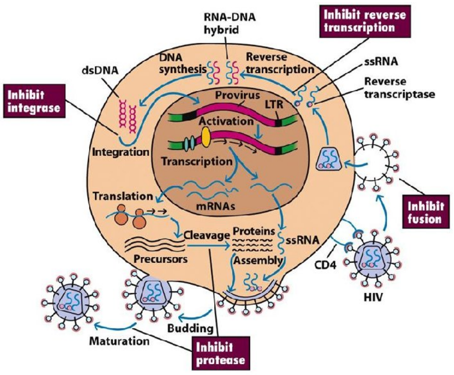
Stage of infection	Typical abnormalities observed
	LYMPH NODE STRUCTURE
Early	Infection and destruction of dendritic cells; some structural disruption
Late	Extensive damage and tissue necrosis; loss of folicular dendritic cells and germinal centers; inability to trap antigens or support activation of T and B cells
	T HELPER (T_H) CELLS
Early	No in vitro proliferative response to specific antigen
Late	Decrease in T_H-cell numbers and corresponding helper activities; no response to T-cell mitogens or alloantigens
	ANTIBODY PRODUCTION
Early	Enhanced nonspecific IgG and IgA production but reduced IgM synthesis
Late	No proliferation of B cells specific for HIV-1: no detectable anti-HIV antibodies in some patients; increased numbers of B cells with low CD21 and enhanced Ig secretion.
	CYTOKINE PRODUCTION
Early	Increased levels of some cytokines
Late	Shift in cytokine production from T_H1 subset to T_H2 subset
	DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY
Early	Highly significant reduction in proliferative capacity of T_H1 cells and reduction in skin-test reactivity
Late	Elimination of DTH response; complete absence of skin-test reactivity
	T CYTOTOXIC (T_C) CELLS
Early	Normal reactivity
Late	Reduction but not elimination of CTL activity due to impaired ability to generate CTLs from T_C cells

اغلب افراد آلوده به HIV-1 ، نقص عملکرد سیستم عصبی مرکـزی و محیطـی را نشـان می‌دهند. مقایسه کمّی نمونه‌های به دست آمده از مغز، غدد لنفاوی، طحـال و ریـه بیمـاران ایدزی با آنسفالوپاتی پیش‌رونده نشان می‌دهد که مغـز، شـدیداً آلـوده مـی‌باشـد. عـوارض

معمول مراحل پایانی عفونت HIV، جنون پیچیده ایدزی می‌باشد که با ناهنجاری در آگـاهی و اجرای حرکات و رفتار مشخص می‌شود. اگـر چـه جنـون ایـدزی و سـایر آثـار بـالینی و هیستوپاتولوژی مشاهده شـده در CNS افـراد آلـوده بـه HIV ، در نتیجـه تـاثیر مسـتقیم آنتی‌ژن‌های ویروسی روی مغز می‌باشد، ولی پیامد پاسخ‌های ایمنی به ویروس و یا چگـونگی ایجاد عفونت با عوامل فرصت طلب ناشناخته باقی مانده است.

– عوامل درمانی، تکثیر رتروویروس را مهار می‌کنند

تولید واکسن جهت پیشگیری ازگسترش ایدز، اولویت اول ایمونولوژیست‌ها می‌باشـد، امـا تولید دارو و درمان‌هایی که بتوانند اثرات HIV-1 را در افـراد آلـوده برطـرف سـازند نیـز ضروری می‌باشد. تعداد افراد آلوده به HIV-1 تنهـا در ایـالات متحـده، یـک میلیـون نفـر برآورد می‌شود. تصور این که تمام این افـراد بـه سـمت ایـدز برونـد، تـراژدی وحشـتناکی می‌باشد. چندین راهکار برای تولید داروهای ضد ویروسی مؤثر وجـود دارد. چرخـه زنـدگی HIV ، نقاط حساسی دارد که می‌توان آنها را با عوامل دارویی مهار نمود (شکل ۱۶-۲۰).



شکل ۱۶-۲۰: مراحل چرخه تکثیر ویروسی که در درمان با داروهای ضد رتروویروسی مورد هدف قرار می گیرد. امروزه داروهای معتبر با خاصیت ضد HIV ورود این ویروس را به سلول متوقف ساخته و مرحله نسخه برداری معکوس RNA ویروس به cDNA را متوقف ساخته یا پروتئاز ویروسی لازم برای شکست پروتئین‌های پیش ساز ویروسی را مهار می کند.

کلید موفقیت چنین درمان‌هایی این است کـه بایسـتی بـرای HIV-1 اختصاصـی بـوده و حداقل تداخل را با فرآیندهای طبیعی سلول داشته باشند. تاکنون دو نوع ماده ضد ویروسی راه خود را به سمت استفاده رایج باز کرده‌اند (جدول ۵-۲۰).

TABLE 20-5 Some anti-HIV drugs in clinical use

Generic name (other names)	Typical dosage	Some potential side effects
REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS: NUCLEOSIDE ANALOGUE		
Didanosine (Videx, ddl)	2 pills, 2 times a day on empty stomach	Nausea, diarrhea, pancreatic inflammation, peripheral neuropathy
Emtricitabine (Emtriva, FTC)	1 pill, 1 time a day	Headache, diarrhea, nausea, rash
Lamivudine (Epivir, 3TC)	1 pill, 2 times a day	Usually none
Stavudine (Zerit, d4T)	1 pill, 2 times a day	Peripheral neuropathy
Zalcitabine (HIVID, ddC)	1 pill, 3 times a day	Peripheral neuropathy, mouth inflammation, pancreatic inflammation
Zidovudine (Retrovir, AZT, ZDV)	1 pill, 2 times a day	Nausea, headache, anemia, neutropenia (reduced levels of neutrophil white blood cells), weakness, insomnia
Pill containing lamivudine and zidovudine (Combivir)	1 pill, 2 times a day	Same as for zidovudine
Abacavir (Ziagen)	2 pills, 1 time a day	Nausea, vomiting, diarrhea, lactic acidosis (severe liver disease)
Tenofvir (Viread)	1 pill, 1 time a day	Nausea, vomiting, increased risk of bone breakage
REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS: NONNUCLEOSIDE ANALOGUES		
Delavirdine (Rescriptor)	4 pills, 3 times a day (mixed into water); not within an hour of antacids or didanosine	Rash, headache, hepatitis
Nevirapine (Viramune)	1 pill, 2 times a day	Rash, hepatitis
Efavirenz (Sustiva)	1 pill, 1 time a day	Dizziness, insomnia, rash
PROTEASE INHIBITORS		
Indinavir (Crixivan)	2 pills, 3 times a day on empty stomach or with a low-fat snack and not within 2 hours of didanosine	Kidney stones, nausea, headache, blurred vision, dizziness, rash, metallic taste in mouth, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance
Nelfinavir (Viracept)	3 pills, 3 times a day with some food	Diarrhea, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance
Ritonavir (Norvir)	6 pills, 2 times a day (or 4 pills, 2 times a day if taken with saquinavir) with food and not within 2 hours of didanosine	Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, headache, prickling sensation in skin, hepatitis, weakness, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance
Saquinavir (Invirase, a hard-gel capsule; Fortovase, a soft-gel capsule)	6 pills, 3 times a day (or 2 pills, 2 times a day if taken with ritonavir) with a large meal	Nausea, diarrhea, headache, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance
Atazanavir (Reyataz)	2 pills, 1 time a day	Must be used with at least two other drugs
Fosamprenavir calcium? (Lexiva)	2 pills, 2 times a day	Appetite loss, malaise, diarrhea, nausea, vomiting
FUSION INHIBITORS		
Enfuvirtide (Fuzeon, T-20)	Subcutaneous injection 2 times daily	Soreness at injection site, dizziness, loss of sleep, numbness in feet and legs

اولین درمان موفقیت آمیز توسط داروهایی بود که با نسخه داری معکوس RNA ویروسی و تبدیل آن به DNA، تداخل ایجاد می‌کردند. دومین مرحله تکثیر ویروس که قابـل مهـار کردن می‌باشد، شکست پروتئین‌های پیش‌ساز جهت ساخت یک ویریون بالغ جدید می‌باشد. این مرحله نیازمند پروتئاز اختصاصی ویروس بوده و می‌توان آن را با عوامل شـیمیایی مهـار نمود. سومین نوع داروهایی که اخیراً مجوز دریافت کرده‌اند، enfuvirtide با مارک تجـاری

فوزئون می‌باشد که مهار کننده اتصال بوده و از ورود ویروس به سلول‌های هدف جلوگیری می‌کند.

نمـــونه اولیـــه داروهایی که در نسخه برداری معکوس تداخل ایجاد می‌کنند، زیدودین یـا AZT(آزید وتیمیدین) می‌باشد. ورود AZT (یک آنالوگ نوکلئوزیدی) به زنجیره cDNA در حال تکثیر رتروویروس، سبب خاتمه زنجیره می‌گردد. AZT در برخی بیماران مؤثر بوده و کارآیی محدودی دارد زیرا، استفاده طولانی‌مـدت آن، آثـار جـانبی داشـته و در بیمـاران، ویروس‌های جهش‌یافته مقاوم به وجود می‌آیند. AZT نه تنهـا توسـط آنـزیم RT ویـروس، بلکه توسط DNA پلیمراز انسانی نیز استفاده مـی‌شـود. ورود AZT بـه DNA سـلول‌هـای میزبان آنها را از بین می‌برد. به خصوص پش‌ساز سلول‌هایی قرمز خونی بـه AZT حسـاس بوده و منجر به آنمی و سایر آثار جانبی می‌شود. یک روش دیگر جهت مهار نسخه‌بـرداری معکوس به کار گرفتن داروهایی نظیر نویراپین[۱] و دلاویریدن[۲] می‌باشد که عمل آنـزیم RT را مهار می‌کنند.

تأثیر رده دوم داروهایی با نام سرکوب‌گرهای پروتئاز، زمانی که توأم با AZT و یـا سـایر آنالوگ‌های نوکلئوزیدی به کار می‌روند، اثبات شده است. درمـان رایـج ایـدز شـامل یـک درمان ترکیبی می‌باشد که با استفاده از رژیم هـای تحـت عنـوان درمـان ضدرتروویروسـی بسیار فعال[۳] (HAART) صورت می‌گیرد. در اکثر موارد از ترکیب دو آنالوگ نوکلئوزیـدی ویک سرکوب‌گر پروتئاز استفاده میشود. به نظر مـی‌رسـد راه‌کارهـای ترکیبـی، بـر توانـایی ویروس جهت تولید سریع جهش یافته‌های مقاوم به دارو، فائق آمـده اسـت در بسـیاری از موارد، HAART بار ویروسی پلاسما را کاهش داده و به سطحی می‌رساند که با روش‌هـای معمول قابل تشخیص نبوده و موجب بهبود بیماران ایدزی می‌شود، تاحدی که عملکرد آنهـا دوباره به میزان طبیعی باز می‌گردد. کاهش در تعداد مـوارد مـرگ ناشـی از ایـدز کـه در

۱-nevirapine
۲ -delaviridine
3-Highly active antiretroviral therapy

ایالات متحده درسال‌های اخیر مشاهده می‌شود (شکل ۷-۲۰)، بـه پیشـرفت در ایـن گونـه درمان‌ها نسبت داده می‌شود. علیرغم موفقیت‌های به دست آمده از HAART ، وجود یـک برنامه زمانی دقیق برای تزریق و میزان بالای قرص‌هایی که روزانه باید مصرف شود،از نقاط ضعف آن محسوب می‌شود . علاوه براین ممکن است عوارض جـانبی شـدیدی نیـز داشـته باشد (جدول ۵-۲۰).

TABLE 20-5 Some anti-HIV drugs in clinical use

Generic name (other names)	Typical dosage	Some potential side effects
REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS: NUCLEOSIDE ANALOGUE		
Didanosine (Videx, ddl)	2 pills, 2 times a day on empty stomach	Nausea, diarrhea, pancreatic inflammation, peripheral neuropathy
Emtricitabine (Emtriva, FTC)	1 pill, 1 time a day	Headache, diarrhea, nausea, rash
Lamivudine (Epivir, 3TC)	1 pill, 2 times a day	Usually none
Stavudine (Zerit, d4T)	1 pill, 2 times a day	Peripheral neuropathy
Zalcitabine (HIVID, ddC)	1 pill, 3 times a day	Peripheral neuropathy, mouth inflammation, pancreatic inflammation
Zidovudine (Retrovir, AZT, ZDV)	1 pill, 2 times a day	Nausea, headache, anemia, neutropenia (reduced levels of neutrophil white blood cells), weakness, insomnia
Pill containing lamivudine and zidovudine (Combivir)	1 pill, 2 times a day	Same as for zidovudine
Abacavir (Ziagen)	2 pills, 1 time a day	Nausea, vomiting, diarrhea, lactic acidosis (severe liver disease)
Tenofvir (Viread)	1 pill, 1 time a day	Nausea, vomiting, increased risk of bone breakage
REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS: NONNUCLEOSIDE ANALOGUES		
Delavirdine (Rescriptor)	4 pills, 3 times a day (mixed into water); not within an hour of antacids or didanosine	Rash, headache, hepatitis
Nevirapine (Viramune)	1 pill, 2 times a day	Rash, hepatitis
Efavirenz (Sustiva)	1 pill, 1 time a day	Dizziness, insomnia, rash
PROTEASE INHIBITORS		
Indinavir (Crixivan)	2 pills, 3 times a day on empty stomach or with a low-fat snack and not within 2 hours of didanosine	Kidney stones, nausea, headache, blurred vision, dizziness, rash, metallic taste in mouth, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance
Nelfinavir (Viracept)	3 pills, 3 times a day with some food	Diarrhea, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance
Ritonavir (Norvir)	6 pills, 2 times a day (or 4 pills, 2 times a day if taken with saquinavir) with food and not within 2 hours of didanosine	Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, headache, prickling sensation in skin, hepatitis, weakness, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance
Saquinavir (Invirase, a hard-gel capsule; Fortovase, a soft-gel capsule)	6 pills, 3 times a day (or 2 pills, 2 times a day if taken with ritonavir) with a large meal	Nausea, diarrhea, headache, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance
Atazanavir (Reyataz)	2 pills, 1 time a day	Must be used with at least two other drugs
Fosamprenavir calcium? (Lexiva)	2 pills, 2 times a day	Appetite loss, malaise, diarrhea, nausea, vomiting
FUSION INHIBITORS		
Enfuvirtide (Fuzeon, T-20)	Subcutaneous injection 2 times daily	Soreness at injection site, dizziness, loss of sleep, numbness in feet and legs

– به نظر می‌رسد واکسن ، تنها راه توقف اپیدمی HIV/ ایدز باشد

علیرغم پیشرفت شیوه‌های درمانی که در بالا اشاره شد، اپیدمی ایدز همچنان ادامـه دارد. با وجود گران بودن ، HAART نیازمند یک رژیم درمانی دقیق بوده و هزینه بالایی (سالانه ۱۵۰۰۰ دلار) دارد؛ در ضمن احتمال عوارض جانبی ، مانع از استفاده همگانی آن مـی‌شـود. حتی در صورت ریشه‌کنی ویروس در افراد معالجه شـده بـا درمـان ترکیبـی، روی اپیـدمی کشورهای در حال توسعه که اکثریت قربانیان ایدز را در بـر مـی‌گیرنـد، تـاثیر چشـمگیری نخواهد داشت. این احتمال وجود دارد که در آینده، داروهای ارزان ، کارآمد و بسیار مقاومی تولید شوند. اما در حال حاضر به نظر می‌رسد که بهترین گزینه برای جلوگیری از گسـترش ایدز یک واکسن مطمئن و مؤثر می‌باشد که از عفونت و پیشرفت آن به بیمـاری جلـوگیری کنند. چرا واکسنی برای ایدز نداریم؟ بهترین پاسخ برای این پرسش، بررسی شرایط ویژه‌ای است که بایستی برای تولید یک واکسن مؤثر و مطمئن جهت این بیماری مورد توجـه قـرار گیرد (جدول ۶-۲۰).

TABLE 20-6 Why AIDS does not fit the paradigm for classic vaccine development
Classic vaccines mimic natural immunity against reinfection generally seen in individuals recovered from infection; there are no recovered AIDS patients.
Most vaccines protect against disease, not against infection; HIV infection may remain latent for long periods before causing AIDS.
Most vaccines protect for years against viruses that change very little over time; HIV-1 mutates at a rapid rate and efficiently selects mutant forms that evade immunity.
Most effective vaccines are whole killed or live attenuated organisms; killed HIV-1 does not retain antigenicity, and the use of a live retrovirus vaccine raises safety issues.
Most vaccines protect against infections that are infrequently encountered; HIV may be encountered daily by individuals at high risk.
Most vaccines protect against infections through mucosal surfaces of the respiratory or gastrointestinal tract; the great majority of HIV infection is through the genital tract.
Most vaccines are tested for safety and efficacy in an animal model before trials with human volunteers; there is no suitable animal model for HIV/AIDS at present.

SOURCE: Adapted from A. S. Fauci, 1996, An HIV vaccine: breaking the paradigms, *Proceedings of the Association of American Physicians* 108:6.

- مؤثرترین واکسن‌ها از آثار طبیعی عفونت تقلید می‌کنند: افرادی که از اکثر بیماری‌ها بهبود می‌یابند، در برابر حملات بعدی آن مصون می‌باشند. عفونت HIV-1 و پیشرفت آن به سمت ایدز حتی در حضور آنتی‌بادی‌های درگردش علیه پروتئین‌های ویروسی نیز صورت می‌گیرد. ایمنی ممکن است برای مدتی با ویروس مقابله کند. اما همانگونه که اشاره شد، افراد درمان نشده آلوده به HIV به ندرت بیش از ۱۲ سال زنده می‌مانند. حتی در گروه اندکی از افراد آلوده به نام long-term nonprogressor مدت عفونت بدون بیماری طولانی‌تر می‌باشد. گروه دیگری از افراد ایمن، آنهایی هستند که به طور دائم در مواجهه با ویروس بوده ولی سرم منفی باقی می‌مانند. در این طبقه، درصد کمی از افراد وجود دارند که شغل جنسی داشته و در مناطق آندمیک مثل نایروبی، علیرغم مواجهه مکرر روزانه با افراد آلوده، آلوده نمی‌شوند. از آنجایی که وضعیت ایمنی در این افراد واضح و یا ثابت نیست، تولید واکسن مبتنی بر هریک از بازوهای هومورال و سلولی سیستم ایمنی دشوار می‌باشد.
- اکثر واکسن‌ها، از بیماری پیشگیری می‌کنند نه از عفونت: واکسن‌های پولیو و آنفولانزا از تولید ویروس در سلول‌های آلوده جلوگیری می‌کنند به طوری که مانع آسیب به میزبان می‌شوند و سپس ویروس ، پاکسازی می‌شود. HIV-1 برای این مدل مناسب نمی‌باشد. زیرا وارد ژنوم میزبان شده و برای مدت‌های طولانی به صورت نهفته باقی می‌ماند. پاکسازی رتروویروس‌ها یکی از اهداف دشوار واکسن می‌باشد؛ هر نسخه از این ویروس و هر سلول آلوده میزبان می‌بایست از بین بروند. با این حال، حتی بدون ریشه‌کنی کامل، یک واکسن HIV می‌تواند برای افراد آلوده مفید باشد و واکسنی که موجب کاهش بارویروسی شود به کنترل گسترش عفونت کمک خواهد کرد.
- بسیاری از واکسن‌ها از عفونت ناشی از ویروس‌هایی که تغییر پذیری اندکی نشان می‌دهند، پیشگیری می‌کنند: ناپایداری ژنوم ویروس HIV-1 آن را از برخی ویروس‌ها که واکسن‌های موفقی برای آنان ساخته شده متمایز می‌سازد. به استثنای آنفولانزا که

واکسن آن بایستی به صورت دوره‌ای تغییر کند، اکثر ویروس‌هایی که می‌توان آنها را با ایمونیزاسیون کنترل نمود، در ساختار خودتغییرات اندکی نشان می‌دهند. برای مقایسه، ملاحظه کنید که رینوویروس‌های عامل سرماخوردگی بیش از ۱۰۰ زیر نوع دارند، بنابراین هیچ واکسن مؤثری علیه آنها ساخته نشده است. HIV-1 در اکثر آنتی‌ژن های ویروسی خود تغییراتی نشان می‌دهد و میزان تکثیر آن ممکن است به مقدار $۱۰^{۹}$ ویروس‌در روز باشد. این تغییرپذیری همراه با نرخ بالای تکثیر، امکان ایجاد ویروس‌هایی با چندین جهش را فراهم می‌کند. برخی از این ویروس‌ها می‌توانند از سیستم ایمنی فرار کنند. یافته‌ها نشان می‌دهند که آنتی‌بادی بیماران مبتلا به ایدز پیشرفته نمی‌تواند ویروس جدا شده از خود این بیماران راخنثی کند اما می‌تواند سایر سویه‌های HIV-1 را از بین ببرد و این امر ثابت می‌کند که HIIV-1 می‌تواند از طریق جهش در پروتئین‌های هدف آنتی‌بادی،از سیستم ایمنی فرار کند.

- اکثر واکسن‌های کارآمد، ارگانیسم های زنده تخفیف حدت یافته و یا کشته شده می‌باشند؛ اگر چه استثناهایی در این مورد وجود دارد ولی اکثر واکسن‌هایی که به طور گسترده استفاده می‌شوند، ارگانیسم‌های تخفیف حدت یافته می‌باشند. ساخت یک واکسن زنده تخفیف حدت یافته رتروویروسی از ویروس های حیوانی مهندسی شده و حاوی آنتی‌ژن‌های HIV، عملی می‌باشد. با این وجود، استفاده از واکسن‌های زنده در مورد رتروویروس‌های انسانی که وارد ژنوم میزبان می‌شوند، کارساده‌ای نمی‌باشد. آزمون‌های بسیار دقیقی جهت اطمینان از این که واکسن زنده رتروویروسی قابل اطمینان بوده و موجب عفونت مزمن در میزبان نمی‌شود، ضروری است. در آن روی سکه، بررسی‌های بالینی با استفاده از سایر واکسن‌ها مثل واکسینیاو Canary pox تخفیف حدت یافته به عنوان ناقلینی برای ژن‌های کد کننده پروتئین‌های HIV، مرحله اول کارآزمایی بالینی را گذرانده و به مرحله دوم رسیده است.

- در مورد بسیاری از ویروس‌ها، مواجهه مکرر با عفونت نادر و یا فصلی می‌باشد. بسیاری از افراد در معرض خطر بالا، در مواجهه مکرر با دوز بالای ویروسی می‌باشند، بنابراین لازم است که یک واکسن ایدز، از عفونت در برابر حمله دائم این ویروس یا دوز بالای ویروس‌ها جلوگیری کند. ولی در این مورد، ویروس‌هایی که ایمونیزاسیون در مورد آنها موفقیت آمیز صورت می‌گیرد، معمول نمی باشد.
- بسیاری از واکسن‌ها، در برابر عفونت‌های گوارشی یا تنفسی محافظت ایجاد می‌کنند: علاوه بر مواجهه مکرر با HIV، موضوع دیگر، شیوه مواجهه می‌باشد. اکثر واکسن‌های موفق ، در برابر ویروس‌های مواجه شده با مجاری گوارشی یا تنفسی محافظت ایجاد می‌کنند؛ معمول‌ترین شیوه ایجاد عفونت HIV از طریق مجرای تناسلی می‌باشد. این که آیا ایمنی ایجاد شده با روش‌های مرسوم واکسیناسیون، علیه عفونت ناشی از این روش، محافظت کننده می‌باشد یا خیر شناخته نشده است. اگر چه فقدان مدل حیوانی کاملاً مرتبط ، مانع از آزمودن دقیق این نوع محافظت می‌شود ، اما بررسی‌های مقدماتی در مورد واکسن، با مواجهه رکتال و واژینال پریمات‌هایی که با ویروس‌های کایمریک SIV – HIV (5HIV) ایمن شده بودند، نشان داد که در این شیوه مواجهه، محافظت ایجاد شده است.

ساخت بسیاری از واکسن‌ها جهت کارآزمایی‌های بالینی، متکی برآزمون‌های حیوانی می‌باشد. آزمون اطمینان و کارآیی یک واکسن، به طور طبیعی مستلزم آلوده سازی یک حیوان با ویروس تحت شرایط مشابه با انسان می‌باشد. در این شیوه بین این دو ایمنی محافظتی، همبستگی وجود دارد. برای مثال، اگر تیتر بالای از سلول‌های $CD4^{+}T$ و آنتی‌بادی سنجیده شود. بررسی حیوانی عفونت و بیماری HIV ، تاکنون حقایق اندکی درمورد پاسخ ایمنی که علیه عفونت، محافظت کننده باشد را آشکار کرده است. بسیاری از نتایج مربوط به یک ویروس خاص در یک میزبان خاص بوده و به راحتی نمی‌توان آن را به سایرین تعمیم داد، زیرا علاوه بر رابطه میان ایمونیزاسیون و سویه‌های ویروسی،

ویروس به فاکتورهای میزبان نیز وابسته می‌باشد. به هرحال تجربیات نشان داده که ایمونیزاسیون غیر فعال با آنتی‌بادی‌های بدست آمده از شامپانزه‌های آلوده به HIV، در ماکاک‌ها که با سویه SHIV حامل گلیکوپروتئین پوششی HIV مواجه شده بودند، محافظت ایجاد می‌کند. شاخصی دیگر برای این که آنتی‌بادی‌ها می‌توانند از عفونت جلوگیری کنند، از بررسی‌هایی بدست آمده که در آن آنتی‌بادی منوکلونال از ماکاک‌هایی که از طریق واژینال با SHIV آلوده شده بودند، محافظت می‌نماید. درتمام این موارد، در زمان انجام آزمون، حضور این آنتی‌بادی‌ها ضروری می‌باشند. تزریق آنتی‌بادی پس از آلودگی در پیشگیری از عفونت هیچ تاثیری ندارد.

اگرچه گزارشی از موفقیت کامل در کارآزمایی‌های واکسن انسانی HIV وجود ندارد، اما تحقیق در این زمینه دشوار همچنان ادامه دارد. علیرغم تلاش‌های زیاد، همچنان پیشرفت در حد پایینی باقی مانده است. محصولات بی‌شماری در مراحل ابتدایی در حال آزمون بر روی داوطلبین انسانی می‌باشند. تقریباً ۳۰ واکسن پروتئینی، واکسن‌های DNA و ویروس‌های نوترکیب درحال گذراندن مرحله Iکارآزمایی های بالینی به منظور اطمینان و ایمنی زایی می‌باشند و حدود ۵ کاندید تا مرحله IIکارآزمایی‌های بالینی پیشرفت کرده‌اند که جمعیت بیشتری را در بر گرفته و در برخی موارد، شامل داوطلبین در معرض خطر بالا نیز می‌باشد. مقیاس کارآیی یک واکسن جهت کاندید شدن برای مرحله III کارآزمایی‌های بالینی مستلزم ارزیابی آزمون مرحله III دو واکسن زیر واحدی می‌باشد. این آزمون‌ها پس از ۲۰ سال تحقیق و پیشرفت صورت می‌گیرد و هزینه آن حدود ۳۰۰ میلیون دلار می‌باشد؛ که شامل ۷۸ کلینیک در ۴ کشور می‌باشد و دارای ۱۳۵۳۷۱ بیمار مراجعه کننده بوده، ۱۲۱۱۴ نفر غربال شده و ۷۹۶۳ داوطلب ثبت‌نام کرده‌اند علاوه براین که هیچ‌گونه اثر محافظتی در مورد این واکسن‌ها مشاهده نشد، این آزمون‌ها با برخی از مشکلات مثل تلاش‌های جدی که بایستی صورت گیرد و اطلاعاتی که باید کسب شود

تا امکان آزمون‌های موفق و تولید محصولات امیدوار کننده را فراهم آورد، نیز همراه بودند و بدین علت به تعویق انداخته شدند.

- خلاصه

- نقص ایمنی در نتیجه اختلال در یک یا چند جزء سیستم ایمنی به وجود می‌آید. نقایص ایمنی اولیه در زمان تولد وجود دارند و نقایص ایمنی ثانویه یا اکتسابی در نتیجه عوامل گوناگونی ایجاد می‌شوند.
- نقایص ایمنی را می‌توان با توجه به انواع سلول‌های درگیر، طبقه‌بندی نمود که ممکن است رده سلولی لنفوئید، میلوئید و یا هر دو را درگیر کند.
- نقص ژنی که منشأ نقص ایمنی اولیه است امکان طبقه‌بندی دقیق را فراهم می‌آورد. نقایص ژنتیکی در مولکول‌های دخیل در انتقال پیام یا ارتباطات سلولی، در بسیاری از نقایص ایمنی مشاهده می‌شود.
- نقص ایمنی لنفوئیدی ، سلول‌های NK،B،T و یا همگی را درگیر می‌سازد. نقص شکل‌گیری تیموس موجب نقص ایمنی شدید شده و می‌تواند تکوین طبیعی سلول‌های B را نیز به تعویق بیاندازد.
- نقص ایمنی میلوئیدی موجب نقص عملکرد فاگوستیوز می‌گردد. افراد مبتلا از افزایش استعداد ابتلا به عفونت باکتریایی رنج می‌برند.
- نقص ایمنی مختلط شدید (SCID) همیشه با نقص عملکرد سلول T همراه بوده وبواسطه نقایص مختلف در رده لنفوئید ایجاد می‌شود؛ معمولاً کشنده می‌باشد.
- کمبود انتخابی ایمونوگلبولین، یکی از نقایص ایمنی خفیف بوده و در نتیجه نقص در انواع سلول‌های تمایز یافته بوجود می‌آید.
- نقص ایمنی را می‌توان با جایگزینی پروتئین، سلول‌ها و یا ژن ناقص یا غایب درمان نمود. تزریق ایمونوگلبولین‌انسانی یک درمان متداول می‌باشد.

- مدل‌های حیوانی نقص ایمنی، موش‌های nude و SCID می‌باشند. موش‌های با ژن تخریب شده امکان بررسی نقش ژن‌های خاص در عملکرد ایمنی را فراهم کرده‌اند.
- نقایص ایمنی ثانویه در نتیجه آسیب یا عفونت به وجود می‌آیند و معمول‌ترین شکل آن ایدز/HIVبوده که توسط یک رتروویروس (HIV-1) ایجاد می‌شود.
- عفونت HIV-1 عموماً از راه تماس جنسی، از طریق خون و از مادر آلوده به نوزاد انتقال می‌یابد.
- عفونت با HIV-1 موجب نقص ایمنی شدید می‌شود که مشخصهٔ آن، تخلیه کامل سلول‌های $CD4^{+}T$ و مرگ در نتیجه عفونت‌های فرصت طلب می‌باشد.
- درمان عفونت HIV با داروهای ضد رتروویروسی، می‌تواند موجب کاهش بار ویروسی و بهبود عفونت شود، اما هنوز هیچ روشی درمانی کاملی مورد تایید نمی‌باشد.
- تلاش‌ها در جهت ساختن واکسن HIV/ ایدز ، هنوز با موفقیت همراه نبوده است. میلیون‌ها عفونت جدید در سال ۲۰۰۵، مؤید نیاز به یک واکسن کارآمد می‌باشد.

- سئوالات درسی

۱-کدام یک از گزینه‌های زیر درست و کدام یک نادرست می‌باشد . در صورتی که تصور می‌کنید گزینه‌ای نادرست است دلیل خود را بیان کنید.

الف) سندرم دی جرج یک نقص مادرزادی ناشی از فقدان تیموس می‌باشد.

ب) اگاماگلبولنیمی وابسته به جنس (XLA) یک نقص ایمنی مرکب سلول‌های B و T می‌باشد.

پ) شاخص نقص فاگوستیوز، افزایش حساسیت ابتلا به عفونت‌های ویروسی است.

ت) منشاء بیماری گرانولوماتوز مزمن نقص یک سیتوکروم یا یک پروتئین وابسته می‌باشد.

ث) تزریق ایمونوگلبولین‌ها موجب درمان افراد مبتلا به آگاماگلبولینمی وابسته به X می‌شود.

ج) نقایص گوناگونی در SCID انسانی شناسایی شده‌اند.

چ) موش‌های مبتلا به SCID فاقد لنفوسیت‌های B و T کارآمد می‌باشند.

ح) موش‌های مبتلا به فنوتیپ شبه SCIDرا می‌توان با تخریب ژن‌های RAG ایجاد نمود.

خ) کودکانی که مبتلا به SCID به دنیا می‌آیند. اغلب عفونت‌های زیادی با باکتری‌های کپسول‌دار را در اولین ماه‌های زندگی نشان می‌دهند.

د) اختلال عرضه مولکول‌های MHC-II و سندرم لنفوسیت برهنه ، تنها روی ایمنی سلولی تاثیر دارد.

۲- برای هریک ازاختلالات نقص ایمنی زیر، درمان مناسب را مشخص کنید.

الف) بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD)

ب) SCID با نقص ADA

پ) آگاماگلبولنیمی وابسته به X

ت) سندرم دی‌جرج

ث) SCID با نقص IL-2R

ج) نقص ایمنی شایع متغیر

درمان:

پیوند کامل مغز استخوان

گاماگلوبولین انسانی

IFN-γ نوترکیب

آدنوزین دآمنیازنوترکیب

پیوند تیموس به نوزاد

۳- بیماران مبتلا به سندرم افزایش IgM وابسته به X ژن های طبیعی برای سایر زیر نوع‌های آنتی‌بادی را بیان می‌کنند، اما در تولید IgG ، IgA، IgE دچار نقص می‌باشند. توضیح دهید چگونه این نقص در این سندرم مسئول فقدان سایر ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی می‌باشد.

۴- بیماران مبتلا به سندروم دی جرج، بدون تیموس به دنیا می‌آیند و یا تیموس آنها کاملاً مختل می‌باشد. بدین ترتیب بیمار نمی تواند سلول‌های Treg, T_C, T_H بالغ ایجاد نماید. اگر یک فرد بالغ در اثر تصادف یا آسیب، تیموس خود را از دست بدهد، نقص سلول T بسیار خفیف‌تر می‌باشد. این پدیده را توضیح دهید.

۵- در گرانولوسیت‌های بیماران مبتلا به LAD میزان عرضه سه مولکول اینتگرینی با نام‌های CR3، CR4 و LFA-1 شدیداً کاهش یافته است.

الف) ماهیت نقص که موجب این نوع کاهش عرضه یا فقدان عرضه این پذیرنده‌ها در بیماران LAD می‌شود چیست؟

ب) عملکرد طبیعی مولکول LFA-1 چیست؟ مثال‌های اختصاصی بیاورید.

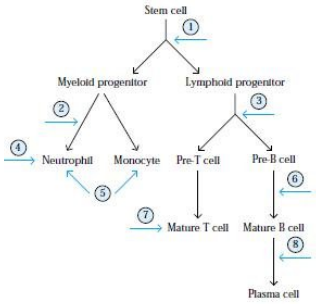
۶- ایمونولوژیست‌ها نقص در موش‌های SCID را جهت شناخت اصول مولکولی نقص ایمنی مختلط شدید درانسان بررسی کردند هم موش‌ها و هم انسان‌های مبتلا به SCID، در شکل‌گیری سلول‌های B،T بالغ خود دچار نقص می‌باشند.

الف) چگونه بازآرایی ژن‌های زنجیره سنگین Ig درموش‌های SCID با موش‌های طبیعی متفاوت می‌باشد؟

ب) در موش‌های SCID بازآرایی ژن زنجیره سبک k صورت نمی‌گیرد. چرا؟

پ) اگر ژن بازآرایی شده و کارآمد زنجیره سنگین μ را به پیش‌سازهای سلول B موش‌های SCID وارد کنید، آیا ژن زنجیره سبک k متحمل بازآرایی می‌شود؟ توضیح دهید.

۷- شکل زیر برخی از مراحل تکوین سلول‌های سیستم ایمنی را نشان می‌دهد. شماره روی هر پیکان ، نوع سلولی را که عملکرد آن دچار نقص شده یا مراحل تکوینی که در برخی بیماری‌های نقص ایمنی رخ نمی‌دهد را نشان می‌دهد. نوع سلول معیوب یا مرحله تکوینی مرتبط با هریک از بیماری‌های زیر را مشخص کنید. برای هر گزینه تنها یک مورد را انتخاب کنید.



الف) بیماری نقص ایمنی مختلط شدید (SCID)

ب) آگرانولو سیتوزمادرزادی

پ) رتیکولار دیسژنزیس

ت)بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD)

ث) هیپوگاماگلوبولینمی شایع متغیر

ج) آگاماگلوبولینمی وابسته به X (XLA)

چ) نقص چسبندگی لکوسیتی (LAD)

ح) سندرم لنفوسیت برهنه

۸- مشخص کنید کدام یک از گزینه‌های زیر درست و کدام نادرست است. درصورتی که تصور می‌کنید گزینه‌ای نادرست است دلیل خود را بیان کنید.

الف) HIV-1 و HIV-2 در مقایسه با SIV بسیار به یکدیگر شبیهند.

ب) HIV-1 موجب سرکوب ایمنی در انسان و شامپانزه می‌شود.

ت) داروهای ضد HIV زیدوودین و ایندنیاویر هردو برای یک مرحله مشترک در چرخه تکثیر ویروس اثر می‌کنند.

ث) فعال شدن لنفوسیت T، نسخه‌برداری از ژنوم پروویروس HIV را افزایش می‌دهد.

ج) بیماران با مراحل پیشرفته ایدز، همیشه آنتی‌بادی ضد HIV قابل اندازه‌گیری دارند.

چ) PCR آزمون حساسی است که جهت شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد HIV استفاده می‌شود.

ح) در صورتی که HAART موفقیت آمیز باشد، بارویروسی کاهش خواهد یافت.

۹- مکانیسم‌های گوناگونی برای کاهش تعداد سلول‌های $CD4^{+}T$ در افراد آلوده به HIV پیشنهاد می‌شود. کدام یک از آنها محتمل‌ترین دلیل به نظر می‌رسند؟

۱۰-آیا انتظار دارید بارویروسی درخون افراد آلوده در مرحله مزمن عفونت HIV تغییر کند؟

۱۱- در صورتی که با رویروس در خون افراد آلوده به HIV افزایش یابد و سطح سلول‌های$CD4^{+}T$ کاهش یابد، این امر نشانگر چه چیزی در عفونت می‌باشد؟

۱۲- چرا پزشکان میزان واکنش آزمون پوستی را در افراد آلوده به HIV پایش می‌کنند؟

۱۳-کموکاین‌های خاصی موجب سرکوب عفونت HIV سلول‌ها می‌شوند و سایتوکاین‌های پیش التهابی خاصی عفونت سلول را افزایش می‌دهند. چه توضیحی برای این امر دارید؟

۱۴- درمان ترکیبی با داروهای ضد HIV (HAART) به طور قابل توجهی میزان ویروس را در برخی بیماران درمان شده کاهش می‌دهد و شروع ایدز را به تأخیر می‌اندازد. در صورتی که یک بیمار ایدزی هیچ‌گونه عفونت فرصت طلبی نداشته و

ویروس در گردش خون وی قابل تشخیص نباشد، می‌توان این شخص را بهبود یافته تلقی نمود؟

۱۵- تصور کنید پزشکی هستید که دو بیمار آلوده به HIV دارید. بیمار A یک عفونت قارچ (کاندیدیازیس) در دهان دارد و بیمار B یک عفونت مایکوباکتریومی دارد تعداد سلول‌های $CD4^{+}T$ هر دو بیمار حدود ۲۵۰ عدد در هر میلی‌متر مکعب است. آیا شما تشخیص می‌دهید که یکی یا هردوی این بیماران ایدز دارند؟