التحمل المناعي Immune Tolerance :-

التحمل المناعي هي حالة عدم الاستجابة المناعية (immunological no responsiveness) ضد المستضدات الغريبة، أو بعبارة أخرى هي حالة الشلل المناعي (immune paralysis). هناك شكلين لتحمل المناعي: الأول تحمل مناعي طبيعي، حيث لا تنشاء استجابة مناعية ضد المستضدات الذاتية، أي ضد الذات أو ما يسمي بالتحمل الذاتي (self-tolerance)، وهذه عملية منظمة حيث تكون للجهاز المناعي القدرة علي التميز بين الذات وغير الذات. في حين ان الشكل الثاني هو التحمل المناعي الغير طبيعي وهي الحاله التي ينتج عنها فقدان الجهاز المناعي قدرته علي الاستجابة للمستضدات الغريبة او فقدان قدرته علي تحمل المستضدات الذاتية.

تنشاء حالة التحمل المناعي الطبيعي في العائل مند الفترة الجنينية والتي يبدأ خلالها الجهاز المناعي في تميز المستضدات التي هي جزء من جسم العائل ولا يحدث ضدها استجابة مناعية وقد أثبتت التجارب التي أجريت علي الحيوانات ذلك، كما فعل بلينقهام وآخرون (Billingham *et al* 1953) عندما حقن خلايا لفأر ناضج في جنين فأر آخر (embryonic mice)، فوجد أن الفأر المولود أحدث تحمل لخلايا الفأر البالغ عندما حقنت فيه بعد الولادة ولم يكون تجاهها أي استجابة مناعية. وقد تبين أنه بالإمكان أحداث التحمل المناعي في العائل البالغ وأيضا في الغير البالغ بطرق متعددة.

الشكل الثاني لتحمل المناعي هو التحمل المناعي الغير طبيعي والذي هو حالة عجز الجهاز المناعي في القيام بوظائفه علي اكمل وجه ويحدث التحمل المناعي الغير طبيعي ضد المستضدات الغريبة. ويمكن أحداث هذا التحمل المناعي بطريق معينة من التمنيع (التطعيم). وقد ينشأ هذا التحمل المناعي خلال تقدم بعض الحالات المرضية مثل عدم قدرة الجسم علي رفض الخلايا السرطانية، أو عدم المقدرة علي إزالة المرض المجموعي (Systemic infection) كما في التدرن الدخني (Miliary Tuberculosis)، أو نتيجة استعمال الأدوية المثبطة لجهاز المناعة كما يحدث في حالة غرس الأعضاء والأنسجة، او عند الاصابة ببعض الامراض التي تصيب الجهاز المناعي مباشرة، والتي تؤثر علي قدرة وفاعلية الجهاز المناعي.

بما أن الخلايا البائية والتائية هي أساس الاستجابة المناعية، فأن كل حالات التحمل المناعي تمر عبرها بأحد الطرق التالية :-

التحمل المناعي في الخلايا البائية يمكن أحداثه بالأتي B-cell tolerance can be induced by :-

أ- **إجهاض النسيله Clonal Abortion :-** يحدث هذا عند تعريض خلية بائية غير ناضجة (immature B cell) إلى جرعة أو تركيز منخفض من المستضد، تم يوقف نضوج الخلايا البائية، عندها هذه الخلايا لا تستجيب عند تعرضها للمستضد في مرة أخرى.

ب-**إجهاد أو استهلاك النسيلة Clonal Exhaustion :-** وهذا يحدث عند تعريض خلية بائية بشكل متكرر إلى مستضدات غير معتمد علي الخلايا التائية (T-independent antigen) ونتيجة لذلك كل الخلايا البائية الناضجة

التي تحمل مستقبلات لذلك المستضد تكون قد تحولت إلى خلايا منتجة للأجسام المضادة ، علية لا يكون هناك ارتباط إضافي مع المستضد، وبالتالي لا يحدث إنتاج للأجسام المضادة.

جـ –الإزالة أو الشطب الوظيفي Functional Deletion:– وهذا يحدث عندما لا توجد خلايا تائية مساعدة (T_H) لمساعدة المستضدات المعتمدة علي الخلايا التائية (T-dependent antigen)، مما يجعل الخلايا البائية غير قادرة علي النضوج إلى مرحلة خلايا منتجة للأجسام المضاد. وتحدث هذه الحالة نتيجة وجود جرعة كبيرة من المستضد في الوقت الذي توجد فيه كمية قليلة جدا من الخلايا البائية للاستجابة للجرعة الكبيرة من المستضد.

د– محاصرة أو إعاقة الخلايا المنتجة للأجسام المضادة Antibody-Forming Cell Blockade:– هذه الآلية لها قدرة محدودة علي أحداث التحمل المناعي ولكن هذه الحالة يمكن أن تحصل عندما يرتبط المستضد بكل المستقبلات (receptors) مما يكبح أو يمنع إفراز الجلوبيولين المناعي من الخلية.

التحمل المناعي يمكن أحداثه في الخلايا التائية بالاتي T-cell tolerance can be induced by :

أ– إجهاض النسيلة Clonal Abortion :– كما في الخلايا البائية بذات الطريقة يمكن أحداث إجهاض النسيلة في الخلايا التائية عند تعرضها لجرعة قليلة من المستضد.

ب – الإزالة أو الشطب الوظيفي Functional Deletion :– يحدث هذا عندما تكون أحد أصناف الخلايا التائية (one T-cell subset) قد أصبحت متحملة للمحددات المستضد (antigenic determinant) مما يجعلها غير قادرة علي تحفيز خلايا بائية فاعلة علي إنتاج الأجسام المضادة.

جـ – تثبيط أو كبح الخلية التائية T-cell Suppression :– يحدث هذا النوع من التثبيط عندما تقوم الخلية التائية المثبطة (T- suppressor cell) بكبح نشاط الخلايا التائية الأخرى والخلايا البائية.

These = (T-dependent antigen or Thymic-dependent antigen) المستضدات المعتمدة علي الخلايا التائية require the help of the T cells for the formation of antibody. Most immunogens are Thymic dependent.

(T-independent antigen or Thymic independent antigen) المستضدات الغير معتمدة علي الخلايا التائية = These stimulate antibody production without interacting with T cells.

معقد التوافق النسيجي الرئيسي (الأكبر) Major Histocompatibility Complex (MHC)

نقل عضو أو جزء من نسيج بين فردين غير متطابقين من الناحية الجينيه ولكنهما ينتميان إلى ذات النوع يؤدي إلى أحداث استجابة مناعية قوية من قبل المستلم، هذه الاستجابة المناعية تكون في صورة استجابة مناعية خلوية تؤدي إلى رفض وتدمير للعضو أو النسيج المنقول ويعود سبب الرفض إلى وجود مستضدات علي الرقعة المنقولة تميز علي أنها غريبة من قبل الجهاز المناعي للمستلم، مما يسبب رفض الرقعة، تلك المستضدات هي عبارة عن بروتينات (أو بروتينات سكرية glycoproteins) خلوية سطحية (cell-surface proteins) تسمي مستضدات التوافق النسيجي (Histocompatibility antigens).

كل فرد (إنسان أو حيوان) يحمل مستضدات توافق نسيجي مميزة له، بعض هذه المستضدات يؤدي إلى أحداث حالة رفض قوية.

يرث الإنسان هذه المستضدات عن طريق مجموعة مترابطة من الجينات (linked set of genes) تسمي هذه الجينات بمعقد التوافق النسيجي الرئيسي (أو الأكبر) كما تسمي أحيانا في الإنسان باسم مستضدات الخلايا البيضاء الإنسانية (Human Leukocyte Antigen = HLA). تكمن أهمية هذه الجينات في أنها هي التي تقوم بتحفيز الخلايا التائية علي رفض ومهاجمة الرقعة المنقولة من جسم آخر أذا لم تكن متطابقة مع أنسجة الجسم المنقولة إليه.

معقدات التوافق النسيجي الرئيسي (الأكبر) هي عبارة عن منطقة كروموسومية متكونة من عدة تجمعات لمواضع جينية مشفرة لإظهار مستضدات النقل علي سطح الخلايا، هذه التجمعات للمواقع الجينية توجد في الإنسان علي الذراع القصيرة للكروموسوم السادس وتوجد في الفئران والجردان علي الكروموسوم السابع عشر، سميت هذه التجمعات الجينية علي النحو التالي :- HLA-A, B, C, E, D/DR, DQ, DP, DN, DO, and C2, C4, BF. . وكل جين من هذه الجينات ينتج أشكال مستضدية (اليل allele) محددة ، فمثلا الموقع A حتى ألان وجد بأنه يحتوي علي ٧٤ مستضد (allele) مختلفاً من فرد إلى آخر والموقع B يحتوي علي حوالي ٧٦ مستضد والموقع C علي ١١ مستضد ويحتوي الموقع DR علي ٥٣ والموقع DQ يحتوي علي ٩ مستضدات والموقع DP يحتوي علي ٣ مستضدات مختلفة ولكي يتطابق شخصان فلابد أن يتماثلا في كل المستضدات التي سبق ذكرها.

جينات الـMCH في كل الحيوانات المدروسة لحد ألان مشفرة (coded) لنوعين من مستضدات النقل ، الأولى تدعى مستضدات الصنف الأول (class I) والثانية تدعي مستضدات الصنف الثاني (class II) ويوجد صنف ثالث مشفر لعدة عناصر بروتينية تدخل في الاستجابة المناعية وهذه تشمل بروتينات المتمم (complement proteins) وعامل النخر الورمي (tumor necrosis factors) وبروتينات الصدمة الحرارية (heat-shock proteins). وعلية فأن مركبات التوافق النسيجي علي الأقل تقسم إلى ثلاثة اصناف من الجينات هي كالتالي :-

ا- **الصنف الأول Class I** :- وهو الصنف المسؤول عن شفرة إنتاج مستضدات الغرس الرئيسية (أي مستضدات التوافق النسيجي الاكبر) والتي من الممكن التعرف عليها مصليا وهي موجودة علي كل الخلايا ذات النواة وكذلك مستضدات الهدف التي تتفاعل معها الخلايا التائية السامة. يمثل هذا الصنف المنطقة الأولى علي الكروموسوم الذي يحمل جينات هذا الصنف (الكروموسوم السادس في الانسان) ويضم هذا الصنف ثلاثة مواقع جينية هي كالتالي :- A, B, C, ومستقبلة الخلايا التائية السامة للخلايا (Tc) التي تتعرف علي مستضدات هذا الصنف هي CD8.

ب- **الصنف الثاني Class II** :- وهو الصنف المسؤول عن شفرة المستضدات التي توجد علي البلاعم الكبيرة (البلعميات الكبيرة) والليمفاويات البائية والتائية المنشطة، وخلايا البشر في الحيونات المنوية، وبعض الخلايا الأخرى العارضة للمستضدات. هذا الصنف هو الصنف الذي ينظم ويحدد حجم الاستجابة المناعية الخلطية المعتمدة علي غدة الثوتة عن طريق دورها في تقديم المستضد وتفاعل الليمفاويات البائية مع الخلايا التائية المساعدة. ويمثل هذا الصنف المنطقة الثانية علي الكروموسوم الذي يحمل جينات هذا الصنف (الكروموسوم السادس) ويضم هذا الصنف خمسة مواقع جينية هي كالتالي ؛ DN, DO, DP, DQ, and DR.

ج- **الصنف الثالث Class III** :- تعتبر مستضدات هذا الصنف غير هامة أو ثانوية (minor) وهي في الغالب بروتينات تفرز بواسطة الخلايا وهي تشمل عوامل وراثية مشفرة لمكونات معينة من بروتينات المتمم (Factor B و C2 و C4) وعامل النخر الورمي وبروتينات الصدمة الحرارية.

أن أهمية مستضدات التوافق النسيجي تنبع من أنها ترشد الجهاز المناعي للتميز بين الذات وغير الذات. حيث ان الليمفاويات التائية المساعدة تتعرف فقط علي المستضدات الغريبة الخارجية (مثل الجراثيم) المرتبطة (المرافقة associated with) بمستضدات الصنف الثاني من مستضدات التوافق النسيجي، بينما استجابة الخلايا التائية السامة للخلايا تحدث فقط في وجود مستضد غريب (مثل الفيروسات) مرتبط بمستضدات التوافق النسيجي من الصنف الأول فوق الخلية الهدف مثل الخلايا المصابة بالفيروس أو المتورمة وهكذا فأن وجود مستضد فيروسي ومستضد التوافق النسيجي من الصنف الأول علي الخلية الهدف يؤدي إلى التعرف علية بواسطة المستقبلات السطحية CD3 و CD8 للخلايا التائية السامة للخلايا مما يؤدي إلى حدوث استجابتها للقيام بدورها المناعي.

Cytotoxic T cells will respond only if a viral antigen is associated with class I MCH antigen on a virally infected cell. The viral antigen plus the class I antigen on the target cell are recognized by CD3 and CD8 receptors, respectively, on the surface of cytotoxic T cells. The Class I antigen alone or the virus alone on a virally infected cell will not cause a response

المستضد الفيروسي المرتبط (المرافق) بمستضد التوافق النسيجي من الصنف الثاني الاستجابة له تقوم بها الخلايا التائية المساعدة (T-helper cells) والتي تستطيع التعرف عليها بواسطة مستقبلاتها السطحية CD3 و CD4.

تصنيف مستضدات الكريات البيضاء البشرية (مستضدات التوافق النسيجي الرئيسية) HLA TYPING :-

حتى يتم تقبل الرقعة أو العضو المنقول يجب أن تكون معقدات التوافق النسيجي للمعطي متوافقة مع مستضدات التوافق النسيجي للمستلم ويسبق كل ذلك التأكد من مطابقة الفصائل الدموية (ABO) للمعطي مع المستلم. وهكذا فأن الغرض من تصنيف الـHLA هو لأجراء فحص التطابق النسيجي بين المتبرع والمستلم وذلك بتشخيص خصوصية الـHLA المكونة للنمط الظاهري (phenotype) أو النمط الوراثي (genotype) ، حيث يتم تحديد مستضدات تجمعات جينات الصنف الأول (HLA-A, B, C) والصنف الثاني (DR) ، بالاختبارات المصلية مثل اختبار التسمم الخلوي الليمفاوي (Lymophocytotoxicity Test) الذي يستعمل لتصنيف جينات التجمعات HLA-A, B, C واختبار المزرعة الليمفاوية المختلطة (Mixed lymphocyte culture) الذي يستعمل لمطابقة الموقع HLA-D. كما يجب أجراء اختبار توافق بين الـHLA الموجودة علي ليمفاويات المعطي مع مصل المريض (المستلم) لمعرفة أن كانت هناك أجسام مضادة سابقة التكوين في مصل المريض والتي في هذا الاختبار سوف تتفاعل مع مستضدات الـHLA علي ليمفاويات المعطي.