مروری بر ناسازگاریهای ایمنولوژیك بعد از عمل جراحی پیوند

مهرداد قدیمی دانشجوی سال ششم رشته دامپزشکی دانشگاه تهران

مقدمه :

امروزه عمل جراحی پیوند یك پدیده کاملاً رایج در علوم پزشکی و تا حدی دامپزشکی است و علاوه بر این توجه بر تکنیك‌های جراحی و پروسه عمل جراحی (که در جای خود بسیار قابل توجه و ستودنی است) و نیز توجه به اصولی در قبل و بعد از عمل جراحی که بیشتر جنبه‌های ایمنولوژیك دارند بسیار با اهمیت میباشد.

در این مقاله سعی شده است تا مختصری در مورد نکات ایمنولوژیك که در ناسازگاریهای بافتی بعد از عمل جراحی مطرح میشود مروری داشته باشیم. حال با توجه به نکات بالا ابتدا به بحث در مورد ساختمان مجتمع پذیرش بافتی می‌پردازیم.

مختصری در مورد مجتمع پذیرش بافتی (MHC) [1]

MHC ناحیه‌ای کروموزومی است که ژنهای آن بصورت خوشه‌ای و در کنار یکدیگر واقع و نقش مهمی در پذیرش پیوند دارند که در انسان [2] HLA نامیده میشود. ژنهای MHC از نظر ساختمانی با مناطق قلمرو ایمنوگلوبولین در ارتباطند و از ابر خانواده ایمنوگلوبولین میباشند و بوسیله یکی از ژنهای کروموزوم شماره 15 تعیین میشوند. در مورد HLA یك جایگاه خاص ژنتیکی مطرح نیست و بوسیله منطقه وسیع کروموزومی کنترل میشوند. پادگنهای MHC در بافتهای متفاوت گسترده‌اند بجز خون که واجد سیستم آنتی‌ژنی ABO است.

ژنهای موجود در مجتمع MHC در ۳ گروه اصلی تقسیم‌بندی میشوند:

۱) MHC-I: این ژنها که به آنها ژنهای دسته I می‌گویند آنتی‌ژنها یا مولکولهای کلاس I را رمز می‌کنند که در دفع پیوند نقش اصلی را به عهده دارند. مولکولهای کلاس I در اکثریت یافته‌های هسته‌دار نمودار شده‌اند.

مولکولهای دسته I گلیکو پروتئین‌های متشکل از دو زنجیره ∝ و B2 میکروگلوبولین میباشند. زنجیره ∝ توسط MHC رمز میشود. ولی زنجیره B2 میکروگلوبولین را ژنهای MHC رمز نمی‌کنند و ساختمانی یکسان در افراد گوناگون دارد.

در انسان ژنهای رمز کننده آنتی‌ژن HLA-I بوسیله ۳ منطقه ژنتیکی (لوکوس) به نامهای HLA-A و HLA-B و HLA-C تعیین میگردند. (که در روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره 6 قرار گرفته‌اند).

مولکولهای دسته A روی تمامی سلولهای هسته‌دار و نیز روی پلاکتها وجود دارند و نقش اصلی آنها اینست که بعنوان عناصر محدود کننده عمل لمفوسیت T مسمومیت یافته‌ای عمل می‌کنند. بدین معنی که پذیرنده آنتی‌ژنی یاخته‌های T مسمومیت یافته‌ای، پادگن را تنها موقعی می‌شناسند که همراه با ملکول دسته I باشد و متعاقب این شناسائی است که این یاخته‌ها نقش ضد ویروسی - ضد توموری و ضد پیوندی را اعمال می‌کنند.

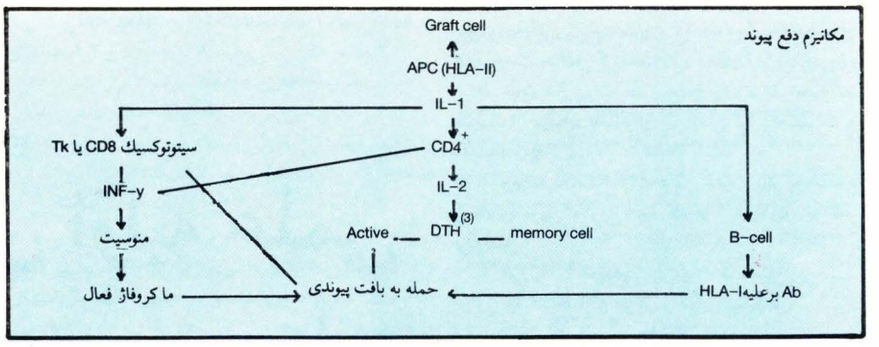
۲) MHC-II این ژنها که به ژنهای دسته II معروفند ملکولهای دسته II یا Ag Ia (در موش) را تولید می‌کنند.

ملکولهای کلاس II از دو زنجیره ∝ و B تشکیل شده که هر دو توسط MHC رمز میشوند. ملکولهای دسته II در مقایسه با ملکولهای دسته I از توزیع سلولی محدودتری برخوردارند. و بیشتر روی سلولهای B، سلولهای APC (سلولهای عرضه کننده پادگن) و سلولهای T فعال شده یافت میشوند. ملکولهای دسته II در داخل پرده سطحی یاخته‌های پذیرای ایمنی از جمله ماکروفاژ - مونوسیت - لمفوسیت T استراحتی، لمفوسیت T فعال شده و مخصوصاً لمفوسیتهای B- یاخته‌های شجری و برخی سلولهای پوششی وجود دارد.

تعدادی از سلولها تحت اثر عواملی از قبیل انترفرون گاما (INF-γ) ملکولهای دسته II را ظاهر میکنند از جمله استروسیت‌ها و میکروگلیاهای موجود در سیستم عصبی مرکزی، سلولهای اندوتلیال مویرگها، تعدادی از سلولهای پوششی تیروئید و کراتینوسیت‌ها.

اساساً ملکولهای کلاس II به عنوان عناصر محدود کننده لمفوسیت T4 عمل می‌نمایند. یعنی پذیرنده‌های موجود در روی $CD4^+$ Ag را در ارتباط با ملکولهای کلاس II می‌شناسند: ملکولهای کلاس II به قطعات پپتیدی Ag متصل شده و آنها را به T-cell عرضه می‌نمایند. شناخت ملکولهای دسته II به اضافه Ag توسط T4 منجر به فعال شدن، تکثیر و تولید لمفوکین‌ها توسط آن میشود.

۳) MHC-III: ژنهای دسته III در پاسخ ایمنی دخالت



مستقیم ندارند. آنها برخی از اجزای عامل مکمل را رمز می‌کنند.

یکی از تفاوتهای فرآورده‌های کلاس III با ملکولهای کلاس I و II اینست که اینها به سطح سلول اتصال ندارند بلکه یکسری پروتئین‌های مجلول سرمی اند که در مسیر عامل مکمل بکار میروند [ژنهایی که پروتئین‌های C4,C2 عامل مکمل توسط اینها رمز میشوند و بین مناطق HLA-B, HLA-DR (در انسان) قرار گرفته‌اند].

۴) ژنهای دیگری نیز در MHC واقعند که مهمترین آنها ژنهای رمز کننده عامل نکروزتوموری ∝ و B میباشند.

نحوه توارث ژنهای ناحیه MHC:

با توجه به اینکه هر فرد حداکثر دو آلل در هر جایگاه دارد (یکی روی هرکروموزوم) و با عنایت به تنوع آللی وسیع موجود در جایگاههای سیستم MHC احتمال یکسان بودن آلل‌های یك جایگاه در دو فرد یك گونه کم است و بنابراین پلی مورفیسم وسیع ملکولی (یعنی تنوع وسیع فراورده‌های حاصل از MHC) در سطح جمعیت ایجاد می‌شود (سبب می‌شود که ملکولهای فوق در افراد یك گونه کمتر از مشابهت کامل برخوردار باشند) و همین تنوع و پلی مورفیسم است که مانع پذیرش پیوند داخل گونه مگر در موارد خاص می‌شود.

مکانیزم دفع پیوند:

دلایل موجود حاکی از آن است که سلولهای مسافر موجود در جریان خون (سلولهای APC) که به نسج پیوندی میرسند اولین محرك این سلسله حوادث است. این سلولها که دارای HLA-II میباشند در درجه اول سلولهای اندریتیك و به میزان کمتر مونوسیتها هستند. این سلولها برای عرضه آنتی‌ژن قابل شناسائی به لمفوسیتها ضروری میباشند.

سلولهای عرضه کننده Ag سیگنال دومی را به نام IL-1 نیز فراهم می‌آورند که در برانگیختن فعالیت لمفوسیتها نقش ایفاء می‌نمایند.

همچنین انترفرون گاما باعث تشدید تظاهر HLA-DR، HLA-B و HLA-A و حساسیت بافت پیوندی را نسبت به T-effector افزایش میدهد.

نکات ضروری که باید قبل از پیوند رعایت گردد:

ارزشیابی ایمنولوژیك قبل از پیوند شامل تعیین گروه خونی ABO و تست سازگاری نسجی و تعیین وجود حساسیت قبلی نسبت به آنتی‌ژنهای HLA یا MHC (که در مورد سگ Ag های [۴] DLA است) در بیمار باید صورت گیرد.

همچنین در پیوند کلیه بیمارانی که در مرحله آخر بیماری کلیوی هستند اصولاً برای پیوند کلیه در نظر گرفته میشوند. چنانچه ناسازگاریهای گروه خونی بین دهنده و گیرنده پیوند وجود داشته باشد خطر اینکه ایزوهماگلوتنین‌هائی که از قبل تولید شده به آندوتلیوم عروق آسیب برساند و در محل واکنش‌های انعقادی خون را فعال کرده که منجر به رد سریع پیوند بشود. در صورتی که ناسازگاری ABO وجود داشته باشد میتوان بوسیله پلاسموفورزیتیز Ab ضد B,Ag یا O را کاهش داد یا به وسیله سیکلوفسفامید از تولید Ab بیشتر جلوگیری کرد.

در مورد پیوند قلب، پیوند در مراحل پیشرفته بیماری و در صورتی که به هیچ وجه به معالجات طبی پاسخ نمی‌دهد مجاز به عمل پیوند است. دهنده قلب حتماً باید فردی جوانتر از ۴۰ سال بوده که مرگ مغزی وی تائید گشته و بیماری قلبی زمینه‌ای نداشته باشد.

تعیین Ag های سیستم HLA انسانی (DLA سگ) قبل از پیوند:

بر روی تمام گیرنده و دهنده‌های پیوند بایستی تستی جهت تعیین Ag های HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ (و در مورد سگ DLA-A, DLA-B, DLA-C و همین‌طور DLA-III, DLA-II) صورت بگیرد.

یك مشکل کلینیکی که معمول است مربوط میشود به انتخاب یك فرد از میان چند دهنده پیوند که بافت سازگار دارند. برای حل این مشکل از تست سلولی MIC (Mixed Lymphocyte Culture) استفاده میشود.

تست MLC در واقع رشد سلولهای گیرنده پیوند را در پاسخ به یك ژن ناسازگار DR و DQ بررسی میکند.

برخورد قبلی با آنتی‌ژنهای پیوندی منجر به حساس شدن فرد، و تولید آنتی بادیهای سیتوتوکسیك علیه آنتی‌ژنهای HLA (و یا DLA) میشود که برای این منظور از آزمایش Cross Match جهت شناسائی آنتی بادیهای از پیش ساخته شده علیه آنتی‌ژنهای HLA شخص دهنده پیوند صورت میگیرد.

امروزه اخذ تصمیم پیرامون مناسب بودن عضو در پیوند کبد فقط براساس نوع آنتی‌ژن ABO و اندازه عضو و نه HLA matching صورت میگیرد. تاکنون فقط گزارشات محدودی از دفع پیوند فوق حاد گزارش شده است. علت مقاومت آشکار کبد در قبال دفع فوق حاد ناشناخته است. حدس زده میشود که دفع فوق حاد براساس حضور Ab از پیش ساخته شده برضد آندوتلیوم صورت گیرد و بعلت ساختمان عروق منحصر به فرد کبد آثار این Ab ها ناچیز میباشد.

مهار ایمنی بعد از پیوند:

مهار ایمنی استاندارد جهت پیگیری از دفع پیوند شامل کورتیکوستروئیدها و مهار کننده‌های دیگری که براساس تیپ آلوگراف و سازگاری بافتی انتخاب خواهد شد میباشد.

۱- سیکلوسپورین: یك متابولیت قارچی است و فعالیت خود را با کاهش فعالیت لنفوسیتی با واسطه IL-2 انجام میدهد.

۲- ازاتیوپرین: آنتی متابولیتی است که از تشکیل DNA جدید در سلولهای درحال تکثیر جلوگیری و اغلب همراه سیکلوسپورین داده میشود. آلترنا تیوآزاتیوپرین سیکلوفسفامید که برخلاف آزاتیوپرین خاصیت هپاتوتوکسیته ندارد.

۳- کورتیکوستروئیدها: کورتونها ظرفیت APC جهت بروز آنتی ژنهای HLA-II و آزادی IL-1 را کاهش میدهد همچنین از فعال شدن T-cell ها نسبت به بافت پیوندی جلوگیری کرده و از تولید IL-2 جلوگیری می‌نماید.

پاورقی‌ها:

1)- Major histo compatability complex

2)- Human Lukocyte Antigen

3)- DTH= Delayed-Type- Hypersensitivity

منابع مورد استفاده:

۱- تاج‌بخش حسن (۱۳۷۰)، ایمنی شناسی بنیادی - انتشارات دانشگاه تهران - چاپ پنجم

۲- ربانی خوراسگانی محمد (۱۳۷۰)، نگرشی بر مجتمع اصلی پذیرش بافتی (MHC) در حیوانات اهلی، از انتشارات دوره‌های تخصصی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران.

۳- کیهانی عبدالحسین، صراف‌نژاد - عبدالفتاح واشتیاقی، رامین (۱۳۶۶)، اصول ایمنولوژی دکتر دیوان. رویت دفتر جهاد دانشگاهی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- کیهانی عبدالحسین و همکاران (۱۳۶۷)، ایمنولوژی بالینی، دفتر جهاد دانشگاهی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران.