

Immunodeficiency and AIDS

علیرضا میشیان محسن خاکساری بردیا محمدپور مهدی عبدلی علی مهرارا فاطمه بوساک

D.Stitis دکتر نجات الهی، منبع کتاب ایمنی شناسی پزشکی

نقص ایمنی به معنای عدم کفایت سیستم ایمنی در دفاع در برابر عوامل بیگانه مخصوصا میکروارگانیسم هاست.

بیماری های نقص ایمنی به دو دسته تقسیم میشوند:

نقص ایمنی اولیه **primary**: تمام نقص های ایمنی اولیه، نقص ژنتیکی هست. یعنی شخص آنها را به طور مادر زادی دارد

نقص ایمنی ثانویه **acquired or secondary**: نقص ایمنی ثانویه بر اثر یکسری فاکتور هایی بوجود می آید. در ابتدا شخص مبتلا نیست و جنبه ژنتیکی ندارد. مثل سرطان، **malnutrition** و یا یکسری ویروس ها مثل **HIV**

سیستم ایمنی چهار جزء یا **component** اصلی دارد که هر **component** مستقلا یا با تعامل با دیگر اعضا عمل میکند.

۱. **B cells (anti body mediated)**

۲. **T cells (cell mediated)**

۳. فاگوسیت ها

۴. سیستم کامپلمان

وقتی صحبت از نقص ایمنی میشود منظور نقص در یک یا تعدادی از این component هاست، به گونه ای که:

✓ اگر نقص در تولید/انتی بادی (همان نقص در **B cell** ها) باشد بیشتر بیماری های باکتریایی مشاهده میکنیم زیرا بیشتر عفونت های باکتریایی مربوط به باکتری های خارج سلولی اند و دفاع در برابر این باکتری ها به شکل انتی بادی است.

✓ اگر نقص سلولی (همان نقص در **T cell** ها یا **cellular deficiency**) باشد بیشتر عفونت های **viral , fungal , protozoal** میگیرند زیرا دفاع در برابر اینها دفاع سلولی است پس این افراد بیشتر **chronic infections** ها را میگیرند.

✓ اگر نقص در **complement system** و فاگوسیت ها باشد عفونت های باکتریایی غیر معمول یا **opportunistic infection** میگیرند زیرا فاگوسیت ها و کامپلمان مربوط به خط دفاعی دفاع ذاتی (خط اول دفاعی بدن) هستند و کسی که اینها را نداشته باشد عفونت های غیر معمول میگیرد زیرا در حالت طبیعی این دو سیستم از این عفونت ها جلوگیری میکنند.^۱

^۱ این نواریون کلا به سری بیماریه، توصیه میشه اسم بیماری ها رو با دقت بیشتری بخونین و فقط خلاصه اسم ها رو حفظ نکنین، چون بیشتر این اسم ها معنی دارن

برای اینکه دسته بندی بیماری ها رو قاطعی نکنین میتونین دیاگرامی که براتون نوشتیم رو بذارین کنار دستتون (ص ۱۴)

Antibody (B cell)immunodeficiency Disorders:

تمام این نقص های انتی بادی، جنبه ارثی و مادرزادی دارند و ژنتیکی هستند، یعنی primary disorder. اگر complete باشد یعنی شخص کلاً هیچ انتی بادی ای تولید نمی کند اما می تواند selective باشد یعنی برخی انتی بادی ها را تولید کند و برخی را تولید نکند. چند بیماری از این دسته را بررسی میکنیم:

1. 1x-linked a-gammaglobulinemia (Brutons disease) Or XLA^۲

در این بیماری گاماگلوبولین تولید نمی شود. این بیماری چون وابسته به X ست بیشتر در پسر بچه ها دیده می شود. وقتی کودک به سن پنج یا شش ماهگی میرسد ما عفونت ها چرکی مکرر را میبینیم (recurrent pyogenic infections)

در این بچه ها مقدار IgG کمتر از 200 MG/DL^۳ در خون میشود و انتی بادی های دیگر (IgM, IgA, IgD, IgE) وجود نداشته یا بسیار کم اند. با گرفتن بیوپسی از گره لنفاوی میبینیم سلول های B در germinal center وجود ندارند.

در pre B cell, bone marrow تحت تاثیر آنزیم Burton tyrosine kinase Or BTK به سلول B تبدیل میشود که این آنزیم در کودکان XLA یا اصلاً تولید نمیشود (نبودن B cells) یا اینکه مقدار تولیدش بسیار کم است (مقدار کم سلول های B)

تشخیص XLA:

A. تست مبتنی بر نبودن پنج کلاس ایمونوگلوبین:

الکتروفورز پروتئین های سرم کودک و اندازه گیری میزان ایمونوگلوبولین آن. که در این بیماران total immunoglobulin کمتر از ۲۵۰ MG/DL است و سطح IgG که مهمترین ایمونوگلوبولین برای مبارزه با باکتری ها است، معمولاً کمتر از MG/DL است.

B. Isohemagglutinin titer

(ما انتی بادی های ضد گروه خونی که شخص به طور طبیعی دارد را Isohemagglutinin میگوییم مثلاً کسی که گروه خونی B است در گروه خونی او antiA وجود دارد و این antiA از نوع IgM است.)

به طور طبیعی وقتی Isohemagglutinin را در شخصی اندازه گیری میکنیم سطح آن بالا است به طوری که وقتی ما سرم فرد نرمال را رقیق میکنیم، از رقیق سازی با نسبت یک به دو تا 1/32 تست Isohemagglutinin جواب مثبت میدهد ولی در کودک XLA سرم شخص فقط در رقیق سازی به نسبت 1/2 و یا 1/4 جواب میدهد. پس میتوان نتیجه گرفت که میزان تیترا Isohemagglutinin در خون این بیماران کم است.

C. Schick test

یکی از واکسن های تزریقی به کودکان واکسن DPT است (واکسن سه گانه diphtheria , pertussis , tetanus)

کودکان + XLA، به علت نقصی که در تولید آنتی بادی دارند، اگر یک diphtheria toxin را زیر پوست subcutaneous تزریق کنیم marked local reaction اتفاق میافتد، یعنی قسمت هایی قرمز و متورم میشود زیرا آنتی بادی برا خنثی کردن آن ایجاد نشده است.

^۲ Agammaglobuline یعنی فاقد gammaglobuline

^۳ Milligram per Deciliters

ELISA test .D

ما میتوانیم سرم کودک را در آزمایشگاه بررسی کنیم که آیا آنتی توکسین diphtheria و tetanus وجود دارد یا خیر. (بررسی حضور آنتی توکسین دیفتیری و تنانی)

در واقع این دو تست (ELISA /schick) هر دو به دنبال antitoxin هستند با این تفاوت که تست schick در بدن کودک است (in-vivo) و در تست ELISA در آزمایشگاه معلوم میشود (in-vitro). عدم حضور آنتی توکسین ها یعنی کودک به واکسن جواب نداده و XLA است.

E. B cell count

درمان XLA:

به صورت کلی هر گاه total ایمنوگلوبولین ها کمتر از ۳۰۰ MG/DL باشد و میزان IgG هم کمتر از ۲۵۰ MG/DL باشد، تزریق گاماگلوبولین را ضروری میدانند و در واقع شخص دارای نقص ایمنی است (immuno deficiency)

درمان XLA هم، همان تزریق است

2. Transient Hypogammaglobinemia of Infancy (THI)

این بیماری نیز مثل XLA، مربوط به نقص ایمنی در B Cell ها است. البته در بیماری XLA اصلاً گاماگلوبولین تولید نمی شد اما در این بیماری مقادیر کمی از گاماگلوبولین دیده می شود (hypo_IG)، بیماری موقتی و زودگذر بوده و در نوزادان نیز ایجاد می شود.

به صورت کلی سطوح آنتی بادی های مادری در سرم کودکان بین ۵ تا ۶ ماهه شروع به کاهش می کند پس نسبت به عفونت ها آسیب پذیرتر می گردند البته این آسیب پذیری کوتاه مدت است، زیرا خود بدن کودک تولید آنتی بادی می کند. اما متأسفانه در گروهی از کودکان ممکن است به طور موقت IgG نتوانند بسازند، این مشکل معمولاً از ۵-۶ ماهگی تا حدود ۲۴-۱۸ ماهگی ادامه پیدا کرده و سپس برطرف می گردد. طی این بازه به کودک IVIG (ایمینوگلوبولین درون رگی) تزریق می گردد تا دچار عفونت نشود.

علت ایجاد بیماری :

در این بیماری هم B cell هایی نرمال و هم سطوح کاملاً نرمالی از IgM و IgA در فرد مشاهده می کنیم (برخلاف XLA) و مشکل اصلی و علت بیماری بدلیل بوجود نقص در تعداد و عملکرد T helper cell ها است. پس نبود به اندازه کمک این سلول ها به لنفوسیت ها سبب کاهش میزان IgG می گردد.

3. Common Variable immunodeficiency (Acquired Hypogammaglobinemia)

نقص ایمنی متغیر مشترک یا CVID :

*تمام بیماری های مربوط به نقص B cell ها یا تولید آنتی بادی، جزو Primary Immunodeficiency دسته بندی می کردند اما بدلیل بروز این بیماری در سنین ۳۵-۱۵ سالگی (یا حتی کمتر) در قدیم اکتسابی محسوب می شد (چون در ابتدای تولد و کودکی نقص ایمنی نداشت و کاملاً نرمال بود) لفظ variable در اسم بیماری به همین دلیل سن بروز بیماری است. اما مشخص شد بیماری primary است ولی ژن بعداً بروز می کند.

سطح کلی ایمنوگلوبین ها کمتر از ۳۰۰ (و مقدار IgG کمتر از ۲۵۰ MG/DL) شده و شخص مستعد بیماری های خود ایمنی و عفونت هایی مانند عفونت چرکی مکرر (با شروع سنی متفاوت) می شود.

* با این که B CELL ها تعدادی نرمال دارند ولی فعالیتی ناقص از خود بروز می کنند زیرا در B-Cell development خود به مشکل بر می خورند. در T HELPER ها نیز هم عملکردی ناقص و هم تعدادی کمتر از نرمال مشاهده می شود.

• Combined immunodeficiency ها هم از نظر تعداد و هم عملکرد B,T-Cells مشکل دارند

4. Selective IgA Deficiency

یک بیماری ژنتیکی بالاترین شیوع را با نسبت شیوع ۱ به ۷۰۰ دارد. بیماری بدلیل وجود نقص در تمایز پلاسماسل به IgA plasma cell ایجاد می شود. افراد دارای این بیماری علایمی از خود نشان میدهند مانند ابتلای زیاد به آلرژی، بیماری های دستگاه گوارش gastrointestinal infection و تنفس syno-pulmonary infection و بیماری های خود ایمنی autoimmune. مشاهده شد که نسبت این بیماری در افرادی که داروی ضد سرع (فنیوتوئین) مصرف میکنند، بیشتر از نرمال می باشد. (این دارو می تواند بروز ژن را تسریع کند)

پس از بررسی های ژنوتایپی مشخص گردید که افرادی که HLA-A1, HLA-A2, HLA-B8, HLA-DW3 هستند احتمال بیشتری برای گرفتن این بیماری دارند.

* این افراد علاوه بر IgA defficence بودن علیه آن آنتی بادی نیز ترشح میکنند پس تزریق IgA به فرد حاصلی ندارد.

5. Selective IgM Deficiency

فقط نقص در تولید IgM دارند. بیماری ای نادر بوده و در صورت وقوع شخص دچار عفونت های چرکی مکرر recurrent pyogenic infection می گردد و آنتی بادی های دیگر شخص نرمال اند

6. Selective Deficiency of IgG Subclasses (IgG2 and IgG3 mostly):

IgG2 Deficiency: دچار عفونت های مکرر سینوسی- ریوی recurrent synopulmonary infections یا ذات الریه pneumonia می گردد. همچنین فرد پاسخی به آنتی ژن های پلی ساکاریدی باکتری ها و توکسوئید های آن ها (دیفتی و تتانوس) نمی دهد. تمام این پاسخ ها به خاطر IgG2 است

IgG3 Deficiency: فرد مستعد عفونت های تنفسی و بیماری های خود ایمنی است.

7. Immunodeficiency with hyper IgM :

در این بیماری مقادیر IgA و IgG کمتر از حد نرمال است (deficiency) اما مقدار IgM می تواند هم نرمال باشد هم بیشتر از حد معمول. در ابتدا تصور می شد که این بیماری X - Linked باشد اما مشخص شد که نیست چون نسبت بروز در دختر ها و پسر ها برابر است.

Cellular immunodeficiencies (T cell immunodeficiency disorders)

➤ Digeorge syndrome

حاشیه: سندرم یک بیماری با درگیری چند ارگان است ولی disease یعنی درگیری یک ارگان

مهم‌ترین بیماری این دسته، سندرم Digeorge است. یکی از نشانه‌های این سندرم، congenital thymic aplasia/hypoplasia است که در آن تیموس به صورت مادرزادی تکامل پیدا نمی‌کند یا تکامل آن خیلی کم است. در این بیماران موارد زیر دیده می‌شود:

- lymphopenia (decreased number of T cells)
- hypocalcemia
- facial abnormality
- congenital heart disease

طبق کتاب Stitis فعالیت آنتی بادی این بیماران نرمال است و فعالیت t-cell ها دچار مشکل است؛ اما در کتاب abul abbas ذکر شده که فعالیت آنتی بادی هم دچار نقص است (در حالت اول، نقص فعالیت T cell ها در زمینه‌ی تکثیر پیدا کردن و واکنش دادن کاهش پیدا می‌کند و کمک کردن به فعالیت B cell ها به صورت نرمال است؛ در صورتی که در حالت دوم نقص T cell ها بر روی فعالیت B cell ها هم اثر می‌گذارد).

تشخیص سندرم Digeorge :

۱. LTT (Lymphocyte transformation test)

در حالت طبیعی، T cell ها باید به mitogen هایی مانند phytohemagglutinin واکنش نشان دهند و در صورتی که کنار mitogen قرار بگیرند، شروع به transform می‌کنند، زیاد می‌شوند و واکنش نشان می‌دهند؛ در حالی که در بیمار Digeorge فرآیند transformation رخ نمی‌دهد و تست LTT آن ها منفی است.

۲. DTH skin test (Delayed-type hypersensitivity test)

در این تست به کودک tuberculin تزریق می‌کنند و در صورت مشاهده‌ی قرمزی و تورم، بیماری Digeorge تایید می‌شود.

تنها راه درمان این بیماری پیوند تیموس جنینی است که باید تیموس جنین سقط شده را که شرایط پیوند را داشته باشد، به بیمار پیوند زد (که درمانی عملی نیست).

Combined antibody (B cell) and cellular (T cell) immunodeficiency disorder

1. SCID (Severe combined immunodeficiency disease)

در این بیماران در حدود ۳ ماهگی شروع بیماری های ویروسی، قارچی و باکتریایی مثل oral candidiasis و recurrent diarrhea دیده می شود. B cell ها و T cell ها از نظر تعداد کم هستند و از نظر function هم، نقص دارند. تحقیقات نشان داده که در ۵۰٪ موارد بیماری، زنجیره γ گیرنده IL-2 دچار جهش شده است (IL-2 مسئول B cell, T cell, NK cell proliferation است) و IL-2 نمی تواند به آن متصل شود؛ بنابراین B cell, T cell, NK cell ها تکثیر نمی شوند. گیرنده IL-2 برای IL4, IL7, IL9 و IL15 نیز به عنوان گیرنده عمل می کند و اعمال این سایتوکاین ها هم مختل می شود؛ در نتیجه نقص شدید ایمنی اتفاق می افتد.

علت دیگر SCID می تواند نقص در lymphoid stem cell باشد. همچنین نقص در آنزیم های purine nucleophosphatase و adenosine deaminase باعث تجمع GTP و ATP می شود که برای B cell ها و T cell ها سمی است. باعث از بین رفتن آن ها می شود. علت دیگر SCID نقص در RAG1 و RAG2 است که باعث می شود V-D-J recombination اتفاق نیافتد. از علل دیگر این بیماری می توان به cytokine synthesis defect و receptor/ transduction defect surface (سایتوکاین به گیرنده متصل می شود ولی پیام آن به داخل سلول منتقل نمی شود) اشاره کرد.

2. MHC class I or II deficiency (Bare lymphocyte syndrome)

این قسمت رو باید از کتاب Stitis مطالعه کنیم (استاد توضیحی راجع به بیماری ندادن ولی یک اسلاید در موردش هست که براتون قرار دادیم).

MHC class I or II deficiency (Bare lymphocyte syndrome)

- Another kind of Combined disorders
- Class I or class II HLA antigens (or both) absent or markedly decreased
- Class II
- Immunologic features similar to combined immunodeficiencies (B & T cell function decreases)
- Both presence and absence of class II genes has been found
- Defect: abnormality of the **class II regulatory gene** or deficiency in a **DNA binding protein** which is implicated in **class II gene transcription**
- Bare lymphocyte syndrome-class I is less common than class II deficiency → recurrent respiratory infections
- Defect: mutations of a gene on chromosome 6 that encodes **TAP transporter** needed for class I expression.

3. Wiskott-Aldrich Syndrome

این بیماری با thrombocytopenia (خونریزی های مویرگی زیر پوستی و کبودی های سطحی) و eczema همراه است و cell ها و T cell ها از نظر تعداد کم هستند و از نظر function هم، نقص دارند. این سندرم X-linked است و در پسرها بیشتر مشاهده می شود. در این بیماران عفونت های چرکی مکرر دیده می شود.

از نظر ایمنی، حجم پلاکت ها در خون کاهش می یابد و به آنتی ژن های پلی ساکاریدی، پاسخ آنتی بادی داده نمی شود. همچنین کاهش IgM و افزایش IgA و IgE دیده می شود. نقص عملکرد T cell ها باعث می شود شخص نسبت به سرطان و بیماری های autoimmune می شود.

این بیماری در حدود ۱ سالگی همراه با عفونت های باکتریایی مکرر به فرم های گوش میانی (otitis media)، ذات الریه و مننژیت مشاهده می شود (تشخیص باید حتما همراه با thrombocytopenia و eczema باشد).

علت بیماری جهش در ژن WAS است. این ژن پروتئین WAS را تولید می کند که در signal transduction و T cell development نقش دارد و جهش در آن باعث سندرم Wiskott-Aldrich می شود.

4. Ataxia Telangiectasia

ataxia به معنای عملکرد بدون هماهنگی ماهیچه هاست. برای اینکه حرکتی اتفاق بیفتد باید چند ماهیچه با هم کار کنند .

بنابر این در کودکان هایی که آتاکسی میبینیم حرکات هماهنگ و نرمال نیستند . مخصوصا حرکت چشم کودک (مثلا از زاویه ای به زاویه دیگر) حالت نرمال ندارد.

همچنین telangiectasia در این بیماری به معنای گشاد شدن مویرگ هاست خون زیادی به چشم می آید و نقاط سیاهرنگی در چشم به خاطر تجمع خون مشاهده میشود. (most in conjunctiva , nose , ear)

از نظر ایمونولوژیکی موارد زیر رخ می دهد:

- selective IgA deficiency
- T-cell function decrease
- Abnormality in B-cell immunity

اینجا ژنی وجود دارد به نام ataxia-telangiectasia که این ژن نرمال نیست و باعث ایجاد این مشکلات شده است (اتوزومال recessive)

این بیماری یک سندروم با مشکلات: (۱) نورولوژیک (۲) عروقی vascular (۳) غدد داخلی endocrine (۴) اینرمالیتی های سیستم ایمنی است.

Phagocytic dysfunction diseases

1. Neutropenia

در تست CBC یا complete blood count تعداد سلول های خونی مجزا شمرده و اعلام می شود

اگر تعداد نوتروفیل های او کاهش یافته باشد و علاوه بر آن همین تعداد کم موجود فعالیت ندارد یعنی در این ها سوپراکسید (یا اکسیژن با بار منفی که خاصیت میکروب کشی قوی دارد) در این گروه تولید نمیشود و نمیتوانند میکروب ها را بکشند. در این گروه میگوییم نقص فاگوسیتی رخ داده است.

* این بیماری commonترین بیماری این دسته است.

2. CGD(Chronic Granulomatosis disease)

در ۶۵ درصد موارد این بیماری وابسته به ژن X و در ۳۵ درصد موارد اوتوزومال است.

نقص در یک آنزیم به نام NADPH Oxidase در گرانولوسیت و مونوسیت هاست که به دنبال آن هیدروژن پراکسید و اکسیژن با بار منفی یا سوپر اکسید ایجاد نمیشود که باید تولید شوند تا سلول بتواند فعالیت میکروب کشی داشته باشد. (انفجار تنفسی در گرانولوسایت ها اتفاق نمی افتد)

AIDS: Acquired immune deficiency Syndrome

این بیماری Combined Immune Deficiency است که هم B cell و هم T cell مشکل پیدا میکند.

علت این سندروم ویروسی از گروه رتروویروس هاست که به آن HIV(human immunodeficiency virus) میگویند که این ویروس فقط میتواند انسان را بیمار کند و اگر این ویروس را با هر دوزی به بقیه حیوانات تزریق کنیم نمیتواند بیماری ایجاد کند. علت آن اینست که گیرنده هایی ویروس دارد که با گیرنده های انسانی مطابقت دارد و با سلول های حیوانات دیگر مچ نمیشود.

ویروسی دیگر داریم به نام SIV که میتواند شامپانزه را بیمار کند و سندرومی شبیه ایدز در شامپانزه ایجاد کند.

یکی از مشکلات اساسی ما اینست که ما مدل حیوانی برای مطالعه و بررسی این ویروس نداریم. کاری که انجام دادند اینست که یک سری ویروس های ساختگی به نام SHIV در ست کردند که مقداری از ژنوم SIV و HIV دارد که بتواند برخی مشکلاتی HIV ایجاد میکند را در شامپانزه ایجاد کند تا بتوان مقداری مطالعه بیشتری در رابطه به HIV کرد.

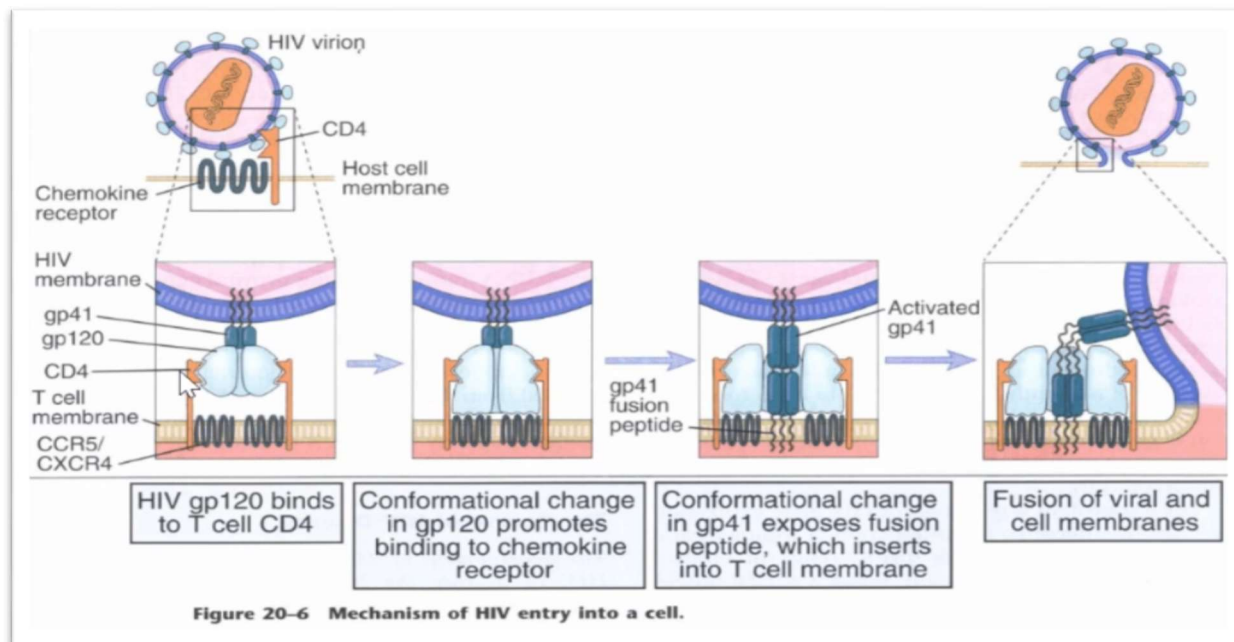
HIV از انسان به انسان از طریق خون و مخاط (انتقال خونی یا Sexual contact از طریق مخاط) منتقل میشود و راه دیگری برای انتقال آن وجود ندارد.

ایدز تنظیم سیستم ایمنی را به مقدار زیادی به هم میریزد و شخص به عفونت های فرصت طلب opportunistic بسیار مستعد میشود. ما همواره در معرض بسیاری از میکروب ها و قارچ ها هستیم و سیستم ایمنی ما را محافظت میکند و به دلیل فعالیت ایمنی و ماکروفاژ های فعال باعث نابودی این

موارد بیماری را می‌شود و اما کسی که مبتلا به ایدز است به خاطر ضعف شدید سیستم ایمنی همین اسپور قارچ در هوای تنفسی می‌تواند در ریه fungal ball ایجاد کند و موجب عفونت شدید قارچی ریه ایجاد شود.

اشکال اساسی اینست که HIV به CD4 T cell حمله می‌کند و این سلول‌ها در راس سیستم ایمنی هستند و بقیه سیستم را کنترل می‌کنند. این سلول‌ها با ترشح سیتوکاین‌ها هم باعث افزایش گروه خود و هم کنترل و گسترش CD8‌ها می‌شوند و وقتی که CD4 توسط HIV الوده شود و از بین رود دیگر سلولی برای تنظیم و فرمان دهی تکثیر سایر سلول‌ها نیست و ضعف شدید ایمنی رخ می‌دهد. چه ایمنی هومورال چه سلولی در دو بازوی دفاع ایمنی نقص شدید ایجاد شده و بیماری پیشرفت می‌کند.

چطور توسط ویروس infection اتفاق می‌افتد؟



در شکل تصویر ویروس HIV را مشاهده می‌کنید، برجستگی‌های آبی کمرنگی روی سطح ویروس وجود دارد که در واقع gp120 ویروس اند و به وسیله ی یک رابط کوچک به غشای ویروس وصل شده اند و این رابط gp41 می‌باشد. غشای آبی رنگ که می‌بینیم همان غشای ویروس است در قسمت پائین شکل سلول CD4+ است. (وقتی به سلول CD4+ می‌گوییم یعنی سلول مولکول CD4 را بر روی سطح خود دارد).

همان طور که میدانید در بدن یک سری سلول‌ها CD4+ اند، از جمله: T cell‌های CD4+، ماکروفاژها هم CD4+ اند و هم چنین دندریتیک سلول‌ها. ویروس برای ورود به این سلول‌ها باید به مارکر CD4 روی سطح این سلول‌ها متصل شود. بر روی غشای سلول CD4+ ما Chemokine receptor ها را داریم: CCR5 و CXCR4

در یک زمان سلول نمی‌تواند هر دوی این chemokine receptor ها را داشته باشد ولی می‌تواند CCR5 از به CXCR4 سویچ کند. ویروس به سلول نزدیک می‌شود و در اولین اتفاق، مولکول CD4 با gp120 تماس پیدا می‌کند.

بسیاری از دانشمندان حوزه ی ایمنی و فارماکولوژی تلاش کرده اند که جلوی این اتصال را بگیرند و به این منظور یک سری blocker تولید کرده اند. ولی بعداً متوجه شدند که ساخت این blocker بی‌فایده است زیرا ویروس HIV مدام در حال جهش است و در نتیجه ساختمان gp120 مدام در

حال تغییر است. عده ای دیگر بر این بودند که مارکر CD4 را ببینند (به منظور جلوگیری از تماس با gp 120) ولی این هم امکان پذیر نیست زیرا، بسیاری از اعمال سلول را مختل میکند. در سال 2010 قسمت هایی از gp120 پیدا شد که با وجود اینکه مرتباً ژنوم سلول در حال تغییر است ولی آن قسمت ها در تمام strain های متفاوت سلول HIV ثابت بوده اند. این قسمت ها conserve sequence نام دارند. هم اکنون دانشمندان در حال تهیه ی blocker ها یا آنتی بادی هایی اند که به این conserve sequence ها بچسبند و از انتقال بیماری جلوگیری کنند.

پس در مرحله اول پس از اتصال gp120 به CD4 یک Conformational change در gp120 اتفاق می افتد و پس از آن conformational change دوم در gp41 اتفاق می افتد و gp41 به غشای سلول متصل میشود. به gp41 میگوییم fusion peptide چون وقتی به غشای سلول اتصال پیدا میکند باعث یکی شدن غشای سلول و غشای ویروس می شود و یک کانال تشکیل میشود و حالا ویروس میتواند ماده ی ژنتیکی اش را وارد سلول بکند. پس از اینکه ماده ی ژنتیکی ویروس وارد سلول شد و تکثیر پیدا کرد میتواند باعث پاره شدن سلول شود. محققین بر آن شده اند که موادی بسازند که جلوی اتصال gp120 به chemokine receptor ها را بگیرد که مرحله سوم اتفاق نیفتد ولی باز م موفق نشدند چون با جهش ویروس ناحیه ی gp120 که به chemokine receptor متصل میشود تغییر میکند و طبیعتاً blocker ها هم عمل نخواهند کرد. عده ای دیگر میخواستند جلوی gp41 را بگیرند تا از یکی شدن غشای ویروس و سلول جلوگیری کنند ولی خب با جهش ویروس gp41 هم تغییر میکند و کارشان بی تاثیر بود ولی خوشبختانه تا به الان در gp41 هم conserve sequence پیدا شده است و دانشمندان در حال تحقیق بر روی این جایگاه ها اند.

وقتی ویروس وارد سلول میشود چه اتفاقی می افتد؟

اگر ویروس از طریق خون وارد شده باشد اولین سلول های CD4+ ای که ملاقات میکنند T cell ها هستند و آنها را infect میکنند و اگر از طریق sexual contact منتقل شده باشند اولین سلول هایی که ملاقات میکنند dendritic cell ها هستند بنابراین یا dendritic cell ها یا T cell ها آلوده می شوند. هر دوی اینها به lymph node های ناحیه می روند و infection در آنجا stablish میشود و بعد از مدتی ویروس های زیادی از این lymph node ها خارج میشوند. به این مرحله viremia (ویرمی) میگوییم. بعد از ویرمی immune response اتفاق میفتد که به دو شکل است :

I. HIV antibody تولید شود،

II. cytotoxic lymphocyte های specific تولید شود.

پس هم دفع سلولی داریم و هم humoral. اما این دفعها نمیتوانند به طور کامل جلوی تکثیر ویروس را بگیرند بلکه به طور نسبی کنترل میکند زیرا ویروس در حال جهش است.

مرحله ی بعد clinical latency است که ویروس داخل بافتهای لنفاوی به طور غیرفعال باقی میماند. اگر ما در این مرحله بیمار را در موقعیتی قرار دهیم که کمتر با میکروبهای دیگر در تماس باشد امکان اینکه عمرش طولانی تر شود و بتواند stable تر باقی بماند وجود دارد، چرا؟ چون اگر یک بیماری که در مرحله ی clinical latency است و ویروس در داخل بافتهای لنفاوی اش وجود دارد اگر با میکروب های دیگر برخورد کند یک سری cytokine ها بر علیه این میکروبها ایجاد می شود که cytokine ها به تکثیر ژنوم HIV کمک میکنند. (شکل در کتاب این مسئله را نشان می دهد). ولی فرد به هر حال با میکروبهای دیگر برخورد میکند و تکثیر HIV ادامه پیدا میکند و تعداد زیادی از CD4 ها از بین میروند. به این ترتیب شخص وارد مرحله ی ایدز میشود. قبل از نابودی کامل CD4 ها ما نمیگوییم که شخص ایدز دارد ولی بعد از اینکه تعداد CD4 ها خیلی کم شود (زیر 400) شخص وارد مرحله ایدز میشود.

اما گفتیم که ویروس وارد بدن میشود و سپس به lymph node ناحیه میرود بعد از آن ویرمی و تولید antibody داریم. از زمانیکه ویروس وارد شود تا زمانیکه این آنتی بادی ها را مشاهده کنیم window period (دوره ی پنجره) نام دارد. این دوره بسیار متغیر است و میتواند ۷-۸ ماه هم طول بکشد.

آزمایش خون : در تست ELISA وجود antiHIV -antibody را تشخیص می دهند و برای تایید جواب تست مثبت، از تست دیگری به نام western blot استفاده می شود.

اگر شخص در این تست ELISA نکاتیو باشد چند احتمال وجود دارد:

- شخص الوده نیست
- شخص در مرحله وایرمی است
- ویروس در لیمفونود است
- روزهای اولیه بعد از آلودگی را سپری می کند

در کشور آمریکا جدیداً تستهایی انجام میشود به این صورت که در شخصی که طبق history اش احتمال ایدز وجود دارد، از lymph node های ناحیه نمونه برداری میکنند و تست PCR میگیرند.

یک زمان طولانی از زمانیکه شخص آلوده میشود تا ۷۲ ساعت بعد وجود دارد که اگر شخص از لحظه ی آلودگی تا ۷۲ ساعت بعد خود را به پزشک برساند (مثلاً برای پرستارهایی که با بیمار HIV کار میکنند و Needle stick میشوند). با یک سری داروها درمان میشوند. (درمان تا ۶ ماه ادامه پیدا میکند و شخص clear میشود).

در رابطه با عفونت و انتشار گفتیم که هم از طریق خون و هم از طریق مخاط منتقل می شود بنابراین نباید ارتباط خونی یا جنسی با کسی که HIV+ است داشته باشیم و موارد دیگر باعث انتقال عفونت نمیشوند. بنابراین پزشک و دندان پزشک باید حین کار با بیمار HIV+ عینک و پوشش و دستکش مخصوص را داشته باشند که آلوده نشوند.

۱. در این بیماری ازدیاد حساسیت تاخیری (delay type hypersensitivity) نداریم چون T cell +CD4 زیاد میشوند.

۲. نسبت CD4 به CD8 به ۰.۵ میرسد. (در حالیکه به طور نرمال این نسبت ۱.۷ است).

۳. یکی از cytokine هایی که CD4 ترشح میکند IL-2 است و با ایدز این سایتوکین کاهش می یابد و باعث میشود که NK cell و B cell و T cell های کمتری داشته باشیم.

بعضی ها عقیده دارند که برای درمان این بیماران بهتر است به آنها IL-2 تزریق کنیم و اما بعضی ها مخالفند زیرا IL-2 باعث افزایش T cell ها میشود. و هرچه قدر که T cell ها بیشتر شوند امکان ویروس برای تکثیر بیشتر میشود.

برای اینکه یک دندانپزشک مطمئن باشد HIV را از یک بیمار به بیمار دیگر منتقل نمیکند حتماً باید تمام وسایلی را اتوکلاو کنند و با اتوکلاو ویروس از بین میرود. معمولاً دندانپزشکی ها کار اتوکلاو را انجام میدهند اما ممکن است که اتوکلاو درست کار نکند. برای بررسی کار اتوکلاو یک سری چسب ها وجود دارد که ما باید به ست بچسبانیم و در اتوکلاو قرار دهیم. وقتی که اتوکلاو درست کار کند روی این چسب ها نوارهای سیاه رنگی ظاهر میشود که نشان میدهد که اتوکلاو درست کار میکند. متأسفانه یکی از موارد گسترش ویروس در دندانپزشکی و به خاطر وسایل آلوده است.

