

ایمنولوژی پیوند

(دکتر فرجادیان)

مقدمه: پیوند یکی از روش‌های درمانی است که در طی آن سلول، بافت یا ارگان سالم جایگزین سلول، بافت یا ارگان غیرفعال می‌شود. اغلب پیوندها از نوع **ارتوتوپیک** هستند یعنی پیوند در جای واقعی خود در بدن فرد گیرنده قرار داده می‌شود. در بعضی شرایط پیوند در محل دیگری در بدن گیرنده قرار داده می‌شود که به آن پیوند **هتروتوپیک** می‌گویند مانند قراردادن سلول‌ها بتای جزایر پانکراس در زیر کپسول کلیه فرد گیرنده.

انتقال خون نیز که شامل انتقال سلول‌ها یا پلاسما از یک فرد به فرد دیگر است نوعی پیوند محسوب می‌گردد. در چند دهه گذشته پیوند کلیه، قلب، کبد، ریه، پانکراس و مغز استخوان بطور روزافزون به منظور درمان بیماران مورد استفاده قرار می‌گرفته است و در سال‌های اخیر تلاش‌هایی جهت پیوند سلول‌های بنیادی خونساز در حال انجام است.

پیوند سلول‌ها و بافت‌ها به گیرنده‌ای که از نظر ژنتیکی با فرد دهنده یکسان نباشد موجب بروز واکنش‌های رد پیوند می‌شود که به دلیل فعال شدن سیستم ایمنی اختصاصی در بدن گیرنده علیه پیوند صورت می‌گیرد.

اولین بار واکنش‌های رد پیوند به دنبال پیوند پوست میان موش‌ها مورد بررسی قرار گرفت که با نکرور پوست پیوندی همراه بود. مطالعات بیشتر نشان داد که رد پیوند یک واکنش التهابی است که با فعالیت لنفوسیت‌های اختصاصی که خاطره برخورد با آنتی ژن‌های پیوندی را حفظ می‌کنند همراه می‌باشد. بطوریکه رد پیوند 7 تا 14 روز پس از انتقال اولین پیوند از دهنده به گیرنده رخ می‌دهد (رد پیوند اولیه). حال آنکه انتقال مجدد پیوند از همان دهنده به گیرنده مورد نظر در فاصله زمانی کوتاهی پس از پیوند به وقوع می‌پیوندد (رد پیوند ثانویه) که نشانگر شکل گیری خاطره ایمنی علیه بافت پیوندی است. این در حالی ست که فرد گیرنده نسبت به بافت‌های پیوندی از سایر افراد چنین واکنشی نشان نمی‌دهد بنابراین ایمنی اختصاصی در فرآیند رد پیوند نقش دارد و با انتقال لنفوسیت‌ها از گیرنده‌ای که پیوند را رد کرده است به یک گیرنده جدید می‌توان فرآیند رد پیوند را در آن القا کرد.

در اصطلاح، به انتقال پیوند از یک فرد به خودش را "**اتوگرفت**" می‌گویند. تبادل پیوند میان افرادی که از نظر ژنتیکی یکسان هستند را "**سینگرفت**" و انتقال پیوند از فردی به فرد دیگر را "**آلوگرفت**" می‌گویند در حالیکه انتقال پیوند از یک گونه به گونه دیگر را "**زنوگرفت**" می‌گویند.

به مولکول‌هایی که در آلوگرفت توسط سیستم ایمنی میزبان به عنوان بیگانه شناسایی می‌گردند آلوآنتی‌ژن گفته می‌شود و لنفوسیت‌ها و آنتی‌بادی‌هایی که در بدن میزبان علیه این مولکول‌ها ساخته می‌شوند موجب بروز پاسخ‌های آلوراکتیو می‌گردند. به همین ترتیب در زنوگرفت، زنوآنتی‌ژن‌ها موجب بروز پاسخ‌های زنوراکتیو می‌گردند. ایمنولوژی پیوند از اهمیت خاصی برخوردار است زیرا:

- رد پیوند با واسطه پاسخ‌های ایمنی، یکی از مهم ترین موانع بر سر راه پیوند است.
- اگر چه پیوند عضو یک پدیده طبیعی نیست، پاسخ ایمنی علیه مولکول‌های آلوژنیک مدل مفیدی برای بررسی مکانیسم‌های فعالیت لنفوسیت‌ها می‌باشد.
- بسیاری از داروهای سرکوبگر ایمنی که به منظور درمان بیماری‌های ایمنولوژیک و التهابی بکار می‌روند، اولین بار برای کنترل رد پیوند طراحی شده‌اند.

آلوانتی‌ژن‌ها و پاسخ ایمنی به آلوگرفت

بر خلاف اتوگرفت که تنها در موارد محدودی مانند پیوند لثه، پیوند مغز استخوان و پیوند پوست صورت می‌پذیرد یا سینگرفت که تنها میان دوقلوهای همسان قابل انجام است، آلوگرفت رایج‌ترین نوع پیوند است و در این بخش واکنش‌های ایمنولوژیک نسبت به این نوع پیوند مورد بررسی قرار می‌گیرد.

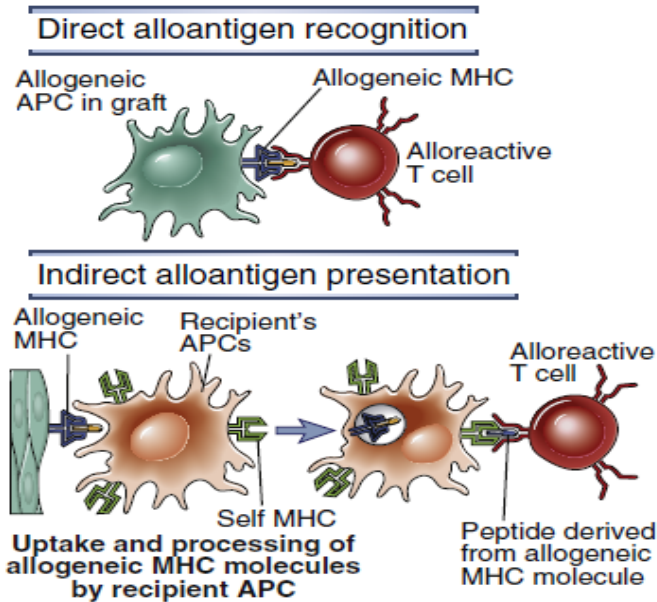
سلول‌های پیوندی به عنوان سلول‌های بیگانه از طریق شاخص‌های پلی‌مورف خود که محصول ژن‌های سازگاری نسجی می‌باشند و میان افراد مختلف متفاوتند مورد شناسایی قرار می‌گیرند. این نتایج، حاصل آزمایشاتی است که بر روی حیوانات آزمایشگاهی خالص انجام شده است که از نظر ژنتیکی یکسانند و برای همه ژن‌ها بجز کروموزوم‌های جنسی هموزیگوت می‌باشند. به این ترتیب قانون اساسی در ایمنولوژی پیوند بصورت زیر خلاصه می‌گردد:

- سلول‌ها و اعضای پیوندی میان افرادی که از نظر ژنتیکی یکسان هستند (دوقلوهای همسان و حیوانات خالص) هرگز رد نمی‌شوند.
- سلول‌ها و اعضای پیوندی میان افرادی که از نظر ژنتیکی یکسان نیستند یا افراد متعلق به دو استرین متفاوت از یک گونه اغلب رد می‌شوند.
- فرزندان حاصل از جفت‌گیری میان دو استرین خالص مختلف قادر به پذیرش پیوند از هر یک از والدین خود می‌باشند.
- در حالیکه عضو پیوندی فرزندان نسل اول حاصل از جفت‌گیری دو استرین خالص مختلف توسط هر یک از والدین رد می‌گردد.

این نتایج نشان می‌دهد که مولکول‌هایی در عضو پیوندی مسئول القاء پاسخ ایمنی در میزبان می‌گردند که پلی‌مورف باشند و بیان آن‌ها بصورت هم‌غالب صورت پذیرد. شاخص‌های پلی‌مورف مولکول‌هایی هستند که میان افراد مختلف یک گونه به جز دوقلوهای همسان و استرین‌های خالص متفاوت هستند و بیان هم‌غالب به معنی بیان شدن هر دو آلل‌های پدری و مادری به ارث رسیده می‌باشد.

مولکول‌هایی که مسئول رد پیوند سریع و شدید اغلب پیوندها هستند، مولکول‌های سازگاری نسجی می‌باشند. جورج اسنل و همکارانش با انجام جفت‌گیری‌های مکرر میان استرین‌های موشی موفق به ایجاد استرین‌های کانژنیک شدند که از نظر همه ژن‌ها یکسان بودند بجز ژن‌های مؤثر در رد پیوند و نشان دادند که ژن‌های پلی‌مورف بیان‌کننده مولکول‌های هدف در رد پیوند می‌باشند. این رویکرد موجب شناسایی ژن‌های MHC به عنوان ژن‌های اساسی در رد پیوند گردید. این مولکول‌ها که بر سطح اغلب سلول‌های بدن بیان می‌گردند مسئول ارائه آنتی‌ژن‌های پروتئینی به سلول‌های T می‌باشند.

مولکول‌های MHC آلوزن عضو پیوندی ممکن است به دو صورت **مستقیم** و **غیرمستقیم** توسط سلول‌های T میزبان مورد شناسایی قرار گیرند. در ارائه مستقیم، سلول‌های T گیرنده ممکن است مولکول‌های MHC دهنده را بصورت دست نخورده و بدون ویرایش در سطح سلول‌های عضو پیوندی مورد شناسایی قرار دهند. در ارائه غیرمستقیم، مانند هر آنتی‌ژن بیگانه، مولکول‌های MHC دهنده پس از پردازش به همراه مولکول‌های MHC گیرنده به سلول‌های T گیرنده ارائه می‌گردند. نه تنها مولکول‌های MHC، بلکه دیگر آلوانتی‌ژن‌های پیوندی که میان گیرنده و دهنده متفاوت می‌باشند از این طریق می‌توانند بصورت غیرمستقیم به سلول‌های T میزبان ارائه شوند (شکل 1).



شکل 1. ارایه مستقیم و غیرمستقیم مولکولهای MHC دهنده به سلولهای T گیرنده پیوند

ارائه مستقیم MHC آلوزن

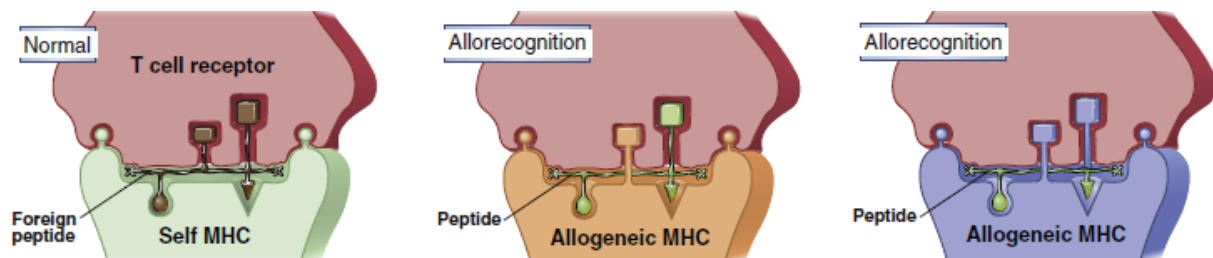
در ارائه مستقیم مولکول MHC دست نخورده بر سطح سلولهای APC دهنده موجود در بافت پیوندی توسط سلولهای T گیرنده و بدون نیاز به سلولهای APC میزبان مورد شناسایی قرار می گیرند. این پدیده ممکن است در ابتدا با اصل محدود بودن سلولهای T به MHC خودی مبنی بر آموزش تیموسی سلولهای T که منجر به شناسایی پپتیدهای بیگانه در کنار MHC خودی می گردد در تضاد بنظر برسد اما یک تا دو درصد از سلولهای T هر فرد قادر به شناسایی مولکولهای MHC آلوزن هستند (صد تا هزار برابر بیش از فراوانی سلولهای T اختصاصی علیه پپتیدهای میکروبی ارائه شده به همراه MHC خودی) و وجود سلولهای T آلوراکتیو قادر به توجیه شناسایی قوی مولکولهای MHC بیگانه در عضو پیوندی است.

در طی گزینش مثبت سلولهای T در تیموس تنها آن دسته از سلولهای T قادر به ادامه حیات خواهند بود که MHC خودی را با قدرت کم شناسایی کنند و مسلماً در بین آنها سلولهایی وجود دارند که با قدرت زیاد MHC آلوزن را مورد شناسایی قرار دهند. در طی گزینش منفی در تیموس سلولهای T که با قدرت زیاد MHC خودی را شناسایی می کنند حذف می گردند. و این مرحله اثری بر گزینش سلولهای T آلوراکتیو ندارد. بنابراین از آنجا که مولکولهای MHC آلوزن در هنگام تکامل تیموسی سلولهای T در دسترس نمی باشند، سلولهای T انتخاب شده در بدن هر فرد نهایتاً دارای قدرت ذاتی کم برای MHC خودی دارند و ممکن است با قدرت زیاد قادر به شناسایی MHC آلوزن باشند.

از طرف دیگر ساختار یک مولکول MHC آلوزن به اندازه کافی مشابه MHC خودی هست تا توسط سلولهای T محدود به MHC خودی که قادر به شناسایی پپتید بیگانه به همراه MHC خودی است شناسایی گردد. به عبارت دیگر MHC آلوزن متصل به یک پپتید ممکن است ساختاری شبیه پپتیدهای بیگانه ارائه شده به همراه MHC خودی داشته باشند. بنابراین شناسایی مستقیم آلوانتیژن ها از طریق واکنش متقاطع میان سلولهای T انتخاب شده جهت شناسایی پپتیدهای بیگانه به همراه MHC خودی قابل توجیه است و ممکن است چندین کلون مختلف از سلولهای T اختصاصی علیه پپتیدهای مختلف به همراه MHC خودی قادر به واکنش متقاطع با یک مولکول MHC آلوزن باشند (شکل 2).

پپتیدهای مختلفی می توانند توسط یک مولکول MHC ارائه شوند و کلونهای مختلفی از سلولهای T را فعال نمایند. همانگونه که مولکولهای MHC هر فرد قادر است پپتیدهای مختلفی را ارائه نماید، مولکولهای MHC آلوزن نیز می توانند بسیاری از پپتیدهای

خودی که میان دهنده و گیرنده تفاوتی ندارند را ارائه نمایند. از آنجا که در این حالت پپتید خودی توسط MHC آلون ارائه می‌گردد، ساختار جدیدی به سلول‌های T میزبان ارائه می‌گردد که با ساختار همین پپتیدها در شکاف MHC خودی متفاوت است و تحمل ایمنی در مقابل آنها وجود ندارد.



شکل 2. ارائه آنتی‌ژن‌ها توسط MHC آلون و شناسایی آنها توسط T گیرنده در اثر واکنش متقاطع

ارائه غیرمستقیم MHC آلون

در این مسیر، مولکول‌های MHC دهنده (آلوانتی‌ژن‌ها) توسط سلول‌های APC گیرنده که وارد عضو پیوندی می‌گردند به دام می‌افتند و پپتیدهای حاصل از آنها به همراه MHC خودی ارائه می‌گردند. به دلیل تفاوت‌های آلی MHC گیرنده و دهنده، پپتیدهای حاصل از هضم مولکول‌های MHC دهنده با توالی پپتیدهای خودی تفاوت دارند و ارائه آن‌ها موجب فعال شدن سلول‌های T میزبان می‌گردد.

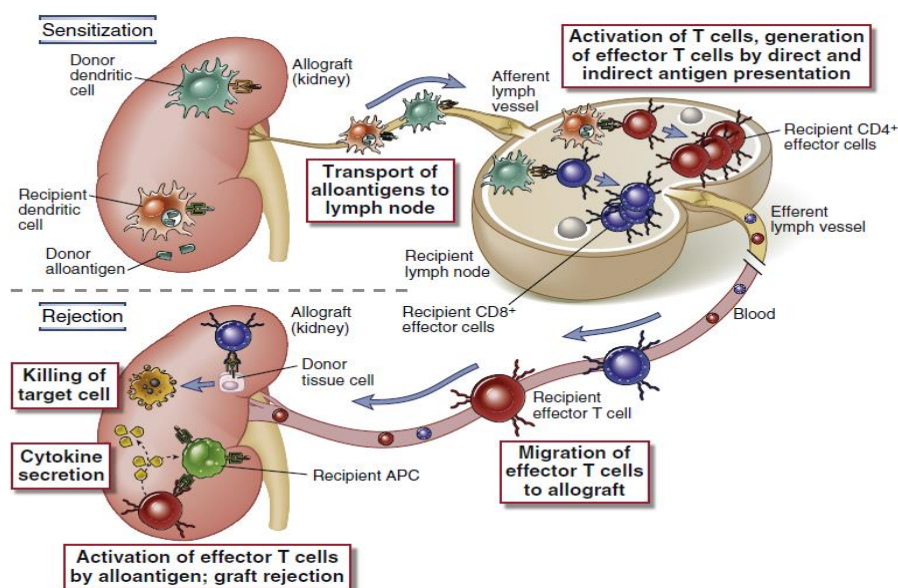
ارائه غیرمستقیم آلوانتی‌ژن‌ها پس از فاگوسیتوز به همراه MHC-II منجر به فعال شدن سلول‌های $CD4^+$ می‌گردد، اما بعضی از این آنتی‌ژن‌ها ممکن است از طریق ارائه متقاطع در مسیر MHC-I قرار گیرند و توسط سلول‌های $CD8^+$ شناسایی شوند. اهمیت ارائه غیرمستقیم آلوانتی‌ژن‌ها در رد پیوند، با انتقال پیوند میان موش‌های فاقد مولکول‌های MHC-II به اثبات رسیده‌است. در این حالت علی‌رغم عدم بیان MHC-II توسط سلول‌های دهنده، سلول‌های $CD4^+$ گیرنده علیه عضو پیوندی فعال می‌شوند. بطوریکه مولکول‌های MHC-I دهنده توسط سلول‌های APC گیرنده به همراه MHC-II میزبان ارائه می‌شوند و سلول‌های T کمکی میزبان را فعال می‌سازند.

به دنبال انجام پیوند آلون علاوه بر مولکول‌های MHC، واکنش علیه سایر مولکول‌های غیر مشابه میان گیرنده و دهنده (آنتی‌ژن‌های سازگاری نسجی مینور) نیز ممکن است موجب رد تدریجی پیوند گردند. این آنتی‌ژن‌های پروتئینی غالباً در مسیر غیرمستقیم و توسط سلول‌های APC گیرنده ارائه می‌گردند. یکی از این آنتی‌ژن‌ها H-Y آنتی‌ژن افراد مذکر است که توسط سیستم ایمنی گیرنده‌های مؤنث مورد شناسایی قرار می‌گیرند و خطر رد این نوع پیوند را نسبت به پیوند از هم جنس را افزایش می‌دهد. ارتباط وجود آنتی بادی اختصاصی علیه MIC-A (یک مولکول شبه MHC-I) و کاهش عمر پیوند کلیه موجب قرار گرفتن این مولکول در دسته مولکول‌های سازگاری نسجی مینور شده‌است. این مولکول‌ها نقش مهمی نیز در پدیده واکنش پیوند علیه میزبان به دنبال پیوند مغز استخوان دارند.

فعال شدن سلول‌های B آلوراکتیو و تولید آنتی بادی‌ها

مانند آنتی‌بادی‌هایی که علیه سایر آنتی‌ژن‌های پروتئینی تولید می‌شوند، آنتی‌بادی‌هایی با میل ترکیبی زیاد علیه آلوانتی‌ژن‌های پروتئینی با کمک سلول‌های T ایجاد می‌شوند. مهم‌ترین آنتی‌ژن‌های آلون بافت پیوندی مولکول‌های MHC دهنده می‌باشند. سلول‌های B پس از شناسایی مولکول‌های MHC بیگانه، این آنتی‌ژن‌ها را بداخل سلول می‌برند و پس از ارائه پپتیدهای حاصل

از آن‌ها به سلول‌های T که خود قبلاً با این پپتیدها بر سطح سلول‌های دندریتیک برخورد کرده اند موجب شکل گیری آنتی‌بادی علیه آلوگرفت می شوند.



شکل 3. فعال شدن سلول‌های T آلوراکتیو میزبان علیه آنتی‌ژن‌های پیوندی

مکانیسم‌های رد پیوند

مکانیسم‌های ایمنولوژیک رد پیوند با دخالت سلول‌های T کمکی و کشنده آلوراکتیو و سلول‌های B تولید کننده آلوآنتی‌بادی‌ها صورت می‌گیرد. تقسیم بندی انواع رد پیوند بر اساس خصوصیات هیستوپاتولوژیک یا فاصله زمانی رد عضو پس از انجام پیوند صورت می‌گیرد. انواع رد پیوند به سه گروه فوق حاد، حاد و مزمن قابل تقسیم می‌باشند.

• رد پیوند فوق حاد

رد پیوند فوق حاد با انسداد ترمبوتیک عروق عضو پیوندی و در عرض چند دقیقه تا چند ساعت پس از ایجاد اتصالات عروقی میان عضو پیوندی با عروق میزبان رخ می‌دهد که به دلیل وجود آنتی‌بادی‌های از قبل تولید شده در بدن میزبان علیه آنتی‌ژن‌های سطح سلول‌های اندوتلیال عروق دهنده رخ می‌دهد.

اتصال این آنتی‌بادی‌ها به اندوتلیوم عروق موجب فعال شدن کمپلمان می‌گردد که به نوبه خود موجب آسیب به سلول‌های اندوتلیال و در معرض قرار گرفتن غشاء پایه زیر اندوتلیومی و در نتیجه فعال شدن پلاکت‌ها می‌گردد. در این حالت سلول‌های اندوتلیال فرم‌هایی از فاکتور ون ویلبرانت با وزن مولکولی زیادتر ترشح می‌کنند که موجب اتصال و تجمع پلاکت‌ها می‌شوند. سلول‌های اندوتلیال و پلاکت‌ها دچار وژیکولاسیون غشایی می‌گردند و ذرات لیپیدی رها می‌سازند که موجب انعقاد خون می‌گردد. سلول‌های اندوتلیال هیپران سولفات سطحی خود را که بطور طبیعی با آنتی‌ترومپین III واکنش می‌دهد و مانع از انعقاد می‌شود را از دست می‌دهند و به این ترتیب ترومبوز و انسداد عروقی شکل می‌گیرد و عضو پیوندی به دنبال ایسکمی تخریب می‌گردد (شکل 4- بالا).

در روزهای ابتدایی پس از پیوند، رد پیوند فوق حاد با واسطه آلوآنتی‌بادی‌هایی از جنس IgM که از قبل از انتقال پیوند و با تیترا بالا در بدن میزبان وجود دارند رخ می‌دهد. این آنتی‌بادی‌ها که به آنتی‌بادی‌های طبیعی معروف هستند در پاسخ به آنتی‌ژن‌های

کربوهیدراتی باکتری‌های روده تولید می‌شوند و مهم‌ترین آنها شامل آنتی‌بادی‌های ضد گروه خونی ABO می‌باشند. آنتی‌ژن‌های ABO علاوه بر سطح گلبول‌های قرمز بر سطح سلول‌های اندوتلیال عروق نیز بیان می‌شوند.

در سال‌های اخیر به دلیل انتخاب گیرنده و دهنده بر اساس اصول سازگاری گروه‌های خونی، رد پیوند فوق حاد حاصل از وجود آنتی‌بادی‌های ضد گروه‌های خونی ABO در بدن میزبان به ندرت رخ می‌دهد.

وجود آنتی‌بادی‌های طبیعی همچنین بزرگترین مانع در پیوند زونگرفت به انسان نیز به حساب می‌آیند. در حال حاضر، رد پیوند فوق حاد آلوگرفت با واسطه IgG علیه آلوآنتی‌ژن‌هایی مانند مولکول‌های MHC دهنده یا سایر آلوآنتی‌ژن‌هایی که بر سطح سلول‌های اندوتلیال عروق بیان می‌شوند صورت می‌گیرد. این آنتی‌بادی‌ها در اثر برخورد قبلی با آلو آنتی‌ژن‌ها به دنبال انتقال خون، پیوند عضو یا حاملگی‌های مکرر در بدن میزبان تولید می‌شوند. اگر سطح این آنتی‌بادی‌ها در بدن میزبان پایین باشد، رد پیوند فوق حاد آهسته تر و در طی چند روز به وقوع خواهد پیوست که در این حالت “رد پیوند تسهیل شده نامیده می‌شود چون هنوز سریع تر از رد پیوند حاد شروع می‌شود.

به منظور جلوگیری از رد پیوند فوق حاد، قبل از پیوند عضو، حضور آنتی‌بادی علیه آلوآنتی‌ژن‌ها در خون میزبان مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در شرایطی که مجبور به پیوند عضو از دهنده ای با ABO غیر سازگار باشیم، تخلیه شدید آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های B از بدن میزبان منجر به بقاء بیشتر پیوند می‌گردد. در بعضی مواقع چنانچه بتوان از رد سریع پیوند جلوگیری کرد، عضو پیوندی قادر خواهد بود حتی در حضور آنتی‌بادی‌های ضد پیوندی به بقاء خود ادامه دهد. یکی از مکانیسم‌های احتمالی مقاومت در برابر رد پیوند در این حالت “خانه گزینی” است که با افزایش بیان پروتئین‌های تنظیم کننده فعالیت کمپلمان بر سطح سلول‌های اندوتلیال عضو پیوندی مانع از آسیب به عضو پیوندی می‌شود.

• رد پیوند حاد

در طی فرآیند رد پیوند حاد، تخریب بافت پارانشیمی عروق خونی عضو پیوندی با واسطه سلول‌های T آلوراکتیو و آنتی‌بادی‌ها صورت می‌گیرد. قبل از استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی، رد پیوند حاد در طی چندین روز تا چند هفته پس از انتقال پیوند شروع می‌گردد. به دلیل زمان‌بر بودن فرآیند تولید آنتی‌بادی و فعال شدن سلول‌های T آلوراکتیو از سلول‌های باکره یا سلول‌های T خاطره در حال استراحت به دنبال برخورد با آنتی‌ژن‌های پیوندی، شروع علائم رد پیوند حاد با تاخیر صورت می‌گیرد. در سال‌های اخیر رد پیوند حاد ممکن است چندین سال پس از انجام پیوند عضو و به دنبال کاهش دوز داروی سرکوبگر ایمنی رخ دهد (شکل 4- وسط). اگرچه الگوی رد پیوند حاد بر اساس دخالت سلول‌های T یا تولید آنتی‌بادی‌ها، به رد پیوند حاد سلولی و هومورال نتیجه می‌شود اما معمولاً هر دو مکانیسم در رد پیوند حاد دخالت دارند.

رد پیوند حاد با واسطه واکنش‌های سلولی: سلول‌های CTL با مارکر CD8 با کشتن سلول‌های عضو پیوندی نقش خود را در پیوند ایفا می‌کنند. ارتشاح این لنفوسیت‌ها به داخل بافت پیوندی در آزمایشات هیستوپاتولوژیک نشان داده شده است. علاوه بر تخریب مستقیم سلول‌های پیوندی توسط سلول‌های CTL، سیتوکین‌های مترشحه از این سلول‌ها و سلول‌های Th فعال شده با ایجاد التهاب به بافت پیوندی آسیب می‌رسانند.

در رد پیوند اعضاء پر عروق مانند کلیه، سلول‌های اندوتلیال رگ‌های کوچک و سلول‌های اندوتلیال و اینتیمای رگ‌های متوسط مهمترین هدف می‌باشند و اگر درمان صورت نگیرد منجر به عدم کارایی عضو پیوندی می‌گردند.

پاسخ سلول‌های آلوراکتیو در مقابل HLA بیگانه را می‌توان با انجام آزمایش mixed lymphocyte culture (MLC) مشخص کرد که با تکثیر لنفوسیت‌های گیرنده پس از مجاورت با سلول‌های تک هسته‌ای دهنده قابل بررسی است.

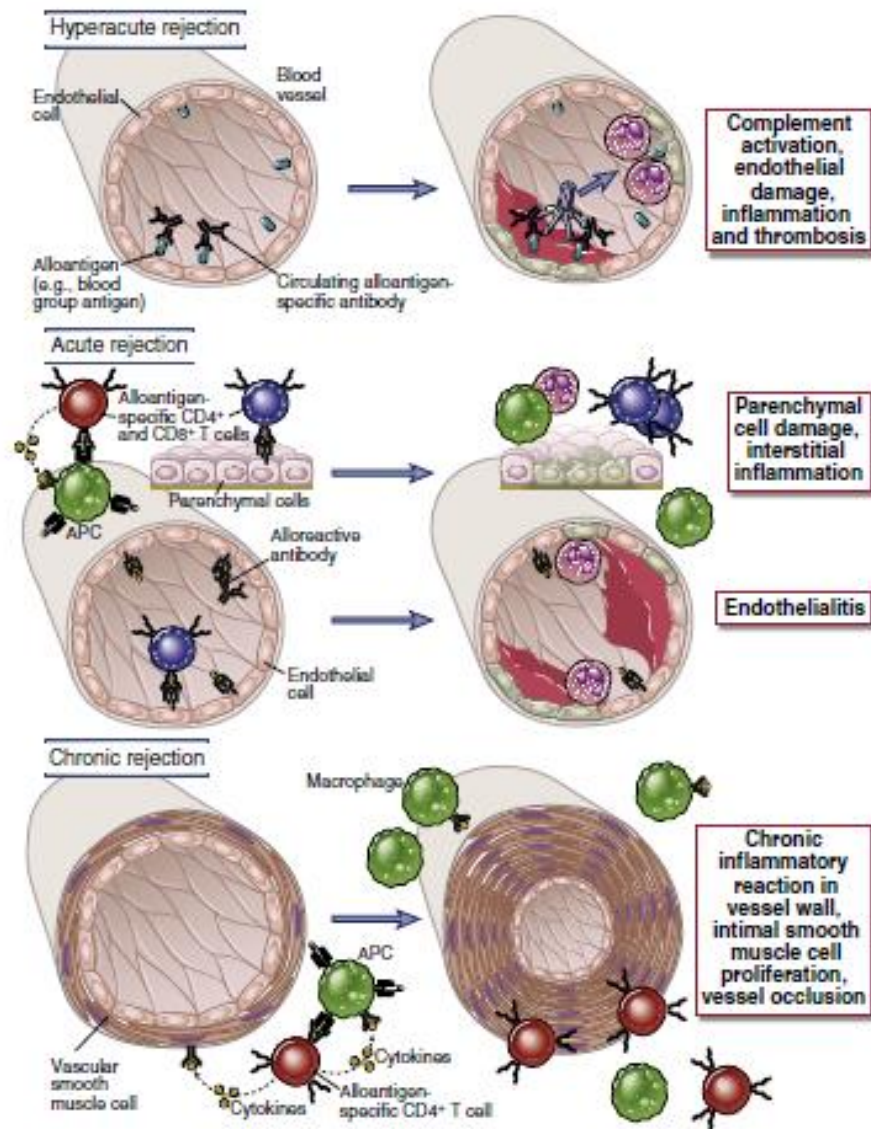
رد پیوند حاد با واسطه آنتی‌بادی‌ها: اتصال آلوآنتی‌بادی‌ها به آلوآنتی‌ژن‌هایی مانند HLA سطح سلول‌های اندوتلیال عروق موجب تخریب این سلول‌ها و ترمبوز داخل عروقی و انهدام عضو پیوندی می‌گردند. به دنبال اتصال آنتی‌بادی‌ها به سطح سلول‌های اندوتلیال، کمپلمان فعال می‌شود و این سلول‌ها مهندم می‌گردند، فراخوانی نوتروفیل‌ها و ترمبوز نیز صورت می‌گیرد. بعلاوه اتصال آنتی‌بادی‌ها به سطح سلول‌های اندوتلیال می‌تواند مستقیماً منجر به ایجاد مولکول‌های پیش‌التهابی و مولکول‌های موثر در انعقاد گردند. نکرز دیواره عروق پیوندی همراه با التهاب حاد از شاخص‌های بافتی رد پیوند حاد هستند که از پدیده انسداد ترمبوتیک بدون نکرز دیواره عروقی کاملاً قابل تشخیص می‌باشد. عدم رسوب C4d در مویرگ‌های اغلب کلیه‌های پیوندی در آزمایشات ایمنوهیستوشیمی مؤید تاثیر آنتی‌بادی در رد پیوند بدون وابستگی به تثبیت کمپلمان است.

• رد پیوند مزمن و وسکولوپاتی پیوند

از آنجا که در سال‌های اخیر بدلیل کارآیی داروهای سرکوبگر ایمنی میزان رد پیوند حاد کاهش یافته است، مهمترین مشکلات پیوند اعضا پر عروق رد پیوند مزمن می‌باشد. از سال 1990 به بعد بقاء یکساله کلیه‌های پیوندی به بیش از 90٪ رسیده است اما علی‌رغم پیشرفت‌هایی که در درمان توسط داروهای سرکوبگر ایمنی صورت گرفته است، هنوز بقاء ده ساله حدود 60٪ است. رد پیوند مزمن ممکن است در طی ماه‌ها و سال‌ها به صورت نامحسوس صورت پذیرد یا در مقطعی با علائمی از رد پیوند حاد بروز یابد. این نوع رد پیوند غالباً با تغییرات پاتولوژیک خاصی در اورگان‌های مختلف همراه است بطوریکه در کلیه و قلب با انسداد عروق و فیبروز جداره عروق و در ریه با افزایش قطر جدار مجاری ریز هوایی و در کبد با فیبروز و عدم کارآیی مجاری صفراوی همراه است. انسداد سرخچه‌ها به دلیل تکثیر سلول‌های ماهیچه‌ای صاف اصلی‌ترین ضایعه در رد پیوند مزمن در عضوهای پر عروق است که نهایتاً منجر به آسیب ناشی از ایسکمیمی می‌گردد.

تغییرات سرخچه‌ها، وسکولوپاتی یا آرترواسکلروز تسهیل شده در بافت پیوندی نامیده می‌شود. این پدیده به دنبال پیوند قلب و کلیه خصوصاً در شش ماه تا یک سال پس از پیوند آلوگرفت به فراوانی رخ می‌دهد. علت این نوع رد پیوند هنوز بخوبی روشن نیست اما در این فرآیند ترکیبی از واکنش‌های ایمنولوژیک و غیر ایمنولوژیک درگیر هستند.

مهم‌ترین مکانیسم مؤثر در انسداد عروقی در رد پیوند مزمن با فعال شدن سلول‌های T آلوراکتیو، ترشح سیتوکین‌ها و تحریک تکثیر سلول‌های اندوتلیال و ماهیچه‌ای عروق و ترمیم همراه با فیبروزیس همراه است. اثر عوامل هومورال و سلولی به همراه اثرات توکسیک داروهای سرکوبگر ایمنی و عفونت‌های مزمن ویروسی باعث پیشرفت انسداد عروقی در عضو پیوندی و کاهش جریان خون و به تدریج جایگزینی بافت فیبروزی غیر فعال بجای بافت پارانشیمی نهایتاً منجر به آسیب احتقانی یا آریتمی در پیوند قلب و عدم کارآیی گломرول‌ها در آسیب ایسکمیک پیوند کلیه می‌شود (شکل 4- پایین).



شکل 4. مکانیسم‌های ایمنولوژیک رد پیوند

پیشگیری و درمان رد پیوند

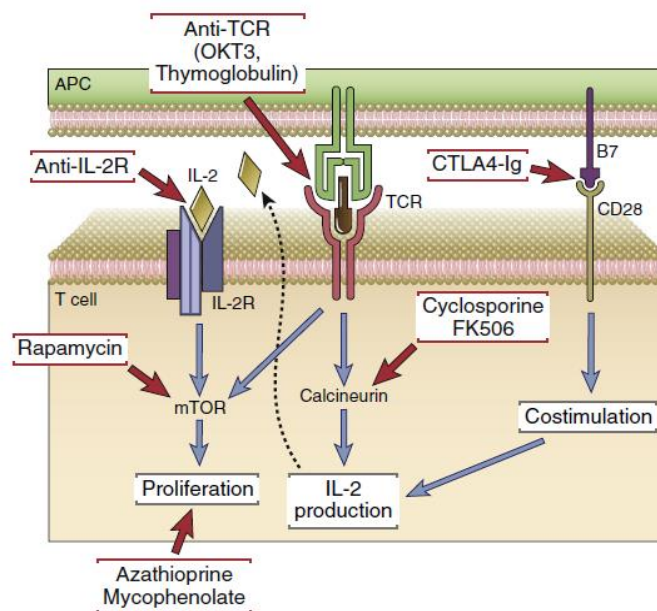
پیوند عضو به میزبانی که از نظر سیستم ایمنی کارآیی کامل دارد، غالباً منجر به شکل گیری فرم‌هایی از رد پیوند می‌شود. مهم‌ترین روش برای پیشگیری یا به تعویق انداختن رد پیوند استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی است اما هدف نهایی محققان یافتن راهی به منظور کاهش اختصاصی فعالیت سیستم ایمنی میزبان علیه آلوگرفت و ایجاد تحمل اختصاصی نسبت به دهنده است که موجب بقاء پیوند در بدن میزبان بدون نیاز به استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی است.

داروهای سرکوبگر ایمنی که موجب کشته شدن سلول‌های T یا مانع از فعالیت این سلول‌ها می‌شوند، با چندین مکانیسم سیستم ایمنی را تضعیف می‌کنند (جدول 1 و شکل 5).

- ممانعت از مسیرهای انتقال سیگنال در سلول T
- ممانعت از تکثیر سلول‌های
- اثرات ضد متابولیکی
- حذف سلول‌های T
- ممانعت از فعالیت مولکول‌های کمک تحریکی

جدول 1. لیست داروهای سرکوبگر ایمنی

Drug	Mechanism of action
Cyclosporine and FK-506	Block T cell cytokine production by inhibiting activation of the NFAT transcription factor
Azathioprine	Blocks proliferation of lymphocyte precursors
Mycophenolate mofetil	Blocks lymphocyte proliferation by inhibiting guanine nucleotide synthesis in lymphocytes
Rapamycin	Blocks lymphocyte proliferation by inhibiting IL-2 signaling
Corticosteroids	Reduce inflammation by inhibiting macrophage cytokine secretion
Anti-CD3 monoclonal antibody	Depletes T cells by binding to CD3 and promoting phagocytosis or complement-mediated lysis (used to treat acute rejection)
Anti-IL-2 receptor (CD25) antibody	Inhibits T cell proliferation by blocking IL-2 binding and depletes activated T cells that express CD25
CTLA-4-Ig	Inhibits T cell activation by blocking B7 costimulator binding to T cell CD28; in clinical trials
Anti-CD40 ligand	Inhibits macrophage and endothelial activation by blocking T cell CD40 ligand binding to CD40; in clinical trials



شکل 5. مکانیسم اثر داروهای سرکوبگر ایمنی

هدف‌گیری آلوآنتی‌بادی‌ها و سلول‌های B آلوراکتیو با دارو: کاهش سطح آلوآنتی‌بادی‌ها در بدن گیرنده پیوند توسط پلاسمافرز، استفاده از IVIG یا ایمنोगلوبولین داخل وریدی، حذف سلول‌های B بالغ از جریان خون و ارگان‌های لنفاوی ثانویه با استفاده از Anti-CD20 نیز می‌تواند به بقای پیوند کمک کند.

داروهای ضد التهاب: داروهای ضد التهاب و بویژه کورتیکواستروئیدها به فراوانی برای کاهش واکنش‌های التهابی به آلوگرفت مورد استفاده قرار می‌گیرند. مکانیسم اثر این هورمون‌های طبیعی و فرم‌های سنتتیک آنها ممانعت از ساخت و ترشح سیتوکین‌ها شامل TNF و IL-1 و سایر واسطه‌های التهابی مانند پروستاگلندین‌ها، واسطه‌های فعال اکسیژن و نیترژن فعال شده توسط ماکروفاژها و دیگر سلول‌های التهابی است.

ممانعت کننده‌های مهاجرت لوکوسیت‌ها: فینگولیمید (FTY720) مانع از خروج لنفوسیت‌ها از ارگان‌های لنفاوی و گیرافتادن آنها در این مکان‌ها می‌گردد.

روش‌های کاهش ایمنوژنسیته آلوگرفت

عمده ترین راهکار برای کاهش ایمنوژنسیته پیوند، به حداقل رسانیدن تفاوت‌های آلوژنیک میان گیرنده و دهنده است. معمولاً قبل از پیوند آزمایش‌های تعیین ABO، تعیین HLA و WBC cross match انجام می‌شود.

WBC cross match: این آزمایش برای مشخص کردن وجود آنتی‌بادی‌های از قبل تولید شده در بدن میزبان علیه آنتی‌ژن‌های دهنده و بخصوص علیه مولکول‌های HLA دهنده انجام می‌شود. به این منظور سرم بیمار با سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی دهنده مخلوط می‌شود و میزان سیتولیز وابسته به کمپلمان با روش میکروسیتوتوکسیسیته یا با روش فلوسیتومتری مورد بررسی قرار می‌گیرد. مثبت شدن این آزمایش نشان دهنده نامناسب بودن پیوند برای بیمار است.

HLA Typing: هر چه HLA دهنده و گیرنده مشابهتر باشد، بقاء پیوند بیشتر خواهد بود. تجارب کلینیکی نشان می‌دهد که HLA-A، B- و DR- نقش مهم‌تری در بقاء پیوند دارند. از آنجا که HLA-C به اندازه HLA-A و HLA-B پلی مورف نیست و HLA-DR همبستگی شدیدی با DQ دارد، معمولاً قبل از پیوند تایپ نمی‌شوند. در گذشته برای تعیین HLA از روش سرولوژی استفاده می‌شد اما در سالهای اخیر با روشهای مبنی بر PCR یا تعیین توالی نوع آلهای HLA در دهنده و گیرنده تعیین می‌شود.

پیوند زنگرفت

یکی از مشکلات عمده پیوند عضو، محدود بودن یا فقدان دهنده عضو می‌باشد. به همین دلیل امکان انتقال عضو از سایر پستانداران مانند خوک مورد توجه زیادی قرار گرفته است. اما مهم‌ترین مشکل بر سر را پیوند زنگرفت وجود آنتی بادی‌های طبیعی علیه زنوآنتی‌ژن‌هاست که موجب رد پیوند فوق حاد می‌شود. بیشتر از 95٪ از پریمات‌ها دارای آنتی بادی طبیعی از نوع Igm علیه شاخص‌های کربوهیدراتی موجود بر سطح سلول‌های سایر گونه‌ها می‌باشند. آنتی بادی‌های طبیعی علیه زنگرفت موجب القاء رد پیوند فوق حاد با مکانیسمی مشابه آنچه در آلوگرفت رخ میدهد می‌شوند یعنی این آنتی‌بادی‌ها موجب تجمع پلاکتی بدنبال از دست رفتن خصوصیات ضد انعقادی سلول‌های اندوتلیال می‌شوند. بعلاوه فعالیت سیستم کمپلمان انسان بر روی سلولهای خوک بسیار شدیدتر از عواقب فعال شدن کمپلمان علیه سلول‌های انسانی است که ممکن است بدلیل تفاوت میان عوامل تنظیمی سیستم کمپلمان در این گونه‌ها باشد. بعنوان مثال DAF موجود بر روی سلول‌های خوک قادر به محدود کردن سیستم کمپلمان انسان نمی‌باشد و در نتیجه آسیب‌های وارده در این حالت شدیدتر خواهد بود.

پیوند مغز استخوان

پیوند مغز استخوان غالباً در درمان لوکمیا کاربرد دارد اما برای درمان بعضی از انواع نقص ایمنی یا بیماریهای خونی ناشی از نقص در گلبولهای قرمز مانند تالاسمی نیز انجام می‌شود. معمولاً قبل از پیوند، سلول‌های مغز استخوان گیرنده توسط داروهای سیتوتوکسیک و اشعه از بین می‌روند تا فضای لازم برای جایگزینی سلول‌های جدید فراهم گردد تا پس از تمایز بتوانند همه رده‌های سلولی را در بدن میزبان تولید نمایند.

وجود ناسازگاری HLA میان دهنده و گیرنده و گیرنده مبتلا به لوسمی، گاه به تخریب سلول‌های بدخیم نیز کمک می‌کند. به این پدیده (Graft versus leukemias (GVL می‌گویند.

از آنجا که در پیوند مغز استخوان آلوژن تفاوت در HLA دهنده و گیرنده مشکلات شدیدی را به دنبال دارد، باید تا حد ممکن HLA دهنده و گیرنده یکسان باشد. اگر چه مکانیسم دقیق رد پیوند مغز استخوان بخوبی روشن نیست، بنظر میرسد که علاوه بر مکانیسم‌های ایمنی اختصاصی، سلول‌های NK نیز در رد پیوند نقش داشته باشند.

واکنش پیوند علیه میزبان

واکنش پیوند علیه میزبان (Graft versus host disease (GVHD به واکنش سلول‌های T بالغ موجود در مغز استخوان پیوندی علیه آلوآنتی‌ژن‌های میزبان گفته می‌شود. این پدیده زمانی رخ می‌دهد که سیستم ایمنی میزبان تضعیف شده است و قادر به رد سلول‌های آلوژن موجود در پیوند نمی‌باشد. از آنجا که در پیوند مغز استخوان غالباً از دهنده‌گانی با HLA همسان استفاده می‌شود GVHD با واکنش علیه آنتی‌ژن‌های مینور میزبان رخ می‌دهد. GVHD ممکن است به دنبال پیوند اعضای که حاوی تعداد زیادی سلول T هستند مانند روده باریک، ریه و کبد نیز رخ دهد.

GVHD مکن است به صورت حاد یا مزمن ایجاد شود. GVHD حاد با مرگ سلول‌های اپیتلیال پوست و کبد (خصوصاً اپیتلیوم مجاری صفراوی) و لوله گوارش همراه است. و با علائمی مانند بشورات جلدی، یرقان، اسهال و خون ریزی گوارشی بروز می‌یابد. اگر مرگ سلول‌های اپیتلیال شدید باشد پوست و جدار پوشاننده سیستم گوارشی ممکن است جدا گردد و منجر به مرگ بیمار گردد. GVHD مزمن با فیبروز و آتروفی ارگان‌های فوق بروز می‌یابد. GVHD مزمن ممکن است ریه‌ها را نیز درگیر سازد و موجب تخریب کامل مجاری هوایی کوچک نیز گردد.

با حذف سلول‌های T بالغ از مغز استخوان پیوندی می‌توان مانع از بروز GVHD گردید اما در این حالت میزان موفقیت پیوند مغز استخوان نیز کاهش می‌یابد. در یکی از رویکردهای جدید به دنبال حذف سلول‌های T بالغ، CSF به صورت مکمل تجویز می‌گردد تا موجب جایگزینی بهتر سلول‌های پیوندی گردد.

نقص ایمنی بدنبال پیوند مغز استخوان

چندین فاکتور در ایجاد نقص ایمنی به دنبال پیوند مغز استخوان ممکن است نقش داشته باشند. پرتودرمانی و شیمی درمانی که برای آماده سازی بیمار قبل از پیوند مغز استخوان استفاده می‌شود باعث انهدام لنفوسیت‌های خاطره و پلاسماسل‌های با عمر طولانی می‌شوند و برای تولید مجدد این سلول‌ها به زمان نسبتاً زیادی نیاز است. مغز استخوان پیوند شده ممکن است توانایی بازپروری همه خزانه لنفوسیتی را در میزبان نداشته باشد.

نقص ایمنی در بیماران پس از دریافت مغز استخوان، آن‌ها را به عفونت‌های ویروسی مانند CMV و عفونت‌های باکتریایی و قارچی حساس می‌کند. این بیماران به لنفومای سلول‌های B حاصل از عفونت با EBV نیز حساس می‌باشند. نقص ایمنی ایجاد شده به دنبال پیوند مغز استخوان می‌تواند بسیار شدیدتر از نقص ایمنی حاصل از استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی باشد. به همین علت غالباً این بیماران به صورت پروفیلاکسی آنتی بیوتیک‌های ضد CMV را دریافت می‌کنند و قبل از پیوند بصورت فعال بر علیه باکتری‌های کپسول دار مانند پنوموکوک واکسینه می‌شوند.