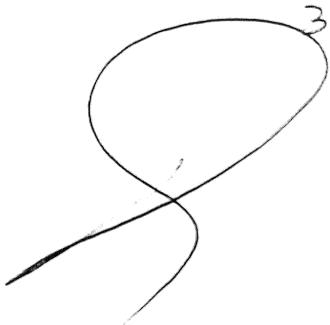




السنة الخامسة
دمويات ومناعيات

د. جمانة الصالح

6-3



زرع الأعضاء

المقدمة

يشير مفهوم اغتراس الأعضاء إلى نقل خلايا أو أنسجة أو أعضاء من مكان إلى آخر. قد تمر لدينا المصطلحات الآتية: graft وتعني العضو المزروع، recipient وهو المتلقى، و donor وهو الآخذ.

لقد تطور علم الاغتراس كثيراً في الآونة الأخيرة حيث تم إتقان فن نقل الأعضاء على يد العديد من الجراحين كما تم إنشاء شبكات من مراكز نقل الأعضاء التي تم تنظيمها لضمان نقل الأعضاء المتوفرة إلى المرضى ذوي الحاجة كما وقد ساعد تطور الأدوية المثبتة للمناعة على استمرار بقاء العضو لفترة أطول.

أما المشاكل التي تواجه عملية اغتراس الأعضاء فمن أهمها: رفض الجسم للعضو، صعوبة الحصول على الأعضاء المناسبة للزرع، بالإضافة إلى أن العملية مكلفة.

أنواع الغرسات

يجري زرع الأعضاء عادة بين أفراد من نفس النوع وهم ليسوا متطابقين جينياً. تعرف هذه الاختلافات المستضدية باسم (الاختلافات الخيفية) وهذا يؤدي إلى استجابة مناعة خيفية نوعية allogeneic differences. لكن مع ذلك من الممكن أيضاً ضمن حالة تجريبية (ومن الممكن ضمن حالات طبية تطبيقية في المستقبل) أن يتم الزرع بين أنواع مختلفة وهذا يسمى (زرع أجنبي Xenotransplantation) والاختلافات المستضدية بين المعطي والآخذ تتشكل ما يسمى (العائق الأجنبي). يمكن أيضاً أن يتم زرع الأعضاء ضمن الفرد نفسه مثل (طعوم الجلد) وهذا يسمى autograft (طعم ذاتي)؛

الطعم الذاتي Autograft

هو طعم مأخوذ من نفس الشخص من مكان إلى آخر مثل نقل الجلد من مكان إلى آخر.

الاغتراس المسانج Isograft

هو نقل الطعم من أحد التوأمين إلى الآخر (توأم حقيقي).

يتم **isografts** أو نقل الطعم الإسوبي بين أفراد متطابقين جينياً. وهذا يحدث سريرياً بين التوائم المتطابقة ويشاهد في التجارب على الذراري حديثة الولادة من الحيوانات. في حالة الطعم الذاتي والطعم الإسوبي يجب ألا يوجد أي اختلاف مستضدي بين المعطي والأخذ وبالتالي لا يوجد استجابة مناعية، وهذا يمكن أن يظهر بسهولة عند زرع الجلد أو أعضاء أخرى بين ذراري الحيوانات.

الطعم الخيفي Allograft

هو نقل الطعم من شخص لآخر.

الطعم الأجنبي Xenograft

هو نقل الطعم من نوع لآخر (مثل نقل الصمام القلبي الحيواني للإنسان).

رفض الطعم Transplant Rejection

الاستجابة للمستضدات الخيفية alloantigen

تعتبر عملية زرع الأنسجة لاستبدال الأعضاء المريضة، في الوقت الحاضر، موضوع مهم لاختصاصيين المناعيات وذلك لسبعين: الأول أن زرع الأعضاء هو طريقة طيبة هامة جداً. والثاني أن زرع الأعضاء قدم وسيلة مهمة لفهم الآليات المناعية كمثال معقد التوافق النسيجي الأساسي (MHC) وصف لأول مرة من خلال زرع الأعضاء. كان أول نجاح في زرع الأعضاء هو للقرنية التي وصفت لأول مرة عام 1906م. بعد زرع الأعضاء الشكل الوحيد لعلاج معظم أشكال فشل الأعضاء في مراحله الأخيرة.

تشكل الاستجابات المناعية التلاؤمية للأنسجة المطعمة، وفي معظم الحالات، العائق الرئيسي أمام إجراء عملية زرع ناجحة. في حالات نقل الدم، وهي الطعم النسيجي الأقدم والأكثر

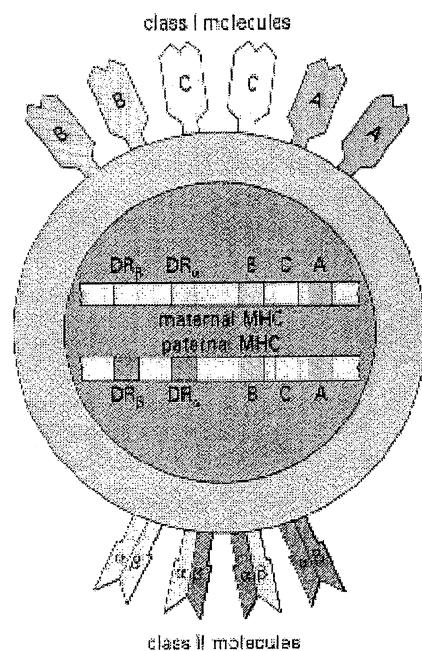
شيوعاً حتى الان، يجب أن يتواافق الدم مع الزمرة الدموية ومستضدات الزمرة الدموية الريزوسيـة RH لتفادي التخريب السريع لكريات الدم الحمراء غير المتواقة بفعل الأضداد.

يبقى الأمر سهلاً نسبياً بسبب وجود أربع أنماط زمر دموية فقط وزمرين دمويتين RH. من ناحية ثانية، تُحفر استجابات الخلية الثانية Cell-Cell لجزئيات معقد التوافق النسيجي الرئيسي MHC متعددة الأشكال، وبشكل دائم تقريباً، استجابة ضد العضو المطعم عند زراعة أنسجة ذات خلايا منوأة. يزيد توافق نمط معقد التوافق النسيجي الكبير MHC بين المانح والمتلقي من نسبة نجاح الطعوم، إلا أن التوافق التام ممكن فقط عند وجود صلة قرابة بين المانح والمتلقي، وفي مثل هذه الحالات، تبقى الفروق الجينية في مواضع أخرى حافزاً للرفض. سندرس في هذا القسم الاستجابة المناعية للطعوم النسيجية، ونثير الأسئلة حول عدم رفض هذه الاستجابات للطعم النسيجي الغريب المتحمل روتينياً، ألا وهو الجنين الثديي.

MHC haplotypes

هناك نمطين فردانيين haplotype لكل شخص (تتوارد جينات كل منها على الذراع القصير للصبغي السادس) ينتقل كل واحد منها من الأبوين ويتم التعبير عن هذين النمطين بشكل متساوٍ Co-dominant على سطح خلايا الذرية الشكل (5) حيث تملك كل خلية على سطحها في الذرية جزئيات من الأم ومن الأب.

Co-dominant expression of MHC antigens



التوافق بين المعطى والأخذ مشكلة HLA

يتوسط جين HLA على الصبغي السادس حيث يتتألف من ثلاثة مناطق class I, class II, class III. يرمز class I لثلاثة مكونات هي HLA-A, HLA-B, HLA-C التي تتواجد تقريباً على كافة الخلايا المنوأة وتقوم بتقديم المستضدات الذاتية للخلايا التائية. أما class II فيتألف من DP, DQ, DR التي تطلق على الخلايا المقدمة للمستضد وتقوم بتقديم المستضدات للخلايا TH.

ما يهمنا فعلياً عند نقل الأعضاء هو HLA-A, HLA-B and HLA-DR حيث أن التنوعات لدى هذه الأنماط من HLA هي أكبر منها عند الأنماط الأخرى فعلى سبيل المثال يوجد 59 نمط من أنماط HLA-A و 118 نمط من أنماط HLA-B و 124 نمط من أنماط HLA-DR. يشار إلى كل نمط من أنماط HLA-A مثلاً برقم معين مثل HLA-A1.

تجدر بنا الإشارة إلى أن HLA groups, A, B, DR تورث كمجموعة كاملة من الجينات (نمط فردي) حيث تنتقل مجموعة من جينات HLA كما هي من الأم ومجموعة

أخرى من الأب إلى الطفل ويتم التعبير على سطح الخلايا عن كلا المجموعتين حيث أن نمط الوراثة هنا هي وراثة سائدة مشتركة co-dominant.

هنا إذا ورث طفلاً نفس النمط الفرداني من الأب والأم يكون لدينا توافق تام بالنسبة لزرع الأعضاء عند هذين الأخرين أما إذا تم وراثة نمط فرداني مشترك بين الأخرين يكون لدينا توافق 50% (و هذه هي الحالة بين الأم والابن وبين الأم و الابن أي يوجد نمط فرداني مشترك بينهما). يمكن أن لا يشترك الأخان بالأنماط الفردانية للـ HLA وذلك حسب وراثة مندل.

بالنتيجة توجد نسبة 25% أن تشترك مع أخيك بالنماطين الفردانيين للـ HLA و 50% أن تشترك معه بنمط واحد و 25% أن لا تشترك معه بأي نمط فرداني.

العائق أمام زرع الأعضاء هو الاختلاف الجيني بين المعطي والأخذ

المشكلة المناعية الرئيسية بالنسبة لزرع الأعضاء هي أن العضو أو النسيج المغروس يُعتبر من قبل الجهاز المناعي كجسم غريب ويهاجم من قبل الوسائل الدفاعية في الجسم مما يؤدي إلى رفض العضو المغروس.

مستضدات التوافق النسيجي هي المسبب الرئيسي لرفض الطعام

هناك أكثر من 30 موقع جيني للتوافق النسيجي تسبب رفض الطعام بمعدلات مختلفة.

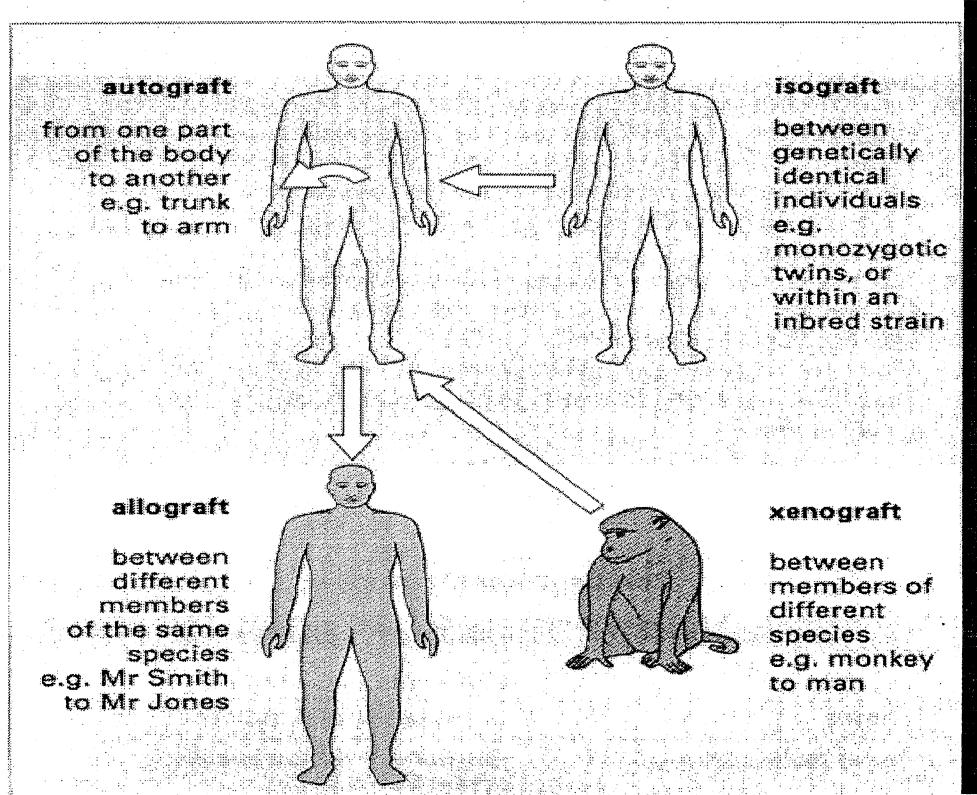
تحرض alloantigens المشفرة بجينات MHC الرفض القوي. تظهر بشكل قابل للتمييز من قبل الخلايا T، وتملك جميع الفقاريات MHC خاص بها يدعى في الفئران H-2 وفي البشر HLA.

أما منتجات التنويعات الأليلية من جينات التوافق النسيجي فتسبب استجابة رفض أضعف وتدعى مستضدات التوافق النسيجي الأصغرية minor ويرجع تشارك عدة مستضدات أصغرية استجابة رفض قوية.

minor H antigens minor histocompatibility antigens

هي المستضدات المقدمة بواسطة HLA حيث يلاحظ رد فعل مناعي تجاه هذه المستضدات ويكون أخف من الفعل تجاه مستضدات HLA الغريبة ذاتها وكمثال عليها: البروتينات المرمرة بالصبغي 7 تخلق رد فعل مناعي عند الأنثى التي يتم لديها زرع كلية مأخوذة من ذكر.

Genetic barriers to transplantation



سبب الرفض في الطعوم المتطابقة في معقد التوافق النسيجي الرئيسي MHC هو البتيدات الغيرية المرتبطة بجزئيات معقد التوافق النسيجي الرئيسي MHC في الطعم

لا يتم رفض الطعم سريعاً عند تمايز المانح والمتلقي بمعقد التوافق النسيجي الرئيسي MHC واختلافهما في المواقع الجينية الأخرى، الشكل () .

الشكل () حتى المطابقة الكاملة بمعقد التوافق النسيجي الرئيسي MHC لا تضمن بقاء الطعم: على الرغم من أن الطعوم المسانجة غير مرفوضة (الرعيل الأيسر) فإن الطعوم المتطابقة بمعقد التوافق النسيجي الرئيسي MHC المأخوذة من مانحين مختلفين في مواضع أخرى (موقع مستضد H صغرى) مرفوضة (الرعيل الأيمن) ولو بشكل أبطأ من الطعوم المختلفة في معقد التوافق النسيجي الرئيسي MHC (الرعيل الأوسط).

تُسمى المستضادات المتعددة الأشكال والمسؤولة عن رفض الطعوم المتطابقة في معقد التوافق النسيجي الرئيسي MHC بمستضادات التوافق النسيجي الصغرى أو مستضادات H الصغرى. تكون الاستجابات لمستضادات H الصغرى المفردة أقل فعالية بكثير من الاستجابات لفروقات معقد التوافق النسيجي الرئيسي MHC، لأن تواتر الخلايا الثانية المستجيبة أقل بكثير. على كل حال، تختلف معظم ذريات الفأر المرتبطة بصلة قرابة والمتطابقة في معقد التوافق النسيجي الرئيسي MHC في مواضع مستضد H الصغرى المتعدد وبالتالي لارتفاع الطعوم بينهم مرفوضة بشكل سريع رسميًّا ونسبةً. تمثل الخلايا المستجيبة لمستضادات H الصغرى في الخلايا الثانية CD8 T Cells، مما يعني أن معظم مستضادات H الصغرى هي بيتيدات مرتبطة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الرئيسي ذات النمط الأول الذاتية. على كل حال، يمكن أن تشارك البيتيدات المرتبطة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الرئيسي MHC ذات النمط الثاني والذاتية في الاستجابة للطعوم المتطابقة في معقد التوافق النسيجي الرئيسي MHC. تعرف مستضادات H الصغرى اليوم بأنها بيتيدات مشتقة من البروتينات المتعددة الأشكال الظاهرة من خلال جزيئات معقد التوافق النسيجي MHC على الطعم الشكل () .

الشكل () مستضادات H الثانية هي بيتيدات مشتقة من بروتينات خلوية متعددة الأشكال مرتبطة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الرئيسي MHC من النمط الأول. تُهضم البروتينات الذاتية روتينياً عن طريق البروتيسوم ضمن عصارة الخلية الخلوية، تُسلم البيتيدات المشتقة منهم إلى الشبكية الهيولية الباطنية، حيث يمكن أن ترتبط بجزيئات معقد التوافق النسيجي

MHC من النمط الأول، ثم تسلم إلى سطح الخلية. إذا اختلف بروتين متعدد الأشكال بين مانح الطعام (يظهر باللون الأحمر على اليسار) والمتلقي (يظهر باللون الأزرق على اليمين) يعطي الفرصة لبروز بيتيدمستضدي (باللون الأحمر على خلية المانح) قد تعرف عليه خلايا المتلقي الثانية كغيري مثيراً استجابة مناعية. مثل هذه المستضدات هي مستضدات H الصغرى.

ترتبط جزيئات معقد التوافق النسيجي الرئيسي من النمط الأول وتقدم خياراً من الببتيدات المشتقة من البروتينات المصنوعة في الخلية، وإذا كان تعدد الأشكال في هذه البروتينات يعني إنتاج ببتيدات مختلفة بأعداد مختلفة للنوع، يمكن عندها التعرف على هذه الببتيدات كمستضدات H صغرى. تُرمّز مجموعة واحدة من البروتينات التي تثير استجابات H صغرى على صبغيات Z الذكرية النوعية. تعرف الاستجابات التي تثيرها هذه البروتينات إجمالاً بما يسمى Z-H. بما أن الجينات النوعية لصبغي Z لا تظهر عند الإناث، تحدث استجابات H صغرى أنثوية ضد ذكرية. على كل حال، لا تظهر استجابات ذكرية ضد أنثوية لأن كلا الذكور والإإناث يعبرون عن جينات صبغي X. تم التعرف على مستضد Z-H عند الفئران والبشر كببتيدات من بروتين مرمز بجينة صبغي YSmcy. لا يحوي صبغي X مماثل لما يسمى Smcy - المسمى Smcx - متاليات الببتيد هذه والتي تظهر بشكل فريد في الذكور. إن طبيعة أغلبية مستضدات H الصغرى المرمزة بجينات الصبغي الجسدي غير معروفة، لكن تم التعرف على HA-2 كببتيد مشتق من بروتين ميوزيني.

إن الاستجابة على مستضدات H الثانية هي مضاهنة في كل الحالات للاستجابة على العدوى الفيروسية. على كل حال، تزيل الاستجابة المضادة للفيروسات الخلايا المصابة بالعدوى فقط، في حين تجسّد كافة الخلايا في الطعام مستضدات H ثانية، يتخرّب الطعام بأكمله في الاستجابة ضد هذه المستضدات تماماً كما تستطيع استجابات مضاهنة لببتيدات نسيجية نوعية تخرّب نسيج كامل بمناعة ذاتية. وبالتالي، بالرغم من إمكانية تواجد النمط الجيني لمعقد التوافق النسيجي الرئيسي بدقة، قد يثير تعدد الأشكال في أي بروتين استجابات خلايا تائية فعالة مخربة للطعم بأكمله. لا عجب أن الزرع الناجح يتطلب استخدام أدوية كبت مناعة فعالة.