

# خلل المناعة غير النوعية

## Innate Immune Defects



أدواء عوز المناعة الأولية هي اضطرابات يوجد فيها فقد لجزء من الجهاز المناعي للجسم أو أن هذا الجزء لا يعمل بشكل مناسب، وهذه الاضطرابات يمكن تقسيمها إلى مجموعتين:

1. الحالات الأقل شيوعًا مع عيوب في جهاز المناعة غير النوعي وهو يتألف من خلايا وآليات تدافع عن الجسم ضد الأضماج بطريقة غير نوعية.

2. عيوب في جهاز المناعة التكيفي والتي فيها الدفاع يتم بطريقة أكثر نوعية بواسطة الخلايا التائية والخلايا البائية المنتجة للأضداد.

عكس جهاز المناعة غير النوعي فإن استجابات المناعة التكيفية تتعرف وتميز الميكروبات بمستقبلات خاصة موجودة على الخلايا التائية والخلايا البائية، ومميزات الاستجابة التكيفية هي ذاكرتها الطويلة الأمد وقدرتها على التغير والتكيف بهدف التعرف على الجراثيم الجديدة، وكل من الخلايا للمفاوية التائية والخلايا للمفاوية البائية تتطلب مُستقبلاً خاصاً خلال التطور، وهذا المُستقبل يستطيع الاستجابة لميكروب معين وبشكل نوعي، كمجموعة، الخلايا التائية والخلايا البائية قادرة على التمييز الفعلي لكل الميكروبات أو المستضدات الأخرى الموجودة في الطبيعة.

### المُستقبلات الشبيهة بأعواد القطن (TLRs) Toll-like Receptors

يوجد عشرة مستقبلات بشرية من (TLR1) وحتى (TLR10) حيث تتعرف على الميكروبات بالتزاوج وتشكيل ثنائية مع الميكروب، وبعد التعرف على الجزيء الموجود على الميكروب تبدأ المستقبلات بسلسلة من التفاعلات الكيميائية التي تسمح للإشارات بالدخول إلى الخلية المناعية غير النوعية وتسمح لها بالعمل على قتل الميكروب، إذا كان هناك عيب في واحد أو أكثر من هذه الجزيئات الكيميائية فإن خلية المناعة غير النوعية لا تقدر على قتل الميكروب ويحدث لدى المريض أحماج متكررة.

إن أزواج المستقبلات مثل (1 و 2 TLR أو 2 و 6 TLR) تُميز وتتعرف على الجرثوم مثل الجراثيم التي تسبب السل، والمستقبل (TLR3) يميز فيروسات معينة، والمستقبل (TLR4) يميز جزيئات معينة على جراثيم موجودة في السبيل المعدي المعوي مثل العصيات الكولونية (E. coli) الايشريشيا كولاي، والمستقبل (TLR5) يميز المواد المشابهة للزغابات "Whip" على الجراثيم، وهذه تسمى بالفلاجيلا "Flagella"، والمستقبلات (8،9، TLR) تميز فيروسات معينة مثل الأنفلونزا وفيروس عوز المناعة البشري (الإيدز) ووظيفة (TLR10) مجهولة حتى الآن، وفي السنوات الأخيرة تم التعرف على عدة أعواز في المستقبلات عند مرضى يحدث لديهم أحماج متكررة، ومعرفة وظيفة هذه المستقبلات وفر أساساً مهماً لتشخيص ومعالجة هذه الاضطرابات.

هذا الفصل يركز على اضطرابات المناعة غير النوعية التالية فقط:

- المستقبلات المشابهة لسيقان القطن  
Toll-Like Receptor (TLR)
- الخلايا للمفاوية القاتلة بطبيعتها  
(Natural Killer (NK)
- خلل حلقة الانترفيرون غاما والانترلوكين 12  
(INF- $\gamma$ /IL-12)

### المناعة التكيفية مقابل المناعة غير النوعية Innate Versus Adaptive Immunity

إن الآليات التي يعمل عبرها الجهاز المناعي التكيفي والجهاز المناعي غير النوعي مختلفة، واستجابات المناعة غير النوعية هي تلك التي تعتمد على الخلايا التي لا تحتاج "للتدريب" لكي تقوم بعملها، وهذه الخلايا تشمل الخلايا المعتدلة والخلايا وحيدة النواة والخلايا للمفاوية القاتلة بطبيعتها والخلايا الأسسة والخلايا البدينة وبروتينات المتممة، والاستجابة غير النوعية للأحماج تحدث بسرعة وبشكل موثوق ويعتمد عليه، حتى الرضع الصغار لديهم استجابات مناعية غير نوعية ممتازة.

الجهاز المناعي غير النوعي يميز الميكروبات عن طريق فئة من البروتينات الموجودة على الخلايا تسمى مستقبلات التعرف النمذجية النمطية (PRRs- Pattern Recognition on Receptors) والتي ترتبط ببروتينات فريدة لكائنات حية دقيقة مختلفة، وفئة كبرى من تلك المستقبلات تسمى (TLRs-Toll-Like Receptors) وهي عبارة عن مستقبلات زغبية تشبه ساق القطن، ومن هنا جاء الاسم، وهي جزيئات توجد على سطح الخلية وتمتد إلى داخل الخلايا.

الاستجابة المناعية التكيفية تشكل المجموعة الثانية من الاستجابة المناعية، هذه الاستجابات تشمل الخلايا التائية والخلايا البائية، وهناك نوعان من الخلايا يتطلبان التدريب أو التعليم لكي تتعلم أن لا تهاجم خلايانا نحن (خلايا الذات) وتصبح أكثر فعالية في التخلص من الجراثيم الغازية، وعلى

## عوز المستقبقات الشبيهة بسيقان القطن (TLRs)

كما وصف سابقاً فإن المستقبلات هي بروتينات توجد على سطح الكثير من أنواع خلايا كريات الدم البيضاء والتي تتفاعل مع البروتينات الموجودة على العديد من الميكروبات. عند الارتباط بهذه الميكروبات ترسل الـ TLRs رسائل داخلية لنواة الخلية لتفرز سيتوكينات والتي تحرض الجهاز المناعي على قتل الكائنات الدقيقة الغازية. السيتوكينات هي بروتينات هامة في الجسم تعمل كهرمونات للجهاز المناعي. تُنتج كاستجابة لتهديد وتمثل شبكة اتصالات للجهاز المناعي، وفي بعض الحالات، خلايا الجهاز المناعي تتواصل باللمس المباشر لبعضها البعض، لكن عادة تتواصل الخلايا بإفراز السيتوكينات والتي تمكنها من التأثير على الخلايا الأخرى؛ إما موضعياً أو عن بعد، وهناك عدة عائلات من السيتوكينات سنذكر منها اثنين، عائلة الانترلوكينات (ILs) وهي من الرقم (1) إلى الرقم (37) وعائلة الانترفيرونات، وصفت أولياً بقدرتها على التداخل مع تكاثر الفيروسات، وتشمل الانترفيرون ألفا، الانترفيرون بيتا، الانترفيرون غاما.

## عوز بروتين الاستجابة التمييزية النقية MyD88

كل المستقبلات عدا المستقبل (TLR3) تستخدم بروتين إشارة يسمى MyD88 (بروتين الاستجابة التمييزية النقية البدئية من نوع 88) يسمح هذا البروتين لخلية الجهاز المناعي غير النوعية بأن تعمل بشكل طبيعي، وأول وصف له عند 9 أطفال يعانون من تشكّل قيح شديد ومتكرر وأخماج جرثومية قيحية، وهؤلاء الأطفال كانوا متأهين للأخماج الغازية مثل المكورات الرئوية، العنقودية المذهبة، والعصيات الزرق من نوع الزائفة الزنجارية لكن لديهم مقاومة طبيعية للجراثيم والفيروسات والفطريات والطفيليات الشائعة الأخرى، ويتحسن التأهب للخمج بتقدم العمر عند هؤلاء المرضى، وذلك بالرغم من أن مستويات البروتين 88 لم تتبدل مما يدل على أن وظيفته يمكن استبدالها بأجهزة أخرى بنضوج الجهاز المناعي، والخلل عند الأطفال المصابين بهذا الاضطراب أظهر وراثية جسدية متحية.

## عوز بروتين IRAK4

خلل برتين إشارة آخر مع نمط سريري مشابه يشبه عوز البروتين 88 يسمى بعوز (IRAK4)، والمرضى به يصابون بأخماج شديدة متكررة (التهاب نسيج خلوي جلدي، التهاب مفاصل، التهاب سحايا، ذات عظم ونقي، خراجات في الأعضاء، وانتان دم أو ما يسمى بتعفن الدم) يسببها بشكل أساسي المكورات العنقودية المذهبة والمكورات الرئوية والعصيات الزرق (الزائفة الزنجارية)، وتقرير واحد وصف أخماج جرثومية متكررة غالباً تتوضع في السبيل التنفسي العلوي والجلد، ولم يصب أي مريض بأخماج فيروسية أو أخماج فطرية أو طفيلية شديدة.

أخماج المكورات الرئوية الشديدة تسببت في معظم الأمراض وكانت سبب الوفاة في 33% من المرضى، وحدثت الأخماج الغازية قبل عمر السنتين بنسبة 88%، ويبدو أن الحالة السريرية للمرضى المصابين بعوز (IRAK4) تتحسن مع تقدم العمر، بغض النظر عن المعالجة وهذا ما يشبه المرض بخلل وعوز البروتين 88.

وصفت عدة أعواز مناعية في المستقبلات تكون فيها البروتينات الخلوية التي يفترض أن تنقل الرسائل من المستقبلات إلى النواة غير سوية، وهذه العيوب في الإشارات ينتج عنها فشل إنتاج السيتوكين استجابة للخمج الجرثومي، اثنان من هذه الاضطرابات سميت بعوز (MyD88) وعوز (IRAK-4)، والاضطرابات الأخرى من هذا النوع تشمل عوز (UNC93) وطفرات المستقبل (TLR3) وعسر تسج الجلد مع عوز المناعة (EDA-ID) وهو اضطراب مرتبط بالصبغي (X) مترافق مع عيب في الجين المسمى نيمو (راجع فصل متلازمة عوز نيمو (NEMO)).

## العرض السريري لأعواز المستقبل (TLR)

العرض النموذجي لأعواز المستقبل هو زيادة التأهب للأخماج الجرثومية أو الفيروسية. خلل الجهاز المناعي غير النوعي يؤدي دوراً كبيراً أيضاً في التحسس والربو، التصلب العصيدي وخمج بفيروس عوز المناعة المكتسب (الإيدز)

القاتلة بطبيعتها) والنوع الثاني جسدي سائد وفيها طفرة في (GATA2) مسببة عوز الخلايا القاتلة بطبيعتها الكلاسيكي (نقص عدد الخلايا القاتلة بطبيعتها).

### خلل الإنترفيرون غاما (INF- $\delta$ ) وإشارات الانترلوكن 12 (IL-12)

مسبب الإنترفيرون غاما وإشارات الإنترلوكن 12 هو سبيل كبير يمكن فيه أن تقوم الخلايا في الجهاز المناعي غير النوعي بقتل الجراثيم التي توجد داخل الخلايا مثل جراثيم السل، وذلك بالتعاون مع الخلايا التائية للجهاز التكيفي لتعرض على إنتاج الإنترفيرون غاما، وأعواز هذه السبيل هي اضطرابات جينية نادرة تتميز بزيادة الأهباء للإصابة بالمتفطرات (عائلة من الجراثيم التي تسبب السل والأخماج المتعلقة به) وأخماج السالمونيلا، وكثير من الرضع المصابين بهذا المرض يمرضون بعد التطعيم بلقاح السل الحي (BCG) الذي يعطى روتينياً عند الولادة في الكثير من الدول ولكنه لا يعطى في الولايات المتحدة الأمريكية، ولوحظ لدى مرضى آخرين أخماج جلدية، وتضخم عقد لمفاوية أو أخماج السبيل الدموي (خمج الدم) مع تضخم الكبد والطحال.

### تشخيص خلل المناعة غير النوعي

معظم المرضى المصابون بخلل الجهاز المناعي غير النوعي لديهم أجهزة مناعية تكيفية سليمة مع غلوبولينات مناعية طبيعية وأضداد وخلايا تائية طبيعية عدا ازدياد نمط من خلايا كريات الدم البيضاء يسمى الحمضات، قد يوجد أيضاً ارتفاع مستويات الغلوبولين المناعي (ي)، ويوضع التشخيص عادة بقياس إنتاج السيتوكين بواسطة خلايا كريات الدم البيضاء، وتفعل هذه الخلايا بواسطة منتجات جرثومية تنبه الخلايا، اختبار وظيفة المستقبل أصبح متوفراً في المختبرات التجارية الكبيرة، ويجب إثبات الاختبارات غير الطبيعية بإعادة الاختبار، الاختبار غير الطبيعي الثابت قد يليه اختبارات جينية خاصة.

### معالجة خلل المناعة غير النوعية

المعالجة المعتادة لهذا الخلل هو المضادات الحيوية لمعالجة الخمج الحاد، ويستخدم أيضاً المعالجة الوقائية بالمضادات الحيوية، البعض أيضاً وصف المعالجة بالغلوبولين المناعي كوقاية من

### عوز البروتين (UNC93B) وطفرة المستقبل (TLR3)

إن البروتين (UNC93B) هو جزء آخر للإشارة، فله دور في إنتاج الإنترفيرون المهم لقتل الفيروسات، ومرور الإشارات عبر المستقبلات (TLR3,7,8,9) بشكل طبيعي يسبب إنتاج الإنترفيرونات، وذلك بعد ارتباط المستقبل مع تركيبة (RNA) التابعة للفيروس، وهذا العوز يؤدي إلى التأهب للتهاب الدماغ المسبب بفيروس الحلا البسيط (هو الفيروس الذي يسبب عقبولة الشفة) بسبب نقص إنتاج الإنترفيرونات في الجهاز العصبي المركزي.

### أعواز الخلية القاتلة بطبيعتها (NK)

الخلايا القاتلة بطبيعتها (NK) هي من خلايا المناعة غير النوعية الضرورية لقتل الخلايا المصابة بالفيروسات أو الخلايا الخبيثة السرطانية، وسميت كذلك لأنها تقتل الخلايا بدون التحسيس أو التعرف السابق اللازم للخلايا التائية السامة للخلية (جزء من المناعة التكيفية)، وتوجد بأرقام منخفضة في مجرى الدم والأنسجة، وهي تقتل الخلايا المصابة بالفيروس عبر إدخال بروتينات سامة إلى داخل أغشية الخلايا المصابة وهي هامة بشكل خاص في الدفاع ضد فيروسات الحلا، وهذه العائلة من الفيروسات تشمل فيروس الحلا البسيط (التي تسبب عقبولة الشفة والحلا التناسلي)، وفيروس أبشتاين بار (الذي يسبب داء وحيدات النوى الخمجي) وفيروس الحماق (الذي يسبب جدري الماء والحلا النطاقي).

أعواز الخلية القاتلة بطبيعتها تم تقسيمها إلى فئتين:

1. خلل كمي: مع نقص أعداد الخلايا القاتلة بطبيعتها في الدم المحيطي.
2. خلل نوعي: مع أعداد طبيعية من الخلايا القاتلة بطبيعتها ولكن وظيفتها غير سوية.

أعواز الخلية القاتلة بطبيعتها في الفئة الأولى (الخلل الكمي) سميت "أعواز الخلية القاتلة بطبيعتها الكلاسيكية" وتلك التي في الفئة الثانية (الخلل النوعي) سميت "أعواز الخلية القاتلة بطبيعتها الوظيفية" وهناك سببان وراثيان لعوز الخلايا القاتلة بطبيعتها تم التعرف عليهما، النوع الأول الوراثة فيه جسدية متنحية وفيها خلل وظيفي في (CD16) (إحدى علامات الخلية

الأخماج.

الخلايا القاعدية والثآليل التناسلية، ودواء الإيساتوريبين (Isatoribine) هو منبه آخر (TLR7) يستخدم لمعالجة التهاب الكبد (C)، وتشتمل منبهات (TLR9) على (CpG DNA) أجزاء من (DNA) تحرض تفعيل (TLR9) لتقاتل الفيروسات عندما تضاف إلى لقاح التهاب الكبد (B) (Engerix-B) فإنها قد تقوي وتضخم الاستجابة للقاح، قد تكون ذات قيمة في زيادة أو تضخيم معالجة السرطان.

### التوقعات للمرضى المصابين بخلل المناعة غير النوعي

المرضى بخلل المناعة غير النوعية أصبحوا يشاهدون بتواتر أعلى حيث إن هذه الأمراض نادرة، وتم التعرف عليها حديثاً، فالعقائيل طويلة الأمد لم تُعرف بعد، وهناك تنوع في شدة هذا المرض وكل الاختلاطات التي قد تحدث لم تعرف بعد، ومن الأفضل استشارة أخصائي مناعة فليديه خبره في هذا المجال.

المعالجات الجديدة لخلل الجهاز المناعي غير النوعي تشتمل على علاجات تعتمد على المستقبلات الشبيهة بسيقان القطن (TLR-Based Therapies)، وهناك العديد من المعالجات الجديدة قيد الاستخدام والاختبار ويستخدم المعلومات البيولوجية الجديدة المعروفة عن المستقبلات الشبيهة بسيقان القطن.

مقويات أو منبهات (TLR7) هي أدوية تبطئ من نمو الخلايا وتثبط التكاثر الفيروسي، فدواء الإيميكيمود (Imiquimod) منبه صناعي (TLR7)، وهو فعّال موضعياً على سرطان

