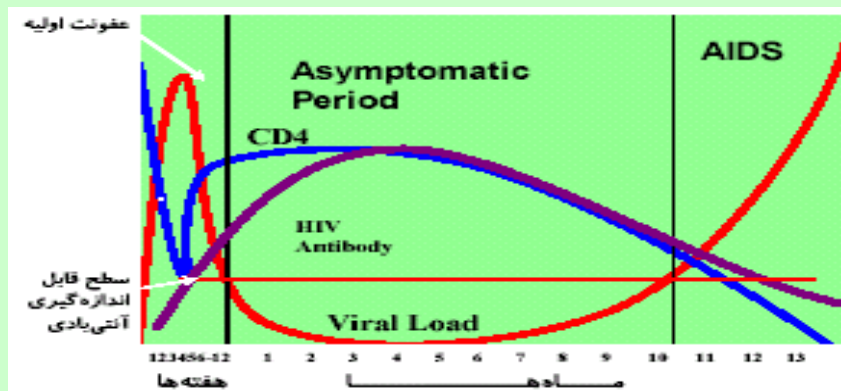


جنبه‌های پزشکی، بهداشتی و اجتماعی HIV/AIDS

ایمونولوژی HIV/AIDS

فهرست مطالب گفتار دهم / دکتر بابک صیاد

- ۱۳۵ : مقدمه
- ۱۳۵ ورود HIV به سلول‌های هدف :
- ۱۳۶ اما داستان این کورسپتورهای HIV چیست ؟
- ۱۳۹ پاسخ‌های ایمنی به عفونت HIV :
- ۱۳۹ اختلال عملکرد سیستم ایمنی طی عفونت HIV :
- ۱۳۹ - اختلال لنفوسیت‌های $CD4^+T$:
- ۱۴۱ - اختلال لنفوسیت‌های $CD8^+T$:
- ۱۴۲ - مونوسیت‌ها و ماکروفاژها :
- ۱۴۲ - سلول‌های دندریتیک :
- ۱۴۳ - نوتروفیل‌ها
- ۱۴۳ - سلول‌های NK
- ۱۴۳ نقش فعال سازی سیستم ایمنی در پاتوژنز HIV
- ۱۴۴ - سایتوکین‌ها و عفونت HIV :
- ۱۴۵ منابع :



ایمونولوژی HIV/AIDS

دکتر بابک صیاد

گروه آموزشی بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

مقدمه :

تقابل بین HIV و سیستم ایمنی، فوق العاده پیچیده است. افرادی که از یک منبع مشترک آلوده شده اند ممکن است پیامدهای بالینی کاملاً متفاوتی را تجربه کنند که نشان دهنده تفاوت‌های فردی در ایمونوپاتولوژی عفونت HIV است.

HIV از طریق آلوده کردن سلول‌های CD4+ T که مسئول هماهنگی پاسخ‌های ایمنی هستند و نیز از طریق فعال سازی سیستم ایمنی و ایجاد یک محیط سایتوکینی که ویروس از آن جهت تکثیر خود استفاده می‌کند سیستم ایمنی را متزلزل می‌نماید.

جالب است بدانیم که در جریان عفونت HIV پاسخ‌های قوی ایمنی هومورال و نیز ایمنی سلولی خاص HIV برانگیخته می‌شود، معلوم نیست که چرا افراد آلوده علیرغم این پاسخ‌های قوی ایمنی ضد ویروسی دچار نقص پایدار ایمنی و پیشرفت بیماری می‌شوند و HIV باعث از کار افتادن تقریباً تمام عناصر سیستم ایمنی می‌شود.

در حال حاضر مشخص شده که بعضی از گیرنده‌های کموکینی نقش کورسپتور را برای ورود HIV به سلول‌های هدف ایفا می‌کنند. درک ایمونورگولیشن بروز این گیرنده‌ها و لیگاندهای آنها فهم پاتوژنز بیماری را امکان پذیر می‌کند و راه‌های بالقوه تازه ای را برای مداخلات درمانی، در اختیار قرار می‌دهد.

ورود HIV به سلول‌های هدف :

تمام سلول‌های بدن از جمله سلول‌های سیستم ایمنی برای تقابل با یکدیگر دارای گیرنده‌هایی در سطح خود هستند که مسئول دریافت پیام‌های ارسالی از سایر سلول‌ها است: به این گیرنده‌ها رسپتور میگوئیم. پیام‌های ارسالی از سلولها در قالب یک سری مولکول‌ها بیان می‌شوند که ما آنها را با نام کلی لیگاندها می‌شناسیم. عوامل بیماریزا، از جمله میکروارگانیسم‌ها و مثلاً HIV برای انتقال به سلول‌های هدف خودشان، از این

رسپتورها در واقع سوء استفاده می‌کنند. این بدین معنی است که عوامل بیماریزا دارای مولکول‌هایی در سطح خود هستند که شباهت زیادی به لیگاندهای طبیعی سلول‌های هدف دارند. با این مقدمه بینم HIV از چه رسپتورهایی برای ورود به سلول‌های هدف خود استفاده می‌کند و چه مولکول‌هایی در سطح این ویروس نقش لیگاند را ایفاء می‌نماید؟

در سال ۱۹۸۴ مشخص شد که هدف اصلی HIV سلول‌های T دارای رسپور CD۴ یعنی سلول‌های CD۴+T است. به عبارت دیگر وجود رسپتور CD۴ برای ورود HIV به یک سلول لازم است. با این حال در آزمایشگاه مشاهده شد که بروز رسپتور CD۴ انسانی بر سطح سلول‌های موش، آنها را نسبت به عفونت HIV حساس نمی‌کند به عبارت دیگر رسپتور CD۴ برای ورود HIV به سلول لازم است اما کافی نیست. در سال ۱۹۹۵ مشخص شد که مولکول‌های دیگری در سطح سلول‌های هدف HIV وجود دارند که نقش کمکی برای اتصال HIV ایفاء می‌کنند و به عبارت دیگر کورسپتور هستند.

اما داستان این کورسپتورهای HIV چیست ؟

در جریان پاسخ‌های ایمنولوژیک، مولکول‌های مختلفی دخالت می‌کنند و ارسال پیام‌های ایمنولوژیک را بر عهده می‌گیرند. از جمله این مولکول‌ها می‌توان به CC کموکین‌ها اشاره کرد. CC کموکین‌ها در واقع سایتوکین‌های کمواتراکتانت درگیر در تنظیم التهاب هستند. اینها برای اعمال اثر، مسلماً به رسپتور نیاز دارند، که بنام کموکین رسپتور شناخته می‌شوند. این کموکین رسپتورها در یک مولکول پروتئینی روی سطح سلول مزدوج شده اند که به آن Seven-transmembrane G-protein می‌گویند.

و اما، مشخص شده است که دو تا از این کموکین رسپتورها به عنوان کورسپتورهای اصلی اتصال HIV به سلول‌های هدف عمل می‌کنند که عبارتند از:

CCR۵ و CXCR۴ البته کموکین رسپتورهای دیگری نیز ممکن است در این زمینه نقش ایفاء کنند از جمله: CCR۱، CCR۲b و CCR۳ همینجا باید اشاره شود که HIV از نظر کیفی و ایمنولوژیک دو سویه دارد. یک سویه M-tropic که به آلوده سازی سلول‌های ماکروفاژی تمایل بیشتری دارد و یک سویه T-tropic که به آلوده کردن سلول‌های T تمایل بیشتری نشان می‌دهد. مشخص شده که کورسپتور سویه‌های M-tropic، CCR۵ و کورسپتور سویه‌های T-tropic، CXCR۴ است.

در جریان پیشرفت عفونت HIV تغییر تروپیسیم سویه‌های HIV از M-tropic به T-tropic اتفاق می‌افتد و این تغییر قویاً موجب کاهش شمارش CD۴ و پیشرفت بالینی بیماری می‌شود. در واقع این تغییر با گسترش طیف کورسپتورهای مورد استفاده ایزوله‌های ویروسی از منحصراً CCR۵ به CCR۲، CCR۳ و / یا CXCR۴ بعلاوه CCR۵ می‌شود.

اما همانطور که پیشتر گفته شد. هر رسپتوری در بدن یک سری لیگاندهای طبیعی دارد:

- لیگاندهای طبیعی CCR5 عبارتند از :
 α -MIP-1 Macrophage Inflammatory Protein-
 β -MIP-1 Macrophage Inflammatory Protein-
 (RANTES) Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
- لیگاند طبیعی CXCR4 عبارتست از:
 Stromal driven factor = SDF-1

حال یک سوال : اگر زمانی که HIV وارد بدن یک میزبان می شود لیگاندهای طبیعی این کورسپتورها به فراوانی تولید شود چه اتفاقی می افتد ؟

در واقع این لیگاندها با اتصال به رسپتورهای خود راه را بر اتصال HIV می بندند . این همان کاری است که سلول های CD4+T در دفاع علیه HIV انجام می دهند . این سلول ها با تولید α -MIP-1 • β -MIP-1 و RANTES ، سعی در جلوگیری از پیشرفت عفونت HIV دارند .

سوال دوم : آیا می توان از این کموکین ها به عنوان دارو در درمان عفونت HIV استفاده کرد؟

این سوالی است که پاسخ به آن بسیار دشوار است . در واقع اتصال هر لیگاندی به رسپتورش موجب یک سری تغییرات و اعمالی می شود که چنانچه بدون حساب و کتاب صورت بگیرد ممکن است به ضرر بدن تمام بشود.

حالا یک سوال دیگر : اگر فردی CCR5 معیوب داشته باشد چه اتفاقی می افتد ؟

طی بررسی های مفصلی که روی افراد در معرض اکتساب عفونت HIV صورت گرفته است مشخص شده که بعضی از آنها علیرغم تماس های موثر مکرر آلوده به HIV نمی شوند . تحقیقات وسیعی بر روی این افراد متمرکز شده و مشخص گردیده است که این ها از جهت حذف ۳۲ جفت باز در ژن CCR5 هموزیگوت هستند . این مسئله منجر به تغییر ساختمانی جزئی در مولکول CCR5 در سطح سلول ها شده و موجب می شود که این مولکول دیگر نتواند نقش کورسپتوری را برای عفونت HIV ایفاء کند .

حذف این ۳۲ جفت باز از آلل CCR5 به علت موتاسیون اتفاق می افتد . بررسی ها نشان داده است که تقریباً ۲۰٪ افراد سفید پوست با نژاد اروپایی شمالی و غربی از جهت این موتاسیون هتروزیگوت هستند و کمتر از ۱٪ آن ها هموزیگوت می باشند و در نتیجه در مقابل اکتساب عفونت HIV مقاومند این در حالیست که این موتاسیون در جمعیت های آسیایی و آفریقایی در حد پایینی برآورد شده است .

اما افراد هتروزیگوت این موتاسیون (CCR5-Δ۳۲) - چه وضعیتی دارند ؟

اگرچه این افراد در مقابل اکتساب عفونت HIV ، محافظت نمی شوند اما مشاهده شده است که پیشرفت

بیماری در این افراد بسیار کند است. اینها افرادی هستند که ما آنها را تحت عنوان long term nonprogressor می‌شناسیم. علت عدم پیشرفت بالینی عفونت HIV در این افراد، بار ویروسی پائین در آنها است. در این افراد بروز CCR5 بروی سلول‌های CD4+ کاهش پیدا می‌کند و لذا انتشار HIV به سلول‌های جدید کمتر می‌شود. اما باید دانست که هتروزیگوتی (CCR5- δ ۳۲) تنها عامل تعیین کننده پیشرفت تاخیری HIV و نیز عدم آلودگی به این ویروس نیست از موتاسیون‌های دیگر به موارد زیر می‌توان اشاره کرد.

الف - یک موتاسیون نقطه ای نادر در ژن CCR5 شناسایی شده بنام (m303) که موجب اختلال عملکردی در گیرنده می‌شود. زمانی که این موتاسیون در یک فرد هتروزیگوت (CCR5- δ ۳۲) حادث می‌شود ژنوتیپ (CCR5- δ ۳۲/m303) را خواهیم داشت که موجب درجه بالایی از حفاظت در مقابل اکتساب عفونت HIV می‌شود مثل حالت هموزیگوتی (CCR5- δ ۳۲)

ب - یک موتاسیون در ژن CCR2 شناسایی شده که به موجب تاخیر در پیشرفت بیماری می‌شود.

ج - یک موتاسیون دیگر هم در ژن (SDF-1) که لیگاند طبیعی CXCR4 است شناسایی شده بنام SDF1-3 A که در محافظت علیه پیشرفت HIV موثر است. علتش این است که با این موتاسیون، سطوح بالایی از SDF-1 را در پلاسما خواهیم داشت که می‌تواند با اشغال CXCR4، گونه‌های HIV متمایل به سلول T را مهار نماید.

همانطور که پیش از این ذکر شد، همه ما می‌دانیم که یک سلول برای تقابل با سایر سلول‌های بدن به تعداد بسیار زیادی رسپتور نیاز دارد، اما باید دانست که همه این رسپتورها، همواره بر سطح سلول ظاهر نمی‌شوند. به عبارت دیگر ظهور بسیاری از این رسپتورها در برخی شرایط افزوده شده و در پاره ای شرایط کاسته می‌شود:

ظهور رسپتور CCR5 هم از این قاعد مستثنی نیست. برخورد سلول‌های خاطره ای T با IL2 موجب افزایش ظهور CCR5 می‌شود در حالیکه تحریک این سلول‌ها از طریق CD3 و CD28 باعث لغو ظهور CCR5 می‌شود. CXCR4 در روی سلول‌های T در حال استراحت بروز می‌یابد و تنظیم بروز آن در مقابل بروز CCR5 در بسیاری از موارد به صورت متقابل می‌باشد. اینکه آیا ظهور پایین کورسپتورها با پیش آگهی بهتری در عفونت HIV همراه است یا خیر مسئله ای است که نیاز به بررسی بیشتری دارد.

مشخص شدن نقش گیرنده‌های کموکینی به عنوان عوامل موثر در ورود HIV و نقش لیگاندهای کموکینی آنها به عنوان مهار کننده‌های بالقوه ورود HIV به سلول منجر به پیشرفت استراتژی‌های درمانی جدید شده است:

(۱) اگر بتوانیم آنالوگ‌های کموکینی بسازیم که بتوانند بدون القاء عملکرد طبیعی کموکین رسپتورها به

آن‌ها متصل شده و مانع از اتصال HIV شوند گام بلندی در جلوگیری از پیشرفت عفونت HIV برداشته ایم. این اقدام در مورد RANTES انجام شده است. همچنین چندین مولکول کوچک که برای اتصال به CXCR4 با SDF-1 رقابت می‌کنند ساخته شده است.

۲) استراتژی دیگر مبتنی بر ژنتیک مولکولی برای جلوگیری از بروز کورسپتورهای HIV اتخاذ شده تا وضعیتی مشابه حالت هموزیگوتی (CCR5-Δ32) ایجاد نمایند اما، آنچه در این مداخلات درمانی باید قویا مدنظر قرار بگیرد نقش فیزیولوژیک محور کموکین - کموکین رسپتور است. به عنوان مثال CXCR5 نقش بسیار مهمی در خون سازی طبیعی، رشد مغزی و واسکولاریزاسیون دستگاه گوارش دارد. لذا دستکاری این گیرنده‌ها باید با احتیاطات ویژه انجام شود.

پاسخ‌های ایمنی به عفونت HIV :

عفونت HIV با تحریک شدید سیستم ایمنی همراه است. از ایمنی هومورال گرفته تا لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک CD8+ و سایتوکین‌های ترشحی آنها و نیز لنفوسیت‌های CD4+T همه و همه در پاسخ ایمنی علیه HIV شرکت می‌کنند. این پاسخ‌های ایمنی همیشه به نفع بدن نیست به عنوان مثال تشکیل برخی آنتی بادی‌ها با پیشرفت عفونت HIV همراه است و یا پاسخ لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک ضد HIV ممکن است در بروز سندرم‌هایی مثل آلوئولیت لنفوسیتیک، دخالت داشته باشند. با این وجود عمده شواهد موید نقش مفید اغلب پاسخ‌های ایمنی ضد HIV است.

اختلال عملکرد سیستم ایمنی طی عفونت HIV :

نقایص وسیعی در سیستم ایمنی طی عفونت HIV به وقوع می‌پیوندد که شامل اختلال عملکرد تمامی اجزاء سیستم ایمنی است از لنفوسیت‌های B و T گرفته تا سلول‌های ارائه کننده آنتی ژن، سلول‌های NK و نوتروفیل‌ها. نقص ایمنی در مراحل انتهایی بیماری که پاسخ‌های آنتی بادی و لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک علی‌رغم ویرمی بالا، کاهش می‌یابند، تعمیق می‌شود.

در این مرحله ساختار بافت لنفاوی تخریب شده و در هم ریختگی فولیکولار، افزایش عروق و فیروز در غدد لنفاوی مشاهده می‌شود. در هم ریختگی فولیکولار ناشی از تخریب سلول‌های دندریتیک فولیکولار است که نقش محوری در تضعیف ایمنی ناشی از ایدز، ایفاء می‌کند.

- اختلال لنفوسیت‌های CD4+T :

اختلال عملکرد کیفی و کمی لنفوسیت‌های CD4+T شاخص عفونت HIV است و مکانیسم‌های موثر بر اختلال عملکرد و کاهش لنفوسیت‌های CD4+T را می‌توان به دو دسته مکانیسم‌های مستقیم و غیر مستقیم تقسیم کرد.

الف (مکانیسم‌های مستقیم :

۱) تجمع Viral - DNA در سیتوپلاسم سلول طی روند چرخه زندگی ویروس در مرگ سلولی طی عفونت HIV موثر است .

۲) تداخل تکثیر ویروس با پردازش RNA سلولی موجب اختلال در عملکرد مناسب سلول شده و می‌تواند سبب مرگ سلول شود .

۳) افزایش غلظت مولکول‌های gp120 طی روند تلفیق ویرون و تزاید ویروس ممکن است موجب ادغام آن با مولکول‌های CD4 ساخته شده در سیتوپلاسم گردد این امر به واسطه اختلال در یکپارچگی غشاء سلولی موجب مرگ سلول می‌شود .

۴) جوانه زدن ویرونها از سلول آلوده موجب اختلال در یکپارچگی غشاء سلولی شده و باعث مرگ سلول می‌گردد .

۵) پاسخ‌های ایمنی اختصاصی علیه HIV موجب حذف سلول‌های آلوده به HIV می‌شوند از جمله این پاسخ‌ها می‌توان به سلول‌های سیتوتوکسیک T، ADCC (Antibody dependent cell cytotoxicity) و سلول‌های NK اشاره کرد .

ب (مکانیسم‌های غیر مستقیم

۱) تشکیل سن سیشیوم : در جریان ورود HIV به داخل سلول هدف و نیز متعاقبا در جریان تزاید آن ، گلیکوپروتئین‌های سطحی ویروس در غشاء سیتوپلاسمی جایگزین می‌شوند . در چنین حالتی اگر یک سلول CD4+T سالم با سلول آلوده تماس پیدا کند از طریق لیگاند‌های موجود بروی سلول آلوده به آن می‌چسبد و به این ترتیب سلول‌های ژانت چند هسته ای یا سن سیشیوم، تشکیل می‌شود . سن سیشیوم ، ندرتا در بافت‌های مبتلایان به عفونت HIV مشاهده شده اند لذا تشکیل آن مکانیسم اصلی در کاهش سلول‌های CD4+T نمی‌باشد .

۲) اتوایمونیتی : مکانیسم آن تشابه اجزاء ویروسی با مولکول‌های میزبان است که نهایتا منجر به تخریب بافتی و از جمله مرگ سلول‌های CD4+T می‌شود .

۳) سوپر آنتی ژن‌ها : سوپر آنتی ژن‌ها می‌توانند به زنجیره $V\beta$ T cell receptor و نیز یک مولکول MHC کلاس II متصل شوند ولذا قادر به تحریک هر نوع سلول T با هر شکل $V\beta$ می‌باشند . پیامدها تحریک سوپرآنتی ژنیک شامل آشفتگی در سلول‌های با هر نوع T cell recept می‌باشد . در گذشته این تصور وجود داشت که HIV ممکن است سوپرآنتی ژن‌هایی را کد گذاری کند اما در حال حاضر شواهد چندانی به نفع عملکرد

سوپر آنتی ژنی در جریان عفونت HIV وجود ندارد .

۴) پدیده ناظر بی گناه : پاسخ های ایمنی که هدفشان شاخص های HIV موجود بر روی سلول های آلوده می باشد ، همچنین ممکن است در حذف سلول های غیر آلوده ای که در بردارنده پروتئین های HIV بر روی سطح آن هستند (مثل gp۱۲۰) عمل نمایند هدف گیری این سلول های ناظر بی گناه بوسیله آنتی بادی ها و پاسخ ایمنی سلولی شرح داده شده است .

۵) آپوپتوزیس : آپوپتوزیس توصیف مورفولوژیک نوعی مرگ برنامه ریزی شده است که برای هموستاز فیزیولوژیک، تقریباً در هر سیستمی از بدن حیاتی می باشد . آپوپتوزیس با برآمدگی غشاء پلاسمایی ، متراکم شدن هسته ، تکه تکه شدن DNA و رها شدن محتویات سلولی به شکل قطعات کوچک و متراکم آپوپتوتیک، مشخص می گردد . روند مرگ آپوپتوتیک بدون واکنش های التهابی است و این مسئله آپوپتوز را از نکروز متمایز می کند .

محرک های فیزیولوژیک متعددی تنظیم کننده مثبت و منفی آپوپتوزیس می باشند. از مهار کننده های آپوپتوزیس، می توان عوامل رشد ، ماتریکس خارج سلولی و لیگاند CD۴ را نام برد و از تحریک کننده های آن به CD۹۵ ، TNF ، β TGF- و اشاره کرد . سیگنال های داخل سلولی ناقص که بوسیله HIV ایجاد میشوند ، می توانند سلول های CD۴+T را برای آپوپتوزیس آماده کنند و بدین ترتیب منجر به کاهش این سلول ها در جریان سیر عفونت HIV شوند .

- اختلال لنفوسیت های CD۸+T

لنفوسیت های CD۸+T می توانند از طریق سایتوتوکسیسیته مستقیم ، سایتوتوکسیسیته وابسته به سلول (ADCC) و نیز ترشح سایتوکین های خاص به دفاع از بدن در مقابل عفونت HIV بپردازند . اختلال در عملکرد و شمارش لنفوسیت های CD۸+T در جریان عفونت HIV مشاهده می شود . شمارش این سلول ها در جریان عفونت حاد افزایش شدید پیدا می کند و پس از آن هم تا مدت ها بالا باقی می ماند. این افزایش می تواند ناشی از تزیاد لنفوسیت های CD۸+T خاص HIV باشد.

لنفوسیت های CD۸+T هم در جریان عفونت HIV دچار اشکال میشوند که با عدم بروز گیرنده IL۲ و ظهور پاره ای مارکرها فعال ساز نمود پیدا می کنند. تغییرات فنوتیپی ممکن است ارزش پروگنوستیک داشته باشند . مثلاً اگر HLA-DR به همراه CD۳۸ ظهور نماید بیماری سیر تهاجمی تری خواهد داشت در حالیکه ظهور HLA-DR در غیاب CD۳۸ با سیر ملایم تری همراه است . اختلال در سایتوتوکسیسیته در جریان عفونت HIV خاص ویروس عامل ایدز نیست بلکه نسبت به سایر ارگانیسیم ها هم حادث می شود .

مکانیسم هایی که توسط آن ها HIV خود را از عملکرد سلول های CD۸+T محافظت می نماید

عبارتند از : فنومن فرار و خستگی کلونال .

- مونوسیت‌ها و ماکروفاژها :

سلول‌های رده مونوسیت - ماکروفاژ نقش کلیدی در ایمنو پاتوژنز عفونت HIV ایفاء می‌کنند . این سلول‌ها به مثابه مخازن عفونت HIV عمل می‌نمایند و CD⁴ و گیرنده‌های مشترک (کورسپتورهای) متعددی از HIV از جمله CCR⁵ , CXCR⁴ , CCR³ را در سطح خود بروز می‌دهند و به عنوان اهداف عفونت HIV عمل می‌کنند. HIV برای این سلول‌ها سایتوپاتیک نیست و به شکلی وسیع در آن‌ها تزیاید می‌یابد این سلول‌ها عمر طولانی دارند و عوامل آنتی رتروویرال فعلی نمی‌توانند آنها را هدف قرار دهند لذا مشکل عمده ای در ریشه کنی HIV بوجود می‌آورند این سلول‌های رده مونوسیت - ماکروفاژ در پاتوژنز بیماری CNS در جریان HIV نقشی اساسی دارند . آنسفالوپاتی ، نوروپاتی ، آستروسیتوزیس و واسکولیت خاص آلودگی آنهاست . اختلالاتی که در اثر آلودگی این سلول‌ها با HIV بروز می‌کند عبارتند از :

کاهش بروز MHC-II ، کاهش ترشح IL¹² افزایش ترشح IL¹⁰ ، اختلال در عملکرد ADCC مونوسیت - ماکروفاژها که به علت بروز کم گیرنده‌های FC و کمپلمان است همچنین اختلال در جذب آنتی ژن انفجار اکسیداتیو Oxidative burst و کموتاکسی در جریان عفونت HIV در مونوسیت ماکروفاژها حادث می‌شود که موجب اشکال در کشتار کاندیدا توکسوپلازما و هیستوپلازما می‌شود .

- سلول‌های دندریتیک :

سلول‌های دندریتیک جزء اولین سلول‌هائی هستند که بعد از تماس مخاطی با HIV روبرو می‌شوند و احتمالاً مسئول انتقال ویروس به اعضای لنفاوی می‌باشند و به این ترتیب عفونت سلول‌های CD⁴+T را HIV تسهیل می‌نمایند . در مورد میزان آلودگی سلول‌های دندریتیک حسب محل استقرار آن‌ها بحث‌های زیادی وجود دارد در اینکه آیا عملکرد این سلول‌ها در جریان عفونت HIV آسیب می‌بیند اختلاف نظر هست اما به نظر می‌رسد طی عفونت IVH توانایی سلول‌های دندریتیک در فعال سازی سلول‌های T آسیب می‌بیند .

- لنفوسیت‌های B :

عفونت HIV تقریباً همیشه توام با هیپرگاماگلوبولینمی و فعالیت شدید لنفوسیت‌های B است . بخش عمده ایمنوگلوبولین‌های تولید شده حداقل در مراحل اولیه بیماری صرف مقابله با آنتی ژن‌های HIV می‌شوند .

اما علیرغم فعالیت شدید لنفوسیت‌های B ، توانایی آن‌ها در اثر عفونت HIV ، به پاسخ دهی نسبت به آنتی ژن‌ها کاهش پیدا می‌کند اختلالات سلول‌های B شامل موارد زیر خواهد بود : کاهش ظهور HLA-DR ، عدم افزایش CD⁴+ پس از تحریک لنفوسیت‌های B با سلول‌های T که منجر به سنتز ناقص IgG های وابسته به CD⁴+ میشود. همچنین سلول‌های B افراد آلوده به HIV مقادیر زیادی TNF α - و IL-6 که موجب

افزایش تکثیر HIV می‌شوند تولید می‌نمایند. از طرف دیگر gp۱۲۰ ویروس می‌تواند با مکانیسم سوپرانتی ژنی موجب تخریب سلول‌های B شود gp۴۱ با روش غیر سوپرانتی ژنی این کار را انجام می‌دهد. نتیجه این اختلالات افزایش حساسیت پذیری به EBV، افزایش سطح IgE و افزایش لنفوم‌های مرتبط با EBV است.

- نوتروفیل‌ها

اختلال تنظیم فعالیت نوتروفیل‌ها طی تمامی مراحل عفونت HIV مشاهده می‌شود و ممکن است به صورت افزایش فعالیت یا کاهش عملکرد باشد.

نوتروفیل‌های جدا شده از افراد HIV مثبت بدون علامت دچار اختلال تنظیم فعالیت به صورت افزایش فعالیت هستند شامل:

- افزایش توان احیاء نیتروبلوتترازولیموم
- افزایش ظرفیت اکسیداتیو در پاسخ به (GM-CSF)
- افزایش پلیمریزاسیون آکتین
- افزایش تولید H₂O₂
- افزایش تولید رادیکال‌های اکسیژن
- با پیشرفت عفونت HIV اختلال عملکرد نوتروفیل‌ها بیشتر به صورت کاهش عملکرد آنها خواهد بود مانند:
- کاهش فعالیت اپسونیزاسیون
- تسریع آپوپتوزیس
- تولید بیشتر TNF α و IL-6 در پاسخ به آنتی ژن‌های کاندیدا.

- سلول‌های NK

اختلال در سلول‌های NK در سراسر سیر بیماری مشاهده می‌شود و با پیشرفت بیماری تشدید می‌شود. به نظر می‌رسد که سلول‌های NK از نظر تعداد و فنوتیپ در افراد HIV مثبت، نرمال هستند هرچند زیرگروه‌های CD₅₆ / CD₁₆+ آنها کاهش پیدا می‌کند. این سلول‌ها در کشتار سلول‌های بروز دهنده gp۱۶۰ ناتوان می‌شوند و ممکن است در لیز سایر سلول‌های هدف هم مشکل داشته باشند از طرف دیگر این سلول‌ها قادرند ADCC را وساطت کنند. سلول‌های NK از منابع مهم CC کموکین‌های مهاری هستند از جمله α ، MIP-1 β و MIP-1 α

نقش فعال سازی سیستم ایمنی در پاتوژنز HIV

نتیجه نهایی عفونت HIV نقص ایمنی شدید است با این وجود عفونت HIV به شکل متناقض با پرکاری شدید سیستم ایمنی در بخش عمده ای از سیر خود همراه است. در واقع HIV از فعال سازی سیستم

ایمنی به نفع تکثیر خود سوءاستفاده می‌کند. تکثیر HIV در سلول‌های فعال شده به بهترین وجه خود انجام می‌شود. در واقع فعال شدن سلول‌های T شرایط را برای تکثیر HIV در آنها فراهم می‌نماید. افراد مبتلا به عفونت HIV زمانی که دچار یک عفونت دیگر هم می‌شوند افزایش گذرایی در ویرمی پلاسمایی خود تجربه می‌کنند که با میزان تحریک ایمنی ناشی از آن عفونت همزمان ارتباط دارد. افزایش ویرمی پلاسمایی مشاهده شده طی واکسیناسیون با واکسن انفلوآنزا با توکسوئید کزاز یا در طی عفونت فعال سلی در مراحل اولیه عفونت HIV شدیدتر از مراحل نهایی آن است. تظاهرات فعالیت سیستم ایمنی در جریان عفونت HIV به قرار زیر است:

- ۱) فعالیت شدید سلول‌های بتا
- ۲) هیپرگاماگلوبولینمی
- ۳) تکثیر خودبخودی لنفوسیت‌ها
- ۴) فعال سازی مونوسیت‌ها
- ۵) افزایش بروز مارکرهای فعال سازی روی سلول‌های T
- ۶) هیپرپلازی فولیکولر بافت لنفاوی
- ۷) پدیده خود ایمنی

- سایتوکین‌ها و عفونت HIV :

در جریان عفونت HIV تولید سایتوکین‌ها از روال طبیعی خارج شده و در جهت پیشرفت عفونت HIV عمل می‌کنند.

- سایتوکین‌هایی که در محیط آزمایشگاه موجب افزایش تکثیر HIV می‌شوند شامل :

GM-CSF, G-CSFs, $INF\beta$, $TNF\alpha$, IL_{15} , IL_{12} , IL_{7} , IL_{6} , IL_{3} , IL_{2} , $IL_{1\beta}$

- سایتوکین‌هایی که در محیط آزمایشگاه موجب کاهش تکثیر HIV می‌شوند شامل :

IL_{-16} , $-INF\beta$, $INF\alpha$

- سایتوکین‌هایی که حسب شرایط ممکن است موجب افزایش یا کاهش تکثیر HIV شوند شامل :

$TGF\beta$, $INF\gamma$, IL_{-13} , IL_{-10} , IL_{4}

ملاحظات فوق موجب تلاش برای تکوین مداخلات درمانی خاص شده است که مواردی از آن به شرح

زیر است :

- تجویز پنتوکسی فیلین که مهار کننده ترشح و فعالیت TNF می‌باشد به افراد آلوده به HIV موجب

کاهش ویرمی HIV همراه کاهش سطح پلاسمایی $TNF\alpha$ می‌گردد.

- تجویز IL₂ به افراد بدون علامت مبتلا به عفونت HIV که در حال دریافت HAART می باشند منجر به افزایش قابل توجه و مداوم در تعداد سلولهای CD₄+T بدون افزایش ویرمی شده است .

به طور خلاصه باید گفت که پاتوژنز عفونت HIV یک روند چند عاملی بوده که متشکل از فعال سازی سلولی نابهنجار و اختلال نظم پاره ای سایتوکین ها می باشد پیشرفت عفونت HIV در زمینه پاسخ های ایمنی شدید ضد HIV ، هنوز به صورت یک تناقض اصلی در پاتوژنز عفونت HIV باقی مانده است .

منابع :

- 1) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of infectious diseases. Vol 1 , 5th edirion. Churchill Livingstone; 2000, PP. 1374-97
- 2) Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow. Infectious Diseases. second edition. Saunders Company, Philadelpluio, 1998, PP. 1052-81
- 3) Armstrong D, Cohen J. Infectious Diseases. first editon, Mosby London; 1999. PP. 601-704
- 4) Cohen P.T, Sand M A. Volberding P.A. The AIDS Knovoledge base. 3 rd edition. Lippincott Willian & Wilkins; 1999. PP. 141-175
- 5) Vincebt T.D.J, Heilman S, Rosenberg S.A. AIDS. 4th edition. Lippicott Williams 8 Wilkins; 1999. PP. 75-88
- 6) Braunwald E , Fauci A, Kasper DL, Harrison's principle of internal medicine. Vol 2 15th edition. McGraw -Hill; 2001. PP. 1852-1912
- 7) Roitt I, Brostoff J, Aali D. Immunology. 4th edition. Mosby: 1996 PP. 2.2-2014