AF ۴۸۶

پاسخ ایمنی در مقابل عفونتهای ویروسی

قسمت دوم

ترجمه: دکتر شهین مسعودی ـ دکتر کمال‌الدین خدمتی
اعضاء هیأت علمی مؤسسه رازی

مقدمه:

طرح اصلی پاسخ ایمنی به یك نمونه از عفونت حاد ویروس در شکل ۴ شرح داده شده است. مستطیل‌های بزرگ سه پدیده مهم و اصلی را که در بهبودی از عفونت شرکت دارند نشان میدهند. این سه پدیده عبارتند از:

(۱) انهدام سلول‌های آلوده، (۲) تولید انترفرن، (۳) خنثی نمودن عفونت‌زایی ویروس، نمودار بروش ساده‌ای، تأثیر متقابل انواع گوناگون سلول‌هایی را که در این فرآیند دخالت دارند شرح میدهد. نقش انترفرن در به حداقل رساندن اثرات زیانبار عفونتهای ویروسی و هم‌چنین تأثیر مکانیسم‌های ایمونولوژیکی در انهدام سلول‌های آلوده به ویروس و خنثی ساختن عفونتهای ویروس آورده خواهد شد. ابتدا توالی حوادثی که مشخصه پاسخ ایمنی به نمونه‌ای از عفونت ویروسی است از چپ براست از روی شکل ۴ شرح داده میشود. در فاصله زمانی کوتاهی بعد از عفونت، ذرات ویروسی توسط ماکروفاژها بلعیده میشوند و به استثنای ویروسهایی که قادرند درون ماکروفاژها تکثیر یابند، ویریون‌های بلعیده شده از بین میروند سپس پروتئین‌های آنان به پپتیدهای کوچکی شکسته شده و این پپتیدها درسطح ماکروفاژها (یا سلول‌های لانگرهانس پوست، یا سلول‌های دندریتیك در نواحی وابسته به سلول‌های T بافتهای لنفاوی) در کنار آنتی‌ژنهای کلاس II سیستم MHC (شکل ۱) عرضه میگردند. این ترکیب توسط لنفوسیتهای Td و Th مناسب شناسایی می‌شود.

لنفوسیتهای Td بصورت کلونال تکثیر یافته و لنفوکین‌ها را ترشح میکنند که باعث جذب منوسیتهای خون به محل عفونت و تکثیر و تمایز آنها به ماکروفاژهای فعال میگردند. (اساس پاسخ‌های التهابی).

لنفوسیتهای Th با ترشح فاکتورهای کمك‌کننده باعث فعال شدن کلونهایی از لنفوسیتهای B که به آنتی‌ژن متصل شده‌اند میشوند و متعاقب این تحریك سلول‌های B چندین‌بار تقسیم شده و سرانجام به پلاسموسیتهای بالغ سازنده آنتی بادی تبدیل می‌شوند. لنفوسیتهای Tc بعد از شناسایی آنتی‌ژن ویروس در کنار گلیکوپروتئین کلاس I سیستم MHC در سطح سلول‌های آلوده فعال میشوند. پاسخ لنفوسیتهای Tc معمولاً یك هفته بعد از عفونت به حداکثر میزان خود می‌رسد، در حالیکه ۳-۲ هفته طول میکشد تا مقدار پادتن به بالاترین حد افزایش یابد. فعالیت سلول‌های NK تا ۲ روز بعد و فعالیت انترفرن هماهنگ با اوج عفونت ویروسی به حداکثر خود می‌رسند.

تولید آنتی بادی عمدتاً در طحال، گره‌های لنفاوی، بافتهای لنفوئیدی روده، برنش‌ها صورت می‌گیرد. طحال و گره‌های لنفاوی آنتی‌ژن ویروس را ازطریق خون ولنف دریافت نمودهو تولید آنتی‌بادی در آنها محدود به IgM در ابتدای پاسخ ایمنی و سپس IgG است. از طرف دیگر بافتهای لنفاوی زیرمخاطی دستگاه تنفسی و گوارشی مانند لوزه‌ها و پلاکهای پایر آنتی‌ژن را مستقیماً از سلول‌های اپی تلیال دریافت نموده و عمدتاً آنتی بادی IgA را تولید می کنند.

سیتولیز ایمن سلول‌های آلوده به ویروس

انهدام سلول‌های آلوده عامل اساسی در بهبودی از عفونت ویروس بوده و در اثر هماهنگی پیچیده حداقل پنج فرآیند متفاوت بدست می‌آید. این پنج فرآیند عبارتند از: سلول‌های T سیتوتوکسیك، سیتوتوکسی سیته با واسطه کمپلکس آنتی‌بادی ـ کمپلمان، سیتوتوکسی سیته سلول با واسطه آنتی بادی، سلول‌های NK و ماکروفاژها که درحضور آنتی‌بادی عمل میکنند. بدلیل ظهور برخی از پروتئین‌های ویروسی در سطح سلول‌های آلوده قبل از تولید مقدار قابل توجهی از ویریون‌های نسل بعدی و آزاد شدن آنها، لیزسلولی دراین مرحله یا در فاصله زمانی کوتاهی بعد از آن روی داده و باعث وقفه در تکثیر ویروس میگردد.

این یافته که سلول‌های Tc آنتی‌ژن ویروس را تنها در کنار آنتی‌ژنهای کلاس I MHC خودی (یا در موارد بسیار نادر کلاس II) شناسایی میکنند (شکل ۱) کاربرد وسیعی در ایمونولوژی دارد. سلول‌های Tc بعنوان یکی از مراقبت‌کنندگان سیستم ایمنی ایفای نقش میکنند و بطور دائم سطح سلول‌های آلوده را برای یافتن آنتی‌ژنهای خودی تغییر یافته[1] یعنی اپی توپهای بیگانه جستجو میکنند. هنگامیکه کلونهای متعددی از سلول‌های Tc اپی توپهای آنتی‌ژنهایی را که در سروتیپ‌های متفاوت یك ویروس وجود دارند شناسایی میکنند لنفوسیتهای T خاطره‌ای که در اثر عفونت اولیه تحریك شده‌اند درتماس مجدد با سروتیپ متفاوت دیگری از همان جنس یا خانواده ویروسی امکان دارد در برابر آن واکنش نشان دهند.

پدیده سیتوتوکسی سیته با واسطه کمپلکس آنتی بادی ـ کمپلمان‌را براحتی میتوان بروش In Vitro حتی در غلظت‌های بسیار کم آنتی بادی نشان داد. فعال شدن کمپلمان از مسیر آلترناتیو دراین فرآیند اهمیت دارد (شکل ۳). در سیتوتوکسی سیته‌سلول با واسطه آنتی بادی، کمپلمان یا لنفوسیتهای اختصاصی ایمنی شرکت ندارند و این پدیده به کمك انواع دیگری از لکوسیتها که واجد گیرنده Fc هستند یعنی سلول‌های k ، ماکروفاژها و لکوسیتهای چند هسته‌ای انجام می‌گیرد. از طرف دیگر، سلول‌های NK توسط انترفرن یا مستقیماً دراثر گلیکوپروتئین‌های ویروس فعال می‌شوند. این سلول‌ها از نظر ایمونولوژیکی عملکرد اختصاصی معینی را نشان نمی‌دهند. لکن ترجیحاً سلول‌های آلوده به ویروس را لیز می‌کنند. سرانجام درحضور آنتی بادی ماکروفاژها قادرند سلول‌های آلوده به ویروس را بلع نموده و منهدم نمایند.

خنثی‌سازی عفونت‌زایی ویروس

در حالیکه آنتی بادیهای اختصاصی هریك از کلاسهای ایمونوگلوبولین‌ها قادرند به اپی توپهای قابل دسترس پروتئین‌های سطحی ویریون متصل شوند، منحصراً آنتی بادیهایی که با آویدیتی بالا به اپی توپ بخصوصی از یك پروتئین بخصوص موجود در کپسید یا غشاء خارجی ویریون متصل میشوند قدرت خنثی نمودن عفونت‌زایی ویروس را دارند. پروتئین کلیدی معمولاً پروتئینی است که توسط آن ویریون به گیرنده‌های سلول میزبان متصل میشود.

خنثی‌سازی ویروس فرآیند ساده‌ای نبوده و منحصراً شامل احاطه نمودن ویریون توسط آنتی بادی و یا بلوکه نمودن اتصال ویروس به سلول میزبان نمی‌باشد. به استثنای مواردی که بعلت وجود غلظت زیادی از آنتی بادی اکثریت یا همهٔ جایگاههای آنتی‌ژنیکی سطح ویریون توسط آنتی بادی اشباع شده‌اند، ویریون‌های خنثی شده عموماً به سلول‌های حساس متصل میشوند. خنثی‌شدن ویریون در مرحله‌ای بعد از جذب و ورود ویروس به داخل سلول روی میدهد. براساس یك تئوری، نظر به اینکه ویریون در داخل سلول به روش کنترل‌شده‌ای که عفونت‌زایی آن حفظ میگردد معمولاً پوشش‌برداری میشود، یك کمپلکس آنتی بادی ـ ویریون تمایل به انهدام توسط آنزیم‌های سلول، احتمالاً در فاگولیزوزوم دارد. ظاهراً پادتن‌های خنثی کننده پیکورناد ویروس‌ها باعث ایجاد تغییراتی در کپسیدویروس شده و این تغییرات به حدی است که سبب تداخل در فرآیند طبیعی عفونت می‌گردند.

دانسته‌های ما در مورد خواص آنتی‌ژنی و ایمنی‌زایی پروتئین‌های ویروسی درطی سالهای گذشته با کاربرد روش‌های جدید بیولوژی ملکولی و زینهاری بخشی پیشرفت نموده است. دراین رابطه میتوان از نقشه‌برداری اپی توپهای پروتئین هماگلوتینین (HA) ویروس آنفلونزا، نام برد. و اخیراً مطالعه ساختمان اتمی پیکورنا ویروس‌های خاصی دسته‌های اپی توپهای خنثی شده را بروش مشابه‌ای در سه یا چهار ناحیه در سطح کپسومرها نشان داده است.

تغییرات آنتی ژنتیکی ویروسها

برخی از ویروسها مانند ویروسهای انفلونزا و یا رتروویروسهایی مانند عامل ویزنا ـ مدی و کم‌خونی عفونی اسب در تماس با سیستم ایمنی پروتئین‌های سطحی خود را تغییر میدهند. این تغییرات میتواند منجر به بروز همه‌گیریهای جدید (آنفلونزا) و یا پایداری و مزمن شدن عفونت (ویزنا ـ مدی و کم‌خونی عفونی اسب) گردند.

این تغییرات عبارتند از: (۱) تغییرات جزئی[۲] که در یك زیرگروه روی داده و از طریق موتاسیونهای بسیار کوچك در ژنوم ویروس ایجاد شده و موجب ظهور سویه‌های جدیدی که با سویه اصلی از نظر خواص آنتی‌ژنیکی اختلاف جزئی دارند، میگردند. دراین حالت پاسخ ایمنی در برابر سویه قبلی میتواند با سویه جدید نیز مقابله کند. و (۲) تغییرات اساسی[۳] که شامل بدست آوردن ژنوم جدیدی است که باعث ایجاد زیرگروه جدیدی میشود که با سویه اصلی کاملاً متفاوت بوده و بنابراین منتهی به بروز همه‌گیری جدیدی می‌گردد.

نقش انترفرن در عفونتهای ویروسی

اولین بار انترفرنها از طریق توانایی‌شان در تعارض[۴] با عفونت ویروسی در کشت سلول شناخته شدند. انترفرنها در فاصله زمانی کوتاهی (کمتر از ۴۸ ساعت) بعد از عفونت ویروسی در دام سالم تولید شده و سپس تکثیر ویروس کاهش می‌یابد. تا چندین روز بعد از کاهش تولید ویروس آنتی‌بادیها در خون ظاهر می‌شوند. این رابطه زمانی نشان میدهد که انترفرن در دفاع میزبان برعلیه عفونتهای ویروسی نقش مهمی را عهده‌دار است.

انواع مختلف انترفرنها فعالیت ضدویروس تقریباً برابری دارند. هم‌چنین امروزه مشخص شده است که انترفرنها فعالیت‌های تنظیمی بسیار متنوعی را در سلول انجام می‌دهند. زمانیکه انترفرن قبل از عفونت به سلولها اضافه شود در تکثیر ویروس کاهش قابل توجهی روی می‌دهد ولی عمل سلول تقریباً طبیعی می‌ماند. انترفرنها بی‌نهایت قوی هستند بطوری که مقدار بسیار کمی از انها برای انجام وظایفشان کافی است.

مکانیسم عمل انترفرن بخوبی شناخته نشده است، اما روشن است که انترفرن خود یك عامل ضدویروسی نیست بلکه با برانگیختن تولید پروتئین‌های دیگری که از تکثیر ویروس جلوگیری میکنند، موجب ایجاد حالت ضدویروسی میگردد.

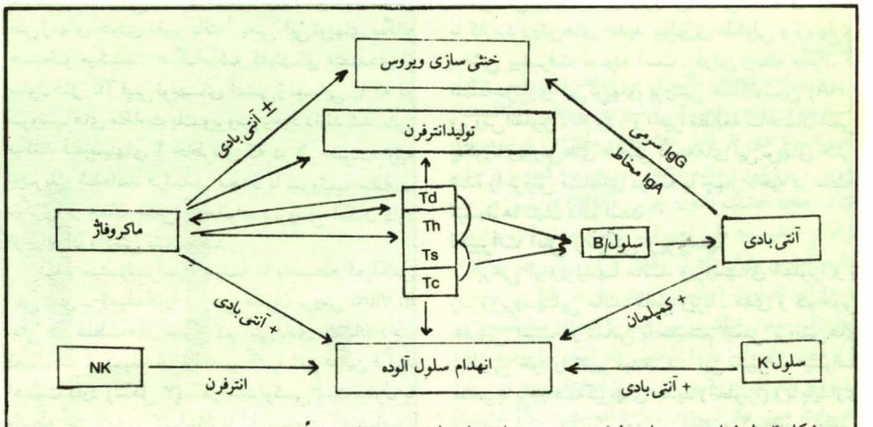
ملکول‌های انترفرن به گیرنده‌های سطحی سلول متصل می‌شوند. آنترفرن آلفا و بتا گیرنده مشترکی دارند و انترفرن گاما گیرنده مجزایی را شناسایی میکند. این اتصال موجب آغاز تولید چندین آنزیم که در پیشبرد حالت ضد ویروسی مفید هستند میشود. سپس این آنزیم‌های سلولی با ممانعت از ترجمه m RNA ویروس به پروتئین‌های ویروسی تکثیر ویروس را مهار میکنند. در فرآیند فوق حداقل دو مسیر آنزیمی براه می‌افتد:

(۱) آنزیم اول پروتئین کیناز‌ی است که باعث فسفرید شدن عامل آغازکننده سلولی[۵] و غیر فعال شدن آن می‌گردد و بنابراین از تشکیل کمپلکس آغازکننده لازم برای سنتز پروتئین‌های ویروسی جلوگیری میکند، و (۲) آنزیم دیگر اولیگونوکلئوتید سنتتاز 2,5 – oligo A ، است که موجب تولید اسید اولیگوآدنیلیك شده و این اسید آنزیم سلولی بنام آندوریبونوکلئاز[۶]، RNasel ، را فعال میکند و در نتیجه باعث تجزیه m RNA ویروس میشود. انترفرنها هم‌چنین ممکن است با ایجاد تغییراتی در غشاء پلاسمایی سلول، از تجمع اجزاء ویروسی (Assembly) در سلول آلوده جلوگیری کنند.

هم‌چنین واضح است که انترفرنها امکان دارد در تحریك یا مهار بازوهای گوناگون پاسخ ایمنی شرکت داشته باشند. انترفرنها را میتوان لنفوکین‌هایی دانست که عفونت ویروسی موجب تولید آنها شده است. انترفرنها در تنظیم پاسخ ایمنی در برابر ویروسها نقش کلیدی دارند. انترفرنها توسط سلول‌های آلوده به ویروس لنفوسیتها و ماکروفاژها و سلول‌های NK ترشح شده‌و باعث فعال‌شدن لنفوسیتهای T سیتوتوکسیك، ماکروفاژها و سلول‌های NK و درنتیجه افزایش قدرت سیتوتوکسیك آنها میشوند. آنها هم‌چنین سبب افزایش بروز آنتی‌ژنهای کلاس I و II سیستم MHC در سطح سلول‌هایی که لکوسیتهای ذکر شده با آنها واکنش نشان میدهد میگردند. درحقیقت این سلول‌های افکتور نه تنها سلول‌های آلوده را منهدم می‌سازند بلکه متعاقب تماس با آنتی‌ژن ویروسی در سطح سلول آلوده انترفرن بیشتری تولید می‌کنند و بنابراین باعث تقویت لیز سلول بواسطه پاسخ‌های ایمنی میگردند.

بهبودی از عفونت ویروسی

در پاسخ به عفونتهای ویروسی، ایمنی سلولی، آنتی‌بادی، کمپلمان، فاگوسیتها و انترفرنها همگی دخالت داشته و جمعاً مسئولیت بهبودی را بعهده دارند.



شکل ۴- پاسخ ایمنی در برابر عفونت ویروسی. برای توضیحات به متن مراجعه شود.

این اجزاء، که نمودار فعالیت آنها در شکل ۴ شرح داده شده است، بصورت هماهنگ عمل نموده و تا حدودی هرکوششی به منظور نشان دادن اهمیت نسبی آنها در عفونتهای ویروسی تجربه‌ای تصنعی است. این حقیقت که یك سلول خاص، ماده یا پدیده‌ای در کشت سلول اثرات ضد ویروسی تولید می‌کند نمی‌تواند دال براهمیت آن در موجود زنده باشد. روش‌های تحلیل‌گرایانه به ما اجازه میدهد که یك پدیده بطور مجزا با بکار بردن معرفهای مشخص در شرایط In Vitro (درلوله آزمایش) بررسی کنیم. هنگامیکه اهمیت نسبی مکانیسم مورد سئوال بدین ترتیب اصلاح شد بایستی جهت مشخص نمودن اهمیت بیولوژیکی آن از حیوانات زنده استفاده نمود. و حتی این عمل هم کافی نمی‌باشد فی‌المثل این حقیقت که با انتقال لنفوسیت Tc حساس شده میتوان زندگی حیوانی را که به طور تجربی آلوده شده است نجات داد نشاندهنده اهمیت نسبی این سلول در بهبودی تحت شرایط طبیعی نیست. مقدار یا زمان بکاربردن یا حالت فعالیت سلول‌های منتقل شده امکان دارد با شرایط طبیعی تطابق نداشته باشد، یا اینکه ممکن است سلول‌ها از طریق خواص و یا محصول ترشح شده کاملاً متفاوتی، احتمالاً ناشناخته، با آنچه که در شرایط In Vitro بدست می‌آید عمل کنند. معهذا با چنین روش‌هایی اطلاعات زیادی میتوان کسب نمود.

نقش لنفوسیتهای T

خارج ساختن سلول‌های T از بدن حیوانات آزمایشگاهی با برداشتن تیموس در نوزادی و یا استفاده از سرم ضد لنفوسیتهای T باعث افزایش حساسیت آنها در مقابل اکثریت عفونتهای ویروسی میگردد، فی‌المثل چنانچه موشی را که لنفوسیتهای T را از بدنش خارج ساخته‌اند با ویروس اکتوملیا[۷] آلوده سازند انفیلتراسیون سلول‌های تك‌هسته‌ای در کبد او روی نداده و با وجود تولید آنتی‌بادی ضد ویروسی و انترفرن، نکروز شدید کبد و تلف شدن موش اتفاق می‌افتد. با انتقال لنفوسیت T ایمن از موش‌های بهبودیافته به موش آلوده فوق عیار ویروس به مقدار قابل توجهی در کبد و طحال او کاهش می‌یابد. این فرآیند در انحصار آنتی‌ژنهای کلاس I سیستم MHC بوده و سلول‌های Tc در آن نقش کلیدی دارند و موجب ادامه حیات میگردند.

وسیله تجربی دیگر استفاده از داروها و آنتی‌سرمهای مختلف یا منهدم نمودن همه توانمندیهای ایمنی و سپس برقرار نمودن مجدد یك یا چند جزء مجزای سیستم ایمنی است. بعنوان مثال در موش برای حذف منبع سلولهای T از برداشتن تیموس و یا از تاباندن اشعه X برای انهدام سایر لنفوئیدی استفاده میکنند. در مورد اخیر برای برقراری خونسازی از انتقال سلول‌های مغز استخوان استفاده میکنند. سپس به این حیوانات اجزاء شرکت‌کننده در پاسخ‌های ایمنی بطور جداگانه تلقیح نموده و اثر آنها را در مقاومت در برابر عفونتهای ویروسی مطالعه میکنند. بعنوان مثال اگرلنفوسیتهای TC حساس شده در مقابل یك ویروس را که واجد عمل و ویژگی معینی هستند در کشت سلول کلون نموده و به موش آلوده منتقل نمایند مشاهده میشود که این لنفوسیتها

قادر به نجات زندگی موش در برابر ویروس کوریومننژیت لنفوسیتی، ویروس آنفلونزا، و چندین ویروس دیگر هستند.

آسانترین کاری که یك آزمایشگاه میتواند انجام دهد مشاهده ساده وقوع پیشرفت عفونتهای ویروسی در حیوانات با کودکانی است که مبتلا به نقص ایمنی اولیه هستند. بیماریهای بسیاری از این نوع وجود دارد ولی تعداد مواردی که نقص سلولهای T و B بطور خالص است بسیار اندك میباشد. موش‌های فاقد تیموس که بطورمادرزادی مبتلا به نقص وکمبودسلول‌های T هستند نسبت به عفونتهای ویروسی بسیاری حساسیت زیادی دارند. یکی از حادترین اشکال نقص ایمنی اولیه در حیوانات اهلی، نقص ایمنی اولیه توأم حاد[8] (که نقص شدید مرکب از پاسخ ایمنی سلولی و هومورال است) در برخی از خانواده‌های اسبهای نژاد عرب است که دام تقریباً فاقدلنفوسیتهای T و B میباشد. علائم بالینی بیماری لنفوینی و هیپوگاما گلوبولینمی هستند که سبب حساس شدن بیش از حد کره‌اسبها در برابر عفونتها بخصوص آدنوویروس اسبی میگردد. همچنین انواع متعددی ازنقص لنفوسیتهای B وجود دارد که نوزادان گونه‌های مختلف حیوانات را مستعد ابتلاء به عفونتهای بسیار حاد می سازند مانند: آگاماگلوبولینمی اولیه اسبهای اصیل، نقص انتخابی سلول‌های سنتزکننده IgM در کره‌اسبها، نقص سلول‌های سنتزکننده IgG در نژادهایی از گاو و اختلال در گاماگلوبولین‌های تیره‌هایی از مرغان لگهورن سفید را میتوان نام برد. هیپوپلازی تیموس نیز باعث نقص سلول‌های T میگردد. آگاماگلوبولینمی و هیپوگاماگلوبولینمی ثانویه کره اسبها، بچه‌خوکها، بره‌ها و بخصوص گوساله‌ها که با نقص در انتقال پادتن مادری از طریق کلستروم ارتباط دارند از اهمیت خاصی برخوردار هستند.

اطلاعات بدست آمده از بیماریهای فوق‌الذکر و اقدامات تجربی نشاندهنده اهمیت کلیدی لنفوسیتهای T در بهبودی از عفونتهای ویروسی است. در انفیلتراسیون سلولی بافتهای آلوده با ویروس معمولاً اکثریت سلول‌ها را لنفوسیتها و ماکروفاژها تشکیل میدهد و برخلاف انفیلتراسیون سلولی در عفونتهای باکتریایی گلبول‌های سفید چندهسته‌ای به تعداد اندك یافت میشوند. حیوانات یا افرادی که مبتلا به کمبود شدید سلول‌های T بعلت آپلازی تیموس، نئوپلاسم لنفورتیکولار، یا استفاده از مواد شیمیایی مهارکننده ایمنی هستند نسبت به هرپس ویروس‌ها و چند عفونت ویروسی دیگر حساسیت بالایی را نشان میدهند. بارزترین مثال درا ین رابطه علائم سرخك در نوزادان مبتلا به آپلازی تیموس است. دراین حالت علائم معمول سرخك که بثورات هستند دیده نمی‌شود لکن رشد غیرقابل کنترل و پیشرونده ویروس در دستگاه تنفسی منتهی به پنومونی کشنده‌ای میگردد، که نشاندهنده دو جنبه از نقش سلول‌های T است. بدیهی است که در کودکان طبیعی، پاسخ ایمنی بواسطه لنفوسیتهای T عفونت را در ریه کنترل نموده و نقش حیاتی در ایجاد بثورات پوستی ایفا، می نماید.

نقش سلول‌های NK

نقش این سلول‌ها در بهبودی از عفونتهای ویرومی مشخص نمی‌باشد. در موش‌های Beige که فعالیت سلول‌های NK در آنها اندك بوده و یا اصولاً فاقد آنها می باشند، یا موش‌های طبیعی که با استفاده از آنتی‌سرم اختصاصی ضدسلول‌های NK ، این سلول‌ها را غیرفعال نموده‌اند، برخی از ویروسها، نه همه آنها، رشد فزآینده‌ای را نشان میدهند. تعدادسلول‌های NK در موش‌های فاقد تیموس طبیعی است اما در صورت آلوده شدن با ویروسهایی که عفونت عمومی ایجاد میکنند تلف میشوند.

نقش آنتی‌بادی

بنظر میرسد که ویروسهای ایجادکننده بیماریهای عمومی که مشخصه آن ویرمی است و ویروس بجای حضور در لکوسیتها بطور آزاد در خون وجود دارد، عمدتاً بوسیله آنتی بادیهای موجود در گردش خون کنترل میشوند. بدلیل آنکه تاکنون موردی از نقص شدید سلول‌های B بطور خالص در حیوانات مشخص نشده است برای شرح این حالت باید به موارد بیماری در انسان اشاره نمود. برخلاف افراد مبتلا به نقص سلول‌های T ، در کودکانی که دچار آگاماگلوبولینمی حاد اولیه هستند بیماریهای ویروسی نظیر سرخك و آبله‌مرغان بطور طبیعی بهبودی می‌یابند. اما در این افراد بعد از واکسیناسیون با واکسن زنده تخفیف حدت یافته فلج اطفال احتمال بروز بیماری فلج ده هزار بار بیشتر از افراد عادی است، در آنها پاسخ های ایمنی سلولی و تولید انترفرن فعالیت سلول‌های بیگانه‌خوار و کمپلمان طبیعی است و لیکن قدرت سنتز آنتی بادی را که برای ممانعت از انتشار ویروس پولیو از طریق جریان خون به سیستم عصبی ضروری است ندارند.

در حالیکه نقش کلیدی آنتی بادیها در بهبودی از عفونتهای پیکورناویروس‌ها، توگاویروس‌ها، فلاوی ویروسها و پارومیکسوویروس‌ها بخوبی روشن است. ولی این امر دلیل برعملکرد آنتی بادی صرفاً از طریق خنثی نمودن ویریون نیست. نشان داده‌اند که برخی از آنتی بادیهای غیر خنثی کننده منوکلونال می توانند احتمالاً از طریق پدیده سیتوتوکسی سیته‌سلول با واسطه آنتی بادی یا لیزسلولی به کمك کمپلکس آنتی بادی - کمپلمان یا اپسونیزاسیون ویریون برای تسهیل بلع آنها توسط ماکروفاژها باعث مصونیت موش شوند.

ایمنی غیرفعال[9]

شواهد زیادی دال برسودمندی آنتی بادیها در جلوگیری از عفونت وجود دارد. فی المثل، میتوان موقتاً با ایجاد ایمنی غیرفعال (از راه تزریق آنتی بادی) برعلیه عفونت دیستمپر سگ، پان‌لکوپن گربه، وبای خوك و بسیاری از عفونتهای ویروسی دیگر مصونیت ایجاد نمود. بعلاوه آنتی بادیهای مادری که از مادر به جنین یا نوزاد منتقل میشوند سبب مصونیت نوزاد در چند ماه اول زندگی در مقابل اکثریت عفونتهایی که مادر به آنها مبتلا شده است، میگردد. این نوع ایمنی بنام ایمنی مادری[10] یا ایمنی غیرفعال طبیعی[11] گفته میشود.

ایمنی غیر فعال طبیعی

این نوع ایمنی به دو دلیل اساسی اهمیت دارد. (۱) ایمنی غیر فعال طبیعی در چند هفته یا چند ماه اول زندگی به منظور محافظت دامهای جوان در مقابل تعداد زیادی از میکروارگانیسم‌ها، منجمله ویروسها، که در محیط زندگی دام حضور دارند، ضروری است، (۲) آنتی بادی مادری با ایمن‌سازی فعال نوزاد تداخل داشته و لذا در هنگام طراحی برنامه‌های مایه‌کوبی می بایستی مورد توجه قرار گیرد.

انتقال آنتی بادی مادری،آنتی بادیهای مادری امکان دارد از طریق زرده تخم در پرندگان یا با عبور از جفت و یا از طریق کلستروم و شیر در پستانداران به نوزاد منتقل شوند. راه اصلی عبور آنتی بادی مادری بسته به ساختمان جفت در گونه‌های مختلف پستانداران بطور قابل توجهی متفاوت است (تابلوی ۳). در گونه‌هایی که گردش خون مادر و جنین توسط چند لایه جفت (یك تا سه لایه) از یکدیگر جدا شده‌اند، آنتی بادی کلاس IgG (امانه IgM) قادر به عبور از جفت است و ایمنی

تابلوی ۳- انتقال ایمنی غیرفعال طبیعی در پستانداران

گونه	نوع جفت	تعداد لایه‌های جفت مادری	تعداد لایه‌های جفت جنینی	انتقال قبل‌ازتولد (ازراه‌جفت)	انتقال بعدازتولد (ازراه‌روده)	دوره‌قطع جابجایی آنتی‌بادی (روز)
گاو خوك اسب	اپی‌تلیوکوریال	۳	۳	۰	+++	۲
گوسفند بز	سیندسموکوریال	۲ یا ۳	۳	۰	+++	۲
سگ گربه	اندوتلیوکوریال	۱	۲ یا ۳	±	+++	۲
موش موش‌صحرائی	هموکوریال	۰	۳	++	+	۲۰-۱۶

مادری عمدتاً از این راه منتقل میشود. معذالك جفت اکثر پستانداران اهلی ساختمان پیچیده‌ای داشته (پنج تا شش لایه) و بصورت سدی، حتی در برابر عبور IgG عمل می نماید.

دراین گونه‌ها ایمنی مادری از طریق کلستروم و به میزان خیلی کمتر از طریق شیر به نوزاد منتقل میگردد.

نوع کلاس یا زیر کلاس ایمونوگلوبولینی که به نوزاد از طریق کلستروم منتقل میشود در گونه‌های مختلف متفاوت است (تابلوی ۲). اما در اکثریت دامهای اهلی عمدتاً از نوع IgG است. در گاو IgG سرم از راه اپی تلیوم آلوئولی غدد پستانی در خلال هفته‌های آخر آبستنی بطور انتخابی وارد شیر میشود بطوریکه سطح IgG1 در کلستروم امکان دارد به ۴۰ گرم در لیتر در مقایسه با سطح سرمی آن که ۱۳ گرم در لیتر است برسد.

انتقال انتخابی IgG از گردش خون مادر از طریق اپی تلیوم آلوئولی پستان از خواص بیولوژیکی قطعه Fc ملکول ایمونوگلوبولین است. مقدار زیاد IgG که در کلستروم وجود دارد در روده نوزاد هضم شده و به شکل طبیعی خود از راه وزیکول‌های بزرگ داخل سیتوپلاسمی سلول‌های تخصص یافته روده کوچك جذب و وارد گردش خون نوزاد می گردد. مقادیر اندکی از سایر آنتی بادیها (IgA و IgM) که در کلستروم یا شیر وجود دارند امکان دارد در برخی گونه‌ها از طریق روده جابجا شده ولی بسرعت از گردش خون دام جوان محو میشوند. در اکثریت دامهای اهلی، طول دوره انتقال و جابجایی آنتی بادی مادری که بصورت کلستروم خورده شده است دقیقاً مشخص گردیده و کوتاه مدت می باشد (تابلوی ۳). مکانیسم قطع جابجایی آنتی بادی مادری[12] روشن نشده است. در پرندگان IgG بطور انتخابی از گردش خون مادر منتقل میگردد. سطح IgG در زرده تخم ماکیان ۲۵ گرم در لیتر است در حالیکه در سرم مادر ۶ گرم در لیتر میباشد. در هرسال یك مرغ تخمگذار ۱۰۰ گرم IgG به زرده منتقل می نماید. که معادل میزانی است که برای نیازهای خود سنتز میکند. از روز دوازدهم دوران جنینی IgG وارد جریان ویتلین و بنابراین وارد گردش خون جنین می شود. هم‌چنین مقداری IgG وارد مایع آمنیوتیك شده و بوسیله جوجه بلع میگردد. نزدیك به زمان تفریخ، کیسه زرده با ایمونوگلوبولین باقی مانده درآن، بطور کامل وارد محوطه شکمی جوجه شده و جزو دیواره روده کوچك میگردد.

آنتی بادی مادری موجود در جریان خون نوزاد پستانداران یا جوجه تازه تفریخ شده نسبتاً با سرعت از بین می‌رود، نیمه عمر این آنتی بادیها، که تا حدودی از نیمه عمر آن در دامهای بالغ طولانی تر است حدود ۲۱ روز در گاو و اسب، ۹-۸ روز در سگ و گربه و ۲ روز در موش است. البته دامهای نوزاد تنها در برابر آلودگیهای ویروسی که مادران آنها IgG اختصاصی ضد آنرا دارند مصون خواهند بود و در صورتیکه عیار آنتی بادی ضد یك ویروس خاص بالا باشد امکان دارد نیمه عمر IgG مربوط به آن طولانی تر باشد.

اگرچه میزان IgA که از طریق کلستروم وارد روده دامهای نوزاد میشود بطور قابل توجهی کمتر از IgG است، لیکن به محافظت نوزاد در برابر ویروس‌های روده‌ای که مادر برعلیه آنها ایمنی خوبی داشته است کمك میکند بعلاوه شواهدی وجود دارد که بعد از قطع انتقال آنتی بادی مادری ایمونوگلوبولینهایی (که عمدتاً IgA و همچنین در بعضی از دامها IgG و IgM) که در شیر عادی وجود دارند، ممکن است تا مدتی موجب ادامه مصونیت نوزادان در مقابل عفونتهای روده‌ای گردند. اغلب نوزاد با ویروسهایی مواجه میشود که هنوز مصونیت مختصری در مقابل آنها دارد. در چنین شرایطی ویروس به میزان محدودی تکثیر یافته و باعث تحریك پاسخ ایمنی بدون آنکه ایجاد بیماری بارزی نماید میگردد. بنابراین نوزاد در حالیکه توسط ایمنی مادری بطور مختصر محافظت میشود ایمنی فعال کسب می نماید.

نقص در انتقال آنتی بادی مادری: نقص کامل یا جزئی انتقال آنتی بادی مادری معمولی ترین شکل نقص ایمنی در دامهای اهلی است. فی المثل بین ۱۰ و ۴۰ درصد گوساله‌ها و تا ۲۰ درصد کره‌اسبها موفق به دریافت میزان کافی از آنتی بادی مادری نمی شوند. تلفات در طی دوران نوزادی و اوایل دوره جوانی، بخصوص در اثر بیماریهای تنفسی و روده‌ای، از هرزمان دیگری بیشتر است و رابطه محکمی با نقص در انتقال آنتی بادی مادری دارد. از عوامل موثر در ایجاد نقص انتقال آنتی بادی مادری میتوان از موارد ذیل نام برد: دخالت انسان با تحمیل شرایط غیر طبیعی در زایمان و زود از شیرگرفتن نوزاد، تولد نوزادان ضعیف یا ناقص، تاخیر در اولین شیر دادن نوزاد، مرگ مادر، تولید ضعیف کلستروم، سطح کم آنتی بادی در سرم مادر و بنابراین در کلستروم، ضعیف بودن غریزه مادری مخصوصاً در زایمان اول، نارس بودن ترشح شیر، زیاد ماندن در اصطبل، مورد آزار قرار گرفتن دام ضعیف بوسیله قویترها. در میان فاکتورهای فوق مقدار کلستروم در دسترس و تاخیر در اولین شیر دادن پس از تولد مهمترین فاکتورها می باشند.

انتقال آنتی بادی مادری به نوزاد و تداوم آن در کنترل بیماریهای عفونی حیوانات اهلی در درجه اول اهمیت قرار دارند. ایمن سازی مادران به منظور محافظت نوزادان، استراتژی مهمی در دامپزشکی است.

ایمنی در مقابل عفونت مجدد

در حالیکه پدیده‌های متعددی که روی یکدیگر تاثیر متقابل دارند در بهبودی از عفونت ویروسی موثرند بنظر میرسد که کسب ایمنی در برابر عفونت مجدد با همان عامل از مکانیسم ساده‌ای برخوردار است. اولین سد دفاعی دراین حالت آنتی بادی است که چنانچه در اثر عفونت فعال با ویروسی که باعث عفونتهای سیستماتیك شده بدست آمده باشد، تولید آن ادامه داشته و دام را در مقابل عفونت دوباره برای سالهای زیادی محافظت خواهد نمود. اگر دفاع آنتی بادی کافی نباشد، تمام مکانیسم هایی که در بهبودی از عفونت موثرند مجدداً وارد عمل خواهد شد. تفاوتهای عمده دراین شرایط عبارتند از: (۱) مقدار ویروس عفونت‌زا توسط آنتی بادی کاهش یافته است، و (۲) لنفوسیتهای T و B حساس شده پاسخی سریعتر و قویتر (ثانویه یا یادآور) ایجاد میکنند.

بعنوان یك قانون کلی طول مدت پاسخ آنتی بادی IgA ترشحی در مقایسه با پاسخ IgG سرم کوتاهتر است و بنابراین مقاومت در مقابل عفونت مجدد با ویروس‌های تنفسی و برخی از ویروسهای روده‌ای مدت محدودتری دوام دارد. عفونت مجدد با یك سویه ویروس پاراانفلونزا یا با ویروس سینسیتیال تنفسی[13] متداول است. بعلاوه بروز دوباره بیماریهای تنفسی ناشی از رینوویروس‌ها و ویروسهای انفلونزا بعلت ابتلاء به سویه‌هایی از این ویروس‌ها با خواص پادگنی متفاوت است. پاسخ ایمنی که در اولین برخورد با یك ویروس ایجاد میشود میتواند روی پاسخ های ایمنی بعدی که هنگام تماس با ویروسهایی که از نظر خواص آنتی ژنیکی با ویروس اول شباهت دارند ایجاد میشود، تاثیر شدیدی بگذارد. غالباً پاسخ ایمنی که در تماس با ویروس دوم تولید میشود برعلیه آنتی ژنهای سویه اصلی ویروس است. بهترین مثال ویروس انفلونزا است. پاسخ آنتی بادی افراد در مقابل عفونتهای مکرر با سویه‌های متفاوت ویروس A انفلونزا بطور عمده برعلیه آنتی ژنهای سویه بخصوصی از ویروس است که فرد برای اولین بار به آن آلوده شده است.

این پدیده بنام "Original antigenic Sin" نامیده میشود و در مورد ویروسهای دیگری مانند: انتروویروس‌ها، رئوویروس‌ها، پارامیکزوویروس‌ها و توگاویروس‌ها نیز صدق میکند. این پدیده به منظور تفسیر اطلاعات سرواپیدمیولوژیکی و شناخت پدیده ایمونوپاتولوژیکی وبخصوص توسعه استراتژیهای واکسیناسیون کاربرد دارد. □

منابع مورد استفاده:

1- Fenner. F.et al. 1987. Veterinary Virology. Academic Press. California: PP: 128-130, 161-181

2- Jawetz. E. et al. 1987. Review of Medical Microbiology. Appleton and lange, California. PP: 391-392

پاورقی:

1- Alteled self
2- Antigenic drift
3- Antigenic Shift
4- Interference
5- Cellular initiation factor
6- Endoribonuclease
7- Ectromelia Virus
8- Primary severe combined immunodeficiency
9- Passive immunity
10- Maternal immunity
11- Natural passive immunity
12- Translocation cut off
13- Respiratory syncytial virus