



مورفولوژی

ایمنی‌زایی (immunization) به دو صورت active و passive صورت می‌گیرد:

Active immunization: که خود به دو حالت اتفاق می‌افتد. در حالت اول فرد دچار بیماری شده و میکروب وارد بدنش

می‌شود و بدن به آن میکروب واکنش نشان می‌دهد. در حالت دوم به صورت مصنوعی این نوع ایمنی را ایجاد می‌کنیم؛ با

vaccination ژن‌هایی را وارد بدن شخص می‌کنیم و بدن شخص شروع به فعالیت ایمنی می‌کند.

Passive vaccination: زمانی اتفاق می‌افتد که بدن فرد در برابر آنتی‌ژن‌ها یا میکروب واکنش نشان نمی‌دهد بلکه

ایمنی را از خارج به بدن شخص وارد می‌کنیم؛ به عنوان مثال ما آنتی‌بادی‌ها را وارد بدن شخص می‌کنیم؛ با ورود آنتی‌بادی بدن مصون

شده و به عفونت و بیماری مبتلا نمی‌شود. این نوع ایمنی کوتاه‌مدت (short time) است و تا زمانی که آنتی‌بادی‌هایی که وارد بدن

شده‌اند، در حال فعالیت باشند، بدن شخص مصون می‌ماند. به نظر می‌رسد که این نوع ایمنی خوب و مؤثر نباشد و در مقایسه با

active immunity از ارزش کمتری برخوردار باشد اما باید گفت که اتفاقاً این نوع ایمنی در مواردی بسیار بارزش است؛ مثلاً اگر

کسی که در پوست او خراشی ایجاد شده باشد با خاک تماس داشته باشد و باکتری کزاز وارد بدن فرد شود، حتی اگر فرد قبلاً واکسن

کزاز را تزریق کرده باشد، تا زمانی که در بدن فرد level آنتی‌بادی به حد کافی برسد، لازم است از passive immunization

استفاده کنیم. مثال دیگر مربوط به زمانی است که فرد توسط سگ‌ها گاز گرفته شده باشد؛ در این صورت برای هیچ کاری به جز

passive immunization زمان کافی نداریم.

برای انجام passive immunization نیاز به آنتی‌بادی داریم. بهترین راه برای تهیه آنتی‌بادی استفاده از hyperimmune

individual است این افراد قبلاً دچار عفونت شده‌اند و در حال حاضر آنتی‌بادی علیه این عفونت در بدن آنان وجود دارد. در مواردی

پیدا کردن این افراد بسیار مشکل است؛ مثلاً در ارتباط با بیماری‌های باید افرادی را پیدا کنیم که توسط سگ‌ها گاز گرفته شده و

جان سالم به در برده‌اند و اکنون باید سرم این افراد را استخراج کنیم و از آنتی‌بادی‌های موجود در سرم آنان که آنتی‌بادی انسانی

است استفاده کنیم. به دلیل مشکل بودن دسترسی به این افراد آنتی‌بادی‌های monoclonal را اختراع کردند. برای اینکار آنتی‌ژن را

به موش تزریق می‌کنند، از طحال موش لنفوسیت‌های B را استخراج کرده و با سلول‌های myeloma می‌میکشند و در نهایت طی

پروسه‌ای آنتی‌بادی‌ها را به دست می‌آورند. مشکل اینست که این آنتی‌بادی چون از بدن موش گرفته شده است، جنبه‌ی

حیوانی (موشی) دارد و در بدن انسان پس زده می‌شود؛ در نتیجه تکنولوژی human recombinant antibody روی کار آمد که از

ژن‌های تولید آنتی‌بادی در انسان استفاده کرده و آنتی‌بادی‌های انسانی تولید می‌کند. این ژن‌ها را به باکتری منتقل کرده، باکتری‌ها آنتی‌بادی انسانی تولید می‌کنند و سپس از این آنتی‌بادی‌ها برای ایمنی passive در انسان استفاده می‌شود.

تاریخچه vaccination: با توجه به text‌های ایمونولوژی توسط ادوارد جنر در سال ۱۷۹۶ برای اولین بار این ایده مطرح شد (اما با توجه اسناد و مدارک ایرانی شروع آن و ایده ی اختراع واکسن به زمان رازی بر میگردد). ادوارد جنر که یک پزشک انگلیسی بود در یک دهکده کار می‌کرد که در آن زمان آبله اپیدمی شده بود. او متوجه شد خانم‌هایی که شیر گاو را می‌دوشیدند، به آبله مبتلا نمی‌شوند. علت این مسئله این بود که هنگام ابتلای گاو به آبله، ویروسی به نام cowpox وارد بدن آن می‌شود. هنگام دوشیدن شیر و تماس دست این افراد با پوست گاو مبتلا به آبله (پوستی که روی آن تاول‌های آبله مشاهده می‌شد و داخل تاول‌ها هم مایعی پر از ویروس آبله بود) و با توجه به این که روی دست این افراد با توجه به شغل و کاری که انجام می‌دادند خراش‌هایی وجود داشت، با پاره شدن تاول‌ها مایع داخل آن‌ها با خراش‌های روی دست افراد تماس پیدا می‌کرد و در نتیجه ویروس cowpox وارد بدن آنان می‌شد. سپس در بدن این افراد در مقابل cowpox آنتی‌بادی ترشح می‌شد. با توجه به وجود اشتراک آنتی‌ژنی بین cowpox و smallpox آنتی‌بادی ضد cowpox که در بدن این افراد ایجاد می‌شد، بر علیه smallpox هم عمل می‌کرد و این افراد مبتلا به آبله‌ی انسانی یا smallpox نمی‌شدند. ادوارد جنر از پوسته‌های خشک‌شده‌ی این تاول‌ها که روی بدن گاو وجود داشتند پودری را تهیه کرد. در داخل این پوسته‌ها تا زمانی که سلول‌های اپی‌تلیال زنده هستند و ویروس آبله وجود دارد. او طی آزمایشی دست پسر بچه‌ای را خراش داد و از این پودر روی خراش ریخت؛ به این ترتیب cowpox وارد بدن پسر بچه شد، در مقابل آن آنتی‌بادی ایجاد شد و آن پسر بچه دیگر مبتلا به smallpox نشد. بعدها لویی پاستور نام این عمل را vaccination گذاشت (vaccinia به معنای cow می‌باشد) Vaccination به معنای ورود آنتی‌ژن به بدن شخص، ساخته شدن آنتی‌بادی بر علیه آنتی‌ژن و در نتیجه ایجاد مصونیت می‌باشد.

The goals of immunization (اهداف ایمن سازی):

دو هدف اصلی از ایمن‌سازی وجود دارد: ۱- prevention of disease-۲ eradication of disease

مثال هدف اول تزریق واکسن سرخک به کودک است تا از ابتلا به سرخک پیشگیری شود اما هدف مهم‌تر eradication of disease است؛ یعنی با immunization بیماری‌ها را ریشه‌کن کنیم که این امکان وجود دارد. به عنوان مثال ۴۰ سال پیش WHO این کار را در رابطه با ویروس آبله‌ی انسانی یا smallpox انجام داد  برای این که smallpox ایجاد عفونت کند، به سلول انسانی نیاز دارد. اگر همه‌ی انسان‌ها نسبت به این ویروس immunized شوند، ویروس دیگر جایی برای رفتن ندارد و نمی‌تواند کسی را آلوده کند، در نتیجه eradicate (ریشه‌کن) می‌شود. در حال حاضر آبله در کل جهان ریشه‌کن شده است؛ چون نیروهای WHO به همه‌ی کشورها فرستاده شدند تا انسان‌ها را نسبت به این ویروس ایمن کنند و در نتیجه این ویروس در همه‌ی کشورها ریشه‌کن شده است.

بنابراین ما باید به immunization به خصوص در سطح national و international توجه کنیم؛ به این ترتیب است که برخی از میکروارگانیسم‌ها ریشه‌کن می‌شوند. Childhood immunization یا ایمن‌سازی بچه‌ها هم مورد توجه همه‌ی ملت‌ها است و باید

اشخاص را از دوران کودکی ایمن کرد تا در آینده مرکز پخش میکروب در جامعه نشوند. با توجه به national and international immunization، آبله انسانی در کل جهان و poliomyelitis (فلج اطفال)، diphteria و tetanus هم در جوامع توسعه یافته (developed nation) ریشه کن شده‌اند. Measles (سرخک)، rubella (سرخچه) و pertussis (سیاه سرفه) هم بسیار کم و نادر شده‌اند.

واکسن‌ها باعث شکل‌گیری primary immune response در بدن می‌شوند و هدف از تزریق واکسن این است که هنگام ورود میکروب به بدن، secondary immune response ایجاد شود؛ زیرا secondary immune response خیلی سریع‌تر و قوی‌تر است. یکی از مشکلاتی که واکسن‌های امروزه دارند، این است که تنها باعث ایجاد پاسخ ایمنی humoral می‌شوند که این ویژگی رابطه با میکروب‌های داخل سلولی مفید نمی‌باشد. برای میکروب‌های داخل سلولی cell-mediated immunity لازم است و این نوع ایمنی است که می‌تواند میکروب داخل سلولی را متوقف کند. امروزه با پیشرفت واکسن‌ها در این صدد هستند که واکسن‌هایی بسازند تا بتواند پاسخ ایمنی سلولی را برانگیزد.

چهار نکته در مورد واکسن‌سازی:

۱- the quality of the vaccine: کیفیت واکسن باید بالا باشد به گونه‌ای که بتواند بیشتر افراد جامعه را پوشش دهد؛ مثل واکسن سرخک که هر کسی و با هر ژنتیکی وقتی آن را تزریق می‌کند، باعث ایجاد مصونیت در بدن آن فرد می‌شود؛ اما واکسن هپاتیت B، quality بالایی ندارد. هیچ دلیلی وجود ندارد که شخصی واکسن هپاتیت B را بزند و اطمینان داشته باشد که مصون شده و به هپاتیت B مبتلا نمی‌شود. (برای ما دندانپزشک‌ها این بحث خیلی مهم است....) در واکسیناسیون هپاتیت B ۳ دوز از این واکسن به فرد تزریق می‌شود. بعد از دریافت واکسن باید آنتی‌بادی چک شود چون ممکن است از گروه افراد non-responder باشند و به واکسن پاسخی ندهند. اگر پس از چک کردن فرد متوجه شود که آنتی‌بادی ندارد، باید دوزهای vaccination را تکرار کند و چه بسا دیده شده که فرد مجدداً دوز را تکرار کرده اما بدن پاسخی به آن نداده است. بنابراین این واکسن quality بالایی ندارد و امروزه پژوهش‌ها و بحث‌هایی برای ساختن DNA vaccine علیه هپاتیت B وجود دارد

۲- host response to vaccine: پاسخی که بدن فرد به واکسن می‌دهد، مهم است؛ زیرا افرادی که ژنتیک متفاوتی دارند، HLA (منظور همان MHC می‌باشد)‌های متفاوتی را دارا هستند و آنتی‌ژن واکسن باید در شکاف MHC قرار گرفته، بیان شود تا پاسخ مناسب در مقابل آن ایجاد شود. بنابراین باید به این نکته مهم در واکسن‌سازی توجه شود که واکسن برای چه جمعیتی ساخته می‌شود و HLA میزبان را در نظر داشته باشیم.

۳- antigenic variation: تغییرات آنتی‌ژنی نیز مهم است؛ اگر با میکروارگانیسمی مثل ویروس آنفلوانزا مواجه هستیم که هر سال آنتی‌ژن خود را عوض می‌کند، باید از آنتی‌ژن‌هایی که همان سال اپیدمی شدند، واکسن بسازیم.

۴- degree of infectivity by the microbe: درجه‌ی infectivity به وسیله‌ی میکروب بسیار مهم است؛ به این معنی که اگر میکروبی infectivity شدید دارد، واکسن آن هم باید به همان نسبت قوی باشد تا بتواند جلوی عفونت را بگیرد.

انواع واکسن:

۱—attenuated and inactivated(killed) bacterial and viral vaccines(واکسن باکتریایی و ویروسی ضعیف شده یا کشته شده):

در این نوع واکسن کل پیکره‌ی باکتری یا ویروس را ضعیف کرده یا می‌کشند و به عنوان واکسن مورد استفاده قرار می‌دهند. باکتری‌ها را با حرارت و یا مواد chemical می‌کشند یا ضعیف می‌کنند اما ویروس‌ها را passage (پاساژ) دادن می‌توان ضعیف کرد. می‌دانیم که ویروس در سلول تکثیر می‌یابد بنابراین باید ویروس را در tissue culture کشت دهیم و بعد محیط کشت را عوض کنیم و ویروس را از محیطی به محیط دیگر انتقال می‌دهیم و همینطور به پاساژ دادن ادامه دهیم. با توجه به این که ویروس هنگام رشد (به نظر می‌رسد منظور تکثیر و تقسیم ویروس در سلول باشد) دچار mutation می‌شود، هنگام انتقال ویروس به یک محیط کشت دیگر، یک گروه از mutant های ویروس که می‌تواند در آن محیط کشت به بقای خود ادامه دهد انتخاب می‌شوند. در محیط جدید هم mutation های جدیدی ایجاد می‌شود و مشابه مرحله‌ی قبل تعدادی از mutant ها برای انتقال به محیط بعدی انتخاب می‌شوند. با تکرار این کار ما در واقع mutant های جدید ویروس را انتخاب می‌کنیم و در نهایت به یک ویروس جهش یافته می‌رسیم که pathogenicity آن مثل ویروس اول نیست. جهش‌ها ممکن است به سمتی برود که pathogenicity کمتر یا بیشتر شود. در انتها ویروس را تست می‌کنیم، در صورت کمتر بودن pathogenicity آن را به عنوان واکسن ویروس مورد نظر انتخاب می‌کنیم. واکسنهای attenuated باکتریایی نسبت به واکسن های attenuated ویروسی ضعیف تر هستند. به عبارت دیگر واکسنهای attenuated ویروسی، موثرتر عمل می‌کنند. واکسن هایی مثل polio, measles, yellow fever از جمله واکسن های ویروسی موثر می‌باشند. واکسن های ضعیف شده باکتریایی، limited protection دارند؛ یعنی فقط برای مدت زمان خاصی محافظت ایجاد می‌کنند و باید از واکسن یادآور (booster) استفاده کنیم بنابراین واکسن های قوی محسوب نمی‌شوند.

مزایا و معایب attenuated vaccines :

از آنجایی که از کل پیکره باکتری در تایپ اول واکسن ها استفاده کردیم، آنتی بادی بر علیه بسیاری از آنتی ژن های میکروارگانیسم ایجاد می‌شود. استفاده از باکتری ضعیف شده در واکسن به این معناست که ما مقدار زیادی آنتی ژن را وارد بدن شخصی می‌کنیم و در بدن شخص بر علیه تمام این آنتی ژن ها آنتی بادی تولید می‌گردد. این مسئله در اعتقاد گذشتگان مزیت محسوب می‌شد؛ اما بعضی از این آنتی ژن ها ممکن است با آنتی ژنهای بافت‌های خودی مشترک باشند و آنتی بادی های آنها ممکن است با آنتی ژن های خودی واکنش دهد و این مسئله ممکن است منجر به بیماری های خود ایمنی ناشی از attenuated vaccines شود. در به همین دلیل امروزه این امر یک نوع disadvantage محسوب می‌شود. در گذشته به دلیل این که آنتی ژن پاتوژن را نمی‌شناختند، این شیوه را مفید ارزیابی می‌کردند. در حالی که امروزه می‌دانیم تمامی آنتی ژن های میکروارگانیسم برای ما بیماری زا نیست. مثلاً در مورد کزاز فقط تو کسین باکتری برای ما پاتوژن است و باید در برابرش ایمن شویم. بنابراین تولید آنتی بادی علیه تمام آنتی ژن های میکروارگانیسم مزیت محسوب نمی‌شود.

از مزایای این واکسن ها می توانیم به کم هزینه بودن آن ها (low cost) و توانایی شان در ایجاد quick immunity (پاسخ ایمنی سریع) اشاره کنیم. از جمله معایب این واکسن ها نیز می توان به چند مورد اشاره کرد: این واکسن ها Heat labile می باشند به این معنا که در درجه حرارت اتاق خراب می شوند و ما باید آنها را در یخچال نگهداری کنیم. همچنین ممکن است در افراد immunodeficient (افرادی که سیستم ایمنی ضعیفی دارند مثل خانم های باردار) مانند یک میکروب قوی عمل نمایند و باعث بروز بیماری شوند؛ پس از این واکسن ها برای این افراد استفاده نمی کنیم. همچنین باید توجه داشته باشیم که attenuated vaccines میکروب کشته شده نیستند و ما فقط آنها را تضعیف کردیم؛ آن ها ممکن است دچار جهش شده به فرم Virulent تبدیل شوند و منجر به بروز عفونت شوند.

مزایا و معایب واکسن های کشته شده:

از مزایای آن ها می توان چند مورد را برشمرد: چون کشته شده هستند، heat labile نیستند و در حرارت بالا مشکلی برایشان پیش نمی آید. واکسن های ضعیفی هستند و می توانیم آنها را برای افراد immunodeficient هم استفاده کنیم. امکان mutation و reversion (بازگشت) برایشان وجود ندارد (به فرم Virulent تبدیل نمیشوند).

اما معایب آنها: ممکن است ایمنی را در افراد ایجاد نکنند چرا که واکسن های ضعیفی هستند. بنابراین مرتباً باید از واکسن های یادآور (booster) جهت ایجاد ایمنی استفاده کنیم (به گفته استاد limited protection دارند). همچنین نسبت به نوع ضعیف شده گران قیمت ترند.

از جمله این واکسن ها هاری (rabies)، سیاه سرفه (pertussis)، salk (جلوتر بیشتر توضیح داده می شود)، hepatitis A و وبا (cholera) می باشد.

۲- Purified Antigen (subunit) Vaccines:

با پیشرفت تکنولوژی به این نتیجه رسیدند که لزومی ندارد برای تولید واکسن از کل پیکره میکروارگانیسم استفاده کنند و استفاده از قسمت پاتوژن میکروب برای واکسن سازی کافی است. مثلاً در مورد دیفتری و کزاز، فقط سم باکتری باعث ایجاد بیماری می شود. در نتیجه سم باکتری را با فرمالین ادغام و پس از طی مراحل Toxoid را تهیه کردند. توکسوئید دیگر توکسین نیست؛ بلکه ماده ای با immunogenicity (به معنای توانایی تحریک سیستم ایمنی می باشد) مطلوب است که دیگر toxicity ندارد. با استفاده از Toxoid نتیجه موفقیت آمیزی بر علیه کزاز و دیفتری حاصل شد و با این کار خطر بروز خود ایمنی نیز رفع شد. در مورد H. Influenza و pneumococcus پلی ساکارید باکتریایی آنتی ژن پاتوژن محسوب می شود. این بدین معناست که باید bacterial polysaccharide را وارد بدن فرد کنیم اما پلی ساکارید ها آنتی ژن های خوبی نیستند و سیستم ایمنی فرد را برای یک پاسخ ایمنی مناسب تحریک نمی کنند؛ در نتیجه واکسن های conjugate ابداع شده اند. در واکسن های conjugate، پلی ساکارید پاتوژن را با پروتئینی همراه می کنند و از آنجایی که پروتئین ها آنتی ژن های خوبی هستند، تحریک سیستم ایمنی با موفقیت انجام می شود و آنتی بادی بر علیه پلی ساکارید نیز تولید می گردد. (پاور نوشته آنتی بادی ها از نوع high affinity هستند)

واکسنهای subunit واکسن های بسیار خوبی هستند اما همانطور که گفتیم ممکن است poor immunogenic باشند. پس حتماً باید واکسن conjugate شده آن را بسازیم زیرا ممکن است آنتی ژن پاتوژن به اندازه کافی قوی نباشد.

۳-Synthetic Antigen Vaccines:

برای تهیه واکسن های تایپ دوم می بایست قسمتی از پیکره میکروارگانیسم را جدا کرده، آن را خالص سازی و استاندارد سازی کرده و در جهت تولید واکسن از آن استفاده کنیم. این فرایند مسئله بسیار پیچیده ای می باشد. در نتیجه تصمیم بر این شد که آنتی ژن پاتوژن را در آزمایشگاه بسازند. در این روش آنتی ژن یا اپی توپ مصنوعی به عنوان واکسن به فرد تزریق می شود و دیگر در دسر های استخراج و خالص سازی را نخواهیم داشت. در این نوع واکسن ها نیز مانند واکسن های تایپ دوم باید نوع conjugate شده واکسن را بسازیم؛ زیرا ممکن است آنتی ژن به اندازه کافی قوی نباشد (یا اندازه کوچکی داشته باشد) و سیستم ایمنی را تحریک نکند. (پاور: جواب حاصل از این واکسن های کانژوگه مثل جوابی است که در نتیجه تحریک با کمپلکس HAPTEN-CARRIER داده می شود و منجر به تولید آنتی بادی می شود)

۴-Live viral vector vaccines:

مشکل اساسی در رابطه با واکسن های موجود در بازار این است که همه آنها باعث تولید آنتی بادی می شوند. آنتی بادی در مورد میکروارگانیسم ها و عفونت های داخل سلولی ناکارآمد است. به عنوان مثال مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (عامل سل) یک میکروارگانیسم درون سلولی است پس واکسن آن که آنتی بادی ایجاد می کند ایمنی در بدن فرد ایجاد نمی کند و بعداً کودک ممکن است که به سل مبتلا شود.

در این موارد واکسن زمانی کارآمد است که cell mediated immunity ایجاد کند. حال سؤال اینجاست که چگونه واکسنی بسازیم که بتواند cell mediated immunity ایجاد کند؟

هنگامیکه آنتی ژنی از یک میکروارگانیسم را به فردی تزریق می کنیم در بدن فرد آنتی بادی تولید می شود. به این آنتی ژن ها exogenous antigen می گوئیم. این نوع آنتی ژن ها با قرارگیری بر روی MHC کلاس II، نهایتاً باعث تولید آنتی بادی می شوند. اگر به جای آنتی ژن، ژن مربوط به همان آنتی ژن را وارد بدن فرد کنیم، در سلولهای فرد آنتی ژن به صورت endogenous protein تولید می گردد. endogenous protein بر روی MHC کلاس I قرار می گیرد و میتواند CD8 ها را تحریک نماید و در نتیجه موفق به ایجاد پاسخ cell mediated immunity می شود. محققین ژن مربوط به آنتی ژن باکتری را بر روی وکتورهای (مجموعه های حامل چند ژن) سوار کردند و سپس وکتور حامل ژن مورد نظر را به بدن شخص وارد کردند. معمولاً از ژن های غیر بیماری زای آدنو ویروس ها به عنوان وکتور استفاده می شد؛ اما در این حالت ژنهای آدنو ویروس نیز در سلولهای میزبان بیان می شدند و سلول مورد نظر به عنوان infected cell شناسایی می شد و سپس توسط CTL ها از بین می رفت. تهیه واکسن های نوع چهارم به دلیل قابلیت آنها در ایجاد cell mediated immunity ایده خوبی بود اما نابودی infected cell ها توسط CTL ها باعث می شد تا از تاثیر (efficiency) این واکسن ها کاسته شود پس دانشمندان ایده واکسن های تایپ ۵ را ارائه کردند.

۵-DNA Vaccine:

در این نوع از واکسن ها به منظور وارد کردن ژن مورد نظر به درون بدن فرد به جای استفاده از وکتور های ویروسی، از پلازمید های باکتریایی استفاده می شود. ژن های پلازمیدها متعلق به میکروارگانیزم های خاصی نیستند و شامل ژن هایی از قبیل ژن مقاومت به آنتی بیوتیک ها هستند پس مشکل خاصی را ایجاد نمی کنند. پلاسمیدها حاوی بازهای C و G به صورت غیر متیله (un-methylated C & G nucleotides) هستند و حضور این ها باعث می شود تا توسط 9 Toll like receptor (TLR9) شناخته شوند(پاور:TLRهای که روی ماکروفاژها و دیگر سلولها قرار دارند). در نتیجه innate immunity و به دنبال آن adaptive immunity به صورت تولید آنتی بادی فعال گردد. فعال شدن هر دوی اینها به معنی full immunity response است.مزیت دیگر واکسن های تایپ 5 اینست که باعث بروز CTL response نیز می شوند(پاور:good approach for eliciting strong CTL response).ژن موردنظر پروتئین بیان می کند، پروتئین بر روی کلاس ا بیان می شود و پاسخ CTL را به دنبال دارد.بنابراین امروزه دانشمندان در تلاش هستند تا برای بسیاری از واکسن های ناموفق،نوعی DNA vaccine شان را تولید کنند. تا یک پاسخ کامل (تولید آنتی بادی و تولید CTL) حاصل گردد.(توضیح اضافی:در واکسن تایپ ۴ فعال شدن CTL ها بد بود اما الآن ظاهراً خوبه...احتمالاً به این دلیل که اینجا CTL ها علیه پروتئین ژن مورد نظر(ژنی که میخوایم علیه محصولش واکسینه بشیم) فعال شدن که خوبه.... ولی تو قبلی علیه ژن های بی گناه آدنوویروس فعال میشدن و باعث میشد که سلول به عنوان یک infected cell شناسایی بشه که قاعدتاً بده.....البته نظر گروه اینه شاید دلایلش ی چی دیگ باشه....)

Immunization در ایران و جهان:

◀ آبله (small pox) که به آن Variola نیز گفته می شود (احتمالاً منظور این بوده که عاملش ویروس variola است) به طور کلی ریشه کن (eradicate) شده و در هیچ کجای دنیا برای آن vaccination انجام نمی دهند.

◀ واکسیناسیون برای measles یا سرخک در ایران با کشورهای اروپایی و آمریکایی فرق می کند. کشورهای اروپایی و آمریکایی واکسیناسیون سرخک را یک بار در سن 15 ماهگی انجام می دهند؛ اما سابقاً در ایران یک بار در 9 ماهگی و یکبار در 15 ماهگی، عمل واکسیناسیون را برای کودک انجام می دادیم؛ زیرا محیط ما به این ویروس آلوده می باشد و 15 ماهگی برای این اقدام دیر است و ممکن است تا آن سن فرد مبتلا شود. با پیشرفت علم، متوجه شدیم که واکسیناسیون در نه ماهگی بسیار زود است؛ زیرا در این سن هنوز آنتی بادی های مادری (maternal antibody) مربوط به سرخک در بدن کودک وجود دارد. پس باید صبر کنیم تا سطح آنتی بادی در بدن کودک پایین بیاید و سپس تزریق انجام دهیم تا پاسخ ایمنی به خوبی شکل گیرد. اکنون در ایران به جای 9 ماهگی، در سن دوازده ماهگی اولین تزریق در انجام می شود.

◀ واکسن MMR شامل واکسن های سرخک (measles)، اوریون (mumps) و سرخچه (rubella) می باشد که هر سه آنها از نوع live attenuated vaccine می باشند(پاور:توسط جهش های منجر به تولید species های with immunogenicity but low pathogenicity می شوند) این واکسن ها polyvalan یا چندگانه محسوب می شوند(MMR، نوعی واکسن Trivalan می باشد). در گذشته واکسیناسیون برای سرخک و اوریون انجام می شد ولی واکسن سرخچه را تزریق نمی کردند زیرا گمان می کردند

که این ویروس اهمیتی ندارد اما امروزه می‌دانیم سرخچه برای بانوان باردار و جنین آنها خطر آفرین است. اگر خانمی در برابر سرخچه ایمن نباشد و در سه ماهه اول بارداری ویروس روبلا وارد بدنش شود، این ویروس می‌تواند از جفت عبور کرده و خودش را به جنین برساند و مشکلات مربوط به CNS از قبیل کوری، کری و mental retardation را ایجاد کند؛ اما اگر این مادر قبلاً واکسینه شده باشد و آنتی بادی ضد روبلا در بدنش موجود باشد ویروس روبلا نمی‌تواند خود را از طریق جفت به جنین برساند. پس همه افراد خصوصاً دختران باید این واکسن را دریافت کنند تا از تولد افراد مبتلا به ناهنجاری‌های مرتبط با CNS جلوگیری شود.

❖ بیماری مننژیت (meningitis) توسط باکتری *Neisseria meningitidis* ایجاد می‌شود. با استفاده از پلی ساکارید کپسولی باکتری، واکسن subunit برای آن ساخته شده است. با توجه به اینکه اپیدمی مربوط به گروه A یا C (دو سروتایپ از سروتایپ‌های مختلف این باکتری) باشد، واکسن مربوطه را از همان نوع تهیه می‌کنند. اپیدمی در مناطق سردسیری نظیر کانادا ممکن است رخ دهد. واکسیناسیون این بیماری در مواقع اپیدمی انجام می‌شود. واکسیناسیون برای مننژیت در کشور ما الزامی نیست؛ زیرا این بیماری در ایران اپیدمی نمی‌شود.

❖ واکسن (bacille calmette guerin) BCG از نوع attenuated bacille می‌باشد. این واکسن برای بیماری سل استفاده می‌شود اما در مورد کارآمد بودن آن تردیدهایی وجود دارد و دانشمندان در تلاش برای ساختن DNA vaccine برای این بیماری هستند.

❖ HBV ویروس هپاتیت B می‌باشد. واکسن آن از نوع subunit می‌باشد و آنتی ژن مورد نظر را از HBS Ag ویروس تهیه می‌کنیم. این واکسن نیز قابل اعتماد (reliable) نیست و دانشمندان در تلاش هستند تا برای آن DNA vaccine بسازند.

❖ واکسن فلج اطفال (polio) دوتا واکسن به نام‌های Salk و Sabin دارد. Sabin که فرم ضعیف شده ویروس می‌باشد واکسن خوراکی فلج اطفال است و salk که نوعی killed form vaccine می‌باشد به صورت تزریقی اعمال می‌شود. مسیر ورود ویروس فلج اطفال به بدن از طریق دستگاه گوارش می‌باشد. پس بهتر است که واکسن را نیز از همین طریق به بدن وارد کنیم. در نتیجه Sabin انتخاب مناسب‌تری است گرچه واکسن تزریقی Salk نیز موثر است و در ناحیه تزریق واکسن، شخص مصونیت پیدا می‌کند. مشکلی که واکسن Sabin دارد اینست که بسیار حساس است و باید در جای خنک (cool place) نگهداری شود.

فاکتورهایی که می‌توانند vaccination را تحت تاثیر قرار دهند:

- (1) timing: زمانی که vaccination را شروع می‌کنیم. (پاور: The timing of the primary infection must be performed prior to the causative agent)
- (2) interval: زمان بین دوز ها
- (3) booster time: زمانی که واکسن یادآور را تزریق می‌کنیم
- (4) route of immunization: طریقه ایمن سازی که بیان کننده مسیر ورود واکسن به بدن می‌باشد. خوراکی بودن، تزریقی بودن و یا به صورت اسپری بودن (برای ایمن سازی دستگاه تنفس) واکسن منظور است. (پاور گفته immunization intranasally or by

aerosol which stimulate mucosal immunity در عفونت های تنفسی موفقتر بوده است)

۵) adjuvant: واکسن مورد نظر را با موادی به نام adjuvant مخلوط می کنیم و این مواد باعث می شوند تا واکسن بهتر جذب شود و عملکرد موثری داشته باشد. منظور از جذب بهتر واکسن این است که همراهی واکسن با این مواد باعث جذب شدن تدریجی آن ولی به صورت مداوم می شود (slowly and continuously absorbed). اگر مقدار زیادی از واکسن یک مرتبه جذب شود، سیستم ایمنی خوب پاسخ نمی دهد. از جمله این مواد ها می توان به آلومینیوم هیدروکسید اشاره کرد.

۶) hormonal factor: شرایط افراد مثلاً جنسیت فرد و وضعیت هورمونی او در زمان واکسیناسیون در میزان اثر گذاری واکسن موثر است؛ زیرا هورمون ها بسیاری از سیستم های بدن از جمله سیستم ایمنی را کنترل می کنند.

۷) سن و جنسیت روی واکسیناسیون مؤثر است. بعضی مواقع بدون در نظر گرفتن سن واکسیناسیون انجام می شود که بی تاثیر است. مثال این وضعیت نکته ایست که قبلاً ذکر شد؛ تزریق واکسن سرخک در نه ماهگی با آنتی بادی های مادری در تداخل است و به همین دلیل ممکن است به خوبی پاسخ نگیریم. (پاور: جنسیت هم بخاطر عوامل هورمونی روی واکسیناسیون تاثیر گذار است)

۸) تغذیه: آیا کودک به خوبی شیر می خورد یا نه؟ آیا مواد تغذیه ای به مقدار کافی به او میرسد یا نه؟ تغذیه بر عملکرد سیستم ایمنی بسیار موثر است. زیرا T cell ها و B cell ها برای اینکه فعالیت کنند به zinc و elemnt یا روی نیاز دارند. همچنین ویتامین D باعث می شود تا ماکروفاژها بتوانند به خوبی عمل کنند.

۹) کیفیت واکسن: مثلاً واکسن هپاتیت B زمانی که بتواند روی اکثر افراد جامعه تاثیر بگذارد با کیفیت محسوب می شود.

۱۰) genetics: می دانیم که آنتی ژنها باید روی HLA ها بیان شوند. به دلیل ژنتیک متفاوت افراد بعضی مواقع این بیان شدن صورت می گیرد بعضی مواقع نه؛ که این امر در واکسیناسیون امر مهمی می باشد.

برنامه واکسیناسیون (vaccination schedule):

برنامه واکسیناسیون برای ما مشخص می کند که فرد در هر برهه ای از زندگی باید چه واکسن هایی را دریافت کند.

At birth: دوز اول هپاتیت B، polio (شکل خوراکی آن)، BCG،

دو ماهگی: دوز اول DPT، دوز دوم هپاتیت B، H.influenza و polio (از باکتری شناسی بخاطر داریم که واکسن DPT شامل دیفتتری، سیاه سرفه (پرتوزیس) و کزاز (تتانی) می باشد)

چهار ماهگی: دوز دوم DPT، دوز سوم هپاتیت B، H.influenza و polio

شش ماهگی: دوز سوم DPT، دوز چهارم هپاتیت B، H.influenza و polio

(به مجموع واکسن سه گانه یا همون DPT، واکسن هپاتیت B و واکسن H.influenza واکسن پنج گانه می گوئیم)

دوازده ماهگی: MMR

هیجده ماهگی: MMR و DPT first booster و polio هم یادآور اول.

- برای polio و DPT در 18 ماهگی واژه booster (یادآور) را به کار می بریم و از به کار بردن واژه دوز خودداری میکنیم زیرا از آخرین باری که کودک این واکسن ها را دریافت کرده است یک سال می گذرد.

شش سالگی: یادآور دوم DPT ، یادآور دوم polio

14-16 سالگی: یادآور سوم DPT

نکته: هر 10 سال یکبار باید واکسن DT (دیفتری و کزاز) تکرار شود و این مسئله بحث بسیار مهمی است؛ زیرا با گذشت زمان سطح آنتی بادی بدن کاهش می یابد. اگر واکسن DT هر 10 سال یکبار تکرار نشود، به دلیل کاهش سطح آنتی بادی و در صورت تماس پوست آسیب دیده با خاک حاوی اسپور تتانی فرد به بیماری کزاز (tetanus) مبتلا می شود. خاکهای سطحی باغچه و لایه های خاکی کم ضخامت موجود در سطح آسفالت به دلیل تابش نور UV خورشید فاقد اسپور تتانی هستند اما خاکهای عمق باغچه می توانند خطر آفرین باشند (UV قدرت نفوذ به لایه های زیرین را ندارد).

همچنین خانم های باردار در چهارمین ماه حاملگی واکسن کزاز را دریافت می کنند. آنتی بادی حاصل از این واکسن از جفت عبور می کند و به جنین می رسد. چنانچه در حین زایمان بند ناف با وسایل غیر بهداشتی (مبتلا به اسپور کزاز) بریده شود، کودک به دلیل دارا بودن آنتی بادی به کزاز بند ناف مبتلا نمی شود.

ضررهای ناشی از واکسن: Hazard of vaccines and adverse reaction

در افراد پرخطر مانند بانوان باردار، مبتلایان به دیابت و بیماران سرطانی نباید از live attenuated vaccine استفاده کنیم. استفاده از واکسن های live attenuated در زنان باردار ممکن است باعث صدمه به جنین شود. زیرا جنین فاقد complete immune system می باشد. واکسن measles در این مورد استثنا است و این واکسن با وجود اینکه live attenuated می باشد، حتی در افراد immunodeficient مورد استفاده قرار می گیرد. با این وجود هرگز از بقیه واکسن های live attenuated مثل polio و روبلا برای افراد immunodeficient استفاده نمی کنیم.

They are only as good as the world allows them to be. I'll show you....when the chips are down, these civilized people they'll eat each other.

"JOKER"