

ایجاد ایمنی نسبت به ویروس و تولید بیماری

مجله نظام پزشکی

سال هفتم شماره ۱، صفحه ۱۸، سال ۱۳۵۸

دکتر پرویز بهادری *

۲- داخل سلولی (گسترش نوع دوم) ویروسها از طریق تشکیل پلهای داخل سیتوپلاسم بین دو سلول مجاور منتقل میشوند (Cell Fusion). بنابراین لازم نیست ویروس محیط داخل سلول را بخاطر گسترش و انتقال ترک کند.

۳- از طریق هسته‌ای (عمودی) (گسترش نوع سوم) - ژنوم ویروس با نهفته‌است یا اینکه با ژنوم میزبان یکی میشود (Integrate) و بدین ترتیب در حین تقسیم میتوزی از والدین به فرزندان انتقال مییابد. ویروسهای مولد تومور از این نوع میباشند.

در داخل بدن میزبان نیز ویروسها یا از طریق ورود موضعی و یا از راه گردش خون به‌اعضاء میرسند. حال برحسب اینکه ویروسها از چه راهی در بدن وارد و منتشر شوند، بدن انسان یا حیوان نسبت با آنها پاسخ ایمنی (هومورال یا سلولار) بخصوصی نشان میدهد که از این بحث خارج است.

در مورد عفونت بخصوص عفونتهای ویروسی، درست است که در حالت ساده حمله مستقیم (برای مثال در پولیومیلیت)، ویروس به سلول حمله‌ور میشود و از محتویات درون آن برای رشد و تکثیر خودش استفاده میکند و بزودی تعداد زیادی از ویروسهای جدید ظاهر میشوند و سلولهای دیگر بدن را آلوده میکنند. حضور بموقع پادتن ممکنست از گسترش عفونت و بروز نشانه‌های بیماری جلوگیری کند. در عفونتهایی که بوسیله ویروسهای دیگر تولید میشود شواهد بیشماری وجود دارد که سلولهای بدن مستقیماً بوسیله ویروس در حال تکثیر آسیب نمی‌بینند بلکه بوسیله پاسخ ایمنی مخصوص، نشانه‌های بیماری بروز میکند. این پیچیدگی پاسخ ایمنی نسبت به ویروسها تحت بررسی و مطالعه بسیاری از

مکانیسم دفاعی بدن ممکنست اغلب مفید نباشد چه در بسیاری از موارد، مراحل مختلفی که برای مقابله با ویروس لازم است، خود سبب ضایعه سلولهای بدن همراه با بیماری ویروسی میشود. واضح است که در بیولوژی هم مثل علم فیزیک هر چه بیشتر برای کشف مواد جستجو میشود مواجهه با مشکلات و مسائل مخالف با عقاید عمومی زیادتر بچشم میخورد. چنین حالتی در مطالعه مکانیسمهای دفاعی بدن در حیوانات که پاسخ ایمنی (Immune Response) نامیده میشود، صادق است و بموجب آن بدن در مقابل عفونت و سایر مواد خارجی دفاع میکند. مفهوم کلاسیک این مکانیسم کاملاً ساده است و در پاسخ نسبت به حمله و هجوم مواد خارجی یا پادگن (آنتی‌ژن) بدن انسان یا حیوان تولید پادتن (آنتی‌بادی) اختصاصی میکند که در نتیجه به آن متصل میشود و بدین ترتیب آن مواد خارجی مهاجم را خنثی میکند و از زیان حاصل از عامل «ارگانیزم» مهاجم جلوگیری میشود. بنازگی محققان دریافته‌اند که این مراحل باین سادگی نیست و مکانیسم ایمنی خیلی پیچیده‌تر از آنست که قبلاً فکر میکردند.

برای اینکه نقش سیستم ایمنی در کنترل عفونت ویروسی بهتر روشن شود باید مکانیسمهایی را که باعث انتشار و گسترش عفونتهای ویروسی میشوند بخوبی دانست. Notkins (۸ و ۹) انتقال ویروس را در سطح سلولی به سه طریق بیان کرد:

۱- خارج سلولی (گسترش نوع اول) - ویروسهای عفونی از سلول آلوده خارج میشوند و در محیط خارج سلولی قرار میگیرند سپس باعث آلوده کردن سلول دیگر میشوند. این یکی از روشهای اصلی گسترش و انتقال اغلب ویروسهاست.

* تهران - دانشکده علوم پایه پزشکی - دانشگاه تهران.

تحقیقات Rowe را با قدمی فراتر دنبال کردند (۹). در این زمان شناخته شد که سیستم ایمنی بدن نسبت به مواد خارجی حداقل بدو روش عمل میکند. یکی از طریق ایجاد پادتن و دیگری با واسطه سلولهای اختصاصی بنام لنفوسیتها. این لنفوسیتهای ایمنی یافته هستند که پادگنهای سطح سلولهای خارجی را تشخیص میدهند و بدین ترتیب باعث خراب کردن بافتهایی از قبیل تومورها یا پیوندهای پوستی میگردند. اما کدامیک از این عوامل مسئول ایجاد بیماری LCM در تجربیات Rowe بودند، پادتنها یا لنفوسیتها؟

محققان در دانشگاه جانهاپکینز جهت متوقف کردن پاسخ ایمنی بدن موشها از دارو استفاده کردند و بعد این موشها را آلوده به ویروس LCM نموده، آنها را به سه گروه تقسیم بندی کردند: به گروه اول پادتن ضد LCM تزریق نمودند. گروه دوم لنفوسیتهای ضد LCM دریافت داشتند و به گروه سوم از موشها فقط لنفوسیتهای طبیعی تزریق کردند. حیواناتیکه پادتن یا لنفوسیتهای طبیعی دریافت کرده بودند سالم باقی ماندند ولی در گروهی از موشها که لنفوسیت ایمنی یافته تزریق شده بود، نشانههای بیماری LCM توسعه یافت و سرانجام تلف شدند. ظاهراً در مورد LCM مخلوط لنفوسیتهای ایمنی یافته و ویروس ایجاد بیماری کرده است.

این گروه محققان پس از توسعه مطالعاتشان دریافتند که در موش صحرائی (Rat) جوان، عفونت LCM کشنده و خطرناک نبوده ولی بعلاوه ایجاد آسیب و ضایعه مغزی تولید عدم تعادل مینماید (۶) ولی اگر پاسخ ایمنی در زمان عفونت متوقف شده بود حیوانات هیچگونه نشانههای از بیماری را نشان نمیدادند و ضایعه مغزی هم ایجاد نمیشد، حتی اگر ویروسها به رشد و تکثیر در مغز ادامه میدادند. بدین ترتیب توسعه بیماری در موشهای صحرائی همانند سایر موشها نشان دهنده یک پدیده ایمنی شناسی است. یک پیشنهاد قابل توجه از نتیجه این مطالعات تجربی اینستکه ادعا شده است شاید سایر ناراحتیهای عصبی، از پاسخ ایمنی نسبت به ویروسها پدید آید.

چرا لنفوسیتها سلولهای آلوده به ویروس را خراب کردند ولی خود ویروس سبب آسیب این سلولها نشد؟ برای مطالعه این مشکل Walker (۱۵) و همکارانش در دانشگاه Wisconsin مطالعاتشان را از روی حیوانات آزمایشگاهی به تجربیات در روی کشت سلولی بردند و دریافتند که در آلوده کردن یک سلول، بعضی ویروسها باعث تشکیل پادگن ویروسی در سطح سلولها میشوند. Walker با دلیل ثابت کرد که اگر این پادگنهای ویروسی بوسیله

آزمایشگاههای تحقیقی است. در این مقاله سعی شده است که ضایعات ناشی از پاسخ ایمنی بدن در مقابل این نوع ویروسها مورد بحث قرار گیرد.

بدین ترتیب سیستم ایمنی بدن که گاهی مواقع ممکنست مسئول آسیب و خرابی سلولهای بدن نیز باشد، از سالها پیش بوسیله Von Pirquet (۱۴) پزشک اطفال اطریشی برای نخستین بار شناسائی گردید. این پزشک متوجه شد که در بیماری سرم (Serum Sickness) که میتواند در تعقیب تزریق سرم بیگانه پدید آید، خون بیمار حاوی پروتئینهای خارجی و پادتن علیه آن میباشد. او تصور کرد که شاید در اثر اتصال پادتن با پروتئین خارجی (پادگن) مواد سمی ترشح میشود که سبب بروز نشانههای بیماری سرم نظیر کهیر-جوش - درد مفاصل - تنگی نفس و در موارد شدید مرگ میشود.

تصورات Von Pirquet مبنی بر اینکه پاسخ ایمنی در مقابل ویروسها ممکنست سبب بیماری شود در آن زمان پیگیری نشد، اما در سال ۱۹۵۰، Rowe که یک محقق ویروس شناس در انستیتو بهداشت ملی (National Institute of Health, NIH) بود، بعد از یک سلسله مطالعات تجربی این فرضیه را با ثبات رسانید. Rowe (۱۲) مشغول مطالعه ضایعات بیمار یزائی حاصل از ویروس معروف به لنفوسیتیک کوریومنتزیتیس (LCM) شد که چونندگان و گاهگاهی انسان را آلوده میکند و موجب آماس پردههای مغز (مننژیت) میگردد. Rowe مشاهده کرد که گرچه در بسیاری از اعضاء موشهای آلوده و ویروس بطور سریع تکثیر مینماید ولی این موشها در اوایل هیچگونه نشانههای بیماری را نشان نمیدهند. در روز ششم وقتیکه موشها شروع به نشان دادن پاسخ ایمنی نسبت به ویروس میکنند دچار مننژیت شده و میمیرند. این سؤال پیش آمد که آیا این بیماری مرگزا در اثر پاسخ ایمنی بدن نسبت به ویروس بوجود آمده یا اینکه خود ویروس مولد بیماری بوده است؟ برای روشن شدن علت این بیماری Rowe فکر کرد که اگر پاسخ ایمنی را متوقف سازد، ممکنست بتواند از بروز بیماری جلوگیری کند. بدین منظور موشها را تحت اثر اشعه ایکس با مقدار مشخص که فقط پاسخ ایمنی را متوقف میساخت قرار داد. سپس هر دو دسته موشهای اشعه دیده و شاهد را با ویروس LCM آلوده کرد. موشهایی که به آنها اشعه ایکس تابیده شده بود تورم مننژ توسعه نیافت ولی موشهای شاهد در اثر تورم مننژ از بین رفتند، گرچه ویروسها در بافتهای بدن موشهای اشعه دیده همانند موشهای شاهد رشد و تکثیر یافته بودند.

مدتی بعد یک گروه از محققان در دانشگاه جانهاپکینز دنباله

سلولهای غیر آلوده را مثل سلولهای آلوده خراب کند و مدیاتور چهارم که ماده کاملاً شناخته شده ایست بنام انترفرون که از رشد و تکثیر ویروسها جلوگیری میکند. در حقیقت تعداد دیگری از مدیاتورها وجود دارند که در اثر واکنش ویروسها و لنفوسیتها تولید میشوند، مدیاتورهائی کشف شده است که حداقل دارای دوازده خاصیت بیولوژیکی مختلف بوده و از کشت لنفوسیتهای بدست آمده اند که بوسیله پادگنهای غیر ویروسی فعال شده اند.

اگر لنفوسیتها بعنوان یک عامل خرابی بافتها در بیماری عمل میکنند، آیا ممکن نیست پادتنها هم چنین نقشی داشته باشند؟

Fernandas (۳) و همکارانش در آزمایشگاه Koprowski شروع به بررسی نقش پادتن در پدیده ایمنی کردند. از مدتها پیش معلوم شده است که اتصال پادتن به پادگن در سطح سلولی میتواند سبب فعالیت پروتئینهای در سرم با سم کمپلمان بشوند که باعث خرد شدن واز بین بردن سلولها گردند. همچنین معلوم شده است که تحت شرایط معینی ویروس هاری میتواند در محیط کشت سلولی تولید پادگن تازه در سطح سلول بنماید بی آنکه آن سلولها را خراب کند. در انستیتو تحقیقاتی Wistar محققان با افزودن پادتن ضد هاری یا کمپلمان یا هر دو ماده به کشت سلولی آلوده به ویروس هاری، مشاهده کردند که نه پادتن و نه کمپلمان به تنهایی آسیبی به سلولها نرسانند ولی وقتی که هر دو با هم اضافه شدند سلولهای آلوده به ویروس هاری را خراب کردند.

تجربیات اخیر پیشنهاد میکند که پادتن و کمپلمان ممکنست دراز بین بردن سلولهای آلوده شده با بعضی از ویروسهای سیتولیتیک نیز شرکت داشته باشند. دانشمندان دیگری در انستیتوی بهداشت ملی نشان دادند که پادگن ویروسی در سطح سلولهای آلوده شده با آنفلوآنزا - سرخک - واکسین و تب خال، سلولهای بدن را خیلی زودتر نسبت به پادتن اختصاصی و کمپلمان آسیب پذیر و مستعد به خرابی واز بین رفتن میکند تا اینکه این سلولها بوسیله تکثیر و رشد مستقیم ویروسها منهدم شوند. احتمالاً بنظر میرسد که نشانه های بیماری و اثرات آن در بدن با همکاری عمل ایمنی سازی و ویروس ظاهر میشود.

و اما چطور واکنش کمپلمان با پادتن سبب آسیب و آماس بافتها در حیوان مبتلا به عفونت میشود؟

Synderman (۱۳) در انستیتوی بهداشت ملی با تجارب زیادی که داشت چنین جوابی را پیشنهاد کرد: وقتی کمپلمان و پادتن ضد ویروس تب خال به کشت سلولی آلوده با این ویروس اضافه شوند، مدیاتوری از یکی از این دو عامل خارج میگردد که آنرا بعنوان یکی از مدیاتورها می بینیم که سبب افزایش قابلیت نفوذ مویز گهای

لنفوسیتهای بدست آمده از حیوانات مصونیت یافته نسبت به همان ویروس تشخیص داده شوند، لنفوسیتها ممکنست به آن سلولهای آلوده حمله نموده و آنها را از بین ببرند. برای آزمایش و تأیید این فرضیه Walker کشت سلولی را با ویروس اوربون که ایجاد پادگن ویروسی جدید در سطح سلولی میکرد ولی باعث خرابی سلول نمیشد آلوده کرد. وقتی که به این کشت سلولی آلوده به ویروس اوربون، لنفوسیتهای گرفته شده از حیوانات ایمن نسبت به ویروس اوربون را اضافه نمود، این لنفوسیتها در واقع سلولهای آلوده را خراب کردند. از طرف دیگر لنفوسیتهای شاهد (ایمن شده نسبت به ویروس اوربون) به سلولهای آلوده حمله نکردند.

سایر محققان هم نتایج مشابهی در آزمایشهای کشت سلولی با ویروس LCM و سرخک بدست آوردند. گروهی از دانشمندان در جستجوی یافتن این احتمال هستند که بعضی از نشانه های بیماری ویروسی در انسان که شامل هپاتیت نیز میباشد ممکنست بخاطر واکنش بین لنفوسیت ایمنی یافته و پادگن ویروسی تشکیل شده در سطح سلولهای آلوده بحساب آید.

Gary (۵) و همکارانش در انستیتوی بهداشت ملی برای بررسی دقیق تر رفتار لنفوسیتها در پاسخ به پادگن ویروسی به مطالعات بیشتری پرداختند. آنها از ویروس ساده هرپس (HSV) که ایجاد تب خال در انسان میکند استفاده کردند و دریافتند که وقتی لنفوسیتهای از حیوانات ایمن شده با این ویروس را با پادگن ویروس تب خال در لوله آزمایش مجاور نمایند، پادگن سبب فعال شدن (Turned on) لنفوسیتها میشود و بدین ترتیب باعث تکثیر DNA لنفوسیتها و تقسیم آنها میگردد. این واکنش در فاصله یک ساعت بعد از مجاور شدن پادگن با لنفوسیتها انجام میشود و کاملاً اختصاصی است: یعنی لنفوسیتهای حساس شده با ویروسهای تب خال فقط بوسیله پادگن ویروس تب خال فعال میشود، در صورتیکه با پادگنهای سایر ویروسها این واکنش ابدأ امکان پذیر نیست.

در بیشتر آزمایشها دیده شده است که وقتی لنفوسیتها بوسیله پادگن ویروسی تحریک میشوند، مواد شیمیایی قوی و مدیاتورهائی از خود خارج میسازند که خواص بیولوژیکی متعددی را بروز میدهند و حدس زده میشود که این مواد مسئول بعضی از تغییرات آماسی و آسیب بافتی در بسیاری از عفونتهای ویروسی باشند. یکی از این مدیاتورها سبب جذب سلولهای آماسی (پلی مرفونو-کلترها) و یکی دیگر از آنها میتواند سلولهای آماسی را در محل عفونت نگهدارد. مدیاتور سوم بنام لنفوتوکسین است که میتواند

مطالعه روی يك نوع ویروس غیر معمولی با اسم ویروس لاکتیک دهیدروژناز (LDV) بود زیرا این ویروس سبب بالابردن آنزیم لاکتیک دهیدروژناز در خون میشود. تزریق این ویروس در موشها باعث بروز عفونت مزمن بی نشانه‌ای از پاسخ ایمنی بوده است. تصور شده است که حیوانات قادر بساختن پادتن در مقابل این ویروس نبودند و حالت معروف به تحمل ایمنی را پیدا نمودند. بعداً روش خیلی دقیق و حساسی برای جدا کردن مخلوط ویروس-پادتن پیدا شد و با این روش دریافتند که موشهای آلوده در واقع ایجاد پادتن بر علیه ویروس لاکتیک دهیدروژناز می‌کردند. دلیل اینکه این موضوع قبلاً تشخیص داده نمیشد این بود که گرچه پادتن به ویروس متصل میشد ولی کمپلکس بدست آمده بصورت عفونی باقی میماند، بنابراین نمیتوانست از خود ویروس قابل تشخیص باشد.

دانشمندان دیگری نشان دادند که مخلوط ویروس - پادتن در حقیقت به چندین عفونت ویروسی مزمن اختصاص دارد و بزودی آشکار شد که این عفونت‌های مزمن سرانجام به گلو مریولو نفریت منتهی میگردد. Hotchin (۷) از چند سال پیش مشاهده کرد که عفونت حاصل از ویروس LCM سبب مرگ موشهای تازه متولد شده همانند موشهای بالغ نمیکرد ولی در عوض سبب يك عفونت مزمن میشود که سرانجام به گلو مریولو نفریت منتهی میگردد. و اما چطور ویروس LCM تولید بیماری کلیه میکند بی جواب باقی ماند تا اینکه Oldstone و Dixon (۱۱ و ۱۰) که در مؤسسه تحقیقاتی Scripps در کالیفرنیا مشغول کار هستند نشان دادند که ویروس LCM در خون حیواناتیکه بطور مزمن آلوده هستند بصورت مخلوط ویروس - پادتن در میآید و کلیه‌ها دارای مقدار زیادی پادگن LCM و پادتن ضد LCM و کمپلمان میباشند. بعلاوه مطالعات میکروسکپی، طرح مشخص کمپلکس ایمنی را که در کلیه رسوب کرده است، آشکار ساخت. مشاهدات مشابهی با سایر عفونت‌های مزمن ویروسی مورد مطالعه قرار گرفت، در بعضی از آنها تغییرات آماسی، تنها به کلیه‌ها محدود نبود بلکه در مویرگهای خونی و اعضای دیگر بدن نیز پدیدار شد.

مراحل دقیقی که در تشکیل بیماری کمپلکس ایمنی بوسیله مخلوط ویروس - پادتن در بین است فقط قسمتی از آن فهمیده و شناخته شده است. احتمالاً وقتیکه این کمپلکس‌ها در کلیه یا دیواره مویرگهای خونی رسوب کردند سبب فعالیت ترکیبات کمپلمان شده، مدیاتورها تولید میشوند که در نتیجه علاوه بر آماس، باعث خروج آنزیمهای خراب کننده بافتها از گلبولهای سفید میگردد. در هر صورت خیلی از سئوالها هنوز بی جواب مانده است. مثلاً چرا ویروس LCM تولید گلو مریولو نفریت شدید

خونی و جذب گلبولهای سفید میشود شناختند. گلبولهای سفید در دفاع علیه عفونتهای معینی، نقش عمده‌ای دارند، این سلولها محتوی آنزیمهای مؤثری برای آسیب بافتها نیز میباشند و بدین ترتیب ممکنست بعنوان يك عامل مخرب بافتی در بعضی از عفونتهای ویروسی عمل نمایند. در حقیقت چندین گروه از محققان دریافتند که تزریق پادتن اختصاصی به حیوانات آلوده به ویروس، سبب افزایش گلبولهای سفید و آسیب بافت در اعضای آلوده میشوند. اکنون بنظر میرسد که سندرم شوکهای کشنده که گاهی اوقات همراه با تب دنکو (Dengue Fever) که يك بیماری ویروسی جنوب شرقی آسیاست، ممکنست بواسطه دخالت پادتن و کمپلمان باشد. بدین شکل که مخلوط ویروس - پادتن در فاصله چند روز پس از دومین عفونت با ویروس دنکو تشکیل میشود که این ترکیب، سیستم کمپلمان را فعال نموده و باعث انعقاد داخل عروقی منتشر (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC) در این بیماری میشود (۱).

نقش ویروس در ایجاد کمپلکس ایمنی:

Von Pirquet در اوایل سال ۱۹۰۰، در مورد علت بیماری سرم، مکانیسم‌های مختلفی را پیشنهاد کرد که یکی مربوط به اتصال پادتن و پادگن بود و ابتدا این نظریه تأیید نشد تا اینکه در سال ۱۹۵۰، برای اثبات این نظریه مجدداً موضوع مورد توجه قرار گرفت. يك گروه از محققان در دانشگاه جان هاپکینز و Dixon (۲) و همکارانش در دانشگاه پیتسبورگ دریافتند که با تزریق مخلوط پروتئین خارجی و پادتن آماده شده در لوله آزمایش به خرگوش، میتوان ایجاد بیماری سرم کرد. این دانشمندان همچنین ثابت کردند که بعضی از این ترکیبات تزریق شده (پادگن و پادتن)، در گردش خون عمومی خرگوش جریان یافته و در مویرگهای کلیه متوقف میشوند و ایجاد آماس و کاهش کار کلیه و نشانه‌هایی که مختص بیماری گلو مریولو نفریت انسان است، میگرددند. بادر دست داشتن شواهد واضح مبنی بر اینکه مخلوط پادگن و پادتن سبب بیماری کلیه شده است آنرا بنام بیماری کمپلکس ایمنی (Immune Complex) نامیدند، گرچه سندرم کمپلکس ایمنی را بر احمی میتوان در حیوانات آزمایشگاهی بوجود آورد، ولی آیا این سندرم میتواند در شرایط طبیعی نسبت به عفونت ویروسی نیز اتفاق بیفتد که البته این پدیده تا يك دهه بعد نشان داده نشده بود و بدین جهت مشخص کردن مخلوط ویروس-پادتن آسان نبود تا اینکه این مشکل با توسعه روش‌های جدید کم کم روشن گردید.

برای سالهای طولانی انستیتوی بهداشت ملی مشغول بررسی و

ممکنست ایمنوژنیک شوند و باعث تشکیل پادتن ضد ویروسی گردند. گردش این کمپلکس ایمنی حاصل از پادکن ویروسی و پادتن ضد ویروسی در بدن ممکنست در مویرگهای خونی و سرتاسر پرده بازال گلو مری و لهار سوب کرده و گاهی اوقات سبب بیماری گلو مری و لوفنریت گردد. چندین فرضیه درباره اینکه چطور ویروس ممکنست سیستم ایمنی ساز بدن را در امر حمله بدن نسبت به بافت خودی دخالت دهد پیشنهاد شده است. عفونتهای ویروسی ممکنست سبب آشکار یا پنهان شدن پادکن قوی گردند که بطور معمول درون سلولها پنهان هستند و در دسترس سیستم ایمنی نیستند. یا پادکن ویروسی ممکنست به پروتئین خودی سطح سلولها متصل شود و بدین ترتیب سبب تشکیل یک ماده جدید خارجی را بدهد. احتمال دیگر این است که عفونت ویروسی ممکنست سبب فعالیت ژنهایی در سلول بشود که بطور معمول اطلاعات ژنتیکی آن متوقف است و بدین ترتیب سبب تولید مواد جدیدی که نقش پادکن را دارد بنماید. محققان در انستیتوی تحقیقاتی Wistar به حمایت از این فرضیه آزمایشهایی روی جنین موش انجام دادند و ثابت کردند پادکنی که در دوره جنینی حیوان وجود داشت در حیوان بالغ قابل جدا کردن نبود، ولی وقتیکه سلولهای حیوان بالغ بوسیله ویروس معروف به SV₄₀ تبدیل به سلولهای تومور شدند پادکن دوره جنینی در سطح سلول دوباره آشکار گردید. ظاهراً در اثر این تغییر و تبدیل در سلولهای موش، ژنها دوباره قادر به تشکیل این پادکن جنینی شدند.

هنوز احتمال دیگری وجود دارد مبنی بر اینکه عفونت ویروسی ممکنست سبب شود که سلولهای سیستم ایمنی بطور غیر طبیعی رفتار کنند و بدین ترتیب تولید پادتن برضد بعضی از بافتهای خود میزبان نمایند. گرچه اثبات این فرضیه هنوز تأیید نشده است ولی شواهد قابل ملاحظه‌ای بخصوص از مطالعات روی حیوانات وجود دارد که عفونتهای ویروسی معینی عملاً سلولهای سیستم ایمنی را متوقف میسازند. بار دیگر Von Pirquet برای نخستین بار مشاهده نمود که واکنش آزمون توپر کولین (پاسخ ایمنی) در بیماران مبتلا به ویروس سرخک بی جواب مانده است.

اثر ویروسها روی عمل ایمنی در ابتدا زیاد مورد توجه نبود تا اینکه در سال ۱۹۶۳، وقتیکه Good و همکارانش در دانشگاه مینوسوتا نشان دادند که موشهای آلوده به ویروس مولد لوسمی بطور قابل ملاحظه‌ای قابلیت ساختن پادتن را در مقابل مواد خارجی از دست دادند. سایرین هم نشان دادند نه تنها مقدار پادتن در خون تقلیل مییابد بلکه سلولهای سازنده پادتن نیز تا ۹۹٪ کاهش

میکند ولی ویروس لاکتیک دهیدروژناز فقط نوع خفیف بیماری را سبب میشود؟ چرا در بعضی از حیوانات در اثر تماس با ویروس مربوطه گلو مری و لوفنریت توسعه مییابد در صورتیکه در سایر حیوانات این بیماری توسعه نمی‌یابد؟ آیا عوامل ارثی (ژنتیکی) مسئول حساسیت نسبت به ویروس هستند یا اینکه پاسخ ایمنی بدن نسبت به ویروس سبب این نوع بیماری میشود؟ هر سال هزاران تن مبتلا به بیماری گلو مری و لوفنریت میشوند و چون مخلوط ویروس-پادتن در حیوانات ایجاد چنین بیماری را میکنند این امر باعث شده که تحقیقات زیاد و جالبی در این زمینه و احتمال ارتباط آن با بیماری انسانی انجام گیرد. اخیراً شواهد بسیاری در دست است که ویروس هپاتیت در انسان بصورت کمپلکس ایمنی در خون بدن در جریان است و بعضی از نشانه‌های این بیماری شامل شیوع ورم مفاصل، ممکنست بخاطر این کمپلکس ایمنی‌ها باشد. اگر روشن شود که پاسخ ایمنی نسبت به ویروس در واقع مسئول بیماری گلو مری و لوفنریت یا سایر بیماریهای مربوط به کمپلکس ایمنی در انسان است پس کنترل کردن اثر سوء پاسخ ایمنی ممکنست برای درمان این بیماریها مؤثر باشد. در حیوانات، بسیاری از نشانه‌های این قبیل عفونتهای مزمن مانند گلو مری و لوفنریت را میتوان با داروهاییکه پاسخ ایمنی را متوقف میکنند جلوگیری یا کاهش داد.

نقش ویروسها در بیماری خود ایمنی (Autoimmune)

احتمال اینکه ویروسها و پاسخ ایمنی نسبت به آن ممکنست در بیماریهای خود ایمنی مثل آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماتوز دخالت داشته باشند مورد تحقیق بسیاری از متخصصان آزمایشگاهها قرار گرفت (۴). بیماری خود ایمنی بیماری است که بدن انسان یا حیوان نسبت به بافتهای بدن خود بعنوان پادکن (آنتیژن) خارجی رفتار کرده، در نتیجه تولید پادتنهایی میکند که به بافت خود حمله ور میشوند. چندین نمونه بیماری خود ایمنی در حیوانات آزمایشگاهی و همچنین مثالهایی در طب بالینی سبب شده که هیچگونه شك و تردیدی در اینکه ویروسها نقش مهمی را در تولید بیماریهای خود ایمنی دارند در بین نباشد. ویروسهای معینی در حیوانات حساس و انسان سبب حالتی مزمن عفونت میشوند. این بیماریهای با ویروس آهسته (Slow Virus) اغلب تشکیل بیماری خود ایمنی و کمپلکس ایمنی را میدهند. بعلاوه اسید نوکلئیک ویروسهای معینی (از قبیل تیپ C ویروسهای مولد لوسمی) در واقع ممکنست در ژنهای پستانداران در آمیزند و از والدین به فرزندان بصورت قسمتی از اطلاعات ارثی (ژنتیکی) سلولی منتقل شوند. این ژنهای ویروسی (Virogenes) ممکنست در تحت شرایط معینی فعالیتشان را نشان دهند و این پادکنهای تازه تشکیل شده

خلاصه:

مکانیسم دفاعی بدن نقش بسیار مؤثری در حفظ بدن در مقابل ارگانیزمهای خارجی دارد ولی ممکنست اغاب مفید بحال بدن نباشد. چون در حال حاضر واضح است که این ارتباط داخلی که ویروس، ایمنی و بیماری را دربرمیگیرد خیلی پیچیده و مشکل است. بنظر میآید که پاسخ ایمنی نسبت به عفونت ویروسی میتواند اثرات مفید و مضرى روی میزبان داشته باشد. و از يك طرف میتواند نقش اصلی را بر علیه عفونت بازی کند و از سوی دیگر ممکنست مسئول بعضی از نشانههای وخیم و حتی کشنده بیماری باشد. احتمالاً در بسیاری از عفونتهای ویروسی نوع پاسخ ایمنی سهم کم و بیشی را در تولید شکل ضایعه دارد. باعث دلگرمی است که بتوان هرچه بیشتر درباره سیستم ایمنی مطالعه کرد شاید سرانجام بيك راه حل درمانی جدیدی در مقابل بیماریهای ویروسی دست یافت.

جدول - خلاصه انواع مکانیسمهای مربوط به پاسخ ایمنی و نوع بیماریزائی حاصل از آن که در متن مقاله بحث شده است

بیماریزائی	مکانیسم
سبب خرابی واز بین رفتن سلولهای آلوده میشود.	۱- پادگنهای سطح سلول که بوسیله ویروس ایجاد میشود: الف- واکنش با لئوسیتهای ایمنی یافته ب- واکنش با پادتن ضد ویروس و کمپلمان
سبب آماس، واکنش آلرژیک و خرابی سلولها میشود.	۲- فعالیت مدیاتورها از لئوسیتهای ایمنی یافته یا ترکیبات کمپلمان.
بیماری کمپلکس ایمنی	۳- تشکیل مخلوط ویروس- پادتن در جریان گردش خون
واکنشهای خود ایمنی.	۴- پاسخ ایمنی به پادگنهای تغییر یافته یا مجدداً فعال شده بوسیله ویروس در سلولهای میزبان.
جلوگیری یا افزایش عمل ایمنی.	۵- عفونت سلولهای سیستم ایمنی

پیدا میکنند. بعلاوه پاسخ ایمنی حدود چند روزی پس از عفونت متوقف بود البته قبل از اینکه در حیوانات نشانههای مشخصی از لوسمی دیده شود.

بزودی آثار گردید که ویروسهایی که تولیدکننده لوسمی نیستند نیز سبب خرابی عمل ایمنی میشوند. محققان در انستیتوی بهداشت ملی این آزمایش را در مورد واکنش موشهای آلوده به ویروس لاکتات دهیدروژناز نسبت به پیوند پوست بیگانه نشان دادند این حیوانات با درجه پائین تری از حیوانات شاهد (آلوده نشده) پیوند پوست را رد کردند. علاوه بر این شواهدی در دست است که رد کردن تومور پیوند شده بوسیله عفونت ویروسی در سیستم ایمنی خیلی آهسته است. احتمال میرود که متوقف شدن پادتن و لئوسیتهای ایمنی بواسطه ویروس ممکنست عاملی در تحریک و توسعه تومورها و همچنین در طبیعت عفونت ویروسی مزمن بحساب آید.

پادگن ویروسی و تومور:

پیچیدگی عجیبی که در ایمنی ویروسها در حال وجود دارد اینست که لئوسیتها که دفاع اصلی بدن را در مقابل تومورها بعهده دارند میتوانند در واقع عاملی برای برقراری تومورها باشند. از مدتها پیش شناخته شده است که شدت شیوع غیر معمول لئوما (تومورهای غده لئوئید) در حیوانات یسا بیماری که تحریکات مزمن این غدهها در نتیجه بیماری خود ایمنی یا پیوند کلیه ایجاد میشوند، بیشتر اتفاق میافتد. همچنین شناخته شده است که ویروسهای معینی شامل ویروس لوسمی موشها و ویروس مونونوکلئوز انسان در سلولهای لئوئید بحالت نهفته (Latent) وجود دارند. بر پایه این مشاهدات، گروهی از محققان، آزمایشی را بکار بردند تا دریابند که آیا تحریک عناصر لئوئید در سیستم ایمنی ممکنست ویروسهای نهفته را بیدار کنند. این گروه از محققان برای تحریک سیستم ایمنی موشها را تحت تأثیر پیوند بیگانه قرار دادند و دریافتند که این عمل باعث فعالیت ویروس لوسمی که قبلاً در سلولهای لئوئید بحالت نهفته قرار داشت گردید. این یافتهها پیشنهاد میکند که فعالیت ویروس لوسمی در اثر تحریک لئوسیتهای ایمنی یافته ممکنست مسئول افزایش شیوع بیماری لئوم مرتبط با بیماری خود ایمنی و پس زدن پیوند باشد.

REFERENCES:

1. Bokisch, VA., et al: The potential pathogenic role of complement in Dengue hemorrhagic shock syndrome. *New Engl. J. Med.* 289: 996, 1973.
2. Dixon, FJ., et al: Immunology and pathogenesis of experimental serum sickness. pp. 354 in *Cellular and Humoral Aspects of Hypersensitivity states*. 1959.
3. Fernandas, M. et al: Interaction between Papova-like virus and Paramyxovirus in human brain cells. *Nature*. 225: 1045, 1970.
4. Fudenberg, H.H. et al: Autoimmunity. *Basic and clinical immunology*. 2nd edition. pp. 196, 1978.
5. Gary, J. et al: The ultra structure of disrupted herpes virus nucleocapsid. *Virology*. 65 : 260. 1970.
6. Gilden, D.H. et al: Immunopathogenesis of acute central nervous disease produced by (LCM) virus. *J. Exp. Med.* 135: 860, 1972.
7. Hotchin, J. et al: Persistent and slow virus infections. *Prog. Med. Virol.* 18: 1, 1974.
8. Notkins, A.L.: Immune mechanisms by which the spread of viral infection is stopped. *Cell. Immunol.* 11: 478, 1975.
9. Notkins, A.L. et al: Effects of virus infection on the function of the Immune system. *Ann. Review. Microbiol.* 24: 525; 1970.
10. Oldstone, M.B.A.: Virus neutralization and virus - induced immune complex disease. *Prog. Med. Virol.* 19: 84, 1975.
11. Oldstone, M.B.A. and Dixon, F. J.: Immune complex disease in chronic viral infections. *J. Exp. Med.* 134: 325, 1971.
12. Rowe; W P. et al: Plaque assay techniques for murine leukemia [Viruses. *Virology*. 42: 1136; 1970.
13. Synderman, R. et al: Defective mononuclear leukocyte chemotaxis. *Ann. Intern. Med.* 78: 509; 1973.
14. Von Pirquet, C. E.: Allergy. *Arch. Intern. Med.* 7: 383, 1911.
15. Walker, DL. et al: Chronic polymyositis and myxovirus - like inclusions. *Arch. Neurol.* 24: 409, 1971.