ایجاد ایمنی نسبت به ویروس و تولید بیماری

مجله نظام پزشکی
سال هفتم شماره ۱ ، صفحه ۱۸ ، سال ۱۳۵۸

دکتر پرویز بهادری *

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 فیزیك هرچه بیشتر برای کشف مواد جستجو میشود مواجهه بامشکلات 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 کلاسیك این مکانیسم کاملا ساده است ودر پاسخ نسبت به‌حمله وهجوم‌مواد خارجی یا پادگن (آنتی‌ژن) بدن انسان یا حیوان تولید پادتن (آنتی‌بادی) اختصاصی میکند که در نتیجه به‌آن متصل میشود و بدین ترتیب آن مواد خارجی متهاجم را خنثی میکند واززیان حاصل‌ازعامل«ارگانیسم»مهاجم‌جلوگیری میشود. بتازگی‌محققان دریافتند که این مراحل باین سادگی نیست ومکانیسم ایمنی‌خیلی پیچیده‌تر از آنست که قبلا فکر میکرده‌اند .

برای اینکه نقش سیستم ایمنی در کنترل عفونت ویروسی بهتر روشن‌شودباید مکانیسمهائی‌راکه باعث انتشار وگسترش‌عفونتهای ویروسی میشوندبخوبی‌دانست. Notkins (۹و۸)انتقال ویروس را درسطح سلولی به سه طریق بیان کرد :

۱ـ خارج سلولی (گسترش نوع اول)ـ ویروسهای عفونی از سلول آلوده خارج میشوند ودرمحیط خارج سلولی قرارمیگیرند سپس‌باعث‌آلوده کردن‌سلول دیگر میشوند . این یکی‌ازروشهای اصلی گسترش وانتقال اغلب ویروسهاست .

۲ـ داخل سلولی (گسترش نوع دوم) ویروسها ازطریق‌تشکیل پلهای داخل سیتوپلاسم بین دو سلول مجاور منتقل میشوند (Cell Fussion) . بنابراین لازم نیست ویروس محیط داخل سلول را بخاطرگسترش وانتقال ترك کند .

۳ـ از طریق هسته‌ای (عمودی) (گسترش نوع سوم) ـ ژنوم ویروس‌با نهفته‌است یا اینکه‌باژنوم‌میزبان یکی‌میشود(Integrate) وبدین ترتیب‌در حین تقسیم میتوزی از والدین به‌فرزندان‌انتقال مییابد . ویروسهای مولد تومور ازاین نوع میباشند .

در داخل بدن میزبان نیز ویروسها یا از طریق ورود موضعی ویا از راه‌گردش خون به‌اعضاء میرسند . حال برحسب اینکه ویروسها از چه راهی دربدن وارد و منتشر شوند ، بدن انسان یاحیوان نسبت بآنها پاسخ ایمنی (هومورال یاسلولار) بخصوصی نشان میدهد که از این بحث خارج است .

درمورد عفونت‌بخصوص‌عفونتهای‌ویروسی،درست‌است که درحالت ساده حمله مستقیم (برای مثال در پولیومیلیت) ، ویروس به‌سلول حمله‌ور میشود واز محتویات درون‌آن برای رشد وتکثیرخودش استفاده میکند وبزودی تعداد زیادی از ویروسهای جدید ظاهر میشوند وسلولهای دیگربدن راآلوده میکنند. حضور بموقع‌پادتن ممکنست ازگسترش عفونت و بروز نشانه‌های بیماری جلوگیری کند . در عفونتهائی 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

* تهران ـ دانشکده علوم پایه پزشکی ـ دانشگاه تهران.

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

بدین ترتیب سیستم ایمنی بدن که گاهی مواقع ممکنست مسئول آسیب وخرابی سلولهای بدن نیز باشد، از سالها پیش بوسیله Von pirquet(۱۴) پزشك اطفال اطریشی برای نخستین بارشناسائی گردید. این پزشك متوجه شد که در بیماری سرم(Serum Sickness) که میتواند درتعقیب تزریق سرم بیگانه پدید آید ، خون بیمار حاوی پروتئین‌های خارجی وپادتن علیه آن میباشد . او تصور کرد که شاید در اثر اتصال پادتن باپروتئین خارجی (پادگن) مواد سمی‌ترشح میشود که سبب بروز نشانه‌های بیماری سرم‌نظیر کهیر-جوش - درد مفاصل - تنگی نفس ودر موارد شدیدمرگ میشود .

تصورات Von Pirquet مبنی بر اینکه پاسخ ایمنی درمقابل ویروسها ممکنست سبب بیماری شود درآن زمان پیگیری نشد ، اما درسال ۱۹۵۰ ، Rowe که یك محقق ویروس‌شناس در انستیتو بهداشت ملی (National Institute of Health, NIH) بود، بعداز یك‌سلسله‌مطالعات تجربی این فرضیه‌را باثبات‌رسانید. Rowe(۱۲) مشغول مطالعه ضایعات بیمار یزائی حاصل از ویروس معروف‌به لنفوسیتیك کوریومننژیتیس (LCM) شدکه جوندگان‌وگاهگاهی انسان را آلوده میکند و موجب آماس پرده‌های مغز (منننژیت) میگردد . Rowe مشاهده کرد که گرچه در بسیاری از اعضاء موشهای‌آلوده و ویروس‌بطورسریع تکثیرمینماید ولی این‌موشها دراوایل‌هیچگونه‌نشانه‌های بیماری‌را نشان نمیدهند. در روزششم وقتیکه موشها شروع به‌نشان دادن پاسخ ایمنی نسبت به‌ویروس میکنند دچار منننژیت شده و میمیرند . این سئوال پیش آمدکه آیا این بیماری مرگزا در اثر پاسخ ایمنی بدن نسبت‌به‌ویروس 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 میساخت‌قرار داد . سپس هردودسته موشهای اشعه دیده و شاهد را با ویروس LCM آلوده کرد . موشهایی که به آنها اشعه ایکس تابیده شده بود تورم منننژ توسعه نیافت ولی موشهای شاهد در اثر تورم منننژ از بین رفتند ، گرچه ویروسها دربافتهای بدن موشهای اشعه دیده همانند موشهای شاهد رشد وتکثیر یافته بودند .

مدتی بعدیك گروه از محققان در دانشگاه جانها پکینز دنباله تحقیقات Rowe را باقدمی فراتر دنبال کردند(۹). دراین‌زمان شناخته شد که سیستم ایمنی بدن نسبت بمواد خارجی حداقل بدو روش عمل میکند . یکی از طریق ایجاد پادتن و دیگری با واسطهٔ سلولهای اختصاصی بنام لنفوسیتها . این لنفوسیتهای‌ایمنی یافته هستندکه پادگن‌های سطح سلولهای خارجی را تشخیص میدهندو بدین ترتیب باعث‌خراب کردن بافتهایی ازقبیل‌تومورها یاپیوندهای‌پوستی‌میگردند. واما کدامیك از این عوامل مسئول ایجاد بیماری LCM در تجربیات Rowe بودند ، پادتن‌ها یالنفوسیت‌ها ؟

محققان در دانشگاه جانهاپکینز جهت متوقف کردن پاسخ ایمنی بدن موشها از دارو استفاده کردند و بعداین موشها را آلوده به‌ویروس LCM نموده ،آنها را به‌سه‌گروه تقسیم بندی کردند: به‌گروه اول پادتن ضد LCM تزریق نمودند . گروه دوم لنفوسیت‌های‌ضد LCM دریافت داشتند وبه‌گروه سوم از موشها فقط لنفوسیت‌های طبیعی تزریق‌کردند . حیواناتیکه پادتن یا لنفوسیتهای طبیعی دریافت‌کرده بودند سالم باقی ماندند ولی در گروهی‌ازموشها که‌لنفوسیت‌ایمنی یافته تزریق‌شده بود، نشانه‌های بیماری LCM توسعه‌یافت وسرانجام تلف شدند. ظاهراً درمورد LCM مخلوط لنفوسیتهای ایمنی یافته و ویروس ایجاد بیماری کرده است .

این گروه محققان پس از توسعه مطالعاتشان دریافتند که درموش صحرائی (Rat) جوان ، عفونت LCM کشنده وخطرناك نبوده ولی‌بعلت ایجادآسیب وضایعه مغزی تولید عدم تعادل مینماید(۶) ولی اگر پاسخ ایمنی در زمان عفونت متوقف شده بودحیوانات هیچگونه نشانه‌ای از بیماری را نشان نمیدادند وضایعه مغزی‌هم ایجاد نمیشد ، حتی اگر ویروسها به‌رشد وتکثیر در مغز ادامه میدادند . بدین ترتیب توسعه بیماری در موشهای صحرائی همانند سایر موشها نشان دهنده یك پدیده ایمنی شناسی است . یك پیشنهاد قابل توجه از نتیجه این مطالعات تجربی اینستکه ادعا شده‌است شاید سایر ناراحتیهای عصبی، ازپاسخ ایمنی نسبت به‌ویروسها پدید آید.

چرا لنفوسیتها سلولهای آلوده بویروس را خراب کردندولی خود ویروس‌سبب‌آسیب این سلولها نشد؟ برای مطالعه‌این‌مشکل Walker(۱۵)وهمکارانش در دانشگاه Wisconsin مطالعاتشان را ازروی‌حیوانات آزمایشگاهی به‌تجربیات در روی کشت‌سلولی بردند و دریافتند که در آلوده‌کردن یك سلول ، بعضی ویروسها باعث‌تشکیل پادگن ویروسی درسطح سلولها میشوند . Walker بادلیل ثابت کرد که اگر این پادگن‌های ویروسی بوسیله

لنفوسیتهای بدست آمده ازحیوانات مصونیت یافته نسبت بهمان ویروس تشخیص داده شوند ، لنفوسیتها ممکنست بهآن سلولهای آلوده حمله نموده وآنها را ازبین ببرند . برای آزمایش وتأیید اینفرضیه Walker کشت سلولی را باویروس اوریون کهایجاد پادگن ویروسی جدید در سطح سلولی میکرد ولی باعث خرابی سلول نمیشد آلوده کرد . وقتیکه بهاین کشت سلولی آلوده به ویروس اوریون ، لنفوسیتهای گرفته شده از حیوانات ایمن نسبت بهویروس اوریون رااضافه نمود، اینلنفوسیتها در واقع سلولهای آلوده را خراب کـردند . از طرف دیگر لنفوسیتهـای شاهد (ایمن شده نسبت بهویروس اوریون) به سلولهـای آلوده حمله نکردند .

سایر محققان هم نتایج مشابهی در آزمایشهای کشت سلولی با ویروس LCM وسرخك بدست آوردند . گروهی از دانشمندان درجستجوی یافتناین احتمال هستند که بعضی از نشانههای بیماری ویروسی در انسان که شامل هپاتیت نیز میباشد ممکنست بخاطر واکنش بین لنفوسیت ایمنی یافته وپادگن ویروسی تشکیل شده درسطح سلولهای آلوده بحساب آید .

Gary(۵)وهمکارانشدرانستیتویبهداشتملی برای بررسیدقیقتر رفتار لنفوسیتها در پاسخ به پادگن ویروسی بهمطالعات بیشتری پرداختند. آنها از ویروس ساده هرپس (HSV) که ایجاد تب-خالدرانسان میکند استفاده کردند ودریافتند که وقتیلنفوسیتهای از حیوانات ایمن شده بااین ویروس را با پادگن ویروس تب خال در لوله آزمایش مجاور نمایند ، پـادگن سبب فعال شدن (Turned on) لنفوسیتهـا میشود و بدین ترتیب بـاعث تکثیر DNA لنفوسیتها و تقسیم آنها میگردد . این واکنش در فاصله یك ساعت بعداز مجاور شدن پادگن بالنفوسیتها انجام میشود وکاملااختصاصی است: یعنی لنفوسیتهای حساس شده باویروسهای تبخال فقط بوسیله پادگن ویروس تب خـال فعال میشود ، در صورتیکه باپادگنهای سایر ویروسهـا این واکنش ابداً امکان پذیر نیست .

در بیشتر آزمایشها دیـده شده است که وقتی لنفوسیتها بوسیله پادگنویروسیتحریك میشوند، موادشیمیاییقوی ومدیاتورهائی از خود خارج میسازندکه خواص بیولوژیکی متعددی را بروز میدهند وحدس زده میشودکه این مواد مسئول بعضی از تغییرات آماسی و آسیب بافتی در بسیاری از عفونتهای ویروسی باشند . یکی از این مدیاتورها سبب جذب سلولهایآماسی (پلیمرفونو-کلئرها) ویکی دیگر ازآنها میتواند سلولهایآماسیرا درمحل عفونتنگهدارد . مدیاتور سوم بنام لنفوتوکسین است کهمیتواند سلولهای غیر آلوده را مثل سلولهای آلوده خراب کندومدیاتور چهارم که ماده کاملا شناخته شدهایست بنام انترفرون که ازرشد وتکثیر ویروسهـا جلوگیری میکند . درحقیقت تعداد دیگری از مدیاتورها وجود دارندکه دراثر واکنش ویروسها و لنفوسیتهـا تولید میشوند ، مدیاتورهـائی کشف شده است که حداقل دارای دوازده خاصیت بیولوژیکی مختلف بوده و از کشت لنفوسیتهائی بدستآمدهاند که بوسیله پادگنهای غیرویروسی فعال شدهاند .

اگر لنفوسیتها بعنوان یك عامل خرابی بافتها در بیماری عمل میکنند ، آیا ممکن نیست پادتنها همچنین نقشی داشتهباشند ؟

Fernandas(۳) وهمکارانش درآزمایشگاه Koprowski شروع بهبررسی نقش پادتن در پدیده ایمنی کردند. ازمدتها پیشمعلوم شده است که اتصال پادتن بهپادگن در سطح سلولی میتواند سبب فعالیت پروتئینهائیدرسرم باسم کمپلمان بشوندکه باعثخردشدن واز بین بردن سلولها گردند . همچنین معلوم شده است که تحت شرایط معینی ویروسهاری میتواند در محیط کشت سلولی تولید پادگن تـازه در سطح سلول بنماید بیآنکـه آن سلولهـا را خراب کند . درانستیتو تحقیقاتی Wistar محققان بـا افزودن پادتن ضدهاری یا کمپلمان یـا هردوماده بهکشت سلولی آلوده بهویروس هاری ، مشاهده کردندکه نه پـادتن و نهکمپلمان به تنهایی آسیبی بهسلولها نرساندند ولی وقتیکه هردو باهم اضافه شدند سلولهای آلوده بهویروس هاری را خراب کردند.

تجربیات اخیر پیشنهاد میکند که پادتن و کمپلمان ممکنستدراز بین بردن سلولهای آلوده شده بابعضی از ویروسهای سیتولیتیك نیزشرکت داشته باشند . دانشمندان دیگری درانستیتویبهداشت ملی نشان دادندکه پادگن ویروسی در سطح سلولهایآلودهشده باانفلوانزا ـ سرخك ـ واکسین و تب خال ، سلولهای بدن را خیلی زودتر نسبت بهپادتناختصاصیو کمپلمانآسیب پذیرومـتعد بهخرابی واز بینرفتن میکند تا اینکه این سلولها بوسیله تکثیر و رشد مستقیم ویروسها منهدم شونـد . احتمالا بنظر میرسد که نشانههای بیماری و اثرات آن دربدن باهمکاری عمل ایمنیسازی و ویروس ظاهر میشود .

واما چطور واکنش کمپلمان با پادتن سبب آسیب و آماس بافتها درحیوان مبتلا بعفونت میشود ؟

Synderman (۱۳) درانستیتوی بهداشت ملی باتجارب زیادی که داشت چنینجوابیرا پیشنهادکرد: وقتی کمپلمان وپادتن ضد ویروس تب خال بهکشت سلولیآلوده بااینویروساضافه شوند، مدیاتوری از یکـی از این دو عامل خارج میگردد که آنـرا بعنوانیکیاز مدیاتورهایی کهسبباافزایش قابلیتنفوذمویرگهای

خونی و جذب گلبولهای سفید میشود شناختند . گلبولهای سفید در دفاع علیه عفونتهای معینی ، نقش عمده‌ای دارند ، این‌سلولها محتوی آنزیمهای مؤثری برای آسیب بافتها نیز میباشند وبدین ترتیب ممکنست بعنوان یك عامل مخرب بافتی در بعضی ازعفونتهای ویروسی عمل نمایند . درحقیقت چندین گروه ازمحققان دریافتند که تزریق پادتن اختصاصی بحیوانات آلوده بویروس ، سبب افزایش گلبولهای سفید وآسیب بافت در اعضای آلوده میشوند. اکنون بنظر میرسد که سندرم شوکهای کشنده که گاهی اوقات همراه باتب دنگو (Dengue Fever) که یك بیماری ویروسی جنوب شرقی آسیاست، ممکنست بواسطه دخالت پادتن وکمپلمان باشد . بدین شکل که مخلوط ویروس ـ پادتن درفاصله چندروز پس از دومین‌عفونت باویروس‌دنگوتشکیل میشود که‌این‌ترکیب ، سیستم کمپلمان را فعال نموده و باعث انعقاد داخل عروقی منتشر (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC) در این بیماری میشود (۱) .

نقش ویروس درایجادکمپلکس ایمنی :

Von Pirqeut دراوایل‌سال ۱۹۰۰ ، درمورد 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 درسال ۱۹۵۰، برای اثبات این‌نظریه مجدداً موضوع موردتوجه قرارگرفت . یك گروه از محققان در دانشگاه جان هاپکینز و Dixon (۲) و همکارانش در دانشگاه پیتسبورگ دریافتند که با تزریق مخلوط پروتئین خارجی وپادتن آماده شده در لولهٔ آزمایش بخرگوش ، میتوان ایجاد بیماری سرم کرد . این دانشمندان همچنین ثابت کردند که بعضی ازاین‌ترکیبات تزریق شده (پادگن وپادتن) ، درگردش خون عمومی خرگوش‌جریان یافته ودر مویرگهای کلیه متوقف میشوند و ایجاد آماس وکاهش کارکلیه و نشانه‌هائی که مختص بیماری گلومرولو نفریت انسان است ، میگردند . بادر دست داشتن شواهد واضح مبنی براینکه مخلوط پادگن و پادتن سبب بیماری کلیه شده است آنرا بنام بیماری کمپلکس ایمنی (Immune Complex) نامیدند ، گرچه سندرم کمپلکس‌ایمنی رابراحتی میتوان درحیوانات آزمایشگاهی بوجود آورد ، ولی‌آیا این سندرم میتواند درشرایط طبیعی‌نسبت به‌عفونت ویروسی نیز اتفاق بیفتد که البته این پدیده تایك دهه بعد نشان داده نشده بود و بدین جهت مشخص کردن مخلوط ویروس‌ـپادتن آسان نبودتا اینکه این مشکل باتوسعه روش‌های جدیدکم کم روشن گردید .

برای سالهای طولانی انستیتوی بهداشت ملی مشغول بررسی و مطالعه روی یك نوع ویروس غیر معمولی باسم ویروس لاکتیك دهیدروژناز (LDV) بود زیرا این ویروس سبب بالابردن‌آنزیم لاکتیك دهیدروژنازدرخون میشود. تزریق این‌ویروس درموشها باعث بروزعفونت مزمن بی‌نشانه‌ای‌ازپاسخ ایمنی بوده‌است. تصور شده‌است که‌حیوانات‌قادر بساختن‌پادتن‌درمقابل‌این‌ویروس‌نبودند وحالت معروف به‌تحمل ایمنی را پیدا نمودند . بعداً روش خیلی دقیق وحساسی برای جداکردن مخلوط ویروس‌ـپادتن پیدا شد و با این روش دریافتند که موشهای آلوده در واقع ایجاد پادتن برعلیه ویروس لاکتیك دهیدروژناز میکردند . دلیل اینکه این موضوع قبلاتشخیص‌داده نمیشد این بود که گرچه پادتن به‌ویروس متصل میشد ولی کمپلکس بدست آمده بصورت عفونی باقی‌میماند، بنابراین نمیتوانست از خود ویروس قابل تشخیص باشد .

دانشمندان دیگری نشان دادند که مخلوط ویروس ـ پادتن در حقیقت بچندین عفونت ویروسی مزمن اختصاص دارد وبزودی آشکار شد که این عفونتهای مزمن سرانجام به گلومرولونفریت منتهی‌میگردد. Hotchin (۷)ازچندسال‌پیش‌مشاهده کرد که‌عفونت حاصل از ویروس LCM سبب مرگ موشهای تازه متولد شده همانند موشهای بالغ نمیگردد ولی در عوض سبب یك عفونت مزمن میشود که سرانجام به‌گلومر ولونفریت منتهی میگردد . و اما چطور ویروس LCM تولید بیماری کلیه میکند بی‌جواب باقی ماند تااینکه Oldstone و Dixon (۱۰و۱۱) که درمؤسسه تحقیقاتی Scripps در کالیفرنیا مشغول کار هستند نشان دادند که ویروس LCM در خون حیواناتیکه بطور مزمن آلوده هستند بصورت مخلوط ویروس ـ پادتن در میآید و کلیه‌ها دارای‌مقدار زیادی پادگن LCM و پادتن ضد LCM و کمپلمان میباشند . بعلاوه مطالعات میکرسکپی ، طرح مشخص کمپلکس ایمنی را که درکلیه رسوب کرده‌است ، آشکارساخت . مشاهدات مشابهی با سایر عفونتهای مزمن ویروسی مورد مطالعه قرارگرفت، در بعضی از آنها تغییرات‌آماسی ، تنها به‌کلیه‌ها محدود نبود بلکه در مویرگهای خونی واعضای دیگر بدن نیز پدیدار شد .

مراحل دقیقی که درتشکیل بیماری کمپلکس ایمنی بوسیله‌مخلوط ویروس ـ پادتن دربین است فقط قسمتی از آن فهمیده‌وشناخته شده است . احتمالا وقتیکه این کمپلکس‌ها درکلیه یا دیواره مویرگهای خونی رسوب کردند سبب فعالیت ترکیبات کمپلمان شده ، مدیاتورها تولید میشوند که در نتیجه علاوه برآماس ، باعث خروج آنزیمهای خراب‌کننده بافتها ازگلبولهای سفید میگردند . درهرصورت خیلی از سئوالها هنوز بی جواب مانده است . مثلا چرا ویروس LCM تولید گلومرولونفریت شدید

میکند ولی ویروس لاکتیك دهیدروژناز فقط نوع خفیف بیماری را سبب میشود ؟ چرا در بعضی ازحیوانات دراثر تماس باویروس مربوطه گلومرولونفریت توسعه مییابد در صورتیکه در سایر حیوانات این بیماری توسعه نمییابد ؟ آیا عوامل ارثی (ژنتیکی) مسئول حساسیت نسبت بهویروس هستند یااینکه پاسخ ایمنی بدن نسبت بهویروس سبب این نوع بیماری میشود ؟

هرسال هزاران تن مبتلا بـه بیماری گلومرولونفریت میشوند وچون مخلوط ویروس ـ پادتن درحیوانات ایجاد چنین بیماری را میکنداین امر باعث شد که تحقیقات زیادوجالبی دراین زمینه واحتمال ارتباط آن با بیماری انسانی انجام گیرد . اخیراً شواهد بسیاری در دست است که ویروس هپاتیت درانسان بصورت کمپلکس ایمنی درخون بدن در جریـان است وبعضی از نشانههای این بیماری شامل شیوع ورم مفاصل، ممکنست بخاطر این کمپلکس ایمنی هـا باشد. اگر روشن شود که پاسخ ایمنی نسبت بهویروس در واقع مسئول بیماری گلومرولونفریت یا سایر بیماریهای مربوط به کمپلکس ایمنی درانسان است پس کنترل کردن اثر سوء پـاسخ ایمنی ممکنست برای درمـان این بیماریها مؤثر بـاشد . در حیوانات ، بسیاری از نشانههای این قبیل عفونتهای مزمن مانند گلومرولونفریت را میتوان باداروهائیکه پاسخ ایمنی را متوقف میکنند جلوگیری یاکاهش داد .

نقش ویروسها در بیماری خود ایمنی (Autoimmune)

احتمـال اینکه ویروسها وپـاسخ ایمنی نسبت بآن ممکنست در بیماریهای خود ایمنی مثل آرتریت روماتوئید ولوپوس اریتماتوز دخالت داشته باشند مورد تحقیق بسیاری ازمتخصصان آزمایشگاهها قرار گرفت(۴). بیماری خود ایمنی بیماری است که بدن انسان یا حیوان نسبت به بافتهای بدن خود بعنوان یك پادگن (آنتی ژن) خارجی رفتار کرده، درنتیجه تولید پادتن هائی میکند که به بافت خود حمله ور میشوند. چندین نمونه بیماری خود ایمنی درحیوانات آزمایشگاهی وهمچنین مثالهایی درطب بـالینی سبب شده که هیچگونه شك و تردیدی دراینکه ویروسها نقش مهمی را درتولید بیماریهای خود ایمنی دارند دربین نباشد . ویروسهای معینی درحیوانات حساس وانسان سبب حالتهای مزمن عفونت میشوند . این بیماریهای با ویروس آهسته (Slow Virus) اغلب تشکیل بیماری خود ایمنی وکمپلکس ایمنی را میدهند . بعلاوه اسیدنوکلئیك ویروسهـای معینی (ازقبیل تیپ C ویروسهای مولد لوسمی) در واقع ممکنست درژنهای پستانداران در آمیزند واز والدین بهفرزندان بصورت قسمتی از اطلاعات ارثی (ژنتیکی) سلولی منتقل شوند .

این ژنهای ویروسی (Virogenes) ممکنست درتحت شرایط معینی فعالیتشان را نشان دهند و این پادگنهای تـازه تشکیل شده ممکنست ایمونوژنیك شوند و باعث تشکیل پادتن ضد ویروسی گردند. گردش این کمپلکس ایمنی حاصل از پادگن ویروسی وپادتن ضدویروسی در بدن ممکنست درمویرگهای خونی وسرتاسر پرده بازال گلومرولها رسوب کرده وگاهی اوقات سبب بیماری گلومرولونفریت گردد . چندین فرضیه دربـاره اینکه چطور ویروس ممکنست سیستم ایمنی ساز بدن را درامر حمله بدن نسبت به بافت خودی دخالت دهد پیشنهاد شده است. عفونتهای ویروسی ممکنست سبب آشکار یارها شدن پادگن قوی گردند که بطور معمول درون سلولها پنهان هستند ودر دسترس سیستم ایمنی نیستند . یاپادگن ویروسی ممکنست به پروتئین خودی سطح سلولها متصل شود وبدین ترتیب سبب تشکیل یك ماده جدید خارجی را بدهد. احتمال دیگر این است که عفونت ویروسی ممکنست سبب فعـالیت ژنهایی در سلول بشود که بطور معمول اطلاعات ژنتیکی آن متوقف است وبدین ترتیب سبب تولید مواد جدیدی که نقش پادگن را دارد بنماید.

محققان درانستیتوی تحقیقاتی Wistar بهحمـایت از این فرضیه آزمایشهائی روی جنین موش انجام دادنـد و ثابت کردنـد پادگنی که در دورهٔ جنینی حیوان وجود داشت درحیوان بـالغ قابل جداکردن نبود ، ولی وقتیکه سلولهای حیوان بالغ بوسیله ویروس معروف به SV_40 تبدیل بهسلولهای تومور شدند پادگن دورهٔ جنینی در سطح سلول دوباره آشکار گردید . ظاهراً در اثر این تغییر وتبدیل در سلولهای موش ، ژنها دوباره قادر به تشکیل این پادگن جنینی شدند .

هنوز احتمال دیگری وجود دارد مبنی براینکه عفونت ویروسی ممکنست سبب شود که سلولهـای سیستم ایمنی بطور غیر طبیعی رفتار کنند و بدین ترتیب تولید پادتن برضد بعضی از بـافتهای خود میزبان نمایند . گرچه اثبات این فرضیه هنوز تأیید نشده است ولی شواهد قـابل ملاحظهای بخصوص از مطالعـات روی حیوانات وجود دارد که عفونتهای ویروسی معینی عملا سلولهای سیستم ایمنی را متوقف میسازند . بـار دیگر Von Pirquet برای نخستین بار مشاهده نمود که واکنش آزمون توبرکولین (پاسخ ایمنی) دربیماران مبتلا به ویروس سرخك بیجواب مانده است .

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

پیدا میکنند . بعلاوه پاسخ ایمنی حدود چند روزی پس ازعفونت متوقف بود البته قبل‌از اینکه درحیوانات نشانه‌های مشخصی از لوسمی دیده شود .

بزودی آشکار گردید که ویروسهائی که تولیدکننده لوسمی نیستند نیز سبب خرابی عمل ایمنی میشوند . محققان در انستیتوی بهداشت ملی این آزمایش را در مورد واکنش موشهای آلوده‌به ویروس لاکتات دهیدروژناز نسبت به‌پیوند پوست بیگانه نشان دادند این حیوانات بادرجه پائین‌تری از حیوانات شاهد (آلوده نشده) پیوند پوست را ردکردند . علاوه براین‌شواهدی در دست‌است که ردکردن‌تومور پیوندشده بوسیله عفونت‌ویروسی درسیستم ایمنی خیلی آهسته است . احتمال میرود که متوقف‌شدن پادتن و لنفوسیتهای ایمنی بواسطه ویروس ممکنست عاملی در تحریك وتوسعه تومورها و همچنین درطبیعت عفونت ویروسی مزمن بحساب آید .

پادگن ویروسی و تومور :

پیچیدگی عجیبی که در ایمنی ویروسها درحال حاضر وجوددارد اینستکه لنفوسیتها که دفاع اصلی بدن را در مقابل تومورها بعهده دارند میتوانند در واقع عاملی برای برقراری تومورها باشند . ازمدتها پیش شناخته شده است که شدت شیوع غیرمعمول لنفوما (تومورهای غده لنفوئید) در حیوانات یا بیمارانی که تحریکات مزمن این غده‌ها در نتیجه بیماری خود ایمنی یاپیوند کلیه ایجاد میشوند، بیشتر اتفاق میافتد همچنین شناخته شده است که ویروسهای معینی شامل ویروس لوسمی موشها وویروس مونونوکلئوز انسان درسلولهای لنفوئید بحالت نهفته (Latent) وجود دارند . برپایهٔ این‌مشاهدات، گروهی‌ازمحققان ، آزمایشی را بکار بردند تادریابندکه آیا تحریك عناصر لنفوئید در سیستم ایمنی ممکنست ویروسهای نهفته را بیدارکنند . این گروه از محققان برای تحریك سیستم ایمنی موشها را تحت تأثیر پیوند بیگانه قرار دادند و دریافتندکه این عمل باعث فعالیت ویروس لوسمی که قبلادرسلولهای لنفوئید بحالت نهفته‌قرارداشت گردید. این‌یافته‌ها پیشنهاد میکندکه‌فعالیت ویروس‌لوسمی دراثر تحریك لنفوسیتهای ایمنی یافته ممکنست مسئول افزایش شیوع بیماری لنفوم مرتبط بابیماری خود ایمنی وپس زدن پیوند باشد .

خلاصه:

مکانیسم دفاعی بدن نقش بسیار مؤثری درحفظ بدن در مقابل ارگانیسمهای خارجی دارد ولی ممکنست اغلب مفید بحال بدن نباشد . چون درحال حاضر واضح است که این ارتباط داخلی که ویروس ، ایمنی وبیماری‌را دربرمیگیرد خیلی پیچیده‌ومشکل است. بنظر میآیدکه پاسخ ایمنی نسبت به‌عفونت ویروسی‌میتواند اثرات مفید و مضری روی میزبان داشته باشد و از یك طرف میتواند نقش اصلی را برعلیه عفونت بازی‌کند و از سوی دیگر ممکنست مسئول بعضی از نشانه‌های وخیم و حتی‌کشنده بیماری باشد . احتمالا دربسیاری از عفونتهای ویروسی نوع پاسخ‌ایمنی سهم‌کم وبیشی‌را درتولید شکل ضایعه دارد. باعث دلگرمی است که‌بتوان‌هرچه بیشتردرباره سیستم‌ایمنی‌مطالعه‌کرد شایدسرانجام بیك راه حل درمانی جدیدی در مقابل بیماریهای ویروسی دست یافت .

جدول - خلاصه انواع مکانیسم‌های مربوط به پاسخ ایمنی و نوع بیماریزائی حاصل ازآن که درمتن مقاله بحث شده‌است

مکانیسم	بیماریزائی
۱ــ پادگن‌های سطح‌سلول که‌بوسیله ویروس ایجاد میشود : الف- واکنش‌بالنفوسیتهای‌ایمنی‌یافته ب ــ واکنش با پادتن ضد ویروس وکمپلمان	سبب خرابی‌واز بین‌رفتن سلولهای آلوده میشود .
۲ــ فعالیت‌مدیاتورها از لنفوسیتهای ایمنی یافته یاترکیبات کمپلمان.	سبب‌آماس،واکنش‌آلرژیك وخرابی سلولها میشود .
۳ــ تشکیل مخلوط ویروس- پادتن درجریان‌گردش خون	بیماری‌کمپلکس ایمنی
۴ــ پاسخ ایمنی به‌پادگن‌های تغییر یافته‌یامجدداً فعال‌شده‌بوسیله‌ویروس درسلولهای میزبان .	واکنشهای خود ایمنی.
۵ــ عفونت سلولهای سیستم ایمنی	جلوگیری یاافزایش عمل ایمنی.

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.