

## 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 با خاطر گسترش و انتقال ترک کند.

۳- از طریق هسته‌ای (عمودی) (گسترش نوع سوم) - ژنوم ویروس با هفته است یا ینکه باز نوم میزبان یکی می‌شود (Integrate) و بدین ترتیب در حین تقسیم می‌توزی از والدین به فرزندان انتقال می‌باید. ویروسهای مولده تومور از این نوع می‌باشد.

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

در مورد عفونت بخصوص عفونتها و ویروسی، درست است که در حالت ساده حمله مستقیم (برای مثال در پولیومیلیت)، ویروس به سلول حمله اور می‌شود و از محتویات درون آن برای رشد و تکثیر خودش استفاده می‌کند و بنودی تعداد زیادی از ویروسهای جدید ظاهر می‌شوند و سلولهای دیگر بدن را آلوده می‌کنند. حضور بموقع پادتن ممکنست از گسترش عفونت و بروز نشانهای بیماری جلوگیری کند. در عفونتها که بواسیله ویروسهای دیگر تولید می‌شود شواهد بیشماری وجود دارد که سلولهای بدن مستقیماً بواسیله ویروس در حال تکثیر آسیب نمی‌ینند بلکه بواسیله پاسخ ایمنی مخصوص، نشانهای 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 هرچه 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 بوجب آن بدن در مقابل عفونت و سایر مواد خارجی دفاع می‌کند. مفهوم کالاسیک 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 متهاجم را خنثی می‌کند و از زیان حاصل از عامل «ارگانیسم» مهاجم جلوگیری می‌شود. بتازگی محققان دریافتنند که این مراحل باین مادگی نیست و مکانیسم ایمنی خیلی پیچیده‌تر از آنست که قبلاً فکر می‌کرده‌اند.

برای اینکه نقش سیستم ایمنی در کنترل عفونت ویروسی بهتر روشن شود باید مکانیسم‌های را که باعث انتشار و گسترش عفونتها و ویروسی می‌شوند بخوبی دانست. Notkins (۱۹۶۸) 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 ویروسهای.

\* تهران - دانشکده علوم پایه پزشکی - دانشگاه تهران.

تحقیقات Rowe را باقدمی فراتر دنبال کردند<sup>(۹)</sup>. در این زمان شناخته شد که سیستم اینمی بدن نسبت به مواد خارجی حداقل بدو روش عمل میکند. یکی از طریق ایجاد پادتن و دیگری با واسطه سلولهای اختصاصی بنام لنفوسيتها. این لنفوسيتها اینمی یافته هستند که پادگن‌های سطح سلولهای خارجی را تشخیص میدهند و بدین ترتیب باعث خراب کردن بافت‌های از قبیل تومورها یا پیووندهای پوستی میگردند. واما کدامیک از این عوامل مسئول ایجاد بیماری LCM در تجربیات Rowe بودند، پادتن‌ها

#### بنام لنفوسيتها ؟

محققان در داشگاه جان‌ها پکینز جهت متوقف کردن پاسخ اینمی بدن موشها از دارو استفاده کردند و بعد این موشها را آلوهه بدو ویروس LCM نموده، آنها را به سه گروه تقسیم نمودند: به گروه اول پادتن ضد LCM تزریق نمودند. گروه دوم لنفوسيتها ضد LCM دریافت داشتند و به گروه سوم از موشها فقط لنفوسيتها طبیعی تزریق کردند. حیواناتیکه پادتن یا لنفوسيتها طبیعی دریافت کرده بودند سالم باقی ماندند ولی در گروهی از موشها که لنفوسيتا اینمی یافته تزریق شده بود، نشانه‌های بیماری LCM توسعه یافت و سرانجام تلف شدند. ظاهرآ در مورد LCM مخلوط لنفوسيتها اینمی یانه 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 بعلت ایجاد آسیب و ضایعه مغزی تولید عدم تعادل مینماید<sup>(۶)</sup> ولی اگر پاسخ اینمی در زمان عفونت متوقف شده بود حیوانات هیچ‌گونه نشانه‌ای از بیماری را نشان نمیدادند و ضایعه مغزی هم ایجاد نمیشد، حتی اگر ویروسها بدرشد و تکثیر در مغز ادامه میدادند. بدین ترتیب توسعه بیماری در موشهای ای صحرائی همانند سایر موشها نشان دهنده یک پدیده اینمی شناسی است. یک پیشنهاد قابل توجه از نتیجه این مطالعات تجزیی اینستکه ادعای شده است شاید سایر ناراحتیهای عصبی، از پاسخ اینمی نسبت به ویروسها پدید آید.

چرا لنفوسيتها سلولهای آلوهه بدو ویروس را خراب کردن‌ولی خود ویروس سبب آسیب این سلولها نشده؛ برای مطالعه این مشکل Walker<sup>(۱۵)</sup> و همکارانش در دانشگاه Wisconsin مطالعاتشان را از روی حیوانات آزمایشگاهی به تجربیات در روی کشت سلولی برداشت و دریافتند که در آلوهه کردن یک سلول، بعضی ویروسها باعث تشكیل پادگن ویروسی در سطح سلولها میشوند. Walker بدلیل ثابت کرد که اگر این پادگن‌های ویروسی بوسیله

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

بدین ترتیب سیستم اینمی بدن که گاهی موقع ممکنست مسئول آسیب و خرابی سلولهای بدن نیز باشد، از سالها پیش بوسیله Von Pirquet<sup>(۱۴)</sup> پژوهش اطفال اطربیشی برای نخستین بار شناسایی گردید. این پژوهش متوجه شد که در بیماری سرمه (Serum Sickness) که میتواند در تعقیب تزریق سرم بیگانه پدید آید، خون بیمار حاوی پروتئین‌های خارجی پادتن علیه آن میباشد. او تصور کرد که شاید در اثر اتصال پادتن با پروتئین خارجی (پادگن) مواد سی ترشح میشود که سبب بروز نشانه‌های بیماری سرمه تقاریر کهیز-جوش - درد مفاصل - تنگی نفس و در موارد شدید مرگ میشود.

تصورات Von Pirquet مبنی بر اینکه پاسخ اینمی در مقابل ویروسها ممکنست سبب بیماری شود در آن زمان پیگیری نشد، اما در سال ۱۹۵۰، Rowe<sup>(۱۲)</sup> که یک محقق ویروس‌شناس در انتیتو بهداشت ملی (National Institute of Health, NIH) بود، بعداز یک سلسله مطالعات تجزیی این فرضیه را با ثبات رسانید. مشغول مطالعه ضایعات بیمار یزائی حاصل از ویروس معروف به لنفوسيتیک کوریومنتریتیس (LCM) شد که جو ندگان و گاهگاهی انسان را آلوهه میکند و موجب آماض پرده‌های مغز (منتریت) میگردد. Rowe مشاهده کرد که گرچه در بسیاری از اعضاء موشها آلوهه و ویروس بطور سریع تکثیر مینماید ولی این موشها در اوایل هیچ‌گونه نشانه‌های بیماری را نشان نمیدهدند. در روز ششم و قیمکه موشها شروع به نشان دادن پاسخ اینمی نسبت به ویروس میکنند دچار منتریت شده و میمیرند. این سؤال پیش آمد که آیا این بیماری مگزا در اثر پاسخ اینمی 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 اینمی را متوقف سازد، ممکنست بتواند از بروز بیماری جلوگیری کند. بدین منظور موشها را تحت اثر اشده ایکس با مقدار مشخص که فقط پاسخ اینمی را متوقف می‌ساخت قرار داد. سپس هر دوسته موشها اشده دیده و شاهد را با ویروس LCM آلوهه کرد. موشها یکی که به آنها اشده ایکس تاییده شده بود تورم منتر توسعه نیافت ولی موشها شاهد در اثر تورم منتر از بین رفتند، گرچه ویروسها در بافت‌های بدن موشها اشده دیده همانند موشها شاهد رشد و تکثیر یافته بودند. مدتی بعد ایک گروه از محققان در دانشگاه جان‌ها پکینز دنباله

سلولهای غیر آلوود را مثل سلولهای آلوود خراب کنند و میتوان از چهارم که ماده کاملاً شناخته شده است بنام انترفرون که از رشد و تکثیر ویروسها جلوگیری میکند. در حقیقت تعداد دیگری از مدیاتورها وجود دارند که در اثر واکنش ویروسها و لنفوцитها تولید میشوند، مدیاتورهایی که شده است که حداقل دارای دوازده خاصیت بیولوژیکی مختلف بوده و از کشت لنفوцитها نیز بدست آمده‌اند که بوسیله پادگنهای غیر ویروسی فعال شده‌اند.

اگر لنفوцитها بعنوان یک عامل خرابی باقی‌مانند در بیماری عمل میکنند، آیا ممکن نیست پادتن‌ها همچنین نقشی داشته باشند؟

(۳) وهمکارانش در آزمایشگاه Koprowski شروع به بررسی نقش پادتن در پدیده اینمی کردند. از مدت‌ها پیش معلوم شده است که اتصال پادتن به پادگن در سطح سلولی میتواند سبب فعالیت پروتئینهای در سرم باس کمپلمان بشود که باعث خردشدن و از بین بردن سلولها گردد. همچنین معلوم شده است که تحت شرایط معینی ویروس‌هایی میتواند در محیط کشت سلولی تولید پادگن تازه در سطح سلول بنماید بی‌آنکه آن سلولها را خراب کند. در انتیتو تحقیقاتی Wistar محققان با افزودن پادتن ضدharی یا کمپلمان یا هردو ماده به کشت سلولی آلوود به ویروس‌هایی، مشاهده کردند که نه پادتن و نه کمپلمان به تنها یک آسیب به سلولها نرساندند ولی وقتیکه هردو با هم اضافه شدند سلولهای آلوود به ویروس‌هایی را خراب کردند.

تجربیات اخیر پیشنهاد میکنند که پادتن و کمپلمان ممکنست در از بین بردن سلولهای آلوود شده با بعضی از ویروسهای سیتو لیتیک نیز شرکت داشته باشد. دانشمندان دیگری در انتیتویی بهداشت ملی نشان دادند که پادگن ویروسی در سطح سلولهای آلوود شده با انلولاترا - سرخ - واکسین و تب خال، سلولهای بدن را خیلی زودتر نسبت به پادتن اختصاصی و کمپلمان آسیب پذیر و متعد به خرابی و از بین رفقن میکند تا اینکه این سلولها بوسیله تکثیر و رشد مستقیم ویروسها منهدم شوند. احتمالاً بنظر بیرسد که نشانهای بیماری و اثرات آن در بدن با همکاری عمل اینمی‌سازی و ویروس ظاهر میشود.

واما چطور واکنش کمپلمان با پادتن سبب آسیب و آماز باقی‌ماند در حیوان مبتلا بعفونت میشود؟

(۱۲) در انتیتویی بهداشت ملی با تجارت زیادی که داشت چنین جوابی را پیشنهاد کرد: وقتی کمپلمان و پادتن شد ویروس تب خال به کشت سلولی آلوود با این ویروس اضافه شوند، مدیاتوری از یکی از این دو عامل خارج میگردد که آنرا بعنوان یکی از مدیاتورهایی که سبب افزایش قابلیت نفوذ ویروس گهای

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

سایر محققان هم نتایج مشابهی در آزمایش‌های کشت سلولی با ویروس LCM و سرخ کشت بدست آوردند. گروهی از دانشمندان درست‌تجری یافتن این احتمال هستند که بعضی از نشانهای بیماری ویروسی در انسان که شامل هپاتیت نیز میباشد ممکنست بخاطر واکنش مین نفوسيت اینمی یافته و پادگن ویروسی تشکیل شده در سطح سلولهای آلوود بحساب آید.

(۵) وهمکارانش در انتیتویی بهداشت ملی برای بررسی دقیق تر رفتار لنفوцитها در پاسخ به پادگن ویروسی به مطالعات ییشوری پرداختند. آنها از ویروس ساده هرپس (HSV) که ایجاد تب-حال در انسان میکند استفاده کردند و در یافتنند که وقتی لنفوцитهای از حیوانات اینمی شده با این ویروس را با پادگن ویروس تب خال در لوله آزمایش مجاور نمایند، پادگن سبب فعال شدن (Turned on) لنفوцитها میشود و بدین ترتیب باعث تکثیر DNA لنفوцитها و تقدیم آنها میگردد. این واکنش در فاصله یک ساعت بعد از مجاور شدن پادگن بالنفوسيتها انجام میشود و کاملاً اختصاصی است: یعنی لنفوسيتهای حساس شده با ویروسهای تب خال فقط بوسیله پادگن ویروس تب خال فعال میشود، در صورتیکه با پادگن‌های سایر ویروسها این واکنش ابداً امکان پذیر نیست.

در ییشور آزمایش‌ها دیده شده است که وقتی لنفوسيتها بوسیله پادگن ویروسی تحریک میشوند، مواد شیمیایی قوی و مدیاتورهایی 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 باقی در بسیاری از عفونتهای ویروسی باشند. یکی از این مدیاتورها سبب جذب سلولهای آماسی (پلی مرفنو-کلثرا) و یکی دیگر از آنها میتواند سلولهای آماسی را در محل عفونت نگهدارد. مدیاتور سوم بنام لنفو توکسین است که میتواند

مطالعه روی یک نوع ویروس غیر معمولی باس ویروس لاکتیک دهیدروژناز (LDV) بود زیرا این ویروس سبب بالابردن آنزیم لاکتیک دهیدروژناز درخون میشود. تزریق این ویروس در موشها باعث بروز عفونت مزمن بی نشانه‌ای از پاسخ اینمی بوده است. تصور شده است که حیوانات قادر به ساختن پادتن در مقابل این ویروس نبودند و حالت معروف به تحمل اینمی را پیدا نمودند. بعد از 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 برعلیه ویروس لاکتیک دهیدروژناز میکردند. دلیل اینکه این موضوع قابل 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 بزویت آشکار شد که این عفونتهای مزمن سرانجام به گلومرولوفریت 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 نمیگردد ولی در عوض سبب یک عفونت مزمن میشود که سرانجام به گلومرولوفریت 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 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 میکروسکوپی، طرح مشخص کمپلکس اینمی 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 مویر گهای خونی و اعضاً دیگر بدن نیز پدیدار شد.

مراحل دقیقی که در تشکیل بیماری کمپلکس اینمی بوسیله مخلوط ویروس-پادتن درین است فقط قسمتی از آن فهمیده و شناخته شده است. احتمالاً وقتیکه این کمپلکس‌ها در کلیه یا دیواره مویر گهای خونی رسوب کردن سبب فعالیت ترکیبات کمپلمان شده، مدیاتورها تولید میشوند که در نتیجه علاوه بر آماس، باعث خروج آنزیمهای خراب‌کننده باقثاً از گلوبولهای سفید میگردد. در هر صورت خیلی از سوال‌ها هنوز بی جواب مانده است. مثلاً چرا ویروس LCM تولید گلومرولوفریت شدید

خونی و جذب گلوبولهای سفید میشود شناختند. گلوبولهای سفید در دفاع علیه عفونتهای معینی، نقش عمده‌ای دارند، این سلولها محتوى آنزیمهای مؤثری برای آسیب باقثاً نیز میباشند و بدین ترتیب ممکنست بعنوان یک عامل محرک باقثی 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 گلوبولهای سفید و آسیب بافت در اعضای آلوده میشوند. اکنون بنظر میرسد که سندروم شوکهای کشنده که گاهی اوقات همراه با تب دنگو (Dengue Fever) که یک 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 دنگو تشکیل میشود که این ترکیب، سیستم کمپلمان را فعل نموده و باعث انقاد داخل عروقی منتشر (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC) در این بیماری میشود (۱).

#### نقش ویروس در ایجاد کمپلکس اینمی :

Von Pirquet در اوایل سال ۱۹۰۰، در مورد علت بیماری سرمه کانیسم‌های مختلفی را پیشنهاد کرد که یکی مربوط به اتصال پادتن و پادگن بود و ابتدا این نظریه تأیید شد تا اینکه در سال ۱۹۵۰، برای اثبات این نظریه مجددًا موضوع مورد توجه قرار گرفت. یک گروه از محققان در دانشگاه جان‌هاپکینز و Dixon (۲) و همکارانش در دانشگاه پیتسبرگ دریافتند که با تزریق مخلوط پروتئین خارجی و پادتن آماده شده در لوله آزمایش به خرگوش، میتوان ایجاد بیماری سرمه کرد. این دانشمندان همچنین ثابت کردند که بعضی از این ترکیبات تزریق شده (پادگن و پادتن)، در گردش خون عمومی خرگوش جریان داشتند و در مویر گهای کلیه متوقف میشوند و ایجاد آماس و کاهش کارکلیه و نشانه‌هایی که مختص بیماری گلومرولوفریت انسان است، میگردند. بادر دست داشتن شواهد واضح مبنی بر اینکه مخلوط پادگن و پادتن سبب بیماری کلیه شده است آنرا بنام بیماری کمپلکس اینمی (Immune Complex) نامیدند، گرچه سندروم کمپلکس اینمی را بر احتیاج میتوان در حیوانات آزمایشگاهی بوجود آورد، ولی آیا این سندروم میتواند در شرایط طبیعی نسبت به عفونت ویروسی نیز اتفاق بیفتد که البته این پدیده تایلک 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 روش‌گردید.

برای سالهای طولانی انتتبه‌ی بهداشت ملی مشغول بررسی و

ممکنست ایمونوژنیک شوند و باعث تشکیل پادتن ضد ویروسی گردند. گردنده این کمپلکس ایمنی حاصل از پادگن ویروسی و پادتن ضد ویروسی در بدن ممکنست در مویر گهای خونی و سرتاسر پرده باز آل گلومرولهار سوب کرده و گاهی اوقات سبب بیماری گلومرولوفنفریت گردد. چندین فرضیه درباره اینکه چطور ویروس ممکنست سیستم ایمنی ساز بدن را در امر حمله بدن نسبت به بافت خودی دخالت دهد پنهانهاد شده است. عفو نتهای ویروسی ممکنست سبب آشکار یارها شدن پادگن قوی گردنده بطور معمول درون سلولها پنهان هستند و در دسترس سیستم ایمنی نیستند. یا پادگن ویروسی ممکنست به پروتئین خودی سطح سلولها متصل شود و بدین ترتیب سبب تشکیل یک ماده جدید خارجی را بهدید. احتمال دیگر این است که عفونت ویروسی ممکنست سبب فعالیت زنهای در سلول بشود که بطور معمول اطلاعات ژنتیکی آن متوقف است و بدین ترتیب سبب تولید مواد جدیدی که نقش پادگن را دارد بنماید. محققان در انتیتویی تحقیقاتی Wistar به حمایت از این فرضیه آزمایش‌های روی جنین موش انجام دادند و ثابت کردند پادگنی که در دوره جنینی حیوان وجود داشت در حیوان بالغ قابل جدا کردن نبود، ولی وقتیکه سلولهای حیوان بالغ بوسیله ویروس معروف به SV-40 تبدیل به سلولهای تومور شدند پادگن دوره جنینی در سطح سلول دوباره آشکار گردید. ظاهرآ در اثر این پادگن اینکه جنینی شدن.

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 پر ضد 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 عفو نتهای ویروسی معینی عمل سلولهای سیستم ایمنی را متوقف می‌سازند. بار دیگر Von Pirquet برای نخستین بار مشاهده نمود که واکنش آزمون توبر کولین (پاسخ ایمنی) در بیماران مبتلا به ویروس سرخ بی جواب مانده است.

اثر ویروسها روی عمل ایمنی در ابتدا زیاد مورد توجه نبود تا اینکه در سال ۱۹۶۳، وقتیکه Good و همکارش در دانشگاه مینیسوتا نشان دادند که موشهای آلوده به ویروس مولد لوسی 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 می‌باید بلکه سلولهای سازنده پادتن نیز تا ۹۰٪ کاهش

می‌کند ولی ویروس لاکتیک دهیدرولونفریت فقط نوع خفیف بیماری را سبب می‌شود؟ چرا در بعضی از حیوانات در اثر تماس با ویروس مربوطه گلومرولونفریت توسعه می‌باید در صورتیکه در سایر حیوانات این بیماری توسعه نمی‌باید؟ 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 گلومرولونفریت می‌شوند و چون مخلوط ویروس-پادتن در حیوانات ایجاد چنین بیماری را می‌کند این امر باعث شد 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 درخون بدن در جریان است و بعضی از نشانهای این بیماری شامل شیوع ورم مقاصل، ممکنست بخارط این کمپلکس ایمنی ها باشد. اگر روش شود که پاسخ ایمنی نسبت به ویروس در واقع مسئول بیماری گلومرولونفریت یا سایر بیماری های مربوط به کمپلکس ایمنی در انسان است پس کنترل کردن اثر سوه پاسخ ایمنی ممکنست برای درمان این بیماری ها مؤثر باشد. در حیوانات، بسیاری از نشانهای این قبیل عفو نتهای مزمن مانند گلومرولونفریت را میتوان با داروهای اینکه پاسخ ایمنی را متوقف می‌کنند جلوگیری یا کاهش داد.

**نقش ویروسها در بیماری خود ایمنی (Autoimmune)** احتمال اینکه ویروسها و پاسخ ایمنی نسبت با آن ممکنست در بیماری های خود ایمنی مثل آرتریت روماتوئید و لپویوس 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 یک پادگن (آنتیژن) خارجی رفتار کرده، در نتیجه تولید پادتن‌های میکنند 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 شک و تردیدی در اینکه ویروسها نقش مهمی را در تولید بیماری های خود ایمنی دارند درین نباشد. ویروسهای معینی در حیوانات حساس و انسان سبب حالتهای مزمن عفو نتهای می‌شوند. این بیماری های 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 لوسی) در واقع ممکنست در شاهنماهی پستانداران در آمیزند و از والدین به فرزندان بصورت قسمتی از اطلاعات ارثی (ژنتیکی) سلوی منتقل شوند.

این شناهای ویروسی (Virogenes) ممکنست در تحت شرایط معینی فعالیتشان را نشان دهند و این پادگن های تازه تشکیل شده

## خلاصه:

مکانیسم دفاعی بدن نقش بسیار مؤثری در حفظ بدن در مقابل ارگانیسمهای خارجی دارد ولی ممکنست اگر مفید بحال بدن نباشد، چون در حال حاضر واضح است که این ارتباط داخلی که ویروس، اینمی و بیماری را در برمیگیرد خیلی پیچیده و مشکل است. بنظر می‌آید که پاسخ اینمی نسبت به عفونت ویروسی میتواند اثرات مفید و مضری روی میزبان داشته باشد و از یک طرف میتواند نفعی اصلی را بر علیه عنوانت بازی کند و از سوی دیگر ممکنست مسئول بعضی از نشانهای وخیم و حتی کشنده بیماری باشد. احتمالاً در بیماری از عفونتهای ویروسی نوع پاسخ اینمی بهمن کم ویژی را در تولید شکل ضایعه دارد. باعث دلگرمی است که بتوان هرچه بیشتر درباره سیستم اینمی مطالعه کرد شاید سر انجام بیک راه حل درمانی جدیدی در مقابل بیماریهای ویروسی دست یافته.

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

بیماری‌زایی	مکانیسم
سبب خرابی و از بین رفتن سلولهای آلوده میشود.	۱- پادگن‌های سطح سلول که بواسیله ویروس ایجاد میشود: الف. واکنش بالتفویتهای اینمی یافته ب- واکنش با پادتن ضد ویروس و کمپلمان
سبب آماز، واکنش آлерژیک و خرابی سلولهای میشود.	۲- فعالیت مدیاتورها از لتفویتهای اینمی یافته یا ترکیبات کمپلمان.
بیماری کمپلکس اینمی	۳- تشکیل مخلوط ویروس- پادتن در جریان گردش خون
واکنشهای خود اینمی.	۴- پاسخ اینمی به پادگن‌های تغییر یافته یا مجدداً فعال شده بواسیله ویروس در سلولهای میزبان.
جلوگیری یا افزایش عمل اینمی.	۵- عفونت سلولهای سیستم اینمی

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

بزودی آثار گردید که ویروسهای که تولید کننده لوسمی نیستند نیز سبب خرابی عمل اینمی میشوند. محققان در انتیتویی بهداشت ملی این آزمایش را در مورد واکنش موهای 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 پیوندشده بواسیله عفونت ویروسی در سیستم اینمی خیلی آهسته است. احتمال می‌رود که متوقف شدن پادتن و لتفویتهای اینمی 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 اینمی ویروسها در حال حاضر وجود دارد اینستکه لتفویتهای که دفاع اصلی بدن را در مقابل تومورها بعده دارند میتوانند در واقع عاملی برای برقراری تومورها باشند. از مدتها پیش شناخته شده است که شدت شیوع غیرمعمول لتفوما (تومورهای غده لتفویید) در حیوانات یا بیمارانی که تحریکات مزمن این غدها در نتیجه بیماری خود اینمی یا پیوند کلیه ایجاد میشوند، بیشتر اتفاق میافتد. همچنین شناخته شده است که ویروسهای معینی شامل ویروس لوسمی موهای ویروس مونونو کلثوز انسان در سلولهای لتفویید بحال نهفته (Latent) وجود دارند. بر پایه این مشاهدات، گروهی از محققان، آزمایشی را بکار برداشت تا در یا پس از تحریک عناصر لتفویید در سیستم اینمی ممکنست ویروسهای نهفته را بیدار کنند. این گروه از محققان برای تحریک سیستم اینمی موهای را تحت تأثیر پیوند بیگانه قرار دادند و دریافتند که این عمل باعث فعالیت ویروس لوسمی که قبلا در سلولهای لتفویید بحال نهفته قرار داشت گردید. این یافتهها پیشنهاد می‌کنند که فعالیت ویروس لوسمی در اثر تحریک لتفویتهای اینمی یافته ممکنست مسئول افزایش شیوع بیماری لتفوم مرتبه با بیماری خود اینمی 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.