

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

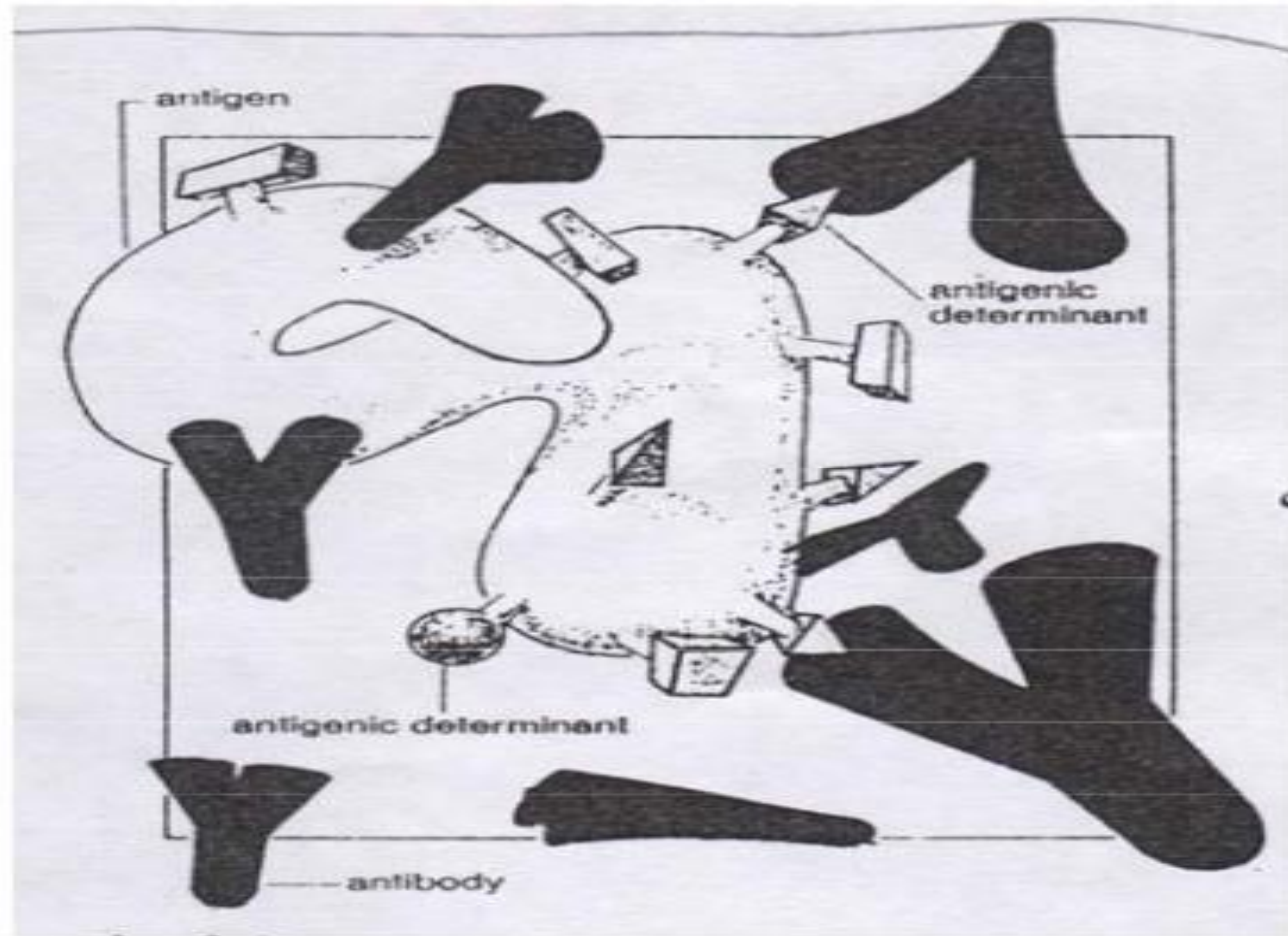
ایمونولوژی

آنتی ژن-ایمونوژن-پادگن

آنتی ژنها (Antigens) موادی هستند که در نتیجه ورود به بدن قادرند سیستم ایمنی را بر علیه خودشان بطور اختصاصی Specific تحریک کنند و اصطلاح آنتی ژنیسیته (Antigenicity) به معنی توانائی بالقوه یک آنتی ژن در ایجاد عکس العمل می باشد. کلمه آنتی ژن ریشه یونانی دارد و از پیشوند anti=against و پسوند gen=producing درست شده است. بفارسی چنین موادی را «پادگن» می گویند.

ایمونوژن (Immunogen) عبارتست از مناطقی از یک آنتی ژن که تحت تاثیر عواملی می توانند سیستم ایمنی را بطور اختصاصی تحریک کنند. بنابراین اصطلاح Immunogenicity به معنی قدرت ایمنی زائی یک ماده که بستگی به عوامل زیادی از قبیل ساختمان ژنتیکی میزبان، چگونگی و راه تزریق آنتی ژن و عوامل دیگر دارد. در اکثر موارد ایمونوژن، آنتی ژن و پادگن یک مفهوم را می رسانند. بعضی عقیده دارند که در بعضی موارد ممکن است یک آنتی ژن نتواند سیستم ایمنی را تحریک کند ولی به طور اختصاصی به آنتی بادی و گیرنده های آنتی ژن در سطح لمفوسیت های T-cells و B-cells متصل می شود، در صورتیکه ایمونوژن حتماً سیستم ایمنی را تحریک می کند.

آنتی ژن ها از ترکیب مولکولهای مختلف مانند پروتئین، پلی ساکارید، لیپید، اسید نوکلئیک و یا مواد دیگر تشکیل شده اند مانند میکروارگانیسمها و ترشحات آنها، سلولها و گلبولهای قرمز بیگانه، دانه های گرده گل و غیره. بعضی از آنتی ژنها را ممکن است برای تحقیقات بطور مصنوعی یا سنتتیک درست کنند. ترکیب و شکل مولکولهای هر آنتی ژن از نظر ساختمان آن اختصاصی، مشخص و معین می باشد. اگر چه آنتی ژنهای قوی مولکولهای درشتی هستند ولی فقط قسمتهائی از هر مولکول قادر است سیستم ایمنی را تحریک یا به آنتی کر متصل شود. این قسمتها را در اصطلاح نشانه های آنتی ژنی یا شاخصهای آنتی ژنی (Antigenic determinants) یا اپی توپ (Epitope) می گویند که از نظر قدرت ایمنی زایی در یک مولکول آنتی ژن با یکدیگر متفاوتند. یک اپی توپ موجب تحریک یک سلول لمفوسیت که اختصاصاً برای آن نشانه است می شود. بنابر این پاسخ ایمنی بدن بر علیه یک آنتی ژن، مجموعه ای از عکس العمل های سلولهای اختصاصی لمفوسیت علیه اپی توپها می باشد (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱: شاخص های آنتی ژنی و آنتی بادی اختصاصی ضد آنها

در سالهای اخیر سعی بر آن است که بر علیه بیماریهای فاقد واکسن و یا واکسن مناسب و بدون عوارض، از راههای مختلف واکسن مناسب تهیه کنند. یکی از راههاییکه در سالهای اخیر برای تهیه واکسن در حال انجام می باشد، سنتز اپی توپهای مصنوعیت زای میکروبها است که به آنها واکسن های سنتتیک می گویند. بعلاوه برای تهیه نسل جدید این واکسن ها، توانسته اند با فنون مهندسی ژنتیک، ژن این پتیدها را در میکروب شناسائی و سپس با جدا کردن ژن و وارد کردن آن در یک میکرواورگانیسم دیگر مانند E.coli ، بمقدار زیاد از این نوع واکسن را تهیه کنند. این واکسن ها را نو ترکیب (Recombinant DNA Vaccines) می گویند، مانند واکسن هپاتیت B که برای انسان استفاده می شود. بعلاوه امروزه داروهای بیولوژیکی مانند انسولین انسانی و اکثر هورمونها را نیز با روش نو ترکیبی درست می کنند.

انواع اپی توپها از نظر ویژگی:

الف- اختصاصی (Specific)

ب - اشتراکی (Cross- reacting)

الف- اپی توپهای اختصاصی: به اپی توپهایی گفته می شود که فقط در یک آنتی ژن مشخص وجود دارد و مخصوص همان آنتی ژن است. مثلا در میکروب بروسلا عامل بیماری تب مالت اپی توپهایی وجود دارند که فقط مخصوص این میکروب است و در میکروبهای دیگر دیده نمی شوند.

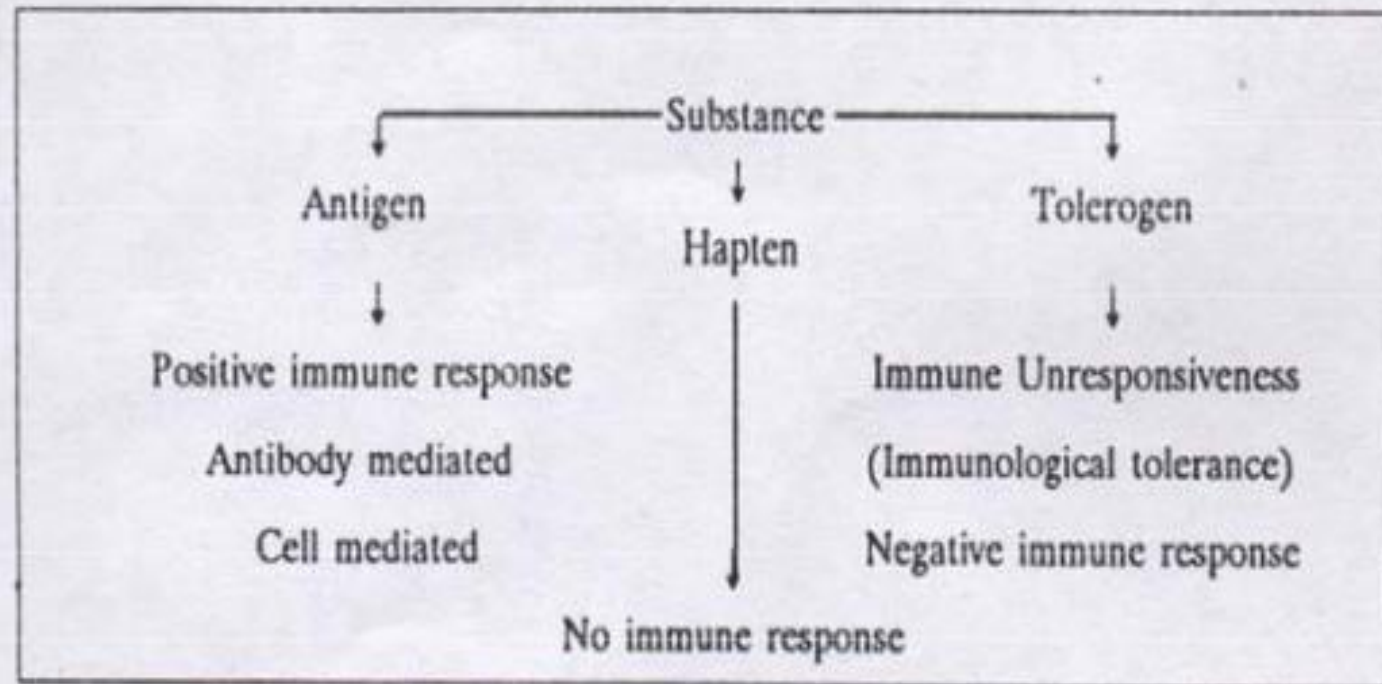
ب - اپی توپهای اشتراکی: اپی توپهایی هستند که در چند آنتی ژن مشترک می باشند. شناختن اپی توپهای اشتراکی بین آنتی ژنهای مختلف در تفسیر آزمایشهای سرولوژی و ایمونولوژی اهمیت زیادی دارد. بطور مثال میکروب های بروسلا، ویبریون کلرا، *Francisella* و *Yersinia enterocolitica* دارای اپی توپهای اشتراکی هستند. بنابراین اگر فردی به این بیماریها مبتلا شده و یا واکسن آنها را تزریق کرده باشد، آزمایش راییت (wright) او برای تب مالت نیز مثبت می شود. در چنین مواردی با رقیق کردن سرم بیمار می توان جواب قابل قبولی از تیتراژ یک سرم برای یک بیماری بدست آورد.

سرنوشت ورود یک ماده به بدن

هنگامی که یک ماده وارد بدن می شود، یکی از سه حالت زیر ممکن است اتفاق افتد:

- ۱- سیستم ایمنی بدن علیه ماده تحریک می شود و بصورت تولید آنتی بادی یا واکنشهای سلولی یا هر دو عکس العمل نشان می دهد. به چنین ماده ای همانطوریکه گفته شد، آنتی ژن یا ایمونوژن می گویند (جدول ۱-۱). اگر آنتی ژن سبب بروز ازدیاد حساسیت Hypersensitivity شود، آنرا آلرژن Allergen میگویند. گاهی ممکن است یک ماده بطور غیراختصاصی سیستم ایمنی را تحریک نماید که در اینصورت چنین ماده ای میتوژن Mitogen نامیده می شود مانند عصاره گیاهی pokeweed که تمام لمفوسیت ها را تحریک می کند.
- ۲- ماده ای پس از ورود به بدن ممکن است سیستم ایمنی را بر علیه خود مهار (Suppress) کند. به این حالت اصطلاحاً تحمل ایمونولوژیکی (Immunological tolerance) یا عدم پاسخ ایمونولوژیکی (Immunological unresponsiveness) می گویند و به این ماده تحمل زا (Tolerogen) گفته می شود. در حقیقت تولرانس ایمونولوژیکی یک وضعیت فعال ایمونولوژیکی در جهت منفی است که توسط سلولهای خاص سیستم ایمنی هدایت و صورت می گیرد. در انسان مانند تحمل نسبت به پروتئین های خودی که اگر از بین برود ایجاد بیماریهای خود ایمنی یا اتوایمنی (Autoimmune disease) می گردد.

جدول ۱-۱: سرنوشت ورود یک ماده به بدن



یک ماده ممکن است بخودی خود قدرت تحریک سلولهای سیستم ایمنی را نداشته باشد و بعبارت دیگر نه آنتی ژن باشد و نه تولروژن. به چنین ماده ای هاپتن (Hapten) میگویند مانند اکثر داروها، فلزات، مواد شیمیائی و غیره. هاپتن از کلمه یونانی Haptein بمعنی چسبیدن و پیوستن (fasten) گرفته شده است. هاپتن ها یک اپی توپ و آنتی ژنها چندین اپی توپ دارند. اگر چندین مولکول یک هاپتن را به ایمونوژن مانند پروتئین با پیوند اشتراکی (Covalent bonds) متصل کرده و سپس به حیوان آزمایشگاهی تزریق کنید، سیستم ایمنی حیوان بر علیه هاپتن و پروتئین تحریک شده و تولید آنتی بادی میکند. به این پروتئین در اصطلاح حامل (Carrier) گفته میشود. آنتی بادی که با این طریق بر علیه هاپتنها ایجاد میشود برای اندازه گیری مقادیر بسیار جزئی داروها، هورمونها و غیره به روش رادیوایمونواسی Radioimmunoassay (RIA) یا الیزا (ELISA) Enzyme linked immunosorbent assay استفاده می شود.

گاهی ممکن است ورود یک هاپتن به بدن مانند پنی سیلین یا آسپرین یا تماس یک فلز مانند انگشتر با پوست بدن، سیستم ایمنی بدن را علیه آن هاپتن تحریک نماید. در چنین مواردی هاپتن به پروتئین خودی بدن متصل شده و سیستم ایمنی را تحریک کرده است.

عواملی که در قدرت ایمنی زائی یک آنتی ژن دخالت دارند

عوامل زیر در قدرت ایمنی زائی یک ماده دخالت دارند، ولی عوامل دیگری نیز احتمالاً وجود داشته که هنوز ناشناخته اند و احتیاج به تحقیقات بیشتری در این زمینه می باشد:

۱- **بیگانه بودن ماده برای بدن (Foreignness):** هرچه یک ماده برای بدن بیگانه تر باشد و از لحاظ ساختمانی با ترکیبات ساختمانی بدن اختلاف بیشتری داشته باشد آن ماده برای بدن قدرت ایمنی زائی بیشتری دارد. بعبارت دیگر هرچه منبع آن ماده از لحاظ تکاملی رده جانداران یا زیستی (phylogenetically) با میزبان فاصله بیشتری داشته باشد، قدرت ایمنی زائی آن بیشتر است. بعنوان مثال قدرت ایمنی زائی آلبومین مرغ برای گوسفند بیشتر است تا آلبومین گاو یا بز برای گوسفند.

۲- **ساختمان ژنتیکی میزبان (Genetic make up):** با استفاده از موشهای نسلدار یا هموزیگوت (Inbred) و آنتی ژنهای سنتتیک، نشان داده اند که پاسخهای ایمنی تولید آنتی بادی بر علیه یک اپی توپ در نژادهای مختلف موش با یکدیگر متفاوت و تحت کنترل ساختمان ژنتیکی میزبان است.

بطور مثال موش سویه (H-2^d) Balb/c نسبت به بیماری سالک مرطوب گونه لیشمانیا ماژور (L.major) بسیار حساس است و پس از ابتلا از بین می رود، در صورتی که اکثر سویه های دیگر موش مانند C3H/He و CBA/H که هر دو (H-2^k) هستند، مستعد این بیماری نمی باشند و چند ماه پس از ابتلا بهبود می یابند. ژنهای واکنشه های ایمنی را تحت کنترل

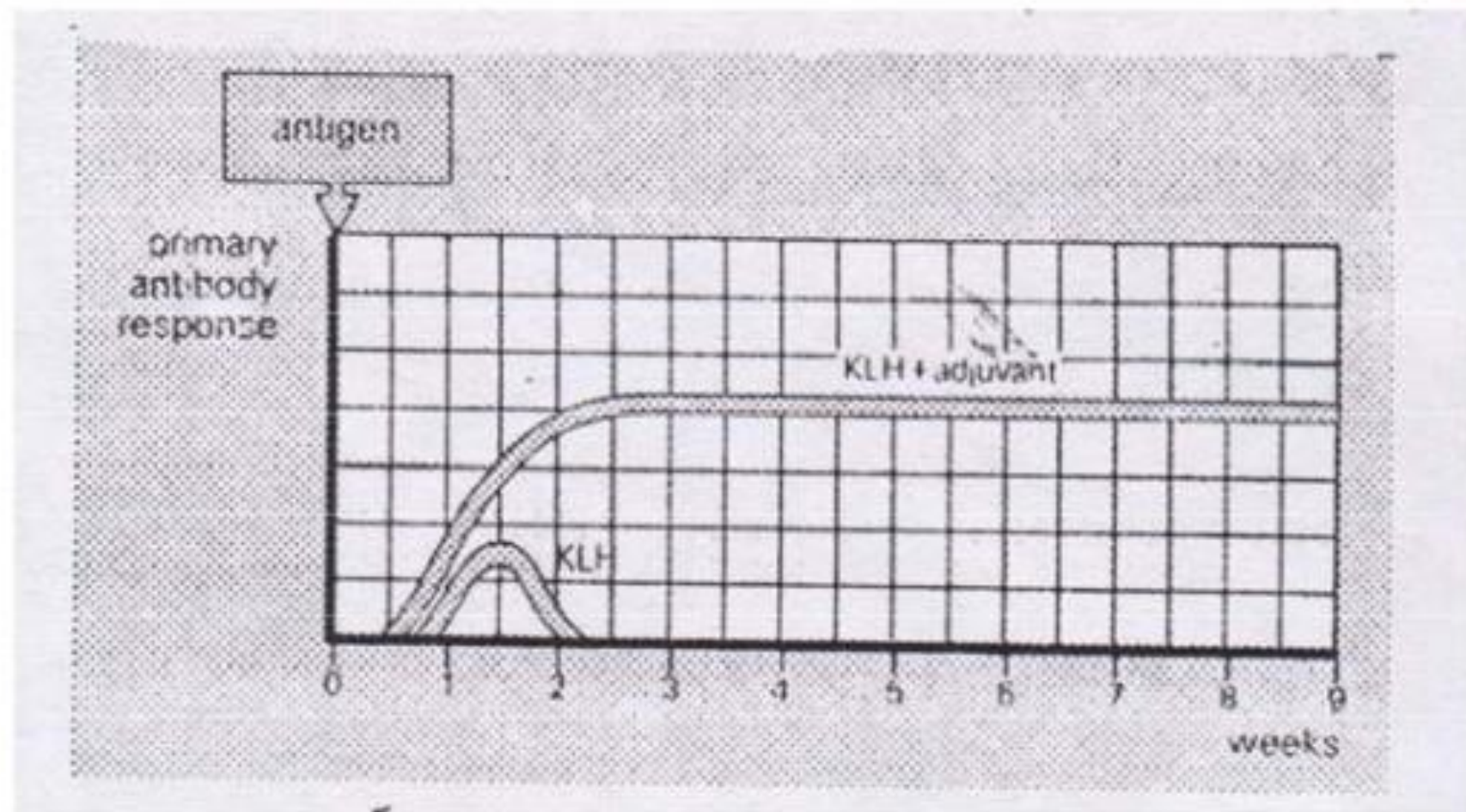
دارند در کلاس دو مجموعه ژنهای سازگاری نسجی (MHC-II)* قرار دارند. مثال دیگر اینکه، پلی ساکاریدهای خالص برای انسان و موش ایمونوژن هستند ولی در خرگوش و خوکچه هندی نمی باشد. تحقیقات نقش ژنتیک در پاسخهای ایمنی در انسان نیز به نتایج جالبی رسیده است. بهمین دلیل پاسخهای افراد در برابر بیماریها با یکدیگر متفاوت است.

۳- مصرف مواد همراه یا آدجوانت (Adjuvant): آدجوانت ها در لاتین به معنی کمک (to help)، موادی هستند که به همراه آنتی ژن ، واکسن و یا موادی که ایمنوژن ضعیفی هستند تزریق می شوند تا پاسخ ایمنی بدن را بر علیه آنتی ژن، واکسن و یا آن مواد، افزایش دهند. اکثر آدجوانت ها شامل باکتریها و یا عصاره آنها می باشند مانند میکروب کشته شده سیاه سرفه در واکسن ثلاث (دیفتری - سیاه سرفه - کزاز) و اندوتوکسین (Endotoxin) میکروبهای گرم منفی. گاهی نیز از مواد شیمیایی بعنوان آدجوانت استفاده می شود مانند فسفات یا ئیدروکسید آلومینیم که در واکسن کزاز و همچنین اکثر واکسنهای انسانی به کار می روند.

یکی از قویترین آدجوانتهائی که در حیوانات آزمایشگاهی برای تحقیقات و یا برای تهیه آنتی بادی با قدرت زیاد از آن استفاده میشود بنام آدجوانت کامل فروند (Complete Freund's adjuvant) میباشد که از مخلوط میکروب کشته شده سل انسانی، روغن معدنی و آب درست شده است و اگر فاقد میکروب سل باشد به آن فروند ناکامل (Incomplete Freund's adjuvant) گویند.

مکانیزم عمل آدجوانتها بر حسب نوع آنها اندکی با هم فرق دارند ولی به طور کلی به قرار زیر است:

- حفاظت آنتی ژن و جلوگیری از تخریب و تجزیه سریع و آزاد کردن آن به تدریج در بدن.
- افزایش فعالیت و ارتباط ماکروفاژها، لمفوسیت های کمکی (Helper T-cells)، B-cells و NK cells با آنتی ژن.
- ایجاد التهاب موضعی، فراخوانی سلولهای سیستم ایمنی و افزایش ترشح سیتوکینها و لمفوکینها.
- افزایش تیتراژ آنتی بادی و یا ایمنی سلولی (شکل ۱-۲). بعلاوه برحسب نوع آدجوانت، بیشتر یک کلاس خاص ایمونوگلوبولین علیه آنتی ژن تولید می شود. بطور مثال آدجوانت کامل فروند بیشتر تولید IgG در حیوان آزمایشگاهی می کنند.



شکل ۱-۲: نقش آدجوانت در افزایش واکنش‌های ایمنی علیه آنتی ژن
 (KLH=Keyhole limpet haemocyanin)

- افزایش دوام آنتی بادی در خون و یا ایمنی سلولی .

- کاهش مقدار آنتی ژن تزریقی .

امروزه برای تهیه واکسنهای خوراکی یا استنشاقی از میکروکپسول به عنوان آدجوانت استفاده میکنند. یکی از این نوع میکروکپسولها، Immunostimulating complex (ISCOMs) نام دارد که شامل گلیکوزیدی است بنام Quill A که از عصاره پوست درخت *Quillaja Saponaria Molina* در آمریکای جنوبی استخراج می شود.

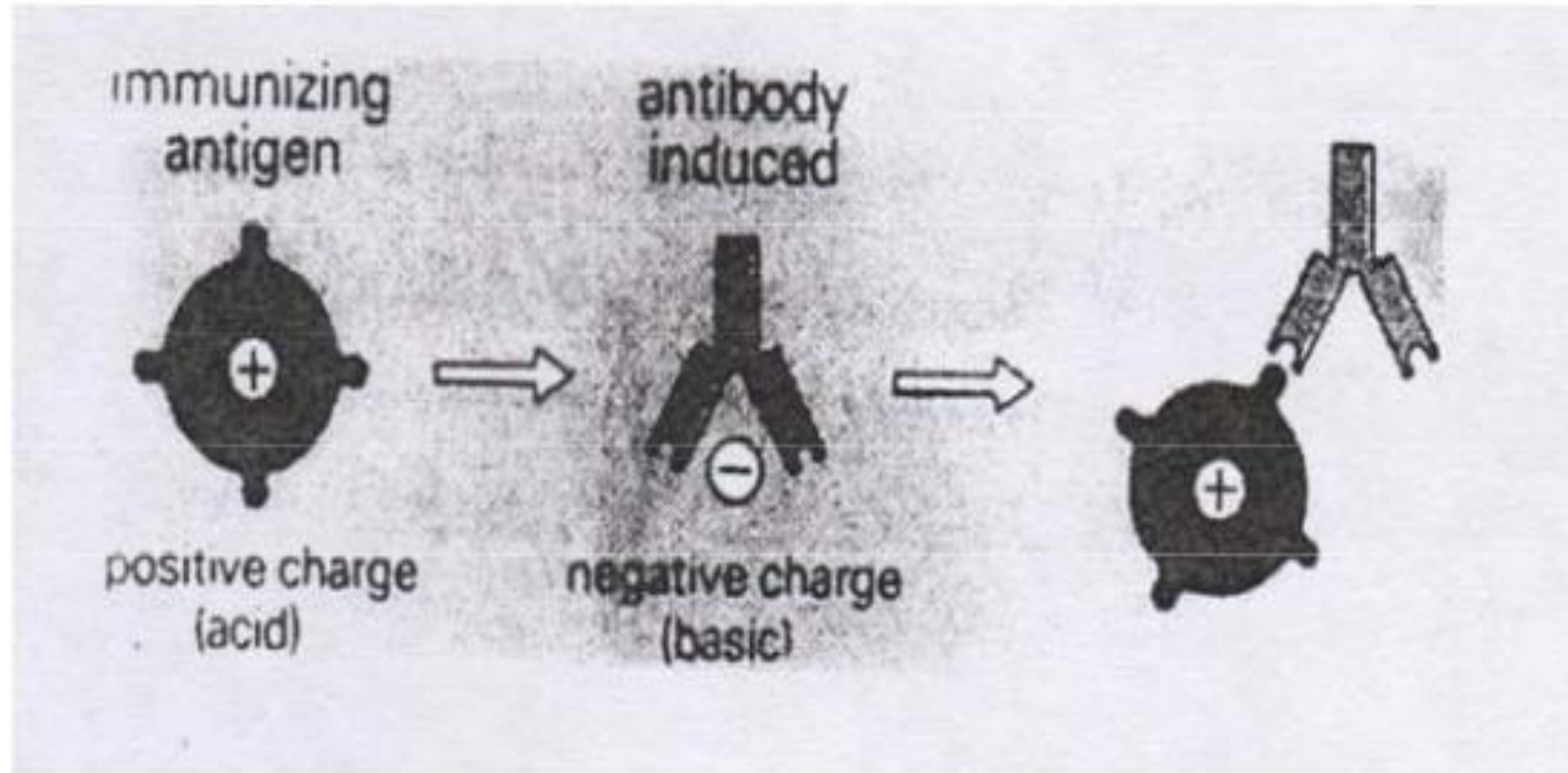
۴- بار الکتریکی آنتی ژن (Charges): بار الکتریکی هر آنتی ژن در قدرت ایمنی زائی و خصوصیات آن نقش دارد.

بار الکتریکی مطلق (Net charge) یک آنتی ژن با آنتی بادی ضد آن نسبت عکس دارد. مثلا چنانچه پروتئینی را که بار

الکتریکی مطلق آن مثبت است به حیوان آزمایشگاهی تزریق کنیم ، آنتی بادی ضد آن، بار الکتریکی مطلق منفی خواهد داشت .

در این رابطه اگر هاپتن را به مولکول پروتئین متصل کنیم ، هیچ تغییری در بار الکتریکی مطلق آنتی بادی علیه پروتئین آن بوجود

نخواهد آمد (شکل ۳-۱)



شکل ۳-۱: رابطه بار الکتریکی مطلق آنتی ژن و آنتی کر

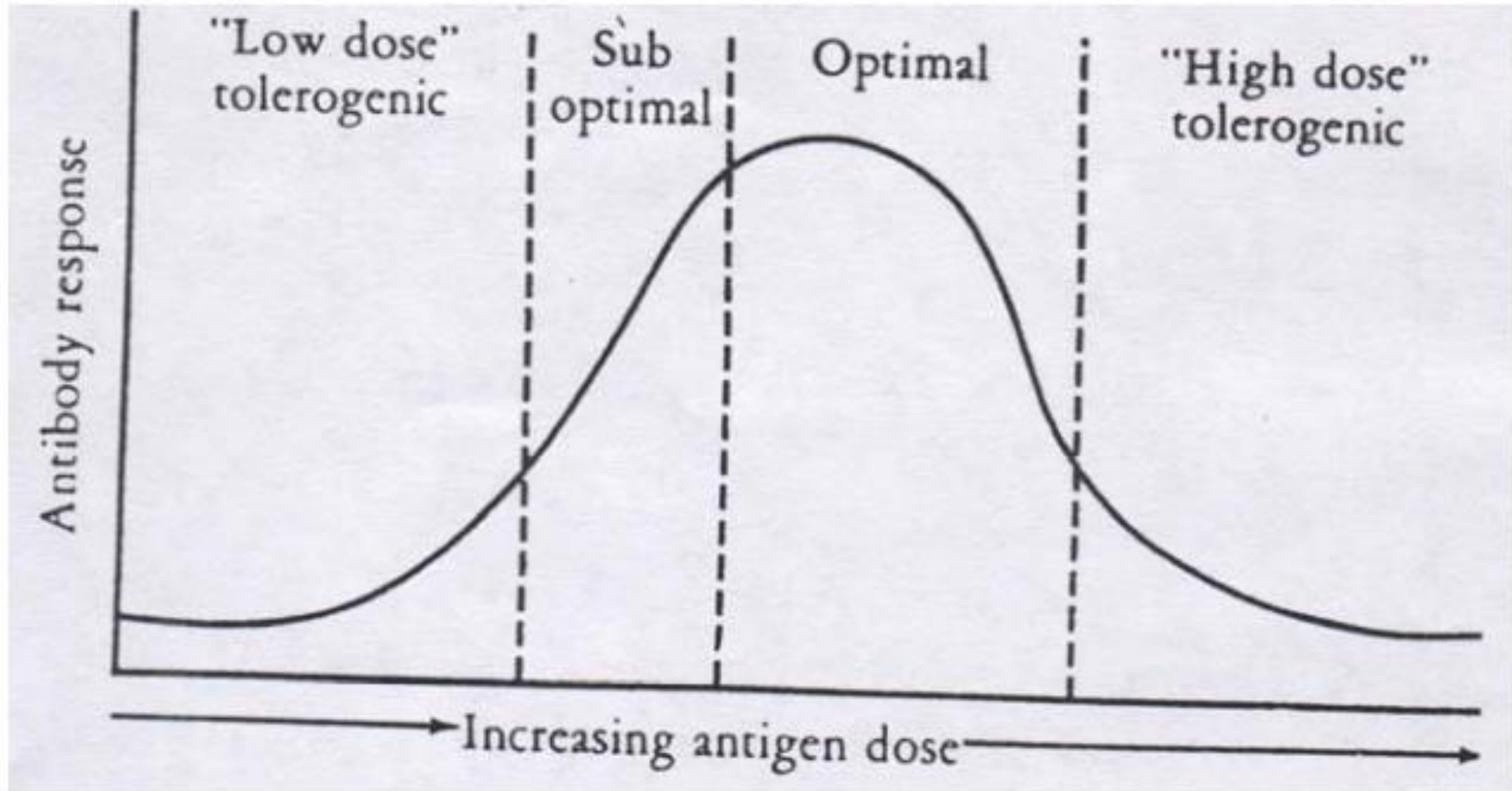
۵- چرخش نوری (Optical configuration): اسیدهای آمینه موجود در طبیعت اکثراً از نوع (L.amino acid) هستند و آنزیم‌هایی که در بدن وجود دارند این دسته پروتئینها را متابولیزه کرده و برعکس آنها عمل نشان می‌دهند. حال اگر بطور مصنوعی پلی پپتیدی را از اسیدهای آمینه نوع (D.amino acid) درست کرده و به حیوانی تزریق کنیم، سیستم ایمنی حیوان را تحریک نخواهد کرد و تا مدت‌ها در بدن حیوان دست نخورده باقی خواهند ماند. در طبیعت، کپسول باسیل شاربن از پلی مر D- اسید گلوتامیک درست شده است.

۶- ترکیب شیمیایی یا ماهیت آنتی ژن (Chemical composition or nature): بطور کلی پروتئینها مانند سرم و پلی ساکاریدها مانند کپسول باکتریها، اگر همراه با ادجوانت بکار روند آنتی ژن‌هایی قوی هستند. بر عکس استروئیدها مانند هورمون‌ها آنتی ژن‌های ضعیفی هستند و در بعضی موارد قادر به ایجاد عکس العمل ایمنی در بدن نمی‌باشند.

۷- اندازه مولکولی آنتی ژن (Molecular Size): اگر چه نمی توان حد نصابی را از وزن مولکولی برای یک ماده در نظر گرفت تا بتوان آن ماده را آنتی ژن نامید ولی بدیهی است که هر چه یک ماده بزرگتر باشد، ساختمان آن نیز پیچیده تر است و در نتیجه ایمونوژن قویتری می باشد. بطور کلی موادی با وزن مولکولی کمتر از ۱۰۰۰۰ دالتون یا اصلاً ایمونوژن نیستند و یا خیلی ضعیف اند. قویترین ایمونوژنها، پروتئینهایی با وزن مولکولی بیش از ۱۰۰۰۰۰ دالتون می باشند. بطور مثال باکتریها، ویروسها و گلبولهای قرمز آنتی ژنهایی قوی هستند.

یکی از فاکتورهای مهمی که در قدرت ایمنی زائی یک ماده حتی با وزن مولکولی کم نقش مهمی را ایفاء می کند، وجود اسیدهای آمینه حلقوی (Aromatic amino acid) بخصوص تیروزین در ساختمان مولکول آنتی ژن است.

۸- مقدار آنتی ژن (Dose) : مقدار آنتی ژنی که تزریق می شود در نوع پاسخهای ایمنی برعلیه آن نقش مهمی دارد. اگر یک آنتی ژن را به مقدار بسیار جزئی متوالیاً و یا به مقدار بسیار زیاد یکباره تزریق کنید، سیستم ایمنی بخوبی عکس العمل نشان نمی دهد و حتی ممکن است مهار (Suppress) شود. از همین اصل استفاده می شود و در سروتراپی اگر بیمار مارگزیده نسبت به سرم حیوان (پادزهر) حساسیت داشته باشد و برای نجات او حتماً باید سرم تزریق شود، می توان حساسیت فرد را با تزریق متوالی مقادیر بسیار جزئی پادزهر برطرف کرد. به این روش درمانی در قدیم روش بسردکا (Besredka) و امروزه کاهش حساسیت یا حساسیت زدائی (Desensitization) می گویند. بعلاوه برای درمان ایمونولوژیکی بیماریهای آلرژی ارثی و خانوادگی (Atopy) نیز از همین روش استفاده می شود. تزریق مقدار مناسب یک آنتی ژن (Optimal dose) بهترین عکس العمل ایمنی بدن را برعلیه آن به همراه دارد (شکل ۴-۱).



شکل ۴-۱: رابطه مقدار آنتی ژن و آنتی بادی

۹- **راه ورود آنتی ژن (Route):** راه ورود یک آنتی ژن در نوع و شدت عکس العمل ایمنی بدن بر علیه آن دخالت دارد. بطور مثال اگر آنتی ژنی داخل درم تزریق شود، بکندی جذب می شود و سیستم ایمنی بدن را به آرامی تحریک می کند و در نتیجه دوام آنتی بادی علیه آن در سرم بیشتر است. هیچوقت نباید واکسن ها از راه وریدی تزریق کرد.

۱۰- **جدول تزریقات (Immunization Schedule):** فاصله و تعداد دفعات ورود یک آنتی ژن به بدن در درجه ایمنی زائی دخالت دارند. اگر فاصله تزریقات با یکدیگر بسیار نزدیک باشند، ایمنی زائی خوبی بر علیه آنتی ژن بوجود نخواهد آمد. بهمین دلیل فاصله تزریقات یادآوری در واکسیناسیون رعایت شده است. هیچوقت نباید زودتر از موعد مقرر واکسن های یادآوری را تزریق کرد.

۱۱- **جنسیت میزبان (Gendr):** سنتز آنتی بادی در جنس مونث بیشتر از مذکر و برعکس شدت واکنش های ازدیاد حساسیت تأخیری (Delayed typed hypersensitivity)، کمتر است. برهمن اساس، زنان نسبت به مردان، مقاومت بیشتری علیه عفونتهای چرک زا دارند ولی از طرف دیگر، بیشتر به بیماریهای اتوایمنی دچار می شوند و در برابر بیماریهای نظیر سل از مردان حساس ترند. احتمالاً هورمونهای زنانه در این رابطه نقش دارند.

۱۲- عوامل روانی- تنی (Psychosomatic): عوامل روانی- تنی مانند خوشی و خوشحالی و بر عکس ناخوشی مانند اضطراب، افسردگی و عصبانیت اثرات متفاوت و متضادی روی سیستم ایمنی از طریق فعال شدن محور غدد- هیپوتالاموس- هیپوفیز و فوق کلیوی دارند.

