مروری بر ایمونولوژی واکسن هموفیلوس آنفلوانزا و اثرات آن در کاهش بیماری

دکتر علی کوشا *، حسین معصومی جهندیزی **

خلاصه :

هموفیلوس آنفلوانزا میکرب بیماریزا بخصوص در سنین ۱۸ ـ ۳ ماهگی است. در این سنین سیستم ایمنی بدن در مقابل آنتی ژنهای مستقل از تیموس نظیر پولی ساکارید کپسول هموفیلوس آنفلوانزا تیپ B بخوبی عمل نمی‌کند؛ به منظور ساخت واکسن مؤثر و مصرف آن در شیر خواران، آنتی ژن کپسول آنرا بطور کونژوگه به یک ناقل پروتئینی متصل و واکسن تهیه شده را بکار می‌برند. نقش دفاعی این واکسن بعلت اعمال اثر از طریق سلولهای T در مقابل فرم تهاجمی هموفیلوس آنفلوانزا تا ۸۰٪ گزارش شده است. لذا با توجه به اثرات آن لزوم بکارگیری آن در واکسیناسیون روتین شیر خواران کشور ما با اهمیت بنظر می‌رسد .

واژه‌های کلیدی: ایران، زنجان، دانشگاه علوم پزشکی، کپسول هموفیلوس آنفلوانزا (PRP)، پاسخ سلول B به آنتی ژن ، فعال شدن سلول T ، واکسن‌های روتین شیر خواران ، واکسن کنژوگه ، هموفیلوس آنفلوانزا B .

مقدمه :

هموفیلوس آنفلوانزا میکروب گرم منفی پلئومورفیک است (۲) که فرمهای کپسول دار آن جزء فلور نرمال دستگاه تنفسی فوقانی بوده و انتقال آن توسط بزاق انجام می‌شود (۳).

کپسول تیپ B (Hib) آن اهمیت کلینیکی و ایمونولوژیکی دارد و ۹۵٪ از فرمهای تهاجمی بیماری را در بر می‌گیرد. فرمهای غیر تهاجمی یا مخاطی اکثراً توسط انواع غیر قابل تایپ آن ایجاد می‌گردند. ولی این موضوع قطعیت ندارد. مثلاً فرمهای اخیر می‌توانند عامل باکتریمی یا مننژیت نوزادان باشند (۳). شیوع سنی در این بیماری مهم است، بطوریکه ۷۵٪ موارد در کودکان زیر ۲ سال اتفاق می‌افتد (۳)؛ زیرا کودکان زیر ۲ سال بخصوص ۱۸ - ۳ ماه قادر به تولید آنتی بادی ضد کپسول پولی ساکاریدی آن نیستند (۲).

سلولهای B برای تولید آنتی بادی به دو نوع آنتی ژن پاسخ می‌دهند (۱):

وابسته به تیموس و مستقل از تیموس .

بعضی از آنتی ژنهای و باکتریها مثل پولی ساکارید یا لیپوپولی ساکارید بطور مستقیم B سلها را جهت

* متخصص کودکان، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان .

** کارشناس ارشد آموزش بهداشت، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان .

تولید آنتی بادی (در غیاب T سلها) فعال می‌کنند، که به آنها آنتی ژنهای مستقل از تیموس گفته می‌شود. نظر به اینکه این نوع آنتی ژنها؛ B سلها را با دو مکانیسم مختلف تحریک می‌نمایند آنها را به دو دسته تقسیم می‌کنند (۴):

۱ ـ در گروه اول لیپوپولی ساکارید باکتریها قرار دارند که فعالیت درونی جهت تحریک مستقیم تمام سلولهای B بالغ و نابالغ دارند. این عمل آنها اختصاصی نبوده و فعال شدن پولی کلونی نامیده می‌شود (۴).

در خلال یک عفونت طبیعی در بدن که غلظت آنتی بادی کم هست، احتمالاً فقط B سلهای اختصاصی به آنتی ژن ؛ تحریک و آنتی بادی اختصاصی در مقابل این گروه آنتی ژنها (TI - 1Ags) ایجاد خواهند کرد (۴).

۲ ـ در گروه دوم ملکولهایی نظیر غشاء پولی ساکارید را می‌توان نام برد که دارای ساختمان تکراری می‌باشند نظیر کپسول Hib که پولی ساکارید متشکل از هتروپولی مرهای تکراری از جنس Ribitol phosphate, Ribosyl است که مجموعاً بنام PRP خوانده می‌شوند (۵) (Poly Ribosyl - Ribitol Phosphate).

آنها احتمالاً با پل زدن وسیع در ایمونوگلبولین سطحی ؛ فقط B سلهای بالغ را فعال می‌کنند. غلظت اپی توپ برای فعال کردن B سلهای توسط - TI 2Age مهم می‌باشد.

در غلظت کم چون پل زدن رسپتورها ناکافی است B سلها فعال نمی‌شوند و در غلظت زیاد سلول B بدون پاسخ می‌گیرد (۴).

این گروه آنتی ژنها، اکثراً B سلهای نوع CD5+ را فعال می‌کنند که مقدار آن کم می‌باشد. بطور کلی پاسخ به آنتی ژنهای مستقل از تیموس در سوئیچ ایزوتایپ، تکامل افینیتی و ایجاد B سل حافظه‌ای ضعیف می‌باشد از آن گذشته شیرخواران با آنتی ژنهای پولی ساکاریدی آنتی بادیهای مؤثری نمی‌سازند چون اکثراً B سلهای آنها نارس و آنتی ژنهای مستقل از تیموس در این سیستم نارس بخوبی عمل نمی‌کنند (۴).

بحث :

برای ساختن واکسن‌مؤثر Hib و برای پیش‌گیری از بیماری در سنین شیرخواری؛ PRP را بصورت هاپتن به طریق شیمیایی به یک کاریر پروتئینی متصل می‌کنند. در اینجا B سلها، پولی ساکارید دست نخورده (۱) را شناسائی و به آن متصل و پروتئین خارجی را پرورده و پپتیدهای آنرا به سلول T عرضه می‌نمایند. پولی ساکارید در داخل آندوزومهای سلولهای عرضه کننده آنتی ژن تخریب نمی‌شوند و همچنین فاقد خواص فیزیکی لازم برای اتصال محکم به آنتی ژنهای سازگار اصلی بافتی (MHC) هستند (۱).

B سلها، پولی ساکارید را شناخته و به آن متصل و پروتئین خارجی پرورده را از طریق ملکولهای کلاس ۲ آنتی ژنهای سازگار بافتی اصلی (MHC class II) به سلول T کمکی عرضه می‌نمایند و آنها سلول B را تحریک و تبدیل به پلاسما سل تولید کننده آنتی بادی اختصاصی بر علیه پولی ساکارید می‌نمایند که آنتی بادی تولیدی با خنثی کردن، اپسونیزاسیون و فعال کردن کمپلمان عامل پاتوژن ورودی را از بین می‌برد (۴ ـ ۱).

برای اینکه قدری به عمق قضیه فعال شدن سلول T بپردازیم توضیحات بیشتری را تقدیم می‌نمایم (۴). کورسپتور سلول T کمکی یعنی CD4 پپتید

اختصاصی عرضه شده را در کنار MHC Class II شناخته و علامت شناسایی را به سلول T نایو مخابره می‌کند.

برای فعال شدن سلول T دو سیگنال لازم است اولی همان سیگنال شناسایی فوق می‌باشد. سیگنال دوم از طریق اینترلوکین ـ ۲ (IL-2) ارائه می‌شود. با شناسائی آنتی ژن، سلول T فعال گشته و وارد سیکل سلولی می‌گردد که در این مرحله؛ IL-2 و رسپتور آنرا می‌سازد ولی برای ادامه فعالیت سلول و افزایش کلون آن، اتصال آن دو بهم لازم است. در سلول T فعال بجای زنجیره بتا و گاما زنجیره آلفا ساخته می‌شود که بصورت رسپتور هتروتریمریک تمایل زیاد به IL-2 دارد. در همین مرحله Nuclear Factor of Activation in T cell (NFAT) برای فعالیت نسخه برداری IL-2 لازم است ولی خودش باعث تولید اینترلوکین ۲ نمی‌شود. این امر احتیاج به اضافه شدن CD28 دارد که توسط ملکول B7 واقع در سطح سلول B فعال انجام می‌گیرد.

مهمترین اثر علامتی CD28 ثبوت RNA پیامبر IL-2 می‌باشد که این امر سنتز آنرا ۳۰ ـ ۲۰ برابر می‌کند. اتصال CD28 سنتز آنرا ۳ ـ ۲ برابر و اتصال آندو بهم سنتز IL-2 را تا ۱۰۰ برابر افزایش می‌دهد که منجر به ادامه سیکل گشته و در ظرف چند روز یک سلول T به سلولهای T افکتور فراوان با رسپتور یکسان به آنتی ژن تبدیل می‌شوند.

پس سیگنال دوم از طریق IL-2 است که با اتصال CD28-B7 شکل می‌گیرد که هر دو از خانواده سوپر فامیل ایمونوگلوبولین‌ها هستند و بنام Co-stimulation نامیده می‌شوند. با مخابره سیگنال فعالیتی یک سری حوادث بیوشیمیائی در داخل سلول T نظیر افزایش میزان کلسیم یونیزه، افزایش تولید پروتئین و افزایش کلون سلول T رخ می‌دهد (۴ ـ ۱).

سلولهای T کمکی کمپلکس پپتید و MHC را در سطح سلول B شناخته و آنرا جهت تولید آنتی بادی اختصاصی بر علیه پولی ساکارید فعال می‌نماید.

چند نوع واکسن هموفیلوس آنفلوانزا کنژوگه داریم که در تولید آنتی بادی با هم فرق دارند (۳،۶،۷،۸،۹) نظیر: PRP-T و PRP-OMP و HbOC و PRP-D که در آنها پولی ساکارید PRP متصل شده است به توکسوئید دیفتری (D)، توکسین غیر توکسیک موتاسیون یافته دیفتری (CRM)، پروتئینی غشاء خارجی نیسر یا مننژایتیس (OMP) و توکسوئید کزاز (T) (۷ ـ ۳).

نتیجه :

گر چه انواع مختلف واکسنهای کنژوگه در تحریک سیستم ایمنی و تولید آنتی بادی با هم فرق دارند (۳،۶،۷،۸،۹) ولی همه انواع آن مؤثر و ریسک بیماری تهاجمی را کاهش می‌دهند (۱۰،۱۱،۱۲،۱۳،۱۴،۱۵،۱۶). بطوریکه در بعضی مطالعات تأثیر آن تا ۸۰٪ ذکر شده است (۱۷).

در کودکان مهد کودک تزریق آن باعث کاهش شیوع بیماری گشته (۱۹ ـ ۱۸) و در کاهش ناقلین مؤثر است، به شرط آنکه قبل از اینکه شخص ناقل حلقی آن گردد تزریق شود (۱۹).

در بعضی ممالک تزریق آن همگانی و روتین (۲۱، ۲۰،۱۱،۳) و تزریق توام آن با DTP در بعضی مطالعات پیشنهاد شده است (۱۶).

این واکسن را به بیماران مبتلا به AIDS در مراحل اولیه بیماری (۲۴) و به افرادی که تحت عمل پیوند

مغز استخوان قرار می‌گیرند (۲۵) و یا طحال برداری می‌شوند (۲۶) میتوان تزریق کرد.

پیشنهادات :

کشورهای مترقی غربی نظیر آمریکا برای سال ۱۹۹۶ اهدافی نظیر مهار سرایت و انتشار طبیعی سرخک، سرخجه و سرخجه مادرزادی، پولیوناشی از بیماری فلج اطفال و دیفتری در تمام سنین داشته‌اند همینطور در نظر دارند بیماری کزاز قبل از ۱۵ سالگی و Hib را قبل از ۵ سالگی از میان بردارند (۵). آنها در نظر دارند ۹۰٪ از کودکان زیر ۲ سال خود را تحت پوشش واکسن‌های Hib - OPV DTP - MMR و ۷۰٪ را زیر پوشش واکسن هپاتیت B قرار دهند و تا سال ۲۰۰۰ پوشش ۹۰٪ برای این پنج واکسن داشته باشند (۲۷). با توجه به شیوع بیماری ناشی از هموفیلوس، واکسیناسیون روتین شیر خواران با این واکسن در این کشورها مقرون به صرفه می‌باشد (۲۸).

لذا بنظر می‌رسد سیاست گزاران بهداشت مملکت هزینه درمان بیماری و عوارض ناشی از هموفیلوس آنفلوانزا را در مقابل هزینه واکسیناسیون عمومی بر علیه این بیماری، برآورد و در صورت صلاحدید واکسن کنژوگه آنرا در برنامه واکسیناسیون روتین کودکان زیر ۲ سال ایرانی قرار دهند.

کتابنامه :

۱ ـ مترجمین کیهانی، اشتیاقی « ایمونولوژی رویت » ۱۹۹۱ چاپ جهاد دانشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۰ صفحات ۱۴۱، ۱۴۹.

2 - Bunse - R ; Heinz - Hp : Interaction of the capsular poly saccaride of Haemophilus influenzae type B with c1q. Behring - Inst - Mitt; 93:148-64;1993 Dec.

3 - Joel ward : Hemophilus influenzae infection ,in Rudolph's pediatrics.19th edition ;Appleton & lange; 589-90;1991.

4 - Janevey C.A., Travers P. : The humoral immune response, in Immunobiology ; first edition; Blackwell ; 7:16,7:22; 8:16,8:19 ; 1994.

5 - Update : childhood vaccine - Preventable disease-United State , 1994.MMWR - Morb - Mortal - Wkly - Rep ; 43(39) : 718 - 20 ; 1994 Oct7.

6 - Baque - P : [Haemophilus influenza vaccines].Bull - Acad-Nall -Med ; 177(8) : 1381 - 7 : discussion 1388-90;1993 Nov.

7 - Reid - R; Santosham - M ; Croll - J;etal : Antibody response of Navajo children primed PRP-OMP vaccine to booster doses of PRP-OMP vs HbOC vaccine. Pediatr-Dis -J; 12(10): 812-5;1993 Oct.

8 - Jelonek - MT; chang - SJ ; chiv - cy : camparision of naturally acquired and vaccine - induced antibody to Hib capsular polysaccaride. Infect - Immun ; 61(12) : 5345-50 ; 1993 Dec.

9 - Catillo - de - Febres - O ; Decker - MD , Estopinan -M; etal : Enhanced antibody response in Venezuelan infants immunized with heamophilus influenza type b-tetanus toxoid conjugated vaccine . pediatr - Infect - Dis - J ; 13(7) :635-9 , 1994 Jol.

10 - Wenger-JD : Impact of Haemophilus influenza type b vaccines on the epidemiology of bacterial menigitis. Infect - Agents- Dis ;2(5) :324 -32;1993 Oct.

11 - Booy - R ; Hodgson-S ; Carpenter - L: Efficacy of Heamophileus influenza type b

conjugate vaccine PRP-T .Lancet ; 344(8919): 362 - 6;1994 Aug6.

12 - Vadheim - CM; Greenberg - DP ; Eriksen - E; etal : Protection Provided by Hib conjugate vaccine in Los Angeles county:a case control study Pediatr - Infect - Dis -J .13(4): 274 - 80 ; 1994 Apr.

13 - Desgrandchamps - D; Schmid-R ; Zimmermann- Hp ; etal : [Effect of conjugated PRP vaccines on the incidence of invasive disease caused by Hib in childhood]. Schweiz - Med - Wochen-schn; 124 (14) : 572-82 ; 1994 Apr9.

14 - Mcintyre - PB ; Chey -T; Smith - wt : The impact of vaccination against invasive Haemophilus inftuezae type B disease in the Sydney region . Med - J- Aust ; 162(5) : 245-8; 1995 Mar6.

15 - Keyser - JS : Derkay - CS : Heamophilus influenzae type b epiglotitis after immunization with HbOC conjugate vaccine Am - J - Otolaryngol : 15(6):436-43; 1994 Dec.

16 - Scheifele - D ; Barreto - L ;Meckison - W ; etal:can Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate vaccine be combined with diphtheria toxoid - pertusis vaccine - tetanus toxoid. Can-Med-Assoc-J ; 149(8) 1105 - 12 ; 1993 Oct15.

17 - Rathore - MH ; Dick - M; Buckner-P ; etal: Haemophilus influenzae type B invasive disease in urben and rural children : immunization pattern and prevalence of disease . South - Med - J ; 87(1) : 1083 -7 ; 1994 Nov.

18 - Chochi - SL : Overview of policies affecting vaccine use in child .

19 - Barboun - ML ; Mayon white - RT ; Coles - C : etal: The impact of conjugate vaccine on carriage of Haemophilus influenzae type b. J-Infect-Dis; 171(1): 93-8; 1995 Jan.

20 - Leiberman-JM; Greenberg-DP; Wong - UK; etal: Effect of neonatal immunization with diphteria and tetanus toxoid on antibody response to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine J-Pediatr; 126(2) : 198-205 ; 1995 Feb.

21 - Greenberg-DP; Leiberman-JM; Marcy -SM; etal: Enhanced antibody responses in infants given different sequences of heterogeneous Hamophilus influenzae type b conjugate vaccines. J-Pediatr; 126(2): 206-11 ;1995 Fab.

22 - Redhead - K; Sesardic-D; Yost-SE ; etal : Interaction of Haemophilus infuenzae type b conjugate vaccine with diphteria - tetanus - pertusis vaccine in control tests.Vaccine ;12(15) : 1460 - 6 ; 1994 Nov.

23 - Barington - T ; Gyhrs - A;Kristensen-K; etal : Opposite effects of actively and passively acquired immunity to the carreier on response of human infants to a Haemophilus infleunzae type b conjugate vaccine .Infect - Immun; (62)(1): 9 - 14 ; 1994 Jan.

24 - Gibb-D; Spolou-V; Giacomell-A; etal : Antibody responses to Haemoplus intlue - nzaetype b and streptococcus pnumoniae vaccines in children with human immunodeticiency virus intection . Pediatr -Infect-Dis-J;14(2): 129-35; 1995 Feb.

25 - Guinan-EC; Molrine-DC-Antin-JH ; etal :Polysaccaride conjugate vaccine response in bone marrow transplant

patients. Transplantation; 57 (5): 677-84; 1994 Mar 15.

26 - Kristensen - K:[Vaccination of splenctomized children Antibody response to Haemophilus infleunzae type b conjugate vaccine]. Uqeskr - Laerqer ; 156(2): 191-3; 1994 Jan10 .

27 - Vaccination covarage of 2-year -old - children-United State, janaury-march, 1994. MMWR. Morb -Mortal- Wkly -Rep;44(8) :142-3 , 149-50 , 1995 Mar 3.

28 - Trollfors-B : Cost-benefit analysis of general vaccination against Haemophilus infleunzae type b in Sweden. Scand-J-Infect-Dis ;26(5) : 611-4; 1994.

کتاب «**مبانی آسم کودکان**» که توسط آقای دکتر علی کوشا از اعضای هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان نوشته شده توسط معاونت آموزشی و پژوهشی منتشر شده است.

در این کتاب دربارهٔ ایمونولوژی، اتیولوژی، اپیدمیولوژی، سیرتکوین، علائم بالینی، بررسی‌های پاراکلینیکی، تشخیص افتراقی، نقش آموزش دردرمان، درمان و... بیماری آسم کودکان بحث شده است.

مطالعه این کتاب برای دانشجویان گروه پزشکی و سایر علاقه‌مندان توصیه می‌شود.

کتاب به قیمت ۱۲۵۰۰ ریال در دسترس قرار دارد.