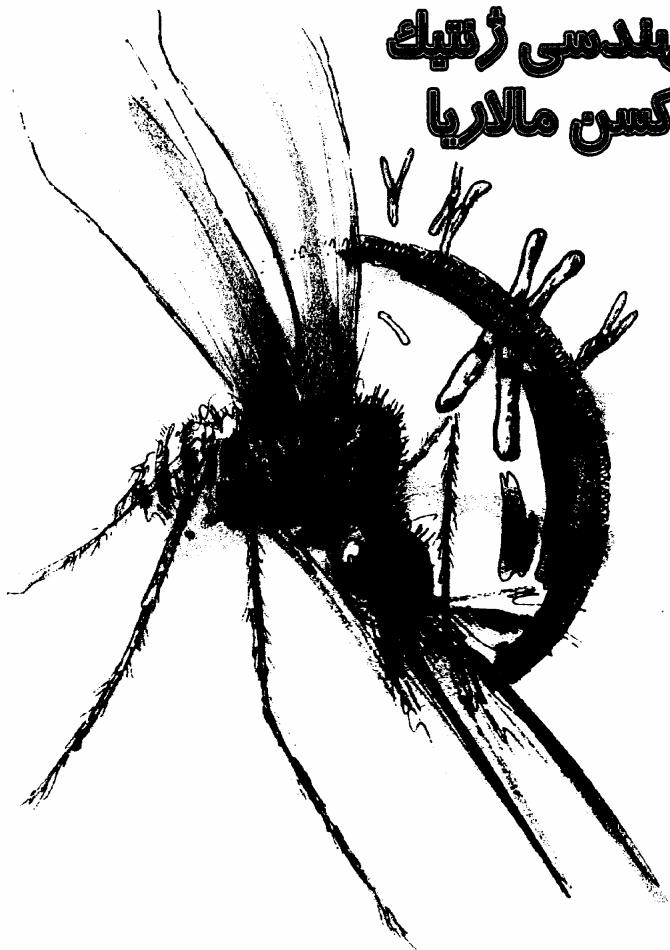


لکش مهندسی رنگی در تکامل واکسن مalaria



دکتر سهراب بختیاری
دکتر داروساز

جدی بهداشت جهانی تلقی می‌گردد. در حال حاضر تخمین زده می‌شود که در هر سال ۲۰۰ میلیون نفر در آفریقا، ۱۷۰ میلیون نفر در آسیا و ۱۵ میلیون نفر در آمریکای جنوبی به این بیماری مبتلا می‌شوند و هر ساله ۲/۳ میلیون نفر از بیماری Malaria تلف می‌شوند. (۱) چهار نوع مختلف از پلاسمودیوم

مقدمه

حدود صد سال پیش آقای رونالدراس (Ronald Ross) موفق به کشف نحوه انتقال بیماری Malaria از طریق پشه شد و امیدوار بود که پس از این کشف بیماری Malaria را سریع بتوان ریشه کن کرد. (۵) اما هم اکنون این بیماری همچنان به عنوان یکی از مشکلات

داده شده می‌توان در مقابل بیماری مalaria مصنون کرد. روش کار به این صورت است که پشه حاوی اسپوروزوئیت را تحت تأثیر اشعه قرار می‌دهند و اسپوروزوئیتها تحت تأثیر این تشعشع تبدیل به اسپوروزوئیتها ضعیف شده می‌شوند. اسپوروزوئیتها ضعیف شده قادر به ایجاد بیماری در انسان نمی‌باشد ولی واکنش ایمنی ایجاد می‌کنند. پس از تشعشع دادن پشه حامل اسپوروزوئیتها، انسان را تحت گزش پشه فوق قرار داده و اسپوروزوئیتها ضعیف شده در انسان ایجاد ایمنی در مقابل بیماری Malaria می‌کند. روش فوق برای واکسیناسیون انسان روش مناسب و عملی نیست زیرا که اسپوروزوئیتها ناپایدار هستند و در ضمن میزان تولید این نوع واکسن نیز بسیار محدود است.^(۲)

علم مهندسی ژنتیک در بین محققین امید زیادی را برای تهیه واکسن Malaria با کارایی مناسب بوجود آورده است. در حال حاضر اولین گروه از واکسنها Malaria که محصول مهندسی ژنتیک می‌باشد دوره آزمایشی خود را طی می‌کنند. اما همچنان موانع متعددی وجود دارد که باید برطرف شوند.

آنتی ژنهای پلاسمودیوم فالسیپارام
عوامل بیماری زا معمولاً بر اساس مولکولهایی بنام آنتی ژن شناسایی می‌شوند. آنتی ژنهای اغلب از جنس پروتئین بوده و می‌توانند به عنوان واکسن استفاده شوند و در واقع آنها اساس واکسن را تشکیل می‌دهند. زمانی که به انسان واکسن زده می‌شود، سیستم ایمنی او پادتن و سلولهای ایمنی می‌سازد که

به اسمی پلاسمودیوم ویواکس (P.vivax)، پلاسمودیوم اوال (P.oval)، پلاسمودیوم Malaria (P. malaria) و پلاسمودیوم فالسیپارام (P.falciparum) مهمترین عوامل ایجاد کننده بیماری Malaria می‌باشد. به نظر می‌رسد که انگل پلاسمودیوم فالسیپارام که عامل بیماری خطرناک Malaria فالسیپارام است، مسئول بیماری نیمی از مبتلایان به Malaria در جهان باشد. انگل بیماری Malaria توسط پشه آنوفل منتشر می‌شود.^(۳) واکسنها که در مقابل هر مرحله از چرخه زندگی انگل Malaria ساخته می‌شوند تنها در مقابل همان مرحله به طور اختصاصی ایجاد ایمنی می‌کنند. انگل Malaria در اولین مرحله از چرخه زندگی خود اسپوروزوئیت (Sporozoite) نام دارد.

در این مرحله اسپوروزوئیتها در بدن پشه تکامل یافته و توسط نیش پشه به داخل بدن انسان تزریق می‌شوند. مرحله بعدی مرحله تکثیر غیر جنسی اریترو سایتیک (Erythrocytic) است که مرحله ایجاد بیماری می‌باشد. مراحل بعدی مراحل تکثیر جنسی انگل است که در بدن انسان صورت گرفته و انگل بدنبال گزش پشه از بدن انسان به بدن پشه منتقل می‌شود. واکسنی که برعلیه اسپوروزوئیتها تهیه شود قادر به تقویت سیستم ایمنی بدن برای از بین بردن اسپوروزوئیتها تزریق شده توسط پشه می‌باشد و بتاباین سبب جلوگیری از مراحل بعدی که مسئول ایجاد بیماری و انتقال عفونت به دیگران است، می‌گردد.^(۱ و ۳)

انسان را توسط اسپوروزوئیتها تشعشع

منجر به آزادسازی سمومی می‌گردد که عامل ایجاد تب هستند. در زمان آلودگی با انواع خطرناک پلاسمودیوم، گویچه‌های سرخ آلوده و سموم رها شده می‌توانند آثار مرگباری بر روی مغز بگذارند. مرووزوئیتها نیز دارای آنتی ژن مشخصی به نام پروتئین ۱۹۰-P بر روی سطح خود می‌باشند. با توجه به توانایی این پروتئین برای تحريك سیستم دفاعی بدن و ایجاد پادتن می‌توان نتیجه گرفت که پروتئین ۱۹۰-P نیز می‌تواند پاسخ ایمنی ایجاد کند (۴).

مشکلات موجود برای تهیه واکسن مalaria
یکی از مشکلاتی که بر سر راه ساخت واکسن مalaria وجود دارد اینست که هر دو آنتی ژن CD و ۱۹۰-P درجه وسیعی از تغییر پذیری را نشان می‌دهند. به عبارت دیگر سوشهای مختلف پلاسمودیوم فالسیپارم نسخه‌های مختلفی از این آنتی ژنها را در سطح خود حمل می‌کنند. وضعیت فوق همانند بیماری آنفلانزا است. در بیماری آنفلانزا اینمنی کسب شده در مقابل یک ویروس مشخص آنفلانزا در مقابل عفونت حاصل از ویروسهای دیگر آنفلانزا مخصوصیت ایجاد نمی‌کند. تمام آنتی ژنهای پلاسمودیوم چنین درجه‌ای از تغییر پذیری را نشان نمی‌دهند. یک پروتئین دیگر در انگل مalaria شناسایی شده است که قادر به ایجاد پاسخ ایمنی است و در همنام تغییرپذیری کمتری را در مقایسه با پروتئینهای CS و ۱۹۰-P از خود نشان می‌دهد. پروتئین فوق آنتی ژن ۵/۱ نامگذاری شده است و می‌تواند نامزد احتمالی دیگری برای تولید واکسن Malaria باشد. (۴)

مشکلاتی در زمینه نحوه رساندن واکسن

قادر به شناسایی آنتی ژنها می‌باشد. پس از عمل واکسیناسیون اگر زمانی عامل بیماری زا وارد بدن شود، سلولهای اینمی تحريك شده و عامل بیماری زار از بین می‌برند.

در حال حاضر تنها یک نوع آنتی ژن به نام پروتئین CS یا سیرکوم اسپوروزوئیت (Circumsporozoite protein) بر روی سطح اسپوروزوئیت پلاسمودیوم فالسیپارم شناسایی شده است. پروتئین CS از ۲۱۲ اسید آمینه تشکیل شده است و شامل ۴۱ تترابپتید تکرار شده می‌باشد. در این پروتئین تترابپتید پرولین-آسپارژین-آلانین-آسپارژین ۳۷ بار و تترابپتید پرولین-آسپارتات-والین-آسپارژین چهار بار تکرار شده است. (۱ و ۲)

پادتهای مونوکلونال ضد پروتئین CS بیماری زایی این انگلها را از بین می‌برند پادتهای مونوکلونال فوق به قسمتهای تکرار شده بر روی پروتئین CS متصل می‌شوند. بنابراین پروتئین CS قادر به ایجاد پاسخ ایمنی است. بررسیهای انجام شده نشان می‌دهد که پادتن ضد پروتئین CS را می‌توان در خون اغلب افرادی که در مناطق Malaria خیز زندگی می‌کنند، یافت. (۲)

اسپوروزوئیتها پس از ورود به خون انسان از طریق جریان خون به داخل کبد منتقل می‌شوند. در داخل سلولهای کبدی، اسپوروزوئیتها به مرووزوئیت (Merozoite) تبدیل می‌شوند. مرووزوئیتها پس از خروج از سلولهای تخریب شده کبدی، مجدداً وارد خون شده و گویچه‌های سرخ خون را مورد حمله قرار می‌دهند.

تخرب گویچه‌های سرخ توسط مرووزوئیتها

ایجاد کند (۱ و ۴)

متأسفانه، واکنش ایمنی فوق قدرت لازم را جهت تضمین مصوّبیت در مقابل عفونتهای انگلی مalaria ندارد. بهر حال محققین امیدوارند که با کمک یافته‌های جدید، قسمتهای دیگری از پرووتین CS را برای تهیه واکسنی که پاسخ ایمنی را به طور مناسب ایجاد نماید، استقاده کنند. محققین همچنین به دنبال نواحی ثابت در پرووتین P-۱۹۰ و شناسایی آنتی ژنهای دیگر می‌باشند. علم مهندسی ژنتیک نیز می‌تواند ابزاری در جهت تولید کمک کننده‌های نوین باشد. سیتوکینها (Cytokines) همانند ایترولوکین‌ها (Interferons) و ایلریکونها (Interleukins) ممکن است در آینده به عنوان کمک کننده‌های نوین قادر به تشدید پاسخ ایمنی ایجاد شده در مقابل واکسن آینده مalaria باشند (۴).

به بدن نیز وجود دارد. برای ایجاد مخصوصیت مناسب، آنتی ژن باید توسط یک عامل کمک‌کننده (Adjuvant) افزودنی که سبب افزایش پاسخ ایمنی نسبت به واکسن می‌شود همراه شود. عوامل کمک‌کننده‌ای که در حال حاضر مصرف می‌شوند، هنگام استفاده با پروتئین‌های CS و ۱۹۰-
زیاد موثر نیستند. (۴)

آنتی ژنهای ایجاد شده توسط مهندسی ژنتیک

مهندسی ژنتیک حداقل به طور سیستماتیک قادر به حل مشکل تغییر پذیری آتنی زن می باشد. زن پروتئین CS توسط بیولوژیستهای مولکول شناس جدا و توالی آن مشخص شده است. به عبارت دیگر ترتیب اسید آمینه های تشکیل دهنده ساختمان مولکول آتنی زن مشخص شده است. بررسی نسخه های ژنتیکی مشخص کرده که کدام قسمتها از این ساختمان ثابت و کدام قسمتها متغیر هستند.

با وارد کردن قسمتهای مربوط به ژن این پروتئین به داخل باکتری و عمل مهندسی ژنتیک تعدادی از اجزای آنتی ژنی حاصل شدند که توانایی آنها برای ایجاد پاسخ ایمنی آزمایش شده است. به تازگی آزمایشاتی با روش ترکیب پروتئین (Ausion Protein) صورت گرفته است. در این روش قسمت ثابت پروتئین CS را به آنتی ژن مروز و ثیث ۱/۵ متصل و یک پروتئین نوتروتکنیکی واحد (Recombinant Protein) را ایجاد نموده اند. آزمایشات انجام شده بر روی داوطلبان نشان داده که پروتئین فوق می تواند واکنش ایمنی

متابع:

1. Dame JB. et al. Structure of the gene encoding the immunodominant surface antigen on the sporozoite of the human malaria parasite plasmodium falciparum. Science 1984; 225: 593 - 599.
2. Enea V. et al. DNA cloning of Plasmodium falciparum circum sporozoite gene: amino acid sequence of repetitive Epitope. Science 1984; 225: 628 - 629.
3. Markell EK., Voge M., and John DT. Malaria, Medical Parasitology. Sixth ed. Philadelphia. W.B. Saunders. 1986, pp 79 - 102.
4. Pink JR. Development of a malaria Vaccine In: Ryser S. and Weber M. Genetic Engineering. Editiones Roche 1992, pp 71 - 73.
5. Roberts D. and Campbell H. Malaria: a continuing threat. Child Health Dialogue, 1997: 6: 1