



واکسن ب‌ث‌ژ: گذشته، حال و آینده

دکتر سید حسام الدین تفرشی

انستیتو پاستور ایران

خلاصه

در حالی که در سال ۱۹۸۲ برخی از کارشناسان معتقد بودند که بیماری سل تا سال ۲۰۰۰ میلادی کنترل و بحث آن فقط محدود به کتب پزشکی خواهد بود، ولی این امید ده سال بیشتر به طول نینجامید و شیوع بیماری سل به دلایلی از جمله فقر و اختلاف شدید طبقاتی میان گروه‌های جمعیتی فقیر و غنی در جوامع مختلف (نه فقط در کشورهای در حال رشد بلکه حتی گروه‌های خاص در کشورهای پیشرفته)، غفلت از بیماری (بی کفایتی در تشخیص و درمان) تغییرهای جمعیتی مانند افزایش جمعیت جهان، تغییر هرم سنی جمعیت به ویژه مهاجرت‌ها و جابجایی‌های وسیع جمعیت در جهان، پوشش بهداشتی نامناسب و ناکافی در کشورهای دچار بحران‌های شدید اقتصادی و ناآرامی‌های داخلی، گروه‌های آسیب‌پذیر در همه کشورها و نیز تأثیر پاندمی ایدز افزایش یافته است و به همین دلایل سازمان جهانی بهداشت در سال ۱۹۹۳، سل را یک فوریت و اورژانس جهانی اعلام نمود. در حال حاضر یک سوم جمعیت جهان معادل دو میلیارد نفر آلوده به میکروب سل هستند و سالانه ۱۰ میلیون مورد جدید سل گزارش می‌شود. نگران‌کننده این است که طبق برآوردهای موجود ۵۰ میلیون نفر از این افراد به باسیل سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) آلوده هستند. بیش از ۸۰ درصد مبتلایان به سل در ۲۲ کشور جهان زندگی می‌کنند که افغانستان و پاکستان در همسایگی ایران جزء این کشورها هستند. برخی دلایل عدم موفقیت کنترل بیماری سل عبارتند از: ضعف در تشخیص به موقع بیماری، رعایت نکردن کامل پروتکل درمانی بیماری و مقدار مصرف درمانی داروها، رعایت نکردن دوره کامل درمان ضعف نظارت و پایش درمان بیماران، پیگیری ناقص افراد در معرض خطر و اطرافیان بیمار و نداشتن برنامه‌ریزی مناسب.

■ ب ت ژ چیست؟

ب ت ژ یا باسیل کالمت - گرین از نام فامیل Albert Galmette پزشک و باکتریولوژیست و Camille Guérin، دامپزشک گرفته شده و مایکوباکتریوم بویس (M. bovis عامل سل گاوی) ضعیف شده در اثر کشت‌های مکرر است که ایمنی‌زا بوده ولی بیماری‌زا نیست. این سویه در سال ۱۹۱۹ تهیه گردید و از نظر تاریخی برای اولین بار در سال ۱۹۲۱ برای انسان به کار رفت. در حال حاضر، واکسن ب ت ژ در دنیا بیشتر از ۳ سویه Tokyo 172 و Danish 1331، Pasteur 1173P2 تهیه می‌گردد (۱-۳).

■ کاربردهای ب ت ژ

■ پیشگیری از سل

- ایجاد حفاظت علیه جذام (۵، ۴)
- ایجاد حفاظت یا تأخیر در بروز زخم بورولی^۱ (۶)
- ایمنی درمانی سرطان‌ها مانند درمان سرطان مثانه (۷)، سرطان کولورکتال (۸)، سرطان ریه (۹)، MPNST^۲ (۱۰) و ملانوما (۱۱)
- بیماری‌های دیگر نظیر مالتیپل اسکلروزیس (۱۲-۱۴) و پارکینسون (۱۶، ۱۵) که البته، در مدل‌های حیوانی مطالعه شده است.

■ کارایی ب ت ژ در پیشگیری از سل

مهمترین کاربرد ب ت ژ پیشگیری از بروز سل می‌باشد ولی متأسفانه بررسی کارایی آن نتایج مختلفی در بر داشته است. به عبارت دیگر، علی‌رغم مصرف حدود ۹۲ ساله، این واکسن از بروز اشکال وخیم بیماری در کودکان (مننژیت سلی و

سل ارزنی یا منتشر) جلوگیری می‌کند ولی کارایی آن در بزرگسالان بسیار متغیر و قابل بحث بوده و افراد سالمند که بالاترین خطر مرگ و میر ناشی از بیماری را دارند و مهمترین منبع اصلی انتشار بیماری هستند بدون محافظت باقی می‌مانند (۱۸، ۱۷).

کارایی واکسن ب ت ژ از صفر تا ۸۰ درصد در مطالعه‌های انجام شده در جمعیت‌های مختلف دنیا متفاوت بوده است (۲۰، ۱۹). بررسی نتایج حاصل از بررسی جامع نشان داده که واکسیناسیون با ب ت ژ خطر سل را در همه اشکال بیماری حدود ۵۰ درصد (۲۱) کاهش و اشکال غیر ریوی این بیماری مانند مننژیت سلی در کودکان را دست کم ۷۰ درصد کاهش می‌دهد (۲۲). واکسن ب ت ژ حدود ۱۰ سال محافظت ایجاد می‌کند (۲۳) ولی برای زمان بیشتر از ۱۰ سال مدارک محدودی وجود دارد. برای مثال مطالعه‌ای روی بومیان آمریکا که در سال ۱۹۴۸ با ب ت ژ واکسینه شده بودند، ۵۰ تا ۶۰ سال محافظت را نشان داده است (۲۴).

■ چرا کارایی واکسن ب ت ژ متفاوت است؟

از علل تفاوت در کارایی واکسن ب ت ژ می‌توان به موارد زیر اشاره نمود.

- تفاوت در سویه‌ها (۲۵)
- تفاوت ژنتیکی در جمعیت‌های مورد مطالعه (۲۶)
- مواجه شدن بدن با مایکوباکتریوم‌هایی غیر از مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مانند مایکوباکتریوم آویوم (M. avium)، مایکوباکتریوم مارینوم (M. marinum) و مایکوباکتریوم اینتراسلولار

■ ضرورت و رویکرد تولید واکسن‌های جدید

با توجه به آنچه آمد، سازمان جهانی بهداشت (۱۷) و مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های آمریکا (CDC) بر ضرورت ساخت واکسن‌های جدید به جای واکسن ب‌ت‌ث به منظور پیشگیری از سل تأکید نموده‌اند (۳۱). راهبردهای مختلفی در تهیه واکسن برای جایگزینی ب‌ت‌ث در نظر گرفته شده‌اند که عبارتند از: واکسن‌های ساخته شده از سلول کامل زنده (Whole-cell)، سلول کامل غیرفعال (Whole-cell inactivated)، DNA واکسن‌ها و واکسن‌های زیرواحد (Subunit) (۳۲) که از بین این موارد دو راهبرد استفاده از واکسن‌های زنده و واکسن‌های زیرواحد بیشتر مورد توجه هستند (۳۳).

در دست‌کاری ژنتیکی ژن‌های بیماری‌زا حذف و یا ژن‌هایی به سویه اضافه می‌شوند که کارایی واکسن را بالا ببرند. برای نمونه ب‌ت‌ث بدون اوره آژ که سبب معرفی بیشتر آنتی‌ژن‌های مایکوباکتریومی به Tcell می‌شود. در واکسن‌های زیرواحد آنتی‌ژن‌های خاصی از مایکوباکتریوم به عنوان واکسن به کار می‌روند (۳۴).

در حال حاضر یکی از رویکردهای عمده برای کنترل بیماری سل تهیه و تولید واکسن‌های ولی باید در نظر داشت تهیه و تولید واکسن‌های جدید کار ساده‌ای نیست. همان‌طور که گفته شد هیچ واکسن مؤثری برای پیشگیری از سل در بزرگسالان وجود ندارد و پیشرفت‌های حاصل شده در دهه گذشته فقط تأیید یک واکسن جدید را تا سال ۲۰۲۰ میلادی پیش بینی می‌کند. به این ترتیب که برابر گزارش سازمان جهانی بهداشت ۱۱ کاندید

(M. intracellular) که سبب یک پاسخ ایمنی غیراختصاصی علیه مایکوباکتریوم‌ها می‌شود و ب‌ت‌ث پاسخ اضافه‌تری در بدن فرد ایجاد نمی‌کند که این پدیده، پوشاندگی (Masking) نامیده می‌شود، زیرا اثر ب‌ت‌ث با پاسخ ایمنی قبلی علیه مایکوباکتریوم‌های محیطی پوشانده شده است. این اثر در یک مطالعه روی کودکان انگلیسی و مالاوی نشان داده شده است (۲۷).

■ Block Hypothesis نظریه دیگری است که در مدل موشی مطالعه شده و برابر این نظریه پاسخ ایمنی علیه مایکوباکتریوم‌ها، از تکثیر ب‌ت‌ث جلوگیری نموده و در نتیجه پاسخ ایمنی مطلوب از اکسیناسیون با ب‌ت‌ث به دست نمی‌آید (۲۸).

■ آلودگی هم‌زمان با عفونت‌های انگلی: در این نظریه عفونت هم‌زمان با بعضی از بیماری‌های انگلی پاسخ ایمنی را از Th1 (که پاسخ مورد نیاز برای جلوگیری از بیماری سل است) به سمت Th2 تغییر داده و بنابراین واکسن ب‌ت‌ث اثر و کارایی خود را از دست می‌دهد (۲۹).

■ اثر اشعه ماورای بنفش: در یک مطالعه روی خوکچه هندی نشان داده شد که اشعه ماورای بنفش نوع B (UVB) کارایی واکسن را کاهش می‌دهد (۳۰).

■ نظریه دیگر، نظریه ژن‌های مولد مواد آنتی‌اکسیدان است. در این نظریه حضور ژن‌های تولیدکننده مواد آنتی‌اکسیدان سبب کاهش ایمنی‌زایی و برعکس کاهش تولید مواد آنتی‌اکسیدان سبب افزایش ایمنی‌زایی سویه می‌شود (۲).

■ نوع محیط کشت مورد استفاده نیز در کارایی واکسن نقش دارد (۱۹).

شناخته می‌شود، یک آزمون برای غربال‌گری سل می‌باشد. به جز نوزادان، قبل از تجویز ب ت ژ باید آزمون پوستی توبرکولین انجام داد و در صورت مثبت بودن آزمون استفاده از ب ت ژ منع مصرف دارد، زیرا خطر التهاب موضعی و بروز زخم ناشی از ب ت ژ به شدت بالا می‌رود و این تصور غلطی است که افراد با واکنش مثبت، نسبت به سل ایمن هستند و افراد با واکنش مثبت به این آزمون باید از نظر وجود سل فعال غربال‌گری شوند.

افرادی که با ب ت ژ واکنش مثبت شده‌اند و آزمون پوستی توبرکین آن‌ها مثبت می‌باشد، ممکن است دچار یک عفونت سلی نهفته (Latent TB Infection) باشند. البته، موارد مثبت کاذب هم ممکن است اتفاق بیفتد مانند واکنش‌های غیر ب ت ژ یا مواجهه بدن با میکوباکتریوم‌هایی غیر میکوباکتریوم توبرکلوزیس (۳۷-۳۶).

■ آزمون IGRA چیست؟

IGRA مخفف Interferon Gamma Release Assay است و نوعی آزمایش خون برای تشخیص سل می‌باشد. در این آزمون لئوسیت‌های فرد مبتلا به سل پس از ورود آنتی‌ژن‌های خاصی از میکوباکتریوم توبرکلوزیس (CFP-10، TB 7.7، ESAT-6) اینترفرون گاما ترشح می‌کنند که یا اینترفرون گامای تام خون اندازه‌گیری می‌شود یا تعداد لئوسیت‌های ترشح‌کننده اینترفرون شمارش می‌شود.

این آزمون بسیار حساس ولی گران بوده و قادر به تفکیک سل فعال (Active TB) از عفونت سلی نهفته (LTBI) نیست و در مواردی مانند افراد

واکسن در مرحله ۱ و ۲ کارآزمایی بالینی و یک واکسن ایمنی - درمانی (Immunotherapeutic) در مرحله ۳ کارآزمایی بالینی است. امید است یک یا دو کاندید از این ۱۱ واکسن ظرف دو تا سه سال آینده به مرحله ۳ کارآزمایی بالینی برسند و یک واکسن در سال ۲۰۲۰ اجازه مصرف پیدا کند، زیرا همواره آزمایش واکسن‌ها در کارآزمایی‌های بالینی با موفقیت همراه نیست (۱۷). برای مثال واکسن MVA85A که امید بسیاری برای پیدا کردن اجازه مصرف آن وجود داشت، در مرحله ۲ کارآزمایی بالینی رد شد (۳۵).

بررسی سرمایه‌گذاری روی تهیه و تولید واکسن‌های جدید نیز نشان‌دهنده درصد ناچیزی در این زمینه است. از ۴۶/۷ میلیارد دلاری که بین سال‌های ۲۰۱۱ تا ۲۰۱۵ برای کنترل سل طبق برآورد سازمان جهانی بهداشت پیش‌بینی شده فقط ۴ درصد یعنی ۱/۹ میلیارد دلار برای تهیه و تولید واکسن‌های جدید در نظر گرفته شده است. گفتنی است با وجود یک رکود در سرمایه‌گذاری بین سال‌های ۲۰۰۹ و ۲۰۱۰ روی تحقیق و توسعه بیماری سل، میزان سرمایه‌گذاری از ۳۶۳ میلیون دلار در سال ۲۰۰۵ به ۶۳۰ میلیون دلار در سال ۲۰۱۲ رسیده است ولی جالب است بدانیم برای کنترل و درمان سل در کشورهای با درآمد کم و متوسط بین سال‌های ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۵ به ۸ میلیارد دلار و برای درمان ضد ویروسی افراد مسلول مبتلا به ایدز نیز به همین مقدار سرمایه‌گذاری نیاز است (۱۷).

■ ب ت ژ و آزمون پوستی توبرکولین

این آزمون که به نام‌های دیگری همچون Mantoux test، Pirquet test و PPD test نیز

سایر روش‌های کنترل بیماری سل امری ضروری است. از جمله این روش‌ها می‌توان به پیدا کردن روش‌های جدید تشخیص، بیماری‌یابی به موقع درمان صحیح موارد کشف شده و به ویژه سل مقاوم به چند دارو، ایجاد دسترسی همه جانبه به خدمات مرتبط با برنامه کنترل سل، تشخیص سریع آیدز و قرنطینه‌های مرزی اشاره نمود.

زیرنویس‌ها

1. Buruli Ulcer: بیماری عفونی که توسط Mycobacterium ulcerans ایجاد می‌شود و با تولید سم میکولاکتون سبب بروز آسیب و زخم در پوست می‌شود.
2. MPNST: Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor

با سیستم ایمنی سرکوب شده، تماس تازه با میکوباکتریوم توبرکلوزیس، جمع‌آوری نادرست نمونه خون به طور کاذب منفی می‌شود. این آزمون در افراد زیر ۵ سال کاربرد ندارد. با توجه به این که واکسیناسیون با ب ت ژ می‌تواند نتیجه مثبت کاذب در آزمون پوستی توبرکولین ایجاد کند، در برخی از کشورها از آزمایش IGRA برای کمک به تشخیص سل استفاده می‌شود (۳۸).

■ نتیجه‌گیری

واکسن ب ت ژ زمان محافظت محدودی ایجاد می‌کند و در پیشگیری از بروز سل در بزرگسالان نقش چندانی ندارد. با توجه به این موضوع تمرکز بر

منابع

1. Fine PEM, Carneiro IAM, Milstein JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. 1999. World Health Organization. Geneva, Switzerland. http://www.who.int/vaccine_research/documents/en/bcg_vaccines.pdf.
2. Kernodle DS. Decrease in the effectiveness of Bacille Calmette-Guérin vaccine against pulmonary tuberculosis: a consequence of increased immune suppression by microbial antioxidants, not overattenuation. *Clin Infect Dis* 2010; 51(2):177-184.
3. Wittes RC. Immunology of Bacille Calmette-Guérin and related topics. *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl 3):S59-S63.
4. Setia MS, Steinmaus C, Ho CS, Rutherford GW. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6(3):162-170.
5. Merle CS, Cunha SS, Rodrigues LC. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. *Expert Rev Vaccin* 2010; 9(2):209-222.
6. Tanghe A, Content J, Van Vooren JP, Portaels F, Huygen K. Protective efficacy of a DNA vaccine encoding antigen 85A from Mycobacterium bovis BCG against Buruli ulcer. *Infect Immun* 2001; 69(9):5403-5411.
7. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991; 325(2):1205-1209.
8. Mosolits S, Nilsson B, Mellstedt H. Towards therapeutic vaccines for colorectal carcinoma: a review of clinical trials. *Expert Rev Vaccines* 2005; 4(3):329-350.

یادآوری: علاقمندان به استفاده از تمام منابع این مطلب می‌توانند با دفتر نشریه رازی تماس بگیرند.