الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

السنة الثالثة

اللقاحات والمواد الممنعة

د.جمانة الصالح

مقرر

375

مقرر اللقاحات لمادة الجراثيم
د. جرت الصالح
الفصل الثاني ٢٠١٧

26.2.2018

اللقاحات Vaccins

اللقاحات

إن المحاولات المدروسة لدرء الأخماج بتحريض شكل مصغر من المرض في الأشخاص الأصحاء كانت شائعة في الصين في العصور الوسطى والهند وتم إدخال هذه الممارسة إلى تركيا حيث كان السكان مصممين على منع التلف الذي تحدثه أوبئة الجدري.

يخبرنا فولتير في عام 1773م بأن شرف نشر عملية التلقيح للجدري في أوروبا الغربية يعود إلى السيدة وورتلي مونتياغو، وهي أمرأة مغامرة كانت زوجة للسفير الإنكليزي في قسطنطينية, وبقليل من التردد قامت بتطعيم ابنتها بالجدري وجرى كل شيء بشكل جيد وتم تبني الطريقة في أنكلترا رغم الطبيعة الخطرة للإجراء.

إدواردجنر (1749–1823)، وهو طبيب ريفي في غلوسسترشاير اقترح على أحد مرضاه إنها قد تكون مصابة بالجدري لكنها ذكرت له بأن تشخيصه كان مستحيلاً لأنها قد التقطت العدوى من خلال أعمالها الروتينية كحلابة.

قاد ذلك جينر إلى سلسلة من التجارب التي أظهر فيها بأن التطعيم السابق بجدري البقر (والذي كان غير مرضي) في البشر كان يحمي من الجدري.

قوبلت أفكاره في البداية بمعارضة عنيفة لكنها قُبلت في النهاية وحقق جينر شهرة عالمية

في النهاية قام بتطعيم الآلاف في حديقة منزله في بيركلي في غلوسسترشاير والتي هي الآن متحف وملتقى للندوات.

لكن ما لم يعرفه Jenner هو لماذا نجح التمنيع بهذه الطريقة؟ السبب هو أن الفيروس الذي يسبب Cowpox والفيروس الذي يسبب Smallpox يتشاركان العديد من الصفات الجزيئية، لذا كان التعرض لأحدهما ينتج عنه مناعة بالتفاعل المتصالب ضد الآخر.

التطور الأصيل للقاحات جاء من خلال بحوث لويس باستور الذي كان قد طور نظرية الجراثيم في الأمراض.

حيث كان له أثر كبير في التلقيح بفضل الصدفة التي جعلته ينسى مزرعة جرثومية من عصيات الكوليرا " على طاولة مخبره طيلة فترة الصيف الحارّ مما جعلها تفقد قدرتها الإمراضية، ثم حقنها للدجاج كما اعتاد أن يفعل، إلا أنها هذه المرة لم تسبب المرض عند الدجاج، فظن أنها قُتلت خلال الصيف، فقام بحقن الدجاج نفسه بجراثيم الكوليرا المأخوذة من مزرعة طازجة إلا أنه فوجئ بعدم ظهور أي إصابة على الدجاج أي أصبح الدجاج ممنَّعاً، ومن هنا طوّر بالطريقة نفسها لقاحاً ضد الكَلَب والجمرة الخبيثة.

Herd immunity التمنيع الجماعي: عندما يكون المرض منتقل عبر البشر فإنه يكفي تمنيع جزء من السكان لحماية المجتمع ككل، فقد اختفت الدفتيريا مثلاً من بعض المجتمعات الموبوءة بتمنيع 75% فقط من سكان المجتمع.

المناعة تجاه الخمج الفيروسي

تعتمد المناعة تجاه الخمج الفيروسي على تطور الاستجابة المناعية تجاه مستضدات نوعية تتوضع على سطح الفيروس أو الخلايا المخموجة بالفيروس (الحواتم).
بالنسبة للفيروسات المغلفة تكون المستضدات المهمة هي عبارة عن الأجزاء المتعددة السكاكر إذ يؤدي حقنها إلى تحريض استجابة مناعية بدئية لدى المتلقي، مما يؤدي إلى تشكيل كلاً من الأضداد النوعية لهذه المستضدات وخلايا الذاكرة طويلة الأمد.
عند دخول الفيروس الحامل لنفس المستضدات السابقة إلى الشخص الملقح مسبقاً، فإن ذلك سيؤدي إلى تحريض استجابة مناعية ثانوية وتفعيل الخلايا الذاكرة، هذه الفعالية تكون بسرعة أكبر وفعالية أقوى.
إن المناعة المخاطية Local IgA هامة في مقاومة الفيروسات التي تتضاعف حصراً في الأغشية المخاطية، مثل فيروس الانفلونزا Influenza و Rhino Virus و Rota Virus.
يتم ضبط الفيروسات التي تملك نمط دموي في الانتشار مثل الفيروسات الكبدية وفيروس شلل الأطفال وفيروس الحصبة بواسطة الأضداد المصلية.
كما تشارك المناعة الخلوية في الحماية من العداوى الجهازية كتلك التي يسببها فيروس الحصبة.
تظهر الأضداد من النمط IgM أولاً في الاستجابة للتعرض البدئي، يتبعها ظهور الأضداد من النمط IgG والتي تقدم المناعة طويلة الأمد.

يحرض التعرض الثاني للعامل الممرض نفسه الخلايا الذاكرة التي تشكلت خلال التعرض الأول، مما يحرض على الإنتاج الأضداد بسرعة وإن هذه الأضداد هي على الغالب من النمط IgG.

المناعة ضد الطفيليات

المشكلة هنا هي أن الطفيليات تغير مستضداتها السطحية خلال دورة حياتها في المضيف، الأمر الذي يتعلق بالمرحلة من دورة الحياة، حيث تعطي الطفيليات في مرحلة إصابة النسج مستضدات مختلفة عن مستضدات مرحلة العدوى.
فمثلاً الأبواغ في طفيلي الملاريا مختلفة في بنيتها المستضدية عن القسيمات، وبينما يكون الجهاز المناعي قد استجاب للعدوى بالأبواغ، سوف يتغير شكل الطفيلي معبراً عن مستضدات جديدة, مثال آخر هو طفيليات التربانوزوما الإفريقية.

التلقيح (التطعيم)

إن **التلقيح** هو تمنيع ضد الأمراض المعدية، عن طريق إعطاء اللقاحات، لإنتاج مفاعلة فاعلة في البشر والحيوانات، وقد تحوي هذه اللقاحات على عضيات دقيقة موهنة، أو مقتولة أو أجزاء ومنتجات منها والتي تكون قادرة على تحريض رد فعل مناعي نوعي، وقد يكون التلقيح متغايراً، أي منح مناعة ضد عامل ممرض لا يحتويه اللقاح، من خلال امتلاك العضويات الموجودة في اللقاح لمستضات مشابهة لذلك العامل الممرض الغائب في اللقاح، فمثلاً يمكن للحصبة أن تحرض مناعة ضد سل الكلاب Canine Distemper.
عندما ينتشر المرض، فإنه يكفي تمنيع جزء من السكان لحماية المجتمع ككل، فقد اختفت الدفتيريا مثلاً من بعض المجتمعات الموبوءة بتمنيع 75% فقط من سكان المجتمع، وهذا ما يسمى **بالتمنيع الجماعي HerdimmunityHerd.**
يعطى اللقاح: عضلياً، تحت الجلد، داخل الجلد، فموياً أو داخل الأنف.غالباً ما تكون الآثار الجانبية للقاح هي حمى، آلام عضلية وألم في موضع الحقن.

الجدول1 يوضح التفاعلات المحتملة وطرق تدبيرها لدى الأطفال:

اللقاح	التفاعل المحتمل	طرق تدبير التأثير الجانبي
لقاح التدرن (ب ث ج)	يبدأ التفاعل مكان الحقن بعد 2 إلى 3 أسابيع حيث تظهر بثرة وتتطور خلال عدة أسابيع تاركة ندبة أبدية. يكون التفاعل مديد يزيد على الشهرين مع ضخامة كبيرة في العقد البلغمية للناحية	إعلام الأم مسبقاً وعدم وضع أي مادة أو وضع ضماد جاف فقط وإحالة الطفل إلى مركز اختصاصي إذا كانت القرحة كبيرة أو منتشرة أو متنخرة
اللقاح الثلاثي	ارتفاع الحرارة يوم التلقيح مع ألم وانتفاخ مكان الحقن. في حالات نادرة جداً تشنجات مع أو بدون حرارة	إبقاء االطفل بارداً، إعطاء الباراسيتامول وإذا حصل تشنجات يحال الطفل فوراً إلى المشفى
لقاح شلل الأطفال	لا يحدث أي تفاعل، بوجود الإسهال من الممكن أن لا يستفاد الطفل	
لقاح الحصبة	ارتفاع درجة الحرارة لمدة 1 إلى 3 أيام، بعد 15 يوم من تلقي اللقاح، وأحياناً يحدث اندفاعات بعد أسبوع	إعلام الأم مسبقاً، إبقاء االطفل بارداً، إعطاء الباراسيتامول

كي يكون اللقاح **فعال** فلا بد من أن يكون قادراً على تحريض عدد كافي من اللمفاويات البائية والتائية الذاكرة، من أجل تحريض الخلايا التائية الفعالة والخلايا البائية المنتجة للأضداد من الخلايا الذاكرة، وإن نجاح اللّقاح يتحقق عندما يحدث الانقلاب المصلي (أي أن الشخص الذي كان سلبي هو الآن إيجابي المصل) واللقاح **المثالي** هو لقاح فعال، جيد التحمل، سهل الإعطاء، سهل التصنيع، غير مكلف، ثابت وسهل التخزين.

أنواع اللقاحات

1- اللقاحات المضعفة.

2- اللقاحات المقتولة.

3-اللقاحات السرطانية.

4- اللقاحات المستضدية.

5- لقاحات الخلايا المتغصنة.

6- اللقاحات المضادة للنمط الفريد.

7- لقاحات الحمض الريبي النووي منقوص الأوكسجين.

التلقيح باللقاح مضعف الفوعة

الإضعاف هو تخفيض التأثير، عن طريق تعريض العامل الممرض إلى شروط تدمر الفوعة إلى الحد الذي يصبح فيها العامل الممرض قادر على النمو داخل العضوية وتحريض رد الفعل المناعي، دون أن يسبب مرض سريري. الهدف من الإضعاف هو إنتاج عضويات معدَّلة تتصرف **مثل** للمكروبات الأصلية ولكن **دون** أن تسبب إصابة واضحة.

ومن طرق الإضعاف:

1- إنماء الميكروبات الممرضة ضمن ظروف زرعية غير ملائمة لها، مثل لقاح (BCG) الذي نتج صدفة عام 1908م وذلك عندما أضاف كل من كالميت وجيران في معهد باستور الصفراء إلى وسط الزرع في محاولة لإجراء نمو مبعثر، وبعد 13عملية زرع في وسط يحوي على الصفراء أصبحت السلالة مضعفة، واستعملت بنجاح لتلقيح الأطفال ضد السل.

2- عملية الإضعاف بالتكيف في البرودة، والتي طبقت على فيروس الأنفلونزا والفيروسات التنفسية الأخرى، حيث يمكن للمتعضية أن تنمو في درجات الحرارة الأدنى من (32-34°م)، لكنها تفشل في إحداث المرض لعدم قدرتها على التناسخ في الطريق التنفسي (37 °م)، وقد تم الترخيص في الولايات المتحدة الأمريكية في عام 2003م لاستخدام لقاح داخل الأنف يحوي على سلالات فيروس الانفلونزا المضعفة بالتكيف للبرودة.

و**يُحظَّر** أخذ هذا النمط من اللقاحات على كل من مرضى اللمفوما، اللوكيميا، المرضى المصابين بأمراض معدية حادة، المرأة الحامل، المعرضين للمعالجة بالأشعة، المصابين بالسل، مرضى عوز المناعة والمثبطين مناعياً.

الحالات التي يمنع فيها التلقيح باللقاحات المضعفة:

1. المصابين بأمراض مُعدية حادة.
2. الأطفال المصابين بعوز مناعي.

3. المرضى المعالجين بالستيروئيدات أو الأدوية المثبطة للمناعة أو الخاضعين لمعالجة شعاعية.

4. المصابين بخباثات دموية كاللوكيميا.

5. المرأة الحامل، لإمكانية نفوذ العضويات المضعفة إلى الجنين عبر المشيمة.

مزايا اللقاحات مضعفة الفوعة

الميكروبات المضعفة قادرة على التضاعف مما يزيد من قدرتها المولّدة للمناعة أي أن المناعة المتولدة باللقاحات المضعفة أقوى ولا تحتاج هذه اللقاحات إلى جرعة داعمة أي جرعة واحدة كافية والذاكرة المتولدة طويلة المدى وهي رخيصة الثمن.

مساوئ اللقاحات مضعفة الفوعة

لا تعطى للأشخاص المثبطين مناعيا وتحتاج لشروط حفظ قاسية يصعب توافرها خاصة في الدول النامية كذلك يمكن تحولها إلى الشكل الممرِض.

التلقيح بالمكروبات المقتولة

الهدف من القتل هو تحطيم قدرة المكروب على إحداث المرض بمنع انتساخه، مع الاحتفاظ ببنيته المحرِّضة للمناعة، وأهم ما فيها أنها وعلى عكس اللقاحات المضعفة، فهي لاتسبب ظهور أي إصابة ولا حتى طفيفة, من اللقاحات المقتولة المنتجة **لقاح** الانفلونزا و الكوليرا.

طرق القتل: إما بالحرارة أو كيميائياً (بالفينول أو الفورم ألدهيد) أو بالإشعاع.

محاسن التلقيح

تقلد السلوك الطبيعي للميكروب **من دون** التسبب بالمرض ولا حتى بأعراض خفيفة كذلك لا يوجد خطر من **التحول** إلى الشكل الممرض للميكروب وأخيرا يمكن أن تعطى للأشخاص **المثبطين** مناعيا.

مساوئ التلقيح

العديد من اللقاحات المقتولة **لا تفعل** المناعة وتولد **ذاكرة** قصيرة الأمد وتحتاج **لجرعات** داعمة وهي **غالية** الثمن.

والجدول التالي يوضح بالتفصيل الفروق بين اللقاحات الموهنة والمقتولة:

	اللقاحات الفيروسية غير الفعالة (المقتولة):	**اللقاحات الفيروسية الموهنة (الحية):**
الإنتاج يؤدي حقنها إلى	تقنية حصاد الفيروس Virus Harvest[1] تحريض استجابة مناعية وتشكيل أضداد دورانية ضد **بروتينات الغلاف الفيروسي.**	تعتمد على إحداث طفرات في الفيروس[2] **التأثير المشابه للخمج الطبيعي**، فهي تقاوم الفيروس عند دخوله وتتكاثر في المضيف وتحرض الاستجابة المناعية طويلة الأمد وتشكّل أضداد نوعية لفترة طويلة من الزمن. وهذا من ميزاتها.
المساوئ	– تتطلب **العناية** والتأكد من عدم وجود بقايا فيروس مُحرَّض في اللقاح.. – الاستجابة الخلوية غالباًماتكون**ضعيفة.** – **قصيرة الأمد** وبالتالي مشاكل ناجمة عن التطبيق المتكرر. – التطبيق الحقني يعطي حماية **محدودة** لأن المناعة الموضعية IgA لا يتم حثها بالشكل الكافي. – حرضت بعض الفيروسات المقتولة **فرط تحسس لخمج لاحق** نتيجة الاستجابة المناعية غير المتوازنة للمستضدات السطحية للفيروس والتي تفشل في تخفيف حدة الخمج للفيروس الطبيعي. – **غالية** الثمن.	– لاتعطى للأشخاص **المثبطين** مناعياً. – **الارتداد**[3]. – **التلوث** ببيوض أو بالمستنبتات الخلوية البدئية والتي قد تدخل في بنية اللقاح[4]. – من الممكن أن ينتج اللقاح الفيروسي **أخماج متواصلة ومتكررة.** – **التخزين** وفترة الصلاحية محدودة[5]. –**التداخل** بين خمج مساعد والنمط الطبيعي للفيروس المحرض مما يؤدي إلى تثبيط تكاثر فيروسات اللقاح وإنقاص فعاليته، وقد لوحظ ذلك في سلالات اللقاح لفيروس شلل الأطفالالذي تم تثبيطه بأخماج متزامنة لفيروسات معوية متنوعة.

محاسن التلقيح	تقلد السلوك الطبيعي للميكروبمندون التسبب بالمرض لا حتى بأعراض خفيفة كذلك لا يوجد خطر من التحول إلى الشكل الممرض للميكروب وأخيرا يمكن أن تعطى للأشخاص المثبطين مناعيا.	الميكروبات المضعفة قادرة على التضاعف مما يزيد من قدرتها المولّدة للمناعة أي أن المناعة المتولدة باللقاحات المضعفة أقوى ولا تحتاج هذه اللقاحات إلى جرعة داعمة أي جرعة واحدة كافية والذاكرة المتولدةطويلةالمدى وهي رخيصة الثمن.

[1]تقنية حصاد الفيروس

يتم فيها تعطيل فعالية الفيروس المعدية بطريقة تقلل الأذى الذي يمكن أن يصيب البروتينات البنيوية، وذلك عن طريق استخدام الفورم ألدهيد أو الفينول, [2]لتعطي سلالات طافرة تتداخل مستضديا مع النمط المحرض، ولكنها لا تمتلك إلى حد ما إمراضية للمرض. لقد تم تطوير سلالات فيروسية مناسبة من خلال اختيار السلالات المضعفة طبيعياً بشكل رئيسي أو عن طريق حقن الفيروس مصلياً في العديد من الوسطاء، ويستمر البحث عن هذه السلالت من خلال المخابر التي تهدف إلى تغيرات جينية مخططة ونوعية في الفيروس.

[3]الارتداد

هو خطورة العودة إلى فوعة أقوى من خلال التكاثر ضمن اللقاح، وهذه المشكلة على الرغم من عدم إثبات وجودها كمشكلة علمية فإنها موجودة بشكل كامن، ولذلك فلا بد من وجود مراقبة مستمرة.

[4]يمكننا حل مشكلة التلوث من خلال استخدام خلايا طبيعية تناسلت مصلياً في مستنبت كركازة لاستنبات فيروسات اللقاح.[5] كما يمكننا التغلب على هذه المشكلة باستخدام المثبطات الفيروسية كاستخدام كلوريد المغنزيوم لفيروس شلل الأطفال.