| | المقتول | المضعف |
|---|---|---|
| الجرعة | تحتاج لجرعة داعمة | وحيدة |
| توليد الذاكرة | ذاكرة قصيرة الأمد | ذاكرة طويلة الأمد |
| الأشخاص المثبطين مناعيا | تعطى | لا تعطى |
| إمكانية تحولها إلى الشكل الممرض | مستحيل | ممكن |
| ظهور إصابة خفيفة | لا | نعم |

المساعدات

هي عوامل تضاف للُقاح، لجعل المستضدات على تماس مع جهاز المناعة والمساعدة في توليد المناعة.

وظائف المساعدات:

1- تأمين مخزون من اللقاح.

2-تفعيل الخلايا المقدمة للمستضد.

3-تجعل اللقاح قادر على التأثير باللمفاويات.

أمثلة على المساعدات:

- مركبات الألمنيوم التي تحوصب بروتينات اللقاحلت سهل إحاطتها من قبل البالعات.
- الليبيد A المأخوذ من عديد السكريد الليبيدي للجراثيم السلبية الغرام، ومشتقه الأقل سمية هو الليبيد A وحيد الفوسفوريل MLA.
- الانترلوكين 12 الذي يحفز الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية على إفراز الانترفيرون غاما، ويحرض استجابة الخلايا التائية المساعدة من النمط الأول.
- المساعدات المنبهة للمناعة المخاطية في السبيل الهضمي مثل الوحيدة B من ذيفان الكوليرا الذي يوجه اللقاح نحو الخلايا الظهارية في الأمعاء.

المناعة الفاعلة والمناعة المنفعلة:

| المناعة المنفعلة Passive Immune | المناعة الفاعلة Active Immune |
|---|---|
| حماية مؤقتة | تولد خلايا ذاكرة |
| التأثير آني | التأثير بطيء |
| تعتمد على الأضداد | تعتمد على المكروبات (مضعفة، مقتولة أو أجزاء) |

**المناعة الفاعلة:** إعطاء **العامل الممرض المقتول** أو **المضعف** كمحرض للرد المناعي.

**المناعة المنفعلة واللقاح المنفعل Passive:** بالتعريف هو رسخ حماية مؤقتة ضد الخمج أو السموم بإعطاء الأضداد مباشرة، حيث تؤخذ هذه الأضداد من فرد آخر، إما من نفس النوع أو من نوع آخر ممنع، غالباً الحصان إلى مضيف غير ممنّع، وتؤمن هذه الأضداد حماية مؤقتة ضد الخمج أو السم لفترة محدودة لا تتجاوز أسابيع وأشهر.

كان يتم إعطاء مصل الحصان الحاوي على مضاد **ذيفان الدفتريا** ومضاد **ذيفان الكزاز**، ولكن في هذه الأيام يتم استخدامه بشكل أقل بسبب فرط حساسية من النوع **الأول والثالث** التي تتطور كرد على البروتين الأجنبي.

أنواع **اللقاح المنفعل:**

1- الأضداد الأمومية المكتسبة Moternolly acquired antibody: يحدث التلقيح المنفعل بشكل طبيعي بانتقال الأضداد من الأم الحامل إلى جنينها (**أضداد IgG**) التي تنتقل عبر المشيمة، كذلك تنتقل الأضداد من المرضع إلى رضيعها عبر اللبأ بواسطة (**أضداد IgA**) الموجودة في حليب الأم وهذا النمط من الأضداد لا يمتص من قِبل الطفل لكنه يبقى في الأمعاء لحماية السطح المخاطي، وإن هذه المناعة الطبيعية لا تقي الطفل من الأمراض إلا لفترة من الزمن.

2- الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies: إن الأضداد وحيدة النسيلة نوعية للعضويات وتؤدي دوراً علاجياً أفضل، مثل الباليفيزوماب Palivizumab: تم ترخيصه للوقاية من العدوى بفيروس RSV (Respiratory syncytial virus) عند الأطفال الرضع.

3- البروتينات الدفاعية Defensins: هي ببتيدات مضادة للجراثيم تتواجد في حبيبات العدلات وخلايا الجهاز المناعي الأخرى ويتم الآن استئصالها كعوامل علاجية لعلاج العداوى الفطرية والجرثومية التي غدت عصية على الصادات التقليدية.
مثال:(The human neutrophil protin (HNP-1يحمي الفئران بشكل مباشر من الذيفان القاتل للجمرة الخبيثة.

4- الأضدادعديدة النسيلة Polyclonal antibodies: يستخدم الغلوبين المناعي الوريدي المحضر من IgG (IVIg) المستحصل عليه بالتجزئة الواسعة للبلاسما المجمعة من آلاف الأشخاص الأصحاء المتبرعين بالدم, وتعطى المستحضرات لأفراد لديهم عوز مناعي مرتبط إما بانخفاض الأضداد أو غيابها، ولعلاج العديد من أمراض المناعة الذاتية مثل Guillain-Barre syndrome وهو أيضاً فعال ضد داء الكلب والكزاز والتهاب الكبد من النمط B.

**لمن يُعطى اللقاح المنفعل؟**

تعطى هذه الأضداد:

1- للحوامل المصابات بالحصبة الألمانية ولم يحصلن على اللقاح الفاعل من قبل.

2- لدى الأشخاص الذين لديهم ضعف في تشكل الأضداد.

3- للأشخاص الذين تعرضوا للدغة أفعى سامة أو حشرة.

4- عند الإصابة الجرثومية الجسيمة، يمكن تخفيف شدة الإصابة بالتلقيح المنفعل قبل المعالجة ولتأمين حماية فورية لدى المسافرين إلى أماكن موبوءة.

5- للأشخاص المضعفين مناعياً.

6- لتأمين حماية فورية لدى المسافرين إلى أماكن موبوءة.

للتلقيح المنفعل مساوئ هي:

1. التلقيح المنفعل يتم مرة واحدة فقط.
2. ممكن أن يسبب فرط حساسية.
3. مناعة مؤقتة وعابرة تنتهي باختفاء الأضداد المنقولة.
4. لا تُحدث ذاكرة للعامل الممرض لأنها لا تستثير جهازه المناعي أصلاً.

أمثلة على اللقاحات:

| اللقاح | النمط | ملاحظات |
|---|---|---|
| لقاح الحصبة الألمانية | لقاح مضعف لفيروس الحصبة الألمانية | يعطى لتمنيع الفتيات من عمر 10 سنوات إلى 14 سنة لمنع إصابة الجنين عند الحمل بمتلازمة الحصبة الألمانية التي قد تسبب موت الجنين، ضعف في السمع، ساد، تخلف عقلي. |
| لقاح الرئوية التكافؤ المكورات متعدد | محضر مناعي يحتوي على 23 عديد سكاريد لغلاف المكورات الرئوية من أصل 83 عديد سكاريد | يحرض مناعة لفترة 3 إلى 5 سنوات. يعتقد أن هذا اللقاح يحقق حماية ضد 90 % من أنواع المكورات الرئوية والتي تسبب أمراض خطيرة للمرضى فوق عمر السنتين. |
| لقاح TAB | محضر مناعي يتألف من عصيات تيفية ونظيرة تيفية مقتولة بالحرارة ومحفوظة بالفينول | يستخدم للتمنيع ضد الالتهابات المعوية |
| اللقاح الثلاثي | محضر مناعي يتألف من ثلاثة عناصر هي الكزاز والسعال الديكي والخناق. | مستخدم لحماية الأطفال ضد الكزاز والسعال الديكي ولخناق. تعطى الجرعة الثانية بعد شهر من الجرعة الأولى، والجرعة الثالثة بعد ستة أشهر، ويعطى الطفل جرعة داعمة عندما يدخل إلى المدرسة |
| لقاح جدري الماء | التمنيع الفاعل ضد | هذا اللقاح يحرض المناعة الخلوية والخلطية. |

| | | |
|---|---|---|
| | جدري الماء باستخدام **الفيروس Vaccina** لأن المحددات المستضدية في هذا الفيروس تؤمن مناعة ضد جدري الماء. | تم استئصال هذا المرض كلياً في العالم. تم تقديم جينات مرمزة لمستضدات فيروس غير ممرض، وإعداء الأشخاص به، ليصبح مصدر الفيروسات التي تولد رد فعل مناعي متكامل. |
| لقاح التهاب الكبد ب | يستخدم في التقانة الحديثة مستحضرات محضرة بواسطة **تقنية الدنا المؤشب** ويسمى Recombivax® | تقدم المستضدات في ثلاث جرعات متتالية تعطى للأطباء والممرضين الذين هم معرضين لخطر الإصابة. تشمل هذه التقنية عملية إعداء بخلايا مقدمة للمستضد بواسطة البلاسميد، ليتم عندها التعبير عن الببتيدات المولدة للمناعة وتحريض رد فعل مناعي، والهدف من هذا كله هو تحديد أكثر المحددات المستضدية تحريضاً للمناعة لتصنيعها في المختبرات و استخدامها كلقاحات. و لهذه التقنية ميزتان، الأولى هي الحصول على التتاليات المستضدية من بيانات التتاليات النكليوتيدية وبالتالي تحضير كمية من هذه البروتينات باستخدام الدنا المؤشب. الثانية باختبار الببتيدات المتزايدة واختبارات الطفرات، يمكن أن يتم التعرف على المحددات المستضدية من قبل الخلايا البائية أو التائية أو تلك التي ترتبط مع جزيئات MHC لتقديمها إلى الخلايا T. |
| لقاح التهاب الكبد أ | التمنيع **المنفعل** بإعطاء **غلوبيولينات مناعية بشرية طبيعية**، يستحصل على الأضداد من مصول أشخاص ممنعين | تحمي من الإصابة بالتهاب الكبد أ. تحضر الأضداد عديدة النسيلة من جُميعة مصول لأشخاص متبرعين على شكل لقاحات من الغلوبولين المناعي البشري، وتعطى لتمنيع المرضى الذين لم يتعرضوا سابقا للعامل الممرض وبالتالي ليس لديهم ذاكرة مناعية. |
| لقاح الانفلونزا* من النمط ب | محضر مناعي يحوي **مستضدات من عديدات السكاريد** المنقاة وبروتين حامل | هذا اللقاح يلغي خطورة الإصابة بالتهاب السحايا، التهاب لسان المزمار، والأمراض المسببة من الانفلونزا عند الأطفال. |
| **لقاح Salk** | لقاح يحوي فيروس شلل | استخدم كوقاية ضد فيروس شلل الأطفال قبل تطوير لقاح |

| | | |
|---|---|---|
| | الأطفال بالفورمالين | **مقتول** Sabin الفموي. |
| **لقاح Sabin** | لقاح شلل الأطفال **المضعف** | يعطى فموياً يولد مناعة موضوعية في الأمعاء التي هي طريق الفيروس الطبيعي ومناعة جهازية ضد العامل المسبب. |
| **لقاح الانفلونزا** | محضر مناعي منقى **ومعطل** | يوجد نوع يحوي الفيروس كاملاً وآخر يحوي جزء منه والذي يتحمله الأطفال بشكل أفضل. |
| | يحتوي على أنواع H1N1 و H3N2 من النمط A ونوع من النمط B. | |
| | وهي السلالات التي تسبب الانفلونزا في الولايات المتحدة الأمريكية. | |
| **لقاح النكاف** | لقاح فيروس النكاف **الموهن** يحضر من فيروسات مولدة في مزروع خلايا | |

*: لما كانت فيروسات الانفلونزا متغيرة دائماً، فإن لقاحات الانفلونزا تتحدث سنوياً في محاولة لجعل الفيروسات الموجودة في اللقاح مع الفيروسات الأكثر انتشاراً في السنة الموافقة، لذا كان من الضروري التلقيح سنوياً.

في الحقيقة يوجد نمطان من فيروس الانفلونزا، لقاح ثلاثي يشمل ثلاثة أنماط لفيروس الانفلونزا المقتولة Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (TIV)، يعطى بالحقن العضلي، وهو مأمون للحوامل والمضعفين مناعياً.

والثاني يدعى Live Intranasal Influenza Vaccine (LAIV) يحوي فيروسات مضعفة، يعطى أنفياً بالاستنشاق لذا فهو سهل الإعطاء للأطفال شريطة أن يكونوا معافين ويحظر إعطاؤه للحوامل.

لقاحات الأطفال

وفق تعليمات الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال لعام 2008:

| العمر | اللقاحات |
|---|---|
| عند الولادة | لقاح شلل الأطفال + لقاح السل + لقاح التهاب الكبد ب (يؤجل لقاح السل في بعض البلدان لعمر الشهر ولايعطى في بلدان أخرى). |
| شهرين | اللقاح الثلاثي + شلل الأطفال + التهاب الكبد ب + الهيموفيلوس ب + لقاح فيروس الروتا |
| 4 أشهر | اللقاح الثلاثي + شلل الأطفال + الهيموفيلوس ب + لقاح فيروس الروتا |
| 6 أشهر | التهاب الكبد ب + اللقاح الثلاثي + شلل الأطفال + الهيموفيلوس ب + لقاح فيروس الروتا |
| سنة | الحصبة + الحصبة الألمانية + النكاف + جدري الماء + الانفلونزا + التهاب الكبد أ |
| 4 سنوات | شلل الأطفال + اللقاح الثلاثي + الحصبة + الحصبة الألمانية + النكاف + جدري الماء |
| 12 سنة | اللقاح الثنائي أي الدفتريا والكزاز |

الحاجة إلى لقاحات نوعية للحواتم

إن معظم مولدات المناعة وخاصة ذات الطبيعة البروتينية، تقدم مجموعة متنوعة من الحواتم والتي يتعرف عليها الجهاز المناعي بواسطة الخلايا التائية والبائية، والحاتمة هي ذلك الجزء السطحي من المستضد والذي يتعرف عليه الجهاز المناعي.

إن معظم الحواتم وليس كلها قادرة على أن تثير الاستجابة الوقائية المرغوبة، إلّا أن بعضها له مساوئ عديدة.

أهم هذه المساوئ:

1- من الممكن أن يحدث تفاعل متصالب مع المستضدات الذاتية، مما يؤدي إلى تفاعلات مناعية ذاتية مرضية.

2- إن المنطقة المناعية المسيطرة قد تستنفذ استجابة الأضداد على حساب المناطق ذات القدرة الأضعف على توليد المناعة. مثل عروة V3 في gp120 لل HIV المسيطرة.

3- وجود طفرات مساعدة على الهرب من الالتقاط كتلك السائدة في الملاريا والمستضدات البروتينية الفيروسية المتنوعة.

4- إن حدوث عدوى ثانية بفيروس الأنفلونزا الذي يضم سلالة ليست مماثلة للفيروس الذي سبب العداوى الأولى، يولد أضداد بعيار عالي للسلالة التي أحدثت العداوى الأولى، إذاً من الممكن أن توجه حواتم محددة الخلايا المساعدة T باتجاه مجموعة فرعية غير ملائمة أو أن تولد استجابة مثبطة.

5- إن الإصابة بالخمج بشكل طبيعي متكرر يؤدي إلى استجابة وقائية ضعيفة وظيفياً تعيق البحث عن اللقاحات المقترحة التي ستولد مناعة خلطية فعالة.
لكن على الرغم من ذلك فإنه في كثير من هذه العداوى يمكن أن يكون الضد وحيد النسيلة المنتقى بتأني والنوعي للمناطق المولدة للمناعة المصانة للميكروب وقائياً كما هو موضح في نماذج العداوى لفيروس الإيبولا, HIV والكانديدا.
إذاً، إن الحاتمة المؤدية إلى ظهور الضد وحيد النسيلة قد تثبط باعتباره مولد مناعة عندما يوجد كمكون للميكروب، ولكن قد يكون من الممكن استغلالها بشكل فعال لتنشيط مستويات عالية من الأضداد الوقائية إذا كان بالإمكان استخلاصها.

**محاكاة الحواتم بواسطة الببتيدات الصنعية**

**حواتم الخلية B**

يمكن تصنيع تسلسلات ببيتيدية صغيرة مطابقة للحواتم الهامة الموجودة على المستضد الميكروبي بسهولة وبشكل اقتصادي, التسلسلات الطويلة في الواقع تصنيعها مكلف.
على الرغم من أن الببتيد الصنعي يمتلك التسلسل الخطي الصحيح للحموض الأمينية إلا أن بنيته العشوائية تجعله نموذج ضعيف لهيئة المستضد الأصلي، وبالتالي لقاح ضعيف لاستثارة المناعة الخلطية.

**حواتم الخلية T**

على الرغم من أن الببتيدات القصيرة يمكن أن لا تمتلك الهيئة اللازمة لتنشيط استجابة الخلايا B يمكنها أن تشغل الخلايا T النوعية للمستضد والتي ستتعرف على التسلسل البدئي بدلاً من البنية الثالثية.
إن الخلايا T البدئية من المحتمل أن تساعد الخلايا B على تصنيع الأضداد وبالتالي تمكن

المضيف من أن يبدي استجابة فعالة ممتازة في حال التعرض للخمج الطبيعي، وبالتالي ستكون استراتيجية وقائية مفيدة.

## المناعة الورمية

يترافق تحول الخلايا من الشكل الطبيعي إلى الشكل السرطاني مع زيادة في التعبير عن المستضدات السطحية، ولا يتم التعبير عن مستضدات سطحية للخلايا الطبيعية، أو أن التعبير عنها يكون بكميات قليلة غير قادرة على تحريض استجابة مناعية، ويصطلح على تسمية هذه المستضدات عادة المستضدات الورمية أو المستضدات السطحية الورمية.

يتم تمييز هذه المستضدات السطحية على أنها غريبة من قبل الجهاز المناعي للمضيف وهذا ما يعرف بالمراقبة المناعية Immune surveillance.

تتضمن العناصر المناعية المضادة للأورام كلّاً مما يلي:

1- اللمفاويات التائية T-lymphocytes والتي تكون قادرة عادة على تمييز وحلّ الخلايا الورمية.

2- الخلايا القاتلة الطبيعية NK cells والتي تحرض على حل الخلايا الورمية، بشكل مشابه للخلايا التائية.

إن الفعالية القاتلة للورم للخلايا القاتلة الطبيعية يتم تقويتها بواسطة العديد من السيتوكينات مثل الانترلوكين الثاني IL-2 وعامل النخر الورمي TNF.

3- البالعات Macrophage قادرة على تدمير الخلايا الورمية، من خلال إطلاق إنزيمات الليزوزوم الحالة بشكل أساسي وتفعيل المستقلبات الأوكسجينية على سطح الخلية الورمية.

كذلك فإن البالعات أيضاً قادرة على إنتاج TNF، القادر على قتل الخلايا الورمية بواسطة:

أ- الارتباط إلى مستقبلات TNF عالية الإلفة على سطوح الخلايا (سمية مباشرة).

ب- دعم اصطناع سيتوكينات إضافية. (سمية غير مباشرة تعتمد على تحطيم الورم من خلال تفعيل عناصر مناعية أخرى غير TNF.

4- الأضداد التي ترتبط مع المستضدات السطحية للخلايا، تميز الخلايا الورمية وتحطمها.

إن الخلايا القاتلة الطبيعية والبالعات، تعبر عن مستقبلات على سطوحها، ترتبط هذه المستقبلات مع المستضد في المنطقة FC.

إن الأضداد التي ترتبط مع المستضدات الورمية، توجه العناصر المناعية مباشرة إلى سطح الورم، وكذلك تقوم الأضداد بتفعيل المتممة، والتي تكون قادرة على حل الخلايا الورمية مباشرة.

**اللقاحات السرطانية**

نوع آخر من اللقاحات، تختلف عن اللقاحات المعروفة التي تعطى للأصحاء بهدف تأمين الوقاية لهم من الأمراض المعدية كالحصبة والنكاف.

لقد درست اللقاحات السرطانية على مدى عدة عقود من الزمن، ولكن التطورات في هذا المجال كانت أبطأ بكثير من التطورات التي حققتها المجالات الأخرى في المعالجة المناعية. لا زالت المعالجات تجريبية في معظمها حتى هذا الوقت.

توصلت الطريقة الأخيرة التي تم تبنيها في الدراسات التجريبية حول الميلانوما إلى أن الخلايا المتحولة من الشكل الطبيعي إلى الشكل السرطاني تعبر عن تراكيز متسارعة بشكل ملحوظ عن البروتين السكري السطحي P97.

قد يعبر عن هذا البروتين على سطح العديد من الخلايا الطبيعية ولكن طبعاً بتركيز أقل بكثير من التراكيز التي يعبر عنها في حالة الأورام.

لقد أجريت العديد من الدراسات البدئية على الحيوانات والتي توصلت إلى أن إعطاء اللقاح المؤشب بالناقل المعبر عن P97 له فعالية وقائية ضد الميلانوما.

أيّاً كان، فإنه من الضروري إجراءات دراسات أمان مطولة لإثبات أن هذه اللقاحات سوف لن تحرض استجابة مناعية ذاتية في حال كان المستضد ليس نوعي للورم بشكل كامل.

وإن تطوير لقاح سرطاني فعال وحقيقي قد يتطلب المزيد من الفهم الشامل للتحول الظاهري للخلايا وكيف أن هذه الخلايا استطاعت تجنب المراقبة المناعية في المكان الأول، وإن دراسات سريرية محدودة كانت قد بدأت في هذا المجال.

تعتمد الآلية على أن هذه اللقاحات تحوي على خلايا سرطانية أو أجزاء من خلايا تم استئصالها بالجراحة ومعالجتها مخبرياً كيميائياً أو جينياً، تحمل على سطحها مستضدات نوعية، الهدف من معالجتها كيميائياً هو جعل هذه اللقاحات أكثر فرصة لتمييزها في الجسم على أنها أجسام غريبة، فيعمل اللقاح على زيادة الاستجابة المناعية تجاه الخلايا السرطانية التي هي موجودة مسبقاً في الجسم، ويعمل على تحريض الجهاز المناعي لمهاجمة الخلايا، وإنه من المهم ظهور استجابة من قبل الخلايا التائية لحدوث تحطيم مناعي للخلايا السرطانية.

نموذجياً، يتم **إيصال اللقاحات السرطانية** بواسطة الحقن في الجلد أو مباشرة في الورم.

من الممكن أن تجمع اللقاحات السرطانية مع مواد أخرى **كالمساعدات** التي تحرض على زيادة الاستجابة المناعية، على اعتبار المستضدات الورمية مولدات مناعة ضعيفة القوة، وبالتالي جعل اللقاح يعمل بشكل أفضل.

لقد أثبت في النهاية أن استخدام النواقل الفيروسية من الممكن أن تزيد الفعالية وتصلح **اللقاحات السرطانية** للسرطانات التالية: سرطان الثدي، المبيض، المستقيمي الشرجي،