

السلالات المضعفة من السلمونيلات
 السلالة ب ث ج من متقطرات bovis
 سلالات محددة من المكورات العنقودية والتي توجد عادة بشكل طبيعي في التجويف القوي.
 ومن الممكن أن تستخدم هذه النواقل لإدخال المستضدات أو الدنا إلى داخل الجسم، وفي الغالب
 يتم تعديلها لضمان أنها لن تسبب أي مرض عندما يتم إدخالها إلى الجسم.

الأسباب التي جعلت النواقل مساعدة في تصنيع اللقاحات:
 1- من الممكن أن تقوم بإيصال أكثر من مستضد سرطاني في نفس الوقت، مما يجعل الجهاز
 المناعي أكثر فرصة لتحريض الاستجابة.
 2- النواقل الفيروسية والجرثومية قد تتسبب بحدوث استجابة مناعية خاصة بها، مما يساعد على
 جعل الاستجابة المناعية الكلية من قبل الجسم أقوى.
 3- التعامل مع هذه النواقل أسهل ويبدو أنه أقل كلفة من اللقاحات الأخرى
 ويجري الآن العديد من التجارب السريرية حول اللقاحات المعتمدة على النواقل.

الموافقة على تسويق لقاحات الوقاية من السرطان:
 1- في عام 2006، وافقت منظمة الأغذية والأدوية الأمريكية FDA اللقاح المعروف باسم
 Gardasil®، والذي يقي من الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري HPV، وخاصة النمطين
 16 و 18 المتهمان في أنهما السبب في 70% من كل حالات سرطان عنق الرحم في العالم.
 وهناك 17 نمط آخر من HPV يعد مسؤولاً عن 30% المتبقية من حالات سرطان عنق الرحم.
 وكذلك يقي Gardasil® من النمطين 6 و 11 من HPV والتي تعد مسؤولة عن 90% من كل
 حالات الثآليل التناسلية، ومن الجدير بالذكر أن هذان النمطان لايسببان سرطان عنق الرحم.
 في عام 2008م قامت FDA بالموافقة على استخدام هذا المستحضر من أجل الوقاية من
 الإصابة بسرطان المهبل المترافق مع HPV.
 تم تصنيع Gardasil® بواسطة Merck & Company، ويعتمد هذا المستحضر على
 المستضدات البروتينية لفيروس الورم الحليمي البشري.
 تستخدم هذه البروتينات مخبرياً لتصنيع أربعة أنماط مختلفة من الجزيئات الشبيهة بالفيروس
 Virus-like particles (VLPs)، والتي تتميز عن اللقاحات التقليدية بأنها غير ممرضة وقادرة
 على تحريض اصطناع الأضداد المضادة لهذا الفيروس، وتكون هذه الجزيئات ذات صلة بأنماط
 الفيروس الأربعة 6، 11، 16 و 18، ولهذا يسمى هذا اللقاح باللقاح رباعي التكافؤ.

2- لقاح آخر مضاد لفيروس الورم الحليمي البشري، مصنع من قبل GlaxoSmithKline، ومعروف باسم Cervarix®، وعلى الرغم من الموافقة على استخدام هذا المستحضر في أوروبا، ولكن لم تتم الموافقة لاستخدامه بعد في الولايات المتحدة الأمريكية من قبل FDA، ويختلف عن Gardasil® بأنه لقاح ثنائي التكافؤ مصنوع من VLPs ذات الصلة بالتمطين 16 و 18، وبالتالي فهو يسمح بالوقاية من هذين النمطين فقط، ويخفف مخاطر الإصابة بسرطان عنق الرحم وسرطان المهبل.

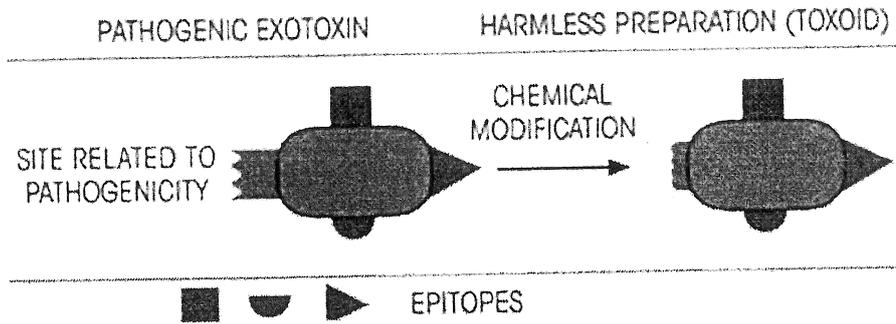
اقترحت الدلائل أن الخمج المزمن بأحد هذين النمطين أو كلاهما يترافق أيضاً مع سرطان القضيب وسرطان الشرج وسرطان الفم والبلعوم. وهذه الصناعات تكون محاطة بالعديد من المشكلات، فمثلاً: 1- من الصعب تطوير اللقاحات للفيروسات التي تتعرض لعملية التطهير مثل فيروس الإيدز والانفلونزا.

2- إن الخلايا السرطانية ومستضداتها تكون مشتقة من الفرد نفسه، ولذلك يصعب على جهاز المناعة التمييز بين الخلايا السرطانية والخلايا السليمة. سرطان النورونالميلوما هي الأكثر استجابة للجهاز المناعي، على خلاف سرطان البروستات. إن معظم التجارب السريرية لتصنيع اللقاحات السرطانية قد باءت بالفشل وربما تكون التفسيرات الأكثر إقناعاً على النحو التالي، فقد يكون المرض في مرحلة متقدمة، والمرحلة المناسبة لإعطاء اللقاحات السرطانية هي المراحل المبكرة أو بعد إجراء الجراحة أو بعد المعالجة بالأشعة أو بعد المعالجة الكيميائية.

تتطور بعض السرطانات بسرعة وبشكل غير متوقع، وتتجنب الجهاز المناعي بحرفية عالية، وإن الاستجابة المناعية قد تستغرق من شهرين إلى ثلاثة أشهر لنضوج الاستجابة المناعية، إلا أنه من الممكن أن تتدهور حالة المريض وقد تصل إلى الموت خلال هذه المدة. وكذلك فإن اللقاحات السرطانية التي تحوي مستضد واحد فقط تكون أقل فعالية من تلك التي تحوي على أكثر من مستضد سرطاني. وكذلك فإن المعالجة بالأشعة تحطم الجهاز المناعي.

استخدام المكونات النقية: عادة ما تحوي العوامل الممرضة على عدة مستضدات ليست معتبرة في الاستجابة الوقائية للمضيف، بل على العكس من الممكن أن تسبب العديد من المشاكل من خلال كبح المناعة

- الوقائية للمستضدات أو إثارة فرط التحسس. إن التطعيم بالمستضدات الوقائية المنقاة أمكن من تجنب مثل هذه التعقيدات، وإن تحديد هذه المستضدات قد أمكن من تصنيعها في مختلف الظروف. تتوافر للاستخدام الحالي ثلاثة أشكال من هذه اللقاحات:
- 1- الذيفانات الخارجية المعطلة.
 - 2- عديدات السكاريد المحفوظة.
 - 3- المستضدات الجرثومية المؤشبة.



× الذيفانات الخارجية المعطلة:

تستخدم الذيفانات الخارجية كتلك التي يتم اصطناعها بواسطة عصيات الكزاز والانفلونزا كمولدات للمناعة، ولكن بالطبع يجب في البداية أن تنتزع منها سميتها بمعالجتها بالفورم ألدهيد، والذي هو لحسن الحظ لا يحطم المحددات العظمى المولدة للمناعة.

الشكل 2: تعديل الذيفان إلى ذيفان مضعف Toxoid مؤذي بدون فقدان العديد من المحددات المستضدية، إن أضرار الذيفان المعدل سوف تتفاعل بشكل جيد مع الذيفان الأصلي.

عادة ما يعطى الذيفان المضعف بعد ادمصاصه على هيدروكسيد الألمنيوم (مساعد)، لتنتج عيار عالي من الأضداد، وتكون الأضداد الناتجة قادرة على تحريض تشكيل الأضداد الوقائية التي تقوم بدورها بتعديل الذيفانات بواسطة الحجب الكيميائي الفراغي للموقع الفعال، ويشجع إزالتها بواسطة الخلايا البالعة. إن مشكلة استحصال كميات كافية من الذيفانات المنقاة لتحضير اللقاحات كانت قد حلت باستئصال Cloning الجينات التي تشفر عن الذيفانات الخارجية وتعبّر عنها في خلايا

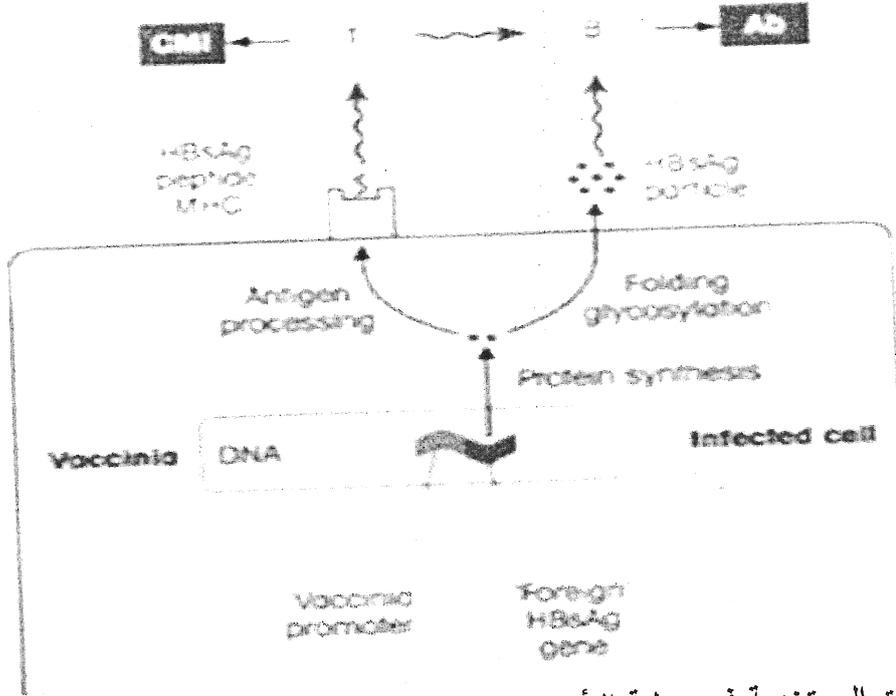
مضيفة
تتمى
بسهولة.
وبهذه الطريقة، كميات كبيرة من الذيفانات الخارجية من الممكن أن يتم تصنيعها، تنقيتها
وتعطيلها بعد ذلك.

× **عديدات** **السكراريد** **الجرثومية** **المحفوظة:**
إن فوعة بعض العوامل الممرضة الجرثومية تعتمد بشكل أساسي على الخواص
المضادة للبلعمة التي تمتلكها المحفوظة عديدة السكراريد المحبة للماء الخاصة بهذه
العوامل حيث أن تغطية المحفوظة بالأضداد أو المتممة تزيد بشكل كبير جداً قدرة
البالعات والعدلات على بلعمة هذه العوامل الممرضة، وبالتالي فكان لابد من إيجاد
لقاحات تتكون من **عديدات السكراريد المحفوظة**.
اللقاح الحالي للمكورات العقدية الرئوية المسببة لذات الرئة، والذي يتكون من 23 عديد
سكراريد محفوظ **مختلف مولد للأضداد**.
هذا اللقاح يحرض تشكل الأضداد المحفوظة لتسهيل بلعمتها، وإن هذا اللقاح هو على
قائمة اللقاحات المرخصة لكل **المواليد الجدد**.
أيضاً لقاح التهاب السحايا النيسيرية Neisseria Meningitidis السبب الأكثر شيوعاً
لالتهاب السحايا الجرثومي، هو أيضاً يتألف من **عديدات سكاريد منقاة ومحفوظة**.

× البروتينات المصنعة بتقنيات التأسيس:
نظرياً، من الممكن استئصال الجين المشفر لبروتينات توليد المناعة وبالتالي التعبير
عنها في خلايا جرثومية أو في الخمائر أو في الحشرات أو في خلايا الثدييات
باستخدام تقانة الدنا المشوب، ومن ثم استخدامها في تطوير اللقاحات، مثل لقاح
فيروس التهاب الكبد من النمط ب HBV وهو أول لقاح مستضدي مأشوب تم قبوله
للاستخدام **البشري**.
تم تطوير هذا اللقاح باستئصال الجين المشفر للمستضد السطحي الأعظم لفيروس
التهاب الكبد ب (HBsAg) والتعبير عنها في خلايا الخمائر، وتمت تنمية الخلايا
الخمائية المستخدمة في التأسيس في المخمرات الضخمة وتم تجميع (HBsAg) في
الخلايا.

يتم حصاد هذه الخلايا بواسطة الضغط العالي، لتحرر المستضد المشوب، والذي
ينقى فيما بعد بواسطة التقانات الكيميائية الحيوية التقليدية.

يقوم هذا اللقاح المأشوب بتحريض اصطناع الأضداد الوقائية، ويبدو هذا اللقاح واعداً لـ 250 مليون حامل لفيروس التهاب الكبد من النمط ب حول العالم.



واحدة
من

الاستراتيجيات المستخدمة في عملية التأسيس هي استخدام الجراثيم الطبيعية والتي هي جزء من الفلورا الطبيعية في الجسم وتقديم الجينات المشفرة للمستضدات الخاصة بالعوامل الممرضة.

من جراثيم الفلورا المستخدمة هي جراثيم التجويف الفموي والسبيل التنفسي.

استراتيجية أخرى تعتمد على استخدام الخمائر.

من الممكن الاعتماد على خضراوات كالطماطم أو البطاطا المحورة وراثياً والتي أصبحت متوفرة

للتعبير عن البروتينات التي ستستخدم في اللقاحات.

حوالي ثلثي المتطوعين الذين تناولوا البطاطا النيئة التي تعبر عن المستضد السطحي لالتهاب

الكبد الفيروسي HBsAg استجابوا من خلال إنتاج عيار متزايد من الأضداد المضادة

لمستضدات التهاب الكبد.

بضعة هيكتارات من الخضار والفواكه تستخدم لتلبية المطالب العالمية السنوية لجرعة واحدة

من مولد المناعة الفموي.

التأسيس عملية واسعة جداً، اقتصادية ولكنها محفوفة بالمصاعب.

1- يجب تحديد ناقل جيد.

2- الطي الجيد للسلسلة الببتيدية لإنتاج بروتين فعال.

3- فصل المنتج المطلوب من المزرعة بدون حدوث أي تبديل عليه.

ومن الجدير بالذكر أن المستضدات الكريوهيدراتية لا يمكن أن يتم تصنيعها مباشرة بتقانة الدنا المؤشب.

على الرغم من أن مجموعة من الجينات التي تشفر للشلال الأنزيمي مطلوبة لإنتاج كريوهيدرات معقدة تم استئصالها حالياً.

التلقيح يقدّم الأسس المناعية لصحة الإنسان

يعتبر التلقيح الإجراء الأفضل والأكثر نجاحاً لدعم أسس المناعة المتعلقة بصحة الإنسان. في أي استجابة مناعية فإنّ المستضد (S) يحرض ازدياد نسيلي في الخلايا للمفاوية B و T المتخصصة، مخلفاً وراءه مجموعة من خلايا الذاكرة Memory Cells، وهذا الأمر سيجعل المواجهة التالية مع نفس المستضد تولّد استجابة ثانوية والتي ستكون "أسرع" و "أكثر فعالية" من الاستجابة البدئية.

سؤال: إنّ داء الكلب واحد من الأمراض التي تسبب ظهور مناعة فعّالة بعد إصابة الأشخاص بها؟ فما هي الميزة التي تجعل الإصابة بداء الكلب علاج منطقي؟ لأنّ الزمن الفاصل بين حدوث الإصابة وتطورّ الداء طويلة جداً ولذلك فإنّ هناك وقت كافٍ لحدوث تطوّر لاستجابة مناعية فعّالة قبل وصول الفيروسات إلى الجملة العصبية المركزية لتوليد الأضداد.

إنّ للقاحات تأثيرين رئيسيين:

أولاً: اللقاح يحمي الشخص من المرض.

ثانياً: إذا كان هناك عدد كافي من الأشخاص الممنّعين بصورة فعّالة ضمن جماعة سكانية فسوف يحدث إيقاف لانتقال (لانتشار) الداء وهذا ما يعرف باسم المناعة الجماعية (Herd Immunity). إنّ نسبة الأشخاص الذين يجب أن يكونوا ممنّعين لمنع حصول الوباء يعتمد على طبيعة المرض.

1. إذا كانت العضوية الممرضة (ذات فوعة عالية):

فإن شخصاً مصاباً واحداً قادرٌ على نقل العدوى للعديد من الأشخاص غير الممنعين كما هو الحال في مرض الحصبة (Measles) حيث أن نسبة عالية من الأشخاص يجب أن يكونوا منيعين ليتم الحصول على مناعة جماعية.

2. أما إذا كان الوباء ينتقل بصورة أبطأ:

فإن المناعة لنسبة أقل من السكان يمكن أن تكون كافية لإيقاف انتقال الوباء.

سؤال: ما هي المشكلات المتوقعة مع اللقاحات الفموية ؟

إمكانية تحطيم المستضدات عند مرورها عبر المعدة والجهاز الهضمي، ولكن المشكلة الأكبر تكمن في أن الجهاز المناعي المعوي قد صُم ليولد تحمل أكثر من توليد استجابة مناعية للمستضدات القادمة مع الأغذية.

لقد ظهرت مشاكل مشابهة لدى محاولة القيام بالتمنيع عن طريق الأنف وذلك من أجل الأمراض التي تصيب الجهاز التنفسي العلوي كالأنفونزا وفيروسات الجهاز التنفسي الخلالية /RSV/.

* إن عدم وجود لقاح عن طريق الأنف دخل في مجال الاستعمال الروتيني بسبب:

1. الصعوبات في إحداث إضعاف متوازن للمستضدات المسببة للمناعة (الممنعة) في حال اللقاحات الحاوية سلالات حية من فيروسات الجهاز التنفسي الخلالية.
2. الحاجة إلى عامل مساعد من أجل فيروسات الأنفلونزا الأنفية المعطلة.
3. المخاوف المتعلقة بالأمان لقرب الغشاء المخاطي للأنف من الدماغ عبر صفيحة العظم المصفوفي .

أما

إن مأمونية اللقاحات تعتبر أهم الأولويات:

إن مأمونية اللقاح مصطلحٌ نسبي، فالآثار الجانبية للقاح والتي تتضمن كلاً من الألم الموضوعي، والتورم في موضع الحقن أو حتى الارتفاع الطفيف في الحرارة تعتبر جميعاً

أعراضاً مقبولة. أما التعقيدات الخطيرة الأخرى فتتسبب إلى اللقاح نفسه أو إلى المريض
فمثلاً:

- إمكانية حدوث تلوث اللقاحات الأمر الذي ينتج إما عن وجود بروتينات غير مرغوبة,
أو ذيفانات, أو فيروسات حية ..
- إمكانية القتل غير التام للعضويات المكونة للقاحات المقتولة ..
- إمكانية عودة القدرة السوية للإمراضية للقاحات المضغفة ..
- إمكانية أن يكون المريض شديد الحساسية للبروتين الملوث للقاح, أو أن يكون
المريض منقوص المناعة تجاه أي لقاح حي ...
- إمكانية حصول تعقيدات أخرى خطيرة, ولهذا فقد اعتبرت مأمونية اللقاح الأولوية
الأولى للحصول على لقاح ناجح ...

إن استخدام اللقاحات لديه معدل نجاح متقلب:

إن أربعة من اللقاحات المستخدمة على نحو واسع والتي هي (شلل الأطفال, الحصبة,
النكاف, والحصبة الألمانية) كانت شديدة النجاح, وقد هدفت إلى استئصال هذه الأمراض في
مطلع القرن الواحد والعشرين. إن تحقيق هذا الأمر سيكون إنجازاً رائعاً لأن القوانين الرياضية
افتترضت أن هذه الأمراض جميعاً صعبة الاستئصال مقارنة بالجذري ..
في حال شلل الأطفال: يمكن حدوث التحول العكسي إلى عامل مؤذي في النمط الثاني
والثالث, ولهذا فقد كان من الضروري الانتقال لاستخدام اللقاح المقتول,
الأسباب هي:

1. حالة الشخص الحامل للمرض: إن استئصال التهاب الكبد B يتطلب التخلص من حالة
الحمل له وخاصة في الشرق الأقصى.
2. الفعالية التي لا تصل للمستوى الأمثل: إن فعالية /BCG/ تختلف بشكل ملحوظ بين
الدول ويمكن أن يعود هذا الأمر إلى اختلاف أجناس المتقطرات باختلاف البيئة.
3. التأثيرات الجانبية: يشتهر بأن للقاح /MMR/ آثار جانبية بسبب نقصان عدد الراغبين
بالتلقيح به.

4. النماذج الحية الحرة والحيوانات المضيفة: إن النموذج الحي الحر من الكزاز من المفترض أن يعيش بشكل غير محدد أو واضح, وليس من الممكن استئصال الأمراض التي يكون مضيفها هو الحيوان (كالحمى الصفراء).

بعض اللقاحات تحفظ لمجموعات مميزة فقط :

في الدول المتقدمة فإن /BCG/ والتهاب الكبد الوبائي يكونان ضمن هذه المجموعة, ولكن بعض اللقاحات يجب أن توصف لفئة معينة فقط من الأشخاص كالمسافرين, الممرضات, والمسنين .. و هذا يعود إلى:

1. البيئة الجغرافية مثال: (الحمى الصفراء).
2. التعرض بصورة نادرة للمرض مثال: (الكلب).
3. مشاكل إنتاج اللقاح الفعال عند الطلب مثال: (وباء الأنفلونزا يسبب من أجناس مختلفة ويتطلب لقاح جديد بصورة دائمة).

اللقاحات للطفيليات والأمراض الأخرى قيد التجريب:

إن البعض من أكثر الدراسات المكثفة حول التلقيح تلك التي تتعلق بإيجاد لقاح للأوالي المدارية الرئيسية والإصابة بالديدان, وعلى كل حال لم يتم الوصول إلى أي واحد منها.

سؤال : لماذا وعلى الرغم من وجود هذه اللقاحات فإنه من المستحيل استئصال الأمراض المسببة من قبل الطفيليات ؟

لأن العديد من الطفيليات لديها أجناس مختلفة ومنتوعة تصيب الإنسان عندما يكون مضيفاً لها.

يعتبر علاج الأمراض الطفيلية لدى الإنسان بشكل خاص أمراً صعباً ربما بسبب الطبيعة المستضدية للطفيليات التي تتغير بسرعة والتي تمتاز ببنية شكلية متعددة.

هناك العديد من الأمراض التي لم يتوافر لقاحات لها:

هناك العديد من الأمراض التي لا يتوافر لقاحات لها وعلى رأسها الإيدز HIV وهذا يقدم محتوى أساسي للأبحاث وللتطور في العقود المقبلة.

يمكن للتمنيع السلبي أن ينقذ الحياة:

اشتق من استخدام الصادات الحيوية، وإن فكرة حقن أضداد نوعية لعلاج الأمراض لا تزال صالحة لحالات معينة ويمكنها أن تحافظ على الحياة في عدة حالات و منها:

1. الالتهابات التي تنور مع الدم كما في الكزاز، الخناق، وعضة الأفعى.

2. الحصول على الأضداد النوعية: حيث يتم إنتاجها بصورة عامة من الأحصنة ولكن في الحالة العادية يتم الحصول عليها من المرضى الذين أصيبوا و تعافوا. أما في الجهة المقابلة فإن الغلوبولين المناعي البشري المجموعي يحوي أضداداً كافية تجاه معظم الأمراض عندما تعطى جرعة (100-400 mg) من IgG لحماية المرضى المصابين بنقص الغلوبولين المناعي المجموعي لمدة شهر.

كما أننا نحتاج لأكثر من 1000 متبرع للحصول على هذا الغلوبولين المناعي المجموعي ويجب فحص السيروم لضمان خلوه من HIV , Hepatitis B,C.

استخدام الأضداد وحيدة النسيلة

إن الفكرة النظرية لاستخدام الأضداد وحيدة النسيلة لم تبرهن حتى الآن أنها أفضل من الطرق التقليدية ولا زالت تستخدم ضمن إطار التشخيص فقط، وإن هذا الأمر من الممكن أن يتغير لأن الأضداد وحيدة النسيلة أصبحت أكثر سهولة بالتوافر وأقل تكلفة وذلك باستخدام الزرع الخلوي أو الهندسة البروتينية.

إن لقاحات الدنا DNA لم تتجز عند الإنسان ما أنجزه على حيوانات التجارب وذلك لأن جرعات الدنا DNA التي استخدمت عند الحيوانات كانت أكبر بكثير من الجرعات التي استخدمت عند الإنسان، كما أن مختلف المتتاليات البكتيرية من CPG قد تمت الحاجة إليها لتشكل بشكل نموذجي الخلايا التخصنية لدى الإنسان وحيوانات التجارب.
لقد تم اختبار العديد من لقاحات الدنا DNA في الحالات المهددة للحياة كالأورام و الإيدز، حيث اختبرت بصورة أكبر بكثير من لقاحات الرضع ..

إن استخدام الدنا DNA مع نواقل كفيروسات الجدري فعال بشكل واضح أكثر من الدنا DNA لوحده على الأقل في الحيوانات.