

لقاحات الدنا DNA

تم مؤخراً تحضير لقاحات الدنا DNA بإنشاء بلازميد Plasmide يحوي على معزاز الجين الذي يرمز إنتاج المستضد الواقي protective Antigene, وتسلسل إضافة عديد الإنديلات Polyadenylation وإنهاء الانتساخ. وقد يشمل عناصر جينية genetic أخرى. يتم تضخيم هذا البلازميد في الإشريكية القولونية Escherichia coli, ثم ينقى و يحل في محلول ملحي ويتم حقنه, إما بالطريق العضلي و إما تحت الأدمة intradermal.

لقد أشارت نتائج التجارب التي أجريت على حيوانات المخبر, بأن إضافة لقاحات الدنا DNA قد حرضت مناعة واقية كانت في كثير من الأحيان أقوى من تلك المحرصة باللقاحات التقليدية conventional ويعود أسباب ذلك إلى الآليات المساهمة في إحداث الاستجابة المناعية immune response. ومازالت التجارب السريرية تجري على بعض لقاحات DNA. مع ذلك, لا تعد لقاحات الدنا DNA خالية من الأخطار risk. ويحتاج الأمر إلى أبحاث أكثر في المجال لتحديد الفاعلية, و للتحقق من اختطار لقاحات الدنا DNA.

مقدمة

في عام 1990, حقن وولف Wolff (1) وزملاؤه جين أنزيم بيتا غالاكتوزيداز beta galactosidase في نسيج عضلي, وأشار إلى أنه تم التعبير عن ناتج الجين. وقد قادت هذه الواقعة إلى حقل لقاحات الدنا DNA. عندما يعطى اللقاح التقليدي والذي يكون فيه المستضد الواقي بروتيناً, تكون الاستجابة المناعية الحاصلة موجهة ضد هذا البروتين. ومن ناحية أخرى فإنه عندما يعطى DNA الحاوي على الجين الذي يرمز إنتاج المستضد, فإنه يتم تخليق synthesis البروتين من قبل الخلايا المضيفة, وسيحرض ذلك الاستجابة المناعية فيما بعد.

لكي يتم التعرف على بعض مزايا استعمال لقاح DNA, فإنه يجب أولاً إلقاء نظرة شاملة على الآليات المساهمة في توليد (إحداث) الاستجابة المناعية. ثم يتم مراجعة المعطيات المتوافرة عن لقاح الدنا DNA, وسيتم ذكر الإختطارات المحتملة لاستعمالها.

الاستجابة المناعية immune response

الاستجابة المناعية المتوسطة بالخلايا Cell mediated immune response

يمكن تقسيم الاستجابة المناعية إلى جزئين: الاستجابة المناعية المتوسطة بالخلايا، والاستجابة المناعية الخلوية. تشمل الاستجابة المناعية المتوسطة بالخلايا مساهمة كل من الخلايا T المساعدة T-helper lymphocytes (إيجابية CD4-) والخلايا T السامة للخلايا T-cytotoxic (إيجابية CD8-) والخلايا القاتلة الطبيعية (NK) natural killer (البالعات (البلاعم) macrophages. ومبدئياً يتم تفعيل الخلايا T المساعدة (th) نوعياً بواسطة المستضد antigen. تضم مجموعة (th) على الأقل مجموعتين فرعيتين، th1 و th2 (2). واعتماداً على عدد العوامل التي ستذكر فيما بعد، فإنه سيسطر predominate إما th1 أو th2. في حال استجابة سيطرة th1، تنتج السيتوكينات cytokines التي تتوسط النمط الأجل لفرط التحسس، والتي تفعل الخلايا T السامة للخلايا، والبالعات (البلاعم) وخلايا NK، وتساعد الخلايا B على إنتاج IgG2 و IgG3. ومن ناحية أخرى، تعزز السيتوكينات الناتجة عن استجابة Th2 تكاثر الحمضات eosinophil وإنتاج الخلايا B للأضداد antibodies من صنف IgE. والسيتوكينات التي تنتجها الخلايا Th1 وليس الخلايا Th2 هي الإنترلوكين (IL-2) و-interleukin 2، والغاما إنترفيرون gamma interferon. أما السيتوكينات التي تنتجها الخلايا Th2 وليس الخلايا Th1 فهي الإنترلوكينات 4، 5، 6، 10، و 13 (10,13,4,5,6).

يتم تفعيل الخلايا T السامة للخلايا نوعياً من قبل المستضد بمساعدة بعض السيتوكينات التي تنتجها الخلايا Th1. وبمجرد تفعيلها، فإنها تنتج البرفورينات perforins وتخرب أهدافها (الخلايا الحاوية على المستضد، مثلاً، خلايا الأورام أو الخلايا المصابة بعدوى فيروسية). تخرب البلاعم المفعلة activated الهدف الحاوي على المستضد بعملية البلعمة phagocytosis، وتفعل الخلايا NK المفعلة ذلك عبر الآلية المتوسطة بالبرفورين perforin.

الاستجابة المناعية الخلوية Humoral immune response

في الاستجابة المناعية الخلوية تفعل الخلايا B نوعياً بواسطة المستضد بمساعدة السيتوكينات التي تنتجها الخلايا Th، و ينتقل ذلك إلى الخلايا البلازمية التي تنتج الأضداد antibodies. ترتبط هذه الأضداد بشكل نوعي مع المستضدات التي حرضت إنتاجها لتشكل معقدات. تفعل هذه المعقدات (المعقدات الحاوية على IgM و IgG) جملة المتممة complement system مما يؤدي لإنتاج وسطاء mediators تساهم في تخريب الهدف الحاوي على المستضد. من ناحية أخرى قد تنتج أضداد من الصنف IgE والتي تتوسط التفاعلات الأرجية allergic (تفاعلات النمط I).

Antigen processing / presenting

لقد تمت مراجعة الآليات المساهمة في معالجة وتقديم المستضدات سابقاً (3), وستلخص فيما سيأتي. إن التفعيل النوعي للمفاويات B و T بالمستضدات والمؤدي إلى توليد الاستجابة المناعية هو عملية معقدة تكتنف تدرك degradation المستضد إلى ببتيدات أصغر بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد (APC) antigen presenting cells, وربط هذه الببتيدات إلى جزيئات المعقد الكبير المتوافق نسيجياً (MHC) major histocompatibility عبر الخلايا المقدمة للمستضد (APC), ونقل المعقدات المتشكلة إلى سطح المعقد نسيجياً (APC), وتقديم المعقد إلى اللمفاويات T-. علاوة على ذلك تحتاج الاستجابة المناعية حتى تكتمل لإشارات ثانوية.

وهذه تضم التأثيرات بين الجزيئات السطحية على APC و اللمفاويات T و الستوكينات و مستقبلاتها على الخلايا اللمفاوية و خلايا APC.

تتضمن خلايا APC كلا من البلاعم و الخلايا المتغصنة و خلايا لانغرهانس الجلدية و اللمفاويات B, تعبر خلايا APC الوظيفية, كما تدعى, عن صنفين جزيئات المعقد الكبير المتوافق نسيجياً (MHC) I و II, و الجزيئات السطحية مثل B1.7 و B7.2, و يستطيع بعض من هذه الخلايا مثل البلاعم أن ينتج بعض السيتوكينات (IL-1, IL-6, IL-12, TNF) و ألفا و بيتا إنتفيرون و العامل المحرض للمستعمرات).

هنالك سبيلين على الأقل يمكن معالجة المستضد عبرهما:

السبيل الخارجي المنشأ: في هذا السبيل يمكن التقاط المستضد من قبل الخلايا المقدمة للمستضد (APC) بواسطة البلعمة أو الإلتقاط الخلوي. و تتم في حجرة الدوزوم /ليزوم لخلايا APC عملية تدرك المستضد إلى ببتيدات أصغر. تنتقل هذه المعقدات إلى سطح خلية APC و تقدم إلى اللمفاويات Th. السبيل الداخلي المنشأ: في هذا السبيل يتم تخليق المستضد من قبل خلايا APC, ثم يتدرك إلى ببتيدات أصغر بواسطة بروتيازومات في العصارة الخلوية. تنتقل الببتيدات بعد ذلك إلى الشبكة البلازمية البطانية حيث تشكل مع جزيئات MHC الصنف I. تنتقل المعقدات المتشكلة إلى سطح APC و تقدم إلى اللمفاويات السامة للخلايا T.

النقاط المتوجب تسليط الضوء عليها بالنسبة للقاحات الدنا DNA.

النقاط التي يجب التركيز عاها بالنسبة للقاحات:

1- تكون استجابة Th1 واقية عادة, أما استجابة TH2 فلا تكون.

تكون IgE الناتجة عند حصول استجابة Th2 مسؤولة عن تفاعلات أرجية معينة لدى بعض الأشخاص.

- 1- تكون السيتوكينات الناتجة ضرورية لتوليد كل من الاستجابة المناعية الخلطية و الخلية. علاوة على ذلك, تفضل بعض السيتوكينات (IL-2) الذي تنتجه البلاعم) استجابة Th1, في حين تفضل بعض السيتوكينات الأخرى استجابة Th2 مثل (IL-4).
- 2- تلعب اللقاحات دوراً كبيراً في الدفاع ضد الطفيليات داخل الخلية و الأورام. و يتطلب تفعيلها أن يتم تخليق المستضد من قبل خلايا APC.

لقاحات DNA

تصنع اللقاحات الفعالة التقليدية من أشكال مقتولة أو مضعفة من قبل عامل العدوى ناتج معدل لعامل العدوى أو أحد مكونات عامل العدوى. عندما يكون المستضد في اللقاح الفعال بروتيناً, يمكن اعتماد الجين الذي يرمز تخليق البروتين ليستعمل كلقاح. وقد ذكرت إمكانية تطبيق هذه الفكرة لأول مرة من قبل وولف وزملاؤه عام 1990 حيث حقنوا بينا غالاكتوزيداز في نسيج عضلي وأشاروا إلى أنه تم التعبير عن ناتج جين بينا غالاكتوزيداز. ومنذ ذلك الوقت تم تحضير عدد من لقاحات DNA .

مكونات لقاح DNA

يتكون لقاح بلازميد DNA من هيكل بلازميد جرثومي مع وحدة ناسخة. ويتكون الهيكل المستعمل عادة من مصدر مشتق بلازميد ColE1. تتكون الوحدة الناسخة من معزاز فيروسي قوي (يستعمل عادة معزاز مشتق من الفيروس المضخم للخلايا (CMV), والجين المقصود (الذي يرمز تخليق المستضد الواقي) و تسلسل إضافة الأدينيلات وإنهاء الإنتساخ (مشتق إما من فيروس SV40 أو من هرمون النمو البقري). بالإضافة لذلك يمكن ربط المعزاز إلى جزء من نسيج جين مفعّل البلازمينوجين النسيجي (الذي يتحكم بإفراز المستضد المشوب) كما يضم جين مقاوم للمضادات الحيوية (كاناميسين أو امبيسيلين, لأجل انتقاء و اصطفاء الجرثوم المتحول).

تحضير واستعمال لقاح DNA

يجري تضخيم البلازميد الحاوي على المكونات المذكورة سابقاً, في الايشريكية القولونية ثم ينقى باستعمال الاستشراب على الهلامية بالتنبيذ بمدرج كثافة كلوريد السيزيوم و يذاب البلازميد المنقى في سائل ملحي و يحقن للمضيف host.

تقوم خلايا المضيف بالتقاط بلازميد DNA حيث يكون تم تخليق البروتين (المستضد). ولا يبدو أن هنالك أي دور لوسائل الايتاء مثل الشحميات في تعزيز نقل الجين ضمن العضوية الحية و عادة لا تستعمل.

يكون إعطاء لقاح الدنا DNA عادة إما عبر الطريق العضوية داخل الأدمة. وفي حال الطريق داخل الأدمة يمكن حقن الدنا DNA داخل الأدمة باستعمال إبرة تحت أدمية, أو أجزاء ذهبية مغطاة بالدنا DNA و تعطى بالبشر و ببندقية الجين وهي أداة بوليستيكية تستعمل لتسيير جزيئات الذهب المغطاة بالدنا DNA.

بعض مزايا استعمال لقاح DNA

استجابة Th1 مقابل Th2

لم يعرف حتى الآن ما الذي يقرر أي من مجموعات Th الفرعية يجب تفعيلها من قبل المستضد, ولكن يعتقد بأن لذلك علاقة بأسلوب و طريق دخول المستضد و بجرعة المستضد و شكله الفيزيائي و بالسيتوكين السائد المنتج (مع IL-4 يفضل استجابة Th2 ومع IL-2 استجابة Th1) وبالعامل المساعد المستخدم و التي يمكن أن تفضل تفعيل أحد المجموعات الفرعية على غيره, و نمط التأثير السطحي (تأثر جزيئات B7.1 على خلايا APC مع جزيئات CD28 على Th وتفضل استجابة Th1 وتأثر جزيئات B7.2 على خلايا APC مع جزيئات CD28 على Th وتفضل استجابة Th2). و أيضاً قد تساهم بذلك العوامل الجينية (2, 3).

لقد ذكر سابقاً أن استجابة Th1 واقية, أما استجابة Th2 فليست كذلك. لقد لوحظ ذلك من أمراض مثل الايدز وداء اللايشمانيا. تتولد استجابة Th1 عندما يحقن لقاح بلازميد الدنا DNA إما داخل الأدمة أو عضلياً, باستعمال إبرة تحت أدمية. ومع ذلك فإنه إذا أعطي داخل الأدمة بوساطة بندقية الجين تتولد استجابة Th2 (5). و يعتقد أن السبب عائد للكميات الدقيقة من الدنا DNA التي يتم إدخالها باستعمال بندقية الجين. هذه الكمية غير كافية لتحريض انتاج السيتوكينات مثل IL-2 المطلوب للاستجابة Th1. و سيذكر المزيد حول ذلك فيما بعد.

هنالك سبب آخر قد يجعلنا نفضل استجابة Th1 هو تجنب انتاج IgE الذي يتواسط بعض التفاعلات الأرجية لدى بعض الأشخاص. يرمز الدنا DNA البلازميد الى سوس الغبار المنزلي (Der P5) المحقون تحت الأدمة للجرزان و الذي يثبط تخليق IgE النوعي, إطلاق الهستامين, و فرط الاستجابة للتعرض للأرج المرذوذ (7). وفي تقرير آخر, تم تحسيس الفئران أولاً للأرج الاتكس (Hev b5) في الشب (عامل مساعد يفضل Th2). وقد أدى حقن هؤلاء الفئران بالدنا DNA البلازميدي المرمز لمستضد Hev b5 إلى تناقص ملحوظ في IgE النوعي للمستضد (8). وهكذا يبدو أن التلقيح الجيني يستطيع أن يمنع كلاً من الاستجابة الأرجية و تباطؤ التنظيم باتجاه استجابة Th2.

استجابة المفاويات T السامة للخلايا

تلعب استجابة المفاويات T السامة للخلايا (CTL) دوراً هاماً في الحماية ضد الطفيليات داخل الخلية و الخلايا الورمية. من أجل عدد من الطفيليات داخل الخلية, لا تتوفر اللقاحات الحاوية على مستضد قادر على الدخول إلى العصارة الخلوية للمعقد المتوافق تسيجياً لمعالجتها عبر الطريق داخلي المنشأ وبالتالي تفعيل CTL. يرمز الدنا DNA البلازميد تخليق المستضد داخل الخلية و هكذا يمكن معالجة المستضد بالسبيل داخلي المنشأ, وتفعيل خلايا CTLs. لقد تم تحضير لقاحات DNA بلازمية لعدد من العوامل العدوانية داخل الخلية الجدول (1). فالملايا هي أحد الامراض العدوانية و التي يبحث لها عن لقاح واقى.

وقد ذكر Sedegah وزملاؤه (9) أن 9 فئران من أصل 16 تم تمنيعها عضلياً DNA بلازميد يحوي جين يرمز البروتين البوعي السطحي أمكنت حمايتها من خطر الإصابة الاحقة بطفيلي البلاسموديوم يولي. وقد عمل دولان وزملاؤه (10) على تمنيع الفئران بالدنا DNA بلازميد يحوي جين يرمز CSP و دنا DNA بلازميد يحوي جين يرمز بروتين 17KDa للخلايا الكبدية و الكريات الحمراء. وقد أمكن حماية 82-90% من الفئران ضد خطورة التعرض اللاحق.

العامل Agent	المرجع
Influenza	25.31
HIV	32.33
Bovine Herpes Virus	34
Hepatitis B virus	26.35.36
Rabies	37
Plasmodium yoelii	9.10
Herpes simplex	38-41
Schistosoma japonicum	42
Leishmania major	43
Papilloma virus	44.45
Hepatitis C virus	46.47
HTLV-1	48
St.Louis virus	49
Cytomegalovirus	50
Bacillus thuringensis	51
Mycoplasma pulmonias	52

Tetanus toxin	53
Salmonella typhi	54
Mycobacterium tuberculosis	11

وفي حالة مرض السل، أظهرت عدة دراسات أن مستويات الحماية بلقاح BCG راوحت ما بين اللاحماية على الإطلاق إلى 80% حماية. وهكذا فإن هنالك حاجة إلى لقاح أكثر فاعلية، نظراً لأن مرض السل في تزايد مستمر ويشكل مشكلة صحية عالمية كبيرة. وقد ذكر تاسكون وزملاؤه حصول درجة عالية من الحماية لدى الفئران ممن تم تمنيعهم بلقاح الدنا DNA البلازميد الحاوي على جين بروتين الصحة الحرارية 6S KDa لجراثوم السل M. tuberculosis.

حضرت أيضاً لقاحات DNA بلازميدية للأورام. والخلايا الورمية ليست خلايا APC وظيفية. ولذلك فإنها لا تحتوي كافة العناصر الضرورية لمعالجة المستضد بالسبيل داخل المنشأ، ولتفعيل خلايا CTLs. قد ينقصها جزيئات MHCI، أو الجزيئات السطحية (مثل B7) أوحى المستضد الورمي. علاوة على ذلك، قد لا تكون قادرة على إنتاج بعض السيتوكينات المفيدة. لقد تم تحضير DNA بلازميدية تحوي جينات غير موجودة في الخلايا الورمية وحقت ضمن كتلة الخلايا الورمية. أصبحت الخلايا الورمية خلايا APC وظيفية وتفاعلت خلايا CTLs.

وقد لوحظ أن لقاح DNA البلازميدي الحاوي على جين يرمز للمستضد المضغي السرطاني كان فعالاً في توليد استجابة CTL لدى الفئران. وبالمثل فإن لقاح الدنا DNA البلازميد الحاوي على جين الموسيد الظهاري متعدد الأشكال (PEM) أوقى الفئران ضد الخلايا الورمية المعبرة PEM. عمل Wahi وزملاؤه على الإصابة بعدوى ورم BL6 (معوز HMC الصنف I) بدنا DNA بلازميدي حاوي على جين نظير MHC الصنف I. فكانت الفئران المصابة بالعدوى قابلة لتوليد استجابة CTL. واستطاعت الخلايا الورمية التي تمت إصابتها بعدوى الجين B7 أن تولد استجابة CTL. كما تم تحضير دنا DNA بلازميد يحوي جين يرمز سيتوكين واستعمل لتحريض إنتاج الخلايا الورمية للسيتوكين. ولعل ما لا يستحق الذكر أنه في كل هذه التقارير لم تكن الخلايا الورمية التي لم يتم إصابتها بالعدوى قادرة على إحداث استجابة CTL.

أمد الاستجابة المناعية

لقد أشير إلى أن أمد الاستجابة المحرصة بلقاحات الدنا DNA البلازميدية يكون أطول من تلك المحرصة باللقاحات التقليدية. وقد ذكر Raz وزملاؤه أنكلاً من الاستجابتين الخلوية و CTL للبروتين النووي لفيروس الأنفلونزا، تستمر 17 شهراً على الأقل بعد التلقيحت تحت الأدمي بلقاح الدنا DNA البلازميدي.

وقد ذكر Davis وزملاؤه أنه كشف مستويات عالية لأضداد ضد المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B بعد أكثر من 70 أسبوع من التلقيح بالدنا DNA البلازميد. وقد يكون الأمد الطويل الملاحظ للاستجابة المناعية هذه الدراسات ناجماً عن استمرار الناتج المستضدي في المضيف، حيث تم كشف البروتين النووي لفيروس الأنفلونزا في الأجمة بعد سهر من التلقيح بالدنا DNA البلازميدي.

التسلسلات المنبهة للمناعة

إن الدنا DNA، وهو هيكل البلازميد في هذه الحالة يحوي ثنائيات نومليوتيد (CPG) أكثر (حوالي 16/1 أساس) من الدنا DNA حقيقيات النوى (حوالي 50/1 أساس). وأيضاً، أقل من 5% من السيتوزينات في ثنائي النوكليوتيد CPG لهيكل البلازميد تكون ممتلئة إذا قورنت مع 70-90% من السيتوزينات في الدنا DNA حقيقيات النوى. ويبدو أن هذه CPG في هيكل البلازميد تنبه الجملة المناعية على إنتاج السيتوكينات (مثل غاما انترفيرون IL-12) والتي تغلب توليد الاستجابة TH1. ولا يعني شيئاً أن يكون تمثيل السيتوزينات في هيكل البلازميد يلغي هذا التأثير المنبه للمناعة.

لقاحات الدنا DNA للاستعمال البشري، اعتبارات السلامة

جميع لقاحات DNA التي حضرت حتى هذا التاريخ استعملت في الدراسات الحيوانية. وما زالت التجارب السريرية قيد الاجراء. وتشمل الاخطارات المحتملة المتوجب الانتباه إليها عند استعمال هذه اللقاحات، حصول استحالة خبيثة وتنبيه المناعة الذاتية أو التحمل.

إذا تكامل الدنا DNA البلازميدي ضمن مجين المضيف فإنه إما أن يفعل الجينات الورمية أو يثبط الجينات الكابحة للورم. ومع ذلك فإنه و برأي معظم أخصائي لقاح الننا DNA ليس هنالك من داع للاهتمام بهذا الارتداد المحتمل. إذا أعطي اللقاح عبر الطريق تحت الأدمي فإن الخلايا البشرية المصابة بالعدوى تختفي خلال 10-14- يوم بسبب التخسر الطبيعي لنسيج الجلد المتقرن. و أكثر من ذلك يبدو أن فرصة التكامل الصبغي لدنا DNA البلازميدي ضئيلة.

الذئبة الحمامية الجهازية هي مرض مناعي ذاتي. وقد كشفت أضداد مضادة للدنا DNA ثنائي الطاق في مصول المرضى به. وقد يؤدي حقن الدنا DNA البلازميدي إلى إنتاج أضداد مضادة للدنا DNA والتي بدورها يمكن أن تسبب الذئبة الحمامية. هنالك طريقة واحدة يمكن بها تحريض التحمل المناعي لدى البالغين بإعطاء كميات دقيقة من المستضد. وقد تؤدي الكمية البسيطة من البروتين الناتج من قبل خلايا المضيف المصاب بالعدوى إلى حالة من التحمل، أكثر مما تسبب المناعة.

الاستنتاج

إن إيجاد معظم الآليات التي يعمل المستضد عبرها على تحريض الاستجابة المناعية، وبشكل خاص، الآليات التي يتم فيها معالجة المستضد وتقديمه إلى الخلايا للمفاوية T من قبل خلايا APC، قد سمحت بتقديم طرائق لتوليد استجابات مناعية مرغوبة وإعاقه حصول الاستجابات غير المرغوبة. لقد ظهر أن لقاحات الدنا DNA البلازميدية تحرض استجابات TH1 و CTL. كما ظهر أيضاً أن الاستجابة TH1 واثية في العديد من الأمراض العدوانية. كما أنه، باستعمال لقاح الدنا DNA البلازميدي، يؤدي تحريض الاستجابة TH1 وليس الاستجابة TH2 إلى أسلوب علاجي جديد للأرجية المتوسطة بأضداد IgE. وتلعب الاستجابات CTL دوراً دفاعياً ضد الطفيليات داخل الخلية و الأورام. قد تستعمل لقاحات الدنا DNA البلازمية في منع هذه الأمراض العدوانية الناجمة عن الطفيليات داخل الخلية حيث لا يتوفر اللقاح التقليدي، أو عندما تكون فاعلية المتوافر مصدر تساؤل. كما يبدو أن الاستخدام الكفئ للقاحات الدنا DNA في معالجة سرطانات معينة سيكون واعداً في المستقبل.

لقد تم تحضير واختبار لقاحات الدنا DNA للعديد من العوامل العدوانية والأورام في نماذج حوانية. أما الإختبارات السريرية لبعضها فمزالتم قيد الإجراء. ومع ذلك، لا تخلو هذه اللقاحات من المخاطر. ويحتاج الأمر إلى مزيد من الاستقصاءات لدراسة فاعليتها في تحريض الاستحالة الخبيثة، والتحمل المناعي، وأمراض المناعة الذاتية.

