

انترفرن‌ها و شبه انترفرن‌ها

دکتر فخرالسادات محمدزاده کیائی *

خواص عمومی انترفرن‌ها و شبه انترفرن‌ها

انترفرن‌ها و شبه انترفرن‌ها موادی هستند پروتئینی که وزن ملکولی آنها بین ۲۵ تا ۱۶۰ هزار متغیر است. حرارت ۶۰ درجه سانتیگراد را بمدت یکساعت و گرمی ۱۰۰ درجه را مدت ۵ دقیقه تحمل می‌کنند. تحت تأثیر آنزیمهای پروتئولیتیک و اشعه ماوراء بنفش غیر فعال می‌گردند، به هیچوجه سیتوتوکسیک نیستند، در PHهای بین ۹ تا ۲ پایدار می‌مانند. در حرارتهای زیر صفر و همچنین بحالت لیوفیلیزه خواص بیولوژیکی خود را حفظ می‌کنند. همه سلولهای سوماتیک قادر به بیوسنتز انترفرن می‌باشند. در حرارت ۳۷ درجه تقریباً ۴ ساعت بعد از مجاورت سلولها با ویروس، انترفرن دریاخته‌ها ظاهر میگردد. عواملی که فعالیت‌های حیاتی سلول را دچار اختلال می‌کنند از میزان بیوسنتز انترفرن نیز میکاهند.

موادی نظیر آکتینومیسین D، میتومیسین C و پارافلوئوروفیل آلانین و پورومیسین [۱۷] که از بیوسنتز پروتئین‌های سلولی ممانعت بعمل می‌آورند از پیدایش انترفرن‌ها نیز جلوگیری می‌کنند، بنابراین میتوان نتیجه گرفت که تولید انترفرن‌ها بفعالیت‌های حیاتی سلول بستگی دارد و تحت شرایط و قوانین کلی بیوسنتز پروتئین‌های عادی، در سلول‌ها ساخته میشوند. مهمترین اختلاف انترفرن‌های حقیقی و شبه انترفرن‌ها در این است که برخلاف آنچه که در مورد انترفرن‌ها دیده شد جلوگیری کننده‌های بیوسنتز پروتئین‌ها از ساخته شدن مواد شبه انترفرن جلوگیری نمی‌کنند لذا چنین بنظر میرسد که بیوسنتز انترفرن‌ها القائی نیست بلکه این مواد قبلاً هم در سلول وجود دارند و توکسین‌های میکروبی، استاتولون و سایر موادی که قبلاً از آنها نام برده شد سبب میشوند که شبه

مقدمه

در سال ۱۹۴۳ هینل [۱۲] نشان داد که اگر بداخل کیسه آلانتوئیدی تخم مرغ جنین دار ابتدا ویروس مرده انفلوانزا و سپس ویروس زنده از همین نوع تلقیح گردد از تکثیر ویروس زنده انفلوانزا در سلول‌های غشاء کریو آلانتوئیدی جلوگیری می‌شود.

گزارش این پدیده که به انترفرانس موسوم است مبداء پژوهش‌های علمی زیادی قرار گرفت و منجر به کشف انترفرن‌ها گردید [۱۳] باین ترتیب که در سال ۱۹۵۷ ایساکس ولیندن-من [۱۳] نشان دادند که سلول‌های مامبران کریو آلانتوئیدی بر اثر مجاورت با ویروس‌های مرده انفلوانزا در خود ماده‌ای می‌سازند که میتواند یاخته‌ها را از گزند ویروس‌های زنده مصون نگهدارد. با توجه به پدیده انترفرانس که قبلاً شناخته شده بود نام این ماده را انترفرن گذاشتند. تجربیات بعدی نشان داد که غیر از ویروس‌های مرده یا زنده که موجب ساخته شدن انترفرن در سلول‌ها میشوند، مواد دیگری نظیر اسیدهای هسته‌ای [۲۷]، استاتولون و هلنن [۱۹]، آندوتوکسین‌های میکروبی و خود باکتریها [۲۸]، میکوپلاسماها و ریکتسیاها [۱۶] نیز سبب پیدایش موادی از نوع انترفرن در کشت‌های سلولی و یا در بدن جانوران زنده میگردد. چون این نوع انترفرن‌ها با انترفرن‌هاییکه بر اثر مداخله ویروس در سلول‌ها ساخته میشوند از بعضی جهات تفاوت دارند لذا نمیتوان آنها را در ردیف انترفرن‌های حقیقی (ویروسی) طبقه بندی نمود به همین جهت از این مواد تحت عنوان مواد شبه انترفرن یا انترفرن لایک یاد میشود.

انترفرن‌ها از سلول آزاد گردند. شبه انترفرن‌ها هم مانند انترفرن‌های حقیقی از ساخته شدن ویروس در داخل سلول‌های میزبان جلوگیری میکنند. اختصاص انترفرن‌ها مربوط به نوع جانوری است که در سلول‌های آن انترفرن ساخته شده است. عبارت دیگر یک ویروس در بیش‌گونه‌های مختلف جانوری انترفرن‌های متفاوتی بوجود می‌آورد و یک‌گونه جانوری در مقابل ویروس‌ها فقط یک نوع انترفرن می‌سازد.

انترفرنی که سلول‌های بدن بر اثر مجاورت با یک نوع ویروس می‌سازند جانور را در مقابل تمام ویروس‌های دیگر ایمن نگه‌میدارد. انترفرن‌هایی که با تلقیح ویروس در یک‌گونه جانوری بوجود می‌آیند افراد دیگری از همین گونه را در برابر عفونت‌های ویروسی حفظ می‌کنند ولی در پیش افراد گونه‌های دیگر کاملاً بی‌اثر می‌باشند.

اگر یک نوع ویروس را به بافت‌های مختلف بدن یک جانور تلقیح نمایند ملاحظه می‌شود که انترفرن ایجاد شده در هر بافت از نظر ساختمان شیمیائی و وزن ملکولی با هم اختلاف دارند ولی عمل بیولوژیکی آنها یکسان است. [۹]

انترفرن‌ها برخلاف آنتی‌کورها بطور مستقیم هیچ‌گونه اثری به روی خود ویروس ندارند بلکه سلول میزبان را آنچنان تغییر می‌دهند که دیگر قادر به بیوسنتز ویروس نباشد. تولید انترفرن‌ها تنها در سلول‌های بدن همه جانوران خون گرم صورت می‌گیرد بلکه یاخته‌های جانوران خون سردی نظیر لاک‌پشتان و ماهیان نیز قادر به بیوسنتز انترفرن هستند [۳] حتی باکتری‌ها هم در مجاورت باکتری‌وفازها انترفرن می‌سازند. [۲۰]

سلول‌های بخش کورتیکال کلیه انسان و جانوران، یاخته‌های غشاء آمیون جفت انسان، لکوسیت‌های خون انسان و جانوران و بالاخره ماکروفاژها از بهترین تولیدکنندگان انترفرن‌ها هستند [۸]. قدرت انترفرن‌سازی در سلول‌های سرطانی و سلول‌های جنینی بسیار ضعیف است. توانائی انترفرن‌سازی در کشت‌های سلولی رده پیوسته (Cell line) نظیر HeP2 ، KB ، Hela ، Am577 و RK13 ، Vero بمراتب کمتر از کشت‌های اولیه سلول (Primary cell culture) است. مقدار انترفرنی که ساخته می‌شود، بنوع ویروس و درجه ویرو لانس ویروس بستگی دارد:

ویروسی که در یک سیستم سلولی بیوسنتز مقدار زیادی از انترفرن را سبب می‌شود ممکن است به سیستم سلولی دیگر انترفرن سازی ضعیفی را القاء نماید. چنانکه یک جانور یا یک نوع کشت سلول را در مقابل ویروس‌های مختلف در نظر بگیریم ملاحظه می‌شود که مقدار انترفرن ساخته شده متفاوت است. بطور کلی هر قدر ویرو لانس ویروس نسبت به جانور و یا کشت سلول کمتر باشد مقدار انترفرن تولید شده بیشتر خواهد بود. ویروس‌هایی که درجه ویرو لانس آنها زیاد است در اثر متوقف کردن سریع بیوسنتز پروتئین‌های عادی سلولی به یاخته میزبان مجال انترفرن سازی نمی‌دهند [۳۱]. مقدار انترفرنی که یک سیستم سلولی در اثر مجاورت با یک ریو ویروس سنتز می‌کند خیلی بیشتر از مقداری است که همان سیستم سلولی در نتیجه آلوده شدن با یک ذرات ویروسی بوجود می‌آورد. سه تا چهار ساعت پس از تلقیح داخل رگی ویروس انترفرن در خون جانور ظاهر می‌گردد، پنج تا ده ساعت پس از تلقیح ویروس، مقدار انترفرن در خون جانور بحداکثر میرسد و ۱۸ تا ۷۲ ساعت بعد ناپدید می‌شود [۳۰]. این کیفیت مبین مشکلاتی است که برای نشان دادن انترفرن در عفونت‌های طبیعی ویروسی وجود دارد. در دوره کمون و حمله بیماری‌های ویروسی که هنوز آنتی‌کور در بدن بوجود نیامده است انترفرن ظاهر می‌شود و فعالانه از بدن در مقابل ویروس دفاع می‌کند [۲] شاید از این جهت است که اکثر بیماری‌های ویروسی قبل از پیدایش آنتی‌کور‌ها بهبودی حاصل می‌کنند.

اگر ویروس را بجای داخل رگ در عضوی از بدن تلقیح نمایند مقدار انترفرن در آن عضو بیش از سایر قسمت‌ها خواهد بود [۱۵] اگر سلول‌های جنین جوجه را بطور *In-Vitro* کشت بدهیم و سپس با ویروس آلوده سازیم مقدار قابل ملاحظه انترفرن ایجاد می‌شود ولی در شرایط مشابه مقدار انترفرن ایجاد شده در کشت‌های سلولی تازه (مثلاً ۳ روزه) بمراتب کمتر از مقداری است که در کشت‌های مسن (مثلاً ۷ روزه) بوجود می‌آید. سلول‌هایی که ۷ روز از کشت آنها می‌گذرد در مقابل ویروس معین و شرایط مشابه ۳۱ بار بیشتر از سلول‌هایی که بیش از ۲۴ ساعت از کشت آنها نمی‌گذرد انترفرن ایجاد می‌کنند [۵].

تأثیر سن کشت‌های سلولی در میزان انترفرن تولید شده مورد بحث و بررسی زیادی قرار گرفته است ولی هنوز اطمینان حاصل نشده است که قدرت انترفرن سازی جانوران جوان کمتر از جانوران مسن باشد. اگر جانوری را قبل از تلقیح ویروس

معالجه امراض ویروسی انسان لازم است حتماً باید توسط سلول‌های انسان تهیه شده باشد در صورتیکه چنین مسئله‌ای در مورد آنتی‌کور‌ها مطرح نیست. قسمت اعظم تحقیقات و تجربیات مربوط به خاصیت پیش‌گیرنده و یا درمان‌کننده آنترفرون در روی جانوران آزمایشگاهی و به دوروش مختلف انجام شده است:

۱- آنترفرون در بدن جانوری تهیه و سپس برای بررسی خاصیت درمانی و یا پیش‌گیرنده آن به حیوان دیگری از همان گونه تلقیح می‌گردد، از این‌قبیل آنترفرون‌ها تحت عنوان آنترفرون‌های اگزوژن نام می‌بریم.

۲- اگر آنترفونی که برای پیش‌گیری امراض ویروسی بکار برده میشود قبلاً بوسیله یک ویروس غیر بیماریزا در بدن همان جانور بوجود آورده شود آن را با نام آنترفرون آندوژن مشخص می‌کنند.

عمل پیش‌گیری‌کننده آنترفرون‌های اگزوژن در مورد هاری، آسیب‌های پوستی و قرنيه‌ای ویروس واکسین [۱۴]، خاصیت تومورزائی ویروس پلپوم و فیبروم شاپ [۱۸]، محافظت کامل موش آزمایشگاهی در مقابل ویروس آنفلوآنزا، لوسمی فرند [۱۰-۲۲]، ویروس نیوکاسل [۲۱] و سایر ویروسها [۱-۱۱] نشان داده شده است. عیب بزرگ آنترفرون‌های اگزوژن در این است که مدت بسیار کوتاهی در بدن جانور دریافت‌کننده باقی می‌مانند. توضیح اینکه چند دقیقه پس از تزریق داخلی رگی، قسمت عمده آنترفرون اگزوژن با ادرار دفع می‌گردد و چون از نظر ساختمان شیمیائی پروتئین‌های کوچک ملکولی هستند احتمالاً بخشی از آنها بوسیله آنزیمهای پروتئولیتیک هضم می‌گردند، از این‌رو اگر بخواهند با استفاده از آنترفرون اگزوژن از بیماریهای ویروسی جلوگیری کنند و آنها را درمان نمایند باید تزریق آنترفرون بطور روزانه انجام گیرد. اگر جانور را بوسیله یک ویروس غیر بیماریزا آلوده سازند در بدن او مقدار قابل ملاحظه‌ای آنترفرون ایجاد می‌گردد و مادامیکه این آنترفرون در مجاورت سلولهای بدن وجود دارد، حیوان را در مقابل تمام بیماریهای ویرال حفظ می‌نماید. این‌طریقی که به‌روش پیش‌گیری با آنترفرون آندوژن نام دارد در پیش جانوران متعدد و انسان با موفقیت آزمایش شده است [۴-۲۵-۲۹].

بحث و نتیجه

هدف اصلی پژوهشهای بی‌شماری که در مورد آنترفرون و مخصوصاً درباره خاصیت پیش‌گیرنده و یا درمان‌کننده آن

در برابر اشعه ایکس قرار دهند قدرت آنترفرون‌سازی آن تضعیف میشود [۶]. تلقیح مواد شیمیائی سرطانزا نظیر هیدرو-کربورهای آرماتیک و هتروسیکلیک نیز مانع ساخته شدن آنترفرون می‌گردند [۷]. کورتیزن و مشتقاتش، وهورمون‌ها و مشتقاتشان از جمله موادی هستند که تولید آنترفرون را تقلیل می‌دهند [۲۶].

ایمونولوژی آنترفرون‌ها

آنترفرون‌ها با وجود اینکه ساختمان پروتئینی دارند مع الوصف آنتی‌ژن‌های خوبی نیستند زیرا بیش از ده بار تلقیح به خرگوش یا خوکچه هندی لازم است تا مقدار کمی آنتی‌کور خنثی‌کننده آنترفرون در خون جانور ظاهر گردد. تلقیح زیرجلدی و یا داخل عضلانی خیلی بهتر از تلقیح داخل‌رگی جواب میدهد. مطالعه ایمونوسرم‌ها نشان میدهد که ساختمان آنتی‌ژنیک آنترفرون‌های مختلف متفاوت است، مثلاً آنتی‌آنترفرون موش هرگز نمیتواند آنترفرون مرغ را خنثی نماید و بالعکس [۲۴].

هرگاه تعدادی موش که همه از یک گونه هستند انتخاب و هر کدام را با یکی از ویروسها آلوده سازند ملاحظه میشود که با وجود متفاوت بودن عامل القاء‌کننده آنترفرون‌سازی، آنترفرون ایجادشده در پیش موشها از نظر ساختمان آنتی‌ژنیک مشابه هستند زیرا آنتی‌آنترفرون یکی از آنها میتواند آنترفرون هریک از موشها را خنثی نماید. اگر تجربه بالا را در روی کشت سلولی انجام بدهیم باز همان نتیجه بدست خواهد آمد. آنترفرون‌ها مانع بوجود آمدن آنتی‌کور‌ها نمی‌شوند:

اگر به جانوری همزمان با ویروس، آنترفرون نیز تلقیح گردد در میزان آنتی‌کور‌هایی که بدن جانور بوجود می‌آورد تغییری ایجاد نمی‌شود [۲۳]. اگرچه آنترفرون در کمیت تولید آنتی‌کور دخالتی نمی‌کند ولی وجود آنتی‌کور در خون جانور سبب افزایش تولید آنترفرون می‌گردد.

اثر پیش‌گیرنده و درمان‌کننده آنترفرون‌ها

کشف این موضوع که آنترفرون ایجاد شده بایک ویروس جانور را در مقابل تمام ویروس‌ها ایمن می‌سازد آینده امیدبخشی را برای پیش‌گیری و درمان امراض ویروسی انسان نوید میداد ولی متأسفانه این امید هنوز تحقق پیدا نکرده است. علت عدم موفقیت در این زمینه اختصاص گونه‌ای آنترفرون‌هاست. بعبارت دیگر آنترفونی که برای پیش‌گیری و یا

و ضد ویروسی در دسترس قرار خواهد گرفت، کما اینکه اخیراً نشان داده شده است که با آلوده کردن کشت سلول‌های غشاء آمیون جفت نوزاد انسان و سوپانسیون لکوسیت‌های انسان بوسیله ویروس‌های پارا آنفلوآنزا می‌توان مقدار قابل ملاحظه‌ای انترفرن تهیه نمود [۸]. انترفرنی که در حال حاضر باین طریق بدست می‌آید پس از تخلیص نسبی هیچگونه سمیتی ندارد و چنانچه از راه وریدی تزریق گردد در بدن انسان بر ضد آن آنتی‌کور بوجود نمی‌آید.

انجام گرفته و می‌گیرد اینست که عملاً بتوان از این ماده برای پیش‌گیری و معالجه امراض ویروسی انسان استفاده کرد. با توجه باین نکته که تاکنون داروی اختصاصی برای معالجه هیچکدام از امراض ویروسی کشف نشده است خاصیت درمانی انترفرن بسیار پراهمیت جلوه می‌کند. مشکل بزرگی که فعلاً در این زمینه وجود دارد اینست که تهیه و تخلیص انترفرن نوع انسانی (انترفرنی که توسط سلول‌های انسان ساخته شده باشد) به‌تقریب تجارتی کارآسانی نیست ولی قدر مسلم اینست که موانع موجود بتدریج برطرف خواهد شد و انترفرن بعنوان یک ماده بیولوژیکی

REFERENCES

- 1- Andrews, R.D., *Brit. med. J.*, 1: 1728, 1961.
- 2- Atanasiu, P., Barroeta, M. et. Tisiang, H., *Ann. Inst. Pasteur.*, 119: 767, 1970.
- 3- Beasley, A., *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)*, 121: 1169, 1966.
- 4- Campbell, J.B., et. Bura, J.G., *Canad. J. Microbiol.*, 17: 1525, 1971.
- 5- Carver, D.H., et Marcus, P.I., *Virology*, 32: 247, 1967.
- 6- Cogniaux, J., Levy, A.H. et Wanger, R.R., *Virology*, 28: 497, 1966.
- 7- DE Maeyer, E., et De Maeyer-Guignard, J., *J. Nat. Canc. Inst.*, 32: 1317, 1964.
- 8- Duc Goiran, P., Galliot, B., et Chany, CH., *Arch. Ges. Virusforsch.*, 34: 232, 1971.
- 9- Duc Goiran, P., et Chany, CH., *Ann. Inst. Pasteur.*, 117: 724, 1969.
- 10- Gresser, I., *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)*, 124: 91, 1967.
- 11- Gresser, I., Ciba Foundation on Interferon, 1967.
- 12- Henle, W., et Wiener, M., *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1944, 57: 176, 1944.
- 13- Isaacs, A., et Lindenmann, J., *J. Proc. Roy. Soc. (London)*, 117: 358, 1970.
- 14- Isaacs, A., et Westwood, M.A., *Lancet*, 2: 324, 1959.
- 15- Isaacs, A., et Hitchcock, R., *Lancet*, 2: 69, 1960.
- 16- Kazar, J., *Acta Virol.*, 10: 277, 1966.
- 17- KE, Y.H. et HO, M., *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 136: 365, 1971.
- 18- Kishida, T., Kato, S. et Nagano, Y., *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 159: 159, 1965.
- 19- Kleinschmidt, W.J., *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 52: 741, 1964.
- 20- Kleinschmidt, W.J., Douthart, R.J. et Murphy, *Nature (London)*, 228: 27, 1970.
- 21- Lampson, G.P., *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)*, 112: 468, 1963.
- 22- Link, F., Blaskovic, D. et Raus, J., *Nature (London)*, 197: 821, 1963.
- 23- Mazzur, S.R., *J. Immunol.*, 98: 683, 1967.
- 24- Paucker, K., *J. Immunol.*, 94: 371, 1965.
- 25- Pindak, F.F., et Schmidt, J.P., *Appl. Microbiol.*, 15: 1240, 1967.
- 26- Reinick, V., *Acta. Path. Microbiol. Scand.*, 94: 371, 1965.
- 27- Rotem, Z., *Israel J. Exp. Med.*, 11: 174, 1964.
- 28- Sauter, C., et Gifford, G.E., *Nature.*, (London), 212: 626, 1966.
- 29- Sharp, I.J., et Birch, P.J., *J. Gen. Virol.*, 12: 331, 1971.
- 30- Van Rossum, W. et De. Sommer, P., *Lif Sci*, 5: 105, 1966.
- 31- Wagner, R.R., et Huang, A.S., *Virology*, 28: 1, 1966.