

ب‌ثژ تنها واکسن موجود جهت مقابله با بیماری سل: مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۳۹۵/۰۳/۰۱ ویرایش: ۱۳۹۵/۱۰/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۲۹ آنلاین: ۱۳۹۵/۱۰/۳۰

با وجود پیشرفت‌های بسیار در حوزه دارو و واکسن در طی یک قرن گذشته بیماری توبرکلوزیس هنوز مسئول بیش از دو میلیون مرگ در هر سال می‌باشد. پیدایش سویه‌های مقاوم به دارو و عفونت همزمان توبرکلوزیس و ایدز آن را به یک مشکل جدی بدل کرده است و درمان و کنترل آن بار بزرگی بر دوش جامعه ایجاد نموده است. عفونت توبرکلوزیس در کودکان با عوارض شدیدی همراه است به‌ویژه در آن‌هایی که کمتر از پنج سال سن دارند، بنابراین تجویز واکسن به این دسته از افراد لازم است. باسیل کالمت-گورین (*Bacillus Calmette-Guérin*) سویه ضعیف شده‌ی مایکوباکتریوم بوویس بوده که برای اولین بار جهت ایجاد مصونیت بر ضد عفونت توبرکلوزیس مورد استفاده قرار گرفت. همچنین این واکسن توانایی ایجاد مصونیت نسبی بر ضد عفونت لپروزی، اولسربرولی بوده و همچنین جهت درمان سرطان مثانه نیز استفاده می‌شود. واکسن ب‌ثژ تنها باید به افرادی با سیستم ایمنی سالم تزریق شده و از تجویز آن به افراد با سیستم ایمنی تضعیف شده باید اجتناب کرد و همچنین این واکسن در افرادی که پیش‌تر به عفونت توبرکلوزیس مبتلا شده‌اند و یا با مایکوباکتریوم‌های محیطی آلوده شده‌اند، اثربخش نمی‌باشد. مطالعات متاآنالیز گذشته نشان می‌دهد که میزان اثربخشی این واکسن بر ضد عفونت تنفسی متغیر بوده و بین ۰-۷/۸۰ می‌باشد اما بر ضد اشکال بسیار شدید منتشره مانند مننژیت و سل ارزنی بسیار کارآمد می‌باشد. با وجود بسیاری از تلاش‌ها و طراحی نسل جدیدی از واکسن‌ها بر ضد توبرکلوزیس، واکسن ب‌ثژ هنوز تنها واکسن موثر بر ضد عفونت توبرکلوزیس می‌باشد چرا که جایگزینی این واکسن با یک واکسن موثرتر موفقیت‌آمیز نبوده است.

کلمات کلیدی: ب‌ثژ، مایکوباکتریوم بوویس، لپروزی، سرطان مثانه، لپروزی.

رقیه تیمورپور^۱، زهرا مشکات^{۲*}
محسن ارزنلو^۱، هادی پیری دوگاهه^۱
آیدا قلوبی^۳

۱- گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.
۲- مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳- گروه علوم و فنون نوین، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

* نویسنده مسئول: مشهد، بلوار فردوسی، میدان بوعلی، پژوهشکده بوعلی، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی.

تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۱۲۴۵۳

E-mail: meshkatz@mums.ac.ir

مقدمه

آن مربوط به نفوذناپذیری دیواره سلولی آن است که جذب مواد غذایی را به کندی همراه می‌سازد. از طرفی میزان سنتز RNA نیز در آن بسیار کند است. در گذشته پنداشته می‌شد که مایکوباکتریوم توبرکلوزیس از مایکوباکتریوم بوویس در زمان اهلی کردن دام‌ها به وجود آمده است. توالی‌یابی ژنوم هر دو باکتری نشان داد که مایکوباکتریوم بوویس چندین حذف در ژنوم خود دارد در حالی که ۹۹/۹۵٪ شباهت با DNA مایکوباکتریوم توبرکلوزیس دارد. این یافته‌ها گمانه‌ی برگرفته شدن مایکوباکتریوم توبرکلوزیس را از مایکوباکتریوم بوویس منتفی می‌کند.^{۱-۳}

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس یک باسیل غیرمتحرک، بدون اسپور و اسیدفاست می‌باشد. این باکتری ترکیبی منحصر به فرد به نام میکولیک اسید در دیواره خود تولید می‌کند که در عملکرد دیواره نقش مهمی دارد. دیواره واکسی این باکتری ویژگی‌های منحصر به فردی به آن می‌دهد از جمله آبگریزی، اسیدفاست بودن، مقاومت به اسید، باز، خشکی و بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها. رشد باکتری بسیار کند بوده و زمان تقسیم سلولی آن بین ۱۲ تا ۲۴ ساعت می‌باشد. رشد کند

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در سال ۱۸۸۲ توسط رابرت کخ به عنوان عامل سل جدا و شناخته شد. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس عامل ایجاد کننده بیماری توبرکلوزیس یک مشکل عمده سلامت جهانی، در کشورهای توسعه نیافته و کشورهای در حال توسعه می باشد. جان بان ی (John Bunyan) را به عنوان کاپیتان مرگ انسان نام گذاری کرد و اولیور وندل هولمز (Oliver Wendell Holmes) سل را طاعون سفید نامید و این بیماری همچنان به عنوان یک تهدید جدی برای سلامت انسان باقی مانده است. توبرکلوزیس یک بیماری از دوران باستان است که تصور می شود در طی دوران عصر حجر، به عنوان یک پاتوژن انسانی تکامل یافته است و افزایش آن در ارتباط با تغییر سبک زندگی از شکارچی به چوپانی و کشاورزی بوده است. اسکلت مومیایی های عصر حجر، مصر و پرو شواهدی مبنی بر وجود سل در آن زمان را دارا هستند. ^{۱۰-۶}

برای اولین بار رابرت کخ مایکوباکتریوم توبرکلوزیس را از مایکوباکتریوم بوویس افتراق داد. در قرن هجدهم فرضیه ای مطرح بود که بر اساس آن عفونت با مایکوباکتریوم بوویس منجر به ایجاد مصونیت بر ضد سل انسانی می شود. در اواخر قرن نوزدهم استفاده از مایکوباکتریوم بوویس در کارآزمایی بالینی با فاجعه همراه شد، چرا که سویه مورد استفاده به اندازه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس بیماری زایی داشت. در سال ۱۹۰۸ دو پزشک فرانسوی به نام های کالمت و گورین روی سویه های بیماری زای باسیل سل کار کردند و متوجه شدند که زیرمجموعه کشت شده ی سویه های بیماری زا روی محیط حاوی سیب زمینی - سفرا - گلیسرین باعث کاهش بیماری زایی باکتری می شود. این مطالعات تا سال ۱۹۱۹ طول کشید تا آن ها به سویه ای غیربیماری زا دست یافتند. واکسن بـثـژ اولین بار در سال ۱۹۲۱ در انسان مورد استفاده قرار گرفت. اولین کارآزمایی بالینی در آلمان فاجعه بار بود به طوری که در سال ۱۹۳۰، تعداد ۲۴۰، نوزاد واکسینه شدند که به طور تقریبی همه آن ها به عفونت مبتلا شدند و ۷۲ نفر نیز فوت شدند. بعدها متوجه شدند که واکسن تجویز شده با سویه بیماری زا آلوده بود. سویه اولیه بـثـژ مایکوباکتریوم بوویس اولین بار در سال ۱۹۲۱ در انستیتو پاستور فرانسه گسترش یافت. این سویه از طریق پاساژ متعدد ایزوله جدا شده از گاو مبتلا به سل ورم پستان به دست آمد. از سال ۱۹۰۸ تا ۱۹۲۱ به مدت ۱۳ سال مایکوباکتریوم بوویس پاساژ داده شد تا سویه تخفیف حدت یافته

بـثـژ به دست آید. این سویه تخفیف حدت یافته سپس به چندین مرکز مطالعاتی در سرتاسر جهان انتقال یافت و سویه های جدیدی از آن حاصل شد. تخمین زده می شود که حداقل سه بیلیون نفر با بـثـژ واکسینه شده اند و ۱۰۰ میلیون دوز از این واکسن سالیانه مورد استفاده قرار می گیرد بنابراین واکسن بـثـژ یکی از پرمصرف ترین واکسن ها در جوامع انسانی می باشد. ^{۱۰-۶}

به دنبال پاساژهای متعدد بـثـژ در کشورهای مختلف و در محیط های مختلف پیش از پیدایش روش لیوفیلیزاسیون در سال ۱۹۶۰ باعث ایجاد سویه های مختلف از بـثـژ گردید. این سویه ها به لحاظ ژنتیکی متفاوت بوده که این تفاوت ژنتیکی منجر به تفاوت در میزان ایجاد مصونیت بر ضد باسیل سل، تفاوت در عوارض جانبی و حساسیت به دارو می شود. در سال ۱۹۶۶ سازمان بهداشت جهانی توصیه کرد که واکسن بـثـژ نباید از باکتری هایی تهیه شود که پس از لیوفیلیزاسیون بیش از ۱۲ بار پاساژ خورده اند. به تازگی شش سویه از بـثـژ جهت واکسیناسیون در سرتاسر دنیا استفاده می شود که هرکدام مشخصات مخصوص به خود دارند.

این سویه ها شامل Russian BCG, Moreau RDJ, Danish 1331, Tokyo 172-1, Pasteur 1173 P2, Glaxo 1077 است. هر کدام از این سویه ها عوارض جانبی مختلفی دارند. سویه های Pasteur و Danish در مقایسه با سایر سویه ها عوارض شدیدتری دارند. تعداد ذرات زنده در یک واکسن بسته به نوع سویه بین ۵۰۰۰۰ تا ۳ میلیون در هر دوز است. در واقع مطالعات نشان داده است که نوع سویه یک عامل اصلی در ایجاد واکنش های نامناسب پس از واکسیناسیون بـثـژ می باشد. مقایسه توالی ژنتیکی سویه Tokyo با سویه Pasteur نشان داد که ژنوم BCG Tokyo در ۱۸ منطقه ژنتیکی با طول بیش از ۲۰ bp با یکدیگر تفاوت دارند. همچنین این سویه ۲۰ تا جهش از نوع ورود/حذف با طول ژنتیکی کمتر از ۲۰ bp و ۶۸ چند ریختی تک-نوکلئوتیدی (SNP) در مقایسه با سویه Pasteur دارد که این ها همگی نشان دهنده تکامل بـثـژ در شرایط آزمایشگاهی می باشد. مهمترین دلیل تخفیف حدت یافتن بـثـژ از دست دادن سیستم ترشح پروتیین Esx-1 است که همه سویه های بـثـژ این سیستم را از دست داده اند و این به دلیل حذف لوکوس ژنتیکی RD1 است. ناحیه ژنومی RD1 در سویه های بیماری زایی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس وجود دارد اما در سویه های واکسن بـثـژ وجود ندارد و حذف شده است. این

در ایران نیز فقط در بدو تولد این واکسن تزریق می‌شود و محل تزریق ناحیه دلتوئید بازو به صورت داخل جلدی است و تزریق واکسن پس از شش سالگی توصیه نمی‌شود. همچنین این واکسن به طور معمول یک بار تزریق می‌شود و تزریق اضافی صورت نمی‌گیرد. بیشترین میزان ابتلا به سل در نوجوانان و در اوایل بزرگسالی است و اثربخشی واکسن بث‌ژ ۱۵ سال به طول می‌انجامد. ایمن‌سازی نوزادان با واکسن بث‌ژ آن‌ها را در برابر اشکال غیرعفونی مانند سل ارزنی محافظت می‌کند، اما در برابر عفونت ریوی که به طور عمده بیشتر در سنین بزرگسالی رخ می‌دهد اثربخشی ندارد.

مهمترین قسمت بحث‌برانگیز واکسن بث‌ژ مربوط به اثربخشی متفاوت آن است. در مطالعه‌ای که در بریتانیا انجام شد مصونیت بخشی واکسن بث‌ژ بین ۶۰ تا ۸۰٪ برآورده شد در حالی که در مطالعه‌ای دیگر بدون اثربخشی گزارش گردید. مطالعه Fine و همکاران نشان داد که بث‌ژ می‌تواند میزان ابتلا به سل را تا ۵۰٪ کاهش دهد.^{۱۳} همچنین این مطالعه که واکسن بث‌ژ می‌تواند عفونت را ۲۷٪-۱۹ و احتمال پیشرفت بیماری به فرم فعال را تا ۷۱٪ کاهش دهد.^{۱۳،۱۴} مطالعات نشان داده است که ۲۰ سال پس از ایمن‌سازی اثربخشی واکسن به صفر می‌رسد. البته در مطالعه‌ای شواهدی یافت شد که اثر بخشی واکسن را تا ۶۰ سال پس از ایمن‌سازی اولیه نشان داد.^{۱۴} واکسن بث‌ژ اثر بسیار زیادی در جلوگیری از سل ارزنی و مننژیت، دارد بنابراین حتی زمانی که اثر واکسن در ایجاد مصونیت در برابر سل ریوی ناچیز باشد باز واکسن جهت مقابله با سل ارزنی و مننژیت تجویز می‌شود.^{۱۶}

استفاده از بث‌ژ به عنوان یک واکسن پس از عفونت بر ضدتوبرکلوزیس مصونیت لازم را بر ضد عود عفونت ریوی در بزرگسالان ایجاد نمی‌کند حتی باعث بدتر شدن و وخیم‌تر شدن عفونت موجود نیز می‌شود. بدتر شدن بیماری توسط واکسیناسیون با بث‌ژ پس از عفونت اولیه با باسیل سل در مدل حیوانی نیز مشاهده شده است و این می‌تواند یکی از دلایل شکست واکسیناسیون با بث‌ژ در مناطق اندمیک باشد.^{۱۷،۱۸} در نواحی اندمیک جایی که در معرض باکتری بودن بسیار زیاد است واکسیناسیون دوباره با بث‌ژ منجر به افزایش خطر سل فعال می‌شود.^{۱۸-۲۱} مشخص شده است که مایکوباکتریوم‌های غیرتوبرکلوزی به‌ویژه

ناحیه ژنومی نقش بسیار مهمی در بیماری‌زایی باکتری ایفا می‌کند. مطالعات نشان داده است که در این دسته از سویه‌های تخفیف حدت یافته خروج پروتیین‌هایی مانند Esat-6 و Cfp-10 بسیار کم یا به‌طور کلی متوقف می‌شود. این سیستم ترشچی در پاتوژن باکتری نقش اصلی را ایفا می‌کند. مطالعات نشان داده است که سویه‌هایی که فاقد این ناحیه ژنومی هستند می‌توانند در سلول‌های THP-1 به‌خوبی تکثیر پیدا کنند، اما نمی‌توانند ماکروفاژها را آلوده کنند. افراد زیادی به‌طور موثر بر ضد سل واکسینه می‌شوند اساس مولکولی غیربیماری‌زا شدن سویه‌های واکسن هنوز مشخص نشده است.^{۱۱-۱۳،۹} امروزه از سویه واکسن مایکوباکتریوم بوویس و مایکوباکتریوم میکروتی جهت ایمن‌سازی بر ضد توبرکلوزیس استفاده می‌شود و هر دوی این واکسن‌ها بسیار ایمن و موثر هستند^۴، اما به دلیل نامشخصی بر ضد عفونت ریوی در بزرگسالان در مناطق بسیار اندمیک اثری ندارند. بث‌ژ از ایزوله بسیار بیماری‌زای مایکوباکتریوم بوویس گرفته شده است. پاساژ طولانی‌مدت این ایزوله بسیار بیماری‌زا منجر به غیربیماری‌زا شدن آن شده است، در حالی که مایکوباکتریوم میکروتی به‌طور طبیعی برای انسان تخفیف حدت یافته است و بیماری شدیدی ایجاد نمی‌کند بلکه منجر به سل برق‌آسا در موش‌ها می‌شود و در انسان چندان بیماری‌زا نیست. مایکوباکتریوم میکروتی یک مایکوباکتریوم محدود به میزان است و در انسان به‌طور طبیعی تخفیف حدت یافته می‌باشد و قادر به ایجاد بیماری نیست و ایمنی ایجاد شده توسط آن بر ضد توبرکلوزیس به اندازه استفاده از بث‌ژ می‌باشد.^{۱۰-۱۳}

میزان قدرت بث‌ژ در جلوگیری از عفونت توبرکلوزیس در انسان حدود صفر تا ۸۰٪ می‌باشد. اما میزان اثربخشی و مصونیت بخشی آن بر اساس منطقه جغرافیایی و آزمایشگاهی که سویه در آن رشد کرده و واکسن تهیه شده است متفاوت می‌باشد. واکسن بث‌ژ پس از تولد به صورت داخل جلدی تزریق می‌شود. سن تزریق واکسن و تعداد تزریق از کشوری به کشور دیگر متفاوت است اما بر اساس توصیه‌های سازمان بهداشت جهانی، واکسن بث‌ژ در مناطق اندمیک به همه کودکان تزریق شده که این واکسن می‌تواند فرد را در برابر سل ارزنی و مننژیت سلی محافظت کند. در بریتانیا همه کودکان در سنین بین ۱۴-۱۰ سالگی با بث‌ژ ایمونیزه می‌شوند و همچنین نوزادانی که در گروه‌های با خطر بالا قرار دارند نیز واکسینه می‌شوند

مایکوباکتریوم‌های محیطی مانند مایکوباکتریوم آویوم و مایکوباکتریوم ایتراسلولار منجر به ایجاد پاسخ‌های ایمنی غیراختصاصی بر ضد مایکوباکتریوم می‌شود. تجویز ب‌ث‌ژ به افرادی که در گذشته پاسخ‌های ایمنی غیراختصاصی بر ضد مایکوباکتریوم دارند منجر به تقویت و افزایش ایمنی بر ضد توپرکلوزیس نمی‌شود. بنابراین ب‌ث‌ژ در این افراد غیرموثر است به این اثر در اصطلاح پوشندگی می‌گویند. برای اینکه اثر واکسن ب‌ث‌ژ توسط مایکوباکتریوم‌های محیطی پنهان می‌شود. از طرفی ایمنی ایجاد شده توسط مایکوباکتریوم محیطی منجر به مهار تکثیر ب‌ث‌ژ شده و از ایجاد ایمنی موثر بر ضد این واکسن جلوگیری می‌کند به این فرضیه در اصطلاح "فرضیه مسدود" می‌گویند.^{۲۳،۲۲}

بیماری سل در طول تاریخ نقش مهمی در انتخاب طبیعی داشته و افراد حساس به آن به‌طور طبیعی از بین رفته و افراد مقاوم‌تر ادامه حیات یافته‌اند، به‌طور مثال اروپایی‌ها نسبت به این بیماری در مقایسه با آفریقای‌ها مقاوم‌تر هستند. به‌نظر می‌رسد که این تفاوت مربوط به تفاوت در ژن‌های مربوط به پاسخ‌های ایمنی از جمله جهش در رسپورها و کموکاین‌ها باشد.^{۲۵،۲۴}

اشعه UV به‌ویژه UVB از خورشید می‌تواند در اثربخشی واکسن اثر بگذارد. میزان UVB به لحاظ جغرافیایی در مناطق نزدیک به استوا بیشتر است. در واقع مطالعات نشان داده است که اشعه UV موجود در نور خورشید منجر به مهار ایمنی ضد میکروبی می‌شود. سطح IL-10 و IL-12 ، $\text{TNF-}\alpha$ ، $\text{IFN-}\gamma$ تولید شده از سلول‌های طحال در پاسخ به PPD زمانی که حیوان آزمایشگاهی در مقابل $11/2 \text{ kg/m}^2$ و $22/5 \text{ kg/m}^2$ از اشعه UV قرار می‌گیرد به‌طور معناداری کاهش می‌یابد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اشعه UV پیش و پس از واکسیناسیون ب‌ث‌ژ باعث کاهش مصنوعیت نسبت به توپرکلوزیس در خوکیچه هندی می‌شود. به‌طور معمول ایمن‌سازی با ب‌ث‌ژ منجر به عوارض کمی مانند درد و اسکار در محل تزریق واکسن می‌شوند. واکسن باید به صورت داخل جلدی تزریق شود. چنانچه واکسن به صورت زیرجلدی تزریق شود ممکن است منجر به عفونت موضعی و یا گسترش عفونت به غدد لنفاوی گردد و درگیری غدد لنفاوی در نهایت می‌تواند منجر به لنفادنیت شود. استئومیلیت و عفونت منتشره از جمله عفونت‌هایی است که ممکن است به دنبال واکسیناسیون با ب‌ث‌ژ رخ دهد که بسیار نادر است اما بسیار خطرناک و تهدید کننده

می‌باشد. در مواردی که به‌طور اتفاقی ب‌ث‌ژ به افرادی که سیستم ایمنی ضعیف شده دارند مانند افراد مبتلا به ایدز تزریق شود منجر به عفونت منتشر می‌شود که بسیار خطرناک است. امکان بروز عفونت منتشر ب‌ث‌ژ یک مورد در هر یک میلیون تزریق می‌باشد. در سال ۲۰۰۷ سازمان بهداشت جهانی توصیه کرد که ب‌ث‌ژ نباید به کودکان مبتلا به مبتلا به ایدز تزریق شود حتی اگر این افراد در معرض توپرکلوزیس قرار داشته باشند. بروز عفونت منتشره در این افراد حدود ۴۰۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است.^{۲۵}

در فرضیه دیگر، عفونت هم زمان با انگل‌ها منجر به تغییر پاسخ ایمنی نسبت به ب‌ث‌ژ و کاهش اثربخشی آن می‌گردد. پاسخ ایمنی موثر بر ضد سل تحریک پاسخ‌های Th1 است و عفونت هم‌زمان با انگل‌ها منجر به پاسخ‌های Th2 می‌شود که اثر ب‌ث‌ژ را کاهش می‌دهد. در واقع پاسخ ایمنی را به جای اینکه به طرف Th1 شیفت دهد به سمت Th2 می‌کشانند.^{۲۶}

تخمین زده می‌شود که در سال ۲۰۱۲ حدود ۸/۶ میلیون نفر با مایکوباکتریوم آلوده شده‌اند و حدود ۱/۳ میلیون مرگ در این سال اتفاق افتاده است. از سال ۱۹۹۰ تا سال ۲۰۱۲ میزان مرگ و میر توپرکلوزیس حدود ۴۵٪ کاهش یافته است. کاهش ۵۰٪ مرگ و میر تا سال ۲۰۱۵ از اهداف اصلی سازمان بهداشت جهانی می‌باشد. از سال ۱۹۹۰ تا سال ۲۰۱۲ میزان شیوع توپرکلوزیس، ۳۷٪ کاهش پیدا کرده است و از اهداف سازمان بهداشت جهانی کاهش ۵۰٪ شیوع و گسترش آن تا سال ۲۰۱۵ می‌باشد. در سال ۲۰۱۲، ۴۵۰۰۰۰ هزار مورد از افراد مبتلا درگیر سویه‌های مقاوم به دارو بودند که از این تعداد ۱۷۰۰۰۰ مرگ بر اثر ابتلا به سویه‌های مقاوم به دارو گزارش گردید.^{۲۷}

۱۳٪ از ۸/۶ میلیون فرد مبتلا به توپرکلوزیس دارای عفونت هم زمان با ایدز هستند که ۷۵٪ از این افراد در آفریقا هستند. بیشترین موارد توپرکلوزیس و مرگ ناشی از آن در بین مردان است با این وجود یکی از عوامل کشنده در بین زنان نیز محسوب می‌شود. تخمین زده می‌شود که ۴۱۰۰۰۰ مورد مرگ ناشی از توپرکلوزیس در بین زنان گزارش شده است که ۱۶۰۰۰۰ مورد مرگ در افراد مبتلا به ایدز بوده است. نیمی از افرادی که بر اثر ابتلا به عفونت هم زمان توپرکلوزیس و ایدز فوت کرده‌اند زن بودند. در سال ۲۰۱۲، ۸/۶ میلیون عفونت جدید به توپرکلوزیس گزارش شد که از این میان ۲/۹

استراتژی به منظور تهیه واکسن جدید بر ضد توبرکلوزیس مورد بررسی قرار گرفت استراتژی اول تهیه واکسنی بود که بتواند اثربخشی بهتر و بالاتری نسبت به ب‌ثژ داشته باشد و بتواند به طور کلی جایگزین ب‌ثژ شود مانند تهیه نسخه بهتری از ب‌ثژ و یا مایکوباکتریوم توبرکلوزیس زنده ضعیف شده. دومین استراتژی ایده رژیم واکسیناسیون Prime-boost است.

در این استراتژی واکسن ب‌ثژ مانند گذشته به کودکان تجویز می‌شود تا بتواند از فرم‌های خطرناک عفونت توبرکلوزیس (مننژیت و سل ارزنی) جلوگیری کند، سپس واکسن جدید به عنوان کمکی به منظور افزایش اثربخشی واکسن ب‌ثژ و افزایش طول دوره مصونیت تجویز می‌گردد. مطالعات مختلف برآورد نموده است که چنانچه چنین استراتژی به انجام برسد، میزان شیوع و وقوع توبرکلوزیس تا سال ۲۰۵۰ تا حد چشمگیری کاهش خواهد یافت، به طوری که واکسن جدید با ۶۰٪ اثربخشی در بزرگسالان می‌تواند ظرف ۲۵ سال آینده ۳۰-۵۰ میلیون مورد جدید ابتلا به توبرکلوزیس را کاهش داده و مهار نماید.^{۲۸-۳۱}

ب‌ثژ واکسن با وجود معایب یک واکسن بی‌خطر و موثر است که هنوز واکسن بهتر از آن بر ضد عفونت توبرکلوزیس ساخته نشده است. باید به این نکته توجه شود که ب‌ثژ واکسن تنها یک جنبه از پروسه کنترل عفونت توبرکلوزیس بوده و عوامل دیگری مانند شناسایی عفونت و موارد جدید ابتلا در کودکان و بزرگسالان، تحت درمان قرار دادن درست و به موقع افراد مبتلا و آموزش کادر پزشکی و افراد نقش به‌سزایی در کنترل بیماری و مهار آن دارد.

میلیون نفر زن بودند. بیشترین موارد ابتلا به توبرکلوزیس در جهان در مناطق جنوب شرقی آسیا (۲۹٪)، آفریقا (۲۷٪) و مناطق غربی اقیانوس آرام (۱۹٪) بوده است. چین و هند به تنهایی به ترتیب مسئول بیش از ۲۶٪ و ۱۲٪ از موارد ابتلا بوده‌اند. مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به طور اولیه ریه را درگیر می‌کند و پس از درگیری اولیه ریه می‌تواند نواحی دیگر بدن را نیز تحت تاثیر قرار دهد. افرادی که مبتلا به عفونت ریوی توبرکلوزیس هستند می‌توانند عفونت را به دیگر افراد منتقل کنند.

روش‌های تشخیص توبرکلوزیس شامل بررسی میکروسکوپی خلط که بیش از ۱۰۰ سال پیش توسعه یافته و کشت باکتری که یک روش استاندارد است می‌باشد. اولین داروی موثر بر ضد توبرکلوزیس که در سال ۱۹۴۰ تهیه گردید، ریفامپین بود که در سال ۱۹۶۰ در اختیار بیماران قرار گرفت. مناسب‌ترین روش درمان که توسط سازمان بهداشت جهانی توصیه می‌شود شامل یک رژیم درمانی شش ماهه از داروهای خط اول شامل ایزونیاژید، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازین آمید است. میزان موفقیت درمان در سویه‌های حساس حدود ۸۵٪ است. درمان سویه‌های مقاوم به دارو طولانی‌تر بوده و حدود ۲۰٪ است. در حال حاضر عامل مرگ و میر ناشی از بیماری‌های عفونی در سرتاسر جهان می‌باشد. گسترش تکنیک‌های مدرن مولکولی و پیشرفت‌های گسترده در زمینه ایمونولوژی و شناخت توالی کامل ژنوم سویه وحشی H37Rv که در سال ۱۹۹۰ به پایان رسید این امکان را فراهم ساخته است که واکسن جدیدی بر ضد توبرکلوزیس با اثربخشی بالاتر تهیه شود. در طی ۱۰ سال گذشته دو

References

- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2009.
- Tang Y-W, Sussman M, Liu D, Poxton I, Schwartzman J, editors. Molecular Medical Microbiology. 2nd ed. London: Academic Press; 2014.
- Merz WG, Hay RJ, editors. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections-Medical Mycology. 10th ed. London: Hodder Arnold Publishers; 2005.
- Dietrich G, Viret JF, Hess J. Mycobacterium bovis BCG-based vaccines against tuberculosis: novel developments. *Vaccine* 2003;21(7-8):667-70.
- Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Buchar)* 2013;8(1):53-8.
- Zhang W, Zhang Y, Zheng H, Pan Y, Liu H, Du P, et al. Genome sequencing and analysis of BCG vaccine strains. *PLoS One* 2013;8(8):e71243.
- Brewer TF. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guérin vaccine: a meta-analysis of the literature. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 3:S64-7.
- Andersen P, Doherty TM. The success and failure of BCG - implications for a novel tuberculosis vaccine. *Nat Rev Microbiol* 2005;3(8):656-62.
- Druszczyńska M, Kowalewicz-Kulbat M, Fol M, Włodarczyk M, Rudnicka W. Latent M. tuberculosis infection: pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention strategies. *Pol J Microbiol* 2012;61(1):3-10.
- Nabavinia MS, Nasab MN, Meshkat Z, Derakhshan M, Khaje-Karamadini M. Construction and evaluation of an expression

- vector containing Mtb32C (Rv0125) of mycobacterium tuberculosis. *Avicenna J Med Biotechnol* 2011;3(4):207-10.
11. Brosch R, Gordon SV, Garnier T, Eiglmeier K, Frigui W, Valenti P, et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(13):5596-601.
 12. Venkataswamy MM, Goldberg MF, Baena A, Chan J, Jacobs WR Jr, Porcelli SA. In vitro culture medium influences the vaccine efficacy of Mycobacterium bovis BCG. *Vaccine* 2012;30(6):1038-49.
 13. Fine PE. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995;346(8986):1339-45.
 14. Pym AS, Brodin P, Brosch R, Huerre M, Cole ST. Loss of RD1 contributed to the attenuation of the live tuberculosis vaccines Mycobacterium bovis BCG and Mycobacterium microti. *Mol Microbiol* 2002;46(3):709-17.
 15. Orme IM, Hawkrigde A. Current progress in tuberculosis vaccine development Clinical studies of TB vaccines. *Vaccine* 2005;23(17-18):2105-8.
 16. Liu J, Tran V, Leung AS, Alexander DC, Zhu B. BCG vaccines: their mechanisms of attenuation and impact on safety and protective efficacy. *Hum Vaccin* 2009;5(2):70-8.
 17. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993;22(6):1154-8.
 18. Gengenbacher M, Kaufmann SH. Mycobacterium tuberculosis: success through dormancy. *FEMS Microbiol Rev* 2012;36(3):514-32.
 19. Akhavan R, Meshkat Z, Khajekaramadini M. Eight-year study of Mycobacterium tuberculosis in Mashhad, Northeast of Iran. *Iran J Pathol* 2013;8(2):73-80.
 20. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PE, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014;58(4):470-80.
 21. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC, Sridhar S, Habermann S, et al. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:g4643.
 22. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994;271(9):698-702.
 23. Brandt L, Feino Cunha J, Weinreich Olsen A, Chilima B, Hirsch P, Appelberg R, Andersen P. Failure of the mycobacterium bovis BCG vaccine: some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis. *Infect Immun* 2002;70(2):672-78.
 24. Packe GE, Innes JA. Protective effect of BCG vaccination in infant Asians: a case-control study. *Arch Dis Child* 1988;63(3):277-81.
 25. Jeevan A, Sharma AK, McMurray DN. Ultraviolet radiation reduces resistance to Mycobacterium tuberculosis infection in BCG-vaccinated guinea pigs. *Tuberculosis (Edinb)* 2009;89(6):431-8.
 26. Rook GA, Dheda K, Zumla A. Do successful tuberculosis vaccines need to be immunoregulatory rather than merely Th1-boosting? *Vaccine* 2005;23(17-18):2115-20.
 27. Dara M, Dadu A, Kremer K, Zaleskis R, Kluge HH. Epidemiology of tuberculosis in WHO European Region and public health response. *Eur Spine J* 2013;22 Suppl 4:549-55.
 28. Eurosurveillance editorial team. WHO publishes Global tuberculosis report 2013. *Euro Surveill* 2013;18(43): pii: 20615.
 29. Brighenti S, Andersson J. Local immune responses in human tuberculosis: learning from the site of infection. *J Infect Dis* 2012;205 Suppl 2:S316-24.
 30. Hashem Asnaashari AM, Sadrizadeh A, Ahmadi H, Meshkat M, Gholoobi A, Rezaei Talab F, et al. The study of mycobacterium tuberculosis in Iranian patients with lung cancer. *Jundishapur J Microbiol* 2013;6(3):237-41.
 31. Baghani A, Youssefi M, Safdari H, Teimourpour R, Meshkat Z. Designing and construction Pcdna3.1 vector encoding Cfp10 gene of mycobacterium tuberculosis. *Jundishapur J Microbiol* 2015;8(10):e23560.

BCG: the only available vaccine against tuberculosis: review article**Abstract**

Received: 21 May 2016 Revised: 07 Jan. 2017 Accepted: 18 Jan. 2017 Available online: 19 Jan. 2017

Roghayeh Teimourpour Ph.D.¹
Zahra Meshkat Ph.D.^{2*}
Mohsen Arzanlou Ph.D.¹
Hadi Peeridogaheh Ph.D.¹
Aida Gholoobi Ph.D. Student³

1- Department of Microbiology,
School of Medicine, Ardabil
University of Medical Sciences,
Ardabil, Iran.

2- Antimicrobial Resistance
Research Center, Mashhad
University of Medical Sciences,
Mashhad, Iran.

3- Department of Modern Sciences
and Technologies, School of
Medicine, Mashhad University of
Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Background: Despite advances in the vaccinology and chemotherapy in the past century, tuberculosis is still responsible for two million deaths every year. Emergence of multi-drug resistant strain and coinfection of TB-HIV make it a serious concern. Treatment and control of tuberculosis is a great health burden in every community. Active tuberculosis in children has very severe consequences especially those who are under 5-years-old, therefore vaccine indication should be taken. Bacille Calmette-Guérin (BCG) is a live attenuated strain of *Mycobacterium bovis* that has been used for providing immunity or protection against tuberculosis (TB). In addition, BCG provides relative protection against leprosy and Buruli ulcer, it also can be used for treatment of bladder cancer. BCG is the most widely administered vaccine around the world. It has been given to over three billion individuals over the past decades. At first it was developed in 1908 at the Pasteur Institute in Lille by Albert Calmette and Camille Guérin. In fact BCG is a strain of *Mycobacterium bovis* that bear deletion in its genome following too long subculture in special media. Deletion in region of deletion 1 (RD1), a specific region of *Mycobacterium bovis* genome, has decreased pathogenicity of BCG strain. Following culture of BCG on different media since 1921 make genetic variation in the BCG strains that have specific characteristics. BCG should begin given to only immune-competent individuals and should not be administered to immunocompromised people. This vaccine is not effective in people formerly infected or sensitized with environmental mycobacteria. Previous meta-analysis studies indicate that BCG has variable range of protection from 0 to 80 percent against pulmonary TB, but is very effective against severe disseminated forms such as meningitis and miliary form of TB. Despite many research and develop new generation vaccine against TB, BCG vaccine still remains as the only effective vaccine because many efforts to replace it with better ones were unsuccessful.

Keywords: BCG vaccine, buruli ulcer, leprosy, *mycobacterium bovis*, neoplasms, urinary bladder.

* Corresponding author: Antimicrobial
Resistance Research Center, Buali Sq.,
Ferdowsi Blvd., Mashhad, Iran.
Tel: +98- 51- 38012453
E-mail: meshkatz@mums.ac.ir