مجلهٔ دانشکدهٔ پزشکی تهران
شمارهٔ چهارم ــ دی‌ماه ۱۳۵۱ ــ صفحه ۱۱۶

انترفرن‌ها و شبه انترفرن‌ها

دکتر فخرالسادات محمدزادهٔ کیائی *

مقدمه

درسال ۱۹۴۳ هینل[۱۲]نشان دادکه اگر بداخل کیسه آلانتوئیدی تخم‌مرغ جنین‌دار ابتدا ویروس مرده انفلوانزا و سپس ویروس زنده ازهمین نوع تلقیح گردد ازتکثیر ویروس زنده انفلوانزا در سلول‌های غشاء کریوآلانتوئیدی جلوگیری می‌شود.

گزارش این‌پدیده‌که به انترفرانس موسوم است مبداء پژوهش‌های علمی زیادی قرارگرفت ومنجر به‌کشف‌انترفرنها گردید [۱۳] باین‌ترتیب‌که در سال ۱۹۵۷ ایساکس ولیندن‌من [۱۳] نشان دادندکه سلول‌های مامبران کریوآلانتوئیدی براثر مجاورت باویروسهای مرده انفلوانزا در خود ماده‌ای می‌سازندکه میتواند یاخته‌ها را ازگزند ویروس‌های زنده مصون نگهدارد. باتوجه به‌پدیده انترفرانس‌که قبلاً شناخته شده بود نام این‌ماده‌را انترفرن گذاشتند. تجربیات بعدی‌نشان دادکه غیر ازویروسهای مرده یازنده‌که موجب ساخته‌شدن انترفرن درسلول‌ها میشوند، مواد دیگری نظیر اسیدهای هسته‌ای [۲۷]، استاتولون و هلنین [۱۹]، آندوتوکسین‌های میکروبی‌وخودباکتریها[۲۸]،میکوپلاسماهاوریکتسیاها[۱۶] نیز سبب پیدایش موادی ازنوع انترفرن درکشت‌های سلولی ویا دربدن جانوران زنده میگردد. چون این نوع انترفرنها با انترفرنهائیکه براثر مداخله ویروس در سلول‌ها ساخته میشوند ازبعضی جهات تفاوت دارند لذا نمی‌توان‌آنها را در ردیف انترفرنهای حقیقی (ویروسی) طبقه‌بندی نمود به‌همین جهت ازاین مواد تحت عنوان مواد شبه انترفرن یا انترفرن لایك یادمیشود.

خواص عمومی انترفرنها وشبه انترفرن‌ها

انترفرنها و شبه انترفرن‌ها موادی هستند پروتئینی‌که وزن ملکولی‌آنها بین ۲۵تا ۱۶۰ هزار متغیر است. حرارت ۶۰درجه سانتیگراد را بمدت یکساعت وگرمی ۱۰۰درجه‌را مدت۵دقیقه‌تحمل می‌کنند. تحت‌تأثیر آنزیمهای پروتئولیتیك واشعه‌ماوراءبنفش‌غیرفعال می‌گردند، به‌هیچوجه‌سیتوتوکسیك نیستند، در PHهای بین۲تا۹ پایدار می‌مانند. درحرارتهای زیر صفر وهمچنین بحالت لیوفیلیزه خواص بیولوژیکی خود راحفظ می‌کنند.همه سلولهای سوماتیك قادربه بیوسنتزانترفرن می‌باشند.درحرارت ۳۷ درجه تقریباً ۴ساعت بعداز مجاورت سلولها باویروس، انترفرن‌درياخته‌ها ظاهر میگردد. عواملی که فعالیت‌های حیاتی سلول را دچار اختلال‌می‌کنند ازمیزان بیوسنتزانترفرن نیز میکاهند.

موادی‌نظیرآکتینومیسین D ،میتومیسین‌Cوپارافلوئوروفنیل آلانین وپوروميسين [۱۷]که ازبیوسنتز پروتئین‌های سلولی ممانعت بعمل می‌آورند از پیدایش انترفرنها نیز جلوگیری می‌کنند، بنابراین میتوان نتیجه‌گرفت‌که تولید انترفرن‌ها بفعالیت‌های حیاتی سلول بستگی دارد وتحت شرایط وقوانین کلی بیوسنتز پروتئین‌های عادی، درسلول‌ها ساخته‌میشوند.

مهمترین اختلاف انترفرنهای حقیقی وشبه‌انترفرنها در این‌است‌که برخلاف آنچه‌که درمورد انترفرنها دیده شد جلوگیری‌کننده‌های بیوسنتز پروتئین‌ها ازساخته شدن مواد شبه انترفرن جلوگیری نمی‌کنند لذا چنین بنظر میرسدکه بیوسنتزانترفرن‌ها القائی نیست بلکه این‌مواد قبلاً هم در سلول وجود دارند وتوکسین‌های میکروبی، استاتولون‌وسایر موادی‌که قبلاً ازآنها نام برده شد سبب میشوندکه شبه

* از شعبه میکروب‌شناسی و ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-20]

انترفرن‌ها از سلول آزادگردند. شبه انترفرن‌ها هم مانند انترفرنهای حقیقی از ساخته شدن ویروس درداخل سلول‌های میزبان جلوگیری میکنند. اختصاص انترفرنها مربوط بنوع جانوری است‌که درسلول‌های‌آن انترفرن ساخته شده‌است بعبارت دیگر یك ویروس در پیش‌گونه‌های مختلف جانوری انترفرنهای متفاوتی بوجود می‌آورد ویك‌گونهٔ جانوری در مقابل ویروسها فقط یك‌نوع انترفرن میسازد.

انترفرنی‌که سلول‌های بدن براثر مجاورت با یکنوع ویروس‌می‌سازند جانوررا درمقابل تمام ویروسهای دیگرایمن نگهمیدارد. انترفرن‌هائیکه باتلقیح‌ویروس دریك‌گونهٔ‌جانوری بوجودمی‌آیندافراددیگری ازهمین‌گونه‌را دربرابرعفونت‌های ویروسی حفظ می‌کنند ولی درپیش افرادگونه‌های دیگرکاملا بی‌اثر میباشند.

اگر یك نوع ویروس را به بافت‌های مختلف بدن یك جانور تلقیح نمایند ملاحظه میشودکه انترفرن ایجاد شده در هربافت ازنظر ساختمان شیمیائی‌ووزن ملکولی باهم اختلاف دارند ولی عمل بیولوژیکی‌آنها یکسان است.[۹]

انترفرن‌ها برخلاف‌آنتی‌کورها بطور مستقیم هیچگونه اثری به‌روی خود ویروس ندارند بلکه سلول میزبان را آنچنان تغییر میدهندکه دیگر قادر به بیوسنتز ویروس نباشد. تولید انترفرن‌نه‌تنها درسلول‌های بدن همه‌جانوران خون‌گرم صورت‌میگیردبلکه یاخته‌های جانوران خون‌سردی نظیرلاك‌پشتان وماهیان نیز قادر به بیوسنتز انترفرن هستند [۳]حتی باکتریها هم درمجاورت باکتریوفاژها انترفرن میسازند [۲۰].

سلول‌های‌بخش‌کورتیکال‌کلیه‌انسان‌وجانوران،یاخته‌های غشاءآمنیون جفت‌انسان،لکوسیت‌های خون‌انسان وجانوران وبالاخره ماکروفاژها ازبهترین تولیدکنندگان انترفرنهاهستند [۸]. قدرت انترفرن‌سازی درسلول‌های سرطانی وسلولهای جنینی بسیار ضعیف است. توانائی انترفرن‌سازی درکشت‌های سلولی رده پیوسته (Cell line) نظیر Hela ، KB ، HeP_2 ، Vero ، RK_{13} و Am_{57} بمراتب‌کمتر ازکشت‌های اولیه‌سلول (Primary cell culture) است. مقدار انترفرنی‌که ساخته میشود، بنوع ویروس و درجه ویرولانس ویروس بستگی دارد:

ویروسی‌که دریك سیستم سلولی بیوسنتز مقدارزیادی از انترفرن را سبب میشود ممکن است به‌سیستم سلولی‌دیگر انترفرن سازی ضعیفی را القاء نماید. چنانکه یك‌جانوریایك نوع‌کشت‌سلول‌را درمقابل ویروسهای مختلف درنظر بگیریم ملاحظه میشودکه مقدار انترفرن ساخته شده متفاوت است. بطورکلی هرقدر ویرولانس ویروس نسبت به‌جانور ویاکشت سلول‌کمتر باشد مقدار انترفرن تولیدشده بیشتر خواهدبود. ویروسهائیکه درجه ویرولانس آنها زیاد است دراثر متوقف کردن‌سریع بیوسنتزپروتئین‌های عادی سلولی‌به‌یاخته میزبان مجال انترفرن سازی نمی‌دهند [۳۱]. مقدار انترفرنی‌که یك سیستم سلولی دراثر مجاورت با یك ریبوویروس سنتز می‌کند خیلی بیشتر ازمقداری است‌که همان سیستم سلولی درنتیجه آلوده‌شدن بایك دزاکسی ریبوویروس بوجود میآورد. سه‌تا چهار ساعت پس‌از تلقیح داخل‌رگی ویروس انترفرن درخون جانور ظاهر میگردد، پنج‌تا ده ساعت پس‌از تلقیح ویروس، مقدار انترفرن درخون جانور بحداکثر میرسد و۱۸ تا۷۲ ساعت بعد ناپدید میشود [۳۰]. این‌کیفیت مبین مشکلاتی است‌که‌برای نشان‌دادن‌انترفرن درعفونت‌های طبیعی‌ویروسی وجوددارد. دردوره‌کمون وحمله بیماریهای ویروسی‌که هنوز آنتی‌کور در بدن بوجود نیامده است انترفرن ظاهر میشود و فعالانه ازبدن درمقابل ویروس دفاع میکند [۲] شاید ازاین جهت‌است‌که اکثر بیماریهای ویروسی قبل از پیدایش آنتی‌کورها بهبودی حاصل می‌کنند.

اگر ویروس رابجای داخل‌رگ درعضوی ازبدن‌تلقیح نمایند مقدار انترفرن درآن عضو بیش‌ازسایر قسمتها خواهد بود [۱۵] اگرسلولهای جنین‌جوجه رابطور In_Vitro کشت بدهیم‌وسپس باویروس‌آلوده سازیم‌بمقدارقابل ملاحظه‌انترفرن ایجاد میشود ولی درشرایط مشابه مقدار انترفرن ایجاد شده درکشت‌های سلولی تازه (مثلا ۳روزه)بمراتب‌کمترازمقداری است‌که درکشت‌های مسن (مثلاً ۷روزه) بوجود می‌آید. سلولهائیکه ۷روز ازکشت‌آنها میگذرد درمقابل ویروس‌معین وشرایط مشابه۳۱ باربیشتر ازسلولهائیکه بیش از۲۴ ساعت ازکشت‌آنها نمی‌گذرد انترفرن ایجادمی‌کنند [۵].

تأثیر سن‌کشت‌های سلولی درمیزان انترفرن تولید شده مورد بحث وبررسی‌زیادی قرارگرفته‌است ولی‌هنوز اطمینان حاصل نشده است‌که قدرت‌انترفرن سازی‌جانوران جوان‌کمتر ازجانوران مسن باشد. اگرجانوری را قبل از تلقیح ویروس

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-20]

دربرابر اشعه ایکس قرار دهند قدرت انترفرن‌سازی آن تضعیف میشود [۶]. تلقیح مواد شیمیائی سرطانزا نظیر هیدروکربورهای آرماتیک وهتروسیکلیک نیزمانع ساخته‌شدن انترفرن می‌گردند[۷]. کورتیزن ومشتقاتش، وهورمونها و مشتقاتشان ازجمله موادی هستندکه تولید انترفرن را تقلیل می‌دهند [۲۶].

ایمونولوژی انترفرنها

انترفرنها باوجوداینکه ساختمان پروتئینی دارندمع‌الوصف آنتی‌ژنهای خوبی نیستند زیرا بیش ازده‌بار تلقیح به‌خرگوش یا خوکچه هندی لازم‌است تامقدارکمی آنتی‌کور خنثی کننده انترفرن درخون جانور ظاهر گردد. تلقیح زیرجلدی ویا داخل عضلانی‌خیلی بهتر ازتلقیح داخل‌رگی جواب میدهد. مطالعه ایمونوسرمها نشان میدهدکه ساختمان آنتی‌ژنیك انترفرنهای مختلف متفاوت است، مثلا آنتی‌انترفرن موش‌هرگز نمیتواند انترفرن مرغ را خنثی نماید وبالعکس [۲۴].

هرگاه تعدادی موش‌که همه ازیك‌گونه هستند انتخاب وهرکدام را بایکی ازویروسها آلوده سازند ملاحظه میشود که باوجود متفاوت بودن عامل‌القاءکننده انترفرن سازی، انترفرن ایجادشده درپیش موشها ازنظر ساختمان آنتی‌ژنیك مشابه هستند زیرا آنتی‌انترفرن یکی ازآنها میتواند انترفرن هریك ازموشها را خنثی نماید. اگر تجربه بالا را در روی کشت سلولی انجام‌بدهیم بازهمان نتیجه بدست خواهدآمد. انترفرنها مانع بوجودآمدن آنتی‌کورها نمی‌شوند:

اگر به‌جانوری همزمان باویروس، انترفرن نیز تلقیح گردد درمیزان آنتی‌کورهائیکه بدن جانور بوجود میآورد تغییری ایجاد نمی‌شود [۲۳]. اگرچه انترفرن درکمیت‌تولید آنتی‌کور دخالتی نمی‌کند ولی وجود آنتی‌کور درخون‌جانور سبب افزایش‌تولید انترفرن می‌گردد.

اثرپیش‌گیرنده ودرمان کننده انترفرنها

کشف این موضوع‌که انترفرن ایجاد شده بایك‌ویروس جانوررا درمقابل‌تمام ویروس‌ها ایمن‌میسازد آینده امیدبخشی را برای پیش‌گیری ودرمان امراض ویروسی انسان نوید میداد ولی‌متأسفانه این‌امید هنوز تحقق پیدا نکرده است.

علت عدم موفقیت دراین زمینه اختصاص‌گونه‌ای انترفرنهاست. بعبارت دیگر انترفرنی‌که برای پیش‌گیری ویا معالجه امراض ویروسی انسان لازم‌است حتماً باید توسط سلولهای انسان تهیه شده باشد درصورتیکه چنین مسئله‌ای در مورد آنتی‌کورها مطرح نیست. قسمت اعظم تحقیقات وتجربیات مربوط به‌خاصیت پیش‌گیرنده ویا درمان‌کنندهٔ انترفرنها درروی جانوران آزمایشگاهی وبه دوروش مختلف انجام شده است:

۱ـ انترفرن دربدن جانوری تهیه وسپس برای‌بررسی خاصیت درمانی ویا پیش‌گیرنده‌آن به حیوان دیگری از همان گونه تلقیح میگردد، از این‌قبیل انترفرنها تحت عنوان انترفرن‌های اگزوژن نام می‌بریم.

۲ـ اگر انترفرنی‌که برای پیش‌گیری امراض ویروسی بکار برده میشود قبلا بوسیله یك ویروس غیر بیماریزا در بدن همان‌جانور بوجودآورده شود آن رابانام‌انترفرن‌آندوژن مشخص می‌کنند.

عمل پیش‌گیری‌کننده انترفرنهای اگزوژن درمورد هاری، آسیب‌های پوستی و قرنیه‌ای ویروس واکسین [۱۴]، خاصیت تومورزائی‌ویروس پلیوم وفیبروم‌شاپ[۱۸]، محافظت کامل موش‌آزمایشگاهی‌درمقابل‌ویروس‌انفلوانزا، لوسمی‌فرند [۱۰-۲۲]، ویروس نیوکاسل[۲۱] وسایرویروسها [۱-۱۱] نشان داده شده است. عیب بزرگ انترفرن‌های اگزوژن در این‌است‌که‌مدت بسیارکوتاهی دربدن‌جانور دریافت‌کننده باقی می‌مانند. توضیح اینکه چند دقیقه پس از تزریق داخلی‌رگی، قسمت عمده انترفرن اگزوژن با ادرار دفع می‌گردد وچون‌از نظرساختمان‌شیمیائی پروتئین‌های‌کوچك ملکولی هستنداحتمالا بخشی‌ازآنها بوسیله آنزیمهای پروتئولیتیك هضم می‌گردند، ازاین‌رواگر بخواهند با استفاده از انترفرن اگزوژن از بیماریهای ویروسی جلوگیری‌کنند وآنها رادرمان نمایندباید تزریق‌انترفرن بطور روزانه‌انجام‌گیرد. اگرجانور رابوسیله‌یك ویروس‌غیر بیماریزاآلوده سازنددربدن‌اومقدارقابل‌ملاحظه‌ای انترفرن ایجاد میگردد و مادامیکه این‌انترفرن در مجاورت سلولهای‌بدن وجود دارد، حیوان را درمقابل تمام‌بیماریهای ویرال‌حفظ مینماید. این‌طریق‌که به‌روش پیش‌گیری باانترفرن آندوژن نام دارد درپیش جانوران متعدد وانسان با موفقیت آزمایش شده‌است [۴-۲۵-۲۹].

بحث و نتیجه

هدف اصلی‌پژوهشهای بی‌شماری‌که درمورد انترفرنها ومخصوصاً دربارهٔ خاصیت پیش‌گیرنده ویا درمان‌کنندهٔ آن

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-20]

انجام گرفته ومی گیرد اینستکه عملا بتوان ازاین ماده بـرای پیش گیری‌ومعالجه‌امراض ویروسی‌انسان استفاده‌کرد. باتوجه باین نکته‌که تاکنون‌داروی اختصاصی‌برای معالجه هیچکدام از امراض ویروسی‌کشف نشده است خاصیت‌درمانی انترفرن بسیار پراهمیت جلوه می‌کند. مشکل بزرگی‌کـه فعلا دراین زمینه وجود دارد اینستکه تهیه وتخلیص انترفرن‌نوع‌انسانی (انترفرنی‌که توسط سلول‌های‌انسان ساخته شده باشد)بمقیاس تجارتی‌کارآسانی نیست ولی‌قدرمسلم اینستکه موانع‌موجود بتدریج برطرف خواهدشدوانترفرن بعنوان‌یك ماده‌بیولوژیکی وضدویروسی‌دردسترس‌قرارخواهدگرفت،کمااینکه اخیرآنشان داده شده‌است‌که باآلوده‌کردن‌کشت سلولهـای غشاءآمنیون جفت نوزاد انسان وسوسپانسیون لکوسیت‌های انسان‌بوسیله ویروسهای پاراانفلوانزامیتوان مقدارقابل ملاحظه‌ای‌انترفرن تهیه نمود [۸]. انترفرنی‌که درحال‌حاضر بـاین طریق بدست می‌آید پس‌از تخلیص نسبی هیچگونه سمیتی ندارد وچنانچه‌از راه وریدی تزریق‌گردد دربدن انسان بر ضد آن آنتی‌کـور بوجود نمی‌آید.

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- Beasly, 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 Faondation 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.* (Lonodn), 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.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-20]