جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

بروسلا شامل باکتریهای گرم منفی، داخل سلولی اختیاری هستند که باعث بروز بروسلوزیز در حیوانات بخصوص گاو، گوسفند و بز می گردد. انسان با مصرف گوشت و فرآورده های لبنی دامهای آلوده، به بروسلوزیز مبتلا می گردند. برویلوزیز در دامها باعث ناباروری و سقط جنین و در انسان باعث بروز تب مواج، مننژیت، آرتریت و آندوکلوویت میگردد. بروسلوزیز هنوز از جمله عفونتهای شایع در کشورهای در حال توسعه و حتی برخی کشورهای پیشرفته بشمار می آید.

امروزه با کنترل این بیماری بر سه پایه کشتن دامهای آلوده، پاستوریزاسیون و واکسناسیون می باشد. واکسیناسیون دامها کبر اساس تلقیح سویه های زنده ضعیف شده بروسلا آبورتوس (۴۵/۲۰ و S۱۹) و بروسلاملی تنسیس (Rev۱) است. استفاده از این واکسنها در دامها با محدودیتهایی روبرو است. تحریک تولدی آنتی بادی در دامهای واکسینه که مانع از تفکیک آنها از دامهای مبتلا می گردد، همچنین بروز سقط جنین و ابتلا به بروسلوزیز در این حیوانات باعث شده است تا تلقیح این واکسنها در انسان ممنوع و در دامها با احتیاط انجام شود.

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

با توجه به مشکلاتی که در اثر واکسیناسیون دامها بوجود آمده است، تحقیقات گسترده ای در زمینه طراحی واکسنهای جدید در دست می باشد. این تحقیقات در سه راستای کلی زیر جهت یافته اند.

۱- استفاده از سویه های زنده ضعیف شده خشن نظیر RB۵۱

۲- تلقیح زیر واحدهای پروتئینی ایمنی زا و یا باکتریهای کشته شده

۳- استفاده از روشهای نوین واکسیناسیون نظیر DNA واکسنها

با اینکه نتایج تحقیقات مربوط به سویه های زنده ضعیف شده خشن (RB۵۱) حاکی از موفقیت این سویه ها در کنترل بیماری است ولی هنوز بررسی این واکسنها بمراحل نهایی هود نرسیده است. ایمنی زایی آنتی ژنهای مختلفی از بروسلا بشکل طبیعی و یا نو ترکیب بررسی شده اند. از جمله این آنتی ژنها می توان HtrA، GroEL، GroES، CuZnSoD، yajc، uvrA، L۷/L۱۲ و P۳۹ را نام برد. این بررسی نشان می دهند که تنها سه آنتی ژن P۳۹، L۷/L۱۲ و Cu,ZnSoD توانایی تحریک پاسخهای ایمنی سلولی و هومورال را دارند. با توجه به شکل حیات بروسلا در داخل بدن که بصورت سلولی است، تنها پاسخهای ایمنی سلولی بخصوص پاسخهای سیتوتوکسیک قادر به حذف این باکتری از بدن می باشند. بنابراین

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

واکسنهایی که بتوانند این پاسخها را تحریک کنند توانایی بروسلوزیز را دارند. در این پاسخها لمفوسیتهای T از نوع Th۱ القا می شوند که در نتیجه ترشح سیتوکانیهایی از جمله انترفرون گاما را می توان از این سلولها مشاهده نمود. در بروسلوزیز تحریک پاسخهای Th۲ که باعث تولید آنتی بادیها می گردد علاوه بر اینکه در بهبودی اثر چندانی ندارند بلکه حتی ممکن است روند بیماری را به سوی مزمن شدن سوق دهند.

تحقیقاتی که برروی واکسنهای آنتی ژنتیک و یا حتی فرم کشته شده بروسلا انجام شده است ثابت می کند که این عوامل قادر به تحریک پاسخهای ایمنی سلولی نیستند. بطور کلی اینگونه واکسنها قادر به تولید پروتئینها در داخل سلولهای عرضه کننده آنتی ژن (APC) نیستند، درنتیجه توانایی تحریک پاسخهای سیتوتوکسیک را ندارند.

امروزه برای حل این مشکلات از روشهای جدید عرضه آنتی ژن به بدن استفاده شده است تا تحریک پاسخهای ایمنی سلولی مناسب را برای حذف عوامل داخلی سلولی بهمراه داشته باشد. از جمله این روشها DNA واکسیناسیون است که بسیاری داز مشکلات و مسایل مربوط به آزادسازی آنتی ژن در بدن را حل نموده

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

است. درذ این واکسنهای بیان آنتی ژن تحت کنترل یک پروموتور قوی است که توانایی ابراز آن را در سلولهای یوکاریوتیک دارند.

DNA واکسنها طیف وسیعی از پاسخهای ایمنی ازجمله سلولهای سیتوتوکسیک، سلولهای T کمکی و آنتی بادیها را تحریک می کند. با اینکه مکانیزم دقیق عملکرد این واکسنها مشخص نشده است ولی فرضیاتی مبنی بر تحریک پاسخهای ایمنی ما این روش مطرح است. بیان آن مورد نظر و تولید پروتئین و در نهایت جذب این پروتئینها توسط سلولهای عذضه کنندۀ آنتی ژن (APC) باعث میشود تا شاخصهای آنتی ژنتیک در کنار سلولهای mHCII عرضه و درنتیجه با فعال شدن سلولهای کمکی T با تولید آنتی بادی را بهمراه داشته باشد. تحریک پاسخهای ایمنی سلولی و بخصوص پاسخهای سیتوتوکسیک با واسطه پدیده Cross-Priming انجام می گیرد.

در این پایان نامه، هدف مطالعه قدرت ایمنی زایی پروتئینهای حاصل از ژنهای P۳۹، L۷/L۱۲ و بروسلا آبورتوس در موش Balb/c است. روش ارائه این آنتی ژنها به بدن با استفاده از DNA واکسیناسیوم استن. ایمنی زایی هر یک از ژنهای فوق مبتلا بصورت مجزا مورد بررسی قرار گرفته است. ولی تا کنون ایمنی زایی تجویز

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

همزمان ایندوژن مطالعه نشده است. در گروههای واکسینه (سه گروه) بترتیب پلاسمیدهای PcDNA۳-L۷/L۱۲، PcDNA-P۳۹ و PcDNA۳-P۳۹+PcDNA۳L۷/L۱۲ بصورت عضلاتی تزریق شده است. اندازه گیری آنتی بادیهای اختصاصی تولید شده و نوع پاسخهای سلولی نشان از حرکت ایمنی به سمت Th۱ دارد.

تیتر آنتی بادیهای IgG۲۰ و IgG۱ اختصاصی ضد آنتی نوترکیب L۷/L۱۲ و در بدن موشهای واکسینه، تولید نسبتاً بالای یاین آنتی بادی IgG۲۰ را نشان می دهد. تیتر بالای IgG۲a نتیجه تحریم پاسخهای Th۱ است. بعلت اینکه آنتی ژنهای مورد مطالعه داخل سلولی هستند تیتر بالای IgG۲a تأثیری را در ایمنی حذف کننده باکتری بوجود نمی آورد. ولی مقیاس بالای تولید این‌آنتی بادی در هر سه گروه واکسینه حاکی از بیان ژنها در سلولهای عضلانی و سلولهای عرضه کننده آنتی ژن (APC) دارد. در عین حال بالا بودن نسبت تیتر IgG۲a به IgG۱ نیز دال بر تحریک پاسخهای Th۱ است.

القاء پاسخهای ایمنی سلولی پس از واکسیناسیون با اندازه گیری تکثیر لنفوسیتهای T (LTT) و پاسخهای سیتوکاسینی پس از تحریک سلولهای طحال با پروتئینهای

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

نوترکیب P۳۹ و L۷/L۱۲ ارزیابی گردید. همانطور که نتایج تحقیقات گذشته نیز نشان می دهد، پروتئینهای فوق توانایی بالای القاء تکثیر لنفوسیتهای T و تولید انترفرون گاما را داشته اند. در عین حال تولید انترلوکین ۵ اندک بود. در این تحقیق میزان تولید انترلو.کین ٤ سنجیده نشده است ولی با توجه بهع تیتر آنتی بادی IgG۱ (تیتر پائین) این نتیجه را نیز می توان استنباط کرد که سطح تولید این سایتوکاین هم باید پائین باشد.

بالا بودن مقدار انترفرون کاما و پائین بودن مقدار انترکولین ۵ تولید شده، نشاندهنده تحریک ایمنی سلولی در جهت است. نتیجه اخیر تأئید کننده نتایج مربوط به اندازه گیری آنتی بادیها است. با القاء ایمنی سلولی Th۱ و درنتیجه ترشح سیتوکانیهای انترفرون گاما، توانایی ماکروفاژها در کشتن باکتریهای داخل سلولی افزایش می یابد. بررسی نتایج مربوط به چالش بروسلاآبورتوس بیماریزا (سویه ٥٤٤) در موشهای واکسینه شده نیز تایید این موضوع را می رساند. تعداد باکتریهای جدا شده از گروههای واکسینه در مقایسه با گروههای کنترل منفی نشان می دهد که علاوه بر اینکه تعداد باکتریها افزایش تیافته بلکه کاهش نیز یافته است.

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

بررسی نتایج ایمنی هومرال و سلولی نیز تاثیر همکاری ژنهای تولید کننده ایندو آنتی ژن را در افزایش پاسخ ایمنی نشان می دهد. یکی از دلایل مربوط به این اثر همکاری را باید در قطع رقابت بین ایندو آنتی ژن دید. تزریق پلاسمیدهای متعدد که هرکدام کد کننده آنتی ژن مجزایی هستند مانع از بروز رقابت بین آنتی ژنها در بیان سلولی آنها می شود. بعبارت دیگر بعلت اینکه پلاسمیدها به سلولهای مجزایی وارد می شود، عملاً هر سلول تنها یک آنتی ژن را بیان می کند، بنابراین رقابتی بین این آنتی ژنها واقع نمی شود. در نهایت اگر ماهیت آنتی ژنها سرکوب کننده ایمنی نباشد همکاری بین آنها باعث افزایش پاسخ ایمنی میگردد. آنچه از این تحقیق نتیجه می شود، همکاری بین آنتی ژنهای P۳۹ و L۷/L۱۲ در حذف بروسلاآبورتوس واکسینه شده و تأثیر ارائه آنتی ژن با روش DNA واکسیناسیون است.

پیشنهادات:

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

حساسیت به فاژ: اعضاء جنس بروسلا نسبت به برخی از باکتریوفاژها حساسیت دارند. این فاژها توانایی لیز سایر جنسهای دیگر باکتریها را ندارند بنابراین برای تعیین جنس و گونه بروسلا ارزش تاکزونومیک دارند. بر اساس محدوده میزبانی آنها، این فاژها را به ۵ گروه مجزا تقسیم می کنند.

گروه I: که سویه Tb (Tbilisi) نیز خوانده می شود تنها توانایی در سلولهای بروسلا آبورتوس صاف S که در فاز I هستند را دارد. البته تکثیر ناچیزی از این باکتریوفاژها را نیز در کشت بروسلانئو توجه نیز دیده اند. برذوسلا ملی تنسیس، بروسلاکانسیس و بروسلا اوسیس نسبت به این فاژ مقاوم هستند.

گروه II یا سویه فیرنز ۷۵/۱۳ ۷۵/۱۳(Firenze (Fi): این فاژها توانایی تهاجم به کشتهای صاف بروسلا آبورتوس، بروسلانئوتومه و بروسلاسوئیس را دارند. بقیه گروههای بروسلا نسبت به این فاژ مقاوم هستند. این فاژها انرژی را برروی باکتریهای موکوئیدی یا خشن ندارند.

گروه III شامل فاژهایی هستند که تحت عنوان سویه و بریج Wb (Weybridge Strain) خوانده می شوند. این فاژها قابلیت تهاجم و تکثیر در بروسلا آبورتوس، بروسلانئوتومه و بروسلاسوئیس را دارند. اثر این فازها تنها برروی شکل صاف

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

بروسلا است و اثری را برروی اشکال خشن و موکوئیدی ندارند. فاژهای گروه III قابلیت تهاجم به سایر بروسلا را ندارند ولی برخی گزارشات تکثیر محدود آنها را در بروسلا ملی تنسیس نشان می دهند.

گروه IV شامل فازهای برکلی (Berkeley) هستند. این گروه فاژی خود به Bk۰ Bk۱ و Bk۲ تقسیم می شوند. از بین این گروههای رکر شده از Bk۲ بالاترین استفاده را در رده بندی دارد. این فاژها (Bk۲) توانایی تکثیر و لیز سلولهای صلف بروسلا آبورتوس، بروسلامی تنسیس، بروسلا نئوتومه و بروسلاسوئیس را دارند. این فاژها توانایی تخریب سلولی بروسلاکانیس، بروسلااوسیس و سایر سویه های غیر صاف را ندارند.

گروه V یا گروه فاژهای سویه های غیرصاف بروسلا: این فاژها تنها بر سویه های خشن بروسلا آبورتوس اثر دارند. این فاژها از نظر ژنتیکی ثابت نیستند. بطوریکه بروز موتاسیون در این فاژها در هر تکثیر باعث می شود تا موتانهای موثر بر سویه های صاف بروسلا بوجود آیند. از این نظر فاژها را به زیرگروههای R/O، R/M، R/C تقسیم چکرده اند. فاژهای R/O تنها برروی بروسلا اویس و بروسلاآبورتوس اثر دارند. فاژهای R/M فقط برروی بروسلاملی تنسیس خشن

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

تکثیر دارند. گروه R/C که به احتمال زیاد از کشت فاژهای R/O بدست می آیند قادر بع لیز سلولهای کشت بروسلا کائیس است. همه این گروهها به استثناء R/C از نظر ژنتیکی پایداری ندارند.

تقریباً همه قاژهای بروسلا پایداری نسبی در برابر حلالهای آلی، دترجنتهای یونی و غیر یونی را دارند. این فاژها با اثر حرارت، عوامل اکسیدکدترجنتهای کاتیونیک غیرفعال میشوند. ماده وراثتی این فاژها DNA و میزان G+C% آنها در حدود ٤٥٠٣ تا ٤٦٠٧ است.

تمایز جنس بروسلا از سایر جنسها:

اغلب گونه های باکتریایی شناخته شده که از نظر سرولوژیکی با بروسلا واکنش متقاطع نشان می دهند از نظر دیگر خواص آزمایشگاهی نظیر شکل کلنی، مشخصات بیوشیمیایی و کشت از گونه های بروسلا به اسانی قابل تشخیص هستند. نزدیکترین جنس باکتری به بروسلا از نظر واکنشهای سرولوژیک فرانسیسلا تولارنسیس (Francisella Tularewnsis) است. تمایز این باکتریها از بروسلا بر اساس کشت باکتریها (ناتوانی رشد فرانسیلا در محیطهای معمولی)، عدم حساسیت به فاژهای بروسلا، توانایی تخمیر گلوکز، کاتالاز منفی، دارا بودن مقادیر

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

ناچیز سیتوکروم C، ایجاد عفونت کشنده در موش و عدم واکنش با آنتی ژنهای داخلی سلولی انجام می گیرد.

بالاترین اشتباه تشخیص بروسلا با باکتریها غیرتحصیی موچک گرم منفی دیده می شود. اعضتء گونه بوردتلا بخصوص بوردتلا برونشی سپتیکا (B.bronchiseptica) اغلب بجای بروسلا تشخیص داده می شود. علاوه بر آن گونه های آکروموباکتر (Achromobacter) استینو باکتر (Acinetobacter)، برانهاملا (Branhamella)، کینگلا (Kingella)، موراکسلا (Moraxella) ریا نیز در تشخیص بروسلا ایجاد اشکال می نمایند.

تمایز این گونه ها با بروسلا نیازمند دقت عمل در مراحل آزمایشگاهی دارد. رنگ آمیزی دقیق گرم و بررسی دقیق شکل باکتریها از مراحل اول و مهم تشخیص بشمار می آید. مورفولوژی بسیاری از این باکتریها تفاوت زیادی با بروسلا دارند. علاوه بر آ" بررسی شکل کلنی ها در دماهای مختلف (۳۷°C و ۲۵°C) و آزمایش حرکت باکتریها در تمایز این گونه ها بسیار مهم است. از دیگر آزمایشات جداسازی بروسلا از سایر جنسها می توان بررسی سرولوژیک آنتی ژنهای داخل سلولی، تعیین درصد G+C، تعیین درصد چربی ها را نام برد.

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

تمایز گونه های جنس بروسلا:

۱- بروسلا ملی تنسیس: مشخصات کشت و شکل معمولی بروسلاملی تنسیس نظیر آنچه توضیح داده شد و مشابه سایر اعضا بروسلا است. میزبان طبیعی این باکتریها بز و گوسفند اما توانایی آلوده سازی گاو، خوک و انسان را نیز دارد. کشتهای صاف این باکتری معمولا برای خوکچه هندی و موش نیز بیماریزا است. معمولاً کشتهای صاف برای حیوانات آزمایشگاهی بیش از بروسلا آبورتوس قدرت بیناریزایی دارد و اغلب باعث بروز عفونت کشنده می شود. کشتهای ناصاف غیر بیماریزا برای حیوانات است.

۲- بروسلا آبورتوس: از تظر موروفولوژی و شکل نظیر سایر بروسلا است. میزبان طبیعی این باکتریها گاو بوده ولی برخی حیوانات نیز نظیر اسب، شتر، گوسفند، آهو، سگ و انسان را نیز آلوده میسازد. عفونت جفت و سقط جنین از موارد شایع آلودگی حیوانات حامله با این باکتری است.

این باکتری برای حیوانان آزمایشگاهی ازجمله خرگوش، خوکچه هندی و موش بیماریزا است. سویه های خشن فاقد قدرت بیماریزایی هستند.

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

۳- بوسلاسوئیس: از نظطر شکل شناسی و دیگر مشخصات کشت نظیر دیگر اعضاء بروسلا است. بیووار ۱ و ۲ و ۳ دارای قدرت بیماریزایی برای خوک است. بیووار ۲ قدرت آلوده سازی خرگوش صحرایی را نیز دارد. البته سویه هایی شبیه بیودار ۳ را نیز از سایر جوندگان جدا نموده اند. همه بیووارها باستثناء بیووتر ۲ برای انسان بیماریزا هستند. البته سایر گونه ها نظیر سگ، سگ و اغلب جوندگان نیز به این باکتریها حساس هستند. در میزبان طبیعی عفونت ناشی از این باکتریها اغلب موضعی و بصورت زخمهای سطحی بخصوصی در ناحیه تناسلی است. در حیوانات نر عفونت اغلب در بیضه ها، اپیدیدیوم (epididumides) و وزیکول سمینال (Seminal Vesicles) دیده می شود. در حیوانات ماده التهاب رحم (Metritis)، عفونت جفت (Placentitis) و سقط جنین گزارش شده است.

٤- بروسلا اولیس: از نظر شکل سلولی و کشت باکتری نظیر سایر بروسلا است. اگرچه سایر گونه های بروسلا با رنگ کوستر (Koster Stain) قرمز میشوند ولی این باکتریها برنگ آبی درمی آیند.

این باکتریها توانایی اکسیداسیون آدونیتول و سرین را دارند. کشتهای این باکتریها تنها بصورت باکتریهای غیر صلف دیده می شوند. این باکتریها با آنتی سرم

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

اختصاصی ضد آنتی ژنهای A و M آلگوتینه نشده و تنها با آنتی سرم ضد آنتی ژنهای سطحی R بروسلا اویس واکنش میدهند. بیشتر آنتی ژنهای داخلی این باکتریها با سایر بروسلا واکنش متقاطع دارند.

بروسلا اویس توانایی ایجاد عفونت در گوسفند بصورت التهاب اپیدیدیمو-ارکیت epididymo-orchitis (در حیوانات نر) و بروز التهاب در جفت و سقط جنین را در حیوانات ماده را دارد. بز بصورت آزمایشی به این باکتری آلوده میشود ولی بروز عفونت بصورت تحت کلینیکی است. البته گزارشاتی از عفونت گاو، خرگوش، موش و خوکچخ هندی با این باکتری دیده می شود.

۵- بروسلا نئوتومه: شکل و کشت این باکتری نظیر سایر بروسلا است. این باکتری توانای یایجاد عفونت در گاو، گوسفند، بز و خوک را ندارد. امکان عفونتزایی آن نیز برای انسان مشخص نیست. تا کنون میزبان طبیعی مشخصی برای آن شناخته نشده است و توانایی بیماریزایی ناچیزی را در حیوانات آزمایشگاهی دارد.

٦- بروسلا کائیس: کلنی های این باکتری در سرم فیزیولوژیک حل نمی شود. رشد ۷ روزه این باکتری در محیطهای مایع با کدورن ناچیز محیط کشت همراه است. کشت باکتریها اغلب بصورت خشن دیده می شود و تقریباً شکلهای صاف کلنی در

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

این باکتری مشاهده نمی گردد. بروسلاکائیس با آنتی سرمهای ضد آنتی ژنهای A و M آلگوتیته نشده و تنها با آنتی سرم ضد آنتی ژنهای R آلکوتیتیه میگردند. آنتی ژنهای کسطحی این باکتری با آنتی ژنهای سطح سویه های خشن دیگر بروسلا واکنش متقاطع دارند.

این باکتری دارای قدرت بیماریزیایی برای سگ بوده و اغلب باعث بروز باکتریمی (Bacteremia) مزمن و زخمهای گرانولوماتوز موضعی میگردد. پروستاتیت (Prostatitis) و اپیدمیوارکیت در حیوانات نر و عفونت رحم، جفت و سقط جنین در حیوانات ماده دیده می شود. این باکتری اغلب در انسان باعث بروز عفونت میگردد. عفونت در خوکچه هندی و موش تنها با تلقیح تعداد زیاد باکتری ایجاد میشود.

خاصیت ادجوانتی ملکول DNA پلاسمید:

علاوه بر ساختاری که قبلاً در مورد پلاسمیدهیا یوکاریوتیکی شرح داده شد، این پلاسمیدها حاوی ترادف خاصی از نوکلئوتیدها هستند که نقش اساسی رل در ایمنی زایی اینواکنشها ایفا می کنند. اولین بار توسط یاماموتو (yamamoto) توانایی الیگونوکلئوتیدهای دست ساز در تحریک سلولهای کشنده طبیعی برای تولید انترفرون گاما انتشار یافت. الیکونوکلئوتیدهای ساخته شده توسط این گروه از نظر

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

ترادف شباهت زیادی با مترادف نزدیک خود در باکتریها داشتند. با توجه به این آزمایشات این دانشمندان وجود ترادف مشابه این الیگونوکلئوتیدها در پلاسمیدها را مسئول تحریک پاسخهای ایمنی دانشتند، اخیراً ثابت شده است که ترادف خاصی در DNA باکتریها باعث تحریک پاسخهای ایمنی ازجمله تولید انترلوکین ٦، انترلوکین ١٢، فاکتور نکروز دهنده تومور $(TNF\alpha)\alpha$ انترفون گاما و انترفون آلفا می گردند. این ترادف شامل دی نوکلئوتیدهای سیتوزین – فسفات و گوانوزین غیر متیله (CpG) هستند.

ترادف فوق در باکتریها تا ٢٠ برابر بیشتر از سلولهای پستانداران دیده میشود. علاوه اختلاف تعداد تکرار ترادف CpG بین باکتریها و سلولهای پستانداران تفاوت در متیلاسیون این ترادف در ایندو سلول جلب توجه می کند. بطوریکه ترادف فوق در سلولهای پستانداران بصورت متیه دیده میشود.

CpG قدرت تحریک مستقیم لمفوسیتهای B در تولید آنتی بادی را دارد. علاوه بر آن، توانایی القای سلولهای عرضه کننده آنتی ژن را در تحریم سیتوکانیها را دارند. سلولهای کشنده طبیعی پس از تحریک APC یا CpG و در نتیجه ترشح سیتومانیها

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

از این سلولها، القا میشوند. در نهایت تحریک لمفوسیتهای T بصورت مستقیم و غیر مستقیم توسط این ترادف نیز انجام می پذیرد.

قویترین مدرکی که قدرت ایمنی زایی CpG را در DNA واکسنها ثابت میکند توسط ساتو Sato ارائه شده است. این دانشمند با جابجایی ترادف CpG در ژن مقاومت به آمپی سیلین در ژن مقاومت به کانامایسین توانست افزایش تحریک تولید آنتی بادی، پاسخهای سیتوتوکسیک و تولید انترفرون گاما را در پلاسمیدهای حاوی ژن مقاومت به کانامایسین دستکاری شده را ناشن دهد.

تحقیقات مختلف نشان میدهند که تنها CpG موجود در ناقلین پلاسمیدی توانایی تحریک پاسخهای ایمنی را در DNA واکسیناسیون دارند. این تحقیقات بر سه پایه استوار هستند:

۱- ناقلین فاقد ژن کد کننده پروتئین قادر به تحریک تولید سیتوکاین را دارند.

۲- با متیه کردن سیتوزین موجود در CpG توانایی واکنش در تحریک تولید ستوکاین و آنتی بادی را از دست نمیدهد ولی فعالیت سیتوتوکسیتیک واکسن کاهش می یابد.

جهت خرید فایل به سایت www.kandoocn.com مراجعه نمایید یا با شماره های ۰۹۳۶۶۰۲۷۴۱۷ و ۰۹۳۰۳۵۲۲۸۸۶ تماس حاصل نمایید

۳- تجویز همزمان الیگونوکلئوتیدهای حاوی CpG با پروتئین آنتی ژنتیک باعث تحریک پاسخ ایمنی هومورال و سلولی میگردد. پاسخ تحریک شده نظیر پاسخی است ژن کد کننده پذوتئین با روش DNA واکسیناسیون به بدن عرضه گردد.

بنابراین با توجه به مشاهدات بالا CpG موجود در پلاسمید یک نقش اوجوانتی را بازی میکند. این اثر را بخصوص با تزریق مقادیر کم از DNA واکسن مشاهده میگردد. بنابراین با وجود چنین ترادفی میتوان مقدار تزریق DNA لازم برای تحریک پاسخ ایمنی را کاهش داد، بدون اینکه تغییری در روند پاسخ ایمنی دیده شود. در واقع این ترادف خود محدوده ای برای تحریک تولید آنتی باید دستیوکاین در شرایط invivo دارند بطئوریکه تزریق مقادیر بالای ترادف فوق خود باعث کاهش پاسخهای ایمنی میگردد.

www.kandoocn.com