مجله ایمنی زیستی
دوره ۱۰، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۶

دی.ان.ا واکسن‌ها و سیستم ایمنی

سمیه تقوایی*، امیر موسوی
دانشجوی دکتری پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران
دانشیار پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

s_taghvaei@nigeb.ac.ir

چکیده

دی.ان.ا واکسن‌ها ممکن است از برخی واکسن‌های ویروسی زنده ایمن‌تر باشند. عمدتا پاسخ ایمنی به واکسن به‌طور مستقیم با سطح بیان آنتی‌ژن ارتباط دارد، که بر پایه‌ی تراریختی گذرای سلول‌ها در شرایط آزمایشگاهی، اندازه‌گیری می‌شود. تلقیح دی.ان.ا واکسن‌ها به درون ماهیچه یا پوست با یک سرنگ یا وسیله‌ای مثل تفنگ‌ژنی به جذب دی.ان.ا توسط سلول‌ها منجر می‌شود که به دنبال آن نسخه‌برداری و ترجمه‌ی ژن پاتوژن و یک پاسخ ایمنی متشکل از آنتی‌بادی‌ها (Ab)، سلول‌های T کمکی (Th) و لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTL) را به دنبال دارد. بنابراین دی.ان.ا واکسن‌ها برای ایمن‌سازی در برابر انواع بیماری‌ها شامل بیماری‌های ویروسی، باکتریایی، انگلی، آلرژیک، خودایمن و سرطان‌ها به‌کار می‌روند. در بعضی بررسی‌ها، دی.ان.ا واکسن، چندین آنتی‌ژن را بیان می‌کند. حتی باوجود این، سیستم ایمنی القاء می‌شود. واکسن‌های ترکیبی حفاظت بر علیه یک پاتوژن منفرد را افزایش می‌دهند، یا همزمان حفاظت در برابر یک دسته از عوامل عفونی را القا می‌کنند. هدف از دی.ان.ا واکسیناسیون پیشرفت و تکامل راهکارهای ایمنی موثر در برابر عوامل عفونی موثر و تومورهای ایجاد شده‌ی قبلی است.

کلمات کلیدی: دی.ان.ا، سلول‌های T کمکی، لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک، تراریخت

مقدمه

در حالی‌که روش‌های قدیمی تولید واکسن، ایمن و با حفاظت موثر بودند، روش‌های جدید برای کاهش پاسخ CTL، مزیت‌های قابل ملاحظه‌ی پزشکی در سیستم‌های مدل پریمات غیرانسانی فراهم کرده است. این روش‌های جدید شامل دی.ان.ا پلاسمید و وکتورهای نوترکیب زنده هستند که در گذشته‌ای نزدیک در آزمایش‌های پزشکی انسان ارزیابی شده‌اند (۱). از جمله مزیت‌های دی.ان.ا واکسن‌ها، تحریک پاسخ ایمنی سلولی با بازده بیشتراست. شاید به این دلیل که پاسخ آنتی‌ژن بادوام‌تر بوده و پاسخ سلول‌های Th قوی‌تر از عفونت طبیعی است. دی.ان.ا واکسن‌ها مزیت‌های دیگری نیز ممکن است بر واکسن‌های استاندارد داشته باشند (۲). آن‌ها ممکن است، بیان آنتی‌ژن‌هایی که مشابه اپی‌توپ‌های ویروسی طبیعی‌اند را بیشتر از واکسن‌های استاندارد القا کنند. فرآیند

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]

تولید واکسن‌های زنده‌ی ضعیف شده و واکسن‌های کشته شده می‌تواند ساختار پروتئین را تغییر دهد و خاصیت آنتی‌ژنی واکسن را کمتر کند. علاوه براین دی.ان.ا واکسن‌ها طوری ساخته می‌شوند که ژن‌های چند پاتوژن را در یک پلاسمید دربرگیرند، بنابراین به میزان قدرتمندی، شمار واکسیناسیون موردنیاز برای بچه‌ها را کاهش می‌دهند. با این‌وجود مشکل‌هایی نیز وجود دارد که آیا دی.ان.ا واکسن‌ها خود را در ژنوم میزبان ادغام می‌کنند؟ که اگر ادغام می‌کنند پس خطر جهش‌زایی الحاقی (Insertion mutagenesis) وجود دارد. اما شاهدهایی از ادغام پلاسمیدی در ژنوم میزبان وجود ندارد، ولی نیاز به تائید قطعی‌تر وجود دارد (۳ و ٤). اگر دی.ان.ا یک آنتی‌ژن را برای مدت طولانی بیان کند، چه اثری بر روی سیستم‌ایمنی دارد؟ آیا این امر می‌تواند به مقاومت میزبان به حمله به بافت بیان کننده‌ی آن آنتی‌ژن منجر شود؟ سوال‌هایی است که محققان در پی پاسخ به آن‌ها هستند.

دی.ان.ا واکسن‌ها، اولین بار در ۱۹۹۲ توصیف شدند. دی.ان.ا عریان، سنگ اصلی در زمینه‌ی انتقال ژن و ژن درمانی است. یک دی.ان.ا واکسن، از یک پلاسمید تشکیل شده است که آنتی‌ژن موردنظر را تحت کنترل یک پروموتور پستانداران کد می‌کند (مثلا: CMV.intA و پروموتور CMV immediate/early promoter و توالی انترون A مجاورش و پروموتور اولیه SV40) و می‌تواند به آسانی در باکتری‌ها تولید شود (۵). استفاده از پروموتورهای سلول میزبان یا مشابه آن، ولی بهینه شده و داشتن سیگنال پلی‌آدنیلاسیون در انتهای این بخش از وکتور، که اغلب به‌عنوان واحد نسخه‌برداری معروف است، مسئول سنتز آنتی‌ژن است. بخش دیگر پلاسمید که ستون فقرات آن است، شامل یک مبدا همانندسازی است که آن را به تولید بالای محصول در *Ecoli* قادر می‌سازد. این بخش حاوی ژن مقاومت به آنتی‌بیوتیک نیز است. علاوه بر این، حاوی CpG غیرمتیله است که اثر ادجوانت برای دی.ان.ا واکسن‌ها فراهم می‌کند (٦).

همچنین امکان دارد یک پاسخ ایمنی خوب با استفاده از پروموتور MHC.I را القا کنیم، که در اغلب سلول‌ها، بیان را پیش می‌برد. پروموتور MHC.II که باعث بیان آنتی‌ژن فقط در سلول‌های تخصص‌یافته می‌شود، به‌طور اساسی سلول‌های سیستم ایمنی مثل ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، لنفوسیت‌های B و همچنین بیان آنتی‌ژن‌های کد شده بوسیله وکتور را به سطوح کافی برای القاء یک پاسخ ایمنی پیش می‌برد. با این حال وکتورهای بر پایه‌ی این پروموتور، وقتی که با وکتورهای حامل پروموتور MHC.I یا پروموتور ویروسی مقایسه می‌شوند، بیانِ قابل اهمیت کمتری دارند. وکتورهای دیگر، شامل آر.ان.ا ویروس Similiki Forest خود تکثیر است که پاسخ ایمنی قوی به پروتئین هسته‌ای ویروس آنفولانزا را در حیوان‌های آزمایشگاهی القا می‌کند. یک وکتور SV40 ناسازگار و بدون آنتی‌ژن T، به‌عنوان یک حامل واکسن برای آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B تولید شده است. این وکتور ساختگی بر اساس تلقیح داخل صفاقی یا زیرپوستی، دو روشی که به‌طور نسبی برای ایمنی‌سازی با دی.ان.ا واکسن‌های کلاسیک ناقص بوده و آنتی‌بادی‌های خنثی کننده برای هپاتیت B را القا می‌کنند، در حالی‌که آنتی‌بادی برای حامل واکسن یعنی آنتی‌ژن‌های SV40 ایجاد نشده است (٦).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]

اغلب وکتورهای دی.ان.ا واکسن‌ها، محتوی یک انترون‌اند، یک عنصری که می‌تواند بیان ژن‌ها را افزایش دهد. این کاست شامل ژن کد کننده‌ی آنتی‌ژن مورد نظر است که توسط توالی‌های پلی‌آدنیلاسیون/ پایان نسخه‌برداری منطقه انتهایی ترجمه نشده‌ی ′۳ (′3UTR) هورمون رشد گاوی یا SV40 هم‌پوشانی دارد. سایر فاکتورهایی که می‌توانند فعالیت پروموتور را در شرایط زنده تنظیم کنند مثل سیتوکین‌ها، موثر بر پایداری پیام یا پایداری آنتی‌ژن کد شده بوده و احتمال دارد بر سطح بیان درجا در یک طرح غیرقابل پیشگویی، موثر باشند. بنابراین با کاهش بار آنتی ژنتیک بر پاسخ ایمنی موثرند (٦).

موتیف‌های پالیندرومیک CpG که در بخش باکتریایی دی.ان.ا واکسن‌ها، غیرمتیله ولی در ژنوم پستانداران متیله یا وجود ندارند، فرمول ′5-pu-pu-CG-py-py-′3 را دنبال می‌کنند. توالی‌های CpG روی الیگونوکلئوتیدها یا دی.ان.ا باکتریایی، باعث فعال‌سازی سلول‌های B می‌شوند تا ترشح ایمونوگلوبولین (Ig) پلی‌کلونال را تحریک کنند. این توالی‌ها به‌طور مستقیم مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های کشنده‌ی طبیعی را فعال و بیان مولکول‌های هم‌تحریکی را روی سلول‌های ارائه کننده‌ی آنتی‌ژن (APCs) افزایش می‌دهند. این توالی‌ها یک اثر ادجوانت (Adjuvant) قوی برای ایمونوژن‌های بر پایه‌ی پروتئین فراهم می‌کنند و قادر به تلقیح توموراند (٦ و ٧). توانایی چنین موتیف‌هایی برای القای ترشح IL-12، ممکن است علت اصلی و اساسی پاسخ Th1 قوی سیستم ایمنی به دی.ان.ا واکسن‌های تزریق شده به‌صورت درون ماهیچه‌ای باشد. پاسخ Th2 مشاهده شده، به‌طور تصادفی بر مبنای تزریق درون پوستی دی.ان.ا واکسن‌ها می‌تواند نشان از اثرات مختلف توالی‌های CpG در مکان‌های آناتومیک مختلف باشد (٦).

دی.ان.ا واکسن‌ها، وکتورهایی برای القای علیه آنتی‌ژن‌های کاندید بیماری‌های مختلف، شامل: بیماری‌های ویروسی، باکتریایی، انگلی، آلرژیک و خود ایمن هستند. آن‌ها همچنین بازده فوق‌العاده‌ای در درمان یا ممانعت از سرطان نشان می‌دهند و اکنون به یک نقطه‌ی محوری پیشرفت رسیده‌اند (٦ و ٨). اما هنوز ایمنی و بازده دی.ان.ا واکسن‌ها در انسان ثابت نشده است (٩). در این مقاله ما یک مروری بر دی.ان.ا واکسن‌ها با تاکید بر اساس مکانیکی پاسخ ایمنی کاهش یافته به آنتی‌ژن کد شده توسط پلاسمید داریم.

نکات مهم آموزشی

٢-١. مکانیسم عملکرد سیستم ایمنی در برابر دی.ان.ا واکسن‌ها

سیستم ایمنی برای فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی اختصاصی آنتی‌ژن، به سه سیگنال نیاز دارد. سیگنال (١) آنتی‌ژن است که در مورد دی.ان.ا واکسن‌ها این آنتی‌ژن توسط وکتور حمل و کد می‌شود. سیگنال (٢) یک سیگنال هم‌تحریکی که توسط خانواده‌ی B7 فراهم می‌شود، یعنی B.7-1 و B.7-2 که روی برخی سلول‌های ارائه کننده‌ی آنتی‌ژن بیان می‌شوند. برخی سیتوکین‌ها مثل IL-2 می‌تواند سیگنال ٢ را به سلول‌های B انتقال دهد. سیگنال (٣) که سیگنال خطر نیز نامیده می‌شود، از لحاظ مولکولی باید فاکتور یا دسته‌ای از فاکتورهای تکراری باشد، که باعث فعال‌سازی APCs می‌شود، که به میزان زیادی در

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

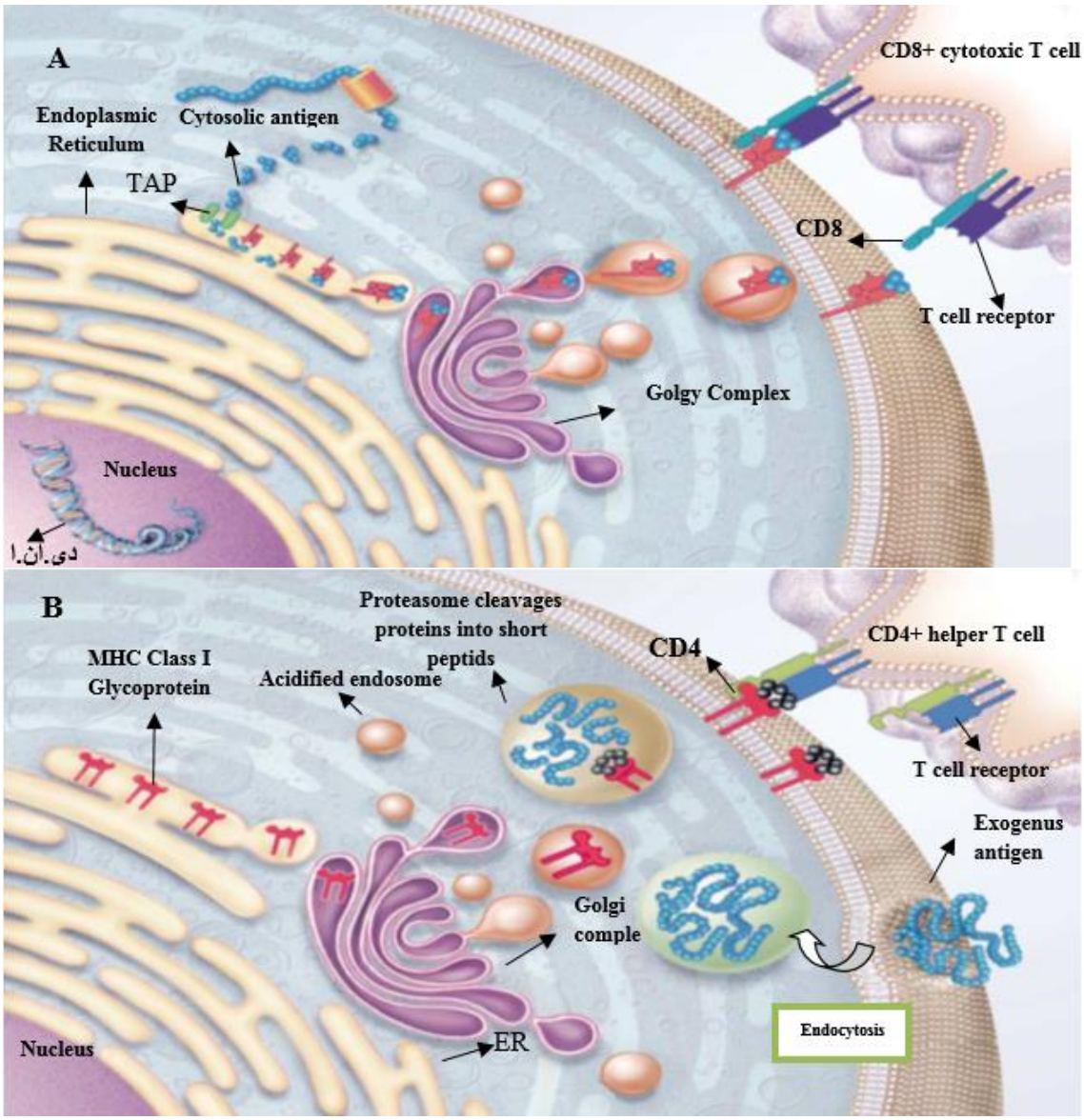
[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]

هضم و پردازش آنتی‌ژن موثر است، اما در تحریک سلول‌های T ضعیف است. سیگنال خطر، سلول‌های دندریتیک را فعال می‌کند، که باعث افزایش بیان مولکول‌های کمپلکس سازگاری اصلی (MHC) و مولکول‌های هم‌تحریکی می‌شود. بعد از فعال‌سازی سلول‌های دندریتیک، شروع سنتز سیتوکین‌ها و کموکین‌ها و قابلیت مهاجرت به بافت لنفاوی، جایی که تحریک سلول‌های B و T اتفاق می افتد، انجام می‌شود. در غیاب سیگنال خطر، آنتی‌ژن توسط سلول‌های ارائه کننده‌ی آنتی ژن جذب می‌شود.

دی.ان.ا واکسن‌ها محتوی ژن یا ژن‌هایی برای یک بخش آنتی‌ژنیک یک ویروس مثل پروتئین مرکزی آن یا پروتئین پوششی آن هستند. سلول‌های میزبان، دی.ان.ا خارجی را جذب کرده، ژن ویروسی را بیان می‌کنند و پروتئین آن را درون سلول می‌سازند. یک مزیت مهم این روش این است که پروتئین ویروسی وارد مسیر MHC.I می‌شود. تنها پروتئین‌هایی که داخل سلول منشا می‌گیرند وارد این مسیر می‌شوند، شکل ۱ قسمت A (٦).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]



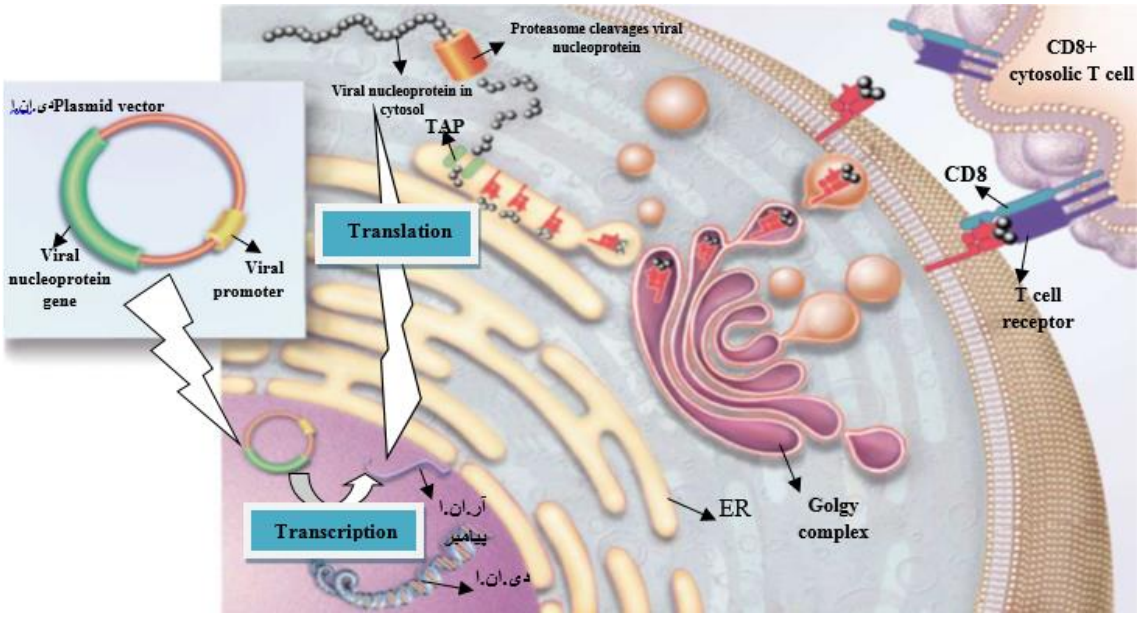
شکل ۱- ارائه‌ی آنتی‌ژن به سلول‌های T از طریق مولکول‌های MHC.I و MHC.II

قسمت A: مسیر درونی که بوسیله‌ی آن پروتئین‌های درونی در سیتوزول به پپتیدهای ۱۰-۸ امینواسیدی تبدیل می‌شوند، نشان می‌دهد که پپتیدها بوسیله پروتئین‌های انتقالی ۱ و ۲ (TAP1,TAP2) وارد شبکه آندوپلاسمی می‌شوند، تا آن‌جا به مولکول‌های MHC.I متصل شوند. سپس کمپلکس توسط دستگاه گلژی به سطح سلول منتقل می‌شود، جایی‌که می‌تواند توسط سلول‌های T سیتوتوکسیک شناسایی شود (+TCD8). **قسمت B:** مسیر خارج سلولی را نشان می‌دهد که از طریق آن سلول‌های ارائه کننده‌ی آنتی‌ژن پروتئین‌های خارج سلولی را با فاگوسیتوز و اندوسیتوز جذب نموده، مولکول‌های MHC.II از طریق دستگاه گلژی وارد اندوزوم‌های اسیدی شده که در آن پروتئین خارجی به پپتیدها قطعه قطعه می‌شود. کمپلکس پپتید-MHC به سطح سلول منتقل می‌شود، جایی که توسط سلول‌های T کمکی (+CD4) شناسایی می‌شود. بسته به نوع سلول T کمکی که به کمپلکس متصل می‌شود، سلول‌های B تحریک شده و تولید آنتی‌بادی را افزایش می‌دهند (۶).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]

مولکول‌های MHC.I قطعه‌های پپتیدی پروتئین ویروس را به سطح سلول حمل می‌کنند، جایی که آن‌ها توسط سلول‌های T سیتوتوکسیک $CD8^+$ جذب سیستم ایمنی وابسته به سلول می‌شوند. در مقابل آنتی‌ژن‌های واکسن‌های استاندارد، توسط فاگوسیتوز یا آندوسیتوز توسط سلول جذب می‌شوند و وارد مسیر MHC.II می‌شوند که پاسخ‌های آنتی‌بادی را تحریک می‌کند. شکل ۱ قسمت B. یک نوع از این واکسن‌ها است، یعنی دی.ان.ایی که فاقد همه پروتئین‌هایی که در کمپلکس دی.ان.ا–پروتئین هست و برای ویروس آنفولانزا تکامل یافته است. دی.ان.ا عریان می‌تواند وارد سلول شود و بدون سیستم وکتور بیان شود شکل ۲ (٦).



شکل ۲- روش مولکولی یک دی.ان.ا واکسن

دی.ان.ا واکسن‌های عریان پلاسمیدهایی هستند که محتوی یک ژن از پاتوژن هدف هستند. در این مورد ژن، پروتئین هسته‌ای از ویروس آنفولانزا است. نسخه‌برداری بوسیله‌ی عنصر پروموتور سیتومگالوویروس تنظیم می‌شود. دی.ان.ا پلاسمید وارد سلول و هسته می‌شود، جایی که به آر.ان.ا پیامبر نسخه‌برداری می‌شود. آر.ان.ا پیامبر پروتئین هسته‌ای در شبکه آندوپلاسمی صاف توسط ریبوزوم‌ها به پروتئین ترجمه می‌شود (نشان داده نشده است). در سیتوزول پروتئین با پروتئوزوم شکسته می‌شود و الیگونوکلئوتیدها به شبکه آندوپلاسمی منتقل می‌شوند، جایی که به مولکول‌های MHC.I متصل می‌شوند. کمپلکس به سطح سلول منتقل می‌شود، جایی که به سلول‌های T سیتوتوکسیک متصل شده و تحریک سیستم ایمنی اتفاق می‌افتد (٦).

پاسخ‌های آنتی‌بادی توسط ELIZA تشخیص داده می‌شوند. که در آن رقت‌های متوالی از نمونه‌ی سرمی به پلیت‌های ۹٦ خانه‌ای که حاوی ۱۵۰ نانوگرم آنتی‌ژن نوترکیب است، اضافه می‌شود و در مراحل بعدی، برای شناسایی آنتی IgG خرگوش،

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]

استرپتاویدین-هورسرادیش پروکساید و TMB (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) اضافه می‌شوند (۱۰). پاسخ آنتی‌بادی به تنهایی نمی‌تواند موش را از دوزهای کشنده‌ی نژادهای ویروسی متفاوت حفظ کند. بنابراین احتمال دارد ایمنی سلولی، مسئول حفاظت در برابر بیش از یک نژاد باشد. ژن مطلوب ادغام شده در پلاسمید به بافت‌های یک حیوان که محصول ژنی را بیان می‌کند، بدون هیچ‌گونه دستکاری اضافی به سادگی وارد می‌شود. دی.ان.ا واکسن عریان مشتق از پلاسمید، می‌تواند مشکل‌های اضافی مرتبط با دیگر وکتورها مثل پاسخ‌های ایمنی بر علیه وکتور و ایمنی مربوط به استفاده از وکتور را نداشته باشد. از آن جا که ویروس‌ها با جهش پروتئین‌های پوششی‌شان قادر به مقابله با ایمنی هومورال‌اند، بنابراین پروتئین هسته‌ای کمتر در معرض تغییر ژنتیکی القا شده با آنتی‌ژن است. به‌طور مثال دی.ان.ا واکسن عریان کد کننده‌ی پروتئین هسته‌ای ویروس آنفولانزا، توانسته موش را در برابر دوزهای کشنده‌ی نژادهای مختلف آنفولانزا حفاظت کند، در حالی‌که واکسن‌های رایج نتوانسته‌اند (٤).

۲-۲. دی.ان.ا واکسن‌ها و پاسخ به آن‌ها در انواع بیماری‌ها

در مورد عفونت ویروسی، در بعضی از موارد پاسخ ایمنی فقط شامل آنتی‌بادی‌های خنثی کننده است، اما در بقیه‌ی موارد با ایمنی وابسته به سلول است. روش‌هایی هم که استفاده شده مثل روش تفنگ ژنی به‌صورت درون پوستی (Intradermal) و درون ماهیچه‌ای (Intramuscular) هستند. دی.ان.ا واکسن انتقال یافته با این روش‌ها باعث القای آنتی‌بادی‌های خنثی کننده می‌شود. به‌طور مثال پروتئین هسته‌ای ویروس بیماری هاری، اگر به‌صورت یک پروتئین نوترکیب یا درون زمینه‌ای هسته‌ی ویروس هاری به سیستم ایمنی ارائه شود، یک پاسخ سلولی B قوی القا می‌کند که زمینه‌ی حفاظت در برابر عوامل محیطی را فراهم می‌کند. سلول‌های B به آنتی‌ژن‌های خارج سلولی پاسخ داده و مسئول ایمنی هومورال هستند. آن‌ها به پروتئین مخفی در پشت غشاء سلولی بی‌توجه هستند. دی.ان.ا واکسن‌ها همین که با بسیاری از ویروس‌ها شامل ویروس هاری مواجه می‌شوند، برای سلول غیر بیماری‌زا هستند و با کشتن سلول قادر به آزادسازی آنتی‌ژن نیستند. بنابراین ممکن است قادر نباشند به‌طور موثر پاسخ‌های هومورال را به آنتی‌ژن درون هسته یا سیتوپلاسم سلول تراریخت شده القا کنند. برای چنین آنتی‌ژن‌هایی با اضافه نمودن یک توالی سیگنال که به ترشح یا تظاهر آنتی‌ژن می‌انجامد، می‌توان مشکل را رفع کرد. برای سلول‌های پستانداران می‌توان به دی.ان.ا واکسن‌ها الگوهای گلیکوزیلاسیون از نوع پستانداران اضافه کرد. ویروس‌ها از ماشین سلول میزبان برای تغییرات پس ترجمه‌ای آنتی‌ژن‌هایشان استفاده می‌کنند. و الگوی یکسان با سلول‌های پستانداران یا دی.ان.ا واکسن‌های بیان کننده‌ی یک آنتی‌ژن در سلول‌های پستانداران نشان می‌دهند. در مقابل مکان‌های گلیکوزیلاسیون موجودات عالی‌تر مثل باکتری‌ها توسط سلول‌های پستانداران استفاده نمی‌شوند.

در بیماری‌های باکتریایی، سلول‌های T و آنتی‌بادی‌ها القا می‌شوند (به استثنای واکسن‌های ترکیبی که آنتی‌بادی تولید نمی‌کنند). آنتی‌بادی‌های خنثی کننده، فرد را در برابر بسیاری از عوامل عفونی که در آن

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]

آنتی‌ژن ترشحی یا متصل به غشاء است، محافظت می‌کنند. این روش هر چند ممکن است برای بعضی از پروتئین‌ها مناسب باشد، اما برخی ممکن است به درستی تانخورده و در شبکه‌ی آندوپلاسمی به دام بیفتند. چنین آنتی‌ژن‌هایی تغییرپذیری قابل ملاحظه‌ای بین نژادهای مختلف یا ایزوله‌های یکسان از یک پاتوژن نشان می‌دهند، که دلیلش فشار انتخابی سیستم ایمنی است. نوکلئوپروتئین‌ها حفاظت شده‌تر هستند و کمک‌های مفیدی به بازده واکسیناسیون می‌کنند. گلیکوپروتئین‌های باکتریایی که توسط دی.ان.ا واکسن‌ها کد می‌شوند، متفاوت از گلیکوپروتئین‌های باکتری‌ها، گلیکوزیله می‌شوند که این ممکن است پاسخ آنتی‌بادیی را که با پاتوژن واکنش متقابل می‌دهد، کاهش دهد. تغییر کدون‌هایی که مکان‌های گلیکوزیلاسیون پستانداران را کد می‌کنند و ساخت دوباره کدون‌هایی که مکان‌های گلیکوزیلاسیون باکتریایی را کد می‌کنند، حداقل بطور جزئی می‌تواند ساختار پروتئین را تصحیح کند و از مخفی ماندن اپی‌توپ‌های سلول B توسط باقی مانده‌های اضافی جلوگیری کند.

در بیماری‌های انگلی، ایمنی سلولی شامل فعال‌سازی Th1 یا CTL، تولید اینترفرون گاما و آزادسازی نیتریک اکسید است. در بیماری‌های آلرژیک، عامل حساسیت‌زا به IgE بر روی سطح ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها متصل می‌شود. این اتصال به آزادسازی هیستامین و میانجی‌های التهابی منجر می‌شود، که در ادامه ائوزینوفیل‌ها به محل آلرژن کشیده می‌شوند. تزریق مکرر عامل حساسیت‌زا، آنتی‌بادی‌های IgG2a بلوکه کننده را القا می‌کند که ممکن است آلرژن را خنثی کنند. دی.ان.ا واکسن‌ها با القا Th1، سیستم IgE و فعال‌سازی ائوزینوفیل‌ها را مهار می‌کنند.

در بیماری‌های خودایمن، سلول‌های T القاء می‌شوند، اما در تومورها، سلول‌های B و T هر دو القا می‌شوند. مثلا در یک سیستم ملانومای موشی پاسخ‌های B و T می‌تواند بوسیله‌ی یک واکسن بیان کننده‌ی gp100 انسانی، یک آنتی‌ژن اختصاصی ملانوسیت، القاء شود. حفاظت در برابر سلول‌های توموری با CTLها انجام می‌شود (٦).

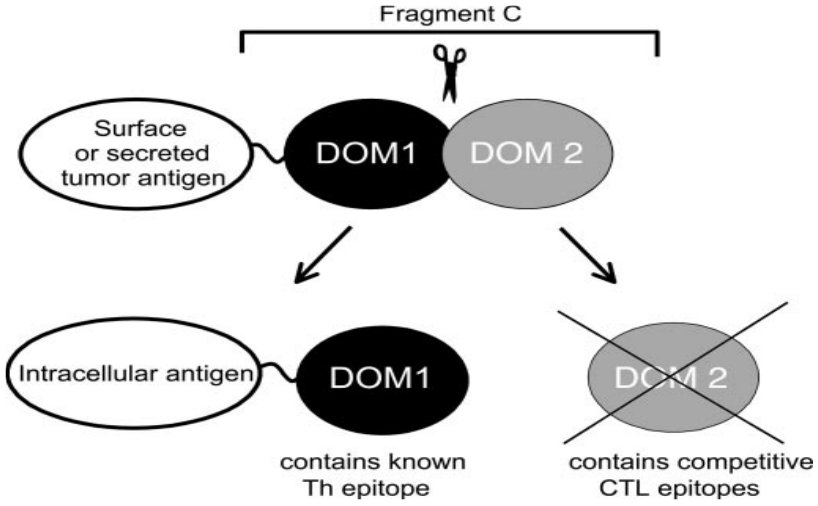
اکثریت آنتی‌ژن‌های توموری، کاندید درون سلولی هستند و فقط به عنوان پپتیدهایی در شکاف مولکول کمپلکس سازگاری رده‌ی I بیان می‌شوند. تنها سلول‌های +T CD8 قادرند این پپتیدها را شناسایی و با تبدیل شدن به لنفوسیت T سیتوتوکسیک اثرگر، آن‌ها را نابود کنند (۱۱). اتصال منطقه‌ی متغیر آنتی‌بادی به‌عنوان زنجیره منفرد Fv (ScFv) به قطعه Fc (Frc)، قادراست حفاظت در مقابل لنفومای والدی را القا کند. نه‌تنها افزایش چشمگیر در آنتی‌بادی آنتی‌Id (آیدیوتیپیک) وجود دارد، بلکه ایمنی اختصاصی Id بر علیه لنفوما واضح و آشکار است. دی.ان.ا واکسن‌ها، به‌ویژه برای القای پاسخ‌های لنفوسیت‌هایT سیتوتوکسیک مناسب‌اند، زیرا پروتئین کد شده توسط آن‌ها وارد مسیر پردازش کمپلکس سازگاری اصلی I می‌شود. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که ادغام Frc به یک توالی حاوی پپتیدهای کاندیدای مشتق از آنتی‌ژن‌های توموری، برای القای لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک ایده‌آل است. قطعه Fc با اپی‌توپ‌های ضعیف مشتق از تومور رقابت می‌کند (۸).

Frc از دو دمین جدا شده با یک پپتید اتصالی تشکیل

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]

شده است. دمین N –ترمینال (DOM1) قادر به اتصال به کمپلکس سازگاری اصلی II است که احتمال دارد در القای سلول‌های T، کمکی مهم باشد. دمین دوم (DOM2) محتوی چندین توالی پپتیدی است که به کمپلکس سازگاری اصلی I موش از دو نژاد و همچنین هاپلوتیپ HELA-A2 کمپلکس سازگاری اصلی I انسان متصل می‌شود. شواهد نشان می‌دهد که این سه اپی‌توپ، CTLs را القا می‌کنند. آن‌ها نیز با اپی‌توپ‌های توموریِ ادغام یافته رقابت می‌کنند. بنابراین برای القاء Th در برابر یک آنتی‌ژن توموری، می‌توان DOM1 را برداشته و DOM2 را حفظ کرد شکل ۳ (۸).



شکل ۳ – واکسن‌های دی.ان.ا ادغامی مینی‌مایز شده‌ی CTLهای اختصاصی: الحاق FRC با طول کامل به عنوان یک توالی افزایش دهنده‌ی ایمنی، می‌تواند پاسخ‌های آنتی‌بادی و سلول‌های +TCD4 را بر علیه آنتی‌ژن‌های توموری ادغام شده القا کند. برای القا CTLها پپتیدهای رقابتی در DOM2 قرار گرفته و قادر است به مولکول‌های MHC رده یک بریده شده‌ی انسان و موش متصل شود و توالی القاکننده‌ی DOM1 را برجای بگذارد. این توالی DOM1 کوچک شده، می‌تواند پاسخ‌های +CD8 را بر علیه پپتیدهای مشتق ازتومور القاء کند

نتایج

واکسن‌ها بر اساس وکتورهای پلاسمید، یک آنتی‌ژن را تحت کنترل یک پروموتور قوی بیان می‌کنند (۸). وکتورهایی که برای دی.ان.ا پلاسمید در پستانداران به‌کار می‌روند، اغلب حاوی پروموتورهای ویروسی هستند که باعث بیان ثابت در تنوعی از سلول‌ها می‌شوند (٦). استفاده از پروموتورهای سلول میزبان یا مشابه آن ولی بهینه شده، بیان را کم و نهایتا خاصیت ایمنی‌زایی را کم می‌کند و داشتن سیگنال پلی‌آدنیلاسیون در انتهای ٣′، باعث پایان صحیح نسخه‌برداری می‌شود. عناصر افزایش دهنده و فعال کننده‌های نسخه‌برداری، فعالیت پروموتور را افزایش می‌دهند (۳). دی.ان.ا پلاسمیدها یک نسل جدید از محصول‌های زیست فن‌آوری هستند که شروع به ورود به بازار کرده‌اند. پیشرفت در به‌کارگیری دی.ان.ا واکسن‌ها، به‌عنوان یک روش ایمنی‌سازی از شمار فزاینده‌ی چنین واکسن‌هایی که تحت ارزیابی‌اند و به‌وسیله تائید گذشته‌ی چندین دی.ان.ا واکسن، برای کاربردهای دامپزشکی واضح و آشکار است (٦). چندین روش انتقال دی.ان.ا پلاسمید شامل تزریق

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]

دی.ان.ا، تفنگ ژنی، استفاده از لیپوزوم و کمپلکس‌های DNA-Cochleate تا کنون استفاده شده است (۱۱). مطالعات اولیه نشان داد که روش انتقال دی.ان.ا انواع سلولی که تحت انتقال قرار می‌گیرند را تحت تاثیر قرار می‌دهد. تفنگ ژنی (بمباران اپیدرم با ذرات طلای پوشیده با پلاسمید) تمایل دارد که به‌طور مستقیم کراتینوسیت‌های اپیدرم و سلول‌های لانگرهانس را که به‌سرعت به غده‌های لنفاوی مهاجرت می‌کنند را تراریخت کند (۵ و ٦). در این‌جا بخار آب یا گاز فشرده شده مثل هلیوم، منبع انرژی است. در این مورد سلول‌های حرفه‌ای ارائه کننده‌ی آنتی‌ژن (APCs) به‌طور مستقیم تراریخت می‌شوند و به عنوان منبع تظاهر آنتی‌ژن عمل می‌کنند. زیرا آنتی‌ژن سنتز شده توسط میزبان پردازش یافته و توسط APCs در زمینه‌ای از MHC.I و MHC.II ارائه می‌شود. APCs به غدد لنفاوی مهاجرت کرده و آنتی‌ژن را به سلول‌های T اولیه ارائه می‌دهند، در نهایت باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی سلولی و همورال می‌شوند. تکنیک تفنگ ژنی برای انتقال هورمون رشد انسان به درون اپیدرم موش‌ها استفاده شده است. کراتینوسیت‌ها و بعضی فیبروبلاست‌های پوستی تغییر یافته، که به میزان بالایی هورمون رشد انسانی تولید می‌کنند، با یک تکنیک اختصاصی برای پروتئین انسانی تشخیص داده می‌شوند. موش‌ها همچنین آنتی‌بادی IgG تولید می‌کنند. تزریق درون ماهیچه‌ای پلاسمید غالبا به تراریزش میوسیت‌ها منجر می‌شود (۳ و ۹). میوسیت‌ها فاقد بیان مولکول‌های MHC.II و مولکول‌های هم تحریکی‌اند و بنابراین انتظاری نیست که لنفوسیت‌های T را به‌طور مستقیم تحریک کنند. در عوض شروع پاسخ ایمنی احتمال دارد توسط سلول‌های دندریتیک اتفاق افتد که به‌دنبال واکسیناسیون به مکان تلقیح دی.ان.ا در پاسخ به سیگنال‌های شیمیوتاکسی یا التهابی مهاجرت می‌کنند. بنابراین در اصطلاح (القاء ایمنی) یک اثر از مکان و روش مورد استفاده برای تلقیح وجود دارد (۵ و ۸). بنابراین در تزریق از طریق ماهیچه، آنتی‌ژن به راحتی قادر نیست پاسخ ایمنی را شروع کند. زیرا میوسیت‌ها فاقد خصوصیات سلول‌های عرضه کننده‌ی آنتی‌ژن مثل: MHC.II، مولکول‌های هم تحریکی یا ترشح سیتوکین نشاندار هستند. احتمال دارد ارائه متقابل از این محل به APCs راه اصلی شروع باشد (۷). تزریق ژنی در محلول کمکی Th1 را القا می‌کند و تفنگ ژنی پاسخ Th2 را باعث می‌شود (۱۱). ولی پژوهش‌های بعدی نشان داده که تزریق ژنی مقادیر بالای دی.ان.ا، همیشه Th1 را القا نمی‌کند و تفنگ ژنی همیشه منجر به پاسخ Th2 نمی‌شود. پاسخ‌های IgG1 یا IgG1-G2 می‌توانند توسط تفنگ ژنی القا شوند. علاوه بر این یک پاسخ Th2 القا شده با تفنگ ژنی با همراهی پلاسمید واجد ژن‌های IL-2، 7 یا 12 می‌تواند به پاسخ Th1 منجر شود (۷). سلول‌های Th باعث تکامل سلول‌های T سیتوتوکسیک شده و به سلول‌های B کمک می‌کنند تا IgG1 بسازند. در حالی که سلول‌های Th2 به سلول‌های B برای تولید IgG1 علامت می‌دهند. سلول‌های T کمکی با فراهم کردن کمک در فرم سیتوکین به سلول‌های B و سلول‌های T سیتوتوکسیک، عملکرد دارند. تزریق دی.ان.ا در یک غلظت مناسب نمک به‌صورت‌های: درون ماهیچه‌ای (i.m.)، درون پوستی (i.d.)، درون رگی (i.v.)، درون فولیکولی (تیروئید) و اپیدرمی و دی.ان.ا پلاسمید انجام می‌شود و دی.ان.ا توسط روش پینوسیتوز

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]

به‌وسیله‌ی سلول‌ها جذب می‌شود. یک سد حفاظتی که توسط آستر موکوسی فراهم می‌شود، IgA ترشحی است و تمرکز اصلی واکسن‌های عمومی، طراحی واکسن‌هایی که برای بافت‌های موکوسی به‌کار رفته و ایمنی موکوسی را تحریک کنند (۱۱). بخاطر تحمل به آنتی‌ژن‌های توموری تلاش‌ها در حال پیشروی است تا فن‌آوری دی.ان.ا واکسن را بهینه سازد. روش‌هایی برای بهتر کردن بیان آنتی ژن، دربرگیری ادجوانت در فرمول آن‌ها یا به عنوان تنظیم کننده ایمنی برای بهتر کردن ایمنی آن‌ها و استفاده از نسل جدید روش‌های انتقال، تحت بررسی گسترده است. احتمال دارد این واکسن‌ها در ترکیب با دیگر تنظیمات درمانی به‌کار روند. این رویکرد که واکسن ممکن است پاسخ‌های بعدی به اشعه درمانی را افزایش دهد و این‌که برخی مواد شیمی درمانی بالاخره پاسخ به واکسن‌ها را افزایش می‌دهند به خوبی درک شده است. وقتی پلاسمید به پوست یا ماهیچه تلقیح می‌شود، آنتی‌ژن توسط MHC.I به میوسیت‌ها و کراتینوسیت‌ها ارائه می‌شود. سیتوکین‌هایی مثل اینترفرون گاما، بیان MHC.II را روی این سلول‌ها القا می‌کنند و آن‌ها را قادر می‌سازند تا قطعات آنتی‌ژنتیک را به سلول‌های $CD4^+$ ارائه دهند. در هر حال ارائه‌ی آنتی ژن توسط APCs غیرحرفه‌ای می‌تواند سیگنال ۱ (آنتی‌ژن) را فراهم کند. اما فقط در غیاب سیگنال ۲ (سیگنال هم تحریکی) به تحمل محیطی به جای فعال‌سازی سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن منجر می‌شود. این تحمل در ایمن‌سازی افراد بالغ مشاهده نشده است. فقط یک مطالعه القا تحمل را بر پایه‌ی دی.ان.ا واکسیناسیون موش‌های نوزاد نشان داده است. در این‌جا فراوانی بالای آنتی‌ژن بیان شده روی سلول‌های فراهم کننده‌ی سیگنال ۱ در غیاب سیگنال ۲ باعث تحمل می‌شود.

فعال‌سازی ایمنی ذاتی، با حضور توالی‌های دی‌نوکلئوتید CpG هیپومتیله یا غیرمتیله و موتیف‌های ویژه‌ی اطراف آن در پلاسمید باکتریایی انجام می‌شود. که نتیجه‌ی آن تولید سیتوکین‌هایی شامل اینترلوکین ٦، ۱۲، ۱۸، فاکتور نکروز تومور آلفا، اینترفرون‌های آلفا، بتا، گاما و جهت‌گیری پاسخ سلول‌های $T\ CD4^+$ به سمت غالبیت Th1 هست (۸).

واکسن‌های ژنتیکی به تیترهای بالارونده منجر می‌شوند که نقطه اوج آن ۱۲–۸ هفته بعد از ایمن‌سازی است، و برای چندین ماه پایدار می‌مانند. همین که یک پاسخ B.cell شروع می‌شود، تداوم آنتی‌ژن کد شده با وکتور، تمایل به ذخیره‌ی آن در فرم کمپلکس‌های ایمنی روی سلول‌های دندریتیک دارد. چنین کمپلکس‌هایی وقتی که تیتر آنتی‌بادی کاهش می‌یابد، آزاد می‌شوند و باعث فعال‌سازی بیشتر سلول‌های B حافظه‌ای می‌شوند. سطح آنتی‌بادی ممکن است با دومین تزریق بیشتر افزایش یابد (٦).

دی.ان.ا واکسیناسیون، سریع‌ترین زمینه‌ی در حال رشد در فن‌آوری واکسن، به دنبال گزارش‌هایی در آغاز دهه ۹۰ می‌باشد که دی.ان.ا پلاسمید یک پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن کد شونده با پلاسمید را القا می‌کند. برخی این روش موفق را به عنوان یکی از مهم‌ترین یافته‌ها در تاریخ ویروس شناسی قلمداد نموده‌اند. در هر حال دی.ان.ا واکسیناسیون در بسیاری از موارد با بازده ضعیف روبرو شده، بنابراین راهکارهایی برای بهتر کردن پاسخ‌های ایمنی القایی با واکسن‌های ژنتیکی به‌ویژه دی.ان.ا واکسن‌ها تکامل یافته است.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]

پذیرش سریع واکسن‌های ژنتیکی، به علت مزیت‌های بسیاری است که این واکسن‌ها نسبت به واکسن‌های مرسوم (سنتی) دارند. در هر حال بازده این واکسن‌ها در بسیاری از سیستم‌ها راضی کننده نبوده است. در نتیجه می‌توان گفت که این واکسن‌ها یک روش قابل دوام نسبت به واکسن‌های معمولی نیستند و هرگز جایگزین آن‌ها نخواهند شد. در عوض قادرند بسیاری از مشکل‌های مرتبط با واکسن‌های بر اساس پروتئین نوترکیب مثل قیمت بالای تولید، مشکل در تصفیه و تخلیص، فولدینگ نامناسب آنتی ژن و القاء ضعیف سلول‌های $T\ CD8^{+}$ را حل کنند (۷).

پژوهش‌های اولیه نشان داده که دی.ان.ا واکسن‌ها با برهمکنش با رسپتور TOLL ۹ مانند (TLR9) روی سلول‌های APCs، سیستم ایمنی را تحریک می‌کنند. ولی چون دی.ان.ا واکسن‌ها در موش‌های $TLR^{-/-}$ به‌طور معمول عمل می‌کنند، این نشان از درگیری رسپتورهای اضافی است. بنابراین نقش TLR9 به عنوان ادجوانت در پریمات‌ها پیچیده‌تر می‌شود (۵ و ۸).

با افزایش فواصل بین ایمن‌سازی، استفاده از پروموتورهای قوی، همچنین توالی‌های دیگری چون اینترون‌ها، افزایش‌گرها و سیگنال‌های پلی‌آدنیلاسیون، می‌توان انتقال دی.ان.ا واکسن را بهینه کرد و برای بهتر کردن خاصیت ایمنی‌زایی یک آنتی‌ژن کد شده توسط یک واکسن ژنتیکی، توالی‌های عملکردی مثل دمین درون سلولی یا توالی‌های تراغشایی می‌توانند حذف شوند. آنتی‌ژن‌ها می‌توانند برای مسیرهای پردازش کمپلکس سازگاری نسجی کلاس I یا II هدف‌گیری شوند و اپی‌توپ‌های ایمن‌زای غالب از آنتی‌ژن‌ها می‌توانند به عنوان مینی‌ژن بیان شوند یا درون قسمتی نامرتبط، اما توالی مرکزی فوق‌العاده ایمونوژنیک، مخفی شوند. این به‌ویژه در مواردی مفید است که پروتئین‌های با طول کامل به عنوان واکسن مناسب نیستند یا سمی بوده یا سرکوب‌گر سیستم ایمنی هستند و بالاخره توالی‌های راهنمای شبکه آندوپلاسمی می‌توانند به مینی‌ژن متصل شوند. این توالی‌ها هدف گیری آنتی‌ژن را به شبکه آندوپلاسمی تسهیل می‌کنند. اپی‌توپ‌های کمکی مثل آنتی‌ژن هسته‌ای هپاتیت B، می‌تواند سلول‌های B را فعال کند و پاسخ‌های قوی سلول‌های T را با اضافه نمودن آن‌ها به واکسن‌های دی.ان.اایی بر علیه هپاتیت محدود کند (۷).

پاسخ ایمنی به دی.ان.ا واکسن‌ها، می‌تواند توسط مهندسی ژنتیک آنتی‌ژن به منظور تسهیل ارائه آن‌ها به سلول‌های B و T افزایش یابد. علاوه براین، پاسخ ایمنی می‌تواند توسط ادجوانت‌های مرسوم که جذب دی.ان.ا به درون سلول‌ها را تسهیل می‌کنند، تنظیم شود (٦). ادجوانت‌ها همیشه برای واکسن‌هایی که پروتئین خالص شده را استفاده می‌کنند، نیاز می‌باشند و اگر چه محرک طبیعی ایمنی ذاتی از توالی‌های CpG وجود دارد، فعالیت ادجوانت اضافی می‌تواند مفید باشد. به‌طور مثال اضافه کردن نمک‌های آلومینیم ساده که با واکسن‌های معمولی استفاده می‌شوند، به دی.ان.ا واکسن‌ها، می‌تواند عملکرد را بهتر کند (۸). دی.ان.ا پلاسمید بدون ادجوانت، به‌علت وجود توالی‌های محرک ایمنی درون دی.ان.ا قادر است پاسخ‌های ایمنی قوی را علیه آنتی‌ژن کد شده به میزان قابل ملاحظه‌ای القا کند.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]

توالی‌های CpG مونوسیت‌ها، سلول‌های NK، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های B را در یک روش وابسته به آنتی‌ژن فعال می‌کنند (۷). مولکول‌های هم‌تحریکی مثل B.7-1/B.7-2 برای افزایش تظاهر آنتی‌ژن نیز تشخیص داده شده‌اند. از آن‌جا که بعضی پروتئین‌ها به‌طور معمول در قسمت‌های مختلف شبکه آندوپلاسمی قرار گرفته‌اند، ممکن است قادر نباشند تاخوردگی پیدا کنند و در نهایت آنتی بادی را القا کنند. برای القا سلول‌های T سیتوتوکسیک پیش‌برد بیان به سیتوزول برای دسترسی به پروتئوزوم منطقی است.

انتقال همزمان سیتوکین‌ها به‌صورت پروتئین یا دی.ان.ا بررسی شده است. اما مشکلی که وجود دارد این است که این مولکول‌های عمل کننده‌ی کوچک در نقاط زمانی اختصاصی سنتز می‌شوند و تولید مداوم آن‌ها در محل تزریق، ممکن است مطلوب نباشد. علاوه براین، دی.ان.ا واکسن‌ها اجازه ادغام ژن‌های کد کننده‌ی مولکول‌های فعال کننده را به توالی کد کننده آنتی‌ژن می‌دهند. بنابراین ژن‌های ادغامی می‌توانند واکسن‌های منفردی تولید کنند که عملکرد چندگانه دارند. پروتئین‌های ادغامی شامل سیتوکین‌ها، کموکین‌ها، رسپتورهای Fc یا آنتی‌بادی برای رسپتورهای اختصاصی با اتصال به APCs عمل می‌کنند و هدف از ادغام، افزایش سطح ایمنی ذاتی علیه آنتی ژن تومور و هدایت پاسخ ایمنی است (۸). سیتوکین‌ها بعلاوه کموکین‌های کدشونده توسط دی.ان.ا پلاسمید یا دی.ان.ای مکمل، مورد استفاده برای مطالعه، پاسخ ایمنی القا شده توسط دی.ان.ا واکسن را تنظیم یا افزایش می‌دهند. برای فعال کردن سلول‌های T، APCs دو سیگنال را به سلول‌های T انتقال می‌دهند. یک سیگنال از کمپلکس MHC–پپتید به رسپتور سلول T و سیگنال دوم از طریق مولکول هم‌تحریک که شاید مهم‌ترین و شناخته شده‌ترین آن B7 است انتقال می‌یابد.

مولکول‌های B7.1 و B7.2 روی APCs حرفه‌ای و یک تنوع دیگر از بافت‌ها بعد از در معرض قرارگیری با سیتوکین‌های التهابی، تولید می‌شوند. هر دو مولکول B7 به CD28 (لیگاند همیشگی سلول‌های T) بعلاوه CTLA4 (یک لیگاند بیانی برای فعال‌سازی T) متصل می‌شوند. B7.1 پاسخ‌های آنتی‌بادی اولیه و ثانویه را از بین می‌برد. در حالی که B7.2 فقط پاسخ‌های آنتی‌بادی اولیه را مهار می‌کند. بیان افتراقی B7.1 و B7.2 روی APC می‌تواند به علت اختلافاتی در فنوتیپ سلول Th باشد. بعضی پژوهشگران با این چالش روبرو شدند که آیا B7.1 و B7.2 به‌عنوان محرک‌های بعدی تولید IL-2 و بقا Tcell هستند که در تحریک سلول‌های T اولیه درگیر نیستند؟ در بعضی مطالعات دی.ان.ا واکسیناسیون با B7.2 نسبت به B7.1 نتایج مفید و بهتری می‌دهد (۷). سلول‌های ارائه کننده‌ی آنتی‌ژن شامل ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک، برای تولید اغلب پاسخ‌های ایمنی ضروری هستند. نقطه‌ی مرکزی عملکرد APC پردازش و تظاهر پپتید ایمونوژنیک از پروتئین‌های آنتی‌ژنیک است. APCs غیرحرفه‌ای مثل میوسیت‌ها و کراتینوسیت‌ها، در تلقیح‌های تزریق ژنی و تفنگ ژنی عمل نمی‌کنند. بلکه APCs حرفه‌ای مثل سلول‌های مشتق از مغز استخوان به عنوان APCs در طی تلقیح تزریق ژنی و تفنگ ژنی بکار می‌روند (۱۱).

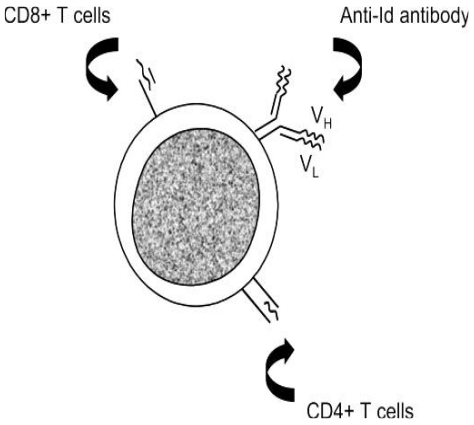
رسپتورهای TOLL مانند، درگیر در ایمنی ذاتی،

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]

دستکاری این مسیر در برابر سرطان را آسان می‌کنند. پروتئین‌های شوک حرارتی همچنین قادرند ایمنی ذاتی را فعال کنند. بعلاوه آنتی‌ژن را به سلول‌های ارائه کننده‌ی آنتی‌ژن تحویل دهند (۸).

در لنفوم سلول‌های B، Ig روی سطح سلول بیان می‌شود، که مناطق متغیر آن اهداف اختصاصی برای شناسایی آنتی‌بادی یا سلول‌های T است (شکل ٤). اگر چه Ig ایدیوتیپیک متصل به غشاء است، پپتیدهای مشتق شده‌ی ایدیوتیپیک در ارتباط با کمپلکس سازگاری اصلی II تظاهر می‌یابند و می‌توانند توسط سلول‌های $T\ CD4^+$ هدف‌گیری شوند. پپتیدهای ایدیوتیپیک همچنین ممکن است در ارتباط با کمپلکس سازگاری اصلی I تظاهر یابند. اما توالی برش قرار گرفته برای اتصال روی پپتیدهاست که بین هر تومور سلول B برای القا سلول‌های $T\ CD8^+$ برای واکسن‌های درمانی در افراد انسانی متفاوت است.



شکل ۴- آنتی‌ژن Ig هدف Id بر سطح سلول‌های b بدخیم بیان می‌شود. Id Ig یک آنتی‌ژن اختصاصی گلونوتیپیک تومور است که به‌عنوان گلیکوپروتئین سطح سلولی قابل دسترس برای حمله‌ی آنتی‌بادی بیان می‌شود. پپتیدهای Id همچنین می‌توانند در شکاف مولکول‌های MHC رده یک یا دو بیان شوند. بنابراین آن‌ها می‌توانند به ترتیب توسط سلول‌های $CD8^+$ یا $CD4^+$ شناسایی شوند.

در مورد سرطان نه تنها واکسن‌های اختصاصی اپی‌توپ می‌توانند سطوح بالای CTL را القا کنند، بلکه همچنین اپی‌توپ‌ها توسط سلول‌های توموری پردازش و تظاهر یافته‌اند.

هم اکنون استفاده از دی.ان.ا واکسن‌های دقیق برای مهار اغلب تومورهای موشی کشنده عملی است، حتی در یک برنامه‌ی درمانی که در آن زمان کمی برای فعال کردن ایمنی وجود دارد. همچنین فعال‌سازی ایمنی از مجموعه‌ی قابل تحمل شگرفی عملی است. اما برای کاربرد پزشکی کاهش تومور به کمترین حد ممکن مطلوب است. ایمن‌سازی بایستی در حال حاضر وسیله‌ای برای برداشت بیماری باقی‌مانده و بررسی مداوم آن برای سلول‌های توموری ایجاد شده باشد (۸). سهولت دستورزی ژنتیکی دی.ان.ا واکسن‌ها، نه تنها استفاده از آن‌ها را به عنوان واکسن، بلکه حتی به عنوان ابزار تحقیقی برای ایمنی شناسان و میکروب شناسان فراهم نموده است (٦).

دی.ان.ا واکسن‌ها، حاملان ساده برای انتقال در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) و تولید آنتی‌ژن هستند (۵). دی.ان.ا واکسن‌ها چندین مزیت نسبت به واکسن‌های

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]

مرسوم دارند: مطالعات کلینیکی نشان داده که آن‌ها بهتر تحمل می‌شوند و یک طیف کامل از پاسخ‌های ایمنی شامل سلول‌های T سیتوتوکسیک که توسط واکسن‌های پروتئینی القا نمی‌شوند را القاء می‌کنند. همچنین پاسخ‌هایی با دوره‌ی طولانی مدت فراهم می‌کنند. آن‌ها ادجوانتشان را در شکل توالی‌های CpG باکتریایی هیپومتیله یا غیر متیله فراهم می‌کنند، که با فعال‌سازی ایمنی ذاتی منجر به یک پاسخ ایمنی اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود (٦). دانشمندان نشان داده‌اند که دی.ان.ا واکسن‌ها پاسخ ایمنی را به یک تنوع از آنتی‌ژن‌های ویروسی، باکتریایی و انگلی القا می‌کنند. علاوه بر این در درمان بیماری‌های آلرژیک، خود ایمن و مدل‌های توموری بازده خوبی نشان داده‌اند (٦).

جدول ١- مقایسه انواع واکسن‌ها (۶).

	Attenuated pathogen	Inactivated pathogen	Live recombinant vector	Protein vaccine	Peptide vaccine	DNA vaccine
Antibody response	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Antibody rise	fast	fast	fast	fast	fast	slow
CTL induction	yes	no	yes	no	variable	yes
T helper induction	yes	yes	yes	yes	yes	yes
Complete antigen repertoire	yes	yes	no	no	no	possible
Immune response(s) to the vaccine carrier	no	no	possibly	no	no	no
Duration of response	long	short	long	short	short	long
Number of required vaccine doses	one	multiple	multiple	multiple	mulitple	one or more
Safety (especially for pregnant and immuno-comprised individuals)	no	yes	no	yes	yes	probably
Risk of reversion	yes	no	yes	no	no	no
Impaired efficacy in the presence of maternal antibodies	yes	yes	yes	yes	yes	no
Ease of production	variable	difficult	difficult	difficult	difficult	easy
Cost	variable	expensive	expensive	expensive	expensive	inexpensive

هنوز راه‌های زیادی برای بهینه‌سازی طرح واکسن، فعال‌سازی و انتخاب آنتی‌ژن‌های هدف مناسب، بهتر کردن به‌کارگیری ایمنی و فن‌آوری انتقال وجود دارد. با این‌حال در سال‌های بعد یک شمار فزاینده‌ای از دی.ان.ا واکسن‌ها وارد مراحل پیشرفته‌تر مطالعات انسانی خواهند شد، که هدف آن‌ها استقرار به‌عنوان محصولات پزشکی واقعی است.

عوامل درمانی متشکل فرمولاسیون بهینه‌ی واکسن، با ترکیباتی از عوامل ایمنی درمانی و راهکارهای انتقال می‌تواند به بیمارانی که از سرطان غیرقابل درمان رنج می‌برند، امیدواری دهد. در حالی‌که درمان‌های استاندارد جاری نمی‌توانند به تنهایی فرد را درمان کنند (٦).

تا زمانی که همه افراد جمعیت واکسینه نشوند و آن‌هایی که واکسینه شده‌اند، حفاظت نشوند، پاسخ‌های ایمنی حفاظتی باید قادر باشد انتقال توسط واکسن‌ها را برای کمک به‌حفاظت جامعه محدود کند. علاوه براین حفاظت باید در غیاب انتقال پایدار باشد، تا از ورود دوباره پاتوژن به جمعیت هدف جلوگیری کند. فن‌آوری باید خیلی مطمئن و ایمن باشد تا یک شمار از آنتی‌ژن‌های مشخص را از یک نمونه پاتوژن تظاهر دهد و حفاظت بر ظهور واریانت‌های جدید یا

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]

موتانت‌های فراری و یک اثر درمانی مطلوب در طیف گسترده‌ای از زمینه‌های ژنتیک انسانی فراهم کند (۹).

شماری از عوامل برای دریافت دی.ان.ا واکسن‌ها شرکت می‌کنند. پژوهش‌های انجام شده تا به‌حال نشان داده که پروتئین‌های ویروسی تولید شده توسط دی.ان.ا که خاصیت آنتی‌ژنی دارند، خیلی مشابه پروتئین‌هایی هستند که در طی آلودگی به‌طور طبیعی تولید می‌شوند. علاوه بر این ایمن‌سازی توسط انتقال مستقیم در شرایط زنده با دی.ان.ا پلاسمید یک وسیله کافی فراخواندن لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک می‌باشد. این لنفوسیت‌ها، پپتیدهای ۱۱-۹ آمینواسیدی را در طول مولکول MHC.I شناسایی می‌کنند. بنابراین دی.ان.ا واکسن‌ها می‌توانند به عنوان راهکارهایی برای زنده نگهداشتن واکسن‌های ویروس، جایی که استفاده از یک عامل تضعیف شده می‌تواند مورد بحث باشد، مثلا در مورد HIV استفاده شوند (۹).

فهرست منابع

References

1. Letvin, N.L., 2005. Progress toward an HIV vaccine. *Annu. Rev. Med.*, *56*, pp.213-223.

2. Rice, J., Ottensmeier, C.H. and Stevenson, F.K., 2008. DNA vaccines: precision tools for activating effective immunity against cancer. *Nature Reviews Cancer*, *8*(2), p.108.

3. Kutzler, M.A. and Weiner, D.B., 2008. DNA vaccines: ready for prime time? *Nature Reviews Genetics*, *9*(10), p.776.

4. McDonnell, W.M. and Askari, F.K., 1996. DNA vaccines. *New England Journal of Medicine*, *334*(1), pp.42-45.

5. Fioretti, D., Iurescia, S., Fazio, V.M. and Rinaldi, M., 2010. DNA vaccines: developing new strategies against cancer. *BioMed Research International*, *2010*.

6. Leitner, W.W., Ying, H. and Restifo, N.P., 1999. DNA and RNA-based vaccines: principles, progress and prospects. *Vaccine*, *18*(9-10), pp.765-777.

7. Kowalczyk, D.W. and Ertl, H.C.J., 1999. Immune responses to DNA vaccines. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, *55*(5), pp.751-770.

8. Stevenson, F.K., Ottensmeier, C.H., Johnson, P., Zhu, D., Buchan, S.L., McCann, K.J., Roddick, J.S., King, A.T., McNicholl, F., Savelyeva, N. and Rice, J., 2004. DNA vaccines to attack cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(suppl 2), pp.14646-14652.

9. Donnelly, J.J., Ulmer, J.B., Shiver, J.W. and Liu, M.A., 1997. DNA vaccines. *Annual review of immunology*, *15*(1), pp.617-648.

10. Luxembourg, A., Hannaman, D., Ellefsen, B., Nakamura, G. and Bernard, R., 2006. Enhancement of immune responses to an HBV DNA vaccine by electroporation. *Vaccine*, *24*(21), pp.4490-4493.

11. Feltquate, D.M., 1998. DNA vaccines: vector design, delivery, and antigen presentation. *Journal of cellular biochemistry*, *72*(S30–31), pp.304-311.

12. Gurunathan, S., Klinman, D.M. and Seder, R.A., 2000. DNA vaccines: immunology, application, and optimization. *Annual review of immunology*, *18*(1), pp.927-974.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-12-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]

DNA Vaccines and immune response

Somayeh Taghavaei*, Amir Mousavi
*Ph.D. Student of National Institute of Genetics and Biotechnology, Tehran, Iran
Associate Professor of National Institute of Genetics and Biotechnology, Tehran, Iran

s_taghvaei@nigeb.ac.ir

Abstract
DNA vaccines may be safer than of some live virus vaccines. Largely Immune response to the vaccine antigen correlates with expression level which is directly based on transient transfection of cells in vitro measured DNA vaccines into muscle or skin inoculated with a syringe or a device such as a gene gun. DNA uptake by cells Followed by a pathogenic gene transcription and translation and subsequent immune response of antibodies (Ab), helper T cells (Th) and cytotoxic T lymphocytes (CTL) to follow the DNA vaccine are used for immunization against a variety of diseases, including viral infections, bacterial, parasitic, allergic, autoimmune and cancer. In some studies, DNA vaccines express multiple antigens. Even with this, the immune system is induced. Combinational vaccines increase protection against a single pathogen or protection against a range of infectious agents is induced by DNA vaccine. The aim of DNA vaccination development and improvement of effective strategies against effective infectious agents and tumors of the previous unifie.
Key Words: DNA vaccine, T helper cells, T cytotoxic cells, Transformed.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1396.10.4.9.4]