

مجله ایمنی زیستی

دوره ۱۴، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۰

ISSN الکترونیکی، ۲۷۱۶-۹۸۰۴ ISSN چاپی ۲۷۱۷-۰۶۳۲

مطالعه نقش ادجوان‌های زیستی در افزایش پتانسیل القای پاسخ‌های ایمنی با واکسن‌ها



نوع مقاله: مروری [20.1001.1.27170632.1400.14.4.3.6](https://doi.org/10.27170632.1400.14.4.3.6)

سینا سلیمانی

استادیار، موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران

s.soleimani@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۸/۰۹، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۲/۱۸

صفحه ۹۰-۶۹

چکیده

بسیاری از واکسن‌ها از جمله واکسن‌های کشته و واکسن‌های نسل جدید (نوترکیب و ژنی) به دلیل اثرات ایمنی‌زایی پایین آنتی‌ژن‌های موردنظر، نیاز به ترکیباتی تحت عنوان ادجوان دارند تا ضمن افزایش آنتی‌ژنیسیته واکسن و تثبیت اثرگذاری آن، تحریک مناسب سیستم ایمنی انجام شده تا منجر به ایجاد پاسخ‌های ایمنی شود. ترکیبات زیادی به این منظور از سال‌ها قبل در واکسن‌ها استفاده می‌شوند که قدیمی‌ترین آنها، نمک‌های آلوم هستند که در بسیاری از واکسن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. عوارض جانبی بسیاری از ترکیبات سنتتیک که به‌عنوان ادجوان استفاده می‌شوند، باعث شد تا مطالعات جدید به سمت طراحی و معرفی ترکیباتی سوق داده شود که فاقد این اثرات جانبی بوده و بتوانند القای پاسخ‌های ایمنی را افزایش دهند. این ترکیبات تحت عنوان ادجوان‌های زیستی (بیوادجوان‌ها) شناخته می‌شوند که به دلیل اینکه از پپتیدهای میزبانی هستند فاقد اثرات جانبی بوده و نتایج خوبی به همراه دارند. در این مقاله در پی مرور کلی بر ادجوان‌ها، مکانیسم عملکرد آنها و همچنین انواع ادجوان‌های موجود در صنعت واکسن‌سازی دنیا، انواع ادجوان‌های زیستی، ساختمان و اثرات آنها مورد بحث قرار می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: ایمنی، پروتئین، فناوری‌های نوین، واکسن، ادجوان.

مقدمه

با وجود این که سال های زیادی از طراحی واکسن ها می گذرد اما هم چنان تلاش برای ساخت واکسن های مؤثرتر و بی خطرتر ادامه دارد. در این رابطه روش های زیادی مورد بررسی قرار گرفته است. یکی از این روش ها این است که برای افزایش کارایی واکسن ها باید از ترکیباتی استفاده کرد که سبب بالا بردن پیام های حفاظتی سامانه ایمنی و تحریک هرچه بیش تر آن شود. این ترکیبات تحت عنوان ادجوان، میزان آنتی ژنسیته آنتی ژن مورد نظر در واکسن یا به عبارت دیگر اثربخشی واکسن را به طور موفقیت آمیزی بالا می برند. ادجوان در سال ۱۹۲۰ میلادی از مشاهدات Ramon و همکاران شکل گرفت. آنها متوجه شدند در اسب هایی که یک آبسه در محل تزریق توکسوئید دیفتری در آنها شکل گرفته بود، تیترهای آنتی بادی اختصاصی تری ایجاد شد. پس از سالها مشخص شد که آبسه ایجاد شده به وسیله تزریق مواد نامرتبط با توکسوئید دیفتری، پاسخ ایمنی را در مقابل توکسوئید افزایش می دهد (Roman et al. 1926).

ادجوان ها با فعال سازی سلول های عرضه کننده آنتی ژن (antigen presenting cells; APCs) و افزایش تحویل آنتی ژن به آنها سبب هدایت آنها

به سمت مولکول های کمپلکس سازگاری بافتی (major histocompatibility complex; MHC) و تولید بیشتر سائتوکاین ها، بالا بردن پیام های حفاظتی سامانه ایمنی و برانگیخته شدن هرچه بیشتر و افزایش پاسخ های ایمنی می شوند (Awate et al. 2013).

طراحی و توسعه ادجوان ها برپایه بی خطر بودن و قدرت اثربخشی آنها، آگاهی داشتن از مسیرهای عملکردی، نوع سلول های فعال شونده از سامانه ایمنی ذاتی و اکتسابی و توان ایجاد خاطره ایمنی قوی استوار است. یکی از مهم ترین عملکردهای ادجوان ها شناسایی آنتی ژن توسط سلول های دندریتیکی و تحویل آن به سلول های T است (Hesse et al. 2014; Johnson et al. 2000). در سال ۱۹۳۶ Freund یک امولسیون از آب و روغن معدنی شامل مایکوباکتریوم کشته را که یکی از قوی ترین ادجوان های شناخته شده تحت عنوان ادجوان کامل فروند (Freund's complete adjuvant; FCA) است، تهیه کرد (Stuart Harris et al. 1937).

علی رغم اینکه این ادجوان یک ادجوان استاندارد طلایی است ولی باعث واکنش های موضعی حادی می شود که برای انسان سمی است. امولسیون روغن در آب بدون اضافه کردن مایکوباکتریوم

"سلیمانی، مطالعه نقش ادجوان‌های زیستی در افزایش پتانسیل القای پاسخ‌های ایمنی با واکسن‌ها"

برای ساخت ادجوان‌های مؤثرتر با تکیه بر فناوری‌های نوین ادامه دارد.

ادجوان‌ها در واکسن

در روند آغاز پاسخ‌های ایمنی اکتسابی و القای آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، استفاده از ادجوان‌هایی که سبب افزایش ایمنی‌زایی آنتی‌ژن می‌شوند بدون آن‌که اثرات جانبی برای میزبان دربر داشته باشند، یک ایده نوین برای ارتقا سطح توانمندی واکسن‌های غیرفعال و نسل جدید واکسن‌ها است. بنابراین در ارایه اثربخشی مطلوب برای جمعیت هدف، انتخاب ادجوان همانند انتخاب آنتی‌ژن در فرمولاسیون واکسن بسیار مهم است (Lima et al. 2004; Petrovsky et al. 2004). توسعه ابزار تحلیلی جدید این امکان را فراهم می‌کند که درک عمیق تری از سازوکارهای ادجوان‌ها در القاء پاسخ ایمنی قوی داشته باشیم. بنابراین ادجوان‌های جدید با این رویکرد طراحی می‌شوند که خود یک القاکننده پاسخ ایمنی باشند و ایمنی را در مسیر تحریک هر دو نوع ایمنی سلولی و ایمنی هومورال پیش برند (Weiner et al. 1997; Soleimani et al. 2015).

به‌طور کلی مشخص شده است که چندین ترکیب سنتتیک و طبیعی فعالیت ادجوانی دارند. اگرچه تعداد مشخصی از ترکیبات به‌طور مشخصی

به‌عنوان ادجوان ناقص فروند (Freund's in complete adjuvant; FIA) شناخته شده است که سمیت کمتری داشته و در فرمولاسیون واکسن‌های انسانی مورد استفاده قرار می‌گیرد (Ribi et al. 1984).

در سال ۱۹۵۰ جانسون و همکاران دریافتند که لیپوپلی‌ساکاریدهای باکتری‌های گرم منفی فعالیت ادجوانی نشان می‌دهند و نیز لیپوپلی‌ساکاریدهای سم‌زدایی‌شده یا ترکیبات مرتبط از قبیل لیپید A هم دارای این فعالیت هستند (Johnson et al. 1950). در سال ۱۹۷۴ Ellouz و همکاران، di peptide muramyl (MDP) را به‌عنوان یک ترکیب مایکوباکتریایی با فعالیت ادجوانی تشخیص دادند (Ellouz et al. 1974).

در مورد واکسن‌هایی مثل واکسن آنفلوانزا و واکسن کرونا ایمنی‌زایی ضعیف، یک مانع بزرگ در ایجاد پاسخ سریع به یک ویروس در حال ظهور است، به‌طوری‌که دزهای بالاتری از آنتی‌ژن در هر سری واکسیناسیون موردنیاز است، لذا استفاده از یک ادجوان مناسب در این قبیل واکسن‌ها از اهمیت خاصی برخوردار است (Liang et al. 2020). با گذشت بیش از ۹۰ سال از استفاده نمک‌های آلوم به‌عنوان افزایش‌دهنده ایمنی‌زایی واکسن‌های غیرفعال، همچنان تلاش

ماکروفاژها است. از این محل ذخیره آنتی ژن به آرامی آزاد می شود و به طور ثانویه منجر به واکنش التهابی موضعی در محل تزریق می شود. به علاوه ادجوان می تواند از طریق اتصال به آنتی ژن و تحریک و تکثیر لنفوسیت های T و فعالیت ماکروفاژها و تشدید فعالیت فاگوسیتی این سلول ها، موجب تشدید و تقویت خاصیت ایمنی زایی آنتی ژن شود (Petrovsky et al. 2004).

ادجوان ها از طریق مکانیسم های مختلفی عمل می کنند (شکل ۱). ادجوان هایی مثل آلوم و امولسیون هایی مثل MF59® به عنوان سیستم های عرضه عمل می کنند به گونه ای که با ایجاد محل هایی، آنتی ژن ها را در محل تزریق به دام می اندازند و به منظور تداوم تحریک سیستم ایمنی باعث می شوند که عرضه آنتی ژن به آهستگی انجام شود. این ادجوان ها حضور آنتی ژن را در محل تزریق تحریک کرده و به کارگیری و فعالیت سلول های عرضه کننده آنتی ژن را افزایش می دهند (Awate et al. 2013).

ادجوان های ریزذره مثل آلوم، توانایی اتصال آنتی ژن ها را، به ذرات چند مولکولی دارند تا جذب به وسیله سلول های عرضه کننده آنتی ژن تحریک شود. بعضی از ادجوان ها توانایی عرضه آنتی ژن به وسیله کمپلکس سازگاری بافتی را

قدرتمندتر از آلوم هستند، سمیت مهم ترین مشکل جهت معرفی بسیاری از این ادجوان ها برای استفاده در انسان هستند. توسعه ادجوان ها برپایه دو عامل مهم بی خطر بودن و قدرت اثربخشی آن است. در این رابطه علم بر اینکه مسیرهای عملکردی آنها و اینکه چه سلول هایی شروع کننده و پیش برنده فعالیت ادجوان هستند و اینکه می توانند ایجاد خاطره ای قوی کنند، برای طراحی و ساخت ادجوان لازم است (Lima et al. 2004).

مکانیسم عمل ادجوان ها

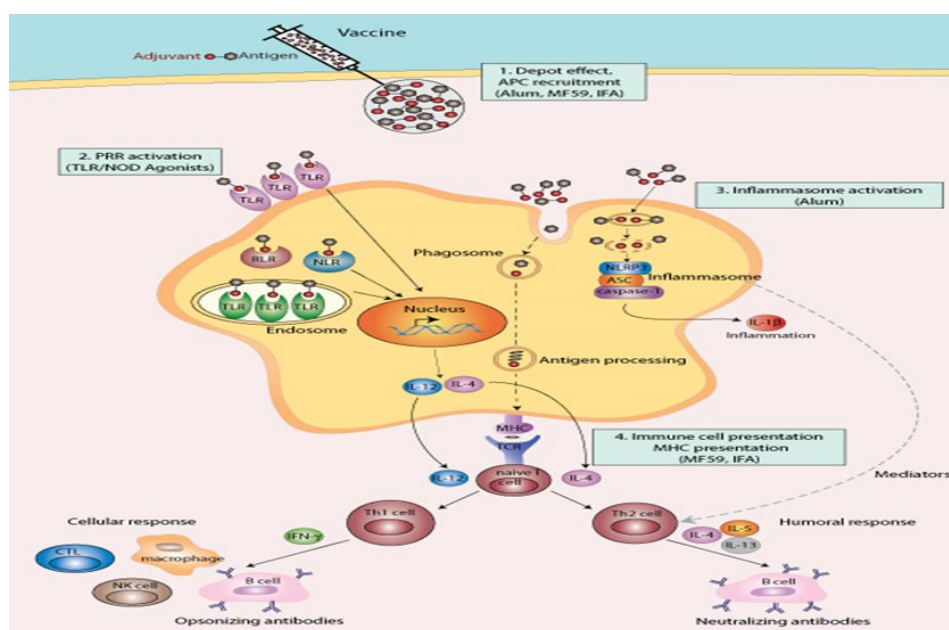
ادجوان های جدید که به تازگی طراحی شده اند علاوه بر بالا بردن میزان آنتی ژن سیتة آنتی ژن های مورد نظر در واکنش ها و مدت زمان عرضه آنتی ژن برای در دسترس بودن آنتی ژن ها، شناسایی بهتر آنتی ژن ها توسط سیستم ایمنی و تحریک بهتر سیستم ایمنی آن خود یک الفاکنده سیستم هستند و می توانند نواقص سیستم واکنشی را جبران کنند (Mohan et al. 2013; Aiyer et al. 2013).

مکانیسم عمل ادجوان ها به خوبی مشخص نیست. در حال حاضر این طور فرض می شود که محلول های آنتی ژنی که توسط ادجوان رسوب داده می شوند، در محل تزریق ایجاد تورم (granulom) می کنند، این ضایعه به طور عمده متشکل از

"سلیمانی، مطالعه نقش ادجوان‌های زیستی در افزایش پتانسیل القای پاسخ‌های ایمنی با واکسن‌ها"

عمل می‌شوند. اعضای خانواده گیرنده‌های تشخیص الگو هدف‌های بالقوه ادجوان‌ها هستند. این دسته شامل TLRs، NLRs، RLRs و CLRs هستند (Awate et al. 2013).

دارند. دیگر ادجوان‌ها به‌طور اساسی دارای لیگاندهایی برای گیرنده‌های تشخیص الگو هستند که به‌وسیله القای ایمنی ذاتی، به‌طور عمده با هدف قرار دادن سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن و در نتیجه اثر روی پاسخ‌های ایمنی اکتسابی وارد



شکل ۱- مکانیسم عمل ادجوان‌ها در برانگیختن پاسخ ایمنی اکتسابی به آنتی‌ژن‌های واکسن (Aiyer et al. 2013).

انواع ادجوان‌ها

۲- ساپونین (saponin): یک گلیکوپروتئین طبیعی است که به‌طور قابل ملاحظه‌ای میزان آنتی‌ژنیسیته واکسن را افزایش می‌دهد.
۳- ادجوان‌های امولسیون روغنی مانند ادجوان ناقص فروند و ام اف ۵۹ (MF59) که بر پایه نامحلول بودن مواد آلی در مواد غیرآلی طراحی می‌شوند و پاسخ‌های کمپلکس سازگاری بافتی را القا می‌کنند.

ادجوان‌ها بر اساس منشأ، سازوکار عملکردی، و خصوصیات فیزیکوشیمیایی به گروه‌های متفاوتی تقسیم‌بندی می‌شوند:
۱- ادجوان‌های نمک معدنی: معمول‌ترین نوع ادجوان با ایجاد پاسخ‌های Th2 قوی هستند مانند نمک آلوم.

- ۴- لیپوزوم‌ها و آرکتوزوم‌ها: لیپوزوم‌ها و زیکول‌هایی مرکب از کلسترول و فسفولیپید هستند که هم به‌عنوان ادجوان و هم به‌عنوان سامانه‌های تحویلی آنتی‌ژن‌ها و ادجوان‌ها در نظر گرفته می‌شوند و ایمنی هومورال را تحریک می‌کنند. آرکتوزوم‌ها و زیکول‌هایی هستند که از لیپیدهای قطبی آرکی (آرکی باکتر) تهیه شده و آنتی‌ژن موردنظر را به سمت هدف خاصی هدایت می‌کنند.
- ۵- ذره شبه‌ویروس (virus like particle; VLP): اغلب برای آن دسته از بیماری‌های ویروسی به کار می‌رود که به‌طور سریع و مکرر در بدن گسترش پیدا می‌کنند تا بتواند هر چه سریع‌تر آنتی‌ژن‌های سطحی آنها را بیان کند. مانند ایدز، آنفلوانزا و کرونا. حامل‌های ویروسی بسیار موثر و مفید هستند اما اثرات جانبی شدیدی دارند مثل ایجاد پاسخ ایمنی و جهش‌زایی که کاربرد آنها محدود می‌شود.
- ۶- پروتئین‌های عامل: برای آن دسته که خود عامل بیماری به‌تنهایی نتواند سامانه ایمنی را تحریک کند.
- ۷- توکسین‌ها: برای آن دسته از عوامل میکروبی استفاده می‌شود که بیماری‌های اپی‌تلیالی ایجاد می‌کنند.
- ۸- پروتئین‌های ناقل: ناقل‌های پروتئینی با اتصال به آنتی‌ژن‌ها ایمنی‌زایی آنها را تقویت می‌کنند.
- ۹- مشتقات کمپلمان: اجزا سیستم کمپلمان پستانداران مانند C3d ادجوان‌های موثری برای تحریک پاسخ‌های آنتی‌بادی هستند که با اتصال به آنتی‌ژن‌های بیگانه آنها را برای گیرنده‌های آنتی‌بادی و سلول‌های ایمنی علامت‌دار می‌کنند.
- ۱۰- ریزذرات یا نانوپارتیکل‌ها: با اتصال آنتی‌ژن به ریزذرات پلیمری میزان جذب آنتی‌ژن توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن افزایش می‌یابد. نانوذرات غیرارگانیک، نانوطلاها و نانولوله‌های کربنی سمیت کمی دارند و خواص متفاوتی را دارا هستند که آنها را برای انتقال سلولی مناسب می‌سازد. این خواص شامل، سازگاری زیستی خوب، قابلیت عامل‌دار کردن آنها، در دسترس بودن و توانایی رساندن به مولکول هدف است. نانولوله‌های کربنی یکی از انواع نانوحامل‌ها هستند که قادرند مولکول‌های زیستی شامل پپتیدها، پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و دیگر مولکول‌های کوچک که با اتصال کوالانسی و یا غیرکوالانسی به سطحشان متصل می‌شوند را به داخل سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌های مختلف منتقل کنند.
- یکی از امتیازات کلیدی نانولوله‌های کربنی در

"سلیمانی، مطالعه نقش ادجوان‌های زیستی در افزایش پتانسیل القای پاسخ‌های ایمنی با واکسن‌ها"

آنتی‌ژن‌های همراه را افزایش می‌دهند. فعالیت این ادجوان از مسیر فعال‌سازی گیرنده‌های TLRs تأثیر می‌پذیرد.

۱۳- ادجوان‌های ژنتیکی مانند الیگونوکلوئیدها که بر پایه موتیف‌های CPG غیرمتمیله طراحی می‌شوند.

۱۴- ترکیبات کاتیونیک: حامل‌های کاتیونی، لیپیدها و پلیمرها هم از دسته ترکیباتی هستند که به‌عنوان ادجوان مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما این ترکیبات می‌توانند برای سلول سمی باشند و احتیاج به تغییراتی جهت کاهش سمیت دارند.

۱۵- ادجوان‌های ایمونولوژیک: با همراهی آنتی‌ژن با ادجوان‌های ایمنی پاسخ‌های ایمنی بهتری ایجاد می‌شود زیرا ادجوان‌های ایمنی به‌عنوان عامل تحریک‌کننده ایمنی عمل می‌کنند و ایمنی‌زایی آنتی‌ژن را افزایش می‌دهند. لذا بهینه شدن ایمنی‌زایی واکسن‌های نسل جدید که مزیت‌های مهمی نسبت به واکسن‌های زنده و غیرفعال متداول دارند، نیازمند استفاده از ادجوان‌های زیستی است. این ترکیبات تنظیم‌کننده سامانه ایمنی شامل کمپلکس‌های محرک ایمنی، توالی‌های نوکلئوتیدی که قابلیت آنتی‌ژنی نیز دارند و پروتئین‌های محرک سامانه ایمنی مانند سایتوکاین‌ها هستند. سایتوکاین‌ها شامل

حوزه مهندسی زیست پزشکی (biomedical) توانایی آن‌ها برای عبور از انواع مختلف غشاهای سلولی به‌صورت غیرفعال است که به دنبال مکانیسم جابجایی که مکانیسم سوزنی نامیده می‌شود، انجام می‌شود و نیز استفاده از آن‌ها به‌عنوان حامل برای مولکول‌های گوناگون جهت تشخیص و درمان است. ایده اساسی برای استفاده از نانولوله‌های کربنی در رساندن واکسن به‌صورت اتصال یک آنتی‌ژن بدون از دست دادن ساختار فضایی آن به نانولوله است، بنابراین یک پاسخ آنتی‌بادی با اختصاصیت مناسب را ایجاد می‌کند. نکته مهم این است که همراهی نانولوله با آنتی‌ژن ایمنی‌زایی ذاتی ندارد و پاسخ ایمنی برای آنتی‌ژن ایجاد می‌شود.

۱۱- کمپلکس‌های محرک ایمنی (immune stimulating complexes; ISCOMs) محتوی ساپونین، لیپیدها، کلسترول و آنتی‌ژن هستند و با برهمکنش آبگریز بین سه ترکیب اول، کنار هم نگه داشته می‌شوند. آنتی‌ژن‌های آب‌دوست درون این کمپلکس جای می‌گیرند. این ترکیبات تنظیم‌کننده‌های سامانه ایمنی هستند.

۱۲- ادجوان‌های باکتریایی: پپتیدوگلیکان دیواره سلولی یا لیپوپلی‌ساکارید باکتری‌های گرم منفی با وجود این‌که ایمنوژن نیستند، پاسخ ایمنی علیه

اجتناب‌ناپذیر است و به دلیل عوارض جانبی متعدد ایجادشده با ادجوان‌های سنتتیک و شیمیایی، امروزه تلاش برای معرفی ادجوان‌های زیستی و همچنین استفاده از این ادجوان‌ها به‌ویژه در واکسن‌های غیرفعال و واکسن‌های نسل جدید گسترش یافته است و مطالعات زیادی در این زمینه در حال انجام است. در سال‌های اخیر ادجوان‌های زیستی مختلفی مورد مطالعه قرار گرفتند که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند (Caplan et al. 2002, Chen et al. 2012, Haller) (et al. 2007, Kobiyama et al. 2013).

ابرخانواده دینامین‌ها (dinamines)

امروزه استفاده از پپتیدهای دفاع میزبانی (host dedfence peptids; HDP) به‌عنوان ادجوان‌های زیستی مورد مطالعه قرار گرفته است. این ادجوان‌ها به‌ویژه برای استفاده در واکسن‌های دی.ان.ای مورد بررسی قرار گرفته اند. از جمله این پپتیدها دینامین‌ها هستند. دینامین‌ها شامل کلاس پروتئین‌های G یا GTPaseها (هیدرولازهایی که گوانوزین تری فسفات (GTP) را به گوانوزین دی فسفات (GDP) و فسفات کاتالیز می‌کنند)، هستند که عملکردهای ضروری در فرآیندهای سلولی متکی به بازسازی غشاء

اینترفرون‌ها، اینترلوکین‌ها به‌ویژه IL-12 و پروتئین‌های محرک سامانه ایمنی مانند هموکینین هستند. این پروتئین‌ها، القاکننده و تنظیم‌کننده ایمنی سلولی و ایمنی هومورال هستند. این گروه جدیدترین ادجوان‌های مورد مطالعه بوده و خود یک القاکننده و تنظیم‌کننده ایمنی سلولی و ایمنی هومورال هستند.

۱۶- ادجوان‌های بیولوژیکی (ادجوان‌های زیستی): این پروتئین‌ها، پروتئین‌های موجود در بدن میزبان هستند که برای محافظت بدن علیه برخی از عوامل بیماریزا تحت عنوان پپتیدهای دفاع میزبانی وارد عمل می‌شوند. شاخص این دسته از پپتیدها، پروتئین‌های Mx است که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند (Kodihalli et al. 1997; Lima et al. 2011; Wang et al. 2004).

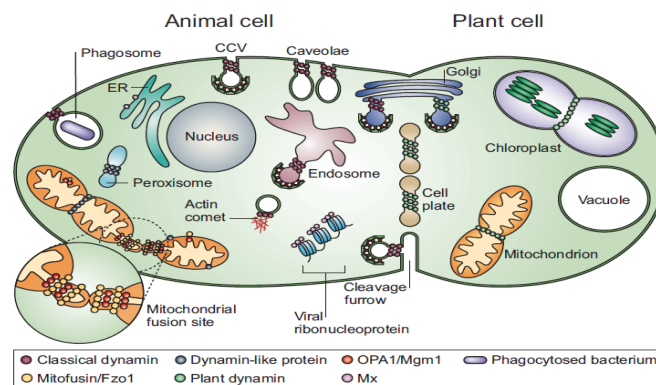
ادجوان‌های زیستی

ادجوان‌های زیستی ادجوان‌هایی هستند که چندین مسیر انتقال پیام داخلی را فعال می‌کنند و بررسی توان تحریک و القا سامانه ایمنی توسط آن‌ها، پایه تحقیقات نوین در زمینه پیشگیری و کنترل بیماری‌های عفونی و ارتقا سطح سلامت عمومی است. با توجه به اینکه استفاده از یک ادجوان مناسب برای افزایش کارآمدی بسیاری از واکسن‌ها از جمله واکسن‌های کشته و واکسن‌های دی.ان.ای

"سلیمانی، مطالعه نقش ادجوان‌های زیستی در افزایش پتانسیل القای پاسخ‌های ایمنی با واکسن‌ها"

دارند (Praefcke et al. 2004). علاوه بر دینامین‌های طبقه‌بندی شده تعدادی از پروتئین‌های وابسته به دینامین از قبیل پروتئین‌های Mx (Haller et al. 2007)، خانواده GBP/atlastin، پروتئین‌های شبه‌دینامین (Prakash et al. 2000)، پروتئین‌های شبه‌دینامین باکتریایی (bacterial dinamin like proteins;) (Low et al. 2006) (BDLPs) و EHD ATPases (Daumke et al. 2007; Praefcke et al. 2004;) (Bourne et al. 1991; Schweins et al. 1994) علاوه بر یک دامنه GTPase (G) بزرگ در ناحیه N انتهایی شامل حدود ۳۰۰ اسید آمینه، این اعضا به‌طور معمول دو دامنه اضافی دارند: دامنه میانی (MD) و دامنه GTPase effector (GED) که برای الیگومریزاسیون و تحریک فعالیت GTPase حداقل در بسیاری از اعضا از قبیل دینامین‌ها و پروتئین‌های Mx ضروری است (Kochs et al. 1992).

دیگر (2002; Ramachandran et al. 2007). اعضای ابرخانواده همچین دارای دامنه‌های اضافه دیگری به‌صورت انفرادی برای اعمال سلولی اختصاصی شان هستند (Praefcke et al. 2004). اولین دستاورد از عملکرد دینامین به مطالعه‌ای که حدود ۴۰ سال پیش بر روی *Drosophila melanogaster* انجام شد، برمی‌گردد که در اثر موتاسیون‌هایی در یک ژن ساده، یک فلجی حساس به حرارت به‌صورت فنوتیپی را نشان داد که از آن موقع به بعد Shibire نام گرفت (Grigliatti et al. 1973). در مطالعه‌ای دیگر، در حدود ۲۰ سال پیش، دینامین از مغز گوساله به‌عنوان یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول (MAP) جداسازی، تخلیص شد و نام‌گذاری شد. بعدها همین گروه از پژوهشگران ثابت کردند که دینامین فعالیت GTPase تحریک‌شونده به‌وسیله میکروتوبول دارد (Shpetner et al. 1992).



شکل ۲- اعضای ابرخانواده دینامین و جایابی داخل سلولی آنها (Praefcke et al. 2004).

پپتیدها بدون هیچ‌گونه عوارض جانبی قابلیت القای پاسخ‌های ایمنی واکسن‌ها و تثبیت این پاسخ‌ها را دارند (Pulendran et al. 2021).

پروتئین‌های Mx

پروتئین‌های Mx از دسته پپتیدهای دفاع میزبانی واسطه‌های کلیدی پاسخ ضدویروسی ذاتی القاشده به‌وسیله اینترفرون در مهره‌داران هستند (Haller et al. 2007). زمان این کشف به مطالعات ژنتیکی روی مقاومت ارثی موش‌ها به ویروس‌های آنفلوانزا به حدود ۴۰ سال پیش برمی‌گردد (Roman et al. 1926).

پروتئین‌های Mx در سلول‌های تیمار شده با اینترفرون ۱ و یا سلول‌های آلوده‌شده به ویروس به مقدار زیاد تجمع یافته و متراکم می‌شوند. بیان این پروتئین مقاومت زیاد نسبت به ویروس‌های آنفلوانزا را القاء می‌کند. اگرچه مکانسیم دقیق مقاومت القاشده توسط پروتئین Mx هنوز مشخص نیست (Kochs et al. 2002, Soleimani et al. 2015).

خاصیت ضدویروسی پروتئین‌های Mx متفاوت است و تحت تأثیر جایابی داخل سلولی پروتئین‌های انفرادی قرار می‌گیرد. به‌علاوه چندین گزارش از تقابل مستقیم پروتئین‌های Mx و اهداف مختلف ویروسی وجود دارد. پروتئین‌های

بلافاصله پس از تخلیص دینامین مغز گوساله، دینامین مغز موش (Rat) کد شده به‌وسیله cDNA جداسازی شد (Obar et al. 1990). آنالیزهای بعدی نشان داد که این cDNA دارای ۸۱ درصد تشابه توالی با Shibire است که یک نقش عملکردی سراسری برای دینامین‌های مغز نشان داد (Chen et al. 2012; Van der Blik et al. 1991). در اواسط دهه ۱۹۹۰ هنگامی که چندین ژن رمز شده برای دینامین جداسازی شدند، مشخص شد که دینامین اختصاصی نوروں نیست و ایزوفرم‌های مختلفی دارد که در بافت‌های دیگر هم توزیع شده‌اند (Urrutia et al. 1997). همچنین مطالعات روی عملکرد دینامین‌ها نشان داد که دینامین‌ها نه تنها در آندوسیتوز وابسته به کلاترین (CME) نقش ایفا می‌کنند، بلکه همچنین در بسیاری از حوادث بدشکل شدن غشایی از قبیل جوانه‌زدن کائوئولی، فاگوسیتوز و شکل‌گیری Podosome و نیز در بازآرایی اکتین و سیتوکینز دخیل هستند (Gold et al. 1999; Ochoa et al. 2002; Orth et al. 2003; Van Dam et al. 2000). در سال‌های اخیر، به دلیل ساختار این پپتیدها و همچنین عملکردشان، استفاده از آنها به‌عنوان ادجوان‌های زیستی به‌شدت مورد مطالعه قرار گرفته است. این مطالعات نشان می‌دهند که این

"سلیمانی، مطالعه نقش ادجوان‌های زیستی در افزایش پتانسیل القای پاسخ‌های ایمنی با واکسن‌ها"

فیبروبلاست‌های انسان که در معرض اینترفرون‌ها قرار گرفته بود، تشخیص داده شد که بیشتر به وسیله اینترفرون گاما بروز می‌یابد (Vestal et al. 2010).

در فعالیت ضدویروسی، GBP1 انسانی باعث مقاومت به VSV و ویروس آنسفالمیوکاردیت (EMCV) می‌شود، اگرچه اثر بازدارندگی ویروس‌های هدف توسط GBP1 نسبت به MxA انسانی بسیار ضعیف‌تر است (Anderson et al. 2004; Praefcke et al. 1999). در مجموع GBP1 همچنین یک عملکرد آنتی پرولیفراتیو (anti proliferative) در سلول‌های اپی‌تلیال دارد (Guenzi et al. 2001). با مطالعات ساختمانی GBP1 انسانی، اطلاعات ارزشمندی درباره ابرخانواده دینامین به دست آمده است اما به علت وابستگی دور نسبت به دینامین‌ها و پروتئین‌های Mx، برای توضیح مکانیسم عملکردی دینامین و MxA کافی نیستند. امروزه استفاده از این پپتیدها به دلیل اثرات ضدویروسی آنها در واکسن‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است (Reed et al. 2020).

پروتئین‌های شبه دینامین باکتریایی

اگرچه اعضای خانواده دینامین فقط در یوکاریوت‌های چند سلولی حضور دارند، مشخص

Mx در هسته تجمع پیدا می‌کنند که محل نسخه برداری و تکثیر ارتومیکسوویروس‌ها (Orthomyxoviruses) است. در این محل این پروتئین‌ها به‌طور اولیه از نسخه برداری ویروس آنفلوانزا احتمالاً از طریق تقابل Mx1 موشی و زیرواحد PB2 پلیمراز ویروس آنفلوانزا جلوگیری می‌کنند (Stranden et al. 1993). بر اساس مطالعات انجام شده برای مطالعه تأثیرات پروتئین‌های Mx به‌عنوان ادجوان به‌ویژه برای استفاده در واکسن‌های دی.ان.ای، مشخص شد که پروتئین‌های Mx توانایی القای سیستم ایمنی همراه با واکسن‌های دی.ان.ای را دارند (Soleimani et al 2017; Soleimani et al. 2015; Soleimani et al. 2015).

پروتئین‌های متصل به گوانیلات (GBPs)

پروتئین‌های متصل به گوانیلات یک گروهی از پروتئین‌های ضدویروسی هستند که به‌وسیله اینترفرون‌ها القاء می‌شوند. برخلاف پروتئین‌های Mx، GBPs اغلب در پاسخ ایمنی ناشی از اینترفرون گاما برانگیخته می‌شوند و طیف ضدویروسی و اثرگذاری متفاوتی نسبت به پروتئین‌های Mx دارند (Praefcke et al. 2004). تاکنون ۷ نوع GBP در انسان یافت شده است. GBP1 و GBP2 در اعضاء در عصاره

و از آندوزوم‌ها بازیافت می‌شوند (Caplan et al. 2002).

EHDs دارای ۴ عضو (EHD1-4) در پستانداران و یک عضو در *Caenorhabditis elegans*، *D. melanogaster* (در زوفیلا ملانوگاستر) و بسیاری از انگل‌های یوکاریوتی است. EHD2 موشی (mEHD2) میل اتصال پایینی به نوکلئوتیدها دارد و قادر به تشکیل PIP2 یا لیپوزوم‌های PS در خارج از بدن و تشکیل ساختمان‌های حلقه‌ای شکل اطراف توبول‌های لیپید است. همچنین یک فعالیت ۸ برابری تحریک هیدرولیز ATP در حضور Folch اشباع (چربی‌های به دست آمده از مغز گاو) یا لیپوزوم‌های PS دارد. ساختمان کریستالی mEHD2 متصل به یک AMP-PNP در سال ۲۰۰۷ مشخص شد (Daumke et al. 2007).

mHD2 دارای یک دامنه N انتهایی متصل به نوکلئوتید است که به دنبال یک دامنه کروی و یک دامنه C انتهایی EH در ارتباط با موتیف‌های NPF (Asn-Prophe) در پروتئین‌های مرتبط با آندوسیتوز قرار دارد. یک الیگومر mEHD2 شامل ۲۰ دimer بدون دامنه‌های EH می‌تواند ساخته شود (Daumke et al. 2007). این پروتئین‌ها نیز کاندید استفاده به عنوان ادجوان زیستی در واکسن‌ها هستند (Liang et al. 2020).

شده است که بسیاری از باکتری‌ها نیز دارای ژن‌های فرضی هستند که پروتئین‌هایی به نام پروتئین‌های شبه‌دینامین (DLPs) رمز می‌کنند که شامل دومین‌های MD، G و GED هستند (Van der Bleik. 1999).

مطالعات نشان داده‌اند که BDLP در اطراف لیپوزوم‌ها در حضور GMP-PNP الیگومریزه شده و فعالیت GTP-آزی مشابه اعضای ابرخانواده دینامین دارد. به نظر می‌رسد که جایابی سلولی BDLP به‌طور عمده در سطح سلول بوده و BDLP به تشکیل الگوهای نشان‌گذاری شده گرایش دارد. باید به این نکته نیز توجه داشت که BDLP دارای یک شکل مونومریک در غیاب نوکلئوتید در محلول است و اتصال به GDP می‌تواند باعث پیشرفت هومودیمریزاسیون آن شود. در هر دو ساختمان بدون نوکلئوتید و متصل به GDP، مولکول‌های BDLP در کریستال از طریق دومین‌های G تشکیل دimer می‌دهند و دومین G ناحیه N انتهایی ساختمان کروی دارد (Low et al. 2006).

پروتئین‌های EHD

این پروتئین‌های یوکاریوتی در آندوسیتوز وابسته به کلاترین نقش دارند (Shao et al. 2002).

"سلیمانی، مطالعه نقش ادجوان‌های زیستی در افزایش پتانسیل القای پاسخ‌های ایمنی با واکسن‌ها"

هموکینین‌ها

هموکینین (HK-1) از خانواده پروتئینی تاچی کینین است و از ژن *TAC4* رمزدهی می‌شود. این پروتئین در بافت‌های عصبی، طحال، دستگاه تنفسی و مجرای تنفسی فوقانی پستانداران و پرندگان رونویسی و بیان می‌شود (Song et al. 2012). بیشتر مطالعات بر نقش آن در تنظیم سامانه ایمنی تاکید دارند و به‌عنوان یک فاکتور رشد و یا الفاکنده فاکتور رشد در تکثیر و تمایز سلول‌های B اولیه معرفی می‌شود. این پروتئین هم‌چنین در تکامل سلول‌های T نیز نقش دارد (Chen et al. 2012; Grassin-Delyle et al. 2011; Song et al. 2012; Wang et al. 2010; Zhang et al. 2003). مطالعات نشان داده است HK-1 دارای گیرنده‌های مختلف بر روی سلول‌های متفاوت است و گیرنده‌های آن در ریه‌های انسان به میزان زیادی وجود دارد (Wang et al. 2003; Zhang Y et al. 2010). پروتئین HK-1 روی گیرنده‌های سطح سلول‌های B (BCR) اثر می‌گذارد و نقش کلیدی در فعال کردن این سلول‌ها دارد (Lupfer et al. 2013). پروتئین HK-1 سلول‌های B را به سلول‌های فولیکولار و سلول‌های مرکز زایا (germinal center) تمایز می‌دهد به همین دلیل

در تولید سلول‌های B خاطره که عمر طولانی داشته و پایدارند، اهمیت زیادی دارد. این پروتئین به‌عنوان یک کوفاکتور برای سلول‌های B خاطره عمل کرده و سبب تکثیر و تمایز آن‌ها و تولید آنتی‌بادی می‌شود (Grassin-Delyle et al. 2011; Wang et al. 2010). HK-1 دارای یک موتیف اسیدآمینوای کاملاً حفظ شده است که در ناحیه انتهای کربنه آن قرار دارد. عملکرد خاص این پروتئین در تنظیم سامانه ایمنی را به توالی Arg-Ser-Thr-Arg-Gln-Phe-Tyr-Gly-Leu-Met نسبت می‌دهند (Song et al. 2012).

در مطالعه Chen و همکاران از HK-1 به‌عنوان ادجوان برای ارزیابی پاسخ‌های ایمنی علیه ویروس هپاتیت B استفاده شده است. نتایج این بررسی بیانگر این است که این پروتئین موجب افزایش قابل ملاحظه ایمنی هومورال و ایمنی سلولی شده و میزان IgG تولیدشده علیه آنتی‌ژن اصلی به مراتب بیش‌تر از واکسیناسیون بدون ادجوان است (Chen et al. 2012). اثر HK-1 برای افزایش پاسخ‌های ایمنی علیه دی.ان.ای واکسن هپاتیت B بررسی و نشان داده شده است که این سایتوکاین توان القا هر دوی پاسخ‌های هومورال و سلولی علیه این ویروس را دارد (Testa et al. 2012). سایتوکاین HK-1 فعالیت‌های خود را از

در یک پژوهش اثر HK-1 بر ایجاد پاسخ‌های ایمنی القا شده علیه ویروس آنفلوانزا بررسی شد. داده‌های این پژوهش بیانگر این هستند که HK-1 به عنوان یک اجوان مولکولی پاسخ‌های ایمنی هومورال و خاطره قوی در ایمن‌سازی علیه آنفلوانزا القا می‌کند. این سایتوکاین به میزان زیاد در شش‌ها بیان می‌شود و چون برای میزبان بیگانه نیست هیچ‌گونه واکنش التهابی ایجاد نمی‌کند و مانند بسیاری از اجوان‌های غیرزیستی سبب بروز واکنش‌های التهابی ناخواسته موضعی، حساسیت و واکنش‌های شدید سیستمیک، شوک آنافیلاکسی، سمیت شیمیایی برای بافت‌های بدن و واکنش‌های متقاطع با آنتی‌ژن‌های بافتی میزبان نمی‌شود (Sadeghi et al. 2014).

اجوان‌های ایمونولوژیک

بهینه شدن ایمنی‌زایی واکسن‌های نسل جدید که مزیت‌های مهمی نسبت به واکسن‌های زنده و غیرفعال متداول دارند، نیازمند استفاده از اجوان‌های ایمونولوژیک است. تکوین یک واکسن موثر در مقابل بیماری‌های عفونی نیاز به یک آنتی‌ژن مناسب یا یک محرک ایمنی دارد که قادر باشد پاسخ ایمنی را در مقابل عوامل خارجی و خطرزا افزایش دهد و میزبان را برای مقابله با

چندین مسیر انتقال پیام داخلی مانند تحریک لیپوپلی‌ساکارید، پیوند متقاطع BCR و افزایش سطح لیگاند CD40 پیش می‌برد (Grassin-Delyle et al. 2011). این مسیرها سبب تکثیر و پایداری سلول‌های B می‌شوند. افزایش پاسخ‌های ایمنی با استفاده از اجوان‌های زیستی به دلیل ایجاد پیام‌های کمک تحریکی برای هدایت لنفوسیت‌ها به سمت پاسخ ایمنی و ترشح فاکتورهای محرک مانند اینترلوکین است که بر روی تکثیر لنفوسیت‌ها تأثیر می‌گذارد. افزایش ترشح IL-21 یکی دیگر از مسیرهای انتقال پیام داخلی پروتئین HK-1 است که سبب تکثیر لنفوسیت‌های T فولیکولاری می‌شود (Chen et al. 2012). این سلول‌ها نوعی CD4+T هستند که ایمنی هومورال را در واکنش علیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی فعال می‌کنند. در ارائه یک اجوان زیستی باید علاوه بر سازوکار عملکردی، به محل اثر و میزان اثرات جانبی آن نیز توجه کرد. سایتوکاین HK-1 اغلب در بافت‌های غیرعصبی مانند بافت‌های تنفسی و بافت‌های عروقی خونی بیان می‌شود و هم‌خوانی محل اثر آن با ویروس‌هایی مثل ویروس آنفلوانزا می‌تواند به افزایش سطح ایمنی و محافظت در برابر ویروس منجر شود (Chen et al. 2012; Song et al. 2012).

"سلیمانی، مطالعه نقش ادجوان‌های زیستی در افزایش پتانسیل القای پاسخ‌های ایمنی با واکسن‌ها"

است. ادجوان‌های ایمنی یا سیستم ایمنی را تحریک می‌کنند، یا حامل هستند و برخی هر دو خاصیت را دارا هستند. بیش از یک ادجوان ایمنی می‌تواند در محصول نهایی واکسن و به صورت ترکیبات مختلف حضور داشته باشد. می‌توان تغییراتی را در واکسن‌های از قبل ساخته شده اعمال کرد تا پاسخ ایمنی را افزایش دهد یا سلامتی آن را بهبود بخشد. به عنوان مثال، در موارد و شرایط خاص مثل واکسن‌های آنفلوآنزای پاندمیک وارد کردن یک ادجوان ایمنی می‌تواند سبب کاهش مقدار آنتی‌ژن مورد استفاده شود که این تغییرات شامل اضافه کردن یک یا چند نوع ادجوان ایمنی (جدید یا مرسوم) افزایش مقدار ادجوان‌های ایمنی یا کاهش یا برداشت یک یا چند نوع ادجوان ایمنی (بدون جایگزینی)، جایگزینی یک یا چند نوع ادجوان ایمنی است. فناوری‌هایی که از ادجوان‌های ایمنی به منظور افزایش ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌ها استفاده می‌کنند به عنوان یکی از ده تکنولوژی برتر که بر روی سلامت جهانی تأثیر مهمی دارند شناخته شده‌اند. در سال‌های اخیر اهمیت عملکرد و پاسخ‌های ایمنی ذاتی به علت کشف گیرنده‌های شناساگر الگو، بیش از پیش معلوم و مورد توجه قرار گرفته است. گیرنده‌های شناساگر الگو در غشای سیتوپلاسمی

عفونت آماده‌کند. پیشرفت در زمینه تولید واکسن‌های موثر و سالم با کاهش دوز آنتی‌ژن و ادجوان‌های ایمونولوژیک نیازمند طراحی هوشمندانه سیستم‌های حامل آنتی‌ژن و ادجوان است. یک چالش اصلی برای این نوع از درمان‌ها یافتن یک سیستم حامل مناسب برای مولکول‌های تحریک‌کننده ایمنی است که بتوانند پاسخ ایمنی در مقابل عفونت‌ها را افزایش دهند (Rashid et al. 2013). توسعه ابزارهای تحلیلی جدید این امکان را فراهم می‌کند که درک عمیق‌تری از سازوکارهای ادجوان‌ها در القا پاسخ ایمنی قوی داشته باشیم. بنابراین ادجوان‌های جدید با این رویکرد طراحی می‌شوند که خود یک القاکننده پاسخ ایمنی باشند و ایمنی را در مسیر تحریک هر دو نوع ایمنی سلولی و ایمنی هومورال پیش ببرند (Soleimani et al. 2015).

هدف از استفاده از ادجوان‌های ایمونولوژیک، افزایش دادن، سرعت بخشیدن و طولانی کردن پاسخ ایمنی اختصاصی به سمت پاسخ مطلوب به آنتی‌ژن واکسن است. مزیت‌های استفاده از ادجوان‌های ایمنی شامل افزایش دادن ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌ها، تغییر طبیعت پاسخ ایمنی، کاهش مقدار آنتی‌ژن مورد نیاز برای ایمنی‌زایی موفق و کاهش دفعات تقویتی و بهبود پاسخ ایمنی در واکسن‌ها

و یا آندوزومی اکثر سلول‌ها و به‌ویژه سلول‌های سیستم ایمنی از جمله لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک وجود داشته و قادرند الگوهای مولکولی وابسته به عوامل بیماری‌زا و یا الگوهای مولکولی وابسته به آسیب‌های بافتی را شناسایی کنند. به دنبال میانکنش لیگاند-گیرنده مسیرهای انتقال پیام‌رسانی درون سلولی فعال شده که منجر به ترشح سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و دیگر میانجی‌های التهاب‌زا و تحریک و تکوین پاسخ‌های سیستم ایمنی اکتسابی می‌شود که ترشح آنتی‌بادی‌ها، سایتوکاین‌ها و در نهایت ایمنی خاطره‌ای را به دنبال خواهد داشت. انواع مختلفی از گیرنده‌های شناساگر الگو قادرند با انواعی از لیگاندهای اختصاصی واکنش داده و منجر به پاسخ‌های ایمنولوژیک شوند. از میان آن‌ها، گیرنده‌های شبه تول (toll like) قادرند طیف گسترده‌ای از ساختارهای مولکولی میکروارگانیسم‌ها از جمله باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها را شناسایی کرده و نقش موثری را در آغاز پاسخ‌های ایمنی ذاتی و تکوین پاسخ‌های ایمنی اکتسابی القا کنند (Weiner et al. 1997, Testa et al. 2012). این ترکیبات تنظیم‌کننده سامانه ایمنی شامل کمپلکس‌های محرک ایمنی، توالی‌های نوکلئوتیدی

که قابلیت آنتی‌ژنی نیز دارند و پروتئین‌های محرک سامانه ایمنی مانند سایتوکاین‌ها هستند. سایتوکاین‌ها فاکتورهای تحریک‌کننده کلون لنفوسیت ماکروفاژ هستند که به طور مستقیم ایمنی را از مسیرهای Th1 و Th2 یا تحریک ایمنی ذاتی پیش می‌برند. این پروتئین‌ها، القاکننده و تنظیم‌کننده ایمنی سلولی و ایمنی هومورال هستند و سه نقش عمده شامل تکثیر و تمایز سلول‌های B، تغییر ایزوتایپی و بلوغ و تمایل آنتی‌بادی‌ها را در پاسخ ایمنی ایفا می‌کنند. فعالیت این پروتئین‌های تنظیم‌کننده سامانه ایمنی از مسیر فعال‌سازی TLR تأثیر می‌پذیرد. خانواده پروتئینی TLR نخستین بار در درزوفیلا کشف شده و تاکنون هویت تعدادی از آنها تعیین شده است. برآورد شده پستانداران ۱۳ تا ۱۵ نوع TLR دارند که در سطح غشا داخل سلولی DCها (dendritic cells)، ماکروفاژها و گرانولوسیت‌ها بیان می‌شوند و لیگاندهای لیپیدی و یا اسیدهای نوکلئیک را از ناحیه حفظ شده آنها شناسایی می‌کنند. پیام‌رسانی TLR، برای فعال‌سازی سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی ضروری است. پیام‌های TLR توان و ظرفیت عرضه آنتی‌ژن در DCها را افزایش داده و آبشارهای چند پیامی را فعال می‌کنند (Rashid et al. 2018).

"سلیمانی، مطالعه نقش ادجوان‌های زیستی در افزایش پتانسیل القای پاسخ‌های ایمنی با واکسن‌ها"

واکسن‌های ژنی، به دلیل اینکه امکان تکثیر میکروارگانیسم زنده در این واکسن‌ها وجود ندارد و آنتی‌ژنیسیته پایینی دارند، دو چندان می‌شود. بنابراین، طراحی راهکارهایی برای افزایش میزان اثرگذاری این واکسن‌ها بسیار حایز اهمیت است. یکی از مهمترین این راهکارها استفاده از ادجوان‌ها است که بتوانند باعث افزایش کارایی واکسن‌ها و همچنین ماندگاری اثرگذاری واکسن‌ها شوند.

در روند آغاز پاسخ‌های ایمنی اکتسابی و القاء آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، استفاده از عواملی که سبب افزایش ایمنی‌زایی آنتی‌ژن می‌شوند، بدون آنکه اثرات جانبی برای میزبان دربر داشته باشند، یک ایده نوین برای ارتقا سطح توانمندی واکسن‌های غیرفعال و نسل جدید واکسن‌ها است. این عوامل تحت عنوان ادجوان نقش قابل توجهی در افزایش کارایی واکسن برای مقابله با بیماری موردنظر دارد. مکانیسم عمل ادجوان‌ها بسیار متنوع است و از راهکارهای مختلفی برای بروز اثراتشان استفاده می‌کنند. به عنوان مثال ادجوان‌هایی مثل آلوم و امولسیون‌های مثل MF59® به عنوان سیستم‌های عرضه عمل می‌کنند به گونه‌ای که با ایجاد محل‌هایی، آنتی‌ژن‌ها را در محل تزریق به دام می‌اندازند و به منظور تداوم

TLRها به طور اختصاصی بر روی DCها عمل کرده و با افزایش تحویل آنتی‌ژن به APCها سبب هدایت آن به سمت مولکول‌های MHC I و MHCII و تولید بیشتر اینترفرون‌ها و سایتوکاین‌های التهابی می‌شوند. اینترفرون نوع I القاکننده ایمنی با تحریک DC و مشارکت آنتی‌ژن‌های MHC است که DCها را قادر به فعال کردن سلول‌های B می‌کند (Kobiyama et al. 2018; Rashid et al. 2013). در مطالعه Khan و همکاران در سال ۲۰۱۴ از IL-12 و IL-23 برای افزایش پاسخ‌های ایمنی علیه آنفلوانزا استفاده شده است. این اینترلوکین‌ها سبب افزایش میزان آنتی‌بادی‌های دستگاه تنفسی علیه ویروس آنفلوانزا و به دنبال آن کاهش ویروس در این ناحیه می‌شوند. استفاده از آن‌ها به طور قابل توجهی به کم شدن مقدار واکسن موردنیاز برای محافظت در برابر بیماری منجر شده است (Khan et al. 2014).

نتیجه‌گیری

یکی از مهمترین دغدغه‌های پژوهشگران در صنعت واکسن‌سازی در دنیا، میزان اثرگذاری واکسن‌ها است. این موضوع به خصوص در مورد واکسن‌های کشته و واکسن‌های نسل جدید به‌ویژه

تحریک سیستم ایمنی باعث می‌شوند که عرضه آنتی‌ژن به آهستگی انجام شود. در حال حاضر گروه‌های مختلفی از ادجوان‌ها شناخته شده‌اند و در واکسن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. این ادجوان‌ها شامل انواع ادجوان‌های سنتی و ادجوان‌های جدید مولکولی هستند.

با توجه به اینکه استفاده از یک ادجوان مناسب برای افزایش کارآمدی بسیاری از واکسن‌ها از جمله واکسن‌های کشته و واکسن‌های دی.ان.ای اجتناب‌ناپذیر است و به دلیل عوارض جانبی متعدد ایجادشده با ادجوان‌های سنتتیک و شیمیایی، امروزه تلاش برای معرفی ادجوان‌های زیستی و همچنین استفاده از این ادجوان‌ها به‌ویژه در واکسن‌های غیرفعال و واکسن‌های نسل جدید گسترش یافته و مطالعات زیادی در این زمینه در حال انجام است. انواع مختلفی از ادجوان‌های زیستی در حال حاضر توسط پژوهشگران مختلف مورد مطالعه قرار گرفتند. از این ادجوان‌ها می‌توان به ادجوان‌هایی مثل، دینامین‌ها، پروتئین‌های Mx، پروتئین‌های متصل به گوانیلات، پروتئین‌های شبه دینامین باکتریایی، پروتئین‌های EHD، هموکینین‌ها و ادجوان‌های ایمونولوژیک اشاره کرد.

مطالعات متعدد در این زمینه نشان می‌دهند که ادجوان‌های زیستی به‌ویژه پپتیدهای دفاع میزبانی اثرات ادجوانی مناسبی دارند و به‌ویژه می‌توانند در واکسن‌های ژنی یا دی.ان.ا واکسن‌ها مورد استفاده قرار گیرند. از بین این پپتیدهای دفاع میزبانی پروتئین‌های Mx و همچنین هموکینین‌ها نتایج بسیار مطلوبی در این زمینه دارند که در مطالعاتی این نتایج مورد تایید قرار گرفته است. نکته مهم در استفاده از این پپتیدهای دفاع میزبانی به‌عنوان ادجوان این است که این ترکیبات علاوه بر ارائه خواص ادجوانی، با تحریک سیستم ایمنی ذاتی و اینترفرون‌ها خاصیت ضدویروسی دارند و می‌توانند به‌طور ویژه علیه بسیاری از ویروس‌ها وارد عمل شوند. از دیگر ادجوان‌های زیستی که در مطالعات متعدد، نتایج مناسب به همراه داشتند می‌توان از ادجوان‌های ایمونولوژیک نام برد. این ادجوان‌ها علاوه بر اینکه نقش حامل را در ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های گیرنده ایمنی دارند، می‌توانند محرک سیستم ایمنی بوده و باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی هم شوند که این موضوع می‌تواند بسیار حائز اهمیت باشد.

References

فهرست منابع

- Harini P AAKH, Kumar GP, Neeta Sh. 2013.** an overview of immunologic adjuvants - a Review. *J Vaccines*. 4
- Anderson SL, Carton JM, Lou J, Xing L, Rubin BY. 1999.** Interferon-induced guanylate binding protein-1 (GBP-1) mediates an antiviral effect against vesicular stomatitis virus and encephalomyocarditis virus." *Virology Journal*. 256: 8-14
- Awate S BL, Mutwiri G. 2013.** Mechanisms of action of adjuvants. *Front Immunol*. 16: 114
- Bourne HRSD, Sanders DA, McCormick F. 1991.** The GTPase superfamily: conserved structure and molecular mechanism. *Nature*. 349: 117-27
- Caplan SNN, Naslavsky N, Hartnell LM, Lodge R, Polishchuk RS, Donaldson JG, Bonifacino JS. 2002.** A tubular EHD1-containing compartment involved in the recycling of major histocompatibility complex class I molecules to the plasma membrane. *EMBO J*. 21: 2557-67
- Chen XZW, Gao W, Zou Q, Feng C, Liu H, Zhou Ch, Zhang Y, Wang B. 2012.** Hemokinin-1 as an adjuvant molecule enhancing humoral and memory responses to HBsAg DNA vaccination. *Viral immunology* 25: 289-96
- Daumke OLR, Lundmark R, Vallis Y, Martens S, Butler PJG, McMahon HT. 2007.** Architectural and mechanistic insights into an EHD ATPase involved in membrane remodeling. *Nature*. 449: 923-27
- Ellouz FAA, Ciobaru R, Lederer E. 1974.** Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptido glycan derivatives. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 59: 1317-25.
- Freund J CJ, Hosmer EP. 1937.** Sensitization and antibody formation after injection of tubercle bacilli and paraffin oil. *Proc. Soc. Exp. Biol. Medical*. 37: 509-13.
- Gold ESUD, Underhill DM, Morrissette NS, Guo J, McNiven MA, Aderem A. 1999.** Dynamins are required for phagocytosis in macrophages. *J Exp Med*. 190: 1849-56.
- Grassin-Delye S BA, Vallat L, Naline E, Marx S, Decocq J, Debré P, Bernard OA, Advenier Ch, Devillier Ph, Merle-Béral H. 2011.** Expression and proliferative effect of hemokinin-1 in human B-cells. *Peptides*. 32: 1027-34.
- Grigliatti TAHL, Hall L, Rosenbluth R, Suzuki DT. 1973.** Temperature-sensitive mutations in *Drosophila melanogaster*. XIV. A selection of immobile adults. *Mol Gen Genet*. 120: 107-14.
- Guenzi ETK, Töpolt K, Cornali E, Lubeseder-Martellato C, Jörg A, Matzen K, Zietz Ch, Kremmer E, Nappi F, Schwemmler M, Hohenadl Ch, Barillari G, Tschachler E, Monini P, Ensoli B, Stürzl M. 2001.** The helical domain of GBP-1 mediates the inhibition of endothelial cell proliferation by inflammatory cytokines. *EMBO J*. 20: 5568-77.
- Haller OSS, Stertz S, Kochs G. 2007.** The Mx GTPase family of interferon-induced antiviral proteins. *Microbes Infect*. 9: 1636-43.
- Hessel AS-DH, Coulibaly S, Portsmouth D, Kreil TR, Crowe BA, Schwendinger MG, Pilz A, Barrett PN, Falkner FG, Schäfer B 2014.** MVA vectors expressing conserved influenza proteins protect mice against lethal challenge with H5N1, H9N2 and H7N1 viruses. *PloS One*. 9: e88340.
- Johnson PACM, Daly J, Nicolson C, Robertson J, Mills KH. 2000.** Plasmid DNA encoding influenza virus haemagglutinin induces Th1 cells and protection against respiratory infection despite its limited ability to generate antibody responses. *Journal of General Virology*. 81: 1737-45.
- Khan THC, High KP, Roberts PC. 2014.** Membrane-bound IL-12 and IL-23 serve as potent mucosal adjuvants when co-presented on whole inactivated influenza vaccines. *Virology Journal*. 11: 78
- Kobiyama K, Jounai N, Aoshi T, Tozuka M, Takeshita F, Coban C, Ishii KJ. 2013.** Innate immune signaling by, and genetic adjuvants for DNA vaccination. *Vaccines (Basel)*. 1: 278-292.

- Kochs G JC, Janzen Ch, Hohenberg H, Haller O. 2002.** Antivirally active MxA protein sequesters La Crosse virus nucleocapsid protein into perinuclear complexes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 99: 3153-8.
- Kodihalli SHJ, Robinson HL, Webster RG. 1997.** Cross-protection among lethal H5N2 influenza viruses induced by DNA vaccine to the hemagglutinin. *Journal of virology*. 71: 3391-6.
- Liang Z, Zhu H, Wang X, Jing B, Li Z, Xia X, Sun H, Yang Y, Zhang W, Shi L, Zeng H, Sun B. 2020.** Adjuvants for Coronavirus Vaccines. 11.
- Lindenamn J. 1962.** Resistance of mice to mouse-adapted influenza A virus. *Virology journal*. 16: 203-4.
- Lima KM dSS, Rodrigues Jr JM, Silva CL. 2004.** Vaccine adjuvant: it makes the difference. *Vaccine*. 22: 2374-9
- Low HHLJ. 2006.** A bacterial dynamin-like protein. *Nature*. 444: 766-9.
- Lupfer CKT. 2013.** The expanding role of NLRs in antiviral immunity. *Immunological reviews*. 255: 13-24.
- Mohan TPVP, Nageswara Rao D. 2013.** Novel adjuvants & delivery vehicles for vaccines development: A road ahead. *Indian J Med Res*. 138: 779-95.
- Obar RACC, Collins CA, Hammarback JA, Shpetner HS, Vallee RB. 1990.** Molecular cloning of the microtubule-associated mechanochemical enzyme dynamin reveals homology with a new family of GTPbinding proteins. *Nature*. 347: 256-61.
- Ochoa GCSV, Slepnev VI, Neff L, Ringstad N, Takei K, Daniell L, Kim W, Cao H, McNiven M, Baron R, De Camilli P. 2000.** A functional link between dynamin and the actin cytoskeleton at podosomes. *J Cell Biol*. 150: 377-89.
- Orth JDMM. 2003.** Dynamin at the actin-membrane interface. *Curr Opin Cell Biol*. 15: 31-9.
- Petrovsky NAJ. 2004.** Vaccine adjuvants: Current state and future trends. *Immunology and Cell Biology*. 82: 488-96.
- Praefcke GJMH. 2004.** The dynamin superfamily: universal membrane tubulation and fission molecules? *Nat Rev Mol Cell Biol*. 5: 133-47.
- Prakash B RL, Renault L, Praefcke GJ, Herrmann C, Wittinghofer A. 2000.** Triphosphate structure of guanylate-binding protein 1 and implications for nucleotide binding and GTPase mechanism. *EMBO J*. 19: 4555-64.
- Pulendran B, Arunachalam SP, O'Hagan DT. 2021.** Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nature Reviews Drug Discovery*. 20: 454-75.
- Ramachandran R, Surka M, Chappie JS, Fowler DM, Foss TR, Song BD, Schmid SL. 2007.** The dynamin middle domain is critical for tetramerization and higher-order self-assembly. *EMBO J*. 26: 559-66.
- Rashid S, Shahsavandi S. 2018.** Immunologic adjuvants: An overview of Toll-like receptors mechanism of action in triggering the immune responses. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 61: 1061-70.
- Reed SG, Tomai M, Gale MJ. 2020.** New horizons in adjuvants for vaccine development. *Current opinion in immunology*. 65: 97-101.
- Ramon G. 1926.** Procèdes pour accroître la production des antitoxines. *Ann. Inst. Pasteur*. 40: 1-10.
- Ribi E. 1984.** Beneficial modification of the endotoxin molecule. *J. Biol. Response Mod*. 3: 1-9.
- Sadeghi K, Shahsavandi S, Ebrahimi MM, Mahravani H, Fazel H. 2014.** Hemokinin-1 molecular adjuvant: an approach to enhance the efficacy of influenza vaccine. *Arak Med Uni J*. 17: 62-69.

"سلیمانی، مطالعه نقش ادجوان‌های زیستی در افزایش پتانسیل القای پاسخ‌های ایمنی با واکسن‌ها"

- Schweins TWA. 1994.** GTP-binding proteins. Structures, interactions and relationships. *Curr Biol.* 4: 547-50.
- Shpetner HS, Vallee RB. 1992.** Dynamin is a GTPase stimulated to high levels of activity by microtubules. *Nature.* 355: 733-35.
- Soleimani S, Shahsavandi S, Maddadgar O. 2017.** Improvement influenza HA2 DNA vaccine cellular and humoral immune responses with Mx bio adjuvant. *Biologicals.* 46: 6-10.
- Soleimani S, Shahsavandi S, Madadgar O, Mahravani H, Lotfi M. 2015.** Introducing and evaluation of Mx bio adjuvant for enhancing immune responses against influenza virus. *Tehran University Medical Journal.* 73: 192- 201.
- Soleimani S, Madadgar O, Mahravani, H, Lotfi M. 2015.** In silico analysis of HA2/Mx chimera peptide for developing an adjuvanted vaccine to induce immune responses against influenza viruses. *Advanced Pharmaceutical Bulletin.* 5: 629-36.
- Song HYW, Zeng Q, Jia H, Lin L, Liu X, Mu L, Wang R. 2012.** Hemokinin modulate endothelium function and promote angiogenesis through neurokinin-1 receptor. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 44: 1410-21.
- Stranden AM, Staeheli P, Pavlovic J. 1993.** Function of the mouse Mx1 protein is inhibited by overexpression of the PB2 protein of influenza virus. *Virology.* 197: 642-51.
- Stuart Harris CH. 1969.** Adjuvant influenza vaccines. *Bull. WHO* 41: 617-21
- Testa JS SV, Hafner J, Nickens Z, Kamal S, Sinnathamby G, Philip R. 2012.** MHC class I-presented T cell epitopes identified by immunoproteomics analysis are targets for a cross reactive influenza-specific T cell response. *PLoS One.* 7: e48484.
- Urrutia RHJ, Henley JR, Cook T, McNiven MA. 1997.** The dynamins: redundant or distinct functions for an expanding family of related GTPases? *Proc Natl Acad Sci USA.* 94: 9484-97.
- Van Dam EMSW. 2002.** Dynamin-dependent transferrin receptor recycling by endosome-derived clathrin-coated vesicles. *Mol Biol Cell.* 13: 169- 82.
- Van der Bleik AM. 1999.** Functional diversity in the dynamin family. *Trends Cell Biol.* 9: 96-102.
- Van der Bliik AMME. 1991.** Dynamin-like protein encoded by the *Drosophila* shibire gene associated with vesicular traffic. *Nature.* 351: 411-4.
- Vestal DJJJ. 2010.** The guanylate-binding proteins: emerging insights into the biochemical properties and functions of this family of large interferon-induced guanosine triphosphatase. *J Interferon Cytokine Res.* 31: 89—97.
- Wang WLQ, Zhang J, Wu H, Yin Y, Ge Q, Yu Zhang. 2010.** Hemokinin-1 activates the MAPK pathway and enhances B cell proliferation and antibody production. *The Journal of Immunology.* 184: 3590-7.
- Wang WSM. 2011.** Selection of adjuvants for enhanced vaccine potency. *World Journal of Vaccines.* 1: 33.
- Weiner GJH-ML, Wooldridge JE, Dahle CE, Krieg AM. 1997.** Immunostimulatory oligodeoxynucleotides containing the CpG motif are effective as immune adjuvants in tumor antigen immunization. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 74: 10833-94.
- Zhang YPC. 2003.** T-cell developmental blockage by tachykinin antagonists and the role of hemokinin 1 in T lymphopoiesis. *Blood.* 102: 2165-72.

Study of Bio-Adjuvant Roles in Increasing the Potential for Induction of Immune Responses Induced by Vaccines

Sina Soleimani

Assistant professor, Razi Vaccine & Serum Research Institute, Agricultural Research Education and Extension Organization (AREO), Karaj, Iran.

s.soleimani@rvsri.ac.ir

Abstract

Many vaccines, including killed (inactivated) vaccines and new generation vaccines (recombinant and gene vaccine) due to the low immunogenic effects of the desired antigens, require compounds called adjuvants to increase antibodies, vaccine antigenicity, stabilization of its effectiveness, and appropriate stimulation of the immune system to lead to immune responses. Many compounds have been used for this purpose in vaccines for many years, the oldest of which is alum salts, which are used in many vaccines. However, the side effects of many of the synthetic compounds used as adjuvants have led new studies to design and introduce compounds that lack these side effects and can increase the induction of immune responses. These compounds are called biological adjuvants (bio adjuvants) which, because they are host peptides, have no side effects and have good results. In this article, while reviewing adjuvants, their mechanism of action, as well as the types of adjuvants in the world vaccine industry, the types of bio adjuvants, their structure, and effects are discussed.

Keywords: Immunity, Peptide, Advanced Technologies, Vaccine, Adjuvant.