مقاله مروری

معرفی خصوصیات، انواع و مکانیسم عملکردی ادجوانت‌ها به‌عنوان یک مکمل زیستی

طاهره زارعی طاهر[۱]، علی کوثری[۳]، محسن شیخ حسن[۲ و ۳*]، حامد منوچهری[۲]، ناصر کلهر[۳]، لیلا ناصرپور[۴]

۱- گروه زیست‌شناسی سلولی مولکولی، دانشکده بیوتکنولوژی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
۲- مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۳- گروه سلول بنیادی مزانشیمی، جهاد دانشگاهی قم، قم، ایران
۴- گروه بیولوژی تولیدمثل، جهاد دانشگاهی قم، قم، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۹/۱۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۳/۱۴

چکیده

استفاده گسترده از واکسن‌های مؤثر بر بیماری‌های عفونی یکی از مهم‌ترین پیشرفت‌های بهداشت عمومی در قرن بیست و یکم است. واکسن‌های اولیه که حاوی پاتوژن‌ها یا سموم ضعیف شده یا غیرفعال هستند ممکن است پاسخ ایمنی قوی را به وجود آورند، اما در این رویکرد به دلیل این‌که کشت بسیاری از میکروارگانیسم‌ها غیرعملی و ناکارآمد بوده و از طرفی نگرانی‌های ایمنی در مورد کشت آن‌ها وجود دارد، همیشه نمی‌تواند مورداستفاده قرار گیرد. در چنین مواردی، زیر واحدهایی از آن‌ها (همچون پروتئین‌های میکروبی یا کربوهیدرات) به‌عنوان آنتی‌ژن‌های واکسن در نظر گرفته می‌شوند. زیر واحدهای آنتی‌ژنی به دلیل آنکه غالباً خاصیت ایمنوژنیک ضعیفی دارند، قادر به تحریک سیستم ایمنی ذاتی نمی‌باشند. این خصوصیت احتمالاً باعث کاهش کارایی واکسن می‌شود. ادجوانت‌ها مولکول‌ها، ترکیبات و یا مجموعه‌های فوق مولکولی هستند که قدرت و طول عمر پاسخ ایمنی خاص به آنتی‌ژن‌ها را افزایش می‌دهند، اما باعث حداقل سمیت و ایجاد اثرات ایمنی طولانی‌مدت در انسان می‌گردند. ادجوانت‌ها می‌توانند برای افزایش ایمنی‌زایی، تعدیل نوع واکنش ایمنی، کاهش مقدار آنتی‌ژن یا تعداد واکنش ایمن زایی موردنیاز برای اثربخشی و/ یا بهبود واکسن‌ها در جمعیت‌های خاص (به‌عنوان‌مثال، نوزادان یا سالمندان) مورداستفاده قرار گیرند. مقاله حاضر به‌مرور انواع مختلف ادجوانت‌ها پرداخته و خصوصیات و مکانیسم عملکرد آن‌ها را نیز موردبررسی قرار می‌دهد.

کلمات کلیدی: ادجوانت، خصوصیات، مکانیسم، عملکرد

مقدمه

در دهه‌های اخیر افزایش وقوع بیماری‌های عفونی، پژوهشگران را بر آن داشته است که در جهت ارائه راهکارهای مؤثر برای کنترل و پیشگیری این بیماری‌ها، تلاش نمایند و در این راستا واکسن‌های بسیاری به‌منظور مقابله با این بیماری‌ها، با موفقیت ارائه‌شده است. واکسن یکی از بزرگ‌ترین موفقیت‌های پزشکی مدرن است. واکسیناسیون به طرز چشمگیری باعث کاهش فراوانی بیماری‌های عفونی در میان افراد حساس و جمعیت‌های عمومی شده است (۱). واکسن‌های اولیه از میکروارگانیسم ضعیف شده، کشته‌شده و یا اجزاء آن گرفته می‌شود. واکنش سیستم ایمنی در ابتدا باعث ایجاد پاسخ ایمنی توسط سلول‌های T helper از نوع ۱ شد (۲). امروزه ما می‌دانیم واکسن‌ها، نه‌تنها آنتی‌ژن‌های مشتق شده از پاتوژن‌ها هستند، بلکه همچنین دارای لیگاند محرک ایمنی هستند که سبب تحریک القای پاسخ ایمنی می‌شود (۳). امروزه واکسیناسیون یکی از مهم‌ترین شیوه‌های پیشگیری و محافظت در برابر بیماری‌های عفونی و بدخیم محسوب می‌شود و ازآنجایی‌که هدف از واکسیناسیون ایجاد پاسخ ایمنی مناسب، قوی و طولانی‌مدت علیه عامل بیماری‌زا است، بنابراین استفاده از قابلیت ترکیباتی که باعث تقویت این پاسخ‌ها شوند امری ضروری به نظر می‌رسد (۴). با توجه به لزوم ایجاد

*نویسنده مسئول: محسن شیخ حسن، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
Email: mohsen.sh2009@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-2522-4292

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

ایمنی کافی درنتیجه استفاده از این واکسن‌ها و درنهایت پیشگیری مناسب‌تر در برابر بروز بیماری‌ها، مطالعات گسترده‌ای درزمینه‌ی بهبود عملکرد این فرآورده‌ها صورت گرفته است که یکی از دستاوردهای مهم این تحقیقات، ارائه‌ی مواد یاور یا ادجوانت[1] به‌عنوان یکی از اصلی‌ترین ترکیبات موجود در واکسن‌ها است.

تاریخچه

واژه ادجوانت از لغت لاتین ادجووارە[2] به معنای کمک و یاری، برگرفته‌شده است و اولین بار در سال ۱۹۲۶ توسط رامون، دامپزشکی که در دهه‌ی ۱۹۲۰ میلادی در انستیتو پاستور مشغول به فعالیت بود، معرفی شد. این محقق در اسب‌هایی که در محل تزریقشان آبسه داشتند تیتر بالاتری از آنتی‌بادی اختصاصی را مشاهده نمود. این دامپزشک از ترکیبات نشاسته به همراه ژلاتین در واکسن‌های دیفتری و کزاز به‌منظور افزایش پاسخ ایمنی به واکسن‌های فوق، استفاده نمود و در همان زمان محقق دیگری به نام گلنی و همکاران به اثرات نمک‌های آلومینیوم به‌عنوان ادجوانت در واکسن‌ها پی بردند و پس‌ازآن میلیون‌ها واکسن حاوی نمک‌های آلومینیوم به افراد تزریق گردید. اکنون پس از ۸۰ سال، با انجام پژوهش‌های بسیار در این زمینه، ادجوانت‌های ایمن‌تر و مؤثرتری پیشنهاد و ارائه شده‌اند (۵).

ادجوانت به‌طورکلی به ترکیباتی گفته می‌شود که ذاتاً قابلیت آنتی‌ژنیکی ندارند ولی در ترکیب با واکسن‌ها سبب تحریک سیستم ایمنی و افزایش پاسخ آن به آنتی‌ژن موجود در واکسن می‌شوند و اساساً هدف از بکار گیری آن‌ها، تسریع، افزایش و دوام پاسخ ایمنی است (۶). ادجوانت یک عامل ایمنی یا دارویی است که تأثیرات عوامل دیگر را اصلاح می‌کند. ادجوانت‌ها ممکن است به یک واکسن اضافه شوند تا ضمن اصلاح پاسخ ایمنی، باعث حفاظت طولانی‌مدت آن‌ها شوند و درنتیجه باعث کاهش میزان دوز تزریق واکسن‌ها شوند (۷).

ادجوانت‌های مختلفی وجود دارند که می‌توانند پاسخ‌های ایمنی را در جهات مختلف هدایت کنند، اما مهم‌ترین و رایج‌ترین ادجوانت‌هایی که مورداستفاده قرار می‌گیرند، شامل آلومینیوم هیدروکساید و روغن پارافین هستند (۸).

طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی، واکسیناسیون در هر دقیقه موجب نجات جان ۵ انسان می‌شود که تخمین زده می‌شود این رقم از سال ۲۰۱۱ تا ۲۰۲۰ به ۲۵ میلیون نفر برسد. هدف از واکسیناسیون، القاء ایمنی محافظتی و ایجاد پاسخ طولانی‌مدت علیه عوامل عفونی است که می‌توان با اضافه نمودن ادجوانت‌ها به واکسن، موجب تقویت سیستم ایمنی شد. جهت دستیابی به این هدف، به‌جز واکسن‌های زنده ضعیف شده، واکسن‌های کامل کشته‌شده، معمولاً همراه با یک ادجوانت استفاده می‌شوند (۹).

در سال ۱۹۳۰ (Jules Freund) فردی به نام فروند، ادجوانتی اثربخش که حاوی امولسیون آب-روغن به همراه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس کشته‌شده به‌وسیله گرما بود را ارائه کرد (۱۰).

تعریف و خصوصیات ادجوانت‌ها

ادجوانت‌ها ترکیباتی هستند که قادر به افزایش پاسخ ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های همراه می‌باشند (۱۱). جهت انتخاب این ترکیبات همراه با واکسن می‌بایست معیارهای مشخصی ازجمله نوع آنتی‌ژن، گونه‌های هدف، نوع پاسخ ایمنی و همچنین مدت پاسخ ایمنی مدنظر قرار گیرد (۱۲). کاربرد ادجوانت‌ها در جهت بهبود و ارتقاء پاسخ‌های واکسن، متنوع است و به‌بیان‌دیگر استفاده از ادجوانت منجر به افزایش ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌های ضعیف گردیده و در افزایش سرعت و دوام پاسخ ایمنی نقش دارد (۱۳، ۱۴). علاوه بر این، سبب افزایش میل ترکیبی آنتی‌بادی به آنتی‌ژن می‌گردد (۱۵). ادجوانت قادر به تحریک ایمنی وابسته به سلول است و همچنین در افزایش پاسخ ایمنی در افراد خردسال و مسن مؤثر بوده و بالاخره استفاده از آن در کاهش دوز آنتی‌ژن مورداستفاده در ساختار واکسن و درنتیجه صرفه‌جویی در هزینه‌ها نیز مؤثر است (۱۲).

ادجوانت‌های محرک و تقویت‌کننده سیستم ایمنی به گروه‌هایی از قبیل ترکیبات معدنی، محصولات باکتریایی، امولسیون‌های روغنی، ادجوانت‌های ایمنولوژیک و ادجوانت‌های مخاطی دسته‌بندی‌شده و در کل می‌توان آن‌ها را بر اساس معیارهایی ازجمله منشأ، خصوصیات فیزیکی و شیمیایی و مکانیسم عمل نیز طبقه‌بندی نمود (۱۶، ۱۷).

مهم‌ترین ادجوانت‌هایی که امروزه در زمینه‌های بالینی و تحقیقات پزشکی استفاده می‌شوند در ادامه توضیح داده شده است.

[1] Adjuant
[2] Adjuare

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

در بحث طراحی و تولید یک واکسن مناسب، علاوه بر دقت در انتخاب نوع و کمیت آنتی‌ژن موردنیاز جهت ایجاد پاسخ ایمنی کافی، به‌منظور افزایش کارایی واکسن، باید در انتخاب ادجوانت نیز حساسیت لازم لحاظ گردد (۱۸). عوامل مهم در گزینش یک ادجوانت مناسب عبارت‌اند از: راه مصرف واکسن، زمان مصرف، حجم دوز واکسن، فرمولاسیون، ساختار آنتی‌ژن، نوع میزبان، تنوع بین‌گونه‌ای و وضعیت سیستم ایمنی جاندار هدف (۱۹). پس از در نظر گرفتن شرایط فوق باید ویژگی‌هایی همچون ایمن بودن (برای جلوگیری از عوارض جانبی)، خنثی و تجزیه‌پذیر بودن (۲۰)، پاسخ بادوام ایمنی، داشتن نیمه‌عمر معین (۲۱)، در دسترس و مقرون‌به‌صرفه بودن، عاری از هرگونه عوامل عفونت‌زا و درنهایت کاهش میزان و غلظت آنتی‌ژن در واکسن در ادجوانت‌ها (۲۲) موردتوجه قرار گیرد تا بتوان انتخاب درست و مناسبی از یک ادجوانت انجام داد (۲۳).

نحوه عملکرد ادجوانت

در حال حاضر مکانیسم عمل ادجوانت‌ها به‌طور کامل مشخص نیست؛ اما به‌طورکلی می‌توانند در افزایش میزان عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های عرضه‌کننده و پایداری آن نقش داشته و همچنین به‌عنوان یک تعدیل‌کننده سیستم ایمنی عمل کنند (۲۴). هر ادجوانتی ممکن است بیش از یک مکانیسم عمل داشته باشد، به‌عنوان‌مثال ادجوانت‌هایی که در جهت حفظ ساختار آنتی‌ژن استفاده می‌شوند، علاوه بر بهبود کیفیت واکسن، در افزایش عمر مفید آن نیز مؤثر می‌باشند و ادجوانت‌هایی که در عرضه آنتی‌ژن نقش دارند، قادرند در مراحل مختلف این فرآیند نیز تأثیرگذار باشند (۲۵). علاوه بر این برخی از ادجوانت‌ها قادر به ذخیره نمودن آنتی‌ژن‌ها در محل تزریق بوده و این آنتی‌ژن‌های به دام افتاده به‌صورت مداوم و پیوسته به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن عرضه می‌شوند (۲۴).

اما نتایج حاصل از مطالعات نشان داده است که ادجوانت‌ها ازلحاظ عملکردی دارای دو مکانیسم عمومی هستند. دسته اول موادی مثل آلوم، امولسیون، کلسیم فسفات، لیپوزوم و کمپلکس‌های تحریک‌کننده ایمنی (ISCOMs[3]) می‌باشند (۲۶) که باعث بهبود تحویل واکسن به‌منظور افزایش جذب، پایداری و یا پردازش آنتی‌ژن توسط سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن‌های حرفه‌ای (APCs[4]) می‌شوند (۷). دسته دوم شامل عواملی هستند که به‌طور مستقیم سلول‌های ایمنی را تحریک می‌کنند (ازجمله عناصر سیستم‌های ایمنی ذاتی و انعطاف‌پذیر) تا درنهایت بتواند پاسخ واکسن نسبت به آنتی‌ژن را تقویت کند (۷).

به علت نقش مهم ادجوانت در کلیه واکسن‌های زنده و کشته‌شده در افزایش عملکرد این فرآورده‌ها و نیز با توجه به روند رو به رشد تولید واکسن‌های نوترکیب با استفاده از زیر واحدهای ایمنوژنیکی به‌جای کل ارگانیسم و ازآنجایی‌که قابلیت ایمنولوژیک این فرآورده‌ها در مقایسه با کل ارگانیسم ضعیف‌تر است، لزوم استفاده از ادجوانت‌ها بیشتر احساس می‌شود. البته لازم به ذکر است که در صورت انتخاب اپی توپ نامناسب برای واکسن‌ها، یک ادجوانت خوب نیز نمی‌تواند این نقص را برطرف کند و درنهایت واکسن بی‌تأثیر خواهد بود (۲۷).

ادجوانت‌ها می‌توانند از طریق پایدار نمودن ساختار اپی توپ آنتی‌ژن واکسن، ایجاد منبع مناسب جهت رهاسازی تدریجی آنتی‌ژن، ارائه بهتر آنتی‌ژن به سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن (APC)به‌وسیله افزایش مولکول‌های جذب‌کننده این سلول‌ها در محل ورود واکسن و ایجاد اتصال مناسب آنتی‌ژن به این سلول‌ها، ارائه بهتر آنتی‌ژن توسط مولکول‌های MHC II از طریق الحاق به غشاء سلولی یا تغییر در پپتیدهای سطحی مولکول MHC و درنتیجه تحریک بیشتر سلول‌های لنفوسیت B و افزایش تولید آنتی‌بادی‌ها بخصوص IgM و IgG و حتی IgA مخاطی (بسته به راه مصرف و نوع ادجوانت) و درنهایت افزایش تحریک سلول‌های Th1یا سلول‌های T helper از نوع ۲ و لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک از طریق تنظیم فعالیت سیتوکین‌هایی نظیر IL2، IL4، IL5، IL6،IL10، اینتر فرون گاما و TNFα سبب ارتقاء عملکرد واکسن‌ها شوند (۹).

مکانیسم تحریک ایمنی به‌وسیله‌ی ادجوانت‌ها:

آگاهی از نحوه‌ی عملکرد یک ادجوانت، اجازه می‌دهد تا یک فهم بهتری از نقش آن در مشاهدات ایمنی‌زایی و واکنش زایی یک واکسن فراهم شود.

ادجوانت‌ها می‌توانند از طرق مختلف پاسخ ایمنی نسبت به آنتی‌ژن را افزایش دهند. ازجمله این راه‌ها می‌توان به گسترش حضور آنتی‌ژن در خون، کمک به افزایش حضور سلول‌های ارائه‌دهنده‌ی آنتی‌ژن، فعال کردن ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها و حمایت از تولید سایتوکاین‌ها اشاره نمود.

[3] Immune stimulating complexes
[4] Antigen-presenting cell

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌ها، در دو فاز وسیع اتفاق می‌افتد: پاسخ اولیه‌ی غیراختصاصی (پاسخ ذاتی) و پاسخ اکتسابی خاص (اختصاصی). این پاسخ به این دلیل که ادجوانت‌ها با پاسخ ذاتی ارتباط برقرار می‌کنند و جلوه‌های خاصی از پاسخ طبیعی به پاتوژن‌ها را نشان می‌دهند، در دو فاز وسیع اتفاق می‌افتد (۲۸).

ترکیباتی از مولکول‌های تحریک‌کننده‌ی ایمنی مانند این سیستم، راهی را جهت توسعه‌ی بهبود واکسن‌ها باز می‌کند.ASO1 یک محرک ادجوانتی مبتنی بر لیپوزوم است که در افزایش پاسخ ایمنی خاص به آنتی‌ژن، نقش داشته و از آن به‌عنوان ادجوانت کاندید برای واکسن مورد هدف مالاریا و تب‌خال، استفاده می‌شود (۲۹). این سیستم ادجوانتی، شامل دو تحریک‌کننده‌ی سیستم ایمنی MonosphosphoryL (MPL) Lipid A و ساپونین-۲۱ درخت صابون (QS-21) است. اثرASO1 در صورت تزریق در محل عضله، بسیار سریع و گذرا است (۳۰).

ASO1، پاسخ ایمنی متوسطی را در اثر تحریک گیرنده‌ی +CD4لنفوسیت‌هایT ایجاد می‌کند و یک کاندید مناسب برای واکسن‌هایی است که ویروس‌ها یا پاتوژن‌های داخل سلولی را مورد هدف قرار می‌دهند. این ادجوانت‌ها چشم‌انداز خوبی را برای استفاده از واکسن‌های هدفمند امروزی در جمعیت‌هایی با وضعیت چالش‌برانگیز ایمنی در برابر بیماری‌های ناشی از پاتوژن‌های پیچیده نشان می‌دهند (۳۱).

علی‌رغم موفقیت‌های عظیم واکسن‌ها در جلوگیری از بیماری و مرگ‌ومیر ناشی از پاتوژن‌های جهانی، استثناهای قابل‌توجهی همانند مالاریا و ویروس نقص ایمنی وجود دارد. بیماری‌های ناشی از این پاتوژن‌های پیچیده ممکن است نیاز به ویژگی‌های اضافی پاسخ‌های ایمنی فراتر از آنتی‌بادی همانند پاسخ‌های سلولی که نتیجه‌اش فعال کردن گیرنده‌های +CD4 و+CD8 لنفوسیت‌های T داشته باشند. سایتوکاین که ماکروفاژها را فعال می‌کنند، جهت تخریب فاگوسیت‌های بلعیده‌شده و همچنین بقای پاتوژن‌ها و گسترش آن‌ها را محدود نموده و +CD4هایی را ترشح می‌کنند که درنهایت به فرآیند تولید آنتی‌بادی از لنفوسیت‌های B و توسعه ارتباط بین آنتی‌بادی و لنفوسیت‌های Bخاطره کمک می‌کند. این سیستم بیش از ۲۰ سال است که در حال فعالیت و پیشرفت است (۳۲).

ادجوانت MPL ادجوانتی است که از سم‌زدایی لیپو پلی‌ساکاریدی حاصل از باکتری salmonella Minnesota ایجادشده است و فعال‌سازی ایمنی ذاتی را از طریق Toll like-receptor (TLR4)تحریک می‌کند و مستقیماً بیان سلول‌های ارائه‌دهنده‌ی آنتی‌ژن (APC) را فعال می‌نماید (۳۳).

QS-21 یک مولکول صابونی است که پاسخ آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن خاص و همچنین گیرنده‌های لنفوسیت T را، خصوصاً در گونه‌های غیرانسانی، تحریک می‌کند.QS-21 یک تری ترپن گلیکوزیدی محلول در آب است که دارای خصوصیت دوگانه دوستی (آمفی پاتیک) شناخته‌شده برای فعالیت همولیتیکی آن است. این فاکتور مسیر ذاتی خاصی را در مونوسیت‌ها فعال می‌کند، اما نقش این مسیر در موجود زنده هنوز مشخص نشده است (۳۴).

تعدادی از ادجوانت‌هایی که اخیراً شکل‌گرفته‌اند، گیرنده‌هایی همچون TLR4 را هدف می‌گیرند، درحالی‌که برای ادجوانت‌های دیگر مثل امولسیون و نمک‌های آلومینیوم، دقیقاً مسیرهای مولکول مسئول برای اثر ادجوانت در محیط زنده، هنوز مشخص نیست. مشخص‌شده است که ادجوانت‌ها می‌توانند تولید سایتوکاین را از طریق سلول‌های استرومایی تحریک کنند. آزادسازی سایتوکاین‌ها می‌تواند به به‌کارگیری سریع نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و دندریت سل‌ها منجر گردد که این سلول‌ها توانایی به دام انداختن آنتی‌ژن‌ها را دارند. مطالعات اولیه در موش نشان می‌دهد که مقدار سازگاری پاسخ هومورال و پاسخ ایمنی واسطه‌ی سلولی، زمانی که آنتی‌ژن مالاریا و تب‌خال با ASO1 تلفیق می‌شوند نسبت به زمانی که به‌تنهایی به‌کاربرده می‌شود، بالاتر است (۳۵). گزارش‌هایی از آزمایش‌های انجام‌شده اخیر بر روی موش نشان داده است که مقدار، کیفیت و سینتیک پاسخ ایمنی ذاتی القاشده به‌وسیله‌ی ASO1 تأثیر ویژه و انتقال موفقیت‌آمیزتری نسبت به بهبود پاسخ آنتی‌ژنی دارد. دلیل استفاده از موش، وجود ابزارهای متعدد برای مطالعه‌ی پاسخ ایمنی در سطح سلول است (۳۶).

ASO1 با القا پاسخ ایمنی ذاتی منجر به فعالیت طیف وسیعی از APCها می‌شوند که درنتیجه باعث افزایش پاسخ ایمنی محافظتی می‌شود (۳۷). تا به امروز بیش از ۱۰ هزار کودک و ۳۰هزار بزرگ‌سال، واکسن حاوی ASO1 را دریافت کرده‌اند. ارزیابی کامل تأثیر و امنیت واکسن ASO1 هنوز در حال انجام است (۳۸).

مزایا و معایب ادجوانت‌ها

باوجود لـزوم استفاده از ادجوانت در واکسـن‌ها، این مواد مثل

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

هر ترکیب افزودنی، دارای مزایا و معایب متعددی هستند که هنگام استفاده از آن‌ها باید به موارد فوق توجه شود.

استفاده از ادجوانت در واکسن‌ها مزایایی شامل افزایش سرعت، قوام و دوام پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن واکسن، تنظیم و کنترل Affinity و Avidity، میزان اختصاصی بودن، کمیت و ایزوتایپ مناسب آنتی‌بادی تولیدشده در برابر آنتی‌ژن، افزایش پاسخ سلول‌های T کمکی و سیتوتوکسیک، افزایش شدت پاسخ ایمنی در جاندارانی که سیستم ایمنی آن‌ها به بلوغ کافی نرسیده و یا دارای نقص و ضعف سیستم ایمنی هستند و کاهش میزان نیاز به آنتی‌ژن که درنهایت به کاهش هزینه تولید واکسن می‌انجامد و درنهایت افزایش پتانسیل آنتی‌ژنیکی پپتیدها دارد که استفاده از آن‌ها را در واکسن‌ها توصیه می‌کند (۳۹) اما این در حالی است که معایبی نیز همچون امکان بروز واکنش‌های التهابی نظیر آبسه دردناک، ندول، زخم و لمفادنو پاتی، امکان ایجاد واکنش‌های شدید سیستمیک مانند تب و یا حتی شوک سپتیک، امکان بروز بیماری‌های خودایمنی و آمیلوئیدوز، امکان ایجاد واکنش‌های تضعیف‌کننده سیستم ایمنی و یا ایجاد تلورانس ایمنی، احتمال ایجاد حساسیت به ادجوانت در گونه‌های مختلف و بروز شوک آنافیلاکسی، سمیت شیمیایی برای بافت یا دستگاه خاصی از بدن، افزایش احتمال انتقال آلودگی از طریق دفع ارگانیسم واکسن به محیط، احتمال ایجاد واکنش‌های متقاطع با آنتی‌ژن‌های بافتی میزبان و درنهایت سرطان‌زا یا تراتوژن بودن ادجوانت‌ها وجود دارد که استفاده از آن‌ها را نیازمند تأمل بیشتری می‌دارد (۴۰).

انواع ادجوانت‌ها

طبقه‌بندی‌های مختلفی برای ادجوانت پیشنهادشده است. برخی آن‌ها را بر اساس عملکرد به دودسته اختصاصی و غیراختصاصی دسته‌بندی می‌کنند و گروهی دیگر به علت عدم دانش کافی در مورد نحوه فعالیت تعدادی از این ترکیبات، آن‌ها را با توجه به منشأ ساختشان دسته‌بندی می‌کنند. در یک طبقه‌بندی بر اساس عملکرد، ترکیباتی به نام حامل‌ها (Carrier) و ناقل‌ها (Vector) مطرح‌اند. حامل‌ها ترکیبات ایمنوژنیکی هستند که به هاپتن یا آنتی‌ژن‌های ایمنوژنیک ضعیف دیگر متصل می‌شوند و با افزایش جذب لنفوسیت‌های T کمک‌کننده، سبب افزایش پاسخ ایمنی می‌شوند که از آن جمله می‌توان به واکسن‌های نوترکیب شده با DNA و نیز برخی ویروس‌ها اشاره نمود. البته به اعتقاد برخی محققین به علت مغایرت قابلیت ایمنوژنیک فوق در این ترکیبات با تعریف اولیه مواد یاور (عدم قابلیت ایمنوژنیکی در آن‌ها) حامل‌ها را جداگانه بررسی می‌کنند. ناقل‌ها برعکس حامل‌ها، ایمنوژن نبوده و به‌عنوان یک سوبسترا برای کمپلکس آنتی‌ژن- ادجوانت و یا آنتی‌ژن- حامل، مطرح هستند و بدین طریق قابلیت آنتی‌ژنیکی آن‌ها را افزایش می‌دهند که اغلب ادجوانت واکسن‌های دامپزشکی نظیر روغن‌های معدنی به‌عنوان ترکیبات ناقل به شمار می‌روند (۲۸). در ادامه تعدادی از ادجوانت که کاربرد بیشتری دارند شرح داده می‌شوند:

۱- نمک‌های آلومینیوم

اولین بار ایده استفاده از ترکیبات سیلیکات آلومینیوم به‌عنوان ادجوانت اولیه، تقریباً همزمان با شناخت قابلیت ادجوانت‌ها، در سال ۱۹۲۶ مطرح گردید. پس از مطالعات فراوان، نمک‌های هیدروکسید و فسفات آلومینیوم در واکسن‌های غیرفعال تزریقی پزشکی و دامپزشکی مصرف شدند که در حال حاضر نیز از آن‌ها بخصوص نمک هیدروکسید به‌طور گسترده در واکسن‌های تزریقی استفاده می‌شود. این ترکیبات بسیار ایمن و کارآمد بوده و علاوه بر تسریع پاسخ ایمنی در واکسن‌های کشته، سبب ایجاد دوام نسبتاً مناسب آنتی‌بادی تولیدشده می‌شوند. در واکسن‌های واجد این ادجوانت، آنتی‌ژن‌های واکسن در سطح نمک‌های غیر محلول آلومینیوم که اغلب به‌صورت ژل هستند، ارائه و پس از تزریق و به‌تدریج رها می‌گردند. در این حالت در محل تزریق، یک واکنش التهابی بدون عوامل عفونی ایجاد می‌شود که این امر منجر به هجوم سلول‌های التهابی و ماکروفاژها و سپس باعث ارتقاء ارائه آنتی‌ژن به سیستم ایمنی می‌شود و درنهایت با اثر بر Th2(سلول‌های T کمکی) و ایجاد سیتوکین‌های IL4 و IL5، لنفوسیت‌های B را تحریک نموده و تولید ایمنوگلوبین‌ها بخصوص IgG را افزایش می‌دهند (۴۱).

۲- آلومینیوم هیدروکساید

آلومینیوم اولین نمکی بود که در سال ۱۹۲۰ به‌عنوان ادجوانت استفاده شد؛ اما امروزه به‌طور کامل با آلومینیوم هیدروکساید و آلومینیوم فسفات جایگزین شده‌اند (۲۸).

۳- روغن‌های معدنی

روغن‌های معدنی نیز از رایج‌ترین ادجوانت مورداستفاده در واکسن‌های دامپزشکی به شمار می‌روند و در حال حاضر در اغلب واکسن‌های تزریقی بخصوص در پرندگان از این ترکیبات بهره می‌گیرند. این ترکیبات ازنظر شیمیایی غیرفعال بوده و قطر ذرات

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

آن‌ها در حد نانومتر تا میکرومتر است. این نوع ادجوانت به‌صورت یک امولسیون هموژن فاز آبی در فاز روغنی (Water in Oil) استفاده می‌شوند و آنتی‌ژن‌ها در یک‌فاز لیپوفیلیک پایدار شده و در حقیقت قطرات روغن مانند ناقل آنتی‌ژن را ارائه می‌کنند (۴۲). در صورت استفاده از این ترکیبات، نظیر هیدروکسید آلومینیوم، واکنش التهابی در محل تزریق ایجاد می‌شود که این امر سبب ارائه بهتر آنتی‌ژن واکسن به سیستم ایمنی می‌گردد و از طرفی آنتی‌ژن به‌تدریج رها می‌شود و مراحلی که در مورد هیدروکسید آلومینیوم ذکر گردید، در مورد این ادجوانت نیز رخ می‌دهد (۴۲). این ادجوانت‌ها در مقایسه با هیدروکسید آلومینیوم، سیستم ایمنی را بهتر تحریک کرده و پاسخ ایمنی بیشتر و بادوام‌تری را ایجاد می‌نمایند ولی هیدروکسید آلومینیوم پاسخ ایمنی را سریع‌تر ایجاد می‌کند (۴۳).

۴- ترکیبات آلی حاصل از باکتری‌ها

ترکیبات موجود در پیکره باکتری‌ها و یا توکسوئید آن‌ها به‌عنوان ادجوانت در برخی از واکسن‌ها در موارد خاص قابل‌استفاده هستند. برخی از این ترکیبات مانند ادجوانت کامل فروند، شامل پیکره مایکوباکتریوم به همراه روغن معدنی پارافین و همچنین ادجوانت توکسین وبا (Cholera Toxin) باوجود قابلیت بالا در تحریک سیستم ایمنی، به علت عوارض جانبی زیاد آن‌ها نظیر سمیت بافتی، آبسه، گرانولوما، تب، ایجاد شوک سپتیک به علت افزایش ناگهانی اینترلوکین‌ها، آمیلوئید و بیماری‌های خود ایمنی، به‌جز مواردی مانند استفاده در واکسن‌های نیوکاسل و تب برفکی درگذشته، در حال حاضر مصرف نمی‌شوند (۴۴).

دسته دیگری از این مواد که پلی ساکاریدهای پیکره باکتری‌ها نظیر مونوفسفوریل لیپید A (Monophosphoryl lipid A) می‌باشند، به علت افزایش بسیار زیاد تولید آنتی‌بادی، بخصوص بدون نیاز به سلول‌های Th (سلول‌های T کمکی) و نیز تحریک ایمنی سلولی، دارای قابلیت بالایی به‌عنوان یک ادجوانت هستند ولی مصرف آن‌ها نیز به علت سمیت بالا، با محدودیت روبرو است (۴۵).

در کنار این دو گروه فوق، دسته دیگری به‌عنوان ادجوانت مطرح‌اند که بانام کلی مشتقات مورامیل دی پپتید (Muramyl Dipeptide) (MDP) شناخته می‌شوند. این مواد دارای سمیت کمتری در مقایسه با ترکیبات قبلی هستند و می‌توان از آن‌ها به‌منظور تسریع در ایجاد پاسخ ایمنی در ترکیب با امولسیون‌های آبی-روغنی و نمک‌های آلومینیوم استفاده نمود. این ادجوانت با تحریک ماکروفاژها و تولید IL1 و متعاقب آن افزایش فعالیت سلول‌های Th سبب تحریک سیستم ایمنی می‌شوند (۳۵).

۵- لیپوزوم‌ها

این نوع ادجوانت‌ها متشکل از دولایه لیپیدی می‌باشند و ساختاری شبیه به غشاءهای زیستی دارند. در صورت استفاده از لیپوزوم‌ها به‌عنوان ادجوانت، آنتی‌ژن در سطح یا بین لایه‌های این ترکیبات قرارگرفته و با ایجاد ارتباط فیزیکی بین آنتی‌ژن با این ساختار لیپیدی، عامل ایمنوژن به سلول‌های ایمنی ارائه می‌شود. لیپوزوم‌ها پس از جذب به‌وسیله ماکروفاژها در کبد و طحال تجزیه می‌شوند و آنتی‌ژن آن‌ها به سلول‌های T ارائه می‌گردد. این ترکیبات قادرند علاوه بر تحریک ایمنی هومورال و تولید آنتی‌بادی، ایمنی سلولی را نیز افزایش دهند. تاکنون عوارض جانبی مشخصی در صورت استفاده از لیپوزوم‌ها به‌عنوان ادجوانت گزارش نشده است و این مواد ازنظر ایمنوژنیکی خنثی بوده و به‌راحتی تجزیه‌پذیر می‌باشند. همچنین می‌توان از این ترکیبات به همراه سایر ادجوانت نظیر نمک‌های آلومینیوم، ساپونین‌ها و سیتوکین‌ها، استفاده نمود (۲۸).

۶- ساپونین‌ها و ISCOMها

ساپونین‌ها ترکیبات آلی مشتق از گیاهان و حلال در آب هستند که اولین بار از درختان بومی آمریکای جنوبی بانام Quillaja saponaria molina استخراج شدند و ازاین‌رو این نام را بر آن نهادند. ولی امروزه علاوه بر این درخت، از سایر منابع گیاهی نیز به‌دست‌آمده و حتی به‌طور سنتتیک تهیه می‌شوند. ساپونین‌ها دارای فعالیت‌های زیستی متعددی نظیر قابلیت همولیز می‌باشند و از آن‌ها به‌عنوان ادجوانت نیز استفاده می‌شود. ساپونین‌ها به‌راحتی در آب حل می‌شوند و نیازی به ایجاد امولسیون ندارند. این ترکیبات بسیار مؤثر و ایمن بوده و قادرند هم ایمنی هومورال و هم‌سلولی را فعال نمایند. از انواع ساپونین‌ها که به‌عنوان ادجوانت استفاده می‌شود، ترکیبی به نام QS-21 را می‌توان نام برد که یک ساپونین خالص است (۴۶).

ساپونین-۲۱ یک تری ترپن گلیکوزید ساپونین اسیله شده است و یکی از اجزای سازنده Quil A (حاوی مخلوط‌های مختلفی از ساپونین‌ها) است که از پوست درخت صابون استخراج می‌گردد. مخلوط Quil A و ساپونین-۲۱ هر دو جزو ادجوانت‌ها محسوب می‌گردند که قادر به تحریک هر دو سیستم ایمنی سلولی و هومورال می‌باشند.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

ساپونین-۲۱ دارای خاصیت ادجوانتی قوی همراه با سمیت کم در میان سایر ساپونین‌ها در مخلوط Quil است. به‌تازگی، ادجوانت ساپونین-۲۱ در آزمایش‌های بالینی برای واکسیناسیون درمانی برخی از سرطان‌ها استفاده‌شده است. شکل داستیله شده QS ساپونین-۲۱ به نام QT-0101 هنگامی با آنتی‌ژن اوالوبومین به موش تزریق شد، باعث افزایش سطح آنتی‌بادی IgG1 و کاهش سطح آنتی‌بادی IgG2a و سطح IFN-γ گردید؛ بنابراین، به نظر می‌رسد که ادجوانت توانایی تعدیل نمودن سیستم ایمنی بدن و جلوگیری از واکنش‌های فلج اطفال ضد اتو آنتی‌ژن‌ها را دارد (۴۷).

مواد دیگری که از ترکیب ساپونین‌ها با فسفاتیدیل کولین به دست می‌آیند، ترکیبات ISCOM هستند که نام آن‌ها مختصر شده عبارت «کمپلکس‌های تحریک‌کننده ایمنی (Immunostimulating Copmlex)» است. آنتی‌ژن موجود در واکسن با ورود به بخش چربی ISCOMها که در حقیقت کلسترول موجود در ساپونین است، به سیستم ایمنی ارائه‌شده و سپس توسط مولکول MHC کلاسI ، سبب تحریک لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک می‌شوند. البته این ادجوانت‌ها مسیر MHC کلاس II را نیز با آزادسازی اینترفرون گاما کنترل می‌نمایند (۴۸). این ترکیبات به علت عدم سمیت، علاوه بر شکل تزریقی، به‌صورت خوراکی نیز قابل‌مصرف بوده و در صورت تجویز مخاطی آن‌ها، تولید IgA را نیز تحریک می‌کنند (۴۶).

۷- لکتین‌ها

لکتین‌ها تقریباً در تمام موجودات زنده وجود دارد و پروتئین‌های اتصال‌دهنده کربوهیدرات هستند که به‌عنوان گیرنده‌های مختلف گلیکوپروتئین‌های سطحی سلول عمل می‌کنند و منجر به چندین رویداد مهم سلول می‌شوند که به‌عنوان‌مثال شامل فرآیندهای میتوزی و مکانیسم‌های دفاع گیاهی است (۴۹). وجود خواص تعدیل‌کنندگی ایمنی در لکتین‌های گیاهی، غربالگری آن‌ها را برای کاربردهای بالقوه دارویی، ازجمله توسعه‌ی ادجوانت، تشویق می‌کنند (۴۹). یکی از ویژگی‌های مهم لکتین‌های خاص گیاهی، به توانایی آن‌ها در ارتباط با اپیتلیوم مخاطی و انتقال آن در داخل روده تکیه دارد که می‌تواند در فرمولاسیون واکسن مورداستفاده قرار گیرد تا باعث ایجاد ایمنی مخاطی و سیستمیک گردد (۴۹). در چند سال گذشته لکتین‌ها از ژاک فروت (Artocarpus integrifolia)، ArtinM و Jacalin، به‌عنوان ادجوانت‌های بالقوه در واکسن علیه انگل‌های پروتوزوآ استفاده‌شده است (۴۹). یکی دیگر از لکتین گیاهی که اخیراً جداشده و توسط Souza و همکاران مشخص‌شده است، یک لکتین متصل شونده به D-گالاکتوز به نام Synadenium carinatum latex lectin (ScLL) است که هنگامی‌که در یک مدل موشی cerebral neosporosis مورداستفاده قرار گرفت، خواص القاکنندگی و محافظتی ایمنی و همچنین پتانسیل ادجوانتی را از خود نشان داد و منجر به افزایش تولید IgGها، افزایش میزان زنده ماندن و کاهش بار انگل گردید (۴۹).

۸- ترکیبات تجزیه‌پذیر زیستی

ترکیبات تجزیه‌پذیر زیستی گروه نوینی از ادجوانت را تشکیل می‌دهند که اساس آن‌ها را مواد پلی مریک مانند کوپلیمرهای پلی لاکتید/پلی گلایکولید (Copolymerics of polylactide/Polyglycolide)یا به‌اختصار PLG تشکیل می‌دهند که چندین سال است از این مواد در تجهیزات پزشکی و جراحی استفاده می‌شود. در این ترکیبات آنتی‌ژن یا در داخل محلولی در حفره‌ای از غشاءهای پلی مریک قرار می‌گیرد و یا در یک ماتریکس پلی مریک پراکنده می‌شود. قطر ذرات این مواد در حد میکرومتر است و علاوه بر شکل تزریقی، اشکال خوراکی آن‌ها نیز تهیه‌شده است؛ و پس از ورود این مواد به روده، آنتی‌ژن‌ها به همراه ادجوانت فوق از طریق فولیکول‌های لنفاوی زیر مخاط جذب و در آنجا از طریق ماکروفاژها به سلول‌های ایمنی مخاطی و هومورال ارائه می‌شوند. همچنین گفته می‌شود که ایمنی سلولی نیز دراین‌بین تحریک می‌شود (۲۸).

۹- سیتوکین‌ها

در حال حاضر تحقیقات گسترده‌ای در مورداستفاده از سیتوکین‌ها به همراه واکسن‌ها به‌منظور افزایش قابلیت ایمنی‌زایی آن‌ها، در حال انجام است و موفقیت‌هایی نیز در این زمینه به‌دست‌آمده ولی تاکنون به‌طور تجاری از این مواد در ساخت واکسن‌ها استفاده‌نشده است که مهم‌ترین علت آن هزینه بالای تغلیظ و استخراج سیتوکین‌ها است و درنهایت این امر باعث تولید واکسن‌های بسیار گران خواهد شد (۲۸).

تعداد زیادی از سیتوکین‌ها به افزایش قدرت واکسن در ایجاد پاسخ ایمنی منجر می‌شوند. مطالعات قبلی نشان می‌دهد که کاهش سیتوکین‌ها مانند IL-2، IL-12، IL-15 و GM-CSF بر ایمنی بدن ناشی از واکسن تأثیر می‌گذارد درحالی‌که هم‌زمان‌سازی این سیتوکین‌ها باعث القای پاسخ Ag خاص از

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

طریق تحریک T cells یا APCs می‌شود (۴۶). ازآنجاکه سیتوکین‌های نوترکیب، به‌طورکلی در نیمه‌عمر حیوانات بسیار کوتاه هست، تلاش برای استفاده از آن‌ها به‌عنوان ادجوانت‌ها در شیوه، مکان و دوز واکسن در حال بررسی هست. استراتژی‌های مختلف در آزمایش‌های بالینی واکسن برای استفاده در بیماران سرطانی موردبررسی قرارگرفته و طراحی‌شده است (۴۲).

باوجوداین برخی از ادجوانت‌های رایج همچون لیپید A و MDP، با افزایش تولید سیتوکین‌ها توسط سلول‌های ایمنی بدن جاندار، سبب ارتقاء پاسخ ایمنی می‌شوند. یکی دیگر از معایب این ترکیبات، امکان بروز واکنش‌های ناخواسته متعاقب آن‌ها نظیر شوک سپتیک است (۴۲).

۱۰- ادجوانت‌های ترکیبات معدنی

ادجوانت‌های بر پایه ترکیبات معدنی درواقع شامل نمک‌های معدنی می‌باشند که از شناخته‌شده‌ترین این ترکیبات می‌توان به نمک‌های آلومینیوم (آلوم) و فسفات کلسیم اشاره کرد که ادجوانت آلوم جزء پرکاربردترین ادجوانت‌هایی به‌حساب می‌آید که تاکنون ارائه‌شده است. ادجوانت آلوم (Alum) اولین بار در سال ۱۹۲۰ معرفی گردید و به‌عنوان اولین ادجوانت توسط سازمان غذا و داروی ایالت متحده مورد تأیید قرار گرفت (۵۰). مطالعات مختلف نشان می‌دهد که ادجوانت آلوم پاسخ ایمنی هومورال را به‌وسیله تحریک Th2 و درنتیجه پرولیفراسیون لنفوسیت‌های B افزایش می‌دهد. از ویژگی‌های دیگر این ادجوانت توانایی تحریک تولید منوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها است و همچنین باعث افزایش تمایز منوسیت‌ها به سلول‌های دندرتیک می‌گردد. علاوه بر این، ادجوانت آلوم قادر است پاسخ التهابی نوع II را القاء نماید که با تجمع ائوزینوفیل‌ها در محل تزریق و افزایش تولید آنتی‌ژن‌های IgG1 و IgE همراه است (۵۰).

بعضی از واکسن‌ها از قبیل واکسن انگل کامل و واکسن‌های نوترکیب مانند واکسن هپاتیت B با ادجوانت آلوم همراه می‌باشند که منجر به افزایش پاسخ محافظتی آنتی‌بادی می‌شود. مزیت عمده آلوم توانایی افزایش ایمنی هومورال و تولید آنتی‌بادی‌های محافظتی با کمترین عوارض جانبی است. از مزایای دیگر آن تثبیت آنتی‌ژن‌های همراه با آلوم و همچنین تولید در مقیاس زیاد است. امروزه ادجوانت آلوم بیش از ۸۰ درصد در واکسن‌ها مورداستفاده قرار می‌گیرد که نشان‌دهنده قابلیت بالای این ترکیب به‌عنوان ادجوانت است (۵۰). عمده‌ترین محدودیت ادجوانت آلوم عدم توانایی القاء پاسخ Th1 و پاسخ ایمنی سلولی جهت کنترل اغلب پاتوژن‌های داخل سلولی از قبیل لیشمانیا است. این ادجوانت به‌عنوان حامل برخی از ادجوانت‌های جدید از قبیل IL12.MPL.GM-CSF استفاده می‌شود (۴۳).

ادجوانت فسفات کلسیم دارای شباهت‌های زیادی با ادجوانت آلوم است و به‌عنوان یک مکمل برای واکسن‌های انسانی علیه فلج اطفال، تب زرد، سرخک، HepB و در ترکیب با واکسن TB DTP در اروپا مورد ارزیابی قرار می‌گیرد (۵۱). مزیت‌هایی که ادجوانت فسفات کلسیم نسبت به ادجوانت آلوم دارد به ماهیت و ترکیب شیمیایی طبیعی، ظرفیت قابل‌قبول جذب آنتی‌ژن و افزایش قابل‌ملاحظه تیتر آنتی‌بادی IgG بدون افزایش آنتی‌بادی IgE برمی‌گردد (۵۲). استفاده از این ادجوانت در مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که به‌کارگیری فسفات کلسیم در واکسن‌ها می‌تواند باعث افزایش تیتر آنتی‌بادی‌های خونی و مخاطی گردد. همچنین در مواردی از این ادجوانت جهت حساسیت‌زدایی نسبت به آلرژن استفاده می‌گردد (۵۲).

بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که ادجوانت فسفات کلسیم زمان پاسخ به آنتی‌ژن واکسن در بدن انسان را نسبت به ادجوانت آلوم کاهش می‌دهد، اما نمی‌تواند تیتر آنتی‌بادی را تا حد قابل قبولی افزایش دهد که برای رفع این مشکل محققان استفاده از نانو ذرات فسفات کلسیم را پیشنهاد کرده‌اند. تولید این ادجوانت‌ها در مقیاس صنعتی ساده بوده و در طی روند تولید و استفاده دارای تغییرات بسیار کمی ازلحاظ کیفیت و خواص فیزیکی و شیمیایی نسبت به ادجوانت آلوم می‌باشند (۵۳). بررسی‌ها نشان می‌دهد که یکی از نقاط قوت استفاده از این ادجوانت افزایش پاسخ ایمنی نسبت به ویروس‌ها در واکسیناسیون است (۵۳).

۱۱- ادجوانت‌های امولسیون‌های روغن

این دسته از ادجوانت‌ها ازجمله قوی‌ترین محرک‌ها و تقویت‌کننده‌های سیستم ایمنی محسوب می‌شوند که از شناخته‌شده‌ترین این ادجوانت‌ها می‌توان به ادجوانت فروند شامل ادجوانت کامل فروند (Freund's Complete Adjuvant) (CFA) و ادجوانت ناقص فروند (Freund's Incomplete Adjuvant) و همچنین MF59 اشاره نمود.

ادجوانت کامل فروند از مهم‌ترین ادجوانت‌های امولسیونی به شمار می‌رود که حاوی امولسیون آب در روغن به همراه مایکوباکتریوم کشته‌شده به‌وسیله گرما است. به‌طورکلی ادجوانت کامل فروند برای ارزیابی ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌ها در موش و القای

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

بیماری‌های خود ایمنی مانند انسفالومیلیت استفاده می‌شود (۵۴). این دسته از ادجوانت‌ها می‌توانند با تأثیر بر روی سلول‌های دندریتیک موجب القاء اثر خود شوند. مرحله فعال شدن سلول‌های دندریتیک به‌منظور القاء پاسخ‌های ایمنی اختصاصی، امری الزامی است که این فعال شدن به‌وسیله افزایش بیان مارکرهای ویژه‌ای در سطح سلول‌های دندریتیک از قبیل MHC-II صورت می‌گیرد که درنهایت این موضوع می‌تواند به افزایش توانایی سلول‌های دندرتیک در القاء تحریک و تمایز لنفوسیت‌های T و به دنبال آن به ایجاد پاسخ‌های ایمنی اختصاصی منجر می‌شود (۵۵، ۵۶). یکی از مهم‌ترین نگرانی‌ها در ارتباط با استفاده از ادجوانت کامل فروند القاء التهاب موضعی پایدار است که می‌تواند موجب ایجاد زخم‌هایی در محل تزریق گردد (۵۷).

شواهد نشان می‌دهد که به‌منظور القاء خودایمنی، اجزا مایکوباکتریوم باعث تمایز لنفوسیت‌های T به Th1 و درنتیجه ایجاد پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری می‌گردند (۵۷، ۵۸).

ادجوانت ناقص فروند نیز شامل امولسیونی از آب در روغن است، اما مایکوباکتریوم در آن وجود ندارد (۲۸). در دهه‌ی ۱۹۵۰ میلادی استفاده از ادجوانت ناقص فروند در واکسن آنفولانزا منجر به افزایش پایدار تیتر آنتی‌بادی در برابر این ویروس در مقایسه با واکسن بدون ادجوانت گردید (۵۹).

این ادجوانت تأثیر خود را به‌وسیله رهاسازی تدریجی آنتی‌ژن از قطرات چربی، افزایش نیمه‌عمر آنتی‌ژن و تحریک ایمنی ذاتی موضعی که باعث افزایش فاگوسیتوز، ترشح لنفوسیت‌ها و ترشح سایتوکاین‌ها می‌شود، اعمال می‌کند (۶۰).

گرچه این ادجوانت در تولید واکسن‌های انسانی مورداستفاده قرارگرفته است، اما مطالعاتی که به‌وسیله WHO صورت گرفته، نشان داد که ادجوانت ناقص فروند دارای اثرات جانبی شدید در انسان است. بااین‌حال این ادجوانت در کارآزمایی‌های بالینی واکسن‌هایی که کاندید درمان بیماری‌هایی مانند ایدز، ملانوما، کارسینوم کلیوی و مالتیپل اسکلروزیس هستند، مورداستفاده قرارگرفته است (۶۱).

ادجوانت MF59 درواقع امولسیون آب در روغن اسکوالن است که امروزه در واکسن آنفولانزا مورداستفاده قرار می‌گیرد. این واکسن در ابتدا به‌منظور واکسیناسیون افراد سالمند در نظر گرفته‌شده بود که در کودکان و نوزادان نیز مورداستفاده قرار گرفت که موفقیت‌آمیز بوده است (۶۲).

۱۲- ادجوانت‌های محصولات باکتریایی

محصولات باکتریایی به علت ماهیت و قابلیت بالقوه خود در تحریک مؤثر سیستم ایمنی می‌توانند به‌عنوان منشأ مهمی برای ادجوانت‌های محرک و تقویت‌کننده سیستم ایمنی مطرح باشند (۶۳). از مهم‌ترین محصولات باکتریایی که می‌توانند در قالب ادجوانت مورداستفاده قرار گیرند می‌توان به لیپو پلی‌ساکارید (LPS) و فلاژلین باکتریایی اشاره نمود. لیپو پلی‌ساکارید به‌عنوان محصول باکتریایی می‌تواند باعث تحریک و فعال شدن قوی سلول‌های ایمنی ذاتی از قبیل ماکروفاژها و دیگر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن گردد که درنتیجه آن می‌تواند باعث افزایش عملکردهای ویژه این سلول‌ها و ترشح سایتوکاین‌های دخیل در ایمنی ذاتی می‌گردد (۶۴). این ادجوانت می‌تواند باعث بلوغ سلول‌های دندریتیک و درنتیجه فعال شدن و افزایش قدرت عرضه آنتی‌ژنی آن‌ها گردد که در شروع و تحریک پاسخ‌های ایمنی مهم است (۶۴).

۱۳- ادجوانت‌های ایمنولوژیک

این ادجوانت‌ها، به واکسن‌ها اضافه می‌شوند تا پاسخ ایمنی را نسبت به آنتی‌ژن هدف تحریک کنند اما خودشان هیچ ایمنی‌زایی را ایجاد نمی‌کنند. ادجوانت‌ها می‌توانند از طریق راه‌های مختلف ارائه‌ی آنتی‌ژن به سیستم ایمنی فعالیت کنند. همچنین می‌توانند همانند یک محل ذخیره برای آنتی‌ژن‌ها عمل کنند، به این صورت که در طی زمان طولانی‌تری آنتی‌ژن را ارائه دهند، بنابراین می‌توانند حداکثر پاسخ ایمنی را قبل از پاک شدن آنتی‌ژن در بدن مثل امولسیون‌های نفتی نشان دهند. همچنین این ادجوانت می‌تواند به‌عنوان یک تحریک‌کننده‌ای که درگیر واکنش می‌شود و پاسخ ایمنی بدن را تقویت می‌کند عمل کند (۶۵).

ادجوانت‌های ایمنولوژیک می‌توانند به‌طور غیرمستقیم با اثر بر روی گیرنده‌های شناسایی کننده‌ی الگو و یا به‌طور مستقیم مانند سایتوکاین‌ها باعث فعال شدن ایمنی ذاتی گردند. سلول‌های ایمنی ذاتی طیف وسیعی از گیرنده‌های شناسایی کننده الگو که باعث شناسایی عوامل عفونی می‌شوند را در سطح خود بیان می‌کنند که یکی از شناخته‌شده‌ترین آن‌ها، TOLL like receptor(TLR) است (۶۶).

یکی از ادجوانت TLR شامل oligode-oxynucleotideهای مصنوعی (ODNs) حاوی موتیف‌های CpG غیر متیلی (سیتوزین فسفات گوانیدین) است که به‌عنوان آگونیست‌های TLR-9 عمل

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

می‌کنند. این ادجوانت می‌تواند ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی نوترکیب را افزایش دهد و عملکرد سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن‌های حرفه‌ای را بهبود بخشد. درنتیجه، القا ایمنی ذاتی اجازه می‌دهد تا پاسخ‌های آنتی‌بادی افزایش‌یافته و پاسخ‌های میانجی‌گری شده توسط سلول (پاسخ‌های Th1 CD4 + T سلول و CTL) تولید شود. آزمایش‌های بالینی نشان داده است که این ادجوانت هنگامی‌که با آنتی‌ژن‌های هدف در واکسن تجاری هپاتیت B (۲۹، ۳۰)، آلرژی (۳۱) و سرطان استفاده می‌شود، ایمن است (۶۷).

یکی دیگر از ادجوانت‌های قوی TLR پلی اینوسینیک/پلی سیتیدیلیک اسید است که یک RNA دو رشته‌ای (dsRNA) سنتتیک بوده که از RNAهای ویروسی تقلید نموده و باعث فعال کردن TLR-3 واقع درون اندوزوم می‌شود (۶۷). تجویز این ادجوانت، سلول‌های دندریتیک را فعال می‌نماید که درنتیجه آن‌ها به‌سرعت IL-12 و IFN نوع I را فعال می‌کند، به‌طوری‌که هردوی آن‌ها نقش مهمی در القاء واکنش‌های Th1 دارند (۶۷). این ادجوانت یکی از مهم‌ترین آنتاگونیست‌های TLR-3 تست‌شده در برابر بیماری‌هایی مانند HIV، تب دنگی، مالاریا و سرطان است (۶۷).

۱۴- ادجوانت‌های مخاطی

اولین ایمن زایی از طریق سطوح مخاطی به واکسن زنده ضعیف شده ویروس فلج اطفال موسوم به سابین در سال ۱۹۶۲ میلادی برمی‌گردد. پس‌ازآن، واکسن‌های مخاطی دیگری از قبیل سالمونلا تیفی، ویبریوکلرا، روتاویروس و آنفولانزا تولید شدند (۶۸). کاربرد واکسن از مسیر مخاطی دارای مزایایی ازجمله عدم نیاز به تزریق، هزینه کمتر، اثرات جانبی کاهش‌یافته و القاء ایمنی مخاطی موضعی است. از ادجوانت‌هایی که می‌توانند در این‌گونه موارد استفاده شوند می‌توان به کیتوزان و توکسین کلرا اشاره کرد (۶۹).

کیتوزان یک پلیمر زیستی است که از گلوگز آمین پوسته خارجی سخت‌پوستان به‌دست‌آمده و به‌طور گسترده به‌عنوان ادجوانت مخاطی در موارد اینترانازال مورداستفاده قرار می‌گیرد. ادجوانت کیتوزان می‌تواند موجب تسهیل فرآیند فاگوسیتوز آنتی-ژن گردد. مطالعات نشان داده‌اند که واکسن اینترانازال توکسین دیفتری به همراه ادجوانت کیتوزان باعث افزایش پاسخ‌های Th2 و تولید اینترفرون گاما، نسبت به واکسن‌های قبلی می‌شود (۷۰).

علاوه بر این، استفاده موفقیت‌آمیز واکسن هلیکوباکترپیلوری به همراه ادجوانت کیتوزان در شرایط آزمایشگاهی در موش‌ها نشان داد که این ادجوانت دارای ظرفیت عملکردی برابر با ادجوانت واکسن‌های قبلی مورداستفاده برای این پاتوژن است و موش‌هایی که توسط کیتوزان مصون شده بودند تراکم کمتری از این باکتری را در مخاط معده نشان دادند (۷۱).

در حال حاضر مطالعات نشان می‌دهد که بعضی از واکسن‌های حاوی کیتوزان که در مراحل کارآزمایی بالینی می‌باشند دارای اثربخشی بیشتر و سمیت کمتر برای استفاده در فاز انسانی می‌باشند. بعلاوه خاصیت ادجوانتی ذرات ریز کیتوزان می‌تواند به‌وسیله اضافه نمودن ادجوانت‌های ثانویه افزایش یابد. این ادجوانت در حال حاضر کاندیدی جهت استفاده در واکسن‌های زیرواحد به‌عنوان یک حامل مناسب برای سیستم کلوئیدی است. توکسین کلرا ازجمله ادجوانت‌های مخاطی قوی به‌حساب می‌آید که می‌تواند با عملکرد خود موجب افزایش پاسخ‌های ایمنی مخاطی گردد (۲۸، ۷۱).

۱۵- پروتئین‌های ناقل

ناقل‌های پروتئینی می‌توانند به آنتی‌ژن‌ها متصل شوند تا ایمنی‌زایی آن‌ها را تقویت کنند. چنین ناقل‌هایی خصوصاً بر هاپتن‌ها و آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی مؤثرند که به‌ویژه در خردسالان، ایمونوژن ضعیفی هستند. ناقل‌های استفاده‌شده، اغلب شامل توکسوئید دیفتری و کزاز، KLH[5] و سرم آلبومین گاوی است. توکسوئیدها عموماً برای واکسن‌های کربوهیدراتی در انسان‌ها استفاده می‌شوند. همچنین پپتیدهایی که با موفقیت با KLH مخلوط شده‌اند تا پاسخ ایمنی را تحریک کنند شامل قطعاتی از پاپیلوما ویروس، ویروس انسفالیت و پارووویروس خوکی می‌باشند (۲۸).

۱۶- مشتقات کمپلمان

به نظر می‌رسد اجزاء سیستم کمپلمان پستانداران نیز ادجوانت‌های مؤثری برای تحریک پاسخ‌های آنتی‌بادی باشند. قطعات این پروتئین به آنتی‌ژن‌های بیگانه متصل می‌شود و آن‌ها

[5] Keyhole limpet hemocyanin

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

را برای گیرنده‌های آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های ایمنی علامت‌دار می‌کند. در یک بررسی، اتصال 3 مولکول C3D به یک آنتی‌ژن، ایمنی‌زایی آن را تا ۱۰۰۰ برابر افزایش داده است (۲۸).

مکانیسم عمل ادجوانت‌ها

علیرغم سال‌ها تحقیق، مکانیسم عمل ادجوانت‌ها تنها تا حدودی حدس زده می‌شود. به‌طورکلی به نظر می‌رسد که آن‌ها سبب افزایش میزان عرضه آنتی‌ژن و پایداری آن شده و یا به‌عنوان یک تعدیل‌کننده سیستم ایمنی عمل کند. یک ادجوانت به‌تنهایی ممکن است بیش از یک مکانیسم عمل داشته باشد. برای مثال، ادجوانت‌هایی که به حفظ ساختار آنتی‌ژن کمک می‌کنند، می‌توانند علاوه بر بهبود کیفیت واکسن، سبب افزایش عمر مفید آن گردند. ادجوانت‌هایی که بر ارائه آنتی‌ژن تأثیر می‌گذارند، می‌توانند در نقاط بی‌شماری از این فرآیند پیچیده مؤثر باشد. در طول یک پاسخ ایمنی، آنتی‌ژن باید به بافت‌های لنفاوی ثانویه (معمولاً گره‌های لنفاوی) برسند. اغلب این آنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های دندریتیک به گره‌های لنفاوی حمل می‌شوند. این سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC)، همانند سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها، سلول‌های لنفوسیت B و سایر سیگنال‌های موردنیاز برای آغاز پاسخ ایمنی، مانند تحریک کمکی توسط مولکول‌های خانواده‌ی B7 را فراهم می‌کند (۷۲).

هر ادجوانتی که بتواند جذب آنتی‌ژن توسط این سلول‌ها را بهبود ببخشد، سبب افزایش بیان مولکول MHC (محرک ایمنی) شده و با افزایش مهاجرت سلولی به‌سوی گره‌های لنفاوی می‌تواند سبب بهبود پاسخ ایمنی گردد. برخی از ادجوانت‌ها، آنتی‌ژن‌ها را در محل تزریق به دام انداخته و ذخیره‌ی مداومی از آنتی‌ژن برای سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن به‌صورت موضعی فراهم می‌کنند. این اثر دپو ممکن است حذف آنتی‌ژن را توسط کبد کاهش دهد (۷۳). امولسیون‌های روغنی مانند ادجوانت‌های فروند می‌توانند دپوهای کوتاه‌مدتی را که برای افزایش ایمنی مناسب هستند، شکل دهند (۷۴).

یک ترکیب جدید ادجوانت طراحی‌شده است تا پاسخ سلولی و پاسخ هومورال نسبت به آنتی‌ژن خاصی را افزایش دهد. مطالعات نشان می‌دهند که فعالیت‌های پاسخ ایمنی ذاتی در اثر القا ASO1افزایش چشمگیری داشته است.

این سیستم ادجوانت، کمک می‌کند تا بر چالش‌های واکسن‌های مدرن غلبه کند. واکسن‌های ادجوانت ASO1 یک مشخصه‌ی ایمنی بالینی قابل‌قبول و یک نسبت ریسک مفید و مثبت دارند. یک مطالعه کلینیکی از واکسن‌های دارای سیستم ادجوانتASO1 در کودکان استفاده شد که هیچ مشکل ایمنی را نشان ندادند (۷۵).

ادجوانت‌های میکروپارتیکل جدید می‌توانند دپوهای طولانی‌مدت شکل دهند و ممکن است مقدار مشخصی از آنتی‌ژن را به‌طور تدریجی رها کنند. سایر ادجوانت‌ها ممکن است با اشباع کردن سلول‌های کوپفر در کبد و با کاهش جذب کبدی آنتی‌ژن، مؤثر واقع شوند. این قبیل ادجوانت‌ها ممکن است مقدار آنتی‌ژن‌های در دسترس سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن را افزایش دهند (۷۴).

این مکانیسم برای ادجوانت‌های مشتق پلی ساکاریدی، ازجمله دکستران‌های سولفاته با وزن مولکولی بالا و دی اتیل آمینو اتیل (DEAE) پیشنهادشده است. برخی از ادجوانت‌ها هدف‌گیری آنتی‌ژن در سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن را بهبود می‌بخشند. ادجوانت‌های ذره‌ای مانند نمک‌های آلومینیوم (آلوم) تشکیل توده‌ها را افزایش می‌دهند و این توده‌ها آسان‌تر فاگوسیتوز می‌شوند. پلیمرهای کربوهیدرات همچون مانان یا آسمانان ممکن است از طریق اتصال به گیرنده‌های کربوهیدرات، آنتی‌ژن‌ها را به سمت سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن رهنمایی کنند. پروتئین‌های حامل مانند سرم آلبومین گاوی (BSA)، (KLH) و توکسوئید دیفتری یا کزاز می‌توانند از طریق جذب سلول T کمکی، به ارائه‌ی هاپتن‌ها یا آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی کمک کنند (۷۶). علاوه بر این به نظر می‌رسد تعدادی از ادجوانت‌ها، آنتی‌ژن را در بخش‌های خاصی از سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن قرار می‌دهند و بر تحریک واکنش لنفوسیت T سایتوتوکسیک CTL اثر می‌گذارند وقتی‌که سلول‌های Tکمکی و CTL با آنتی‌ژن‌های موجود در مولکول‌های MHC I یا MHC II برهمکنش می‌دهند، واکنش‌های آن‌ها به ترتیب فعال می‌شوند. اگرچه گاهی ارائه‌ی آنتی‌ژن‌های موجود بر روی مولکول‌های MHC II، خرج سلول از APC منشأ گرفته‌اند و توسط فاگوسیتوز جذب‌شده‌اند اما آنتی‌ژن‌های موجود در مولکول MHC I از سیتوپلاسم همه سلول‌های MHC I منشأ گرفته‌اند. اغلب ادجوانت‌ها می‌توانند به شکل مؤثری سلول‌های T کمکی و ایمنی هومورال را تحریک کنند (۷۷).

بحث و نتیجه‌گیری

ادجوانت‌های محرک و تقویت‌کننده مناسب در صورت ترکیب

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

با آنتی‌ژن‌های اختصاصی واکسن باعث تسریع، طولانی‌تر شدن و افزایش پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های همراه می‌شوند. ادجوانت‌های مناسب و ایده‌آل باید دارای ویژگی‌هایی از قبیل نیمه‌عمر بالا، قابلیت زیست‌تخریب‌پذیری بالا، هزینه تولید پایین و ظرفیت بالای برانگیختن پاسخ‌های ایمنی باشند. همچنین باید عنوان کرد که مسیر ارائه ادجوانت‌ها نیز در اثربخشی آن‌ها مؤثر است، بنابراین انتخاب ادجوانت مناسب باید با در نظر گرفتن تمام فاکتورهای فوق صورت گیرد. امروزه واکسیناسیون راهکاری ویژه برای مقابله با بسیاری از بیماری‌های مهارنشدنی در دنیا به شمار می‌آید. ایمنی محافظتی علیه عوامل بیماری‌زا نیاز به پاسخ‌های ایمنی متفاوتی دارد که این مهم تنها با به‌کارگیری ادجوانت‌های مناسب امکان‌پذیر است. بنابراین شناخت ادجوانت‌های مناسب، ویژگی‌های آن‌ها و شیوه عملکردشان، در طراحی و ساخت واکسن‌ها ضروری است. علیرغم اینکه در سال‌های اخیر پیشرفت‌های چشمگیری در فهم عملکرد ادجوانت‌ها و مکانیسم‌های سیستم ایمنی بدن انسان حاصل‌شده است، اما تنها تعداد معدودی از ادجوانت واکسن‌ها، مجوزهای لازم برای استفاده در مصارف پزشکی را دریافت کرده‌اند. بنابراین باید تحقیقات گسترده‌ای به‌منظور شناسایی ادجوانت‌های مناسب برای واکسن‌های ویژه با حداکثر کارآیی و ایمنی در آینده صورت گیرد.

با توجه به مطالب مذکور، اگرچه تاکنون ادجوانت مختلفی ارائه‌شده‌اند ولی با در نظر داشتن تمام جوانب امر بخصوص ایمنی، کارایی و امکان تولید تجاری آن‌ها، تنها موارد محدودی از ادجوانت‌های ذکرشده در این مقاله در عمل قابل‌استفاده در واکسن‌ها می‌باشند. از طرفی به علت تشابه ساختاری اغلب واکسن‌های تجاری گوناگون ازنظر عامل اولیه یعنی آنتی‌ژن‌ها، به علت نقش مهم ادجوانت در عملکرد واکسن‌ها و نیز قابلیت‌های خاص هرکدام از آن‌ها، مراکز تولید واکسن همواره درصدند تا با یافتن ترکیبات مناسب و ترکیب نمودن انواع گوناگون این مواد در یک محصول و ارائه یک فرمولاسیون اختصاصی برای واکسن‌های خود، ضمن ارتقاء عملکرد این فرآورده‌ها، برتری خود را در این صنعت حفظ نمایند؛ بنابراین می‌توان از ادجوانت به‌عنوان رمز موفقیت یک واکسن نام برد. با توجه به این امر و وجود رقابت فراوان بین مراکز تجاری و از طرفی لزوم تولید واکسن‌های مؤثرتر در هر دوره، تحقیقات پژوهشگران همچنان در مورد ارائه ادجوانت‌های نوین که قادر به تحریک سریع‌تر و بهتر سیستم ایمنی باشند، همچنان ادامه دارد و در این راستا باید منتظر یافته‌های جدید بود.

تولید ادجوانت‌های جدید نشان‌دهنده‌ی تنوع وسیع ترکیبات شیمیایی با مکانیسم‌های عمل مختلف و اثرات جانبی متفاوت است. یکی از اهداف پژوهش در مورد ادجوانت‌ها، کشف ادجوانت‌های مؤثرتر با اثرات جانبی کمتر است. در حال حاضر تعدادی از ادجوانت‌های جدید در تست‌های بالینی و یا در واکسن‌های جدید استفاده می‌شوند. ادجوانت‌هایی که برای واکسن‌های مورداستفاده علیه باکتری‌های خارج سلولی مناسب‌اند لزوماً این‌گونه نیست که ادجوانت‌های خوبی برای پاتوژن‌های داخل سلولی باشند. برای انتخاب یک ادجوانت برای هر واکسن، باید دانست که همیشه بهترین ادجوانت‌ها برای همه وضعیت‌ها و همه‌ی آنتی‌ژن‌ها بهترین نیستند. یک ادجوانت مطلوب، به نوع حیوان، پاتوژن، آنتی‌ژن واکسن، مسیر ایمن‌سازی و نوع ایمنی موردنیاز وابسته است. بنابراین هیچ ادجوانت عمومی وجود ندارد و باید متناسب با معیارهای مختلف انتخاب شوند تا بهترین تعادل بین ایمنی و اثربخشی آن‌ها ایجاد شود.

تشکر و قدردانی

از حمایت سرکار خانم ناصرپور و جناب آقای دکتر حیدری برای انجام این تحقیق تشکر و قدردانی می‌نماییم.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Hilleman MR. Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries. Vaccine. 2000;18(15):1436-47.

2. Ebensen T, Paukner S, Link C, Kudela P, de Domenico C, Lubitz W, et al. Bacterial ghosts are an efficient delivery system for DNA vaccines. Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950). 2004;172(11):6858-65.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

3. Hoebe K, Janssen E, Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity. Nature immunology. 2004;5(10):971.
4. Gayed PM. Bicentennial: Toward a Modern Synthesis of Immunity: Charles A. Janeway Jr. and the Immunologist's Dirty Little Secret. The Yale journal of biology and medicine. 2011;84(2):131.
5. O'Hagan DT. Vaccine adjuvants: Preparation methods and research protocols: Springer Science & Business Media; 2000: 1-103.
6. Eastwood K, Durrheim DN, Jones A, Butler M. Acceptance of pandemic (H1N1) 2009 influenza vaccination by the Australian public. Medical Journal of Australia. 2010;192(1):33-6.
7. Foumani M, Asadpour L, Azizi Saraji A, Sharifat Salmani A, Aghasadeghi M. Adjuvants and their mechanisms of action. Journal of Ardabil University of Medical Sciences. 2012;12(3):276-91. [in persian]
8. O'Hagan DT, Rappuoli R. Novel approaches to vaccine delivery. Pharmaceutical research. 2004;21(9):1519-30.
9. Awate S, Babiuk LAB, Mutwiri G. Mechanisms of action of adjuvants. Frontiers in immunology. 2013;4:114.
10. Aghasadeghi MR, Sadat SM, Bahramali G, Hekmat S, Motevali F, Alizadeh S, et al. Evaluating novel adjuvant systems for the induction of humeral and cellular immune responses in hepatitis C virus capsid protein immunization. KAUMS Journal (FEYZ). 2010;14(1):26-39. [in persian]
11. Russell RF, McDonald JU, Lambert L, Tregoning JS. Use of the microparticle nanoscale silicon dioxide as an adjuvant to boost vaccine immune responses against influenza virus in neonatal mice. Journal of virology. 2016;90(9):4735-44.
12. Rojo-Montejo S, Collantes-Fernández E, Regidor-Cerrillo J, Rodríguez-Bertos A, Prenafeta A, Gomez-Bautista M, et al. Influence of adjuvant and antigen dose on protection induced by an inactivated whole vaccine against Neospora caninum infection in mice. Veterinary parasitology. 2011;175(3-4):220-9.
13. Moyer TJ, Zmolek AC, Irvine DJ. Beyond antigens and adjuvants: formulating future vaccines. The Journal of clinical investigation. 2016;126(3):799-808.
14. Bueno J. Bioprospecting and their Role in the Innovation of Vaccine Adjuvants: Mega Diversity as a Source of Competitiveness. J Microb Biochem Technol. 2017;9(2):e130.
15. Radtke AJ, Anderson CF, Riteau N, Rausch K, Scaria P, Kelnhofer ER, et al. Adjuvant and carrier protein-dependent T-cell priming promotes a robust antibody response against the Plasmodium falciparum Pfs25 vaccine candidate. Scientific reports. 2017;7:40312.
16. Apostólico JdS, Lunardelli VAS, Coirada FC, Boscardin SB, Rosa DS. Adjuvants: classification, modus operandi, and licensing. Journal of immunology research. 2016;2016:1-16.
17. Bonam SR, Partidos CD, Halmuthur SKM, Muller S. An overview of novel adjuvants designed for improving vaccine efficacy. Trends in pharmacological sciences. 2017;38(9):771-93.
18. Reid SM. Nano-sized Polymeric Particles for Safe Delivery of Vaccine Adjuvants to Combat Fungal Pathogens: Ohio University; 2018:1-83.
19. Martelet L, Lacouture S, Goyette-Desjardins G, Beauchamp G, Surprenant C, Gottschalk M, et al. Porcine dendritic cells as an in vitro model to assess the immunological behaviour of Streptococcus suis subunit vaccine formulations and the polarizing effect of adjuvants. Pathogens. 2017;6(1):13.
20. Lee S, Nguyen MT. Recent advances of vaccine adjuvants for infectious diseases. Immune network. 2015;15(2):51-7.
21. Agnolon V, Bruno C, Leuzzi R, Galletti B, D'Oro U, Pizza M, et al. The potential of adjuvants to improve immune responses against TdaP vaccines: a preclinical evaluation of MF59 and monophosphoryl lipid A. International journal of pharmaceutics. 2015;492(1-2):169-76.
22. Shardlow E, Mold M, Exley C. Unraveling the enigma: elucidating the relationship between the physicochemical properties of aluminium-based adjuvants and their immunological mechanisms of action. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2018;14(1):80.
23. Wilson-Welder JH, Torres MP, Kipper MJ, Mallapragada SK, Wannemuehler MJ, Narasimhan B. Vaccine adjuvants: current challenges and future approaches. Journal of pharmaceutical sciences. 2009;98(4):1278-316.
24. Garland A. Vital elements for the successful control of foot-and-mouth disease by vaccination. Vaccine. 1999;17(13-14):1760-6.
25. Reed SG, Orr MT, Fox CB. Key roles of adjuvants in modern vaccines. Nature medicine. 2013;19(12):1597.
26. Hem SL, HogenEsch H. Relationship between physical and chemical properties of aluminum-containing adjuvants and immunopotentiation. Expert review of vaccines. 2007;6(5):685-98.
27. Hutchison S, Benson RA, Gibson VB, Pollock AH, Garside P, Brewer JM. Antigen depot is not required for alum adjuvanticity. The FASEB Journal. 2012;26(3):1272-9.
28. Spickler AR, Roth JA. Adjuvants in veterinary vaccines: modes of action and adverse effects. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2003;17(3):273-81.
29. McKee AS, Munks MW, MacLeod MK, Fleenor CJ, Van Rooijen N, Kappler JW, et al. Alum induces innate immune responses through macrophage and mast cell sensors, but these sensors are not required for alum to act as an adjuvant for specific immunity. The Journal of Immunology. 2009;183(7):4403-14.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

30. Duthie MS, Windish HP, Fox CB, Reed SG. Use of defined TLR ligands as adjuvants within human vaccines. Immunological reviews. 2011;239(1):178-96.
31. O'Hagan D, Ott GS, De Gregorio E, Seubert A. The mechanism of action of MF59–an innately attractive adjuvant formulation. Vaccine. 2012;30(29):4341-8.
32. Pearse M, Drane D. ISCOMATRIXTM adjuvant: a potent inducer of humoral and cellular immune responses. Vaccine. 2004;22(19):2391-5.
33. Pasquale A, Preiss S, Silva F, Garçon N. Vaccine adjuvants: from 1920 to 2015 and beyond. Vaccines. 2015;3(2):320-43.
34. Morel S, Didierlaurent A, Bourguignon P, Delhaye S, Baras B, Jacob V, et al. Adjuvant System AS03 containing α-tocopherol modulates innate immune response and leads to improved adaptive immunity. Vaccine. 2011;29(13):2461-73.
35. Didierlaurent AM, Morel S, Lockman L, Giannini SL, Bisteau M, Carlsen H, et al. AS04, an aluminum salt-and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. The Journal of immunology. 2009;183(10):6186-97.
36. Didierlaurent AM, Collignon C, Bourguignon P, Wouters S, Fierens K, Fochesato M, et al. Enhancement of adaptive immunity by the human vaccine adjuvant AS01 depends on activated dendritic cells. The Journal of Immunology. 2014;193(4):1920-30.
37. Wilson NS, Yang B, Morelli AB, Koernig S, Yang A, Loeser S, et al. ISCOMATRIX vaccines mediate CD8+ T-cell cross-priming by a MyD88-dependent signaling pathway. Immunology and cell biology. 2012;90(5):540-52.
38. Mettens P, Dubois PM, Demoitié M-A, Bayat B, Donner M-N, Bourguignon P, et al. Improved T cell responses to Plasmodium falciparum circumsporozoite protein in mice and monkeys induced by a novel formulation of RTS, S vaccine antigen. Vaccine. 2008;26(8):1072-82.
39. Geall A, Settembre E. Immunogenic combination compositions and uses thereof. Google Patents; 2014:1-1.
40. Smith G, Shenoy DB, Lee RW. Adjuvant and vaccine compositions. Google Patents; 2010;1:1-1.
41. Mitchell TC, Hildeman D, Kedl RM, Teague TK, Schaefer BC, White J, et al. Immunological adjuvants promote activated T cell survival via induction of Bcl-3. Nature immunology. 2001;2(5):397.
42. Petrovsky N, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: current state and future trends. Immunology and cell biology. 2004;82(5):488-96.
43. Raman VS, Reed SG, Duthie MS, Fox CB, Matlashewski G. Adjuvants for Leishmania vaccines: from models to clinical application. Frontiers in immunology. 2012;3:144.
44. McSorley SJ, Ehst BD, Yu Y, Gewirtz AT. Bacterial flagellin is an effective adjuvant for CD4+ T cells in vivo. The Journal of Immunology. 2002;169(7):3914-9.
45. Davis MJ. Inducible Lysosome Renitence in Macrophages. 2011:1-123.
46. Sun H-X, Xie Y, Ye Y-P. Advances in saponin-based adjuvants. Vaccine. 2009;27(12):1787-96.
47. Heidari AR, Boroumand-Noughabi S, Nosratabadi R, Arab FL, Tabasi N, Rastin M, et al. Acylated and deacylated quillaja saponin-21 adjuvants have opposite roles when utilized for immunization of C57BL/6 mice model with MOG35-55 peptide. Multiple sclerosis and related disorders. 2019;29:68-82.
48. Rimmelzwaan G, Nieuwkoop N, Brandenburg A, Sutter G, Beyer W, Maher D, et al. A randomized, double blind study in young healthy adults comparing cell mediated and humoral immune responses induced by influenza ISCOM™ vaccines and conventional vaccines. Vaccine. 2000;19(9-10):1180-7.
49. Sander VA, Corigliano MG, Clemente M. Promising Plant-Derived Adjuvants in the Development of Coccidial Vaccines. Frontiers in veterinary science. 2019;6:20.
50. Kool M, Soullié T, van Nimwegen M, Willart MA, Muskens F, Jung S, et al. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. Journal of Experimental Medicine. 2008;205(4):869-82.
51. He Q, Mitchell AR, Johnson SL, Wagner-Bartak C, Morcol T, Bell SJ. Calcium phosphate nanoparticle adjuvant. Clin Diagn Lab Immunol. 2000;7(6):899-903.
52. Chawla AK, Das C, Sngh P, Tiwari M, Chaudhary S. Evaluation of physicochemical properties of aluminium phosphate gel to improve adjuvanticity. Journal of Current Research in Science. 2016;4(3):104.
53. Dangi AA, Sheth NR, Sodha HH, Joshi PC, Bhalodiya DS, Panchal AC, et al. Formulation and development of vaccines and their selection for next generation. Bull Pharm Res. 2011;1(3):49-62.
54. Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone AM, Shneerson J, et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. Bmj. 2013;346:f794.
55. Singh M, T O'Hagan D. Recent advances in veterinary vaccine adjuvants. International journal for parasitology. 2003;33(5-6):469-78.
56. Ahmed SS, Volkmuth W, Duca J, Corti L, Pallaoro M, Pezzicoli A, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. Science translational medicine. 2015;7(294):294ra105-294ra105.
57. Zurbriggen R, Novak-Hofer I, Seelig A, Glück R. IRIV-adjuvanted hepatitis A vaccine: in vivo absorption and biophysical characterization. Progress in Lipid Research. 2000;39(1):3-18.
58. Felnerova D, Viret J-F, Glück R, Moser C. Liposomes and virosomes as delivery systems for antigens, nucleic acids and drugs. Current opinion in biotechnology. 2004;15(6):518-29.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

59. Mischler R, Metcalfe IC. Inflexal® V a trivalent virosome subunit influenza vaccine: production. Vaccine. 2002;20:B17-B23.
60. Mueller MS, Renard A, Boato F, Vogel D, Naegeli M, Zurbriggen R, et al. Induction of parasite growth-inhibitory antibodies by a virosomal formulation of a peptidomimetic of loop I from domain III of Plasmodium falciparum apical membrane antigen 1. Infection and immunity. 2003;71(8):4749-58.
61. Hunziker IP, Grabscheid B, Zurbriggen R, GluÈck R, Pichler WJ, Cerny A. In vitro studies of core peptide-bearing immunopotentiating reconstituted influenza virosomes as a non-live prototype vaccine against hepatitis C virus. International immunology. 2002;14(6):615-26.
62. Aucouturier J, Dupuis L, Ganne V. Adjuvants designed for veterinary and human vaccines. Vaccine. 2001;19(17-19):2666-72.
63. Kester KE, Cummings JF, Ofori-Anyinam O, Ockenhouse CF, Krzych U, Moris P, et al. Randomized, double-blind, phase 2a trial of falciparum malaria vaccines RTS, S/AS01B and RTS, S/AS02A in malaria-naive adults: safety, efficacy, and immunologic associates of protection. Journal of Infectious Diseases. 2009;200(3):337-46.
64. RTS SCTP. First results of phase 3 trial of RTS, S/AS01 malaria vaccine in African children. New England Journal of Medicine. 2011;365(20):1863-75.
65. Mehdi Sadat S, Zabihollahi R, Reza Aghasadeghi M, Vahabpour R, Davar Siadat S, Memarnejadian A, et al. Application of SCR priming VLP boosting as a novel vaccination strategy against HIV-1. Current HIV research. 2011;9(3):140-7.
66. Lahiri A, Das P, Chakravortty D. Engagement of TLR signaling as adjuvant: towards smarter vaccine and beyond. Vaccine. 2008;26(52):6777-83.
67. Pirahmadi S, Zakeri S, Mehrizi AA, Djadid ND, Raz A-A, Sani JJ, et al. Cell-traversal protein for ookinetes and sporozoites (CelTOS) formulated with potent TLR adjuvants induces high-affinity antibodies that inhibit Plasmodium falciparum infection in Anopheles stephensi. Malaria journal. 2019;18(1):146.
68. Holmgren J, Czerkinsky C, Eriksson K, Mharandi A. Mucosal immunisation and adjuvants: a brief overview of recent advances and challenges. Vaccine. 2003;21:S89-S95.
69. Levine MM. Immunization against bacterial diseases of the intestine. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2000;31(4):336-55.
70. Zaharoff DA, Rogers CJ, Hance KW, Schlom J, Greiner JW. Chitosan solution enhances both humoral and cell-mediated immune responses to subcutaneous vaccination. Vaccine. 2007;25(11):2085-94.
71. de Jong S, Chikh G, Sekirov L, Raney S, Semple S, Klimuk S, et al. Encapsulation in liposomal nanoparticles enhances the immunostimulatory, adjuvant and anti-tumor activity of subcutaneously administered CpG ODN. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2007;56(8):1251-64.
72. Hedlund J, Langer B, Konradsen HB, Ortqvist A. Negligible adjuvant effect for antibody responses and frequent adverse events associated with IL-12 treatment in humans vaccinated with pneumococcal polysaccharide. Vaccine. 2001;20(1-2):164-9.
73. Grigalevicius S, Chierici S, Renaudet O, Lo-Man R, Dériaud E, Leclerc C, et al. Chemoselective assembly and immunological evaluation of multiepitopic glycoconjugates bearing clustered Tn antigen as synthetic anticancer vaccines. Bioconjugate chemistry. 2005;16(5):1149-59.
74. Shanmugham L, Petrarca C, Frydas S, Donelan J, Castellani M, Boucher W, et al. IL-15 an immunoregulatory and anti-cancer cytokine. Recent advances. Journal of experimental & clinical cancer research: CR. 2006;25(4):529-36.
75. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. Immunity. 2010;33(4):492-503.
76. Moore AC, Kong W-p, Chakrabarti BK, Nabel GJ. Effects of antigen and genetic adjuvants on immune responses to human immunodeficiency virus DNA vaccines in mice. Journal of virology. 2002;76(1):243-50.
77. Villinger F, Miller R, Mori K, Mayne A, Bostik P, Sundstrom J, et al. IL-15 is superior to IL-2 in the generation of long-lived antigen specific memory CD4 and CD8 T cells in rhesus macaques. Vaccine. 2004;22(25-26):3510-21.

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

Review Article

Introduce Characteristic, Types and Functional Mechanism of Adjuvants as a Biologic Complement

Zarei Taher T[1], Kowsari A[3], Sheykhhasan M[2, 3*], Manoochehri H[2], Kalhor N[3], Naserpour L[4]

1. Departmant of Cellular and Molecular Biology, Biotechnology Faculty, shahed University, Tehran, Iran
2. Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
3. Department of Mesenchymal Stem Cell, The Academic Center for Education, Culture and Research, Qom Branch, Qom, Iran
4. Department of Reproductive Biology, The Academic Center for Education, Culture and Research, Qom Branch, Qom, Iran

Received: 01 Dec 2018 Accepted: 04 Jun 2019

Abstract

The widespread use of effective vaccines against infectious diseases has been one of the most important public health progresses in the 21st century. Early vaccines containing weakened or inactivated pathogens or toxins may elicit robust, protective immune responses, but this approach cannot always be used because it is impractical and inefficient to culture large numbers of organisms, and lack of safety. In such cases subunits (e.g., microbial proteins or carbohydrate) are being considered as vaccine antigens. Since the subtypes of antigens often have weak immunogenic properties, they cannot stimulate the innate immune system. This property is probably the cause of the reduced efficacy of the vaccine. Adjuvants are molecules, compounds, or supramolecular complexes that boost the potency and longevity of specific immune response to antigens, but can cause minimal toxicity or long-lasting immune effects on human. Adjuvants can be used to enhance immunogenicity, modulate the type of immune response, reduce the amount of antigen or the number of immunizations required for efficacy, and/or improve the efficacy of vaccines in specific populations (e.g., newborns or elderly). The present paper reviews the different types of adjuvants and examines the characteristics and mechanisms of their performance.

Keywords: adjuvants, characteristics, mechanism, function

***Corresponding Author: Sheykhhasan Mohsen,** Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
Email: mohsen.sh2009@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-2522-4292

[Downloaded from journal.fums.ac.ir on 2024-03-29]

[DOR: 20.1001.1.22285105.2019.9.4.5.4]

Journal of Fasa University of Medical Sciences 9 (2019): 1758-1773