Review Article

Paramedical Sciences and Military Health
Volume 11, Number 3, Autumn 2016

An Overview of Different Types of Immune Stimulating Adjuvants and Their Application

Alireza Tahamtan[1], Javad Charostad[2], Seyyed Javad Hoseini Shokouh[1], Mohammad Barati[1]*

[1] *Infectious Diseases Research Center, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[2] *Department of Virology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Abstract

Introduction: Nowadays, vaccination is one of the most important methods for prevention and protection against infectious diseases and malignancies. Since the purpose of vaccination is strong and long term induction of immune response against pathogen, the usage of adjuvants that can boost the immune responses seems necessary.

Methods and Materials: This paper is a review article obtained by searching in related articles in reliable sites and books in this regard.

Results: In twentieth century, many immune system adjuvants have been discovered and largely used as an immune response booster to protect against diseases. Today, different types of adjuvants are provided with different characteristics for specific purposes. In recent years, extensive researches have been performed to provide and develop a variety of adjuvants with better quality and effectiveness.

Discussion and Conclusion: Few adjuvants have been licensed for using in human vaccines and the other adjuvants are evaluating in various stages of clinical trials or laboratory investigations. Given that the adjuvants are important part of vaccine development, we discuss the different type of them and their application in this review.

Keywords: Adjuvants, Adjuvants application, Vaccine, Immune response induction

*(Corresponding author): Mohammad Barati, Infectious Diseases Research Center, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran
E-mail: mbaratim@gmail.com

مقاله مروری

مجله علوم پیراپزشکی و بهداشت نظامی
سال یازدهم، شماره سوم، پاییز ۱۳۹۵

مروری بر انواع ادجوانت‌های محرک و تقویت کننده سیستم ایمنی و عملکردشان

علیرضا تهمتن[۱]، جواد چاراستاد[۲]، سید جواد حسینی شکوه[۱]، محمد براتی[۱]*

[۱] مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
[۲] گروه ویروس شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: امروزه واکسیناسیون یکی از مهم‌ترین شیوه‌های پیشگیری و محافظت در برابر بیماری‌های عفونی و بدخیمی‌ها محسوب می‌شود. از آنجایی که هدف از واکسیناسیون ایجاد پاسخ ایمنی مناسب، قوی و طولانی مدت علیه عامل بیماری‌زا می‌باشد، بنابراین استفاده از قابلیت ترکیباتی همچون ادجوانت‌ها که باعث تقویت این پاسخ‌ها می‌شوند امری ضروری به نظر می‌رسد.

مواد و روش‌ها: مقاله حاضر یک مقاله مروری می‌باشد که با جستجو در مقاله‌های مرتبط در سایت‌های معتبر و کتاب‌های مربوطه در این زمینه به دست آمده است.

یافته‌ها: ادجوانت‌ها از زمان کشف در قرن بیستم، به‌طور گسترده‌ای برای تقویت پاسخ‌های ایمنی به منظور حفاظت در برابر بیماری‌ها و تحریک ایمنی محافظتی، استفاده شده‌اند. امروزه انواع مختلفی از این ادجوانت‌ها با ویژگی‌های متفاوت برای اهدافی ویژه ارائه شده‌اند. تحقیقات گسترده‌ای در سال‌های گذشته به منظور ارائه انواع مختلفی از ادجوانت‌ها با کیفیت و اثربخشی بهتر انجام شده است.

بحث و نتیجه‌گیری: تعداد کمی از این ادجوانت‌ها توانسته‌اند برای استفاده در واکسن‌های انسانی مجوز بگیرند و سایر ادجوانت‌ها در مراحل مختلف کارآزمایی‌های بالینی و یا تحقیقات آزمایشگاهی در حال ارزیابی هستند. با توجه به اینکه ادجوانت‌ها جزئی ضروری از توسعه و ساخت واکسن‌های مدرن امروزی هستند، در این مقاله به منظور درک بهتر از دلایل توسعه ادجوانت‌ها به معرفی و بحث در مورد ادجوانت‌های مورد استفاده در شرایط آزمایشگاهی و بالینی و ویژگی‌های آن‌ها پرداخته‌ایم.

کلمات کلیدی: ادجوانت‌ها، عملکرد ادجوانت‌ها، واکسن، تحریک سیستم ایمنی

مقدمه

طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO) واکسیناسیون در هر دقیقه موجب نجات جان ۵ انسان می‌گردد 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 طولانی مدت علیه عوامل عفونی است که می‌توان با اضافه نمودن ادجوانت‌ها به واکسن، موجب تقویت سیستم ایمنی شد. جهت دستیابی به این هدف، به جز واکسن‌های زنده ضعیف شده، واکسن‌های کامل کشته شده و یا واکسن‌های زیر واحدی جهت تقویت اثر، معمولاً همراه با یک ادجوانت استفاده می‌شوند (۱).

واژه ادجوانت از نظر لغوی از کلمه لاتین Adjuvare گرفته شده که به معنی کمک یا افزایش می‌باشد. تاریخچه کشف ادجوانت‌ها به رامون گاستون (Gaston Ramon) دامپزشکی که در دهه ۱۹۲۰ میلادی در انستیتو پاستور مشغول به فعالیت بود، باز می‌گردد. این محقق در

* (نویسنده مسئول) محمد براتی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
آدرس الکترونیکی: mbaratim@gmail.com

اسب‌هایی که در محل تزریقشان آبسه داشتند تیتر بالاتری از آنتی بادی اختصاصی را مشاهده نمود (۲). در همان زمان محققی دیگری به نام گلنی (Glenny) و همکارانش به اثرات نمک‌های آلومینیوم به عنوان ادجوانت در واکسن‌ها پی بردند و پس از آن میلیون‌ها واکسن حاوی نمک آلومینیوم به افراد تزریق گردید (۳). در سال ۱۹۳۰ فردی به نام فروند (Jules Freund) ادجوانتی اثربخش که حاوی امولسیون آب-روغن به همراه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس کشته شده به‌وسیله گرما بود، را ارائه کرد (۴).

ادجوانت‌ها ترکیباتی هستند که قادر به افزایش پاسخ ایمنی بر علیه آنتی‌ژن‌های همراه می‌باشند. جهت انتخاب این ترکیبات همراه با واکسن می‌بایست معیارهای مشخصی از جمله نوع آنتی‌ژن، گونه‌های هدف، نوع پاسخ ایمنی و همچنین مدت پاسخ ایمنی مد نظر قرار گیرد. کاربرد ادجوانت‌ها در جهت بهبود و ارتقاء پاسخ ایمنی بر علیه آنتی‌ژن‌های واکسن، متنوع می‌باشد از جمله استفاده از ادجوانت منجر به افزایش ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌های ضعیف گردیده و در افزایش سرعت و دوام پاسخ ایمنی نقش دارد. علاوه بر این سبب افزایش میل ترکیبی آنتی‌بادی به آنتی‌ژن می‌گردد. ادجوانت قادر به تحریک ایمنی وابسته به سلول می‌باشد و همچنین در افزایش پاسخ ایمنی در افراد خردسال و مسن مؤثر بوده و بالاخره استفاده از آن در کاهش دوز آنتی‌ژن مورد استفاده در ساختار واکسن و در نتیجه صرفه جویی در هزینه‌ها نیز کاربرد دارد (۵).

در حال حاضر مکانیسم عمل ادجوانت‌ها به طور کامل مشخص نیست. اما به طور کلی می‌توانند در افزایش میزان عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های عرضه کننده و پایداری آن نقش داشته و همچنین به عنوان یک تعدیل کننده سیستم ایمنی عمل کنند. هر ادجوانتی ممکن است بیش از یک مکانیسم عمل داشته باشد، به عنوان مثال ادجوانت‌هایی که در جهت حفظ ساختار آنتی‌ژن استفاده می‌شوند، علاوه بر اینکه باعث بهبود کیفیت واکسن می‌شوند، در افزایش عمر مفید آن نیز مؤثر می‌باشند و ادجوانت‌هایی که در عرضه آنتی‌ژن نقش دارند، قادرند در مراحل مختلف این فرآیند نیز تأثیر گذار باشند. علاوه بر این برخی از ادجوانت‌ها قادر به ذخیره نمودن آنتی‌ژن‌ها در محل تزریق بوده و این آنتی‌ژن‌های به دام افتاده به صورت مداوم و پیوسته به سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن عرضه می‌شوند (۶).

مواد و روش‌ها

این مقاله از نوع مروری می‌باشد که از طریق جستجو در پایگاهها و منابع معتبر علمی از قبیل PubMed، Google scholar، Scopus و Irandoc و با استفاده از کلیدواژه‌های «ادجوانت»، «واکسناسیون»، «ادجوانت واکسن» و «ایمنی زایی»، به دست آمده و آخرین اطلاعات مرتبط و مناسب در این مطالعه جمع‌آوری گردیده است.

یافته‌ها

ادجوانت‌ها را می‌توان بر اساس معیارهای مختلفی از جمله منشأ، خصوصیات فیزیکی و شیمیایی و مکانیسم عمل طبقه‌بندی کرد (۷). به طور کلی ادجوانت‌های محرک و تقویت کننده سیستم ایمنی را می‌توان به گروه‌های از قبیل ترکیبات معدنی، محصولات باکتریایی، امولسیون‌های روغنی، ادجوانت‌های ایمنولوژیک و ادجوانت‌های مخاطی تقسیم‌بندی نمود (۸). مهم‌ترین ادجوانت‌هایی که امروزه در زمینه‌های بالینی و تحقیقات پزشکی استفاده می‌شوند در ادامه توضیح داده شده است.

۱- ادجوانت‌های ترکیبات معدنی

ادجوانت‌های بر پایه ترکیبات معدنی در واقع شامل نمک‌های معدنی می‌باشند که از شناخته شده‌ترین این ترکیبات می‌توان به نمک‌های آلومینیوم (آلوم) و فسفات کلسیم اشاره کرد که ادجوانت آلوم جزء پرکاربردترین ادجوانت‌هایی به حساب می‌آید که تاکنون ارائه شده است (۹). ادجوانت آلوم (Alum) اولین بار در سال ۱۹۲۰ معرفی گردید و به عنوان اولین ادجوانت توسط سازمان غذا و داروی ایالت متحده (FDA) مورد تأیید قرار گرفت. مطالعات مختلف نشان می‌دهد که ادجوانت آلوم پاسخ ایمنی هومورال را به وسیله تحریک Th۲ و در نتیجه پرولیفراسیون لنفوسیت‌های B افزایش می‌دهد. از ویژگی‌های دیگر این ادجوانت توانایی تحریک تولید منوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها می‌باشد 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 اختصاصی IgE و IgG۱ همراه است (۱۰).

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 همورال و تولید آنتی‌بادی‌های محافظتی با کمترین عوارض جانبی می‌باشد. از مزایای دیگر آن تثبیت آنتی‌ژن‌های همراه با آلوم و همچنین تولید در مقیاس زیاد می‌باشد. امروزه ادجوانت آلوم در بیش از ۸۰ درصد از واکسن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد که نشان دهنده قابلیت بالای این ترکیب به عنوان ادجوانت می‌باشد. عمده‌ترین محدودیت ادجوانت آلوم عدم توانایی القاء پاسخ Th۱ و پاسخ ایمنی سلولی جهت کنترل اغلب پاتوژن‌های داخل سلولی از قبیل لیشمانیا می‌باشد. این ادجوانت به عنوان حامل برخی از ادجوانت‌های جدید از قبیل IL-۱۲، GM-CSF و MPL استفاده می‌شود. در بیماری لیشمانیوز، ادجوانت آلوم به همراه BCG یا IL-۱۲ و ترکیب با لیشمانیا ماژور اتوکلاو شده، استفاده می‌شود (۱۰).

ادجوانت فسفات کلسیم دارای شباهت‌های زیادی با ادجوانت آلوم می‌باشد و در واکسن‌های سیاه سرفه، کزاز و دیفتری مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۱، ۱۲). مزیت‌هایی که ادجوانت فسفات کلسیم نسبت به ادجوانت آلوم دارد به ماهیت و ترکیب شیمیایی طبیعی، ظرفیت قابل قبول جذب آنتی‌ژن و افزایش قابل ملاحظه تیتر آنتی‌بادی IgG بدون افزایش آنتی بادی IgE بر می‌گردد (۱۳). استفاده از این ادجوانت در مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که بکارگیری 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 (۱۴). 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 (۱۵). تولید این ادجوانت‌ها در مقیاس صنعتی ساده بوده و در طی روند تولید و استفاده دارای تغییرات بسیار کمی از لحاظ کیفیت و خواص فیزیکی و شیمیایی نسبت به ادجوانت آلوم می‌باشند (۱۶–۱۸). بررسی‌ها نشان می‌دهد که یکی از نقاط قوت استفاده از این ادجوانت افزایش پاسخ ایمنی نسبت به ویروس‌ها در واکسیناسیون است. به عنوان مثال در مطالعه‌ای استفاده از فسفات کلسیم، پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۲ (HSV-۲) را که در حالت عادی دارای میزان ایمنوژنیسیته پائینی می‌باشد، به طور چشمگیری افزایش می‌دهد (۱۹). مکانیسم عمل ادجوانت فسفات کلسیم شبیه به ادجوانت آلوم است، اما تفاوت‌هایی نیز دارند، به طور مثال در مدل‌های موشی که در برابر ویروس‌های HSV-۲ و EBV ایمن شده بودند، نشان داده شد که ادجوانت فسفات کلسیم می‌تواند موجب افزایش ایزوتایپ خاصی از آنتی بادی به نام IgG۲a گردد که این ایزوتایپ می‌تواند به شکل مؤثری باعث فعال شدن ماکروفاژها و عملکردهای آنان و در نتیجه پاسخ مؤثرتر در برابر عفونت‌های ویروسی گردد (۲۰–۲۲).

۲– ادجوانت‌های امولسیون‌های روغنی

این دسته از ادجوانت‌ها از جمله قوی‌ترین محرک‌ها و تقویت کننده‌های سیستم ایمنی محسوب می‌شوند که از شناخته شده‌ترین این ادجوانت‌ها می‌توان به ادجوانت فروند شامل ادجوانت کامل فروند (CFA) و ادجوانت ناقص فروند (IFA) و همچنین به MF۵۹ اشاره نمود (۲۳).

ادجوانت کامل فروند از مهم‌ترین ادجوانت‌های امولسیونی به شمار می‌رود که حاوی امولسیون آب در روغن به همراه مایکوباکتریوم کشته شده به‌وسیله گرما می‌باشد. به طور کلی ادجوانت کامل فروند برای ارزیابی ایمنی زایی آنتی‌ژن‌ها در موش و القای بیماری‌های خود ایمنی مانند انسفالومیلیت استفاده می‌شود. این دسته از ادجوانت‌ها می‌توانند با تأثیر بر روی سلول‌های دندریتیک موجب القاء اثر خود شوند. مرحله فعال شدن سلول‌های دندریتیک به منظور القاء پاسخ‌های ایمنی اختصاصی، امری الزامی است که این فعال شدن بوسیله افزایش بیان مارکرهای ویژه‌ای در سطح سلول‌های دندریتیک از قبیل MHC-II صورت می‌گیرد که در نهایت 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 شود (۲، ۲۴). شواهد نشان می‌دهد که به منظور القاء خودایمنی، اجزا مایکوباکتریوم باعث تمایز لنفوسیت‌های T به Th۱ و در نتیجه ایجاد پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری می‌گردند. یکی از مهم‌ترین نگرانی‌ها در ارتباط با استفاده از ادجوانت کامل فروند القاء التهاب موضعی پایدار می‌باشد که می‌تواند موجب ایجاد زخم‌هایی در محل تزریق گردد (۲۵).

ادجوانت ناقص فروند نیز شامل امولسیونی از آب در روغن می‌باشد، اما مایکوباکتریوم در آن وجود ندارد. در دهه 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 (۲۶). این ادجوانت تأثیر خود را بوسیله رهاسازی تدریجی آنتی‌ژن از قطرات چربی، افزایش نیمه عمر آنتی-ژن و تحریک ایمنی ذاتی موضعی که باعث افزایش فاگوسیتوز، ارتشاح لنفوسیت‌ها و ترشح سایتوکاین‌ها می‌شود، اعمال می‌کند (۲۷). گرچه این ادجوانت در تولید واکسن‌های انسانی مورد استفاده قرار گرفته است، اما مطالعاتی که بوسیله WHO صورت گرفت نشان داد که ادجوانت ناقص فروند دارای اثرات جانبی شدید در انسان می‌باشد. با این حال این ادجوانت در کارآزمایی‌های بالینی واکسن‌هایی که کاندید درمان بیماری‌هایی مانند ایدز، ملانوما، کارسینوم کلیوی و مالتیپل اسکلروزیس هستند، مورد استفاده قرار گرفته است (۲۸). ادجوانت MF۵۹ در واقع امولسیون آب در روغن اسکوالن است که امروزه در واکسن آنفولانزا مورد استفاده قرار می‌گیرد. این واکسن در ابتدا به منظور واکسیناسیون افراد سالمند در نظر گرفته شده بود که بعداً در کودکان و نوزادان نیز مورد استفاده قرار گرفت که آزمایش واکسن در هر دو گروه موفقیت‌آمیز بوده است (۲۹، ۳۰). همچنین این ادجوانت در واکسن H۱N۱ پاندمیک برای زنان باردار و کودکان مجوز استفاده را دریافت نموده است (۳۱). علاوه بر آن، کودکان واکسینه شده با واکسن آنفولانزای غیرفعال سه ظرفیتی همراه با ادجوانت MF۵۹، سطح بالاتری از تیتر آنتی‌بادی و سایتوکاین‌های تولیدی از T CD۴+ را نسبت به کودکانی که با واکسن بدون ادجوانت واکسینه شده بودند، نشان دادند (۳۲، ۳۳). همچنین قابلیت MF۵۹ اثر بخشی پایین واکسن آنفولانزا در کودکان زیر دو سال را افزایش داده است. این ادجوانت در مرحله بعد برای تولید واکسن هپاتیت B (HBV) مورد آزمایش قرار گرفت که قادر بود پاسخ ایمنی نسبت به پاتوژن را صد برابر قوی‌تر از ادجوانت آلوم القاء نماید (۳۴). این ادجوانت به‌صورت مستقل از آنتی‌ژن توزیع و پاک می‌شود و دارای نیمه عمری ۴۸ ساعته در بافت عضلانی می‌باشد (۳۵) و بوسیله افزایش بیان CCR۲ که گیرنده CCL۲ (دخیل در ارتشاح منوسیت‌ها) می‌باشد اثرات خود را اعمال می‌کند. همچنین نتایج مطالعات درون تنی (in vitro) نشان می‌دهند که MF۵۹ با افزایش ترشح کموکاین‌هایی از قبیل CCL۲، CCL۳، CCL۵ و CXCL۸ و فراخوانی سلول‌های ایمنی تک هسته‌ای باعث افزایش برداشت آنتی ژن و پاسخ ایمنی بر علیه آن‌ها می‌شود (۳۶). از طرف دیگر این ادجوانت باعث افزایش بیان ژن‌هایی که در مهاجرت سلول‌های ایمنی به گره‌های لنفاوی و فراخوانی سلول‌هایی که مارکرهای سطحی MHC-II CD۱۱b را بیان می‌کنند می‌گردد که این موارد در نهایت باعث افزایش کمیت و کیفیت پاسخ‌های ایمنی در برابر عامل بیماری‌زا می‌شوند (۱۲).

۳- ادجوانت‌های محصولات باکتریایی

محصولات باکتریایی به علت ماهیت و قابلیت بالقوه خود در تحریک مؤثر سیستم ایمنی می‌توانند به عنوان منشأ مهمی برای ادجوانت‌های محرک و تقویت کننده سیستم ایمنی مطرح باشند. از مهم‌ترین محصولات باکتریایی که می‌توانند در قالب ادجوانت مورد استفاده قرار گیرند می‌توان به لیپوپلی‌ساکارید (LPS) و فلاژلین باکتریایی اشاره نمود (۳۷).

لیپوپلی‌ساکارید به عنوان محصول باکتریایی می‌تواند باعث تحریک و فعال شدن قوی سلول‌های ایمنی ذاتی از قبیل ماکروفاژها و دیگر سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن گردد که در نتیجه آن می‌تواند باعث افزایش عملکردهای ویژه این سلول‌ها و ترشح سایتوکاین‌های دخیل در ایمنی ذاتی از قبیل IL۱β گردد (۳۸). این ادجوانت همچنین می‌تواند باعث بلوغ سلول‌های دندریتیک و در نتیجه فعال شدن و افزایش قدرت عرضه آنتی‌ژنی آن‌ها گردد که در شروع و تحریک پاسخ‌های ایمنی مهم می‌باشد (۳۹).

فلاژلین جز اصلی فلاژل باکتری‌های گرم مثبت و منفی است که می‌تواند بوسیله گیرنده‌های سطح سلولی شناسایی گردد که به دنبال این شناسایی TNF-α تولید می‌شود. این ادجوانت دارای اثرات قابل توجهی بر روی لنفوسیت‌های T CD۴+ می‌باشد. همچنین مطالعات نشان می‌دهد که استفاده از ادجوانت فلاژلین می‌تواند موجب القاء تیتر بالایی از آنتی‌بادی‌ها در بدن میزبان گردد (۴۰، ۴۱).

۴- ادجوانت‌های ایمنولوژیک

ادجوانت‌های ایمنولوژیک می‌توانند به طور غیر مستقیم با اثر بر روی گیرنده‌های شناسایی کننده الگو (PRRs) و یا به طور 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 شناخته شده‌ترین آن‌ها، گیرنده‌های شبه تول (TLR) می‌باشند. آگونیست‌های TLRها می‌توانند با اثر بر روی مسیر سیگنال‌دهی این گیرنده‌ها اثرات خود را به عنوان ادجوانت اعمال کنند. از مهم‌ترین ادجوانت‌های تقویت کننده سیستم ایمنی می‌توان به آگونیست TLR۷/۸ (ایمی کیمود) و اینترلوکین ۱۲ اشاره کرد (۴۲).

اینترلوکین ۱۲ که معمولاً فاکتور تحریک کننده سلول‌های کشنده طبیعی نیز نامیده می‌شود، قادر به تحریک ترشح اینترفرون گاما (IFN-γ) از لنفوسیت‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهد که توانایی چندین پاتوژن جهت القای پاسخ ایمنی Th۱ به واسطه تحریک ترشح IL۱۲ می‌باشد (۱۰).

ادجوانت ایمی کیمود به عنوان آگونیست TLR-۷ محسوب می‌شود. بر اساس مشاهدات آزمایشگاهی و درمان موضعی ضایعات جلدی ناشی از عفونت ویروس پاپیلومای انسانی، این ترکیب در سال ۱۹۹۷ از طرف FDA مورد تأیید قرار گرفت. مطالعات اولیه نشان داد که ادجوانت ایمی کیمود باعث القاء تولید سایتوکاین‌های ضد ویروسی از قبیل IFN-α، TNF-α و IL-۱β از منوسیت‌ها می‌شود. همچنین این ماده قادر به افزایش پاسخ ایمنی Th۱ به واسطه ترشح سایتوکاین‌های IFN-α و IL-۱۲ از ماکروفاژها می‌باشد (۴۳، ۴۴).

از این ادجوانت در درمان بیماری‌های عفونی از جمله لیشمانیوز استفاده می‌شود. در یک مطالعه که در شرایط آزمایشگاهی انجام شد از ایمی کیمود موضعی به عنوان ادجوانت بر روی موش‌های BALB/C آلوده به لیشمانیوز جلدی، استفاده شد. نتایج مطالعه نشان داد که استفاده از ایمی کیمود موضعی قبل از تزریق زیر جلدی واکسن خالص در مقایسه با آنتی‌ژن خالص به تنهایی باعث محافظت بر علیه عفونت می‌شود که علت ایجاد محافظت به دلیل افزایش پاسخ ایمنی Th۱ می‌باشد. مکانیسم دقیق عملکرد ایمی کیمود ناشناخته است، اما احتمالاً به عنوان آگونیست آنتی‌ژن میکروبی عمل می‌کند که منجر به القاء بیان سایتوکاین‌های مختلف از جمله IFN-γ، IL-۱۲، IL-۶، IL-۱ و TNF-α می‌شود که این‌ها در تحریک سیستم ایمنی ذاتی و سلولی نقش دارند و همچنین مهاجرت سلول‌های لانگرهانس را از درم به غدد لنفاوی ناحیه افزایش می‌دهند (۴۵، ۴۶).

۵- ادجوانت‌های مخاطی

اولین ایمن‌زایی از طریق سطوح مخاطی به واکسن زنده ضعیف شده ویروس فلج اطفال موسوم به سابین در سال ۱۹۶۲ میلادی بر می‌گردد. پس از آن، واکسن‌های مخاطی دیگری از قبیل سالمونلا تیفی، ویبریوکلرا (۴۷)، روتاویروس (۴۸) و آنفولانزا تولید شدند (۴۹). کاربرد واکسن از مسیر مخاطی دارای مزایایی از جمله عدم نیاز به تزریق، هزینه کمتر، اثرات جانبی کاهش یافته و القاء ایمنی مخاطی موضعی می‌باشد (۵۰). از ادجوانت‌هایی که می‌توانند در این‌گونه موارد استفاده شوند می‌توان به کیتوزان و توکسین کلرا اشاره کرد.

کیتوزان یک پلیمر زیستی است که از گلوگز آمین پوسته خارجی سخت پوستان به دست آمده و به طور گسترده به عنوان ادجوانت مخاطی در موارد اینترانازال مورد استفاده 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 Th۲ و تولید IFN-γ در مقایسه با واکسن‌های قبلی می‌گردد (۵۱). همچنین بررسی‌ها نشان می‌دهند که استفاده اینترانازال از کیتوزان به همراه توکسین دیفتری دارای خاصیت ایمنی‌زایی برابر با واکسن دیفتری داخل عضلانی مرسوم، همراه با ادجوانت آلوم می‌باشد (۵۲). 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 مورد استفاده برای این پاتوژن می‌باشد و موش‌هایی که توسط کیتوزان مصون شده بودند تراکم کمتری از این باکتری را در مخاط معده نشان دادند (۵۳). 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 (۵۴، ۵۵). بعلاوه خاصیت ادجوانتی ذرات ریز کیتوزان می‌تواند بوسیله اضافه نمودن ادجوانت‌های ثانویه افزایش یابد. این ادجوانت در حال حاضر کاندیدی جهت استفاده در واکسن‌های زیرواحد به عنوان یک حامل مناسب برای سیستم

کلوئیدی می‌باشد (۵۶-۵۸)

توکسین کلرا از جمله ادجوانت‌های مخاطی قوی به حساب می‌آید که می‌تواند با عملکرد خود موجب افزایش پاسخ‌های ایمنی مخاطی گردد. ادجوانت توکسین کلرا با افزایش برداشت آنتی‌ژن واکسن ناشی از القاء نفوذپذیری اپیتلیوم روده، القاء عرضه آنتی‌ژن بوسیله سلول‌های عرضه کننده (APC) و تمایز لنفوسیت‌های B ترشح کننده آنتی بادی IgA، اثرات خود را اعمال می‌کند (۵۹). از میان مکانیسم‌های ذکر شده، افزایش القاء عرضه آنتی‌ژن بوسیله سلول‌های APC مهم‌ترین مکانیسم ادجوانت کلرا به حساب می‌آید و این ادجوانت با اثر بر روی سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن موجب افزایش بیان مولکول‌های MHC/HLA-DR، CD۸۰/B۷.۱ و CD۸۶/B۷.۲ می‌گردد. از طرف دیگر این ادجوانت می‌تواند باعث القاء ترشح اینتروکین IL-۱β از سلول‌های دندریتک و ماکروفاژها گردد. این اینترلوکین نه تنها باعث بلوغ سلول‌های دندریتیک شده بلکه خود می‌تواند به عنوان یک ادجوانت مخاطی مؤثر عمل کند و موجب افزایش اثر ادجوانت توکسین کلرا گردد (۶۰). جهت جلوگیری از سمیت توکسین کلرا آن را به‌صورت پروتئین‌های نوترکیب تولید می‌کنند، گرچه این پروتئین نوترکیب نسبت به توکسین اصلی دارای خاصیت ادجوانتی کمتری می‌باشد (۵۹). اما امروزه با استفاده از روش‌های مهندسی مولکولی، نسل جدیدی از توکسین‌های کلرا به نام موتانت‌های زیر واحد A و B تولید شده‌اند که به‌طور چشمگیری سمیت این ادجوانت را کاهش و قدرت ایمنی‌زایی آن‌ها را افزایش می‌دهد (۶۱).

نتیجه‌گیری

ادجوانت‌های محرک و تقویت کننده مناسب در صورت ترکیب با آنتی‌ژن‌های اختصاصی واکسن باعث تسریع، طولانی‌تر شدن و افزایش پاسخ‌های ایمنی بر علیه آنتی‌ژن‌های همراه می‌شوند. ادجوانت‌های مناسب و ایده‌آل باید دارای ویژگی‌هایی از قبیل نیمه عمر بالا، قابلیت زیست تخریب‌پذیری بالا، هزینه تولید پایین و ظرفیت بالای برانگیختن پاسخ‌های ایمنی باشند. همچنین باید عنوان کرد که مسیر ارائه ادجوانت‌ها نیز در اثربخشی آن‌ها مؤثر می‌باشد، بنابراین انتخاب ادجوانت مناسب باید با در نظر گرفتن تمام فاکتورهای فوق صورت گیرد (۵۴).

امروزه واکسیناسیون راهکاری ویژه برای مقابله با بسیاری از بیماری‌های مهار نشدنی در دنیا به شمار می‌آید. ایمنی محافظتی بر علیه عوامل بیماری‌زا نیاز به پاسخ‌های ایمنی متفاوتی دارد که این مهم تنها با بکارگیری ادجوانت‌های مناسب امکان پذیر است. بنابراین شناخت ادجوانت‌های مناسب، ویژگی‌های آن‌ها و شیوه عملکردشان، در طراحی و ساخت واکسن‌ها ضروری می‌باشد. علیرغم اینکه در سال‌های اخیر پیشرفت‌های چشمگیری در فهم عملکرد ادجوانت‌ها و مکانیسم‌های سیستم ایمنی بدن انسان حاصل شده است، اما تنها تعداد معدودی از ادجوانت واکسن‌ها، مجوزهای لازم برای استفاده در مصارف پزشکی را دریافت کرده‌اند. بنابراین باید تحقیقات گسترده‌ای به منظور شناسایی ادجوانت‌های مناسب برای واکسن‌های ویژه با حداکثر کارآیی و ایمنی در آینده صورت گیرد.

References

1- Cox JC, Coulter AR. Adjuvants—a classification and review of their modes of action. Vaccine. 1997;15(3):248-56.
2- Ramon G. Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtheriques. Ann Inst Pasteur. 1924;38:1-10.
3- Glenny A, Pope C, Waddington H, Wallace U. The antigenic value of toxoid precipitated by potassium alum. J Pathol Bacteriol. 1926;29(29):31-40.
4- Opie EL, Freund J. An experimental study of protective inoculation with heat killed tubercle bacilli. The Journal of experimental medicine. 1937;66(6):761.
5- 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):220-9.
6- Lima KM, dos Santos SA, Rodrigues JM, Silva CL. Vaccine adjuvant: it makes the difference. Vaccine. 2004;22(19):2374-9.
7- Singh M, O'Hagan DT. Recent advances in vaccine adjuvants. Pharmaceutical research. 2002;19(6):715-28.
8- Aiyer Harini P, Ashok Kumar H, Praveen Kumar G, Shivakumar N. An Overview of Immunologic Adjuvants-A Review. Journal of Vaccines & Vaccination. 2013.
9- Jansen T, Hofmans MP, Theelen MJ, Manders F, Schijns VE. Structure-and oil type-based efficacy of emulsion adjuvants.

Vaccine. 2006;24(26):5400-5.
10- 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.
11- De Gregorio E, Caproni E, Ulmer JB. Vaccine adjuvants: mode of action. Front Immunol. 2013;4(214):10.3389.
12- Mosca F, Tritto E, Muzzi A, Monaci E, Bagnoli F, Iavarone C, et al. Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008;105(30):10501-6.
13- Relyveld E. Preparation and use of calcium phosphate adsorbed vaccines. Developments in biological standardization. 1985;65:131-6.
14- Relyveld E, Ickovic M, Henocq E, Garcelon M. Calcium phosphate adjuvanted allergens. Annals of allergy. 1985;54(6):521-9.
15- Goto N, Kato H, Maeyama J-i, Shibano M, Saito T, Yamaguchi J, et al. Local tissue irritating effects and adjuvant activities of calcium phosphate and aluminium hydroxide with different physical properties. Vaccine. 1997;15(12):1364-71.
16- Davenport FM, Hennessy AV, Askin FB. Communications Lack of Adjuvant Effect of AIPO4 on Purified Influenza Virus Hemagglutinins in Man. The Journal of Immunology. 1968;100(5):1139-40.
17- Feldkamp JR, White JL, Hem SL. Effect of surface charge and particle size on gel structure of aluminum hydroxycarbonate gel. Journal of pharmaceutical sciences. 1982;71(1):43-6.
18- Kreuter J, Haenzel I. Mode of action of immunological adjuvants: some physicochemical factors influencing the effectivity of polyacrylic adjuvants. Infection and immunity. 1978;19(2):667-75.
19- He Q, Mitchell AR, Johnson SL, Wagner-Bartak C, Morcol T, Bell SJ. Calcium phosphate nanoparticle adjuvant. Clinical and diagnostic laboratory immunology. 2000;7(6):899-903.
20- Coutelier J-P, Van der Logt J, Heessen F, Warnier G, Van Snick J. IgG2a restriction of murine antibodies elicited by viral infections. The Journal of experimental medicine. 1987;165(1):64-9.
21- Woof J, Partridge L, Jefferis R, Burton D. Localisation of the monocyte-binding region on human immunoglobulin G. Molecular immunology. 1986;23(3):319-30.
22- Germain RN. The second class story. Nature. 1991;353(6345):605-7.
23- Billiau A, Matthys P. Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases. Journal of leukocyte biology. 2001;70(6):849-60.
24- Sundquist M. Dendritic cell maturation and death during Salmonella infection. Role of pro-inflammatory cytokines and MyD88: Inst of Biomedicine. Dept of Medical Microbiology and Immunology; 2007.
25- Apostólico JdS, Lunardelli VAS, Coirada FC, Boscardin SB, Rosa DS. Adjuvants: Classification, Modus Operandi, and Licensing. Journal of immunology research. 2016;2016.
26- Salk JE, Laurent AM. The use of adjuvants in studies on influenza immunization i. measurements in monkeys of the dimensions of antigenicity of virus-mineral oil emulsions. The Journal of experimental medicine. 1952;95(5):429-47.
27- Müssener Å, Klareskog L, Lorentzen J, Kleinau S. TNF-α Dominates Cytokine mRNA Expression in Lymphoid Tissues of Rats Developing Collagen and Oil Induced Arthritis. Scandinavian journal of immunology. 1995;42(1):128-34.
28- Miller LH, Saul A, Mahanty S. Revisiting Freund's incomplete adjuvant for vaccines in the developing world. TRENDS in Parasitology. 2005;21(9):412-4.
29- O'hagan D, Wack A, Podda A. MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant for flu vaccines in humans: what did we learn during its development? Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2007;82(6):740-4.
30- Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A, Groth N, Borkowski A, O'Hagan DT, et al. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. The Pediatric infectious disease journal. 2009;28(7):563-71.
31- O'Hagan DT, Ott GS, Nest GV, Rappuoli R, Giudice GD. The history of MF59® adjuvant: a phoenix that arose from the ashes. Expert review of vaccines. 2013;12(1):13-30.
32- Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, Karvonen A, Kieninger-Baum D, Schmitt H-J, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. New England Journal of Medicine. 2011;365(15):1406-16.
33- Nakaya HI, Clutterbuck E, Kazmin D, Wang L, Cortese M, Bosinger SE, et al. Systems biology of immunity to MF59-adjuvanted versus nonadjuvanted trivalent seasonal influenza vaccines in early childhood. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016;113(7):1853-8.
34- Heineman TC, Clements-Mann ML, Poland GA, Jacobson RM, Izu AE, Sakamoto D, et al. A randomized, controlled study in adults of the immunogenicity of a novel hepatitis B vaccine containing MF59 adjuvant. Vaccine. 1999;17(22):2769-78.
35- Dupuis M, Denis-Mize K, LaBarbara A, Peters W, Charo IF, McDonald DM, et al. Immunization with the adjuvant MF59 induces macrophage trafficking and apoptosis. European journal of immunology. 2001;31(10):2910-8.
36- Seubert A, Monaci E, Pizza M, O'Hagan DT, Wack A. The adjuvants aluminum hydroxide and MF59 induce monocyte and granulocyte chemoattractants and enhance monocyte differentiation toward dendritic cells. The journal of Immunology. 2008;180(8):5402-12.
37- 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.
38- Davis MJ. Inducible lysosome renitence in macrophages: The University of Michigan; 2011.
39- De Smedt T, Pajak B, Muraille E, Lespagnard L, Heinen E,

De Baetselier P, et al. Leo 0, Moser M. 1996. Regulation of dendritic cell numbers and maturation by lipopolysaccharide in vivo. J Exp Med.184:1413-24.

40- 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.

41- Huleatt JW, Jacobs AR, Tang J, Desai P, Kopp EB, Huang Y, et al. Vaccination with recombinant fusion proteins incorporating Toll-like receptor ligands induces rapid cellular and humoral immunity. Vaccine. 2007;25(4):763-75.

42- Awate S, Babiuk LAB, Mutwiri G. Mechanisms of action of adjuvants. Frontiers in immunology. 2013;4:114.

43- Wagner TL, Ahonen CL, Couture AM, Gibson SJ, Miller RL, Smith RM, et al. Modulation of TH1 and TH2 cytokine production with the immune response modifiers, R-848 and imiquimod. Cellular immunology. 1999;191(1):10-9.

44- Testerman T, Gerster J, Imbertson L, Reiter M, Miller R, Gibson S, et al. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. Journal of leukocyte biology. 1995;58(3):365-72.

45- Zhang W-W, Matlashewski G. Immunization with a Toll-like receptor 7 and/or 8 agonist vaccine adjuvant increases protective immunity against Leishmania major in BALB/c mice. Infection and immunity. 2008;76(8):3777-83.

46- Buates S, Matlashewski G. Treatment of experimental leishmaniasis with the immunomodulators imiquimod and S-28463: efficacy and mode of action. Journal of Infectious Diseases. 1999;179(6):1485-94.

47- Levine MM. Immunization against bacterial diseases of the intestine. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2000;31(4):336-55.

48- Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM, Perez-Schael I. Efficacy of a quadrivalent rhesus rotavirus-based human rotavirus vaccine aimed at preventing severe rotavirus diarrhea in infants and young children. Journal of infectious diseases. 1996;174 (Supplement 1):S65-S72.

49- Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. The Journal of pediatrics. 2000;136(2):168-75.

50- Savelkoul HF, Ferro VA, Strioga MM, Schijns VE. Choice and design of adjuvants for parenteral and mucosal vaccines. Vaccines. 2015;3(1):148-71.

51- Ryan EJ, McNeela E, Murphy GA, Stewart H, O'hagan D, Pizza M, et al. Mutants of Escherichia coli heat-labile toxin act as effective mucosal adjuvants for nasal delivery of an acellular pertussis vaccine: differential effects of the nontoxic AB complex and enzyme activity on Th1 and Th2 cells. Infection and immunity. 1999;67(12):6270-80.

52- 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.

53- Manish M, Rahi A, Kaur M, Bhatnagar R, Singh S. A single-dose PLGA encapsulated protective antigen domain 4 nanoformulation protects mice against Bacillus anthracis spore challenge. PloS one. 2013;8(4):e61885.

54- Petrovsky N, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: current state and future trends. Immunology and cell biology. 2004;82(5):488-96.

55- Jennings R, Simms J, Heath A. Adjuvants and delivery systems for viral vaccines--mechanisms and potential. Developments in biological standardization. 1997;92:19-28.

56- Weiner GJ, Liu H-M, Wooldridge JE, Dahle CE, Krieg AM. Immunostimulatory oligodeoxynucleotides containing the CpG motif are effective as immune adjuvants in tumor antigen immunization. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1997;94(20):10833-7.

57- Tahamtan A, Tabarraei A, Moradi A, Dinarvand M, Kelishadi M, Ghaemi A, et al. Chitosan nanoparticles as a potential nonviral gene delivery for HPV-16 E7 into mammalian cells. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology. 2015;43(6):366-72.

58- Tahamtan A, Ghaemi A, Gorji A, Kalhor HR, Sajadian A, Tabarraei A, et al. Antitumor effect of therapeutic HPV DNA vaccines with chitosan-based nanodelivery systems. Journal of biomedical science. 2014;21(1):1.

59- Holmgren J, Adamsson J, Anjuère F, Clemens J, Czerkinsky C, Eriksson K, et al. Mucosal adjuvants and anti-infection and anti-immunopathology vaccines based on cholera toxin, cholera toxin B subunit and CpG DNA. Immunology letters. 2005;97(2):181-8.

60- Bromander A, Holmgren J, Lycke N. Cholera toxin stimulates IL-1 production and enhances antigen presentation by macrophages in vitro. The Journal of Immunology. 1991;146(9):2908-14.

61- Lycke N. Targeted vaccine adjuvants based on modified cholera toxin. Current molecular medicine. 2005;5(6):591-7.