در جستجوی واکسن ایدز، تلفیقی از هنر و مبارزهٔ جاری

دکتر اشرف محمدی، عضو هیأت علمی مؤسسه تحقیقاتی رازی

چکیده

علیرغم کوششهای وسیع جهانی و استفاده از شیوه‌ها و تکنیکهای کاملاً هنرمندانه و همچنین داشتن دانش روزافزون پیرامون ساختار مولکولی HIV، هنوز واکسنی عملی و کاربردی بر علیه سندرم نقص ایمنی اکتسابی ساخته نشده است. استفادهٔ روز افزون از شیوهٔ بازترکیبی DNA و تکنولوژی سنتز موجب شده است که در سطح اپی‌توپ، مکان دقیق پروتئینهای HIV که در زمینه تحرک پاسخ ایمنی عمل می‌کنند، شناسایی شوند. اپی‌توپهایی که موجب تحریک و اتصال با پادتن‌های خنثی‌کننده می‌شوند مورد مطالعات دقیق قرار گرفته‌اند و تعداد زیادی از اپی‌توپهای مربوط به پادتن وابسته به سلولهای سیتوتوکسیک (ADCC)، بخصوص لنفوسیتهای سیتوتوکسیک T(CTL) شناسایی شده‌اند (شکل ۱).

هنوز معلوم نیست که کدامیک از پاسخهای ایمنی مختلف (یا ترکیبی از آنها) برای تحریک سیستم ایمنی به منظور دفاع در مقابل عفونت، وجودشان ضروری است. افراد آلوده به ویروس دارای پادتن‌های خنثی‌کننده، پادتن‌های القاء کنندهٔ ADCC و پاسخهای CTL بر علیه تعدادی از پروتئینهای ویروسی هستند اما مشخص نیست که کدام یک از اینها می‌توانند در بدن موجود زنده موجب پیشگیری یا کنترل عفونت شوند. دانش گسترده‌ای که پیرامون HIV و پاسخ ایمنی مربوطه وجود دارد در طراحی و تولید مجموعهٔ زیادی از واکسنها (که از ویروس غیرفعال شده)، پروتئینها یا ارگانیسمهای باز ترکیب شده و صناعی (سنتتیک) ساخته شده‌اند، مورد استفاده قرار گرفته است. هر چند هر یک از این انواع واکسن‌ها دارای مزایا و معایب خاص خودشان است. اما ماهیت پیچیدهٔ HIV موجب شده است که ساختن بهترین نوع واکسن نیزکاری دشوار باشد. با این حال، موفقیتهای اخیر در استفاده از ویروسهای غیرفعال شده یا سلولهای آلوده به ویروس، در مورد یک ویروس خاص، یعنی ویروس نقص ایمنی سیمیان ماکاکو (SIVmac)، دست کم نشان داده است که می‌توان در مقابل اثرات مرگبار عفونتهای لنتی ویروس، فرد را محافظت کرد. دورنمایی که برای پیشگیری از عفونت HIV و ساختن واکسنی مؤثر وجود دارد، هم‌اکنون به طور خوش‌بینانه‌ای به نظر مثبت می‌رسد. مقاله زیر خلاصه ترجمه شدهٔ بیش از ۳۰ مقاله در زمینهٔ پیشرفتهایی است که تاکنون در این زمینه به عمل آمده است.

مقدمه

مشکلات ویرولوژیکی و ایمونولوژیکی همواره مانع پیشرفت واکسن ایدز می‌شوند.

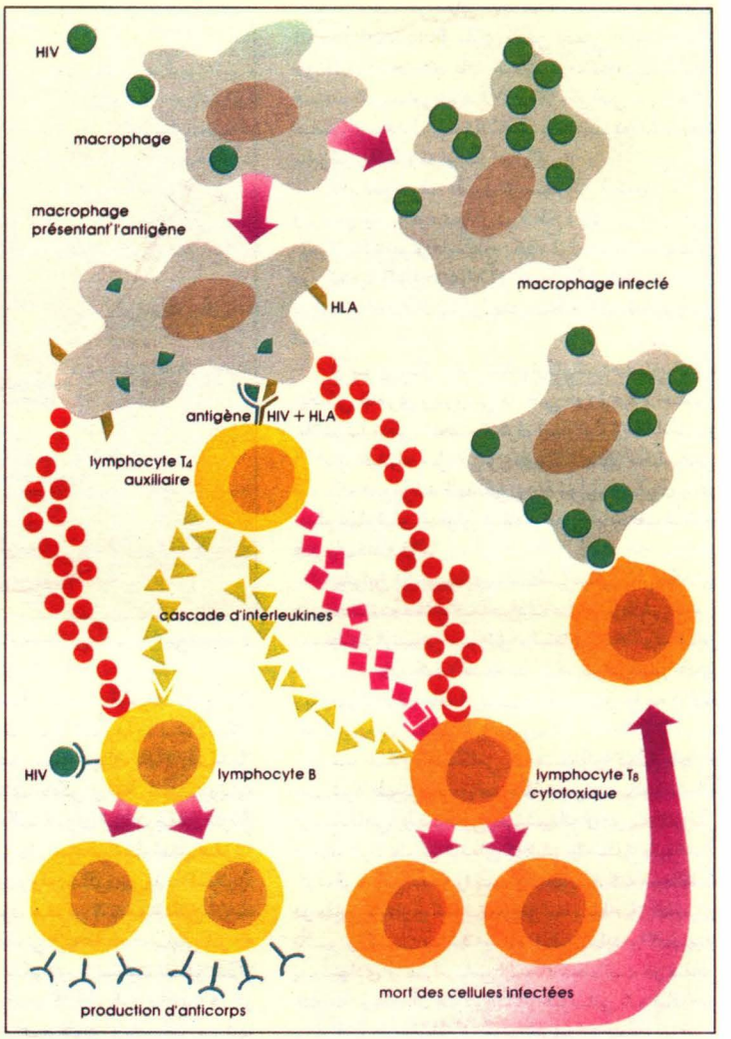
مشکلات ویرولوژیکی تحت تأثیر این حقیقت هستند که لنتی‌ویروسها که شامل HIV یعنی (Human immunodeficiency virus) و SIV (Simian immunodeficiency virus)، می‌باشند، استراتژیهای مؤثری را برای فرار از پاسخ ایمنی قسمتهای عفونی شده، و بنابر این کمک به برقراری آلودگی دائم پیشرفت داده‌اند. اساس این استراتژیها بر قدرت تطابق ژنومهای جهش کنندهٔ لنتی‌ویروسها استوار است. نهفتگی یا Latency همان مرحله بدون پادگن است و منظور از تغییر آنتی‌ژنیک ایجاد پادگن جدید است. مشکلات ایمنولوژیکی به یک سئوال محوری پاسخ داده نشده مربوط هستند: کدام جزء یا اجزاء پاسخ ایمنی در مقابل HIV حالت محافظتی دارد؟ طی ده سالی که از جداسازی ویروس ایدز گذشته است، تکنیک‌های ویرولوژیک و یا بیوتکنولوژیک موجب طراحی و تولید گروه کثیری از واکسنهای پیشنهادی شده است که البته تولید این واکسنها از آزمایش آنها ساده‌تر بود. شکست اولین آزمایشها و پیشرفت شدید بیماری که علیرغم عفونتهای خاص پدید آمده در بیماران مبتلا، دیده می‌شد منجر به این نگرش شد که اصولاً پیشرفت واکسن ایدز غیر ممکن است. اما اخیراً موجی جدید از خوش بینی پدید آمده که این خود بر اثر نتایج به دست آمده از آماده سازی و غیرفعال کردن ویروس در میمونهای Rhesus می‌باشد.

اپی‌توپهای HIV

ویروس نقص ایمنی انسان دارای ۲ ژن ساختمانی gag و env و ژنهای تنظیم کنندهٔ pol، nef، tat، rev، vpr، vif است. از نظر تئوریک همه این پروتئینهای ویروسی می‌توانند موجب ظهور و آشکار سازی اثر اپی‌توپها شوند و در طی عفونت ویروسی قابل شناسایی هستند. فرآورده‌های ژنهای غیر ساختمانی و تنظیم کننده بطور طبیعی در ذرات ویروسی بالغ بندرت قابل بازیافت است. با این حال اثر آنها ممکن است در سطح سلول آلوده. بخوبی آشکار شده و ایجاد مشکلات ایمونولوژیک برای میزبان کنند. پژوهشهای گسترده نشان داده است که بسیاری از اپی‌توپها در پاسخهای ایمنی سلولی و هومورال به شکل مجموعه‌ای از پروتئینهای ساختاری و تنظیم کنندهٔ ویروس، خود را نشان می‌دهند و بر اساس پاسخ ایمنی هومورال می‌توان استنتاج کرد که همهٔ پروتئینهای HIV بطور بالقوه توانایی تحریک سیستم ایمنی را دارا هستند. اما پرسشی که باقی می‌ماند این است که کدامیک از اپی توپها می‌توانند موجب القاء پاسخ ایمنی محافظتی شوند و نیز اینکه آیا اپی‌توپ‌هایی وجود دارند که شناسائی آنها برای میزبان زیان‌آور باشد.

می‌توان انتظار داشت که پوشش گلیگو پروتئینی خارجی یعنی gp120، در بردارندهٔ این توپ‌های خاص تحریک سیستم ایمنی باشد. در واقع یکی از پنج حلقه‌های کاملاً متغیر گلیکوپروتئین gp120 یعنی حلقه V3 دارای یک شاخص خنثی کنندهٔ اولیه (PND) است.

همانگونه که در شکل ۲ نشان داده شده است. این حلقه نه تنها در بر دارندهٔ تعدادی از اپی‌توپهای خنثی‌کننده است بلکه شامل مناطقی است که با پادتن‌ها متصل شده بدون اینکه ویروس بعداً خنثی شود. همین حلقه دارای اپی‌توپ‌هائی برای ADCC و CTL نیز هست. پژوهشهای ایمنی سازی در شامپانزه‌ها نشان داده است که شروع پاسخ ایمنی هومورال نسبت به تلقیح ویروس مستقیماً بر علیه حلقه V3 در تیپ خاصی از ویروس رخ می‌دهد. حداقل یکی از اپی‌توپ‌های خنثی کننده V3 در طبیعت نیز وجود دارد که موتاسیون‌های خارجی می‌توانند حساسیت خنثی کنندگی حلقه را تحت تأثیر قرار دهد. پپتیدهای مشتق شده از V3 نظیر GPGRAF از قسمت بالایی حلقه می‌توانند موجب ایجاد واکنشهای متقاطع پادتن در تعدادی از



شکل ۱- ویروس AIDS ترجیحاً به سلولهای سیستم ایمنی بویژه سلولهائی که در سطح خود حاوی مولکول T4 می‌باشند، حمله می‌کند. این شماء خطوط اصلی عملکرد سیستم ایمنی را در زمان مداخله HIV نشان می‌دهد. در پاسخ به ورود ارگانیسم به داخل یک سلول آلوده، ماکروفاژها اولین مانع این ورود به حساب می‌آیند. این ارگانیسم‌ها می‌توانند ذرات ویروسی را محاسبه نموده و آنها را به عنوان پادگن تحویل لنفوسیت‌های T4 بدهند. لنفوسیت‌های T4 بخاطر وجود مواد قابل حل به نام اینترلوکین باسلولهای دیگر سیستم ایمنی ارتباط دارند.: آنها موجب تکثیر و بلوغ لنفوسیت‌های B می‌شوند که می‌توانند تولید پادتن اختصاصی بر علیه پادتن بنمایند.

گونه‌های حیوانی شود.

پروتئینهای هسته ویروس که توسط ژن gag، رمزگذاری می‌شود. (P17, P24, P15) نیز دارای تعدادی اپی‌توپ است که به وسیله لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک و پادتن‌ها، می‌توان آنها را شناسایی کرد. اپی‌توپ‌های اضافی نیز در نتیجه عمل ژن‌های nef, pol بوجود می‌آیند که توانائی آنان در القاء تکثیر سلول T در آزمایشگاه و یا به عنوان هدفی برای فعالیت CTL، ثابت شده است (۱۵).

بطور خلاصه می‌توان گفت آنچه مسلم است این است که پروتئینهای اپی‌توپ‌های HIV بطور عملی در همهٔ ویروس‌های گروه HIV وجود دارند و آنها را می‌توان بطور ایمونولوژیک شناسایی کرد. بسیاری از این اپی‌توپ‌ها با مطالعه پیرامون تطابق پپتیدی شناسایی شده‌اند. یافته‌های رزونانس هسته‌ای مغناطیسی (NMR) و کریستالوگرافی با کمک اشعه X برای این پژوهش‌ها ضروری است.

پرسشی که می‌ماند این است که کدامیک ازاپی‌توپ‌ها وقتی توسط مکانیسمهای پاسخ ایمنی هومورال یا سلولی شناسایی می‌شوند. در محافظت ایمونولوژیک فرد علیه ویروس می‌توانند موثر باشند.

واکسن‌های صناعی، خواه پروتئینهای ناشی از تکنولوژی نوترکیبی DNA خواه پپتیدهای ویروسی که در شرایط آزمایشگاهی ایجاد شده‌اند دارای مناطق تحریک پادتن‌های خنثی کننده بر روی gp12O gp41 و ژن P17 gag هستند. علاوه بر این اپی‌توپ‌هایی که موجب القاء فعالیت ADCC (بر روی gp120 و gp41)، فعالیت لنفوسیت T کمکی (T. helper) (بر روی gp120, gp41. p66/51pol, p17 gag) و لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (بر روی gp120, P17 gag, P 24 gag, p22 پروتئاز، P20 nef P66 51 pol) می‌شوند را نیز باید به اپی‌توپهای قبلی افزود. واضح است که ساختن چنین واکسن پیچیده‌ای نیازمندپژوهش وسیع آزمایشگاهی است هر چند این سئوال نیز باقی می‌ماند که آیا همهٔ این اپی‌توپ‌ها در ایجاد یک پاسخ ایمنی مؤثر نقش دارند یا نه (۲۵) (۱۵). ذکر این نکته ضروری به نظر می‌رسد که HIV از نظر ژنتیکی و بیولوژیکی قادر است مکانیسمهای خاصی را برای ایجاد مقاومت آشکار کند و این مکانیسمها عبارتند از (۲۹):

۱- نهفتگی ۲- تغییرپذیری

نهفتگی مربوط به سنتز محدود پروتئینهای آنتی‌ژنیک ویروسی است استراتژی «بی‌پادگنی». ذخیرهٔ مواد ژنتیک ویروسی ناپیدا برای سیستم ایمنی در سلولهای متحرک، مثل، ماکروفاژها، به عنوان «استراتژی اسب تروآ» (۱۳) توصیف شده است. تغییرپذیری که خود نتیجهٔ جهشهای فراوانی است که طی چرخهٔ تکثیر ویروسی اتفاق میافتد، باعث پیدایش تغییرات بعدی آنتی‌ژنیک می‌شود که از پاسخهای ایمنی از پیش تعیین شدهٔ خنثی کننده یا سیتوتوکسیک جلوگیری می‌کند (استراتژی ژن جدید) (۱۶، ۳، ۲). در حالی که در مورد ویروس Visna و همچنین HIV نشان داده شده است که زیر گروه باکلون ویروس در طی دوران عفونت باقی می‌ماند.

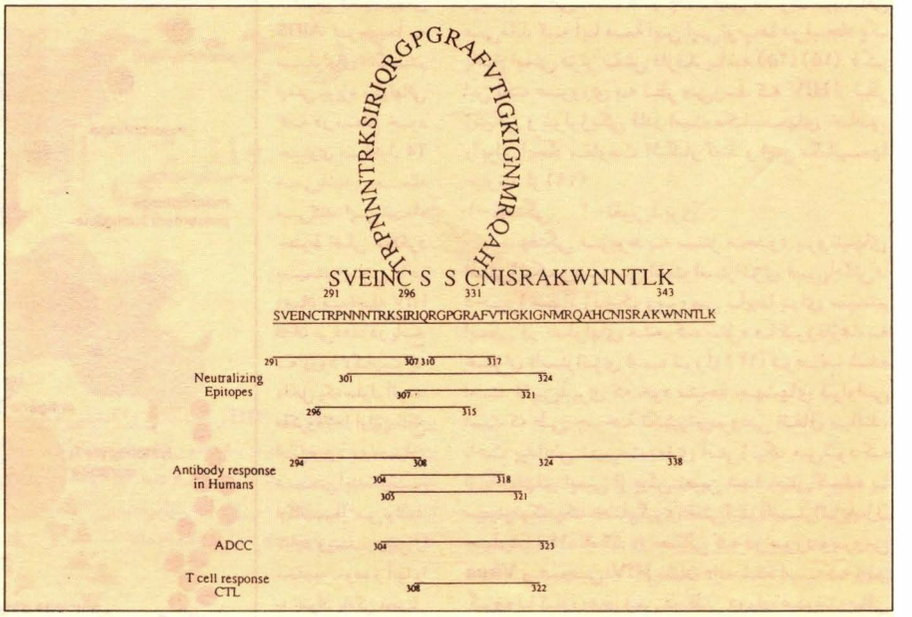
فرار تطبیقی از حملات ایمنولوژیکی

نهفتگی، تغییر ناگهانی در تکثیر و تغییرات آنتی‌ژنیک

این بحث قدیمی در مورد اهمیت نسبی نهفتگی و تغییرپذیری می‌تواند با کمک اطلاعات جدید جمع‌آوری شده در مورد تنوع ژنتیکی (۲۹) HIV حل شود. در هر بیماری HIV تنها یک کلون منحصر به فرد نیست بلکه اجتماعی است که بسیار تغییرپذیر (جهشهای فراوان در آن اتفاق می‌افتد) و در نتیجه از لحاظ ژنتیکی و بیولوژیکی هتروژنوس می‌باشد. نیروهای انتخابی جلوگیری کننده از این اجتماع اصولاً" از طرف سیستم ایمنی میزبان پدید می‌آیند. جامعهٔ ویروسی برای مقابله با حساسیت ایمنی، نه تنها کیفیت آنتی‌ژنیک بلکه "کمّیت آنتی‌ژنیک، خود را تغییر می‌دهد که این عمل در نتیجهٔ بیان ژن ویروسی است:

جهشها نه تنها انواع مختلف فرار ایمنولوژیکی را سبب می‌شوند، بلکه بین انواع مختلف بیان فنوتیپها به عقب و جلو تغییر پیدا کرده و به حالت فعال یا پوشیده (کمون) تبدیل می‌شوند (۳۱ و ۷).

طی اولین مرحلهٔ عفونت، عدم حضور نیروهای انتخابی ایمنولوژیک، امکان پدید آمدن، تکثیرهای فراوان ویروسی را فراهم می‌کند. ویریونها سلولهای جدید آلوده را، می‌سازند که اساس مخازن سلولی را تشکیل می‌دهند (۱۰). مرحلهٔ دوم (Asymptomatic) با پیدایش مصونیت خاصی شروع می‌شود که تولید ویروس را کنترل می‌کند. بیشتر نقاط (Sites) تکثیر فعال که آنتی‌ژنهای ویروس را بیان می‌کنند، نابود می‌شوند، در حالی که سلولهایی که حاوی انواع مختلف پادگن (پادگن جدید) و یا ژنومهای ویروسی هستند که آنتی‌ژنهای



شکل ۲- نقشه‌ایی توپ HIV-1, V_3 که توسط دکتر James Bradac، از بخش AIDS شاخه تحقیق و توسعه واکسن در بتسدا طراحی شده است.

جدول ۱- شواهد بالینی که مطرح کنندهٔ ایمنی ضد HIV هستند.

۱- پیشرفت مکانیسمهای پاسخ ایمنی هومورال و سلولی
۲- وقفهٔ زمانی طولانی بین ایجاد عفونت و بروز علایم بالینی
۳- وضعیت بالینی پایدار
۴- افراد مبتلای به عفونت مزمن، بدون اینکه بیماری پیشرفت نکرده باشد.
۵- کم بودن میزان ویروسهای محیطی در اوایل عفونت
۶- بروز واریانت‌های ویروس فقط در بدن موجود زنده (جهش‌های فرار)؟
۷- عدم وجود مدرکی دال بر superinfection در بدن موجود زنده.

ویروس را بیان می‌کنند (بدون‌پادگن) زنده باقی می‌مانند.

انواع مختلف آنتی ژن بعدها کنترل شده و انواع جدید پاسخ خاص را که خود سایر انواع (variant) را انتخاب می‌کند، تحریک می‌کند، بدین ترتیب مجموعه‌هایی از حلقه‌های مزبور (Cyclen) چرخه‌ای را تشکیل می‌دهند، که قادر به تحریک نوع جدید از پاسخ خاص است که خود این پاسخ سایر واریانتها را انتخاب می‌کند.

در مخازن مخفی باقی مانده، جلوگیری از بیان ژن ویروس قطعی و جدی نیست. تکثیر ویروسی به طور ضمنی فرار حالت نهفتگی را القاء می‌کند. فعال شدن مجدد ویروسی به انواع مختلف فنوتیپ ویروسی (۷ و ۱۸ و ۳۱) و نوع سلول عفونی شده به اندازه و شکل آن بستگی دارد. تکثیر (Replication) ویروسی رابطهٔ تنگاتنگی با فعال شدن سلول‌ها دارد: به عنوان مثال تکثیر لنتی ویروس با تفریق (Differentiation) مونوسیتها به ماکروفاژها همراه است (۲۴) و همچنین به نظر می‌رسد که تکثیر HIV رابطهٔ تنگاتنگی با فعال شدن لنفوسیت دارد (۲۷) همچنین ممکن است که کوفاکتورها یا مثلاً" دیگر ویروسها و یا عوامل عفونت‌زا میزان HIV را تعدیل کنند. نهایتا" انواع مختلف پادگن و فعال شدن دوباره ژنومهای مخفی (در حالت کمون) باعث بقای مزمن و پیشروند کننده اما همواره ناقص سلولهای عفونی شده، می‌شود. پس ویروس باقی می‌ماند، فنوتیپ ویروسی، نوع سلول عفونی شده و شکل آن به علاوهٔ ژنهای پاسخ ایمنی (به قسمت پایین توجه کنید) کینتیک‌های نابودی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. مدت زیادی است که تأثیر این پارامترها بر پیشرفت بیماری در عفونتهای ویروسی موشها شناخته شده است (۲۹) (شکل شماره ۳).

پیشرفت بیماری، نهفتگی و ایمن‌سازی بعد از آشکار شدن بیماری

آنچه ایدز را به روشنی از سایر بیماریهای ویروسی، مشخص می‌کند این است که نابودی سلولهای عفونی شده، یعنی سلولهای ایمنوکامپتینت (Immunocompetent) CD4+، مستقیما" و یا به وسیلهٔ سایر مکانیسمهای ایمنوپاتولوژیکی منجر به توقف ایمنی می‌شود. (۲۷). این عمل موجب، متوقف شدن جریان انتخاب ایمنی شده و خود باعث می‌شود که میدان برای افزایش تولید ویروس و عفونتهای مهلک که در انتظار فرصت مناسب هستند، باز بماند. بار آلودگی با ویروس همزمان با پیشرفت بیماری افزایش می‌یابد (۲۹). در مرحلهٔ نهائی بیماری، انواع مختلف ویروس که با سرعت تکثیر می‌کنند، دیگر در جریان رویاروئی انتخاب نمی‌شوند یعنی Selected counter نیستند. این مطلب با این یافته که سویه‌های جدا شده از بیماران Immunodeficient دارای نقص ایمنی از سویه‌های جدا شده از حاملان فاقد علایم درمانگاهی متفاوت هستند، تقویت می‌شود. (۷) (۳۱) بنابراین بر خلاف تفسیر متداول، پیدایش انواع سریع می‌تواند ساپرشن باشد و نه توقف آن (۱).

یک توصیف دقیق از نهفتگی (کمون) لنتی ویروس نیاز به توضیح در دو سطح دارد.

از یک سو و در سطح یک سلول منفرد، نهفتگی در رابطه با (Differential) تفریق (اشتقاق) بیان ژن ویروسی، تحت کنترل ژنهای تنظیم کنندهٔ ویروسی است.

از سوی دیگر و در سطح ارگانیسم عفونی شده، نهفتگی ظاهری ویروسی در طی دورهٔ عدم حضور علایم کلینیکی، تحت کنترل ایمونولوژیک است. و در این جا راه حل مزبور دور از تصور مکانیسمی است که می‌تواند نهفتگی و یا تولید ویریون را در تمام سلولهای عفونی شده و انواع مختلف سلول همزمان کند (۲۹).

بنابراین اگر بیماری رابطهٔ نزدیکی با پایداری عفونت داشته باشد که خود باعث خودکشی درون سیستم ایمنی می‌شود، تمایز کلاسیک بین مکانیسم‌هایی که وظیفهٔ دفاع در برابر عفونتهای ویروسی و یا در مقابل پیشرفت بیماری را به عهده دارند، بی‌معنی به نظر خواهد رسید.

به علاوه هنگامی که مسئلهٔ واکسن مطرح می‌شود طویل بودن مرحلهٔ عفونتِ بدون نشانهٔ درمانگاهی و تخمین خوشبینانه و رو به افزایش درصد افراد عفونی شده‌ای که ایدز را منتقل خواهند کرد، قویا" این نکته را پیشنهاد می‌کند که محافظت در مقابل پایداری عفونت می‌تواند تنها ملاک، برای تأثیر واکسن باشد. بنابر این باید واکسنهای پیشنهادی را براساس ایجاد مصونیت در مقابل عفونت پایدار، آن هم در مقابل حیواناتی که قادر بر پیشرفت دادن بیماری هستند، مورد قضاوت قرار داد (هر چند ویرمی کوتاه مدتی هم که بعد از این مقابله پدید می‌آید قابل قبول است). ایمن‌سازی بعد از آشکار شدن بیماری که آزمایشات کلینیکی در مورد آن ساده‌تر انجام‌پذیر هستند تا آزمایشات واقعی مؤثر واکسن به عنوان یک مکانیسم جهت شدت بخشیدن به پاسخ ایمنی و زدودن عفونت اعلام شده است (۲۸).

اما اگر نهفتگی بالینی بر اثر نابودی ایمنولوژیک سلولهای تولید کنندهٔ پادگن است، پس ارائه آنتی‌ژنهای اگزوژنوس اضافی بی‌فایده به نظر می‌رسد (۲۶). Picard و همکاران، مفید بودن مشاهدات مقدماتی کلینیکی در طی ایمن‌سازی بعد از آشکار شدن بیماری را بر جادوی مقاومت طبیعی و نه به ایمنی خاص علیه HIV، اطلاق می‌کردند نه ایمنی خاص علیه HIV.

آیا پاسخ ایمنی محافظت کننده در مقابل HIV وجود دارد؟

بعضی از شواهد کلینیکی وجود ایمنی علیه

جدول ۲- خصوصیات عمومی واکسنهای آماده شده.

واکسن	مزایا	مضار
زنده تخفیف حدت یافته	اثر - mimiks	ایمنی در بیمارانی که نقص ایمنی تحت کلینیکی دارند
	عفونت طبیعی	تغییر شکل به حالت حاد
غیر فعال (ویروس کشته شده)	سادگی	ایجاد ایمنی(یاورها)
واکسن زنده	ایمنی سلولی	ایمنی هومورال، حضور ایمنی برای ناقلین یادآورشده بوسیله ایمنی ضد ناقل ممانعت می‌شود
واکسن تحت واحد	ایمنی	انتخاب واکسن تحت واحد با ایجاد ایمنی پایین (یاورها)
کیمراPOLLIO, HBC, HBS	ایجاد ایمنی بوسیله ناقلین	انتخاب و اندازه اپی‌توپ تزریق شده
و باکتریهای آنتروباکتریاسه	ایجاد می‌شود	
پپتیدهای مصنوعی	ایمنی (ابزار تحقیق)	ایمنی‌زایی ضعیف
ضد ایدیوتیپ	ابزار تحقیق	
انتقال مقاومت ژنتیکی	امیدوار کننده	تکنیکهای انتقال ژن در مورد کدامیک از ژنهای مقاومت زا؟

عفونت HIV را پیشنهاد می‌کنند (جدول یک). از طرف دیگر هنوز مشخص نشده است که چرا و چه وقت ایمنی ایجاد شده در مقابل محدودسازی عفونت حاصله از HIV، نارسا می‌شود. دانستن این نکته که کدام یک از مکانیسمهای پاسخ ایمنی قادر به دفع ذرات آزاد HIV و کدام قادر به تحریک سلولهای آلوده هستند از نیازهای ضروری در جهت تولید یک واکسن مؤثر است. مکانیسمهای مؤثر ضد HIV که ممکن است بتوانند محافظت را القاء کنند عبارتند از (۱۵):

۱- پادتنهای خنثی کننده
۲- پادتنهای سیتوتوکسیک فعال کننده کمپلمان
۳- پادتنهای با واسطه سیتوتوکسیتی سلولی
۴- سلولهای کشنده طبیعی
۵- لنفوسیتهای T سیتوتوکسیک

نقش و عمل هر کدام از مکانیسمهای فوق به طور خلاصه در زیر آورده شده است.

نقش و ماهیت پادتن‌های خنثی کننده متصل شونده در عفونت HIV (۱۵، ۹، ۴).

۱- پیشگیری از آغاز عفونت
۲- محافظت بر علیه فلج کودکان، مخملک، هپاتیت نوع A و B، ویروس لوسمی گربه‌ها، ویروس عامل بیماری لوسمی در گاو و غیره ایجاد شده است.
۳- پاسخ فقط به تعداد اندکی از اپی‌توپ‌ها
۴- پادتنهای شاخص گروه HIV که نه به صورت هوموگ و نه هترولوگ در فرآیند ایمنی شرکت نمی‌کنند.
۵- تکامل الگوی خنثی کننده کم زنجیره‌دار در طول زمان (عصیان پادگن).
۶- عدم وجود ارتباط یا تطابق آشکار در پیشرفت بیماری.
۷- ارزیابی آزمایشگاهی بطور دقیق منعکس کنندهٔ پاسخ ایمنی در بدن موجود زنده می‌تواند نباشد.
۸- ممکن است از انتقال ویروس بطور درون رحمی یا در طی دوران پیش از تولد جلوگیری کنند.
۹- در انتخاب ایمونولوژیک ممکن است واریانت های فرّار مشاهده شوند.
۱۰- نقش پادتن‌های غیر خنثی کننده و تشدید کننده هنوز نامشخص است.

نقش و ماهیت آنتی بادیهای سیتوتوکسیک فعال کنندهٔ کمپلمان (۱۵).

۱- در حیوانات آلوده به اونکوویروس (MULV , ALSV) ظاهر می‌شوند و سلولها را از بین می‌برند.
۲- در مبتلایان به عفونت HIV/SIV دیده نمی‌شوند.
۳- در شامپانزه‌های سالم اما آلوده به HIV دیده می‌شود.
۴- در موش‌های آلوده به EIAV نقش محافظتی دارند.
۵- مشخص نیست که در مبتلایان به HIV بطور درازمدت دیده شوند.
۶- تاثیر محافظتی آنان پس از ایمنی‌سازی HIV/SIV مشخص نیست.

نقش و ماهیت سیتوتوکسیسیتی سلولی وابسته به پادتن (۲۲).

۱- بیشتر با واسطهٔ IgG1 و IgG3 رخ می‌دهد.
۲- $CD3^-$ و +CD16 در سلول تاثیر می‌گذارند (خط NK).
۳- در سرم همهٔ مبتلایان به عفونت HIV دیده می‌شوند.
۴- هیچگونه رابطه‌ای میان فعالیت الیزا و پادتن خنثی کننده دیده نمی‌شود.
۵- سلولهای آلوده به HIV را از بین می‌برند.
۶- برای سلولهای آلوده به HIV-1 اختصاصی هستند.
۷- ۵٪ سرم بیماران نشاندهنده فعالیت اضافی ADCC در مورد سلولهای آلوده به HIV-۲ هستند.
۸- قابل القاء توسط ژن env gp12 خالص شده هستند.
۹- فعالیت آنان ممکن است در مورد سلولهای +CD4 غیر آلوده با جذب env gp120، موجب بیماریزایی شوند.
۱۰- پیش آگهی آنها مشخص نیست.

نقش و ماهیت فعالیت سلولهای کشنده طبیعی (۱۵).

۱- در اکثر مبتلایان به HIV دیده می‌شوند.
۲- سلولهای آلوده به HIV را از بین می‌برند.
۳- توسط مونوکینها و لنفوکینها (نظیر IL2) می‌توان آنها را فعال کرد.
۴- بر روی سلولهای +CD16 مؤثر هستند.
۵- فعالیت آنان در PBL بیماران در صورت پیشرفت بیماری کاهش می‌یابد (نظیر سلولهای K5S62).
۶- ژن env۱۲۰ gp فعالیت لیتیک سلولهای NK را که از دهندگان سالم تهیه شده است مهار می‌کند.

نقش و ماهیت پاسخ لنفوسیتهای T سیتوتوکسیک (GTL responsc) (۱۵، ۲۰).

۱- پاسخ اولیه قبل از ظهور آنتی بادیها اتفاق می‌افتد.
۲- بیشتر پپتیدهای ویروسی را، می‌تواند شناسایی کنند تا آنتی‌بادیهای خنثی کننده
۳- پپتیدیهای ویروسی خطی درون MHC را می‌تواند شناسائی کند.
۴- بوسیله واکسنهای ساب‌یونیت (rgp۱۶۰)) قابل تولید هستند.
۵- وسعت واکنش متقاطع واریانتهای مختلف HIV براساس پاسخهای شاخص بر علیه اپی‌توپهای Pol، env, gag نامشخص است.
۶- فنوتیپ‌های اساسی سلولهای مؤثر عبارتند از: $TCR\text{-}1aB^+$ $CD16^-$, یا CD8+ /$CDL4^-$ $CD3^+$ .CD8- /CD4+
۷- زیرگروههایی نظیر +Leu7 / +CD8 به میزان زیاد ممکن است دیده شوند.
۸- میزان زیادی از +CD8 - +CD3 و +CD4 $env\ CD^+3^-$ و nef در سلولهای پیش ساز در PBL دهندگان سد و نگاتیو دیده می‌شود.

عملکرد لنفوسیتهای T سیتوتوکسیک (۱۵، ۲۰)

اثرات مثبت

۱- سلولهای مبتلا به ویروس را از بین می‌برد (خصوصاً بر علیه ویروسهای پوشینه دار مؤثر است)
۲- ممکن است انتقال ویروس از طریق تماس سلول به سلول را متوقف کند.
۳- فعالیت CTL +CD8 تکثیر ویروسی را در شرایط آزمایشگاهی و بدن موجود زنده مهار می‌کند.
۴- فعالیت CTL پس از درمان با AZT همراه با طول عمر بیشتر بیمار افزایش می‌یابد.
۵- فعالیتهای +CD4 و CTL +CD8 در ایدز و S-AIDS کاهش می‌یابد.

اثرات منفی

۶- شرکت در از بین بردن سلولهای +CD4 غیر آلوده که عملاً در این فرآیند غیر فعال بوده و در حکم تماشاچی‌هایی ساکت هستند. این کار در

کتابخانه انستیتو رازی

جدول ۳- پیشرفتهای تازه در ساخت واکسن HIV

۱- پیشرفت در سنجش پاسخ ایمنی سلولی و هومورال
۲- پیشرفت در انتخاب مدلهای حیوانی مناسب
۳- شناسایی سروتیپ‌های HIV در بین مردم
۴- مفید بودن اثرات واکسنهای کاملاً غیر فعال شدهٔ SIV, HIV ساب‌یونیتهای HIV در پژوهشهای مربوط.
۵- محافظت در مقابل بیماری یا کاهش اثرات مخرب آن به کمک ویروسهای تخفیف حدت یافته
(SIV -14 pbj SIVmac - SIV smm9)
۶- محافظت در مقابل بیماری یا کاهش اثرات آن به کمک ویروسهای کاملاً کشته شده (EIAV, SIVmac).
۷- محافظت در مقابل بیماری ناشی از SIVmac به کمک HIV/II کشته شده.
۸- محافظت در مقابل عفونتهای همولوگ به کمک سلولهای فیکس شده آلوده به SIVmac.
۹- محافظت درمقابل عفونت‌های همولوگ به کمک SIVmac کشته شده
۱۰- محافظت در مقابل عفونتهای همولوگ HIV در شامپانزه‌ها با استفاده از سویه HIV حاوی و یا فاقد پوشینه gp۱۲۰.
۱۱- محافظت در مقابل عفونتهای همولوگ به کمک HIVII کاملاً کشته شده.
۱۲- محافظت نسبی در مقابل عفونت هترولوگ به کمک SIVmac کاملاً کشته شده.

نتیجهٔ ظهور اثر GP120 صورت می‌گیرد.

روشهای دستیابی به واکسن ایدز

مشخصات واکسنهای مختلف علیه ایدز که حداقل بطور تئوریک قابل‌دستیابی هستند عبارتند از:

۱- واکسن زنده تخفیف حدت یافته HIV.
۲- واکسن کشته کامل HIV.
۳- ویروسهای زنده باز ترکیب شده با سایر میکروارگانیزمهای باز ترکیب شده مانند مایکوباکتریها.
۴- فرآورده‌های نوترکیبی DNA بصورت تولید انبوه
۵- تولیدات ویروسی خنثی.
۶- پپتیدهای سنتتیک.
۷- آنتی‌ایدیوتایپ‌ها.
۸- ایمن‌سازی غیر فعال.

ویروسهای تخفیف حدت یافته زنده عملاً موفق‌ترین واکسنهای بالینی انسان بوده‌اند از این واکسنها بر علیه بیماریهای فلج اطفال، مخملک، سرخک، اوریون، و سایر بیماریهای ویروسی نیز استفاده می‌شود. استفاده از ویروس زنده ضامن ارائه طبیعی ایمونوژن می‌باشد. در مورد رتروویروسها مثل HIV این واکسنها دارای معایبی نظیر وجود ویروس زنده هستند. حتی یک ویروس تخفیف حدت یافته نیز قادر است کروموزوم خود را از طریق واکسن پایدار نگه داشته و به مدت طولانی نیز باقی بماند. از معایب دیگر این واکسنها انتقال بیماری به دیگران و سرکوب سیستم ایمنی فرد بصورت حملات گذرایی می‌باشد، علاوه بر همه اینها ایجاد موتاسیون و تبدیل به ویروس وحشی یا بازترکیب شدن با DNA سلولی و یا DNA ویروسهای دیگر نیز می‌تواند رخ دهد.

واکسنهای کاملاً کشته شده در مورد ویروس فلج اطفال، آنفلوآنزا، FMDV, Felv ,SIV, SRV-D بطور موفقیت‌آمیزی بکار گرفته شده‌اند. در ترکیبات این واکسنها باید اسیدهای نوکلئیک را در طی مرحله غیر فعال سازی از بین برد. ایجاد ایمنی با واسطه سلولی مطلوب در مورد این واکسنها بسیار مشکلتر از ویروس تخفیف حدت یافته است. اما با استفاده‌ازآجوانت‌های‌جدید امکان پذیر است (۳۰).

از واکسنهای ساب یونیت نیز بطور موفقیت آمیزی بر علیه عفونتهای هپاتیت B، Mulv, Felv, BLV و SRV - D استفاده شده است. ساب یونیت‌ها را می‌توان باشیوه بازترکیبی DNA با هزینه اندک، به صورت انبوه تولید کرد. در این روش تغییرات مختلفی داده می‌شود تا مادهٔ نهائی بدست آید (نظیر گلیکوزیلاسیون کافی، میریستیلاسیون، فسفریلاسیون (۲۲) همچنانکه پروسه پروتئولیتیک و عرضه پادگن در مراحل بعد را نیز شامل می‌شود. ساب یونیتها هیچگونه عفونتی ایجاد نمی‌کنند و فاقد اسید نوکلئیک هستند.

مهمترین عیب این واکسن ضرورت استفاده از مجموعه‌ای از واریانت‌ها بصورت کوکتل می‌باشد، چراکه HIV دارای واریانت‌های متعددی است مضافاً اینکه اپی‌توپ‌هائی از سلولهای B و T را نیز لازم دارد.

از پپتیدهای سنتزی نیز بطور موفقیت‌آمیزی برای ایمن سازی در مقابل ویروس بیماری تب برفکی استفاده شده است این واکسنها بآسانی استاندارد شده و فاقد اسید نوکلئیک می‌باشند و همانند واکسنهای ساب یونیت نیاز به اپی‌توپ‌های مختلفی از سلولهای B و T دارد که تهیه آن می‌تواند مشکل ساز باشد. ضمن اینکه ایجاد پاسخ T سیتوتوکسیک بوسیله واکسنهای حاصل از پپتید و یا ساب یونیت نیاز به استفاده از حامل یا یاور مناسب دارد (۳۰ و ۵).

تولید واکسن مؤثر علیه ایدز به چه چیزهایی نیاز دارد؟

یک واکسن مؤثر ضدایدز باید بتواند سلولهای عرضه کنندهٔ پادگن را فعال کند (برای آغاز مراحل تولید پادگن و سیتوکین‌ها). فعال سازی سلولهای B و T جهت ایجاد سلولهای خاطره‌ای بستگی به دوام پادگن روی سلولهای عرضه کننده پادگن دارد. علاوه بر این واکسن باید بتواند سلولهای Tکمکی و سیتوتوکسیک و اپی‌توپهای آنها را تولید کند تا بتواند بر محدودیتهای پاسخ ایمنی ناشی از پلی مورفیسم کمپلکس سازگاری بافتی (MHC) غلبه کند (۱۵).

مسائل خاص دیگری در راه تولید واکسن HIV وجود دارد. ویروسها بصورت ذراتی آزاد درون سلول آزادانه جابجا می‌شوند. عفونت سلولهایی نظیر مونوسیتها، ماکروفاژها و لنفوسیتهای +CD4 ممکن است مستقیماً باعث اختلال در سیستم ایمنی میزبان گردد. عفونت HIV در مناطقی نظیر مغز، مغز استخوان و اپیدیدیم نیز ممکن است رخ دهد. علاوه بر این ژن مربوط به پوشینه HIV ترکیبی کاملاً متغییر دارد و فرآورده‌های آن ممکن است موجب اختلال عملکرد و نابودی سلولهای T شود (۱۵).

واکسنی که با در نظر گرفتن کلیه موارد فوق تهیه می‌شود باید بتواند قابلیت کمی و کیفی خود را در عمل پس از انجام آزمایشهای مستقیم روی مدلهای حیوانی و انسان به ثبوت برساند آزمایشهای انجام شده روی نمونه‌های تجربی واکسن تولید شده، در زیر به اختصار آورده شده است.

آزمایشهای واکسن

آزمایشهای انجام شده در مورد شمپانزه‌ها

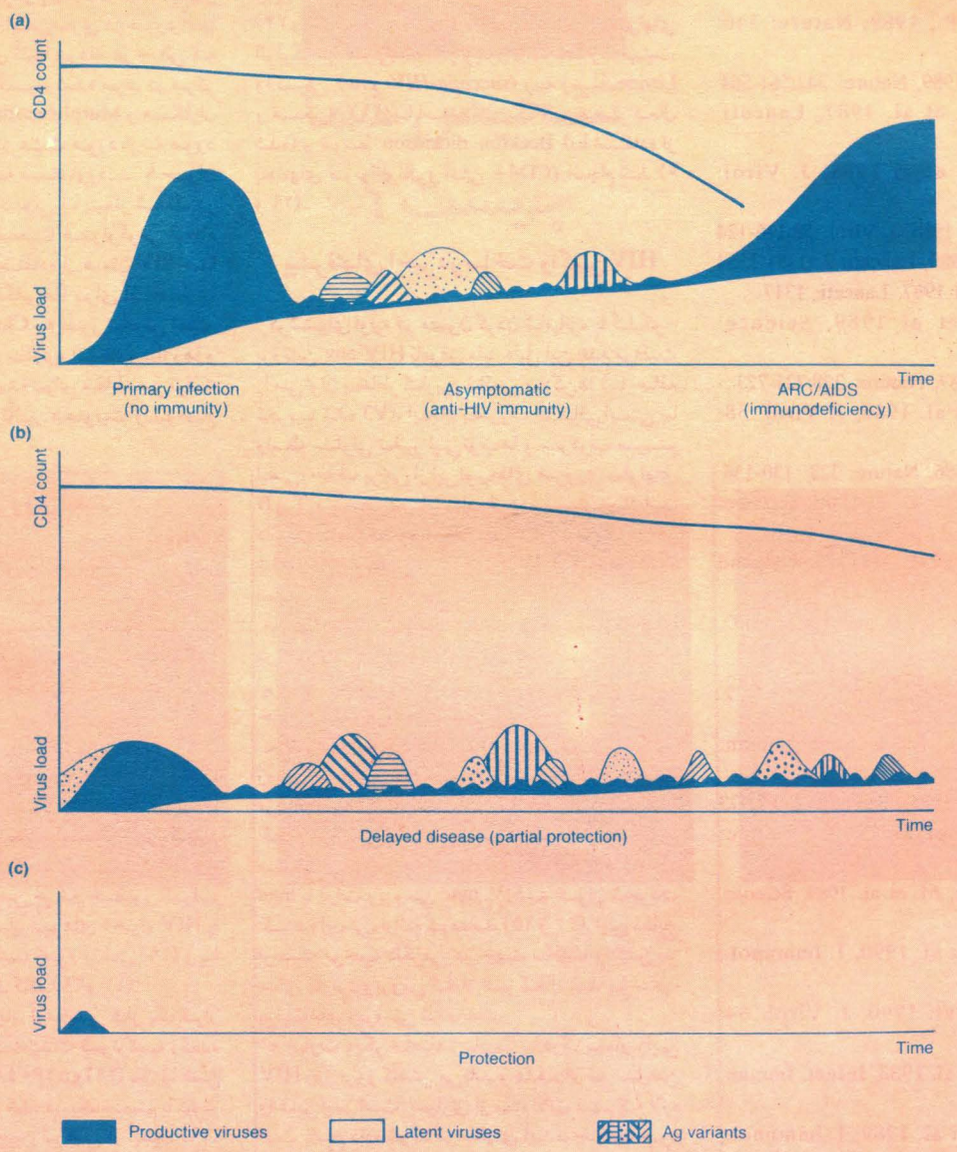
شمپانزه‌های *Gibbon apes* تنها حیواناتی هستند که در آنها عفونی کردن تجربی با HIV-1 امکان‌پذیر است. اما دسترسی به این حیوانات محدود است و همچنین عفونی کردن با HIV-1 در شمپانزه‌ها تاکنون بیماری شبیه ایدز را تولید نکرده است. در دستورالعمل واکسیناسیون تاکنون از این روشها استفاده شده است:

(۱) رکامبیننت گلیکوپروتئین پوشینه (۱۲۰ gp)-۱۶۰ gp (۲۹).

(۲) ویروس واکسینا، حامل ژن کامل env، (۱۲). (۳) نوترکیب ویروس واکسینا که بیان کننده تولیدات ژن gag و env است به همراهی یک سویه غیر فعال HIV، پروتئینهای تخلیص شدهٔ gag و env و پپتیدهای سنتزی که در ارتباط با تعیین کننده‌های اصلی خنثی سازی V3 هستند. (۲۹). در تمام موارد، میزانهای بالایی از پادتن‌ها در مقابل gag و env که شامل پادتن‌های خنثی کننده و پادتن در مقابل پاسخ سلولهای T است استخراج شده است. مصونیت (حفاظت) در برابر مقابله (Challenge) عفونت‌زای ویروسی در دو حیوان که توسط رکامبیننت ۱۲۰ gp (۳) و در یک حیوان که با HIV غیر فعال شده یا پروتئین تخلیص شده (۱۶۰gp) و آمیخته‌ای از پپتید V3 همراه با (KLH) (۲۹) ایمن‌سازی شده بودند، به دست آمد. هنگامی که این نتایج موفقیت‌آمیز با شکستهای قبلی مقایسه می‌شوند، (۲ و ۲۹) مقدار یادوز ویروس استفاده شده برای مقابله و کیفیت آماده سازی پادگن (بخصوص عدم حضور تقسیم ۱۲۰ gp) قابل بحث به نظر می‌رسد. این آزمایشات همچنین اهمیت استاندارد کردن دستورالعملهای مقابله و همچنین مواد و سیستمهای سنجش برای آنالیز پاسخهای ایمنی (به عنوان مثال پادتن‌های خنثی کننده) یا کشف ویروس را بیشتر تأکید می‌کند.

آزمایشها بر روی ماکاکوس

عفونی کردن ماکاکوسهای Rhesus به وسیلهٔ SIV باعث پیدایش بیماری شبیه ایدز می‌شود که بسیار شبیه بیماری است که در انسان دیده می‌شود. SIV در رابطه تنگاتنگ با ویروسهای انسانی است، بخصوص در مورد ۲- HIV آفریقای غربی شباهت بین ژنومهای ویروسی و ساختارهای اولیه پروتئینها



شکل ۳- ایمنی HIV، تجمع ویروس و روند بیماری: مدل شماتیکی از اثر واکسن.
در عفونت طبیعی (a)، تکثیر ویروسی عمدتاً در هنگام فقدان ایمنی ضد HIV در خلال عفونت اولیه و بیماری ایدز بالینی رخ می‌دهد. در هنگام فاز بدون علامت، ایمنی اختصاصی قادر به کنترل تولید پادگن (تکثیر شونده) ویروسها است، اما ژنومهای نهفته به بقاء ویروس کمک می‌کنند. فعال شدن مجدد موقتی اشکال نهفته و فرار واریانهای پادگنی باعث افزایش تدریجی ویروس و تخریب مزمن سلولهای مبتلا شده می‌گردد. که نهایتاً منجر به تضعیف سیستم ایمنی می‌شود.
واکسیناسیون در روند بیماری بوسیله محدودکردن عفونت اولیه و تجمع ویروسی اولیه انجام می‌شود (b). حتی در حضور ایمنی حفاظتی، این عدم موفقیت می‌تواند نتیجهٔ دوز عفونی اولیه بالا باشد (نقطهٔ شروع بالاتر در منحنی b) واکسیناسیون زمانی موفقیت‌آمیز است (c) که ایمنی اختصاصی قادر به کنترل تکثیر ویروس باشد.

اجازهٔ پیشرفت واکسنهای مشابهی را برای HIV یا SIV به دست می‌دهد. به علاوه در مقایسه با شمپانزه‌ها، ماکاکوسها از لحاظ قابل دسترسی بودن محدودیت کمتری دارند (بیشتر موجود هستند) و امکان آزمایشات مطمئن‌تری را به وجود می‌آورند.

نتایج جالب توجهی در سه مرکز پستانداران اولیه با آماده سازی سویه SIV غیرفعال شده به دست آمده است. در مرکز پستانداران اولیه (Daric در کالیفرنیا، Sutjipto و همکاران (۲۹) در مورد هشت حیوان مصون شده ایمنی را به دست نیاوردند هر چند که آنها تأخیری واضح و روشن در برقراری عفونت و تکامل بیماری را مشاهده کردند. در مرکز پستانداران اولیه نیوانگلند Desrosiecs و همکاران (۲۹) در دو مورد از شش مورد حیوانات مصون شده، مصونیت کامل به دست آوردند. چهار حیوان

دیگر عفونی شدند اما پیشرفت بیماری به مقدارقابل توجهی کندتر از پیشرفت آن در چهار مورد کنترل دیگر بود که ایمن‌سازی در مورد آنها انجام نشده بود. چهار تای آنها مردند در حالی که تنها یک حیوان از گروه واکسینه شده مرد. در مرکز پستانداران اولیهٔ دلتا، Murpheycorb و همکاران (۲۱) مصونیت کامل را در هشت مورد از نه مورد حیوانات مصون شده به دست آوردند. ۹ حیوان کنترل طی مدت هفت ماه عفونی یا بیمار شدند. در تمام موارد مقابله در وضعیت هموLوگوس انجام می‌شد، و این به معنی استفاده از همان SIV جدا شده (از ماکاکوس یا مانگابی‌ها) برای آماده‌سازی سویه واکسن و Challenge به طور تجربی است. مجدداً، برنامهٔ مصون سازی، انتخاب یاورها و روشها Dose استفاده شده برای مقابله می‌توانند تفاوتهای مشاهده شده در تأثیر مصونیت را توضیح دهند.

آزمایشها بر روی انسان

انجام آزمایشهای کلینیکی واکسنهای انتخابی بر روی انسانها، قبل از مشاهدهٔ هرگونه شاهدی از یک تأثیر مصونیت‌زا در حیوانات، آغاز شده بود. بهترین مباحث در مورد تست مستقیم در انسانها، ایمنی ویرولوژیکی، پادگنهای تزریق شده و اهمیت به دست آوزدن اطلاعات علمی در مورد پاسخهای ایمنی به آنتی‌ژنهای HIV در انسانها می‌باشد (۱۴).

فاز یک آزمایشات کلینیکی بر روی داوطلبان سالم، به صورت اولیه مسائل ایمنی و ایمونوژنسیتی را مطرح کرد. آنالیزهای پیچیدهٔ ایمنولوژیکی انجام شده‌اند تا اینکه خصوصیات مصونیت پدید آمده را مشخص کرده و همچنین عدم حضور اثرات زیان‌آوری همچون ایمنوساپرسیوهای اجزاء HIV را در واکسن و یا وجود فعالیت خود ایمنی (۲۹) و یا افزوده شدن پادتنها راکنترل کنند (۳۲ و ۱۱).

واکسنهایی که تحت جریان آزمایشی فاز یک قرار می‌گیرند، شامل یک رکامبیننت نوترکیب زنده واکسینیا هستند که بیان کنندهٔ gp ۱۶۰ (۲۹) یک واکسن ساب یونیت gp ۱۶۰ تولید شده در یک سیستم باکیولو ویروس، است. (۲۹) همچنین ترکیبی از اینها، (۲۹) یک واکسن gp ۱۲۰ تولید شده در مخمر - (Cibo Geigy - chiron and 1B ion*ciec* و پپتیدهای سنتزی که در ارتباط با قسمت پروتئین هستهٔ P17 هستند، می‌باشد (۲۹).

تمام این نمونه‌های آماده‌سازی شده به خوبی تحمل شده و پاسخ ایمنی خاص ضد HIV را باعث می‌شوند. تقاضاهای فراوان از طرف افراد مبتلا به HIV پژوهشگران زیادی را ترغیب به انجام آزمایشاتی در اشخاص با سرم مثبت کرده است. این آزمایشات، آزمایشات فاز یک (بی‌خطری) واکسنهای پیشگیری کننده و فاز ۳ (تأثیر) آزمایشات بعد از آشکار شدن بیماری را با هم ترکیب کرده است. علاوه بر سئوالات علمی مطرح شده در بالا، این پژوهشها ممکن است سردرگمی‌هایی را در عموم مردم و وسائل ارتباط جمعی که در انتظار نتایج سریع هستند پدید آورد. این گونه آزمایشات بر روی اشخاص سرم مثبت اولین بار توسط Zagury (۳۴ و ۳۳ و ۲۶) و همکاران (با استفاده از سلولهای اتولوگوس عفونی شده در ویترو و توسط رکامبنیت واکسینی *(vaccinia-HIV- env)* و به وسیلهٔ Levine و همکاران (۲۹) با استفاده از یک سویه غیر فعال شده) و توسط Beckton dickinson (با استفاده از پادتنهای مونوکلونال و آنتی +CD4) انجام شد (۶ و ۲۹).

پیشرفتهای اخیر در ساخت واکسن HIV

کوششهای اولیه در مصون کردن شامپانزه با گلیکو-پروتئین HIV-env ناموفق ماند دلیل این عدم موفقیت را می‌توان بخاطر کاربرد ناقص پادگن‌ها (با حلقه تخریب شده V3)، ایجاد تحریک ناکافی ایمنی با واسطه سلولی تغییر اپی‌توپ‌ها و سرکوب سیستم ایمنی، حذف برخی از اپی‌توپ‌های ضروری سلولهای B و T و بخصوص استفاده از دوز بسیار زیاد آنها دانست. تنها یک مورد موفقیت در بارهٔ ایمن کردن دو شامپانزه با استفاده از env۱۲۰، HIV گزارش شده است (۳).

موفقیت‌های اساسی در ساخت واکسن مؤثر HIV در جدول ۳ بطور خلاصه نشان داده شده است. و از این میان بهترین موفقیت در مورد یافتن الگوهای حیوانی مناسب بوده است.

بخصوص در مورد SIV mac و میمون رزوس اکنون روشی پر هزینه اما عملی و مناسب جهت مطالعات مربوطه، ابداع شده است. گروه اندکی از دانشمندان گزارش‌هایی پیرامون موفقیت در ایمن‌سازی میمونهای رزوس با استفاده از سلولهای آلوده SIV mac یا ذرات ویروسی SIV mac به عنوان تحریک کنندهٔ ایمنی، ارائه کرده‌اند (۱۵ و ۲۱). این نتایج برجسته موجب دلگرمی در جهت ساخت واکسن بر مبنای کاربرد ویروس کاملاً غیر فعال شد یا ساب یونیت‌های ویروسی شده است.

به عبارت دیگر فاصله زیاد ما با درک بیماریزایی HIV روز بروز کاهش می‌یابد و هدف آن نیز ساختن واکسن ایدز است. بسیاری از سئوالات مهم که لازم است پاسخ داده شوند در سالهای آینده، جواب خود را خواهند یافت. اما علیرغم پیشرفت دلگرم کننده در سال‌های اخیر هنوز پیش‌بینی مسلم بودن ساخت واکسنی مؤثر بر علیه HIV/AIDS برای انسان امکانپذیر نیست.

منابع مورد استفاده

1- Ater, H.J. et al. 1984, Science 226: 549-552.

2- Arthur, L.D. et al 1989, J. Virol. 63: Sop6 - 5063

3- Berman. P.W. et al 1990, Nature: 345: 622-625

4- Bolognesi, D.P., 1989, Nature: 340: 431-432

5- Deres, K. et al 1989, Nature: 342:561-564

6- Dalgleish. A. et al. 1987, Lanceti, 1047-1050

7- Fenyö, E. M. et al 1988, J. Virol: 62:4415-4419

8- Foltz, P.N. et al. 1986, J. Virol: 58:116-124

9- Goedert, et al. 1989, Lanceti: 2: 1351-1354

10- Ganies, H. et al 1987, Lanceti: 1317

11- Homsy, J. et al 1989, Science: 244:1357-1360

12- HU, S. et al 1987, Nature: 328:721-723

13- Foltz, P.N. et al. 1986, J. Virol: 58: 116-124

14- Haase, A. T. 1986, Nature: 322: 130-136

15- Koff. W. C. Hoth, D. F. 1988, Science: 241: 426-432

16- Kurth, R. et al 1991, Aids research and human retrovirus, No. 17: pp 425-433

17- Kennedy - Stoskopf, S. and Narayan, D. 1986, J. Virol. 37-44

18- Hahn, B. et al. 1986, Science: 232: 1548-1553

19- Lewis, M.G. et al. 1981, Infect, Immun: 34:888-894

20- Letvin, N. et al. 1985, Science: 230:71-73

21- Miller, MD. et al 1989, Science: 246:293-1297

22- Murphey - eorb, M. et al. 1989, Science. 246:1293-1297

23- Morley SG., et al. 1990, J. Immunol., 145:1700-1705

24 Nara, P.L. et al. 1990, J. Virol. 64: 3779-3741

25- Narayan, O. et al. 1983, Infect. Immun. 41:67-63

26- Palker, T. J. et al. 1989, J. Immunol., 142:3612-3619

27- Picard, O. et al. 1990, Lanceti. 179

28- Rosenberg, Z. F. et al. 1990, Immunol, Today. ll. 176-180

29- Salk, J. 1987, Nature, 327:473- 476

30- Sonigo. et al. 1990, Imm. Today. Vol. 11, No. 12: 465-471

31- Tersmette, M. et al. 1989, J. Virol. 2118-2125

32: Takahashi, H. et al. 1990, Nature, 344: 873-875

33- Takeda, A. et al. 1988, Science. 242:580-583

34- Zagvry. D. et al. 1988, Nature. 332: 728-731