



نقش ادجوانت در توسعه واکسن‌ها

مهران دباغیان

عضو هیات علمی (استادیار)، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران
* نویسنده مسئول: m.dabaghian@rvsri.ac.ir

چکیده

ادجوانت‌ها به عنوان ترکیبات کمکی در فرمولاسیون واکسن‌ها، نقش حیاتی در بهبود پاسخ سیستم ایمنی ایفا می‌کنند. این ترکیبات با تحریک سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی، کارایی و ماندگاری واکسن‌ها را افزایش داده و نیاز به دوزهای بالای آنتی ژن را کاهش می‌دهند. انتخاب ادجوانت مناسب بر اساس ویژگی‌های واکسن و هدف ایمنی‌زایی اهمیت بسیاری دارد. ادجوانت‌ها از طریق مکانیسم‌های مختلفی مانند افزایش عرضه آنتی‌ژن، تحریک تولید سایتوکاین‌ها و تقویت پاسخ ایمنی هومورال و سلولی، به افزایش اثربخشی واکسن‌ها کمک می‌کنند. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که ادجوانت‌های نوین مانند لیپوزوم‌ها، سایتوکاین‌ها و امولسیون‌ها می‌توانند به بهبود پاسخ ایمنی کمک کنند. همچنین استفاده از ادجوانت‌های مولکولی مانند مونوفوسفوریل لیپید A و CpG ODN، که مسیرهای ایمنی ذاتی را فعال می‌کنند، نقش مهمی در واکسن‌های مدرن دارند. در این مقاله، انواع مختلف ادجوانت‌ها، مکانیسم عمل و کاربرد آنها در واکسن‌های انسانی و دامی بررسی شده است. همچنین چالش‌های موجود در استفاده از ادجوانت‌ها و آینده آن‌ها در توسعه واکسن‌های نوین مورد بحث قرار گرفته است.

واژگان کلیدی

واکسن، ادجوانت، کارایی واکسن

تحریک پاسخ ایمنی به دسته‌های گوناگون تقسیم کرد:

الف) ادجوانت‌های بر پایه نمک‌های معدنی

شامل ترکیباتی مثل آلومینیوم هیدروکساید و آلومینیوم فسفات است که بیشترین استفاده را در واکسن‌های انسانی دارند. در موسسه رازی از آلومینیوم فسفات در واکسن انسانی "DTP" و از آلومینیوم هیدروکساید در واکسن دامی تب برفکی استفاده می‌شود. این ترکیبات با ایجاد یک مخزن آنتی‌ژنی، مدت زمان تماس آنتی‌ژن با سلول‌های ایمنی را افزایش می‌دهند.

ب) امولسیون‌ها^۳

این دسته از ادجوانت‌ها شامل فرمولاسیون‌های روغن در آب (O/W^۵) و آب در روغن (W/O^۶) می‌باشند. در این دسته می‌توان به ادجوانت MF۵۹ اشاره کرد که یک امولسیون روغن در آب است و در واکسن آنفلوآنزای انسانی استفاده می‌شود و همچنین ادجوانت ناقص فروند که امولسیون آب در روغن است ولی با وجود کارایی بالا به دلیل سمیت مجوز استفاده در واکسن‌های انسانی را ندارد. این ادجوانت‌ها از طریق ایجاد یک محیط مناسب برای ارائه آنتی‌ژن، پاسخ ایمنی را تقویت می‌کنند (تصویر ۱)(جدول ۱).

ج) لیپوزوم‌ها^۷

لیپوزوم‌ها وزیکول‌هایی با دولایه فسفولیپیدی هستند که می‌توانند آنتی‌ژن‌ها را در خود محصور کنند و پاسخ ایمنی را تقویت نمایند. این دسته از ادجوانت‌ها قادرند با تقلید غشای سلولی امکان تحویل مؤثر آنتی‌ژن به سلول‌های ارائه

بیان مسئله و اهمیت موضوع

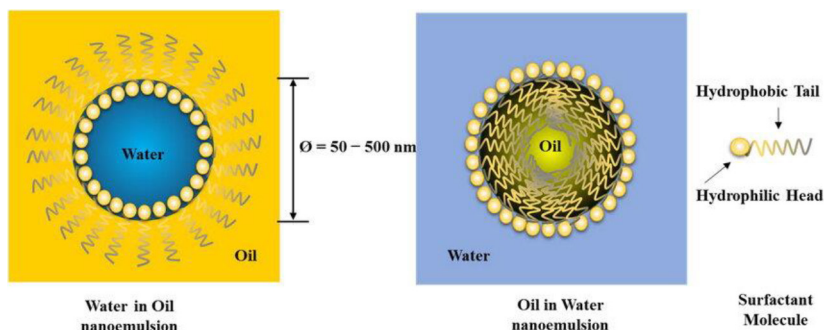
ادجوانت‌ها به اجزایی گفته می‌شوند که با اضافه شدن به آنتی‌ژن موجب افزایش پاسخ ایمنی بر علیه آنتی‌ژن همراه می‌شوند. اولین بار در سال ۱۹۲۶ الکساندر گلنی^۱ نشان داد ترکیب آنتی‌ژن با نمک‌های آلومینیوم می‌تواند باعث ایجاد تیر آنتی‌بادی بالاتر در خوکچه‌های هندی نسبت به آنتی‌ژن تنها شود. در سال ۱۹۴۰ ادجوانت آب در روغن فروند توسط فروند و همکارانش ساخته شد که تاثیر بالایی بر روی افزایش پاسخ ایمنی نسبت به آنتی‌ژن همراه ایجاد می‌کرد ولی به دلیل سمیت بالا برای انسان، مجوز استفاده در واکسن را دریافت نکرد. توسعه واکسن‌های مؤثر و پایدار همواره یکی از چالش‌های اساسی در حوزه توسعه واکسن‌ها بوده است. ایجاد پاسخ ایمنی قوی و طولانی مدت مستلزم تعامل مناسب بین آنتی‌ژن و سیستم ایمنی میزبان است. با این حال بسیاری از آنتی‌ژن‌ها، به ویژه انواع نو ترکیب و mRNA، به تنهایی قادر به القای پاسخ ایمنی مطلوب نیستند. به همین دلیل، استفاده از ادجوانت‌ها در فرمولاسیون واکسن‌ها ضروری به نظر می‌رسد.

ادجوانت‌ها نه تنها باعث تقویت ایمنی‌زایی واکسن‌ها می‌شوند، بلکه نقش مهمی در کاهش مقدار آنتی‌ژن مورد نیاز، کاهش هزینه‌های تولید و بهبود ایمنی مصرف کنندگان دارند. این ترکیبات از طریق مکانیسم‌های مختلفی مانند افزایش ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن^۲ (APCs)، القای التهاب کنترل شده و تحریک مسیرهای خاص سیستم ایمنی، بهبود اثربخشی واکسن را تسهیل می‌کنند.

ادجوانت‌ها به طور کلی به دو دسته حامل و محرک سیستم ایمنی تقسیم می‌شوند. از ادجوانت‌های دارای نقش حامل می‌توان به نمک‌های آلومینیوم و MF۵۹ اشاره کرد و در مورد محرک‌های سیستم ایمنی می‌توان CpG ODN را نام برد. ادجوانت‌ها را می‌توان از لحاظ ساختار، ترکیب و نوع

1. Alexander Glenney.

2. Antigen Presenting Cells.



تصویر شماره ۱ - تصویر شماتیک امولسیون‌های آب در روغن و روغن در آب (۱).

به آنتی‌ژن همراه می‌شوند. در مورد Chitosan به دلیل بار مثبت توانایی اتصال به موکوس سطح مخاطات و آزادسازی آنتی‌ژن را دارد به همین دلیل در مطالعات مرتبط به استفاده از Chitosan در توسعه واکسن‌های داخل بینی نتایج امیدوار کننده‌ای بدست آمده است (۳). (تصویر ۳)

ه) ادجوانت‌های مولکولی

در این دسته می‌توان به ترکیباتی مانند مونوفوسفوریل لپید (MPLA) که از LPS دیواره باکتری‌های گرم منفی به دست می‌آید (تصویر ۴) و CpG ODN اشاره کرد که به طور مستقیم مسیرهای ایمنی ذاتی^{۱۰} را تحریک می‌کنند. ادجوانت‌های مولکولی معمولاً به طور مستقیم به گیرنده‌هایی بر روی سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژ متصل شده و موجب تقویت پاسخ ایمنی می‌شوند. ادجوانت

10. Monophosphoryl Lipid A.

11. Innate Immune Response.

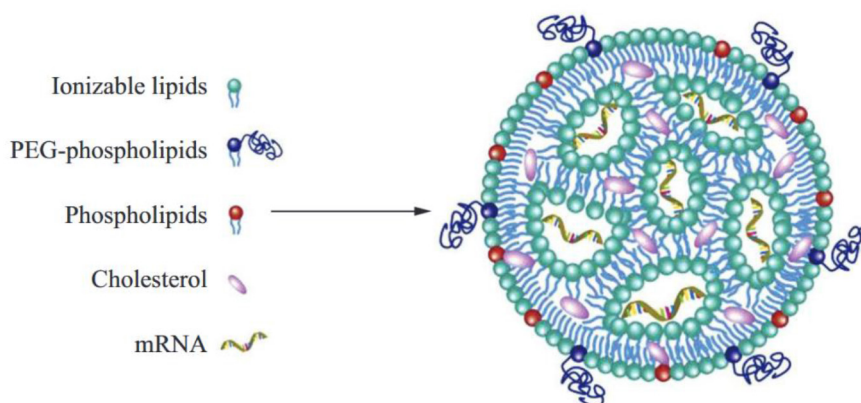
دهنده آنتی‌ژن (APCs) و فعال سازی پایدار سیستم ایمنی را فراهم کنند. به عنوان مثال نانوذرات لیپیدی (LNP) که در واکسن‌های COVID-19 شرکت‌های مدرنا و فایزر بیوان تک مورد استفاده قرار گرفت، می‌توان جزو این دسته طبقه‌بندی کرد. (تصویر ۲)

د) ادجوانت‌های زیست تخریب‌پذیر^۸

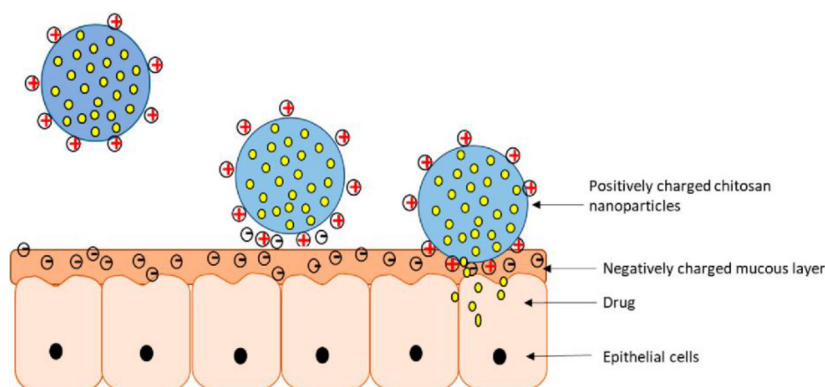
ادجوانت‌های زیست تخریب‌پذیر معمولاً از موادی ساخته می‌شوند که بدن توانایی تجزیه و جذب آن‌ها را دارد و به مدت طولانی در بدن باقی نمی‌مانند. هدف از استفاده از این نوع ادجوانت‌ها، افزایش اثر واکسن‌ها و کاهش عوارض جانبی است. در این دسته می‌توان به PLGA^۹ و Chitosan اشاره کرد. این ادجوانت‌ها با افزایش سایز آنتی‌ژن و افزایش مدت زمان آزادسازی آن موجب افزایش پاسخ سیستم ایمنی

8. biodegradable adjuvants.

9. Poly(lactic-co-glycolic acid).



تصویر شماره ۲- تصویر شماتیک LNP حامل mRNA (۲).



تصویر شماره ۳- تصویر شماتیک Chitosan و نحوه اتصال آن به سطح مخاط (۴).

هزینه‌های تولید را به شکل قابل توجهی کاهش می‌دهند. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که انتخاب نوع ادجوانت تأثیر مستقیمی بر نوع پاسخ ایمنی دارد. به عنوان مثال، ادجوانت‌های مبتنی بر آلومینیوم مانند آلومینیوم هیدروکساید و آلومینیوم فسفات عمدتاً پاسخ ایمنی هومورال را از طریق مسیر $Th2$ تقویت می‌کنند که برای مقابله با پاتوژن‌های خارج سلولی نظیر انگل‌ها و برخی از باکتری‌ها ضروری است.

در مقابل، ادجوانت‌های نوین نظیر ادجوانت‌های لیپوزومی و امولسیون‌های روغنی، قادر به القای پاسخ ایمنی سلولی قوی تر ($Th1/Th17$) هستند که برای مقابله با عوامل بیماری‌زای داخل سلولی مانند ویروس‌ها، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (عامل بیماری سل) و انگل‌های داخل سلولی اهمیت دارد. بنابراین، انتخاب هوشمندانه ادجوانت در واکسن‌سازی، نه تنها به افزایش کارایی و دوام ایمنی واکسن‌ها کمک می‌کند، بلکه می‌تواند تأثیر مستقیمی بر کنترل و ریشه کنی بیماری‌های عفونی در مقیاس جهانی داشته باشد. به‌عنوان نمونه، واکسن‌های mRNA (نظیر BNT162b2 فایزر- بیوان تک و مدرنا) از نانوذرات لیپیدی (LNP^{14}) برای انتقال مؤثر آنتی‌ژن استفاده کرده‌اند که نقش مهمی در موفقیت این واکسن‌ها داشته است (جدول ۱). در نتیجه، توجه به مطالعات در حوزه ادجوانت به عنوان موادی که قادرند ضمن کمک به کاهش میزان آنتی‌ژن تزریقی، نوع و پاسخ سیستم ایمنی را در جهت افزایش پاسخ کارایی سیستم ایمنی افزایش دهند شایان توجه بسیار است. این امر نه تنها راهگشای بهبود واکسن‌های موجود خواهد بود، بلکه می‌تواند منجر به ساخت واکسن‌های جدید و کارآمدتر برای

14. Lipid Nanoparticles.

MPLA در واکسن HPV و CpG ODN در واکسن HBV به کار گرفته شده‌اند (۵).

(و) سایتوکاین‌ها^{۱۲}

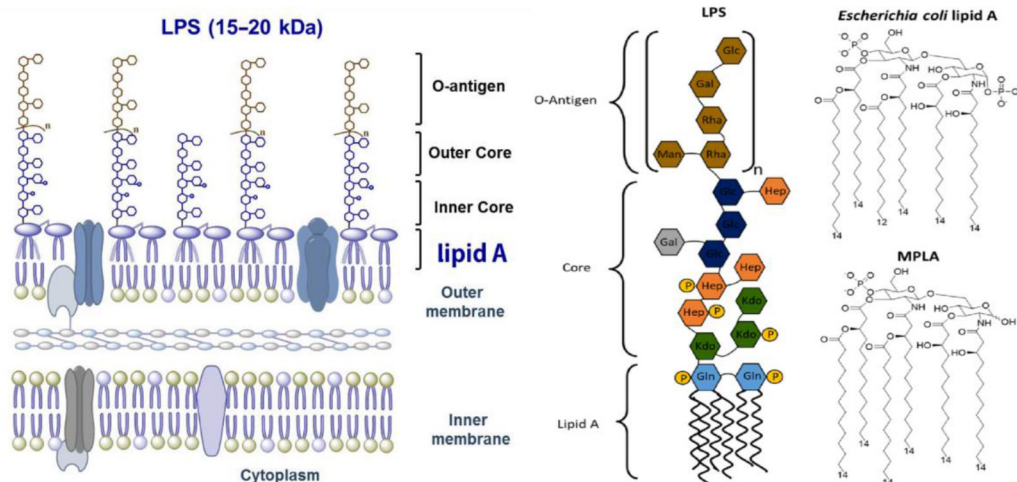
سایتوکاین‌های مختلفی از جمله $IL2$ ، $IL6$ ، $GM-CSF$ و $IFN-\alpha$ به عنوان ادجوانت یا بخشی از ساختار واکسن مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این سایتوکاین‌ها با استفاده از مکانیسم‌های مختلفی شامل افزایش بلوغ سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن، ایجاد التهاب، فعال کردن لنفوسیت‌های T، افزایش عرضه آنتی‌ژن و غیره موجب افزایش پاسخ سیستم ایمنی می‌شوند. یکی از معایب این دسته از ادجوانت‌ها سمیت است. مثلاً $IL-12$ نو ترکیب در واکسن RCC^{۱۳} استفاده شد و باعث مرگ دو نفر شده است. به همین دلیل استفاده از این دسته از ادجوانت‌ها به دلیل توان بسیار بالا در فعال‌سازی آبشار ایمنی همراه با احتیاط و انجام مطالعات گسترده است (۸).

دست‌آورد

اهمیت ادجوانت‌ها در واکسن‌های مدرن، به ویژه در مقابله با بیماری‌های نوظهور نظیر COVID-19 و ویروس‌های نوپدید مانند زیکا و ابولا، بیش از پیش آشکار شده است. ادجوانت‌ها علاوه بر بهبود کارایی، در کاهش مقدار آنتی‌ژن مورد نیاز برای ایجاد ایمنی مناسب نقش دارند. این موضوع به ویژه در شرایط کمبود منابع یا برای تولید واکسن‌های مقرون به صرفه از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. به این ترتیب برخی از ادجوانت‌ها با کاهش دوز آنتی‌ژن مورد نیاز،

12. Cytokines.

13. Renal Cell Carcinoma.



تصویر شماره ۴ - تصویر شماتیک MPLA و تفاوت ساختاری آن با LPS و Lipid A (۶، ۷).

است که پایین‌ترین میزان سمیت و بالاترین میزان تحریک پاسخ سیستم ایمنی را داشته باشد. موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی به عنوان مرکز اصلی تولید واکسن در ایران با انجام تحقیقات گسترده در این حوزه و استفاده از انواع مختلف ادجوانت‌ها در واکسن‌های تولیدی خود، توانسته است واکسن‌هایی ایمن با کارایی بالا و پاسخ ایمنی مؤثر برای انسان و دام تولید کند. استفاده از ادجوانت‌های مختلف مانند آلومینیوم هیدروکساید، امولسیون‌ها و غیره نشان‌دهنده گسترش و پیشرفت فناوری‌های ایمنی‌شناسی در این موسسه می‌باشد.

مکانیسم عمل ادجوانت‌ها در افزایش پاسخ سیستم ایمنی

با وجود استفاده گسترده از ادجوانت‌ها در فرایندهای ایمن‌سازی، مکانیسم عمل آنها هنوز به طور کامل شناسایی نشده است. یکی از دلایل این مساله طی سال‌های گذشته، علاوه بر پیچیدگی و گستردگی سیستم ایمنی عدم شناخت اهمیت ایمنی ذاتی در هدایت ایمنی اکسپانسیو بوده است.

مقابله با بیماری‌های عفونی در آینده شود. تا سال ۱۹۹۷ که ادجوانت MF۵۹ مجوز استفاده در واکسن آنفلوآنزا انسانی را در اروپا دریافت کرد تنها ادجوانت مورد استفاده در واکسن‌ها، نمک‌های آلومینیوم بودند. در سال ۲۰۰۴ ادجوانت AS۰۴ که ترکیب سم‌زدایی شده LPS^{۱۵} دیواره باکتری‌های گرم منفی و آلوم است مجوز استفاده در واکسن‌های HBV^{۱۶} و HPV^{۱۷} را دریافت کرد. در سال ۲۰۰۹ ادجوانت AS۰۳ که یک امولسیون روغن در آب است مجوز استفاده در واکسن آنفلوآنزای انسانی را دریافت کرد. در سال ۲۰۱۷ دو ادجوانت CpG ODN ۱۰۱۸ در HBV و ادجوانت AS۰۱ در zoster vaccine مجوز استفاده گرفت. و در سال ۲۰۲۰ ادجوانت (Lipid nanoparticles) (LNP) مجوز استفاده در واکسن کووید ۱۹ را دریافت کرد. امروزه تعداد زیادی از مواد و ترکیبات شناخته شده‌اند که دارای خاصیت ادجوانتی هستند ولی هدف استفاده از موادی

15. Lipopolysaccharide.

16. Hepatitis B Vaccine.

17. Human Papilloma Virus.

جدول شماره ۱ - اسامی مهمترین ادجوانت‌ها و مکانیسم عملکرد آنها (۵).

ادجوانت	مکانیسم عمل	مورد استفاده در واکسن
آلومینیوم هیدروکساید	تحریک ایجاد DAMP، آزادسازی تدریجی آنتی ژن	واکسن هپاتیت B، واکسن تب برفکی
آلومینیوم فسفات	تحریک ایجاد DAMP، آزادسازی تدریجی آنتی ژن	واکسن DTP، واکسن HPV
MF۵۹	تحریک ایجاد DAMP، آزادسازی تدریجی آنتی ژن	واکسن آنفلوآنزای انسانی
CpG ODN	اتصال به TLR۹	واکسن HBV
MPLA	اتصال به TLR۴	واکسن HPV
Freund's Adjuvant	فعال سازی NOD۱ و NOD۲	تحقیقاتی
poly-I:C	اتصال به TLR۳، فعال سازی MDA۵ در سلولهای عرضه کننده آنتی ژن	تحقیقاتی
Montanide	رها سازی تدریجی آنتی ژن	واکسن دوگانه نیوکاسل - آنفلوآنزا طیور و واکسن CimaVax-EGF
نانوذرات لیپیدی LNPs	ایجاد محافظت برای آنتی ژن، افزایش سائز آنتی ژن، اتصال به گیرنده های سطح سلولهای سیستم ایمنی	واکسن‌های Moderna و Pfizer بر علیه COVID-۱۹
۲۱-QS	فعال سازی NLRP۳ در سلولهای APC	واکسن‌های Shingrix و Mosquirix
β -glucan	فعال سازی Dectin-۱	واکسن Yersinia ruckeri

شده است که قرار دادن آنتی ژن در نانوذرات لیپیدی نسبت به آنتی ژن آزاد، برداشت و عرضه آن را توسط سلول‌های APC به طور چشمگیری افزایش می‌دهد.

علاوه بر این، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که برخی ادجوانت‌ها قادرند با تحریک مستقیم گیرنده‌های روی سلول‌های APC نظیر گیرنده‌های FC و گیرنده‌های لکتین تیپ C (CLR²⁰) و غیره موجب افزایش برداشت آنتی ژن توسط سلول‌های مذکور شوند (۹).

افزایش بیان سایتوکاین‌ها

سایتوکاین‌ها پروتئین‌هایی هستند که به عنوان پیام‌رسان‌های شیمیایی در بدن عمل می‌کنند و به سلول‌های ایمنی کمک می‌کنند تا پاسخ‌های ایمنی مناسب‌تری بدهند. برخی ادجوانت‌ها با افزایش بیان سایتوکاین‌ها می‌توانند موجب تقویت و هماهنگی بهتر پاسخ ایمنی شود.

فعال‌سازی مسیرهای خاص سیستم ایمنی

برخی از ادجوانت‌ها مانند CpG ODN به طور مستقیم به گیرنده‌های خاصی (TLR²¹ در این مورد) در سطح سلول‌های ایمنی متصل می‌شوند، که این اتصال باعث فعال‌سازی مسیرهای پاسخ سیستم ایمنی می‌شود. این نوع ادجوانت‌ها به تولید آنتی‌بادی‌ها و پاسخ‌های ایمنی سلولی کمک می‌کنند.

باید به این نکته توجه کرد که به دلیل پیچیدگی سیستم ایمنی ممکن است یک ادجوانت خاص از چند مکانیسم مختلف برای تحریک سیستم ایمنی استفاده کند به همین دلیل شناسایی کامل مکانیسم عمل هر ادجوانت نیاز به بررسی و مطالعات گسترده‌ای دارد. به عنوان مثال این امر در مورد ادجوانت آلومینیوم هیدروکساید و آلومینیوم فسفات دیده شده است. این ادجوانت‌ها اولین ادجوانت‌هایی بودند که مجوز استفاده در واکسن‌های انسانی را کسب کردند. این ادجوانت‌ها باعث سوپج پاسخ‌های سیستم ایمنی به سمت Th₂ و افزایش تولید آنتی‌بادی‌های IgG₁ و IgE می‌شوند (جدول ۱). با وجودی که سال‌هاست از این ادجوانت‌ها در واکسن‌های انسانی و دامی استفاده می‌شود ولی مکانیسم عمل آنها به طور کامل شناخته نشده است. دو مکانیسم عمل که تاکنون برای این ادجوانت‌ها شناخته شده است شامل نقش حامل و نقش ایجادکننده الگوهای مولکولی وابسته به خطر (DAMP²¹) است. در حقیقت ثابت شده است که این ادجوانت‌ها می‌توانند به عنوان حامل برای آنتی ژن عمل کرده و موجب آزادسازی تدریجی آنتی ژن شوند. در مکانیسم دوم مرگ سلول‌های میزبان موجب آزادسازی اسید اوریک و DNA در ناحیه تزریق می‌شود که این مولکول‌ها

طی سال‌های اخیر با شناخت بیشتر سیستم ایمنی ذاتی مشخص شده است که این سیستم نقش هدایت‌کننده و تعیین‌کننده نوع، میزان و محل اثر پاسخ ایمنی اکتسابی¹⁸ را بر عهده دارد. مسیر پاسخ‌های سیستم ایمنی اکتسابی شامل Th₁، Th₂، Th₁₇ و غیره (که هر روزه در حال شناسایی بیشتر است) تحت تاثیر و هدایت سیستم ایمنی ذاتی قرار دارد. در حقیقت سیستم ایمنی ذاتی همچون فرمانده‌ای نقش هدایت پاسخ‌های ایمنی اکتسابی را انجام می‌دهد و ادجوانت‌ها با تحریک این سیستم به طور غیرمستقیم نقش مهمی را در پاسخ سیستم ایمنی اکتسابی متعاقب واکسیناسیون بر عهده دارند. در حقیقت ادجوانت‌ها با تحریک سلول‌های مؤثر در پاسخ‌های ایمنی ذاتی باعث افزایش پاسخ این سیستم و نهایتاً پاسخ ایمنی اختصاصی بر علیه آنتی ژن همراه می‌شوند.

افزایش مدت زمان حضور آنتی ژن‌ها

برخی ادجوانت‌ها می‌توانند باعث افزایش مدت زمان حضور آنتی ژن‌ها در بدن شوند. بدین ترتیب برخی ادجوانت‌ها مانند PLGA با ایجاد محفظه محافظت‌کننده در اطراف آنتی ژن موجب آزادسازی تدریجی و پایدار آنتی ژن می‌شوند. این امر موجب می‌شود که آنتی ژن‌ها به آرامی آزاد شده و آنتی ژن کافی به صورت تدریجی در اختیار سلول‌های عرضه‌کننده آنتی ژن (APC) قرار گرفته و نهایتاً آنتی ژن بیشتری بر روی مولکول‌های عمده سازگارنسجی¹⁹ MHC بارگذاری گردد و به سیستم ایمنی ارائه شوند. به علاوه ایجاد محافظت در برابر تخریب توسط آنزیم‌های خارج سلولی به خصوص در مورد DNA و mRNA دارای اهمیت مضاعف است. به همین دلیل در طراحی واکسن‌های بر پایه mRNA که علیه COVID-19 استفاده شد از نانوذرات لیپیدی (LNP) به عنوان حامل و محافظت‌کننده mRNA استفاده گردید.

افزایش فعالیت و پاسخ سلول‌های عرضه‌کننده آنتی ژن

ادجوانت‌ها از دو طریق قادرند که برداشت آنتی ژن را توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی ژن و متعاقباً ارائه آنتی ژن را بر روی مولکول‌های MHC افزایش دهند: در حالت اول ادجوانت‌ها با شبیه‌سازی ابعاد، اندازه و ساختار فضایی پاتوژن‌ها موجب می‌شوند سلول‌های APC راحت‌تر آنتی ژن را شناسایی کرده، فعال شده و آنتی ژن را برداشت نمایند. در حقیقت در سیر تکاملی سیستم ایمنی، سلول‌های APC ذراتی با اندازه و ساختار پاتوژن‌ها را بهتر و مؤثرتر شناسایی کرده و برداشت می‌کنند و به همین دلیل ادجوانت‌ها در این زمینه می‌توانند تاثیر مهمی بر روی شروع پاسخ سیستم ایمنی داشته باشند. به عنوان مثال نشان داده

20. C-type Lectin Receptor.

21. Danger Associated Molecular Pattern.

18. Adaptive Immune Response.

19. Major Histocompatibility Complex.

واکسن‌سازی شود.

پایش مداوم ایمنی و اثربخشی واکسن‌های حاوی ادجوانت

نظارت بر عملکرد واکسن‌ها و عوارض احتمالی ادجوانت‌ها، کلید بهبود مستمر آن‌ها و جلوگیری از مشکلات ایمنی خواهد بود. عدم رعایت این موضوع منجر به عوارض جانبی پیش‌بینی نشده و کاهش اعتماد عمومی به واکسیناسیون می‌شود.

فهرست منابع

1. Che Marzuki NH, Wahab RA, Abdul Hamid M, equipment b. An overview of nanoemulsion: concepts of development and cosmeceutical applications. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2019;33(1):779-97.
2. Forchette L, Sebastian W, Liu T. A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. *Current Medical Science*. 2021;1-15.
3. Dabaghian M, Latifi AM, Tebianian M, NajmiNejad H, Ebrahimi SMJV. Nasal vaccination with r4M2e. HSP70c antigen encapsulated into N-trimethyl chitosan (TMC) nanoparticulate systems: Preparation and immunogenicity in a mouse model. *Vaccine*. 2018;36(20):2886-95.
4. Mohammed MA, Syeda JT, Wasan KM, Wasan EK. An overview of chitosan nanoparticles and its application in non-parenteral drug delivery. *Pharmaceutics*. 2017;9(4):53.
5. Zhao T, Cai Y, Jiang Y, He X, Wei Y, Yu Y, et al. Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms. *Signal transduction and targeted therapy*. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8(1):283.
6. Romerio A, Franco AR, Shadrick M, Shaik MM, Artusa V, Italia A, et al. Overcoming Challenges in Chemical Glycosylation to Achieve Innovative Vaccine Adjuvants Possessing Enhanced TLR4 Activity. *ACS omega*. 2023;8(39):36412-7.
7. Zamyatina A. Aminosugar-based immunomodulator lipid A: synthetic approaches. *Beilstein Journal of organic chemistry*. 2018;14(1):25-53.
8. Lasek W, Zagożdżon R, Jakobisiak M, Immunotherapy. Interleukin 12: still a promising candidate for tumor immunotherapy? *Cancer Immunol Immun*

با ایفای نقش DAMP موجب تحریک PRR^{22} ها بر روی سلول‌های ایمنی و نهایتاً تولید سایتوکاین‌هایی مانند β -IL و سوییچ پاسخ سیستم ایمنی به سمت $Th2$ شوند.

توصیه‌های ترویجی

به منظور اثربخشی بیشتر ادجوانت‌ها، موارد زیر توصیه می‌گردد:

انتخاب مناسب ادجوانت با توجه به نوع آنتی‌ژن و واکنش ایمنی مطلوب

به عنوان مثال، در واکسن HPV از مونوفوسفوریل لیپید A (MPLA) برای افزایش ایمنی ذاتی استفاده شده است. اگر این انتخاب به درستی انجام نشود، منجر به پاسخ ایمنی ناکافی شده و اثربخشی واکسن کاهش می‌یابد (۱۰).

استفاده از فرمولاسیون‌های نوین برای به حداقل رساندن عوارض جانبی

به عنوان نمونه، استفاده از ادجوانت‌های نانولیپوزومی در واکسن‌های تحقیقاتی سرطان، میزان واکنش‌های التهابی موضعی را کاهش داده است. در صورت عدم استفاده از این فرمولاسیون‌ها، خطر بروز عوارض جانبی نظیر التهاب شدید در محل تزریق یا واکنش‌های سیستمیک افزایش خواهد یافت (۱۱).

توسعه تحقیقات در زمینه نانوتکنولوژی و مهندسی زیستی برای بهبود کارایی ادجوانت‌ها

در برخی مطالعات، نانوذرات طلا برای بهبود پایداری آنتی‌ژن در واکسن‌های نوین مورد استفاده قرار گرفته است. عدم توجه به این تحقیقات می‌تواند منجر به تولید واکسن‌هایی با کارایی پایین‌تر و نیاز به دوزهای بالاتر شود (۱۲).

همکاری میان صنایع واکسن‌سازی و دانشگاه‌ها جهت توسعه ادجوانت‌های جدید

مراکز تولیدی واکسن می‌توانند از توانمندی‌های علمی دانشگاه‌های داخلی جهت توسعه ادجوانت‌های جدید برای واکسن‌های انسانی و دامی استفاده کنند. عدم وجود این همکاری می‌تواند توسعه واکسن‌های جدید را کند کرده و توان رقابتی کشور در حوزه واکسن‌سازی را کاهش دهد.

افزایش سرمایه‌گذاری در تحقیق و توسعه ادجوانت‌های ایمن‌تر و کارآمدتر

بسیاری از کشورهای پیشرفته در حوزه تولید واکسن، سرمایه‌گذاری گسترده‌ای در زمینه ادجوانت انجام داده‌اند و عدم توجه به این موضوع می‌تواند موجب عقب ماندگی صنعت

22. Pathogen Recognition Receptors.

- nother. 2014;63:419-35.
9. Lu L, Palaniyandi S, Zeng R, Bai Y, Liu X, Wang Y, et al. A neonatal Fc receptor-targeted mucosal vaccine strategy effectively induces HIV-1 antigen-specific immunity to genital infection. *Journal of virology*. 2011;85(20):10542-53.
10. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*. 2006;24(33-34):5937-49.
11. Zamani P, Momtazi-Borojeni AA, Nik ME, Oskuee RK, Sahebkar A. Nanoliposomes as the adjuvant delivery systems in cancer immunotherapy. *Journal of cellular physiology*. 2018;233(7):5189-99.
12. Dykman LA. Gold nanoparticles for preparation of antibodies and vaccines against infectious diseases. *Expert review of vaccines*. 2020;19(5):465-77.

