مروری

ادجوانت‌های واکسن: گذشته، حال و آینده

پریسا سلیمانی رودی[۱]، دکتر ابوالقاسم گلیان*[۲]، دکتر علیرضا حق پرست[۳]، دکتر محمدرضا باسامی[٤]، دکتر رضا مجیدزاده هروی[٥]

۱- دانشجوی دکتری تخصصی تغذیه طیور، گروه علوم دامی دانشکده کشاورزی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران. ۲- استاد، گروه علوم دامی دانشکده کشاورزی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران. ۳- دانشیار، گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران. ٤- دانشیار، گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران. ٥- استادیار، گروه علوم دامی دانشکده کشاورزی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده

ادجوانت‌ها جزء مهمی از واکسن‌ها را تشکیل می‌دهند. این ترکیبات برای افزایش ایمنی‌زایی واکسن‌ها از جمله واکسن‌های DNA و تحت واحدی (پپتیدها، پروتئین‌ها و ذرات شبه ویروس)، همچنین برای دستیابی به روش‌های جدید موجود برای پیشگیری و یا درمان بیماری‌های عفونی مزمن و سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این مقاله با استفاده از ۹۷ عنوان مقاله منتشر شده در نمایه‌نامه‌های Google scholar و PubMed بین سال‌های ۱۹۸۰ لغایت ۲۰۱٦ میلادی به شرح جنبه‌های فرمولاسیون ادجوانت‌ها، بررسی‌های ایمنی و درک مکانیسم فعالیت ادجوانت‌ها و همچنین اثرات جانبی آنها پرداخته شده است. ادجوانت‌ها بر طبق مکانیسم فعالیت به دو گروه عمده تقسیم‌بندی می‌شوند. گروه اول سیستم‌های انتقالی واکسن است که به صورت ذره‌ای بوده و آنتی‌ژن‌های وابسته را به سلول‌های ارایه‌دهنده آنتی‌ژن هدایت می‌کنند. گروه دیگر ادجوانت‌های محرک ایمنی را در بر می‌گیرند که از پاتوژن‌ها مشتق می‌شوند. این گروه اغلب الگوهای مولکولی وابسته به پاتوژن را که در سیستم ایمنی ذاتی فعال هستند؛ تحت تأثیر قرار می‌دهند. ادجوانت‌ها باعث القای پاسخ سلولی و هومورال به‌خصوص آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده می‌گردند که منجر به جلوگیری از اتصال پاتوژن‌ها به گیرنده‌های سلولی آنها می‌شوند. ادجوانت‌های القا کننده ایمنی Th1 به میزان قابل توجهی مورد نیاز هستند. چنین ادجوانت‌هایی ایمنی سلولی مناسبی را در برابر واکسن‌های تحت واحدی که خود ایمنی‌زایی پایینی دارند؛ تهییج می‌کنند. گرچه توجه به ادجوانت‌های جدید که برای واکسن‌های نوین ضروری هستند؛ دارای اهمیت است؛ به دلیل خطرات احتمالی که ممکن است بر سلامتی داشته باشند و عدم اطلاع کافی از مکانیسم عمل آنها، استفاده از این ادجوانت‌ها دارای محدودیت است.

کلید واژه‌ها : *ادجوانت ، پاسخ ایمنی ، واکسن*

* نویسنده مسؤول : دکتر ابوالقاسم گلیان ، پست الکترونیکی **golian-a@um.ac.ir**

نشانی: مشهد، دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده کشاورزی، گروه علوم دامی، تلفن ۳۸۸۰۵۷۳۱-۰۵۱، نمابر ۳۸۸۰۷۱٤۱

وصول مقاله : ۱۳۹۵/۹/۱۷ ، اصلاح نهایی : ۱۳۹٦/۵/۲٦ ، پذیرش مقاله : ۱۳۹٦/۱۰/۱۲

پریسا سلیمانی رودی https://orcid.org/0000-0002-3213-536X ، دکتر ابوالقاسم گلیان https://orcid.org/0000-0001-9419-1175

مقدمه

سال‌ها است که پاتوژن‌های غیرفعال یا تخفیف حدت یافته اجزاء ایمنی‌زای واکسن‌ها هستند و برای دهه‌ها تنها ادجوانت دارای مجوز برای استفاده انسانی نمک‌های آلومینیومی بودند که در تحریک سلول‌های Th2 و متعاقب آن ایمنی هومورال وابسته به سلول‌های B مؤثرند؛ در حالی که ایمنی سلولی وابسته به Th1 را القا نمی‌کنند (۱). اخیراً تلاش بر این است که به جای استفاده از کل ارگانیسم غیرفعال بدون ادجوانت، آنتی‌ژن‌های با پیچیدگی کمتر مانند آنتی‌ژن‌های خالص، نوترکیب، پروتئین‌های سنتتیک و یا حتی پپتیدهای سنتتیک که به ادجوانت نیاز دارند؛ برای القای ایمنی مؤثر مورد استفاده قرار گیرند. ادجوانت‌ها که از کلمه یونانی ادجویر (adiuvare) به معنی کمک کردن ریشه گرفته ملکول‌ها، ترکیبات و یا ماکرومولکول‌های پیچیده‌ای هستند که می‌توانند ایمنی‌زایی آنتی‌ژن‌ها را افزایش داده و پاسخ‌های ایمنی کارساز و طولانی را ایجاد کنند. ادجوانت‌ها در واکسن‌های دامپزشکی و انسانی از اهمیت بالایی برخوردارند (۲). گرچه به دلیل بروز خصوصیات محرک ایمنی به همراه چندین واکنش سیستمی بعد از واکسیناسیون با استفاده از ادجوانت‌ها، تعداد کمی از آنها مورد استفاده انسانی قرار می‌گیرند (۳).

برای انتخاب فرمولاسیون ادجوانت مناسب به منظور استفاده در واکسن‌ها باید به طبیعت ترکیبات آنتی‌ژن (محلول، ذره‌ای و بار)، نوع پاسخ‌های ایمنی مورد نیاز، پیش‌بینی روش انتقال، اجتناب از اثرات سوء و همچنین پایداری واکسن‌ها توجه کرد. ادجوانت‌های فرموله شده باید ایمن و تجزیه‌پذیر بوده و قبل از مایه‌کوبی پایدار

باشند. به علاوه این ترکیبات باید بتوانند پاسخ‌های ایمنی ویژه آنتی‌ژن را افزایش دهند و تولیدشان ارزان بوده و به آسانی مورد استفاده قرار گیرند. ترکیب شیمیایی، بار، اندازه ذرات، شکل و ذرات وابسته (مانند encapsulation و internalization در برابر اتصالات سطحی) ادجوانت همه بر پاسخ‌های ایمنولوژیکی واکسن اثرگذار هستند (۴) (جدول یک).

این ترکیبات برای اهداف مختلفی از جمله الف) به عنوان قسمتی از فرمولاسیون واکسن با هدف افزایش پاسخ ایمنی با حافظه ایمنی مناسب برای ایجاد حفاظت بر علیه ارگانیسم‌های عفونی و رسیدن به وضعیت تحمل (اثرات ضدآلرژیک) یا برای شکستن تحمل ویژه آنتی‌ژن مانند اثر درمانی ضدتوموری؛ ب) در تحقیقات پزشکی و بیولوژی برای رسیدن به تیترهای بالای آنتی‌بادی با پاسخ‌ها و ویژگی‌های بهتر (تولید آنتی‌بادی‌های پلی‌کلنال یا مونوکلنال؛ ج) به عنوان راهی برای مطالعه التهاب یا بیماری‌های خودایمنی؛ د) در آزمایشات سمیت‌سنجی برای ارزیابی واکنش‌های حساسیت شدید در مقابل آنتی‌ژن‌های تعریف شده، کاربرد دارند (۵).

در این مقاله مروری سعی بر این است که ادجوانت‌های رایج به همراه مکانیسم عمل و همچنین کاربرد آنها در ایمنی‌زایی واکسن‌های دامی و انسانی و همچنین در روش‌های مختلف مایه‌کوبی مورد بررسی قرار گیرند.

جستجو در بانک‌های اطلاعاتی

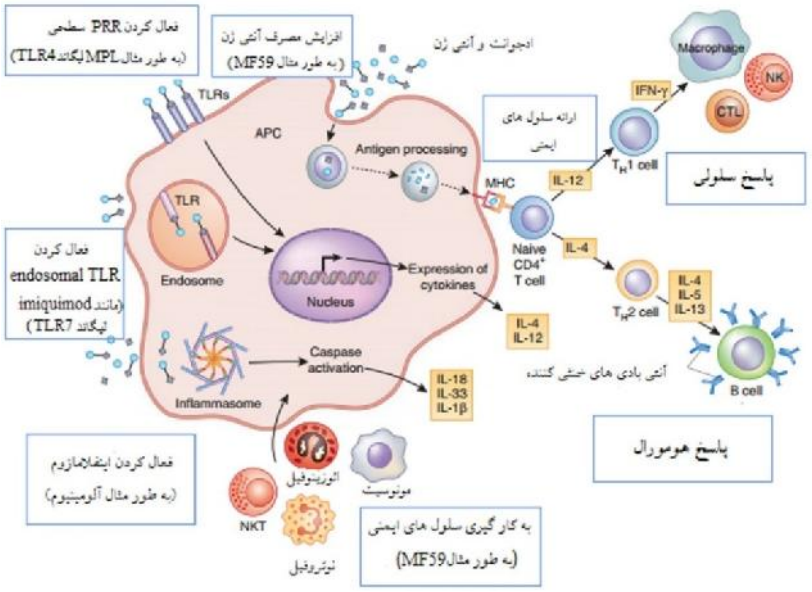
در این مقاله مروری سیستماتیک، مقالات منتشر شده از نمایه نامه‌های Google scholar و PubMed از ابتدای سال ۱۹۸۰ لغایت ۲۰۱۶ میلادی مورد جستجو قرار گرفتند. جستجو با استفاده از کلید واژه adjuvant در ترکیب با adjuvants polymeric، alum، emulsion و toll like receptor and nod like receptors انجام شد. در این بررسی از مطالعات انجام شده روی ادجوانت‌ها استفاده گردید و معیارهای خروج شامل مقالات در زمینه بررسی کلی ادجوانت‌ها، ادجوانت‌های معدنی، امولسیون، پلی‌مریک و همچنین لیگاندهای TLR بودند. در ابتدا ۳۰۰ عنوان مقاله یافت شد که با توجه به معیارهای ورود به مطالعه، ۹۷ عنوان مقاله استفاده گردید.

مروری بر ادجوانت‌ها و مکانیسم عمل آنها

ادجوانت‌ها ملکول‌هایی هستند که بدون این که خود مستقیماً بر پاسخ ایمنی مؤثر باشند؛ پاسخ‌های ایمنی ویژه واکسن را افزایش می‌دهند. برای القای پاسخ ایمنی مؤثر در مقابل واکسن ویروسی، چندین سیگنال مورد نیاز است. ادجوانت‌های موجود در واکسن، به‌طور مستقیم در بیان و تنظیم همه این سیگنال‌ها مشارکت دارند. گرچه هر ادجوانت، دارای عملکردی منحصر به فرد است. بنابراین ادجوانت‌ها در صورتی که در کنار یکدیگر استفاده شوند؛ اثر سوء

جدول ۱ : خصوصیات ادجوانت ایده‌آل؛ برگرفته از مطالعه Reed و همکاران (٦)

موضوع	زیرمجموعه‌ها	ملاحظات
فعالیت بیولوژیکی	ایمنی	فرمولاسیون در همه سنین بایستی ایمن و موثر باشد؛ ترکیبات قابل متابولیسم بیشتر مورد توجه هستند؛ فعالیت ادجوانت باید منطقه‌ای و زودگذر باشد؛ ادجوانت نباید اثر مستقیمی بر لنفوسیت‌ها بگذارد و نیز نباید با پاسخ‌های سلولی غیرویژه B و T همراه باشد.
	روش ایمنی‌زایی	روش‌های متفاوت ایمنی‌زایی نیازمند فرمولاسیون مختلفی است.
	کاهش دوز آنتی‌ژن	ادجوانت بایستی دوز آنتی‌ژن مورد نیاز و یا تعداد یادآور را کاهش دهد.
	طیف پاسخ	ادجوانت بایستی پاسخ‌های موثر گسترده‌ای در برابر گونه‌های پاتوژن ایجاد نماید.
	پاسخ‌های آنتی‌بادی	پاسخ‌های آنتی‌بادی خنثی‌کننده بایستی به‌واسطه ادجوانت‌ها افزایش یابند.
	ایمنی با واسطه سلولی	ادجوانت بایستی پاسخ‌های سلول‌های T CD4+ و یا CD8+ را القا کرده و یا طولانی نماید.
	کیفیت پاسخ ایمنی	ادجوانت بایستی قادر به شکل‌دهی پاسخ ایمنی باشد (برای مثال تعادل Th1 در مقابل Th2)
	بهبود پاسخ‌ها در سیستم‌های ایمنی ضعیف	پاسخ‌های ایمنی بایستی در جمعیت خیلی جوان، مسن و یا دچار ضعف ایمنی افزایش یابند.
جنبه‌های فیزیکوشیمیایی	مواد خام	ادجوانت‌های سنتتیک به‌دلیل خلوص، قابلیت تحمل و ایمنی، بیشتر مورد توجه هستند؛ ادجوانت‌های براساس گیاهان در صورتی که تولید نوع سنتتیک آنها هزینه‌بر بوده و یا بازدهی پایینی دارد مورد پذیرش هستند؛ منابع حیوانی به دلیل نگرانی در رابطه با بیماری‌ها نبایستی مورد استفاده قرار گیرند؛ منابع چندگانه با قیمت پایین بایستی در دسترس باشند؛ ترکیبات قابل متابولیسم و یا قابل دفع بیشتر مورد توجه هستند.
	امکان تولید	تجهیزات و فرایندها بایستی قابل اندازه‌گیری و انتقال‌پذیر باشند.
	مورفولوژی ذرات	ذرات کوچک‌تر از ۲۰۰ نانومتر می‌توانند آسان‌تر از ذرات بزرگ وارد گره‌های لنفی شوند؛ جهت و شکل ذرات غیرکروی بر مصرف سلول‌ها اثرگذار است؛ بار و ساختار شیمیایی گروه‌های سطحی، عوامل مهمی در میزان فعالیت زیستی هستند؛ ملکول‌های هدف مانند مانوز ممکن است تحویل به سلول‌های ارایه آنتی‌ژن را افزایش دهند؛ برخی نگرانی‌ها در رابطه با سمیت بالقوه ذرات کاتیونیک وجود دارد.
	مطابقت با آنتی‌ژن، پیوستگی	اثر فرمولاسیون ادجوانت بر ساختار آنتی‌ژن بایستی مشخص گردد؛ به‌طور کلی تصور می‌شود که سطوح پیوستگی آنتی‌ژن با ادجوانت مورد توجه است؛ گرچه پیوستگی مستقیم برای فعالیت بیولوژیکی مورد نیاز نیست.
	پایداری	اجزای دارویی فعال بایستی ساختار شیمیایی، اندازه ذرات، شکل و ظاهر خود را حفظ نمایند و برای سال‌ها پایدار بمانند؛ بسته‌بندی تحت شرایط خلأ در برابر تجزیه اکسیداتیو



شکل ۱ : مکانیسم‌های مهم فعالیت ادجوانت‌ها؛ برگرفته از مطالعه Reed و همکاران (٦)

برخی ادجوانت‌ها به عنوان لیگاند برای گیرنده‌های شناساگر الگو (PRRs) عمل می‌کنند و منجر به فعال شدن سیستم‌های ایمنی ذاتی می‌شوند. سپس سیگنال‌های ناشی از گیرنده‌ها منجر به تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها می‌شوند که می‌توانند به‌طور مستقیم بر پاسخ‌های ایمنی ویژه مانند پاسخ‌های نوع Th1 و Th2 اثرگذار باشند. همچنین بر سلول‌های ایمنی که به محل تزریق وارد می‌شوند مؤثرند. فعالیت اینفلامازوم نیز برای برخی ادجوانت‌ها مشاهده شده است. فعال کردن اینفلامازوم منجر به تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی IL-1β و IL-18 می‌شود. برخی ادجوانت‌ها نیز بر ارایه آنتی‌ژن توسط ملکول‌های اصلی کمپلکس ناسازگاری نسجی (MHC) اثر می‌گذارند. ادجوانت‌ها می‌توانند دارای عملکرد چندگانه باشند. برای مثال آلوم می‌تواند باعث مصرف آنتی‌ژن، سیگنال PRR، فعال کردن اینفلامازوم و به‌کارگیری سلول‌های ایمنی شود. NK: سلول‌های کشنده طبیعی؛ APC: سلول‌های ارایه دهنده آنتی‌ژن؛ CTL: سلول‌های T سایتوتوکسیک؛ TLR: گیرنده شبه تول

بر عملکرد یکدیگر ندارند (۷).

مواردی از مهم‌ترین نقش‌های ادجوانت‌ها شامل الف) افزایش عملکرد آنتی‌بادی‌ها؛ ب) کاهش تعداد و مقدار دوز واکسن در ایمنی‌زایی؛ ج) تثبیت فرمولاسیون واکسن مورد استفاده؛ د) بهبود ایمنی‌زایی در بیماران دارای سیستم ایمنی ضعیف مانند کودکان و افراد سالخورده؛ ه) افزایش حضور آنتی‌ژن در خون به منظور افزایش زمان پاسخ؛ و) فعال‌سازی ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها؛ ز) افزایش تولید سایتوکاین‌ها؛ ح) غلبه بر رقابت در واکسن‌های ترکیبی؛ ط) افزایش ایمنی با واسطه سلولی و مخاطی است.

ادجوانت‌ها می‌توانند ارایه آنتی‌ژن را بهبود داده؛ بیان سایتوکاین‌ها را القا کنند. همچنین سلول‌های ارایه‌دهنده آنتی‌ژن (APC) را فعال نموده و واکنش‌های ایمنی اکتسابی اختصاصی (سیستم‌های انتقال و تحویلی واکسن، تسهیل سیگنال یک پاسخ ایمنی) را تنظیم کنند. به‌علاوه ادجوانت‌ها می‌توانند به عنوان تقویت‌کننده سیستم ایمنی (تسهیل سیگنال دو و سه) عمل کنند و با القای بیان ملکول‌های کمک تحریکی (co-stimulatory) روی APC در هنگام ارایه آنتی‌ژن، اثرات محرک ایمنی از خود نشان دهند. این سیگنال‌ها در کنار یکدیگر فعالیت سلول‌های T ویژه آنتی‌ژن را افزایش می‌دهند و به علاوه بر کیفیت پروفایل سایتوکاین‌های Th و همچنین بر تمایز سلول‌های Th ویژه آنتی‌ژن (سیگنال سه) مؤثرند. ادجوانت‌های جدید بایستی سلول‌های ایمنی (ذاتی) خاص را هدف قرار دهند تا منجر به بهبود فعالیت تکمیلی و اختصاصی پاسخ‌های ایمنی اکتسابی گردند (سیگنال ۴). به‌علاوه ادجوانت‌ها بایستی برای اعمال چنین پاسخ‌هایی در زمینه واکسن‌هایی که از طریق مخاطی اعمال می‌شوند؛ نیز مؤثر باشند (۷).

استفاده از ادجوانت‌ها نه‌تنها بر تیتر آنتی‌بادی مؤثر است؛ بلکه تعداد آنتی‌بادی‌های عملکردی و نیز آنتی‌بادی‌های با میل ترکیبی بالا برای آنتی‌ژن واکسن‌ها را نیز افزایش می‌دهد. واکسن‌هایی با هدف پاسخ‌های سلول‌های T تولید شده‌اند که بدون وجود ادجوانت‌ها نمی‌توانند پتانسیل بهینه‌ای داشته باشند. این ادجوانت‌ها منجر به افزایش فعالیت Th ها برای بهبود کیفیت و دوام پاسخ‌های آنتی‌بادی می‌شوند و یا سلول‌های +T CD4 و +CD8 را در مقابل پاتوژن‌های درون سلولی القا می‌کنند (۶).

مکانیسم فعالیت برخی ادجوانت‌ها در شکل یک نشان داده شده است.

دسته‌بندی ادجوانت‌ها

کلمه ادجوانت ممکن است مفاهیم متفاوتی داشته باشد. برای مثال سیستم‌های تحویلی از ترکیبات غیرمحرک ایمنی تشکیل شده‌اند و می‌توانند به عنوان ادجوانت برای فراهم کردن مؤثرتر ارایه

آنتی‌ژن برای سیستم ایمنی به‌کار روند. در مقابل، ملکول‌های ادجوانتی ویژه می‌توانند به‌طور مستقیم پاسخ‌های ایمنی ذاتی را فعال کنند. دیگر سیستم‌های فرمولاسیون می‌توانند ترکیبی از ترکیبات محرک ایمنی و تحویلی باشند. ادجوانت‌ها عمدتاً به سه گروه سیستم‌های تحویلی، ملکول‌های تقویت کننده ایمنی و یا ترکیبی از این دو تقسیم می‌شوند. ملکول‌های تقویت کننده ایمنی که می‌توانند به‌طور مستقیم پاسخ‌های ایمنی ذاتی را فعال کنند؛ شامل لیگاندهای پاسخ‌های ایمنی ذاتی مانند گیرنده‌های شبه تول (TLRs)، NLRs (گیرنده‌هایی مشابه NOD)، C-type lectin و گیرنده‌های مشابه RIG-I هستند. مکانیسم فعالیت دیگر ملکول‌های تقویت کننده ایمنی مانند QS21 و دیگر ساپونین‌ها مشخص نیست. مهم‌ترین این دسته مونوفسفولیپید (MPL) لیگاند TLR4 و CPG لیگاند TLR9 هستند. سیستم‌های تحویلی از ترکیبات غیرمحرک ایمنی تشکیل شده‌اند و هدف آنها انتقال مؤثر آنتی‌ژن‌های واکسن، ملکول‌های تقویت کننده ایمنی و یا هر دو است. بهترین نمونه این گروه لیپوزوم‌ها و ویروزوم‌ها هستند. در رابطه با ادجوانت‌های ترکیبی نیز می‌توان به AS03 و AS01 اشاره کرد (۱۰-۸).

ادجوانت‌های معدنی

آلوم: آلوم ادجوانتی است که اولین بار در سال ۱۹۲۶ در مدل‌های حیوانی مورد استفاده قرار گرفت و نزدیک به یک قرن است که برای واکسن‌های انسانی استفاده می‌شود (۱۱و۱۲). آلوم از لحاظ شیمیایی به ترکیباتی با فرمول (NH4+)(Al(so4)2).12H2O و یا KAl(So4)2.12H2O اشاره دارد. در حالی که در علم ایمنی‌شناسی، عبارت آلوم برای بیان همه ادجوانت‌های دارای آلومینیوم استفاده می‌شود. بنابراین آلوم از لحاظ ایمنی‌شناسی بیانگر خصوصیات شیمیایی و فیزیکی آن نیست (۱۲). چندین فرمولاسیون آلوم برای تحقیقات در دسترس است. هیدروکسید آلومینیوم تجاری با نام Alhydrogel دارای کریستال‌های هیدروکسید آلومینیوم است و مورد تأیید سازمان غذا و دارو (FDA) برای استفاده در واکسن‌های انسانی است (۱۳). ترکیبی به نام Imject که بیان شده دارای هیدروکسید آلومینیوم است؛ نیز در تحقیقات مورد استفاده قرار گرفته است. گزارشات حاکی از آن است که Imject به جای اکسی هیدروکسید آلومینیوم کریستاله یا هیدروکسی فسفات آلومینیوم غیرمتبلور که در واکسن‌های انسانی استفاده می‌شوند؛ دارای هیدروکسی کربنات آلومینیوم غیرمتبلور است. بنابراین Imject ممکن است نتواند بیانگر خصوصیات ادجوانتی آلومینیوم در واکسن‌های دارای مجوز باشد (۱۴).

تحقیقات در زمینه ادجوانت‌های دارای آلومینیوم به چهار شاخه: الف) مطالعات متمرکز بر اثر متقابل آنتی‌ژن و ادجوانت؛ ب) مطالعات تعیین کننده اثر اصلی ادجوانت‌ها بر روی سیستم ایمنی در سطح سلولی و ملکولی؛ ج) توجه به بهبود پایداری واکسن؛ د) ارزیابی معایب ادجوانت‌ها، تقسیم می‌شوند.

جذب سطحی آنتی‌ژن به آلوم: آلوم و آنتی‌ژن در واکسن‌ها با یکدیگر مخلوط می‌شوند و به همین دلیل بررسی فعل و انفعالاتی که این دو ترکیب با هم دارند؛ ضروری است. در واکسن‌های مورد استفاده برای پیشگیری، جذب سطحی آنتی‌ژن باعث انتقال آن به سطح گیرنده‌ها برای القای پاسخ ایمنی می‌گردد. دو مکانیسم عمده اثر متقابل الکترواستاتیک و مبادله لیگاند، برای جذب سطحی آنتی‌ژن وجود دارد. در مکانیسم مبادله لیگاند، باند هم ظرفیت به‌طور مستقیم بین آنتی‌ژن و ادجوانت فراهم می شود. بنابراین اتصال آنتی‌ژن در این حالت نسبت به باندهای الکترواستاتیک به‌طور مؤثرتری صورت می‌گیرد. اگر آنتی‌ژن فسفریله باشد؛ تبادل لیگاند به‌وجود می‌آید. زیرا این گروه‌های فسفات می‌توانند با باندهای هیدروکسیل در آلومینیوم جایگزین شوند (۱۵). جذب سطحی آنتی‌ژن از هر دو طریق می‌تواند پاسخ‌های ایمنی مناسب را القا کند (۱۶). گرچه برخی مطالعات حاکی از این هستند که نیازی به جذب آنتی‌ژن به آلوم وجود ندارد و بدون جذب هم می‌توان به همان میزان تیتر آنتی‌بادی دست یافت (۱۷).

فرضیه‌های نحوه فعالیت برای آلوم

اثر دپو: اولین بار فرضیه اثر دپو توسط Glenny مطرح شد. او بیان داشت که ادجوانت آلومینیوم به عنوان مخزن عمل کرده و آنتی‌ژن را به آرامی و در یک دوره زمانی طولانی آزاد می‌کند و متعاقب آن باعث القای ایمنی شدیدتری می‌شود. لازم به ذکر است که ترکیبات دارای آلومینیوم در طبیعت به صورت ذره‌ای بوده و همانطور که در بالا اشاره شد؛ آنتی‌ژن‌های واکسن به‌صورت جذب سطحی به آنها متصل می‌شوند. این جذب سطحی منجر به افزایش پایداری آنتی‌ژن‌ها به‌صورت برون تنی (in vitro) شده و منجر به این گمان می‌شود که آلوم دارای خاصیت دپو به صورت درجا (in situ) است. دلایلی مبنی بر رد فرضیه دپو وجود دارد. اول این‌که در تزریق درون ماهیچه‌ای، بیشتر آنتی‌ژن‌ها بعد از گذشت تنها دو ساعت از محل تزریق دور می‌شوند (۱۸). به‌علاوه تزریق آنتی‌ژن جذب شده به آلوم، نیمه عمر آنتی‌ژن را به‌صورت درجا افزایش نمی‌دهد. از طرفی قطع محل تزریق ساعاتی بعد از استفاده از واکسن، میزان پاسخ‌های ایمنی وابسته به آنتی‌ژن را نمی کاهد (۱۹). در نهایت Munks و همکاران (۲۰) بیان کردند که آلوم می‌تواند نودل‌های وابسته به فیبرین را در محل تزریق القا کند. گرچه این نودل‌ها اثری بر خصوصیات ادجوانتی آلوم ندارند.

مکانیسم‌های سلولی عملکرد ادجوانت‌ها: ادجوانت‌های دارای آلومینیوم پاسخ‌های ایمنی ذاتی قوی شامل هجوم ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، ماست‌سل‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی، مونوسیت‌های CD11b+ و سلول‌های دندریتیک (DC) را القا می‌کنند (۲۱و۲۲). نوتروفیل‌ها با کشتن مستقیم پاتوژن‌ها در بروز پاسخ‌های ایمنی

اکتسابی مؤثرند. در حالی که ماکروفاژها، ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها در القای پاسخ‌های ایمنی اکتسابی توسط آلوم نقشی ندارند (۲۳). مونوسیت‌های +CD11b پس از ورود به محل تزریق به سلول‌های دندریتیک التهابی تمایز می‌یابند (۱۰). سلول‌های دندریتیک مشتق شده از مونوسیت‌ها برای فعالیت ادجوانتی آلوم خیلی ضروری هستند. گرانولوسیت‌ها علاوه بر این‌که در پاسخ ایمنی ذاتی نقش دارند؛ منجر به بروز پاسخ Th2 اکتسابی نیز می‌شوند و تولید آنتی‌بادی‌های IgM را القا می‌کنند (۲۴). ماکروفاژهای اولیه با ادجوانت آلوم تحریک شده و تولید اینترلوکین IL-1β (IL-6) و پروستاگلاندین E2 (PGF2α) می‌نمایند (۲۵). PGF2α نیز می‌تواند بر نتیجه پاسخ سلول‌های T القا شده مؤثر باشد و در تزریق آلوم، پاسخ Th2 را تحریک کند (۲۶). از طرفی PGF2α بر سلول‌های B اثر مستقیم داشته و تولید IgE را افزایش می‌دهد (۲۵).

مکانیسم ملکولی عملکرد ادجوانت‌ها: یک فرضیه در رابطه با عملکرد آلوم وابسته به فعالیت گیرنده اینفلامازوم NLRP3 (NALP3) است که یک گیرنده شناساگر الگوی (PRR) درون سلولی از خانواده NLR بوده و طی پاسخ ایمنی ذاتی فعال می‌شود تا ترکیبات باکتری‌ها، قارچ‌ها (مانند لیپوپلی ساکارید (LPS)، زایموزان و nigericin) و نیز توکسین‌ها را شناسایی و استرس و آسیب سلولی را به دیگر اعضای سیستم ایمنی اعلام کند (۲۷). تشکیل کمپلکس اینفلامازوم با الیگومریزاسیون واحدهای پروتئینی NLRP3 آغاز می‌گردد. سپس آنزیم caspase1 فعال می‌شود و در انتها می‌تواند شکستن پروتئولیتیک ملکول‌های پیش‌ساز را تحریک کند (۲۸و۲۹). این کمپلکس در نهایت منجر به آزادسازی سایتوکاین‌های التهابی خانواده IL-1 شامل IL-1β و IL-18 می‌گردد که محرک‌های پاسخ اکتسابی هستند (۲۷و۳۰). IL-1β یک سایتوکاین التهابی نیرومند است که در التهاب‌های حاد و مزمن نقش دارد. IL-1β همچنین فعال کننده لنفوسیت نامیده می‌شود که منجر به افزایش سلول‌های Th2 و Th17 و همچنین تولید آنتی‌بادی می‌شود (۳۱). آلوم می‌تواند به‌طور غیرمستقیم و از طریق آزادسازی برخی ملکول‌ها مانند اسیداوریک، ATP و dsDAN که الگوهای ملکولی وابسته به آسیب (DAPM) هستند؛ بر فعالیت این کمپلکس مؤثر باشد (۳۴-۳۲). مکانیسم ملکولی فعالیت آلوم در دیگر مقالات مروری (۱۱و۱۲و۳۷-۳۵) به‌طور کامل توضیح داده شده است.

بهبود استفاده از ادجوانت آلوم: بهبود بازدهی واکسن‌ها مورد بررسی قرار گرفته و به واسطه آن استفاده از آگونیست‌های TLR توجه زیادی را به خود اختصاص داده است (۳۸). به‌طور مثال ادجوانت‌های دارای آلوم با آگونیست‌های TLR مانند MPL و یا CPG ترکیب شده‌اند (۳۹). ترکیب هیدروکسید آلومینیوم و MPL آنالوگ لیپوپلی‌ساکارید به عنوان AS04 شناخته می‌شود و برای واکسن‌های علیه ویروس هپاتیت B (HBV) و ویروس ورم پوستی انسانی (HPV) مجاز است (۲). استفاده از ادجوانت AS04 در واکسن علیه هرپس ویروس و همچنین هپاتیت B نسبت به آلوم مؤثرتر بوده است (۴۰). AS04 همانند آلوم باعث افزایش تولید سایتوکاین‌ها در محل تزریق می‌شود. این عمل منجر به فعال شدن DC ها و مونوسیت‌ها می‌گردد و به سرعت تعداد APCها در گره‌های لنفی افزایش می‌یابد (۴۱).

افزودن CPG (آگونیست TLR9) و opioid naloxone به ادجوانت آلوم فقط در موش‌ها آزمایش شده است (۳۹).

بهبود پایداری واکسن: حداکثر جذب سطحی آنتی‌ژن به ادجوانت (مقدار و یا قدرت) منجر به پاسخ ایمنی بهینه نمی‌گردد. جذب سطحی آنتی‌ژن به ادجوانت باعث کاهش پایداری حرارتی برخی آنتی‌ژن‌ها می‌شود و لذا پایداری حراراتی واکسن‌ها با ادجوانت دارای آلومینیوم، بالا نیست. این‌که چگونه جذب سطحی در ساختار و یا پایداری آنتی‌ژن ایجاد تغییر می‌کند و در نتیجه آن بر سیستم ایمنی اثر می‌گذارد؛ نامشخص است. بهینه کردن پایداری این واکسن‌ها مستلزم درک حساسیت به فریز شدن ادجوانت‌ها، حساسیت سرمایی و گرمایی آنتی‌ژن در حضور ادجوانت و نیز چگونگی مرتفع کردن فرمولاسیون این ناپایداری است. یک روش بهبود پایداری حرارتی استفاده از ترکیب بافرها برای تغییر شیمی سطح ادجوانت و کنترل وضعیت یونیزاسیون شاخه‌های اسیدهای آمینه آنتی‌ژن است. روش دیگر که هم پایداری حرارتی و هم پایداری سرمایی را بهبود می‌دهد؛ استفاده از پودر خشک ادجوانت‌های دارای آلومینیوم است. پودر خشک منجر به کاهش کینتیک‌های تجزیه حتی با افزایش دما می‌گردد (۴۲).

سایر ادجوانت‌های نمک معدنی

یکی از مهم‌ترین ادجوانت‌های نمک معدنی بعد از هیدروکسید آلومینیوم، فسفات کلسیم است که در واکسن‌های دیفتری-کزاز-سیاه‌سرفه مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ادجوانت در مقایسه با آلوم، پاسخ آنتی‌بادی IgE را به میزان کمتری افزایش داده و در مقابل تولید IgG1 را افزایش می‌دهد (۴۳). این ادجوانت با تغییر نسبت IgG1:IgG2α منجر به هدایت پاسخ ایمنی به سمت مسیر Th1 می‌شود (۴۴).

اکسید زینک نیز می‌تواند به عنوان ادجوانت با سازگاری زیستی مورد استفاده قرار گیرد و مشابه با ادجوانت آلوم، پاسخ ایمنی Th2 را تحریک می‌کند. اکسید کبالت از دیگر ادجوانت‌هایی است که مورد توجه قرار گرفته است. این ادجوانت تولید IgG2α را افزایش داده و منجر به کاهش تولید IgE می‌شود و در نتیجه آن وقتی به عنوان ادجوانت استفاده می‌شود؛ خطر پاسخ‌های آلرژیک به آنتی‌ژن را می‌کاهد. به‌علاوه التهاب لنفاتیک کمتری را نیز القا می‌کند (۴۵).

دیگر نمک‌های فلزی مانند اکسیدهای آهن، قلع و سیلیسیوم

کمتر به عنوان ادجوانت بررسی شده‌اند. خصوصیات ادجوانتی نانوذرات طلا و نقره نیز اخیراً مورد توجه قرار گرفته است (۱۲).

ادجوانت‌های امولسیون

استفاده از ادجوانت‌های امولسیون به سال ۱۹۳۰ میلادی بازمی‌گردد. امولسیون‌ها سیستم‌های دو فازی هستند که برای ثبات روغن در آب به سورفاکتانت نیاز دارند و به عنوان روغن در آب (O/W)، آب در روغن (W/O) یا امولسیون‌های چندگانه مانند امولسیون‌های آب در روغن در آب یا روغن در آب در روغن طبقه‌بندی می‌شوند (۴۶). ادجوانت‌های کامل فروند (CFA) و ناقص فروند (IFA)، ادجوانت‌هایی بر اساس امولسیون آب در روغن هستند که به ترتیب در سال ۱۹۳۷ و دهه ۱۹۵۰ مطرح شدند (۴۷). ادجوانت کامل فروند از ۹۰-۸۵ درصد (V/V) روغن با ۱۵-۱۰ درصد امولسیفایر mannide monooleate و ۵۰۰ میکروگروم مایکوباکتریوم توبرکلوسیس کشته شده با حرارت تشکیل شده است. ناقص فروند دارای ترکیب مشابهی است با این تفاوت که فاقد مایکوباکتریوم است.

در برخی از واکسن‌های دامپزشکی مانند بیماری تب برفکی (FMD)، ویروس آنفولانزای اسبی، وبای خوکی، بیماری هاری، پارا آنفلوآنزا، بیماری نیوکاسل و هپاتیت‌های عفونی سگ؛ IFA به عنوان ادجوانت مورد استفاده قرار می‌گیرد. چندین امولسیون آب در روغن (W/O) و روغن در آب (O/W) با روغن‌های معدنی و یا بدون آن در واکسیناسیون علیه بیماری‌های تب برفکی و نیز نیوکاسل در حیوانات مزرعه کاربردهای وسیعی دارند (۴۸). امولسیون‌های W/O باعث کاهش دوز یا مقدار آنتی‌ژن می‌شوند و بنابراین در کاهش هزینه تولید واکسن خیلی مؤثر هستند. جوجه‌های گوشتی واکسینه شده علیه بیماری نیوکاسل با ادجوانت بر اساس روغن معدنی حتی اگر تنها ۱/۱۰۰ دوز واکسن را دریافت نموده باشند؛ در برابر بیماری محافظت می‌شوند (۴۹).

چندین فرمولاسیون جایگزین برای CFA و IFA شناسایی شده‌اند که عمده‌ترین آنها Montanid ISA 51 VG، Montanid ISA 720 VG و ادجوانت 65 است. ادجوانت‌های امولسیون آب در روغن Montanid ISA 720 و 51 مشابه با IFA بوده برای کاربردهای درمانی در سرطان، مالاریا، ایدز و دیگر بیماری‌های خودایمنی استفاده می‌شوند. ادجوانت امولسیونی دیگر، ادجوانت 65 است که دوز آنتی‌ژن مورد نیاز را کاهش می‌دهد؛ اما با توجه به این‌که ترکیب اصلی این ادجوانت روغن بادام زمینی است و به دلیل نگرانی‌ها در رابطه با آلرژی‌های بادام زمینی هیچگاه به‌طور فراگیر مورد استفاده قرار نخواهد گرفت.

ادجوانت MF59 امولسیون روغن در آب است که می‌تواند در دامپزشکی کاربرد فراوانی داشته باشد (۴۸). این ادجوانت در سال ۱۹۹۷ میلادی برای استفاده در واکسن آنفولانزا برای افراد مسن مجوز گرفت. MF59 دارای ذرات یکسان تقریباً برابر ۱۶۰ نانومتر است و اجزاء اصلی آن روغن squalene و سورفاکتانت‌های غیریونی Tween 80 و Span 85 هستند. MF59 دوز آنتی‌ژن مورد نیاز را می‌کاهد و ایمنی‌زایی گسترده‌ای ایجاد می‌کند. از طرفی با توجه به این‌که در سال‌های گذشته مورد استفاده انسانی قرار گرفته؛ ایمنی آن نیز ثابت شده است (۵۰). فرضیه دپو برای MF59 نیز همانند آلوم رد می‌شود. در مقابل MF59 محیط ایمنی مناسبی را درون ماهیچه ایجاد می‌کند که باعث افزایش پاسخ‌های ایمنی ویژه آنتی‌ژن می‌گردد. دیگر مطالعات پیشنهاد می‌کنند که MF59 می‌تواند به‌طور مستقیم و یا غیرمستقیم به عنوان سیستم تحویلی آنتی‌ژن عمل کند؛ فاگوسیتوز و پینوسیتوز را بالا برده و مصرف آنتی‌ژن توسط APC را افزایش دهد (۵۱). سلول‌های دندریتیک گرفته شده از خون انسانی (DC های مشتق شده از مونوسیت و DC های میلوئیدی) به‌طور مستقیم با استفاده از MF59 فعال نمی‌شوند. در مقابل MF59 مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و گرانولوسیت‌ها را برای تولید کموکاین‌های CCL2، CXCL8، CCL3 و CCL4 تحریک می‌کند. از طرفی مونوسیت‌های تحریک شده، دچار تغیرات فنوتیپی می‌شوند تا بیشتر به DC تبدیل گردند (۵۱). به‌علاوه گزارش شده است که MF59 در مقایسه با آلوم، سلول‌های ایمنی را به میزان بیشتری فعال می‌کند و باعث مصرف بالاتر آنتی‌ژن واکسن در محل تزریق می‌گردد. همچنین MF59 در مقایسه با آلوم یا واکسن‌های فاقد ادجوانت، تعداد APC های ارایه دهنده آنتی‌ژن را در عقده‌های لنفاوی زه‌کشی شده (DLN) افزایش می‌دهد (۲۱). در برخی مطالعات اثر ادجوانتی MF59 مستقل از اینفلامازوم NLRP3 و Caspase1 ذکر شده است (۵۲و۵۳). این در حالی است که اثر MF59 وابسته به پروتئین‌های apoptosis-associated Speck-like دارای دومین CARD (ASC) است که تعدیل کننده معمول کمپلکس‌های اینفلامازوم هستند (۵۲). لذا این احتمال وجود دارد که ASC دارای عملکردی مستقل از اینفلامازوم باشد و یا در اینفلامازوم‌هایی به‌غیر از NLRP3 نقش ایفا کند.

AS03 نیز دیگر امولسیون بر اساس روغن squalene است که در آن سورفاکتانت Span 85 غایب بوده و دارای آلفا-توکوفرول است. آلفا-توکوفرول دارای قابلیت زیستی بالایی است و به عنوان تقویت کننده ایمنی شناخته می‌شود. به‌علاوه باعث افزایش ایمنی سلولی و هومورال می‌گردد (۵۴). این ادجوانت به واسطه فعال کردن عامل رونویسی NF-κB باعث القای تولید سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و تنظیم ژن‌های مشخص شده و در نتیجه باعث افزایش سلول‌های ایمنی در ماهیچه‌ها و DLN می‌گردد. در مقایسه با MF59، AS03 به دلیل حضور آلفا-توکوفرول، به‌طور مستقیم ایمنی ذاتی را فعال می‌کند (۹). AS03 به واسطه هدف قرار دادن ماکروفاژها، مونوسیت‌ها و DCها، مصرف آنتی‌ژن را بالا می‌برد و

جدول ۲ : ادجوانت‌های امولسیونی در واکسن‌های دارای مجوز، مراحل بالینی یا پیش بالینی؛ برگرفته از مطالعه Shah و همکاران (۵۵)

فرمولاسیون	نوع امولسیون	اندازه ذرات (nm)	مکانیسم فعالیت پیشنهادی	اهمیت
MF59	روغن در آب	~ ۱۶۰	ایجاد محیط مناسب ایمنی و افزایش تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها	اولین امولسیون بر اساس روغن squalene دارای مجوز برای واکسن‌های آنفولانزا ®Fluad، ®Aflunov، ®Focetria و ®Celtura
AS03	روغن در آب	~ ۱۵۵	به‌واسطه spatial و colocalization آنتی‌ژن در محل تزریق و ایجاد محیط مناسب ایمنی	واکسن آنفولانزا ®Prepandrix و ®Pandemrix
AF03	آب در روغن	~ ۱۰۰	اطلاعاتی در دسترس نیست.	واکسن آنفولانزا ®Humenza (دارای مجوز در اروپا)
GLA-SE	روغن در آب	~ ۱۱۰	فعال کردن DC ها و تولید پاسخ Th1	ادجوانت‌های ترکیبی با روغن squalene و GLA آگونیست TLR4
Montanides	آب در روغن	~ ۱ µm	دپو آنتی‌ژن، افزایش سطوح آنتی‌بادی و CTL	ادجوانت برای مالاریا و سرطان
AS02	روغن در آب		تولید آنتی‌بادی و ایمنی با واسطه سلولی	در فاز Π واکسن هپاتیت B
W805EC	روغن در آب	~ ۳۲۵	ایمنی‌زایی سیستمیک و مخاطی با پاسخ متمایل به Th1	هپاتیت B، آنفولانزا و سیاه زخم

CTL: سلول‌های T سایتوتوکسیک

منجر به افزایش سلول‌های CD4+ T، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و سلول‌های حافظه‌ای ویژه آنتی‌ژن در DLN می‌شود. پاسخ ترکیبی Th1/Th2 نیز با AS03 گزارش شده است (۵۶). برخلاف MF59 که هیچیک از ترکیبات آن به تنهایی خاصیت ایمنوژنیک ندارند؛ AS03 دارای آلفا-توکوفرول است که به تنهایی تقویت کننده سیستم ایمنی است. افزودن تقویت کننده‌های سیستم ایمنی به ادجوانت‌های امولسیون می‌تواند پاسخ ایمنی را بهبود دهد و بر افزایش پاسخ‌های وابسته به T مؤثر باشد. در اینجا پرسشی که مطرح می‌شود این است که آیا افزودن یک محرک که باعث بالا بردن احتمال خطر عکس‌العمل در برابر واکسن می‌گردد؛ ضروری است؟ (۵۷). ادجوانت‌های امولسیون دارای مجوز و دیگر ادجوانت‌های امولسیونی که در مراحل پیش بالینی و بالینی در حال ارزیابی هستند؛ در جدول ۲ به‌طور خلاصه آورده شده است.

ادجوانت‌های پلیمریک

پلیمرها از طریق ارایه آنتی‌ژن به عنوان تقویت کننده ایمنی عمل می‌کنند و بنابراین ادجوانت‌های پلیمریک می‌توانند در بهبود عملکرد واکسن‌ها نقش مؤثری داشته باشند. این ترکیبات کاندیدای مناسبی برای جلوگیری از بیماری‌های التهابی ناشی از پاتوژن و یا سرطان‌ها هستند (۵۸). از طرفی استفاده از ادجوانت‌های پلیمری در مطالعه مکانیسم‌های پاتوژنیک مرتبط با بیماری‌های خودایمنی نیز اخیراً مورد توجه قرار گرفته اند (۶۲-۵۹). خصوصیات ادجوانتی این پلیمرها به‌طور عمده وابسته به قابلیت حل، وزن مولکولی، میزان شاخه‌ها و ترکیب داربست پلیمریک است. پلیمرها به‌تنهایی ایمونوژن نبوده و قادر به بروز پاسخ‌های ایمنی نیستند. این در حالی است که در کنار آنتی‌ژن، پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی را القا می‌کنند. به‌دلیل برخی خصوصیات از جمله سازگاری زیستی، سازگاری برای فرمولاسیون با واکسن‌های زنده که توسط ناقلین باکتریایی یا ویروسی بیان می‌شوند؛ تجزیه‌پذیری زیستی، ایمن‌بودن، تولید آسان، خالص‌سازی آسان و خصوصیات غیر سمی، پلیمرها جایگزین مناسبی برای ادجوانت‌های قراردادی بوده و می‌توانند در کنار واکسن‌های ویروسی زنده و واکسن‌های DNA مورد استفاده قرار گیرند. در دهه‌های گذشته پلیمرهای طبیعی قابل تجزیه با منشأ گیاهی و میکروبی و همچنین پلیمرهای مصنوعی برای بهبود تحویل آنتی‌ژن‌ها و در نتیجه آن، کاهش دوز یادآور مورد نیاز واکسن‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. پلیمرهای طبیعی شامل فروکتان‌ها، گلوکان‌ها، مانان، چیتوزان، لیپوآرابینومانان، مورامیل دی پپتید، لیپوپلی‌ساکاریدها، ساپونین‌ها و تریهالز دیمیکلات (Trehalase Dimycolate) هستند. از پلیمرهای سنتتیک نیز می‌توان به امولسیون چند فازی، پلی‌فسفازن‌ها، پلی‌الکترولیت‌ها، پلی‌آنهیدرازها، کوپلیمرهای بلوک غیریونی، پلی‌متاکریلات‌ها، لاکتیدهای کوپلی‌گلیکولیک، پلی‌کپرولاکتون‌ها، پلی‌وینیل پیرلیدین و پلیمرهای کاتیونیک اشاره کرد. برخی قندها نقش‌های سیگنالی مهمی در سیستم ایمنی ایفا می‌کنند و بنابراین جای تعجب ندارد که برخی کربوهیدرات‌های مورد آزمایش، دارای خواص ادجوانتی هستند (۶۳) (جدول ۳).

مکانیسم عمل ادجوانت‌های پلیمری: اثر دپو با استفاده از اشکال مختلف (ذرات ریز، محلول و ژل) پلیمرها و افزایش سیگنال‌های کمک تحریکی برای فعالیت بهینه، از خصوصیات عمده این ادجوانت‌ها است.

جدول ۳ : برخی ادجوانت‌های بر پایه ساختار کربوهیدراتی؛ برگرفته از مطالعه Petrovsky (٦٤)

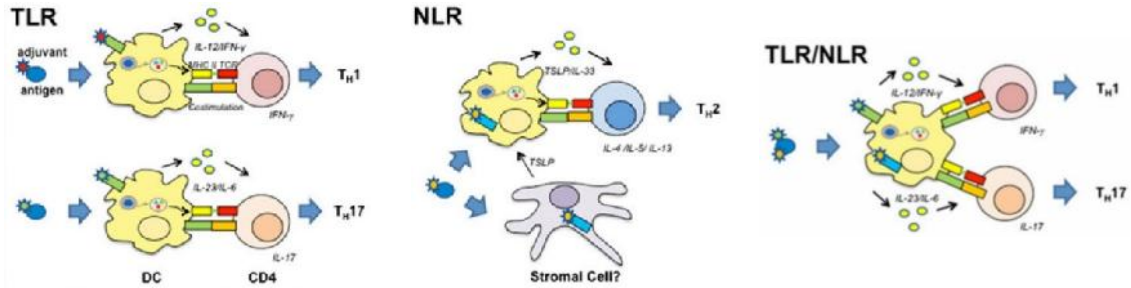
ادجوانت	ساختار شیمیایی	منبع	گیرنده	مکانیسم فعالیت
دلتا اینولین	β-D-(۲-۱) پلی(فروکتو-فورانوزیل) β-D- گلوکز	گیاهان مرکب	نامشخص	غیرالتهابی، وابسته به TLR، فعال کننده کمپلمان، ترشح کموکاین، کمک تحریکی
دکستران	α-۱و٦-گلوکان با شاخه‌های α-۱و۳-	لاکتوباسیلوس	گیرنده گلوکان	التهاب‌زا، فعال کننده اینفلامازوم، کمپلمان و NF-κB، القا کننده اینترلوکین β۱، اینترلوکین ٦ و TNF-α
لنتینان	β-۱و۳-گلوکوهگزاوز با شاخه‌های β-۱و٦-	قارچ Shiitake	گیرنده گلوکان	التهاب‌زا، فعال کننده اینفلامازوم، کمپلمان و NF-κB، القا کننده اینترلوکین β۱، اینترلوکین ٦ و TNF-α
زایموزان	β-۱و۳-گلوکان	ساکارومایسس سرویسیه	GR, TLR2, Dectin-1, ASC	التهاب‌زا، فعال کننده اینفلامازوم، کمپلمان و NF-κB، القا کننده اینترلوکین β۱، اینترلوکین ٦ و TNF-α
بتاگلوکان	β-۱و۳-گلوکان	ساکارومایسس سرویسیه	GR, TLR2, Dectin-1, ASC	التهاب‌زا، فعال کننده اینفلامازوم، کمپلمان و NF-κB، القا کننده اینترلوکین β۱، اینترلوکین ٦ و TNF-α
مانان	۱و٤- پلی‌مالتوز	Aloe barbadensis	MBL، گیرنده مانوز	التهاب‌زا، فعال کننده NF-κB، القا کننده اینترلوکین β۱، اینترلوکین ٦ و TNF-α
چیتین	ان-استیل-دی-گلوکزآمین	Crustaceans	Dectin-1, MMR, TLR-2	التهاب‌زا، فسفوریلات‌های MAPK، القاکننده TNF-α و COX-2، پروستاگلاندین E2، بلوغ DC
مورامیل دی پپتید	ان-استیل‌مورامیل-ال-آلانین-دی-ایزوگلوتامین	مایکوباکتریوم، لاکتوباسیلوس بلگاریکوس	NOD2	التهاب‌زا، فعال کننده NF-κB، القا کننده اینترلوکین β۱، اینترلوکین ٦ و TNF-α
فاکتور کرد	ترهالوز-٦-٦- دایمیکلات	M. توبرکلوسیس	Mincle	التهاب‌زا، فعال کننده مونوسیت Syk-Card9 signalling، فعال کننده NF-κB، القا کننده اینترلوکین β۱، اینترلوکین ٦ و TNF-α
LPS	لیپوپلی‌ساکارید	باکتری‌های گرم منفی	TLR4	التهاب‌زا، فعال کننده NF-κB، القا کننده اینترلوکین β۱، اینترلوکین ٦ و TNF-α
QS21	تری‌ترپنوئید گلیکوسیدها	پوست درخت Quillaja saponaria	اینفلامازوم	التهاب‌زا، فعال کننده اینفلامازوم و NF-κB

برخی ادجوانت‌های پلیمری به‌عنوان الگوهای ملکولی وابسته به پاتوژن (PAMP) عمل می‌کنند و گیرنده‌های PRR سیستم ایمنی، آنها را شناسایی می‌کنند (۵۸). این ادجوانت‌ها با فعال‌کردن پاسخ‌های ایمنی ذاتی از جمله TLRها، NLRها و C-type lectin منجر به بروز پاسخ سایتوکاینی شده و به این صورت ایمنی‌زایی واکسن را افزایش می‌دهند (۶۵و۶۶). برخی دیگر از این ادجوانت‌ها سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند (۶۷). توکسین‌های شیمیایی از جمله IL-8، MCP-1، MIP-1α و MIP-1β ممکن است در فعالیت ادجوانتی کربوهیدرات‌ها نقش داشته باشند و مهاجرت لنفوسیت‌ها را القا کنند (۶۸). برخی ترکیبات در فعال کردن اینفلامازوم نقش دارند. به طور مثال، ایمنوادجوانت‌های PLGA و چیتوزان برای انتقال فعال کننده‌های اینفلامازوم NLRP3 مورد استفاده قرار می‌گیرند. به علاوه این نانوادجوانت‌ها حتی بدون انتقال فعال کننده‌های شناخته شده NLRP3 قادرند اینفلامازوم NLRP3 را تحریک کنند. این نکته بیانگر آن است که این نانوذرات می‌توانند آزادسازی DAMPها و متعاقب آن فعال‌سازی اینفلامازوم را القا نمایند (۶۹).

دیگر فعالیت‌های ادجوانتی پلیمرها شامل توانایی در رساندن آنتی‌ژن به DCها است. برخی نیز ممکن است به واسطه APC از طریق ملکول‌های اصلی کمپلکس ناسازگاری نسجی (MHC) به سلول‌های T بکر ارایه شوند و در نتیجه آن سلول‌های T فعال شوند. با فعال شدن این سلول‌ها چندین سایتوکاین آزاد می‌شوند که منجر به افزایش اثر متقابل سلول‌های T و B خواهند شد. در طی این عمل، سلول‌های B فعال شده و به پلاسماسل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی تبدیل می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها نیز می‌توانند رخدادهای متعاقب پاسخ‌های ایمنی شامل کموکاین‌ها، سایتوکاین‌ها، پروتئازهای مختلف و همچنین جمعیت سلول‌های مؤثر مانند نوترفیل‌ها، ماکروفاژها، استئوبلاست‌ها، ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها را فعال کنند (۶۳). این در حالی است که برخی ادجوانت‌ها قادر به تولید سایتوکاین‌های التهابی نیستند؛ بلکه خواص ادجوانتی خود را با افزایش پاسخ‌های حافظه‌ای سلول‌های B و T انجام می‌دهند. در واقع این ادجوانت‌ها با افزایش عملکرد APC بدون فعال‌کردن ژن‌های سایتوکاینی اثر می‌کنند. لازم به ذکر است که سلول‌های +CD8 T در درمان سرطان‌ها و جلوگیری از آنها مؤثرند و استفاده از پلی‌ساکاریدهایی مانند چیتوزان و مانان منجر به افزایش این سلول‌های T سایتوتوکسیک می‌شود (۷۰).

آگونیست‌های گیرنده‌های سیستم ایمنی ذاتی

برخی ادجوانت‌های آزمایشی، اجزای ایمنی ذاتی را هدف قرار



شکل ۲ : استفاده از آگونیست‌های گیرنده‌های شناساگر الگو (PRR) در تحریک پاسخ سلول +T CD4؛ برگرفته از مطالعه Maisonneuve و همکاران (۷۱)

سلول‌های ارایه‌دهنده آنتی‌ژن، PRR هایی مانند TLRها و NLRها را بیان می‌کنند که می‌توانند آنتی‌ژن را دریافت کرده و سایتوکاین‌های کلیدی برای تقسیم سلول‌های +T CD4 بکر به فنوتیپ‌های Th ویژه را فراهم کنند. Th1 به‌واسطه IL-12 القا می‌شود و در مقابل عفونت‌های ویروسی، باکتری‌های داخل سلولی و یا انگلی، تولید IFN-γ می‌کند. سلول‌های Th2 به‌وسیله بیان TSLP و DCهای تولید کننده IL-33 القا شده و باعث تولید IL-4، IL-5، IL-6، IL-10 و IL-13 در برابر پاتوژن‌های خارج سلولی می‌شوند. در نهایت سلول‌های Th17 تولید کننده IL-17 بوده و به‌وسیله IL-23 و IL-16 القا می‌شوند. تحریک TLR باعث بروز پاسخ‌های Th1 و Th17 می‌شود در حالی که تحریک NOD1 و NOD2 با ترکیبات غیرهماتوپویتیک باعث القای پاسخ‌های Th2 می‌شود. تحریک همزمان TLR و NLR ها باعث تقویت پاسخ‌ها می‌شود و پاسخ‌های ایمنی Th1 و Th17 را در پی دارد.

می‌دهند. اجزای ایمنی ذاتی به‌طور معمول به چهار خانواده اصلی تقسیم می‌شوند و شامل TLRها،NLR ها، گیرنده‌های شبه RIG-1 و پاسخ‌های C-type lectine هستند. این PRRها اولین خط دفاعی ایمنی را در برابر پاتوژن وارد شده به بدن تشکیل می‌دهند و قادر به شناسایی PAMPها و DAMPها هستند (۷۲). اهمیت سیستم ایمنی ذاتی در فعال کردن پاسخ‌های ایمنی اکتسابی ثابت شده و نقش بنیادی این سیگنال‌ها در عملکرد ادجوانتی مشخص شده است (۳۶و۷۳).

TLRها اجزای اصلی سیستم ایمنی ذاتی بوده و پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی را هماهنگ می‌کنند (۷۴). NLRها (گیرنده‌های سیتوپلاسمی) و TLRها (گیرنده‌های غشایی) مهم‌ترین گیرنده‌های شناساگر الگو هستند که در پستانداران شناخته شده‌اند. این گیرنده‌ها می‌توانند وجود PAMP و DAMPها را در محیط خارج سلولی، سیتوپلاسم و بخش‌های endosomal شناسایی نمایند. سلول‌های فاگوسیتوزیک به‌خصوص DCها و ماکروفاژها، دارای APC بوده و پل ارتباطی میان سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی هستند. در تشخیص التهاب، PRRها نه تنها در نتیجه تولید ملکول‌های حفاظتی ذاتی و سایتوکاین‌های التهابی، مکانیسم‌های دفاعی سلولی را فعال می‌کنند؛ بلکه APCها را نیز برای فعال کردن پاسخ‌های اکتسابی ویژه آنتی‌ژن، فعال می نمایند (۷۵). یکی از اهداف واکسیناسیون مدرن، تحت کنترل در آوردن TLRها و NLRها برای تحریک ایمنی اکتسابی است تا بدین‌وسیله پاتوژن به‌صورت بهینه حذف گردد. فعال شدن ایمنی ذاتی از طریق TLR و NLR منجر به بروز رویدادهای مهمی می‌شود که در نهایت باعث فعال شدن لنفوسیت‌ها می‌گردد. NLRها با ارایه آنتی‌ژن در ارتباط هستند و تحریک NLR سلول‌های دندریتیک باعث افزایش بیان مولکول‌های MHC Π می‌شود که خود منجر به بروز پاسخ‌های T CD4+ خواهد شد (۷۶).

عملکرد TLRها در ذیل آورده شده است.

تحریک NLR و TLR می‌تواند پاسخ ایمنی ذاتی را به سمت پروفایل‌های مختلف Th هدایت کند (۷۶) (شکل ۲). با درک نقش آگونیست‌های TLR/NLR در هدایت انتخابی به سمت پروفایل‌های Th (Th1، Th2، Th17 و یا پاسخ ترکیبی Th1 و Th2) در طول ایمنی‌زایی، می‌توان ادجوانت‌هایی را که برای ایمنی مورد نظر مناسبند؛ مورد توجه قرار داد.

TLRs: اغلب مهره‌داران بین ۱۰ تا ۱۳ژن TLR مختلف را کد می‌کنند که هر کدام از آنها ترکیبات میکروبی خاصی را شناسایی کرده و به آن پاسخ می‌دهند. برای مثال ژنوم انسان‌ها می‌توانند TLR 1-10 را کد کنند. در حالی که موش‌ها دارای TLR1-13 هستند. جوجه‌ها نیز دارای حداقل ۱۰ نوع مختلف ژن‌های TLR در ژنوم خود هستند. بیان هر کدام از TLRها بین انواع مختلف سلول‌ها متفاوت است. به‌طور مثال TLR2 و TLR4 روی سلول‌های مختلف سیستم ایمنی از جمله ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، سلول‌های B، گرانولوسیت‌ها، سلول‌های کشنده طبیعی، سلول‌های T و حتی در سلول‌های غیرایمنی از قبیل فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اپیتلیال بیان می‌شوند. TLR7 و TLR9 نیز به میزان زیادی در سلول‌های ایمنی بیان می‌شوند (۷۷). به‌علاوه برخی از این TLRها در سطح سلول بیان می‌شوند و ترکیبات غشای باکتری را شناسایی می‌کنند. TLR1، TLR2، TLR4، TLR5 و TLR6 و برخی دیگر در بخش‌های داخلی سلول یافت می‌شوند و اسیدهای نوکلئیک را تشخیص می‌دهند (TLR3، TLR7، TLR8 و TLR9). در جدول ۴ ترکیبات میکروبی که توسط TLRها شناسایی می‌شوند؛ آورده شده است. آگونیست‌های TLR3، 4، 5، 7، 8 و 9 به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. آگونیست‌های TLR3، RNA دو رشته‌ای ویروسی و همچنین Poly I:C هستند که در آزمایشات بالینی به

جدول ٤ : TLRها و لیگاندهای آنها در پستانداران و جوجه‌ها؛ برگرفته از مطالعه Gupta و همکاران (۷۸)

TLR پستانداران	لیگاند	TLR جوجه	لیگاند
TLR1	پپتیدهای تری اسیل	TLR1LA/B	لیپوپروتئین‌ها
TLR2	لیپوپروتئین	TLR2A/B	لیپوپروتئین‌ها و پپتیدوگلیکان‌ها
TLR3	Poly I:C ،dsRNA	TLR3	Poly I:C ،dsRNA
TLR4	LPS	TLR4	LPS
TLR5	فلاژلین	TLR5	فلاژلین
TLR6	لیپوپروتئین‌های دی اسیل (مایکوپلاسما)		
TLR7/8	ssRNA	TLR7	ssRNA
		TLR15	مخمر
TLR9	CPG-ODN ،dsDNA	TLR21	CPG-ODN ،dsDNA
TLR10	ناشناخته		
TLR11/12	پروفیلین		
TLR13	توالی RNA ریبوزومال 'CGGAAAGACC'		

CPG-ODN : الیگودئوکسی نوکلئوتیدهای CPG، LPS : لیپوپلی‌ساکارید، TLR : گیرنده‌های شبه تول

خصوص سرطان‌ها مورد استفاده قرار می گیرند. TLR4 نیز به‌وسیله LPS، MPL و مشتقات سنتتیک آن فعال می‌شود. MPL تنها آگونیست TLR است که در واکسن‌ها و تراپیوتیک‌های دارای مجوز انسانی مورد استفاده قرار می گیرد (۴). به‌کارگیری سیستم‌های حامل بر اساس نانو مانند PLGA و لیپوزوم‌ها برای انتقال LPS منجر به افزایش تولید آنتی‌بادی ویژه آنتی‌ژن می‌شود (۶۹). TLR5 پروتئین‌های باکتریایی ویژه به‌نام فلاژلین را شناسایی می کند. به دلیل این‌که این آگونیست پروتئینی است؛ می‌توان ترکیب آن و آنتی‌ژن را به صورت نوترکیب به عنوان ادجوانت تولید کرد. TLR7/8 نیز به واسطه ssRNA باقیمانده‌های یوریدین در RNA ویروس و همچنین ترکیبات سنتتیک مانند Imiquimod فعال می‌شوند (۳۶). TLR9 می‌تواند الیگودئوکسی نوکلئوتیدهایی که دارای بخش CPG غیرمتیله هستند (CPG-ODN) را شناسایی کند. ادجوانت‌های این گروه پیچیده‌ترین آگونیست‌های TLR هستند. نمونه‌های مختلفی از CPG وجود دارند که دارای اثرات کیفی و کمی متفاوتی هستند. از طرفی گونه‌های مختلف نیز به این ادجوانت پاسخ‌های متفاوتی می‌دهند و به همین دلیل تکوین این کلاس ادجوانتی دشوار است (۷۹).

اتصال لیگاند به TLR ویژه، آبشاری از واکنش‌هایی را آغاز می کند که منجر به تولید سایتوکاین‌های مختلف، کموکاین‌ها و IFN-1 می‌شود. مسیرهای سیگنالی از ناحیه گیرنده تول-اینترلوکین سیتوپلاسمیک آغاز می‌شود و سپس ملکول‌های تعدیل کننده وابسته به نوع TLR به‌کار گرفته می‌شوند. سیگنال‌های TLR به واسطه دو مسیر (مسیر وابسته به MyD88 و مستقل از آن یا وابسته به IFN-β (TRIF) ایجاد می‌شوند. در حالی‌که TLR2، 4، 5، 7، 8 و 9 مسیرهای وابسته به MyD88 را دنبال می کنند. TLR3 به تنهایی مسیر مستقل از MyD88 و یا مسیر وابسته به TRIF/TRAM (ملکول تعدیل کننده وابسته به TRIF) را طی می کند (۷۳). TLR4 با طبیعت منحصر به فرد خود می‌تواند هر دو مسیر را طی نماید (۸۰). مسیر وابسته به MyD88 به مجرد اتصال TLR به لیگاند مربوطه، کینازهای وابسته به گیرنده IL-1 (IRAK-4 و IRAK-1) و همچنین TRAF6 را به‌کار می گیرد (۸۱و۸۲) و باعث فعال شدن NF-κB می‌شود که خود باعث بیان ژن‌های وابسته به پاسخ ایمنی ذاتی می گردد. فعال شدن مسیر منجر به تولید سایتوکاین‌های التهاب‌زا و کموکاین‌ها می‌شود که در فعال شدن و بلوغ سلول‌های ایمنی نقش دارند. مسیر وابسته به TRIF نیز در طول فاکتور ۳ تنظیمی اینترفرون (IRF-3) عمل نموده و باعث القای تولید نوع ۱ اینترفرون می گردد (۸۳).

TLRها نقش مهمی در بلوغ DCها و متعاقب آن ارایه آنتی‌ژن به لنفوسیت‌ها ایفا می کنند (۷۳و۷۵و۸۴). تحویل همزمان آنتی‌ژن و لیگاندهای TLR، مسیر MHC II ارایه آنتی‌ژن به سلول‌های T +CD4 را فعال می کند. همچنین TLR ها می‌توانند عرضه متقاطع (cross-presentation) آنتی‌ژن بر ملکول‌های MHC I را تهییج کنند که متعاقب آن سلول‌های T سایتوتوکسیک +CD8 فعال می‌شوند. به‌علاوه پروفایل سایتوکاین‌های القا شده توسط فعال شدن TLR خاص بر تمایز سلول‌های Th نیز اثرگذار است. همچنین سیگنال‌های TLR باعث افزایش بیان تعدادی از ژن‌های دخیل در فاگوسیتوز می‌شوند و لذا میزان فاگوسیتوز به‌وسیله سلول‌های فاگوسیتوز کننده افزایش می‌یابد. در غیاب سیگنال‌های TLR بازدهی این عمل ضعیف است (۷۱).

هنگامی‌که دو یا چند TLR به‌طور همزمان تحریک شوند؛ پاسخ‌های سینرجیسمی یا آنتاگونیستی تولید می کنند. برای طراحی سیستم ادجوانتی مناسب برای استفاده در واکسن‌ها باید نقشه سایتوکاینی تولید شده را به عنوان نتیجه اثر متقابل بین TLRها (Th1، Th2 و یا نوع ترکیبی) بدانیم. اثر ادجوانتی ترکیب لیگاندهای TLR در انسان، موش و جوجه پاسخ ایمنی قوی‌تر و انتخابی‌تری ایجاد می کند (۸۵).

معایب ادجوانت‌ها

پتانسیل و سمیت ادجوانت‌ها باید در تعادل باشند. به‌طوری که

بیشترین تحریک ایمنی را با کمترین اثر جانبی فراهم آورند. توجه به گونه‌ای که ادجوانت‌ها در آن استفاده می‌شوند؛ موضوع بسیار مهمی است. برای مثال در آماده‌سازی واکسن‌های دامپزشکی سطوح اثرات سوء قابل قبولی وجود دارد که برای استفاده انسانی غیرقابل قبول است (۸۶). در رابطه با دام‌ها، اثرات جانبی که به‌طور منفی بر رشد حیوان، نرخ تولید مثل یا رفاه حیوان مؤثرند و یا منجر به آسیب لاشه می‌شوند؛ دارای اهمیت است. از طرفی در واکسن‌های پیشگیری به‌دلیل این که واکسن برای افراد سالم استفاده می‌شود؛ جلوگیری از اثرات سوء امری ضروری است. در حالی که در واکسن‌های تراپیوتیک برای درمان بیماری‌هایی مانند سرطان و ایدز این اثرات اهمیت کمتری دارند. عامل دیگر قابل بررسی، سن افرادی است که دریافت کننده واکسن هستند. اخیراً استفاده از واکسن‌ها در زنان حامله در مقابله با بیماری‌هایی که می‌توانند از مادر منتقل شوند؛ مورد بررسی قرار گرفته است و متعاقب آن توجه دانشمندان به اثرات teratogenic ادجوانت‌های جدید جلب شده است (۸۷).

راه انتخابی برای مایه‌کوبی نیز ممکن است بر اثرات جانبی ادجوانت‌ها مؤثر باشد. با استفاده از روش زیر پوستی، واکسن به داخل قسمت‌های دارای سلول‌های عصبی حسی وارد می‌شود و در نتیجه ممکن است ایجاد سوزش منطقه‌ای، خارش، erythema و درد نماید. به علاوه تورم زودگذر در نتیجه التهاب نیز ممکن است مشاهده شود. در روش درون ماهیچه‌ای به دلیل این که منطقه عمقی‌تر بوده و دارای نورون‌های حسی نیست؛ تورم کمتری ایجاد می‌شود (۸۶). ادجوانت‌ها از طریق درون صفاقی نیز برای حیوانات استفاده می‌شوند که می‌توانند منجر به التهاب شیمیایی صفاق، آسیت و تشکیل فیبروز بین اندام‌های مختلف بدن شوند.

واکنش‌های متداول، حساسیت منطقه‌ای و تورم است. گرچه واکنش‌های شدیدتر شامل تشکیل دمل‌های دردناک و نودل‌ها است. در مدل‌های حیوانی، کاهش وزن و piloreaction نیز مشاهده می‌شود (۸۸). به‌علاوه افزایش دمای بدن در نتیجه استفاده از واکسن زنده دارای ادجوانت می‌تواند باعث کاهش و یا قطع تغذیه گردد و کاهش تولید شیر را (در صورت شیردهی) به همراه داشته باشد. دیگر اثرات شناخته شده جانبی در حیوانات شامل تورم زودگذر و تغییر رنگ پوست در محل تزریق، تب زودگذر، استرس‌های تنفسی، افزایش بزاق، استفراغ، اسهال، کهیر، ورم مفاصل، uveities، بی‌اشتهایی، جراحت، بی‌حالی، کاهش باروری، نقص جنین و همچنین سقط جنین است. با توجه به این که میلیون‌ها دوز واکسن سالانه در فارم‌ها استفاده می‌شود؛ چنین اثرات جانبی خیلی به ندرت پیش می‌آیند. به علاوه، اثرات مفید آنها بر عوارض جانبی ناشی از آنها غالب است. واکسن‌های کشته شده معمولاً ایمن‌تر از واکسن‌های زنده تغییر یافته اند. با استفاده از واکسن‌های کشته به همراه ادجوانت اثرات جانبی عمدتاً منطقه‌ای و در اطراف محل تزریق هستند. واکنش در محل تزریق نگرانی عمده در حیوانات تولید کننده گوشت است. در گاو، خوک، گوسفند و جوجه گوشتی این عکس‌العمل‌ها می‌توانند منجر به آسیب غیرقابل قبول لاشه و یا کاهش کیفیت گوشت مصرفی شوند (۸۹).

ادجوانت‌های بر اساس روغن که به‌طور عمده در واکسن‌های دامپزشکی استفاده می‌شوند؛ ممکن است باعث القای عکس‌العمل‌های منطقه‌ای مانند granuloma، دمل یا تب گردند (۸۹). بروز زخم‌های منطقه‌ای و نکروز بافت با مایه‌کوبی توسط امولسیون‌های روغن معدنی به دلیل وجود هیدروکربن‌های کوتاه‌زنجیر در ترکیب آنها است (۹۰). روغن‌های غیرمعدنی با خلوص بالا خیلی قابل تحمل بوده و به سرعت متابولیسم شده و از محل تزریق حذف می‌شوند و تنها التهاب منطقه‌ای زودگذر و ضعیفی ایجاد می نمایند. در مقابل، روغن‌های معدنی در محل تزریق باقی می‌مانند و به‌وسیله سلول‌هایی مانند ماکروفاژ حذف می‌شوند و به‌طور جزیی به اسیدهای چرب، تری‌گلیسریدها، فسفولیپیدها یا استرول‌ها تجزیه می‌گردند (۸۹).

برخی ادجوانت‌های فعال سطحی مانند ساپونین‌ها نیز جذب غشاهای سلولی شده و منجر به لیز سلولی می‌شوند (۹۱). به‌علاوه القای حساسیت شدید تأخیری منطقه‌ای با استفاده از ادجوانت‌ها خیلی معمول است (۹۰).

بروز واکنش‌های سیستمیک در پی استفاده از ادجوانت‌ها گرچه خیلی کم است اما باعث شده که ادجوانت‌ها برای استفاده در واکسن‌های دارای مجوز به راحتی پذیرفته نشوند. اثرات سیستمیک بعد از استفاده از ادجوانت‌ها نتیجه فعالیت بیش از حد مکانیسم‌های ایمنولوژی القا شده است که همراه با آزادسازی سایتوکاین‌هایی مانند Il-1β، TNF-α، IFN-β، IFN-γ و IFN-6 است (۹۲). سایتوکاین‌ها خود به‌طور مستقیم به عنوان ادجوانت به‌کار می‌روند و یا بعد از به‌کار بردن تقویت کننده‌های ایمنی آزاد می‌شوند و نه فقط در فاز اولیه پاسخ‌های ایمنی ضروری هستند؛ بلکه مستقیم یا غیرمستقیم در اختلالات با واسطه بیماری‌زایی ایمنی در حیوانات و انسان‌ها دخالت دارند.

پاسخ‌های فاز حاد، آلرژی، القا یا وخیم‌تر شدن بیماری‌های خود ایمنی، تغییر متابولیسم کبدی و سندرم Vascular leak از جمله اثرات جانبی سیستمیک است که به واسطه تحریک بیش از حد سیستم ایمنی توسط استفاده از داروها و واکسن‌های محرک ایمنی ممکن است بروز کنند (۵). استفاده زیاد از اینترلوکین-۲، سایتوکاین مورد استفاده به عنوان ادجوانت، در ایجاد بیماری‌های خودایمنی نقش دارد. بعد از واکسیناسیون با واکسن‌های هاری، canine distemper و parvovirus آنتی‌بادی‌های خودی شناسایی می‌شوند. ارتباط موقتی بین کم‌خونی همولیتیک خودایمنی و

واکسیناسیون در سگ‌ها وجود دارد (۸۶).

با توجه به این‌که ادجوانت آلوم برای مدتی طولانی است که در واکسن‌های دارای مجوز مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ بررسی اثرات سوء آن از اهمیت بالایی برخوردار است. آلومینیوم به عنوان neurotoxin طبقه‌بندی می‌شود و ممکن است باعث افزایش برخی اختلالات عصبی مانند autism spectrum disorders (ADS)، Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) و آلزایمر گردد (۹۳).

محققین برنامه‌های واکسیناسیون کودکان در ایالات متحده امریکا طی سال‌های ۲۰۰۸-۱۹۹۱ میلادی و تغییرات نرخ اوتیسم در طول همان دوره را مورد مقایسه قرار داده و همبستگی بالایی بین این دو یافته‌اند (۹۴). مطالعات زیادی نیز اثر سطح آلومینیوم را بر افزایش خطر آلزایمر مورد بررسی قرار داده‌اند. Campbell و همکاران (۹۵) نشان دادند؛ حتی سطوح پایین آلومینیوم (۰/۰۱ mM) در آب نوشیدنی برای ده هفته روند عفونت التهابی در سیستم عصبی مرکزی موش را افزایش می‌دهد. دیگر تغییرات رفتاری در موش‌های صحرایی که آلومینیوم را به میزان جیره انسانی دریافت کردند؛ شامل گیجی و رفتارهای تکراری بود (۹۶).

در حال حاضر اتفاق نظر بر این است که در مقایسه با فواید سلامتی که با استفاده از آلوم به عنوان ادجوانت وجود دارد؛ اثرات جانبی آن خیلی کمتر است. با توجه به این حقیقت که آلوم تنها ادجوانتی است که نزدیک یک قرن است برای استفاده در واکسن‌ها دارای مجوز است؛ با حذف آن در جهان شاهد اثرات سوء خیلی زیادی خواهیم بود (۱۲).

نگرانی‌هایی نیز در مورد ایمنی و قابلیت تحمل واکسن‌های AS03 مطرح است. برخی مطالعات بیانگر ارتباط حالت خواب آلودگی در کودکان بعد از واکسیناسیون با واکسن دارای این ادجوانت است. گرچه ایمنی‌زایی با واکسن دارای ادجوانت در کانادا، افزایش شیوع خواب آلودگی را به همراه نداشت (۹۷).

نتیجه‌گیری

طی دهه‌های اخیر علاقه به جایگزینی آلوم و امولسیون‌های روغنی منجر به افزایش قابلیت استفاده از ادجوانت‌های جدید گردیده است. نسل جدید ادجوانت‌ها دارای ترکیبات شیمیایی گوناگون، مکانیسم‌های فعالیت متفاوت و همچنین اثرات جانبی گوناگون است. یکی از اهداف مطالعه ادجوانت‌ها یافتن ادجوانت‌های مؤثرتر با اثرات جانبی کمتر است. از طرفی توجه به پاسخ‌های ایمنی مطلوب منجر به یافتن ادجوانت‌هایی شده است که پاسخ ایمنی را به سمت انواع خاص ایمنی‌زایی هدایت کنند. اخیراً تعدادی از ادجوانت‌های جدید در مراحل آزمایشی هستند و یا در واکسن‌های جدید وجود دارند. در انتخاب ادجوانت برای واکسن، باید به این نکته توجه داشت که برای آنتی‌ژن‌ها و شرایط مختلف، استفاده از ادجوانت‌های یکسان بهترین نتیجه را به همراه نخواهد داشت. ادجوانت با عملکرد بهینه به گونه، پاتوژن خاص، آنتی‌ژن واکسن، روش ایمنی‌زایی و نوع ایمنی مورد نظر بستگی دارد. ادجوانت‌های مناسب برای واکسن‌های علیه باکتری‌های خارج سلولی، ادجوانت‌های کارامدی برای پاتوژن‌های داخل سلولی نیستند. ادجوانت‌های مخاطی ممکن است نیازمند خصوصیات ویژه‌ای باشند. از طرفی ادجوانت‌ها باید در گونه هدف مورد نظر پاسخ بهینه را به همراه داشته باشند. با توجه به این ملاحظات، بایستی امکان طراحی و انتخاب ادجوانت‌هایی متناسب با نیازهای مختلف آنتی‌ژن، گونه‌ها و شرایط فراهم گردد.

References

1. Buonaguro FM, Tornesello ML, Buonaguro L. New adjuvants in evolving vaccine strategies. Expert opinion on biological therapy. 2011; 11(7): 827-32. https://doi.org/10.1517/14712598.2011.587802

2. Tritto E, Mosca F, De Gregorio E. Mechanism of action of licensed vaccine adjuvants. Vaccine. 2009 May; 27(25-26): 3331-34. doi:10.1016/j.vaccine.2009.01.084

3. Guy B. The perfect mix: recent progress in adjuvant research. Nat Rev Microbiol. 2007 Jul; 5(7): 505-17. doi:10.1038/nrmicro1681

4. Alving CR, Peachman KK, Rao M, Reed SG. Adjuvants for human vaccines. Curr Opin Immunol. 2012; 24(3): 310-15. doi:10.1016/j.coi.2012.03.008

5. Batista-Duharte A, Lindblad EB, Oviedo-Orta E. Progress in understanding adjuvant immunotoxicity mechanisms. Toxicol Lett. 2011 Jun;203(2):97-105. doi:10.1016/j.toxlet.2011.03.001

6. Reed SG, Orr MT, Fox CB. Key roles of adjuvants in modern vaccines. Nat Med. 2013 Dec; 19(12): 1597-608. doi:10.1038/nm.3409

7. Savelkoul HF, Ferro VA, Strioga MM, Schijns VE. Choice and Design of Adjuvants for Parenteral and Mucosal Vaccines. Vaccines (Basel). 2015 Mar; 3(1): 148-71. doi:10.3390/vaccines3010148

8. Fox CB, Baldwin SL, Duthie MS, Reed SG, Vedvick TS. Immunomodulatory and physical effects of oil composition in vaccine adjuvant emulsions. Vaccine. 2011 Nov; 29(51): 9563-72. doi:10.1016/j.vaccine.2011.08.089

9. 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 Mar; 29(13): 2461-73. doi:10.1016/j.vaccine.2011.01.011

10. Mosca F, Tritto E, Muzzi A, Monaci E, Bagnoli F, Iavarone C, et al. Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105(30): 10501-6. https://doi.org/10.1073/pnas.0804699105

11. Kool M, Fierens K, Lambrecht BN. Alum adjuvant: some of the tricks of the oldest adjuvant. J Med Microbiol. 2012 Jul; 61(Pt 7): 927-34. doi:10.1099/jmm.0.038943-0

12. Maughan CN, Preston SG, Williams GR. Particulate inorganic adjuvants: recent developments and future outlook. J Pharm Pharmacol. 2015 Mar; 67(3): 426-49. doi:10.1111/jphp.12352

13. Vogel FR, Powell MF. A compendium of vaccine adjuvants and excipients. Pharm Biotechnol. 1995; 6: 141-228.

14. Exley C. When an aluminium adjuvant is not an aluminium adjuvant used in human vaccination programmes.

Vaccine. 2012 Mar; 30(12): 2042. doi:10.1016/j.vaccine.2011.10.042

15. Bleam WF, Pfeffer PE, Goldberg S, Taylor RW, Dudley R. A phosphorus-31 solid-state nuclear magnetic resonance study of phosphate adsorption at the boehmite/aqueous solution interface. Langmuir. 1991; 7(8): 1702-12. doi:10.1021/la00056a023

16. Lu F, Boutselis I, Borch RF, Hogenesch H. Control of antigen-binding to aluminum adjuvants and the immune response with a novel phosphonate linker. Vaccine. 2013 Sep; 31(40): 4362-67. doi:10.1016/j.vaccine.2013.07.019

17. Chang M, Shi Y, Nail SL, HogenEsch H, Adams SB, White JL, et al. Degree of antigen adsorption in the vaccine or interstitial fluid and its effect on the antibody response in rabbits. Vaccine. 2001 Apr; 19(20-22): 2884-89.

18. Gupta RK, Chang AC, Griffin P, Rivera R, Siber GR. In vivo distribution of radioactivity in mice after injection of biodegradable polymer microspheres containing 14C-labeled tetanus toxoid. Vaccine. 1996 Oct; 14(15): 1412-16.

19. Hutchison S, Benson RA, Gibson VB, Pollock AH, Garside P, Brewer JM. Antigen depot is not required for alum adjuvanticity. FASEB J. 2012 Mar; 26(3): 1272-79. doi:10.1096/fj.11-184556

20. Munks MW, McKee AS, Macleod MK, Powell RL, Degen JL, Reisdorph NA, et al. Aluminum adjuvants elicit fibrin-dependent extracellular traps in vivo. Blood. 2010 Dec; 116(24): 5191-99. doi:10.1182/blood-2010-03-275529

21. Calabro S, Tortoli M, Baudner BC, Pacitto A, Cortese M, O'Hagan DT, et al. Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes. Vaccine. 2011 Feb; 29(9): 1812-23. doi:10.1016/j.vaccine.2010.12.090

22. 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. J Immunol. 2009 Oct; 183(7): 4403-14. doi:10.4049/jimmunol.0900164

23. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. 2011 Jul; 11(8): 519-31. doi:10.1038/nri3024

24. Wang HB, Weller PF. Pivotal advance: eosinophils mediate early alum adjuvant-elicited B cell priming and IgM production. J Leukoc Biol. 2008 Apr; 83(4): 817-21. doi:10.1189/jlb.0607392

25. Kuroda E, Ishii KJ, Uematsu S, Ohata K, Coban C, Akira S, et al. Silica crystals and aluminum salts regulate the production of prostaglandin in macrophages via NALP3 inflammasome-independent mechanisms. Immunity. 2011 Apr; 34(4): 514-26. doi:10.1016/j.immuni.2011.03.019

26. Brewer JM, Conacher M, Satoskar A, Bluethmann H, Alexander J. In interleukin-4-deficient mice, alum not only generates T helper 1 responses equivalent to freund's complete adjuvant, but continues to induce T helper 2 cytokine production. Eur J Immunol. 1996 Sep; 26(9): 2062-66. doi:10.1002/eji.1830260915

27. Tavassoli A, Haghparast A. [Inflammasomes and their role in diseases]. J Isfahan Med Sch. 2014; 32(304): 1668-89. [Article in Persian]

28. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. Immunity. 2004 Mar; 20(3):319-25.

29. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? Nat Rev Immunol. 2010 Mar; 10(3): 210-5. doi:10.1038/nri2725

30. Lambrecht BN, Kool M, Willart MA, Hammad H. Mechanism of action of clinically approved adjuvants. Curr Opin Immunol. 2009 Feb; 21(1): 23-29. doi:10.1016/j.coi.2009.01.004

31. Huber M, Beuscher HU, Rohwer P, Kurrle R, Röllinghoff M, Lohoff M. Costimulation via TCR and IL-1 receptor reveals a novel IL-1α-mediated autocrine pathway of Th2 cell proliferation. J Immunol. 1998; 160(9): 4242-47.

32. 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. J Exp Med. 2008 Apr; 205(4): 869-82. doi:10.1084/jem.20071087

33. Marichal T, Ohata K, Bedoret D, Mesnil C, Sabatel C, Kobiyama K, et al. DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. Nat Med. 2011 Jul; 17(8): 996-1002. doi:10.1038/nm.2403

34. McKee AS, Burchill MA, Munks MW, Jin L, Kappler JW, Friedman RS, et al. Host DNA released in response to aluminum adjuvant enhances MHC class II-mediated antigen presentation and prolongs CD4 T-cell interactions with dendritic cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar; 110(12): E1122-31. doi:10.1073/pnas.1300392110

35. Oleszycka E, Lavelle EC. Immunomodulatory properties of the vaccine adjuvant alum. Curr Opin Immunol. 2014 Jun; 28: 1-5. doi:10.1016/j.coi.2013.12.007

36. De Gregorio E, Caproni E, Ulmer JB. Vaccine adjuvants: mode of action. Front Immunol. 2013 Jul; 4: 214. doi:10.3389/fimmu.2013.00214

37. Hogenesch H. Mechanism of immunopotentiation and safety of aluminum adjuvants. Front Immunol. 2013 Jan; 3: 406. doi:10.3389/fimmu.2012.00406

38. Duthie MS, Windish HP, Fox CB, Reed SG. Use of defined TLR ligands as adjuvants within human vaccines. Immunol Rev. 2011 Jan; 239(1): 178-96. doi:10.1111/j.1600-065X.2010.00978.x

39. Yang C, Shi H, Zhou J, Liang Y, Xu H. CpG oligodeoxynucleotides are a potent adjuvant for an inactivated polio vaccine produced from Sabin strains of poliovirus. Vaccine. 2009 Nov; 27(47): 6558-63. doi:10.1016/j.vaccine.2009.08.047

40. Bourne N, Bravo FJ, Francotte M, Bernstein DI, Myers MG, Slaoui M, et al. Herpes simplex virus (HSV) type 2 glycoprotein D subunit vaccines and protection against genital HSV-1 or HSV-2 disease in guinea pigs. J Infect Dis. 2003 Feb; 187(4): 542-49. doi:10.1086/374002

41. Garçon N, Segal L, Tavares F, Van Mechelen M. The safety evaluation of adjuvants during vaccine development: the AS04 experience. Vaccine. 2011 Jun; 29(27): 4453-59. doi:10.1016/j.vaccine.2011.04.046

42. Clapp T, Siebert P, Chen D, Jones Braun L. Vaccines with aluminum-containing adjuvants: optimizing vaccine efficacy and thermal stability. J Pharm Sci. 2011 Feb; 100(2): 388-401. doi:10.1002/jps.22284

43. Relyveld EH. Preparation and use of calcium phosphate adsorbed vaccines. Dev Biol Stand. 1986; 65: 131-36.

44. Jones S, Asokanathan C, Kmiec D, Irvine J, Fleck R, Xing D, et al. Protein coated microcrystals formulated with model antigens and modified with calcium phosphate exhibit enhanced phagocytosis and immunogenicity. Vaccine. 2014;

32(33): 4234-42. doi:10.1016/j.vaccine.2013.09.061

45. Cho WS, Duffin R, Bradley M, Megson IL, Macnee W, Howie SE, et al. NiO and Co3O4 nanoparticles induce lung DTH-like responses and alveolar lipoproteinosis. Eur Respir J. 2012 Mar; 39(3): 546-57. doi:10.1183/09031936.00047111

46. O'Hagan DT. MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant that enhances protection against influenza virus infection. Expert Rev Vaccines. 2007 Oct; 6(5): 699-710. doi:10.1586/14760584.6.5.699

47. Vogel FR, Caillet C, Kusters IC, Haensler J. Emulsion-based adjuvants for influenza vaccines. Expert Rev Vaccines. 2009 Apr; 8(4): 483-92. doi:10.1586/erv.09.5

48. Singh M, O'Hagan DT. Recent advances in veterinary vaccine adjuvants. Int J Parasitol. 2003 May; 33(5-6): 469-78.

49. Aucouturier J, Ganne V. Assessment of oil adjuvants in Newcastle disease vaccine. Proceedings of the 20th World Poultry Congress, Montreal, Canada, August; 2000.

50. Durando P, Icardi G, Ansaldi F. MF59-adjuvanted vaccine: a safe and useful tool to enhance and broaden protection against seasonal influenza viruses in subjects at risk. Expert Opin Biol Ther. 2010 Apr; 10(4): 639-51. doi:10.1517/14712591003724662

51. 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. Eur J Immunol. 2001 Oct; 31(10): 2910-18. doi:10.1002/1521-4141(2001010)31:10

52. Ellebedy AH, Lupfer C, Ghoneim HE, DeBeauchamp J, Kanneganti TD, Webby RJ. Inflammasome-independent role of the apoptosis-associated speck-like protein containing CARD (ASC) in the adjuvant effect of MF59. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Feb; 108(7): 2927-32. doi:10.1073/pnas.1012455108

53. Seubert A, Calabro S, Santini L, Galli B, Genovese A, Valentini S, et al. Adjuvanticity of the oil-in-water emulsion MF59 is independent of Nlrp3 inflammasome but requires the adaptor protein MyD88. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Jul; 108(27): 11169-74. doi:10.1073/pnas.1107941108

54. Vajdy M. Immunomodulatory properties of vitamins, flavonoids and plant oils and their potential as vaccine adjuvants and delivery systems. Expert Opin Biol Ther. 2011 Nov; 11(11): 1501-13. doi:10.1517/14712598.2011.623695

55. Shah RR, Brito LA, O'Hagan DT, Amiji MM. Emulsions as vaccine adjuvants. In: Foged C, Rades T, Perrie Y, Hook S. Subunit Vaccine Delivery. 1st. New York: Springer. 2015; pp: 59-76.

56. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. Immunity. 2010 Oct; 33(4): 492-503. doi:10.1016/j.immuni.2010.10.002

57. Fox CB, Haensler J. An update on safety and immunogenicity of vaccines containing emulsion-based adjuvants. Expert Rev Vaccines. 2013 Jul; 12(7): 747-58. doi:10.1586/14760584.2013.811188

58. Li P, Wang F. Polysaccharides: Candidates of promising vaccine adjuvants. Drug Discov Ther. 2015 Apr; 9(2): 88-93. doi:10.5582/ddt.2015.01025

59. Agmon-Levin N, Hughes GR, Shoenfeld Y. The spectrum of ASIA: Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants. Lupus. 2012 Feb; 21(2): 118-20. doi:10.1177/0961203311429316

60. Bekerecioglu M, Onat AM, Tercan M, Buyukhatipoglu H, Karakok M, Isik D, et al. The association between silicone implants and both antibodies and autoimmune diseases. Clin Rheumatol. 2008 Feb; 27(2): 147-50. doi:10.1007/s10067-007-0659-1

61. Hida S, Miura NN, Adachi Y, Ohno N. Cell wall beta-glucan derived from Candida albicans acts as a trigger for autoimmune arthritis in SKG mice. Biol Pharm Bull. 2007 Aug; 30(8): 1589-92.

62. Yoshitomi H, Sakaguchi N, Kobayashi K, Brown GD, Tagami T, Sakihama T, et al. A role for fungal {beta}-glucans and their receptor Dectin-1 in the induction of autoimmune arthritis in genetically susceptible mice. J Exp Med. 2005 Mar; 201(6): 949-60. doi:10.1084/jem.20041758

63. Shakya AK, Nandakumar KS. Applications of polymeric adjuvants in studying autoimmune responses and vaccination against infectious diseases. J R Soc Interface. 2013 Feb; 10(79): 20120536. doi:10.1098/rsif.2012.0536

64. Petrovsky N. Sugar-based immune adjuvants for use in recombinant, viral vector, DNA and other styles of vaccines. In: Lukashevich IS, Shirwan H. Novel technologies for vaccine development. Chap 7. 1st ed. New York: Springer. 2014; pp: 179-200.

65. Huang MH, Huang CY, Lien SP, Siao SY, Chou AH, Chen HW, et al. Development of multi-phase emulsions based on bioresorbable polymers and oily adjuvant. Pharm Res. 2009 Aug; 26(8): 1856-62. doi:10.1007/s11095-009-9898-y

66. Nishiyama A, Tsuji S, Yamashita M, Henriksen RA, Myrvik QN, Shibata Y. Phagocytosis of N-acetyl-D-glucosamine particles, a Th1 adjuvant, by RAW 264.7 cells results in MAPK activation and TNF-alpha, but not IL-10, production. Cell Immunol. 2006 Feb; 239(2): 103-12. doi:10.1016/j.cellimm.2006.04.003

67. Rawal N, Rajagopalan R, Salvi VP. Stringent regulation of complement lectin pathway C3/C5 convertase by C4b-binding protein (C4BP). Mol Immunol. 2009 Sep; 46(15): 2902-10. doi:10.1016/j.molimm.2009.07.006

68. Dong SF, Chen JM, Zhang W, Sun SH, Wang J, Gu JX, et al. Specific immune response to HBsAg is enhanced by β-glucan oligosaccharide containing an α-(1— 3)-linked bond and biased towards M2/Th2. International immunopharmacology. 2007; 7(6): 725-33. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.01.004

69. Haghparast A, Zakeri A, Ebrahimian M, Ramezani M. Targeting pattern recognition receptors (PRRs) in nano-adjuvants: current perspectives. Current Bionanotechnology. 2016; 2(1): 47-59. doi:10.2174/2213529402666160601125159

70. De Geest BG, Willart MA, Hammad H, Lambrecht BN, Pollard C, Bogaert P, et al. Polymeric multilayer capsule-mediated vaccination induces protective immunity against cancer and viral infection. ACS Nano. 2012 Mar; 6(3): 2136-49. doi:10.1021/nn205099c

71. Maisonneuve C, Bertholet S, Philpott DJ, De Gregorio E. Unleashing the potential of NOD- and Toll-like agonists as vaccine adjuvants. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Aug; 111(34): 12294-99. doi:10.1073/pnas.1400478111

72. Haghparast A, Heidari Kharaji M, Malvandi AM. Down-regulation of CD14 transcripts in human glioblastoma cell line U87 MG. Iran J Immunol. 2011 Jun; 8(2): 111-19. doi:IJIv8i2A7

73. Tabatabaeizadeh SE, Haghparast A. [Improving the effectiveness of adjuvants: Targeting innate immune receptors with a special focus on toll-like receptor agonists]. J Isfahan Med Sch. 2013; 30(214): 1986-2009. [Article in Persian]

74. Zakeri A, Borji H, Haghparast A. Interaction between helminths and toll-like receptors: possibilities and potentials for asthma therapy. Int Rev Immunol. 2016 May; 35(3): 219-48. doi:10.3109/08830185.2015.1096936

75. Medzhitov R.Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature. 2007 Oct; 449(7164): 819-26. doi:10.1038/nature06246

76. Magalhaes JG, Rubino SJ, Travassos LH, Le Bourhis L, Duan W, Sellge G, et al. Nucleotide oligomerization domain-containing proteins instruct T cell helper type 2 immunity through stromal activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Sep; 108(36): 14896-901. doi:10.1073/pnas.1015063108

77. Kharaji MH, Haghparast A. Simultaneous detection of pattern recognition receptors (PRRs) in human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) by touchdown PCR. World Applied Sciences Journal. 2010; 9(5): 479-83.

78. Gupta SK, Deb R, Dey S, Chellappa MM. Toll-like receptor-based adjuvants: enhancing the immune response to vaccines against infectious diseases of chicken. Expert Rev Vaccines. 2014 Jul; 13(7): 909-25. doi:10.1586/14760584.2014.920236

79. Bode C, Zhao G, Steinhagen F, Kinjo T, Klinman DM. CpG DNA as a vaccine adjuvant. Expert Rev Vaccines. 2011 Apr; 10(4): 499-511. doi:10.1586/erv.10.174

80. O'Neill LA. Signal transduction pathways activated by the IL-1 receptor/toll-like receptor superfamily. Curr Top Microbiol Immunol. 2002; 270: 47-61.

81. Brightbill HD, Modlin RL. Toll-like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response. Immunology. 2000; 101(1): 1-10. doi:10.1046/j.1365-2567.2000.00093.x

82. Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. Nat Immunol. 2004 Oct; 5(10): 975-9. doi:10.1038/ni1116

83. Suzuki N, Suzuki S, Yeh WC. IRAK-4 as the central TIR signaling mediator in innate immunity. Trends Immunol. 2002 Oct; 23(10): 503-6.

84. Pasare C, Medzhitov R. Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity. Microbes Infect. 2004 Dec; 6(15): 1382-87. doi:10.1016/j.micinf.2004.08.018

85. Gupta SK, Singh LV, Chellappa MM, Dey S. Toll-like receptor ligands and their combinations as adjuvants-current research and its relevance in chickens. World's Poultry Science Journal. 2015; 71(1): 95-110. https://doi.org/10.1017/S0043933915000094

86. Spickler AR, Roth JA. Adjuvants in veterinary vaccines: modes of action and adverse effects. J Vet Intern Med. 2003 May-Jun; 17(3): 273-81.

87. Prater MR, Johnson VJ, Germolec DR, Luster MI, Holladay SD. Maternal treatment with a high dose of CPG ODN during gestation alters fetal craniofacial and distal limb development in c57bl/6 mice. Vaccine. 2006; 24(3): 263-71. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.07.105

88. Burstein HJ. Cognitive side-effects of adjuvant treatments. Breast. 2007 Dec; 16(Suppl 2): S166-68. doi:10.1016/j.breast.2007.07.027

89. Heegaard PM, Dedieu L, Johnson N, Le Potier MF, Mockey M, Mutinelli F, et al. Adjuvants and delivery systems in veterinary vaccinology: current state and future developments. Arch Virol. 2011 Feb; 156(2): 183-202. doi:10.1007/s00705-010-0863-1

90. Gupta RK, Relyveld EH, Lindblad EB, Bizzini B, Ben-Efraim S, Gupta CK. Adjuvants--a balance between toxicity and adjuvanticity. Vaccine. 1993; 11(3): 293-306.

91. Sun HX, Xie Y, Ye YP. ISCOMs and ISCOMATRIX. Vaccine. 2009 Jul; 27(33): 4388-401. doi:10.1016/j.vaccine.2009.05.032

92. Sokolovska A, Hem SL, HogenEsch H. Activation of dendritic cells and induction of CD4(+) T cell differentiation by aluminum-containing adjuvants. Vaccine. 2007 Jun; 25(23): 4575-85. doi:10.1016/j.vaccine.2007.03.045

93. Shaw CA, Li D, Tomljenovic L. Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? Immunotherapy. 2014; 6(10): 1055-71. doi:10.2217/imt.14.81

94. Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? Curr Med Chem. 2011; 18(17): 2630-37.

95. Campbell A, Becaria A, Lahiri DK, Sharman K, Bondy SC. Chronic exposure to aluminum in drinking water increases inflammatory parameters selectively in the brain. J Neurosci Res. 2004 Feb; 75(4): 565-72. doi:10.1002/jnr.10877

96. Walton JR. Functional impairment in aged rats chronically exposed to human range dietary aluminum equivalents. Neurotoxicology. 2009 Mar; 30(2): 182-93. doi:10.1016/j.neuro.2008.11.012

97. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, et al. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. PLoS One. 2012; 7(3): e33536. doi:10.1371/journal.pone.0033536

Review Article

Vaccine adjuvants: past, current and future

Parisa Soleimani Roudi (M.A)[1], Abolghasem Golian (Ph.D)*[2], Alireza Haghparast (Ph.D)[3] Mohammad Reza Bassami (Ph.D)[4], Reza Majidzadeh Heravi (Ph.D)[5]

[1]Ph.D Candidate in Poultry Nutrition, Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran. [2]Professor, Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran. [3]Associate Professor, Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran. [4]Associate Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran. [5]Assistant Professor, Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

Abstract

Adjuvants are an essential component of modern vaccines. An adjuvant is an entity added to a vaccine formulation to ensure that robust immunity to the antigen is inoculcated. The adjuvant is typically vital for the efficacy of vaccines using subunit (pepdids, proteins and virus like particles) and DNA antigens. Furthermore, these components are used to reach the current new goals of preventing and/ or treating chronic infectious diseases and cancers. This review focuses on formulation aspects of adjuvants, safety considerations, progress in understanding their mechanisms of action and also their side effects with using 97 articles are accecceble in pubmed central and google scholar indexing which published during 1980-2016. Adjuvants can be broadly divided into two classes, based on their principal mechanisms of action; the first class are vaccine delivery systems that generally particulate and mainly function to target associated antigens into antigen presenting cells. The others are immunostimulatory adjuvants that predominantly derived from pathogens and often represent pathogen associated molecular patterns which activate cells of the innate immune system. Adjuvants induce cellular and humoral responses, in particular neutralizing antibodies that able to inhibit the binding of pathogens to their cellular receptors. Efficient Th1-immunity-inducing adjuvants are highly in demand. The adjuvants promote good cell-mediated immunity against subunit vaccines that have low immunogenicity themselves. However, attempts to develop a new generation of adjuvants, which are essential for new vaccines, is important, but their use is limited because, little is known about their mechanisms of action and health risks.

Keywords: Adjuvant, Immune response, Vaccine

*** Corresponding Author: Golian A (Ph.D), E-mail: golian-a@um.ac.ir**

Received 7 Dec 2016 **Revised** 17 Aug 2017 **Accepted** 2 Jan 2018

Parisa Soleimani Roudi (https://orcid.org/0000-0002-3213-536X), Abolghasem Golian (https://orcid.org/0000-0001-9419-1175)

Cite this article as: Soleimani Roudi P, Golian A, Haghparast A, Bassami MR, Majidzadeh Heravi R. [Vaccine adjuvants: past, current and future]. J Gorgan Univ Med Sci. 2018 Summer; 20(2): 1-16. [Article in Persian]