



واکسن های نسل جدید - بخش ۱

برتری پیشگیری و ایمن سازی بدن در برابر بیماری ها، نسبت به درمان، برکسی پوشیده نیست. پیشینه ی طولانی و تاریخی روش های سنتی ایمن سازی، و روش های علمی تهیه و استفاده گسترده از واکسن علیه عوامل عفونی جان میلیون ها انسان را از خطر مرگ و ناتوانی نجات داده است. بیشتر واکسن های موجود شامل پاتوژن های کشته ضعیف شده و یا توکسین های غیر فعال است که دارای کارایی مناسبی است. ولی هنوز شمار بسیاری از عوامل عفونی خطرناکی موجود است که برای آنها واکسنی ساخته نشده است. همچنین شناسایی و بروز عوامل عفونی نوپدید و بازپیدی که تلاش جهت تهیه واکسن به روش های متداول علیه آن ها با موفقیت چندانی به همراه نبوده است، ضرورت بهره گیری از فن آوری های نوین در تولید نسل های جدیدی از واکسن ها را مطرح می نماید (۱ و ۱۱).



واکسنی که در آن آنتی ژن های میکروبی در وکتور قرار داده می شوند تا در سطح سلول میزبان بیان شوند (۷).

ایمن سازی فعال و غیر فعال

ایمنی نسبت به میکروارگانیسم های عفونی می تواند توسط ایمن سازی فعال و غیر فعال حاصل شود. در هر دو مورد ایمنی می تواند توسط فرآیندهای طبیعی (معمولا در اثر عفونت قبلی با پاتوژن یا به وسیله انتقال از مادر به فرزند) یا به وسیله روش های مصنوعی مانند تزریق آنتی بادی ها یا واکسن ها به وجود آید. عوامل مورد استفاده جهت القای ایمنی غیر فعال شامل آنتی بادی های انسانی یا حیوانی است، در حالی که ایمن سازی فعال در اثر تلقیح پاتوژن هایی که ایمنی را القا کرده ولی موجب بیماری نمی شود و یا توسط ترکیبات آنتی ژنی پاتوژن ایجاد می شود. در حقیقت هدف از ایمن سازی غیر فعال یک حفاظت گذرا و تسکین شرایط موجود است، در حالی که هدف از ایمن سازی فعال بدست آوردن ایمنی محافظت کننده و خاطره ایمنولوژیک است.

ایمن سازی غیر فعال به طور معمول برای افرادی که در معرض بوتولیسم، کزاز، دیفتیری، هپاتیت، سرخک و هاری هستند تجویز می شود. آنتی سرم تجویز شده به صورت غیر فعال همچنین به منظور حفاظت در برابر نیش مار یا حشرات به کار می رود. از آنجایی که ایمن سازی غیر فعال سیستم ایمنی را فعال نمی کند هیچ گونه خاطره ای در بدن ایجاد نکرده و حفاظت ایجاد شده گذرا است.

واکسن چیست؟

واکسن دارویی است که برای تحریک سیستم ایمنی و در نتیجه تولید پاسخ مناسب طراحی شده است. گاهی یک بار واکسیناسیون شخص را تا آخر عمر مصون نگه می دارد. بیماری های عفونی بزرگ ترین عامل مرگ و میر و ناتوانی بشر به خصوص در کشورهای فقیر و در حال توسعه است و عوامل عفونی نوظهور نوپدید بسیاری نیز در حال اضافه شدن به این فهرست است. به نحوی که از سال ۱۹۷۳ تا کنون بیش از ۲۹ عامل عفونی جدید و ۲۰ بیماری عفونی باز ظهور وجود داشته است. در عین حال تلاش جهت تهیه واکسن علیه بسیاری از عوامل عفونی با روش های متداول واکسن سازی سیر نزولی داشته است. سال هاست که واکسن جدیدی به این مجموعه اضافه نشده که نشاندهنده محدودیت توسعه واکسن های متداول است که شامل واکسن های کشته یا غیر فعال، واکسن های ضعیف شده توکسوئیدی که به واکسن های نسل اول موسوم هستند و همچنین واکسن های نسل دوم یا نوترکیب پروتئینی که با روش های مهندسی ژنتیک تهیه می شوند طیف گوناگونی از آنتی ژن ها برای تولید واکسن مورد استفاده قرار می گیرند. به طور کلی هر چه قدر آنتی ژن های بیشتری از میکروب در تولید استفاده شود بهتر است و ارگانیسم های زنده معمولا موثرتر از ارگانیسم های کشته شده می باشند. استثنائاتی در این موارد وجود دارد:

بیماری هایی که در آن ها توکسین مسوول ایجاد آسیب است واکسن می تواند فقط بر پایه توکسین باشد.

در ایمن سازی فعال سیستم ایمنی یک نقش فعال ایفا می کند. تکثیر سلول های B و T واکنش دهنده با آنتی ژن منجر به تشکیل سلول های خاطره ای می شود. هنگامی که ایمن سازی فعال با موفقیت انجام شود مواجهه بعدی با عامل بیماری زا موجب شکل گیری پاسخ ایمنی شدیدتری شده باعث حذف عامل بیماری زا و یا پیشگیری از بیماری در اثر محصولات آن خواهد شد. ایمن سازی فعال یا به صورت طبیعی با یک میکروارگانیسم یا به صورت مصنوعی با تجویز واکسن حاصل می شود (۲ و ۷).

انواع واکسن ها

علاوه بر واکسن های رایج کنونی که شامل ارگانیسم های زنده ضعیف شده، سلول های باکتریایی کشته شده، ذات ویروسی غیر فعال و قطعات پروتئینی یا کربوهیدراتی ارگانیسم هدف است، واکسن های نسل جدید نیز وجود دارند.

• واکسن بر پایه ارگانیسم کشته شده

این نوع واکسن با استفاده از کل پیکره پاتوژن کشته شده تولید می شود. اساس این نوع از واکسن بر پایه استفاده از تمامی آنتی ژن های یک پاتوژن برای ایجاد ایمنی کامل و فراگیر است. واکسن های کشته شده به تقویت کننده ها نیاز دارند. به دلیل وجود برخی آنتی ژن های مضر که باعث بروز بعضی عوارض جانبی می شوند امروزه تلاش های فراوانی برای جایگزینی این نوع از واکسن ها صورت گرفته است.

• واکسن بر پایه ارگانیسم زنده ضعیف شده

این گروه از واکسن ها با استفاده از تجدید کشت های مکرر و از دست دادن فاکتورهای پاتوژنیته بسیار ضعیف شده قادر به بیماریزایی نیستند، ولی هنوز برخی از آنتی ژن های ویروانت خود را دارند. در نتیجه پاتوژن توانایی القای پاسخ ایمنی را دارد، ولی توانایی تکثیر و بیماریزایی در میزبان را از دست داده است.

• واکسن بر پایه توکسوئید

در برخی بیماری ها مانند دیفتی و کزاز واکسن های توکسوئید کاربرد وسیعی دارند. واکسیناسیون با توکسوئید موجب تولید آنتی بادی علیه آن ها گردیده با اتصال به توکسین باعث خنثی سازی اثرات آن می شود. جهت تهیه این واکسن ها پس از استخراج توکسین تولید شده توسط باکتری، با استفاده از موادی همچون فرمالدئید ساختار

پروتئین دناتورده شده، خطر توکسیک آن از میان می رود. اما برخی مولکول های لازم برای ایجاد ایمنی پایدار را همچنان حفظ می کند و باعث تولید آنتی بادی های ایمنی زا می شود.

• واکسن های زیر واحد (Subunit)

اگر چه آنتی ژن های پروتئینی دارای خاصیت ایمنی زایی بالایی است اما در برخی باکتری ها نظیر نایسریا منتریتیدیس استرپتوکوک پنومونیه و هموفیلوس آنفلانزا بیماریزایی به واسطه کپسول های پلی ساکاریدی صورت می گیرد. اگر کپسول این باکتری ها تخلیص شده به عنوان واکسن مورد استفاده قرار گیرد ایمنی زایی کمی (به خصوص در کودکان زیر دو سال) ایجاد می کند. واکسن های کونژوگه واکسن های موثری در القای آنتی بادی علیه آنتی ژن های کربوهیدراتی است.

✓ واکسن بر پایه کپسول های پلی ساکاریدی باکتری ها:

بیماریزایی برخی از باکتری ها به خصوصیت ضد فاگوسیتی کپسول های پلی ساکاریدی آن ها بستگی دارد. پوشانده شدن سطح کپسول با آنتی بادی موجب افزایش توانایی ماکروفاژها و نوتروفیل ها در فاگوسیتوز چنین پاتوژن هایی می شود.

✓ واکسن بر پایه گلیکوپروتئین های ویروسی

این گروه از واکسن ها در واقع با عرصه مولکول های سطحی، آنتی بادی های محافظت کننده علیه پاتوژن تولید می شوند. واکسن های وسیعی بر پایه این روش طراحی شده اند. از آن جمله می توان به واکسن ضد آنفلانزا با استفاده از تخلیص مولکول های همگلوپروتئین سطحی ویروس های شایع در سطح جهان اشاره کرد. (۶ و ۷)

✓ واکسن های DNA

راهبرد تعریف شده در این نوع از واکسن ها استفاده از DNA پلاسمیدی کد کننده پروتئین های آنتی ژنی است که مستقیماً به داخل عضله گیرنده تزریق می شود. سلول های عضلانی DNA را برداشت کرده آنتی ژن پروتئینی کد شده توسط آن را بیان می کنند، که منجر به

انواع واکسن های نسل جدید

واکسن های نسل جدید را می توان بر اساس تکنیک های مختلف به کار رفته در آن ها به گروه های زیر طبقه بندی کرد: پروتئین های غیر فعال، واکسن های زنده با ژنوم حذف شده، واکسن های نو ترکیب، واکسن های DNA

پروتئین های غیر فعال شده

رایج ترین تکنیک های مولکولی مورد استفاده برای به دست آوردن مقادیر زیادی از پروتئین های آنتی ژنیک عبارتند از:

• تکنیک DNA نو ترکیب:

این تکنیک بر اساس تولید پروتئین ها از یک عامل عفونی بدون استفاده از میکرو ارگانیسم استوار است. با استفاده از روش های مهندسی ژنتیک، DNA بصورت قطعه قطعه در وکتور های متفاوت بیان می شود.

بنا بر این مقادیر زیادی از پروتئین ها (زیر واحد ها) تولید می شوند (گاهی بیش از یک پروتئین)، که می توان از آن به عنوان واکسن زیر واحد استفاده کرد. مراحل مختلف این روش عبارتند از:

هنگامی که پروتئین های مربوطه از یک عامل بیماری شناسایی و توالی یابی شد، قطعه DNA کد کننده این پروتئین ها جدا می شود و سپس به یک پلاسمید وارد می شود که به عنوان وکتور برای انتقال آن عمل می کند. سپس به یک وکتور بیان کننده وارد می شود. (نوع پلاسمید به وکتور بیان کننده بستگی دارد). برخی از این وکتور های بیان کننده، ژن های جدید را قبول می کنند و سپس پروتئین های جدید را تولید می کنند.

رایج ترین وکتور ها برای بیان، باکتری ها به خصوص E.coli، مخمر و baculovirus هستند. Baculovirus به طور گسترده برای تولید واکسن های

هر دو نوع پاسخ ایمنی همورال و سلولی می گردد. DNA مزبور در داخل کروموزومی قرار می گیرد و یا برای مدت طولانی به صورت فرم اپی زومی باقی می ماند. از مزایای این واکسن ها این است که پروتئین های کد شده در میزبان به شکل طبیعی خود بیان می شوند و هیچگونه داناتوره شدن و اصلاحی در آن وجود ندارد. بنابراین پاسخ ایمنی دقیقا علیه آنتی ژنی که توسط پاتوژن بیان می گردد ایجاد می شود.

✓ واکسن های نو ترکیب

با ابداع روش های مهندسی ژنتیک چهره جدیدی از علوم زیستی پدیدار گشت که در واقع رویکرد جدیدی به دانسته های قدیم بشر بود. دسترسی به این فن آوری جدید سبب پیدایش حوزه نوینی در تولید مواد بیولوژیک از جمله واکسن های نو ترکیب شد. در این شیوه دیگر لازم نیست کل پیکره پاتوژن برای تولید واکسن مورد استفاده قرار گیرد، بلکه از یک ژن و یا فرآورده های آن برای تولید واکسن بهره گرفته می شود.

برای این منظور راهبرد های متفاوتی وجود دارد:

- استفاده از یک ناقل مهندسی شده (مانند ویروس واکسینیا) که یک آنتی ژن مطلوب را به عنوان واکسن بیان می کند.
- استفاده از ناقل مهندسی شده (مانند مخمر یا باکتری) که برای بیان یک آنتی ژن ساخته شده است، به گونه ای که ناقل رشد می کند و آنتی ژن تولید می نماید که این آنتی ژن پس از خالص سازی به عنوان یک نوع از واکسن های زیر واحد تزریق می شود.
- با ایجاد نوعی جهش در اثر حذف بخشی از DNA یک عامل (که برگشت پذیر هم نباشد) می توان نوعی واکسن زنده ضعیف شده ایجاد کرد.
- انواعی از واکسن های زنده ضعیف شده را می توان توسط بازآرایی ژن های سویه های بیماریزا و غیر بیماریزا تولید کرد.
- در راهبردهای جدیدتر ژن های کد کننده آنتی ژن ها را به گیاهان منتقل می کنند که در اثر آن میوه هایی حاوی واکسن های مورد نظر تولید خواهد شد. این واکسن ها خوراکی بوده تنها در مرحله آزمایشی تولید شده اند (۳، ۴، ۵، ۶، ۸، ۹، ۱۰ و ۱۲).



زیر واحد استفاده می شوند و این امر به واسطه قابلیت بالای آن ها در بیان ژن است. Baculovirus یک ویروس حشرات است که پروموتور آن ژن پلی هیدرین است. این ژن بیش از ۶۰٪ کل پروتئین های ویروس را کد می کند و می تواند به وسیله ژن خارجی همانند سازی شود (۳، ۶، ۹ و ۱۲).

• تولید پروتئین های سنتتیک:

زمانی که اپی توپ ها یا شاخص های آنتی ژنیک مانند VP-۱ از FMD که بین آمینو اسید های ۱۴۰ و ۱۶۰ واقع شده اند، در ساختار کمپلکس پروتئین شناسایی شد سنتز شیمیایی آن ها و بنا بر این تولید یک پپتید سنتتیک با ژن یکسان با آنتی ژن ویروسی امکان پذیر می باشد که آن را واکسن سنتتیک می خوانند.

اولین واکسن زیر واحدی علیه ویروس دست، پا و دهان (FMDV) با استفاده از روش DNA نو ترکیب حاصل شد. ژن VP-۱ پس از کلون در E.coli بیان شد و مقادیر زیادی از VP-۱ تولید شد. اما پاسخ ایمنی ایجاد شده از این

واکسن بسیار کمتر از واکسن های غیر فعال شده سنتی بود. برای ایجاد پاسخی مانند واکسن های سنتی حدود ۱۰۰۰ برابر VP-۱ مورد نیاز بود. به نظر می رسد علت این نقص محافظتی ایمنی مربوط به این باشد که اپی توپ های قرار گرفته بین آمینو اسید های ۱۴۰ و ۱۶۰ بطور موثر توسط لئوسیت B شناسایی می شود اما نمی توانند توسط لئوسیت T شناسایی شوند. در حال حاضر شناسایی اپی توپ هایی که قادر به تحریک لئوسیت T باشند در دست ساخت است تا در واکسن های آینده ارائه شود (۶).

واکسن های زنده با ژن حذف شده

یکی از کاربرد های مهندسی ژنتیک حذف ژن های بیان کننده پروتئین هایی است که مربوط به ویرولانسی است. بنا بر این امکان را به وجود می آورد که سویه های تخفیف

حدت یافته تری در دسترس باشد. همچنین امکان این هم وجود دارد که ژن های مختلف از میکرو ارگانیسم های متفاوت ترکیب شوند و در یکی از آن ها قرار گیرند که به عنوان یک حامل عمل کنند. این ها واکسن های نسل جدید است. با توسعه زیست شناسی مولکولی، آگاهی بیشتری از ژن های متفاوت و پروتئین هایی که درون ارگانیسم کد می شوند حاصل شده است. بنا بر این ساختار ژنومیک برخی میکرو ارگانیسم ها (از جمله ویروس بیماری اوژسکی) اصلاح شد. ژن هایی که عامل ویرولانسی را کد می کنند حذف شدند و بنا بر این سویه های تخفیف حدت یافته که ایمن و پایدار هستند به وجود آمده است (۴ و ۱۰).

واکسن های نو ترکیب زنده

اساس کار واکسن های نو ترکیب زنده استفاده از میکرو ارگانیسم ها می است که به عنوان وکتور برای بیان ژن های موجودات زنده دیگر عمل می کند. ژن های نو ترکیب جدید می تواند به عنوان واکسنی برای هر دو ارگانیسم استفاده شود. میکرو ارگانیسمی که بیشتر به عنوان وکتور یا ناقل انتخاب می شود ویروس است. زیرا ویروس ها ژنوم بزرگی دارند که ژنوم آن ها بهتر شناخته شده است و ژن های خارجی می توانند بدون اختلال در مکانیسم همانند سازی به آن وارد شوند. یک واکسن زنده نو ترکیب علیه بیماری هاری با وارد ساختن ژن سازنده پروتئین G ویروس هاری به ویروس واکسن حاصل شد. این واکسن مخصوص گونه ای نیست و بنا بر این می تواند در هر جانوری ایمن ایجاد می کند. یکی از واکسن هایی که اخیراً توسط تکنولوژی نو ترکیب تولید شده است، علیه myxomatosis و بیماری هموراژیک خرگوش است. امکان استفاده از پارو ویروس ها به دلیل این که بیماری زا نیستند و می توانند در سطح وسیعی در سلول همانند سازی کرده و بیان شوند و همچنین می توانند پاسخ ایمنی هومورال و سلولی بسیار مناسبی را حتی در سطح موکوزی القا کنند، به عنوان وکتور وجود دارد. در وکتور های باکتریایی هم یکی از رایج ترین نوع آن ها گونه تخفیف حدت یافته سالمونلا است که ایمنی خوبی را حتی در سطح موکوزی انتریک القا می کند (۵، ۹، و ۱۳).

