کاربرد بیوتکنولوژی در توسعه واکسن های جدید

نسیم حاجی قهرمانی[1]

۱- گروه بیوتکنولوژی داروئی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، ایران.

n.gh5457@yahoo.com

خلاصه

واکسن یک ماده بیولوژیکی است که سیستم ایمنی بدن میزبان را با وارد کردن یک ارگانیسم پاتوژن به بدن سالم تحریک می کند.از واکسیناسیون، به کمک تجویز یک ماده آنتی ژنیک (واکسن)، به عنوان موثرترین روش برای پیشگیری و کنترل بیماری یاد می شود. یک واکسن معمولاً حاوی عاملی است که شبیه یک پاتوژن بیماریزا ایجاد کننده بیماری است و اغلب از ارگانیسم های غیرفعال شده، ارگانیسم های ضعیف شده زنده، سموم آنها یا بخشی از آنتی ژن های سطحی آنها (زیر واحد) ساخته می شود. هنگامی که یک موجود زنده (میزبان) واکسینه شد، ایمن می‌شود، زیرا حاوی جمعیت‌هایی از سلول‌های حامل مولکول‌ها بر روی سطوح خود است که مولکول‌های آنتی ژن خاصی را که توسط یک عامل عفونی یا بخشی از آن تولید می‌شود، تشخیص می‌دهند. با این حال، ابزارهای بیوتکنولوژیک و ژنومیک مدرن، عصر جدیدی را برای توسعه واکسن‌های جدید باز کرده‌اند و بسیاری از محصولات با موفقیت در سراسر جهان بازاریابی می‌شوند. پیشرفت‌های پیش‌بینی‌شده در زیست‌شناسی سلولی، ایمونولوژی، ژنتیک مولکولی، ژنومیک و ایمنی سلولی، تولید واکسن‌های ارزان، ایمن و مؤثر را تا حد زیادی تسریع کرده و بیوتکنولوژی انقلابی در حوزه زیست پزشکی ایجاد کرده است. واکسن های جدید که از نوآوری های بیوتکنولوژیکی استفاده می کنند به ما کمک می کنند تا راه پیشگیری از بیماری را تغییر دهیم. پرواضح است که کاربرد بالینی واکسن ها همراه با توسعه بیوتکنولوژی متنوع خواهد شد. واکسن های دی اکسی ریبونوکلئیک اسید اساساً DNA مهندسی شده ژنتیکی هستند که وقتی تزریق می شوند آنتی ژن تولید می کنند و پاسخ ایمنی قوی را القا می کنند. واکسن های (mRNA) ، واکسن شناسی معکوس و پلت فرم های ژنتیک معکوس در توسعه انواع واکسن ها کاربرد و نتایج امیدوارکننده ای را نشان می دهند. بیوتکنولوژی بستر واکسیناسیون مدرن و بیشترین امکان را برای تلاش در تحقیقات برای یافتن درمان بیماری ها برای بهبود نوع بشر فراهم کرده است. در جامعه مدرن، شیوع بسیاری از بیماری های عفونی از طریق واکسیناسیون کاهش یافته است. متد های جدید بیوتکنولوژی ممکن است نه تنها به درک متقابل از واکسن‌هایی که در القای محافظت در برابر بیماری‌های عفونی حیاتی هستند، بلکه به تولید واکسن‌های درمانی که برای همه بیماری‌ها از جمله بیماری‌های عفونی و غیرعفونی مؤثر هستند، منجر شود.

کلمات کلیدی: واکسن، بیوتکنولوژی، نوترکیب، مهندسی ژنتیک ، پلت فرم

مقدمه

واکسن عبارت از یک نوع یک آماده سازی آنتی ژنی است که با هدف تحریک مکانیسم های دفاعی خاص گیرنده تجویز می شود و در ارتباط با پاتوژن ها یا عوامل سمی داده شده به گیرنده است. برخی از واکسن ها به صورت خوراکی (مانند ماکسن سابین) و برخی دیگر به صورت موضعی (مانند واکسن سالک) تجویز می شوند(۱).

قابل ذکر است که فناوری واکسیناسیون قبل از درک کاملی از هر کدام از علوم پایه و اساسی به طور قابل توجهی توسط جامعه بشری مورد استفاده قرار گرفت. در اواخر قرن نوزدهم، مشاهدات مبنی بر اینکه افرادی که آلوده شده بودند یا در معرض یک عامل بیماری قرار گرفته بودند، متعاقباً در برابر آن مصونیت می یافتند، از طریق انجام آزمایش های دقیق گسترش یافت. در نهایت مجموعه پاسخ ها به یک مهاجم به عنوان پاسخ ایمنی شناخته شد. این واقعیت که پاسخ ایمنی در هنگام عفونت مجدد سریعتر و قوی تر از عفونت اول است، به این معنی که موجود زنده "به یاد می آورد" که زمانی آلوده شده است و به یاد می آورد که چگونه با آن مقابله کند، به حافظه ایمونولوژیک معروف شد. سیستمی که در بدن مسئول پاسخ در برابر عفونت شد؛ به نام سیستم ایمنی شناخته شد .انواع مختلف گلبول های سفید این رفتار پیچیده را تنظیم و اجرا می کنند و آزادانه در خون گردش می کنند که از این طریق دسترسی به آنها نسبتاً آسان است. به همین دلیل و دلایل دیگر، پیشرفت در درک پاسخ ایمنی در قرن بیستم خیره کننده بود. افزایش تصاعدی دانش علمی در روش های پیچیده بهره برداری از سیستم ایمنی برای دستیابی به اهداف خاص انجام گرفته است (۵و۱).

با توجه به مطالب ذکر شده، واکسیناسیون، ایمن سازی تعمدی موجود زنده در برابر عفونت توسط یک عامل بیماری است. همچنین می توان گفت که واکسیناسیون به معنای ایمن سازی فرد در برابر هر عاملی است که قادر به تحریک پاسخ ایمنی می باشد. عامل تحریک کننده پاسخ می تواند یک ارگانیسم عفونی باشد، اما همچنین می تواند یک مولکول با اندازه متوسط یا بخشی از یک پروتئین از بدن خود فرد ، به عنوان مثال، تحریک پاسخ ایمنی به یک تومور باشد. پیشرفت‌های اخیر در زیست‌شناسی سلولی، ایمونولوژی، ژنتیک مولکولی، ژنومیک و ایمنی سلولی، تولید واکسن‌های ارزان، ایمن و مؤثر را تا حد زیادی تسریع کرده است .واکسن ها سیستم ایمنی را برای شناسایی و حمله مهاجمان یا آنتی ژن ها آماده می کنند. هنگامی که یک موجود زنده واکسینه شد، ایمن می‌شود، زیرا حاوی جمعیت‌هایی از سلول‌های حامل مولکول‌ها بر روی سطوح خود است که مولکول‌های آنتی ژن خاصی را که توسط یک عامل عفونی یا بخشی از آن تولید می‌شود، تشخیص می‌دهند. آنتی ژن ها اغلب، اما نه همیشه، پروتئین هایی هستند که توسط ژنوم عامل عفونی کدگذاری می شوند. آنها همچنین می توانند مولکول های دیگری مانند کربوهیدرات های پیچیده باشند (۳).

به طور کلی می توان بیان داشت که واکسن ها در چهار دسته زیر طبقه بندی می شوند:

الف- واکسن های غیر فعال مانند: واکسن های تهیه شده علیه بیماری تیفوئید و کلرا

ب- واکسن های تخفیف حدت یافته که شامل پاتوژن های زنده اما ضعیف شده از نظر بیماریزایی هستند، مانند: واکسن های تهیه شده علیع تب زرد و توبرکلوزیز.

ج- توکسوئیدها

د- واکسن هایی که شامل محلول یا سوسپانسیون عصاره های آنتی ژنیک پاتوژن های خاص هستند، مانند: واکسنی که شامل ماده پلی ساکاریدی کپسول میکروب استافیلوکوکوس نومونیا است (۴ و۳).

سیستم ایمنی

سیستم ایمنی بدن به دو بخش دسته بندی می‌شود، دسته اول، که از آنتی‌بادی‌ها برای شناسایی و کمک به نابودی ارگانیسم های مهاجم استفاده می‌کند که همچنین به نام سلول های B ، ایمنی هومورال، و ایمنی سرمی نیز نامیده می‌شود و دسته دوم که از سلول‌ها ی به نام سلول T استفاده می‌کند و ایمنی مبتنی بر سلول نیز گفته می شود. یک ارگانیسم مهاجم، مانند باکتری یا یک ویروس، در خون یا در سلول های خونی تکثیر می یابد. ارگانیسم مهاجم از مولکول ها، لیپیدها، اسیدهای نوکلئیک به عنوان مثال، DNA و پروتئین ها تشکیل شده است. به این مولکول‌ها و بخش‌هایی از مولکول‌ها که توسط سیستم ایمنی قابل تشخیص هستند، آنتی‌ژن گفته می‌شود(۵و۱).

دسته سلول های B

برخی از ارگانیسم های مهاجم در خون و لنف در گردش هستند. در طحال، آنتی‌ژن‌های برخی از ویروس‌ها با آنتی‌بادی‌های روی سطح سلول‌های B خاص مطابقت دارند (توسط آن‌ها شناسایی می‌شوند). هنگامی که سلول های حامل این آنتی بادی ها شروع به تقسیم می کنند، مجموعه کلونی از سلول ها را ایجاد می کنند که از سلول بنیانگذاری که آنتی ژن را تشخیص می دهد به ارث رسیده اند(انتخاب کلونال). بسیاری از این سلول‌های جدید شروع به ساخت آنتی‌بادی‌های جهش‌یافته می‌کنند که برخی از آن‌ها محکم‌تر به آنتی‌ژن متصل می‌شوند. وقتی که آنتی ژن ها ایجاد می شوند این سلول ها بیشتر تکثیر می شوند. بنابراین، هر چه آنتی ژن بیشتری در محیط وجود داشته باشد، سلول های بیشتری آنتی بادی می سازند که به شدت به آن متصل می شود. ، سلول‌هایی که آنتی‌بادی‌هایی با اتصالی محکم را بر روی سطوح خود حمل می‌کنند، دوباره بعداً خود را بازسازی می‌کنند و بدین ترتیب آنتی‌بادی‌ها در خون و لنف ترشح می شوند .اگر ارگانیسم مهاجم یک ویروس باشد، آنتی‌بادی‌های در گردش خون و لنف، با اتصال به ویروس مهاجم و تبدیل آن به کمپلکس‌های بزرگ (کمپلکس‌های ایمنی) آن را از خون پاک کرده و نابود می‌کنند. اگر ارگانیسم مهاجم یک باکتری باشد، یکی از راه های مقابله و دفاع این است که تشکیل کمپلکس می‌تواند اتفاق بیفتد، اما، علاوه بر این، اتصال آنتی‌بادی به باکتری بزرگ هدف، باعث ایجاد یک سری رویدادهای پیچیده می‌شود که همگی

ناشی از عملکرد پروتئین‌های آنتی بادی بر روی پروتئین‌های باکتری است (آبشار کمپلمان). فراخوانی آبشار کمپلمان منجر به سوراخ شدن باکتری می شود که از این طریق با نشت یون ها به بیرون و یا داخل سبب از بین رفتن باکتری می شود. پس از پایان عفونت، جمعیت کوچکی از سلول‌های B خود را مجدداً بازسازی می‌کنند تا آنتی‌بادی‌هایی را که بهترین عملکرد را داشتند، روی سطح خودشان بیان کنند. اگر مهاجم دوباره به بدن برگردد، این سلول ها (سلول های حافظه) بلافاصله تکثیر می شوند. بنابراین، در صورت بروز تهاجم دوم، فرآیند از نو شروع نمی شود، بلکه از قسمت پایان سیکل شروع می شود(۳و۲).

دسته سلول های T

برخی از ذرات باکتریایی و ویروسی مهاجم توسط سلول های ارائه دهنده آنتی ژن (APCs) مانند ماکروفاژها و سلول های دندریتیک بلعیده می شوند که به نوبه خود پروتئین های ویروسی را اصطلاحاً جویده و تکه هایی از آنها را روی سطوح خود نشان می دهند. سلول های APC در برخورد با سلول های دیگر، از جمله یک نوع از سلول هایT ، به نام T-helpers نامیده می شوند که در واقع سلول های Ths از زیر کلاسTh1 هستند. بنابراین سلول های Th1 برخورد می کنند. برخی از سلول های Th1 روی سطوح خود مولکول هایی دارند که به صورت اتفاقی می توانند به یک قطعه پروتئین جویده شده ویروسی دیگر (آنتی ژن) متصل شوند. سلول های helper پروتئین‌های محلول (مانند اینترلوکین ۲ یا IL-2) می‌سازند که دسته اصلی دیگر سلول‌هایT ، به نام سلول های killers (Tk) را که به عنوان سلول‌های T سیتوتوکسیک (Tc) شناخته می‌شوند، تحریک می‌کنند تا تقسیم شوند. اگر سلولی به وسیله ویروسی آلوده شود، برخی از پروتئین هایی که می سازد توسط ویروس کدگذاری می شود و سلول تکه‌هایی از این پروتئین‌های ویروسی را نمایش می‌دهد (همانطور که تکه‌هایی از پروتئین‌های خود را نشان می‌دهد) که در شکافی روی نوع خاصی از مولکول به نام HLA کلاس I قرار دارند. سلول‌های *killers* (Tk) روی سطوح خود مولکول‌هایی به نام رسپتور سلول T (TCRs) دارند. گیرنده‌های T-CELL در سلول‌های killer مختلف به شکل‌های متفاوتی هستند و برخی از سلول‌های killer گیرنده‌های T-CELL دارند که مجموعه بین HLA کلاس I و پروتئین‌های ویروسی موجود در سطح سلول آلوده به ویروس را شناسایی کرده و به آن متصل می‌شوند. هنگامی که یک Tk به یک سلول متصل می شود، گفته می شود که آنتی ژن فعال شده است. در حضور IL-2 ناشی از سلول هایTh1 ، این سلول های Tk فعال شده به وسیله آنتی ژن تکثیر می شوند و به killer های فعال تبدیل می شوند(۳و۱،۲).

هنگامی که یک killer فعال به سلول خارجی برخورد می کند (که به کمک HLA روی سطح خود آن را تشخیص داده است) به آن متصل می شود و آن را سوراخ می کند و در نهایت آن را می کشد. وقتی که پاسخ ایمنی به خوبی پیش می رود، سلول killer می تواند سلول آلوده به ویروس را شناسایی کرده و قبل از تولید ویروس های نسل دوم یا نتاج ، آن را از بین ببرد.

سلول های Tks فعال شده با آنتی ژن تمایل به ماندگاری دارند. در هنگام بروز عفونت مجدد، در حضورIL-2 ، آنها دوباره تکثیر می شوند و پاسخ در پایان این مرحله از فرآیند افزایش می یابد. پس از بنابر این در واکسیناسیون موجودی که واکسینه شده است گفته می شود که مصون است. یعنی به راحتی توسط عامل بیماری قابل عفونت مجدد نیست. مصونیت به این معنی است که در حال حاضر شامل جمعیت هایی از سلول ها است که مولکول هایی را روی سطوح خود حمل می کنند که مولکول های خاصی (آنتی ژن) را که توسط عامل عفونی ساخته شده

و بخشی از آن هستند و توسط سیستم ایمنی تشخیص داده می شوند، تشخیص می دهند. به این معنا که آنتی ژن ها به صورت عملیاتی به عنوان مولکول ها یا بخش هایی از مولکول ها تعریف می شوند که سیستم ایمنی به آنها پاسخ می دهد. آنتی ژن ها اغلب پروتئین هایی هستند که توسط ژنوم عامل عفونی کدگذاری می شوند. آنها همچنین می توانند مولکول های دیگری مانند کربوهیدرات های پیچیده باشند. با توجه به این مطلب، کاملاً مناسب است که پاسخ ایمنی را به عنوان یک مکانیسم دفاعی پیچیده شناسایی دوست یا دشمن (IFF) در نظر بگیریم. از منظر این دیدگاه، سیستم ایمنی پارادایم یک شبکه توزیع شده را نشان می دهد که می تواند یک کار پیچیده (شناخت یک مزاحم، تصمیم گیری، اجرا) را انجام دهد. پاسخ قوی و به صورت افزایشی (فزاینده) است .ارتباطات بین اجزای سیستم ایمنی از دو نوع مختلف هستند: اول لمس سلول به سلول، که می تواند تکه های مولکول را منتقل کند و دوم ترشح پروتئین ها (حدود ۱۰۰ پروتئین مختلف) که البته در صورتی که سلول گیرنده، گیرنده مناسبی داشته باشد و غلظت پروتئین ترشح شده به اندازه کافی بالا باشد، توسط سلول ها دریافت می شود. اگرچه سلول های موضعی ممکن است بیشتر تحت تأثیر قرار گیرند، ارتباط از نظر فضایی غیر جهت دار است. یعنی اجزای سیستم در هیچ جهت یا رابطه ای مشخص یا ثابت با یکدیگر وجود ندارند(۳و ۲،۱).

کاربرد واکسن ها

پر واضح است که استفاده از واکسن ها جهت پیشگیری از بیماری های مهلک متعدد ، امری بسیار ضروری و حیاتی می باشد. تولید و توسعه چنین واکسن هایی ، بخش مهمی از عملکرد و تجهیزات کارخانجات صنایع داروسازی را تشکیل می دهد. واکسن ها یا به وسیله سویه های جهش یافته پاتوژن ها یا با تضعیف یا غیرفعال کردن پاتوژن های بدخیم بدون حذف آنتی ژن های لازم برای برانگیختن پاسخ ایمنی تولید می شوند.

جهت تولید واکسن علیه بیماری های ویروسی، سویه هایی از ویروس اغلب با استفاده از تخم مرغ های جنین دار کشت داده می شوند. به افرادی که به تخم مرغ آلرژی دارند نمی توان چنین واکسن هایی را دریافت کرد. واکسن های ویروسی به وسیله کشت بافتی نیز امکان تولید دارند. به عنوان مثال: واکسن قدیمی هاری که در تخم اردک جنین دار تولید می شود از عوارضش می توان به دردناک بودن آن اشاره داشت. بنابرین تولید این واکسن در کشت بافت فیبروبلاست انسانی جایگزین شده که اثرات و عوارض جانبی به مراتب کمتری را دارد. تولید واکسن به کمک باکتری ها، قارچ ها و تک یاخته ها به طورکلی مشکلاتی در ایجاد پاسخ های آلرژیک دارد. کلیه واکسن ها قبل از استفاده و تجویز باید آزمایش و استاندارد سازی شوند. اکثر واکسن‌های مجاز برای انسان و حیوانات که در حال حاضر مورد استفاده قرار می‌گیرند، با روش‌های مرسوم و با دستکاری ژن‌های باکتری‌های عامل بیماری و استفاده از ژن‌های بازسازی‌شده برای ساخت آنتی‌بادی‌ها تولید می‌شوند. راهکار دیگر شبیه سازی ژن پروتئین پوششی (آنتی ژن) ویروس ها در باکتری ها و تهیه واکسن از باکتری ها است. این روش مخاطرات کمتری نسبت به رشد ویروس کامل در آزمایشگاه دارد. برخی از ویروس ها مانند ویروس آبله و ویروس ماربورگ جهت تکثیر و رشد در محیط آزمایشگاهی بسیار خطرناک هستند. این ها بیشتر شامل واکسن های کشته و یا واکسن های تخفیف حدت یافته هستند. در حال حاضر قسمت بزرگی از واکسن ها از واریته های کشته شده ویروس ها تهیه می شوند. قابل ذکر است که استفاده از روش های بیوتکنولوژیک مانند تهیه واکسن های mRNA و دی اکسی ریبونوکلئیک یا بهره مندی از پلت فرم های معکوس در سالیان اخیر گسترش فراوان یافته است.

یکی از مهمترین مزایای واکسن های کشته این است که آن ها در شرایط محیطی متفاوت، پایدار هستند بنابر این نیازی به نگهداری این نوع واکسن ها تحت شرایط زنجیره سرما جهت حفظ اثر پذیری واکسن نیست. در برخی از بیماری ها با شرایط خاص مانند ویروس هاری، کلنیسین ها تمایل به استفاده از واکسن زنده ندارند، به دلیل ترس از اینکه ممکن است واکسن را به خود تزریق کنند و ممکن است برخی عوارض جانبی داشته باشند. اگرچه احتمال ذکر شده بسیار بعید است، اما آسیب روانی ناشی از تزریق ویروسی مانند هاری به اندازه کافی زیاد است که سبب شود برخی از پزشکان از استفاده از واکسن های ویروس زنده ممانعت و دوری نمایند.

از معایب واکسن های کشته این است که آن ها نمی توانند در میزبان تکثیر شوند و بنابراین حجم زیادی از آنتی ژن برای تزریق مورد نیاز است تا القاء ایمنی مناسب امکان پذیر باشد. از آنجائی که این نوع از واکسن ها در بافت خارجی تولید می شوند، امکان افزایش واکنش ازدیاد حساسیت در مقابل پروتئین های خارجی وجود دارد. این نوع از واکسن ها چون کشته شده هستند، به طریقه عضلانی تزریق می شوند. مشکل دیگر این است که تاثیر واکسن های کشته در مقابل ویروس های سیستمیک نسبت به ویروس هایی که در مخاطات به صورت موضعی گسترش می یابند، بیشتر است. این مشکل سبب شده که تقاضا برای کاربرد واکسن های تخفیف حدت یافته توسعه یافته است.

از مزایای اصلی کاربرد واکسن های تخفیف حدت یافته این است که امکان تکثیر این نوع از ارگانیسم ها بعد از تزریق در بدن میزبان وجود دارد. از آنجایی که نحوه عملکرد این نوع از واکسن ها بسیار شبیه به حالت بروز عفونت های طبیعی در بدن است و از اینرو میزان بروز ایمنی سیستمیک و موضعی بعد از تجویز واکسن های تخفیف حدت یافته در یک طیف گسترده تر مشاهده می شود. بر این اساس مدت زمان برخورداری میزبان از یک تیتر ایمنی مناسب در استفاده از واکسن های تخفیف حدت یافته نسبت به واکسن های کشته طولانی تر است. از آنجایی که ویروس در میزبان تکثیر می‌شود و مقادیر زیادی پروتئین تولید می‌کند که میزبان به آنها پاسخ می‌دهد، از اینرو احتمال تزریق پروتئین‌های خارجی به طور چشمگیری با واکسن‌های ویروس ضعیف شده کاهش می‌یابد (۵و۳،۱).

از آنجایی که واکسن های تخفیف حدت یافته از طریق پاساژ در محیط کشت تولید می شوند، در القای جهش با یک عامل خاص و در نتیجه کاهش حدت، ممکن است پاساژ در میزبان طبیعی منجر به بازگشت به بیماریزایی و شیوع مجدد شود (مانند: ویروس تخفیف حدت یافته پولیو). در مورد پلیو، بازگشت مجدد می تواند در عرض چند روز پس از ایمن سازی خوراکی اتفاق بیفتد.

تداخل نیز یک مشکل بالقوه است. هنگامی که ویروس ها در محیط کشت رشد می کنند، احتمال وجود ویروس های آلوده کننده دیگر در آن محیط وجود دارد. به عنوان مثال وجود ویروس BVD در واکسن های ویروسی که برای ایمن سازی گاو رشد می کنند بسیار رایج است . چنین تداخلی ممکن است منجر به کاهش تکثیر واکسن ویروس ضعیف شده و در نتیجه کاهش ایمنی شود. از طرف دیگر واکسن های تخفیف حدت یافته زنده به تغییرات شرایط محیطی حساس هستند و امکان دارد که در نتیجه این تغییرا ت قدرت اثرگذاریشان کاهش یابد. زمان تجویز واکسن های تخفیف حدت یافته مهم است که سبب بروز عفونت و یا حتی سقط جنین در تزریق در زمان ها و حالت های غیر مناسب برای انسان یا حیوان نشوند.

واکسن های ویروسی کشته و ضعیف شده بیماری های ویروسی (به استثنای آبله) را به طور کامل از بین نمی برند. ما هنوز نیاز به تولید واکسن های بهتری داریم که ممکن است برای استفاده در انسان و علم پزشکی مؤثرتر و ایمن تر باشند. **همچنین** تعدادی ویروس وجود دارد که به دلیل ناتوانی در رشد ویروس در محیط کشت یا سایر محیط های کشت مقرون به صرفه، واکسن برای آنها نداریم. برخی از ویروس ها ممکن است ماهیت سرکوبگر داشته باشند یا اینکه از طریق پاساژ تخفیف حدت پیدا کنند؛ غیرممکن است. به منظور تولید واکسن علیه ویروس های نامتعارف ، نیاز به کنترل بیش از حد آزمایشگاهی یا محدود کردن استفاده و کاربرد چنین واکسن هایی است. برخی از فناوری‌های جدیدتر بیوتکنولوژیک می‌توانند تا حد زیادی برخی از این محدودیت‌ها را از بین ببرند(۳و۱،۲).

تکنولوژی های جدید

فناوری‌های جدیدتری که در دسترس هستند و در حال حاضر برای تولید واکسن‌های ویروس جدید استفاده می‌شوند در این مطالعه آورده شده‌اند. این فناوری‌ها بر اساس رویکردهای کلاسیک (واکسن‌های هترولوگ، حساس به دما یا سازگار با سرما) هستند. این فناوری‌ها بر اساس توانایی دستکاری مواد ژنتیکی ویروس ها به گونه ای که میزان شیوع ویروس های خاصی را از طریق روش ها و متدهای اختصاصی کاهش دهند یا بتوانند پروتئین های محافظ خاصی را شناسایی کرده و آنها را در یک میزبان خارجی بیان کنند؛ تعبیه شده اند(۵ و ۴ ،۱).

واکسن های نو ترکیب

پس از کشف شبیه سازی ژن، افق های جدیدی در زمینه درمان بازشده است. کلونینگ پروتئین(قطعه) آنتی ژنیک یا ساب یونیت آن و کلون آن در حیوان یا سیستم بیان دیگر برای رونویسی یک متد و تکنیک مفید است. پروتئین بیان شده، خالص سازی شده و در بدن برای القای سیستم ایمنی تجویز می شود. آنتی ژن سطحی نوترکیب هپاتیت B (HBsAg) اولین واکسن نوترکیبی بود که با استفاده از تکنیک های شبیه سازی ساخته شد. آنتی ژن سطحی نوترکیب هپاتیت B (HBsAg) از سرم ناقل HBV آلوده ابتدا خالص سازی شد و سپس در ساکارومایسس سرویزیه کلون و بیان شد. ساب تایپ HBsAg adw نیز بیان و از کشت مخمر خالص سازی شد. قابل ذکر است که حیوانات واکسینه شده توسط HBV adw و زیرگروه ady (میمون ها، شامپزه ها و موش ها) پس از واکسیناسیون از بیماری محافظت شدند. ویروس پاپیلومای انسانی یک ویروس DNA دار و مسئول ایجاد عفونت های پوستی، زگیل و سایر بیماری های مقاربتی است. پروتئین های پوششی E6 و E7 پروتئین انکوژنیک اصلی هستند که سبب ایجاد نئوپلازی سنگفرشی دهانه رحم می شوند. واکسن HPV نیز یک ساب یونیت است که از ذرات ویروس مانند (VLPs) تشکیل شده که در سیستم بیان ویروس Baculola بیان شده است. ذرات VLPs در برابر HPV-16 و HPV-18 که عمدتاً مسئول ایجاد سرطان دهانه رحم در زنان هستند، ایمنی ایجاد می کنند. نایسریا منتژیتیدیس یک باکتری گرم منفی میله ای شکل است که باعث منتژیت، منتژوکوکسمی و سپسیس می شود.این باکتری بر روی سطح خود اندامک نازکی به نام پیلی دارد که برای اتصال به سلول میزبان همراه با سایر عوامل بیماریزا استفاده می شود. به طور کلی واکسن منتژیت به دو دسته طبقه‌بندی می‌شود، یکی واکسن کونژوگه حاوی پلی‌ساکارید از سروتیپ‌های W ، C، Aو Y و دیگری یک واکسن نوترکیب است که فقط در برابر سروتیپ B ایمنی ایجاد می کند. واکسن نوترکیب از چهار پروتئین A، پروتئین اتصال دهنده فاکتور(fHbp) H ، پروتئین

(NHBA)و پروتئین اتصالی A نایسریا (NadA) تشکیل شده است که در برابر سروتیپ BIt ایمنی ایجاد می کنند و یک تکنیک مفید با استفاده از شبیه سازی آنتی ژن است (۸ و ۷،۶).

واکسن های اسید دی اکسی ریبونوکلئیک

واکسن های دی اکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) اساساً DNA مهندسی شده ژنتیکی هستند که وقتی تزریق می شوند آنتی ژن تولید می کنند و پاسخ ایمنی قوی را القا می کنند .ژن مسئول پاسخ ایمنی شناسایی، کلون شده و سپس با تزریق مستقیم آن در میزبان بیان می شود . واکسن های DNA در مقایسه با واکسن های زنده ضعیف شده یا کشته شده معمولی، پتانسیل القای پاسخ ایمنی بالاتری را دارند . در سال ۱۹۹۰ واکسن‌های DNA برای اولین بار با تزریق DNA پلاسمید در عضله یا پوست و القای پاسخ ایمنی علیه ویروسی با آنتی‌ژن‌های غیر ویروسی ابداع شدند. تصور می‌شود واکسن‌های DNA آینده بسیار امیدوارکننده‌ای داشته باشند؛ برخی از واکسن‌های علیه ویروس-Covid 19 و واکسن های حیوانی مانند ملانوم سگ و واکسن ویروس نیل غربی در اسب‌ها از این نوع هستند (۱۱ و۶ ، ۱).

واکسینولوژی معکوس

روشی جدید در مبارزه علیه ویروس ها است که نقطه اوج بیوانفورماتیک، ژنومیک و پروتئومیکس برای شناسایی ژن های جدید در پاتوژن می باشد و می تواند پاسخ ایمنی را برانگیزد. این روش اولین بار برای ساخت واکسن علیه مننگوکوک سروتیپ B (MenB) ابداع شد. به عبارت بهتر تلاش های اولیه برای واکسینولوژی معکوس با توسعه واکسن MenB آغاز شد. مننگوکوک سروتیپ B (MenB) بیش از ۵۰٪ از مننژیت مننگوکوکی را ایجاد می کند و به دلیل ساختار استثنایی آن در آن زمان هیچ واکسنی در دسترس نبود. در سروتیپ MenB پلی ساکارید باکتریایی مشابه آنتی ژن انسانی است، اما پروتئین سطحی MenB بسیار متفاوت است، بنابراین طراحی واکسن برای این مورد بسیار دشوار بود. به منظور دستیابی به واکسن مناسب ۶۰۰ آنتی ژن ممکن غربالگری و در E-coli بیان شد. در این میان قابل قبول ترین پروتئین ها برای نمونه اولیه واکسن پذیرفته شد. بعداً از لیپوپلی ساکارید به عنوان ادجوانت استفاده شد و پاسخ ایمنی تقویت شده به دست آمد. این واکسن برای انسان موثر اعلام شد. علاوه بر این، از آن برای ساخت واکسن برای استرپتوکوک پنومونی و استافیلوکوک اورئوس مقاوم به آنتی بیوتیک استفاده شده است. مزیت اصلی واکسینولوژی معکوس این است که مقرون به صرفه و سریع است اما تنها عیب آن این است که فقط پروتئین ها را هدف قرار می دهد در حالی که واکسن سازی مرسوم سایر اجزای زیست مولکولی مانند پلی ساکاریدها را نیز هدف قرار می دهد (۹ و ۷).

پلتفرم ژنتیک معکوس

ژنتیک معکوس در لغت به معنای درک اثر ژن با تجزیه و تحلیل اثرات فنوتیپی یک توالی ژنی مهندسی شده خاص است. ژنتیک معکوس روشی کم‌هزینه، مؤثر و راحت در مقایسه با رویکرد مرسوم برای ایجاد واکسن‌های ضعیف شده زنده ارائه می‌کند .روش متداول برای تولید واکسن ضعیف شده زنده، تولید پلاسمیدهایی با توالی کد کننده پروتئین های ساختاری و عملکردی است .واکسن ویروس آنفولانزا حاوی هشت پلاسمید است. شیوع اخیر ویروس مرگبار ابولا پیشرفت تولید واکسن آن را تسریع کرد .واکسن مبتنی بر وزیکولار استوماتیس ویروس (VSV) ساخته شده است که مشابه ژنتیک معکوس است .در این واکسن، پروتئین G مربوط به وزیکولار استوماتیس ویروس با گلیکوپروتئین ویروس ابولا (EBOV-GP) جایگزین شده است که در سطح ویروس VSV بیان می شود.البته این واکسن در حال حاضر در مرحله سه آزمایش بالینی است (۱۰و۲).

واکسن RNA پیام رسان

نقش RNA پیام رسان (mRNA) در سلول سنتز پروتئین(ترجمه) است. در واکسن mRNA ، رشته پروتئین های خاص بیماری را کد می کند و در سطح سلول بیان می شود. پس از بیان آنتی ژن عامل بیماری خاص سطح سلول، پاسخ ایمنی ایجاد می شود. واکسن mRNA روشی جدید، ایمن و ارزان‌تر در مقایسه با واکسن‌های معمولی است. تجویز واکسن mRNA به دلیل پایداری و سایر ویژگی‌های دارویی، همچنان یک چالش برای دانشمندان می باشد.. سه نوع واکسن mRNA وجود دارد:

الف- mRNAغیر تکرار شونده

ب- واکسن mRNA سلول دندریتیک بدون تکثیر در شرایط آزمایشگاهی

ج- mRNA خودتکثیری در داخل بدن

الف- mRNA غیر تکرار شونده:

در این روش mRNA به بدن تزریق می‌شود، جایی که توسط سلول‌ها جذب می‌شود و آنتی‌ژن را بیان می‌کند.

ب- واکسن mRNA سلول دندریتیک، بدون تکثیر در شرایط آزمایشگاهی:

سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن را روی سطح خود نشان می‌دهند و برای انواع دیگر سلول ها می توانند پاسخ ایمنی ایجاد کنند. در این نوع واکسنmRNA ، سلول‌های دندرتیک از بیماران استخراج می‌شوند و در شرایط آزمایشگاهی با آنتی‌ژن ترانسفکت می‌شوند و برای تحریک پاسخ ایمنی به بیمار تزریق می‌شوند.

ج- mRNA خودتکثیری در داخل بدن:

در این استراتژی، mRNAبیماری زا با mRNA اضافی بسته می شود تا مطمئن شود که در داخل سلول کپی شده است (۱۱و۱۰).

در حال حاضر تحقیقات زیادی در زمینه واکسن mRNA برای سرطان و همچنین بیماری های عفونی در حال انجام است. اخیراً مطالعه‌ای واکسن mRNA خودتقویت‌شونده‌ای را که پروتئین هماگلوتینین ویروس آنفولانزا را کد می‌کند، توصیف شده است. این واکسن پاسخ ایمنی هومورال و سلولی را در موش ایجاد می کند. تجویز mRNA کد کننده زنجیره سبک و سنگین از آنتی بادی ضد HIV محصور شده در نانوذرات موش نیز از تحقیقات جدیدی است که فعلا محل بحث دارد و به تآئید سازمان FDA آمریکا نرسیده است(۱۱و۳).

بحث و نتیجه گیری

توسعه ابزارهای بیوتکنولوژیکی قدرتمندی که بر پایه رویکردهای مبتنی بر ژنوم اعمال می شود، عملاً توسعه واکسن را متحول کرده است .به عبارت بهتر اطلاعات ژنوم فهرستی از تمام پروتئین‌های بالقوه را فراهم می‌کند که دانشمندان می‌توانند برخی از آنتی‌ژن‌ها یا مواد آنتی ژنی را که احتمالاً واکسن‌های مؤثرتری هستند، انتخاب کنند. اما باید این نکته را در نظر گرفت که حتی اگر بیوتکنولوژی فواید زیادی برای تولید واکسن داشته باشد، همیشه سودمند نیست. از جمله معایب ذکر شده در این زمینه شامل ایمن سازی محدود به آنتی ژن ها، خطر تأثیر بر ژن های کنترل کننده رشد سلولی، امکان القای تولید آنتی بادی علیهDNA ، امکان تحمل به آنتی ژن تولید شده و پتانسیل پردازش غیر معمول پروتئین های میکروبی است .علاوه بر این، فرموله کردن و تحویل مناسب این واکسن ها برای بهبود کیفیت واکسن و گسترش کاربرد بالینی آنها یک مسئله حیاتی است. واکسن‌ها به‌طور چشمگیری میزان ابتلا به بیماری‌های عفونی جدی را کاهش می‌دهند و امید به زندگی افراد را به تدریج افزایش می‌دهند. شیوع مداوم بسیاری از بیماری های عفونی از طریق واکسیناسیون کاهش یافته است. با این حال، بار بیماری های غیر عفونی مانند سرطان ها، بیماری های قلبی عروقی و دیابت افزایش یافته است (۱۱و۵). این تغییر بار بیماری نشان می دهد که نیاز به واکسن برای درمان یا پیشگیری از بیماری های غیر عفونی ضروری است. هر دو بیماری عفونی و غیر عفونی در حال حاضر از طریق توسعه بیوتکنولوژی در قلمرو دانش بشری در ارتباط با واکسن شناسی قرار دارند. واکسن های بیماری های غیر عفونی نیز می توانند توسط متدهای بیوتکنولوژی ساخته شوند، اما هدف آنها سلول های طبیعی یا سلول های غیر طبیعی انسان است، به عبارت دیگر هدف آنها پاتوژن ها یا سلول های آلوده به بیمارینمی باشد. واکسن های بیماری های غیر عفونی این سوال را مطرح کرده اند که آیا اصطلاح "واکسن" مناسب است ؟ علیرغم اینکه توسعه دانش واکسن سریع است و کاربرد بالینی به طور قابل توجهی توسط بیوتکنولوژی گسترش یافته است، برخی از عفونت ها از جمله HIV، HCV، SARS، MERS، ویروس ابولا، سیتومگالوویروس و ویروس زیکا تحت تحقیق هستند و هنوز واکسن موثری در دسترس نیست. بودجه، زمان و تحقیقات بیشتری برای توسعه واکسن‌ها علیه بیماری‌های نوظهور اخیر مانند مرس، ویروس ابولا، ویروس Covid-19 ، عفونت‌های ویروس زیکا و غیره مورد نیاز است. چشم انداز کنترل بیماری ها از طریق واکسیناسیون همراه با پیشرفت بیوتکنولوژی بسیار امیدوارکننده است، اما حل چندین مشکل هنوز دشوار است. اول اینکه، عرضه واکسن حتی در کشورهای بسیار توسعه یافته کافی نیست،

کمبود واکسن ممکن است به دلیل فشارهای نظارتی بر تولید و فقدان تولیدکنندگان واجد شرایط رخ دهد. در شرایط اضطراری، مانند همه‌گیری آنفولانزا و Covid-19 برآورد نیاز واکسن برای برآوردن کشورهای در حال توسعه دشوار است. دوم، کشف واکسن جدید بسیار گران است و اکثر تولیدکنندگانی که تحقیق و توسعه انجام می دهند باید هزینه آن را بپردازند، اما درآمد آن محدود است. برخی از تولیدکنندگان ممکن است محصولات متمرکز خود را از واکسن به سایر محصولات دارویی مانند محصولات سلول درمانی، محصولات ژن درمانی، نانوداروها و سایر محصولات تغییر دهند. سوم اینکه نیاز به ایمنی واکسن در حال افزایش است. به دست آوردن تعادل بین نیاز به سلامت عمومی از طریق واکسیناسیون و انگیزه نظارتی که بازگو کننده خطرات نادر و تئوریک است، بسیار دشوار و بحث برانگیز است. علی رغم تمامی موانع و چالش های بیان شده، واکسیناسیون بهترین روش برای پیشگیری از بیماری های عفونی است. واکسیناسیون قادر است میزان مرگ و میر و عوارض ناشی از عفونت را کاهش دهد و هنگامی که قسمتی از جمعیت انسانی در برخی مناطق واکسینه می شوند، منجر به ایجاد ایمنی گله ای می شود. از طریق توزیع واکسن، برخی از بیماری ها مانند آبله در سطح جهانی ریشه کن شده و برخی از بیماری ها مانند فلج اطفال، سرخک و کزاز به طور قابل توجهی در بسیاری از نقاط جهان کنترل می شوند. با این حال، بسیاری از بیماری‌ها وجود دارند که هنوز با واکسیناسیون کنترل نشده‌اند، و قطعاً بیماری‌های جدید از طریق تکامل، جهش، انتقال بین گونه‌ها و تغییرات محیطی ظاهر می‌شوند. خوشبختانه، نوع بشر فناوری‌های زیادی برای تولید واکسن‌های جدید برای محافظت از خود در اختیار دارد و مطالعات قبلی به ما این امکان را داده است که پاتوژنز میکروبی و پاسخ‌های ایمنی میزبان را که با کنترل بیماری‌ها از طریق واکسیناسیون مرتبط است، درک کنیم. بیوتکنولوژی بهبود بیشتر کیفیت واکسن ها و گسترش کاربرد بالینی واکسن ها را امکان پذیر می کند. به تدریج محصولات جدید واکسن مبتنی بر بیوتکنولوژی بیشتری در سراسر جهان تایید می شوند. علی رغم پیشرفت های بزرگ در بیوتکنولوژی، هنوز به دنبال ساخت واکسن های کاملتر هستیم. این واکسن های کامل به دما نباید حساس باشند، علاوه بر آن چند ظرفیتی بوده و ایمنی خاصی را در برابر آنتی ژن های محافظ ایجاد کرده از بیماری ها و احتمالاً عفونت ها پیشگیری و درمان کنند، همچنین این واکسن ها باید دارای ایمنی طولانی مدت بدون دوزهای تقویت کننده بوده و عاری از واکنش های نامطلوب باشند. در صورتیکه قادر به غلبه بر چالش های تولید، توزیع و تنظیم واکسن ها از طریق علم بیوتکنولوژی باشیم انتظار می رود که چنین واکسن های موثر، ارزان ، مناسب و کاملی را برای پیشگیری و درمان بیماری ها در آینده ای نه چندان دور داشته باشیم(۵و۳ ، ۱).

مراجع

1.Ferran M.C. and Skuse, G.R., (2017), " Recombinant Virus Vaccines", Humana Press. New York, pp: 15-120.

2.Pfeifer, B.A. and Hill, A., (2021)," Vaccine Delivery Technology; Methods and Protocols". Humana Press. New York, pp: 1-62.

3. Ohagan, D.T., (2000), " Vaccine Adjuvants," Humana Press. New Jeresy, pp: 29-178.

4. Khan S, Muhammad Wajid Ullah, Rabeea Siddique, Ghulam Nabi, Sehrish Manan et al. (2016), "Role of recombinant DNA technology to improve life". International journal of genomics

5. Burnette W N., (1991), "Recombinant subunit vaccines". Current opinion in biotechnology 2(6): 882-892.

6. McAleer W J, E B Buynak, R Z Maigetter, D E Wampler, W J Miller, et al. (1984), "Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast". Nature 307(5947): 178-180.

7. Scheurer M E, G Tortolero-Luna, K Adler-Storthz (2005), "Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention". International Journal of Gynecologic Cancer 15(5): 727-746.

8. (2010) Control C.f.D. and Prevention. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morbidity and mortality weekly report 59(20): 626.

9. Bazan J A, Peterson AS, Kirkcaldy RD, Briere EC, C Maierhofer, et al. (2016) Increase in Neisseria meningitidis-Associated Urethritis Among Men at Two Sentinel Clinics-Columbus, Ohio, and Oakland County, Michigan, 2015. MMWR. Morbidity and mortality weekly report 65(21): 550.

10. Serruto D, Jeannette Adu-Bobie, Barbara Capecchi, Rino Rappuoli, Mariagrazia Pizza, et al. (2004) Biotechnology and vaccines: application of functional genomics to Neisseria meningitidis and other bacterial pathogens. Journal of biotechnology 113(1-3): 15-32.

11. Alarcon J B, G W Waine, D P McManus (1999) DNA vaccines: technology and application as anti-parasite and anti-microbial agent. Advances in parasitology Elsevier, pp. 343-410.