مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی‌ام/شماره ۱۹۶/هفته دوم شهریورماه ۱۳۹۱
مقاله مروری
تاریخ دریافت: ۹۱/۲/۳۰ تاریخ پذیرش: ۹۱/۴/۳۰

سیستم‌های نوین تحویل واکسن و دارو

دکتر سید حمید زرکش اصفهانی[۱]، نیما شیخ بیگلو[۲]، زرین‌دخت امامی کرونی[۲]، سمانه صدیقی خویدک[۲]، آناهیتا جناب[۲]، علی ناغونی[۲]

چکیده

یکی از عمده‌ترین چالش‌های موجود در کارایی واکسن‌ها و داروها، روش تحویل آن به محل مورد نظر است. روش‌های مختلفی برای تحویل واکسن‌ها وجود دارد. واکسن‌های ویروس زنده‌ی ضعیف‌شده یکی از قدیمی‌ترین و کارامدترین روش‌های مورد استفاده است که باعث بروز پاسخ‌های ایمنی همورال و سلولی می‌شوند، ولی به دلیل ناپایداری ژنتیکی و احتمال برگشت به شکل بیماری‌زا امروزه کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این مقاله رویکردهای جدید در تحویل واکسن، شامل استفاده از وکتورهای ویروسی و باکتریایی، واکسن‌های دزوکسی ریبونوکلئیک اسید، ذرات شبه ویروسی، استفاده از ویروزوم‌ها، واکسن‌هایی بر اساس باکتریوفاژ رشته ای fd و پروتئین E2 کمپلکس پیرووات دهیدروژناز ژئوباسیلوس استئاروترموفیلوس مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. همچنین به برخی از رویکردهای جدید در روش‌های انتقال و تحویل دارو شامل استفاده از نانو ذرات و استفاده از آپتامرها نیز اشاره شده است. عمده‌ترین مزایای روش‌های جدید شامل کاهش عوارض جانبی، تجویز آسان، امکان تحریک واکنش‌های ایمنی عمومی و اختصاصی و تحویل واکسن یا داروی مورد نظر به محل دقیق آن می‌باشد.

واژگان کلیدی: وکتورهای ویروسی و باکتریایی، تحویل دارو، واکسن، نانو ذرات، آپتامر

مقدمه

یکی از مهم‌ترین جنبه‌های تولید و طراحی دارو و واکسن که باید مورد توجه قرار گیرد، سیستم‌های تحویل دارو و واکسن مناسب، مؤثر و بدون ضرر و عوارض برای بدن است. از این رو یک سیستم تحویل باید از هر لحاظ بررسی شود و مزیت‌ها و معایب آن با دیگر سیستم‌های تحویل مورد مقایسه قرار گیرد تا بهترین سیستم تحویل برای دارو یا واکسن انتخاب شود. در مورد واکسن، سیستم تحویل آنتی‌ژن باید بتواند به سرعت سیستم ایمنی (هومورال و سلولی) را تحریک کند و باعث ایجاد ایمنی قوی و پایدار علیه عامل بیماری‌زا شود. در مورد دارو نیز سیستم تحویل باید بتواند دارو را به محل مورد نظر در بدن برساند. تاکنون سیستم‌های تحویل دارو و واکسن متعددی، آزموده شده‌اند و مورد استفاده قرار گرفته‌اند که در این مقاله سعی شده است به تعدادی از این سیستم‌های تحویل که در سال‌های اخیر توسعه پیدا کرده‌اند، اشاره گردد.

واکسن‌های ساخته شده بر اساس ویروس زنده‌ی ضعیف شده

از لحاظ تاریخی، واکسن‌های ویروس زنده‌ی ضعیف شده، جهت کنترل بسیاری از بیماری‌های ویروسی نظیر سرخک، آبله انسانی، اوریون و سرخجه مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این واکسن‌ها باعث بروز پاسخ‌های ایمنی خاطره‌ای (هومورال و سلولی) می‌شوند، ولی به دلیل احتمال ناپایداری ژنتیکی و توان بیماری‌زایی کاربرد این واکسن‌ها با احتیاط انجام

[۱] دانشیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
[۲] دانشجوی دکتری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر سید حمید زرکش اصفهانی
Email: s.h.zarkesh@sheffield.ac.uk

می‌شود. به این دلایل در حال حاضر آزمایش‌های بالینی با استفاده از واکسن‌های ویروس زنده‌ی ضعیف شده، به ندرت انجام می‌شوند و پژوهش در این باره به مطالعات پریمات‌های غیر انسانی جهت فهم مکانیسم‌های ایمنی ایجاد شده محدود شده است. دلایل احتمالی بیماری‌زایی واکسن ویروس زنده‌ی ضعیف شده، شامل برگشت ویروس ضعیف شده به فرم بیماری‌زا، نوترکیبی سویه‌ی واکسن با ویروس بیماری‌زای تیپ وحشی، توانایی ژنوم‌های ویروسی جهت پایداری در بافت‌ها یا توانایی ژنوم‌های پرووریوسی جهت الحاق به ژنوم میزبان و اختلال در تنظیم سیستم ایمنی به وسیله‌ی پروتئین‌های ویروسی می‌باشد (۵-۱).

وکتورهای ویروسی و باکتریایی جهت تحویل (Delivery) واکسن

یکی از روش‌هایی که به طور گسترده جهت تهیه و تحویل واکسن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، وارد کردن قسمتی از ژن عامل عفونی به درون طیف وسیعی از وکتورهای ویروسی و باکتریایی غیر بیماری‌زا می‌باشد. این ژن‌ها در وکتور ویروسی یا باکتریایی در داخل بدن موجود زنده بیان می‌شوند و باعث القای پاسخ‌های ایمنی اختصاصی می‌گردند. وکتورهای ویروسی به طور معمول با حذف ژن‌های غیر ضروری از یک ویروس و جایگزینی آن با ژن‌های مربوط به آنتی‌ژن مورد نظر ایجاد می‌شوند. بنابراین وکتور با تکثیر در سلول‌های انسانی باعث بیان آنتی‌ژن مورد نظر و در نتیجه باعث ایجاد پاسخ ایمنی علیه آن می‌شود. وکتورهای ویروسی نظیر ویروس آبله (Poxvirus)، آدنوویروس (Adenovirus)، ویروس التهاب دهانی وزیکولی (Vesicular stomatitis virus)، ویروس وابسته به آدنوویروس (Adenovirus-associated virus)، آلفاویروس (Alphavirus)، سیتومگالوویروس (Cytomegalovirus) و لنتی‌ویروس (Lentivirus)، مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. برای انتخاب یک ویروس به عنوان وکتور، ویژگی‌های آن ویروس مورد ملاحظه قرار می‌گیرد. برای مثال وکتورهای هرپس ویروسی را نه تنها به عنوان وکتور برای واکسن بلکه به علت گرایش آن‌ها به سیستم عصبی، برای درمان تومورهای مغزی و برای تحویل ژن‌های کدکننده‌ی عوامل درمانی به سیستم عصبی مرکزی می‌توان مورد استفاده قرار داد. همچنین وکتورهای تهیه شده بر اساس ویروس آبله دارای مزیت‌هایی هستند که شامل ظرفیت ژنی بزرگ برای وارد کردن ژن کدکننده‌ی آنتی‌ژن مورد نظر، قرار گرفتن ویروس در سیتوپلاسم و در نتیجه جلوگیری از خطر الحاق که ممکن است با وکتور رتروویروسی رخ دهد، گرایش زیاد به سلول‌های پستانداران و تجربه‌ی خوب در رابطه با استفاده از واکسن آبله انسانی می‌باشد (۶). همچنین وکتورهای باکتریایی نظیر لاکتوکوکوس لاکتیس (جهت تهیه‌ی واکسن ضد عوامل بیماری‌زای مختلف) (۱۵-۷)، شیگلا (جهت تهیه‌ی واکسن ضد ویروس سرخک) (۱۶) و سالمونلا (جهت تهیه‌ی واکسن ضد HIV 1) (۱۷) مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

یکی از روش‌های نوین تحویل دارو و واکسن، تحویل دارو از طریق مخاط است و باکتری‌های اسید لاکتیک (Lactic acid bacteria) به عنوان وکتورهای تحویل مخاطی آنتی‌ژن‌ها و سیتوکین‌ها معرفی شده‌اند. ایمنی‌زایی پروتئین‌های محلولی که از طریق خوراکی و یا داخل بینی تجویز می‌شوند، به طور معمول پایین است. این ایمنی را می‌توان از طریق همراه کردن

پروتئین با یک حامل باکتریایی و یا از طریق مهندسی ژنتیکی باکتری‌ها به طوری که بتوانند شکل مطلوب آنتی‌ژن را تولید کنند، به طور قابل توجهی افزایش داد.

لازم به ذکر است که تحویل مخاطی واکسن نسبت به تحویل عمومی دارای مزایای فراوانی است که کاهش عوارض جانبی، تجویز آسان و امکان تحریک واکنش‌های ایمنی عمومی و مخاطی از آن جمله هستند. علاوه بر این تحویل مستقیم واکسن یا داروی مناسب در سطوح مخاطی یک راهکار بسیار کارامد در پیش‌گیری و درمان است. سطوح مخاطی مکان واکنش اولیه بین یک ارگانیسم و محیط آن هستند و به همین دلیل عمده‌ترین راه ورود عوامل ایجادکننده‌ی عفونت محسوب می‌شوند. در پانزده سال اخیر گزارش‌های متنوعی در مورد ایمن‌سازی موفقیت‌آمیز با انواع واکسن‌های دارای وکتور مخاطی ارائه شده است. این واکسن‌ها می‌توانند پاسخ‌های ایمنی عمومی کارامدتر و با عوارض جانبی کمتر نسبت به واکسن‌های عمومی ایجاد کنند. علاوه بر آن ایمن‌سازی مخاطی بدون نیاز به تزریق با سوزن و سرنگ، بسیار آسان‌تر انجام می‌شود و نیاز به پرسنل آموزش دیده ندارد و از این لحاظ برای برنامه‌های واکسیناسیون عمومی بسیار مناسب است.

امروزه داده‌های کافی در دسترس است که نشان می‌دهد باکتری‌های اسید لاکتیک به ویژه لاکتوکوکوس‌ها و لاکتوباسیلوس‌ها گزینه‌های مناسبی برای تحویل پروتئین‌های درمانی در ایجاد راهکارهای جدید پیش‌گیری و درمان هستند (۲۰-۱۸). آنتی‌ژن مطلوب توسط باکتری‌های اسید لاکتیک در سه مکان مختلف (داخل سلول، خارج سلولی و متصل به دیواره‌ی سلولی) می‌تواند تولید شود. تولید داخل سلولی به پروتئین اجازه می‌دهد تا از شرایط نامناسب محیط خارج سلول (نظیر شیره‌ی معده بعد از تجویز خوراکی سوش نوترکیب) در امان بماند، ولی برای آزاد شدن پروتئین و تحویل آن، نیازمند تخریب سلولی است. در شکل خارج سلولی، پروتئین در محیط خارج سلول آزاد می‌شود و در تماس مستقیم با محیط (به عنوان مثال مواد غذایی یا دستگاه گوارش) قرار می‌گیرد. در حالت متصل به دیواره‌ی سلولی (Cell wall-anchored) مزایای دو مورد بالا وجود دارد. به عبارت دیگر، واکنش بین پروتئین متصل به دیواره و محیط اطراف وجود دارد، ولی از تجزیه‌ی پروتئولیتیکی محافظت می‌شود. در مطالعات مختلفی شدت ایمنی‌زایی پروتئین‌ها در این سه مکان با یکدیگر مقایسه شده است (۲۰). این مطالعات نشان می‌دهد که بیشترین پاسخ ایمنی به طور معمول در برابر آنتی‌ژن‌هایی ایجاد می‌شود که متصل به دیواره‌ی باکتری‌های اسید لاکتیک هستند.

بنابراین بیشتر مطالعات جدید واکسیناسیون توسط باکتری‌های اسید لاکتیک بر روی آنتی‌ژن‌های متصل در سطح سلول انجام می‌شود. رایج‌ترین سویه‌ی آزمایشگاهی این باکتری، سویه‌ی MG1363 است که فاقد پلاسمید است و هیچ پروتئاز خارج سلولی تولید نمی‌کند. به منظور استفاده از این باکتری به عنوان وکتور تحویل آنتی‌ژن، با استفاده از مهندسی ژنتیک، ژن‌های مربوط به پروتئین‌های یک عامل بیماری‌زا (ویروس، باکتری یا انگل) را در سطح این باکتری‌ها بیان می‌کنند و باکتری‌های نوترکیب را به صورت مخاطی، به عنوان مثال تلقیح از طریق بینی به داخل بدن تجویز می‌کنند. برای مثال نایسین، باکتریوسین تولید شده توسط لاکتوکوکوس لاکتیس است که یازده

ژن کروموزومی هم‌جوار (nisABTCIPRKFEG)، بیوسنتز و ایمنی در مقابل آن را کد می‌کنند (۲۰). ژن nisA، ژن ساختمانی نایسین است و ژن nisRK سیستم دو جزیی مسؤول القای سایر ژن‌ها در داخل خوشه‌ی ژنی (Cluster) را کد می‌کند. کلیه‌ی ژن‌های وارداتی مورد نظر در پایین دست پروموتور القایی نایسین کلون می‌شوند و پلاسمید حاصل در لاکتوکوکوس لاکتیس NZ9000 (سویه‌ی MG1363 حامل ژن‌های nisRK بر روی کروموزوم خود) وارد و بیان می‌شود (۲۰). افزودن غلظت کمتر از حد مهارکننده‌ی نایسین به محیط کشت، بیان ژن مورد نظر را متناسب با دوز نایسین استفاده‌شده القا می‌کند. در حال حاضر این سیستم کارآمدترین روش بیان هترولوگ در لاکتوکوکوس لاکتیس است (۲۰). بر همین اساس با استفاده از لاکتوکوکوس‌های نوترکیب واکسن‌هایی علیه هلیکوباکتر پیلوری (۷)، بروسلا آبورتوس (۸)، HIV (۹)، کلستریدیوم تتانی (۱۰)، پاپیلوماویروس انسانی (۱۱)، استرپتوکوکوس گروه B (۱۲)، انگل مالاریا (۱۳)، استرپتوکوکوس نومونیه (۱۴) و ویروس هپاتیت C (۱۵) طراحی شده است. همچنین تلقیح لاکتوکوکوس‌های نوترکیب تولید کننده‌ی لپتین به داخل بینی جهت درمان چاقی مورد بررسی قرار گرفته است (۲۰).

به هر حال تعیین بهترین وکتور برای هر واکسن خاص کار ساده‌ای نیست. یک نگرانی عمده در رابطه با استفاده از وکتورها، پاسخ ایمنی ضد خود وکتور است (۲۲-۲۱)، به خصوص در افرادی که پیش از این در معرض ویروس یا یک ویروس مرتبط قرار گرفته‌اند. نگرانی‌های دیگر شامل خطر الحاق (Integration) (۲۳)، محدود بودن ظرفیت ژن وارداتی در وکتورهایی نظیر AAV و آلفاویروس (۲۵-۲۴)، مسأله‌ی ایمنی در مورد ویروس‌های عصب‌گرا مثل وکتورهای بر اساس هرپس ویروس یا ویروس التهاب دهانی وزیکولی (۲۶) و در مورد وکتورهای باکتریایی واکسنی که به صورت خوراکی استفاده می‌شوند، انتقال ژن‌های هترولوگ به باکتری‌های دیگر است (۲۷).

واکسن‌های دزوکسی ریبونوکلئیک اسید

علاوه بر استفاده از وکتورهای ویروسی و باکتریایی، آنتی‌ژن‌ها می‌توانند به وسیله‌ی تزریق DNAی پلاسمیدی کدکننده‌ی پروتئین‌های ایمنی‌زا، تحت کنترل پروموتورهای یوکاریوتی ارائه شوند. واکسیناسیون با واکسن‌های دزوکسی ریبونوکلئیک اسید اولین بار در سال ۱۹۹۳ مطرح شد (۲۸) و به عنوان یک روش نوین ایمن‌سازی مورد قبول قرار گرفت. تاکنون در برخی موارد مجوز استفاده از این نوع واکسن‌ها در دامپزشکی داده شده است. از نقدهای اصلی مطرح شده در ارتباط با این گونه واکسن‌ها، کارایی به نسبت پایین آن و نیاز به تجویز مقدار زیادی دزوکسی ریبونوکلئیک اسید به منظور ایجاد پاسخ ایمنی قوی است (۳۰-۲۹). البته تلاش شده است تا با استفاده از تدابیری، پاسخ ایمنی ایجاد شده توسط واکسن‌های دزوکسی ریبونوکلئیک اسید بهبود یابد (۳۲-۳۱).

ذرات شبه ویروس (Virus-like particles):

ذرات شبه ویروس از یک یا چند پروتئین ساختاری (کپسید) ویروس تشکیل شده‌اند که در سلول‌های اشریشیاکلی، مخمر، حشرات (با استفاده از باکولوویروس‌ها) و یا پستانداران بیان می‌شوند و به طور خودبه‌خودی گرد هم می‌آیند. این ذرات فاقد اسید نوکلئیک و غیر قابل تکثیر هستند. ذرات شبه

ویروس، باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی قوی می‌شوند. تاکنون واکسن‌های مختلفی بر اساس ذرات شبه ویروس علیه ویروس‌های مختلف بیماری‌زا در انسان و حیوانات تهیه شده‌اند و بعضی از این واکسن‌ها مثل واکسن‌های تولید شده علیه هپاتیت B و پاپیلوماویروس انسانی مجوز استفاده گرفته‌اند (۳۳-۳۷).

راهکارهای دیگر جهت تحویل واکسن

از دیگر راهکارهای امیدوارکننده، برای تحویل واکسن، استفاده از ویروزوم‌ها (Virosome لیپوزوم‌های حاوی پروتئین‌های پوشش ویروسی) می‌باشد (۴۲-۳۸). به تازگی هم طراحی واکسن بر اساس باکتریوفاژ رشته‌ای fd و پروتئین E2ی کمپلکس پیرووات دهیدروژناز ژئو باسیلوس استئاروترموفیلوس صورت گرفته است (۱).

سیستم تحویل آنتی‌ژن بر اساس باکتریوفاژ رشته‌ای fd:

باکتریوفاژ رشته‌ای fd به عنوان یک سیستم مؤثر تحویل آنتی‌ژن جهت طراحی واکسن مطرح است. کپسید باکتریوفاژ رشته‌ای fd شامل یک پروتئین اصلی (حدود ۲۷۰۰ کپی که به وسیله‌ی ژن فاژی VIII کد می‌شود) و چهار پروتئین فرعی (حدود پنج کپی از هر کدام که به وسیله‌ی ژن‌های فاژی III، VI، VII و IX کد می‌شوند) است.

برای تهیه و تحویل واکسن با استفاده از مهندسی ژنتیک، الیگونوکلئوتیدهای پپتید خارجی مورد نظر را در کنار ژن VIII باکتریوفاژ وارد می‌کنند. به دلیل وجود کپی‌های زیاد از پروتئین VIII، پپتید خارجی همراه با پروتئین VIII در سطح باکتریوفاژ به مقدار زیاد بروز می‌یابد و باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی (هومورال و سلولی) می‌شود. همچنین می‌توان پپتیدهای خارجی دیگری را در کنار پروتئین‌های فرعی کپسید نمایان کرد. می‌توان گفت سیستم تحویل بر اساس باکتریوفاژ رشته‌ای fd، یک سیستم ایمن، چند منظوره و ارزان برای تهیه‌ی واکسن ضد آنتی‌ژن‌های مختلف و تحویل دارو در درمان سرطان است (۱).

سیستم تحویل آنتی‌ژن بر اساس کمپلکس پیرووات دهیدروژناز (PDH) ژئوباسیلوس استئاروترموفیلوس

کمپلکس پیرووات دهیدروژناز ژئو باسیلوس استئاروترموفیلوس از کپی‌های متعددی از ۳ آنزیم مختلف E1، E2 و E3 تشکیل شده است. آنزیم E2 داربستی (Scaffold) را تشکیل می‌دهد که آنزیم‌های E1 و E3 بر سطح آن قرار می‌گیرند. آنزیم E2 از ۳ بخش (Domain) مستقل تاخورده با اتصالات انعطاف‌پذیر تشکیل شده است که این بخش‌ها شامل LIP (Lipoyl domain)، PSBD (Peripheral subunit-binding domain) و یک بخش مرکزی کاتالیتیکی با خاصیت استیل ترانسفراز (Catalytic acetyltransferase core domain, CD) است. بخش کاتالیتیکی از ۶۰ زنجیره تشکیل شده است که به صورت ۲۰ ترایمر می‌باشند. برای تهیه‌ی واکسن می‌توان پپتیدهای خارجی را در انتهای N زنجیره‌های CD بیان کرد. با استفاده از مهندسی ژنتیک، الیگونوکلئوتیدهای مربوط به پپتید خارجی را در انتهای ۵ ژن کدکننده‌ی زنجیره‌های CD پروتئین E2 وارد می‌کنند. در نتیجه ۶۰ کپی از پپتید خارجی به صورت پلی‌پپتیدهای هترولوگ به همراه E2 عرضه می‌شود. اپی‌توپ‌های عرضه شده در داربست E2 می‌توانند باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی اختصاصی (هومورال و سلولی) شوند (۱).

استفاده از نانو ذرات برای انتقال و تحویل دارو

به تازگی استفاده از نانو ذرات پلیمری، لیپوزوم‌ها و مشتقات آن‌ها نظیر ترانسفروزوم‌ها (Transferosomes)، اتوزوم‌ها (Ethosomes)، نیوزوم‌ها (Niosomes) و مارینوزوم‌ها (Marinosomes)، دندریمرها (Dendrimers)، نانو حامل‌های لیپیدی جامد، میسل‌های پلیمری، نانو کپسول‌ها، نانو امولسیون‌ها، نانو ذرات سرامیکی، نانو ذرات فلزی (نظیر اکسید آهن، طلا، نقره، گادولینیوم و نیکل) و نانو مواد کربنی (شامل نانو تیوپ‌ها و فولرن‌ها) برای انتقال و تحویل دارو مورد توجه قرار گرفته‌اند. از مزیت‌های این نانو ذرات می‌توان به اندازه‌ی کوچک، ممانعت از تجزیه‌ی دارو یا واکسن و رها شدن دارو طی دوره‌های طولانی مدت، انتقال هدفمند دارو یا واکسن اشاره کرد. اما این نانو ذرات دارای معایبی نظیر سمیت، عدم تجزیه‌پذیری، تجمع در بدن و ایجاد التهاب هستند.

از جمله سیستم‌های انتقال نانو داروها در بازار جهانی می‌توان به برخی موارد اشاره کرد. دارویی با نام تجاری آداژن (Adagen)، دارای ساختار نانو ذره‌ی پلی‌مری حاوی عنصر فعال آدنوزین دآمیناز می‌باشد که در بیماران دارای نقص در آنزیم آدنوزین دآمیناز استفاده می‌شود. داروی آمبیزوم (Ambisome) حاوی آمفوتریسین B برای درمان عفونت قارچی و داروی میوست (Myocet) حاوی دوکسوروبیسین (Doxorubicin) برای درمان سرطان پیشرفته‌ی سینه استفاده می‌شوند که از نانو ذرات لیپوزومی هستند (۴۳).

استفاده از آپتامرها (Aptamer) برای انتقال و تحویل دارو

آپتامرها ترکیباتی اولیگونوکلئوتیدی (DNA یا RNA تک رشته‌ای) و یا پروتئینی هستند که قادر به اتصال با تمایل و اختصاصیت بالا به مولکول‌هایی مانند پروتئین‌ها، فسفولیپیدها، قندها و اسیدهای نوکلئیک هستند (۴۴). آپتامرها با دارا بودن خصوصیاتی چون تمایل و اختصاصیت بالا برای هدف مورد نظر، سنتز شیمیایی آسان، نفوذ سریع به بافت، قابلیت تغییر، پایداری طولانی مدت و سمیت کم گزینه‌ی خوبی جهت تحویل داروها می‌باشند. از آپتامرهایی که برای انتقال و تحویل دارو استفاده می‌شود می‌توان به آپتامری از جنس DNA اشاره کرد که هدف مورد نظر آن پروتئین تیروزین کیناز ۷ می‌باشد و جهت انتقال داروهای شیمی درمانی از آن استفاده می‌کنند (۴۵).

نتیجه‌گیری

همان طور که در این مقاله ذکر گردید سیستم‌های مختلفی برای تحویل واکسن و دارو وجود دارد که این سیستم‌ها روز به روز در حال پیشرفت و توسعه می‌باشند. باید خاطر نشان کرد که اغلب این روش‌ها فقط در شرایط آزمایشگاهی و به طور عمده بر روی حیوانات آزمایشگاهی بررسی شده‌اند و تأثیرات آن‌ها بر روی انسان به طور گسترده مورد بررسی قرار نگرفته است. با وجود کارایی سیستم جدید در درمان و پیش‌گیری از بیماری‌ها، اثرات جانبی و عوارض آن کمتر مورد توجه قرار گرفته است.

با توجه به امکان ایجاد عوارض جانبی در درازمدت و جدید بودن روش‌های نوین تحویل واکسن و دارو، برای اطمینان از سالم بودن روش‌های مذکور و امکان استفاده‌ی بالینی در انسان زمان بیشتری مورد نیاز است. استفاده از نانو ذرات و یا سیستم‌های تحویل ویروسی و باکتریایی ممکن است عوارض

جانبی داشته باشند که هنوز شناخته نشده‌اند. به همین دلیل سیستم‌هایی نظیر لاکتوکوکوس لاکتیس، با توجه به غیر بیماری‌زا بودن و استفاده‌ی طولانی مدت و گسترده در تولید محصولات لبنی تخمیری و نداشتن عوارض خاص مورد توجه قرار گرفته‌اند.

این سیستم می‌تواند به عنوان گزینه‌ی برتر برای ایجاد واکسن و تحویل آنتی‌ژن به سلول‌های ایمنی مطرح شود. در پایان باید گفت که با توجه به پیشرفت‌های سریع در بیوتکنولوژی امید است سیستم‌های تحویل دارو و واکسن مناسب و دارای حداقل عوارض توسعه یابند و مورد استفاده‌ی بالینی قرار گیرند.

References

1. Trovato M, Krebs SHJ, Haigwood NL, De Berardinis P. Delivery strategies for novel vaccine formulations. World J Virol 2012; 1(1): 4-10.
2. Jenkins PC, Modlin JF. Decision analysis in planning for a polio outbreak in the United States. Pediatrics 2006; 118(2): 611-8.
3. Monath TP, Levenbook I, Soike K, Zhang ZX, Ratterree M, Draper K, et al. Chimeric Yellow Fever Virus 17D-Japanese Encephalitis Virus Vaccine: Dose-Response Effectiveness and Extended Safety Testing in Rhesus Monkeys. J Virol 2000; 74(4): 1742-51.
4. Ramirez K, Barry EM, Ulmer J, Stout R, Szabo J, Manetz S, et al. Preclinical Safety and Biodistribution of Sindbis Virus Measles DNA Vaccines Administered as a Single Dose or Followed by Live Attenuated Measles Vaccine in a Heterologous Prime–Boost Regimen. Human Gene Therapy 2008; 19(5): 522-31.
5. Cheng SM, Li JC, Lin SS, Lee DC, Liu L, Chen Z, et al. HIV-1 transactivator protein induction of suppressor of cytokine signaling-2 contributes to dysregulation of IFN{gamma} signaling. Blood 2009; 113(21): 5192-201.
6. Liu MA. Immunologic basis of vaccine vectors. Immunity 2010; 33(4): 504-15.
7. Lee MH, Roussel Y, Wilks M, Tabaqchali S. Expression of Helicobacter pylori urease subunit B gene in Lactococcus lactis MG1363 and its use as a vaccine delivery system against H. pylori infection in mice. Vaccine 2001; 19(28-29): 3927-35.
8. Ribeiro LA, Azevedo V, Le LY, Oliveira SC, Dieye Y, Piard JC, et al. Production and targeting of the Brucella abortus antigen L7/L12 in Lactococcus lactis: a first step towards food-grade live vaccines against brucellosis. Appl Environ Microbiol 2002; 68(2): 910-6.
9. Xin KQ, Hoshino Y, Toda Y, Igimi S, Kojima Y, Jounai N, et al. Immunogenicity and protective efficacy of orally administered recombinant Lactococcus lactis expressing surface-bound HIV Env. Blood 2003; 102(1): 223-8.
10. Robinson K, Chamberlain LM, Lopez MC, Rush CM, Marcotte H, Le Page RW, et al. Mucosal and cellular immune responses elicited by recombinant Lactococcus lactis strains expressing tetanus toxin fragment C. Infect Immun 2004; 72(5): 2753-61.
11. Bermudez-Humaran LG, Cortes-Perez NG, Lefevre F, Guimaraes V, Rabot S, Alcocer-Gonzalez JM, et al. A novel mucosal vaccine based on live Lactococci expressing E7 antigen and IL-12 induces systemic and mucosal immune responses and protects mice against human papillomavirus type 16-induced tumors. J Immunol 2005; 175(11): 7297-302.
12. Buccato S, Maione D, Rinaudo CD, Volpini G, Taddei AR, Rosini R, et al. Use of Lactococcus lactis expressing pili from group B Streptococcus as a broad-coverage vaccine against streptococcal disease. J Infect Dis 2006; 194(3): 331-40.
13. Ramasamy R, Yasawardena S, Zomer A, Venema G, Kok J, Leenhouts K. Immunogenicity of a malaria parasite antigen displayed by Lactococcus lactis in oral immunisations. Vaccine 2006; 24(18): 3900-8.
14. Hanniffy SB, Carter AT, Hitchin E, Wells JM. Mucosal delivery of a pneumococcal vaccine using Lactococcus lactis affords protection against respiratory infection. J Infect Dis 2007; 195(2): 185-93.
15. Parlane NA, Grage K, Lee JW, Buddle BM, Denis M, Rehm BH. Production of a particulate hepatitis C vaccine candidate by an engineered Lactococcus lactis strain. Appl Environ Microbiol 2011; 77(24): 8516-22.
16. Fennelly GJ, Khan SA, Abadi MA, Wild TF, Bloom BR. Mucosal DNA vaccine immunization against measles with a highly attenuated Shigella flexneri vector. J Immunol 1999; 162(3): 1603-10.
17. Fouts TR, Lewis GK, Hone DM. Construction and characterization of a Salmonella typhi-based human immunodeficiency virus type 1 vector

vaccine. Vaccine 1995; 13(6): 561-9.
18. Bermudez-Humaran LG. Lactococcus lactis as a live vector for mucosal delivery of therapeutic proteins. Hum Vaccin 2009; 5(4): 264-7.
19. Holmgren J, Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. Nat Med 2005; 11(4 Suppl): S45-S53.
20. Bermudez-Humaran LG, Kharrat P, Chatel JM, Langella P. Lactococci and lactobacilli as mucosal delivery vectors for therapeutic proteins and DNA vaccines. Microb Cell Fact 2011; 10(Suppl 1): S4.
21. Quirk EK, Mogg R, Brown DD, Lally MA, Mehrotra DV, DiNubile MJ, et al. HIV seroconversion without infection after receipt of adenovirus-vectored HIV type 1 vaccine. Clin Infect Dis 2008; 47(12): 1593-9.
22. Casimiro DR, Chen L, Fu TM, Evans RK, Caulfield MJ, Davies ME, et al. Comparative immunogenicity in rhesus monkeys of DNA plasmid, recombinant vaccinia virus, and replication-defective adenovirus vectors expressing a human immunodeficiency virus type 1 gag gene. J Virol 2003; 77(11): 6305-13.
23. Mastrangelo MJ, Eisenlohr LC, Gomella L, Lattime EC. Poxvirus vectors: orphaned and underappreciated. J Clin Invest 2000; 105(8): 1031-4.
24. Romano G. Current development of adeno-associated viral vectors. Drug News Perspect 2005; 18(5): 311-6.
25. Falkner FG, Holzer GW. Vaccinia viral/retroviral chimeric vectors. Curr Gene Ther 2004; 4(4): 417-26.
26. Lachmann R. Herpes simplex virus-based vectors. Int J Exp Pathol 2004; 85(4): 177-90.
27. Zhang XL, Jeza VT, Pan Q. Salmonella typhi: from a human pathogen to a vaccine vector. Cell Mol Immunol 2008; 5(2): 91-7.
28. Ulmer JB, Donnelly JJ, Parker SE, Rhodes GH, Felgner PL, Dwarki VJ, et al. Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. Science 1993; 259(5102): 1745-9.
29. Brun A, Barcena J, Blanco E, Borrego B, Dory D, Escribano JM, et al. Current strategies for subunit and genetic viral veterinary vaccine development. Virus Res 2011; 157(1): 1-12.
30. Donnelly JJ, Wahren B, Liu MA. DNA vaccines: progress and challenges. J Immunol 2005; 175(2): 633-9.
31. Van Drunen Littel-van den Hurk, Babiuk SL, Babiuk LA. Strategies for improved formulation and delivery of DNA vaccines to veterinary target species. Immunol Rev 2004; 199: 113-25.
32. McKay PF, Barouch DH, Santra S, Sumida SM, Jackson SS, Gorgone DA, et al. Recruitment of different subsets of antigen-presenting cells selectively modulates DNA vaccine-elicited CD4+ and CD8+ T lymphocyte responses. Eur J Immunol 2004; 34(4): 1011-20.
33. Buonaguro L, Tornesello ML, Buonaguro FM. Virus-like particles as particulate vaccines. Curr HIV Res 2010; 8(4): 299-309.
34. Chackerian B. Virus-like particles: flexible platforms for vaccine development. Expert Rev Vaccines 2007; 6(3): 381-90.
35. Jennings GT, Bachmann MF. The coming of age of virus-like particle vaccines. Biol Chem 2008; 389(5): 521-36.
36. Ramqvist T, Andreasson K, Dalianis T. Vaccination, immune and gene therapy based on virus-like particles against viral infections and cancer. Expert Opin Biol Ther 2007; 7(7): 997-1007.
37. Roy P, Noad R. Virus-like particles as a vaccine delivery system: myths and facts. Adv Exp Med Biol 2009; 655: 145-58.
38. Perrin P, Sureau P, Thibodeau L. Structural and immunogenic characteristics of rabies immunosomes. Dev Biol Stand 1985; 60: 483-91.
39. Cornet B, Vandenbranden M, Cogniaux J, Giurgea L, Dekegel D, Ruysschaert JM. Virosomes reconstituted from human immunodeficiency virus proteins and lipids. Biochem Biophys Res Commun 1990; 167(1): 222-31.
40. Grimaldi S, Giuliani A, Giuliani A, Ferroni L, Lisi A, Santoro N, et al. Engineered liposomes and virosomes for delivery of macromolecules. Res Virol 1995; 146(4): 289-93.
41. Cusi MG. Applications of influenza virosomes as a delivery system. Hum Vaccin 2006; 2(1): 1-7.
42. Bomsel M, Tudor D, Drillet AS, Alfsen A, Ganor Y, Roger MG, et al. Immunization with HIV-1 gp41 subunit virosomes induces mucosal antibodies protecting nonhuman primates against vaginal SHIV challenges. Immunity 2011; 34(2): 269-80.
43. Ochekpe NA, Olorunfemi PO, Ngwuluka NC. Nanotechnology and drug delivery. Part 2: Nanostructures for drug delivery. Tropical Journal of Pharmaceutical Research 2009; 8(3): 275-84.
44. Levy-Nissenbaum E, Radovic-Moreno AF, Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC. Nanotechnology and aptamers: applications in drug delivery. Trends Biotechnol 2008; 26(8): 442-9.
45. Tan W, Wang H, Chen Y, Zhang X, Zhu H, Yang C, et al. Molecular aptamers for drug delivery. Trends Biotechnol 2011; 29(12): 634-40.

Journal of Isfahan Medical School Review Article

Vol. 30, No. 196, 2nd week, September 2012 Received: 19.5.2012 Accepted: 20.7.2012

Novel Drug and Vaccine Delivery Systems

Sayyed Hamid Zarkesh Esfahani PhD[1], Nima Shaykh Baygloo MSc[2], Zarrindokht Emami Karvani MSc[2], Samaneh Sedighy Khoydaki MSc[2], Anahita Jenab MSc[2], Ali Naghoni MSc[2]

Abstract

One of the major challenges in the efficiency of vaccines and drugs is suitable delivery to target locations. There are several methods for preparing and delivering vaccines. Live attenuated virus vaccines are one of the oldest and most efficient ways to induce both humoral and cellular immune responses. However, they are currently used less due to their genetic instability and the possibility of change to virulent forms. In this review, new approaches to vaccine preparation and delivery systems including use of viral and bacterial vectors, deoxyribonucleic acid vaccines, virus-like particles, virosomes, and vaccines based on filamentous bacteriophage fd and E2 protein of the pyruvate dehydrogenase complex of *Geobacillus stearothermophilus* are discussed. Furthermore, some new approaches such as use of nanoparticles and aptamers in drug delivery methods are reviewed. The main advantages of new methods include reduced side effects, easy administration, stimulating of innate and specific immune responses, and vaccine or drug delivery to the exact desired locations.

Keywords: Viral and bacterial vectors, Drug delivery, Vaccine, Nanoparticle, Aptamer

[1] Associate Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences And Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.
[2] PhD Candidate, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.
Corresponding Author: Sayyed Hamid Zarkesh Esfahani PhD, Email: s.h.zarkesh@sheffield.ac.uk