مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۲۹۵/هفته چهارم شهریور ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۳/۲۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۵/۲۴

بروسلا: بیماری‌زایی، واکنش سیستم ایمنی و واکسن

دکتر امیر قاسمی[۱]، دکتر رضا رنجبر[۲]

مقاله مروری

چکیده

باکتری‌های جنس بروسلا، پاتوژن‌هایی داخل سلولی هستند که می‌توانند در داخل ماکروفاژهای بدن میزبان خود، تکثیر و به بقای خود ادامه دهند که حاصل آن مشکلات بسیاری برای میزبان به وجود خواهد آورد. نتایج مطالعات اخیر پیشرفت‌هایی در زمینه‌ی چگونگی بقا و تکثیر داخل سلولی این باکتری را نشان می‌دهد. در این مقاله، آخرین یافته‌ها در این زمینه مورد مرور و بررسی قرار می‌گیرد. همچنین واکنش ایمنی بدن میزبان به این پاتوژن و استراتژی‌های جدید به کار رفته به منظور ساخت واکسن علیه این باکتری، بررسی می‌شود.

واژگان کلیدی: بروسلا، واکسن، بیماری‌زایی، ماکروفاژ

ارجاع: قاسمی امیر، رنجبر رضا. **بروسلا: بیماری‌زایی، واکنش سیستم ایمنی و واکسن.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۹۵): ۱۲۱۵-۱۱۹۷

مقدمه

بروسلاها باکتری های کوکوباسیل گرم منفی کوچک، باریک و کوتاهی هستند که گاهی به شکل باسیل و یا کوکسی نیز مشاهده می‌شوند. حدود ۰/۶-۱/۵ µm طول و ۰/۵-۰/۷ µm عرض دارند. غیر متحرکند و اسپور تولید نمی کنند. از منابع طبیعی، شکل L-form باکتری نیز جداسازی شده است (۱). تمامی سویه‌های بروسلا هوازی هستند و برای رشدشان به اکسیژن نیاز دارند. بعضی سویه‌ها کاپنوفیل (Capnophile) هستند و به مکمل CO_2 نیاز دارند.

از نظر نوع میزبان و تغییرات آنتی‌ژنیک جنس بروسلا به هفت گونه تقسیم شده است که شامل بروسلا ملی تنسیس (Brucella melitensis) (گوسفند و بز)، بروسلا سویس (B.suis) (خوک)، بروسلا آبورتوس (B.abortus) (گاو)، بروسلااویس (B.ovis) (گوسفند)، بروسلا کنیس (B.canis) (سگ)، بروسلا نئوتوما (B.neotomae) (موش) و بروسلا ماریس (B.maris) (پستانداران دریایی) می‌باشند (۳-۲). بروسلا آبورتوس باعث ایجاد سقط در گاو و در نتیجه صدمات جدی اقتصادی به کشاورزان می‌شود. در حال حاضر، بروسلا آبورتوس سویه RB۵۱ و یا بروسلا ملی تنسیس REV.۱ برای ایمن‌سازی گاو و ایمن‌سازی بز و گوسفند مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴). اگر چه بروسلا یک پاتوژن واقعی است، اما سیستم‌های ترشحی نوع I، II، III و جزایر بیماری‌زایی (Pathogenicity islands) در آن یافت نشده است. با این حال، بروسلا ملی تنسیس حاوی ژن کد کننده‌ی تاژک خاص نوع III و سیستم ترشحی IV می‌باشد (۶-۵).

۱- استادیار، گروه میکروب‌شناسی و ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
۲- دانشیار، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر امیر قاسمی
Email: ghasemia77@yahoo.com

در حال حاضر، شش گروه از باکتریوفاژها به عنوان لیز کننده برای بروسلا شناخته شده‌اند. با این حال، وجود باکتریوسینی خاص بروسلا و یا هیچ مدرکی دال بر انتقال ژن از طریق باکتریوفاژها تأیید نشده است (۲). عفونت بروسلا از طریق استنشاق یا بلع میکروارگانیزم‌ها و از طریق حفرات بینی، دهان و حلق رخ می‌دهد (۷).

بیماری‌زایی

به طور کلی، بروسلا در تمامی میزبان‌های خود رشد داخل سلولی دارد و پس از آلوده کردن سیستم رتیکولوانـــدوتلیال (Reticuloendothelial system) مراحل متغیر باکتریمی (Bacterimic) را سبب می‌شود. همچنین بروسلا در میزبان های خود، توانایی آلوده کردن بافت‌های دستگاه تناسلی و غدد جنسی را دارد.

راه‌های بقای بروسلا در درون سلول ماکروفاژ

با توجه به میزان بالای عفونت زایی، بروسلا به تازگی به عنوان یک عامل بالقوه در جنگ‌های بیولوژیکی طبقه‌بندی شده است (۸). توجه به زیست‌شناسی این پاتوژن، به ویژه به عنوان یک مدل پیچیده‌ی انگل درون سلولی در حال افزایش می‌باشد. بیماری‌زایی بروسلا، اغلب در توانایی این میکروارگانیزم در وارد شدن، زنده ماندن و تکثیر شدن در داخل سلول‌های فاگوسیتوزی و غیر فاگوسیتوزی می‌باشد که در این میان، ماکروفاژها عمده‌ترین هدف در پستانداران آلوده هستند (۹).

۱- ورود باکتری به عنوان عامل تعیین کننده در بقای داخل سلولی

ورود بروسلا به ماکروفاژها نیاز به گروهی از چربی‌ها دارد (۱۰) که نشان دهنده‌ی حضور گیرنده‌هایی بر روی نواحی خاصی از غشای پلاسمایی است. پروتئین پرایون (Prion) (PrPc) و گیرنده‌ی اسکونجر کلاس ۱ (SR-A) به ترتیب به عنوان گیرنده‌ای برای اتصال Hsp۶۰ در معرض سطح سلولی قرار می‌گیرد و LPS (Lipopolysaccharide) بروسلا پیشنهاد شده است (۱۱)، اما نقش PrPc در عفونت بروسلا هنوز مورد بحث است (۱۲).

از بین بردن این گروه‌های چربی، بقای اولیه‌ی بروسلا در درون ماکروفاژها را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد، که نشان دهنده‌ی این است که ورود وابسته به این دسته‌های چربی برای بقای اولیه‌ی باکتری مورد نیاز است (۱۳، ۱۰).

چنین حالتی از ورود، بروسلا را قادر می‌سازد به دلیل حضور این دسته‌های چربی، از هر گونه تعاملی با مسیرهای درون سلولی اجتناب کند (۱۴). به دلیل این یافته، این فرضیه شکل گرفته است که در مراحل ابتدایی ورود، واکوئل‌های تشکیل شده‌ی حاوی باکتری BCVs (Brucella-containing vacuoles) فقط به طور گذرا با قسمت‌های اولیه‌ی مسیرهای تجزیه‌ی داخل سلولی ماکروفاژها و اپیتلوئیدها (Epithelioid) درگیر شوند (۱۷-۱۵) و در ادامه، بروسلا می‌تواند به سرعت خود را از مسیرهای تجزیه‌ی داخل سلولی محفوظ نگه دارد (۱۸).

گزارش شده است که موتان های خشن B .suis که فاقد زنجیره‌ی LPS-O هستند، با استفاده از روشی مستقل از دسته‌های چربی وارد ماکروفاژها می‌شوند و واکوئل‌های حاوی باکتری به سرعت با لیزوزوم متصل می‌شوند (۱۸). این نتایج علاوه بر تأیید بقای اولیه با ورود به واسطه‌ی دسته‌های چربی و اهمیت

زیاد LPS سالم و دست نخورده در این فرایند، نشان می‌دهد که بقای اولیه در هنگام ورود به سلول حاصل اجتناب از الحاق لیزوزوم و واکوئل‌های حاوی بروسلا است.

سویه‌های بروسلا دارای LPS صاف (Smooth)کشته شده به وسیله‌ی حرارت، هنوز می‌توانند از الحاق واکوئل‌های حاوی باکتری با لیزوزوم حتی بیشتر از موتان‌های خشن (Rough) جلوگیری کنند. با این حال، تأثیر مرتبط با LPS صاف در جلوگیری از الحاق با لیزوزوم گذرا است و موجب بقای طولانی مدت بروسلا در داخل سلول نمی‌شود. این امر، نشان دهنده‌ی دیگر عوامل مورد نیاز برای کامل کردن سیکل داخل سلولی باکتری‌ها می‌باشد.

۲- بتا ۱,۲-گلوکان حلقوی (β-۱,۲-glucan) از الحاق با لیزوزوم جلوگیری می‌کند

مکانیسم دیگری که به وسیله‌ی بروسلا به منظور اجتناب از ملحق شدن با لیزوزوم به کار گرفته شده است، ترشح بتا ۱,۲-گلوکان حلقوی می‌باشد (۱۹). این ماده، به طور معمول یک جزء پریپلاسمی است که به وسیله‌ی آلفا پروتئوباکتری‌ها تولید می‌شود. یکی از نقش‌های نسبت داده شده به این ماده، تنظیم فشار اسمزی است (۲۰). مورد دیگری که در مورد عملکرد این محصول پیشنهاد شده است، جلوگیری از واکنش دفاعی گیاه در مقابل یک نوع باکتری همزیست با گیاه (Bradyrhizobium japonicum) می‌باشد (۲۱).

بروسلا هایی که نقص در ژن تولید کننده‌ی بتا ۱,۲-گلوکان حلقوی (cgs یا Cyclic glucan synthesis) دارند، توانایی اجتناب از الحاق با لیزوزوم و یا رسیدن به ارگانل‌های مشتق شده از رتیکولوم اندوپلاسمی را ندارند (۲۲).

نشان داده شده است که افزودن بتا ۱,۲-گلوکان حلقوی از یک منبع خارجی به موتان‌های cgs طی رشد و قبل از عفونی کردن سلول، می‌تواند باعث احیای رفت و آمد داخل سلولی مؤثر بروسلا همراه با تکثیر شود (۱۹).

به موتان‌هایی که بتا ۱,۲-گلوکان حلقوی اضافه شد، سوش‌های موتان توانستند از الحاق واکوئل حاوی باکتری با لیزوزوم جلوگیری کنند و در نهایت، در ارگانل‌های مشتق شده از غشای رتیکولواندوپلاسمی تکثیر داشته باشند. عملکرد بتا ۱,۲-گلوکان حلقوی بدین نحو است که این ترکیب، توانایی استخراج کلسترول از غشای یوکاریوتی را دارد و این عملکرد می‌تواند در برداشتن دسته‌های غنی از چربی و کلسترول (که همچنین از نظر Flotillin-۱ غنی هستند)، از روی واکوئل حاوی باکتری، مؤثر باشد.

گفته شده است فلوتینین-۱ در امر سیگنال‌دهی به مسیرهای تجزیه‌ی داخل سلولی و فعال کردن آن دخالت دارد. در نتیجه، بتا ۱,۲-گلوکان حلقوی ترشح شده به وسیله‌ی بروسلا در داخل واکوئل حاوی باکتری در عمل، پوششی از دیواره‌ی سلول یوکاریوتی سازنده‌ی واکوئل در اطراف خود ایجاد می‌کند که فاقد فلوتینین-۱ است. این عمل، باعث فراخوانی مسیر تجزیه‌ی داخل سلولی و به دنبال آن، جلوگیری از اتصال واکوئل با لیزوزوم می‌شود (۲۳).

با این وجود، کشف بتا ۱,۲-گلوکان حلقوی در بروسلا نشان می‌دهد که این باکتری از استراتژی‌های متفاوتی برای جلوگیری از تجزیه‌ی داخل سلولی در مراحل اولیه‌ی ورود استفاده می‌کند (۲۴).

۳- سیستم ترشحی نوع چهار و تکامل نوعی از ارگانل که قابلیت تکثیر باکتری را درون خود می‌دهد

الف- بلوغ واکوئل حاوی بروسلا درون ارگانل مشتق شده از سیستم رتیکلواندوتلیال

با وجود عدم الحاق واکوئل حاوی بروسلا با لیزوزوم، این واکوئل حاوی بروسلا با مسیر تجزیه‌ی داخل سلولی به طور گذرا واکنش می‌دهد. مراحل اولیه‌ی بلوغ واکوئل حاوی بروسلا با اسیدفیکاسیون آغاز می‌شود که همراه با به دست آوردن گلیکو پروتئین شماره ۱ غشایی لیزوزومی (LAMP۱) بر روی غشای واکوئل حاوی بروسلا است (۲۵). اما بعضی نشانگرهای مسیر تجزیه‌ی داخل سلولی انتهایی بر روی واکوئل حاوی بروسلا بالغ وجود ندارد و این نشان دهنده‌ی این است که واکوئل‌های حاوی بروسلای بالغ به سرعت از این مسیر جدا می‌شوند. اسیدفیکاسیون برای بقای بروسلا ضروری است (۲۶) و همچنین برای ترشح داخل سلولی سیستم ترشحی توع چهار VirB مورد نیاز است (۲۷).

این موضوع نشان می‌دهد که واکنش محدود واکوئل‌های حاوی بروسلا با لیزوزم اولیه، برای نقل و انتقال‌های بعدی این واکوئل‌های حاوی بروسلا در درون سلول ضروری است. بلوغ واکوئل‌های حاوی بروسلا حدود ۱۲ ساعت قبل از تکثیر بروسلا شروع و LAMP۱ را تا زمانی که به صورت تصاعدی از دست بدهند، حفظ می‌کنند.

در این مراحل دیده می‌شود که واکوئل‌های حاوی بروسلا با سیستم رتیکلواندوپلاسمی (Endoplasmic reticulum) به صورت فیزیکی واکنش داده است (۱۷). این واکنش طولانی مدت منجر به از دست دادن LAMP۱ و به دست آوردن مولکول‌های اختصاصی رتیکلواندوپلاسمی می‌شود. این موضوع، نشان دهنده‌ی این است که بروسلا حرکت واکوئل میانجی خود را به درون یک ارگانل مشتق از اندوپلاسمیک کنترل می‌کند (۱۷).

آغاز تکثیر باکتری با تکامل ارگانل مشتق شده از رتیکلواندوپلاسم ارتباط دارد. این موضوع نشان دهنده‌ی این است که این ارگانل محیط مناسبی برای تکثیر بروسلا است. علت این که ارگانل‌ها می‌توانند محیط مناسبی برای تکثیر باکتری باشند، این است که مواد ضروری برای تکثیر باکتری در بخش‌های اولیه‌ی مسیر ورود باکتری وجود ندارد و زمانی که واکوئل‌های حاوی بروسلا به رتیکلواندوپلاسمی ملحق می‌شوند، منجر به در دسترس قرار گرفتن مواد ضروری برای تکثیر بروسلای موجود در این ارگانل می‌شود. در نتیجه، به دلیل بیان برخی از ژن‌ها در این مرحله و در دسترس بودن مواد غذایی مورد نیاز، باکتری شروع به تکثیر می‌کند. زمانی که تکثیر بروسلا آغاز شد، چرخه‌های دو برابر شدن بعدی از طریق تولید واکوئل جداگانه حاوی بروسلا رخ می‌دهد. تولید دو واکوئل حاوی بروسلا از یک واکوئل حاوی بروسلا، نیازمند به کارگیری غشای اضافی است که شاید از طریق انتقال بیشتری از غشای رتیکلواندوپلاسم به واکوئل حاوی بروسلا صورت می‌گیرد (۱۷).

ب- نقش سیستم ترشحی نوع چهار VirBدر بلوغ واکوئل حاوی بروسلا

شناسایی سیستم ترشحی نوع چهار به عنوان عامل بیماری‌زایی و تکثیر داخل سلولی، درک ما را از بقای طولانی مدت بروسلا و استراتژی‌های تکثیر آن افزایش داده است (۲۸).

مطالعات بر روی حرکت داخل سلولی انواعی از موتانت‌های حذفی VirB آشکار کرده است که سیستم VirB در مراحل اولیه‌ی ورود به داخل سلول ماکروفاژ مورد نیاز نیست، اما برای رخدادهای انتهایی بلوغ واکوئل‌های حاوی بروسلا، در زمانی که واکوئل‌ها شروع به الحاق با رتیکلواندوپلاسم می‌کنند، مورد نیاز است (۲۹).

در اثبات این امر نشان داده شده است که موتان‌های VirB و همچنین بروسلاهای تیپ وحشی طی اولین ساعات بعد از عفونت زنده می‌مانند؛ تا این که آن‌ها توانایی به دست آوردن نشانگرهای رتیکلواندوپلاسم را در مراحل انتهایی عفونت از دست بدهند. این امر، به دلیل عدم توانایی الحاق سویه‌های موتان با این قسمت است. چنین سوش‌های موتان سرانجام با لیزوزوم ممزوج می‌شوند. در نتیجه، واکوئل مشتق شده از رتیکلواندوپلاسم، برای اجتناب طولانی مدت از الحاق با لیزوزوم مورد نیاز است. احتمال می‌رود این سیستم با ترشح مولکول‌هایی به داخل سلول میزبان بر عملکرد سلول در کنترل حرکت و الحاق باکتری به رتیکلواندوپلاسم تأثیر مثبت بگذارد (۳۰).

۴- پروتئین‌های شوک حرارتی (Heat shock proteins)

احتمال می‌رود پاتوژن‌های باکتریایی که مدت زمان طولانی را در فاگوسیت‌های میزبان به سر می‌برند، ژن‌های متنوعی را بیان می‌کنند که محصولات این ژن‌ها به آن‌ها در تطبیق با شرایط سخت داخل سلولی از جمله pH، کمبود مواد غذایی، واسطه‌های فعال اکسیژن (ROIs) و نیز واسطه‌های فعال نیتروژن (RNIs) کمک می‌کنند.

علاوه بر این، پروتئین‌های شوک حرارتی به باکتری این توانایی را می‌دهند که در مقابل آنزیم‌های لیزوزمی که در فاگوزوم با آن روبه‌رو می‌شوند، مقاومت نشان دهند (۳۲-۳۱). عامل اصلی بیان پروتئین‌های شوک حرارتی، شاید پیچ‌های نامناسب پروتئین‌ها و آسیب‌هایی است که در داخل سلول به پروتئین‌های باکتری وارد می‌شود (۳۳).

نشان داده شده است که سویه‌های بروسلا سویس که دارای موتاسیون در ژن dnak هستند (این ژن جزء خانواده‌ی بزرگ HSP۷۰ است)، قدرت بیماری‌زایی خود را در رده‌ی سلول‌های ماکروفاژ انسانی از دست داده‌اند (۳۴).

همچنین سویه‌های بروسلا آبورتوس که دارای ژن فعال htraA نیستند (این امر منجر به نقص در تولید یک سرین پروتئاز می‌شود که به عنوان پروتئین شوک حرارتی عمل می‌کند)، به عنوان سوشی غیر بیماری‌زا در شرایط In vivo و In vitro در نظر گرفته می‌شوند. از این رو، ممکن است به دلیل مواجهه‌ی باکتری با شرایط سخت در داخل سلول، پروتئین‌های شوک حرارتی بیشتر تولید شوند و در بیماری‌زایی باکتری نقش عمده‌ای بازی کنند (۳۵).

عامل شماره‌ی ۱ میزبانی (HF۱): یک نوع چاپرون (Chaperone) است که در بسیاری از مسیرهای تنظیمی باکتری E.coli مشارکت دارد (۳۶). این پروتئین به عنوان پروتئینی که در مراحل بعد از رونویسی عمل می‌کند، شناخته شده است و می‌تواند بیان عامل سیگما و همچنین بیان ژن S olymerasesigma RNA (RpoS) را تنظیم کند. پروتئین RpoS در مرحله‌ی ثابت رشد باکتری، مورد نیاز است.

سویه‌های بروسلا آبورتوس دارای موتاسیون در ژن بیان کننده‌ی این پروتئین (hfq)، به H۲۰۲ استرس اسید در مرحله‌ی سکون حساس است و از این رو، در ماکروفاژهای صفاقی موش BalB/c توانایی تکثیر ندارند. به همین دلیل، پیشنهاد شده است چاپرون‌هایی مانند HF۱ در بیماری‌زایی بروسلا نقش داشته باشند (۳۷).

واکنش سیستم ایمنی به بروسلا

- ایمنی ذاتی

ایمنی ذاتی از واکنش‌های ایمنی غیر اختصاصی در مراحل اولیه‌ی عفونت قبل از ایمنی اکتسابی به پاتوژن پاسخ می‌دهد. بنابراین نقش اصلی ایمنی ذاتی در بدن میزبان، کاهش تعداد باکتری‌های عفونی بدون ایجاد هیچ نوع حافظه‌ای است؛ همچنین زمینه‌ای برای ایجاد واکنش‌های ایمنی اکتسابی از نوع Th۱ (T helper۱) در میزبان را فراهم می‌کند.

الف- کمپلمان

کمپلمان سیستمی متشکل از پروتئین‌های پلاسمایی است که یا به آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند و یا با سطح دیواره‌ی باکتری کمپلکس تشکیل می‌دهند و از این طریق، به منظور اپسونیزاسیون (Opsonization) و یا کشتن مستقیم پاتوژن‌ها به وسیله‌ی تشکیل کمپلکس حمله کننده به غشای باکتری‌های گرم منفی عمل می‌کنند (۳۷).

امروزه ۳ مسیر از فعالیت کمپلمان تشریح شده است. ۱) مسیر کلاسیک که به وسیله‌ی واکنش آنتی‌بادی- آنتی‌ژن فعال می‌شود، ۲) مسیر دیگر که به وسیله‌ی ساختارهای ویژه‌ای بر روی سطح میکروارگانیسم‌ها در یک مسیر مستقل از آنتی‌بادی فعال می‌شود، ۳) مسیر لکتین که به وسیله‌ی اتصال لکتین متصل شونده به مانوز به کربوهیدرات‌های سطح میکروب فعال می‌شود.

به دلیل این که جزء اصلی سطح بروسلا یک LPS است، واکنش میان بروسلا و اجزای کمپلمان به وسیله‌ی این مولکول‌ها صورت می‌گیرد. اغلب، سویه‌های صاف بروسلا آبورتوس بسیار مقاوم‌تر از سویه‌های خشن فاقد پلی ساکارید O (OPS) در واکنش به فعالیت باکتریسیدال سرم هستند (۳۸-۳۹).

LPS به دست آمده از بروسلا آبورتوس، مسیر جایگزین را فعال نمی‌کند (۴۰)؛ بنابراین فعال شدن مسیر کلاسیک به وسیله‌ی IgM (Immunoglobulin M) و غلظت‌های پایین IgG (Immunoglobulin G) صورت می‌گیرد. این معمول‌ترین واکنش باکتریسیدال سرم علیه بروسلا آبورتوس است که در مراحل اولیه‌ی عفونت صورت می‌گیرد. نتایج یافته‌های اخیر با استفاده از موتان‌های Wbo بروسلا ملی تنسیس و بروسلا آبورتوس فاقد OPS نشان دهنده‌ی این است که هردو مسیر کلاسیک و مسیر وابسته به لکتین، در نشستن اجزای کمپلمان بر روی دیواره‌ی سلولی و در نتیجه کشتن باکتری نقش بازی می‌کنند (۴۱).

با این وجود، میزان افزایش یافته‌ی آنتی‌بادی‌های IgG۱ و IgG۲a در مراحل نهایی عفونت بروسلا در گاوها، از کشتن بروسلا در خارج سلول حتی اگر اپسونیزاسیون نیز رخ داده باشد، جلوگیری می‌کند (۳۹). این نقش دوگانه برای آنتی‌بادی و کمپلمان در واکنش سیستم ایمنی علیه بروسلا به واسطه‌ی اثر پروزون توصیف شده است (۴۰).

ب- نوتروفیل‌ها

نوتروفیل‌ها سلول‌هایی با نیمه‌ی عمر کوتاه هستند که ۷۰-۵۰ درصد سلول‌های خون انسان را تشکیل می‌دهند. کارکرد این سلول‌ها، بیگانه‌خواری (Phagocytosis) می‌باشد. بنابراین نوتروفیل‌ها اغلب، اولین سلول‌های سیستم ایمنی در بدن انسان در مواجهه با باکتری بروسلا هستند. بیگانه‌خواری سویه‌های بروسلا تخفیف حدت می‌یابد و بیماری‌زایی به وسیله‌ی نوتروفیل‌ها فقط زمانی رخ می‌دهد که اپسونیزاسیون با سرم طبیعی انسان انجام شده باشد (۴۲).

این موضوع نشان دهنده‌ی این است که اپسونیزاسیون پیش نیاز بیگانه‌خواری است. با این وجود، بقای بروسلا در نوتروفیل‌ها طی عفونت اولیه مشاهده شده است (۴۳).

ج- سلول‌های NK

این سلول‌ها گروه کوچکی از لنفوسیت‌های خونی هستند که فاقد مولکول‌های غشایی سلول‌های T و نشانگرهای سطحی سلول‌های B می‌باشند. این سلول‌ها، آنتی‌بادی نیز نمی‌سازند و با توجه به این که فاقد گیرنده‌ی شناسایی آنتی‌ژن هستند، فاقد ویژگی و خاطره می‌باشند. این‌ها ۱۰-۵ درصد لنفوسیت‌های خون محیطی انسان را تشکیل می‌دهند. سیتوتوکسیتی سلول‌های NK (Natural killer cells) انسانی در صورت تحریک توسط اینترلوکین ۱۲، افزایش می‌یابد (۴۴). این موضوع بیانگر آن است که سلول‌های NK نقش اساسی در حفاظت علیه بروسلوزیس بازی می‌کند. اما در نهایت، اعتقاد بر این است که نقش این سلول‌ها در مقابله با عفونت بروسلوز در موش‌ها کم است (۴۵).

د- ماکروفاژها

فعالیت‌های باکتری‌کشی ماکروفاژها شامل واسطه‌های فعال اکسیژن و واسطه‌های فعال نیتروژن است که به وسیله‌ی IFN-γ (Interferon gamma) و TNF-α (Tumor necrosis factor alph) تحریک می‌شود. نشان داده شده است که واسطه‌های فعال اکسیژن نقش مهم‌تری در کشتن باکتری داخل ماکروفاژ نسبت به واسطه‌های فعال نیتروژن در شرایط آزمایشگاهی بازی می‌کنند (۴۶). علاوه بر این، ذخیره‌ی آهن ماکروفاژها که به وسیله‌ی IFN-γ فعال می‌شوند، دارای توانایی بیشتری برای کشتن بروسلای داخل سلولی است (۴۷). همچنین نقش واسطه‌های فعال نیتروژن و واسطه‌های فعال اکسیژن در کنترل عفونت بروسلا در مراحل اولیه‌ی عفونت ثابت شده است (۴۸).

- ایمنی اکتسابی

واکنش ایمنی اکتسابی برای ایجاد حافظه، که یک نقش حیاتی در واکسیناسیون دارد، بسیار مهم است. عملکرد واکنش ایمنی اکتسابی در بروسلوزیس می‌تواند به ۳ مکانیسم تقسیم‌بندی شود: ۱- IFN-γ تولید شده به وسیله‌ی سلول‌های $CD8^+$، $TCD4^+$ و سلول‌های T γδ می‌تواند فعالیت باکتری‌کشی در ماکروفاژها را به منظور جلوگیری از بقای داخل سلولی بروسلا فعال کند، ۲- سیتوتوکسی‌سیتی سلول‌های $T\ CD8^+$ و T γδ ماکروفاژهای عفونی شده را افزایش می‌دهد و ۳- ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی از قبیل IgG۳ و IgG۲a پاتوژن‌ها را به منظور تسهیل بیگانه‌خواری، اپسونیزه می‌کنند.

الف- سلول‌های $CD8^+$ و $T\ \alpha\beta CD4^+$

نقش اصلی سلول‌های T در ایمنی‌زایی علیه

بروسلا، ترشح INF-γ به منظور فعال کردن واکنش باکتری‌کشی در ماکروفاژها و نیز فعالیت لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک است. علاوه بر نقش‌های گفته شده، این سلول‌ها در تغییر IgG (Switching) به ایزوتایپ‌های IgG۳ و IgG۲a نیز نقش دارند. اهمیت سلول‌های T $CD۴^+$ و $CD۸^+$ در ایمنی علیه بروسلا بحث برانگیز است. تزریق جمعیت سلول‌های T $CD۴^+$ و $CD۸^+$ از یک موش ایمن شده به یک موش غیر ایمن، باعث شد این موش توانایی بیشتری در مقاومت در مقابل عفونت بروسلا در مقایسه با یک موش ایمن نشده نشان دهد (۴۹). اهمیت IFN-γ در پاک‌سازی عفونت بروسلا نیز نشان داده شده است (۵۰). با این وجود از نظر تعداد، سلول‌های T $CD۴^+$ بیشترین جمعیت سلول‌های T را دارا می‌باشند و این جمعیت، تولید کننده‌ی اصلی IFN-γ است. بنابراین سلول‌های $CD۴^+$ دارای نقش مهمی در مقابل بروسلوزیس است (۵۰).

از طرف دیگر، آزمایش‌های انجام شده بر روی موش‌های فاقد (Major histocompatibility complex) MHC کلاس ۲، نشان داده است که در این موش‌ها تولید سایتوکین‌هایی از قبیل IFN-γ و اینترلوکین ۲ به وسیله‌ی سلول‌های T $CD۸^+$ انجام می‌شوند. از این رو، تصور بر این است که سلول‌های T $CD۸^+$ نیز نقش بسیار مهمی در ایمنی علیه بروسلا دارند (۵۱).

ب- سلول‌های γδ T

بیماران آلوده شده با بروسلا ملی تنسیس حاوی تعداد زیادی از سلول‌های γδ T می‌باشند (۵۲). این سلول‌های T به وسیله‌ی آنتی‌ژن‌های غیر پروتئینی فعال می‌شوند و افزایش تعداد ارگانیزم‌های بروسلای داخل سلولی را به وسیله‌ی ترشح IFN-γ و TNF-α کنترل می‌کنند (۵۳).

ج-سلول‌های B

بسیاری از ایمونیزاسیون‌های پاسیو با استفاده از سرم، بر اهمیت ایمنی هومورال علیه بروسلوزیس صحه گذاشته‌اند. به طور مثال، انتقال سرم‌های حاوی آنتی‌بادی علیه LPS به موش، موش را در مقابل عفونت با سوش بروسلا آبورتوس محافظت می‌کند (۵۴). انتقال پاسیو مونوکلونال آنتی‌بادی IgG۲a علیه پلی ساکارید O، می‌تواند موش را در مقابل عفونت بروسلا آبورتوس محافظت کند (۵۵).

IgG۲a و IgG۳ ایزوتایپ‌های اصلی آنتی‌بادی‌هایی هستند که در موش آلوده شده به عفونت بروسلا شناسایی شده‌اند؛ این امر نشان دهنده‌ی واکنش ایمنی از نوع Th۱ علیه عفونت بروسلا است (۵۶).

احتمال می‌رود اپسونیزاسیون با افزایش کشتن داخل سلولی باکتری همراه باشد که به عنوان نقش اساسی آنتی‌بادی‌ها علیه عفونت بروسلا در نظر گرفته می‌شود. بر خلاف گزارش‌های متعدد از نقش ایمنی هومورال در مقاومت به بروسلوزیس، توانایی آنتی‌بادی در حفظ کردن میزبان در مقابل عفونت بروسلا بحث برانگیز به نظر می‌رسد. برای مثال، بروسلا آبورتوس RB۵۱ فاقد پلی ساکارید O، هنوز هم بهترین حفاظت را به عنوان سوش واکسن در میزبان ایجاد می‌کند که این امر بیاگر آن است که حفاظت سیستم ایمنی بدون آنتی‌بادی علیه پلی ساکارید O امکان پذیر است (۵۷).

همچنین در بروسلوزیس گاوی، غلظت بالای IgG طی عفونت فعال، از لیز باکتری خارج سلولی به واسطه‌ی کمپلمان جلوگیری می‌کند و باعث

افزایش بیگانه‌خواری باکتریایی و در نتیجه پنهان شدن باکتری در داخل سلول و ایجاد بیماری بلند مدت می‌شود (۵۸).

د- سایتوکین‌ها

سایتوکین‌ها، پلی پپتیدهایی هستند که در پاسخ به میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها تولید می‌شوند و واسطه‌ی تنظیم واکنش‌های ایمنی و التهابی هستند. سیتوکاین‌ها دو نقش ضروری در واکنش‌های ایمنی بازی می‌کنند: تحریک سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی و نیز هدایت سلول‌های سیستم ایمنی در واکنش‌ها.

سایتوکین‌هایی که به عنوان بازیگران کلیدی در بروسلوزیس نقش بازی می‌کنند، شامل اینترلوکین ۱۲، IFN-γ و TNF-α هستند. اینترلوکین ۱۲ سایتوکین کلیدی تولید شده به وسیله‌ی سلول‌های B و ماکروفاژها هستند و منجر به واکنش‌های ایمنی Th۱ در میزبان می‌شود که سرانجام با ترشح IFN-γ از سلول‌های T ادامه می‌یابد. اهمیت اینترلوکین ۱۲ در بروسلوزیس به خوبی توصیف شده است (۵۹). با این وجود، مکانیسم تحریک اینترلوکین ۱۲ تشریح نگردیده است. سلول‌های T از نوع Th۱، IFN-γ را تولید می‌کنند که عملکرد باکتری‌کشی ماکروفاژهای میزبان بروسلا را فعال‌تر می‌کند. این عمل بیگانه‌خواری می‌تواند به وسیله‌ی اضافه کردن TNF-α تشدید شود (۶۰).

در واقع، بروسلا سویس زنده می‌تواند از تولید TNF-α در ماکروفاژهای انسانی جلوگیری کند که این نشان دهنده‌ی استراتژی دیگری از بروسلا به منظور بقای داخل سلولی است (۶۱). افزایش در سطح اینترلوکین ۶ در سرم انسان‌های آلوده شده با بروسلا و موش‌های آلوده شده با آنتی‌ژن‌های بروسلایی دیده شده است (۶۲). در مطالعه‌ای بر نقش اینترلوکین ۱۷ نیز در حفاظت ایجاد شده در واکسیناسیون خوراکی با RB۵۱ اشاره شده است؛ اما مطالعات بیشتری به منظور شناسایی اهمیت این سایتوکین که از سلول‌های Th۱۷ ترشح می‌شود، لازم به نظر می‌رسد (۶۳).

گذشته از این، اهمیت اینترلوکین ۱ و G-CSF (Granulocyte colony-stimulatingfactor) نیز در ایجاد فعالیت باکتری‌کشی علیه بروسلا نشان داده شده است (۶۴).

واکسن

الف- واکسن‌های زنده‌ی ضعیف شده

واکسن زنده‌ی ضعیف شده‌ی بروسلا آبورتوس S۱۹ که به طور ذاتی سویه‌ای موتان است، در سال ۱۹۲۳ کشف شد. این سویه دارای بخشی حذف شده (۷۰۲ bp) در ژن کد کننده‌ی پروتئین کاتالیز کننده‌ی اریترول است که یک خصوصیت حساسیت به اریترول به این سویه می‌دهد (۶۵). S۱۹ به طور گسترده‌ای برای جلوگیری از بروسلوزیس برای بیش از ۵۰ سال مورد استفاده قرار گرفته است. اما به دلیل مشکلاتی از قبیل تحریک سقط جنین در حیوانات حامله‌ی دریافت کننده‌ی S۱۹، تحریک تولید آنتی‌بادی‌هایی که در تشخیص، مشکل ایجاد می‌کند و بیماری‌زا بودن در انسان، استفاده از این واکسن محدود شده است (۶۶).

امروزه به دلیل استفاده‌ی بیشتر از واکسن RB۵۱، استفاده از S۱۹ روز به روز محدودتر می‌شود. با وجود این موضوع، این واکسن امروزه در کشورهایی مانند هند، ایران و آرژانتین مورد استفاده قرار می‌گیرد (۶۷).

در سال ۱۹۹۶ به دلیل مشکلات حاصل از کاربرد S۱۹، بروسلا آبورتوس RB۵۱ به عنوان جایگزینی مؤثر برای S۱۹ مورد توجه قرار گرفت. سویه‌ی موتان خشن حاصل از سویه‌ی صاف بروسلا آبورتوس ۲۳۰۸ می‌باشد. بر خلاف S۱۹، RB۵۱ واکنش‌های آنتی‌بادی‌های مداخله کننده در تشخیص ضد LPS را بر نمی انگیزد و این امر، باعث به کارگیری روش‌های مرسوم سرولوژیکی برای تشخیص بروسلوزیس در گاو شده است (۶۸). اما نشان داده شده است که امکان سقط در میان گوسفندان ایمن شده با این واکسن وقتی با بروسلا ملی تنسیس آلوده شدند، وجود دارد (۶۹).

سویه‌ی بروسلا ملی تنسیس Rev.۱ ابتدا از بروسلا ملی تنسیس ۶۰۵۶ در سال ۱۹۵۷ به وسیله‌ی پاساژهای متوالی بر روی محیط استرپتومایسین به دست آمد. تزریق این واکسن به بز، ایمنی بسیار خوبی در بز علیه بروسلوزیس ایجاد می‌کند؛ اما مشکلاتی که برای S۱۹ ذکر شد، برای این واکسن هم وجود دارد. همچنین، این واکسن به استرپتومایسین مقاوم است و استفاده از آنتی‌بیوتیک برای درمان بروسلوزیس را با محدودیت روبه‌رو می‌کند (۶۷). از این رو، درکشورهایی که به نوعی بروسلوزیس در میان حیوانات ریشه کن شده است، استفاده از این واکسن ممنوع اعلام گردیده است (۷۰).

سویه‌های موتان جدیدی از بروسلا آبورتوس و بروسلا ملی تنسیس امروزه به عنوان واکسن زنده‌ی تخفیف حدت یافته معرفی شده است (۷۳-۷۱، ۶۷-۶۶)؛ اما کارهای زیادی باید صورت گیرد که این سویه‌های موتان جدید به عنوان واکسنی مؤثر و بی‌خطر برای حیوانات معرفی شوند.

ب- واکسن‌های تحت واحد

مقایسه‌ی واکسن‌های تحت واحد (Subunit) با واکسن‌های DNAای و واکسن حاصل از بروسلای تخفیف حدت یافته (که همه اجزای ایمونوژنیک را دارا است)، نشان می‌دهد که واکسن‌های تخفیف حدت یافته در حفاظت علیه عفونت نقش کاملی بازی می‌کند. از این رو، این نوع از واکسن بسیار مؤثر شناخته شده است؛ اما این نوع واکسن‌ها هم مشکلات خاص خود را دارند که می‌توان به مواردی مانند بیماری‌زا بودن در انسان، مقاومت به آنتی‌بیوتیک استرپتومایسین در بعضی سویه‌ها، تحریک سقط جنین در حیوانات باردار در هنگام تزریق و امکان ایجاد موتاسیون برگشت پذیر و یافتن قدرت بیماری‌زایی اشاره کرد (۷۷-۷۴). از این رو، تلاش برای یافتن راه حل‌های جایگزین مانند واکسن‌های DNAای و زیر واحد، منطقی به نظر می‌رسد.

امروزه بسیاری از آنتی‌ژن‌هایی که توسط سلول‌های B و T شناسایی می‌شوند، مشخص شده‌اند. آنتی‌ژن‌های قابل شناسایی به وسیله‌ی سلول‌های B (جدول ۱) به عنوان نشانگرهای شناسایی و تشخیص مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

آنتی‌بادی‌های تولید شده علیه این آنتی‌ژن‌ها، در اپسونیزاسیون در میزبان هم نقش دارند. آنتی‌ژن‌های قابل شناسایی به وسیله‌ی سلول‌های T (جدول ۲) که به وسیله‌ی واکنش تکثیر سلول‌های لنفوسیت مشخص شده‌اند، آنتی‌ژن‌های مختص سلول‌های $T\ ۴^{+}$ CD هستند که بر روی گیرنده‌های سلول T (TCR یا T cells receptor) از طریق MHC کلاس ۲ عرضه می‌شوند.

جدول ۱. آنتی‌ژن‌های مورد شناسایی توسط سلول‌های B

آنتی‌ژن	عملکرد	گونه	حفاظت	منبع
Omp۱۹	پروتئین غشای بیرونی	Brucella abortus	مشخص‌نشده	(۸۱)
Omp۲۵	پروتئین غشای بیرونی	Brucella ovis	دارد	(۸۲)
Omp۲۸	پروتئین غشای بیرونی	Brucella melitensis	مشخص‌نشده	(۸۳)
Omp۳۱	پروتئین غشای بیرونی	Brucella ovis	دارد	(۸۴)
Omp۸۹	پروتئین غشای بیرونی	Brucella abortus	مشخص‌نشده	(۸۵)
CP۲۴	فاکتور آزاد کننده‌ی ریبوزوم	Brucella melitensis	مشخص‌نشده	(۸۶)
HtrA	پروتئین شوک حرارتی	Brucella abortus	مشخص‌نشده	(۸۷)
۱۸-kDa protein	لومازین سنتتاز	Brucella melitensis	مشخص‌نشده	(۸۸)
BCSP۳۱	نامشخص	Brucella melitensis	مشخص‌نشده	(۸۹)
DnaK	پروتئین شوک حرارتی	Brucella abortus	همراه ادجوانت فروند دارد	(۱)
BP۲۶	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella melitensis	مشخص‌نشده	(۹۱)
۱۷-kDa protein	نامشخص	Brucella melitensis	مشخص‌نشده	(۹۲)
۲۲/۹-kDa protein	نامشخص	Brucella abortus	دارد	(۹۳)
۳۲/۲-kDa protein	نامشخص	Brucella abortus	مشخص‌نشده	(۹۳)
۲۰-kDa protein	نامشخص	Brucella melitensis	مشخص‌نشده	(۹۴)
Dihydrolipoamide succinyltransferase	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella ovis	مشخص‌نشده	(۹۰)
۳۱-kDa protein	نامشخص	Brucella ovis	مشخص‌نشده	(۹۰)
Malate dehydrogenase	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella ovis	مشخص‌نشده	(۹۰)
Succinyl coenzyme A	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella ovis	مشخص‌نشده	(۹۰)
ABCa-type transporter	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella ovis	مشخص‌نشده	(۹۰)
Leu/Ile/Val-bindingprotein precursor	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella ovis	مشخص‌نشده	(۹۰)
ClpP	پروتئین شوک حرارتی	Brucella ovis	مشخص‌نشده	(۹۰)
NikA	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella ovis	مشخص‌نشده	(۹۰)

این سلول‌های $TCD4^+$ فعال شده، میزان قابل ملاحظه‌ای از IFN-γ را تولید می‌کنند. با این وجود، نشان داده شده است که آنتی‌ژن‌هایی که بر روی سلول‌های MHC کلاس ۱ عرضه می‌شوند نیز با سلول‌های سیستم ایمنی واکنش می‌دهند (۷۸، ۵۱).

نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع اندمیک بیماری بروسلوز در مناطق خاورمیانه به خصوص ایران و به دلیل عواقب اقتصادی که در صنعت دامپروری ایجاد می‌کند و همچنین بیماری سختی که در انسان به وجود می‌آورد، نیازمند توجه بسیاری است. درک ما از چگونگی بیماری‌زایی باکتری مولد بروسلوز می‌تواند قدم اول در حذف این بیماری می‌باشد. امروزه روش‌های زیادی به منظور شناسایی عوامل دخیل در بیماری‌زایی بروسلا استفاده می‌شود که از جمله‌ی آن می‌توان ایجاد موتاسیون‌های خاص در ژن‌های خاص و بررسی میزان بیماری‌زایی این سویه‌های موتانت نسبت به سویه‌های وحشی و همچنین استفاده از روش‌هایی بر مبنای پروتئومیکس را نام برد. در روش اخیر، واکنش باکتری

جدول ۲. آنتی‌ژن‌های مورد شناسایی توسط سلول‌های T

آنتی‌ژن	عملکرد	گونه	حفاظت	منبع
P۳۹	پروتئین پری‌پلاسمی	Brucella melitensis	همراه CpG دارد	(۹۵)
Bacterioferritin	پروتئین متصل‌شونده به آهن	Brucella melitensis	همراه CpG دارد	(۹۶)
GroEL	پروتئین شوک حرارتی	Brucella abortus	مشخص‌نشده	(۹۷)
GroES	پروتئین شوک حرارتی	Brucella abortus	مشخص‌نشده	(۹۷)
YajC	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella abortus	مشخص‌نشده	(۹۸)
UvrA	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella abortus	مشخص‌نشده	(۹۷)
Lv/L۱۲	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella abortus	همراه ادجوانت فروند دارد	(۹۷)
BA۱۴K	نامشخص	Brucella abortus	مشخص‌نشده	(۹۹)
SOD	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella abortus	دارد	(۱۰۰)
۳۱ kDa	نامشخص	Brucella abortus	مشخص‌نشده	(۱۰۱)
BLS	پروتئین سیتوپلاسمایی	Brucella melitensis	همراه ادجوانت فروند دارد	(۱۰۲-۱۰۳)
Bp۲۶	نامشخص	Brucella melitensis	همراه ادجوانت فروند دارد	(۱۰۴)
DnaK	چاپرون	Brucella abortus	همراه ادجوانت فروند دارد	(۱۰۵)
SurA	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella abortus	همراه ادجوانت فروند دارد	(۱۰۵)
Tig	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella melitensis	همراه ادجوانت فروند دارد	(۱۰۴)
AdoHcyase	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella melitensis	همراه ادجوانت فروند دارد	(۸۰)
RS-α	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella melitensis	همراه ادجوانت فروند دارد	(۱۰۶)
LS-۲	پروتئین سیتوپلاسمی	Brucella melitensis	همراه ادجوانت فروند دارد	(۱۰۶)
HspA	پروتئین شوک حرارتی	Brucella melitensis	همراه ادجوانت فروند دارد	(۱۰۷)
ribosomal protein L۹	پروتئین‌های ریبوزومی	Brucella abortus	همراه ادجوانت فروند دارد	(۱۰۸)
BLSOmp۳۱	پروتئین کایمریک	Brucella melitensis	همراه ادجوانت فروند دارد	(۱۰۹)
FlgJ and FliN	پروتئین فلاژلی	Brucella abortus	همراه ادجوانت فروند دارد	(۱۱۰)
CobB	پروتئین حرارتی	Brucella abortus	همراه ادجوانت فروند دارد	(۱۱۱)
AsnC	پروتئین حرارتی	Brucella abortus	همراه ادجوانت فروند دارد	(۱۱۱)
DnaK	چاپرون	Brucella melitensis	همراه ادجوانت فروند دارد	(۱۱۲)

در موقعی که در شرایط داخل سلول قرار دارد، مورد بررسی قرار می‌گیرد و پروتئین‌ها و آنزیم‌هایی که در این شرایط ترشح می‌شوند، شناسایی می‌گردند که می‌تواند در درک ما از چگونگی بیماری‌زایی این باکتری بسیار کمک کننده باشد. روش‌های مورد استفاده در پروتئومیکس متنوع است؛ اما دو روشی که امروزه بسیار مورد استفاده قرار گرفته است، شامل روش الکتروفورز دو بعدی و بیان تمام قالب‌های خواندن باز (Open reading frame) است که با استفاده از اطلاعات به دست آمده از تعیین توالی تمام ژنوم بروسلا امکان پذیر شده است (۸۰-۷۹).

واکسیناسون، دومین راهبردی است که می‌تواند در ریشه‌کنی بروسلا بسیار مؤثر باشد. سوش‌های زنده‌ی تخفیف حدت یافته از دو باکتری بروسلا ملی تنسیس و بروسلا آبورتوس بسیار مورد استفاده قرار گرفته است؛ اما بر خلاف کارایی خوب، مشکلاتی برای

آن‌ها توصیف شده است. از جمله‌ی این مشکلات، عدم امکان استفاده از این واکسن‌ها در انسان و همچنین حیوان باردار است. تداخل در تشخیص به علت تحریک ترشح آنتی‌بادی‌های تداخل کننده در آزمایش‌های سرولوژی تشخیص بروسلوز نیز از مشکلات این واکسن‌ها بر شمرده شده است.

از این رو، تلاش‌هایی به منظور شناسایی آنتی‌ژن‌های پروتئینی ایمنی‌زا به منظور ساخت واکسن‌های تحت واحد در حال انجام است که در بالا به آن‌ها اشاره شده است. ناگفته پیدا است که شناسایی آنتی‌ژن‌های مؤثرتر، بدون فهم کامل ما از بیماری‌زایی بروسلا به دست نخواهد آمد. از این رو، تلاش‌های بیشتری باید در راستای شناختن عوامل مؤثر در بیماری‌زایی بروسلا با استفاده از روش‌های میکروب‌شناسی، بیوتکنولوژی و ایمنی‌شناسی صورت گیرد.

References

1. Van der Henst C, de BM, Zorreguieta A, Letesson JJ, De B, X. The Brucella pathogens are polarized bacteria. Microbes Infect 2013; 15(14-15): 998-1004.
2. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. N Engl J Med 2005; 352(22): 2325-36.
3. Olsen SC. Recent developments in livestock and wildlife brucellosis vaccination. Rev Sci Tech 2013; 32(1): 207-17.
4. Avila-Calderon ED, Lopez-Merino A, Sriranganathan N, Boyle SM, Contreras-Rodriguez A. A history of the development of Brucella vaccines. Biomed Res Int 2013; 2013: 743509.
5. Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. Brucella: a pathogen without classic virulence genes. Vet Microbiol 2008; 129(1-2): 1-14.
6. Ko J, Splitter GA. Molecular host-pathogen interaction in brucellosis: current understanding and future approaches to vaccine development for mice and humans. Clin Microbiol Rev 2003; 16(1): 65-78.
7. Corbel MJ. Brucellosis: an overview. Emerg Infect Dis 1997; 3(2): 213-21.
8. Robinson-Dunn B. The microbiology laboratory's role in response to bioterrorism. Arch Pathol Lab Med 2002; 126(3): 291-4.
9. Gorvel JP, Moreno E. Brucella intracellular life: from invasion to intracellular replication. Vet Microbiol 2002; 90(1-4): 281-97.
10. Naroeni A, Porte F. Role of cholesterol and the ganglioside GM(1) in entry and short-term survival of Brucella suis in murine macrophages. Infect Immun 2002; 70(3): 1640-4.
11. Watarai M, Makino S, Fujii Y, Okamoto K, Shirahata T. Modulation of Brucella-induced macropinocytosis by lipid rafts mediates intracellular replication. Cell Microbiol 2002; 4(6): 341-55.
12. Fontes P, Alvarez-Martinez MT, Gross A, Carnaud C, Kohler S, Liautard JP. Absence of evidence for the participation of the macrophage cellular prion protein in infection with Brucella suis. Infect Immun 2005; 73(10): 6229-36.
13. Sadeghifard N, Aslani mm, Ghasemi A. Comparison of different laboratory methods for diagnosis of Helicobacter pylori. Journal of Biological Sciences 2006; 6(6): 1146-9.
14. Kim S, Watarai M, Makino S, Shirahata T. Membrane sorting during swimming internalization of Brucella is required for phagosome trafficking decisions. Microb Pathog 2002; 33(5): 225-37.
15. Shirazi MH, Sadeghifard N, Ranjbar R, Daneshyar E, Ghasemi A. Incidence of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Pak J Biol Sci 2006; 9(1): 151-4.
16. Chaves-Olarte E, Guzman-Verri C, Meresse S, Desjardins M, Pizarro-Cerda J, Badilla J, et al. Activation of Rho and Rab GTPases dissociates Brucella abortus internalization from intracellular trafficking. Cell Microbiol 2002; 4(10): 663-76.
17. Celli J, de CC, Franchini DM, Pizarro-Cerda J, Moreno E, Gorvel JP. Brucella evades macrophage killing via VirB-dependent sustained interactions with the endoplasmic reticulum. J Exp Med 2003; 198(4): 545-56.
18. Porte F, Naroeni A, Ouahrani-Bettache S, Liautard JP. Role of the Brucella suis lipopolysaccharide O antigen in phagosomal genesis and in inhibition of phagosome-lysosome fusion in murine macrophages. Infect Immun 2003; 71(3): 1481-90.

19. Arellano-Reynoso B, Lapaque N, Salcedo S, Briones G, Ciocchini AE, Ugalde R, et al. Cyclic beta-1,2-glucan is a Brucella virulence factor required for intracellular survival. Nat Immunol 2005; 6(6): 618-25.
20. Bohin JP. Osmoregulated periplasmic glucans in Proteobacteria. FEMS Microbiol Lett 2000; 186(1): 11-9.
21. Bhagwat AA, Mithofer A, Pfeffer PE, Kraus C, Spickers N, Hotchkiss A, et al. Further studies of the role of cyclic beta-glucans in symbiosis. An NdvC mutant of Bradyrhizobium japonicum synthesizes cyclodecakis-(1-->3)-beta-glucosyl. Plant Physiol 1999; 119(3): 1057-64.
22. Briones G, Inon d, I, Roset M, Vigliocco A, Paulo PS, Ugalde RA. Brucella abortus cyclic beta-1,2-glucan mutants have reduced virulence in mice and are defective in intracellular replication in HeLa cells. Infect Immun 2001; 69(7): 4528-35.
23. Dermine JF, Duclos S, Garin J, St-Louis F, Rea S, Parton RG, et al. Flotillin-1-enriched lipid raft domains accumulate on maturing phagosomes. J Biol Chem 2001; 276(21): 18507-12.
24. Haag AF, Myka KK, Arnold MF, Caro-Hernandez P, Ferguson GP. Importance of Lipopolysaccharide and Cyclic beta-1,2-Glucans in Brucella-Mammalian Infections. Int J Microbiol 2010; 2010: 124509.
25. Pizarro-Cerda J, Meresse S, Parton RG, van der Goot G, Sola-Landa A, Lopez-Goni I, et al. Brucella abortus transits through the autophagic pathway and replicates in the endoplasmic reticulum of nonprofessional phagocytes. Infect Immun 1998; 66(12): 5711-24.
26. Porte F, Liautard JP, Kohler S. Early acidification of phagosomes containing Brucella suis is essential for intracellular survival in murine macrophages. Infect Immun 1999; 67(8): 4041-7.
27. Boschiroli ML, Ouahrani-Bettache S, Foulongne V, Michaux-Charachon S, Bourg G, Allardet-Servent A, et al. The Brucella suis virB operon is induced intracellularly in macrophages. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99(3): 1544-9.
28. Sieira R, Comerci DJ, Sanchez DO, Ugalde RA. A homologue of an operon required for DNA transfer in Agrobacterium is required in Brucella abortus for virulence and intracellular multiplication. J Bacteriol 2000; 182(17): 4849-55.
29. Comerci DJ, Martinez-Lorenzo MJ, Sieira R, Gorvel JP, Ugalde RA. Essential role of the VirB machinery in the maturation of the Brucella abortus-containing vacuole. Cell Microbiol 2001; 3(3): 159-68.
30. Celli J. Surviving inside a macrophage: the many ways of Brucella. Res Microbiol 2006; 157(2): 93-8.
31. Ghasemi A, Salari MH, Zarnani AH, Pourmand MR, Ahmadi H, Shirazi MH, et al. Immunogenicity assessment of Brucella mellitensis HSP and TF proteins by immunized rabbit serum. Iran J Allergy Asthma Immunol 2013; 12(2): 192-4.
32. Baldwin CL, Winter AJ. Macrophages and Brucella. Immunol Ser 1994; 60: 363-80.
33. Lin J, Ficht TA. Protein synthesis in Brucella abortus induced during macrophage infection. Infect Immun 1995; 63(4): 1409-14.
34. Kohler S, Teyssier J, Cloeckaert A, Rouot B, Liautard JP. Participation of the molecular chaperone DnaK in intracellular growth of Brucella suis within U937-derived phagocytes. Mol Microbiol 1996; 20(4): 701-12.
35. Edmonds M, Booth N, Hagius S, Walker J, Enright F, Roop RM, et al. Attenuation and immunogenicity of a Brucella abortus htrA cycL double mutant in cattle. Vet Microbiol 2000; 76(1): 81-90.
36. Muffler A, Fischer D, Hengge-Aronis R. The RNA-binding protein HF-I, known as a host factor for phage Qbeta RNA replication, is essential for rpoS translation in Escherichia coli. Genes Dev 1996; 10(9): 1143-51.
37. Robertson GT, Roop RM, Jr. The Brucella abortus host factor I (HF-I) protein contributes to stress resistance during stationary phase and is a major determinant of virulence in mice. Mol Microbiol 1999; 34(4): 690-700.
38. Ghasemi A, Salari MH, Pourmand MR, Zarnani AH, Ahmadi H, Shirazi MH, et al. Optimization and efficient purification in production of Brucella melitensis recombinant HSP A and TF proteins with low endotoxin contents. Jundishapur J Microbiol 2013; 6(7): e6875.
39. Corbeil LB, Blau K, Inzana TJ, Nielsen KH, Jacobson RH, Corbeil RR, et al. Killing of Brucella abortus by bovine serum. Infect Immun 1988; 56(12): 3251-61.
40. Hoffmann EM, Houle JJ. Failure of Brucella abortus lipopolysaccharide (LPS) to activate the alternative pathway of complement. Vet Immunol Immunopathol 1983; 5(1): 65-76.
41. Fernandez-Prada CM, Nikolich M, Vemulapalli R, Sriranganathan N, Boyle SM, Schurig GG, et al. Deletion of wboA enhances activation of the lectin pathway of complement in Brucella abortus and Brucella melitensis. Infect Immun 2001; 69(7): 4407-16.
42. Young EJ, Borchert M, Kretzer FL, Musher DM. Phagocytosis and killing of Brucella by

human polymorphonuclear leukocytes. J Infect Dis 1985; 151(4): 682-90.
43. Riley LK, Robertson DC. Ingestion and intracellular survival of Brucella abortus in human and bovine polymorphonuclear leukocytes. Infect Immun 1984; 46(1): 224-30.
44. Salmeron I, Rodriguez-Zapata M, Salmeron O, Manzano L, Vaquer S, Alvarez-Mon M. Impaired activity of natural killer cells in patients with acute brucellosis. Clin Infect Dis 1992; 15(5): 764-70.
45. Fernandes DM, Benson R, Baldwin CL. Lack of a role for natural killer cells in early control of Brucella abortus 2308 infections in mice. Infect Immun 1995; 63(10): 4029-33.
46. Gay B, Sanchez-Teff S, Caravano R. Ultrastructural localization of NADPH-oxidase activity in murine peritoneal macrophages during phagocytosis of Brucella. Correlation with the production of superoxide anions. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 1984; 45(2): 147-55.
47. Jiang X, Baldwin CL. Iron augments macrophage-mediated killing of Brucella abortus alone and in conjunction with interferon-gamma. Cell Immunol 1993; 148(2): 397-407.
48. Dawidowicz K, Allanore Y, Guedj M, Pierlot C, Bombardieri S, Balsa A, et al. The interferon regulatory factor 5 gene confers susceptibility to rheumatoid arthritis and influences its erosive phenotype. Ann Rheum Dis 2011; 70(1): 117-21.
49. Araya LN, Elzer PH, Rowe GE, Enright FM, Winter AJ. Temporal development of protective cell-mediated and humoral immunity in BALB/c mice infected with Brucella abortus. J Immunol 1989; 143(10): 3330-7.
50. Murphy EA, Sathiyaseelan J, Parent MA, Zou B, Baldwin CL. Interferon-gamma is crucial for surviving a Brucella abortus infection in both resistant C57BL/6 and susceptible BALB/c mice. Immunology 2001; 103(4): 511-8.
51. Oliveira SC, Splitter GA. CD8+ type 1 CD44hi CD45 RBlo T lymphocytes control intracellular Brucella abortus infection as demonstrated in major histocompatibility complex class I- and class II-deficient mice. Eur J Immunol 1995; 25(9): 2551-7.
52. Ottones F, Liautard J, Gross A, Rabenoelina F, Liautard JP, Favero J. Activation of human Vgamma9Vdelta2 T cells by a Brucella suis non-peptidic fraction impairs bacterial intracellular multiplication in monocytic infected cells. Immunology 2000; 100(2): 252-8.
53. Ottones F, Dornand J, Naroeni A, Liautard JP, Favero J. V gamma 9V delta 2 T cells impair intracellular multiplication of Brucella suis in autologous monocytes through soluble factor release and contact-dependent cytotoxic effect. J Immunol 2000; 165(12): 7133-9.
54. Montaraz JA, Winter AJ, Hunter DM, Sowa BA, Wu AM, Adams LG. Protection against Brucella abortus in mice with O-polysaccharide-specific monoclonal antibodies. Infect Immun 1986; 51(3): 961-3.
55. Phillips M, Deyoe BL, Canning PC. Protection of mice against Brucella abortus infection by inoculation with monoclonal antibodies recognizing Brucella O-antigen. Am J Vet Res 1989; 50(12): 2158-61.
56. Elzer PH, Jacobson RH, Nielsen KH, Douglas JT, Winter AJ. BALB/c mice infected with Brucella abortus express protracted polyclonal responses of both IgG2a and IgG3 isotypes. Immunol Lett 1994; 42(3): 145-50.
57. Schurig GG, Roop RM, Bagchi T, Boyle S, Buhrman D, Sriranganathan N. Biological properties of RB51; a stable rough strain of Brucella abortus. Vet Microbiol 1991; 28(2): 171-88.
58. Hoffmann EM, Houle JJ. Contradictory roles for antibody and complement in the interaction of Brucella abortus with its host. Crit Rev Microbiol 1995; 21(3): 153-63.
59. Zhan Y, Cheers C. Endogenous interleukin-12 is involved in resistance to Brucella abortus infection. Infect Immun 1995; 63(4): 1387-90.
60. Zhan Y, Liu Z, Cheers C. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-12 contribute to resistance to the intracellular bacterium Brucella abortus by different mechanisms. Infect Immun 1996; 64(7): 2782-6.
61. Caron E, Gross A, Liautard JP, Dornand J. Brucella species release a specific, protease-sensitive, inhibitor of TNF-alpha expression, active on human macrophage-like cells. J Immunol 1996; 156(8): 2885-93.
62. Zhan Y, Kelso A, Cheers C. Cytokine production in the murine response to brucella infection or immunization with antigenic extracts. Immunology 1993; 80(3): 458-64.
63. Clapp B, Skyberg JA, Yang X, Thornburg T, Walters N, Pascual DW. Protective live oral brucellosis vaccines stimulate Th1 and th17 cell responses. Infect Immun 2011; 79(10): 4165-74.
64. Doyle AG, Halliday WJ, Barnett CJ, Dunn TL, Hume DA. Effect of recombinant human macrophage colony-stimulating factor 1 on immunopathology of experimental brucellosis in mice. Infect Immun 1992; 60(4): 1465-72.
65. Sangari FJ, Garcia-Lobo JM, Aguero J. The Brucella abortus vaccine strain B19 carries a deletion in the erythritol catabolic genes. FEMS

Microbiol Lett 1994; 121(3): 337-42.
66. Moreno E. Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. Front Microbiol 2014; 5: 213.
67. Yang X, Skyberg J, Cao L, Clapp B, Thornburg T, Pascual D. Progress in Brucella vaccine development. Front Biol 2013; 8(1): 60-77.
68. Ashford DA, di PJ, Lingappa J, Woods C, Noll H, Neville B, et al. Adverse events in humans associated with accidental exposure to the livestock brucellosis vaccine RB51. Vaccine 2004; 22(25-26): 3435-9.
69. el Idrissi AH, Benkirane A, el MM, Bouslikhane M, Berrada J, Zerouali A. Comparison of the efficacy of Brucella abortus strain RB51 and Brucella melitensis Rev. 1 live vaccines against experimental infection with Brucella melitensis in pregnant ewes. Rev Sci Tech 2001; 20(3): 741-7.
70. Ghasemi A, Salari MH, Zarnani AH, Pourmand MR, Ahmadi H, Mirshafiey A, et al. Immune reactivity of Brucella melitensis-vaccinated rabbit serum with recombinant Omp31 and DnaK proteins. Iran J Microbiol 2013; 5(1): 19-23.
71. He Y. Analyses of Brucella pathogenesis, host immunity, and vaccine targets using systems biology and bioinformatics. Front Cell Infect Microbiol 2012; 2: 2.
72. Wang Z, Niu J, Wang S, Lv Y, Wu Q. In vivo differences in the virulence, pathogenicity, and induced protective immunity of wboA mutants from genetically different parent Brucella spp. Clin Vaccine Immunol 2013; 20(2): 174-80.
73. Todd TE, Tibi O, Lin Y, Sayers S, Bronner DN, Xiang Z, et al. Meta-analysis of variables affecting mouse protection efficacy of whole organism Brucella vaccines and vaccine candidates. BMC Bioinformatics 2013; 14(Suppl 6): S3.
74. Ghasemi A, Ranjbar R, Amani J. In silico analysis of chimeric TF, Omp31 and BP26 fragments of Brucella melitensis for development of a multi subunit vaccine candidate. Iran J Basic Med Sci 2014; 17(3): 172-80.
75. Cannella AP, Tsolis RM, Liang L, Felgner PL, Saito M, Sette A, et al. Antigen-specific acquired immunity in human brucellosis: implications for diagnosis, prognosis, and vaccine development. Front Cell Infect Microbiol 2012; 2: 1.
76. Jain S, Afley P, Kumar S. Immunological responses to recombinant cysteine synthase A of Brucella abortus in BALB/c mice. World J Microbiol Biotechnol 2013; 29(5): 907-13.
77. Cassataro J, Velikovsky CA, de la Barrera S, Estein SM, Bruno L, Bowden R, et al. A DNA vaccine coding for the Brucella outer membrane protein 31 confers protection against B. melitensis and B. ovis infection by eliciting a specific cytotoxic response. Infect Immun 2005; 73(10): 6537-46.
78. Wang Y, Chen Z, Qiu Y, Ke Y, Xu J, Yuan X, et al. Identification of Brucella abortus virulence proteins that modulate the host immune response. Bioengineered 2012; 3(5): 303-5.
79. Ding F, Lee KJ, Vahedi-Faridi A, Huang T, Xu XH. Design and probing of efflux functions of EGFP fused ABC membrane transporters in live cells using fluorescence spectroscopy. Anal Bioanal Chem 2011; 400(1): 223-35.
80. Yang Y, Yin J, Guo D, Lang X, Wang X. Immunization of mice with recombinant S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase protein confers protection against Brucella melitensis infection. FEMS Immunol Med Microbiol 2011; 61(2): 159-67.
81. Kovach ME, Elzer PH, Robertson GT, Chirhart-Gilleland RL, Christensen MA, Peterson KM, et al. Cloning and nucleotide sequence analysis of a Brucella abortus gene encoding an 18 kDa immunoreactive protein. Microb Pathog 1997; 22(4): 241-6.
82. Bowden RA, Cloeckaert A, Zygmunt MS, Dubray G. Evaluation of immunogenicity and protective activity in BALB/c mice of the 25-kDa major outer-membrane protein of Brucella melitensis (Omp25) expressed in Escherichia coli. J Med Microbiol 1998; 47(1): 39-48.
83. Lindler LE, Hadfield TL, Tall BD, Snellings NJ, Rubin FA, Van De Verg LL, et al. Cloning of a Brucella melitensis group 3 antigen gene encoding Omp28, a protein recognized by the humoral immune response during human brucellosis. Infect Immun 1996; 64(7): 2490-9.
84. Kittelberger R, Hilbink F, Hansen MF, Ross GP, de Lisle GW, Cloeckaert A, et al. Identification and characterization of immunodominant antigens during the course of infection with Brucella ovis. J Vet Diagn Invest 1995; 7(2): 210-8.
85. Limet JN, Cloeckaert A, Bezard G, Van BJ, Dubray G. Antibody response to the 89-kDa outer membrane protein of Brucella in bovine brucellosis. J Med Microbiol 1993; 39(6): 403-7.
86. Vizcaino N, Cloeckaert A, Dubray G, Zygmunt MS. Cloning, nucleotide sequence, and expression of the gene coding for a ribosome releasing factor-homologous protein of Brucella melitensis. Infect Immun 1996; 64(11): 4834-7.

87. Roop RM, Fletcher TW, Sriranganathan NM, Boyle SM, Schurig GG. Identification of an immunoreactive Brucella abortus HtrA stress response protein homolog. Infect Immun 1994; 62(3): 1000-7.
88. Baldi PC, Wanke MM, Loza ME, Monachesi N, Fossati CA. Diagnosis of canine brucellosis by detection of serum antibodies against an 18 kDa cytoplasmic protein of Brucella spp. Vet Microbiol 1997; 57(2-3): 273-81.
89. Bricker BJ, Tabatabai LB, Deyoe BL, Mayfield JE. Conservation of antigenicity in a 31-kDa Brucella protein. Vet Microbiol 1988; 18(3-4): 313-25.
90. Teixeira-Gomes AP, Cloeckaert A, Bezard G, Bowden RA, Dubray G, Zygmunt MS. Identification and characterization of Brucella ovis immunogenic proteins using two-dimensional electrophoresis and immunoblotting. Electrophoresis 1997; 18(8): 1491-7.
91. Rossetti OL, Arese AI, Boschiroli ML, Cravero SL. Cloning of Brucella abortus gene and characterization of expressed 26-kilodalton periplasmic protein: potential use for diagnosis. J Clin Microbiol 1996; 34(1): 165-9.
92. Hemmen F, Weynants V, Scarcez T, Letesson JJ, Saman E. Cloning and sequence analysis of a newly identified Brucella abortus gene and serological evaluation of the 17-kilodalton antigen that it encodes. Clin Diagn Lab Immunol 1995; 2(3): 263-7.
93. Cespedes S, Andrews E, Folch H, Onate A. Identification and partial characterisation of a new protective antigen of Brucella abortus. J Med Microbiol 2000; 49(2): 165-70.
94. Zygmunt MS, Gilbert FB, Dubray G. Purification, characterization, and seroactivity of a 20-kilodalton Brucella protein antigen. J Clin Microbiol 1992; 30(10): 2662-7.
95. Al-Mariri A. Protection of BALB/c mice against Brucella melitensis 16 M infection induced by vaccination with live Escherchia coli expression Brucella P39 protein. Vaccine 2010; 28(7): 1766-70.
96. Denoel PA, Vo TK, Weynants VE, Tibor A, Gilson D, Zygmunt MS, et al. Identification of the major T-cell antigens present in the Brucella melitensis B115 protein preparation, Brucellergene OCB. J Med Microbiol 1997; 46(9): 801-6.
97. Oliveira SC, Splitter GA. Immunization of mice with recombinant L7/L12 ribosomal protein confers protection against Brucella abortus infection. Vaccine 1996; 14(10): 959-62.
98. Vemulapalli R, Duncan AJ, Boyle SM, Sriranganathan N, Toth TE, Schurig GG. Cloning and sequencing of yajC and secD homologs of Brucella abortus and demonstration of immune responses to YajC in mice vaccinated with B. abortus RB51. Infect Immun 1998; 66(12): 5684-91.
99. Chirhart-Gilleland RL, Kovach ME, Elzer PH, Jennings SR, Roop RM. Identification and characterization of a 14-kilodalton Brucella abortus protein reactive with antibodies from naturally and experimentally infected hosts and T lymphocytes from experimentally infected BALB/c mice. Infect Immun 1998; 66(8): 4000-3.
100. Stevens MG, Tabatabai LB, Olsen SC, Cheville NF. Immune responses to superoxide dismutase and synthetic peptides of superoxide dismutase in cattle vaccinated with Brucella abortus strain 19 or RB51. Vet Microbiol 1994; 41(4): 383-9.
101. Brooks-Worrell BM, Splitter GA. Antigens of Brucella abortus S19 immunodominant for bovine lymphocytes as identified by one- and two-dimensional cellular immunoblotting. Infect Immun 1992; 60(6): 2459-64.
102. Rosas G, Fragoso G, Ainciart N, Esquivel-Guadarrama F, Santana A, Bobes RJ, et al. Brucella spp. lumazine synthase: a novel adjuvant and antigen delivery system to effectively induce oral immunity. Microbes Infect 2006; 8(5): 1277-86.
103. Sciutto E, Toledo A, Cruz C, Rosas G, Meneses G, Laplagne D, et al. Brucella spp. lumazine synthase: a novel antigen delivery system. Vaccine 2005; 23(21): 2784-90.
104. Yang X, Hudson M, Walters N, Bargatze RF, Pascual DW. Selection of protective epitopes for Brucella melitensis by DNA vaccination. Infect Immun 2005; 73(11): 7297-303.
105. Delpino MV, Estein SM, Fossati CA, Baldi PC, Cassataro J. Vaccination with Brucella recombinant DnaK and SurA proteins induces protection against Brucella abortus infection in BALB/c mice. Vaccine 2007; 25(37-38): 6721-9.
106. Yang Y, Wang L, Yin J, Wang X, Cheng S, Lang X, et al. Immunoproteomic analysis of Brucella melitensis and identification of a new immunogenic candidate protein for the development of brucellosis subunit vaccine. Mol Immunol 2011; 49(1-2): 175-84.
107. Ghasemi A, Zarnani AH, Ghoodjani A, Rezania S, Salari MH, Jeddi-Tehrani M. Identification of a new immunogenic candidate conferring protection against Brucella melitensis infection in Mice. Mol Immunol 2014; 62(1): 142-9.
108. Jain S, Afley P, Dohre SK, Saxena N, Kumar S. Evaluation of immunogenicity and protective

efficacy of a plasmid DNA vaccine encoding ribosomal protein L9 of Brucella abortus in BALB/c mice. Vaccine 2014; 32(35): 4537-42.

109. Clausse M, Diaz AG, Ghersi G, Zylberman V, Cassataro J, Giambartolomei GH, et al. The vaccine candidate BLSOmp31 protects mice against Brucella canis infection. Vaccine 2013; 31(51): 6129-35.

110. Li X, Xu J, Xie Y, Qiu Y, Fu S, Yuan X, et al. Vaccination with recombinant flagellar proteins FlgJ and FliN induce protection against Brucella abortus 544 infection in BALB/c mice. Vet Microbiol 2012; 161(1-2): 137-44.

111. Fu S, Xu J, Li X, Xie Y, Qiu Y, Du X, et al. Immunization of mice with recombinant protein CobB or AsnC confers protection against Brucella abortus infection. PLoS One 2012; 7(2): e29552.

112. Ghasemi A, Jeddi-Tehrani M, Mautner J, Salari MḤ Zarnani AH. Immunization of mice with a novel recombinant molecular chaperon confers protection against Brucella melitensis infection. Vaccine 2014. [Epub ahead of print].

Journal of Isfahan Medical School Received: 15.06.2014

Vol. 32, No. 295, 4th Week, September 2014 Accepted: 15.08.2014

Brucella: Pathogenesis, Immune System Response and Vaccine

Amir Ghasemi PhD[1], Reza Ranjbar PhD[2]

Review Article

Abstract

Bacteria of the genus Brucella are intracellular pathogens capable of surviving and replicating within macrophages of mammalian hosts and are resistance to killing in professional phagocytic cells which control survival and chronic infection. Recent advances have shed light on virulence factors and host functions involved at various stages of the Brucella intracellular life cycle. This review focuses on how this pathogen uses multiple strategies to circumvent macrophage defense mechanisms and generate an organelle permissive for replication. In addition, we discuss about host immune responses to Brucella and new strategies used to produce an efficient vaccine against Brucella infection.

Keywords: Brucella, Vaccine, Pathogenesis, Macrophage

Citation: Ghasemi A, Ranjbar R. **Brucella: Pathogenesis, Immune System Response and Vaccine.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(295): 1197-215

1- Assistant Professor, Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
2- Associate Professor, Molecular Biology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Amir Ghasemi PhD, Email: ghasemia77@yahoo.com